

臨床研究のデザインとレギュレーション

下川 敏雄

和歌山県立医科大学附属病院 臨床研究センター

レギュレーションの概要

臨床研究における倫理原則 (1/2)

■ ニュルンベルグ綱領 (1947年)

第二次世界大戦中にドイツのナチスが行った非人道的な人体実験に対し、大戦後にニュルンベルグで行われた戦争犯罪裁判の結果として制定された綱領である。以下の10項目から構成されている。

1. **被験者の自発的な同意は絶対に不可欠なものである。**
2. 実験は他の研究方法、研究手段では得られない社会的善のための豊かな結果をもたらすべきものであって、気まぐれな、不必要な性質のものであってはならない。
3. 実験は動物実験の成績と病気の自然史や研究項目などについての知識とを踏まえ、期待される結果がその実験の推敲を正当化するようなものであってはならない。
4. 実験はすべての不必要な身体的・精神的苦痛や障害を避けるようにして行わなくてはならない。
5. あらかじめ死亡や機能的障害を引き起こすことが予想される実験を行ってはならない。実験する医師自身も被験者となる実験の場合は多分例外だが。
6. 犯すべきリスクの程度は、その実験で解決されるべき問題の人道的重要性を上回ってはならない。
7. 被験者を損傷、障害、死亡のきわめて小さい可能性からも守るため適切な準備をし、適当な設備を整えなくてはならない。
8. 実験は科学的な資格をそなえた人によって行わなくてはならない。実験を指揮し実施する人には、実験のすべての段階を通じて最高の技術と用心深さが要求される。
9. **実験の進行の途中、被験者が実験の続行が自分にとって不可能な身体的、精神的状態に達したと認めたときは中止を求める自由を持っていないといけない。**
10. 自分に求められる誠実さ、すぐれた技術、注意深い判断をもってしても実験の継続が被験者へ損傷、障害、死亡をもたらすだろうと推測するに足る理由があるときは、担当科学者は実験の途中でいつでも中止する心構えでなくてはならない。

引用・改編：水野肇：インフォームド・コンセント，中公新書，中央公論社，1990，pp.19-21.

「インフォームド・コンセント」であり、「被験者が強制されないこと」といった被験者保護が定義

臨床研究における倫理原則 (2/2)

■ ヘルシンキ宣言 (1964年)

ニュルンベルク綱領を受けて、世界医師会(WMA)が、第18回WMA総会(1964年6月、ヘルシンキ(フィンランド))において採択した、人を対象とする生物学的医学的研究において医師が守るべきガイドラインである。

系譜

- 1964年6月 第18回WMA総会 (ヘルシンキ, フィンランド)で採択
- 1975年10月 第29回WMA総会 (東京, 日本)で修正
- 1983年10月 第35回WMA総会 (ベニス, イタリア)で修正
- 1989年9月 第41回WMA総会 (九龍, 香港)で修正
- 1996年10月 第48回WMA総会 (サマーセットウェスト, 南アフリカ)で修正
- 2000年10月 第52回WMA総会 (エディンバラ, スコットランド)で修正
- 2002年10月 WMAワシントン総会(米国)で修正
- 2004年10月 WMA東京総会(東京)で修正
- 2008年10月 WMAソウル総会(韓国)で修正
- 2013年10月 WMAフォルタレザ総会(ブラジル)で修正

内容の一部 (全文は、日本医師会HP(<https://www.med.or.jp/doctor/international/wma/helsinki.html>)参照)

- 人を対象とするすべての研究において、被験者の権利と利益が優先されること(第8条)
- 被験者の声明、健康、尊厳、全体性、自己決定権、プライバシーおよび個人情報を守ること(第9条)
- 被験者が内容を確認したうえで、医師は被験者の自由意思によるインフォームドコンセントを、望ましくは文書で得なければならないこと(第26条)

米国における人を対象とする研究の系譜

1932~1972年

タスキギー研究

アメリカ・アラバマ州タスキギーで600人の黒人男性(梅毒患者399人, 非罹患患者201人)を対象に, アメリカ公衆衛生局の研究資金提供によって行われた研究がタスキギー研究である。この研究の目的は, 梅毒を治療しなかった場合の症状の進行を長期にわたり観察することであった。

もともとは, 観察期間終了後に治療が行われる予定だったが(1947年にはペニシリン投与が梅毒に対する標準治療になっていた), その後も十分な治療を受けられないまま40年以上続けられた。もともと, 被験者は貧困者が多く, 被験者に対する説明も不十分であった(梅毒であるという診断結果も知らされない被験者もいた)。

1974年

国家研究法

国からの助成を受ける研究機関にはIRBの設置が義務付けられた。また, 国家研究法の制定に伴い, 「生物医学・行動研究における被験者保護のための国家委員会」が設置された。そのなかで提出された報告書のなかで, 重要なものが「ベルモント・レポート: 研究における被験者保護のための倫理原則とガイドライン」である。

1979年

ベルモント・レポート

ベルモント・レポート

人を対象とした研究のための倫理的原則とガイドラインを要約した報告書。アメリカの臨床試験において被験者保護の原則として最も基本的で重要なものとされている。

ベルモント・レポートは、A「診療と研究の境界」、B「基本的倫理原則」、C「適用」の3部から成る。

A部：診療と研究の境界

診療：個々の患者又は診療を受ける人の福利を高めるためにのみ企図され、しかるべき成功の見込みをもつ介入を意味する。

研究：仮説を検証し、結論を導き出せるようにし、そこから一般化された知見を展開する、あるいはそれに役立つように企図された行為を称する(一連の手順は研究計画書に記述する)。なを、治療を兼ねた研究は「診療」ではない。

B部：基本的倫理原則

人格の尊重、善行、正義の3原則が提示されている。

- 人格の尊重：すべての人の自主性を守り、礼儀正しく尊重し、インフォームド・コンセントを取り交わす。研究者は正直であり、欺瞞詐欺を行ってはならない。
- 善行：研究プロジェクトの利益を最大化し、研究対象へのリスクを最小化しながら研究を実施しなければならない。
- 正義：合理的で、非搾取的で、よく考えられた研究が公平に管理されることを保証し、また平等であることを確認しなければならない。

C部：適用

インフォームド・コンセント、リスク・ベネフィット評価、被験者選択に対する具体的な手続きについて記載されている。

本邦における薬害事件後の薬事規制の歴史 (1/3)

サリドマイド (1958～1962年)

事件概要：妊娠中の催眠薬サリドマイドにより奇形児の誕生

対応方法：1967年 局長通知「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」
「催奇形性試験についてのガイドライン」の作成

改正内容：医療用医薬品と一般用医薬品の区分
承認申請に必要な資料の明確化
新医薬品の副作用報告の義務化
げっ歯類、非げっ歯類動物での催奇形性試験の実施

スモン (1953～1970年)

事件概要：整腸薬キノホルム服用による亜急性脊髄・視神経・末梢神経障害 (長期服用による副作用)

対応方法：1979年薬事法改正
医薬品副作用救済制度の創設

改正内容：承認拒否理由を規定
承認申請時に必要な添付資料を規定
再審査の新設・再評価の法制化
治験の取り扱いを新設
医薬品副作用救済制度の開始

本邦における薬害事件後の薬事規制の歴史 (2/3)

ソリブジン (1993年)

事件概要：フルオロウラシル系抗がん剤と帯状疱疹治療薬ソリブジン併用時の抗癌剤の血中濃度上昇による骨髄抑制などの副作用

対応方法：1998年 薬事法改正

治験相談制度の創設

承認申請資料の信頼性調査の創設

医薬品医療機器審査センターの創設

改正内容：GCPを国際的な内容に変更して法制化

GLP(非臨床試験の基準), GPMSP(市販後調査の基準)の法制化

治験相談を実施

承認申請資料の信頼性調査を実施

承認審査を外部審査から内部審査に変更(医薬品医療機器審査センターに審査員を配置し, 審査実施)

非加熱血液製剤によるHIV感染, 乾燥硬膜によるCJD*1感染 (~1988 (HIV), ~1997年(CJD))

事件概要：非加熱血液製剤に混入したエイズウイルス, 乾燥硬膜に混入したプリオンによる感染

対応方法：2002年薬事法改正

採血及び供血あっせん業取締法の改正

生物由来製品感染等被害救済制度の創設

医薬品医療機器総合機構 (PMDA)の創設

改正内容：生物由来製品の範囲を明確化し, 感染因子混入の監視体制を創設

製造承認制度から製造販売制度に変更し, 医薬品等の審査・市販後安全対策・医薬品等による健康被害救済制度を行う医薬品医療機器総合機構(PMDA)を創設。

* 1:CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病

本邦における薬害事件後の薬事規制の歴史 (3/3)

血液製剤によるC型肝炎ウイルス感染 (1964～2009年)

事件概要：出産時の止血薬として使用された血液製剤に混入したC型肝炎ウイルスによる感染

対応方法：2013年薬事法改正

改正内容：保健衛生上の危害の発生・拡大防止のための国などの責務を規定

医療機器の規制の変更

再生医療等製品の区分を新設し、条件および期限付承認制度を新設

臨床研究における不適正事案

| | 概要 |
|----------|--|
| ディオバン事案 | <p>ノバルティス社の高血圧症治療薬ディオバンに係る臨床試験において、データ操作等があり、試験結果の信頼性や研究者の利益相反行為等の観点から社会問題化（平成25年夏）。（東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学、滋賀医科大学、千葉大学、名古屋大学が関連）</p> <p><u>⇒平成26年1月、ノバルティス社を薬事法の誇大広告禁止規定違反の疑いで刑事告発。</u></p> |
| タシグナ事案 | <p>ノバルティス社の白血病治療薬タシグナに係る臨床試験において、全ての患者データがノバルティス社に渡っていたことなど、実質的にノバルティス社が深く関与していたことが明らかになった。</p> <p><u>⇒平成26年7月、薬機法の副作用報告義務違反についてノバルティス社に対し業務改善命令。</u></p> |
| CASE-J事案 | <p>武田薬品工業の高血圧症治療薬プロプレスについて、既存の高血圧治療薬との比較で、心血管系疾患の発生に統計学的に有意差がないのに、一定期間経過後には差があるかのような誤解を招きかねない広告があったことが発覚（平成26年2月）。</p> <p><u>⇒平成27年6月、薬機法の誇大広告禁止規定に違反するとして武田薬品工業に対し業務改善命令。</u></p> |

医学系指針および臨床研究法の経緯

高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会（平成25年8月～平成26年3月）

バルティス社のディオバンに係る臨床研究事案について、事案の状況把握及び再発防止策等の具体的方策を検討。

【報告書抜粋】（平成26年4月）

- 「臨床研究に関する倫理指針」の見直しの一環として必要な対応を図る
- 国は、平成26年秋を目処に、臨床研究の信頼回復のための法制度の必要性について検討を進めるべき



「臨床研究に関する倫理指針」の見直し

（平成26年12月22日告示）

【新設された主な内容 等】

研究の質の確保・被験者保護、研究機関と製薬企業間の透明性確保のため、以下の規定を新設・充実。

- ① 倫理審査委員会の機能強化と審査の透明性確保のための規定充実
- ② 研究責任者の責務の明確化、教育・研修の規定充実
- ③ データ改ざん防止のため、モニタリング・監査の規定新設
- ④ 資料の保存に関する規定新設
- ⑤ 利益相反に関する規定新設



医学系指針

臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会

（平成26年12月11日にとりまとめ公表）

我が国の臨床研究の信頼を早急に回復するため、法制度を含めた臨床研究に係る制度の在り方について検討。

【主な検討項目】

- ① 臨床研究の質の確保
- ② 被験者の保護
- ③ 製薬企業等の資金提供・労務提供にあたっての透明性の確保及び臨床研究の実施機関における利益相反管理他

⇒ **法規制が必要との結論**



臨床研究法

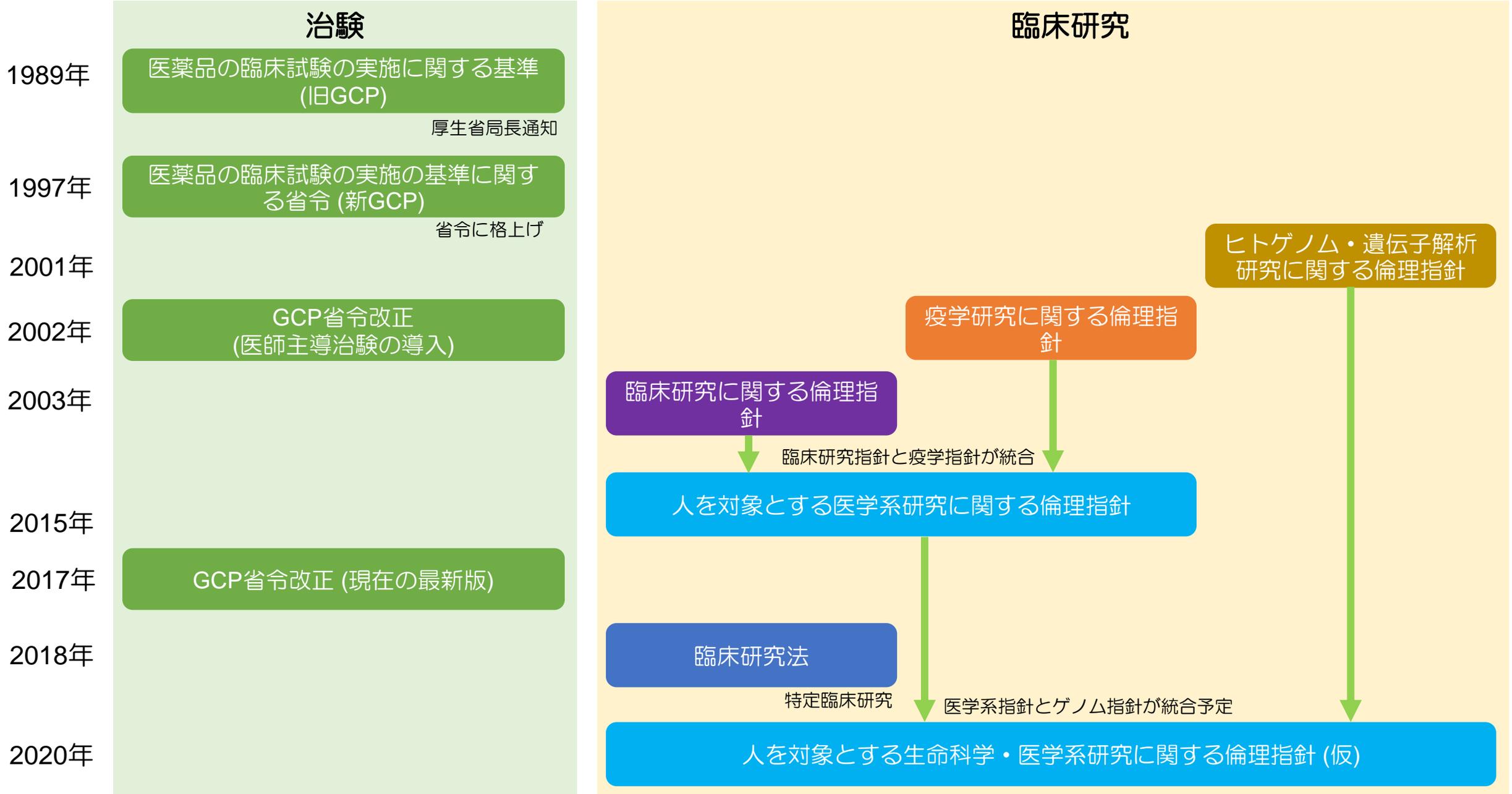
健康・医療戦略

（平成26年7月22日閣議決定）（抄）

- 2014年秋を目処に法制度を含めた臨床研究に係る制度の在り方について検討を進め結論を得、我が国の臨床研究の信頼回復を図る。



本邦における臨床研究に関するとりきめの主な系譜



研究のスタイルと規制

人を対象とする医学系
研究に関する倫理指針

人を対象とする医学系研究

ヒト由来の組織等を用いた基礎研究
(例：残渣検体を用いた研究)

観察研究・疫学研究
(例：電子カルテ情報を用いた研究)

患者を対象とした看護研究
(緩和ケア病棟患者に対するアンケート調査)

臨床試験 (介入研究)

外科手術の新たな術式の臨床試験
内視鏡検査の新たな検査法の臨床試験

保健適応内での資金提供のない臨床試験

治験

医薬品等の製造販売承認を目指して
行われる臨床試験

- ・ 医師主導治験
- ・ 企業主導治験

医薬品医療機器等法
GCP省令

特定臨床研究

医薬品・医療機器・再生医療等製品
を用いた臨床試験のなかで、下記に
該当するもの

- ・ 製薬企業等から資金提供がある
- ・ 未承認 or 適応外の医薬品等を使用

臨床研究法
臨床研究法施行規則

臨床研究における規制の区分

| 医薬品等の臨床研究*1 | | | 医薬品等以外の介入研究 | 一般の医療 (観察研究等) | |
|--------------------------------|----------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------------|---|
| 治験 (承認申請目的の医薬品等*2の臨床試験) | 特定臨床研究 | 非特定臨床研究 | | | |
| | | ① 未承認・適応外の医薬品等*2の臨床研究 | ② 製薬企業等から資金提供等を受けた医薬品等*2の臨床研究 | ③ 企業資金(奨学寄付金を含む)を用いない承認範囲の医薬品等の臨床研究 | <ul style="list-style-type: none"> 手術・手技の介入研究 医行為を伴わない介入研究等 |
| 薬機法, GCP 省令, GPSP 省令 (遵守義務) | 臨床研究法・臨床研究施行規則 | | 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 | | |
| | 実施基準遵守義務 | 実施基準遵守義務 (努力目標) | | | |
| 治験審査委員会 | 認定臨床研究審査委員会 | | 倫理審査委員会 | | |
| ←→ | ←→ | | ←→ | | |

*1：臨床研究法における「臨床研究」とは：医薬品等を人に対して用いること（医行為）により、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究を指す（治験その他厚生労働省令で定めるものを除く。）

*2：医薬品等とは、医薬品、医療機器、再生医療等製品を指す。

注1：いわゆるサプリメントであっても、医薬品と同様に患者に対して、その有効性・安全性を検討する場合には、特定臨床研究の範囲に含まれる。

注2：物品提供(試験薬等の提供)、あるいは労務提供は、資金提供等には含まれない

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

医学系指針における研究の分類

人を対象とする医学系研究では、

侵襲

介入

で研究を区分している。

侵襲

研究目的で行われる、穿刺、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等*1によって、**研究対象者の身体又は精神に傷害又は負担が生じることをいう。**

*1：「心的外傷に触れる質問等」とは、その人にとって思い起こしたくないつらい体験(例えば、災害、事故、虐待、過去の重病や重症等)に関する質問を指す。このような質問による場合のほか、例えば、研究目的で意図的に緊張、不安等を与える等、精神の恒常性を乱す行為

医行為の多くが侵襲を伴うが、それが診療目的であれば、医学系指針の「侵襲」には当たらない

介入

研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因の有無又は程度を制御する行為をいう。

「軽微な侵襲」とは

人を対象とする医学系研究では、研究対象者に生じる傷害及び負担が小さいと社会的に許容されるものを「軽微な侵襲」と呼び、むしろ非侵襲と同等に扱って差し支えない。

| | | |
|-------------|----|--|
| 軽微な侵襲を超える侵襲 | 身体 | <input type="checkbox"/> 穿刺，切開，薬物投与，放射線照射のうち，軽微な侵襲に含まれないもの【例：投薬，CT・PET検査】 |
| | 精神 | <input type="checkbox"/> 心的外傷に触れる質問(災害，事故，虐待，過去の重病や重症等の当人にとって思い起こしたくないつらい体験に関する質問) <input type="checkbox"/> 研究目的で意図的に緊張，不安を与えるもの |
| 軽微な侵襲 | 身体 | <input type="checkbox"/> 一般診療において行われる程度の採血や胸部単純X線撮影 <input type="checkbox"/> 造影剤を用いないMRI撮像(時間や行動の制約を伴わない) <input type="checkbox"/> 上乗せの(少量の)穿刺・採血・組織切除 |
| | 精神 | <input type="checkbox"/> 【心的外傷に触れる質問により】精神的苦痛が生じると考えられるが，回答の自由が十分に担保されるような質問紙調査 |
| 侵襲なし | 身体 | <input type="checkbox"/> 食品・栄養成分の摂取(食経験のあるもの) <input type="checkbox"/> 尿・便・喀痰・唾液・汗等の分泌物，抜け落ちた毛髪・体毛の採取 <input type="checkbox"/> 表面筋電図や心電図の測定，超音波画像の撮像(長時間のものを除く) <input type="checkbox"/> 短時間で回復するような運動負荷(文部科学省の新体力テストと同程度のもの) |
| | 精神 | <input type="checkbox"/> 具体例なし(心的外傷に触れる質問を含まない質問紙調査) |

医学系指針では、研究のスタイルが「侵襲」と「介入」の組み合わせで決まる

| | | 侵襲 | |
|----|----|--|---|
| | | あり | なし |
| 介入 | あり | <ul style="list-style-type: none">■ 抗癌剤Aと抗癌剤Bの有効性・安全性を比較するために、ランダムにいずれかの抗癌剤を選択して被験者に投与する研究 (無作為化比較試験)■ 新たに開発された医療機器を用いた手技において、このときの治療成功割合をこれまでの機器における治療成績と比較・検討する研究 | <ul style="list-style-type: none">■ 神経障害性疼痛患者に対して、非侵襲の医療機器を用いたときに、痛みが軽減するか否かを検討する研究■ 血糖値が高めの被験者に対して、1カ月間機能性コーヒーを1本ずつ飲んでもらうことで、血糖値が減少するか否かを検討する研究 |
| | なし | <ul style="list-style-type: none">■ CT検査を必要とする新たな検査法の性能を評価するために、通常の診療行為に加えて、追加のCT検査を行う研究■ 虐待経験がある被験者に対して、当時の状況を問う内容を含むアンケート調査を実施する研究 | <ul style="list-style-type: none">■ 緩和ケア病棟の患者を対象に、当該病院の緩和ケアに対する取り組みに対する満足度調査を実施する研究(侵襲を伴う項目は含まない)■ 治療法の有効性・安全性を検討するために、当該治療法を受けた患者と受けなかった患者の情報を電子カルテから抽出して検討する研究 |

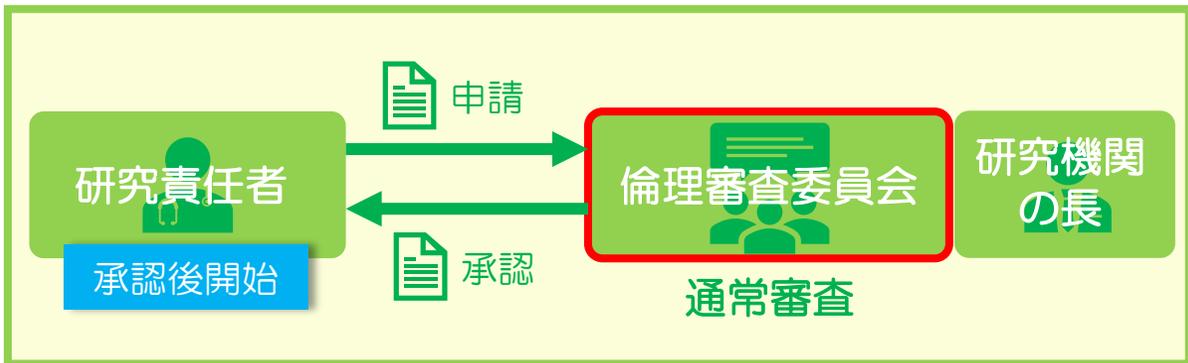
侵襲・介入の有無で研究実施における留意事項が異なる

| | | 介入 | |
|----|---|--|--|
| | | 有 | 無 |
| 侵襲 | 有 | <p>公開データベースへの登録</p> <p>重篤な有害事象が発生した場合の対応</p> <p>健康被害が発生した場合に対する補償及び内容 (通常の診療を超える場合には保険への加入等の措置)</p> <p>文書IC</p> <p>モニタリング(+監査)</p> <p>研究機関の長への試験進捗報告</p> <p>公表後の研究機関の長への速やかな報告</p> | |
| | 無 | 文書IC OR 口頭IC | 文書IC OR 口頭IC OR カトアウト (ただし例外事項あり*1) |

*1：新たに採取されたものであって、個人が特定できる場合には原則ICが必要

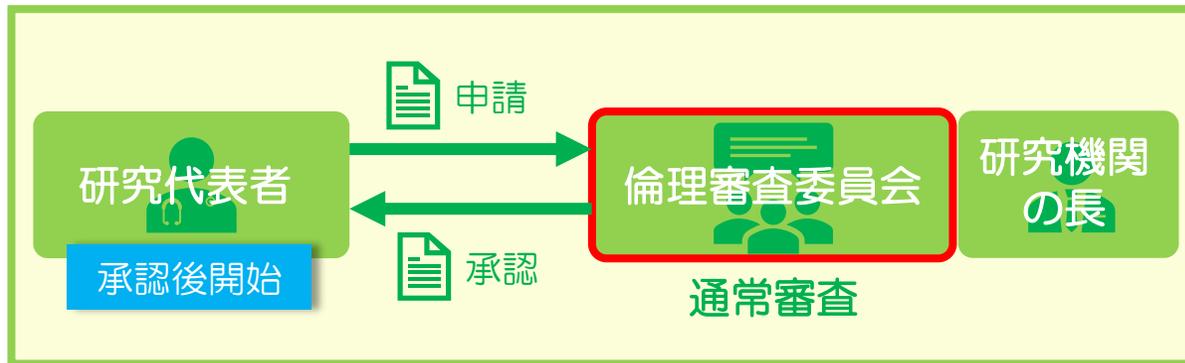
臨床研究実施までの手続き

単施設の場合



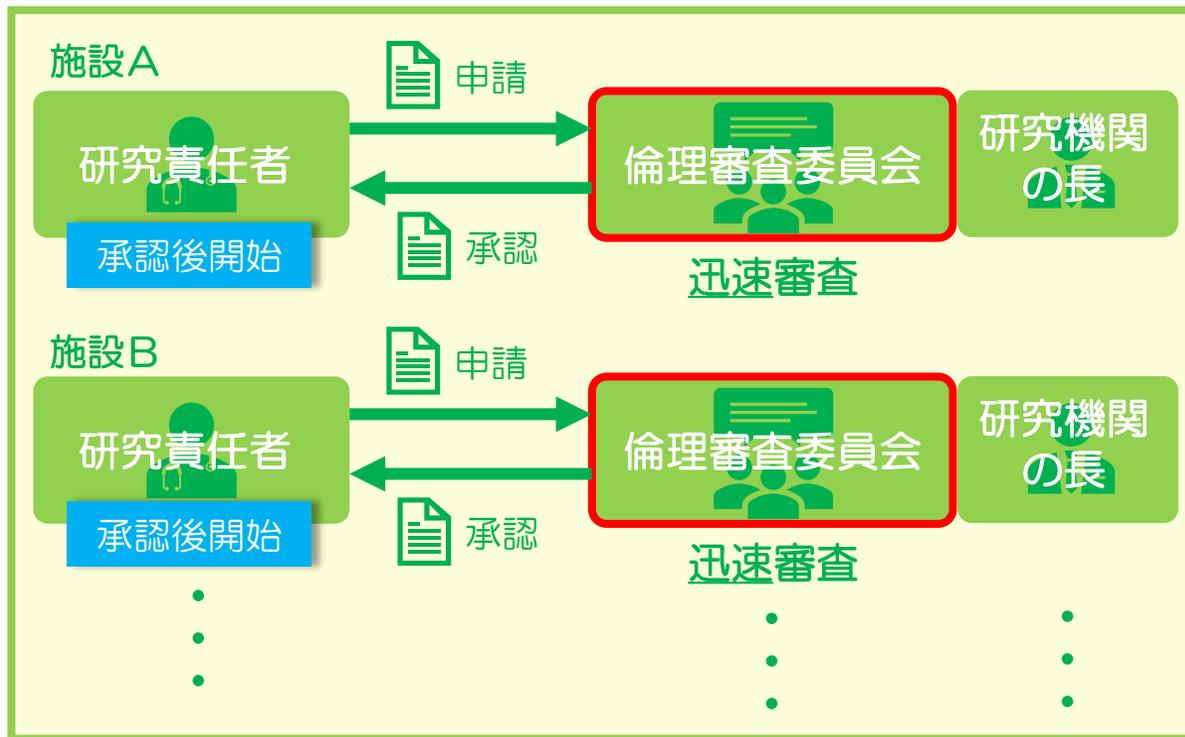
多施設共同研究の場合

研究代表施設



代表施設の承認書

分担施設



インフォームド・コンセント取得の種類

■ 文書による同意取得



■ 口頭による同意取得 (侵襲を伴わない研究では可能)



■ オプトアウト (侵襲及び介入を伴わない研究では可能)

侵襲・介入を伴わない臨床研究では、研究対象者等が研究参加を拒否できる機会を保障する必要がある。これをオプトアウトという。

オプトアウトの例

- ホームページへの掲載(本学では倫理委員会が掲載している)
- 文書・パンフレットの配布
- 研究対象者等が確認できる場所への書面の掲示



臨床研究における主な流れ

準備段階

- 研究計画書等の作成 (利益相反を含める)
- 倫理審査委員会の審査 → 研究機関の長に報告・承諾を得る。
- 公開DBへの登録(UMIN等) 【介入を伴う研究の場合】

実施中

- 重篤な有害事象の報告 【侵襲を伴う研究の場合】
→ 倫理審査委員会に報告 → 研究機関の長に報告 (必要に応じて厚労省報告)
- 定期報告(研究機関の長, 公開データベース) 【侵襲・介入を伴う研究の場合】
→ 公開データベースの修正 【介入を伴う研究の場合】
- モニタリング (+ 監査) 【侵襲・介入を伴う研究の場合】
- 計画変更(委員会への報告) → 研究機関の長に報告・承諾を得る。
→ 公開データベースの修正 【介入を伴う研究の場合】
- 中止(研究計画書の中止基準に従う) : 倫理審査委員会に報告

解析総括

- 研究の終了を倫理審査委員会に報告
- 記録等の保存 : 研究終了後の保管期間は施設毎で決める,

重大な不適合

北里研究所病院における研究倫理指針違反に関するご報告（最終報告）

当院医師が実施した臨床研究において、研究対象者である患者様に対し同意を取得せずに研究を開始した疑いのある事案が2015年8月に確認されました。本事案について調査委員会による調査の後、調査しうる過去の全ての介入研究について引き続き調査委員会による調査を行い、重大な不適合が確認されました。

違反の事実を厳粛に受け止め、当初の違反事案の完了しました。

膨大な調査とともに院内の改善作業を併行してこれまでの改善策の実施状況について最終的なご報告を

1. 確認された臨床研究倫理違反事案

(1) 乳癌臨床研究

2015年8月、患者の申出により確認された乳癌臨床研究（設置して調査を行いました。その結果、本違反事案（実施）」としての事実認定がなされました。

(2) ワルファリン臨床研究（3件）

(1)の事案により、これまでに実施された他の臨床研究（開始した2008年度まで遡り、終了した全ての介入研究について重大な倫理違反の疑義が生じ、第2期研究調査（賜りながら院内で精査した結果、同一研究責任者による実施）について「倫理指針への重大な不適合」と認定（査を受けずに研究実施したものでした。



学校法人 聖マリアンナ医科大学

生命の尊厳を基調に、キリスト教的人類愛に根ざした医学教育を实践

サイト内検索 | サイトマップ | 文字サイズ変更 小 中 大

〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1 ☎ 044-977-8111 (代表)

ホーム > ニュース一覧 > 本学で実施された神経精神科臨床試験における不適切事案について

本学で実施された神経精神科臨床試験について

昨年5月にご報告させていただきました。外部委員5名を含む8名による調査結果を公表させていただきます。被験者を含む関係者の方々には多大なご迷惑をおかけしております。このたびの調査結果を真摯に受け止

臨床研究に関する倫理指針違反について

国立大学法人 島根大学医学部
Shimane University Faculty of Medicine

受験生のみなさん | 在学生のみなさん | 卒業生のみなさん | 企業・一般のみなさん

HOME | 学部紹介 | 学生生活 | 入試情報 | 研究 | 国際交流 | 関連施設

TOP > 医学部お知らせ一覧 > お知らせ

島根大学医学部

- 学部紹介
- 学生生活
- 入試情報
- 研究
- 国際交流
- 関連施設

臨床研究に関する倫理指針違反について

2018年1月30日

このたび、本学の教職員が、国の定める「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に違反となる臨床研究を実施していたことが判明いたしましたので、以下のとおり公開します。

本学における臨床研究に関する倫理指針違反の内容は、診断目的のために他施設に遺伝子検査を依頼しましたが、その遺伝子検査は他施設では研究として実施されていたため、事前に本学の倫理委員会への申請が必要であったにもかかわらず、申請が行われていなかった点であります。データのねつ造や改ざん、被験者の方々の健康を害するといった違反ではございません。

今回の事態を厳粛に受け止め、医学部長から関係者に厳重注意を行うとともに、本学医学部附属病院で行う医療と臨床研究に関して、法的及び倫理的規範に則して適切に実施する仕組みを速やかに整備し、今後このようなことがないよう十分注意して参ります。

戻る

下記に示すような重大な不適合が発生した場合には、厚生労働大臣に報告するとともに公表しなければならない。

- ・ 倫理審査委員会の審査又は研究機関の長の許可を受けずに、研究を実施した場合
- ・ 必要なインフォームド・コンセントの手続を行わずに研究を実施した場合
- ・ 研究内容の信頼性を損なう研究結果のねつ造や改ざんが発覚した場合

臨床研究法

臨床研究法における臨床研究の定義

臨床研究法第2条

この法律において「臨床研究」とは、医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究（当該研究のうち、当該医薬品等の有効性又は安全性についての試験が、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和三十五年法律第百四十五号。以下この条において「医薬品医療機器等法」という。）第八十条の二第二項に規定する治験に該当するものその他厚生労働省令で定めるものを除く。）をいう。

● 「医薬品等を人に対して用いる」とは

医薬品等を人に対して投与又は使用する行為のうち、**医行為**に該当するものを行うことを指す。

医行為とは、医師の医学的判断及び技術を持ってするのでなければ、人に危害を及ぼし、又は及ぼす恐れがある行為をいう。

● 「有効性又は安全性を明らかにする研究」とは

当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする目的で、医薬品等を人に対して使用すること(医行為に該当するもの)により行う研究

● 注意

- 体外診断薬、プログラム医療機器であって直接患者に対して使用しない機器の場合には適応除外(後述)。ただし、人から採取された血液等を用いて体外診断薬の有効性を明らかにする場合には、臨床研究法の適用になり得る。
- 有効性および安全性を明らかにしない研究は適応除外(後述)

臨床研究法における臨床研究の定義

臨床研究法第2条

この法律において「臨床研究」とは、医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究（当該研究のうち、当該医薬品等の有効性又は安全性についての試験が、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和三十五年法律第百四十五号。以下この条において「医薬品医療機器等法」という。）第八十条の二第二項に規定する**試験に該当するものその他厚生労働省令で定めるものを除く。**）をいう。

臨床研究法の適応除外の臨床研究

- 試験（試験届けが必要なもの、試験届けが不要なもの）
- 医薬品、医療機器、再生医療等製品の製造販売後調査等であって、再審査、再評価、使用成績評価に係るもの
- 医療機器の認証に係る基準適合性に関する情報の収集のために行う試験（JIS規格に規定するものに限る。）
- いわゆる「観察研究」※

※研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく、患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療情報又は試料の収集により得られた情報を利用する研究

「未承認・適用外の医薬品等」の注意点 (1/2)

診療においては、「いわゆる55年通知」において、有効性・安全性が確立された医薬品等は薬理作用が同じであれば適用外使用の医薬品であっても、保険給付の対象とすることが可能。

➡ 臨床研究法上は、**適応外使用であればすべて、特定臨床研究に該当する**

TS-1の添付文書

※2017年 7月改訂(第30版)
※2014年12月改訂

貯 法：カプセル剤：室温保存、気密容器
顆 粒 剤：室温保存
使用期限：外箱に表示(3年)

代謝拮抗剤

※劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

ティーエスワン® 配合カプセルT20
ティーエスワン® 配合カプセルT25
ティーエスワン® 配合顆粒 T20
ティーエスワン® 配合顆粒 T25

TS-1 combination capsule T20・T25、TS-1 combination granule T20・T25

テガフルール・ギメラルシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・顆粒剤

日本標準商品分類番号 87 4229

| | ティーエスワン 配合カプセルT20 | ティーエスワン 配合カプセルT25 |
|------|----------------------|----------------------|
| 承認番号 | 22100AMX00886000 | 22100AMX00887000 |
| 薬価収載 | 2009年9月 | 2009年9月 |
| 販売開始 | 1999年3月 | 1999年3月 |
| | ティーエスワン 配合顆粒T20 | ティーエスワン 配合顆粒T25 |
| 承認番号 | 22100AMX00111000 | 22100AMX00112000 |
| 薬価収載 | 2009年5月 | 2009年5月 |
| 販売開始 | 2009年6月 | 2009年6月 |
| 効能追加 | 2007年8月 | |
| 国際誕生 | 1999年1月 | |

【用法・用量】

通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合せて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

| 体表面積 | 初回基準量(テガフルール相当量) |
|---|------------------|
| 1.25m ² 未満 | 40mg/回 |
| 1.25m ² 以上 ~ 1.5 m ² 未満 | 50mg/回 |
| 1.5 m ² 以上 | 60mg/回 |

なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を40mg、50mg、60mg、75mg/回とする。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常(血液検査、肝・腎機能検査)及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は40mg/回とする。

- 4週投与2週休薬で承認されている。
- 体表面積当たりで初回投与量が決められている。

● 2週投与1週休薬にレジメンを変更する ➡ **適用外使用**

● 多剤併用療法で行うため、初回投与量を少なくする ➡ **適用外使用**

「未承認・適用外の医薬品等」の注意点 (2/2)

サプリメント等の諸品として販売するものについて

「食品」として販売されている物又はその成分を含有する物であっても、疾病の治療等に使用されることが目的とされている場合には「医薬品」に該当する。このため、これを患者等に投与することにより、疾病の治療等に対する有効性や安全性を評価することを目的とした研究は、未承認の医薬品を用いた臨床研究として、法に規定する臨床研究に該当する可能性があるため、留意が必要である。

(Q & A その4, 問60)

つまり、食品として販売されるものであったとしても、その効果が疾病の治療等の「医薬品」と同様の有効性・安全性を示すものであった場合には、未承認の医薬品となり得る。

例：うつ病患者に対して、「セントジョーンズワース」のサプリメントを投与することで、治療に役立てる臨床試験を計画した場合

→ 特定臨床研究に該当する可能性がある

医療機器を用いた手術・手技に関する研究について

医薬品、医療機器等の有効性又は安全性を明らかにすることを目的としない、手術・手技に関する研究の実施に当たり、法第2条第2項第2号に掲げる医薬品、医療機器等（いわゆる「未承認」又は「適用外」の品目）を用いる場合、当該研究は特定臨床研究に該当するか。（Q&Aその4，問58）

（答）当該研究中に用いる**医薬品、医療機器等の有効性又は安全性を明らかにすることを目的としていないのであれば、当該研究は特定臨床研究に該当しない**と判断して差し支えない。

ただし、研究対象の手術・手技の成立・達成に対する**当該品目の寄与が高い場合※**には、当該手術・手技の評価に加えて、実質的に当該品目の有効性又は安全性を明らかにする研究であることから、**特定臨床研究に該当し得る**。なお、品目の寄与については、臨床研究審査委員会において判断。

※当該品目の寄与が高い場合とは、例えば、

- 最先端の医療技術に基づく品目による場合
- 医師の技能を必要とせず単純な医療機器の操作のみで診療が行われる場合
- 単一の特定品目に限定して研究を実施する場合

医薬品、医療機器等の有効性又は安全性を明らかにすることを目的としない、手術・手技に関する研究の実施に当たり、法第2条第2項第2号に掲げる医薬品、医療機器等（いわゆる「未承認」又は「適用外」の品目）を用いる場合、当該研究は特定臨床研究に該当するか。（Q&Aその4，問58）

該当しない。ただし、特定臨床研究以外の法の対象である臨床研究に該当する場合は、jRCTにおける研究資金等の提供組織としての情報公開及び利益相反管理を行い、研究計画書、説明同意文書や研究の成果（論文等）の発表において開示すること。

つまり、**医薬品、医療機器の有効性・安全性を明らかにすることを目的としない臨床研究の場合には、未承認・適用外の研究であっても、手術・手技の研究に該当することから、特定臨床研究には該当しない**。

いわゆる観察研究について

臨床研究法 第2条第1項

この法律において「臨床研究」とは、医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究をいう(治験を除く)。

臨床研究法 第2条第1項 適用除外

研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく、患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療情報又は試料を利用する研究

いわゆる「観察研究」は資金提供があつた場合においても適用除外になる可能性がある。

- 後ろ向き研究：適応除外
- 前向き研究：適応除外にならない場合もある(研究のための追加の採血・検査等を実施するなどの行為があると法の適用内になる可能性があるため個別に審議)。

なお、疾患レジストリ研究などの場合には、前向きに採取された場合であっても、いわゆる観察研究に該当する。ただし、**医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする目的の一つに位置付けられた時点・当該システムを用いて明らかにする時点で、法の適用になるか否かを個別に判断する。**

臨床研究法に規定する臨床研究に該当しない事例（観察研究等）

医療機器を用いて体温の計測のみを行う研究

[注釈：患者の疾患該当性等について診断を行う場合は、医行為に該当するため、法に規定する臨床研究に該当する]

医療機器の性能の評価を伴わない手術や手技に関する研究

有効性や安全性の評価を目的とせず、医師又は患者から、いわゆる「医療機器の使用感」について意見を聴く調査

医療機器であるマッサージチェアの心地良さのみに関する調査

有効性や安全性の評価を目的とせず、要指導医薬品又は一般用医薬品の使用者からその「使用感」（飲みやすさ、塗りやすさ等）について意見を聴く調査

放射線治療装置について、承認された範囲内において、さらに詳細な使用方法（照射線量、照射回数等）の違いによる治療効果の違いを評価することを目的とした研究

医薬品の有効性を評価することを目的とした治験に付随して、当該治験の被験者から血液、組織等の検体を採取し、当該検体における特定の遺伝子変異の有無と、当該治験における有効性の程度を比較することにより、当該医薬品の有効性に影響を与える遺伝子変異を探索的に検討する臨床研究（治験の付随研究）など、いわゆるバイオマーカーの探索的な検討に係る研究

[注釈：副次的に当該医薬品の有効性・安全性の評価を行う場合には臨床研究に該当する]

PET検査用放射性医薬品（承認の有無にかかわらず）を投与し、アルツハイマー型認知症にかかる画像検査を経年的に行うことにより、アルツハイマー型認知症の自然経過を観察する研究など、疾病の病態解明に係る研究

[注釈：副次的に医薬品の診断に係る性能の評価を行う場合など、実質的に医薬品の有効性・安全性を明らかにしようとする場合には、臨床研究に該当する]

臨床研究法に規定する臨床研究に該当しない事例（観察研究等） [続き]

人に対して単に電極を装着して電位を測定するなど、医療機器を非侵襲的に人に対して使用し、その結果を研究の目的で診断や治療方針の決定には使用せず、他の検査結果と数値の比較のみ行うなどにより当該医療機器の性能を評価する研究

[注釈：当該医療機器の使用が、侵襲（軽微な侵襲を含む）を伴う場合には、医行為に該当するため、法に規定する臨床研究に該当する]

患者から血液、組織等の検体を採取し、又はCT等の画像検査を行い、その結果を独立した別の医療機器により測定・分析することにより、当該医療機器の性能を評価する研究(その結果を研究の目的で診断や治療方針の決定に使用する場合を含めて、当該医療機器自体を直接患者に対して使用していないため)

[注釈：画像撮影を行う医療機器と分析を行う医療機器が一体となっている場合など、実質的に評価の対象となる医療機器を患者に対して使用している場合は、法に規定する臨床研究に該当する]

手術中に、タブレット端末により患者の術野を撮影・表示し、組織や病巣の詳細な位置を重ねて描画することで術者へのナビゲーションを行うプログラム医療機器について、その手術の結果により当該プログラム医療機器の有効性を評価する研究(当該プログラム医療機器を直接患者に対して使用していないため)

未承認の診断機器を使用して、その検査値を医療機関内での診断基準や治療基準として設定するなど、検査手法の確立に係る研究

[注釈：主たる目的が検査手法の確立であっても、副次的に診断機器の性能の評価を行う場合など、実質的に医療機器の有効性・安全性を明らかにしようとする研究の場合は、法に規定する臨床研究に該当する]

その他の事例：臨床研究法の対象となる臨床研究等の事例集について(その1)より

■ 臨床研究法に規定する臨床研究のうち、特定臨床研究に該当する事例

臨床研究を行う際に、国内の医薬品等製造販売業者の海外子会社から研究資金等の提供を受ける研究

[注釈：海外の製薬企業から資金等の提供を受ける場合は特定臨床研究に該当しない。ただし、海外企業の日本子会社(日本法人)の場合には、特定臨床研究に該当する(Q&A問3-3)]

被験薬は適応内使用かつ当該被験薬の医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者から研究資金等の提供を受けていないが、対照薬が適応外使用である又は対照薬の医薬品等製造販売業者若しくはその特殊関係者から研究資金等の提供を受けている研究

[注釈：有効性・安全性を評価する医薬品等(対照薬を含む)以外の医薬品等(例えば、支持療法に用いる医薬品)の企業から資金提供を得た場合には、当該企業の医薬品の評価を行うわけではないため、資金提供に該当しない]

■ 臨床研究法に規定する臨床研究に該当する事例（特定臨床研究又は特定臨床研究以外の臨床研究）

医薬品を人に対して用いることにより、当該医薬品の薬物動態に係る評価を行う研究

人体への侵襲性が低いものの、医行為を伴い、医薬品等の有効性（性能を含む。）又は安全性を明らかにする研究

体外診断薬と医療機器が一体化している体外診断薬を人に対して用いる研究

[注釈：体外診断薬のみを用いる臨床研究は、臨床研究法の対象にならない]

主な臨床研究に従事する者とその責務

■ 研究責任医師

法に規定する臨床研究を実施する者をいい、1つの実施医療機関において、臨床研究に係る業務を統括する医師または歯科医師であり、各実施医療機関の臨床研究の実施の責務を担うものである(規則第1条第2号)

医薬品等製造販売業者等が提案する臨床研究を研究責任医師が受託して行う場合にあって、当該臨床研究が実施医療機関における医行為を前提とした診療行為の上に実施されるものであることに鑑み、責任の主体は実施医療機関に所属する研究責任医師にあるとしている(「臨床研究法施行規則の施行等について」2-(2)).

■ 研究代表医師

多施設共同研究を実施する場合に、複数の実施医療機関の研究責任医師を代表する研究責任医師をいい、研究責任医師を代表して臨床研究審査委員会(Certified Review Board; CRB)へ申請書等の提出、疾病等報告等の報告共有等の手続きを行うものである(規則第1条第4号).

臨床研究を多施設共同として実施する研究責任医師は、当該研究責任医師のなかから、研究代表医師を選任しなければならない。この選出方法や他の研究責任医師との役割分担については、当該臨床研究の研究責任医師間で決定して差し支えないが、その場合であっても、それぞれの研究責任医師が自身の実施医療機関における臨床研究の責務を有することを各研究責任医師は認識しなければならない(「臨床研究法施行規則の施行等について」2-(7)).

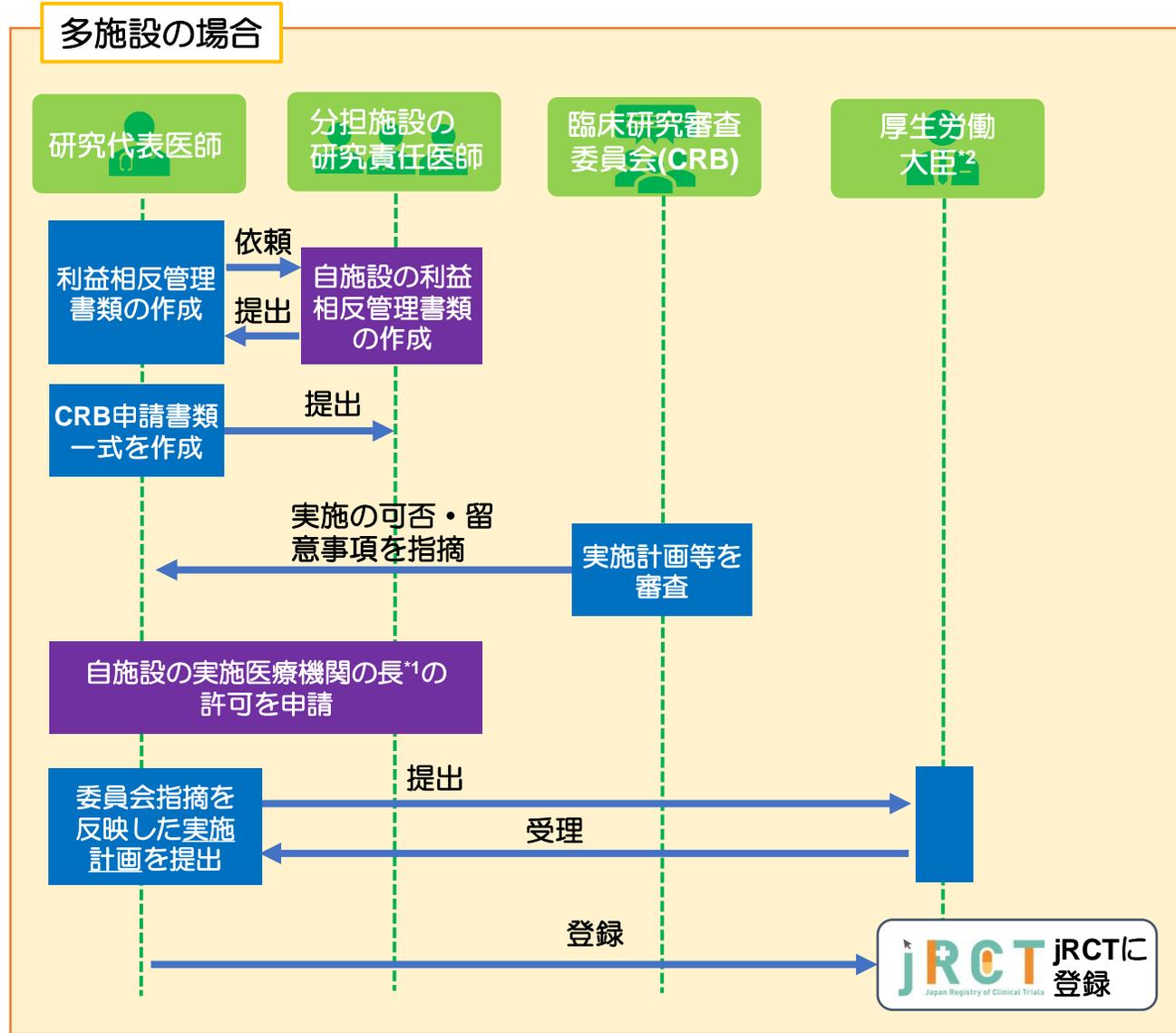
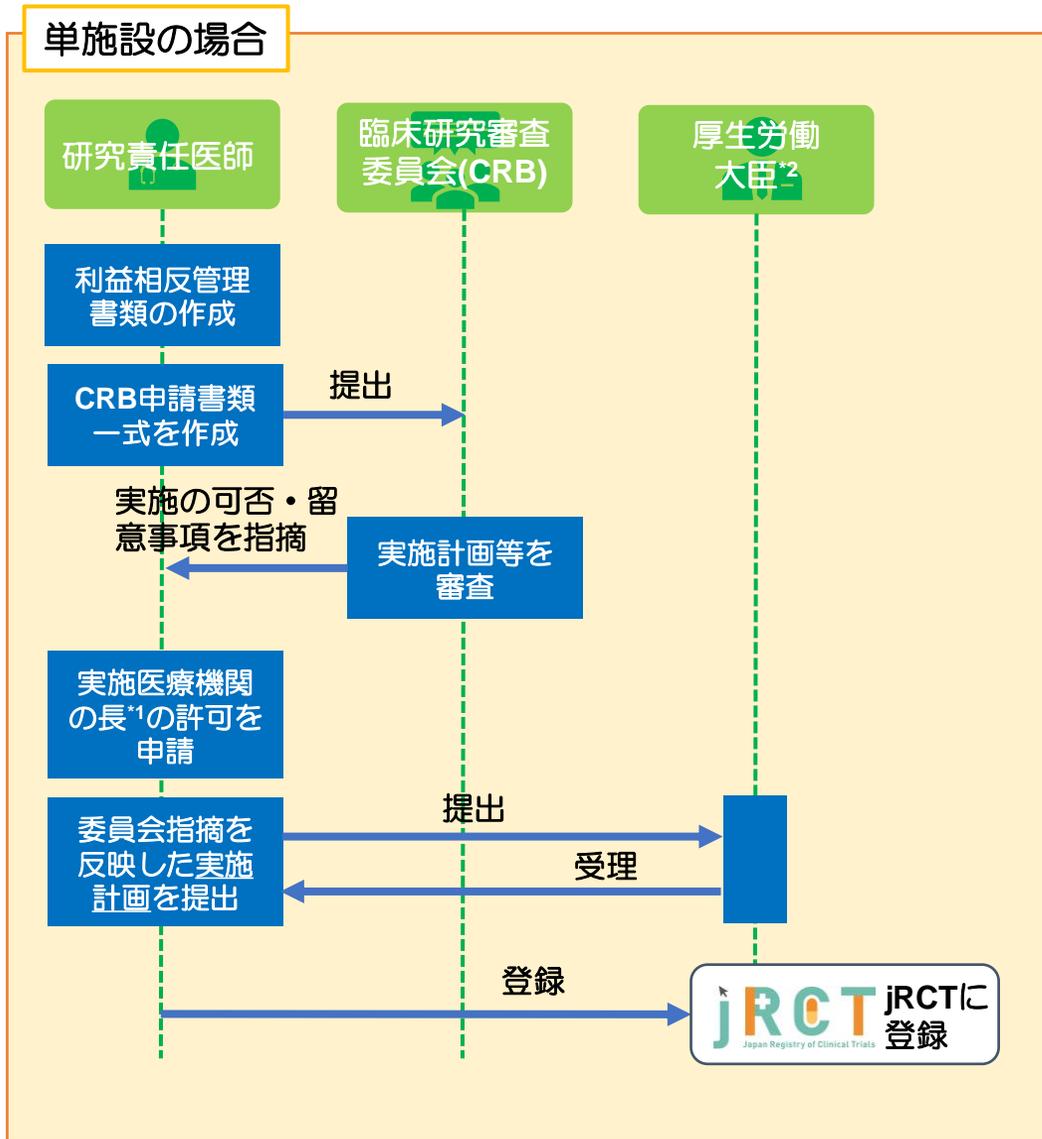
■ 研究分担医師

実施医療機関において、研究責任医師の指導の下に臨床研究に係る業務を分担する医師または歯科医師である(規則第1条第5号)

臨床研究法に基づく特定臨床研究の実施手続き

*1：和歌山県立医科大学の場合は病院長（臨床研究センター事務局所管）

*2：和歌山県立医科大学の場合は近畿厚生局に提出



特定臨床研究は、中央一括審査によって実施されるため、分担施設の倫理審査委員会等の審議(迅速審査)は不要。ただし、研究実施に先立ち、実施医療機関の管理者(病院長等)の許可が必要。

特定臨床研究における主な流れ

準備段階

- 実施計画及び研究計画書等の作成 (利益相反管理基準・計画を含める)
- 臨床研究審査委員会の審査
- 実施医療機関の管理者の許可 (多施設共同研究においては、すべての実施医療機関)
- 実施計画の厚生労働大臣(実際には、地方厚生局)に提出
- 実施計画のDB公開(jRCT; Japan Registry of Clinical Trials)

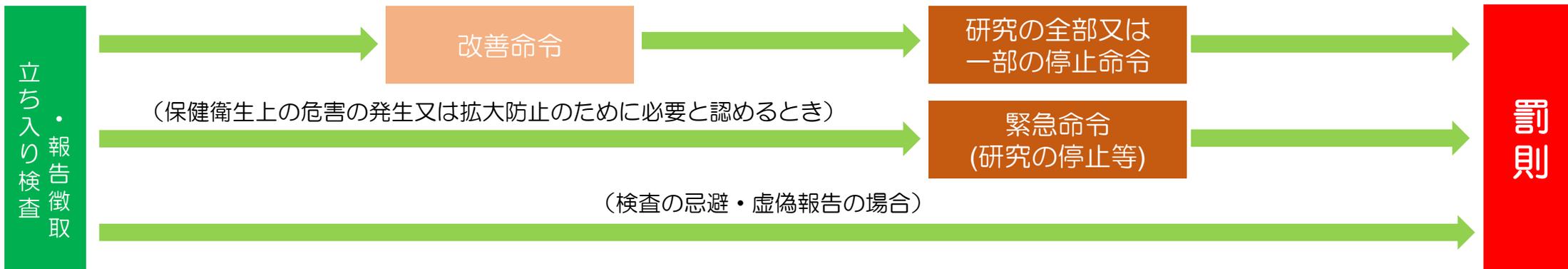
実施中

- 疾病等発生時の対応(臨床研究審査委員会, 厚生労働大臣への報告等) *所定の期限が設定(後述)
- 定期報告(臨床研究審査委員会, 厚生労働大臣) [起算日から1年ごと, 2カ月以内に取りまとめて報告]
- モニタリング (リスクレベルに応じて監査)
- 計画変更(委員会への意見具申が必要): 厚生労働大臣に提出義務有
- 計画変更(軽微): 臨床研究審査委員会に通知, 厚生労働大臣に届出 *「軽微」の定義は指針と異なる
- 中止(研究計画書の中止基準に従う): 中止後10日以内に臨床研究審査委員会に通知, 厚生労働大臣に報告

解析総括

- 主要評価項目報告のjRCT登録・公表:
主要評価項目のデータが取得されてから1年以内に作成し, 管理者に提出, 委員会の審査を受け, その後1カ月以内にjRCTに登録
- 総括報告のjRCT登録・公表:
全てのアウトカムが取得されてから1年以内に作成し, 管理者に提出, 委員会の審査を受け, その後1カ月以内にjRCTに登録
- 記録等の保存: 研究終了後5年 (研究終了とは, 総括報告が厚生労働大臣に提出された日を起算日とする)

臨床研究法に違反した場合



| 違反内容 | 罰則の対象 | 罰則内容 | 記載箇所 |
|---|--------------|-----------------------|---------------|
| 厚生労働大臣の緊急命令（法第19条の規定）に違反した場合 | 違反者 | 3年以下の懲役もしくは300万円以下の罰金 | 法第39条 |
| 秘密保持義務（法第11条及び28条の規定）に違反して秘密を洩らした場合 | | 1年以下の懲役もしくは100万円以下の罰金 | 法第40条 |
| 実施計画について（法第5条1項及び6条1項の規定） <ul style="list-style-type: none"> 正当な理由なく提出しなかった場合 記載すべき事項を記載しなかった場合 虚偽の記載をした場合 | 特定臨床研究を実施する者 | 50万円以下の罰金 | 法第41条1項1号及び2号 |
| 記録の作成と保存について（法第12条の規定） <ul style="list-style-type: none"> 正当な理由なく記録の作成または保存をしなかった場合 虚偽の記載をした場合 | | | 法第41条1項3号 |
| 厚生労働大臣の改善命令（法第20条2項の規定）に違反した場合 | | | 法第41条1項4号 |
| 厚生労働大臣による報告徴収及び立入検査（法第35条1項の規定）について <ul style="list-style-type: none"> 正当な理由なく報告又は物件の提出をしなかった場合 虚偽の報告又は虚偽の物件の提出をした場合 立入検査を拒み、妨げた場合 立入検査を忌避した場合 問に対し答弁をしなかった場合 問に対し虚偽の答弁をした場合 | | | 法第41条1項5号 |

研究のデザイン

適正な臨床研究のデザインとは：Emanuelの7要件*1

- 1) **Social Value** (社会的な価値)
- 2) **Scientific Validity** (科学的妥当性)
- 3) **Fair Subject Selection** (適正な被験者選択)
- 4) **Favorable Risk/ Benefit Ratio** (適正なリスクベネフィットバランス)
- 5) **Independent Review** (第三者による独立した審査)
- 6) **Informed Consent** (インフォームド・コンセント)
- 7) **Respect for Potential and Enrolled Subject** (被験者及び候補者の尊重)

臨床研究法 第9条における臨床研究の基本理念は、Emanuelの7要件に即した内容になっている(中村, 2018*2)

*1: Emanuel et al.: What makes clinical research ethical? JAMA, 283, 2701- 2711, 2000.

*2: 中村健一：研究倫理と臨床研究法, 58, 944-947, 2018

社会的価値 (Social value) : 臨床研究の動機と目的の明確化

研究の背景

- 対象疾患の現況(疫学データを含む)
- 既存の治療法(標準治療)の内容および成績

- 対象疾患は「どのような疾患」であるのか？
- 症状等はどうなのか(予後など)？
- 現在は、どのような治療法があるのか？

標準治療における課題及び不明点

- 現在の治療法にはどのような問題があるのか？
↳ この部分が「本試験の動機」に繋がる

本試験治療の概要

- 今回、試験治療として何を選択し、それはどのようなものか？

研究の目的

本試験治療が、標準治療に対して優れていると期待すること(課題設定)が目的として記される。つまり、PICO(Patient, Intervention, Comparison, Outcome), あるいはPECO(Patient, Exposure, Comparison, Outcome)が重要

科学的妥当性(Scientific validity)：バイアスとバラツキ



●：一つの研究

バイアスがあるとは？

- 介入による結果(outcome)が真の当たりからズレを生じさせてしまっている。
- 研究デザインによる問題が多い。例えば、コホート研究では、治療方法を診断結果により選択する。そのため、各治療群を構成する被験者背景に相違を生じる可能性がある。このような場合に、バイアスが生じる。
- ランダム化比較試験のエビデンスレベルが高いのは、バイアスを最小にするような研究を行う点で評価されるためである。

バラツキがあるとは？

- どのような研究であっても、評価されるのは、対象疾患を患う患者の一部である (例えば、日本の胃癌患者〇〇万人のなかの100人)。
- したがって、患者数が少ない研究では、研究成果にバラツキが生じる(100人の研究よりも10,000人の研究のほうが、研究結果に信頼性がおける(同じような研究をやっても結果に違いがあまり生じない)はずである)。
- したがって、ランダム化比較試験であっても、症例数が少なければ、バラツキを生じる。

臨床研究デザインの主要素

偶然誤差
(random error)

偶然によって生じる誤差
ランダムサンプリングによる影響, 個体内変動



標本サイズが影響する

(標本サイズの増加は定度(精度)が増す)

系統誤差
(systematic error)

何らかのバイアスによって生じる誤差



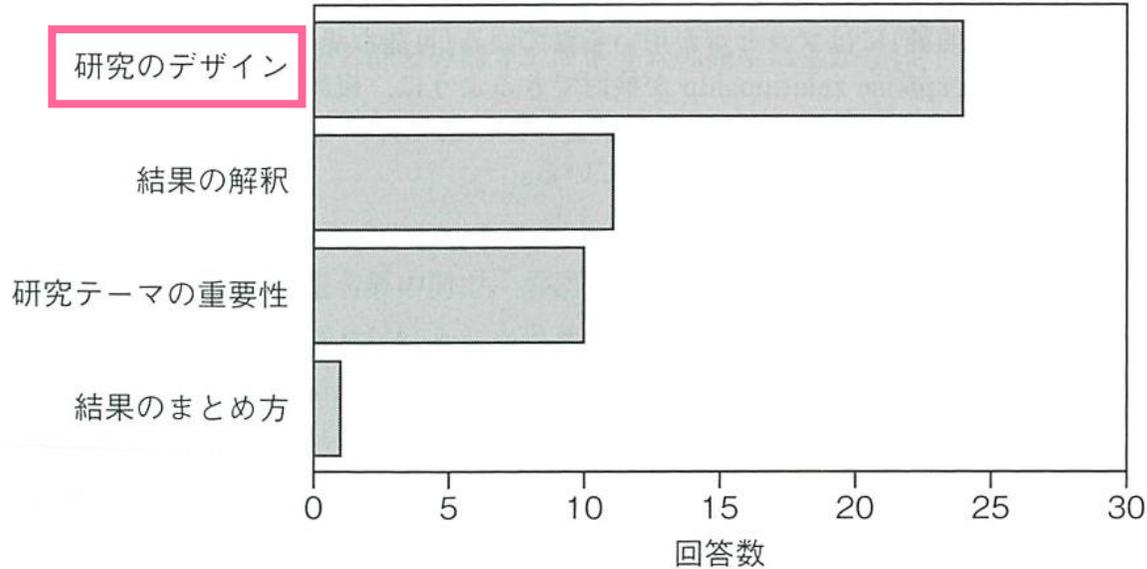
研究のデザインが影響する

(適切なデザインは真度(正確性)が増す)

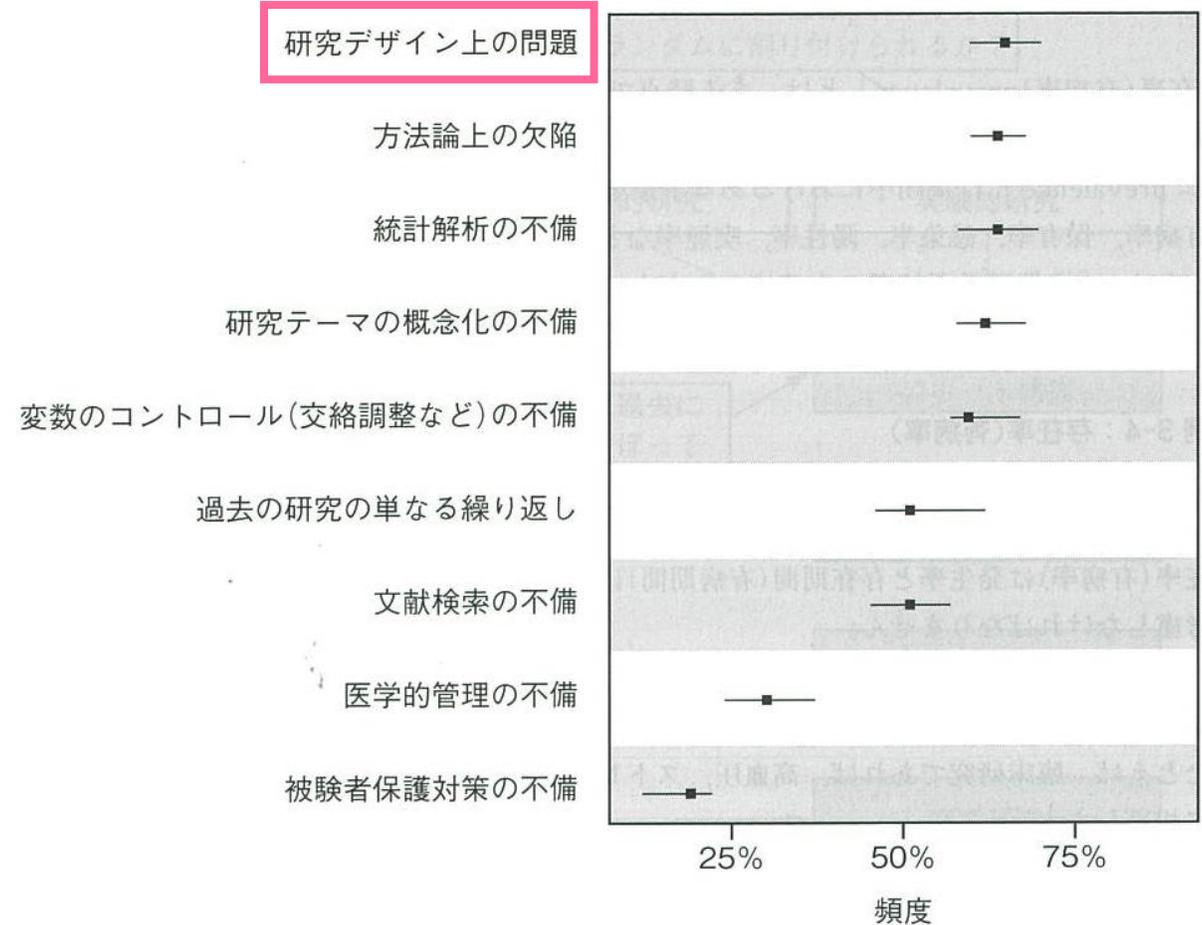
バイアスとは、「偏って得られたデータに基づいて誤った結論を導く」おそれがある。つまり、不適切な研究のデザインは「間違った知見」を発信する危険性を孕んでいる。

論文査読者に対するアンケート調査(Byrne, 2017)

投稿論文がただちにリジェクトとなる原因として
最も多いものはどれですか？



投稿論文に下記のような問題を
どれほどよく目にしますか？



すなわち、論文のAccept / Rejectは、執筆の段階ではなく、研究計画段階が最も重要である。

患者についての問題の定式化：Four parts question

治療・検査に対する定式化

- P**atient (患者) どのような患者に対して ➡ 胃癌を患っている70歳男性のAさんに対して
- I**ntervention (介入) どのような介入をすると ➡ 新しい抗癌剤を投与すると
- C**omparison (対照) 何と比較して ➡ 標準治療になっている抗がん剤治療に比べて
- O**utcome (結果) どのような結果になるか ➡ 生存期間が延長されるだろうか？

病因・危険因子に対する定式化

- P**atient (患者) どのような患者が ➡ 糖尿病を患っている50歳男性のBさんが
- E**xposure (暴露) 何に暴露すると ➡ 血圧が高いと
- C**omparison (対照) 何と比較して ➡ 血圧が高くない場合に比べて
- O**utcome (結果) どのような結果になるか ➡ どれぐらい心筋梗塞のリスクが増えるか？

適格基準を適正に定める (Fair Subject Selectionの担保)

寄せ集めサンプル(適格基準が曖昧な被験者集団)の結果は、再現性が低くなるため、結果の信頼性を大きく損なう恐れがある。

● 選択基準

臨床研究の有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなされる集団を規定する基準であること。対象疾患、年齢、性別、症状、既往疾患、併存疾患に関する制限、臨床検査値等による閾値、同意能力等を明確に記述すること。例えば、特定の遺伝子変異を有する者を臨床研究の対象者として選択する場合には、当該遺伝子変異の有無を記載すること。

● 除外基準

選択基準で示される集団に属するが、特定の状況下でリスクが高くなり臨床研究への参加が倫理的でない、また、臨床研究の有効性・安全性評価に影響を及ぼすと判断されることを規定する基準であること。

● 中止基準

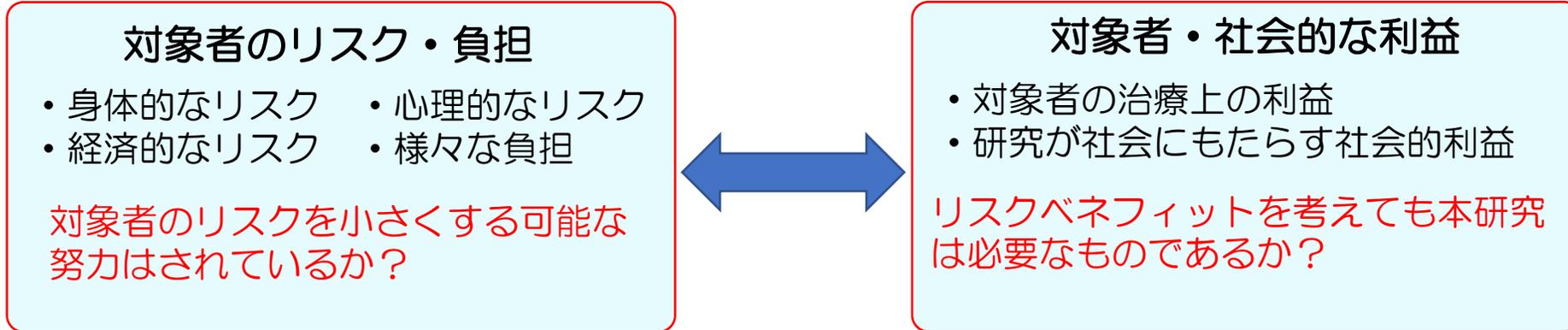
いつ、どのようにして臨床研究の対象者の参加を中止とするか、理由を含めて規定すること。また、中止後、どのようなデータをいつ集めるかも含めて記載すること。

適格基準の文言で気を付けなければいけないところ

- 「～と思われる」、「～と判断される」のような主観的判断を要する基準は避ける。
- 「原則として」は基準が曖昧なので避ける。
- 「かつ(and)」、「あるいは(or)」が明確であるかを確認する(一つの文書にandとorの両方が含まれないように気を付ける)。 [例：AかつBあるいはC (A and (B or C), (A and B) or Cなのかわからない)]
- 「～でないもの以外の〇〇」といった2重否定は避けること [Her2陽性ではない胃癌患者以外の標的病変を有する患者 → Her2陰性かつ標的病変を有さない胃癌患者]。

リスク・ベネフィット(Favorable Risk/ Benefit Ratio)

本試験におけるリスクベネフィットに基づいて「本研究参加に伴って予想される利益」, 「本研究に伴って予想されるリスクと不利益」について明確に記載する。また, そのリスクベネフィットに基づいて適格基準を設定する。



- 対象者が被る可能性のある身体的・心理的リスクや負担（可能な範囲でその頻度、程度、持続期間などの詳細を含む。）を研究計画書に記載すること
- 対象者が被る可能性のある社会的・経済的リスクや負担（研究参加に伴い生じる社会的差別やプライバシー侵害、経済的損失など）が研究計画において適切に記載すること
- 対象者の被るリスクや負担が可能な限り小さくすること（実施体制の整備、医療スタッフの配置、適格基準や中止基準の適切な設定などの対策を含む。）
- 全体として、対象者の被るリスクや負担は、期待される利益（臨床研究の対象者への治療上の利益及び研究が社会にもたらす社会的利益）に照らして適切であること

インフォームドコンセントの取得 (Informed Consent)

■ 同意説明文書の要件

(1) 理解できるか

- 説明文書において、説明項目に過不足はなく、可能な限りわかりやすく記載されている
- 臨床研究の対象者の年齢等にも配慮されている

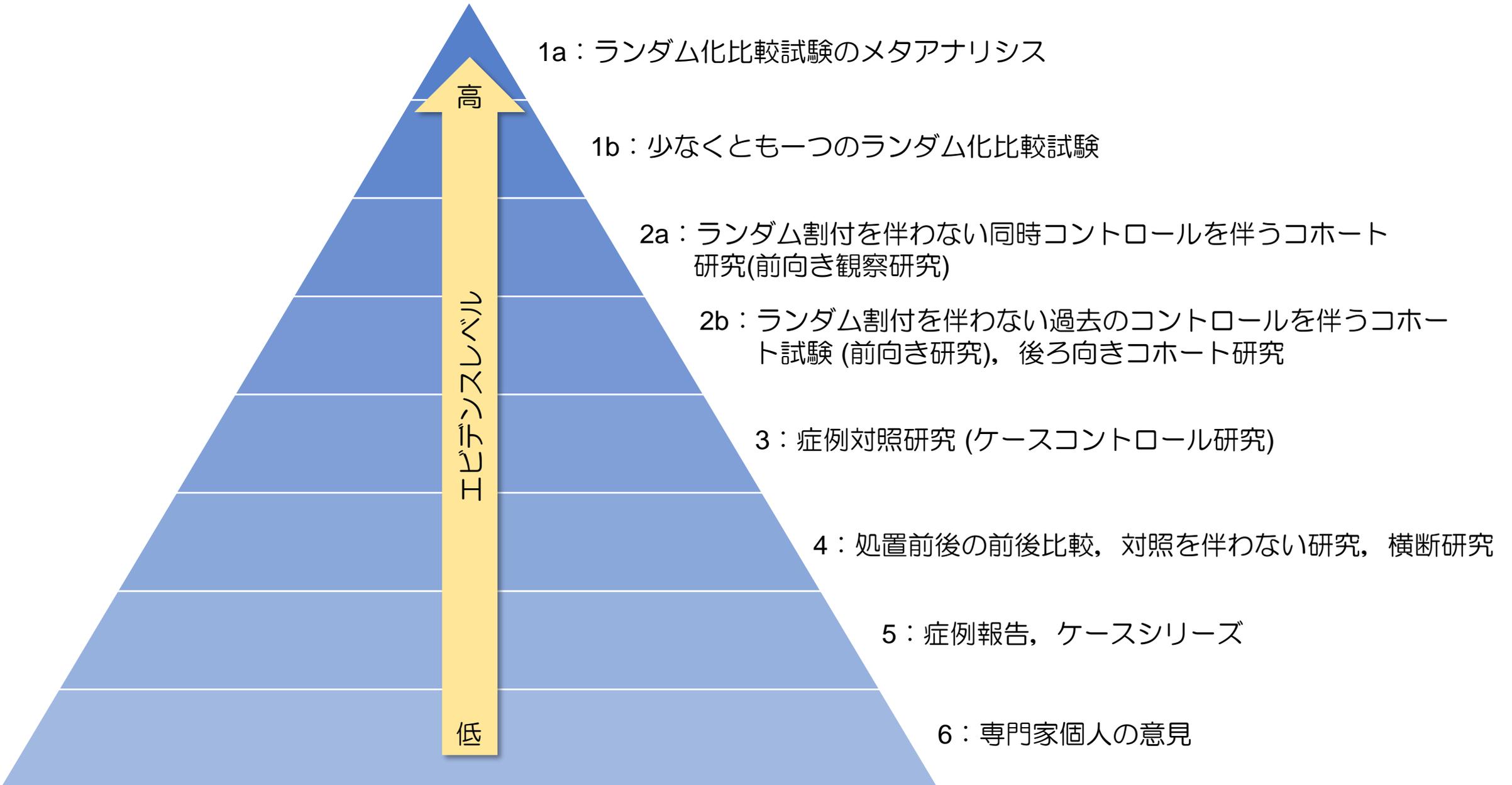
(2) 項目の妥当性

- 臨床研究と日常診療との違い（研究参加には社会貢献の要素が含まれること）
- 何を目的とした研究なのか（研究の必要性や背景）
- どのような研究方法なのか（特にランダム化やプラセボの使用など）
- 研究に参加した場合、どのような利益や不利益があるのか
- 健康被害が生じた場合、どのように対処するのか（補償の内容も含む）
- 来院や検査のスケジュール
- 研究に参加しない場合の選択肢（具体的な治療法など）
- 研究者や研究組織について（特に企業が関与している場合には明確に）
- 研究についての問や相談ができる機会や場所、連絡先

(3) 自発性が担保されているか

- 研究参加に関して、強制力が働いていない、又は強制力が働くことを取り除くような配慮がなされている
- 研究参加に対する不当な誘因がない（対象者の判断を狂わせるような過剰な医療サービスや物品・金銭等の提供は無い）

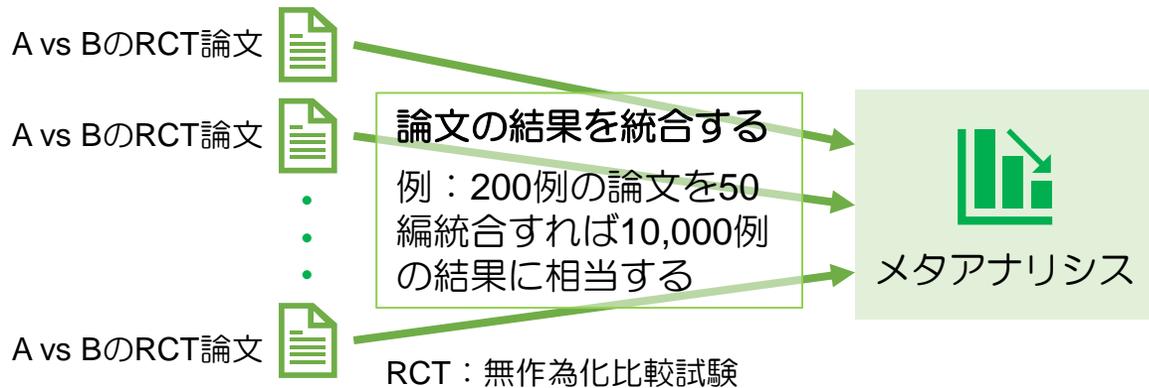
臨床研究のエビデンスレベル分類



研究のデザインの例示

いま、ある疾患に対する新たな治療レジメンAが提案された。治療レジメンAが標準治療Bに比べて、治療成功割合が高いといえるか？

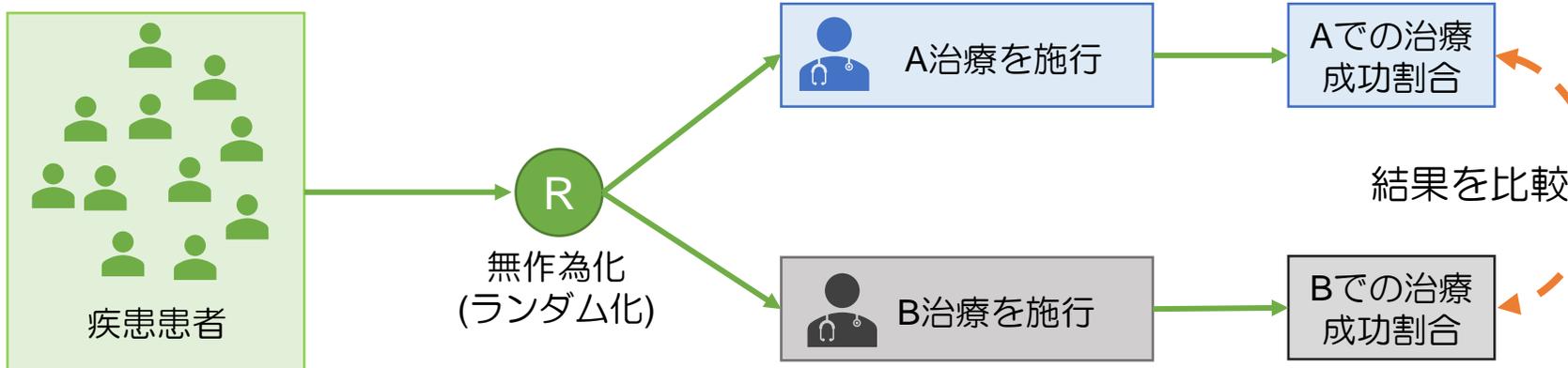
1a：ランダム化比較試験のメタアナリシス



メタアナリシスでは、論文の数値結果を統合することから、量的システマティックレビューとも呼ばれる。なお、論文の結果を丁寧に整理した場合を質的システマティックレビューという。



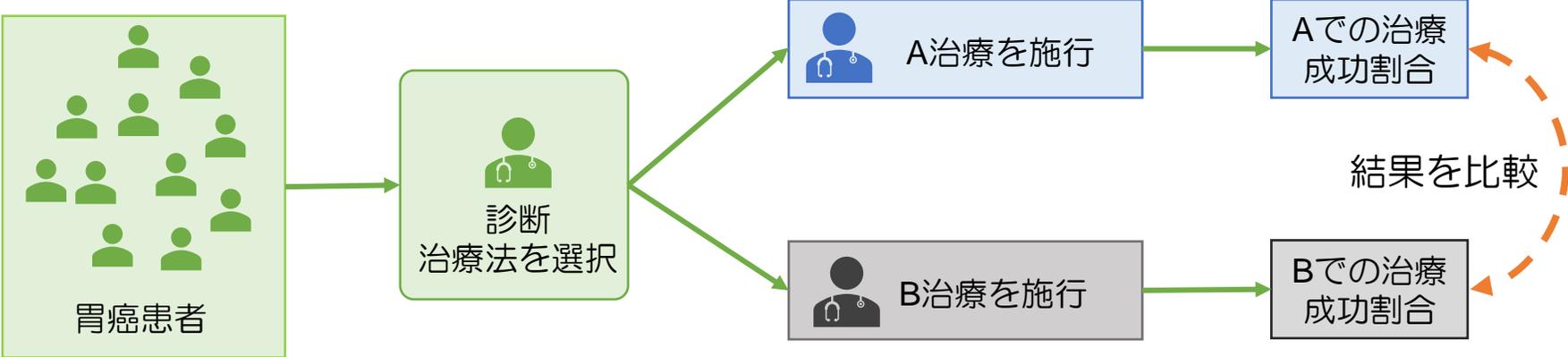
1b：ランダム化(無作為化)比較試験 (RCT)



無作為化では、A治療の群とB治療の群で患者層に偏りがないように行う。

ランダム化比較試験では、医師が患者を診察して治療を選択するのではなく、「ランダム」に選択される。

2a：ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究



コホート研究では、医師が患者を診察して治療を選択する。なお、コホート研究は、治療 (or 暴露) から出発して、結果を評価する研究をいう。



2b：ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究



この場合には、前向きにとられた結果は、A治療のみであり、その結果を電子カルテ等に記録されたB治療施行患者の結果と比較する。



臨床試験では単群試験 (one arm trial)といわれる

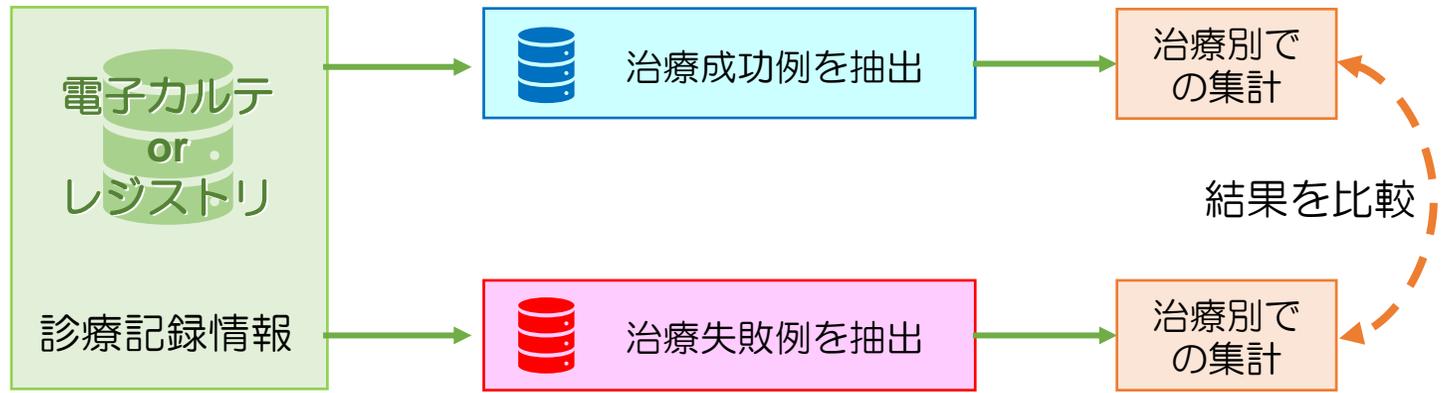
2b：後ろ向きコホート研究



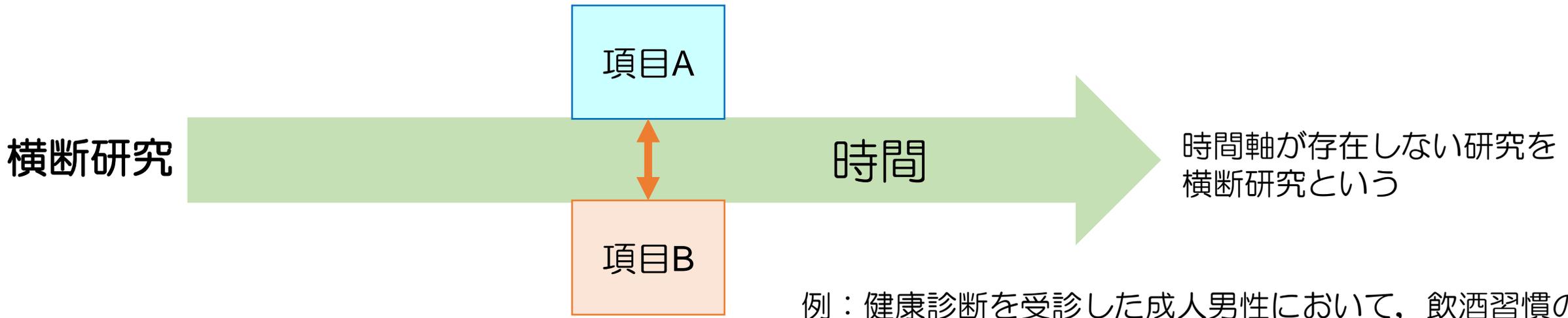
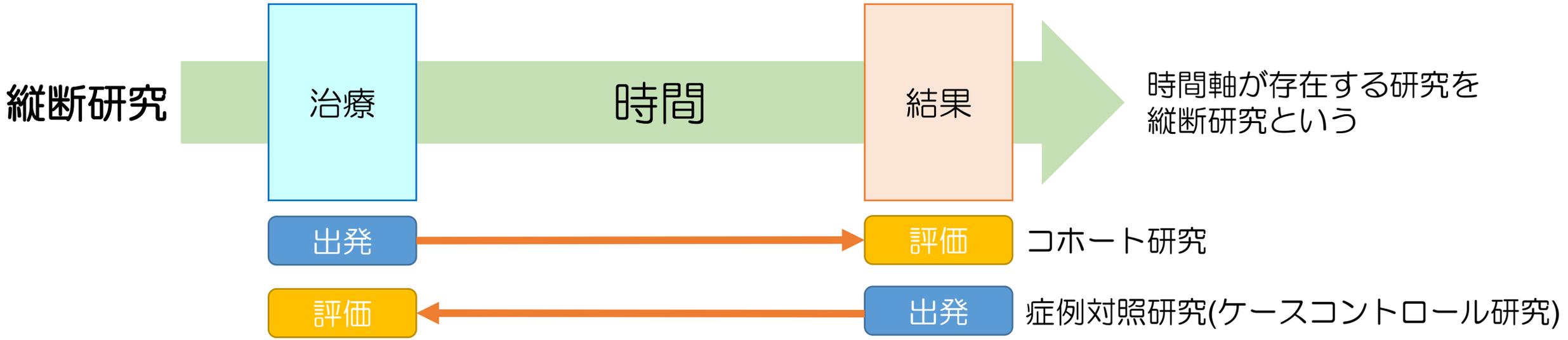
コホート研究とは、治療法から出発して、結果(ここでは治療成功割合)を集計する研究の方法である。

症例対照研究(ケースコントロール研究)とは、結果から出発して、その内訳として、治療法を集計する研究の方法である。

3：症例対照研究 (ケースコントロール研究)



その他のデザイン：横断研究



例：健康診断を受診した成人男性において、飲酒習慣の有無と肝機能検査値(γ -GTP, ALT, AST)の関係を評価した。

臨床研究における二三の留意点(1)：アウトカムは適切であるか？

臨床研究(因果推論)では、適切にアウトカムを選択することが重要である。

切除可能病変を有する胃癌患者に対して、新たな術前補助化学療法(手術前に抗がん剤治療を行い、がんを縮小させたうえで手術を行う治療法)を計画している。本研究の目的は、新たな術前補助化学療法を実施することで、無再発生存期間(再発/死亡までの生存期間)を延長することにある。

■ 再考が必要かもしれない評価項目

手術時間、術中の出血量 etc...

→ 術前補助化学療法は、手術に対する影響を与えるものではないかもしれない(因果が成り立たない可能性が高い)。

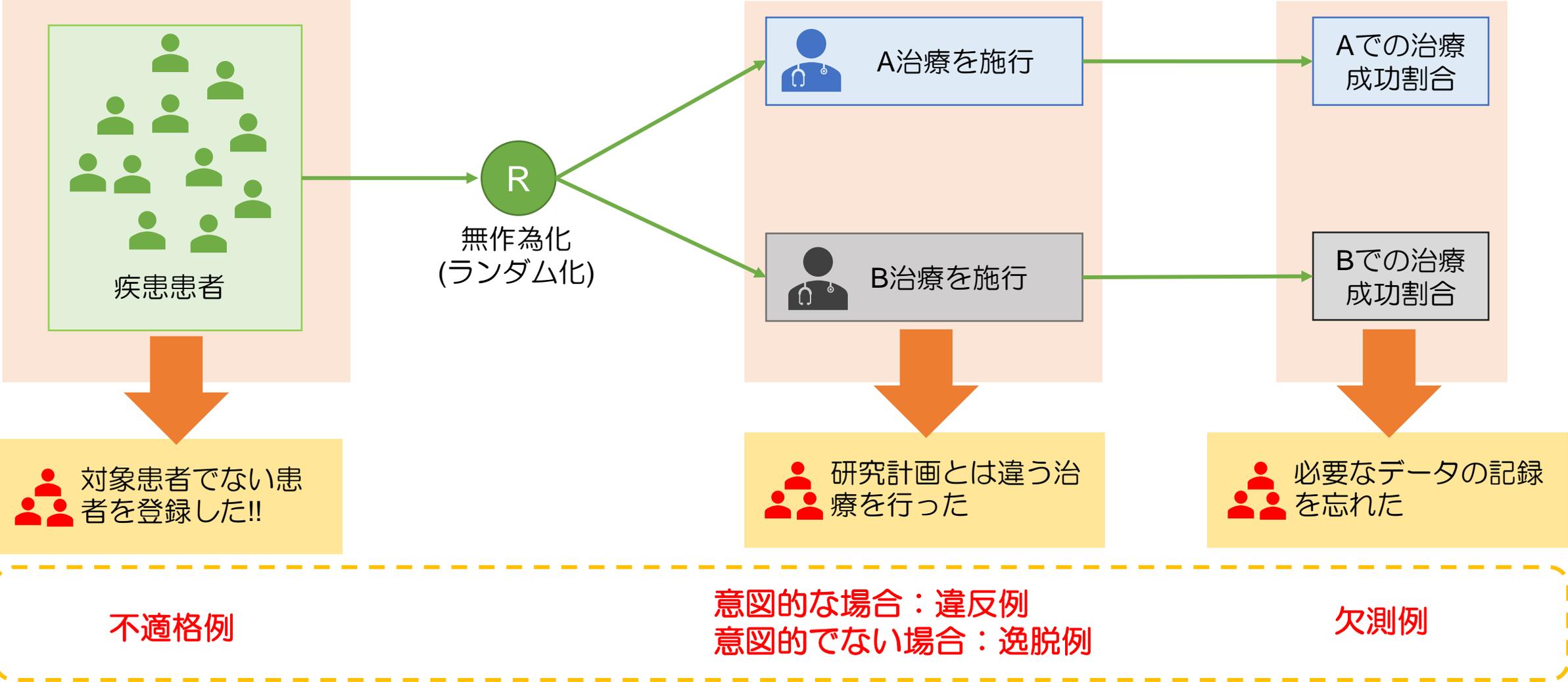
■ 適切な評価項目

全生存期間(死亡までの期間)、無再発生存期間(再発/死亡までの生存期間) etc...

→ 術前補助化学療法を行うことで、手術後の再発を抑制することが期待され、その結果として死亡リスクを低減することができるため、因果が成り立つ。

なお、がん臨床研究の真のエンドポイント(評価項目)の一つは、全生存期間(延命効果)である。ただし、全生存期間を得るには、(がん種や進行程度によるが)一般的に3年~5年程度の期間がかかるため、より早期に結果を得るために、奏効割合(がんが縮小した被験者の割合)、無増悪生存期間(増悪/死亡までの生存期間)、無再発生存期間などが用いられる。このような代替となる評価項目を代替エンドポイント(サロゲートエンドポイント)という。

臨床研究における二三の留意点(2)：信頼性のある研究とそうでない研究



このような症例が多い研究では、研究の質が低いことを意味する。



Thank you for your kind attention