

プラセボを用いてはいけない場合

- 不可逆的な疾患で、標準治療が存在する場合
 - がんで標準治療があるのに、それを行わずにプラセボを用いるのは非倫理的(標準治療への新しい薬剤の上乗せ効果を調べる試験は別)
- 新治療に大きな副作用が予想されるため、それを十分予期しておく必要がある場合
 - 新治療は強い下痢が起る可能性が高い
- 新治療に大きな優越があるため、それと同等のプラセボを用いることが患者の大きな負担となる場合
 - 手術の臨床試験ではプラセボが使えない

2

医学の進歩のためには人を対象とした研究が必要

- ヘルシンキ宣言
 - 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えない研究に基づく(第4項目)
- 臨床研究に関する倫理指針
 - 医療の進歩は、最終的には臨床研究に依存せざるを得ない場合が多い(2008年7月31日改正、前文)

7

臨床研究と研究倫理

市民委員の果たす役割

3

被験者保護のために研究が倫理的である必要性 (Emanuel EJ)

- 臨床研究は医学の発展のために一般化可能な知識を開発すること
- そのための手段として、研究の対象として「人」を「使う」ことが必要
- 他人の幸福のために「人」を「使う」以上、その人が搾取される可能性がある
- 搾取される可能性を最小化するために、臨床研究倫理の要件はある

臨床研究倫理シンポジウムにおける講義より
(2008年6月20日開催、朝日スクエア)

28



Backup

医学研究は必要不可欠なもの、
しかし、対象者に過度な負担を
与えないようにすることが大切

そのバランスを判断するために、市民委員
や一般の方々の意見がとても重要

交絡が無いことを保証する唯一の手段

- ランダム化
 - 確率に基づいてランダムに治療法を割り付ける
 - 比較可能性が担保される
 - どちらの群も同じ治療をしたとしたら両群の結果が等しくなることが期待できる
 - 結果が異なれば、「それは治療法が違うから」と言える



交絡が無いことを保証する唯一の手段

- ランダム化
 - 確率に基づいてランダムに治療法を割り付ける
 - 比較可能性が担保される
 - どちらの群も同じ治療をしたとしたら両群の結果が等しくなることが期待できる
 - 結果が異なれば、「それは治療法が違うから」と言うことができる

医療にはコンピュータを
使うが本能的には同じ



33

臨床研究(医学研究)の目的

- 因果関係を調べる研究
 - 治療の効果を調べる
 - 病気の原因を調べる
- 記述的な研究(因果関係を調べる事が目的でない研究)
 - がんの患者さんほどのくらいいるか
 - 診断の研究
 - 診断の結果、がんかどうか
 - 診断の結果、その後どのような臨床経過をたどるか

35

医学の進歩のためには、 人を対象とした研究は必要

- 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えない研究に基づく。(ヘルシンキ宣言 第4項目)
- **臨床試験**とは、「患者を用いて行われ、かつ、ある特定の医学的条件に合致する**将来の患者**に対して**最適な治療法**を明らかにすべく企図された『計画的実験』」(Clinical Trials, Pocock SJ, 1984)
- ……治療の進歩は、最終的には臨床研究に依存せざるを得ない場合が多い…(臨床研究に関する倫理指針 前文より 2008年7月31日改正)

34

治療の効果を調べる研究

- 新しい治療をした患者さんと従来からの治療をした患者さんで成績を調べる
 - 新しい治療を実験的に行うので介入研究(臨床試験)と呼ばれます
- 当院でこれまで行われてきた2つの治療の効果を比較する
 - これまでにすでに日常診療として行われてきた治療を比較するので実験ではなく、観察研究と呼ばれます。
 - これからデータを取る場合でも(前向き研究)、これまでにとったデータを利用する場合(後ろ向き研究)でも、新しい治療介入がなければ、観察研究に変わりありません

36

予後因子を調べる研究

- 当院で治療した肝臓がんのデータを集計し、どのような臨床検査値を持つ人が予後がよいか調べる
- 国立がんセンターで手術で切除したがんを調べ、その性質と、その後の予後を比べることによって、たちのよいがんと悪いがんを区別する方法を調べる

37

診断の研究

- 新しい画像診断装置と従来の画像診断方法でどちらが正しい診断ができるか調べる
- 患者さんのQOLを調べる質問票を開発する

38

病気の原因を調べる研究

- 大豆をたくさん食べている人のほうが食べていない人より乳がんになりにくいか調べる研究
 - 乳がん患者さんのグループとそうでない人のグループで大豆の摂取量を調べる
 - 大豆をたくさん食べる人とあまり食べない人をずっと追跡し、どちらの集団で乳がんの発生割合が高いか調べる

39

「研究」の種類：観察研究 vs. 介入研究

- 症例報告 (Case Report): 「研究」ではないという立場も
 - 1例報告: 非常に珍しい疾患・非常に珍しいできごと
 - 1患者さんの情報であっても次の研究などにつながる重要な知見
 - 例: c-Hit 異常陽性の GIST 患者さんにグリベックが著効
 - Joensuu et al: N Engl J Med 2001
- 観察研究 (Observational study)
 - 研究目的ではなく無治療または日常診療がなされた被験者(数は問わない)の患者/被験者の観察結果(アウトカム)をまとめて検討
- 介入研究 (Intervention study) = 臨床試験
 - 研究目的(その患者さん・被験者ではなく将来の患者さんに活かす)にて、なんらかの試験的介入(治療・診断・予防・看護・心理学的介入など)を加えた後の観察結果をまとめて検討

40

「観察研究」の種類

- ケースシリーズ研究 (case-series study)
 - ある条件を満たす患者集団の特徴を記述(記述疫学)
 - 「曝露→疾患」や「介入→アウトカム」の因果関係の推論を必ずしも伴わない → 「だから何だ」情報はなくてもよい
 - 例: 5年間の当科の乳癌手術患者XXX人のうち○%がER陽性
- 横断研究 (cross-sectional study)
 - 「曝露(原因)」と「疾患(結果)」の評価が同時期
 - 例: 2005年の当院外来患者さんXXX人の「尿中ナトリウム排泄量」と「安静時拡張期血圧」には相関があった
 - 塩分摂取量が多いため血圧が高い? という因果関係の推論
- 縦断研究 (longitudinal study)
 - 「曝露(原因)」と「疾患(結果)」の時期が異なる

「だから何だ」は必須

「介入研究」の種類: すべて「前向き」研究

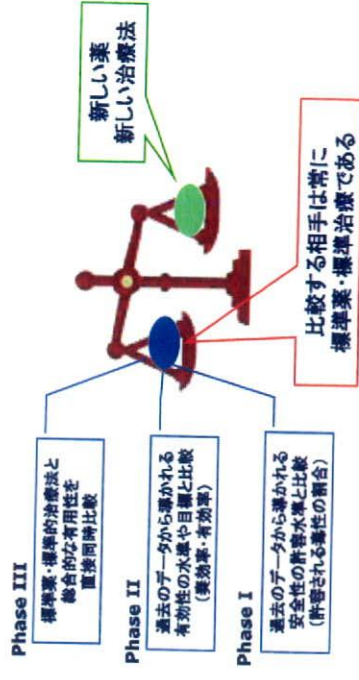
- 地域介入研究 (community intervention study)
 - 介入の単位が地域
 - ある地域では水道水にフッ素を添加 vs. ある地域では添加せず → 地域間で「う歯」の頻度を比較
- (ふつうの) 介入研究 = 臨床試験 (clinical trial)
 - 介入の単位が個人
 - 非対照試験 (uncontrolled trial)
 - 対照試験 (controlled trial)
 - 歴史的対照試験 (historical control)
 - 被験者内逐次対照試験 (sequential control)
 - 自己対照 (self-control), クロスオーバー (cross over)
 - 同時対照試験 (parallel control)
 - ランダム化試験 (randomized controlled trial)
 - 非ランダム化試験 (non-randomized controlled trial)

「縦断研究」の種類

- 症例対照研究/患者対照研究 (case control study)
 - まず「疾患/結果」から研究対象を選択 (case, control)
 - 「曝露/原因」の情報を過去に遡って調査
 - 例: 「肺癌患者さん(case)」と「肺癌じゃない人(control)」を選んで、過去のアスベスト被曝歴を比べる
 - caseの方がアスベスト被曝が多ければ肺癌の原因である可能性
 - 結果→原因 の方向に調べるので「後ろ向き (retrospective)」
- コホート研究 (cohort study)
 - 前向きコホート研究 (prospective cohort study)
 - 疾患(結果)がまだ対象者の露出(例: 地域住民)して種々の曝露要因の情報を得た上で、疾患の発生を追跡していく: 原因→結果
 - 後ろ向きコホート研究 (retrospective cohort study)
 - 疾患(結果)がまだ対象者を選ばず、既に残されている過去の記録から曝露(原因)要因を調べ、疾患の発生との関連を見る: 結果→原因

臨床試験の原則

臨床試験は「比較」である



何を比較するのか

- 患者さんの利益 (benefit) を比較する

— 今までの標準薬と比べて

- よく効く
- 副作用が少くない
- 安い
- 有効性の比較
- 安全性の比較
- 経済性の比較

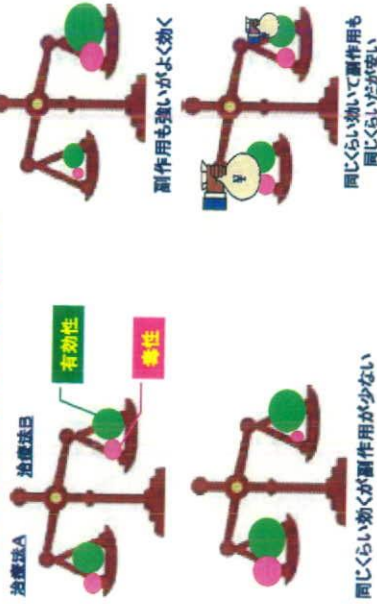
> ただしコストベネフィットは医療経済の仕組みによって大きく異なるので一般論は成り立たない

試験の相とエンドポイント

	Phase I	Phase II	Phase III
目的	Phase II に進むかどうかを決める Phase IIでのレジメン(用量/用法)を決める	Phase IIIに進むかどうかを決める 有効性のスクリーニング 毒性プロファイルの充実	標準治療を決める 総合的な Benefit / Risk 評価
Primary endpoint	毒性 (MTD, DLT)	奏効率	全生存期間
Secondary endpoint	奏効率	無再発生存期間 毒性 etc.	無再発生存期間 毒性 etc.
症例数	20 例程度	40~100 例	200~3000 例
参加施設	単施設 (~少数施設)	中規模 (専門病院主体)	大規模 (一般病院主体)

有効性と安全性(毒性)のバランス

- 患者の benefit があると言えるのは?



ここまでのまとめ

1. 臨床試験の原則

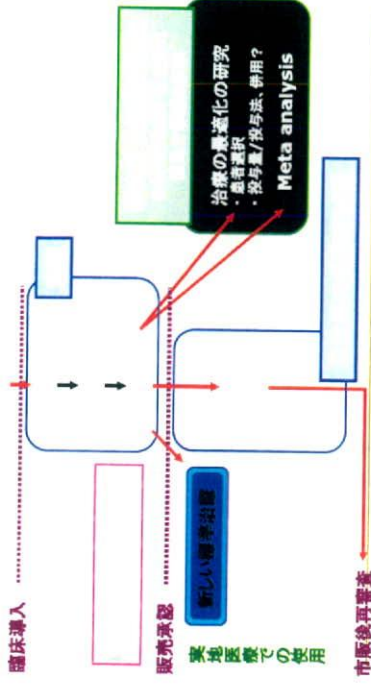
- ✓ 基本は比較
 - ✓ 比較相手は常に標準治療
- #### 2. 何を比べて判断するのか?
- ✓ 比べるのは患者さんのベネフィット
 - ✓ 有効性と安全性(毒性)のバランスを考える
- #### 3. 何を使って比べるのか?
- ✓ エンドポイント: 患者さんのベネフィットを測るものさし
 - ✓ 真のエンドポイントと代わりのエンドポイント



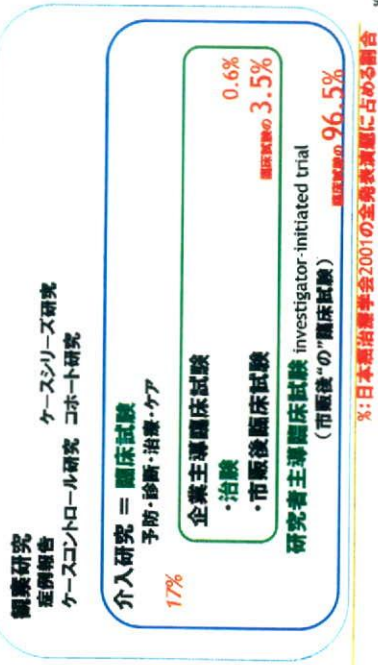
薬事法上の研究の種類

1. 治験(GCP省令)
 - 医薬品(医薬機器・一部の医薬部外品/化粧品含む)承認申請のための資料収集を目的とする臨床試験(医師主導治験含む)
2. 製造販売後調査等(GPSP省令)(従来の市販後調査)
 - (製造販売承認後の)医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、検出、確認又は検証のために行う
 - 承認適応・用法・用量内
 - ① 使用成績調査: 観察研究-不特定
 - ② 特定使用成績調査: 観察研究(小児・高齢者、腎機能障害を有する患者等)
 - ③ 製造販売後臨床試験: 介入研究
3. その他の臨床研究(薬事法上は規定なし)
 - 医師主導治験を除くすべての研究者主導臨床研究
 - 大臣告示「臨床研究に関する倫理指針」などに準拠

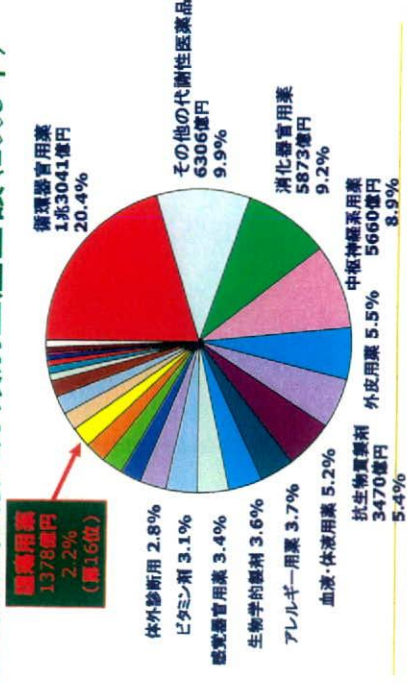
一般薬の治療開発



臨床研究の種類



医薬品薬効大分類別生産金額(2005年)



医療用医薬品売上高トップ50 (2006年度)

1. プロブレス	11. アムロジウム	21. オルメテック	31. アムネピリン	41. ロキソニン
2. ノルバスク	12. ベイズン	22. ハルナール	32. アムネピリン	42. アレグラ
3. テイオバン	13. タケプロン	23. エバフェール	33. アクトス	43. オメプラール
4. リドール	14. アリセプト	24. アムスタ	34. フロモックス	44. イオバロロン
5. エボジン	15. パキシル	25. アムネピリン	35. ベグイストロン	45. リズリザール
6. メトロチン	16. ミカルヂス	26. オバルモン	36. リボヘス	46. キヤラタン
7. モーラス	17. クラビット	27. アダラート	37. ジフレキシ	47. アムネピリン
8. ガスター	18. エスポー	28. バリエット	38. ラジカット	48. クラリス
9. アムネピリン	19. オノン	29. アムネピリン	39. アムネピリン	49. エニール
10. ニューロタン	20. プレナール	30. メチコバール	40. オムニバーク	50. パテルジン

62. リツキシマン、78. アリミテック、82. エルブラット、88. ハーセプチン

医薬品市場と抗がん剤開発

- 小さいマーケット: 患者1人あたりの消費量少ない
- 開発リスク/負担が大きい: 副作用報告、補償など

製薬企業にとって必ずしも魅力的ではない

+

さらに抗がん剤開発はがん治療の一部にすぎない

↓

市場原理、製薬企業まかせでは抗がん剤開発は進まない。

特に集学的治療の開発には研究者主導の臨床試験が必要不可欠!

54

なにをもって“よく効く”とするか?

- エンドポイント(endpoint、評価指標、評価項目)

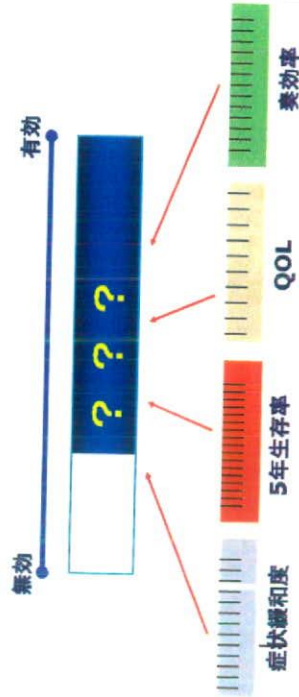
「患者さんの benefit を測る“ものさし”」

“ criterion by which patient benefit is measured”

- Richard Simon



エンドポイント(ものさし)



主なものさし: Primary endpoint
その他のものさし: Secondary endpoint

真のエンドポイントと代わりのエンドポイント

- 真のエンドポイント(True endpoint)
 - 患者さんの benefit を直接反映しているエンドポイント
- 代わりのエンドポイント(Surrogate endpoint)
 - 真のエンドポイントの代わりに使われるエンドポイント
 - より簡便、早くわかる、少ない患者でわかる・・・等の利点あり
 - 真のエンドポイントと評価の結果がよく一致する

臨床試験のデザイン (代表的な JCOG 試験)

- Phase I
- Phase II
- Phase III

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

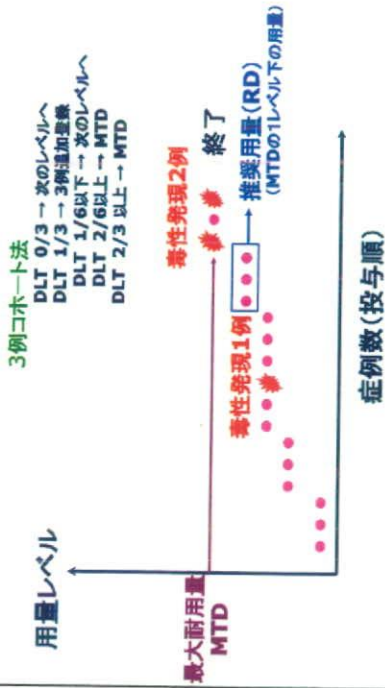
真のエンドポイント 中間・二義的 エンドポイント 代わりの エンドポイント

抗がん剤	真のエンドポイント	中間・二義的 エンドポイント	代わりの エンドポイント
一般薬(例)	全生存期間 (除痛効果)	無再発生存期間 QOLスコア	奏効率 モルヒネ必要量
	死亡率 心筋梗塞発症割合 脳血管障害発症割合 糖尿病発症割合 糖尿病性網膜症 発症割合	自覚症状改善割合	平均拡張期圧 低下割合 神経伝達速度 改善割合 HbA1c改善割合 尿糖消失割合

第I相臨床試験(Phase I)

- 目的
 - 安全に投与できるかどうかを確かめる
 - 推奨用量 (recommended dose: RD) の決定
 - 最大耐用量 (maximum tolerated dose: MTD) の探索
 - エンドポイント: 用量制限毒性 (dose limiting toxicity: DLT) が発現するか?しないか?
 - Cytotoxic drug: より高用量で、効果↑毒性↑という仮定
 - 毒性の種類と質の評価
 - 薬物体内動態の解析
- 対象
 - 一般的には有効な標準治療が既に行われた進行期の患者

第I相試験の典型的デザイン



第II相臨床試験(Phase II)

- 目的
 - 第III相試験に進むかどうかを決める
 - 有効性のサロゲートエンドポイントによるスクリーニング
 - 安全性プロファイルの充実
 - 第I相試験で決定されたRDが、実施可能か否かの評価
- サンプルサイズ設定
 - 閾値: ホントにそれくらい効かなければダメと考える値
 - 期待値: ホントにそれくらい効けば素晴らしいと考える値
 - α エラー: ホントは効かないのに誤って「効く」と結論してしまう確率
 - β エラー: ホントは効くのにも関わって「効かない」と結論してしまう確率

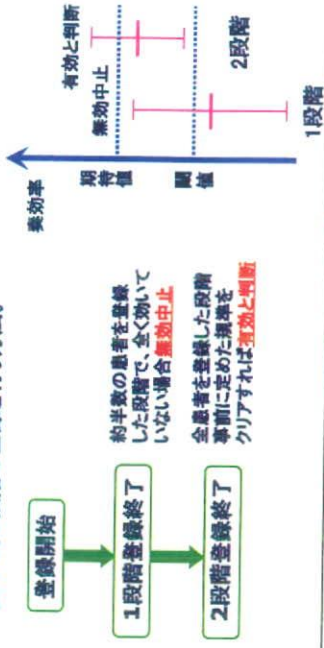
JCOG 試験 ①(Phase I/II)

- JCOG 9704 (肺がん内科グループ)



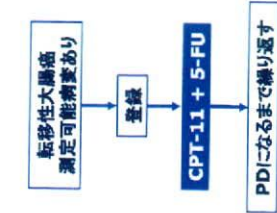
2段階デザイン two stage design

- 試験途中で候補薬が無効である可能性が高くなった場合に、途中で試験を中止(無効中止)するためのstopping ruleを設けて、2段階の登録を行う方法。



JCOG 試験 ②(Phase II)

JCOG 9703 (消化器がん内科グループ)



Primary endpoint

奏効率、重篤な有害事象発生割合

Secondary endpoint

全生存期間、有害事象発生割合など

サンプルサイズ設定

副腫瘍効果率 20%、期待奏効率 40%

$\alpha = 0.1, \beta = 0.1$ から、

予定数 40例に設定。

第1段階で19例中4例未満の奏効例しか得られなかった場合には、試験中止とする。

第III相臨床試験(Phase III)

目的

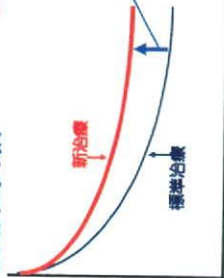
- 現在の最も有効な治療法(標準治療)とランダム化による同時比較を行うことで、比較可能性を最大限に高め、「新しい治療法が標準的治療法となりうるか」を検証する

種類

- Standard vs. Toxic New: 優越性試験 superiority trial
 - 新治療は毒性が強いため、それに見合う以上に有効性において標準治療を上回る必要がある。
- Standard vs. Less Toxic New: 非劣性試験 non-inferiority trial
 - 新治療は毒性が弱いと見込まれるため、有効性は必ずしも標準治療を上回らなくてもよく、劣っていないことを証明。

優越性試験

Standard vs. Toxic New



毒性のデメリットに負合う分だけ
新治療は有効性で勝たなくてはならない

臨床的に意味のある差

これくらい上回っていれば臨床医が新治療を選ぶ
これ以下だと臨床医が標準治療を選ぶ

サンプルサイズ設定

1. 標準治療のデータ
2. 臨床的に意味のある差
3. α エラー、 β エラー
4. 登録期間・追跡期間

優越性試験

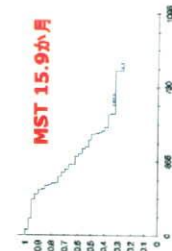
Jpn J Clin Oncol 2003; 33: 28-32

1. Ueno T, Yamamoto S, Watabe M, et al. (2003) Phase II study of irinotecan (CPT-11) plus 5-fluorouracil (5-FU) versus 5-FU alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21: 1234-1240.

2. Ueno T, Yamamoto S, Watabe M, et al. (2003) Phase II study of irinotecan (CPT-11) plus 5-fluorouracil (5-FU) versus 5-FU alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21: 1234-1240.

CR	PR	SD	PD	NE	HT
3%	42%	42%	8%	5%	100%
1	17	17	3	2	40

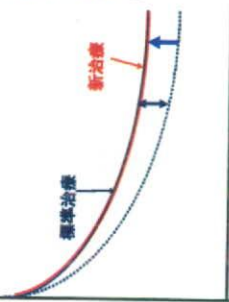
奏効率 45% (29-62%)



MST 15.9か月

非劣性試験

Standard vs. Less Toxic New



延命効果では同じぐらいただが、ほかにメリットがある(毒性が軽い、外来で出来る)

新治療が新着下限を下回らないことを検証
下回らないことが言えれば「劣っていない」
標準治療にハンデを背負わせた非劣性試験

サンプルサイズ設定

1. 標準治療のデータ
2. これ以上下回ってはいけないという許容下限(非劣性マージン)
3. α エラー、 β エラー
4. 登録期間・登録期間

BRISQIAN PLUS COMPARISON COMBINED WITH FIDRONSINIB
PLUS COMPARISON FOR EXTENSIVE SMALL CELL LUNG CANCER

Kuchimaru Ayumi, M.D., Yujiro Okamoto, M.D., Mitsuru Kikuchi, M.D., Shiroki Ogino, M.D.,
Takashi Imai, M.D., Akira Yoshida, M.D., Masahiro Iwama, M.D., Kenjiro Nishimura, M.D.,
Kazuhiko Shimada, M.D., Tetsuya Takahashi, M.D., Shojiro Higashimura, Ph.D., Takashi Nakano, M.D.,
Shinji Inoue, M.D., Yutaka Ohtsuka, M.D., Kenjiro Nishimura, M.D.

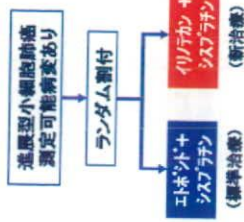
N Engl J Med 2022; 346: 85-91

P = 0.002

新治療である **イリテカン + シストラフィン**
併用化学療法が、従来の標準治療
より延命効果が優れている

JCOG 試験 ③(Phase III)

- JCOG 9511 (肺がん内科グループ)



Primary endpoint

全生存期間

Secondary endpoint

奏効率、QOL、有害事象発生割合など

サンプルサイズ設定

期待MST 9か月、期待MST 13か月

$\alpha = 0.05, \beta = 0.2$ から

登録3年、追跡1.5年、予定数230例と設定。

JCOG試験の例 ④(Phase III)

- JCOG0404 (大腸がんグループ)



Primary endpoint

全生存期間

Secondary endpoints

無再発生存期間、術後早期経過、有害事象

サンプルサイズ計算

期待5年OS 83%

5年OSで7.5%以上劣っていないことを検証

$\alpha = 0.05, \beta = 0.2$

登録3年、追跡5年、予定数1050例と設定。

(現在登録中)

腹腔鏡下手術の方が低侵襲

→非劣性試験

ランダム化第II相試験

- 選択デザイン
 - 試験治療どうしをランダム化
 - 複数の新治療の候補から、第III相へ進むものを選び出す
- スクリーニングデザイン
 - 標準治療と試験治療を少ない症例数でランダム化して比較
 - 試験治療を第III相へ進めてよいかどうかのあたりをつける
- phase II/IIIデザイン
 - 第II相から標準治療と試験治療をランダム化し、第II相でランダム化した患者も第III相の解研究対象に含める
 - 第II相では第III相と異なるエンドポイントで第III相へ進めて良いかどうかのdecisionを行う。

あくまで第III相試験へ進むための前段階
検証的な結果は得られない

Take home messages

- がん領域での「標準治療」の創出には、われわれ研究者主導の臨床試験が不可欠！
- 常に第III相試験(決勝戦)を念頭に置いた治療開発を！
- 適切な試験デザインを学ぶことで、効率よく、多くの「標準治療」を日本から創り出しましょう！

73

ここまでのまとめ

1. Phase I
 - ✓ 安全性のスクリーニング: エンドポイントは毒性 (DLT)
 - ✓ 推奨用量 (RD) の決定
2. Phase II
 - ✓ 有効性のスクリーニング: 奏効率などのサロゲートエンドポイント
 - ✓ Two stage design: 無効な薬剤を早期にふるいわけ
3. Phase III
 - ✓ 従来の標準治療との決勝戦: 真のエンドポイントを用いて評価
 - ✓ 優越性試験: standard vs. toxic new
 - ✓ 非劣性試験: standard vs. less toxic new



74

医療倫理と研究倫理

愛育病院新生児科
加部一彦

倫理・倫理学

- 仲間の間で守るべき秩序、掟
- 社会において、人と人との関係を定めるところの規範、原理、規則
- 「倫理」についての学問：倫理学
 - 規範倫理学
 - 非規範倫理学
- 価値論(哲学)の一つ(道徳哲学)

医療における倫理的問題

- 出生を巡る諸問題
 - 出生前診断、人工妊娠中絶、生殖補助医療、新生児医療 etc...
- 終末期と死を巡る問題
 - 脳死と臓器移植、安楽死・尊厳死、終末期の医療 etc...
- 先端医療を巡る問題
 - 遺伝子診断・治療、再生医療(ES細胞を用いた)、クローン etc...
- 医療と社会
 - 医学研究(治療、疫学)、個人情報扱い、医療事故と医療の安全 etc...

道徳と倫理と法

- 道徳と倫理：今日ではほとんど同義
- 道徳が「個人」や「家族」など小集団を対象とするのに対して、倫理は個々人の関係から社会までより普遍的
- 法も倫理も「規範」
 - 法は社会の秩序と安泰、倫理は個人に属する事柄
 - 外に現れた行為の規制(法)、人間の内面的意志の規制(倫理)
 - 社会・国家による強制(法)、相互の申し合わせ、個人の自覚(倫理)

「バイオエシックス」の誕生

- Bioethics (生命倫理) の誕生
 - 1960年代の公民権運動の高まり
 - 急速な医療技術の進歩
- Bioethics (バイオエシックス) から「生命倫理」
 - 1970年代に発展。日本では「生命倫理」と訳された (1977年)
- 医の倫理、医療倫理、臨床倫理
 - 単なる職業倫理ではない
 - 医療従事者と患者、社会の間を調整するための規範
 - 医療が行われる際に守られるべきルール、ふさわしい行われ方

被験者保護の基本ルール

ベルモント・レポート

- 人格の尊重
 - 個人は自律的な主体として扱われるべきである
 - 自律性の弱い個人は保護を受ける権利がある
 - インフォームド・コンセント (自発性、情報、理解)
- 善行
 - 利益を最大に、害を最小に
 - 害をなしてはならない
 - リスク・ベネフィットの評価
 - 様々なリスク (肉体的、心理的、社会的、経済的etc) のリスクとベネフィットの可能性を考慮する
 - 参加者に影響を及ぼすかどうかにより重点をおく
 - 研究のあらゆる側面についての情報を善行・評価する
 - 他の治療法との比較

生命・医療倫理と研究倫理

- 生命医療倫理の4原則 (Beauchamp & Childress, 1979)
 - 自立尊重原則 (p. of respect for autonomy)
 - 無危害原則 (p. of nonmaleficence)
 - 善行原則 (p. of beneficence)
 - 正義原則 (p. of justice)
- ベルモント・レポート (1979)
 - 研究に参加する被験者を保護するための基本ルールとして提唱

被験者保護の基本ルール

ベルモント・レポート

- 正義・公正
 - 研究の利益と負担は公平に分配されなければならない
 - 研究参加者の選択
 - 「個人レベル」の正義
 - 研究者は個人的好みに応じて参加者を選んではならない
 - 「社会レベル」の正義
 - 研究に参加する被験者の選択に際しては、社会的地位、人種、性、文化などに影響されない

ヘルシンキ宣言

- 1964年にヘルシンキの第18回世界医師会総会で採択された「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」
- 最近では2004年10月の世界医師会東京総会で新たな注釈が追加されている
- 「序言」、「すべての医学研究のための基本原則」、「メデイカル・ケアと結びついた医学研究のための追加原則」の3章計32項と「脚注」、「注釈」からなる

ヘルシンキ宣言

- C. メデイカル・ケアと結びついた医学研究のための追加原則
28. 医師が医学研究を治療と結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上価値があるとして正当であるとされる範囲に限られる。医学研究が治療と結びつく場合には、被験者である患者を守るためにさらなる基準が適用される。
 29. 新しい方法の利益、危険、負担および有効性は、現在患者とされている予防、診断および治療方法と比較衡量されなければならない。ただし、証明された予防、診断および治療方法が存在しない場合の研究において、プラセボ対照は治療しないことの選択を併行するものでない。
 30. 研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と証明された予防、診断および治療方法を利用できることが保障されなければならない。
 31. 医師は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しなければならぬ。患者の研究参加の拒否が、患者と医師の関係を新たに助けるべきではない。
 32. 患者治療の際に、証明された予防、診断および治療方法が存在しないときまたは証明されていないかまたは新しい予防、診断および治療方法が、生命を救う、最善を回復する、あるいは苦痛を緩和する望みがある上判断した場合には、それらの方法を利用する自由があるというべきである。可能であれば、これらの方法は、その安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、また適切な場合には、刊行されなければならない。この宣言の他の項目はヘルシンキ宣言、この項においても遵守されなければならない。

医療と研究：現状

- 「研究」と「倫理」
 - 研究はscience(科学性)とethicsの両面から審査される
 - 「科学性がない」は、倫理性以前の問題
- 「学問の自由」と「被験者の権利」
 - 「学問の自由」に則って行われる医学研究においても、被験者に対する「最善の医療」は保証されなくてはならない
 - 「新しい治療法による医学の発展と社会貢献」と「最善の医療を受ける被験者の権利」は時に対立する(集団の倫理vs個の倫理)
- 「指針」が乱立する現状
 - 指針毎に整合がとれていない
 - 被験者保護の観点から中央で横断的に審査する仕組み(中央倫理委員会)が欧米では潮流になりつつある

研究倫理に関するガイドライン、指針など

- 法律に基づく行政指針等
 - 薬事法に基づく治験指針(GCP, 1985, 1997)
 - 臓器移植法(1997)
 - クローン規制法(2000)
- 法律に基づかない行政指導による指針
 - ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理指針(2001, 2005改訂)
 - ヒトES細胞研究倫理指針(2001)
 - 遺伝子治療臨床研究指針(1994, 2002改訂)
 - 疫学研究倫理指針(2002, 2007改訂)
 - 臨床研究に関する倫理指針(2003, 2008改訂)

医療と研究：最近の話題

- 研究者と利益相反
 - 「研究者が利害関係のある製薬企業から研究費を受け取っている」など
- 研究と倫理審査
 - 「患者の同意を得ずに検体を採取し、研究に使用した」など
- 倫理委員会のあり方
 - 国の基準に違反する倫理委員会

医療と研究：最近の話題

- 研究者と利益相反
 - イレッサ：製薬会社が3委員に資金 肺癌学会関係開示せず 副作用死が多発し問題化した肺がん治療薬「イレッサ」を巡り、使用継続を容認するガイドラインを作成した日本肺癌(がん)学会が、ガイドライン作成委員と製薬会社との経済的関係について、厚生労働省などからの開示要請を拒否していることが分かった。委員のうち3人は、製薬会社側から最多で約2000万円の資金提供を受けていたことも判明。学会の姿勢に批判の声が上がっている。(毎日新聞 2008.9.30)

医療と研究：最近の話題

- 研究者と利益相反
 - タミフル研究班、別の教授にも6000万円
 - 中外製薬厚生労働省は30日、インフルエンザ治療薬「タミフル」の服用と異常行動の関連を調べている同省研究班の3人が、タミフル輸入販売元の中外製薬(東京)から寄付金を受けていたとして、研究班から除外すると発表した。これまでに明らかになっている主任研究者の横田俊平・横浜国立大教授らのほかに、アータを分析していた文部科学省系の統計数理研究所の藤田利治・教授側にも06年度6000万円が渡っていたことが新たに判明。このうちタミフルの研究に627万円を使っていた。(朝日新聞 2007.3.30)

医療と研究：最近の話題

- 研究と倫理審査
 - 東大医科研教授、倫理審査経ず論文発表 患者同意もなし 東京大学医科学研究所(東京都港区)の東条有伸教授(分子療法分野)らが同研究所の倫理審査委員会の承認を経ないまま論文発表を繰り返していたことが11日、分かった。患者から採取した血液の取り扱いにも不備があった。同研究所は「厚生労働省が定めた倫理指針に反していた」として調査を始めた。(日経新聞 2008.7.11)

医療と研究: 最近の話題

- 倫理委員会のあり方
- 特定機能病院の倫理委員会、大半で国の指針違反
- 医学研究や医療行為を審査する「倫理委員会」について、
読売新聞社は、全国の大学病院など高度な医療を行う
「特定機能病院」を対象に審査の実情を調査した。回答の
あった委員会のうち、国の研究倫理指針の対象となる15
6委員会のほぼすべてに違反があった。委員構成の幅
りが目立ち、情報の公開度が低いこともわかった。(読売
新聞 2007.3.13)

医療倫理と研究倫理: まとめにかえて

- 医療: 診断と治療 (ヘルシンキ宣言)
- 標準的(日常的)治療の対象者=患者
- 研究的治療の対象者=被験者
- 実験(研究)的治療の対象者は「被験者」として
保護されるべきだが、日本では極めて曖昧
- 「臨床試験(治療)」と言う言葉からは「研究」、「実験」
のニュアンスが伝わらない
- 実験(研究)的治療では、単なるインフォームド・
コンセントだけでは、被験者保護の仕組み
が必要
- 「被験者保護のための仕組み」とは?
• 「指針」で十分? 「専門家任せ」でいい?

私たちは、なぜ
「倫理審査委員会等への市民参画モデル構築」
研究をしているのか

平成20年11月15日

研究分担者 倉田 雅子
納得して医療を選ぶ会

平成20年度厚生労働科学研究費補助金
「臨床研究基礎整備」の付随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 隆一郎 国立がんセンター)

臨床研究に対する私の思い

臨床研究は人任せ。

誰かがしてくれたら良い。

自分とはかけ離れた存在。

でも...

自分自身や自分の子供が難しい病気の治療になったら...
● 日本では未承認医薬品だが、海外ではすでに使われている薬があったら...
● 日本でもその薬が臨床研究の対象になっているとしたら...

その研究に参加したいと思うかもしれない...

「研究」と「治療」って、ものすごく近い

私や子どもが臨床研究の被験者になる可能性もある

でも...

神戸市立病院では、患者の同意無しにがんの治療法を試す臨床試験が行われていた

- 知らないうちに研究の被験者にされるのは、絶対にイヤ!
- 「研究である」と明言して
- ×「トットばか!説明しないで、リスク説明も大切

専門委員会に参加して

臨床研究と治療 : 相違点となる規定が異なる

- 臨床研究 ⇒ 倫理指針
- 治療 ⇒ 法令

倫理審査委員会、情報公開、情報開示さまざまな点で違う

でも... 被験者にとって

- ・臨床研究も治療も同じ!
- ・違い分かってもらいたい!

たとえば...
どんな倫理審査委員会がよいの?

倫理審査委員会について

実態:「一般の立場を代表するもの」の参加率 2.7%、57人

専門家

- ・どこに選任者がいるかわからない
- ・倫理審査委員会に入り、足まひっばられても困る

私

- ・審議の中にも、医療の受け手の立場の人を入れてほしい
- ・研究の足まひっばるつもりは毛頭ない
- ・マスコミで報道されるときは不祥事が多い
- ・臨床研究に対するマイナスイメージばかりが広がる
- ・情報公開をしてほしい
- ・職責をまっとうできる市民はいる

提案① 一般の立場を代表する委員について

- 【現状】**
委員などは学術の界には、自然科学分野だけでなく、人文、社会科学分野など一般の立場を代表する委員が1名以上出席しなければならぬ！
- 【変更要望】**
一般の立場を代表する委員の出席を必須条件に！
・「又は、若」及び、
・「若」を「それぞれ1名」へ変更してもらおう
- 【行政調査】**
一般の立場を代表する委員の人数をも増やすものもあり、一般の方々の学術や学識に即して、今後引続き検討したいと考えています

7

課題認識

倫理審査委員会に出席可能な
「一般の立場を代表するもの」を育てること



専門委員会で...

「倫理審査委員会への市民参加モデル構築研究」
提案、中間報告

9

提案② 臨床コーディネーターについて

- 【要望】**
 - ・ 治療コーディネーター相当職を！
 - ・ 専任の専門職でなくとも、看護師等の医療関係者で
適職の役割ができる人の同席を！
- 【行政調査】**
臨床研究に対するコーディネーター確保は重要な課題
⇒ 試験の実施を支援するコーディネーターの確保を
「関係者への要請」として言及

市民参画モデルのパイロット研究イメージ



パイロット研究として、PDCA (Plan:計画-Do:実行-Check:検証-Act:改善)サイクルをまわす