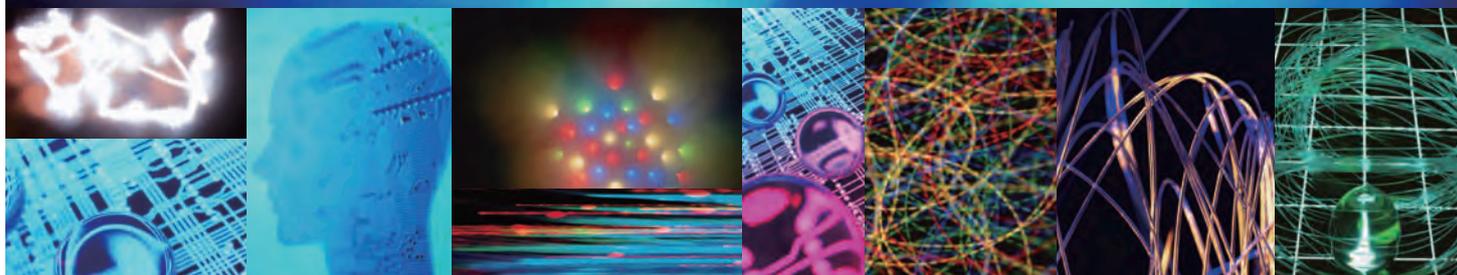


日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **28**

2023年1月



 **JASPO**

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

総説

研究計画の立案

藤井 宏典, 渡邊 大地, 飯原 大稔 1

岐阜大学医学部附属病院薬剤部



研究計画の立案

藤井宏典, 渡邊大地, 飯原大稔

はじめに

効果的ながんチーム医療の概念モデルにおいて、薬剤師は、がんおよびがんの合併症状や有害事象に対する治療などのアクティブケアを提供する職種と位置付けられている。このアクティブケアを提供する職種には、医療の質を向上させることやEBMの手法を用いて各自の専門分野の技術を進歩させることが期待されている¹⁾。一方、薬物治療の有効性や安全性、患者QOL等を向上させ、新たに取り組んだ薬剤師業務の有用性を評価するためには臨床研究の実施が欠かせない。それでは、我々はどうのようにして臨床研究を行えばよいのであろうか。

臨床研究を進めるにあたり最初に行うのは、日々の臨床で疑問に思い明らかにしたいこと（臨床疑問：Clinical Question: CQ）を具体的かつ実施可能な研究の形（研究疑問：Research Question: RQ）にすることである。我々は、医薬品の添付文書やインタビューフォーム、診療ガイドライン、最新の臨床試験の原著論文などを根拠として、患者が直面する医学問題の解決に当たっているが、なかには科学的根拠（エビデンス）が十分に確立されていないものもある。このエビデンスが不十分なCQを解決するための手段として『臨床研究』がある。『臨床研究』は、①CQの発見→②RQへの変換→③研究計画の立案→④データ収集→⑤データ解析→⑥データの公表（学会発表、論文発表）の6つのステップからなる。①のCQの発見とは、研究者が『明らかとなっていないことは何か』という疑問を明確にすることであり、②のRQへの変換は、研究者が『何を明らかにすればCQが解決できるのか』を明確にして、CQから研究計画への橋渡しを行うことである。そして、③の研究計画の立案は、RQをもとに臨床研究の形になるよう構造化・モデル化し、具体的な研

究デザインの選択やアウトカムを決定していく作業である。『研究計画』を立案することは、臨床研究を進めるうえで最も重要なステップとなる。

本総説では、薬剤師の日々の業務の中で生まれるCQから研究計画を立案するまでのプロセスについて、実際の研究事例を踏まえながら解説していく。

(A) 臨床疑問 (CQ) の発見～研究疑問 (RQ) への変換

いかなる臨床研究もCQがなくては成り立たない。CQは、実地臨床において患者と真摯に向き合った薬剤師の経験と熱意の中で誕生し、日々の業務の中で感じた疑問を整理して言語化することで明確になる。ここでは、臨床疑問 (CQ) の発見から研究疑問 (RQ) への変換について、筆者らが行った臨床研究を例に解説する。

研究：トリフルリジン・チピラシル塩酸塩内服患者におけるベバシズマブ併用による有効性および安全性に関する検討²⁾

切除不能進行大腸癌に対して、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩 (TAS-102) は、3次治療において優れた有効性・安全性が報告されている³⁾。岐阜大学医学部附属病院 (当院) では、TAS-102 にベバシズマブを併用する治療が承認レジメンとして登録されており、同癌の患者に対して頻用されていた。

CQ：TAS-102 にベバシズマブを追加することは、治療効果を向上し、また、安全であるか

筆者らは、上記のCQを持ち、この併用レジメン

が登録された経緯を調査した。根拠となったエビデンスは Phase1/2 試験の C-TASK FORCE であり、21 例の単群による報告であった⁴⁾。当院では、C-TASK FORCE を根拠として、TAS-102 とベバシズマブの併用を行うようになったが、それ以前は、TAS-102 は単独投与で使用されていた。そこで、下記のような RQ を作成した。

RQ : TAS-102 にベバシズマブを追加することは、TAS-102 単独投与と比較して、全生存期間を延長できるか、また、有意に増加する有害事象がないか。

CQ から RQ へ変換するにあたり、重要となるのが CQ の解決につながるエビデンスを検索することである。医薬品の添付文書やインタビューフォーム、診療ガイドライン、最新の臨床試験の原著論文から情報収集を行い、『何がわかっていて (What is known)、何が明らかとなっていない (What is unknown)』を明確にすることができれば、RQ への変換の準備が整う。この『明らかとなっていないこと』を解決するための RQ を CQ から立案することが重要である。

(B) RQ の構造化

研究計画を組み立てるために RQ の構造化を行う。構造化に求められる5つの条件として、(1) Feasible: 実現可能性、(2) Interesting: 科学的興味深さ、(3) Novel: 独自性、(4) Ethical: 倫理性、(5) Relevant: 必要性・社会的意義があり、その頭文字をとって『FINER』と呼ばれている⁵⁾。

Feasible (実現可能性) は、研究に必要な専門知識、技術、時間、症例集積能力や研究資金などのことである。興味深い研究であっても、実現できなければ意味がない。特に、必要な症例数の集積可能性は、研究デザインにかぎらず重要な因子となる。そして、この実現可能性は Ethical (倫理性) と密接に

関連する。研究の倫理性とは科学的であり、かつ実現可能であるかで判断される。さらに、研究には Interesting (科学的興味深さ) や Novel (独自性) が求められる。科学的な興味深さがあっても、過去に他の研究者が全く同じ研究を実施しているものや、新規性のある研究であっても、それが科学的に興味深くないものであれば、Ethical (倫理性) においても問題となる。ただし、過去の先行研究者の研究限界 (limitation) を解決できるような研究であれば、Novel (独自性) であるといえる。最後に、研究においては医療や社会における Relevant (必要性) が重要であり、これが明確でないと研究のための研究となってしまう。臨床研究は、多くの患者の協力で成り立っており、臨床医学や公衆衛生の発展に寄与するためのものであることを念頭において計画されたい。

これらの基準を満たしたうえで実際に RQ を構造化していく際は、PECO/PICO をガイドにするとわかりやすく構造化できる (図1)⁵⁾。

PECO は観察研究、PICO は介入研究の構造化に役立つガイドである。

観察研究では、誰を対象にして (Patients)、どんな要因があると (Exposure)、何と比較して (Comparison)、どんな結果になるのか (Outcome) が必要な要素となり、その頭文字をとって PECO と呼ばれる。介入研究では、要因 (Exposure) の代わりに介入 (Intervention) を行うため、PICO となる。PECO/PICO の形式に、自身の研究を当てはめていくことで構造化できる。また、CQ の解決のためにエビデンスを検索する場合にもこの PECO/PICO の形式に当てはめることで理解しやすくなる。先述した、TAS-102+ベバシズマブの研究を PECO のガイド下に構造化すると以下ようになる。

Patients (対象者): TAS-102 を内服した切除不能進行大腸癌患者

Exposure (要因): TAS-102+ベバシズマブの投与

Comparison (比較): TAS-102 単剤 (ベバシズマブの

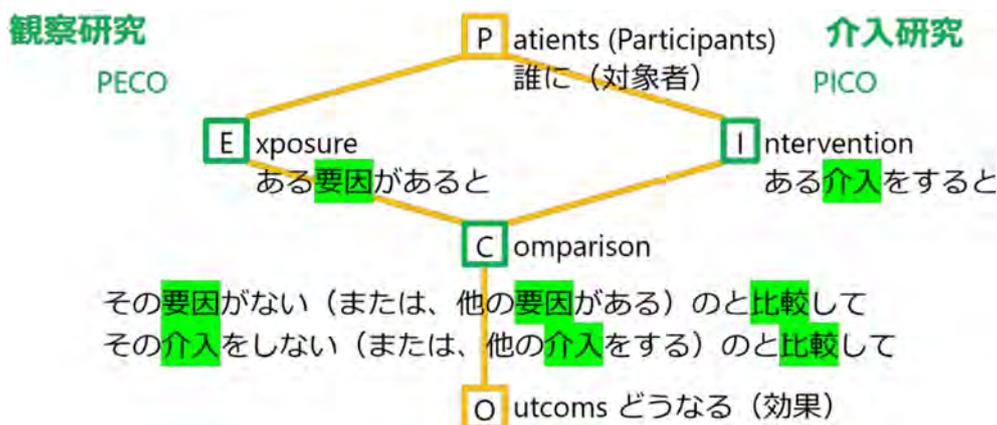


図1 PECO・PICO

併用がない患者)

Outcome (効果): 生存期間 (Primary endpoint)

ここで Outcome (効果) をどのように設定するかが、RQ を構造化するうえで非常に重要となる。Outcome は患者や医療、社会における Relevant であり、さらには標準的なものでなくてはならない。今回紹介した研究では、抗がん薬の治療効果が Outcome となるので、その Golden standard である生存期間を指標とした。Outcome を設定するうえで優良とされているのが、5D [Death(死)、Disease (疾病)、Discomfort/Dysfunctioning (不快/機能障害)、Disability (障害)、Dissatisfaction (不満足)] の減少である⁶⁾。その他、生産性や病休の減少、生活の質、医療の質、疾病負担、健康寿命なども Outcome の候補となる。Outcome は定義が明確であり、測定可能で臨床的に意味があるものでなくてはならない。特にその領域における Golden standard の Outcome が存在するものは、それを採用することが推奨される。

(C) 研究のデザインの選択

研究にはデザインの型がある。型とはデータの取り方と順序ごとにデザインを分類したものである。以下に研究デザインの型を選択するポイントを記載する。

ポイント①: 介入の有無

ある疾患やそれに対する診療の実態を観察する記述研究の場合は「観察研究」、研究者による意図的な介入が発生する場合は「介入研究」となる。また、介入研究は「ランダム化比較試験」と「非ランダム化比較試験」に分類される。

ポイント②: 比較対象の有無

観察研究は、比較対象のない「記述研究」と比較対象のある「分析的研究」に分類される。

ポイント③: 観察タイミング

観察タイミングとは要因とアウトカムを測定する時点のことである。要因とアウトカムを同時に測定する研究を「横断研究」、要因と異なる時点のアウトカムを測定する研究を「縦断研究」という。また、要因からアウトカムの調査が時間軸として未来に向う研究を「コホート研究」、時間軸がアウトカムから要因に向かって過去に遡る研究を「ケース・コントロール研究」という。

エビデンスの質が最も高いのは、介入研究におけるランダム化比較試験であるが、費用も時間もかかるため、実現可能性は低くなる。多くの研究者は、実現可能性を考慮し、コホート研究もしくはケース・コントロール研究の型を選択することが多い。コホート研究とケース・コントロール研究の長所と短所を表に記す。

一般的に、コホート研究はアウトカム獲得の時間軸が未来に向かうため、時間と費用がかかる。一方で、ケース・コントロール研究は、アウトカムの

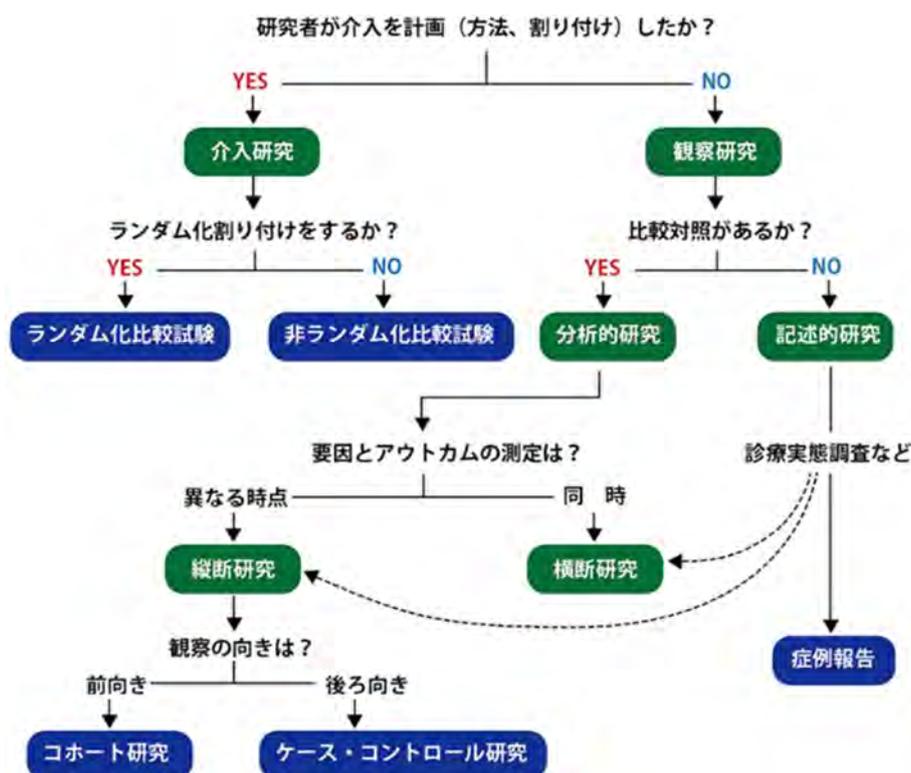


図2 研究デザインの『型』⁷⁾

表1 コホート研究とケース・コントロール研究の長所と短所

	長所	短所
コホート研究	<ul style="list-style-type: none"> 対象集団を明確に定義できる 複数のアウトカムを使用可能 まれな要因でも研究可能 研究者が第3の因子を研究前に検討し、測定可能 リスク・発生率の算出が可能であり、効果の指標として、リスク差・比、発生率・比の算出が可能 	<ul style="list-style-type: none"> まれなアウトカムの研究に向かない 研究期間が長くなる 費用がかかることが多い
ケース・コントロール研究	<ul style="list-style-type: none"> まれなアウトカムの研究に向く 研究期間が短い サンプルサイズが小さくて済む 	<ul style="list-style-type: none"> 対象集団の定義が難しい アウトカムが一つのみ 既存のデータで得られる因子しか測定できない リスク・発生率が求めにくく、効果の指標としてオッズ比しか算出できない

表2 RQの種類と研究デザインの型

調査項目	記述研究	横断研究	コホート研究	ケース・コントロール研究	介入研究
病気や診療の実態	○				
要因とアウトカムとの関係		○	◎	○	
治療・予防法の効果			○		◎
診断法の評価		○	○		○

獲得において時間軸が過去に向かうため、既にあるデータを利用できることから、効率がよく、時間と費用が少なくなる傾向にあるがバイアスが多いと捉えられる。さらに、ケース・コントロール研究は、リスク・発生率が求めにくく、効果の指標としてオッズ比しか算出できない。

研究資金の有無や施設ごとに実現可能な研究規模は研究の型の決定を左右する大きな因子である。まれなアウトカムの研究を実施したい場合は（または：希少疾患など症例数が集まりにくい集団を対象とした研究を実施する場合は）、ケース・コントロール研究が有利になる。一方、コホート研究でも、要因の起点とそのアウトカムを過去に設定することで、既にあるデータを利用可能である（過去起点コホート研究）。その方法であれば時間と費用が少なく、リスク・発生率の算出が可能である。

構造化したRQからどのように研究デザインを選択できるかを表に示す。

研究結果から得られるエビデンスの質はランダム化比較試験が最も高く、コホート研究やケース・コントロール研究などの観察研究はランダム化比較試験に比べエビデンスレベルが低くなる。観察研究では治療の割付をランダム化することはできないが、研究デザイン次第で研究の質を高めることができる。例えば、観察研究では層別化解析や多変量解析、傾向スコアを用いたマッチングや重み付けにより比較群間の患者背景の偏りを調整することができる。いずれにおいても、RQを構造化したのちに

研究デザインの型を選択する際には、構造化したPECOのE（要因）とO（効果）がどのデザインに適しており、より実現可能性を高めることができるかを検討する必要がある。先述した、TAS-102+ベバシズマブの研究においては、傾向スコアマッチング法で割付時のバイアスを補正することが可能であることから、実現可能性を考慮して「過去起点コホート研究」のデザインを選択した。

(D) 比較の質を落とす原因と対策方法

新薬Aと既存薬Bを比較するケースでは、曝露の違いがアウトカムにおよぼす影響を明らかにするために、臨床試験では特定の患者集団を新薬Aが投与されるグループと既存薬Bが投与されるグループに割付を行い、結果を比較する。この時、2つのグループ間で患者背景に偏りが少ないことが好ましく、先述したようにランダム化比較試験の質が高い理由は、観測することができない要因（例えば未知の遺伝要因や環境要因）についても理論上はグループ間の偏りを防ぐことができる点である。一方、観察研究では様々な要因が割付に影響する。例えば、新薬の効果への期待が大きいほど重症な患者には新薬Aを投与する確率が高くなりそうである。このような状況で新薬Aと既存薬Bの死亡リスクの比較を行った場合、新薬Aのグループで死亡リスクが上がる方向に引っぱられる。このように、本

来検証したい曝露因子とアウトカムとの因果関係がその他の要因によって歪められてしまう状態をバイアスと呼ぶ。バイアスが存在するほど研究の質が低下してしまうため、研究計画の時点でデザインを工夫することが重要である。

観察研究で問題となりやすいバイアスの原因として交絡がある。交絡とは曝露とアウトカムの両方に関連があり、かつ曝露→アウトカムの経路上に存在しないものである。上記の新薬 A に重症患者が集まりやすいケースでも交絡が生じており、予後がもともと悪い患者が新薬 A 群に集まりやすいことによって、新薬 A が投与される患者の死亡率が高くなるような見かけ上の相関関係が生じてしまう。

このような交絡に対し、交絡因子である重症度で調整することでバイアスを制御することができる。例えば、新薬 A グループと既存薬 B グループで重症者のみを対象とすることで、重症者の分布の偏りが結果に及ぼしていた影響を取り除いて比較することができる。この他にも、先述した多変量解析や傾向スコアを用いて重症度の偏りを補正することが有効である。観察研究では割付をランダム化できないことで生じる交絡の影響を可能な限り取り除くことで研究の質を上げることが可能である。そのためには、研究計画の段階で交絡因子を明らかにし、データを収集する必要がある。交絡因子を特定する際に役立つのが DAG (Directed Acyclic Graph) である。DAG とは因果関係を考えたい二つの要因やその他の要因を矢印で結ぶことで、それぞれの間の因果関係を視覚的に整理するためのツールである。DAG の詳細な説明は行わないが、今回は例として DAGitty (<http://www.dagitty.net/>) というツールを用いて TAS-102+ペバシズマブの研究における交絡因

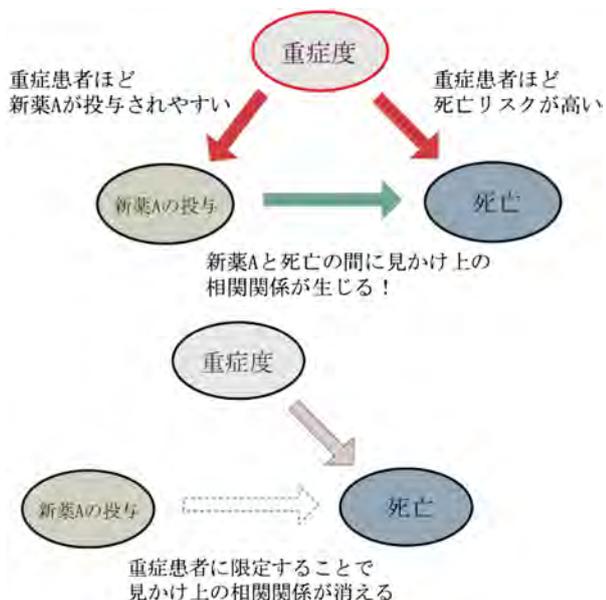


図3 交絡因子(重症度)により新薬 A の投与と死亡の間に見かけ上の相関関係が生じる

子を調べた過程を説明する。DAG を作成する際は、まず曝露要因である「ペバシズマブ併用の有無」から、アウトカムである「死亡リスクの変化」に向かって矢印を繋ぐ。次に曝露もしくはアウトカムに影響するその他の項目とそれぞれの関係について先行研究や疾患領域の専門家の意見を参考に項目と矢印を加えていく。例えば、「年齢」という項目について考えると高齢であるほど死亡リスクが高いためアウトカムに向かって矢印を引き、また高齢であるほど薬剤忍容性が低下することからペバシズマブ併用の有無にも影響すると考えられるため、「年齢」から「薬剤忍容性」に矢印を引き、さらに「薬剤忍容性」から「ペバシズマブ併用の有無」に矢印を引く。DAGitty では、バイアスが生じている経路は赤色の矢印で示される。また、曝露とアウトカムの両方に影響する項目、すなわち交絡因子は赤色のマーカーで示される。

図をみると DAG に加えたほとんどの項目が交絡因子となっていることがわかる。次に、調整すべき交絡因子を明らかにする。電子カルテの情報から入手可能な年齢、性別、検査値、予後予測因子、遺伝

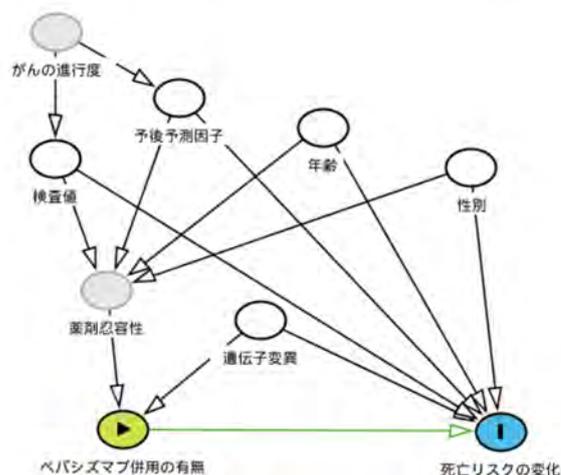
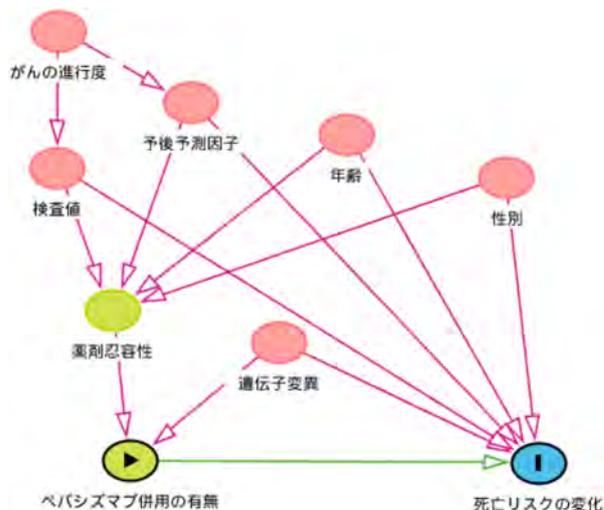


図4 TAS-102+ペバシズマブの研究における DAG を用いた交絡因子の特定

子変異などの項目について調整を行うとマーカーが赤から白に変化し、バイアスを示す赤色の矢印も黒に変化する。このようにDAGを作成することで曝露とアウトカムに影響する項目を視覚化し、調整が必要な交絡因子を明らかにすることができる。

交絡因子の調整には先述した層別化解析や多変量解析、傾向スコアを用いたマッチングや重み付けなどが主に使用される。TAS-102+ベバシズマブの研究においては、傾向スコアを用いたマッチング法と多変量解析の1つであるCox回帰モデルを選択した。傾向スコアとは、ある共変量が与えられた患者が治療群もしくは対照群となる傾向（確率）を示すスコアで、傾向スコアが近い患者どうしでペアをすることで比較群間の患者背景の偏りを防ぐことができる。Cox回帰モデルは生存期間のような発生までの期間と打ち切りがあるアウトカムを扱う多変量解析で、曝露→アウトカムのリスクを推定する際に共変量で補正することができる。TAS-102+ベバシズマブの研究では、すべての患者を対象にカプランマイヤー法で生存期間の比較を行ったのち、「ベバシズマブの併用」という曝露因子を年齢、予後予測因子といった交絡因子とともにCox回帰モデルに入れ、「ベバシズマブの併用」が生存期間の延長に関する独立した因子であることを示した。さらに、「ベバシズマブ併用あり」の患者と「ベバシズマブ併用なし」の患者について傾向スコアを用いてマッチングすることで両群間の患者背景の偏りを調整し同様の解析を行った結果、前者の比較データを支持する結果を得ることができた。

(E) 研究倫理について

臨床研究には、その研究対象者に対する倫理的原則がある。研究の参加者に対してはその研究に関する情報を最大限にわかりやすく伝え、対象者の自立性や自己決定権を尊重しなくてはならない。また、プライバシーの保護も重要な研究原則となる。さらに研究方法に関しては科学的である必要がある。研究によっては利益相反が存在する場合があるが、利益相反は、「ある」ことより「開示しない」ことが問題となる。そして、これらの倫理性は第三者によって評価されるべきであり、研究を開始する前に倫理審査委員会の承認を得る必要がある。

おわりに

本稿では、我々が実施したコホート研究である、「トリフルリジン・チピラシル塩酸塩内服患者におけるベバシズマブ併用による有効性および安全性に

関する検討」を実例として、研究計画を立案するための5つの段階：(A)臨床疑問(CQ)の発見～研究疑問(RQ)への変換、(B)RQの構造化、(C)研究のデザインの選択、(D)比較の質を落とす原因と対策方法、(E)研究倫理について概説した。

本稿では詳細について記載をしないが、ランダム化比較試験の報告を改善するために作成されたCONSORT声明(Consolidated Standards of Reporting Trial Statement)⁸⁾、疫学における観察試験の質を改善するために作成されたSTROBE声明(Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology)⁹⁾は、それぞれの報告において記載すべき項目のチェックリストとなっている。これらのチェックリストを活用することで、立案した計画の研究計画書の作成が容易になる。また、研究を実施される場合には、「臨床研究法」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」¹⁰⁾に則る必要があり、研究計画が、これらを遵守しているかの確認も必要である。

最後に、本稿が、今後、臨床研究を立案される先生方の、臨床研究デザインの作成の一助になれば幸いである。

引用文献

- 1) Ueno TN, et al.: ABC conceptual model of effective multidisciplinary cancer care, *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(9): 544-547.
- 2) Fujii H, et al.: Bevacizumab in combination with TAS-102 improves clinical outcomes in patients with refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective study, *Oncologist* 2020; 25(3): e469-e476.
- 3) Mayer RJ, et al.: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer, *N Engl J Med* 2015; 372(20): 1909-1919.
- 4) Kuboki Y, et al.: TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): An investigator-initiated, open-label, single-arm, multicentre, phase 1/2 study, *Lancet Oncol* 2017; 18(9): 1172-1181.
- 5) 福原俊一：臨床研究の道標 7つのステップで学ぶ研究デザイン, 特定非営利活動法人 健康医療評価研究機構, 東京, 2013.
- 6) Fletcher RH, et al.: *Clinical Epidemiology: The Essentials*. 3rd ed. Williams & Wilkins. 1996.
- 7) 一般社団法人日本骨折治療学会 (<https://www.jsfr.jp/>)
- 8) <http://www.consort-statement.org/>
- 9) <http://www.strobe-statement.org/translations/>
- 10) 000909926.pdf (mhlw.go.jp)



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会