

臨床研究倫理と計量生物学

— 日本計量生物学会 試験統計家認定制度 —

大門 貴志 | Daimon Takashi

兵庫医科大学 大学院医学研究科 生物統計学 教授

■ 2003年大阪大学大学院基礎工学研究科情報数理系専攻統計数理講座博士後期課程修了、博士（工学）。先端医療振興財団臨床研究情報センター研究員、静岡県立大学大学院薬学研究院医薬品情報解析学講座講師、大阪大学医学部附属病院未来医療センター特任講師、兵庫医科大学数学准教授、医療統計学准教授を経て、2015年より現職。所属学会は日本計量生物学会（評議員（社員）・理事）。



長谷川 貴大 | Hasegawa Takahiro

塩野義製薬(株) 医薬開発本部 解析センター長

■ 2003年慶應義塾大学大学院理工学研究科開放環境科学専攻博士前期課程修了、修士（工学）。同年塩野義製薬(株)入社。2010年国立保健医療科学院研究課程修了（Doctor of Public Health）。2023年より現職。所属学会は日本計量生物学会（評議員（社員）・理事）。



手良向 聡 | Teramukai Satoshi

京都府立医科大学 大学院医学研究科 生物統計学 教授

■ 1985年神戸大学理学部数学科卒業。同年から製薬企業勤務、2002年京都大学医学部助手、助教授／准教授、金沢大学特任教授を経て、2014年より現職。2013年九州大学博士（医学）。所属学会は日本計量生物学会（評議員（社員）・理事）。



1. はじめに

臨床研究は、人を対象とした医学研究のことである。そして、病気を治すために新しい薬や治療法が安全で効果的かどうかを調べるために行われる。これにより、最終的には一般の医療現場で将来の患者さんがより良い治療を受けられることが期待される。すなわち、臨床研究は将来により良い医療を提供することを目的として、病の床に臥している目今の患者さんに臨んで医学における真実を科学的に追求していく過程とも言える。このような科学的な評価を行う際、人を対象に行う臨床研究では、人々の安全や権利を守ることが必須である。つまり、自律的に臨床研究の倫理性へ十分配慮する必要がある。

る。また、臨床研究で得られるデータの質も重要で、正確で信頼できる情報を集めることも求められる。そこで、本稿ではこの臨床研究を支える「臨床研究の倫理」と「臨床研究データの質」に注目する。そして、これらの中で計量生物学あるいは生物統計学、ひいてはその専門家である生物統計家の役割と貢献について述べる。また、これらの実現への寄与を目的とした日本計量生物学会の取り組みの1つとして「試験統計家認定制度」について紹介する。

2. 臨床研究の倫理

「研究倫理（research ethics）」は、「生命倫理学（bioethics）」の1分野として1970年代以降

米国で発展し、主に「人を対象とする研究」における研究参加者^{注1}保護の問題を扱う学際的研究分野を指す。ただし、動物実験の問題と峻別する際には「臨床研究倫理 (clinical research ethics)」と呼称される場合もある [1]。ここでは「臨床研究倫理」に焦点を絞ることとする。

臨床研究倫理というと、高血圧症治療薬ディオバン（一般名バルサルタン）に関わる臨床研究不正事件（以下、ディオバン事件）を想起し、データや論文の改竄・捏造・盗用、利益相反等の研究者側の不正行為を連想するかもしれない。ただし、これらの不正行為は、海外では「研究の公正さ (research integrity)」の文脈で論じられており、研究倫理の中で取り上げられるにしても、研究参加者保護の視点から論じられることに留意したい [1]。

臨床研究を倫理的に実施するための指針には、我が国であれば「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」[2]等の医学研究に関する指針だけでなく、「臨床研究法」[3]も制定されている。臨床研究を実施するにあたっては、それらを遵守せねばならない。いずれの指針や法令においても研究参加者保護が根幹にあることはいうまでもない。その中で、研究参加者保護を達成するために臨床研究を倫理的なものにするものは何であるかを考えたとき、表1に示した Emanuel の8要件 [4, 5] が有名である。Emanuel の8要件には、計量生物学/生物統計学、ひいてはその専門家である生物統計家も密接に関与する。その必要性を Emanuel の要件別に表1へ示した。このように、生物統計家は臨床研究倫理の実現には、生物統計家の貢献が

必須であることが分かるであろう。

3. 臨床研究データの質

臨床研究法 [3] は、先述のディオバン事件による我が国の臨床研究の基盤の脆弱さの露呈を契機に制定された。この施行規則第九条(基本理念)は、Emanuel の8要件のうちの7要件 (表1の②~⑧) を踏襲しており、ディオバン事件でとくに問題視された臨床研究の質と利益相反問題をカバーする事項を加えている。ここでは、臨床研究の質の中でも「臨床研究データの質」に注目したい。

臨床研究のデータは、それが記録された原資料から、症例報告書を介して、または介さないでデータベースに格納され、問題や不備が解消されたもとで固定される。統計解析はこの臨床研究データでもって実施され、研究結果は臨床研究統計解析報告書および総括報告書の形式で報告されることになる。したがって、データの質の管理と保証が肝である。これらはデータマネジメント、モニタリング、監査といった諸種の業務として遂行されることになるが、これらの体制やシステムを構築することが臨床研究の成否を決めるといっても過言ではない。生物統計家は、このことを深く理解し、研究者はもちろん諸種の業務担当者と密に連携をとり、デザイン、データの収集と管理、統計解析、結果の報告と解釈を適切に行うことができるように努めなければならない。これによって、生物統計家は、臨床研究の質の管理と保証にも大きく貢献するであろう。

注1) 世界医師会ヘルシンキ宣言の2024年改訂に伴い、これまでの「被験者/研究対象者」(research subjects)の表記が「研究参加者」(research participants)に変更された。これを踏まえて、本稿では「被験者/研究対象者」という語ではなく「研究参加者」という語を用いている。

表1 Emanuelの8要件と生物統計家の関与の必要性

Emanuelの8要件	生物統計家の関与の必要性
<p>①コミュニティとの協調 (collaborative partnership) : 先進国の研究者とスポンサーと、発展途上国の研究者、政策立案者、地域社会との協働パートナーシップを指す。なお、本要件は発展途上国における研究倫理を考慮すべく、Emanuelの7要件[4]へ新たに追加された。</p>	<p>例えば、国際共同研究において、一方の国が他方の国との関わりの結果として、不当なレベルのベネフィットまたは不当なリスクの負担を強いられるような研究になっていないか確認せねばならない。また、そのような研究にならないよう、研究デザイン、統計解析等で尽力せねばならない。</p>
<p>②社会的な価値 (social value) : 研究から健康または知識の向上が獲得される。</p>	<p>仮に、一般化できない結果を伴う研究、とるに足らない仮説を検証する研究、実施済みの臨床研究と重複する研究といった科学的にも社会的にも価値がない研究をさも価値ある研究として推し進めた場合を考える。このような価値のない研究において研究対象者を不要なリスクに曝すことに加担することはあってはならず、制止せねばならない。</p>
<p>③科学的妥当性 (scientific validity) : 研究は方法論的に厳密である。</p>	<p>価値ある問いを投げかける研究であっても、デザイン、実施、統計解析、結果の解釈を適切に行ってこそ、科学的に信頼できる結果が得られる。</p>
<p>④適正な研究参加者選択 (fair subject selection) : 科学的な目的が、研究参加者を決定する基盤となる必要がある。研究参加者のリスクを最小化し、潜在的なベネフィットを最大化するとともに、脆弱なグループを保護せねばならない。</p>	<p>研究の目的によって導かれていることが必要であり、一般化可能性や外的妥当性に留意せねばならない。また、研究実施計画書における適格基準について、研究参加者の視点も意識しながら吟味し、疑問があれば研究者に問い質すような姿勢があつてしかるべきである。</p>
<p>⑤適切なリスク・ベネフィットの評価 (favorable risk / benefit ratio) : 標準的な臨床診療と研究実施計画書の範囲内で、リスクを最小限に抑えながら潜在的なベネフィットを最大限に高め、個人に対する潜在的なベネフィットと社会のために獲得される知識がリスクを上回らねばならない。</p>	<p>研究がリスクとベネフィットの程度に関する不確実性を認知した上で、研究参加者の既知または潜在的なリスクとベネフィットを同定し、後者が前者を上回ることを保証するよう計画に関与せねばならない。</p>
<p>⑥第三者による独立した審査 (independent review) : 研究は、独立した個人によって審査され、承認、修正、または終了されねばならない。</p>	<p>臨床研究の質が確保されているかの確認とともに、利益相反の潜在的な影響を最小限に抑えるのに役立つ。生物統計家が独自の専門性を生かして独立して審査に関与すれば、当該臨床研究は確実により良好なものとなる。</p>
<p>⑦インフォームド・コンセント (informed consent) : 研究参加者は研究内容について説明を受け、自由意思で同意すべきである。</p>	<p>一見すると、生物統計家が関与する場面ではないと思われるかもしれない。しかしながら、臨床研究に参加することに伴うリスクと潜在的なベネフィットが本質的に不確実であることを踏まえると、説明同意文書においてそのような記述が適切になされているかの確認は、生物統計家も、統計解析責任者や審査委員の立場で貢献できる。</p>
<p>⑧研究参加者および候補者の保護 (respect for potential and enrolled subjects) : 研究参加者のプライバシーは保護され、研究参加の辞退の機会が与えられ、健康状態がモニタリングされるべきである。</p>	<p>臨床研究倫理は、研究参加者の同意書への署名で終わるのではなく、研究の実施、統計解析、結果の報告までを包含することを踏まえると、生物統計家も無関係ではなく、研究参加者への尊重を決して忘れてはならない。</p>

4. 日本計量生物学会の取り組み

1980年9月に日本計量生物学会(以下、本学会)が設立された。本学会は、生物学・医学・農林水産学・生態学・環境科学などの諸分野の研究を、計量的・数学的・統計的手法を用いて推進するとともに、そのような研究手法の普及、関連研究者相互の交流を推進し、かつ、外国の研究団体との連絡を密にすることを目的としている。また、臨床試験を専門とする生物統計専門家が多数会員となっている我が国では唯一の学会組織でもある。質の高い成果を生むことが求められる臨床試験では、計画段階から適切な資格と経験を併せ持つ生物統計専門家の関与が必須である。つまり、単に臨床試験の統計業務に長けているのではなく、臨床試験そのものに関する専門家でもある必要がある。本学会が中心となって作成した「統計家の行動基準」[6]において、統計家は、

- ・ 社会の利益の増進に貢献する
- ・ 必要な専門知識と技能を獲得し、それらの維

持・向上に努める

- ・ 捏造や改ざんなどの不正行為は行わず、不正行為に荷担することもしない

などをうたっている。つまり、統計家が自らプリンシプルを考えて持つための基軸となる使命と価値が提示されている。加えて、この行動基準を社会に明示することで、人々に統計家の責任・活動を認知してもらうことも意図されている。

そして、以下の2点を提言する声明[7]を本学会は発出している。

1. 臨床試験、臨床研究には適切な資格と経験を併せ持つ生物統計専門家の計画段階からの実質的な関与が必須であること
2. そのためには主要な臨床研究機関における生物統計学専門家ポストの設置、および医学部・歯学部・附属病院を有する大学には教育・研究のために生物統計教員の配置を行うことが必要であること

このような考えと狙いの下、臨床研究の統計的デザインと解析・統計家の行動基準に関し深い知識

表2 責任試験統計家と実務試験統計家の主な要件

		責任試験統計家	実務試験統計家
学歴・資格相当		大学院修士クラス以上の統計の専門教育を受けるか、統計検定2級相当以上の能力を有すること	
実務経験	統計解析、データマネジメント等	10 試験程度以上	数試験程度
	試験計画作成、報告書・論文作成、データモニタリング委員会委員等		
知識・理解		「臨床試験のための統計的原則 (ICH-E9 ガイドライン)」および「統計家の行動基準」に関する十分な理解があること	
本学会の正会員歴		3年以上	1年以上
研究業績		統計の方法論、臨床試験に関わる学会・論文発表を有すること	
推薦		日本計量生物学会正会員、および参加した臨床試験の責任者など実務経験をよく知る者からの推薦	

を有し、実践している者を試験統計家として認定する。そして、この認定により、臨床研究の科学的かつ倫理的な質を高めることで、人々が有効かつ安全な医療の恩恵を受けることができ、併せて計量生物学の進歩と発展を図ることを目的とし、2017年4月から「試験統計家認定制度」（以下、本制度）を開始した。本制度で認定される試験統計家は、臨床研究のデザインと解析の科学的・倫理的側面の責任を負う「責任試験統計家」、臨床研究のデザインと解析に関連する実務を行う「実務試験統計家」の2種類の区分からなる。表2で示す各試験統計家の主要要件の通り、責任試験統計家は、申請にあたり、実務試験統計家よりも実務経験が豊富であるだけでなく、統計学に関する研究業績も必要となる。このような階層構造をもたせているのは、図1に示す通り、臨床研究における試験統計家の役割を意識してのことである。すなわち、本学会としては、実務試験統計家と呼ばれるにふさわしい者は「試験デザイン・統計解析計画書の策定」、「統計解析の実施」、「結果の解釈・報告」の業務を少なくとも一通り経験していることである。これに加えて、責任試験統計家と呼ばれるにふさわしい者は、試験全体の質

管理（データセンターの運営等）、外部評価（データモニタリング委員等）、デザイン・実施・解釈・結論の妥当性評価（研究審査委員、雑誌編集委員）といったより高度な業務を経験している、または遂行し得る能力を有する必要があると考えているためである。

試験統計家の認定申請には、本学会が主催する講習会に出席する必要がある。講習会は、座学とグループ実習の2部構成で実施されている。受講者は、座学において、本制度の概要だけでなく、「臨床試験の質管理と保証」、「臨床試験に関連する倫理と規制」、「統計家の行動基準」、「ICH-E9（臨床試験のための統計的原則）」について学習または復習する。グループ実習では、これらの主題について、実務で遭遇した悩ましい事例を互いに提示し、試験統計家としてどのように判断および行動すべきか議論し、理解を深める。本講習会は、様々なステークホルダーと協働する機会の多い試験統計家に必要不可欠なコミュニケーション能力を修得するだけでなく、試験統計家としての倫理観を醸成する役割も担っている。

試験統計家認定は5年ごとの更新制を採用している。認定の更新要件としては、以下をすべて

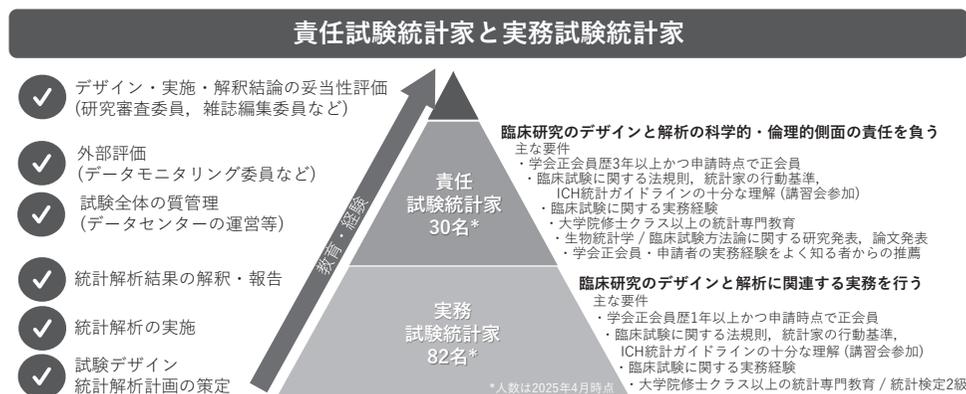


図1 試験統計家の役割

満たす必要がある。

1. 認定の有効期間継続して本学会の正会員であり、申請時点で正会員であること
2. 本学会が定める学会・セミナー・講演会への参加もしくは発表に応じて与えられる単位を認定の有効期間内に新たに30単位以上を取得していること
3. 認定の有効期間内に新たに臨床試験の実務経験を有すること

また、認定された後、試験統計家認定としてふさわしくない行為がみられた場合には、試験統計家認定を取り消すことができるようにもしている。このように、試験統計家としてふさわしい方が常に認定されている状況を維持する。なお、本制度の規則・細則、Q&A、審査基準、認定・更新のための申請様式等の詳細については、学会ウェブサイト参照されたい (<https://www.biometrics.gr.jp/recognition/index.html>)。また、試験統計家認定制度の発足の経緯、背景等の詳細は、日本計量生物学会声明 [7] とともに手良向らの解説記事 [8] も参照されたい。

5. おわりに

本稿では、臨床研究倫理と計量生物学との関わりを概括し、臨床研究の科学的かつ倫理的な質を高めるための日本計量生物学会の取り組みの1つである試験統計家認定制度を紹介した。

本制度は発足から9年目を迎え、2025年4月時点で責任試験統計家30名、実務試験統計家82名が認定されている。ただし、本制度発足以降も臨床研究を取り巻く状況は急激に変化している。更に、本制度の運用実績が蓄積され、成果や課題の把握が可能な時期に来ている。このため、日本

計量生物学会試験統計家認定委員会は本制度をより良いものにするべく見直しの議論を2024年度より開始した。そこでは、「試験統計家認定制度の認知度の向上」、「認定試験統計家の数と質の向上」等が検討課題として挙げられた。これを踏まえて、本学会の会員を中心に広く意見交換・議論を進め、本制度の更なる発展・普及を進めていきたい。この改善活動を継続していくことが、まさに「倫理的妥当性および科学的合理性を確保した臨床研究の質を高めることで人々が有効かつ安全な医療の恩恵を受けること、併せて計量生物学の進歩と発展」により一層貢献すると期待される。

*参考文献

- [1] 田代志門 (2011) 『研究倫理とは何か：臨床医学研究と生命倫理』 勁草書房。
- [2] 厚生労働省 (2023) 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (2023年3月27日一部改正)」 [<https://www.mhlw.go.jp/content/001077424.pdf> (accessed 2025-05-03)]。
- [3] 厚生労働省 (2017) 「臨床研究法 (2017年4月14日)」 [<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000163413.pdf> (accessed 2025-05-03)]。
- [4] Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. (2000) What makes clinical research ethical? *Journal of the American Medical Association* 283: 2701-2711.
- [5] Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, Grady C (2004) What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. *Journal of Infectious Diseases* 189: 930-937.
- [6] 日本計量生物学 (2013) 「統計家の行動基準 (2013年11月5日) 改訂」 [http://www.biometrics.gr.jp/news/all/standard_20150310.pdf (accessed 2025-05-03)]。
- [7] 日本計量生物学会 (2013) 「臨床研究に関する日本計量生物学会声明 (2013年9月10日)」 [http://www.biometrics.gr.jp/news/all/seimei_20131126.pdf (accessed 2025-05-03)]。
- [8] 手良向聡、安藤友紀、大門貴志、長谷川貴大、松井茂之 (2022) 日本計量生物学会の試験統計家認定制度。『統計』2022年3月号: 18-25 [https://www.biometrics.gr.jp/recognition/doc/regulations3_202303.pdf (accessed 2025-05-03)]