

利益相反 (Conflict of Interest)

患者の福利や研究の妥当性などの主要な関心事 (primary interest) が資金獲得などの二次的な関心事 (secondary interest) によって歪んだり、不当に影響を及ぼされる恐れがある状態

例)

研究者とスポンサー (研究費、寄付金) との関係
製薬会社の株を所有していたり、役員であったりしないか
研究審査委員と研究者の関係

Thompson DF, N Engl J Med 329: 573, 1993

厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針



兼業活動により複数の職務遂行責任が存在することで本務による判断が頓なわたり、怠ったりする状態

- 本指針では、「個人としての利益相反」、より具体的には「経済的な利益相反」を扱う
- サービス対価 (コンサルタント料、謝金)、産学連携活動 (委託研究、技術研修、客員研究員・ポスドク受け入れ、研究助成金、依頼試験・分析・機器提供)、株式等 (株式、株式買い入れ選択権)、知的財産権 (特許、著作権、ロイヤリティ等)
- 公的機関から支給される謝金等は含まれない

科発第0331003号 (平成20年3月31日)

学術論文における利益相反の開示

Article

Predictors of Spontaneous and Systematically Assessed Suicidal Adverse Events in the Treatment of SSRI-Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) Study

Received July 1, 2008; revision received Oct. 3, 2008; accepted Nov. 4, 2008 (doi: 10.1176/appi.ajp.2008.165.097979). From the University of Pittsburgh School of Medicine, Western Psychiatric Institute and Clinic, Address correspondence and reprint requests to Dr. Brent, University of Pittsburgh School of Medicine, Western University School of Medicine, Western Psychiatric Institute and Clinic, 3811 O'Hara St., Suite 12, Pittsburgh, PA 15261-2595 (brent@psych.upmc.edu) (e-mail: Brent.D@upmc.edu). Dr. Kessler has received research support from AstraZeneca for cognitive behavior therapy for depression as an investigator and for Pfizer has funding from Philip Morris; a family member has funding from Bristol-Myers Squibb and has consulted for Bristol-Myers Squibb, Inc. and Abcam, Inc. He presented on bipolar disorders in children at a meeting sponsored by Solway. Dr. Birmaher also received royalties from Random House, Inc. Dr. Ernsie receives research support from Global Behavioral Diagnostics, Inc., Forest Laboratories, Shire, and Sunovion, and is a consultant for Global Behavioral Diagnostics, Inc., Hill, Forest Laboratories, Inc., Shire, Validus Pharmaceuticals, and Novartis. Dr. Birmaher has received research support from Global Behavioral Diagnostics, Inc. Dr. Scller has received research support from Pfizer, Cyberonics, Forest Laboratories, Janssen, JDS, Organon, Novartis,

Pfizer, and Wyeth. Dr. Keeler has served on advisory boards for Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, CENEREX, Cyberonics, Cypress Bioscience, Forest Laboratories, Janssen, Novartis, Organon, and Pfizer. Dr. McCracken has received research support from Eli Lilly, Mitchell, Bristol Myers Squibb, and Shire. He is a consultant for Shire, Eli Lilly, Mitchell, Pfizer, Janssen, Johnson & Johnson, Novartis, and Wyeth. Dr. Wagner is a consultant or serves on the advisory board for AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Forest Laboratories, Johnson & Johnson, JDS, Solway, and Wyeth. All other authors report no competing interests. Dr. Leonard passed away in August 2007.

生計を一つにする家族も対象

Am J Psychiatry 2009;166:418-426

臨床研究にかかわる多くの人たち

| | |
|------------|--------------|
| 研究者・医師 | 医学図書館・司書 |
| 診療部門の医師 | 部門・講座の教授 |
| 各種検査部門 | 診療部門の看護師 |
| 薬剤部 | 統計解析部門 |
| 診療支援業務部門 | 臨床試験コーディネーター |
| 治験コーディネーター | 医学英語翻訳・校正部門 |
| 臨床研究支援部門 | 研究支援システム構築部門 |

大勢の協力者の中から香者はどのように選ばれるのか？

Gift authorshipに対する注意

研究部門の長や主任教授を自動的に共著者にしたり、実験の一部を手伝ってくれた大学院生、同僚を共著者に含める行為が問題視されてきている

Authorship Criteria and Disclosure of Contributions Comparison of 3 General Medical Journals With Different Author Contribution Forms

Authorship Criteria and Disclosure of Contributions Comparison of 3 General Medical Journals With Different Author Contribution Forms

Abstract The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) has published guidelines for authorship criteria and disclosure of contributions. The purpose of this study was to compare the authorship criteria and disclosure of contributions of three general medical journals with different author contribution forms. The journals included were the *New England Journal of Medicine* (NEJM), *Lancet*, and *Journal of the American Medical Association* (JAMA). The results of this study are discussed in the text.

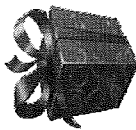
Introduction The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) has published guidelines for authorship criteria and disclosure of contributions. The purpose of this study was to compare the authorship criteria and disclosure of contributions of three general medical journals with different author contribution forms. The journals included were the *New England Journal of Medicine* (NEJM), *Lancet*, and *Journal of the American Medical Association* (JAMA). The results of this study are discussed in the text.

Methods The authorship criteria and disclosure of contributions of the three journals were compared. The results of this study are discussed in the text.

Results The authorship criteria and disclosure of contributions of the three journals were compared. The results of this study are discussed in the text.

Conclusion The authorship criteria and disclosure of contributions of the three journals were compared. The results of this study are discussed in the text.

Keywords Authorship criteria, disclosure of contributions, general medical journals, different author contribution forms.



Bates A et al., JAMA, 2004

Authorship

- ① 研究の構想とデザイン、データ取得、データ分析と解釈への実質的貢献
- ② 論文の原稿執筆や重要な知的内容への批判的、本質的な貢献
- ③ 発表原稿への最終的な承認
以上すべてを満たすものが著者

用意された原稿の承認、資金確保、データ収集、一般的な管理業務に携わっただけでは著者資格はない

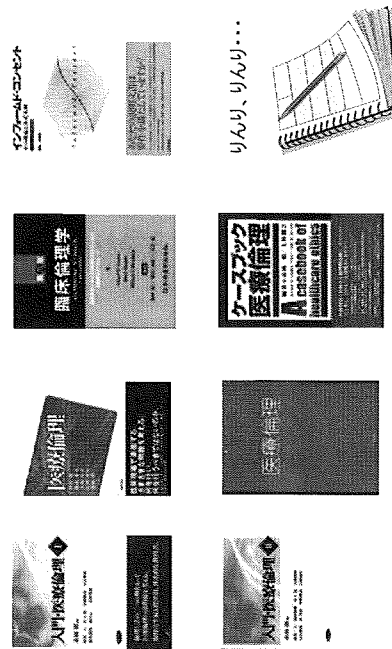
国際医学雑誌編集者委員会 (ICOMJE)

異なる言語での並行出版 (secondary publication) が認められる条件

- ① 著者が両雑誌の編集者から出版許可を得ており、編集者は最初に出版された原著ないしコピーを有していること
- ② 最初の発表の優先権を尊重し、並行出版は1週間以降とすること
- ③ 並行出版論文は、異なった読者層を対象としていること
- ④ 並行出版論文は、原著のデータと解釈を忠実に反映していること
- ⑤ 並行出版論文では、一頁目の脚注に並行出版であることを明記する
- ⑥ 並行出版論文のタイトルには、並行出版であることを示すこと

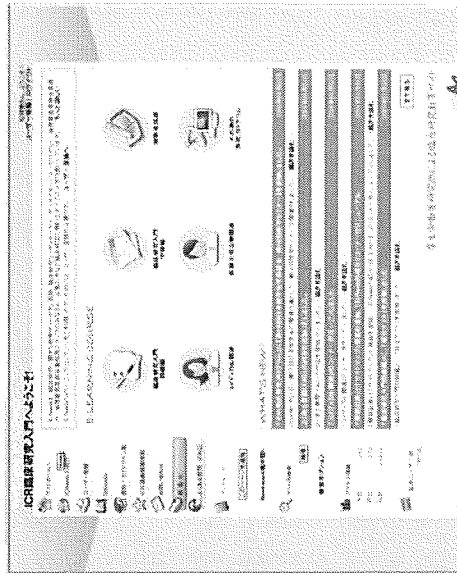
国際医学雑誌編集者委員会 (ICOMJE)

まだまだ勉強したい人のために



りんり、りんり...

<http://www.icrweb.jp/icr/>



研究倫理に関する研修記録制度

臨床研究従事者の研究倫理に関する研修記録制度は、平成20年7月31日の「臨床研究に関する倫理指針」の改訂によって、「研究者等が臨床研究の実施に必要な倫理に関する教育を受けること」(第2-1-6)、ならびに「臨床研究機関の長は研究者等が倫理に関する講習その他必要な教育を受けることを確保すること」(第2-3-12)が義務付けられたことを受けて制定された。



平成21年6月19日施行
倫理委員会の承認済み

卒業研修コース

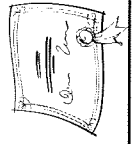
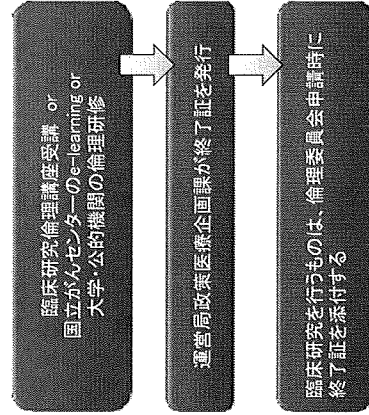
東京大学 東京大学ICR・FIM-COC
次世代型臨床研究倫理教育実践コース
卒業研修コース

目的
本コースは、臨床研究従事者の研究倫理に関する教育を、倫理委員会の承認済み「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、研究者等が臨床研究の実施に必要な倫理に関する教育を受けること」(第2-1-6)、ならびに「臨床研究機関の長は研究者等が倫理に関する講習その他必要な教育を受けることを確保すること」(第2-3-12)が義務付けられたことを受けて制定された。

開催日時
平成21年6月19日(土) 午後1時～午後5時(日本時間)
会場
東京大学本館10号館101号室 臨床倫理教育センター

研究倫理に関する研修記録制度

既に承認済、現在申請中、または年度内に申請を予定している案件の研究者は平成21年度内に受講する
未受講者は研究代表者になれない
研究代表者は、研究チーム内の研究倫理に関する教育の責任を負う
有効期間は2年間
2年後より更新受講者講習会を実施



平成 21 年 1 月 14 日
記者会見

日本医師会
常任理事 石井正三
参 与 畔柳達雄

ヘルシンキ宣言のソウル改訂について

概要

- ・ ヘルシンキ宣言は 1964 年に採択され、以降何度か大きな修正を経て今日に至っている。
- ・ 今回は、2004 年の WMA 東京総会で修正された宣言をさらに修正したものである。

全体の主な変更点

- ・ 注釈とされていた、旧 29 項のプラセボの使用に関する項目および旧 30 項の被験者の権利について述べた 2 項目を本文に組み入れた。
- ・ 新 1 項で、この宣言は総合的に解釈すべきとの一文を入れ、各項目内容が緊密に結びついていることを強調した。
- ・ 新 2 項で、Human subjects という概念で人間を対象とする医学研究に携わる医師以外の人々にも広くこの宣言を使ってほしいと推奨している。
- ・ 全体として被験者、弱い立場の人々の擁護をいっそう強化するものとなった。
- ・ 個人を特定できるヒト由来の試料、データ、データベースを利用する研究の承認について記述した。

WORLD MEDICAL ASSOCIATION

ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的原則

| | |
|-----------|--|
| 1964年 6月 | フィンランド、ヘルシンキの第18回 WMA 総会で採択 |
| 1975年 10月 | 日本、東京の第29回 WMA 総会で修正 |
| 1983年 10月 | イタリア、ベニスの第35回 WMA 総会で修正 |
| 1989年 9月 | 香港の第41回 WMA 総会で修正 |
| 1996年 10月 | 南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回 WMA 総会で修正 |
| 2000年 10月 | スコットランド、エジンバラの第52回 WMA 総会で修正 |
| 2002年 10月 | 第53回 WMA ワシントン総会で修正（第29項目明確化のための注釈が追加） |
| 2004年 10月 | 第55回 WMA 東京総会で修正（第30項目明確化のための注釈が追加） |
| 2008年 10月 | 第59回 WMA ソウル総会で修正 |

A. 序文

1. 世界医師会（WMA）は、個人を特定できるヒト由来の試料およびデータの研究を含む、人間を対象とする医学研究の倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。

本宣言は、総合的に解釈されることを意図したものであり、各項目は他のすべての関連項目を考慮に入れず適応されるべきではない。

2. 本宣言は、主として医師に対して表明されたものであるが、WMA は人間を対象とする医学研究に関与する医師以外の人々に対しても、これらの原則の採用を推奨する。
3. 医学研究の対象となる人々を含め、患者の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
4. WMA ジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の国際倫理綱領は、「医師は医療の提供に際して、患者の最善の利益のために行動すべきである」と宣言している。
5. 医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するものである。医学研究に十分参加できていない人々には、研究参加への適切なアクセスの機会が提供されるべきである。
6. 人間を対象とする医学研究においては、個々の研究被験者の福祉が他のすべての利益よりも優先されなければならない。
7. 人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症、および影響を理解し、予防、診断ならびに治療行為（手法、手順、処置）を改善することで

ある。現在最善の治療行為であっても、安全性、有効性、効率、利用しやすさ、および質に関する研究を通じて、継続的に評価されなければならない。

8. 医学の実践および医学研究においては、ほとんどの治療行為にリスクと負担が伴う。
9. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康と権利を擁護するための倫理基準に従わなければならない。研究対象の中には、特に脆弱で特別な保護を必要とする集団もある。これには、同意の諾否を自ら行うことができない人々や強制や不適切な影響にさらされやすい人々が含まれる。
10. 医師は、適用される国際的規範および基準はもとより、人間を対象とする研究に関する自国の倫理、法律および規制上の規範ならびに基準を考慮すべきである。いかなる自国あるいは国際的な倫理、法律、または規制上の要請も、この宣言が示す研究被験者に対する保護を弱めたり、撤廃するべきではない。

B. すべての医学研究のための諸原則

11. 研究被験者の生命、健康、尊厳、完全無欠性、自己決定権、プライバシーおよび個人情報の秘密を守ることは、医学研究に参加する医師の責務である。
12. 人間を対象とする医学研究は、科学的文献の十分な知識、関連性のある他の情報源および十分な実験、ならびに適切な場合には動物実験に基づき、一般的に受け入れられた科学的原則に従わなければならない。研究に使用される動物の福祉は尊重されなければならない。
13. 環境に悪影響を及ぼすおそれのある医学研究を実施する際には、適切な注意が必要である。
14. 人間を対象とする各研究の計画と作業内容は、研究計画書の中に明示されていなければならない。研究計画書は、関連する倫理的配慮に関する言明を含み、また本宣言の原則にどのように対応しているかを示すべきである。計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、その他起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究に参加した結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。この計画書には、その研究の中で有益であると同定された治療行為に対する研究被験者の研究後のアクセス、または他の適切な治療あるいは利益に対するアクセスに関する取り決めが記載されるべきである。
15. 研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため、研究開始前に研究倫理委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサーおよびその他のあらゆる不適切な影響から独立したものでなければならない。当該委員会は、適用される国際的規範および基準はもとより、研究が実施される国々の法律と規制を考慮しなければならないが、それらによってこの宣言が示す研究被験者に対する保護を弱めたり、撤廃することは許されない。この委員

会は、進行中の研究を監視する権利を有するべきである。研究者は委員会に対して、監視情報、とくに重篤な有害事象に関する情報を提供しなければならない。委員会の審議と承認を得ずに計画書を変更することはできない。

16. 人間を対象とする医学研究を行うのは、適正な科学的訓練と資格を有する個人でなければならない。患者あるいは健康なボランティアに関する研究は、能力があり適切な資格を有する医師もしくは他の医療専門職による監督を要する。被験者の保護責任は常に医師あるいは他の医療専門職にあり、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。
17. 不利な立場または脆弱な人々あるいは地域社会を対象とする医学研究は、研究がその集団または地域の健康上の必要性と優先事項に応えるものであり、かつその集団または地域が研究結果から利益を得る可能性がある場合に限り正当化される。
18. 人間を対象とするすべての医学研究では、研究に関わる個人と地域に対する予想しうるリスクと負担を、彼らおよびその調査条件によって影響を受ける他の人々または地域に対する予見可能な利益と比較する慎重な評価が、事前に行われなければならない。
19. すべての臨床試験は、最初の被験者を募集する前に、一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。
20. 医師は、内在するリスクが十分に評価され、かつそのリスクを適切に管理できることを確信できない限り、人間を対象とする研究に関与することはできない。医師は潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合は、直ちに研究を中止しなければならない。
21. 人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に内在する被験者のリスクと負担に勝る場合にのみ行うことができる。
22. 判断能力のある個人による、医学研究への被験者としての参加は、自発的なものでなければならない。家族または地域社会のリーダーに打診することが適切な場合もあるが、判断能力のある個人を、本人の自由な承諾なしに、研究へ登録してはならない。
23. 研究被験者のプライバシーおよび個人情報のおよび個人情報の秘密を守るため、ならびに被験者の肉体的、精神的および社会的完全無欠性に対する研究の影響を最小限にとどめるために、あらゆる予防策を講じなければならない。
24. 判断能力のある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こりうる利益相反、研究者の関連組織との関わり、研究によって期待される利益と起こりうるリスク、ならびに研究に伴いうる不快な状態、その他研究に関するすべての側面について、十分に説明されなければ

ばならない。被験者候補は、いつでも不利益を受けることなしに、研究参加を拒否するか、または参加の同意を撤回する権利のあることを知らされなければならない。被験者候補ごとにどのような情報を必要としているかとその情報の伝達方法についても特別な配慮が必要である。被験者候補がその情報を理解したことを確認したうえで、医師または他の適切な有資格者は、被験者候補の自由意思によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で求めなければならない。同意が書面で表明されない場合、その文書によらない同意は、正式な文書に記録され、証人によって証明されるべきである。

25. 個人を特定しうるヒト由来の試料またはデータを使用する医学研究に関しては、医師は収集、分析、保存および／または再利用に対する同意を通常求めなければならない。このような研究には、同意を得ることが不可能であるか非現実的である場合、または研究の有効性に脅威を与える場合があり得る。このような状況下の研究は、研究倫理委員会の審議と承認を得た後にのみ行うことができる。
26. 研究参加へのインフォームド・コンセントを求める場合、医師は、被験者候補が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特別に注意すべきである。このような状況下では、インフォームド・コンセントは、そのような関係とは完全に独立した、適切な有資格者によって求められるべきである。
27. 制限能力者が被験者候補となる場合、医師は、法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めなければならない。これらの人々が研究に含まれるのは、その研究が被験者候補に代表される集団の健康増進を試みるためのものであり、判断能力のある人々では代替して行うことができず、かつ最小限のリスクと最小限の負担しか伴わない場合に限り、被験者候補の利益になる可能性のない研究対象に含まれてはならない。
28. 制限能力者とみなされる被験者候補が、研究参加についての決定に賛意を表することができる場合には、医師は、法律上の権限を有する代理人からの同意のほか、さらに本人の賛意を求めなければならない。被験者候補の不同意は尊重されるべきである。
29. 例えば、意識不明の患者のように、肉体的、精神的に同意を与えることができない被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントを与えることを妨げる肉体的・精神的状態が、その対象集団の必要な特徴である場合に限って行うことができる。このような状況では、医師は法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めるべきである。そのような代理人が存在せず、かつ研究を延期することができない場合には、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象とする特別な理由を研究計画書の中で述べ、かつ研究倫理委員会で承認されることを条件として、この研究はインフォームド・コンセントなしに開始することができる。研究に引き続き参加することに対する同意を、できるだけ早く被験者または法律上の代理人から取得するべきである。

30. 著者、編集者および発行者はすべて、研究結果の公刊に倫理的責務を負っている。著者は人間を対象とする研究の結果を一般的に公表する義務を有し、報告書の完全性と正確性に説明責任を負う。彼らは、倫理的報告に関する容認されたガイドラインを遵守すべきである。消極的結果および結論に達しない結果も積極的結果と同様に、公刊または他の方法で一般に公表されるべきである。刊行物の中には、資金源、組織との関わりおよび利益相反が明示される必要がある。この宣言の原則に反する研究報告は、公刊のために受理されるべきではない。

C. 治療と結びついた医学研究のための追加原則

31. 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、診断または治療上の価値があり得るとして正当化できる範囲内にあり、かつ被験者となる患者の健康に有害な影響が及ばないことを確信する十分な理由を医師がもつ場合に限られる。
32. 新しい治療行為の利益、リスク、負担および有効性は、現在最善と証明されている治療行為と比較考慮されなければならない。ただし、以下の場合にはプラセボの使用または無治療が認められる。
- 現在証明された治療行為が存在しない研究の場合、または、
 - やむを得ない、科学的に健全な方法論的理由により、プラセボ使用が、その治療行為の有効性あるいは安全性を決定するために必要であり、かつプラセボ治療または無治療となる患者に重篤または回復できない損害のリスクが生じないと考えられる場合。この手法の乱用を避けるために十分な配慮が必要である。
33. 研究終了後、その研究に参加した患者は、研究結果を知る権利と、例えば、研究の中で有益であると同定された治療行為へのアクセス、または他の適切な治療あるいは利益へのアクセスなどの、研究結果から得られる利益を共有する権利を有する。
34. 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に説明しなければならない。患者の研究参加に対する拒否または研究からの撤退の決定は、決して患者・医師関係の妨げとなってはならない。
35. ある患者の治療において、証明された治療行為が存在しないか、またはそれらが有効でなかった場合、患者または法律上の資格を有する代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めた後であれば、医師は、まだ証明されていない治療行為を実施することができる。ただし、それは医師がその治療行為で生命を救う、健康を回復する、または苦痛を緩和する望みがあると判断した場合に限られる。可能であれば、その治療行為は、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るべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、適切な場合には、一般に公開されるべきである。

THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION, INC.

DECLARATION OF HELSINKI
Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the:
29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975
35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983
41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989
48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996
52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000
53th WMA General Assembly, Washington, United States, October 2002
(Note of Clarification on paragraph 29 added)
55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004
(Note of Clarification on Paragraph 30 added)
WMA General Assembly, Seoul, Korea, October 2008

A. INTRODUCTION

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data.

The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should not be applied without consideration of all other relevant paragraphs.

2. Although the Declaration is addressed primarily to physicians, the WMA encourages other participants in medical research involving human subjects to adopt these principles.
3. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.
4. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."
5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects. Populations that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.
6. In medical research involving human subjects, the well-being of the individual research subject must take precedence over all other interests.
7. The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best current

interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.

8. In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens.
9. Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human subjects and protect their health and rights. Some research populations are particularly vulnerable and need special protection. These include those who cannot give or refuse consent for themselves and those who may be vulnerable to coercion or undue influence.
10. Physicians should consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

B. PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH

11. It is the duty of physicians who participate in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects.
12. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.
13. Appropriate caution must be exercised in the conduct of medical research that may harm the environment.
14. The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described in a research protocol. The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest, incentives for subjects and provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study. The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits.
15. The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to a research ethics committee before the study begins. This committee must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration. The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee,

especially information about any serious adverse events. No change to the protocol may be made without consideration and approval by the committee.

16. Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate scientific training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professional and never the research subjects, even though they have given consent.
17. Medical research involving a disadvantaged or vulnerable population or community is only justified if the research is responsive to the health needs and priorities of this population or community and if there is a reasonable likelihood that this population or community stands to benefit from the results of the research.
18. Every medical research study involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and communities involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or communities affected by the condition under investigation.
19. Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.
20. Physicians may not participate in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians must immediately stop a study when the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of positive and beneficial results.
21. Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the research subjects.
22. Participation by competent individuals as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no competent individual may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.
23. Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality of their personal information and to minimize the impact of the study on their physical, mental and social integrity.
24. In medical research involving competent human subjects, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another

appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.

25. For medical research using identifiable human material or data, physicians must normally seek consent for the collection, analysis, storage and/or reuse. There may be situations where consent would be impossible or impractical to obtain for such research or would pose a threat to the validity of the research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.
26. When seeking informed consent for participation in a research study the physician should be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent should be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.
27. For a potential research subject who is incompetent, the physician must seek informed consent from the legally authorized representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the population represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with competent persons, and the research entails only minimal risk and minimal burden.
28. When a potential research subject who is deemed incompetent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorized representative. The potential subject's dissent should be respected.
29. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research population. In such circumstances the physician should seek informed consent from the legally authorized representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorized representative.
30. Authors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication of the results of research. Authors have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. They should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results should be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.

C. ADDITIONAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH MEDICAL CARE

31. The physician may combine medical research with medical care only to the extent that the research is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.
32. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances:
 - The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or
 - Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.
33. At the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.
34. The physician must fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never interfere with the patient-physician relationship.
35. In the treatment of a patient, where proven interventions do not exist or have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorized representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, this intervention should be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, made publicly available.

TMC臨床研究基本セミナー
EBM・臨床研究基礎①

第1回 臨床研究の歴史と意義 「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

2009.6.3

突然ですが・・・

- ✓ 92%が満足！
- ✓ 2回以上のリピーター90%！
- ✓ あの女優さんが大変身！
- ✓ 自然素材、無添加がうれしい！

美肌スキンケア〇〇〇発売中！
特別価格5050円(税込)(送料無料)

臨床判断はどのように行いますか？

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。 β ブロッカーは心機能を低下させる。
 - 急性心筋梗塞患者に β 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。 β 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 β 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。

A型インフルエンザ(H1N1) 感染 マスクに関する勧告(2009/5/3)



World Health Organization

2009/5/29 06:00 GMT現在：53ヶ国からの公式報告15,510件数(99名の死亡)

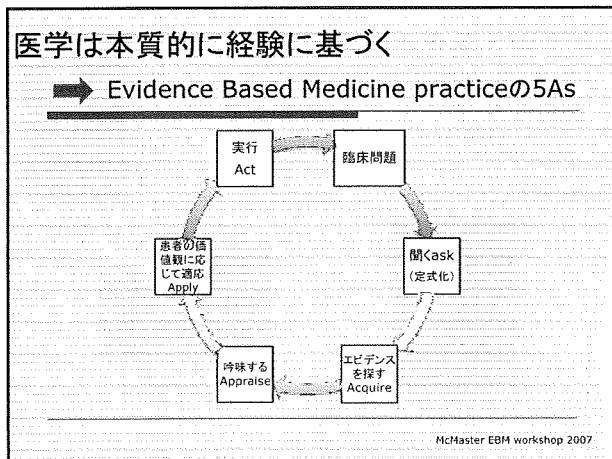
一般勧告

- 自らにインフルエンザ様症状を認めていなければマスクを着用マスクする必要がない。
- 1m以内でインフルエンザ様症状を呈するものと接触した場合は、手洗いを行い.....(略).....人ごみを避けること。




- ✓ 医療機関などでは感染者と濃厚接触(1m以内)する際にはマスクの着用は、適切な着用の指導、適切な備品および廃棄が確立されている場合に感染拡大を予防する可能性がある。
- ✓ 一般地域でのマスク着用の効果は確立されていない。

http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/masks_community/en/index.html


| CDC Center for Disease Control and Prevention | | |
|---|------------------------|------------------------|
| Novel H1N1発病していない人のためのマスクに関するCDCの勧告 | | |
| セッティング | 非ハイリスク群 | ハイリスク群 |
| 一般地域 | | |
| 新規発症なし | 推奨されない | 推奨されない |
| 新規発症あり(疑わ) | 推奨されない | 推奨されない |
| 新規発症あり(混雑) | 推奨されない | 可能であれば回避。困難時はマスク推奨される。 |
| 家庭 | | |
| インフルエンザ様症状の看病をする者 | 推奨されない | 可能であれば回避。困難時はマスク推奨される。 |
| その他の者 | 推奨されない | 推奨されない |
| 職場(非医療機関) | | |
| 新規発症なし | 推奨されない | 推奨されない |
| 新規発症あり | 可能であれば回避。困難時はマスク推奨される。 | 可能であれば回避。困難時はマスク推奨される。 |
| 医療施設 | | |
| インフルエンザ様症状の対応をする者 | 換気装置を設置 | 勤務交代。困難時は換気装置で対応 |



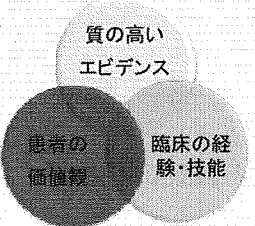
Evidence Based Medicine EBMの名付け親は？

- カナダ オンタリオ州ハミルトンにあるMcMaster大学の臨床疫学のグループ(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。
 

- 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。
 

Evidence Based Medicine は "evidence medicine" ではない！



David Sackett



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

なぜEvidence Based Medicineは大切なのでしょう？

- 判断過程がより、明確になる
- 患者や医療者の双方に判断ツールを提供する
- 倫理的観点から、最もすぐれた解法を得る権利がある
- 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

膨大な医療情報から最大限のメリットの恩恵を受ける

人類は今までにどのような研究報告をしてきたのかをきちんと系統的に調べる必要がある

Systematic Review and Meta-analysis 系統的レビューとメタ解析

Cochrane Collaboration (コクラン共同計画)

産科医 Archie Cochrane (1908-1988) の提唱を受け、1992年 UK NHSの一環としてはじまり、世界中のRCTを中心に系統的レビューを行い、その結果を医療者や医療政策決定者、患者に届け、合理的な意思決定にある一定の指針を提供することを目的としたプロジェクト

■ <http://www.cochrane.org/>



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

医学は本質的に経験に基づく



● 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

ヒトを対象とする臨床研究は人体実験という要素を含む

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」

臨床研究すべきなら、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代表となつて、研究の被害者として負担・リスクを背負わされている(搾取の可能性)

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

□ 1948年、Hillら英国 Medical Research Council (MRC) 主導の研究グループ



Austin Bradford Hill

□ 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
- 各群約50例の集積 (反復観察)

| Group | Time | Mean Conversion % | Mean Absorption % |
|---------|------|-------------------|-------------------|
| Control | 8 | 8 | 4 |
| Str | 8 | 85 | 85 |
| Control | 11 | 20 | 20 |
| Str | 11 | 20 | 20 |
| Control | 24 | 24 | 24 |
| Str | 24 | 24 | 24 |
| Control | 31 | 31 | 31 |
| Str | 31 | 31 | 31 |
| Control | 38 | 38 | 38 |
| Str | 38 | 38 | 38 |
| Control | 45 | 45 | 45 |
| Str | 45 | 45 | 45 |
| Control | 52 | 52 | 52 |
| Str | 52 | 52 | 52 |
| Control | 59 | 59 | 59 |
| Str | 59 | 59 | 59 |
| Control | 66 | 66 | 66 |
| Str | 66 | 66 | 66 |
| Control | 73 | 73 | 73 |
| Str | 73 | 73 | 73 |
| Control | 80 | 80 | 80 |
| Str | 80 | 80 | 80 |
| Control | 87 | 87 | 87 |
| Str | 87 | 87 | 87 |
| Control | 94 | 94 | 94 |
| Str | 94 | 94 | 94 |
| Control | 101 | 101 | 101 |
| Str | 101 | 101 | 101 |
| Control | 108 | 108 | 108 |
| Str | 108 | 108 | 108 |
| Control | 115 | 115 | 115 |
| Str | 115 | 115 | 115 |
| Control | 122 | 122 | 122 |
| Str | 122 | 122 | 122 |
| Control | 129 | 129 | 129 |
| Str | 129 | 129 | 129 |
| Control | 136 | 136 | 136 |
| Str | 136 | 136 | 136 |
| Control | 143 | 143 | 143 |
| Str | 143 | 143 | 143 |
| Control | 150 | 150 | 150 |
| Str | 150 | 150 | 150 |
| Control | 157 | 157 | 157 |
| Str | 157 | 157 | 157 |
| Control | 164 | 164 | 164 |
| Str | 164 | 164 | 164 |
| Control | 171 | 171 | 171 |
| Str | 171 | 171 | 171 |
| Control | 178 | 178 | 178 |
| Str | 178 | 178 | 178 |
| Control | 185 | 185 | 185 |
| Str | 185 | 185 | 185 |
| Control | 192 | 192 | 192 |
| Str | 192 | 192 | 192 |
| Control | 199 | 199 | 199 |
| Str | 199 | 199 | 199 |
| Control | 206 | 206 | 206 |
| Str | 206 | 206 | 206 |
| Control | 213 | 213 | 213 |
| Str | 213 | 213 | 213 |
| Control | 220 | 220 | 220 |
| Str | 220 | 220 | 220 |
| Control | 227 | 227 | 227 |
| Str | 227 | 227 | 227 |
| Control | 234 | 234 | 234 |
| Str | 234 | 234 | 234 |
| Control | 241 | 241 | 241 |
| Str | 241 | 241 | 241 |
| Control | 248 | 248 | 248 |
| Str | 248 | 248 | 248 |
| Control | 255 | 255 | 255 |
| Str | 255 | 255 | 255 |
| Control | 262 | 262 | 262 |
| Str | 262 | 262 | 262 |
| Control | 269 | 269 | 269 |
| Str | 269 | 269 | 269 |
| Control | 276 | 276 | 276 |
| Str | 276 | 276 | 276 |
| Control | 283 | 283 | 283 |
| Str | 283 | 283 | 283 |
| Control | 290 | 290 | 290 |
| Str | 290 | 290 | 290 |
| Control | 297 | 297 | 297 |
| Str | 297 | 297 | 297 |
| Control | 304 | 304 | 304 |
| Str | 304 | 304 | 304 |
| Control | 311 | 311 | 311 |
| Str | 311 | 311 | 311 |
| Control | 318 | 318 | 318 |
| Str | 318 | 318 | 318 |
| Control | 325 | 325 | 325 |
| Str | 325 | 325 | 325 |
| Control | 332 | 332 | 332 |
| Str | 332 | 332 | 332 |
| Control | 339 | 339 | 339 |
| Str | 339 | 339 | 339 |
| Control | 346 | 346 | 346 |
| Str | 346 | 346 | 346 |
| Control | 353 | 353 | 353 |
| Str | 353 | 353 | 353 |
| Control | 360 | 360 | 360 |
| Str | 360 | 360 | 360 |
| Control | 367 | 367 | 367 |
| Str | 367 | 367 | 367 |
| Control | 374 | 374 | 374 |
| Str | 374 | 374 | 374 |
| Control | 381 | 381 | 381 |
| Str | 381 | 381 | 381 |
| Control | 388 | 388 | 388 |
| Str | 388 | 388 | 388 |
| Control | 395 | 395 | 395 |
| Str | 395 | 395 | 395 |
| Control | 402 | 402 | 402 |
| Str | 402 | 402 | 402 |
| Control | 409 | 409 | 409 |
| Str | 409 | 409 | 409 |
| Control | 416 | 416 | 416 |
| Str | 416 | 416 | 416 |
| Control | 423 | 423 | 423 |
| Str | 423 | 423 | 423 |
| Control | 430 | 430 | 430 |
| Str | 430 | 430 | 430 |
| Control | 437 | 437 | 437 |
| Str | 437 | 437 | 437 |
| Control | 444 | 444 | 444 |
| Str | 444 | 444 | 444 |
| Control | 451 | 451 | 451 |
| Str | 451 | 451 | 451 |
| Control | 458 | 458 | 458 |
| Str | 458 | 458 | 458 |
| Control | 465 | 465 | 465 |
| Str | 465 | 465 | 465 |
| Control | 472 | 472 | 472 |
| Str | 472 | 472 | 472 |
| Control | 479 | 479 | 479 |
| Str | 479 | 479 | 479 |
| Control | 486 | 486 | 486 |
| Str | 486 | 486 | 486 |
| Control | 493 | 493 | 493 |
| Str | 493 | 493 | 493 |
| Control | 500 | 500 | 500 |
| Str | 500 | 500 | 500 |

"Medical Research Council Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis." BMJ 1948;2:769-82

医学の不幸な歴史

NOTORIOUS HISTORY

前頭葉切断手術(ロボトミー)-①

□ 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"

前頭葉切断手術(ロボトミー)-②

□ 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のみ

■ 詳細な記述はそのうち3例のみ

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



◆「ある治療が良かったので、他の患者にもやってみよう」

Prolonged Sleep Therapy Psychic driving and depatterning

- 洗脳されたベトナム帰還兵の回復促進が急務
- 研究を米国政府が奨励
- “脱洗脳に関する研究”



Allan Memorial Institute, McGill University Health Centre Hospital

持続睡眠療法

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。

Project MK-ULTRA



Donald Ewen Cameron
(1901-1967)

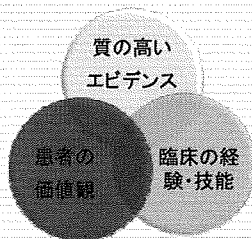
- ✓ Ewen Cameronが主任研究者
初代WPA会長、APA会長も歴任した エキスパート
- ✓ CIAから研究資金を受託



◆「有名なエキスパートの意見だから……」

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

Evidence Based Medicine

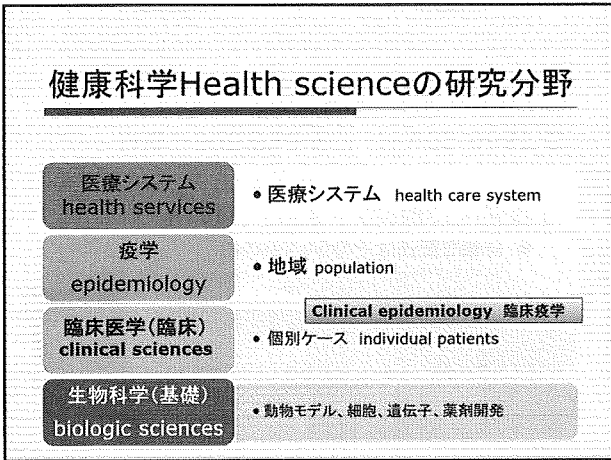


臨床判断において、
1)エビデンス、
2)患者の価値観、
3)臨床の経験・技能という
3要素を統合して、より確かな判断を行う。

David Sackett

科学性の追求

臨床研究の発展



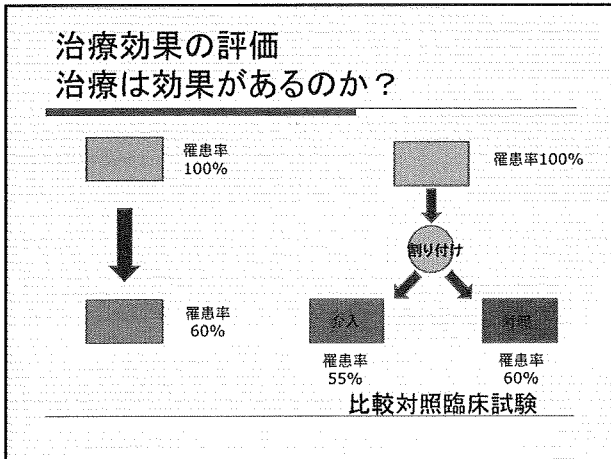
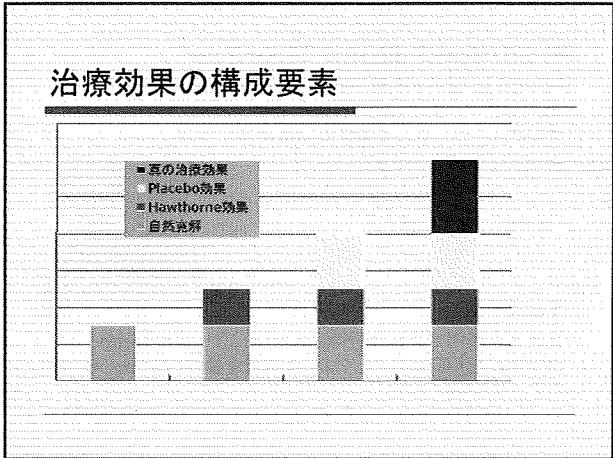
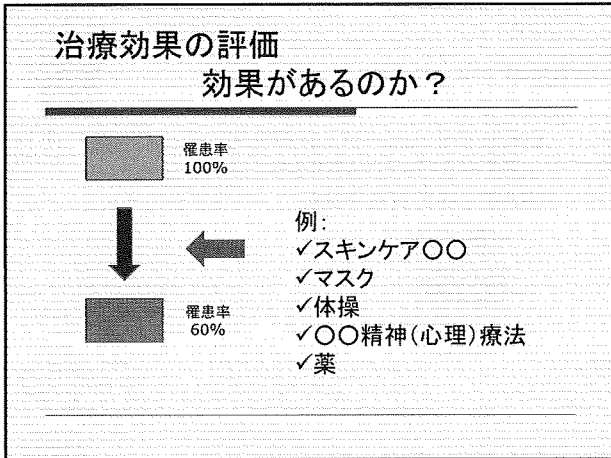
臨床研究には適切な臨床疑問が必要

臨床疑問clinical question 行動的課題(前景疑問)

- 目の前の患者さんのケアに直接かかわるような質問
 - 何がおかしいのか? (診断)
 - 何が原因か?なぜ今、この人に? (病因)
 - 何が最善の治療か? (治療)
 - 私はどうなるのか? (予後)

Scientific question 科学的課題(背景疑問)

- 病因・機序などの疑問 「うつ病のメカニズムは?」



臨床試験の歴史

James Lind の研究(18世紀、英国)

- 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

James Lind
(1716-1794)