

例題：抗喘息薬の臨床試験

必要なパラメータ

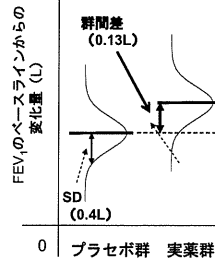
- 効果の大きさ : 0.33

$$\text{効果の大きさ} = \frac{\text{平均の群間差}}{\text{SD}}$$

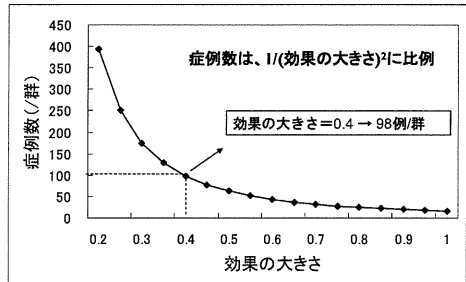
- 検出力 : 80%
- 有意水準 : 両側 5%

必要症例数: 145 例/群

評価項目: FEV₁ の変化量
検定: 2-sample t test



効果の大きさと症例数



図：症例数と効果の大きさの関係
(検出力80%、有意水準両側5%)

臨床試験データの解析事例

抗アレルギー性鼻炎薬の治験 - 共分散分析モデルの適用 -

医学論文でよくある記述

- Hay E.M. et al. (2005). *Lancet*. より抜粋

Statistical Analysis

Exploratory sensitivity analyses of the mean differences in RMDQ change scores were undertaken. First, we did an analysis of covariance using multiple linear regression adjusting for covariates, selected according to random differences in baseline characteristics.

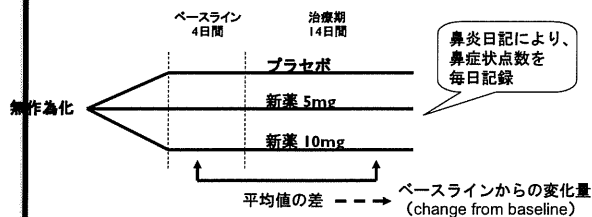
Analysis of covariance:
共分散分析?

共変量に関する
調整?

抗鼻炎薬の臨床試験

研究目的

鼻症状点数の変化量を評価項目として、新薬群とプラセボ群を比較する



医学研究の例題

表：抗鼻炎薬の臨床試験の試験成績
(解析対象集団：FAS)

投与群	ベースライン		変化量(2週間)		群間の差 95% CI (新薬 - プラセボ)	P値#
	N	Mean	LS mean	SE		
プラセボ	314	1.53	-0.34	0.02	-	-
新薬 5mg	318	1.54	-0.44	0.02	-0.10 (XX, XX)	0.001
新薬 10mg	310	1.52	-0.45	0.02	-0.11 (XX, XX)	0.001

K. Okubo et al (2008) より抜粋

#: Comparison with Placebo using the ANCOVA model which contains treatment group, study site as factors, and baseline as a covariate

共分散分析 (ANCOVA) モデル

$$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \text{誤差}$$

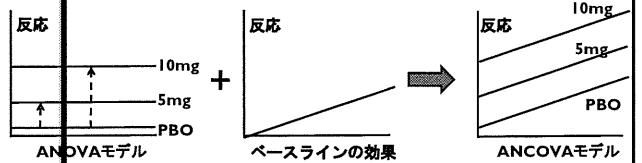
反応変数 (症状点数の変化量) → 切片
 投与群の効果 (x_1, x_2)
 (0, 0): プラセボ
 (1, 0): 新薬 5mg
 (0, 1): 新薬 10mg
 ベースライン値の効果 (x_3 : ベースライン値)

線形モデル (Linear Model) → 反応をパラメータの足し算で表現

ANCOVAモデル

$$\text{ANOVA} : Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \text{誤差}$$

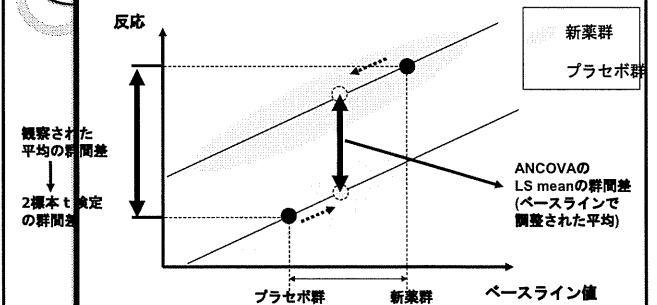
$$\text{ANCOVA} : Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \text{誤差}$$



LS mean とは

- LS mean (Least Squares Mean)
 - 最小二乗平均
 - 調整済み平均
- なぜ mean でなく LS mean を用いるのか?
 - 偏りを減らす
→ 処置群間で交絡因子の分布に偏りがある場合、標本平均は偏りを持つ
 - 検出力を上げる

共分散分析の概略



臨床試験成績 (再掲)


表: 抗炎症薬の臨床試験の試験成績 (解析対象集団: FAS)

投与群	ベースライン		変化量 (2週間)		群間の差 95% CI (新薬 - プラセボ)	P値 [#]
	N	Mean	LS mean	SE		
プラセボ	314	1.53	-0.34	0.02	-	-
新薬 5mg	318	1.54	-0.44	0.02	-0.10 (XX, XX)	0.001
新薬 10mg	310	1.52	-0.45	0.02	-0.11 (XX, XX)	0.001

K. Okubo et al (2008) より抜粋
 #: Comparison with Placebo using the ANCOVA model which contains treatment group, study site as factors, and baseline as a covariate

今日の講義のまとめ

- 試験デザインと統計解析
- 正確度と精度
- 統計的推測 (検定と推定)
- 症例数の設計
- 臨床試験データの解析事例



参考文献 (統計学の入門書)

- 岩崎学 (2000) 統計的データ解析のレシピ. 日本評論社
- 竹内正弘 (2000) 生物統計学 入門. 丸善
- 丹後俊郎 (1993) 新版 医学への統計学. 朝倉書店
- 吉村功 (1987) 毒性・薬効データの統計解析. サイエンティスト社

【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践

慶應義塾大学医学部クリニックリサーチセンター
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
 - ▶ 倫理審査の実践
- ▶ 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
 - ▶ アウトライン
 - ▶ 安全性情報の取り扱い
- ▶ 臨床研究と利益相反
- ▶ ケーススタディ

内容

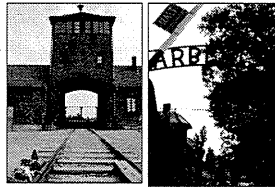
- ▶ はじめに
 - ▶ 医療と臨床研究の違い
 - ▶ 臨床研究における倫理の重要性
 - ▶ 「倫理的」であるための必要条件
 - ▶ 倫理審査の実践
- ▶ 臨床研究の倫理に関わる国内外の法規・規範・指針
 - ▶ 全体像
 - ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
 - ▶ アウトライン
 - ▶ 安全性情報の取り扱い
- ▶ 臨床研究と利益相反
- ▶ ケーススタディ

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(患者本人を含む研究協力者全体)
 - ▶ 目的: 研究対象者集団の健康改善
 - ▶ 医学的知識の収集
 - 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(臨床研究)
 - ▶ 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)
 - ▶ 臨床研究: 行政指導(各種倫理指針など)、自主規制(学会指針、施設内規等)

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
 - ▶ 臨床研究には被験者の協力が不可欠
 - ▶ 臨床研究は医学・医療の進歩に不可欠で、推進する必要
 - ▶ 社会に歓迎されるべき活動
 - ▶ 医師・研究者は高い道徳的規範を求められる
 - ▶ 被験者に利益があるとは限らない(利益がない)
- ▶ 診療行為における一般的な医療倫理との違い
 - ▶ ルール(法規、規範)が明確



臨床研究の倫理性: 判断基準

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

1. 社会的価値
 - ▶ 医療(診断・予防・治療)の向上に貢献
 - ▶ 疾患の理解や健康維持に有益な知見の期待
 - ▶ 既存の知識や無駄な重複にあたらない
2. 科学的妥当性
 - ▶ 一般的に認められる科学的方法論に準拠
 - ▶ 統計手法の選択が適切
 - ▶ 正しいデータ収集
3. 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分離していない
4. 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
 - ▶ リスク最小化とベネフィット最大化の考慮
 - ▶ リスクに見合うベネフィット(被験者、社会)
5. 第三者審査
 - ▶ 利害関係のない独立した第三者による批判的評価
 - ▶ 評価が適切
 - ▶ 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
6. 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)
 - ▶ 納得の上での理解
 - ▶ 自発的同意
7. 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
 - ▶ 研究開始後の新たな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確認

リスクとベネフィットの比較考量

- 立場が異なれば、評価も異なる
 - 被験者の視点
 - 社会の視点
- 着目すべきポイント
 - 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？
 - リスクの最小化？、ベネフィットの最大化？
 - リスクとベネフィットは適正なバランスの範囲内？

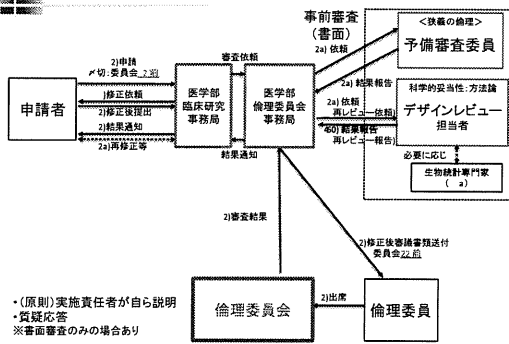


第三者審査

具体的な仕組み(慶應医学部・慶應病院の例):

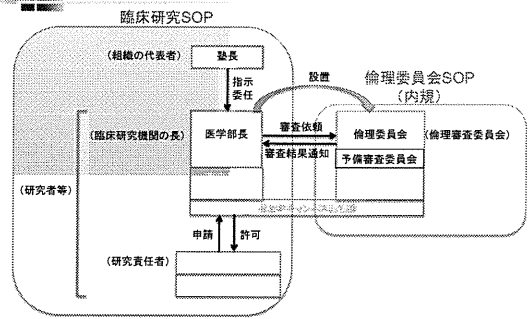
- 臨床研究全般
 - 医学部倫理委員会 (Ethics committee, EC)
 - (事務局) 信濃町キャンパス総務課(病院中央棟地下1階)
 - Tel: 03-5363-3503/内線62862
 - E-mail: med-rinri-jimu@adst.keio.ac.jp
 - Web: http://www.ccr.med.keio.ac.jp/rinri/top.php
- 治験
 - 病院治験審査委員会 (Institutional review board, IRB)
 - (事務局) 病院治験管理センター事務室(臨床研究棟1階109号室)
 - Tel: 03-5363-3848 / 内線62815
 - E-mail: keio-chiken@adst.keio.ac.jp
 - Web: http://www.chiken.hosp.keio.ac.jp/committee/index.html

倫理審査の流れ(臨床研究:慶應医学部)



- ・(原則)実施責任者が自ら説明
- ・質疑応答
- ※書面審査のみの場合あり

「指針」規定に沿った臨床研究の枠組み



※()内は指針上の呼称

倫理審査委員会

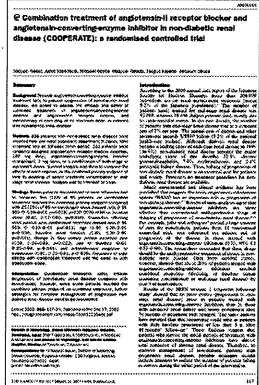
「臨床研究に関する倫理指針」第3-(5)および細則

- 構成
 - 様々な立場(各1名以上)
 - 自然科学の有識者(医学・医療の専門家など)
 - 人文・社会科学の有識者(法学の専門家など)
 - 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

あるLancet論文

- Research question:
 - ACEIとARBの併用は非糖尿病性腎機能障害の進行を抑制するか?
- 研究デザイン:
 - RCT(単施設、2重盲検)
 - 約300例
 - ACEI, ARB, 2者併用の3群
 - ITT解析
 - 1° endpoint: 生存時間(Cre倍加 or ESRD発生まで)
- 結論:
 - ACEI+ARB併用は各単剤Txより有効

Lancet
2003; 361: 117-24.
Published online: Dec 17, 2002



論文取り下げ

- > 研究実施施設
の調査委員会
による結論
- > 倫理審査承認なし
- > 同意取得は診断
種み入れ後(当初は口頭同意のみ)
- > 生物統計専門家
の間でなし
- > 二重盲検でなかつた(研究者は割り付を知っていた)
- > データの信頼性
証明できず

Retraction—Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial

After a letter of concern¹ which arose when Regine Kama and colleagues attempted to include the data from EUROSTAT into meta-analytic reviews, we have now received the conditions of an institutional investigation into the COOPERATE trial. The investigation committee led by Yukio Sasada, the President of Showa University (Fujisaka Hospital), met seven times, questioned the lead author, Hiroaki Kubota, directly, and examined the original medical records of his patients at Gen Gen Do Hospital where the trial was conducted. They concluded that contrary to statements in the paper, the trial had not been approved by the ethics committee of Gen Gen Do Hospital. The committee also concluded that the trial was not a double-blind study, because Dr Kubota knew the treatment allocation. In the attempt to assess the validity of the data, a sample of medical records was compared with the data provided by the paper. The committee concluded that it was unable to prove the authenticity of the data.

The conclusions of this thorough investigation mean that the paper must be retracted from the published record.

The Editors of *PLoS ONE* have considered your letter and the concerns raised by Dr. Kama regarding the COOPERATE trial. We have received your letter regarding the concerns raised by Dr. Kama regarding the COOPERATE trial. We have received your letter regarding the concerns raised by Dr. Kama regarding the COOPERATE trial. We have received your letter regarding the concerns raised by Dr. Kama regarding the COOPERATE trial.

www.thelancet.com Vol 374 October 10, 2009

英医学誌

英医学誌「ランセット」に掲載された急性腎臓病の治療に関する日本人研究者の論文に不正の疑いが立ち、同誌が10月上旬に論文を取り下げたことが分かった。

論文は03年1月に掲載。東京都の医師が千葉市で開業した新設病棟で行った臨床試験から、急性腎臓病の患者に2種類の薬を併用する手法が有効とする内容だった。その後、ドイツの研究チームが同様の試験を行い、併用の患者で腎臓が低下する可能性があるという結果が出た。医師が論文投稿後に知り得た臨床試験の真相(真実)は03年に同誌に掲載された論文(1)と異なる点から論文を取り下げた。(2)は腎臓科の専門家がチームにいない、などの理由をまとめた。同誌が論文を取り下げた。

医師は取材に対し「患者には気づけていなかった。併用の有効性と検定される患者もあらかじめ調べて併用剤に切り替えた」と話した。(取材有条件下)

英医学誌「ランセット」に掲載された急性腎臓病の治療に関する日本人研究者の論文に不正の疑いが立ち、同誌が10月上旬に論文を取り下げたことが分かった。

論文は03年1月に掲載。東京都の医師が千葉市で開業した新設病棟で行った臨床試験から、急性腎臓病の患者に2種類の薬を併用する手法が有効とする内容だった。その後、ドイツの研究チームが同様の試験を行い、併用の患者で腎臓が低下する可能性があるという結果が出た。医師が論文投稿後に知り得た臨床試験の真相(真実)は03年に同誌に掲載された論文(1)と異なる点から論文を取り下げた。(2)は腎臓科の専門家がチームにいない、などの理由をまとめた。同誌が論文を取り下げた。

医師は取材に対し「患者には気づけていなかった。併用の有効性と検定される患者もあらかじめ調べて併用剤に切り替えた」と話した。(取材有条件下)

英医学誌の論文取り下げ 昭和大病院、データに疑問

前掲の論文が「ランセット」に掲載された。医師が千葉市で開業した新設病棟で行った臨床試験から、急性腎臓病の患者に2種類の薬を併用する手法が有効とする内容だった。その後、ドイツの研究チームが同様の試験を行い、併用の患者で腎臓が低下する可能性があるという結果が出た。医師が論文投稿後に知り得た臨床試験の真相(真実)は03年に同誌に掲載された論文(1)と異なる点から論文を取り下げた。(2)は腎臓科の専門家がチームにいない、などの理由をまとめた。同誌が論文を取り下げた。

医師は取材に対し「患者には気づけていなかった。併用の有効性と検定される患者もあらかじめ調べて併用剤に切り替えた」と話した。(取材有条件下)

英医学誌の論文取り下げ 昭和大病院、データに疑問

前掲の論文が「ランセット」に掲載された。医師が千葉市で開業した新設病棟で行った臨床試験から、急性腎臓病の患者に2種類の薬を併用する手法が有効とする内容だった。その後、ドイツの研究チームが同様の試験を行い、併用の患者で腎臓が低下する可能性があるという結果が出た。医師が論文投稿後に知り得た臨床試験の真相(真実)は03年に同誌に掲載された論文(1)と異なる点から論文を取り下げた。(2)は腎臓科の専門家がチームにいない、などの理由をまとめた。同誌が論文を取り下げた。

医師は取材に対し「患者には気づけていなかった。併用の有効性と検定される患者もあらかじめ調べて併用剤に切り替えた」と話した。(取材有条件下)

英医学誌の論文取り下げ 昭和大病院、データに疑問

前掲の論文が「ランセット」に掲載された。医師が千葉市で開業した新設病棟で行った臨床試験から、急性腎臓病の患者に2種類の薬を併用する手法が有効とする内容だった。その後、ドイツの研究チームが同様の試験を行い、併用の患者で腎臓が低下する可能性があるという結果が出た。医師が論文投稿後に知り得た臨床試験の真相(真実)は03年に同誌に掲載された論文(1)と異なる点から論文を取り下げた。(2)は腎臓科の専門家がチームにいない、などの理由をまとめた。同誌が論文を取り下げた。

医師は取材に対し「患者には気づけていなかった。併用の有効性と検定される患者もあらかじめ調べて併用剤に切り替えた」と話した。(取材有条件下)

英医学誌の論文取り下げ 昭和大病院、データに疑問

前掲の論文が「ランセット」に掲載された。医師が千葉市で開業した新設病棟で行った臨床試験から、急性腎臓病の患者に2種類の薬を併用する手法が有効とする内容だった。その後、ドイツの研究チームが同様の試験を行い、併用の患者で腎臓が低下する可能性があるという結果が出た。医師が論文投稿後に知り得た臨床試験の真相(真実)は03年に同誌に掲載された論文(1)と異なる点から論文を取り下げた。(2)は腎臓科の専門家がチームにいない、などの理由をまとめた。同誌が論文を取り下げた。

医師は取材に対し「患者には気づけていなかった。併用の有効性と検定される患者もあらかじめ調べて併用剤に切り替えた」と話した。(取材有条件下)

英医学誌の論文取り下げ 昭和大病院、データに疑問

前掲の論文が「ランセット」に掲載された。医師が千葉市で開業した新設病棟で行った臨床試験から、急性腎臓病の患者に2種類の薬を併用する手法が有効とする内容だった。その後、ドイツの研究チームが同様の試験を行い、併用の患者で腎臓が低下する可能性があるという結果が出た。医師が論文投稿後に知り得た臨床試験の真相(真実)は03年に同誌に掲載された論文(1)と異なる点から論文を取り下げた。(2)は腎臓科の専門家がチームにいない、などの理由をまとめた。同誌が論文を取り下げた。

医師は取材に対し「患者には気づけていなかった。併用の有効性と検定される患者もあらかじめ調べて併用剤に切り替えた」と話した。(取材有条件下)

英医学誌の論文取り下げ 昭和大病院、データに疑問

前掲の論文が「ランセット」に掲載された。医師が千葉市で開業した新設病棟で行った臨床試験から、急性腎臓病の患者に2種類の薬を併用する手法が有効とする内容だった。その後、ドイツの研究チームが同様の試験を行い、併用の患者で腎臓が低下する可能性があるという結果が出た。医師が論文投稿後に知り得た臨床試験の真相(真実)は03年に同誌に掲載された論文(1)と異なる点から論文を取り下げた。(2)は腎臓科の専門家がチームにいない、などの理由をまとめた。同誌が論文を取り下げた。

医師は取材に対し「患者には気づけていなかった。併用の有効性と検定される患者もあらかじめ調べて併用剤に切り替えた」と話した。(取材有条件下)

英医学誌の論文取り下げ 昭和大病院、データに疑問

前掲の論文が「ランセット」に掲載された。医師が千葉市で開業した新設病棟で行った臨床試験から、急性腎臓病の患者に2種類の薬を併用する手法が有効とする内容だった。その後、ドイツの研究チームが同様の試験を行い、併用の患者で腎臓が低下する可能性があるという結果が出た。医師が論文投稿後に知り得た臨床試験の真相(真実)は03年に同誌に掲載された論文(1)と異なる点から論文を取り下げた。(2)は腎臓科の専門家がチームにいない、などの理由をまとめた。同誌が論文を取り下げた。

医師は取材に対し「患者には気づけていなかった。併用の有効性と検定される患者もあらかじめ調べて併用剤に切り替えた」と話した。(取材有条件下)

英医学誌の論文取り下げ 昭和大病院、データに疑問

前掲の論文が「ランセット」に掲載された。医師が千葉市で開業した新設病棟で行った臨床試験から、急性腎臓病の患者に2種類の薬を併用する手法が有効とする内容だった。その後、ドイツの研究チームが同様の試験を行い、併用の患者で腎臓が低下する可能性があるという結果が出た。医師が論文投稿後に知り得た臨床試験の真相(真実)は03年に同誌に掲載された論文(1)と異なる点から論文を取り下げた。(2)は腎臓科の専門家がチームにいない、などの理由をまとめた。同誌が論文を取り下げた。

医師は取材に対し「患者には気づけていなかった。併用の有効性と検定される患者もあらかじめ調べて併用剤に切り替えた」と話した。(取材有条件下)

英医学誌の論文取り下げ 昭和大病院、データに疑問

前掲の論文が「ランセット」に掲載された。医師が千葉市で開業した新設病棟で行った臨床試験から、急性腎臓病の患者に2種類の薬を併用する手法が有効とする内容だった。その後、ドイツの研究チームが同様の試験を行い、併用の患者で腎臓が低下する可能性があるという結果が出た。医師が論文投稿後に知り得た臨床試験の真相(真実)は03年に同誌に掲載された論文(1)と異なる点から論文を取り下げた。(2)は腎臓科の専門家がチームにいない、などの理由をまとめた。同誌が論文を取り下げた。

医師は取材に対し「患者には気づけていなかった。併用の有効性と検定される患者もあらかじめ調べて併用剤に切り替えた」と話した。(取材有条件下)

英医学誌の論文取り下げ 昭和大病院、データに疑問

前掲の論文が「ランセット」に掲載された。医師が千葉市で開業した新設病棟で行った臨床試験から、急性腎臓病の患者に2種類の薬を併用する手法が有効とする内容だった。その後、ドイツの研究チームが同様の試験を行い、併用の患者で腎臓が低下する可能性があるという結果が出た。医師が論文投稿後に知り得た臨床試験の真相(真実)は03年に同誌に掲載された論文(1)と異なる点から論文を取り下げた。(2)は腎臓科の専門家がチームにいない、などの理由をまとめた。同誌が論文を取り下げた。

医師は取材に対し「患者には気づけていなかった。併用の有効性と検定される患者もあらかじめ調べて併用剤に切り替えた」と話した。(取材有条件下)

英医学誌の論文取り下げ 昭和大病院、データに疑問

前掲の論文が「ランセット」に掲載された。医師が千葉市で開業した新設病棟で行った臨床試験から、急性腎臓病の患者に2種類の薬を併用する手法が有効とする内容だった。その後、ドイツの研究チームが同様の試験を行い、併用の患者で腎臓が低下する可能性があるという結果が出た。医師が論文投稿後に知り得た臨床試験の真相(真実)は03年に同誌に掲載された論文(1)と異なる点から論文を取り下げた。(2)は腎臓科の専門家がチームにいない、などの理由をまとめた。同誌が論文を取り下げた。

医師は取材に対し「患者には気づけていなかった。併用の有効性と検定される患者もあらかじめ調べて併用剤に切り替えた」と話した。(取材有条件下)

内容

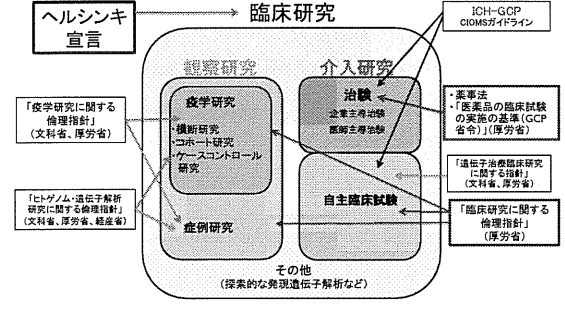
- > はじめに
- > 臨床と臨床研究の違い
- > 臨床研究における倫理の重要性
- > 「倫理的」であるための必要要件
- > 倫理審査の責務
- > 臨床研究の倫理に関する国内外の法規・規範・指針
- > 全体像
- > 「臨床研究に関する倫理指針」について
- > アウトライ
- > 実効性倫理の取り組み
- > 臨床研究と利益増長
- > ケーススタディ

臨床研究の倫理に関わる法規や規範

- > 国際的基準
- > WMA Declaration of Helsinki (「ヘルシンキ宣言」 世界医師会)
 - > 副題: "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects"
- > 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)
- > CIOMSガイドライン(「人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針」)
 - > 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(医薬品・医療機器の承認申請のための臨床試験):
 - > 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:
 - > 行政による各種のガイドライン(倫理指針)
 - > 臨床治験に関する倫理指針(最新改訂 H20)
 - > 疫学研究に関する倫理指針(H20)
 - > ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(H20)
 - > ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(H22)
 - > 遺伝子治療臨床研究に関する指針(H20)

その他:
・手術等で露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

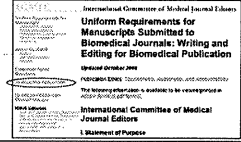
- > "Declaration of Helsinki" (World Medical Association, 1964-)
 - > <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
 - > 日本医師会による日本語訳 http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html
 - > 副題: "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects"
 - > ヒトを対象とする医学研究に関する倫理、その他の臨床研究に対する指針を示す倫理的原則
 - > 最新の改訂: 2008年10月
- > 【内容(35項目)】
 - > 患者の利益、被験者の権利優先の原則
 - > 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・精神的脆弱な能力者
 - > 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(例)
 - 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/>



B.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.

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」であるための必要要件
 - ▶ 倫理審査の意義
- ▶ 臨床研究の倫理に関する国内外の法規・規範・指針
 - ▶ 全体像
 - ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
 - ▶ アウトライン
 - ▶ 薬や医療機器の取り扱い
- ▶ 臨床研究と倫理指針
- ▶ ケーススタディ

臨床研究に関する倫理指針 (内容)

- ▶ 前文
 - ▶ (18) 代理人
 - ▶ (19) 承認者
 - ▶ (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) 既得試料等
 - ▶ (6) 個人情報
 - ▶ (7) 既得する個人情報
 - ▶ (8) 匿名化
 - ▶ (9) 連絡可能匿名化
 - ▶ (10) 連絡不可能匿名化
 - ▶ (11) 研究者等
 - ▶ (12) 研究責任者
 - ▶ (13) 組織の代表者等
 - ▶ (14) 臨床研究機関
 - ▶ (15) 共同臨床研究機関
 - ▶ (16) 倫理審査委員会
 - ▶ (17) インフォームド・コンセント
- ▶ 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・コンセントを受けの手続
 - ▶ 2 代誌者等からインフォームド・コンセントを受けの手続
- ▶ 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(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 試料等のうち連絡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

- ▶ (1) <細則>
 - ▶ 観察研究には以下のものも含む。
 - ▶ 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

臨床研究に関する倫理指針（第1.3: 用語の定義）

- (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ると考えられる要因に関する作為又は無作為の割り付けを行ってその効果等をグループ間で比較するもの
(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[サンプル]並びに被験者の診療情報(死者に係るものを含む)【データ】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。【例：市販のヒト細胞株など】
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
> 医薬品・医療機器に関する介入研究については、健康被害に対する保険その他の必要な措置
> その他の介入研究については、種俣の有無
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
> 知的資産が争む場合：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」

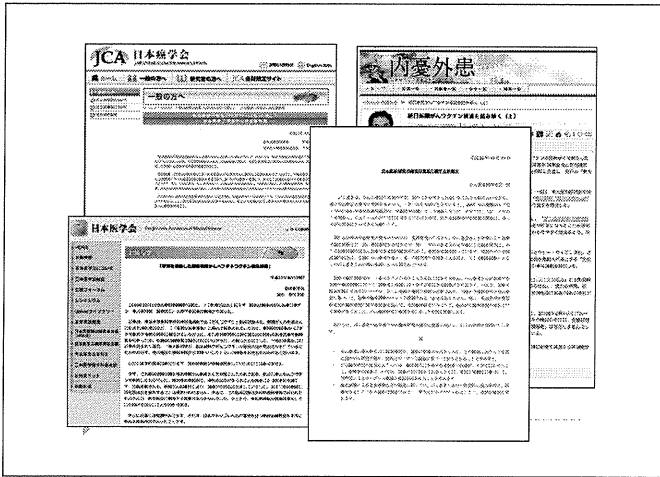
- 第2-1(4)
> 研究者等は、第1の3(1)①に規定する研究*(体外診断を目的とした研究を除く。)を実施する場合には、あらかじめ、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。
> *第1の3(1)①: 医薬品・医療機器の介入研究
同項<細則>
> その他必要な措置は、例えば、健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供をいう。
第4-1(3)、同項<細則>
> 被験者に対し、具体的内容をあらかじめ文書により説明し、文書による同意を得ておくことが必要

内容

- はじめに
> 薬毒と臨床研究の違い
> 臨床研究における倫理の重要性
> 「倫理的」であるための必要要件
> 倫理審査の意義
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
> アクションプラン
> 安全性情報の取り扱い
> 臨床研究と利益相反
> ケーススタディ

トランスレーショナル・リサーチを巡る報道

News article snippet titled 'トランスレーショナル・リサーチを巡る報道' (News about Translational Research). The article discusses the challenges of clinical research, specifically mentioning '患者出血いざ知らせぬ' (Patient bleeding, don't let them know) and 'Wakun clinical trial cooperation hospital dilemma'. It highlights the complexity of managing safety and privacy in research environments.



- ### 論点
- ▶ 安全性情報の取扱い？
 - ▶ 「有害事象」vs. 「副作用(薬物有害反応)」
 - ▶ 「重篤」vs. 「重篤でない」
 - ▶ 報告先：実施機関の長、他施設の研究責任者、厚労大臣、...
 - ▶ 研究体制？
 - ▶ 単施設 vs. 多施設共同
 - ▶ 責任？
 - ▶ 実施責任者、分担者、実施機関の長、組織の長、倫理委員会
 - ▶ 試験薬提供者
 - ▶ 利益相反？
 - ▶ 混合診療？

有害事象 (Adverse event, AE)

- ▶ 試験参加中に被験者に生じた、医学的に好ましくない全ての事象
- ▶ 試験薬との因果関係は関係なし！
 - ▶ 関連がなくても(副作用でなくとも)AEはAEとして扱う
 - ▶ 関連性の評価は別途
- ▶ 重篤な有害事象 (Serious adverse event: SAE)
 - ▶ 「重篤」の定義 (ICH-GCP)：
 1. 死亡
 2. 死亡につながるおそれ
 3. 治療のため入院、または入院期間延長が必要
 4. 障害
 5. 障害につながるおそれ
 6. 上記 1~5 に準じて重大
 7. 後世代における先天性の疾病または異常
 - ▶ 直ちに報告！ (1次報告、2次報告)
 - ▶ 実施機関の長
 - 通例、IRB/EC事務局が受付窓口
 - ▶ 内容により当局(厚労大臣)へも

有害事象(AE)

重篤な有害事象 (SAE)

把握記録 → 報告・機関の長・厚労大臣

「有害事象」≠「有害薬物反応(副作用)」

- ▶ 有害事象 Adverse event (AE)
 - ▶ 因果関係に問わず把握、記録が必要
 - ▶ 関連性の評価スケール(例)：
 1. 関連なし (Not related)
 2. おそらく関連なし (Unlikely)
 3. 可能性あり (Possible)
 4. おそらく関連あり (Probable)
 5. 明らかに関連あり (Definite)
 6. 評価不能 (Not assessable)
- ▶ 有害薬物反応 Adverse drug reaction (ADR)
 - ▶ いわゆる「副作用」
 - ▶ 投与量によらず、投与の介入(薬物の使用)によって生じた、あらゆる有害かつ意図しない反応
 - ▶ 試験薬と因果関係があるのみ
 - ▶ 薬事法の規定に基づき(PMDA報告(通常診療と同じ))
- ▶ 副作用 (Side effect)
 - ▶ 本来、「主作用(Main effect)」に対する単なる対義語
 - ▶ 「良い」、「悪い」の価値判断を含まない。
 - ▶ しかしADRの意味での使用例多し(国内法規等)
 - 一般患者、健康者、多くの医薬品等も同じ認識
 - 混乱を避けるため、一般に臨床試験においては使用しない。

有害事象(AE)

重篤な有害事象 (SAE)

把握記録 → 報告・機関の長・厚労大臣

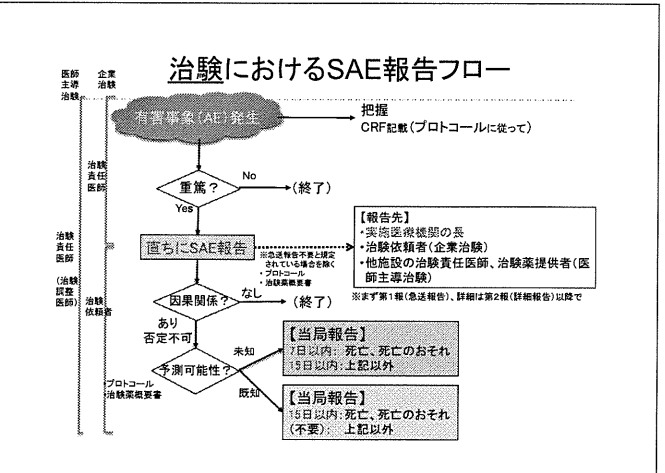
有害薬物反応 (ADR) → 報告・PMDA

因果関係不明

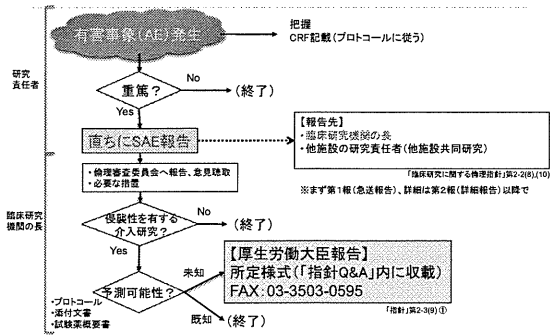
因果関係あり

医薬品、医薬品等
安全性情報報告制度
(薬事法第77条の2第2項)
<http://www.pmda.go.jp/info/hoiku.html>

- ### 臨床試験と安全性情報 - その意義 -
- ▶ 有害事象(AE)の発生状況
 - ▶ 通常、それ自身が臨床試験の評価項目(エンドポイント)
 - ▶ 治療法の優劣は、効果だけでは決まらない。
 - ▶ 治療効果が同じ、あるいは多少劣っていても、AEの少ない方は有用性がある。
 - ▶ 同じAEが発生しても、程度(重篤度、期間)や頻度の軽い方が優れている。
 - ▶ AEの適切な取り扱い扱いは臨床試験の成否を左右
 - ▶ AEの正確な捕捉と評価が大切
 - 種類
 - 重篤度(grade)
 - 発生と終息の時点
 - ▶ 統一された評価尺度・用語の使用
 - CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
 - MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
 - ▶ AEの取り扱い
 - プロトコル(臨床試験計画書)に明確に規定
 - AEの定義(範囲)
 - 報告内容、方法、期限
 - ▶ AE発生は隠すべきことではない！
 - ▶ 正しい評価と報告を怠ることこそ、被験者の不利益や研究成果の毀損を招く。



臨床研究におけるSAE報告フロー

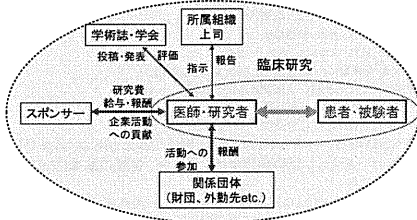


内容

- はじめに
 - 臨床と臨床研究の違い
 - 臨床研究における倫理の重要性
 - 「倫理的」であるための必要條件
 - 倫理審査の実際
- 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
 - アウトライン
 - 安全監護部の取り扱い
- 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
- 利益相反の存在自体が「悪」なのではない
- 研究の倫理性にどのような影響があるかが問題!
 - 知学性 (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)
- 中立的な第三者が管理する仕組みが重要
 - 臨床研究では倫理審査委員会
 - 倫理性への影響の確認
 - 被験者候補(不利益を被る可能性のある立場)へ開示すべき情報の判断
 - 説明同意文書の記載内容
- 一貫した方針、統一された基準による取り扱いが必要
 - 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/nekisouhanponishi.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.ccr.med.keio.ac.jp/firm/07_document/09/nekisouhan_201104.doc
- Uniform Format for Disclosure of Competing Interests in ICMJE Journals
 - <http://www.icmje.org/format.pdf>

内容

- はじめに
 - 臨床と臨床研究の違い
 - 臨床研究における倫理の重要性
 - 「倫理的」であるための必要條件
 - 倫理審査の実際
- 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
 - アウトライン
 - 安全監護部の取り扱い
- 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？
 - 「ヘルシンキ宣言」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の指名する者が、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利用して、著書・論文、雑誌・雑誌記事等を作成し、後援する学会への掲載を必要としない)に該当
- ▶ 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て、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送すなど
 - 非通院者 → 病院・診療科ウェブサイトなどの情報公開など

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か？
 - 試料の種類・採取法により異なる
- ▶ 「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、膿水、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、簡略化されたインフォームド・コンセントで可)
- ▶ 通常診療の一部として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となる
 - 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？
- ▶ 具体的に何をやる必要があるか？

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、総務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(連絡不可匿名化又は連絡可能匿名化であって対応者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る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き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強結可能匿名化)であって対応票を保持していない場合をいう。② 当該試料等が匿名化(連結不可能匿名化又は強結可能匿名化)であって対応票を保持している場合をいう。③ 当該試料等が匿名化(連結不可能匿名化又は強結可能匿名化)であって対応票を保持している場合をいう。
- ▶ 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、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強結可能匿名化)であって対応票を保持しない場合をいう。② 当該試料等が匿名化(連結不可能匿名化又は強結可能匿名化)であって対応票を保持している場合をいう。③ 当該試料等が匿名化(連結不可能匿名化又は強結可能匿名化)であって対応票を保持している場合をいう。
- ▶ ② 当該試料等が匿名化(連結不可能匿名化又は強結可能匿名化)であって対応票を保持している場合において、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、当該試料等の提供を受けることができること。
 - 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
 - ・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(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 社会的に重要な新しい臨床研究に用いるために本人の健康に関わ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当該試料等を利用することができない場合には、必要な範囲での適切な同意を講ずることについて、倫理審査委員会の承認を得て、所属する機関の代表者等の許可を受けていること。

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
 - 施設間へ提供すること
 - 研究で利用すること
- ▶ または次のいずれか1に該当すること
 - ① 試料等が匿名化されている
 - 連絡不可匿名化
 - 連絡可能匿名化が創設済(連絡先を提供しない)
 - 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施設の代表者等の許可
 - ア 以下の情報をあらかじめ被験者等に通知し、又は必須
 - ・利用目的が所属機関外への提供であること
 - ・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 明らかな理由で、人の健康に懸念を招く危険の発生が上記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施設の代表者等の許可
 - 社会的に重要な症例の症例研究であること
 - 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(連絡可能、連絡不可能)

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、その効果は無作為割り付けに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は?
 - ▶ 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
 - 連絡不可匿名化された診療情報のみを用いる観察研究
- ▶ 必ずしも「倫理審査の申請不要」を意味しないことに注意
 - ▶ 適用されない研究であることの確認、利益相反、科学的妥当性
 - ▶ 「ヘルシンキ宣言」の遵守
- ▶ インフォームド・コンセントが必須でない研究
 - ヒト由来検体(血液、尿など)を用いない観察研究(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

臨床研究における運営の実際

クリニカルリサーチセンター
客員准教授 山本 雄士

1

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

臨床研究はどう進めればよいのか？

2

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

経済とマネジメントの基本原理によれば、

「やり方を指定して強制するよりも、
目標を設定し実績を評価するほうが理に適う」



なぜ臨床研究が必要なのか？
臨床研究のゴールは何か？

3

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

今日のキーメッセージ

- ▶ 臨床研究・治験は、臨床とは異なる業務によって医療に貢献するための「一手段」である
- ▶ 多職種の人材を一つの目的下に管理・運営するには「リーダーシップの育成」が必要
- ▶ リーダーシップの本質は「決定、周知、実施」

4

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

何よりも患者さんの役に立ちたい

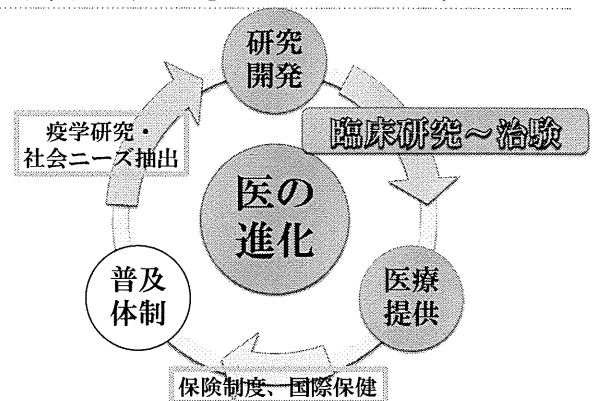
本来の業務を優先・専念したい
実績を正當に評価されたい
地位や身分も適正に保証されたい

最高の医療サービスを提供したい

5

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

臨床研究は医の進化サイクルの一部

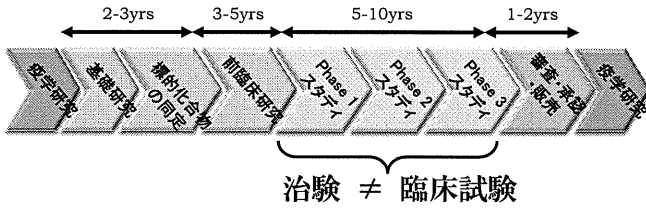


6

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

研究開発のプロセス

確率1/20,000 & 約1000億円のプロジェクト



7

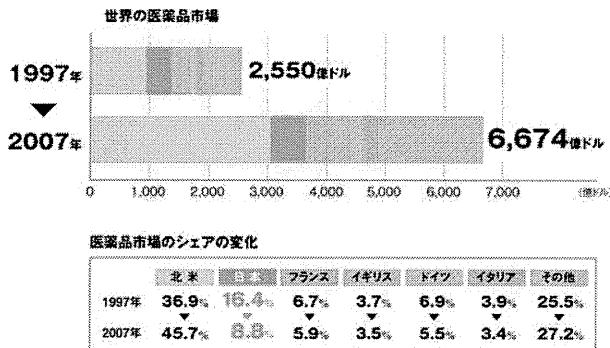
Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

日本の臨床研究・治験の現状

8

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

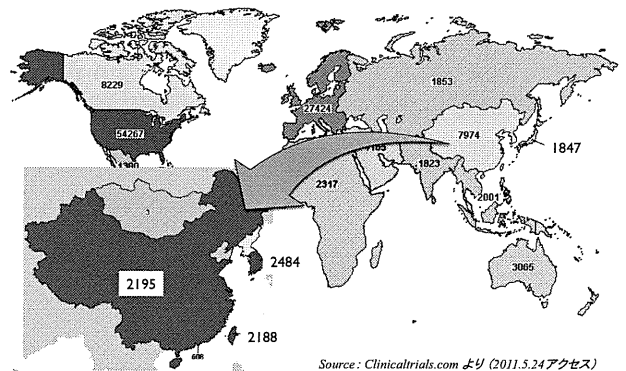
世界の医薬品市場は高成長 日本市場の規模は縮小するも依然大きい



9

Source: 製薬協ホームページより
Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

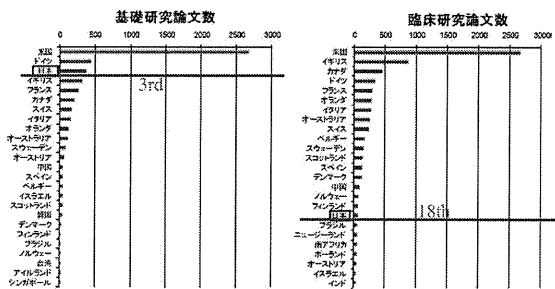
国別の治験・臨床研究実施数



10

Source: Clinicaltrials.com より (2011.5.24アクセス)
Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

基礎・臨床間の論文数格差は大きい



注：基礎研究雑誌 (Nature Medicine, Cell, J Exp Med) および臨床研究雑誌 (New Engl J Med, Lancet, JAMA) について2003-2007年 (5年間) の論文数 (Articleのみ) を集計した。なお、すべての著者の国籍をカウントしているため、著者が複数国にまたがっている論文については重複がある。
出所：Web of Science (Thomson-Reuters)

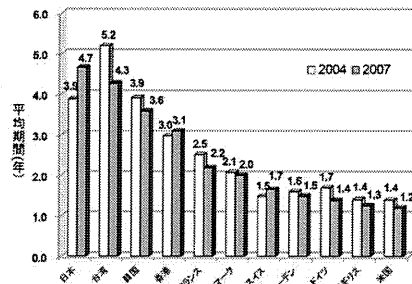
Source: 政策研ニュースNo.25 2008年7月

11

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

結果として医薬品の上市が遅れる ①

図4 世界初上市から各国上市までの平均期間 (2004年/2007年売上上位品目)

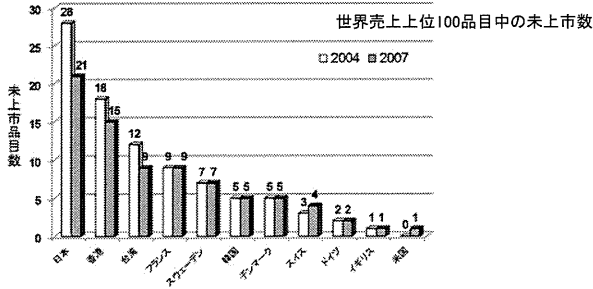


12

出所：IMS LifeCycle (IMS Health) (転写・複製禁止)
Source: 政策研ニュースNo.25 2008年7月
Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

結果として医薬品の上市が遅れる ②

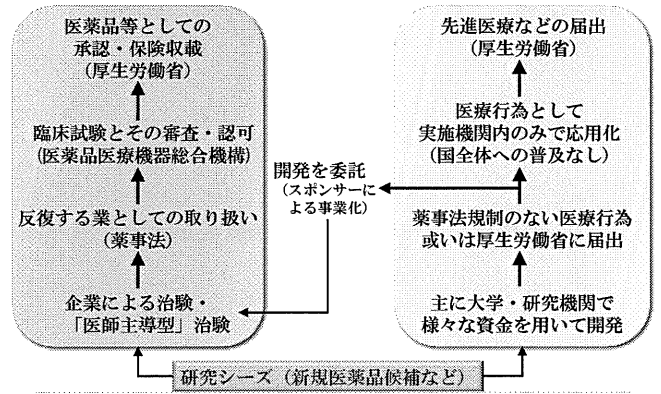
図1 各国における未上市品目数
(2004年/2007年売上上位品目)



出所：IMS LifeCycle (IMS Health) (転写・複製禁止)

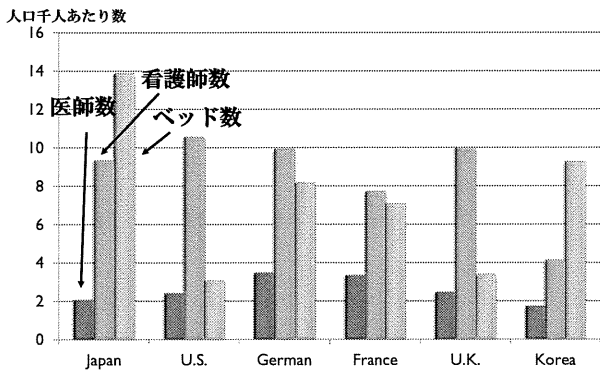
13 Source: 政策研ニュースNo.25 2008年7月 Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

薬事法に基づく 新規医薬品候補等の治験



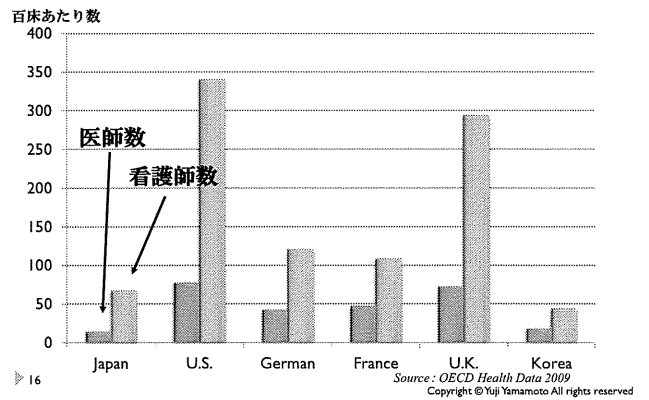
14 Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

医療を支える人的資源が乏しい ①



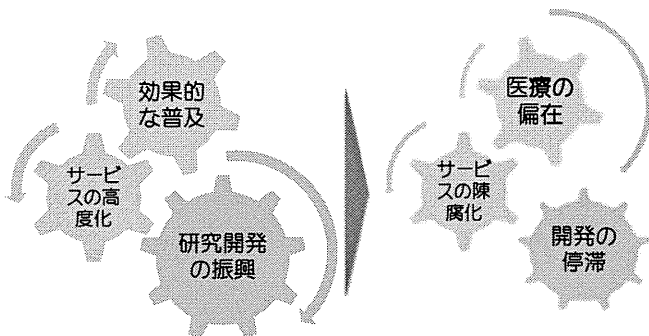
15 Source: OECD Health Data 2009 Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

医療を支える人的資源が乏しい ②



16 Source: OECD Health Data 2009 Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

開発の停滞で医療が行き詰っている



17 Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

治験・臨床研究の活性化による 医療や社会への貢献度は大きい！



実施者、参加者となる意義は大きい！！

18 Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

臨床研究・治験における医療従事者の役割

マネジメント&リーダーシップ

19

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

多様な職種の参加で臨床研究・治験が実施

実施側

- ▶ 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

- ▶ 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

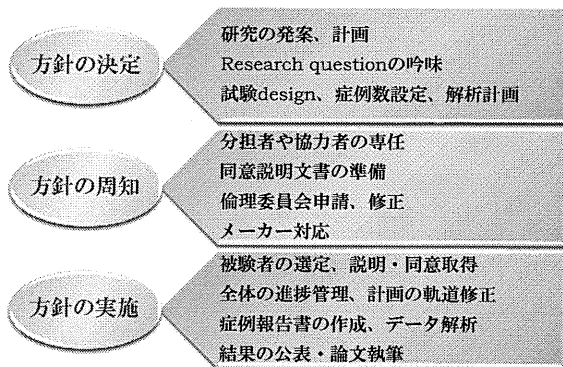
- ▶ プロジェクトマネージャ
- ▶ 製薬企業、医療機器メーカーのスタッフとして
- ▶ メディカルライターなど

医師が臨床研究・治験で関わりうる職種

▶ 20

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

医師が担う主な役割（≒責任）



▶ 21

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

CRC (clinical research coordinator)の業務

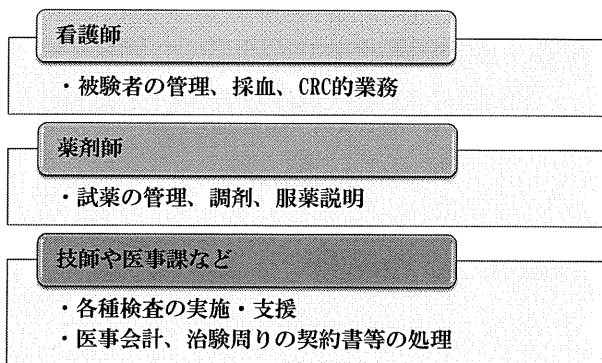
医学的判断・医学的処置を伴わない調整業務の専任者

- ▶ 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
- ▶ 有害事象対応の支援
- ▶ 症例報告書（Case Report Form：CRF）の記載
- ▶ モニタリング・直接閲覧・監査への対応

▶ 22

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

その他、関連職種の業務



▶ 23

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

臨床研究・治験は臨床現場とまったく異なる

- ▶ プロジェクト自体の期限や目的が明確
- ▶ 治療メドが立つまで継続、とは限らない
- ▶ 関わる職種や人数が多種多様（なことが多い）
- ▶ 臨床現場では見掛けない職種も参加しうる
- ▶ 結果よりも実施手法への責任が大きい
- ▶ 成果よりもプロセスに制限が大きい
- ▶ 責任者、実施者に対する評価の指標が明確
- ▶ 症例数、正確さ、迅速さ、etc...
- ▶ 本来の臨床業務とはまるで異なる作業（が多い）
- ▶ レポート書式も一定かつ詳細

特に、治験は医師が明確な「契約」に基づいて行う業務

▶ 24

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

Project managementの考え方

目標達成のために、人材・資金・設備・物資・スケジュール・品質などを調整・管理する手法

- ▶ 臨床研究・治験のように、多数の部門、専門家が協業する場合にはこうした手法も有効
 - ▶ 追求しすぎることはない
- ▶ 目標を見失わないこと
 - ▶ 関係者各々の「価値観」、「果たすべき役割」、「共通のゴール」を把握する
 - ▶ 見慣れたメンバーで「全く新しいことをやる」という理解
- ▶ 多くは次の二点に尽きる
 - ▶ Timeline/進捗管理
 - ▶ 組織・チームの管理



Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

▶ 25

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

- ▶ 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
 - ▶ 定期的にTimelineを見直し、業務の進捗を把握する
- 根拠のない楽観（がんばればよい）や悲観（どうせ無理）を削減できる

▶ 26

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

いざ始めてみると、困ることも多い・・・

- ▶ 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、実施組織がわかりにくい

：



ないない尽くしのなかでの多忙な業務に、自分・現場の士気は下がる一方

▶ 27

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

要求されるマネジメントスキルは高度

多くの場合、参加する各人が

- 1) リーダーであり、
- 2) マネージャーであること

が要求される

しかも、臨床現場のパワーバランスをそのまま持ち込むわけにもいかない

▶ 28

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

経営（マネジメント）学は方法論の集積

組織が持続的に活動し続けるための方法論

- ▶ マネジメントの本質は

「ある事業や組織を
持続的かつ効果的に運営すること」

- ▶ ビジネス（≡事業）の本質は

「価値の創造と提供で対価を得る活動」

▶ 30

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

マネジメントとリーダーシップの概論

▶ 29

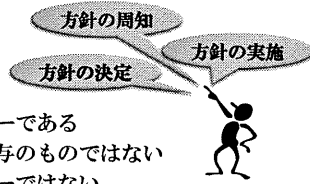
Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

リーダーシップの本質

リーダーの役割は目標・方針の決定、周知、実施

リーダーシップとは

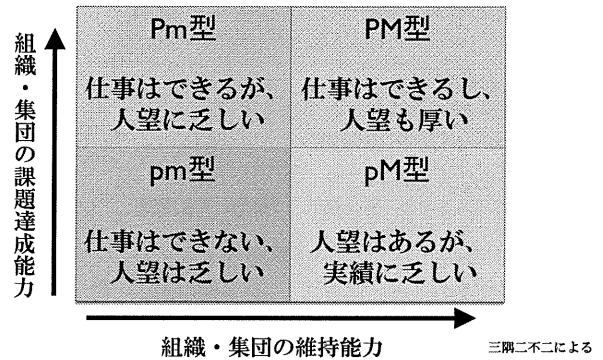
- ▶ リーダー ≠ マネージャー
- ▶ 従う人がいれば、皆リーダーである
- ▶ 育成するものであって、所与のものではない
- ▶ 一番声が大きい人がリーダーではない
- ▶ 年長者がリーダーとは限らない
- ▶ リーダー = 組織の長とは（幸か不幸か）限らない



▶ 31

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

リーダーシップ論の一例



▶ 32

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

マネージャー像

— 抱きがちな幻想と現実



▶ 33

Linda A. Hillによる
Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

実務上の注意点

- ▶ 「目的」と「手段」を取り違えないこと
 - ▶ 研究そのものが目的か？論文執筆が目的か？医療への貢献か？
 - ▶ 何のためのリーダーシップ？マネジメント？
- ▶ 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
 - ▶ とはいえ、こうした力は訓練できる
- ▶ 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
 - ▶ 知らないと言えないばかりか、逆ギレするという対応
 - ▶ 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

▶ 34

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

医療のイノベーションによる
社会、家族、個人への
インパクトの大きさを感じてほしい

▶

Copyright © Yuji Yamamoto All rights reserved

研究者のための医学英語講座 2011 -上級者向け・続編-

Medical Presentation and Writing -An advanced course for clinical researchers-

臨床リサーチセンターでは、英語での発表に日々苦勞されている医師・研究者を対象に、日本人が犯しやすい間違いや発表上のコツなどを、日本人医師・研究者の医学英語発表を長年指導していらしたネイティブの講師お2人に集中的に教授していただく「医学英語入門」を開催して参り、参加頂いた皆さんからご好評を頂いています。2010年度からは初心者向け入門編と、入門修了者向けの講座を各々1度ずつ開催して参りました。今回さらに新たな試みとして、入門編並びに上級者編を既に終了された方を対象に、両先生の豊富な御経験からより実践的な実例（日本人医師の犯しがちな誤り）を多数引用しつつ、新たな内容をご用意いただいています（入門編未受講の方もご参加頂けます）。奮ってご参加ください。

コース名	<i>Medical Presentation and Writing: an advanced course</i>
日 程	2011年7月2日(土) 14:00~17:30
会 場	慶應義塾大学 信濃町キャンパス 医学部新教育研究棟 4階 講堂3
募集人数	100名
講 師	<p>Timothy Minton (日本医科大学准教授) University of Cambridge 文学部卒業、日本人の医学英語論文添削のエキスパート 主な著書:「日本人の英文法完全治療クリニック」(アルク) 「ここがおかしい日本人の英文法Ⅰ~Ⅲ」(研究社)</p> <p>Masao Okazaki MD (慈恵医科大学准教授) St.Louis University School of Medicine 卒業 主な著書:「医学英語論文の賢い書き方」(Medical View)</p>
内 容	英語での研究発表において日本人が犯しやすい間違いや注意すべき発表上のコツなどを、長年これらの指導に携わってきたネイティブの講師が、実際の修正例を豊富に交えながら集中的に教授します。今回は、過去の入門編ならびに上級者編を踏まえて、更に新たな内容と豊富な実例を用いて、英語論文作成についてより上を目指した内容で行います。 ※講義・質疑応答は全て英語で行います。
受講対象者	英語での研究発表を改善したい医師・研究者(学生、院生、学外の方も可)
受 講 料	慶應所属の方:3,000円, 学外の方:5,000円
お 申 込 み お 問 合 せ	<p>★ クリニカルリサーチセンターHP (http://www.ccr.med.keio.ac.jp/index.html) の「各種講習会お申込み」のページからお申込ください。</p> <p>★ <u>受講料の振込方法は申込受付後にE-mailにてご案内いたします。</u></p> <p>★ <u>申込締切:2011年6月24日(金)</u> (定員に達した場合は、締切日前でも受付を終了します) 慶應義塾大学医学部臨床リサーチセンター事務局 坂田 Tel: 03-5363-3237(直通), 03-3353-1211(代表)・内線 62375 E-mail: ccr-info@adst.keio.ac.jp</p>