

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

1) 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

2) 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>

3) 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>

4) 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「提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得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>

5) 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¹を採用する。すべての JCOG 研究に適用する。

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¹は以下のとおり。

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

- 5) 第三者審査 (Independent Review)
- 6) インフォームドコンセント (Informed Consent)
- 7) 候補者を含む被験者の尊重 (Respect for Potential and Enrolled Subjects)

なお、Emanuel らの倫理要件は 2004 年に“研究を実施する地域社会との連携 (Collaborative partnership)”の 1 要件が追加され 8 要件²となっているが、この 8 つめの要件は、主に発展途上国で行われる治験を想定したものであり、やや難解でもあること、および 1 つめの要件が最も重要な「Social or Scientific Value」である方が望ましいと考えられることから、JCOG としては上記の 7 要件を採用する。

2 : Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, et al. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. J Infect Dis. 2004;189:930.

1) 社会的/科学的価値：Social/scientific value

【考え方】

臨床研究はそれにより得られる結果が価値あるもの (valuable) でなくてはならない。

「価値」とは、医療の進歩・発展に直接貢献すること、または直接貢献するものでなくても、人体の仕組みの解明に役立つ重要な知見等、将来の医療の進歩に結びつくことも含む。

「どんな研究に価値があるか」を説明するのは困難なため、「価値がない研究」を定義することにより背理的に「価値」を説明する。JCOG では以下のようなものを「価値がない」とする。

- ① 臨床的に意味のない仮説
- ② 一般化できない結果しか得られない研究
- ③ 既に分かっていることしか導き出せない研究
- ④ 他の研究との無駄な重複

「臨床的に意味があるかどうか」は、「日常診療における医学的意思決定を変えるかどうか」および「その意思決定の変更が患者の利益になるかどうか」により判断する。

研究対象患者に対して現在行われている意思決定は何か (標準治療は何か)? その問題点や限界は何か? 研究の結果が得られたら (ポジティブな結果の場合、ネガティブな結果の場合、それぞれ) 意思決定はどう変わるか (どう改善するか)? を考える。結果が出ても意思決定が変わらなると予想されるなら、それは価値のない研究である。従って「標準治療は何か?」を明確にすることは極めて重要である。

【実践】

各研究グループは、プロトコルコンセプト作成およびプロトコル作成において以下を実践し、データセンター/運営事務局はそれを支援する。

- ① 研究の結果により臨床的意思決定の何が、どう変わるのかを明確にする。
 - ② 研究対象に対する標準治療は何か? を明確にする。
 - ③ 研究が実施される分野および研究対象についての、最新で網羅的な知識 (thorough knowledge) に基づいて研究を計画する。
 - ・ 教科書や診療ガイドライン等、既に確立している知識を十分に踏まえる。
 - ・ コンセプト、プロトコルの背景には、当該研究に都合のよいことだけでなく、都合の悪いことも含めて網羅的に記載する。
 - ・ 現在行われている他の臨床試験について網羅的に把握して無駄な重複を回避する。
- UMIN 臨床試験登録システム (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)、米国の ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>) を利用する。

プロトコル審査委員会および運営委員会は上記①～③が満たされたプロトコルコンセプトおよびプロトコルのみを承認する。

2) 科学的妥当性：Scientific validity

【考え方】

「科学的に妥当」とは、広く正しいと認められた科学的原則（generally accepted scientific principle）に基づいて研究を実施し、正しい結果を出すことである。

新しい治療の考案が独創的で斬新なアイデアに基づいてなされることは、大幅な治療効果の改善に結びつく可能性がある点で是とされるが、一方、その治療を“独創的で斬新な”方法によって評価することは必ずしも「科学的に妥当」とはみなされない。広く読まれている教科書や総説、ガイドラインで認められている方法に基づいて臨床試験を行うべきである。

【実践】

- データセンター/運営事務局は、十分な知識と経験を有する統計家とデータマネージャーの確保・育成に努め、正しいと認められた科学的原則に従って研究の計画と実施を支援し、データおよび解析結果の正確性（accuracy of results）を確保する。
- 参加施設の研究者および CRC は Case Report Form により正確なデータを提出する。
- プロトコル審査委員会は正しいと認められた科学的原則に従ってプロトコルコンセプトおよびプロトコルの審査を行う。効果・安全性評価委員会は適切な中間解析審査を行う。監査委員会および監査担当者はデータの正確性を確保する品質保証を行う。

3) 適正な被験者選択：Fair subject selection

【考え方】

被験者の選択は公正（fair）でなければならない。

「選択が公正である」には以下の3つの視点がある。

- ① 選択は科学的な理由によって行われる必要がある

臨床試験への参加を依頼しやすい人、例えば製薬企業の社員、その病院の職員、その大学の学生、囚人等は、社会的弱者（vulnerable subject）とみなされ、不当に勧誘してはならない。また、逆に科学的根拠がないにもかかわらず、特定の集団や個人を除外することも公正でない。
- ② 試験の結果から利益を得る集団と被験者集団が異なってはならない

発展途上国でエイズ薬開発の治験を行い、先進国で承認・販売を行うことや、抗癌剤の早期開発試験を専ら米国で行い、有効性/安全性が確認されたのち日本で後期開発を行うことなどは、公正でないと言える。
- ③ 被験者のリスクが最小化され、利益が最大化されるように選択すべき

効果が期待できない患者や過度のリスクを負うことが予想される患者は除外されなければならない。

【実践】

- 研究グループ、データセンター/運営事務局、プロトコル審査委員会は、適切な患者選択規準（適格規準・組み入れ規準）および除外規準を設定する。
- データセンターは、不適格患者を登録しない仕組み、不適格患者が登録されてしまった時に適切に問題が解決される仕組みを構築・維持する。

4) 適切なリスク/ベネフィットバランス：Favorable risk-benefit ratio

【考え方】

「適切なリスク/ベネフィットバランス」は3つの側面で捉えられる。

- ① 被験者のリスクを最小化すること (minimize risk)
- ② 被験者や社会に対するベネフィットを最大にすること (maximize benefit)
- ③ リスクとベネフィットの適切なバランス (risk/benefit balance)

【実践】

- 研究グループ、プロトコル審査委員会は、標準治療と試験治療のリスク/ベネフィットバランスを吟味し、試験治療により上乗せされるリスクと、試験治療を行うことで期待されるベネフィットのバランスが取れた試験計画を立案する。
- 研究グループ、データセンター/運営事務局、プロトコル審査委員会は、プロトコルが適切な治療変更規準（減量規準や中止規準）を設定していることを確認し、臨床試験の実施に当たってはこれらの規準が実際に遵守されているかどうかをモニタリングにより把握し、プロトコルが遵守されていることを確認する。
- 研究グループ、データセンター/運営事務局、効果・安全性評価委員会は、重篤な有害事象や予期されない有害事象が発生した際に速やかに情報を共有して不必要な繰り返しを防ぐ仕組みを構築・維持する。また、適切な中間解析を行う。

5) 第三者審査：Independent review

【考え方】

上記の1)から4)の要件は研究者自らが実現すべき要件であり、それらすべてを満たしているかどうか、研究の当事者以外の第三者審査により認められなければならない。

【実践】

- プロトコル審査委員会は上記の1)～4)が満たされていることをプロトコル審査を通じて担保する。
- ただし、JCOG プロトコル審査委員会は、一部外部委員を含むが主体は研究グループの研究者による peer review の仕組みであるため、「臨床研究に関する倫理指針」による「倫理審査委員会」の要件は満たしていない。そのため JCOG 試験の実施において、「第三者審査」の要件を満たすためには、参加医療機関の倫理審査委員会審査に基づく医療機関の長の承認が必須となる。

6) インフォームドコンセント：Informed consent

【考え方】

上記1)から4)のすべてを満たしていることが第三者審査で認められた研究について、被験者本人から十分な理解に基づく自発的同意を得る。

インフォームドコンセントに求められる原則は以下の3つである。

- ① 情報 (information)：適切かつ十分な情報を提示する
- ② 理解 (comprehension)：提示した情報の適切な理解が必要
- ③ 自発性 (voluntariness)：十分な情報を適切に理解した上での自発的な同意が必要

【実践】

- 研究グループ、データセンター/運営事務局、プロトコル審査委員会は、適切な説明文書を作成する。
- 参加施設の施設研究責任者は、インフォームドコンセントに関する研究者の教育/訓練、CRC による支援の推進に努める。

- ・ 監査委員会は、施設訪問監査において同意文書を読覧し、適切に同意が得られていることを確認する。

7) 候補者と被験者の尊重： **Respect for potential and enrolled subjects**

【考え方】

研究に実際に参加した被験者のみならず、研究に参加する可能性のある人も含めて、被験者スクリーニングの段階から研究終了まで被験者は「人」として尊重されなければならない。

【実践】

- ・ 研究グループ、参加施設の研究者（CRC を含む）、データセンター/運営事務局、各委員会は、適格患者のスクリーニング段階以降のすべての研究プロセスにおいて、プライバシーの保護、研究参加後の同意の撤回の自由の担保、研究開始後に新たに判明した情報の提供、（プロトコール治療終了後も含めて）適切な治療/ケアが受けられていることの継続的な確認/監視、ならびに研究の結果/成果を知らせることに努める。