

## 臨床研究・治験の倫理性 (4)

- リスボン宣言  
1981年にポルトガル  
世界医師会総会で採  
患者の有する主要

「医師は常に自らの良心に従って、常に患者の最善の利益に従って行動すべきであると同時に、患者の自立性と正義を保障するために努力を払わなければならない。」

1. 良質の医療を受ける権利
2. 医師、病院などの選択に自由の権利
3. 自己にかかわる医療上の情報を受ける権利
4. 機密保持を得る権利
5. 尊厳を保ち、安楽に死を迎える権利

19

## 臨床研究・治験の倫理性 (5)

### ヒトを対象としての医学研究

- ヘルシンキ宣言  
↓  
□ 1964年世界医師会で採択  
↓  
□ 1975年東京改訂 → GCP(1997年3月27日)  
↓  
□ 2000年エジンバラ改訂 (2002, 2004, 2008年修正)

20

## 臨床研究・治験の倫理性 (6)

- ヘルシンキ宣言  
1964年フィンランドのヘルシンキにおいて開催された  
世界医師会総会において採択

### ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

- A 序言
- B あらゆる医学研究のための基本原則
- C 医療の一部としての医学研究に関する追加原則

全35項目

21

## 臨床研究・治験の倫理性 (6)

- ヘルシンキ宣言

22 ヒトを対象とするいかなる研究においても、被験者は当該研究の目的と利益の衝突、研究者の利益と被験者の潜在的な危険性の衝突について十分な情報を得た上で、当該研究に同意する時点であらなければならない。それによって不利益を被験者に与えることが避けられない。

インフォームド・コンセントの  
必要性

22

## 臨床研究・治験の倫理性 (6)

- ヘルシンキ宣言

23 被験者のインフォームド・コンセントを得る際には、医師は、被験者との関係にある場合には、その関係によらぬよう、研究の利益と被験者の利益との関係で中立性を保ち、得られなければならない。

インフォームド・コンセントの  
中立性

23

## 倫理委員会規定(NHO東京医療センター)

- (目的)  
第1条 この規程は、国立病院機構東京医療センター倫理委員会(以下「委員会」という。)の運営を円滑に行うために必要な事項を定めることを目的とする。

24

## 倫理委員会規定(NHO東京医療センター)

### □ (委員会の審議理念)

第2条 委員会は審議を行うに当たっては、当院に所属する職員が行う人間を直接対象とした医療行為及び医学研究(以下「医療行為・研究」という。)について、ヘルシンキ宣言を尊重し、また、国内の倫理指針の趣旨にそって、医学的、倫理的、社会的観点から審議することとし、特に次の各号に掲げる事項に留意しなければならない。

- (1) 医療行為・研究の対象となる個人の人権の擁護
- (2) 医療行為・研究によって生じ、対象となる個人への利益、不利益並びに危険性
- (3) 医療上の貢献の予測
- (4) 医療行為・研究の対象となる個人及び親権者に理解を求め同意を得る方法
- (5) 第7条に定める小委員会の結論

25

## 倫理委員会規定(NHO東京医療センター)

### □ (委員会の審議対象)

第3条 この規程による審議対象は、当院の職員が行う人間あるいはその臓器を直接対象とする医療行為・研究とする。

- 2 職員から審査の申請がされていない医療行為・研究についても、院長又は委員長が必要と認める場合は審議対象とする。
- 3 倫理審議が必要であって、審査の申請のない医療行為・研究については、院長はそれを中止させることができる。
- 4 治験及び臓器移植のための脳死判定の倫理審査は、治験審査委員会規程及び脳死判定委員会規程の定めに従うものとする。

26

## 倫理委員会規定(慶應義塾大学医学部/病院)

### □ 第1条(目的)

この内規は、所定の審査を経ることによって、慶應義塾大学医学部(以下「医学部」という。)および慶應義塾大学病院(以下「病院」という。)において人体を対象とした新しい診療技術の開発・実施を行う場合にその開発・実施計画がWMAヘルシンキ宣言の主旨を尊重して医の倫理に基づいて適正に行われることを目的とする。

27

## 臨床研究・治験の倫理審査においては

- 臨床研究・治験の実施が、ヘルシンキ宣言の主旨を尊重して医の倫理に基づいて、適正に行われうるか
- 被験者の人権は適切に守られているか

というポイントを中心に審議が行われる

28

## ヘルシンキ宣言

別添 資料

29

## 医の倫理綱領(日本医師会)

医学および医療は、病める人の治療はもとより、人びとの健康の維持もしくは増進を図るもので、医師は責任の重大性を認識し、人類愛を基にすべての人に奉仕するものである。

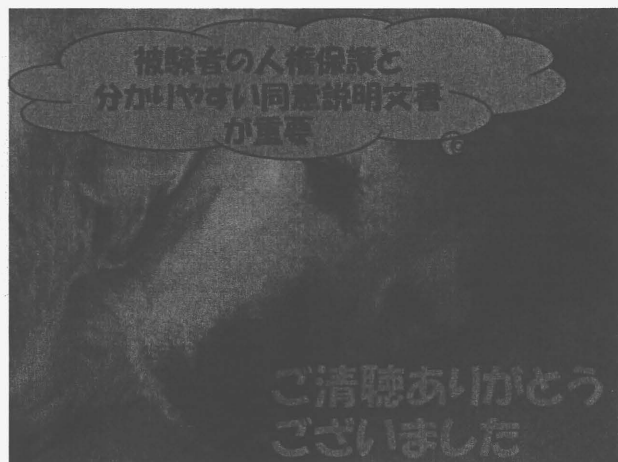
1. 医師は生涯学習の精神を保ち、つねに医学の知識と技術の習得に努めるとともに、その進歩・発展に尽くす。
2. 医師はこの職業の尊厳と責任を自覚し、教養を深め、人格を高めるように心掛ける。
3. 医師は医療を受ける人びとの人格を尊重し、やさしい心で接するとともに、医療内容についてよく説明し、信頼を得るように努める。
4. 医師は互いに尊敬し、医療関係者と協力して医療に尽くす。
5. 医師は医療の公共性を重んじ、医療を通じて社会の発展に尽くすとともに、法規範の遵守および法秩序の形成に努める。
6. 医師は医業にあたって営利を目的としない。

30

事例：  
小児の治療における同意説明文書

---

31



# 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・第18回 WMA 総会（ヘルシンキ、フィンランド）で採択  
1975年 10月 第29回 WMA 総会（東京、日本）で修正  
1983年 10月 第35回 WMA 総会（ベニス、イタリア）で修正  
1989年 9月 第41回 WMA 総会（九龍、香港）で修正  
1996年 10月 第48回 WMA 総会（サマーセットウェスト、南アフリカ）で修正  
2000年 10月 第52回 WMA 総会（エジンバラ、スコットランド）で修正  
2002年 10月 WMA ワシントン総会（アメリカ合衆国）で修正（第29項目明確化のため注釈追加）  
2004年 10月 WMA 東京総会（日本）で修正（第30項目明確化のため注釈追加）  
2008年 10月 WMA ソウル総会（韓国）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和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り行うことができる。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。

\*\*\*

治験および臨床研究倫理審査  
委員に関する研修

## 治験・臨床研究倫理委員会と 委員の役割

大阪医療センター

楠岡 英雄

2010.12.10

## 治験・臨床研究倫理審査委員研修の経緯

新たな治験活性化5ヶ年計画

平成19年4月より

### ● 新たな治験活性化5ヶ年計画の目標として

2007年

患者の新規治療薬・機器へのアクセス、国民が安心して  
治験・臨床研究に参加できる体制の確保

新薬だけでなく、既存・臨床研究にも活用される治験が円滑に実施できる  
治験・臨床研究の全国的な体制を構築すること。

治験・臨床研究に関する技能を累積し、それらを中核とした拠点の  
ネットワークを形成すること。

日本の医療水準の向上

国際的な共同研究への参加率を向上するなど、治験・臨床研究  
による日本発のイノベーションを世界に発信すること。

## 治験・臨床研究倫理審査委員研修の経緯

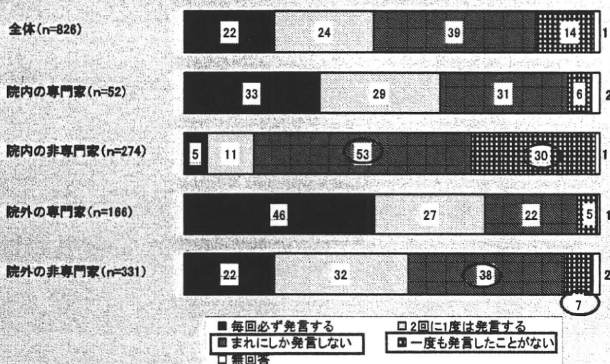
治験を実施する人材に関する現状調査

「新たな治験活性化5ヶ年計画」策定のため実施  
報告書：平成18年10月

IRB委員826名より回答。4割が「院外の非専門家」

## 審議の際の意見・質問の頻度

(%)



## 発言しない理由

	事前に疑問点を提出し、解決できている	質問や意見が思い浮かばない	自分の役割がわからない	病院や研究者に遠慮がある	会議そのものが発言しにくい雰囲気である	その他	無回答
院内の専門家 (n=19)	37	37	5	5	5	21	0
院内の非専門家 (n=225)	16	52	8	10	2	24	4
院外の専門家 (n=45)	24	24	7	18	0	44	4
院外の非専門家 (n=148)	15	36	3	11	3	47	4



## 新たな治験活性化5カ年計画

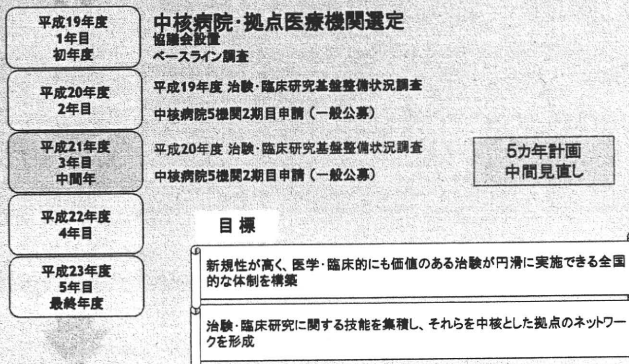
### II. 治験・臨床研究の活性化の課題

#### 2. 治験・臨床研究を実施する人材の育成と確保

##### (6) その他治験・臨床研究支援スタッフの養成の課題

IRB等の委員の中には「質問や意見が思い浮かばない」ことを理由に、会議での発言頻度が少ない者がいる等、IRB等の委員向けの教育の必要性も指摘されている。これまで体系的な養成コースがなかったIRB等の委員を対象にしたモデル的な研修を実施することも国は検討するべきである。

## 「新たな治験活性化5カ年計画」のスケジュール



## 「新たな治験活性化5カ年計画」の進捗状況等

### (2) 治験・臨床研究を実施する人材の育成と確保

計画本文	進捗状況等	検討結果等
<b>国の取組</b>		
平成19年度より開始		
○ 経験豊富なCRCの上級研修、データマネージャー、IRB等の委員を対象とした新規研修をモデル的に実施する。	【平成19年度以降】 上級者CRC、ローカルデータマネージャー、IRB等委員(年1回)を対象とする新規研修を開始  対象及びのべ受講者数 治験・臨床研究倫理審査委員 180名	育成のみならず、優れた人材の確保の観点から医療機関内で安定して雇用される体制の整備が望まれる。 人材の確保にあたっては、国際共同治験の増加に伴う業務量の増大、臨床研究への支援の拡大等を踏まえ、各機関に置ける治験・臨床研究の実施状況の分析に基づく適正なCRC等の人材の配置を検討する必要がある。 ローカルデータマネージャーの研修は、どちらかという治験を対象とした研修であるが、臨床研究の質を向上させるために研究全体のローカルデータマネージャーを担う人材の育成も求められる。 研究者の育成のためには、被験者保護等の研究倫理、臨床研究の方法論等に関する教育が重要である。特に医師においては、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責務」であるという点に鑑み、卒前・卒後・生涯教育を通じて恒常的に研究に必要な知識を身につけることが重要である。
○ 中核病院・拠点医療機関において、医師、IRB等の委員、事務職員に対して教育プログラムが実施されるよう促す。	【平成19年度以降】 中核病院・拠点医療機関等協議会 治験・臨床研究基盤整備状況調査結果より(平成20年度状況) ・教育実績 平均開催回数 9回/機関 (最大回数41回/機関)	

## 「新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会」報告

### 3 今後の取組み

また、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、データの室の管理等、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。

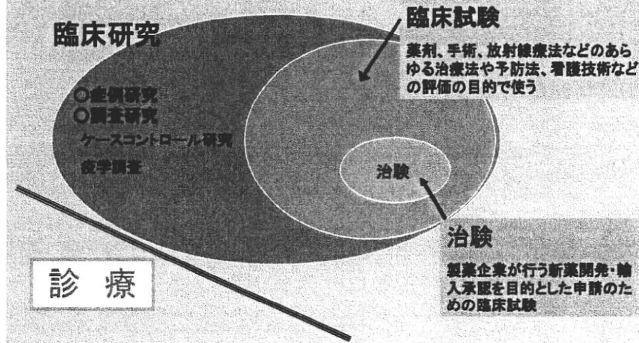
## この研修の目的

- ・「物言う」IRB委員の養成
- ・IRB委員を型に填めるべきではない
- ・「物言い」の視点を学ぶ
- ・「世間の常識」感覚が重要

## 研究倫理に関する最近の変化

- ・「ヘルシンキ宣言」の改正
- ・「省令GCP」の改正
- ・「臨床研究に関する倫理指針」の改正
- ・ Conflict of Interest(利益相反)に関する動き

## 臨床研究



## 研究倫理

### ○臨床研究の原則

1. 科学性
2. 倫理性
3. 信頼性

## ヘルシンキ宣言

## 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

## ヘルシンキ宣言

### 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。
2. 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。  
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。

## ヘルシンキ宣言

### B. すべての医学研究のための諸原則

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が縮小あるいは撤廃され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。

## ヘルシンキ宣言

- ・ 対象者・社会への利益と危険・不便の比較考量、正当化
- ・ 対象者の人権、安全及び福祉に対する配慮が最重要
- ・ 実施を支持するのに十分な事前情報の確保
- ・ 科学的妥当性、実施計画書の記載
- ・ 倫理審査委員会が承認した実施計画書を遵守
- ・ 医療上の決定に関する責任は医師・歯科医師が負う
- ・ 関与者の教育、訓練及び経験
- ・ 自由意思によるインフォームド・コンセント
- ・ 情報の解釈・検証が可能な記録、取扱い、保存
- ・ 対象者のプライバシーと秘密の保全

## 臨床研究の原則

1. 科学性
2. 倫理性
3. 信頼性

GCP: Good Clinical Practice

ヘルシンキ宣言

## Good Clinical Practice : GCP

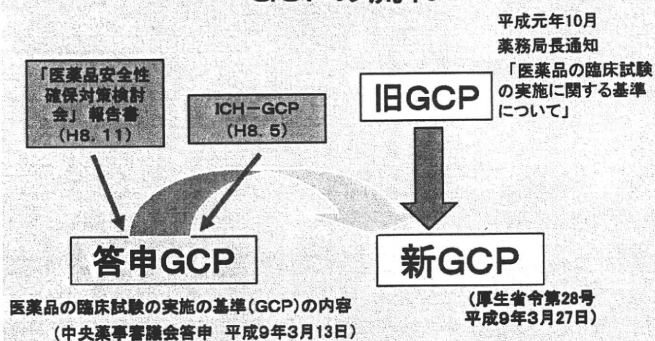
- 日本: 治験にのみ適用  
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
- 米国:  
治験 — FDAの規制  
公的臨床研究 : National Research Act (1974)  
— Office for Human Research Protections (OHRP)  
• U.S. Department of Health and Human Services

日本: 各種の倫理指針

## 我が国における被験者保護の手だて

- 法的な保護  
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令  
(1997年3月:「新GCP」)
- 倫理指針  
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針  
(2001年3月 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)  
疫学研究に関する倫理指針  
(2002年6月 文部科学省・厚生労働省告示第2号)  
臨床研究に関する倫理指針  
(2003年7月 厚生労働省告示255号)  
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針  
(2006年7月 厚生労働省告示425号)

## GCPの流れ



## ICH-GCP

独立倫理委員会  
Independent Ethics Committee (IEC)

治験審査委員会  
Institutional Review Board (IRB)

## ICH-GCP

独立倫理委員会  
Independent Ethics Committee (IEC)

医学・科学の専門家及び医学・科学の非専門家によって構成される独立の(医療機関内、地域的、国単位または複数国にまたがる)委員会。当委員会の責務は被験者の人権、安全及び福祉の保護を保証することであり、特に治験実施計画書、治験責任医師の適格性、施設、並びに被験者から文書によるインフォームド・コンセントを得るのに使用される方法及び資料を審査し、承認することによって、かかる保護に公の保証を与えることである。独立倫理委員会の法的地位、構成、機能、運営及び規制上の要件は、国によって異なる場合もあるが、独立倫理委員会が本ガイドラインに規定するGCPに従って活動できることを保証するものでなければならない。



## ICH-GCP

### 治験審査委員会

Institutional Review Board (IRB)

医学・科学の専門家及び非専門家によって構成される独立の委員会。当委員会の責務は、特に、治験実施計画書、並びに被験者から文書によるインフォームド・コンセントを得るのに使用される方法及び資料を審査し、承認し、また継続審査を行うことによって、被験者の人権、安全及び福祉の保護を保証することである。

## 治験審査委員会/独立倫理委員会の責務(ICH-GCP)

・治験審査委員会/独立倫理委員会(以下、治験審査委員会とする)はすべての被験者の権利、安全及び福祉を保護しなければならない。社会的に弱い立場にある者を被験者とする可能性のある治験には特に注意を払う必要がある。

・治験審査委員会は、その責務の遂行のために、以下の資料を入手しなければならない。

治験実施計画書、同意文書(及びその最新版)、被験者募集手順(広告等)、被験者への説明文書、治験薬概要書、安全性に関する情報、被験者への支払い及び保証に関する情報、治験責任医師の最新の履歴書及び(または)その資料を説明するその他の文書、その他治験審査委員会がその責務を全うするために要求する資料。

## 治験審査委員会/独立倫理委員会の責務(ICH-GCP)

・治験審査委員会は、提案された治験の実施について、適切な期間内に審査を行い、その意見を文書で表明しなければならない。その文書には、審査対象の治験、審査した資料、審査日が明記され、治験審査委員会の意見が次のどれに該当するかが明らかにされていなければならない。

承認する、修正の上で承認する、却下する、すでに承認した事項を取り消す/保留する

・治験審査委員会は、治験責任医師が当該治験を実施する上で適格であるか否かを、その最新履歴書及び(または)治験審査委員会が要求する他の適切な文書に基づいて検討しなければならない。

・治験審査委員会は、進行中の各治験について、被験者に対する危険の程度に応じ、1年に1回以上の頻度で継続的に審査するものとする。

## 我が国における被験者保護の手だて

・ 法的な保護  
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令  
(1997年3月:「新GCP」)

・ 倫理指針  
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針  
(2001年3月 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)  
疫学研究に関する倫理指針  
(2002年6月 文部科学省・厚生労働省告示第2号)  
臨床研究に関する倫理指針  
(2003年7月 厚生労働省告示255号)  
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針  
(2006年7月 厚生労働省告示425号)

## 臨床研究

・ 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(明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう。)を含まないもの(以下「観察研究」という。)

## 臨床研究

医学系研究: 医学に関する研究とともに、歯学、薬学、看護学、リハビリテーション学、予防医学、健康科学に関する研究が含まれる。

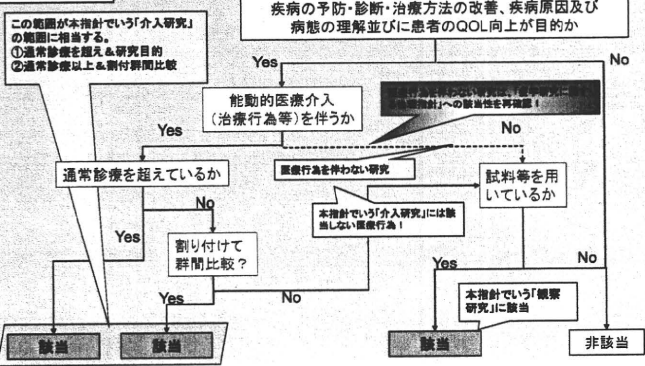
観察研究: 通常の診療の範囲内であって、いわゆるランダム化、割付け等を行わない医療行為における記録、結果及び当該医療行為に用いた検体等を利用する研究

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る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

**前提** 他の法令及び指針の適用範囲に含まれない、かつ、連続不可能匿名化された診療情報だけを用いる研究ではない医学系研究

**医学系研究**



**臨床研究に関する倫理指針**

(16) 倫理審査委員会

臨床研究の実施又は継続の適否その他臨床研究に関し必要な事項について、被験者の人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から調査審議するために、次に掲げる者が設置した合議制の機関(次に掲げる者が合同で設置した場合を含む。)をいう。

- ① 臨床研究機関の長
- ② 一般社団法人又は一般財団法人
- ③ 特定非営利活動法人
- ④ 医療関係者により構成された学術団体
- ⑤ 学校法人(医療機関を有するものに限る。)
- ⑥ 独立行政法人(医療の提供等を主な業務とするものに限る。)
- ⑦ 国立大学法人(医療機関を有するものに限る。)
- ⑧ 地方独立行政法人

**臨床研究に関する倫理指針**

第3 倫理審査委員会

- (1) 倫理審査委員会は、臨床研究機関の長から臨床研究計画がこの指針に適合しているか否かその他臨床研究の適正な実施に関し必要な事項について意見を求められた場合には、倫理的観点及び科学的観点から審査し、文書により意見を述べなければならない。
- (2) 倫理審査委員会の設置者は、委員会の手順書、委員名簿並びに会議の記録及びその概要を作成し、当該手順書に従って倫理審査委員会の業務を行わせなければならない。
- (3) 倫理審査委員会の設置者は、(2)に規定する当該倫理審査委員会の手順書、委員名簿及び会議の記録の概要を公表しなければならない。
- (4) 倫理審査委員会の設置者は、(2)に規定する当該倫理審査委員会の委員名簿、開催状況その他必要な事項を毎年一回厚生労働大臣等に報告しなければならない。
- (5) 倫理審査委員会は、学際的かつ多元的な視点から、様々な立場からの委員によって、公正かつ中立的な審査を行えるよう、適切に構成され、かつ、運営されなければならない。

**臨床研究に関する倫理指針**

第3 倫理審査委員会

<細則>

1. 倫理審査委員会は、医学・医療の専門家等自然科学の有識者、法学の専門家等人文・社会科学の有識者及び一般の立場を代表する者から構成され、かつ、外部委員を構成員として含まなければならない。また、その構成員は男女両性で構成されなければならない。
2. 審議又は採決の際には、自然科学分野だけではなく、人文・社会科学分野又は一般の立場を代表する委員が1名以上出席していなければならない。
3. 臨床研究機関の長など審査対象となる臨床研究に携わる者は、当該臨床研究に関する審議又は採決に参加してはならない。ただし、倫理審査委員会の求めに応じて、会議に出席し、説明することはできる。
4. 臨床研究機関の長は、必要に応じ、会議に出席することはできる。ただし、当該者は倫理審査委員会の委員になること並びに審議及び採決に参加することはできない。

**臨床研究に関する倫理指針**

第3 倫理審査委員会

- (6) 倫理審査委員会の委員は、職務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その職を退いた後も同様とする。
- (7) 倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会がこの指針に適合しているか否かについて、厚生労働大臣等が実施する実地又は書面による調査に協力しなければならない。
- (8) 倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会委員の教育及び研修に努めなければならない。
- (9) 倫理審査委員会は、軽微な事項の審査について、委員長が指名する委員による迅速審査に付すことその他必要な事項を定めることができる。迅速審査の結果については、その審査を行った委員以外のすべての委員に報告されなければならない。
- (10) 倫理審査委員会は、実施されている、又は終了した臨床研究について、その適正性及び信頼性を確保するための調査を行うことができる。

**GCP省令**

第四章 治験を行う基準

第一節 治験審査委員会

- 第27条 治験審査委員会の設置
- 第28条 治験審査委員会の構成等
- 第29条 治験審査委員会の会議
- 第30条 治験審査委員会の審査
- 第31条 継続審査等
- 第32条 治験審査委員会の責務
- 第33条 治験審査委員会の意見
- 第34条 記録の保存



## 治験審査委員会の構成 (第28条)

- 5人以上で構成
- 医学、歯学、薬学その他の医療又は臨床試験に関する専門的知識を有する者以外の者
  - － 専門家以外の参加
- 実施医療機関と利害関係を有しない者
  - － 院外委員の参加
- 治験審査委員会の設置者と利害関係を有しない者

## 倫理委員会の構成要件

- GCP
  - － 5人以上、非専門委員、外部委員
- 疫学研究に関する倫理指針
  - － 医学・医療の専門家、人文・社会科学の有識者、一般の立場を代表する者、外部委員、男女両性
- 臨床研究に関する倫理指針
  - － + 審議/採決には人文・社会科学分野又は一般の立場を代表する委員が1名以上出席
- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
  - － + 外部委員を半数以上、外部委員の半数以上は人文・社会科学の有識者又は一般の立場の者

## 非専門家委員の役割

- 判らないことを「判らない」と言って訊くこと
- 判らない点を、他者にも判るように、修正させること

## 倫理審査委員会委員長の役割

非専門家委員に発言させること

## 「病院の言葉」を分かりやすくする提案 国立国語研究所

### 患者に言葉が伝わらない原因

- ① 患者に言葉が知られていない  
事例1: 病理  
「手術での摘出臓器を病理検査して詳しく調べる」ことの説明の際に病理の意味が分からなかったようだ。病理という言葉は一般に知られていない。顕微鏡で細胞の種類や性質を調べる検査について分かりやすく説明する。
- ② 患者の理解が不確か  
事例2: 炎症  
「炎症が起きている」という言葉は確かに便利な言葉で、多くの患者はどこまで理解しているかは別として、何となく分かった気にさせる言葉である。しかし、...
- ③ 患者に理解を妨げる心理的負担がある  
事例3: 腫瘍(しゅよう)  
腫瘍=がん、との思い込みがあり、患者は非常に落ち込んでしまった。

## 認知率が低い言葉

言葉	認知率	言葉	認知率
DIC	4.30%	間質性肺炎	23.40%
振戦	6.80%	レシピエント	23.40%
EBM	8.70%	エビデンス	23.60%
クリニカルパス	8.90%	せん妄	24.70%
COPD	10.20%	HbA1c	27.20%
集学的治療	10.40%	プライマリーケア	29.60%
イレウス	12.50%	ADL	29.70%
寛解	13.90%	ターミナルケア	32.70%
QOL	15.90%	MRSA	33.30%
日和見感染	21.50%	浸潤	41.40%

(国立国語研究所)

## 認知率が60%以上の語の、認知率と理解率の差

言葉	認知率	理解率	差	言葉	認知率	理解率	差
ショック	94.40%	43.40%	51.00%	髄膜炎	80.20%	49.30%	30.90%
ステロイド	93.80%	44.10%	49.70%	介護老人保健施設	89.30%	59.60%	29.70%
川崎病	79.30%	31.10%	48.20%	慢性腎不全	86.60%	57.10%	29.50%
肺水腫	74.40%	27.90%	46.50%	PET	61.00%	33.10%	27.90%
膠原病	82.10%	39.30%	42.80%	悪性リンパ腫	92.50%	64.60%	27.90%
コンプライアンス	65.30%	27.50%	37.80%	腎不全	96.70%	71.60%	25.10%
頓服	82.60%	46.90%	35.70%	グループホーム	71.80%	46.70%	25.10%
ウイルス	99.70%	64.60%	35.10%	潰瘍	97.40%	73.80%	23.60%
ガイドライン	89.60%	57.00%	32.60%	腫瘍	99.10%	76.00%	23.10%
敗血症	70.10%	38.00%	32.10%	貧血	99.70%	77.00%	22.70%

(国立国語研究所)

## 言葉の意味の混同や混乱が多いもの

言葉	誤解	誤解率
貧血	急に立ち上がったときに立ちくらみを起こしたり、長時間立っていたときにめまいがすること	67.60%
ショック	急な刺激を受けること	46.50%
川崎病	川崎市周辺で発生した公害病である	35.00%
合併症	偶然に起こる症状のこと	31.10%
ショック	びっくりすること	28.80%
コンプライアンス	医師が法令を守って治療すること	27.40%
対症療法	「タイシヨリヨウホウ」と聞いて、「対処療法」だと思った	26.80%
化学療法	「カガクリヨウホウ」と聞いて、「科学療法＝科学的な治療法」だと思った	18.90%

(国立国語研究所)

## 問題の解決のための対応

- ① 患者に知られていない言葉への対応
  - ・ 日常語で言い換える
  - ・ 重要で新しい概念を普及させる
- ② 患者の理解が不確かな言葉への対応
  - ・ 明確に説明する
  - ・ 重要で新しい概念を普及させる
- ③ 患者に理解を妨げる心理的負担がある場合の対応

### 説明文書

どの言葉が問題か  
適切に対応されているか

(国立国語研究所)

## 倫理審査委員会の価値

価値を決めるもの

- ・ 審査の内容
- ・ 委員の権威ではない
- ・ 委員会がどれだけ検討したか
- ・ 審査と審議に時間を割くこと、割けること

## この研修が終わったときに

- ・ 「物言う」IRB委員になって下さい
- ・ IRB委員に雛形はありません
- ・ 視点がしっかりしていれば、「物言い」OK
- ・ 「世間の常識」感覚が最も重要  
「病院の言葉」

## 審議のポイント (科学的審査の視点)

国立国際医療研究センター  
新保卓郎

**What Makes Clinical Research Ethical? Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. JAMA. 2000;283:2701-2711.**

- (1) Collaborative partnership
- (2) Value—enhancements of health or knowledge
- (3) Scientific validity
- (4) Fair subject selection
- (5) Favorable risk-benefit ratio
- (6) Independent review
- (7) Informed consent
- (8) Respect for enrolled subjects

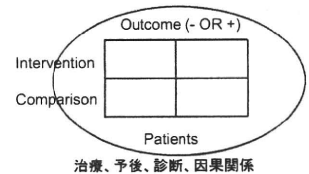
### 1) 研究の骨格

研究の背景  
PICO

- 2) 解析・統計的事項
- 3) 研究実施体制
- 4) その他

### 研究計画の骨格

- 研究の背景
- PICO
- Patients
- Intervention(Exposure)
- Comparison
- Outcome
- Type
- Retrospective/Prospective
- RCT
- Cohort/Case control



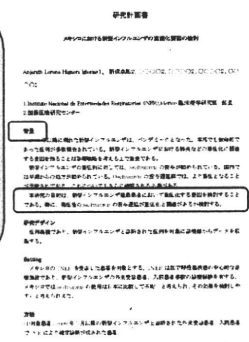
### 研究計画書の記載事項

- 1) タイトル
- 2) 背景
- 3) 研究目的・仮説
- 4) 研究デザイン
- 5) Setting
- 6) 対象患者:  
選択基準、除外基準  
対象患者募集方法
- 7) 観察項目と観察方法、観察スケジュール
- 8) 分析: (主要エンドポイント、統計手法、必要患者数など)
- 9) 倫理的問題、個人情報保護に関する配慮
- 10) 研究組織、財源と資源配分、スケジュール
- 11) 同意・説明文書
- 12) 症例報告書(CRF)

PICO

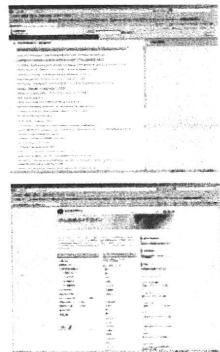
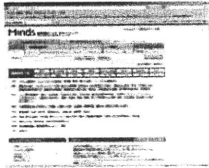
### 研究の背景

- 何が既知か?
  - 何が未知か、従来の知識の問題点は?
  - 何を加えようというのか?
- ↓
- 研究目的・研究仮説



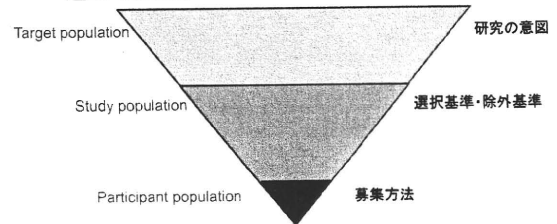
## 研究背景の確認

- 二次情報源の利用
- UpToDate, DynaMed
  - 診療ガイドライン  
(Minds医療情報サービス、  
日本癌治療学会など)



## Patients: 対象患者

- 研究が目的とする患者の一部しか、登録されない。
- 登録された患者は研究目的の患者と異なる可能性がある。
- 記述が不明瞭だと研究者間で混乱、研究結果の適応で混乱。



## 選択基準

- 研究目的に適い、効率的な患者登録が得られる基準
- 具体的、客観的な記載
- 以下のすべてを満たす患者
  - 一般特性  
「年齢20-74歳、性別不問」
  - 臨床的特徴  
「食事療法および運動療法あるいは経口糖尿病薬1剤による治療を受けているがHbA1c 6.5%以上 (JDS値)」  
「脂質異常症治療薬を使用しておらずLDLコレステロール値が120mg/dl以上」
  - 時間的、地理的要件  
「平成22年1月1日から12月31日までに、研究実施施設の外来受診患者」

## 除外基準

- 次のいずれかを有するもの
- 測定の困難
- 「非糖尿病性腎疾患」
- 有害事象の可能性
- 「増殖網膜症以上の網膜症」
- 「心疾患を有しBNP100pg/ml以上のもの」
- 安全性
- 「妊娠する可能性のある女性、あるいは授乳中のもの」
- 「腎不全(血清クレアチニンが男性で2.0mg/dl以上、女性で1.5mg/dl以上)」
- 脱落の可能性

## Patients: 対象患者

選択基準、除外基準、募集方法を確認

- 対象集団は明確か？
- 介入が実施可能か？
- 測定や観察が適確にできるか？
- 安全に実施できるか？
- 効率的な研究参加が得られるか？
- 募集方法は倫理的か？
- 研究目的の集団と登録患者が異なるか？

## Intervention/Comparison

- 介入群と対照群はなにか？
- 何がされるか明確か？  
研究者間で均一に実施可能か？  
研究結果を適応時に実施可能か？
- 割り付けの方法は適切か？  
中央割り付け/封筒法



2型糖尿病患者を対象とした  
血管合併症抑制のための  
強化療法と従来治療とのランダム  
化比較試験(J-DOIT3)

## Outcome

- 臨床的に重要なものが測定されているか？  
(代替の場合は合理的か？)
- 適切に測定されるか？  
(測定は客観的か、妥当性・再現性は？)  
(測定の標準化や診断基準の必要性は？)  
(イベント発生が把握できるか？)  
(ブラインドは？)
- 交絡因子が測定されているか？
- いつ測定するか？
- 脱落の防止は？

## 誤分類の影響

真実

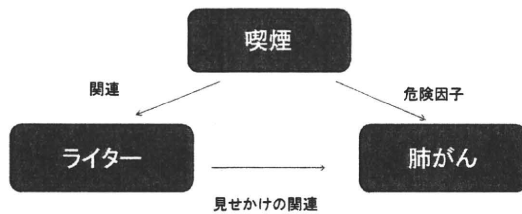
	曝露あり	曝露なし	
症例群	100	50	OR=2
対照群	100	100	

感度80%特異度80%で疾患を判定

	曝露あり	曝露なし	
症例群	100	60	OR=1.5
対照群	100	90	

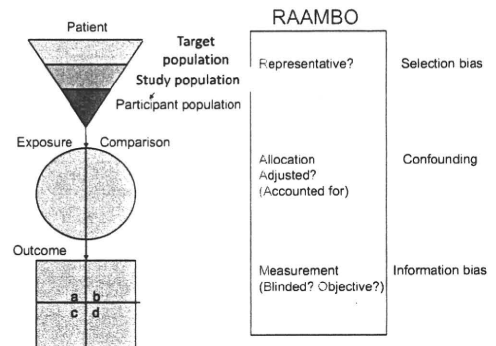
上記が20%ずつ  
入れ替わった。

## 交絡因子



- 1) 危険因子である
  - 2) 曝露因子と関連がある
  - 3) 介在因子ではない
  - 4) 調整すると効果量が変わる
- 交絡因子は結果と結果の関係により、みせかけの関連をつくる。  
測定されていれば、解析段階で調整できる。

## 研究デザインに対する配慮



## 1) 研究の骨格

研究の背景

PICO

## 2) 解析・統計的事項

## 3) 研究実施体制

## 4) その他

## 解析

- 主要評価項目(プライマリーアウトカム)は何か？  
あらかじめ設定されているか？
- あらかじめ設定されない場合に、data dredgingの危険性。
- 二群で差がないときに、10回の検定ですべて有意差が出ない確率  
 $(1-0.05)^{10}=0.6$
- 二群で差がないときに、10回の検定で少なくとも1回は有意差がでる確率  
 $1-0.6=0.4$



Table 5. Proportion of Trials With Major Discrepancies in the Specification of Primary Outcomes When Comparing Protocols and Published Articles.

Discrepancy in Published Articles Relative to Protocols	Trials With Discrepancies for $\geq 1$ Primary Outcome, No. (%) <sup>*</sup>
Primary outcomes specified in protocols (n = 76 trials):	
Any change to protocol-defined primary outcome	40 (53)
Reported as nonprimary in published articles	26 (34)
Omitted from published articles	20 (26)
Primary outcomes specified in published articles (n = 63 trials):	
Any new primary outcome defined in published articles	21 (33)
Changed from nonprimary in protocol to primary in published articles	12 (19)
Not mentioned in protocol	11 (17)
Any discrepancy in primary outcome (n = 82 trials) <sup>††</sup>	51 (62)

Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. JAMA. 2004;291(20):2457-65.

JAMA

## 解析

### 一変量の分布

### 二変量の関係

Intervention/ Comparison	Outcome	
	連続変数	分散分析 (検定) 生存時間解析
名義変数	カイニ乗検定	ロジスティック回帰分析

名義変数      連続変数  
(治療、予後、診断、医療の質、病因)

### 多変量の調整(交絡因子)

### サブグループ間の違い(交互作用)

## 必要症例数 : Sample size

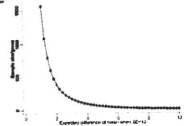
- 症例数がすくな過ぎれば、臨床的に意味のある差が検出できない。
- 研究期間、研究グループの大きさ、研究に必要な資金、なども影響される。
- 影響する要因は、検出したい差(臨床的に意味のある差)、予想されるばらつき、 $\alpha$ エラー、 $\beta$ エラー(検出力)による。
- 特定の計算式があるが、統計ソフトなどで容易に計算可能

## 計算式の例

- 二群の平均値の比較 (検出力0.8)

$$N1 = 2 \times SD^2 \times (1.96 + 0.84)^2 / d^2$$

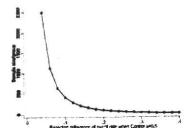
$$= 16.13 / (\text{平均値の差} / \text{標準偏差})^2$$



- 二群の比率の比較 (検出力0.8)

$$N1 = [1.96 \times \sqrt{(2pq) + 0.84 \times \sqrt{(p1q1 + p2q2)}}]^2 / d^2$$

小さい差を検出したい場合は  
多数の症例が必要



## EXCELによる演習

- 正規分布する二群の平均値がそれぞれ50、60、標準偏差が各10の時、検定力0.8で、この差を検出するとき、それぞれの群でn=16が必要。(これを確認)
- 第1列: norminv(rand(),50,10)
- 第2列: norminv(rand(),60,10)
- それぞれは平均値の異なる母集団で、我々は母集団全体を測定することはできない。母集団からサンプルを抽出して母集団の平均値に差があるかどうかを推定したい。
- 第3列: ttest(a1:a16,b1:b16,2,2)として、与えられたサンプルサイズの場合のp値を得る。
- これを反復して、0.05未満になっている割合を確認する。  
=countif(範囲,"<0.05")を使用
- サンプルサイズが16例より大きい場合や小さい場合を確認。

### 1) 研究の骨格

研究の背景

PICO

### 2) 解析・統計的事項

### 3) 研究実施体制

### 4) その他