

臨床研究の様々なデザイン

- 後ろ向き観察研究
 - 入院患者のカルテ調査など 単施設でも可能
 - 低予算、低人員で可能 IC不要なことが多い
 - 研究計画とCRFは必要
- 前向き観察研究
 - 多数の症例収集のため、多施設で行われることが多い
 - 症例数が多いため、CRF作成を含めた事前準備は必須
- 前向き治療介入研究
 - 十分な事前準備は必須

準備段階：説明同意文書作成

- 医師は素人にわかりやすい表現は苦手である
 - 研究計画の要点を、患者さんにわかりやすい言葉で表現することに留意する
 - 義務教育終了しただけの教育レベルでも読めて分かる表現にする
 - 表や図等も適宜用いて、わかりやすく表現する
 - 研究は「治療行為」ではないことを理解してもらえない内容にする

説明文書：研究者が作ると・・・

(別紙3)
 The Study on the Contribution of Genetic Factors of Dietary Vitamin K Intake to Individual Warfarin Dose (Downward Study)
 「ワルファリン至適用量に対する遺伝子多型と食事の影響の検討」
 説明文書

【研究への協力の任意性と撤回の自由】

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制いたしません。同意しなくてもあなたの至適用量に何もありません。遺伝子の解析については別紙をご覧下さい。また、一度同意した場合でも、あなたが突然退学を希望することなく、いつでも同意を撤回することができます。その場合は採血した血液やあなたの検査結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を撤回した時点で至適量の確立などで公表されていた場合には、調査結果などを廃棄することができない場合があります。

【研究目的及び内容】

この研究はワルファリンというお薬の用量と遺伝子や食事内容の関係を調べることで、より適切な用量があるようにしようとするものです。ワルファリンは血液を固まりにくくする働きをします。血液が固まるようになりすぎると血栓症の予防を目的として広く使用されています。しかし、ワルファリンが有効かつ安全である範囲は個人によって異なり、また同じ方角のワルファリンを服用していても、効果が変わることがあります。ワルファリンは効き目が強すぎる場合は起こしやすくなり、効き目が弱いと血栓症や出血傾向を長しやすくなります。以前から、

説明文書：CRCが作ると・・・

(別紙3)
 「ワルファリン至適用量に対する遺伝子多型と食事の影響の検討」
 (多施設共同研究)参加のお願い



【研究への協力の任意性と撤回の自由】
 この研究へ参加するかどうかはあなたの自由意思で決めてください。強制いたしません。参加しなくても、今後のあなたの健康には何もありません。また、研究に参加しなくても、今後のあなたの健康には何もありません。また、一度同意した場合でも、途中でやめたい場合は、いつでも同意を取り消すことができます。その場合はあなたのアンケートや検査結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時点で至適量の確立などで公表されていた場合には、調査結果などを廃棄することができない場合があります。

【研究目的及び内容】

「ワルファリンについて」
 ・ 現在用いられているワルファリンは、血液を固まりにくくする働きをするので、血栓が出来るのを予防する働きを目的として広く使用されています。

準備段階：CRF作成

- 医師は、そもそもCRFを作らない
- CRFとはなにか？ 「症例報告書」
 - 研究計画で収集することになっているデータを、全て記載する用紙
 - 治療介入試験であれば、有害事象出現時の報告様式も必要
 - CRF以外にデータを記載しないので、全部書けるようにしておくことが必要
 - CRFのデータを元にして解析データベースが出来る

Case Report Form (CRF)の意義

- これがないと、多施設共同研究は破綻する
- いい加減に作るという加減なデータしか収集できない
 - 生化学検査と書いてあるだけで下位項目がない
 - 項目はあるが実施時期がわからない
 - 検査の単位が書いていないので、集まったデータの値が施設によってバラバラ・・・
 - 心機能検査の方法が書いていないので、施設によってエコーだったりカタだったりシンチだったりバラバラ・・・

そもそもはプロトコルに全部記載すべき事項・・・

準備段階：その他

- 中央事務局の準備
 - 参加施設のとりまとめ・連絡・教育
 - 研究資金計画
 - 有害事象取扱手順作成
 - モニタリング手順作成
 - 各種委員会設置
 - 研究資材の開発 などなど
- 各サイト内の準備
 - 患者スクリーニング・リクルート方法の提案
 - 関係各部門との調整
 - 検査等実施手順の作成
 - スケジュール管理の準備 などなど

研究者によくある誤解

- 倫理審査委員会の承認をとることが「目的化」してしまう
- 倫理審査委員会の提出書類さえ作れば研究はできると思っている



「ト書きのない台本」
「舞台装置のない舞台」
・・・芝居にならない・・・

ト書きがない場合

隣人「なぜ、こんなじいさん？」

父親「いや、その、・・・」

娘「いったいどうもなるものなの？」

隣人「ああ、良かった。助かった。」

父親「あ、あなたでしたか。」

隣人「迷惑をおかけしました。」

ト書きがある場合

隣人の庭の花を摘み取っている父親に
母親「なぜ、こんなことさ？」

父親は、花束を持ったまま立ち去る
父親「いや、その、・・・」

娘、冷たい口調で
娘「いったいどうもなるものなの？」

隣人が庭に駆け込み、息を切らして
隣人「ああ、良かった。助かった。」

父親、ほろとじた口調で
父親「あ、間に合いましたか。」

隣人、母親と隣に頭を下げて
隣の人「迷惑をおかけしました。」

自主臨床研究の場合

- 研究計画書とIC文書だけでは研究は実施できない、ということに、多くの研究者が、まだ気づいていない（一度つまづいた者だけが知っている・・・）
- 実施の手順、役割分担、スケジュール管理の方法、責任の所在、問題が起こった場合の対処などを事前に考えることが必要
- 治験の経験のあるCRC等が助けになる

実施段階：事務局の役割

- 自主臨床研究では、研究者＋秘書/事務補助員が事務局を運営することが多い
- 秘書/事務補助員の業務例
 - 事務処理、研究費経理関係
 - 他施設との連絡、調整
 - 会議の準備、資料作成
 - パソコンを使ったデータ整理 などなど
- 実際の患者対応は困難だが、検査スケジュール管理等は可能
- 患者対応にCRCが入ると、鬼に金棒

実施段階：ミーティングの効用

- 1回10分でもいいから定期的に事務局でミーティングを
- 出席者：研究者、秘書さん、協力者等
 - 進捗が予定通りかどうか
 - 予定通りでなければ、問題点はなにか
 - 患者さんとの間に問題はないか
 - 今後の予定を確認 等
- 研究を進めながら軌道修正できる
→ 研究成功のためのカギのひとつ

モニタリング計画

- モニタリングの目的
 - 研究参加者を守るため
 - 試験の科学的品質を守るため

試験の「科学的品質」とは・・・
• Impact factorsの論文雑誌に載るような試験・・・

- 最初に決めた計画通りに実行されているか
- データの取り忘れ、記載ミスなど多発していないか
- 登録した参加者の大半が試験を満了できているか 等々

↑ 治験と同様臨床試験でも重要だが現状では実施困難

NIH policy for data & safety monitoring

- 米国NIHが1998年に公表
- NIHが支援する全ての臨床研究に適用
- 各Institutes&Centers(IC)は、全ての介入試験について、責任をもってDSMを準備し、モニタリングが適時適切に行われるよう監督し、報告を受ける
- DSMに関わる人材について言及(COI管理を含む)
- 臨床試験の相によって異なる方法を提案

様々なモニタリング計画

- 進捗状況のモニタリングは全研究で実施
(研究者自身が実施してもよい)
- 研究参加者にminimal riskを越えるリスクがかかる研究では、独立したモニター責任者による安全性モニタリングが必要
- 治験と同様、臨床試験でも研究協力者の参加が不可欠
- 治験で実施するようない、施設での直接閲覧は臨床試験では実施困難、主として中央モニタリング

モニタリング計画の例

1. 試験の進捗状況
被験者登録数（月別、累積、施設毎など）
 - ・ データ収集状況と記載内容（未記載項目など）
 - ・ 試験中止例、脱落例の理由と頻度、転帰など
 - ・ 各施設のプロトコル遵守状況
（選定基準逸脱例の登録、併用禁止薬の使用、検査漏れなど）
 - ・ 被験者の治療遵守状況（薬の飲み忘れ、来院忘れなど）

中央事務局で定期的にミーティングを行い、問題点の把握と修正を適宜実施するとよい

モニタリング計画の例

2. 安全性のモニタリング
。 研究中に起こった有害事象を、研究による介入との関連の有無に関わらず収集
- 。 重篤な有害事象（通常は、死亡・死亡の恐れ・入院または入院期間の延長等）はその都度情報収集し、介入との因果関係を検討、必要に応じてプロトコルや説明文書を改訂、施設の長、倫理委、及び全参加施設にも連絡
- 。 他の有害事象は、定期的に集計し、頻度、内容を検討

重要なのは研究者と独立した第三者が検討すること

まとめ

- ・ 臨床研究を取り巻く世界の状況はどんどん変化している
- ・ 日本の研究者は世界の状況から取り残されているかもしれない
- ・ 論文発表後にも世界から研究の質を評価する厳しい目がある
- ・ 一方で、観察研究でも、メタ解析の対象となるような論文を出せば、さらなるエビデンス構築に貢献可能
- ・ 研究を実施するときは、準備段階からきちんとやっつけていきましょう

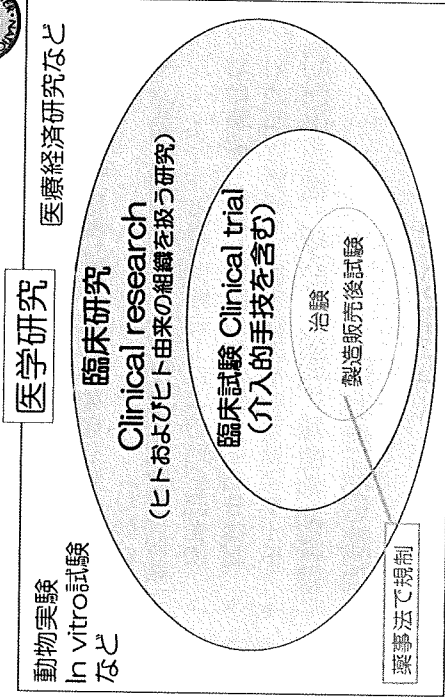
医薬品開発における 臨床研究の役割

国立循環器病センター
臨床研究開発部
山本 晴子



臨床研究って何？

臨床研究って何？



臨床研究あれこれ

- ・ 観察研究
 - 「見るだけ」の研究
 - 通常の治療、生活を送る中でのデータを収集
 - 「前向き」研究と「後ろ向き」研究
- ・ 介入研究
 - 「割ってはいはいる」研究
 - 新しい治療法を試してみる
 - 「人体実験」と紙一重になりかねない

※「疫学研究」 < 「臨床研究」

最古の臨床研究



- ・ 旧約聖書Daniel書 (1: 11-16)
 - 「そこでDanielは世役に言った・・・10日間、しもべ達を試してみてください。野菜を与えて食べさせ、水を飲ませてください。そのようにして、彼らの顔色と、国王の食べるごちそうを食べている若者達の顔色とをあなたの目で見比べて、あなたの見るところに従ってこのしもべ達を扱ってください。」
 - 10日後、野菜と水を食べた若者の方が、国王と同じごちそうを食べた若者より元氣そうだった・・・

丸善「NHK臨床研究の基本と実際」より

疫学研究始め



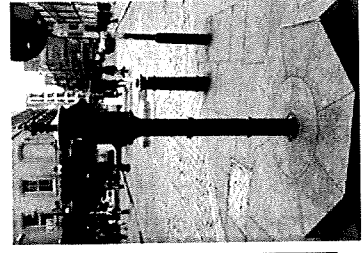
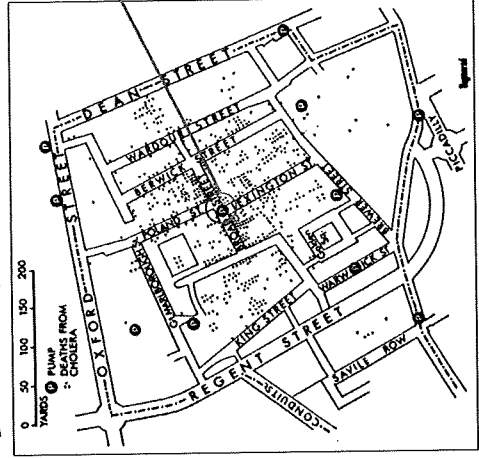
- ・ コレラは19世紀の「黒死病」であった
- ・ コレラは元来インド周辺の伝染病、人口の流入とともに1831年に英国に侵入
- ・ 当時は治療法なく、死亡率75%
- ・ 1884年にコッホがコレラ菌を発見するまでは原因不明。当初は空気感染すると思われていた

ジョン・スノーとコレラ



- ・ スノーは、コレラの流行地域の真ん中でも、死者の出ていない区域があることなど、空気感染では説明できないことに気づいた
- ・ アルコールのせいかもしれないが、女子供などに患者が多い
- ・ 「ひよっとして・・・飲み水？」←スノーの仮説
- ・ ロンドン地図にコレラによる死者を書き込み、飲料水のポンプの位置との関連性を検討、さらに離れた場所の死者の飲料水の出所なども調査

「ブロード・ストリート事件」



スノーの「介入」とその後



- ・ スノーは、原因と思われるポンプの取っ手ははずして閉鎖してしまった
- ・ その後、周辺住民のコレラ感染は減少
- ・ 「観察」から原因を推定し、推定した原因に対して「介入」した結果、事象が変化して「原因」と「結果」の因果関係が成立



因果関係の妥当性

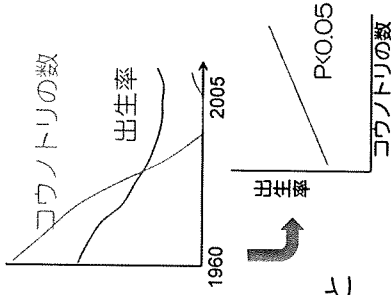


- ・ 関連の一致性 (consistency)
: 違う国、違う時代でも同じことが起こるか
- ・ 関連の強固性 (strength)
: 量一反応関係が成立するか
- ・ 関連の特異性 (specificity)
: 原因のある所に結果があり、結果のある所に原因があるか
- ・ 関連の時間性 (temporality)
: 原因→結果の順になっているか
- ・ 関連の整合性 (coherence)
: 既知の知識体系と矛盾しないか

参考：原因と結果の因果関係



- ・ 兵庫県・但馬地方には昔はコウノトリがたくさんいたが、減少してしまった
- ・ コウノトリの減少とともに地域の出生率も減少した
- ・ コウノトリ保護運動を繰り返して、数はまた増えてきてそれとともに出生率も上昇



→コウノトリが減ったことが出生率減少の原因?!



日本における臨床研究



日本人の国民病：脚気



- ・ 平安時代、白米を食べ始めた貴族に脚気が多発
- ・ 白米の普及とともに、江戸時代には脚気は全国に広まった
- ・ 経験的に蕎麦、麦飯などを食べると脚気が治ることは知られていた
- ・ 大正末期には、国民の脚気死者数は2万5千人/年以上となり、結核と並ぶ二大国民病といわれた

軍隊と脚気



- ・ 日本帝国陸海軍では兵士の食事は白米食のため、脚気が蔓延
- ・ 戦いによる負傷よりも脚気による病人、死者の方が多くくらしいの状態が続いていた
- ・ 原因は不明で「伝染病説」「白米食原因説」「中毒説」などが挙げられたが、「伝染病説」が優勢だったため、予防法がわからず有効な対策が打てなかった

海軍医・高木兼寛



- ・ 英国に留学して英国流の実証的医学を学ぶ
- ・ 海軍の脚気患者が下士官以下に多く、上級士官に少ないことに気づき、食物の違いに着目、タンパク質の多い洋食にすれば脚気予防が可能と考えた
- ・ 1882年、練習艦「龍驤」は272日の航海中に乗組員278名中161名が脚気に罹患、うち25名が死亡
- ・ 高木は2年後、練習艦「筑波」で食事を洋食に変更して同じ航路を航海させた結果、乗組員333名中脚気患者は16名のみで死亡者なし！

陸軍医・森林太郎(暹外)



- ・ ドイツに留学し、ドイツ医学に卓越
- ・ 脚気の原因は伝染病と考えていた
- ・ 食事と脚気改善の因果関係は、ドイツ医学的に証明されていなかったため否定
- ・ 結果として陸軍は白米食に固執



日露戦争中、陸軍では脚気患者が25万人、うち2万7千人が病死(戦死者よりも多い) (同じ時期、海軍の脚気患者は87名のみ)



後日談：ビタミンB1発見まで

- ・高木兼寛は「観察研究」から「介入研究」を計画・実施して、脚気と食事の因果関係の証明に成功。しかし「タンパク質と炭水化物の比率」説自体は間違っていた
- ・ビタミンB1の発見は1912年(鈴木梅太郎が抽出、オリザニンと命名)、脚気がビタミンB1欠乏による病気であることは1925年(大正14年)によりやく確定



コシラと脚気の歴史から

- ・スノーも高木も、「観察研究」の結果から疾病の原因と結果の因果関係について仮説を立て、それを「介入研究」で実証
- ・どちらも、疾病の根本原因は解明していないが、治療法は見つけることができた
- 「臨床研究」の成果と限界
- ・疾病の根本原因の探求には、科学技術の進歩を待たなければならぬ場合も多い
- 「基礎研究」の成果と限界



現代の疫学・臨床研究 ～フラミンガム研究～

- ・第2次世界大戦後、米国では車や生活家電が浸透、ファストフードが発達、あっという間に「動脈硬化大国」に
- ・1945年にはルーズベルト大統領が脳出血で死亡。1950年前後には死因の8割が循環器疾患
- ・当時の米国・国立保健研究所(NIH)は、心血管予防のための疫学研究を国家プロジェクトとして実行することを決意



フラミンガム心臓研究

- ・当時、心筋梗塞等の心血管疾患の原因は不明。経験的には高血圧、身体活動量低下、脂肪摂取量などが関係ありそうと思われた
- ・研究開始前に心血管疾患に関して11の仮説を立て、それを検証するための研究計画を立案
- ・ボストン郊外のフラミンガムの健康な成人市民から募集した5209人に、2年毎に80の検査項目を実施し、20年間継続することにした
- ・町内に専用の研究所を設置
- ・パソコンもない時代、初期のデータ整理は手作業

フラミンガム研究でわかったこと

- ・「危険因子」：この用語自体がフラミンガム研究で作られた。また、高血圧、高コレステロール血症、肥満、喫煙が「危険因子」であることがわかった
- ・「至適血圧」：フラミンガム研究の結果により、至適血圧が年を追う毎に低下
- ・「高血圧」から「心不全」へ：高血圧から心不全にいたるプロセスが示された
- ・多変量解析等の様々な新しい統計的手法が、この研究の解析の中から生まれた

↑ これらの研究成果を検証するために、大規模な介入研究が計画・実行されるようになった

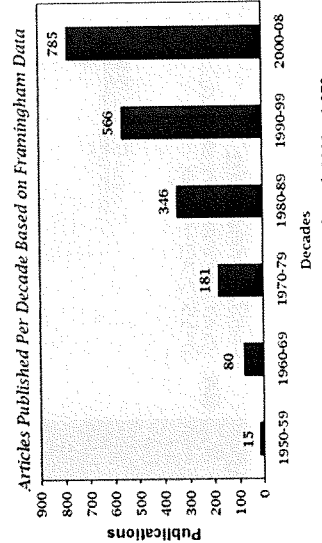


現在も、オランダ
ル研究の他に第2世
代、第3世代の研究
などが実施中

小さな町が世界を救った！ ～フラミンガム研究～



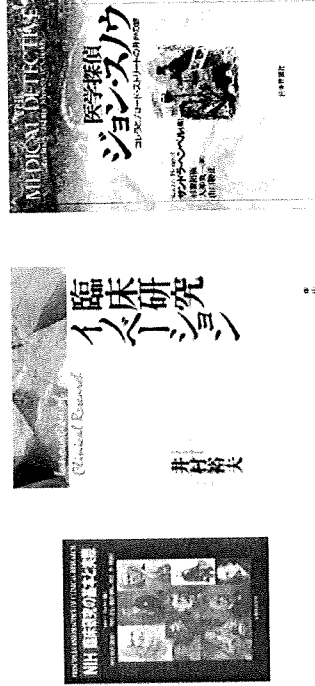
初代Director
Thomas Dawber 医師



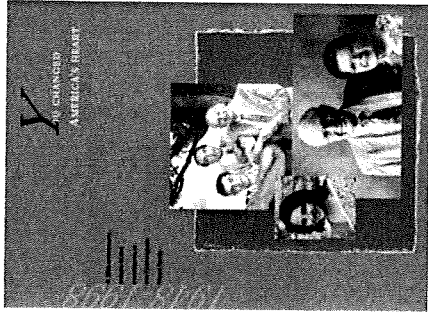
Total articles published 1950 through 2008 = 1,973



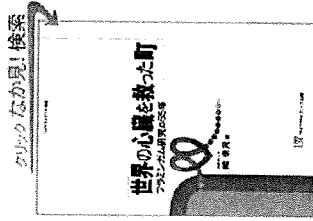
参考文献



参考文献



FHSの50年目の記念誌
www.framinghamheartstudy.org
からダウンロード可能



のリンクをなかに見! 検索



現代の医薬品の開発



「副作用」と「薬害」

- ・ くりには必ず「主作用」と「副作用」がある
- ・ 「主作用」は病気の治療に関わる作用 それ以外が「副作用」 特に患者にとって不都合な作用が「副作用」と呼ばれることが多い (by 日本薬学会)
- ・ 「薬害」の定義は定まっていない
- ・ 「医薬品の有害性に関する情報を、加害者側が(故意にせよ過失にせよ)軽視・無視した結果、社会的に引き起こされる人災的な健康被害」(片山冽彦)
- ・ 欧米に「薬害」という訳語はなく、一般には SCANDAL と表現されることが多い



サリドマイド薬害事件

- ・ 発売当時は鎮静・催眠剤だったが、安全であるとの評判から妊婦にも処方された
- ・ ドイツで1957年に販売開始 小児科医レントツが四肢が異常に短い先天奇形の子供の誕生が増えたことを知り、調査の結果サリドマイドの催奇形性を1961年11月18日製薬会社に警告
- ・ ドイツではレントツ警告の8日後から回収開始。欧州全体でも同年中に回収された
- ・ 日本では1958年に販売開始 1962年になって発売中止(ドイツでの回収開始から294日後)
- ・ 被害者数は全世界で3900名 ドイツが最多で3049名、日本は309名 米国は0名



サリドマイドの「副作用」



- ・ 副作用である血管新生阻害作用が、妊娠初期の四肢の毛細血管発達を阻害したことで、奇形が生じた
 - ・ 同じ血管新生阻害作用が、ある種の疾病には「主作用」として利用可能
 - 多発性骨髄腫の治療；2008年9月に国内認可
 - 糖尿病性網膜症と黄斑変性症の予防
- ※ハンセン氏病治療薬としてブラジル、米国内で認可

SMONとキノホルム



- ・ SMON：subacute myelo-optico-neuropathyは、1955年頃より発生、1967～68年頃多量発生
- ・ 当時は原因不明 ウイルス原因説等諸説あったが、現在では整腸剤キノホルムの重篤な副作用と認定され、1970年販売中止
- ・ 国内では「SMONがキノホルムで治る」といった説すらあり、薬害問題が拡大・重篤化し、現在も患者が多数存在

キノホルムとアルツハイマー病



- ・ アルツハイマー病の原因のひとつが、βアミロイドの沈着と言われるが、これに亜鉛と銅イオンが関与
- ・ キノホルムはキレート剤で、銅イオンや亜鉛イオンを取り込み、組織内から除去
- ・ 米国、オーストラリア等で臨床試験が実施され、ある程度効果がみられた
- ・ SMONの原因は重篤なビタミンB12欠乏といわれ、ビタミン補充をすれば抑制可能と考えられた。実際、36週間投与してSMONの発生なし

毒性学的には・・・



- ・ 全ての物質は「毒」である
- ・ 酸素： 高濃度酸素の吸入は毒性あり
例) 未熟児網膜症を起こしやすい
- ・ 窒素： 高分圧窒素の吸入で窒素中毒(窒素酔い)減圧症
- ・ 水： 大量飲水による水中毒
→場合によっては死に至る

毒性学のもう一つの真実



- ・ 物質の毒性は、生物の種毎に表現が異なる
- ・ サリドマイドは、ラットとマウスを用いた動物実験では催奇形性がみられなかった
- ・ 後にウサギで実験して、初めて毒性を確認
- ・ 毒性の試験では、必ずげっ歯類と非げっ歯類を含む複数の種類の動物を使用することが決められた



開発段階		適応条件
創薬化合物数 =約30万	基礎研究 2~3年	新規物質の探索・創薬
	非(前)臨床試験 3~5年	物理化学的研究
		薬物薬理試験 一般薬理試験 一般毒性・特殊毒性研究 薬物動態研究
臨床試験(治験) 3~7年	第I相試験 (臨床薬理試験)	GCP
	第II相試験 (探索的試験)	
	第III相試験 (検証的試験)	
	承認申請 承認審査	医薬品製造(輸入) 承認・許可
承認取得数 =50	承認審査 1~2年	



それでも毒性の評価は困難

Fialuridine (FIAU)の経験

- ・ NIHが慢性B型肝炎治療薬として開発
- ・ 動物実験では肝・脾・膵・骨格筋・神経への毒性みられず
- ・ 1993年、6ヶ月間の臨床試験を15名の患者で開始
- ・ 13週で全員に乳酸アシドーシスと肝不全が突然発症→投与停止したが肝・膵障害で5名死亡、2名は肝移植で救命



Fialuridineの毒性

- ・ 患者の組織所見では、肝細胞のミトコンドリア異常と脂肪蓄積 肝細胞壊死はなし
- ・ 反復毒性試験での致死量の種差
 - ヒトとラット；2000倍以上
 - ヒトとイヌ；10倍以上
 - ヒトとサル；100倍
 - ヒトとウッドチャック；30倍以上



TGN1412の経験

- ・ドイツの企業が白血病と自己免疫疾患の治療薬として開発したCD28アゴニスト作用を有するモノクローナル抗体
- ・2006年3月、初めてのヒトへの投与試験で健康成人6名に1回投与
→6名全員に発熱、ショック、多臓器不全等が出現し、ICUで治療（幸い死亡者は0）
- ・カニクイザルではヒトの500倍の量を4週間投与しても問題なかった

1 2000 新薬の開発は、大きな夢への挑戦です。

この新薬の開発には、約1000名を必要としています。新薬の開発費は、約2000億円です。新薬の開発には、約1000名を必要としています。新薬の開発には、約1000名を必要としています。

製薬協

「うっかりミス」とうまく付き合うために

「脂肪肝メダカ」でできた 新薬の研究動物として期待

脂肪肝メダカは、脂肪肝のモデル動物として知られています。脂肪肝は、肝臓に脂肪が蓄積する病気です。脂肪肝は、糖尿病、高脂血症、高血圧などの生活習慣病と関連しています。脂肪肝は、肝臓の機能を低下させ、肝臓がんの原因となります。

脂肪肝メダカは、脂肪肝のモデル動物として知られています。脂肪肝は、肝臓に脂肪が蓄積する病気です。脂肪肝は、糖尿病、高脂血症、高血圧などの生活習慣病と関連しています。脂肪肝は、肝臓の機能を低下させ、肝臓がんの原因となります。

患者さんから信頼される研究者であるために知っておくべきこと

ジェンナーと種痘



- ・世界初のワクチン：
エドワード・ジェンナーの種痘
- ・天然痘に似た牛痘(牛の病気)に
罹った人は、その後天然痘に罹らない
- ・牛痘患者の水疱の膿を健康な少年の腕に植え付け
て、牛痘に感染させた→さらに2ヶ月後、天然痘の
膿を同じ少年に植え付けたが、天然痘を発症せず
→1798年に種痘の天然痘予防効果を発表

そして1980年5月にWHOが天然痘根絶宣言

ジェンナーは偉大、しかし



- ・健康な少年が対象
→少年は、実験台にされた
- ・牛痘患者の水疱の膿を植え付けて、牛痘
に感染させた
→植えられた膿の安全性は不明
- ・さらに2ヶ月後、天然痘の膿を同じ少年に
植え付けた
→天然痘にかかるかもしれない処置を
故意に行った

少年の立場から見れば、非倫理的な「人体実験」

臨床研究のDark Side



- ・ナチスの人体実験
→ニュルンベルクコード(1949)
- ※日本軍も生体実験を行ったが不問・・・
- ・米国・WillowbrookのB型肝炎研究、
Tuskegeeの梅毒研究 etc. etc. etc.
→National Research Act (1974)
ベルモント・レポート(1979)
コモン・ルール45CFR46(1981)

全ての規制は“Born in Scandal”

人を被験者とした研究の綱領と ガイドライン



- ・ニュルンベルクコード(1949)
- ・ヘルシンキ宣言(1964, 1975, 1983, 1989,
1996, 2000, 2002, 2004, 2008)
- ・ベルモント・レポート(1979)：生命倫理原則
- ・コモン・ルール45CFR46(1981)
- ・CIOMSによる被験者を含む生物医学的研究のため
の倫理ガイドライン(1993)
- ・三極(日・米・EU)ICH-GCP(日本では治験のみ適
用)
- ・臨床研究に関する倫理指針(2003、厚生労働省)



ベルモントの生命倫理原則

人格の尊重： respect for persons

善行： beneficence

公正： justice

※ のちに無危害 (non-maleficence) が加わり4原則となった



人格の尊重

respect for persons

・ 個人の自己決定と自立的な行動は尊重され侵害されてはならない

→ 研究への参加や参加継続に関する

インフォームド・コンセント

※ 特に社会的弱者は守られるべき

シエンナーは少年とその親に実験の内容と危険性を説明し、文書による承諾を得なければならなかった



善行 beneficence

・ 他人に害を与えてはならず、利益は最大に、リスクを最小にし、福祉を増大させなければならない

シエンナーは、少年に種痘をした後で、天然痘の膿を植え付けてはいけなかった

↓ どうやって効果を調べる？

・ 種痘をした人としなかった人で天然痘発症率の差を比較する (治療法の真の効果を評価)
・ 天然痘に対する抗体価を種痘の前後で測定して免疫能の獲得を検討する (代替の評価)



公正 justice

・ 研究による利益や負担を公平に分配しなければならぬ (配分の正当性)

→ 被験者の選定を公平におこなう

- 被験者は研究の受益者であるべき

Bad ex)

アフリカでAIDS治療薬の試験を実施

→ 開発された新薬は高価でアフリカ人が使用できない

シエンナーはその少年だけでなく、村中から実験台になってくれる人を募集すべきだった



“What Makes Clinical Research Ethical?”

JAMA 2000; 283: 2701-2711.

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD
David Wendler, PhD
Christine Grady, PhD

Dept. of Clinical Bioethics, Warren G.
Magnuson Clinical Center, NIH



倫理的であるための7つの条件

1. Value : 研究結果が公共の福祉に役立つか
2. Scientific Validity : 計画は科学的に妥当か
3. Fair Subject Selection : 選択方法が公正か
4. Favorable Risk-Benefit Ratio : リスクが最小限に抑えられているか
5. Independent Review : 倫理委員会審議
6. Informed Consent : 十分な説明と自発的同意
7. Respect for Potential and Enrolled Subjects : 患者のプライバシーと自己決定を守り、新たな安全性情報について知らせていく

Emanuel E. et al. JAMA 2000; 283: 2701-2711.



現代の臨床研究だったら

- ・ ジェンナーは、まず研究計画を立てて、倫理審査委員会の承認を得るべきだった
- ・ 被験者となった人の個人情報保護は保護されなければならなかった（公開について被験者本人が承諾すればOK）
- ・ ジェンナーは、種痘による副作用も調べて倫理審査委員会に報告すべきだった・・・



今日のまとめ

- ・ 臨床研究は、医学の進歩に不可欠である
- ・ 臨床研究には、様々な種類がある
- ・ 臨床研究の中でも、新規治療介入を行う場合は、動物実験で十分に安全性を調べなければならぬ（それでも危険は消えない）
- ・ 臨床研究は、ひとつ間違えば「人体実験」なので、倫理的ルールを厳守して行わなければならない



御清聴ありがとうございました

科学的審査の視点 -プロトコルの見方-

国立循環器病センター
臨床研究開発部
山本 晴子

本日の内容

- 臨床研究の科学性と倫理性
- プロトコルの項目について
- プロトコルの各項目の見方
 - 観察研究
 - 介入研究

医療倫理と研究倫理

- 生命倫理の三原則
 - 人格の尊重 (respect for persons)
 - 善行 (beneficence)
 - 公正 (justice)
- これら3つの原則は、時として両立不能
どれを優先すべきかはケースバイケース
- 医療の現場：“first, do not harm”が当然
- 臨床研究：“前提が”potentially harmful”

臨床研究の科学性と倫理性