

臨床研究推進研修会に参加して

栃木医療センター 薬剤科 菅原 健一

はじめに

「臨床研究推進研修会」は平成26年1月25日（土）に国立病院機構東京医療センターにおいて13：30より17：40まで開催されました。講師として東京医療センター 臨床研究・治験推進室 近藤直樹先生、東京医療センター 高橋郷先生、帝京平成大学薬学部 医薬品安全性評価学教授 濃沼政美先生にご講演いただきました。それでは、研修会の概要をご報告いたします。

臨床研究を行う前の心構えについて、

はじめに、東京医療センター 近藤直樹先生よりご講演いただきました。臨床研究における研究者の責務として、被験者の個人情報の保護があげられます。個人情報は必要な場合に個人を識別できるようにした連続可能匿名化や、認識できないようにした連結不可能匿名化などを用いて行われるべきであるとされています。また、インフォームド・コンセントを取得する手続きは、臨床研究の形態に配慮した方法で行われ、介入研究、観察研究と大きく分けられる。介入研究では文書による同意が必須であり、観察研究では被験者から採取された資料の侵襲性の有無により、同意の必要性がことなることが特徴です。

ヒト対象の臨床研究は、倫理性、科学性を担保とした実施が求められています。臨床研究において、患者の人権、生命、安全にかかわる一次的な利益が（primary interest）、研究者の考案した

治療法を商業化するベンチャー企業の事業に関わることで生じる資金獲得などの利益（secondary interest）によって不当に影響を及ぼされる恐れのある状態（利益相反 Conflict of Interest）が、研究活動のなかでは不可避免的に発生することがあります。

実際には、このような利益相反状態が生じること自体は問題ではありませんが、施設・機関がそれを適切に管理し、諸問題へ対応することは、臨床研究を行っていくうえで不可欠となります。そのためには、適正な利益相反マネジメントのもとに、臨床研究が透明性、信頼性を担保として実施されていることが求められています。利益相反マネジメントとは、利益相反ポリシー（利益相反の定義、対象者・対象行為の範囲の明確化、利益相反委員会の設置、自己申告書の提出等のマネジメントの枠組みを文書化し定めたもの）を基に、自己申告書の提出等による利益相反に関する報告、また、利益相反により当該施設の研究に何らかの支障を生じる場合の防止策の策定など、研究活動が適切に実施されることを、社会や国民へ明らかにしていく一連のシステムをいいます（図1）。

日常業務でわいた疑問の解決方法

臨床研究のきっかけは、日常業務における漠然とした疑問から（Clinical Question：CQ）生まれてくるものです。そのような疑問から、研究テーマを作成する方法について東京医療センター 高橋郷先生よりご講演いただきました。まずは、

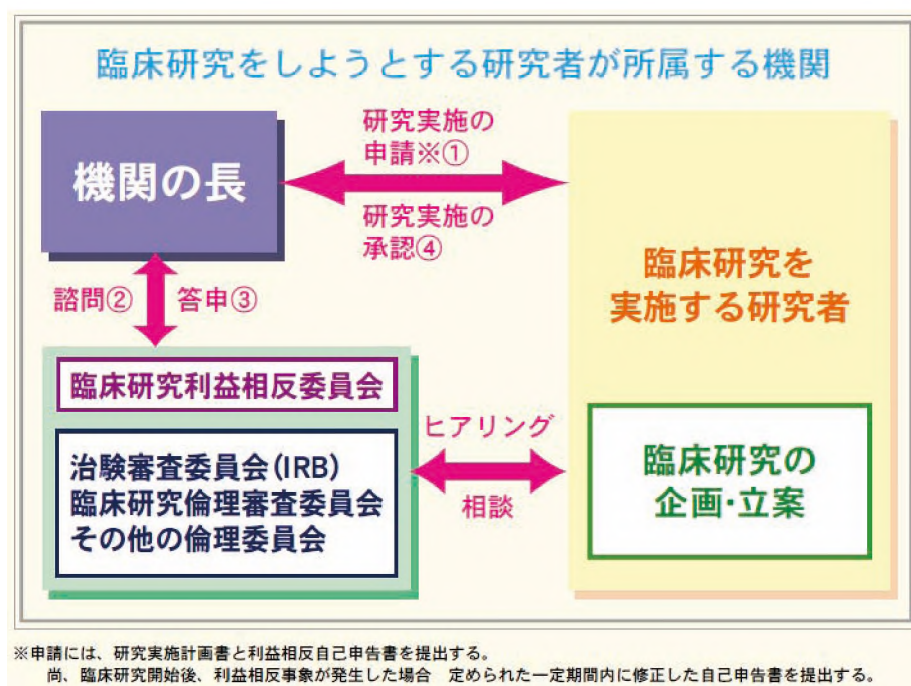


図1 利益相反マネジメント

日常を振り返りCQを書き出してみます。考えたCQについて、「なぜ?」「何について?」「どうしてそう思ったの?」と具体的に考えていき、人に聞いてもらえるよう考えを少し整理してみます。次にこのCQを、研究テーマ（Research Question：RQ）として組み立てていくことが、もっとも重要な段階となります。その手法として、「PECO」、「FINER」という2つの基準を利用します（図2）。PECOとは「問題の定式化」であり、CQに対して、その要素である4項目を網羅的に表現したもので、この4項目は仮説検証のための研究デザインには必ず含まれるため、どのような疑問に対しても、科学的にその問題を解決しようとする場合、この形で表現することができます。また、FINERとは「優れた論文の必要条件」であり、優れたRQはこの5項目を満たしていると言われます。したがって、PECOとFINERの利用は、失敗しない研究テーマ（Research Question）づくりに不可欠です。また、PECOのキーワード

を用いて文献検索を行うことは、自分の立案したRQを客観的に位置づけるために有用です。立案したRQと同様の先行研究があるかどうか、またその結果やエビデンスレベルについて吟味することは、試験デザインを作成するにあたり重要であり、研究施行の可否を判断することができます。

おさえておくべき統計学の基礎

研究計画書の作成やデータの解析を行う際の、統計学的の基本について帝京平成大学 濃沼政美先生にご講演いただきました。

P: Patient/Population 対象-母集団	F: Feasible(実施可能性)
E(I): Exposure/Intervention 曝露/介入	I: Interesting(科学的興味深さ)
C: Comparison 比較対象	N: Novel(新規性)
O: Outcome 曝露の結果	E: Ethical(倫理性)
	R: Relevant(必要性)

図2 PE(I)COとFINER

データの解析を行う際に、もっとも基本となるのはバイアス（＝先入観）の取り扱いですが、注意すべき代表的な考え方として、シンプソン・パラドックス（Simpson's Paradox）があります。シンプソン・パラドックスとは、母集団から分割して得られた仮説が成立しても、母集団全体では仮説が異なることで、その原因には交絡バイアスが関与していることを説明するものです。交絡とは第三の要因と2つの現象の間に直接的な相関がないにもかかわらず見かけ上の相関が発生すること、もしくは直接的な相関があるにもかかわらず見かけ上の相関が消失、または逆の相関が発生することをいいます。

2群間比較検定で例を挙げますと、（表1）では χ^2 乗検定で有意差がないデータがありますが、これらの患者を重症度別に分けると（表2）の有意差のある結果が得られるデータがあります。これは、A薬とB薬の治療効果に第3の要因として、たとえば「重症度」という交絡バイアスが存在することを示唆しています。

薬剤師がよく施行する観察研究においては、通常ランダム化が行われていないため、効果を明ら

かにしたい因子と交絡因子が例にお示した通り、結果に大きく影響を及ぼします。このような交絡の影響を調整する方法として近年用いられている方法の一つに、傾向スコア（Propensity Score）を用いた解析方法があります。傾向スコアとは、治療の割当てに影響する因子（例では重症度）を用いて算出された確率で（無作為化試験では治療群とコントロール群に、無作為に確率50%）、同じ傾向スコアの患者同士を比較検討することで、無作為化に近い交絡の調整が可能となります。

最後に

今回の臨床研究推進研修会では、臨床研究を行う前におさえておきたい基本事項について学ぶことができました。関信地区薬剤師会では今後、より理解を深め、実践していくための研修プログラムをご検討されているとのことのお話もいただきました。臨床研究に深く興味を持たれている先生はもとより、多くの先生方に参加していただければと思います。最後になりましたが、本研修をご設営下さいました先生方に厚く御礼申し上げます。

表1

	200人	
薬剤	A薬群	B薬群
著効・有効	38	42
不変・無効	62	58
合計	100	100

表2

	200人	
薬剤	A薬群	B薬群
軽症	70%(14/20名)	50%(40/80名)
重症	30%(24/80名)	10%(2/20名)
合計	100%(38/100名)	100%(42/100名)