

研究倫理と人を対象とする 医学系研究に関する倫理指針

JCOG運営事務局 研究支援部門

宮本 憲一

第19回JCOG臨床試験セミナー

2016/10/15

本日のトピックス

- 日本での不適切な臨床研究の例
- 研究倫理原則の確立
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針について

倫理の色々

倫理・倫理学

- ・10人の命を救うために1人の人を殺すことは許されるか？
- ・他人に迷惑をかけなければ何をしてよい？（ミル・愚行権）
- ・友人を匿った時に強盗にウソをつくのはいけない？（カント・例外禁止）
- ・現在の人間には未来の人間に対する義務があるか？

生命倫理・医の倫理

- ・植物状態の娘の生命維持装置を親は外してよいのか？
- ・遺伝病の発症前診断が許される条件は？

研究倫理

医学研究の要件

日本での不適切な臨床研究の例

●同意取得がなされていない事例

1998年：金沢大学医学部における臨床試験

- 卵巣がん患者を**同意を得ず**に高用量化学療法の実験に組み入れ
- 裁判では臨床試験の対象ではなかったと説明
- 地裁・高裁判決にて原告勝訴し、**説明義務違反**による精神的苦痛が認められた。

（朝日新聞2006年4月27日）

2007年：神戸市立医療センターにおける臨床試験

- 中央市民病院において、乳がん患者52名に対して通常とは異なる投与方法（投与量、投与順）による臨床試験を実施（単施設）
- 同意書の存在は4名分のみ。うち**署名があるのは1名分**（口頭同意有）

（毎日新聞2007年7月27日）

2012年：慶應大学における臨床研究

- 肺がん患者26人と別の肺疾患の患者5人から、**事前の同意なく**術中に肋骨から骨髓液を採取
- 倫理審査委員会の承認手続きも未完了

（朝日新聞2012年3月19日）

日本での不適切な臨床研究の例

●虚偽報告の事例

2009年：昭和大学の論文取り下げ事件

- 2003年にLancet誌に腎疾患に対する単剤 vs 併用療法のRCTの結果を
発表
- データの信憑性に疑問の声が上がり、Lancet誌が病院に調査を依頼
- 患者データなし、IRB承認なし、二重盲検なし
- 2009年論文取り下げ

(読売新聞2009年11月21日)

日本での不適切な臨床研究の例

●データ改ざんの事例

2002年～東京慈恵医科大学がノバルティスファーマ社の降圧剤（ディオバン）と従来の降圧剤を比較する臨床試験を開始。

その後、千葉大学、滋賀医科大学、京都府立医科大学、名古屋大学で同様の臨床試験が開始される。

2007年 医学雑誌 Lancet誌にJikei Heart Studyが掲載される。

2009年 医学雑誌 European Heart Journal誌にKyoto Heart Studyが掲載される。
→ 他の降圧剤と比べ脳卒中や狭心症の発生を低減する効果があると結論。

2012年 京都大学医師が研究論文について疑義を指摘。

2013年2月 京都府立医大の論文がEHJ誌により撤回される。

2013年3月 元ノバルティス社員が大阪市立大学非常勤講師の肩書きで関与していたことが報道される。

2013年7月 内部調査が行われ、**人為的データ操作**が行われていたことが判明。

2013年8月 厚労省が「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」設置。

2013年9月 慈恵医大の論文がLancet誌により撤回される。

（第1回 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員 配付資料 2013年8月9日）

研究倫理確立の歴史 1

第二次世界大戦中：ナチス・ドイツの人体実験

- 民間人・捕虜を対象に、超高度実験、低体温実験、マラリア実験、断種実験などの多くの人体実験を実施
- 終戦後、ニュルンベルグ裁判にて23名（うち医師20名）が裁かれた

• ニュルンベルグ綱領

- 1947年ニュルンベルグ裁判の結果として提示された、臨床研究を行うにあたって厳守すべき10項目の基本原則
- インフォームド・コンセント、科学的妥当性の必要性、リスク・ベネフィットバランス、被験者保護・・・

• ヘルシンキ宣言

- ニュルンベルグ綱領を受けて、1964年の世界医師会で採択された「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」

ヘルシンキ宣言

13.倫理的事項

13.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」(日本医師会訳)¹⁾および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)²⁾に従って本試験を実施する。

本プロトコールでの「医療機関」は、上記指針における「研究機関および共同研究機関」に対応する。

1) <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>

2) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>

JCOGホームページからアクセス可

- 時代の変遷にあわせて計9回改訂されている
- 37項目から成る
 - 医学の進歩は人間を対象とする諸試験を要する研究に根本的に基づくものである。
 - 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。
- 人を対象とする以上、守るべき原則がある
 - 倫理原則の理解(本質) > 倫理指針の準拠(形式)

研究倫理確立の歴史 2

1950年代:ウィローブロック肝炎研究(米)

- ニューヨーク州の知的障害児施設入居者に肝炎ウイルスを人為的に感染
- 感染実験の繰り返しにて肝炎ウイルス(A型・B型)株の分離に成功
- ガンマ・グロブリンの肝炎発症予防効果を検討するために、
投与群と非投与群の発症割合を比較
- 児を預けた親には予防法を調べるとのみ説明

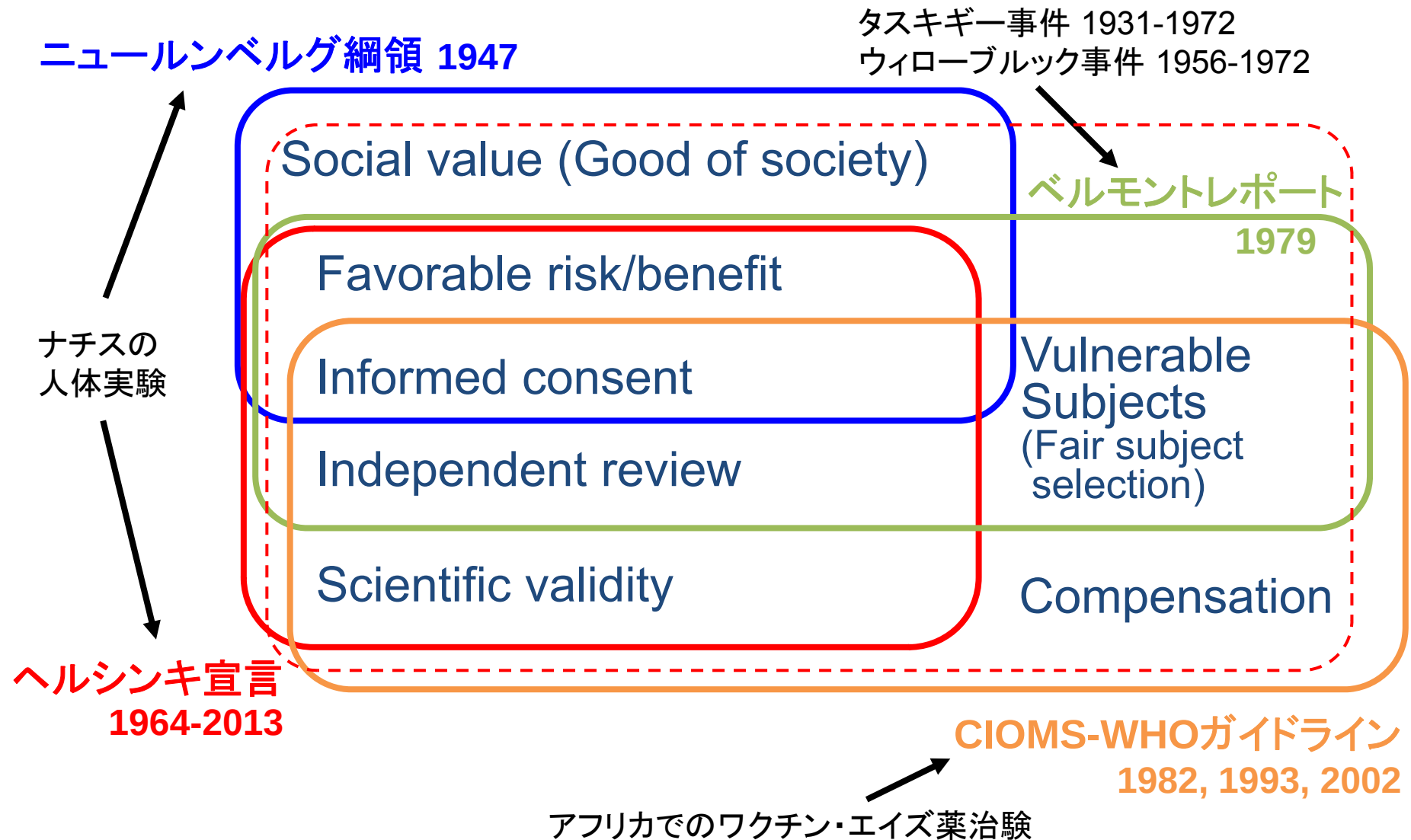
1932-72年:タスキギー梅毒研究(米)

- 1931年米国公衆衛生局はアフリカ系米国人男性399人の梅毒の自然経過をみる実験を開始
- 1946年より一般診療としてペニシリン使用可能となるも投与せず
- 患者は梅毒以外の医療費や葬儀費用の提供を受け、死後病理解剖
- 患者には梅毒罹患の説明はされず、ただ「悪い血」を持っていると説明
- 1936～72年まで17本の報告論文が公表されたが特に批判は受けず
- 399名中、28名が梅毒で死亡、約100名が失明や精神障害を来した
- 1972年AP通信およびニューヨークタイムズで報道され、研究中止
 - 1996年、生存者11名と遺族による訴訟が勝利
 - 1997年、生存者5名に対し、クリントン大統領(当時)が謝罪

研究倫理確立の歴史 2

- 国家研究法(1974年)
 - ウィローブロック研究、タスキギー事件に対する批判を受けて開催された公聴会の結果を受けて成立
 - 概要
 - IRB設置の義務化
 - 被験者保護の法制化
 - 被験者保護のための国家委員会設立
- ベルモントレポート(1979年)
 - 研究倫理に関する3原則を提唱
 - 人格の尊重(respect for persons)
 - 善行(beneficence)
 - 正義(justice)

国際的倫理規範と倫理要件



これまでのガイドラインは・・・

- 個別のスキャンダルに対応して作られてきた
- 必ずしも網羅的・体系的ではない
- 臨床研究 8つの倫理要件
 - Emanuel EJ@NIH JAMA. 2000 May 24/31;283(20):2701-11. (7要件)
Infect Dis. 2004 Mar 1;189(5):930-7. (8要件)
 - 系統的・網羅的・わかりやすい
 - 何が満たされていれば「倫理的」と言えるか？
 - どの順番で考えればよいか？
- 研究倫理のフレームワーク
 - 研究計画を立てる時に何に気をつければよい？
 - IRB委員になった時に何を審査すればよい？

臨床研究 8つの倫理要件

Emanuel EJ, et al, 2000年(7要件)
2004年(8要件)

1	Collaborative Partnership	コミュニティ(社会・地域)との協調
2	Social Value	社会的な価値
3	Scientific Validity	科学的妥当性
4	Fair Subject Selection	適正な被験者選択
5	Favorable Risk/Benefit Ratio	適切なリスク・ベネフィットバランス
6	Independent Review	第三者による独立した審査
7	Informed Consent	インフォームド・コンセント
8	Respect for Potential and Enrolled Subjects	被験者および候補者の尊重

1. Collaborative Partnership

後から追加

- コミュニティ(社会・地域)との協調

- Partnershipのない研究
 - アフリカでエイズ薬の早期治験
 - 欧米で販売、アフリカでは使えない
 - 欧米で抗がん剤の早期治験
 - 安全・有効とわかったら日本へ
- 実践
 - クスリを早く使いたければ早期治験から参加
 - 審査期間の短縮をしてもドラッグ・ラグは解消しない
 - 研究の計画、実行、監督にコミュニティが参加
 - 研究成果を素早く、多くの人が使えるような仕組みづくり

2. Social Value

- 社会的な価値

- がん治療の進歩、未来の患者さんへ貢献するか？
- Valueのない研究
 - 既にわかっている結論しか出てこない
 - 試験の無秩序/無駄な重複
 - 既存薬に比べメリットのない(薬価は高い)新しい降圧剤の試験
 - 学会発表のため・医者の業績作りのための研究(study for doctor)
- 実践
 - プロトコールにValueのあることを十分記述
 - 網羅的/客観的なエビデンスに基づいた研究であることを示す
 - 標準治療は何か？を踏まえる
 - 臨床試験登録制度: 無駄な重複の回避

3. Scientific Validity

- 科学的妥当性

- 正しい方法論に基づいて研究を実施
- Validでない研究
 - エンドポイントが正しく算出できない
 - サンプルサイズが小さく(よいとも悪いとも)結論が出ない
 - データ管理がなされていない
 - 「不適格」かどうかのチェックがない
 - 劣っていることが見込まれる対照群を設定したRCT
- 実践
 - 生物統計家による支援体制の確保
 - データマネージャー、CRCによるデータ管理
 - 臨床医に対する臨床試験方法論の教育

4. Fair Subject Selection

- 適正な被験者選択

- Fairでない被験者選択
 - 社会的弱者への不当な勧誘: 囚人・学生・社員・病院職員
 - リスクが高すぎる患者の組み入れ
 - ベネフィットが期待できない患者の組み入れ
 - Stage III だけでは患者数が足りないので stage IV も入れよう...
 - 科学的根拠なく対象から不当に排除
- 実践
 - 適切な適格規準・除外規準の設定
 - 不適格例を登録しない仕組み・適格性の事後チェック

5. Favorable Risk/Benefit ratio

- 適切なリスク・ベネフィットバランス

- Minimize Risks, Maximize Benefits
 - リスクはゼロには出来ない
 - 被験者のリスクに見合う被験者/社会の利益
- Favorableでない研究
 - 非専門病院での phase I・多施設共同 phase I
 - 治療変更規準が“ずさん”な試験
 - 逸脱/違反がチェックされない臨床試験
 - 重篤な有害事象の情報を共有する仕組みのない臨床試験
 - 適切な中間解析を行わない第III相試験
- 実践
 - 適切な治療方法の規定(治療変更規準・支持療法含む)
 - 適切な毒性・有効性の評価
 - 毒性・プロトコール遵守のモニタリング
 - 有害事象報告システム
 - 適切な中間解析

6. Independent Review

7. Informed Consent

- 6. Independent Review (第三者による独立した審査)
 - 1-5が満たされていることに、第三者がお墨付きを与える
 - IRB委員にも見識が必要
- 7. Informed Consent
 - 要件1-5に被験者本人が納得した上で、研究参加に同意
- 1-5を満たされることが前提
 - とにかくIRB審査とICを得ればよい・・・ではない
 - 要件1-5を伴わないならば、訴訟の際の「研究者」保護でしかない

8. Respect for Potential and Enrolled Subjects

-被験者および候補者の尊重

- 被験者のみならず、候補となる患者に対する配慮も必要
- 実践
 - 同意後の撤回の自由の保証
 - 十分な情報提供
 - 新たに判明した情報の提供
 - 研究結果のお知らせ
 - プロトコール治療中止後の適切な医療の提供
 - プライバシー保護

8要件:IRB審査のフレームワーク

上から順に考える

1. Collaborative Partnership

- ・ コミュニティ(社会・地域)との協調

2. Social Value

- ・ 社会的な価値

3. Scientific Validity

- ・ 科学的妥当性

4. Fair Subject Selection

- ・ 適正な被験者選択

5. Favorable Risk/Benefit ratio

- ・ 適切なリスク・ベネフィットバランス

6. Independent Review

- ・ 第三者による独立した審査

7. Informed Consent

- ・ インフォームド・コンセント

8. Respect for Potential and Enrolled Subjects

- ・ 被験者および候補者の尊重

専門家

一般の立場で
意見できる者

事務局

JCOG 倫理原則ポリシー

<http://www.jcog.jp/basic/policy/index.html>



日本臨床腫瘍学グループ (JCOG) は、国立がん研究センター多施設臨床試験支援センターが

[お問い合わせ](#) | [アクセス](#) | [求人情報](#) | [サイトマップ](#)

総合トップページへ

JCOGの基本情報

- JCOGについて
- JCOGポリシー**
- JCOGの組織
- 参加施設
- 研究実績
- 試験一覧

一般の皆さん・患者さん

研究者・医療関係者の皆さん

📌 認証付きコンテンツへの
🔑 アクセス方法

 **JCOGポリシー**

タイトルをクリックしてご覧ください。
※リンクのないページは準備中です。(順次公開予定)

📌 目次

-  [01 基本規約](#)
- 02 (欠番)
-  [03 歴史](#)
-  **[04 倫理原則](#)**
- 05 科学的不正行為
- 06 委員会と委員会事務局
- 07 統計的原則と試験デザイン
-  [08 施設と研究者](#)
- 09 新規参加
-  [10 研究代表者／研究事務局](#)
-  [11 研究グループ](#)
- 12 データセンター/運営事務局

Japan Clinical Oncology Group

ポリシー No. 04
タイトル: 倫理原則
適用範囲: JCOG 構成メンバー全体

倫理原則 Ethical Principles

1. 目的
本ポリシーは JCOG 研究が準拠すべき倫理原則について記述する。

2. 準拠する倫理指針: Applied guidelines

- ヘルシンキ宣言
すべての JCOG 研究に最新版を適用する。日本語訳は日本医師会訳の最新版を用いる。
URL: http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html
- 臨床研究に関する倫理指針
JCOG 試験 (前向き介入研究) に最新版を適用する。
URL: <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>
- 疫学研究に関する倫理指針
JCOG 研究のうち、2) の適用とならない観察研究や附随研究に最新版を適用する。
URL: <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>
- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
JCOG 研究のうち「提供者の遺伝子形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれるヒトゲノムおよび遺伝子の構造または機能を、試料等を用いて明らかにしようとする研究」に最新版を適用する。
URL: <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>
- Emanuel らの研究倫理 7 要件
上記の倫理指針に加え JCOG 研究を計画・実施する上で有用な実践的指針として、米国 National Institute of Health の Emanuel らが提唱した以下の研究倫理 7 要件を採用する。詳細は次項に記載する。
1: Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA. 2000;283:2701-2711

※なお、利益相反 (Conflict of Interest) についてはポリシー No.23「利益相反」にて定める。

3. 研究倫理 7 要件の考え方と実践: 7 ethical requirements – principles and practice
National Institute of Health の Emanuel らが提唱した研究倫理 7 要件は以下のとおり。

- 社会的/科学的価値 (Social or Scientific Value)
- 科学的妥当性 (Scientific Validity)
- 適正な被験者選択 (Fair Subject Selection)
- 適切なリスク/ベネフィットバランス (Favorable Risk-Benefit Ratio)

Misconduct (National Academy of Science の定義)

S. Piantadosi
Clinical Trials

- 定義

- ✓ Data fabrication – データの捏造: making up data
- ✓ Data falsification – データの改竄: changing data values
- ✓ Plagiarism – 盗作・剽窃

- 罰則

- ✓ アメリカ: 刑事罰(懲役も有り得る) – CALGB に実例あり
 - 研究代表者への怨恨から、50 例の不適格患者のデータを偽って登録
- ✓ 日本: まだ法規制なし・・現在、法制化を議論中

- Misconduct の罪

- ✓ 研究組織全体、国、臨床試験そのものへの不信

- Misconduct とは区別されるもの

- ✓ 悪意のない誤りまたは見解の相違
- ✓ Honest error(うっかりミス) – 減らす努力をすればよい
- ✓ ミスを隠さない

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に関する倫理指針(以下統合指針)の8つの基本方針(本文2頁)

- ① 社会的及び学術的な意義を有する研究の実施
- ② 研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保
- ③ 研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益の総合的評価
- ④ 独立かつ公正な立場に立った倫理審査委員会による審査
- ⑤ 事前の十分な説明及び研究対象者の自由意思による同意
- ⑥ 社会的に弱い立場にある者への特別な配慮
- ⑦ 個人情報等の保護
- ⑧ 研究の質及び透明性の確保

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(以下統合指針)の8つの基本方針(本文2頁)

-
- The diagram consists of a list of 8 principles on the left and 6 ethical concepts in boxes on the right. Arrows point from the boxes to the principles they relate to:
- ① 社会的及び学術的な意義を有する研究の実施
 - ② 研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保
 - ③ 研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益の総合的評価
 - ④ 独立かつ公正な立場に立った倫理審査委員会の設置
 - ⑤ 事前の十分な説明及び研究対象者の自由意思による同意
 - ⑥ 社会的に弱い立場にある者への特別な配慮
 - ⑦ 個人情報等の保護
 - ⑧ 研究の質及び透明性の確保
- On the right, the following concepts are listed in boxes:
- Social Value** (points to ①)
 - Scientific Validity** (points to ②)
 - Favorable Risk/Benefit Ratio** (points to ③)
 - Independent Review** (points to ④)
 - Informed Consent** (points to ⑤)
 - Respect for potential and enrolled subjects** (points to ⑥ and ⑦)

Favorable Risk/Benefit Ratio

研究責任者の責務の1つ(第4-1(2))

- 「研究責任者は.....研究計画書の作成に当たって、研究対象者への負担並びに予想されるリスク及び利益を総合的に評価するとともに、負担及びリスクを最小化する対策を講じなければならない」

研究計画書の記載事項の1つ(第8(1)⑨)

- 「研究対象者に生じる負担並びに予想されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策」

Respect for potential and enrolled subjects

代諾で研究を実施できる条件(第13の1(1))

- ・「ア③イ(ア)又は(イ)に該当する者(未成年又は同意能力を欠く成人)を研究対象者とする場合には、当該者を研究対象者とする必要がある理由」

5 (1)ア③の「当該者を研究対象者とする必要がある理由」に関して、自らインフォームド・コンセントを与えることができる研究対象者から取得することが十分可能な試料・情報を、インフォームド・コンセントを与える能力を欠く者から取得することは適当でない。代諾者からインフォームド・コンセントを受けて実施する妥当性が認められ得るのは、基本的に、その研究対象者とする集団(例えば、乳幼児、知的障害者、施設入所者など)に主として見られる特有の事象に係る研究に限られることに留意する必要がある。

(ガイダンス92頁)

研究の質及び透明性の確保

1. モニタリングの義務化。必要に応じた監査の実施(侵襲&介入)

- SDVをモニタリングとして行うか、監査として行うかは試験の相、登録数、施設・体制の成熟度に依存

2. 研究に関する試料・情報等の保管の義務化(侵襲&介入)

- 個人情報保護よりtraceability(結果の再現性)を重視

3. 研究結果の臨床試験登録データベースへの公開(介入)

- 試験計画のみならず「結果」も登録

4. COIに関する規定の厳格化

- COI開示へのプレッシャーが増すことが予想される

2. 試料・情報等の保管の義務化

研究に係る試料及び情報等の保管(第19(5))

- 研究機関の長は、当該研究機関の情報等について、可能な限り長期間保管されるよう努めなければならない、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、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管されるよう必要な監督を行わなければならない。また、連結可能匿名化された情報について、当該研究機関が対応表を保有する場合には、対応表の保管についても同様とする。

3. 試験「結果」の登録の義務化

研究に関する登録・公表（第9-1）

- 研究責任者は、介入を行う研究について、国立大学附属病院長会議、一般財団法人日本医薬情報センター又は公益社団法人日本医師会が設置している公開データベースに、当該研究の概要をその実施に先だって登録し、研究計画の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新しなければならない、また、研究を終了したときは、遅滞なく、当該研究の結果を登録しなければならない。

4. COIに関する規定の厳格化

研究計画書の記載事項(第8-(1)-12)

- 研究計画書((2)の場合を除く。)に記載すべき事項は、原則として以下のとおりとする。ただし、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可した事項については、この限りでない。

⑫ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

利益相反の管理(第18-(2))

- 研究責任者は、医薬品又は医療機器の有効性又は安全性に関する研究等、商業活動に関連し得る研究を実施する場合には、当該研究に係る利益相反に関する状況を把握し、研究計画書に記載しなければならない。

統合指針のまとめ

- 旧指針が被験者保護を中心とした規定が主であったのに対し、統合指針では研究の信頼性の保証について大幅に追記されている。
-
- 特に「利益相反の管理」、「研究に係わる試料及び情報等の保管」、「モニタリング及び監査」についてより厳しい規定になった。

最近のJCOGの話題

- **JCOGモデル説明同意文書の大幅な変更にご注意！**

- モデル説明同意文書は統合指針の要件を過不足なく網羅し、JCOG試験の実施に不整合が生じないように書式を統一

- 内容の大幅な変更を伴わない文章の書き換え、語句の追加、イラストの追加は可能

- プロトコールは変更不可

- 許容されない記載変更

- 章ごと削除すること

- 費用
- 資金源・利益相反
- 監査
- データの二次利用

削除不可！

- モデル説明同意文書と、大きく意味が異なる文章の変更

大幅な変更を要する場合は、JCOG 運営事務局まで
ご相談ください。

Take Home Messages

- ・不適切な研究の歴史から、研究倫理や医療倫理は徐々に確立
 - ・医学の発展には人を対象とした研究は必要不可欠
 - ・倫理的か否かは、倫理原則や指針等の判断規準に照らして考える
- 研究倫理の8要件をフレームワークとして活用しよう！

- Collaborative **Partnership**
- Social **Value**
- Scientific **Validity**
- Fair **Subject Selection**
- Favorable **Risk/Benefit** Ratio
- Independent Review
- Informed Consent
- Respect for Potential and Enrolled Subjects