





スタディのプロトコルを書こう！

因果推論とランダム化を踏まえ

- 帰無仮説「 にさらさら効果がない」
- 対立仮説「 にさらさら効果がある」
- 臨床的に意味のある最小の差(臨床的最小有意差)は30%
- 視聴者100人をランダム化によって
 - 毎日眠る前にミニトマト3つ摂取するグループ(50人)
 - ミニトマトを摂取しないコントロールグループ(50人)
- のどからかに割り付ける
- 一週間後、血液がさらさらかどうかを調べる
- グループ間でさらさら割合を比較する
 - $\alpha=5\%$ で検定、30%の差に対する検出力約85%



38

ここまでで説明した内容を踏まえ、実験方法に関して再検討を行い、プロトコルを書いてみましょう。



健康関連TVショーの正しい視聴法

- ICR-Biostatistics版チェックリスト
 - 実験の仮説(帰無仮説・対立仮説)は明確か
 - α エラーを考慮しているか
 - P値を使って仮説検定しているか
 - 検出力(または β エラー)を考慮して必要なサンプルサイズを事前に定めているか
 - ランダム化がなされているか
 - 非ランダム化の場合、全ての交絡因子を測定し適切に考慮されているか
 - 事前にプロトコルで実験方法を全て規定しているか



39

最後に、本講義の内容を復習するために、「健康関連TVショーの正しい視聴法」を例としてチェックリストを示します。

皆さんが関わっている研究についても、チェックしてみてください。

第9章 研究倫理と被験者保護



Introduction to Clinical Research

1



本講義の内容

- 生命・医療倫理について
(新しい概念)
- 臨床研究における倫理について
(古い概念)



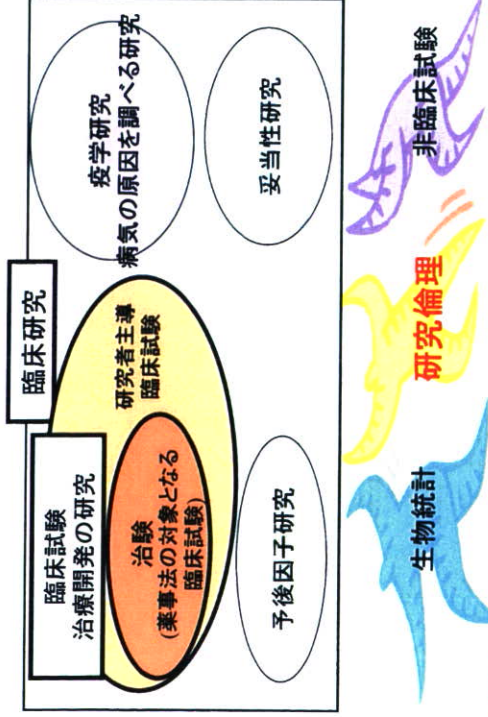
Introduction to Clinical Research

2

本講義では、臨床研究に参加する被験者の権利と福利を保護し、かつ安全性を確保するために払うべき倫理的配慮、すなわち被験者保護を実践するために、研究倫理の基本概念を説明していきます。

まず始めに、生命・医療倫理について説明し、続いて臨床研究における倫理について説明します。

臨床研究とそれを支えるもの



研究倫理は、研究対象者の個人の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点および科学的観点から、臨床研究に携わるすべての関係者が遵守すべきこと



Introduction to Clinical Research

研究倫理は、研究対象者（被験者、研究参加者、調査対象者、等）の個人の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点および科学的観点から臨床研究に携わるすべての関係者が遵守すべき倫理のことであり、生物統計や非臨床試験とともに、臨床研究を支える重要な要素といえます。

倫理とは

- 倫：仲間、人間、世間
- 理：物の様子・模様→ものごとの筋道・道理
- 倫理とは、もともと「人間のありよう、人の世のありさま」
- 人と人が関わりあう場でのふさわしい振る舞い方、仲間の間で守るべき秩序のこと



Introduction to Clinical Research

まず、倫理について考えます。倫理とはなんですか。倫理とは、個々人の関係から社会、ひいては国際社会にいたるまでを対象にした普遍性をもつ概念です。

倫理というものは人の内面について規制をしています。一方、法というものは、外に現れた行為を規制しています。

物を盗んだり、殺人を犯したりといったことを例に挙げると、法は、物を盗んだら窃盗罪で逮捕されるように社会・国家によって強制力を伴っています。それに対し倫理は、物を盗んではいけないとか、殺人を犯してはいけないとか、相互の申し合わせや個人の自覚に属するものです。

医の倫理

- 職業倫理である
- 患者の診療に際して医療従事者が心得ておく道徳的意義
- ヒポクラテスの誓い：医師の守るべき規範、患者への奉仕
→ **患者や社会からの視点が考慮されていない！**



Introduction to Clinical Research

5

「医療の倫理」で真っ先に思い起こされるものは、医の倫理です。医の倫理は職業倫理であり、患者さんの診療に関して医療従事者が心得ておく道徳的な意義です。

有名な「ヒポクラテスの誓い」には、医師の守るべき規範などが書いてあります。しかしこの「医の倫理」をめぐっては、ここ十年か、「患者さんや社会からの視点が全く考慮されていない」ことが、問題として指摘されてきました。

ヒポクラテスの伝統に属さない倫理綱領

- ヒポクラテスの誓いから患者の権利へ
- 患者の権利章典 (Patients' Bill of Rights, 1973年)
 - 米国病院協会 (American Hospital Association) が編纂
 - 自由主義の立場から、「インフォームド・コンセント」や「情報公開」が謳われている
- 米国医師会 (American Medical Association) の倫理規範 (AMA Code of Medical Ethics, 1980, 94, 2001年)
 - 「患者の権利」を明示



Introduction to Clinical Research

6

そこで登場したのが、ヒポクラテスの誓いの伝統に属さない倫理綱領です。

米国病院協会が1973年に編纂した「患者の権利章典」がそれにあたります。ここでは、患者さんの権意識の観点から、「インフォームド・コンセント」や「情報公開」が謳われています。

次いで1980年には、米国医師会が倫理綱領を作成し、「患者自身が治療を選ぶ権利がある」という患者の権利を明示しました。

生命倫理 (Bioethics)

- 米国における1960年代の**患者の権利擁護、先端医療技術の発展**(人工透析、臓器移植など)を背景に70年代**米国を中心に発展**

→ 生命科学技術の進歩、社会情勢の変化に伴い生じる諸問題を学際的に考察し、これらの諸問題を解決して行くための指標とする

- 1988年、日本生命倫理学会発足



Introduction to Clinical Research

7

一方、1970年代になると「生命倫理」という新しい学問体系が米国を中心に発展してきました。これは、1960年代の患者の権利擁護や権利意識、さらには臓器移植など先端医療技術の発展を背景として起こってきたものです。

生命倫理の目的は、生命科学技術の進歩と社会情勢の変化に伴い生じる問題、例えば患者の権利意識や黒人の人権問題などといった諸問題を学際的に考慮し、問題解決の指標となることにあります。

日本でも1988年に日本生命倫理学会が発足しています。

生命倫理がカバーする範囲

- 医師－患者関係
病名告知、守秘義務
インフォームド・コンセント
利益相反 (Conflict of Interest、Col)
- 医学的介入の選択
治療の中止、安楽死
- 医療資源の配分
適正医療、希少な医療資源に
おける患者選択規準(臓器移植)
- 人格を変えざる技術の応用
胚細胞遺伝子移植、脳組織移植
精神外科学
- 生殖技術の応用
クローン技術、代理母
- 生命医学研究の実施
不正、ねつ造、
ランダム化比較試験、第1相試験



Introduction to Clinical Research

8

生命倫理がカバーする範囲の例を挙げました。

生物医学・医療倫理の4原則

- **自律尊重 (respect for autonomy)**
自律的な患者の意思決定を尊重せよ
- **無危害 (nonmaleficence)**
患者に危害を及ぼすのを避けよ
- **善行 (beneficence)**
患者に最大の利益をもたらせよ
- **正義・公正 (justice)**
利益とリスク・費用を公平に配分せよ



Introduction to Clinical Research 9

次に、個々の事例についてどのような規程で妥当性を判断すればよいかという原則をお話したいと思います。

これは「生物医学・医療倫理の4原則」と呼ばれる、

- 自律尊重
- 無危害
- 善行
- 正義・公平

の4つの原則です。

1978年に「生物医学および行動科学研究の被験者保護のための国家委員会」が提唱した「ベルモン・レポート」を受けて、1979年にピーチャムとチルドレスという人が提唱したものです。

善行原則と無危害原則の相違

善行原則	無危害原則
行為の積極的な要求	行為の積極的な禁止
必ずしも公平に遵守する必要はない	公平に遵守しなければならない
法的処罰の根拠となる場合があるとしても稀	法的禁止の根拠となる



Introduction to Clinical Research 10

善行原則と無危害原則は混同されがちですが、善行原則は「行為の積極的な要求」であり、他方、無危害原則は「行為の積極的な禁止」と定義できます。

前者は「患者さんの痛みを和らげることがあれば積極的にしましよう」ということを意味し、後者は「患者さんに苦痛を与えてはいけない」ということを意味します。

善行原則の場合は必ずしも公平に遵守する必要はありませんが、無危害原則はそうはいきません。誰に対しても、患者さんに苦痛を与えることは避けねばなりません。仮に善行原則を守らなくても、法的罰則の根拠となることは稀ですが、無危害原則に反すれば、法的に罰せられることもあり得るわけです。

4原則の意義

- 倫理問題を統一的に扱うための理論的な基礎を提供
→ 場当たりの対応への批判
- 何が患者の利益に適うのかを医師が判断する従来の医療を批判し、患者の自律を重視
→ ヒポクラテスの誓いへの批判
- 複雑な倫理論を医療現場で使いやすい形にまとめた



Introduction to Clinical Research

11

では、4原則の意義とは、何でしょうか。

1つは、倫理問題を統一的に扱うための理論的な基礎を提供したことにより、場当たりの対応を回避できるようになったことと言えます。

さらには、何が患者の利益に適うのかを医師が判断する従来の医療から、患者の自律を重視した医療へ転換したことです。いわばヒポクラテスの誓いへの批判です。

そして最大の意義は、複雑な倫理論を、医療現場で使いやすい形にまとめた点にあると思います。

生命倫理について(まとめ)

- 生命倫理は、医療における多様な視点や考え方を提供してくれる
- 自分や他人が下した倫理的判断を、その根拠に遡って考えることで、批判的に検討することが可能
- 関係者の間で生産的な討議を行うことにより、その時点での最善の決定は何かについて納得の行く結論に近づくことができるツールである



Introduction to Clinical Research

12

生命倫理についてまとめると、その意義は

- 医療における多様な視点や考え方を提供してくれる
- 自分や他人が下した倫理的な判断をその根拠に遡って考えることで批判的に検討することが可能
- 関係者の中で生産的な議論を行うことによりその時点での最善の決定は何かについて、納得のいく議論に近づけることができるツールであること

つまり、生命倫理は答えを出してくれるツールではなく、問題点を洗い出し、その解決のための手段を話し合うためのツールということです。

臨床研究における倫理について

(生物医学・医療倫理の4原則を
思い浮かべながら考えてみましょう)



Introduction to Clinical Research

13

ではこれから、本題の臨床研究における倫理の話に入りますが、先にお話した生命医学・医療倫理の4原則を思い浮かべながら考えて行きましょう。

ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）

(1964, 75, 83, 89, 96, 2000, 02, 04年)

- 医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく
- ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効果、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない
- 現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断及び治療方法に危険及び負担が伴う



Introduction to Clinical Research

14

改訂や追記が繰り返されている

医療倫理の中でも、臨床研究の倫理に関して大もたになっているのが、1964年に世界医学会議で採択されたヘルシンキ宣言です。

ヘルシンキ宣言には、医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく、と書かれています。

なお、ヘルシンキ宣言は、時代に合わせ、改訂や追記が重ねられています。

研究すべきならば、 どのように研究すべきか？

- ・ 正しい知識を得るために、**正しい方法**で臨床研究が行われなければならない
→ **臨床研究の科学性**
- ・ 少数の個人が他人あるいは社会の利益のために、研究の被験者として負担/リスクを背負わされる (**搾取の可能性**)
→ **倫理的配慮が必要**



Introduction to Clinical Research

15

ヒトを対象として研究しなければならないのなら、どのように研究をすればよいのでしょうか。

正しい知識を得ることが目的ですから、臨床研究は正しい方法で行われなければなりません。つまり、臨床研究には科学性が重要であること、科学的でない臨床研究は倫理的でないことを示しています。

同時に、少数の個人が研究の被験者として、他人あるいは社会のために負担やリスクを背負わされる臨床研究においては、必然的に「搾取の可能性」が生じます。この点が、臨床研究に対して倫理的な配慮が必要とされる所以です。

ナチス・ドイツの人体実験に対する ニュルンベルグ継続裁判



National Archives - Film
Copyright (C) United States
Holocaust Memorial Museum,
Washington, D.C.



Introduction to Clinical Research

16

第二次世界大戦中にナチス・ドイツが各強制収容所の囚人を対象に行った人体実験の罪を裁いた裁判

- ・ 被告の23人中20人が医師
- ・ 米国が単独で裁いた
- ・ ドイツ人弁護団は12の論点を挙げて、被告の弁護を試みた

(医の倫理 クレール・アン・プロゼリ著 中川米造訳)

臨床研究には、いくつかの非倫理的な臨床研究が行われてきたという歴史があります。

その中で最も有名なものは、第二次世界大戦中にナチス・ドイツがユダヤ人の強制収容所の囚人を対象に行った人体実験でしょう。

実験の例としては、

- ・ 毒ガス実験
 - ・ 高度20,000メートルに該当する低気圧にさらす超高度実験
 - ・ 低体温状態に入った人間を蘇生させる実験
 - ・ 1,000名をマラリアに感染させ、予防薬や治療薬の実験をしたマラリア実験
 - ・ X線や薬剤の暴露による断種可能な方法を検討する実験
- などがあります。

この人体実験に対するニュルンベルグ継続裁判の判決文の中では、「今回の人体実験という行為は、諸国家の基本原則に反して行われて、それも文明人に公的な良心や人権に背いて行われ、まさにその結果である」と判断されました。しかし、医の倫理という観点から判決を下すには十分といえなかつたために、人体実験の普遍的な倫理基準を明文化する必要性に迫られました。それを受けて1947年に「ニュルンベルグ綱領」が作られました。

タスキギー梅毒研究(1)

- 1972年 New York Times 一面トップに「連邦政府による研究の梅毒犠牲者、40年間も治療されず」の記事が掲載。
- 1930年代アラバマ州メイコン郡タスキギーはアフリカ系米国人の梅毒の感染頻度が36%と高い地域
- 1931年公衆衛生局(PHS)はタスキギーの**アフリカ系米国人男性**399人の梅毒の自然経過をみる実験を開始
- さらに梅毒に罹患していない同年代の男性200人も対照群として経過観察
- 1946年からは、梅毒の治療に**ペニシリン**が用いられるようになったが、この実験の患者や対照群には用いられず

(医療倫理の夜明け ディヴィット・ロスマン著 酒井忠明訳)

Emanuel EJ et al. Ethical and Regulatory Aspects of Clinical Research)
Photo (<http://www.npr.org/programs/morning/features/2002/jul/tuskegee/>)



Introduction to Clinical Research

17

臨床研究における倫理的側面からの規制は、歴史上数多く行われてきた非倫理的な臨床研究に対する批判から生まれました。その一例を取り上げます。

1972年、New York Timesの一面トップに「タスキギー梅毒研究」の記事が掲載されました。研究の内容は、以下の通りです。
1930年代、アラバマ州・メイコン郡のタスキギーは、アフリカ系米国人の梅毒感染頻度が36%という非常に感染頻度の高い地域でした。そこに目をつけた公衆衛生局が1931年、タスキギーのアフリカ系米国人399人の梅毒の自然経過を見る実験を開始しました。加えて梅毒に罹患していない同年代の男性200人も対照群として経過観察を実施。以後、1970年代までの40年間、無経過で観察を行いました。すでに1946年には梅毒治療にペニシリンが用いられていたにもかかわらず、この実験の患者や対照群にはペニシリンは全く使用されませんでした。

タスキギー梅毒研究(2)

- スタッフはアフリカ系米国人の看護師1名のみで医師は常駐せず、**書面の研究計画書はなし**
- 患者には**梅毒に罹患しているとの説明はされず**、ただ「悪い血」を持っていると説明された
- 治療と称して**継続的に脊髄穿刺が行われ、梅毒の進行状態が調べられ、死後には病理解剖された
- 患者は梅毒以外の**医療費や葬儀費用の提供**を受けた
- 399名のうち、28名が梅毒で死亡、約100名が失明や精神障害を来した
- 研究成果は1936～72年まで17本の報告論文が公表されたが特に批判は受けず**



(医療倫理の夜明け ディヴィット・ロスマン著 酒井忠明訳)
Emanuel EJ et al. Ethical and Regulatory Aspects of Clinical Research)

Introduction to Clinical Research

18

この研究のスタッフはアフリカ系米国人の看護師1名のみで、医師は常駐せず、書面の研究計画書(プロトコール)もありませんでした。

患者は梅毒に罹患しているという説明を受けておらず、ただ、あなたは「悪い血」をもっていますとだけ説明され、治療と称して、実際には神経梅毒の進行状態を確認することを目的として、定期的に脊髄穿刺を受けさせられ、死後には病理解剖をされました。
脊髄穿刺のような強い痛みを伴う処置を受けるにもかかわらず患者を通院し続けさせるために、梅毒以外の医療費や葬儀費などの費用提供がなされていました。

この結果、399名のうち、28名が梅毒で死亡、約100名が失明や精神障害を来しました。

この研究の成果として、1936年から1972年までに17本の報告論文が公表されましたが、特段、批判は受けませんでした。

タスキギー梅毒研究は何が問題でしょうか？

- 被験者への適切なインフォームド・コンセント未実施
← **自律尊重原則**
- 治療と称して、痛みを伴い侵襲も大きい脊髓穿刺を行った
← **無危害原則**
- 有効な治療薬、ペニシリンが開発されてからもペニシリンによる治療を行わなかった
← **善行原則**
- 梅毒に罹患したアフリカ系米国人のみを被験者とした
← **正義・公正原則**



Introduction to Clinical Research

19

では、「タスキギー梅毒研究」の問題点を、医療・生命倫理の4原則の観点からみてみましょう。

「被験者への適切なインフォームド・コンセントが未実施であったこと」

これは、充分な情報が提供された上での患者自らの意思決定がなされていないため、自律尊重原則に反するといえます。

「治療と称して脊髓穿刺を行ったこと」

これは、脊髓穿刺という強い侵襲、すなわち危害を与えているため、無危害原則に反します。

「ペニシリンによる治療を行わなかったこと」

これは、ペニシリンによる治療が有効であることがわかっており、既に一般臨床においても使用できるようになっていた以上、患者に最大限の利益をもたらすためにペニシリンによる治療を行わなければいけなかった、といえるため、善行原則に反します。

「梅毒に罹患したアフリカ系米国人のみを被験者としたこと」

そしてこれは、マイリチアの患者のみを被験者としていることから、正義・公正原則に反します。

特に最後の問題が大きく、タスキギー梅毒研究が事件として明るみに出たから、米国のアフリカ系米国人は医学研究に対して懐疑的になり、臨床試験に参加しないというようことが起こりました。

国家研究法 National Research Act の成立

- ウイローブルック肝炎研究、タスキギー梅毒研究が報道され、医学研究に対する世論の批判が活発化
- 1974年 米厚生省(DHEW)が資金援助する臨床研究に対する国家研究法 National Research Act成立
→ **被験者保護国家委員会の設置、IRB (Institutional Review Board) 設置義務など**
- 1978年 ベルモント・レポート(生物医学および行動科学研究の被験者保護のための国家委員会)
→ **臨床研究の3つの原則：人権の尊重、善行、公正・正義**
- 1991年 Common Rule成立
 - 45CFR46のサブパートA部分に相当
 - 保健福祉省(HHS)以外の省庁も採択



Introduction to Clinical Research

20

米国では、タスキギー梅毒研究などが報道された結果、医学研究に対する世論の批判が活発になりました。

こうした社会情勢を受け、米厚生省が資金援助する臨床研究に対する「国家研究法」が制定され、それに基づいて生物医学および行動科学研究の被験者保護のための国家委員会が設立されました。

この委員会により1978年に「ベルモント・レポート」が提出され、臨床研究の3原則、すなわち、

- 人権の尊重
 - 善行
 - 公平・正義
- が提唱されました。

次いで1991年には、45CFR46のサブパートA部分に相当する内容が保健福祉省以外の省庁(教育省、法務省、運輸省、他)にも採択され、連邦政府が研究費を助成する全ての研究を対象とした「Common Rule」が成立しました。これにより、ヒトを対象とする臨床研究全てに対して適用される法的規制ができました。

なお、CFRとはCode of Federal Regulationの略で、連邦規則と日本語訳されることが多いようです。45CFR46はサブパートA～Dで構成されており、サブパートAではIRB (Institutional review Board) の委員要件や機能、研究実施計画書を使用する際に用いるべき判断規程や、インフォームド・コンセントにおいて用いる説明・同意文書に含まれるべき内容が規定され、サブパートB～Dでは妊婦や胎児、新生児、囚人、小児等の社会的弱者に対する臨床研究における保護事項を規定しています。よって、Common Ruleとしては、サブパートAのみが採択されました。

研究倫理の代表的なガイドライン

- **ニュルンベルグ綱領** (1947年)
被験者の自発的同意、権利や福利の優先を強調
- **ヘルシンキ宣言** (1964, 75, 83, 89, 96, 2000, 02, 04年)
世界医師会による生物医学研究の倫理に関する基本的文書
- **ベルモント・レポート** (1979年)
ヒトを被験者とする研究での被験者の保護に関する倫理原則と指針
- **CIOMS (国際医学評議会)WHOガイドライン** (1982, 93, 2002年)
ヒトを対象とする生物医学研究についての国際的倫理指針
→ 外部の資金提供による発展途上国での研究、弱い立場の被験者や
共同体でのインフォームド・コンセントに対する配慮
- **ICH-GCPガイドライン(日米EU)** (1996年)
医薬品開発のための臨床試験に関する指針



Information to Clinical Research

21

これまでに説明したニュルンベルグ綱領、ヘルシンキ宣言、ベルモント・レポートの他にも、代表的なガイドラインとしてCIOMS WHOガイドラインやICH-GCPガイドラインがあり、これらを年代を追ってまとめたものがこちらです。

ニュルンベルグ綱領は1974年に作成されました。
ヘルシンキ宣言は1964年に採択されたのち改訂や追記を重ね、最新版は2004年のものです。
1979年にはアメリカでベルモント・レポートが作成され、三原則が提唱されました。

CIOMSという国際医学評議会とWHO (World Health Organization, 世界保健機関)が協力し、CIOMS WHOガイドラインが発表されました。このガイドラインは、人を対象とした生物医学研究に関する国際的な倫理指針です。外部の資金提供による発展途上国での研究や、弱い立場での被験者や共同体でのインフォームド・コンセントに対する配慮などが強調されています。

1996年には、医薬品開発のための臨床試験に関する指針として、ICH-GCPガイドラインと呼ばれる指針を日本とアメリカとEUで作成し、発表しています。

なお、ICHとは、International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米EU医薬品規制調和国際会議)の略称です。

臨床研究に関する日本政府の指針

- **薬事法に基づく医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令**
(1997年告示、2003年改正、04年改正、06年改正)
← 1990年「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」通知
- **ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針**
(2001年告示、04年改訂)
- **ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律** (2000年制定)、
及び**特定胚の取扱いに関する指針** (2001年告示)
- **ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針** (2001年告示)
- **疫学研究に関する倫理指針** (2002年告示、04年改訂、07年改正)
- **臨床研究に関する倫理指針** (2003年告示、04年改訂)
- **遺伝子治療臨床研究に関する指針** (2002年告示、04年改訂)



Information to Clinical Research

22

一方、日本ではどのような対応が行われてきたのでしょうか。

1990年に初めて「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」が通知され、7年を経た1997年に「薬事法に基づく医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」1、いわゆるGCP省令として法制化されました。

なお、GCPは1997年の告示後、2003年、2004年、2006年に改正されています。

また、倫理指針に関しては、

「臨床研究に関する倫理指針」は2003年の告示後2004年に改正され、2008年1月現在、見直し作業が行われています。

「疫学研究に関する指針」は2002年の告示後、2004年、2007年に改正されています。

米国と異なるのは、日本の場合、法規制対象となるのは治験やクローン技術、臓器移植のみであり、その他は行政指導とガイドラインでの対応が中心であるという点です。

臨床研究における8つの倫理的要件

Emanuel EJ, et al, 2000, 2004

- **社会的・科学的価値** (Social or Scientific Value)
- **科学的妥当性** (Scientific Validity)
- **適正な被験者選択** (Fair Subject Selection)
- **適切なリスク・ベネフィットバランス** (Favorable Risk-Benefit Ratio)
- **第三者による独立した審査** (Independent Review)
- **インフォームド・コンセント** (Informed Consent)
- **候補者および被験者の尊重** (Respect for Potential and Enrolled Subjects)
- **研究を実施する地域社会との連携** (Collaborative Partnership)



Introduction to Clinical Research

23

ここまでに説明した臨床研究に関する倫理ガイドラインは、いずれも、人体実験など個別のスキームルに対応して作成されたもので、必ずしも網羅的・系統的ではないという批判がありました。

そこで2000年に米国のEmanuelが、初めての系統的なガイドラインとして「臨床研究における倫理的要件」を提案しました。

2000年当初は7項目でしたが、2004年に1項目追加となり、8項目になりました。

臨床研究における8つの倫理的要件と 生物医学・医療倫理の4原則

- **社会的・科学的価値** } 正義・公正
- **科学的妥当性** } 善行/無危害
- **適正な被験者選択** } → 正義・公正
- **第三者による独立した審査** } → 善行/無危害
- **適切なリスク・ベネフィットバランス** } 自律尊重
- **インフォームド・コンセント** } 善行/無危害
- **候補者および被験者の尊重** } → 正義・公正
- **研究を実施する地域社会との連携** } → 正義・公正



Introduction to Clinical Research

24

「臨床研究における8つの倫理的要件」は、

先に紹介した「生物医学・医療倫理の4原則」、すなわち

- 自律尊重
- 無危害
- 善行
- 正義・公正

のいずれかの方と対比して考えるとよいでしょう。

臨床研究における8つの倫理的要件(1)

- 1) 社会的・科学的価値 (Social or Scientific Value)
- 将来の診断法、治療法や公衆衛生の進歩・発展に貢献する結果/結論を導くことができる
- 研究を実施しようとする分野について、網羅的、公平な知識(標準治療は何か?)
→ 既に分かっていることしか導き出せない研究は ×
 - エビデンスに基づく研究計画
 - 臨床試験の登録制度
 - 研究者の教育
- 等



Introduction to Clinical Research

25

それでは8つの倫理的要件を順に説明していきます。

「社会的・科学的価値」とは、研究により将来の診断法や治療法、公衆衛生の進歩・発展に貢献できる結果/結論を導くことができるか否か、ということ、既に分かっていることしか導き出せない研究では、社会的・科学的価値はない、ということになります。

このような判断をしながら研究を行うためには、その分野における網羅的で公平な知識が必要です。

これまで得られたエビデンスに基づく計画、臨床試験の登録制度、研究者の教育なども重要といえるでしょう。

臨床研究における8つの倫理的要件(2)

- 2) 科学的妥当性 (Scientific Validity)
- 一般的に正しいと認められた科学的原則に基づいて研究を実施
- 研究を行う当事者は臨床研究の方法論を十分に習得
 - 論証研究の支援体制(生物統計家、データ管理など)
- 3) 適正な被験者選択 (Fair Subject Selection)
- 適切な適格規準・除外規準の設定
不適格例を登録しない仕組み・適格性の事後チェック
→ 社会的弱者の不当な勧誘(囚人、学生など)



Introduction to Clinical Research

26

「科学的妥当性」とは、一般に正しいと認められた科学的な原則に基づいて、研究を実施することを行います。

研究を行う当事者は臨床研究の方法論を十分に習得している必要があり、加えて、臨床研究の支援体制として、例えば生物統計家やデータ管理のスタッフを整備することも必要です。

「適正な被験者選択」のためには、適切な適格条件・除外条件の設定、不適格例を登録しない仕組み、適格性の事後チェックなどを必要とします。

社会的弱者の不当な勧誘を避けるという意味もあります。

臨床研究における8つの倫理的要件(3)

- 4) 適切なリスク・ベネフィットバランス
(Favorable Risk-Benefit Ratio)
- 被験者のリスクとベネフィットの明確化
被験者のリスクの最小化・被験者の利益の最大化
- 適切な治療方法の規定
 - 適切な毒性評価・有効性評価
(治療変更規準・支持療法含む)
 - 試験のモニタリング
(有害事象、プロトコール遵守)



Introduction to Clinical Research

27

「適切なリスク・ベネフィットバランス」とは、

- 被験者のリスクとベネフィットを明確化すること
かつ
- 被験者のリスクを最小化し、かつ利益を最大化すること
をいいます。

そのためには適切な治療方法を規定することや、試験参加の適格規程が守られているか、プロトコールは遵守されているかなどのモニタリングも必要になります。

臨床研究における8つの倫理的要件(4)

- 5) 第三者による独立した審査 (Independent Review)
- 研究と利害関係を持たない独立した第三者による研究
デザイン、対象、リスク・ベネフィットの評価
- 6) インフォームド・コンセント (Informed Consent)
- 研究目的、方法、リスク・ベネフィット、
代替治療の充分な説明 (information)、
理解 (comprehension)、
自発同意 (voluntariness)



Introduction to Clinical Research

28

「第三者による独立した審査」とは、研究と利害関係をもたない独立した第三者によるプロトコール審査、すなわちIRBによる研究デザイン、対象、リスク・ベネフィットに関する評価が必要ということを意味します。

「インフォームド・コンセント」の要件としては、研究目的、方法、リスク・ベネフィット、代替治療 (試験に参加しない場合に受けられる治療法) について十分に説明され、理解し、そして自発同意することが重要です。

臨床研究における8つの倫理的要件(5)

7) 候補者および被験者の尊重

(Respect for Potential and Enrolled Subjects)

- 同意撤回の自由
- プライバシーの保護
- 試験中に得られた新たな知見や試験結果の情報提供
- 被験者に対する福利の保証(有害事象の対応)

8) 研究を実施する地域社会との連携

(Collaborative Partnership)

- Community の価値観、文化、伝統、実地医療の尊重
- 被験者・communityともに研究から利益を享受
- 知的所有権、経済的利益などの公正な分配

→ 搾取を行わない!



Illustration by J. Craig Heppner

29

「候補者および被験者の尊重」としては、同意撤回の自由、プライバシーの保護、試験中に得られた新たな知見や試験結果の情報提供のほか、被験者に対する福利の保証、すなわち有害事象発生時の対応の必要性を求めています。

2004年に加わった8つめの要件「研究を実施する地域社会との連携」では、臨床試験を実施する地域社会の価値観等を尊重し、被験者・地域社会ともに研究の利益を享受しなければならぬ、つまり搾取を行ってはならないことをいっています。

これは、アフリカで治験を実施した抗エイズ薬を、当のアフリカの住民が医療費の問題等で使用できないといったことを背景として追加されたものです。

臨床研究における8つの倫理的要件まとめ

- 1) 社会的・科学的価値
- 2) 科学的妥当性
- 3) 適正な被験者選択
- 4) 第三者による独立した審査
- 5) 適切なリスク・ベネフィットバランス
- 6) インフォームド・コンセント
- 7) 候補者および被験者の尊重
- 8) 研究を実施する地域社会との連携



→「研究者の個人的好みのみ」で計画されるものではない。

→「IC取得のみ」が倫理的要件ではない。



Illustration by J. Craig Heppner

30

臨床研究における8つの倫理要件まとめます。

臨床研究というのは少数の個人が、他人あるいは社会の利益のために研究の被験者として負担リスクを背負わされることであり、ここに搾取の可能性が発生します。ですから倫理的配慮が必要になります。

倫理的な要件には「科学的」な要件も含まれており、インフォームド・コンセントさえ取得していれば倫理的な研究であるとはいえません。つまり、臨床研究の「倫理性」は、倫理原則/指針に基づいて計画され、第三者によって妥当性の審査を受ける必要があり、研究者の個人的な好みだけで計画されるものではないということです。

実際に臨床研究や疫学研究のプロトコルを読む際には、倫理的に妥当な研究か否かを判断するために、8項目を全て満たしているかチェックすることが有用でしょう。

また、IRB審査の際には、

- 科学性に関する審査:1)～3)
 - ガイドラインや法律に従っているかなどの審査:3)、6)、7)
 - 第三者的な立場からのリスク・ベネフィットバランスの審査:4)～6)、8)
- と審査するポイント(分野)別に担当を分け、分野ごとに重点的に審査することが有効かもしれません。

臨床研究における倫理的問題 不正行為(misconduct)

- 不正行為研究とは、研究の提示、実施、検討または、結果の報告に際しての**ねつ造**(fabrication)、**改ざん**(falsification)、**盗用**(plagiarism)を指す
- **悪意のない誤りまたは見解の相違は不正行為研究には含まれない**



Introduction to Clinical Research

31

最後に、臨床研究における倫理的問題に関連して、昨今トピックスとなっている事象を2つ挙げます。

1つめは「不正行為」です。

不正行為とは、研究の提示、実施、検討または結果の報告に際してのねつ造、改ざん、盗用を指します。ただし、悪意の無い誤り、見解の相違は不正行為研究には含まれません。

最近では、韓国のクローン実験のデータねつ造が話題になりました。

不正行為を防ぐためには、IRBによる審査やモニタリング、監査等の機能が非常に重要です。

臨床研究における倫理的問題 利益相反 (Conflict of Interest, Col)

- 患者の福利や研究の妥当性などの一次的な利益が資金獲得などの二次的な利益によって不当に影響を及ぼされる恐れがある状況

一次的な利益(primary interest)とは

医師、学者、教師などの専門職の義務により決定。(医師なら、患者の健康、研究の誠実性、等)

二次的な利益(secondary interest)とは

金銭、名声、権力欲、娯楽等、一次的な利益より派生するもので、**通常、それ自身に違法性はない**。専門職として実務上、必要となることもある。ただし、**一次的な利益より二次的な利益に比重を置くと問題となる**。

例：タバコ会社より資金援助を受けて喫煙と肺癌の罹患についての研究を行う。



Introduction to Clinical Research

32

もう1つは「利益相反」です。「利害の衝突」と表現される場合もあります。

「利益相反がある」とは、患者の福利や研究の妥当性などの一時的な利益、つまり研究による成果が、資金獲得などの二次的な利益によって不当に影響を及ぼされる恐れのある状況のことをいいます。例えばポジティブ・データ(よい結果)が出れば、企業の株価が上がる、といった問題です。

利益相反があるような場合には、それを開示することが重要です。研究には資金が必要ですし、単純にお金の流れを禁止することは、研究を進める上で弊害となることもあります。お金の流れと研究の独立性を担保するような仕組みを作り、それを公開することが重要といえるでしょう。

(Thompson DF, N Engl J Med 329: 573, 1993)

利益相反の開示

第2 研究者等の責務等

1(2) 研究責任者は、必要事項を臨床研究計画に記載しなければならない。

ト 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織の関わり

第4 インフォームド・コンセント

1(1) 研究者等は、臨床研究を実施する場合には、被験者に対し、方法及び資金源、起こり得る利害の衝突、... について十分な説明を行わなければならない。



Introduction to Clinical Research

33

臨床研究に関する倫理指針：厚生労働省 2004年12月改正

なお、「臨床研究に関する倫理指針」には、研究の資金源や研究者と製薬企業との関係を明らかにしなければならないということが明記され、利益相反の開示義務が規定されています。「疫学研究に関する倫理指針」も同様です。

つまり、研究者は「臨床研究計画」に利益相反に関する事項を記載し、IRBはその内容から研究資金の流れと研究の独立性について審査することが重要です。そして研究者は、インフォームド・コンセントに際し、被験者に対して利益相反について十分な説明を行わなければならないなりません。



本講義のまとめ

- 臨床研究は少数の個人(被験者)が、他人あるいは社会の利益のために負担リスクを負わされることであり、**倫理的配慮(被験者保護)が必要**
- 倫理的な研究か否かは、各種**倫理原則**に則して判断することが重要
 - 各原則が対立することもある
- 不正行為**を防ぐためには、IRBによる審査やモニタリング、**監査等の機能が非常に重要**
 - 悪意のない誤りや見解の相違は不正には含まれない
- 利益相反(利害の衝突)はあってはならないのではなく、開示することが重要**
 - 研究資金の流れと研究の独立性の担保



Introduction to Clinical Research

34

本講義の内容をまとめると、このようになります。

各倫理原則は対立することもありますので、臨床研究が倫理的か否かを考える際には、研究毎、事例毎に各原則の重みづけ、バランスを考えることが必要となる場合もあるでしょう。この点、注意が必要です。

最後に、みなさん自身が行う研究、関わる研究について、倫理的配慮がなされているか、被験者保護が実践されているかどうかを、本講義で学んだ倫理原則をツールとして考えてみてください。

付録 2 ICRweb e-learning 被験者保護

「OHRP の教育プログラム(翻訳)」

OHRP: Office for Human Research Protections

ICRweb - ICR臨床研究入門 - Windows Internet Explorer

http://www.icrweb.jp/icr/index.php?PHPSESSID=cd417ab1d96e3443b4e70e124c036f96

Welcome to ICRweb
ICR臨床研究入門へようこそ!

ICRwebさん、ようこそ!
アカウント情報 | ログアウト

ICRwebは、臨床研究に関する教育サイトです。医師、臨床研究コーディネーター、データマネージャーだけでなく、倫理審査委員会委員や、倫理審査委員会事務局スタッフのみならず、企業の方など臨床研究に関わるすべての人を対象としています。**もっと詳しく!**
ICRwebのeラーニングコンテンツをご利用いただくためには、メールアドレスの登録が必要です。**(新規メンバー登録へ)**

臨床研究入門 初級編

被験者保護

臨床研究入門 中級編 (準備中)

その他の教育プログラム

このページを追加

Bookmark帳を開く

検索

検索オプション

登録メンバー数: 255名

2008年02月20日
ICRweb「ガイドライン」のコーナーがオープンしました。

2008年02月08日
ICRwebのメニューに「規制・ガイドライン」を追加しました。ICR関連文書・リンクの紹介や、研究倫理指針等を掲載しています。

2008年01月21日
「臨床研究入門初級編」に「第5章 病気の原因を調べるための疫学研究」「コントロール研究」を追加しました。

2008年01月20日
「臨床研究入門初級編」のコーナーがオープンしました。これまでにオープンしていた「臨床研究入門初級編」「被験者保護」に関するeラーニングコンテンツに加え、その他の教育プログラムとして「ユーザー新設」「新設オープン」が追加されました。**(続きを読む)**

2008年01月20日
臨床研究入門初級編に「第3章 治療開発のための研究(非臨床試験)」を追加しました。

2008年01月17日
eラーニングコース「臨床研究入門初級編」のコンテンツを一部追加しました。

ICRweb - 被験者保護に関する教材 - Windows Internet Explorer

http://www.icrweb.jp/icr/modules/IRB/index.php?content_id=1

Welcome to ICRweb
ICR臨床研究入門へようこそ!

ICRwebさん、ようこそ!
アカウント情報 | ログアウト

被験者保護に関する教材

このコーナーは、臨床研究を行う上で配慮すべき「被験者保護」について学ぶことを目的としています。このコーナーの教材を用いて学習することにより、被験者保護について必要な知識を習得することを目的としています。

被験者保護については、臨床研究に関わるすべての人が理解し、実践しなければなりません。そのため、本コーナーの対象は、**臨床研究に関わるすべての人々**です。医師やコーディネーター、臨床研究コーディネーターやデータマネージャーなどの臨床研究専門職だけでなく、倫理審査委員会委員や倫理審査委員会事務局スタッフ、企業の方、非専門家を含むすべてのみなさんに、本コーナーの教材を活用して被験者保護について学んでいただきたいと思います。

このコーナーの教材は、被験者保護の教育が組織的に行われている米国の教材を翻訳しました。一部、日本の現状にあわないうところもありますが、様々な教育の機会にご利用ください。

今後、倫理指針の見直しなどが国の動向にあわせながら「日本語 被験者保護 教育プログラム」も開発していく予定です。

被験者保護に関するeラーニング教材:

- OHHRP: Office for Human Research Protections (米国) **日本語翻訳版**
被験者保護の基本的な内容、倫理原則が示されています。米国では、研究機関の長、IRB委員は受講が義務づけられています。
- OHHSR: Office of Human Subjects Research (米国) **日本語翻訳版**
倫理審査委員会の審査基準など被験者保護に関するより具体的な内容が示されています。NIH(National Institutes of Health, 国立衛生研究所)の倫理審査委員会委員向けコースです。
- NCI: National Cancer Institute (米国) **日本語翻訳版** **準備中**
NIHの公的研究費の助成を受けて臨床研究を実施する研究者は受講が義務づけられています。
- 日本語 被験者保護 教育プログラム **準備中**

検索

検索オプション

登録メンバー数: 255名

Introduction to Clinical Research