

論文内容要旨

論文題目

がんの多施設共同臨床試験における、プロトコール逸脱・違反と有害事象の発生との関連に関する探索的研究 (JCOG0704 A)

責任分野： 生命情報内科学分野 分野

氏名：佐藤 暁 洋

【内容要旨】(1,200字以内)

【背景】

臨床試験では、治療法などが規定された研究実施計画書に従って試験治療が実施される。がんの多施設共同臨床試験では、症例報告用紙上の情報から治療法や投与方法の規定の遵守状況などがモニタリングされその結果が施設にフィードバックされている。しかし、研究実施計画書の規定からの逸脱・違反が試験の安全性すなわち有害事象の発生に影響を与えているかについてはこれまで定量的な検討は行われていなかった。

【方法】

がんの多施設共同臨床試験グループである日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) でこれまで実施された、1)1998年以降に承認された試験、2)抗がん剤の比較のみ、3)第III相試験、4)登録数100名以上の条件を満たす5試験を対象として、それらの試験のモニタリングレポートより過剰治療に関連する逸脱、その他の逸脱、重篤な有害事象の発生状況を集計し、各試験のデータセットよりGrade 3以上の有害事象の発生状況を集計した。これらのデータを用いて有害事象の発生状況(有害事象発生割合)と逸脱・違反との関連について解析を行った。また、有害事象の発生に影響を与えられと考えられる因子について調整した解析も実施した。

【結果】

方法に示した規準に従って5試験(登録患者数計1520名)を選択し、有害事象のデータが無い5名を除いた1515名を本研究の対象とした。対象疾患は胃癌2試験、非小細胞肺癌2試験、非ホジキンリンパ腫1試験であった。過剰治療に関する逸脱は、304名(20.1%)、その他の逸脱は214名(14.1%)で発生していた。主たる解析である、過剰治療に関連する逸脱ありの患者での有害事象発生割合は44.1%であり、逸脱なしの患者での29.5%を上回っていた(リスク比1.51 $P<0.001$)。その他の逸脱については、逸脱あり/なしと有害事象発生に意味のある関連は認められなかった。また、重篤な有害事象に限った解析でも、過剰治療に関連する逸脱あり/なしでのリスク比1.41 ($P=0.10$)と統計学的有意ではなかったが全体と同様の結果であった。また、有害事象発生に関連する因子について調整を行った解析でも、過剰治療に関連する逸脱についての調整後のオッズ比は2.3 ($P<0.001$)と同様の結果であった。

【結論】

過剰治療に関する逸脱が有害事象の発生に関するリスクを高めている可能性が示唆された。過剰治療に関する逸脱について、より詳細に施設の担当医へフィードバックする事によって臨床試験をより安全に施行することが出来る可能性がある。また、逸脱の発生状況を試験自体の質を評価する指標として用いることが期待される。

平成 20 年 1 月 18 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 佐藤 暁 洋

論文題目： がんの多施設共同臨床試験における、プロトコール逸脱・違反と有害事象の発生との関連に関する探索的研究 (JCOG0704A)

審査委員：主審査委員

佐藤 慎 哉



副審査委員

本山 悌 一



副審査委員

倉智 博 久



審査終了日：平成 20 年 1 月 9 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

本学位論文は、「がんに関する多施設共同臨床試験における、プロトコール逸脱・違反が有害事象の発生と相関性があるか否か」を検討したものである。新しい薬剤の開発治験はもちろん、医師主導の臨床試験の推進が我が国の国策とされている現在、本研究テーマの意義は大きい。また、本テーマが、これまで定量的に評価されていなかったことは、審査委員一同の驚きでもあり、本論文の重要性はきわめて高いものとする。

研究手法は、我が国最大のがんに関する臨床試験グループである Japan Clinical Oncology Group (JCOG、日本臨床腫瘍研究グループ) の付随研究 (JCOG0704A) として JCOG プロトコール審査委員会の承認を受けて実施しており、データ集積方法、解析方法、倫理的遵守事項、個人情報保護等に関しても特に問題は指摘できなかった。

本研究では、有害事象と過剰治療の関係を比較する際に、有害事象発生に関与する因子を少なくするため、化学療法のための臨床試験を対象を限定しているが、5つの臨床試験から 1515 例という検討対象症例数を確保しており、データの信頼性は高い。

検討結果を示すと、1515 例中過剰治療に関する逸脱は 304 例 (20.1%)、その他の逸脱は 214 例 (14.1%) に発生していた。この内、過剰治療に関係ある逸脱症例における有害事象発生割合は 44.1%、逸脱なしの患者での有害事象発生割合は 29.5%と過剰治療に関する逸脱が有害事象の発生に関するリスクを高めている可能性が示唆された。

審査会においては、学位申請者自身が論文の中で述べている問題点でもある「過剰治療の時期」と「有害事象の発生時期」に関する質疑が出されたが、対象とした臨床試験のデータ集積・臨床試験の品質管理方法の問題点にも言及しながら的確な回答をしており、臨床試験に関する知識は、学位授与に値するレベルに達しているものと考えられる。

今回得られた研究結果は、申請者および審査委員が涉猟し得た限りでは、世界で最初の定量的検討であり、新規性も十分有している。さらに、この結果は、臨床試験における過剰治療に関する逸脱について、より詳細に施設へのフィードバックを行なうことにより今後の臨床試験の安全性の向上に対する貢献も大きいと判断された。

以上により、本論文は、平成 20 年 1 月 9 日に開催した学位論文審査会に於いて、山形大学大学院医学系研究科 (博士課程) の学位論文として合格と判定した。