

2017/9/9

平成29年度倫理審査委員会・
治験審査委員会養成研修@築地

研究倫理審査のポイント

- 科学的観点から

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/
JCOG運営事務局
中村 健一

医学系指針の基本方針

- 全ての関係者は、以下の①から⑧に掲げる事項を基本方針として本指針を遵守することにより、研究を進めなければならない。
 - ① 社会的及び学術的な意義を有する研究の実施 Social Value
 - ② 研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保 Scientific Validity
 - ③ 研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益の総合的評価 Favorable Risk/Benefit Ratio
 - ④ 独立かつ公正な立場に立った倫理審査委員会による審査 Independent Review
 - ⑤ 事前の十分な説明と自由意思による同意 Informed Consent
 - ⑥ 社会的に弱い立場にある者への特別な配慮 Fair Subject Selection
 - ⑦ 個人情報等の保護 Respect for Potential & Enrolled Subjects
 - ⑧ 研究の質及び透明性の確保

◆ Emanuelの研究倫理7原則*(social value, scientific validity, etc.)を組み入れ
◆ **研究の質**に関する記載を大幅に追加

* Emanuel et al. JAMA. 283;2701-11. 2000

2

臨床研究 7つの倫理要件

Emanuel EJ, et al, 2000, 2004

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

＋ 研究の質及び透明性の確保

1. Social Value

- 社会的な価値



- がん治療の進歩、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
 - 既存薬に比べ効果は同等だが薬価だけ高い抗がん剤の試験
 - 学会発表のため・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

18/8

5

背景記載は何のために書くか

■ 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「意義なし」なら、後は審査の必要なし
 - 論文の”Introduction”に相当
- Emanuelの主要4原則が網羅されていることを主張
 - Social value, Scientific validity, Fair subject selection, Favorable benefit/risk ratio

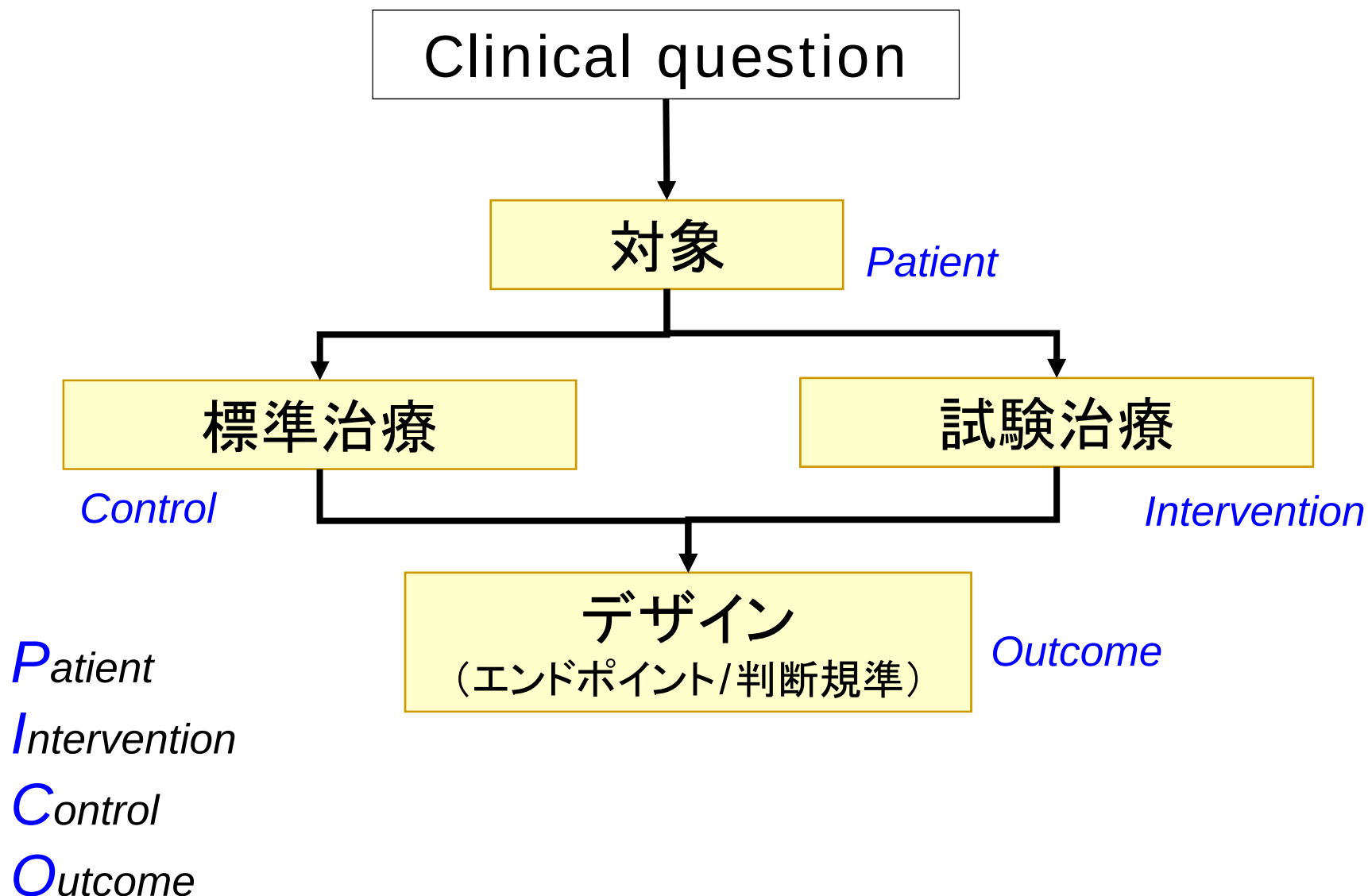
■ よくある背景記載のドラフト

- 改行なしに1ページ以上同じパラグラフが続く
- 時系列順に過去の試験の結果が延々と並べられている
- 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ではない！

研究デザインのフレームワーク



標準的な背景記載の章立て

- 2.1. 対象 *Patient* 妥当か？Valueは？
- 2.2. 標準治療 *Control* 妥当か？Valueは？
- 2.3. 試験治療 *Intervention* 妥当か？Valueは？
- 2.4. 試験デザイン *Outcome* 妥当か？Valueは？
- 2.5. 利益と不利益の要約
- 2.6. 試験の意義 *Social Value*の総括

倫理審査では背景記載もしっかり審査！

- ✓ 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

- ○○がんの術後再発予防に対して市販薬Xと市販薬Yの有効性を2x2ランダム化比較試験にて検証する。
- 研究グループは、まず市販薬Xによる腫瘍縮小効果を調べるXY Study-Iを実施した。
- この試験では、市販薬Xによって3cm以下の小さながんを縮小させることができることを見出したが、高頻度の粘膜出血を認めた。そのため粘膜出血のリスクの高い患者を除外し、市販薬Xの投与を行う試みを行ったところ、粘膜出血は経験せず、本治療の実用化が期待されている。

Value不明な背景記載の例

- ○○がんの術後再発予防に対して市販薬Xと市販薬Yの有効性を2x2ランダム化比較試験にて検証する。

- 研究グループは、まず市販薬Xによる腫瘍縮小効果を調べるXY Study-Iを実施した。

被験者数は？縮小の定義は？何割の患者で縮小？

- この試験では、市販薬Xによって3cm以下の小さながんを縮小させることができることを見出したが、高頻度の粘膜出血を認めた。そのため粘膜出血のリスクの高い患者を除外し、市販薬Xの投与を行う試みを行ったところ、粘膜出血は経験せず、本治療の実用化が期待されている。

Value不明な背景記載の例

- ○○がんの術後再発予防に対して市販薬Xと市販薬Yの有効性を2x2ランダム化比較試験にて検証する。

- 研究グループは、まず市販薬Xによる腫瘍縮小効果を調べるXY Study-Iを実施した。

Gradeは？ 頻度は？ そもそもprimary endpointは？

- この試験では、市販薬Xによって3cm以下の小さながんを縮小させることができることを見出したが、高頻度の粘膜出血を認めた。そのため粘膜出血のリスクの高い患者を除外し、市販薬Xの投与を行う試みを行ったところ、粘膜出血は経験せず、本治療の実用化が期待されている(論文投稿中)。

Value不明な背景記載の例

- ○○がんの術後再発予防に対して市販薬Xと市販薬Yの有効性をランダム化比較試験にて検証する。

- 研究グループは、まず市販薬Xによる腫瘍縮小効果を調べるXY Study-Iを実施した。

別のStudy？ 被験者数は？ 100人のRCTの根拠として十分？

- この試験では、市販薬Xによって3cm以下の小さながんを縮小させることができることを見出したが、高頻度の粘膜出血を認めた。そのため粘膜出血のリスクの高い患者を除外し、市販薬Xの投与を行う試みを行ったところ、粘膜出血は経験せず、本治療の実用化が期待されている。

Value不明な背景記載の例

- さらに研究グループは、市販薬Yを投与されていた〇〇がん患者5人の観察を行ったところ、がんが縮小傾向にあることを見いだした。そのため別の6人の患者に対して市販薬Yを10mg投与したところ軽度の縮小効果を認めた。一方、有害事象として1例に中等度の白血球減少を認めたため投与用量を5mgに減量したところ白血球減少は改善した。
- これらの背景から、〇〇がんの術後再発予防に対する市販薬X＋市販薬Yの有効性を検証する2x2デザインのランダム化比較試験を立案した

Value不明な背景記載の例

どれぐらい縮小？

- さらに研究グループは、市販薬Yを投与されていた〇〇がん患者5人の観察を行ったところ、がんが縮小傾向にあることを見いだした。そのため別の6人の患者に対して市販薬Yを10mg投与したところ軽度の縮小効果を認めた。一方、有害事象として1例に中等度の白血球減少を認めたため投与用量を5mgに減量したところ白血球減少は改善した。
- これらの背景から、〇〇がんの術後再発予防に対する市販薬X＋市販薬Yの有効性を検証する2x2デザインのランダム化比較試験を立案した

Value不明な背景記載の例

- さらに研究グループは、市販薬Yを投与されていた〇〇がん患者5人の観察を行ったところ、がんが縮小傾向にあることを見いだした。そのため別の6人の患者に対して市販薬Yを10mg投与したところ軽度の縮小効果を認めた。一方、有害事象として1例に中等度の白血球減少を認めたため投与用量を5mgに減量したところ白血球減少は改善した。

どれぐらい縮小？120人のRCTを行う根拠として十分か？

- これらの背景から、〇〇がんの術後再発予防に対する市販薬X＋市販薬Yの有効性を検証する2x2デザインのランダム化比較試験を立案した

Value不明な背景記載の例

- さらに研究グループは、市販薬Yを投与されていた〇〇がん患者5人の観察を行ったところ、がんが縮小傾向にあることを見いだした。そのため別の6人の患者に対して市販薬Yを10mg投与したところ軽度の縮小効果を認めた。一方、有害事象として1例に中等度の白血球減少を認めたため投与用量を5mgに減量したところ白血球減少は改善した。

白血球減少の定義は？5mgに減量しても効くの？

- これらの背景から、〇〇がんの術後再発予防に対する市販薬X＋市販薬Yの有効性を検証する2x2デザインのランダム化比較試験を立案した

併用した際の安全性は？？

なぜ2x2？

1. Social Value(再掲)



- 社会的な価値

- がん治療の進歩、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
 - 既存薬に比べ効果は同等だが薬価だけ高い抗がん剤の試験
 - 学会発表のため・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

2. 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

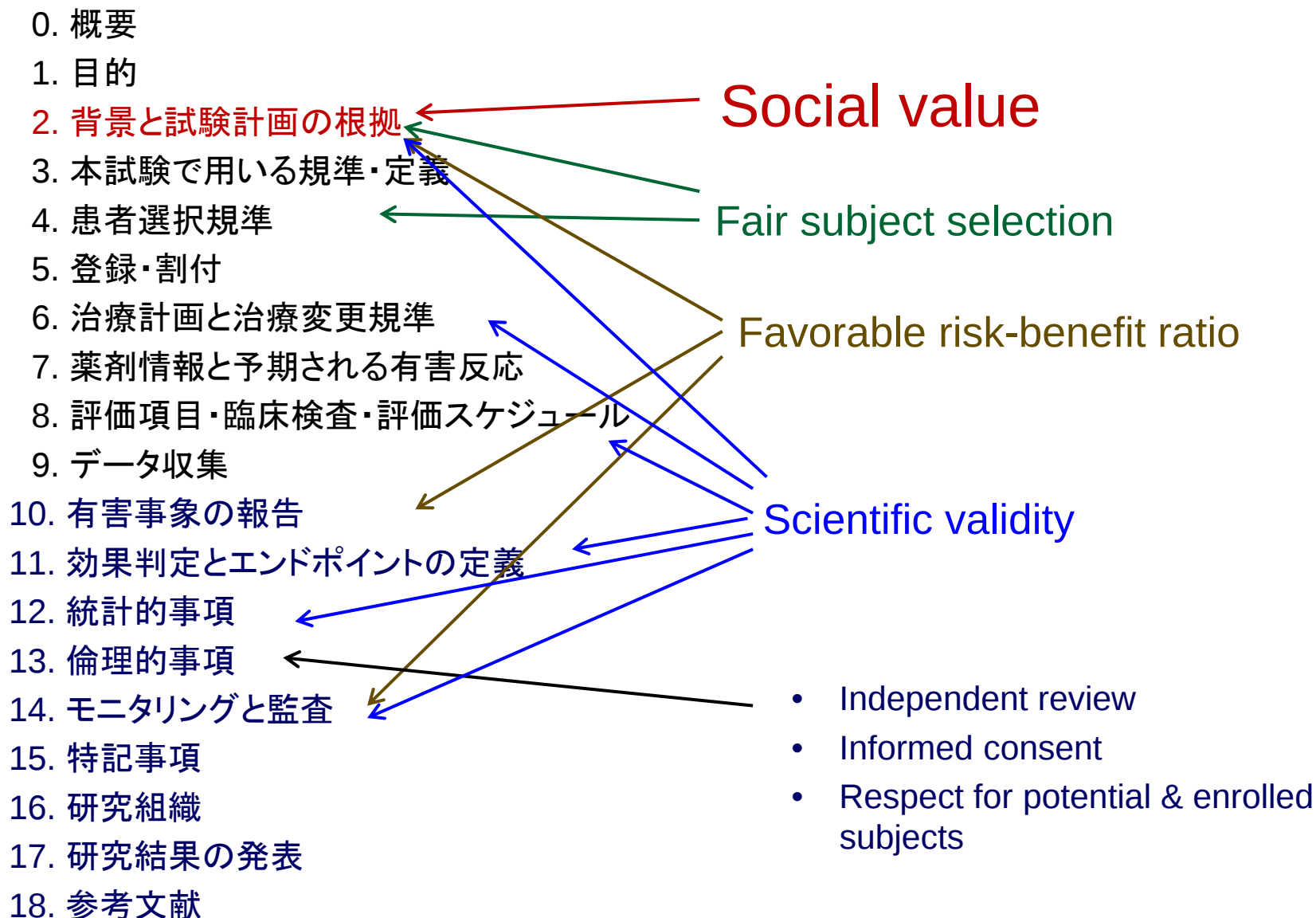
■ Validでない研究

- 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(よいとも悪いとも)結論が出ない
- 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
- 劣っていることが見込まれる対照群を設定したRCT

■ 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

全JCOG試験共通の章構成



Validでない記述例

- ○○がんの術後再発予防を検証する市販薬Xと市販薬Yの2x2 factorial designのランダム化比較試験

- 予定参加者数

- 120人(各群30人)の試験参加を目標とする。
- 参加募集期間内ならば160人まで募集する。160人に到達すれば、募集を終了する。

なぜ120人？

なぜさらに40人？

Validでない記述例

- ○○がんの術後再発予防を検証する市販薬Xと市販薬Yの2x2 factorial designのランダム化比較試験

□ 「市販薬X なし vs. あり」、「市販薬Y なし vs. あり」の2つの仮説に対して、それぞれ両側有意水準5%で検定を行う

市販薬X なし vs. あり	
市販薬Y なし vs. あり	A群: 無治療
	B群: 市販薬X
	C群: 市販薬Y
	D群: 市販薬X + 市販薬Y

- IRB審査意見
 - 多重性(何度も検定を行うとたまたま有意になる)の調整は行わないのか?
- 回答
 - 生物統計家と相談して多重性の調整は行わないこととしました

3. Fair Subject Selection

- 適正な被験者選択

■ Fairでない被験者選択

- 社会的弱者への不当な勧誘: 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期だけだと症例数が足りないのでIV期も入れよう...
- 科学的根拠なく対象から不当に排除

■ 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



4. Favorable Risk/Benefit ratio

- 適切なリスク・ベネフィットバランス

■ Minimize Risks, Maximize Benefits

- リスクはゼロには出来ない
- 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
- 治療変更規準が“ずさん”な試験
- 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

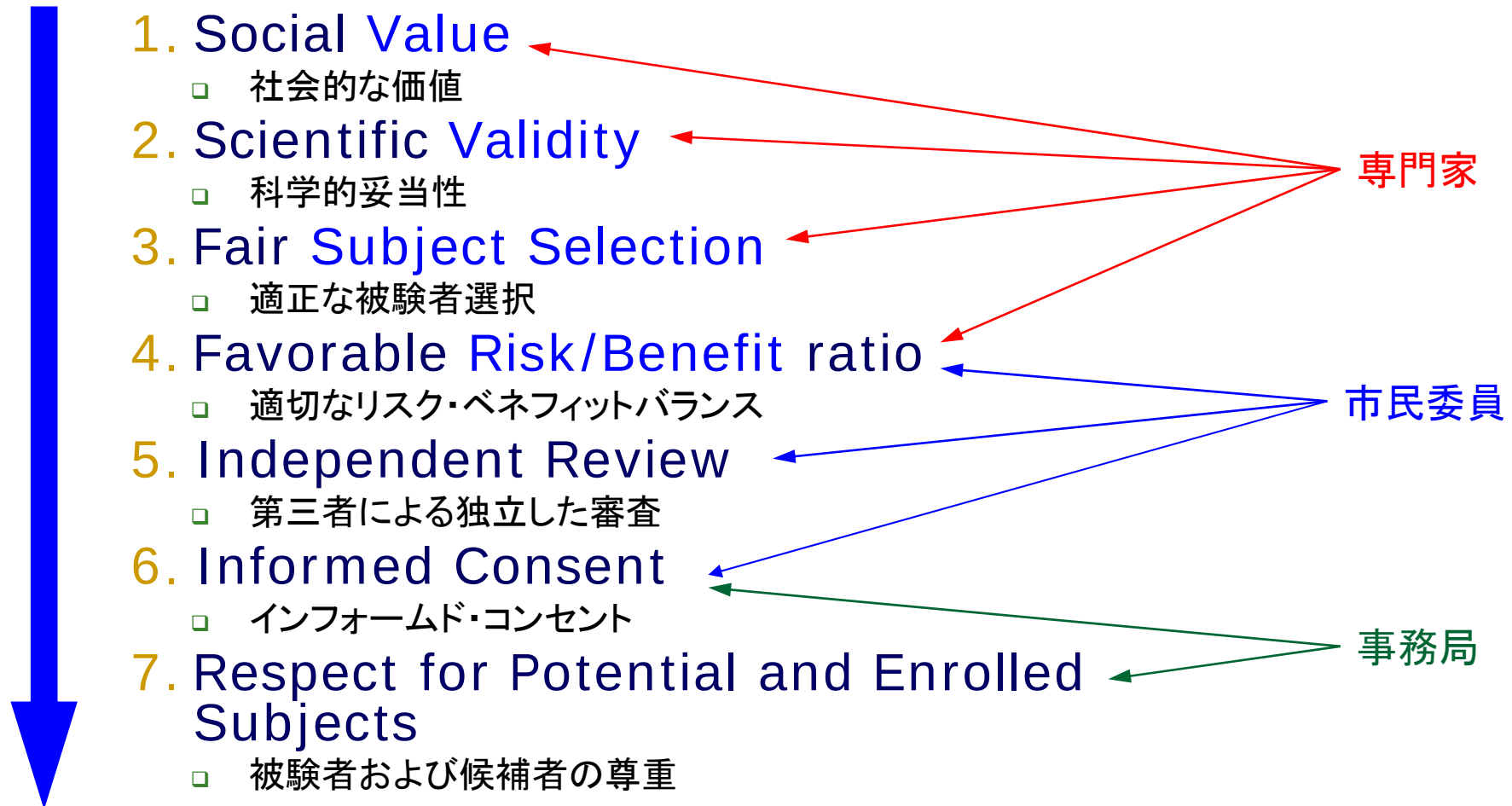
■ 実践

- 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
- 適切なモニタリングによる安全性確保
- 適切な有害事象報告の手順



7要件:IRB審査のフレームワーク

上から順に考える



Summary

■ Social Value

- がん治療の進歩、未来の患者さんへ貢献するか？
- 倫理審査では「背景」もしっかり審査
 - 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？

■ Scientific Validity

- 正しい方法論に基づいて研究が計画されているか？
 - 倫理審査委員も方法論の勉強を
 - 建設的な意見は試験のQuality向上に寄与