

2020年度 医学系研究に関する倫理講習

# 研究倫理の“なぜ？”を考えよう

先端医科学統合研究施設  
研究連携・支援センター 臨床研究支援部門  
倫理支援室

上杉 奈々

uesugi@dokkyomed.ac.jp

1

## 本日のお話

### 1. なぜ 研究計画書を作成するの？

2. なぜ 個人情報保護が必要なの？
3. なぜ オプトアウトが認められるの？
4. なぜ 利益相反の申告が必要なの？
5. なぜ 疾病等（有害事象）や不適合（逸脱）の報告が必要なの？
6. なぜ モニタリングや監査が必要なの？
7. なぜ 今日の話が指針統合と関係あるの？

3

## 本講習のねらい

医学研究倫理に関する基本的な事項の  
“なぜ”を理解する

自身の研究に相応しい研究マネジメントを  
自ら考えて行えるようになる

統合指針の方向性  
臨床研究法

社会に信頼される研究遂行と  
その成果による地域・社会貢献へ！

2

## The 7 Ethical Requirements

臨床研究の7倫理要件：Emanuel et al. JAMA 283; 2701-11,2000

① Social or scientific value (社会的／科学的価値)	医学的（診断・予防・治療）に貢献。社会が有用な知識を得る。得る知識に無駄・重複がない。
② Scientific validity (科学的妥当性)	一般的に承認された科学的方法に則った研究。
③ Fair subject selection (公正な被験者選択)	社会的弱者の保護，利益を受ける集団とリスクを受ける集団の乖離がないこと。
④ Favorable risk-benefit ratio (適切なリスク／ベネフィットバランス)	リスクの最小化，ベネフィットの最大化，被験者のリスクに見合う被験者／社会のベネフィット
⑤ Independent review (第三者による独立した審査)	研究と利害関係のない第三者による審査
⑥ Informed consent (インフォームド・コンセント)	適切なインフォームド・コンセントの実施
⑦ Respect for potential and enrolled subjects (被験者・候補者の尊重)	プライバシーの保護，同意の撤回など被験者保護に関する事項

4

## 医学系指針の8つの基本方針

国際的な議論を踏まえつつ、国内の既存指針との調和

- 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な意思による同意
- 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

5

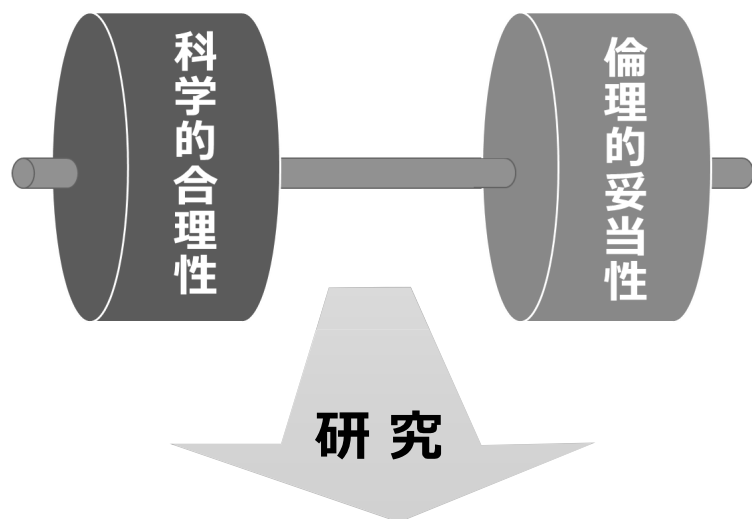
## 臨床研究法の基本理念

臨床研究は、臨床研究の対象者の生命、健康及び人権を尊重し、次に掲げる事項を基本理念として実施しなければならない（施行規則9条）

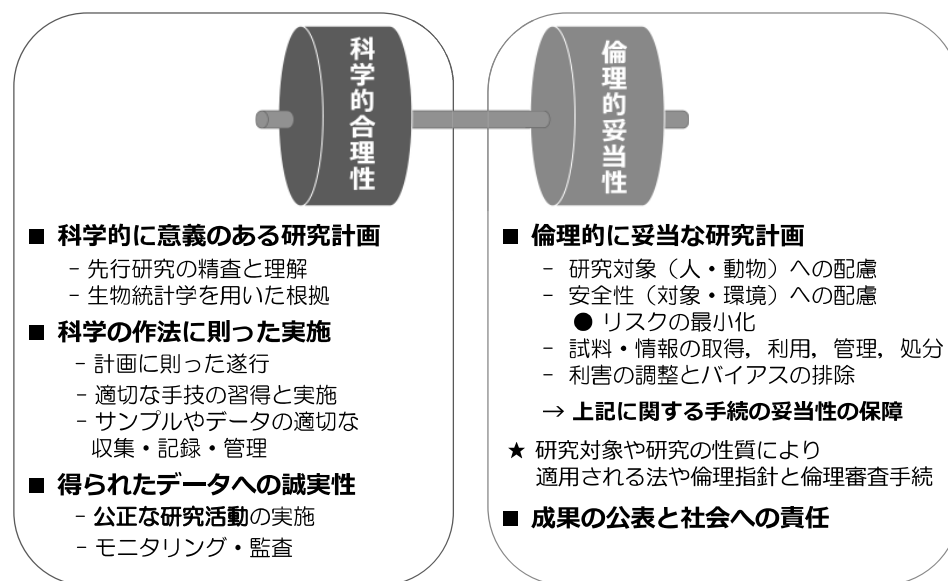
- ① 社会的及び学術的意義を有する臨床研究を実施すること
- ② 臨床研究の分野の特性に応じた科学的合理性を確保すること
- ③ 臨床研究により得られる利益及び臨床研究の対象者への負担その他の不利益を比較考量すること
- ④ 独立した公正な立場における審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の審査を受けていること
- ⑤ 臨床研究の対象者への事前の十分な説明を行うとともに、自由な意思に基づく同意を得ること
- ⑥ 社会的に特別な配慮を要する者について、必要かつ適切な措置を講ずること
- ⑦ 臨床研究に利用する個人情報を適正に管理すること
- ⑧ 臨床研究の質及び透明性を確保すること

6

### 倫理的な研究とは



### 倫理的な研究とは



## 倫理的な研究とは



## 研究計画書と研究責任医師

法3条2項：臨床研究実施基準（臨床研究の実施体制）

施行規則10条2項

研究責任医師は、臨床研究を実施する場合には、その安全性及び妥当性について、科学的文献その他の関連する情報又は十分な実験の結果に基づき、倫理的及び科学的観点から十分に検討しなければならない

- 「科学的文献その他の関連する情報」  
例) 研究論文や学術集会の発表
- 「十分な実験の結果」  
例) 未承認薬における投与される  
医薬品の品質、毒性及び薬理作用  
に関する試験等
- 「倫理的及び科学的観点から十分に検討」  
→ 基本理念に基づき検討すること

安全性や妥当性について、その時点での科学的水準に基づき検討

## 研究計画書や実施計画に しっかり反映されているか？

## 研究計画書と研究責任者

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

### 3章 研究計画書

## 第7 研究計画書に関する手続

## 1 研究計画書の作成・変更

- (1) 研究責任者は、研究を実施（研究計画書を変更して実施する場合を含む。以下同じ。）しようとするときは、あらかじめ研究計画書を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。
- (2) 研究責任者は、他の研究機関と共同して研究を実施しようとする場合には、各共同研究機関の研究責任者の役割及び責任を明確にした上で研究計画書を作成しなければならない。
- (3) 研究責任者は、当該研究責任者の所属する研究機関における研究に関する業務の一部について委託しようとする場合には、当該委託業務の内容を定めた上で研究計画書を作成しなければならない。

## 科学的妥当性と研究の意義

目次

0. 概要	1
0.1. シューマ	1
0.2. 研究の目的と生実評価項目	1
0.3. 研究対象者	1
0.4. 治療	1
0.5. 目標測定法	1
0.6. 研究期間	1
0.7. 研究倫理委員会(研究倫理委員会)の承認	1
1. 本研究の目的	1
2. 対象と試験計画の科学的価値	1
2.1. 対象者について	1
2.2. 標準治療について	1
2.3. 試験治療について	1
2.4. 試験デザインと生実評価項目について	1
2.5. 本研究の意義	1
3. 試験案「試験計画」	1
3.1. 試験案(試験計画)	1
3.2. 試験案(試験計画)	1
3.3. 試験案(試験計画)	1
3.4. 試験案(試験計画)の管理	1
3.5. 試験案(試験計画)の品質の確保	1
4. 本研究で問われる臨床・実態	1
5. 研究対象者の選定方針	1
5.1. 選定方針	1
5.2. 選定基準	1
6. 研究計画	1
6.1. 研究デザイン	1
6.2. 目標測定法	1
6.3. 研究期間	1
6.4. 試験計画および評価計画・計測方法	1
6.5. 治療計画	1
7. 調査・検査・測定・評価項目	1
7.1. スケジュール表	1
7.2. 実施スケジュール表(時期と評価項目)	1
7.3. 評価の方法	1
8. 評価項目	1
8.1. 主要評価項目	1

3

1. 本研究の目的 .....
2. 背景と試験計画の科学的根拠.....
  - 2.1. 対象疾患について .....
  - 2.2. 標準治療について .....
  - 2.3. 試験治療について .....
  - 2.4. 試験デザインと主要評価項目について .....
  - 2.5. 本研究の意義 .....

この部分がまさに

“Social or scientific value”  
「社会的及び学術的意義」  
を示す部分

## 診療と研究の違い

ベルモントレポートの「診療」「研究」定義から



### 診療

専ら患者本人の  
利益のことを考える



### 研究

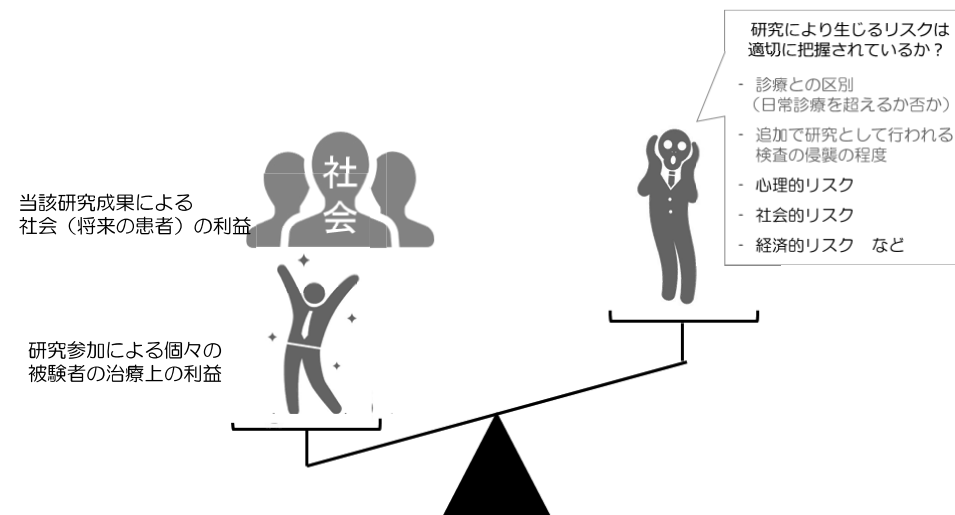
学問・社会（将来の患者）  
への貢献＝公益性

必ずしも患者本人の  
利益になるとは限らない

13

## 「研究」として備えるべき要素

リスクとベネフィットのバランスとそれに基づいた各種手続の妥当性



自身の研究の性質をあらかじめ理解した上で、  
この研究に必要な手続（ICの在り方等）を計画書の中で規定していく

14

## 研究計画書を作成する意味

### 独立した委員会による合議 (“Independent review”)

→ 学際的・多様な価値観での総合評価による「納得」

…> 研究のリスクやベネフィットは  
医学的なものに限らない

…> 研究の社会的学術的意義  
（“Social or scientific value”）



### 医学（系）研究

- 社会的学術的意義のある仮説の検証 を
- （一定程度の）倫理性を確保 したものと
- 社会が承認 したもの

15

## 包括的な研究計画の落とし穴

- 「これも大丈夫だろう」と、**手続**を要する研究をそのまま実施してしまう
  - ・ 倫理審査
  - ・ インフォームド・コンセントやオプトアウト
- 研究計画を超えた研究を実施してしまう
  - ・ 遺伝子解析研究の場合、無断解析になってしまうおそれ
  - ・ 研究期間や症例数の超過

各研究室・医局での研究管理体制を！  
「まあ、いいや」の積み重ねが、いつのまにか大惨事に…

## 158の研究で倫理指針不適合 国立循環器病研究センター

2019/5/30 11:30 (2019/5/30 12:30更新)日本経済新聞 電子版

国立循環器病研究センター（大阪府吹田市）は30日、2013年度以降の158件の研究で、倫理審査や患者の了解などに関し国の倫理指針で定められた必要な手続きを取らないまま患者データなどを研究に利用していた不適合事案があったと発表した。虚偽だとして論文2件は撤回される見通し。

センターによると、13年度と18年度に1件ずつ、内部の倫理審査委員会に計画書の審査を受けないまま実施した研究があった。センターは、成果を書いた論文に「委員会の承認を得たとの表現があり、虚偽に当たる」とし、著者らが掲載誌に撤回を要請した。

センターの研究者65人が責任者の計156件の研究では、委員会の承認は得ていた。だが直接連絡が取れなくなった患者から治療データを利用するのに必要な了解を得るために、どのような研究に利用するかをホームページなどに掲載する手続きをしていなかった。事案発覚後の今年2月に掲載し、今月30日現在、拒否の連絡はないという。

研究者の意識の欠如や研究者への周知が不十分だったとしている。いずれも診察時の症状や治療の結果などを利用しており、患者の健康への影響はないという。

論文撤回の要請を受けた13年度の研究者は退職、18年度の研究責任者は小児科の男性医師。2人は「先行研究で承認を得ており、新たな手続きが必要と思わなかった」としている。

手続きは、いずれも国が「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」で取るように定めている。センターは今後、研究対象になった患者に説明と謝罪をする。調査のために第三者委員会を設置し、関わった研究者の処分も検討している。【共同】

## 本日のお話

1. なぜ 研究計画書を作成するの？
2. **なぜ 個人情報保護が必要ななの？**
3. なぜ オプトアウトが認められるの？
4. なぜ 利益相反の申告が必要ななの？
5. **なぜ 疾病等（有害事象）や不適合（逸脱）の報告が必要ななの？**
6. **なぜ モニタリングや監査が必要ななの？**
7. **なぜ 今日の話が指針統合と関係あるの？**

18

## 個人情報改正に伴う医学系研究のH29指針改正



研究対象者の保護 等を目的として、整理・見直し

### 医学系研究の指針改正(H29)

- ・ 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（含・疫学研究指針、臨床研究指針）
- ・ ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- ・ 遺伝子治療等臨床研究に関する倫理指針

19

## 医学系研究における個人情報保護の意味

その意味の実質を示していると思われるのは…  
“The 7 Ethical Requirements”にあるように

指針により手続は簡略化されていても、その本質は法と同じ！

### Respect for potential and enrolled subjects (被験者・候補者の尊重)

#### ● 研究協力者 “その人を尊厳ある人として尊重する”ということ

- 具体的には、プライバシーの権利（人格権）と価値観を尊重する
- そのためには…
  - ・ 個人情報や個人の秘密の適正な管理の徹底。
  - ・ 「自分の情報をどのように扱うか自ら決定する権利」を保障。（自己情報コントロール権）
  - ・ どのような情報がどのように使われるのかを「知る権利」を保障。

20

# 研究で取り扱う患者の診療情報

医学研究では、当たり前のように診療情報を利用。  
「当たり前」と言える要件を備えているか？

## ■ 研究の意義（社会的及び学術的意義：Social or scientific value）

## ■ 研究デザインと利用する診療情報の妥当性

- ・ 研究目的に合致した情報利用か？
- ・ 観察研究／介入研究の区別は妥当か？（特に多施設共同研究の場合）
- ・ 「何でもアリ」につながる情報収集になってはいないか？
  - ※ 何でもアリは、研究の意義をぼんやりさせる可能性
  - ※ 利用する情報の多くは、要配慮個人情報
  - ※ 包括的であるほど、逸脱や二次利用時の手続的瑕疵のリスクが上がり個人情報の取扱いの問題にとどまらなくなる。

→ 国立循環器病センターの不適合事例

21

# 事案から考えられる若干のこと

## ■ 研究計画書に記載された個人情報の管理方法からの逸脱

【研究開始前に研究者にできること】

実際の研究の流れを想像して、匿名化の方法、情報提供の方法など現実的な運用を検討

- = 研究計画書ひな形の記載内容のまま思考停止しない  
…ひな形は倫理的に適切な内容が記載されているので、承認前提の書きぶり（質の底上げが徒にならないように…）
- = 研究の実現可能性の確保（実際と計画書の乖離の防止）  
… 実現可能性がないと、逸脱とそれ以上のリスクを誘発

**観察研究は、大量の患者情報を取り扱う研究**  
→ 個人情報保護のための対応・管理は最重要事項の一つ

## がん患者3275人の情報漏えい 横浜市大病院で医師ミス

神奈川新聞 2019年08月05日 22:03

横浜市立大付属病院（同市金沢区）は5日、泌尿器科の40代の男性医師が、**同病院を含む県内20の病院で手術を受けた膀胱（ぼうこう）がんの患者3275人の個人情報**を誤って漏えいした、と発表した。電子メールでのやりとりが禁じられているにもかかわらず、男性医師は各病院の医師らに一斉送信した上、アドレスを誤り、使用者不明の二つのアドレスに送ったという。情報は臨床研究に利用されてきたが、漏えいを受けて同病院は研究を一時、中止する。

漏えいしたのは2010年から14年の間、20病院で膀胱がんの手術を受けた患者の実名や生年月日、術後の治療、再発の有無など。

同病院によると、男性医師は7月24日、患者の現状を報告してもらうため、研究に関わる医師22人に、個人情報に記載されたエクセルファイルをメールで一斉送信。その際、13人のアドレスを誤り、2人分が送信済みになった。11人分は送信されずに戻ってきた。男性医師から報告を受けた同病院が、この二つのアドレスにファイル削除を依頼するメールを送ったが、現時点で返信がない。

同病院は12年から、膀胱がんの新たな治療法のための臨床研究を開始。個人情報19病院からも提供を受け、研究に使用されていた。

同病院の研究倫理委員会が承認した計画書では、個人情報を取り扱う際は郵送または手渡しとし、患者を匿名にするよう義務付けられていた。だが同病院によると、メールでのやりとりは当初から行われ、数年後からは実名で共有していた。

男性医師は17年から研究に参加。同病院に対し、「ルールは分かっていたが、（匿名だと）確認作業に手間が掛かるため、守らなかった」と説明し、送信前にアドレスを確認したり、ファイルにロックを掛けたりもしていなかったという。

同病院の相原道子病院長は5日、市役所で会見し、「適切な管理を行わなかった結果、多くの患者情報を漏えいした。病院全体の問題として、責任を重く感じている」と謝罪。各病院を通じ、患者に謝罪文を送ったと説明した。

同病院は倫理委からの勧告を受けて研究を一時中止するとともに、第三者を含む調査委員会を立ち上げて再発防止策などを検討するとした。

## 必ず確認しましょう！

研究で取り扱う患者の診療情報

## 個人情報の取扱いや管理方法の妥当性と説明の明確性

- ・ 研究目的の達成に必要なかつ適切な個人情報の取扱い方法になっているか？
- ・ 情報の匿名化の方法や管理の責任所在が明確か？
- ・ 情報の第三者提供の可能性と提供先の責任の所在が明確か？
- ・ 研究協力者に対するこれらの説明責任が十分に果たしているか？

特に、観察研究においては、診療情報の取扱いの適切性の確保が研究の信頼性に大きく影響するという認識が必要

## 本日のお話

1. なぜ 研究計画書を作成するの？
2. なぜ 個人情報保護が必要なの？
- 3. なぜ オプトアウトが認められるの？**
4. なぜ 利益相反の申告が必要なの？
5. なぜ 疾病等（有害事象）や不適合（逸脱）の報告が必要なの？
6. なぜ モニタリングや監査が必要なの？
7. なぜ 今日の話が指針統合と関係あるの？

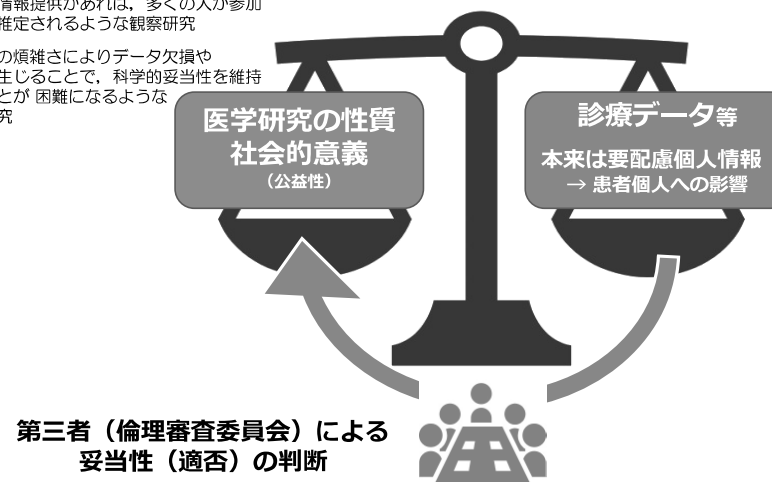
25

## なぜ、オプトアウトが認められるのか？

第三者による妥当性の判断のプロセスの存在

オプトアウトが用いられやすいのは…

- 適切な情報提供があれば、多くの人が参加すると推定されるような観察研究
- IC手続の煩雑さによりデータ欠損や偏りが生じることで、科学的妥当性を維持することが困難になるような観察研究



26

## オプトアウトと研究の性質

### ■ オプトアウトの留意点

- 研究活動それ自体の科学的妥当性
- 事前の同意なく研究活動を展開しても、情報が由来する本人らの日常生活に大きな変化が生じず、少なくとも大きな害や負担が新たに生じないかどうか。

### ■ 確認する視点

匿名化の状態はどのようなものか

- 個人の同意を省略するに見合う研究活動かどうか
- こうした個人への影響が生じ得ないかどうか
- 情報由来者に拒否の機会が講じられているかどうか
- そもそもこうした拒否の機会があるということについて情報由来者に十分な情報が提供されているかどうか

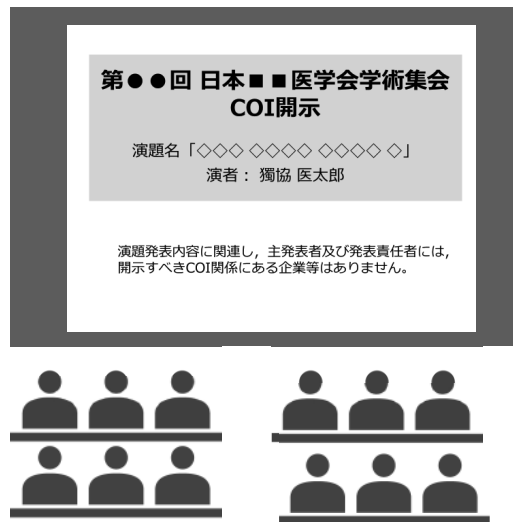
参考：  
井上悠輔：患者情報の利用と同意の限界「オプトアウト」をどう考えるか、病院78：831-836，2019

27

## 本日のお話

1. なぜ 研究計画書を作成するの？
2. なぜ 個人情報保護が必要なの？
3. なぜ オプトアウトが認められるの？
- 4. なぜ 利益相反の申告が必要なの？**
5. なぜ 疾病等（有害事象）や不適合（逸脱）の報告が必要なの？
6. なぜ モニタリングや監査が必要なの？
7. なぜ 今日の話が指針統合と関係あるの？

28



## HPVワクチン接種「社会の目線配慮し、合意形成を」

朝日新聞デジタル2019年6月12日10時00分  
聞き手・水戸部六美

国連人口基金アジア太平洋地域事務所の地域アドバイザー・森臨太郎さんに聞く



もり・りんたろう 国立成育医療研究センター部長などを経て2018年11月から現職。日本の小児科専門医資格を持つ

厚生労働省がHPVワクチンの接種を積極的に勧めることをやめて6年になります。現状をどうみるのか、3人の専門家に聞きました。国際的な研究グループの日本支部「コ克蘭ジャパン」前代表で、現在は国連人口基金アジア太平洋地域事務所の地域アドバイザーの森臨太郎さんは「科学者は一般社会の目線にもっと配慮する必要がある」と指摘します。

### 科学者は一般の関心に目を向けるべき

HPVワクチンは専門家のみならず一般の多くの人の関心を集め、接種に伴って深刻な被害を受けたと訴える人も少なくありません。そうである以上、科学者は専門的な知見をそのまま伝えるのでは不十分で、「ふつうの人はどのように受けとめるのか」、また「一般の人が本当に知りたいことは何か」について、もっと目を向けるべきだと考えています。

HPVワクチンの効果と安全性をめぐる昨年5月、私が日本での代表を務めていた「コ克蘭」という研究者の組織が論文を発表しました。これまでに世界で発表された26件の質の高い臨床研究の結果を統合的に解析したものです。その骨子は「HPVワクチンの予防効果は確実性が高く、重い有害事象のリスクは高まらない」というものでした。

コ克蘭は世界の研究者が協力して信頼性の高い医療情報を発信することを目的にしています。論文はHPVワクチンの効果と安全性を検証したとして大きな反響を呼びましたが、ワクチンに対して慎重な立場の人だけでなく、コ克蘭内部の研究者からも論文内容を批判する声が上がりました。

## 利益相反管理って、そもそも何？

確かにそうなのですが…

製薬企業からの報酬とか研究費とか、  
要は、お金の問題でしょ！



その指摘をふまえて私は、論文の結論そのものは揺るがないものの、もう少し慎重に向き合うべきだった点が大きく二つあった、と考えています。

### 手続き上は問題なくても

一点目は、研究者と製薬会社などとの関係をめぐる「利益相反」の問題です。内部メンバーからの批判の一つは、「ワクチンの関連企業から資金提供を受けていた研究者が、この論文にかかわっている」というものでした。企業からお金を受けている研究者は、その企業にとって都合のいい内容の論文を作成する可能性がある、という趣旨の指摘です。

コ克蘭はもともと、利益相反に対してはとりわけ厳しい姿勢で臨んできました。実は今回も論文をまとめる前の段階では、ワクチン関連企業とかかわりがより深いと推測される人が含まれていました。それが見直されて、「企業から金銭を受けとったことはあるが、問題はない」と判断された、あるいは関連企業から資金提供を受けたことはないメンバーだけで論文をまとめたのです。それは、コ克蘭が定めたルールにのっとって行われました。手続きの上では、問題はないはずでした。

しかし、利益相反の問題は「一般社会からどのように見られているか」がより重要です。HPVワクチンに関しては研究者と企業との関係をめぐる批判が以前からあったのだから、「手続き上問題がない」からよしとはせず、取り得る最高の方法、つまりワクチン関連企業との金銭的かわりが一切ない人だけでまとめるべきでした。コ克蘭には数多くの優れた研究者がいるので、そうした人たちに限っても論文をまとめることはできたはずでした。

### 比較試験での安全性の証明、限界ある

二点目は、安全性をめぐる検証についてです。論文では「重い有害事象のリスクは高まらない」とされています。

ただ、この結果は、ワクチンを打った人々と、ワクチンから有効成分を除いたうえで、ワクチンには含まれている「アジュバント」という成分が入った液体を注射した人を比べたものです。アジュバントとは、ワクチンによる免疫反応がより高まるように設計された化学物質で、ほかのワクチンでもアジュバントが含まれる場合と、含まれない場合があります。

・・・（以下、略）・・・

<https://digital.asahi.com/articles/ASM6B75PJM6BULZU00G.html>



## 利益相反管理，その心は

単にお金の問題ではありません

適切に実施された医療・医学研究の成果を  
しっかりと患者さんや社会に還元し，役立てていくための  
利害関係の管理・調整・透明化の手續の問題



産学連携が推進される昨今では，その重要性がより増している

## 利益相反とは何か？

COI: Conflict Of Interests

### “secondary interest”（副次的利益）

- ・ 経済的利益，専門家としての名声・業績など
- ・ 必ずしもその存在が悪いわけではない
- ・ 主たる利益に影響を及ぼさない範囲では，むしろ正当な報酬である場合もある

（具体例）

- ・ サービス対価（コンサルタント料，謝金等）
- ・ 産学連携にかかる受け入れ（受託研究，技術研修，客員研究員・ポスドクの受け入れ，研究助成金の受け入れ，依頼試験・分析，機器の提供等）
- ・ 株式等（株式，ストックオプション）
- ・ 知的所有権（特許，著作権料及びロイヤリティ等）

35

## 利益相反とは何か？

COI: Conflict Of Interests

*A conflict of interests is a set of circumstances that creates a risk that professional judgment or actions regarding a primary interest will be unduly influenced by secondary interest.*

IOM : Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice (2009)

### 実際に「主要な利益が損なわれたこと」

ではなく

### 「主要な利益が副次的利益に不当に影響を受ける状況」

- 副次的利益の多寡や当事者の意識とは無関係
- 判断や行動に影響力を有し，主たる利益の追求・適正な判断に影響を与えると第三者から懸念が表明されかねない状態（狭義の利益相反）

34

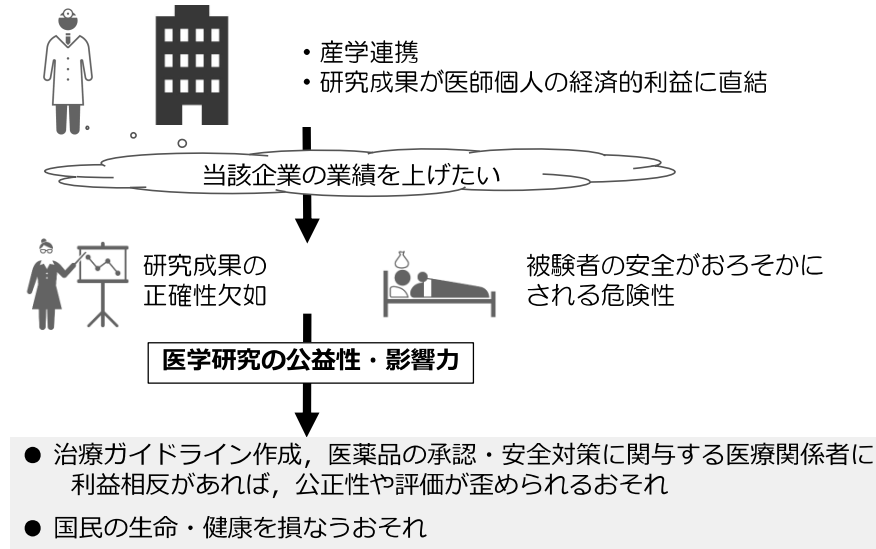
## 医療・医学領域における利益相反

その特色

- COIの問題は医学領域に発生する特有の問題ではない
- しかし，昨今の研究推進の原動力は，産業界との連携によりもたらされる場面が多いため，経済的関係が問題になりやすい
  - ゆえに，経済的関係のマネジメントに主眼が置かれる
  - でも，本来的にはマネジメントの対象はそれだけではない
- 損なわれる利益は常に，患者の生命・健康であるため，信用できない研究成果を出すことは非倫理的
  - 臨床研究は，基本的に再現不可能なデータ
  - 研究により得られたデータは，適正に収集・分析され医学の発展に貢献する必要…公益性と中立性（ガイドラインなどに影響する力も）

## 利益相反管理の重要性

なぜ？



### 第3条 臨床研究実施基準

## 利益相反管理の意味

「利益相反管理基準」の視点

### ■ COIに関する **説明責任** を果たし, 研究の **信頼性の確保**

- ・研究計画書での正確な記載
- ・研究協力者へのICにて明示
- ・研究成果公表の際の開示

研究資金にかかるバイアスを予め開示

- ・研究の中立性の担保を試みる
- ・研究を社会の評価に委ねる

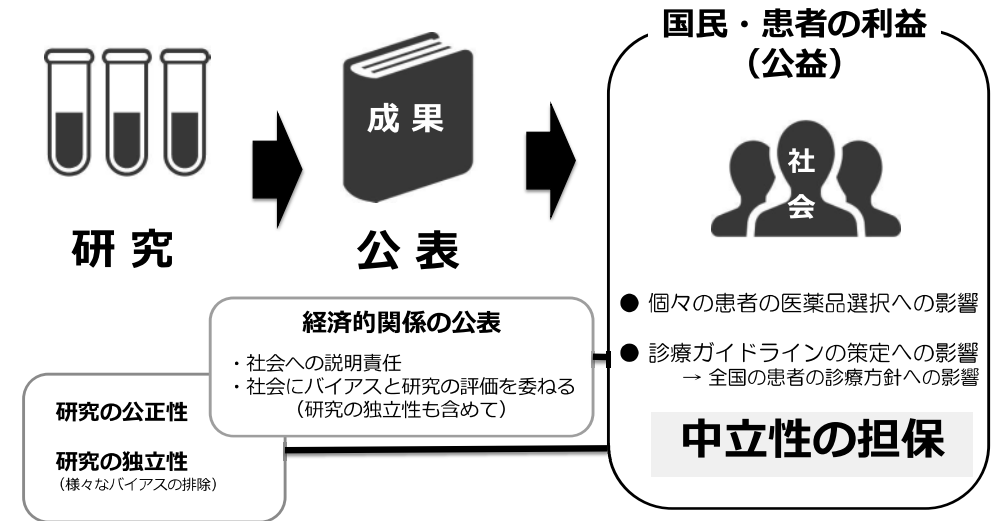
### ■ 企業からの本研究に関わる資金等の提供は **契約** で

### ■ 利益相反状態にある研究者（特に研究責任医師・研究代表医師）の **研究関与**

- ・研究責任医師／研究代表医師を外れるか否かの基準
- ・データ管理／モニタリング／統計・解析 業務への従事の適否
- ・本研究に関わる企業との共同研究の場合 と上記業務への関与と監査
- ・新たなCOI状態が発生した場合の対応

## COIにおける「主要な利益」

研究において何が達成されるのか：果たすべき社会的責任



## 本日のお話

1. なぜ 研究計画書を作成するの？
2. なぜ 個人情報保護が必要なの？
3. なぜ オプトアウトが認められるの？
4. なぜ 利益相反の申告が必要なの？
5. **なぜ 疾病等（有害事象）や不適合（逸脱）の報告が必要なの？**
6. なぜ モニタリングや監査が必要なの？
7. なぜ 今日の話が指針統合と関係あるの？

# 疾病等の報告の義務付け

認定委員会への報告

## 法13条

特定臨床研究実施者は、**特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（「疾病等」という）**の発生を知ったときは、厚生労働省令に定めるところにより、その旨を当該特定臨床研究の実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会に報告しなければならない。

### ■ 報告対象

当該「**特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる**」疾病等

因果関係が疑われる疾病・障害・死亡・感染症・**臨床検査値の異常や諸症状を含む**

cf. 医学系指針の「有害事象」報告  
因果関係を問わずに「有害事象」として報告対象

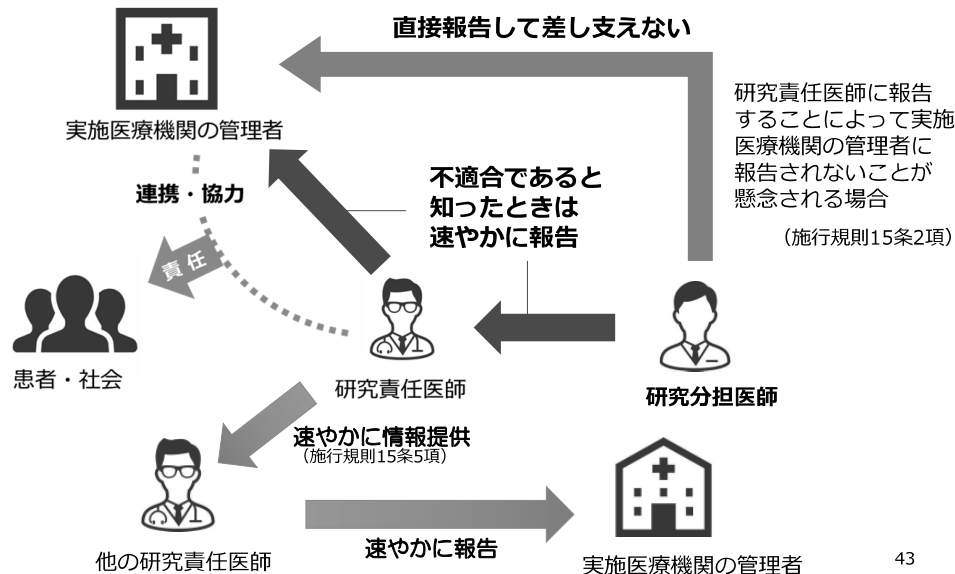
### ■ 報告や対応の流れは**手順書（又は計画書）**に記載

### ■ 認定委員会への報告のタイミング

- ・ **治験の副作用報告（薬機法）と同等**（7～15日／30日）
- ・ 未承認・適応外研究…予期しない死亡・重篤な疾病等の報告（7日）<sub>41</sub>

# 不適合の管理・報告

臨床研究法・研究責任医師の責務：報告と情報共有の流れ



# 不適合の管理・報告

臨床研究法における研究責任医師の責務

## 施行規則15条

研究責任医師は、**臨床研究がこの省令又は研究計画書に適合していない状態**（以下、「**不適合**」という。）であると知った時は、速やかに、実施医療機関の管理者に報告しなければならない

## 不適合

- ・ 規則，研究計画書，手順書等の不遵守
- ・ 研究データの改ざん，ねつ造

承認された研究計画書通りに遂行すること  
= 少なくとも、一定程度は倫理的な研究

# 不適合の管理・報告

研究責任医師の責務

## 施行規則15条3項

研究責任医師は、第一項の不適合であって、**特に重大なものが判明した場合**においては、**速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を**聴かなければならない。

## 重大な不適合

**臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすもの**

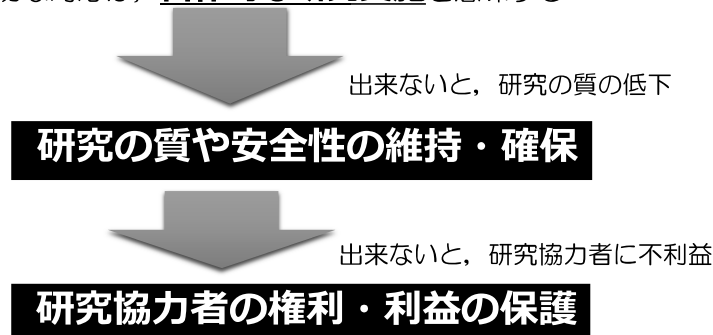
例) 選択・除外基準や中止基準，併用禁止療法等の不遵守

※ 臨床研究の対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものについては含まない

## 有害事象や研究逸脱に関する報告の意味

### ■ 不適合報告・疾病等報告（法） 有害事象報告（指針） など

- いわばこれらは、研究にアクシデントが生じた場面の対応
- 適切な対応は、**自律的な研究実施**を意味する



45

## 本日のお話

1. なぜ 研究計画書を作成するの？
2. なぜ 個人情報保護が必要なの？
3. なぜ オプトアウトが認められるの？
4. なぜ 利益相反の申告が必要なの？
5. なぜ 疾病等（有害事象）や不適合（逸脱）の報告が必要なの？
6. **なぜ モニタリングや監査が必要なの？**
7. なぜ 今日の話が指針統合と関係あるの？

46

## 倫理審査の限界と研究の倫理性

### ■ 倫理審査はあくまで研究の事前手続

- 倫理審査でできることは、これから行われる予定の研究計画の科学的・倫理的妥当性の確保とそのための助言
- ここで承認された研究計画は、「一定程度は倫理的」であることが確保された内容。
  - ※ 現実問題として、「完璧に倫理的」であるとまでは言えない（審査能力の問題など）
- 承認された研究計画に則って研究が実施されることで、少なくとも一定程度の倫理性が確保され、研究実施の妥当性が確保される。

計画書は審査を通すもの。  
研究の実際は、また別の話。

47

## モニタリングと監査の意味

モニタリングの定義

（医学系指針）

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。

（臨床研究法）

臨床研究に対する信頼性の確保及び臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われていることを確保するため、当該臨床研究の進捗状況並びに当該臨床研究がこの省令及び研究計画書に従って行われているかどうかについて、研究責任医師が特定の者を指定して行わせる調査

48

# モニタリングと監査の意味

## 監査の定義

(医学系指針)

研究結果の信頼性を確保するため、研究がこの指針及び研究計画書に従って行われたかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう。

(臨床研究法)

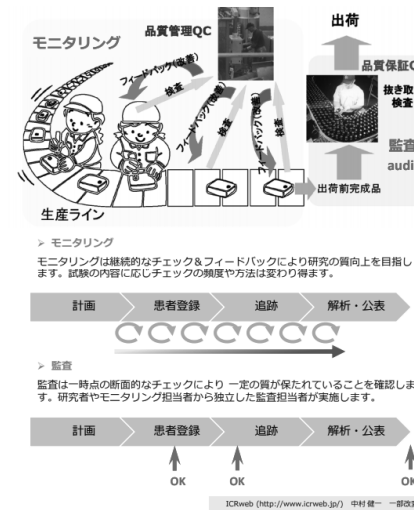
臨床研究に対する信頼性の確保及び臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料の信頼性を確保するため、当該臨床研究がこの省令及び研究計画書に従って行われたかどうかについて、研究責任医師が特定の者を指定して行われる調査。

49

# モニタリングと監査の意味

モニタリングと監査の違い

工場での生産を例にとりますと、製品の目標とする品質に近づけるため生産ライン上の製品の持続的なチェックと改善をするのがモニタリングで、出荷前完成品を抜き取り検査をして、一定の品質に保たれていること(信頼性)を確認するのが監査にあたります。



## モニタリング

→ 研究期間中に継続的なチェックと研究の改善をすることにより、研究の質を管理すること(研究の品質管理)

## 監査

→ 一時点の断面的なチェックにより、研究の信頼性が保たれていることを確認すること(研究の品質保証)

【左】  
橋渡し研究戦略的推進プログラム 拠点間ネットワーク  
モニタリングに係る取組 ワーキンググループ  
「モニタリングってなんだ!？」  
＜研究責任者／研究者編＞ 7頁より  
[http://www.mextnw.hosp.tohoku.ac.jp/handouts/002/wp/wp-content/uploads/rm/pamphlet\\_2018.pdf](http://www.mextnw.hosp.tohoku.ac.jp/handouts/002/wp/wp-content/uploads/rm/pamphlet_2018.pdf)

50

## 研究の信頼性と質の確保・管理

### ■ 承認後／研究開始後は？

【研究者にできること】

モニタリングや監査による研究の信頼性確保

【委員会にできること】

モニタリングや監査結果の評価と継続適否の判断

早期の軌道修正  
悪しき結果を最小限に

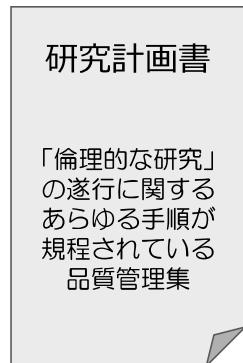
## モニタリングや監査でわかること

### ■ 研究計画書からの逸脱

- ・ ICの手續違反や同意書管理上の問題
  - … 同意書の不存在(カルテ上の記載の有無)
  - … 研究分担者以外のICの実施
- ・ 収集データの欠損や齟齬
  - … 特に、多施設共同研究
    - 主幹施設と分担施設の標準治療や検査の考え方の違い
    - (「日常診療」か「この研究のために追加する検査」か)
- ・ 目標症例数の大幅超過
  - … 特に介入研究

# 研究計画書と研究の質の確保

「倫理的な研究」であることが担保されたものであれば…



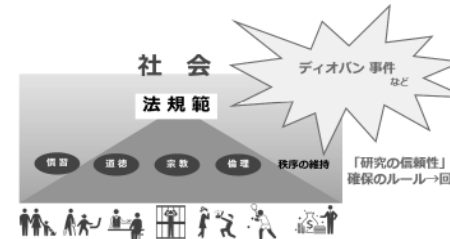
モニタリングにより  
質のチェックと改善を行う

- 研究計画書通りに研究が遂行されることにより、
  - ・ 科学的に妥当な研究が遂行される  
→ 研究分担者（特に多施設共同）が迷わずに遂行できる内容であるか？ など
  - ・ 被験者の安全が守られる  
→ 適格／不適格基準は守られているか？  
→ 安全性の情報が評価・共有できる内容になっているか？ など
  - ・ 被験者の権利・利益・尊厳が守られる  
→ インフォームド・コンセントは適切に実施されているか？ など

53

# 研究計画書と研究の質の確保

しかし、研究の内容・程度によってはモニタリングが求められないものもある（観察研究にまで求めることへの躊躇）…



モニタリングが機能していれば  
防げた研究不正（ねつ造・改ざん）

- 研究の具体的内容やその研究によるインパクトなど、様々な要素を総合的に考慮して必要性やその方法を研究者自らが検討しておく必要
  - 「指針上は求められていない」で思考停止しない。  
指針は、最高の研究倫理を保証するものではない。
  - うっかり起こり得る不適合を回避する。

54

## 科学者の行動規範

日本学術会議「声明 科学者の行動規範-改訂版-」（平成25年）

（科学者の基本的責任）

- 1 科学者は、**自らが生み出す専門知識や技術の質を担保する責任**を有し、さらに自らの専門知識、技術、経験を活かして、人類の健康と福祉、社会の安全と安寧、そして地球環境の持続性に貢献するという責任を有する。

（科学者の姿勢）

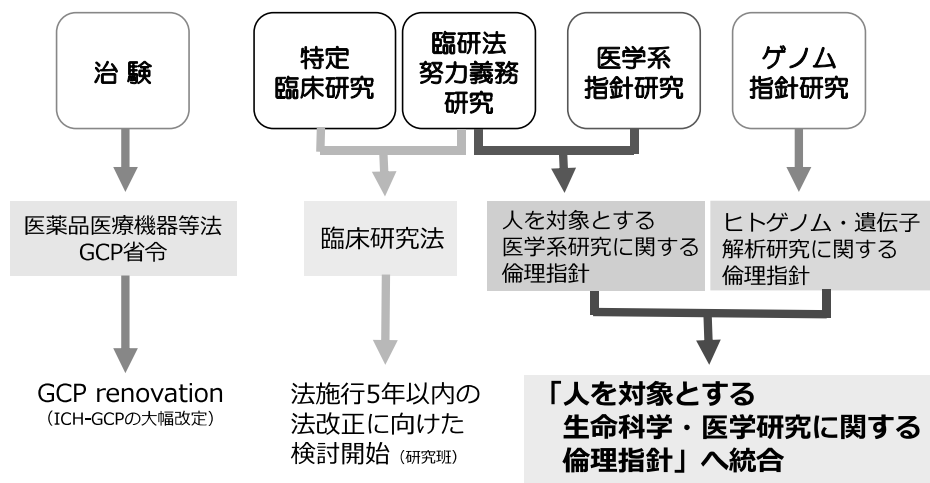
- 2 科学者は、**常に正直、誠実に判断、行動し**、自らの専門知識・能力・技芸の維持向上に努め、**科学研究によって生み出される知の正確さや正当性を科学的に示す最善の努力を払う。**

## 本日のお話

1. なぜ 研究計画書を作成するの？
2. なぜ 個人情報保護が必要なの？
3. なぜ オプトアウトが認められるの？
4. なぜ 利益相反の申告が必要なの？
5. なぜ 疾病等（有害事象）や不適合（逸脱）の報告が必要なの？
6. なぜ モニタリングや監査が必要なの？
7. **なぜ 今日の話が指針統合と関係あるの？**

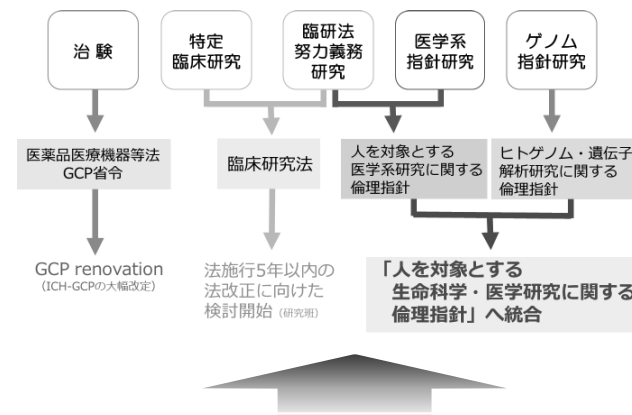
# 日本の医学研究規制の動向

(再生医療を除く)



57

# 補足：個人情報保護法関係の動向



内閣官房「個人情報保護制度の見直しに関するタスクフォース」  
総務省「研究活動における保有個人情報の取扱いに関する研究会」

58

## なぜ統合か？

### ■ 現在の医学研究の実態と整合性をとる必要

- ・ ゲノム指針は2001年3月29日制定（もう19年）
- ・ 研究の多様化とゲノム研究の位置づけ  
← 遺伝子例外主義 への批判

### ■ **ゲノム指針特有の記載**と研究マネジメントの複雑化

- ・ 研究者から独立した「個人情報管理者」
- ・ 年1回の外部有識者による実地調査
- ・ 文書が必須な同意／同意撤回 など

59

## 新統合指針の構成（新旧比較）

医学系指針	新統合指針
第1章 総則	第1章 総則
第2章 研究者等の責務等	第2章 研究者等の責務等
第3章 研究計画書	<b>第3章 研究の適正な実施等</b>
第4章 倫理審査委員会	第4章 インフォームド・コンセント等
第5章 インフォームド・コンセント等	<b>第5章 研究により得られた結果の取扱い</b>
第6章 個人情報及び匿名加工情報	第6章 研究の信頼性確保
第7章 重篤な有害事象への対応	第7章 重篤な有害事象への対応
第8章 研究の信頼性確保	第8章 倫理審査委員会
第9章 その他	第9章 個人情報及び匿名加工情報
	第10章 その他

60

## 新統合指針の構成（新旧比較）

### ■ 章の再構成

（医学系指針）

研究の担当・役割別の責務等の規定



（新統合指針）

研究における行為別の規定へ

＊ 第2章 … 責務

＊ 第3～7章 … 研究の適正手続

### ■ ゲノム研究の特徴との整合性：

「研究により得られた結果の取扱い」を  
独立した章立てに

・ ゲノム研究では、偶発的所見／  
二次的所見の取扱いは慎重である必要

→ 「知らないでいる権利」

→ 遺伝性疾患と家族への影響

・ 一方、医学系指針ではやや弱め

### 新統合指針

第1章 総則

第2章 研究者等の責務等

第3章 研究の適正な実施等

第4章 インフォームド・コンセント等

第5章 研究により得られた結果の取扱い

第6章 研究の信頼性確保

第7章 重篤な有害事象への対応

第8章 倫理審査委員会

第9章 個人情報及び匿名加工情報

第10章 その他

61

## 統合の主なポイント

### ① 中央一括審査の原則義務化

### ② 「研究協力機関」を新設・定義づけ

- ・ 軽微な侵襲（採血やQOL調査など）のみを行う施設
- ・ 倫理審査や教育の責務が免除
- ・ しかし、ICは「（共同）研究機関」の研究者が行う必要

### ③ 電子的同意（IC）を許容 など

- ・ デジタルデバイスを用いた説明・同意の取得を行う
- ・ ネットワークを介して説明・同意の取得を行う

※ 本人確認 → 説明（質問） → 同意 → 記録保管

62

## 統合の主なポイント

### ① 中央一括審査の原則義務化

### ② 「研究協力機関」を新設・定義づけ

- ・ 軽微な侵襲（採血やQOL調査など）のみを行う施設
- ・ 倫理審査や教育の責務が免除
- ・ しかし、ICは「（共同）研究機関」の研究者が行う必要

### ③ 電子的同意（IC）を許容 など

- ・ デジタルデバイスを用いた説明・同意の取得を行う
- ・ ネットワークを介して説明・同意の取得を行う

※ 本人確認 → 説明（質問） → 同意 → 記録保管

63

## 中央一括審査の原則義務化

### ■ 臨床研究法における審査形式に統一

→ 「一研究 一審査」

→ 観察研究においても同様（※ 多機関共同研究）

### ■ 「研究代表者」を新設・定義

→ 臨床研究法の「研究代表医師」と同様の義務を負う

- ・ 倫理審査委員会には、研究機関長ではなく研究代表者が  
意見を聴く流れに
- ・ SAEの厚生労働大臣報告も、研究責任者／研究代表者が行う

研究代表者／研究責任者のより自律的な  
研究マネジメントが求められる方向に！

など

64



## 本講習のねらい

医学研究倫理に関する基本的な事項の  
“なぜ”を理解する

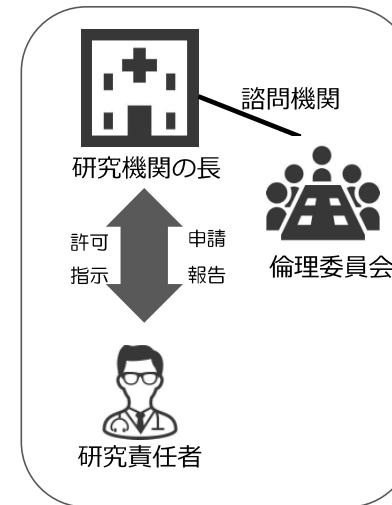
自身の研究に相応しい研究マネジメントを  
自ら考えて行えるようになる

統合指針の方向性  
臨床研究法

社会に信頼される研究遂行と  
その成果による地域・社会貢献へ！

65

## 現行の医学系指針下での研究の倫理審査

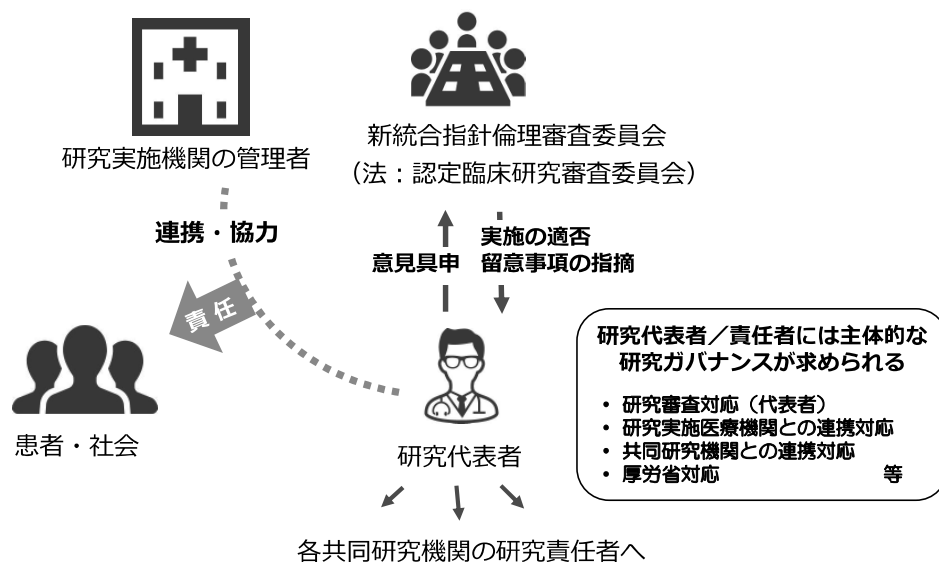


■ 研究機関の長のガバナンス下  
で研究を実施する体制

- ・ 倫理委員会は研究機関の長の諮問機関
- ・ 最終的な意思決定者としての研究機関の長

66

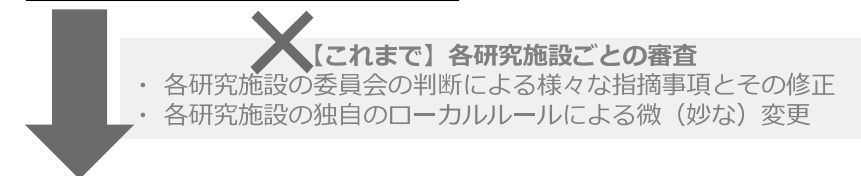
## 新統合指針（臨床研究法）下での研究の倫理審査



## この変化で何が求められるのか？①

■ 研究代表者：全体を的確に把握した対応

※ 一つの承認された研究計画書に基づく研究遂行・管理



● 計画書では研究の全体像と役割を明確化

- ・ 一つの計画書で、役割毎に必要な手順や管理方法が分かるように記載
- ・ そのためには、研究それ自体と当該研究に必要なマネジメント項目を的確に理解する必要
- ・ 各研究機関のガバナンス規定（個人情報保護など）に委ねるべきところがある場合は、その余地を残した書きぶりも必要

68

## この変化で何が求められるのか？②

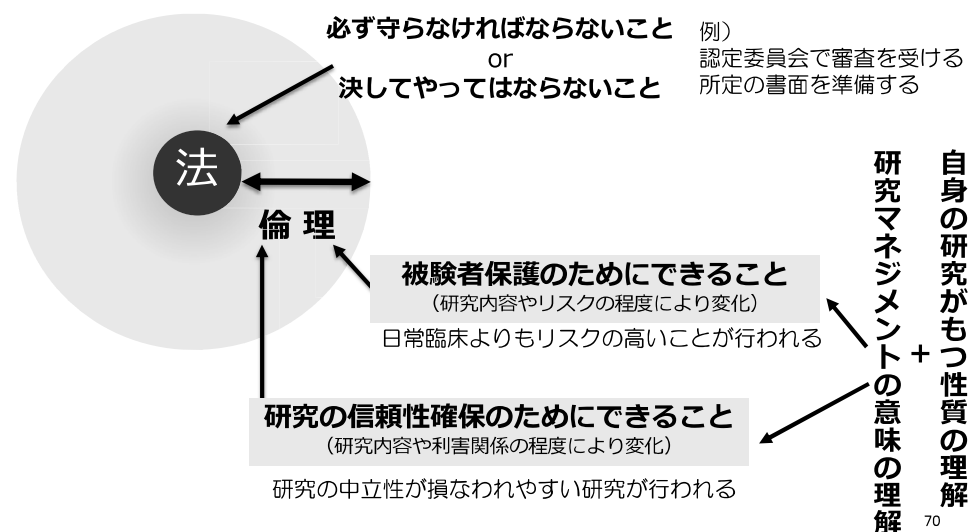
### ■ 研究責任者：自施設での責任ある行動

- 研究を実施する自施設との調整は、研究責任者が責任をもって行う必要。
  - 中央一括審査による承認後の、自施設での「許可」手続
- 自施設内のガバナンス規定を理解した上で、適正なマネジメントの実施。
  - 「知らない」では済まされない
    - 個人情報管理
    - 利益相反管理
    - 有害事象発生時の対応
    - 逸脱（不適合）発生時の対応

これらの対応の意味への  
本質的理解  
↓  
自律的なマネジメント活動

69

## 自律的な研究遂行・管理を目指して



70

みなさんのご研究を  
心より応援しています

ご相談はいつでもどうぞ

研究連携・支援センター  
臨床研究支援部門 倫理支援室  
uesugi@dokkyomed.ac.jp