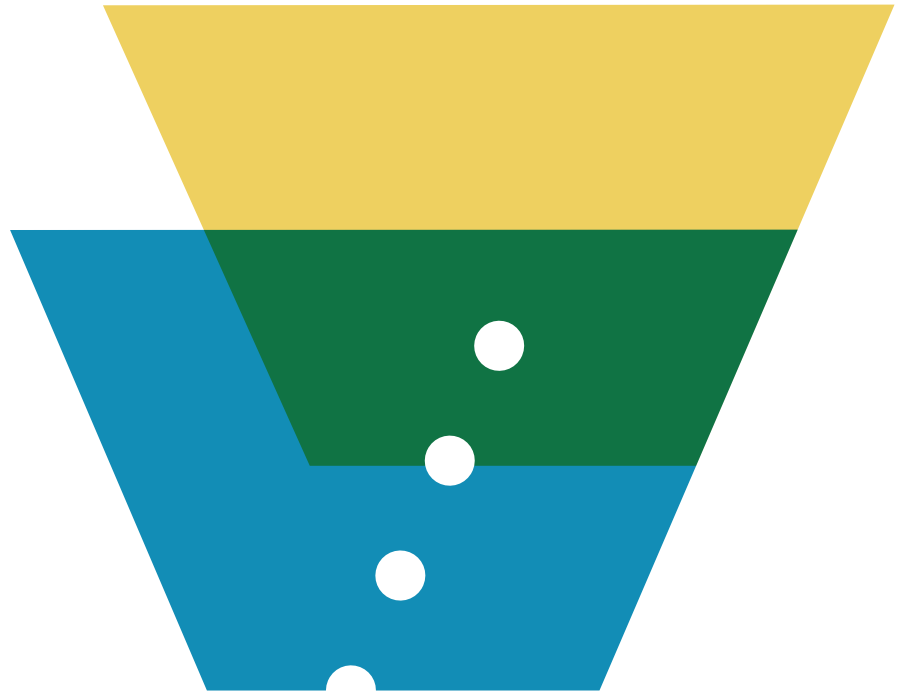


No.8

自殺傾向ハイリスク者に対する 介入研究で考慮すべき事項に 関する手引き

米国国立衛生研究所
米国国立精神衛生研究所



ブックレット刊行にあたって

わが国の自殺による死亡者数は、平成10年に3万人を超え、以後その水準で推移しており、自殺死亡率は欧米の先進諸国に比べても突出して高い状態となっております。さらに、自殺未遂者や遺された家族や知人等、自殺の問題で深刻な影響を受ける方々を含めると、自殺の問題はわが国の直面する大きな課題となっております。

国立精神・神経センター精神保健研究所自殺予防総合対策センターは、自殺予防に向けての政府の総合的な対策を支援するために平成18年10月1日に開設されました。当センターにおきましては、情報の収集・発信等を通して、その役割を果たしてまいります。その一環として、自殺対策の推進に特に重要と思われることをブックレットとして刊行することいたしました。

本書が広く活用され、自殺対策の推進につながることを期待しております。

平成19年2月

国立精神・神経センター精神保健研究所
自殺予防総合対策センター

ブックレット No.8 刊行にあたって

自殺に関連する要因は生物学的要因、心理学的要因、社会的要因、更には経済等のマクロな社会要因にいたるまで、様々な要因の関連が知られている。この状況の中で、効果的な自殺予防活動を行うためには、科学的に検証された介入を開発し、それに基づき活動を行う必要がある。

現在、科学的に高いレベルで検証された自殺予防活動は殆ど無い。その中で、近年は、自殺予防を目指した様々な介入法が開発され始めている。

自殺の危険に直面している状況で、これらの介入法を開発するための被験者となるということは、様々な倫理的側面を含め配慮すべき点が多い。研究参加者の安全性や、データの妥当性・整合性を確保するために、全ての介入研究において監査やモニタリングが必須である。多くの要因に関連する自殺に対する介入は複合的で複雑な介入となる場合があり、特に、リスクや、試験の大きさ、複雑さに相応したモニタリングが必要となる。

アメリカ国立精神保健研究所 (National Institute of Mental Health) は、この手引きを、自殺傾向 (suicidality) の減少に焦点をあてた介入研究に従事する研究者や、精神障害を患っている人を対象にした介入試験において、自殺傾向のリスクがある人と接する機会を持つ研究者に向けて準備した。我が国でも現在も増えつつある自殺予防のための研究を実施する際に、大いに参考となる点が多い。また、研究だけでなく、地域で実施している自殺活動をいかに安全に効果的に実施していくかという観点から、安全性評価やモニタリングなど示唆に富む内容となっている。

本書の紹介が、我が国の自殺予防活動の実証性を向上させるための研究を推進するとともに、自殺予防活動全体の効果の向上につながることと期待している。

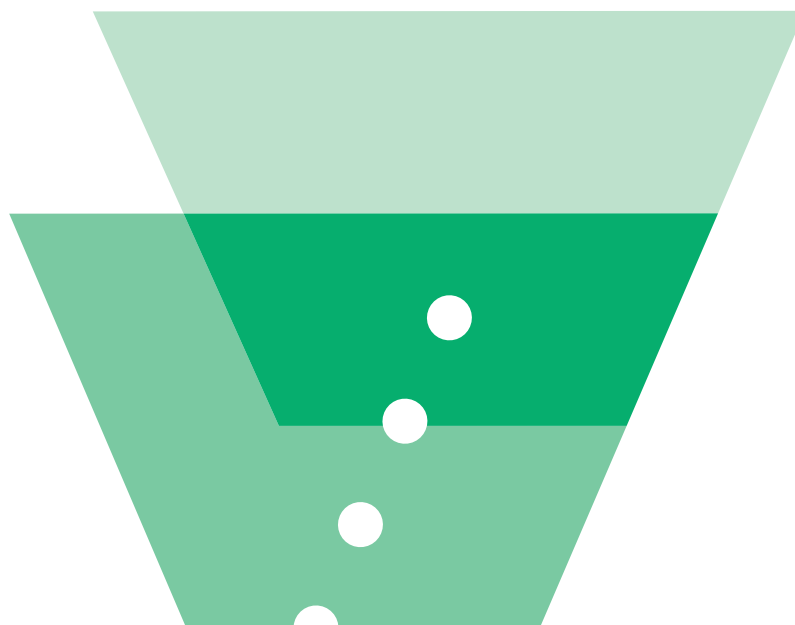
国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所

自殺予防総合対策センター

稲垣正俊

Issues to Consider Intervention Research with Persons at High Risk for Suicidality

自殺傾向ハイリスク者に対する介入研究で 考慮すべき事項に関する手引き



Jane L. Pearson, Ph.D.,
National Institute of Mental Health

Barbara Stanley, Ph.D.,
Columbia University

Cheryl King, Ph.D.,
University of Michigan

Celia Fisher, Ph.D.,
Fordham University

Prepared under NIMH Contract Numbers 263-MD 004930 (Dr. Stanley),
263-MD-004928 (Dr. King), 263-MD-004929 (Dr. Fisher).
Jane Pearson, Project Officer. January 2001

目次

目的	1
定義	2
範囲	2
ニーズ	3
コンサルテーション	3
関連指針文書	4
I. 背景	
A. 最近の米国連邦政府のイニシアティブ	6
B. 安全のための努力と研究のエビデンス	8
C. 自殺関連行動リスクの増加に関連する要因	9
II. 研究デザイン面での配慮	
A. 治療の比較条件	10
B. 研究参加者のリスク状況に見合った治療	11
C. 自殺傾向のある研究参加者を対象とする介入試験を計画する際に 考慮すべき点	11
III. モニタリングとリスクマネジメントのためのプロトコル	
A. リスクマネジメントのためのプロトコル	14
B. モニタリングとスーパービジョンの強化	16
C. 研究にたずさわる臨床家の適性	17
D. 自殺関連行動ハイリスク者を対象とする研究を実施する研究者と その実施機関に関する法的なリスク	18
IV. インフォームドコンセントに関するチェックリスト	20
調査研究についての情報	22
参考文献	26

目的：

1997年の米国における自殺死亡者数はおよそ3万人で、これは米国の死亡原因の第8位であった（Hoyert, Kochanek, & Murphy. 1999）。1件の自殺既遂に対して8から25件の自殺未遂があると推定されている。精神障害を患っている人は、自殺傾向（suicidality）や、自殺死亡のリスクが高い。アメリカ国立精神保健研究所（National Institute of Mental Health、以下NIMH）は、この手引きを、自殺傾向の減少に焦点をあてた介入研究に従事する研究者や、精神障害を患っている人を対象にした介入試験において自殺傾向のリスクがある人と接する機会を持つ研究者に向けて準備した。この手引きは成人の研究参加者について焦点をあてている。子どもや囚人など特定集団の研究参加者については、下記の文書の、必要な追加保護手段と手順に関する項を参照のこと。

<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm>

1998年6月、アメリカ国立衛生研究所（National Institutes of Health、以下NIH）は安全性とデータのモニタリングについての指針を発表した。

<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-084.html>

この指針では、研究参加者の安全性や、データの妥当性・整合性を確保するために、全ての介入研究において監督やモニタリングが必須であるとしている。また、リスクや、試験の大きさ、複雑さに相応したモニタリングの必要性について、さらに詳細に述べている。NIHはこの指針以前から安全性やデータのモニタリングを必須としており、これは概して第Ⅲ相の臨床試験でのデータ安全性モニタリング委員会（Data and Safety Monitoring Boards、以下DSMB）の形式に則ったものとなっている。米国では2000年10月以降、研究者は、第Ⅰ相、第Ⅱ相の臨床試験のモニタリング計画を研究開始前に資金提供機関と実施施設に送ることが義務付けられた。

<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-00-038.html>

NIMHが資金助成をする第Ⅰ相、第Ⅱ相の臨床試験を実施する全ての機関は、DSMBを含むデータモニタリングシステムを設置しなければならない。NIMHでは、自殺傾向の減少に焦点をあてた介入をハイリスクと見なしている。

DSMB制定の趣旨は、介入研究における参加者の安全性とデータの妥当性・整合性を確保するために、監督とモニタリングを提供することにある。この手引きでは、自殺傾向がある人、あるいは今後、自殺傾向が出現する危険性のある人に対して介入研究を行なう研究者が抱える要件について、安全性にかかわる検討とその解決策を記述している。この手引きは、介入試験を展開する研究者や、これらの研究を審査・モニターすべき倫理審査委員会（Institutional Review Boards、以下IRBsまたはIRB）、DSMBによって使用されることを意図して作成された。手引きの目的は、自殺傾向に関する研究を実施する際のリスク

を最小限にとどめる方法を示し、自殺傾向に関する実態研究や自殺傾向を減らすための介入の効果をみる研究を促進することにある。ここで対象とする介入の種類は、心理社会的、薬理的、身体的なものと各々の組み合わせ、つまり、典型的な診療や治療を変えるようなシステムにかかわるものまでを含む。この手引きでは、研究デザイン面での配慮、モニタリングの強化、リスクマネジメント計画の実施について述べる。またインフォームドコンセントに関するチェックリストにも言及する。

定義：

自殺傾向 (suicidality) と自殺関連行動 (suicidal behavior) は、自殺既遂 (completed suicide)、自殺未遂 (attempted suicide) そして自殺念慮 (suicidal ideation) を包含する。(各々の定義は後述) 自殺既遂は、深刻で予期しえない有害事象と見なされる。自殺念慮は、ある集団においては (例えば大うつ病など)、それほど深刻で予期しえない事象とは見なされていない。自殺未遂や自殺念慮が予期しえない有害事象と見なされるかどうかは、個々の試験によって異なる。17の省庁で共有されているNIHガイドラインの連邦規定集 (第45編、46章、項目A) では、参加者のリスクを含む「不測の問題 (unanticipated problem)」が、IRB、関係機関、省庁の長へ確実に報告されるように、書面による手順と指針の作成を義務付けている。通常、資金提供機関と実施施設がその試験に適用される有害事象の操作的な定義づけを行なう。自殺傾向がある研究参加者の場合、深刻な自殺未遂後のマネジメントや、入院治療への便宜について言及し、計画しておく必要がある。研究者は、必要に応じて、IRB、資金提供機関、DSMB対して、深刻な自殺未遂が生じる可能性、どれくらい入院措置が起こりうるか、そしてこれらの事象をマネジメントする手順について説明しておく必要がある。

自殺既遂とは、故人が自ら命を断とうとした証拠があり、自らの加害によって死亡したことを指す。これは米国死亡診断書では、国際疾病分類第9版 (世界保健機関、1977) に則りE950からE959とコーディングされる。自殺未遂とは、致命的でない帰結で、(明確であっても暗に示されたものであっても) その者がある程度 (全く無いわけではなく) 自殺する意図を示す痕跡があることを指す。自殺未遂は、傷を負うことも負わないこともある。自殺念慮とは、本人が報告した自殺関連行動につながる考えを指す。また、自ら命を絶ちたいという望みが明白でない思考 (死にたい、目覚めたくない) を「受動的な」自殺念慮とみなす研究者もいる。

範囲：

この手引きは、自殺傾向の減少を主要な、あるいは副次のアウトカム (評価) にしている全ての介入研究と、自殺傾向リスクの増加と関連があるとされている症状や関連する障

害の減少を目的とした介入研究に適応される。

ニーズ：

自殺傾向に関連するパブリックヘルスや個人の負担の大きさにもかかわらず、経験的に確認されている知識は限られている。自殺傾向ハイリスク者への介入に関しては、臨床から得られた知識とこれまでに得られた証拠（エビデンス）にはわずかな重なりしかない。「自殺をしない契約」や入院措置といった介入には、長い目で見ると、自殺のリスクを減少させる有効性を支持する証拠（エビデンス）はほとんどない。さらに、自殺関連行動、特に、自殺既遂や未遂は比較的まれな事象であり、介入効果を測定するのに十分な統計的検出力を伴った適切なデザインの研究はほとんどない。ある治療法が自殺傾向のない特定の精神障害を患っている人々に有効であるとするならば、その治療法は、その障害をもつ人々の自殺関連行動の減少にも有効であるはずだ、と考えられてきた。しかしこれを支持する証拠（エビデンス）はほとんどない。自殺ハイリスク者はしばしば臨床試験の対象から除外されてきた。つまり、精神障害を患っている人を対象にした治療を目的としたほとんどの試験から、現在、あるいは今後、自殺の危険性があるとみなされている人と同様に、自殺未遂歴がある人も除外されてきたのである。これらの除外について共通する論拠は、研究参加者に対する潜在的リスクが治療によるベネフィット（利益）を超えており、研究者の能力や治療デザインが、自殺危機のモニタリングや治療に適していなかったという点にある。近年、NIMHや米国自殺予防学会（American Foundation for Suicide Prevention）は、自殺関連行動の減少自体に焦点をあてた多くの介入に資金提供している。にもかかわらず、研究者あるいは研究の資金提供者が認識している責任リスクから、この分野への研究の取り組みは限られたものであった。

コンサルテーション：

この手引きの作成にあたり、NIMHは、NIHのスタッフ、被験者保護局（Office for Human Research Protections、以下OHRP）のスタッフ、また、自殺傾向ハイリスク者の臨床研究、生命倫理学や自殺予防研究参加者に伴う責任リスクに付随する法律的問題に精通している各々の専門家から情報を得た。更なる情報は、米国精神保健諮問委員会（National Advisory Mental Health Council）の代表者、人権団体、倫理審査委員会（IRB）そしてDSMBのメンバーやかつての調査参加者から、現在収集中である。この手引きは自殺予防研究に関連するあらゆる倫理的、法的、あるいは安全性の問題を網羅することを意図している訳ではなく、また、特定の専門領域に対する指針を提供することを意図している訳でもない。NIHとOHRPのスタッフは手引きの作成を査閲し協議を行ったが、この手引きがNIHやOHRPの公式見解を示している訳ではない。（より広い範囲の人を対象とした研究における人権擁護の取り組みに関する詳細はOHRPウェブサイト<http://www.hhs.gov/>

ohrp/qi/を参照のこと)

関連指針文書：

この手引きは、人を対象とした研究（human research）を支援するための連邦規定や指針をふまえている。対象となる規定や指針として以下のものがあげられる：

米国連邦規定集、第45編、46章、被験者の保護

<http://ohrp.osophs.dhhs.gov/humansubjects/guidance/45cfr46.htm>

第Ⅰ相・第Ⅱ相試験データ安全性モニタリング

<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-00-038.html>

暫定措置—同意能力に疑問の余地がある人を対象に含む調査について：留意事項

<http://grants.nih.gov/grants/policy/questionablecapacity.htm>

I

背景

A. 最近の米国連邦政府のイニシアティブ

1999年7月、公衆衛生局長により発表された『自殺予防活動の要請（Call to Action to Prevent Suicide）』、(<http://www.surgeongeneral.gov/library/calltoaction/calltoaction.htm> 参照のこと) および、同年に出版された精神保健についての公衆衛生局長報告書 (<http://www.surgeongeneral.gov/library/mentalhealth>) によって、自殺傾向の低下のための有効な活動が喫緊の課題に挙げられた。

自殺傾向の治療に関する最近の総説により、この分野における研究は驚くほど少なく、有効な治療法はほとんど見出されていないことが判明した (Hawton, et al. 1998; Linehan, 1997; Rudd, 2000)。自殺関連行動を減らすようにデザインされた約20の研究のうちのいくつかは、自傷行為の減少を示していたため、期待がもたれた。しかしながら、これらの研究のほとんどは、その有効性を見出すのに十分な統計的検出力がなかった。疾病の治療を目的にデザインされた研究のうち、幅広いアウトカム評価の一部として自殺傾向や自殺率の変化を合わせて調べた研究も、ごくわずかしか存在しない。これは、恐らく、自殺傾向のハイリスクな研究参加者が臨床試験から除外されてきたことによる。Linehan (1997) は、自殺傾向に関するより有効な治療を目的とした研究において、自殺傾向がより深刻な研究参加者を含むほうが、さらに高い治療効果を示す、と述べている。いくつかの治療を目的とした研究（自殺関連行動減少を目的としてデザインされているものに特定されてはいない）は、ある種の薬物療法は、うつ病、双極性障害あるいは統合失調症の患者の自殺関連行動の減少に、恐らく効果的であると示唆している (Baldessarini, et al. 1999; Beasley, et al. 1991; Letizia, et al. 1996; Meltzer & Okayli. 1995)。

NIMHは、自殺傾向のリスクがある人に対する治療を目的とした研究を増やす取り組みに高い優先度を与えることで、この限られた情報しかない現状に対応している。またNIMHは、自殺傾向のある者を対象に含むことは、臨床試験にとって難題であると認識しているため、安全性の問題や運用上の問題を検討すべくこの手引きの作成を支援してきた。NIMHは、精神障害を患っているかなりの割合の人が新しい研究の主たる対象になることで、治療されないままの自殺傾向や絶望感が減少することを期待している。

NIMHは、また、臨床試験に、より代表性の高い対象者を含み、長期の機能的なアウトカムの評価（アセスメント）法を開発するために、研究のポートフォリオを広げている。これは、より多くの併存疾患や、しばしばより重度なレベルの疾病を対象とする、より広い適格基準への転換である（Norquist, et al. <http://journals.apa.org/prevention/volume2/pre0020001a.html>を参照のこと）。

この取り組みは、自殺傾向がある人、あるいは今後、自殺傾向が出現する危険性のある人の研究への参加を増加させるであろう。

精神障害を患っている人々を対象とする研究が更なる吟味を受けている間は、自殺傾向がある人を含むより代表的な研究参加者集団に対する経験に基づいた治療の必要性が切実なものとなる。最近の米国生命倫理アドバイザリー委員会（National Bioethics Advisory Commission）の報告書『同意能力に影響を与える精神障害を患っている人を研究の対象に含むことについて（Research Involving Person with Mental Disorders that May Affect Decision making Capacity）』では、自殺傾向について明確には述べられなかったものの、研究者が精神障害を患っている人へ研究のリスクやベネフィット（利益）、そして利用可能な代替治療について適切に説明することを保証するためのアプローチについて警鐘を鳴

らしている。連邦政府補助金の支援を求めている臨床試験の研究者にとって、正当な理由が無い限り小児・思春期（未成年者）も臨床研究に含むことを求めたNIHのガイドラインが更なる難題となっている（<http://www.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-024.html>を参照のこと）。

これらのことを考慮すると、ハイリスクな研究参加者への治療を試みる新たなイニシアチブとともに、研究と安全性の課題は、同意に関する事項や、研究参加者のモニタリング、そしてリスクマネジメントについて、臨床研究を行う研究者が慎重に検討することが求められる。研究者に加え、IRBメンバーやDSMBメンバーも、これらの課題を十分に認識しておく必要がある。自殺傾向がある研究参加者に対して治療を試みることはハイリスクな研究であり、研究参加者、研究者、当該研究実施機関を保護するための取り組みが求められる。この手引きの目的は、臨床試験において自殺傾向がある研究参加者を保護する取り組みを検討し、同時に、これら自殺傾向がある人々に対する有効な介入に関する、極めて重要な研究を発展させることである。

B. 安全のための努力と研究のエビデンス

他の研究と同様に、インフォームドコンセントと安全性ガイドラインに対する倫理的および法的必要条件を満たすには、現在有効とされている治療に関する実証的な証拠（エビデンス）と標準的とされているケアに関する解釈の説明が必要である。もし新しい研究の証拠（エビデンス）によって自殺傾向を減少させるような有効な治療が見出されたとすると、その知見をリスクマネジメントのためのプロトコルに組み込むことで既知のリスクから研究参加者を保護することができ、また、一般診療でも役立つことになる。つまり、研究の知見やリスクを最小限にするための手順を利用することによって、臨床上の実践やその倫理を向上させることにつながる。自殺傾向のリスクがある人は、日常生活において常に死のリスクの増加に直面している。そのようなリスクを減らすための研究あるいは実践的努力の重要性は、決して誇張ではない。

自殺傾向を減少させる有効な治療についての最近の知見は、合法で倫理的で安全なアプローチに限られるだろう。DSMBは、介入を監視することによって、研究プロセスの初期段階において、治療法の知識を増やすことに貢献出来る。たとえば、研究の効果に関する初期あるいは中間解析は、自殺傾向と安全性に対する治療の有効性についての情報を示し、研究の修正や終了という結果につながる場合がある。我々は自殺傾向を減らす研究の証拠（エビデンス）が早急に増えることを望んでいる。有効な治療についての新しい情報が得られることで、この手引きの提言に修正が必要となることを期待している。さまざまな治療条件のリスクやベネフィット（利益）は、有効な治療法についての新たな情報が得られるにつれ変わるのである。

C. 自殺関連行動リスクの増加に関連する要因

これまでに、誰が自殺既遂となりうるかを適切に予測するリスク要因の候補を調べた研究はない（例：Porkorny. 1983）。このため、自殺に関連する“リスク要因”を調べた調査研究のほとんどが、因果関係を特定できない相関的研究に基づいている（Linehan. 1999; Moscicki. 1999）。自殺した成人を対象とした心理学的剖検研究（psychological autopsy study）では、人格障害を含む精神障害や薬物乱用が、少なくとも死者の90%にみられた。若年、あるいは中年期の成人においては、自殺未遂歴、衝動的もしくは攻撃的な傾向、経済・職業・社会的な喪失を含むストレスフルなライフイベントが共通したリスク要因であるといわれる。一方、年配の自殺既遂者においては、晩期発症型のうつ病が最も多く見られる（Conwell & Brent. 1995）。若年層における共通したリスク要因としては、過去の自殺未遂歴、気分障害の症状、気分障害が一般的に合併することが多い薬物乱用（Shaffer & Craft. 1999）、親のうつ病（Brent, Bridge, Johnson, & Connolly. 1996）、そしてストレスフルなライフイベント（Brent, et al. 1993）があげられる。自殺未遂のリスクには、自殺既遂のリスク要因に加え、人格障害の併存、特にクラスターB（境界性人格障害、反社会性人格障害、演技性人格障害）があげられる（Brent & Poling. 1997）。若年層の自殺未遂のリスク要因には、若年層の自殺既遂のリスクに加え、身体的、性的な虐待があげられる（Fergusson, et al. 1996; Kaplan, et al. 1997）。また、若年層においては、同性愛も自殺未遂と関連があることが示されている（Fergusson, Horwood, & Beautrais. 1999）。

これらの要因は、全ての適切な臨床試験においてリスク評価を行う際の基礎となる。研究者はその試験の参加者の自殺傾向について、注意深い定義と、頻度の予測を行う必要がある。自殺傾向のリスク評価は現在進行中のプロセスである。ある集団では頻繁に繰り返し自殺念慮を抱いたり、自殺関連行動を行うかもしれない。以下に述べるように、予測し、治療の計画を立て、研究参加者にこれらの予測や手順について告知することが重要である。

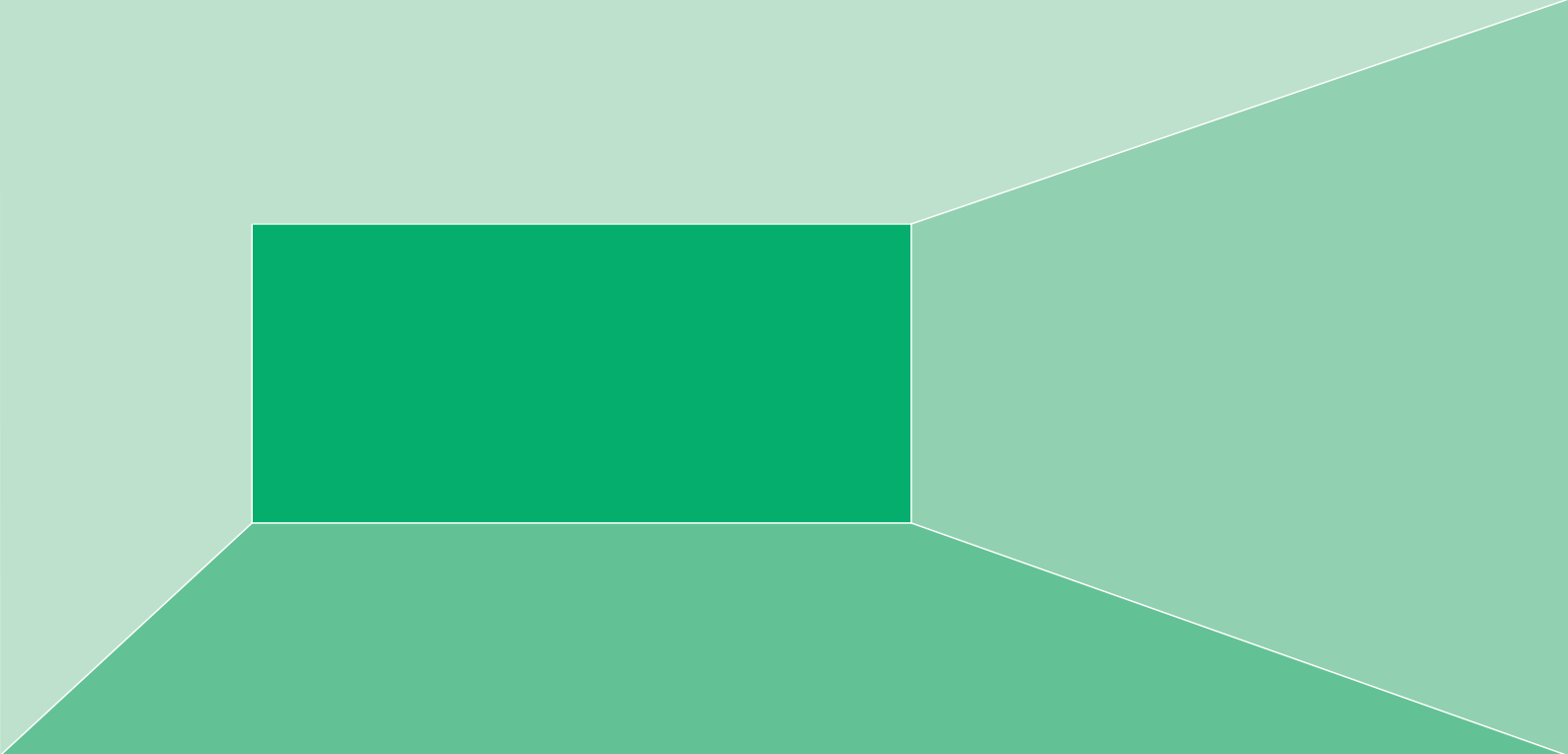
II

研究デザイン面での配慮

A. 治療の比較条件

様々な治療の比較条件を検討する際のリスクとベネフィット（利益）は、研究目的に応じて変化する。研究参加者の自殺傾向の減少に焦点を当てた研究においては、比較対照の選択が極めて重要である。自殺傾向の減少を目的とした多くの治療法は、対照集団あるいは比較集団の自殺傾向についてのモニタリングを強化させることで、そのコミュニティにおける標準的ケアと比較することになるだろう。モニタリングの強化は、既存のケアのレベルを強化するかもしれない。その意味では、モニタリングが追加されたコミュニティにおける標準的な治療は、強化された治療ともいえる。比較対照としての強化された標準的な治療は、望ましくないリスクをはらんでいると見なされるかもしれないが、経験的に裏づけのある治療法が無いことが、このデザインによるアプローチを正当化しうる。

自殺傾向のある人が参加する研究であっても、自殺傾向の治療を主眼としなければ、リスクとベネフィット（利益）の考慮は異なるものになるであろう。このことから、治療の比較条件は自殺傾向の減少だけでなく、疾患の治療のためにデザインされたアプローチを含まねばならない。これらの研究では、通常の治療の他に、比較条件となる代替的で積極的な治療が多く存在する。自殺のリスクそれ自体の減少を目指した研究では、精神障害あるいは薬物乱用に焦点を当てた介入の一環として自殺傾向を扱う研究と同様に、研究者はその研究の各群すべてに行われる自殺傾向のモニタリングの強化が、積極的治療の効果を見出す統計的な検出力を落とす可能性があることを考慮すべきである。自殺傾向の減少についての多くの初期の介入研究は、それぞれの治療集団における相違を見出すために適切な統計的検出力を持ち合わせていなかった。治療に関する試験デザインが有益な結果をも



たらすためには、科学的に確かなものでなければならず、さもなければ、これらの問題についての新しい知識に基づくベネフィット（利益）はほぼ期待できないだろう。

B. 研究参加者のリスク状況に見合った治療

自殺傾向がある人、もしくはその可能性がある人を研究参加者とした、治療を目的とした試験のプロトコルは、重篤な自殺未遂への対応や、外来治療、入院などケアの強化の準備を含むものでなければならない。強化されたケアは、自殺傾向の減少そのものに焦点に当てた研究において、それ自体が治療プロトコルの一部になりうる。自殺傾向がさほど頻繁でないと見なされる精神障害や薬物乱用の治療を目的とした研究では、予想される自殺傾向の頻度に応じた適切なリスクマネジメントのプロトコルが用いられなければならない。IRBやDSMBと作業する際には、研究者は深刻な自殺未遂が起こり得る可能性、入院措置の頻度、また、それらの手続きのための手順を示さなくてはならない。救急外来受診や入院は自殺関連行動の回避を保証するものではないため、研究者は、深刻な自殺未遂をどのように管理するかをIRBに説明する必要がある。（例えば、入院や専門外来での個別の治療など）。

C. 自殺傾向のある研究参加者を対象とする 介入試験を計画する際に考慮すべき点

1. 特異的な適格基準や自殺傾向の測定方法を明示すること。例えば、妥当性のある自記式尺度で測定された高いレベルの自殺念慮、面接や尺度によって測定された非常に深刻な自殺未遂歴など。自殺傾向に関連する除外基準も明記されるべきである。

2. 自殺傾向の増大、関連する症状の増悪、治療への反応の欠如、治療の副作用によって治療を目的とした試験から逸脱する際の基準を明記し、代替の治療法や（専門医への）紹介方法を提示すること。自殺を試みる研究参加者を研究から逸脱させることのリスクとベネフィット（利益）が明確にされるべきである。

3. 入院の基準、どこに入院するか、さらなる安全性を提供するための病院内での手順について熟考し、確立すること。

4. 自殺傾向の増加を管理するための手順や、研究スタッフのトレーニング、臨床上の管理の提供をどのように可能にするかを計画書に記述すること。

5. 臨床研究スタッフ、研究参加者およびその家族にとって明確で分かりやすい救急医療の適応範囲に関する手順を用意しておくこと。また、この適応範囲の説明を文書で提供するよう検討すること。

6. 同意手続きの一環として、研究者は、関係する家族、保護者あるいは友人と以下の内容について率直に議論すること。すなわち、研究参加者の自殺傾向が高まった時に内在するリスク（死のリスク、治療の副作用）、自殺傾向が増大した場合の手順、研究からの逸脱基準、割り付けられた治療やコントロール群のそれぞれのリスクとベネフィット（利益）、そして秘密保持の制限などである。研究者は、家族、保護者や友人を研究参加者と見なしたいと思うかもしれない。治療における家族や友人の役割は明確にすべきであり、研究参加者と家族の双方に理解されていなければならない。

7. 他の事項と同様に、自殺傾向に関しても秘密保持の制限を考慮し特定しておくこと。この制限について、研究参加者に知らせておくこと。特に、リスクが切迫して危険な状況にあるときは、秘密保持は守られないことを伝えておくこと。未成年者の秘密保持はさらに限られていることを参加者、両親あるいは保護者に明確に伝えておく。

8. インフォームドコンセントに際しての研究参加者の同意能力に対する自殺傾向の影響について考慮しておくこと。必要に応じて、研究参加者の権利を擁護する付加的な手順を作成すること。

9. 研究参加者の安全を保障するために、さらなる保護対策が必要かどうかを判断すること。これには、例えば研究参加者の支援（advocates）、研究参加者個人が利用可能な手順、あるいはDSMBのような研究全体の遂行に関連する手順が含まれる。

10. 試験が早期に終了するような状況を想定しておくこと。DSMBは、独立して、試験

の進捗と安全性に関する懸念事項を査察し、さらに「中止規定」を提出する。

III

モニタリングとリスクマネジメントのための プロトコル

A. リスクマネジメントのためのプロトコル

自殺傾向のある人と明示して募集する全ての試験では、対象の募集開始前にリスクマネジメントのためのプロトコルを作成すべきである。『リスクマネジメントのためのプロトコル』には、生死に関わる状況や臨床状態に顕著な悪化が見られた場合にとられる措置が記されている（例えば、Brown, Bruce & Pearson. in pressなどを参照のこと）。リスクマネジメントのためのプロトコルはリスクの重要な変化の指標となる兆候、症状や状況などを特定し、これらに対する手順を作成し、危機介入決定の規定やアルゴリズムを提示する。これによって研究参加者を研究から除外することになるかもしれない。研究からの逸脱に際してはその基準を明確にしておくべきであり、その基準は追加のあるいは代替の治療の計画を含んでいる。このような状況は研究によって有害事象と報告される場合とそうでない場合がある

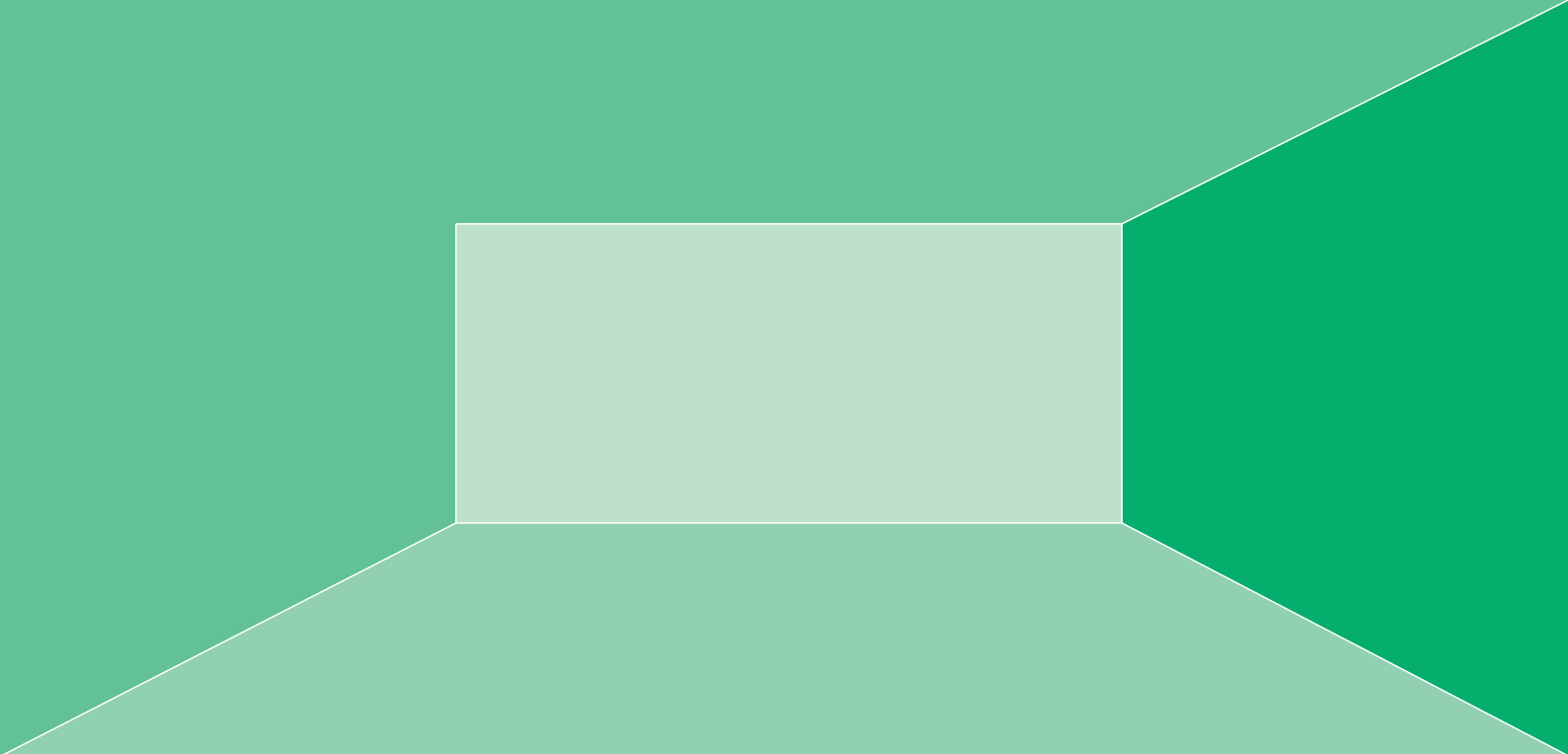
（有害事象報告のNIH指針は

<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not99-107.html> 参照のこと。

これは現在単一施設で実施される臨床試験と関連がある：

<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-00-038.html>）。

経験的に妥当性のある手段がリスクの状態を判断する手助けとなりうる一方で、リスクマネジメントのためのプロトコルに移行する判断は、適切に訓練され経験を積んだ臨床家によってなされる最善の臨床的判断に委ねられている。NIMHは、このアプローチを円滑に運用可能にし、かつIRBや科学的レビュー、DSMBによるレビューに含むことを推奨する。リスクマネジメントではスクリーニングやモニタリングの際に複数の閾値を設け



る場合もある。もしこれらの測定がほとんど臨床経験のない者によってなされるのであれば、時宜にかなった適切な対策が確実に行われるように、スーパービジョンの仕組みを確立すべきである。スクリーニング以外では、リスク評価の次の段階として、臨床家の懸念事項を体系的に記録することが含まれるべきである。既存の研究のレビューは、研究者が評価において検出・特定すべき範囲を決定する手助けとなるのに加え、自殺傾向や生きる理由など、防御のための因子をより深くアセスメントする手助けとなる（若年層、成人、老人の自殺関連行動測定についての概説は、NIMHウェブサイト <http://www.nimh.nih.gov/suicideresearch/consortium.cfm> を参照のこと）。研究者はさらなる保護手段としてその他の取り組みについても考慮することもあるだろう。NIHは、増大するリスクや、あるいはまた障害のある参加者を含む研究のために、独立したモニター（monitor）の利用など、追加の保護手段の選択肢を提案している（<http://grants.nih.gov/grants/policy/questionablecapacity.htm> を参照のこと）。

自殺傾向リスクが高い人へのリスクマネージメントのためのプロトコルに関連して、Linehan (1999) は、自殺関連行動の評価と対処についてのきめ細かい措置を提案している。ここで推奨されている対策には、研究参加者の自殺の手段へのアクセス方法を確認することが含まれる。切迫した状況においては、リスクがさらに評価されるまで、研究参加者を一人にさせないようにすべきである。可能な限り、自殺のいかなる手段（銃器や薬物）へのアクセスをも制限するように家族に伝えるべきである。3つ目の対策として、自殺傾向リスクが切迫して高い場合に、密な連絡と治療およびサポートを維持、あるいはさらに強化することである。

臨床家が「自殺をしない約束」を取り付けることが、自殺傾向のリスクを最小にするた

めにしばしば推奨されている。そのような約束が自殺関連行動リスク（あるいは治療者の責任リスク）を減少させるという既存の証拠（エビデンス）はない。しかしこういった約束の構成要素は、自殺の可能性の高い患者へ推奨されている対処法と矛盾がない。すなわち、a) 研究参加者と治療者の両者が自殺傾向を減らすという行動に同意する機会を提供すること、そしてこの目標についてあいまいにならないこと、b) 自殺念慮や行動自体についても明確に定義すると同様に、自殺関連行動にいたるような思考や行動を明確に定義すること。これによって、研究参加者とそのサポートネットワークの悪化傾向についてのより良いモニタリングが可能になる、c) これらの自殺念慮や自殺関連行動を減らすために可能な手段を明らかにする、d) 研究参加者や彼らのサポートネットワークに専門家の治療を含むクライシスケアへのアクセス方法を伝えておくこと。治療に認知行動的なアプローチを用いる集団では、以下のような対処を推奨してきた。すなわち、前述の各段階に加え、治療者は患者とともに、自殺のリスクが再び高まったときに起こり得るシナリオを考え、対策をリハーサルし、自殺のリスクが高くなった場合に、適切で有効な代替の反応や行動を確立することが推奨されている。(Beck & Brown. 1999; Brent & Poling. 1997)。

B. モニタリングとスーパービジョンの強化

自殺傾向の臨床モニタリングの頻度は、研究参加者のリスクの度合いによって決まる。持続的に自殺のリスクが高い人もいれば、時々自殺傾向が生じる人もいる。あらかじめ計画された日常のモニタリングは、精神的な苦悩を早い段階で察知し、適切な危機介入を確実に行なうために必要な措置である。

自殺のリスクについて集められたデータの質は、適切な訓練と指導を受けた人材によって時機を逃さずに管理・評価される必要がある。モニタリングの強化は、自殺関連行動リスクが高い人に対する治療を目的とした試験において、治療の副作用、治療への無反応、関連する症状の増悪など、その他の安全性についても注意をはらうことになる。近年、NIMHは、自殺傾向それ自体の減少に焦点を当てた介入研究では、データモニタリングシステム、特に、モニタリングを通じて所属機関や研究者のIRBに報告を行うDSMBを確立することを要請している。多施設共同試験において、DSMBは有害事象を報告する際の中心となり得る。OHRPは次のように述べている。「DSMBが設置されている多施設臨床試験では、これまで研究の継続的な審理を行なってきたIRBは、研究の全体にわたる有害事象、暫定的な研究成果や調査に関連する最近の文献（literature）に関して直接情報を受け取るのではなく、DSMBからの報告に頼るようになってきている。もちろん、それでもIRBは、被験者やその他の人に対するリスクにかかわる個々の施設での予期せぬ問題についての報告や、継続的な審査を行っており、これらは実質的で意味あることである。」（このガイダンスの全文は、<http://ohrp.osophs.dhhs.gov/humansubjects/guidance/dsmb.htm>を参照のこと）。

研究参加者の生命にかかわるリスクの度合いにもよるが、研究者はイベント報告の際、IRBやDSMBとともに、自殺傾向の頻度や重篤度を決定する作業を行いうる。例えば、自傷行為率が高いと予想され、治療プロトコルがそのような高い自傷行為率をマネージするようにデザインされているならば、IRBやNIMHへの定期報告で事足りるかもしれない。有害事象（adverse effect）に関する偽陽性（例えば、切迫した計画やリスクのない自殺念慮）の報告を最小限にとどめるためには、臨床研究スタッフがハイリスクな研究参加者についての十分な専門的知識と経験を持ち合わせていることが重要である。十分な妥当性と特異性のある測定方法をプロトコルに盛り込むことで、リスクをさらに評価するフォローアップ手順が、経験豊富で能力のあるスタッフによる臨床判断とともに、有害事象の偽陽性を最小限にとどめるために利用可能となる。フォローアップの手順と同様に、州政府や研究機関への有害事象報告の要件を理解しておくことは、研究者の責務である。例えば、ある機関では、有害事象が生じた場合に、研究参加者をそのまま残すか研究から逸脱させるかを相談する場に、研究者が直接関わらないように要請している。有害事象報告に関するNIH指針は以下のウェブサイトで閲覧可能である（<http://grants.nih.gov/grants/guide/noticefiles/not99-107.html>）。

臨床試験における有害事象モニタリングについてのNIMH指針は現在まとめの段階にあり、まもなく先述のNIH指針と一致するようになる。

C. 研究にたずさわる臨床家の適性

初期のレビューグループは研究者と研究チームが科学的研究を行なうための臨床トレーニングを受け、その資質と専門知識を持ち合わせているかどうかを評価してきた。自殺傾向のある人を対象とした研究において、自殺傾向が出現する可能性のある研究参加者にかかわる立場の人は、関連する適切な資格を持つことを明記すべきである。治療プロトコルを開始する前に、自殺関連行動リスクがある人の治療にあたる者は、研究参加者が自殺念慮を抱いていたり、あるいは自殺関連行動を企てていると訴えた場合の取り組み方と措置について精通している必要がある。研究チームは、自殺傾向についての情報を集めることや、自殺傾向の減少もしくは予防のための治療計画を実施することについてのためらいや恐れ、または混乱を最小限にとどめるために、適切に訓練を受けておくべきである。

研究者は、自殺の危機やその他の緊急事態に陥った人を、評価、治療、（専門医へ）紹介するための計画を定めておくべきである。このことは、同意に先立ち、リクルートの時点で切迫した自殺関連行動リスクが認められた場合に研究参加候補者にどのように対応するか、あるいは（専門医へ）紹介するかという検討も含む。任意あるいは強制的入院措置は、医療保険制度、州法、施設への専門的アクセス手順についての知識を必要とする。治療を目的とした研究に関わる全ての専門家は、こういった状況でそのような措置が取られるのかを熟知しているべきであり、秘密保持を破る場合や強制された収容のような措置を個々

の参加者にとった際の法律的な様々な問題や、他の行政機関や支援団体（例えば保護サービス）が潜在的に関わっているということを理解しておかなくてはならない。研究参加者と、場合によってはその家族は、これら起こりうる対応とその帰結について説明を受ける必要がある。

研究参加者が自殺してしまった場合には、研究者は、所属機関あるいは治療施設の緊急事態やイベント監視報告（sentinel event review）の指針、スタッフのデブリーフィングの指針、家族への情報提供の手順の指針に従いつつ、家族に対し臨床の専門家を紹介すべきである。また、研究者は、研究チームメンバーの精神的な苦悩を解決するために、研究参加者に関連する事実や相互作用を、研究スタッフが振り返り、デブリーフィングするのを助けるような計画をあらかじめ定めておくことも推奨される。

D. 自殺関連行動ハイリスク者を対象とする研究を実施する 研究者とその実施機関に関する法的なリスク

臨床家と保険会社は賠償請求を減らすために自殺のリスクが高い患者への治療法を多数提示してきた（例えば、Gutheil. 1999; American Professional Agency. 2000）。これらの推奨には、適切な自殺リスク評価、モニタリングと記録、そして患者の状態を家族に知らせることなどが含まれている。しかしながら、自殺傾向のある研究参加者を対象とした研究において、臨床家の責任に関して指針となるような判例はほとんどない。自殺傾向のリスクが高い患者を治療する臨床家に関連する判例を概観すると、適切な標準ケアの基準の下、全ての患者に対し、潜在的な自殺のリスクを初期および定期的に評価することが要求されている（Bongar. 1991; Packman & Harris. 1998）。診断、治療、そして患者の経過観察が適切であったとみなされれば、ケアの実践は正しい判断であったとされ、一般的に臨床家の責任は問われない。臨床家は自殺のリスク評価と、リスクの減少あるいはリスクを取り除くために治療計画を実践することにおいて責任を負う。リスク増加を評価することはその予測とは異なる。法廷では一般的に、自殺の予測は不確定要素をはらんでいるため困難だとみなされる。もし、保健医療提供者が患者の自殺関連行動に全面的に責任を負うのだとすると、自殺のリスクの高い患者への必要な治療は拒まれるようになり、このような患者の治療を行って責任を問われる危険に曝されようとする者は誰もいなくなるだろう。自殺に関連する医療過誤の判決の大多数は入院患者のケースである。病院や施設は、患者の環境に関するより優れた管理を担うのが当然とされているため、より高い水準のケアが受けられるとみなされるからである。裁判では、以下のような状況では専門家や病院が責任を負うとしている：専門家が精神科既往歴と現在の精神状態を詳細に調べなかった場合、治療計画が見過ごされる、あるいは、治療者が自殺傾向の証拠（エビデンス）を無視した場合、患者が不適切に経過観察されていた場合、自殺の危険性がかなり高いうちに患者を退院させた場合。患者が自殺の意図を否定していた場合には法的責任はあまり問わ

れない。

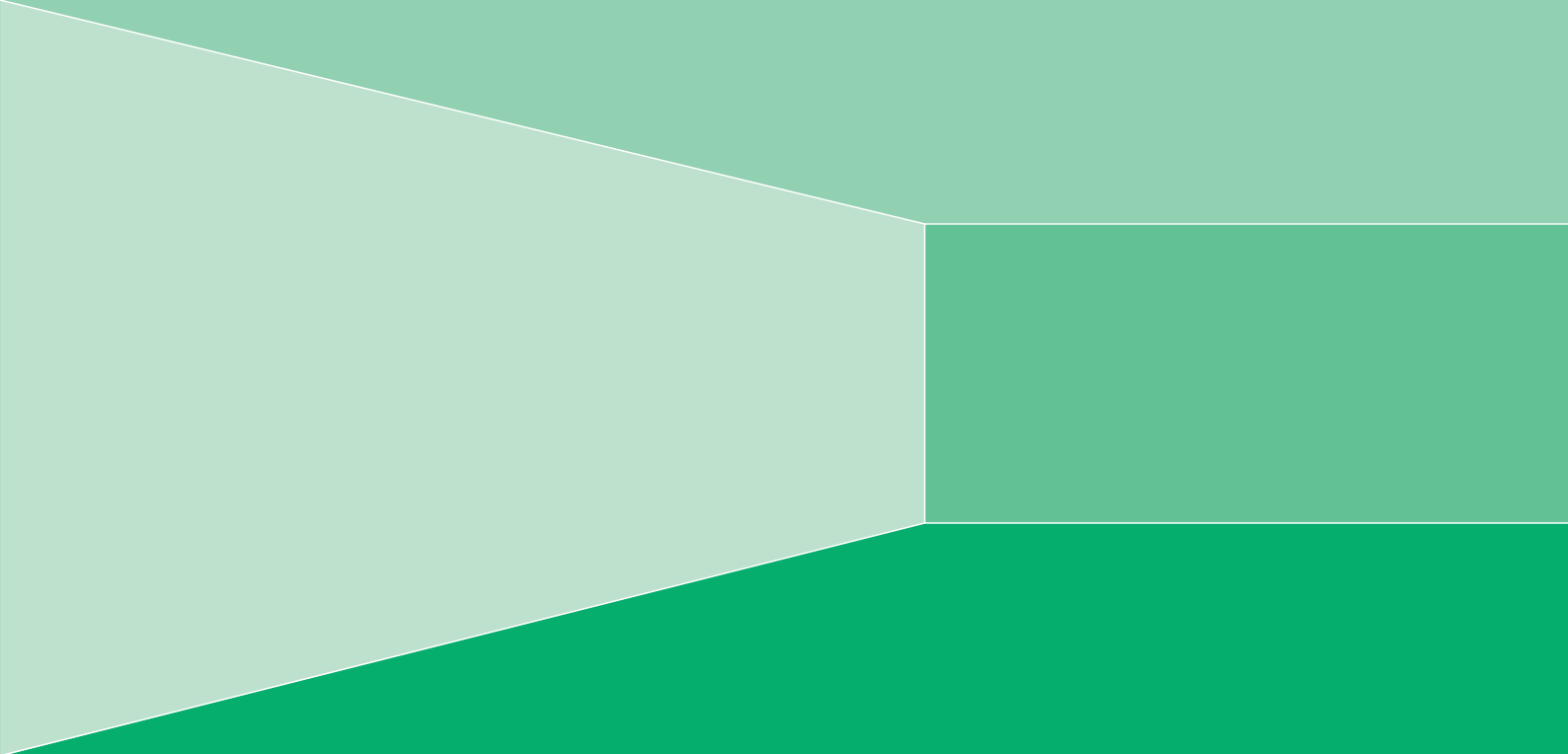
自殺傾向のある研究参加者に対する介入試験を行なう研究者は、所属機関や研究実施機関と相談し、研究チームのメンバーを維持するための損害賠償保険のタイプと金額を決めておくべきである。

IV

インフォームドコンセントに関する チェックリスト

治療を目的とした試験において、現在自殺傾向のある研究参加者には、秘密保持の限界について伝えるとともに、予測されるリスクとベネフィット（利益）、研究とは別に個別に受けることが出来る治療の選択肢について伝えておくことがとりわけ重要である。有効な治療法が数多くある研究と比較すると、自殺関連行動の減少に対して有効とされる治療法を検証した研究はほとんどないに等しいため、この分野のリスクとベネフィット（利益）の説明は割合に単純である。自殺関連行動の減少を目的とした治療を試みる臨床試験のほとんどは、過去の研究の証拠（エビデンス）を反映させ、自殺関連行動それ自体を有効に減少させる治療法が存在しないことを参加者に伝えることになるだろう。しかしながら、研究者は、研究参加候補者に対して、何が彼らの病状の標準治療となりうるかを説明しなければならない。たとえば、うつ病と自殺傾向を伴う患者には、通常はSSRIおよび/もしくは心理療法での治療がなされているため、たとえこの組み合わせが自殺関連行動の減少に有効であると“証明”されていなかったとしても、研究参加の候補者はこの治療法について説明を受けるべきである。未治療のうつ病に関連する自殺リスクの情報とともに、うつ病治療において最も効果が高いとされている方法を参加者は伝えられるべきである。

また、モニタリングを強化することによって、IRBやDSMBへの有害事象報告のように、他の関係者に研究プロトコルやその対処が伝えられる可能性も高まるだろう。このような報告の要件は同意書に記載されるべきである。研究参加者やその家族にこのような観察の体制を説明すれば、彼らを安心させ、研究参加者の募集や脱落の防止にもつながるだろう。第三者機関への連絡・説明について研究参加者の許可を得ること、およびそこから情報を得ることはモニタリングを強化する方法として重要である。同意書は、参加者および指定された第三者機関のために、緊急時に支援を得るために専門家に連絡をする方法や、研究チームにいつでも（すなわち24時間可能な）連絡できる方法についての情報を含んで



いるべきである。インフォームドコンセントの手続きは綿密で、なおかつ分かりやすいものとするのが推奨されている。以下のチェックリストには、自殺傾向ハイリスク者を研究参加者に含む介入研究のための同意書に研究者が載せたいと思うであろう具体的な項目を挙げている。以下のそれぞれのカテゴリーは通常の調査の同意書に含まれているものである。それぞれのカテゴリーの下に自殺のリスクの高い者での研究に特有なものを示している。書式と内容は研究機関によってさまざまであろう。

調査研究についての情報

1. 目的

ここでは、研究の主な目的を簡潔に述べ、なぜ自殺傾向のリスクの高い人々を対象に含む必要があるかを説明する。ある介入が自殺傾向を減少させるかどうかの見込みを含め、研究の仮説は明確にしておく。

2. 研究参加者

ここでは、年齢層、臨床的所見（例えば、精神障害に自殺傾向のリスクの増強が伴う場合、最近の自殺未遂など）、あるいは彼らがなぜ選出されたのかという状況の説明（例えば、自殺未遂で救急救命室に搬送された患者の連続した症例である、など）といった研究参加者の特性が記載される。研究者はここで、適格と除外の基準の記載を検討するだろう。たとえば、もしも研究参加の候補者が、登録の時点で切迫した自殺の可能性があると予想されるとき、その時点で登録を行うかどうかの初期判断には、多数の要因が検討されることを示すとよい。

3. 参加あるいは不参加の自由

もし研究参加候補者が、自殺のリスクが高かったり最近自殺未遂をしたなどの理由で、閉鎖病棟あるいは開放病棟の精神科の入院患者である場合には、この問題は複雑なものとなる。精神科の入院病棟や精神科の救急外来には研究参加候補者が多く見られるが、彼らが単に都合のいい対象なのではなく、適切な対象であることを正當に説明できることが重要である。閉鎖病棟に入院していることで研究への参加の可否を選択する任意性を必ずしも除外する必要はないが、研究のリクルートが強制的であったり、過度の勧誘でないことを保証するなど、格別の注意が払われるべきである。IRBは、研究参加候補者が、自身の置かれた現在の状況や適切な治療の享受が研究の参加に左右されないことを理解し、また、研究に参加しなくても不利益を被らないことが保証されることを求めている。同様に、もしも研究参加者が、切迫した自殺や他殺の危険性から意思に反して治療を受けている場合には、研究への参加は任意の選択であり、治療へのアクセスとは明確に区別されなければならない。多くのIRBは意志に反して患者が参加することを許可しない。また、研究参加者の更なる保護を提供す

るために、米連邦規定集の第45編、46章の項目Cに定められた囚人の人権保護の条文が引き合いに出されることもある。IRBはこのカテゴリーに属する患者（自殺企図した入院患者など）が、研究によって得られるであろう知見からベネフィット（利益）を得るか否かを尋ねるかもしれない。

4. 研究プロトコルと手順の説明

自殺関連行動のモニタリングを強化する論理的根拠を記載すべきである。

5. 代替の治療法

自殺傾向の減少それ自体に焦点を当てている研究において、有効性が期待できる代替の治療法はごく限られている。研究者は、通常用いられる治療は有効であるかもしれないが、自殺傾向に対する最善の治療法は依然として未知であることを指摘している。精神障害、薬物乱用や、自殺傾向に関連する治療に焦点を当てた研究において、これらの対象者の治療に有効性が示された代替の治療法があるときは、そのように記載されなくてはならない。研究により自殺傾向の減少に有効であると判断された治療があった場合、有効ではなかった治療に割り付けられた研究参加者に対して、無償でそれ相応の期間、有効であると判断された治療が研究終了時に提供されるべきである。

6. フォローアップケア

研究終了時に研究参加者の自殺傾向のリスクが高まっていると認められた場合、研究参加者および可能な場合はその家族に対して適切な（専門医への）紹介を提供すべきである。研究参加者は、切迫した自殺傾向がある場合は、適切なケアを得るために、研究スタッフの秘密保持が制限されうることを知らされるべきである。

7. リスク・苦痛・不都合とそれらを最小限にとどめるための方法

リスクマネジメントのプロトコルを用いる可能性と同様に、自殺リスクをモニターするためのステップについての説明を記載すべきである。提供される治療に関連したリスクは明確に述べられるべきである（たとえば、薬物療法の副作用など）。有効な治療がなかった場合の予後、たとえば、自殺傾向リスクの持続、持続するうつ病、また、社会的、教育的、職業的にネガティブな効果を記載すべきである。

8. 研究からの逸脱

研究からの逸脱のリスクとベネフィット（利益）は、それが研究者の判断であれ、参加者からの申し出であれ、IRBにおいて検討、議論されるべきである。研究者は、参加者が研究からの逸脱を望んだとき、どのようなことが生じうるか説明すべきであ

る。自殺関連行動のリスクが高いと判断されたときどのような措置がとられるか、そして必要な場合にどのような治療や（専門医への）紹介が提供されるかを参加者に対して告知すべきである。研究参加者が逸脱する際に秘密保持が制限される可能性について説明されるべきである。同意書には、研究者が研究参加者を逸脱させる必要が生じうるかもしれないこと、またその基準について言及しておくべきである。その基準には、自殺傾向の増大、関連症状の増悪、治療への反応の欠如あるいは治療の副作用による介入試験からの逸脱が含まれるだろう。提案される代替の治療法あるいは（専門医への）紹介を特定しておくこと。

9. 収集された情報の秘密保持の方法、被験者のプライバシー、そして秘密保持の制限

研究参加者が研究からの逸脱を望んだ場合や、研究者が参加者を逸脱させた場合には、適切なケアのために（専門医へ）紹介する等により、他の状況下と同様に、自殺傾向に関する秘密保持が制限されることを明確にすべきである。安全性と同様に秘密保持を維持するために、研究者と研究参加者は、第三者機関への連絡手順を合同で作成してもよい（たとえば、法律の執行機関に連絡する前に家族にコンタクトをとるなど）。このような秘密保持の制限は参加者と研究チームの両方に対して明確にしておくべきである。研究者は、切迫したリスクがある場合には、秘密保持が制限されることを強調してもよい。未成年者に対する秘密保持の更なる制限は、彼らとその両親あるいは保護者に明確にしておくべきである。

10. 被験者に予測される直接的ベネフィット（利益）

自殺傾向の減少についての治療とモニタリングから予測される直接的なベネフィット（利益）は、この項目で述べられる。研究参加者が治療を目的とした研究からベネフィット（利益）を得られない可能性についても言及されるべきである。

11. 被験者以外の人々に予測される間接的ベネフィット（利益）

研究から得られる情報のうち、自殺傾向のある人への有効な介入に対する（一般的な）理解の改善が期待される、等の情報は、この項目で述べられる。（一般的な）理解が改善することでメンタルヘルスの専門家の診療行為が向上し、自殺傾向を減少させる更なる研究が提供されうる可能性についても、この項目で述べられる。

12. 身体障害の管理

研究参加者のうち、自殺未遂をした人は、身体障害を被ることがある。各機関における急性期の治療計画は、自殺関連行動による身体障害、研究の治療に関連する障害、

自殺の意図や研究の治療とは関係のない障害の各々に対して、明らかにしておかなければならない。長期間の治療の利用可能性の有無や、他の補償についても、同意書に記載すべきである。

13. 研究参加による被験者への報酬

研究のリスクとの均衡からみて、報酬はベネフィット（利益）となってはならない。研究参加者が個別の治療を受ける機会を遅らせるよう依頼するなどの、積極的でない治療の研究を研究者が過度に勧誘することを避けることが重要である。

14. 研究に参加した結果として生じる被験者 あるいはその健康保険会社のコスト

研究者は自殺関連行動の治療範囲に関して研究参加者が加入する保険会社の規定を知っておかなくてはならない。研究参加者は保険金が請求されるかどうか、また保険金の請求が今後の保険の適応範囲にどう影響するかを知っておかなくてはならない。

15. 研究について更に知るための方法、懸念を表明する方法、 および誰に尋ねるかについて

（特記事項なし）

16. 説明同意文書の作成

家族や指定された第三者機関が介入研究に直接関わっていない場合は、研究参加者の同意を彼らに報告する指針を検討し、緊急時や危機的な状況に際して、誰にどのように連絡をするかなどについて、参加者に提供されたものと同様の情報を家族や第三者機関に提供してもよい。

参考文献

- American Professional Agency, Inc. (2000). *Insight: Safeguarding Psychologists Against Liability Risks*. Amityville, NY.
- Baldessarini RJ, Tondo L, & Hennen J. (1999). Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (suppl 2), 77-84.
- Beasley CM Jr., Dornseif BE, Bosomworth JC, Sayler ME, Rampey AH Jr., Heiligenstein JH, Thompson VL, Murphy DJ, & Masica DN. (1991). Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *British Medical Journal*, 21, 685-92.
- Beck AT, & Brown G. (1999). *Manual for treating suicide attempters*. Unpublished manuscript.
- Bongar B. (1991). *The suicidal patient: Clinical and legal standards of care*. Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Brent DA, Bridge J, Johnson BA, & Connolly J. (1996). Suicidal behavior runs in families: a controlled family study of adolescent suicide victims. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1145-1152.
- Brent DA, Perper JA, Moritz G, Baugher M, Roth C, Balach L, & Schweers J. (1993). Stressful life events, psychopathology, and adolescent suicide: a case control study. *Suicide & Life Threatening Behavior*, 23, 179-87.
- Brent DA & Poling K. (1997). *Cognitive Therapy Treatment Manual for Depressed and Suicidal Youth*. University of Pittsburgh, Services for Teens at Risk (STAR-Center), Pittsburgh, PA.
- Brown GK, Bruce ML, & Pearson JL. (in press). High-risk management guidelines for elderly suicidal patients in primary care settings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*.
- Conwell Y. & Brent D. (1995). Suicide and aging I: Patterns of psychiatric diagnosis. *International Psychogeriatrics*, 7, 149-181.
- Fergusson DM, Horwood LJ, & Beautrais AL. (1999). Is sexual orientation related to mental health problems and suicidality in young people? *Archives of General Psychiatry*, 56, 876-880.
- Fergusson DM, Horwood LJ, & Lynskey MT. (1996). Childhood sexual abuse and psychiatric disorder in young adulthood, II: psychiatric outcomes of childhood sexual abuse. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 1365-1374.
- Guthrie TG. (1999). Liability issues and liability prevention in suicide. In D.G. Jacobs (Ed.). *The Harvard Medical School Guide to Suicidal Assessment and Interventions* (pp. 561-578). San Francisco, Jossey-Bass.

Hawton K, Arensman E, Townsend E, Bremner S, Feldman E, Goldney R, Gunnell D, Hazell P, van Heeringen K, House A, Owens D, Sakinofsky I, & Traskman-Bendz L. (1998). Deliberate self-harm: systematic review of efficacy of psychosocial and pharmacological treatments in preventing repetition. *British Medical Journal*, 317, 441-447.

Hoyert DL, Kochanek KD, Murphy SL. (1999). Deaths: Final data for 1997. *National Vital Statistics Report* 47(19). Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. DHHS Publication No. (PHS) 99-1120.

Human Subject Protection Regulations, Code of Federal Regulations, Title 45, Part 46, Protection of Human Subjects. <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm>

Kaplan SJ, Pelcovitz D, Salzinger S, Mandel F, & Weiner M. (1997). Adolescent physical abuse and suicide attempts. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 799-808.

Letizia C, Kapik B, & Flanders WD. (1996). Suicidal risk during controlled clinical investigations of fluvoxamine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 415-421.

Linehan MM. (1997). Behavioral treatments of suicidal behaviors: Definitional obfuscation and treatment outcomes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 836, 302-328.

Linehan MM. (1999). Standard protocol for assessing and treating suicidal behaviors for patients in treatment. In D.G. Jacobs (Ed.). *The Harvard Medical School Guide to Suicidal Assessment and Interventions* (pp. 146-187). San Francisco, Jossey-Bass.

Meltzer HY, & Okalyli G. (1995). Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: Impact on risk-benefit assessment. *American Journal of Psychiatry*, 152, 183-190.

Moscicki EK. (1999). Epidemiology of suicide. In D. Jacobs (ed.). *The Harvard Medical School guide to suicide assessment and intervention* (pp. 40-71). San Francisco: Jossey-Bass.

Packman WL & Harris EA. (1998). Legal issues and risk management in suicidal patients. In B. Bongar, A.L. Berman, R.W. Maris, M.M. Silverman, E.A. Harris, & W.L. Packman (Eds.), *Risk Management with Suicidal Patients* (pp.150-186). NY: Guilford Press.

Porkorny AD. (1983). Prediction of suicide in psychiatric patients. *Archives of General Psychiatry*, 40, 249-257.

Rudd MD. (2000). Integrating science into the practice of clinical suicidology: A review of the psychotherapy literature and research agenda for the future. In R.W. Maris, S.S. Cannelto, J.L. McIntosh, M.M. Silverman (Eds.). *Review of Suicidology*, 2000 (pp. 47-83). NY: Guilford Press.

Schaffer D, & Craft L. (1999). Methods of adolescent suicide prevention. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (suppl 2), 70-74.

World Health Organization (1977). International classification of diseases. *Manual of the international statistical classification of disease, injuries, and causes of death. 9th revision, Vol. 1*. Geneva, Switzerland.

Issues to Consider Intervention Research with Persons at High Risk for Suicidality

Jane L. Pearson, Ph.D.,
National Institute of Mental Health

Barbara Stanley, Ph.D.,
Columbia University

Cheryl King, Ph.D.,
University of Michigan

Celia Fisher, Ph.D.,
Fordham University

Prepared under NIMH Contract Numbers 263-MD 004930 (Dr. Stanley), 263-MD-004928 (Dr. King), 263-MD-004929 (Dr. Fisher). Jane Pearson, Project Officer. January 2001.

Contents

Purpose
Definitions
Scope
Need
Consultation
Relevant Policy Documents

Background

Current Federal Initiatives
Consideration of Safety Efforts in Tandem with Research Evidence
Factors Associated with Increased Risk for Suicidal Behavior

Design Considerations

Treatment Comparison Conditions
Treatment commensurate with Study participant Risk Status
Points to Consider in Planning an Intervention Trial with Suicidal Study Participants

Monitoring and Risk Management Protocols

Risk Management Protocols
Increased Monitoring and Supervision
Research Clinician Competencies
Legal Risk to Investigators and Institutions Conducting Research with Persons at High Risk for Suicidal Behavior

Checklist of Informed Consent Issues

References

Purpose: In 1997 approximately 30,000 people died by suicide in the United States, making suicide the 8th leading cause of death in the U.S. (Hoyert, Kochanek, & Murphy, 1999). There are an estimated 8 to 25 attempted suicides for every completion. Persons with mental disorders are at increased risk for suicidality and death by suicide. NIMH is providing this guidance for those investigators conducting research on interventions to reduce suicidality, as well as for investigators likely to encounter persons at risk for suicidality in intervention trials involving persons with mental disorders. This document focuses on issues most relevant to adult study participants. For study participants considered special populations, such as children and prisoners, see information about required additional safeguards and procedures at <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm>.

In June 1998, the National Institutes of Health (NIH) issued a policy on data and safety monitoring (<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-084.html>) that requires oversight and monitoring of all intervention studies to ensure the safety of participants and the validity and integrity of the data. The policy further elaborates that monitoring should be commensurate with risks and with the size and complexity of the trials. The NIH already requires data and safety monitoring, generally in the form of the Data and Safety Monitoring Boards (DSMBs) for phase III clinical trials. Beginning with the October 2000 receipt date, investigators must submit a monitoring plan for phase I and II clinical trials to the funding Institute and Center (IC) before the trial begins (<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-00-038.html>). All institutions carrying out an NIMH-funded phase I or II clinical trial must establish a data monitoring system, which may include a DSMB. Interventions focused on reducing suicidality are considered high risk by NIMH.

The intent of instituting a DSMB is to provide oversight and monitoring of an intervention study to ensure the safety of participants and validity and integrity of the data. This document describes the safety challenges and potential solutions for consideration by researchers conducting intervention research involving persons that are, or may become suicidal. They are intended to be used by investigators in the development of intervention trials and by the Institutional Review Boards (IRBs) and DSMBs that must review and monitor these studies. The intent is to propose ways to minimize risk in approaches to conducting research on suicidality, in order to assist in facilitating research on the nature of suicidality and on the efficacy of interventions proposed to reduce suicidality. Interventions of interest include psychosocial, pharmacological, somatic, and their combination, or system interventions that change typical practice or treatment. The approaches reviewed here include study design considerations, increased monitoring, and implementation of risk management protocols. A checklist of informed consent issues is also included.

Definitions: Suicidality and suicidal behaviors includes completed suicide, attempted suicide, and suicidal ideation (each defined below). Completed suicide is considered a serious and unexpected adverse event; suicidal ideation in certain samples (e.g., major depression) is less likely to be considered so. Whether attempted suicide and suicidal ideation are considered unexpected adverse events will depend on the particular trial. As described by NIH guidelines Federal regulations (45 CFR Part 46, Subpart A), shared by 17 Departments and Agencies as the Common Rule, require written procedures and policies for ensuring reporting of "unanticipated problems" involving risks to participants to the IRB, appropriate institutional officials, and the Department or Agency Head. Generally, the funding Institutes and Centers establish operational definitions of adverse events that apply to the particular trial. In the case of study participants who are suicidal, the management of serious suicide attempts and facilitation of inpatient hospitalization should be addressed and planned for. In working with their IRB, funding agency, and DSMB when appropriate, investigators should describe how likely serious attempts are to occur, how frequent inpatient hospitalization may be, and their protocols for managing these events.

Completed suicide refers to death from self-inflicted injury where there is evidence that the decedent intended to kill himself/herself. On U.S. death certificates, this is coded as E950 through E959 in the International Classification of Disease-9th Revision (World Health Organization, 1977). Suicide attempt refers to a behavior with a nonfatal outcome, for which there is evidence (either explicit or implicit) that the person intended at some (nonzero) level to kill himself/herself. A suicide attempt may or may not result in injuries. Suicidal ideation refers to any self-reported thoughts of engaging in suicide-related behavior. Some investigators also consider thoughts that are less explicit in terms of wanting to take one's life (wanting to be dead, not wanting to awake) as indications of "passive" suicide ideation.

Scope: This document applies to all intervention studies where reduction in suicidality is a primary or secondary outcome and to intervention studies aimed at reducing symptomatology and associated disability in disorders known to be associated with an increased risk of suicidality.

Need: Despite the public health and personal burden associated with suicidality, the empirically validated knowledge base is limited. Clinical wisdom and empirical evidence have minimal overlap when it comes to intervention with persons at high risk for suicidality. Interventions such as "no suicide contracts" or hospitalization have little or no evidence to support their effectiveness in reducing suicide risk over time. Moreover, suicidal behaviors, in particular completed and attempted suicide, are relatively rare phenomena, and few studies have been adequately designed with sufficient power to determine the efficacy of interventions. It is often assumed that if treatments are effective for non-suicidal persons with certain mental disorders, such treatments should be effective in reducing suicidal behavior among persons with the particular disorder as well. There is little evidence in support of this. Persons at high risk for suicide are often excluded from clinical trials: most treatment trials of individuals with mental disorders have excluded those with a history of suicide attempts, as well as those perceived to be at current or future risk for suicide. A common rationale offered for these exclusions was that the potential risks for the study participants exceeded benefits of the treatment offered, and that the capability of the investigators and the design of the treatments were not adequate for monitoring and treating suicidal crises. Although NIMH and the American Foundation for Suicide Prevention have recently funded a number of interventions focused on reducing suicidal behaviors per se, perceived liability risks to investigators and/or sponsors of research continue to limit research efforts in this area.

Consultation: In developing this statement, NIMH obtained input from NIH staff, Office for Human Research Protections (OHRP) staff, and individuals with expertise in clinical research with persons at high risk for suicidality, bioethics, and legal issues pertaining to liability risks with suicidal study participants. Additional input is currently being sought from representatives from the National Advisory Mental Health Council, professional and lay advocacy organizations, Institutional Review Board (IRB) and Data and Safety Monitoring Board (DSMB) members, and former research participants. This document is not intended to be exhaustive with regard to all ethical, legal or safety issues relevant to suicide prevention research, nor was it intended to serve as practice guidelines for any particular profession. Although NIH and OHRP staff have reviewed this discussion and have provided consultation, this document does not necessarily represent the views of NIH or the OHRP. (For further information about broader human research protection efforts, see the OHRP web page, <http://www.hhs.gov/ohrp/qi/>).

Relevant Policy Documents: This document builds upon all active Federal regulations and policies for support of human research. These regulations and policies include, but are not limited to, the following:

Code of Federal Regulations, Title 45, Part 46, Protection of Human Subjects
<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm>

Data and Safety Monitoring for Phase I and Phase II Trials
<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-00-038.html>

Interim—Research Involving Individuals with Questionable Capacity to Consent: Points to Consider
<http://grants.nih.gov/grants/policy/questionablecapacity.htm>

I. Background

I.A. Current Federal Initiatives

The critical need for effective treatments to reduce suicidality has been recently highlighted by the Surgeon General's *Call to Action to Prevent Suicide* (see <http://www.surgeongeneral.gov/library/calltoaction/calltoaction.htm>) issued in July 1999 and the Surgeon General's Report on Mental Health issued later that year (<http://www.surgeongeneral.gov/library/mentalhealth>).

Recent reviews of treatments for suicidality found surprisingly limited research on the topic and few effective treatments (Hawton et al., 1998; Linehan, 1997; Rudd, 2000). Several of the 20 or so studies designed to specifically reduce suicidal behavior appeared promising, with several demonstrating reductions in self-harming behavior. However, most of these studies did not have sufficient power to determine their effectiveness. The number of studies designed to treat disorders that have also examined changes in suicidality or rates of suicide deaths as part of broader outcome assessments is also very limited. This may be due to the fact that study participants at high risk for suicidality were excluded from these trials. Linehan (1997) has noted that among the more effective treatment studies for suicidality, those that included study participants with more severe suicidality showed a trend for stronger treatment effects. Some treatment studies (not specifically designed to reduce suicidal behavior) have suggested that certain medications may be useful in reducing suicidal behavior for persons with depression, bipolar illness, or schizophrenia (Baldessarini, et al., 1999; Beasley, et al., 1991; Letizia, et al., 1996; Meltzer & Okayli, 1995).

NIMH has responded to this limited information by placing a high priority on program development efforts to increase research on treatment for persons at risk for suicidality. Recognizing that inclusion of suicidal individuals presents unique challenges to clinical trials, NIMH has supported the development of this paper to consider safety and operational issues. NIMH hopes to see reducing untreated suicidality and hopelessness experienced by a significant proportion of persons with mental disorders become major foci for new research.

NIMH is also expanding its research portfolio to include more representative samples in clinical trials and to develop assessments of longer-term functional outcomes. This translates into broader inclusion criteria that allow for more comorbid conditions, and often more severe levels of illness (see Norquist et al., <http://journals.apa.org/prevention/volume2/pre0020001a.html>). Such efforts are likely to increase the numbers of research participants who have been, or will become suicidal.

The desperate need for empirically based treatments for more representative study participant groups, including those who are suicidal, comes at a time when research involving persons with mental disorders is receiving additional scrutiny. The recent President's National Bioethics Advisory

Commission (NBAC) report, *Research Involving Person with Mental Disorders that May Affect Decision-making Capacity* did not address the issue of suicidality explicitly but did raise many concerns about researcher's approaches to ensuring that individuals with mental disorders are adequately informed about risks and benefits of research studies, and alternative available treatments. An additional challenge facing clinical trial researchers seeking federal funding is the NIH guideline that requires inclusion of children and adolescents in clinical research unless there is good justification for not doing so (see <http://www.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-024.html>).

Taken together, the research and safety challenges, along with new initiatives to test treatments with high risk study participants, require clinical trial researchers to carefully consider implications for consent, monitoring of study participant status, and risk management. In addition to investigators, IRB members, and DSMB members need to be aware of these issues. Testing treatments for suicidal study participants is high-risk research, and efforts are needed to protect the research participants, researchers, and the institutions willing to conduct this research. The purpose of this paper is to consider approaches to protect research participants who are suicidal in clinical trials, while at the same time advancing critically needed research on effective interventions for these individuals.

I.B. Consideration of Safety Efforts in Tandem with Research Evidence

As with all research studies, meeting ethical and legal requirements for informed consent and safety guidelines requires interpretation of available evidence regarding effective treatments and estimations of standards of care. If new research evidence finds effective treatments that reduce suicidality, the incorporation of that knowledge into risk management protocols can protect participants from known risks, and can also help inform general clinical care. That is, the utility of research findings and procedures used to minimize risk can have positive implications for improving clinical practice and its ethics. Persons at risk for suicidality face an elevated risk of death in their everyday lives. The importance of research or practice efforts to reduce such risks cannot be overstated.

Legal, ethical and safety approaches will be limited to current understanding of effective treatments for reducing suicidality. Data and Safety Monitoring Boards, through their oversight of interventions, can facilitate increased knowledge of treatments early in the research process. For example, early or interim analyses of study effects may indicate new information about treatment effectiveness for suicidality and safety, and result in study modification or termination of the study. Because we hope that the research evidence for decreasing suicidality will be increasing soon, we expect that the recommendations suggested here will require modification as more information on effective treatments becomes available. Risks and benefits of various treatment conditions will change as more information on effective treatments become available.

I.C. Factors Associated with Increased Risk for Suicidal Behavior

No study examining putative risk factors for suicide has been able to adequately predict who will complete suicide (e.g., Porkorny, 1983). For this reason, most research examining "risk factors" associated with suicide are based on correlational studies (Linehan, 1999; Moscicki, 1999). Psychological autopsy studies of adults who have died by suicide indicate that mental and/or substance abuse disorders, including personality disorders, were present in at least 90 percent of decedents. Among young and middle-aged adults, previous suicide attempts, impulsive or aggressive tendencies, and stressful life events involving losses in financial, work or social areas are common risk factors; while for older suicides, a late onset of depression is most common (Conwell & Brent, 1995). Common risk factors in youth include prior suicide attempt, symptoms of a mood disorder, substance abuse that was frequent-

ly comorbid with a mood disorder (Shaffer & Craft, 1999), parental depression (Brent, Bridge, Johnson, & Connolly, 1996), and stressful life events (Brent, et al. 1993). With regard to risk for suicide attempts, risk factors for suicide completion, as well as comorbid personality disorders, particularly cluster B disorders (borderline, antisocial, histrionic), have been suggested (Brent & Poling, 1997). Risk factors for attempted suicide among youth include the same risk factors for completed suicide in youth, as well as a history of physical and sexual abuse (Fergusson et al., 1996; Kaplan et al., 1997). Homosexuality has also been shown to be correlated with suicide attempts among youth (Fergusson, Horwood, & Beautrais, 1999).

These factors should form the basis for approaches to risk assessment in all appropriate clinical trials. Researchers need to carefully define and estimate the frequency of suicidality likely to be seen in their study participants enrolling in clinical trials. Assessment of risk for suicidality is an ongoing process, and some populations are more likely to have repeated suicidal ideation or behavior at frequent intervals. As described below, it is important to estimate, plan to treat, and inform study participants of these estimates and procedures.

II. Design Considerations

II.A. Treatment Comparison Conditions

Risks and benefits to consider for various treatment comparison conditions will vary as a function of the study purpose. For studies focused on reducing suicidality among research participants per se, the choice of comparator is critical. Many treatments aimed at reducing suicidality will be compared to the standard of care in the community, with the addition of increased monitoring of suicidality in the control or comparison groups. Increased monitoring may offer a level of enhanced care, and in that sense, community standards of treatment plus monitoring could be considered an enhanced treatment as well. Although enhanced treatment as usual as a comparison condition could be seen to possess undesirable risk, the lack of empirically supported interventions for suicidal persons may justify this design approach.

Risk benefit considerations will be different for studies in which suicidal participants will be enrolled, but where suicidality is not the focus of treatment. In these, treatment comparison conditions will have to involve approaches designed to address the illness, as well as reduce the suicidality. For these studies, there are likely a number of alternative, active treatments to consider as comparison conditions beyond treatment as usual. For studies aimed at reducing suicide risk per se, as well as studies focused on treating suicidality as part of an intervention focused on a mental or substance abuse disorder, investigators should consider whether increased monitoring of suicidality in all arms of the study may work to reduce the power to detect effects of the active treatment. Much of the early intervention research on reducing suicidality had inadequate statistical power to detect differences among treatment groups. Treatment trial designs must be scientifically sound in order to produce meaningful results, otherwise benefits based on improved knowledge about these issues cannot reasonably be expected.

II.B. Treatment Commensurate with Study participant Risk Status

Treatment trial protocols with participants who are or may become suicidal should include provisions for managing serious suicide attempts and facilitating greater intensity of care, such as day treatment or inpatient hospitalization. Increased intensity of care is likely to be a part of the treatment protocol

in studies focused on reducing suicidality per se. For studies focused on treating mental or substance abuse disorders where suicidality is expected to be less frequent, a risk management protocol appropriate for the expected frequency of suicidality should be operationalized. In working with their Institutional Review Board (IRB) and Data and Safety Monitoring Board (DSMB), investigators should describe how likely serious attempts are to occur, how frequent inpatient hospitalization may be, and their protocols for these procedures. Since an emergency room visit or hospitalization does not guarantee that suicidal behavior will be avoided, investigators need to inform IRBs of how serious suicide attempts will be managed (e.g., individualized treatment in either an inpatient hospital or intensive outpatient setting).

II.C. Points to Consider in Planning an Intervention Trial with Suicidal Study Participants

1. Identify specific inclusion criteria and their measurement with regard to suicidality. Examples include: high levels of suicidal ideation as measured by a valid self-report scale; history of a near lethal suicide attempt as rated by an interview and lethality scale. Exclusion criteria, including those relevant to suicidality, should also be specified.
2. Specify the criteria for withdrawal from the treatment trial with regard to increased suicidality, increased related symptoms, lack of treatment response, and treatment side effects, and what alternative treatment or referral will be offered. The risks and benefits of withdrawing a study participant who attempts suicide from the study should be articulated.
3. Consider and establish criteria for hospitalization, where the hospitalization should take place, and procedures within the hospital that provide additional safety.
4. Describe procedures in the protocol for managing increases in suicidality, and how research staff is trained and available to provide such clinical management.
5. Have a procedure for emergency coverage that is clearly understood by the clinical research staff, study participants and families. Consider providing a written document describing this coverage.
6. As part of the consent process, consider having explicit discussion with relevant family members, guardians, or friends that includes the risks inherent when study participants are suicidal (risk of death, side effects of treatments); the procedures for handling increases in suicidality; the criteria for withdrawal from the study; the risks and benefits of the treatment and control conditions offered, and the limits of confidentiality. Investigators may want to consider having family members, guardians or friends as participants in the research study. Family members or friends' roles in the treatment should be clear and understood by both the study participant and family members.
7. Consider and identify the limits to confidentiality with respect to suicidality, as well as other circumstances. Communicate these limits to the study participants; in particular inform them that confidentiality will not be maintained if they are in imminent risk. Any additional limits to confidentiality for minors should be clear to them, and their parents or guardians.
8. Consider the impact of suicidality on the study participants' capacity to give informed consent. Develop additional procedures to ensure protection of study participants' rights, if needed.
9. Determine whether additional safeguards are needed to ensure the safety of the study participants.

This includes procedures available to individual study participants, such as study participant advocates, or those relevant to the overall conduct of the study, such as a Data Safety Monitoring Board.

10. Consider situations in which a trial would be terminated prematurely. A Data Safety and Monitoring Board may independently review the trial's progress and relevant safety concerns, and address "stopping rules."

III. Monitoring and Risk Management Protocols.

III.A. Risk Management Protocols

All trials that explicitly recruit suicidal persons should establish a risk management protocol prior to initiating recruitment into the study. "Risk management protocol" describes the steps to be taken with life-threatening situations or with significant deterioration in clinical status (see Brown, Bruce & Pearson, in press, for an example). The risk management protocol identifies the signs, symptoms or conditions indicative of meaningful change in risk, establishes procedures for the documentation of this change and presents decision rules or algorithms for crisis intervention. This could result in the study participant's removal from the study. Criteria for withdrawal from the study should be explicit, including plans for additional or alternative treatment. This may or may not need to be reported as an adverse event, depending on the study (see NIH policy on reporting adverse events at <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not99-107.html>, which is now relevant to single site clinical trials: <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-00-038.html>).

While empirically validated instruments can aid in the judgment of risk status, the decision to shift into a risk management protocol is best left to the clinical judgment offered by adequately trained and experienced clinicians. NIMH encourages the development of improved operationalization of this approach, and its inclusion for review by their IRB, scientific review, and by the DSMB. Risk management could include use of multiple thresholds in screening and monitoring. If these measures are administered by persons with little clinical experience, supervision should be established to assure timely and appropriate action. Beyond screening, the next level of risk evaluation should include the systematic recording of clinicians' concerns. Review of existing research can assist researchers in deciding the detection/specification area of assessment, as well as more in-depth assessment of suicidality or such protective factors as reasons for living. Investigators may also wish to consider other approaches to additional safeguards. NIH has proposed options for additional safeguards for research involving increasing risk and/or participants with impairment, such as the use of an independent monitor (see <http://grants.nih.gov/grants/policy/questionablecapacity.htm>).

With regard to a risk management protocol for persons who become suicidal, Linehan (1999) has proposed detailed steps for assessing and treating suicidal behavior. Actions recommended include the identification of the study participant's access to means of suicide. In an acute situation, the study participant should not be left alone until risk is further evaluated. When appropriate, family members should be informed of the urgency of limiting access to any means of suicide (firearm, medications). A third action is to maintain or increase contact and treatment and support intensity when suicide risk is imminent and high.

It is often recommended that clinicians develop a "no-suicide contract" to minimize risk for suicidality. Although there is no empirical evidence that such contracts reduce risk for suicidal behavior (or liability risk for therapists), the components of a contract are consistent with recommended treatments for

suicidal patients and include: a) providing the opportunity for both research participant and therapist to commit to actions that decrease suicidality, and not being ambivalent about this goal; b) defining the thoughts and behaviors that precede suicidal behaviors, as well as defining the suicidal thoughts and behaviors themselves, which may help the research participant and his or her support network to better monitor downward trends; c) identify possible steps to take to reduce these thoughts and behaviors; d) informing the research participant and his/her support network how to access crisis care, including the treating professional. Some groups using cognitive-behavioral approaches in treatment have recommended that, along with the steps described above, therapists consider with the patients likely scenarios of when suicide risk will increase again, and rehearse strategies and develop alternative reactions and behaviors more appropriate and effective than becoming suicidal (Beck & Brown, 1999; Brent & Poling, 1997).

III.B. Increased Monitoring and Supervision

The frequency of clinical monitoring of suicidality is determined by the level of risk of research participants. Some people are persistently suicidal. Others may become suicidal only sporadically. Provision for planned, routine monitoring is a necessary step to ensure early identification of distress and appropriate crisis intervention.

The quality of data gathered on suicidal states needs to be monitored and evaluated in a timely manner by appropriately trained and supervised personnel. Enhanced monitoring can also address other safety aspects of treatment trials with persons at high risk for suicidal behavior, including treatment side effects, lack of treatment response, or an increase in related symptoms. NIMH has recently requested that intervention studies focused on reducing suicidality per se establish a data monitoring system, specifically a Data and Safety Monitoring Board (DSMB) that reports to the Institute and the investigator's IRB as a way of increasing safety through monitoring. In the case of multi-site trials, the DSMB can serve as the central point for reporting adverse events. OHRP notes that for multicenter trials for which there is a DSMB, "IRBs conducting continuing review of research may rely on a current statement from the DSMB indicating that it has reviewed study-wide adverse events, interim findings, and any recent literature that may be relevant to the research, in lieu of requiring that this information be submitted directly to the IRB. Of course, the IRB must still receive and review reports of local, on-site unanticipated problems involving risks to subjects or others and any other information needed to ensure that its continuing review is substantive and meaningful." (for the full text of this guidance, see.

Depending on the level of risk of lethality likely to be seen among research participants in a study, the investigator may want to work with their IRB and DSMB to determine the frequency and level of severity of suicidality for which reports of events will be provided. For example, if the rate of self-harming behavior is anticipated to be high, and treatment protocols are designed to manage such high rates, a periodic report may be sufficient to keep the IRB and NIMH informed. It is critical that the clinical research staff have sufficient expertise and experience with high-risk study participants in order to minimize false positive reporting of adverse effects (e.g., reporting suicide ideation without imminent plans or risk). Incorporating measures with sufficient validity and specificity in protocols, follow-up procedures to further determine risk, along with the clinical judgment of experienced and competent staff, can be used to minimize false positive reports of adverse events. It is the responsibility of the investigators to know the adverse events reporting requirements for their state and/or institution, as well as follow-up procedures. For example, some institutions request that clinical researchers not directly involved in the trial be consulted with regard to retaining or withdrawing a study participant from the study when an adverse event occurs. NIH policy regarding the reporting

of adverse events can be found at the following web site: <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not99-107.html> Specific NIMH policy on adverse events monitoring in clinical trials is being finalized, and will be consistent with the NIH policy cited above.

III.C. Research Clinician Competencies

Initial review groups assess whether investigators and their research teams have the clinical training, capacity and expertise to perform the scientific work of the study. In research involving suicidal persons, this should include a description of the relevant qualifications of personnel who will be working with study participants who are likely to become suicidal. Prior to initiating the treatment protocol, potential treaters of persons at risk for suicidal behavior need to be conversant in both the approaches and steps to take when a research participant reports having suicidal thoughts and/or is planning to engage in suicidal behavior. Research teams should be adequately trained to minimize their ambivalence, fear, or confusion about gathering information about, and acting on treatment plans to reduce or prevent suicidality.

Investigators should have plans in place for evaluating, treating, and/or referral of individuals who are in a suicidal crisis or other emergency. This includes consideration of how to manage or refer potential research participants if imminent risk for suicidal behavior is detected during study recruitment, prior to consent. Voluntary or involuntary inpatient hospitalization requires knowledge of insurance plans, state laws, professional access to facilities and procedures. All professionals involved in the treatment study should be well versed under what circumstances such steps are to be taken, and understand the legal ramifications of these actions for individual participants, such as breaking confidentiality and involuntary commitment, and the potential involvement of other agencies and entities (e.g., protective services). Research participants, and if appropriate, family members, need to be informed of these potential actions and consequences.

In the event of a suicide by a research participant, investigators should follow their institution or treatment facility policies on critical incident or sentinel event review, staff debriefing and procedures for informing family members, as well as providing clinical referrals to family members. Investigators are also encouraged to have in place plans for helping staff review and debrief around the events and interactions pertaining to the study participant to address distress among research team members.

III.D. Legal Risks to Investigators and Institutions Conducting Research with Persons at High Risk for Suicidal Behavior

Practitioners and insurance companies have suggested a number of ways to conduct treatment with suicidal patients to reduce liability claims (e.g., Gutheil, 1999; American Professional Agency, 2000). Many of these recommendations include adequate suicide risk assessment, monitoring and documentation, and informing family members of the status of the suicidal patient. However, there is limited case law to guide clinical researchers with regard to their liability in studies involving suicidal study participants. In a review of case law pertaining to clinicians treating suicidal patients, an acceptable standard of care requires an initial and periodic evaluation of suicide potential for all patients seen in clinical practice (Bongar, 1991; Packman & Harris, 1998). If the diagnosis, treatment and surveillance of a patient were seen as adequate, the practice of care is usually considered of sound judgment and the clinician is typically not found liable. Practitioners are responsible for assessing risk for suicide, and implementing a treatment plan to reduce or eliminate the risk. Assessment for elevated risk is not the same as prediction. The courts typically recognize that the prediction of suicide is fraught with uncertainty, and that if providers were considered completely responsible for patients' suicidal behav-

iors, no health care provider would risk liability exposure to treat such patients, denying suicidal persons necessary treatment. The majority of decisions in malpractice related to suicide deaths are cases concerning inpatients, as hospitals and institutions appear to be held to a higher standard of care since they are assumed to have greater control over the patient environment. Courts have held practitioners or hospitals culpable in the following situations: when the a practitioner failed to investigate previous psychiatric history and current mental state; when a treatment plan has been overlooked or a practitioner has neglected evidence of suicidal tendencies; when a patient has been inadequately supervised; when a patient is released from a hospital while acutely suicidal. Liability is less likely to be found when a patient denies suicidal intent.

Clinical researchers conducting intervention trials with suicidal study participants should consult their institution and/or facilities where the research will be conducted, to determine possible recommendations for type and amount of professional liability insurance to be maintained for the research team members.

IV. Checklist of Informed Consent Issues

For actively suicidal participants in treatment trials, it is particularly important to convey foreseeable risks and reasonably expected benefits, alternatives to study participation such as individualized treatment available outside the study, as well as the limits of confidentiality. Because there has been so little systematic investigation of effective treatments for reducing suicidal behavior, the description of risks and benefits of research on this topic are relatively straightforward, compared to studies where a number of effective treatments exist. Most clinical trials that test treatments aimed at reducing suicidal behavior will reflect the research evidence and inform participants that there are no treatments proven to effectively reduce suicidal behavior per se. However, investigators should consider informing potential participants what might be standard practice for treating their condition. For example, if patients with depression and suicidality are usually treated with an SSRI and/or psychotherapy, then potential participants should be informed about this, even though such a combination has not been "proven" to be successful in reducing suicidal behavior. Best estimates of success rates for depression treatment should be conveyed, along with information about suicide risk associated with untreated depression.

Increased monitoring will also influence the likelihood that other parties may be informed of study protocols and actions, as in the case of reporting adverse events to an IRB or DSMB. Such reporting requirements should be noted on the consent document. Informing research participants and their families that this level of oversight is taking place may also be reassuring to them and improve recruitment and retention. Asking permission of participants to contact and inform a third party of their research participation, and solicit input from them, is an important way of increasing monitoring. Consent documents should include information for participants and designated third parties on how to contact a professional for assistance in emergencies and/or how to contact someone on the research team at any time (i.e., 24 hour availability). Investigators are encouraged to develop an informed consent process that is thorough, yet understandable.

The following checklist suggests specific issues investigators may want to consider addressing in consent for intervention studies involving study participants at high risk for suicidality. Each of the categories listed below are usually contained in consent forms for research. We have indicated under each category issues that may be specific to research with suicidal persons. Format and content for consent forms will vary across institutions.

INFORMATION ON THE RESEARCH STUDY

1. PURPOSE

This section should succinctly describe the main purpose of the study, and why it is necessary to include people at risk for suicidality. The hypotheses of the study should be clearly stated, including whether certain interventions are expected to reduce suicidality.

2. RESEARCH PARTICIPANTS

This section should describe the characteristics of the research participants, including age range, possible clinical characteristics (e.g., a mental disorder with increased risk for suicidality; a recent suicide attempt), or the service setting that characterizes why they are being sought (e.g. consecutive patients seen in an emergency room for a suicide attempt). Investigators may consider describing particular inclusion and exclusion criteria in this section. For example, if potential research participants are likely to be imminently suicidal at enrollment, investigators may wish to indicate that a number of factors will be used as part of an initial evaluation to determine whether enrollment in the study is appropriate at that time.

3. FREE CHOICE TO JOIN OR TO TERMINATE PARTICIPATION

This issue can be complicated when potential research participants are psychiatric inpatients on locked or open units as might be the case if a protocol involves enrolling persons who are actively suicidal or patients who had recently attempted suicide. Although inpatient units and the psychiatric emergency room are likely places to find such persons, it is important to be able to justify that persons in the unit are an appropriate sample, and not just a convenient sample. While being on a locked unit does not necessarily preclude a voluntary choice to refuse or agree to participate in research, extra care should be taken to ensure that recruitment is not tainted by coercion or undue inducement. IRBs will want to assure that potential research participants understand that their current status and their receipt of appropriate treatment does not depend on research participation, and that there is no loss of benefits for nonparticipation. Similarly, if research participants have been involuntarily committed to treatment due to their imminent suicidal or homicidal status, voluntary choice with regard to research participation, and access to treatment must be clarified. Many IRBs will not allow involuntary patients to participate. Others may invoke subpart C of the Code of Federal Regulations, Title 45, Part 46, Protection of Human Subjects, for prisoners, to provide additional protections. IRBs are also likely to inquire whether patients in this category (e.g., inpatient suicidal committed patients) are likely to benefit from the knowledge to be gained.

4. STUDY PROTOCOL AND EXPLANATION OF PROCEDURES

The rationale for increased monitoring for suicidal behavior should be described.

5. ALTERNATIVE TREATMENTS

For studies focused on reducing suicidality per se, most alternative treatments will be limited with regard to their known effectiveness for decreasing suicidality. Investigators may want to indicate that the best way of treating suicidality is not known, although treatments that are routinely used may be effective.

For studies focused on treating mental or substance abuse disorders and associated suicidality, alternative treatments that have shown effectiveness in the treatment of the disorder that are relevant to the study population should be described as such.

If one of the treatments being studied is determined effective in reducing suicidality, that treatment could be offered to the research participant at the end of the study, with no cost for a reasonable duration, if they were assigned to the treatment shown to be ineffective.

6. FOLLOW-UP CARE

For study participants perceived to be at increased risk for suicidality at the end of the study, appropriate referrals should be provided to the study participant, and family members if appropriate. Study participants should be informed that in the case of imminent suicidality, research staff may need to limit confidentiality in order to obtain appropriate care for the individual.

7. RISKS, DISCOMFORTS AND INCONVENIENCES OF THE RESEARCH, AND MEASURES TO BE TAKEN TO MINIMIZE THEM

Statements about steps that will be taken to monitor suicide risks, as well as the possible use of risk management protocols, should be described. Risks associated with the treatments provided should be articulated (e.g., side effects of medications). The consequences of ineffective treatment, such as continued risk for suicidality, continuing depression, and negative effects on social, educational, or work outcomes should be described.

8. WITHDRAWAL FROM THE STUDY

The risks and benefits of being withdrawn from the study, whether initiated by the investigator, or initiated by the participant, should be considered and discussed with the IRB. Investigators should describe what will happen if the participant wishes to withdraw from the study. Participants should be informed of steps that will be taken to determine if they are at high risk for suicidal behavior, and what treatment or referral will be provided if needed. Potential limits to confidentiality at the time of the study participant's withdrawal should be explained.

Consents should note that the investigators may need to withdraw the participant from the study, and the criteria for such. These may include withdrawal from the intervention trial due to increased suicidality, increased related symptoms, lack of treatment response, or treatment side effects. Alternative treatments or referrals to be offered should be specified.

9. MEASURES TO PRESERVE CONFIDENTIALITY OF THE INFORMATION COLLECTED, PRIVACY OF THE SUBJECT, AND LIMITS TO CONFIDENTIALITY

Identify the limits to confidentiality with respect to suicidality, as well as other circumstances, such as referral to appropriate care when the research participant wishes to withdraw from the study, or if the investigators withdraw a participant from the study. Investigators and research participants may want to jointly develop procedures for contacting third parties under various circumstances to maintain confidentiality as well as safety (e.g., contact a family member before contacting law enforcement). Such limitations of confidentiality should be clear to both the participant and research team. Investigators may also wish to emphasize that confidentiality will not be maintained if they are in imminent risk. Any additional limits to confidentiality for minors should be clear to them, and their parents or

guardians.

10. EXPECTED DIRECT BENEFITS TO THE RESEARCH SUBJECTS

The anticipated direct benefits of treatment and monitoring in reducing suicidality can be described in this section. The possibility that the study participant will not benefit from the treatments studied should also be stated.

11. EXPECTED INDIRECT BENEFITS TO OTHERS

The type of information from the study expected to improve understanding of effective interventions for suicidal persons is stated here. The likelihood that the improved understanding will guide the clinical practice of mental health professionals and inform further research on interventions to reduce suicidality can also be described.

12. MANAGEMENT OF ANY PHYSICAL INJURY

Persons who are research participants, and attempt suicide, may incur physical injury. The institution's plans for provision of acute treatment related to suicidal behavior injury, injury related to the study treatment, and injury unrelated to suicide intent or study treatments, should be clarified. Availability (or lack thereof) of long term treatment or other compensation should also be noted in the consent document.

13. PAYMENTS TO THE SUBJECT FOR PARTICIPATING IN THE STUDY

Payments should not be considered a benefit to be balanced against research risks. It is important for investigators to avoid undue inducement to be in a study with an inactive treatment where the participant may be asked to delay the opportunity to receive individualized treatment.

14. COSTS TO THE SUBJECT OR SUBJECTS' HEALTH INSURANCE CARRIER RESULTING FROM PARTICIPATION IN THE STUDY

Investigators should be aware of research participants' insurance carrier policies with regard to coverage for treatments of suicidal behavior. Participants should know whether their insurance will be billed and how this may affect future coverage.

15. HOW TO LEARN MORE ABOUT THE STUDY OR RAISE CONCERNS, & WHO TO ASK

(no special issues)

16. DOCUMENTATION OF CONSENT

If family members or other designated third parties are not directly involved in the intervention study, investigators may want to consider a policy of informing them of the research participant's consent, and provide them with the same information provided to the participant regarding who to contact, and how, in the face of an emergency or crisis situation.

References:

- American Professional Agency, Inc. (2000). *Insight: Safeguarding Psychologists Against Liability Risks*. Amityville, NY.
- Baldessarini RJ, Tondo L, & Hennen J. (1999). Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (suppl 2), 77-84.
- Beasley CM Jr., Dornseif BE, Bosomworth JC, Sayler ME, Rampey AH Jr., Heiligenstein JH, Thompson VL, Murphy DJ, & Masica DN. (1991). Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *British Medical Journal*, 21, 685-92.
- Beck AT, & Brown G. (1999). *Manual for treating suicide attempters*. Unpublished manuscript.
- Bongar B. (1991). *The suicidal patient: Clinical and legal standards of care*. Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Brent DA, Bridge J, Johnson BA, & Connolly J. (1996). Suicidal behavior runs in families: a controlled family study of adolescent suicide victims. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1145-1152.
- Brent DA, Perper JA, Moritz G, Baugher M, Roth C, Balach L, & Schweers J. (1993). Stressful life events, psychopathology, and adolescent suicide: a case control study. *Suicide & Life Threatening Behavior*, 23, 179-87.
- Brent DA & Poling K. (1997). *Cognitive Therapy Treatment Manual for Depressed and Suicidal Youth*. University of Pittsburgh, Services for Teens at Risk (STAR-Center), Pittsburgh, PA.
- Brown GK, Bruce ML, & Pearson JL. (in press). High-risk management guidelines for elderly suicidal patients in primary care settings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*.
- Conwell Y. & Brent D. (1995). Suicide and aging I: Patterns of psychiatric diagnosis. *International Psychogeriatrics*, 7, 149-181.
- Fergusson DM, Horwood LJ, & Beautrais AL. (1999). Is sexual orientation related to mental health problems and suicidality in young people? *Archives of General Psychiatry*, 56, 876-880.
- Fergusson DM, Horwood LJ, & Lynskey MT. (1996). Childhood sexual abuse and psychiatric disorder in young adulthood, II: psychiatric outcomes of childhood sexual abuse. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 1365-1374.
- Guthrie TG. (1999). Liability issues and liability prevention in suicide. In D.G. Jacobs (Ed.). *The Harvard Medical School Guide to Suicidal Assessment and Interventions* (pp. 561-578). San Francisco, Jossey-Bass.
- Hawton K, Arensman E, Townsend E, Bremner S, Feldman E, Goldney R, Gunnell D, Hazell P, van Heeringen K, House A, Owens D, Sakinofsky I, & Traskman-Bendz L. (1998). Deliberate self-harm: systematic review of efficacy of psychosocial and pharmacological treatments in preventing repetition. *British Medical Journal*, 317, 441-447.

Hoyert DL, Kochanek KD, Murphy SL. (1999). Deaths: Final data for 1997. National Vital Statistics Report 47(19). Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. DHHS Publication No. (PHS) 99-1120.

Human Subject Protection Regulations, Code of Federal Regulations, Title 45, Part 46, Protection of Human Subjects. <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm>

Kaplan SJ, Pelcovitz D, Salzinger S, Mandel F, & Weiner M. (1997). Adolescent physical abuse and suicide attempts. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 799-808.

Letizia C, Kapik B, & Flanders WD. (1996). Suicidal risk during controlled clinical investigations of fluvoxamine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 415-421.

Linehan MM. (1997). Behavioral treatments of suicidal behaviors: Definitional obfuscation and treatment outcomes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 836, 302-328.

Linehan MM. (1999). Standard protocol for assessing and treating suicidal behaviors for patients in treatment. In D.G. Jacobs (Ed.). *The Harvard Medical School Guide to Suicidal Assessment and Interventions* (pp. 146-187). San Francisco, Jossey-Bass.

Meltzer HY, & Okalyli G. (1995). Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: Impact on risk-benefit assessment. *American Journal of Psychiatry*, 152, 183-190.

Moscicki EK. (1999). Epidemiology of suicide. In D. Jacobs (ed.), *The Harvard Medical School guide to suicide assessment and intervention* (pp. 40-71). San Francisco: Jossey-Bass.

Packman WL & Harris EA. (1998). Legal issues and risk management in suicidal patients. In B. Bongar, A.L. Berman, R.W. Maris, M.M. Silverman, E.A. Harris, & W.L. Packman (Eds.), *Risk Management with Suicidal Patients* (pp.150-186). NY: Guilford Press.

Porkorny AD. (1983). Prediction of suicide in psychiatric patients. *Archives of General Psychiatry*, 40, 249-257.

Rudd MD. (2000). Integrating science into the practice of clinical suicidology: A review of the psychotherapy literature and research agenda for the future. In R.W. Maris, S.S. Cannelto, J.L. McIntosh, M.M. Silverman (Eds.), *Review of Suicidology, 2000* (pp. 47-83). NY: Guilford Press.

Schaffer D, & Craft L. (1999). Methods of adolescent suicide prevention. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (suppl 2), 70-74.

World Health Organization (1977). *International classification of diseases. Manual of the international statistical classification of disease, injuries, and causes of death. 9th revision, Vol. 1.* Geneva, Switzerland

翻訳者あとがき

近年、日本においても精神・神経領域において治験を含む介入研究（臨床試験）が盛んに行われるようになりつつある。2011年1月現在、精神・神経領域に関する研究は、日本の臨床試験登録（UMIN）に約90件、米国clinical.govには約60件（日本で実施されているもの）が登録されている。自殺予防に関する介入研究では2005年から「自殺対策のための戦略研究」が開始され、2つの大規模介入研究、地域介入研究（NOCOMIT-J）（Ono Y, et al. 2008）、救急介入研究（ACTION-J）（Hirayasu Y, et al. 2009）が実施され、その結果の報告がまたれるところである。

米国国立精神保健研究所（National Institute of Mental Health、以下NIMH）は2001年に、「自殺傾向ハイリスク者に対する介入研究で考慮すべき事項に関する手引き」を作成した。自殺傾向ハイリスク者の問題に対して、研究デザインでどのように配慮すべきであるか、モニタリングとリスクマネジメントの手順、インフォームドコンセントのチェックリストなど実践的な内容が記載されている。「手引き」の背景、説明は論文にもまとめられている（Pearson JL, et al. 2001）。この「手引き」はNIMHが主導して実施された抗うつ薬の大規模臨床試験STAR*Dにおいて適用され、その結果は論文としても報告されている（Nierenberg AA, et al. 2004）。

介入研究は、介入法の有効性の確立と検証には不可欠なものではあるが、第一に考慮すべきであるのは、研究に参加する対象者へ倫理的配慮、安全性、リスク・ベネフィットの検討である。対象者の自殺企図、自殺未遂、自殺傾向（suicidality）への対応の問題は、精神・神経領域の介入研究の計画や実施において大きな問題であるといえるだろう。

「手引き」でも指摘されているが、自殺傾向リスクの高い人を研究に組み入れることと、組み入れないことについては相反する問題がある。通常、介入研究にはあらかじめリスクの高い人を組み入れることは避けるので、自殺傾向リスクの高い人は除外基準に上げられ、除外の対象となる場合が多い。ただし、自殺傾向リスクの予測は難しいことが知られており、それには一定の限界がある。また、このような人を組み入れることは、対象者だけの問題ではなく、研究者にとっても研究の遂行のリスクを伴うことになる。しかし、研究にこのような対象者を組み入れないということは、自殺傾向のある人に対してどのように介入するべきかという臨床疑問への答えを実証的に示すことができないことになってしまう。実際に、明らかに自殺傾向のハイリスクな人を対象とした介入研究は世界的にもそ

れほど多くはない。

通常の介入研究の実施においては、対象者への倫理的配慮、安全性に対して様々な配慮がなされる。研究倫理指針（諸外国では臨床研究法）への準拠、倫理審査委員会による審査と承認、研究実施前の臨床試験の登録、試験実施中の進捗モニタリング、データ安全性モニタリング委員会(Data and Safety Monitoring Board)などがある。日本において準拠すべき指針(または法令)は、治験では日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH: International Conference on Harmonization)、医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP: Good Clinical Practice)が存在し、臨床研究・疫学研究であれば、「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」等がある。また、日本精神神経学会から「臨床における倫理綱領」が出されている。ただし、いずれにも介入研究における自殺に関連する問題にどのような配慮を行い、対応すべきであるかという記述はほとんどない。

近年、米国医薬品食品安全局(FDA)は中枢神経系の全ての臨床試験に対して自殺傾向リスクのスクリーニングツールとしてC-CASA(Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment)の導入を義務づけており、日本の治験でもすでに導入されている。またこの問題に関して会議が開催され(Hanson S, et al. 2010)、学会の合意文書(consensus statement)や報告書が発表され(Meyer RE, et al. 2010a, Meyer RE, et al. 2010b)、盛んに議論が続けられている。

日本において介入研究における自殺傾向ハイリスク者の問題は、これから議論が行われる問題であろう。この「手引き」の翻訳がその議論の一助となれば幸いである。なお、「手引き」の翻訳作業は日本学術振興会科学研究費補助金(若手(B))により行われた。

国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター
情報管理・解析部 生物統計解析室
室長 米本直裕

(参考文献)

Hirayasu Y, Kawanishi C, Yonemoto N, Ishizuka N, Okubo Y, Sakai A, Kishimoto T, Miyaoka H, Otsuka K, Kamijo Y, Matsuoka Y, Aruga T. (2009). A randomized controlled multicenter trial of post-suicide attempt case management for the prevention of further attempts in Japan (ACTION-J). *BMC Public Health*. 26;9:364.

Nierenberg AA, Trivedi MH, Ritz L, Burroughs D, Greist J, Sackeim H, Kornstein S, Schwartz T, Stegman D, Fava M, Wisniewski SR. (2004). Suicide risk management for the sequenced treatment alternatives to relieve depression study: applied NIMH guidelines. *J Psychiatr Res*. 38(6):583-9.

Meyer RE, Salzman C, Youngstrom EA, Clayton PJ, Goodwin FK, Mann JJ, Alphas LD, Broich K, Goodman WK, Greden JF, Meltzer HY, Normand SL, Posner K, Shaffer D, Oquendo MA, Stanley B, Trivedi MH, Turecki G, Beasley CM Jr, Beautrais AL, Bridge JA, Brown GK, Revicki DA, Ryan ND, Sheehan DV. (2010). Suicidality and risk of suicide--definition, drug safety concerns, and a necessary target for drug development: a consensus statement. *J Clin Psychiatry*. 71(8):e1-e21.

Meyer RE, Salzman C, Youngstrom EA, Clayton PJ, Goodwin FK, Mann JJ, Alphas LD, Broich K, Goodman WK, Greden JF, Meltzer HY, Normand SL, Posner K, Shaffer D, Oquendo MA, Stanley B, Trivedi MH, Turecki G, Beasley CM Jr, Beautrais AL, Bridge JA, Brown GK, Revicki DA, Ryan ND, Sheehan DV. (2010). Suicidality and risk of suicide--definition, drug safety concerns, and a necessary target for drug development: a brief report. *J Clin Psychiatry*. 71(8):1040-6.

Ono Y, Awata S, Iida H, Ishida Y, Ishizuka N, Iwasa H, Kamei Y, Motohashi Y, Nakagawa A, Nakamura J, Nishi N, Otsuka K, Oyama H, Sakai A, Sakai H, Suzuki Y, Tajima M, Tanaka E, Uda H, Yonemoto N, Yotsumoto T, Watanabe N. (2008). A community intervention trial of multimodal suicide prevention program in Japan: a novel multimodal community intervention program to prevent suicide and suicide attempt in Japan, NOCOMIT-J. *BMC Public Health*. 15;8:315.

Pearson JL, Stanley B, King CA, Fisher CB. (2001). Intervention research with persons at high risk for suicidality: safety and ethical considerations. *J Clin Psychiatry*. 62 Suppl 25:17-26.

Posner K, Oquendo MA, Gould M, Stanley B, Davies M. (2007). Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 164(7):1035-43.

Sarah Hanson, Miriam Davis, Bruce Altevogt, Rapporteurs; Forum on Neuroscience and Nervous System Disorders. (2010). *CNS Clinical Trials: Suicidality and Data collection: Workshop Summary*. The National Academic Press.

翻訳者紹介

米本直裕

(国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター 情報管理・解析部 生物統計解析室 室長)

1997年、慶應義塾大学人間関係学科人間科学専攻卒業。2008年、京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻博士課程修了。国立循環器病センターリサーチレジデント、精神・神経科学振興財団流動研究員を経て現職。2005年より「自殺対策のための戦略研究」に参加する。専門は疫学・生物統計学。

自殺予防総合対策センターブックレットNo.8

自殺傾向ハイリスク者に対する介入研究で 考慮すべき事項に関する手引き

発行年月日：平成23年2月28日 初版第1刷発行

著 者：米国国立衛生研究所
米国国立精神衛生研究所

訳 者：米本直裕

発 行：独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所
自殺予防総合対策センター
〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1
TEL 042-341-2712 内線6300 FAX 042-346-1884
<http://ikiru.ncnp.go.jp/ikiru-hp/index.html>

印刷・製本：株式会社高陽堂印刷



<http://ikiru.ncnp.go.jp/ikiru-hp/index.html>