

## Especially in CNS field

- Fluoxetine
- Clozapine
- Citalopram
- Ziprazidone

• .....

## Japanese government is planning to enhance Japan's clinical research capability

Special Report

Japan unveils 5-year plan to boost clinical research

The government has unveiled a five-year plan to boost clinical research in drug development and medical device development, aiming to improve the country's competitiveness in the global market.

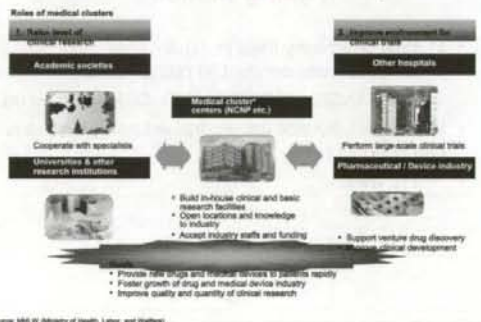
www.bonanz.com Vol 309 April 21, 2007

- The government has 7 major priorities in its 5-year plan
  - To channel research grant into areas of top priority
  - To provide funding for healthcare start-ups
  - Improve infrastructure for clinical research and trials
  - Enhance international collaboration, especially with other Asian countries
  - Expedite review process for drug/device applications
  - To speed development of new drugs/devices in national healthcare system
  - Set up dialogue sessions between government and private sectors

## Our Vision

Clinical research division improves the standard of Japan's medicine via support system of clinical research, clinical research network and education.

## NCNP is expected to play a key role among industry, government, and academia within the medical cluster system



## Now we've just begun

- Placebo-controlled trials
  - In the field of depression
  - In the field of schizophrenia
    - (Only one is conducted)
- Multi-national clinical trials

## We conduct

- Some multi-national trials
  - In the field of
    - Bipolar disorder
    - Parkinson's disease
    - Epilepsy
    - Schizophrenia (in the near future)
- I am one of site PIs.

## MD's perspective

- We don't feel there is a large gap between Japanese trials and multi-national trials.
  - However, recent trials are difficult to conduct.
    - Placebo or not
    - Limitation of benzodiazepine use
- Unnecessary to use EDC, IVR... CRCs do.
- Rating scales are sometimes in English
  - Especially in the field of psychiatry

Appendix 4 Clinical Global Impression (CGI) Scale

1 (1) Not at all	2 (2) Mild	3 (3) Moderate	4 (4) Severe	5 (5) Very severe
1 (1) Not at all	2 (2) Mild	3 (3) Moderate	4 (4) Severe	5 (5) Very severe

1 (1) Not at all 2 (2) Mild 3 (3) Moderate 4 (4) Severe 5 (5) Very severe

1 (1) Not at all 2 (2) Mild 3 (3) Moderate 4 (4) Severe 5 (5) Very severe

1 (1) Not at all 2 (2) Mild 3 (3) Moderate 4 (4) Severe 5 (5) Very severe

## Rating Scales

- In most psychiatry trials in Japan, only psychiatrists can conduct all rating scales.
  - E.g. PANSS, MADRS, HAMD, CAPS and so on
- In contrast, outside Japan, trained non-physicians can conduct rating scales.
  - It is valid.

## Verification

- We have to consider the usage of English scales in Japanese speaking settings
  - Validity and reliability issues
  - E.g. Cognitive function battery, QOL

## Administrator's perspective

- Some burden
  - direct international phone lines
  - independent Internet access
  - Difference in document preservation period
    - 15 years in multi-national trials
    - 5 years in Japanese trials

## Moreover.....

- Package size or shape, shipping procedure and EDC and IVR systems are unknown just before the kick-off.
  - We need information as soon as possible before start.
  - However, our contact persons seem not to know details until kick-off.....
- We failed to include a subject in a difficult trial.

### CRC's perspective

- Poor experience
- English (Almost all of us don't speak English.)
- Increased steps in the operation
- Accounts assignment
- We need well-trained CRAs.

### Accounts Assignment

- Even in our limited experience, our CRCs could not be recognized or sometimes miss-identified by the accounts
- While hundreds of investigators and support staff needed to be given accounts, only dozens were given outside Japan
  - The scale of trials required several hundreds of research subjects

### IVR Interactive Voice Response system

- Access account is not the same as EDC
- Japanese version is also difficult to understand
  - Hachi, Uchi
  - Ichi, Ach
- We hesitate to use phone in English, then we register via Internet.

### EDC Electric Data Capture

- References in Japanese are often incomplete
  - We reference English-Japanese dictionaries, but we could not find meanings use in only trials.
  - Word list is needed.
    - Status of care, gold-yellow, etc.
  - Units confuse us.
- Independent internet access for monitoring

### Increased Steps in the Operation

Japanese Study	Multi-National Study
	Ordering tubes
	Labeling
	Fax (completed by the morning before)
Collecting blood	Collecting blood
	Explaining the separation process in Japanese to technicians

### Increased Steps

- Makes CRCs nervous
- Leads to more errors

## English

- We know
  - Our world is increasingly globalized, therefore we need to use English.
  - So we hired a Harvard graduate school student to support us.

## Increased no. of Faxes and Phone Calls

- Certifications and queries via fax and phone calls are more frequent than those in the Japanese standard trials
- Especially faxes in English create panics among the CRCs.
  - A fax tells us, "Don't hesitate to contact..."; however, we do hesitate to contact in English.
  - We've been now preparing Q&As.

## We have been able to follow and conduct ...

- GCP
- Placebo-controlled trials
- EDC (Electronic Data Capture)
- IVR (Interactive Voice Response)
  
- Multi-national trials

## We need to

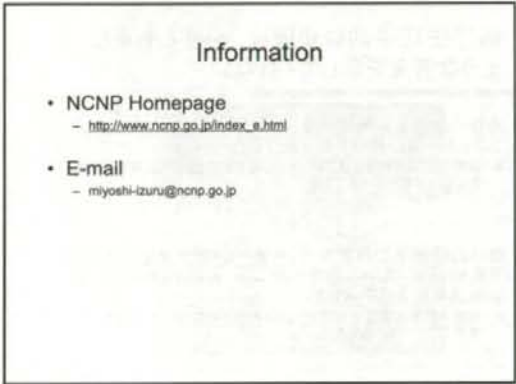
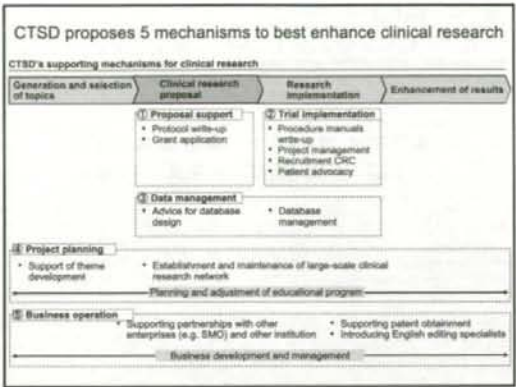
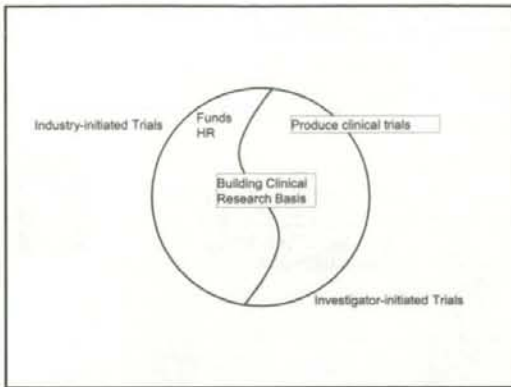
- Reduce steps in operation
- Reduce the number of sites
- Increase enrolled subjects per site
- Increase experience and expertise
- Conduct rating scales according to the global standard

## Restructuring of Sites

- To increase human resources because
  - There are more diverse things to do
  - We need more experiences and expertise
  - We need greater English proficiency
- To increase the enrolled number of subjects
  - To channel subjects from smaller sites into large site

## We hope to

- Conduct more multi-national trials
  - We are proud to develop cutting-edge remedy
- Encourage an increase in the number of trials for brand-new class of drugs
  - Physicians are eager to accept this kind of trials



## 第1回 臨床研究の歴史 「どうして臨床研究をするのでしょうか？」

国立精神・神経センター病院 治験管理室  
臨床研究基盤研究 研究員 中川敦夫

2008.11.26

## 臨床判断はどのように行いますか？

- 病因based
  - 病態生理が確立されている領域
  - 動物実験、基礎実験、生化学的研究、遺伝子解析、画像研究などの知見
- エキスパートbased
  - エビデンスも確立されていない領域
  - エビデンスを確立しづらい領域
    - 臨床経験をもとに専門家の意見
    - 一般的なカンファレンス



## 病態生理学的な知識は、必ずしも正しい ような答えを示してくれない

- 急性心筋梗塞の患者では、心不全となることがある。 $\beta$ ブロッカーは心機能を低下させる。
  - 急性心筋梗塞患者に $\beta$ ブロッカーを投与することは、心不全を悪化させるので避けるべきである。
- 急性心筋梗塞の患者では、心筋への血流途絶による酸素需給バランスの不均衡が起こる。 $\beta$ ブロッカーは心筋酸素消費量を低下させる。
  - 急性心筋梗塞患者に $\beta$ ブロッカーを投与することは、心筋虚血を改善するので行うべきである。

## 悩める医療者・患者



## なぜEvidence Based Medicine?

- 判断過程がより、明確になる
- 患者や医師の双方に便利な判断ツールを提供する
- 倫理的な観点から、人は最もすぐれた解法を得る権利がある。
  - 「どうしたら私の症状がよくなりますか？」
- 不足している・分かっていない知見が明らかになる
- 不足している資源を明らかになる

膨大な情報から最大限のメリットの恩恵を受けられる

## Evidence Based Medicine is not an "evidence medicine"



臨床における、診断や予後判定、治療効果や副作用などに関する判断において、1)エビデンス、2)患者の価値観、3)臨床の経験・技能という3要素を統合して、より確かな判断を行うこと。

Sackett DL et al., 1996

## Evidence Based Medicine EBMの名付け親は？

- カナダ オンタリオ州ハミルトンにあるMcMaster大学の臨床医学のグループ(David Sackett)が発祥。Gordon Guyattが1990年に地元の医師向けの講演会で用いたのが最初とされている。



Gordon Guyatt David Sackett

- 1991年にACP Journal Clubで「Evidence based Medicine」と題された巻頭言が掲載された。



- その後、JAMAで論文の活用法をまとめた「Users' Guide」のシリーズが開始され、多くの人に認知されるようになった。

## 前頭葉切断手術(ロボトミー)

- 精神疾患を根本的に治療する目的で考案された手術



Egas Moniz  
1874-1955

- 1949年、スイスの神経生理学者 Walter Rudolf Hessとともにノーベル生理学・医学賞を受賞。

"for his discovery of the therapeutic value of leucotomy in certain psychoses"

## Lobotomy

- 1940-50年代 世界で50,000件施行

- 根拠は18例のケースシリーズ

- 詳細な記述はそのうち3例のみ

Moniz E. Prefrontal leucotomy in the treatment of mental disorders. Am J Psych 1937; 93:1379-1386.



## Prolonged Sleep Therapy Psychic driving and depatterning

洗脳されたベトナム帰還兵の回復を促進するような研究を米国政府が奨励



Donald Ewen Cameron  
(1901-1967)

### Project MK-ULTRA

Ewen Cameronが主任研究者  
(初代WPA会長、APA会長も歴任)

Thomas G. Journey into Madness: Medical Torture and Mind Controllers.  
London: Corgi Books; 1989.

## Project MK-ULTRA

- CIAから研究資金を受けた「洗脳研究」
- 被験者を薬物で数日間昏睡にさせ(prolonged sleep therapy)。ECT施行もしくはLSDなどを投与しながら、繰り返しのテープを聞かせた。



Allan Memorial Institute, McGill  
University Health Centre Hospital

## Evidence Based Medicine



臨床判断において、  
1)エビデンス、  
2)患者の価値観、  
3)臨床の経験・技能という  
3要素を統合して、より確かな判断を行う。

David Sackett

## 臨床試験の歴史

James Lind の研究(18世紀、英国)



James Lind  
(1716-1794)

- 軍艦Salisbury号に乗り組む海軍外科医
- 当時、壊血病(scurvy)の治療には酸性物質の摂取がよいと考えられていた。
  - 英国内科医師会: 希硫酸を推奨
  - vs
  - 英国海軍本部: 酢を推奨

比較試験を実施

## 軍艦Salisbury号でのtrial

- 壊血病に罹患した水兵12名
  - 同じ船内居住区へ集める
  - 同じ食事(基礎食)を提供
- 2名ずつ、6種類の追加摂取物に割り付け
  - 1リンゴジュース、2希硫酸錠剤、3酢、4海水、5ナツメグ、6オレンジ・レモン
- 結果
  - オレンジ・レモン群の2名のみ着効
  - 壊血病の原因は、のちにvitamin C (ascorbic acid)不足と判明



## 脚気論争

- 当時軍隊内部で流行していた脚気について、高木は海軍医務局長就任以来、本格的にこの解決に取り組んだ。
- 一方、脚気は細菌が引き起こす感染症であると主張していた森林太郎達と学説上の対立をみていた。



高木 善英  
Kaneshiro TAKAKI (1849-1920)

「脚気」「筑波」の2つの軍艦での兵食比較実験

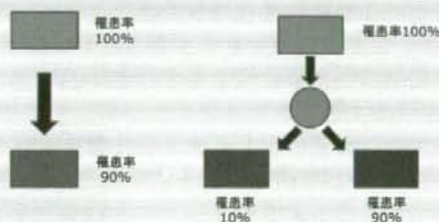
- 「脚気」: 白米中心
- 9か月の航海後 161名が脚気を発症、25名が死亡。



●「筑波」: 兵食を米に大差を置けず  
●9か月の航海後 14名が脚気を発症、死で済なし。

Lancet (1887) 2: 86; 189 and 233.

## 比較対照試験



## 治療効果の構成要素





## Fisherの「実験計画法」



Ronald Fisher  
(1890-1962)

Sir Ronald A. Fisher (1890-1962)

- 英国の統計学者、進化生物学者、遺伝学者
- 農業試験場における研究を題材に、現代の推計統計学 (Inferential statistics) の基礎を築いた。
- 著書
  - "Statistical Methods for Research Workers" (1925)
  - "The design of experiments" (1935)
- 主な功績
  - 分散分析 (Analysis of variance, ANOVA) の理論
  - 正規分布、Studentのt分布、Pearsonのカイ二乗分布、FisherのZ分布などの推計統計学における位置付け
  - 実験計画法 (Design of experiments) の原則を提唱

## 実験計画法 (Design of experiments)

Fisherが提唱した推計統計学的アプローチの原則

- 医学、工学、工業生産 (品質管理)、実験心理学、社会調査などに広く応用されている
- 主なポイント
  - Comparison (比較)
    - 介入結果は対照群 (ベースライン、無治療/プラセボ群、標準治療群) と比較する
  - Blocking (ブロック化)
    - 結果に影響する既知の因子を統一、均質で比較可能な集団を作る。
  - Randomization (無作為化)
    - 結果に影響し得る未知の因子を平均化する。
  - Replication (反復)
    - 複数の結果から変動範囲と真値を推測する。
  - Orthogonality (直交性)
    - 結果に影響する、互いに独立した要因を事前に考慮する。
  - Factorial experiments (要因分析)
    - 複数の独立要因を効率的に評価するため、試験計画にそれらを反映させる。

## 初の無作為化比較臨床試験 (Randomized controlled trial, RCT)



Austin Bradford Hill

- 1948年、Hillら英国Medical Research Council (MRC) 主導の研究グループ
- 肺結核に対するストレプトマイシンの治療効果の研究



ストレプトマイシン

VS



安静臥床

## 肺結核に対するストレプトマイシンの 治療効果の研究

- 介入群 (Streptomycin群) と対照群 (床上安静群) の比較
- 封筒法による無作為化
- 施設ごとのブロック化
- 各群約50例の集積 (反復観察)

Outcome	Streptomycin	Control
Death	10	15
Disability	15	20
Relapse	10	15
Recovery	40	35

Subgroup	Streptomycin Group	Control Group
Controlled comparison	10	15
Stratified by age	5	7
Stratified by sex	5	7
Stratified by site	5	7
Total	10	15

"Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis." BMJ (1946); 7: 769-82

## 臨床疑問の種類

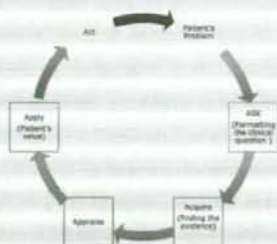
- 背景疑問 (科学的課題)
  - 病因・機序など一般的な質問
  - 「うつ病って何？」
  - 教科書で覚えらるもの
- 前景疑問 (行動的課題)
  - 目の前の患者さんのケアに直接かかわるような質問
    - 何がおいしいのか? (診断)
    - 何が原因か? なぜ今? なぜこの人に? (病因)
    - 何が最善の治療か? (治療)
    - 何が私に起こるのか? (予後)

## 臨床疑問の定式化

- Patient or Clinical Problem (患者)
- Intervention (介入) Exposure (暴露)
- Comparison (比較)
- Outcome (帰結)

PICO PECO

## EBM practiceの5As



McMaster EBM workshop 2007

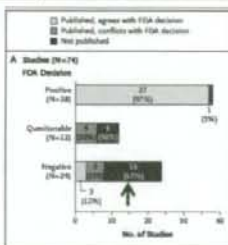
## Evidence Based Medicineの問題点

- 多忙な臨床家は情報源へのアクセスが困難
- 文献の見つけ方とその吟味の仕方が難しい
- Conflict of Interest 都合のいいデータが報告される
  - 出版バイアス
- 研究対象の大部分が、欧米の就労世代の男性である
- ほとんどが薬物療法に関するものである
- 研究は、患者が望むoutcomeと必ずしも一致していない

## 出版バイアス

製薬会社に都合の悪いデータは報告されにくい

FDAでレビューされた74の抗うつ薬の治療のうち、38はpositiveな結果を示し、そのうち97% (37) が論文化されていた。  
FDAのレビューで不確かあるいはnegativeな結果を示されたものは、それぞれ50%、67%が論文化されていなかった。



Turner et al., Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. NEJM 358:252-260, 2008

## Evidence Based Medicine



臨床判断において、  
1) エビデンス、  
2) 患者の価値観、  
3) 臨床の経験・技能という  
3要素を統合して、より確かな判断を行う。

David Sackett

## 文献

Evidence-based Mental Health Care. Smith, Hanchett, Rob Butler, Mark Oakley, Brown. 176ページ. Churchill Livingstone (2005/01) ¥6229

Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. JAMA. ¥6732

エビデンス精神科病一EBPの基礎から臨床まで. 志川 隆生. 医学書院 (2000/10)



## 第2回 臨床研究と倫理

「研究すべきなら、どのように研究すべきでしょうか？」

国立精神・神経センター病院 治験管理室  
臨床研究基盤研究 研究員 中川敦夫

2008.12.17

## 医学は本質的に経験に基づく

医学研究の意義

- 新しい予防、診断、治療方法の開発や病態解明に検証が必要
- 現在最も広く行われている治療法でさえ、特定の患者に有効か否か、さらに患者一般にとって本当に有効か否か検証が必要



EBM practiceの5As

厚生労働省「臨床研究に関する機軸指針」および「ヘルシネス宣言」

McMaster EBM workshop 2007

## 臨床研究のEthical Justification

### □ 帰結主義「最大多数の最大幸福」

行為の善悪は行為それ自体ではなくその帰結に基づいて評価される。(⇔義務論)



「最大多数の最大幸福」のために被験者のデータを利用



- 被験者は他者のbenefitため利用(搾取)される
- この搾取のリスクを最小限にすることである

## 臨床研究とそれを支えるもの



## 研究すべきなら、どのように研究すべきでしょうか？

### 臨床研究の科学性

- ・ 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

### 臨床研究の倫理性

- ・ 少数の個人が他人あるいは社会の利益のために、研究の被害者として負担・リスクを背負わせる(搾取の可能性)

倫理  
歴史的背景  
倫理的背景

## 歴史的な背景

## James Lind の研究 (1747、英国)

### ■ 軍艦Salisbury号に乗り組む海軍外科医



James Lind  
(1716-1794)

### ■ 当時、壊血病(scurvy)の治療には酸性物質の摂取がよいと考えられていた。

□ 英国内科医師会：希硫酸を推奨

VS

□ 英国海軍本部：酢を推奨

比較対照試験を実施

## 軍艦Salisbury号でのtrial (1747)

### ■ 壊血病に罹患した水兵12名

- 同じ船内居住区へ集める
- 同じ食事(基礎食)を提供

□ 2名ずつ、6種類の追加摂取物に割り付け

- 1リンゴジュース、2希硫酸錠剤、3酢、4海水、5ナツメグ、6オレンジ・レモン

### ■ 結果

□ オレンジ・レモン群の2名のみ発効

□ 壊血病の原因は、のちにvitamin C (ascorbic acid)不足と判明



Value/科学的妥当性

## William Watsonの研究(1767)



### 天然痘の予防接種に関する仮説を検証

➢ 患者に予め下剤を内服させておくことは有用か？

- 10例 水銀+jalap(強力下剤)
- 10例 センナとバラのシロップ(弱い下剤)
- 11例 医薬品なし

✓ 対象者はすべて同じ食事、似た洋服、同じ広場で遊び、同じ寮で過ごした。

✓ 膿は早期の膿胞から採取

✓ エンドポイントは被験児の膿胞数

## William Watsonの研究

□ 対照-マッチングされた対象

□ 統制された条件

□ 定量的エンドポイントを設定した

比較対照試験+quantitative measure

The beginning of the clinical science.

Value/科学的妥当性

## 初のインフォームドコンセントに関する医療紛争事例 英国 (1767年)

Slater vs Baker & Stapleton Law Suite

- 2名の外科医が患者の同意なしに治癒しつつあった骨折部位を人工的に骨折させ再接合した事例

*It appears from the evidence of the surgeons that it was improper to disunite the callous without consent.*

## 黄熱病論争 1897年



Giuseppe Sanarelli  
(伊、細菌学者1864-1940)

William Osler  
(加、医学者、1849-1919)

黄熱病がBacillus icteroidesにより生じると報告

「当該者の同意なしに、人間に毒性の高い毒素を熟慮して注射することは、狂気ではなく、犯罪である」

譯者：遺出物を分する  
遺体感染



The New York Times, 1897 Jul

## The Walter Reed Commission



1900 McKinley大統領の命により、キューバの Lazear基地にて米陸軍医チームが研究を行った

Walter Reed  
1851-1902

黄熱病は直接感染ではなく、蚊が媒介することを確認  
Carlos Finlayの仮説を支持

- 健康な軍医・衛生兵、スペイン系移民労働者らを含む22名による人為的黄熱病感染実験を実施
- 何かあれば全力で治療にあたるが、実験の結果死ぬかもしれないと明示。参加者には、\$100の金塊でさらに黄熱病にかかった場合は\$100追加。

## Walter Reed が提唱した研究倫理

1. 本人一自己実験 *Self-experimentation*
2. 他者一書面による同意書が必要
3. 支払は金で行う
4. 対象は成人にのみ限定
5. 報告書等では"*with his full consent*"と明記される

書面によるインフォームド・コンセントを強調

## ニュールンベルグ国際軍事裁判 ナチスによる人体実験

□ ニュールンベルグ国際軍事裁判でナチス・ドイツによる人体実験が明らかになった

- > 超高度実験
- > 低体温実験
- > マラリア実験
- > 海水実験
- > 毒ガス実験



医の倫理基準の明文化が必要

## ニュールンベルグ倫理綱領 1947年

1. 被験者の自発的同意が本質的に絶対が必要である。
  - ・ 被験者は同意することができる法的能力がある
  - ・ 被験者は強制でなく自由に選択できる状況の下で判断されること
  - ・ 被験者に起こりうる危険を知らせること
2. 実験は社会的善のためでなくてはならない。
3. 許容される危険の程度は、その実験で解決されるべき問題の人道的重要性の程度を上回ってはならない。

## ニュールンベルグ倫理綱領-cont.1947年

4. 実験遂行を正当化するような動物実験の知見に基づくこと。
5. 実験は、不必要な肉体的・精神的苦痛や障害を起こさないように行われなくてはならない。
6. 実験の進行中に、被験者にとって実験の継続が耐えられないほどの肉体的・精神的な状態に達した場合には、随時に実験を中止してもらえなければならない。

## ニュールンベルグ倫理綱領の限界

ナチスの人体実験の非倫理性はニュールンベルグ倫理綱領に基づく以下の理由による:

- インフォームド・コンセントの欠如
- 適切なリスク・ベネフィットのバランスの欠如

非倫理性はそれだけだろうか？

- ◆ 適正な被験者選択(捕虜・収容者への不当な勧誘)
- ◆ 被験者の尊重
- ◆ 第三者による独立した審査

## Declaration of Helsinki 世界医師会 revised 1964, '75, '83, '89, '96, '00, '02, '04, '08

### ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

- ◆ 倫理審査委員会の承認 (DoH 13, 14)
- ◆ 科学的価値 (DoH 11)
- ◆ 社会的価値 (DoH 18, 19)
- ◆ リスクと利益 (DoH 17)
- ◆ インフォームド・コンセントと被験患者 (DoH 22, 23)
- ◆ 利益相反の潜在 (DoH 28)
  - ✓ 医師・患者関係における医師の役割と、研究者・被験者関係における研究者の役割は別である
  - ✓ 患者が現行治療で上手くいっている場合、RCTに参加しないように勧告をすべきである。
- ◆ 研究成果に関する情報のオープン化を義務化

## Tuskegee 梅毒実験 1929-1973

- ◆1972年 New York Timesにスクープ (内部告発による発覚)
- ◆1997年 Clinton大統領が謝罪
- ◆1929年 アメリカのアラバマ州タスキギー (感染率36%の高頻度地区)で黒人のみの男性399人が梅毒に罹患している事実を知らされず、なおかつ積極的な治療を受けることなく40年間にわたり追跡調査をした。対照は、梅毒に罹患していない同年代の男性200人であった。



399名のうち、100名が死亡、100名が失明や精神障害を患う。

## Tuskegee 梅毒実験の問題



- 書面の研究計画書がない
- 治療と称して、継続的に腰椎穿刺が行われ、梅毒の進行状態が調べられ、死後に剖検された
- 調査期間中の1947年にペニシリンの使用が一般化していたにもかかわらず治療が行われなかった。
- 梅毒以外の医療費、葬儀費用や食事の提供などを受けた。
- 1936-1972年まで17本の研究論文が公表されたが、特に批判は受けなかった

Emanuel EJ. Ethical and regulatory aspects of clinical research

## Belmont Report 1979年

研究における被験者保護のための倫理原則とガイドライン  
生物医学・行動研究における被験者保護のための国家委員会

- ① 診療と研究の区別
- ② 基本的倫理3原則
  1. 人格の尊重 (respect for persons)
  2. 善行 (beneficence)
  3. 正義 (justice)
- ③ 倫理原則の適用
  1. インフォームド・コンセント
  2. リスク・ベネフィット評価
  3. 被験者の選択

「自律性」ないし  
「自己決定」をき  
わめて重視

## 医療倫理の3+1原則

ビーチャム・チルドレスによる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
- 正義・公正 Justice  
利益とリスク・費用を公平に配分せよ
- 善行 Beneficence  
患者に最大限の利益をもたらせ  
(行為の積極的な要求。法的禁止の根拠となる場合は稀)
- 無危害 Non-maleficence  
患者に危害を及ぼすのを避けよ (禁止)・研究では厳密には難しい  
(行為の積極的な禁止。法的禁止の根拠となる)

## 倫理的な背景

## 臨床研究の8つの倫理的要件

Emanuelらによる系統的レビュー

1. Value 社会的・科学的価値
2. Scientific validity 科学的妥当性
3. Fair subject selection 適正な被験患者選択
4. Favorable risk-benefit ratio 適切なリスクと利益
5. Independent review 第三者による独立した審査
6. Informed consent
7. Respect for enrolled subjects 被験者の尊重
8. Collaborative partnership 地域社会との連携

Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What Makes Clinical Research Ethical? JAMA. 2000;283(20):2761-11

## Value 社会的・科学的価値

- 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か
- 研究者は研究がどのように貢献するかを検討
  - 被験者、コミュニティ、世界
- 研究を実施しようとする分野の系統的な知識が研究者には不可欠
- 既に分かっていることしか導き出せない研究や普及できない研究はValueがない
  - “me too” study

## Scientific validity 科学的妥当性

- 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
- 症例数が少ない、バイアスのある評価項目
- 実現可能性も高くなければならない(組み入れなど)
- 研究者は臨床研究の方法論を十分に習得しなければならない
- 研究の支援体制整備(医療統計家、データ管理等)

## Fair subject selection 適正な被験患者選択

- 適切な適格基準・除外基準の設定
- 不適格例を登録しない仕組みや適格性の事後チェック
- 脆弱な者への不当な勧誘はしない(対象が学生、子ども、囚人に際して注意)
- 権力者、金持ちのみをpromising studyに選択しない
- Convenient groupは対象とすべきでない
- 科学的根拠なしで除外してはならない
  - 高リスク群は除外根拠となりうる

## Favorable risk-benefit ratio 適切なリスクと利益-1

- 被験者のリスクとベネフィットの明確化し、そのリスクと最小化と被験者の利益の最大化をはかる
- 標準的な治療方法と介入方法のバランス
- 適正なリスクの評価・モニタリング(身体(障害)、心理、社会(差別)、経済(失業)の負担)
  - ① 発生頻度
  - ② 重症度
- リスク最小化の工夫: 付加的な診断を行う、入院

## Favorable risk-benefit ratio 適切なリスクと利益-2

- 被験者に潜在的ベネフィットがある
  - 研究自体からの恩恵であり、付加的な医療や支払によるものではない
- リスクとベネフィットの評価
  - 研究の潜在的ベネフィット>リスクの場合→実施OK
  - 研究の潜在的リスク>ベネフィットの場合→得られた結果の社会的ベネフィットとリスクのバランスを評価



## Independent review

### 第三者による独立した審査

- 研究と利害関係を持たない独立した第三者による研究の価値、科学性(デザイン、対象選択)、リスク・ベネフィット、インフォームドコンセントのプロセスを評価
- 研究者の利益相反の問題
- 被験者が危害を加えられないことへの社会に対する保証

## Informed consent

### インフォームド・コンセント

- 同意能力 competency
- 代替治療の十分な説明  
被験者の価値観、関心、ゴールが研究と合致するかを保証する
- 理解  
研究の目的、方法、リスクとベネフィット
- 自発同意
- 利益相反の開示

## Respect for enrolled subjects

### 被験者の尊重

- 書面による同意だけではない
  - 同意撤回の自由(任意参加)
  - プライバシーの保護
- 被験者に対する福利の保証のチェック(有害事象への対応)
- 研究中に得られた新たな知見や研究結果の**情報提供**
- 研究で得られた結果の**情報提供**



## Collaborative partnership

### 地域社会との連携

- 被験者・communityともに、研究の恩恵が享受されなければならない。
- 知的所有権・経済的利益などの公正な分配
  - 臨床研究は、実施される地域で行われるべきである
  - 研究計画、実施、監視、結果の反映に対象となった地域関係者が参加  
→ × 他国のための研究  
(アフリカにおけるエイズ治療薬の治験)
  - Advocates の促進

## 倫理要件の間でも、相反は生じうる

Fair subject selection 適正な被験患者選択

vs

Favorable risk-benefit ratio 適切なリスクと利益

Scientific validity 科学的妥当性

vs

Favorable risk-benefit ratio 適切なリスクと利益

## 対応策

簡単な方法はないが...

- どの原則を重視するか、医療・文化状況とのバランス
  - 具体的には研究デザインの改変など
  - その際、どう変え、またその理由を明確にすべき
- 研究者の教育とトレーニング
- 倫理委員会の委員  
(研究者、統計家、倫理学者、lay person)



## 臨床研究の8つの倫理的要件

Emanuelらによる系統的レビュー

1. Value 社会的・科学的価値
2. Scientific validity 科学的妥当性
3. Fair subject selection 適正な被験患者選択
4. Favorable risk-benefit ratio 適切なリスクと利益
5. Independent review 第三者による独立した審査
6. Informed consent
7. Respect for enrolled subjects 被験者の尊重
8. Collaborative partnership 地域社会との連携

Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What Makes Clinical Research Ethical? JAMA. 2006;295(20):2701-11

## 臨床研究の倫理と背景となる医療倫理原則

臨床研究の倫理要件	自律尊重	善行・無危害	正義・公平
社会的・科学的価値			○
科学的妥当性			○
適正な被験患者選択			○
適切なリスクと利益		○	
第三者による独立した審査			○
Informed consent	○		
被験者の尊重	○		
地域社会との連携			○

### 第3回: Clinical Questionと研究デザイン 「臨床疑問を考えてみよう-PICOT!」

国立精神・神経センター病院 治験管理室  
臨床研究基盤研究 研究員 中川敦夫

2009.1.21

## 医学は本質的に経験に基づく

### 医学研究の意義

- 新しい予防、診断、治療方法の開発や病態解明に検証が必要
- 現在最も広く行われている治療法でさえ、特定の患者に有効か否か、さらに患者一般にとって本当に有効か否か検証が必要



EBM practiceの5As

厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」および「ヘルシンキ宣言」

Method EBM workshop 2007

## 健康科学Health scienceの研究分野

### 研究分野

医療システム health services	● 医療システム health care system
疫学 epidemiology	● 地域 population
臨床医学(臨床) clinical sciences	● 個別ケース individual patients <b>Clinical epidemiology 臨床疫学</b>
生物科学(基礎) biologic sciences	● 動物モデル、細胞、遺伝子、薬剤開発

## 臨床疫学 clinical epidemiology

適正な臨床判断を行うために...

- 個々の患者の臨床上の予測を、その患者に似た患者群でデータを集約し、科学的手法を用いて検証していく学問
- ✓ 臨床疫学は疫学研究の1つで、臨床医学clinical science(個々)と疫学epidemiology(集団)を結び
- ✓ 系統的エラーや偶然誤差などの影響を踏まえ、その検証が確かな結論であるということを示すための手法

## 臨床疫学の基本原則

臨床疑問

母集団とサンプル

アウトカム

偶然過誤(chance)と系統誤差(bias)

## 1. 臨床疑問 clinical question

### □ 背景疑問(科学的課題)

background question

病態生理など一般的な質問

- 教科書で覚えられる知識
- 「アカシジャって何？」

### □ 前景疑問(行動的課題)

foreground question

目の前の患者さんのケアに直接かかわるような質問

- 何がおかしいの？(診断)
- 原因は？なぜ今？なぜこの人に？(病因)
- 何が最善の治療？(治療)
- 何が私に起こるの？(予後)

## 臨床的疑問の定式化

- Patient or Clinical Problem (患者)
- Intervention (介入) Exposure (暴露)
- Comparison (比較)
- Outcome (帰結)

- Time (時間)

**PICO+T**    **PECO+T**

## 演習:

### PICOTにもとづき、臨床疑問を作成しよう

23歳の男性が「自殺しよ」という幻聴を認め、急性期病棟に入院となった。入院後、統合失調症の診断が確定した。大麻使用の既往あり。父が統合失調症の家族歴。

- 診断・検査法
- 病因
- 治療
- 予後

背景質問  
「統合失調症とは何か？」

## 前景質問-臨床疑問を考えてみよう-①

### 診断に関する臨床疑問の例

PICO	
患者 Patient	急性期統合失調症患者において
暴露 Exposure	大麻の中毒は
対照 comparison	大麻中毒のない患者に比べて
アウトカム outcome	幻聴の出現と関連する

### リスクに関する臨床疑問の例

PECO	
患者 Patient	統合失調症患者において
暴露 Exposure	統合失調症の父を持つことは
対照 comparison	1度親族にて統合失調症の既往なしと比べ
アウトカム outcome	統合失調症の発症のリスクが増す

## 前景質問-臨床疑問を考えてみよう-②

### 治療に関する臨床疑問の例

PICO	
患者 Patient	統合失調症患者において
介入 Intervention	音楽療法は
対照 comparison	音楽療法をしないことに比べて
アウトカム outcome	入院期間の短縮と関連する

### 転帰に関する臨床疑問の例

PECO	
患者 Patient	急性期統合失調症患者において
暴露 Exposure	大麻の中毒は
対照 comparison	大麻中毒のない患者に比べて
アウトカム outcome	再入院率の上昇と関連する

King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Kiang Liu K, Lauderdale DS. **Short Sleep Duration and Incident Coronary Artery Calcification.** JAMA. 2008;300(24):2859-2866.  
短時間睡眠と冠動脈石灰化の発生

### 背景

- CTIによって検出される冠動脈石灰化は、冠疾患のリスクとされている。
- 睡眠時間と睡眠の質が、確立された危険因子である冠動脈石灰化やその他のリスク(高血圧、性別、年齢、教育歴、肥満等)との関連が示されている。

研究者らは、以下のことを明らかにしたいと考えた。

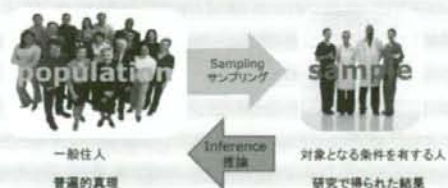
- 主観的または客観的に評価した睡眠の量と質が、石灰化の予測因子になるかどうか？
- こうして、観察コホート研究を実施。

King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Kiang Liu K, Lauderdale DS. **Short Sleep Duration and Incident Coronary Artery Calcification.** JAMA. 2008;300(24):2859-2866.  
短時間睡眠と冠動脈石灰化の発生

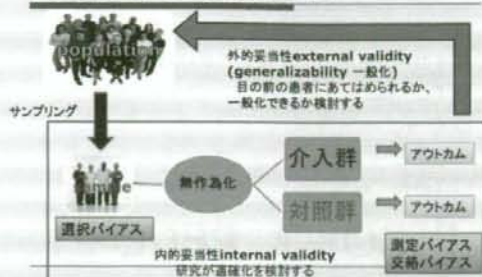
- P Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Studyに参加した、シカゴ在住の健康な中年男女495人
- E より長い睡眠時間(アクテグラフで計測)
- C より短い睡眠時間と比べて
- O CTで確認できる冠動脈の石灰化の発生率の比較
- T 5年間の観察期間

1時間睡眠時間が延長すれば石灰化発生は、0.67倍になる(1時間睡眠時間が短縮すれば1.5倍リスクがある)。  
[人種、性別、年齢、喫煙、教育歴、無呼吸リスクで調整]

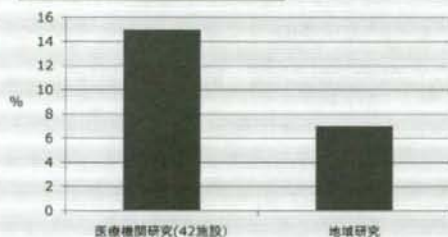
## 2. 母集団とサンプル



## 内的妥当性と外的妥当性



## 選択バイアスの例 拒食症Anorexia Nervosaの30年間死亡率



Sullivan FF et al. Mortality in anorexia. *ASP* 1995; 152:1073-1074  
Korndorfer SR et al. Long-term survival of patients with anorexia nervosa: a population based study in Rochester, Minn. *Mayo Clinic Proceedings* 2003; 78: 278-284.

## 3. アウトカム outcome of disease

アウトカム	
死亡 death	
疾患 disease	症状、臨床化学検査値異常など
不快 discomfort	痛み、吐き気、呼吸苦、掻痒、耳鳴
障害 disability	日常生活の機能、就労や余暇
不満 dissatisfaction	疾患やその介護に伴う感情(悲しみ、怒り)
貧困 destitution	個人や社会の疾患に伴うコスト

The six D's

## 測定方法

いかに的確に目的の事象を表現するか

- データ: 連続値 vs カテゴリー変数(2値)
  - ✓ 情報量の多い連続変数の方が変化を捉えやすい
- 定度(精度) **precision** = 再現性の高さ
  - ✓ 同義語: 再現性 reproducibility, 信頼性 reliability, 一致度 consistency
- 真度(正確性) **accuracy** = 目的とする真の値にどれほど近いかの程度。
  - ✓ 同義語: 妥当性 validity

## 定度precision(信頼性)と真度accuracy(妥当性)

