

現時点での、EBMの妥当な理解は・・・

- Veteranの臨床医が、
- 自分の熟達している診療の方法を、
- 現時点での最もまっとうな臨床研究結果(evidence)と時に照合する(適宜evidenceを採用する)態度
 - 独りよがりの戒め
- 初心者・研修医は、定義上EBMはできない！
- Evidence-based medicine ⇔ evidence-led medicine
- 大規模臨床試験の結果やguidelineの推奨を採用しないことがEBMに即することも大いにありうる
 - 海外のevidenceの示唆する手術法A(国内では経験に乏しい)
 - 国内で全員が習熟する手術法B
 - どちらをとるのがよりEBMの精神に合うか？

臨床研究のデザイン 十戒

- 先行研究を調べないで研究を立案してはいけない
- 戦略をたてないで文献検索を始めてはいけない
- 読むべきかを吟味しないで読み始めてはいけない
- 目的母集団を想定しないでサンプリングしてはいけない
- 実行可能かどうかを考慮しないでデザインを選択してはいけない
- 各デザインの特徴を理解しないで選択してはいけない
- 統計学的有意差と臨床的有意差を混同してはいけない
- 研究計画書を完成しないまま研究を開始してはいけない
- 研究計画書は始めから完璧を求めてはいけない
- 倫理的問題を避けて計画を立案してはいけない

(福井:臨床研究マスターブック, 2008)

治験の一般的な流れと問題

なぜ臨床試験は不可避か

- 発病過程が解明され、これを阻害する化合物候補が同定されても、GLP(good lab practice)下の動物実験を経て、健康者・患者で安全性・有効性が検証されない限り、医薬品にはできない
- 基礎で発見された種が臨床で結実するかどうかは臨床試験如何

例: cholecystokinin(CCK)

- 消化管ホルモン(胃内容物と食物が接触すると、上部消化管粘膜から遊離し、胆嚢を収縮させ、胆汁分泌を促進する)
- 中枢神経系にも広く分布
- 前頭葉でdopamine代謝を抑制→統合失調症治療薬として期待
- 類似物質ceruletide:日本の予備的臨床試験で軽微例に劇的に奏効
 - 世界的反響
 - Placebo対照二重盲検試験(1986)で有効性が示せなかった
 - 選発性dyskinesiaに対する有効性がplacebo対照二重盲検試験で検証された(1989)ものの、この薬効の薬理学的説明ができなかった
 - 医薬品として開発を断念

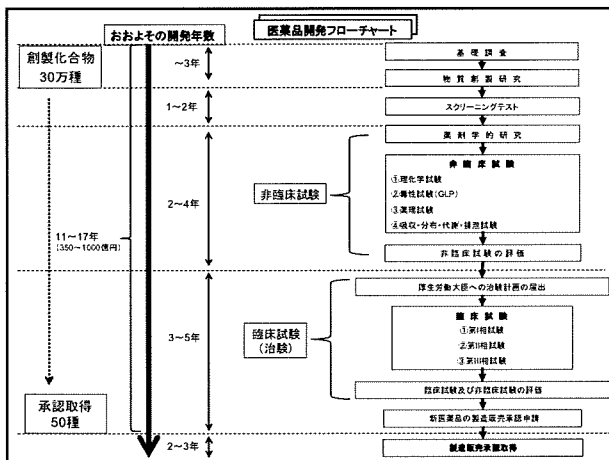
臨床試験(治験)の進め方

時間的概念(相)による臨床試験の分類:

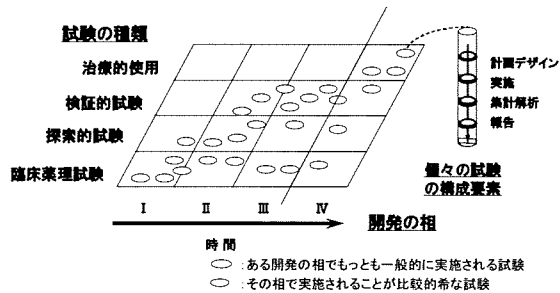
- 第I相試験
- 第II相試験
- 第III相試験
- 第IV相試験

目的による臨床試験の分類:

- 臨床薬理試験
- 探索的試験
- 検証的試験
- 治療的使用



一般的な臨床開発の流れ



第 I 相 (代表: 臨床薬理試験)

主目的: 健常者集団に治験薬を投与し

- 安全性, 忍容性 (tolerability) を評価
- 薬物動態学・薬力学的 data を收拾
- 薬物代謝, 相互作用を検討
- 例外として患者を用いる場合

種類

- 単回投与試験: 低用量から段階的に増量し, 最大耐用量を明らかにする
- 反復投与試験: 一定用量で定常状態をみる

第 II 相 (代表: 探索的試験)

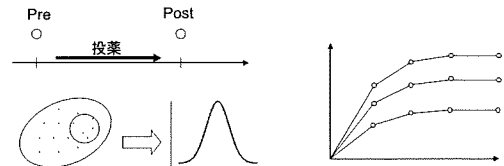
主目的: 患者における治療効果の探索

- 比較的均質な集団となるように, 狭い基準に従って厳密に患者を選択する
- 第 III 相試験の用法・用量を決定するために, 複数の評価項目, 用法・用量を検討する

第 II 相 (代表: 探索的試験) について

何を目的 (探索する) とするのか?

- 評価項目/評価時期 : placebo との差, 主要評価項目の候補, 症例数
- 選択除外基準 : 影響因子
- Control (Placebo/Active) : 既存対照薬との力関係
- 投与期間 : 効き始め, 有害事象の発現
- Design : 評価/検査時点



第 II 相試験の二種

- 第二相前期試験 Phase IIa study; proof of concept study
 - 比較的少数の患者で, 薬効を検証
 - 第二相後期試験における投与量の範囲をつかむ
- 第二相後期試験 Phase IIb study; dose range finding study
 - 用量反応関係の検証
 - より大規模

第 III 相 (代表: 検証的試験)

主目的: 治療上の利益の検証

- 第 II 相で決めた用量を, 意図した適応症及び対象患者群に投与し, 治験薬が安全で有効であることを検証する

第Ⅲ相試験の例

- 比較対照試験
 - 既存の同効薬(active comparator)に対して安全性、有効性が非劣性であることを検証する
- 長期投与試験
 - 長期間の投与で、安全性・有効性を検証
 - ICHでは300例に半年投与、100例に1年間投与することを推奨

第Ⅳ相(市販後臨床試験)

主目的: 通常の診療状況下での有効性、安全性の検討

- 限られた患者集団で行われた承認前の治験を補い、日常診療の場で適正な使用方法を確立する
- Good Vigilance Practice(GVP), Good Postmarketing Surveillance Practice(GPSP)に従う
- Post-marketing surveillanceともよぶ
 1. 再審査制度(使用成績調査, 製造販売後臨床試験など)
 2. 副作用・感染症報告制度
 3. 再評価制度

ICH(医薬品規制調和国際会議)とは

- ICH: The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 第一回: 1991 (Brussels)
- The regulatory authorities of Europe, Japan and the US and experts from the pharmaceutical industry in the three regions to discuss scientific and technical aspects of product registration
- The purpose: to make recommendations on ways to achieve greater harmonisation in the interpretation and application of technical guidelines and requirements for product registration in order to reduce or obviate the need to duplicate the testing carried out during the research and development of new medicines
- The objective : a more economical use of human, animal and material resources, and the elimination of unnecessary delay in the global development and availability of new medicines whilst maintaining safeguards on quality, safety and efficacy, and regulatory obligations to protect public health

ICH guidelines : 主要な領域

- 品質 quality
 - 医薬品の品質保証に関するもの
 - 安定性試験, 分析validation, 薬局方, GMP(good manufacturing practice)など
- 安全性 safety
 - in vivo, in vitroの非臨床試験に関するもの
- 有効性 efficacy
 - 12の主題についてのguideline

ICH 有効性のguideline 12種

- E1: 臨床安全性評価に必要な症例数、投与期間について
- E2: 臨床安全性情報の取り扱い
- E3: 治験総括報告書の構成と内容
- E4: 用量-反応関係
- E5: 外国臨床データ受け入れの際考慮する要因
- E6: 臨床試験の実施基準に関する省令
- E7: 高齢者に使用する医薬品の臨床評価法
- E8: 臨床試験の一般指針
- E9: 臨床試験の統計的減速
- E10: 対照群の選択など
- E11: 小児における臨床試験
- E12: 複合領域

ICH-E8による臨床試験の分類(目的別)

試験の種類	試験の目的	試験の例
臨床薬理試験	<ul style="list-style-type: none"> ・忍容性評価 ・薬物動態、薬力学的検討 ・薬物代謝と薬物相互作用の検索 ・薬理活性の推測 	<ul style="list-style-type: none"> ・忍容性試験 ・単回及び反復投与の薬物動態、薬力学試験 ・薬物相互作用試験
探索的試験	<ul style="list-style-type: none"> ・目標効能に対する探索的使用 ・次の試験のための用法用量の推測 ・検証的試験のデザイン、エンドポイント、方法論の根拠を得ること 	<ul style="list-style-type: none"> ・比較的短期間の、明確に定義された限られた患者集団を対象にした代用もしくは薬理学的エンドポイント又は臨床上の指標をもちいた初期の試験 ・用量反応探索試験
検証的試験	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性の証明/確認 ・安全性プロファイルの確立 ・承認取得を支持するリスク/ベネフィット関係評価のための十分な根拠を得ること ・用量反応関係の確立 	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性確立のための適切でよく管理された比較試験 ・無作為化並行用量反応試験 ・安全性試験 ・死亡率/罹患率をエンドポイントとする試験 ・大規模臨床試験 ・比較試験
治療的試験	<ul style="list-style-type: none"> ・一般的な患者又は特殊な患者集団及び(又は)環境におけるリスク/ベネフィットの関係についての理解をより確実にする ・より出現頻度の低い副作用の検出 ・用法・用量をより確実にする 	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性比較試験 ・死亡率/罹患率をエンドポイントとする試験 ・付加的なエンドポイントの試験 ・大規模臨床試験 ・医療経済学的試験

治験依頼者側からみた治験の問題点

- 時間がかかる
 - IRB承認～First Patient In(第一症例組入れ)までの期間の比較
 - 国内優良施設: 45日
 - アジア諸国平均: 50～60日
 - 治験の依頼～First Patient In(第一症例組入れ)までの期間:
 - 国内優良施設ならびにアジア諸国: 約80日
 - 症例組入れが遅い
 - 一ヶ月あたりの組入れ症例数
 - 日本: 6.5
 - 台湾: 16.0
 - 韓国: 21.0
- 費用がかかる: アジア諸国の3.3～5.6倍, ラテンアメリカ・EUの4～5倍
- Know-howが乏しい: 治験と一般臨床研究の区別, 研究開発部門と営業の区別などの意識
- 国際化: 英語の文書, 海外との共同治験などに対する日本の医療機関の抵抗感

要約

- 臨床研究と治験のちがいがい・この十年の大きな変化
- 臨床研究に必要な知識・技術
 - 疫学, 研究デザイン, 生物統計, management, 倫理的配慮, 事前登録, medical writing, presentation skill
- 治験に必要な知識・技術
 - GCP, 国際共同治験, central lab, regulatory science, 治験依頼者との協力関係, 産官学の連携, drug lag, Bridging study
- 臨床研究・治験における日本の立ち遅れ
 - ⇒ 他アジア諸国
- 多忙な医師はどうするか
 - ← 協力, 支援, 研修

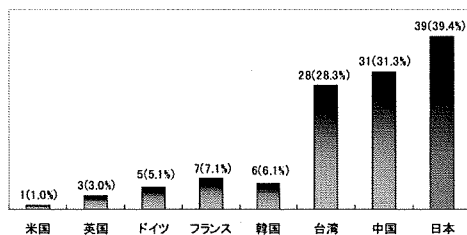
治験の国際化と日本

この10年余での治験の変化

- 国際水準の治験遂行が義務化された(ICH-GCP～新GCP)
- 従来の「ゾロ新」の国内治験(ghostwriting～国内二流誌に投稿)
 - 画期的新薬の国際共同治験(結果はNEJM, Lancet, JAMA等に掲載)へ
- 治験の質, 価格, 効率, 体制で日本は出遅れ⇒他アジア諸国に抜かれる
- 「医療崩壊」: 日本の臨床医が研究・治験に割ける労力・時間は減る一方

日本での医薬品承認の著しい遅れ-drug lag

世界売上上位99品目
における未承認薬 (2004年9月)



グローバル売上ランキングの103品目のうち無効な4品目を除く99品目のデータを対象としている
データは2004年9月時点のもの。
資料: Pharnaprojects データをもとに作成。

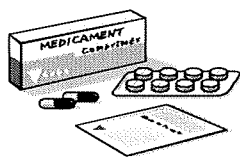
新薬導入時期の日米格差(向精神薬)

薬剤名	商品名	発売年		年差(drug lag)	
		米国	日本		
抗精神薬	clozapine	クロザリル	1990	2009	19
	risperidone	リスパダール	1994	1996	2
	olanzapine	ジプレキサ	1996	2001	5
	quetiapine	セロクエル	1997	2001	4
	perospirone	ルーラン	-	2001	-
抗うつ薬	aniprazole	エビリファイ	2002	2006	4
	paroxetine	パキシル	1993	2000	7
	sertraline	ジェイゾロフト	1988	2006	18
	venlafaxine	エフェキサール	1994	未発売	>15
	mirtazapine	レモン/リフレックス	1996	2009	13

(諸川, 臨床精神薬理, 2006を改変)

往時は・・・

- 新医薬品発売件数(1975-84年)
 - 西独(当時):581
 - 日本:332
 - 英国:264
 - 米国:206
- 国民1人当り薬品消費額(1979)
 - 西独:27000円
 - 日本:26000円
 - 米国:19000円
 - 英国:17000円



→無作為割付盲検試験の不十分な日独で、新薬許可と多剤併用polypharmacyが突出
 (当時の日本:医薬非分業、薬価と仕入価格の「利ざや」が大きく、「プロパー」が電卓片手に病院をまわり値引き交渉)

国際共同治験 global clinical trial

- 世界同時に臨床開発を行い、承認を得、使えるようになるため
- 海外ではもはや原則的にclinical trialといえど多国籍
- 日本における新薬承認の遅れ(Drug lag)の根本的解決策
- 一カ国あたりの負担(企業、医師、患者)の軽減(必要症例数が減少)
- 国際的協調が鍵:
 - 治験計画
 - 診療、症状評価
 - 進捗、価格、運営
- Bridging study: 彌縫策
 - 薬物動態と、用量反応関係が二集団で相似
→海外の第三相試験成績を「外挿可能」として日本ではskip

なぜ国際共同治験が重要なのか

- 治験の国際化
 - 同一protocolで世界で高水準の治験を行い、dataを各国規制当局に提出
 - 世界同時開発→同時承認→迅速な新薬の提供
 - 産官、患者にとってもっとも有益(一国あたりの手間や症例数が少ない)
- 日本の治験:長らく「後追い」
 - 欧米で承認済みの薬を事後的に試験をやりなおさせて日本で承認
→著しい遅れ+「日本国内非承認」
 - 安倍内閣:解決を公約
- 今後
 - 国際共同治験の体制を整備した医療機関の選定
 - 病院機能評価にも運動?
 - 国際共同治験、アジア治験⇔対応できる体制を日本の病院が持てるか

国際共同治験の現状

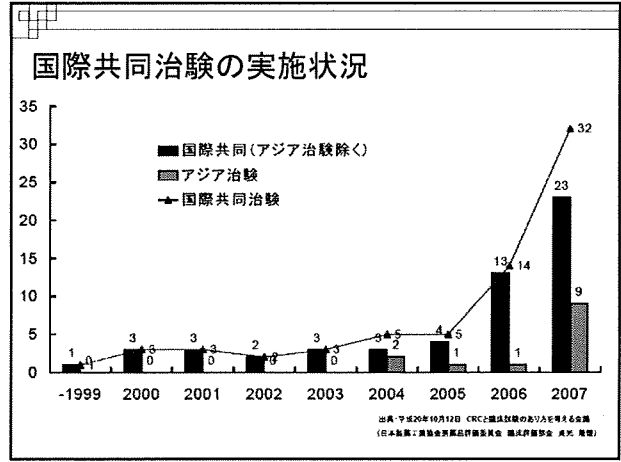
- 主要外資系8社、日本内資系4社の製薬企業による被験者募集中の国際共同治験(第Ⅱ～Ⅲ相):
413件(外資369件、内資44件); 1162 protocols (2006年)
 - > このうち日本が参加しているのは6件(外資5件、内資1件)に過ぎない → ダントツの最下位
 - > 組み込まれている国:
 - 米国が最多、次いでカナダ、独、スペイン、仏、英...
 - アジア:インド59件、韓国51件、台湾51件、マレーシア28件、中国18件
- 国際共同治験がglobalに展開している中、新薬創出国であるにも係らず、日本ただ一国が孤立している
(医薬産業政策研究所の調査、2006年11月)

→国際的治験実施体制の整備に関して、韓国は圧倒的に日本より優れている...
台湾、インド、中国でも急速に改善中

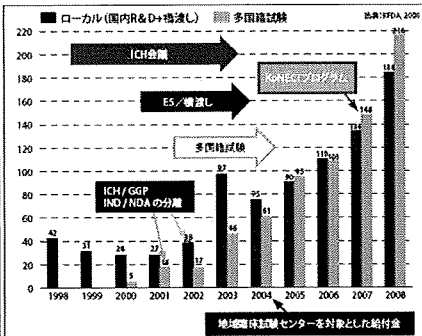
被験者募集中の国際共同治験protocol数、各国の治験参加割合

NDI data as of Aug '06, IS-HA/IB

順位	実施国	実施 Protocol数	国が含まれる割合
1	米国	264	63.9%
2	カナダ	175	42.4
3	ドイツ	171	41.4
4	スペイン	133	32.2
5	フランス	132	32.0
6	英国	124	30.0
7	ポーランド	110	26.6
8	イタリア	108	26.2
9	ベルギー	106	25.7
10	オーストラリア	105	25.4
11	メキシコ	86	20.8
12	チェコ	83	20.1
13	オランダ、ロシア	79	19.1
15	ハンガリー、スウェーデン	75	18.2
17	アルゼンチン	73	17.7
18	南アフリカ	71	17.2
19	ブラジル、デンマーク	63	15.3
21	インド	59	14.3
23	韓国、台湾	51	12.3
38	マレーシア	28	6.8
41	香港	27	6.5
44	タイ	25	6.1
47	シンガポール	23	5.6
49	フィリピン	20	4.8
50	中国	18	4.4
54	パキスタン	10	2.4
57	インドネシア	7	1.7
60	日本	6	1.5
68	ベトナム	2	0.5



韓国における臨床試験環境の最新状況



PhRMA Today No.27 2009年4月

ICH会議は、韓国の規制当局である食品医薬品安全庁(KFDAが、海外において開発された新薬の臨床承認について、「精選し」のコンセプトを採用するきっかけとなった。またKorean Good Clinical Practices (K-GCP)もICH-GCPに合わせて改訂された。より大きな変化としては、薬事法において研究新薬(INO)と新薬申請(NDA)が分離された点がある。これによって韓国の研究者も新薬開発のために多国間での研究に参加できることが可能となった。海外医薬品企業の韓国子会社は、2000年以降、自社のRADの一環として国際的な臨床開発に参加している。同時に精選し、データを作成することを目的とした複数の実物臨床試験(PK)と薬物動態学(PK-PD)試験も開始されている。これにより、韓国の小規模な研究者グループも、グローバルな基準に則り、臨床試験に初期の段階から参加するようになった。

2000年以降、韓国での臨床開発活動は、海外と国内向けの両方で急増している。KFDAが2006年に承認した臨床試験の数は国内向け、または精選し試験が184件、国際試験は216件となった。

今後の課題

- 現在の医療体制の中で、医師が臨床研究・治験に時間と労力をもっと割けるか？
- 先進国中最も多忙な医療環境の中で、臨床研究・治験を支える体制を敷けるか？
- 日本で新薬が承認されるために、どこまで日本人患者の臨床dataが必須か(どこまで日本で治験は施行可能か)？

参考文献

- Galin J(ed): Principles and practice of clinical research. Academic Press, 2002.
- 福井次夫 編: 臨床研究マスターブック. 医学書院, 2008.
- 砂原茂一: 臨床医学研究序説—方法論と倫理. 医学書院, 1988.
- Tyrer P, Freeman C(eds): Research Methods in Psychiatry: A Beginner's Guide. 3rd edition, Gaskell, 2006.
- Japan unveils 5-yr plan to boost clinical research. Lancet 369:1333, 2007.
- 近藤克則: 「医療費抑制の時代」を超えて. 医学書院, 2004.
- Everitt BS, Wessely S: Clinical Trials in Psychiatry. 2nd ed., 2008. Wiley.
- Zimmerman M et al. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? Am J Psychiat 159: 469-73, 2002
- 八木剛平: 抗精神病薬開発の臨床的諸問題—批判的考察. 日本神経精神薬理学雑誌 16:299, 1996.
- 廣谷達人: 論文のレトリック—医学研究発表のTips & Pitfalls. 第二版. 南江堂, 2001.
- 植村研一: うまい英語で医学論文を書くコツ. 医学書院, 1991.
- T.Minton: ここがおかしい日本人の英文法. I-III. 研究社出版, 1999~2004.
- KCR臨床研究入門 <http://www.icrweb.jp/ica/>
- 日本製薬医学会 HP e-learning <http://japnmed.jp/>
- Rawlins M: De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. Lancet 372: 2152-61, 2008

【治験・臨床研究の倫理】 研究に不可欠な倫理的配慮と 利益相反マネジメントの実際

慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター
神山 圭介

内容

- ▶ はじめに
 - ▶ 医療と臨床研究の違い
 - ▶ 臨床研究における倫理の重要性
 - ▶ 「倫理的」であるための必要条件
- ▶ 臨床研究の倫理に関わる国内外の法規・規範・指針
 - ▶ 全体像
 - ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
- ▶ 臨床研究と利益相反
- ▶ ケーススタディ

内容

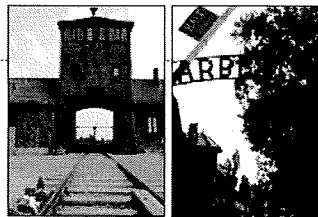
- ▶ はじめに
 - ▶ 医療と臨床研究の違い
 - ▶ 臨床研究における倫理の重要性
 - ▶ 「倫理的」であるための必要条件
- ▶ 臨床研究の倫理に関わる国内外の法規・規範・指針
 - ▶ 全体像
 - ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
- ▶ 臨床研究と利益相反
- ▶ ケーススタディ

医療と臨床研究の違い

- ▶ 医療
 - ▶ 対象: 患者本人
 - ▶ 目的: 特定の個人(患者)の健康改善
 - ▶ 方法: 個別に最適化した介入(投薬、手術など)、主観性を尊重
 - ▶ 規制: 法律(医師法、医療法(IC)、健康保険法、etc.)
- ▶ 臨床研究
 - ▶ 対象: 研究対象者の集団(患者本人、および他の研究協力者)
 - ▶ 目的: 研究対象者母集団(研究協力者以外が大部分)の健康改善
 - ▶ 医学的知識の収集
 - 新薬の承認取得のためのデータ収集(治験)
 - 臨床的エビデンスの確立(自主臨床試験、観察研究、トランスレーショナルリサーチ)
 - ▶ 方法: プロトコールにより規定された介入、客観性を重視
 - ▶ 規制:
 - ▶ 治験: 法律(薬事法、GCP省令)
 - ▶ 他の臨床研究: 行政指導(各種倫理指針など)、学会指針、施設の内規等

臨床研究と倫理

- ▶ 非倫理的な臨床研究の歴史
 - ▶ ナチス・ドイツ
 - ▶ 米国
 - ▶ 日本
- ▶ なぜ倫理が問われるのか
 - ▶ ヒトを対象とする行為だから
 - ▶ 臨床研究には被験者の協力が不可欠だから
 - ▶ 臨床研究は医学・医療の進歩に必要で、推進すべきだから
 - ▶ 社会に歓迎されるべき活動だから
 - ▶ 医師・研究者は高い道徳的規範を求められるから
 - ▶ 被験者に利益があるとは限らないから
 - ▶ 一般診療における医療倫理との違い



臨床研究の倫理性: 判断の基準

"What Makes Clinical Research Ethical?" (Emanuel EJ et al., JAMA 283:2701 (2000))

- ▶ 社会的価値
 - ▶ 診断・予防・治療の向上への貢献、疾患の理解や健康維持に有益な知見の期待、既存知識や無駄な重複でないこと
- ▶ 科学的妥当性
 - ▶ 一般的に認められる科学的方法論による
 - ▶ 適切な統計手法の選択、正しいデータ収集
- ▶ 被験者選択の適正性
 - ▶ 社会的弱者の保護、過大なリスクを有する被験者の除外
 - ▶ リスクを被る集団と利益を享受する集団が解離していない
- ▶ リスクとベネフィットの適切なバランス
 - ▶ リスク(不利益)とベネフィット(利益)の明確化
 - ▶ リスクの最小化、ベネフィットの最大化が考慮されている
 - ▶ リスクに見合うベネフィットがある(被験者、社会)
- ▶ 第三者による審査
 - ▶ 研究と利害関係のない独立した第三者による批判的吟味を受けている
 - ▶ 研究デザイン、研究対象者、リスク/ベネフィット比、利益相反の評価が適切になされている
- ▶ インフォームド・コンセント
 - ▶ 十分な説明(研究の意義・目的・方法、リスクとベネフィット、不参加時の治療)、理解、自発的同意
- ▶ 被験者の尊重(被験者候補を含む)
 - ▶ 同意撤回の自由、プライバシー保護
 - ▶ 随時最新の知見や研究結果に関する情報提供
 - ▶ 被験者保護が充分になされていることの継続的な確認

リスクとベネフィットの比較考量

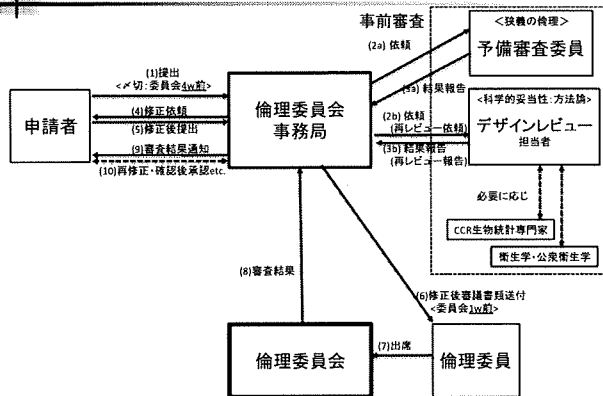
- ▶ 被験者の視点、社会の視点
- ▶ 注目するポイント
 - ▶ リスクとベネフィットの明確化(何がリスク? 何がベネフィット?)
 - ▶ リスクは最小化、ベネフィットは最大化が図られているか?
 - ▶ リスクとベネフィットは適正なバランスの範囲内にあるか?



第三者による審査

- ▶ 具体的な仕組み(慶応義塾大学医学部の場合):
 - ▶ 臨床研究全般(自主臨床試験、観察研究、TRなど)
 - ▶ 医学部倫理委員会 (Independent ethics committee, IEC)
 - (事務局) 信濃町キャンパス庶務課(病院中央棟地下1階)
 - Tel: 03-5363-3503/内線62862
 - E-mail: med-ethics-jimu@adst.keio.ac.jp
 - Web: http://wwwsnt.adst.keio.ac.jp/bumon_hvshomu/ini/index.html
 - ▶ 治験
 - ▶ 病院治験審査委員会 (Institutional review board, IRB)
 - (事務局) 病院治験管理センター事務局(臨床研究棟1階109号室)
 - Tel: 03-5363-3848 / 内線62815
 - E-mail: keio-chiken@adst.keio.ac.jp
 - Web: http://www.chiken.hosp.keio.ac.jp/committee/index.html
- ▶ 審査方法(慶應・医・倫理委員会の場合)
 - ▶ 事前審査(書面)
 - ▶ 予備審査: (狭義の)倫理性
 - ▶ デザインレビュー: 科学性(疫学、生物統計などの方法論; 医学的事項を除く)
 - ▶ 本審査(委員会)
 - ▶ 実施責任者が自ら説明、質疑応答

倫理審査の流れ(慶應医学部の場合)



倫理審査委員会

「臨床研究に関する倫理指針」第3-(5)および細則

- ▶ 構成
 - ▶ 様々な立場(各1名以上)
 - 1) 自然科学の有識者(医学・医療の専門家など)
 - 2) 人文・社会科学の有識者(法学の専門家など)
 - 3) 一般の立場を代表する者
 - ▶ 多様性の確保
 - 外部委員(1名以上)
 - 男女両性(1名以上)
- ▶ 審議および採決:
 - ▶ 「自然科学分野」1名以上
 - ▶ 「人文・社会科学分野」または「一般の立場」1名以上

内容

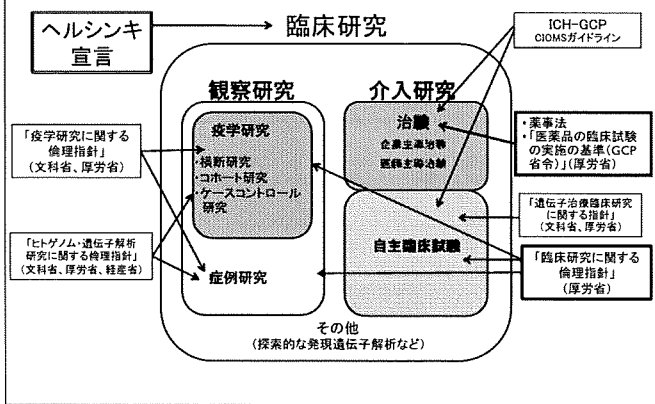
- ▶ はじめに
 - ▶ 医療と臨床研究の違い
 - ▶ 臨床研究における倫理の重要性
 - ▶ 「倫理的」であるための必要条件
- ▶ 臨床研究の倫理に関わる国内外の法規・規範・指針
 - ▶ 全体像
 - ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
- ▶ 臨床研究と利益相反
- ▶ ケーススタディ

臨床研究の倫理に関わる法規や規範

- ▶ 国際的基準
 - ▶ ヘルシンキ宣言
 - ▶ ICH E6ガイドライン [いわゆる"ICH-GCP (Good Clinical Practice)"]
 - ▶ ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日本EU医薬品規制調和国際会議)
 - ▶ 「人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針」(CIOMSガイドライン)
 - ▶ CIOMS: Council for International Organizations of Medical Science (国際医学団体協議会)
- ▶ 国内の法規・諸規則
 - ▶ 治験:
 - ▶ 薬事法、薬事法施行規則、医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP省令)
 - ▶ その他の臨床研究(自主臨床試験、観察研究など):
 - ▶ 行政による各種ガイドライン
 - 臨床研究に関する倫理指針
 - 疫学研究に関する倫理指針
 - ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
 - 遺伝子治療臨床研究に関する指針

その他:
 ・ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
 ・手術等で抽出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方
 ・異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針

臨床研究に関する諸規制(日本)



ヘルシンキ宣言

- ▶ "Declaration of Helsinki" (World Medical Association, 1964-)
 - ▶ <http://www.wma.net/lepolicy/b3.htm>
 - ▶ 日本医師会による日本語訳 http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html
- ▶ 副題: "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects"
- ▶ 「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」
- ▶ 最新の改訂: 2008年10月

【内容(35項目)】

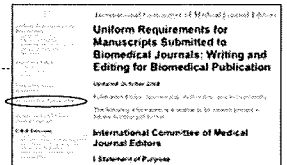
- ▶ 患者の利益、被験者の福利優先の原則
- ▶ 臨床研究実施の前提
 - ▶ 予備的情報、実験計画書、モニタリング、利益相反、医師の責務
- ▶ リスクとベネフィットの比較評価
- ▶ 研究の中止
- ▶ 研究参加における自主性の尊重
 - ▶ 情報開示、インフォームドコンセント、同意撤回の自由
 - ▶ 未成年者、身体的・精神的無能力者
- ▶ 研究結果公表の義務
- ▶ 研究と治療

ヘルシンキ宣言の改訂(2008年10月)

- ▶ 第19項(新設): 臨床試験登録
 - ▶ すべての臨床試験において、最初の被験者募集の前までに、公的にアクセス可能なデータベースへの登録を義務化
 - ▶ ICMJE認定データベース
 - UMIN臨床試験登録システム(日本) <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
 - ClinicalTrials.gov(米国) <http://www.clinicaltrials.gov/>
- ▶ 第25項(新設): 観察研究におけるインフォームド・コンセント
 - ▶ 個人が特定可能な試料やデータを利用する医学研究において、医師は基本的にデータの収集、分析、蓄積、再利用に関する同意を得なければならない
 - ▶ それを得られない場合(または得ようとするのが研究の価値を減ずる場合)には、研究倫理審査委員会の承認の後に行われなければならない
- ▶ 第30項(改訂前の第27項相当): 研究成果の公表に係る義務
 - ▶ 著者は、ヒトを対象とする自身の研究成果を公的に利用可能とする義務を負うとともに、その成果の完全性・正確性の説明責任を負う

医学系学術誌への投稿論文に対する統一要求基準

- ▶ 医学雑誌編集者国際委員会
 - ▶ International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)
 - ▶ <http://www.icmje.org/>



- ▶ ポイント
 - ▶ ヘルシンキ宣言の遵守
 - ▶ 倫理規定の遵守
 - ▶ 各研究機関
 - ▶ 国家レベル
 - ▶ 利益相反状況の開示
 - ▶ 臨床試験登録の義務

II.F. Protection of Human Subjects and Animals in Research

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 (5). If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, the authors must explain the rationale for their approach, and demonstrate that the institutional review body explicitly approved the doubtful aspects of the study. When reporting experiments on animals, authors should be asked to indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed.

臨床研究に関する倫理指針(内容)

- ▶ 前文 (181) 代経者 (19) 発行者 (20) 代理人
- ▶ 第1 基本的考え方
 - 1 目的
 - 2 適用範囲
 - 3 用語の定義
 - (1) 臨床研究
 - (2) 介入
 - (3) 被験者
 - (4) 試料等
 - (5) 既存試料等
 - (6) 個人情報
 - (7) 保存する個人情報
 - (8) 匿名化
 - (9) 連結可能匿名化
 - (10) 連結不可能匿名化
- ▶ 第2 研究者等の責務等
 - 1 研究者等の責務等
 - 2 研究責任者の責務等
 - 3 臨床研究機関の長の責務等
 - 4 組織の代表者等の責務等
- ▶ 第3 倫理審査委員会
- ▶ 第4 インフォームド・コンセント
 - 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 代経者等からインフォームド・コンセントを受ける手続
- ▶ 第5 試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用
 - 1 試料等の保存等
 - 2 他の機関等の試料等の利用
- ▶ 第6 細則
- ▶ 第7 見直し
- ▶ 第8 施行期日

「臨床研究に関する倫理指針」(2003～、厚生労働省)

- ▶ 日本における臨床研究向けのガイドライン
 - ▶ 治験以外の臨床研究の多くをカバー
 - ▶ 2008年7月改正、2009年4月より全面施行
- ▶ 特徴:
 - ▶ 国際的な臨床研究指針の主要部分に準拠(ヘルシンキ宣言、ICH-GCP)
 - ▶ 「被験者」の概念を拡大
 - 「臨床研究に用いようとする人の体の一部(死者に係るものを含む)を提供する者」
 - 「診療情報(死者に係るものを含む)を提供する者」
 - ▶ インフォームド・コンセントの内容を充実
 - 研究資金源、利益相反、関連組織と研究者等の関わり、研究終了後の対応方針、情報の有無など
 - ▶ 国外において実施される臨床研究も対象
 - 日本と実施地のうち、より厳格な基準に従うことを要求
- ▶ 問題点:
 - ▶ 「指針」はあくまでガイドライン(遵守すべき自主規制の基準) = 法的な裏付けがない
 - 倫理審査委員会における承認要件、(公的)研究費の交付要件とすることで実質的に強制化
 - 違反は行政指導の対象になり得る
 - ▶ 臨床研究全体を包括する基本原則にはなっていない
 - 「他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究」は対象外

臨床研究に関する倫理指針(第1.2: 適用範囲)

- ▶ (1)この指針は(中略)臨床研究を対象とし、これに携わるすべての関係者に遵守を求めるものである。
- ▶ ただし、次のいずれかに該当するものは、この指針の対象としない。

- ① 診断及び治療のみを目的とした医療行為
→ 診療以外の意図によってなされる(研究)行為は「倫理指針」の対象
- ② 他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究
→ 治験、疫学研究、遺伝子治療、ゲノム・遺伝子解析は各々の指針等による
- ③ 試料等のうち連結不可能匿名化された診療情報(死者に係るものを含む。)のみを用いる研究
→ このタイプの研究は他の「疫学指針」等も適用されない

※③ :H20改正により追加

臨床研究に関する倫理指針(第1.3: 用語の定義)

- ▶ (1)臨床研究
- ▶ 医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究であって、人を対象とするものをいう。

- ① 介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの
- ② 介入を伴う研究(①に該当するものを除く。)
- ③ 介入を伴わず、試料等を用いた研究であって、疫学研究を含まないもの(「観察研究」)

※②は「補償」に関する規定が①と異なる

- ▶ (4)試料等
- ▶ 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。
- ▶ ただし、学術的な価値が定まり、研究実績として十分認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ一般に入手可能な組織、細胞、体液及び排泄物並びにこれらから抽出したDNA等は、含まれない。
- ▶ 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。

臨床研究に関する倫理指針(第1.3: 用語の定義)

- ▶ (1)〈細則〉
- ▶ 観察研究には以下のもも含む。
 - ▶ 通常の診療の範囲内であって、いわゆるランダム化、割付け等を行わない医療行為における記録、結果及び当該医療行為に用いた検体等を利用する研究
- ▶ (2)介入
- ▶ 予防、診断、治療、看護ケア及びリハビリテーション等について、次の行為を行うことをいう。
 - ① 通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの
 - ② 通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えられようと考えられる要因に関する作為又は無作為の割付けを行ってその効果等をグループ間で比較するもの

臨床研究に関する倫理指針(第2.1: 研究者等の責務等)

- 1) 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ること
- 2) 一般的科学的原則に従い、十分な情報源及び実験に基づくこと
- 3) 本指針の規定に従ったインフォームド・コンセントの取得
- 4) 医薬品・医療機器に関する介入研究については、保険その他の必要な措置
- 5) 環境への影響、動物使用についての配慮
- 6) 事前に、臨床研究の倫理その他、必要な知識についての講習など教育を受ける義務
- 7) 個人情報の保護
 - (1) 結果公表時の被験者の秘匿
 - (2) IC取得範囲外の個人情報取り扱いの禁止
 - (3) 利用目的変更時のIC再取得の原則(※例外規定あり)
 - (4) 合理的な利用目的変更時の被験者への通知・公表
 - (5) 研究承継時の使用範囲遵守
 - (6) 不正な個人情報取得の禁止
 - (7) 必要な個人情報更新の義務
 - (8) 安全管理義務
 - (9) 同意なしでの第三者への提供禁止(※例外規定あり)
 - (10) 苦情・問い合わせへの誠実な対応

臨床研究に関する倫理指針(第2.2: 研究責任者の責務等)

- 1) 重要事項をプロトコル(研究実施計画書)に記載すること
 - ▶ インフォームド・コンセントに関する事項
 - ▶ 健康被害に対する保険その他の必要な措置(医薬品、医療機器の介入研究)
 - ▶ 「その他の必要な措置」:〈細則〉例えば、健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供
 - ▶ 補償の有無(その他の介入研究)
- 2) 安全性を確保できない研究を実施しない
- 3) 研究の実施・継続に関する機関の長の許可取得
- 4) 臨床研究の実施計画および内容のプロトコル記載
- 5) 介入研究の臨床試験登録
 - ▶ 知的資産が絡む場合:倫理審査委員会の承認と機関の長の許可がある場合のみ免除
- 6) 研究を適正に実施するための専門的知識・臨床経験の保持
- 7) モニタリングの実施、機関の長への報告、必要に応じプロトコル変更
- 8) 安全性情報(重篤な有害事象など)の機関の長への報告
- 9) 機関の長へ進捗状況や重篤な有害事象等の年次報告、終了時の結果概要報告
- 10) 他施設共同研究の場合の安全性情報の他施設への通知
- 11) 十分な成果を得た際、リスク/ベネフィット比が顕著に悪化した際の研究中止
- 12) 個人情報保護(※詳細規定あり:「指針」参照)
- 13) 研究の結果として得られた最善の予防・診断・治療の提供についての努力義務

“保険その他の必要な措置”

「臨床研究に関する倫理指針」

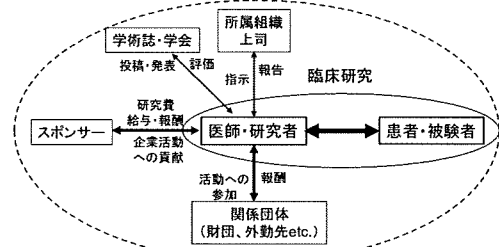
- ▶ 第2-1(4)
- ▶ 研究者等は、第1の3(1)①に規定する研究*(体外診断を目的とした研究を除く。)を実施する場合には、あらかじめ、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。
 - ▶ *第1の3(1)①:医薬品・医療機器の介入研究
- ▶ 同項〈細則〉
 - ▶ その他必要な措置は、例えば、健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供をいう。
- ▶ 第4-1(3)、同項〈細則〉
 - ▶ 被験者に対し、具体的内容をあらかじめ文書により説明し、文書による同意を得ることが必要

内容

- ▶ はじめに
 - ▶ 医療と臨床研究の違い
 - ▶ 臨床研究における倫理の重要性
 - ▶ 「倫理的」であるための必要条件
- ▶ 臨床研究の倫理に関わる国内外の法規・規範・指針
 - ▶ 全体像
 - ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
- ▶ 臨床研究と利益相反
- ▶ ケーススタディ

利益相反(Conflict of interest)

- ▶ “A conflict between the private interests and the official responsibilities of a person in a position of trust”
(信頼されるべき立場にある人物の、個人的な利害と職務上の責任との不一致) ©Merriam-Webster online dictionary



臨床研究と利益相反

- ▶ ヘルシンキ宣言(第13項)
 - ▶ 研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こりうる利害の衝突および被験者に対する報奨についても、審査のために倫理審査委員会に報告しなければならない。
- ▶ 臨床研究に関する倫理指針(第2-2-(1)-細則ト、第4-細則ヲ)
 - ▶ 臨床研究計画書と説明同意文書における開示事項:
 - ▶ 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- ▶ 学術雑誌、学会の規定
 - ▶ 論文投稿時、学会発表時の開示義務
- ▶ 所属組織の規定

利益相反マネジメント

- ▶ 利益相反は(程度の差こそあれ)必ず存在する
- ▶ 存在すること自体が問題なのではない
- ▶ 倫理性が揺るがないかどうか
 - ▶ 研究の科学性 (例: プロトコル作成、データ管理・解析、成果発表への関与)
 - ▶ 被験者保護 (例: 有害事象の取扱い、試験中断・中止の判断への関与)
- ▶ 中立的な第3者(臨床研究では倫理審査委員会)がマネージする仕組みが必要
- ▶ 倫理性の確認
- ▶ 被験者候補(不利益を被る可能性のある立場)への開示すべき情報の判断
 - ▶ 説明同意文書への記載指示
- ▶ 一貫した方針、統一された基準による取り扱い
- ▶ 学校法人慶應義塾「慶應義塾利益相反マネジメントポリシー」
 - ▶ <http://www.oraa.keio.ac.jp/pdf/riekisouhanporishih.pdf>
- ▶ 医学部倫理委員会「倫理審査申請に際しての利益相反状況申告書」
 - ▶ http://www.sn1.adsl.keio.ac.jp/bumon_h/shomu/rinti/riekisouhan-check-2007.03.doc
- ▶ Uniform Format for Disclosure of Competing Interests in ICMJE Journals
 - ▶ <http://www.icmje.org/format.pdf>

内容

- ▶ はじめに
 - ▶ 医療と臨床研究の違い
 - ▶ 臨床研究における倫理の重要性
 - ▶ 「倫理的」であるための必要条件
- ▶ 臨床研究の倫理に関わる国内外の法規・規範・指針
 - ▶ 全体像
 - ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
- ▶ 臨床研究と利益相反
- ▶ ケーススタディ

事例1:

自施設(所属診療科)の患者100名について、カルテの診療情報を収集し、治療法の選択と予後に関する調査を行って、学会で発表したい。

【Q】

- ▶ 従うべき倫理指針等は？
- ▶ 倫理審査を受ける必要性は？
- ▶ インフォームド・コンセントの必要性は？
- ▶ その他に必要なことは？

事例1:過去の診療記録の利用

- ▶ 従うべき指針等は？
 - ▶ 「ヘルシキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」
 - 診療目的ではない → 「指針」第1-3(1)③にいう「観察研究」に該当
 - ※ 学外の第三者への成果公表(学会、論文など)を目的とする場合は、基本的に「研究」
- ▶ 倫理審査を受ける必要性？
 - ▶ ある(研究であるため)
 - ▶ 研究計画書(倫理審査申請書)を提出し、判断を受けることが必要
 - ▶ 原則として、委員長が指名する委員による迅速審査【指針:第3-(9)】
 - <細則> ③ 被験者に対して最小限の危険を超える危険を含まない臨床研究計画の審査
 - ▶ 本審査免除の可能性もある【指針:第2-3(4)】
「②(倫理審査委員会のあらかじめ指名する者が、研究者等が所属する医療機関内の患者の診療記録の診療情報をを用いて、専ら製薬、器械な製薬処理等を行う経路であり、倫理審査委員会への付議を必要としない」と判断した場合)
- ▶ インフォームド・コンセント(IC)の必要性は？
 - ▶ IC取得は必須でない。【指針:第4-1(2)②イ)】
 - 本研究は「観察研究」で、ヒト由来試料を用いず、既存データ(カルテ情報)を用いるのみ
- ▶ その他に必要なことは？
 - ▶ 研究実施に関する(対象者への)情報公開が必要【指針:第4-1(2)細則①~⑤】
 - 外来通院者 → 受診時に情報提供書を渡すなど
 - 非通院者 → 病院・診療科webサイトなどでの情報公開など

事例2:

糖尿病の外来診療を担当している自分の患者20名より、研究目的で末梢静脈血5mlの提供を受け、これを分析する観察研究を実施したい。

【Q】

- ▶ インフォームド・コンセントはどのようにすればよいのか？

事例2:

研究目的の試料採取とインフォームド・コンセント

- ▶ インフォームド・コンセントはどのようにすればよいのか？
 - ▶ プロトコルにより異なる

「人体から採取された試料等を用いる場合」の規定【指針:第4-1(2)②ア】

- ▶ どのような検体採取するかにより異なる
- (1)「侵襲性を有する」手技により採取される試料
 - ▶ 血液、髄液、腹水、胸水、組織など
 - 「文書により説明、文書により同意」が必要
(説明文書・同意書による通常のインフォームド・コンセント)
- (2)「侵襲性を有さない」手技により採取される試料
 - ▶ 尿、唾液、汗、爪、毛髪の一部など
 - 「説明内容と被験者から受けた同意に関する記録作成」でよい
(説明内容と同意事項のカルテ記載など、簡易化されたICで可)
- ▶ ただし通常診療と同時に試料採取を行なう場合、判断の基準は追加的な侵襲の有無
 - ▶ 例1) 通常診療で末梢静脈血(10 ml)を採取、研究目的で別の穿刺部位から5 mlを追加採取。
 - ▶ 例2) 通常診療で末梢静脈血(10 ml)を採取、研究目的で同時に5 mlを追加採取。

事例3:

過去に実施した臨床研究で得た被験者のサンプルやデータを用い、新たな研究を行ないたい。

【Q】

- ▶ どのような規定に従う必要があるか？
- ▶ 具体的に何を必要とする必要があるか？

事例3:「既存試料」(研究)の利用-1

- ▶ どのような規定に従う必要があるか？

【指針:第5-1(2)】

- ▶ 研究者等は、研究開始前に人体から採取された試料等を利用する場合には、研究開始時までに被験者等から試料等の利用に係る同意を受け、及び当該同意に関する記録を作成することを原則とする。
- ▶ ただし、当該同意を受けることができない場合には、次のいずれかに該当することについて、倫理審査委員会の承認を得て、組織の代表者等の許可を受けたときに限り、当該試料等を利用することができる。
- ①当該試料等が匿名化(連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を有していない場合をいう。)されていること。
- ②当該試料等が①に該当しない場合において、試料等の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、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 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。

事例3:「既存試料」(研究)の利用-2

- ▶ 具体的にどのようにすればよいのか？

- ▶ (対象者への)情報公開

- ▶ 内容
 - 研究の概要【指針:第4-1(2)細則①~⑤】
 - 試料等の利用目的
- ▶ 方法
 - 外来通院者: 受診時に情報提供書を渡すなど
 - 非通院者: 病院・診療科webサイトなどでの情報公開など

- ▶ 倫理審査の申請

- ▶ 過去の研究での同意内容が、今回の研究目的と相当の関連性があると合理的に認められることの説明
 - 研究自体の関連性
 - 同意の詳細(同意書)

事例4:

これまでに診療を通じて採取された患者検体(自施設のみ)の残余分を用いて、観察研究を行いたい

【Q】

- ▶ どのような規定に従う必要があるか？
- ▶ 具体的にどのようにすればよいのか？

事例4:「既存試料」(診療)を用いる場合-1

▶ どのような規定に従う必要があるか？

【指針:第5-1(2)】

- ▶ 研究者等は、研究開始前に人体から採取された試料等を利用する場合には、研究開始時までに被験者等から試料等の利用に係る同意を受け、及び当該同意に関する記録を作成することを原則とする。
- ▶ ただし、当該同意を受けることができない場合には、次のいずれかに該当することについて、倫理審査委員会の承認を得て、組織の代表者等の許可を受けたときに限り、当該試料等を利用することができる。
 - ①当該試料等が匿名化(連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を有していない場合をいう。)されていること。
 - ②当該試料等が①に該当しない場合において、試料等の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、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 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。
 - ③当該試料等が①及び②に該当しない場合において、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 被験者となる者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がある場合であって、被験者の同意を得ることが困難であること。

事例4:「既存試料」(診療)を用いる場合-2

▶ 具体的にどのようにすればよいのか？

- ▶ (対象者への)情報公開
 - ▶ 研究内容【指針:第4-1(2)細則①~⑤】、試料等の利用目的
 - 外来通院者: 受診時に情報提供書を渡すなど
 - 非通院者: 病院・診療科webサイトなどでの情報公開など
 - ▶ 対象者が研究協力(検体の提供)を拒否できる手段の確保
 - ▶ 問い合わせ窓口(電話、FAX、E-mailなど)の設置
- ▶ 倫理審査の申請
 - ▶ 公衆衛生の向上のために特に必要であることの説明、承認
 - 研究の医学的意義
 - 社会的意義
 - ▶ 被験者の同意を得ることが困難であることの説明、承認
 - もはや通院していない(物理的に難しい)
 - きわめて多数である(実務的に難しい)
- ▶ その他
 - ▶ 試料の匿名化(連結可能、連結不可能)

事例5:

多施設共同の観察研究へ参加するため、自施設の既存試料(病理組織)を他の施設(中央病理診断施設)へ送る必要がある。

【Q】

- ▶ どのような規定に従う必要があるか？
- ▶ 具体的にどのようにすればよいのか？

事例5:試料等の施設間の授受-1

▶ どのような規定に従う必要があるか？

提供する場合【指針:第5-2(2)】

- ▶ 既存試料等の提供を行う者は、所属機関外の者に臨床研究に用いるための試料等を提供する場合には、試料等提供時までに被験者等から試料等の提供及び当該臨床研究における利用に係る同意を受け、並びに当該同意に関する記録を作成することを原則とする。
- ▶ ただし、当該同意を受けることができない場合には、次のいずれかに該当するときに限り、試料等を所属機関外の者に提供することができる。
 - ① 当該試料等が匿名化(連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を提供しない場合をいう。)されていること。
 - ただし、当該試料等の全部又は一部が人体から採取された試料等である場合には、所属する組織の代表者等に対し、その旨を報告しなければならない。
 - ② 当該試料等が①に該当しない場合において、次に掲げる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、所属する組織の代表者等の許可を得ていること。
 - ア 当該臨床研究の実施及び試料等の提供について以下の情報をあらかじめ被験者等に通知し、又は公開していること。
 - ・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項目
 - ・所属機関外の者への提供の手段又は方法
 - イ 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。
 - 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す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によることができないときは、必要な範囲で他の適切な措置を講ずることについて、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、かつ、

事例5:試料等の施設間の授受-2

▶ 具体的にどのようにすればよいのか？

提供する場合【指針:第5-2(2)】

- ▶ 提供前に同意取得および記録
 - ・ 他施設へ提供すること
 - ・ 当該研究で利用すること
- ▶ または次のいずれかに該当すること
 - ① 試料等が匿名化されている
 - 連結不可能匿名化
 - 連結可能匿名化だが対応表(連絡表)を提供しない
 - ② 当該試料等が以下を満たしていることについて、倫理審査委員会の承認および所属する組織の代表者等の許可
 - ア 以下の情報をあらかじめ被験者等に通知し、又は公開
 - ・ 利用目的が所属機関外の者への提供であること
 - ・ 提供する個人情報項目
 - ・ 提供の手段、方法
 - ・ 求めがあれば個人情報提供を停止すること
 - イ 被験者となることを拒否できる手段の確保
 - ③ 何らかの理由で、人の健康に関する情報の提供が上記①及び②の方法によることができないとき
- ▶ 以下について、倫理審査委員会の承認および所属する組織の代表者等の許可
 - 社会的に重要性の高い臨床研究であること
 - 必要な範囲で他の適切な措置を講ずること

事例5: 試料等の施設間の授受(参考)

他施設より受領する場合【指針: 第5-2(1)】

- ▶ 研究責任者は、所属機関外の者から既存試料等の提供を受けて研究を実施しようとするときは、提供を受ける試料等の内容及び提供を受ける必要性を臨床研究計画書に記載して倫理審査委員会の承認を得て、組織の代表者等の許可を受けなければならない。

- ▶ 審査の際のポイント: 受領する「試料等」の素性
 - サンプルか、データか
 - 提供元の倫理承認状況
 - 採取された際のインフォームド・コンセント(説明文書・同意書の内容)
 - 匿名化の状態(連結可能、連結不可能)

事例6:

不整脈の患者を対象に、日常診療でよく使用される保険適応のある抗不整脈薬2種類について、その効果を実験室で検証し、より比較検討したい。

- ▶ 検討課題:
 - ▶ 「臨床研究指針」での本研究の位置づけは?
 - ▶ 倫理審査は必要か?
 - ▶ インフォームド・コンセントの取得方法は?
 - ▶ その他に必要な措置は?

事例6の検討:

- ▶ 「臨床研究指針」での本研究の位置づけ?
 - ▶ 研究類型①「介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの」に相当
- ▶ 倫理審査は必要か?
 - ▶ 通常の審査が必要
- ▶ インフォームド・コンセントの取得方法?
 - ▶ 文書による説明と文書による同意取得が必要
 - ▶ 「指針」第4.1(2)①「介入を伴う研究の場合」の規定:
「研究者等は、被験者が(1)の規定(説明項目)により文書により説明した内容を理解していることを確認した上で、自由意思によるインフォームド・コンセントを文書で受けなければならない。」
- ▶ その他に必要な措置?
 - ▶ 「保険その他の必要な措置」の確保と、その内容のプロトコール明記
 - ▶ 介入試験の臨床試験登録

事例検討のまとめ

- ▶ 「指針」が適用されない研究
 - 連結不可能匿名化された診療情報のみを用いる観察研究
(ただし「ヘルシンキ宣言」の遵守は必須)

- ▶ インフォームド・コンセントが必須ではない研究
 - 観察研究で、ヒト由来検体(血液、尿など)を用いない場合
(被験者への研究実施に関する情報公開は必須)

- ▶ 臨床試験登録が必須な研究
 - 臨床試験(介入を伴う臨床研究)
 - ▶ 試験開始前の登録なしでは論文投稿ができない

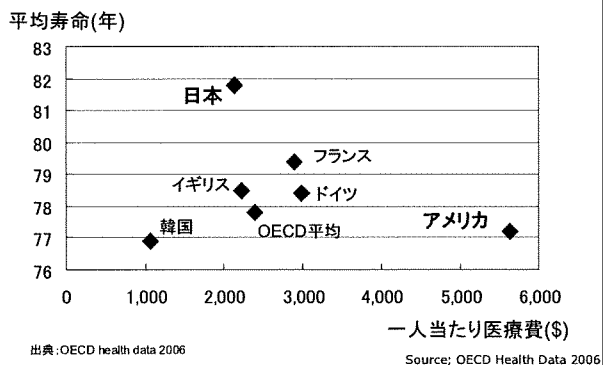
医療提供と臨床研究・治験における マネジメントとリーダーシップ

平成21年12月19日
客員准教授 山本 雄士

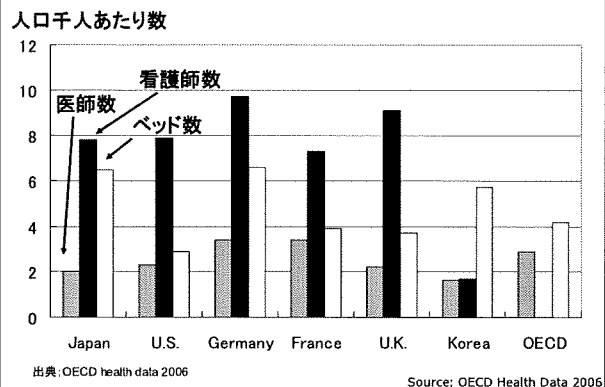
講義内容

- 日本の医療・治験の現状
- 医療におけるマネジメント・リーダーシップ論
- より質の高い医療に向けた我々の役割

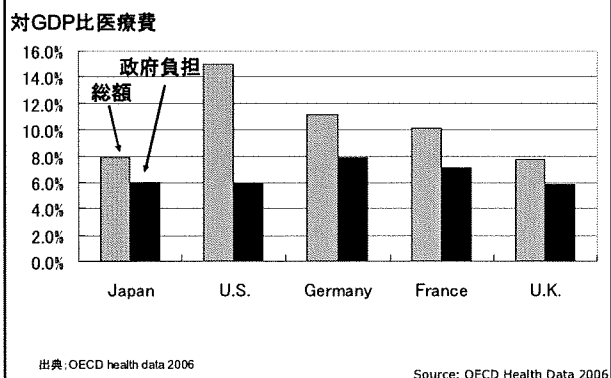
見方によっては非常に優れた 費用対効果を示す日本の医療



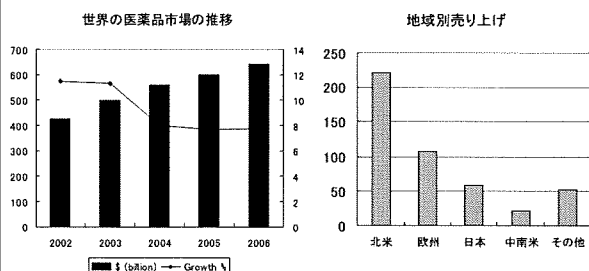
その費用対効果を支えるわずかな人的資源



医療への投資額も少ないように見える

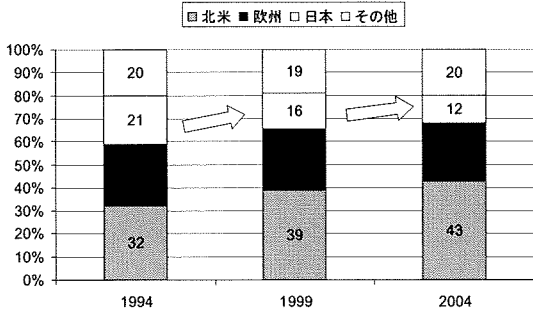


世界の医薬品市場は高成長 日本市場の規模は小さくない(約10%)



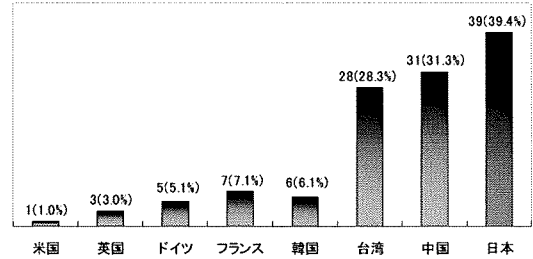
世界市場での日本のシェアは相対的に縮小中

医薬品市場シェアの推移



日本で使えない医薬品が多すぎる ~ ドラッグ・ラグ

世界売上上位99品目における未承認薬 (2004年9月)



グローバル売上ランキングの103品目のうち無効な4品目を除く99品目のデータを対象としている
データは2004年9月時点のもの。
資料: Pharmaprojects データをもとに作成。

佐藤裕史教授スライドより

医療従事者としての本音は、

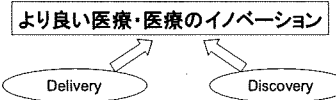
最高の医療サービスを提供したい

本来の業務を優先・専念したい
実績を正当に評価されたい
地位や身分も適正に保証されたい

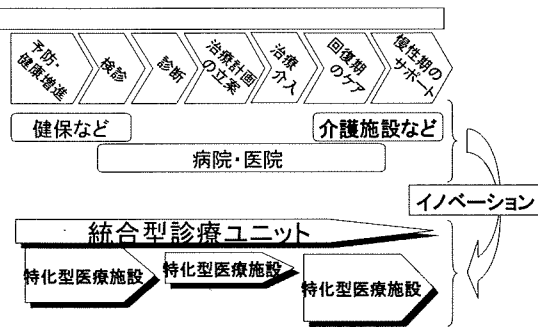
何よりも目の前の患者さんにコミットしたい

医療の質を向上させる2つのイノベーション

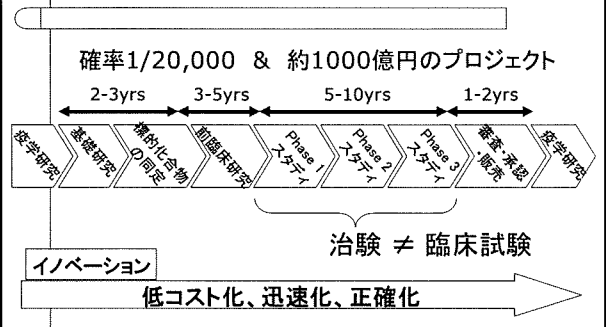
- 「どのように提供するか」の向上 (Delivery)
 - 新しい病院のあり方
 - 広い意味での医療・健康産業
- 「何を提供するか」の向上 (Discovery)
 - 創薬、医療機器、生物製剤、...
 - 医療情報



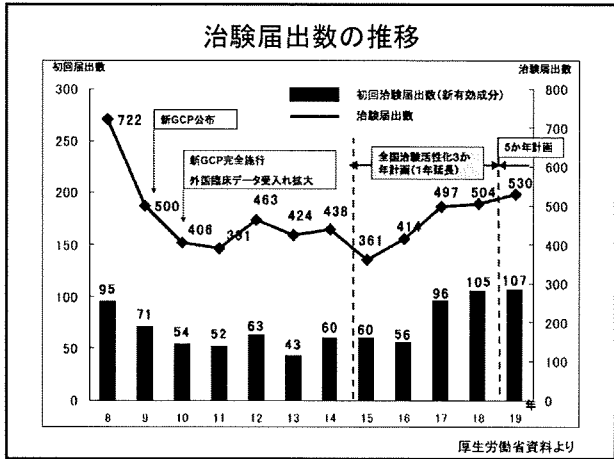
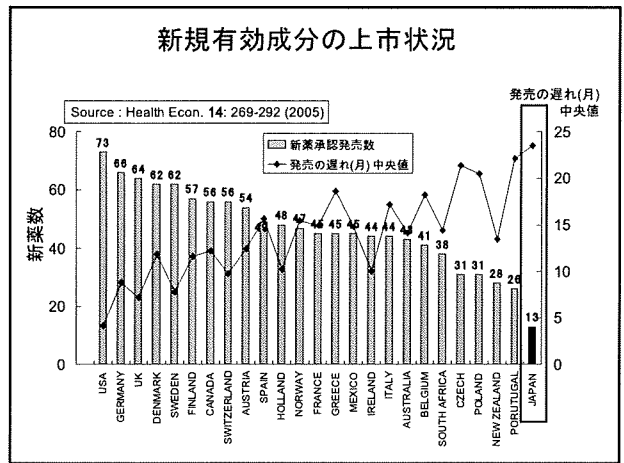
「どのように提供するか」の向上と
医療サービス ; Delivery Chain



「何を提供するか」の向上と
治験 ; Discovery Chain



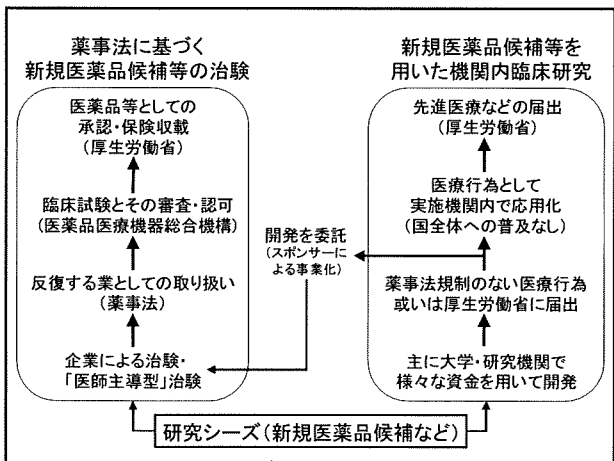
日本におけるDiscoveryの実態



国別のグローバル治験実施数

Ranking	Country	N of Protocols
1	USA	264
2	Canada	175
3	Germany	171
4	Spain	133
5	France	132
6	UK	124
7	Poland	110
8	Italy	108
9	Belgium	106
10	Australia	105
11	Mexico	86
12	Czech	83
13	The Netherlands	79
	Russia	
15	Hungary	75
	Sweden	
17	Argentina	73
18	South Africa	71
19	Brazil	63
	Denmark	
21	India	59
23	Korea	51
	Taiwan	
38	Malaysia	28
41	Hong Kong	27
44	Thailand	25
47	Singapore	23
49	Philippines	20
50	China	18
54	Pakistan	10
57	Indonesia	7
60	Japan	6
68	Vietnam	2

NIH data, as of Aug '06, Ph-II&III



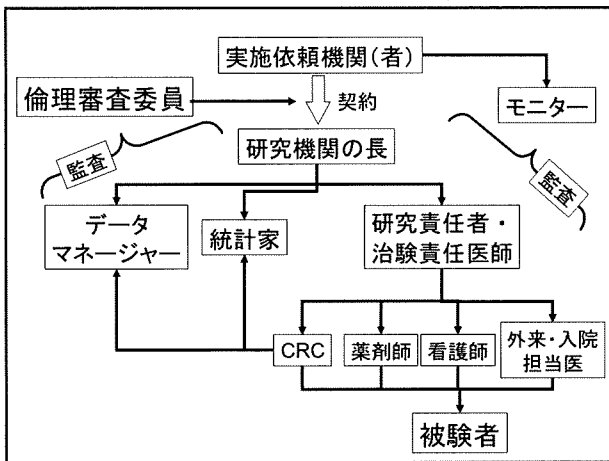
日本におけるDiscoveryの実態

- 遅い
- 少ない
- 複雑

ちなみに質は良い

医療のDiscovery Chainにもっと貢献しなくては！

臨床研究・治験における医療従事者の役割
- マネジメントとリーダーシップ



医師が臨床研究・治験で関わりうる職種

- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 実施側 <ul style="list-style-type: none"> ● 研究責任者 ● 担当医・分担医師 ● 看護師 ● CRC ● 薬剤師 ● 被験者 | 管理側 <ul style="list-style-type: none"> ● データマネージャ ● システム管理者 ● 統計家 ● 倫理委員会・監査委員会 |
| | 支援側 <ul style="list-style-type: none"> ● プロジェクトマネージャー ● 場合によって製薬企業、医療機器メーカーのスタッフ ● メディカルライターなど |

医師が臨床研究・治験で担う
主な役割(≒責任)

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 研究の発案, 計画 ● Research questionの吟味 ● 試験design, 症例数設定, 解析計画 | } 方針の決定 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 同意説明文書の準備 ● 倫理委員会申請, 修正 | |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 患者の選定, 説明, 同意取得, 組入れ ● 全体の進捗管理, 計画の軌道修正 | } 方針の周知 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 組入れ中止(終了), 解析 ● 結果の公表 | |
| | } 方針の実施 |
- 佐藤裕史教授スライドより

臨床研究・治験の実施には医療の提供と
まったく異なるスキル・役割が要求される

- 臨床研究・治験は・・・
- プロジェクト自体の期限や目的が明確
 - 関わる職種や人数が多種多様(なことが多い)
 - 結果よりも実施手法への責任が大きい
 - 責任者、実施者に対する評価の指標が明確
 - 本来の臨床業務とはまるで異なる作業(が多い)
- 特に治験は、
医師が明確な契約に基づいて現場監督を行なう

CRC (clinical research coordinator)

- 医学的判断・医学的処置を伴わない調整業務の専任者
- 被験者への説明(医師の説明を補足)と同意取得の補助
→ 同意取得は医師の責務
- 治験における検査項目の確認とスケジュール管理
- 被験者毎のスケジュール管理
- 薬剤部, 検査部, 医師など治験(臨床試験)に携わる院内の調整
- 症例報告書(Case Report Form: CRF)の記載
- モニタリング・監査への対応

佐藤裕史教授スライドより

臨床研究・治験に関わる職種の共通の悩み

- とにかく、慣れている人が少ない
- 業務の意義が臨床に比べて見えにくい
- 意思決定経路、組織体がよくわからない



ないない尽くしのなかでの多忙な業務に、
現場の士気は下がる一方

つまり、臨床研究・治験は

リーダーであり、マネージャーである
ことが要求される高度な業務

しかし、...

リーダーにならなくてはいけない割りに、
リーダーたる訓練の機会がない。。

マネージャーとしての仕事もしかり。。

マネジメント・リーダーシップの概論

ビジネススクールでの必修科目(例)

- | | |
|-------------|------------|
| ● 会計学 | ● ビジネス倫理と法 |
| ● ファイナンス | ● 起業 |
| ● リーダーシップ | ● ビジネス戦略 |
| ● マーケティング | ● 交渉術 |
| ● オペレーション管理 | ● 国際ビジネス |