

700500164 A

厚生労働科学研究研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

再生医療等の先端医療分野における

インフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する研究

平成 17 年度 総括研究報告書

主任研究者 横出 正之

平成 18 (2006) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告

再生医療等の先端医療分野におけるインフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する研究	1
横出正之	

II. 分担研究報告

1. 再生医療等の先端医療分野におけるインフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する研究	7
村山敏典	
2. 再生医療等の先端医療分野におけるインフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する研究	10
伊藤良子	
3. 再生医療等の先端医療分野におけるインフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する研究	11
小杉眞司	
4. 再生医療等の先端医療分野におけるインフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する研究	12
清水 章	
5. 臨床試験における代理エンドポイントの妥当性の統計的評価に関する研究	13
手良向聡	
5. 再生医療等の先端医療分野におけるインフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する研究	17
坂東委久代	
6. 再生医療等の先端医療分野におけるインフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する研究	19
松山晶子	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	20
---------------------	----

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等等総合研究事業）

統括研究報告書

「再生医療等の先端医療分野における

インフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する研究」

統括研究者 名前 横出正之 所属 京都大学医学部附属病院探索医療臨床部

研究要旨：基礎医学研究で発案、開発された新規医療シーズの臨床医学への応用をめざすトランスレーショナルリサーチ（TR）は探索医療と訳され、創薬開発、細胞治療、再生医療などの分野での展開が期待される。しかしこれら臨床研究の倫理性、科学的妥当性、品質管理などを規制する法令は未整備であり、その遂行は通常の医療に比べより厳しい倫理指針に基づく審査とそれに対応する周到な臨床研究実施計画、さらにその計画を安全かつ正確に行うことのできる総合的な医療組織、臨床データの品質管理と精密な解析が必須とされる。平成15年7月の医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）改正、ならびに臨床研究に関する倫理指針が出されたが、各医療機関・研究施設の倫理審査委員会の審査基準に統一性がなく、ある機関では実施が承認されない研究が、別の施設では科学的・倫理的に十分な審議をされぬまま承認される危険性が残されている。そのような問題に対処すべく京都大学では平成13年に医学部附属病院に探索医療センターを設置し、探索医療が社会的に妥当性を有する形で実施される機構構築を積極的に推進し、平成17年度にはわが国初の開発型医師主導型治験の実施に至った。本研究においてはTRが社会公共的役割を担う上で最重要である妥当性を検証する方法を開発するために、医学、薬学、心理学、看護学、生物統計学の専門家を分担研究者に擁することによる集学的な研究計画をめざした。今年度は① 国内医療研究機関の倫理審査体制の把握と分析 ② 重症・急性期における被験者からのインフォームド・コンセント（IC）取得の問題点を軸に研究を行った。とくに留意すべき点として、探索医療の対象となる患者・被験者の多くが重症かつ急性期の重篤な状態にあることがあげられる。精神・心理的に不安定な患者に長期安全性が確立されているとはいえない新規医療の難解な説明を行うことにより有効なICを得ることができると疑わしい。本研究ではこのような問題の解決にむけ、臨床心理学の専門家をチームに加えることにより、より妥当性の高いICの手順や被験者候補の精神・心理状態の評価方法の確立を試みた。また、探索医療を遂行している多施設の医療機関から先端医療に携わる研究者や倫理委員会委員、臨床心理士を含むコメディカル、市民代表等を招いて、先端医療分野の倫理に関する検討会議を開き、特に若手のスタッフの育成を目指した組織作りを試みた。さらにTRならびにICの意義を広めるための一般市民を対象にした公開講演会を開催し、その社会的評価や今後のあり方につき検証し、社会に開かれた討議に基づく臨床心理学的視点を含めたICの指針作りへの起点とした。

分担研究者 (氏名・所属機関・職名)

村山敏典・京都大学医学部附属病院

探索医療臨床部・研究員 (COE)

伊藤良子・京都大学大学院医学研究科

教授

小杉眞司・京都大学大学院医学研究科

教授

清水 章・京都大学医学部附属病院

探索医療開発部・教授

手良向聡・京都大学医学部附属病院

探索医療検証部・助手

坂東委久代・京都大学医学部附属病院

探索医療臨床部・看護師

松山晶子・京都大学医学部附属病院

探索医療検証部・薬剤師

A. 研究目的

トランスレーショナルリサーチ (TR) は基礎医学研究で発案、開発された新規医療シーズの臨床医学への応用をめざすもので、生命科学を臨床応用に展開する探索型研究として位置づけられる。ゆえにTRの遂行にあたっては、従来よりもさらに厳しい倫理指針に基づく審査とそれに対応する周到な臨床研究実施計画が必須となる。またその計画を安全かつ正確に行うことのできる総合的な医療組織を擁しておかねばならない。さらに、診療現場から得られた臨床データの品質管理と精密な解析を行うことで、初めてその臨床研究は科学としての評価に値するものとなる。京都大学ではこのような課題を克服すべくTRの拠点として平成13年に探索医療センターを医学部附属病院に設置した。探索医療センターで採択された研究計画は、代替療法のない重症疾患に苦しむ患者救済をめざすものが少なくない。そのためにも心理的側面からの患者支

援は必須の課題である。最近進歩が著しい生体臓器移植においても、臓器を提供されるレシピエントに加えて、ドナーへの心理的サポートが非常に重要であることもわかってきている。また自家細胞を用いた組織・臓器修復の試みは胚性幹細胞や胎児細胞と異なり倫理的・免疫学的に考慮すべき問題が少ないと考えられていることと、細胞調整の容易さから、国内外を問わず非常に多くの医療機関・研究施設で臨床応用され始めている。ところが、このような細胞療法をはじめとする再生医療に関して、その臨床試験の品質や妥当性などを規制する法令は事実上なく、真の意味でのTRとして、被験者に利益を還元できる研究方法とそれを支える倫理的基盤を確立する必要がある。

以上の見地から、統括研究者らはTRの実施において最も重要と考えられる、① 医療施設・研究機関の倫理審査のありかた ② 重症・急性期における被験者からのインフォームド・コンセント取得についての2点を軸に研究を開始した。

B. 研究方法

本研究においては、わが国初となる開発型医師主導治験実施計画書 (プロトコル) 立案ならびにそれを推進するうえでの診療支援構築の素案と検証、臨床心理学的面接の実践ならびに検証、医療倫理学をふくめた臨床研究に関する国際比較、京都大学医学研究科医学部医の倫理委員会の研究申請の解析、治療効果を適切に評価できる代理マーカーまたは代理エンドポイントの開発検証、市民向け公開講座の開催、わが国における探索医療実施機関の状況把握のための基本データ構築を研究方法

とした。

(倫理面への配慮)

研究組織の構築ならびに心理面接、研究実施計画書立案、代理エンドポイントの解析、市民公開シンポジウムの開催にあたってはヘルシンキ宣言、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、同省令の一部を改正する省令、および臨床試験に関する倫理指針を遵守するものである。

C. 研究結果

総括研究者横出は研究組織の構成と統括を行い、研究目標の明確化とその推進をめざし、先端医療分野の倫理に関する国際会議においても積極的に講演活動を行った。

分担研究者伊藤は臨床心理学的領域からTRの倫理基盤とインフォームド・コンセントに関する研究を行った。特に患者や被験者の自己決定プロセスを重視し、意識無意識的心理アセスメントの観点から患者、被験者の言葉をどのように聞き取り得るかについて検討を試みた。なかでも遺伝相談に来院する患者に対して医師の医学的説明に引き続いて心理面接を行い、医学的な問題に限局されがちな遺伝相談を自分自身の問題や不安などを語らせることで、主体的な自己決定を行えるように導く努力を進めた。

分担研究者清水は探索医療センターにおいて新規技術開発の責任者である立場から研究を推進した。特にわが国初の開発型医師主導治験の届け出を推進し、治験実施計画書（プロトコル）を作成する過程での医療倫理学につき解析検討を行った。さらに、欧州連合（EU）

の医療開発者との協議を積極的に行い、わが国においても医師主導型治験が可能であることを実証すると共に、その諸問題を検討した。分担研究者小杉は京都大学医学研究科医学部医の倫理委員会の委員長として倫理審査に携わっているが、1年間に申請のあった研究申請303件を治験・介入研究・観察研究・一般研究・個別症例に大別し、さらに小分類に細別解析を試みた。その結果、専門小委員会ならびに検討小委員会を明確に対応させることができたとしたが、臨床材料を用いた基礎研究など新規の領域に属する申請もあり、今後の更なる展開が期待される。

分担研究者手良向は生物統計学の立場から臨床試験の倫理的遂行にとりくんだ。とくに必須となる代理エンドポイントの開発に取り組み、1990年から2000年にわが国の32施設の医療機関で実施された浸潤性膀胱癌に対する根治的膀胱切除術1131例を追跡研究し、腫瘍ダウンスレージング効果の基準を開発し、その代理性について統計解析を行い、治療効果を適切に評価できる代理マーカーまたは代理エンドポイントが開発可能であることを実証した。

分担研究者村山は医療実施の立場からわが国における探索医療実施機関の状況把握のための基本データ構築を目指して、「TR研究会」を平成17年10月に京都市内において企画開催した。そこでは実際にTRに従事する医療職、研究職から問題提起が行われ、わが国における探索医療のあり方を基本的に問う機会を提供できた。さらに一般市民のTRへの理解、特に医療実施の際の倫理性の保証に必須である「説明に基づく同意」すなわち「インフォームドコンセント」の背景とその意義をわかりやすく説明するための市民向け公開講座

「ここが知りたい。医療倫理とインフォームドコンセント」を平成18年3月18日に京都市内で開催した。対象者は、配布媒体や電子媒体などで通知を受けて応募した一般市民をふくめた約70名であった。医療倫理については宮崎大学医学部 哲学・倫理学 助教授 板井孝彦郎氏と分担研究者小杉により概説を行なった。また、患者と医療を結ぶ目的で、報道関係者の講演があり、自ら患者となった体験を交えた話が行われた。引き続き、会場から質問や意見が出された。参加者の約半数から意見記載票が回収されたが、その多くは「来て聞いてよかった」「インフォームドコンセントの意味が理解できた」とするものであった。ただ講演時間が短すぎるなどの意見もあり、平成18年度はさらにこれらの意見を反映させたTRの市民への浸透活動を積極的に行いたいと考えている。

分担研究者松山は薬学研究、薬剤師としての立場から医師主導型治験を実施する上でのデータ管理の重要性に着目し、モニタリングの果たす役割が企業主導型治験との比較でどのように違うかについて検証をおこなった。また、研究を行う上で倫理的に最も重大な問題である有害事象の発生に対する情報の流れや報告手順を入念に検証した。とくに従来企業が行ってきた報告義務が治験責任医師が行うことになることから、SOP（標準業務手順書）の策定はもとより、企業主導の治験に比べてはるかに周到な周知徹底が必要であると結論づけるとともに、実際の治験実施に結びつけることができた。

分担研究者坂東は看護学研究、看護専門職としての立場を見据え、医師主導型治験を推進するうえで、前例のない診療体制の構築支援に取り組んだ。なかでも、各診療部門の医療

職に対して情報提供と教育指導を行い、その結果実際の患者受け入れ態勢の準備を行うことができた。今後、その問題点をさらに検討すると共に、国内のTR拠点施設との連携を積極的に推進する必要があるとしている。

D. 考察

今年度の研究では、TRが社会公共的役割を担う上で最重要である妥当性を検証する方法を開発するために、医学、薬学、心理学、看護学、生物統計学の専門家を分担研究者に擁することによる集学的な研究計画を行う上で、良好な研究協力体制を作り上げた。なかんずく、① 国内医療研究機関の倫理審査体制の把握と分析をおこない問題点を検証すると共に② 重症・急性期における被験者からのインフォームド・コンセント（IC）取得の問題点を軸に研究を行いより妥当性の高いICの手順や被験者候補の精神・心理状態の評価方法の確立をめざした研究組織を構成できた。また、探索医療を遂行しているスタッフの育成ならびに一般市民を対象にした公開講演会を開催したが、その解析から上記の命題への対応の回答を行えると考えられる。

E. 結論

開発型医師主導治験を実際に稼働させた京都大学医学部附属病院探索医療センターにおける探索医療実施への取り組みのなかで生じた諸問題の中で、特に① 医療施設・研究機関の倫理審査のありかた② 重症・急性期における被験者からのインフォームド・コンセント取得についての2点を軸に集学的研究を遂行した。今年度は初年度であり、研究組織の構築を含めた活動にも時間を要したが、他に例

をみない独創的かつ集学的な研究グループであり今後一層の研究活動を行いうると確信する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Expression of the novel Snai-related zinc-finger transcription factor gene Smuc during mouse development
Xin Zhuge, Hiroshi Takaoka, Makoto Tanaka, Toshinori Murayama, Takahiro Kawamoto, Hideto Sano, Kiyonori Togi, Ryoko Yamauti, Yukihiko Ueda, Yang Xu, Shin-ichi Nishikawa, Toru Kita, and Masayuki Yokode
International Journal of Molecular Medicine vol.15:945-948,2005
2. Plasma acylated ghrelin levels correlate with subjective symptoms of functional dyspepsia in female patients
Tosiaki Shinomiya, Mikihiro Hukunaga, Takashi Akamizu, Taiga Irako, Masayuki Yokode, Kenji Kangawa, Yoshihide Nakai, and Yoshikatsu Nakai
Scandinavian Journal of Gastroenterology vol.40:648-653,2005
3. CXCL 16 is a novel angiogenic factor for human umbilical vein endothelial cells
Xin Zhuge, Toshinori Murayama,

Hidenori Arai, Ryoko Yamauchi, Makoto Tanaka, Takeshi Simaoka, Shin Yonehara, Noriaki Kume, Masayuki Yokode, Toru Kita

Biochemical and Biophysical Research Communications vol.331:1295-1300,2005

4. Effects of Late Administration of Immunoglobulin on Experimental Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice

Taka-aki Okabe, MD; Chiharu Kishimoto, MD; Kana Shimada, MD; Toshinori Murayama, MD; Masayuki Yokode, MD; Toru Kita, MD

Circulation Journal
vol.69:1543-1546,2005

5. Plasma ghrelin levels in healthy elderly volunteers: the levels of acylated ghrelin in elderly females correlate positively with serum IGM-I levels and bowel movement frequency and negatively with systolic blood pressure

T Akamizu, T Murayama, S Teramukai, K Miura, I Bando, T Irako, H Iwakura, H Ariyasu, H Hosoda, H Tada, A Matsuyama, S Kojima, T Wada, Y Wakatsuki, K Matsubayashi, T Kawakita, A Shimizu, M Fukushima, M Yokode, K Kangawa

Journal of Endocrinology
vol.188:333-344,2006

6. 医療開発に向けての戦略

The Lipid 16 : 107, 2005

7. 内臓脂肪蓄積型肥満と高脂血症

総合臨床 54 : 1348-1354, 2005

8. 見落としがちな若年者の FCHL メタ

ポリックシンドロームに求められる総合的
判断治療学 39 : 50, 2005

9. 運動による実験的動脈硬化の抑制効に
関する検討

呼吸と循環 53 : 635-640, 2005

10. 高脂血症へのアプローチその2 高脂
血症のエビデンスからみた治療指針

虚血性心疾患の初発予防試験より学ぶもの
Medical Practice 22 : 1118-1126, 2005

11. 免疫グロブリンの実験的動脈硬化症
に対する効果

医学の歩み 215 : 219-220, 2005

2. 学会発表

1. 1st Japanese-German Conference on
Regenerative Medicine September 9-10,
2005, Mie University, Japan

Plenary Session Ethical and Regulatory
Issues in Translational Research

2. Franco-Japanese T.R.(Translational
Research) Initiative(1st) February 24,
2006, Kyoto University, Japan

Authorized GCP-level Studies(IND/CTC
Studies)

3. 第 28 回日本プライマリ・ケア学会学術
集会シンポジウム 2005年5月29日(日),
京都 在宅医療と病診連携

4. 第 47 回日本老年医学会学術集会・イブ
ニングセミナー 2005年6月16日(木),
東京 メタボリックシンドロームにおける
脂質代謝異常とその管理

5. 第 37 回日本動脈硬化学会総会
2005年7月14日(木), 東京

6. 第 37 回日本動脈硬化学会総会 ポスタ
ーセッション 2005年7月15日(金), 東
京

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

II. 分担研究報告

別紙 3

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等等総合研究事業）

分担研究報告書

「再生医療等の先端医療分野における

インフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する研究」

分担研究者 名前 村山 敏典

所属 京大病院探索医療臨床部

研究要旨： 先端医療を受ける患者を倫理的に擁護するために重要な、医師主導治験および臨床試験における健康被害の補償・賠償に関する諸問題について、2005年10月に第3回トランスレーショナルリサーチ(TR)研究会 シンポジウム「なぜ治験外臨床試験の健康被害に補償ができないのか？ 被験者の権利を護るためには」を開催し、各方面の研究者から広く意見を求めて、解決策を検討した。

A. 背景

2003年6月に医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)が改正され、難治性疾患に対しトランスレーショナルリサーチ(TR)を通じて研究者自らが治験を行い、医療技術を臨床応用する道が開かれた。この改正GCPでは、「自ら治験を実施しようとする者は、被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他、必要な措置を講じておかなければならない」と定めている。また、同年7月に告示された臨床研究に関する倫理指針(2004年12月全部改正)では、「臨床研究に伴う補償の有無(補償がある場合にあっては当該補償の内容を含む)を臨床研究計画書に記載し、十分な説明を行わなければならない」としている。

B. 問題点

従来の治験では、健康被害の補償は、各製薬企業が加入している新治験保険(製造物賠償責任保険+補償責任保険)にて担保されてきた。しかしながら医師・研究者主導のTRを対象にしたこのような保険商品は未開発であり、われわれが綿密に臨床研究を計

画しても、被験者のかたに十分な補償を提示することができないのが現状である。また、適法行為に関わる損失補填としての補償責任以外にも、違法性を前提とする賠償責任に関しても、医師・研究者主導のTRにおいては医師賠償責任保険の対象になるかどうか、各保険会社より明確な返答はない。さらに従来の治験は選定療養とみなされて、健康保険の適用を受け特定療養費が支払われるが、(治験外)自主臨床研究にはこの制度がなく、混合診療禁止の原則からは、被験者の自己負担もしくは医療機関の研究費ですべての医療費をまかなう以外に方法がない。このように新しい臨床研究の枠組みが提示されてはいるものの、その運用に関しては重大な問題が山積しておりTRおよびクリティカルパス・リサーチの発展を妨げている。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、同省令の一部を改正する省令、および臨床研究に関する倫理指針を遵守した。

C. 解決にむけて

TRにおける諸問題解決の糸口を探り、情報交換の場を提供すべく、われわれは国内で探索的医療を志向する東京大学医科学研究所附属病院 先進医療研究センター、名古屋大学医学部附属病院 遺伝子・再生医療センター、京都大学医学部附属病院 探索医療センター、(財)先端医療振興財団、大阪大学医学部附属病院 未来医療センター、九州大学病院 先端医工学診療部・臨床研究センターなどの施設の実務を担う若手研究者とともに、「トランスレーショナルリサーチに携わる若手の会」を発足させた。2005年10月に開催した第3回は「TR研究会」と改名し、20施設から80名の参加者を迎え、研究者のみならず、規制当局・識者・損害保険会社も交えた議論を重ねて、TRにおける補償・賠償・健康保険適用の問題について方策を探った。以上をふまえてわれわれは、日本医師会治験促進センターが手がける大規模治験ネットワーク「治験推進研究事業」以外では初めてとなる医師主導治験保険の開発に成功し、また、製薬企業その他とともにTRにおける補償制度の研究開発を進めている。

D. 考察

TR研究会のシンポジウムにて
損保会社からは、医師主導治験については厚生労働省令に補償責任が明記されており、企業主導治験と同様の治験保険が設定可能であるが、(治験外)自主臨床試験については補償に関する法令がなく、社会の仕組み・金の流れを変えるような保険を作るとは困難であるとの主張がされた。これを受けて、他のパネリストより、すべての自

主臨床試験に同一内容の補償を設定するのは無理なので、アカデミア版 補償のガイドラインを制定すべきではないか。また、補償保険の対象となりうる臨床研究を審査する公的な機関を設置してはどうか、との意見が出され、引き続き検討を進めることとした。

E. 結論

諸問題の根底には、当局の規制がなく各施設の倫理委員会の承認のみで実施されているさまざまなレベルの自主臨床試験があり、被験者保護法制定の必要性が痛感される。まず、自主臨床試験を行う研究者と施設倫理委員会の倫理的・科学的レベルを向上・均一化させるべきであるのはもちろんであるが、実際にはほとんどの臨床研究が補償のない自主臨床研究として実施されている現状を鑑みると、被験者を倫理的に擁護するために補償・賠償について損保会社等との交渉を継続すべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

i) Akamizu T., Murayama T., Teramukai S., Miura K., Bando I., Irako T., Iwakura H., Ariyasu H., Hosoda H., Tada H., Matsuyama A., Kojima S., Wada T., Wakatsuki Y., Matsubayashi K., Kawakita T., Shimizu A., Fukushima M., Yokode M., Kangawa K

Plasma ghrelin levels in healthy elderly volunteers: the levels of acylated ghrelin in elderly females correlate positively with serum IGF-1 levels and bowel

movement
frequency and negatively with systolic
blood pressure

J Endocrinol 188: 333-344, 2005

ii) 村山 敏典

心・血管系と再生医療

日老医誌 42 (Suppl.): 32, 2005

iii) 村山 敏典

トランスレーショナル・リサーチからクリ
ティカル・パス・リサーチへ

臨床評価 32: 513-515, 2005

iv) 西川 昭子、麻原 麻衣子、村山 敏典、
福島 雅典

革新 停滞 新しい医療製品へのクリティ
カル・パスにおける課題と好機

臨床評価 32: 517-541, 2005

v) 村山 敏典、西村 浩美、坂東 委久代、
三浦 和美、八田 太一、清水 章、福島 雅
典、横出 正之

医師主導治験外臨床研究における補償・賠
償についての検討

臨床薬理 36 (Suppl.): S307, 2005

医師主導治験外臨床研究における補償・賠
償についての検討

第26回日本臨床薬理学会年会

2005. 12. 1-3. 別府

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

該当なし

2. 学会発表

i) 村山 敏典

心・血管系と再生医療

Aging Science Forum 老年疾患と再生医療

第47回日本老年医学会学術集会

2005. 6. 16-17. 東京

ii) 村山 敏典、横出 正之 ほか

臨床試験における健常高齢者の定義 -グ
レリン血中濃度測定研究より-

第16回日本老年医学会近畿地方会

2005. 11. 26. 大阪

iii) 村山 敏典、坂東 委久代、清水 章、
横出 正之 ほか

別紙 3

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等等総合研究事業）

分担研究報告書

「再生医療等の先端医療分野における

インフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する研究」

分担研究者 名前 伊藤良子 所属 京都大学大学院教育学研究科

研究要旨： 先端医療の実施においては、患者や被験者の自己決定を欠くことはできない。そのために必要な医療体制の構築を目指して、特に患者の意識的無意識的心理アセスメントを重視する観点から、患者の言葉をどのように聞き取り得るか、心理臨床の知見をもとに研究がなされた。

A. 研究目的

先端医療を受ける患者等の主体的な自己決定を可能にするためには、どのような医療体制が必要か、また、心理的側面にどのような配慮をすべきか検討する。

B. 研究方法

遺伝相談に来院した患者等に対して、医師による遺伝医学的説明の後で心理面接を行い、その心理面接過程に関する事例研究を行った。（倫理面への配慮）心理面接は患者の不安等を把握しつつ行うことができる。

C. 研究結果

患者等が医師に問う内容は医学的な問題に限局される場合が多いが、心理面接の場では自分自身の問題や不安・家族関係等が語られる。その過程から主体的な自己決定が生まれることにもなった。

D. 考察

自己決定には、意識的無意識的な心理的側面が大きく作用する。無意識的な側面についての自己認識は難しいが、それが心理面接の場で語られるに至るとき、新たな判断や自己決定が生じる。

E. 結論

患者の自己決定は、医療に関する正確な説

明と同時に、患者の不安や期待・価値観等の心理的側面を慎重に把握しつつ、彼らがそれを受け取っていく過程を共有する専門家が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

「遺伝医療と心理臨床」『遺伝相談と心理臨床』13-28、金剛出版、2005

「遺伝カウンセリングにおける心理臨床とスーパービジョン」『現代のエスプリ別冊』193-201、至文堂、2005

2. 学会発表

「臨床心理士から見た遺伝カウンセリング」

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

日本遺伝カウンセリング学会誌第25巻2号、193-201、2004（2005刊）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

別紙 3

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等等総合研究事業）

分担研究報告書

「再生医療等の先端医療分野における

インフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する研究」

分担研究者 名前 小杉 眞司

所属 京都大学大学院医学研究科

研究要旨： 倫理審査委員会に提出される極めて多種多様な研究計画をその内容によって分類し、該当指針・申請書様式・審査方針などを整備することができた。既存の倫理指針では対応できない領域もあり、今後の更なる整備が必要である。

A. 研究目的

倫理審査にかかる極めて多種類の研究を分類することによって、研究倫理審査体制を改善する。

B. 研究方法

京都大学医学研究科医学部医の倫理委員会に提出される研究申請の内容を1年分調査し、各種倫理指針への適合性などから、総合的に分析する。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、同省令の一部を改正する省令、および臨床研究に関する倫理指針を遵守する。

C. 研究結果

年間303件の研究申請を分析した結果、治験・介入研究・観察研究・一般研究・個別症例に対する新医療の実施・別分類・その他の7種類の大項目と27種類の小分類に分けることができた。それぞれの項目について、該当指針、関連ガイドラインや申請上の注意を記載し、担当する専門小委員会、検討小委員会を明確に区分することができた。

D. 考察

上記により、倫理委員会における審査は概ねスムーズとなったが、現在問題となってい

るのは、臨床材料を用いた基礎研究である。現分類では暫定的に「疫学研究指針該当」としているが、あきらかに疫学研究ではなく、対象指針も明確でない。今後の検討が必要である。

E. 結論

倫理審査委員会に提出される極めて多種多様な研究計画をその内容によって分類し、該当指針・申請書様式・審査方針などを整備することができた。既存の倫理指針では対応できない領域もあり、今後の更なる整備が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

（別紙4に記載）

2. 学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等等総合研究事業）

分担研究報告書

「再生医療等の先端医療分野における

インフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する研究」

分担研究者 名前 清水 章 所属 京都大学医学部附属病院探索医療センター

研究要旨：トランスレーショナルリサーチを促進するために、探索医療センターの流動プロジェクトなどによる開発型医師主導治験の届出支援を行った。これら新規・先端医療開発に関わる臨床試験計画書の作成ならびに試験遂行に必要なインフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する考察と実践的研究を行った。

A. 研究目的

基礎医学研究成果の臨床展開を促進するために、開発型医師主導治験の届出をモデルに、新規・先端医療開発に関わる臨床試験遂行に必要なインフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する実践的考察を行う。

B. 研究方法

探索医療センターの流動プロジェクトなどが、医師主導治験を届出にあたり、実践的支援を行うとともに、欧州（英仏）の実情を視察して、情報を収集する。

（倫理面への配慮）

法的枠組みである IRB 審査と医の倫理委員会による審査を融合した審査体制を構築した。

C. 研究結果

国内外未承認の医薬品候補（先端・再生医療領域）2種について開発型開発型医師主導治験を届出た。英国 Oxford 大学糖尿病センターやフランス St. Louis 病院臨床研究センターを視察し、欧州における臨床開発の実情を把握、情報の交換を行えた。

D. 考察

これまでの臨床研究倫理審査に実績のある、医の倫理委員会による審査を活用することで、より厳格、公正かつ実践的な IRB 審査が可能

となった。欧州では、公的届出なしの臨床試験はあり得ず、これに対応した体制整備が急速に進められている。

E. 結論

臨床研究を治験レベルで行える体制の構築は試験の質の向上により、効率的な新規医療開発に直結しているのみならず、安全性と倫理性により配慮した臨床試験を可能にする。先端・再生医療領域の医療開発にはこのような体制の整備が不可欠であることが判明した。

G. 研究発表

1. 論文発表

臨床評価、33 巻、33-35、37-41 (2005)

J. Endocrinol. 188 巻、333-344 (2006)

Int Immunol. 18 巻、301-311 (2006)

2. 学会発表

環太平洋化学会議 (PacifiChem 2005) のシンポジウム、Chemokines and their Receptor Ligands で招待講演

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

いずれも該当なし。

別紙 3

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等総合研究事業） 分担研究報告書

「臨床試験における代理エンドポイントの妥当性の統計的評価に関する研究」

分担研究者	手良向 聡	京都大学医学部附属病院探索医療検証部
研究協力者	福島 雅典	京都大学医学部附属病院探索医療検証部
	西山 博之	京都大学大学院医学研究科泌尿器科学
	松井 喜之	京都大学大学院医学研究科泌尿器科学
	小川 修	京都大学大学院医学研究科泌尿器科学

研究要旨：早期臨床試験においては、短期間に治療法の評価を行う必要があり、代理エンドポイント（surrogate endpoint）の開発が重要となる。本研究では、浸潤性膀胱癌の追跡研究データを用いて、腫瘍ダウンステージング効果の規準を開発した上で、エンドポイントとしての代理性について統計的評価を行った。代理エンドポイントの統計的評価に用いられる Prentice の規準のうち、1つは満たしていなかったものの、3つをほぼ満たしていることを確認した。開発初期の段階で治療効果を適切に評価できる代理マーカーあるいは代理エンドポイントを、追跡研究データを用いて開発および評価できることを確認した。このような方法は、今後の新治療法の開発に役立つと考える。

A. 研究目的

再生医療等の新治療法を開発するためには、臨床試験でそれらの治療法を適切に評価するために適切なエンドポイントを設定する必要がある。特に、第I相、第II相の早期臨床試験においては、短期間に評価を行う必要があり、生存期間などの真のエンドポイントに替わる代理エンドポイント（surrogate endpoint）の開発および設定が重要となる。本研究では、浸潤性膀胱癌の大規模追跡研究データを用いて、代理エンドポイントの候補（腫瘍ダウンステージング効果）の妥当性について統計的評価を行った。また、その統計的評価の問題点などについて考察した。

B. 研究方法

1990年～2000年に日本の32医療機関で浸潤性膀胱癌に対して根治的膀胱切除術を施行された1131症例のうち、臨床的病期T2～T4、N0、M0、移行上皮癌、80歳未満の586症例を解析対象とした。術前化学療法を行った群（NAC群：Neoadjuvant chemotherapy group）と行わなかった群（non-NAC群）における臨床的病期と組織学的病期の変化（腫瘍ダウンステージング効果）を代理エンドポイントと考え、手術からあらゆる原因による死亡までの期間（生存期間）を真のエンドポイントと考えた（図1）。

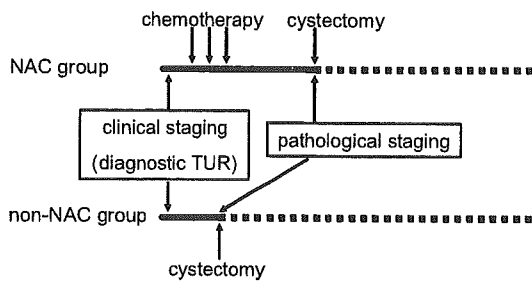


図1 治療群比較の図式

代理エンドポイントの統計的評価は、以下のPrenticeの規準（PC1～PC4）を用いて行った。

$$PC1: f(T|Z) \neq f(T)$$

すなわち、Z（術前化学療法）がT（生存期間）に影響を与える。

$$PC2: f(S|Z) \neq f(S)$$

すなわち、ZがS（腫瘍ダウンステージング効果）に影響を与える

$$PC3: f(T|S) \neq f(T)$$

すなわち、SがTに影響を与える

$$PC4: f(T|S, Z) = f(T|S)$$

すなわち、Sを与えた下で、TはZと独立である

生存曲線はKaplan-Meier法を用いて推定し、共変量調整後のハザード比の推定にはCox比例ハザードモデルを用いた。すべての統計解析にはSASを用いた。

C. 研究結果

586症例のうち、183症例がNAC群、403症例がnon-NAC群に分類された。まず、腫瘍ダウンステージング効果の規準を開発するために、臨床的病期（T2、T3/4）と組織学的病期（P0/1、P2a、P2b、P3、P4）の10通りの組み合わせについて、共変量（年齢、リンパ

節転移度、術後化学療法の有無）調整後の生存時間に関するハザード比を推定した（表1）。

表1 臨床的病期と組織学的病期の組み合わせ別ハザード比とその95%信頼区間

Clinical stage	Pathological stage				
	P0/1	P2a	P2b	P3	P4
All cases					
T2	1	1.9	2.4	4.3	11.1
	-	(0.9-4.1)	(0.9-6.1)	(1.8-10.3)	(4.2-29.5)
T3/4	1.5	2.2	4.6	5.3	5.3
	(0.6-3.6)	(0.9-5.5)	(2.2-9.7)	(2.6-10.7)	(2.5-11.6)

この10のグループを、予後（生存期間）を最もよく予測する2または3グループに再分類するために、赤池情報量規準を用いた。その結果、最も予後の異なる以下の3グループが同定された。

1) good effect :

$$T2 \rightarrow P0/1$$

2) intermediate effect :

$$T2 \rightarrow P2a/2b \text{ あるいは}$$

$$T3/4 \rightarrow P0/1/2a$$

3) poor effect :

$$T2 \rightarrow P3/4 \text{ あるいは}$$

$$T3/4 \rightarrow P2b/3/4$$

この3分類の腫瘍ダウンステージング効果に関するエンドポイントについて、Prenticeの規準による評価を行った。まず、PC3については、それを満たすように規準を開発したので自明である（図2）。

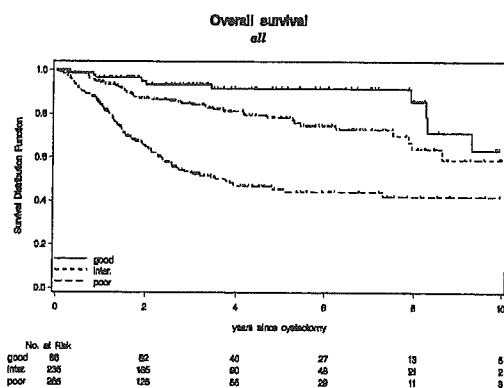


図2 腫瘍ダウンスタージング効果別の生存曲線

次に、PC4を評価するために、腫瘍ダウンスタージング効果別の治療効果に関するハザード比を推定した(表2)。その結果、併合されたハザード比は1.06(95%信頼区間:0.77-1.47)と1に近い値であり、PC4はほぼ満たされていることを確認した。

表2 腫瘍ダウンスタージング効果別の non-NAC 群に対する NAC 群の生存期間に関するハザード比

Tumor down-staging effect	Number of patients		Hazard ratio	95%CI
	NAC	non-NAC		
Good	27 (15%)	59 (15%)	1.32	0.37-4.74
Intermediate	74 (40%)	161 (40%)	0.76	0.40-1.45
Poor	82 (45%)	183 (45%)	1.17	0.79-1.73
Pooled, stratified by tumor effect	183	403	1.06	0.77-1.47

本研究はランダム化試験でないため、PC1とPC2の厳密な意味での評価は困難であるが、共変量調整後にPC2を評価すると、術前化学療法の腫瘍ダウンスタージング効果は統計学的に有意であり(層別ウィルコクソン検定、 $p=0.001$)、PC2は満たされていることが示唆された(表3)。

表3 臨床的病期ごとの治療の腫瘍ダウンスタージング効果

Clinical stage	Treatment	Tumor down-staging effect			Total
		Good	Intermediate	Poor	
T2	NAC	27 (50%)	21 (39%)	6 (11%)	54
	non-NAC	59 (29%)	111 (55%)	33 (16%)	203
T3/4	NAC	0	53 (41%)	76 (59%)	129
	non-NAC	0	50 (25%)	150 (75%)	200

PC1については、臨床的病期T2における生存期間に対する治療効果のハザード比0.87(95%信頼区間:0.44-1.70)、T3ではハザード比0.98(95%信頼区間:0.67-1.43)と、統計学的に有意な差は認められず、満たされていない。

D. 考察

本研究では、ある代理エンドポイントの妥当性について統計的評価を行った。その結果、Prenticeの4つの規準のうち、PC1は満たしていなかったものの、PC2、PC3、PC4をほぼ満たしていることを確認した。なお、本研究で示された治療効果に基づいてPC1を示すためには、1群1500例以上の臨床試験データが必要になる。統計的検出力を保つために、終了した複数のランダム化試験のメタアナリシスを行って代理エンドポイントを評価すべきという提案もあるが、それぞれの代理エンドポイントの候補についてそのようなデータの入手は現実的には困難である。

開発初期の段階で治療効果を適切に評価できる代理マーカーあるいは代理エンドポイントを、このような観察研究データを用いて開発および評価できれば、今後再生医療などの新治療法の開発に役立つと考える。

E. 結論

浸潤性膀胱癌に対する新規術前化学療法の早期スクリーニングに適切なエンドポイントとして、腫瘍ダウンスタージング効果を開発し、評価した。追跡研究データはこのような代理エンドポイントの開発および評価に有用である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Teramukai S, Nishiyama H, Matsui Y, Ogawa O, Fukushima M. Evaluation for surrogacy of endpoints by using data from observational studies: tumor down-staging for evaluating neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. *Clinical Cancer Research* 2006;12:139-143.

2. 学会発表

1) Teramukai S, Oda E, Nishiyama H, Fukushima M. Evaluation for surrogacy of endpoints by using data from observational studies: a case-study in invasive bladder cancer. *Clinical Trials* 2005;2(Suppl): S60-S61.

2) Teramukai S. Tumor down-staging as an endpoint for evaluating neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. *2nd US-Japan Biostatistics Workshop*, Seattle, 2004.9.24.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。