

臨床研究の歴史と心構え

令和6年2月2日

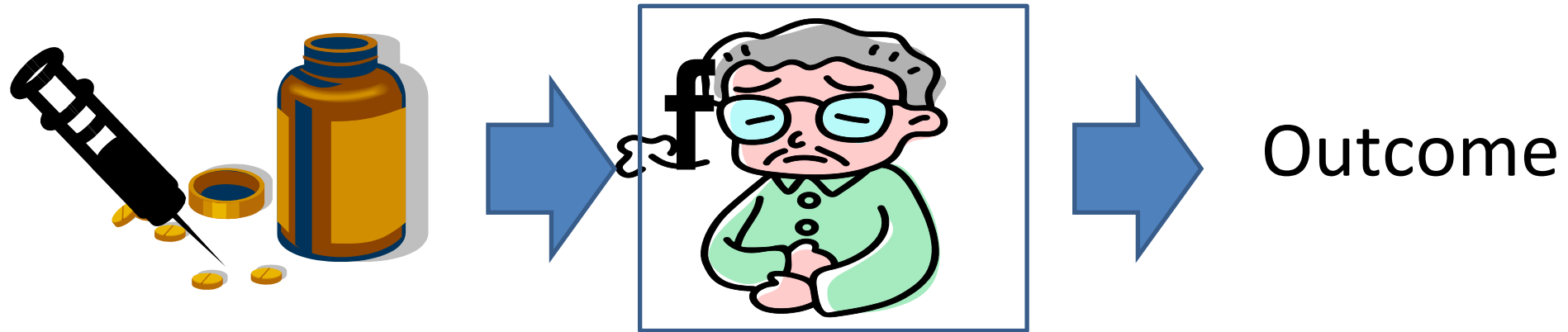
大阪大学医学部附属病院

未来医療開発部 臨床研究センター

センター長

山本 洋一

介入とは？



研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因（健康の保持増進につながる行動及び医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む。）の有無又は程度を**制御する行為**（通常の診療を超える医療行為であって、研究目的で実施するものを含む。）をいう。

医学研究

臨床研究

(Clinical Research)

臨床試験＝介入あり

(Clinical Trials)

治験

非介入研究
＝観察研究

前臨床
非臨床

★臨床研究：ひとを対象とした研究（疫学研究を含む）

★臨床試験：医学における介入研究

★治験：医薬品・医療機器等の製造

販売についての厚生労働大臣の承認を受けるために申請時に添付すべき資料のうち、臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施

一般的な臨床研究・臨床試験の定義

■ ”治験” と ”臨床研究” という場合

臨床研究 = 治験を除く臨床研究 + 疫学研究のこと

■ 臨床試験

臨床研究のうち介入のあるもの = 介入試験

ただし、臨床研究法では、定義が異なります。

臨床研究法では、“介入” という用語は使いません。

看護師が臨床研究を実施する時の最大の利点



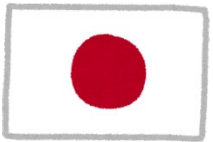
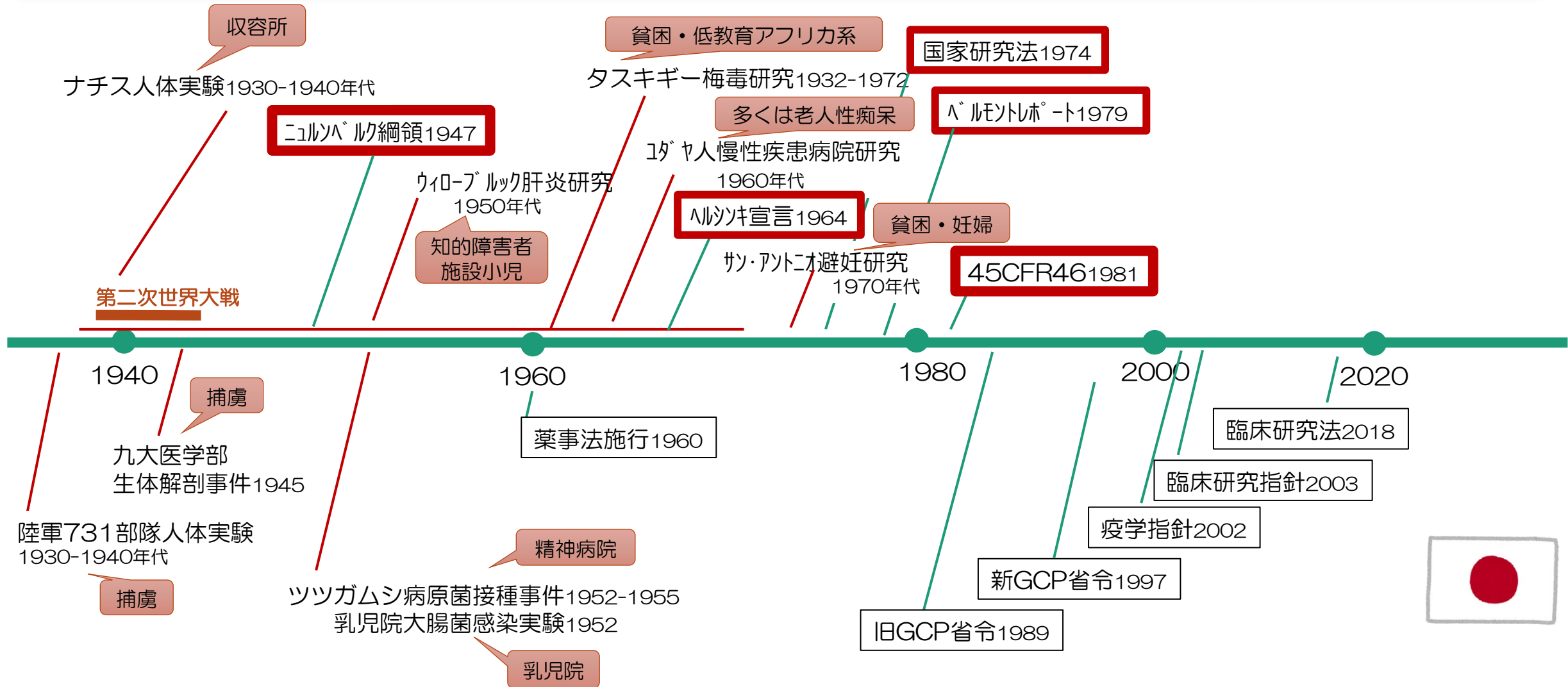
- 医療現場の経験がある。
- 患者さんに最も近い。
- 患者さんの心を良く知っている。

看護師が臨床研究を実施する時の最大の注意点



- 看護師の経験のもと、直感で動いてしまう。
例) プロトコルを確認せず、貧血があると断定する。
- 一度原点に立ち返って、臨床研究のルールを学ぶことが求められる。

臨床研究の歴史と規制



ニュルンベルク裁判



(被告席) Wikipediaより

ニュルンベルク裁判

- 第二次世界大戦中においてドイツが各強制収容所の囚人を対象に行った人体実験の罪を裁く国際軍事裁判（1945年11月20日 - 1946年10月1日）。
- この裁判はナチス党の党大会が開催されていたニュルンベルクで行われた。日本の東京裁判と並ぶ二大国際軍事裁判の一つ。
- 判事は米国、イギリス、ソ連、フランスという連合国の主要国からそれぞれ2名ずつ選ばれた。



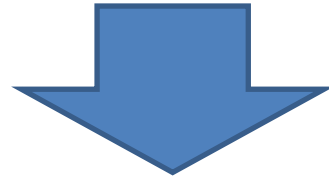
★★医者裁判で20名の医師のうち13名が有罪

医学の名のもとに行われた人体実験

- 毒ガス実験
- 高度20,000メートルに該当する低気圧にさらす超高度実験
- 低体温状態に入った人間を蘇生させる実験
- 1,000名をマラリアに感染させ、予防薬や治療薬の実験をしたマラリア実験
- X線や薬剤の暴露による断種可能な方法を検討する実験

なぜ、医師が？

- なぜ高度の教育を受けた医師（本来生命を尊重すべき医師）が、文明国ドイツで、大量虐殺、医学の名のもとに行われた人体実験に加わったのか？
- 今後、ドイツだけでなく、世界に、同様のことを繰り返さないために



ニュルンベルク綱領（1947）
Nuremberg Code

ナチスドイツで規制はなかったのか？

- 1931年道徳的理由によって、人体実験と新しい治療の規制のために、きびしい「ガイドライン」を立法化している。

「議論の余地のない明確な方法で」同意をとること。

⇒ ナチスの残虐行為やニュルンベルク裁判の時代にも、これほど道徳的で法律的に進んだ規制をもつ国はおそらくなかった。

フェイドン&ビーチャム インフォームド・コンセントより

ニュルンベルク綱領1947

第二次世界大戦中、ナチスドイツに加担した研究者たちによって、強制収容所などで数多くの非倫理的な人体実験が行われた。こうした出来事への反省から、裁判官たちが自らの責任で、ヒトを対象とする研究の実施のさいの「道徳的・倫理的・法律的概念をみたすために従うべき基本的諸原則」を設定した。

1. 医学的研究においては、その被験者の自発的同意が本質的に絶対に必要である。（星野一正訳）
など、10ヶ条より構成される。

ヘルシンキ宣言1964

ニュルンベルク綱領を踏まえながら、人間を対象とする臨床研究に関する倫理指針として、**世界医師会**によって採択された。その後複数回にわたって改訂されている。（生命科学連携推進協議会より）

ヘルシンキ宣言 2013年ブラジル フォルタレザ改訂

1, 2	序文
3-15	一般原則
16-18	リスク、負担、利益
19, 20	社会的弱者グループおよび個人
21, 22	科学的要件と研究計画書
23	研究倫理委員会
24	プライバシーと秘密保持
25-32	インフォームド・コンセント
33	プラセボの使用
34	研究終了後条項
35, 36	研究登録と結果の刊行および普及
37	臨床における未実証の治療

日本医師会訳

<https://www.med.or.jp/doctor/international/wma/helsinki.html>

ベルモントレポート1979

ニュルンベルク綱領において提起された倫理原則を、さらに突き詰めて検討し、様々な概念を統合的に体系化した。「人格の尊重 (Respect for Persons)」「恩恵 (Beneficence)」「正義 (Justice)」という3つの普遍的原則が提示されている。(生命科学連携推進協議会より)

日本の臨床研究規制の歴史

1947年ニュルンベルク綱領

世界医師会

1964年～ヘルシンキ宣言



個人情報

2005年平成17年
臨床研究に関する
倫理指針

2002年平成14年
疫学研究に関する
倫理指針

2001年平成13年
ヒトゲノム・遺伝子解析
研究に関する倫理指針

「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」

GCP

治験

2015年平成27年
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

統合指針

2017年平成29年一部改訂（個人情報保護法）

2018年平成30年
臨床研究法

統合指針

2021年令和3年
人を対象とする生命科学・医学系研究
に関する倫理指針

日本の研究規制

研究

一般診療

治験

J-GCP-based
Clinical trials

臨床研究法

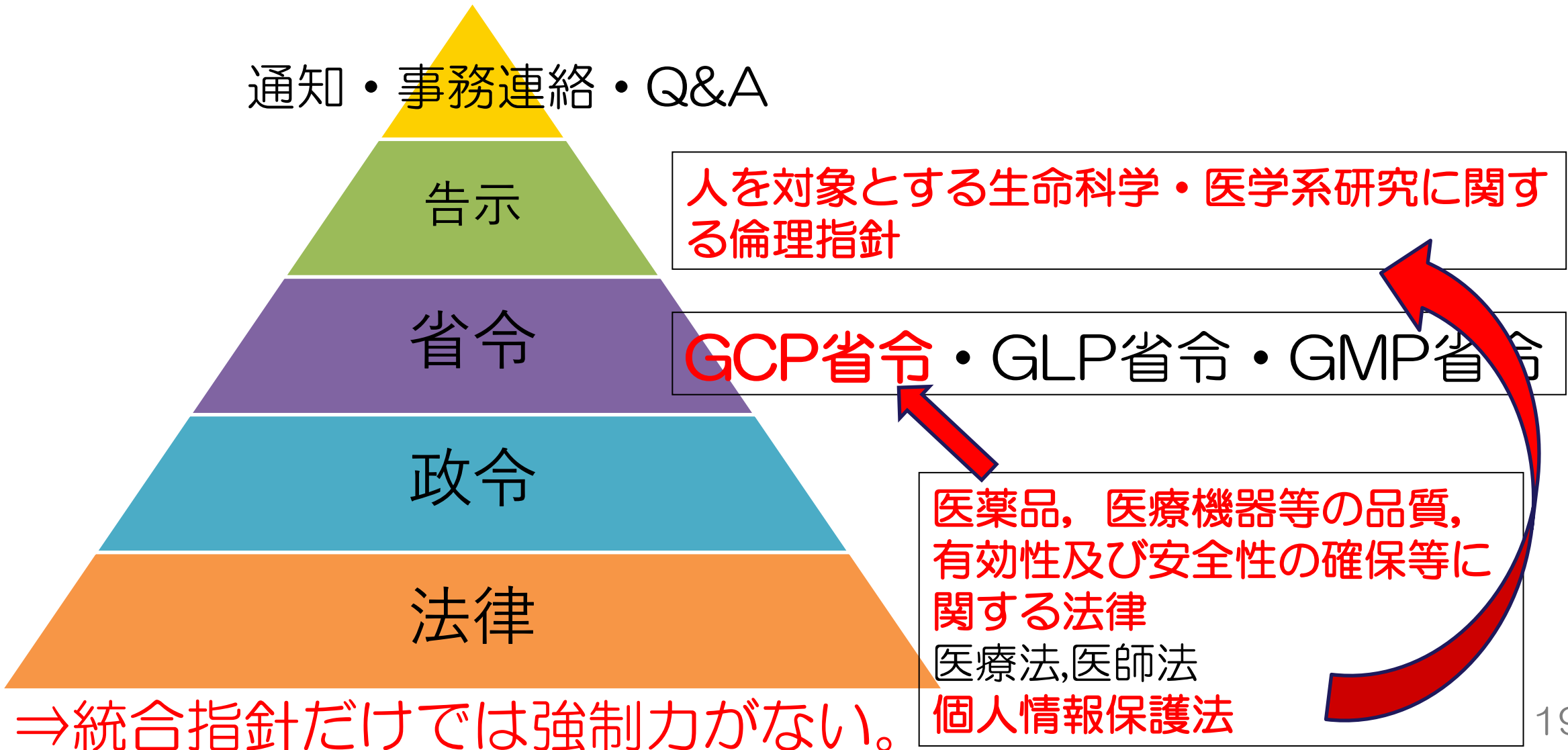
Clinical Trials Act

人を対象とする
生命科学・医学系研究
に関する倫理指針

再生医療
Regenerative
Medicine

症例報告
使用・特定使用成績調査
副作用報告（薬事報告）

日本の研究規制の構造



TGN1412事件 2006年3月 英国

- CD28-SuperMABの第1相試験。18歳から40歳までの健康ボランティア6人全員が、投与直後から全身の痛みや呼吸困難を訴え、1時間後には多臓器不全のためICU入院。
- CD28-SuperMABは、単独でT細胞を活性化することができる。
- 動物での最大安全量の500分の1で投与
- 40万円の報酬



教訓は何だったのか？

☞ プロトコールに問題

☞ 規制当局・倫理委員会は予測できなかったか？

研究と臨床の区別

		医薬品・医療機器・手技等が	
		未確立	確立している
目的	一般化可能な知識	臨床研究	臨床研究(適応内2群試験など)
	患者さんの治療	革新的治療?	診療

☑診療＝患者個人

→研究のための倫理審査は不要

☑研究＝一般可能な知識

→原則倫理審査が必要

→施設によって方針は異なります。

研究と治療の混合：臨床試験も医療だ！



With a new epidemic such as AIDS, testing experimental therapies is itself a form of health care and that access to health care must be everyone's right.

The Atlanticより

抗PD-1抗体薬

オプジーボの主な開発状況 ①

2023年7月27日現在

適応症	治療ライン	治療法	開発ステージ				
			日本	韓国	台湾	米国	欧州
悪性黒色腫	術後・1次・2次	単剤, Ipi併用 (1次のみ)	承認	承認	承認	承認	承認
非小細胞肺がん	術前アジュバント	化学療法併用	承認	承認	承認	承認	承認
	術前・術後	化学療法併用	III	III	III	III	III
	放射線治療	CRT併用, CRT/Ipi併用	III	III	III	III	III
	1次治療	Ipi併用	承認	承認	承認	承認	-
		Ipi/化学療法併用	承認	承認	承認	承認	承認
化学療法併用		承認	-	-	-	-	
2次治療	化学療法併用 (NSQ)	添付文書改訂	承認	承認	-	-	
ホジキンリンパ腫	再発/難治	ブレンツキシマブ併用	III	-	-	III	-
		単剤	承認	承認	承認	承認	承認
頭頸部がん	2次治療	単剤	承認	承認	承認	承認	承認
悪性胸膜中皮腫	1次治療	Ipi併用	承認	承認	承認	承認	承認
	標準治療無効	単剤	承認	-	-	-	-
上皮系皮膚悪性腫瘍	1次治療	単剤	申請				

※赤字は2023年5月以降の更新

オプジーボの主な開発状況 ②

2023年7月27日現在

適応症	治療ライン	治療法	開発ステージ				
			日本	韓国	台湾	米国	欧州
胃がん	1次治療	化学療法併用	承認	承認	承認	承認	承認
		Ipi/化学療法併用	III	III	III	-	-
	3次治療	単剤	承認	承認	承認	-	-
食道がん	術後アジュバント	単剤	承認	承認	承認	承認	承認
	1次治療	Ipi併用, 化学療法併用	承認	承認	承認	承認	承認
	2次治療	単剤	承認	承認	承認	承認	承認
大腸がん	1次治療	化学療法併用	II/III	-	-	II/III	II/III
	MSI-H/dMMR (1次治療)	Ipi併用	III	-	-	III	III
		単剤	承認	-	承認	承認	-
	MSI-H/dMMR (3次治療)	Ipi併用	承認	承認	承認	承認	承認*
肝細胞がん	術後アジュバント	単剤	III	III	III	III	III
	1次治療	Ipi併用	III	III	III	III	III
	2次治療	Ipi併用	II	II	承認	承認	II

オプジーボの主な開発状況 ③

2023年7月27日現在

適応症	治療ライン	治療法	開発ステージ				
			日本	韓国	台湾	米国	欧州
腎細胞がん	術後アジュバント	単剤	III	-	-	III	III
		Ipi併用	承認	承認	承認	承認	承認
	1次治療	TKI併用	承認	承認	承認	承認	承認
		Ipi/TKI併用	-	III	III	III	III
2次治療	単剤	承認	承認	承認	承認	承認	
尿路上皮がん/膀胱がん	術前術後アジュバント	化学療法併用	III	III	III	III	III
	術後アジュバント	単剤	承認	承認	承認	承認	承認
	1次治療	Ipi併用, 化学療法併用	III	III	III	III	III
	2次治療	単剤	II	承認	承認	承認	承認
	卵巣がん	1次治療	ルカバリブ併用	III	III	III	III
原発不明がん	-	単剤	承認	-	-	-	-
悪性中皮腫 (胸膜を除く)	1次又は2次治療	単剤	申請	-	-	-	-
フラットドーズ	240 mg (2週間隔)		承認	承認	承認	承認	承認
	360 mg (3週間隔)		承認	承認	承認	承認	承認
	480 mg (4週間隔)		承認	承認	承認	承認	承認

前日昼から高齢者が列 ワクチン予約、市長謝罪の大混乱

🔒 有料記事

堀之内健史 2021年5月12日 21時44分



検討（1）

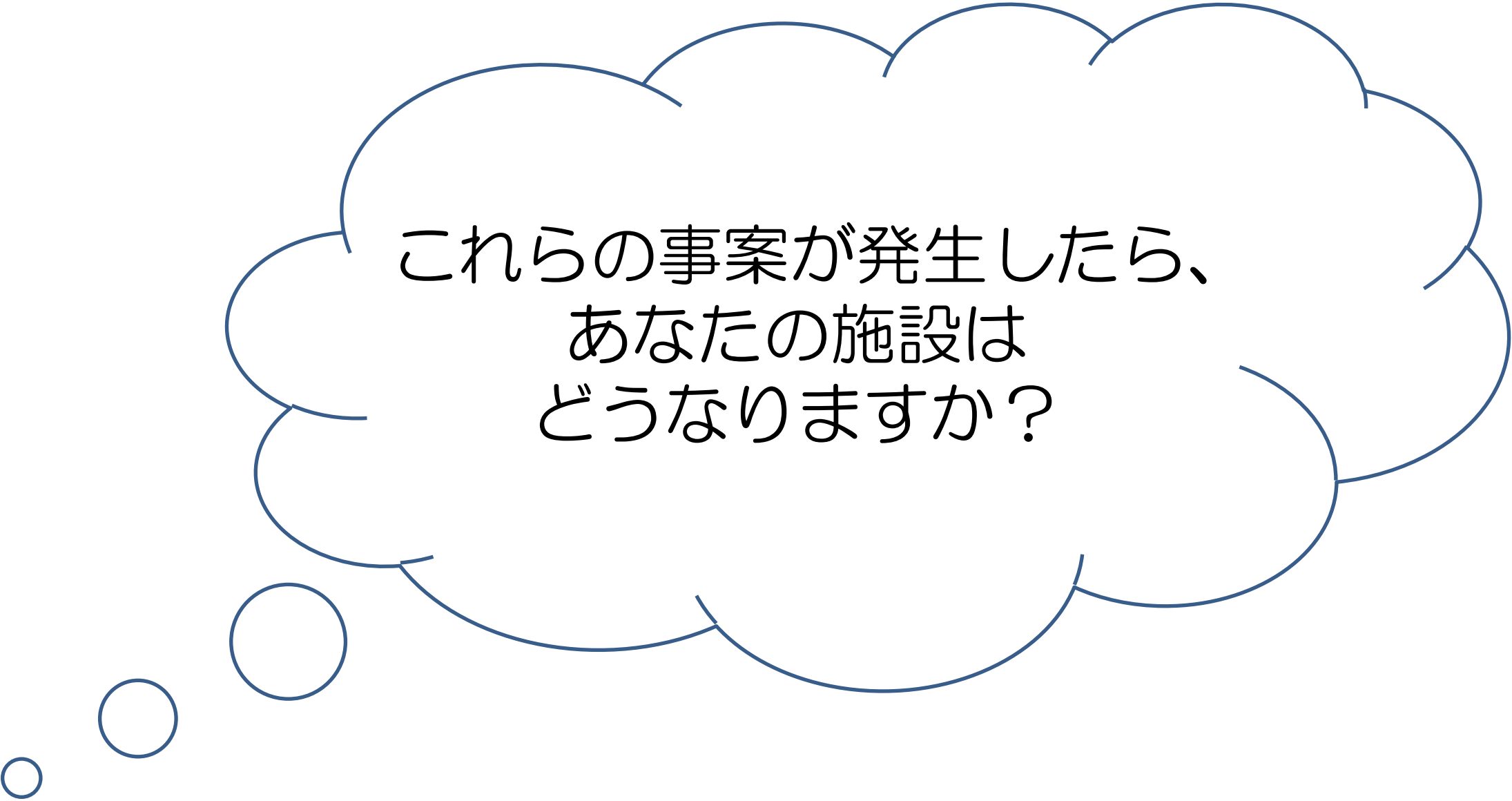
臨床試験において、初回投与日の投与前検査の好中球数が、適格基準では、 $1500/\text{mm}^3$ 以上であるが、 $1480/\text{mm}^3$ であった。臨床上、問題ないと判断し、試験薬を投与した。

検討（2）

ある臨床試験に参加を次回説明予定。エントリー基準にあてはまるように（除外基準にあたらぬように）、薬剤の変更を行い、その旨カルテに記載した。

検討（3）

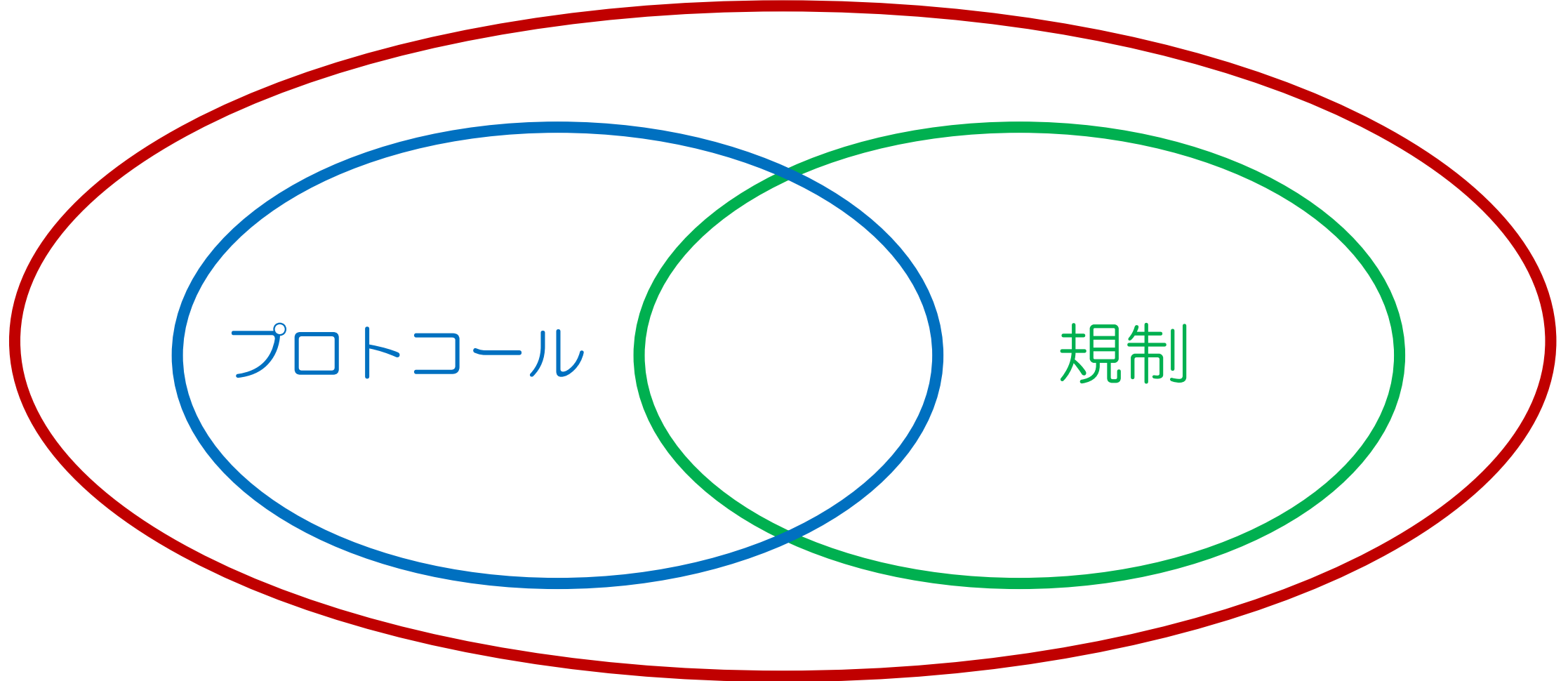
臨床研究計画書に規定された服薬後2時間の血圧測定について、患者さんの負担を軽減するため、服薬直後に血圧を測定し、2時間後の値として記録した。



これらの事案が発生したら、
あなたの施設は
どうなりますか？

メッセージ

被験者保護





大阪大学最先端医療イノベーション棟

ご清聴ありがとうございました。