

赤林 教授 提出

第7回臨床研究専門委員会

平成20年4月23日

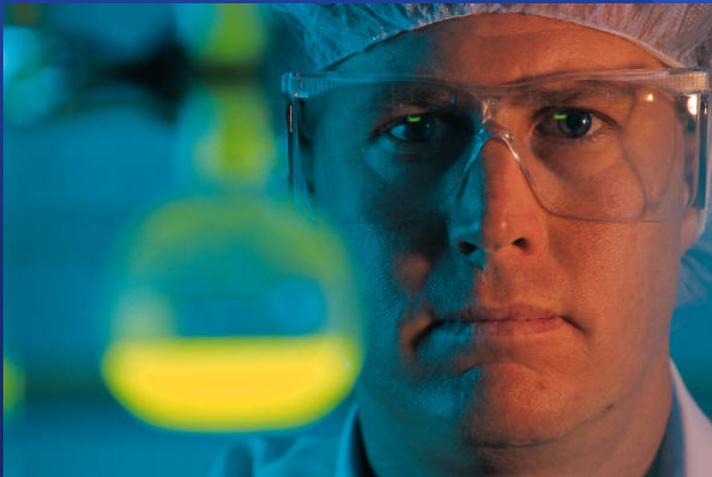
資料 3

臨床試験登録と研究倫理

赤林 朗、松井 健志、藤田みさお
東京大学大学院医学系研究科
医療倫理学分野

研究とは？

研究とは、ある特定の事柄についての普遍的な知識を得るための、体系的な試みである。



(Barnbaum, 2001)

よい研究とは？

FINER Criteria

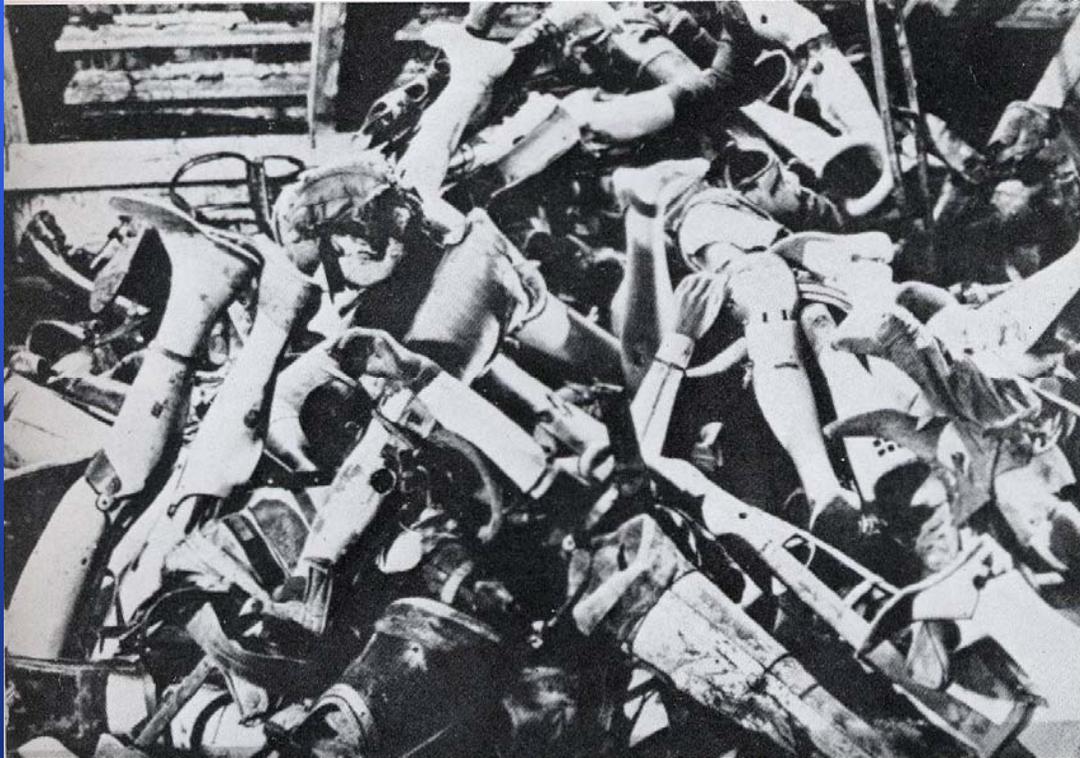
- Feasible
- Interesting
- Novel
- ETHICAL
- Relevant

Cummings SR, Browner WS, Hulley SB. (2001)

なぜ研究倫理が必要か？ (その1)

今までに多くの非倫理的、
または、倫理的妥当性が疑
わしい研究が行われてきた
から

第二次世界大戦中の人体実験



⁵ V.E.フランク『夜と霧』(1961)

タスキギー梅毒研究 (米国：1932～1972年)



なぜ研究倫理が必要か？ (その2)

- ・研究者だけでは、研究計画の倫理的妥当性を十分に判断できない可能性があるから
- ・研究者の社会的信頼が大切だから

社会からの信頼 研究参加者の保護

- ・ ヒトを単なる研究手段として用いてはならない
- ・ 研究によるリスクから参加者を保護する必要性がある



研究倫理

社会からの信頼

科学の進歩と社会への貢献

- ・しかし、科学の進歩は一部ヒトを対象とする研究に依存せざるを得ない

- ・普遍的な知識の累積は社会への貢献にもつながる(公共善)

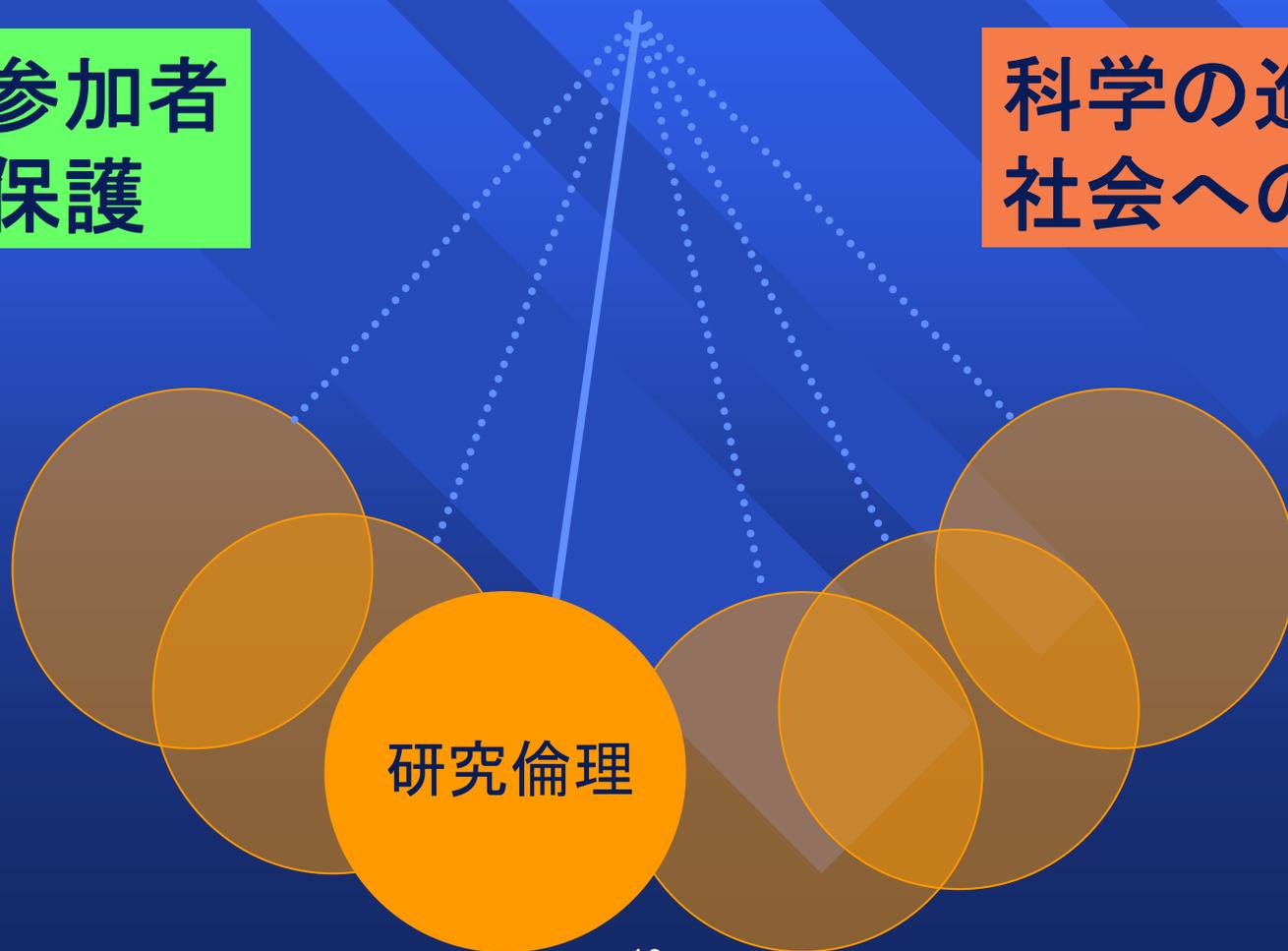


研究倫理

研究倫理を考える

研究参加者
の保護

科学の進歩と
社会への貢献



研究倫理の代表的な国際 ガイドライン

- ・ニュールンベルグ綱領
- ・ヘルシンキ宣言
- ・ベルモントレポート (Belmont Report)
- ・CIOMS (国際医科学評議会) の研究ガイドライン

基本的な倫理原則 (ETHICAL PRINCIPLES)

- RESPECT FOR PERSONS
(人としての尊重、自律性)

- BENEFICENCE (恩恵)
(and non-maleficence: 無害)

- JUSTICE (公正・正義)

(Belmont report)

RESPECT FOR PERSONS

- ・完全に**自発性**が保証された状況で
インフォームド・コンセントを取ること
- ・研究参加者の**プライバシー**を厳格に
守ること
- ・研究参加者の利益が、社会的利益よ
りも優先されること

BENEFICENCE (and non-maleficence)

- ・予想される**利益**が、**危険性**よりも大きいこと
- ・危険が利益を上回るとわかった場合は、直ちに**研究を中止**すること
- ・現行の**最善の方法**や治療と比較すること

JUSTICE

- ・研究の利益と負担が、一定の個人や集団に偏らないようにすること、**公平**な配分
- ・社会的に**弱い立場**にある人々(判断能力のない者、子供、囚人など)に対する研究を適切に行うこと

研究における倫理的配慮を まとめてみると

- ・研究参加者への危険性が最小限である
- ・予測される利益に比べ危険性が妥当である
- ・インフォームド・コンセントが行われている
- ・守秘義務(個人のプライバシー保護)が守られている
- ・研究参加者の選定が公正に行われている

どのレベルで、誰が
規制をかけるのか

研究倫理に関する法律・行政 ガイドライン等

1) 法律に基づく行政指針等

- ・薬事法に基づく治験指針(GCP、1985)
- ・臓器移植法(1997)
- ・クローン規制法(2000)

2) 法律に基づかない行政指導による指針

- ・ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理指針(2001)
- ・ヒトES細胞研究倫理指針(2001)
- ・遺伝子治療臨床研究指針(1994、2002改訂)
- ・疫学研究倫理指針(2002)
- ・臨床研究に関する倫理指針(2003)

現場での混乱

規制のあり方

- 1) **法律** (中止・刑罰)
(臓器移植法、クローン規制法)
- 2) **行政ガイドライン** (違反者公表)
(ヒトゲノム・遺伝子解析研究、ヒトES
細胞研究、疫学研究)
- 3) **学会ガイドライン** (学会除名)
(代理出産など)
- 4) **現場の判断に委ねる**

誰が、何に、どのように 「合意」をするのか？

- *Private vs. Public*
- 「患者の自己決定と現場の医師の裁量」対「社会が決める（公益）、行政の関与」
- 誰がどのレベルで規制をかけるのか？（線引きの問題）
- ゴールデン・ルールは無い

同意なく臨床研究 麻酔科医師、患者15人に

東京大学医学部付属病院（東京都文京区）は17日、麻酔科の男性医師（42）が昨年1～8月に、患者15人に対し同意を得ずに薬の効果を試す臨床研究をしたと発表した。

永井良三院長は「学内の倫理委員会の承認を得るべきだった。患者の自己決定権を奪った」と謝罪した。医師は3月末で同

病院を辞めている。病院は近く上司を処分する。

同病院によると、この薬は、術後に血圧が下がった時などに使う「ウリナスタチン」。男性医師は腹部大動脈瘤手術を受けて入院していた患者を無作為に投与群と非投与群に分け、試していた。

医学部の規定は、臨床研究の際は倫理委員会に研究計画書を出し、承認を得なければならぬ。

投与を受けた都内の70歳代の女性が9月初旬、手術4日目に血圧低下でショック死したことがきっかけで発覚。学内に調査委ができ、医師へ聴取などしていた。同病院は

「死因と研究の因果関係はない」としている。

平成15年4月18日
朝日新聞

東京大学医学系研究科・医学部における 研究倫理審査体制

● 医学系研究科／医学部 倫理委員会

対象：臨床研究を含む倫理的事項全般
附属病院における診療の倫理審査（にかかる調書）

● (医学系研究科、全学) ヒトゲノム・遺伝子解析 倫理委員会

対象：子孫に伝わる遺伝子変異、多型に関する倫理審査

● 附属病院 治験審査委員会 (IRB: Institutional Review Board)

対象：医薬品等の治験、未承認薬等の臨床使用

研究倫理セミナーの受講の義務化

- 東京大学医学部において臨床研究（ヒトを対象とする研究すべて）を行おうとする医師・研究者は研究倫理セミナーの受講が義務化された（2003.6教授総会承認）
- 研究倫理セミナーは年3－4回開催される
- 受講者には受講証が発行される
- 申請時、受講番号が必要
- 1回の受講で2年間（+α）有効

始まる規範教育



東京大で開かれた研究倫理セミナーの
新規受講者講習会。約120人が受
講した。同大本郷キャンパスで10月5
日、須田桃子撮影

「これで皆さんは晴れて
研究の申請ができる。せひ、
社会から信頼される研究を
してほしい」。10月上旬、
東京大で開かれた研究倫理
セミナー。講義が終わると、
会場の研究者らに医学部倫
理委員長を務める赤林朗・
大学院医学系研究科教授が

「03年6月から、医学部で
の臨床研究に携わるすべて
の医師や研究者に受講が義
務化された。2年間有効の
受講証が発行され、受講証
がないと研究申請できな
い。同大学院修士課程の
根本努さんは「自分の研究
を倫理という視点から見

は限られる。そのせいか、
機関内倫理委員会のない病
院は少なくない。赤林教授
は04年、東大に医療倫理人
材養成ユニットを設立し
た。「どんな研究でも人に
応用する段階はくる。その
際、身体上のリスク、個人
情報の取り扱いなど問題は

曰、都内で開かれたフォー
ラムで声明文を発表した。
「社会との共生を実現し
研究を進めるには、倫理的
・法的・社会的観点など多
面的な視点からの検討と配
慮が不可欠。自然科学と人
文・社会科学が協働し、さ
まざまな立場の人と研究者

社会との共生に不可欠

呼びかけた。
セミナーでは、「専門職
の倫理とは」との総論から、
各種指針、臨床試験の審査
体制、手続きなど実践的な
内容が説明された。

ことで、気付かなかった点
も発見できた」と話した。
臨床研究には倫理面から
のチェックが欠かせない。
だがその仕組みを理解し、
倫理的な判断ができる人材

多い。倫理委員会がきちん
と働かないと、医療は先に
進まない」と指摘する。

が協働する共通のプラット
フォームを構築すべきだ」
科学技術振興機構社会技
術研究開発センターが、9
人の研究者（生物学、脳機
能研究、科学コミュニケーション
シヨンを）に呼びかけ、
声明が策定された。

科学者の

倫理とは

第3部

⑤

野での研究倫理の醸成をさ
またけているのではないか
——。そんな疑問を抱いた
双方の立場の研究者が23

取りまとめ役の札幌順・
金沢工業大科学技術応用倫
理研究所長は「自然科学の
研究現場は多忙で、倫理を

臨床倫理指導員

Clinical Ethics Consultant (CEC)

- 教室、科内の倫理審査に関するアドバイス
- 倫理審査に関わる委員会からの情報を伝達
- 年1回、倫理セミナーに出席義務

臨床試験登録の倫理的諸問題

ネガティブデータ隠蔽事件

(The New York Times, 2004年6月3日記事より)

- n 薬剤A＝抗うつ薬
- n 原告＝ ニューヨーク州司法長官
- n 被告＝G社

(起訴内容)

1. 薬剤Aに関する研究のいくつかにおいて、効果に関するネガティブ・データ*が出ていたにも拘わらず、処方する医師に対して、その事実を通知することを永続的かつ意図的に怠った詐欺の疑い。
2. 医師に対して警告を通知するどころか、若者に対して積極的に処方するよう医師に促していた疑い。

* 青年期の若者においては、薬剤Aは効果が無く、かつ自殺念慮を引き起こす可能性が高いことを示す複数のデータが報告されていた。

年表：登録データベース設置をめぐる動向

年	イベント・その他	ICMJE	WHO	U. S. A.
1961	サリドマイド事件（米国）			新薬承認申請目的の試験に限らず、IND (investigational new drug) の届出が試験実施承認のための条件になる
1997	FDA Modernization Act			Clinical trial data bank 設置を規定
2000				<i>ClinicalTrial.gov</i> の稼働
2000	ヘルシンキ宣言改訂：臨床試験計画とネガティブデータの公開を規定			
2003			臨床試験登録が提起される	FDAガイダンスで特定されるIND情報は登録が義務づけられる
2004	N. Y. 州当局による隠蔽事件の起訴	ICMJE Policy発表	NY Statement: 登録のインシデントをWHOが取ることで合意	
2004			Ottawa Statement: 臨床試験登録の原則（登録対象の規定など）を謳う	
2004			Mexico Statement on Health Research: 登録データベース (ICTRP) 設置を宣言	
2005		ICMJE Policy 改訂	ICTRPの基準策定: 最少登録20項目を規定	
2005	UMIN-CTRの稼働		ICTRPの稼働	
2007	Public Law 110-85 (FDA Amendment Act)	ICMJE Policy改訂: 登録対象を変更し、WHO基準を踏襲		<i>ClinicalTrial.gov</i> の登録対象が拡大

登録をすすめる根拠

1. 透明性を高める

– ネガティブデータの隠蔽など不正・非行を予防、研究の進捗状況を社会が把握できる

2. 情報へのアクセスを保証する

– 研究参加者、潜在的研究参加候補者、他の研究者、企業等 ⇒ これを通じて公共善を促進することができる

3. 研究参加者保護

– 試験内容の**詳細な公表**を行うならば、複数の同一の研究を統合し、研究参加者数を減らすことができる

– **結果の開示**を同時に行なうならば、ネガティブな結果であった先行研究と同じ（無益な）試験に研究参加者がまきこまれない

– 研究途中～終了後におよぶ**モニタリング**を行うならば、不適切な研究を早期発見し、中止できる

⇒ 研究参加者／集団のリスク軽減、無用のリスクから保護

登録制により予想される混乱

1. 登録対象となる臨床研究の範囲・定義が不明確
 - 情報の洪水（→かえって患者等への不利益が増大）
 - 過剰反応による現場の混乱
2. 登録にかかわる業務負担の増大
 - 研究者にとって ⇒ 臨床研究の後退に拍車
 - 登録管理者にとって ⇒ 財政的・政策的基盤の脆弱なままでの登録データベースの永続的かつ十分な運営は困難
3. 研究実施へのネガティブ・インセンティブの増大（プライオリティー、研究自由度の縮小）
 - 臨床研究を忌避する風潮の助長
4. 知的財産権が脅かされることへの不安の増大

登録対象とすべき臨床研究の範囲

1. 薬事法に基づく治験（企業主導・医師主導）⇒ Phase I 以降すべて
2. 薬事法の適用外ではあっても、「**身体的リスクが高い**」介入試験、TRなど

「介入研究とは、予防、診断、治療、看護ケア、リハビリテーション等について…」

しかし、看護ケア、リハビリテーション等についてまで、登録が必要であるのか？

介入研究の範囲の幅の広さ

1. 身体的リスクが非常に高い研究

トランスレーショナルリサーチ

例：悪性脳腫瘍に対するウイルス療法の自主臨床試験、代理出産の臨床試験

100. 身体的リスクが低い研究

例：看護ケア方法の介入研究、栄養指導の介入研究、自動血圧計の比較研究

登録対象の決定

では、身体的リスクの高さを誰が判断するののか？



現状では各施設の倫理委員会のみ



- 指針のQ&Aで具体例をあげて、明確にすべき
- 適切なリスク評価ができる委員が必要

登録制導入までに必須の検討事項

1. 十分なインフラとリスク評価を適切に行う人材の整備・配置の保証ができるか
2. 誰が登録データベースを管理するのか
3. 試験内容の詳細な公表、および、試験結果の公表を伴わなければ有益なシステムにならない
4. モニタリングができるのか、誰がするのか
5. 政府による永続的支援体制（財政的、政策的）の保証ができるか

⇒ **全体のインフラの底上げ**をしないと、登録制を導入しても有効には機能しない！

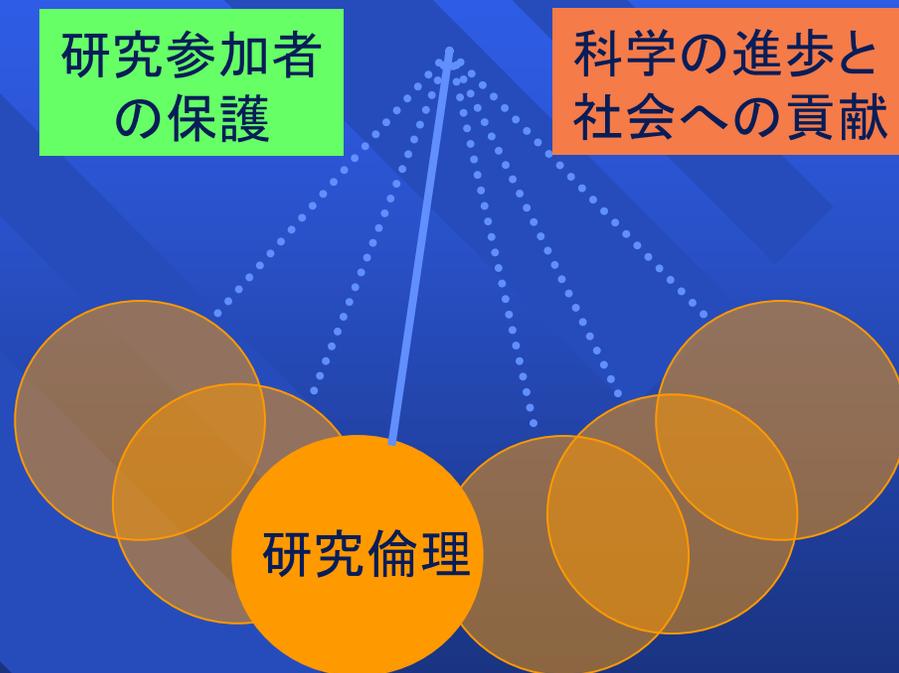
まとめ

ヒトを対象とした研究は、参加者の理解や社会の信頼にかかっている



研究参加者の保護

科学の進歩と社会への貢献



研究倫理は研究を進めていくうえで必要

りんり、りんりで
夜も眠れず