

研究倫理と研究デザインの 基礎知識

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門
研究企画推進部 多施設研究支援室

片岡 智子



本日の内容

- 「Emanuelの8要件」の4つをおさえる
 - Social Value
 - Scientific Validity
 - Fair Subject Selection
 - Favorable Risk/Benefit Ration

- 研究デザインのフレームワークをおさえる
 - Patient
 - Intervention
 - Control
 - Outcome

不適切な臨床研究の例

■ 非倫理的な事例：同意取得がなされていない

□ 説明義務違反

- 同意を得ずにランダム化比較試験に組み入れ
- 裁判では臨床試験の対象ではなかったと説明
- 地裁・高裁判決にて原告勝訴、説明義務違反による精神的苦痛が認められた

□ 同意書が確認できない

- 52名に対して臨床試験を実施
- 同意書の存在は4名分、うち署名があるのは1名分のみ（口頭同意有り）

□ 事前同意なく検体採取

- 31名から事前の同意なく臨床研究用の検体採取
- 倫理審査委員会承認手続き未完了

■ 研究不正の事例：捏造・改竄 → 「臨床研究法」制定へ

□ ディオバン事件

- 社員が大学非常勤講師の肩書きで研究に関与
- データ操作

臨床研究の基本理念: 臨床研究法施行規則第9条

- この指針は、人を対象とする生命科学・医学系研究に携わる全ての関係者が遵守すべき事項を定めることにより、人間の尊厳及び人権が守られ、研究の適正な推進が図られるようにすることを目的とする。全ての関係者は、次に掲げる事項を基本方針としてこの指針を遵守し、研究を進めなければならない。
 - ① 社会的及び学術的意義を有する研究を実施すること。Social Value
 - ② 研究分野の特性に応じた科学的合理性を確保すること。Scientific Validity
 - ③ 研究により得られる利益及び研究対象者への負担その他の不利益を比較考慮すること。Favorable Risk/Benefit Ratio
 - ④ 独立した公正な立場にある倫理審査委員会の審査を受けること。Independent Review
 - ⑤ 研究対象者への事前の十分な説明を行うとともに、自由な意思に基づく同意を得ること。Informed Consent
 - ⑥ 社会的に弱い立場にある者への特別な配慮をすること。Fair Subject Selection
 - ⑦ 研究に利用する個人情報等を適切に管理すること。
 - ⑧ 研究の質及び透明性を確保すること。Respect for Potential & Enrolled Subjects

- Emanuelの研究倫理8原則がベース
- 被験者保護だけではなく研究の質も基本理念に含まれている

臨床研究の基本理念：人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針

第1章 総則 第1 目的及び基本方針

- 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 **Social Value**
 - 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 **Scientific Validity**
 - 三. 臨床研究により得られる利益及び臨床研究の対象者への負担その他の不利益を比較考量すること **Favorable Risk/Benefit Ratio**
 - 四. 独立した公正な立場における審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の審査を受けていること **Independent Review**
 - 五. 臨床研究の対象者への事前の十分な説明を行うとともに、自由な意思に基づく同意を得ること **Informed Consent**
 - 六. 社会的に特別な配慮を必要とする者について、必要かつ適切な措置を講ずること **Fair Subject Selection**
 - 七. 臨床研究に利用する個人情報 を適正に管理すること
 - 八. 臨床研究の質及び透明性を確保すること **Respect for Potential & Enrolled Subjects**

- Emanuelの研究倫理8原則がベース
- 被験者保護だけではなく研究の質も基本理念に含まれている

臨床研究 8つの倫理要件

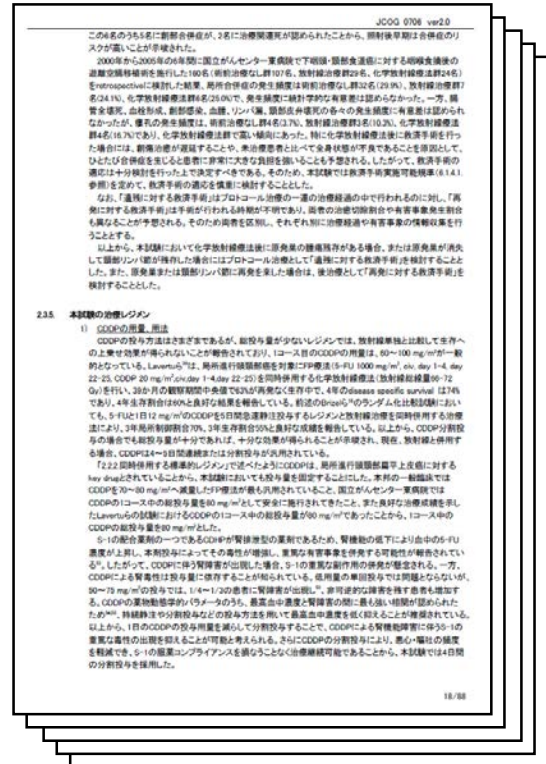
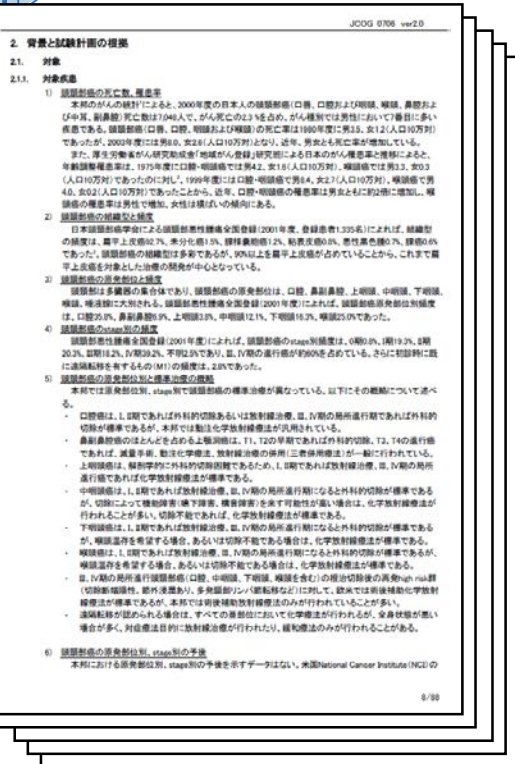
Emanuel EJ, et al, 2000年(7要件)
2004年(8要件)

1	Collaborative Partnership	コミュニティ(社会・地域)との協調
2	Social Value	社会的な価値
3	Scientific Validity	科学的妥当性
4	Fair Subject Selection	適正な被験者選択
5	Favorable Risk/Benefit Ratio	適切なリスク・ベネフィットバランス
6	Independent Review	第三者による独立した審査
7	Informed Consent	インフォームド・コンセント
8	Respect for Potential and Enrolled Subjects	被験者および候補者の尊重

Social Value（社会的な価値）

- 医学の進歩、未来の患者さんへ貢献するか？
- Valueのない研究
 - 既にわかっている結論しか出てこない
 - 試験の無秩序/無駄な重複
 - 既存薬に比べメリットのない(薬価は高い)新しい降圧剤の治験
 - 企業の宣伝・医者業績作りのための研究
- 実践
 - プロトコールにValueのあることを十分記述
 - 網羅的/客観的なエビデンスに基づいた研究であることを示す

プロトコル「背景」の章



プロトコルの背景記載が必要なのは？

■ Social Valueを示すため

■ どのプロトコルでも冒頭に背景記載がある理由

□ 背景を読んでSocial Valueがなければ、その後は読む必要なし

背景は何のために記載するか？

■ 背景記載(2章)

- 「試験の意義(Social Value)」を示す声明文
 - 2章を読んで「意義がない」と判断するなら、その後は審査不要
 - 論文の本文記載の冒頭「Introduction」に相当する
- Emanuel の主要4原則が網羅され主張されているか
 - Social value, Scientific validity, Fair subject selection, Favorable benefit/risk Ratio

■ よくある背景記載のドラフト

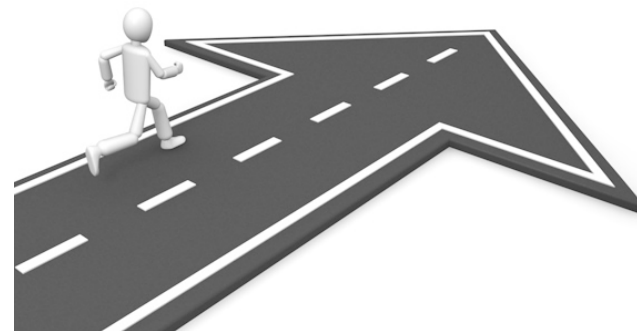
- 改行なしに1ページ以上の同じパラグラフが続く
- 時系列順に過去の試験結果が永遠と並べられている
- 最後まで読まないと言いたいのかわからない
- 最後まで読んでも言いたいのかわからない



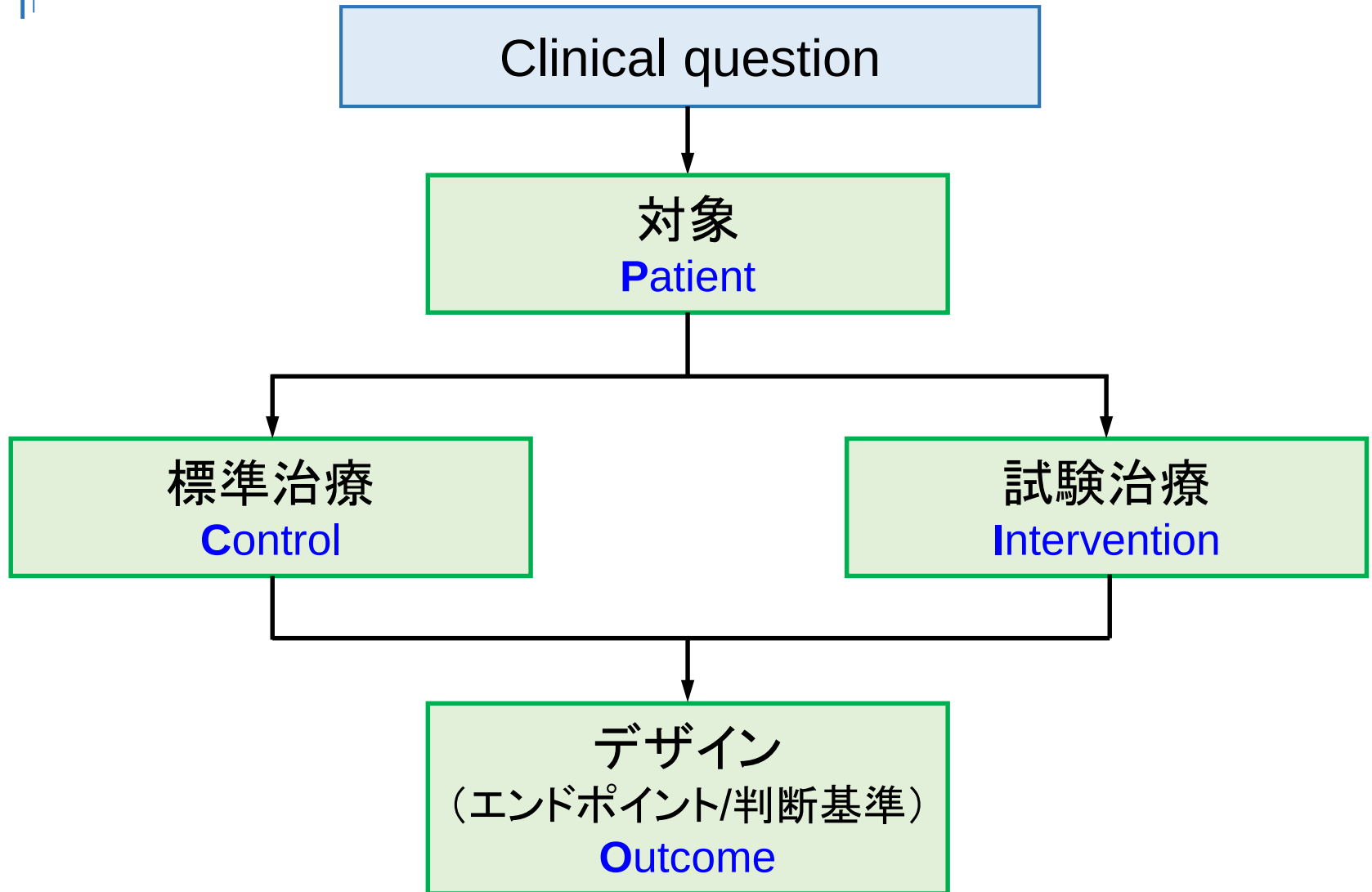
背景記載は過去の臨床試験のサマリーではない。

Social Valueのキモは？

- Unmet Needs/Clinical Questionは何か？
 - 結局、その対象患者について現状何が困っているのか？
 - 標準治療の有効性が十分ではない
 - 標準治療の毒性が強すぎる
- 結果がもたらす社会/患者のBenefitは何か？
 - その試験結果によって、現場の医学的意思決定がどのように変わるのか？
 - 探索的研究の場合には、その試験だけで意思決定が変わらなくてもよいが、将来的なbenefitにつながる「ロードマップ」は示す必要がある



研究デザインのフレームワーク:PICO

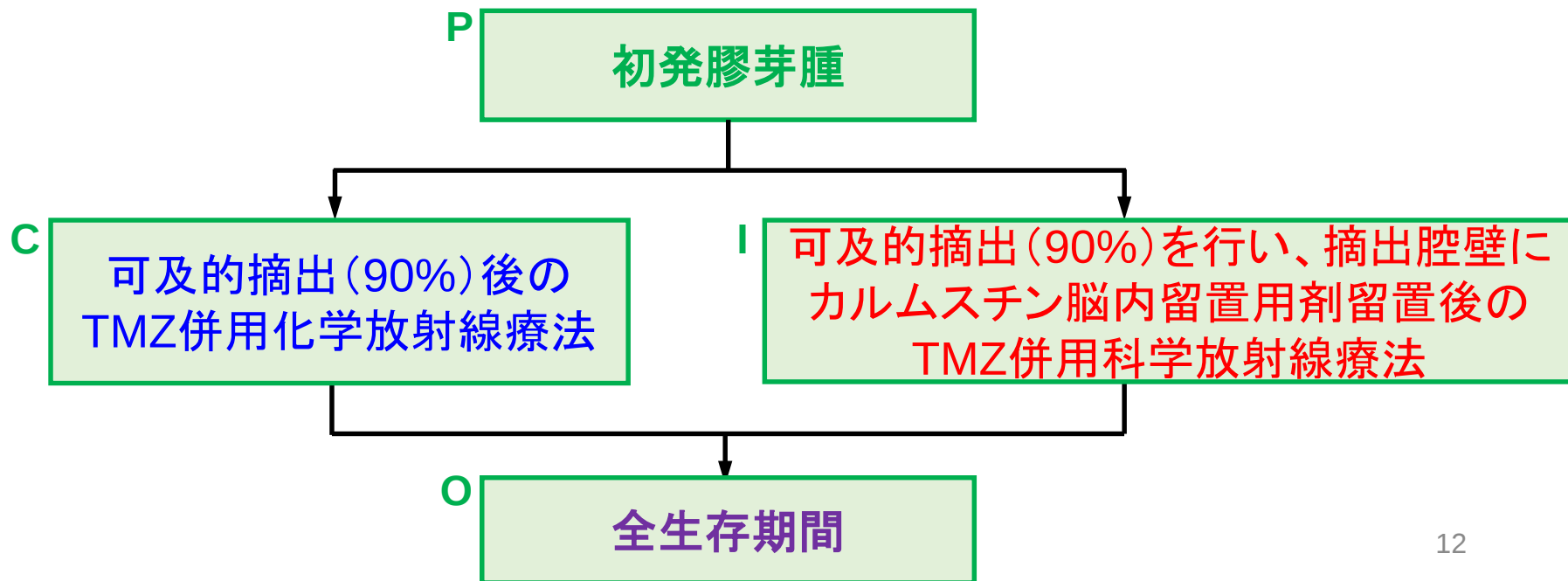


「研究目的」の書き方

■ PICOの4要素を含めた形で書き下す

□ 例: JCOG1703(脳腫瘍グループ)

- 初発膠芽腫に対して、可及的摘出(90%以上)を行い、摘出腔壁にカルムスチン脳内留置用剤留置後、テモゾロミド(TMZ)併用化学放射線療法を行う試験治療が、標準治療である可及的摘出(90%)後のTMZ併用化学療法放射線療法に対して、全生存期間において優れていることをランダム化第III相比較試験にて検証する。



標準的な背景記載の章立て

- 2.1. 対象 Patient
- 2.2. 標準治療 Control
- 2.3. 試験治療 Intervention
- 2.4. 試験デザイン Outcome
- 2.5. 利益と不利益の要約
- 2.6. 試験の意義



妥当か？
Valueはあるか？

Social Valueの総括

- 背景記載もしっかり審査する
 - PICOは明確に記載されているか？
 - 自分が患者だったら参加したいか？
 - 将来の患者に十分にベネフィットをもたらすか？
 - Valueを客観的に示す記述がなされているか？

Value不明な背景記載の例

■ 研究の背景

- 膵液瘻は胃がん手術で最も頻繁に見られる合併症である。Sato et al.のシステマティック・レビュー(2012)によれば、進行胃癌の手術の約3割に膵液瘻が発生する。術中膵周辺へ薬剤Aを直接噴霧することにより膵液瘻予防効果が得られると報告されているが(Suzuki et al. 2017)、海外を含めてランダム化比較試験が今日まで行われておらず、実地診療へ導入するためのエビデンスとしては、十分ではない。そのため、B大学の関連病院6施設でのランダム化比較試験を計画した。

■ 研究の目的

- 臨床病期II-III期の胃癌患者に対して、開腹胃全摘術を行う群に比べて、開腹胃全摘に薬剤Aを術野に噴霧する群で、膵液瘻発生割合の減少効果を検証する。

- PICOは明確に記載されているか？
- 自分が患者だったら参加したいか？
- 将来の患者に十分にベネフィットをもたらすか？
- Valueを客観的に示す記述がなされているか？

Value不明な背景記載の例

- 研究の背景
 - どのくらいの被験者数のデータ？
膵液瘻のgradeは？
 - 膵液瘻は胃がん手術で最も頻繁に見られる合併症で、安全性に問題はないか？ et al.のシステムティック・レビュー(2012)によれば、進行胃癌の手術の約3割に膵液瘻が発生する。術中膵周辺へ薬剤Aを直接噴霧することにより膵液瘻予防効果が得られると報告されているが (Suzuki et al. 2012) 海外を含めてランダム化比較試験が今日まで実施されていない。そもそも薬事承認されているか？
 - どのくらいの被験者数のデータ？
予防効果とは具体的にどんな効果か？
ランダム化比較試験を実施するに足りるほどpromisingか？
 - 臨床病期II-III期の胃癌患者に対して、開腹胃全摘術を行う群に比べて、開腹胃全摘に薬剤Aを術野に噴霧する群で、膵液瘻発生割合の減少効果を検証する。

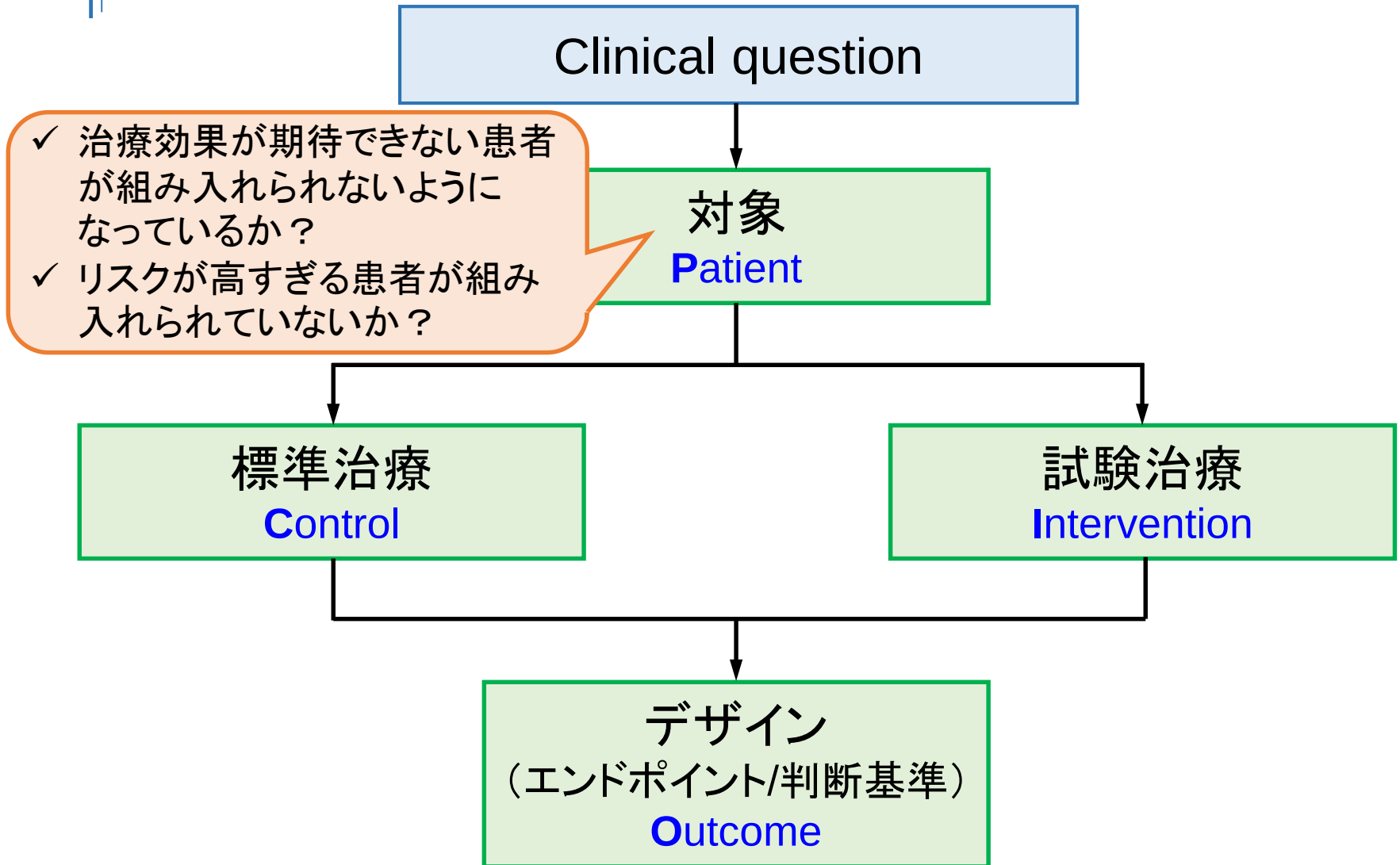
Scientific Validity (科学的妥当性)

- 正しい方法論に基づいて研究を計画・実施
- Validでない研究
 - エンドポイントが正しく算出できない
 - 症例数が少なくて(よくとも悪いとも)結論が出ない
 - 不適切な研究デザイン
 - データ管理がなされていない
 - 「不適格」かどうかのチェックがない
- 実践
 - 生物統計家による支援体制の確保
 - データマネージャー、CRCによるデータ管理
 - 臨床医に対する臨床試験方法論の教育
 - “honest”な研究結果の報告



よさそうに見えるデータ
だけを切り取って提示

Scientific Validity: PICOを活用しよう！



Fair Subject Selection (適正な被験者選択)

■ Fairではない被験者選択

- 社会的弱者への不平等な勧誘：囚人・学生・社員・病院職員
- リスクが高すぎる患者の組み入れ
- ベネフィットが期待できない患者の組み入れ
 - III期だけだと予定登録数が足りないからIV期も入れよう・・・
- 科学的根拠なく対象から不当な排除

■ 実践

- 適切な適格規準・除外規準の設定
- 不適格例を登録しない仕組み・適格性の事後チェック



Fairな適格規準か？

- 高度進行胃がんに対する3剤併用化学療法の第I相試験
- 適格規準(抜粋)
 - 組織学的に腺癌(一般型)であることが確認されている
 - 腹膜転移を有する経口摂取不能の進行胃癌または再発胃癌である
 - 中枢神経系(脳、脊髄、髄膜)への転移がない
 - 排液を要する胸水を認めない
 - 測定可能病変の有無は問わない
 - 登録時の年齢が20歳以上(年齢上限なし)
 - ECOG PSが0-2である
 - HER2が陰性である(HER2未測定の場合は登録可能)

- Fairではない被験者選択になっていないか？
 - 社会的弱者への不平等な勧誘
 - リスクが高すぎる患者の組み入れ
 - ベネフィットが期待できない患者の組み入れ
 - 科学的根拠なく対象から不当な排除

Fairな適格規準か？

■ 高度進行胃がんに対する3剤併用化学療法の第I相試験

■ 適格規準(抜粋)

- 組織学的に腺癌(一般型)であることが確認されている
- 腹膜転移を有する経口摂取不能の進行胃癌または再発胃癌である
- 中枢神経系(脳、脊髄、髄膜)への転移
- 排液を要する胸水を認めない
- 測定可能病変の有無は問わない
- 登録時の年齢が20歳以上(年齢上限なし)
- ECOG PSが0-2である
- HER2が陰性である(HER2未測定の場合は登録可能)
- 標準治療化学療法の投与が終了している

かなりtoxicな多剤併用療法の早期開発に高齢者を組み入れても安全性に問題はないか？

安全性に問題はないか？

確立した標準治療がある段階から第I相試験へ組み入れるのはNG
(標準治療を終えている患者が対象となることを追記すべき)

Fair Subject Selectionの検討事例

■ よくある臨床試験の適格規準

- 登録時の年齢が20～80歳である

■ 19歳以下や81歳以上を除外するのは“fair”か？

- 臨床試験への参加から不当に排除しているのではないか？

□ 19歳以下

- 用量設定が成人と異なる小児を含めないことは正当化されるが、成人と同じ用量で投与できる対象まで除外すべきか？

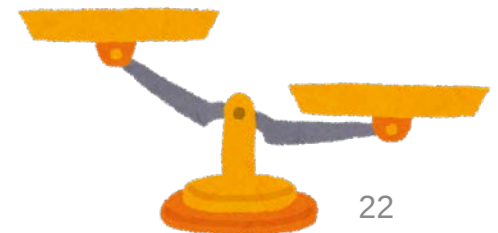
□ 81歳以上

- 高齢者への投薬には安全性の懸念があるが、年齢だけで身体予備力が決まるわけではない
- 81歳以上を除外してしまうと、高齢者に対する治療開発が行われなくなるというデメリットあり

- 現在のJCOG試験でのデフォルトは「16歳以上（上限なし）」に
- Phase Iなど安全性に懸念がある場合には年齢上限を設けても良い

Favorable Risk/Benefit Ratio (適切なリスク・ベネフィットバランス)

- Minimize Risks, Maximize Benefits
 - リスクはゼロにはできない
 - 被験者のリスクに見合う被験者/社会の利益
- Favorableでない研究
 - 非専門病院でのPhase I・多施設共同Phase I
 - 逸脱/違反がチェックされない臨床試験
 - 重篤な有害事象の情報を共有する仕組みのない臨床試験
- 実践
 - 適切な治療方法の規定(治療変更規準・支持療法含む)
 - 適切な毒性・有効性の評価
 - 逸脱・プロトコル遵守のモニタリング
 - 有害事象報告プログラム



リスクはゼロにはできない

- ゼロリスクではなくリスクマネジメントが重要
 - 科学技術・衛生管理技術が発展してもゼロリスクはあり得ない
 - 自動車が存在する以上、交通事故はゼロにはできない
しかし、リスクの最小化を目指すことはできる(例: 自動運転)
 - 白米1gには平均0.11 μ gの砒素が含まれている
科学的な評価とリスクマネジメントの仕組みが重要
- 臨床研究: 患者に侵襲を加える以上はリスクはゼロにはできない
 - 適切なモニタリングが行われているか?
 - リスクを最小化する工夫が行われているか?

標準治療と試験治療のリスクのバランス

■ 臨床試験:「比較」のタイプ

□ Standard vs. Toxic New

- 試験治療が毒性が強い
- 優越性試験

- 例:5年生存割合で10%上回る設定でサンプルサイズ計算

□ Standard vs. Less Toxic New

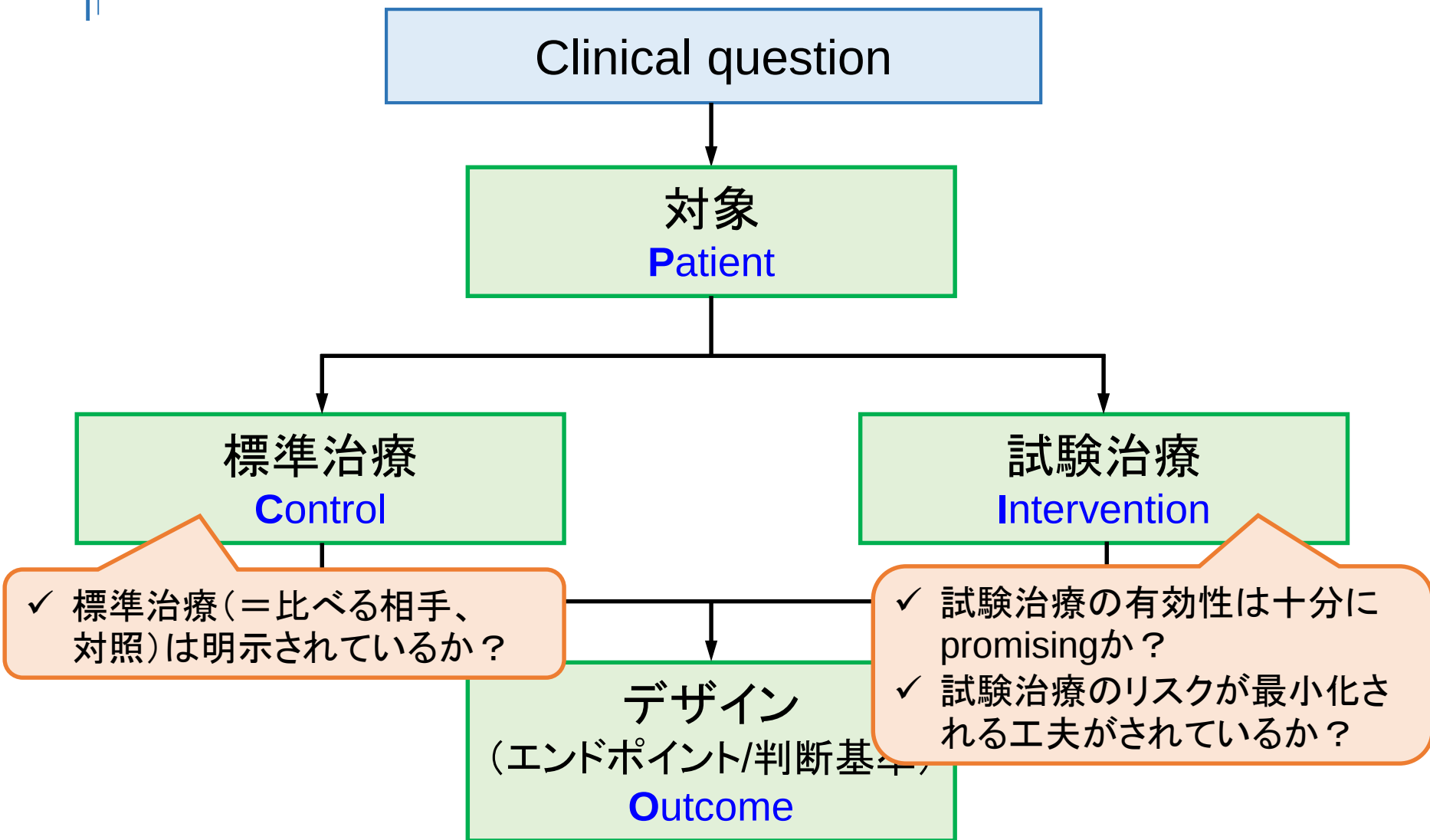
- 試験治療が毒性が軽い、他にメリットがある
- 非劣性試験

- 判断規準:全生存期間が同じくらいであることが示されれば、他にメリットのある新治療を「良い」と判断する
- 試験治療のメリットが大きければ非劣性マージン大

審査のポイント

- ✓ 標準治療(対照群)と試験治療の「リスク」のバランスを評価する
- ✓ それにより試験治療にどれほどの「ベネフィット」が求められるかが異なる
- ✓ リスクバランスに見合った試験デザインになっているかを審査する

PICOを活用しよう！



よくある事例

- X癌に対する治療薬Yの単群試験(n=40)
 - Primary endpointは奏効割合
 - 当院で治療薬Yを投与した少数例の検討では40%(4人/10人)と有望な奏効割合が観察された
 - そのため、本試験では閾値20%、期待値40%と設定し、片側水準5%、検出力80%としてサンプルサイズを35例と設定した

よくある事例

■ X癌に対する治療薬Yの単群試験 (n=40)

標準治療ではどのくらいか？

- Primary endpointは奏効割合
- 当院で治療薬Yを投与した少数例の検討では40%(4人/10人)と有望な奏効割合が観察された
- そのため、本試験では閾値20%、期待値40%と設定し、片側水準5%、検出力80%としてサンプルサイズを35例と設定した

- ✓ 何と比べて良ければ、「良い」と結論できるのか？
- ✓ 標準治療と比べて「良い」と言えなければ価値がない
- ✓ 閾値は標準治療における奏効割合をベンチマークにして設定

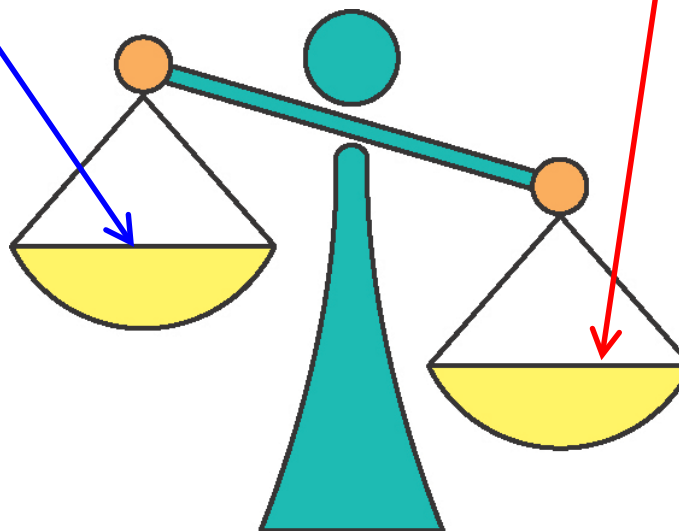
臨床試験の原則

■『臨床試験は“比較”である。』

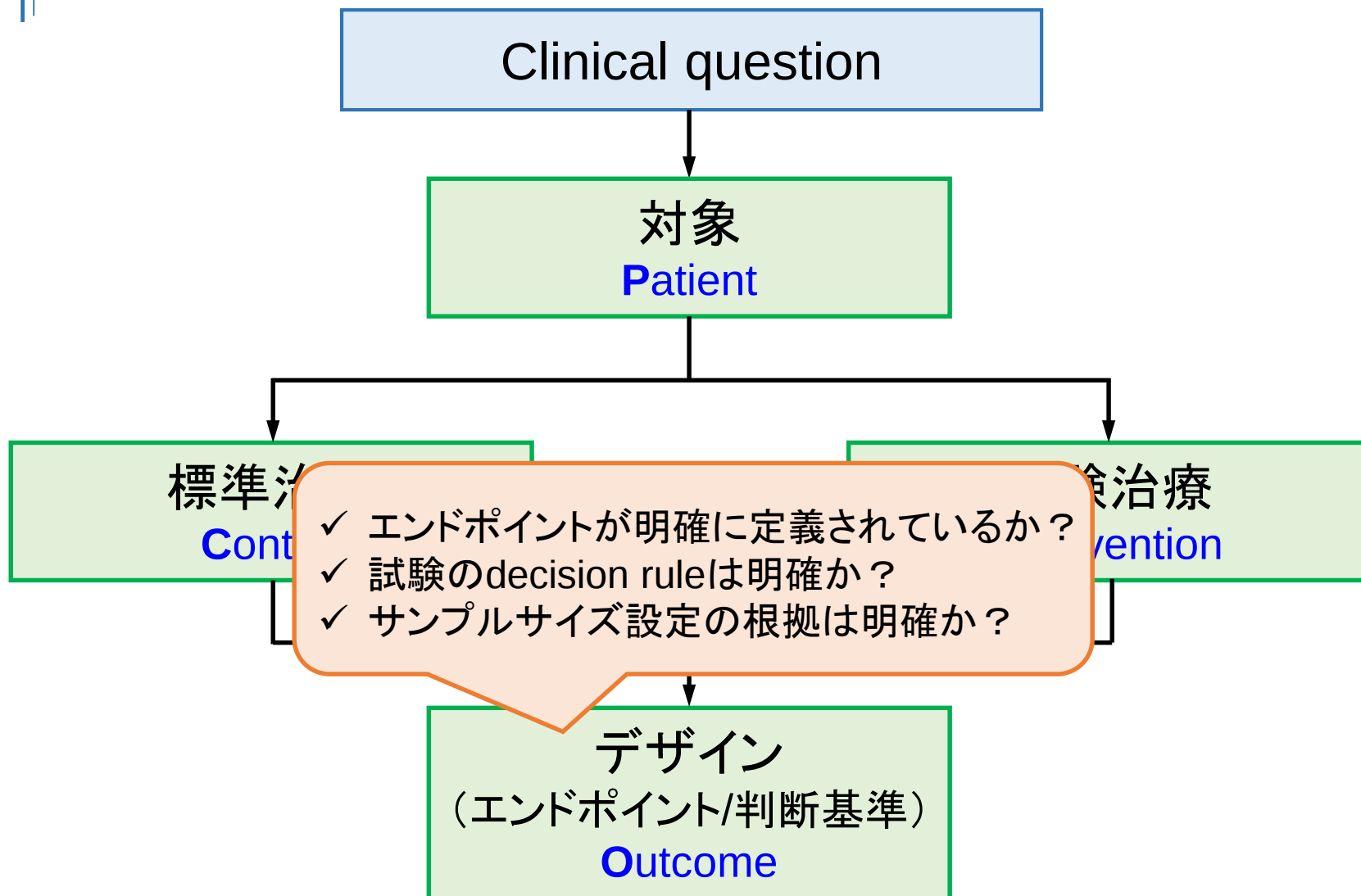
比較する相手は常に
標準薬・標準治療

新しい薬
新しい治療法

- Phase I
過去のデータから導かれる
安全性の許容水準との比較
(許容される毒性の割合)
- Phase II
過去のデータから導かれる
有効性の水準や目標との比較
- Phase III
標準薬・標準治療と
総合的な有効性と安全性を
直接同時比較



PICOを活用しよう！



Validでない記述例

- 臨床病期II-III期胃癌患者に対する膵液瘻予防薬Aの有無に関するランダム化比較試験
- 予定参加数
 - 100人(各群50人)の試験参加を目標とする。
 - 参加募集期間内ならば150人まで募集する。150人に到達すれば、募集を終了する。

Validでない記述例

- 臨床病期II-III期胃癌患者に対する膵液瘻予防薬Aの有無に関するランダム化比較試験

- 予定参加数

なぜ100人か？

- ☐ 100人(各群50人)の試験参加を目標とする。
- ☐ 参加募集期間内ならば150人まで募集する。150人に到達すれば、募集を終了する。

なぜさらに50人募集するのか？

サンプルサイズは多からず少なからず

■ ランダム化比較試験(優越性)のサンプルサイズ計算の例

□ 試験デザインに関わる各パラメーターの設定

- 標準治療群の3年生存割合70%
 - 試験治療群の期待3年生存割合80%(ハザード比0.63)
 - 片側有意水準5%、検出力80%
 - 登録期間3年、追跡期間3年
- ⇒ 予定登録患者数 336人

■ これより多すぎるのは倫理的ではない

□ 患者数が多いことが予想されるので1000人にしておこう

- 良いかどうか分からない治療法に必要以上に割り付けるのは倫理的ではない

■ これより少なすぎるのも倫理的ではない

□ 300人も集まらないので、とりあえず100人にしておこう

- サンプルサイズが少なすぎて、差がありそうでも有意差がつかないことになる(いわゆるunder powerの試験)

- ✓ 予定登録数は、「臨床的に意味のある差」を検出するための必要十分な患者数とすべき
- ✓ 予定登録数を大幅に超えて患者登録されると「不適切事案」に

本日の内容

- 研究者が審査員となる際には、Emanuel8要件の以下の4つが特に重要
 - Social Value
 - Scientific Validity
 - Fair Subject Selection
 - Favorable Risk/Benefit Ratio
- 研究デザインのフレームワーク
 - Patient
 - Intervention
 - Control
 - Outcome
 - 「対象、標準治療、試験治療、試験デザイン」と覚えてもOK

臨床研究 8つの倫理要件と 審査のフレームワーク

上
か
ら
順
に
考
え
る

1	Collaborative Partnership コミュニティ(社会・地域)との協調
2	Social Value 社会的な価値
3	Scientific Validity 科学的妥当性
4	Fair Subject Selection 適正な被験者選択
5	Favorable Risk/Benefit Ratio 適切なリスク・ベネフィットバランス
6	Independent Review 第三者による独立した審査
7	Informed Consent インフォームド・コンセント
8	Respect for Potential and Enrolled Subjects 被験者および候補者の尊重

専
門
家

市
民
委
員

事
務
局

Summary

- 「倫理」を考える前に、まず Social Value を考える
 - 現状、何に困っていて (Unmet needs)、その研究によってどのように解決するか (Value)
 - 研究者が興味あるかどうかではなく、社会の役に立つかどうかという観点が重要

- 正しい研究デザインには PICO のフレームワークを使う
 - P: リスクが高すぎる患者が組み入れられていないか？
 - I/C: 臨床試験は「比較」である
 - 単群試験や観察研究でも、常に「何と比べているのか？」を意識する
 - O: エンドポイントは患者のベネフィットを測るものさし
 - サンプルサイズは多からず少なからず