

15 § Om forskning avser studier på biologiskt material som tidigare har tagits från en levande människa, skall det vid ett godkännande bestämmas vilka krav som skall gälla i fråga om information och samtycke för användning av materialet.

#### Information

16 § Forskningspersonen skall informeras om

- den övergripande planen för forskningen,
- syftet med forskningen,
- de metoder som kommer att användas,
- de följder och risker som forskningen kan medföra,
- vem som är forskningshuvudman,
- att deltagande i forskningen är frivilligt, och
- forskningspersonens rätt att när som helst avbryta sin medverkan.

Om forskningspersonen inte har fyllt 18 år gäller vad som sägs i 18 §.

#### Samtycke

17 § Forskning får utföras bara om forskningspersonen har samtyckt till den forskning som avser henne eller honom. Ett samtycke gäller bara om forskningspersonen

dessförinnan har fått information om forskningen enligt 16 §. Samtycket skall vara frivilligt, uttryckligt och preciserat till viss forskning. Samtycket skall dokumenteras.

Om forskningspersonen inte har fyllt 18 år gäller vad som sägs i 18 §.

Forskningspersoner under 18 år

18 § Om forskningspersonen har fyllt 15 år men inte 18 år och inser vad forskningen innebär för hans eller hennes del, skall han eller hon själv informeras om och samtycka till forskningen på det sätt som anges i 16 och 17 §§.

I andra fall när forskningspersonen inte har fyllt 18 år, skall vårdnadshavarna informeras om och samtycka till forskningen på det sätt som anges i 16 och 17 §§.

Forskningspersonen själv skall dock så långt möjligt informeras om forskningen. Trots vårdnadshavarnas samtycke får forskningen inte utföras om en forskningsperson som är under 15 år inser vad den innebär för hans eller hennes del och motsätter sig att den utförs.

I fråga om en forskningsperson som är gift tillämpas vad som föreskrivs för den som har fyllt 18 år.

Återtagande av samtycke

19 § Ett samtycke får när som helst tas tillbaka med omedelbar verkan. De data som har hämtats in dessförinnan får dock användas i forskningen.

Forskning utan samtycke

20 § Forskning får utföras utan samtycke, om sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande hos forskningspersonen hindrar att hans eller hennes mening inhämtas. Forskningen får dock utföras bara under de förutsättningar som anges i 21 och 22 §§.

21 § Forskning avseende en forskningsperson som sägs i 20 § får utföras om

1. forskningen kan förväntas ge en kunskap som inte är möjlig att få genom forskning med samtycke, och
2. forskningen kan förväntas leda till direkt nytta för forskningspersonen.

Även om villkoret i första stycket 2 inte är uppfyllt får forskningen utföras om

1. syftet är att bidra till ett resultat som kan vara till nytta för forskningspersonen eller någon annan som lider av samma eller liknande sjukdom eller störning, och

2. forskningen innebär en obetydlig risk för skada och ett obetydligt obehag för forskningspersonen.

22 § En forskningsperson som sägs i 20 § skall så långt möjligt informeras personligen om forskningen. Samråd skall ske med forskningspersonens närmaste anhöriga. Samråd skall ske också med god man eller förvaltare enligt 11 kap. föräldrabalken, om frågan ingår i dennes uppdrag. Forskningen får inte utföras om forskningspersonen i någon form ger uttryck för att inte vilja delta eller om någon av dem som samråd har skett med motsätter sig utförandet.

Ansökan

23 § Ansökan om etikprövning av forskning skall göras av forskningshuvudmannen.

Regionala nämnder

Uppgifter

24 § Det skall finnas regionala nämnder med uppgift att pröva ansökningar som sägs i 23 §.

Nämnderna har till uppgift också att pröva vissa frågor i samband med inrättande av biobanker enligt lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m.

#### Avdelningar

25 § En regional nämnd skall vara indelad i två eller flera avdelningar. En avdelning skall pröva ärenden inom vissa forskningsområden.

En avdelning skall bestå av ordförande och femton övriga ledamöter. Av de övriga ledamöterna skall tio ha vetenskaplig kompetens och fem företräda allmänna intressen. Det får utses ersättare för ledamöterna. Ordföranden och ersättare för ordföranden skall vara eller ha varit ordinarie domare.

Alla ledamöter och ersättare skall utses av regeringen för en bestämd tid.

#### Beslutförhet

26 § En avdelning inom en regional nämnd är beslutför, när ordföranden och minst åtta övriga ledamöter är närvarande. Av de övriga ledamöterna skall minst fem ha vetenskaplig kompetens och minst två företräda allmänna intressen. Ledamöter med vetenskaplig

kompetens skall alltid vara i flertal, när ett ärende avgörs.

27 § En avdelning är beslutför med ordföranden ensam vid

- förberedande åtgärd,
- rättelse av skrivfel och liknande,
- annat beslut som inte innebär något slutligt avgörande av ett ärende, och
- prövning av fråga om avvisning eller avskrivning av ärende.

Ordföranden får lämna över sådana uppgifter som avses i första stycket till en föredragande vid nämnden.

En avdelning får lämna över till ordföranden eller någon annan ledamot att efter prövning i sak avgöra ett visst ärende eller ärenden som är sådana att tidigare vägledande avgöranden kan tillämpas eller som annars är av sådant slag att de inte behöver avgöras av avdelningen.

#### Remiss

28 § Om nämnden finner att forskningen ger upphov till etiska frågor av ny och principiell karaktär, bör nämnden

inhämta yttranden från Vetenskapsrådet och andra berörda myndigheter.

Överlämnande

29 § Om nämnden är oenig om utgången av etikprövningen, skall nämnden lämna över ärendet för avgörande av den centrala nämnd som avses i 31 §. Detta gäller dock bara om minst tre ledamöter begär att överlämnande skall ske. Om endast nio ledamöter deltar i prövningen, skall överlämnande dock ske, om minst två ledamöter begär det.

När nämnden lämnar över ett ärende skall den bifoga ett eget yttrande.

Beslut

30 § En regional nämnds beslut gäller omedelbart, om inte nämnden beslutar något annat.

Central nämnd

Uppgifter

31 § Det skall finnas en central nämnd för etikprövning av forskning.

Den centrala nämnden skall pröva ärenden som en regional nämnd har lämnat över enligt 29 § och

överklaganden enligt 36 § av en regional nämnds beslut. Nämnden har till uppgift också att pröva vissa frågor i samband med inrättande av biobanker enligt lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m.

Nämnden skall också utöva tillsyn enligt 34 och 35 §§.  
Sammansättning

32 § Den centrala nämnden skall bestå av ordförande och sex övriga ledamöter. Av de övriga ledamöterna skall fyra ha vetenskaplig kompetens och två företräda allmänna intressen. Det får utses ersättare för ledamöterna. Ordföranden och ersättare för ordföranden skall vara eller ha varit ordinarie domare.

Alla ledamöter och ersättare skall utses av regeringen för en bestämd tid.

Beslutförhet

33 § Den centrala nämnden är beslutför, när ordföranden och minst tre ledamöter med vetenskaplig kompetens och minst en företrädare för allmänna intressen är närvarande. Ledamöterna med vetenskaplig kompetens skall alltid vara i flertal, när ett ärende avgörs.

Nämnden är beslutför med ordföranden ensam vid

- förberedande åtgärd,
  - rättelse av skrivfel och liknande,
  - annat beslut som inte innebär något slutligt avgörande av ett ärende, och
  - prövning av fråga om avvisning eller avskrivning av ett ärende.
- Ordföranden får lämna över sådana uppgifter som avses i andra stycket till en föredragande vid nämnden.

#### Tillsyn

34 § Den centrala nämnden har tillsyn över efterlevnaden av denna lag och föreskrifter som har meddelats med stöd av lagen. Detta gäller dock inte i den mån tillsynen faller inom någon annan myndighets ansvarsområde.

Den centrala nämnden får bestämma att ett tillsynsbeslut skall gälla omedelbart.

35 § Den centrala nämnden har rätt att på begäran få de upplysningar och handlingar som behövs för tillsynen samt få tillträde till de lokaler som används vid forskningen. Forskningshuvudmannen skall på begäran ge nämnden den hjälp som behövs för att tillsynen skall

kunna utföras.

Nämnden får meddela de förelägganden och förbud som behövs för att den här lagen och föreskrifter som har meddelats med stöd av lagen skall följas. Nämnden får utfärda förelägganden också när upplysningar eller handlingar inte lämnas eller när tillträde eller hjälp vägras. Ett föreläggande eller ett förbud får förenas med vite. Ett sådant föreläggande eller förbud kan riktas även mot staten som forskningshuvudman.

Nämnden är skyldig att göra en åtalsanmälan, om det finns skäligen misstanke om brott som avses i 38 §.

#### Överklagande

36 § En regional nämnds beslut i ett ärende om etikprövning får överklagas hos den centrala nämnden av forskningshuvudmannen, om den regionala nämnden har avgjort ärendet och beslutet har gått huvudmannen emot. Andra beslut av en regional nämnd i ärenden om etikprövning får inte överklagas.

37 § Den centrala nämndens beslut i ärenden om etikprövning får inte överklagas.

Den centrala nämndens beslut om föreläggande eller

förbud enligt 35 § får överklagas hos allmän förvaltningsdomstol. Andra beslut av nämnden i tillsynsrenden får inte överklagas.

Prövningstillstånd krävs vid överklagande till kammarrätten.

#### Straff

38 § Den som uppsåtligen bryter mot 6 § första stycket eller mot ett villkor som har meddelats med stöd av 6 § första stycket skall dömas till böter eller fängelse i högst sex månader. I ringa fall döms inte till ansvar.

Till ansvar enligt första stycket döms inte om gärningen är belagd med straff enligt bestämmelse i någon annan författning.

Den som har överträtt ett vitesföreläggande enligt 35 § får inte dömas till ansvar för en gärning som omfattas av föreläggandet.

#### Bemyndiganden

39 § Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får meddela föreskrifter om avgift för etikprövning enligt denna lag.

40 § Regeringen eller den myndighet som regeringen

bestämmer får föreskriva om undantag från kravet på godkännande vid etikprövning för forskning eller av behandling av personuppgifter, där det står klart att forskningen inte innebär någon beaktansvärd risk för enskilds hälsa eller säkerhet eller för intrång i enskilds personliga integritet.

Upplysning om närmare föreskrifter

41 § Regeringen meddelar närmare föreskrifter om de regionala nämnderna och den centrala nämnden.

Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer meddelar närmare föreskrifter om etikprövning.

#### 参考 3 ノルウェー法

Lov om behandling av etikk og redelighet i forskning.

#### § 1. Formål

Loven skal bidra til at forskning i offentlig og privat regi skjer i henhold til anerkjente etiske normer.

#### § 2. Uavhengighet

Komiteer og utvalg oppnevnt med hjemmel i denne lov skal være faglig uavhengige statlige organer.

### § 3. Nasjonale forskningsetiske komiteer

Det skal være nasjonale forskningsetiske komiteer som til sammen dekker alle fagområder. Komiteene skal være rådgivende organer innen forskningsetikk. Departementet oppretter komiteer, bestemmer komiteenes ansvarsområder og oppnevner medlemmer.

Komiteene skal ha kompetanse i relevante forskningsdisipliner, etikk og jus. De skal også ha lekrepresentasjon.

### § 4. Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk

Det skal være regionale komiteer innen medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Departementet oppretter komiteer, bestemmer komiteenes ansvarsområder og oppnevner medlemmer. Medlemmene oppnevnes etter forslag fra relevante organer. Komiteene skal ha kompetanse i relevante forskningsdisipliner, etikk og jus. De skal også ha lekrepresentasjon.

Forskningsprosjekter i Norge som innebærer forsøk på mennesker, skal legges fram for komiteen til

godkjenning. Forskningsprosjekter i utlandet skal legges fram for komiteen til godkjenning dersom forskningen drives av forsker ansatt av norsk arbeidsgiver eller dersom en vesentlig del av midlene kommer fra Norge. Komiteenes vedtak kan påklages til Den nasjonale forskningsetiske komité for medicin og helsefag. Den nasjonale komiteens avgjørelse er endelig og kan ikke påklages videre.

### § 5. Nasjonalt utvalg for gransking av redelighet i forskning

Det skal være et nasjonalt utvalg for gransking av redelighet i forskning. Utvalget skal uttale seg om forskning i Norge har vært vitenskapelig uredelig. Utvalget skal videre uttale seg om forskning i utlandet dersom forskningen drives av forsker ansatt av norsk arbeidsgiver eller dersom en vesentlig del av midlene kommer fra Norge.

Med vitenskapelig uredelighet menes forfalskning, fabrikkering, plagiering og andre alvorlige brudd med god vitenskapelig praksis som er begått forsettlig eller grovt uaktsomt i planlegging,

gjennomføring eller rapportering av forskning.

Utvalgets medlemmer oppnevnes av departementet. Utvalgets leder skal ha dommererfaring. Sammensetningen skal sikre at utvalget har nødvendig forsknings- og forskningsetisk kompetanse.

Utvalget kan i den enkelte sak bestemme at offentlighet for sakens dokumenter først skal inntre når endelig uttalelse foreligger.

Departementet er klageinstans for klager vedrørende utvalgets saksbehandling. Klage over uttalelsens innhold behandles av et særskilt nedsatt utvalg. Særskilt utvalg nedsettes for hver klage og skal inneha nødvendig faglig, forskningsetisk og juridisk ekspertise. Det særskilte utvalgets avgjørelse er endelig.

#### § 6. Forskrifter

Departementet kan gi utfyllende forskrifter om oppnevning av og saksbehandling i komiteer og utvalg etter loven.

#### § 7. Ikrafttredelse

Denne lov trer i kraft fra det tidspunkt Kongen bestemmer.



### Ⅲ. 研究成果に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山本精一郎	医師主導臨床試験〔Ⅱ〕各論	中野重行	創薬育薬医療スタッフのための臨床試験テキストブック	メディカル・パブリケーションズ	東京	印刷中	
藤原康弘	医師主導臨床試験〔Ⅰ〕総論	中野重行	創薬育薬医療スタッフのための臨床試験テキストブック	メディカル・パブリケーションズ	東京	印刷中	
中濱洋子、玉置一栄、藤原康弘	外来での治験実施の実際	西條長宏	実例から学ぶ安全で有効な外来化学療法の実践	先端医学社	東京	2007	146 - 149
藤原康弘	臨床研究を巡る各種基盤整備の必要性	木村廣道	医療経営イニシアティブ	かんき出版	東京	2007	242 - 251
山下紀子	臨床試験への参加とCRCの役割	藤原康弘	がん看護実践シリーズ8 乳がん	メヂカルフレンド社	東京	2007	137 - 148
笹栗俊之 (訳)	人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針	生命倫理百科事典翻訳刊行委員会	生命倫理百科事典改訂2版	丸善	東京	印刷中	
笹栗俊之、柴田智美	診療と研究の境：臨床試験の倫理	山崎喜代子	生命の倫理 2：優生学の時代を超えて	九州大学出版会	福岡	印刷中	
笹栗俊之	臨床試験審査委員会 (IRB)	中野重行	創薬育薬医療スタッフのための臨床試験テキストブック	メディカル・パブリケーションズ	東京	印刷中	
笹栗俊之、柴田智美	診療と研究の境：臨床試験の倫理	山崎喜代子 編著	生命の倫理 2：優生学の時代を超えて	九州大学出版会	福岡	印刷中	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山本精一郎	分子標的治療臨床試験の方法論	最新医学	1月	92-98	2008
山本精一郎	米国 National Cancer Institute における治療開発の extramural research	医薬品研究	38(3)	141-147	2007
西尾和人 山本精一郎 山田康秀	バイオマーカー研究の現状と展開	がん分子標的治療	5(4)	252-259	2007
山本精一郎	がん治療研究におけるランダム化第Ⅱ相試験の意義	血液・腫瘍科	54	100-105	2007
山本精一郎	第Ⅰ相試験	腫瘍内科	1(2)	125-130	2007
Tsujinaka T Yamamoto S, et al.	Influence of overweight on surgical complications for gastric cancer: Results from a randomized control trial comparing D2 and extended para-aortic D3 lymphadenectomy (JCOG9501)	Annals of Surgical Oncology 2007	14(2)	355-61	2007
Nomura E, Yamamoto S, et al.	Risk factors for para-aortic lymph node metastasis of gastric cancer from a randomized controlled trial of JCOG9501.	Jpn J Clin Oncol.	37(6)	29-33.	2007
Takahashi K, Yamamoto S, et al.	Clonal and parallel evolution of primary lung cancers and their metastases revealed by molecular dissection of cancer cells.	Clin Cancer Res.	13(1)	11-20.	2007
後澤乃扶子、笠井宏委、安藤正志、藤原康弘	治験を取り巻く環境変化 医師主導治験の今後のあり方	新薬展望 医薬ジャーナル	43 増刊	241-248	2007
藤原康弘	イントロダクション「フォーラムの目指すところ: 未承認薬へのアクセスを例に」	癌と科学療法	34	281-283	2007
藤原康弘	臨床試験(医師主導治験)遂行の課題 新しい創薬を支援する薬剤疫学の役割	臨床評価	34	503-513	2007
藤原康弘	Cancer Therapy: Recent Topics on Health Policy and Pharmaceutical Affairs in Japan	臨床評価	35(suppl XXV):	237-244	2007
米盛勸、安藤正志、藤原康弘	抗悪性腫瘍薬の臨床評価法に関するガイドライン	呼吸器科	12	371-376	2007
藤原康弘	治験推進のためのインフラストラクチャー整備 - 国立がんセンター中央病院の試みについて -	医薬品研究	38	646-650	2007

福田治彦	多施設共同臨床試験支援機能について	Monthly IHEP	(125)	21-28	2007
中村健一、福田治彦	The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	分子細胞治療	6(3)	61-65	2007
黒川幸典、福田治彦	アメリカ NCI における TR 支援体制	Drug Delivery System	22(1)	54-59	2007
齋藤勇、福田治彦	多施設共同研究グループの国際比較	分子細胞治療	6(2)	47-51	2007
中村健一、佐藤暁洋、福田治彦	臨床試験と実地臨床	腫瘍内科	1(1)	52-60	2007
佐藤暁洋、福田治彦	JCOG について	分子細胞治療	6(4)	55-59	2007
福田治彦	臨床試験に関与する関係職員等の養成・確保 - 医療機関のデータマネジメント担当者の現状と課題 -	医薬品開発基礎研究会	11	88-98	2007
福田治彦	米国のがん治療開発の臨床試験の全体像	日本外科学会雑誌	108(5)	298-299	2007
佐藤暁洋、福田治彦	臨床試験	臨床雑誌 内科	100(6)	1053-1059	2007
福田治彦	連載「がん臨床試験の実践～JCOG を例に～」第 1 回試験計画の立案 - 試験デザインの基本要素	The MEDICAL Oncologists	3(2)	42-48	2007
福田治彦	連載「がん臨床試験の実践～JCOG を例に～」第 2 回コンセプトの作成と審査 - 第三者に試験の意義を理解してもらう	The MEDICAL Oncologists	3(3)	25-32	2007
福田治彦	連載「がん臨床試験の実践～JCOG を例に～」第 3 回プロトコルの作成と審査 (前編) - 異なる背景を持つ人が使うコミュニケーションツール	The MEDICAL Oncologists	3-4	38-43	2007
吉村健一	中間解析	腫瘍内科	1 (2)	144-148	2007
笹栗俊之	臨床試験: 系統立てすべてに法規制を.	朝日新聞朝刊	8 月 29 日	15	2007

## IV. 付録

## 付録1 ICRweb e-learning 初級編

# 第1章 臨床研究概論



## 本講義の内容

臨床研究は大きく4つにわけられる。

- **臨床試験**
  - 治療開発の研究
- **予後因子研究**
  - 予後に関係する因子を調べたり、予後の予測を目的とした研究
- **疫学研究**
  - 病気の原因を調べる研究
- **妥当性研究**
  - 検査や調査票の評価研究



本講義では、臨床研究の分類とそれぞれの具体例を紹介し、臨床研究に関する基本的な考え方を説明していきます。

なお、本講義を含め、ICR初級編では「臨床研究」と「医学研究」を同じ意味に使用したいと思います。

臨床研究は、病気になるってしまった人を治すために治療方法を開発したり、病気になるないようにするために予防方法を開発したりすることが目的です。

これらの研究はどれも重要であり、すべてが補完しあって国民の健康を守る基礎となります。

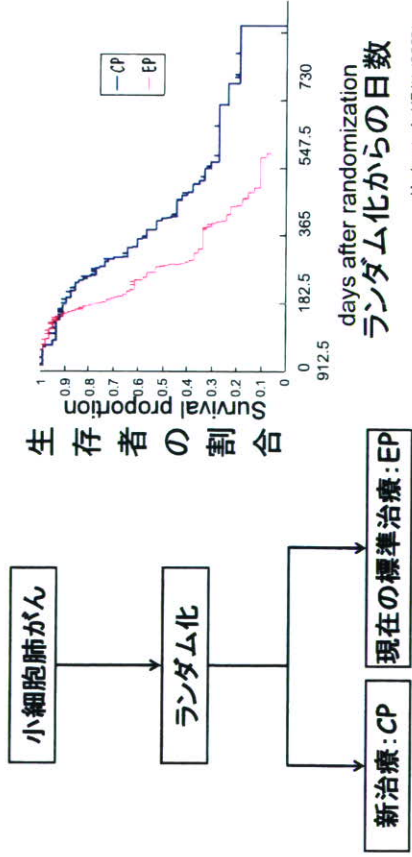
あなたはどの研究に携わっていますか。

どの研究に携わるにしても、究極の目的は1つです。臨床研究全体について理解し、本来の目的の中で自分たちの携わっている研究の役割が何であるかを理解することは、役に立つ正しい研究結果を創生していくために必要なことといえます。

臨床研究の分類にはいろいろな方法がありますが、本講義では4つのカテゴリに分けることにします。ここでは話を具体的にするために「がん」を例に出しますが、ほかの分野でも基本的な考え方は同じです。想像力を働かせて、自分の領域に当てはめて考えてみてください。

次より、4つの研究の具体例を順に紹介していきます。

# 治療法開発の研究:ランダム化臨床試験



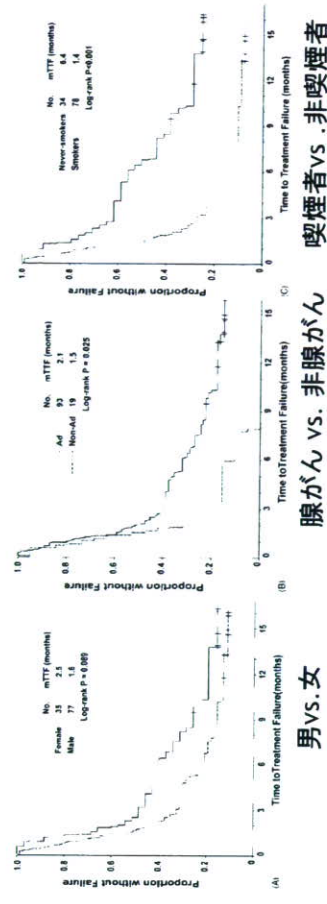
contributions to Clinical Research

まず、治療法開発の研究を説明します。

新しい治療が標準治療となるためには、現在の標準治療よりもよい成績を上げることが必要です。そのためには、ランダム化臨床試験を行うことが最もよい方法です。

ここで挙げた例は、JCOG9511という名前の臨床試験です。進展型の小細胞肺がんに対して、標準治療であるエトポシドとシスプラチン(EP)という薬剤を組み合わせた治療と、CPT-11+シスプラチン(CP)という新しい薬剤を組み合わせた治療とを比較した研究です。肺がん患者さんをそれぞれの治療群にランダムに分け、その後追跡調査をしたところ、両群の生存期間に大きな差がみられました。この方法で差がみられると、新しい治療がこれまでの標準治療に取って代わり、新しい標準治療となります。

# 予後因子研究の例



(縦軸は生存者の割合、横軸は治療開始からの時間を示す)

Takano et al. Lung Cancer 2004



contributions to Clinical Research

次に予後因子研究の例を示します。

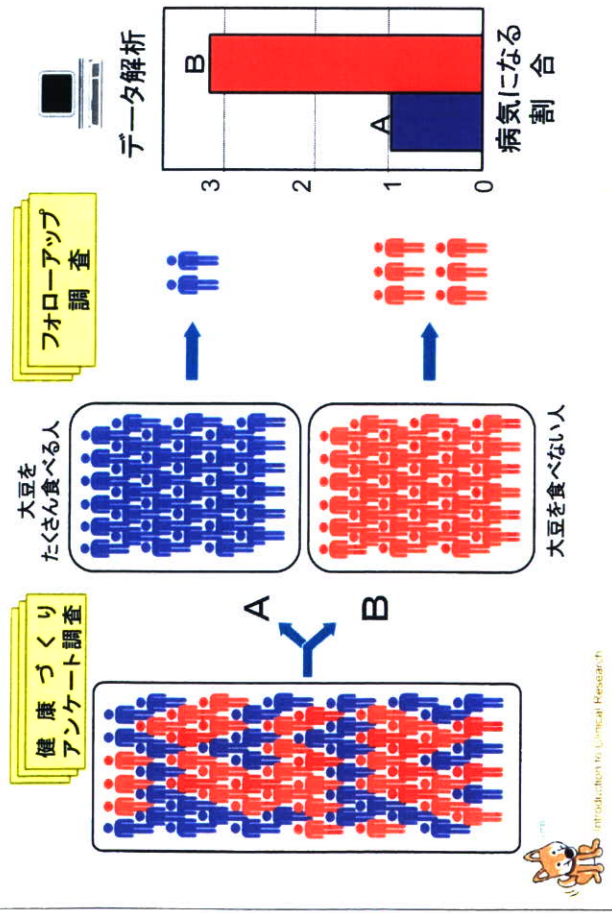
予後因子とは、その因子の有無(状態)によって、その後の病状の転帰(予後といえます)に影響を及ぼす要因のことをいいます。病状の転帰への関連は必ずしも因果的なものでなくても構いません。その因子の状態によって、その後の予後が予測できればいいわけです。

ここで挙げた例は、ゲフィチニブ治療後の生存期間が、男性と女性、腺がんとそうでないものというのが人の種類、喫煙者と非喫煙者の違いによって、異なることを示しています。この場合、性別やがんの種類、喫煙の有無は必ずしもその後の予後に対し因果的に働いているかどうかは問題ではありません。

ある研究が、ある要因のその後の結果に対する因果関係を示すために行っているのか、単なる予測をするために行っているかを区別することはとても重要です。治療法開発の研究や疫学研究は因果関係を示すために行っている研究であり、予後因子研究や妥当性研究は因果関係がなく、単なる関連を示すために行う研究だと理解してください。



## 疫学研究の例：コホート研究



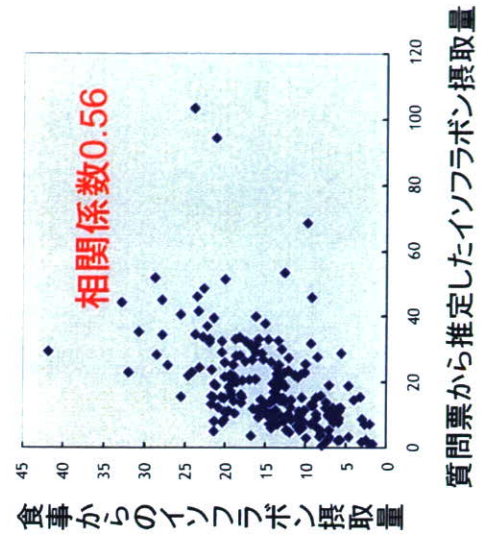
次に疫学研究の例を挙げます。疫学研究は病気の原因を調べる研究です。

ある集団に対し、どのような食事を摂っているかについてアンケート調査を行いました。その結果に基づいて、集団を大豆をたくさん食べている10,000人、あまり食べない10,000人の2群に分けたとします。その後数年間、その集団に対して追跡調査し、その期間内にがんになったかどうかを調べます。この20,000人の集団のことをコホートと呼びます。

10年間の追跡期間の間に、大豆をたくさん食べた人の群で乳がんになった人の割合と、あまり食べなかった人の群での乳がんになった人の割合を比べ、大豆をたくさん食べたほうで割合が低ければ、大豆摂取と乳がん罹患の間に関係があるのではないかと推論する方法が、コホート研究です。

ただし、この2つのグループ(群)の間には、野菜摂取や肥満、運動習慣など大豆以外にもいろいろな違いがあることが考えられます。例えば、運動習慣をもちたない人が大豆をあまり食べなかったグループに多ければ、病気になる原因は大豆ではなく運動習慣にあるのかもしれない。そこで、大豆の影響をみたい場合には、それ以外のいろいろな違いを調整しながら関連を調べていくことになります。

## 妥当性研究の例：質問票による栄養素摂取量推定



Yamamoto et al. JN (2001)

次に、妥当性研究の例を示します。

先ほどの疫学研究の例では、アンケート(正確には質問票)の結果によって大豆をたくさん食べている人と食べていない人に分けました。質問票によって食事摂取量を正しく分けることができなければ、何の差を見ているかわかりません。

そこで、実際に食べた食事量と質問票から推定された食事摂取量を比較し、それが正しく反映されているかを調べるような研究を「質問票による食事摂取量推定の妥当性研究」と呼びます。

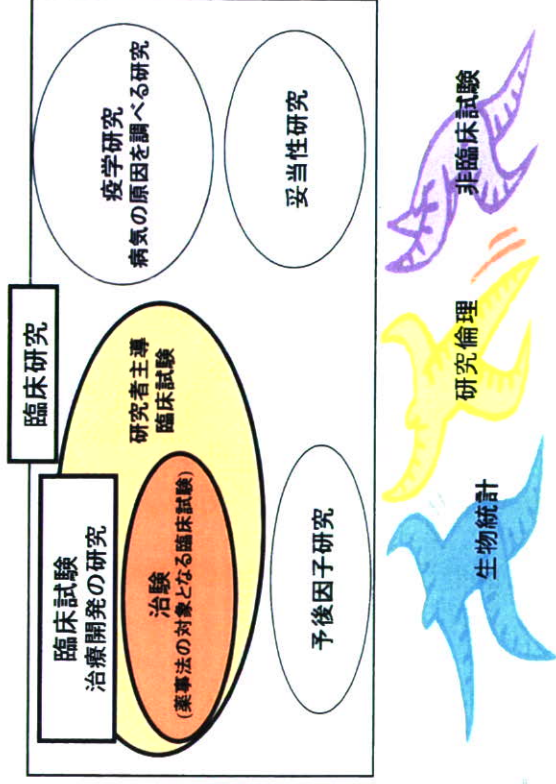
図には実際の妥当性研究の例として、大豆に含まれるインフラボンの量を質問票から推定した場合と実際に食べたものから推定した研究を示しています。両方の摂取量がよく関連していることがわかります。

妥当性研究は質問票による食事摂取量の把握だけではありません。疾患の画像診断が正しく行われているかを調べる診断研究も妥当性研究と考えることができますし、質問票を用いたすべての研究(QOL (quality of life) 調査など)は、実際に質問票を用いる前にその妥当性を調べる必要があります。

これまでに述べた、治療法開発の研究、予後因子研究、疫学研究のいずれも必ず何かを「測り」ます。何かを測る際に、それが正しく測られているかを評価する妥当性研究は、臨床研究の基礎として位置づけられる重要な研究であるといえます。



# 臨床研究とそれを支えるもの



これまでに挙げた4つの臨床研究を支えるものとして、生物統計や研究倫理、非臨床試験などがあります。

研究を科学的に行うためには、生物統計的な考え方に基づいて研究をデザインし、実行、解析する必要があります。

また、臨床研究は人に対して研究を行うのですから、その研究は科学的に価値があり、対象者の権利と福利をしっかりと保護する、すなわち、被験者保護に努める必要があります。これらの必要性に対する知能体系を研究倫理と呼びます。

そして、多くの臨床研究の中で、医療技術の開発を目的とした介入研究が臨床試験であり、その中で薬事法上の新薬としての承認を得ることを目的として治験届を提出して実施する臨床試験の一部を治験と呼びます。治験の実施については、薬事法その他、GCP (good clinical practice) と呼ばれる省令や課長通知などの様々な法令で規定されています。

なお、人に対して臨床試験を行うためには、その前段階として、薬の候補物質を合成、抽出し、細胞に対する実験や動物実験などをすることによって、効果がありそうか、毒性がないか、などを調べる必要があります。これらを非臨床試験と呼びます。

最後に、本講義で説明した4つの臨床研究の分類と、それらを支える生物統計学、研究倫理、非臨床試験の関係を図に示してみました。  
ICR初級編では、この図を構成する各要素をテーマとして、順に説明していきます。

## 第3章 治療開発のための研究2: 非臨床試験



## 本講義の内容

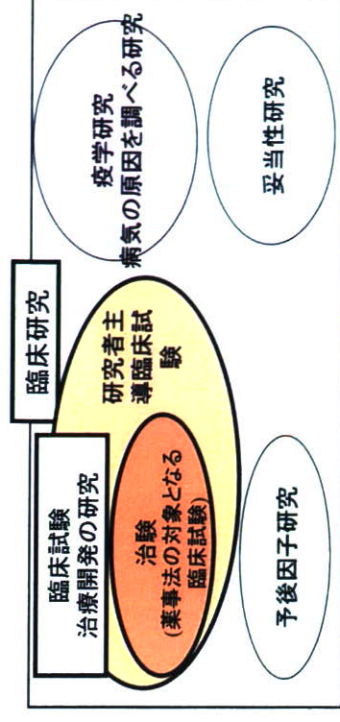


1. 医薬品の承認申請に必要な毒性試験
2. GLP (Good Laboratory Practice) と毒性試験報告書
3. バイオ医薬品の安全性評価
4. TGN1412 (抗CD28モノクローナル抗体) の治験事故



本講義では、治療開発のための研究の1つ、医薬品開発における非臨床試験による安全性評価について、このような内容を説明していきます。

## 臨床研究とそれを支えるもの

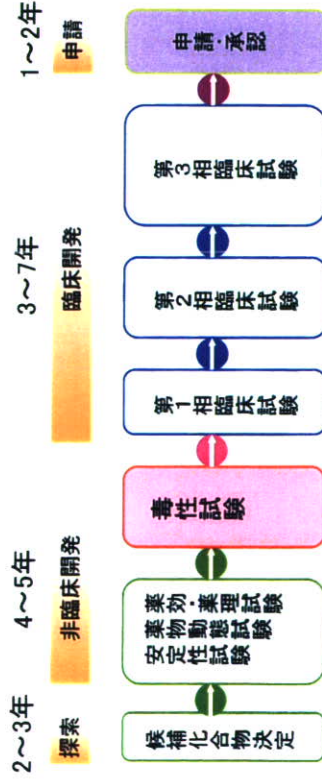


**非臨床試験とは人を対象としない  
生物医学的試験およびその他の試験**



本講義で説明する非臨床試験とは、人を対象としない生物医学的試験およびその他の試験のことで、図中の赤字部分に該当する臨床研究を支える重要な要素の1つといえます。

## 医薬品の開発ステージと費用（低分子化合物の場合）



- 合成化合物が臨床試験段階に進む確立は1/10,000以下
- 1品目に10～15年の研究・開発期間、500～1,500億円の資金



製薬企業は新薬開発を行う際、現在行われている治療において薬剤の貢献度が低く、なおかつ一定の患者数が見込まれる領域を狙います。

薬の開発ステージは候補化合物の決定から始まり、この図では、低分子化合物の場合を説明しています。

製薬企業は数万～数十万個の化合物ライブラリーを保有し、その中から自分たちがターゲットにした分子を、ロボットスクリーニングにかけます。これはいけそうだとこの化合物「リード化合物」が見つかったら、今度は安定性のある分子なのか、口から摂取した時に吸収されて血中に入るのか、本当にその領域の病気に効くのかなどにつき、その病態モデルを使って確かめます。

いよいよこのリード化合物でいけそうだとしたら、毒性試験に進みます。

毒性試験は、

期待した効能や毒性が出るか出ないか  
出るとしたらどれ位の用量で出るのか

というようなことを調べていきます。このステージをクリアしたもののだけが治験（第Ⅰ相～第Ⅲ相）のステップに進み、健康な人での安全性を確かめながら、順次、患者さんでの効果をみていきます。薬効が証明されて、なおかつ市場性において価値があると判断されれば、新薬としての承認申請のステップに進むことになります。

## 治験に先立ち毒性試験を行う法的・公的根拠

- ヘルシンキ宣言(1964 World Medical Association)

- 「ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない」

- 厚生省医薬安全局審査管理課長 医薬審 1019号(1998年)

- 医薬品の臨床試験実施のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン(ICH-M3ガイドライン)



毒性試験はなせ行わなければならないのでしょうか。

臨床研究倫理の大原則といえるのが、1964年に世界医師会総会にて採択されたヘルシンキ宣言です。ヘルシンキ宣言はこれまでに、時代に合わせて複数回改訂を重ねてきました。このヘルシンキ宣言には、ヒトを対象とする研究を行うにあたっては、それをサポートする科学的な情報を集めなければいけない、適切に行われた研究室内の実験と動物実験にもとづき、さらに科学的文献を充分検討し、たうえで行われなければならない、といった内容が書かれています。

法的な側面としては、1998年に当時の厚生省から審査管理課長通知として出された、ICH-M3と呼ばれるガイドライン「医薬品の臨床試験実施のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」があります。これには、臨床試験を行うにあたり、どのタイミングまでどの毒性試験を終わらせておかなければならない、といった内容が書かれています。