

「臨床研究入門概論」

臨床研究演習

柴田大朗
 独立行政法人 国立がん研究センター
 多施設臨床試験支援センター
 薬事安全管理室長

2011/12/13 千葉大学医学部附属病院

本日の演習：
 — 模擬 Protocol Review Committee —

- プロトコルの**批判的吟味**を行う
- 受講されている皆さんが**reviewer**役
 - プロトコル提案者とは独立な研究者として
 - ただし、質の高い臨床試験を実施することでより良い治療法の開発を目指す等の動機は、提案者と共有している研究者として
 - 提案者の案を質の高いものにするために**徹底的に批判し**、ブラッシュアップするための**代案を提案**する
 - もちろん、もし科学的・倫理的に問題がある・社会的価値がない研究と考えられる場合等、**必要なら研究にブレーキ**をかける
 - ただし人格攻撃はしない。提案者も人格攻撃されたと思わない。

2

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

3

日本で行われた胃がん手術のRCT

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
 1/2 Lymphadenectomy Alone or with Para-aortic Nodal Dissection for Gastric Cancer

Osaka, Osaka, M.D., Takashi Jono, M.D., Satoshi Yamamoto, Ph.D., Subomi Kurokawa, M.D., Masaki Nishimura, M.D., Akira Kurihara, M.D., Masahiko Higashiyama, M.D., Tadamasa Tsunoda, M.D., Yuki Kinoshita, M.D., Kenichi Aji, M.D., Yoshitaka Harashina, M.D., and Kenji Ohgane, M.D., for the Japan Clinical Oncology Group

Abstract
 Objective: To compare the outcomes of E2 lymphadenectomy (E2) with E2 lymphadenectomy plus para-aortic nodal dissection (E2 plus PAAD) in patients with gastric cancer.

Design: Randomized controlled trial.

Setting: 11 Japanese clinical oncology centers.

Participants: Between July 1998 and April 2007, 320 patients were enrolled (159 patients in the E2 group and 161 patients in the E2 plus PAAD group).

Measurements and Main Results: The primary end point was overall survival. At 5 years, overall survival was significantly higher in the E2 plus PAAD group than in the E2 group (54.1% vs 48.1%, P = .002).

Conclusions: In patients with gastric cancer, E2 plus PAAD was associated with significantly better overall survival than E2.

Sasako et al. NJEM 359(5):453, 2008.
<http://content.nejm.org/cgi/content/full/359/5/453>

4

コンセプトのレビュー、プロトコルのレビュー

- 国内外の臨床研究グループでは、臨床試験を実施する際、試験の意義・試験計画の妥当性などを評価し、より良いものにするためのreviewを行うことが一般的
- 研究計画のどの段階で、どの程度の情報に基づき行うかはまちまち
 - プロトコル（臨床試験実施計画書）がほぼ出来上がった段階でreviewを行うケース
 - プロトコルを作成する前に、数ページからなる骨子（コンセプト）を作成し、その段階でreviewを行うケース

→ 研究グループ内や医局内での多くの関係者のディスカッションを経て臨床試験を実施すること、研究費を得るための手続き等を考えると、後者が現実的

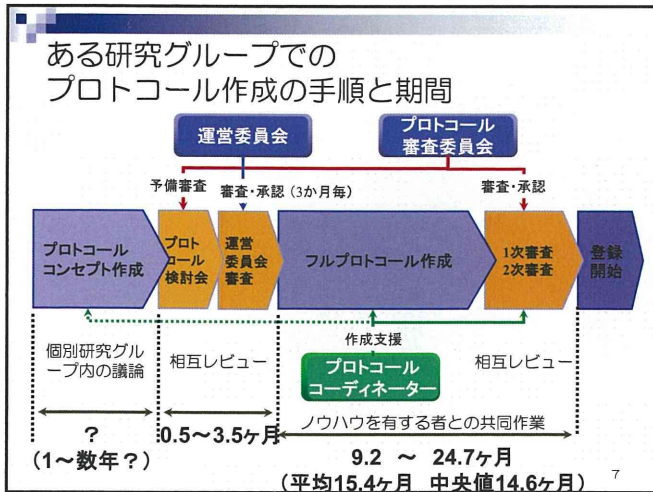
5

ある多施設共同臨床試験グループでの実際

- 研究者（＝研究を提案・実施する者）が臨床試験の骨子を8～10ページほどのコンセプトにまとめる
- コンセプトをreviewerが書面審査しコメント、評価をまとめる
 - Reviewerは、他の専門領域の若手研究者（医師）、専門が近い領域の若手研究者（医師）、データセンターのメンバー、生物統計家、CRCなど、10名程度で構成
- 書面審査結果を踏まえ会議（Protocol review comt.）で討議
 - コンセプト内容をブラッシュアップすることも目的のひとつ
 - 臨床試験を実施する意義があるかどうかを評価
- 臨床試験グループとしてその試験を実施するか否かを判断
- フルプロトコル作成
- フルプロトコルの審査・承認
- 臨床試験開始

理想は、学会発表・論文査読時の外部専門家からの質問・批判が「痛い」と感じない位の厳しい議論を事前しておくこと

6



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 8

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 9

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 S0819 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 S0819 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「= 日以内に完成するようラフな計画書を作る」

○ 内容優先「書かなければならないこと・決めなければならないことを書いた計画書を、可能な限り短時間で作る」

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/anf/News/Research+Issues+%26+Resources> 10

- ### コンセプトの内容 (例)
- シェーマ
 - 目的
 - 背景
 - 既存治療の概略と問題点
 - 既存治療・新規治療の利害得失
 - 患者選択規準
 - 治療計画
 - 効果判定の方法と判定基準
 - エンドポイントと統計学的考察
 - 集積見込み
 - 研究グループの体制
- 作成の目的：
 ・試験を実施するかどうかを判断するため
 ・臨床試験デザインの適正化を図るため
- 11

- ### なぜコンセプトやプロトコルのレビューが必要か？
- 直接的理由：
 - コンセプト段階でのレビューを行うことで、プロトコル作成に要する多大な労力を無駄にしまう事態を回避する
 - 詳細なプロトコルを作成した後に、臨床試験実施の価値が無いとの判断に至ることを避ける
 - プロトコルのピアレビューを受けることで、科学性・倫理性の担保、開発ロードマップを明確化することが可能となる
 - 間接的理由：
 - 臨床的な仮説を明確化し、臨床試験の骨子を作るというプロセスにはかなりのノウハウを要する（臨床試験方法論に関する知識、生物統計学に関する知識、臨床試験の実施・運営に関する知識など）が、他の研究者が作成したコンセプトの批判的吟味を通して、reviewer側の若手研究者にも臨床試験計画立案のノウハウが蓄積する
 - 臨床試験の失敗のかなりの部分は、方法論や経験に関するノウハウの欠如に由来する
- 12

—ひとりで経験できる試験の数は少ない—

- 直接関与する臨床試験数通常 医師 < 生物統計家
 - 研究仮説を明確にする際、適切な試験デザインを選択する際、ロジスティクスを考える際、多くの臨床試験を知っていることは役に立つ
 - Reviewを通し多くのプロトコールに触れることは、研究者にとっても有益
- 治療法開発の全体の流れを考えたときに、単発の試験の繰り返し・（医局内などの）研究者内の情報共有だけでは、成功率を高めるための知見は蓄積しにくい

13

—他の領域の情報は役に立つ—

- 特定分野だけに閉じたノウハウの蓄積では、他分野で用いられている有益な方法に気づかない場合がある
 - ベイズ流の手法：
がんの第 I 相試験→医療機器の治験
 - ランダム化中止試験：
精神疾患→がんの分子標的薬
 - 新しい機序のがんの薬剤の用量設定：
がん以外の領域の薬剤の（MTD以外による）用量設定の考え方→がんの分子標的薬の用量設定
etc.

14

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
 - 既存治療の利害得失、問題点・限界点 (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、かつその利害得失が明らかにされているか [シー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
- 貢献度
 - 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

15

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
 - どなたか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）
 - 別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）

16

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、治療法を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**

17

プロトコー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の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ー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）
 - <レビューアー>
 - 施設の倫理委員会の委員、各種委員会の委員等
 - 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
 - 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）
 - 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

18

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）
 - (1) Rationale
 - (2) 研究者相互の認識の共通化に必要な情報
 - (3) 試験実施 機構 の意思決定の判断材料となる情報
 - (4) 試験実施 施設 の意思決定の判断材料となる情報
 - (5) 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）
 - (1) 対象患者の特定、登録手順
 - (2) 治療の内容、評価方法
 - (3) データ収集と管理の方法、解析の方法
 - (4) 責任体制、連絡先

試験中
何度も読む
ところ

19

プロトコルの内容（例）

- 概要
- 目的
- 背景と試験計画の根拠

- 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基準
- 薬剤情報と予期される有害反応
- 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

- 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

←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

Webで入手できる情報①

参考資料

- 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.2.0
<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ver.3.2
<http://www.cresc.h.u-tokyo.ac.jp/site/doctors/documents/O4jssshikeikakusho.doc>
<http://www.cresc.h.u-tokyo.ac.jp/site/doctors/news20110524.html>
- 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プロトコルコンセプトマニュアルver1.0、
プロトコルマニュアル Ver2.3
<http://www.jcoog.jp/doctor/tool/concept.html>
<http://www.jcoog.jp/doctor/tool/manual.html>

21

Webで入手できる情報②

参考資料

- ONIH OHSR 倫理審査委員会(IRB) プロトコル審査規準（訳）
<http://www.icrweb.jp/icr/docs/ReviewStandard.pdf>
- ONCI CTEP, Protocol Template, Applications and Guidelines etc.
<http://ctep.cancer.gov/guidelines/>
<http://ctep.cancer.gov/forms/>
- 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>

22

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
 - 仮想例ですがこういうことはありませんか？
 - 「症例数が少ないので単群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？」
 - 「頑張って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？負担をお願いしながら何も得られない臨床試験は正当化できますか？
 - 頑張っていれば、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

23

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/上乘せ
- 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

薬事と関係
無くても
同じです

・・・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

24

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

※(c)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

25

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との関係がきちりと語られていない、詰めていてもそれをIRB委員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相試験との線引きには、治療開発のコンテキストを正しく捉えた試験であるか否かも影響を与える

→ 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

26

シーズとニーズを正しく捉えていますか？

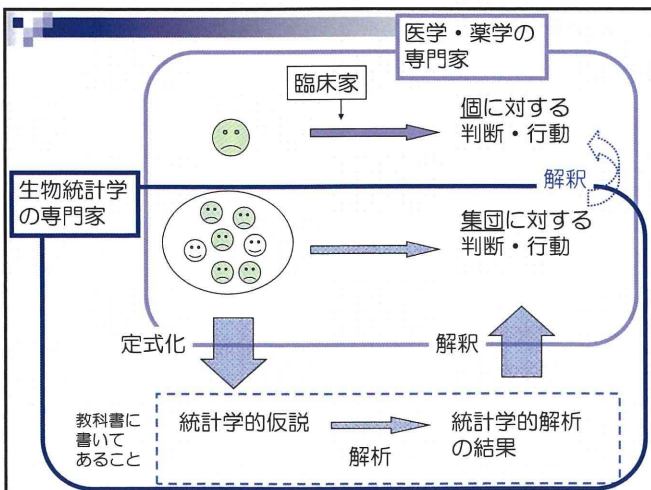
- technology-push型開発とmarket-pull型開発
 - marketのことを考えない技術オタク主導の製品開発は失敗する
 - 現状のtechnologyで実現できる範囲を無視した営業アタマ主導の製品開発は実現しない
- 新しい治療法の開発・評価も同じです！
 - シーズの特徴を適切に捉え、現在の臨床上のニーズ（unmet medical needsや医学における未解決問題）を正しく捉えないことには治療開発は失敗する
 - この両者を共に視野に入れた個別の臨床試験計画と開発計画（ロードマップ）を立案できる能力が、臨床研究を実施する研究者や研究者集団に求められる

27

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か、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

28



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・第三者の間での好循環
 - 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い・けれども必要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
 - 審査をする側に関し、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一方で、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：関係者間での悪循環
 - 甘い審査しかしない、批判の根拠を説明できない揚げ足取りしかできない審査体制
 - 審査をする側に戻っても、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を期待していないためおさなりの態度になる体制
 - ※ 手間がかかるだけで何も付加価値が生まれない、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ある

→ 各種委員会のレビューワーに、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）を複数数めることが有益

30

ベルモント・レポートとその前史

2011/12/22
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)
- ベルモント・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 ベルモント・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人の売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公表

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欠である。

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)

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、注意深い判断力を行使する中で、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思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いなければならない。

翻訳: 笹栗俊之

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、特に、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けない。
- 米国の裁判で使われた例
 - 連邦地裁 「連邦の民事・刑事の両方で妥当する」
 - In re Cincinnati Radiation Litigation, 874 F. Supp. 796, 822(S.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かれない

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との一文を入れ、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、倫理委員会で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(「生物医科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日にスミソ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. Turtle *, LL. B., Attorney, VornBaur, Coburn, Simmons & Turtle, 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

自律性が減し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

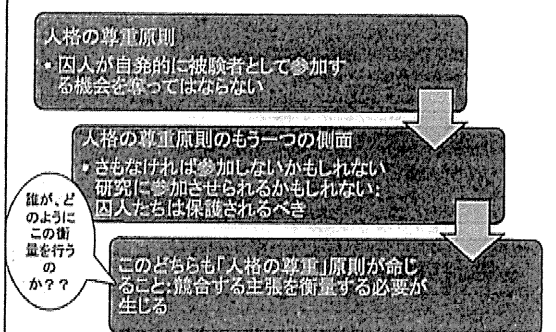
保護の要否

- 「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)



「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
- 社会全般にとってのそれ

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→プ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→黄濁菌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mont・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mont・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mont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mont・レポートへの批判 3

- ベルmont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mont・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mont・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来るから、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

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

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。

自主臨床試験の実施計画書作成のガイドライン

Ver. 2.0

平成23年9月1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。

10. 有害事象発生時の取扱い

(1) 有害事象発生時の被験者への対応

○「試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めるときは、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割付・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273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) 1)～3)に準じて重篤
 - 5) 後世代における先天性の疾病または異常

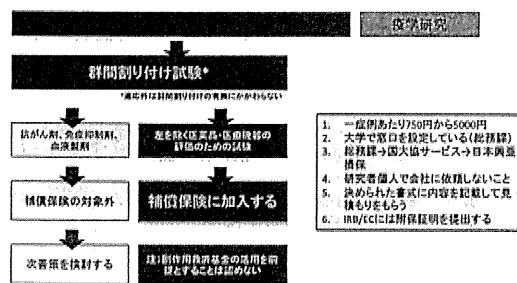
治験審査委員会(IRB)

- 開催日時
毎月第3月曜日（8月は休会）
13時30分～
- 場所
第一会議室
- 構成メンバー 14名
医薬に関連した専門委員（当院教授 8名）
利害関係のない者
専門外の者

18. 健康被害の補償および保険への加入

- (1) 健康被害の補償
○施設ごとに取り決めがあれば、それに従う。
○千葉大学医学部附属病院においては、健康被害の治療費は「自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領」により取り扱うので、それに準拠して規定すること。
- (2) 臨床研究保険（補償保険）への加入
(例)「被験者の健康被害への補償責任に備え、試験責任医師および試験分担医師は臨床研究保険（補償保険）に加入する。」ことを明記する。
○臨床研究保険（補償保険）申込方法は千葉大学医学部附属病院自主臨床試験取扱手順書細則および千葉大学医学部附属病院臨床試験部ホームページを参照すること。
賠償責任保険は原則として自主臨床試験も担保している。また、補償保険への加入も必要である。

臨床研究の補償について：補償の内容とは・・・
本指針が求めている補償内容は「一定水準を超える健康被害（死亡または重度障害）について救済を行う」ための補償金



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. 試験等のために追加となる薬、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

3. 健康被害の治療費の取扱い

- (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の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適否を審査する。
(3) 差額ベッ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。

臨床試験中の必要書類

- 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

平成23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』

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2012年1月～3月に8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。研修記録カード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：2012年1月25日(水)，30日(月)，
2月2日(木)，6日(月)，15日(水)，
24日(金)，28日(火)，3月6日(火)

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 (内線6467) FAX 043-226-2679

臨床試験部主催

平成23年度臨床研究応用講義

日程：平成24年1月10日～3月13日（全7回）

時間：18:00～19:30

会場：病院3F 第三講堂

1月

10日（火） ①創薬と育薬 千葉大学医学部附属病院 教授 薬剤部部長 北田光一先生
 ②アクロレインによる脳梗塞評価とその除去剤の脳梗塞改善薬としての開発
 千葉大学名誉教授 株式会社アミンファーマ研究所代表取締役社長
 五十嵐一衛先生

17日（火） 臨床統計 国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター
 薬事安全管理室 室長 柴田大朗先生

26日（木） 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の改正について
 東京大学医科学研究所 公共政策研究分野 准教授 武藤香織先生

2月

7日（火） ①稀少疾病における日本初のエビデンス確立への挑戦：
 POEMS症候群に対するサリドマイド医師主導治験
 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 助教 三澤園子先生
 ②NKT細胞を用いたトランスレーショナルリサーチ
 千葉大学大学院医学研究院 免疫細胞医学 准教授 本橋新一郎先生

24日（金） トランスレーショナルリサーチの現状
 東京大学医科学研究所附属病院医療安全管理部・臨床試験管理推進室
 部長・准教授 長村文孝先生

3月

1日（木） ①医薬品製造における法規制について
 千葉大学大学院医学研究院 医療行政学 客員教授 PMDA品質管理部長 櫻井信豪先生
 ②医薬品開発の国際化と承認審査
 千葉大学大学院医学研究院 医療行政学 客員教授
 PMDAレギュラトリーサイエンス推進部研究課長 宇山佳明先生

13日（火） ①アカデミアと製薬企業協力による日本の医薬品開発の進むべき道
 塩野義製薬株式会社 開発事業部部長 花輪正明先生
 ②国際共同治験の現状と課題
 千葉大学医学部附属病院臨床試験部 特任講師 藤居靖久先生

本セミナーは臨床研究研修記録制度《選択講義》の対象です

本セミナーは千葉大学大学院系統講義「臨床研究応用」
 の授業にもなっております

お問い合わせ： 臨床試験部治験事務局 043-222-7171 内線 6460



授業科目:臨床研究応用 (Subject:Application of cloinical research)		
科目責任者:花岡 英紀 (Organizer:Hideki Hanaoka)	単位:1 (Credit:1)	後期 (Second)
授業科目の目的(一般教育目標):	General Instruction Objective(GIO)	
臨床研究は新しい治療方法の確立に不可欠であり、現在多くの臨床試験に支えられてEBM (Evidence based medicine)が成り立っている。このような臨床試験を理解することは医学研究者及び医師にとって重要である。本講義では臨床研究に関する応用的な事項について学ぶ。	The clinical studies are indispensable for the establishment of a new therapy. Today, EMB(Evidence Based Medicine) is built up and understood by many crinical trials and it is important to understand clinical trials for medical researchers and doctors. The aim of this lecture is to learn application about clinical trials.	
授業内容および個別目標:	Contents and Specific Behavioral Objectives(SBO)	
<p><第1回①> 1月10日(火) 18:00~18:45 講師:北田 光一 (千葉大学医学部附属病院 教授 薬剤部部長)</p> <p>テーマ: 創薬と育薬</p> <p>医薬品が開発される治験(創薬)までの過程を概説し、医薬品が安全かつ有効に使用されるために市販後に得られる医薬品情報集積(育薬)の重要性を解説する。</p>	<p><No.1-1> January 10th (Tue) 18:00-18:45 Lecture: Mitsukazu Kitada</p> <p>Subject: Drug dipvelopment and advance</p> <p>The process of drug discovery and development will be presented. The importance of collection of post-market safety information will be illustrated.</p>	
<p><第1回②> 1月10日(火) 18:45~19:30 講師:五十嵐 一衛 (株式会社 アミンファーマ研究所 代表取締役社長 千葉大学名誉教授)</p> <p>テーマ: アクロレインによる脳梗塞評価とその除去剤の脳梗塞改善薬としての開発</p> <p>細胞増殖因子ポリアミンからの代謝毒性物質アクロレインが脳梗塞のバイオマーカーとして有効であることと、その除去剤が梗塞巣を縮小することについて口述する。</p>	<p><No.1-2> January 10th (Tue) 18:45-19:30 Lecture: Kazuei Igarashi</p> <p>Subject: Evaluation of cerebral infarction by acrolein and development of its eliminator as improving cerebral infarction</p> <p>Acrolein, which is toxic metabolized substance from polyamin known as cell growth factor, is useful as cerebral infarction biomarker and the eliminator of acrolein is effective to reduce the infarction, will be presented.</p>	
<p><第2回> 1月17日(火)18:00~19:30 講師:柴田 大朗 (国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター 薬事安全管理室 室長)</p> <p>テーマ: 臨床統計</p> <p>臨床試験における臨床統計学に関して、臨床統計学専門家が解説する。</p>	<p><No.2> January 17th (Tue) 18:00-19:30 Lecture: Taro Shibata</p> <p>Subject: Clinical statistics</p> <p>About clinical statistics in the clinical trial, a clinical statistics expert comments.</p>	
<p><第3回> 1月26日(木)18:00~19:30 講師:武藤 香織 (東京大学医科学研究所 公共政策研究分野 准教授)</p> <p>テーマ: 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の改正について</p> <p>現在、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の改正作業が行われている。解析技術の進展に応じた変更点のほか、解析データの開示をめぐる議論についてお話しする。</p>	<p><No.3> January 26th (Thu) 18:00-19:30 Lecture: Kaori Muto</p> <p>Subject: About the rivision of The Ethics Guidelines for Human Genome/Gene Analysis Research</p> <p>Now, the revision work of "the ethical guidelines about a human genome and gene-analysis research" is done. A specialist explains about the argument involving the indication of analytical data besides the changed part according to progress of analysis technology.</p>	
<p><第4回①> 2月7日(火) 18:00~18:45 講師:三澤 園子 (千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 助教)</p> <p>テーマ: 稀少疾病における日本発のエビデンス確立への挑戦:POEMS症候群に対するサリドマイド医師主導治験</p> <p>稀少疾病の綿密な疫学研究から質の高い臨床試験のデザイン計画への展開について、わかりやすく解説します。</p>	<p><No.4-1> February 7th (Tue) 18:00-18:45 Lecture: Sonoko Misawa</p> <p>Subject: Challenge to the evidence establishment from Japan in the rare illness : Thalidomide doctor-conducting clinical trial to POEMS syndrome</p> <p>A specialist explains intelligibly the deployment to the design plan of a high quality clinical study from detailed epidemiology research of the rare illness.</p>	