

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 坂東 委久代 所属 看護部 / 探索医療臨床部

研究要旨：

研究部門と実施部門を分立させた医師主導治験における実施体制の整備

A. 研究目的

2003年7月GCP改正に伴い医師主導治験が可能となり、当センター内プロジェクトから医師主導治験を目指すプロジェクトが出てきた。改正GCPでいう「自ら治験を実施するもの」は、企業主導治験での治験責任医師の責務と治験依頼者の責務を果さなければならず、日常診療を行いながら「自ら治験を実施するもの」の責務を担うことは不可能に近い。

また、GCPでも求められてはいない当センターの目指す開発部門と実施部門を分け客観性を確保するという理想と、開発部門以外が実施することで実施部門にかかる業務量、責任の重さという現実には大きなギャップがある。こういった状況の中、世界でもヒトへの投与例がない治験薬を致死性の高い疾患に投与するという、きわめて実施体制のとりにくいと考えられる医師主導治験で、いかに実施体制を整備するかが大きな課題となった。

B. 研究方法・及び結果

院内各関係部門との役割分担や業務内容

について事前調整の後、総勢40数名の関係者を集めてスタートアップミーティングを開催し、運用案を確認した。また、欠測・逸脱を防ぐためシミュレーションを行い、これも含めIRBへ実施体制に関して報告した後、受け入れを開始した。

治験担当医師の膨大な業務について、研究者は治験分担医師ではなく、治験協力医師としてIRBへ届け出、代諾者へのインフォームド・コンセントと評価・判断に関わる部分に関しては、治験分担医師が担当することとし、その他の業務について治験協力者があたることとした。

企業主導治験では治験計画届が提出された後に、院内実施に関する審議がIRBで行われるが、医師主導治験では、施設IRBでの承認後に治験計画届が提出される。このため、プロトコル等はIRBから「医の倫理委員会」へ諮問、指針をもとIRBでの承認を得るシステムを構築した。

また、2005年7月東京大学医学系研究科生命医療倫理人材養成ユニット「生命・医療倫理学入門コース（CBEL）」を修了し、そこで得た知識・情報などをもとに、セミナ

一を開催して伝達・啓発に努めた。

さらに、当部が主催したトランスレーショナル・リサーチ研究会においても CBEL から講師を招聘し、「臨床研究における倫理」に関するセッションを設け、トランスレーショナル・リサーチに関わる施設間で検討することができた。

C. 考察

空洞化が指摘されて久しい治験だけでなく、臨床研究を科学的・倫理的に推進するための教育がなされておらず、また雇用形態を含めた人員・人材の不足、資金不足は、日本で臨床研究推進が困難である大きな原因となっている。研究部門と実施部門を分けることは研究者自身が実施することで起こるバイアスを避けることができ、科学性・倫理性・信頼性の面からも望ましいが、実際には実施に最も多くの労力を必要とし、実施部門は業務量が増加し責任が問われ、実施することで発生した知的財産は大学や研究者のものとなる。当センターのように全国拠点であり、他施設の研究を大学病院でサポートすることは、対応診療科にインセンティブが働くことは考えにくい。実施部門に大きいのしかかる負担も考慮しながら研究へのバイアスを防ぐ方法としては、被験者へのインフォームド・コンセントとエンドポイントの評価に関して研究者以外が実施することが現実的アプローチではないかと考える。

D. 研究発表

学会発表

第26回 臨床薬理学会

臨床薬理 2005;36(Suppl.):S306

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 松山晶子 所属 京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部

研究要旨：

医師主導治験におけるモニタリングのあり方

A. 研究目的

本年度より開始した医師主導治験での経験を踏まえ、企業主導治験と医師主導治験におけるモニター的位置づけの違いや同一施設内の部門で行う場合のモニターの係わり方などについて考察する。

B. 研究方法

重篤な有害事象が発生した場合を具体例とし、安全性情報の流れ、報告の手順にモニターがどのように係わるべきかについて検討した。

C. 研究結果

医師主導治験の場合は、従来企業が行っていた報告の義務を治験責任医師が負うため、モニターを介すことなく医師自らが報告を行うことになる。そのため、治験に精通していない医師の場合は、報告等の対応が遅れ、GCP やプロトコルを遵守できない事態に陥ることが懸念される。そこで、京大病院では、重篤な有害事象発生時の報告に関する標準業務手順を作成し、モニターはいくつかのツールを用いてその手順の周知徹底を行うこととした。

D. 考察

企業主導治験では、モニターはスポンサー

と医師との情報交換の掛橋になっていた。

医師主導治験では、スポンサーと医師が同一人物であるため、情報共有という側面でモニターは治験の現場から距離を置いた立場になりがちであり、積極的にモニターが活動しない場合、情報が共有されないまま物事が進行することもある。そこで、定期的なモニタリングを行わなければ、後から問題が発覚し、より対処が困難になる。

我々は、自ら治験を実施する者の業務を治験責任医師と主任研究者で分担することにより、従来の企業主導の治験に近い形で治験を実施する体制を整備した。治験の準備段階からモニタリング部門が参加することにより治験関係者との信頼関係が構築でき、よりスムーズな情報共有が可能になると考える。

G. 研究発表

学会発表

第26回 日本臨床薬理学会年会
臨床薬理 2005;36(Suppl.):S306.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Xin Zhuge, Hirosi 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	Expression of the novel Snai-related zinc-finger transcription factor gene Smuc during mouse development	International Journal of Molecular Medicine	15	945-948	2005
Tosiaki Shinomiya, Mikihiko Hukunaga, Takashi Akamizu, Taiga Irako, Masayuki Yokode, Kenji Kangawa, Yoshihide Nakai, and Yoshikatsu Nakai	Plasma asylated ghrelin levels correlate with subjective symptoms of functional dyspepsia in female patients	Scandinavian Journal of Gastroentero logy	40	648-653	2005

Xin Zhuge, Toshinori Murayama, Hidenori Arai, Ryoko Yamauchi, Makoto Tanaka, Takeshi Simaoka, Shin Yonehara, Noriaki Kume, <u>Masayuki Yokode</u> , Toru Kita	CXCL 116 is a novel angiogenic factor for human umbilical vein endothelial cells	Biochemical and Biophysical Research Communications	331	1295-1300	2005
Taka-aki Okabe, MD; Chiharu Kishimoto, MD; Kana Shimada, MD; Toshinori Murayama, MD; <u>Masayuki Yokode</u> , MD; Toru Kita, MD	Effects of Late Administration of Immunoglobulin on Experimental Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice	Circulation Journal	69	1543-1546	2005
T Akamizu, T Murayama, Teramukai, Miura, I Bando, T Irako, H Iwakura, H Ariyasu, H Hosoda, H Tada, A Matsuyama, S Kojima, T Wada, Y Wakatsuki, K Matsubayasi, T Kawakita, Shimizu, M Fukushima, <u>M Yokode</u> , K Kangawa	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	Journal of Endocrinology	188	333-344	2006

横出正之	医療開発に向けての戦略	The Lipid	16	107	2005
横出正之	内臓脂肪蓄積型肥満と高脂血症	総合臨床	54	1348-1354	2005
横出正之	見落としがちな若年者のFCHL メタボ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
横出正之	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
横出正之	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
横出正之	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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
村山 敏典	心・血管系と再生医療	日老医誌	42 (Suppl.)	32	2005
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
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
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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
伊藤良子	遺伝医療と心理臨床	伊藤良子監 修・玉井真 理子編集	遺伝相談と心 理臨床	金剛出版	東京	2005	13-28 (245)
伊藤良子	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	藤原勝紀編	現代のエスピ リ別冊（特集 スーパービジ ョン）	至文堂	東京	2005	193-201

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
伊藤良子	臨床心理士から見た遺伝カウンセリング	日本遺伝カウ ンセリング学 会	25 (2)	27-30	2004 (2005 刊)
伊藤良子	事例研究の力と倫理	京都大学大学 院教育学研究 科附属心理教 育相談室紀要 『臨床心理事 例研究』	31	15-17	2005

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小杉眞司	遺伝の基礎知識と 遺伝カウンセリン グ	高橋	ロービジョン ケアの実際	医学書院	東京	2006	印刷中
小杉眞司	遺伝カウンセラ ー・コーディネー タユニットの紹介	千代豪昭	遺伝カウンセ ラーになるた めに	真興交易	東京	2006	印刷中

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
T. Kawabata, K. Takahashi, M. Sugai, A. Murashima-Sugin ami, S. Ando, A. Shimizu, S. Kosugi, T. Sato, M. Nishida, K. Murakami, and T. Iizuka	Polymorphisms in <i>PTC H1</i> Affect the Risk o f Ameloblastoma	J Dent Res	84 (9)	812-816	2005
Kawamura J, Shimada Y, Komoto I, Okamoto H, Itami A, Doi R, Fujimoto K, Kosugi S, Imamura M.	Multiple endocrine n eoplasia type 1 gene mutations in sporad ic gastrinomas in Ja pan.	Oncol Rep.	14 (1)	47-52	2005
Kito S, Nakajima T, Yamadera H, Koga Y, Kosugi S, Hai N.	Multiple endocrine n eoplasia type 1 pres enting as psychosis.	Am J Psychiatry.	162 (4)	810-1	2005

Szinnai G, Kosugi S, Derrien C, Lucidarme N, David V, Czernichow P, Polak M	Extending the clinical heterogeneity of iodide transport defect (ITD): A novel mutation R124H of the sodium/iodide symporter (<i>NIS</i>) gene and review of genotype-phenotype correlations in ITD.	J Clin Endocrinol Metab,	in press		2006
Fujita M, Akabayashi A, Slingsby BT, Kosugi S, Fujimoto Y, Tnaka K	A model of donors' decision-making in adult-to-adult living donor liver transplantation in Japan: having no choice.	Liver Transplantation	in press		2006
小杉眞司, 玉田愛子	内科医に必要な遺伝相談 (遺伝カウンセリング) の基礎知識	日本内科学会雑誌	94 (5)	125-130	2005
小杉眞司, 玉田愛子	ありふれた疾患 (Common Disease) の遺伝子診断の臨床的有用性の評価	医学のあゆみ	213 (4)	291-296	2005
沼部博直, 小杉眞司	遺伝子検査に関するウェブサイト: 2005	小児内科	37 (10)	1405-1411	2005
沼部博直, 小杉眞司	遺伝カウンセリングケースレポート (19) 白皮症—いとこ婚—	小児科診療	68 (2)	2442-2444	2005
沼部博直, 小杉眞司	臨床遺伝会社で行われている遺伝学的検査, 遺伝子検査, 核酸検査	日本臨床	63増刊号12	707-731	2005
小杉眞司	ヨード濃縮障害 (NIS異常症)	日本臨床	印刷中		2006

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
清水 章	探索医療 (Translational Research) としての開発型医師主導治験実施に向けた体制整備	臨床評価	33 (1)	37-41	2005
Akamizu, T. 他 19 名	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 (2)	333-344	2006
Hara, T. 他 7 名	A transmembrane chemokine, CXCL16, expressed by lymph node fibroblastic cells has the potential to regulate T cell migration and adhesion.	Int Immunol.	18 (2)	301-311	2006

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
手良向聡 訳	正規分布とは、正規分布データの解析、医学データの線形回帰モデル	宮原英夫、折笠秀樹監訳	実践医学統計学	朝倉書店	東京	2005	77-123
手良向聡 著	メタアナリシス	丹後俊郎、上坂浩之編	臨床試験ハンドブック	朝倉書店	東京	2006	633-655

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	12	139-143	2006
Karita M, Teramukai S, Matsumoto S, Shibuta H.	Intracellular VacA is a valuable marker to predict whether Helicobacter pylori induces progressive atrophic gastritis that is associated with the development of gastric cancer.	Digestive Diseases and Sciences	50	56-64	2005
Matsui Y, Nishiyama H, Watanabe J, Teramukai S, Ono Y, Oshima S, Fujimoto K, Hirao Y, Fukushima M, Ogawa O.	The current status of perioperative chemotherapy for invasive bladder cancer: A multiinstitutional retrospective study in Japan.	International Journal of Clinical Oncology	10	133-138	2005
Tanaka T, Iehara T, Sugimoto T, Hamasaki M, Teramukai S, Tsuchida Y, Kaneko M, Sawada T.	Diversity in neuroblastomas and discrimination of the risk to progress.	Cancer Letters	228	267-270	2005

Kim I-D, Azuma T, Ido A, Moriuchi A, Numata M, <u>Teramukai S</u> , Okamoto J, Tsutsumi S, Tanaka K, Tsubouchi H.	Navigator-echo-based MR provides high-resolution images and precise volumetry of swine livers without breath holding or injection of contrast media.	Liver Transplantat ion	12	72-77	2006
Akamizu T, Murayama T, <u>Teramukai S</u> , 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.	Journal of Endocrinology	188	333-344	2006
<u>手良向聡</u>	ランダム化	分子心血管病	6	196-199	2005
<u>手良向聡</u>	情報から意思決定へー統計学は貢献できるのかー	臨床評価	32	392-397	2005
赤水尚史、五十子大雅、岩倉浩、横出正之、村山敏典、福島雅典、 <u>手良向聡</u> 、寒川賢治.	グレリンの治療薬としての臨床応用ー特に摂食障害患者および高齢者への応用.	成長科学協会研究年報	28	67-72	2005
楠康代、江口直樹、小島伸介、大門貴志、多田春江、津村はやみ、 <u>手良向聡</u> 、永井洋士、福島雅典、藤井由佳、松山晶子.	臨床研究実施計画書作成支援システム「スタディデザイナー」の開発.	第25回医療情報学連合大会論文集			2005
松山琴音、永井洋士、山本景一、高橋繁利、原田智佳子、 <u>手良向聡</u> 、橋田寿美、児玉仁美、野村栄一、中村克人、郡山達男、松本昌泰、福島雅典.	医師主導臨床試験「J-STARS」におけるWeb症例登録・追跡システム.	第25回医療情報学連合大会論文集			2005

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
坂東委久代、村山敏典、三浦和美、井戸章雄、横出正之	医師主導治験の実施体制整備への取り組み -劇症肝炎および遅発性肝不全に対する組換えヒト肝細胞増殖因子の第I/II相試験-	臨床薬理	36	S306	2005
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	S307	2005