滋賀医科大学 研究倫理教材DVD

副読本

事例1

精神科における プラセボ対照試験

―治験の妥当性、被験者が負うリスク―

10分

事例2

精神科における プラセボ対照試験

―リスクの軽減、インフォームド・コンセント―

12分

事例3

研究目的の誤解

―がん再発予防の臨床試験を例に―

16分

事例4

臨床研究を実施する際の ピットフォール

―信頼される研究を社会に届けるために―

16分

監修：昭和大学研究推進室　田代志門

企画：滋賀医科大学医学部附属病院　臨床研究開発センター

制作：株式会社桜映画社

2015年4月作成

目次

このビデオのねらい ····· P3

ビデオ 1
精神科におけるプラセボ対照試験
―治験の妥当性、被験者が負うリスク―

ビデオの構成内容・登場人物紹介 ····· P4
解説１　治験の概要 ····· P5
解説２　ビデオ１ 登場人物の発言のポイント ····· P5～12

ビデオ 2
精神科におけるプラセボ対照試験
―リスクの軽減、インフォームド・コンセント―

ビデオの構成内容 ····· P13
解説３　ビデオ２ 登場人物の発言のポイント ····· P14～16
解説４　ベルモント・レポート ····· P16～17

ビデオ 3
研究目的の誤解
―がん再発予防の臨床試験を例に―

ビデオの構成内容 ····· P18
あらすじと登場人物紹介 ····· P19
解説５　日々の診療と研究の隔たり ····· P19～20
解説６　治療と研究の誤解、治療の誤評価 ····· P21
解説７　インフォームド・コンセント ····· P22

ビデオ 4
臨床研究を実施する際のピットフォール
―信頼される研究を社会に届けるために―

ビデオの構成内容 ····· P23
あらすじと登場人物紹介 ····· P24
解説８　Checkpoint ····· P24～26

参考文献 ····· P27～28

このビデオのねらい

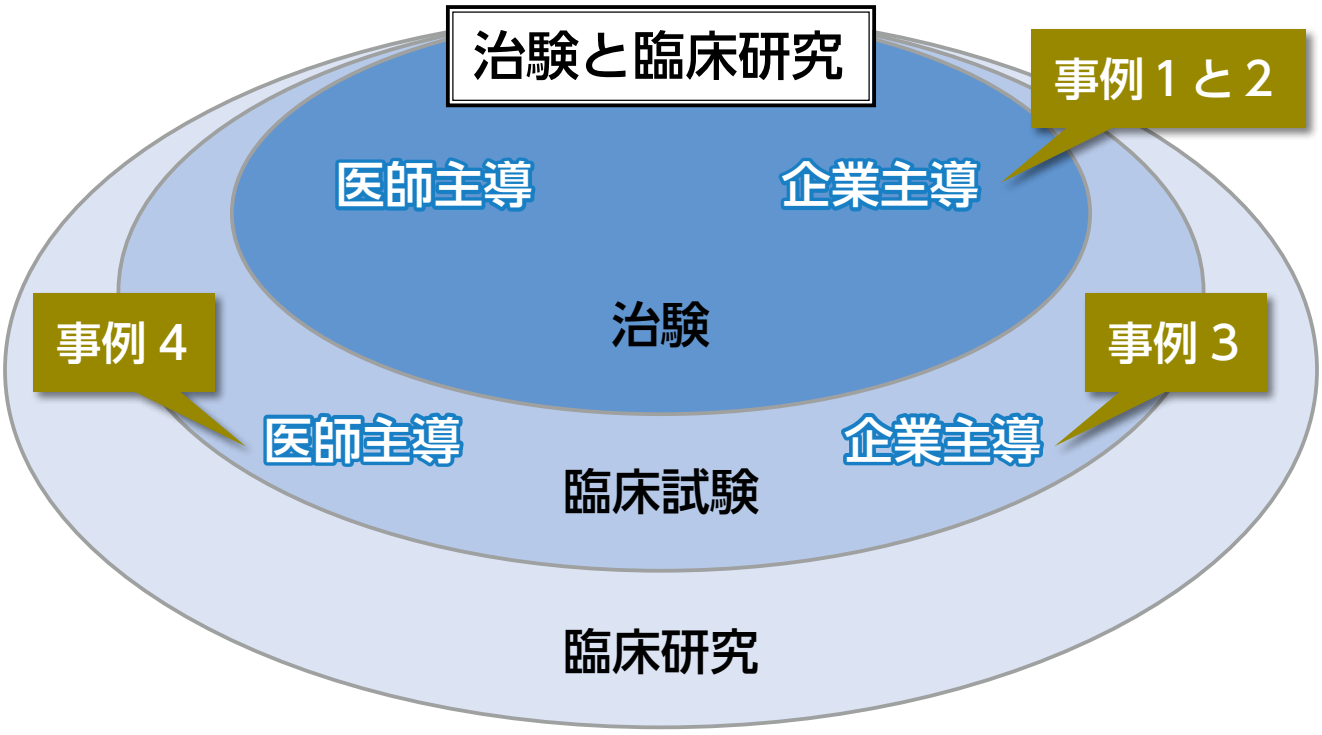
臨床研究における倫理的な配慮が果たす役割は大きく、被験者の尊厳や人権を守ることはもとより、研究を円滑に遂行させるためにも、より一層に慎重かつ適確な対応が求められています。

臨床研究に特有の倫理審査は、多様な事例に即した多角的な視点に基づく検討を要し、判断が難しいという現状があります。また、研究の適正な実行、および臨床研究データの中心となる研究者や、研究に関わる者に効果的な教育は、非常に重要です。

このビデオでは、臨床研究に関わる様々な立場の視聴者が、臨床研究における 4 つの事例をイメージし、倫理的な問題について解決を探る議論を展開することで、視聴者自身の考えを問いかけ、実践に役立てることを目的としています。

必ずしも解答が 1 つではないことも多く、本ビデオをツールとして考えるきっかけにしていただければ幸いです。

主な対象者：研究者、研究倫理審査委員、臨床研究支援者、医学生など



臨床試験：人を対象とした介入研究
臨床研究：人及び人由来の試料・情報を用いた研究

監修：昭和大学研究推進室　田代志門
企画：滋賀医科大学医学部附属病院
　　臨床研究開発センター
制作：株式会社桜映画社

このDVDおよび冊子に関する問い合わせ先

滋賀医科大学医学部附属病院　臨床研究開発センター
〒520-2192　滋賀県大津市瀬田月輪町
TEL：077-548-2477　FAX：077-548-2388
HP：http://www.shiga-med.ac.jp/~hqchiken/
e-mail：hqchiken@belle.shiga-med.ac.jp

このビデオおよび本冊子について、著作権者の許可なく、複製・転用などをすることは法律で禁止されています。

1 精神科におけるプラセボ対照試験
―治験の妥当性、被験者が負うリスク―

ビデオの構成内容

	Total
チャプター1　治験の概要	1’ 42”
●新規で受託する精神科統合失調症の治験 ●治験責任医師による治験デザインの説明	
チャプター2　プラセボ投与の妥当性	5’ 10”
●医療保護入院 ●プラセボ群の妥当性	
チャプター3　被験者のリスクを計る	9’ 55”
●被験者のリスク ●中止後症状 ●原疾患悪化	
チャプター4　おわりに	10’ 44”
●この治験ではプラセボ対照群は必要であり、症状が悪化した場合には一定の治療が認められているため、患者さんに重篤な危害をもたらすものではないと考えられている ●これを受けて、この治験を承認するべきかどうか検討しなくてはならない（ビデオ２へ）	

登場人物紹介　※ビデオ２「リスクの軽減、インフォームド・コンセント」と共通

春山秀文委員長
委員長兼議長・麻酔科部長

西本孝史医師
治験責任医師・精神科

秋山菜穂看護師
内部　呼吸器外科看護師　CRC 経験あり

月田誠司医師
内部　循環器内科医師

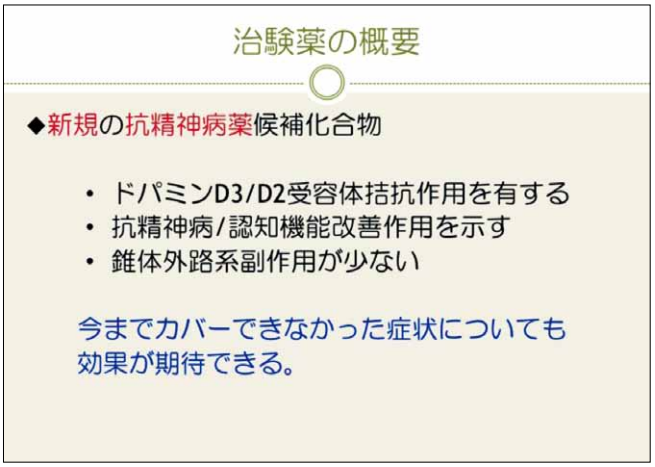
東山真由
内部　治験事務局

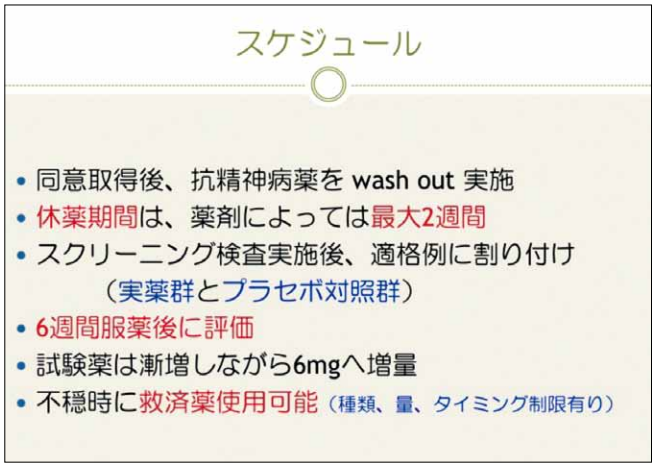
風間英二先生
外部　他大学 哲学科教授

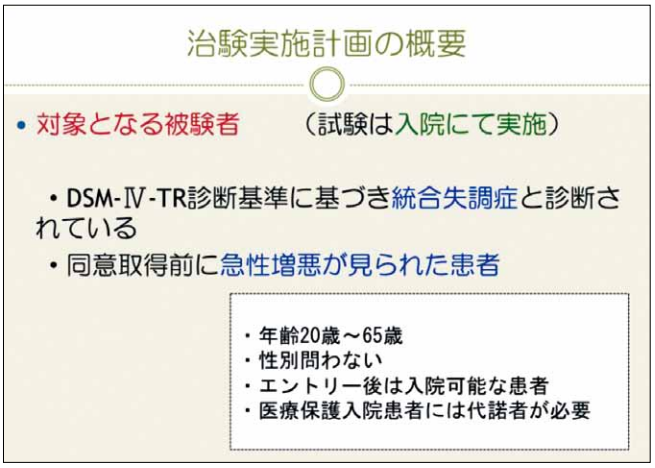
夏木浩太郎弁護士
外部　有識者・弁護士

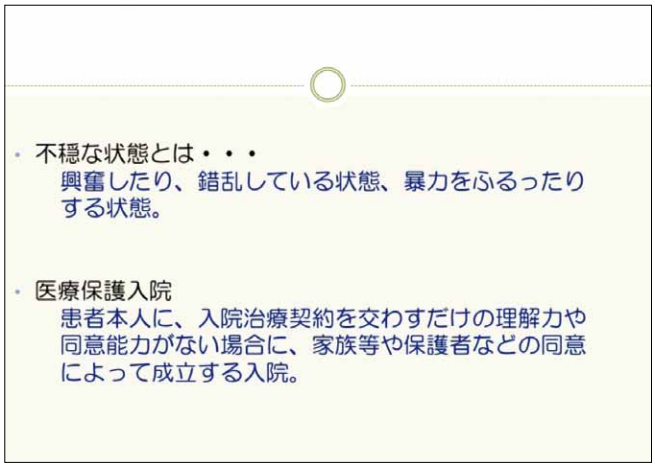
南田智子
外部　一般・難病子ども支援の会代表

解説 1　治験の概要









解説 2　ビデオ 1　登場人物の発言のポイント

■医療保護入院

入院して治療をうける必要がある病状でも、患者本人はそのことを理解したり同意したりする能力がない状態。ご家族や保護者の方の同意によって入院されている。 参考文献 1）2）

★民法「精神保健及び精神障害者福祉に関する法律」 第五章第三節　医療保護入院等　第三十三条
精神科病院の管理者は、次に掲げる者について、その家族等のうちいずれかの者の同意があるときは、本人の同意がなくてもその者を入院させることができる。

一　指定医による診察の結果、精神障害者であり、かつ、医療及び保護のため入院の必要がある者であって当該精神障害のために第二十条の規定（精神障害者の任意入院の規定）による入院が行われる状態にないと判定されたもの

二　第三十四条第一項の規定（医療保護入院等のための移送の規定）により移送された者

■プラセボ投与の妥当性

参考文献 3）4）

1. 現在使われている治療薬Ｚも効果が十分だとは言えない。薬効を科学的に評価するためには今ある治療法と比較するのではなくプラセボ群を設定する必要がある。

2. 既存の治療薬Ｚと今回の試験薬の治療成績に関しては、海外で先行して行われた試験が参考になる。今回の試験薬は、既存の治療薬Ｚで効果が得られなかった症状にも効果がある。

3. 今回の治験計画書は、ＰＭＤＡ治験相談を経て作られている。既に行われた試験の成績や、海外における承認状況、類似薬などの情報といった様々な観点から協議されて、治験の妥当性や安全性、信頼性などを考慮した指導や助言も行われている。

4. 治験審査委員会では被験者の人権や安全を確保するために、この治験の妥当性を考えていく必要がある。

5. 精神科における治験でプラセボを使用する科学的な必要性――被験者に重篤な事象をもたらす場合にはプラセボは許されない。

6. 統合失調症の治療薬は有効性が見えにくいため、プラセボとの比較が必要。結果が見えなければかえって無駄な試験にならないか？

★ヘルシンキ宣言（2013）第 33 項 プラセボの使用

• 新しい治療の利益、リスク、負担および有効性は、以下の場合を除き、最善と証明されている治療と比較考量されなければならない：

― 証明された治療が存在しない場合、プラセボの使用または無治療が認められる

― あるいは、説得力があり科学的に健全な方法論的理由に基づき、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療が、その治療の有効性あるいは安全性を決定するために必要な場合

― そして、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療の患者が、最善と証明された治療を受けなかった結果として重篤または回復不能な損害の付加的リスクを被ることがないと予想される場合

• この選択肢の乱用を避けるため徹底した配慮がなされなければならない

参考文献 5）

プラセボ投与の妥当性について

★ CIOMS 指針 11 臨床試験における対照群の選択

一般原則として、診断、治療または予防法の介入試験の対照群における研究対象者は、効果の確立された介入（established effective intervention）*11 を受けるべきである。状況によっては、プラセボや「無治療」のような代替的な比較手段を用いることが倫理的に許容され得る場合がある。以下の場合にプラセボの使用が許容され得る。

― 効果の確立された介入が存在しない場合

— 効果の確立された介入を差し控えても、研究対象者を、せいぜい、一時的に不快にするか、症状の緩和が遅れるに過ぎない場合
— 比較手段として、効果の確立された介入を使用することが、科学的に信頼性のある結果をもたらさず、かつ、プラセボの使用が研究対象者に重篤または回復不能ないかなる害のリスクも加えないような場合

(CIOMS 指針 11 の注釈)

◆比較対照臨床試験における一般的な考慮事項

診断、治療、または予防的な介入の試験デザインは、スポンサー、研究実施者および倫理審査委員会に対して、科学的および倫理的に相互に関連する問題を提起する。信頼性のある結果を得るためには、研究実施者は、試験群（または複数の試験群）に割付けられた研究対象者における試験的介入の効果を、同じ母集団から選択されて対照群に割付けられた研究対象者における対照とする介入により生じる効果と比較しなければならない。既存（historical）対照や文献対照などの方法が科学的および倫理的に正当化されない限り、研究対象者を臨床試験の各群に割付ける方法としては、ランダム化が望ましい。各治療群に対してランダム化により割付けを行うことは、ランダム化という方法が他の方法よりも科学的に優れているという利点だけでなく、すべての研究対象者に臨床試験に参加することによって得られるはずのベネフィットとリスクを等しく配分するという利点がある。

臨床試験は、科学的に信頼性のある結果を生み出し得るものでない限り、倫理的に正当化することはできない。目的が研究的介入の有効性および安全性を確立することである場合に、科学的に信頼性のある結果を生み出すためには、活性対照（active control）よりもプラセボ対照を用いたほうが、より一層信頼性の高い結果を生む可能性のあることが多い。多くの場合、試験が有効な介入と無効な介入とを識別する能力（試験の分析感度、assay sensitivity）は、対照がプラセボでない限り、確保され得ない。しかしながら、プラセボを用いることが、対照群の研究対象者から、確立した有効な介入を受ける機会を奪い、それによって対象者を重篤な害に曝すことになるならば、特にその害が回復不能なものである場合には、プラセボの使用は明らかに非倫理的だろう。

◆現行の有効な代替法がない場合のプラセボ対照

臨床試験の対照群でのプラセボの使用は、ヘルシンキ宣言に述べられているように（第 29 条）、「証明された予防、診断または治療方法が存在しない場合」に倫理的に容認され得る。通常、この場合、プラセボは、介入無しよりも科学的には好ましい。しかし、ある状況では、代替的なデザインが科学的にも倫理的にも容認され、かつ好ましい場合もある。外科的介入についての臨床試験などがその一例であろう。すなわち、多くの外科的介入では、適当なプラセボを作り出すことは不可能であるか、倫理的に許容できないからである。別の例としては、ある種のワクチンの試験で、研究実施者は、試験するワクチンと無関係なワクチンを「対照」群の研究対象者に与えることを選ぶこともある。

◆小さなリスクしか伴わないプラセボ対照試験

プラセボ対照試験デザインは、以下の場合に、倫理的に容認され、かつ科学的根拠に照らしても好ましい場合がある。それは、患者／研究対象者をランダムにプラセボまたは活性ある治療法に割付ける対象となる疾患が、例えば、ほんのわずかな血圧上昇または血清コレステロール値のわずかな増加のように、生理学的測定値をほんのわずかに偏位させるにすぎない場合や、利用可能な治療法を遅らせるか省略したりしても、ほんの一時的に不快感（例えば、あまりひどくない頭痛など）を惹き起こすことはあっても重篤で有害な結果を惹き起こすことがない場合である。倫理審査委員

会は、効果の確立された介入を差し控えるリスクが、真に小さく短期間であることを十分に納得しなければならない。

◆活性対照（active control）が信頼できる結果をもたらさないであろう場合のプラセボ対照

効果の確立された介入に替えてプラセボ対照を使用することについての、関連するが全く異なる理論的根拠は、効果の確立された介入についての実証的な経験が、研究される介入に対する科学的に信頼性ある比較を提供するのに十分でない場合である。その場合、プラセボを使用せずに、科学的に信頼性のある研究をデザインすることは困難であるか、不可能でさえある。しかし、このことは、臨床試験の対照群の対象者から効果の確立された介入を受ける機会を奪うことを倫理的に許容する論拠とは、必ずしもならない。研究対象者に対する重大な害、特に回復不能な害のいかなるリスクも加えない場合にのみ倫理的に許容され得る。介入の目的とする疾患があまりに重篤なため（例えば、ガンまたは HIV ／ AIDS など）、対照群の研究対象者から、効果の確立された介入を受ける機会を奪うことができない場合もある。

この後者の理論的根拠（活性対照が信頼できる結果をもたらさないであろう場合）は、前者（ほんの小さなリスクしか伴わない試験）とは、重要さの点で異なっている。ほんの小さなリスクしか伴わない試験では、研究される介入は、例えば風邪ないし脱毛のような比較的重大でない疾患が目的となる。したがって、試験期間中に効果の確立された介入を差し控えることは、ほんのわずかな益を対照群の対象者から奪うにすぎない。プラセボ対照デザインを用いることが非倫理的でないのは、この理由からである。たとえ、活性対照を用いていわゆる「非劣性」（non-inferiority）または「同等性」（equivalency）試験をデザインすることが可能であっても、これらの場合には、プラセボ対照試験デザインを用いることは非倫理的ではない。いずれの場合も、研究者は、研究対象者の安全と人権が十分に保護されること、対象候補者が代替的な治療法について十分に説明されていること、および研究の目的とデザインが科学的に適正であることを倫理審査委員会に納得させなければならない。このようなプラセボ対照試験は、プラセボ使用期間が短いほど、また、耐えられない症状が発生したときに試験デザインが活性ある治療法（「離脱治療法」）への変更を認める場合に、倫理的許容性はより高いものとなる。

◆効果の確立された介入以外の、対照となる介入の例外的な使用

一般原則の例外を適用し得るいくつかの研究がある。それは、通常、経済的または供給体制に関する理由から、効果の確立された介入を利用できず、近い将来利用可能となる見込みのない国または共同体において使用するための、治療、予防または診断法の介入を開発するためにデザインされる研究の場合である。このような研究の目的は、現地で利用不可能な効果の確立された介入に替わる有効な介入を、国または共同体における集団が利用できるようにすることである。したがって、申請された研究的介入は、研究対象者を募集する対象母集団の保健上のニーズに対応したものでなければならないし、かつ、その研究的介入が安全で有効であると証明された場合にはその対象母集団が確実に無理なく利用可能なものと出来なければならない。また , 科学および倫理審査委員会は、効果の確立された介入の利用が、研究対象母集団の保健上のニーズに対応する科学的に信頼できる結果をもたらさないという理由から、その介入を対照となる介入として用いることができないことを、十分に納得していなければならない。このような状況では、倫理審査委員会は、対照となる介入が、例えばプラセボ、無治療またはその地域独自の治療法など、効果の確立された介入とは異なる臨床試験を承認してもよい。

しかしながら、一部の人々は、効果の確立された介入以外の対照となる介入の例外的使用について、貧しく不利な立場の集団を搾取することになるからという理由で強く反対している。反対は以

下の 3 つの主張に基づく。

— 効果の確立された介入を対照となる介入として使用することで、重篤な、または回復不能な害のリスクを避けることができるような場合に、プラセボ対照は、研究対象者をそのようなリスクに曝す可能性がある。

— 対照となる介入として効果の確立された介入を使用することでは科学的に信頼できる結果が得られない条件については、全ての科学的専門家の意見が一致することはない。

— 資源の乏しい国でのプラセボ対照試験は、研究外で有効な介入を一般に利用できる対象母集団に対して同じデザインの研究を実施することが非倫理的である場合には、効果の確立された介入を使用できないとの経済的理由によって正当化することはできない。

◆効果の確立された介入が、受入れ国で利用できない場合のプラセボ対照

ここで扱う問題は、臨床試験の対照群の研究対象者は効果の確立された介入を受けるべきであるという一般原則の例外がどのような場合に許容されるのか、ということである。例外が申請される通常の理由は、経済的または供給体制上の理由から、効果の確立された介入が一般的に利用可能でない、または利用できないが、受入れ国の財政および供給基盤では研究的介入ならば使用できるようになる可能性がある、というものである。

プラセボ対照試験が申請されるもう一つの理由は、効果の確立された介入を対照群に用いることが、試験が実施される国に関連する科学的に信頼性のあるデータを産み出さないであろう、ということである。効果の確立された介入の有効性および安全性についての既存のデータが、試験実施が申請されている集団の状況とは異なる状況で蓄積されたものの場合がある。このため、そうしたデータをその試験に適用することは信頼性がないと主張される可能性がある。その一つの理由は、病気や疾患は集団が異なれば異なって出現する可能性があるということであり、また、その他の制御できない因子が存在するため、既存のデータを比較対照を目的として使用することは妥当でない可能性がある、ということである。

これらの状況でのプラセボ対照の使用は、以下の理由で倫理的な論争の的となっている。

— 研究のスポンサーが、効果の確立された介入に一般的にアクセスできる国々では実施が困難または不可能な研究を実施する基盤として、貧しい国または共同体を利用する可能性がある。また研究的介入が安全かつ有効と証明された場合に、効果の確立された介入を既に利用できる国では市販される可能性が高いが、受入れ国では市販される可能性が低い。

— 研究対象者たちが、実薬群・対照群とも、重篤で、場合によっては生命を脅かし得る疾患を持っている患者たちであることがある。これらの患者は、他の多くの国の同様の患者たちにとっては容易に利用可能な、効果の確立された介入に、通常アクセスすることができない。科学的に信頼性ある試験のための要件によれば、研究実施者は、研究対象者の主治医の場合があるかもしれないが、何人かの患者／研究対象者たちをプラセボ対照群に登録することを余儀なくされることがある。このことは、効果の知られている治療法がその患者たちにとって 利用可能な場合には特に、患者に全面的な忠誠を尽くすべき医師の信認義務（fiduciary duty）に対する違反であるとみなされる。

プラセボ対照の例外的使用を支持する主張は、効果の確立された介入が一般に使用または購入できない、そして近い将来において使用または購入できる可能性の少ない国の保健当局が、その国の人々に特に影響を及ぼしている健康上の問題のために購入可能な介入の開発を求めている、ということである。そのことから、保健当局は住民の健康に対する責任があり、かつ、明らかに有益な介入を試験するという正当な保健上の論拠があるため、プラセボ対照試験が搾取的であり、従って非

倫理的であると懸念する理由は少なくなるかもしれない。こうした状況では、倫理審査委員会が、研究対象者の権利と安全が保護される限り、申請された試験の倫理的許容性を判断することになるだろう。

倫理審査委員会は、効果の確立された介入の代わりにプラセボを使うことが倫理的に容認できるかどうかを判断するため、諸条件を注意深く分析する必要がある。倫理審査委員会は、効果の確立された介入がその国で本当に使用可能性および実施可能性が少ないことを十分に納得する必要があるであろう。しかしこのことは、十分な努力と創意工夫をすれば、かって調達できなかった医療製品を入手してプラセボ対照の使用により生じる倫理的な問題を回避する手段を見出せる可能性があることが明確である場合には、判断が難しいかもしれない。

プラセボ対照試験を申請する根拠が、効果の確立された介入を対照群に用いることが試験実施を申請された受入れ国に関連する科学的に信頼性あるデータを産み出さないということである場合には、その国の倫理審査委員会には、効果の確立された介入を対照群に使用することが研究結果の妥当性を損なうか否かについて専門家の意見を求めるという選択肢もある。

◆プラセボ対照試験の代替的手段としての「同等性試験」(equivalency trial)

このような状況でのプラセボ対照デザインの代替的手段は「同等性試験」であり、これによって、研究的介入を効果の確立された介入と比較して科学的に信頼できるデータを得ようとする場合がある。効果の確立された介入を使用できない国における同等性試験は、世界のどこかで現在使用されている効果の確立された介入よりも研究的介入のほうが優れているかどうかを判定するためにデザインされるものではない。こうした研究の目的は、研究的介入が効果の確立された介入と比較して、その有効性と安全性において同等またはほぼ同等であるかどうかを判定することである。しかし、効果の確立された介入と同等またはほぼ同等であると証明された介入が、何もしないより良い、またはその国で使用されている他のあらゆる介入よりも優れていると結論することは、危険であろう。表面的には全く同じにみえる臨床試験であっても、異なる国で実施された場合には実質的な相違があるかもしれない。そのような相違があるならば、効果の確立された介入を既に使用できる国で「同等性」試験を実施することのほうが科学的に許容でき、かつ倫理的に好ましいだろう。もし、効果の確立された介入を使用し実施することができるようにはならないと倫理審査委員会が結論を出すだけの相当な理由があるならば、その委員会は、研究対象とされた介入の有効性と安全性が確立され次第、受入れ国または受入れ共同体でその介入を使用できるようにするための計画について、関係当事者の合意を確認しておくべきである。さらに、国外スポンサーによる研究の場合には、承認は、現地の保健上のニーズの点から研究を正当化することを含めて、交渉と計画の手続きに携わってきたスポンサーと受入れ国の保健当局次第とすることを常とすべきである。

◆プラセボ対照群の対象者の害を最小にする手段

プラセボ対照が指針で示される原則のいずれか一つによって正当化される場合であっても、対照群に起こり得る有害な結果を最小にする手段は存在する。

第一に、プラセボ対照群は無治療である必要はない。研究のための治療法と標準治療法とに異なる作用機序があるとき、上乗せ試験デザインを用いてもよい。研究のための治療法とプラセボのそれぞれを、標準治療法に追加するのである。そのような試験は、標準治療法が死亡率や回復不能な疾患の罹病率を低下させることが知られているけれども標準治療法を活性対照群とする試験を実施できない、または解釈が難しい場合に、特別の位置付けを持つことになる［日米 EU 医薬品規制調整国際会議（ICH）指針「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」、2000 年］。ガン、HIV ／ AIDS あるいは心不全のような生命を脅かす疾患の治療法を改善するための試験では、

上乗せ試験デザインは、十分に効果がないか、または耐えられない副作用を引き起こす可能性のある介入を改善するために、特に有用な手段である。また上乗せ試験デザインは、例えばてんかん、リウマチおよび骨粗鬆症の治療法の開発でも重要である。これらの疾患においては、効果の確立された治療法を差し控えることによって進行性の障害や耐え難い不快感、またはその両方が起こり得るからである。

第二に、指針 8 の注釈に記載したように、ランダム化比較試験で試験する介入が、致死的または障害をもたらす結果の予防または遅延を目的として計画されているとき、研究実施者は、研究計画書に、独立データ安全性モニタリング委員会（Data and Safety Monitoring Board:DSMB）による研究データのモニタリングを規定することによって、プラセボ対照試験の有害な結果を最小にする。この委員会の一つの機能は、研究対象者を未知の有害反応から保護することである。もう一つの機能は、効果の劣る治療法に不必要に長期に曝すことを避けることである。この委員会は、後者の機能を遂行する手段として、研究のための治療法の有効性が証明される時点を超えて試験が継続されることが決してないようにするため、有効性に関するデータの中間解析を行う。通常は、ランダム化比較試験の開始時において中止基準が設定されていなければならない（中止の基準または指針）。

場合によっては、データ安全性モニタリング委員会は、ある特定の臨床試験において、研究のための治療法が有効性を示すことのできる確率を決定するための「条件付き検出力の計算」を求められることがある。その確率が非常に小さい場合、データ安全性モニタリング委員は、その時点を超えて臨床試験を続けることは非倫理的であるため、中止を勧告することが期待される。

人を対象とする研究の多くの場合においては、データ安全性モニタリング委員会の設置は必要ではない。スポンサーまたは研究実施責任者は、研究を慎重に監視し有害事象を速やかに発見することを確実にするための責任者を任命して、有害事象監視システムまたはインフォームド・コンセント手続きの変更もしくは試験の終了さえも検討する必要性について助言させるようにする。

参考文献 6）

（DoH（ヘルシンキ宣言）2000 年版 第 29 条）

（*11）「効果の確立された介入」は、原文は “established effective intervention” であり、CIOMS 事務局長の Juhana E. Idänpään-Heikkilä 氏は、The CIOMS view on use of placebo in clinical trials と題する発表資料（www.paho.org/ English/BIO/Idanpaan2.ppt）の中で以下のように述べており、訳語もその意味において用いている。“The term (used in Guideline 11) refers to all such interventions, including the best and the various alternatives to the best. In some cases an ethical review committee may determine that it is ethically acceptable to use an established effective intervention as a comparator, even in cases where such an intervention is not considered the best current intervention. Can placebo be established effective intervention? Yes?”

■被験者のリスクを計る

1. wash out 期間（いままで使っていた薬の影響をなくすために薬を何も投与しない期間を設けること）が 2 週間。精神疾患の薬は急に服用をやめると、めまいや耳鳴りなどの中止後症状が出やすい。 2 週間は妥当な期間か？

2. プラセボ群に組み入れられた場合には最大で 2 ヶ月間の無治療期間になる。患者さんの病気が悪化することにはならないか？　回復が難しくなる場合もある。

3. 不穏時には一定の薬による治療を行うことが認められている。

■原疾患悪化のリスク

1. 回復不能かどうかの判断や、治験を中止とするかどうかの見極めが難しい。本当に見極められるのか？

2. 迅速に対応すれば問題ない。

★ヘルシンキ宣言（2013）リスク、負担、利益

第 16 項　医療および医学研究においてはほとんどの治療にリスクと負担が伴う。

　人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が被験者のリスクおよび負担を上まわる場合に限り行うことができる。

第 17 項　人間を対象とするすべての医学研究は、研究の対象となる個人とグループに対する予想し得るリスクおよび負担と被験者およびその研究によって影響を受けるその他の個人またはグループに対する予見可能な利益とを比較して、慎重な評価を先行させなければならない。

　リスクを最小化させるための措置が講じられなければならない。リスクは研究者によって継続的に監視、評価、文書化されるべきである。

第 18 項　リスクが適切に評価されかつそのリスクを十分に管理できるとの確信を持てない限り、医師は人間を対象とする研究に関与してはならない。

　潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合または明確な成果の確証が得られた場合、医師は研究を継続、変更あるいは直ちに中止すべきかを判断しなければならない。 参考文献 5)

2 精神科におけるプラセボ対照試験
―リスクの軽減、インフォームド・コンセント―

ビデオの構成内容	Total
チャプター1　治験の概要	1’39”
●治験責任医師による治験デザインの説明	
チャプター2　リスクの軽減は可能か？	6’08”
●通常の臨床試験においても被験者のリスクや負担を可能な限り小さくする努力を必要とするが、今回の治験のように、同意を得ることが困難な被験者の参加が余儀なくされる場合には、より厳密な配慮を行うべきだと考えられる。リスクの軽減策としてどのようなことが考えられるだろうか？	
チャプター3　インフォームド・コンセント	8’16”
●同意取得までのプロセスをより厳密にすることが大切だが…医療保護入院の場合はどのように同意を取得するのか？	
チャプター4　リスク最小化の見直し	11’08”
●同意を得る手順を厳しくすると、選択基準の変更にならないか？	
チャプター5　倫理審査で考慮すべき問い	12’26”
●何が本当に利益となるかを知るためには、人々を危険（リスク）に曝す場合がある。 ●危険が伴う場合に、利益を追求することが正当化されるのはどのような場合か？ ●どのような場合に、利益の追求を控えるべきなのか？	

解説 3　ビデオ 2 登場人物の発言のポイント

■リスクの軽減は可能か？

参考文献 7)

1. 医療スタッフを増員する。

2. モニタリングを強化する。

3. 被験者の選択基準や除外基準を見直しては？――治験では選択基準の見直しは認められない。また、選択基準を厳しくしすぎると対象外となった患者の研究が進まなくなる。

4. リスクの高い治験への負担軽減費の金額を上げることは難しい。高額な支払いをしてリスクの高い治験へ誘導することが可能になってしまう。
参考文献 6)：指針 7．研究参加への誘引

5. 補償は？――新薬候補を投与された患者さんで何らかの健康被害が生じ、治験薬との因果関係がある場合。プラセボ群の患者さんに効果が見られなかった場合、補償の対象にならない。補償は必要だが、リスクの軽減策にはならない。
参考文献 8)、参考文献 5)：第 15 項

6. 医療スタッフを増やすなど被験者の観察を密に行い、症状悪化の兆候があれば早めの対処を行うことがリスクの軽減策となる。

■インフォームド・コンセント

1. プラセボ投与によって原疾患が悪化する可能性があることの説明、同意の取得までのプロセスを厳密にすることが大切。

2. 理解力が十分ではない方が同意せざるを得ない心境にならないか？

3. 医療保護入院の場合はどのように同意を取得するのか？――本人及び代諾者にも治験の説明を行い、文書による同意を取得する。

※代諾者とは親権者（親御さん）、配偶者、後見人、その他これに準じる者。被験者の最善の利益を図りうる者。　参考文献 9)
※現場では代諾者の選定に困る事がある。　参考文献 10)

★ヘルシンキ宣言（2013）インフォームド・コンセント

第 28 項　インフォームド・コンセントを与える能力がない被験者候補のために、医師は、法的代理人からインフォームド・コンセントを求めなければならない。これらの人々は、被験者候補に代表されるグループの健康増進を試みるための研究、インフォー ムド・コンセントを与える能力が

ある人々では代替して行うことができない研究、そして最小限のリスクと負担のみ伴う研究以外には、被験者候補の利益になる可能性のないような研究対象に含まれてはならない。

第 29 項　インフォームド・コンセントを与える能力がないと思われる被験者候補が研究参加についての決定に賛意を表することができる場合、医師は法的代理人からの同意に加えて本人の賛意を求めなければならない。被験者候補の不賛意は、尊重されるべきである。

第 30 項　例えば、意識不明の患者のように、肉体的、精神的にインフォームド・コンセントを与える能力がない被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントを与えることを妨げる肉体的・精神的状態がその研究対象グループに固有の症状となっている場合に限って行うことができる。このような状況では、医師は法的代理人からインフォームド・コンセントを求めなければならない。そのような代理人が得られず研究延期もできない場合、この研究はインフォームド・コンセントを与えられない状態にある被験者を対象とする特別な理由が研究計画書で述べられ、研究倫理委員会で承認されていることを条件として、インフォームド・コンセントなしに開始することができる。研究に引き続き留まる同意はできるかぎり早く被験者または法的代理人から取得しなければならない。

参考文献 5)

■リスク最小化の見直し

1. しっかり理解した患者さんにだけ治験に入っていただくことを提案したい。

2. 選択基準を変更するのと同じではないのか？

3. 同意を得る条件を厳しくするということであれば、選択基準の変更にまではならない？

4. 本人が理解できる方だけに絞ってしまう？

5. 少なくない割合で今の治療薬が効かない患者さんがいる。症状が悪化すれば治療は可能。新しい薬で治療効果が見込めるかもしれない。代諾での研究参加を禁止してしまうと患者さんが治験に参加するチャンスを奪ってしまう。

6. この治験は将来の社会に有益か？――新薬の効果の程度やどんな患者さんに効果があるのかがわかれば社会の利益になる。

7. 被験者にも利益がありそうか？――プラセボ群にあたらなかった方には利益が発生する可能性がある。

8. 新薬による利益よりも、治療をストップすることのリスクを懸念する。

■医学研究の倫理審査で考慮すべき問い

参考文献 11)

何が本当に利益となるかを知るためには、人々を危険（リスク）に曝す場合がある。危険が伴う場合に、利益を追求することが正当化されるのはどのような場合か？　どのような場合に、利益の追求を控えるべきなのか？

■社会全体への利益の最大化

■研究で生じるリスクの最小化

解説 4　ベルモント・レポート

The Belmont Report
Office of the Secretary
Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects
of biomedical and behavioral research
The National Commission for the Protection of Human Subjects
of Biomedical and Behavioral Research
April 18, 1979

目 次

人を対象とする研究のための倫理的原則とガイドライン
(Ethical principles and guidelines for research involving human subjects)
A．診療と研究の境界（Boundaries between practice and research）… p.20 参照
B．基本的倫理原則（Basic ethical principles）
1. 人格の尊重（respect for persons）
2. 善行（beneficence）…p.17 参照
3. 正義（justice）
C．適用（Application）
1. インフォームド・コンセント（informed consent）
2. リスク・ベネフィット評価（assessment of risk and benefits）
3. 被験者の選択（selection of subjects）

ベルモント・レポート　基本的倫理原則「善行」

個々の人間に倫理的な行動様式で対応するということは、個々人の決定を尊重し害から保護するだけではなく、その人の福利 (well-being) を確保するよう努力することである。このような対処のあり方は、「善行」の原則の領域にある。「善行」という言葉は、厳しい責務を超えた親切や慈善による行動を言い表す言葉であると理解されていることが多い。しかしこのレポートにおいて「善行」は、より強い意味で、責務として理解すべきものである。このような意味での善行を言い表す補足的な表現として、2 つの一般性のあるルールが定式化された。すなわち（1）害をなしてはならない（do no harm）、（2）利益をできる限り大きくし、害をできる限り小さくする（maximize possible benefits and minimize possible harms）、ということである。

ヒポクラテスの「害をなしてはならない」という格言は、長く医の倫理の基本原則とされてきた。クロード・ベルナールは、これを研究の領域にまで広げ、１人の人間を傷つける行為はそれが他の人々に利益をもたらすことがあるとしても行ってはならない、と述べた。しかし、害を避けるということにおいてさえも、何が害になるのかを学ばなければならない。そのための情報を得られる過程で、人は害を受ける危険にさらされるかもしれない。「ヒポクラテスの誓い」では、医師は「最良の判断にしたがって」自分の患者に利益をもたらさなければならないとされている。何が本当に利益となるかを学ぶことは、人を危険にさらしてしまうことを要求する場合もある。このような避けられない諸要請によって課せられる問題は、危険が伴うとしても、どのような場合に利益を追求することが正当化されるか、危険を理由に、どのような場合に利益を求めることを差し控えるべきか、ということの決定である。

善行という責務が個々の研究者と社会全体の双方に影響を与えるのは、その責務の範囲が個々の研究プロジェクトと研究全般とに及ぶからである。個々のプロジェクトにおいては、研究者およびその施設に所属する人々は、研究にともなって起こる利益が最大となり危険が少なくなるように事前に考慮し検討する責務がある。また科学的研究の全般を考えるとき、より広い範囲の社会の構成員が、知識の蓄積や、新しい医学的、心理療法的、社会的方法の発展によってもたらされる、より長期的な利益と危険について、認識する責務を負っている。

善行の原則は、人を対象とする研究の多くの領域において、何をもって正当とするかを考えるための明確な役割を担っている場合が多い。子供を対象とする研究を一つの例として考えることができる。小児の疾患の治療、あるいは健康な発育を促進するための効果的な方法を得るという利益は、たとえ研究対象となる一人一人の子供が直接に利益を受けないとしても、子供を対象とする研究を正当化することに役立つ。また、すでに承認されている日常の診療行為がより綿密な研究の結果危険であると判明したとすれば、そうした診療行為が原因となって起こる害を、研究を行うことによって回避できることになる。しかし、善行の原則の担う役割はいつもそのような明白なものであるとは限らない。解決の難しい倫理的問題として残るのは、たとえば、直接的な利益をすぐに得られる見込みはなく、最低限以上のリスク（more than minimalrisk）がともなう研究で子供が被験者となる場合である。そうした研究は認められないという主張もなされてきたが、一方では制限を設けることで研究により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、との指摘もされてきた。ここでも、他のあらゆる難しい事例と同じように、善行の原則に該当する様々な要件によって葛藤が生じ、難しい選択を迫られることになる。

参考文献 11）

3 研究目的の誤解
―がん再発予防の臨床試験を例に―

ビデオの構成内容	Total
チャプター1　被験者の病歴と臨床試験の内容	1’38”
●乳腺腫瘍科の北澤先生は、ある臨床試験の薬が患者の花山さんに効果があるかもしれないと考える。	
チャプター2　被験者の誤解を招きやすい インフォームド・コンセント	6’15”
●北澤先生が花山さんに臨床試験の説明を行う。花山さんは新しい薬を勧めてくれた北澤先生を信頼して、臨床試験への参加を決める。一方、北澤先生は、試験薬の効果を期待している。しかし、花山さんは臨床試験の目的を、自分の治療のためだと思い込んでいる…。なぜこうなってしまったのだろうか？	
チャプター3　主治医としての役割と研究者としての役割	8’45”
●花山さんが臨床研究の目的を取り違えてしまった背景には、「インフォームド・コンセントの不備」もあるが、より大きな要因として、「北澤先生の立場が明確でなかった」ことがあげられる。	
チャプター4　治療と研究の区別を明確にした インフォームド・コンセント	14’55”
●誤解や誤評価を招かないようにした場合の、インフォームド・コンセントはどうなるだろうか。はじめから見てみよう。	
チャプター5　おわりに	16’16”

あらすじと登場人物紹介

花山さんは、２年前にステージⅡの乳がんと診断された。これまでに、外科手術、化学療法、放射線療法を終了し、現在はホルモン療法を行うために通院している。主治医の北澤先生は温厚実直な人柄で、多くの患者さんに慕われている。最近、北澤先生は、ある臨床試験の分担医師になった。抗がん剤による乳がんの再発予防効果を調べる試験で、試験薬は手術不能乳がんの治療薬として既に承認されており、手術後の再発予防における効果が期待されている。

北澤先生は、花山さんの病気を治してあげたいと心から願っていて、花山さんは、これまでの治療が順調に進んできたのは北澤先生のお陰であると感じている。北澤先生は、現在実施している臨床試験に目を留める…。

花山久美子さん
乳がんの患者

秋山菜穂看護師
乳腺腫瘍科・看護師 CRC の経験あり

北澤一彦医師
治験分担医師・乳腺腫瘍科

二宮恭子 CRC
臨床研究開発センター

解説５　日々の診療と研究の隔たり

〈日々の診療〉と〈臨床研究〉の間には、隔たりがあります。これまでの北澤先生は、医師・治療者として、患者の花山さんに接しており、そこには患者さん個人の病気を治すという目的がありました。

しかし、臨床研究となる場合には、北澤先生は研究者として、被験者・花山さんに接することになり、社会のための知見を得ることが、主要な目的となります。

今回、北澤先生は、臨床研究であるにもかかわらず、日々の診療と同じような立ち位置で花山さんに説明を行ってしまったので、いくつかの問題が生じています。 参考文献 12)

WMA 医の倫理マニュアル 第５章 倫理と医学研究 2 臨床実務における研究（74 頁）

医師にとって研究参加は価値ある経験ですが、そこには十分理解したうえで避けなければならない問題が潜んでいます。第一に、たとえ医師と研究者が同一人物であっても、医師・患者関係における医師の役割と、研究者・被験者関係における研究者の役割とは別です。医師の第一義的な責任

が患者の健康と福祉であるのに対し、研究者の第一義的責任は知識の創出であり、それは被験者の健康と福祉に寄与するかどうかはわかりません。したがって、この 2 つの役割の間には潜在的な対立があります。この対立が現実化したときには、医師としての役割を研究者としての役割より優先させなければなりません。 参考文献 13)

ベルモント・レポート　Part A：診療と研究の境界

生物医学・行動研究と、すでに承認されている診療行為とを区別することは、研究に参加する被験者を保護するために審査すべき行為とは何かを知るためにも重要である。研究と診療の区別が難しい理由として、（治療を評価するために組まれた研究がそうであるように）双方を伴って行われる場合が多いこと、また、標準的な治療からの著しい逸脱は、「実験」と「研究」が厳密に定義されないときには「実験的」と呼ばれることなどがあげられる。

多くの場合「診療」（“practice”）という用語は、個々の患者または診療を受ける人の福利を高めるためにのみ考案された介入を意味しており、このため成功への期待を伴ってしかるべきものである。医学または行動科学的な診療行為の目的は、特定の個々人に対して診断を与え、予防的処置や治療を加えることを意味する（※ 1）。これに対し「研究」（“research”）という用語は、仮説を検証し結論を導き出せるようにし、そこから 一般化できる知見（それは例えば理論、原則、関係性についての言説などによって表現される）を見出す、もしくは見出す契機となるように考案された行為を称するものである。研究の内容は、目的と目的を達成するために計画された一連の手順とを説明する公式の実験計画書の中に記載されている。

臨床家が、標準的な、またはすでに承認されている治療から際立った方法で逸脱するとき、その革新的行為のうちに、あるいはそれ自体が、研究を構成することはない、ある手順が、新しい、テストされていない、または異なるという意味で「実験的」（“experimental”）であるという事実は、その手順が自動的に研究の範疇に入ることを意味するものではない。しかし、ここで述べる画期的に新しい方法は、早い段階で、安全性と有効性を確認するため公式に研究の対象とされるべきである。このため、主要な革新的治療が公式に研究プロジェクトの中に組み入れられるべきことを主張するのは、診療行為評価委員会（medical practice committees）などの責任である（※ 2）。

研究と診療行為は、研究が 1 つの治療法の安全性と有効性を評価するためにデザインされている場合には同時に行われるかもしれない。この場合そうした行為が審査を必要とするかどうかについて混乱を招くことはない。一般的なルールとして、行為の中にいかなるものでも研究の要素が含まれるのであれば、その行為は被験者を保護するために審査を受けるべきなのである。 参考文献 11)

（※ 1）診療行為は通常、特定の個人の福利を強化するためにのみデザインされた介入を含むものであるが、介入は、他者の福利を強化するためにある人に対して行われることもあり（献血、皮膚移植、臓器移植など）、あるいは特定の個人の福利を強化する目的と、他の人々へも利益をもたらす目的とを同時にもつこともある（ワクチン投与によって投与した人を守ると同時に社会全体を保護する場合など）。しかしながら、ある形態の診療行為は介入を受ける個々人の直接的な利益以外の要素を持っているという事実によって、研究と診療行為の区別全般を混同させてはならない。診療行為の中でとられた手順が他者の利益になるとしても、その介入はあくまで特定の個人もしくは個々人によって形成される集団の福利を強化するためにデザインされたものである。このため、こうした行為は診療行為なのであって、研究とみなされるべきではない。

（※ 2）社会的実験と関連した問題は、生物医学・行動科学研究の問題とは本質的に異なるものであるから、委員会は今回、特にその種の研究と関連したいかなる政策決定についても辞退する。むしろ委員会は、その種の問題は今後継承される機構に委ねられるべきであると確信している。

解説 6　治療と研究の誤解、治療の誤評価

■治療との誤解（therapeutic misconception）

被験者が、治療と研究を混同すること。ビデオでは、花山さんは臨床研究を自分のための治療だと思いこんでしまう。研究の性質の理解は、研究参加への自律的な意志の決定にとって必要であるため、倫理的にほぼ許容されるものではない。

■治療の誤評価（therapeutic misestimation）

被験者が、リスクを過小評価し、利益を過大評価すること。ビデオでは、花山さんは、研究によって〈リスクを負う可能性がある〉ことを理解しておらず、副作用が辛くても、自分の治療のためだと信じている。リスクの誤評価が極端に大きく、自律的な意志の決定要因になっている場合には、これも倫理的に許容されるものではない。

■治療楽観主義（therapeutic optimism）

花山さんは、自分が臨床研究に参加していて、薬品の効果が得られない可能性があることを十分に理解している。その上で、最も良い個人的な結果を期待している。期待することは研究参加の意思決定の自律性には影響しないため、倫理的には許容されると考えられる。この様子は、概念的には〈治療楽観主義〉とされている。

参考文献 14）

解説 7　インフォームド・コンセント

ポイント 1
出来ればインフォームド・コンセント用の部屋に移動しましょう。

ポイント 2
試験の支援者がつくと、患者さんも治療と区別しやすくなります。

ポイント 3
他の選択肢のリスクや利益との比較をできるだけ提示しましょう。

ポイント 4
迷うようであれば即日の決断を促さないように配慮しましょう。

ポイント 5
継続したインフォームド・コンセントの機会を設けましょう。　参考文献 15)

参考文献 15)：第 5 章　倫理と医学研究 3. 倫理要件 5) インフォームド・コンセント（78-79 項）
（DoH（ヘルシンキ宣言）2000 年版 第 23 項）

4 臨床研究を実施する際のピットフォール
―信頼される研究を社会に届けるために―

ビデオの構成内容	Total
チャプター1　プロローグ	1’28”
●論文を取り下げる事態へと発展したある臨床試験。実は、データの取り扱いの際に、思わぬ落とし穴があった。架空のモデルケースを通して、問題となった臨床研究の進め方をたどりながら、臨床研究の実施に際する注意点を見ていく。	
チャプター2　臨床研究のはじまり	3’26”
●臨床研究実施の目的に、問題があるのではないか？	
チャプター3　症例のエントリー	6’27”
●症例数が思うように集まらない…。そこで角田医師は…？	
チャプター4　必要に応じた報告	8’51”
●被験者の風邪が悪化して近くの病院で点滴した。有害事象として記載し、報告しなくていいのだろうか？	
チャプター5　データの取り扱い・中間解析	11’26”
●知らず知らずのうちに有利なデータを残していませんか？	
チャプター6　適正な原資料の扱いと報告書の作成	14’41”
●原資料への記載が適切に行われていなければ、症例報告書の根拠となる記録を確認することも出来ない。	
チャプター7　信頼される臨床研究のために	16’40”
●データの質の確保は臨床試験の質の決め手になっており、品質が低く使えないデータを作ってしまうことは、社会の損失につながる。	

あらすじと登場人物紹介

更年期障害の治療薬の臨床試験によって、薬剤の投与間隔の延長が有効となることが報告された。投与間隔が長くなれば、患者さんの負担も軽減し、医療費の削減にもつながる。その論文は大きな反響をよんだ。しかし、論文に疑義をとなえる投書が、医学会あてに送付され、学会員が検証を行うと、グラフに不自然な点が見られた。効果を示すデータが誇張されているようにも解釈出来る。論文を取り下げる事態へと発展し、医療現場に大きな波紋を及ぼした。

ここでは、問題となった臨床研究の進め方をたどりながら、信頼される臨床研究のデータを社会に届けるための責任や心得、注意点を考えていく。

角田亮次（すみだりょうじ）医師
女性診療科

星野聡（ほしのさとし）医師
女性診療科

二宮恭子 CRC
臨床研究開発センター

ビデオの案内役
春山委員長（ビデオ１と２）

解説 8　Checkpoint

■臨床研究の目的について

臨床研究の第一の目的は、病気の原因等を理解し、予防、診断ならびに治療を改善することにあります。またそれらの目的よりも優先されるのは被験者保護以外にはあり得ません。

★ヘルシンキ宣言（2013）一般原則

第 6 項　人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症および影響を理解し、予防、診断ならびに治療（手法、手順、処置）を改善することである。最善と証明された治療であっても、安全性、有効性、効率性、利用可能性および質に関する研究を通じて継続的に評価されなければならない。

第 8 項　医学研究の主な目的は新しい知識を得ることであるが、この目標は個々の被験者の権利および利益に優先することがあってはならない。　参考文献 5)

WMA 医の倫理マニュアル 第 5 章 倫理と医学研究 3. 倫理要件 3）社会的価値（77-78 頁）

医学研究計画要件のなかでも論争を呼ぶもののひとつは、それが社会一般に寄与するかどうかという点です。かつて、科学的知識の進歩はそれ自体で価値があり、それ以上の正当化は必要ないことが広く認められていました。しかし、医学研究 のために利用できる資源がますます不足するにつれ、研究計画に資金を与えるべきかどうかの重要な判断基準として、社会的価値（social value）という考え方が 登場してきました。

DoH の第 18、第 19 項は、研究計画の評価に際して、社会的価値を考慮に入れることを明らかに支持しています。研究計画の目的の重要性は、科学的にも社会的にも重要であるとされたうえで、被験者のリスクや負担に勝るべきものです。さらに、その研究の対象とされる集団は、研究の結果から利益を得られる必要があります。このことは、研究の成果として開発された新薬が他国の患者にのみ利益を与え、研究のリスクと不快感に耐えた被験者が不当に扱われるおそれのある 国々においては特に重要です。

研究計画の社会的価値は科学的価値よりも判断が難しいとはいえ、無視してよいものではありません。研究者と倫理審査委員会は、有用な社会的目的に役立つ見込みのない試験には、患者が絶対に参加させられないよう注意しなければなりません。そうしないと、貴重な医療資源は浪費され、人々の健康と福祉に大きく貢献する要因としての医学研究の評判は低下してしまいます。

参考文献 13)
(DoH（ヘルシンキ宣言）2000 年版 第 18 項、第 19 項)

■候補患者さんのエントリーに向けて、研究のエントリーを判断するために検査を実施したり、治療中の薬を研究参加目的で変更する場合は、患者さんに、研究との関連性についての十分な説明をし、同意を得ることが必要です。

★ヘルシンキ宣言（2013）インフォームド・コンセント

第 31 項　医師は、治療のどの部分が研究に関連しているかを患者に十分に説明しなければならない。患者の研究への参加拒否または研究離脱の決定が患者・医師関係に決して悪影響を及ぼしてはならない。

参考文献 5)

■実施計画を立案する時点で、十分な実施可能性の検討が必要です。
やむを得ず実施中に変更する場合は、下記に留意しましょう。

参考文献 16)

【参考】臨床試験のための統計学的原則（4.2 選択基準と除外基準の変更）

選択基準及び除外基準は、被験者募集期間を通じて、治験実施計画書に明記されているとおり一定に保つべきである。ときには基準を変更することが適切な場合もある。例えば、長期にわたる試験において、その試験以外又は中間解析による医学知識の蓄積により、登録基準の変更が示唆される場合である。登録基準の違反が日常的に起こること又は募集率の低さが深刻であることが、登録基準の制限が強すぎたためであることをモニタリング担当者が発見することにより、登録基準の変更がなされる場合もある。登録基準の変更は割付を明らかにしない状態で行うべきであり、治験実施計画書の改訂に常に記述すべきである。治験実施計画書の改訂には、例えば、イベント発生率が異なることにより行われなければならない 必要な被験者数の調整などの統計的変更の内容、又は修正された選択 / 除外基準に従った解析の層化など、予定した解析の修正を含めるべきである。

■臨床研究の品質確保

臨床研究コーディネーターの支援協力という選択肢があります。医療機関に機能がある場合は、臨床研究窓口への依頼や、SMO（Site Management Organization）への外注活用等外部機関の活用が考えられます。

■有害事象、重篤な有害事象等の取り扱い

個別の研究で変更する場合は、実施計画書等で明確に定めておく必要があります。

> 有害事象とは、実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいう。
>
> 参考文献 17）：第２用語の定義（25）、参考文献 18）：5-3

■外れ値について

外れ値をその時々の安易な判断で分析から除外するのは正しいデータ処理とはいえません。有害事象等の重要なメッセージ研究の評価にも大きな意味を持つ可能性もあります。 参考文献 16）

■中間解析について

あらかじめ臨床試験の計画書に記載してあることが必要です。また、データは手順書に基づき、研究者と独立した第三者によって中立的に評価されるべきです。 参考文献 19）

■データ信頼性確保の考え方（ALCOA）

- 責任の所在が明確である（Attributable）
- 判読、理解可能である（Legible）
- 同時である（Contemporaneous）
- 原本である（Original）
- 正確である（Accurate）

完全である、矛盾がない、耐久性に優れている、必要時に取り出せること。

■モニタリングについて

モニタリングは、臨床試験が適正に行われることを確保するため、モニターが、試験の進行状況を調査し、規制、実施計画書、手順書に従って、実施、記録及び報告されていることを保証する活動です。 参考文献 20）

> モニタリングとは、研究が適正に行われることを確保するため、研究がどの程度進捗しているか並びにこの指針及び研究計画書に従って行われているかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう。
>
> 参考文献 17）：第２用語の定義（28）

> 研究責任者は、研究の信頼性の確保に努めなければならず、侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより、モニタリング及び必要に応じて監査を実施しなければならない。
>
> 参考文献 17）：第 20 モニタリング及び監査

■試験の終了後も同意書などの文書を管理する必要があります。 参考文献 17）：第 19 研究に係る試料及び情報等の保管

参考文献

【共通】

『IRB ハンドブック　臨床研究の倫理性確保、被験者保護のために』ロバート・J・アムダー、エリザベス・A・バンカート編著　栗原千絵子、斉尾武郎 訳　中山書店　2009 年

『研究倫理とは何か　臨床医学研究と生命倫理』田代志門　勁草書房　2011 年

『これならわかる、使える　厚生労働省 臨床研究に関する倫理指針』大西純一　メディカ出版　2011 年

『臨床で役立つ 治験のいろは』石橋寿子　メディカ出版　2008 年

【共通及び各項目】

1)「精神保健及び精神障害者福祉に関する法律の一部を改正する法律等の施行事項の詳細について」
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougaishahukushi/kaisei_seisin/dl/shikou_gaiyo.pdf

2)「精神保健及び精神障害者福祉に関する法律」
http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S25/S25HO123.html

3)「医薬品の臨床試験と倫理――ランダム化とプラセボの許容条件」田代志門 医薬ジャーナル vol.50.,No.8,2014/ p.1965

4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構　資料５　第 1 回プラセボ対照試験に関する専門部会「プラセボ対照試験の倫理」昭和大学研究推進室　田代志門
http://www.pmda.go.jp/files/000155908.pdf

5)「世界医師会 : ヘルシンキ宣言――人間を対象とする医学研究の倫理的原則」(日本医師会訳)，2013
http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf

6)「人を対象とする生物医学研究の国際的倫理指針（CIOMS 倫理指針)」国際医学団体協議会作成 世界保健機関協力　訳・監訳 光石忠敬　訳 栗原千絵子、内山雄一、齊尾武郎 2002 年ジュネーブ
http://homepage3.nifty.com/cont/34_1/p7-74.pdf 臨床評価 (Clinical Evaluation) 2007;34(1):7-74

7)「臨床研究におけるリスク・ベネフィット評価」田代志門　医学のあゆみ vol.246 No.8 2013.8.24

8) 医法研「被験者の健康被害補償に関するガイドライン」(2009 年 11 月 25 日改訂)
http://www.ihoken.or.jp/guideline/2_revisionguidline.pdf

9)「治験 119 質問・見解集」質問番号：(4) 代諾者の範囲　日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会治験 119 対応チーム
http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/tiken119/04.html

10)「高齢者医療における治療方針の決定と代諾者の役割――英国の制度を参考に」藤村賢訓
http://ir.lib.oita-u.ac.jp/jspui/bitstream/10559/13395/1/keiron-61-1-3.pdf

11）The Belmont Report, Office of the Secretary, Ethical principle and guidelines for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research,The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, April 18, 1979
訳　津谷喜一郎　光石忠敬　栗原千絵子〔臨床評価（*Clinical Evaluation*）2001; 28（3）: 559-68 より〕
http://homepage3.nifty.com/cont/28-3/p559-68.html

12）臨床研究の倫理「医療倫理における「研究と治療の区別」の歴史的意義――日米比較の視点から」田代志門　臨床倫理学４　P95-115（2006）
http://www.l.u-tokyo.ac.jp/dls/cleth/online_journal/cleth-4/10_tashiro.pdf

13）「世界医師会 WMA 医の倫理マニュアル」日本医師会発行　監訳 樋口範雄　訳 石井正三、畔柳達雄、鶴岡慶、浜本美英子
http://www.med.or.jp/wma/mem/wma_mem_all.pdf

14）S.Horng and C.Grady, 2003, “Misunderstanding in clinical research,” IRB,25（1）:11-16.

15）「臨床研究におけるインフォームド・コンセントと“治療との誤解”」丸祐一　医学のあゆみ vol.246 No.8 535-538, 2013

16）厚生省医薬安全局審査管理課長通知「臨床試験のための統計的原則」（医薬審第 1047 号 平成 10 年 11 月 30 日付）

17）「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」文部科学省　厚生労働省（平成 26 年 12 月 22 日）
http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1443_01.pdf

18）「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」（薬審第 227 号 平成 7 年 3 月 20 日付）
http://www.pmda.go.jp/files/000156127.pdf

19）厚生労働省医薬食品局審査管理課長「データモニタリング委員会のガイドラインについて（治験対象）」（医薬審査発 0404 等 1 号　平成 25 年 4 月 4 日付）
http://www.jmacct.med.or.jp/plan/files/datam_130404.pdf

20）「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」（最終改正：平成 26 年 7 月 30 日厚生労働省令第 87 号）
http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000028.html

21）「提言　我が国の研究者主導臨床試験に係る問題点と今後の対応策」平成 26 年（2014 年）3 月 27 日 日本学術会議 科学研究における健全性の向上に関する検討委員会 臨床試験制度検討分科会
http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t140327.pdf