

第1回 大分大学医学部 臨床研究倫理セミナー

今般、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）が改正され、臨床研究の倫理等に関して研究者の研修受講が義務化されました。今後、臨床研究審査委員会、疫学研究倫理審査委員会、ヒトゲノム研究倫理審査委員会、倫理委員会に審査申請を行う場合、本セミナー受講が申請要件となる予定です。臨床研究を行う方々は必ず参加するようご案内申し上げます。

なお、当日参加が難しい場合は、ビデオ放映会も行いますので、ご都合にあわせてご参加くださいますようご案内申し上げます。

1. 被験者保護のための 倫理原則及び指針

笹栗 俊之 先生

九州大学大学院・医学研究院・臨床薬理学分野 教授

2. 臨床研究に関する倫理指針の 改正について

小手川 勤

大分大学医学部附属病院 総合臨床研究センター

臨床試験支援部門

日時：平成21年3月12日（木）17:30 ～18:30

会場：大分大学医学部 臨床大講義室

ビデオ放映会

日時：平成21年3月13日（金）17:30・18:30

平成21年3月16日（月）17:30・18:30

平成21年3月19日（木）17:30・18:30

会場：いずれも臨床大講義室

連絡先：総合臨床研究センター臨床試験支援部門 内線 6114

第1回 大分大学医学部 臨床研究倫理セミナー
2009年3月12日

被験者保護のための 倫理原則及び指針

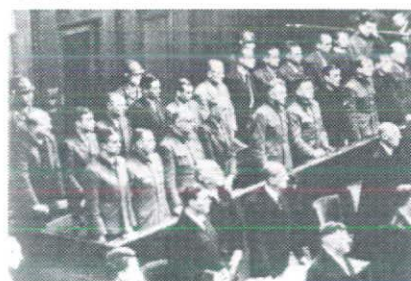
九州大学大学院 医学研究院 臨床薬理学分野
笹栗 俊之

臨床研究倫理のあゆみ

第二次世界大戦中に行われた 非人道的人体実験

- ナチスの生体実験
- 七三一部隊の生体実験
- いわゆる「九大生体解剖事件」
- マンハッタン計画

ニュルンベルク国際軍事裁判 米国第一軍事法廷(1946-1947)



ナチスの医師らによる残虐な人体実験などの非人道的行為が載られた。23名の被告中、20名が医師。7名が絞首刑、5名が終身刑、4名が禁固刑に。

ニュルンベルク綱領(1947)

「医師裁判」の判決に伴い「許される人体実験の倫理基準」が明文化され、人体実験に関する初の国際的指針となった。

- 1 実験内容の十分な理解にもとづく、被験者の自発的な同意が必須であること
- 2 他の方法では得られない、社会のためになる成果をもたらすべき実験であること
- 3 動物実験などから予想される結果が実験を正当化できるものであること
- 4 あらゆる不要な身体的・心理的苦痛を避けるべきこと
- 5 死や障害を招くことが予想される実験は行ってはならないこと
- 6 実験の危険性が、それによって得られる利益を上回ってはいけないこと
- 7 適切な準備と設備のもとに行われるべきこと
- 8 科学的に資格がある人物によって行われるべきこと
- 9 実験を中断させる自由が被験者にあること
- 10 傷害・障害・死を招くことが途中で予想された場合、実験を中断すべきこと

国際人権B規約(1958)

■ 市民的及び政治的権利に関する国際規約

- 第7条 何人も、拷問又は残虐な、非人道的な若しくは品位を傷つける取扱い若しくは刑罰を受けない。特に、何人も、その自由な同意なしに医学的又は科学的実験を受けない。

■ 1979年、日本も批准

- 国内で唯一、臨床試験全般を被験者の同意なしに行ってはならないとする法的拘束力のある規制

■ ただし、実効性を求めるには抽象的すぎる

世界医師会

ヘルシンキ宣言(1964年)

「臨床研究の実施のための勧告」

- 人体実験の必要性を認めながら、被験者の人権を最大限に保護すべきことを謳い、医学研究の倫理性を確保するための規範を示す。
- 6回の改訂を経て、全35項目からなる現在の形に。
 - ◆ 第1次改訂(1975年 東京)
 - 「人を対象とする生物医学研究に関する医師への勧告」
 - ◆ 第2次改訂(1983年 ペニス)
 - ◆ 第3次改訂(1989年 香港)
 - ◆ 第4次改訂(1996年 サマーセットウェスト)
 - ◆ 第5次改訂(2000年 エジナバラ)
 - 「人を対象とする医学研究の倫理原則」
 - ◆ 第6次改訂(2008年 ソウル)

世界医師会

ヘルシンキ宣言(2008年10月ソウル改訂版)

人を対象とする医学研究の倫理原則

- A. 序言
 - 1 宣言が対象とする研究
 - 2 宣言が対象とする者
 - 3 医師の義務
 - 4 ジュネーブ宣言と医の倫理の国際編纂
 - 5 研究の必要性、研究へのアクセス
 - 6 被験者の福祉>他のすべての利益
 - 7 研究の目的
 - 8 医療-研究に伴う危険性
 - 9 人間への尊敬、倫理基準、弱者保護
 - 10 宣言と自国の規制
- B. すべての医学研究のための諸原則
 - 11 研究に携わる医師の義務
 - 12 研究の科学的根拠、動物の福祉
 - 13 環境保護
 - 14 研究計画書
 - 15 研究倫理委員会
 - 16 研究者の資格と責任
 - 17 研究対象者集団の利益
 - 18 リスクと利益の比較
- C. 診療と結びついた医学研究のための追加原則
 - 19 臨床試験の登録
 - 20 危険の回避
 - 21 目的の重要性>被験者のリスク-負担
 - 22 被験者の自覚性
 - 23 個人情報保護、リスクの最小化
 - 24 説明と同意、拒否・撤回の自由
 - 25 人に由来する試料・データを用いる研究
 - 26 依存・強制下の同意
 - 27 同意能力が制限される者の参加
 - 28 同意能力が制限される者の同意
 - 29 同意取得が不可能な研究
 - 30 結果の公表
 - 31 診療と結びついた医学研究のための追加原則
 - 32 比較対照、プラセボの使用
 - 33 研究終了後の条件
 - 34 研究の説明、参加拒否と患者・医師関係
 - 35 証明されていない治療法の試み

人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針 (国際医科学団体協議会:CIOMS)

- 1982年以來、WHOの協力を得て作成。現在は2002年改訂の第3版。
- 一般倫理原則などを述べた後、21の詳細な指針を示す。
 - 1 人を対象とした生物医学研究の倫理的正当性と科学的妥当性
 - 2 倫理審査委員会
 - 3 国外から依頼された研究の倫理審査
 - 4 感々のIC
 - 5 ICの指導 研究対象者群に必ず考えなければならぬ情報
 - 6 ICの指導 研究倫理者と研究実施者の義務
 - 7 参加への誘引
 - 8 研究参加の利益とリスク
 - 9 ICを考慮することできない人々を対象とする研究におけるリスクについての特別制限
 - 10 威力に開くある集団や地域共同体における研究
 - 11 臨床試験における対照の選択
 - 12 研究対象者集団の選別における負担と利益の公平な分配
 - 13 社会的に脆弱な人々を対象とする研究
 - 14 子どもを対象とする研究
 - 15 精神障害または行動障害のためにICを適切に考える能力がない人々を対象とする研究
 - 16 研究対象者としての女性
 - 17 研究参加者としての妊婦
 - 18 倫理性の確保
 - 19 健康被害を受けた対象者の治療と補償の権利
 - 20 倫理・科学審査および生物医学研究の能力強化
 - 21 医療サービス提供に関する国外の研究倫理者の倫理的義務

日本の臨床研究倫理

戦後:原点の定まらない再出発

- 七三一部隊の生体実験
 - 首謀者石井四郎ら大部分の関係者は免責に。
 - 米国への実験データの提供と交換に。
 - それどころか、関係者らは医学・薬学界の中枢に。
 - 中心人物により日本ブラッドバンク(後のミドリ十字)が設立され、薬害HIV訴訟、薬害O型肝炎訴訟につながった可能性が指摘される。
- いわゆる「九大生体解剖事件」
 - 生き残った関係者らは、BC級戦犯横浜裁判で裁かれた。
 - 勝者による一方的裁判とも言われるが、事実関係の大部分はこれにより明らかになれ、日本の「研究倫理の原点」ともなりえた。
 - しかし、九州大学では最近までタブー視され続けた。
 - 2003年の『医学部百年史』でも、記述は極めて乏しい。
- 1950〜1960年代
 - キセナラミン事件をはじめ、数々の「人体実験」が繰り返された。

医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)

- 1997年、省令として公布
 - 治験実施の倫理規定を定める
 - 法的拘束力がある
- 四つの柱
 - 役割と責任の明確化
 - 依頼者と実施機関の間の契約の締結
 - 責任ある遂行
 - GCPの遵守に関する記録の保管
 - インフォームド・コンセント
 - 被験者の人権保護の徹底
 - 文書同意
 - 倫理審査
 - 治験審査委員会の設置
 - 外部委員の参加
- 対象は治験のみ

臨床研究に関する倫理指針

厚生労働省(2003.7.30)

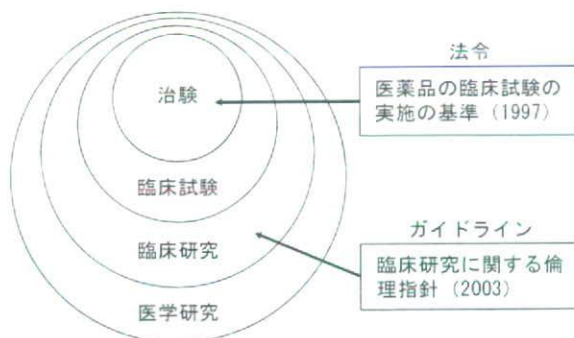
- 臨床研究全般をカバーする(はずの)日本初のガイドライン
- 評価できる点 最新の国際指針に基づく
 - ・ 日本国外において実施される臨床研究も対象としている
 - ・ 日本と実施地のうち、より厳格な基準に従うことを指示している
 - ・ 被験者の定義を拡大している
 - ・ 「臨床研究に用いようとする人の体の一部(死者に係るものを含む)を提供する者」
 - ・ 「診療情報(死者に係るものを含む)を提供する者」
 - ・ インフォームドコンセントの内容を拡大している
 - ・ 資金源、起こりうる利害の衝突、研究者等の関連組織との関わり
 - ・ 当該臨床研究終了後の対応
 - ・ 当該研究に伴う補償の有無
- 問題点
 - ・ 「遵守を求めるもの」であり、強制力はない
 - ・ 「他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究」を対象外としているため、全てを包括できる基本原則には成り得ていない
 - ・ 他の法令や指針と必ずしも整合性がない

厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」

今回の主な改正点 (2009年4月1日より実施)

1. 用語の定義について
2. 研究者の教育・研修について
3. 研究の事前登録について
4. 重篤な有害事象などの報告について
5. 健康被害の補償について
6. 観察研究のインフォームド・コンセントについて
7. 倫理審査委員会について

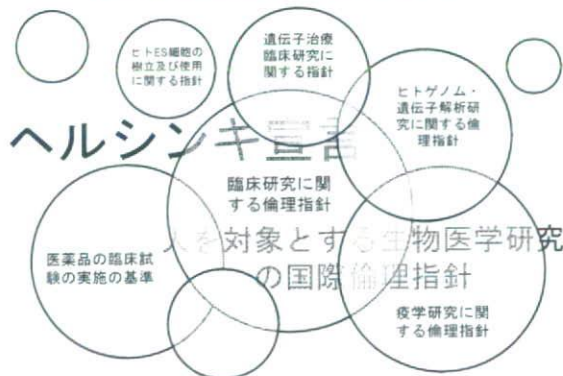
臨床研究規制の基本骨格



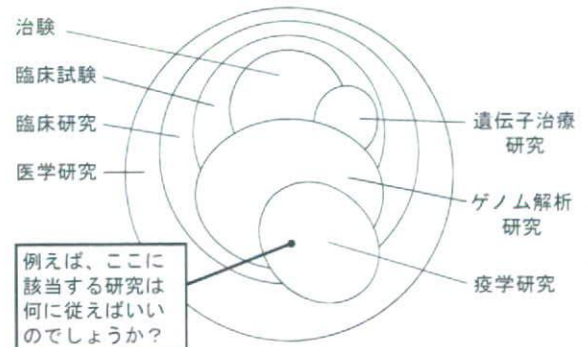
臨床研究倫理に関する法令・規範・指針

- ・ 国際
 - ・ 国際人権B規約(自由権規約)
 - ・ ヘルシンキ宣言
 - ・ 人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針
 - ・ ICH-GCP
- ・ 国内
 - ・ 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
 - ・ 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令
 - ・ 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令
 - ・ 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令
 - ・ 臨床研究に関する倫理指針
 - ・ 疫学研究に関する倫理指針
 - ・ ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
 - ・ 遺伝子治療臨床研究に関する指針
 - ・ ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針
 - ・ ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

指針の乱立は何をもたらすか



研究の守備範囲



臨床研究の分類

- ・ 研究方法論別分類
 - 観察研究
 - ・ 症例報告・症例集積研究
 - ・ 横断的研究
 - ・ 縦断的研究
 - ・ 後向き研究(症例対照研究、ケースコントロール研究)
 - ・ 前向き研究(要因対照研究、コホート研究)
 - 介入研究(臨床試験)
 - ・ 対照のない臨床試験
 - ・ 対照のある臨床試験(比較臨床試験)
- ・ 研究分野別分類
 - 医薬品の開発研究
 - 疫学研究
 - ヒトゲノム・遺伝子解析研究
 - 遺伝子治療研究
 - 細胞療法研究
 - 移植医療研究 …

臨床研究の倫理原則

タスキギー梅毒研究 (1932～1972)

- 米国公衆衛生局がアラバマ州メイコン郡タスキギーで行った研究。
- 梅毒の自然経過を調べるため、罹患した黒人住民(多くは貧しい文盲の小作人)を無治療のまま観察した。一見、非介入研究に見えるが、「治療しない」という人為的介入を行った実験である。
- 同意を得ず、正しい診断名も知らせず、「悪い血」の治療が無料で受けられると騙した。
- ペニシリンが入手可能になっても与えず、被験者が徴兵されて治療を受けないように手配した。
- 米国の研究倫理を大きく転換させるきっかけとなり、臨床研究の法規制、ベルモント・レポート、倫理審査の義務づけにつながった。



国家研究法が定める検討委員会の報告

ベルモント レポート(1979)

「人を対象とする研究の倫理原則と指針」

診療と研究の境界

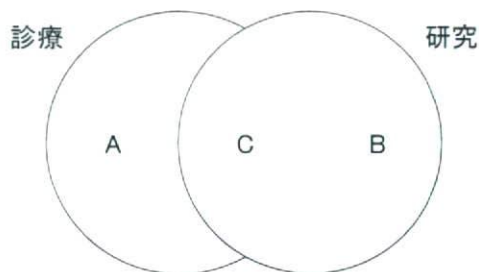
診療と研究は明確に区別するべきである。
研究は審査されなければならない。

3つの原則

3つの適用

人格の尊重 → インフォームド・コンセント
恩恵 → リスクと利益の評価
正義 → 対象者の選択

診療と研究の境界



診療と研究をどう区別するか

- 見かけの行為で分けるのはしばしば困難
 - ◆ 診療と同時に行う研究がある
 - ◆ 診療には実験的側面もある
 - ◆ 100%有効ということはまずない
 - ◆ 有害反応が現れる可能性がある
- 診療ではない行為が研究
 - ◆ 診療とは…
 - ◆ 患者が必要としている(医学的適応性)
 - ◆ 認められた方法である(医術的正当性)
- 本質的な違いはその目的
 - ◆ 診療: 患者のQOLの向上が目的
 - ◆ 研究: 結果はどうあれ、知ることが目的

研究とは何か

- 米国
 - 「ベルモントレポート」の定義
 - 研究とは「仮説を検証し、結論を導き出すことを可能とし、それによって、一般化可能な知識を開発したり、そのような知識に貢献したりするように考案された活動」である。一般化可能な知識とは「理論、原則、あるいは関係性についての叙述などとして表現される」ものである。「研究は、通常、目的と、その目的を達成するためにデザインされた一連の方法を説明する正式の計画書に記載される」。
 - 「ある行為の中にあらかじめ研究の要素が含まれていれば、対象者を保護するため、その行為は審査を受けるべきである」である。
 - 保健福祉省「連邦行政規則第45編第46部(45CFR46)」の定義
 - 研究とは「一般化可能な知識を開発したり、そのような知識に貢献したりするように考案された体系的調査」。研究対象者とは「研究を実施する者が、介入したり影響を与えたりすることによりデータを構ったり、識別可能な個人情報を得たりする生きた人物」と定義している。
- 日本
 - 厚生省「臨床研究に関する倫理指針」の定義
 - 臨床研究とは「医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするもの、個人を特定できる人由来の材料及びデータに関する研究を含む」である。
 - ただし、指針の対象範囲外の行為として「診断及び治療のみを目的とした医療行為」が挙げられている。

日本にも倫理原則を

- 人格の尊重 → 尊厳性
 - 被験者の尊厳が保たれるか
- 恩恵(善行) → 有益性
 - 利益が危険性に勝るか
- 正義 → 公正性
 - 実施の状況は適切か

第一原則：尊厳性

- 「被験者の尊厳が保たれるか」
- ベルモント・レポートの「人格の尊重」は、主として人間の自律性を扱うが、「尊厳性」には、「命の尊厳と人の尊厳を守る」という思いを込めた。
- 生きた人間のみならず、遺体、人体由来の臓器・組織・細胞・蛋白質・DNA・その他の物質、遺伝情報、診療録情報など、個人を識別しうるあらゆる物および情報を対象に。
- 適用：インフォームド・コンセント

第二原則：有益性

- 「利益が危険性に勝るか」
- 「恩恵」や「善行」とせず、もっとドライに「有益性」とした
 - 利益とリスクは、できる限り定量化して評価すべきものだが、「恩恵」や「善行」という言葉からは、厳格な比較考量を連想しにくい。
 - 「慈善行為」ではなく「必ず果たさなければならない義務」を意味する。
- 科学性(合理性)に関する判断も、第二原則に照らしてなされる。
 - 科学的でない研究は、利益とリスクの評価を行うまでもなく却下できるので、「適用」の筆頭に「科学性」を挙げた。
- 適用：科学性、利益とリスクの評価

第三原則：公正性

- 「実施の状況は適切か」
- ベルモント・レポートにいう正義は、主に「分配の正義」。
 - 被験者が公平に選ばれているか、リスクを背負う者と恩恵に浴する者が異なっていないか、米国のマイノリティー差別を念頭に置いた概念。
- あらゆる観点から、研究を行う状況や諸条件が公正さを保つことを求める。
 - 今日では、被験者選択が公平であるだけでは不十分。
 - 捏造・偽造・盗用などの不正行為、研究結果の発表方法、利益相反の扱いなども、大きな倫理的課題。
- 適用：対象者の選択、責任ある遂行、結果の発表、利益相反

被験者保護の要件(1) インフォームド・コンセント

研究のインフォームド・コンセント

- Information(情報)に基づくConsent(同意)
- 成立要件
 - 被験者の同意能力:理解力と判断力
 - 被験者への適切な説明:「理性ある志願者」が求める質と量の情報
 - 被験者による説明の理解:最も難しい(ICの限界)
 - 被験者の自発的な同意:診療との違いが重要
- 診療のICと研究のICの違い
 - 診療
 - 軽微な医療行為に実質的なICは不要(黙示の同意)。
 - ある選択肢を積極的に勧めても構わない(説得も可能)。
 - 研究
 - 基本的に全ての行為についてICが必要。
 - 自発性が保証される必要がある(説得は許されない)。

GCP上、説明しなければならない18項目

- 治験が研究を目的とすること
- 治験の目的
- 治験の方法
- 治験の期間
- 予定被験者数
- 予測される臨床上の利益および不利益
- 他の治療方法
- 健康被害が発生したときの治療と補償
- 参加は自由意思により、不参加や撤回によって不利益を受けない
- 情報の通知
- 治験参加を中止させる条件
- モニター、監査担当者、審査委員会などが原資料を閲覧できること
- 秘密の保全
- 被験者の費用負担について
- 負担軽減費について
- 治験責任医師の氏名、職名、連絡先
- 問い合わせ先

研究の“完全な理解”は可能か？

- プルトニウム人体実験の被験者エルマー・アレン氏の「同意」とは…
 - 3名の医師と1名の看護師立ち会いのもとに実験の内容が説明され、被験者は「自発的に同意」したとされたが…。
 - 娘「プルトニウムを注射すると父に言っても、アイスクリームを注射すると言うのと変わらなかったでしょう」
- 診療のICより高度の理解力・判断力が要求される
 - 原則として、被験者は理解能力が十分ある人に限るべきである。
- 倫理審査で補完されるべき
 - 「完全に理解した上での同意」の取得は、極めて困難。
 - 理解していなくても、被験者の尊厳と安全を確保する手だてが求められる。

被験者保護の要件(2) 倫理審査

倫理委員会 Ethics Committee

- 生命倫理に関わる諸問題を扱う委員会
- 役割から二つに大別できる
 - 病院倫理委員会 Hospital Ethics Committee(HEC)
 - 臨床倫理委員会などという
 - 医療倫理(臨床倫理)を扱う
 - 当該医療機関の倫理的ポリシーを定める
 - 個別患者への先端医療、未承認医療の適用を検討する
 - 倫理的葛藤を伴う症例のコンサルテーション
 - 研究倫理委員会 Research Ethics Committee(REC)
 - 施設毎に設置する場合、施設内審査委員会(IRB)ともいう
 - 研究倫理を扱う(臨床研究の倫理審査を行う)
 - 対象とする研究の категорияにより様々な名称がある
 - 治験審査委員会
 - 臨床試験審査委員会
 - 臨床研究倫理審査委員会
 - ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会
 - 遺伝子治療臨床研究審査委員会、等々

研究倫理委員会(REC/IRB)

- コンセプト
 - 第三者によって研究の是非を審議する会議
 - 機関の長の諮問委員会として位置づけられる
 - 最重要任務は、被験者の権利と安全を守ること
 - ICの不完全さを補完するため考案された方法
 - 科学審査と倫理審査
- 設置
 - 基本的には機関の長が設置する
 - 共同IRB、他施設IRBへの依頼、法人や学術団体のIRBの利用
- 構成
 - 医学・薬学の専門家
 - 医学・薬学の「非専門家」(人文科学専門家、一般市民)
 - 外部委員
- 任務
 - 研究の計画段階での審査
 - 研究の実施中の審査(定期・不定期)
 - 研究の終了後の審査(確認)

福岡県内 REC/IRB の実態調査(2006～2007)でわかったこと



- REC/IRBは予想以上に数多く、全体を把握するのは至難。
 - 日本の予想総数 150 × 1億2千万5百万 = 3600(やや過大評価)
- 病院倫理委員会(HEC)と研究倫理委員会(REC/IRB)の区別があいまい。
- 施設長が委員に含まれる例がかなりある(九大も!)
- 審議課題数・審議時間に著しい差がある。
 - 新規課題件数 0～100/年(多すぎも少なすぎも問題)
 - 審議時間 3分～6時間超
- 一般臨床研究を確実に提出させる方法がない。
- 「研究とは何か」が理解できていないため、審査対象が明確でない。
- 一般臨床研究の多くは、事前審査しかしていない。
- リスク対利益の判断が最も難しい。
- 倫理原則も審査マニュアルもなく、判断の拠りどころがない。
- 教育・研修の機会は極めて少なく、希望する委員会が多い。

笹原ほか 臨床評価 36:393-419, 2008

REC/IRBの問題点

- 形の問題 国家レベルの管理体制がない
 - どこにいづくあるかもわからない
 - IRBの独立性は保証できるか
 - 標準化が困難
 - 多施設共同研究への対応が困難
- 中身の問題 審査の質が保証されていない
 - 審査方法は個々の委員会に任せきり
 - 倫理原則がない
 - 審査に当たって参照する物がない
 - 委員の質が確保できていない
 - 資格は不要
 - 研修の機会はほとんどない
 - 委員会の質が確保できていない
 - 認定制がない
 - 評価システムがない

質の改善には何が必要か？

- 審査の質を保証するには、
 - 倫理原則を確立し、審査手順を標準化する。
 - 委員のための教育・研修の機会を設ける。
- そのためには、REC/IRBに横のつながりが必要。
 - 知恵や意見を出し合うことが、審査の標準化をもたらす。
 - 教育・研修システムを作るのも容易になる。
 - 倫理審査のスタンダードを構築するための共同作業(ネットワーク)。

RecNet Fukuoka

- 福岡臨床研究倫理審査委員会ネットワーク
 - Research Ethics Committee Network Fukuoka
 - 福岡県内に設置されている臨床研究倫理審査委員会(REC/IRB)の連絡会。
 - 倫理審査に関する意識、知識、方法、最新情報を共有し、委員会の標準化とレベルアップを図る。

登録委員会

- 福岡県を中心に105委員会が登録済み
- 内訳
 - 治験のみ 47
 - 治験と一般臨床研究 24
 - 一般臨床研究のみ 33
 - 不明 1



RecNetで何をするのか

- 講習会
 - 入門講習会:新委員・新事務局員を主な対象とする
 - 実践講習会:全員を対象とする
 - 受講証を発行する
- ウェブサイト
 - eラーニング教材を提供する
 - 研究倫理に関する各種解説、模擬事例、練習問題、用語辞典
 - 参照のため各種資料を掲載する
 - 法令・綱領・指針、参考文献、リンク
 - 登録、講習会参加申込
- 倫理審査ハンドブック
 - 実用的なハンドブックを作成し、配布する
- 情報の通知
 - ニュースレター、メールマガジン等を発行する

第1回 RecNet Fukuoka 講習会
2008.1.12 九大医学部百年講堂



第3回 RecNet Fukuoka 講習会
2009.1.24 九州大学コラボレーション1



目次	
第1章 緒言	1
第2章 倫理審査の歴史	10
第3章 倫理審査の目的	15
第4章 倫理審査の対象	20
第5章 倫理審査の原則	25
第6章 倫理審査の手順	30
第7章 倫理審査の審議	35
第8章 倫理審査の記録	40
第9章 倫理審査の報告	45
第10章 倫理審査の改善	50
第11章 倫理審査の将来	55
第12章 倫理審査の用語集	60



『RecNet 倫理審査ハンドブック』

- ・ 第1章 歴史的背景
- ・ 第2章 審査の対象
- ・ 第3章 審査に必要な方法論の知識
- ・ 第4章 臨床研究の実際
- ・ 第5章 倫理審査委員会
- ・ 第6章 倫理原則と倫理指針
- ・ 第7章 倫理審査の手順
- ・ 第8章 審議のポイント
- ・ 第9章 研究計画書チェックリスト
- ・ 第10章 法令・綱領・指針
- ・ 第11章 用語集

- ## 倫理審査システムの改革を
- ・ 臨床研究の法制化
 - 全研究に倫理審査の義務づけを
 - ・ REC/IRBの認定制を
 - 国による管理が必要
 - 少数の有能なREC/IRBに絞るべき
 - ・ IRBという設置形態には限界がある
 - 受託研究以外には適さない
 - 同僚からの有形・無形の圧力に抗しきれない
 - 独立委員会か、全委員を外部委員とするか
 - ・ 全国にREC/IRBのネットワークを
 - RecNetをモデルにしてもらえたら幸い
 - ネットワーク化による審査の標準化を

「臨床研究に関する倫理指針」の改正について

－ 改正のポイントと総合臨床研究センターの支援 －

2009年3月12日

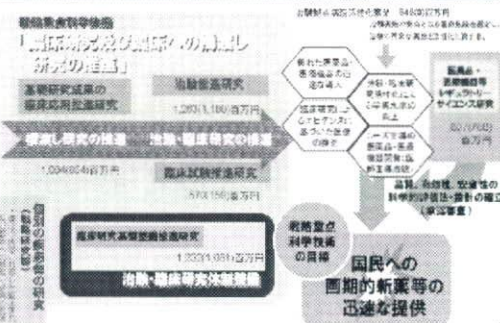
大分大学医学部 臨床研究倫理セミナー

研究倫理違反(国内)

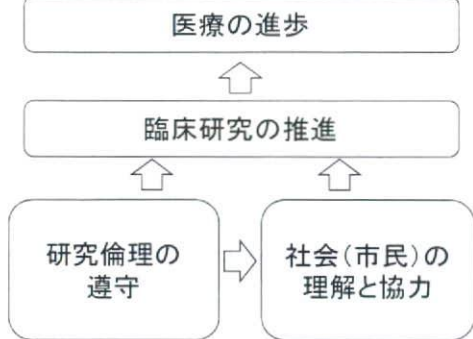
- ・ 筋肉への電気刺激で血栓を予防する研究を、倫理委員会の審査を経ず、患者にも研究という性格を伝えないまま、14人に実施(2008年10月、京都)
- ・ 48人の乳がん患者に対し、同意書を得ず抗がん剤を使った臨床試験(2007年7月、神戸)
- ・ 実際には受けていない学内の倫理審査委員会の承認や、血液など検体を提供した患者の同意があったかのように偽った内容の論文5本(2008年7月、東京)

厚生労働省の臨床研究等の推進に向けた取組み

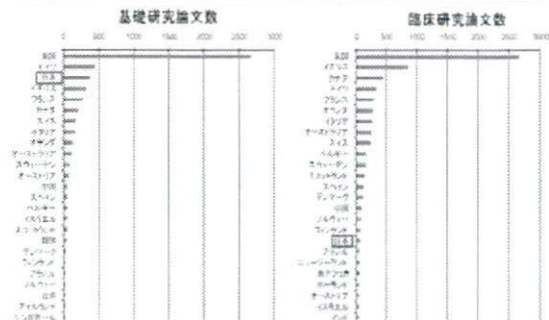
国民を悩ます病の克服や、元気に暮らせる社会の実現に対するニーズは高い。そのため創薬等の国民への迅速な提供を目指す研究及びその基盤整備を進める。



臨床研究に関する倫理指針改正の背景



日本の臨床研究の現状



基礎研究(Nature, Medicine, Cell, J Exp Med)および臨床研究(New Eng J Med, Lancet, JAMA)の2003～2007年の論文数、政策研ニュース25、2008

新指針の対象となる臨床研究

- ① 介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの
- ② 介入を伴う研究(①に該当するものを除く。)
- ③ 介入を伴わず、試料等を用いた研究であって、疫学研究(明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう。)を含まないもの(以下「観察研究」という。)

ほとんどの自主臨床研究が対象となる

倫理指針の対象となる臨床研究

介入とは・・・

予防、診断、治療、看護ケア及びリハビリテーション等について、次の行為を行うことをいう。

- ① 通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの
- ② 通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えられようとする要因に関する作為又は無作為の割付けを行ってその効果等をグループ間で比較するもの



保険適応となっていない医療行為の研究、割り付けを行う研究

必要事項の研究計画書、同意説明文書への記載 (研究責任者の責務)

特に被験者保護に関わる事項(同意説明方法、利益相反、補償など)の記載

GCRCの支援

1. IRB審査申請前に、研究計画書、同意説明文書を臨床試験支援部門に提出
2. 臨床試験支援部門は、指針に沿った内容となっているかどうかについて研究計画書、同意説明文書の記載内容をチェックし、必要とされる修正、追加の有無とその内容について研究責任者に報告。
3. 以上の事前チェックは義務ではない。また、承認を保証するものではない。

臨床研究に関する倫理指針改正のポイント

- 研究者の質を確保
 - 研修受講の義務づけ
- 透明性の確保
 - 臨床研究登録データベースへの登録
 - 問い合わせ窓口の設置
 - 研究情報の一般への公開
- 被験者保護の強化
 - 補償措置の明文化
 - 同意説明の強化(利益相反など)
 - 個人情報保護の徹底(特に試料を用いた観察研究)
 - 審査委員会の質の確保(研修受講が努力目標)
 - 違反等の厚生労働大臣への報告の義務づけ
- ペナルティー
 - 指針遵守が研究費交付の要件
 - 違反した場合は罰則(交付停止、申請資格停止)

重篤な有害事象等の機関の長への報告 (研究責任者の責務)

1. 定期報告(毎年一回)
2. 重篤な有害事象及び不具合発生時
3. 指針への重大な適合違反

(2と3は厚生労働大臣に報告)

GCRCによる支援

1. 書式、事務手続き支援

事前に研究倫理等について講習を受ける必要がある (研究者の責務)

本学及び当院の対応

- 臨床研究審査委員会、疫学研究倫理審査委員会、ヒトゲノム研究倫理審査委員会、倫理委員会審査への申請要件
 - 申請時に「大分大学医学部臨床研究倫理セミナー」の受講証の写しを添付
- 研究責任者、研究分担者全員の受講が(職種に関係なく)必要
- 2年に1回の受講が必要

GCRC(総合臨床研究センター)の支援

1. 毎年定期的上記セミナーを行う。
2. ビデオ放映会を開催する
3. ビデオをweb上で閲覧可能とする(検討中)

健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じる(機関の長、研究者の責務)

新指針の細則とQ&Aによると・・・

- 全ての研究について金銭的補償が必須ではない
- 金銭その他の補償を行うか否か及び行う場合に許容される程度については、使用する医薬品・医療機器の種類、対象疾患の特性、被験者の便益、リスク等を評価し、個別に考慮されるべきものである

健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じる(機関の長、研究者の責務)

- どのような研究で金銭的補償が必須となるのか？
- どのような保険商品があるのか？
 - どのような研究が引き受け対象となるのか？
 - 保険料はいくらか？
 - その保険は何をカバーするのか？
- 金銭的補償を行わない場合はどうしたらよいのか？

補償への当院の対応

当院の対応

- 本院は保険会社と年間契約を行う。
 - 引き受けの可否と保険料の提示を受けることができる体制
 - 厚労科研申請時に記載を求められる可能性
- 保険料支払いは、該当する研究責任者の責務とし、病院に支払う。
- IRB審査申請の際に、保険会社の引き受け確認書の写しを提出する。

GCRCによる支援

- 1.研究者に保険に関する情報を提供

情報は現在のところ十分と言えない。当面は情報を集積していく。
- 2.保険申し込み事務手続き支援

保険会社(興亜損保)が提示している補償・賠償保険の概要

1. 契約形態:病院との包括契約
2. 病院の支払った補償金、賠償金が対象になる
3. 支払額は包括で5億円限度、1臨床研究で1億円限度
4. 補償の対象となるのは死亡、後遺障害
5. 対象となる臨床研究
 1. 医薬品(薬事法の治験以外の医薬品:未承認、既承認効能外など)
 2. 体内に挿入しない医療器具(薬事法の治験以外の医療器具)
 3. その他の介入を伴う臨床研究
6. 手続き:臨床研究個別にIRBの2週間前までに、あるいは厚労科研申請の2週間前までに保険会社に申請。保険会社が引き受けの可否、保険料を判断。
7. 保険料:暫定保険料50万円を先払いし、その中から臨床研究個別の保険料が差し引かれる。余った場合は事務手数料1000円を除いて払い戻し。
8. 保険期間は臨床研究実施期間+1年間。

健康被害への補償の有無について同意説明文書に必ず記載してください

臨床研究における補償と賠償

国大協サービス、国立大学リスクマネジメント情報より引用

賠償責任	原因	適応保険
あり	病院施設の瑕疵、管理過失	医療施設賠償責任保険
	医療行為の過失	医師賠償責任保険
	医療行為以外の病院業務の過失	医療施設賠償責任保険
	医薬品、医療機器の瑕疵	製薬会社等のPL保険
	医療行為以外の臨床研究業務の過失(例:プロトコル作成ミス等)	臨床研究保険
なし	臨床研究に起因(例:副作用被害等)	臨床研究保険
	臨床研究と因果関係のない偶然事象(偶然転倒など)	傷害保険、見舞金費用保険等

※保険適応となっている医薬品の副作用の補償→医薬品副作用被害救済制度

臨床研究データベースへの登録(研究責任者の責務)

- 登録に該当する研究(介入研究)は、IRB承認後、試験開始前に研究責任者が登録

- ① UMIN 臨床試験登録システム ←
- ② JapicCTI
- ③ 日本医師会治験促進センター「臨床試験登録システム」

※UMIN 臨床試験登録システムはInternational Committee of Medical Journalの基準を満たすことが正式に認められている

臨床研究でネガティブな結果が得られると・・・
公表されない傾向
→ メタ分析における過大評価
→ 同じ研究が何度も繰り返される

人体から採取された試料等の利用する場合の被験者からの同意(研究者の責務)

- 被験者からの同意が必要
- 同意を受けることができない場合は、以下のいずれかに該当することについて審査委員会の承認が必要
 - ・ 匿名化されていること
 - ・ 利用が明示されていない研究について同意がある場合
 - 利用目的を含む情報を公開していること
 - 同意がその研究の目的と相当の関連性があること
 - ・ 上記でない場合は、次の要件を満たすこと
 - 利用目的を含む情報を公開していること
 - 被験者が拒否できるようにすること
 - 公衆衛生のために特に必要があり、同意を得ることが困難であること

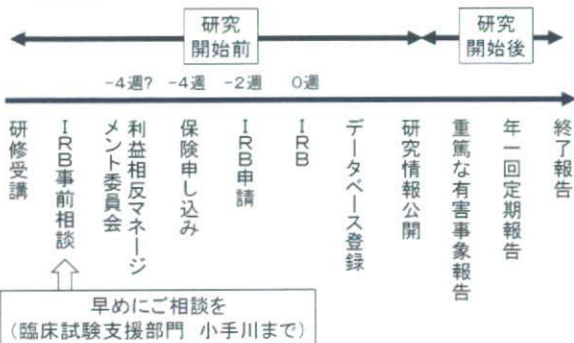
利益相反に関する事項の計画書、同意説明文書への記載

- ・ IRB審査申請時に利益相反マネジメント委員会の意見書・報告書を提出する

(本学の利益相反マネジメント体制は現在構築中)

利益相反:
学術機関としての責任と個人が
得る利益とが相反・衝突

臨床研究に関する倫理指針への対応 ータイムスケジュールー



Advanced CRCを養成するフェローシップにおける教育プログラムの開発に関する研究

分担研究者 中野 重行 大分大学医学部創薬育薬医学 客員教授

研究要旨：臨床研究コーディネーター(CRC)は、医薬品の臨床試験を含む臨床研究を遂行する「創薬育薬医療チーム」におけるキーパーソンである。(1)過去10年間CRC導入研修を担ってきた5つの団体の間で「CRCのABC Steps」と「研修必須項目」についての合意を得た。これはCRCに必要な知識・技能・態度の到達レベルを「知識&技能能力レベルの軸」(K軸)と「コーディネーション&コミュニケーション能力レベルの軸」(C軸)を設定して、ACRC(アシスタントCRC)、BCRC(ビギナーCRC)、CCRC(日本臨床薬理学会認定CRC)、SCRC(シニアCRC)というステップアップの図式にしたものである。(2)主としてCCRCを対象にした「認定CRCのためのワークショップ」をadvanced研修会として開催し、「参加体験型教育プログラム」の作成を行った。(3)Advanced CRCとなる「シニアCRC」を目指しているCRCを含む創薬育薬医療スタッフが一堂に会して学ぶ学習の場を、大分地区のCRCを対象にした「大分地区CRCワークショップ」、「豊の国IRB連絡協議会」、「九州地区臨床研究推進協議会」として設定して開催した。

A. 研究目的

臨床研究を遂行する上でその支援スタッフである臨床研究コーディネーター(CRC)の役割は非常に重要であり、CRCの質の向上を目指した講習会や養成研修等が開催されている。しかし、CRCの熟練度のレベルに合わせたCRC研修はまだ軌道に乗っていない。中でも特に、advanced CRCのための研修はこれからの課題として残されている。そこで本年度は本研究分担事業として以下の3つを目的とした。

(1)「CRCのステップアップのためのイメージ図」と研修必須項目に関するコンセンサスづくり:過去10年間CRC導入研修を担ってきた5つの団体の間で共有可能な「CRCのステップアップのためのイメージづくり」と「研修必須項目」についての合意を得ること。

(2)熟練した認定CRCのためのadvanced CRC研修プログラム作り:主として熟練したadvanced CRC(日本臨床薬理学会認定CRC:CCRC)を対象にし

た「認定CRCのためのワークショップ」をadvanced研修会として開催し、CRCのレベルに応じた「参加体験型教育プログラム」の作成を行うこと。

(3)Advanced CRCを目指すCRCを含む創薬育薬医療スタッフが一堂に会して学ぶ場の設定:主として大分地区で働くCRCを対象にした研修の場を設定すること。

B. 研究方法

「CRCのステップアップのためのイメージ図」と研修必須項目に関するコンセンサスづくりのために、過去10年間CRC導入研修を担ってきた5つの団体の間で話し合いを進めた。その話し合いの中で、多くのCRCに共有できる「CRCのステップアップのためのイメージづくり」と「研修必須項目」についての合意を得た。そのために、BCRCの養成をおこなってきた日本薬剤師研修センター、文部科学省業務委託機関、日本看護協会、日本病院薬剤師会、日本臨床衛生検査技師協会の代表者と養成研修にお

ける教育必須項目の統一化について討議を行った。この討議は、分担研究者である中野重行が代表世話人を務めるCRC連絡協議会のメンバーが中心になっている。

熟練した認定CRCのためのadvanced CRC研修プログラム作りのために、主として熟練したadvanced CRC(日本臨床薬理学会認定CRC:CCRC)を対象にした「認定CRCのためのワークショップ」をadvanced研修会として開催し、CRCのレベルに応じた「参加体験型学習プログラム」の作成を行った。また、創薬育薬医療チームとして活躍できるためには、他の創薬育薬医療チームメンバーとのチームワークが重要であるので、「医師と認定CRCのためのワークショップ」を開催し、チームワークを学ぶためのワークショップを開催した。

主として大分地区で働くCRCを対象にした研修の場を設定して、advanced CRCを目指すCRCを含む創薬育薬医療スタッフが一堂に会して学ぶ場をつくった。

(倫理面への配慮)

特になし

C. 研究結果

(1)「CRCのステップアップのためのイメージ図」と研修必須項目に関するコンセンサスづくり:過去10年間CRC導入研修を担ってきた5つの団体(日本薬剤師研修センター、文部科学省業務委託機関、日本看護協会、日本病院薬剤師会、日本臨床衛生検査技師協会)の間で「CRCのABC Steps」と「研修必須項目」についての合意を得た。「CRCのABC Steps」とは、CRCに必要な知識・技能・態度の到達レベルを「知識&技能能力レベルの軸」(K軸)と「コーディネーション&コミュニケーション能力レベルの軸」(C軸)を設定して、ACRC(アシスタントCRC)、BCRC(ビギナーCRC)、CCRC(日本臨床薬理学会認定CRC)、SCRC(シニアCRC)というステップアップの図式にしたものである。CRC研修の必須項目については、BCRCの各養成団体の代表者と養成研修における教育必須項目について議論した結果、

各団体間で日本臨床薬理学会が編集した「CRCテキストブック」の中の項目が教育必須項目として適当との合意を得た。研修会の形式に関しては各団体の任意とした。

(2)熟練した認定CRCのためのadvanced CRC研修プログラム作り:主としてCCRCを対象にした「認定CRCのためのワークショップ」をadvanced研修会として開催し、CRCのレベルに応じた「参加体験型教育プログラム」の作成を行った。Advanced CRCであるCCRC向けに「認定CRCのためのワークショップ」と「医師と認定CRCのためのワークショップ」を開催し、モデル研修プログラムの作成を行った。

(3)Advanced CRCを目指すCRCを含む創薬育薬医療スタッフが一堂に会して学ぶ場の設定:大分地区のCRCを対象にした「大分地区CRCワークショップ」を開始し、2008年度内に2回開催した。以後、隔月開催することになった。その他のadvanced研修の場として、「豊の国IRB連絡協議会」(開催地:大分市内)と「九州地区臨床研究推進協議会」(開催地:福岡市内)を昨年に引き続き継続して開催した。

D. 考察

過去10年間CRC導入研修を担ってきた5つの団体(日本薬剤師研修センター、文部科学省業務委託機関、日本看護協会、日本病院薬剤師会、日本臨床衛生検査技師協会)の間で「CRCのABC Steps」(CRCのステップアップのためのイメージ図)と研修必須項目に関するコンセンサスが生まれたことは、大きな前進である。「CRCのABC Steps」とは、CRCに必要な知識・技能・態度の到達レベルを「知識&技能能力レベルの軸」(K軸)と「コーディネーション&コミュニケーション能力レベルの軸」(C軸)の二つの軸で示しながら、ステップアップしていくイメージ図であり、CRCに限らず他の多くの職種にも当てはまる図式が出来上がった。ここで、ABC StepsのAとはACRC(Assistant CRC)、BとはBCRC(Beginner CRC)、CとはCCRC(日本臨床薬理学会JSCPT Certified CRC)のことを指している。さらに、SCRC(Senior CRC)は、特殊な領域に特化したspecialist CR

C、創薬育薬マネジャー、教育やマネジメントに比重の移ったCRCというイメージを指し示している。これをステップアップの図式にして示したものが「CRCのABC Steps」である。

CRC研修の必須項目については、BCRCの各養成団体の代表者と養成研修における教育必須項目について議論して、日本臨床薬理学会が編集した「CRCテキストブック」の中の項目が教育必須項目として適当との合意を得たが、わが国におけるCRCの質の向上とその保証に貢献するものとなることが期待されている。

熟練した認定CRCのためのadvanced CRC研修プログラム作りとしては、主としてCCRCを対象にした参加体験型の「認定CRCのためのワークショップ」を、advanced研修会として開催した。CCRCのための「認定CRCのためのワークショップ」と「医師と認定CRCのためのワークショップ」を開催して、「参加体験型教育プログラム」の作成を行った。チーム医療としての「創薬育薬医療チーム」が機能するためのチームワーク力を身につける研修プログラムの作成に一步踏み入れることができた。

Advanced CRCを目指すCRCを含む創薬育薬医療スタッフが一堂に会して学ぶ場を、大分地区で「大分地区CRCワークショップ」として、隔月開催することにした。この学集会の場は、問題発見解決型のワークショップとして今後育てて行きたい。「豊の国IRB連絡協議会」(開催地:大分市内)と「九州地区臨床研究推進協議会」(開催地:福岡市内)を昨年引き続き継続して開催したが、これらは臨床研究推進と被験者保護という役割を果たすだけでなく、advanced CRCのために基本的な事項の知識と問題解決型学習の場を提供することに貢献するものと考えられる。

E. 結論

臨床研究コーディネーター(CRC)の中でadvanced CRC という位置づけになる者がわが国で育ってきた。そこでadvanced CRC のための研修を効果的にするために、以下のことを実施した。(1)過去10年間CRC導入研修を担ってきた5つの団体の間で

「CRCのABC Steps」と「研修必須項目」についての合意を得た。(2)主としてCCRCを対象にした「認定CRCのためのワークショップ」を開催し、「参加体験型教育プログラム」の作成を行った。(3)「シニアCRC」を目指しているCRCを含む創薬育薬医療スタッフが一堂に会して学ぶ学習の場を、大分地区のCRCを対象にした「大分地区CRCワークショップ」、「豊の国IRB連絡協議会」、「九州地区臨床研究推進協議会」として設定して開催した。今後、advanced CRC研修を目指したモデル研修のあり方を工夫し、広く活用できるものにしていきたい。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Imai H, Kotegawa T, Tsutsumi K, Morimoto T, Eshima N, Nakano S, Ohashi K. The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration. Br J Clin Pharmacol 65(5) : 701-7, 2008

2) 福興広太郎、中野重行、野口隆志、北川 明、中原綾子、佐々木淳、クリニックにおける臨床試験の実態調査および除外・中止症例の検討、薬理と治療 36 (9) : 797-803, 2008

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

第5回豊の国臨床試験審査委員会(IRB)連絡協議会

日時：平成20年10月26日(日)13:30～

場所：アステム大会議室(4F)

臨床研究の倫理とIRBのあり方

進行：小手川 勤(大分大学医学部臨床薬理学 准教授)

13:30～13:45 イントロダクション

中野 重行 大分大学医学部創薬育薬医学 教授
国際医療福祉大学大学院臨床試験研究分野 教授
NPO 法人 豊サポート 理事長

13:45～14:00 豊の国 IRB 実態調査の報告

堤 喜美子 大分大学医学部創薬育薬医学

14:00～14:50

特別講演「臨床研究の倫理」

笹栗 俊之 九州大学大学院医学研究院臨床薬理学分野 教授

司会：大橋 京一
大分大学医学部臨床薬理学 教授/
同 附属病院総合臨床研究センター 副センター長

14:50～15:10 休憩

15:10～16:10 パネルディスカッション：IRBの現状と課題

司会：小手川 勤(大分大学医学部臨床薬理学 准教授)

- 1) 小野 優子 大分大学医学部附属病院薬剤部治験管理室
- 2) 加藤 博和 大分市医師会立アルメイダ病院 薬剤部主任
- 3) 岡本 純明 三洋骨研おかもと内科 院長
- 4) 植山 茂宏 府内耳鼻咽喉科・内科 院長
- 5) 大橋 京一 大分大学医学部臨床薬理学 教授
同 附属病院総合臨床研究センター 副センター長

16:10～17:00 総合討論

司会：笹栗 俊之, 中野 重行

第2回 九州地区臨床研究推進会議 プログラム

日 時：2009年1月17日(土) 13:00~17:30
場 所：九州大学百年講堂大ホール(福岡市東区馬出3-1-1)

13:00~13:10 開会の挨拶 笹栗 俊之

13:10~13:40 講演1: CRCのABC Steps: 認定と研修のあり方

司会: 山田 勝士 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院薬剤部長
同 大学院歯学総合研究科薬物動態制御学 教授

中野 重行 国際医療福祉大学大学院 教授
大分大学医学部創薬育薬医学 教授

13:40~14:40 講演2: 臨床研究の倫理と臨床試験認定医の必要性

司会: 大橋 京一 大分大学医学部臨床薬理学 教授
同 附属病院総合臨床研究センター 副センター長

小林 真一 聖マリアンナ医科大学薬理学 教授
日本臨床薬理学会 理事長

(14:40~15:00 休憩)

15:00~16:30 パネルディスカッション: 臨床研究の現状と課題

司会: 小手川 勤 大分大学医学部臨床薬理学 准教授

15:00~15:15 講演1: 倫理委員会のあり方について

笹栗 俊之 九州大学大学院医学研究院臨床薬理学分野 教授

15:15~15:30 講演2: 地方大学のかかえる臨床研究の現状と課題

時松 一成 大分大学医学部総合内科学第二 講師

15:30~15:45 講演3: CRCの臨床研究への関与について

渡部 歌織 東京大学医学部附属病院臨床試験部 治験コーディネーター

15:45~16:00 講演4: 行政の関与をめぐって

池田 正行 長崎大学医学部創薬科学 教授

16:00~16:15 講演5: 倫理審査委員会等への市民参画モデル構築

倉田 雅子 納得して医療を選ぶ会

16:15~17:25 総合討論

司会: 中野 重行, 笹栗 俊之

17:25~17:30 閉会の挨拶

中野 重行