平成29年度倫理審査委員会・治験審査委員会養成研修

# 倫理審査のポイント
# 倫理的観点から

国立がん研究センター
社会と健康研究センター
生命倫理研究室

田代 志門

2017年9月9日（土）
（於　国立がん研究センター）

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 倫理審査の視点

- 「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）の基本方針

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



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 8つの視点で研究審査に臨む

① 研究の必要性は明らかか？
② 研究の方法は科学的に妥当か？
③ 研究の必要性は研究対象者のリスクや負担を上回るか？
④ 審査する研究との利害関係は無いか？
⑤ インフォームド・コンセントは妥当か？
⑥ 研究対象者の「弱さ」に配慮しているか？
⑦ プライバシーに十分配慮しているか？
⑧ 研究の信頼性確保の手立ては十分か？



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 倫理面での評価のコア

① 研究の必要性は明らかか？
② 研究の方法は科学的に妥当か？
**③ 研究の必要性は研究対象者のリスクや負担を上回るか？**
④ 審査する研究との利害関係は無いか？
**⑤ インフォームド・コンセントは妥当か？**
⑥ 研究対象者の「弱さ」に配慮しているか？
⑦ プライバシーに十分配慮しているか？
⑧ 研究の信頼性確保の手立ては十分か？



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 1 インフォームド・コンセント



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 何のための同意か

- 目的は研究参加の意思決定支援
  - 研究者や組織を防衛するためのものではない

「インフォームド・コンセント」という言葉の意味は、過去25年のあいだに、組織のリスクマネージャーの関心がコモンルールの患者中心の精神（patient-centered spirit）を凌駕するようになるにつれ、次第に捻じ曲げられてきた。

……

「インフォームド・コンセント」という単語が示すものは、被験者候補が選択肢を理解し、個人の価値観や選考に基づいてこれらの選択肢を吟味したうえで、研究参加の意思決定を行えるような教育・話し合い・サポートからなる双方向的なプロセスであるべきだ。

IOM, *Responsible Research*, The National Academies Press, 2002



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 何のための同意か

- そもそも、研究対象者の権利を放棄させたり研究者の免責を求めたりする文言は不適切

説明文書には、研究対象者となるべき者に権利を放棄させる旨又はそれを疑わせる記載並びに治験依頼者、自ら治験を実施する者、実地医療機関、治験責任医師等の責任を免除若しくは軽減させる旨又はそれを疑わせる記載をしてはならない（GCP省令 第51条の2）



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 適切なICに必要な3つの要素

1. 情報：研究参加が社会貢献である側面を知った上で参加の判断ができる情報を提供すべき（合理的なボランティア基準）
   – 日常診療よりも厳しい基準が要求される
2. 理解：十分なコミュニケーションの量と質の確保、理解力に応じた説明、理解の確認
   – 特にリスクの高い研究の場合は慎重に
3. 自発性：強制や不当な誘因の排除



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# ES細胞捏造事件の教訓

- 論文捏造疑惑の後、卵子提供の実態が追及された
- まず、ソウル大学調査委員会報告書によると、2002年から2005年までに129名から採取した卵子の数は2061個にのぼる……
- この卵子入手の問題として指摘されたのは、（1）金銭等の授受による提供、（2）プロジェクトの女性研究員に対する卵子提供への圧力の存在、（3）不妊治療中の女性たちからの提供に関する医師からの圧力の存在、（4）「すぐに難病を治療できるようになる」というような、事実と異なる情報による「自発的提供」への誘導……などである

柘植あづみ, 2012, 『生殖技術：不妊治療と再生医療は社会に何をもたらすか』みすず書房



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 審査の視点①
# 説明項目の妥当性

- 医学系指針では21項目が設定
  - ただし、全ての研究で必須なのは最初の14項目のみ
  - 倫理審査委員会が許容すれば省略も可
- 情報が多すぎるとかえって研究対象者の理解を妨げ「木を森に隠す」ことにも
  - 説明文書の長短で理解度を比較した過去の研究からは長い文書が良いとは言えない
  - 思い切って削る提案をするのも委員の役割



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 【参考】米国の行政規則改正（common rule）

- 説明文書長文化問題への対応
  - 説明文書が長文化することにより複雑化し研究対象者の理解が損なわれているのではないかという認識の共有
  - 当初案は説明文書の**総ページ数を制限**する規制案が提案された
- 最終案では、説明文書の冒頭に**要点をまとめたセクション**を設けることが必須に
  - 最も重要な情報のみを要約



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 審査の視点②
# 説明のわかりやすさ

- 専門用語の「言い換え」の提案
  - 普段口頭で患者さんにどう説明しているかを尋ねると適切な言い換えが出てくることも
- 説明文書全体のわかりにくさ
  - 「研究の意義」（なぜこの研究が必要なのか）が明確でないことが原因の場合がある
  - 研究自体の問題に起因することも多い
- 過去の研究で研究対象者の理解が不十分なことが明らかな項目は要注意



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# なかなか理解されないこと

- 日常診療との混同（therapeutic misconception）
  - 6割以上の被験者に見られる（Appelbaum et al. 2004）
  - 研究参加を「自分のための治療」だと思う
- プラセボやランダム化
  - 理解している被験者は半数に満たない（Flory et al. 2008）



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 【参考】理解度の改善は可能か

- 理解度を改善するための主な取り組み
  1. マルチメディア（映像資料など）
  2. 同意文書の改良
  3. 話し合いの機会を増やす
  4. 理解度の確認（テストなど）
- 明確な効果があるのは人と人との接触が増えた場合（Flory et al. 2008）
  - コミュニケーション・ツールの改良に関しては、はっきりとした効果は確認されていない
    - ただし、多くの研究がシュミレーションなので限界も

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 審査の視点③
# 同意の自発性の確保

- 自施設の職員や学生を対象とする研究には要注意（上下関係の介在する研究）
  - 一律に禁止するよりも、強制力や過度な誘因が働かないような具体的な配慮を求めることが大事（リクルートの方法や謝礼の金額など）
- 自発性の確保が困難だと判断した場合には、第三者による同意取得を促す（ヘルシンキ宣言 第27項）



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 審査の視点③
# 同意の自発性の確保

- 介入研究の場合は研究参加以外の選択肢を十分に示す（医学系指針 第12の3⑯）
- 抗がん剤の第Ⅰ相試験における提案（Koyfman et al. 2009）
  - 他の臨床試験
  - 標準治療
  - 緩和ケア／支持療法
  - ホスピスケア
  - 無治療



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 2 リスク・ベネフィット評価



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# リスク・ベネフィット評価

- 長らく日本の倫理指針には記載なし
  - 国際的な研究倫理ガイドラインでは必須項目
    - ヘルシンキ宣言やICH-GCP
  - 普段の倫理審査委員会では「患者への利益・不利益」「研究の意義」「医学的貢献」といった言葉で議論されていることに該当

- 医学系指針策定の際に明記



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 医学系指針の規定

- 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」



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 背景にある考え方

- 「可能な限り利益を大きく、不利益を小さく（beneficence）」という倫理原則は日常的な医療倫理と同じ
- ただし研究の場合には「利益」に異なる要素が含まれる
  1. 研究に参加した個々の患者に対する治療上の利益（治癒やQOLの向上）
  2. 新しい治療法の安全性や有効性が明らかになることによる社会的な利益（社会的意義）



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# リスク・ベネフィット評価

- 研究に含まれるリスクとベネフィットは網羅的に把握されているか
  - 多様な害と利益の評価（身体的、心理的、社会的、経済的）
- リスクや負担は可能な限り小さくなっているか
  - なっていない場合どのような工夫が可能か
    - 医療スタッフの配置、方法の変更、モニタリングの強化、除外基準の変更などの可能性を検討

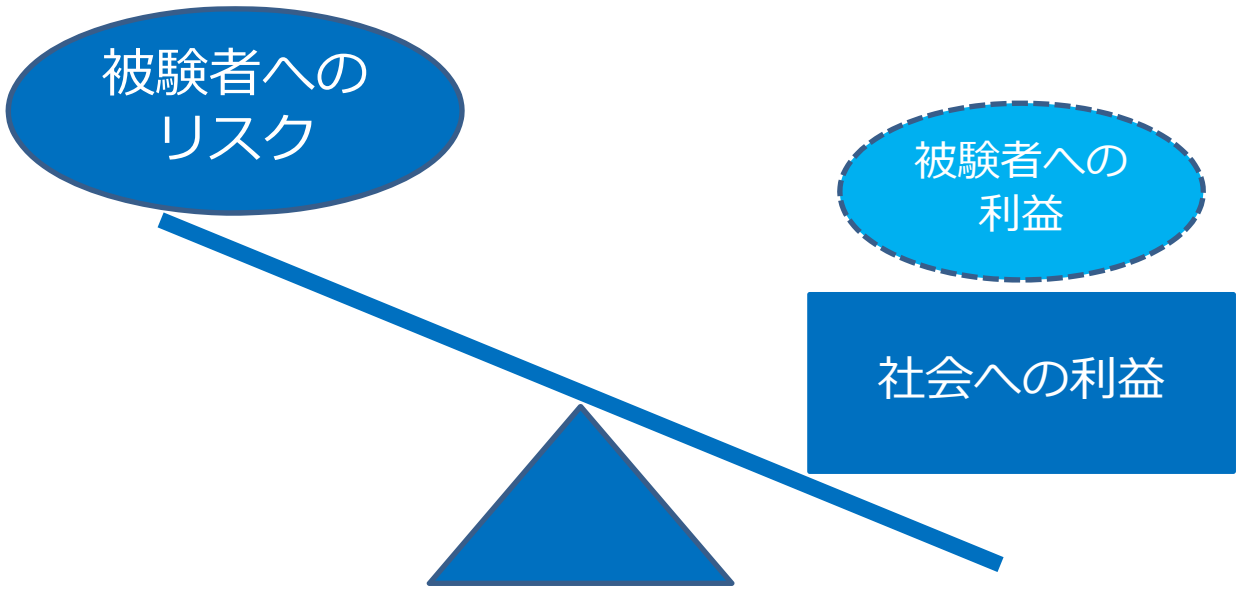
**倫理審査において最も「創造的」な貢献が可能**



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# リスク・ベネフィット評価

- 期待される利益に照らして適切か
  - リスクと利益は非対称であることに注意
  - 単位の違うものを比較することの難しさ






営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 倫理審査の本当の意味

- なぜ倫理審査委員会は多元的・学際的である必要があるのか？
  - 立場の異なる人々が「ともに考える」ことの重要性
    - 「適切なリスク・ベネフィット比は数式やアルゴリズムでは表現できない」（CIOMSガイドライン）
- 医療者・研究者から見ても法倫理の専門家から見ても一般の人から見ても「意義が勝る」という合意のうえに「人を対象とする研究」の実施が許される



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 審査の視点①
# 考慮しなくて良い要素

- 研究に起因しないリスクや負担
  - 研究に参加しなくても患者に提供される介入（投薬・検査）のリスクは考慮しない
  - 例：術後の経過を観察する研究
- 謝礼や負担軽減費
  - リスクとの関係で評価項目に入れると、被験者への支払いを高くすれば高いリスクを引き受けてよい、という結論に
    - 研究とは直接関係のない医療の提供や被験者への支払いは、むしろ自発性との関係で検討

田代志門「臨床研究におけるリスク・ベネフィット評価」『医学のあゆみ』246(8): 539-44, 2013



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 審査の視点②
# 見過ごされやすいリスク・負担

- 複数の介入・侵襲が組み合わさった研究
  - 一番目立つ介入（投薬や手術）にのみ注意が集中しその他のリスクや負担が見えにくくなる
    - 例：介入研究における検査の追加、付随研究
- 検査の内容や回数がどこまで「日常診療の範囲」と言えるかは慎重に吟味
  - 特に採血やCT・PET検査といった研究対象者に侵襲を伴う場合
  - 金銭的負担や拘束時間も考慮



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 審査の視点③
# 社会的意義の確認

- 研究者の主張する「研究の意義」が本当に医療現場を変え得るものかを考える
  - 「もしこの研究の結果が出版されたら、その結果はどう現場で使えるか（あるいは次にどんな研究へとつながるか）」を問うてみる
- 単に研究者が「知りたいだけ」「やりたいだけ」ではなく将来の医療・医学に貢献する道筋を了解可能か
  - 医学研究に対する社会の信頼形成につながる



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 【参考】social value 2つの立場

- 研究対象者へのリスクや負担がほとんどない研究に対してどこまで厳密な意義を求めるかについては2つの立場がある
  1. リスクや負担の有無にかかわらず、意義がない研究は非倫理的
  2. あくまでもリスクや負担との関係で意義は問題にすべきであり、リスクや負担が小さい研究では意義を厳格に評価しない

（Casarett et al 2002）



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# 【参考】ガイドライン間の相違

1. ニュルンベルク綱領（1947）
   – 意義がない研究は実施してはならない、という独立の条項を持つ
     • 第2項：実験は、他の研究方法・手段によっては獲得できず、しかも社会の利益にとって有意義な結果をもたらすものでなければならない
2. ヘルシンキ宣言（2013）
   – 研究の意義（研究目的の重要性）についてはリスクと負担との兼ね合いでのみ言及（第16項）

（Freedman 1987）



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

# まとめ

- 倫理面での評価のコアは「インフォームド・コンセント」と「リスク・ベネフィット評価」
- インフォームド・コンセント
  - 情報・理解・自発性の3要素を満たしているか
  - 説明「内容」に加えて「環境」も考慮
- リスク・ベネフィット評価
  - 考慮すべきリスクとベネフィットを明確に
  - 比較考量の際には多様な視点を大切に



営利目的でのご利用はご遠慮ください。