

TARCセミナー

2023年5月24日(水) 18:00～

ランダム化比較試験(RCT)の 倫理審査におけるポイント

医学系研究倫理委員会委員長

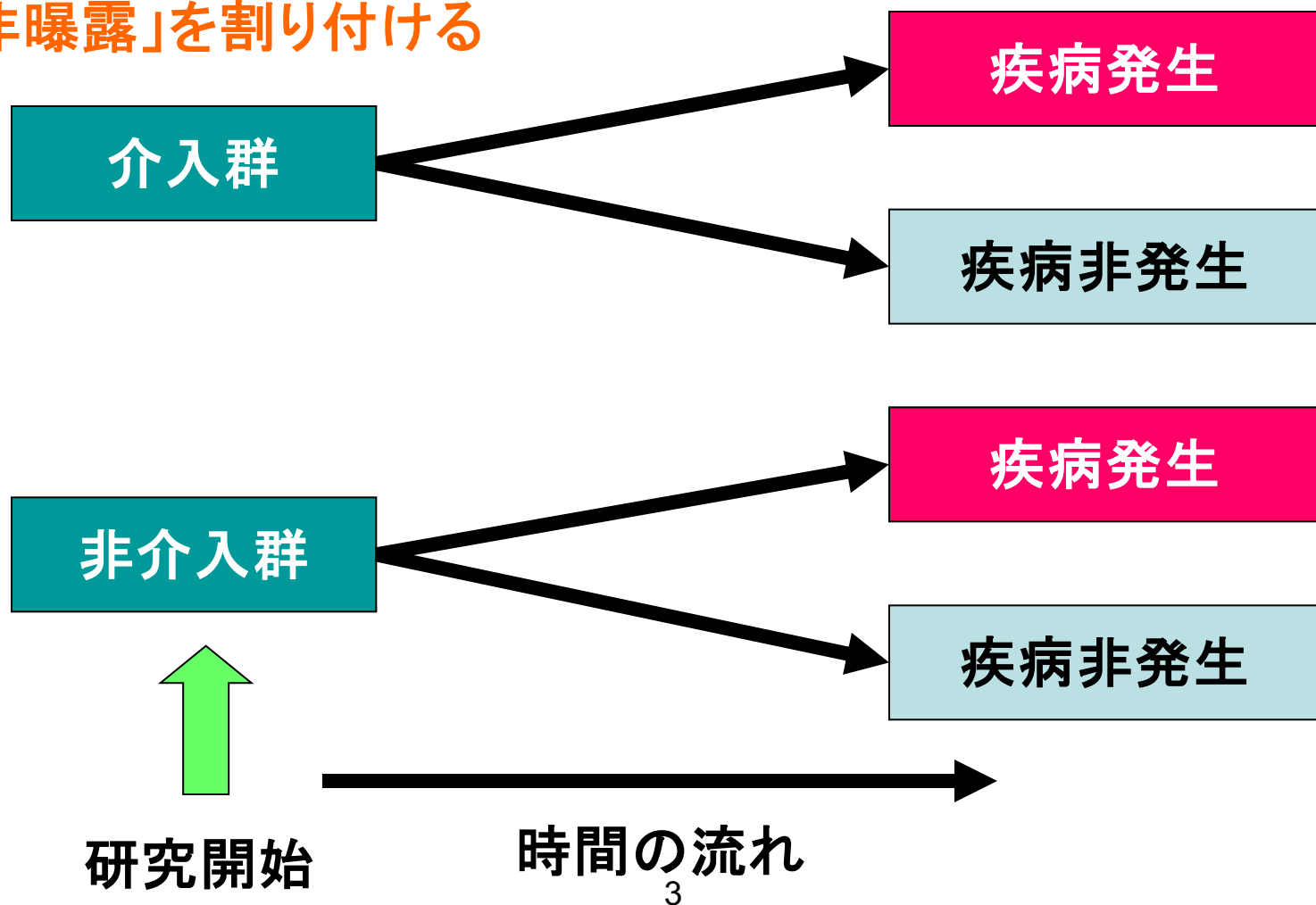
大久保 孝義

介入研究: 一般的に

- 臨床研究方法で最も強力な研究デザイン
 - 介入研究は治療等の曝露と疾病発生の関係を明らかにする上で最も強力な研究デザインである
 - 研究者が対象者に対して曝露を割り付けるため、予防的な介入しか実施できない
 - 観察的な臨床研究よりもさらに倫理的配慮が必要とされる

介入研究

研究者が「曝露」、
「非曝露」を割り付ける



介入群と非介入群の頻度の比較

介入研究

- 研究の流れは前向き観察研究とほぼ同じ
- 唯一の違い
 - 前向き観察研究
 - 治療: 日常診療としての最適治療
 - 介入研究
 - 治療: 研究目的で指定(割付)された治療
- 通常はランダム割付
 - (ランダム化比較試験: RCT)
- 最も強力なエビデンスを提供する

RCTの倫理審査におけるポイント

ポイント0: 必要性

ポイント1: 科学性 CONSORT

1-1 サンプルサイズの設定は妥当か?

1-2 ランダム化は適切か?

1-3 盲検化は適切か?

1-4 参加者の流れが正確に把握できるか?

1-5 その他の基本事項は適切か?

ポイント2: 対象者保護

ポイント3: 実施可能性

RCTの倫理審査におけるポイント

ポイント0: 必要性

ポイント1: 科学性 CONSORT

1-1 サンプルサイズの設定は妥当か?

1-2 ランダム化は適切か?

1-3 盲検化は適切か?

1-4 参加者の流れが正確に把握できるか?

1-5 その他の基本事項は適切か?

ポイント2: 対象者保護

ポイント3: 実施可能性

ポイント0： 必要性 (背景・目的の記載)

- RCTを**実施する必要**があるか？
実行可能性の高い、他の研究デザインの研究で、研究仮説は検証できないか？
- 内外の**研究が集積**されているか、**十分なレビュー**がなされているか？

横断研究・症例対象研究のみ⇒×

少数の前向き観察or単群介入研究⇒△

多数の前向き観察or単群介入研究⇒○

(システマティックレビューあればなお良し)

少数のRCT⇒○ 多数のRCT(結果が一致)⇒×

RCTの倫理審査におけるポイント

ポイント0: 必要性

ポイント1: 科学性 CONSORT

1-1 サンプルサイズの設定は妥当か？

1-2 ランダム化は適切か？

1-3 盲検化は適切か？

1-4 参加者の流れが正確に把握できるか？

1-5 その他の基本事項は適切か？

ポイント2: 対象者保護

ポイント3: 実施可能性

ポイント1: 科学性

- 試験として質の高い論文を書けるような計画になっているか?
- 科学性の低い論文=参加者にとって非倫理的
- 具体的には、**CONSORT** (Consolidated Standard of Reporting Trials) の各項目を、論文文化した際に適切に埋められるような計画が立てられているか?

ライフサイエンス出版-JPTオンライン

https://www.lifescience.co.jp/yk/jpt_online/consort/list.pdf

章／トピック	項目番号	チェックリスト項目	報告頁
タイトル・抄録 (Title and Abstract)			
	1a	タイトルにランダム化比較試験であることを記載。	
	1b	試験デザイン (trial design), 方法 (method), 結果 (result), 結論 (conclusion) の構造化抄録 (詳細は「雑誌および会議録でのランダム化試験の抄録に対するCONSORT声明」 ^{21, 31)} を参照)。	
はじめに (Introduction)			
背景・目的 (Background and Objective)	2a	科学的背景と論拠 (rationale) の説明。	
	2b	特定の目的または仮説 (hypothesis)。	
方法 (Method)			
試験デザイン (Trial Design)	3a	試験デザインの記述 (並行群間, 要因分析など), 割付け比を含む。	
	3b	試験開始後の方法上の重要な変更 (適格基準 eligibility criteria など) とその理由。	
参加者 (Participant)	4a	参加者の適格基準 (eligibility criteria)。	
	4b	データが収集されたセッティング (setting) と場所。	
介入 (Intervention)	5	再現可能となるような詳細な各群の介入。実際にいつどのように実施されたかを含む。	
アウトカム (Outcome)	6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。いつどのように評価されたかを含む。	
	6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由。	
症例数 (Sample size)	7a	どのように目標症例数が決められたか。	
	7b	あてはまる場合には, 中間解析と中止基準の説明。	

RCTの倫理審査におけるポイント

ポイント0: 必要性

ポイント1: 科学性 CONSORT

1-1 サンプルサイズの設定は妥当か?

1-2 ランダム化は適切か?

1-3 盲検化は適切か?

1-4 参加者の流れが正確に把握できるか?

1-5 その他の基本事項は適切か?

ポイント2: 対象者保護

ポイント3: 実施可能性

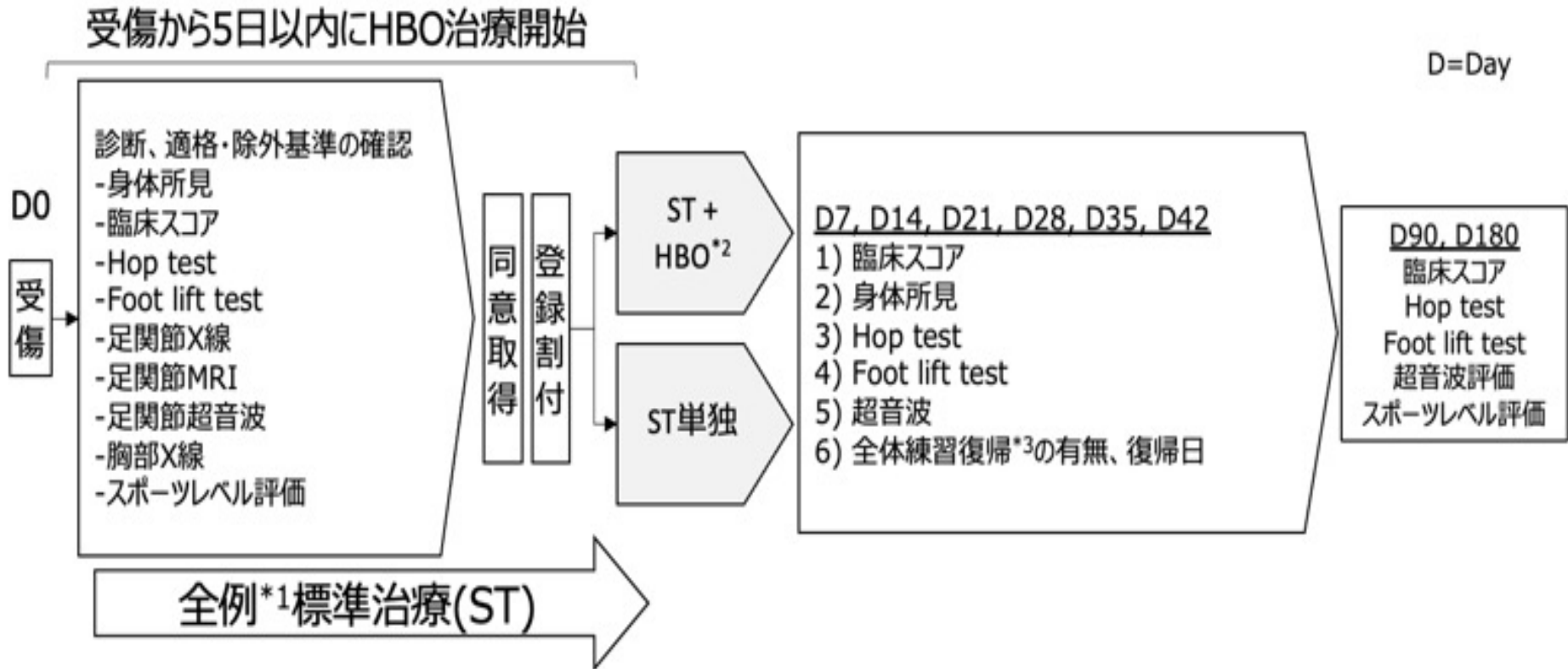
章／トピック	項目番号	チェックリスト項目	報告頁
タイトル・抄録 (Title and Abstract)			
	1a	タイトルにランダム化比較試験であることを記載。	
	1b	試験デザイン (trial design), 方法 (method), 結果 (result), 結論 (conclusion) の構造化抄録 (詳細は「雑誌および会議録でのランダム化試験の抄録に対するCONSORT声明」 ^{21, 31)} を参照)。	
はじめに (Introduction)			
背景・目的 (Background and Objective)	2a	科学的背景と論拠 (rationale) の説明。	
	2b	特定の目的または仮説 (hypothesis)。	
方法 (Method)			
試験デザイン (Trial Design)	3a	試験デザインの記述 (並行群間, 要因分析など), 割付け比を含む。	
	3b	試験開始後の方法上の重要な変更 (適格基準 eligibility criteria など) とその理由。	
参加者 (Participant)	4a	参加者の適格基準 (eligibility criteria)。	
	4b	データが収集されたセッティング (setting) と場所。	
介入 (Intervention)	5	再現可能となるような詳細な各群の介入。実際にいつどのように実施されたかを含む。	
アウトカム (Outcome)	6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。いつどのように評価されたかを含む。	
	6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由。	
症例数 (Sample size)	7a	どのように目標症例数が決められたか。	
	7b	あてはまる場合には, 中間解析と中止基準の説明。	

ポイント1-1 サンプルサイズ:

- サンプルサイズ設定に必要な事前研究結果が存在するか?
- 適切な対象者が確保できる見込みがあるか?
以下が提示されているか?
登録期間内の予測症例数、推定同意割合
推定脱落割合、推定介入完遂割合

例 HBO研究

足関節捻挫に対する高気圧酸素治療の有効性と安全性に関する臨床研究



*¹ 標準治療(ST): 外固定、消炎鎮痛剤、安静

*² 途中治療が行えない事態が発生した場合は、治療不可日を入れて5日以内で行うようにする。(治療は1回/日×3日)

*³ 連日患肢へのHop testを確認し、患側脚で20回連続ホップをおこない、できるようになった時点で復帰プログラムを開始する。復帰プログラムは競技、レベルにより異なり、本研究では規定しない。

HBO研究

0.1. 目標症例数および設定根拠

目標症例数は、主要評価項目に対して設定した。試験の実現可能性や想定する状況、脱落、中止例なども考慮して目標症例数を70例とした。帝京大学スポーツ医科学センターには年間120例ほどの足関節捻挫の症例が受診していることから、本研究の目標症例数は十分に達成できる見込みである。

初診時からDay7までの変化率(%)の割付群間の平均差を5-10、各群の変化率の標準偏差を5-10、有意水準両側5%検出力80%とした場合の必要症例数の一覧を下表に示す。

平均差	各群の標準偏差	総標本サイズ
5	5	34
	8	84
	10	128
8	5	16
	8	34
	10	52
10	5	12
	8	24
	10	34

主要評価項目

初診時からDay7までの
Karlsson scoreの変化率

研究計画書記載要項 抜粋 目標症例数

・目標症例数とその算定根拠

ここで目標数とは、事前に決めた症例数を達成することでその計画研究の結論を出せるという目標症例数である。すなわち必要十分と思われる数である。

その数を出すにあたり、統計的解析手法に不明な点があれば **統計相談員** kenkon@med.teikyo-u.ac.jp に相談すること。なお、他施設との共同研究の場合、全体の目標症例数と本学の目標症例数を明記すること。

統計相談について

【相談員】：火曜日 午前 担当： 安藤
土曜日 担当： 酒井

【場 所】：メール・ZOOM

【連絡先】：kenkon@med.teikyo-u.ac.jp

メール・ZOOMとも勤務時間内のみに対応です。
余裕をもって相談ください。

あくまで相談です。 データ解析依頼等の業務は
不可です。

RCTの倫理審査におけるポイント

ポイント0: 必要性

ポイント1: 科学性 CONSORT

1-1 サンプルサイズの設定は妥当か?

1-2 ランダム化は適切か?

1-3 盲検化は適切か?

1-4 参加者の流れが正確に把握できるか?

1-5 その他の基本事項は適切か?

ポイント2: 対象者保護

ポイント3: 実施可能性

ポイント1-2 ランダム化

適切なランダム化: RCTの基盤

適 切	不適切
<ul style="list-style-type: none">●乱数表やコンピューターによる乱数の発生●第3者による中央割付●研究者に対する割付順番の隠蔽	<ul style="list-style-type: none">●交互割付, 誕生日, IDカードの末尾●研究者による施設割付●研究者に対する割付順番の開示

章／トピック	項目番号	チェックリスト項目	報告頁
ランダム化 (Randomization)			
順番の作成 (Sequence generation)	8a	割振り(allocation)順番を作成(generate)した方法。	
	8b	割振りのタイプ: 制限の詳細(ブロック化, ブロックサイズなど)。	
割振りの隠蔽機構 (Allocation concealment mechanism)	9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構(番号付き容器など), 各群の割付けが終了するまで割振り順番が隠蔽されていたかどうかの記述。	
実施(Implementation)	10	誰が割振り順番を作成したか, 誰が参加者を組入れ(enrollment)たか, 誰が参加者を各群に割付けた(assign)か。	
ブラインディング (Blinding)	11a	ブラインド化されていた場合, 介入に割付け後, 誰がどのようにブラインドかされていたか(参加者, 介入実施者, アウトカムの評価者など)。	
	11b	関連する場合, 介入の類似性の記述。	
統計学的手法 (Statistical method)	12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法。	
	12b	サブグループ解析や調整解析のような追加的解析の手法。	

HBO研究

0.1. 割付方法

登録された研究対象者は、本研究のデータ収集に用いる EDC システムに実装されている割付システムにて、下記の割付調整因子に基づいて HBO 群または標準保存治療群 ST 群に無作為に割り付けられる。なお、割付結果は割付実行後に割付システム画面上に表示される。 割付システムの構築を帝京大学臨床研究センター (TARC) が担当する。 研究責任医師あるいは研究分担医師が割付システムへの入力を行う。割付結果は、ePRO 入力補助者（研究協力者）には開示されないようにする。

<割付因子>

- ・ 足関節捻挫重症度 (I~III 度) ¹³⁾¹⁴⁾
- ・ High ankle sprain の有無
- ・ スポーツの種類 (Contact / Limited-Contact / Noncontact)

RCTの倫理審査におけるポイント

ポイント0: 必要性

ポイント1: 科学性 CONSORT

1-1 サンプルサイズの設定は妥当か?

1-2 ランダム化は適切か?

1-3 盲検化は適切か?

1-4 参加者の流れが正確に把握できるか?

1-5 その他の基本事項は適切か?

ポイント2: 対象者保護

ポイント3: 実施可能性

ポイント1-3 盲検(遮蔽)化

適切な盲検化: 情報バイアスの制御

患者・対象者	一重盲検
医者・介入実施者	二重盲検
治療効果の判定者	三重盲検
データ解析者	四重盲検

章／トピック	項目番号	チェックリスト項目	報告頁
ランダム化 (Randomization)			
順番の作成 (Sequence generation)	8a	割振り(allocation)順番を作成(generate)した方法。	
	8b	割振りのタイプ: 制限の詳細(ブロック化, ブロックサイズなど)。	
割振りの隠蔽機構 (Allocation concealment mechanism)	9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構(番号付き容器など), 各群の割付けが終了するまで割振り順番が隠蔽されていたかどうかの記述。	
実施(Implementation)	10	誰が割振り順番を作成したか, 誰が参加者を組入れ(enrollment)たか, 誰が参加者を各群に割付けた(assign)か。	
ブラインディング (Blinding)	11a	ブラインド化されていた場合, 介入に割付け後, 誰がどのようにブラインド化されていたか(参加者, 介入実施者, アウトカムの評価者など)。	
	11b	関連する場合, 介入の類似性の記述。	
統計学的手法 (Statistical method)	12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法。	
	12b	サブグループ解析や調整解析のような追加的解析の手法。	

HBO研究

0.1. 割付方法

登録された研究対象者は、本研究のデータ収集に用いる EDC システムに実装されている割付システムにて、下記の割付調整因子に基づいて HBO 群または標準保存治療群 ST 群に無作為に割り付けられる。なお、割付結果は割付実行後に割付システム画面上に表示される。割付システムの構築を帝京大学臨床研究センター (TARC) が担当する。研究責任医師あるいは研究分担医師が割付システムへの入力を行う。割付結果は、ePRO 入力補助者 (研究協力者) には開示されないようにする。

<割付因子>

- ・ 足関節捻挫重症度 (I~III 度) ¹³⁾¹⁴⁾
- ・ High ankle sprain の有無
- ・ スポーツの種類 (Contact / Limited-Contact / Noncontact)

HBO研究

0.1. 集計・解析方法

本研究で得られるデータの以下の解析については、割付内容について盲検である統計解析責任者(
)が担当する。

RCTの倫理審査におけるポイント

ポイント0: 必要性

ポイント1: 科学性 CONSORT

1-1 サンプルサイズの設定は妥当か?

1-2 ランダム化は適切か?

1-3 盲検化は適切か?

1-4 参加者の流れが正確に把握できるか?

1-5 その他の基本事項は適切か?

ポイント2: 対象者保護

ポイント3: 実施可能性

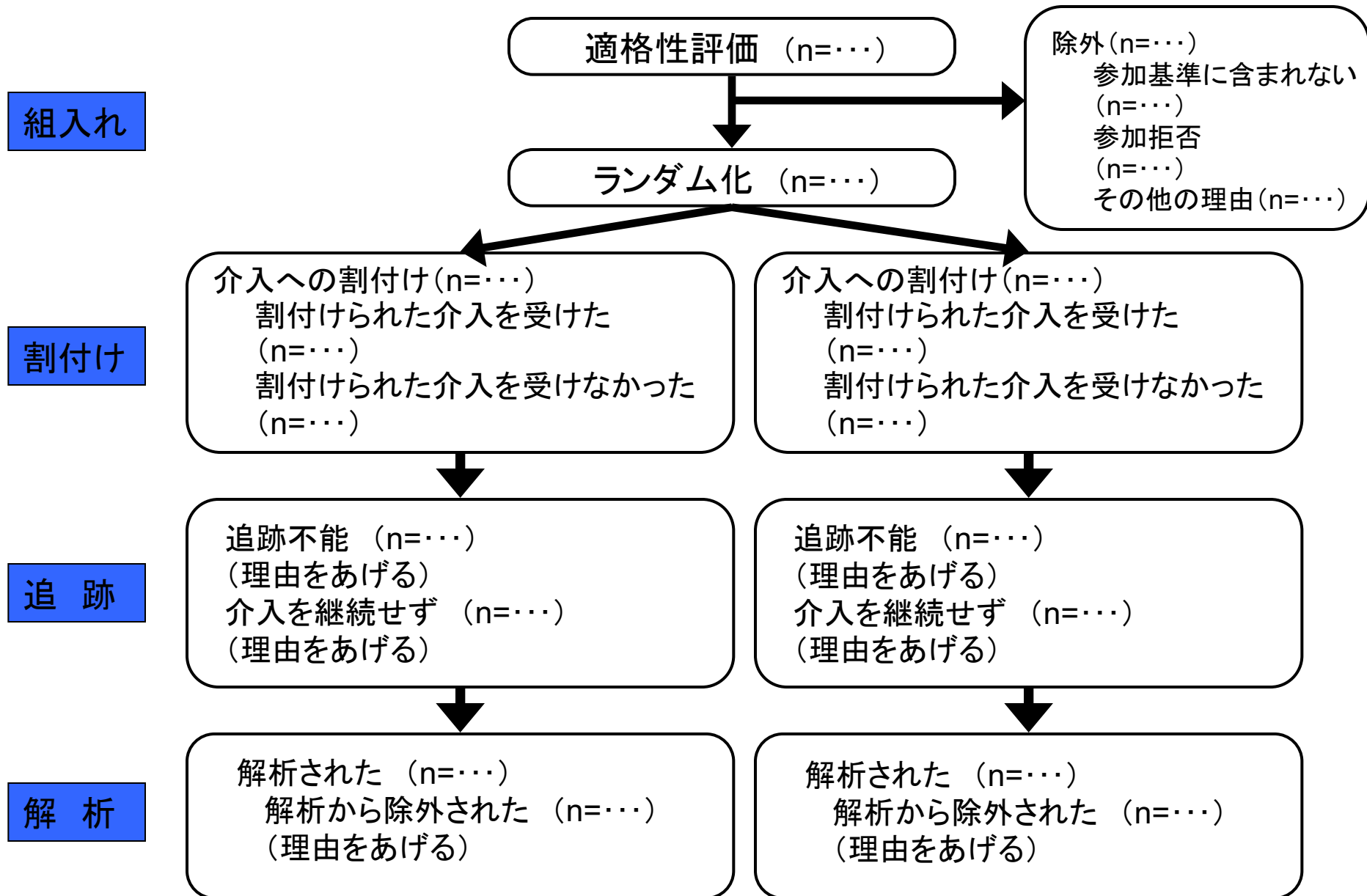
ポイント1-4

参加者の流れが正確に把握できるか

臨床研究においては、介入群か対照群かに関わらず、対象者が的確に選択されたか、あるいはどの程度の偏りがあるかを示すために、**適格基準合致者数、研究参加者数、追跡終了者数、および不参加の理由**などを解析結果として記載することが重要である。

章／トピック	項目番号	チェックリスト項目	報告頁
結果 (Results)			
参加者の流れ (Participant flow) (フローチャートを強く推奨)	13a	各群について、ランダム割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記述。	
	13b	各群について、追跡不能例とランダム化後の除外例を理由とともに記述。	
募集 (Recruitment)	14a	参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付。	
	14b	試験が終了または中止した理由。	
ベースライン・データ (Baseline data)	15	各群のベースラインにおける人口統計学的 (demographic)、臨床的な特性を示す表。	
解析された人数 (Number analyzed)	16	各群について、各解析における参加者数 (分母)、解析が元の割付け群によるものであるか。	
アウトカムと推定 (Outcome and estimation)	17a	主要・副次的アウトカムのそれぞれについて、各群の結果、介入のエフェクト・サイズの推定とその精度 (95%信頼区間など)。	
	17b	2項アウトカムについては、絶対エフェクト・サイズと相対エフェクト・サイズの両方を記載することが推奨される。	
補助的解析 (Ancillary analysis)	18	サブグループ解析や調整解析を含む、実施した他の解析の結果。事前に特定された解析と探索的解析を区別する。	
害 (Harm)	19	各群のすべての重要な害 (harm) または意図しない効果 (詳細は「ランダム化試験における害のよりよい報告: CONSORT声明の拡張」 ²⁸⁾ を参照)。	

RCTの各段階を通しての被験者の流れ



参加者の流れ

これは、結果の**一般化可能性**の程度を測る上で重要であることはもちろんであるが、

章／トピック	項目番号	チェックリスト項目	報告頁
考察 (Discussion)			
限界 (Limitation)	20	試験の限界, 可能性のあるバイアスや精度低下の原因, 関連する場合は解析の多重性の原因を記載。	
一般化可能 (Generalisability)	21	試験結果の一般化可能性 (外的妥当性, 適用性)。	
解釈 (Interpretation)	22	結果の解釈, 有益性と有害性のバランス, 他の関連するエビデンス。	
その他の情報 (Other information)			
登録 (Registration)	23	登録番号と試験登録名。	
プロトコール (Protocol)	24	可能であれば, 完全なプロトコールの入手方法。	
資金提供者 (Funding)	25	資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など), 資金提供者の役割。	

* 本声明は, 各項目についての重要な解説を記載したCONSORT 2010解説と詳細¹³⁾とともに用いることを強く推奨する。クラスターランダム化比較試験¹¹⁾, 非劣性・同等性試験¹²⁾, 非薬理的治療³²⁾, ハーブ療法³³⁾, 実用的試験³⁴⁾については, CONSORT声明拡張版を推奨する。そのほかの拡張版も近日発表予定 (それらと本チェックリスト関連の最新情報はwww.consort-statement.orgを参照)。

参加者の流れ

これは、結果の一般化可能性の程度を測る上で重要であることはもちろんであるが、**解析対象者が不正に操作されていないかを判断する上でも有用である。**

RCTの倫理審査におけるポイント

ポイント0: 必要性

ポイント1: 科学性 CONSORT

1-1 サンプルサイズの設定は妥当か?

1-2 ランダム化は適切か?

1-3 盲検化は適切か?

1-4 参加者の流れが正確に把握できるか?

1-5 その他の基本事項は適切か?

ポイント2: 対象者保護

ポイント3: 実施可能性

ポイント1-5 その他の基本事項

- 対象者の選定基準・募集方法
- 介入方法(スケジュールがわかる図表を推奨)
- アウトカム(主要・副次等)
- 統計解析

統計手法

事前設定サブグループ解析種類

ITTかFASか

ITTであれば脱落補完方法明示

FASであれば除外基準明示、等

臨床研究学公開講座 by TARC (2021年の例)

本講座は臨床研究を実施する力を身につけることを目標としています

オンデマンド 配信予定	テーマ	内容	詳細
2021/11/2	イントロダクション 帝京大学での進め方	イントロダクション 研究の進め方 (帝京大学版)	①なぜ臨床研究をする？何をやればいい？本講義の目的と臨床研究概論 ②帝京大学における各研究の進め方、どこに何が書いてあるか。
2021/11/2	PMDA 承認審査	PMDA PMDAにおける活動内容	③PMDAの概要 (医薬品のライフサイクル) ④承認審査 (医薬品が実用化されるには) ⑤安全対策・健康被害の救済
2021/11/16	臨床研究トピックス(1)	臨床研究システムの構築 臨床研究体制 (チーム) の作り方 とそれぞれの役割	⑥臨床研究システムの構築 ⑦臨床研究体制 (チーム) の構築 チームの中で研究者に求められること、各種支援 (データマネジメント、モニタリング、CRC等) に何を依頼できる？ ⑧臨床研究の品質マネジメント (同意書に関わる裁判の例など、知っておきたいポイントを紹介します)

RCTの倫理審査におけるポイント

ポイント0: 必要性

ポイント1: 科学性 CONSORT

1-1 サンプルサイズの設定は妥当か?

1-2 ランダム化は適切か?

1-3 盲検化は適切か?

1-4 参加者の流れが正確に把握できるか?

1-5 その他の基本事項は適切か?

ポイント2: 対象者保護

ポイント3: 実施可能性

ポイント2: 対象者保護

対象者の**不利益**の可能性が適切に想定され、**対応方針**が提示されているか？

- 有害事象・補償
- 医療費(自己負担金)の差

HBO研究

0.1. 研究対象者の利益および不利益

現在、HBO 治療は足関節捻挫に対する治療として保険適応にはなっていないが、これまでの報告から有効であることへの期待から、すでに自費診療としてスポーツ医科学センターおよび他施設でも行われている。本研究に参加することにより、HBO 群に割り付けられた研究対象者においては、HBO 治療にかかる費用は研究費から捻出するため、自己負担がなく、HBO 治療を受けられるという利益がある。また、標準治療に割り付けられた研究対象者においても、通常行われている治療を無償で提供されるという利益がある。不利益としては、HBO 群において 14.2 に示す疾病、合併症が起こりえるが、予防処置を適切にとることで対応可能であり、14.2 に示す通り、これまで発生した例においても経過は良好である。

HBO研究

0. 研究対象者の費用および健康被害の対応

研究対象者の本研究対象となった足関節捻挫に関する診察・治療費用は、高気圧酸素治療を含めて文部科学省科学研究費補助金(2020年度若手研究)及び帝京大学スポーツ医科学センターの研究費から捻出する。同意取得前の診察、検査等の通常の医療行為に関しては、研究対象者自身が加入している健康保険を利用した保険診療で行い、その費用は研究対象者の自己負担とする。

なお、研究対象者に健康被害が起こらぬよう注意深く臨床研究を行うが、何らかの副作用が起こった場合の補償責任に備え、本研究は臨床研究保険に加入する。万が一、本研究への参加に起因して重い健康被害(死亡、後遺障害1級・2級)が生じた場合には、研究対象者は当該保険から保障の給付を受けることができる。

ポイント2: 対象者保護

対象者の不利益の可能性が適切に想定され、対応方針が提示されているか？

- 有害事象・補償
- 医療費(自己負担金)の差
- 自己決定権、治療選択権の保障
- 研究中止・終了により生ずる不利益
有意に優れる(劣る)治療に割付られた
対象者

RCTの倫理審査におけるポイント

ポイント0: 必要性

ポイント1: 科学性 CONSORT

1-1 サンプルサイズの設定は妥当か?

1-2 ランダム化は適切か?

1-3 盲検化は適切か?

1-4 参加者の流れが正確に把握できるか?

1-5 その他の基本事項は適切か?

ポイント2: 対象者保護

ポイント3: 実施可能性

ポイント3: 実施可能性

- 適切なランダム化・盲検化の**実施体制**があるか？
- **データ**(開始時・追跡時・終了時)を収集・**マネージメント**することが可能な研究体制が構築されているか？

データマネジメント

試験データを、目的に照らして
最小のバイアスと最大の精度をもって電子化し、
統計解析が実施できるようにすること
「臨床試験データマネージメント」(医学書院)

欧米では学問分野

Department of Data Management

MBA, Biostatistician

日本だと

お金があれば 外注できる (AROは安価か)

ないとき 研究者が行う

公衆衛生や統計家が頼まれる場合も多い
(データサイエンティスト養成促進施策で改善?)

ポイント3: 実施可能性

- 適切なランダム化・盲検化の実施体制があるか？
- データ(開始時・追跡時・終了時)を収集・マネージメントすることが可能な研究体制が構築されているか？
- 主解析に必要な症例数を最終的に確保できる見込みがあるか？
- 適切な研究者の数と確保できる予定があるか？
- 研究者の経験・能力は十分か？
- 試験を実施するのに必要な研究資金は十分か？

介入研究あるある

- 計画段階でやさしく見える研究も、実際やってみるとそこそこ難しい。
- 計画段階でちょっと難しく見える研究は、実際やってみると相当難しい。
- 計画段階で難しく見える研究は、殆ど実施不可能で、結局中止に至る。
⇒ 対象者の不利益

RCTの倫理審査におけるポイント

ポイント0: 必要性

ポイント1: 科学性 CONSORT

1-1 サンプルサイズの設定は妥当か?

1-2 ランダム化は適切か?

1-3 盲検化は適切か?

1-4 参加者の流れが正確に把握できるか?

1-5 その他の基本事項は適切か?

ポイント2: 対象者保護

ポイント3: 実施可能性