

3. この研究をより倫理的なものとするために何を提案するか？

ケーススタディ10：試験後のアクセス

HIV 治療のためのハーブエキスの第 II 相試験の参加者の 1 人が IRB に苦情を訴えた。この参加者は 2010 年 7 月から 2011 年 7 月までこの試験に組み入れられていた。試験の終了後も、この参加者は引き続きハーブエキスの治験薬の投与を受けた。2011 年 12 月に、腎機能が悪化し始めた。2012 年 3 月に腎機能検査の再評価が行われ、この参加者は腎不全と診断されている。

ディスカッションのポイント

1. 研究者は試験終了後も患者に治験薬を提供し続けるべきか？
2. IRB は同意文書に試験後のアクセスを要求するべきか？
3. 腎不全に対する研究者の責務は何か？ IRB の責務は何か？ この試験の資金提供者の責務は何か？

臨床試験および倫理的事項の考察

Juntra Karbwang-Laothavorn, M.D., Ph.D.

- 臨床試験の概要
- 臨床試験における倫理的事項の考察
- 倫理的な臨床試験に関するREC/IRBの考慮事項

1. 臨床試験の概要

臨床試験の定義（ICH GCP E6より）

「人を対象とする研究で、①試験薬の臨床的、薬理学的及び（又は）その他の薬力学的効果の検出又は確認、②試験薬の有害反応の確認、③試験薬の安全性及び（又は）有効性を確認するための研究薬の吸収、分布、代謝及び排泄の検討等を目的とするもの」

原則

臨床試験は、その目的を達成するために健全な科学のおよび倫理的原則に従ってデザインし、実施し、解析し、報告するべきである。各試験のデザインおよび遂行は研究実施計画書に明らかに記述しなければならない。倫理的事項の記述を研究実施計画書に含めるべきであり、また、それらの問題にどのように取り組んできたかを示すべきである。

臨床試験の分類

臨床試験は試験の種類または臨床製品開発の相によって分類できる。

ICH GCP E8に基づく試験の種類

1. 臨床薬理試験：目的は、忍容性評価、薬物動態／薬力学的検討、薬物代謝と薬物相互作用の探索、および薬理活性の推測である。
2. 探索的試験：目的は、目標効能に対する使用の探索、次の試験のための用法用量の推測、検証的試験のデザイン、エンドポイント、方法論の根拠を得ることである。
3. 検証的試験：目的は、有効性の確認、治験薬の安全性プロフィールの確立、承認取得を支持するリスク・ベネフィット関係評価のための十分な根拠を得ること、用量反応関係の確立である。
4. 治療的使用：目的は、一般的な患者または特殊な患者集団および（または）環境におけるリスク・ベネフィットの関係についての理解をより確実にすること、より出現頻度の低い有害反応の検出、臨床用量をより確実にすることである。

臨床開発の相

臨床製品開発は論理的で段階的な研究であり、先行研究で得られた情報がその後の研究の計画およびデザインに影響を及ぼす。

ごく初期の試験では、短期的な安全性と忍容性の初期評価が得られ、また、初期の治療効果の探索的試験に適切な用法・用量を選択するのに必要な薬力学および薬物動態学上の情報が得られる。探索的試験の結果を用いて検証的試験が計画され、検証的試験は一般的に、より多様な患者が組み入れられ、症例数は多く、通常は試験期間も長い。

しかし、新たなデータが得られた結果、通常であればより前の相で行われるべき試験を追加する必要性が生じることがある。たとえば、第III相試験の薬物濃度データが薬物相互作用の試験（臨床薬理試験）の必要性を示唆することがあり、また、有害反応または有効性のデータが追加の用量探索試験（探索的試験）や非臨床試験（動物毒性）の実施の必要性を示唆することがある。したがって、ある種類の臨床試験は複数の相において実施される場合があること、また、逐次的な相とは試験を固定的な順序で実施する必要性を意味しているわけではないことを認識することが重要である。

第I相（ヒトへの初回使用）

開発におけるこの相の試験は、通常、治療効果をみることを目的としない試験であり、健康な志願者を対象として実施される。しかし、強い毒性を持った医薬品（例えば抗悪性腫瘍薬）の試験は、通常、患者を対象として行われる。

この相における試験の主な目的は、安全性（予想される有害反応）を確定し、後の臨床試験で使用されると想定される用量範囲の忍容性を決定することである。その他の目的としては、当該医薬品の基本的な臨床薬理—薬物動態（薬剤の吸収、分布、代謝および排泄の評価）および薬力学—を決定することが挙げられる。この情報は将来の開発および当該医薬品の使用にとって重要であり、また、血中濃度と有害反応の関係を決定するうえでも重要である。

試験のデザインは非盲検とし、治験薬投与前値との比較を行うことができる。また、観察の妥当性を向上させるためにランダム化および盲検化を行うこともある。

開始用量は非臨床試験の情報に基づいて決定する。たとえば、げっ歯類において10%の死亡率をもたらした用量の10分の1を開始用量の基準とする。^(訳注1)

^{訳注1} 原文のままとしたが、通常致死量を目安とした場合の初回投与量は、概略の致死量の1/600未満である。

第II相（探索的試験）

この相の主要な目的は、患者における治療効果の探索である。また、この相の重要な目的は、第III相で行われる試験の用法・用量を決定することである。

その他の目的としては、その後に実施する第II相や第III相試験において用いられる見込みのあるエンドポイント、治療方法（併用療法を含む）、対象となる患者群（例：軽症例か重症例か）を評価することが挙げられる。これらの目的はデータを部分的に吟味する探索的解析や、試験に複数のエンドポイントを設定すること等により達成されるであろう。

この相で用いられる試験デザインには、同時対照や投与前のベースラインとの比較等が含まれる。初期的試験では、用量反応の初期的推測のために、用量の漸増デザインがしばしば用いられる。それに続く試験として、特定の適応に対するその治験薬の有効性と安全性を評価するために、通常、ランダム化同時対照比較試験が実施される。第II相における試験は、比較的均質な集団になるように比較的狭い基準に従って選択された患者を対象として注意深くモニターしながら行われるのが普通である。

第II相での用量は、通常、第I相の最高用量より低用量である。

第III相（検証的試験）

この相で実施される試験は、意図した適応及び対象患者群においてその治験薬が安全で有効であるという第II相で蓄積された予備的な証拠を検証するためにデザインされる。このような試験は治験薬の評価の最終的な段階であり、承認のための適切な根拠となるデータを得ることを意図している。目的は、既存の標準品と比較した新しい医薬品／ワクチンの有効性および安全性（有害反応の発生率および重症度）を明確にすることである。

第III相では、用量—反応関係をさらに探索する試験、より広い対象患者や病態の異なるステージでの医薬品の使用または他剤との併用を検討する試験を実施することもある。

第IV相（多様な試験：治療的使用）

第IV相での試験は、医薬品承認後に行われるすべての試験（ルーチンの市販後調査を除く）であり、承認された適応に関連したものである。これらの試験は、承認された適応に従ったその医薬品の最適な使用法を明らかにする上で重要であると考えられるが、承認には必ずしも必要ではない。第IV相での試験は、様々な形態をとることがあるが、適切な科学的な目的を有していなければならない。倫理的に正当化できるものでなければならない。一般的に行われる試験には、追加的な薬物相互作用試験、用量—反応試験、または安全性試験、そして承認された適応疾患における使用を支持するための試験（例：死亡率／罹病率に係る試験、疫学試験）が含まれる。

II. 臨床試験における倫理的事項の考察

臨床試験における倫理的事項は重要であり、試験を計画する際に十分な認識のもとに、倫理性を反映する必要がある。

倫理基準は、試験の科学的デザイン、リスクを最小にし利益を最大にすることによる望ましいリスク—ベネフィット比、試験参加者の適切な選択および募集、試験中および試験後期間の医療の妥当性、試験に伴う不便および健康被害の補償、参加者のプライバシーの保護と秘密保全、適切なICFの提供、EC/IRBによる事前の審査および承認に関連して定められている。

臨床試験における倫理的事項は一般に、特定な状況における特定な試験の試験デザイン、被験者の選択、対照群の選択、および症例数の推定において認められる。以下で、これら4つの点について考察する。

試験デザイン

臨床試験の目的は、介入（医薬品、ワクチンまたは診断薬）の安全性および有効性を評価することである。収集するデータは、各被験者群が異なる介入を受ける場合の対応のないデータになることも、同じの被験者に評価を複数回にわたり行う場合の対応のあるデータになることもある。

目的とする情報を得るには、適切な試験デザインを選択する必要がある。結果の妥当性は、可能性のあるあらゆる偏りの原因を研究責任者がどの程度回避できたかによって決まる。偏りを最小限に抑えるために一般的に用いられる方法は、ランダム化、盲検化、および対照群の使用である。

ランダム化は、試験への被験者の独立した割り付けを保証する方法であり、すべての被験者は治療方法への割り付けに関して公平に取り扱われる。ランダム化により、割り付けの偏りの可能性が排除される。ランダム化を倫理的なものとするには、「均衡（equipoise）」の段階が必要である。

盲検化は、偏った試験結果のリスクを軽減または最小化する重要な方法である。盲検化には単盲検（被験者に治療方法の割り付けが知らされない）と二重盲検（被験者と研究者の両方に治療方法の割り付けが知らされない）がある。

対照群の使用は、介入に効果がある場合、その客観的な評価を可能にする。しかし、試験の目的を達成するには、対照群の選択を適切にし、適切な数の被験者を組み入れる必要がある。

試験デザインの例としては、並行群間比較、クロスオーバー、要因、用量漸増、および固定用量による用量反応試験などが挙げられる。

被験者の選択

初期の試験では、厳格な選択基準により被験者が狭い範囲に限定される場合がある。医薬品／ワクチンの開発が進むにつれて、目標とする患者集団を反映するよう被験者の範囲を拡大するべきである。

小児に使用されることを目的とした医薬品については、年長児から開始し、ついで年少児、幼児と試験を拡大するのが倫理的に適切である。

社会的弱者を臨床試験に組み入れる場合は、組み入れの倫理的正当性を示し、社会的に弱い立場にない被験者では研究を同程度に良好に実施することができないことを明らかにする必要がある。

対照群の選択

試験には適切な対照群が必要である。比較にはプラセボ、無処置、実薬対照又は被験薬／ワクチンの異なった用量等が用いられる。対照の選択は、何よりも試験の目的によって決められる。

プラセボまたは無処置の使用は、立証済みの治療法が存在しない状況や、科学的に健全な方法論的理由から必要とされる状況に限定される。しかし、重篤なあるいは回復不能な状態に陥るリスクが被験者にあってはならない。

例外として、現在立証済みの治療法に強い毒性があることがわかっており、患者がその使用を拒否する場合には、対照群としてプラセボを用いることが容認される。

原則として、死亡あるいは回復不能な障害を防ぐことが知られている有効な治療が存在する場合には、プラセボ対照試験デザインは倫理的に受け入れられない。

それほど重篤でない状態が治療の対象であるその他の状況では、分析感度の内的な証明のために、プラセボ対照群を使用することができる¹。三群比較試験では、プラセボおよび実薬対照を用いて、被験薬に効果がないのか、あるいは試験に分析感度がないのかを評価する。差が認められた場合は、他の研究結果に関わらず、差があったと解釈可能である。

用量反応試験では、プラセボ群を追加することにより、被験薬の用量の薬理作用に基づく治療の総効果を推定することができる。すべての用量で同程度の効果が得られる場合、すべての用量が等しく有効なのかまたは等しく無効なのかの解釈にプラセボ群が役立つ。

プラセボ対照試験においては、アンバランスなランダム化（たとえば、被験薬対プラセボを 2:1 または 3:1 に割り付ける）が推奨される。

症例数

症例数は倫理および科学的に重要である。症例数が少なすぎると、有意性を検出できない可能性があり、第二種の過誤（偽陰性）が生じる可能性がある。他方、症例数が多すぎると、被験者が不必要なリスクにさらされ、また資源が浪費されるため、倫理的問題が生じる。

試験の規模は、検討対象となる疾患、試験の目的および試験のエンドポイントに左右される。

¹ 「分析感度」 (assay sensitivity) とは、有効な治療と有効性の低いあるいは無効な治療とを区別する力として定義される臨床試験の特性である (ICH E10)。

試験のエンドポイントは、有効性および安全性に関連した医薬品／ワクチンの効果を評価することを目的として選択するべきである。主要なエンドポイントの選択は試験の主要な目的に基づいて行うべきであり、また、臨床意味のある効果を反映するべきである。代替エンドポイントは、臨床上の結果を予測しうる場合には、主要なエンドポイントとして用いることができる。エンドポイントの評価に用いる方法は、正確性、精度および再現性を確保するため、使用前にその妥当性を担保するべきである。

独立した定量的な 2 つのデータセットの比較を伴う臨床試験では、必要な症例数は、検出しようとする臨床的に意味のある差、変数の標準偏差、検出力、および所定の有意水準によって左右される。

測定における非常に小さな差を検出できる場合は、統計学的有意性と臨床的有意性を区別することが重要である。この場合、臨床的に意味のある差に関する決定を定めなければならない。

III. 倫理的な臨床試験に関するREC/IRBの考慮事項

研究実施計画書の事前の倫理的な審査および承認は、普遍的に必要とされる基準である。したがって、REC/IRB のメンバーが適切な時期の審査、徹底、客観性、専門性、審査の公平性、利益相反の扱い、および審査した文書の秘密保全の維持に責任を持つことが重要である。臨床試験の倫理的審査における専門性を証明するため、最低でも、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）および研究倫理の研修を受けるべきである。

研究実施計画書の審査において、REC/IRB のメンバーは、国際的に受け入れられる基準に従い、提出された情報に基づいて決定を下すべきで

ある。臨床試験が倫理的であるかどうかを決定する際には、以下に示すような（これらに限るわけではない）重要な問題を考慮するべきである。

試験の科学的メリットおよび被験者の健康に対する試験の影響（潜在的な有害性と利益）

倫理的に受け入れられる研究では、リスクは（潜在的な有害性を防止すると同時に、万が一発生した場合の悪影響を最小限に抑えることにより）最小限に抑えられ、また、試験の潜在的利益との関連で合理的なものとなっている。REC/IRB のメンバーは、臨床試験の種類ならびに試験が実施される場所によってリスクの性質が異なることを認識しなければならない。たとえば、利用できる医療施設が限られ、そのため死亡率の高いアフリカと比べ、欧州における肺炎のリスクは低いと考えられる。また、REC/IRB のメンバーは、身体的、社会的、金銭的、心理学的側面など、さまざまな側面でリスクが生じる可能性があることを認識するべきである。リスクを評価する際には、影響の可能性、持続期間、および大きさを考慮に入れる必要がある。さらに、危害は個人レベルで生じる場合も、家族や集団レベルで生じる場合もある。同様に、利益についても、さまざまな側面について、また可能性、持続期間、および大きさについて考慮するべきである。REC/IRB のメンバーは自らの知識の限界を認識し、特に、REC/IRB のメンバーとは大きく異なる経験を持つ人々が関係する試験については、必要に応じて外部からの意見を求めることが重要である。

被験者の脆弱性

REC/IRB のメンバーは、審査する研究実施計画書の被験者の脆弱性を認識しなければならない。したがって、社会的脆弱性（vulnerability）の定義を認識することが重要である。ICH GCP には、社会的弱者とは、参加に伴う利益あるいは参加拒否による上位者の報復を予想することにより、研究への自発的参加の意思が不当に影響を受ける可能性のある個人

であると記述されている。例としては、階層構造を有するグループの構成員—医学生、薬学生、歯学生、看護学生、下位の病院及び検査機関の職員、製薬企業従業員、軍隊の隊員ならびに被拘留者等がある。その他の社会的弱者としては、不治の病に罹患している患者、養護施設収容者、失業者または貧困者、緊急状態にある患者、少数民族集団、ホームレス、放浪者、難民、未成年、政治的に無力な者、現代医学の概念になじみのないコミュニティの構成員、ならびに研究参加への同意を表明する能力のない者があげられる。重篤な疾患、障害をもたらす可能性のある疾患または生命を脅かす疾患を持つ者は、社会的に非常に弱い立場にあるとみなすべきである。

REC/IRB のメンバーは、審査する計画書の被験者が社会的に弱い立場にあるかどうかを評価する必要がある。REC/IRB のメンバーは、社会的に弱い立場にない被験者で研究を同程度に良好に実施することができるかどうかを評価すべきである。研究で得られる知識が、社会的弱者を特徴づける健康上の問題の改善につながるか否かを評価する必要がある。REC/IRB のメンバーは、研究責任者が提案している保護の妥当性に注意を払わなければならない。たとえば、HIV の試験でのカウンセリングや、薬物中毒者の場合の弁護士の提供である（これは薬物中毒者を対象とした HIV ワクチン試験で行われている）。過去 8 年間の FERCAP の調査の経験から、研究実施計画書の審査で最も一般的な所見は、被験者の脆弱性への認識の不足であり、特に、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎不全、慢性肝不全などの慢性疾患や、癌、HIV 患者などの不治の病においてである。

試験デザイン

REC/IRB のメンバーは、試験のデザインが適切であり、目的とする情報が得られるかどうかを評価すべきである。REC/IRB のメンバーは、選択された試験デザインによって可能性のある偏りがすべて回避されたかどうかを慎重に評価しなければならない。対照群がある場合は、ランダム化および盲検化を用いるべきである。対照群がない場合は、研究者によって妥当性が示され、REC/IRB のメンバーによってその評価が行われるべきである。盲検化が不可能なケースでは、REC/IRB のメンバーはその妥当性を評価すべきである。

プラセボ対照試験の場合、ほとんどのデザインは二重盲検ランダム化である。目的は、プラセボ効果をコントロールすること、ならびに疾患の実際の経過に対するあらゆる潜在的影響をコントロールすることである。盲検化は、試験結果の管理、評価および解釈の差から生じる潜在的な偏りを最小限に抑えることを目的としている。

被験者の選択（選択／除外／中止基準）

REC/IRB のメンバーは被験者の選択の妥当性を評価すべきである。REC/IRB のメンバーは選択基準で選択された対象集団により、求めている答えがもたらされるかどうかを評価する。過度のリスクがある者や社会的弱者は、合理的に妥当性が示され、関連するリスクを十分に管理できる場合を除き、臨床試験に組み入れてはならない。また、中止基準については、リスクに関する初期の判断の誤りまたは介入の有害反応の結果として予想外に高いリスクを経験する可能性のある者に対して十分な保護を提供できたかどうかの評価を行うべきである。中止基準は、あらゆる状況がカバーされ、不当なリスクを防止するのに適した時点で被験者への介入が中止されることを REC/IRB のメンバーが確信できるものでなければならない。

対照群の選択

プラセボまたは無処置を対照群として使用する計画の試験の場合、REC/IRB のメンバーは特に注意を払うべきである。新薬の有効性を評価する際には、現在最善と証明されている介入と比較するべきであるとヘルシンキ宣言に規定されている。また、プラセボの使用が認められるのは、現在証明された介入が存在しない場合、もしくは、やむを得ない、科学的に健全な方法論的理由があり、かつプラセボ治療となる患者に重篤または回復できない損害のリスクが生じないと考えられる場合のみであると明記されている。科学的な方法論的観点から、新しい治療法の絶対的有効性を証明するためにプラセボ対照薬が必要な疾患もある（症状が増悪と寛解を繰り返し、プラセボ反応率が高い慢性疾患用の新薬など）。この基準の適用の根底にある基本的な倫理的原則は、特に、社会・経済的地位のため弱い立場にある個人またはコミュニティの搾取を避けることである。プラセボの乱用を回避するために細心の注意を払わなければならない。試験の目的が絶対的な効果の大きさの測定である場合、プラセボ対照は、単独でも実薬対照や用量反応などの同時対照との併用でも、重要な役割を果たす可能性が高い。しかし、死亡あるいは回復不能な障害を防ぐことが知られている有効な治療が存在する場合には、プラセボ対照の使用は倫理的に受け入れられない。

症例数

臨床試験では、一定数の被験者を対象に新しい介入と利用できる最善の治療またはプラセボが比較されることが多く、仮説検定を用いて 2 つの治療群の差が解析される。REC/IRB のメンバーは、症例数を審査する際には、所定の有意水準で治療の効果を検出するのに十分な症例数であるかどうかを評価する必要がある。症例数の算出でよくある誤りは、研究者が統計学的有意性と臨床的意味を区別しないことである。また、異なる症例数となる可能性のある片側または両側検定の使用もよくある誤りである。仮説検定の方向性が既知の場合は、片側検定を使用すべきである。これらのポイントを実証する例を以下に示す。

例：消化不良の症状を治療する新薬の実薬対照試験が審査および承認のため REC/IRB に提出された。症例数の項に、治験責任医師は次のように記していた：医薬品 X 対ラニチジン塩酸塩（標準治療）、1～10 の疼痛スケールを使用、測定精度は 0.5（差を 0.5 単位で検出可能）、統計学的有意水準 (α) は 5%、検出力 ($1-\beta$) は 80%、両治療法の標準偏差は 1.73 と推定。

統計学的有意性と臨床的有意性の問題：

疼痛スコアの 0.5 ポイントの差を用いるならば（精度と正確性を有する測定—統計学的有意性）、両側検定により必要とされる症例数は **188** となる。

しかし、疼痛スコアの 1.5 ポイントの差が臨床的に意味があると考えられるならば、両側検定により必要とされる症例数は **21** となる（9 分の 1 に減少）。

片側検定と両側検定の使用に関する問題：

仮説検定がいずれかの治療法がより有効でありうるかであり、臨床的に意味のある差が 1.5 であり、両側検定を使用するならば、必要な症例数は **21** となる。

しかし、新薬がより有効であると期待され（仮説検定の方向性が既知である）、臨床的に意味のある差が 1.5 であり、片側検定を使用するならば、必要な症例数は **8** となる（症例数は 3 分の 1 近くに減少する）。

研究責任者の能力

研究責任者の能力は、技術面と倫理面の 2 つの面で評価できる。技術面の能力は、教育、知識、免許、および経験によって評価できる。技術的な能力に加えて、研究責任者は臨床試験の能力を有していなければならない。REC/IRB のメンバーは治験実施計画書に示された情報から、研究

責任者が最新の知識および過去の試験の十分な系統的レビューを行い、計画された試験が妥当であることを確信できるかどうかを評価する。臨床試験には、GCP の研修が必要である。

人道的配慮 (compassion) および問題への対処 (responsiveness) を行う能力を研究者が有しているかについて、評価は倫理的研修の証拠に限定され、それだけではこの側面に関する研究責任者の能力を裏付けるのに十分ではない場合がある。しかし、過去の試験で GCP に違反した経歴は、どの程度の監督が必要かに関するある程度の判断材料となる場合がある。

結論

臨床試験は、その目的を達成するために健全な科学のおよび倫理的原則に従い、デザイン、実施、解析、報告されるべきである。

臨床試験における倫理的事項は一般的に、試験デザイン、被験者の選択、対照群の選択、および症例数の推定において認められる。

望ましい情報を得るには、適切な試験デザインを選択する必要がある。結果の妥当性は、可能性のあるあらゆる偏りの原因を研究責任医者がどの程度回避できたかによって決まる。REC/IRB のメンバーは、選択された試験デザインによって可能性のある偏りがすべて回避されたかどうかを評価しなければならない。

医薬品開発の早期には、厳格な選択基準により被験者が狭い範囲に限定される場合がある。開発が進むにつれて、目標とする患者集団を反映するよう被験者の範囲を拡大するべきである。REC/IRB のメンバーは、審査対象の被験者が社会的に弱い立場にあるかどうかを評価し、社会的に弱い立場にない被験者で研究を同程度に良好に実施することができるかどうかを評価する必要がある。

試験には適切な対照群が必要である。比較にはプラセボを使用できるが、プラセボの使用は、現在立証済みの治療法が存在しない状況や、科学的に健全な方法論的理由から必要とされる状況に限定される。しかし、重篤なあるいは回復不能な状態に陥るリスクが被験者にあってはならない。

症例数は、問題に対する答えを得るのに十分でなければならない。症例数が少なすぎると、有意性を検出できない可能性があり、第二種の過誤 (偽陰性) が生じる可能性がある。症例数が多すぎると、被験者が不必要なリスクにさらされるため、倫理的問題が生じる。

参考文献

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: General Considerations for Clinical Trials (E8), dated 17 July 1997.

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (E10), dated 20 July 2000.

Smith FG and Smith JE. Key Topics in Clinical Research: A User Guide to Researching, Analyzing, and Publishing Clinical Data. Oxford: Bios Scientific Publishers Limited, 2003.

Piantadosi S. Clinical Trials: A Methodologic Perspective. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1997.

健康に関する応用社会科学研究における 倫理的事項

Cristina E. Torres, Ph.D.

社会研究は、個人、集団、団体、または社会を背景に生じる社会現象の理解を目的としている。社会研究には、ケーススタディにおける個人の認知や経験から調査 (survey) における大集団の描写に至る広範な社会現象を解析するために、目的および方法を共有するさまざまな分野が含まれる。健康の分野では、「健康上のアウトカム、リスク、または保護因子を予測するためまたはそれらに影響を与えるため」ならびに「疾病または疾患のリスクが行動または社会的機能に及ぼす影響」に関して応用社会科学研究が広く用いられてきた (US NIH Office of Behavioral and Social Sciences Research)。

分類法の 1 つは、使用する方法によるものである—1. 定量的社会研究 (Quantitative social research)、2. 定性的社会研究 (Qualitative social research)、3. 両方の方法の組み合わせ。

1. 定量的研究は、社会現象を記述する定量化可能な証拠を利用して一般化可能な情報／結論をもたらすこと、統計手法を利用すること、また、データの妥当性および信頼性を保証するようなデータ解析計画を研究実施計画書に含めることである。しばしば、単純無作為抽出法または層化無作為抽出法が使用される。

2. 定性的研究は、社会現象を理解するために特定のコンテキスト (context) または状況の解析を行う。直接観察、キー・インフォーマント・インタビュー、フォーカス・グループ・ディスカッションなどの方法を用いて特定のコンテキストを記述し、「普遍性より主観的正確性」に重点を置いた十分に詳細な記述 (account) または解析を提供する。一般化可能な結論を導き出す意図はなく、その厳密さは症例数に基づくのではなく、質の高い信頼できるデータ収集法および解析計画に基づく。

その所見／結果は他の同様の状況に適用することができる。

社会研究の科学的レビューでは、プロトコルの科学的整合性を確保するため、研究の目的と研究の方法論、解析計画、および研究結果との整合性を検討するべきである。プロトコルには文献レビューおよび倫理的事項の考察の項も含めるべきである。

社会研究の種類には、REC に提出して審査を受けるもの (健康関連、社会的弱者に関する研究など) と、倫理的審査を免除されるもの (世論調査、大衆の行動の観察など) がある。この区別に関する主な問題は、収集する情報の種類の秘密の保全である。本質的に機密である個人情報収集を伴う社会研究は、公開された場合の批判 (stigmatization) を防ぐため、REC の審査を受けて参加者の秘密の保全を確保する。

社会研究における倫理指針

1. 社会研究の実施は一般に、人を対象とした研究についての関連する国際的な規範および基準（ヘルシンキ宣言、CIOMS、および社会科学分野の専門家組織の行動規範）に従う。
2. 社会研究のプロトコールは科学的に健全であって、研究の目的と意図する研究結果が得られるような研究法の選択とに一貫性が確保されるべきである。
3. 選択／除外基準は適切であり、プロトコールに明記して、参加者の公正な選択および社会的弱者の組み入れの正当性が示されるようにするべきである。
4. 感情的な社会的リスクやその他の社会的リスクを伴う可能性のある微妙な問題に関する社会研究では、苦痛をどのように対処するかをプロトコールに明記するべきである。
5. 研究者は、苦痛を引き起こす可能性があるのはどのような問題か、およびそれらにどのように対処するかについてトレーニングを受けるべきである。
6. 研究者は、研究対象となる可能性のある者（HIV 患者、STD 患者など）のデータベースにアクセスする倫理的方法および募集の方法をプロトコールで説明するべきである。
7. 社会的弱者（HIV-AIDS 患者、薬物中毒者、災害や性的虐待の犠牲者など）が関係する研究では、社会的リスクにどのように対処するか、また有効な同意をどのように得るかをプロトコールで説明するべきである。
8. 必要な場合には、批判や社会的リスクの問題に対処するために用いる守秘義務の方法をプロトコールに記載するべきである。
9. 批判やその他の社会的リスクを引き起こすおそれのある問題を扱う研究では、研究者は秘密保全のトレーニングを受けるべきである。

10. 研究結果において個人が特定される可能性について参加者に知らせるべきである。
11. 研究者は、解析を終了する前にインタビューの記録の正確性や完全性に関してコメントする機会を参加者に提供するべきである。
12. 研究への参加による個人およびコミュニティとしての利益（カウンセリング、知識の共有、社会的サービスの利用、技術移転など）をプロトコールに記載するべきであり、研究者は研究の実施中、コンプライアンスを確実にするべきである。
13. 研究に参加した個人またはコミュニティとの報告会を開き、データの妥当性を確認し、研究結果を共有するべきである。
14. 研究結果の公表では、人名や地名の言及には仮名を使用し、批判を生むおそれのある参加者が特定できる内容は避けるべきである。
15. ICF のプロセス（書面、口頭または免除）は、研究トピック（微妙な問題）およびプロトコールで用いられるデータ収集法の種類（質問票、インタビュー、観察など）にとって適切なものとするべきである。
16. ICF のプロセスでは、関連する文化的コンテキストおよび価値観、ならびに研究に組み入れる参加者の脆弱性（部族集団、小児、高齢者など）を考慮に入れるべきであり、参加者を保護するための適切な方策を講じるべきである。
17. 二次的被験者（主要な参加者からその人についての情報が引き出される）に関する情報へのアクセスがプロトコールに記載されているときには、二次的被験者の同意が必要な場合や、REC によりそれを求められる場合がある。
18. 微妙な問題を取り扱う研究の同意文書では、秘密保全のリスクを開示し、コード化された情報にアクセスできる者を特定するべきである。

臨床試験ケーススタディの事例

- アレルギー性鼻炎（小児、対照群は無処置）
- チック（小児、プラセボ対照試験）
- 麻疹ワクチン（健康な小児、実薬対照）
- 腫瘍患者（非盲検、アドオン補助治療）
- 骨髄異形成症候群および鉄過剰（プラセボ対照試験）

ケーススタディ1：アレルギー性鼻炎を有する小児における生理食塩水による鼻洗浄の有効性

アレルギー性鼻炎は鼻粘膜の炎症に関連した症状であり、くしゃみ、鼻閉、鼻部そう痒感、鼻漏のうちの 1 つの症状または症状の組み合わせからなる症状群を特徴とする。症状は数時間または数日間続く場合がある。これは非常によくみられる疾患であり、世界中の人口の約 10～15% が罹患し、成人より小児で有病率が高い。8～11 歳の小児期に発症するのが一般的である。

アレルギー性鼻炎は生命を脅かす疾患とはみなされないが、クオリティ・オブ・ライフ（QOL）を損なう可能性がある。しかし、もし重度の喘息を合併した場合は生命を脅かすおそれがある。アレルゲンの回避が最も有効な治療である。しかし、回避できないアレルゲンもある。小児のアレルギー性鼻炎の治療オプションとしては、鬱血除去薬、抗ヒスタミン薬または鼻用局所ステロイド薬が提案されてきた生理食塩水によ

る鼻洗浄はアレルギー性鼻炎の有効な補助治療であり、この処置により痂皮が除去され、アレルゲンおよび媒介物の量が減少すると想定されている。生理食塩水による鼻洗浄のボアス使用は季節性アレルギー性鼻炎に有効であることが示されているが、タイで最も一般的な種類のアレルギー性鼻炎である通年性アレルギー性鼻炎に対するこの処置の有効性を裏付けるデータは不十分である。生理食塩水による鼻洗浄のリスクには、不快感、鼻出血、感染性副鼻腔炎および誤嚥がある。

本試験の目的は、アレルギー性鼻炎の小児患者における生理食塩水による鼻洗浄の有効性を評価することである。評価は、使用した抗ヒスタミン薬および鬱血除去薬の量（薬物スコア）、総合鼻症状スコア（TNSS）および QOL のスコアに基づいて行う。

試験デザインは、アレルギー性鼻炎の小児患者を対象とした 8 週間にわたる生理食塩水による（NSS）鼻洗浄の使用と鼻洗浄なしとの並行群間ランダム化対照試験である。本試験には、（TNSS に基づく）中等度の症状を有する 5～15 歳のアレルギー性鼻炎患者を募集する。臨床診断はエアロアレルゲンでの皮膚プリックテストにより、または血清特異的検査により（特定なクリニックで）確認される。2 週間以内に副腎皮質ステロイドの鼻腔内投与を受けた患者、または 2 ヶ月以内に NSS 洗浄を受けた患者、コントロール不良の喘息または感染性鼻炎、副鼻腔炎の患者は除外する。中止または終了基準には、生理食塩水による鼻洗浄に耐えられない患者、鼻炎がより重度になり鼻腔内の副腎皮質ステロイドまたは抗生物質の投与を必要とする患者が含まれる。

症例数：先行研究のデータでは、生理食塩水による鼻洗浄を受けないアレルギー性鼻炎の小児患者の TNSS は 10 であり、これは生理食塩水によ

る鼻洗浄を受けた患者（TNSS＝6）より高かった。この試験の症例数の算出には、標準偏差 4、95%信頼区間（第一種の過誤＝0.05、両側）および 80%の検出力（第二種の過誤＝0.20）を使用する。算出された症例数は各群 17 例である。中止例を 30%とすると、症例数は各群 22 例となる。

研究方法：180 ml の滅菌 0.9%生理食塩水を使用して、鼻腔の各側を 1 日 2 回洗浄する。試験チームは初回来院時に鼻洗浄の方法を示す。その後は、介護者および（または）患者が自宅で鼻洗浄を行う。

評価：各来院の前の週（第 2、4、および 8 週）の症状スコア、薬物スコア、QOL のスコアおよび合併症（鼻出血、鼻閉など）を 2 群間で評価する。

ディスカッションのポイント

1. 選択／除外基準 - 適切であるか？
2. 介入手順のリスク - どのようにしてリスクを最小限に抑えるか？
3. 症例数 - 適切であるか？
4. 社会的脆弱性の問題はありますか？
5. 同意書で開示しなければならない重要な情報および手順は何か？
6. フォローアップ来院時の交通費や時間の損失および研究に起因する健康被害の補償を行うべきか？

ケーススタディ 2：新規登録医薬品の用量最適化試験

計画された試験は、トゥレット症候群（TS）の治療用の経皮的 MED パッチのより良い用量の探索を目的としている。承認済みの登録された用量（1 mg/パッチ/週）は全般的に忍容性が良好であり、小児患者の 70% で有効であることが示されている。MED パッチの有害反応には発疹、浮動性めまい、嗜眠状態、口内乾燥、頭痛、失神、悪心、嘔吐、および脱力がある。

TS は小児期に発症する精神神経疾患であり、症状は生涯続く可能性がある。しかし、約 50%の患者では、症状は 18 歳までに消失する。この疾患は多発性の身体および音声チックを特徴とする。この疾患の性質上、症状は一般的に増悪と寛解を繰り返す。治療を必要としない患者もいれば、症状をコントロールするために投薬を必要とする患者もいる。この疾患の原因は不明であるが、遺伝因子および環境因子に関連していると考えられる。現在のところ、この疾患の特異的治療法は存在しない。TS の治療法は、ドパミン受容体（D2）神経遮断薬などの対症的なものである。しかし、この治療法の有害反応は、遅発性ジスキネジー（反復、不随意、無目的の運動）などの、重度で治療の困難なものとなる可能性がある。

試験の目的は、トゥレット症候群の治療を目的として本剤の 3 つの異なる用法・用量とプラセボ群を 1:1:1:1 の比率で比較することである。計画されている用量は次の通りである：1 mg/パッチ/週、1.5 mg/パッチ/週および 2 mg/パッチ/週。投与期間は 8 週間であり、試験期間は 1 年間である。症例数は 1600 例であり、各群 400 例に分ける。

試験のデザインは、トゥレット症候群と診断された小児を対象とした前向き、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。本試験には、6～18歳で体重20～40kgの小児TS患者を募集する。組み入れの前に血液学的検査および生化学的検査を行う。臨床検査値が異常な患者は除外する。投与前および8週の間は週1回、小児科医により患者の身体的診察が行われる。週1回、Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)を用いてチックの評価を行う。有害反応の評価は日誌により行い、週1回のフォローアップ時に小児科医が妥当性を確認する。

ディスカッションのポイント

1. 試験のデザインは適切であるか？
2. プラセボは正当化されるか？ 正当化されるならば、プラセボ群を保護するためにどのような保護策を講じるべきか？
3. 社会的脆弱性の問題はあるか？
4. ICFはどのような種類か？
5. リスク／ベネフィット評価は妥当であるか？
6. 同意書で開示すべき重要な情報および手順は何か？

ケーススタディ3：麻疹ワクチンの新規投与経路に関する臨床試験

血清中の抗体レベルが低いかゼロである学童を対象とした、麻疹ワクチンの2つの投与経路（皮下およびエアロゾル）の前向き、非盲検、ランダム化、比較試験。

過去、麻疹は主に5歳以下の小児に発生していた。ところが、麻疹ウイルス感染患者の年齢が上がってきた。初回投与の年齢でワクチン接種を受けないことや、初回投与に反応しないことがこの変化の原因だと思われる。このため、多くの国で、十分な抗体レベルを確保するため学齢期の小児にワクチン接種を行う方針をとっている。

いくつかの研究で、皮下投与の標準力価麻疹ワクチンはワクチン接種前の抗体レベルが低い（例：200 mIU 未満）小児において抗体レベルを上げることが示されている。しかし、学童または若年成人では、ワクチン再接種後の抗体レベルは約40%の小児で1～3年以内に再び低下する。

ワクチンのエアロゾル投与は、気道の局所免疫など、麻疹の自然感染経路と類似していることから、理論的に優位である。麻疹ワクチンウイルスは低レベルの抗体により中和されることなく局所的に増殖することができる。これは非侵襲性であり、針による感染の伝播のリスクを回避できるため、医療専門家や親にとって魅力的である。

試験の目的は、以前にワクチンを受けたことがあり、抗体レベルが低いまたはゼロである学童を対象に、皮下またはエアロゾル経路で投与した麻疹ワクチンの、ワクチン接種後3週、12ヵ月および24ヵ月時点での血清学的反応を比較することである。

試験のデザインは、血清中の抗体レベルが低いかゼロである小児を対象とした前向き、ランダム化、対照試験である。麻疹ワクチンの追加疫投与の時期にある5~9歳の学童に、唾液の麻疹特異IgGを測定するための唾液サンプルの提供を求める。唾液の麻疹特異IgGが陰性の学童にICFを求め、エアロゾル投与経路または皮下（標準）投与経路の2群のいずれかにランダムに付ける。ワクチン接種日ならびにワクチン接種後3週、12ヵ月および24ヵ月のフォローアップ時に5mlの血液および唾液を採取する。採血時の不快感を軽減するため、局所麻酔パッドを使用する。唾液サンプルは簡単なスポンジデバイスを用いて採取する。各群の小児（およびその保護者に、ワクチン接種後3週間にわたりワクチン接種の有害反応を絵によるカレンダーに記入するよう求める。フォローアップ来院時に医師が身体的診察を行い、上気道感染を調べる。試験は学校施設で行われる。参加期間は24ヵ月である。

ディスカッションのポイント

1. この試験は正当化されるか？
2. 社会的脆弱性の問題はあるか？
3. リスク／ベネフィット評価は妥当であるか？
4. ICFはどのような種類か？
5. 同意書で開示しなければならない重要な情報および手順は何か？

ケーススタディ4：腫瘍患者を対象とするビタミンXの第II相臨床試験

進行した肝内胆管癌患者における腫瘍縮小効果の評価を目的とした標準的化学療法と併用した活性型ビタミンXの第II相、非盲検、非ランダム化試験が、審査および承認のためIRBに提出された。

根拠：研究コミュニティにおける胆管癌の発生率は高い。最も効果的な治療法は、初期段階における外科的切除である。しかし、ほとんどの患者は、手術不能な進行期になってから病院を訪れる。進行期には標準的化学療法レジメンは存在しない。診断後の平均余命は12週である。

経口活性型の経口ビタミンXは、30年以上にわたりビタミンX欠乏症患者の補充治療として承認されている。推奨用量は0.25 µg/日の経口投与である。

in vitro 試験において、活性型のビタミンXは、ビタミンX受容体陽性の多くの腫瘍細胞において腫瘍細胞の増殖をコントロールまたは減少させることが証明された。動物試験では、化学療法と活性型ビタミンXの併用により、化学療法単独と比べて腫瘍の増殖をより良くコントロールすることができる。前立腺癌および肝癌の治療における活性型ビタミンXと化学療法の併用の第I-II相試験でいくつかのエビデンスが得られた。患者では3日間にわたる断続的な高用量（2.8 µg/kg/日）の忍容性が確認されており、生存期間を有意に延長する傾向があった。最も多い有害反応は高カルシウム血症である。他の化学療法薬と併用した場合のその他の毒性はグレード1~2と軽度であり、化学療法薬を単独で使用した場合と同様である。

この試験では、治験責任医師は、6 ヶ月間にわたる化学療法のすべてのサイクルと併用で経口活性型ビタミン X 12 µg を 3 日間処方する。薬物濃度、有害反応、および腫瘍の増殖を 6 ヶ月間毎月モニタリングする。治療は無料で提供される。この試験は製薬会社、大学およびその他の政府機関から共同で支援を受けた。補償のための保険はない。

ディスカッションのポイント

1. この試験は正当化されるか？
2. 社会的脆弱性の問題はあるか？
3. リスク／ベネフィット評価は妥当であるか？
4. ICF はどのような種類か？
5. 同意書で開示しなければならない重要な情報および手順は何か？

ケーススタディ 5：骨髄異形成症候群（MDS）患者における鉄過剰の治療のための経口鉄キレート剤

骨髄異形成症候群および鉄過剰を有する患者を対象に新規経口鉄キレート剤を用いたランダム化二重盲検、プラセボ対照臨床試験が IRB に提出された。

MDS は、1 つまたは複数の細胞系における無効な造血（未成熟な前駆細胞が成熟した血液細胞に成長するプロセス）を特徴とするクローン幹細胞疾患であり、急性骨髄性白血病（AML）に進展する可能性がある。MDS はしばしば貧血および輸血依存性を特徴とする。輸血は MDS の治療の 1 つである。低リスク患者では、輸血依存性が長く持続し、鉄過剰に至る可能性がある。頻回輸血を受けた MDS 患者には心不全、肝機能障害、肝硬変および内分泌疾患が報告されている。

DFR は 1 日 1 回投与の合理的に設計された経口鉄キレート剤であり、輸血依存性貧血における続発性鉄過剰の治療用として最近発売された。DFR の有用性は MDS 患者のコホートで検証され、高齢者集団における有効性および安全性に関して良好なデータが得られている。有害反応は全般に軽度であり、主に悪心、下痢および一過性の血清クレアチニン上昇であることから、本剤は MDS 患者集団におけるキレート療法に最も適した薬剤となるかもしれない。

この国における本試験の主要目的は、輸血鉄過剰を有する低／中間-1 リスクの MDS 患者を対象に、無イベント生存率（死亡および心機能と肝機能に関連した非致死性のイベント、および AML への移行を含む複合主要エンドポイント）について DFR とプラセボを比較することである。

この試験のデザインは、前向き、ランダム化、二重盲検、2:1（実薬：プラセボ）のプラセボ対照である。有効性および安全性に関する2つの中間解析を行い、DSMB（Data and safety monitoring board：データ・安全性モニタリング委員会）を設置する。募集期間は24ヵ月間と計画されている。試験の終了は最初の患者の初めての来院から5年後と予定され、その時点で複合主要エンドポイントについて244件のイベントが観察されている。

患者が複合主要エンドポイントを構成する非致死性イベントのいずれかが発生した場合、試験治療を終了し、患者にランダムに割り付けられた試験薬の盲検は解除され、その時点で中止される。その後の鉄キレート療法は患者および研究責任者の決定による。試験薬が中止された後、鉄キレート療法および全生存期間について6ヵ月ごとに患者のフォローアップを続ける。

ディスカッションのポイント

1. プラセボの使用は妥当であるか？
2. プラセボ対照試験が妥当でない場合、この国において本試験薬の評価が可能な試験デザインは何か？

社会研究ケーススタディの事例

ケーススタディ1: 親密なパートナーにおける暴力を減らすための有効な介入の開発に向けたベースライン研究

1. 研究の目的

- 1.1 親密なパートナーにおける暴力の原因および実際の行為を記述する
- 1.2 パートナーが問題にどのように対処し解決するか検討する
- 1.3 親密なパートナーにおける暴力（IPV: intimate partner violence）を減らすためのモデル介入プログラムの有効性を評価する

2. 研究デザイン

- 2.1 定性的方法を用いる。虐待を受けた女性および親密なパートナーにおける暴力に関与する加害男性の詳細な（in-depth）インタビュー
- 2.2 準実験デザイン（Quas-experimental design）を用いて IPV のためのモデル介入の有効性を検討する

3. 参加者：選択／除外基準

参加者は、親密なパートナーにおける暴力を経験した夫婦または同棲しているカップルとする。

選択／除外基準

3.1 選択基準

- 参加者は、親密なパートナーにおける暴力を経験した夫婦または同棲しているカップルとする
- 年齢18歳以上

- 女性の場合、HITSスコア>10のもの
- 介入プログラムへの参加に同意する者

3.2. 除外基準

- 精神障害を有する者
- 薬物乱用の既往歴を有する者
- 同意文書に署名する意思のない者

4. 研究方法

4.1 サンプルおよびサンプリング技法

定性的研究では一般に、有意サンプリングにより選択された比較的少数のケースの詳細な調査（in-depth probing）に重点が置かれる。定性的調査（qualitative inquiry）では、研究対象の質問を明らかにするよう、情報の量が重視される。定量的方法では、3つの病院における6カ月間の患者の既往歴記録からデータを収集する。

4.2. データ収集

個人インタビュー：回答者と実際に顔を合わせて非常にデリケートな問題について話し合うには、感受性、スキル、および、言葉によるシグナルと言葉以外のシグナルの両方を解釈してそれに応える能力が必要である。参加者に詳細な半構造化面接を用いる。

5. データ分析

5.1 定性的分析：内容分析は、データイマージョン（data immersion）、データコーディング、データ表示、データ整理、解釈／結論の導出から成る。

5.2. 社会人口統計学的データには、度数およびパーセンテージを含む記述統計量を用いる。

5.3. 推測統計：被験群と対照群の統計学的差の公式な検定には、カイニ乗検定、t検定、およびロジスティック回帰分析を使用する。

6. 結果

- 6.1. この研究は、暴力の出現率と特徴、IPV のリスク因子と保護因子、健康への影響、暴力に対するカップルの対応と解決策を含め、親密なパートナーにおける暴力に対する深い理解をもたらし、加害者と犠牲者の声はより聴取できることとなる。
- 6.2. 介入は虐待を受けた女性および加害男性、彼らの家族、および地域社会にとって有用なものとなる。
- 6.3. 必要に応じて、様々な要素を用いたアプローチにより被害者、加害者、および地域社会レベルの変化を十分に考慮する新しいモデルができる。

ディスカッションのポイント

1. 研究のデザインは適切であるか？
2. この研究における社会的脆弱性にはどのようなものがあるか？
3. この研究に必要な同意文書はどのような種類のものか？
4. この研究におけるリスクは何か？
5. この研究の利益は何か？

ケーススタディ2：農村における家族の農薬曝露**1. 研究の目的**

- 1.1. 農村に住む人々の農薬曝露のリスクを評価する
- 1.2. 農村に住む人々における環境媒体（空気、粉塵、飲料水など）と尿中農薬レベルとの関連性を明らかにする
- 1.3. 農薬曝露に寄与する環境因子を同定する

2. 研究デザイン

この研究は、農村における農薬曝露を測定する横断研究としてデザインされている。
農薬使用量の多い季節に1つの農村ですべての質問票に記入してもらい、サンプルを収集する。

3. 参加者：選択／除外基準

参加者はすべて当該地域に1年以上住んでいる。
この研究では下記のようにして家族を選択する。

3.1. 職業的家族（農家）群**選択基準**

- 住居の場所は農村内である
- 家族に小児、労働年齢の者、または高齢者のいずれかがいる
- トウガラシの栽培に使用された土地に住んでいる
- 家族のメンバーの1人が農業または市販農薬撒布に従事している

- 好ましくない健康疾患を持たない2～5歳の健康な小児
- 好ましくない健康疾患を持たない15～59歳の健康な労働年齢の者
- 好ましくない健康疾患を持たない60歳以上の健康な高齢者

除外基準

- 研究対象地区の外に住んでいる
- 家族の誰も農業または市販農薬撒布に従事していない
- 尿または環境サンプルを提供する意思がない

3.2. 非職業的家族（非農家）群

選択基準

- 住居の場所は農村内である
- 家族に小児、労働年齢の者、または高齢者のいずれかがいる
- トウガラシの栽培に使用された土地に住んでいる
- 家族の誰も農業または市販農薬撒布に従事していない
- 好ましくない健康疾患を持たない2～5歳の健康な小児
- 好ましくない健康疾患を持たない15～59歳の健康な労働年齢の者
- 好ましくない健康疾患を持たない60歳以上の健康な高齢者

除外基準

- 研究対象地区の外に住んでいる。
- 家族の1人が農業経営者であるか、もしくは農業または市販農薬撒布に従事している
- 尿または環境サンプルを提供する意思がない

3.3. 対象集団を下記の3つのグループに分けて別々に分析する：

- 就学前の小児（2～5歳）
- 労働年齢（15～59歳）
- 高齢者（60歳以上）

4. 研究方法

4.1 サンプルおよびサンプリング方法

家族数は各群（非職業的家族／職業的家族）54サンプルとする。

この研究では、サンプリング単位（家族）の選択には無作為サンプリング法を用いる。次に、目的に適したサンプリング法を用いて家族を分類する。これは、非職業的家族群では、家族は農業用の農薬を使用してはならず、家族に農業経営者がいてはならないからである。研究対象の家族の選択は住居の場所によって決まり、3つのレベルに分けられる。

レベル1：農園からの距離が50 m未満

レベル2：農園からの距離が50～100 m

レベル3：農園からの距離が101～150 m

サンプリングの場所の特定には地理情報システム（GIS）を使用する。

4.2. サンプル収集

- 初回訪問時に各参加者に質問票に記入してもらう。
- NIOSH法5600を用いて空気サンプルを準備する
- 2回目の訪問時に水のサンプルを採取する。採取する水のサンプルは、各飲料水源から約1リットルとする。
- 2回目の訪問時に、参加者の家族全員の共用のエリアから表面残渣を採取する。