

第12回JCOG患者・市民セミナー

講義3 臨床試験の実施について
～科学性と倫理性を保つ仕組み～

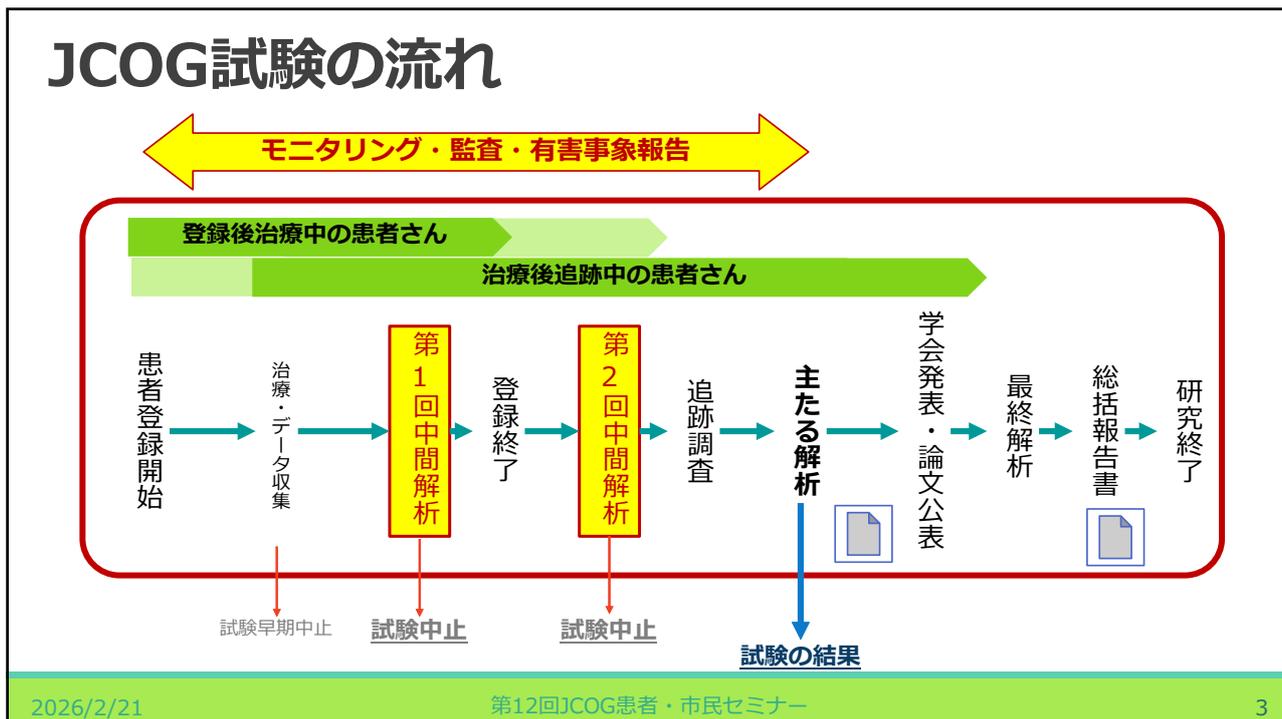
所属：JCOGデータセンター/JCOG患者参画委員会事務局
氏名：福田 治彦

1

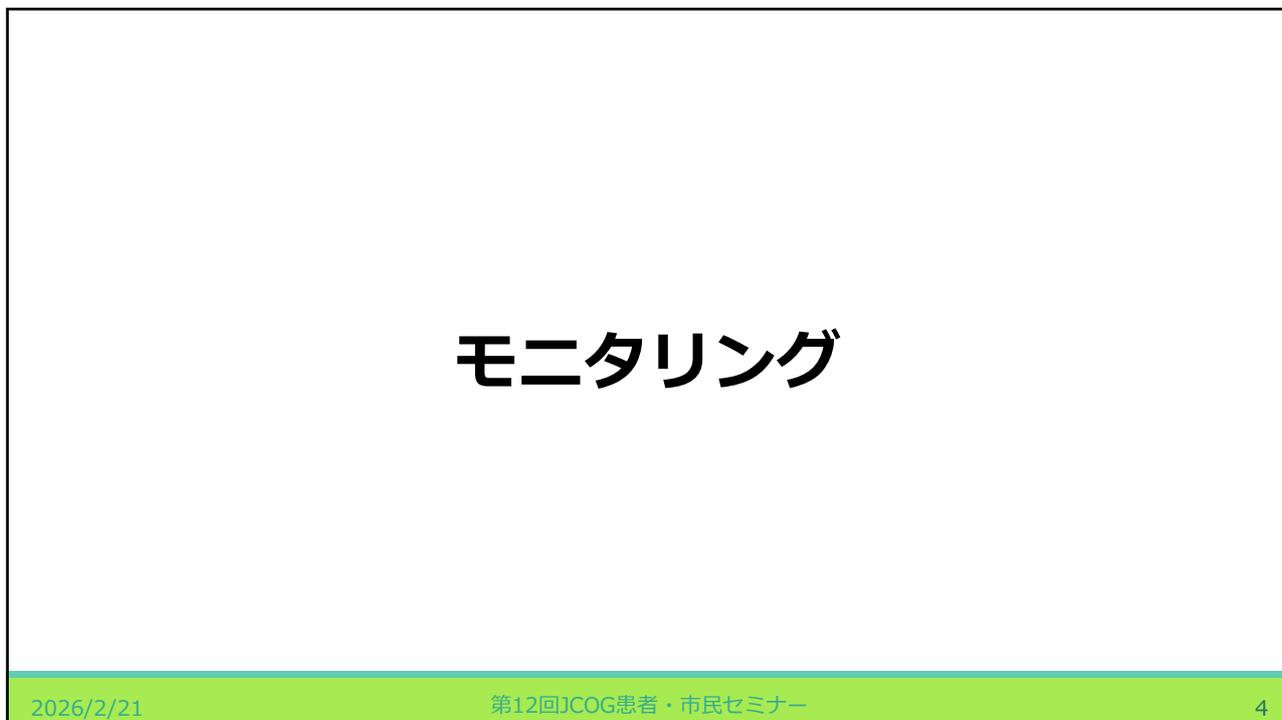
今日お話す科学性と倫理性を保つ仕組み

- モニタリング
- 監査
- 有害事象報告（副作用報告）
- 中間解析

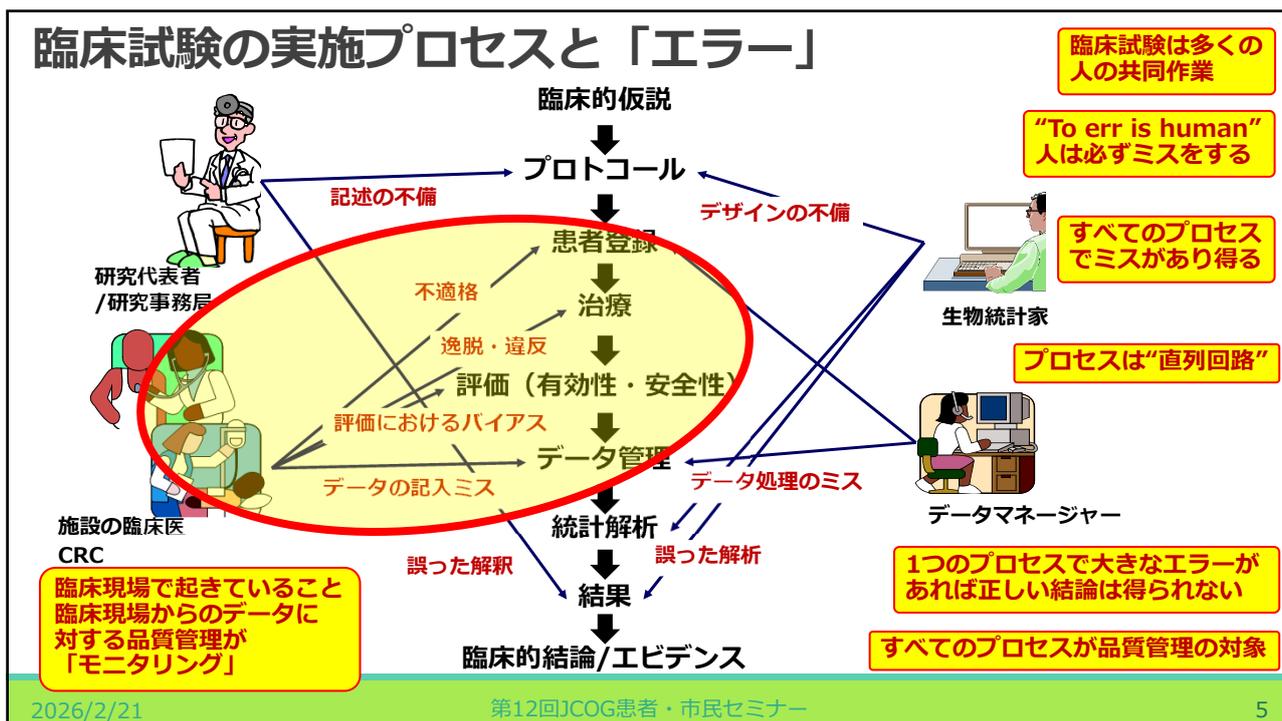
2



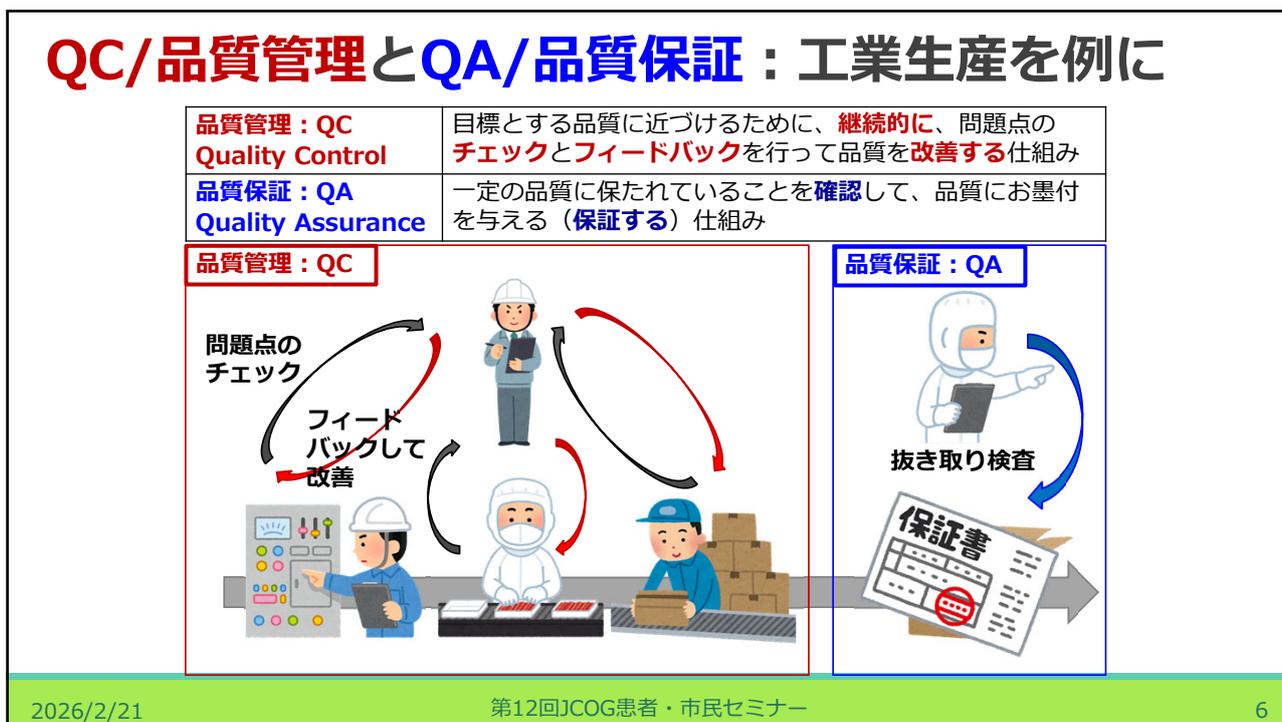
3



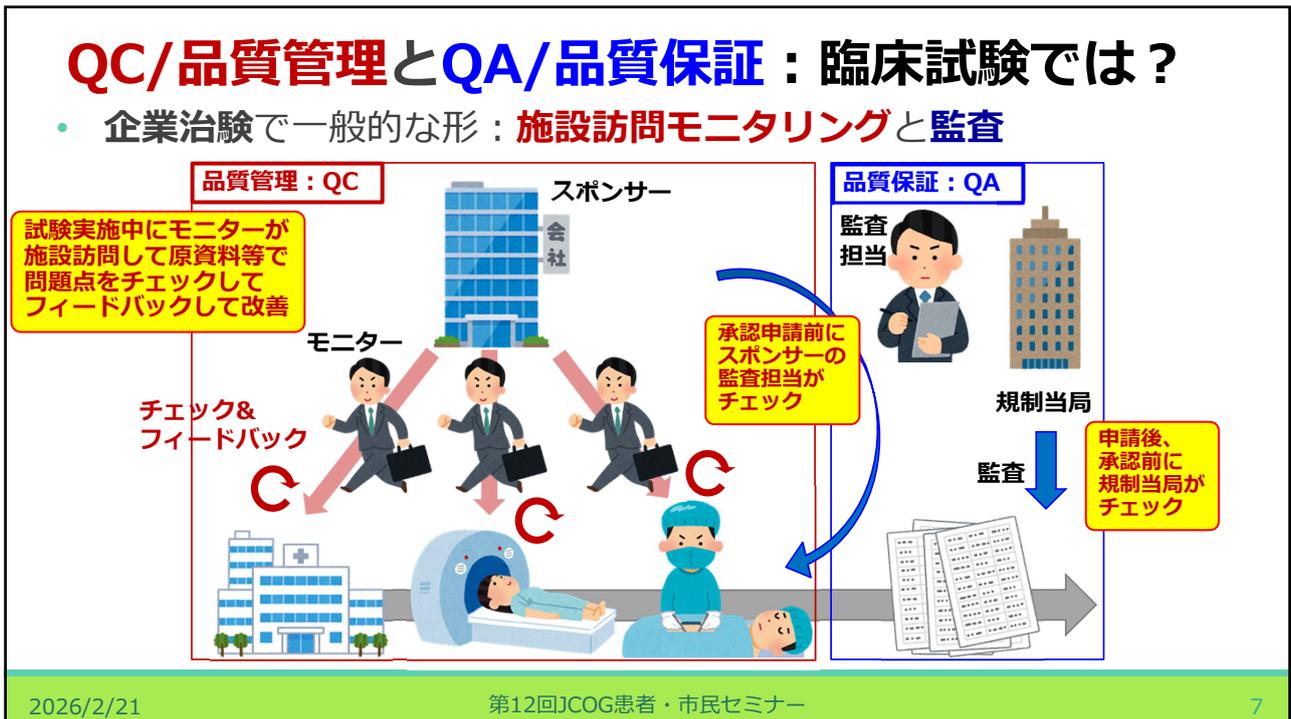
4



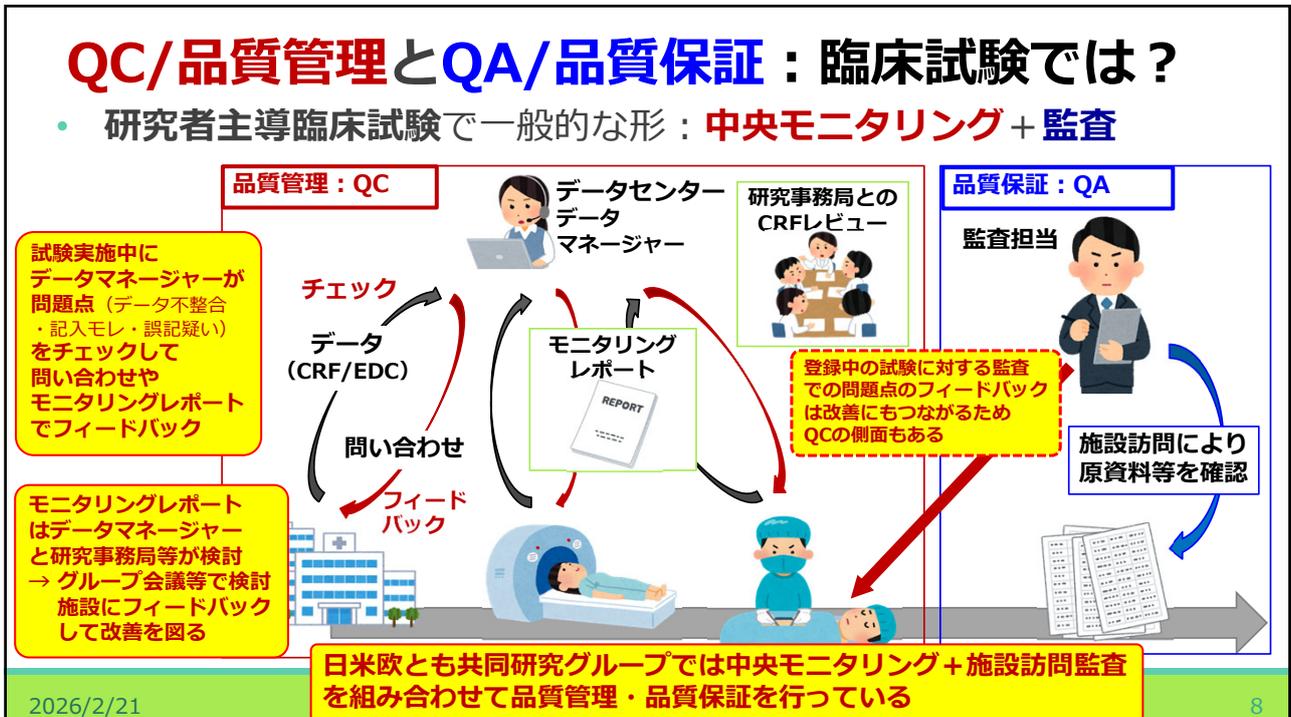
5



6



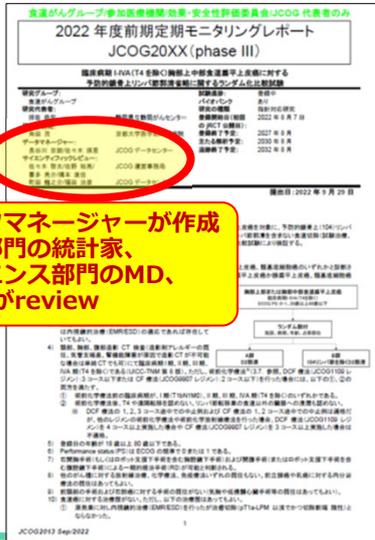
7



8

JCOGにおけるモニタリングの実際

モニタリングレポート



- **年2回発行**
- **前期モニタリングレポート**
 - 6月頃に追跡調査発送 → 9月頃発行
- **後期モニタリングレポート**
 - 12月頃に追跡調査発送 → 翌3月頃に発行
- 患者登録中/追跡中の**全試験**が対象
- 参加施設の研究者（担当医・CRC）は最新版をwebで閲覧可能
- 施設IRB/医療機関の長に提出可（年次報告等）

データ提出状況（CRF）・追跡調査

Case Report Form

- 2.2.追跡調査の依頼と回収状況
- 2.3.未回収CRF・不明点のついでの問い合わせ

未入力 e-CRF の督促と回収状況

未入力 e-CRF 督促	依頼冊子数	依頼施設数	未入力冊子数	未入力施設
督促後も未入力/入力中施設	152冊	20施設	72冊	13施設
			病院(8冊)、病院(1冊)、 病院(3冊)、病院(10冊)、 病院(3冊)、大学(6冊)、 がんセンター(1冊)、病院(24冊)、 がんセンター(5冊)、大学(1冊)、病院(1冊)、 がんセンター(5冊)、医療センター(4冊)	

どの施設がデータ（CRF）を出していないか（施設名を明示）

e-CRF の不明点・未入力の問い合わせと回収状況

不明点・未入力の問い合わせ	依頼件数	依頼施設数	未回答件数	未回収施設
不明点・未入力の問い合わせ	164件	29施設	0件	0施設

追跡調査の不明点・未入力の問い合わせと回収状況

不明点・未入力の問い合わせ	依頼件数	依頼施設数	未回答件数	未回収施設
不明点・未入力の問い合わせ	55件	20施設	0件	0施設

適格性・逸脱

3. 適格性の検討

A	登録日(2015/6/22)の約2年11ヶ月前に卵巣がんの既往 <担当医コメント> 2012/7/18 手術、ステージⅢC、 2015/3/20TC 終了。現在再発所見なし。	除外規準に該当か。	登録時不適格
---	--	-----------	--------

登録されるべきでない人
(試験治療が危険な人など)
が登録されていないか?

避けられた不適格か?
(今後は減らせるか)
やむを得なかったか?

特定の施設にかたよっていないか?

6. プロトコル逸脱の可能性の検討

治療開始規準・治療変更規準の不遵守

B	病院	開始規準不遵守	CRT 1コース	化学療法をday2より開始している。 <担当医コメント> 病棟都合で入院が1日ずれた。	逸脱
B	病院	投与量不遵守	導入治療 2コース	CDDPを113%の投与量で投与。 補足:登録時体重61.7kg、2コース開始前体重56.35kg(-5.35kg)、DOC、5-FUは104%にて投与。	逸脱

危険な逸脱ではないか? → 患者さんのリスクを高めていないか?
有効性を落とす逸脱ではないか? → 患者さんのベネフィットを低めていないか?

特定の施設にかたよっていないか? → かたよっていれば施設に注意喚起
施設によらず満遍なく起きている → プロトコルに問題あり → 改訂を検討

試験実施中に
不適切な逸脱が
減っていくのが理想

治療経過要約：治療中止理由の検討

治療経過要約
対象:2010年7月31日までの登録例 260例

	A群	B群	合計
プロトコル治療中・治療終了報告未回収など	32	27	59
プロトコル治療終了または中止	98	103	201
終了または中止の理由			
1.プロトコル規定の治療完了	77	70	147
2.原病の悪化	6	9	15
3.有害事象	10	16	26
4.有害事象との関連が否定できない患者拒否	1	1	2
5.有害事象との関連が否定できる患者拒否	2	2	4
6.プロトコル治療中の死亡	1	3	4
88.その他	1	2	3

原則、完了と原病悪化による中止
以外の治療中止をリストアップ

続けるべき治療を不適切に
やめていないか?
やめるべき治療を不適切に
続けていないか?

「完了」以外のプロトコル治療中止理由及び終了理由の検討を要する例
以下、網掛けはグループによる検討済み

No.	施設名	中止理由	コース	担当医コメント	データセンター コメント	グループ 検討結果
1	XX 大学医学部	2.無効	術前4	中止基準には至っていないが長軸径7%、2方向積和にて14%の増大を認めため、患者の家族からプロトコル中止の希望があった	術前化学療法4コース中の効果判定にて中止。悪心、食欲不振、嘔吐 Grade 3。	4.有害事象と関連のある患者拒否
3	XX 大学部附属	中止理由の施設判断	術後初回	担当医コメント(状況の詳細)	データセンターコメント(補足説明)	事象と関連する患者拒否
4	XX がんセンター	3.有害事象	術前2	MTX に対する薬剤アレルギー Grade 3 (7/21 術前2コースday1 出現)	中止、定型項目以外の Grade 3 の(術前治療)非血液毒性項参照	
6	XX 大学医学部	3.有害事象	術前2	CDDP による腎機能障害、MTX 投与後の排泄遅延、クレアチニン高値、クレアチニンクリアランス低下(「プロトコル6.3.4 4」を2回認めた為中止した)	術前化学療法2コースにて中止。2コース MTX 血中濃度 48時間:5.8×10 ⁶ M、72時間:1.57×10 ⁷ M、2コース C _{cr} 最悪値	3.有害事象

中止理由の
研究事務局判断

特定の施設で中止理由が
かたよっていないか?

安全性の評価

- 重篤な有害事象（副作用）

7. 安全性の評価
 プロトコル 14.1.2. 重篤な有害事象
 各群の在院死亡が5例/群となった時点で、最終的な在院死亡割合が3%を超えることが明らかであるために、登録を一時中止し、試験の継続の可否について効果・安全性評価委員会に審査を依頼する。

7.1. 重篤な有害反応/有害事象
 以下、網掛けはグループによる検討済み、因果関係: A: not related, B: unlikely, C: possible, D: probable, E: definite
 ▼: 有害事象/有害反応出現前のプロトコル治療逸脱

7.1.1. プロトコル治療中および最終プロトコル治療日から30日以内の死亡

No.	群	施設名	治療中止理由	死因	登録日から	最終治療日から	詳細	委員会審査結果/グループ検討結果
73	C	XXX 病院	死亡	TRD	99日	7日	<p>【経過の詳細】</p> <p>▼治療前検査に関する逸脱(6.2.参照) 【術後所見記録より】 POD7のAMS: DOトイして転倒されベッドに横たった際に、右肩、背中への痛み、息苦しさを訴えた。直後に心臓停止となり、1時間後蘇生処置を行ったが回復せず、死亡確認した。 【急送報告より抜粋】 死因はエピソードより当初、心血管系イベントもしくは肺塞栓症を最も疑った。剖検を行ったところ、心室内に800mlの血液を認め、心タンポナーデであったが、心破裂や明らかな心筋梗塞の所見は認めなかった。心タンポナーデの原因は明らかにならず、蘇生処置との因果関係もはっきりしなかった。吻合部等、手術操作部位にも明らかな異常は認められず、肺塞栓症の所見も認められなかった。脳に軽度の浮腫を認めたものの、脳出血を示唆する所見も認められなかった。 【施設研究責任者/担当医の見解】 術前より明らかな心電図異常もなく、術後ICUにおいても治療を要する不整脈は認められていなかった。しかし、急激な経過をとったこと、心臓停止の直前に背部及び右肩痛、呼吸苦を訴えたこと、直前まで意識があったことを考えると心血管系のイベントが最も疑われると考えている。剖検で肉眼的には機能的に心筋梗塞を疑う所見は認められなかったが、死因は心不全と考えた。化学放射線療法との因果関係は機能的には考えないが、手術との因果関係はあると考えている。</p>	委員によるプロトコル治療との因果関係判定 肺塞栓症疑い(予期される): possible 死亡: definite 4/3/8 委員会にて報告済み
104	B	XXX センター	治療期間中の死亡	TRD	13日	6日	<p>▼治療前検査に関する逸脱(6.2.参照) ▼効果判定時期に関する逸脱(6.5.1.参照) 【急送報告より抜粋】 1コース day10 気腫性腸炎発症、心臓停止、蘇生、day11 死亡。</p>	委員によるプロトコル治療との因果関係判定 胃腸障害-その他(気腫性腸炎): probable 死亡: definite

プロトコル逸脱の有無
 プロトコルを守って重篤な有害事象
 → プロトコル治療は危険
 → プロトコル改訂を検討
 プロトコルを逸脱して重篤な有害事象
 → 施設に警告・必要なら登録停止

効果・安全性評価委員会の審査結果を踏まえた最終判断

- やむを得なかったか?
- 避けられたか?
- どうしたら防げるか?

を検討して次の患者さんのリスクの最小化を図る

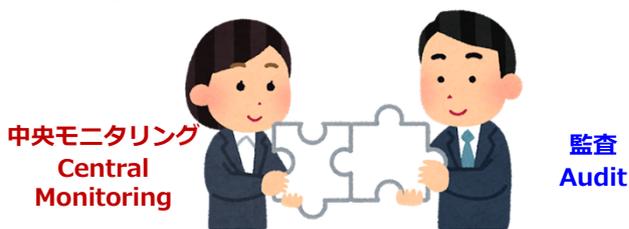
データ/結論の信頼性の担保だけでなく患者さんの安全性の担保もモニタリングの重要な意義

監査

2026/2/21 第12回JCOG患者・市民セミナー 14

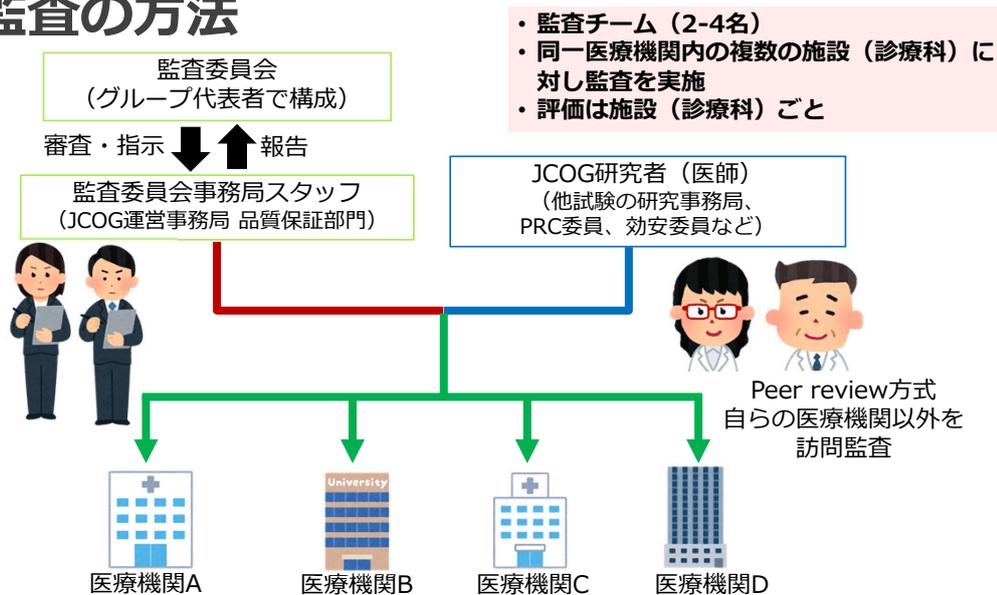
なぜ監査が必要か？

- 多くのことは中央モニタリングでわかるが・・・
- 施設に行かないとわからないこともある
 - 例：同意書の存在と署名の適正性・説明と同意のカルテ記録
 - 例：CRF/eCRFに記載されたデータの正確性
- 中央モニタリングだけでは「データの信頼性」は十分ではない
 - そのため、研究者主導試験では施設訪問監査が必須



• 中央モニタリングと監査は相補的な関係

JCOG監査の方法



有害事象報告（副作用報告） 臨床研究法では「疾病等報告」

2026/2/21

第12回JCOG患者・市民セミナー

17

17

「有害事象／有害反応」

- **有害事象 Adverse Event (AE)**

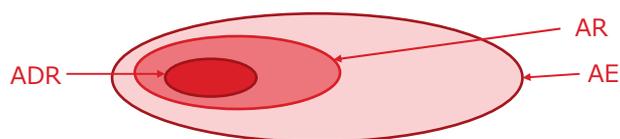
患者に生じた好ましくない医療上のあらゆる出来事。
当該治療との因果関係は問わない。

- **有害反応 Adverse Reaction (AR)**

医薬品のほか、放射線治療、手術などの治療、併用療法と有害事象との間の因果関係が否定できないもの。

- **薬物有害反応 Adverse Drug Reaction (ADR) = (薬の) 副作用**

投与量によらず、医薬品に対する有害で意図しない反応。
有害事象のうち医薬品との因果関係が否定できないもの。



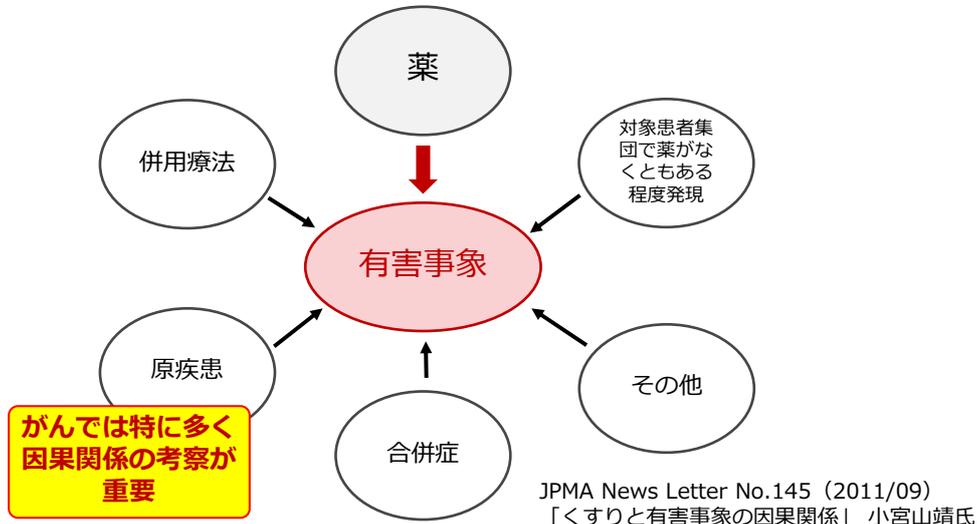
2026/2/21

第12回JCOG患者・市民セミナー

18

18

有害事象の原因は様々考えられる



「重篤な」

- **重篤な有害事象** **Serious Adverse Event (SAE)**
 - 患者の生命または機能を危険にさらす事象

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの
 - 規則・通知により少し表現が異なるが、意図するところは同じ

≠重症 (severe)
例：重症の頭痛

重篤な有害事象を報告して検討・共有する仕組み → 有害事象報告

有害事象報告の仕組み



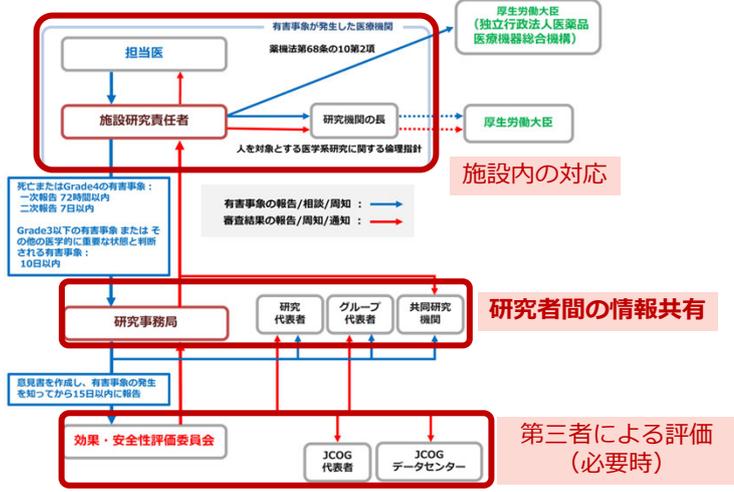
SAE発生

まず、最善の治療を行う

担当医は速やかに
施設研究責任者に伝える。

施設研究責任者は
研究事務局/研究代表者へ報告する。
医療機関の長に対し報告する。

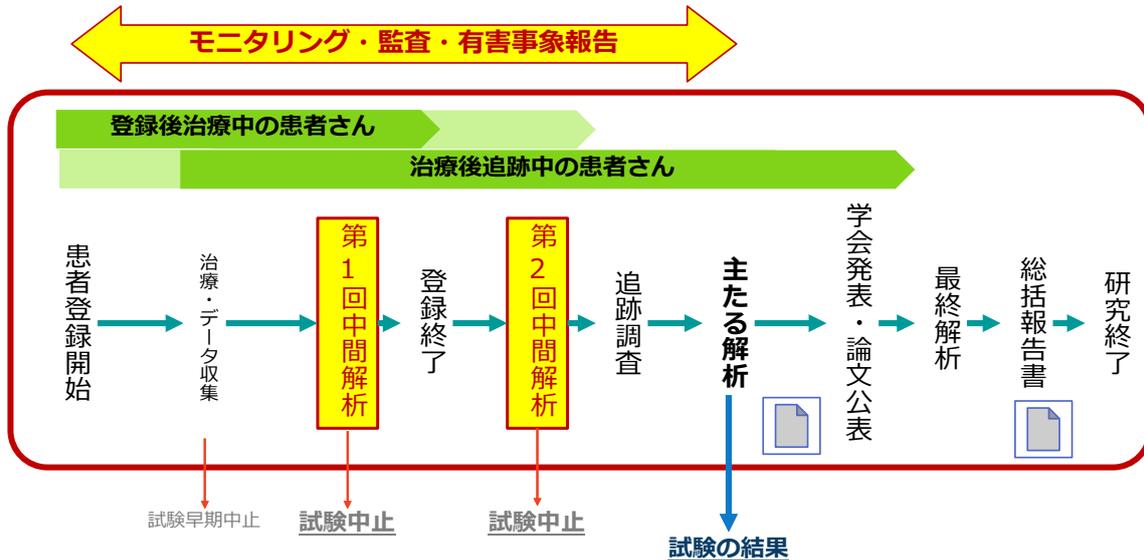
**次の患者さんで
起きないようにする
適切に対処する**



患者さんのリスクの最小化

中間解析

JCOG試験の流れ



2026/2/21

第12回JCOG患者・市民セミナー

23

23

中間解析

- 第III相試験は数百人の患者さんに参加いただく
- 途中で試験の結論（有効 or 無効）が出ているなら続けるのは倫理的でない
- 既に結論が得られていないかを途中で確認するのが中間解析
- 通常は、予定登録数の半分の登録の時点と登録終了後の時点の2回
- 試験治療が標準治療に明らかに勝っている場合
 - 有効中止：これから治療を受ける将来の患者さんのため
 - たまたまその時に勝っているだけのこともあるため大きく勝っている時にしか止めない・・・統計的に高度に有意な時のみ止める
- 試験治療が標準治療に負けている/勝つ見込みがない場合
 - 無効中止：不利益を被る患者さんをこれ以上増やさない
 - 統計的に有意に劣っていることを確認する必要はないため統計に基づかず毒性も含めた総合的判断で止める

24

中間解析

- 止めるかどうかを誰が決める？
 - 第三者（効果・安全性評価委員会）が決める
 - 中間解析結果（レポート）は効果・安全性評価委員のみが見る
 - 合議の上で票決して決定 → 中止勧告
 - 研究当事者（実施グループ）は中間解析結果を見れない
 - + 議論・票決に加われない（退席）
 - 中止になった場合にのみ研究者にレポートを開示
- 安全性については年2回の定期モニタリングで確認
 - 予想したレベルを超える重篤な副作用が起きていないか・・・等

25

まとめ

- JCOGでは中央モニタリングと監査を組み合わせることで品質管理・品質保証（科学性と倫理性の担保）を行っている
- 患者さんのリスクを最小化するために有害事象報告を行っている
- 試験の途中で結論が得られている時は試験を止めるために中間解析を行っている

26