

## 人を被験者とした研究の綱領と ガイドライン



- ニュルンベルクコード（1949）
- ヘルシンキ宣言（1964, 1975, 1983, 1989, 1996, 2000）
- ベルモント・レポート（1979）
- コモン・ルール45CFR46（1981）
- CIOMSによる被験者を含む生物医学的研究のための倫理ガイドライン（1993）
- 三極（日・米・EU）ICH-GCP（日本では治験のみ適用）
- 臨床研究に関する倫理指針（2003、厚生労働省）

## ニュルンベルクコード



1. 被験者の自発的な同意が絶対に欠かせない。これは被験者が、同意を与える法的能力をもっていること、強制がない状況で、自由な意志で選択できること、実験内容を十分に理解していることを含む
2. 他の方法では得られない、社会のためになる成果が上がらなければならない
3. 動物実験と自然の経過に関する知識に基づいていなければならない
4. 不必要な身体的・心理的苦痛を避けなければならない
5. （実験者本人が被験者になる場合を除き）死や障害をひきおこすを行う前からわかる実験はしてはいけない
6. リスクが利益を上回ってはいけない
7. 適切な準備と設備がなければならない
8. 科学的に資格がある実験者が行わなければならない
9. 被験者はいつでも自由に実験を中断できなければならない
10. 被験者に傷害・苦痛・死が生じると予測できる場合、実験者はいつでも実験を中断する用意がなければならない

## ベルモント原則



- 人格の尊重  
(respect for persons)
- 善行  
(beneficence)
- 公正  
(justice)

## 公正 justice



- 研究による利益や負担を公平に分配しなければならない (配分の正当性)
  - 被験者の選定を公平におこなう
    - 被験者は研究の受益者であるべき

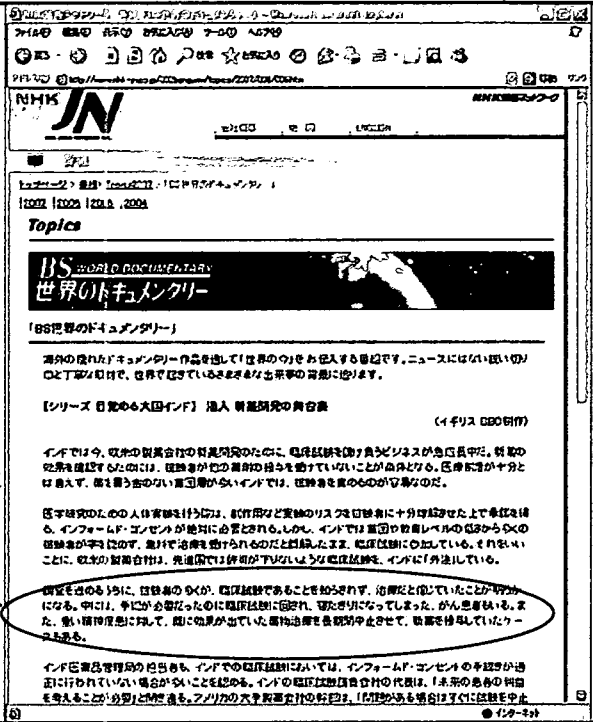
Bad ex)

アフリカでAIDS治療薬の治験を実施

→ 開発された新薬は高価でアフリカ人が使用できない

“Injustice”  
 発展途上国における  
 「危うい治験」の現状

『ことに、欧米の製薬会社は、先進国で許可が下りないような臨床試験をインドに「外注」している』  
 『中には、手術が必要だったのに臨床試験に回され、寝たきりになってしまった・・・』



“What Makes Clinical  
 Research Ethical?”



JAMA 2000; 283: 2701-2711.

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD

David Wendler, PhD

Christine Grady, PhD

Dept. of Clinical Bioethics, Warren G.  
 Magnuson Clinical Center, NIH

## 倫理的であるための7つの条件



1. Value : 研究結果が公共の福祉に役立つか
2. Scientific Validity : 計画は科学的に妥当か
3. Fair Subject Selection : 選択方法が公正か
4. Favorable Risk-Benefit Ratio : リスクが最小限に抑えられているか
5. Independent Review : 倫理委員会審議
6. Informed Consent : 十分な説明と自発的同意
7. Respect for Potential and Enrolled Subjects : 患者のプライバシーと自己決定を守り、新たな安全性情報について知らせていく



EBMのために必要なこと

## EBMの基本的流れ



- Step 1: 問題点を明確にする(疑問の定式化)
- Step 2: 情報収集  
(教科書・Cochrane Library・MEDLINEetc)
- Step 3: 情報の分析(批判的吟味)  
Processの妥当性とResultの信憑性を吟味
- Step 4: 個々の患者への適用を吟味
- Step 5: 自己評価(各ステップを実践しているか)

## 「エビデンスのレベル」分類



- I. システマティックレビュー/メタアナリシス
- II. 一つ以上のランダム化比較試験による
- III. 非ランダム化比較試験による
- IV. 分析疫学的研究（コホート研究、症例対照研究など）
- V. 記述研究（症例報告、ケース・シリーズ）
- VI. 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

「Minds医療情報サービス」(<http://minds.icahc.or.jp/index.aspx>)より

# 臨床研究登録



- 医学雑誌編集者国際委員会 (ICMJE) の  
 声明(2004年9月→2007年10月改訂)  
 – 臨床試験論文の掲載条件として
  - Non-profitな登録機関への研究実施計画の事前登録を義務付け
  - 今のところ前向き介入試験のみ適用される
- 登録サイト
  - Clinicaltrials.gov (NLMが運営) が世界的に有名
  - 国内ではUMIN、JAPIC、日本医師会治験促進センターなどがそれぞれ運営

# WHOの登録必須20項目



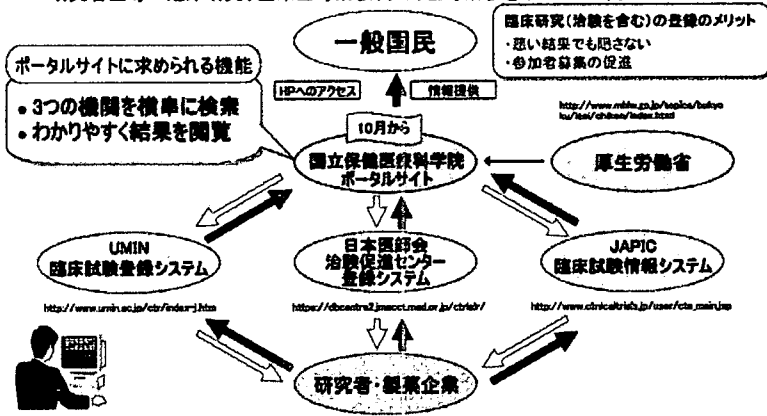
Item	Field Value	Definition/Explanation
1 Primary Register and Trial ID #	<input type="text"/> Trial ID # <input type="text"/>	Name of Primary Register, and the unique ID number assigned by the Primary Register to this trial.
2 Date of Registration in Primary Register	<input type="text"/>	Date when trial was officially registered in the Primary Register.
3 Secondary IDs	Issuing Authority <input type="text"/> ID Number <input type="text"/> Click to add more ...	Other identifying numbers and issuing authorities besides the Primary Register, if any. Include the sponsor name and sponsor-issued trial number (e.g., protocol number) if available. Also include other trial registers that have issued an ID number to this trial. There is no limit on the number of Secondary ID numbers that can be provided.
4 Source(s) of Monetary or Material Support	Name <input type="text"/> Click to add more...	Major source(s) of monetary or material support for the trial (e.g., funding agency, foundation, company).
5 Primary Sponsor	Name <input type="text"/>	The individual, organization, group or other legal entity which takes responsibility for initiating, managing and/or financing a study.  The Primary Sponsor is responsible for ensuring that

# 国内ポータルサイト構想

資料 1-1

## 臨床研究(治験を含む)の登録について

- 近年、臨床研究情報の登録、公開が世界的に求められている。
- 現在日本では、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)、財団法人日本医薬情報センター(JAPIC)、日本医師会治験促進センター(JMACCT)の3機関があり、それぞれ、研究者主導の臨床研究、企業主導治験、医師主導治験を中心に登録。



## 臨床研究(試験)情報検索

当サイトでは臨床研究(試験)についての情報検索と学習ができます。詳しくはこちらへ

臨床研究(試験)情報検索画面へ

臨床研究(試験)に関する学習

- 臨床研究(試験)が必要な理由
- 科学と倫理、関連する法規
- 介入の例
- 被験者の安全性の確保
- 臨床研究(試験)の登録について
- 臨床研究(試験)の結果の公表について
- 用語の説明

Q and A

本件に関するお問い合わせ先: rctportal@nih.go.jp

国立保健医療科学院

Copyright (c) National Institute of Public Health All Rights Reserved.

インターネット

# 臨床研究登録の必須項目



- 研究費の資金源
- 対象疾患
- 介入方法と期間
- 主な選択除外基準
- 研究デザイン
- 予定症例数
- 主要評価項目
- 主な副次的評価項目
- 倫理委員会の審査結果

これらは臨床研究  
計画に最低限必要  
な項目

## 登録が必要な理由

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

SPECIAL ARTICLE

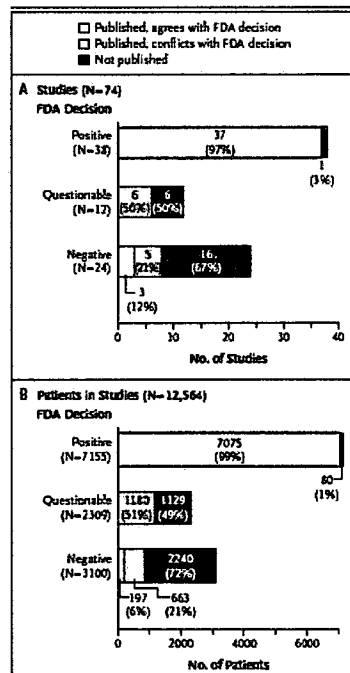
### Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy

Erick H. Turner, M.D., Annette M. Matthews, M.D., Efthia Linardatos, B.S., Robert A. Tell, L.C.S.W., and Robert Rosenthal, Ph.D.

(N Engl J Med 2008;358:252)

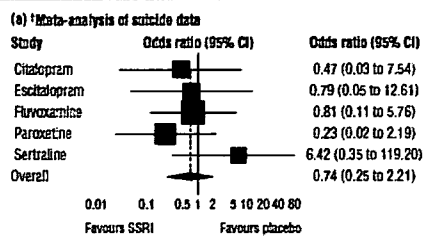
Table 1. Overall Publication Status of FDA-Registered Antidepressant Studies.

Publication Status	No. of Studies (%)	No. of Patients in Studies (%)
Published results agree with FDA decision	40 (54)	7,272 (58)
Published results conflict with FDA decision (published as positive)	11 (15)	1,843 (15)
Results not published	23 (31)	3,449 (27)
Total	74 (100)	12,564 (100)





# SSRIと自殺に関する 2つのメタアナリシス



(BMJ 2005;330:385)

MHRA(英国規制当局)の報告  
40826名中自殺者16名

D. Healyらの報告  
18413名中自殺者36名

Patient group	SSRI		Placebo		Odds ratio (95% CI)
	No of patients	No of attempts	No of patients	No of attempts	
Overall	10557	27	7856	9	
Condition					
Major depression	3541	13	3243	7	
Depression	1625	4	1127	1	
Other conditions	5251	10	3486	1	
Trial duration					
≤6 weeks	3094	8	2096	3	
7+ weeks	7413	19	5710	6	
Age group					
<60 years old	9798	26	7110	8	
≥60 years old	759	1	746	1	
Sex					
<25% female	520	0	426	0	
25-50% female	1706	2	1331	2	
50-75% female	5731	20	4598	6	
75-100% female	2178	4	1250	1	
Reported funding					
Funded by pharmaceutical industry	5965	16	4647	5	
Not funded by pharmaceutical industry	4592	11	3209	4	

0.01 0.05 0.2 1 5 25 100  
Placebo harmful SSRI harmful

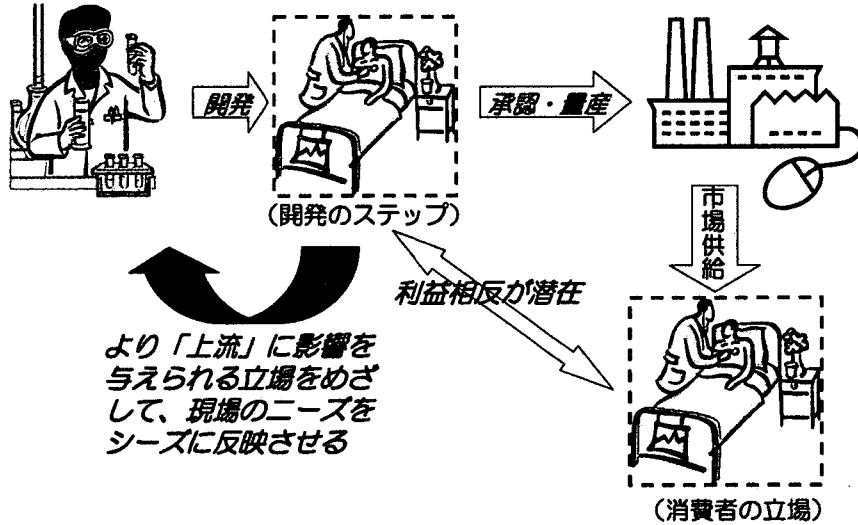
(BMJ 2005;330:396)

## まとめ その3



- 一つ一つの臨床研究が正しく行われ、かつ全ての研究結果が公表されなければ、質の高いエビデンスを得ることができない
- その時点で得られるエビデンスが、既に間違っている、あるいは古いかもしれないことに常に注意が必要
- 臨床研究を続けなければ医学の進歩はない

# 医療技術開発のプロセスと医療者



御清聴ありがとうございました

# 臨床試験の 始まりから終わりまで

国立循環器病センター  
臨床研究開発部  
山本 晴子



## 今日お話しする概要

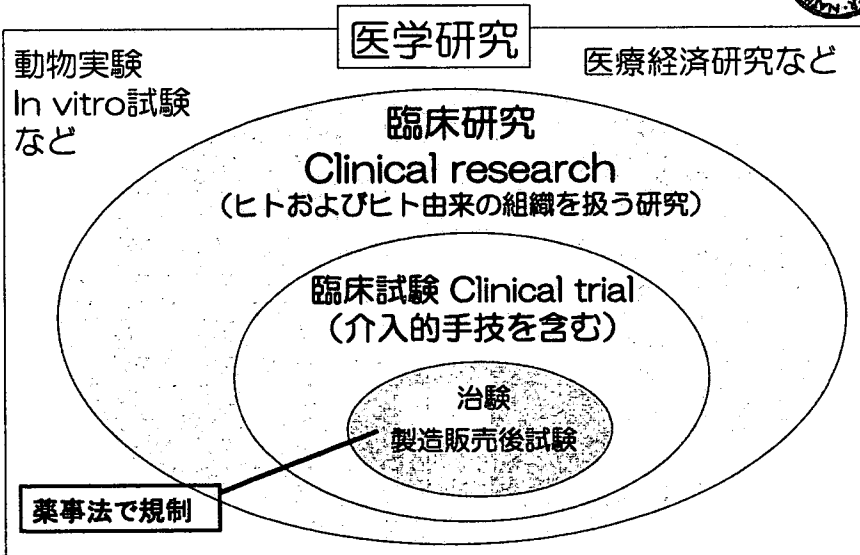


- 治験と臨床試験
- 臨床試験の始まりから終わりまで
- プロトコールの構成
- モニタリングとは？
- データマネジメントとは？
- 医師主導治験を実施して



# 治験と臨床試験

## 治験と臨床試験



## 臨床試験(治験)の基本



「医学の発展と公共の健康増進のため」  
に行う研究に求められることは・・・

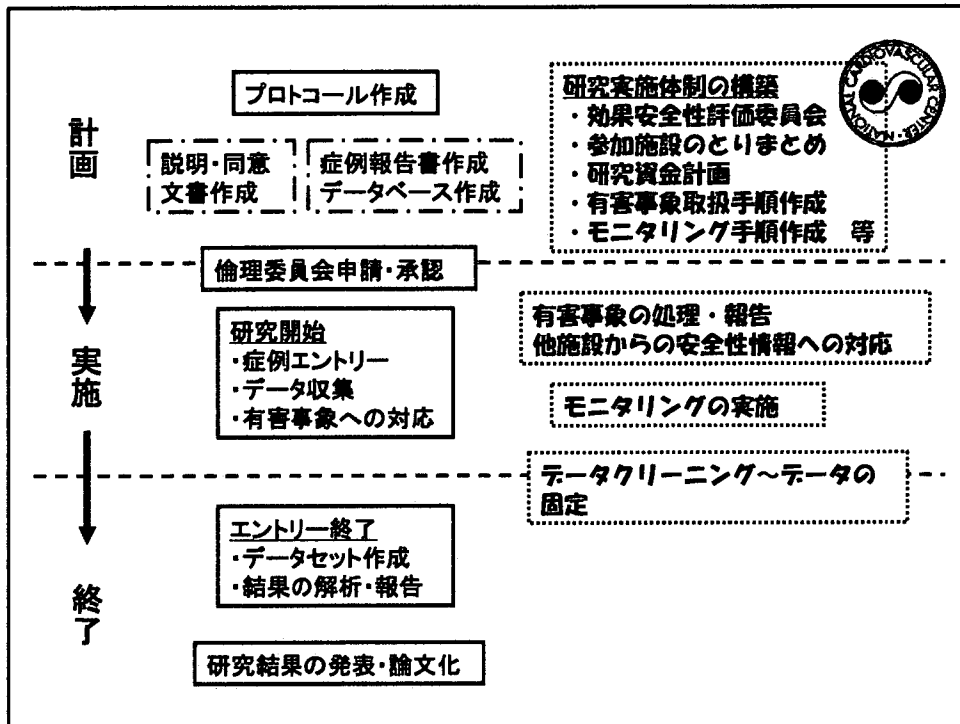
- ・ **科学的な意義のある研究を行うこと**
- ・ **研究参加者を守ること**

(これはまさしくGCPの精神

→全ての臨床試験はGCP準拠が望ましい)



臨床試験の始まりから終わりまで



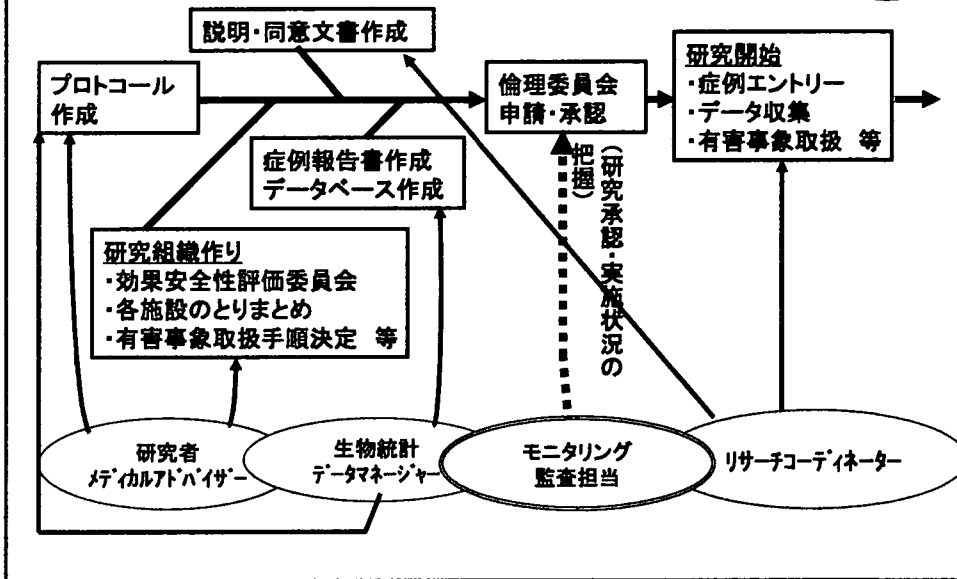
## 臨床試験は誰がする？



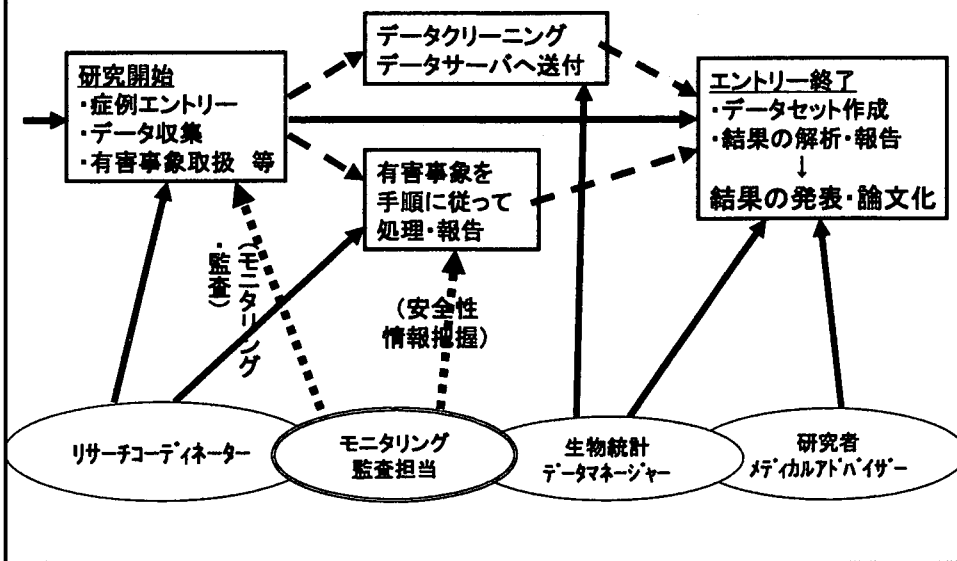
- 臨床試験の実施に関与する人材
  - 医師 (研究責任者)
  - リサーチコーディネーター (= 治験のCRC)
  - データマネージャー
  - 生物統計家
  - モニタリング担当者
  - プロジェクトマネージャー などなど

**誰が何をするのか・・・知っていますか？**

# 臨床試験のプロセス (1)



# 臨床試験のプロセス (2)



## 研究開始～プロトコール作成



例えば・・・

### 「脳出血患者の最適降圧レベルを調べたい」

- 「前向き」か「後ろ向き」か
- 前向きならば、観察研究か介入研究か
- 介入研究ならば、何と何を比べるか
- 比べるならば、オープンかブラインドか
- ランダム化するかクロスオーバー法か
- ランダム化なら割付はどうするのか

などなど

**デザインだけでも山ほど考えることが・・・**

## いろいろな試験デザイン



- 後ろ向き調査研究
  - 今までの傾向や治療状況などを把握できる
  - 前向き研究を計画する際の土台となるデータ
- 前向き観察研究
  - 後ろ向き調査で把握した傾向などを確認できる
  - 多数の要因を調査し様々な関係を分析できる
- 前向き介入試験
  - 統制された患者群で介入効果を評価できる
  - 観察研究に比べて情報量は少なくなる
  - 結果を一般化するには注意が必要





## プロトコールの構成

### プロトコールを構成する項目（1）



1. 背景
2. 目的
3. 対象
4. 試験デザイン
5. 患者選択基準（適格基準と除外基準）
6. 登録・割付
  - ・ランダム化する場合は中央割付が必須
  - ・観察研究でも順次登録すると進捗を把握しやすい

## プロトコルを構成する項目（2）



### 7. 治療計画

- ・プロトコル治療、併用治療、併用禁止治療等を具体的に記載

### 8. 観察項目・検査とそのスケジュール

- ・有効性と安全性の判定のために必要な最小限の項目に限定

### 9. 有害事象の定義と報告（後述）

### 10. エンドポイント（EP）

- ・試験の目的を適切に表現するEPを選択
- ・一次EPは1つに絞る

## プロトコルを構成する項目（3）



### 11. 症例数とその設定根拠、研究期間

- ・仮説を証明するのに必要な最小限の症例数を統計学的に算出

**→必要数以上の被験者に危害を加えないためであり、倫理的にも重要！**

### 12. 統計解析計画

- ・介入試験であれば必ず事前に作成

### 13. モニタリング計画（後述）

## プロトコルを構成する項目（４）



### 14. 資金計画と補償について

- ・ 研究を完遂できる資金が必要（倫理的にも重要）
- ・ 補償や患者負担についても明確な記載が必要

### 15. 倫理的事項・利益相反等

### 16. 研究組織

## プロトコルを作成する意義



- ・ 前向き、後ろ向きを問わず、全ての臨床研究でプロトコルの作成が必要
- ・ 研究参加施設、研究参加者が同じプロトコルに従って研究を実施することで、得られたデータの均一性が保てる
- ・ 研究を実施し始めてプロトコルと現状との齟齬、有害事象の発生等があれば、一部を改訂することは可能（但し同一の研究であるとみなせる範囲まで）



## モニタリングとは？

## モニタリング計画



- モニタリングの目的
  - 研究参加者を守るため
  - 試験の科学的品質を守るため

試験の「科学的品質」とは・・・

・・・~~Impaet factor~~の高い雑誌に載るような試験・・・

- 最初に決めた計画通りに実行されているか
- データの取り忘れ、記載ミスなど多発していないか
- 登録した参加者の大半が試験を満了できているか 等々

➡ 治験と同様臨床試験でも重要だが現状では実施困難