

2021/1/23

倫理審査委員会・治験審査委員会委員養成研修@築地

研究倫理と研究デザインの フレームワーク

国立がん研究センター中央病院

国際開発部門/

臨床研究支援部門 研究企画推進部

中村 健一

臨床研究の基本理念：臨床研究法施行規則第9条

- 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に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7原則*(social value, scientific validity, etc.)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る

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

本日のポイント

- Emanuelの7要件の最初の4つを覚えよう！
 - 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(PICO)を覚えよう！
 - Patient
 - Intervention
 - Control
 - Outcome

What Makes Clinical Research Ethical?

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD

David Wendler, PhD

Christine Grady, PhD

Many believe that informed consent makes clinical research ethical. However, informed consent is neither necessary nor sufficient for ethical clinical research. Drawing on the basic philosophies underlying major codes, declarations, and other documents relevant to research with human subjects,

Table 2. Seven Requirements for Determining Whether a Research Trial Is Ethical*

Requirement	Explanation	Justifying Ethical Values	Expertise for Evaluation
Social or scientific value	Evaluation of a treatment, intervention, or theory that will improve health and well-being or increase knowledge	Scarce resources and nonexploitation	Scientific knowledge; citizen's understanding of social priorities
Scientific validity	Use of accepted scientific principles and methods, including statistical techniques, to produce reliable and valid data	Scarce resources and nonexploitation	Scientific and statistical knowledge; knowledge of condition and population to assess feasibility
Fair subject selection	Selection of subjects so that stigmatized and vulnerable individuals are not targeted for risky research and the rich and socially powerful not favored for potentially beneficial research	Justice	Scientific knowledge; ethical and legal knowledge
Favorable risk-benefit ratio	Minimization of risks; enhancement of potential benefits; risks to the subject are proportionate to the benefits to the subject and society	Nonmaleficence, beneficence, and nonexploitation	Scientific knowledge; citizen's understanding of scientific research
Independent review	Review of the design of the research trial, its proposed subject population, and risk-benefit ratio by individuals unaffiliated with the research	Public accountability; minimizing influence of potential conflicts of interest	Intellectual, financial, and otherwise independent researchers; scientific and ethical knowledge
Informed consent	Provision of information to subjects about purpose of the research, its procedures, potential risks, benefits, and alternatives, so that the individual understands this information and can make a voluntary decision whether to enroll and continue to participate	Respect for subject autonomy	Scientific knowledge; legal knowledge
Respect for potential and enrolled subjects	Respect for subjects by (1) permitting withdrawal from the research; (2) protecting privacy through confidentiality; (3) informing subjects of newly discovered risks or benefits; (4) informing subjects of results of clinical research; (5) maintaining welfare of subjects	Respect for subject autonomy and welfare	Scientific knowledge; legal knowledge; knowledge of particular subjects



(Emanuel et al. JAMA. 283;2701-11. 2000)

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

1. 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

2. 背景と試験計画の概観

2.1. 対象

2.1.1. 対象病態

1) 試験開始時の状況、罹患率

本邦のがんの統計によると、2000年度の日本人の頭頸部がん(口癌、口腔および咽頭、喉頭、鼻副鼻腔および中耳、耳咽管)死亡数は7,044人で、がん死の22.5%を占め、がん種別では男性においては罹患に多い疾患である。頭頸部癌(口癌、口腔、咽頭および喉頭の死亡数は1980年度に男35, 女12(人口10万対)であったが、2003年度には男80, 女28(人口10万対)となり、近年、男女とも死亡が増加している。

また、厚生労働省がん研究助成費「地域がん登録」研究助成による日本のがん罹患率と罹患率によると、全癌罹患率(罹患率)は、1979年度で口癌・咽頭癌では24.2、女16(人口10万対)、喉頭癌では19.1、女13(人口10万対)であった。1999年度では口癌・咽頭癌で男8.4、女27(人口10万対)、喉頭癌で男4.0、女0.2(人口10万対)であったことから、近年、口癌・咽頭癌の罹患率は男女ともに約2倍に増加し、喉頭癌の罹患率は男性で増加、女性では横ばいの傾向にある。

2) 試験開始時の組織型と程度

日本頭頸部学会による頭頸部悪性腫瘍全登録(2001年度、登録患者1,225名)によれば、組織型の頻度は、扁平上皮癌52.7%、未分化癌1.2%、腺様囊腫癌1.2%、転移性癌0.8%、悪性黒色腫0.7%、腺癌0.6%であった。頭頸部癌の組織型は多岐であるが、80%以上を扁平上皮癌が占めていることから、これまでに扁平上皮癌を対象とした治療の開発が中心となっている。

3) 試験開始時の患者数の傾向

頭頸部は多臓器の集合体であり、頭頸部癌の原発部位は、口腔、鼻副鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭、喉頭下弁に分類される。頭頸部悪性腫瘍全登録(2001年度)によれば、頭頸部癌原発部位別頻度は、口腔55.8%、鼻副鼻腔19.4%、上咽頭1.2%、中咽頭1.2%、下咽頭1.2%、喉頭25.0%であった。

4) 試験開始時のstage別の傾向

頭頸部悪性腫瘍全登録(2001年度)によれば、頭頸部癌のstage別頻度は、0期0.8%、Ⅰ期1.8%、Ⅱ期20.3%、Ⅲ期18.2%、Ⅳ期38.2%、不明2.9%であり、Ⅲ、Ⅳ期の進行癌が約60%を占めている。さらに放射線時に既に遠隔転移を有するもの(M1)の頻度は、2.0%であった。

5) 試験開始時の原発部位別と標準治療の傾向

本邦では原発部位別、stage別で頭頸部癌の標準治療が異なっている。以下にその概観について述べる。

- 口癌は、Ⅰ、Ⅱ期であれば外科的切除あるいは放射線治療、Ⅲ、Ⅳ期の局所進行癌であれば外科的切除が標準であるが、本邦では転注化学放射線療法が汎用されている。
- 鼻副鼻腔癌のほとんどを占める上咽頭癌は、T1、T2の早期であれば外科的切除、T3、T4の進行癌であれば、鼻骨切除、転注化学療法、放射線療法の併用(上咽頭癌用)が一般的に行われている。
- 上咽頭癌は、外科的に外科的切除困難であるため、Ⅰ、Ⅱ期であれば放射線治療、Ⅲ、Ⅳ期の局所進行癌であれば化学放射線療法が標準である。
- 中咽頭癌は、Ⅰ、Ⅱ期であれば放射線治療、Ⅲ、Ⅳ期の局所進行癌になると外科的切除が標準であるが、切除によって機能障害(嚥下障害、嚥食障害)を伴う可能性が高い場合は、化学放射線療法が行われることが多い。切除不能であれば、化学放射線療法が標準である。
- 下咽頭癌は、Ⅰ、Ⅱ期であれば放射線治療、Ⅲ、Ⅳ期の局所進行癌になると外科的切除が標準であるが、喉頭温存を希望する場合、あるいは切除不能な場合は、化学放射線療法が標準である。
- 喉頭癌は、Ⅰ、Ⅱ期であれば放射線治療、Ⅲ、Ⅳ期の局所進行癌になると外科的切除が標準であるが、喉頭温存を希望する場合、あるいは切除不能な場合は、化学放射線療法が標準である。
- Ⅲ、Ⅳ期の局所進行頭頸部癌(口癌、中咽頭、下咽頭、喉頭を含む)の根治切除後の再発high risk群(切除困難性、切除後多量な多発転移・リンパ節転移など)に対して、欧米では術後補助化学放射線療法が標準であるが、本邦では術後補助放射線療法のみが行われていることが多い。
- 遠隔転移が疑われる場合は、すべての原発部位において化学療法が行われるが、全身状態が悪い場合が多く、対症療法目的に放射線治療が行われ、緩和療法のみが行われることがある。

6) 試験開始時の原発部位別、stage別の予後

本邦における原発部位別、stage別の予後を示すデータはない。米国National Cancer Institute(NCI)の

8/88

JCOG 0706 ver2.0

JCOG 0706 ver2.0

はCCOP予備あるいはFP療法が汎用されている。

欧米では、1980年代からCCOPを中心とした多剤併用療法が発展し、局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する予後は、手術切除率、CR割合などにより大きく異なることが報告されてきた。FP療法は局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する最も有効なレジメンとして認識され、放射線治療との併用も広く行われてきた。

また、本邦の一般臨床ではCCOPを70~80 mg/m²に減量したFP療法が最も汎用されている。国立がんセンター東病院において1992年から2002年の間に根治切除不可能な局所進行頭頸部扁平上皮癌と診断され、FP療法(5-FU 200 mg/m², cis, day 1-5, S-12, CCOP 40 mg/m²/day, day 1-8)を同時併用する化学放射線療法(放射線治療: 2 Gy/day, day 20-25)に治療体であり、前線量(6-70 Gy)を施行された52名をretrospectivelyに検討した。血液毒性はGrade 3以上の血球減少、好中球減少がそれぞれ50%、30%と報告された。また、好中球減少はGrade 3以上の白血球減少(4/6)と発生率であったが、十分管理可能であった。全体のCR割合は44%(23/52)であり、部位別のCR割合は原発部位T1(3/32)、頸部リンパ節(26/32)であった。また、5年生存率(人口10万対)は、生存期間中央値(標準偏差)は27(13)ヶ月、3年生存率40%、5年生存率30%であった。この結果は、これまでに報告されている根治切除不能を対象とした第Ⅲ相試験におけるCCOPベースの化学放射線療法の結果と同等であったが、必ずしも満足できるものではなく、さらなる生存期間延長を期待できる外科的治療の開発が必要である。

以上のように一般臨床では放射線治療と併用するレジメンとしてはFP療法が広く用いられているが、今までにCCOP併用療法についてFP療法の優越性を示したランダム化比較試験の結果はない。「2:1」対象に対する標準治療」で述べたAdairらが行ったランダム化比較試験では、放射線治療においてCCOP併用群では放射線治療期間を短縮して行ったのに対し、FP併用群では放射線治療を短縮しており、同時併用する化学療法を遅延させたものではない。しかし、ランダム化比較試験によって検証されたCCOP併用療法に優るレジメンがないため、現在ではCCOP併用と同時併用する化学放射線療法が標準レジメンとされ、ランダム化比較試験のコントロールアームとするのが一般的となっている。

その標準的な投与スケジュールは、CCOP 100 mg/m²(iv)を3週間毎に放射線治療と同時併用するものである⁹⁾。ただし、この治療法は毒性が強い。欧米の一般臨床においても減量されて施行されており、本邦でも8週間毎にCCOP 100 mg/m²を投与する標準レジメンは毒性が強く評価困難と認識されてきた。しかし、全瘤では、本邦試験の参加予定期間において本邦試験に同意した患者にランダム化比較試験(化学放射線療法)の実施可能性試験を施行し、十分に実施可能であることを示した。この試験ではCCOP 100 mg/m²(iv)を3週間毎に放射線治療(前線量70 Gy)と同時併用する標準レジメンを用い、全20名が登録された。Grade 3以上の血液毒性は白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少がそれぞれ50%、30%、20%、5%であり、Grade 3以上の非血液毒性は粘膜炎、悪心がそれぞれ40%、30%であった。治療関連死亡は認められなかった。化学療法1コースの完治率は17名(11名減量)、放射線治療は全患者70 Gy未満、治療関連割合は8%であった。この結果、本邦においても標準レジメンのCCOP療法を用いた化学放射線療法が実施可能であると結論された。

このように、本邦において40CCOP 100 mg/m²を3週間毎に放射線治療と同時併用するレジメンの施行可能性が示されたことから、本試験の後に予定される第Ⅲ相試験のコントロールアームはCCOP併用療法の化学放射線療法であると考えられる。

2.2.3. 化学放射線療法時の栄養管理

頭頸部癌の予後と栄養状態との関係がこれまで報告されてきた。Brookesら¹⁰⁾は、114名の頭頸部癌患者において、十分な栄養状態の患者の2年生存率は栄養状態不良の患者と比べて有意に高いことを報告した(57.5% vs 7.5%)。また、Mikiら¹¹⁾は、Stage III、IVの頭頸部癌患者の術後補助化学療法と局所治療(外科手術または放射線治療)を併用し、多量量解群に治療後の体重減少の割合が、最も高い手術後であったことを報告した。さらに、栄養状態が良好な患者は、免疫反応を誘発後良好に保たれ、感染などの治療に伴う合併症も少ないことも報告されている¹²⁾。

また、Pearceら¹³⁾は、Stage III、IVの放射線治療患者に放射線治療において、治療に伴う体重減少の度合いと、食事の摂取量と栄養状態に相関した。その結果、10%以上の体重減少の患者は、悪性による治療の途中で栄養を摂取した患者では40%、治療中に栄養を摂取した患者では10%、減量しなかった患者では40%であった。

以上から、化学放射線療法による組織不良などの悪性の強い治療に伴う栄養状態低下が懸念される頭頸部癌患者、特に切除不能患者には、治療前に栄養を摂取することが推奨されている¹⁴⁾。結果管理は、導入による合併症が少ないが、咽頭・喉頭の違和感、嚥下障害、誤嚥性肺炎に起因しやすく、長期間の経管栄養には不

13/88

JCOG 0706 ver2.0

この6名のうち5名に術後合併症が、2名に治療関連死亡が認められたことから、開始後早期は合併症のリスクが高いことが示唆された。

2000年から2002年の6年間に国立がんセンター東病院で下咽頭・咽頭癌患者に対する根治切除後の定量的遠隔転移を施行した160名(術後治療なし107名、放射線治療28名、化学放射線療法4名)をretrospectivelyに検討した結果、局所合併症の発生頻度は手術治療なし24名(28.9%)、放射線治療群7名(24.1%)、化学放射線療法群6名(25.0%)で、発生頻度は統計学的有意差は認められなかった。一方、腸管全壊、血球形成、肺動脈炎、血腫、リンパ腫、頸部皮膚炎等の各々の発生頻度は有意差は認められなかったが、僅かの発生頻度は、手術治療なし24名(27.7%)、放射線治療群7名(10.2%)、化学放射線療法群6名(17.7%)であり、化学放射線療法で最も高かった。特に化学放射線療法に放射線手術を行った場合には、術後合併症が疑われることや、治療後患者を比べて全身状態が良好であることが原因として、ひとりで合併症を生じると患者に大きな負担をかけることも考えられる。したがって、放射線手術の適応は十分検討を行った上で決定すべきである。そのため、本試験では放射線手術実施可能率(表1.1.1. 参照)を定めて、放射線手術の適応を慎重に検討することとした。

なお、「適応」に対する放射線手術はプロトコル治療の一環の治療過程の中で行われるのに対し、「再発」に対する放射線手術は手術が行われる期間が不明であり、両者の治療的価値や有害事象発生率も異なることが予想される。そのため両者を区別し、それぞれ別に治療経過や有害事象の情報を収集を行うこととする。

以上から、本試験において化学放射線療法後に原発癌の腫瘍再発がある場合、または原発癌が消失して頸部リンパ節が再発した場合にはプロトコル治療として「再発」に対する放射線手術を検討することとした。また、原発癌または頸部リンパ節に再発した場合は、後治療として「再発」に対する放射線手術を検討することとした。

2.2.5. 本試験の治療レジメン

1) CCOPの投与量、用法

CCOPの投与量は法はさまざまであるが、前投与量が少ないレジメンでは、放射線療法と比較して生存への上乗せ効果が得られないことが報告されており、1コース目のCCOPの投与量は、60~100 mg/m²が一般的となっている。Lavertuら¹⁵⁾は、局所進行頭頸部癌を対象にFP療法(5-FU 1000 mg/m², cis, day 1-4, day 22-25, CCOP 20 mg/m²/day, day 1-4, day 22-25)を同時併用する化学放射線療法(放射線前線量60-72 Gy)を行い、約4ヶ月の観察期間中央値で50%の生存率(生存率)、48%のdisease specific survivalは74%であり、4年生存率は60%と良好な結果を報告している。前述のO'Brienらのランダム化比較試験においても、5-FUと日12 mg/m²のCCOPを5日間連続投与投与するレジメンと放射線治療を同時併用する治療法により、3年局所制御割合70%、3年生存率50%と良好な成績を報告している。以上から、CCOP併用療法の場合でも前投与量が十分であれば、十分な効果が得られることが示唆されている。また、放射線と併用する場合、CCOPは4~6日間連続または分割投与が汎用されている。

「2:2」同時併用する標準的なレジメンで述べたようにCCOPは、局所進行頭頸部扁平上皮癌に対するkey drugとされていることから、本試験においても投与量を固定することとした。本邦の一般臨床ではCCOPを70~80 mg/m²に減量したFP療法が最も汎用されていると、国立がんセンター東病院ではCCOPの1コース中の前投与量を60 mg/m²として安全に施行されてきたこと、また良好な治療成績を示したLavertuらの試験におけるCCOPの1コース中の前投与量が80 mg/m²であったことから、1コース中のCCOPの前投与量を80 mg/m²とした。

S-1の配合剤の一つであるCCOPが腎臓毒性の強い薬剤であるため、腎機能の低下により血中の5-FU濃度が上昇し、本剤投与によってその毒性が増強し、重篤な有害事象を併発する可能性が報告されている¹⁶⁾。したがって、CCOPに伴う腎臓毒性が出現した場合、S-1の重篤な副作用の併発が懸念される。一方、CCOPによる腎毒性は投与量に依存することが知られている。低用量の併用投与では問題とならないが、80~75 mg/m²の投与では、1/4~1/3の患者に腎臓毒性が出現し、非可逆的な障害を致す患者も増加する。CCOPの腎臓毒性は腎臓の「ダメージ」が原因で、最も重篤な腎臓障害は最も早い時期に認められたため¹⁷⁾、持続投与や分割投与などの投与法を用いて腎臓中毒を低減(低用量)することが推奨されている。以上から、1日のCCOPの投与量を減らして分割投与すること、CCOPによる腎臓毒性に伴うS-1の重篤な副作用の出現を低減することが可能と考えられる。さらにCCOPの分割投与により、悪心嘔吐の頻度を軽減でき、S-1の薬物コンプライアンスを高めること(治療継続可能である)ことから、本試験では4日間の分割投与を採用した。

18/88

- 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！

Social Valueのキモは？

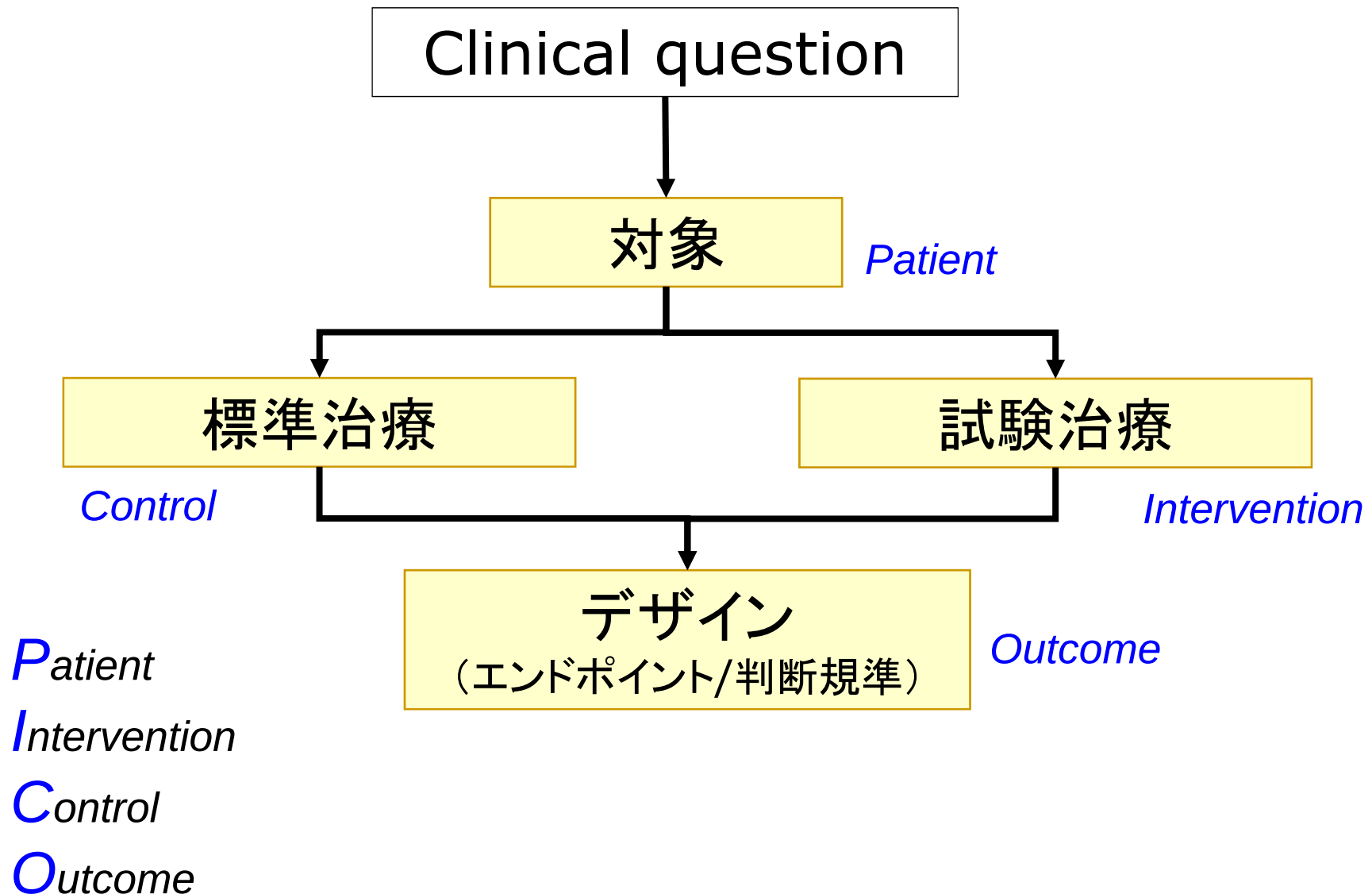
■ Unmet Needs/Clinical Questionは何か？

- 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



「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%以上)後の TMZ 併用化学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* 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

■ 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、開腹胃全摘術に比べる群に対して、開腹胃全摘に薬剤Aを術野に噴霧する群で、膵液瘻発生割合減少効果を検証する。

Value不明な背景記載の例

被験者数は？膵液瘻のgradeは？

■ 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、開腹胃全摘術に比べる群に対して、開腹胃全摘に薬剤Aを術野に噴霧する群で、膵液瘻発生割合減少効果を検証する。

Value不明な背景記載の例

被験者数は？予防効果って何？
何と比べてどれくらい減った？
RCTを行うに足るほどpromising？

■ 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、開腹胃全摘術に比べる群に対して、開腹胃全摘に薬剤Aを術野に噴霧する群で、膵液瘻発生割合減少効果を検証する。

Value不明な背景記載の例

安全性は大丈夫か？
そもそも薬事承認されている？

■ 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、開腹胃全摘術に比べる群に対して、開腹胃全摘に薬剤Aを術野に噴霧する群で、膵液瘻発生割合減少効果を検証する。

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

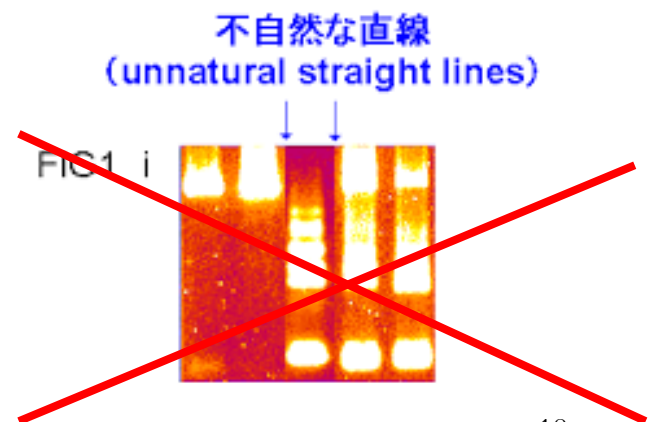
■ 正しい方法論に基づいて研究を計画・実施

■ Validでない研究

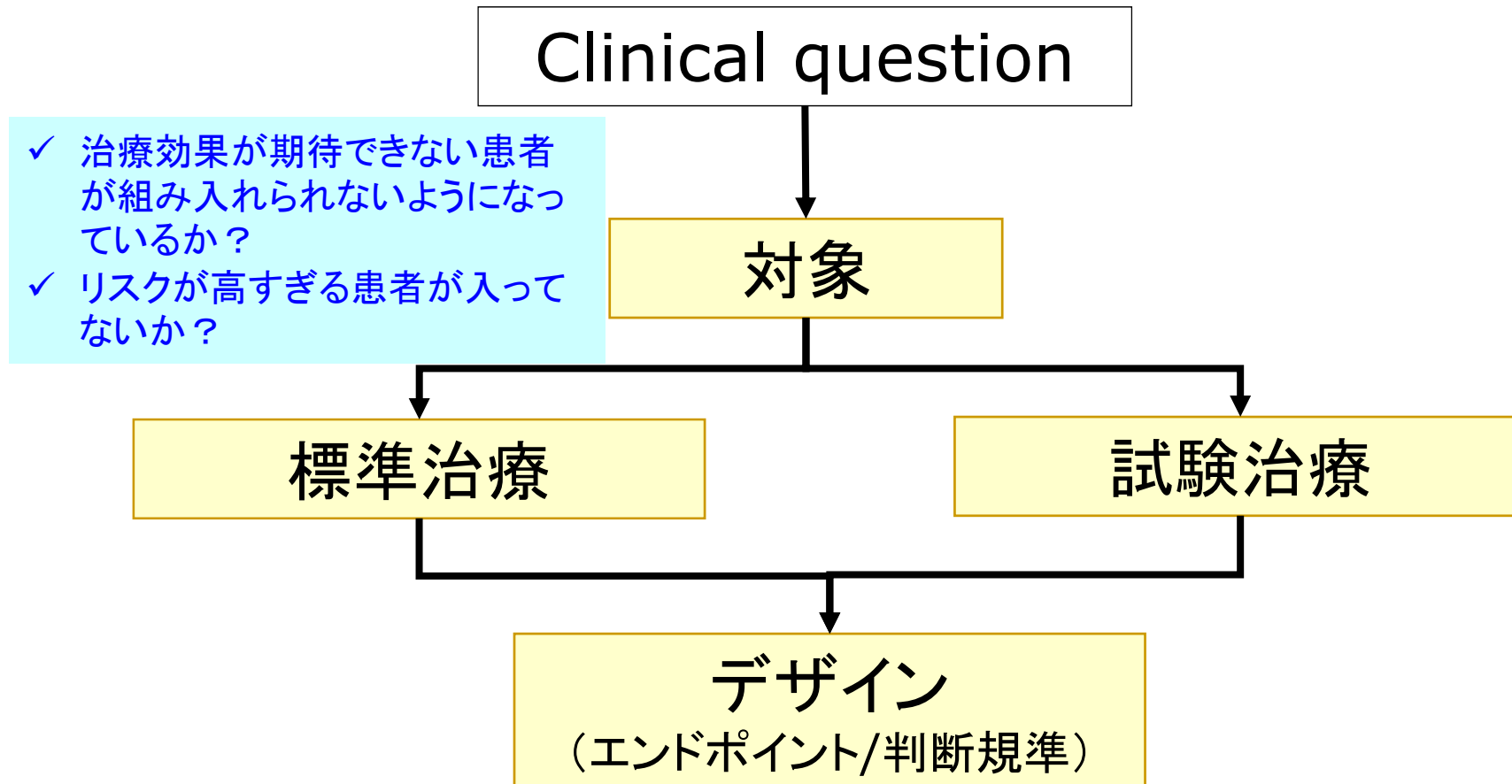
- エンドポイントが正しく算出できない
- 症例数が少なくて(よいとも悪いとも)結論が出ない
- 不適切な研究デザイン
- データ管理がなされていない
- 「不適格」かどうかのチェックがない

■ 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



Scientific Validity: PICOを活用しよう！



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



この適格規準はfairか？

- 高度進行胃がんに対する3剤併用化学療法第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)

この適格規準はfairか？

■ 高度進行胃がんに対する3剤併用化学療法第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)
- 標準的な化学療法の投与が終了している

かなりtoxicな多剤併用の第I相試験への
高齢者の組み入れは安全か？

PS2は入れて大丈夫？

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

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歳～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？
 - 19歳以下
 - 用量設定が成人と異なる小児を入れ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デメリットもあり

- ✓ 現在のJCOG試験でのデフォルトは「16歳以上（上限なし）」に
- ✓ Phase 1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

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・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・プロトコール遵守のモニタリング
- 有害事象報告システム



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
 - 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
 - 豊洲市場の有害物質はゼロにはできない
 - 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

- 毒性の強い新治療

■ 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

- 毒性が軽い新治療・他にメリットのある新治療

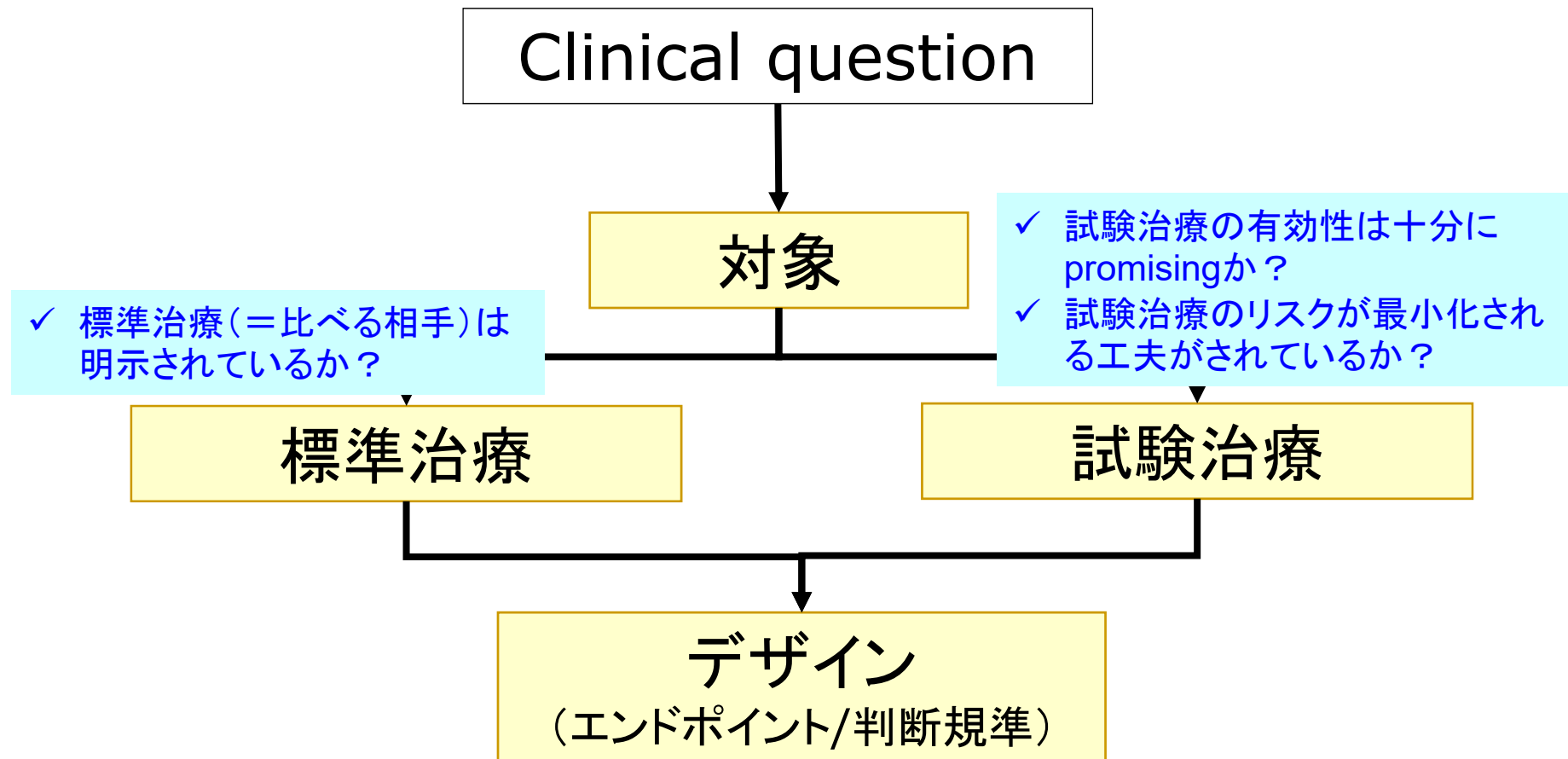
■ 非劣性試験

- 判断規準:全生存期間が同じぐ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
- 新治療のメリットが大きければ非劣性マージン大

倫理審査のポイント

- ✓ 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

研究デザインのフレームワーク



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、片側有意水準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($n=40$)
 - 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、片側有意水準5%、検出力80%としてサンプルサイズを35例と設定した

- ✓ 何と比べてよければ「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

臨床研究は”比較”である

Phase III

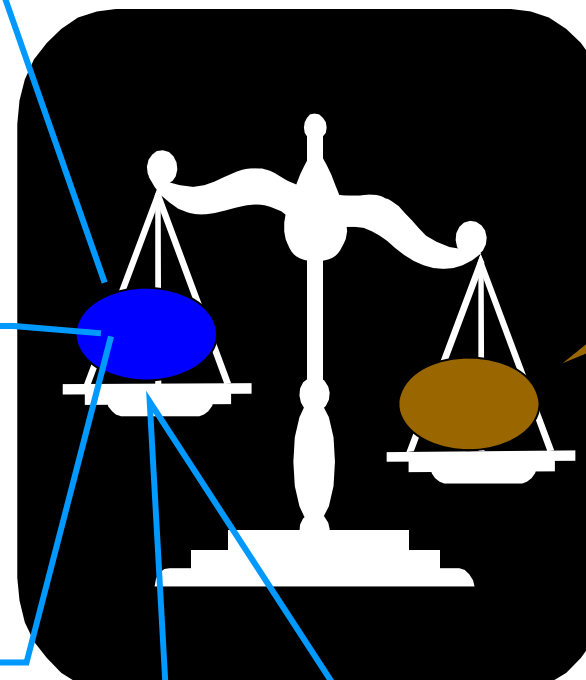
標準薬・標準的治療法と
総合的な有用性を
直接同時比較

Phase II

過去のデータから導かれる
有効性の水準や目標と比
較(奏効率・有効率)

Phase I

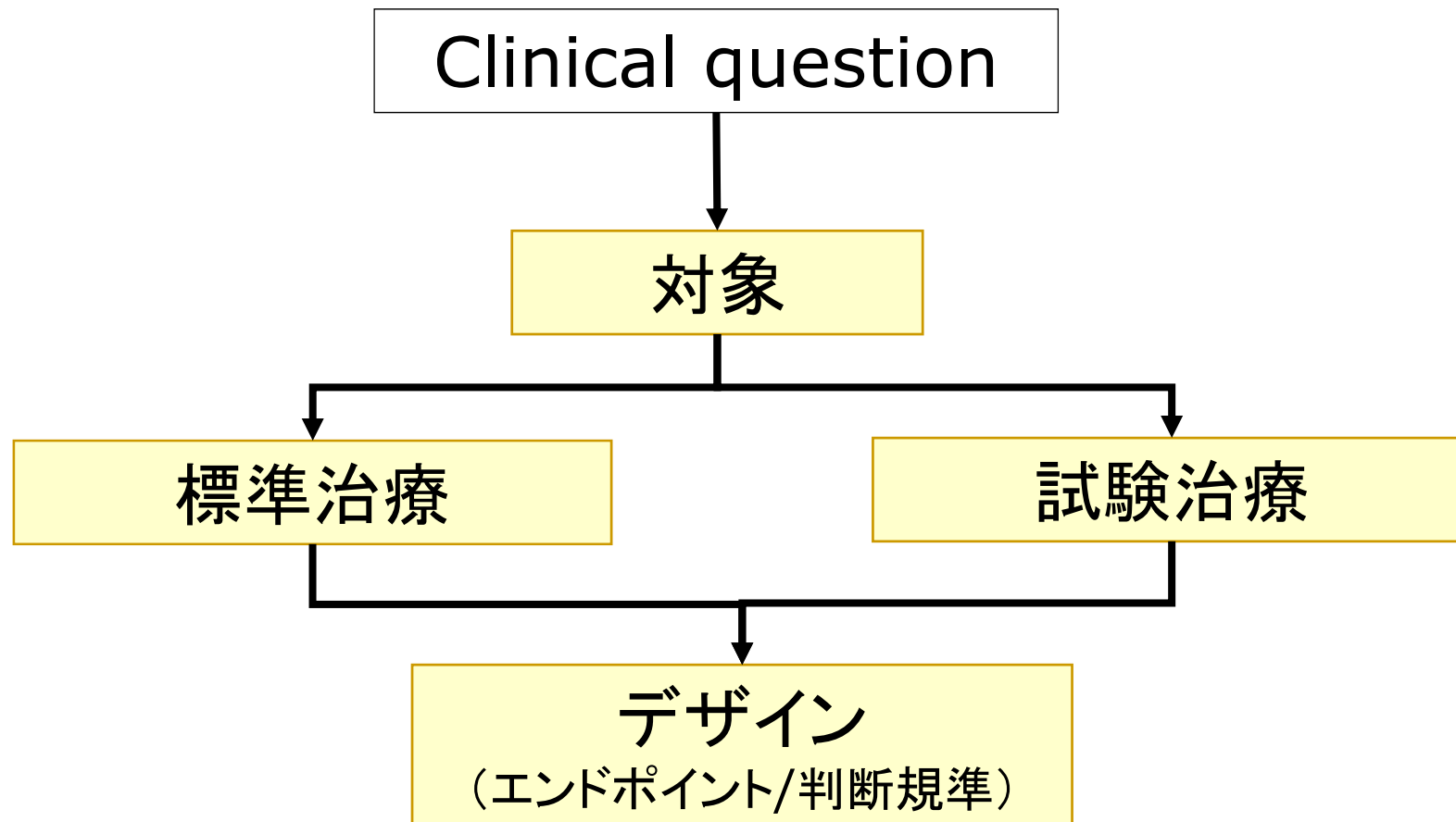
過去のデータから導かれる
安全性の許容水準と比較
(許容される毒性の割合)



新しい薬
新しい治療法

比較する相手は常に
標準薬・標準治療である

研究デザインのフレームワーク



- ✓ エンドポイントが明確に定義されているか？
- ✓ 試験のdecision ruleは明確か？
- ✓ サンプルサイズ設定の根拠は明確か？

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

- 予定参加者数

なぜ100人？

- 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？

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

□ 予定登録患者数 336人

- 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

■ 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人にしよう！
 - 良いかわ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人にしよう・・・
 - 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(いわゆる underpowerの試験)

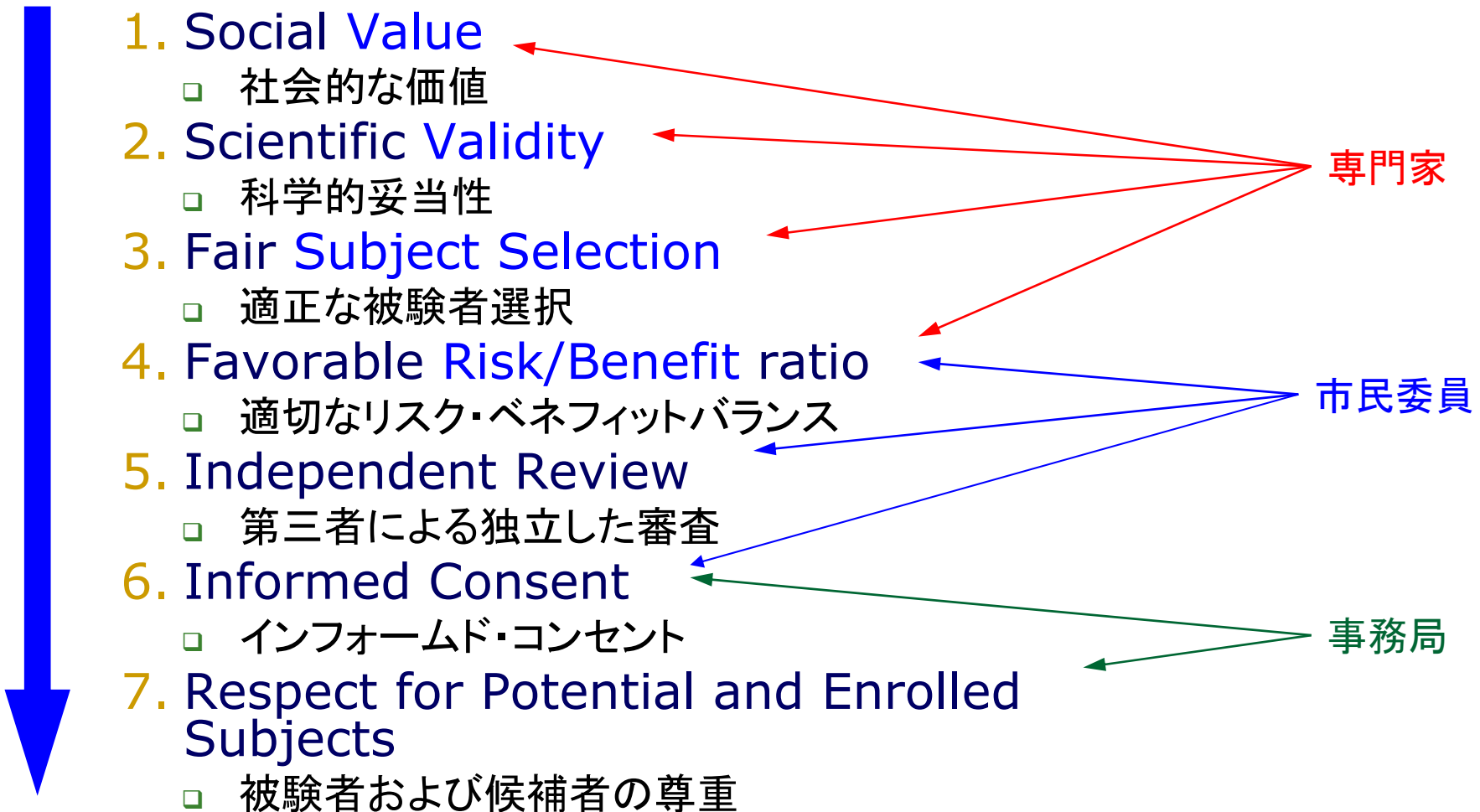
- ✓ 予定登録数は、「臨床的に意味のある差」を検出するための必要十分な患者数とすべき
- ✓ 予定登録数を大幅に超えて患者登録されると「不適切事案」に

フレームワークの復習

- 研究者が審査員となる際には、Emanuel7要件の1-4は特に重要
 - 1. Social Value
 - 2. Scientific Validity
 - 3. Fair Subject Selection
 - 4. Favorable Risk/Benefit ratio
- 研究デザインのフレームワークは？
 - Patient
 - Intervention
 - Control
 - Outcome
 - 「対象、標準治療、試験治療、デザイン」と覚えてもOK

7要件: IRB審査のフレームワーク

上から順に考える



Summary

- 「倫理」を考える前に、Social Valueを考えよう
 - 現状何が困っていて(Unmet needs)、その研究によってどのように解決するのか(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

- 正しい研究デザインにはPICOのフレームワークを
 - 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
 - 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