

同意説明文書

- 被験者が
- 一人、又は家族と一緒に
- 家、病室で

読む文書

- ◆自分自身の体がどういう状況か？→術後再発の可能性
- ◆これから自分になにが必要か？→抗がん剤治療、A薬 vs B薬の研究を実施中
- ◆研究に参加したとき、しなかったときどうなるか？→利益・副作用・コスト、他の治療法
- ◆目的、研究方法、リスク、利益、コスト、他の治療法が重要
- ◆作り方→Q&A方式

分かりやすくするための工夫

- 読み手の想定：中学3年生程度
- 大きさ：12ポイント以上
- フォント：明朝よりはゴシック体
- 専門用語、略称：初出 細い管（カテーテル）
- 絵や図：割付のしくみ、検査のスケジュール
- 非専門家に読んでもらう

記載の事例(1)

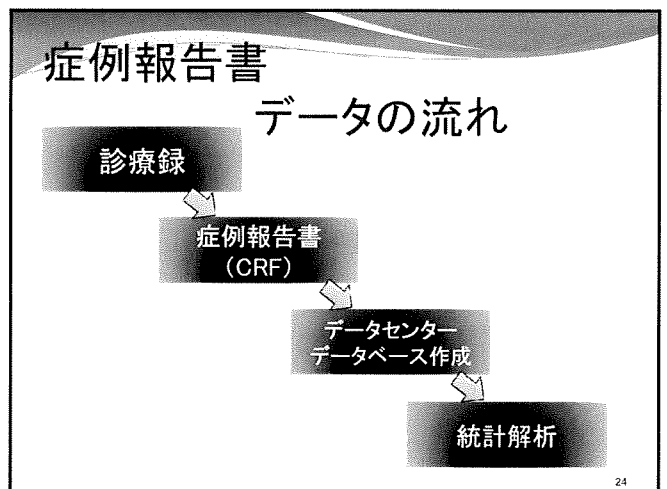
2種類の抗がん剤治療 A+B:標準治療 vs A+X 新規治療のランダム化比較試験

- 研究であること(診療ではない)
- なぜ、抗がん剤治療が必要なのか？
- なぜ、臨床試験が必要なのか？
- なぜ、臨床試験への参加を依頼されているのか？
- 2つの試験方法について
- なぜ、治療法が選べないのか？

記載の事例(2)

2種類の抗がん剤治療 A+B:標準治療 vs A+X 新規治療のランダム化比較試験

- 副作用はどの程度？
- 自分の利益と他人の利益は？
- 参加しない場合の治療方法は？
- 試験参加により健康被害が起きたら？
- 費用はどのくらい？
- 連絡先・相談窓口



症例報告書 (Case Report Form)

- ・ プロトコルで規定した有効性・安全性の評価に必要なデータを効率よく正確に収集するためのフォーム
- ・ 集計・解析し、評価するためのもの
- ・ 間違ったデータは評価をくつがえす

<考え方>

- ・ 臨床試験データの「品質保証」の一環
- ・ ISO (国際標準化機構) 9000シリーズ 品質マネジメント
- ・ データマネジメントの考え方として取り入れられている

25

症例報告書の設計

・ Book型

項目	単位	開始前	2週目	4週目	6週目
		年月日	年月日	年月日	年月日
赤血球	$\times 10^4/\text{mm}^3$				
白血球	/ μL				
Hb	g/dL				

・ 分冊Book型

・ Visit型

開始前	年月日	項目	単位	検査値
		赤血球	$\times 10^4/\text{mm}^3$	
		白血球	/ μL	
		Hb	g/dL	

26

デザイン例

登録日			
年	月	日	19 年 月 日
X		O	
1950年	1月	1日	1950年 1月 1日
昭和25年	1月	1日	
50年	1月	1日	

前治療の有無 X	前治療の有無 O
1. <input type="checkbox"/> あり	1. <input type="checkbox"/> あり → 前治療の内容 ()
2. <input type="checkbox"/> なし	2. <input type="checkbox"/> なし

ありの場合は詳細を記載してください ()

27

有症事象		ABC-123 Test
発症日	<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	<input type="checkbox"/>
発症時刻	<input type="text"/> 時 <input type="text"/> 分	<input type="checkbox"/>
重症度	<input type="checkbox"/> 軽い <input type="checkbox"/> 重い	
重症度	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中度 <input type="checkbox"/> 重度	
試験機投与	<input type="checkbox"/> 投与 <input type="checkbox"/> 未投与	
投与	<input type="checkbox"/> あり → 投与内容 ()	
転機	<input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 悪化 <input type="checkbox"/> 不明	
消失日	<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	
消失時刻	<input type="text"/> 時 <input type="text"/> 分	
転機との関連性	<input type="checkbox"/> 関連なし <input type="checkbox"/> 関連あり	

西層で統一

選択肢

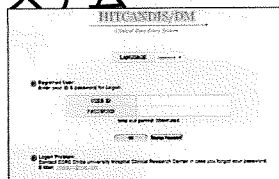
ありの時だけ自由記載

28

症例データ管理システム

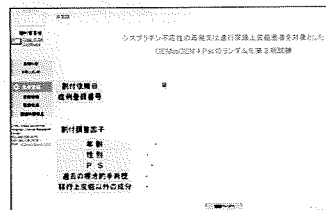
・ HITCANDIS/DM (日立製作所)

- ・ 代謝内科 1試験実施



・ 症例登録割付 (静的、動的)

- ・ 代謝内科 2試験
- ・ 整形外科 1試験
- ・ 消化器内科 2試験
- ・ 小児科 1試験
- ・ 耳鼻咽喉科 1試験
- ・ 他施設 1試験



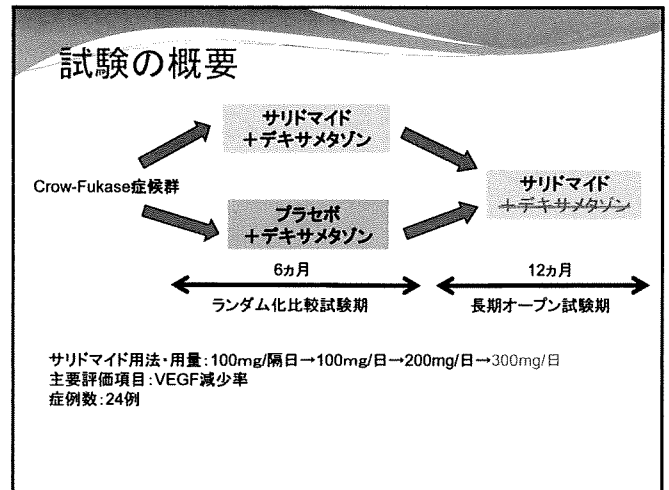
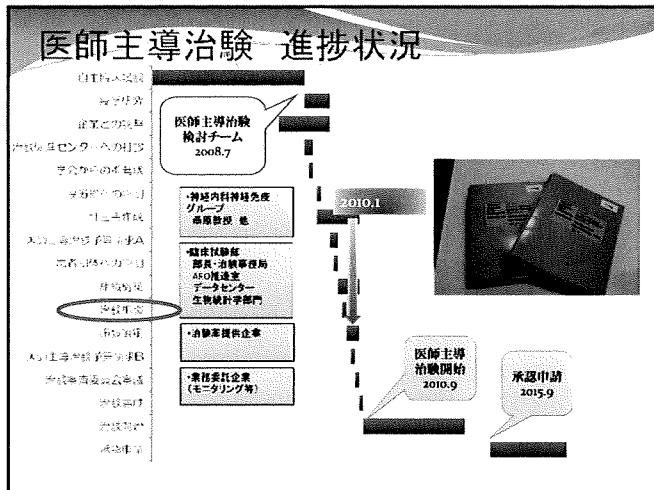
29

事例紹介

医師主導治験 (神経内科)

Crow-Fukase症候群に対するサリドマイドの
プラセボ対照二重盲検試験

30



機構側の意見

項目	意見	対応
デキサメタゾン	ランダム期、長期両方とも併用するのであれば、併用療法になるので、治験薬とするべき	長期では原則サリドマイドのみとした
サリドマイド用法・用量	維持用量200mg/日とし、高用量(300mg)を検討すべき	亜急性増悪の場合は300mgまで増量する
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・VEGFは臨床薬理学的指標 ・臨床症状(胸水貯留の改善)を設定すべき ・胸水貯留が認められる患者のみに限定すべき ・主要はVEGF、副次に胸水貯留の改善 	<ul style="list-style-type: none"> ・患者が少ない(4/35例) ・胸水がある患者に限定すると重症例に偏る ・胸水定量が困難 ・プラセボ対照試験は6ヶ月が限界 ・主要VEGF、副次胸水貯留、末梢神経障害の改善傾向 ・組入れは全例
治験終了後	承認まで継続提供ではなく治験として実施すべき	自主臨床試験として実施 実施の概要を機構が確認する

治験相談を通して

- 先行する疫学研究や自主臨床試験の症例報告書を作成しておくことの重要性
- 介入試験を計画する場合、設定根拠が必要
- 対面助言の照会・回答は時間が少ない(1週間)

参考資料

- 臨床試験の進め方 大橋靖雄編集 2006
- プロトコル及び症例報告書の作成手順とその留意点 臨床研究情報センター 小田英世 2003
- プロトコルの作成と審査(前編) 福田治彦 the medical oncologist 3(4):38-43 2007
- 臨床研究演習(生物統計) 柴田大朗 臨床研究入門概論講義資料 2009/3/24
- 「臨床研究の実施・成果の高品質化に必須なデータマネジメント教育プログラムの開発および普及」研究班 データマネジメント教育プログラム・実習(2009/2/27)
- 医学研究のデザイン 第2版 Stephen B. Hulley 2004

ご清聴ありがとうございました

- テーマがあるが、プロトコルにはどう書けばいいか?
- 症例報告書はどのようにデザインすればいいか?
- どの倫理委員会に申請すればいいか?
- 割付業務、データセンターをお願いできないか? など

ご相談ください。

連絡先
 臨床試験部・ARO推進室(内線6467)

研究倫理の歴史とインフォームド・コンセント

2010/01/20

臨床研究入門講義

ある歴史的な事例

- ◇ ありふれているが、悲惨な疾患
 - ◇ 発症機序不明
 - ◇ 時に致死
 - ◇ 差別的
- ◇ 真に有効な治療法は現時点でない。
- ◇ 「あなた」 高名な医学研究者
 - ◇ 当該疾患の原因メカニズムについてのすばらしいアイデアを持っている

ある歴史的な事例

- ◇ あなたの立てた仮説(「当該疾患は感染が原因である」)を確かめるために、ある臨床研究を実施。
- ◇ ある1人の当該患者から採取した体液検体を、当該疾患症状を呈していない他の患者に接種して、仮説を確かめた。
- ◇ 患者から同意を得ずに実施。

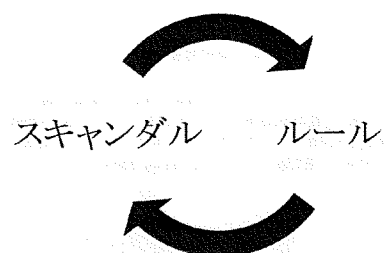
ある歴史的な事例

- ◇ 「あなた」の主張
 - ◇ 当該患者は、たとえ説明したとしても本研究の重要性はむろんのこと、研究方法についても理解することは困難。
 - ◇ また、当該疾患は非常にちまたに広まっており、当該疾患が感染によるものであれば、たとえ本研究で接種されなかったとしても、遅かれ早かれこの患者が当該疾患に罹患することは容易に予想されるので、この患者が不利益を被ることはない。

過去の医学研究における倫理的過ち

- ◇ 第2次世界大戦後
 - ◇ ウイローブルック事件(1956-60年代)
 - ◇ ウイルス性肝炎の自然史や予防法を理解するために、施設に保護された精神遅滞の子どもに対してウイルスを投与し予後を追跡。
 - ◇ ブルックリン・ユダヤ人慢性疾患病院事件(1963年)
 - ◇ 免疫応答の低下ががんの進展に及ぼす影響を知るために、認知症の高齢者22名に対して生きたがん細胞を皮下接種。医師らは、本接種を皮膚テストであると説明し、本研究の目的が治療にはないことなどと言わないままに実施。
 - ◇ 名古屋市乳児院収容児人体実験(1952年)
 - ◇ 特殊大腸菌研究のため乳児に大腸菌を投与。
 - ◇ 乳児は重体に陥り、感染した他の乳児が死亡。
 - ◇ 新潟大学恙虫人体実験(1952-55年)
 - ◇ 入院患者119名に対して恙虫病原体を投与。うち、8名が死亡、1名が自殺。
 - ◇ キセナラミン事件(1963年)
 - ◇ 製薬企業が従業員207名を被験者として行った抗ウイルス未承認薬キセナラミンのプラセボ対象比較試験。
 - ◇ キセナラミン投与群の内、17名が入院、1名が死亡。

研究倫理の発展史



歴史的に重要な研究倫理指針

- ◇ German Guidelines on Human Experimentation(1931, Prussia)
- ◇ Nuremberg Code(1947)
- ◇ Declaration of Helsinki(1964, WMA; 2008)
 - ◇ DoH: 1975年東京修正
- ◇ CIOMS Guidelines(1982; 2002)
 - ◇ The Council for International Organizations of Medical Science(国際医科学団体協議会)
- ◇ Belmont Report(1979, USA)

倫理的統制の歴史の変容

ヒポクラテスの誓いー近世(19世紀): 医師(研究者)個人の職業倫理観への盲目的信頼

20世紀中: 職能集団(ギルド)による自主規制の試み(ex. ヘルシンキ宣言)

20世紀後半: 第三者による評価・統制(IRB/REC)システムの導入

20世紀末・21世紀へ:
法令による統制強化へ?

歴史が伝えること

- ◇ 研究者の多くは、研究に求められる倫理性に無関心であった
- ◇ 過度のリスク・被害を伴う医学研究が横行。
- ◇ 被験者の同意なき研究実施の横行
- ◇ 医学研究者・医系職能集団による自主規制の破綻。
- ◇ その結果、医学研究への縛りが強化されてきている。
- ◇ 倫理なくして、医学研究は社会的信頼を得ることも、また、社会的サポートを得ることもできない。したがって、医学のさらなる進歩も望めない。

研究の本質

- ◇ 研究とは、「普遍化可能な知識を獲得する、または、それへと貢献するよう意図された活動」である。

(CIOMS 2002)

「医学研究」の目的

- ◇ 診断・治療・予防の方法の改善、病因・病原の理解
(WMA, The Declaration of Helsinki: Introduction)
- ◇ 普遍化可能な科学的知識の獲得と構築
(The Belmont Report: Section A)
- ◇ ヒトの健康の向上・増進への寄与
(CIOMS Guidelines)

医学研究の特質

- ◇ 医学・医療の対象
 - ◇ 1. ヒト/人(特に患者)
 - ◇ 2. ヒト/人の病とその原因
- ◇ 医学・医療の進歩＝社会からの期待・要求
- ◇ 立ちほだかる「種」の壁、「生体」の不思議

医学研究の正当化根拠

- 「医学の進歩は、ヒトを用いた検証を最終的に含まざるを得ない研究の上に成り立っている」
(The Declaration of Helsinki, 2008)

医学研究、特に「臨床研究」における葛藤と倫理

医学研究者の役割

- = 社会的要求への応答
- 未だ見ぬ「将来の患者」の必要と最善の利益のために行為

1. 治療法の改善、病因等の理解
2. 普遍化可能な知識の獲得
3. 社会全体の健康増進

医療従事者の役割

- = 個別具体的な「目の前の患者」の必要と最善の利益のために行為



責務相反

「研究」と「治療」の本質的差異

研究の本質

- 普遍化可能な科学的知識の獲得と構築
- 社会や「将来の患者」への貢献
- 介入法:
効能・AEは未確立(未知)
- 目の前の被験者は目的達成のための「手段」
- 倫理的非対称性の構造:
判断者 = 被験者本人 = リスク負担者
受益者

治療の本質

- 「目の前の患者」の最高の利益(=治療、高QOL、高ADL)の確保・追求
- 介入法:
効能・AEは確立(既知)
- 目の前の患者は「目的それ自体」
- 倫理的対称性は保持:
判断者 = 患者本人 = リスク負担者
受益者

研究倫理と臨床倫理の相違 インフォームドコンセントの位置づけ

医学研究

- 他者の利益のために、自己犠牲を引き受けるか否かを判断
- 社会的(科学的)に価値が高いと研究者が考えるものと、自己の価値観が合致した場合にのみ同意
- 基準を外れる場合には、希望しても受けられない
- 研究者に裁量権はない

診療・治療

- 自己にとって最善の利益となるかどうかを判断
- 患者である自己にとって最善の利益になると医療者が考えるものと、自己の価値観が合致した場合に同意
- 自己の価値観が優先されるので、リスクが過度な治療も受けられることができる
- 医療者は一定の裁量権を持っている

研究における倫理の役割

- 被験者の保護
- 医学の進歩 + 医学に対する信頼確保



- 個別の(目の前の)ヒトを、医学・医療の進歩と未来の患者のために「使う」ことについて、どこまでならば正当化できるか、何を正当化の根拠とすればよいかを検討し示す。

「法令遵守」≠「倫理的」

- 国内倫理指針の問題
- Frameworkを示すことなく、細かく規定しすぎ
- 研究デザイン・スタイルごとに指針を乱立乱発
- 「指針の規定・催促に対応していれば良い」との短絡的思考を助長する危険性

既存の国際ガイドラインの問題

- ◆ 特定の非倫理的な研究への対応
 - ◆ “born in scandal”(ニュルンベルク綱領など)
- ◆ 包括性と体系性を欠く
 - ◆ 原則のリストに過ぎない(DoHなど)
- ◆ 特定の実用的な目的
 - ◆ 手続き重視の規制ガイドライン(ICHなど)

8つの倫理原則アプローチ

- ◆ 協同的なパートナーシップ
- ◆ 社会的価値
- ◆ 科学的妥当性
- ◆ 公正な被験者選択
- ◆ 好ましいリスク・ベネフィット比率
- ◆ 独立審査
- ◆ インフォームド・コンセント
- ◆ 被験者の尊重

1. 協同的なパートナーシップ

- ◆ 研究対象の集団が望んでいるか？
- ◆ 対象集団と事前に十分に協議できているか？
 - ◆ 例1 患者会と事前に連絡・相談する
 - ◆ 例2 死亡小票の研究利用→行政機関と事前に協議・契約する
 - ◆ 例3 内科学会員対象の調査→名簿使用について学会の協力を仰ぐ。

2. 社会的価値

- ◆ 対象集団をリスクにさらすだけの価値のある(=対象集団の健康問題を解決する、または普遍化可能な重要な医学知識の獲得につながる)研究か？
- ◆ 先行研究に何か新しい知見を付け加えるものか？

「これって、どういった意義のある研究なの？」という問いに答えられなければ、そもそも検討の余地はない。

3. 科学的妥当性

- ◆ 研究目的が明確か？
- ◆ ヒトで行わざるを得ない研究(段階)か？
- ◆ 目的に到達できる(=正しいデータ・結果を得る)、正しい研究方法がとられているか？
 - ◆ 必要かつ十分なサンプルサイズか？
 - ◆ 被験者の選定・除外基準は適切か？
- ◆ 実行と達成は可能そうか？
 - ◆ 設備は？
 - ◆ 人材は？
 - ◆ 予算は？

4. 公正な被験者選択

- ◆ 被験者の選定・除外基準が科学的合理性にのみ基づいているか？
- ◆ ご都合主義で被験者を選んではないか？
- ◆ 得ようとする科学的知見を最大化する被験者として誰が最も適当か？
- ◆ 社会的弱者を被験者に選ぶ場合にも、科学的合理性のみに基づいて選んでいるか？
- ◆ 他の集団を用いて同じ研究目的に達し得ないか？(より低リスクな集団はないのか？)
- ◆ 原則として、利益の潜在的享受者である者を被験者とする。

5. 好ましいリスク・ベネフィット比率

- ◆ 研究から見込まれるベネフィットが、被験者の負うリスク(危害・不快)に見合う、もしくはそれらを補ってなお余りあるものであるか？

リスク＝身体的、精神的、社会的、経済的

ベネフィット＝社会・医科学への利益

(＋被験者の治療上の利益)

どうすればリスクを軽減できるか常に考える

- ◆ リスクが可能な限り最小となるような手段を講じることによって、当該リスクが、許容しうる範囲のリスクとなるかどうかを検討する。
 - 同じ研究目的に達しうるが、より低リスクな研究方法はないか？
- ◆ より高度な保護体制の整備・提供により、リスクをできるだけ減らす工夫を行う。
(例：スタッフの追加、他検査の追加、通院ではなく入院下での実施、緊急時の対応・連携体制の整備など)

6. 独立審査

- ◆ 中立性を保った第三者によって適切に評価・審査されているか？
 - IRB/REC、DSMB(データ安全性モニタリング委員会)、[中間的な組織として、症例検討委員会(適格性判定委員会)]
- ◆ 利益相反によって研究計画やリスク・ベネフィット評価が不適切に歪められていないか？
 - 利益相反全てが悪いわけではない
 - 事前に倫理審査委員会が確認することの方が重要
 - 必要に応じて倫理審査委員会においても研究結果の分析を行う

7. インフォームド・コンセント

- ◆ 研究内容に応じた、適切なインフォームド・コンセントの手続き・体制が準備されているか？
- ◆ 説明文書は、研究対象者に適切な書き方となっているか？(小児ならアセント文書)
 - 口頭のみで説明を行う場合や、opt-out方式で掲示(通知)するだけの場合であっても、審査時には紙面におろしたものがなければ審査できない
- ◆ 対象者が「最低限しておくべき内容」が記載されているか？

8. 被験者の尊重

- ◆ リスクにさらされる被験者に対して、最大限の注意が払われているか？
 - 安全管理体制
 - 危機対応体制
 - 個人情報の保護体制
 - 同意の任意性・同意撤回の自由の確保体制
- ◆ 被験者に対するケアは十分になされているか？
 - 新たな情報・研究経過について逐次報告
 - 研究途中・事後のフォローアップ
 - 研究結果の個別報告、および、社会還元・普及促進

インフォームド・コンセント

I.C. in The Belmont Report

- ◆ “Informed Consent.---Respect for persons requires that subjects, to the degree that they are capable, be given the opportunity to choose what shall or shall not happen to them. This opportunity is provided when adequate standards for informed consent are satisfied.[...] the consent process can be analyzed as containing three elements: information comprehension and voluntariness.”

適切なI.C.の必須要素

1. 被験者の同意能力
 2. 研究による情報の提供・説明
 3. 被験者による情報の理解
 4. 自発的な決定、同意、権限委譲
- Ensure subject's Decision-making
- Ensure due respect for person

I.C.はいつ必要か？

- ◆ 原則として、被験者の「プライバシー」に立ち入る場合：
 - ◆ 身体へ介入する場合、あるいは、過去・現在・未来において被験者の身体の一部、被験者から得られるデータ、被験者に関する個人情報などを用いる場合

I.C.はなぜ必要か？

- ◆ 被験者の立場からは、
 - ◆ 自身の身に起こることを理解し、(搾取されないことがないように)コントロールするため
 - ◆ 研究に参加するかどうか、自身に対する「介入」を許すかどうか、を自分で決めるため
 - ◆ 研究に伴う危害とそのリスクが、自らの価値観と照らし合わせたときに、許容しうるものかどうかを判断するため
 - 危害やリスクから身を守るため(?)

I.C.はなぜ必要か

- ◆ 研究者の立場からは、
 - ◆ 被験者の自己決定を尊重する義務があるから
 - ◆ 被験者のプライベートな領域(身体・情報)に立ち入る権限を得るため
 - ◆ 被験者との間に信頼関係を築くため
 - 被験者が被る損害(危害)に対する責任を免除されるため？

情報の提供・説明

- ◆ 研究者には、研究経過について十分な説明を被験者に対して行う義務がある。
 - ◆ どんなにシンプルな研究プロトコルであっても、その内容は被験者の理解を超えている
- それでは少なくとも、どのような情報が提供されるべきでしょうか

Declaration of Helsinki(2002)では7項目

- 研究目的
- 研究方法
- 見込まれる利益
- 潜在的な危害
- 研究に伴う不快感
- 参加の任意性
- 同意撤回の自由の保証
- Declaration of Helsinki(2008)で追加された4項目
 - 資金源
 - 起こりうる利益相反
 - 研究者の所属情報
 - その他研究に関する重要な側面

US regulations(45CFR46)ではDoH(2002)の7項目に加えて、さらに

- もしもあれば、研究に参加しない場合に受けられる他の治療法等
- 記録の守秘
- 損害に対する補償
- 問い合わせの際の連絡先・担当者

日本の倫理指針ではさらに事細かに定めている

- 被験者として選定された理由
- 研究の意義・期間
- 研究者らの氏名・職名
- 同意しなくても不利益を受けない旨
- 研究計画に関する資料を入手または閲覧できる旨
- 資料・試料等の提供に関わる事項
- 個人情報の扱い、取り扱いに関する苦情の申し出先
- 開示請求に対して「非開示」とする場合はその理由など
- 特許権に関わる事項
- 成果公表に関わる事項
- 資料の保存・使用方法・保存期間・廃棄方法
- その他

I.Cの過程で最低限伝えるべきこと

「合理的(理性的)な人であれば欲するであろう情報は何か？」と考える。

I.Cの過程で最低限伝えるべきこと

- あなたは誰？
 - なぜ？
 - 何の目的で？
 - 何を私に頼むのか？
 - 頼まれごとに伴う厄介は何？
 - 引き受けたらその見返りは何？
 - 断ったら何かされるの？
 - 何かあったらどうしてくれるの？
 - 何か他のあり方はないの？
- どうやったら引き受けられる？
 - トラブルなく実施したい？
 - 事故は起こしたくない

I.Cの過程で最低限伝えるべきこと

- 研究の実施責任施設・責任者、コンタクト情報
- あくまで「研究」であること
- 「研究」として何を明らかにしようとしているか(目的と意義＝研究がもたらし得るであろう社会的利益:どう役に立つのか)
 - もしもあれば、被験者が得るかもしれない治療上の利益
- 研究の進め方(被験者は「具体的に」何を経験するのか、何を提供するのか、何に協力するのか)
- 研究によって付加される、被験者が被りうる不利益(危害とそのリスク)
- 参加しない場合でも診療として当然受けることのできる、他の治療方法等とその有効性及びリスク
- 何かあった場合の対応(緊急時の対応体制、補償など)と、その際の被験者側の負担
- 研究参加が任意であること(参加は自由、同意撤回も自由)

説明されるべき不利益(リスク)

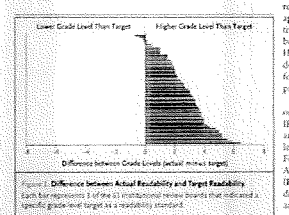
- ◆ 不利益(リスク)の3つの相
- ◆ Type (種類)
 - ◆ 身体的
 - ◆ 心理的
 - ◆ 社会的
 - ◆ 経済的
- ◆ Possibility/Likelihood (生じる確率)
- ◆ Magnitude & Duration (生じた場合の程度/重篤度・持続度)

Psycho-Physical risks

Informational risks

ICFのあり方

- ◆ 成人を対象とする場合には、語彙、言葉遣いなどを高校2年生(16歳)ぐらいの年齢のものが分かるくらいを一般的な目安とする
- ◆ ほとんどのICFは大学生(19~20歳)レベル
- ◆ 基準をクリアしているのはわずか8%



(Paasche-Orlow et al, NEJM 2003)

本講義は、2009年12月12日に、東京大学グローバルCOEプログラム「次世代型生命・医療倫理の教育研究拠点創成」(UT-CBEL)によって行われた「2009年度研究倫理冬期集中コース(パイロット版)」における、松井健志・東京大学大学院医学系研究科グローバルCOE・特任講師による講義に負っています。

IRBについて

臨床試験部
花岡英紀

IRBの出席者

- 附属病院教授 9名
- 附属病院課長 1名
- 臨床試験部長
- 外部委員 3名
- 成立要件
- 過半数+ 1名
- 外部委員/非専門家の出席
- 伊豫 (委員長)
- 北田 (副委員長)
- 横須賀 (前委員長) 桑原
- 丹沢、松原、吉野
- 野村、中谷
- 鈴木 (法科大学院)
- 他 4名

IRBの出席者- 2

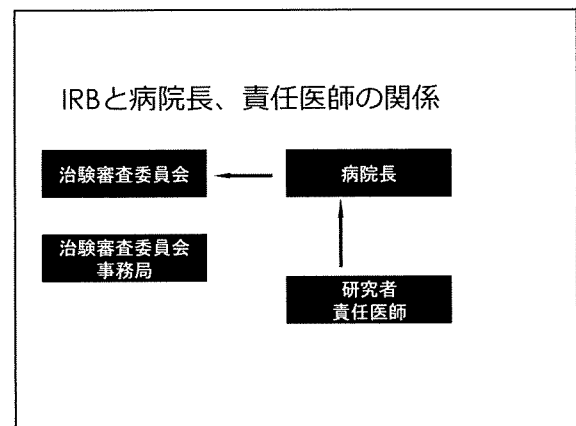
- 治験責任医師
- 自主臨床試験責任医師
- IRBに指名された専門家
- 治験事務局職員など

IRB Institutional Review Board

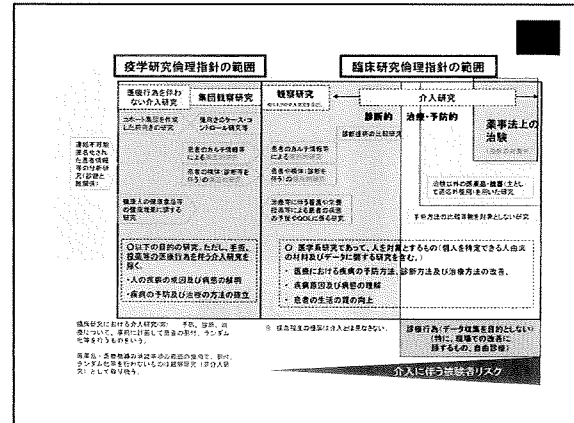
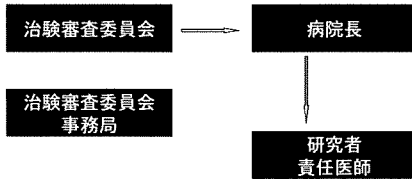
■ 機関審査委員会	■ 治験審査委員会
■ 45CFR46 (連邦行政命令) ヒト被験者の保護に関する規制	■ 薬事法、薬事法施行規則、GCP
■ FDA: Food and Drug Administration	■ 厚労省
■ OHRP: Office of Human Research Protection	■ 医薬品医療機器総合機構

IRBの審査の目的

- ・ 被験者の権利は科学知識の進歩に先行する
- ・ 研究活動の客観的な審査が最も被験者を保護しやすく、倫理的に妥当な研究を推進しやすい
- ・ 研究を前もって審査をすることは、ヒトの権利と福祉が厳重に考慮されているということの重要な証明である



IRB承認および院長の指示決定



臨床試験の審査の申請先

安全性レベル	G (GCP)	A (治験)	B-1 (薬)	T (漢)	T (補助)	B-2 (臨床)	B-3 (新薬)	C (その他の診断)	D (病態)	X (その他)	E (遺伝子)
市販後	EBM										
a	治験審査委員会(IRB)										生命倫理委員会
b	治験審査委員会(IRB)										生命倫理委員会
c	治験審査委員会(IRB)										生命倫理委員会
d	Ph.1/2										生命倫理委員会
e	TR										生命倫理委員会

- a: 海外で市販されているもの：安全性データあり
- b: 国内・海外で治験中のもの：安全性データあり
- c: 過去より、院内製剤等として使用されてきたもの
- d: 文献等で臨床使用の報告のあるもの
- e: ヒトへの適応のデータのないもの

審議内容

- 院内発生有害事象
- 新規治験・臨床試験の受け入れ
- 他の施設の有害事象
- 計画書、同意説明文書の改訂
- ネットワーク医療機関の審議

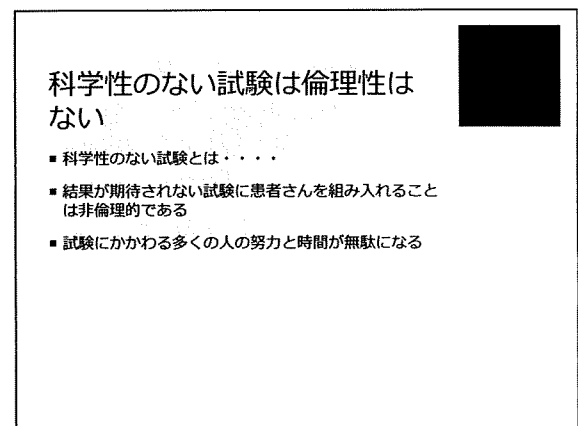
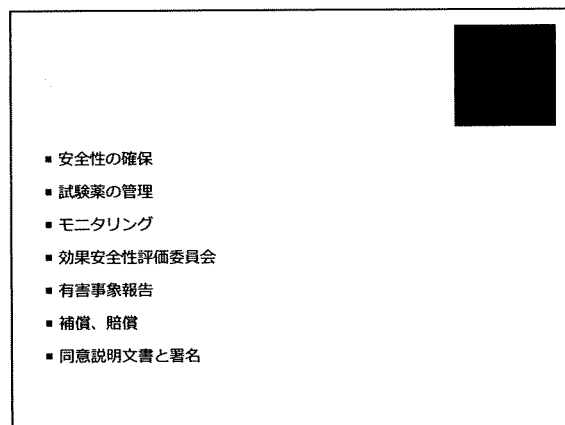
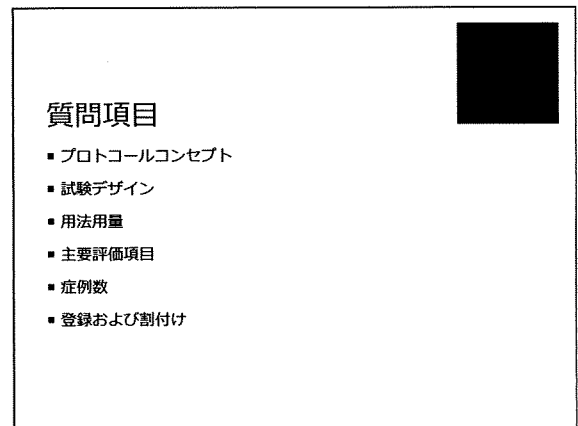
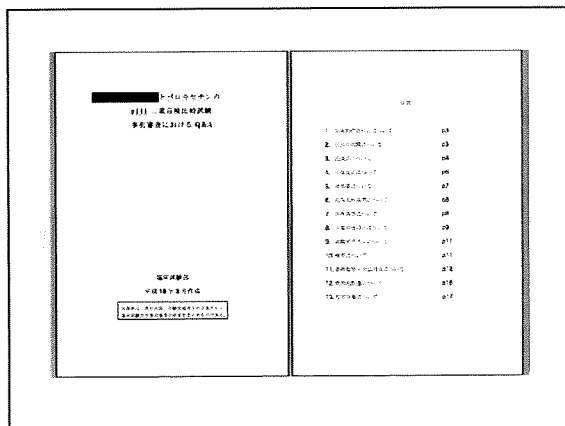
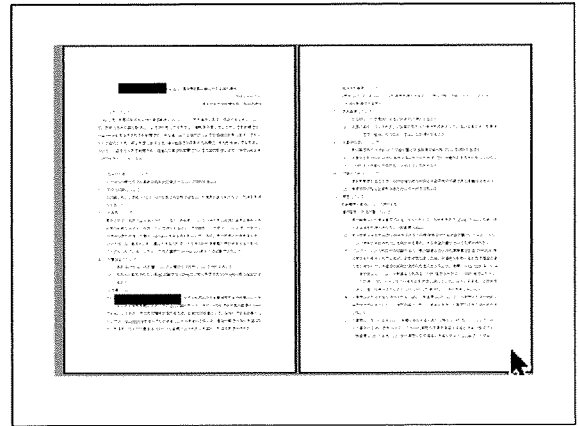
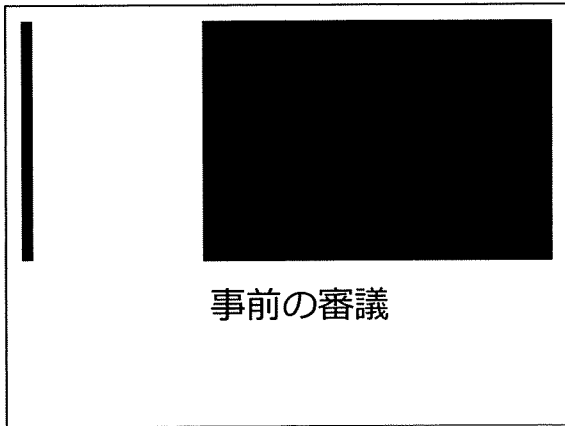


毎回のIRB審議資料

院内発生有害事象

消化管出血

- 新規抗がん剤の治験に参加
- 治験開始後2週間後、自宅で下血を認める
- 一時、休業する
- 下部消化管検査を実施するが原因を特定できず
- 治験薬との関連性なしと判断
- 治験再開とする
- 以後、下血を認めず
- その後、多数の同様の報告がされていることが判明する



Riskとは

Minimal Risk 日常生活もしくは日常診療上で行われる身体的、精神的な診察より大きくないこと

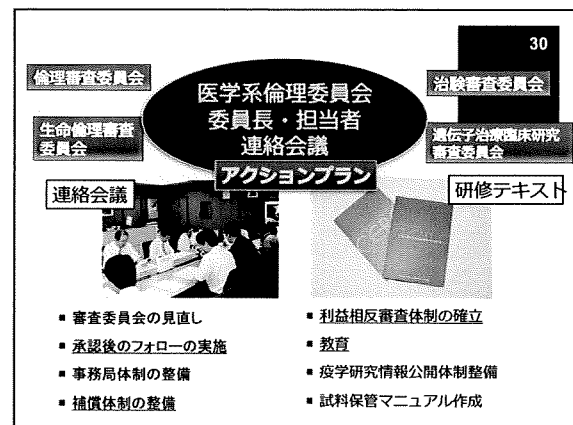
Minimal Risk以外の危険はない

- Minimal Risk以上の危険がある
- わずかに増加している
- わずかな増加以上に相当する

Benefit

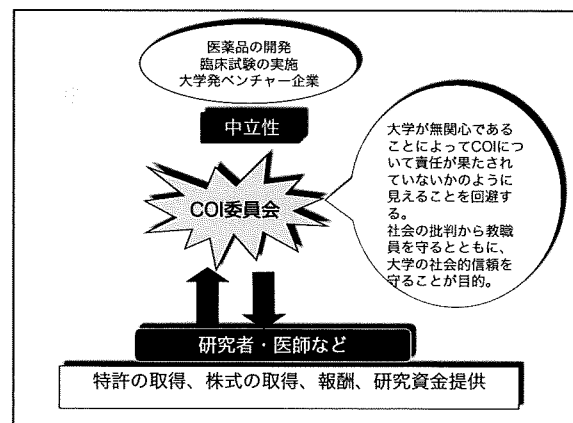
- 被験者に対する直接の利益が期待できない研究であるが、被験者の障害や状態に関する一般的な知見を得ることに貢献する研究
- その研究により被験者に対する直接の利益が期待できる研究
- 金銭や補償は不利益に対する補償と考える

IRBの方向性



臨床研究の利益相反

- 産学連携を通じた活動の中で個人の利益と大学職員としての本来の責務との間に責務や利益の衝突が生ずる
- 臨床研究の対象となる被験者との関係においてより高度の倫理的判断が要求される



臨床研究の補償への加入の義務化

「一定水準を超える健康被害(死亡または重度障害)について救済を行う」ための補償金であり、以下のフローに従い保険加入の必要性が決まる

臨床研究(治験・介入試験) 疫学研究

群割りの付け試験*

*保険適用外(通常診療を超えるものは群割り付けの有無にかかわらず)

がんがん剤、免疫抑制剤、血液製剤
 疫学研究、疫学研究の併進のための試験

補償保険の対象外 補償保険に加入

次善策を検討する 注) 新用剤が薬品の費用を削減する場合は除外

1. 一度例あたり750円から5000円
2. 大字で窓口を認定している(税務課)
3. 総経理→国大協サービス→日本興産(株)へ
4. 研究者個人で会社に依頼しないこと
5. 決められた書式に内容を記載して見積もりをもらう
6. IRB/ECへ加入の報告をする

臨床研究保険加入の3つのステップ

1. 見込依頼書・連絡手紙(研究計画書を作成し研究費を研究費に支出する)
臨床試験本部ホームページHome)臨床試験の手続き > 必要書類 (http://www.ribs.or.jp/clinical_trial) 試験開始前より「臨床研究保険」をダウンロード
2. 研究費を支払った後、請求書の提出
2. 研究費に引き受け手紙の提出(保険料見直し)
3. 補償保険の契約
補償保険の加入については臨床研究本部(経理・教育委員会)に依頼する。(研究の継続審議を毎年行なうために提出するための書類)

臨床研究保険加入の手続き書

臨床試験本部ホームページHome)臨床試験の手続き > 必要書類 (http://www.ribs.or.jp/clinical_trial) 試験開始前より「臨床研究保険」をダウンロードしてください

研究の継続審査

- 承認した研究を少なくとも1年毎に継続審査をする
- 被験者の権利と福祉を保護する基準が適切に実施されていることを保証するため
- IRBは、同意説明文書、進捗状況の要約、継続の理由、被験者のおよぶ危険や負担、利益等にかかわるものを要求する

研究者教育とIRB委員教育

- 倫理的事項から、臨床研究実施に関する基本的事項についての教育
- 被験者保護の立場と科学的な臨床試験の実施

IRBが研究者に求めるもの

- 研究が科学的に妥当なものであること
- 研究が被験者の権利を守る方法で行われていることが満たされる

先進医療開発
2/2/2010

先進医療を推進しよう
— 大学医学部における研究の進め方について

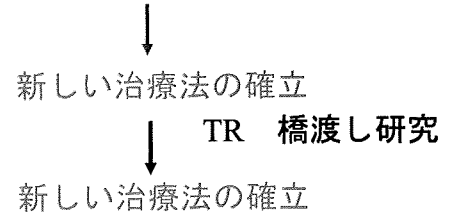
千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学
小室一成

Department of Cardiovascular Science and Medicine
Chiba University Graduate School of Medicine



大学医学部の研究の目的

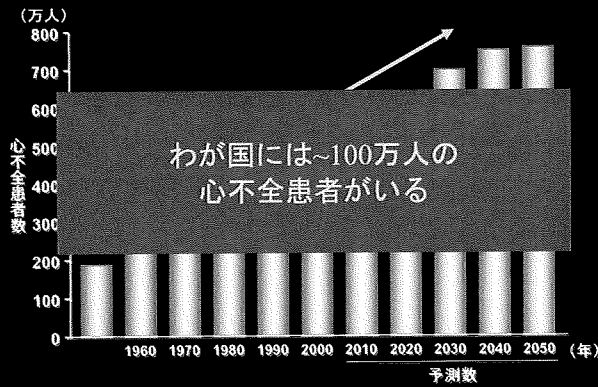
疾患発症の分子機序の解明



Department of Cardiovascular Science and Medicine
Chiba University Graduate School of Medicine

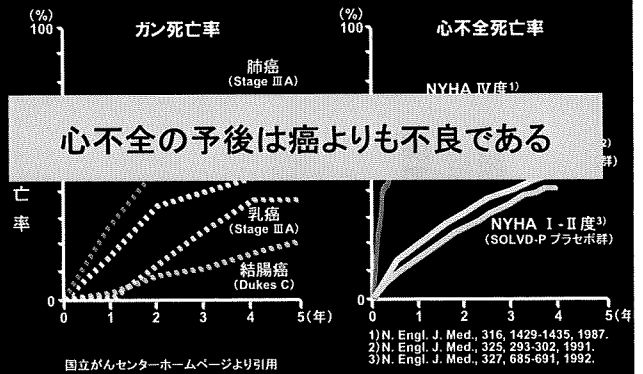


米国心不全患者数の経年的推移および予測



National Health and Nutrition Examination Survey III 1980 and, US Bureau of the Census data and projections in Hayflick L, Ballantine Books, 1994. より改変

慢性心不全とガンの累積死亡率



Cardiac MRI

正常

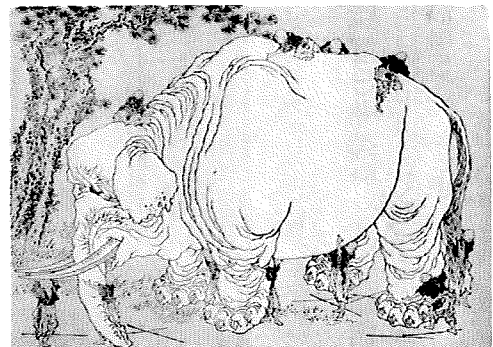
心不全



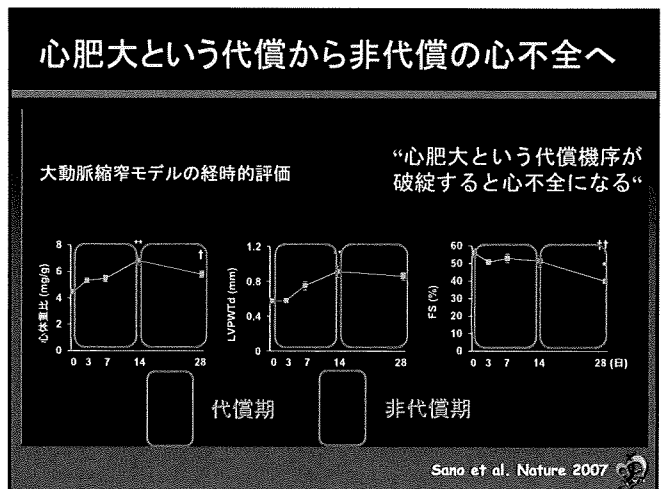
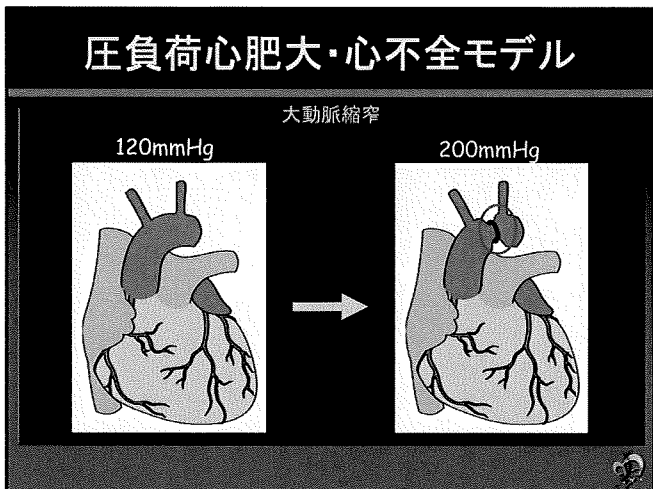
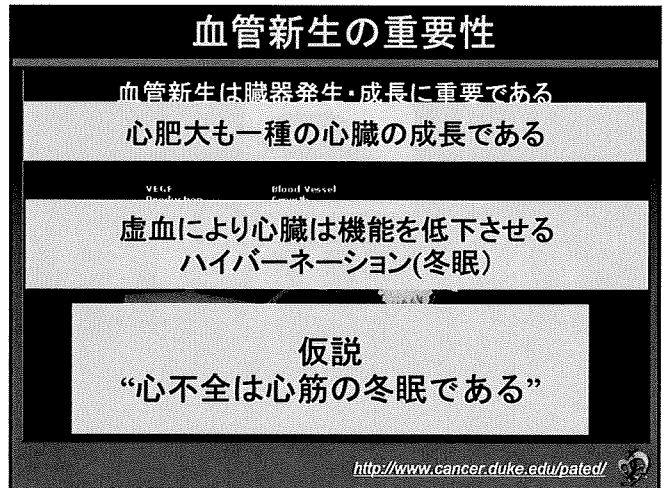
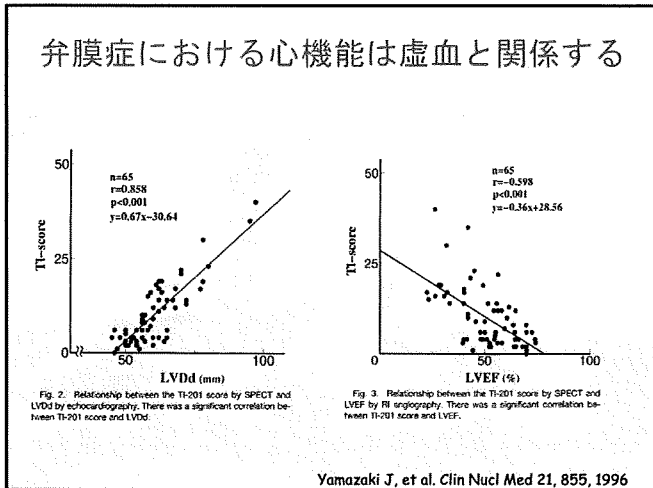
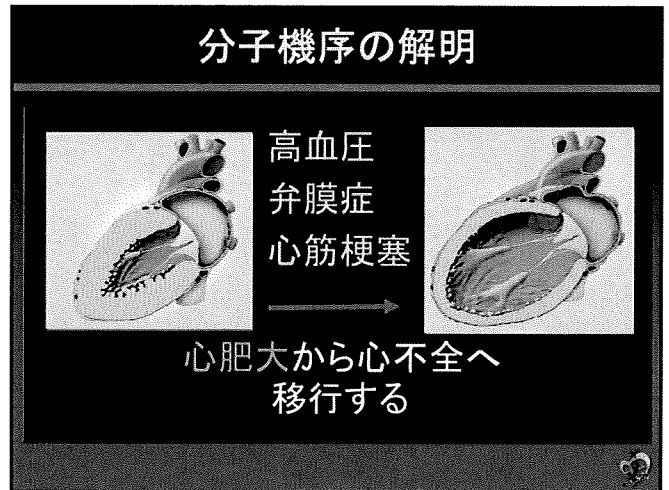
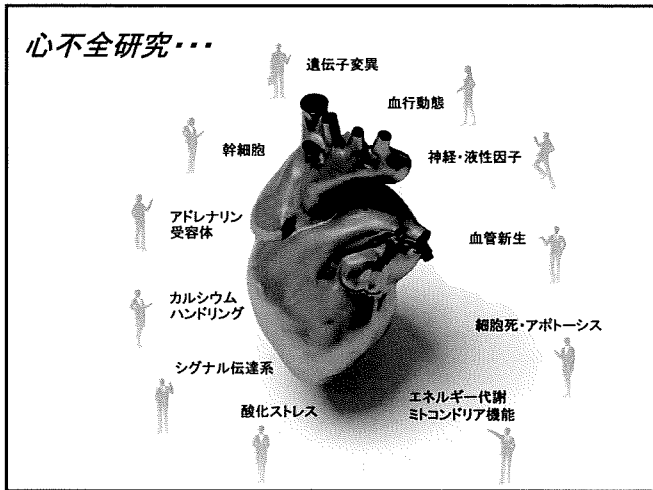
駆出率=0.7

駆出率=0.2

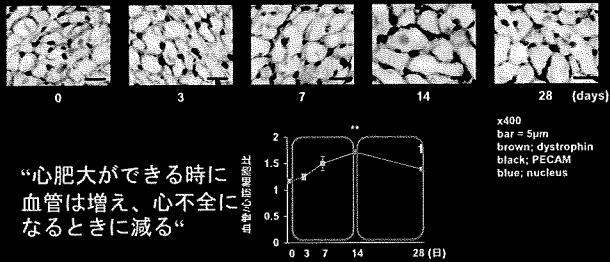
心不全は象のようなもの？



「北斎漫画」より



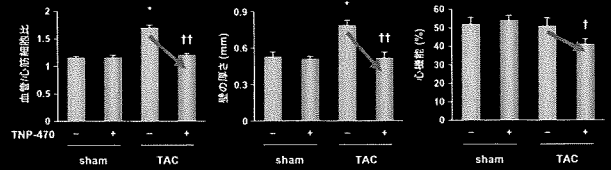
心臓内の細小血管は増減する



Sano et al. Nature 2007

血管新生の抑制は心機能を低下させる

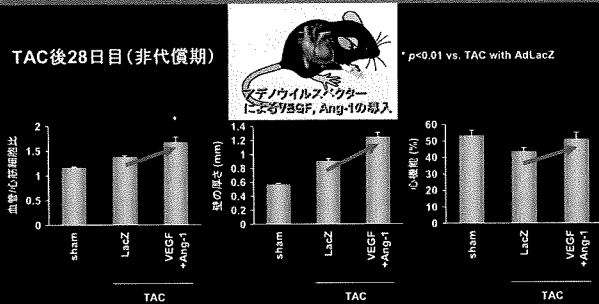
TNP-470: 血管新生阻害薬
TAC後14日目(代償期)



Sano et al. Nature 2007

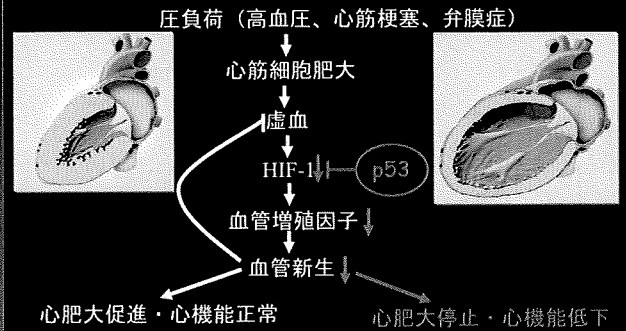
血管新生の促進は心機能低下を抑制する

TAC後28日目(非代償期)



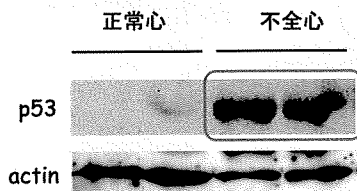
Sano et al. Nature 2007

心不全は虚血により発症する



Sano et al. Nature 446, 685-689, 2007

ヒトの心不全ではどうか？



次の展開

メカニズムに基づいた新しい治療法の開発

血管を増やす薬を用いた臨床試験

血管新生治療