

(11)、第3倫理審査委員会(7)関係)

最後に、6.「観察研究、試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用について」ですが、これについては、次回の研修会にて詳しく当院における対応を説明する予定です。今回は、簡単に触れますと、基本的には、疫学指針における試料の取扱いの規定をほとんどそのまま臨床研究にも適用したということになります。介入研究なのか、観察研究なのか、試料を用いるのか用いないのか、これらについてインフォームド・コンセントをとる必要があるのか、必要がない場合には、どのように情報公開をすればよいのか、といったことが書かれています。介入研究などでインフォームド・コンセントをとる必要がない、とするには、倫理委員会の判断が必要であり、その際にどのような情報公開をすればよいのかを決定するのも倫理委員会の役割となります。

(1)介入を伴う研究とそれ以外(以下「観察研究」という)とを定義し、指針上の取扱いについてそれぞれ区分したこと。(第1の3用語の定義(1)関係)

(2)観察研究において、人体から採取された試料等を用いる場合及び人体から採取された試料等を用いない場合については、研究者等が被験者からインフォームド・コンセントを受けるための必要な手続等を規定したこと。(第4の1被験者からインフォームド・コンセントを受ける手続(2)関係)

(3)既存試料等、匿名化、連結可能匿名化等を定義することとしたこと。また、「疫学研究に関する倫理指針」(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)にならい、試料等の保存等、臨床研究開始前に人体から採取された試料等の利用、他の機関等での試料等の利用に関し、研究者等、研究責任者等が遵守すべき手続等を明記したこと。(第1の3用語の定義(5)(8)(9)(10)、第5試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用関係)

臨床研究に関する倫理指針 改正の概要

臨床試験部
2008/9/

これまでの経緯

- 平成15年(2003)7月30日に制定
- 平成16年(2004)12月28日に改正

この改正は、個人情報保護法への対応

今回の改正

平成19年8月17日から平成20年7月10日まで
「臨床研究の倫理指針に関する専門委員会」
9回開催

平成20年7月31日に改正
平成21年4月1日に施行
次回は平成25年

改正の傾向

- 臨床研究機関の長の責任
- 臨床研究と疫学研究をできるかぎり同じ基準で規制(試料保存など)
- 補償
- 法制化はしない

改正のポイント

1. 倫理審査委員会関係
2. 健康被害に対する補償について
3. 研究者等の教育の機会の確保について
4. 臨床研究計画の事前登録について
5. 臨床研究の適切な実施確保について
6. 観察研究、資料等の保存及び他の機関等の資料等の利用について

1. 倫理審査委員会関連

1. 設置者(国立大学法人も可)
2. 他施設への審査依頼(逆に依頼される)
3. 迅速審査
4. 手順書、名簿、議事の概要の公開

2. 健康被害に対する補償について

介入を伴う研究を実施する場合
被験者に生じた健康被害に対する補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない
「補償内容をインフォームド・コンセント」

3. 研究者等の教育の機会の確保

1. 研究者等は、臨床研究の実施に先立ち、臨床研究に関する倫理その他必要な知識についての講習等必要な教育を受けなければならない

3. 研究者等の教育の機会の確保

2. 臨床研究機関の長は、研究者等が必要な教育を受けることを確保するために必要な措置を講じなければならない
3. 倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会委員の教育及び研修に努めなければならない

4. 臨床研究計画の事前登録について

- 出版バイアスを避ける措置
- umin、JAPIC、日本医師会治験促進センター
- 雑誌投稿に必要

5. 臨床研究の適切な実施確保について

- 主に病院長と事務局関連の改正
- (4)臨床研究機関の長は、臨床研究について、本指針に対する重大な不適合があることを知った場合には、倫理審査委員会の意見を聴き、必要な対応をした上で、その対応の状況及びその結果を公表し、厚生労働大臣等に報告しなければならない

6. 観察研究、試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用について

疫学指針の規定を臨床研究指針に拡大した
介入研究 or 観察研究
試料をつかう or 試料を使わない
I.C必要 or I.C.不要+情報公開
次回、詳しく説明する予定です

7. その他

- 指針に従わない研究者に対して是正措置をとる
- 臨床研究について被験者の同意を得ることなどを補助するために、CRCなどの活用に努める
- 事務局などの経費について、研究費の間接経費等の利用を含め、体制の確保に努める

13

7. その他

- 健康被害を受けた方への迅速な救済のために、因果関係について第三者の判断をもっと行うべき。健康被害に関する審議結果を第三者に提供するという協力。

14

『臨床研究に関する倫理指針：試料の保存と利用』

今回は、臨床研究に関する倫理指針改正にあたりまして、大幅に追加されました「試料の保存」に関する事柄について、ご紹介することにいたします。

これまで、臨床研究に関しまして「試料」をどのように扱うべきであるのについては、ほとんど何も決まっていませんでした。これが今回の改正で、「疫学研究の倫理指針」を手本として試料についての規定が盛り込まれることになりました。

さて、臨床研究に関する倫理指針において「試料」とはこのように定義されています。

「臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物及びこれらから抽出したDNA等の人の体の一部並びに被験者の診療情報(死者にかかるものを含む。)をいう。」
「なお、診療情報とは、診断及び治療を通じて得られた疾病名、投薬名、検査結果等の情報をいう。」

長いので面倒ですから要するにどういうことか、といいますと、「試料等」とは、いわゆる「試料」つまり血液、組織、細胞などとそこから抽出されるDNAなど+診療情報、これらを合わせて「試料等」と呼ぶことになっています。

この定義を前提としまして、改正で試料が関わってくる部分を総花的に紹介してゆきます。概要としましては、1. 試料の保管について、2. 試料の利用について、3. 他の研究機関の試料の利用と、他の研究機関への試料の提供について、この3点です。

まず「試料等」の保管について。これにつきましては、次のいくつかのスライドにありますように定められました。

「研究責任者は、臨床研究に関する試料等を保存する場合には、臨床研究計画書にその方法等を記載するとともに、個人情報の漏えい、混交、盗難、紛失等が起これらならないよう適切に、かつ、研究結果の確認に資するよう整然と管理しなければならない。」

まずこれは、研究者は、試料保存については研究計画書にその方法などを記載しなさい、ということ。そして、試料管理を適切にしっかり行いなさい、ということです。例えば、試料を廊下の冷蔵庫で保存するのではなく、施錠可能な場所に保管するとか、施錠可能な冷蔵庫で保管するとか、その鍵それ自体を適切に管理するとか、そういったことが必要になると考えられます。試料管理をしっかりやっているかどうかについては最終的には病院長が責任を負うこととなります。

「研究責任者は、試料等の保存については、被験者等との同意事項を遵守し、試料等を破棄する際には、必ず匿名化しなければならない。」

これは、試料を破棄するときには匿名化せよ、ということです。

「研究責任者は、保存期間が定められていない試料等を保存する場合には、臨床研究の終了後遅滞なく、臨床研究機関の長に対して、次ぎに掲げる事項について報告しなければならない。これらの内容に変更が生じた場合も同様とする」

ア試料等の名称

イ試料等の保管場所

ウ試料等の管理責任者

エ被験者等から得た同意の内容

これは、保存期間の定められていない試料に関する項目です。臨床研究が終了したらアからエに該当する事柄を病院長に報告しなさい、ということです。

以上が、保存に関する規定です。倫理審査の観点からは、プロトコールに保存の方法が書かれていることの確認が必要だということになります。「試料等の保存及び使用方法並びに保存期間」を記載すべきだと追加されました。

病院としては、保存試料の管理体制を確立する必要があります。

次に、試料等を利用するにあたっての規定についてご紹介します。

まず気をつけることは、その試料をこれから採取するのか、既に採取してあるものであるか、それとも他の研究機関で採取してあるのか、ということです。それぞれで、そのなすべき対応が変わってきます。

まず、これから採取する場合ですが、これにつきましては、これまでと同じくインフォームド・コンセントを文書で受けなければならない、ということになります。インフォームすべき項目については、試料に限っていえば、「試料等の保存及び使用方法並びに保存期間」をインフォームすることになります。

次に、観察研究で、侵襲性を有する場合には、文書で説明し、文書により同意を受けなければなりません。侵襲性がない場合には、これらに代えて、説明の内容及び被験者から受けた同意に関する記録を作成することができます。

ちなみに、試料を用いない研究の場合には、必ずしもインフォームド・コンセントを受ける必要はなく、当該臨床研究の目的を含む研究の実施について情報を公開する必要があります。

次に、既に採取してある試料を使用する場合についてご紹介します。

これについては、原則は、「研究開始までに被験者等から試料等の利用にかかる同意を受け、当該同意に関する記録を作成すること」になります。

これに対して例外としまして、同意を受けることが出来ない場合には、次のいずれかの要件に該当し、倫理審査委員会の承認を受け、組織の代表者の許可を得れば、その試料を使ってよいとされます。それぞれの要件ですが、

要件1 当該試料等が匿名化されている。

これは例えば、連結不可能匿名化してあるということです。もしくは、連結可能匿名化で対応表を有していない場合です。

要件2

要件1に該当しない場合で、試料提供時に当該臨床研究における利用が明示されていない[研究についての同意のみ]が与えられている場合は、ア当該臨床研究の実施について試料等の利用目的を含む情報を公開していること。
イその同意が当該臨床研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められること。

これは、包括同意がある場合です。この場合は、情報公開をして、かつ、研究目的とともとの同意とに相当な関連性がある場合には、利用が許されます。

要件3

要件1,2に該当しない場合で、次に掲げる要件を満たしていること
ア当該臨床研究の実施について試料等の利用目的を含む情報を公開していること。
イ被験者となるものが被験者となることを拒否できるようにすること。
ウ公衆衛生の向上のために特に必要である場合であって、被験者の同意を得ることが困難であること。

これは、そもそも同意が得られていない試料を使用する場合がありますし、研究目的との関連性が認められない場合もここに該当します。この場合には、情報公開+拒否できる体制+特に必要な研究であるということ、これらの要件をそろえ、倫理委員会の承認を得る、これらを経れば試料を利用することが可能となります。

次に、他の機関で採取された既存試料の利用についてご紹介します。

これは、提供を受ける試料等の内容及び提供を受ける必要性を研究計画書に記載して、倫理審査委員会の承認を得て、組織の代表者の許可を受ける、という手順になります。

逆に、試料を提供する際のこと書かれています。

まず、原則ですが、試料提供時までには、被験者等から試料の提供及び当該臨床研究における利用にかかる同意を受け、当該同意に関する記録を作成する必要があります。

これに対して、同意を受けることができない場合は、例外として、次のいずれかの要件に該当すれば提供することが出来るとされます。

1 匿名化されている。ただし、試料の全部もしくは一部が人体から採取された試料等である場合には、組織の代表者にその旨を報告する。

まずは匿名化されているということ。

- 2 1に該当しない場合。次の要件を満たしていることについて倫理審査委員会の承認を得て、組織の代表者の許可を得る。
- ア あらかじめ以下の情報を被験者に通知し、公開していること。
- ・所属機関外の者への提供を利用目的としていること
 - ・所属機関外の者に提供される個人情報の項目
 - ・所属機関外の者への提供の手段又は方法
 - ・被験者等の求めに応じて当該被験者が識別される個人情報の臨床研究機関外の者への提供を停止すること
- イ 被験者となる者が被験者となることを拒否できるようにすること

または、情報公開+拒否できる体制をとること

3 社会的に重要性の高い臨床研究に用いるために人の健康に関わる情報が提供される場合において、当該臨床研究の方法及び内容、当該情報の内容その他の理由により1及び2によることが出来ないときには、必要な範囲で他の適切な措置を講じることについて、倫理審査委員会の承認を得て、所属する組織の代表者等の許可を受けていること。

3つめに「必要な範囲で適切な措置を講じ」ればよいとされます。この適切な措置につきましては、細則によって定められています。この細則ですが、次の5つの要件全てを満たさなければなりません。

- 1 当該臨床研究が、被験者に対して最小限の危険を超える危険を含まないこと
- 2 当該方法によることが、被験者の不利益とならないこと
- 3 当該方法によらなければ、實際上、当該臨床研究を実施できず、又は当該臨床研究の価値を著しく損ねること
- 4 次のいずれかの措置が講じられること
 - ア 被験者が含まれる集団に対し、試料等の収集・利用の目的及び内容を、その方法も含めて広報すること
 - イ できるだけ早い時期に、被験者に事後説明を与えること
 - ウ 長期間にわたって継続的に試料等が収集又は利用される場合には、社会に、その実情を、試料等の収集又は利用の目的及び方法も含めて広報し、周知される努力を払うこと
- 5 当該臨床研究が社会的に重要性が高いと認められるものであること

1,2,3,5につきましては、倫理委員会で審査して承認すべき事柄であり、項目4につきましては、いわゆる情報公開の措置を講じることが研究者に求められています。

以上が、今回の改正において試料がかかわってくる部分についての紹介です。試料の問題とは別に個人情報の保護の問題も関係してきますが、基本的には、試料の問題をクリアすれば個人情報の問題もクリアできると考えてよいと思われます。

最後になりますが、疫学研究での試料の取り扱いを臨床研究が取り入れているのですが、全く同じというわけではありませんので、疫学研究についてはまた別に考える必要があります。

臨床研究に関する倫理指針

試料の保存と利用

臨床試験部

2008/10/20

1

「試料等」の定義

- ・「臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物及びこれらから抽出したDNA等の人の体の一部並びに被験者の診療情報(死者に係るものを含む。)をいう。」
- ・「なお、診療情報とは、診断及び治療を通じて得られた疾病名、投薬名、検査結果等の情報をいう。」

2

「試料等」とは？要するに

「試料」 + 「診療情報」

血液・組織・細胞・体液・排泄物 etc.

疾病名・投薬名・検査結果

3

今回の内容

1. 試料の保管について
2. 試料の利用について
3. 他の研究機関の試料の利用と他の研究機関への提供について

4

試料等の保管 1

「研究責任者は、臨床研究に関する試料等を保存する場合には、臨床研究計画書にその方法等を記載するとともに、個人情報の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう適切に、かつ、研究結果の確認に資するよう整然と管理しなければならない。」

5

試料等の保管 2

「研究責任者は、試料等の保存については、被験者等との同意事項を遵守し、試料等を破棄する際には、必ず匿名化しなければならない。」

6

試料等の保管 3

「研究責任者は、保存期間が定められていない試料等を保存する場合には、臨床研究の終了後遅滞なく、臨床研究機関の長に対して、次に掲げる事項について報告しなければならない。これらの内容に変更が生じた場合も同様とする」

- ア 試料等の名称
- イ 試料等の保管場所
- ウ 試料等の管理責任者
- エ 被験者等から得た同意の内容

7

研究計画書に記載すべきこと

「試料等の保存及び使用方法並びに保存期間」

病院としては、保存試料の管理体制を確立すべき

8

試料等の利用について

1. これから採取する場合
2. 既に採取してある場合
3. 他の研究機関で採取してある場合

9

これから採取する場合

介入研究

- ・ インフォームド・コンセントを文書で受けなければならない
- ・ 「試料等の保存及び使用方法並びに保存期間」をインフォームする

10

これから採取する場合 2

- ・ 観察研究＋侵襲性あり
 - － 文書で説明し、文書により同意をうける
- ・ 観察研究＋侵襲性なし
 - － 説明の内容及び被験者から受けた同意に関する記録を作成することができる

11

試料を用いない場合

必ずしもインフォームド・コンセントを受ける必要はなく、当該臨床研究の目的を含む研究の実施について情報を公開する必要

12

既に採取してある場合

原則

「研究開始までに被験者等から試料等の利用にかかる同意を受け、当該同意に関する記録を作成する」

13

既に採取してある場合 2

例外

次のいずれかの要件に該当し、倫理審査委員会の承認を受け、組織の代表者の許可を得ることで利用できる

14

要件1

- 当該試料等が匿名化されている。

要件2

- 条件1に該当しない場合で、試料提供時に当該臨床研究における利用が明示されていない研究についての同意のみが与えられている場合は、
 - ア 当該臨床研究の実施について試料等の利用目的を含む情報を公開していること。
 - イ その同意が当該臨床研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められること。

15

要件3

- 要件1.2に該当しない場合で、次に掲げる要件を満たしていること
 - ア 当該臨床研究の実施について試料等の利用目的を含む情報を公開していること。
 - イ 被験者となるものが被験者となることを拒否できるようにすること。
 - ウ 公衆衛生の向上のために特に必要である場合であって、被験者の同意を得ることが困難であること。

16

他の機関で採取された試料

提供を受ける試料等の内容及び提供を受ける必要性を研究計画書に記載して、倫理審査委員会の承認を得て、組織の代表者の許可を受ける

17

他の機関に提供する場合

原則

試料提供時までに、被験者等から試料の提供及び当該臨床研究における利用にかかる同意を受け、当該同意に関する記録を作成する

18

他の機関に提供する場合 2

例外

1. 匿名化されている。ただし、試料の全部もしくは一部が人体から採取された試料等である場合には、組織の代表者にその旨を報告する。

19

2. 1に該当しない場合。次の要件を満たしていることについて倫理審査委員会の承認を得て、組織の代表者の許可を得る。

ア あらかじめ以下の情報を被験者に通知し、公開していること。

- ・ 所属機関外の者への提供を利用目的としていること
- ・ 所属機関外の者に提供される個人情報の項目
- ・ 所属機関外の者への提供の手段又は方法
- ・ 被験者等の求めに応じて当該被験者が識別される個人情報の臨床研究機関外の者への提供を停止すること

イ 被験者となる者が被験者となることを拒否できるようにすること

20

3. 社会的に重要性の高い臨床研究に用いるために人の健康に関わる情報が提供される場合において、当該臨床研究の方法及び内容、当該情報の内容その他の理由により1及び2によることが出来ないときには、必要な範囲で他の適切な措置を講じることについて、倫理審査委員会の承認を得て、所属する組織の代表者等の許可を受けていること。

21

要件3の「細則」

- 1 当該臨床研究が、被験者に対して最小限の危険を超える危険を含まないこと
- 2 当該方法によることが、被験者の不利益とならないこと
- 3 当該方法によらなければ、實際上、当該臨床研究を実施できず、又は当該臨床研究の価値を著しく損ねること
- 4 次のいずれかの措置が講じられること
 - ア 被験者が含まれる集団に対し、試料等の収集・利用の目的及び内容を、その方法も含めて広報すること
 - イ できるだけ早い時期に、被験者に事後説明を与えること
 - ウ 長期間にわたって継続的に試料等が収集又は利用される場合には、社会に、その実情を、試料等の収集又は利用の目的及び方法も含めて広報し、周知される努力を払うこと
- 5 当該臨床研究が社会的に重要性が高いと認められるものであること

22

注意点

疫学研究指針での試料の取り扱いと臨床研究指針での取り扱いとは、全く同じというわけではありません

25

ご静聴ありがとうございました

次回は「登録について」を予定

24

『研究の登録について』

今回は、研究登録、ということでお知らせしていましたが、研究登録についてお話しする前に、前回、野村先生よりご質問を受けましたので、それについて少し話をいたします。前回は、倫理指針の改訂を踏まえまして、1. 試料の保管について、2. 試料の利用について、3. 他の研究機関の試料の利用と、他の研究機関への試料の提供について、この三点についてお話をしました。その際に、野村先生からのご質問で、「プール血清」についての扱いはどうなるのか、とのご質問を頂きました。

残存検体・プール血清の扱いについて

これにつきましては、ご存知のことと思いますが、2002年に「日本臨床検査医学会」によって、「臨床検査を終了した検体の業務、教育、研究のための使用について」という「見解」が出されています。6年前になりますので、若干古いということ、それから、学会の指針にあたりますので、今回の倫理指針との関係をどう位置づけるか、という問題はありますが、現在でも生きている見解ですので、これを参照するしか、手がかりはないということになります。

この「見解」では、目的とする検査終了後の臨床検査検体の残存部分のことを「残存検体」と定義しています。基本的には、再検査の可能性がありますので一定期間保管し、その後破棄、ということになりますが、一部は、「業務」「教育」「研究」に活用されてきた、という経緯があります。2002年に、この扱いをはっきりさせましょうということでこの見解が出されたわけです。

まずは、「業務への使用」ですが、残存検体の「業務への使用」は、プール化および/または匿名化をする必要があるとされます。プール化は、多数の検体を集めて混ぜてしまいますので、個人を特定できなくなるという点で連結不可能匿名化と同じ機能を果たします。見解では、これらについては、個々の同意は特に必要ではない、とされます。「教育のための利用」についても同じであり、「準じる」とされます。

前回の、野村先生のご質問は「業務」での使用だったと理解しておりますので、「見解」に従う限りでは、個々の同意は要らない、ということになりますが、千葉大学では現状において最初の検査の際に同意を取っているようです。この「見解」発表以降の、厚労省等の作成した倫理指針の流れからすると、連結不可能匿名化されていれば、試料の研究利用に関しまして個人の同意は必ずしも必要としないので、それからみますと、若干厳しい基準であるように思いますが、倫理的には、原則として同意を取るべきですし、かつ、患者さんが拒否することが可能になっているわけで、妥当な措置であると思います。

あとは残存検体を「研究」に利用する場合があります。これについては原則として被験者から文書による同意を得る必要があります。ただし、例外として、プール化および/または連結不可能匿名化をすれば、例えば、「測定法の改善」や「異常値の解明」といった検査業務に直接関連する研究については、同意を得る必要がない、とされます。

「見解」においては、検査業務に直接関係しない研究については、倫理審査を受けることを原則とする、と書いてあるのですが、検査業務に直接関連する研究については、特に言及がありません。なぜそうなっているのか理解できないところですが、研究ですから、倫理審査を受けるとい

うことが必要だと思えます。

研究の倫理指針との関係については、この「研究での使用」との関わりで考える必要があるように思いますが、とりあえずは、業務ということなので以上にいたします。

研究登録について

さて、今回は、研究登録に関して話をします。

今回の倫理指針改訂において、「研究責任者の責務」として介入研究であって侵襲性を有するものを実施する場合には、「あらかじめ、登録された臨床研究計画の内容が公開されているデータベースに当該研究にかかる臨床研究計画を登録しなければならない」とされました。

例外としては、「知的財産等の問題により臨床研究の実施に著しく支障が生じるものとして、倫理審査委員会が承認し、臨床研究機関の長が許可した登録内容については、この限りではない」となっています。

このような研究の登録につきましては、「登録はなぜ必要か」「歴史的経緯」「現状はどうなっているか」について考える必要があります。これらにつきまして、uminのサイトを参考に少し話をいたします⁴⁾。

「登録はなぜ必要なのか」につきましては、

1. 出版バイアスの防止
2. 倫理的義務
3. 参加者募集の促進

などが、挙げられています。

歴史的には、「参加者募集の促進」のために登録が必要であると考えられたのがこの始まりであるようです。

約30年前に提唱されました。癌のより優れた治療法を、より早く世の中に送り出すことを目的に、米国内でどのような臨床試験が実施されているかをリストアップし、広く医師や患者に公開することから始まりました。臨床試験の実施に関する情報を公開することで、被験者登録が促進され、その分、結果が早く得られることを期待して提唱されたものです。この考え方は、現在でも通じるものであり、癌に限らず、致死的な疾患や患者数の少ない疾患の治療法の開発を促進する重要な手段と考えられています。

自主臨床試験の登録に限らず、治験審査委員会の議事録公開についても、この論拠が使われています。つまり、どの病院でどのような試験をやっているのかを公開することで、自分の疾患についてどこまで研究が進んでいるのかについて知ってもらうためにも、議事録を公開しよう、という流れです。当然、治験薬などを公開するわけには行きませんので、どのような疾患について治験を行っているのかという、概要を公開することになるわけです。

⁴⁾ http://www.umin.ac.jp/ctr/CTR_Background.htm (2006)

さて、1. 出版バイアスの防止、2. 倫理的義務につきましては、「科学的に意味のある試験をすることがその試験の倫理性を確保することにつながる」と言われますように、この2つを明確に区別することはできませんが、

1. 出版バイアスの防止は、基本的には科学的なエビデンスの問題になります。臨床試験は、臨床上の意思決定に利用できるエビデンスを得るための試験であります。新しい治療法や手法が従前のものに比して優れていることを示す結果がでたポジティブ・トライアルや、非劣性試験だけでなく、ネガティブ・トライアルも含めて、総体としてエビデンスになるはずですが、しかし、どうしてもネガティブ・トライアルについては論文の数が少ないということがわかっています。これでは、臨床上の意思決定に使うことのできるエビデンスを高めることにはなりません。メタアナリシスを歪めてしまうことが、特に致命的な問題となります。

メタアナリシス

「ある治療法についてのより真実に近い有効性を示すことを目的に、関連する複数の試験結果を統合して解析することがあります。このような統合的解析の対象となる試験は、公表されたものが当然多くなります。ネガティブな結果は公表されているものが少ないですから、ネガティブな結果が公正に解析に統合されず、その治療法の有効性が過大評価されてしまう可能性があります。ここで、研究者がポジティブな結果だけを意図的に公表すると、研究者にとって都合のよい結論が誘導できてしまうこととなります。また、無効な治療法が公表されないために、実施する意義のない試験が繰り返されることは、研究資源の浪費とも言えます。」(UMIN より)

また、ネガティブ・トライアルが論文化されないということは、同じネガティブ・トライアルが企画され、意味なく同じトライアルに被験者を曝してしまうという点で、倫理的にも問題があります。

以上が、研究の登録がなぜ必要であるのかについての議論です。

このような議論を踏まえて、今回の倫理指針改訂があるわけですが、このような規定ができた経緯についても、ご存じだとは思いますが、New England Journal of Medicine や JAMA といった主要医学雑誌による International Committee of Medical Journal Editors 「医学雑誌編集者国際委員会」と、BMJ によって2004年にだされました、出版バイアスに関する声明 "Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors" が、研究登録に関する重要な出来事です。

そこで述べられていたのは、一つには、人を対象とする試験への参加には、利他主義と信頼がその核心にあるのだから、研究者はその利他主義と信頼に応えるためにも、研究を倫理的に実施し、研究を正直に報告する義務がある、ということです。たとえ研究のスポンサーの製品にとって不都合であっても、それを明らかにする、ということが正直な報告であると。

このような、研究者共同体の動きと平行して、WHO においては、研究登録においてどのような情報を必ず開示しなければならないのかについての基準作成を開始しました。

WHO のサイト (<http://www.who.int/ictrp/en/>) では、次のような言葉が挙げられています。"The registration of all interventional trials is a scientific, ethical and moral responsibility." このような理念の下、WHO では、20 項目に渡る項目を登録すべき項目だとして、これについて ICMJE も採用することにしたのです。これが「minimal registration data set」にあたります。

ちなみに、米国においては、「臨床試験への公平なアクセス法」(Fair Access to Clinical Trials ACT) が 2004 年と 2005 年に連邦議会に法案として提出されています。これが可決されたかどうか、ちょっと確認できていません。

さて、日本においては、ご存知の通り、UMIN がこれまでほとんど一手に、この研究登録の業務を担ってきました。UMIN に登録すれば、登録していないということで ICMJE の雑誌からリジェクトされる、ということもなかったわけです。UMIN を含めて 5 ヶ所が認められています。

今回お配りしていますように、今年の 10 月 16 日には、WHO の Primary Registry として、UMIN に加え、JAPIC と日本医師会の臨床試験登録システムが認められました⁵⁾。これら 3 つのサイトに登録されたデータを横断的に見ることができるサイトとして、国立保険医療科学院のサイトがポータルサイトとして運用されています⁶⁾。ICMJE は、2007 年 6 月からは、WHO の primary registry も登録サイトとして認めるようになりましたので、現在は、日本において 3 つのサイトのどれかに登録すれば、ICMJE の雑誌に投稿可能ということになります。当然、ICMJE の声明に賛成している他の雑誌においても認められるようになるというわけです。

さて、登録すべき 20 項目につきましても、お配りしましたプリントの 3 ページ目に列挙されている事柄です。英語のバージョンも付けておきました⁷⁾。

例えば、18 項目は、進捗状況(Recruitment Status)となっています。これは、UMIN においては、「プロトコル確定日」「登録・組み入れ開始(予定)日」「入力終了(予定)日」「試験終了データ固定(予定)日」「解析終了(予定)日」と細かく必要に応じて、データを更新してゆかなければなりません。他にも「参加者募集中」「参加者募集終了」「募集前」「参加者募集終了ー試験継続中」「試験中止」「試験終了」「休止中」といったことが、保険医療科学院のサイトでは見ることができます。

試験の登録は、倫理審査を受けた後にするわけですから、倫理審査委員会としては、登録したかどうかを審査の段階で確かめることはできません。したがって、「臨床試験実施状況報告書」のなかに、登録番号を記載する欄をもうけ、それをもって登録したことを確認してゆくことが必要となります。

厚生労働科学研究費補助金のうち介入を伴う臨床研究につきましても平成 19 年度以降は、登録が義務づけられましたし、科研費については前にお話ししたように利益相反についても審査が義務づけられているところです。

⁵⁾ <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html>

⁶⁾ <http://rctportal.niph.go.jp/>

⁷⁾ <http://www.who.int/ictrp/network/trds/en/index.html>

研究の登録について

臨床試験部
2008/11/17

前回の内容

倫理指針改定を踏まえて、

- 試料の保管について
- 試料の利用について
- 他の研究機関の試料の利用と、他の研究機関への試料の提供について

プール血清の扱い

「臨床検査を終了した検体の業務、教育、研究のための使用について」

2002年 日本臨床検査医学会の見解

若干古いかな？ 倫理指針との関係？

「残存検体」

目的とする検査終了後の臨床検査検体の残存部分＝「残存検体」

一定期間保管する、その後、破棄

一部、「業務」「教育」「研究」で利用

業務への使用

- プール化および/または匿名化が必要
- 個々の同意は特に必要としない
- 「教育のための使用」もこれに「準じる」

「研究への利用」

- 原則＝被検者から文書による同意を得る
- 例外＝検査業務に直接関係する研究については、プール化および/または匿名化をすれば、同意を得る必要は必ずしもない

研究は倫理指針基準で

- 検査業務に直接関係しない研究については、倫理審査を受けることを原則とする
- では、研究に直接関係のある研究は、倫理審査は必要？

「見解」は古いので「研究」については国の倫理指針で。

研究登録について

研究責任者の責務

「あらかじめ、登録された臨床研究計画の内容が公開されているデータベースに当該研究にかかる臨床研究計画を登録しなければならない」

(知財について例外有)

- 「登録はなぜ必要か」
- 「歴史的経緯」
- 「現状はどうなっているか」

「登録はなぜ必要なのか」

1. 出版バイアスの防止(科学性の確保)
2. 倫理的義務
3. 参加者募集の促進

参加者募集の促進

- 30年前、米国で、ガンの臨床試験参加者を増やし、結果を早く獲得する

出版バイアスの防止

- 総体としてのエビデンス=
ポジティブ・トライアル、非劣性試験、
ネガティブ・トライアル
しかし、ネガティブ・トライアルの論文数は少ない
すなわち、メタアナリシスをゆがめる
これでは、臨床上的意思決定に使用できない

出版バイアスの防止2

- 同じネガティブ・トライアルが行われる
同じリスクを被験者に負わせる
医療資源の無駄
これらは倫理的に問題

13

歴史的経緯

- International Committees of Medical Journal EditorsとBMJ
2004年の声明
利他主義と信頼に応える
- WHOによる基準作成
“The registration of all interventional trials is a scientific, ethical and moral responsibility.”

14

WHOの基準

- 20項目
“minimal registration data set”
- ICMJEがこれを採用

15

日本での登録

- 2008年10月16日
WHOのPrimary Registryとして
UMIN, JAPIC, 日本医師会が承認された
(ポータルサイト 国立保健医療科学院)
- ICMJE 2007年6月から
WHOのPrimary Registryを登録サイト
として認めるようになった

16

登録する項目

- 配布プリントの3ページ目
- 18、進捗状況
「プロトコル確定日」「登録・組み入れ開始(予定)日」「入力終了(予定)日」「試験終了データ固定(予定)日」「解析終了(予定)日」など、必要に応じて、データを更新。
「参加者募集中」「参加者募集終了」「募集前」「参加者募集終了一試験継続中」「試験中止」「試験終了」「休止中」

17

登録の確認について

- 登録は、審査の段階では確認できない
- 「臨床試験実施状況報告書」のなかに、登録番号を記載する欄をもうけ、確認する体制へ
(厚生労働科学研究費補助金のうち介入を伴う臨床研究につきましては平成19年度以降は、登録が義務づけられました。)

18

『臨床研究におけるインフォームド・コンセント』

今日は「臨床研究におけるインフォームド・コンセント」ということで話をいたします。ちょっと題名が大きすぎて、この題名でいろんなことをしゃべることが可能なのですが、診療(clinical care)と研究(clinical research)の違いに焦点を当てて話をさせていただきます。

まず「臨床研究におけるインフォームド・コンセント」という題ですが、これとディコトミーをなすのは、「診療におけるインフォームド・コンセント」です。この二つを分けて考えなければならない、というのが研究倫理における議論の大前提です。これを被験者が混同してしまうことを「therapeutic misconception(治療であるという誤解)」と呼びます。これは、避けるべき事態でありまして、臨床研究においてインフォームド・コンセントを得るときの、失敗の一つが「therapeutic misconception」なのです。これも研究倫理において重要なテーマでして、近々機会があれば取り上げたいと考えています。

さて今日の内容ですが、「診療と研究」との、法的な位置づけの取り扱いの違いがインフォームド・コンセントの違いに結びく、ということについてです。

まず、「診療と研究」との違いです。この違いについては、研究倫理の中心テーマでありまして、侃々諤々なのですが、少なくともインフォームド・コンセントの文脈では次のように言えると思います。

診療においては、診断に基づき医学的正当性のある治療を行わなくてはなりません。「医学的正当性」の条件は、目的と手段が正当であることです。つまり、目的は「患者の生命・健康を維持・回復すること」であり、手段としては「医学的に認められた正当な方法で行うこと」。この二つが確保されることで診療が違法でなくなるということになります。インフォームド・コンセント登場以前には、この二つが確保されているだけで、診療は正当な行為だとされていました。つまり医学的正当性は適法性の十分条件として機能していました。

しかし、インフォームド・コンセントが登場したことによって、「医学的正当性」は必要条件になってしまいます。医学的正当性が確保されていたとしても、患者の同意がないならば、その医療行為は違法であるとされることになりました。これが「インフォームド・コンセントの法理」と呼ばれる考え方です。

つまり、正当な診療とは、1. 医学的に正当でかつ2. インフォームド・コンセントが得られていること。この二つがあって初めて、医療行為は適法なのです。

これに対して、研究はどうでしょうか。新しい治療法の有効性と安全性を確かめるために臨床研究が行われるのですから、研究で行われる介入にはまだ医学的正当性がありません。そういうわけで、診療における「インフォームド・コンセントの法理」の第一の条件「医学的正当性」を、臨床研究はそもそも満たしていません。じゃあ、臨床研究は違法な行為であるのか、というところんなわけではないのです。

歴史的な経緯は省きますが、この有効性と安全性を確かめるための試験について、科学的・倫理