

# 臨床試験と疫学研究

---

日本疫学会 第16回疫学セミナー  
金沢市文化ホール  
2009年1月22日(木)

# 本日のagenda

---

- 観察型疫学研究と検証型臨床試験の違い
  - 国立がんセンター 山本精一郎
- 臨床試験に必要な統計的考え方
  - 京都大学 吉村健一
- 臨床試験を行う際に知っておかなければならない研究倫理
  - 国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科 安藤正志
- 臨床試験におけるデータの質の保証
  - 特定非営利活動法人 がん臨床研究機構 富井裕子
- (指定討論)疫学分野における臨床試験の実例
  - 京都府立医科大学 石川秀樹
- 総合討論

# 臨床試験と疫学研究

## —観察型疫学研究と検証型臨床試験の違い—

---

国立がんセンターがん対策情報センター  
山本精一郎

## ヒトを対象にした研究で因果推論を行う

---

### □ 疫学研究

- 目的: 疾病の原因の探索
- 観察研究が中心
  - 個人に対し曝露情報を調べ、追跡して転帰を確認(cohort study)

### □ 治療開発

- 目的: 介入方法の評価
- 臨床試験が基本
  - ヒトに対して介入(行動変容を含む)を加え、その後の転帰を観察

# 臨床試験による介入方法の評価 —治療開発を例にして—

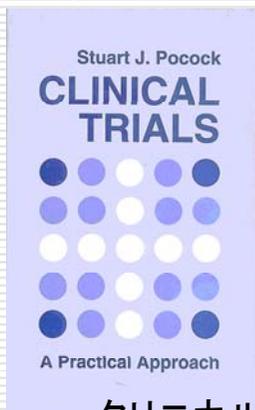
---

臨床試験の目的は？  
臨床試験はなぜ必要か？

## 臨床試験とは何か？

- 患者を用いて行われ、かつある特定の医学的  
条件に合致する将来の患者に対して、最適な治  
療法を明らかにすべく企図された 計画的実験

1984



クリニカルトライアル  
コントローラー委員会  
監訳 篠原出版

1989

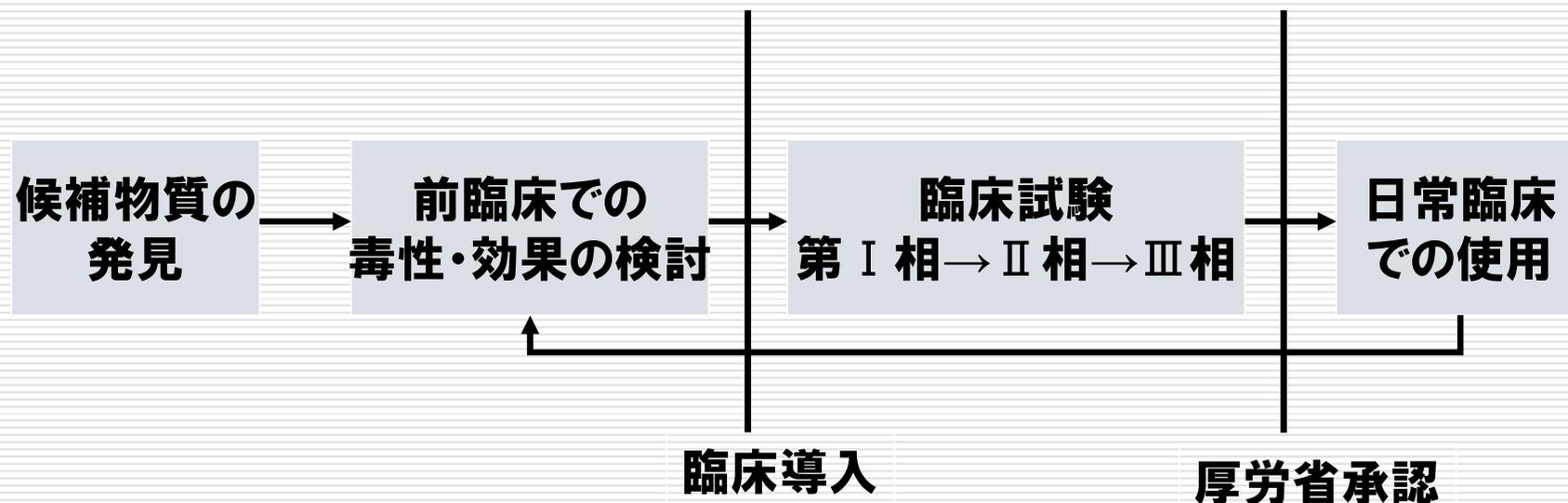


Clinical Trials - S. J. Pocock

患者さんを対象に、  
治療などの「介入」を伴う、  
前向きの臨床研究。

6

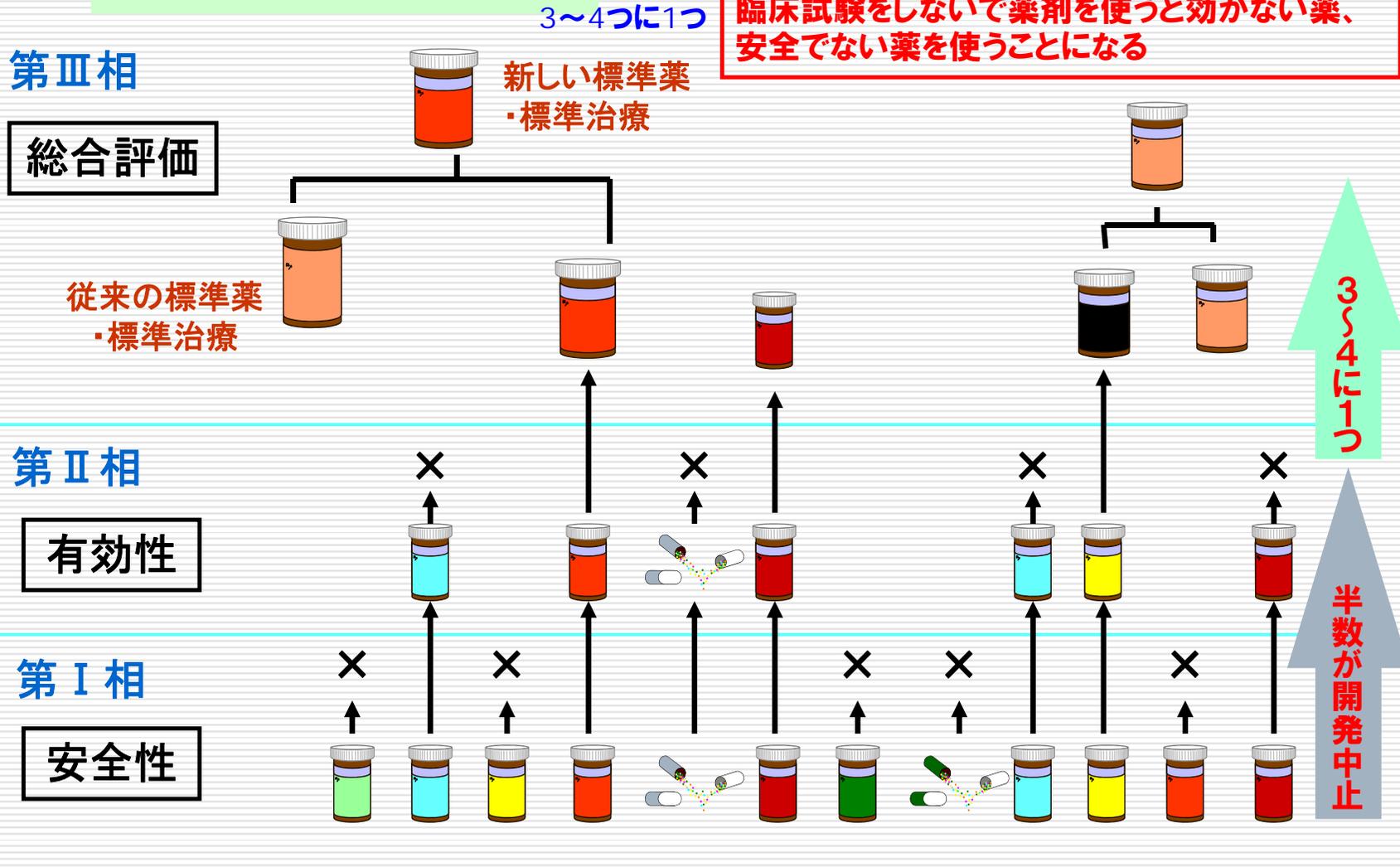
## 治療法開発の流れ



治療開発はスクリーニングのプロセス

# 臨床試験の流れ

がんにおいては臨床導入された薬の5-6%しか  
標準治療にならない(米国立がん研究所報告)  
臨床試験をしないで薬剤を使うと効かない薬、  
安全でない薬を使うことになる



# 第 I 相臨床試験の典型的なデザイン

## 目的: 毒性による第 II 相へのスクリーニング

用量レベル

最大耐用量  
MTD

3例コホート: 低用量で3例に投与、毒性が出なければ中用量で3例に投与、毒性が出なければ高用量へ。毒性がでた場合には3例追加して、毒性が出ればそこでストップ。

毒性発現2例

終了

毒性発現1例

対象者数 (投与順)

9

石塚氏のスライドより改変

## 第Ⅱ相試験の典型的なデザイン

### □ 目的

- 有効性による第Ⅲ相へのスクリーニング

### □ 典型的なデザイン

- 比較対照群を持たないシングルアーム(単群)
- 腫瘍縮小効果などの**代わりのエンドポイント**を用いて評価
  - 真の目的(生存期間の延長など)と相関し、測定が容易なもの
  - 治療の直接効果の指標となりえるようなもの
- 評価方法
  - 事前に決めた基準値より高いか低いかによって次の第Ⅲ相へ進むかどうか判断
- 数十例

**探索的、見落としを防ぐため、 $\alpha$ エラーより検出力重視**

10

## 第Ⅲ相臨床試験の典型的なデザイン

---

### □ 目的

- 標準治療に比べて、真のエンドポイントにおいて優れているかどうかを判断

### □ 典型的なデザイン

- 標準治療を対象としたランダム化比較
- 真のエンドポイント(がんであれば生存期間)で評価
- 統計学的検定で有意かどうかで判断
- 数百例から数千例

検証的、言いすぎを防ぐため、 $\alpha$ エラーを堅持しつつ、  
できるだけ検出力を上げる

# 試験の相とエンドポイント

	第 I 相Phase I	第 II 相Phase II	第 III 相Phase III
目的	Phase II に進むかどうかを決める  Phase II でのレジメン (用量/用法)を決める	Phase III に進むかどうかを決める  有効性のスクリーニング 毒性プロファイルの充実	標準治療を決める  総合的な ベネフィット / リスク 評価
プライマリ・エンドポイント	毒性	奏効率	全生存期間
セカンダリ・エンドポイント	奏効率	無再発生存期間 毒性 etc.	無再発生存期間 毒性 etc.
症例数	20 例程度	40~100 例	200~3000 例
参加施設	単施設 (~少数施設)	中規模 (専門病院主体)	大規模 (一般病院主体)

## Phase 3の結果どうなるか

---

### □ 結果の解釈

- 確かに勝っているという証拠がない限り、標準治療を引き続き標準治療とする
- 確かに勝っているという証拠がある場合のみ、新治療を新しい標準治療に
  - × Further study is needed
  - 2 pivotal studiesという考え方

### □ 結果の誤りを最小限にする必要あり

- 偶然による誤りを最小化
  - (バイアスや)人為的エラーによる誤りを最小化
-

## 研究の結果は2種類

### □ 有意差があった( $p < 0.05$ )

- ~~治療法以外による差~~ → 交絡
- ~~たまたま差が出た~~ →  $\alpha$ エラー
- 治療法による差が本当にあった

### □ 有意差が見られなかった( $p > 0.05$ )

- ~~治療法以外の要因で差が見えなくなった~~
- ~~本当は差があったのに誤差に埋もれた~~ →  $\beta$ エラー
- 本当に差がなかった

システマティック  
エラー/バイアス

ランダム化することによる  
比較可能性の確保

偶然の確率を小さく

ランダム  
エラー

## 偶然による誤りを最小化

---

- $\alpha$ エラーをきっちりと守る。でないとも効果のない治療が標準治療に取って代わってしまう
  - 多重性の調整
  - 具体的には後の講義で詳述
- 負けたら開発は中止。 $\beta$ エラーが大きいとも効果のある治療が捨てられてしまう。
  - だから検出力は十分高いことが必要
  - 十分なサンプルサイズ

## 人為的エラー、バイアスによる誤りを最小化

---

### □ 試験の質の保証

- 品質管理、品質保証の考え方
- 後の講義で詳述

### □ 優れた研究デザイン

- ランダム化だけでは十分でなく、エンドポイントの定義や観察期間の設定の仕方など試験の目的に合わせた様々なデザイン上の工夫が必要
- 疫学の知識では足りないので、統計家でないと危険
- 臨床家や疫学者などトピックの専門家と統計家の入念なコラボが必須

## 被験者保護の仕組みが必要

- 臨床研究は医学の発展のために一般化可能な知識を開発すること
- そのための手段として、研究の対象として「人」を「使う」ことが必要
- 他人の幸福のために「人」を「使う」以上、その人が搾取される可能性がある
- 搾取される可能性を最小化するために、臨床研究倫理の要件はある(後の講義で詳述)

Emanuel.EJの臨床研究倫理国際シンポジウムにおける  
講義より(2008年6月20日開催、朝日スクエア)

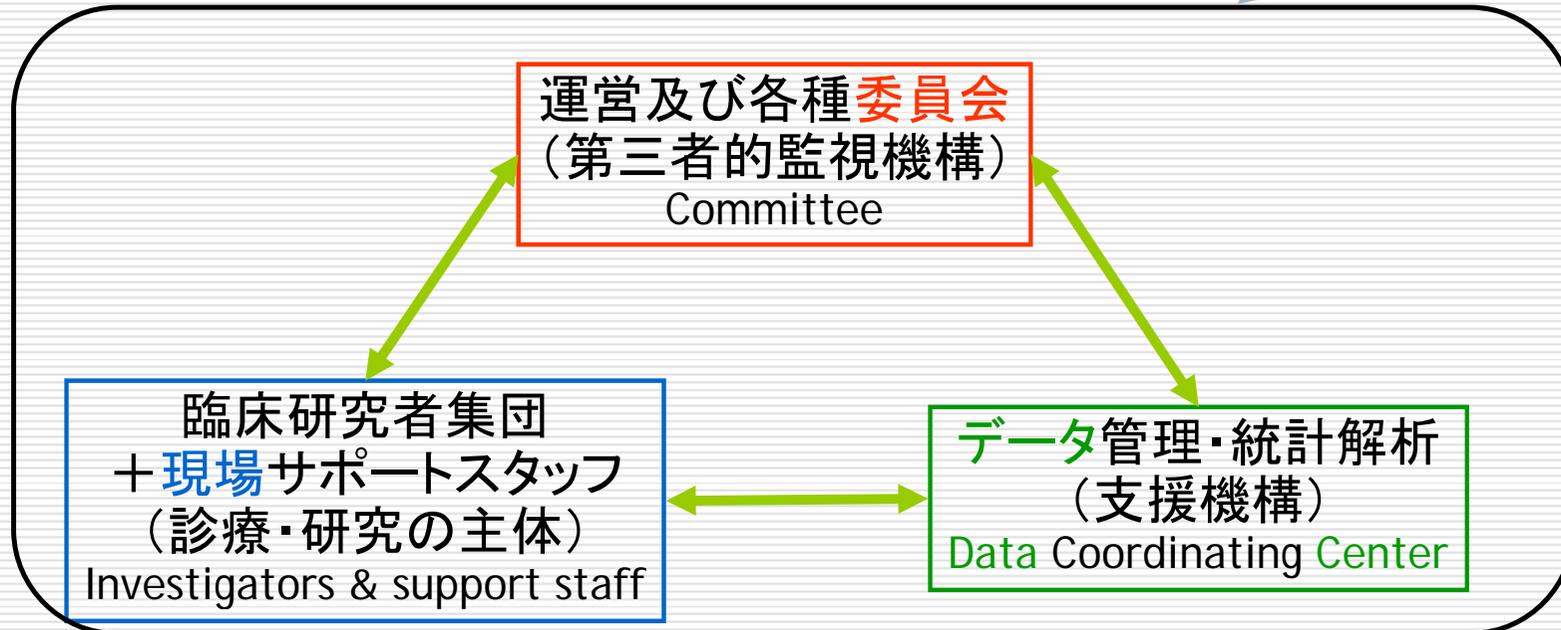
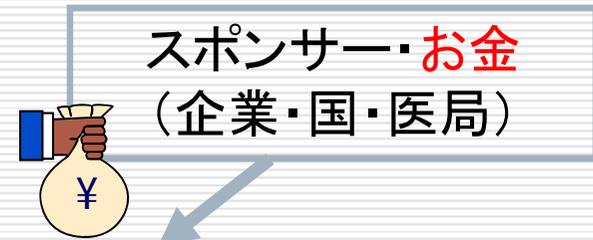
## これらをどのように実現するか

---

多職種によるしっかりした研究組織を作って対応

## すべての治療開発試験に必要な組織

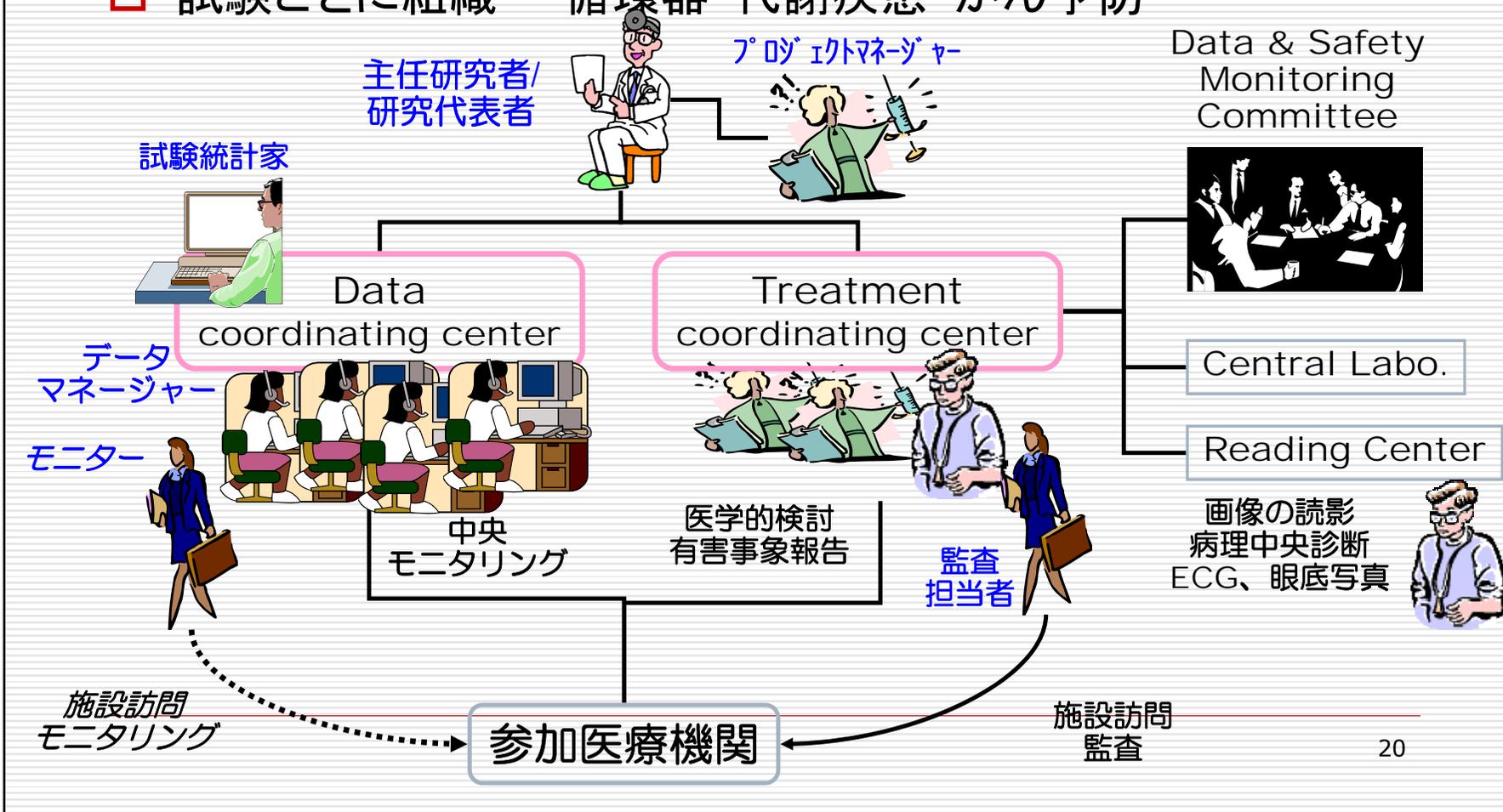
### □ 3+1の基本要素



これらを揃えられなければ臨床試験をやってはいけない！<sup>19</sup>

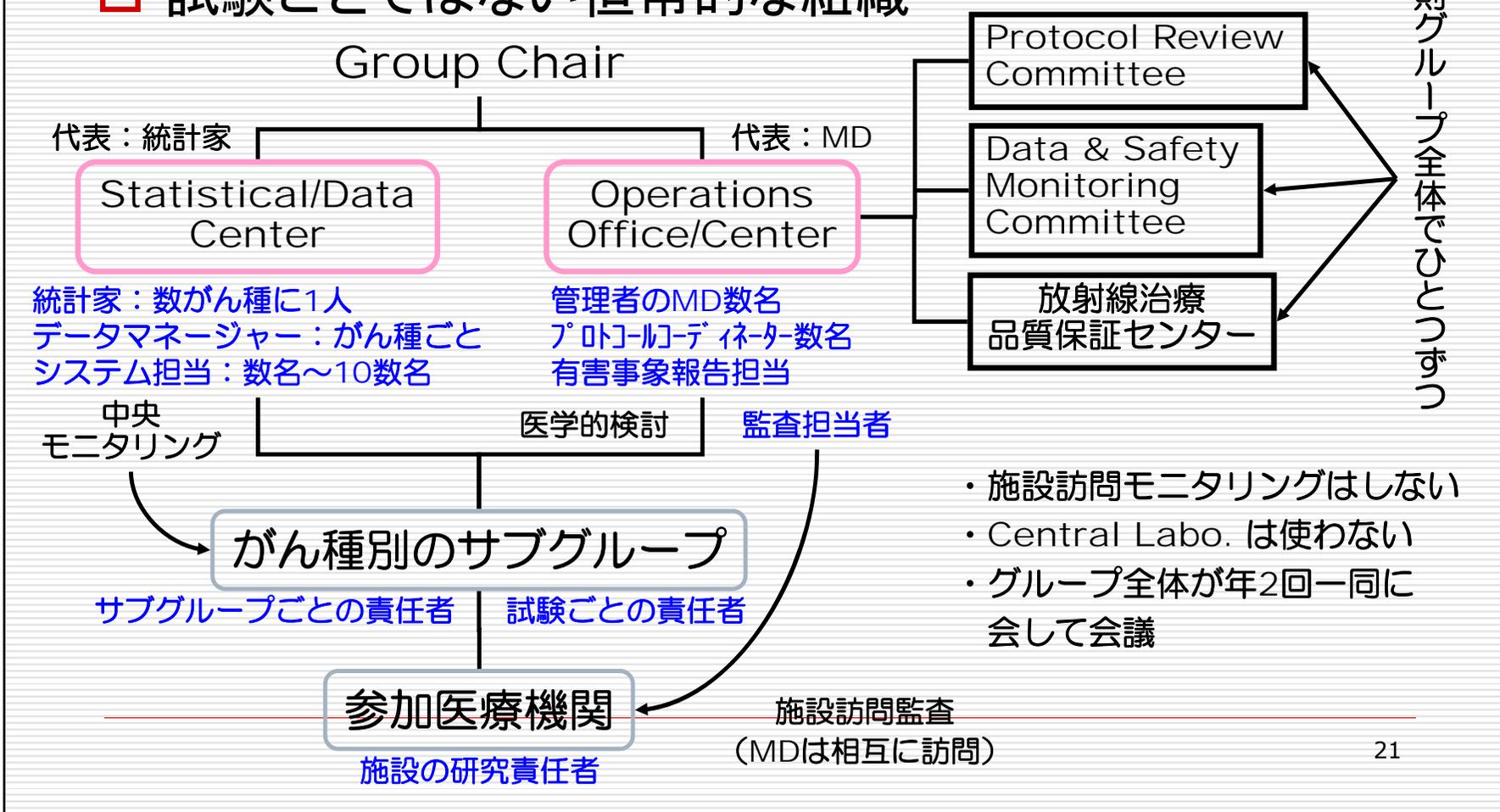
# 大規模多施設共同試験の仕組み(一般論)

□ 試験ごとに組織 - 循環器・代謝疾患・がん予防



# がんの Cooperative Group の仕組み

□ 試験ごとではない恒常的な組織



# がんのCooperative group(多施設共同臨床試験グループ)の例

---

3+1の基本要素をどのように実現しているか



# JCOG

Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ

## □ 研究者主導の多施設共同臨床試験グループ(1990～)

- 厚生労働省がん研究助成金指定研究班(20指-1～6)を主体
  - + がん研究助成金計画研究 6班
  - + 厚生労働科学研究 22班(第3次対がん総合戦略研究事業—がん臨床研究事業)
- 法人格を有さない任意団体
- 2008年現在 34の研究班の集合体

## □ 目的 mission

- 科学的証拠に基づいて患者に第一選択として推奨すべき治療である標準治療や診断方法等の最善の医療を確立する  
(JCOGポリシー01: <http://www.jcog.jp>)

# JCOG の機構 (2008)

国立がんセンター  
 がん対策情報センター  
 多施設臨床試験・診療支援部

JCOG 代表者

西條長宏  
 @NCCHE

特定非営利活動法人 (NPO)  
 がん臨床研究機構

運営委員会

中央支援機構

データセンター

27 名

運営事務局

11 名

恒常的委員会  
 プロトコル審査委員会  
 効果・安全性評価委員会  
 監査委員会  
 教育研修委員会

監視・管理機構

専門委員会 (恒常的)  
 放射線治療、病理、薬事、  
 試料解析研究、臨床試験専門職

小委員会 (一時的)  
 中間解析、画像診断

90 試験  
 登録中 25  
 登録終了 45  
 準備中 20

14 専門領域別グループ

研究実施主体

Multi-disease  
 Multi-modality

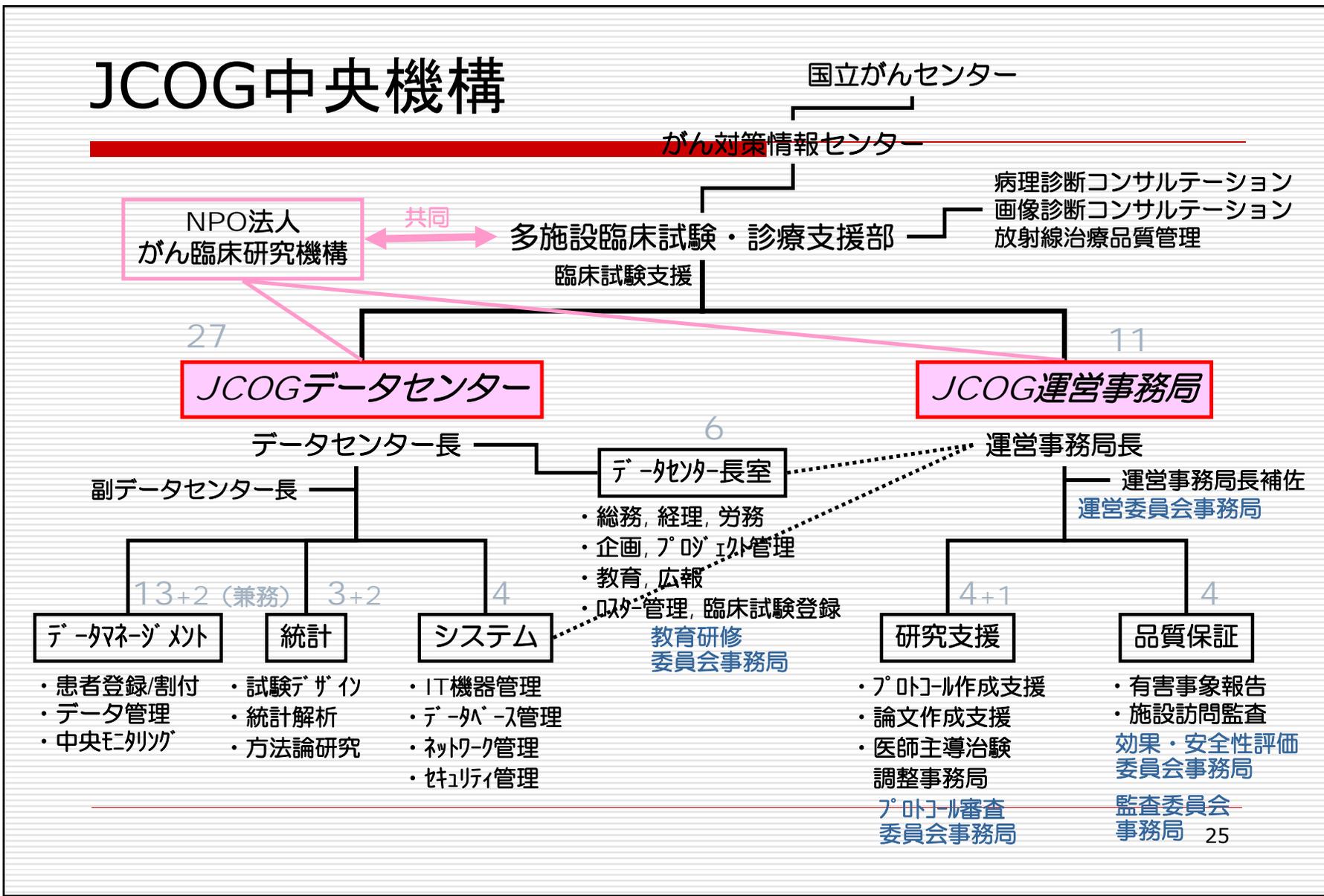
約 170 参加医療機関

約 450 施設 (診療科)

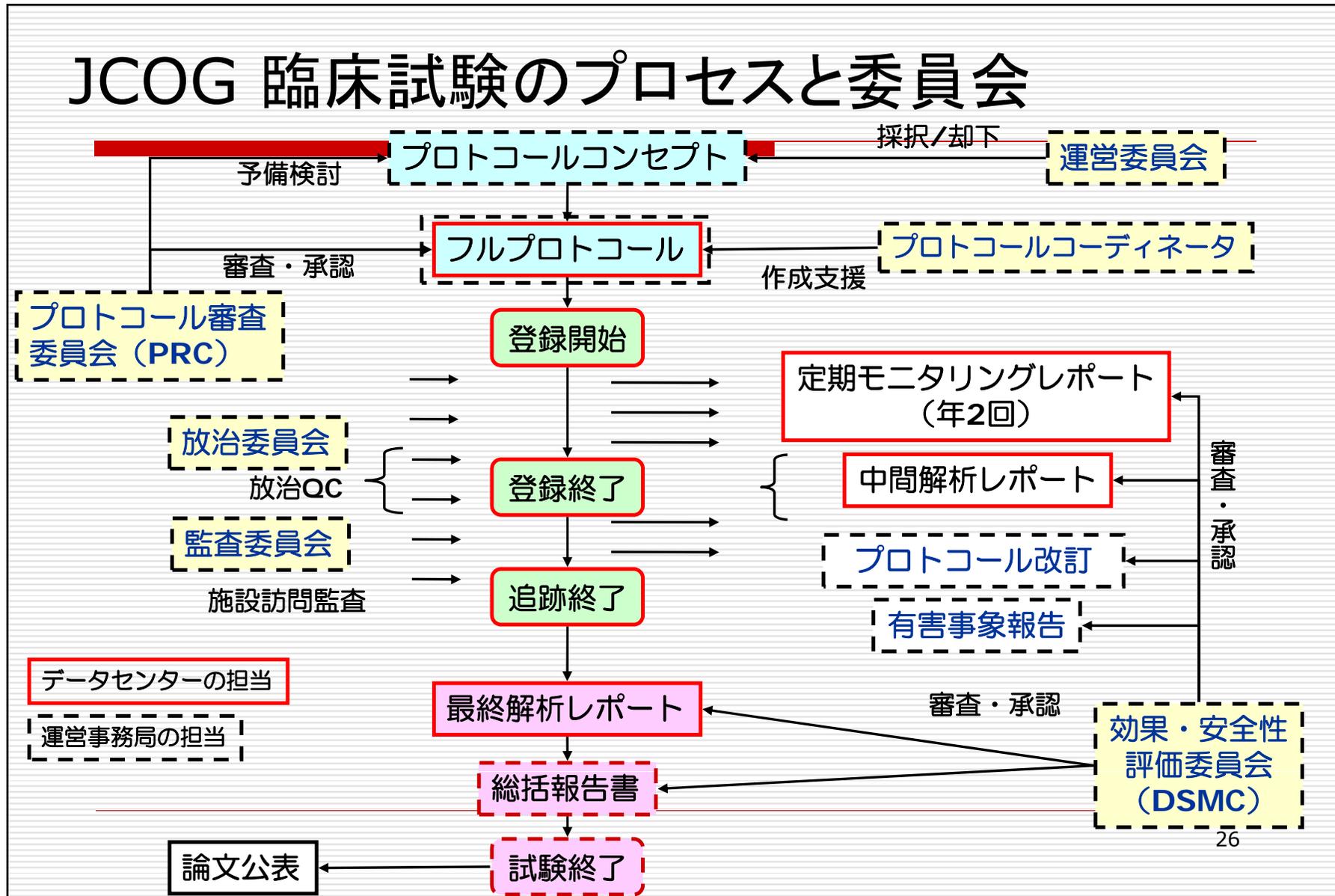
肺がん内科	肺がん外科
消化器がん内科	肝胆膵
胃がん外科	食道がん
乳がん	リンパ腫
婦人科腫瘍	大腸がん
泌尿器科腫瘍	骨軟部腫瘍
放射線治療	脳腫瘍

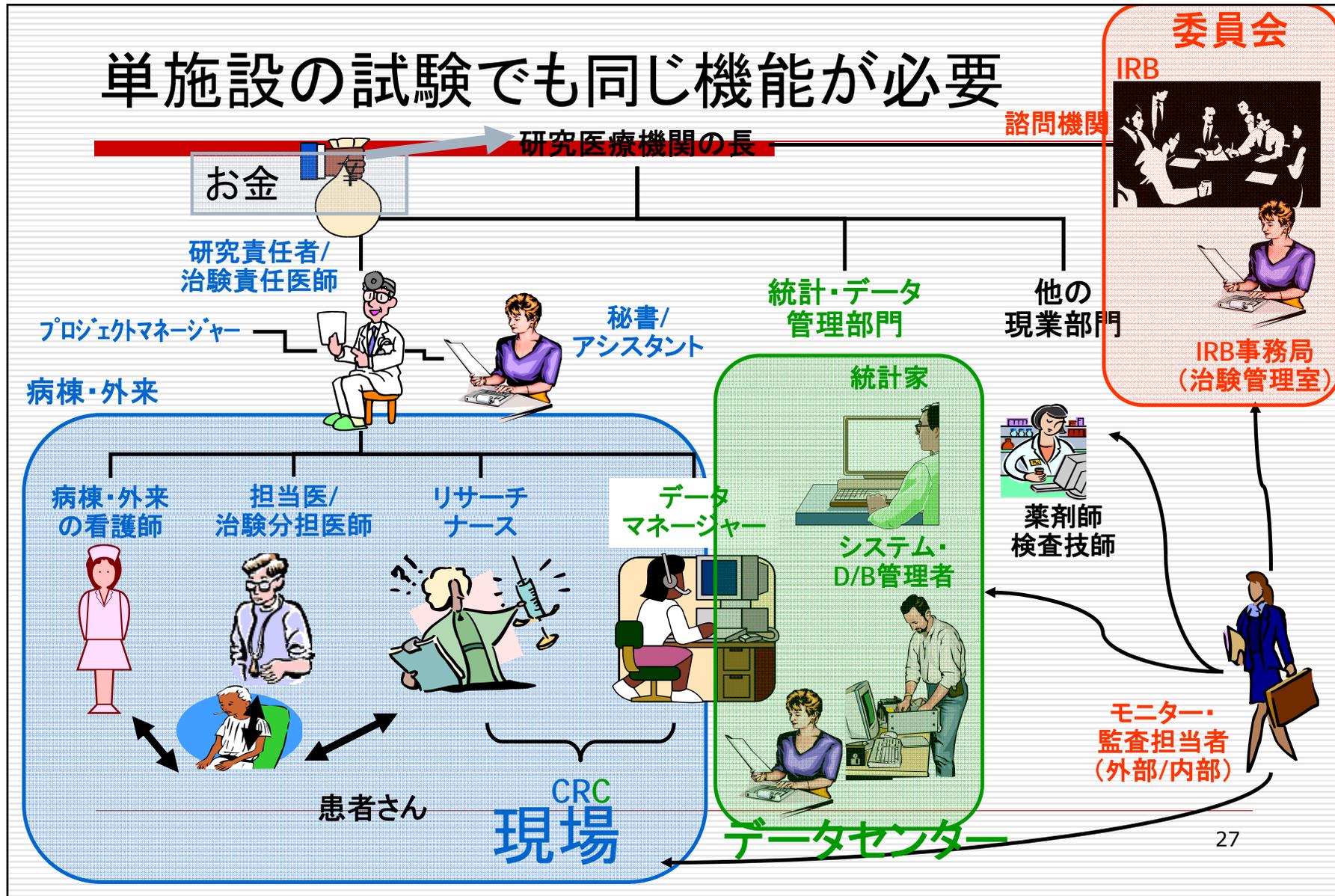
小児癌、  
 白血病、  
 皮膚癌なし  
 24

# JCOG中央機構



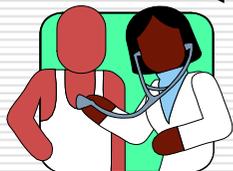
# JCOG 臨床試験のプロセスと委員会





# 異なる職種によるチームプレー

Local



施設の臨床医

- ・患者に対する医学的責任
- ・データの信頼性



CRC

- ・患者リクルート・IC
- ・患者の治療・臨床評価
- ・CRF 記入
- ・データの信頼性

Central



研究代表者  
/研究事務局

- ・試験全体の医学的責任
- ・調整・臨床的な相談



統計家

- ・試験デザイン
- ・解析結果の信頼性



データマネージャー

- ・データ管理
- ・フォーム (CRF) デザイン
- ・データの信頼性



システム技術者

- ・システム構築/管理
- ・データベース構築/管理

委員会  
委員



- ・グループの意志決定
- ・第三者的監視

監査担当者

- ・データの信頼性
- ・倫理性の確認



事務担当/秘書

- ・書類整理/保管
- ・庶務



## 疫学研究では

---

### □ 疫学者のよくやる行動

- いろいろな要因を片っ端から調べてみる
- 差が出る要因を見つけて論文化
- 差が出なければ追跡期間を延長
- 研究者によるデータ管理
- 解析結果の妥当性・再現性検証は厳密でない

### □ これでいいのか？

- 観察研究は探索的だからという正当化
- validityを高め、再現性を高める工夫はやはり必要

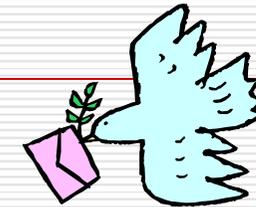
### □ 疫学分野で臨床試験をやるには

---

- 後の講義で例を紹介

## Take home messages

---



- 観察研究と介入研究は別物と考える
  - 疫学者のメンタリティーを臨床試験に持ち込まない
  - 臨床試験は気軽にやらない
- 介入方法の開発を行うなら考え方を切り替える
  - 臨床試験の方法論を学ぶ
  - 組織を作り、統計家やデータマネージャなど専門職種と協力する
  - 研究費などお金を集める