

総説

科学的・倫理的に正しい臨床研究のプロトコル作成のポイント

長尾 昌二

兵庫県立がんセンター 婦人科
埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科

はじめに

いわゆる「人を対象とする医学系研究」の中に疫学研究や観察研究などの「臨床研究」が含まれ、その中に介入・侵襲を伴う前向き研究である「臨床試験」、さらにその中に企業あるいは医師主導による承認申請を目的とした「開発治験」が位置し、これらは同心円状の関係にある(図1)¹⁾。本稿ではわれわれ臨床医がプロトコル作成に関わることの多い、開発治験を除いた臨床研究(図のグレーおよび黒の部分)を対象とし、プロトコル作成における注意点について考えてみたい。

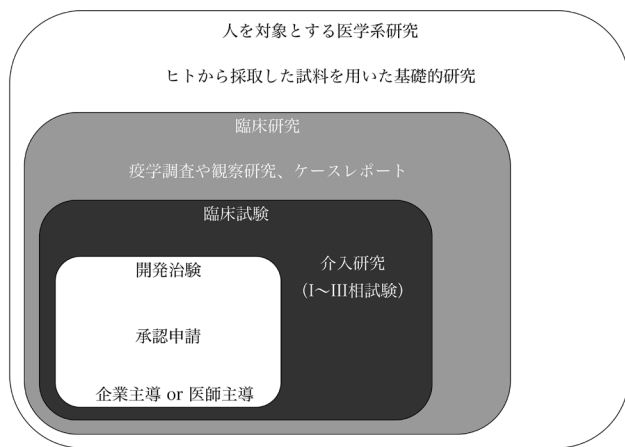


図1. 人を対象とする様々な形態の医学系研究の位置づけ(絶対を知るべき臨床研究の進め方¹⁾より改変)。

臨床研究のヒエラルキーの最上位は本当にランダム化比較試験なのか？

1. 臨床研究のヒエラルキー

エビデンスの強度は、ランダム化比較試験を頂点とし、前向きコホート研究、ケースコントロール研究および横断研究、後ろ向き症例集積と続き、専門家の意見およびガイドラインを最下層とするピラミッド型のヒエラルキーが提唱されており(ランダム化比較試験の上にさらにメタ解析が位置する場合もある)、広く受け入れられている¹⁾。これ

を研究の形態に当てはめると、臨床第Ⅲ相試験が最上位、第Ⅰ/Ⅱ相試験や前向き観察研究がその次、多くの後ろ向き観察研究と続き、ケースシリーズや症例報告が最下層というヒエラルキーが存在することになる。われわれ一般臨床医が自ら企画、実行する臨床研究の多くは症例報告やケースシリーズ、後ろ向き観察研究、せいぜい第Ⅱ相試験や前向き観察研究に留まり、多くの症例と資金、人的資源を必要とする臨床第Ⅲ相試験を自ら企画、実施するチャンスは少ない。

2. 臨床研究の流れ

ここで、臨床研究の流れについて考えてみたい(図2)²⁾。研究の計画・実施は、リサーチクエスションの設定に始まり、研究計画のデザイン、実際の研究の実施と続く。研究結果判明後は、逆向きの流れをたどって研究結果の内的妥当性(その臨床試験が適切に行われたかどうか)を検討し研究から導かれる真理を推論し、さらに外的妥当性(試験の結論は普遍的なものとして一般化できるか)を検討し普遍的な真理を推論し、学会報告や論文作成を行う。研究の計画、実施において生じた様々な誤差が内的妥当性、外的妥当性の推論の妨げになりうる。したがって、誤差をいかにコントロールするかが研究の質を決めることになる。

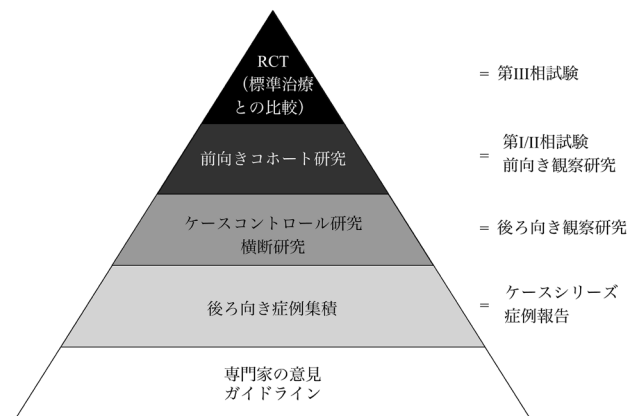


図2. 臨床研究のヒエラルキー(医学的研究のデザイン第4版²⁾より改変)。

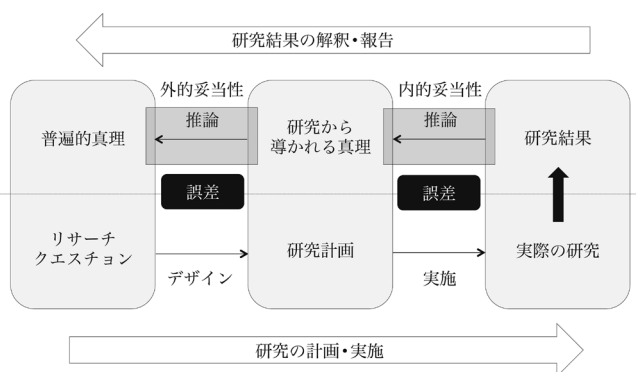


図 3. 医学系研究の流れ (医学的研究のデザイン第4版²⁾より改変)。

3. 偶然誤差と系統誤差

研究によって得られる情報は真実、偶然、バイアスの3つの成分から構成される。研究を通して知りたいのは真実である(図4左上)。一方、偶然およびバイアスは前述の誤差に相当し、それぞれ偶然誤差、系統誤差とよばれる。

偶然誤差は全くの偶然によって生じる誤差で、大小あるいは高低の両方に均等にばらつき、一定の偏りは生じない(図4左下)。例えば、ある抗がん剤の真の奏効割合が40%の場合、20人の患者さんに使用すれば8人(40%)に奏効するはずであるが、実際には6人(30%)であったり、10人(50%)であったり、場合によっては15人(75%)ということもありうる。偶然誤差はサンプル数を増やすことで減らすことができ、前述の例でいえば、1000人の患者さんで調査すれば奏効する患者さんの割合は40%に近づく。また、偶然誤差は診断の精度を高めることで減らすことができる。治療効果判定のために腫瘍のサイズを測定する場合を考えると、X線画像よりも造影CTやMRIなどを用いた方がより高い精度を得ることができる。また、評価方法をマニュアル化し、一定にすることも有効である。症例数はランダム化比較試験、前向き観察研究、後ろ向き観察研究など様々なスタイルの研究においてコントロールすることが可能である。一方、診断精度はランダム化比較試験や前向き観察研究ではコントロールが可能であるが、後ろ向き観察研究ではすでに測定済みのデータを用いるためコントロールできない。

系統誤差は何らかの原因で一定方向に偏って結果がずれる状態を指す(図4右上)。実際に得られる研究結果は偶然誤差のみでなく、偶然誤差に系統誤差が混在した状態であるのが一般的である(図4右下)。系統誤差には様々なものがあるが、代表的なものは選択バイアス、情報バイアス、交絡因子の3つである。以下、これら3つの系統誤差について考えてみる。

選択バイアスは対象とする母集団から研究対象者を抽出する際に生じる偏りのことを指す。研究結果の一般化可能性は研究対象者の選び方に大きく左右され、対象となる母集団を代表するサンプルを適切に抽出することで回避できる。例えば、サンプリングの効率を考えると研究者の勤務

する病院に通院する患者を対象とするのがよいが、対象者の居住地域や重症度が母集団から偏ってしまう可能性がある。また、研究の精度を重視すれば条件の良い、脱落しにくい患者さんを選択すればよいが、それでもやはり対象者に偏りが出してしまう可能性がある。選択バイアスを減らすためには、できるだけ代表性の高い具体的な選択基準を設定し、また、除外基準は可能な限り少なくすることが有効とされる。また、実際のサンプリングにおいては恣意的に対象者を選ぶことがないようにすべての対象者を含める連続サンプリング、あるいはランダムサンプリングするように設定することが有効である。研究計画の段階では一般化可能性を損なうことなく研究の質と効率の双方を高めるようにうまくバランスをとることが重要であり、また、結果の解釈においては対象者に偏りが生じている可能性を常に認識しておくことが大切である。次に、情報バイアスは、情報を測定、収集する際に研究の全体を知っているために生じる偏りのことである。ランダム化比較試験での画像評価や毒性評価の際、研究者あるいは被験者が試験治療群に割り付けられていることを知っているために実際よりも腫瘍が縮小した、あるいは毒性が強いと評価してしまうような場合が当てはまる。情報バイアスは、プラセボを用いて割り付けられた群が分からなくしてしまう、あるいは第三者による中央判定などを用いるなど、いわゆるマスキングを行うことでコントロールできる。また、試験の主要な評価項目を情報バイアスに影響されない項目に設定するという方法もある。死亡日は測定者間の偏りが生じることはないので全生存期間は情報バイアスに左右されない。

交絡因子は予測因子と関連し、かつ、結果の真の原因である別の因子によって生ずる偏りである。よく知られているものにコーヒー飲用と心筋梗塞の関連における交絡因子としての喫煙が挙げられる。この場合、実際に原因-結果関係にあるのは喫煙と心筋梗塞であるのにコーヒー飲用と喫煙に関連があるために、コーヒー飲用と心筋梗塞に見かけ上の関連が生じてしまう。観察研究において交絡因子をコントロールする方法としてマッチング、層化解析、多変量解析がある。マッチングは研究デザインの段階、層化解析と多変量解析はデータ解析の段階で交絡因子をコントロールする方法である。マッチングは交絡因子のレベルが一致するようなケースとコントロールを抽出する方法で、年齢等の強い交絡因子の影響を除くことが可能である。また、医療施設でマッチングすれば施設間に存在する未知の違いを調整でき、未知の交絡因子も一定の調整が可能とされる。層化解析と多変量解析は交絡因子である可能性のある情報を前もって収集しておいてバイアスを調整する方法である。これらの方法は、いずれも前もって交絡因子の候補として想定した項目のみしか調整できず、おのずと限界がある。一方、前向き研究で用いられるランダム化は未知の因子も含めて交絡因子の完全なコントロールが可能であり、最強の調整方法である。ランダム化比較試験の優位性を決定づける所以はここにある。

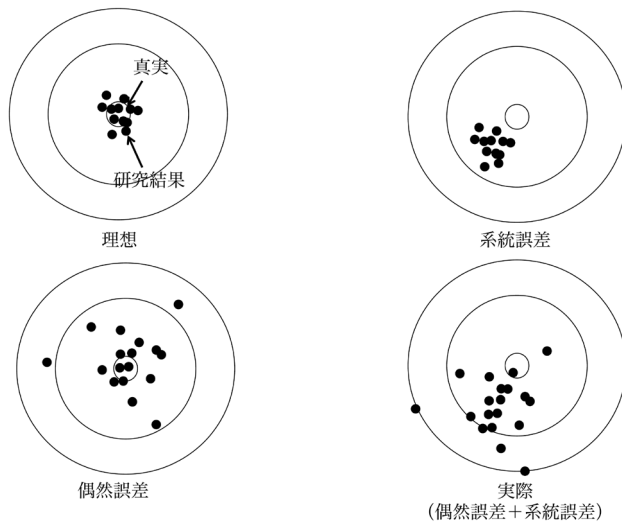


図 4. 偶然誤差と系統誤差.

4. さまざまな試験デザインにおける誤差のコントロール(表1)

ランダム化比較試験は様々な系統誤差のコントロールが可能な研究デザインであり、新規知見を得るためのゴールドスタンダードとされている。一方、ランダム化比較試験への参加は条件の良い患者に限定される傾向があり、選択バイアスを完全に排除することはできない。すなわち、ランダム化比較試験は外的妥当性、一般化可能性に弱点を有する。そのため、毒性の頻度調査や疾患のリスク因子の探索など一般集団でのデータが重要な研究では、ランダム化比較試験が適さない場合がある³⁾。また、稀少疾患など十分な症例数を確保することが困難な場合や試験の実施に倫理的に問題がある場合などでもランダム化比較試験の実施は適さない。このように、ランダム化比較試験が最強の研究デザインには違いないが、研究テーマによっては弱点も存在し、他のデザインを用いて重要なエビデンスを見いだすことは可能である。

表 1. 誤差のコントロール

	ランダム化比較試験	前向き観察研究	後ろ向き観察研究
偶然誤差			
症例数	○	○	○
測定精度	○	○	×
系統誤差			
選択バイアス	△	○	○
情報バイアス	○	○	○
交絡因子	◎	△	△

◎: ほぼ完全にコントロールできる ○: 一定のコントロールができる

△: コントロールしにくい ×: 全くコントロールできない

リサーチクエスチョンを研究プロトコルへ

1. PICO/PECO

研究プロトコル作成のスタートは思いついた疑問をリサーチクエスチョンの形にするとところから始まる。通常、

リサーチクエスチョンは、介入研究ならPICO、観察研究ならPECOの要素が含まれるように意識して作成する。PICO/PECOは、Patients: 対象（誰に）、Intervention: 介入（何をする）/Exposure: 要因（何によって）、Comparison: 比較（何と比較して）、Outcomes: 効果（どうなった）というリサーチクエスチョンに欠かせない要素を指す⁴⁾。リサーチクエスチョンは、これらの要素をすべて満たす短く、簡潔で、具体的な文章である必要がある。例えば、「Ⅱ期以上の進行上皮性卵巣癌患者に対して（P）、カルボプラチン腹腔内投与+パクリタキセル静脈内投与を施行すると（I）、標準治療のカルボプラチン静脈内投与+パクリタキセル静脈内投与と比較して（C）、無増悪生存期間を延長するか（O）」といった要領である。

2. FINER

優れたリサーチクエスチョンの条件としてFeasible（実施可能性）、Interesting（興味深いこと）、Novel（独自性）、Ethical（倫理性）、Relevant（切実な問題であること）の頭文字をとって「FINER」という考え方がよく知られており、リサーチクエスチョンの作成に役立つ²⁾。ここでは実際のプロトコルの作成時に私自身が実際に行っている作業をFINERに当てはめて考えてみたい。

リサーチクエスチョン作りの第一歩は興味を持てる内容かどうかを問うことである（Interesting）。それは自分自身にとってはもちろん、専門分野の医療集団、さらには世間一般にとって興味を持てる内容かどうかを吟味することである。それがなければ研究を持続するモチベーションが維持できないし、また、同僚の協力を得られない可能性もある。また、社会的に興味をもたれやすいテーマでなければ研究費の獲得も難しい。興味を持てる内容かどうかについて自信がなければ身近な誰か、同僚、上司、あるいは家族に話してみるとよいアドバイスが得られることが多い。次に独自性があるかどうかを確認する（Novel）。独創的なアイデアと思っていても、過去の論文や研究報告を検索してみるとすでに同じテーマで研究が行われていて、がっかりすることがある。しかし、完璧な研究であることはまれで、手法に問題があったり、あるいはその後に新たな研究の手法が開発されていたり、研究のパワー（症例数）が不足していたりする。また、同じテーマでも自分の感じている疑問には答えられていない場合もある。また、他の分野で行われた優れた研究が見つかった場合には、同じ手法を自分の専門分野に持ち込むと効率が良い。これら2つの課題がクリアできるとリサーチクエスチョンに対する自信と興味が高まり、研究に対する意欲が高まっていることが多い。ここで一歩引いて冷静にリサーチクエスチョンをながめ、患者にとって、あるいは社会にとって研究を行う意味が本当にあるのかを問い直してみる（Relevant）。そして、実施可能性について検討する（Feasible）。具体的には、研究対象にアクセスが可能か、必要な症例数を集められるか、予算や必要な協力が得られるかなどを吟味しながら自分の理

想とする研究と実際に行える研究とのギャップを慎重にすりあわせていく。私自身としては、この過程が研究の成功に最も大切ではないかと考えている。なぜならここで理想にこだわりすぎて無理をすると研究が頓挫する可能性が高くなるし、一方で実施しやすさを考慮して妥協しすぎると研究の価値が低下してしまう。ここでは再度、同僚や上司の意見を聞いたり、場合によっては統計家に相談したりすることが有用である。可能であれば予備的な調査を行ってみるという方法もある。ここまでくると研究の大まかなデザインは固まっているはずである。そこで、最後に倫理的に許される研究かどうかをチェックする(Ethical)。ここで対象の選択や介入方法に問題があれば、実施可能性の検討まで戻って、改めて倫理的に許容可能な代替案を考慮する。

3. プロトコル作成

リサーチクエスションができればよいプロトコルの作成に入る。研究プロトコルはどのように臨床研究が行われるかが記述されている公式文書であり、研究に関わるすべての人が理解できる必要がある⁵⁾。ここでいう試験に関わる人にはLocal userとして臨床医、看護師、薬剤師、臨床試験コーディネータ、Central userとして統計家、データマネジャー、Reviewerとして倫理審査委員、場合によっては規制当局が含まれる。これらすべての人に正しく理解されるような平易な表現で記述するように配慮することが大切である。また、研究プロトコルは研究の意義を示す声明文の側面と実施手順を示すマニュアルの側面を備えている必要があり、含まれるべき項目を漏らさないことが大切である。例えば、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)では研究プロトコルに試験の意義(背景、目的)、患者選択と登録(適格条件、登録手順)、治療と毒性(治療計画、予期される毒性、治療変更規準)、評価(臨床評価項目、臨床検査、効果判定の方法)解析とデータ管理(記録用紙、データ収集、エンドポイントの定義、解析計画、統計学的考察)、品質管理と品質保証(モニタリング、中央判定(施設外判定)、監査)、倫理や規制要件(倫理、インフォームド・コンセント、有害事象の報告)、管理責任体制、研究組織、結果公表のポリシー)を含むことが求められている。このように研究プロトコルに含むことが求められている項目は非常に多岐に亘る。そのため、研究プロトコルを一から作成するのは多大な労力を要し、実際的ではない。そこで、病院や臨床試験グループ等で規定されたひな形や類似した研究のプロトコルなどを参考にして作るのがよい。プロトコル以外にも、介入研究なら説明同意文書、記録用紙(CRF)、必要に応じて手順書などを準備する必要がある。これらも規定されたひな形や類似した研究のものを参考にして作成するのが現実的である。

倫理的配慮の重要性

プロトコルに必ず含まなければならないのは倫理的事項

である。臨床研究における倫理的指針は国際的なものとして「ヘルシンキ宣言」、国内の指針には「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」^{6,7)}の2つがある。これらの文書はWeb上で簡単に入手でき、一度は目を通しておかねばならない。

1. ヘルシンキ宣言

「ヘルシンキ宣言」は37項目からなる指針で定期的に更新されているが、現時点では2013年10月版が最新である⁶⁾。その第8項および16項では、医学的研究の目的が新しい知識を得ることにあり、リスクと負担が伴うことを認めた上で、個々の被験者の権利および利益を最優先すること、研究の重要性がリスクと負担を上回るものであることを求めている。また、第22項で研究計画と実施内容の正当性を明示した研究計画書を作成し、その中で倫理的配慮および利益相反について明記することを定めている。

利益相反とは、外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、または損なわれるのではないかと第三者から見なされかねない状態と定義されている。ここでいう経済的関係は自分が所属し、研究を実施する機関以外の機関との間で給与等を受け取る関係を指しており、給与、サービス対価、株式の所有のみならず産学連携活動における受け入れや知的所有権等の何らかの金銭的価値を持つものすべてが含まれる⁸⁾。また、利益相反は研究者個人の他、配偶者や一親等の親族、所属する組織のものを含むので注意が必要である。利益相反は、それ自体が否定されているのではなく、「透明性を確保する」ことが求められている。具体的には研究計画書に記載し、また、研究参加者にインフォームド・コンセントの中で説明し、結果報告において公表する必要がある。また、第35項では研究自体の透明化による信頼性の確保、出版バイアスの防止、リクルートの効率化を求めている。

研究の透明化、出版バイアスへの対応には臨床試験登録システムを利用するのが便利である。国内には大学病院医療情報ネットワークによるUMIN、日本医師会治験促進センターによるJMA CCT、日本医薬情報センターによるJapic CTIの3つの登録システムがある。それぞれ主に臨床研究、医師主導治験、企業治験を対象としており、通常の臨床研究ではUMINが利用しやすい。また、海外の登録システムとしてClinical Trials.govがある。

2. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」は、ディオバン事件等の医学研究における倫理問題を背景に、従来の「疫学研究に関する倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針」を統合して2014年に定められた⁷⁾。この指針でも試験の透明性と質の担保のためのモニタリングと監査の重要性、利益相反の管理の必要性が強調されている。本指針では、軽微なものを除く侵襲を伴う研究であって、介入を行

うものを実施する場合にはモニタリングおよび必要に応じて監査を行うことが必要とされ、プロトコルに記載するように求めている。侵襲と介入に関する定義も詳細に記載されている。

ここでいう侵襲とは研究目的に行う患者さんに負担がかかる医療行為全般を指し、心的外傷に触れる質問等の精神的な負担を伴うものも含む。一方、軽微な侵襲は上乗せして穿刺、切開、採血量の増加などがなされる場合で、研究目的でない場合と比較して研究対象者の追加的な身体、精神的な傷害や負担の増加が相対的にわずかな場合、胸部単純X-ray、造影剤を用いないMRI撮像、質問票を用いる調査で、研究対象者の緊張や不安が大きくないものと定められている。

また、介入は研究目的に行う日常診療を超えた医療行為全般を指す。研究目的で診断及び治療のための投薬、検査等の有無及び程度を制御することなく、その転帰や予後等の診療情報を収集するのみであれば、前向きに実施する場合を含めて、介入を伴わない研究（前向き観察研究）と判断してよいと規定されている。ただし、他の治療法の選択を制約する場合は介入と見なされる。

利益相反の管理としては「ヘルシンキ宣言」と若干異なり、個々の研究者が研究責任者に対して利益相反を開示した上で、研究計画書にその状況を記載し、研究対象者に説明することが求められている。研究の事前登録は介入研究にのみ求められており、「ヘルシンキ宣言」よりも対象がやや狭い。

3. 個人情報保護法の改訂の影響

2005年に施行された「個人情報の保護に関する法律」（個人情報保護法）が、社会情勢の変化にあわせて2015年から2016年にかけて改訂された⁹⁾。改訂された本法律が2017年5月に施行されることを踏まえて、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」においても個人情報の定義や取り扱いなどについて見直しが行われた¹⁰⁾。この見直しにより、新たにゲノムデータのように個人を特定可能な文字や番号、記号が「個人識別符号」として個人情報と見なされるようになった。従来の連結不可能匿名化または連結可能匿名化が行われた場合であっても、「個人識別符号」が含まれている場合には個人情報として取り扱う必要が生じたため、連結不可能匿名化および連結可能匿名化の用語は今回の見直しで廃止された。「個人識別符号」を含む個人を識別可能な情報の一部または全部が削除されているものの識別性が残っている場合や対応表などの照合性がある場合は「匿名化されている情報」として個人情報に定義された。

一方、識別可能なすべての情報が削除され、復元不能な場合には「匿名化されている情報（特定の個人を識別できないものに限定）」として、個人情報に該当しない。また、個人情報保護法施行規則に定められた加工基準に従い加工された情報は「匿名加工情報」（個人情報保護法で定義）及

び「非識別加工情報」（行政機関個人情報保護法および独立行政法人等個人情報保護法で定義）として、いずれも個人情報に当たらないとされた。また、「匿名化されている情報」やさらに「要配慮個人情報」（本人の人種、信条、社会的身分、病歴、犯罪の経歴により害を被った事実、その他本人に対する不当な差別、偏見その他の不利益が生じないようにその取扱いに特に配慮を要する記述等が含まれる個人情報）を医学研究目的に取得する場合には原則としてインフォームド・コンセントが必要となった。このように従来と比較し医学研究における個人情報の取り扱いが厳格化し、慎重な配慮が必要となったため、今一度「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の内容を確認し、対応しておく必要がある。

おわりに

すべての研究は、論文化しなければ成果が社会に還元されることも評価を受けることもできない。何よりも重要なことは、研究を完遂し論文として公表することである。研究プロトコルの作成は非常に煩雑な作業であり、研究が始まってからもモニタリングや監査など行わなければならない作業も多い。プロトコルの作成で燃え尽きてしまわないように、最低限のルールを知った上でできるだけ効率的に研究プロトコルを作成することが大切だと思う。

本稿は2016年10月14日に開催された卒後教育委員会主催学術集会での講演をもとに作成した。

引用文献

- 1) レギュラトリー・ドクターズ編：絶対に知るべき臨床研究の進め方。MEDICAL VIEW, 2016.
- 2) 木原雅子, 木原正博 訳：医学的研究のデザイン第4版, メディカルサイエンス・インターナショナル, 2014.
- 3) 松原茂樹, 大口昭英, 名郷直樹, 山田浩：臨床研究と論文作成のコツ, 東京医学社, 2011.
- 4) 福原俊一：リサーチ・クエスションの作り方第3版, 特定非営利活動法人 健康医療評価研究機構, 2015.
- 5) ICR臨床研究入門：<https://www.icrweb.jp>
- 6) ヘルシンキ宣言（和文）日本医師会訳：<http://www.med.or.jp/wma/helsinki.html>
- 7) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針：<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>
- 8) 日本学術振興会「科学の健全な発展のために」編集委員会：科学の健全な発展のために。丸善出版, 2015.
- 9) 個人情報の保護に関する法律（全面改訂版）：http://www.ppc.go.jp/files/pdf/290530_personal_law.pdf
- 10) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成29年2月28日一部改正）：<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>