

Responsibility 7 Handling Allegations, Complaints and Noncompliance

Thanks to Susan Kometsky
Childrens Hospital, Boston

What is the IRB Administrator's Role: Allegations/Complaints

- Respond promptly to individual raising the complaint/allegation
- Gather as much information as possible
- Assure individual it will be investigated
- Assure confidentiality, if warranted
- Set a time when you will report back individual regarding status (ongoing)
- Immediately notify IRB Chair/ Institutional official
- Participate in investigation as deemed appropriate

Human Subject/Regulatory

- All allegations and complaints need to be taken seriously and fully investigated
- Must establish and follow institutional policies and procedures
- May involve more than the IRB
 - Fraud
 - Misconduct
- Some allegations/complaints will be noncompliance

Individuals Who May Need to be Involved

- IRB Chairman
- IRB members
- Institutional official
- General Counsel
- Leadership of Institution (Deans, VP, Chairpersons etc)
- Risk Management
- Those involved in allegations

Sources of Allegations/Complaints

- Research Subjects/families
- Research staff
- Institutional staff and faculty
- Whistleblowers
- Regulatory agencies
- Institutional compliance/ QI audits
- Anyone from anywhere
- Anonymous or identified

One Example of SOP

- Obtain information regarding complaint/allegation to determine magnitude and seriousness
- Notify IRB Chairman
- Notify individual who complaint was raised against
- If necessary establish meeting within 24-48 hours with all those involved
- If necessary suspend protocol

One Example of SOP (cont)

- At meeting (PI, supervisor, general counsel, IO, IRB chair, IRB administrator)
 - Discuss complaint/allegation
 - Obtain preliminary information
 - Determine responsibilities for full investigation
 - If possible, determine whether serious or continuing and requires reporting to OHRP (Assurance dependent)

Some Ideas To Consider

Strive for culture of openness

- Emphasize PI responsibility with research team
 - Encourage bringing concerns forward
 - Reward those who bring concerns forward
 - Meet with staff frequently to ask if any concerns
- IRB administrator
 - Encourage PI to be open with concerns/noncompliance
 - Maintain attitude "help resolve and educate" versus "get you and punish"
 - "It is not what you say but the way you say it"
- Ombudsman for staff concerns
- Research subject complaints: communicate with subject frequently regarding status of investigation.

One Example of SOP (cont)

- If serious or continuing noncompliance, send initial written notification to OHRP
 - What is known
 - Whether federally funded
 - Whether subjects have been harmed
 - Self determined deadline to complete investigation
- Conduct investigation
 - process could include
 - Review of IRB records
 - Review of research records
 - Interviews
 - Individuals involved will be incident specific

Exercise : What would you do?

- You receive a call from a research subject who is very upset and feels like she has not been properly treated and informed about the research protocol
- You speak with the individual and she threatens to take legal action
- You call the PI to inform her. The PI's response is "This woman is crazy. She does this all the time. She has changed providers in our department every month. Don't worry, she will calm down and never takes legal action".

One Example of SOP (cont)

- Prepare detailed written report
 - How was incident noted
 - Summary of allegation/complaint
 - How was investigation conducted
 - Results of investigation
 - Actions taken to prevent reoccurrence
 - Sanctions (if necessary)
 - PI specific (education)
 - System improvements
- Send final report to OHRP
- Use same procedures regardless as to whether reportable

Exercise What would you do?

- Faculty member gives you two publications and advises you he does not think there was an approved protocol. Advises you they do not want to be identified.

Exercise: What would you do?

- Junior faculty member comes to IRB administrator with "what if scenario"
 - Another PI is submitting paper that represents prospective research was conducted with IRB approval and informed consent
 - However never a "research protocol", treated patient as clinical care, obtained clinical consent and retrospective medical record review
 - Junior member was part of research team but when questioned senior faculty member upon reviewing draft of paper, they were removed from research team
- IRB administrator suspects this is a real situation
- Faculty member will only disclose it involves a drug and no further information provided.

Responsibility 8 Off-site/Cooperative Research*

Ada Sue Selwitz, M.A.
Director, Office of Research Integrity
Adjunct Associate Professor,
Behavioral Sciences, College of Medicine
Co-Director Bioethics and Research Integrity Core,
Center for Clinical and Translational Sciences
University of Kentucky

*Acknowledgement: Helen McGough, MA, CIP

Example of Types of Research Not Discussing Today

- Researcher Conducts Research at a Different Geographic Location But No Institution/Facility/Organization is Involved

What is Off-Site/ Cooperative Research?

- Any Research That is Conducted at a Site Not Associated with Your Facility or Under Your IRB's Authority
 - Rented Space Usually Considered Affiliated if Your Institution Signed the Lease

What is the Regulatory Basis?

- **§46.114:** "Cooperative research projects ... involve more than one institution. ... each institution is responsible for safeguarding the rights and welfare of human subjects and for complying with this policy. With the approval of the Department or Agency head, an institution participating in a cooperative project may enter into a joint review arrangement, rely upon the review of another qualified IRB, or make similar arrangements for avoiding duplication of effort."

Examples of Cooperative Research

- Researcher Collaborates with a Non-affiliated Site
 - Conducts Part of Research Originating Off-site
 - Instrument Development
 - Data Analysis
- Researcher Conducts Research Off-site (i.e. At Another Facility, Institution, Organization)
 - Domestic/International
 - Independent Sites
 - Sites with IRBs

What is Administrator's Role? To Assist in Determining if:

- Activities Involve "Human Subjects"
- Activities Involve "Research"
- Activities are Non-Exempt

What is Administrator's Role?*
To Assist in Determining if:

1. Site is Engaged in Research
2. An Assurance is Needed
3. Your HRP Policy Applies
4. Your IRB Will Be Relied Upon IRB
5. Appropriate Agreements in Place
6. Your IRB Has Appropriate Expertise

*Assuming Activities are Non-Exempt and Involve Human Subjects and Research

How Do You Determine if the Other Site is Actually Engaged in Research?*

- January 1999 OHRP Guidance on Engagement of Institutions in Human Subjects Research
<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/assurance/engage.htm>
- October 2006 Draft OHRP Guidance on Engagement of Institutions in Human Subjects Research
<http://www.hhs.gov/ohrp/requests/engage.pdf>
Engagement Comparison Table
<http://www.hhs.gov/ohrp/requests/engagetable101006.pdf>

*See Handout

OHRP Guidance Includes:

1. Examples of Institutions Engaged in Human Subjects Research
2. Examples of Institutions NOT Engaged in Human Subjects Research

Exercise 1

- PI Collects Tissue Samples at Your Institution. PI Contracts With Local Clinical Lab that Runs Tests on the Samples.
- Is the Clinical Lab Engaged in Research?

When is a Site Not "Engaged" in Research?

Exercise 2

- Your PI Collects the Data at Your Institution. The PI De-identifies the Data and Sends It to His/Her Collaborator at Children's Hospital for Data Analysis.
- Is the Children's Hospital "Engaged in Research"?

When is a Site Not "Engaged" in Research?

When is a Site Not "Engaged" in Research?

Exercise 3

- NIH Funded Study Approved at Your Institution
- PI Not Able to Recruit Enough Subjects
- PI Modifies Study to Add Two Sites:
 - A Local Hospital
 - Private Physicians Office

When is a Site Not "Engaged" in Research?*

*1999 Engagement Memorandum

Exercise 3 Continued

- Each Site Asked to do the Following:
 - Give Prospective Subjects a Postcard that Subjects can Send to PI if He/She is Willing to be Contacted
 - Provide Data to PI from Subject's Medical Record
- Are the New Sites "Engaged in Research"?

New 2006 Draft Engagement Memorandum – Site Not Engaged If Only Involvement:

- Institutions Whose Employees or Agents Release to Investigators at Another Institution Identifiable Private Information or Identifiable Biological Specimens Pertaining to the Subjects of the Research

If Site is Engaged in Research, is an Assurance Needed?*

- If Your Institution Holds an FWA, the Off-site Institution Should Probably Obtain an FWA
- If Funding is Federal, All Sites Engaged in Research Will Need FWA
- Other Federal Agencies May Have Additional Requirements

*Does Not Apply to Research FDA-regulated Only

The IRB of Record What Can Your Policy Be?

1. Require Your Institution's IRB Review and Approval of All Off-site Research
2. Accept the Review of the Off-site Institution's IRB (You Sign IRB Authorization Agreement)
3. Require Both Your Institution's Review and the Off-site Institution's Review

Does Your HRP Policy Apply?

YES, if Your Employee is "Engaged" in Research and if the Research:

- Is Conducted By or Under the Direction of Your Institution's Personnel in Connection With His or Her Institutional Responsibilities;
- Uses Your Institution's Property, Facilities, or Resources to Support or Carry Out the Research;
- Uses the Name of Your Institution in Applying for Funds

The IRB of Record What Can Your Policy Be? Cont.

4. Ask the Off-site to Abide By Your IRB Review (Off-site Signs IRB Authorization Agreement)
5. Ask Independent Collaborators at Off-sites to Accept Your IRB's Review (Independent Investigator Agreement)

Does Your HRP Policy Apply? Cont.

YES, if Your Employee is "Engaged" in Research and if the Research:

- Uses the Name of Your Institution in Recruiting or Consenting Subjects
- Investigator Plans to Use His/Her Affiliation With Your Institution in Any Publication or Public Presentation Resulting From the Research;
- Uses Your Institution's Non-public Information to Identify or Contact Human Research Subjects or Prospective Subjects;

IRB Authorization Agreement

- Indicates the Relied Upon IRB
- Signed By Both Institutions
- Limits FWA to a Specific Project
- Filed at Both Institutions
- Submitted to OHRP Upon Request

Does Your IRB Have Adequate Expertise?

- Require Letter of Support From Site Stating
 - Review of Protocol
 - Willingness to Participate
 - Appropriateness of Site for Population
 - Appropriateness of Space for Procedures
 - Appropriateness of Facilities to Handle Adverse Events
- Identify Consultant from Site for Review
- Appropriate Monitoring and Follow-up

What is Administrator Role? To Assist in Determining if:

1. Activities Involve "Human Subjects"
2. Activities involve "Research"
3. Activities are Non-Exempt
4. Site is Engaged in Research
5. An Assurance is Needed
6. Your HRP Policy Applies
7. Your IRB Will Be Relied Upon IRB
8. Appropriate Agreements in Place
9. Your IRB Has Appropriate Expertise

Resources

- VA Off-site research handbook:
http://www1.va.gov/vhapublications/ViewPublication.asp?pub_ID=1486
- Authorization Agreement:
<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/assurance/iprotsup.rtf>
- Individual Investigator Agreement:
<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/assurance/unafisup.rtf>

Resources

- FDA Information Sheet Guidances: Guidance for Institutional Review Boards, Clinical Investigators, and Sponsors:
<http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/default.htm>
- Federal Wide Assurance
http://www.hhs.gov/ohrp/assurances/assurances_index.html

University of Kentucky Sample SOP & Form

- Off-Site Research:
http://www.research.uky.edu/ori/SOPs_Policies/1f-Off-Site_Research_SOP.pdf
- Form N Off-Site Research:
http://www.research.uky.edu/ori/ORIForms/10825-Form_N-RTF.rtf

Responsibility 9 Quality 'Assurance' / Improvement Activities

Elizabeth Bankert
Assistant Provost
Dartmouth College

Acknowledgements:

Ada Sue Selewitz
Susan Kornetsky
Helen McGough

Method



Quality Improvement Activities

- Why?
 - to improve policies and practices in research with the aim to continually maximize the protection of human subjects
- Goal: one interpretation
 - An proactive effort to continually educate and update the research community of regulations and policies regarding human subject protections.

Quality Improvement Program (QIP):

1. Assess and Identify gaps
(strengths and weaknesses):
 - Self-assessment
 - External assessment (OHRP, consultant)
2. Improve
Consultation
Best practices
Education
3. Develop on-going process to monitor success in achieving goals



Goals

- Prevent harm
- Strengthen program
- Improve quality
- Increase efficiency
- Inspire confidence

Do you have the necessary policies in place?

Are you following those policies?

Could I tell from the paper trail?

Steps:

1. Identify the program you are assessing
(IRB only, HRPP, researchers program)

2. Identify standards (45 CFR 46, 21 CFR 50,56,312,314, CIOMS, ICH, etc.)

3. Identify who will conduct the assessment
(IRB staff, IRB members, institutional group, external evaluators, existing QI) and assure expertise

4. Identify who will receive results of QIP

5. Identify budget

QIP for the IRB

- OHRP self-assessment tool
- FDA checklist
- Internal Audit or QI Department
- Research Advisory Board/Faculty Senate/Hospital Board task force review
- Accreditation (AAHRPP)
- Consultants
- Reviewer sheet and consent form checklists for IRB members

QIP for the researcher

- Random compliance surveys
- Visits and reviews prior to starting
- Random site audits
 - Review the IRB file
 - Review and compare the Investigator/Project Director File (regulatory binder)
 - Audit pharmacy records (investigational drugs) or records (implanted investigational devices)
 - Review of informed consent documents
 - Interview or survey researchers and research staff
 - Observe the informed consent process
 - Interview or survey research subjects



QIP for the researcher

- Pre- IRB approval QA/QI
 - Scientific merit review
 - Review of researcher competence
 - Checklist for review submission
 - Exquisite initial IRB review

QIP for the HRPP

- Develop metrics
- Respond to quality improvement audit findings
- Provide education forums to address issues
- Revise and implement policy and procedure
- Establish whistleblower policy
- Tell us what you think?
- Hotlines or drop boxes for complaints
- Surveys
 - Subject
 - PIs
 - IRB members
 - IRB administrators

QIP for the researcher

- Post- IRB approval QIP
 - Continuing review of high quality and frequency according to risk
 - Conduct random continuing reviews at higher frequency
 - Rigorous complaint management system
 - Adverse event policy and review
 - Require researchers to contact IRB at time of external audits (FDA, sponsor, other)
 - Protocol violation policy and review

HRPP QIP: One example

- Random selection of protocols based on dept and funding source
- Review QIP PI and issue report (to ?)
 - Review files, sample subject records, consents
 - Add step to ask PI about interactions with IRB and general issues regarding environment for clinical research
- Review IRB QIP and issue a report (to ?)

Proactive (QIP) example

- Identify high risk protocols approved by IRB and work with PI before study begins
 - Greater than minimal risk
 - Complicated protocol
 - PI serves as sponsor and investigator of IND-IDE
 - History with PI

Exercise

- Your institution is developing a QI program.
 - Where should this office report?
 - When a program includes random evaluations of specific protocols. Should the findings be sent to the IRB? Why or why not?

Findings:

- PIs do not know how to set up regulatory and study binders:
 - Developed templates
 - provide a lecture twice a year as a part of a course
- Everyone had a different idea where informed consents should be filed or policy implemented
 - set up institutional task force to develop policy
- Concerns about ancillary departments that support research
 - sponsor monitoring reports identified pharmacy did not have appropriate temperature control and alarms on freezers,
 - minor error made in drug dispensation
 - pathology releasing tissue without knowing whether there was an approved protocol

Resources

- OHRP Quality Improvement Program (QIP): <http://www.hhs.gov/ohrp/qi/>
- FDA : A Self-evaluation checklist for IRBs: <http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/irbchecklist.html>
- Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs (AAHRPP): <http://www.aahrpp.org/>
- Partnership for Human Research Protections (PHRP): <http://www.ncqa.org/Programs/Accreditation/PHRP/phrp.htm>
- Health Improvement Institute's Award for Excellence in Human Research Protections: <http://www.hii.org/500.htm>

Tips for Success

- Involve IO and compliance office
- Start small, don't reinvent the wheel
- Keep tabs on time and budget
- Use existing resources
 - Metrics from databases
 - In-house compliance, auditing and monitoring facilities
- Keep it positive !
- Put an education spin on it (not police)



Responsibility 10 Management of Staffing and Infrastructure

Thanks to Susan Kornetsky
Childrens Hospital, Boston

It really doesn't matter

- Liaison between IRB and investigators
- Oversee IRB administrative process
 - Recordkeeping (protocols, minutes)
 - SOPs
 - Coordination of IRB meetings (pre and post)
 - Brings in-depth knowledge of regulations
 - Provides advice to PIs, research staff
 - Represents institution to outside agencies
 - Coordinates human subject activities within organization

Management of Staffing and Infrastructure Responsibility

- What is an IRB Administrator
- Hiring IRB administrators
- Staffing
- Office Space
- Budget
- Helpful hints

What profession prepares you to be an IRB Administrator?

- Teacher- provides education
- Diplomat- negotiates among parties
- Lawyer- interprets regulations
- Air traffic controller- controls flow of protocols, prevents mishaps and is constantly under stress
- Plumber- responsible for unclogging a stuffed up system
- Artist- needs to be creative
- Firefighter- continually puts out fires
- Magician- needs to be three places at once
- Police- protects what is right and just
- Resident MD- never sleeps, works long hours
- Fortune-teller – needs to predict the future

What do you call an individual who supports an IRB?

- IRB administrator
- IRB professional
- Protocol administrator
- Human Subject Protection Specialist
- Administrative Assistant to the IRB
- IRB Director
- Human Subject Compliance Specialist
- What are other names in the audience?

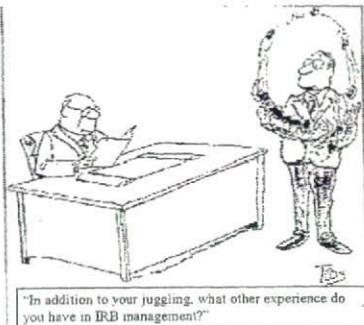
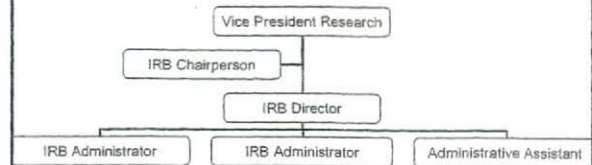
Exercise: What traits would you look for in hiring an IRB administrator?

- Write down 3 of your most most important traits that helped you obtain a job as an IRB administrator.
- Write down 2 traits you would want to avoid in an IRB administrator.

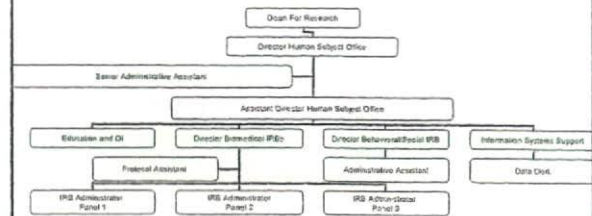
Hiring IRB Administrators

- Interpersonal skills
- Service-oriented
- Some exposure to research environment (coordinator/research assistant/monitor)
- Open minded, flexible
- Ability to multi task
- Works well under pressure
- Detail minded
- Good writing skills
- Consider trained versus untrained
- CCIP certification

IRB Staffing Example 1



IRB Staffing Example 2



Staffing Depends on

- Number of protocols
- Complexity of protocols
- Number of IRBs
- Use of subcommittees
- Frequency of meetings
- Services offered
- Chair/co-chair responsibilities
- Educational/QI responsibilities
- Organization of workload

Staffing Model Examples

- Assign responsibilities to specific IRB function
 - support an individual type of IRB
 - pre and post IRB review
 - specific function (adverse events, continuing reviews, amendments)
- Assign responsibility via departments/PIs
 - support all/some IRB activities
 - assume all/some responsibilities
- Many combinations or other approaches
- Training/education/QI/compliance usually separate

Other Staffing Issues

- What role and responsibilities does the Chair/Co Chair assume?
- Variety of skills required
 - Clerical
 - Professional
- IRBs require information technology support (websites, databases, paperless systems)
- Consider use of students/interns
- Benchmark with similar institutions

Budget Items

- Salaries
 - IRB staff
 - Chair/co-chair
 - ISD support
- Supplies
 - Computer
 - Software
 - Databases
 - Websites
 - Office
- Ongoing Education/ Training
 - Subscriptions
 - Books
 - CD
 - Travel for conferences
- Committee Operations
 - Copying/computers
 - Food
 - Distribution of materials

Space

- Location (near or distant from PIs)
- Offices or cubicles
 - Room to meet with PIs
 - Confidentiality
- Proximity to protocol files
 - Storage
 - Secure location
- Conference room
- Library/resource collection
- Copiers, fax, phone lines
- Proximity to other associated offices

Exercise: What do you do?

- You are a protocol administrator for an IRB? You have been working in the office for 18 months. The work load is overwhelming and you feel you are not able to review things as carefully as required to meet the regulations. What do you do?

Budget

- IRB administrators should be involved in budget preparations
- Separate or combined
- Prioritize
- Be realistic, but ask for what is needed
- Don't ask unless you really need it
- Use the money allocated
- If budget is cut, explain implications to Chair and IO
- Benchmark
- Continued training is essential

付録 3. 日本版 倫理審査委員及び委員会事務局向け

被験者保護 e-learning プログラム

(研究分担者: 山上須賀、他)

倫理審査委員会委員・事務局向け教育プログラム
倫理審査委員会
被験者保護教育プログラム ver1.

作成： 厚生労働科学研究費
臨床研究基盤整備の均てん化を目指した
多目的教育プログラムと普及システムの開発
研究代表者：山本精一郎

本プログラムの説明

・本プログラムは、研究計画の審査を行う際に、倫理審査委員会が果たすべき役割を学ぶためのものです。

・本プログラムは、米国の政府機関である被験者保護局（Office for Human Research Protection：OHRP）が作成し公開する教育プログラムを参考とし、臨床研究に関する倫理指針等で求められる日本における要件を盛り込み作成しました。

2

本プログラムの内容

- 第0章 はじめに
 - 臨床研究が必要な理由、臨床研究の倫理性と科学性、倫理審査委員会の役割
 - 第1章 本プログラムの対象と履修目的
 - 第2章 不適切な臨床研究の歴史
 - 世界の歴史、日本の歴史
 - 第3章 研究倫理原則
 - ヘルシンキ宣言、ヘルモントレポート
 - 第4章 研究に関する規制
 - 臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針
 - 第5章 倫理審査委員会
 - 倫理審査委員会設置者の責務、倫理審査委員の責務、審査の対象となる研究、倫理審査規程、倫理審査委員会運用手順
 - 第6章 研究者の責務
 - 研究者の責務、研究責任者の責務
 - 第7章 インフォームド・コンセント
 - 第8章 研究機関の長の責務
 - 第9章 用語の定義
- 別添資料：審査規程案
今後の検討事項

3

第0章 はじめに

- ・ 臨床研究が必要な理由
- ・ 臨床研究の倫理性と科学性
- ・ 倫理審査委員会の役割

0.1 臨床研究が必要な理由

- ・ 臨床研究は、未来の患者さんのために最善の医療を提供すること、すなわち、医療の進歩を目的として人を対象として行う研究です。
- ・ 医療の進歩としては、病気の原因やしくみを解明し、予防方法、診断方法、治療方法を改善すること、そして患者さんの生活の質を向上することなどがあげられます。
- ・ 新しい治療方法や診断方法が本当に人に対して効果があるか、安全に使えるかどうかは、研究所の試験管の中や動物実験だけではわかりません。動物実験では、用いる動物の種類により効果や副作用の現れ方が異なる場合がありますが、それと同じように、人に対して使ってみて初めてわかることもあります。

5

0.1 臨床研究が必要な理由（続き）

- ・ 臨床研究には、人から採取した組織を用いる基礎研究、調査研究、観察研究、臨床試験等、いろいろな種類があり、これらを段階を追って行っていきます。
- ・ つまり、人に対して本当に効果があるか、安全かどうかを知るためには、最終的には人で試して確認するしか方法がありません。
- ・ このことは、臨床研究に関する世界的な倫理原則の「ヘルシンキ宣言」や日本の「臨床研究に関する倫理指針」にもうたわれています。

6

0.2 臨床研究の倫理性と科学性

- 医療の進歩のために臨床研究は必要ですが、研究に参加する方（以下、被験者）を安全面や人権面（以下、福利）で保護することが重要です。
- 臨床研究を行うことにより得られる科学的及び社会的利益よりも、被験者の福利を優先するように被験者を保護しなければなりません。
- 一方、研究は、倫理面のみ確保できていれば倫理的な研究か、ということそうではありません。研究は被験者の安全を保てるように、かつ、新しい医療をきちんと評価して、正しい結果が導き出せるように科学的に計画されてこそ、倫理的であるといえます。

0.3 倫理審査委員会の役割

- 倫理審査委員会では、研究計画の内容が科学的かつ倫理的であり、被験者を保護して計画通りに研究を行うことにより、正しい結果が導けるかどうかを、病院などの研究を行う機関以外の人も交えて、第三者の立場で審査し、確認する役割があります。
- 被験者は、直接接する研究者だけではなく、病院長などの研究機関の長、そして倫理審査委員会の三者がそれぞれの役割(責務)を果たし、責任を分かち合い、保護しなければなりません。
- 倫理審査委員会は、研究において以上のような重要な役割を担っており、必要不可欠な存在です。

第1章 本プログラムの対象と履修目的

1.1 本プログラムの対象

本プログラムは以下の方を対象として作成しています。

- 倫理審査委員会委員長
- 倫理審査委員会委員
- 倫理審査委員会事務局担当者

1.2 本プログラムの履修目的

研究計画の審査を行う際に、倫理審査委員会が果たすべき役割とそのために必要な知識、実際の審査方法、倫理審査委員会の運営方法を学ぶことです。

- ※ 平成21年4月1日施行の「臨床研究に関する倫理指針」では、倫理審査委員会の設置者に対して、倫理審査委員の教育研修を行うことを推奨しています。
- 本プログラムは、この指針の規定を受けて作成しています。

第2章 不適切な臨床研究の歴史

- 海外
- 日本

第2章 不適切な臨床研究の歴史

- 不適切な臨床研究として、古くはナチスドイツによる人体実験や、日本においては日本軍731部隊による人体実験の話が、悲惨な歴史事実として有名です。
- 戦後においても、世界中で不適切な臨床研究が繰り返され、近年にいたってもしばしばそれらの報道を耳にすることがあります。
- 本章では、不適切な臨床研究の実際を知ることを通して、倫理的な配慮の欠如により起こりうる悲惨な出来事を実感していただくとともに、後に説明する倫理原則の何にこれらのどの部分が違反するのかを考える練習問題として、事例を提示しています。¹³

2.1 不適切な臨床研究の歴史：海外①

- 第二次世界大戦中：ナチス・ドイツの人体実験
 - ナチスドイツは第二次大戦中に、民間人や捕虜を対象に、低体温実験、マラリアに感染させる実験、断種実験などの多くの人体実験を実施していた。
- 1950年代：ウィローブロッック肝炎研究（米）
 - ニューヨーク州のウィローブロッック州立学校で、知的障害児を対象に、肝炎ウイルスを接種し、型の違いによる伝染の仕方の違いやガンマ・グロブリンを投与する人と投与しない人での肝炎が発症する割合を調べた。
 - 研究の目的は予防法を調べるためと説明していた。
 - 障害のある子供を州立学校に預けるしかない親は、研究への参加に同意せざるを得なかった。
 - 研究実施者のソール・クルーグマンは、本研究の成果により、のちにニューヨーク大小児科教授に就任した。¹⁴

2.1 不適切な臨床研究の歴史：海外②

- 1960年代：ユダヤ人慢性疾患病院研究（米）
 - ニューヨーク州のユダヤ人慢性疾患病院の免疫応答が低下した末期患者に対して、患者から同意を得ることなく、生きた癌細胞を注射する実験を行った。
 - 1963年に内部告発により発覚した。
 - 共同で研究を行ったC. サザム医師（スローン・ケタリング研究所）がE. マンデル医師はいずれも裁判により敗訴したものの、敗訴後も、サザム医師は要職に着任し続けた。研究者間では、サザム医師の人体実験は問題視されていなかった。
- 1970年代：サン・アントニオ避妊研究（米）
 - 貧しい女性を対象に避妊薬の効果を見るためにプラセボ（偽薬）と比較するランダム化臨床試験を行った。
 - 被験者にはプラセボを使用することを伝えずに試験を行ったため、プラセボを使用した被験者に、予想通りの望まない妊娠が増えた。¹⁵

2.1 不適切な臨床研究の歴史：海外③

- 1932-72年：タスキギー梅毒研究（米）
- 研究の内容
 - アラバマ州メイコン郡タスキギーのアフリカ系アメリカ人の低所得者の梅毒患者399人を対象に、梅毒の自然経過の観察研究を行った。
 - 梅毒に対する治療はせずに、腎臓穿刺による病状の確認のみを行った。
 - 研究協力への報酬として、交通費、暖かい昼食、梅毒以外の病気に対する治療、葬儀代等が提供された。
 - 研究開始時の1932年には梅毒の治療薬はなかったが、その後ペニシリンが梅毒に効くことがわかり、1946年からは一般診療として使えるようになったにもかかわらず、引き続き使わなかった。
 - 1972年、AP通信およびニューヨークタイムズで非倫理的な研究内容を報道され、ようやく研究が中止になった。
 - 本研究により、研究者らは17本の論文を発表した。
 - 驚くべきことに、研究の実施主体は米厚生省・公衆衛生局であった。
- 研究のその後
 - 1996年、生存者11名と遺族が勝訴した。¹⁶
 - 1997年、生存者5名に対しクリントン大統領（当時）が謝罪した。

2.2 不適切な臨床研究の歴史：日本①

- 1930年代：日本軍731部隊（関東軍防疫給水部）
 - 中国にて、細菌兵器を開発するために、中国人やロシア人捕虜にチフスやコレラ等を感染させる実験を行った。
- 1952年：名古屋市乳児院大腸菌感染実験
 - 「特殊大腸菌」の研究のため、名古屋市立医科大学乳児院において、保護者の承諾を受けることなく、収容児に大腸菌を飲ませる実験を行った。
 - 飲んだ児はもちろん、伝染児も重態になった。
- 1952年：新潟精神病院ツツガムシ病菌接種実験
 - 「発熱療法」の研究として、新潟大学医学部内科主導のもと、新潟精神病院の入院患者149名に対してツツガムシ病菌を接種する実験を行った。うち8名が死亡した。
 - 病原体接種の事実はカルテに記載されなかった。¹⁷

2.2 不適切な臨床研究の歴史：日本②

- 1965年：キセナラミン事件
 - 製薬会社の興和が、社員187名を対象に、抗ウイルス薬の新薬キセナラミンとプラセボ（偽薬）を比較する臨床試験を行った。
 - 社員は上司の指示を受けて参加した。
 - 副作用の訴えは無視され、うち1名が副作用が原因で死亡した。
- 1982年：日本ケミファ事件
 - 日本ワイスと日本ケミファが鎮痛消炎剤「シンナミン」を共同で開発する臨床試験において、日本ケミファが、分担した研究のうち一部を実際には行わず、データをねつ造していた。
 - 副作用死亡が3名出ていることも隠蔽していた。¹⁸

2.2 不適切な臨床研究の歴史：日本③

- **1998年：金沢大学医学部における臨床試験**
 - 卵巣がん患者を**同意を得ず**に多施設共同臨床試験に組み入れていた。
 - 研究者は、患者は臨床試験の対象ではなかったと説明するも、患者登録一覧表から当該患者名を削除した事実が裁判で発覚した。(改ざん)
 - また、同じ時期に、抗がん剤の副作用を軽減する薬の臨床試験が進行しており、上記試験の患者の大半がこの試験にも組み入れられていた。
 - 判決：説明義務違反による精神的苦痛を認めた。慰謝料60万円。
- **2007年：神戸市立医療センターにおける臨床試験**
 - 中央市民病院において、乳がん患者52名に対して通常とは異なる投与方法（投与量、投与順）による臨床試験を実施したが、そのうち、同意書の存在が確認できたのは4名分のみであり、うちサインがあるのは1名分のみであった。(口頭同意はあった)
 - その後の調査で、西市民病院についても**同意書の存在しない事例**が発覚した。

19

2.2 不適切な臨床研究の歴史：日本④

- **2008年：東京大学医科学研究所の論文虚偽記載**
 - 白血病患者の**検体**を用いる**後ろ向き研究**を行い、**研究結果を論文化する際に、事実と異なり、倫理審査を受けた、同意を得た検体を用いた、と虚偽の記載**をした。
- **2009年：三菱田辺製薬のデータ捏造**
 - 田辺三菱製薬の前身の旧ミドリ十字が設立した子会社バイファが、肝硬変などに使う医薬品「遺伝子組換え人血清アルブミン製剤」の臨床試験データを**ねつ造**していた事実2件が発覚した。
 - 田辺三菱製薬は、申請時に動物実験で出たアレルギー反応を出なかったことにした他、安定性を示すデータに問題があったにもかかわらず、なかったように装っていた事実を発表し、承認の取り下げと製品の自主回収を発表した。
 - データの**隠蔽**は品質管理責任者の指示で行われていた。

第2章 不適切な臨床研究の歴史：まとめ

- このように、人体実験や不適切な臨床研究は繰り返して起こっています。
- こんなに悲惨なことになるならば、人を対象とした研究は禁止してしまえばよい、と思えてしまいますが、先に示したように、医療の進歩のためには人を対象とした研究、臨床研究は欠かせません。
- 臨床研究は行わなければいけないものであるならば、参加いただく被験者が負うリスクを最小化して福利を保護し、かつ、正しい結果を導けるように、科学性と倫理性を確保して行わなければなりません。
- そのために確立されたものが、研究倫理原則と研究に関する規制です。
- 次章で研究倫理原則を、次々章で研究に関する規制を説明します。

21

第3章 研究倫理原則

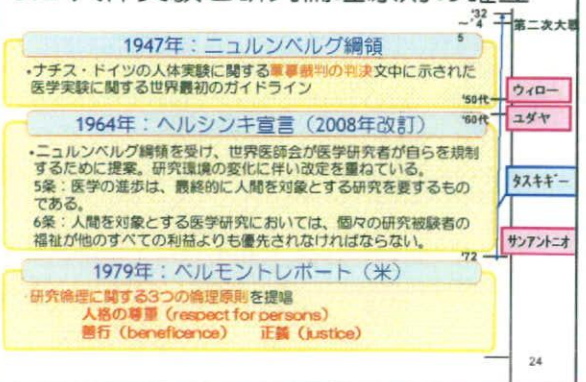
- ニュルンベルグ綱領
- ベルモントレポート
- ヘルシンキ宣言

3.1 研究倫理原則の確立

- 研究倫理原則は、前章に示した人体実験の悲惨な歴史を受け、その反省から確立されてきたといえます。
- 研究倫理原則の主なものは以下のとおりです。
 - ニュルンベルグ綱領（1949年）
 - ヘルシンキ宣言（1964年）
 - ベルモントレポート（1979年）
- 次頁で、人体実験の事例と研究倫理原則発表の時間関係、そして研究倫理原則の概略を示します。
- ベルモントレポートについては、その後に詳しく説明していきます。

23

3.2 人体実験と研究倫理原則の確立



24

3.3 ベルмонт・レポートの確立

- ・ 米国において、タスキギー事件が発覚し、国民の批判を受けて、1974年に国家研究法が成立しました。
- ・ 国家研究法では、倫理審査委員会の設置を義務化し、被験者保護を法制化し、生物医学と行動研究における被験者保護のための国家委員会を設立しました。
- ・ その国家委員会は17冊の報告書を発表していますが、そのうち1979年に発表された1冊がベルмонтレポートと呼ばれています。
- ・ ベルмонт・レポートはA～Cの3つのパートにわかれ、Aでは**診療と研究の境界**に関する考え方を、Bでは3つの**基本倫理原則**を、Cでは**基本倫理原則を研究に適用**した場合の要件を説明しています。²⁵

3.4 診療と研究の境界:パートA

- ・ パートAでは、診療と研究の境界について、以下のように説明しています。
 - ・ 研究と診療行為とを区別することは、研究に参加する被験者を保護するために審査すべき事項を知るためにも重要です。
 - ・ 研究と診療の区別が難しい理由として、双方を伴って行われる場合が多いことがあげられます。
 - ・ 「診療」は、患者個人の権利を高めるためにのみ考案された治療や診断などの介入を意味し、成功への期待を伴って行われるものです。
 - ・ 「研究」は、仮説を検証して結論を導き出せるようにして、そこから一般化できる知見を見出す、もしくは見出す契機となるように考案された行為のことをいいます。研究の内容は、目的と目的を達成するために計画された一連の手順とを説明する公式の実験計画書の中に記載されています。
 - ・ 一般的ルールとして、行為の中になくなるものでも研究の要素が含まれていれば、その行為は被験者を保護するために倫理審査を受けるべきです。
- ・ なお、日本の臨床研究に関する倫理指針では、日常行う診療行為であっても、以下の場合は研究と考え、審査が必要とされています。
 - ・ 2つの群に分けて、治療方法や診断方法を比較する場合
 - ・ 日常行う診療行為で得られた情報を用いて集計し、学会や論文等発表する場合²⁶
※臨床研究に関する倫理指針の詳細は、第4章をご参照ください。

3.5 基本倫理原則：パートB

- ・ パートBでは、以下の研究倫理3原則について解説しています。
 - **人格の尊重 (respect for persons)**
 - **善行 (beneficence)**
 - **正義 (justice)**
- ・ この3原則は、研究者、被験者、審査にあたる者、そして関心のある一般市民が、人を対象とする研究に付随して発生する倫理的問題を理解する手助けとなるように、普遍的な一般概念として述べられています。²⁷

3.6 基本倫理原則を研究に適用した場合の要件：パートC

- ・ それぞれの研究倫理原則に基づく、研究に求められる要件は以下のとおりです。
 - 「**人格の尊重**」
 - ・ インフォームド・コンセント
 - ・ プライバシーの保護と秘密保持
 - ・ 強制あるいは不当な影響を受けやすい被験者に対する追加保護措置
 - ・ 個人の自律性 (autonomy) の尊重
 - ・ 自律性が弱くなっている個人の保護
 - 「**善行**」
 - ・ 倫理審査委員会によるリスク・ベネフィット評価 (研究のデザインを含む)
 - ・ 被験者にかかるリスクの最小化
 - ・ 研究の利益に対するリスクの正当性
 - 「**正義**」
 - ・ 研究による負担と利益の公平な分配
 - ・ 被験者の選択の公平性²⁸

3.7 ヘルシンキ宣言①

- ・ ヘルシンキ宣言は、世界医師会が表明する人間を対象とする医学研究の倫理的原則です。
- ・ 個人を特定できる人由来の試料 (人から採取した細胞や組織) やデータのみを用いる研究も対象に含めています。
- ・ 本宣言は主として医師に対して表明されていますが、世界医師会は、研究に関わる医師以外の人々に対しても採用を奨励しています。
- ・ 1964年にヘルシンキにて採択され、その後8回の改訂を重ね、2008年10月版が最新のものです。
- ・ A.序文、B.すべての医学研究のための諸原則、C.治療と結びついた医学研究のための追加原則の3部構成からなっています。²⁹

3.7 ヘルシンキ宣言②

- C.治療と結びついた医学研究のための追加原則には以下の内容が含まれています。
 - ・ 医師が医学研究を治療と結びつけることができる条件
 - ・ 研究においてプラセボ (偽薬) または無治療が認められる条件
 - 現在証明された治療行為が存在しない研究
 - 研究においてプラセボの使用 (無治療) が必要で、患者に重篤または回復できない損害のリスクが生じないと考えられる場合
 - ・ 研究に参加した患者の結果を知る権利と研究の結果有益と同等された治療行為へのアクセスの権利
 - ・ 治療のどの部分が研究に関連しているかを患者に十分説明すること
 - ・ 不同意や同意撤回が患者・医師関係の妨げとならない
 - ・ 証明されていない治療行為を実施する場合の条件³⁰