

# 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  
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 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

# 臨床研究 7つの倫理要件

Emanuel EJ, et al, 2000, 2004

1	Social <b>Value</b>	社会的な価値
2	Scientific <b>Validity</b>	科学的妥当性
3	Fair <b>Subject Selection</b>	適正な被験者選択
4	Favorable <b>Risk/Benefit</b> 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



# 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

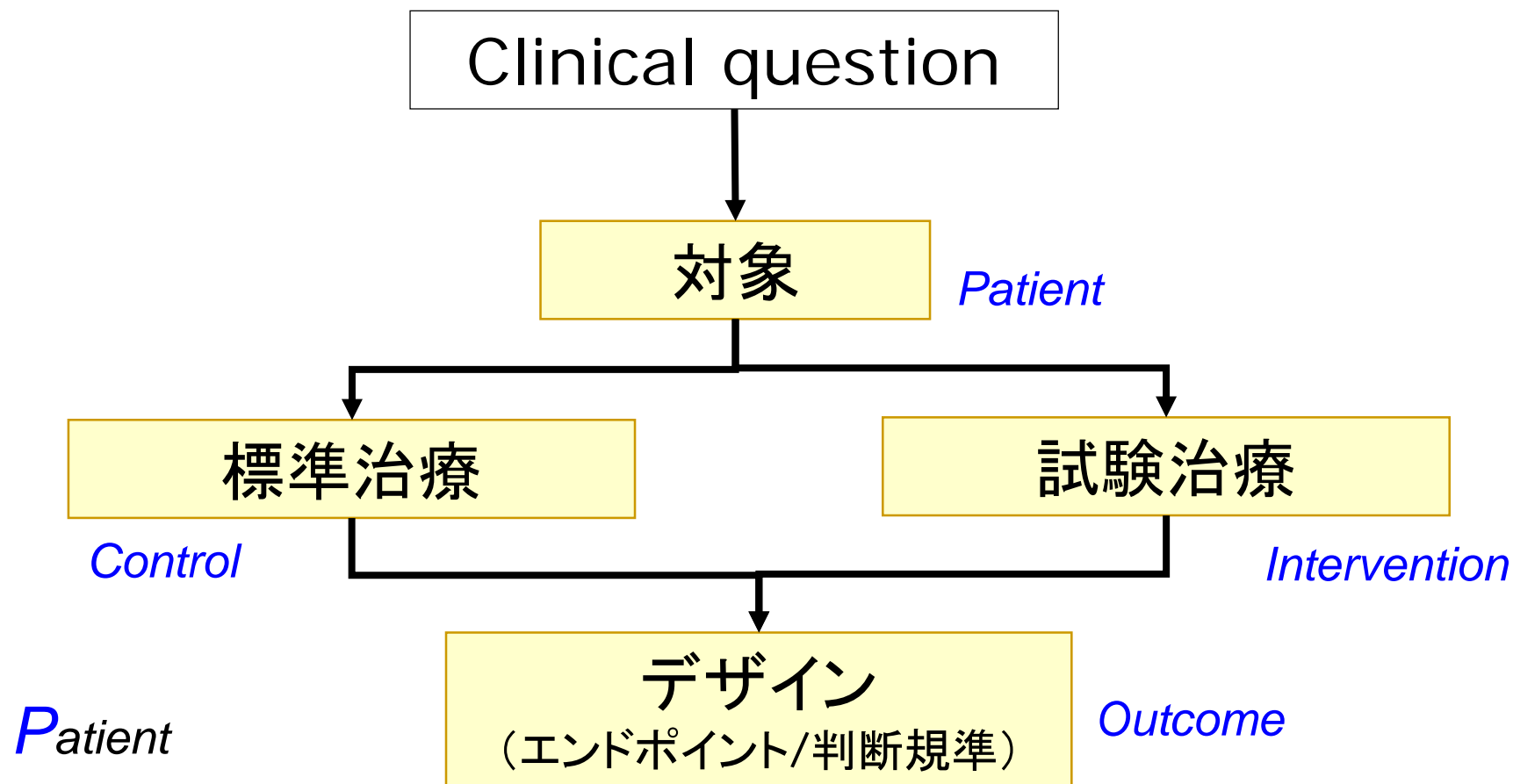
## ■ よくある背景記載のドラフト

- 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
- 最後まで読んでも何が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！

# 研究デザインのパラダイム



*P*atient

*I*ntervention

*C*ontrol

*O*utcome

# 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

「対象」設定の根拠

- 本邦における〇〇がんの発生率は、急激に増加しているため、発がんを予防する研究は重要な課題である。しかし、有効性が確立された予防法は存在しない。
- そこで、〇〇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こととした。
- 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1cm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、高頻度の粘膜潰瘍形成および出血を認めた。そのため粘膜潰瘍形成・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、粘膜潰瘍形成は経験せず、本治療の実用化が期待されている（論文投稿中）。

「標準治療」の記載

# 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4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4mg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2mg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

- 本邦における〇〇がんの発生率は、急激に増加しているため、発がんを予防する研究は重要な課題である。しかし、有効性が確立された予防法は存在しない。
- そこで、〇〇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こととした。
- 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1cm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、高頻度の粘膜潰瘍形成および出血を認めた。そのため粘膜潰瘍形成・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、粘膜潰瘍形成は経験せず、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

- 本邦における〇〇がんの発生率は、急激に増加しているため、発がんを予防する研究は重要な課題である。しかし、有効性が確立された予防法は存在しない。
- そこで、〇〇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こととした。

被験者数は？縮小の定義は？何割の患者で縮小？

- 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1cm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、高頻度の粘膜潰瘍形成および出血を認めた。そのため粘膜潰瘍形成・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、粘膜潰瘍形成は経験せず、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

- 本邦における〇〇がんの発生率は、急激に増加しているため、発がんを予防する研究は重要な課題である。しかし、有効性が確立された予防法は存在しない。
- そこで、〇〇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こととした。
- 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1cm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、**高頻度の粘膜潰瘍形成および出血を認めた**。そのため粘膜潰瘍形成・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、粘膜潰瘍形成は経験せず、本治療の実用化が期待されている（論文投稿中）。

Gradeは？頻度は？そもそもprimary endpointは？

# Value不明な背景記載の例

- 本邦における〇〇がんの発生率は、急激に増加しているため、発がんを予防する研究は重要な課題である。しかし、有効性が確立された予防法は存在しない。
- そこで、〇〇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こととした。
- 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1cm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、高頻度の粘膜潰瘍形成および出血を認めた。そのため粘膜潰瘍形成・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、**粘膜潰瘍形成は経験せず**、本治療の実用化が期待されている（論文投稿中）。

別のStudy? 被験者数は? 100人のRCTの根拠として十分?

# 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4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4mg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2mg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4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4mg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2mg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4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4mg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2mg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？100人のRCTを行う根拠として十分？

- 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4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4mg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2mg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？2mg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

# 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4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4mg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2mg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

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

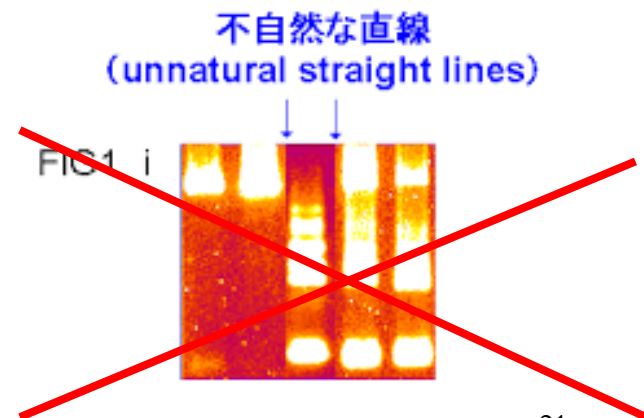
### ■ 正しい方法論に基づいて研究を計画・実施

### ■ 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
- 「不適合」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



# 研究デザインのフレームワーク

Clinical question

- ✓ 治療効果が期待できない患者が組み入れられないようになっているか？
- ✓ リスクが高すぎる患者が入っていないか？

対象

標準治療

試験治療

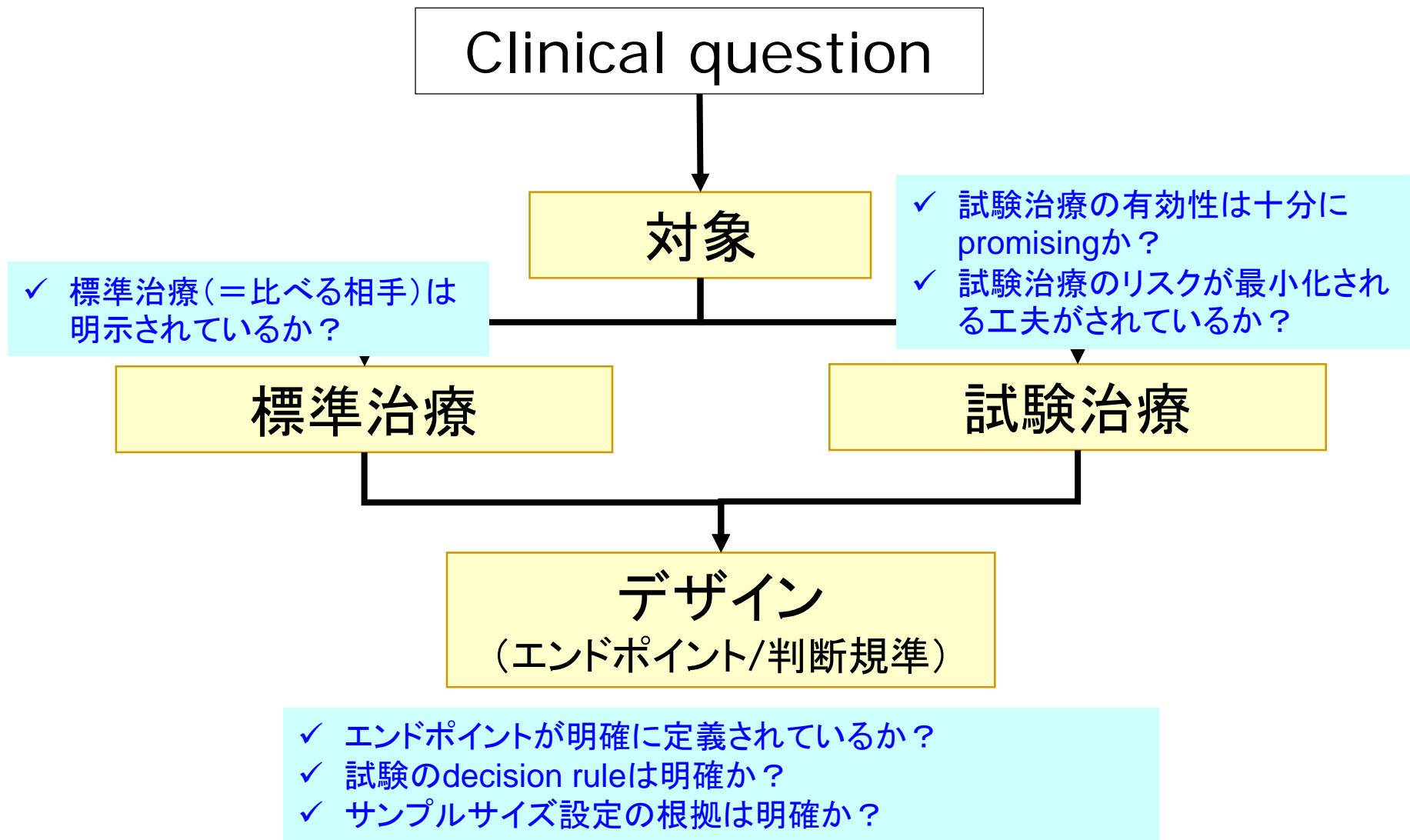
デザイン

(エンドポイント/判断規準)

# 誰もが迷わないように書かれているか？

1. 内視鏡生検にて、胃癌（組織型分類の一般型のいずれか）が証明されている。
2. 肉眼型分類にて、3型または4型である。ただし、肉眼型分類が3型の場合、上部消化管内視鏡もしくは上部消化管造影所見により、腫瘍の最大径が8cm以上である。
3. 登録前の上腹部造影CTおよび骨盤造影CTにて肉眼的な根治切除が可能と考えられる。すなわち以下の条件をすべて満たす。
  - ① 遠隔転移、肝転移、遠隔腹膜への腹膜転移を認めない。
  - ② 臨床所見によるリンパ節転移がN0～2である。
  - ③ Bulky N2(3.5参照)がない。
  - ④ 原発巣の切除が手術により遺残無く可能と判断される。  
(胃壁深達度(T)は問わない)

# 研究デザインのフレームワーク





# 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

なぜ100人？

- 100人(各群25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？

# 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

*Thank you for your kind attention!!*