

厚生労働省 臨床研究総合促進事業「臨床研究・治験従事者等に対する研修プログラム」

2024年度 治験・倫理審査委員会委員研修

臨床研究と倫理委員会

～時代の変化のなかで、変わらないもの～

長崎大学病院 臨床研究センター 管理ユニット

福島 千鶴

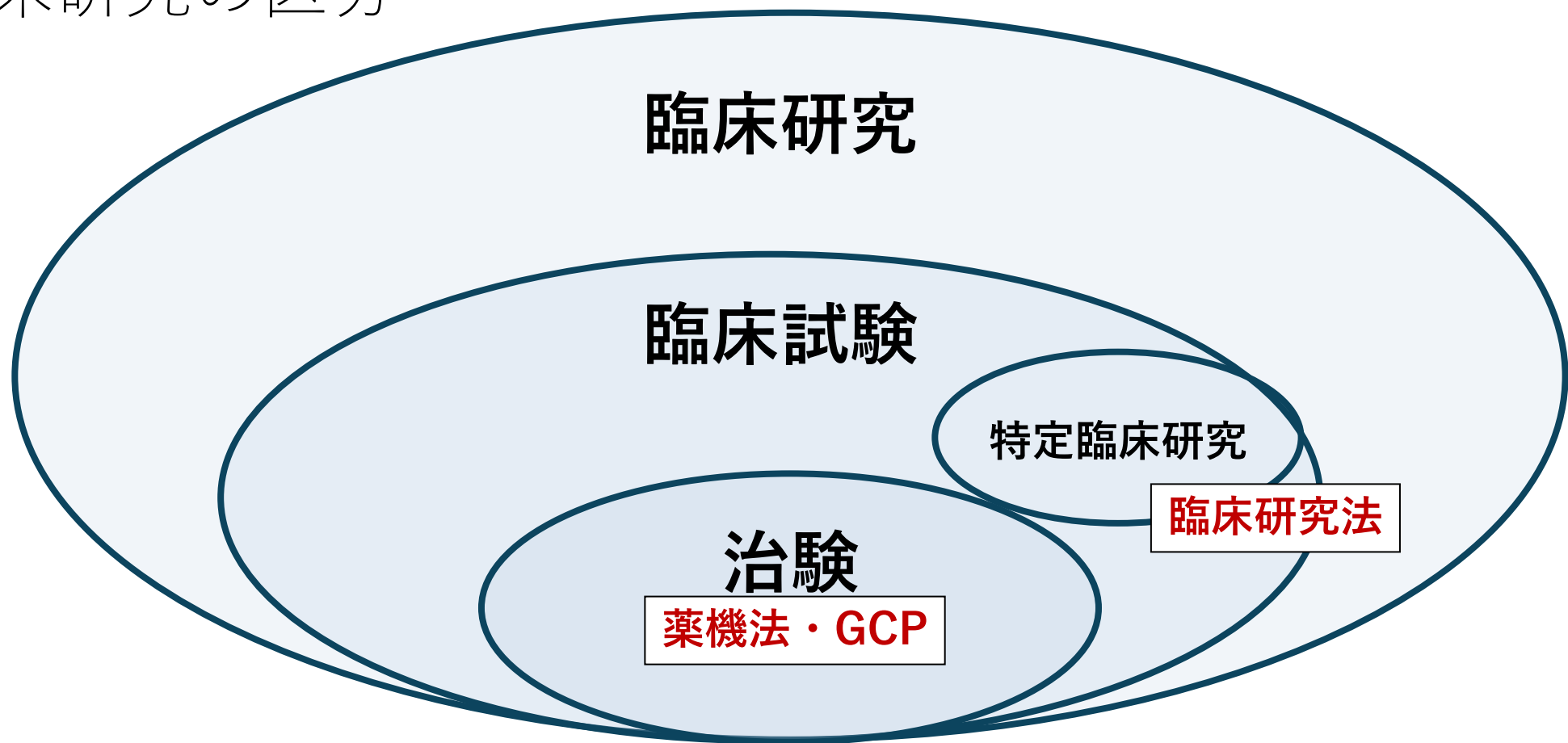
Agenda

1. 臨床研究の概要
2. 研究倫理にまつわる歴史
3. 最近の動向
4. 変化する研究環境と倫理委員会の役割
5. 時代が変わっても守るべき倫理の原則

臨床研究とは

- 人を対象として行われる医学系研究
 - 以下を通して、国民の健康保持・増進、生活の質の向上に資する
知識を得る
 - 傷病の成因の理解
 - 病態の理解
 - 予防方法の改善、有効性の検証
 - 診断方法、治療方法の改善、有効性の検証
- ⇒ 将来の患者のため、医学の発展のため

臨床研究の区分



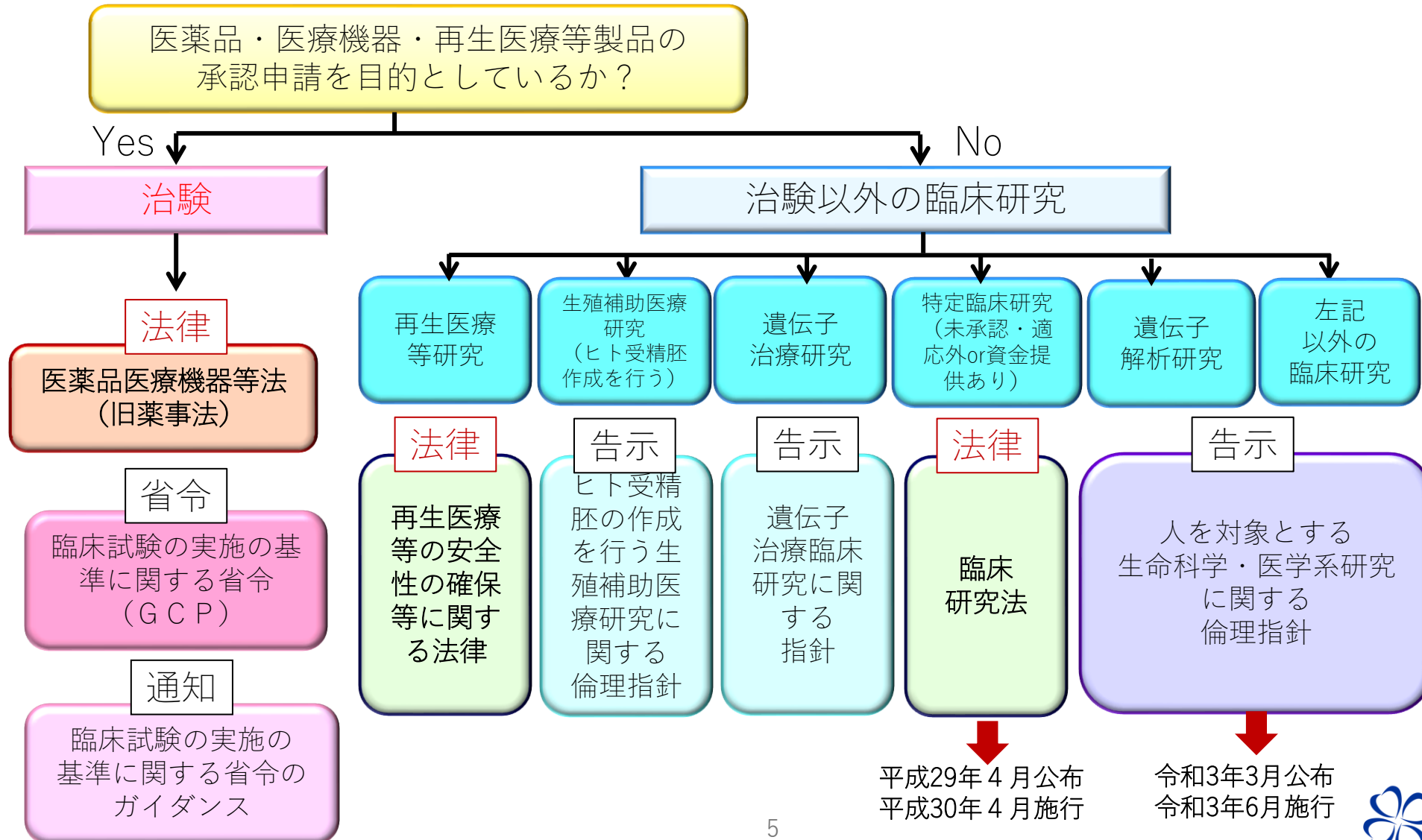
臨床研究：ヒトおよびヒト試料・情報を用いた研究

臨床試験：ヒトを対象とした介入研究

治験：製造販売承認申請を目的とする試験

薬機法：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

臨床研究に関する様々な法律・指針



研究倫理にまつわる歴史

第二次世界大戦中	独	ナチスの人体実験
1947	独	ニュルンベルク綱領
1948		世界医師会「ジュネーブ宣言」 (2017年第6回改定)
1964		世界医師会「ヘルシンキ宣言」 (2024年第10回改定)
1972	米	タスキギー事件
1979	米	ベルモント・レポート
1981		世界医師会「リスボン宣言」 (2015年第3回改定)
1990	日	「医薬品の臨床試験の実施の基準」 (旧GCP)
1991		第1回ICH (ブリュッセル)
1993	日	ソリブジン事件
1995		WHO「医薬品の臨床試験の実施基準に関する指針」
1996		ICH「臨床試験の実施基準に関する指針」 (ICH-GCP)
1997	日	「医薬品の臨床試験の実施の基準」 (新GCP)(2016,2020,2021,2022,2023年省令改正)
1999	米	ゲルシンガー事件
2001	日	「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」 (2017年改正)
2002	日	「遺伝子治療臨床研究に関する倫理指針」
2002	日	「疫学研究に関する倫理指針」
2003	日	「臨床研究に関する倫理指針」
2013	日	ディオバン事件
2015	日	「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」 (2017年改正)
2018	日	「臨床研究法」 (2024年一部改正の公布、2020,2021,2022年施行規則の一部改正)
2021	日	「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」 (2022,2023,2024年一部改正 ⁶)

研究倫理にまつわる歴史

●ナチスの人体実験

ナチス・ドイツにより強制収容所で行われた様々な人体実験

(例)

- ・超高度実験
高く飛べる戦闘機では低い気圧に操縦士が耐えられるかが問題
→収容所の囚人を低気圧にさらす実験
- ・低体温実験
→低体温に陥った人間を蘇生させる実験
- ・マラリア実験
→マラリアに感染させ、予防薬や治療薬の効果を確認する実験
- ・毒ガス実験
→毒ガスによる火傷の治療法を開発するための実験

研究倫理にまつわる歴史

ニュルンベルク綱領（1947年） 第二次世界大戦中の人体実験を受けて制定 （研究目的の医療行為を行う際に厳守すべき10項目の基本原則）

- ① 参加者の自発的な同意が絶対に必要
- ② 社会に役立つものののみ実施
- ③ 念入りな計画、動物実験などによる基礎知識を得たうえで実施
- ④ 苦痛は最小限に
- ⑤ 死や障害が予測されるものは行わない
- ⑥ リスクが利益を超えてはいけない
- ⑦ 入念な準備をすべし
- ⑧ 専門家が最後まで気を抜かずに行うべし
- ⑨ 参加者が止めたくなくなったら中止できる
- ⑩ 危険性が生じた場合は、すぐに中止できるようにする

研究倫理にまつわる歴史

ヘルシンキ宣言 ニュルンベルク綱領を発展させたものを世界医師会総会で宣言

世界医師会 World Medical Association (WMA)

- 1947年 第1回総会開催（パリ）
- 1948年 「ジュネーブ宣言」（医の倫理）
- 1964年 「**ヘルシンキ宣言**」（人を対象とする医学研究の倫理的原則）
- 1981年 「リスボン宣言」（患者の権利）

研究倫理にまつわる歴史

●タスキギー事件

1932年から1972年まで、アフリカ系アメリカ人が被験者とされ、未治療の梅毒の自然史を調べたもの。説明や同意なし。

ベルモント・レポート（1979年）（研究対象者保護のための倫理原則および指針）

米国の国家研究法（臨床研究全般の規制を目指す米国の法律 1974年）のもと設置された「生物医学および行動学研究の対象者保護のための国家委員会」が提出した報告書

診療と研究の区別（Boundaries between practice and research）

基本的倫理原則（Basic ethical principles）

1. 人格の尊重（respect for people）
2. 善行（beneficence） 利益の最大化とリスクの最小化
3. 正義（justice） 研究参加者に対する公平、平等

研究倫理にまつわる歴史（日本）

● ソリブジン事件

1993年に带状疱疹に対する抗ウイルス剤として承認。フルオロウラシル系抗がん剤の代謝を阻害するため併用することで重篤な骨髄抑制により多数の患者が死亡した。併用禁止が徹底していなかった。調査の過程で、インサイダー取引があったことも明らかとなった。

● ディオバン事件

高血圧治療薬であるディオバン（バルサルタン）の臨床試験に製薬企業の社員が統計解析者として深く関与しデータの改ざんを行った。

→ **倫理指針の見直し、臨床研究法の制定**

最近の動向

1. 研究デザインの変化

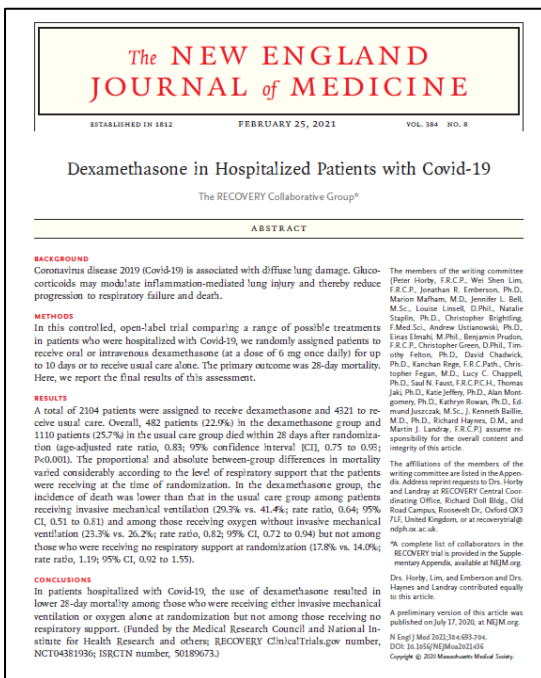
- **Pragmatic trial** と **Explanatory trial**

(Pragmatic : 実用的な Explanatory : 説明的な)

Pragmatic trialとは、選択基準・除外基準を緩くして、できるだけ一般化可能性を高めた介入研究

- **アダプティブデザイン**

比較的柔軟な臨床試験のデザイン。試験の途中で、蓄積されたデータに基づき変更することをあらかじめ決めている（中間解析の結果に基づき、対象者数や治療群を調整）



RECOVERY 試験 (英国におけるPragmatic trialの例)

COVID-19に対する複数の薬剤の効果を調べる研究

- ・デキサメタゾン
- ・トシリズマブ
- ・ヒドロキシクロロキン
- ・アジスロマイシン
- ・ロピナビル・リトナビル
- ・アスピリン
- ・コルヒチン

RECOVERY試験の最初のプロトコル

対象者を 2 : 1 : 1 : 1 の比で4群にランダムに割り付け

1. 通常治療のみ (対照群)
2. 通常治療 + デキサメタゾン
3. 通常治療 + ロピナビル・リトナビル合剤 (抗HIV薬)
4. 通常治療 + インターフェロン β

その後 . . .

- 群を追加するなど適宜変更し、デキサメタゾン、トシリズマブの有効性を明らかにした

倫理委員会は、変更の妥当性を審査する必要がある

RECOVERY 試験の特徴

1. 大規模でシンプルなランダム化比較試験
ランダム化して28日以内の全死因死亡を評価
2. 情報入力はオンラインシステム
診療情報を活用
収集対象の安全性データは試験薬に起因する可能性が合理的に考えられる重篤な有害事象
3. 英国の176施設が単一のプロトコルで実施

最近の動向

2. AIを活用した臨床研究

AIによる診断・治療支援の研究が増加
データバイアスや透明性の確保が課題

SaMD(Software as a Medical Device)
アプリやAI等の技術が組み込まれたプログラム医療機器

最近の動向

3. DCT（分散型臨床試験）の台頭

参加者が研究機関へ行かずに研究に参加
参加者の負担軽減とデータ収集の多様化
プライバシー保護やデータ管理の倫理的課題に注意

4. RBA（リスクベースドアプローチ）の考え方

重要な事項に重点を置いた対応
従来の「全てのチェックリストを満たす」から「本質的なリスクを管理する」へ
倫理委員会も、審査の効率化と質の向上が求められる

最近の動向

5. PPI : Patient and Public Involvement (患者・市民参画)

研究計画の立案段階から患者・市民が関与
倫理的に適切な研究計画の促進
研究の透明性と社会的受容性の向上

6. ICH E6、E8の改訂

チェックリスト的なガイドラインから、研究の本質的な質を重視する
方針へ
研究デザインやリスク管理における柔軟性を確保
研究の透明性・説明責任の向上

- ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use (医薬品規制調和国際会議)
- E6: 医薬品の臨床試験の実施基準 E8: 臨床試験の一般指針

最近の動向

ヘルシンキ宣言の改訂

1964年6月	第18回WMA総会で採択（フィンランド、ヘルシンキ）	14項目
1975年10月	第29回WMA総会で改訂（日本、東京）	
1983年10月	第35回WMA総会で改訂（イタリア、ベニス）	
1989年9月	第41回WMA総会で改訂（香港、九龍）	
1996年10月	第48回WMA総会で改訂（南アフリカ、サマーセットウエスト）	
2000年10月	第52回WMA総会で改訂（スコットランド、エジンバラ）	
2002年10月	第53回WMA総会で改訂（米国、ワシントンDC）	
2004年10月	第55回WMA総会で改訂（日本、東京）	
2008年10月	第59回WMA総会で改訂（韓国、ソウル）	
2013年10月	第64回WMA総会で改訂（ブラジル、フォルタレザ）	
2024年10月	第75回WMA総会で改訂（フィンランド、ヘルシンキ）	37項目

WMA: World Medical Association（世界医師会）

<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>

2024年改訂における主なポイント（2013年版からの変更点）

- 被験者（human subject）から参加者（participants）へ
- 対象者の研究への参画（研究の設計、実施、その他の関連活動）
- 緊急事態においてもこの宣言の原則は重要
- 構造的不平等への対応（利益とリスク、負担を考慮）
- 弱者（個人的側面、属する集団などの要因）への対応（強引な組み入れ、過度な除外の両面による害を考慮）

2024年改訂における主なポイント（2013年版からの変更点）

倫理委員会の役割の明確化

【追加された内容】

- ✓ 委員とスタッフは教育、研修、資格、多様性を備えている必要あり
- ✓ 一般市民を少なくとも1名含める必要あり
- ✓ 国際共同研究を行う場合は、スポンサー国とホスト国の両方の倫理委員会で承認されなければならない

【変わらない部分】

- ✓ 透明性、独立性の担保
- ✓ 国や地域の規制、法律、基準を考慮する必要があるが、本宣言で規定する参加者の保護が軽減、排除されることがあってはならない
- ✓ 進行中の研究の監視、変更、承認取り消しの権利を有する

倫理委員会の役割

1. 研究が適正であるかを判断し、研究参加者を保護すること
 - ・ 研究計画の科学的・倫理的妥当性を審査
 - ・ 研究参加者のリスク・利益の評価
 - ・ インフォームド・コンセントの適切性の確認
 - ・ 研究の継続的な監視（フォローアップ）
2. 社会的信頼を確保すること

変化と不変の関係

- 「被験者」から「参加者」へ：倫理意識の深化
- PPIの推進：倫理的配慮の拡大

技術や手法は変化しても、研究倫理の本質は変わらない

変わらない重要なこと

- 臨床研究の本質は変わらない

臨床研究は「未来の患者」のために実施するもの
医学の発展を通じて人々の健康に貢献する

- 最も重要なのは「研究参加者の保護」

倫理原則の最優先事項は、参加者の権利と安全の確保
リスクを最小化し、研究の正当性を担保することが倫理委員会
の使命

倫理委員会として考えるべきこと

- 新しい研究手法・技術にも対応する必要がある
しかし、
- 研究環境は変化しても、倫理の本質は変わらない
- 倫理委員会の役割は、研究参加者の権利と安全を守ること

変化に対応しつつ、倫理審査の質を高めていくことが重要

臨床研究の基本方針

	Emanuel (NIH)の8要件		倫理指針 第1章総則－第1－目的および基本方針 臨床研究法 第二章（臨床研究の実施）
1	Collaborative Partnership	コミュニティとの協調	
2	Social Value	社会的な価値	①社会的及び科学的な意義を有する研究の実施
3	Scientific Validity	科学的妥当性	②研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保
4	Fair Subject Selection	適正な被検者選択	⑥社会的に弱い立場にある者への配慮
5	Favorable Risk/Benefit Ratio	適切なリスク・利益の評価	③研究対象者への負担並びに予想されるリスクおよび利益の総合的評価
6	Independent Review	第三者による独立した審査	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 ⑧研究の質および透明性の確保（利益相反の管理）
7	Informed Consent	インフォームド・コンセント	⑤事前の十分な説明および研究対象者の自由意思による同意
8	Respect for Potential and Enrolled Subjects	被検者および候補者の保護	⑦個人情報の保護

リスクと利益の比較考量の困難さと対応

- リスクと利益は不確定
- リスクは想定できても、直接の利益は見込みにすぎない場合が多く、ない場合もある
- リスクは個々の研究参加者に対するものだが、利益は個々の研究参加者に対するものと、社会に対するものが含まれる

リスクを最小化しているか、リスクに見合う利益があるか
様々な立場の者がそれぞれの立場で一緒に考える
(倫理委員会の構成要件あり)

ご清聴ありがとうございました

