

—特集 [臨床研究をはじめてみよう! (2)]—



臨床研究を行う意義と研究計画の立て方

山口 博樹

日本医科大学血液内科

はじめに

臨床研究とは、症例に関しての様々な臨床的な問題点、いわゆるクリニカルクエスチョンを解決するために行われるものである。臨床研究には、大きく3つあり、症例報告や連続症例研究などの記述的研究、観察結果を統計的に解析する観察研究、新規の治療薬などの医学的介入を行う臨床試験がある。近年では製薬企業などが主導して行う新規治療薬開発の国際大規模臨床試験などが大きな注目を集めるが、症例報告などの記述的研究も観察研究や臨床試験の出発点として重要であることは言うまでもない。また基礎科学研究の発展によって基礎医学研究では、人体の構造、その組織の成り立ちや機能、病気の発生の機序などを細胞や動物などを用いて明らかにすることが行われてきたが、臨床研究においても症例から得られた細胞や組織を解析する疾患志向型研究が行われるようになり基礎医学研究と臨床研究の両方の要素をもった研究も多くなってきている。特に基礎医学研究で発見された知見を臨床に応用するためのトランスレーション研究や実臨床のクリニカルクエスチョンやニーズを出発点として基礎医学研究でその解決をするリバーストランスレーション研究などが盛んに行われる様になった。

例えば新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus Disease 2019: COVID-19) によって私たちの生活は一変したが、COVID-19 に関しても 2019 年末に中国湖北省武漢市で原因不明の肺炎が多発しているという症例報告があり¹、リバーストランスレーション研究によってその原因が Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) であることが明らかにされた²。そして観察研究によって SARS-CoV-2 の感染予防方法や、COVID-19 の重症化リスクなどが明らかにされ³、基礎医学研究で開発された mRNA ワクチンをトランスレーション研究として臨床試験が行われ⁴、実臨床において COVID-19 に対しての mRNA ワクチンが使用できるようになり、人類はコロナ禍を克服しつつある。

このようにわれわれの先輩たちが多くの臨床研究を行うことで現在の医学知識や医療技術は発展してきて

おり、われわれも今後臨床研究を行うことでさらにこれらの発展を進めなくてはならない。そこで本稿ではこれから臨床研究を行うにあたりどのように研究計画を立案すべきかを「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針⁵」に関して概説をする。

臨床研究における倫理審査の重要性

われわれが臨床研究を行うには、作成した研究計画が科学的に妥当なもので社会的な意義があり、倫理的な問題がないか審査を受ける必要がある。これは過去にナチスドイツによる人体実験、タスキギー梅毒研究、ゲルシンガー事件などの人権侵害のある人体実験が行われたことや⁶、本邦で起きたディオバン事件のような研究不正があったことから、研究の科学性、倫理性、公正性を確保する必要があるためである。このようなことから臨床研究はヘルシンキ宣言⁷や人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針⁵を遵守して行われる必要がある。これらに基づいて作成した研究計画は倫理審査委員会で審査を受けることになる。

なお人を対象とする医学系研究の中には、臨床研究法に基づき行われる特定臨床研究や医薬品医療機器等法 (GCP 省令) に基づき行われる医薬品などの承認目的で行われる臨床試験があるが、これらは人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ではなくそれぞれの法律に基づき審査され承認、実施許可がなされる。研究者は自分の研究がどの区分にあたる研究なのかを見極める必要がある。医薬品や医療技術の有用性を検証する介入研究を行う場合は基本的には特定臨床研究に該当することが多い。詳細に関しては本特集の特定臨床研究の項を参照していただきたい。

科学性・社会的意義のある研究計画の必要性

研究の質や信頼性の低い研究から得られる結論は社会的意義も少なく、そのような科学性のない研究に研究対象者を参加させることは倫理的に問題がある。後述するように研究の中には研究対象者に少なからず侵襲があるものがあるが、その研究に科学性があり、その結果に社会的意義があるからこそ倫理的に侵襲が受

け入れられることになる。このため研究申請者は科学性・社会的意義のある研究計画を作成する必要がある。

科学性・社会的意義のある臨床研究計画を立てるには、実臨床で発生する多くのクリニカルクエスチョンを、学術的な「問い」であるリサーチクエスチョンに明確化する必要がある。研究者は、“FIRMNESS”と呼ばれる8つのポイント（Feasible（実施可能な）、Interesting（科学的に興味深い）、Relevant（実際に重要な、意義のある）、Measurable（測定可能な）、Novel（新規性がある、独創的な）、Ethical（倫理的に許容された）、Structured（構造化されている）、Specific（具体的に明確化された））に留意をし、研究計画に最低限必要な要素として、どのような研究対象に、どのような要因や介入をすること、何と比較することで、どのような結果になるかの4つの項目を考える必要がある⁸⁹。そしてリサーチクエスチョンに対しての答えを仮説として設定をして、この仮説を証明するために研究計画は立案されるべきである。研究目的と主要評価項目の整合性がとれているか、科学的に検証をできる主要評価項目が設定されているか、科学的に検証をできる主要評価項目が設定されているかに関しては、研究対象者数の設定や研究デザインを決める場合に統計学的に検証が必要となることもある。研究立案やその解析における統計に関しては本特集の統計解析の項を参照していただきたい。

研究デザインに関して

研究者は自分の立案した研究目的と主要評価項目を検証するために適切な研究デザインを選択することになる。研究デザインには、介入研究と観察研究がある。投薬や手術などの医療行為を伴う研究のなかで、(1) 通常の診療を超えており、かつ研究目的で行われるもの、(2) 通常の診療と同等であっても、割り付けて群間比較するものは介入研究であり、それ以外の研究は観察研究である。

介入研究には、研究対象者を無作為（ランダム化）に割付する無作為比較試験と割付をしない非無作為比較試験の2つがある（図1）。介入研究の場合は、厚生労働省が整備するデータベース（Japan Registry of Clinical Trials：jRCT）等の公開データベースに、当該研究の概要をその実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて更新しなければならない。

観察研究には、比較対象の有無によって記述的研究（症例報告など）と分析観察研究に分類される。分析的観察研究は、要因と評価項目を同時点に解析する（1

回のみ解析）横断研究と、ある一時点の要因を解析しておき、それと異なる時点の評価項目を数回にわたって解析する縦断研究がある。縦断研究には、最初に要因を解析して、その後前向きに評価項目を解析するコホート研究と、最初に評価項目を解析し、過去の要因を後ろ向きで解析するケース・コントロール研究がある（図1）。

それぞれの研究にはメリット・デメリットがある（表1）。例えばコホート研究は交絡因子をあらかじめ設定することが出来るため、要因と評価項目の関係を調べるのにもっとも適した観察研究ではあるが、研究によっては評価項目の解析に長い時間がかかる場合や、研究期間中に研究対象者が脱落してしまう場合などもあり研究結果が出るまでに多くの労力や費用が必要な場合がある。研究者は自分のリサーチクエスチョンに対しての仮説をどの研究デザインで解析することが良いのかをそれぞれの研究のメリット・デメリットをふまえて十分検討する必要がある。

研究計画書における倫理的重要事項に関して

研究者が研究計画書を作成するうえで倫理的に重要な事項に関して解説をする。

1. 侵襲に関して

介入研究の場合はすべて侵襲があることになり、観察研究であったとしても研究対象者から血液や組織を採取する場合、アンケートなどで時間的な拘束をする場合、その内容で精神的な苦痛を与える可能性がある場合は侵襲があることになる。侵襲の中でも労働安全衛生法に基づく一般健康診断で行われる採血や胸部単純レントゲン撮影と同程度の採血や放射線照射する場合や、診療における穿刺、切開切除、採血などの際に研究対象者に身体や精神に負担のかからない上乘せをして検体を採取する場合などは「軽微な侵襲」として区別をして取り扱われる。ただし採血は成人の研究対象者にとっては「軽微な侵襲」であっても小児では「軽微な侵襲」ではない場合もあり、研究対象者によって「軽微な侵襲」かどうかは変わるので注意が必要である。一方で自然排泄される尿・便・喀痰、唾液・汗などの分泌物、抜け落ちた毛髪・体毛の採取、表面筋電図、心電図などは侵襲はないと判断される。侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって通常の診療を超える医療行為を伴うものを実施しようとする場合には、当該研究に関連して研究対象者に生じた健康被害に対する補償を行うために、あらかじめ、保険への加入その他の必要な措置を適切に講じる必要がある。



図1 人を対象とする生命科学・医学研究の研究デザイン

表1 臨床研究デザインによる研究を行ううえでのメリット・デメリット

研究の種類	介入研究	観察研究			
		記述的研究	横断研究	コホート研究	ケース・コントロール研究
メリット	エビデンスレベルが高い研究成果が得られる	比較的短時間で実施することができる	比較的短時間・低コストで実施することができる 要因と評価項目との関係を検証できる	要因と評価項目の関係を検証するのに一番適している	要因と評価項目の関係を短期間・低コストで検証できる
デメリット	倫理的に研究対象者が限定されるため実際の臨床現場との乖離が生じることがある	「要因と評価項目との関係」や「治療・予防法の効果」を検証できない	要因と評価項目の因果関係は検証できない	評価項目の解析に時間と費用がかかる	対象者の設定によって選択バイアスが生じる可能性が高い

2. 個人情報に関して

個人情報とは、生存している個人を特定できる情報のことを意味する。顔、指紋などの身体情報やマイナンバー、免許証番号などだけでなく、遺伝子に関する個人識別符号に該当するゲノムデータ（全核ゲノムシーケンス解析、全エクソームシーケンス解析、全ゲノム SNP タイピングデータ、互いに独立な 40 カ所以上の SNP から構成されるシーケンス解析、9 座位以上の 4 塩基 STR 解析）は個人情報である。また病歴などの臨床情報の多くは、個人情報の中でも本人に対する不当な差別、偏見その他の不利益が生じないようにその取扱いに特に配慮を必要とする要配慮個人情報と定義されている。

臨床研究においては、個人情報を匿名加工情報や仮

名加工情報に変換することによって個人情報を保護することになる。匿名加工情報とは、特定の個人を識別することができないよう加工して得られる個人に関する情報で、この情報からは特定の個人を再識別することはできない。一方仮名加工情報とは、他の情報と照合しない限り特定の個人を識別することができないよう加工された個人情報で、これまで対応表などを作成して連結可能匿名化をしていた個人情報などが含まれる。

3. インフォームド・コンセント (IC) に関して

臨床研究を行うにあたり、研究者は行う研究の十分な情報を研究対象者に与えて、研究対象者の自由意志のもと研究に協力してもらうことが重要である。例えば研究対象者の主治医が行う臨床研究において、研

究対象者がその研究を断ってもその後の診療上での不利益を受けないことを保証するなどの配慮が必要である。ICに関しては、研究の侵襲の有無、介入の有無、匿名化の状況等によって、同意の取得方法が変わってくる。

新たに試料・情報を取得して研究を実施する場合は、原則として文書によるICが必要であるが、侵襲はあるが介入がない場合や人体から取得された試料を用いる場合は、口頭+記録でも可能である。口頭による説明は、個別や対面ではなく、説明会の開催や電話でも可能であるが、同意の意思は集団ではなく個々の研究対象者ごとに確認が必要である。侵襲や介入がなく、人体から取得された試料を用いない場合においても、研究対象者の病歴等の臨床情報は要配慮個人情報となったため、原則的に文書または口頭での同意が必要である。

一方、既存試料・情報を用いて研究を実施しようとする場合は、ICを必要としないこともあるが、多くの研究においては研究に関する情報を研究対象者に通知又は公開し、拒否できる機会を設けるためオプトアウトが必要である。

4. 遺伝子変異解析の研究に関して

近年次世代シーケンサーなどの登場によって疾患の原因や治療の予後因子を探索する目的で遺伝子解析を行う臨床研究が多くなってきた。このため遺伝子解析を行うことによる新たな倫理的な問題点が指摘されるようになった。

上述のように次世代シーケンサーを用いて全ゲノム解析をしたシーケンス解析結果は、個人が特定できる個人情報として取り扱われることになる。このことは匿名加工情報や仮名加工情報と紐づいた試料を解析する際に個人情報保護の観点からは注意が必要である。しかし全ゲノム解析をしたシーケンス解析結果は学術的には個人情報ではあるが、現実的にそのシーケンス結果だけで個人を特定することはほぼ不可能である。ICにおいて、シーケンス結果の取り扱いを配慮し個人情報を保護していることへの同意が得られれば研究を行うことが可能であると解釈をしている。

また次世代シーケンサーによって網羅的に遺伝子変異解析を行うと、二次的に研究目的ではない遺伝性疾患の原因遺伝子などを同定してしまうことがある。例えば急性骨髄性白血病に対して予後因子を解析するために網羅的遺伝子変異解析をした結果、常染色体優性遺伝のLi-Fraumeni症候群の原因遺伝子変異である胚細胞由来のTP53変異を発見してしまうことがある。このように偶発的に遺伝性疾患の原因遺伝子変異や研

究対象者の健康に重大な影響を与える可能性が高く開示をして知らせた方が良いと考えられている遺伝子変異が発見された場合に、その結果を開示することで研究対象者やその家族において疾病の発症前診断や重症化の予防につながるといった利益を受ける可能性がある。一方でその結果を開示されたために研究対象者やその家族が自身の健康への不安や、社会的差別などといった不利益を受ける可能性も考えられる。このことを考慮して研究のIC時には偶発的なこれらの発見に関して開示をする利益と不利益を十分に説明して、開示をしないという選択肢や、開示を希望してもその後撤回できることをきちんと説明をする。これらの開示に関する利益や不利益に関して必要があれば研究対象者に対しての遺伝カウンセリングを行う。日本医療研究開発機構(AMED)のゲノム創薬基盤推進研究事業では、研究対象者の健康に重大な影響を与える可能性が高く開示をして知らせた方が良いと考えられている遺伝子変異のリストやその開示方法などに関して提言をしており参照していただきたい¹⁰。

おわりに

本稿ではこれから臨床研究を行うにあたりどのような研究計画を立案すべきかを「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に関して概説をした。繰り返しにはなるが、われわれの先輩たちが多くの臨床研究を行ってきたことで現在の医学知識や医療技術の発展があり、われわれも今後臨床研究を行うことでさらにこれらの発展を進めていかななくてはならない。本稿が多くの先生方の臨床研究計画を立てる際に参考になれば幸いである。なお個人情報に関しては2020年に個人情報保護法が改正され、このことをふまえて2022年4月より人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針も改定された。本稿の執筆中に改訂されたため一部内容が改定前に沿った内容になっている場合がある。本稿だけでなく最新の倫理指針を参照して研究計画書を作成していただきたい。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Li Q, Guan X, Wu P, et al: Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199-1207.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-273.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al: Clinical features of

- patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
4. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al: Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med* 2021; 385: 320-329.
 5. 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省: 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針. <https://www.mhlw.go.jp/content/000909926.pdf>
 6. Allan M. Brandt (December 1978). "Racism and Research: The Case of the Tuskegee Syphilis Study". *The Hastings Center Report* 8: 23-24.
 7. World Medical Association (2013). "Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects". *JAMA* 2013; 310: 2191-2194.
 8. 福原俊一: リサーチ・クエスションの作り方. 東京: 健康医療評価研究機構; 2008.
 9. 関根郁夫, 鈴木敏夫, 山田武史ほか: 臨床研究の進め方. *肺癌* 2020; 60: 292-297.
 10. 「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提

言—その1: がん遺伝子パネル検査を中心に (改定第2版)」及び「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その2: 次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針 (改定版)」の公開. <https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20200121.html>

(受付: 2022年5月20日)

(受理: 2022年5月25日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。