

参考資料

clinicaltrials.govの登録数

-Sponsors By Category: University/Organization [4946組織]-

- M.D. Anderson Cancer Center 1133
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 829
- National Taiwan University Hospital 677
- Mayo Clinic 674
- Massachusetts General Hospital 629
- University of Pittsburgh 541
- University of California, San Francisco 525
- Duke University 510
- Stanford University 476
- Assistance Publique - Hôpitaux de Paris 443
- Dana-Farber Cancer Institute 423
- Emory University 391
- Brigham and Women's Hospital 378
- Vanderbilt University 364
- Johns Hopkins University 360

2010/3/21現在 7

参考資料

clinicaltrials.govの登録数

-Sponsors By Category: Clinical Research Network [172組織]-

- Southwest Oncology Group 367
- Eastern Cooperative Oncology Group 365
- Cancer and Leukemia Group B 325
- North Central Cancer Treatment Group 280
- Children's Oncology Group 269
- European Organization for Research and Treatment of Cancer 264
- Gynecologic Oncology Group 218
- NCIC Clinical Trials Group 201
- Radiation Therapy Oncology Group 172
- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) 58

2010/3/21現在 8

Activityの高い外国の研究グループの例

- SWOG's SWAT team: Fast-track approval for high priority trials
- The concept that would become SWOG 19 was first approved by the Group leadership in October of 2008. Nine months later, on July 15, 2009, this phase III trial opened to accrual of patients [see the SWOG 19 study update]. The 275-day development term for this protocol contrasts to the SWOG average of about 600 days.
- プロトコル作成に時間がかかるのは問題
- しかし、日常診療を変える臨床試験を行うためには一定の質が保たれている必要がある
- × 期間優先(=3日以内に完成するようラフな計画書を作る)
- 内容優先(書かなければならぬこと、決めなければならないことを書いた計画書、可能な限り短時間で作る)

SWOG 0819 activated July 15, 2009

質を担保してスピードを上げる為に、ノウハウの蓄積と支援体制が重要

<http://swog.org/visitors/newsletters/20090805/swat.htm>
<http://www.asconews.org/onf/News/Research-Issues+%26+Resources>

9

参考資料

米国のCooperative Group (ECOG, SWOG) のコンセプト審査

Protocol SpecialistがExecutive review提出時点から関与

Protocol CoordinatorがCapsule summary 作成時点から関与

10

参考資料

米国のCooperative Group (ECOG, SWOG) のフルプロトコル審査

SWOG → ECOG/SWOG共に、Protocol Specialist / Coordinator がフルプロトコル作成支援を実施

11

参考資料

欧州のグループ (EORTC) と JCQGのコンセプト審査

EORTC Protocol Help Desk + Data Center team がOutline時点から関与

Protocol Coordinatorがフルプロトコル作成時点より関与
 研究事務局と同じ臓器グループのPRC委員/審査員がConceptを事前review

12

Outline

- ① 臨床試験のコンセプトレビュー／プロトコルレビューのあらまし
 - どのようなことをするのか
 - なぜ必要か
- ② 演習の課題となるプロトコルの紹介
- ③ グループディスカッション
- ④ 全体討議
- ⑤ まとめ

19

レビューのポイント 例

- 仮説・目的
 - そもそも何を示そうとしているのか、何がしたいのか
- 対象
 - 対象集団の選択は適切か
 - 対象に対する標準治療は適切か
- 治療
 - 既存治療の利得喪失、懸念点・関与点(unmet medical needs)は明らかにされているか（ニーズが正しく把握されているか）
 - 試験治療が適切に選択されており、かつその利得喪失が明らかにされているか（トランスが正しく選択されているか）
- デザイン
 - 試験デザインは適切か
 - 試験の実施可能性はあるか
- 真実性
 - 標準治療確立への貢献度はどのくらいか
- 明瞭性
 - 当該疾患の専門家以外の研究者にも研究の意義が理解できるか

20

グループディスカッション・全体討論

- 各グループ毎に、提案された計画に対してreviewerの立場でディスカッションして下さい
 - 「レビューシート」を論点の参考として下さい（これ以外の論点を取りあげても構いません）
- ディスカッション後、グループで出た意見を全体討論の場で紹介して下さい
 - 一番年次の上の方にグループディスカッションの議事進行をお願いします（できるだけ全員が発言されるよう、采配をお願いします）
 - 二番目の方に全体討論の場での発言をお願いします（もちろん他の方も発言して頂いて構いません）

21

Outline

- ① 臨床試験のコンセプトレビュー／プロトコルレビューのあらまし
 - どのようなことをするのか
 - なぜ必要か
- ② 演習の課題となるプロトコルの紹介
- ③ グループディスカッション
- ④ 全体討議
- ⑤ まとめ

22

Outline

- 臨床試験のコンセプトレビュー／プロトコルレビューのあらまし
 - どのようなことをするのか
 - なぜ必要か
- 演習の課題となるプロトコルの紹介
- グループディスカッション
- 全体討議
- まとめ

23

研究組織の内部レビューで得られること

- 臨床的・社会的に価値があり、科学性・倫理性の面で十分吟味された質の高い臨床試験の実施
 - 後になって必要なデータがとられていなかった、結論が導けなかった等という事態の回避
 - 計画時に厳しい視点を通して練られた臨床試験は、学会発表・論文化時、治療法に社会に広める際の批判的吟味に十分耐えられる
- 複数のプロジェクト間の優先順位づけ
- 見込みのないプロジェクトの中止・見込みなく見えるプロジェクトをうまく進めるための知恵の出し合い
- 臨床試験の計画・実施、治療法開発に係わるノウハウがその研究組織内に蓄積する

24

プロトコルを作成する上での留意点①

- 臨床試験の科学性、倫理性の担保がまず前提
- 臨床試験実施に様々な職種メンバーが関与することを考えると、専門家にとって自明なことであってもプロトコルに明文化しておくことは有益
 - 読み手は誰か？
 - ローカルユーザー
 - 臨床医、CRC、看護師、薬剤師、臨床検査技師等
 - セントラルユーザー
 - 臨床試験の支援機構を担う者（データセンター、各種委員会の事務局担当者等）
 - レビューア→
 - 施設の倫理委員会の委員、各種委員会の委員等
 - 一研究計画を立案する側の人間に自明のことでも、上記の各々の読み手が理解できないと臨床試験の運営に支障がでる
 - 一読み手として将来の研究者・関係者も想定しておく必要がある（臨床試験は5～10年の長期にわたるプロジェクトである）
 - 一有能な個人に過度に依存する大規模プロジェクトは破綻する

25

プロトコルを作成する上での留意点②

- 何が書かれるべきか？
 - 試験の意義を示す記述（声明文的役割）
 - Rationale
 - 研究者相互の認識の共通化に必要な情報
 - 試験実施 機構 の意思決定の判断材料となる情報
 - 試験実施 施設 の意思決定の判断材料となる情報
 - 患者さんへの説明に必要な情報
 - 試験の実施手順の記述（マニュアル的役割）
 - 対象患者の特定、登録手順
 - 治療の内容、評価方法
 - データ収集と管理の方法、解析の方法
 - 責任体制、連絡先

試験中
何度も読む
ところ

26

プロトコルの内容（例）

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 概要 目的 背景と試験計画の根拠 | <ul style="list-style-type: none"> 統計的事項 倫理的事項 モニタリングと監査 特記事項 研究組織 研究結果の発表 参考文献 付表、説明/同意文書、CRF形式など |
|--|--|

一試験実施中に臨床現場・データセンターで頻繁に参照する部分

書くべきことの性格、読み手、使われを意識することで、より質の高いプロトコルになる

- 本試験で用いる規準・定義
- 患者選択規準
- 登録、割付
- 治療計画と治療変更規準
- 薬剤情報と予断される有害反応
- 評価項目、臨床検査・評価スケジュール
- データ収集
- 有害事象の報告
- 効果判定とエンドポイントの定義

参考資料

Webで入手できる情報①

- 千葉大学医学部附属病院臨床試験試験部
自主臨床試験プロトコル作成ガイドラインVer.1.1修正案2022
<http://www.chiba-crc.jp/info/crc/download.html>
- 東京大学医学部附属病院臨床試験試験部
医師臨床試験の実施計画書作成の手引き
<http://www.crc.tju-tokyo.ac.jp/doctors/pdf/04jishikeikakusho.pdf>
- TRI 臨床研究情報センター
臨床試験実施計画書作成要領
<http://www.tri-kobe.org/references/tool.html>
- JCOGプロトコルコンソर्टラム式、プロトコルマニュアル Ver.2.0
<http://www.jocog.jp/doctor/tool/consort.html>
<http://www.jocog.jp/doctor/tool/manual.html>

28

参考資料

Webで入手できる情報②

- ONIH OHSR 倫理審査委員会(IRB)プロトコル書規準（訳）
<http://www.icrweb.jp/icr/docs/ReviewStandard.pdf>
- ONCI Protocol Template, Applications and Guidelines
<http://ctep.cancer.gov/guidelines/>
- 例 Phase II試験のプロトコルテンプレート
http://ctep.cancer.gov/forms/ph2_sing_temp3.doc
- OSWOG Protocol Guidelines
General Information for Protocol Format, Development and Administration
<http://www.swog.org/Visitors/download/policies/policy13.pdf>
<http://www.swog.org/Visitors/Policies.asp>

29

臨床試験計画を立てる前に・・・

- 仮説・目的を明確にする
 - 試験結果を得たときにどのような判断を下すのかを考える
 - 仮説・目的より先に、試験デザインありきで試験を組むとほぼ間違いなくその試験は失敗する
 - 仮説が正しいかどうかという点ではありませんか？
 - 「症例数が少ないので確率で可能な限り登録することにしよう」
 - 「で、何のためにその臨床試験を行うんですか？何が判るんですか？」
 - 「関連する人間にケチを付けるな！」
 - 臨床試験は日常診療の情報を集めたものではない
 - 患者に肉体的、精神的、心理的な負担がかります
 - 患者の人生の貴重な時間を割いて貰う価値のある臨床試験ですか？ 負担を割いたにもかかわらず得られない臨床試験は正当化できますか？
 - 関連していれば、患者のためという大義名分があれば何をやっても良いのか？ もう一度基本・初心に戻って考えてみるべきでは？
- ※その臨床試験を実施する理由、「なぜ」「なんのために」を繰り返し問うこと、考えることが重要

30

薬事承認取得を目的としている場合の論点

- どういう対象に（≙「効能・効果」）
- どういう使い方をしたら（≙「用法・用量」）
- どういうメリットがあり、それは他の選択肢とどう関係なのか
 - 置き換え/使い分け/上乗せ
- どういう顕在化しているデメリット、潜在的なデメリットがあるのか
- リスク・ベネフィットの比較考量

・・・等を蓄積した試験結果から明らかにする必要がある
 ≙薬事承認の段階での意思決定に必要な情報

薬事と関係
無くても
同じです

31

結果の解釈と臨床試験計画との関係

- 有意差がなかったときの結果の解釈
 - (a) 治療法以外の要因で差が隠されてしまった
 - バイアス（系統誤差）の影響：
 - ランダム化で最小化
 - (b) 本当は差があるのに誤差に埋もれた（βエラー）
 - ランダムエラー（偶然誤差）の影響：
 - サンプルサイズを増やす、試験の質を高くするなどで最小化
- (c) 本当に治療効果に差がなかった

※(a)であると結論づけるためには、(a)や(b)でないことを担保する必要がある
 ※(a)、(b)の可能性を試験デザインとデータ管理により否定し、信頼できる結論を得る

32

対応に困るケースとその問題点

- 研究背景が明確にされていない
 - これまでの研究、現在のUnmet medical needsとの関係がきちんとしておられていない、語られてもそれをFB変質等に伝えようとしていない
- 研究の目的が明確にされていない
 - 臨床的仮説が明確になっていない
 - その研究の結果がどのように利用されるのかがはっきり自覚されていない
- 第Ⅲ相試験を実施しようとしているのに、十分な情報（用法・用量の設定や対象の絞り込みetc.の情報）が無い
 - 開発を戦略的に行う必要があるということが理解されていない
 - 高く評価される第Ⅱ相試験と全く評価されない第Ⅲ相試験との懸念には、治療開発のコンテキストを正しく捉えた試験であるのかも影響を与える

→これらが十分に吟味された上で実施された臨床試験は、仮に結果が「not significant」であっても高く評価される

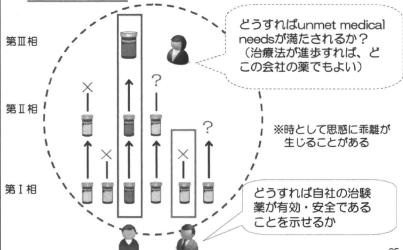
33

シーズとニーズを正しく捉えていますか？

- technology-push型開発とmarket-pull型開発
 - marketのことを考えない技術オタク主導の製品開発は失敗する
 - 現状のtechnologyで実現できる範囲を無視した営業アタマ主導の製品開発は実現しない
- 新しい治療法の開発・評価も同じです！
- シーズの特徴を適切に捉え、現在の臨床上のニーズ（Unmet medical needsや医学における未解決問題）を正しく捉えないことには治療開発は失敗する
- この両者を共に視野に入れた個別の臨床試験計画と開発計画（ロードマップ）を立案できる能力が、臨床研究を実施する研究者や研究者集団に求められる

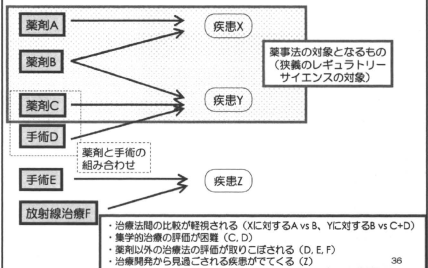
34

企業の視点と医療現場（社会）の視点

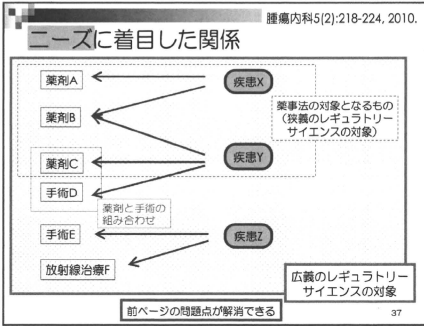


35

シーズに着目した関係



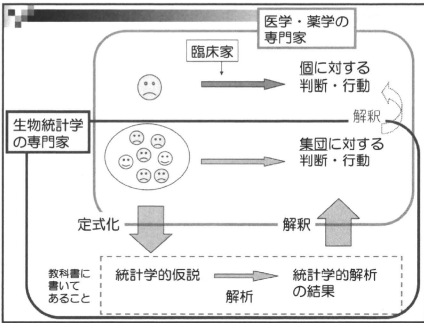
36



生物統計学専門家との相談のしかた

- 「これを解析するときに〇〇検定と□□検定のどちらを使えばいい?」という質問は、殆どの場合、質問そのものが間違っている
- 臨床家として何が困っていて、何を調べたいのか、その結果どういう形で問題が解決できると思っているのかetc.を臨床的な仮説として整理し、それをデータに基づき検証可能な仮説に翻訳していくことが必要

38



レビュー：情けは人のためならず

- 理想的な組織・レビューする側・される側・第三者の側での好循環
 - 組織にノウハウが蓄積しており、研究者に対して徹底的に厳し〜けれども妥当なレビューコメントを出す審査体制
 - 研究者側に大きなメリット
 - 審査をする側に慣らし、他の研究者が(改善点は多くあっても)真剣に立案した研究計画を多数目にするこゝろ、個人にノウハウが蓄積していき自らの研究立案能力の向上につながる体制
 - 審査〜レビューする側にもメリット
- うまくいかない組織・関係者間の悪循環
 - 甘い審査しかしない、批判の根拠を説明できない備付け足取りしかできない審査体制
 - 審査をする側に回っても、周りの審査担当者から学ぶことが少ない・研究者が審査する側に期待していないためおさなりの態度になる体制
 - ※ 早期めがかるだけでも何もしない態度が生かれない、臨床試験に参加される患者さんにもデメリットを与える可能性が危ぶまれている

一各研究委員会のレビューに、次の世代(臨床試験に関与したことがあり、近い将来自ら臨床試験を計画する年代の人)を複数含むことが有益

40

Backup slides

41

お子さんの運動会と重なったため、予定していた検査日に検査ができませんでした

42

考えたいこと

- まず考えること
 - このような逸脱はやむを得ない、このようなことが起きた場合にどう対処するかを可能な限り事前に考えておく必要がある。
- 基本に立ち返って考えること
 - 臨床試験なので検査をきちんと受けて頂くよう説明している中で（日帰り診療とは異なる状況であるために）、もしかしたらこの患者は主治医に切り出すために遠慮したのではないか？ もしかしたら大事なことを我慢して来院してくれている人もいるのではないか？
- 研究のあり方として考えること
 - CRCなどの支援がより密に出来るようにする
 - 患者に協力して貰う意義のある臨床試験なのかを考える
 - 意義のある臨床試験になるように研究の質の担保をする
 - 逸脱が起こらないように細い規定にすべきであるという話から始めると、本来転倒になる

43

自主臨床試験の実施計画書作成のガイドライン

Ver. 1.1

平成18年2月27日

千葉大学医学部附属病院
治験審査委員会
臨床試験部

○本手引きには、千葉大学医学部附属病院治験審査委員会において審査を受ける自主臨床試験の実施計画書（プロトコール）作成にあたり最低限、盛り込まれるべき基本的事項がまとめられている。本院治験審査委員会で審査する自主臨床試験とは、ある程度安全性の確保された治療薬に関する臨床試験を示す。

臨床試験の諸手続きについて

臨床試験部 事務局
青柳 玲子

1.0. 有害事象発生時の取扱い

- (1) 有害事象発生時の救済への対応
 - 「試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に簡潔なく記載する。また、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える」ことを記載する。
 - 二重盲検試験において、「緊急避難的に試験薬の識別を行う必要がある場合は、研究代表者等を通じて試験薬別付・コード化担当者に依頼し、当該症例について開封結果の開示を受ける」ことなどを記載する。
 - (2) 重篤な有害事象の報告
 - 重篤な有害事象の定義（薬事法施行規則第283条に準じて定義する）
 - (例) 1) 死亡または死亡につながるおそれ
 - 2) 入院または入院期間の延長
 - 3) 障害または障害につながるおそれ
 - 4) 後世代における先天性の疾病または異常

自主臨床試験等における費用等の取扱要領

千葉大学医学部附属病院
平成18年7月18日制定

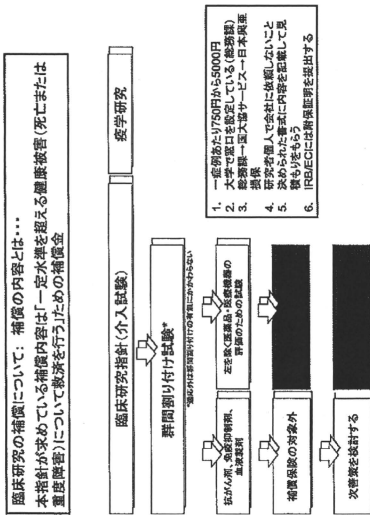
千葉大学医学部附属病院治験審査委員会の承認を得て実施する医師が自ら実施する治験（医師主導治験）および研究者が主導して行う医薬品及び医療機器の臨床試験（自主臨床試験）等における費用等については、以下のように取扱う。

1. 対象患者
治験審査委員会の承認を得て実施する医師主導治験、自主臨床試験及び未承認薬等の臨床使用（以下まとめて「試験等」という。）に参加中の患者を対象とする。
2. 試験等のための追加となる薬、検査等の費用の取扱い
(1) 下記に該当する場合は研究費等により支払う。
① 試験等に用いる未承認薬及び適応外使用の医薬品等の費用
② 試験等のために追加となる検査等の費用
(2) 医師主導治験において前項の費用が他の研究費等により支給される場合は、前項に拘わらず、それを優先する

自主臨床試験等における患者の医療負担の取扱要項

除外となるもの

- ・ 保険適応医薬品
- ・ 抗がん剤
- ・ 重篤副作用の発現頻度が高い医薬品
- ・ 医師主導治験
- ・ 医療過誤



3. 健康被害の取扱い

(1) 試験等への参加に起因して生じた健康被害を本院において治療した場合の治療費のうち、患者負担分については医療費減免を申請する。但し、以下については医療費減免の対象としない。

- 1) 患者の原疾患および合併症の治療に通常行われる診療の費用
- 2) 市販の医薬品を適応内で使用したことによる健康被害の治療費
- 3) 医療過誤等により賠償責任が問われる場合の治療費。

(2) 重篤な副作用が高頻度で生じることが予期される未承認薬や適応外使用の医薬品等（例：抗がん剤、免疫抑制剤）を被験薬として試験に使用する場合は健康被害の治療費については、治験審査委員会において試験等の新規申請時に、医療費減免の適用の可否を審査する。

(3) 差額ペーパード料金については医療費減免の対象とはしない。

(4) 休業補償、後遺障害に対する補償は行わない。

(5) 医師主導治験において、本条(1)および(3)に記載した費用が他の研究費等により支給される場合はそれを優先する。

自主臨床試験等における費用等の取扱要領

千葉大学医学部附属病院
平成18年7月18日制定

千葉大学医学部附属病院治験審査委員会の承認を得て実施する医師が自ら実施する治験（医師主導治験）および研究者が主導して行う医薬品及び医療機器の臨床試験（自主臨床試験）等における費用等については、以下のように取扱う。

1. 対象患者
治験審査委員会承認を得て実施する医師主導治験、自主臨床試験及び未承認薬等の臨床使用（以下まとめて「試験等」という。）に参加中の患者を対象とする。
2. 試験等のため追加となる薬、検査等の費用の取扱い
(1) 下記に該当する場合は研究費等により支払う。
1) 試験等に用いる未承認薬及び適応外使用の医薬品等の費用
2) 試験等のため追加となる検査等の費用
(2) 医師主導治験において前項の費用が他の研究費等により支給される場合は、前項に拘わらず、それを優先する

試験開始後の書類

- 同意書
- 重篤な有害事象に関する報告書
- 臨床研究実施経過報告書
- 臨床試験計画等変更申込書
- 臨床研究終了報告書

ベルmont・レポートとその前史

2010/12/22
臨床試験部

本日のテーマ

- ・ 第二次世界大戦前のドイツにおける倫理綱領
- ・ ニュルンベルク綱領
- ・ ヘルシンキ宣言(テキスト331頁参照)
- ・ ベルmont・レポート(テキスト339頁参照)

研究に関する著名な規程

- ・ 1947 ニュルンベルク綱領
- ・ 1964 ヘルシンキ宣言
- ・ 1979 ベルmont・レポート
- ・ 1981 45 CFR 46
- ・ 1993 CIOMSガイドライン
- ・ 1996 ICH-GCP

ニュルンベルク綱領の前史(ドイツ帝国期)

- ・ 1892年 プレスラウの医師アルバート・ナイサー
4人の子どもと3人の赤春婦を被験者として、梅毒患者の血清注射が梅毒への免疫力を育成するかどうかの実験
- ・ 1900年12月プロイセン宗教・教育・医療相が、診断・治療・予防接種以外の非治療的措置に関するガイドラインを発表
 - 1. 非治療的措置は未成年あるいは決定能力のないものに対してはどんな場合であれ許容されない。
 - 2. また許容される場合(つまり判断能力がある場合)でも、十分情報を与えた上での被験者の明確な同意が不可決である。

第二次世界大戦前のドイツ(ワイマール期)

1931年2月ドイツ帝国内務省

「新規治療法及び人間に対する科学的実験に関する指導要綱」(14項目からなる)

- 「新規治療法」=「その有効性が確認されていないが、医学的見地からして治療法として期待できるもの」
- 「科学的実験」=「治療を目的としない人体への医学的介入」

- ・ 「新規治療法」
 - 事前の動物実験によって可能な限り、その安全性を確かめること。
 - 本人又は法律上の代理人の明確な同意が必要であること(但し緊急時は例外)
 - 患者=被験者の置かれた社会的状況を悪用しないこと(たとえば当事者が囚人)

・「科学的実験」

- 「同意なき場合は例外なく禁止」
- 「18歳未満の人間には全面的に禁止」
- 「瀕死の人間に対しても禁止」
 - ・ ユダヤ人慢性疾患病院事件のような末期患者に対する研究は禁止される

・ インフォームド・コンセントの原則は、ドイツでは1931年に明確に規定されていた。

- ・ しかし、ナチスの実験が行われた
- ・ すなわちナチスは自国の倫理綱領に反していた

ニュルンベルク綱領

・ 「合衆国対カール・プラント」裁判
米 国 一 国 による 軍 事 裁 判

1947年に7人が死刑、9人に終身刑を含む懲役刑が言い渡される

「許される医学実験」が遵守しなければならない10項目の「基本原則」

1. 被験者の自発的な同意が絶対に必要である。

このことは、被験者が、同意を与える法的な能力を持つべきこと、任力や詐欺、欺瞞、脅迫、陰謀、その他の隠された強制や威圧による干渉を多少しも受けることなく、自由な選択権を行使することのできる状況に置かれるべきこと、よく理解し納得した上で意思決定を行えるように、関係する内容について十分な知識と理解力を有するべきことを意味している。後者の要件を満たすためには、実験対象者から肯定的な意思決定を受け取る前に、実験の性質、期間、目的、実施の方法と手段、起こっても不思議ではないあらゆる不都合と危険性、実験に参加することによって生ずる可能性のある健康や人格への影響を、実験対象者に知らせる必要がある。

同意の質を保証する義務と責任は、実験を発案したり、指揮したり、従事したりする各々の個人にある。それは、何事もなく他人任せにはできない個人的な義務であり責任である。

2. 実験は、社会の福利のために実り多い結果を生むとともに、他の方法や手段では行えないものであるべきであり、無計画に、あるいは無駄に行うべきではない。
3. 予想される結果によって実験の遂行が正当化されるように、実験は念入りに計画され、動物実験の結果および研究中の疾患その他の問題に関する基本的な知識に基づいて行われるべきである。
4. 実験は、あらゆる不必要な身体的、精神的な苦痛や傷害を避けて行われるべきである。
5. 死亡や障害を引き起こすことがあらかじめ予想される場合、実験は行うべきではない。ただし、実験する医師自身も被験者となる実験の場合は、例外としてよいかも知れない。
6. 実験に含まれる危険性の度合いは、その実験より解決される問題の人道上の重大性を決して上回るべきではない。

7. 傷害や障害、あるいは死をもたらす僅かな可能性からも被験者を保護するため、周到な準備がなされ、適切な設備が整えられるべきである。

8. 実験は、科学的有資格者によってのみ行われるべきである。実験を行う者、あるいは実験に従事する者には、実験の全段階を通じて、最高度の技術と注意が求められるべきである。

9. 実験の進行中に、実験の続行が耐えられないと思われる程の身体的あるいは精神的な状態に至った場合、被験者は、実験を中止させる自由を有するべきである。

10. 実験の進行中に、責任ある立場の科学者は、彼に求められた誠実さ、優れた技能、注意深い判断力を使用する中で、実験の継続が、傷害や障害、あるいは死を被験者にもたらしそうだと考えるに足る理由が生じた場合、いつでも実験を中止する心構えでなければならない。

翻訳：佐藤俊之

ニュルンベルク綱領の影響

－ 国際人権規約 B規約(1966)

- 第7条(拷問又は残虐な刑罰の禁止)
何人も、拷問又は残虐な、非人道的な若しくは品位を傷つける取扱い、若しくは刑罰を受けない。毎人、何人も、その自由な同意なしに医学的又は科学的実験を受行ない。

－ 米国の裁判で使われた例

- ・ 連邦地裁 「連邦の民事・刑事の両方で妥当です」
 - In re Cincinnati Radiation Litigation, 874 F. Supp. 796, 822(5.D. Ohio 1995)
- ・ メリーランド州最高裁 コモン・ロー上の基準として採用
 - Grims v. Kennedy Krieger Institute, 782 A2d 807 (Md. 2001)
- ・ 連邦最高裁
 - 連邦法の一部であることは認められたが、5対4で、軍人が、政府への損害賠償請求の根拠として綱領を使用すること認めなかった。 U.S. v. Stanley, 483 U.S. 669(1987)

ニュルンベルク綱領の問題点

- 「被験者の自発的同意が絶対に不可欠」

子どもをはじめ、法的な同意能力を有しないもの
に対する実験は一切認められない



実験によって期待される利益に預けられない

代諾 × プラセボ ×

ヘルシンキ宣言の変遷

- 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 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、九龍の第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

2008年のソウル改訂 主な変更点

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

改訂のポイント1

- 第19項「全ての臨床試験は、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」

「臨床研究に関する倫理指針」でも義務化！

「厚労科研費公募要領」

「介入を行う臨床研究を実施する場合には、当該臨床研究が開始されるまでに、WHO等のミニマム・データセットを満たす臨床研究登録機関に登録を行うこと。なお、事業実績報告書の提出時に、登録の有無を記載した報告書(様式自由)を別に添付すること。」

改訂のポイント2

- 第25項「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、保存及び/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のみ行うことができる」

ヒト試料・データ・データベースの研究利用に関して同意取得せよただし、倫理委員会承認されれば同意取得の免除あり

ベルモント・レポートとは

- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research(「生物医学と行動研究における被験者の保護のための国家委員会」)によって公表された短い報告書
- 1976年2月13-16日にスミスニアン協会のベルモント・カファレンス・センターでの討議から本報告書の倫理原則について検討が始まった

国家委員会の成り立ち

- 1974年 米国議会在が制定した国家研究法に基づき設置
- 任務＝人を対象とする生物医学・行動研究の実施の基礎となる基本的倫理原則を確立し、この原則に則ってそれらの研究が実施されることを確保するための準拠すべきガイドラインを作成すること

- 最初の会合は1974年12月3,4日
- 43回の会合が開かれた
- 1978年9月8日が最後の会合
- 1978年9月30日にベルモント・レポート最終版を公表
- 1979年4月18日に官報に掲載(公式な公表日)

国家委員会のほかの仕事

- ベルモント・レポート以外に16の報告書(そのほとんどは、社会的弱者を対象とした研究における倫理問題を扱っている)
- 100以上の勧告を保健省長官に提出(そのほとんどが連邦規則集に組み入れられた)

構成員に工夫

- 11人の委員のうち医学専門家は5人まで、と法律で決められていた

Kenneth John Ryan, M. D., Chairman, Chief of Staff, Boston Hospital for Women.
Joseph V. Brady, Ph. D., Professor of Behavioral Biology, Johns Hopkins University.
Robert E. Cooke, M. D., President, Medical College of Pennsylvania.
Dorothy I. Height, President, National Council of Negro Women, Inc.
Albert R. Jonsen, Ph. D., Associate Professor of Christian Ethics, Pacific School of Religion.
David W. Louissell, J. D. *, Professor of Law, University of California at Berkeley.
Donald W. Seldin, M. D., Professor and Chairman, Department of Internal Medicine, University of Texas at Dallas.
Eliot Stellar, Ph. D. *, Provost of the University and Professor of Physiological Psychology, University of Pennsylvania.
Robert H. Tuttle *, L. B., Attorney, VomBaur, Coburn, Simmons & Tuttle, Washington, D. C.

- 当時は、研究での人の保護は研究者の責任とされていた。つまり、研究者には自由裁量があり、どのように保護するかは、研究者の的確な判断力にまかせていた。
- これに対し、ベルモント・レポートの新たな体制は、ガイドラインに基づいて被験者を保護することを求める体制となった。

ベルモント三原則

人格の尊重

- インフォームド・コンセント

恩恵

- リスク・ベネフィット評価

正義

- 研究参加者の選択

「人格の尊重」とは

個人は自律的な主体として扱われるべきである

- 個人の自律を認めよ

自律性が減じている人は保護を受ける権利がある

- 自律性が減じている人を保護せよ

「自律的な人」とは

- 自分自身の目標について深く考えることができ、その考えに従って行動できる人

(経済学に言う「合理人」)

「自律を尊重する」とは

- 自律的な人の熟慮した上での意見や選択を尊重し、明らかに他者を害することになるのではない限りは、その人の行動を妨げることを差し控える、ということ

「尊重を欠く」とは

- やむにやまれぬ理由がないときに、その人が熟慮して得た判断を拒むこと、その判断に基づいて行動する自由を認めないこと、考えて判断するために必要な情報を与えないこと

自律が減じている人を尊重

- 未成熟あるいは能力を欠く人々を尊重するとは、その人たちの成熟の過程において、あるいは能力を欠いている間においては、その人たちに保護を与えることを必要とするかもしれない

保護の要否

- 「人々の中には、彼らに害するかもしれない様々な活動から彼らを除外するほどにさえ広範な保護を必要とする者もいる」
- そうでない人については、「彼らが自由に、また不都合な帰結が生じうるということを認識して様々な活動を引き受けている、ということを確認する以上の保護を必要としない」
- 「保護の範囲は、リスクとベネフィットによって決まるべきである」

研究における「人格の尊重」

- 「対象となる人は自発的に、十分な情報が与えられて研究に参加すべきである」

直面するディレンマ(囚人を例に)

人格の尊重原則

- 囚人が自発的に被験者として参加する機会を奪ってはならない

人格の尊重原則のもう一つの側面

- さもなければ参加しないかもしれない研究に参加させられるかもしれない：囚人たちは保護されるべき

誰が、どのようにこの衡量を行うのか??

このどちらも「人格の尊重」原則が命じること。競合する主張を衡量する必要がある

「善行」とは

個々人の決定を尊重し害から保護

- 害を為してはならない

福利を確保するよう努力する

- ベネフィットの可能性を最大にし、リスクの可能性を最小にする

具体的には

- インフォームド・コンセントのプロセスで、被験者にリスクとベネフィットを説明する
- IRBがリスクとそのリスク対策とを評価する

研究者には、リスク・ベネフィット評価のための情報を集める責務がある

1. 自分の研究が適切にデザインできているか？
2. IRBが、被験者に課されているリスクを判断するため
3. 被験者にとっては参加するかどうかを判断する手助けとなる

リスクを知るための研究も必要

- 何が害なのかわからないから研究が必要である
- 何が本当に利益であるかを知るには、何が害なのかを知る必要がある

人を危険にさらさないとわからない

たとえば、小児対象の研究で

- 対象となる一人一人の子供には利益をもたらさないとしても、小児の疾患の効果的な治療法を知るという利益があるならば、その研究を正当化するかも知れない
- 実はすでに承認されている日常診療が子供に危険をもたらしている、ということがわかるかも知れない

ミニマルリスクという制限について

- ミニマルリスク以上のリスクを伴う研究は小児を対象に行うべきではない、という主張もある
- ベルモント・レポートは、ミニマルリスクという制限が設けると、将来子供たちが得られるはずの大きな利益を排除してしまう可能性もあることに注意すべきだと主張している

審査におけるリスクとベネフィット

- リスク＝「害が起こりうる可能性」
＝害を経験する確率と、
予想される害の重大さ(大きさ)
- ベネフィット＝確率
＝健康に関する何らかの価値

リスクは、「ベネフィットを得る確率」と比較
ベネフィットは「害の及ぶ確率」というよりはむしろ害と比較

害には

- 心理的な害
- 身体的な害
- 法的な害
- 社会的な害
- 経済的な害

リスクとベネフィットには

- 個々の被験者のそれ
- 家族のそれ
- 社会全般にとつてのそれ

これらの異なる要素のバランスをとりながらも、目の前の被験者に影響を及ぼすリスクとベネフィットを何よりも重視する

「正義」とは

分配の公正さ

- 研究における負担と利益を公平に分担すること
- 被験者の選択

社会的弱者

- 繰り返し研究対象になっているグループにだけ負担を負わせない
- 黒人→タスキギー梅毒研究
- 兵士→ブルトニウム注入実験
- 子供→ウィローブルック肝炎実験
- 学生・研究員→賈萬錫によるヒト胚性幹細胞捏造事件(研究員が卵子提供)
ジョンズ・ホプキンス大での死亡事故
(テクニシヤンのEllen Rocheが試験に参加して死亡)

他の被験者では研究の意味をなさないような場合でないかぎり、社会的弱者を研究に組み入れるべきではない。

ベルモント・レポートへの批判 1

- 人格の尊重と善行とが混同されているのではないか？人格の尊重で、自律の尊重と判断能力のない人の保護の両方が含まれている。
- 判断能力の欠けている人の保護は人格の尊重ではなく善行の義務では？

反論：人格の尊重が自律的な人だけを含むというならば、判断能力のない人は取り残されてしまう

ベルモント・レポートへの批判 2

- National Commissionは、社会にとっての大きな利益の約束があるときの被験者保護の道徳的枠組みについて不十分である
- 功利主義的である

反論：ベルモントレポートは、研究の正当化における社会的効用へのバランスのとれた見方を確保しようとしている

ベルモント・レポートへの批判 3

- ベルモントレポートは過度に被験者を保護しているのではないか
- 研究プロセスに組み入れられること、つまり未承認薬の試験に組み入れられること、アクセスを認めることが正義ではないか？

ベルモント・レポートへの批判 4

- 抽象的で、実践的な問題を解決できない

反論：この批判を免れる原理やルールやガイドラインはありうるのか？すべての道徳原理やルールは、文脈での具体化を要する。ベルモント・レポートは、問題解決に十分な原理としてではなく、問題解決の出発点として理解すべき

ベルモント・レポートへの批判 5

- 原理間の優先順位をどうつければよいのかわからない
- どんな社会的な利益があろうとも侵害されてはならない道徳原理をおくべきではないか。衡量という発想を否定すべき。
- 原理間の衝突について何も教えてくれない

反論：原理は文脈によって重みが違ってくるから、最初から優先順位を確定しておくべきではない

ベルモント・レポートへの批判 6

- 普遍的な原理を考えていたのではなく、影響の合った事件を検討することから生まれたのがベルモントレポートであって、原理的ではない
- 決疑論的

平成22年12月22日実施 臨床研究入門講義

「臨床試験の諸手続きについて」（再上映）のお知らせ

ビデオ再上映内容(基本)

- 『臨床試験の諸手続きについて』
- 『ベルモントレポートとその前史』

昨年12月22日に開催した臨床研究入門講義「臨床試験の諸手続きについて」の再上映です。多くの皆様にご参加をいただけるように2011年2月に4回再上映を行いますので、ご都合のよい日程を選択してご参加をいただきたくお願い申し上げます。

なお、前回のセミナーにご参加をいただいている方には、再度ご出席をいただく必要はありません。研修記録に捺印をさせていただきます。

多くの皆様のご参加をお待ち申し上げます。

本上映は臨床研究研修記録制度
(臨床研究マイスター制度)
基本講義です

開催日：2011年2月15日(火), 17日(木),
23日(水), 25日(金) (全4回)

時間：12:00~12:45 (45分間)

場所：附属病院 臨床試験部ミーティング室

(旧外来通院治療室2F)



問い合わせ先：千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 ARO推進室
電話 043-226-2678 (6467) FAX 043-226-2679