

## 追加資料 1

### 外部研修・概略

## 2011年度臨床試験セミナー 統計手法専門コース 【略称・22Bios】

期 間：2011年4月～2012年3月（毎月2日間で12カ月、計24日間）  
会 場：日科技連・本部（東京都渋谷区千駄ヶ谷5-10-11）  
主 催：財団法人 日本科学技術連盟

### 《参加のすすめ》

製販後研究を含む医薬品開発、あるいはより広く臨床研究においては、実験・調査の計画とデータの品質管理、そして統計解析にいたる研究の全過程において、研究を効率的に遂行し、かつ信頼性の高いデータを得るための統計的手法の重要性が今や広く認識されています。また、ICH（国際ハーモニゼーション）と製薬会社の生き残り競争の過程の中で、従来のわが国の臨床試験のあり方が見直され、統計的視点がより強調されてまいりました。ICH統計ガイドラインによって、全ての臨床試験に適切な資格と経験を有した統計家が参画することが求められるようになりました。

この分野に係わる統計的手法はbiostatisticsとして、とくにアメリカを中心として最近20年間に急速に進歩し、また、実務家・研究者の教育体制もアメリカにおいては既に確立されております。しかし、残念ながら、わが国の高等教育においては、biostatisticsの教育はまだ不十分な状態です。医薬品開発に携わる企業においては、国際的にも通用する新薬開発と製販後研究のために、また、臨床系の学会においては、国際的評価に足る研究を支える上でbiostatisticianを必要とする声が急速に高まりつつあります。

本コースでは、このような声に応えるために1989年に設立され、製薬企業において統計解析に携わる担当者を中心として既に約1,150名以上の修了者を送り出し、高い評価を得ております。初めの4回のコースは、統計専門家ないしその候補者を対象者とし、その内容も統計手法自体の教育が中心でありました。第5回から、実践性を高めるため、応用分野は医薬品開発と製販後研究に絞り、しかし参加対象者は広げ、統計手法の数理やコンピュータ処理よりは、基本的な統計的考え方を理解し実践に生かすことを目標としてコース内容の大幅改訂を行いました。さらに第9回からは、模擬臨床試験の総合実習を取り入れ、成績の総合評価による合格認定もはじめました。

製薬企業において、統計部門に新たに配属された方々、現在実務に携わっているもののもう一度基礎を固めたい方々、他部門・他業種でも臨床研究のためのbiostatisticsを本格的に勉強されたい方々に積極的なご参加をお勧め申し上げます。

なお、統計の初心者の方のために臨床試験セミナー統計：実習基礎コース(略称：CT実習)や、臨床試験セミナー統計手法コース(略称：CT)、また、新薬開発プロジェクトリーダー育成コース(略称：PL育成)などを開催しております。基礎から学びたい方には、受講することをお勧めいたします。

2010年12月

財団法人 日本科学技術連盟  
臨床試験セミナー 統計手法専門コース運営委員会  
運営委員長 大橋 靖雄

### 《対 象》

- 製薬企業・CROの統計解析担当者
- 製薬企業・CROの開発担当者
- 製薬企業・CROの製販後調査担当者
- 医薬品開発・製販後調査に関心をもつ大学院生・医師
- 大学あるいは医学研究機関において臨床研究に携わるスタッフ

## [統計的推測理論]

基礎統計：数式の運用。確率・統計に関する基礎概念の復習を兼ねた設問と回答。

統計的推測：統計的推測の基礎。母集団と標本、標本分布、推定。検定の基礎理念、最小二乗法、尤度と最尤法。

## [医学データ解析]

2群間の比較： $\chi^2$ 検定とFisher直接確率検定。t検定、外れ値の影響と順位を用いる(Wilcoxon)検定。並べ替え検定。検定の前提とロバストネス。

分散分析1：実験計画法の基礎。実験法と分散分析。一元配置

多群の比較：検定の前提と分散安定化。対比の概念。用量反応の解析。多重比較。

分散分析2：主効果と交互作用。多因子要因実験と一部実験。分割型実験。共分散分析。経時データの解析。

カテゴリカルデータ解析：二項分布の母数の推測、独立性の検定、割合の差、割合の比、オッズ比、Fisherの直接法、交絡の調整、共通指標の推定、Mantel-Haenszel検定、一般化線形モデルの概要。

生存時間解析：打ち切りとハザードの概念。Kaplan-Meier法。ノンパラメトリック検定法。Cox回帰。応用場面の拡張。

回帰と相関：相関係数の解釈。最小二乗法。直線回帰とその拡張。残差と回帰診断。説明変数に誤差がある場合の問題。

経時データの解析：経時データのまとめ方。主要な統計量の選択。分散分析の応用。混合モデル入門。

共変量による調整と統計モデル：調整解析の意義。デザインベースドとモデルベースドの解析。交絡と交互作用。共分散分析。ロジスティックモデル。共変量の変数選択。プロトコルの記載。SASを用いた医学データ解析演習。

## [臨床試験方法論]

臨床試験と生物統計学 臨床研究デザイン 医薬品開発における倫理的問題 安全性評価  
ガイドラインについて サンプルサイズ設計 割り付け 中間評価と解析・メタアナリシス  
評価尺度の信頼性と妥当性 QOL評価 ベイズ統計学入門 薬物動態解析の基礎  
共分散・調整 第1相試験の計画とクロスオーバー試験 抗悪性腫瘍の臨床開発と臨床薬理学

## [事例研究] [Q&A]

[総合実習] 食品や健康器具等を用いた模擬臨床試験(東大倫理委員会承認、モニタリング委員会(医師、弁護士、生物統計家)設置、医師常駐下)を実施することにより、コンセプト・プランニング、プロトコル作成、CRF作成、IC文書作成、データ収集、データ管理、統計解析、総括報告書作成、発表・質疑応答の一連の流れを体験する。

[卒業試験] 最終月に開催。試験結果等に基づき、運営委員会で可否を判定し、修了証とは別に合格証を発行しております。

★ご参考まで、日科技連HP(<http://www.juse.or.jp/>)>医薬統計・医薬研修>トピックス>2011年度 臨床試験セミナー統計手法専門コース に過去の入学試験問題を掲載しております。どうぞご参照ください  
(※入学試験での可否の判定はございません)

★予備コース内容については、別途記載の案内をご参照ください。

## 指導講師

(敬称略・五十音順・予定) 2010.12現在

大橋 靖雄 (東京大学 教授 医学系研究科 公共健康医学専攻 生物統計学)

折笠 秀樹 (富山大学 教授 医学薬学研究部)

岸本 淳司 (九州大学病院 副センター長・高度先端医療センター)

酒井 弘憲 (田辺三菱製薬(株) 開発品質管理部 データ品質グループ グループマネージャー)

佐々木秀雄 (旭化成ファーマ(株) 臨床開発センター長)

高橋 行雄 (中外製薬(株) 生物統計部)

浜田知久馬 (東京理科大学 教授 工学部経営工学科)

吉村 功 (東京理科大学 名誉教授)

…その他、斯界の権威者に交渉中です。

予備：統計基礎コース（※希望者のみ）

【日 程】：[前期] 2011年4月14日（木）～15日（金）  
[後期] 5月12日（木）～13日（金）

【対 象】 自分の基礎的な理解に不安のある方。  
昔勉強したが、忘れたと感じている方

【時 間】：1日目；13：30～16：30  
2日目；9：30～16：30

【前期】講義を理解するための統計的思考方の基礎 ～実習による基礎の習得～  
・母集団とサンプリング、パラメータと統計量、分散とその加法性、統計量の分布と大数の法則、カード実習（無作為抽出とランダム化）、検定の基礎、検出力とサンプルサイズ、データの形と統計手法

※カード実習は、「臨床試験セミナー統計：実習基礎コース」「臨床試験セミナー統計手法（1日）コース」でのカード演習と同じ題材を使用しております。ご了承ください。

【後期】講義を理解するための線型代数 ～実習による基礎の習得～  
・ベクトルと行列、行列の演算とその意味、線型空間とその次元、IMLによる行列計算、連立方程式の行列による解法（逆行列、不定、不能）、内積と距離、座標変数と線型代数、線型モデルとその行列表示、最小二乗法とその幾何学的解釈

予備：SASによる統計解析コース（※希望者のみ）

【日 程】：① 4月20日（水） ② 5月18日（水） ③ 6月22日（水）  
④ 7月13日（水） ⑤ 8月24日（水） ⑥ 10月19日（水）  
⑦ 11月16日（水） ⑧ 12月14日（水） ⑨ 1月18日（水）  
⑩ 2月22日（水）

【時 間】 17：00～19：00 \*ただし初回のみ13：00～19：00です。

【指導講師】（予定）浜田知久馬先生（東京理科大学）、寒水孝司先生（京都大学）

【内 容】（予定）

- 第1回 SAS入門、データの記述とグラフ化・予備的解析、相関係数と散布図、検定入門（t カイ2乗 ウィルコクソン 対応のある検定）
- 第2回 データのクリーニング実習  
(入力ミスのあるデータのクリーニングを行なう)
- 第3回 乱数の発生と症例数設計
- 第4回 SAS/INSIGHT による探索的データ解析入門
- 第5回 分散分析入門
- 第6回 多重比較の基礎
- 第7回 対比と最大対比法
- 第8回 カテゴリカルデータ解析
- 第9回 最尤法入門
- 第10回 SAS/INSIGHT による回帰分析入門

予備：事前実習勉強会（※希望者のみ）

【日 程】：2011年3月18日（金）～3月19日（土）

【時 間】 1日目；13：30～16：30 / 2日目；9：30～16：30

【指導講師】（予定）大橋靖雄先生（東京大学）、竹内文乃先生（東京大学）

【内 容】（予定）

本コースを受講前に、事前に数学的な基礎知識を学んでいただくために、手計算を主体として下記項目の中からいくつかの問題を取り扱い、数学的な計算式を思い出していただきながら実習を進めていきます。講義形式ではなく、実際に問題を解いていただくところを中心とした勉強会になります。

【実習内容】(予定)

順列と組み合わせ、指数・対数(意味)その微分、変数変換後の積分、多重積分、Taylor展開→△法、行列計算、行列式の意味、(一般)逆行列と最小2乗法←→線形方程式、

# 《募集要項》

## 本コース

2011年4月～2012年3月（毎月2日間で12ヵ月、計24日間）

- |                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| ① 4月21日（木）～22日（金） | ⑦ 10月20日（木）～21日（金） |
| ② 5月19日（木）～20日（金） | ⑧ 11月17日（木）～18日（金） |
| ③ 6月23日（木）～24日（金） | ⑨ 12月15日（木）～16日（金） |
| ④ 7月14日（木）～15日（金） | ⑩ 1月19日（木）～20日（金）  |
| ⑤ 8月25日（木）～26日（金） | ⑪ 2月23日（木）～24日（金）  |
| ⑥ 9月21日（水）～22日（木） | ⑫ 3月22日（木）～23日（金）  |

\*毎月初日（木曜日）は9:30～18:15、2日目（金曜日）は9:30～16:30です。

\*金曜日のセミナー終了後に補講を開催しております。（※参加は希望者のみ）

開始日については決まり次第ご案内いたします。今しばらくお待ち下さい。

\*日程変更の場合は、その都度ご連絡いたします。

\*9月は東京近郊で1泊2日の合宿を行います。

◆会場：財団法人 日本科学技術連盟・本部ビル（東京都渋谷区千駄ヶ谷 5-10-11）

◆参加費：【本コース】

—	般	714,000円（うち消費税34,000円）／1名
	日科技連賛助会員会社	682,500円（うち消費税32,500円）／1名
	大学・公的研究機関等	341,250円（うち消費税16,250円）／1名

【予備コース】

統計基礎コース	84,000円（うち消費税4,000円）／1名
SASによる統計解析コース	105,000円（うち消費税5,000円）／1名
事前実習勉強会	31,500円（うち消費税1,500円）／1名

\*上記費用には合宿時の宿泊費用も含まれております。

\*予備コース、事前実習勉強会のみへのご参加はご遠慮願います。（それぞれ別料金となります）

\*ご予算の関係で参加費の分割を希望される場合は、ご相談に応じます。

\*直前のキャンセルについては、実費をいただく場合がございますので、予めご了承下さい。

◆定員：50名（原則として、1社1部署あたり2名までに制限させていただきます。）

\*希望者多数の場合、2名様ご参加希望を1名様とさせていただきます場合がございます。

\*参加者は統計学の基礎的知識（平均・分散の定義と計算、相関の定義と相関係数の計算、直線回帰と最小二乗法の原理、2×2分割表の解析）および解析学の初歩（Taylor展開程度まで）を身につけていることを前提とします。より深い理解のためには線形代数（行列の計算）を学んでいることが望まれます。

→不安な方は『予備コース：統計基礎コース』や『事前実習勉強会』へのご参加をおすすめ致します。

\*総合実習（模擬臨床試験）への参加は必須です。総合実習へご参加いただけない方のお申込はご遠慮ください。

◆申し込み締切：2011年3月7日（月）締め切り

\*締め切り後は、お手数ですが事務局までお問い合わせください。

\*ただし、定員になり次第締切らせていただきます。

\*開催の1ヶ月前ごろを目安に、開催のご案内およびご請求書をお送り申し上げます。

◆申し込み・お問い合わせ先：

〒166-0003 東京都杉並区高円寺南1-2-1

財団法人 日本科学技術連盟 教育推進部第二課 BioS担当 原

電話 03(5378)9851 FAX 03(5378)9844

E-mail:n-hara@juse.or.jp

◆申し込み方法：申し込み用紙に必要事項をご記入の上、FAXにてお送りください。

## 2011年度 臨床試験セミナー 統計手法専門コース

### 22BioSカリキュラム (予定)

2011年 ※( ) 内数字はSAS予備コース(希望者のみ)の日程/○内数字は本コース日程

※講師 敬称略

	日 程	9:30~12:30	13:30~16:30	16:45~18:15	備 考
(1)	4/20(水)	[13:00~19:00] SASによる統計解析(1) (浜田)			
①	4/21(木)	オリエンテーション・ 臨床試験と生物統計学 (大橋)	(13:30~15:00) 入学試験 (15:15~16:30) 実習リエネーション (酒井、佐々木)	(16:45~18:15) 懇親会	
	4/22(金)	ガイドラインについて (高橋)	統計的推測(1) (吉村)	総合実習(班編成について)	
(2)	5/18(水)	[17:00~19:00] SASによる統計解析(2) (寒水)			
②	5/19(木)	(9:30~11:00) 健康アウトカム評価(下妻)	(11:00~15:00) 統計的推測(2) (吉村)	(15:00~) 総合実習(実習の進め方)	
	5/20(金)	統計的推測(3) (吉村)	臨床研究デザイン (折笠)		
(3)	6/22(水)	[17:00~19:00] SASによる統計解析(3) (寒水)			
③	6/23(木)	統計的推測(4) (吉村)	2群の比較(1) (大橋)	総合実習(プランニング)	
	6/24(金)	2群の比較(2) (大橋)	統計的推測に関する演習(吉村)	補講	
(4)	7/13(水)	[17:00~19:00] SASによる統計解析(4) (浜田)			
④	7/14(木)	評価尺度の信頼性と妥当性 (小田)	医薬品開発における倫理的問題(佐藤)	総合実習	
	7/15(金)	多群の比較(岸本)	分散分析(1)(岸本)	補講	
(5)	8/24(水)	[17:00~19:00] SASによる統計解析(5) (寒水)			
⑤	8/25(木)	総合実習	総合実習(プランニング)		
	8/26(金)	相関と回帰 (大橋)	割り付け (大橋)	補講	
⑥ 合 宿	9/21(水)	(12:30~14:00) 中間テスト	(14:15~16:15) ベイズ統計学入門 (大橋)	(16:15~18:00)総合実習 (20:30~)談話室	
	9/22(木)	9:00~9:30 試験解説	(9:30~12:30)総合実習 (13:30~15:30) 分散分析(2) (岸本)	15:30~17:30まで(流れ解散) 総合実習	
(6)	10/19(水)	[17:00~19:00] SASによる統計解析(6) (浜田)			
⑦	10/20(木)	カテゴリカルデータ解析(1)(寒水)	総合実習(プロトコル・調査票作成)		
	10/21(金)	サンプルサイズ設計 (岸本)	薬物動態解析の基礎 (矢船)	補講	
(7)	11/16(水)	[17:00~19:00] SASによる統計解析(7) (浜田)			
⑧	11/17(木)	カテゴリカルデータ解析(2)(寒水)	総合実習(試験実施準備)		
	11/18(金)	総合実習	共変量による調整と統計モデル(1) (浜田)	補講	
(8)	12/14(水)	[17:00~19:00] SASによる統計解析(8) (寒水)			
⑨	12/15(木)	生存時間解析 (大橋)	総合実習(解析計画書作成)		
	12/16(金)	共変量による調整と統計モデル(2) (浜田)	中間評価と解析・メタアナリシス (折笠)	補講	
(9)	1/18(水)	[17:00~19:00] SASによる統計解析(9) (浜田)			
⑩	1/19(木)	総合実習(データ入力/統計解析)			
	1/20(金)	(9:30~12:30) 総合実習(発表準備)	(13:30~18:30) 総合実習(結果発表)		
(10)	2/22(水)	[17:00~19:00] SASによる統計解析(10) (寒水)			
⑪	2/23(木)	安全性評価 (高木)	総合実習		
	2/24(金)	抗悪性腫瘍の臨床開発と臨床薬理学 (佐々木)	経時データの解析 (高橋)	補講	
⑫	3/22(木)	共分散・調整 (浜田)	(13:30~15:00) 卒業試験	(15:10~17:00) 総合実習解説	(17:00~18:30) 修了懇親会
	3/23(金)	第1相試験の計画とクロスオーバー試験 (高橋)	(13:30~16:30) Q & A, 修了式		

※ SASは毎月水曜日開催、同週の木曜日、金曜日に本コースを開催いたします。日付については後日ご案内させていただきます。

※ 都合により、時間割内容を変更する場合がございます。予めご了承ください。

※ 補講：5月より毎月金曜16:45~19:00 試験による該当者および希望者が参加。(詳細は、4月の講義の中で説明があります)

追加資料 2

臨床研究セミナー（基礎編）

# 臨床研究セミナー

## 基礎編

日時：平成 23 年（2011 年）12 月 17 日（土曜日）

場所：(独)国立成育医療研究センター研究所 2 階セミナールーム

厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業

「中核病院としての小児治験・臨床研究体制の整備」

(H21-臨研(機関)-一般-004)

(主任研究者：松井 陽、国立成育医療研究センター病院長)



## 臨床研究セミナー（基礎編）プログラム

日時：平成 23 年（2011 年）12 月 17 日（土曜日）

場所：国立成育医療研究センター 研究所 2 階セミナールーム

開会の挨拶（松井 陽 ・病院）	09:50～10:00
① リサーチ・クエスチョンの育て方（横谷 進 ・生体防御系内科部）	10:00～10:30
② 医学生物統計や臨床研究デザインの概念 1（大橋靖雄 ・東京大学）	10:30～11:00
③ 医学生物統計や臨床研究デザインの概念 2（大橋靖雄 ・東京大学）	11:00～11:30
④ 小児領域の医薬品開発概論（土田 尚 ・総合診療部）	11:30～12:00
⑤ 小児臨床薬理学概論（中村秀文 ・臨床研究センター）	12:00～12:30
＜ブレイク＞	12:30～13:30
⑥ 臨床研究論文の読み方（中川雅生 ・滋賀医科大学）	13:30～14:00
⑦ 小児がんに関する臨床研究の実際（藤本純一郎 ・臨床研究センター）	14:00～14:30
⑧ 医師の職業倫理、研究倫理、Informed Consent （松井健志 ・国立循環器病研究センター）	14:30～15:00
講評、閉会の挨拶	15:00～15:10

臨床研究セミナー(基礎編)  
2011年12月17日  
国立成育医療研究センター

## リサーチ・クエスチョンの育て方

国立成育医療研究センター  
生体防御系内科部  
横谷 進

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## リサーチ・クエスチョンの育て方

1. 臨床研究とリサーチ・クエスチョン
2. 臨床研究の第一歩からの構造化 (PECO/PICOに従って計画)
3. 臨床研究計画のフラッシュアップ (FINER、あるいは、FIRMNESSIによる点検)
4. 実例
5. まとめ

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



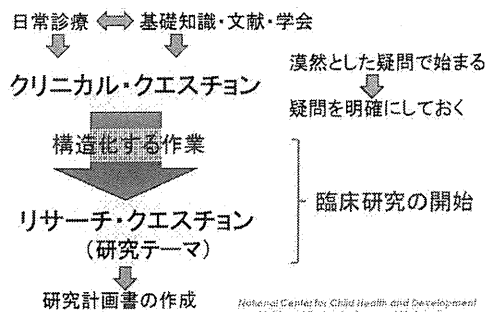
## 臨床研究 Clinical Research とは

1. 単に「臨床の場で行われる研究」ではない  
「基礎研究」に対して漠然と用いる場合もあるが
2. 一定の要件を満たした(構造化抄録を骨組みとした)研究である
3. エビデンスを提供できるので、広く医学・医療に生かされ、薬剤等の審査や医療政策の根拠にもされる

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## クリニカル・クエスチョンから リサーチ・クエスチョンへの流れ



National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## リサーチ・クエスチョンとは Research Question

1. 臨床の場で生まれる疑問(クリニカル・クエスチョン)とは区別して使う
2. 「研究テーマ」とも訳される
3. 「構造化されていること」が求められる
4. リサーチ・クエスチョンの明確化が、臨床研究の始まりであり、臨床研究の骨格になる

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism

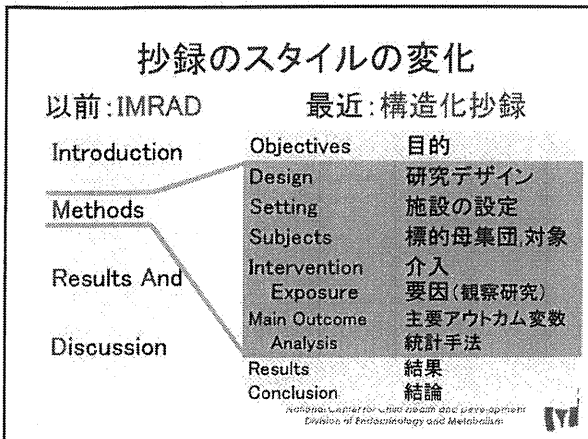


## 臨床研究における7つの誤り

1. データをとってから研究デザインを考える(泥鰌)
2. リサーチ・クエスチョンが明確・具体的でない
3. 対象が不明確。包含・除外基準を設定しない
4. 主要なアウトカム変数を吟味・設定しない
5. 変数の測定法の信頼性・妥当性を検討しない
6. サンプルサイズ等解析計画を事前に作成しない
7. 結果の解釈:統計的有意性のみで、臨床的・社会的に意味のある差かどうかを検討しない

福原俊一:リサーチ・クエスチョンの作り方  
健康医療評価機構 2008  
National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism





### 「構造化抄録」の提唱

- ICMJE による提唱
- International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>)
- N Engl J Med, Lancet, JAMA など世界的な医学雑誌の編集者会議

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism

### JAMAの抄録の例

#### Recurrent Urinary Tract Infections in Children Risk Factors and Association With Prophylactic Antimicrobials

Background: The evidence regarding risk factors for recurrent urinary tract infections (UTIs) and the benefits of antimicrobial prophylaxis in children is controversial. To identify risk factors for recurrent UTIs in a pediatric primary care clinic, we determined the association between antecedent infections and recurrent UTIs in a primary care clinic for recurrent urinary tract infections.

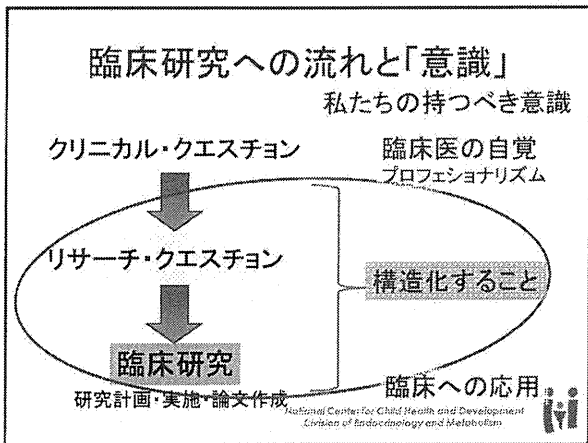
**Design, Patients, and Setting:** This analysis of 79 primary care patients, ages 4 years to 12 years, who were diagnosed with a UTI between July 1, 2001, and July 31, 2004, was conducted. There were 100 episodes of UTIs in 79 patients. Risk factors for recurrent UTIs and the association between antecedent infections and recurrent UTIs were determined using a case-control design.

**Main Outcome Measures:** Case-control design. The association between antecedent UTIs and recurrent UTIs.

**Results:** Among 79 patients in the analysis, 47 (59%) had recurrent UTIs. The risk of recurrent UTIs was significantly higher among patients with antecedent UTIs (OR, 1.99, 95% CI, 1.07 to 3.71) than among patients without antecedent UTIs (OR, 1.00, 95% CI, 0.50 to 2.00). The risk of recurrent UTIs was significantly higher among patients with antecedent UTIs who were treated with antimicrobials (OR, 1.47, 95% CI, 0.78 to 2.81) than among patients with antecedent UTIs who were not treated with antimicrobials (OR, 1.00, 95% CI, 0.50 to 2.00). The risk of recurrent UTIs was significantly higher among patients with antecedent UTIs who were treated with antimicrobials (OR, 1.47, 95% CI, 0.78 to 2.81) than among patients with antecedent UTIs who were not treated with antimicrobials (OR, 1.00, 95% CI, 0.50 to 2.00).

**Conclusions:** Among the children in this study, antecedent infections were associated with recurrent UTIs. The use of antimicrobials was associated with recurrent UTIs.

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



### リサーチ・クエスチョンの育て方 (小括)

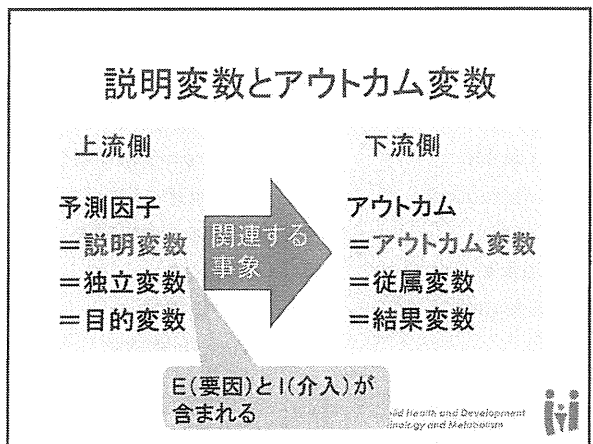
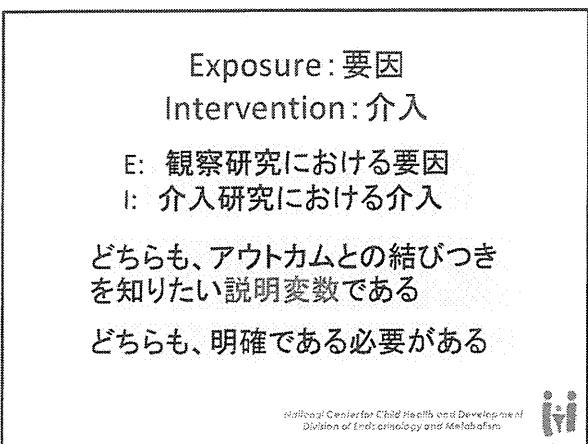
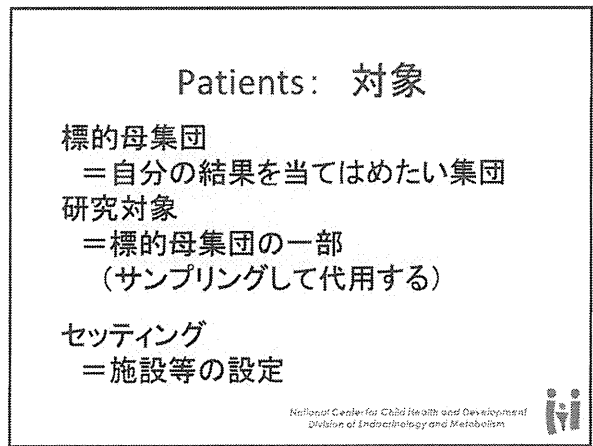
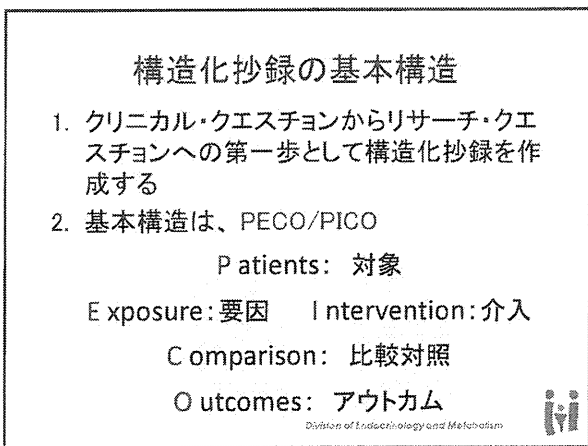
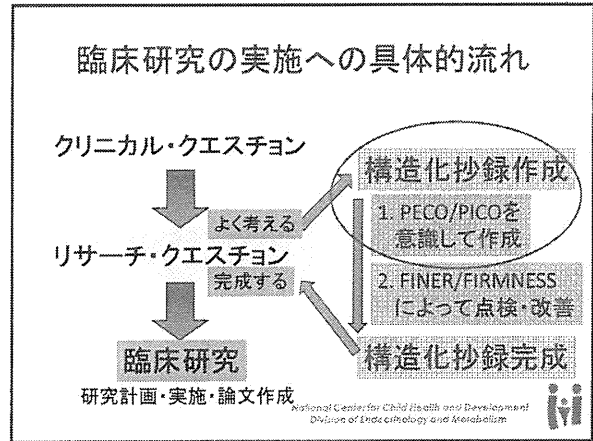
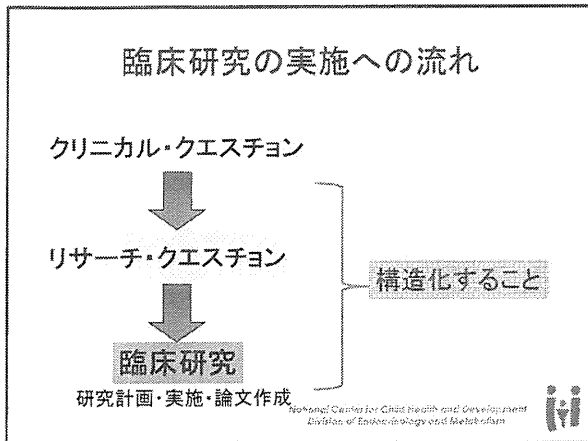
1. 臨床研究は、リサーチ・クエスチョンから始まる
2. リサーチ・クエスチョンを含め、これからの臨床研究は、**構造化抄録**という骨組みを持たなければならない

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism

### リサーチ・クエスチョンの育て方

1. 臨床研究とリサーチ・クエスチョン
2. 臨床研究の第一歩からの**構造化**(PECO/PICOに従って計画)
3. 臨床研究計画のブラッシュアップ (FINER、あるいは、FIRMNESSによる点検)
4. 実例
5. まとめ

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## Comparison: 比較対照

### 比較対照としての要件

1. 要因や介入がない
2. 他の条件は(できるだけ)同じ

### 交絡要因の調整

主な調整要因は外すな  
(年齢、性別、体格、..)

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## Outcomes: アウトカム

### アウトカムとしての要件

1. 意味がある
2. 信頼できる方法で測定できる
3. 目標の有意差が検出できそう

主要なアウトカム変数はひとつに絞る  
(検定の多重性を避ける)

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



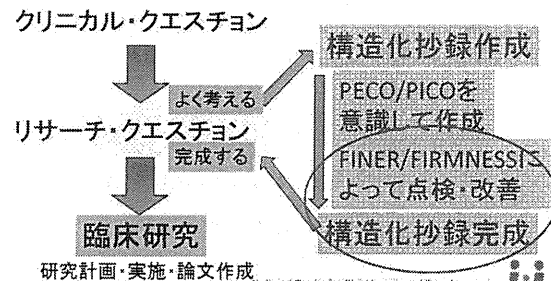
## リサーチ・クエスチョンの育て方

1. 臨床研究とリサーチ・クエスチョン
2. 臨床研究の第一歩からの構造化  
(PECO/PICOに従って計画)
3. 臨床研究計画のブラッシュアップ  
(FINER、あるいは、FIRMNESSによる点検)
4. 実例
5. まとめ

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## 臨床研究の実施への具体的流れ



National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## FINER、あるいは、FIRMNESSによる点検

- |   |            |   |   |                  |
|---|------------|---|---|------------------|
| F | easible    | — | F | easible=実施可能     |
| I | nteresting | — | I | nteresting=関心を引く |
| N | ovel       | — | R | elevant=意味がある    |
| E | thical     | — | M | easurable=測定可能   |
| R | elevant    | — | N | ovel=新しさ         |
|   |            | — | E | thical=倫理的       |
|   |            | — | S | tructured=構造化    |
|   |            | — | S | pecific=明確な指し示し  |

S. Hully: Designing Clinical Research  
3rd Ed Lippincott 2007

福原俊一: リサーチ・クエスチョンの作り方  
健康医療評価機構 2008



## Novel 新しく独創的? Interesting 関心を引く?

新しく独創的な研究は、多くの人の関心を引き付ける

素案が浮かんだら、文献検索が大切  
すでに報告されている?  
答えられていない疑問は? } 読み込みが必須  
新しい切り口は?

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## Ethical 倫理的？

倫理的に許される研究か？

- ・個人情報の扱い(プライバシーの保護)  
匿名化(連結可能/連結不可能)
- ・(こどもの)人権の尊重
- ・リスク<ベネフィット

科学的で意味がある研究か？

倫理指針への照会(臨床研究・疫学研究)  
倫理委員会に申請・承認の取得

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## Measurable 測定可能？

各変数は測定可能か？

- 例:呼吸困難の程度をどう測定するか  
低身長におけるQOLをどう測定するか  
医療の質をどう測定するか

測定法・尺度は適切か？

意外にもValidateされた方法は結構ある

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## Feasible 実現可能？

自分のアクセスできる対象か？

逆に、アクセスできる対象に適合するリサーチ・クエスチョンを設定すべきである

必要サンプルサイズの対象を集められるか？

必ず、サンプルサイズを先に考えること

資金、マンパワー、時間は？

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## Relevant ?

「切実な」(福原)「意味がある」

統計的有意差は、relevantとは別

必要とする側にとってrelevantであること

臨床家:疾患の理解・診療

患者:QOL

国家・社会:医療費と国民の健康

「意味がある」研究になるよう、焦点を合わせる

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## Structured, Specific ? 構造化と明確な指し示し

構造化されているか？

デザイン、対象、変数、統計手法

対象・変数は明確・具体的に示されたか？

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## リサーチ・クエスチョンの育て方

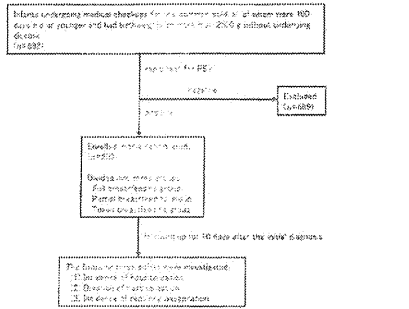
1. 臨床研究とリサーチ・クエスチョン
2. 臨床研究の第一歩からの構造化  
(PECO/PICOに従って計画)
3. 臨床研究計画のブラッシュアップ  
(FINER、あるいは、FIRMNESSによる点検)
4. 実例
5. まとめ

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism





## 研究対象の明確化 (よい例)

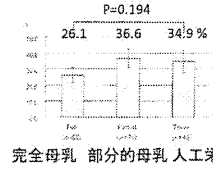


National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism

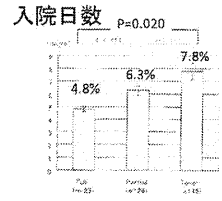


## 結果は3つ (要注意の例)

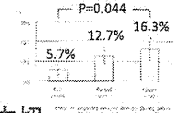
入院になった割合 (主要アウトカムのはず)



完全母乳 部分的母乳 人工栄養



酸素療法を受けた割合



論文の解釈には読み込みが大切



## 血清尿酸の性差は何によるのか?

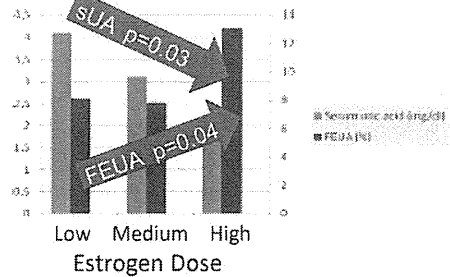
Effect of Long-Term Administration of Cross-Sex Hormones Therapy on Serum and Urinary Uric Acid in Transsexual Persons

**Background:** Transsexual persons do often have variable levels of uric acid in their serum and urine.  
**Objective:** This study was designed to evaluate the effect of long-term administration of cross-sex hormones on serum and urinary uric acid levels in transsexual persons. 27 subjects (15 transsexual men and 12 transsexual women) were included in the study.  
**Results:** The levels of serum uric acid were higher in the MTF group compared with the FTM group. In the MTF group, the serum uric acid was higher in the HRT group after 3 yr of treatment than before. The urinary uric acid was higher in the MTF group than in the FTM group. In both the MTF and FTM groups, the urinary uric acid was higher in the HRT group than in the non-HRT group. The urinary uric acid was higher in the HRT group than in the non-HRT group. The urinary uric acid was higher in the HRT group than in the non-HRT group.  
**Conclusions:** Serum levels of uric acid and the urinary uric acid were higher in the MTF group than in the FTM group. The results suggest that the urinary uric acid levels are affected by the administration of cross-sex hormones. The urinary uric acid levels were higher in the HRT group than in the non-HRT group.

適切な対象にめぐり合う・それに気づく



## エストラジオールが血清尿酸の性差の決定因子である



National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



少し寄り道して

## Serendipity

1. 辞書では、「掘り出し物を見つける才能」
2. いつも、たくさんのクエスチョンを整理してこころの引き出しにしておく
3. どのような機会があれば解答を得る臨床研究ができるのかを、一歩進めて考えておく
4. チャンスを見逃さない

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## Serendipity (つづき)

5. チャンスはいつ来るかわからない
  - ・自験例
  - ・他の人の症例や研究対象
  - ・文献
  - ・学会
  - ・ひらめき

偶然をモノにする能力(というより準備)がよい臨床研究を生む

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism





## 「実例」からの小括

1. メタアナリシスは、しばしば解決を与えない
  2. ガイドラインや常識(ドグマ)は変更される時が来る
  3. 自分の職場に可能なセッティングで研究計画を立てる大切さ
  4. 正当な論理に基づいて考察・結論を書き、また、論文を評価する大切さ
  5. Serendipity(幸運は日頃のリサーチクエスチョンの準備があればこそ)
- 常に研究の余地がある

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## リサーチ・クエスチョンの育て方

1. 臨床研究とリサーチ・クエスチョン
2. 臨床研究の第一歩からの構造化(PECO/PICOに従って計画)
3. 臨床研究計画のブラッシュアップ(FINER、あるいは、FIRMNESSによる点検)
4. 実例
5. まとめ

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## まとめ

1. クリニカル・クエスチョンを見つけ、リサーチ・クエスチョンに育てよう
2. 臨床研究は、リサーチ・クエスチョンから始まる
3. リサーチ・クエスチョンの段階から、臨床研究は構造化されていなければならない

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



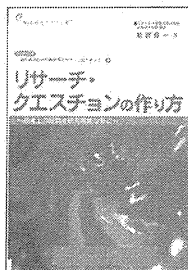
## まとめ

4. 構造化抄録は、PECO/PICOに従って作成し、FINER/FIRMNESSによりブラッシュアップできる
5. せっかくの着眼点や努力が、世に出せない、認めてもらえないのは残念
6. 偶然をモノにできるように、日頃からリサーチクエスチョンを準備しておこう

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## 参考図書



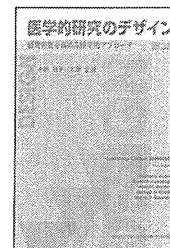
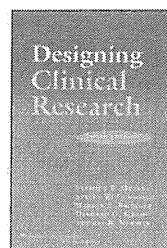
福原俊一:  
リサーチ・クエスチョンの作り方  
健康医療評価機構 2008

このプレゼンテーションにも多数引用しました。感謝

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## 参考図書



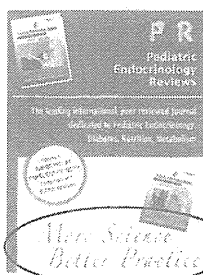
S. Hully: Designing Clinical Research 3rd Ed Lippincott 2007

- ・臨床研究に関する定評ある教科書で、辞書としても利用できる
- ・第3版の日本語訳も出版されている

Division of Endocrinology and Metabolism



優れた研究によって  
よりよい診療ができる

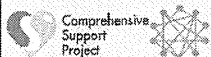


何歳になっても好奇心が衰えない  
Z. Laronが編集するレビュー雑誌の  
裏表紙

National Center for Child Health and Development  
Division of Endocrinology and Metabolism



## 何を知っていれば臨床研究が始められるか？



(財)パブリックヘルスリサーチセンターがん臨床研究支援事業(CSPOR)運営委員長  
 NPO日本臨床研究支援ユニット理事長  
 スタットコム(株)取締役会長  
 NPO日本メディカルライタ協会理事長  
 (社)日本臨床試験研究会代表理事

東京大学医学系研究科 公共健康医学専攻 生物統計学

大橋靖雄

1

## 臨床研究

- ◆ 疾患や治療の実態の把握と評価  
 疾患登録、質評価(クオリティインデックス)
- ◆ 診断法あるいは診断プロセスの評価
- ◆ 要因とアウトカムの関係の評価
- ◆ 予防法・治療法の評価  
 臨床試験(QOL評価含む)  
 疫学研究  
 経済評価
- ◆ 意思決定法に関する研究

2

## 内容

- ◆ EBM: 言うは易く、行なうは難し
- ◆ 臨床研究・疫学研究の方法論
- ◆ 倫理指針と臨床試験の登録
- ◆ 何が必要か？
- ◆ 新しい方法論
- ◆ 報告のガイドライン、さらに勉強するために

3

## EBM

海外データの解釈からエビデンス生成、そしてinformed choiceへ

「臨床試験や疫学調査によってエビデンスを作ること」自体は古くから存在、しかしこれが定着するまでには(欧米でも)長い年月が必要であった。いまでも定着不十分な分野は多く存在

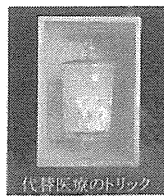
4

## 医療・EBMのあゆみ

エビデンス(EBM) 疫学・統計

診断	治療とくに薬物	1849 コレラの伝播様式(スノー)
1895 X線の発見 (レントゲン)	1897 アスピリン合成 (バイエル社ホフマン)	1858 ナイチンゲール覚書き
1972 CTの発表 (ハウズフィールド)	1973 スタチンの発見 (三共 遠藤章)	
	1998 トラスツマブ発売 (ロシュ・ジェネンテック)	

5



代替医療のトリック  
 サイモン・シン & エドワード・エルンスト  
 新潮社2010年2月

### 瀉血治療

1799 ジョージ・ワシントン 瀉血のため死亡  
 1809 スコット・ハミルトンによる擬似ランダム化試験  
 366人の兵士中  
 瀉血無し医師1 医師2 瀉血有り医師  
 死亡者 4 : 2 : 35  
 1828 ビエール・ルイの数量的方法による否定  
 1833 フランスでは姪を4200万匹輸入

### ナイチンゲールの功績

1855 スタタリ病院の衛生改善 死亡率を43→2%  
 1858 女性で初めての王立統計学会会員  
 訓練レベルが違う看護婦のランダム化試験  
 自宅出産が病院出産より安全であること実証

6

### 医療・EBMのあゆみ

エビデンス(EBM)疫学・統計

1895 X線の発見 (レントゲン)	1897 アスピリン合成 (バイエル社ホフマン)	1849 コレラの伝播様式(スノー)	1858 ナイチンゲール覚書き
1972 CTの発表 (ハウズフィールド)	1973 スタチンの発見 (三共 遠藤章)	1947 初めてのランダム化試験	1960- フラミンガム研究 がん臨床試験のシステム NIHの大規模試験システム
	1980 Milano研究開始		1984 LRC-CPPT発表
	1998トラスツマブ発売 (ロシュ・ジェネンティック)	1991 EBM	

7

### LRC-CPPT

Lipid-Research-Clinics Coronary-Primary-Prevention-Study

コレステロール低下とCHD疾患の関連  
3806患者 コレスチラミンとプラセボの二重盲検試験  
7-10年フォロー lost-to-follow-up 0 !!!  
\$150,000,000

1%のコレステロール減少 → 2%のリスク減少

これはかつて行われた臨床試験のうちで最も困難かつ挑戦的なもの一つである。私の意見では、かつてわが国家が支援した研究の中でも、最も重要なもの一つである。

AHA会長から関係者への礼状

8

### LRC-CPPT

JAMA1984;251:351-64

Lipid Research Clinics Program(1964). JAMA, 251: 351-354.

The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease in Randomized Double-Blind Program

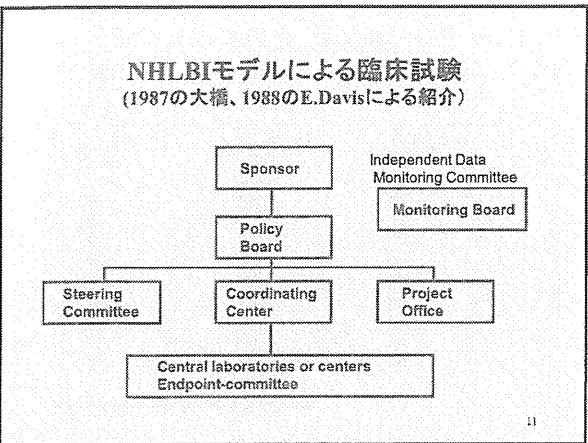
ただし生存延長は見られなかった

10

### LRC-CPPTの反響

その後のコレステロール低下キャンペーン  
牛肉・オレンジの輸出攻撃

10



### 医療・EBMのあゆみ

エビデンス(EBM)疫学・統計

1895 X線の発見 (レントゲン)	1897 アスピリン合成 (バイエル社ホフマン)	1849 コレラの伝播様式(スノー)	1858 ナイチンゲール覚書き
1972 CTの発表 (ハウズフィールド)	1973 スタチンの発見 (三共 遠藤章)	1947 初めてのランダム化試験	1960- フラミンガム研究 がん臨床試験のシステム NIHの大規模試験システム
	1980 Milano研究開始		1984 LRC-CPPT発表
	1991 EBM		1998トラスツマブ発売 (ロシュ・ジェネンティック)
	2005 MEGAの発表(AHA)		

12