

✕

患者群が選ばれた母集団から、対照群も選ばれることが重要！！

Population

Controls

Cases

73

✕

マッチング(例:年齢、性)

- マッチングの目的は研究効率を上げること

有効な手段だが……

- matched analysisが必要
- マッチさせた因子については検討できない
- オーバーマッチングに注意
(曝露要因と密接な関係にある因子でのマッチング)

74

✕

- **コントロール群は何群必要か?**
二つ以上のコントロール群 魅力的、でも危険!
- **患者群とコントロール群のサイズの比は?**
 - 統計学的検出力は、コントロール：患者の比が増すにしたがって増加する。
 - しかし、4:1 以上に増やしても、ほとんどメリットがない。

75

✕

- 医療記録から曝露情報を入手
- データベースのリンク
- 生物学的サンプルの採取
- 参加者にインタビュー
- 参加者に郵便で質問
- 親戚に質問
- 医療関係者、その他に質問
- その他

76

✕

ケースコントロール研究の長所

- 費用、時間的に有利(コホート研究に比べて)
- 同時に複数のリスク要因(曝露)を検討可能
- 必要であれば、リスク要因を詳しく検討可能
- まれな疾患、潜伏期間の長いに有用

ケースコントロール研究の短所

- selection bias, information biasに注意
- まれな曝露には不向き
- 通常、罹患率の推定はできない
- 関連の時間性が時に不明確(例:がんと栄養)

77

✕

疫学的手法の中で研究担当者が人に“操作”を加える方法を“介入研究”と呼ぶ。

「対象者の状態のある側面を意図的に変容させるための研究である。例えば、予防または治療計画を導入し、仮説上の関連を検証するための研究。」
(疫学辞典)

介入の内容: 疾病予防や予後の改善に有利に作用する方向に目的とする要因への曝露状態を変更する。

例1: 血中コレステロールを下げるような食事指導で冠疾患の発生率を下げるのが可能か?(一次予防試験)

例2: 新薬が従来の薬より優れているか?(臨床試験)

実験疫学(Experimental epidemiology)ともいう。

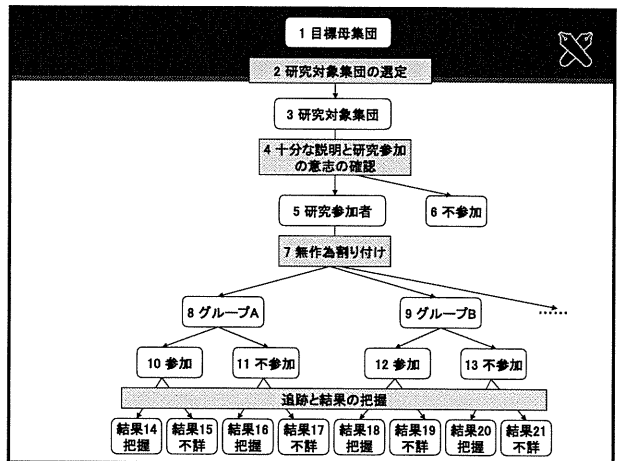
78

臨床試験 (clinical trial)
患者を対象とした介入研究。薬剤の治療効果、手術の効果などを評価する。対象者の選定にあたっては厳密な診断基準が必要で、対象に加えられる症例は一定の水準で均一性を保つことが望まれる。(治療試験 therapeutic trial)

野外試験 (field trial)
対象者が目的とする疾患に罹患していない者、すなわち患者ではないことが臨床試験と異なる。疾病予防のための生活習慣の改善、検診、予防接種などの効果判定を行う。大規模な一般人口集団が対象になる場合が多い。大人数、長期追跡で、費用がかかる。

地域介入研究 (community intervention trial)
介入の対象が個人単位でなく地域単位の場合をいう。

79



どういふ症例を解析する?

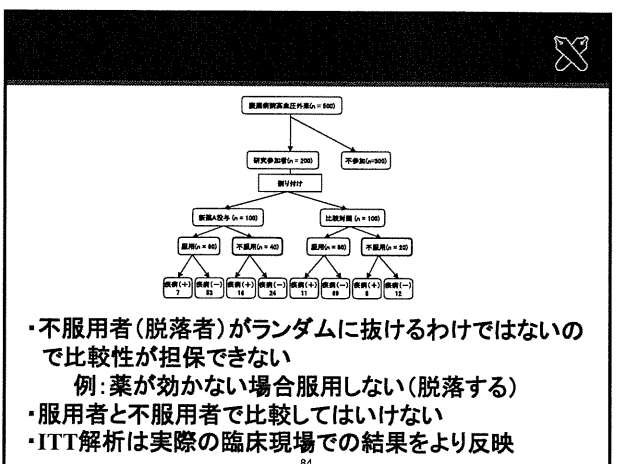
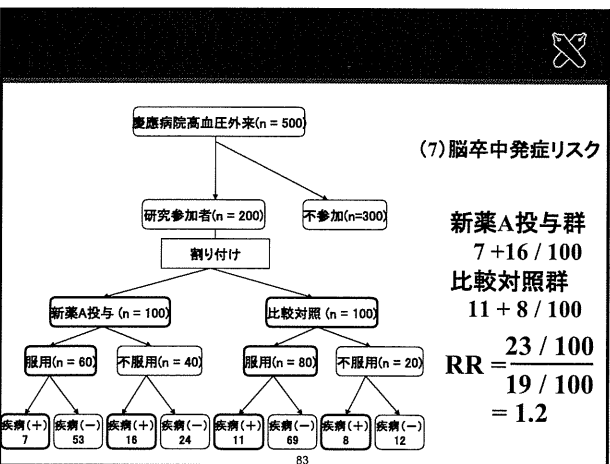
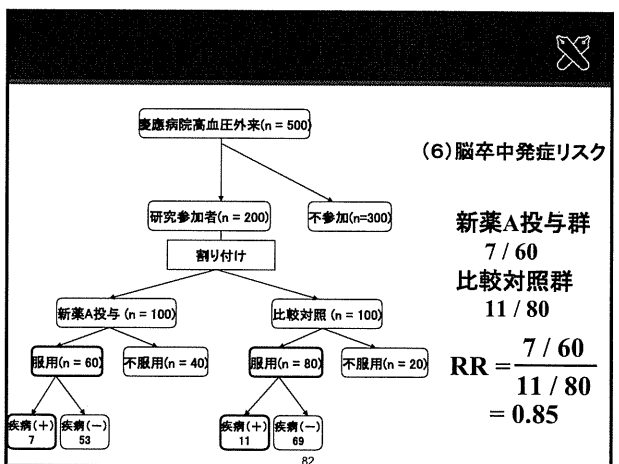
症例データの取扱い

薬を飲んでいない症例は?

途中でこなくなった症例は?

A剤に割り付けられたのにB剤を飲んだ症例は?

81





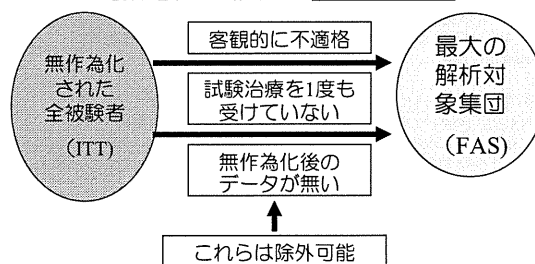
割り付け重視の原理 intention-to-treat principle

当該治療を受けたか否か、もしくは完了したか否かにかかわらず、それぞれの治療方式に割り当てられたすべての患者がその治療群を代表するものとして解析されるもの。

85



もっとも厳しいのは
割付通りの全被験者の完全な追跡結果



86

『臨床研究講習会』 臨床統計

Dec, 17, 2011
慶應義塾大学 医学部
クリニカルリサーチセンター 講師
阿部 貴行

CCRセミナー-2011_2nd 1

本日の内容

- 臨床研究における統計学 (30分)
- 症例数設計 (10分)
- 実例を用いた統計出力の読み方 (15分)

CCRセミナー-2011_2nd 2/45

臨床研究における統計学



CCRセミナー-2011_2nd 3/45

何故, 統計学が必要か?

- 医学での統計学: biostatistics (生物統計学)
- 重視する点, 指標や解析手法に特徴
- 英国や米国で発展 (20世紀に今の形に)
- 臨床試験や疫学研究の定量的な評価
- ①自分が臨床研究を計画・実施する場合, or
②処置選択のevidenceの吟味 (論文を読む) に必要

CCRセミナー-2011_2nd 4/45

米国にて

- School of Public Health, University of M
 - Biostatistics : 24
 - Coordinating Center for Biomedical Research : 15
 - Biostatistics Design Analysis Center : 10
- School of Medicine, Keio University
 - Center for Clinical Research, biostatistics : 2

CCRセミナー-2011_2nd 5/45

大規模臨床試験: MRFIT study

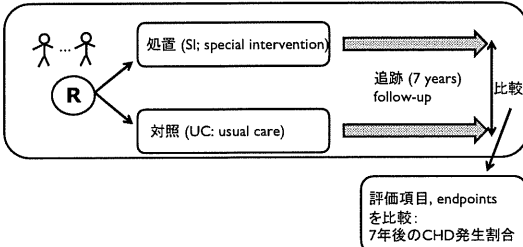
- Multiple Risk Factor Intervention Trial
 - CHD (冠動脈疾患)への介入効果を検討した米国の多施設共同臨床試験
 - 361,662例が screening され, 12,866例の high risk 男性 (35-57歳) が組み入れられた
 - 平均追跡期間: 7年間
 - 試験結果は, JAMA (1982)に掲載

CCRセミナー-2011_2nd 6/45

試験デザイン: MRFIT study

- 無作為化並行群間比較臨床試験

Randomized parallel group comparative clinical trial



CCRセミナー2011_2nd

7/45

医学論文: MRFIT - 要旨 -

Abstract

The Multiple Risk Factor Intervention Trial was a randomized primary prevention trial to test the effect of a multifactor intervention program on mortality from coronary heart disease (CHD) in 12,866 high-risk men aged 35 to 57 years. Men were randomly assigned either to a special intervention (SI) program consisting of stepped-care treatment for hypertension, counseling for cigarette smoking, and dietary advice for lowering blood cholesterol levels, or to their usual sources of health care in the community (UC). Over an average follow-up period of seven years, risk factor levels declined in both groups, but to a greater degree for the SI men. Mortality from CHD was 17.9 deaths per 1,000 in the SI group and 19.3 per 1,000 in the UC group, a statistically nonsignificant difference of 7.1% (90% confidence interval, -15% to 25%)... (JAMA 1982;248:1465-1477)

CCRセミナー2011_2nd

8/45

医学論文2: MRFIT - 統計解析 -

Statistical Methods

Differences in baseline characteristics and in risk factor levels at annual followup visits between men randomly allocated to the SI and UC groups were tested for statistical significance using Student's t (two-sided) or the 2X2 χ^2 test without adjustment for multiple comparisons...

Mortality results are presented as life table functions using the Kaplan-Meier product limit method" and as the proportion of deaths as of Feb 28, 1982, among SI and UC participants. Significance testing of mortality results is limited to the key endpoints for the entire cohort. For the three key mortality endpoints, differences between all SI and UC participants are summarized using the log rank test." For the primary endpoint of CHD death, a 90% confidence interval (CI) for the percentage difference, ((UC-SI)/UC)X100, between all SI and all UC men in the proportion of deaths at the end of followup is given since the design of the trial was based on a one-sided test at the .05 probability level. ...

CCRセミナー2011_2nd

9/45

試験結果1: MRFIT study

- 背景因子の要約

Table 1. Mean Values of Selected Variables at Entry for MRFIT SI and UC men

Screen 1	SI (n=6,428)	UC (n=6,438)
Age, yr	46.2	46.1
Serum cholesterol, mg / dL	253.8	253.5
Diastolic BP, mm Hg	99.2	99.2
Cigarette smoker, %	63.8	63.5
Cigarettes smoked by smokers, No. per	33.7	34.2
Black participants, %	7.2	7.2
Framingham 6-yr risk of CHD death, %	3.12	3.15

CCRセミナー2011_2nd

10/45

試験結果2: MRFIT study

- 有効性: CHDのリスク因子の推移

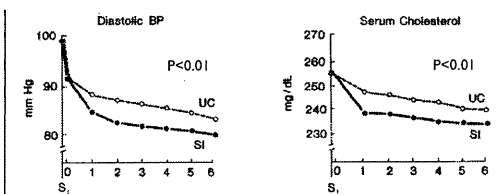


Fig 1. Mean risk factor levels by year of follow-up

CCRセミナー2011_2nd

11/45

試験結果3: MRFIT study

- 有効性の主要評価項目 (CHDによる死亡率)
 - 17.9 deaths per 1,000 in the SI group and 19.3 per 1,000 in the UC group, a statistically nonsignificant difference of 7.1% (90% CI, -15% to 25%)

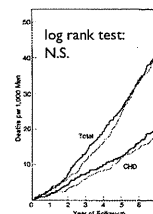


Fig 2. Cumulative mortality rate

Relative difference:

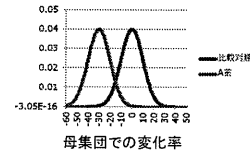
$$\frac{17.9-19.3}{19.3} \times 100 = -7.1(\%)$$

CCRセミナー2011_2nd

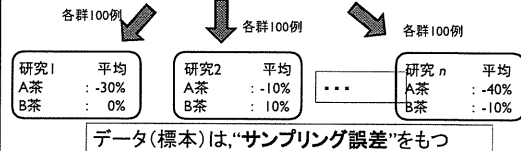
12/45

統計的推測：信頼区間と検定

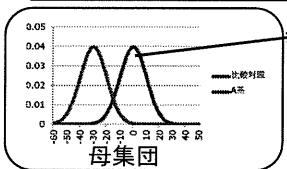
母集団と標本



母集団 (population)
(例) LDL-C が高い
日本人の集団全体



統計的推測 — 標本から母集団へ —



パラメータ:
分布を決める量
例: 正規分布では平均, 分散

統計的推測

- データから母集団のパラメータに関する推論
- 標本が母集団を“代表する”ことが仮定
- “推定”や“検定”

データ (n=100)
A茶 : -20%
B茶 : 5%

標本平均

“不確実性”を含む
“確からしい”命題を導く

例題: 信頼区間 (confidence interval; CI)

- 健康成人 (n=10) の総コレステロール(mg/dL) データ

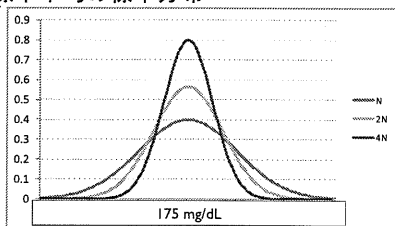
128, 154, 160, 161, 161, 168, 173, 179, 224, 242

- 標本平均=175.0 mg/dL, SD=33.7mg/dL
- 標本平均のSE=10.1mg/dL
- 母平均の95%信頼区間は?

標準誤差 (SE)

- 標本平均の標本分布

統計量 (statistic) の分布
標本平均も統計量の1つ



標本平均の分布のSD: 標準誤差 (standard error; SE)

→ 例数を増やせば平均のパラツキが減る

信頼区間

標準誤差 (standard error; SE)

標本平均の $SE[\bar{X}] = \frac{SD}{\sqrt{n}}$

10例の総コレステロール (mg/dL)

$$SE = \frac{33.7}{\sqrt{10}} = 10.1$$

- 母平均の 95%信頼区間 (confidence interval, CI)

$$\bar{X} \pm t_{9,0.975} \times SE[\bar{X}]$$

自由度9のt分布の97.5%点

10例の総コレステロール (mg/dL)

$$175.0 \pm 2.26 \times 10.1$$

$$95\% CI : (152.2, 197.8)$$

例題：検定

○ 独立な2群の比較

表：ある時点の平均動脈圧 (mmHg) Glantz (2005) P.123より引用

	Placebo (n=11)	Drug A (n=11)
	156	73
	171	81
	133	103

	130	108
	105	99
平均	128.9 ± 22.3	102.5 ± 16.8

有意差あり！

2標本t検定: P(両側) = 0.0051

CCRセミナー2011_2nd

19/45

検定のロジック

○ 検定の手順

(1) 帰無仮説 (H_0) と対立仮説 (H_1) を設定

A茶=B茶

(2) 検定手法を選び、検定統計量を計算

(3) P値から有意性を判定

帰無仮説とデータの整合

CCRセミナー2011_2nd

20/45

正確度と精度

CCRセミナー2011_2nd

21/45

正確度と精度

○ 英語: Accuracy and Precision

○ 医学論文などを書く際、キチンと区別して使うことが重要

○ とある医学論文にて

- ... accuracy of this diagnostic test was evaluated in this clinical study. ...

→ accuracy を precision としても同じ意味？

CCRセミナー2011_2nd

22/45

正確度と精度

○ 正確度 (accuracy)

- 測定値と真値との近さを表す尺度
- 対義語は、偏り(bias)

例: 検査結果の正しさを表す(感度)

○ 精度 (precision)

- 測定値のバラツキを表す尺度

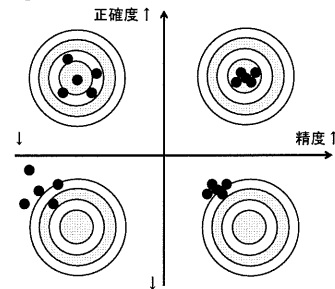
例: 臨床検査値の標本平均の標準誤差

CCRセミナー2011_2nd

23/45

正確度と精度

○ 図で考えると...



CCRセミナー2011_2nd

24/45

臨床研究では？

- 精度
 - 試験実施手順の標準化(国, 医療機関間の変動)
 - 試験実施者のトレーニング
- 偏り
 - 適切な“選択/除外基準”
 - 無作為化
 - 二重盲検化
 - マッチング



Sir Ronald A. Fisher
(1890-1962)
英国の統計学者
Wikipedia より

症例数設計

医学論文でよくある記述

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

Statistical Analysis

The sample-size calculation was based on change in RMDQ at 12 months after randomisation. A previous study in primary care showed a mean reduction in RMDQ score of 5.3 (SD 5.8) over 3 months. To detect a clinically significant difference of 2 points between the two treatment groups, with a significance level of 5% (2-tailed) and 90% power, 180 patients were needed in each treatment group.

2処置を比較した
無作為化臨床試験

症例数設計のエッセンス

- P値の計算では α のみを制御
- 臨床研究の計画では、 β も適切に制御することが必要！
 - 検証的な治験では莫大なコストがかかる
 - β が50%のような治験は実施不可能
- 何らかの根拠に基づき「効果の大きさ」を仮定して「症例数」を計算

効果の大きさ(effect size)

- 連続量データ

$$ES = \frac{\text{処置群の平均} - \text{対照群の平均}}{\text{標準偏差}}$$

- 2値データ
 - 2群の割合 (割合の差, オッズ比, 相対リスク)
- 生存時間データ
 - ハザード比 (生存関数や生存時間の中央値からも計算可), イベント発生率

例題: 抗喘息薬の臨床試験

- 必要なパラメータ

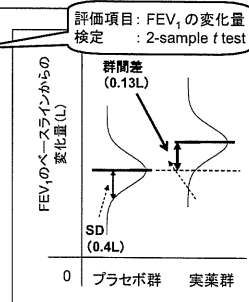
- 効果の大きさ : 0.33

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

- 検出力 : 80%

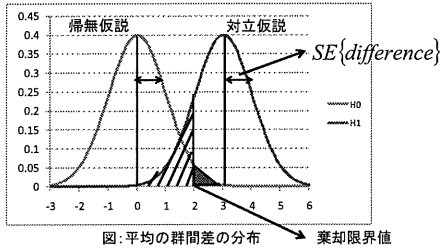
- 有意水準 : 両側 5%

⇒ 必要症例数: 145 例/群



症例数計算の概念

- 対立仮説の下での評価: α と β の関係



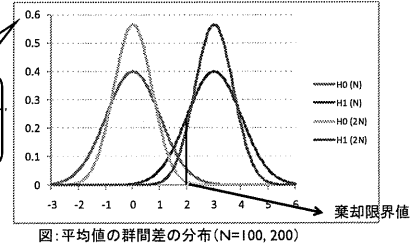
CCRセミナー2011_2nd

31/45

症例数計算の概念

- 症例数を増やすと β が減少

対立仮説の群間差を与えた下で、 $\alpha=0.05$ とし、 $\beta=0.2$ となるNが計算できる
→ 症例数設計!



CCRセミナー2011_2nd

32/45

効果の大きさと症例数

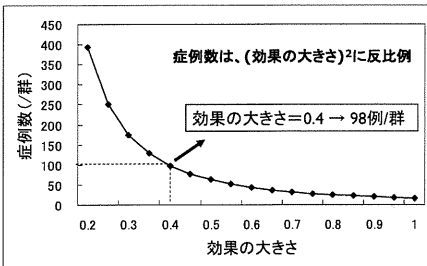


図: 症例数と効果の大きさの関係
(検出力80%、有意水準両側5%)

33/45

実例を用いた結果の読み方 - 共分散分析の例 -

CCRセミナー2011_2nd

34/45

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?

CCRセミナー2011_2nd

35/45

共分散分析

- 連続型の反応 (評価項目)
 - 血圧, 臨床検査値, 症状点数など
- 統計手法
 - 2標本 t 検定
 - 分散分析 (ANOVA: Analysis of Variance)
 - 共分散分析 (ANCOVA: Analysis of Covariance)



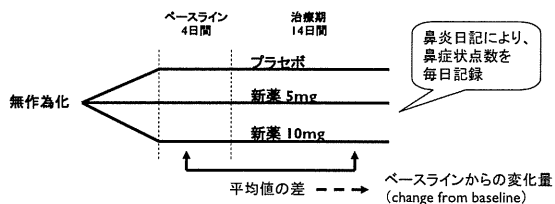
CCRセミナー2011_2nd

36/45

例題：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



CCRセミナー2011_2nd

37/45

ANCOVAによる解析結果

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	LSmean	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

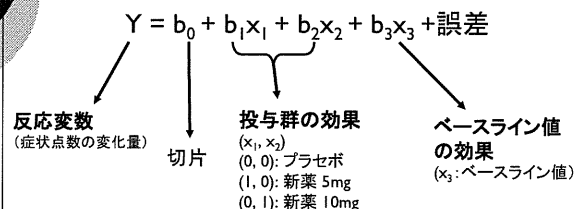
K. Okubo et al (2008) より抜粋

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

CCRセミナー2011_2nd

38/45

共分散分析 (ANCOVA) モデル



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

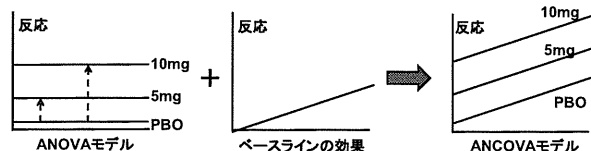
CCRセミナー2011_2nd

39/45

ANCOVAモデル

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

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



CCRセミナー2011_2nd

40/45

LSmean とは

○ LSmean (Least Squares Mean)

- 最小二乗平均
- 調整済み平均

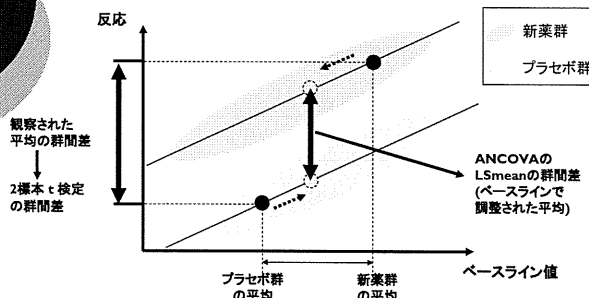
○ なぜ Mean でなく LSmean を用いるのか？

- 偏りを減らす
→ 処置群間で、反応と相関の強い共変量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

CCRセミナー2011_2nd

41/45

共分散分析の概略



図：反応とベースライン値の相関

CCRセミナー2011_2nd

42/45

共分散分析の結果

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	Lsmean	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**

まとめ

- 臨床研究における統計学
- 統計的推測 (信頼区間と検定)
 - サンプル誤差
 - 精度と偏り
- 症例数設計の手順
- 臨床試験データの解析事例
 - 共分散分析 (ANCOVA) モデル

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. サイエントリスト社

Back-up

サンプルサイズの計算式 - 連続型のエンドポイント -

- 母平均の2群比較 (等分散, 両側検定)

処置群の必要症例数 n_T :

$$n_T = \left(\frac{1+\phi}{\phi} \right) \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{d^2}$$

α : 有意水準 (両側)
 $1-\beta$: 検出力

ここで, μ_T : 処置群の平均

μ_P : 対照群の平均

σ : 2群で共通のSD

z_α : 標準正規分布の上側 α % 点

$$d = \frac{\mu_T - \mu_P}{\sigma}$$

$$n_P = \phi n_T$$

対照群の症例数
or 例数比

**【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例**

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
- ▶ 倫理審査の実例
- ▶ 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

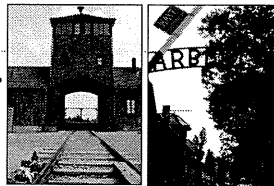
- ▶ はじめに
- ▶ 医療と臨床研究の違い
- ▶ 臨床研究における倫理の重要性
- ▶ 「倫理的」であるための必要条件
- ▶ 倫理審査の実例
- ▶ 臨床研究の倫理に関わる国内外の法規・規範・指針
- ▶ 全体像
- ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
 - ▶ アウトライン
 - ▶ 安全性情報の取り扱い
- ▶ 臨床研究と利益相反
- ▶ ケーススタディ

医療と臨床研究の違い

	医療	臨床研究
対象	患者本人	研究対象者の集団 (患者本人を含む研究協力者全体)
目的	特定の個人(患者)の健康改善	研究対象者集団の健康改善 = 医学的知識の収集 ・ 治験: 承認取得のためのデータ 収集 ・ 臨床研究: 臨床的エビデンスの 確立
方法	個別最適化した介入 (検査、処置、投薬、手術など) → 主観を重視	プロトコールで規定された介入 → 客観性を重視
規制	法律 (医師法、医療法(IC)、健康保険 法)	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

- ▶ なぜ倫理が問われるのか?
 - ▶ 非人道的な医学研究の歴史
 - ▶ ナチス・ドイツ
 - ▶ 米国
 - ▶ 日本
 - ▶ 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・研究者は高い道德的規範を求められる
 - ▶ 被験者に(総合的にみて)利益があるとは限らない
 - ▶ 多くの場合、利益はない



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
解離していない
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(不利益)とベネフィット(利益)の比較考量

ポイント

- 明確化: 何がリスクか? 何がベネフィットか?
- 最適化: 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か?

立場が異なれば、評価は異なりうる

- 研究者の視点
- 被験者の視点
- 社会の視点

Equipoise (均衡、平衡)

不利益
(Risk)



利益
(Benefit)

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)
 - 臨床研究事務局
 - 信濃町キャンパス総務課
 - 病院中央棟地下1階
 - ☎ Tel: 03-5363-3611 / 内線64041
 - ✉ E-mail: med-rintrj-jimu@adst.keio.ac.jp
 - 🌐 Web: <http://www.ccr.med.keio.ac.jp/rintrj/top.htm>

治験

- 病院治験審査委員会 (Institutional review board, IRB)
 - 治験事務局
 - 医学部クリニックリサーチセンター 治験・臨床研究事務局
 - 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>

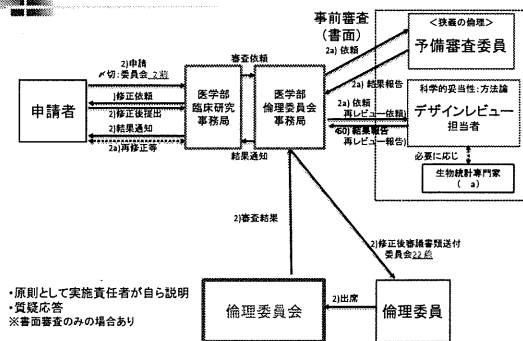
臨床研究に関する倫理指針(第1.2: 適用範囲)

- (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。

- 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
- 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
- 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

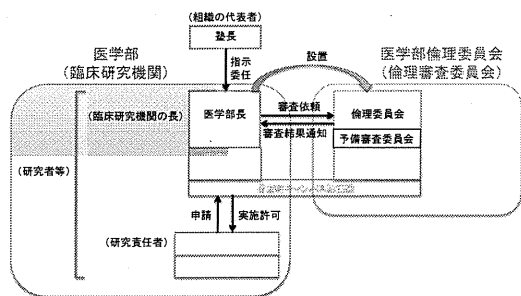
※③: H20改正により追加

倫理審査の流れ(臨床研究: 慶應医学部)



・原則として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

臨床研究の第三者審査(倫理指針)



※()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

内容

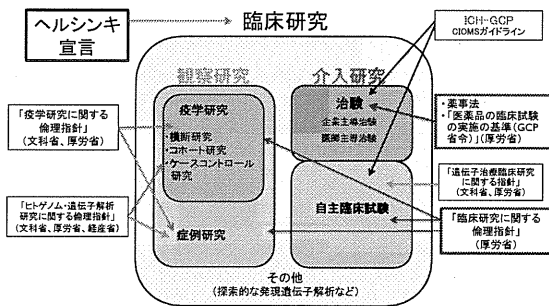
- ▶ はじめに
 - ▶ 医療と臨床研究の違い
 - ▶ 臨床研究における倫理の重要性
 - ▶ 「倫理的」であるための必須条件
 - ▶ 倫理審査の意義
- ▶ 臨床研究の倫理に関わる国内外の法規・規範・指針
 - ▶ 全体像
 - ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
 - ▶ 「アソシオン」
 - ▶ 文庫刊行後の流れ
- ▶ 臨床研究と利益相反
- ▶ ケーススタディ

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 = "ICH-GCP (Good Clinical Practice)"
 - ▶ ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米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)
 - ▶ 臨床研究に関する倫理指針 [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:
 ▶ 手術等で抽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/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わる医師、その他の関係者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)】

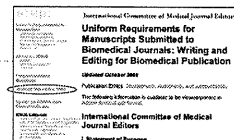
- ▶ 患者の利益、被験者の福利優先の原則
- ▶ 臨床研究実施の前提
 - ▶ 予備的情報、実験計画書、モニタリング、利益相反、医師の責務
- ▶ リスクとベネフィットの比較評価
 - ▶ 研究の中止
- ▶ 研究参加における自主性の尊重
 - ▶ 情報開示、インフォームドコンセント、同意撤回の自由
 - ▶ 未成年者、身体的・精神的無能力者
- ▶ 研究結果公表の義務
- ▶ 研究と治療

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/>



- ▶ ポイント
 - ▶ ヘルシンキ宣言の遵守
 - ▶ 倫理規定の遵守
 - ▶ 各研究機関
 - ▶ 国家レベル
 - ▶ 利益相反状況の開示
 - ▶ 臨床試験登録の義務

II.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
 - ▶ 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
 - ▶ 全体論
 - ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
 - ▶ アウトライン
 - ▶ 安全基盤等の取組等
- ▶ 臨床研究と利益相反
- ▶ ケーススタディ

「臨床研究に関する倫理指針」(2003～、厚生労働省)

- ▶ 前文
 - ▶ (18) 代誌会
 - ▶ (18) 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) 観察
 - ▶ (4) 試料等
 - ▶ (5) 観察記録等
 - ▶ (6) 個人情報
 - ▶ (7) 医学的個人情報
 - ▶ (8) 匿名化
 - ▶ (9) 連絡可能匿名化
 - ▶ (10) 連絡不可状態匿名化
 - ▶ (11) 研究費等
 - ▶ (12) 研究従事者
 - ▶ (13) 機関の代表者等
 - ▶ (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・コンセントを受ける手続
 - ▶ 2 代誌者等からインフォームド・コンセントを受ける手続
- ▶ 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1.3: 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、発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「補則」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機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2.2: 研究責任者の責務等)

- 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、情報の有無
- 安全性を確保できない研究を実施しない
- 研究の実施・継続に関する機関の長の許可取得
- 臨床研究の実施計画および内容のプロトコル記載
- 介入研究の臨床試験登録
 - ▶ 知的資産が関与する場合：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
- 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
- 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
- 安全性情報(重篤な有害事象など)の機関の長への報告
- 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
- 施設共同研究の場合の安全性情報の施設長への通知
- 1) 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
- 2) 個人情報保護 (※詳細規定あり:「指針」参照)
- 3) 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

臨床研究に関する倫理指針 (第2.1: 研究者等の責務等)

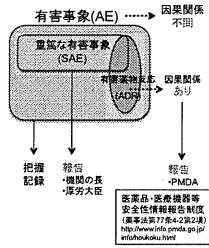
- 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ること
- 一般的科学的原則に従い、十分な情報源及び実験に基づくこと
- 本指針の規定に従ったインフォームド・コンセントの取得
- 医薬品・医療機器に関する介入研究については、保険その他の必要な措置
- 環境への影響、動物使用についての配慮
- 事前に、臨床研究の倫理その他、必要な知識についての講習など教育を受ける義務
- 個人情報の保護
 - (1) 結果公表時の被験者の秘匿
 - (2) IC取得範囲外の個人情報取り扱いの禁止
 - (3) 利用目的変更時のIC再取得の原則 (※例外規定あり)
 - (4) 合理的な利用目的変更時の被験者への通知・公表
 - (5) 研究継続時の使用範囲遵守
 - (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3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

「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、記載が必要
- 関連性の評価スケール(例):

- 関連なし (Not related)
- おそらく関連なし (Unlikely)
- 可能性あり (Possible)
- おそらく関連あり (Probable)
- 明らかに関連あり (Definite)
- 評価不能 (Not assessable)

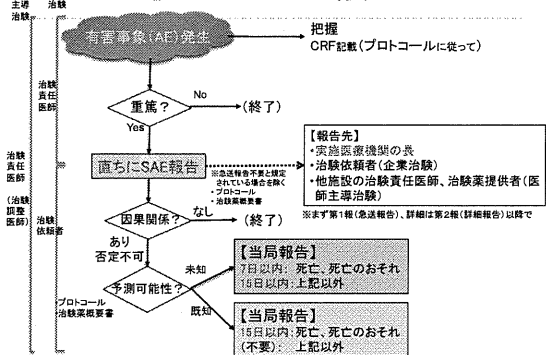
- 有害薬物反応 Adverse drug reaction (ADR)
 - いわゆる「副作用」
 - 投与量によらず、特定の介入(薬物)の使用によって生じた、あらゆる有害かつ意図しない反応
 - 試験薬と因果関係が成立し得る
 - 薬事法の規定に基づくPMDA報告(通常診療と同じ)
- 副作用 (Side effect)
 - 本来、「主作用(Main effect)」に対する単なる対義語
 - 「良い」「悪い」の価値判断を含まない
 - しかしADRの意味での使用例多し(国内法規等)
 - 一般患者、受試者、多くの医療従事者間では混同
 - 混乱を避けるため、一般に臨床試験においては使用しない。



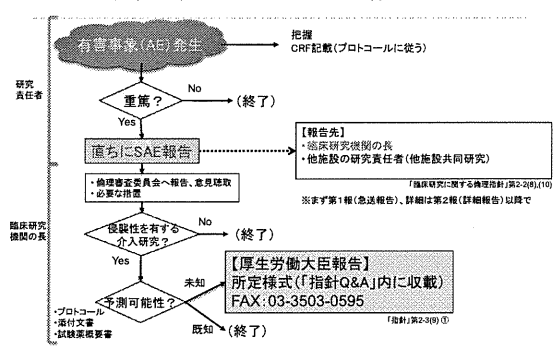
臨床試験と安全性情報 - その意義 -

- 有害事象(AE)の発生状況
 - 通常、それ自体が臨床試験の重要な評価項目(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(重症度、期間)や頻度の軽い方が優れている。
- AEの適切な取り扱いには臨床試験の成否を左右する
 - AEの正確な捕捉と評価が大切
 - 種類
 - 重症度(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。

治験におけるSAE報告フロー



臨床研究におけるSAE報告フロー

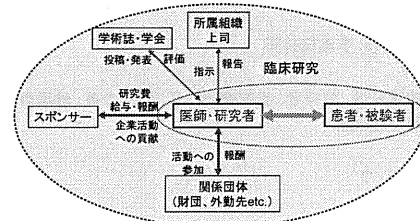


内容

- 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
 - 倫理意識の醸成
- 臨床研究の倫理に関する国内外の法規・規程・指針
- 全体像
 - 「臨床研究に関する倫理指針」について
 - アウトライナー
 - 安全性情報の取扱い
- 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酬についても、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

利益相反マネージメント

- ▶ 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!
 - ▶ 科学性 (例: プロトコール作成、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ージメントポリシー」
 - ▶ <http://www.oraa.keio.ac.jp/pdf/riekisouhanporishi.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/riehi07_document/riekisouhan_201104.doc
- ▶ Uniform Format for Disclosure of Competing Interests in ICMJE Journals
 - ▶ <http://www.icmje.org/format.pdf>

内容

- ▶ はじめに
 - ▶ 産学と臨床研究の違い
 - ▶ 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
 - ▶ 倫理審査の意義
- ▶ 臨床研究の倫理に関わる国内外の法規・規程・指針
- ▶ 全体論
 - ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
 - ▶ プロトコール
 - ▶ 資金提供との関係
- ▶ 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> ② 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指名する者が、研究者等が所属する医療機関内の過去の診療記録の診療情報を利用して、①の指針、②の細則に照準して研究を行い、倫理審査委員会への付議を必要としないを判断した場合)
- ▶ インフォームド・コンセント(IOC)の必要性は？
 - ▶ IOC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ず、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？
 - ▶ 研究実施に際する(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webサイトなどでの情報公開など

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？

**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のか?
 - ▶ 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) 「優位性を有する」手技により採取される試料
 - ▶ 血液、髄液、腹水、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) 「優位性を有さない」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、匿名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?
- ▶ 具体的に何を必要とする必要があるか?

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、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(連絡不可能匿名化又は連絡可能匿名化であって対応表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ない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含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送すなど
 - 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(連絡不可能匿名化又は連絡可能匿名化であって対応表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ない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含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。
 - 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、試料等提供前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連結可能匿名化)であって対応表を提供しない場合をいう。されていること。
 - ただし、当該試料等の全部又は一部が個人から採取された試料等である場合には、所属する組織の代表者等に対し、その旨を告知しなければならない。
 - ② 当該試料等が①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について倫理審査委員会の承認を得て、所属する組織の代表者等の許可を得ていること。
 - 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
 - イ 被験者となる者が当該研究を中止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人の健康に関す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①及び②によることができないときには、必要な範囲で他の適切な措置を講じていることについて、倫理審査委員会の承認を得て、所属する組織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
 - ・ 提供後へ提供すること
 - ・ 当該研究で利用すること
- ▶ 主たる次のいずれかに該当すること
 - ① 試料等が匿名化されている
 - ・ 連結不可能匿名化
 - ・ 連結可能匿名化だが対応表(当該試料)を提供しない※ただし人保から採取された試料等は、所属する組織の代表者等に対し、その旨を告知する必要がある。
 - 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組織の代表者等の許可
- ア 以下の情報あらかじめ被験者等に通知し、又は公開
 - ・ 利用目的が所属機関外の者への提供であること
 - ・ 提供する個人情報項目
 - ・ 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 何らかの理由で、人の健康に関わる情報の提供が上記①及び②の方法によることができないとき
- ④ 以下について、倫理審査委員会の承認および所属する組織の代表者等の許可
 - 社会的に重要な新しい臨床研究であること
 - 必要な範囲で他の適切な措置を講じていること

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(連結可能、連結不可能)

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、その効果を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?