

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
吉村健一 福田治彦	臨床試験のデザイン	加藤治文	MOOK 肺癌の臨床 2005～2006	篠原出版新社	東京	2006	465-471
福田治彦	医師主導治験と臨床試験	高久史麿	日本医師会雑誌 臨床試験のABC	日本医師会	東京	2006	34-39
福田治彦	研究者主導臨床試験	大橋靖雄・荒川義弘	臨床試験の進め方	南江堂	東京	2006	42-50
佐藤暁洋 福田治彦	プロトコール作成	大橋靖雄・荒川義弘	臨床試験の進め方	南江堂	東京	2006	82-92
福田治彦	多施設共同試験コーディネーティングセンター	大橋靖雄・荒川義弘	臨床試験の進め方	南江堂	東京	2006	131-137
吉村健一	第 III 相臨床試験	日本臨床腫瘍学会	新臨床腫瘍学-がん薬物療法専門医のために	南江堂	東京	2006	127-132
藤原康弘	トランスレーショナル・リサーチの体制整備	杉山雄一、津谷喜一郎	臨床薬理に基づく医薬品開発戦略	広川書店	東京	2006	293-308
土井美帆子、 藤原康弘	悪性腫瘍の治験	高久史麿	日本医師会雑誌 vol. 135 臨時増刊号 臨床試験のABC	日本医師会	東京	2006	93-97
藤原康弘	治験（治験責任医師・分担医師の責務／医師主導治験の実際）	日本臨床腫瘍学会	新臨床腫瘍学	南江堂	東京	2006	159-162

笹栗俊之 (翻訳)	人を対象とする研 究：歴史的側面	生命倫理百 科事典翻訳 刊行委員会	生命倫理百科 事典	丸善	東京	2007	914-923
笹栗俊之 (翻訳)	研究方法論	生命倫理百 科事典翻訳 刊行委員会	生命倫理百科 事典	丸善	東京	2007	961-969

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>山本精一郎</u>	サブグループに対する治療 開発のための臨床試験デザ イン	Mebio Oncology	3		2006
<u>山本精一郎</u>	研究者主導臨床試験におけ るデータマネジメントのア ウトソーシング	臨床研究・生物 統計研究会誌	26		2006
<u>山本精一郎</u>	米国 NCI 臨床試験の 有害事象報告について	The Medical Oncologists	2		2006
<u>山本精一郎</u>	がん治療研究におけるラン ダム化第Ⅱ相試験の意義	血液・腫瘍科	54		2007
<u>藤原康弘</u>	臨床ガイドライン解説 医 師主導型研究の実施に向け て	分子細胞治療	5	80-83	2006
<u>藤原康弘</u>	本邦における医師主導臨床 研究	最新医学	61	1577 - 1583	2006

## IV. 付録

# ICR 臨床研究入門

— Introduction to clinical research —

## ■2006年夏秋シラバス■

場所:築地キャンパス 特別会議室  
柏キャンパス セミナールーム3(臨床開発センター1階)

	講義時	講義内容	時間	講師 (敬称略)
第1回	2006/7/26	臨床研究概論	19:00～21:00	山本精一郎
第2回	2006/8/2	病気の原因を調べる-疫学研究-	18:30～20:30	岩崎基
第3回	2006/8/9	生物統計学1 a)仮説検定について b)サンプルサイズと検出力	18:30～20:30	吉村健一
第4回	2006/8/23	生物統計学2 c)交絡因子の調整 d)因果推論とランダム化	18:30～20:30	吉村健一
第5回	2006/8/30	治療を開発する-臨床試験-	18:30～20:30	福田治彦
第6回	2006/9/6	治療を開発する-医薬品の非臨床安全評価-	18:30～20:30	アムジェン株式会社 小林 潔
第7回	2006/9/7	臨床研究の倫理-医療裁判の現場から-	18:30～20:30	南山大学 加藤 良夫
第8回	2006/9/27	臨床研究の倫理(2)	19:00～21:00	安藤正志
第9回	2006/10/4	治験について a)治験とは b)実地調査の経験を踏まえたモニタリング	18:30～20:30	a)藤原康弘 b)三共株式会社 齋藤宏暢
第10回	2006/10/11	臨床研究の倫理(3)	19:00～21:00	東京大学 堂園俊彦
第11回	2006/10/25	臨床研究とEBM	19:00～21:00	勝俣範之



## ICR 臨床研究入門第1回 -臨床研究概論-

国立がんセンター

がん予防・検診研究センター情報研究部  
山本精一郎

## 本日の目的

医学研究は内容的に分けると大きく3つあります

- 病気の原因を調べる研究:疫学分野の研究
- 治療の効果を調べる研究:臨床分野の研究
- 検査や調査票の評価研究:妥当性研究

それぞれについて典型的な研究の流れを知ることが目的とします

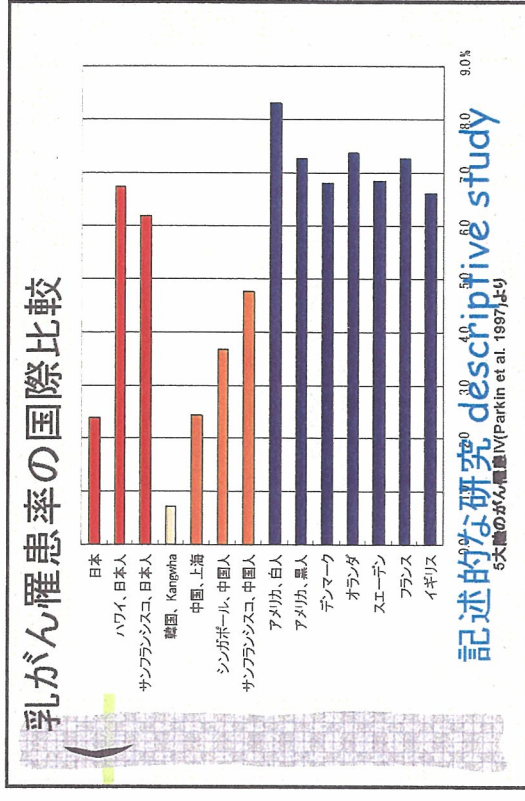
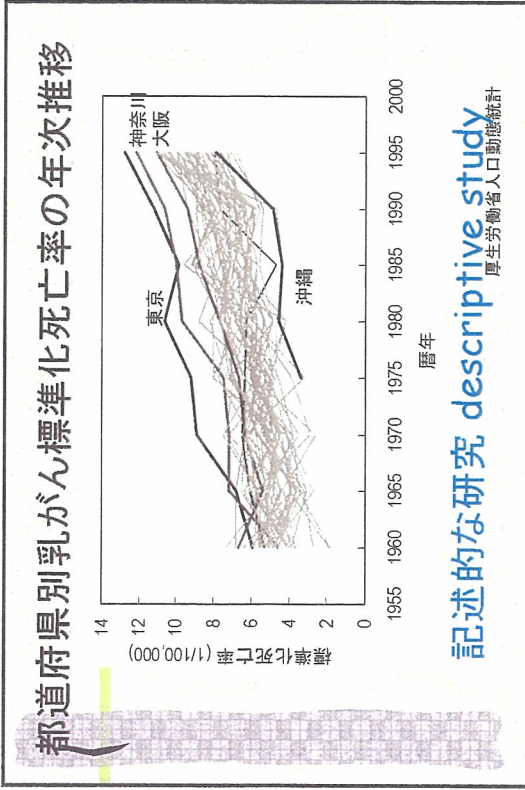
- 用いることのできる研究デザインはどれも同じだが、実際に用いられるデザインは研究の種類によって大きく異なる

## 病気の原因を調べる研究 (疫学分野の研究)

例題:乳がんの原因ってなんだろう?

## まずは傾向を見る

乳がんは増えているのか?  
減っているのか?



### これらの結果から

- ✦ 日本ではどの県でも死亡率がだんだん増えている
- ✦ 都会で特に死亡率が高い
- ✦ 罹患率は欧米で高く、アジアで低い
  - 欧米への移民では高くなる
- ✦ 遺伝ではなく、生活習慣？

### 人に対する研究を始める前に

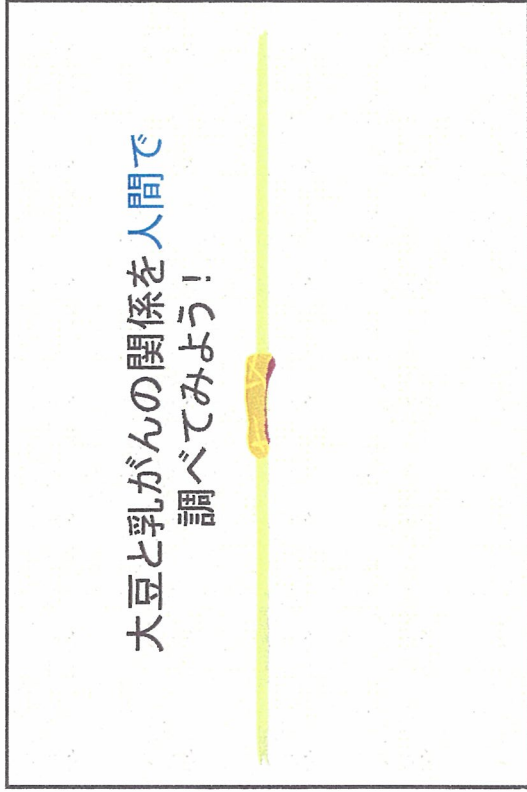
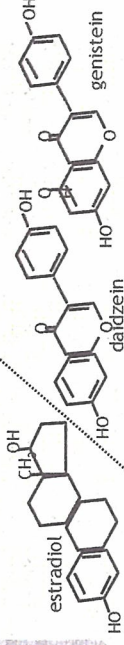
動物実験やその他のエビデンスはあるか



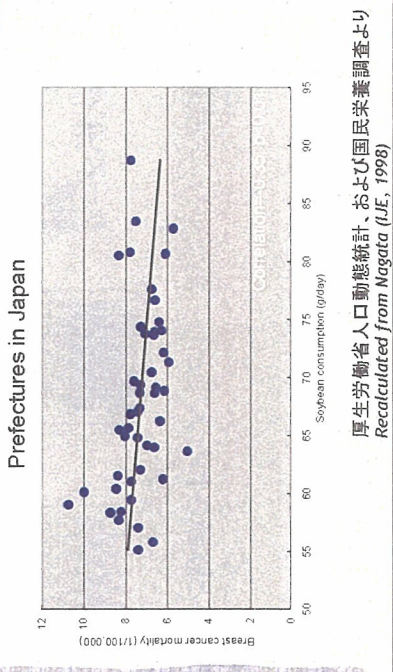


## 大豆の健康影響に関する知見

- 大豆は植物性エストロゲンであるイソフラボンの主な摂取源
  - 豆腐、みそ、納豆、大豆で総摂取量の90%以上をカバー
- 植物性エストロゲンの薬理作用
  - 理論的に抗エストロゲン作用があると考えられる
  - 動物実験で確認されている
- アジアでは非常に多く食べられているが、欧米ではほとんど食べられていない
  - 日本人の摂取量はアメリカ白人の700倍
- アジアで低く、欧米で高い乳がんを防ぐ効果があるのではないかと



## 都道府県別大豆摂取と乳がん死亡 エコロジカル研究





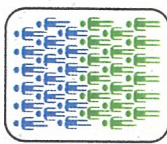
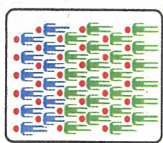
## もっと個人的なレベルでの関連を調べてみよう

乳がんになった人となっていない人に何を食べたか尋ねてみる

- 国立がんセンター中央病院に通院中の乳がんの患者さん100人
  - 国立がんセンターがん予防・検診研究センターに検診を受けに来られた方で乳がんでなかった人100人
- いろいろな生活習慣に関するアンケート
- 大豆だけでなく、ほかの生活習慣も一緒に聞こう
  - 喫煙、タバコや運動習慣
  - 血中インフラボン量などのバイオマーカーもどう

## 地域でなく個人を単位とした研究

がんセンターで乳がんと診断された患者さんと乳がんでない人と診断された人でどちらがたくさん大豆製品を食べているか見る



ケース・コントロール研究  
(症例・対照研究)

乳がん患者集団で大豆をたくさん食べた人  
乳がんでない集団で大豆をたくさん食べた人

$a < b$ なら予防的 (相対リスク<1)

## 愛知県がんセンターで行われた研究

Jpn. J. Cancer Res. 86, 146-154, February 1995  
A Large-scale, Hospital-based Case-Control Study of Risk Factors of Breast Cancer According to Menopausal Status

Kaoru Hirose, Kazuo Tajima, Nobuyuki Hamajima, Mamami Iroue, Toshiro Takezaki, Tatsuo Kuroishi, Minoru Yoshida, and Shin-ichi Tokudome  
Division of Epidemiology, Aichi Cancer Center Research Institute, Department of Breast Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kenokodori, Chikusa-ku, Nagoya 464 and Department of Public Health, Nagoya City University Medical School, 1 Kawasumi, Mizuhiko-cho, Nagoya 467

We conducted a large-scale, hospital-based case-control study to evaluate differences and similarities in the risk factors of female breast cancer according to menopausal status. This study is based on a questionnaire survey on life style routinely obtained from outpatients who first visited the Aichi Cancer Center Hospital between January 3, 1988 and December 31, 1992. Among 36,984 outpatients, 1,100 women with breast cancer ascertained by histological examination were taken as the case group and 1,100 women and 445 postmenopausal women and 23,140 women confirmed to be free of breast cancer were taken as the control group. New findings and reconfirmed findings of breast cancer risk factors were as follows: 1) The risk of breast cancer was relatively high among pre- as well as post-menopausal women. 2) A protective effect of physical activity against breast cancer was observed among both pre- and post-menopausal women. 3) Dietary control decreased the risk of premenopausal breast cancer. 4) Current smoking and drinking elevated the risk of breast cancer in premenopausal women. 5) Decreasing trends of breast cancer risk were associated with intake of bean curd, green-yellow vegetables, potato or sweet potato, chicken and ham or sausage in premenopausal women, while in postmenopausal women a risk reduction was associated with a more frequent intake of boiled, brailed and/or raw fish (sashimi). Further study will be needed to clarify the age group- and/or birth cohort-specific risk factors for breast cancer among the young generation in Japan.

Key words: Breast cancer - Risk factor - Menopause - Life style

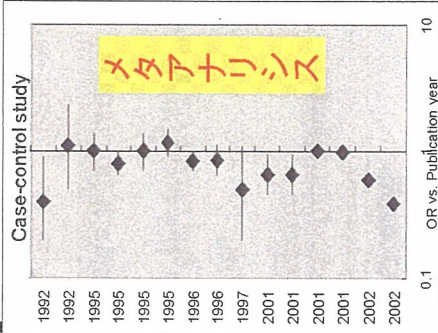
1つだけでは  
不十分なので

## ケース・コントロール研究

-出版年順-

10のケース・コントロール研究

- 大豆ofイソフラボンの乳がん罹患に対する相対リスク
- 相対リスクが報告されていない報を除く
- 3つがアメリカ人、6つがアジア系民族
- 多くの研究では閉経前後でわけて結果が報告されている





**でも...**

- 結果から原因を調べるので「後ろ向きretrospective研究」と呼びます
- 乳がんになる前の食事について聞いたけど情報は正しいのだろうか
  - ちやんと覚えてるかな?
  - 患者さん(ケース)とそうでない人(コントロール)で思い出し方は同じだろうか?
- バイオマーカーではどうだろうか
  - がんになったことよって変わったりはしないだろうか
- そもそも、ケースとコントロールは食事に関して比較可能なんだろうか?
  - 検診センターに来ている人って平均年取1000万以上らしいよ
  - 患者さんと看護師さんってもともと食事が違うのでは?

これを克服するようなデザイン  
前向きprospectiveコホート研究  
原因を調べてから結果を調べる

### コホート研究って何?

大豆をたくさん食べる人 (A)      大豆を食べない人 (B)

アンケート調査      フォローアップ調査      データ解析

病気になる割合

### コホート研究の例

厚生労働省多目的コホート研究 JPHC Study  
<http://www.epidemiology.jp/jphc/index.html>  
 JPHC study|における乳がんと大豆製品摂取の関係  
 Yamamoto S et al. JNCI (2003)

### JPHC Study 対象地区

**コホート I**  
1990年に50-69歳だった全住民  
岩手県二戸保健所 (12,291)  
秋田県横手保健所 (15,782)  
長野県佐久保健所 (12,219)  
東京都葛飾保健所 (7,097)  
沖縄県中部保健所 (14,206)

**コホート II**  
1993年に40-69歳だった全住民  
新潟県柏崎保健所 (3,571)  
茨城県水戸保健所 (21,467)  
大阪府吹田保健所 (16,437)  
高知県中央東保健所 (8,606)  
長崎県上五島保健所 (14,624)  
沖縄県宮古保健所 (14,109)

**コホート III**  
1993年調査  
・福岡県、佐賀県、大分県、熊本県、鹿児島県、沖縄県

**コホート I**  
1990年調査  
・福岡県、佐賀県、大分県、熊本県、鹿児島県、沖縄県

**コホート II**  
1993年調査  
・福岡県、佐賀県、大分県、熊本県、鹿児島県、沖縄県

## 対象と方法

- ※ JPHC Studyコホート I 地区対象者21,852人の女性
- ※ 1990年の自記式アンケート
  - 喫煙、食生活(38項目)、身体活動、既往歴、職業、学歴、性格、出産歴等
- ※ がん罹患の把握
  - 研究班で設立したがん登録システムにより、1990年から1999年の間に発症した179人の乳がん罹患を把握
- ※ 解析方法
  - アンケートから把握した大豆およびイソフラボン摂取量とその後の乳がん罹患との関係を解析
  - 他の要因を調整したCox回帰で相対リスク(ハザード比)を推定

## 質問票で聞いた項目



質問票には、次の図のように大豆の摂取量(1日)を把握するための質問票が用意されています。

みそ汁

納豆

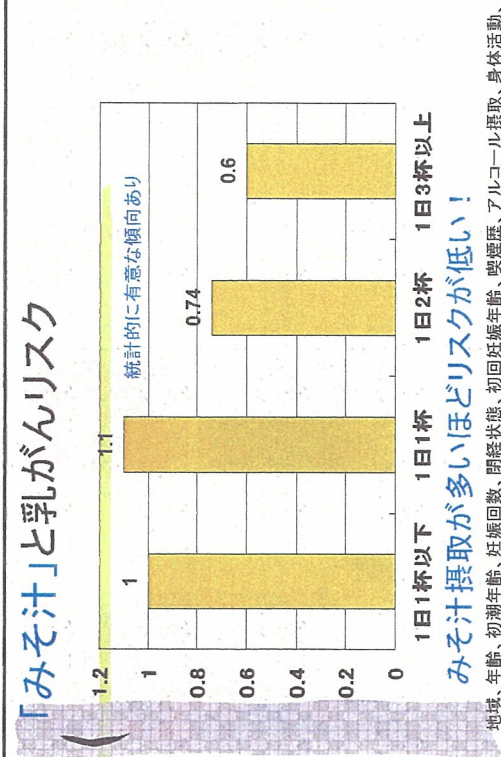
豆腐

油揚げ

8. 1週間当たりに食べる日数について、あてはまる番号に○をつけて下さい。

	ほとんど食べない	週1-2回	週3-4回	毎日
めん類(インスタントを除く)	0	1	2	3
インスタントのめん類	0	1	2	3
パン(菓子パン、惣惣パンを含む)	0	1	2	3
バターやマーガリン	0	1	2	3
果物	0	1	2	3
ほうろく豆腐、豚骨など、葉が緑の野菜	0	1	2	3
にんじん、かぼちゃなどの黄色野菜	0	1	2	3
その他(ほうれん草、大根など)の葉が緑の野菜	0	1	2	3
トウモロコシ、アズキ	0	1	2	3
漬物(塩・ぬかが増えた野菜の漬物)	0	1	2	3
きのこ類	0	1	2	3
さつまいも、ごぼうなどのいも類	0	1	2	3
かり、わかめ、昆布などの海藻類	0	1	2	3
大豆、豆腐、油揚げ	0	1	2	3

## 「みそ汁」と乳がんリスク



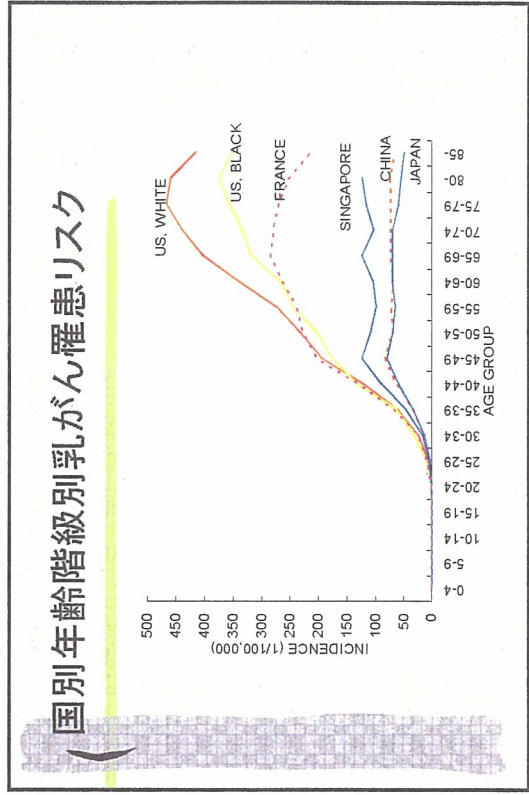
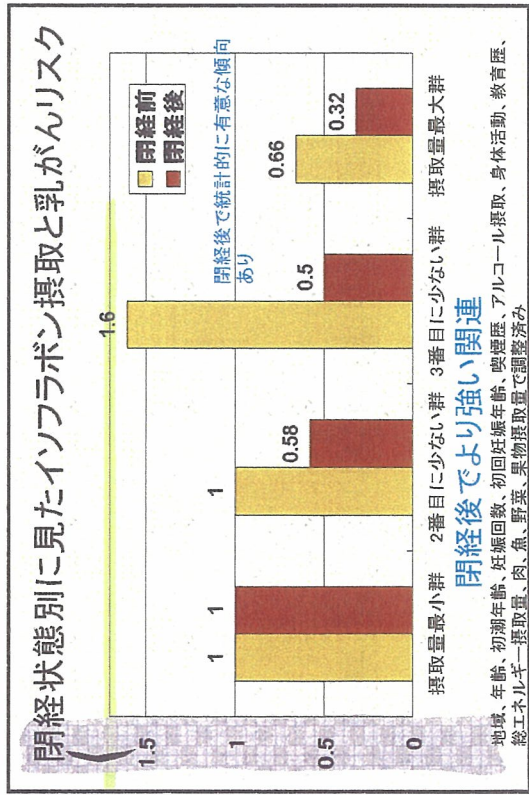
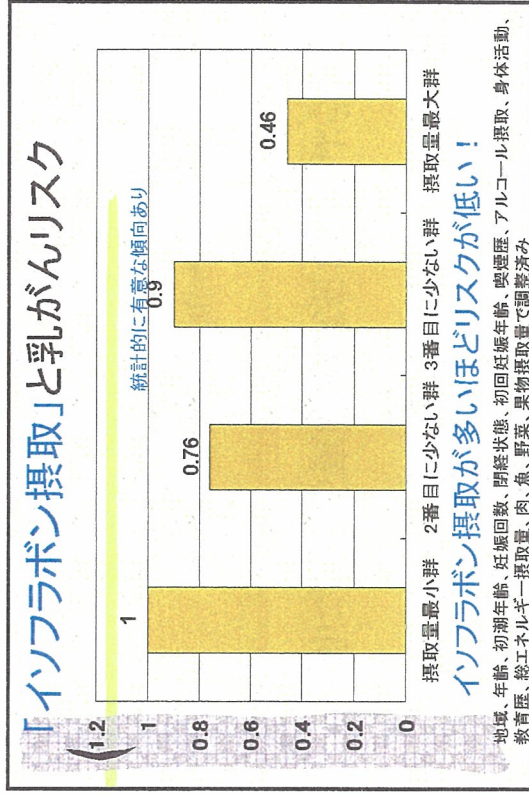
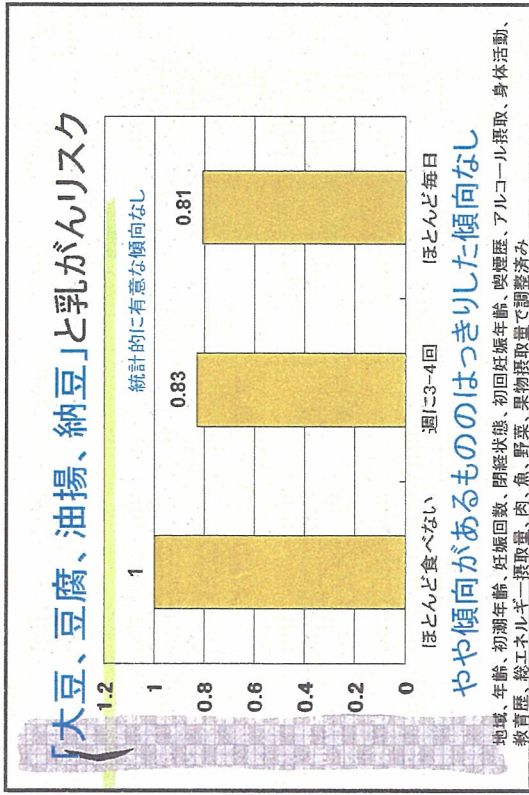
統計的に有意な傾向あり

みそ汁摂取量	相対リスク
1日1杯以下	1
1日1杯	1.1
1日2杯	0.74
1日3杯以上	0.6

みそ汁摂取が多いほどリスクが低い!

地域、年齢、初潮年齢、妊娠回数、閉経状態、初回妊娠年齢、喫煙歴、アルコール摂取、身体活動、教育歴、総エネルギー摂取量、肉、魚、野菜、果物摂取量で調整済み





### 毎食大豆食べれば、乳がん発生半減

毎日新聞2003年6月18日朝刊一面

乳がん研究協会の調査によると、大豆を毎食食べる女性は、乳がんの発症率が半減する。これは、大豆に含まれるイソフラボンが、女性ホルモンの働きを抑えるためと見られる。乳がんは、女性ホルモンの働きが促進されることで発症する。大豆は、女性ホルモンの働きを抑えるため、乳がんの発症率を半減させる。大豆を毎食食べる女性は、乳がんの発症率が半減する。これは、大豆に含まれるイソフラボンが、女性ホルモンの働きを抑えるためと見られる。

乳がん研究協会  
大豆は胃腸効果

### これで結論出たの？

食事調査の結果はどのくらい信用できるの？

- バイオマーカーではどうなの？
- 食事にしても、バイオマーカーにしても1回だけの結果じゃん

大豆をたくさん食べた人と食べてない人でほかの因子も違うんじゃないの？

- 初潮年齢、出産歴、他の食品などを”多変量解析”で調整した
- 多変量解析やればそれで十分なの？
- 多変量解析に含めなかった他の因子は調整できてない

この研究でたまたまじゃないの？

- コホート研究の限界
- 観察研究の限界

### コホート研究 - 出版年順 -

4つのコホート研究

- 大豆orイソフラボンの乳がん罹患or死亡に対する相対リスク
- 2つがアメリカ人、2つが日本人についての結果
- ほとんどの研究が閉経前後の女性を一緒にして解析

**メタアナリシス**

Cohort study

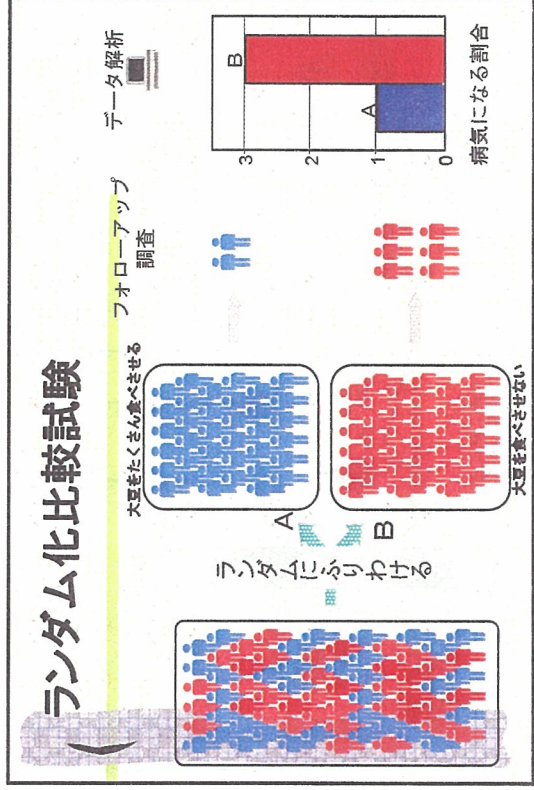
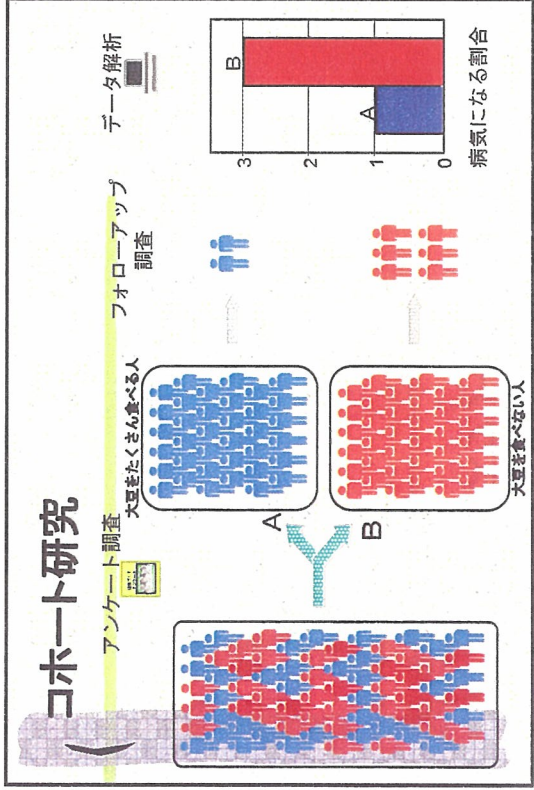
Japanese 1990  
American 1996  
Japanese 1999  
American 2002  
Japanese 2003  
Dutch 2004

**観察研究の限界**

### 人間に対する実験研究をしてみよう

ランダム化比較試験(RCT)





### RCTはそう簡単にやれない

- 介入の倫理性
  - 大豆を食べるなどはいえない
  - インフラポン薬剤にしてはどうか?
- 研究の難しさ
  - ランダム化を理解してもらえないか
  - コンプライアンスをどう保つか
  - 参加者のインセンティブは?
  - お金も時間もかかるぞ
    - 数万人、10数年、十億以上かかる
    - 失敗するわけには行かない

でもって、世界でもまだやられていません

### 原因を探る疫学研究のエビデンスレベル

エビデンスレベル	研究デザイン	観察か実験か	データ収集	単位	対象者数	期間	コスト
高い	ランダム化比較試験	実験	前向き	個人	1,000-100,000	10年	>10億円
↓	小さな実験研究	実験	前向き	個人	10-100	数年	数千円
	コホート研究	観察	前向き	個人	10,000-1,000,000	10年	10億円
	ケース・コントロール研究	観察	後ろ向き	個人	100-1000	1-3年	1億円
低い	エコロジカル研究	観察	断面研究	集団	<100集団	0	0
	タイムシリーズ	観察	断面研究	集団	一つの集団	0	0
	専門家の意見	観察	-	-	-	-	-

\*メタアナリシスは用いている研究によってエビデンスレベルが異なる

## 治療の効果を調べる研究 (臨床分野の研究)

がんに対する新しい薬剤の評価をしてみよう

## 疫学研究になぞらえて

- がんのトレンドを見て傾向をつかむ
  - 記述疫学研究
- 大豆摂取と乳がん死亡の都道府県比較
  - エコジカル研究
- 乳がん患者とそうでない人で大豆の摂取量比較
  - ケース・コントロール研究
- 摂取者とそうでない人での後の罹患率を見る
  - コホート研究
- 実験的研究
  - RCT

すでに投与されたデータがあることを前提として、新しい薬剤の評価のためには同じことはできません！

## 治療法開発はスクリーニング

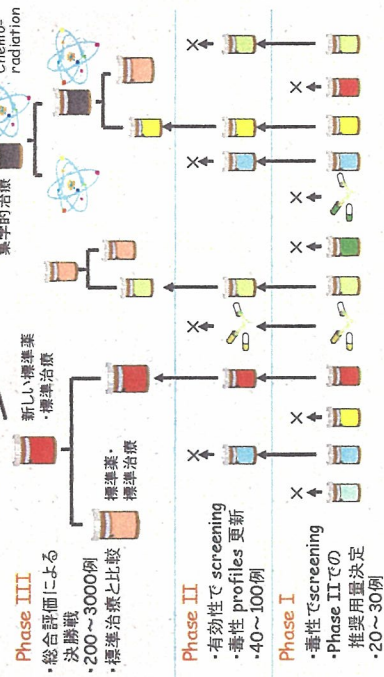
### -非臨床試験-

- 候補物質を作る
  - 合成・抽出
- 実験室での絞り込み
  - 細胞など (がん細胞が死んだ!)
- 非臨床試験
  - 動物など (ラットに投与したらがんが小さくなった!)

臨床試験へ

## 治療法開発はスクリーニング

### -臨床試験-





## 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

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。

最大耐用量 MTD

毒性発現1例

毒性発現2例

終了

症例数 (投与順)

By courtesy of Dr. Ishizuka

## 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
- 腫瘍縮小効果などの代替指標(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

## 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

## 第II相→第III相試験へ進んだ例 (JCOG胃癌外科グループ)

JCOG0210

根治切除可能大型3型・4型進行胃癌患者

登録

術前TS1+TS7ラチン2コース

手術

プライマリ・エンドポイントの根治切除割合が高ければ第III相試験へ(手術単独と比較)

・手術合併症も評価

JCOG0501

根治切除可能大型3型・4型進行胃癌患者

ランダム化

術前TS1+TS7+TS2コース

手術

手術

根治切除割合が50例中28例以上なら第III相試験へ

結果: 50例中35例だった!

プライマリ・エンドポイントの全生存期間が手術より優れていれば標準治療となる

現在進行中

## これは一般診療? 観察研究? 臨床試験?

- 「3週1回投与 120mg/m<sup>2</sup>で販売承認になった薬剤Xは、weekly 投与の方が毒性が軽いと思うので、試しにとりあえず何人か40mg/m<sup>2</sup>毎週投与でシスプラチンと併用してみよう…」  
 保険適用範囲内だし、誰もやらないようだし…
- よさそうだったら、phase II (or phase I/II) のプロトコル書いてIRBにかけてちやんとやろう  
 「2」の意識は定着してきたが・・・  
 「1」を“パイロット研究”と思っている先生が多くない?  
 「1」も立派な“介入研究”＝臨床試験。ただし「非倫理的」  
 「プロトコル」の要らない“パイロット研究”なんてない

## ではこれは?

- 3週1回投与 120mg/m<sup>2</sup>で販売承認になった薬剤Xを承認用法用量にてシスプラチンと併用したら予想以上に強い骨髄毒性が出た
- 添付文書には「適宜増減」としかないので、患者さんの臓器機能と、添付文書の薬物動態に、これまでの経験を踏まえて「70%量」に減量して次コースを行った
- 日常診療で医師の裁量として正当化される“さじ加減”であろう  
 「この患者さんに最良の治療を」が意図であり将来の患者さんのためではないから  
 「70%に減量して続行」が適切かどうかは研究倫理の問題ではない
- 臨床試験に携わる第一歩は「日常診療」と「研究」の区別

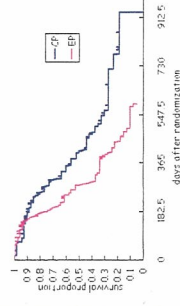
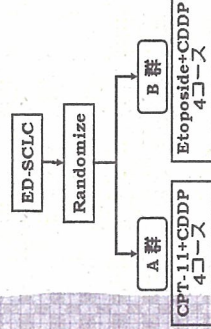
## きちんと臨床試験をやった例

JCOGの研究より

### JCOG9511

#### 肺がん内科グループ phase III study

- 対象: 進展型小細胞肺癌(ED-SCLC)、PS0~2、70才以下、前治療なし
- 割付調整因子: 施設・PS (0/1-2)
- Primary endpoint: 生存期間



Noda et al. NEJM (2002)



抗がん剤の新しい組み合わせ、その臨床試験が世界を驚かせた。

今年1月、米国の著名な医学雑誌「ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン」に日本から1本の論文が掲載された。

二つの抗がん剤を同時に組み合わせると悪化した肺がんの治療効果を調べた報告で、2年後に生存している患者の割合が従来の標準治療より倍近く高まったという内容だった。

「このがんの治療では、この2年、大きな進歩がなかったのに画期的な成果だ」と著者の一人、神野川早立がんセンター呼吸器科の野田正徳部長。

「このがん」とは、小細胞肺癌という、比較的高悪性度が高く、胸門部にできやすいがん。肺がんはがん細胞の性質によっていくつかの種類があり、最も「小細胞がん」は15〜20%を占める。がんとなった時にはすでに肺の外に広がっている人が多く、抗がん剤による治療が主になる。

新しい方法は、日本で開発された「イリガチド」と「シスプラチン」の併用。この方法と、従来の標準治療ががんの組み合わせについて、患者の同意を得て二つのグループに無作為に割り振り、効果を調べた。

結果は、新しい方法の2年生存率が19.5%なのに、従来の標準治療は5.2%。「悪かった」と医師が口にするほどの大差がある。標準治療に割り振り方を変えられた患者が不利な結果を認めるとして、試験が途中で中止された。

「臨床での試験で驚かされたければ、日本発の研究成果が世界の標準的な治療法を置き換えることとなる」と、国立がんセンターの西谷長彦部長は期待する。

asahi.comより

## JCOG9502 胃がん外科グループ

食道浸潤 (3cm以下) を有する  
胃体部癌・噴門癌

ランダム剖検

開腹横隔膜切開法 (標準術式)

左開胸開腹法 (拡大術式)

Unadjusted overall stratified logrank P = 0.93  
Hazard ratio = 1.37 (95% CI 0.84-2.22)  
Predictive probability of LT Superiority = 3.66%

AT (Abdominal) (n = 52)  
LT (Thoraco-abdominal) (n = 83)

5年生存率  
AT: 46.4%  
LT: 44.1%

5年生存率  
AT: 44.1%  
LT: 44.1%

食道浸潤を有する体部噴門癌には合併症が多く生存期間が劣る開胸術は推奨されない

Sasako et al. Lancet Oncol (in press)

## 治療開発の流れ(まとめ)

- 非臨床
  - 動物実験や細胞実験レベルでの有効性と安全性の確認
  - 生物学的に作用機序が説明できるか
- 臨床試験
  - 第 I 相試験などで安全性を確認
  - 第 II 相試験などで有効性がありそうか当たりをつける
  - 第 III 相試験で標準治療とランダム化比較

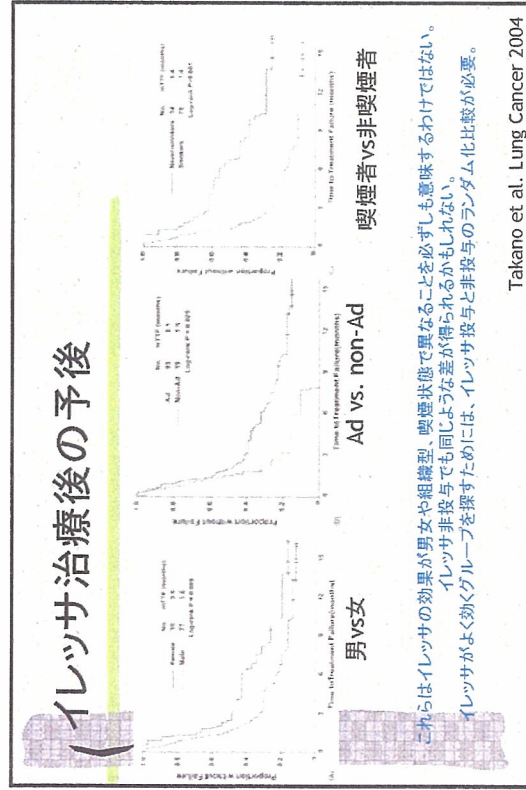
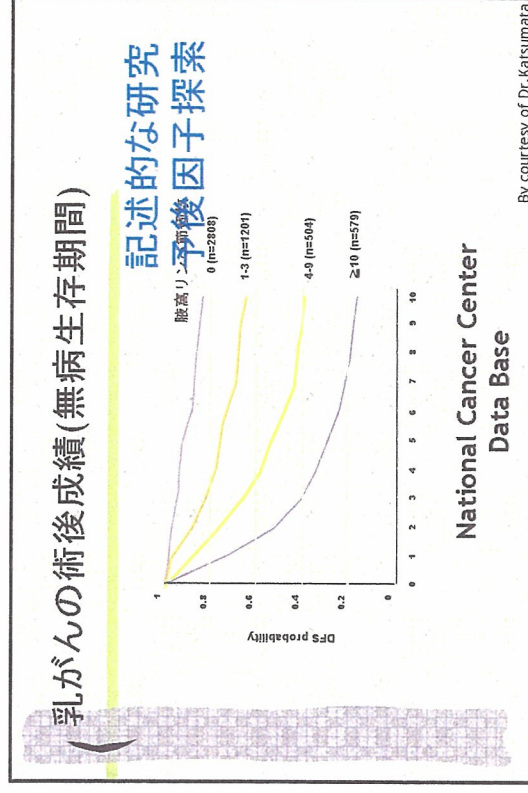
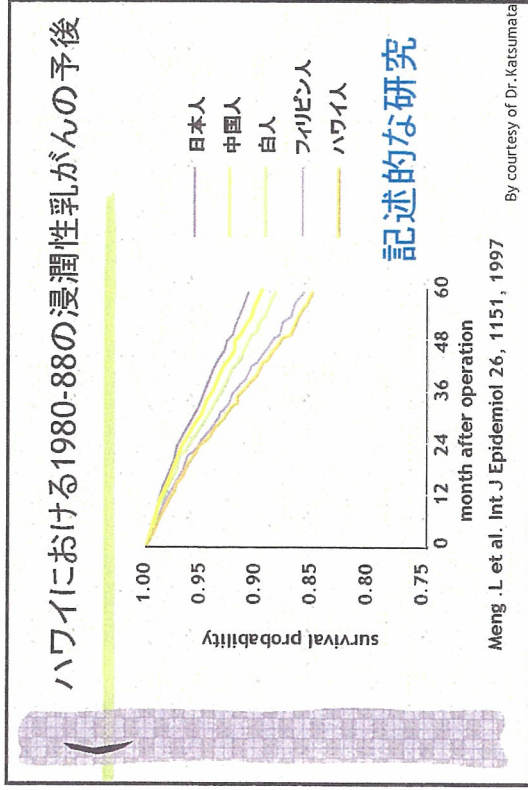
**危なくない?、効きそう?、よっしゃ勝負だ!**

すべてのステップは実質内容を伴っていないといけない

- 明らかならスキップしていい

## 臨床の世界には観察研究は存在しないのか

もちろんそんなことはありません



### よくある研究

ゲカルテを遡って調べ、あるがんの予後に関連する因子を調べた

- いわゆる“レトロ”の研究
  - 予後因子研究であって、治療効果を調べる研究ではない
  - 疫学的には「ヒストリカルコホート研究」と呼びます
  - 方向としては原因→結果
  - レトロスペクティブコホートやレトロの研究と呼ぶが、用語として混乱しやすい

山ほど行われているが、やはり臨床研究の本道は臨床試験



### T2-3M0切除可能食道癌に対する手術vs.放射線化学療法 の非ランダム化比較

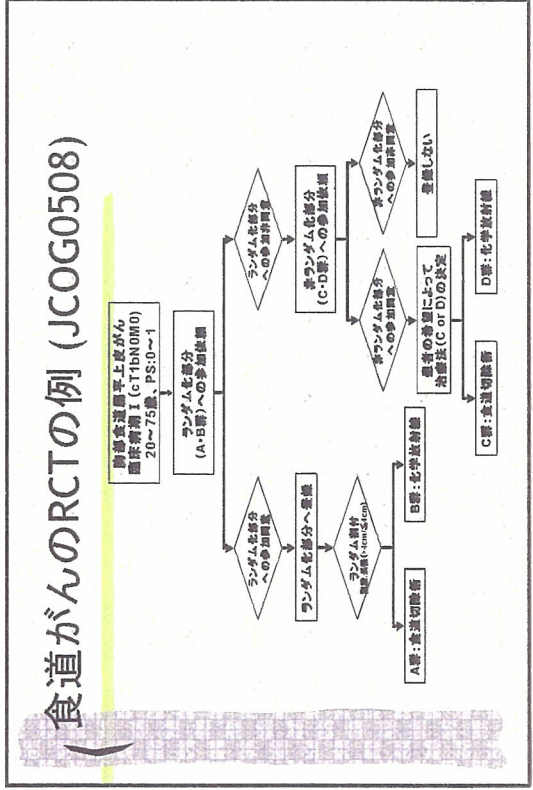
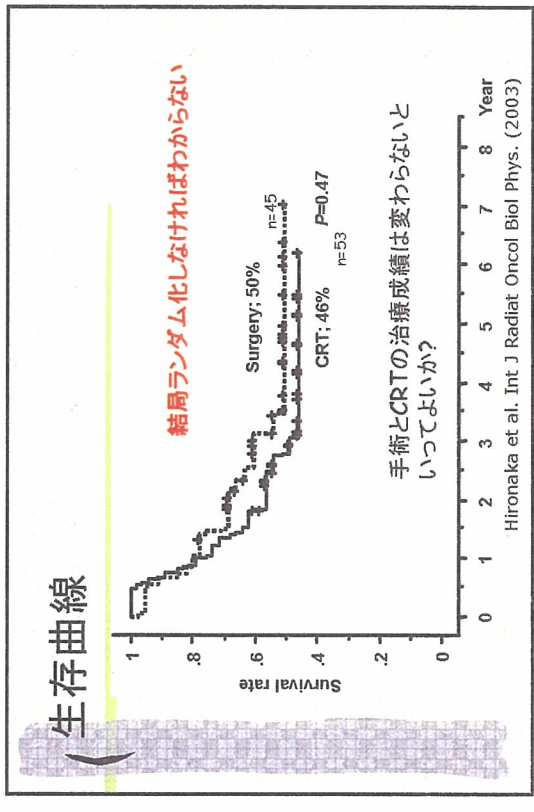
1992-1999に国がん東病院に来院した348人の食道癌患者のうち、以下の規準を満たした98人

- Age < 75, Performance status < 2
- TNM stage; T2 or 3, any N, M0 by image diagnosis
- Adequate bone, liver and renal function

治療

- CRT: CDDP+5FU+Radiation
- Surgery

Hironaka et al. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. (2003)



### 臨床研究の種類 clinical research/study

- 観察研究 observational study
- 症例報告 case report
- ケースコントロール研究 case control
- ケースシリーズ研究 case series
- コホート研究 cohort study

介入研究 intervention study = 臨床試験 clinical trial

予防・診断・治療・ケア

17%

- 企業主導臨床試験 industry-sponsored trial
- 治験 registration trial/ IND trial 0.6%
- 市販後臨床試験 PMS trial 臨床試験の 3.5%

研究者主導臨床試験 investigator-initiated trial

(市販後)の"臨床試験" 臨床試験の 96.5%

※: 日本癌治療学会2001の全発表演題に占める割合

## 検査や調査票の評価研究 (妥当性研究)

アンケートはただ作って使えばいいわけ  
ではないのです

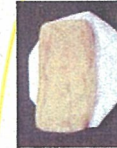
## 質問票の項目



みそ汁



納豆



油揚げ



とうふ

これらを聞いたらちやんと大豆の摂取量がわかるのか？  
これらから正しくイソフラボンの推定はできるか？

## ところで...

疫学研究で用いたアンケートで聞いた大豆摂取量は信用できるのでしょうか？  
イソフラボン摂取量はアンケートからどのように推定したのでしょうか？

## 疫学分野の妥当性研究の例

8. 1週間当りに食べる日数について、あてはまる番号に○をつけて下さい。

	ほとんど食べない	1-2回	3-4回	5-6回	毎日
めん類(イソフラボン製品を除く)	0	1	2	3	4
イソフラボン製品	0	1	2	3	4
パン(菓子パン、調剤パンを含む)	0	1	2	3	4
バターマーガリン	0	1	2	3	4
果物	0	1	2	3	4
はちみつ、砂糖、果糖、果糖の野菜	0	1	2	3	4
にんにく、かぼち、かぼちの黄色野菜	0	1	2	3	4
その他(白菜、大根、キャベツ、ほうろく)	0	1	2	3	4
トウモロコシ、アズキ	0	1	2	3	4
漬物(梅干、ぬか漬け、漬物の野菜)	0	1	2	3	4
大豆類	0	1	2	3	4
さつまいも、とうもろこし、いも類	0	1	2	3	4
かり、おがめ、昆布などの海藻類	0	1	2	3	4
大豆・豆腐・納豆・絹豆腐	0	1	2	3	4