

副作用

記載された（発現した）副作用はどんなものか・・・

目の前の患者に何を注意すべきでどんな検査をすべきか

CONSORT声明

ランダム化並行群間比較試験報告の質向上のための改訂版勧告（JAMA2001;285:1987-91）

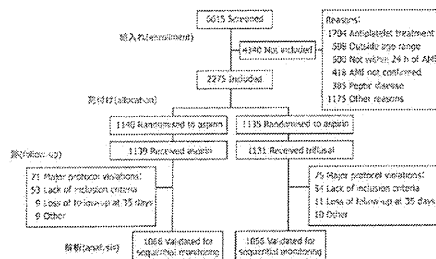
①チェックリスト

知見の信頼性や関連性の判断根拠確保
22項目（タイトル、抄録、はじめに、方法、結果、考察） 読むときもこの視点で！

②フローチャート

臨床試験の4つの段階の流れを表示
組入れ (enrollment)
割付け (intervention allocation)
追跡 (follow-up)
解析 (analysis)

RCTのフローチャート例



脱落例や不備な点をチェック！

（折笠秀樹「EBM実践のための臨床試験論文の読み方」より引用、一部改変）

CONSORT声明

RCT報告を改善

企図の理由

実施方法

解析方法

臨床試験実施のプロセスの理解

結果の妥当性の評価

偏り（バイアス）の評価

妥当な比較のためにRCTを行うことにしても偏りは生じるので配慮が必要

1. 選択バイアス (selection bias)
対象者を選択する際に生じる偏り
2. 割付バイアス (allocation bias)
割付の結果として評価項目に影響を与える重要な要因が偏る
3. 評価バイアス (assessment bias)
どちらに割付られたか知ることによって評価が偏る
4. 出版バイアス (publication bias)
良い結果のみが公表され、うまく行かない結果が公表されない

批判的吟味

メタアナリシスに対するチェックポイント

1. 解析対象となった論文の信頼性
2. 解析対象とした論文収集の適格性

QUOROM声明

Quality Of Reporting Of Meta-analysis

MOOSE チェックリスト

Meta-analysis of observational studies in epidemiology. A proposal reporting

QUOROM声明

(Moher D et al. The Lancet 354:1896-1900, 1999)

メタアナリシス結果の見方

関連文献のサーチ法の記述
選択された研究のデザイン要約の記載
各研究についての質の評価
特徴的図における結果の描き方
異質性の検定p値
出版バイアスの評価 (漏斗プロット)
効果サイズとその信頼区間
併合結果のp値はみない
層別解析結果の検討 (担当患者に近い点)
相対リスク以外にNNT (有効性の絶対数値) とNNTH
(危険性の絶対数値) の参照

MOOSEチェックリスト

(Stroup D et al. JAMA 283:2008-2012, 2000)

観察研究のメタ・アナリシスにおける著者、 編集者および査読者用のチェックリスト

背景の報告には以下の事項が含まれるべき
検索ストラテジーの報告
方法の報告
結果の報告
考察の報告
結論の報告

総説

エビデンスに基づいた記載になっているか・・・
筆者の学説を中心に記載が展開されていないか・・・
バランスよく文献引用されているか・・・

等々

症例報告

診療に利用できる内容か・・・
特異な症例ではないか・・・
科学的・倫理的な検討がされているか・・・
報告の内容は妥当か・・・

結論

観察期間

等々

おわりに・・・

研究論文を正しく読んで、診療に活用しましょう!

また、診療に活かせる臨床研究をし、論文を書いてください!

論文を書くとは読める・・・? ?

国立成育医療研究センター
臨床研究セミナー(基礎編)
2011.12.17

小児がんに関する臨床研究の実際

臨床研究センター
藤本純一郎

- ① 小児がんの疫学
- ② 小児がん関連臨床研究グループ
- ③ 組織構成・研究推進基盤
- ④ 研究計画立案・審査・実施の実際

① 小児がんの疫学

① 罹患率 (人口100万人あたり)

	0-14歳	0-19歳
EUROPE	130.9	144.6
UNITED KINGDOM		121.0 133.5
GERMANY	128.7	138.6
FRANCE	135.6	143.6
USA		165.9

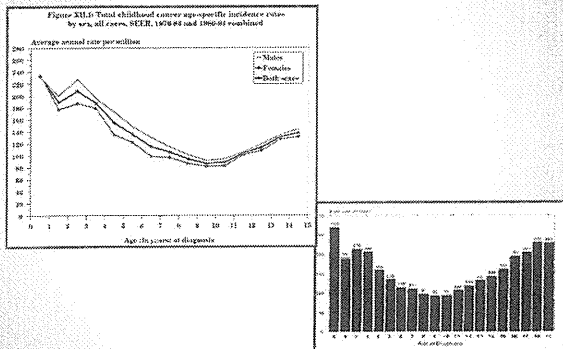
② 罹患数

UNITED KINGDOM	1,426(0-14歳)
USA	8,700(0-14歳), 12,400(0-19歳)

③ 我が国は?

罹患率120~130なら、0~14歳人口17,271千人なので、年間2,000~2,200人ほどが罹患

年齢・性による罹患率の変化



死因別死亡数 (平成22年)

平成22年 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saiki/hw/hinkei/hakujie10/index.html>

年齢階級	第1位	第2位	第3位	第4位	第5位
0	死因 死 916 先天奇形、染色体異常	死 341 感染症の特異的呼吸器疾患	死 140 乳がん死	死 113 不慮の事故	死 85 脳死及び新生児の出血性障害
1~4	死 162 先天奇形、染色体異常	死 151 不慮の事故	死 86 悪性新生物	死 71 肺炎	死 57 心疾患
5~9	死 125 不慮の事故	死 107 悪性新生物	死 26 心疾患、先天奇形、染色体異常	死 24 その他の新生物	死 24 その他の新生物
10~14	死 121 不慮の事故	死 116 悪性新生物	死 63 白血病	死 42 心疾患	死 23 先天奇形、染色体異常
15~19	死 451 白血病	死 424 不慮の事故	死 150 悪性新生物	死 62 心疾患	死 30 先天奇形、染色体異常
20~24	死 1 372 白血病	死 553 不慮の事故	死 217 悪性新生物	死 115 心疾患	死 39 脳血管疾患
25~29	死 1 630 白血病	死 514 不慮の事故	死 372 悪性新生物	死 196 心疾患	死 92 脳血管疾患
30~34	死 1 920 白血病	死 760 悪性新生物	死 570 悪性新生物	死 285 心疾患	死 133 脳血管疾患
35~39	死 2 345 悪性新生物	死 1 595 悪性新生物	死 756 悪性新生物	死 670 不慮の事故	死 466 脳血管疾患
40~44	死 2 779 悪性新生物	死 2 325 悪性新生物	死 1 105 悪性新生物	死 841 心疾患	死 765 不慮の事故
45~49	死 4 731 悪性新生物	死 2 465 悪性新生物	死 1 725 悪性新生物	死 1 294 脳血管疾患	死 866 不慮の事故
50~54	死 8 690 悪性新生物	死 4 636 悪性新生物	死 2 615 悪性新生物	死 1 948 脳血管疾患	死 1 079 不慮の事故
55~59	死 17 815 悪性新生物	死 8 674 悪性新生物	死 3 181 悪性新生物	死 2 940 脳血管疾患	死 1 654 不慮の事故

0-14歳の悪性新生物死亡数は 14

0-14歳の悪性新生物による死亡(平成22年): 323名

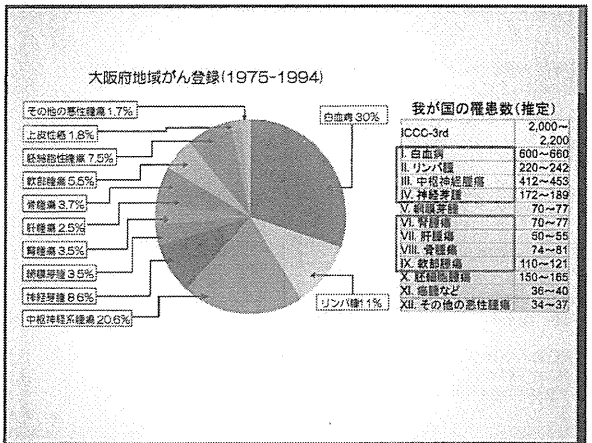
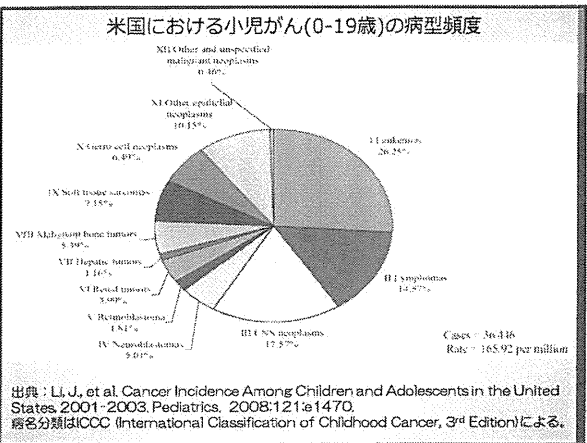
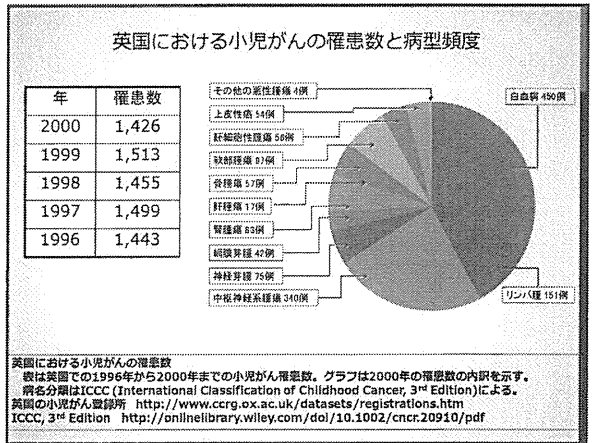
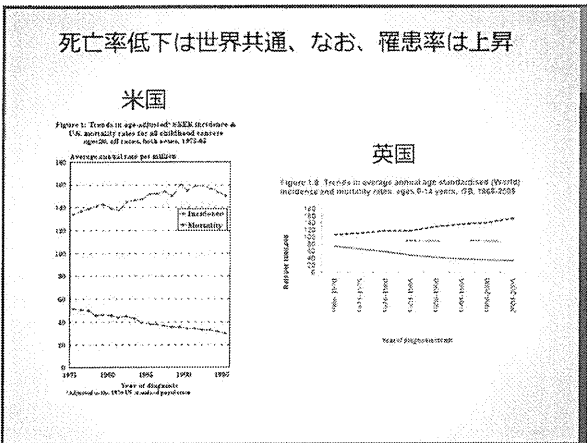
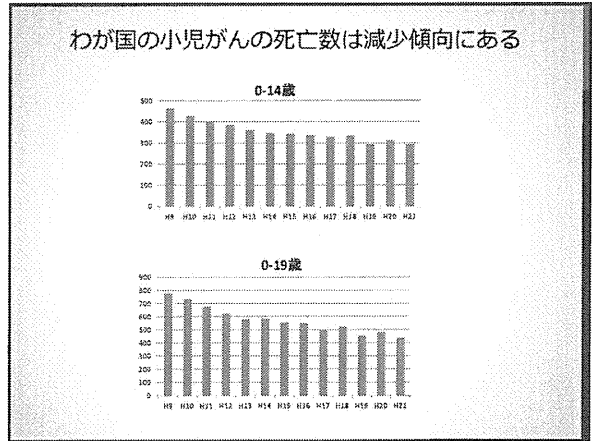
死因別死亡数 (平成21年)

平成21年 <http://www.nnhiv.go.jp/teikei/saikin/hv/rinhou/kakutei09/index.html>

年齢階級	第1位	第2位	第3位	第4位	第5位
0歳	先天奇形、変形及び染色体異常	胎産期に特異的な呼吸障害等	乳幼児突然死症候群	不慮の事故	肺炎及び新生児の出血性障害等
1~4	先天奇形、変形及び染色体異常	不慮の事故	悪性新生物	心疾患	肺炎
5~9	不慮の事故	悪性新生物	心疾患	肺炎及び染色体異常	その他の新生物
10~14	悪性新生物	不慮の事故	自殺	その他の新生物	心疾患
15~19	不慮の事故	悪性新生物	心疾患	脳血管疾患	肺炎
20~24	自殺	不慮の事故	悪性新生物	心疾患	脳血管疾患
25~29	自殺	不慮の事故	悪性新生物	心疾患	脳血管疾患
30~34	自殺	悪性新生物	不慮の事故	心疾患	脳血管疾患
35~39	自殺	悪性新生物	心疾患	不慮の事故	脳血管疾患
40~44	悪性新生物	自殺	心疾患	脳血管疾患	不慮の事故
45~49	悪性新生物	自殺	心疾患	脳血管疾患	不慮の事故
50~54	悪性新生物	心疾患	自殺	脳血管疾患	不慮の事故
55~59	悪性新生物	心疾患	脳血管疾患	自殺	不慮の事故

0歳悪性新生物死亡数は18

0-14歳の悪性新生物による死亡(平成21年):311名



② 小児がん関連臨床研究グループ

小児血液腫瘍および類縁疾患に対する臨床研究グループ

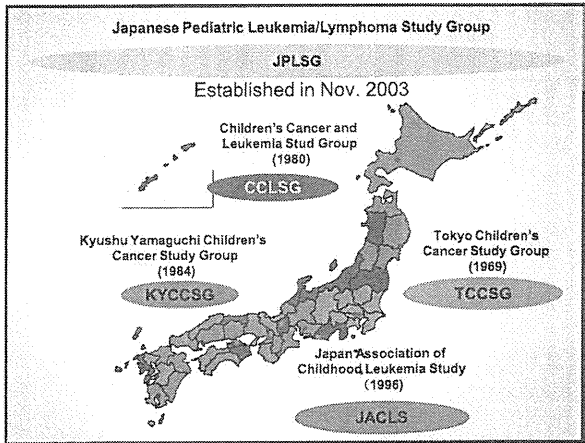
NPO法人 日本小児白血病リンパ腫研究グループ
 Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group
 (JPLSG)
<http://www.jpmsg.jp/>

小児白血病研究会 Japan Association of Childhood Leukemia
 Study (JACLS) <http://www.jacls.jp/>

東京小児がん研究グループ Tokyo Children's Cancer Study Group
 (TCCSG) <http://www.tccsg-japan.com/>

小児癌・白血病研究グループ Children's Cancer & Leukemia Study
 Group (CCLSG) <http://www.aichi-med-u.ac.jp/ccslg/>

九州・山口小児がん研究グループ Kyushu Yamaguchi Children's
 Cancer Study Group (KYCCSG) <http://www.kyccsg.org/>



小児固形腫瘍に対する臨床研究グループ

日本神経芽腫研究グループ Japan Neuroblastoma Study Group
 (JNBGS) <http://www.jnbgs.jp/>

日本横紋筋肉腫研究グループ Japan Rhabdomyosarcoma Study
 Group (JRSG)

日本ユーイング肉腫研究グループ Japan Ewing's Sarcoma Study
 (JESS)

日本ウィルムス腫瘍スタディグループ Japan Wilms Tumor Study
 Group (JWITS) <http://jwits.umin.ac.jp/>

日本小児肝臓スタディグループ Japanese Study Group for Pediatric
 Liver Tumor (JPLT) <http://home.hiroshima-u.ac.jp/eiso/>

NPO法人小児脳腫瘍コンソーシアム Japanese Pediatric Brain
 Tumor Consortium (JPBTC) [http://www.jpbtc-
 bureau.org/contents/contents.html](http://www.jpbtc-bureau.org/contents/contents.html)

小児固形がん共同機構

小児がん治療研究グループが実施中の試験

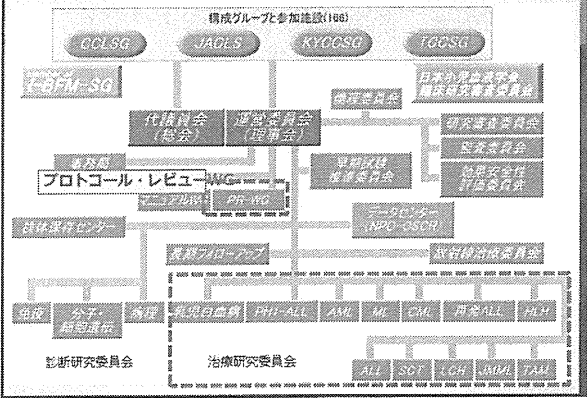
名称	参加施設数	対象疾患	試験数
JPLSG	166	白血病・リンパ腫・LCH	18
JRSG	125	横紋筋肉腫	4
JESS	36	ニューイング肉腫	1
JNBSSG	98	神経芽腫	8
JPLT	114	肝癌(肝芽腫・肝細胞癌)	1
JWITS	116	腎ウィルムス腫瘍	1
JPBTC	54	脳腫瘍	2

(2011年11月現在)



③ 組織構成・研究推進基盤

JPLSGの組織構成・運営形態



病名	臨床試験名(略称)	臨床試験名	UMIN登録番号	研究代表者
急性リンパ性白血病	MLL03	急性リンパ性白血病に対する7年連続投与型新薬併用療法試案の確立に関する多施設共同研究	C00000290	京都大学 石井 繁一
急性リンパ性白血病	Ph+ALL02	小児フィラリアリア急性骨髄性白血病リンパ性白血病(Ph+ALL)に対するmabine myeloablative 第Ⅱ相臨床試験	JMIN0000220	聖路加国際病院 真藤 謙
急性リンパ性白血病	ALL-R08	第一相小児急性リンパ性白血病に対するリスク別臨床試験	JMIN0000229	聖路加国際病院 小川 千賀
急性リンパ性白血病	MLL-10	急性リンパ性白血病に対するリスク別新薬治療の確立に関する多施設共同研究	JMIN000048	東京医科大学 藤澤 大輔
急性リンパ性白血病	ALL-T11	小児および若年成人におけるT細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同薬物療法試験 (成人ALL/BSGとの共同研究)	JMIN0000088	中野総合病院 渡辺 新
急性リンパ性白血病	ALL-R11	小児急性リンパ性白血病に対する多施設共同薬物療法試験	JMIN0000084	聖路加国際病院 坂本 忠実
急性リンパ性白血病	AML-P08	小児急性骨髄性白血病(AML)に対する多施設共同薬物療法試験	JMIN0000086	国立循環器病センター 高橋 浩之
急性骨髄性白血病	AML-05	小児急性骨髄性白血病(AML)に対する多施設共同薬物療法試験	JMIN0000095	国立循環器病センター 多和田 昭彦
急性骨髄性白血病	AML-D08	小児急性骨髄性白血病(AML)に対する多施設共同薬物療法試験	JMIN0000099	多賀 典
急性骨髄性白血病	AML-09	小児急性骨髄性白血病(AML)に対する多施設共同薬物療法試験	JMIN0000092	聖路加国際病院 嶋田 博之
リンパ腫	ALCL99	30-Overexpression上の共同研究 (第Ⅱ相臨床試験)	JMIN0000317	聖路加国際病院 藤野 敏正
リンパ腫	B-NHL03	小児慢性特発性腫瘍に対する多施設共同薬物療法試験	C00000317	京都医科大学 藤野 正仁
リンパ腫	B-NHL03	小児慢性特発性腫瘍に対する多施設共同薬物療法試験	JMIN0000006	聖路加国際病院 藤野 正仁
リンパ腫	NHL03	小児慢性特発性腫瘍に対する多施設共同薬物療法試験	JMIN0000022	京都府立医科大学 角野 謙介
リンパ腫	NHL03	小児慢性特発性腫瘍に対する多施設共同薬物療法試験	JMIN0000022	京都府立医科大学 角野 謙介
急性骨髄性白血病	AML-2004	急性骨髄性白血病に対する多施設共同薬物療法試験	JMIN0000054	聖路加国際病院 石井 繁一
急性骨髄性白血病	TAM-10	急性骨髄性白血病に対する多施設共同薬物療法試験	JMIN0000054	聖路加国際病院 石井 繁一
急性骨髄性白血病	NHL-11	急性骨髄性白血病に対する多施設共同薬物療法試験	JMIN0000050	聖路加国際病院 石井 繁一

JPLSGの臨床研究と各臨床研究の参加施設

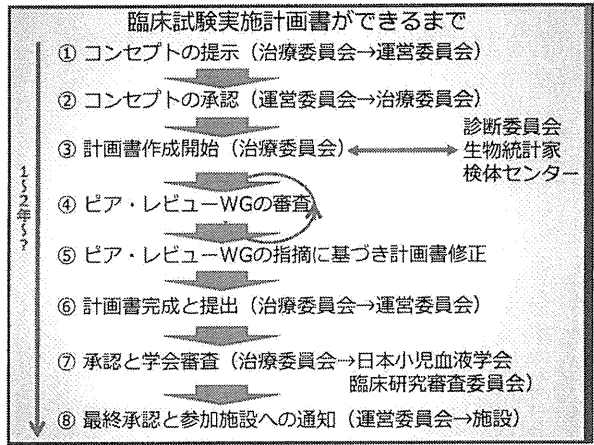
研究の種別	臨床試験名	研究代表者	研究機関	試験状況
新規薬物	ALL-R08	聖路加国際病院	聖路加国際病院	試験中
新規薬物	ALL-T11	聖路加国際病院	聖路加国際病院	試験中
新規薬物	ALL-R11	聖路加国際病院	聖路加国際病院	試験中
新規薬物	ALL-R11	聖路加国際病院	聖路加国際病院	試験中
新規薬物	ALL-R11	聖路加国際病院	聖路加国際病院	試験中
新規薬物	ALL-R11	聖路加国際病院	聖路加国際病院	試験中
新規薬物	ALL-R11	聖路加国際病院	聖路加国際病院	試験中
新規薬物	ALL-R11	聖路加国際病院	聖路加国際病院	試験中
新規薬物	ALL-R11	聖路加国際病院	聖路加国際病院	試験中
新規薬物	ALL-R11	聖路加国際病院	聖路加国際病院	試験中

運営経費

年度	研究代表者	研究機関
平成23年度	石井 繁一	聖路加国際病院
平成24年度	石井 繁一	聖路加国際病院
平成25年度	石井 繁一	聖路加国際病院
平成26年度	石井 繁一	聖路加国際病院
平成27年度	石井 繁一	聖路加国際病院
平成28年度	石井 繁一	聖路加国際病院
平成29年度	石井 繁一	聖路加国際病院
平成30年度	石井 繁一	聖路加国際病院
平成31年度	石井 繁一	聖路加国際病院

④ 研究計画立案・審査・実施の実際

④-1 JPLSG内での作業

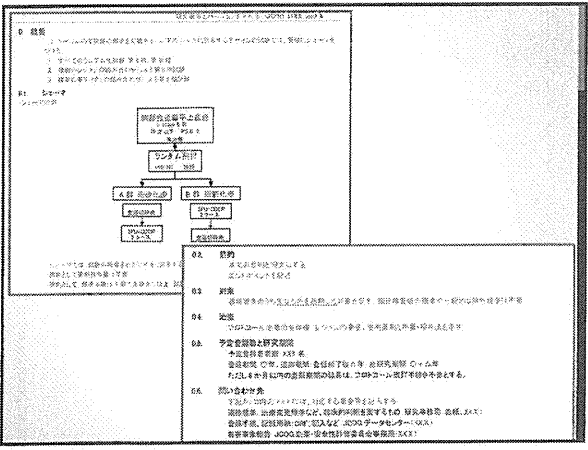


- 日本小児血液学会-臨床研究審査委員会-
http://www.jsph.info/JSPH-sinsa.html
- 日本小児血液学会 臨床研究審査委員会 委員 (敬称略)
小児血液・腫瘍学を専門とする医師 (7名)
- 足立 杜一 京都大学人間健康科学科
 - 梶 浩徳 三重大学
 - 石井 傑一 愛媛大学大学院
 - 今泉 祐夫 宮城県立こども病院血液腫瘍内科
 - 小原 明 東邦大学
 - 福田 浩子 久留米大学小児科
 - 矢野 みはる 東海大学
- 人文科学分野の専門家 (4名)
- 小川 公明 NPO法人白血病研究基金を育てる会
 - 河原 和夫 東京医科大学医学総合研究所 医療政策学講座医療管理学
 - 谷川 弘治 西南学院大学 保健福祉学科
 - 森原 博道 仁邦法律事務所
- 生物統計学の専門家 (2名)
- 手塚 尚聡 京都大学
 - 藤 健彦 東京慈恵会医科大学環境保健医学
- 内科系血液・腫瘍学、輸血学専門家 (2名)
- 森眞一郎 国立がんセンター中央病院幹細胞移植科
 - 大塚 純子 東京医科大学病院・難病治療研究センター
- その他委員会が必要と認める者 (2名)
- 石田 也寸志 聖路加国際病院小児科 小児医療における倫理の専門家
 - 越前 宏俊 明治薬科大学薬物療法学 小児薬理学の専門家
- (平成22年4月1日現在)

プロトコル作成手順

日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)のプロトコルマニュアルを参考に
JPLSGプロトコルマニュアルを作成

http://www.jcog.jp/index.htm



1. 研究計画書の概要	1
2. 研究計画書の構成	2
3. 研究計画書の作成手順	3
4. 研究計画書の審査	4
5. 研究計画書の承認	5
6. 研究計画書の実施	6
7. 研究計画書の評価	7
8. 研究計画書の改訂	8
9. 研究計画書の廃止	9
10. 研究計画書の保存	10
11. 研究計画書の公開	11
12. 研究計画書の著作権	12
13. 研究計画書の倫理	13
14. 研究計画書の安全	14
15. 研究計画書の有効性	15
16. 研究計画書の費用対効果	16
17. 研究計画書の社会影響	17
18. 研究計画書の国際化	18
19. 研究計画書の多国籍性	19
20. 研究計画書の多文化性	20
21. 研究計画書の多言語性	21
22. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性	22
23. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の実施	23
24. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の評価	24
25. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の改訂	25
26. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の廃止	26
27. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の保存	27
28. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の公開	28
29. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の著作権	29
30. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の倫理	30
31. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の安全	31
32. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の有効性	32
33. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の費用対効果	33
34. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の社会影響	34
35. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の国際化	35
36. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍性	36
37. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多文化性	37
38. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多言語性	38
39. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性	39
40. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の実施	40
41. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の評価	41
42. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の改訂	42
43. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の廃止	43
44. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の保存	44
45. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の公開	45
46. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の著作権	46
47. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の倫理	47
48. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の安全	48
49. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の有効性	49
50. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の費用対効果	50
51. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の社会影響	51
52. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の国際化	52
53. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍性	53
54. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多文化性	54
55. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多言語性	55
56. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性	56
57. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の実施	57
58. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の評価	58
59. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の改訂	59
60. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の廃止	60
61. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の保存	61
62. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の公開	62
63. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の著作権	63
64. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の倫理	64
65. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の安全	65
66. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の有効性	66
67. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の費用対効果	67
68. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の社会影響	68
69. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の国際化	69
70. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍性	70
71. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多文化性	71
72. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多言語性	72
73. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性	73
74. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の実施	74
75. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の評価	75
76. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の改訂	76
77. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の廃止	77
78. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の保存	78
79. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の公開	79
80. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の著作権	80
81. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の倫理	81
82. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の安全	82
83. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の有効性	83
84. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の費用対効果	84
85. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の社会影響	85
86. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の国際化	86
87. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍性	87
88. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多文化性	88
89. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多言語性	89
90. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性	90
91. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の実施	91
92. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の評価	92
93. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の改訂	93
94. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の廃止	94
95. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の保存	95
96. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の公開	96
97. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の著作権	97
98. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の倫理	98
99. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の安全	99
100. 研究計画書の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の多国籍・多文化・多言語性の有効性	100

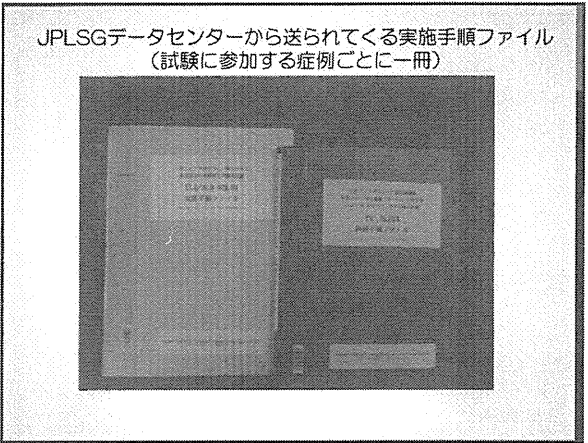
研究計画立案・審査・実施の実態

165	研究計画書	37
166	研究費帳簿	37
167	動物実験実施報告書	37
168	動物実験実施報告書	37
169	動物実験実施報告書	37
170	動物実験実施報告書	37
171	動物実験実施報告書	37
172	動物実験実施報告書	37
173	動物実験実施報告書	37
174	動物実験実施報告書	37
175	動物実験実施報告書	37
176	動物実験実施報告書	37
177	動物実験実施報告書	37
178	動物実験実施報告書	37
179	動物実験実施報告書	37
180	動物実験実施報告書	37
181	動物実験実施報告書	37
182	動物実験実施報告書	37
183	動物実験実施報告書	37
184	動物実験実施報告書	37
185	動物実験実施報告書	37
186	動物実験実施報告書	37
187	動物実験実施報告書	37
188	動物実験実施報告書	37
189	動物実験実施報告書	37
190	動物実験実施報告書	37
191	動物実験実施報告書	37
192	動物実験実施報告書	37
193	動物実験実施報告書	37
194	動物実験実施報告書	37
195	動物実験実施報告書	37
196	動物実験実施報告書	37
197	動物実験実施報告書	37
198	動物実験実施報告書	37
199	動物実験実施報告書	37
200	動物実験実施報告書	37

④ 研究計画立案・審査・実施の実態

④-2 各施設で：実施できるまで、実施後

- ### 各施設ではどんな作業があるの？
- ① インキュベーションタイム（様々な理由で倫理審査申請が遅れる）
 - ② 倫理委員会での審査・承認
 - ③ JPLSGデータセンターへの倫理承認通知
 - ④ 試験実施準備完了
 - ⑤ 適格性のある患者受診
 - ⑥ 患者・代話者への説明と同意 ← JPLSG登録
中央診断用検体送付
 - ⑦ JPLSG登録と中央診断実施（登録番号入手）
 - ⑧ 適格性確認の後、試験参加に係る患者・代話者への説明と同意
 - ⑨ 試験実施手順ファイル入手（試験番号入手）と治療実施
 - ⑩ フローシート・有害事象報告書作成と定期的送付



実施手順ファイルの内容 （全体のスケジュール・必要書類の種類と提出時期を記載）

1	実施手順ファイルの構成	1
2	実施スケジュール	2
3	必要書類の種類と提出時期	3
4	実施手順ファイルのダウンロード	4
5	実施手順ファイルの印刷	5
6	実施手順ファイルの保管	6
7	実施手順ファイルの更新	7
8	実施手順ファイルの廃棄	8
9	実施手順ファイルのバックアップ	9
10	実施手順ファイルの復元	10
11	実施手順ファイルの検索	11
12	実施手順ファイルの共有	12
13	実施手順ファイルのセキュリティ	13
14	実施手順ファイルのアクセス権	14
15	実施手順ファイルのログ	15
16	実施手順ファイルの監査	16
17	実施手順ファイルの報告	17
18	実施手順ファイルの問い合わせ	18
19	実施手順ファイルのサポート	19
20	実施手順ファイルの最終確認	20

JPLSG Case Report Form (CRF) の一部【フローシート】 （各治療ごとに作成し報告）

JPLSG Ph ALL04 フローシート - 実施者記入用 -

1	患者情報	1
2	治療情報	2
3	副作用情報	3
4	検査情報	4
5	経過観察情報	5
6	最終評価情報	6
7	医師署名	7
8	実施日	8
9	実施場所	9
10	実施者	10
11	実施者ID	11
12	実施者パスワード	12
13	実施者印	13
14	実施者ID	14
15	実施者パスワード	15
16	実施者印	16
17	実施者ID	17
18	実施者パスワード	18
19	実施者印	19
20	実施者ID	20
21	実施者パスワード	21
22	実施者印	22

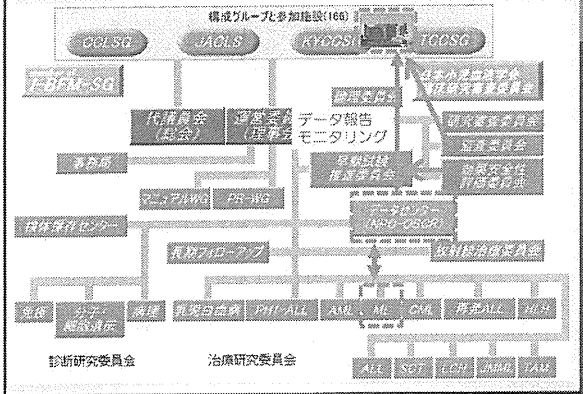
JPLSG 有害事象報告書 各治療相～次期治療相 の事象を報告（定期的報告必須）

「有害事象共通用語標準 v4.0日本語訳JCOG版」
http://www.jcof.jp/doctor/tool/tctcasev4.html

JPLSG 重大な有害事象報告書

- ◆ 予期されないgrade4
の非血液毒性
- ◆ 治療中の死亡
- ◆ 治療終了後30日以内
までの死亡

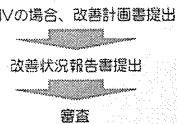
JPLSG組織内の内部監査体制



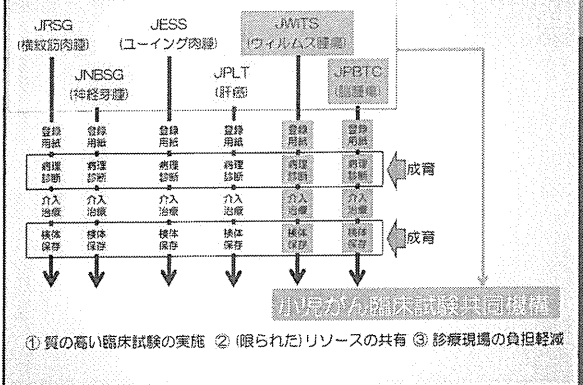
JPLSG組織内の内部監査

(目的)
JPLSGによって実施される臨床試験が、臨床試験実施計画書のとおり科学的・倫理的に実施されているかを監査し、問題があれば改善・指導をすることにより、以降の試験結果の信頼性および試験の倫理性を確保し、試験の質を向上させることを目的とする。

- 監査の項目
- プロトコル逸脱/違反、過剰観測、記載ミスや誤謬、未報告などの内容を評価し、以下の区分で評価する。
 - 軽微なし
 - 許容範囲：少数の小さな記載ミス等、軽微な修正が必要
 - 時注意：軽微あり、改善を要する。有効性や安全性評価に影響のない小過失、乳がん増悪等のミス等
 - 重大な特異があり、改善を要する：有効性や安全性評価に影響のある大きな特異あり
 - 重大な特異あり、有効性や安全性評価の影響を及ぼす可能性がある。

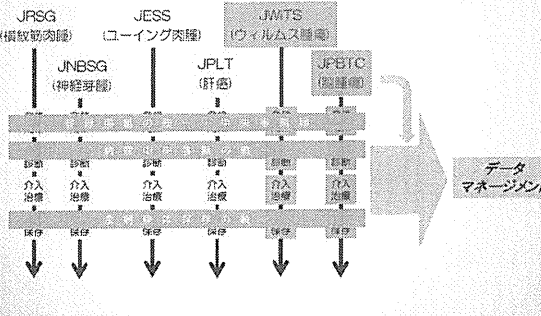


小児固形腫瘍の研究グループも全国統一されつつある



小児がん臨床試験共同機構と日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会の ジョイントプロジェクトが始動

小児固形腫瘍観察研究
研究代表者：小児がん臨床試験共同機構代表： 原 純一
日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会： 藤本純一郎



臨床研究推進室がデータマネージメントを担当する臨床研究

【日本神経芽腫研究グループ (JNBSSG)】

- 1) 進行神経芽腫遅延局所療法 of 早期第Ⅱ相臨床試験
- 2) 高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第Ⅱ相臨床試験
- 3) 低リスク群神経芽腫標準治療観察研究
- 4) 中間リスク群神経芽腫第Ⅱ相臨床試験
- 5) 高リスク群神経芽腫新規遅延局所療法
- 6) IC6寛解導入療法/Bu+L-PAM前処置/パイロット試験
- 7) 臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究
- 8) 再発進行神経芽腫の予後に関する臨床的変因を検討する後方視的調査研究

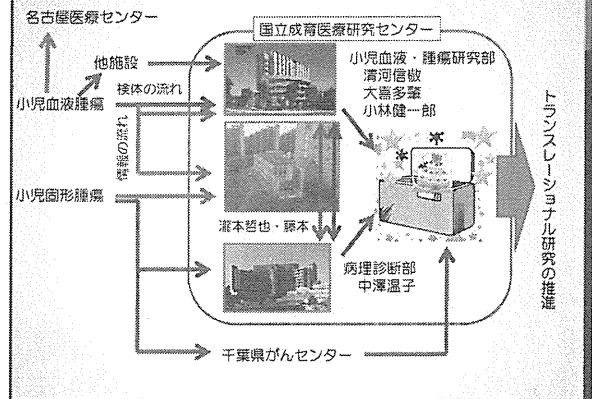
【日本小児脳腫瘍コンソーシアム (JFBTC)】

- 1) 頭蓋内ジャーミノーマ (低/中リスク) 胚細胞腫瘍に対する化学療法
- 2) 頭蓋内非ジャーミノーマ (高リスク) 胚細胞腫瘍に対する化学療法

【日本横紋筋肉腫研究グループ (JFRSG)】

- 1) 横紋筋肉腫低リスクA群患者に対する短期間VAC1.2療法の有効性および安全性の評価 第Ⅱ相臨床試験
- 2) 横紋筋肉腫低リスクB群患者に対する短期間VAC2.2/VA療法の有効性および安全性の評価 第Ⅱ相臨床試験
- 3) 横紋筋肉腫中間リスク群に対するIVAC療法の有効性および安全性に関する他施設共同研究

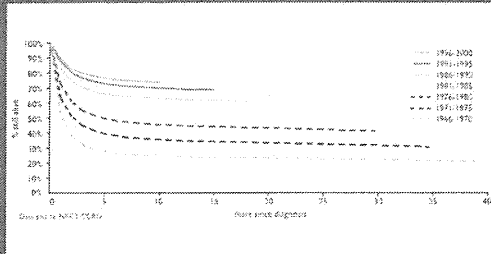
小児腫瘍検体・情報の流れ



英国での小児がん生存率の変化:30年で30%から80%へ

Survival rates for childhood cancer, Great Britain, diagnosed in successive periods during 1966-2000

CANCER RESEARCH UK

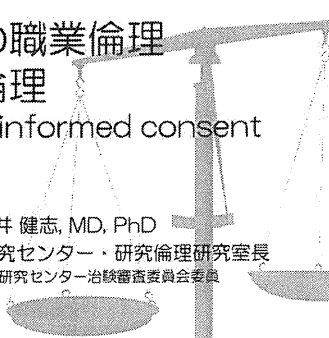


医師の職業倫理

研究倫理


- informed consent

松井 健志, MD, PhD
 国立循環器病研究センター・研究倫理研究室長
 国立成育医療研究センター治験審査委員会委員

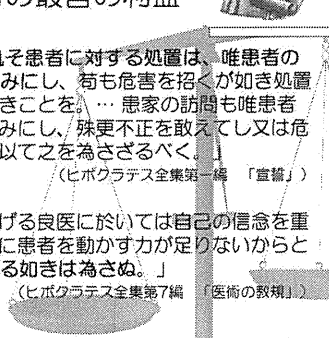


医師の職業倫理：

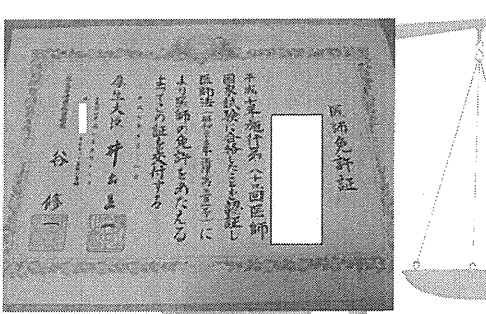
目の前の患者の最善の利益



- 「…亦予は誓ふ。凡そ患者に対する処置は、唯患者の必要と利益の爲めのみにし、苟も危害を招くが如き処置は戒めて之を避くべきことを」… 患者の訪問も唯患者の必要と利益の爲めのみにし、殊更不正を敢えてし又は危害を与ふるの目的を以て之を為さざるべし。
(ヒポクラテス全集第一編「宣誓」)
- 「…正しい治療を遂げる良医に於いては自己の信念を重んずる關係上、自己に患者を動かす力が足りないからとて医術の法則を曲げる如きは為さぬ。」
(ヒポクラテス全集第7編「医術の教訓」)



医（療）行為と資格




医（療）行為と資格

「ほくろを除去したら化膿した」無免許医療の48歳女逮捕

医師免許がないのに、顔のほくろやほくろを取り除く医療行為をしたとして、長野県警は25日、医師法違反の疑いで、長野市丹波島、エステサロン経営、薬原佳知子容疑者(48)を逮捕した。

逮捕容疑は昨年12月から今年5月にかけて、長野県下津訪町や長野市のエステサロンで、30～40代の男女4人にレーザー照射機器を使って顔のほくろやほくろを取った疑い。

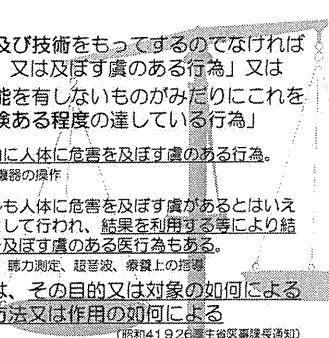


医（療）行為の正当性を支えるもの

医（療）行為

- 「医師の医学的判断及び技術をもってするのでなければ人体に危害を及ぼし、又は及ぼす虞のある行為」又は
- 「医学上の知識と技能を有しないものがみだりにこれを行うときは生理上危険ある程度の達している行為」
 - 行為そのものが直接的に人体に危害を及ぼす虞のある行為。
 - e.g. 採血、処置、医療機器の操作
 - 行為そのものは必ずしも人体に危害を及ぼす虞があるとはいえないが、診療の一環として行われ、結果を利用する等により結果として人体に危害を及ぼす虞のある医行為もある。
 - e.g. 心電図、脳波測定、筋力測定、超音波、療養上の指導
- 医行為であるか否かは、その目的又は対象の如何によるものではなく、その方法又は作用の如何による

(昭和41.9.26厚生省医事課長通知)

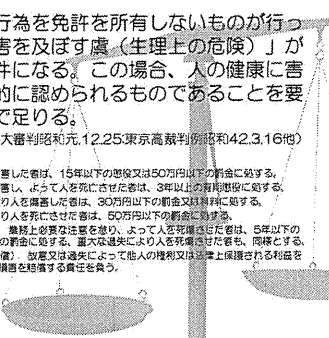


人体に危害を及ぼす虞

- 医行為又は医療類似行為を免許を所有しないものが行った場合、「人体に危害を及ぼす虞（生理上の危険）」があることが処罰の要件になる。この場合、人の健康に害を及ぼすことが具体的に認められるものであることを要せず、抽象的危険性で足りる。
(大審判昭和元.12.25東京高裁判例昭和42.3.16他)

【知罰】

- 刑法204条（傷害） 人の身体を傷害した者は、15年以下の懲役又は50万円以下の罰金に処する。
- 刑法205条（傷害致死） 身体を傷害し、よつて人を死にさせた者は、3年以上の有期懲役に処する。
- 刑法209条（過失傷害） 過失により人を傷害した者は、30万円以下の罰金又は科料に処する。
- 刑法210条（過失致死） 過失により人を死にさせた者は、50万円以下の罰金に処する。
- 刑法211条（業務上過失致死傷等） 業務上過失な注意を怠り、よつて人を死傷させた者は、5年以下の懲役又は禁錮又は100万円以下の罰金に処する。重大な過失により人を死傷させた者も、同様とする。
- 民法709条（不法行為による損害賠償） 故意又は過失によって他人の権利又は法律上保護される利益を侵害した者は、これによつて生じた損害を賠償する責任を負ふ。



医（療）行為と法

一定条件を満たす限りにおいて、法的に「禁止の解除」を与えられる。

医（療）行為と法

違法性阻却事由

- 刑法35条（正当行為）
法令又は正当な業務による行為は、罰しない。
- 刑法36条（正当防衛）
急迫不正の侵害に対して、自己又は他人の権利を防衛するため、やむを得ずにした行為は、罰しない。
- 刑法37条（緊急避難）
自己又は他人の生命、身体、自由又は財産に対する現在の危機を避けるため、やむを得ずにした行為は、これによって生じた害が避けようとした害の程度を超えなかった場合に限り、罰しない。

医（療）行為と法

医（療）行為が、原則として法的に正当なものとして許容されるための2要件：

- (1) 医学的適応性
 - 【医療技術の適用が、患者の健康の保持・増進に取って必要であり相当（=適切）なものとして許容されるという性質】
- (2) 医療技術の正当性
 - 【医療行為が医学的に認められた医療技術・方法に即しているという性質】

■ そのうえであれば、「医療の裁量性」に立脚して、医師自らの医学的知識・技能に基づいて医療を行う限りにおいて、他により有効な治療法があったとしてもその行為は法的に正当な医療行為となる。

（大谷 實、医療行為と法【新版補正第2版】、弘文堂、平成11年。）

医療の職業倫理を支える要素

- ・ 医学的適応性
- ・ 医療技術の正当性

目的の患者の利益の利益への忠誠性

研究倫理

臨床研究における倫理的責務

- 相反する2つの責務
 - 医療従事者の責務 ⇒ 「診療」
 - 医学研究者の責務 ⇒ 「研究」
- 最終目標：両者の調和的融合

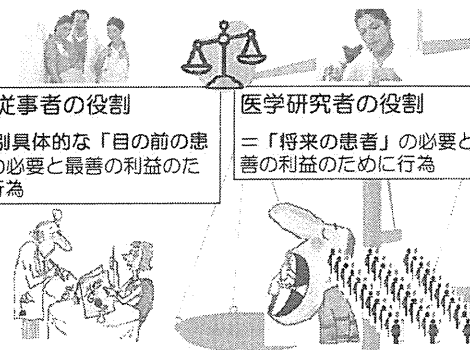
本質的差異

診療	研究
<ul style="list-style-type: none"> 目的 = 「目の前の患者」の最善の利益の確保・追求（治療、ケア、高QOL、高ADL） 目の前の患者は、「目的それ自体」 介入法（候補の物質・機器・技術）： 効能・AEは確立（既知） 倫理的対称の構造： 判断者＝患者本人＝ リスク負担者＝受益者 	<ul style="list-style-type: none"> 目的 = 普遍化可能な科学的知識の獲得と構築、社会や「将来の患者」への貢献 目の前の被験者は、目的達成のための「手段」 介入法（候補の物質・機器・技術）： 効能・AEは未確立（未知） 倫理的非対称の構造： 判断者＝被験者本人＝ リスク負担者 ≠ 受益者

インフォームド・コンセントにみる差異

診療	研究
<ul style="list-style-type: none"> 自己にとって最善の利益となるかどうかを判断 患者である自己にとって最善の利益になると医療者が考えるものと、自己の価値観が合致した場合に同意 自己の価値観が優先されるので、リスクが過度な診療も受け得る 医療者は一定の裁量権をもつ ⇒自己決定権の制限があり得る 	<ul style="list-style-type: none"> 他者の利益のために、自己犠牲を引き受けるか否かを判断 社会的（科学的）に価値が高いと研究者が考えるものと、自己の価値観が合致した場合に同意 基準に外れる場合は、希望しても研究に参加できない 研究者に裁量権はない

利益相反のジレンマ



医療従事者の役割	医学研究者の役割
＝ 個別具体的な「目の前の患者」の必要と最善の利益のために行為	＝ 「将来の患者」の必要と最善の利益のために行為

臨床研究において気をつけるべき性向

研究者 ⇔ リスクを軽視しがち
実際以上にリスクを低く見積もりがち
治療的効果を高く見積もりがち
「効く」と楽観視しやすい

- 「...新薬開発試験 [は] ...治療と完全に結びついているから事情は複雑である。...患者の最善の利益 (best interest) を知っているのは医師であるという強い家父長主義 (paternalism) ないし医師の絶対優越性 (dominance) がわが国では今日なお大手を振ってまかり通っている。日常的に自らの好み (preference) あるいは“信念”にしたがって治療の選択を行うことに慣れている臨床家が...試験治療法...についても同じような主観的 preference をあらかじめ持つであろうことはむしろ自然である。」

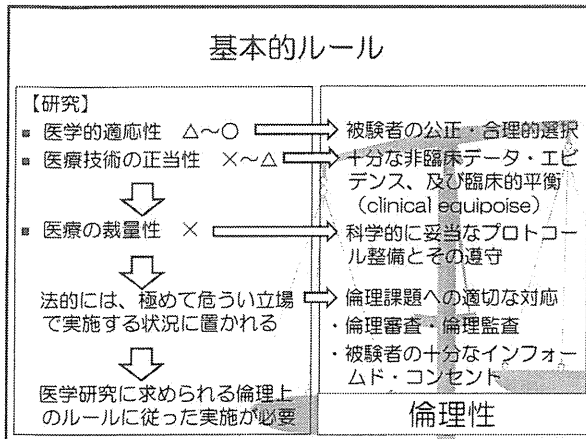
砂原茂一、『臨床医学研究法：方法論と倫理』医学書院、1988。

診療と研究の違いの含意

【診療】	【研究】
<ul style="list-style-type: none"> 医学的適応性 ○ 医療技術の正当性 ○ 医療における裁量性 ○ <p>法的に一定の保護（許可）が見込まれる</p>	<ul style="list-style-type: none"> 医学的適応性 △～○ 医療技術の正当性 ×～△ 医療における裁量性 × <p>法的にも極めて危うい立場で実施することになる</p>

基本的ルール

■ 「研究」としての一面が少しでもあるものについては、「研究」に求められる厳格なルールにできるだけ沿って遂行すべきである。



- ### 最低限のルール
- 科学的に妥当性のあるプロトコルの元で実施
 - 被験者に負わせるリスク・負担、被験者から奪う権利、被験者を「道具」「手段」として使うこと、を正当化するに足るだけの、社会的にも容認しうる研究上の利益（の見込み）がある
 - 精確なリスクの同定・予測、管理、最小化の努力
 - 心身のリスク (certainなもの&uncertainなもの)
 - 情報のリスク
 - 被験者本人の同意に基づく
 - 被験者・社会からの信頼に対して応答する

医学研究の契約と信頼の根拠

- “protocol”
- Protocol is the records or minutes of a diplomatic conference or congress that show officially the agreements arrived at by the negotiators (Webster)
- 「どのように臨床試験が行われるべきかが記述されている公式文書」
大橋靖雄、荒川義弘編、『臨床試験の進め方』南江堂。

現代医療と「信頼」の根拠

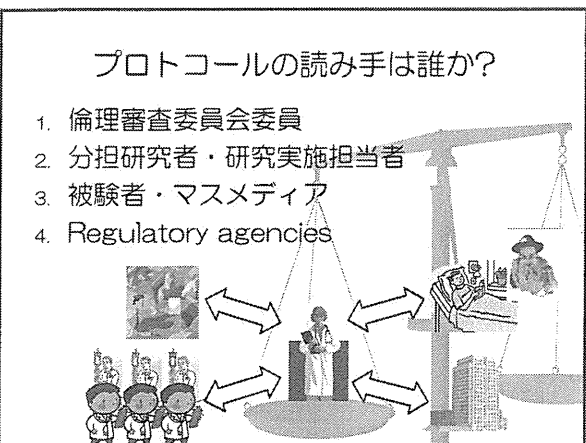
「昔、肝油を飲むと身体にいいと言われていた古き良き時代には、信頼の問題はとても単純だった。無知の者が進歩し続ける科学の前にひざまずくことだったからだ。」

[...] 今世紀初頭には禁しく、観念した、《理想的な患者》がいたけれども、現代はその状況から遠く隔たっているということである。

[...] 病人が利用者に変わり、利用者は消費者に変わった。たかさんの消費者団体が生まれ、納税者は文句をつける。信頼は暗黙の前提ではなく、交渉の結果であり、契約をして獲得するものになった。盲目的な信頼はなくなった。信頼にはそれ相当の根拠があり、話し合いの未獲得されるものになった。病人が身をゆだねるだけでは十分ではない。医師も自分の考えを説明し、立場を明確にしなければならぬ。その点で、医師という職業にはかつては必要なかった適性が求められるようになったのである。

医師たちは口癖のように、今の人たちは《難しい》と言う。多分そうだろう。しかし、いちばん難しいのはこうした変化を認め、その状況に合うように自己を作りあげ、逆に戻ることはないことを理解することだ。そしてこれはノスタルジーを煽るよりも困難なのである。

(『「医師」後の根拠』…Harris Hamon (野嶋三郎訳) はるる書房、2002年。)



- ### プロトコルの役割
1. 実施しようとする臨床研究の社会的必要性、科学的妥当性、倫理的正当性について、倫理審査委員会をはじめ社会の人々に対して説明し、それを納得させるに足るだけの根拠・論拠を示すもの。
 2. 研究を実施するすべての者が、間違えず、又は、誤解することなく、「同じ」ことをできるための具体的手順を示したマニュアル。
 3. 有害事象、過失・無過失、賠償・補償等とその責任に係る、評価・判断の基準を示すもの。

リスクの最小化

1. 最大限、リスクの絶対値を低減する方策を考える

- 同じ研究目的に到達し得るより低リスクの被験者の可能性を探る。
- より低リスクとなるよう試験方法・手順を変更する。
 (例1) 前向き介入試験 → 後ろ向き観察研究
 (例2) 収集する個人情報量の量・範囲を減らす。



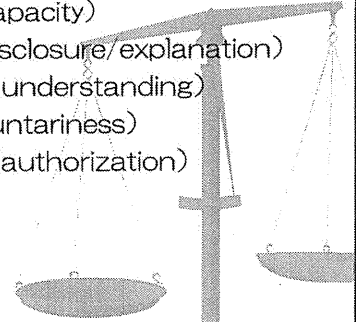
2. 最大限、リスクの相対値を低減する方策を考える

- より高度な保護体制のもとで実施する。
 (例1) 外来管理 → 入院管理； スタッフの増員配置
- 利益（社会的利益、科学的利益、治療的利益）の総量を増やす。



Informed consentの要素

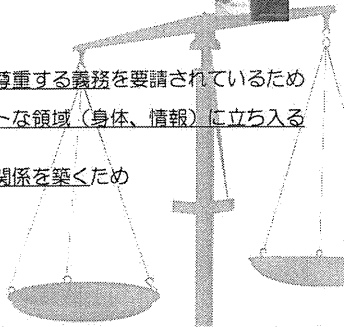
1. 同意能力 (capacity)
2. 情報提供 (disclosure/explanation)
3. 情報の理解 (understanding)
4. 自発性 (voluntariness)
5. 承諾・同意 (authorization)



Informed consent はなぜ必要か

研究者の立場からは：

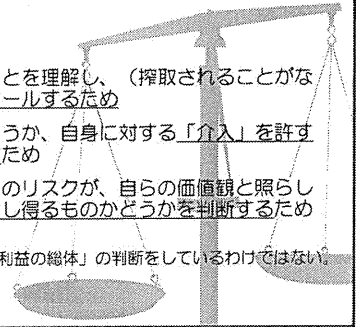
- 被験者の自己決定を尊重する義務を要請されているため
- 被験者のプライベートな領域（身体、情報）に立ち入る権限を得るため
- 被験者との間に信頼関係を築くため



Informed consent はなぜ必要か

被験者の立場からは：

- 自身の身に起こることを理解し、（採取されることがないように）コントロールするため
 - 研究に参加するかどうか、自身に対する「介入」を許すかどうか、を決めるため
 - 研究に伴う危害とそのリスクが、自らの価値観と照らし合わせた時に、許容し得るものかどうかを判断するため
- 「リスクの総体<>利益の総体」の判断をしているわけではない。



リスクとinformed consent

ある研究者：

- 『…私の申請する臨床研究には、多少なりとも研究参加者にリスクがあることを承知しておりますが、説明文書にその点を記載しましたので、しっかりと読んでいただければ大丈夫です。危険だと思えば、被験者自らの判断で、その研究には参加しない、そのためのインフォームド・コンセントでしよう？』

よくある倫理審査委員会委員の意見：

- 『リスクが高い気もしますが……でもまあ、「被験者からインフォームド・コンセントを得る」と書いてあるから、大丈夫ですかね…』

【参照】 松井健志、慶長透人（2009）、臨床研究における倫理、国立国際医療センター臨床研究研修コース編『早期臨床で身につけたい臨床研究のエッセンス Vol.2』

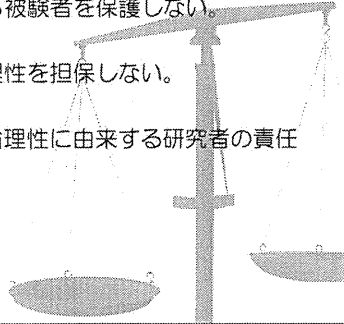
リスクとinformed consent

- 『リスクの評価とインフォームド・コンセントは区別して扱う必要がある。インフォームド・コンセントの有無にかかわらず、当該研究で起こり得る危害・リスクの種類と内容、程度(magnitude)、および確率(possibilities)を見積もり、事前に、正しく、可能な限り客観的に評価しておくことが重要であり、これは、研究者および倫理委員会の責務である。その上で、評価された当該研究のリスクについて被験者がよく理解し、納得し、自らの意思で参加することをインフォームド・コンセントによって最終的に確認する、というのが、正しいあり方である。』

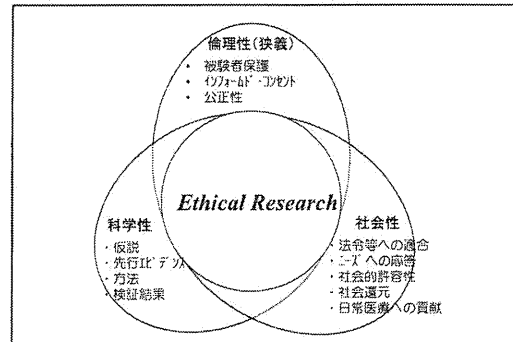
松井健志、慶長透人（2009）、臨床研究における倫理、国立国際医療センター臨床研究研修コース編『早期臨床で身につけたい臨床研究のエッセンス Vol.2』

informed consent の3限界

- ICは、リスクから被験者を保護しない。
- ICは、研究の倫理性を担保しない。
- ICは、研究の非倫理性に由来する研究者の責任を免除しない。



倫理的に適切な臨床研究をめざして



追加資料 3

生物統計セミナー

システマティック・レビュー論文を 読むための予備知識

生物統計学セミナー
第1回
Feb. 6, 2012

1

システマティックレビューとは？

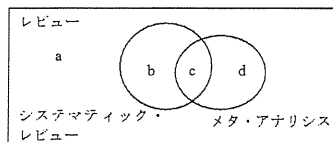
- 特定の疑問に関して、数多くの研究を網羅的に再現性のある方法に従って集め、その時点における結果のまとめを行ったもの。
- (参考)ナラティブレビュー
 - 著者の主観的な意見をのべたもの。多くは専門家によって書かれたものであるが、あらゆる研究が網羅されているわけではない。

(参照)The SPELL <http://spell.umin.jp/index.htm>

2

システマティックレビューとメタアナリシス

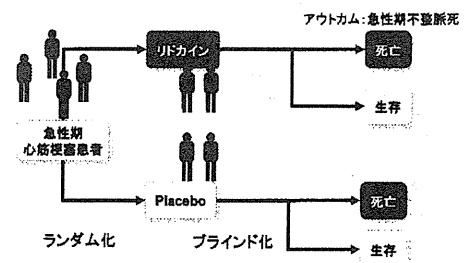
- システマティックレビューは、研究結果を体系的に集めることに重きが置かれている。
- メタアナリシスは、集められた複数の研究結果を統計学的手法を用いて統合したもの。



(参照)The SPELL <http://spell.umin.jp/index.htm>

3

メタアナリシスとは？



テーマ:心筋梗塞の急性期にリドカインを投与すると、不整脈による死亡率が下がるか

(参考)野口善令 福原俊一. はじめてのメタアナリシス(2009).

4

6つのRCT

著者	死亡の人数		群に含まれる人数	
	Lidocaine	Control	Lidocaine	Control
Chopra et al.	2	1	39	43
Mogensen	4	4	44	44
Pitt et al.	6	4	107	110
Darby et al.	7	5	103	100
Bennett et al.	7	3	110	106
O'Brien et al.	11	4	154	146

注 RCT=Randomized Clinical Study

(参考)野口善令 福原俊一. はじめてのメタアナリシス(2009).

5

統合:単純に合計して良いか？

著者	死亡の人数		群に含まれる人数	
	Lidocaine	Control	Lidocaine	Control
Chopra et al.	2	1	39	43
Mogensen	4	4	44	44
Pitt et al.	6	4	107	110
Darby et al.	7	5	103	100
Bennett et al.	7	3	110	106
O'Brien et al.	11	4	154	146
合計	37	21	557	549

この例では、Lidocaine群の死亡率=37/557=0.066

Control群の死亡率=21/549=0.038 で、

死亡率の差 RD = 0.028 と考えてよいか？

(参考)野口善令 福原俊一. はじめてのメタアナリシス(2009).

6

シンプソンのパラドックス

研究A			研究B				
	治療	非治療	%		治療	非治療	%
I	9	1	90	I	3	17	15
C	17	3	85	C	1	9	10

統合すると あれれ？			
	治療	非治療	%
I	12	18	40
C	18	12	60

単純合計では、問題あり

(参考)野口善令 福原俊一. はじめてのメタアナリシス(2009).

7

「効果量」と「重みづけ平均」

効果量 (effect size) の重みづけ平均

RCT1	<table border="1"><tr><td>E+</td><td>E-</td><td>%</td></tr><tr><td>I</td><td>a</td><td>b</td><td>e</td></tr><tr><td>C</td><td>c</td><td>d</td><td>f</td></tr></table>	E+	E-	%	I	a	b	e	C	c	d	f	効果量1
E+	E-	%											
I	a	b	e										
C	c	d	f										
RCT2	<table border="1"><tr><td>E+</td><td>E-</td><td>%</td></tr><tr><td>I</td><td>a</td><td>b</td><td>e</td></tr><tr><td>C</td><td>c</td><td>d</td><td>f</td></tr></table>	E+	E-	%	I	a	b	e	C	c	d	f	効果量2
E+	E-	%											
I	a	b	e										
C	c	d	f										
RCT3	<table border="1"><tr><td>E+</td><td>E-</td><td>%</td></tr><tr><td>I</td><td>a</td><td>b</td><td>e</td></tr><tr><td>C</td><td>c</td><td>d</td><td>f</td></tr></table>	E+	E-	%	I	a	b	e	C	c	d	f	効果量3
E+	E-	%											
I	a	b	e										
C	c	d	f										
...		重みづけ平均											

(参考)野口善令 福原俊一. はじめてのメタアナリシス(2009).

8

「効果量」と「重みづけ平均」

著者	死亡の人数		群に含まれる人数		RD	weight
	Lidocaine	Control	Lidocaine	Control		
Chopra et al.	2	1	39	43	0.026	?
Mogensen	4	4	44	44	0.090	?
Pitt et al.	6	4	107	110	0.020	?
Darby et al.	7	5	103	100	0.018	?
Bennett et al.	7	3	110	106	0.035	?
O'Brien et al.	11	4	154	148	0.044	?
合計	37	21	557	549	?	?
総患者数	1106					

(参考)野口善令 福原俊一. はじめてのメタアナリシス(2009).

9

RCTの2×2表

	イベント発生	イベント発生なし	合計
治療群	a	b	a+b
コントロール群	c	d	c+d
合計	a+c	b+d	a+b+c+d

●治療群のイベント発生率 : $p1 = a / (a+b)$
Treatment Event Rate (TER)

●コントロール群のイベント発生率 : $p2 = c / (c+d)$
Control Event Rate (CER)

(参考)野口善令 福原俊一. はじめてのメタアナリシス(2009).

10

エフェクトサイズ(効果量)

	null value
●リスク差 = $TER - CER = p1 - p2$ Risk Difference (RD)	0
●リスク比 = TER / CER Risk Ratio (RR) = $p1 / p2 = a(c+d) / c(a+b)$	1
●オッズ比 = $TER / (1 - TER) / CER / (1 - CER)$ Odds Ratio (OR) = $(p1 / (1-p1)) / (p2 / (1-p2)) = ad / bc$	1

(参考)野口善令 福原俊一. はじめてのメタアナリシス(2009).

11

エフェクトサイズ計算例

	死亡	生存	全体	死亡率
Lidocaine	2	37	39	0.051
Control	1	42	43	0.023

リスク差 (RD) = $TER - CER = 0.051 - 0.023 = 0.028$

リスク比 (RR) = $TER / CER = 0.051 / 0.023 = 2.22$

オッズ比 (OR) = $ad / bc = (2 \times 42) / (37 \times 1) = 2.27$

(参考)野口善令 福原俊一. はじめてのメタアナリシス(2009).

12

重みづけ (Weight)

- 重みづけ方法
 - 効果量の分散を計算して、分散の逆数を効果量にかけたものがよく使用される。
- 効果量の分散の逆数を重みづけに使用
 - ばらつきの小さい研究には重いWeight
 - ばらつきの大きい研究には軽いWeight

(参考)野口善令 福原俊一. はじめてのメタアナリシス(2009).

13

効果量の分散の計算(例)

	死亡	生存	全体	死亡率	生存率
Lidocaine	2	37	39	0.051	0.949
Control	1	42	43	0.023	0.977
Totals	3	79	82		

- リスク差の分散

$$\text{Var(RD)} = (0.051 \times 0.949) / 3 + (0.023 + 0.977) / 79 = 0.018$$
- リスク比の分散の対数

$$\log(\text{Var(RR)}) = 0.949 / (39 \times 0.051) + 0.977 / (43 \times 0.023) = 1.46$$
- オッズ比の分散の対数

$$\log(\text{Var(OR)}) = 1/2 + 1/37 + 1/41 + 1/42 = 1.55$$

(参考)野口善令 福原俊一. はじめてのメタアナリシス(2009).

14

効果量の分散の計算(例)

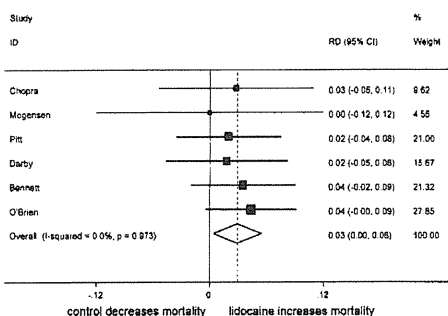
リスク差の分散

著者	死亡の人数		群に含まれる人数		総数	Var(RD)
	Lidocaine	Control	Lidocaine	Control		
Chopra et al.	2	1	39	43	82	0.0018
Mogensen	4	4	44	44	88	0.0038
Pitt et al.	6	4	107	110	217	0.0008
Darby et al.	7	5	103	100	203	0.0011
Bennett et al.	7	3	110	106	216	0.0008
O'Brien et al.	11	4	154	146	300	0.0006

(参考)野口善令 福原俊一. はじめてのメタアナリシス(2009).

15

リドカインのメタアナリシス結果



(参考)野口善令 福原俊一. はじめてのメタアナリシス(2009).

16

「効果の大きさ」の統合を行う方法

- Fixed effect model
 - 各スタディの効果の大きさ(オッズ比)が共通であること仮定したモデルである。
 - 代表的検定手法: Mantel-Haenszel法
- Random effect model
 - 各スタディの効果の大きさ(オッズ比)にバラつきを導入したモデルである。
 - 代表的検定手法: DerSimonian-Laird法
- 「Fixed effect model」と比較して「Random effect model」は信頼区間の幅が広くなり、保守的となりやすい傾向がある。
- 各研究の効果の大きさが均質(homogeneity)であるか異質(heterogeneity)であるかの検定(heterogeneityの検定)を行う必要がある。

(参考) www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/func-gen-redirect/wiki/

17

Mantel-Haenszel法

- 複数の分割表から、統合された効果の大きさ(effect size)を推定する手法である。
- 各スタディにおける効果の大きさが均質であるというFixed effect modelに基づいた手法である。
- 採択に際しては、スタディ間の均質性の検定(heterogeneityの検定)を行い、明らかな異質性が認められていないことが必要である。

(参考) www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/func-gen-redirect/wiki/

18