

# 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

佐々木 啓太

2024年7月27日 倫理審査委員会委員養成研修

# 本日の内容

- **本邦における倫理指針について**

- 臨床研究法、医学系指針と倫理要件「*Emanuel*の8要件」

- ***Emanuel*の8要件**：特に重要なのは以下の4つ

- *Social Value*、*Scientific Validity*、*Fair Subject Selection*、*Favorable Risk/Benefit Ratio*

- **倫理審査における研究計画書のレビュー**

- 「背景」「研究目的」のレビューのポイント

- **研究デザインのフレームワークに基づいた審査**：「PICO」の活用

- *Patient*（対象）のレビュー
- *Intervention*（試験治療）のレビュー
- *Control*（標準治療）のレビュー
- *Outcome*（デザイン）のレビュー

# 本日の内容

- **本邦における倫理指針について**

- 臨床研究法、医学系指針と倫理要件「*Emanuel*の8要件」

- Emanuelの8要件：特に重要なのは以下の4つ

- *Social Value*、*Scientific Validity*、*Fair Subject Selection*、*Favorable Risk/Benefit Ratio*

- 倫理審査における研究計画書のレビュー

- 「背景」「研究目的」のレビューのポイント

- 研究デザインのフレームワークに基づいた審査：「PICO」の活用

- *Patient*（対象）のレビュー
  - *Intervention*（試験治療）のレビュー
  - *Control*（標準治療）のレビュー
  - *Outcome*（デザイン）のレビュー

# 不適切な臨床研究の例

## ● 非倫理的な（同意取得がなされていない）事例

1998年：金沢大学医学部における臨床試験

- 卵巣がん患者を**同意を得ず**に高用量化学療法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し、**説明義務違反**による精神的苦痛が認められた  
(朝日新聞2006年4月27日)

2007年：神戸市立医療センターにおける臨床試験

- 乳がん患者52名に対して通常とは異なる投与方法（投与量、投与順）で臨床試験を実施
- 同意書の存在は4名分のみ。うち**署名があるのは1名分**のみ（口頭同意有）  
(毎日新聞2007年7月27日)

2012年：慶應大学における臨床研究

- 肺がん患者26名と別の肺疾患の患者5名から、**事前の同意なく**術中に肋骨から骨髓液を採取
- 倫理審査委員会の承認手続きも未完了  
(朝日新聞2012年3月19日)

# 不適切な臨床研究の例

## ●研究不正（捏造・改竄）の事例

## 「臨床研究法」制定へ

2002年～東京慈恵会医科大学が中心となり、ノバルティスファーマ社の**ディオバン**と従来の降圧剤の効果を比較する大規模臨床研究を開始。

その後、千葉大学、滋賀医科大学、京都府立医科大学、名古屋大学でも、ディオバンを用いた大規模臨床研究が実施される。

2007年 医学雑誌 Lancet誌にJikei Heart Studyが掲載される。

2009年 医学雑誌 European Heart Journal誌にKyoto Heart Studyが掲載される。  
→ 他の降圧剤と比べ、脳卒中や狭心症の発生を低減する効果があると結論。

2012年 京都大学医師が研究論文について疑義を指摘。

2012年12月 京都府立医大の関係論文がEHJ誌により**撤回**される。

2013年5月 ノバルティス社の**当時社員**が大阪市立**大学非常勤講師の肩書き**で研究に**関わっていた**との指摘があり、厚生労働省から事実関係調査および再発防止等について、口頭指導。

2013年7月 内部調査の結果、**データ操作**が行われていたことが判明。

2013年8月 厚労省が「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」設置。

2013年9月 慈恵医大の論文がLancet誌により**撤回**される。



# 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
  - 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
  - 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
  - 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
  - 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
  - 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
  - 七．臨床研究に利用する個人情報適切に管理すること
  - 八．臨床研究の質及び透明性を確保すること

# 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

- 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
  - 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
  - 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量すること
  - 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
  - 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
  - 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
  - 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

これらの法律や指針がどのような考えをもとに策定されたのか

# 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      |

2004年に追加

# 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**を適切に管理すること      Respect for Potential & Enrolled Subjects
  - 八. 臨床研究の質及び透明性を確保すること      →ディオバン事件（2013年）を受けて規制強化

- 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の担保も基本理念に含まれている

# 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

- 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量すること 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 Respect for Potential & Enrolled Subjects
  - ⑧ 研究の質及び透明性を確保すること

臨床研究法における基本理念とほぼ同じ内容

# 本日の内容

- 本邦における倫理指針について

- 臨床研究法、医学系指針と倫理要件「Emanuelの8要件」

- Emanuelの8要件：特に重要なのは以下の4つ

- *Social Value*、*Scientific Validity*、*Fair Subject Selection*、*Favorable Risk/Benefit Ratio*

- 倫理審査における研究計画書のレビュー

- 「背景」「研究目的」のレビューのポイント

- 研究デザインのフレームワークに基づいた審査：「PICO」の活用

- *Patient*（対象）のレビュー
- *Intervention*（試験治療）のレビュー
- *Control*（標準治療）のレビュー
- *Outcome*（デザイン）のレビュー

# 倫理審査を行う/研究を計画・実施する場合、 特に重要な要件は？

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 <b>Value</b>                            | 社会的な価値            |
| 3 | Scientific <b>Validity</b>                     | 科学的妥当性            |
| 4 | Fair <b>Subject Selection</b>                  | 適正な被験者選択          |
| 5 | Favorable <b>Risk/Benefit</b><br>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<br>Enrolled Subjects | 被験者および候補者の尊重      |

## 2. Social Value

- 社会的な価値

■ がん治療の進歩や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研究
- 既存薬に比べメリットのない（薬価は高い）新しい薬剤の治験
- 企業の宣伝/医者業績作りのための研究 (*study for doctor*)
- 研究の無秩序/無駄な重複

■ 実践

- プロトコルで *Value* があることを十分に説明・記述する
- 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
- 標準治療は何か？を踏まえる
- 臨床試験登録制度で情報を公開し、無駄な重複の回避

# 3. Scientific Validity

- 科学的妥当性

## ■ 正しい方法論に基づいて研究を実施しているか

## ■ Validでない研究

- エンドポイント（効果のものさし）が正しく算出できない
- サンプルサイズ（症例数）が小さすぎて結論がでなかったり、解析が間違っている
- 適切なデータ管理がなされていない
- モニタリングや監査が適切に行われず、適格性・逸脱のチェックや有害事象報告などがなされていない

## ■ 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、治験コーディネーター（CRC）によるデータ管理
- 臨床医に対する、臨床試験方法論や試験実施に必要な体制の教育

# 4. Fair Subject Selection

- 適正な被験者選択

## ■ 適切な被験者選択を行っているか

## ■ Fairでない被験者選択

- 社会的弱者への不当な勧誘：学生、病院職員、社員、囚人
- 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
  - Stage III だけでは患者数が足りないなので stage IV も入れてしまおう
- 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

# 5. Favorable Risk/Benefit ratio

- 適切なリスク・ベネフィットバランス

## ■ Minimize Risks, Maximize Benefits が考えられているか？

- 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（リスクが最小化されていない）

- 治療変更規準が“ずさん”
- 逸脱/違反がチェックされない
- 重篤な有害事象の情報を共有する仕組みがない
- 適切な中間解析を行わない第III相試験
- 非専門病院での 第I相試験

## ■ 実践

- 適切な治療方法の規定（治療変更規準・支持療法含む）
- 研究者による適切な毒性・有効性の評価
- 毒性・プロトコル遵守のモニタリング
- 有害事象報告・共有システム
- 適切な中間解析

# 1. Collaborative Partnership

- 患者・コミュニティ（社会・地域）との協調

## ■ Partnershipのない研究

- アフリカでエイズ薬・マラリア薬の臨床試験  
→ 欧米で薬が販売されるが、アフリカでは使えない
- 患者は望まず、研究者の臨床的課題解決を優先した試験

## ■ 実践

- 研究成果を素早く、多くの人が使えるような仕組みづくり
  - 政府等と協力し薬剤提供や地域の状況に合わせた治療普及のための医療システム構築
- パートナーとして患者・コミュニティと協働する
  - 患者・市民参画（patient public involvement : PPI）  
例：研究の計画、実行、監督、治療の普及活動に参加

臨床研究法/人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針  
における基本理念には含まれていない

## 6. Independent Review（第三者による独立した審査）

- これまでの要件が満たされていることに、第三者がお墨付きを与える
- 審査員にも見識が必要

## 7. Informed Consent（インフォームド・コンセント）

- 研究の内容について情報を提供し、被験者本人が理解した上で研究参加に同意するかどうかを判断
- 「情報」「理解」「自発性」の3要素（ベルモントレポート）が不可欠

## 8. Respect for Potential and Enrolled Subjects （被験者および候補者の尊重）

- 被験者のみならず、研究の候補となる患者に対する配慮も必要

- これまでの要件が満たされていることが前提
- 形式的に、独立審査とICを行ったとしてもこれまでの要件が守られていなければ「被験者保護」はできない

# 本日の内容

- 本邦における倫理指針について
  - 臨床研究法、医学系指針と倫理要件「Emanuelの8要件」
- Emanuelの8要件：特に重要なのは以下の4つ
  - *Social Value*、*Scientific Validity*、*Fair Subject Selection*、*Favorable Risk/Benefit Ratio*
- 倫理審査における研究計画書のレビュー
  - 「背景」「研究目的」のレビューのポイント
- 研究デザインのフレームワークに基づいた審査：「PICO」の活用
  - *Patient*（対象）のレビュー
  - *Intervention*（試験治療）のレビュー
  - *Control*（標準治療）のレビュー
  - *Outcome*（デザイン）のレビュー

# 臨床研究 8つの倫理要件と審査のフレームワーク



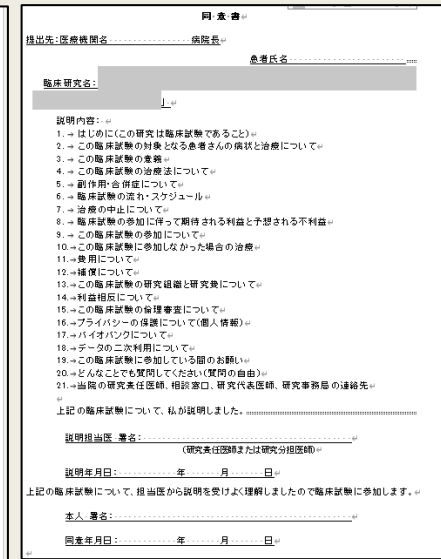
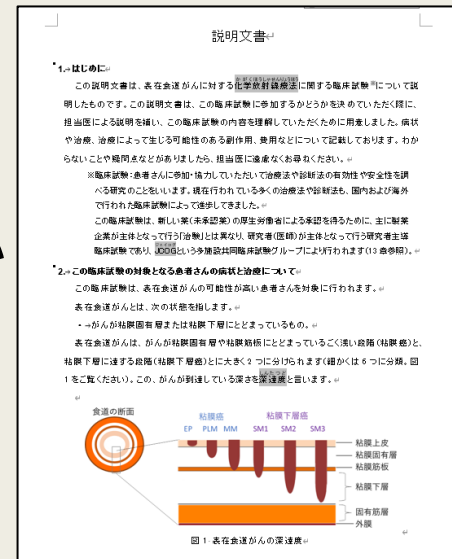
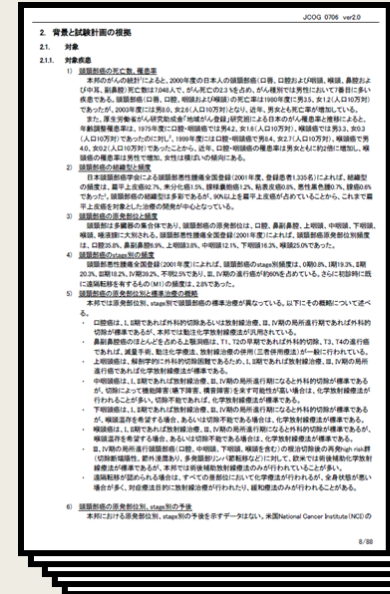
# 研究倫理審査のポイント

## ■ プロトコール（研究計画書） - 「背景」の確認が重要

- Emanuelの主要4原則が網羅され主張されているか
- 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？

## ■ 説明同意文書（ICF）

- プロトコールに書かれる内容を簡潔に網羅
- 患者に判りやすい表現・記述となっているか
- 参加するか判断に係わる事項の記述はあるか



# Social Value（再掲）

- 社会的な価値

■ がん治療の進歩や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
- 既存薬に比べメリットのない（薬価は高い）新しい薬剤の治験
- 企業の宣伝/医者業績作りのための研究（*study for doctor*）
- 研究の無秩序/無駄な重複

■ 実践

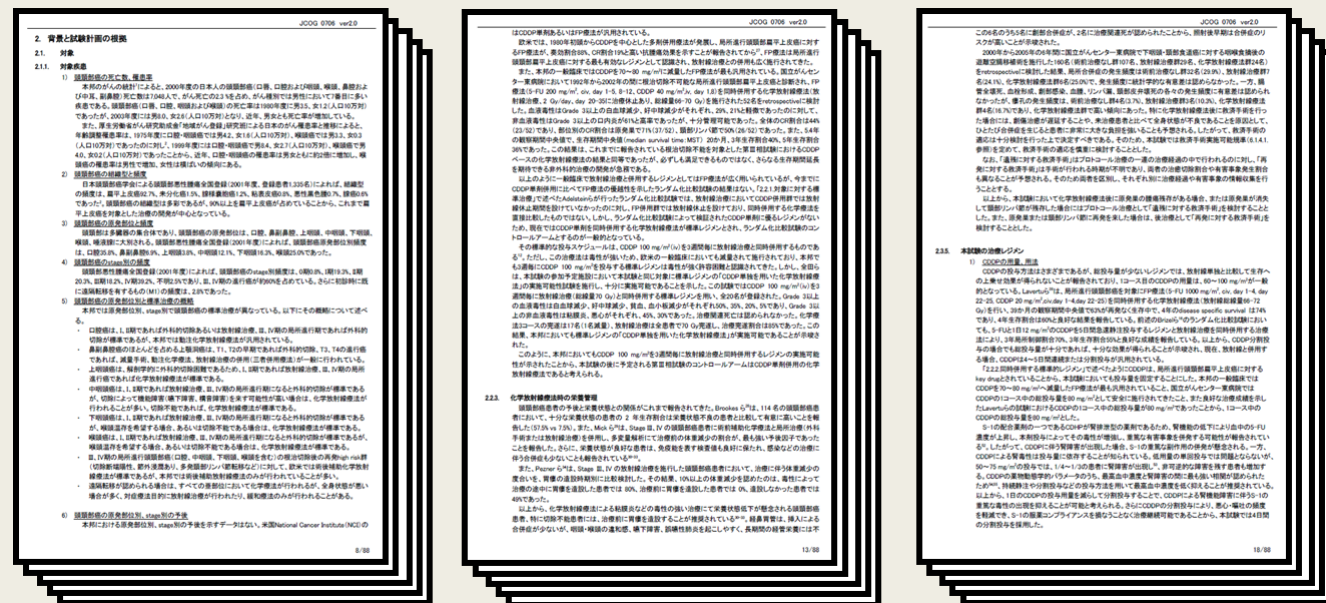
- プロトコルで *Value* があることを十分に説明・記述する
- 網羅的/客観的なエビデンスに基づいた研究であることを示す
- 標準治療は何か？を踏まえる
- 臨床試験登録制度で情報を公開し、無駄な重複の回避

これができているか

# Social Value

## - 社会的な価値

### ■ Social Value：プロトコルの「背景」に記述する内容



### ■ 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
  - Social value, Scientific validity, Fair subject selection, Favorable benefit/risk Ratio

## ■ よくある（不適切な）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？

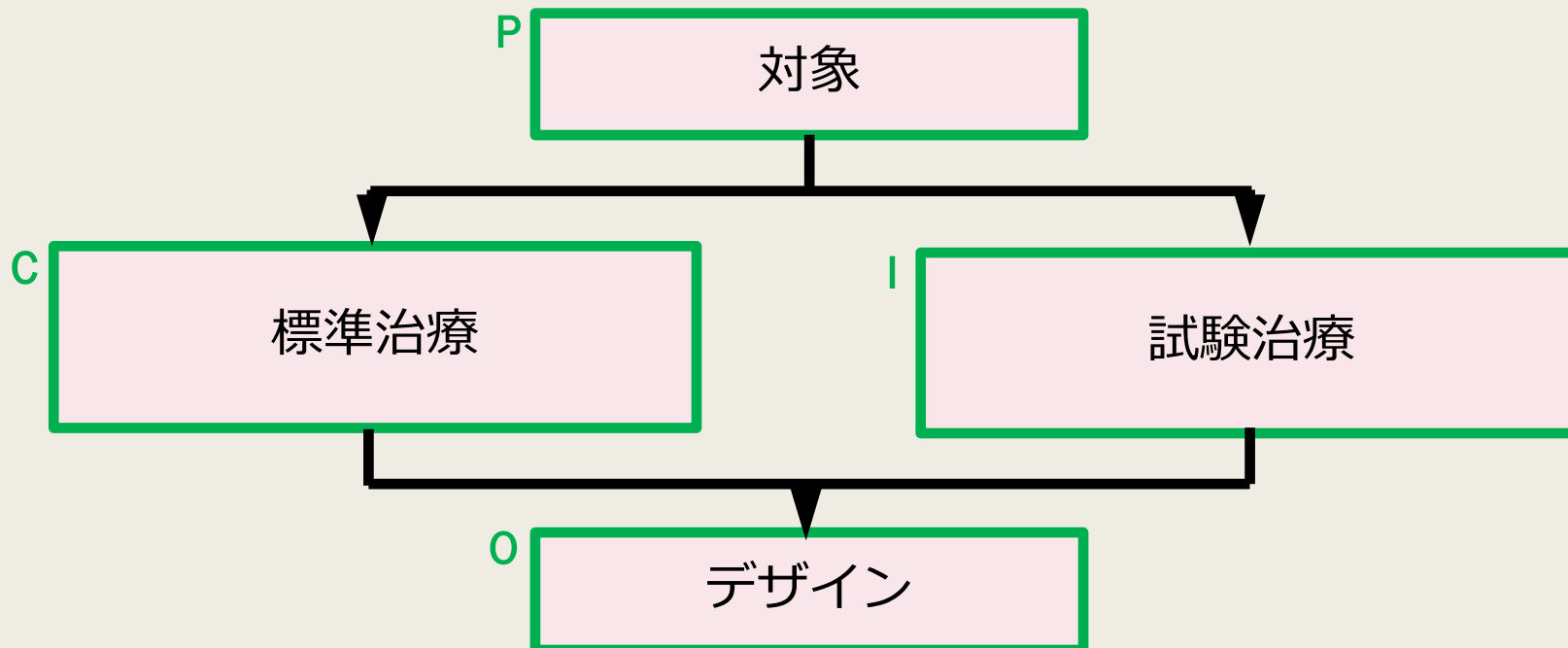
- Unmet Needs/Clinical Questionは何か？
  - 結局、その対象患者について現状何が困っているのか？
    - 標準治療の有効性が十分ではない
    - 標準治療の毒性が強すぎる
- 結果がもたらす社会/患者のBenefitは何か？
  - その試験結果によって、現場の医学的意思決定がどのように変わるのか？
    - 探索的研究の場合には、その試験だけで意思決定が変わらなくてもよいが、将来的なbenefitにつながる「ロードマップ」は示す必要がある

研究の内容について、簡潔にそして必要十分な内容が網羅できている背景記載・・・が理想



# 「研究目的」の記載例

- PICOの4要素を含めた形で書き下す
  - 例：JCOG1017（乳がんグループ）
    - 薬物療法抵抗性ではないStage IV乳癌 に対して、試験治療である原発巣切除＋薬物療法の全生存期間における優越性を標準治療である薬物療法単独とのランダム化比較試験にて検証する。

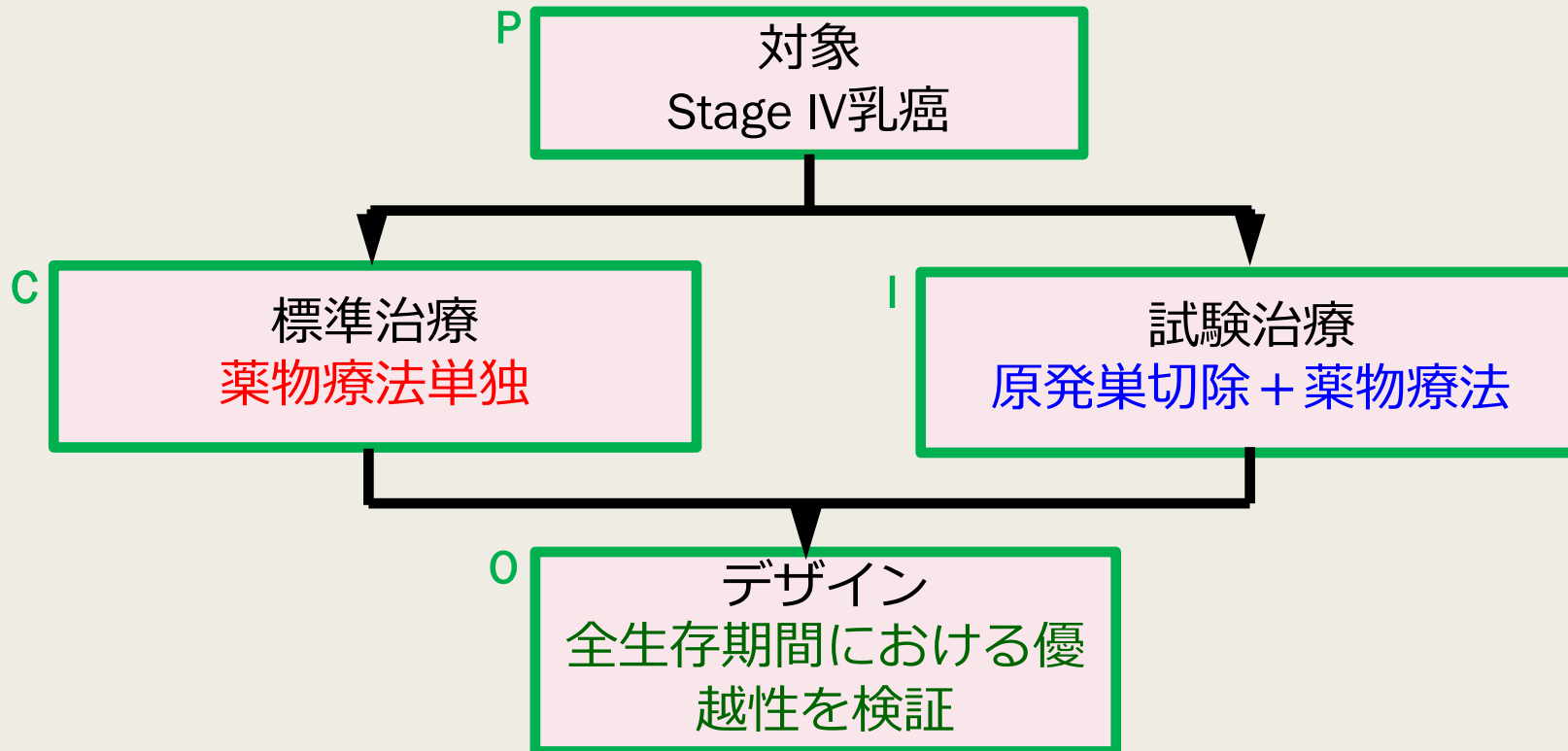


# 「研究目的」の書き方

- PICOの4要素を含めた形で書き下す

- 例：JCOG1017（乳がんグループ）

- 薬物療法抵抗性ではない**Stage IV乳癌**に対して、**試験治療である原発巣切除＋薬物療法**の**全生存期間における優越性**を**標準治療である薬物療法単独**とのランダム化比較試験にて検証する。



# Value不明な背景記載の例

## ■ 研究の背景

- 脾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割に脾液瘻が発生する。術中脾周辺へ薬剤Aを直接噴霧することにより脾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、脾液瘻発生割合の減少効果を検証する。

# Value不明な背景記載の例

## ■ 研究の背景

- 脾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割に脾液瘻が発生する。術中脾周辺へ薬剤Aを直接噴霧することにより脾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、脾液瘻発生割合の減少効果を検証する。

- どの程度の被験者数によるデータなのか？
- 脾液瘻のGradeは？（Grade 1以上なのか？ Grade 3以上なのか？）  
→現時点で困っていること（脾液瘻のリスク）を明確に記載すべき

# Value不明な背景記載の例

## ■ 研究の背景

- 脾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割に脾液瘻が発生する。術中脾周辺へ薬剤Aを直接噴霧することにより脾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、脾液瘻発生割合の減少効果を検証する。

- 薬剤Aの安全性は問題ないのか？
- 予防効果とは擬態的にどのような効果で、どの程度の被験者数に基づくデータなのか？
- ランダム化比較試験を実施するに足るほどpromisingなものなのか？
- そもそも薬剤Aは本邦で薬事承認されているのか？

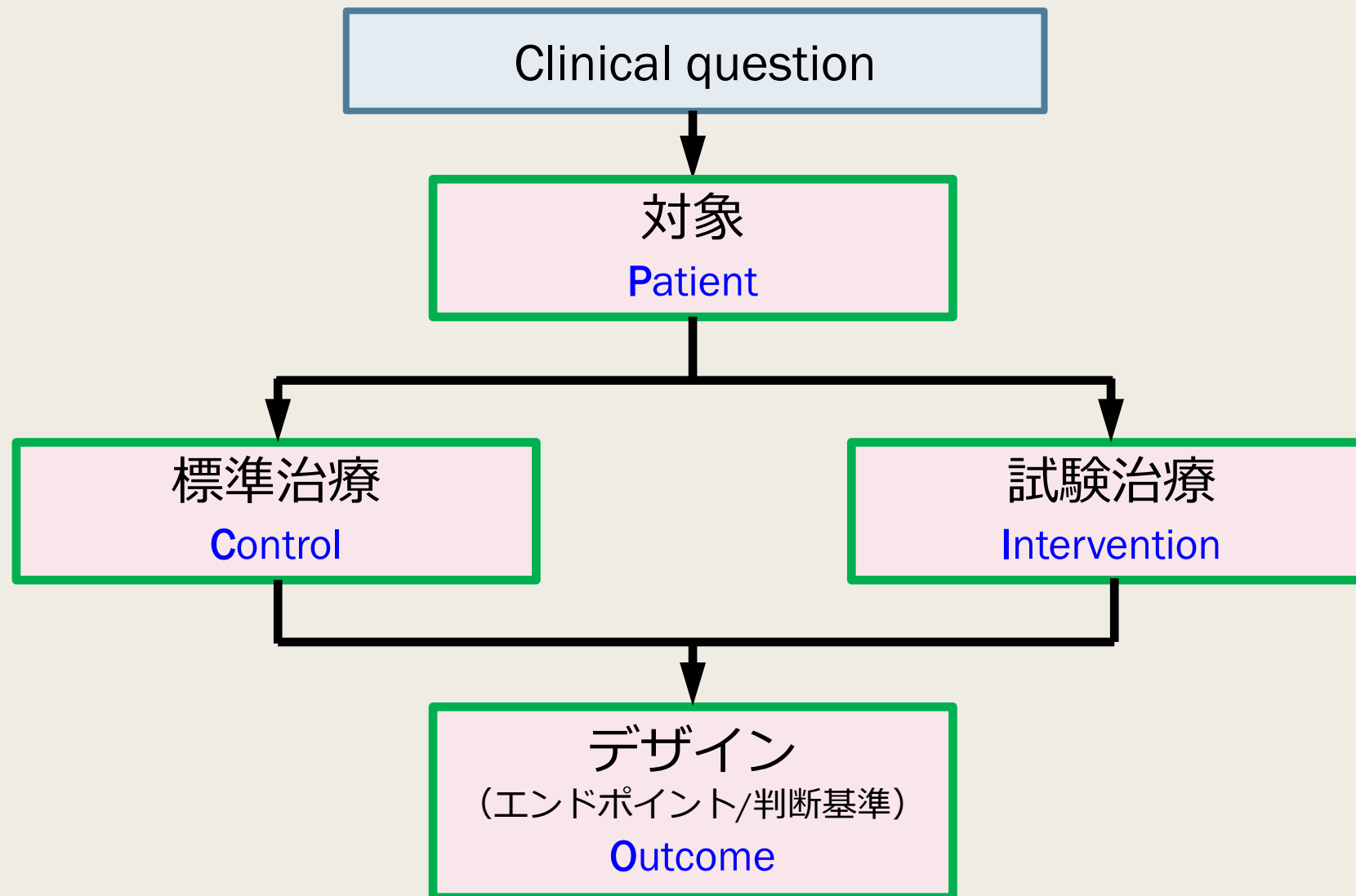
→網羅的/客観的なエビデンスに基づき、RCTを行うに値する研究であることの根拠を示すべき

# 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 Social Valueの総括
- 
- 妥当か？  
Valueはあるか？

- 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？

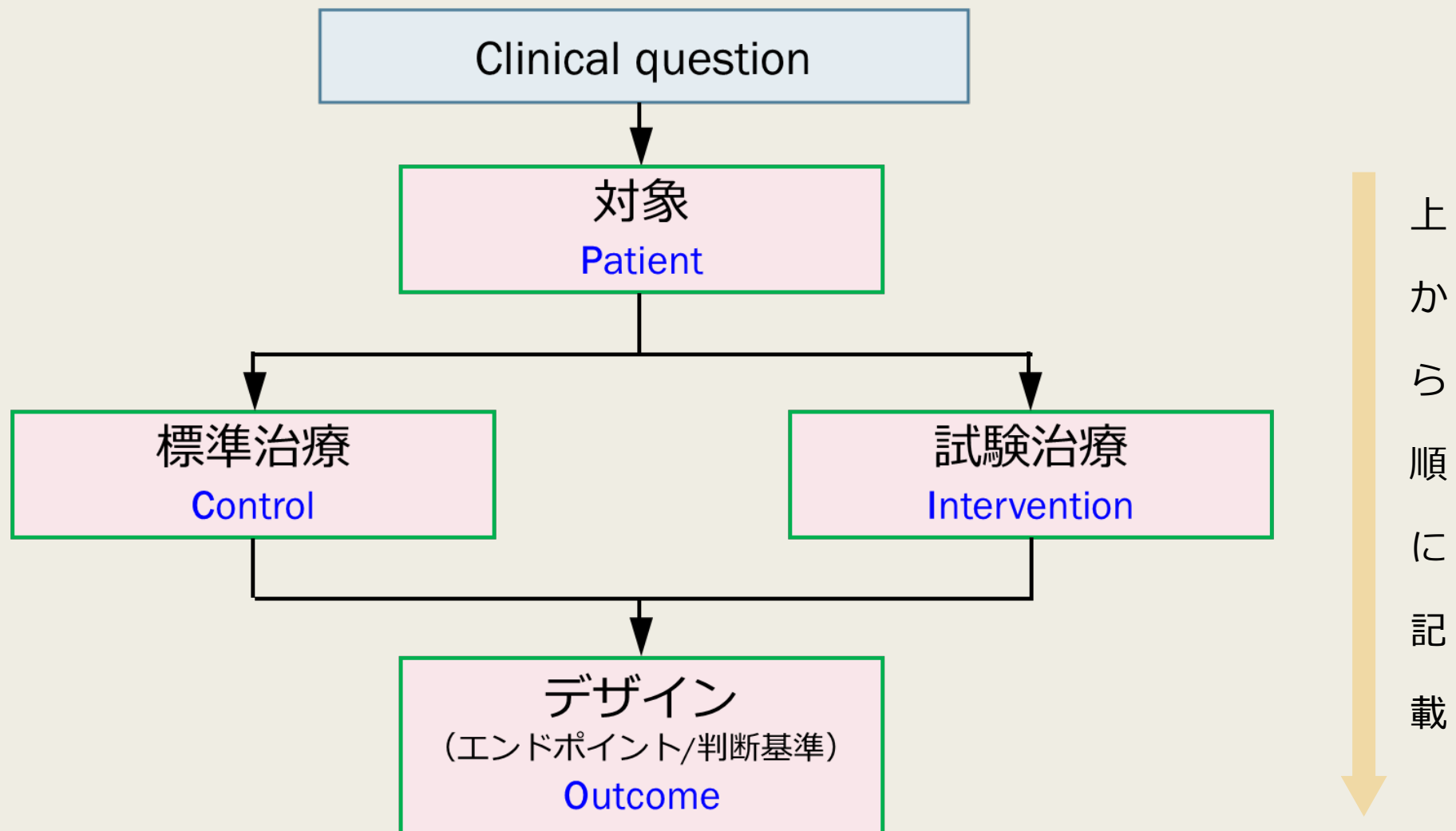
# 研究デザインのフレームワーク：PICO



# 本日の内容

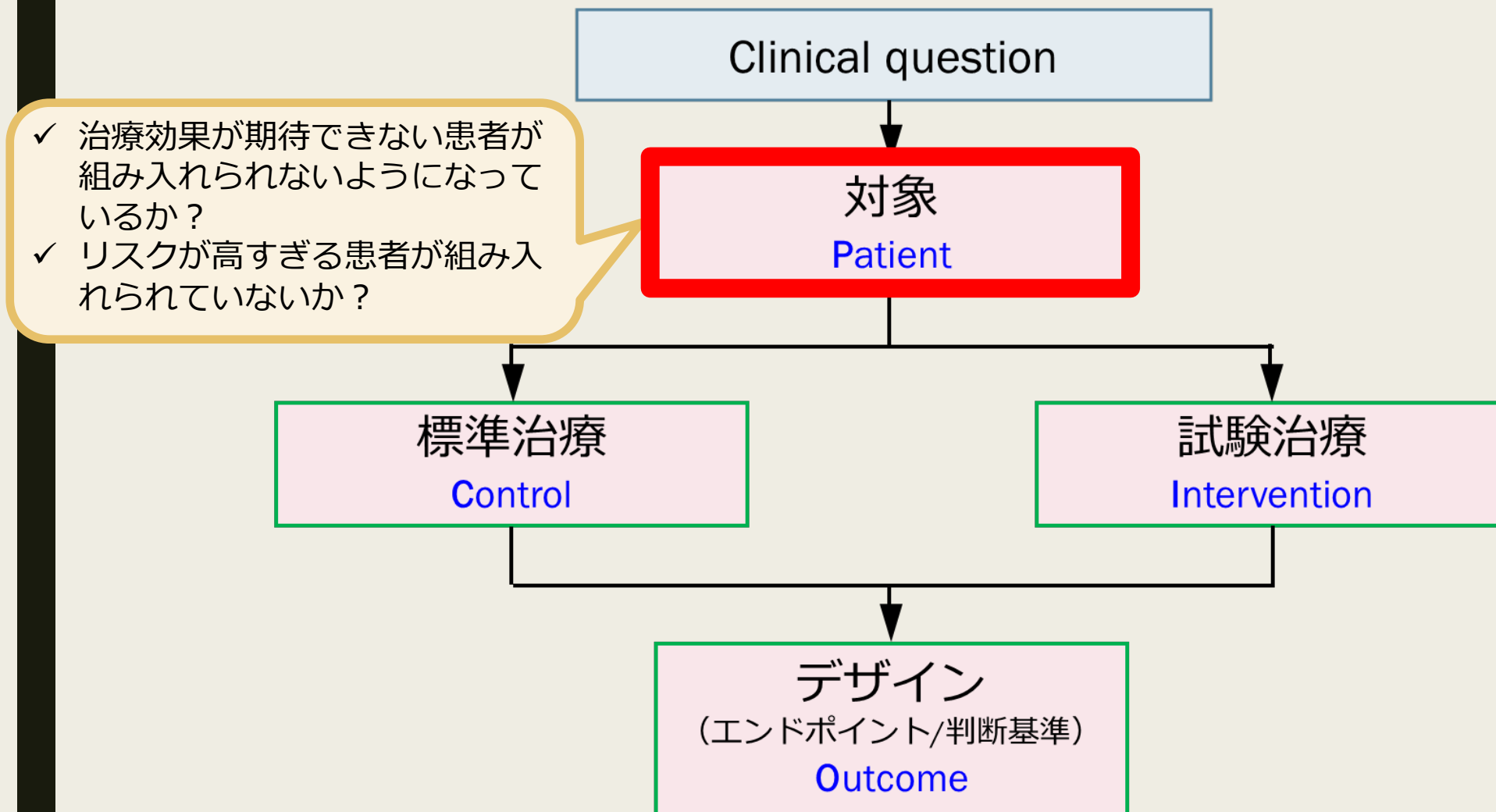
- 本邦における倫理指針について
  - 臨床研究法、医学系指針と倫理要件「Emanuelの8要件」
- Emanuelの8要件：特に重要なのは以下の4つ
  - *Social Value*、*Scientific Validity*、*Fair Subject Selection*、*Favorable Risk/Benefit Ratio*
- 倫理審査における研究計画書のレビュー
  - 「背景」「研究目的」のレビューのポイント
- 研究デザインのフレームワークに基づいた審査：「PICO」の活用
  - *Patient*（対象）のレビュー
  - *Intervention*（試験治療）のレビュー
  - *Control*（標準治療）のレビュー
  - *Outcome*（デザイン）のレビュー

# プロトコルの標準的な章立て



➤ それぞれの項目について、どのような観点で審査を進めていけばいいか

# レビューの観点：対象



# Fair Subject Selection (再掲)

- 適正な被験者選択

## ■ 適切な被験者選択を行っているか

## ■ Fairでない被験者選択

- 社会的弱者への不当な勧誘：学生、病院職員、社員、囚人
- 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
  - Stage III だけでは患者数が足りないなので stage IV も入れてしまおう
- 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

# 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

## ● 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

- 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のか？
- PS 2の患者を組み入れても安全性に問題はないのか？
- 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

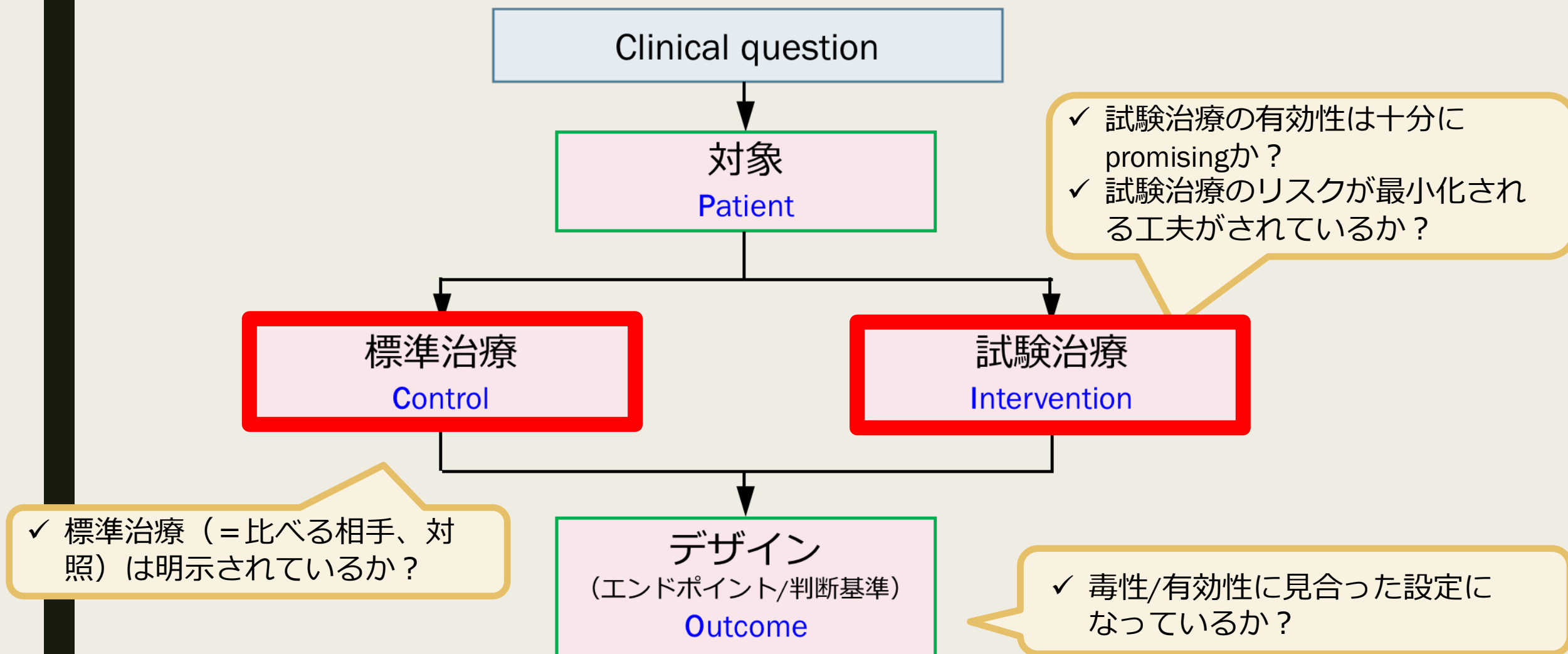
- よくある臨床試験の適格規準
  - 登録時の年齢が20～80歳である
- 19歳以下や81歳以上を除外するのは“fair”か？
  - 臨床試験への参加から不当に排除しているのではないか？
  - 19歳以下
    - 用量設定が成人と異なる小児を含めないことは正当化されるが、成人と同じ用量で投与できる対象まで除外すべきか？
  - 81歳以上
    - 高齢者への投薬には安全性の懸念があるが、年齢だけで身体予備力が決まるわけではない
    - 81歳以上を除外してしまうと、高齢者に対する治療開発が行われなくなるというデメリットあり
    - PSや臨床検査値も踏まえた設定を検討

- 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

# 本日の内容

- 本邦における倫理指針について
  - 臨床研究法、医学系指針と倫理要件「Emanuelの8要件」
- Emanuelの8要件：特に重要なのは以下の4つ
  - *Social Value*、*Scientific Validity*、*Fair Subject Selection*、*Favorable Risk/Benefit Ratio*
- 倫理審査における研究計画書のレビュー
  - 「背景」「研究目的」のレビューのポイント
- 研究デザインのフレームワークに基づいた審査：「PICO」の活用
  - *Patient*（対象）のレビュー
  - *Intervention*（試験治療）のレビュー
  - *Control*（標準治療）のレビュー
  - *Outcome*（デザイン）のレビュー

# レビューの観点：標準治療/試験治療



# Favorable Risk/Benefit ratio (再掲)

- 適切なリスク・ベネフィットバランス

## ■ Minimize Risks, Maximize Benefits が考えられているか？

- 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 (リスクが最小化されていない)

- 治療変更規準が“ずさん”
- 逸脱/違反がチェックされない
- 重篤な有害事象の情報を共有する仕組みがない
- 適切な中間解析を行わない第III相試験
- 非専門病院での 第I相試験

## ■ 実践

- 適切な治療方法の規定 (治療変更規準・支持療法含む)
- 研究者による適切な毒性・有効性の評価
- 毒性・プロトコル遵守のモニタリング
- 有害事象報告・共有システム
- 適切な中間解析

# 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
    - 抗生物質によって細菌感染を治療できる（ベネフィット）一方で、下痢等の副作用を伴う（リスク）可能性がある
  - 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）
  - 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も大きくすることができる

試験治療の（想定される）毒性と、  
上乗せ効果のバランスは適切か？

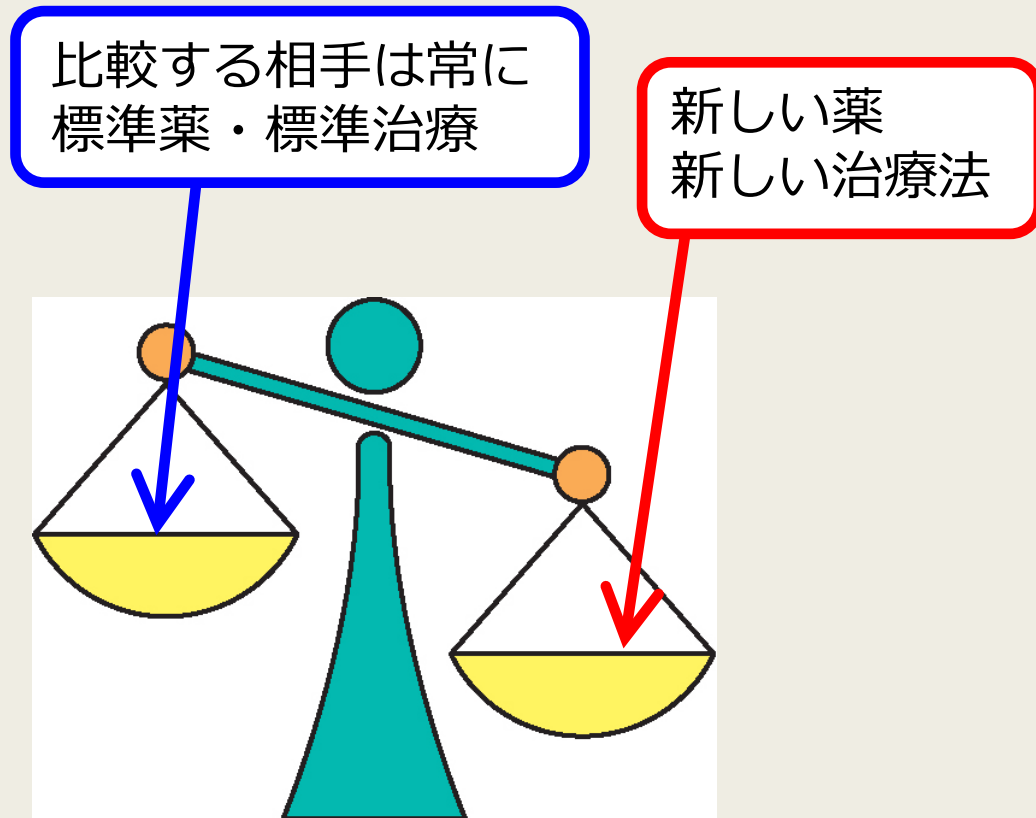
試験治療のメリット（例：毒性の  
軽減）は、デメリット（例：生存  
期間の短縮）と見合っているか？

## 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

# 臨床試験の原則

- 『臨床試験は“比較”である。』



- Phase I（第I相試験）  
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）
  - ・ 成人健康男性
  - ・ 抗がん薬の場合は標準治療が無くなった癌患者
- Phase II（第II相試験）  
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
  - ・ その治療が効果を示すと予想される比較的少人数の患者
- Phase III（第III相試験）  
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
  - ・ Phase IIで有効と判断された患者集団

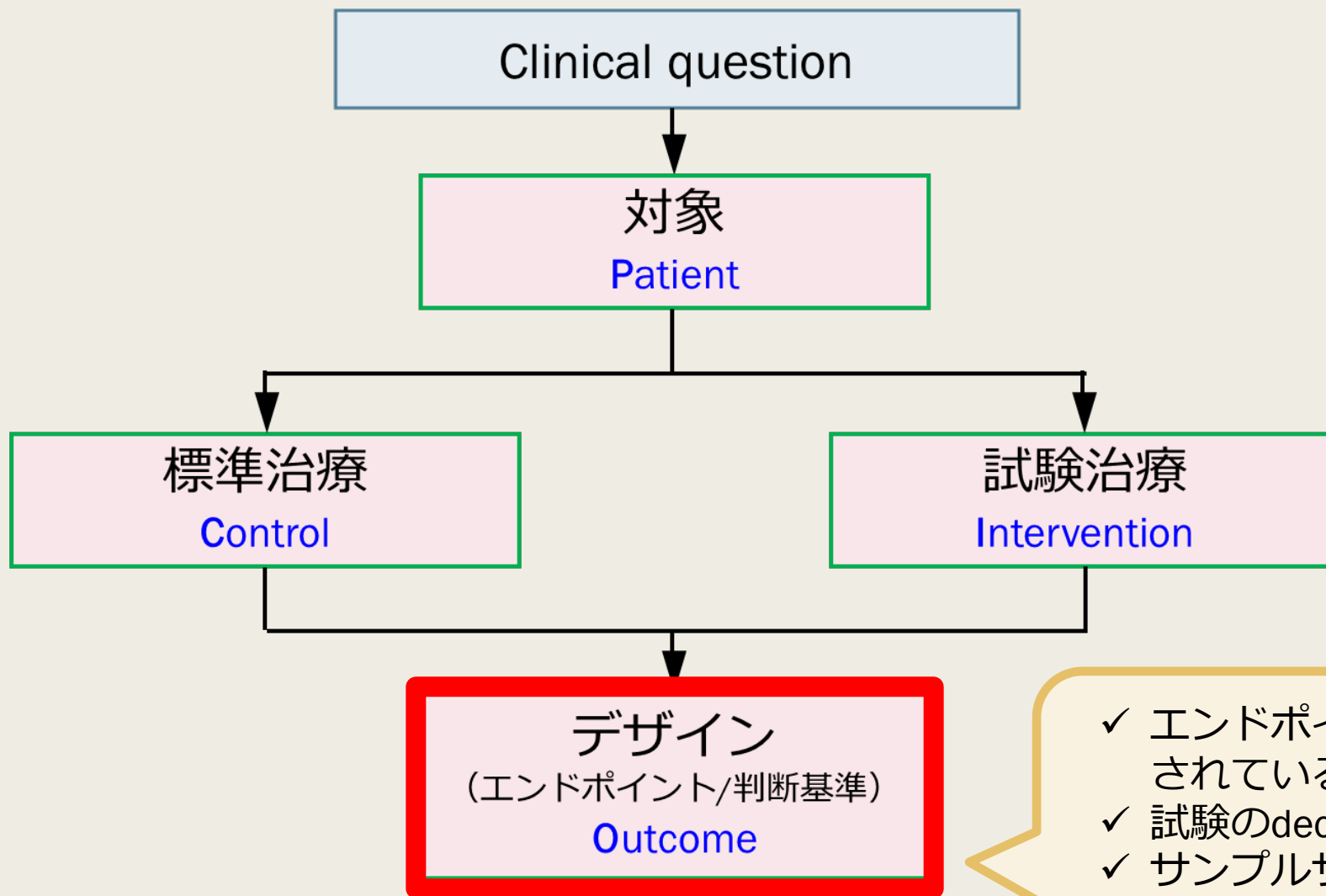
# プラセボ対照試験について

- 薬の効果を調べるために、プラセボ（偽薬）を比較の対照としてランダム化比較試験を行うことがある
    - プラセボは効かない薬でしょう？倫理的に大丈夫なの？
  - たしかにプラセボには薬効はない。
  - ただし、プラセボを使う治療群に入っても、**がんの治験・臨床試験**の場合、日常診療で行われている治療より劣る治療がなされることは通常ない。
    - 疾患によっては、日常診療で行われている薬を使わずに治験・臨床試験が行われるケースもあるが、**がん領域**では、
      - その時点でのベストな日常診療+ **プラセボ** のグループ と
      - その時点でのベストな日常診療+ **新薬候補** のグループ
- の比較をすることが大原則のため
- ✓ 上記の原則が守られているか
  - ✓ 新薬の**リスク・ベネフィット（有効性/安全性）**が保たれているか（は確認を

# 本日の内容

- 本邦における倫理指針について
  - 臨床研究法、医学系指針と倫理要件「Emanuelの8要件」
- Emanuelの8要件：特に重要なのは以下の4つ
  - *Social Value*、*Scientific Validity*、*Fair Subject Selection*、*Favorable Risk/Benefit Ratio*
- 倫理審査における研究計画書のレビュー
  - 「背景」「研究目的」のレビューのポイント
- 研究デザインのフレームワークに基づいた審査：「PICO」の活用
  - *Patient*（対象）のレビュー
  - *Intervention*（試験治療）のレビュー
  - *Control*（標準治療）のレビュー
  - *Outcome*（デザイン）のレビュー

# レビューの観点：デザイン



- ✓ 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？

# Scientific Validity (再掲)

- 科学的妥当性

## ■ 正しい方法論に基づいて研究を実施しているか

## ■ Validでない研究

- エンドポイントが正しく算出できない
- サンプルサイズが小さすぎて結論がでなかったり、解析が間違っている
- 適切なデータ管理がなされていない
- モニタリングや監査が適切に行われず、適格性・逸脱のチェックやSAE報告などがなされていない
- 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、臨床試験方法論や試験実施に必要な体制の教育

# Scientific Validityが保たれていない記述例

- 臨床病期II-III期胃癌患者に対する臍液瘻予防薬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？

# Scientific Validityが保たれているか？

- 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

# Scientific Validityが保たれているか？

- 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

- ✓ 閾値：試験の結果得られた奏効割合の90%信頼区間の下限を超える必要がある数値
- ✓ 20%の根拠がわからない（**標準治療の奏効割合**が不明）

- ✓ 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

# サンプルサイズの設定について

- 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

# 説明文書の構成

- 1.はじめに
- 2.この臨床試験の対象となる患者さんの病状と治療について
- 3.この臨床試験の意義
- 4.この臨床試験の治療法について
- 5.副作用・合併症について
- 6.臨床試験の流れ・スケジュール
- 7.治療の中止について
- 8.臨床試験の参加に伴って期待される利益と予想される不利益
- 9.この臨床試験の参加について
- 10.この臨床試験に参加しなかった場合の治療
- 11.費用について
- 12.補償について
- 13.この臨床試験の研究組織と研究費について
- 14.利益相反について
- 15.この臨床試験の倫理審査について
- 16.プライバシーの保護について（個人情報）
- 17.附随研究について・バイオバンクについて
- 18.データの二次利用について
- 19.この臨床試験に参加している間のお願い
- 20.どんなことでも質問してください
- 21.当院の研究責任医師、相談窓口、研究代表医師、研究事務局の連絡先

- 臨床試験参加に際し、患者に伝えるべき内容（プロトコールに書かれる内容）を網羅
- なるべく専門用語を用いないように、冗長にならないように
- 臨床試験グループや施設毎にある程度定型化されている（はず）
  - 臨床研究法施行規則第46条で説明及び同意事項を規定

# 本日の内容のまとめ①

- 倫理審査を行う場合には、Emanuel8要件の以下の4つが特に重要
  - *Social Value*（社会的な価値）
  - *Scientific Validity*（科学的妥当性）
  - *Fair Subject Selection*（適正な被験者選択）
  - *Favorable Risk/Benefit Ratio*（適切なリスク・ベネフィットバランス）
- 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

# 本日の内容のまとめ②

- 「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