

経営(マネジメント)学は方法論の集積である

組織が持続的に活動し続けるための方法論

- 経営学と経済学は全く異なる
 - 経営学は個々の組織への視点
 - リーダーシップなどのスキルの育成
- 経営学の目的は金儲けにあるのではない
 - 問題解決のための手法
 - 目標達成のための手段

Copyright (C) Yui Yamamoto All rights reserved

マネジメントの本質は「持続」

- ビジネスモデルの本質
「価値の創造と提供で対価を得ること」
- 経営の本質は
「ビジネスモデルを
持続的に運営すること」

Copyright (C) Yui Yamamoto All rights reserved

リーダーシップの本質

- 本来の役割・責務は
 - 目標・方針の決定、周知、実施
- リーダーシップとは
 - リーダー ≠ マネージャー
 - 従う人がいれば、皆リーダーである
 - リーダーは目的と手段を見誤らない
 - 育成するものであって、所与のものではない
 - 一番声が大きい人がリーダーではない
 - リーダー = 組織の長とは(幸か不幸か)限らない



リーダーシップ論の一例

組織 集団の課題 達成能力 ↑	Pm型 仕事はできるが、 人望に乏しい	PM型 仕事はできるし、 人望も厚い
	pm型 仕事はできない、 人望は乏しい	pM型 人望はあるが、 実績に乏しい
	組織・集団の維持能力 →	

三隅二不二による

Project managementの考え方

- 多数の部門、専門家が協業する場合には、「全体のとりまとめ・調整」の専任者が必要
- 関係者と各々の価値観、果たすべき役割、共通のゴールを「リーダー・マネージャー」が良くわかっていないと
ならない
 - 見慣れたメンバーで「全く新しいことをやる」という理解が必要
- 多くは次の二点に尽きる
 - 組織の管理
 - Timeline/進捗管理



Matrix組織

- 特徴: 複数の目標を同時に実現するための組織形態
- 職能ラインでの管理者と製品別のプロジェクトマネージャの2つの指揮命令系統が存在

- 原則: 命令統一の原則の否定

■長所

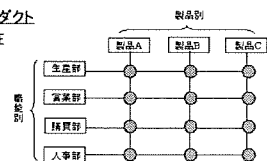
- 複数の目的を達成するのに適す
- 状況変化に迅速・柔軟に対応できる
- 成員の多様性が得られる

■短所

- 命令系統が複雑になり混乱
- 勢力争い、製品間での優秀な社員の奪い合いの問題

■Project team制

- ある課題が生じたとき、複数の部門から適切な人材を集めてチームを編成する形態
- 現在の所属部門の業務を離れてプロジェクトに専任することも、兼任する場合もある
- プロジェクトではプロジェクトリーダーの指揮命令の下で行動する
- マトリクス組織と似るが、プロジェクトが完了すれば解散する臨時的組織



佐藤裕史教授スライドより

Timelineの概念と管理

- 「いつまでに、誰が何をやるか」を事前に明瞭に定義し共有する
→人・物・資金の計画のおおもとになる
 - 定期的にtimelineを見直し、業務の進捗を把握する
 - Timelineを「描く」ことで
 - やるべきことが明瞭に意識される
 - どの時点で何が大変になるかが把握できる
 - 律速段階が浮き彫りになる
 - 人手をかけるべき作業、時点が明瞭になる
 - 無駄、重複、時間の浪費、空転を予防できる
- 根拠のない楽観(がんばればよい)や悲観(どうせ無理)を訂正できる

佐藤裕史教授スライドより

実務上の注意点

- 月並みだが、人間力(コミュニケーション力)の高さがモノをいうことは否めない
 - 他職種への理解、契約という新たな人間関係
 - チームの士気を挙げる人柄
- 当然、論理的思考力、科学的知識は要求される
 - 臨床研究・治験の妥当性、意義の理解、周知
- 一方で職業柄ありがちな思考回路からの脱皮も必要となる
 - 知らないと言えないばかりか、逆ギレする
 - やらされている、という勘違い
 - 自分のやり方への陶醉と標準化への嫌悪感

キャリアの設計をする

最後に。。。。

何のためにどう生きるか=キャリア

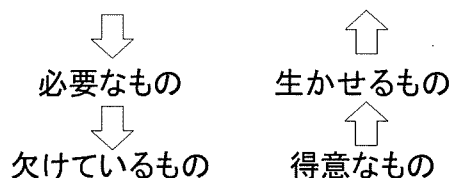
- 自分の「V-KSA」を考える
 - Vision
 - Knowledge
 - Skill
 - Attitude



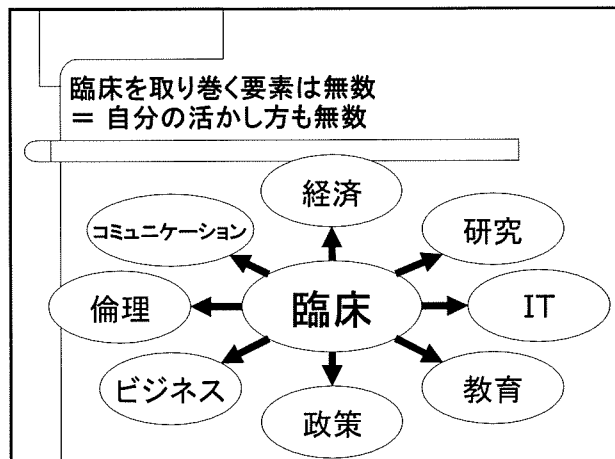
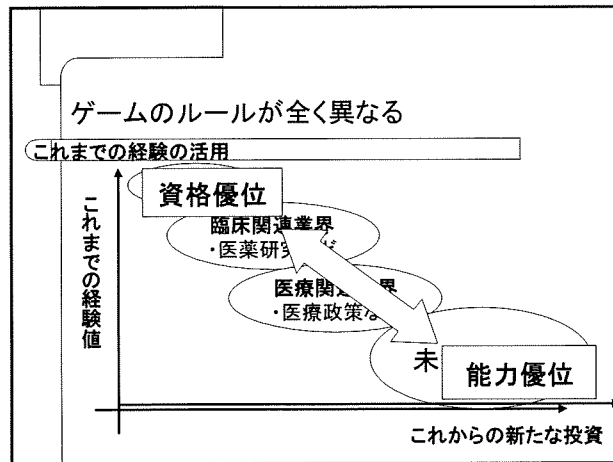
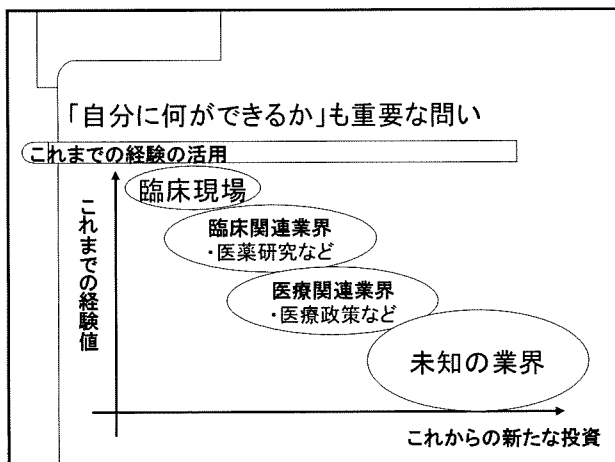
- その中から優先順位を決める
(キャリア戦略をたてる)

キャリア設計=
自分が最も輝く道を歩むこと

あなたが本当にやりたいこと



臨床経験の有利・不利を理解する



医療のDiscovery Chainに
「様々な形」で貢献すべし!

慶應義塾大学医学部・Minnesota 大学医学部
臨床研究・治験活性化のための国際セミナー
——研究上の留意点と倫理的配慮を中心に——
International symposium on clinical research
-Caveats for research implementation & Ethical considerations-

Programme

- 13:30-13:40 開会の辞 慶應義塾大学医学部長 末松 誠
- 13:40-14:25 臨床研究に関する倫理指針：導入後の注意点について
厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室 室長 佐藤岳幸
- 14:25-15:10 **Ethical considerations in clinical research**
(臨床研究における倫理的配慮)
Prof Jeffrey Kahn, PhD, MPH
Director and Professor, Maas Family Endowed Chair in Bioethics, Center for Bioethics
Professor, Department of Medicine, University of Minnesota
- 15:10-15:30 休憩
- 15:30-16:15 **Reporting genetic data to research subjects**
(遺伝子情報を被験者にどう伝えるか)
Prof Russell V. Luepker, M.D., M.S.
Mayo Professor of Public Health, Division of Epidemiology and Community Health,
School of Public Health, University of Minnesota
- 16:15-17:00 **Clinical biostatistics: tips and caveats for investigators**
(臨床生物統計学：研究者にとっての留意点とコツ)
Prof John E. Connett, PhD
Professor and Head, Division of Biostatistics
School of Public Health, University of Minnesota
- 17:00-17:10 **Closing remarks**
Prof Mark S. Paller, M.D., M.S.
Executive Vice Dean, Medical School
Professor of Medicine, University of Minnesota

* 英語での講演は同時通訳がつきます

* 本プログラムは予定であり、変更になる可能性がありますことを予めご了承ください

厚生労働省 ひと、くらし、みらいのために

臨床研究に関する倫理指針 導入後の注意点について

厚生労働省医政局研究開発振興課
治験推進室長 佐藤岳幸

International Seminar on Improvement of
Clinical Research at Academic Hospitals
平成22年2月20日 東京都港区



わが国における臨床研究の推進を！

- わが国は数多くの創薬等のシーズを発見してきた(世界第三位の新薬創出力)
- しかし、実用化(臨床試験等の開発)を外国の手に委ねてきたものが多数
- わが国は基礎研究に比べて、明らかに医学系研究(臨床研究)が弱い
- Japan PassingからJapan Nothingへの懸念

ルールに従った適切な臨床研究の推進が重要

わが国の臨床研究等の強化がイノベーションを世界に発信するための最大の課題

新たな治験活性化5カ年計画の概要

文科科学省・厚生労働省
平成19年4月実施

- 治験・臨床研究を実施する医療機関の整備をする**
 - 治験や臨床研究を企画・運営出来る中核病院を10力所整備する。
 - 治験・臨床研究を円滑に実施できる拠点医療機関を30力所整備する。
- 治験・臨床研究を実施する人材を育成し、確保する**
 - 医師、コーディネーター(CRC)、生物統計家、データマネジャーの養成確保 等
- 国民への普及啓発と治験・臨床研究への参加を支援する**
 - 患者の治験・臨床研究への参加しやすさの向上
 - 患者の治験・臨床研究へのインセンティブの向上 等
- 治験・臨床研究の効率的な実施と、企業負担を軽減する**
 - 治験契約に係る様式の統一化や企業と医療機関の役割分担の明確化
 - 治験・臨床研究実施体制の公表 等
- その他の課題**
 - 省令やガイドラインの見直し(国際基準との整合、被験者保護の仕組み) 等

医薬品・医療機器の研究開発への支援

基礎整備	研究・開発資金等の補助
治験活性化拠点事業	厚生労働科学研究 オープン助成 未承認薬開発支援
グローバル臨床拠点	治験・臨床研究情報の公開・透明性の確保 臨床研究事前登録
医療クラスター整備	保険併用の可能化と科学的データ収集の迅速化 高度医療評価制度
治験推進支援拠点	開発に対する指導・助言 治験相談、ベンチャー相談 未承認薬等開発支援センター
	ガイドラインの整備 臨床研究倫理指針、利益相反ガイドライン 等

成果の実用化を強力に推進

臨床研究と治験との関係(イメージ)

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QOLの向上を目的として実施される医学系研究であって人を対象とするもの

臨床研究倫理指針適用

治験

薬事法の規定により、承認申請の際に提出が求められている臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的として実施される計画された試験

GCP適用

Ministry of Health, Labour and Welfare

「臨床研究に関する倫理指針」

(平成15年7月30日施行)

- 指針策定の背景**
 - 臨床研究については、近年の科学技術の進展に伴い、その重要性が一段と増しており、被験者の人間の尊厳及び人権を尊重しつつ、臨床研究の適正な推進を図るために、研究者等が遵守すべき規範の策定が求められてきた
- 指針において定めた内容**
 - ヘルシンキ宣言や我が国において個人情報保護に係る議論等を踏まえ、臨床研究全般を対象とする基本的な指針を策定
 - ・ 被験者に対するインフォームド・コンセントの義務付け、説明事項の規定
 - ・ 実施研究機関における被験者の人権保護[情報保護、等]
 - ・ 倫理審査委員会の機能[臨床研究実施の適否・継続の審査、等]
 - ・ 実施研究者、臨床研究機関の長等の遵守事項の規定

臨床研究に関する倫理指針の見直しについて

平成19年8月より厚生科学審議会科学技術部会(の下の専門委員会)にて「臨床研究に関する倫理指針」の見直しに向けた検討を開始。

見直しに向けた主要な論点

- 臨床研究の形態と倫理指針の範囲
- 倫理審査委員会の充実
- 被験者の健康被害の防止及び救済
- 公的研究費や他制度との関連

臨床研究環境の整備
臨床研究の安全性の向上

平成20年7月31日改正告示

Ministry of Health, Labour and Welfare

細則、見直し、施行期日

<細則等>
指針の施行に関して必要な事項について、通知等で定める。
・平成20年7月31日付け医政局長通知(医政発第0731001号)
・Q&Aを平成20年12月26日に通知(医政研発第1226001号)。
・Q&Aの改正を平成21年6月12日に通知(医政研発第0612001号)

<見直し>
必要に応じ、平成25年7月31日を目途に検討した上で見直しを行う。

<施行期日>
平成21年4月1日より施行。

<指針運用窓口>
厚生労働省医政局研究開発振興課
TEL: 03-3595-2430
E-mail: rinshokenkyu@mhlw.go.jp

Ministry of Health, Labour and Welfare

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等(平成21年4月1日施行)

平成20年厚生労働省告示第415号

全体に関する規定・個人情報保護等

- 臨床研究の多様な形態に配慮した規定。(介入研究と観察研究・侵襲と非侵襲)
- 観察研究のインフォームド・コンセント、検体の保存、提供、利用について、「疫学研究に関する倫理指針」と同等の規定を整備。

研究者等の責務

- 臨床研究実施に際しての研究者等への研修受講の義務づけ。
- 医薬品、医療機器による予防、診断、治療方法に関する臨床研究(体外診断を目的とした研究を除く)においては、健康被害発生時の補償のために事前に保険等手段を講ずることを求める。
- 侵襲性を有する介入研究については、臨床研究の公表を目的とするデータベースへの登録を求める。

臨床研究機関の長の責務

- 侵襲性を有する介入研究で発生した予期しない重篤な有害事象、不具合等については、対処内容の公開及び、その内容の厚生労働大臣等への報告を求める。
- 全ての臨床研究において、重大な指針違反が判明した場合には、対処内容の公表及び厚生労働大臣等への報告を求める。

倫理審査委員会

- 臨床研究機関の長から、他施設の倫理審査委員会への倫理審査の依頼が可能となる。(現指針では、臨床研究機関が小規模の場合に限っている。)
- 倫理審査委員会設置者は、倫理審査委員が研修を受講するよう努めることとする。
- 倫理審査委員会については、定められた事項について、年一回、厚生労働大臣等への報告を求める。

その他(指針周辺の検討事項)

- 臨床研究に関する補償保険については、現在、複数の民間保険会社から保険商品化
- Q&Aの通知(平成20年12月、平成21年6月)

臨床研究に関する倫理指針(改正指針)施行後における「新たな治験活性化5カ年計画」の中間見直し検討会の審議をも踏まえた臨床研究推進のための課題

10

新たな治験活性化5カ年計画 今後のスケジュール

平成19年度 1年目 初年度
中核病院・拠点医療機関選定協議会設置
ベースライン調査

平成20年度 2年目
平成19年度 治験・臨床研究基盤整備状況調査
中核病院5機関2期目申請(一般公募)

平成21年度 3年目 中間年
平成20年度 治験・臨床研究基盤整備状況調査
見直し検討会(第1回:6月30日~第8回:1月19日)
中核病院5機関2期目申請(一般公募)

平成22年度 4年目

平成23年度 5年目 最終年度

5カ年計画 中間見直し

目標

- 新規性が高く、医学・臨床的にも価値のある治験が円滑に実施できる全国的な体制を構築
- 治験・臨床研究に関する技能を集積し、それらを中核とした拠点のネットワークを形成

臨床研究推進のための課題1

1 研究活性化の必要性・方向性

- **必要性**
 - 世界における最新かつ質の高い医療(医薬品・医療機器)を迅速に国民に提供すること
 - わが国の医薬品・医療機器産業の国際競争力を強化すること
- **方向性**
 - わが国発の革新的な医薬品・医療機器をタイムリーかつシームレスに創出するために必要な研究を推進すること
 - 具体的には、開発の早期段階の臨床試験やPOC試験等の臨床研究、適応拡大や製造販売後のエビデンスの創出(標準治療の確立等)に繋がる臨床研究の推進が重要

確実な成果に繋がる進めるべき臨床研究とは?
(目的、レベル、質など)

12

臨床研究推進のための課題2

2 研究者等への教育

- **必要性**
 - 臨床研究を実施するにあたり、単に医学的な専門知識だけでなく、研究に関する倫理等の知識を有することは、臨床研究を適正に実施するためには重要
 - 改正倫理指針において、研究者が研究に先立ち、臨床研究に関する倫理その他必要な知識について、教育を受ける義務が規定(臨床研究機関の長には確保措置義務の規定)
 - 治験・臨床研究をリードする研究者を育成するためには、被験者保護等の研究倫理に関する教育が重要であり、さらには治験・臨床研究を通じて医療の進歩を目指すことが医師として求められる資質であるということを卒前教育及び研修期間等を通じて身につけることが重要
 - 時間的な制約の多い研究者等が確実に教育を受ける機会の確保

種々のメディア・チャンネルを通じた研究者等への教育

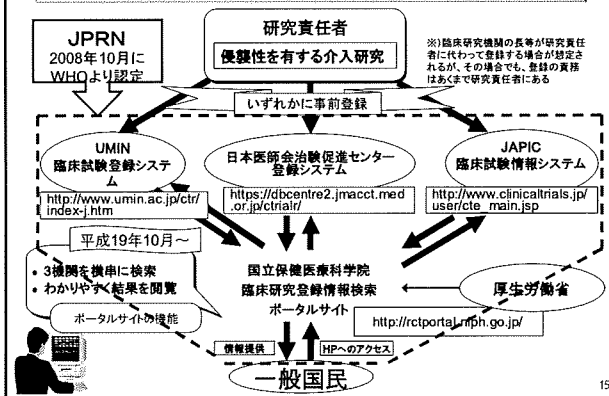
臨床研究推進のための課題3

3 臨床研究の情報公開

- **必要性**
 - 臨床研究の意義、必要性、仕組み等について、国民に対してより一層理解を図り協力を得るための啓発を強化する必要
 - 国内で実施されている臨床研究を横断的に検索可能な検索システム(Japan Primary Registries Network)が構築されたが、さらにこれが広く活用され、臨床研究に関する国民への情報提供・啓発につながっていくためには、国民の視点からよりわかりやすくかつ使いやすいものとするための改善が必要
 - 臨床試験の重複防止やPublication biasを排除するために、さらに改正ヘルシンキ宣言(2008年10月)に対応するために、臨床研究計画の事前登録が必要
- 【ヘルシンキ宣言】2008年10月第59回WHAソウル総会で修正
B. すべての臨床試験は、個別の被験者を募集する前に、一般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。

国民への啓発強化・JPRNの改善

臨床研究計画の事前登録



臨床研究推進のための課題4

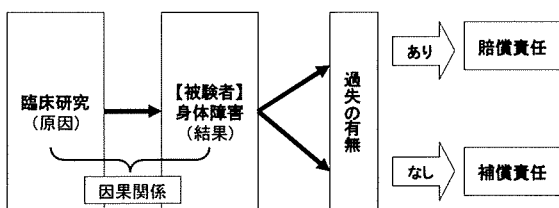
4 健康被害に対する補償

- **意義、必要性**
 - 改正倫理指針において、被験者の一層の保護を目的として、健康被害に対する補償措置が規定
 - 研究者等は、医薬品・医療機器による介入研究を実施する場合には、予め、当該研究の実施によって発生した被験者の健康被害に対する補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。
 - 研究内容や補償内容について研究者等は予め被験者のインフォームド・コンセントを受けなければならない。
 - 「補償」とは、過失責任がないものの、被験者保護の観点から一定の要件に該当した被験者を救済しようとするもの。補償保険への加入が勧められるが、自己資金での対応も可能であるため、必ずしも保険加入を義務付けるものではない(補償内容は「医法研補償のガイドライン」程度の内容で差し支えない。)

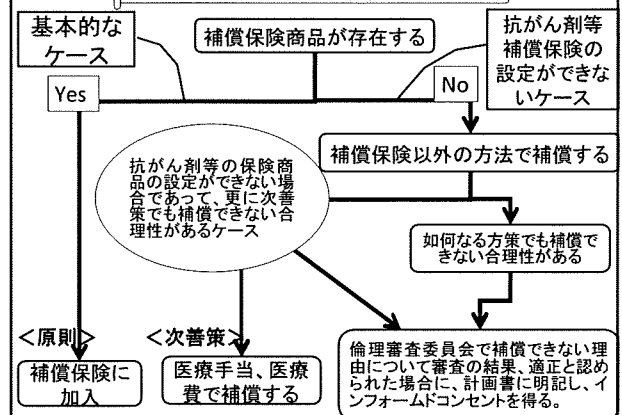
健康被害に対する補償等による一層の被験者保護

賠償責任と補償責任

- 臨床研究により、被験者が被った身体障害について、各研究者等が負う責任は、過失の有無により、以下の2つに大別される。



臨床研究における補償の考え方



臨床研究推進のための課題5

5 倫理審査委員会の審査を通じた臨床研究の適正化・効率化

● 意義、必要性

- 高い倫理性・科学性の確保された臨床研究を実施するために、倫理審査委員会の果たす役割は重要
- 倫理審査委員会の審議は、各メンバーの様々な立場による学際的かつ多面的な視点で行うことが必要である一方で、迅速さも求められる。
- 改正倫理指針では、「倫理審査委員会の設置者」は、倫理審査委員会委員の教育・研修確保に努めなければならないとされている。
- 倫理審査委員会の設置者は、手順書、委員名簿及び会議の記録の概要の公表や開催概要の厚生労働大臣への年1回報告など透明性が求められている。
- 効率的な審議のために、共同審査委員会等の設置、迅速審査の規定等を設定

【共同審査委員会】
他の臨床研究機関の長からの依頼による審査を行うことができる審査委員会、複数の臨床研究機関の長が共同で設置する審査委員会など

倫理審査委員会委員のスキルアップ、審査の迅速化

臨床研究推進のための課題6

6 臨床研究を支援する体制の整備・強化

● 意義、必要性

- 改正倫理指針において、研究者等に対する責務等が増大しているが、これらの責務等を充足することは臨床研究を適正に実施するためには必要。
- インフォームド・コンセントを得ることや臨床研究に係る事務を補助するために、臨床研究コーディネーター(CRC)等の支援スタッフの活用が重要。
- 実際には研究者がすべての業務を行っている事例が多く、必ずしも臨床試験支援人材の関与が十分ではない。
- 治験活性化5年計画に示されているとおり、CRCのみならず、生物統計家、DM、関係法令に精通した人材、経理面に精通した人材等の様々な専門的知識を有する人材を育成し、優れた人材の確保及び適正な配置が必要。
- 治験において蓄積されたノウハウがうまく臨床研究に活かされていない事例が多い。

臨床試験支援機能の設置・強化

臨床研究推進のための課題7

7 臨床研究の企画立案・助言の能力向上

● 意義、必要性

- 日本のイノベーションを発信し、革新的医薬品・医療機器の創出、標準治療等のエビデンスの確立等に繋がる臨床研究をリードするためには、自ら臨床計画が企画立案できる研究者を育成し、高度かつ専門的な知識が要求される臨床研究を円滑に実施する必要がある。
- かかる臨床研究は、大規模な臨床研究や国際共同研究となる可能性が大きく、他の研究機関との共同研究を主導できる能力が求められる。
- 「中核病院」においては、他の共同臨床研究を行う研究機関に対して、臨床研究に関するコンサルティング機能を提供することが求められている。
- 倫理性・科学性・社会的価値の高い臨床研究が行われるために、研究計画の適切な作成と審査、計画に沿った確実な実施、データの質の管理等、研究者のみならず、臨床研究に携わる全ての関係者による積極的な取組みが望まれる。

研究者のキャリアパス・キャリアローテーションを通じた能力向上

臨床研究推進のための課題8

8 利益相反への対応

● 背景

- 利益相反は産学連携が盛んになれば必然的・不可避的に発生するもの
- 公的研究の公正性、信頼性を確保するためには、利害関係が想定される企業等との関わり(利益相反)について適正に対応する必要がある。

● 利益相反(Conflict of Interest: COI)

- 利益相反とは、外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態をいう。
- 平成22年度以降の厚生労働科学研究費補助金の交付申請書提出前に、COI委員会が設置されず、又は外部のCOI委員会への委託がなされていない場合には、同年度以降の研究費補助金の交付を受けることはできない。

● 指針

- 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(平成20年3月31日通知)

利益相反の管理が重要なポイント!

最後に

臨床研究を適正に実施するために

- 臨床研究活性化の必要性・方向性の再認識
- 研究者等への教育(研究者、倫理審査委員会メンバーなど)
- 被験者の保護(健康被害に対する補償、安全性報告など)
- 臨床研究を支援する体制の整備・強化(事務局機能など)
- 臨床研究の企画立案・助言能力の向上
- 利益相反への対応

成 果 透 明 性 説 明 責 任 自 立

国民・患者に理解者・応援者を増やすことが肝要 23

厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

ひと、くらし、みらいのために

ご清聴ありがとうございました

Ethical Issues in Clinical Research

Jeffrey Kahn, Ph.D., M.P.H.
Director, Center for Bioethics
University of Minnesota

Policy responses

- **Policies focus on protection (from 1978)**
 - IRBs
 - Informed consent
 - Limitations on research on "vulnerable" subjects
 - children, prisoners, pregnant women, fetuses
 - More recent concerns regarding conflicts of interest

Where are we in protection of subjects?

- **Recurring Issues Past, Present and Future**
 - Quality of informed consent
 - Research/therapy confusion
 - Therapeutic misconception
 - Blurring roles of physician-researchers
 - Overarching trust by subjects
- **Implications**

Quality of informed consent: Present

- **High risk studies raised more ethical concerns (late 1990s research)**
- **Overpromising of benefit/underestimating risk**
- **Consent forms often difficult to understand**
 - reading level, technical language, overwhelming detail

Quality of informed consent

- **Excerpt from consent form for Phase I study:**
 - "One objective is to find out how patients respond to treatment...If the treatment works in your case, it may shrink your tumor or cause it to temporarily disappear, and/or prolong your life and/or improve quality of life"

Quality of informed consent

- **Patient -subject perspective:**
 - Differences in understanding meaning of research terms
 - risk: "experiment"; "research project"; "study"
 - benefit: "study"; "research project"; "experiment"
 - Recall signing consent form; questionable value
 - Consent forms often difficult to understand

Therapeutic misconception

- **Misinterpretation of risk and benefit even in Phase I trials**
- **Vulnerability of the sick; want to perceive therapy**
- **Motivated by better treatment and hope**

Research/therapy confusion

- **Public socialization to believe that physicians provide medical care**
- **Patient-subjects ignorant that they were in research; assumed therapy**

Research/therapy confusion: some qualitative evidence

- **6% of subjects believed they were not in research when record indicates otherwise**
- **6% believed they were in research when record indicates otherwise**
- **Patients viewed research as a treatment option**

Blurring roles of physicians-researchers

- **Plutonium injections—1940s**
- **Total body irradiation (TBI) experiments for cancer—1960s**
- **Ongoing in areas like gene transfer research**

Overarching trust by subjects

- **Trust in researchers**
 - **physician recommendation powerful**
- **Trust in hospitals**
- **Trust in system**
 - **hope and trust powerful and potentially beneficial and harmful**

Where we're going: Some changing concepts

- **Justice in early policy making regarding protection of subjects**
- **Justice in the 80s and 90s**
- **Shift to policies of inclusion**
- **New era in "protection" of human subjects?**

Justice in 1970s policymaking

- **Protect subjects from exploitation**
- **Splitting apart of risk and benefit could lead to unjust distribution**
 - **risk to individual subjects ("vulnerable") and benefits to later patients/society**

Justice in the 80s and 90s

- **Justice increasingly emphasized access**
 - **fairness of inclusion in research**
 - advocacy efforts driven by AIDS and cancer
 - "Clinical trials are health care too"--ACT-UP
 - perception of research as cutting edge therapy
 - sense of "protecting to death"
- **Emphasis on benefits of research**
 - **to individual subjects**
 - **to categories of individuals**

Shift to policies of inclusion

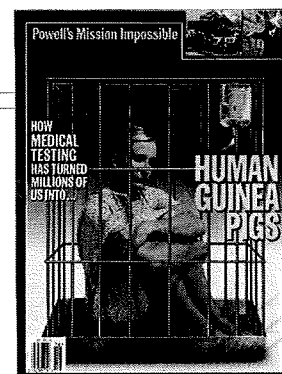
- **Women and minorities**
- **Moves to inclusion of children in drug research**
- **Federal research funding**
- **Emergency research**
 - **partly about guaranteeing access even for those unable to consent**

New era in "protection" of human subjects?

- **Guarding against overemphasis on benefits**
 - **research inherently carries risk, and not always beneficial**
 - **role of potential conflicts of interest?**
- **Avoid patient confusion**
 - **research vs. therapy and physician vs. investigator**
- **Ensure equitable access while protecting the interests of patient-subjects**
 - **need better understanding of who participates and why; incentives/barriers to research participation**

Implications for the conduct of research

- **Balance justice as access with adequate protection--embodied in trust**
 - **In investigators**
 - **In institutions**
 - **In protections and processes (IRBs)**
 - **undermined trust=less willingness of subjects**
 - to participate in research
 - to support research funding



Reporting Genetic Data to Research Subjects: A Scientific and Ethical Challenge

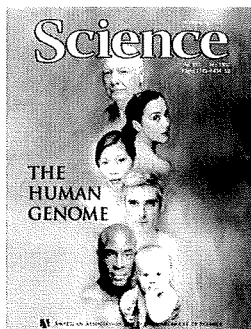
Russell V. Luepker, MD, MS
Mayo Professor
University of Minnesota

Keio University School of Medicine
February 20, 2010

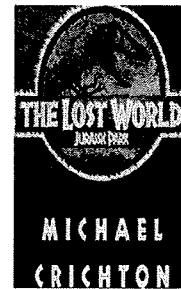
"MEDICAL RESEARCH STANDS poised as never before to fulfill its ultimate promise of solving the ills of mankind. Much of this optimism stems from the sequencing of the human genome and other achievements of the Human Genome Project (HGP)."

By: Ruth L. Kirschstein, MD
Principal Deputy Director
National Institutes of Health

US Medicine; January, 2000.



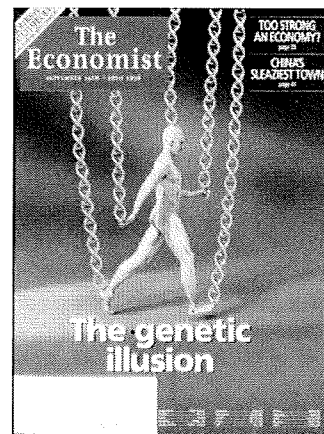
15-16 February, 2001



It's All About Cures and Cash

How the winner of the race to patent human genes may strike it rich

Source: U.S. News & World Report, January 8, 2001.



Genetic Determinism and Exceptionalism

Genetic Determinism: The view that genes are the primary determinant of biological processes and outcomes.

Genetic Exceptionalism: The view that genetic information is fundamentally different from other kinds of medical information and, as a result, deserves special protection, regulation and other exceptional measures.

Reality: With few exceptions, environmental and behaviors also play critical, even dominant roles and our ability to modify genes remains limited by the state of technology.

Source: Garrison LP, et al. Drug Metabolism Reviews 40:377-401, 2008

Genetics in Medicine is Rapidly Evolving

- Advances in technology
- Advances in communication and data sharing
- Becoming a part of many studies
- Element in personalized medicine
- Commercialization
- Legal issues

OVERVIEW

Context for Communicating Genetic Information in Research Projects

- History
- Critical Issues
- Subjects Perspectives
- NHLBI Recommendations

As Beskow, et.al. (2001) note, "the infancy of the genetic revolution and the very preliminary initial nature of research in complex disease genetics seemed to add support to recommendations to withhold research findings from individual participants because the implications of the findings could not possibly be determined definitively within the scope of a single study"

Source: Manolio TA. The American Journal of Bioethics 6:32-34, 2006.

Those against say:

- Field in rapid evolution
- Marker explosion
- Statistics evolving
- Reproducibility is a problem
- Lab quality - CLIA

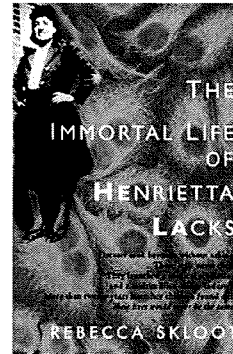
Public Expectations for Return of Results - Time to Stop Being Paternalistic?

- Increasing evidence that research participants, for the most part, wish to be offered research results
- But
 - Potential emotional distress
 - Inadequate interpretation
 - Inaccurate or misleading results
 - Financial costs

Source: Fernandez C. The American Journal of Bioethics 8:46-48, 2008.

Those in favor say:

- Subjects: have the right to know
- Analogy to clinical trials
- Personal health data: implications for present and future health
- The biologic material belongs to the subject
- Courts: Minnesota Supreme Court decision 2004 (Hudson DL Jr. Doctor's Duty Extends to Family: Minnesota Ruling on Genetic Testing Could Be Far-Reaching. American Bar Association Journal, June 11, 2004)



What should we tell research subjects?

Some clear current examples

What should we tell research subjects?

Some clear examples:

- Colitis Trial: BP 210/125

What do we tell research subjects?

Some clear examples:

- Insulin Clamp Study: LDL Cholesterol 189 mg/dl

Progress in Genetic Studies

- Early studies of families
- Sequencing studies
- Chips
- Genome wide scans, 500K, 1 million
- Targeted probes

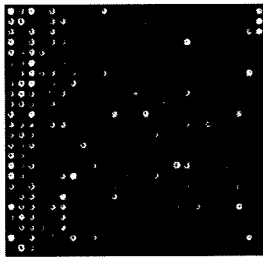
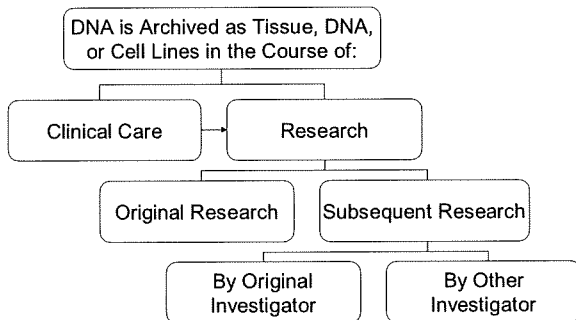


Figure 1 - Gene Chip (Affymetrix, Inc, Santa Clara, CA)

Stored DNA

- Samples forever-immortalized
- New studies within original grant
- Studies post grant funding
- Shared samples

Archiving and Sharing DNA



Source: Journal of Law, Medicine & Ethics 2008;286-291

Framingham Heart Study A project of the NHLBI & Boston University

DNA Request Forms

1. Phenotypic data
2. Genetic data
3. Expedited proposals
4. DNA request
5. What genotyping will be performed?

Framingham Heart Study DNA Request Form

DNA/genotyping (ng)	# of genotypes	Total DNA Request (ng)	DNA Plate Set	Description of Plate Set
			Family (Gen 1 and Gen 2) N unique=1375 N total=1563	Members of the 330 largest pedigrees from Gen 1 and Gen 2 used in the Marshfield Genome Scan. Some sample overlap with Gen 1 and Gen 2A
			Gen 1 N unique=660 N total=714	Original cohort
			Gen 2A N unique=1711 N total=1908	Formerly known as the Unrelated Plate Set. Comprised of Offspring Participants.
			Gen 2B N unique=1598 N total=1725	Comprised of Offspring Participants not included in the Gen 2A Plate Set
			Gen 3 N unique=4048 N total=4348	Children of Gen 2A and 2B Plate Sets
			NOS N unique=99 N total=106	Comprised of Gen 2A and 2B spouses

Willingness to Receive Results of Genetic Test: Distribution of Responses Among Cases and Relatives of Cases

	Case type	
	Cases n (%)	Relatives n (%)
I would want to know if the test showed that...I have an increased risk for cancer		
Strongly agree	34 (77)	66 (64)
Agree	8 (18)	30 (31)
Disagree	3 (4)	5 (5)
Strongly disagree	0 (0)	0 (0)
My children might have an increased risk for cancer		
Strongly agree	32 (80)	66 (68)
Agree	8 (18)	26 (29)
Disagree	1 (2)	2 (2)
Strongly disagree	0 (0)	1 (1)
My brothers and sisters might have increased risk for cancer		
Strongly agree	29 (64)	62 (62)
Agree	14 (34)	31 (32)
Disagree	2 (3)	6 (5)
Strongly disagree	0 (0)	1 (1)

Source: Genetics Testing 2008;12:415-420

Participant Preferences at Entry for Future Recontact and Future Disclosure of Individual Genetic Risk Information

Questionnaire statement	Preference	N (%)			
		Overall (n=1857)	Male (n=678)	Female (n=1181)	P value
"In case the researchers should discover at some time in the future that you have a particular genetic problem related to a serious disease(s) for which efficacious interventions might be available at that time."	Yes, I wish to be recontacted.	1599 (86.1)	601 (88.9)	998 (84.5)	0.020
	No, I do not wish to be recontacted.	246 (13.2)	70 (10.4)	176 (14.9)	
	Answer missing	12 (0.6)	5 (0.7)	7 (0.6)	
(Q1) "Would you wish to be recontacted by the researchers at that time so as to be given the opportunity to make a decision with regard to receiving the genetic risk information?"	I wish to know the details.	1521 (81.9)	576 (85.5)	943 (79.8)	0.024
	I do not wish to know the details.	162 (8.7)	49 (7.2)	113 (9.6)	
	I cannot decide my stance now.	84 (4.5)	24 (3.6)	60 (5.1)	
	Answer missing	90 (4.8)	25 (3.7)	65 (5.5)	

Source: J Epidemiol 2008;18:217-224

Response of Subjects to Genetic Information in Smoking Cessation Program

- Low income African Americans
- GST³ (GSTM1) genotype
- Biomarker feedback
- Improved cessation at 6 months but not at 12 months

Conference Report: Reporting Genetic Results in Research Studies: Summary and Recommendations of an NHLBI Working Group

Ebony B. Bookman, Aleisha A. Langehorne, John H. Eckfeldt, Kathleen C. Glass, Gail P. Jarvik, Michael Klag, Greg Koski, Arno Motulsky, Benjamin Wilfond, Teri A. Manolio, Richard R. Fabsitz, and Russell V. Luepker

Am J Med Genet Part A 140A:1033-1040, 2006.

Overview

- Background to the issue
- Some important considerations
- Recommendations

Background

Genetic testing: multiple laboratory techniques to analyze human DNA, RNA, proteins and metabolites that directly cause increased disease risk or are indirectly associated with increased disease risk (relatives/offspring).

Background

Purposes of genetic testing include:

- Diagnostic testing, e.g. Brugada Syndrome
- Prediction of future health risks, BRAC1/BRAC2
- Prediction of drug responses, Statin/Plavix/Aspirin
- Carrier testing: Cystic Fibrosis
- Determination of paternity
- Criminal cases

Background

- Research Testing vs. Clinical Testing
 - New discoveries vs. known associations
 - Research laboratories vs. CLIA certified laboratories
 - Genome wide scans
- Public Perceptions
 - High expectations

Considerations

- Evaluation Criteria for Genetic Testing
 - Analytic Validity
 - Clinical Validity
 - Clinical Utility
 - Ethical, Social and Legal Implications

Considerations

- Evaluation Criteria for Genetic Testing
 - Analytic Validity:
 - Is the test sensitive and specific for the variant?
 - Best is 100%
 - Is the test reproducible?

Considerations

- Evaluation Criteria for Genetic Testing
 - Analytic Validity:
 - Clinical Validity:
 - Is the test sensitive and specific for the disease?
 - Best is 100%

Considerations

- Evaluation Criteria for Genetic Testing
 - Analytic Validity:
 - Clinical Validity:
 - Clinical Utility:
 - Will the test lead to an improved health outcome?
 - Magnitude of risk
 - Potential for risk reduction
 - Previous life and health experience
 - Needs of family members

Considerations

- Evaluation Criteria for Genetic Testing
 - Analytic Validity:
 - Clinical Validity:
 - Clinical Utility:
 - Ethical, Social and Legal Implications:
 - What is the emotional, behavioral as well as the medical impact of receiving these results?
 - Psychological harm
 - Survivor guilt
 - Social stigmatization
 - Employment and insurance
 - Handling by health professionals

Added Considerations

- Monogenic disorders
- Polygenic disorders
- Environmental factors associated with risk
- Behavioral factors associated with risk

Summary

- Considerations by researchers
 - Analytic Validity
 - Clinical Validity
 - Clinical Utility
 - Ethical, Social and Legal Implications
- Little training and few resources among laboratory based researchers or clinicians
- Complexity of findings

Recommendations

1. Genetic results from research studies should be offered when:
 - a. Established analytic validity
 - b. Associated RR is ≥ 2.0 in several studies
 - c. Important health and/or reproductive implications
 - d. Proven therapy or preventive measures available

Recommendations

2. Genetic tests meeting these criteria (www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshops/gen-e-results.htm)
3. Participants agree to receive results
4. IRB should have input
5. Alerted as soon as possible, preferably before publication

Recommendations

6. Consent forms should address the issue of reporting of genetic results
 - a. Permission
 - b. Method and content of reporting described
 - c. Costs of follow-up care
 - d. Questions answered by trained individual
7. Results returned by qualified person or by letter with access to qualified person
8. Available one page descriptions of condition discovered and risks involved
9. Appropriate referrals available

Recommendations

10. Education of staff, IRB, etc.
11. Harmonizing recommendations across agencies
12. Consensus panels to judge diseases eligible for inclusion

Summary

- Scientific advances move us into uncharted waters
- Traditional practices do not give us enough guidance
- First responsibility is to our subjects and patients
- Common systems for reporting reduce ambiguity and help meet our ethical obligations
- Required to move forward benefits of genetic research

Biostatistical Support for Clinical Trials

Keio University
February 20, 2010

John E. Connett, PhD
Division of Biostatistics, School of Public Health
University of Minnesota

Keio February 2010 Biostats for Clinical Trials

1

Biostatistical Support in General

Clinical trials typically need both biostatistical support and data management/clinical bioinformatics support. How much such support is required depends on the size, complexity, and number of clinical sites.

Keio February 2010 Biostats for Clinical Trials

2

Bioinformatics Support

Bioinformatics support includes computer servers, software (for data management and data entry) and staff with expertise in data management.

Servers: Typically Windows, Unix or Linux computers with sound backup systems.

Software: Data management systems and data entry systems (probably including web-based

3

Bioinformatics Support, 2

Data management staff:

1. Systems programmers: know and can manage operating systems, install software, oversee backup, etc.
2. Data management personnel: know both the basic principles of data management and also have experience with specific data management packages

4

Bioinformatics Support, 3

Data quality control staff: These are people who can (1) assist in setting up databases and data entry programs, (2) review completeness and accuracy of data on a regular basis and produce reports, (3) communicate with clinical staff to obtain missing data, make error corrections, update files, assist with data audits as needed

5

Biostat/Bioinfo Support for a Small-Medium Sized Trial (N = 200-500)

90% of cost is personnel ...

- Senior biostatistician (preferably with a PhD), 15-30 % time
 - MS level biostatistician, 25-50 % time
 - Data management staff: 25-35 % time
 - Data quality control: 20 % time
 - Other clerical/admin: 10-20 % time
- Total Personnel: 95-155 % time.
Personnel Cost (in U.S.): \$86K-\$150K

Keio February 2010 Biostats for Clinical Trials

6