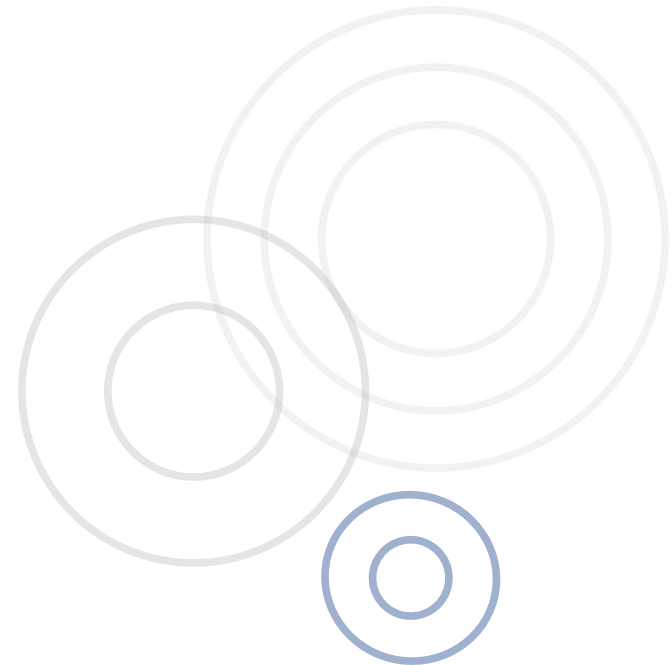


令和6年度 医師研修

研究デザインの立案 ～PICOとFINER～

順天堂大学医学部附属順天堂医院
臨床研究・治験センター

出居 真由美



臨床試験の大原則

○被験者の保護

大前提

ヘルシンキ宣言を起源とし、人を対象とする全ての医薬品の臨床試験で遵守されなければならない。

○デザイン、計画、実施、解析及び報告への科学的なアプローチ

臨床試験は、目的を達成するために、理に適った科学的な原則に従って、デザインされ、実施され、解析され、報告されるべきである。

(ICH E8(R1)「臨床試験の一般指針」の改訂より抜粋)

【臨床研究法の基本理念】 (臨床研究法施行規則(平成30年厚生労働省令第17号)第二章第9条抜粋)

臨床研究は、臨床研究の**対象者の生命、健康及び人権を尊重し**、次に掲げる事項を基本理念として実施しなければならない。

- 一 **社会的及び学術的意義を有する臨床研究を実施すること**
- 二 臨床研究の分野の特性に応じた**科学的合理性を確保すること**

臨床試験のデザインの要素

～科学的根拠に基づいた適切なデザイン～

- 科学的疑問に答えるための、**明確に定義された試験目的** **研究者**
- **適切な被験者の選択** **研究者**
- ランダム化、盲検化、交絡の制御など**偏り(バイアス)の最小化** **統計家**
- 明確に定義され、測定可能な、臨床的意義のある適切なエンドポイント **研究者**

(ICH E8(R1)「臨床試験の一般指針」の改訂)

ICH（医薬品規制調和国際会議）

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

医薬品規制当局（PMDA＜日本＞、FDA＜米国＞、EMA＜欧州＞など）と製薬業界の代表者が協働して、**医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議**

E8 臨床試験の一般指針

治験を実施する際の基本的なガイドライン

デザインと分析

E4 用量-反応関係の検討
E9 臨床試験のための統計的原則
E10 対照群の選択
E17 国際共同治験

対象集団

E5 民族的要因
E7 高齢者
E11-E11A 小児集団
E12 薬効群別の臨床評価

実施と報告

E3 総括報告書
E6 GCP(医薬品の臨床試験の実施基準)

遺伝子/ゲノム

E15 ゲノム薬理学用語集
E17 ゲノムバイオマーカーの適格性確認
E18 ゲノム試料収集

全体としては約80のガイドラインがある

安全性報告

E1 長期投与医薬品の安全性評価
E2A-E2F ファーマコビジランス/ 医薬品安全性監視
E14 QT の臨床評価
E19 安全性データ収集

臨床試験のデザイン、実施、解析及び報告を網羅

【ICH 有効性ガイドライン群】

患者・市民参画（PPI）

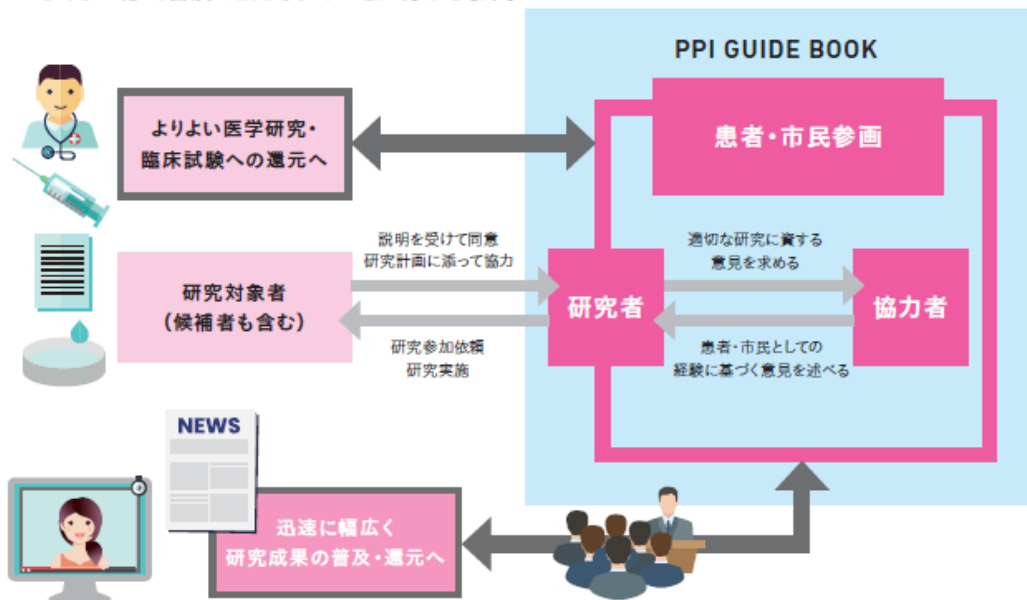
医学研究・臨床試験のプロセスの一環として、研究者が患者・市民の知見を参考にすること

理念

- ・ 患者等にとってより役に立つ研究成果を創出する
- ・ 医学研究・臨床試験の円滑な実施を実現する
- ・ 被験者保護に資する（リスクを低減する）

患者・市民参画の位置づけ

患者・市民参画は、医学研究・臨床試験の現場がよりよいものとなること、またその成果が社会に
よりよい形で普及・還元されることに寄与します。



意義

〈研究者にとって〉

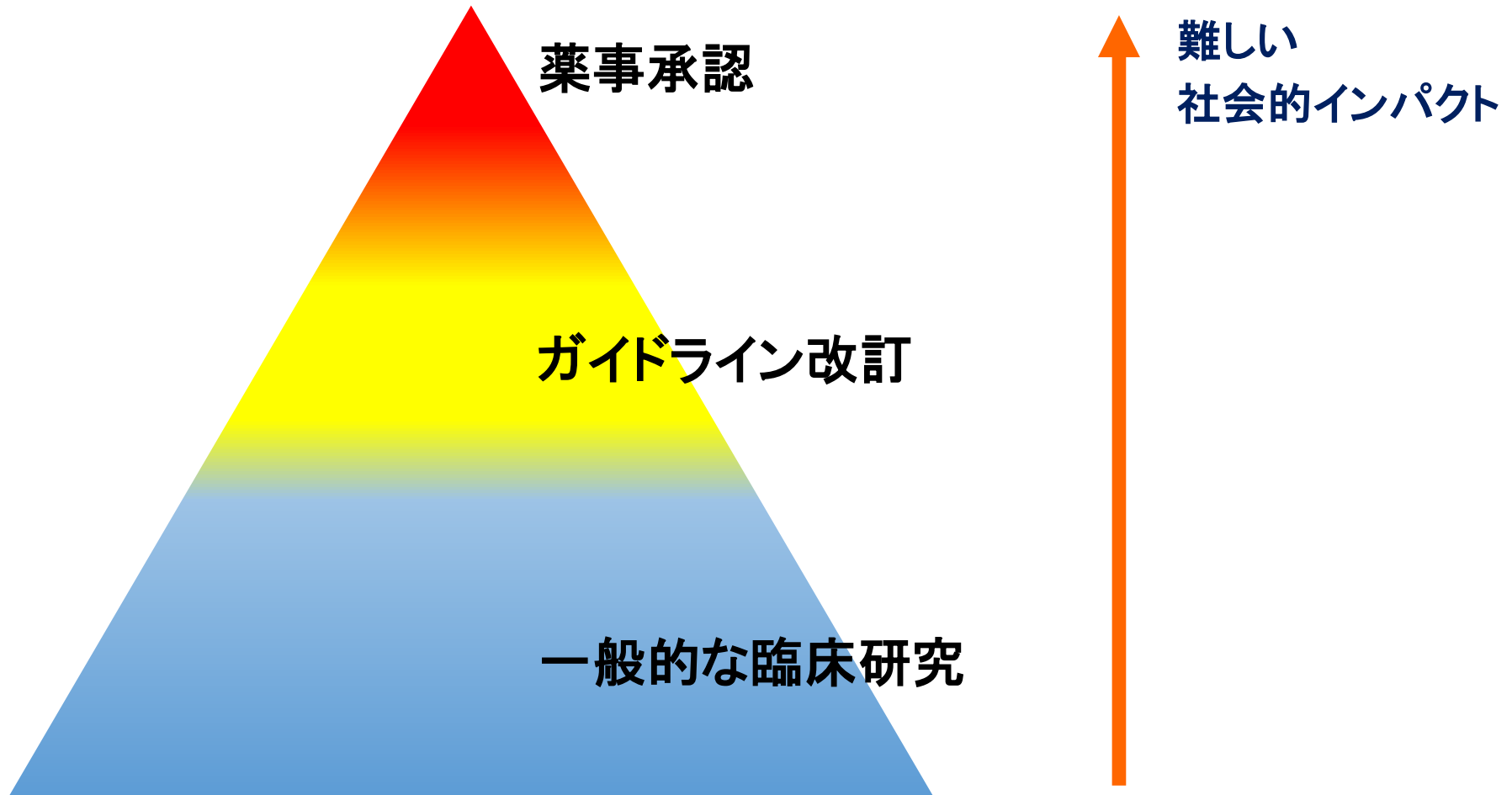
- ・ 研究者が研究開発を進める上での新たな視点と価値を獲得することができる
- ・ 患者の不安・疑問点を解消し、医学研究・臨床試験の理解を促進することができる

〈患者・市民にとって〉

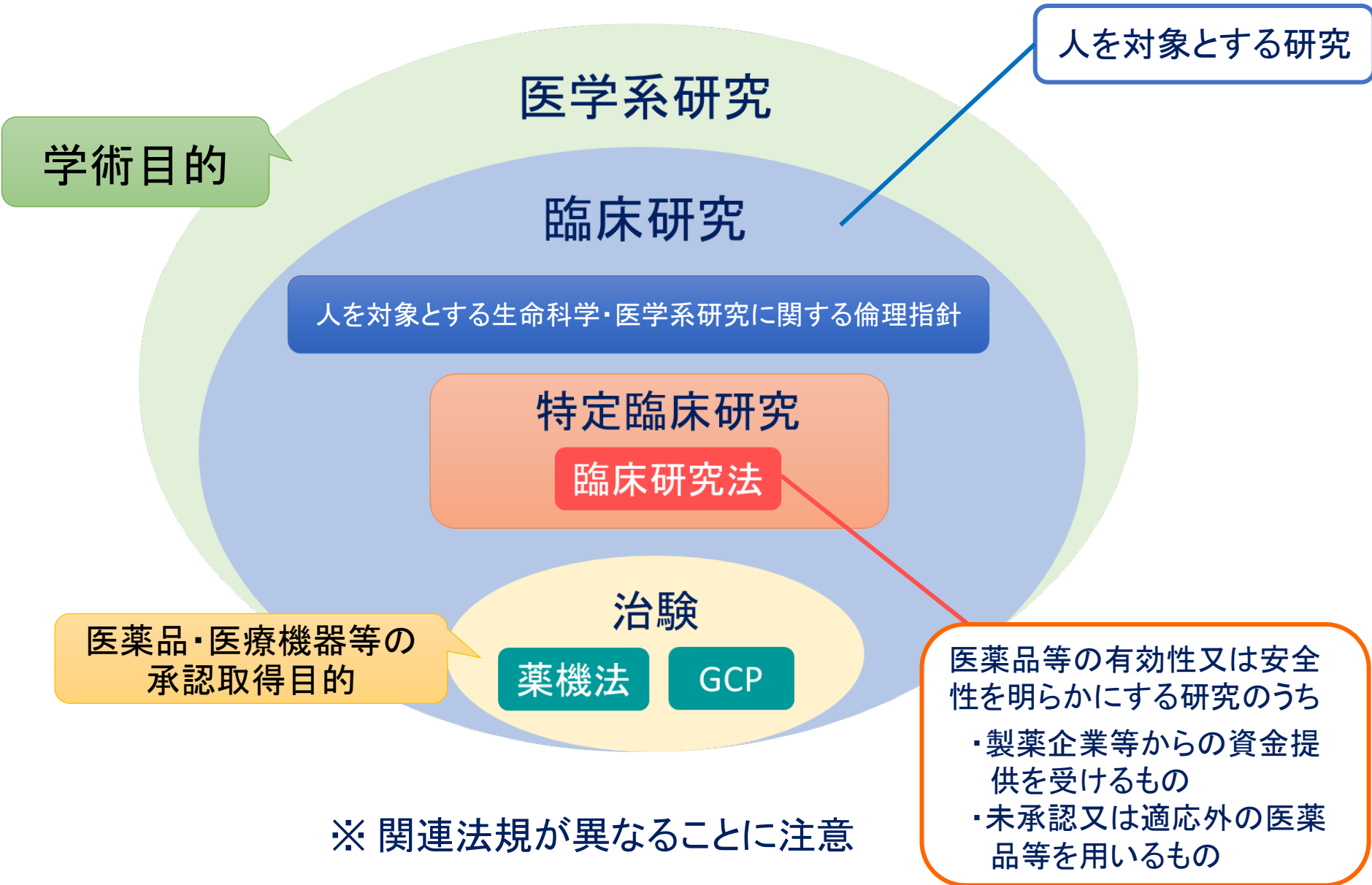
- ・ 医学研究・臨床試験の参加者にとっての利便性を向上、理解を促進させることができる
- ・ 患者・市民にとって医学研究・臨床試験が身近になり、医療に対する関心を高めることができる

研究開始前の確認事項

研究のポジショニングを確認する

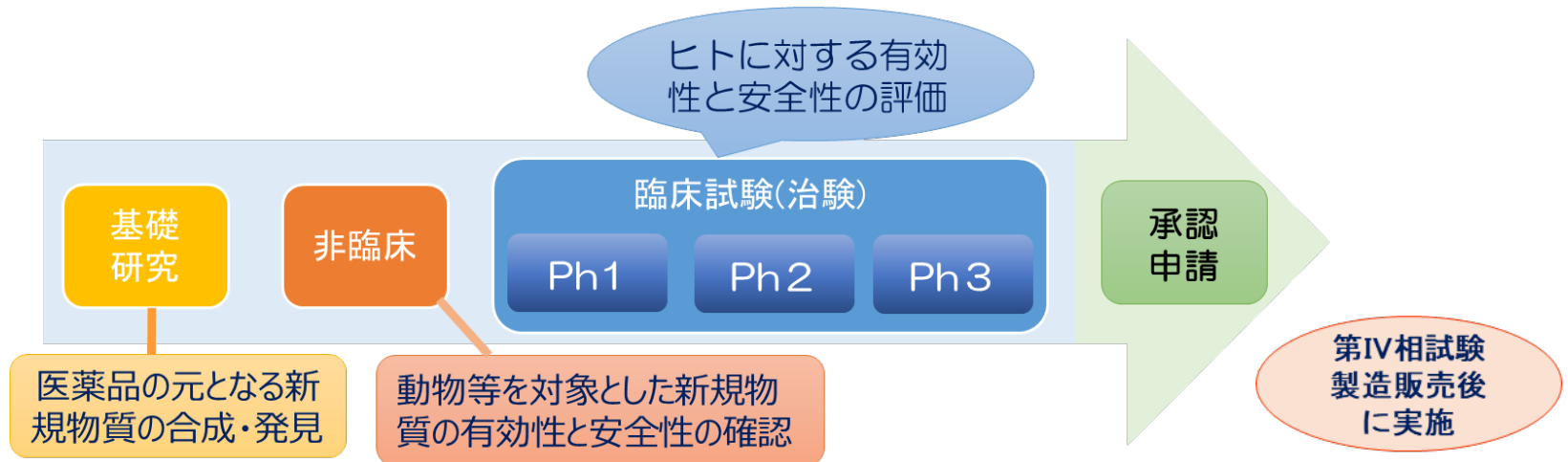


臨床研究と治験



医薬品開発の流れ

臨床研究(介入研究)においても同様の考え方ができる。



<臨床試験(治験)>

第I相: 通常、ヒト(健康人、又は疾患により患者)に対して治験薬をはじめて投与し、**安全性や薬物動態等を確認**することを目的とする(**臨床薬理試験**等)

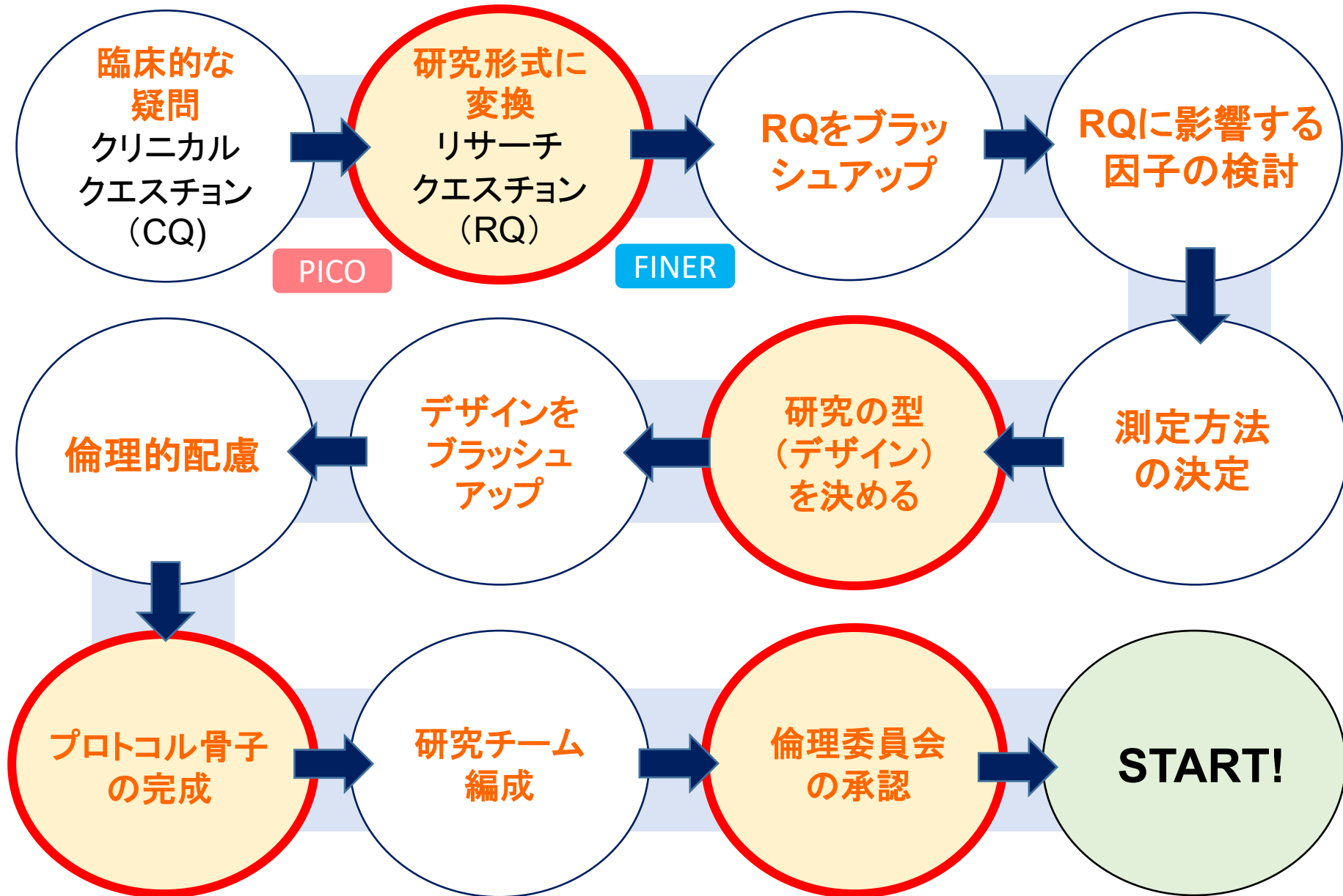
第II相: 通常、患者における治療効果の探索を目的とする。

(前期) 臨床用量の範囲、適応疾患の範囲等を探索。(POC試験、実施しないこともある)

(後期) 適応となる少数の患者を対象に**至適用法・用量等を設定**する。(用量設定試験)

第III相: 適応となる多数の患者を対象に**至適用法・用量の確認、有効性・安全性の検証**を行うことを目的とする(**検証試験**)。長期投与を意図した医薬品については、長期投与時の安全性を確認する試験(長期投与試験)も実施される。

研究デザインの立案のプロセス



臨床的な疑問

クリニカルクエスチョン(CQ: Clinical Question)

例1) 指定難病Xの患者には、治療薬Aが効くと思うんだよなあ

例2) 疾患Yの患者には、運動療法が重要に違いない

コレがないと研究はできない、しかしコレではまだ研究はできない。



研究のネタが見つかった！
すぐにデータをとろう！

統計解析手法を駆使しても、不適切な研究計画・実施体制に基づいた研究データからは、優れた研究成果は生まれない。
“Garbage in, garbage out”

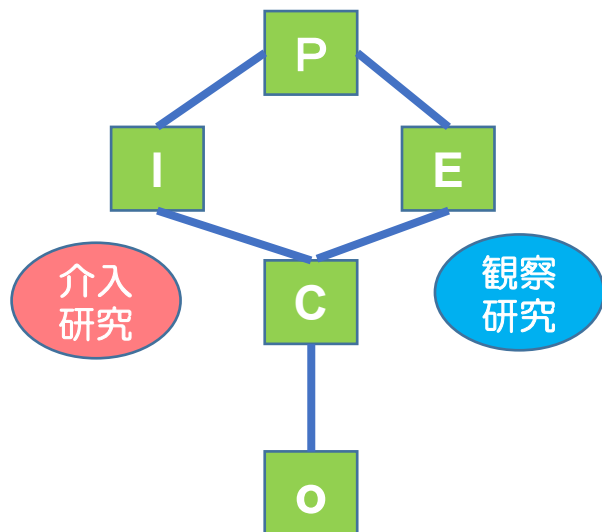
- × データを取ってから研究デザインを考える
- × 研究計画が明確でないのに研究をはじめめる

疑問を研究形式に変換

クリニカルクエスチョン(CQ)を
リサーチクエスチョン(RQ: Research Question)に変換する



臨床的な疑問であるCQを具体的かつ明確で、実施可能な研究形式に変換する



PICO/PECO

Patient: 対象

Intervention: 介入/**E**xposure: 暴露

Comparison: 比較

Outcome: 評価項目(主要)

Patient: 対象

研究目的に合致する研究対象の定義、要件を具体的・明確にする

CQ:慢性腎臓病(CKD)患者における低たんぱく食療法の末期腎不全の進展抑制に対する効果について

低たんぱく食療法

CKD患者

様々な原因疾患
様々な重症度(CKD stage)
どこをターゲットにする？

末期腎不全
の進展抑制

対象がアウトカムを起こしやすい集団か？
治療の効果がありそうな集団か？

【CKD重症度分類】

原疾患	蛋白尿区分	A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		30未満	30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分 /1.73m ²)	G1	正常または高値 ≥90		
	G2	正常または軽度低下 60~89		
	G3a	軽度~中等度低下 45~59		
	G3b	中等度~高度低下 30~44		
	G4	高度低下 15~29		
G5	末期腎不全 (ESKD)	<15		

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■、オレンジ■、赤■の際にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

Intervention: 介入/Comparison: 比較

明確な根拠に基づいて具体的に設定する

CQ:慢性腎臓病(CKD)患者における低たんぱく食療法の末期腎不全の進展抑制に対する効果について



1日あたりのたんぱく摂取量を設定
対照群はどうする？

- 先行研究等を参考に、1日あたりのたんぱく摂取量を設定
- 適切な対照群の設定が重要

Outcome: 評価項目

臨床的意義のある指標か、確立された指標か、測定可能か

CQ:慢性腎臓病(CKD)患者における低たんぱく食療法の末期腎不全の進展抑制に対する効果について

CKD患者
Stage 3 or 4

低たんぱく食療法



末期腎不全
の進展抑制

ハードエンドポイント

透析導入又は腎移植
イベント発現まで長期間
⇒大規模な集団が必要

サロゲートエンドポイント

2年間でeGFRが30%~40%低下
⇒より短期間で評価可能だが真のエンドポイントとの
関連は強固か?

適切な評価指標は何か
ハードエンドポイント?
サロゲートエンドポイント?
それぞれの利点と欠点は?

【確立された指標】

臨床試験で採用された実績がある、
ガイドラインで記載されている等

今回は、最新の臨床評価ガイドラインで採用された
「2年間でeGFR30%~40%低下」に設定

アウトカムの分類

	特徴	例
医療者視点	<ul style="list-style-type: none">• 客観的• 一般的に測定可能	<ul style="list-style-type: none">• 5年生存率• 心血管イベント発生率• HbA1c変化量• 入院日数
患者(家族の)視点	<ul style="list-style-type: none">• 主観的指標• 確立されていない指標も存在	<ul style="list-style-type: none">• 症状(痛み、かゆみ)• QOL(SF36、EQ5D)• 治療満足度
社会的視点	<ul style="list-style-type: none">• 医療経済・社会負担	<ul style="list-style-type: none">• 医療費• 疾患によって失われる社会的資源

評価項目について

主要評価項目

- 研究の主要目的に直接関連し、臨床的に最も意義のある項目を設定
- 主要評価項目は、基本的に1つを設定する。複数の主要評価項目を設定して検定をする場合は、多重性の調整が必要。

副次評価項目

- 主要評価項目の補助的な位置づけ。
- 主要な目的に関連する補助的な指標や、副次的な目的に関連する効果の指標を設定する。
- 複数の評価項目を設定できる。

探索的評価項目

- 研究結果のさらなる説明を補足する、又は、本研究の後の試験で用いる新しい仮説を探索することを目的とした評価項目。
- 対象となる患者集団にとって意味のある項目を選択する必要がある。

RQをブラッシュアップ

先行研究の確認/FINERの確認

リサーチクエスチョン(RQ)ができれば確認すること

先行研究を確認

分かっていること、分かっていないことを明確にする。



FINERを確認

FINER: RQと研究計画の評価基準

Feasible = 実施可能性はあるか
Interesting = 科学的に興味深い
Novel = 新しいか
Ethical = 倫理的に問題ないか
Relevant = 切実か

FINER: RQと研究計画の評価のための基準

Feasible: 実施可能か

- ・研究に費やせる期間
- ・研究資金
- ・症例数
- ・施設数
- ・研究実施体制

Interesting: 科学的に興味深いか

- ・自分の目的と一致しているか
- ・他の人の意見も聞いてみる

Novel: 新しいか

- ・どんなところが新しいか
- ・類似した研究を十分に調査しているか

Ethical: 倫理的に問題ないか

- ・インフォームドコンセント
- ・個人情報保護
- ・利益相反(COI)
- ・被験者保護

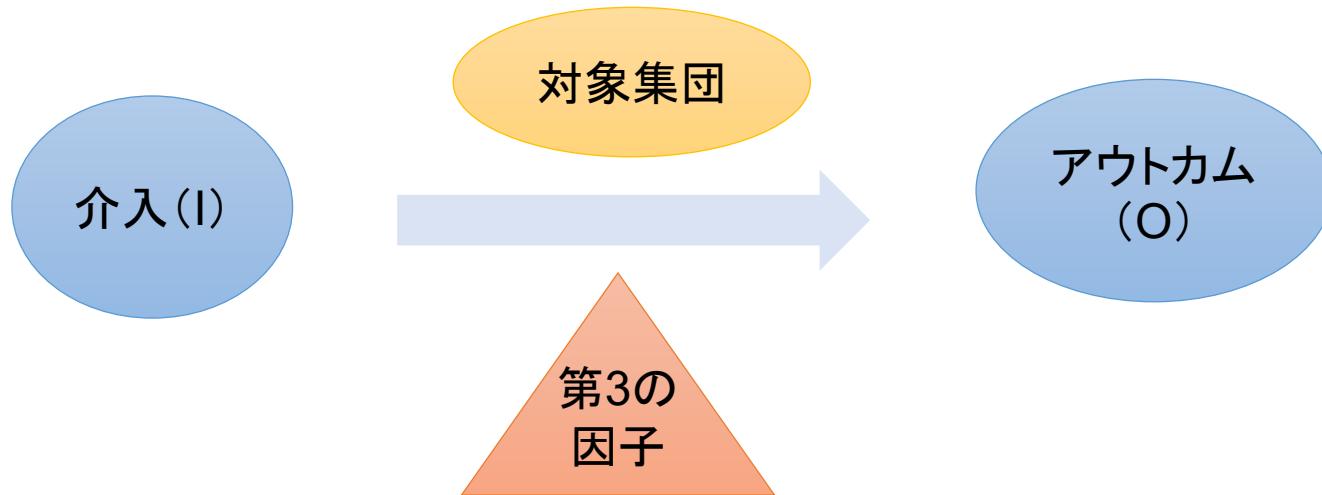
Relevant: 切実か

- ・患者にとって重要か
- ・社会的な必要性
- ・医学の進歩に貢献
- ・研究の発展性

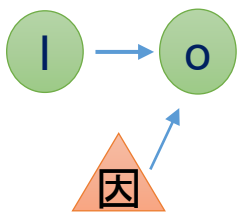
RQ(PICO)に影響する因子の検討

測定項目
解析デザイン
に関与

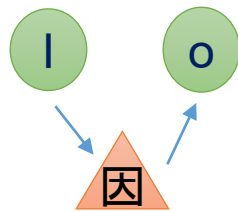
バイアス(偏り)を最小に！
精度を最大に！(統計的原則)



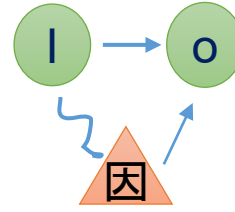
予後因子



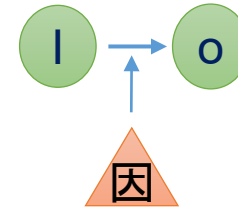
中間因子



交絡因子



効果修飾因子



アウトカムに影響を与える因子・調整が必要

測定方法の決定

Measurable?

評価項目は測定可能なものを設定しないと解析できない。
研究目的に合致した測定方法を選択する。

客観的指標

- ・血圧→血圧計
- ・体重→体重計
- ・血糖値→血液検査
- ・尿蛋白→尿検査

なるべく確立した評価指標を利用する。

(例)糖尿病の評価:HbA1c

(例)ガイドラインや国際的にコンセンサスが
得られている論文等

主観的指標

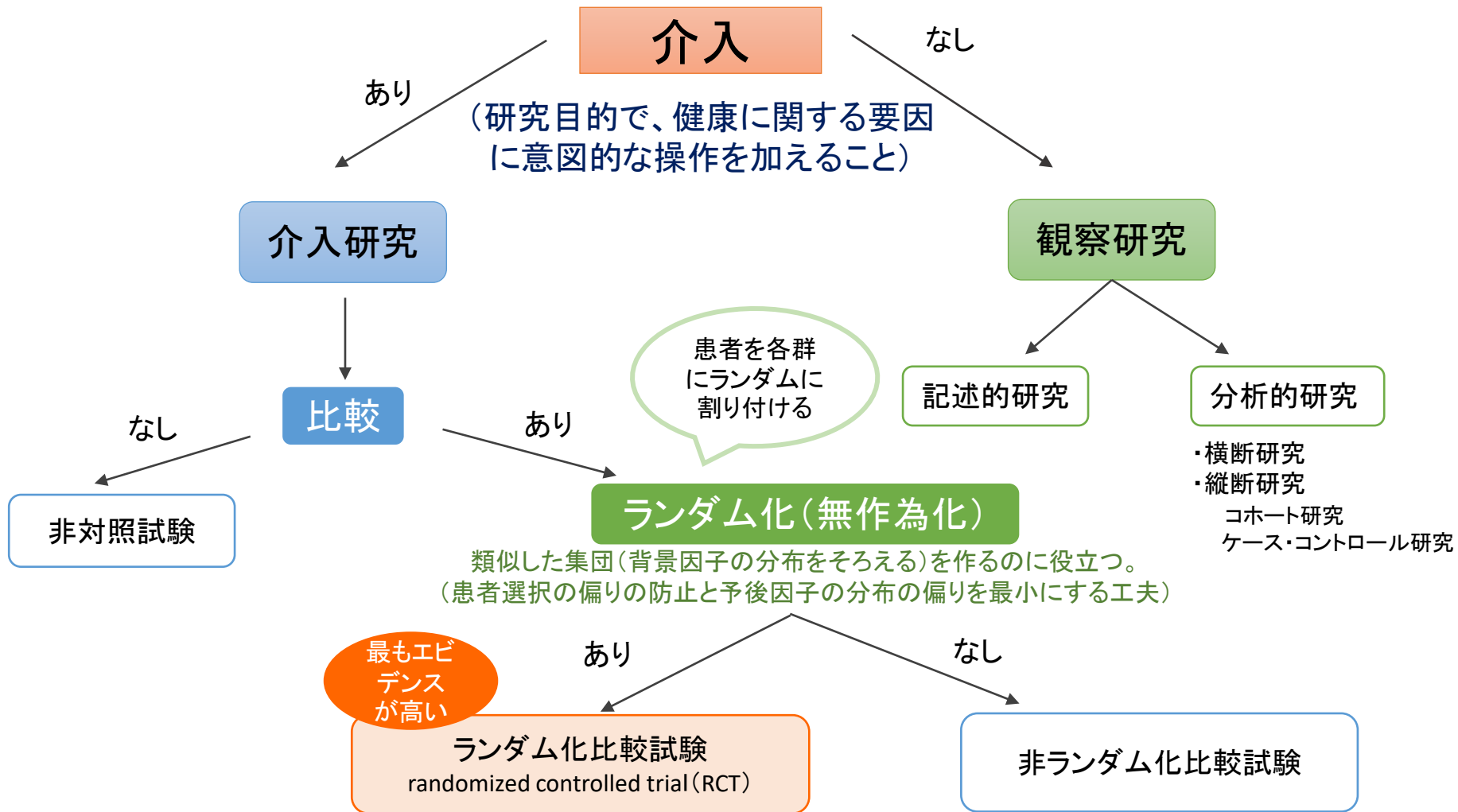
主観的な評価項目

- ・かゆみの程度
- ・患者満足度
- ・QOL→SF36

客観的に測定不可能な場合はバリデーション
も重要な課題

信頼性や妥当性:標準化された方法を用いているか、経験者が評価するかなど

研究の型(デザイン)の決定



バイアス(偏り)を最小にする方法:ランダム化、盲検化
(最も重要な計画上の技法)

盲検化: 治療の割付を知られないようにすること
二重盲検: 医師も被験者も分からない
単盲検: 医師は知っているが、被験者は分からない。
非盲検: 医師も被験者も知っている

盲検化

～治療の割付を知られないようにすること～

臨床試験の実施及び解釈における意識的、無意識的な偏りの発生を制限するために行われる。

二重盲検



I don't know.

医師も被験者も分からない

単盲検



I don't know.

医師は知っているが、被験者は分からない

非盲検



Know

Know

医師も被験者も知っている

最適な方法

(医師側の影響)

- ・被験者の募集(登録)と割付、それに引き続き行われるケア
- ・評価項目の評価
- ・試験治療を中止した被験者の取り扱い
- ・解析からのデータの除外

(被験者側の影響)

試験治療に対する態度

介入について

研究目的で、健康に関する要因に意図的な操作
(変化させたり、変化させなかったり)を加えること。

研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因(健康の保持増進につながる行動及び医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む。)の有無又は程度を制御する行為(通常の診療を超える医療行為であって、研究目的で実施するものを含む。)をいう。

(人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス(令和6年4月1日一部改訂))

医療(医行為)

□ 疾患の予防、診断または治療のための投薬、検査

① 通常の診療を越える医療行為

未承認薬の使用、適応外(添付文書の適応範囲外)使用、新規医療技術

② 研究における盲検化や無作為割付(群間比較)

③ 特定の治療法や予防法を実施(単群試験にも当てはまる)

④ 他の治療方法の選択を制約する(通常診療の治療を一定期間継続するなど)

□ 生活指導、栄養指導、食事療法、作業療法など

健康保持増進につながる行動(日常生活の行動)

適度な運動、バランスの良い食事、禁煙など

侵襲について

研究目的で行われる、穿せん刺、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、**研究対象者の身体又は精神に傷害又は負担が生じることをいう。**
侵襲のうち、研究対象者の身体又は精神に生じる**傷害又は負担が小さいものを「軽微な侵襲」という。**

(人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス(令和6年4月1日一部改訂))

【侵襲の例】 研究目的のもののみで、診療上の必要性があり実施される検査・投薬等は考慮しない。

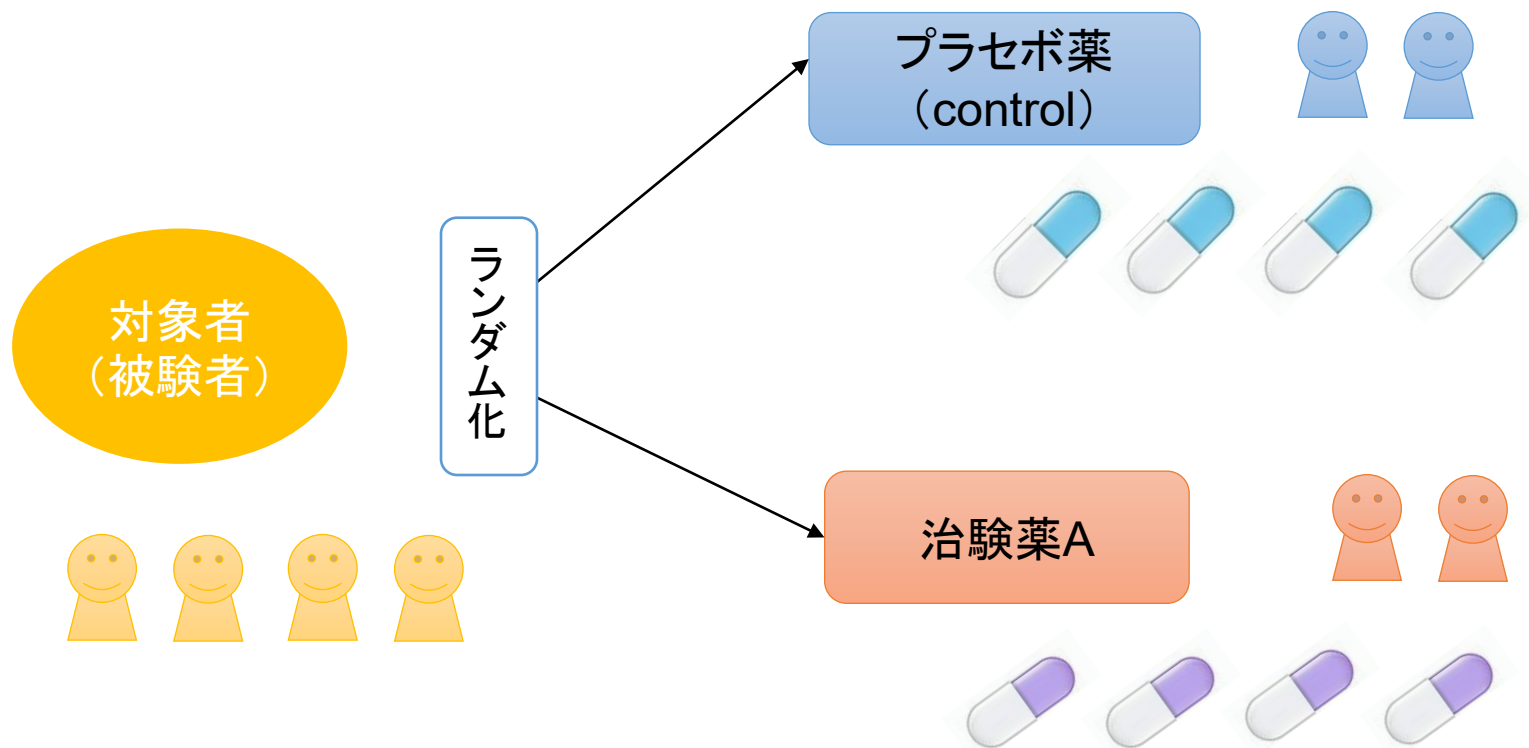
軽微な侵襲を 超える侵襲	身体	投薬、CT、PETなど
	精神	・心的外傷に触れる質問 ・研究目的で意図的に緊張、不安を与えるもの
軽微な侵襲	身体	・採血、胸部X線等(一般健康診断で行われる程度) ・診療に上乗せの穿刺、採血等(傷害や負担が相対的に僅かな場合)
	精神	・精神的苦痛が生じると考えられるが、回答の自由が十分に担保されている質問紙調査
侵襲なし	身体	・食品・栄養成分の摂取(食経験のあるもの) ・残余検体(診療で使用済みの血液、体液、組織等) ・心電図、超音波検査(長時間のものを除く) ・短期間で回復するような運動負荷(文科省の新体力テストと同程度)
	精神	心的外傷に触れる質問を含まない質問紙調査

(現場で使える臨床研究法(南山堂)改変)

主な研究デザイン

- ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
- ランダム化二重盲検実薬対照並行群間比較試験
- 非盲検非対照試験
- ランダム化クロスオーバー試験

ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験



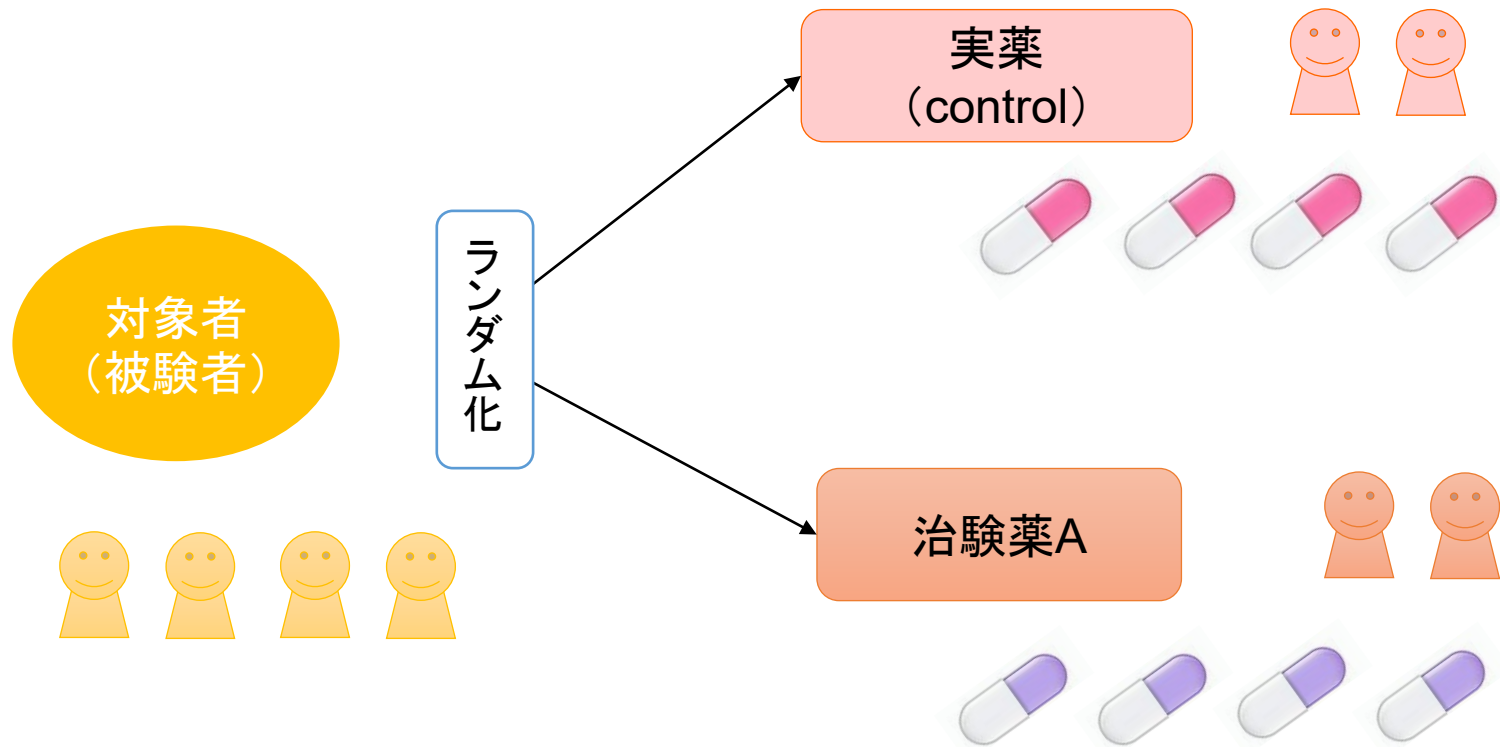
治験のgold standard
有効性・安全性の強いエビデンス

優越性試験:

被験薬の有効性が対照薬(プラセボ、実薬)よりも優れていることを示すための試験

=プラセボには勝たないとイケない

ランダム化二重盲検実薬対照並行群間比較試験

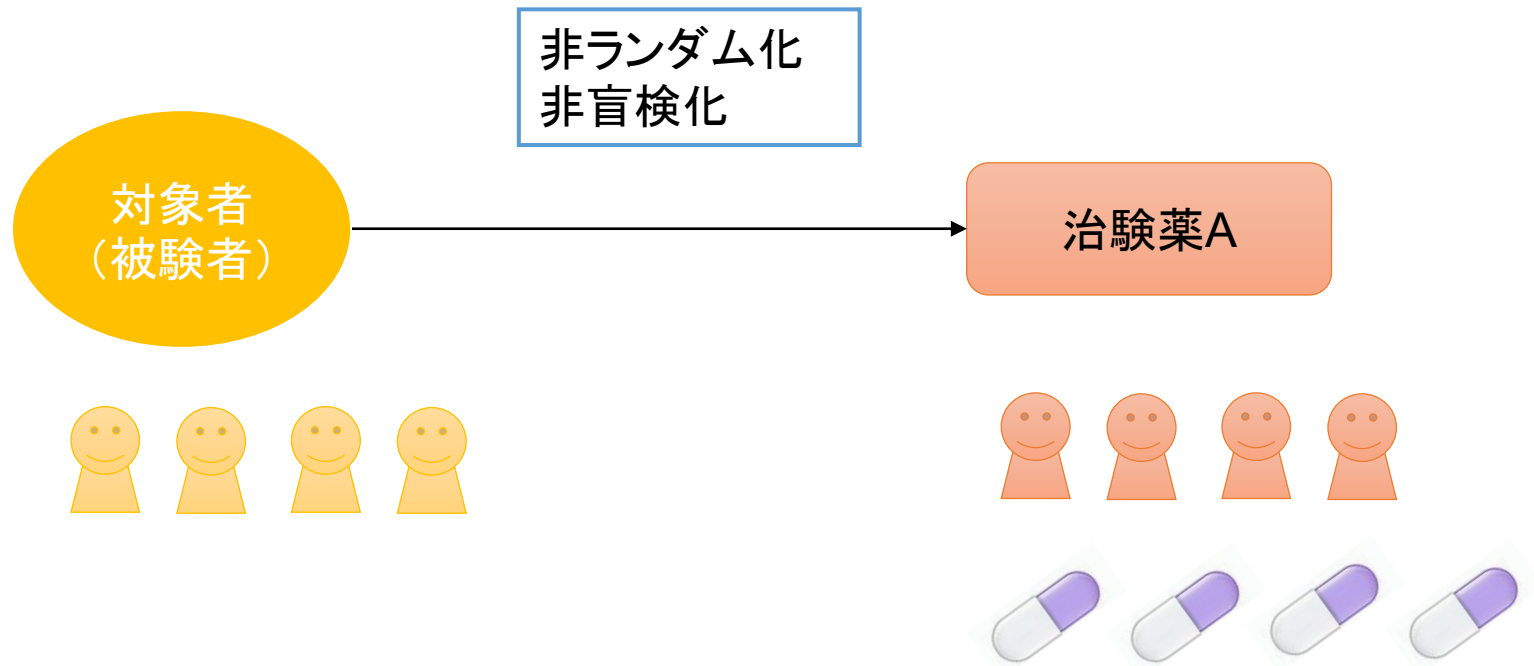


非劣性試験:

被験薬の有効性が対照薬(実薬)と比較して劣らないことを示すための試験

＝実薬に非劣性ならプラセボに勝るのと同じ

非盲検非対照試験

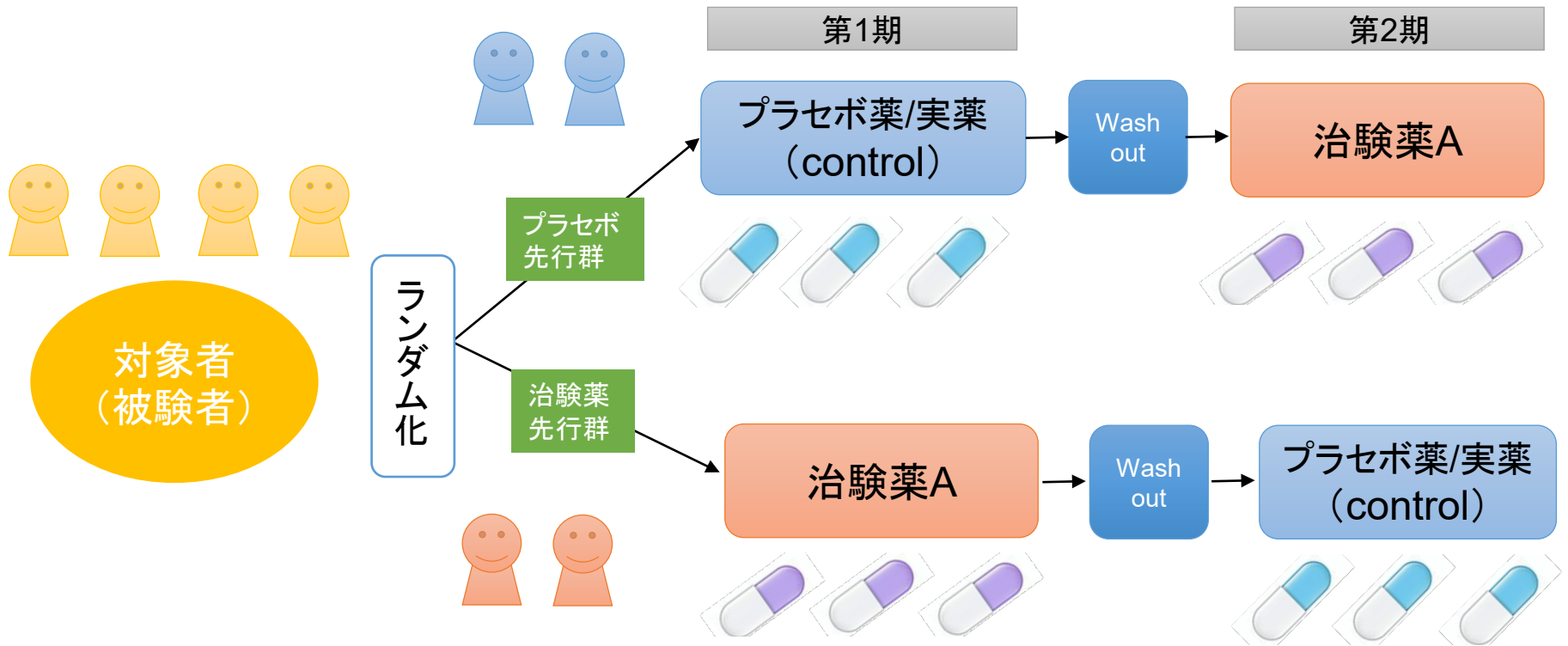


長期投与試験

希少疾患
小児の試験

- ・介入情報が多く得られる
- ・プラセボ効果などにより有効性が過大評価される可能性

ランダム化クロスオーバー試験



各被験者に被検薬と対照薬を時期を互いにずらして投与する。治療の順番は、ランダム化

生物学的同等性試験

- ・被験者数が並行群間試験と比べ少なくて済む **メリット**
- ・患者間より患者内の方が薬剤への反応性が小さく評価しやすい
- ・**持越し効果の影響(最大の問題)** ⇒有効性や安全性に影響
- ・第1期と第2期のベースラインは同じ状態である必要
- ・研究期間が長い **デメリット**

デザインのブラッシュアップ

誤差の制御等

誤差の分類

主な対応

- 研究デザインで調整
対象の選択、無作為化、盲検化等
- 統計解析で調整
偶然誤差への対応
交絡因子の調整
適切な統計モデルに当てはめる等

誤差

偶然
誤差

系統誤差

交絡

選択
バイアス

情報
バイアス

計画段階から生物統計家に相談すること

倫理的配慮

対象者

- ・研究に関する情報を最大限、分かり易く伝える。
(研究に参加することのリスク・ベネフィット等)
- ・対象者の自律性、自己決定権、プライバシーの尊重

研究方法

- ・研究手法が科学的であること
- ・利益相反の開示
- ・研究の倫理性は第三者によって評価(倫理委員会等)
- ・介入試験の登録(jRCTなど)

研究成果の公表

- ・社会的なニーズに応える
- ・研究に参加してくれた患者さんや協力してくれたスタッフのため

Summary

- 研究開始前に、研究の位置づけ及び関連法規について確認する必要がある。
- 研究計画を立案する際には研究目的を明確にすることが重要である。
- 臨床的な疑問(CQ)を研究形式(RQ)に変換するのに、PICOとFINERが有用である。

参考文献

- 臨床研究の道標
(福原俊一著、認定NPO法人 健康医療評価研究機構)
- ICH E8(R1)「臨床試験の一般指針」の改訂
- ICH E9 「臨床試験のための統計的原則」
- PMDA、厚生労働省等ホームページ