

200607057A

# 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 18 年度 総括研究報告書

主任研究者 横出 正之

平成 19 (2007) 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 横出正之	1
--	---

## 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 村山敏典	7
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 伊藤良子	9
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 小杉眞司	10
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 清水 章	12
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 手良向 聡	13
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 坂東委久代	15
7. 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 松山晶子	18

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	19
---------------------	----

# 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）は創薬開発、細胞治療、再生医療などへの展開が期待されている。ゆえにTRの遂行に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考えられるが、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。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。平成18年度は前年度に引き続き研究を展開し① 各医療機関の倫理委員会と臨床試験のレベルの向上と標準化 ② 臨床心理士を含むコーディネータの介入により、被験者候補の精神・心理状態も評価対象にする、より被験者に配慮したインフォームド・コンセント手順の確立 ③ 患者や家族の代表や一般市民を交えた討議からインフォームド・コンセント、医療倫理に関する意見を収集し、この分野における社会的合意形成につなげることを課題とした。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のか疑わしい。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、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・助手

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、生命科学研究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、従来の臨床研究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、初めて自然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解決するために平成13年に探索医療センターを医学部附属病院にTRの拠点として設置した。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。移植医療においても、臓器を提供されるレシピエントに

加えて、臓器提供者である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。一方、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。平成18年9月1日から「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が施行されたが、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はいまだ未確立といわざるを得ない。

平成17年度より統括研究者らは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が、平成18年度はさらにその展開を図ることとした。

#### B. 研究方法

平成17年度の研究成果に基づき、開発型医師主導治験施計画書(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、平成18年5月には欧州臨床試験機構の招へいによりベルギー王国で開催された「国際臨床試験の日」シンポジウムでわが国の臨床研究の基盤構築について積極的に意見を交換するなど、先端医療分野の倫理と規制医学に関して精力的に活動を行った。

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継続して行った。緊急性の高い状況においても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続けている。

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の中心的役割を担い、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ている。さらに、欧州連合（EU）ならびに米国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るとともに、西日本胸部腫瘍臨床研究機構（West Japan Thoracic Oncology Group 以下 WJTOG と略）が実施した第Ⅲ相比較試験の参加施設における、モニタリング時のプロトコル逸脱・違反に関して医師と CRC を対象に半構造化面接を行い解析した。逸脱・違反の要因としては「プロトコルの内容把握が不足していること」、「コミュニケーションが不足していること」、試験運営上の問題点については、プロトコル記述の曖昧さと事務局による監査の不適切さが挙げられたことから、参加施設のスタッフがプロトコルを常に確認できる環境作りや、専任 CRC の雇用に加え、医師への教育や研修の機会の提供も重要としている。

分担研究者手良向は生物統計学の立場からベイズ流単群臨床試験の理論的構築と臨床試験への応用をめざした手順の確立ににとりくんだ。ベイズ流アプローチは早期臨床試験デザインについては、柔軟性という観点から有用であるが、その実施においては倫理的かつ効率的な臨床試験を行い、正確な意思決定に結び付けるためにも臨床家と統計家の協同が不可欠であることを実証し、今後の展開が期待される。

分担研究者村山は未承認薬に対する医師主導治験を実施する上での障害となっている被験薬安全性情報の管理 すなわち副作用・感染症例報告/研究報告/外国における措置報告の収集・検討に関して研究を行った。この目的で治験薬安全情報の収集に努め、得られた安全性情報の評価について、毎月自ら治験を実施する者(治験責任医師、主任研究者)と治験薬

提供企業の間で定期協議を行う手順を作成し安全管理システムを構築した。

があげられる。また平成17年度に引き続き、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2006」を平成19年1月14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50名で、患者と医療を結ぶ目的で講演があり、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「問題点がよくわかった」などであった。

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。とくに医師主導治験実施基盤構築におけるGCPシステム監査の意義と重要性に焦点をあて、治験の準備段階からのモニタリング部門の参加の重要性を見いだしている。さらに、平成18年9月に施行された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を受けて、京都大学医学部附属病院におけるヒト幹細胞研究の適正な支援方法の確立に取り組んでいる。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、発症後数日以内の心筋梗塞患者を対象とした臨床試験への支援

を行なう際、被験者の心理状態のチェックリストを作成し、内容や時期などについて検討した。分担研究者伊藤とも協力し、患者の心理状態のチェックリストを作成し、チェックしようとする試みのそのものの妥当性及び、チェックリストの内容などについて検討した。また被験者や家族の疾患及び治療について、又、臨床試験の説明を聞くこと自体などに対する考えや思いなどを傾聴し、参加を希望しない場合に拒否できる状態であるかなどに留意し、I.C前に説明医師に報告を行なうなど倫理的側面を重視した臨床試験実施システムの開発に取り組んだ。

#### D. 考察

今年度の研究は、前年度に引き続き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発展させることができた。とくに① 医師主導治験における安全情報の収集と臨床現場への伝達、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については一定の成果をあげることができたと考えている。また一般市民を対象にした公開講演会は臨床試験に対する啓蒙を行うことができたと考える。

#### 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 ③安全情報管理と患者保護施策を軸に集学的研究を遂行した。今年度は第2年度であるが、今後一層の研究活動を行うと確信する。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1.Comprehensive Geriatric Assessment For outpatients is important for the Detection of functional disabilities and depressive symptoms associated with Sensory impairment as well as for the Screening of cognitive impairment  
Eriko Sumi,Hajime Takechi,Taizo Wada, Masayuki Ishine,Yoshio Wakatsuki, Toshinori Murayama,Masayuki Yokode, Makoto Tanaka,Toru Kita,Kozo Matsubayashi,and Hidenori Arai  
*Geriatr Gerontol Int* 6:94-100 2006

2.Effect of MCI-186(Edaravone),a Novel Free Radical Scavenger,Upon Experimental Atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient Mice  
Taka-aki Okabe,Chiharu Kishimoto, Kana Shimada,Toshinori Murayama Masayuki Yokode,Toru Kita

*Circulation Journal* Vol.70 No.9:

1216-1219,2006

3.Collaboration between university hospitals and medical communities and medical communities in Japan evaluated by a puestionnaire among doctors  
Makoto Tanaka,Masayuki Yokode

*Geriaty gerontol Int* 6:209-215,2006

4.加齢と動脈硬化

内分泌・糖尿病科 23(4):388-392,2006

5.高脂血症への介入による虚血性心疾患の初発予防

老年医学 Vol.44 No.12:1653-1659,2006

6.動脈硬化症への創薬 - ACTC阻害薬, CETP阻害薬 -

最新医学 第61巻 第10号:84-90,2006

7.メタボリックシンドローム-病因解明と予防・治療の最新戦略-

予防・治療・管理 治療法開発の今後の展望  
日本臨牀64巻増刊号9:707-711,2006

8.高脂血症と高尿酸血症

*Pharama Medica* Vol.25 No.1:49-52,2007

9.女性における脂質低下療法の有効性  
総合臨牀 Vol.56 No.2:262-266,2007

##### 2. 学会発表

1.International Clinical Trials Day  
European Cpmmission Brussels  
May 19<sup>th</sup> 2006

Involvement of Transletional Reseach Centers in therapeutic innovation and Patient's protection in japan

2.2006年天津国際老年医学研究会  
October 14<sup>th</sup> 2006

Big tasks of Geriatricians to Create Successful Aging Society Long-term Care



System, Education and Beyond  
3. International conference of Geriatric  
Medicine Taipei  
Undergraduate Education and  
Postgraduate Training of Geriatrics in  
Japan

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 京都大学医学部附属病院 探索医療臨床部

研究要旨： 先端医療の開発に必須である医師主導治験の実施をする上で、治験薬安全性情報の管理は、被験者の権利を擁護するために非常に重要な問題である。われわれは未承認薬の医師主導治験を支える医療基盤の整備の過程で、治験薬提供企業と協働して安全性情報を収集・管理するシステムを開発した。

#### A. 研究目的

改正GCP施行後3年が経過し、日本医師会治験促進センターが中心となって既承認医薬品の効能拡大をめざす医師主導治験が推進されているが、未承認薬に対する医師主導治験はさまざまな障害のため必ずしも順調には進んでいない。その障害の一つとして、省令GCP第26条の6および薬事法施行規則第273条に定める、被験薬安全性情報の管理すなわち副作用・感染症症例報告/研究報告/外国における措置報告の収集・検討があげられる。この問題の解決を目的として本研究を行った。

#### B. 研究方法

京都大学医学部附属病院および探索医療センターではこれまでに、2つの未承認薬に対する医師主導治験をそれぞれ単施設で開始しているが、被験薬安全性情報の収集に関する体制の整備が喫緊の課題であった。われわれは、より確実に被験者の安全性対策を図るために、治験薬提供企業の協力を得て、以下のような安全性情報管理システムを構築した。

（倫理面への配慮）

研究の実施に当たり、世界医師会ヘルシンキ宣言、薬事法、薬事法施行規則、ICH-GCP

および省令 GCP を遵守した。

#### C. 研究結果

治験薬安全情報のうち、研究報告については JMEDPlus、MEDLINE、EMBASE などの database からの定期的な情報配信を受けるとともに、学会活動や文献検索(米国バイオテクノロジー情報センターが管理する“My NCBI”によるアラート mail を含む)を通じて安全性情報の収集に努めることとした。また、副作用・感染症症例報告等の緊急安全性情報や外国における措置報告については JAPIC Daily Mailなどを参考にすることとした。以上の情報収集活動により得られた安全性情報の評価について、毎月自ら治験を実施する者(治験責任医師、主任研究者)と治験薬提供企業の間で定期協議を行う手順を作成した。

#### D. 考察

医師主導治験における「自ら治験を実施する者」の責務は多岐に及びその業務量は膨大であるので、たとえば上記のような方策を通じて円滑な治験の推進を図り被験者の権利擁護と利益還元をめざすことが重要である。

#### E. 結論

本科学研究費補助金により得られた上記の研究成果を、第27回米国臨床試験学会、第27回日本臨床薬理学会年会、第1回日仏トランスレーショナルリサーチイニシアチブにて発表するとともに、下記のような論文発表を行って国内外に周知した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Murayama T, Teramukai S, Nishimura H, Hatta T, Shimizu A, Fukushima M, Yokode M. Critical issues in Japanese translational research. *Clinical Trials* **3(Suppl.)**: 213, 2006.

2) Murayama T. Drug safety report/Compensation/Legal liability-insurance package. *Clin Eval* **33**: 555-559, 2006.

3) 村山 敏典. 心・血管系と再生医療  
*日老医誌* **43**: 322-325, 2006.

4) 村山 敏典、和田 泰三、堀内 久徳、武地 一、長野 豊、出木谷 寛、荒井 秀典、若月 芳雄、田中 誠、赤水 尚史、寒川 賢治、松林 公造、横出 正之. 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—. *日老医誌* **43**: 542-543, 2006.

5) 村山 敏典. アカデミアからみた探索的IND. *臨床評価* **33**: 600-602, 2006.

6) 村山 敏典. はたして、我が国でクリティカル・パス・リサーチは実践できるのか?  
*臨床評価* **34**: 123-125, 2007.

7) 村山 敏典. 自主臨床試験と医師主導治験. *医学のあゆみ* 2007 印刷中

##### 2. 学会発表

1) "Critical issues in Japanese translational research" The 27<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, Orlando. May 21-24, 2006.

2) 「健常高齢者を対象とした臨床研究—グ

レリン血中濃度測定研究」第48回日本老年医学会学術集会 2006.6.7-9. 金沢市

3) 「未承認薬の医師主導治験における被験薬安全性情報の管理」第27回日本臨床薬理学会年会 2006.11.29-12.1. 東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし

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 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、昨年に引き続き、患者やクライアントの意識的無意識的な言葉を如何に聞き取り得るか、心理臨床の観点からの研究が続けられた。

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に配慮すべきか、検討する。

B. 研究方法

遺伝性疾患や生物学的要因が強く作用している病を抱えつつ生きていく在り方について、事例をもとに研究を深めた。とくに、分子遺伝学の最新の知見を参照して、研究がなされた。

（倫理面への配慮）

患者の不安、プライバシーへの配慮のもとに実施している。

C. 研究結果

遺伝性疾患や生物学的要因が強く作用している病については、それを完全に排除しようとするならば、人間の存在そのものを否定することにもなる。しかし、病をともに抱える親子や家族の間には、その病をめぐって豊かな心の襞が生まれること、すなわち、人間は、それらの困難な病をともに抱えてきたからこそ、今日の文化や創造的な発明が可能にされたことが、明らかになった。

D. 考察

人間を取り巻く様々な困難に対峙してきた過程が、人間の進化の過程であった。それは、人間の遺伝子が、その複雑な調整機能を働かせてきたことによる。人間の主体的な生き方の知恵の源は遺伝子に埋め込まれていたのであって、この知恵にしっかりと耳を傾けられるとき、主体的な自己決定が生まれると考えられる。

E. 結論

先端医療の進歩は、人間が病と対峙することを困難にする場合がある。緊急性を要する医療の場では、早い決断が求められる。それは人間から心の豊かさを奪うことにもなる。主体的な自己決定の場がどのように備えられるか、さらなる研究が必要である。

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

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 小杉真司 所属 京都大学医学研究科医療倫理学分野

研究要旨：医師主導型臨床試験の問題点について探るため、肺がん臨床試験の参加施設に対してインタビュー調査を行い、プロトコル逸脱・違反についての原因調査を実施した。その結果をもとに改善策を提案したい。

#### A. 研究目的

現在日本では、治験と医師主導型臨床試験が実施されているが、プロトコル逸脱・違反が起こり、なかなか改善されない状況である。治験は規制（新 GCP）が存在し、施設の実施体制が整備され CRC などの人員が確保されるようになってきたため、大きな問題になっていない。一方、医師主導型臨床試験に関しては規制が存在せず、試験の実施体制が未整備であり人的資源も乏しいため、データの質を確保することは困難であり、プロトコル逸脱・違反が起こる要因調査もほとんど行われていない。

肺がんの医師主導型臨床試験に参加している医師と CRC を対象に、プロトコル逸脱と違反が起こる要因（施設の臨床試験実施体制の整備状況、医師ならびに CRC が考える逸脱・違反の要因、データセンターなど試験運営上の問題点）を探索的に調査し、それらを減少させ防止するための改善策を提案することとした。

#### B. 研究方法

西日本胸部腫瘍臨床研究機構（West Japan Thoracic Oncology Group 以下 WJTOG と略）が実施した 3 種類の第Ⅲ相

比較試験の参加施設の中から、モニタリング時にプロトコル逸脱・違反を多くおこなっている施設と少ない施設、ある試験では逸脱が少ないが、ある試験では逸脱が多い施設を選び、試験に関与していた医師と CRC を対象に半構造化面接を実施した。質問紙は先行研究のアンケート、データセンタースタッフと腫瘍内科医への事前ヒアリングから抽出された問題点を元に作成し、インタビューによって得られた回答は、共通して多い項目を集計し分析をおこなった。（倫理面への配慮）

本研究は、京都大学医学部医学研究科医の倫理委員会による審査を受け承認されたものである。

#### C. 研究結果

データセンターから調査協力を依頼し、了解が得られた対象者のうち実際にインタビューを実施した医師 37 名、CRC 6 名（実施割合：医師 88.1%、CRC 100%）を分析対象とした。対象者の背景、施設の臨床試験実施体制の整備状況に関して、全体的に大きな違いはみられなかった。医師ならびに CRC が考える逸脱・違反の要因としては、多いものから順に「プロトコルの内容把

握が不足していること」、「コミュニケーションが不足していること」という回答が得られた。データセンターなど試験運営上の問題点については、プロトコル記述の曖昧さと事務局による監査の不適切さが挙げられた。

#### D. 考察およびE. 結論

医師主導型臨床試験で逸脱・違反を減少させ防止するには、参加施設においてスタッフがプロトコルを常に確認できる環境作りをするといった短期的な努力や、臨床試験を専任とするCRCを雇用するといった長期的な努力をすれば解決すると思われる。またデータセンターなどの試験運営側は、プロトコル案を作成した段階で臨床現場にいるスタッフから意見を聞くこと、逸脱・違反を起こした施設へ監査を実施することから着手し、最終的に逸脱を多く繰り返して起こす施設は参加施設から除外することが必要である。プロトコルの内容把握やコミュニケーションの不足は、根本的には医師の臨床試験への理解不足が起因していると考えられることから、医師への教育や研修の機会の提供も重要と思われる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 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 (*NIS*) gene and review of genotype-phenotype correlations in ITD. J

Clin Endocrinol Metab, 2006

Apr;91(4):1199-204.

- 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, 2006 May;12(5):768-74.
- Takahashi M, Kikuchi M, Ohkura N, Yaguchi H, Nagamura Y, Ohnami S, Ushiyama M, Yoshida T, Sugano K, Iwama T, Kosugi S, Tsukada T. Detection of APC gene deletion by double competitive polymerase chain reaction in patients with familial adenomatous polyposis. Int J Oncol. 2006 Aug;29(2):413-21.
- Itai K, Asai A, Tsuchiya Y, Onishi M, Kosugi S. How do bioethics teachers in Japan cope with ethical disagreement among healthcare university students in the classroom? A survey on educators in charge. J Med Ethics. 2006 May;32(5):303-8.

##### 2. 学会発表

米満雅代、佐藤恵子、小杉眞司、久保田和美、田村研治、福岡正博。肺がん臨床試験の参加施設における逸脱・違反の原因調査と改善策の提案。第5回日本臨床腫瘍学会(2007年3月23-24日：札幌)

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

##### I 研究協力者

米満雅代(京都大学医学研究科医療倫理学分野) 佐藤恵子(京都大学医学研究科助教授)

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 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、先端医療の開発を促進するために、探索医療センターの流動プロジェクトや関連研究施設などによる開発型医師主導治験の遂行と幹細胞臨床研究の申請支援を行った。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ならびに市民の理解を促す活動を行った。

A. 研究目的

遺伝子組換えタンパク質による創薬や幹細胞を用いた再生医療研究などの基礎医学研究成果の臨床展開を促進するために、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

医学研究科関連研究所の研究者などが、幹細胞臨床研究を申請するにあたり、実践的支援を行うとともに、シンポジウム講演など市民の理解を促す活動を行う。

（倫理面への配慮）

幹細胞臨床研究に関しては、厚生労働省の指針に合致した、医の倫理委員会による審査体制を構築した。

C. 研究結果

骨髄間葉系幹細胞を用いた臨床研究2主題につき、厚生労働省へ申請する準備を支援した。市民公開シンポジウム「ここが知りたい 医療倫理とインフォームド・コンセント2006」にて新医療を開発する手順やその過程におけるインフォームド・コンセントのあり方、重要性などについて講演、参加者と討議した。

D. 考察

研究者、被験者双方の視点から、先端医療開発における審査体制やインフォームド・コンセント取得のあり方について検討でき、理解促進の重要性を再認識した。

E. 結論

臨床研究を治験レベルで行える体制の構築とこれに対する研究者、被験者双方の理解が、安全性と倫理性により配慮した、効率的臨床開発に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、520-527 (2006)

J. Control. Release. 110 巻、610-617 (2006)

J. Immunol. 177 巻、7858-7867 (2006)

2. 学会発表

パスツール研究所（フランス）主催の国際会議（Development and Function of Secondary and Tertiary Lymphoid Tissues、パリ）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 手良向 聡 所属 京都大学医学部附属病院探索医療検証部

研究要旨：新治療法の単群臨床試験の目的は、その治療法がさらに開発を続けるに十分に有望な活性を有するかどうかを決定することである。ここ数年、ベイズ流の統計手法がこのような状況に提案され、利用されてきている。ベイズ流アプローチは臨床試験中に蓄積される情報を考慮する際に適しており、それは特に小規模な試験をより情報を持つ試験にし、患者によりよい治療を与えることを可能にする。本研究の目標は、ベイズ流単群臨床試験にあまりなじみがなく、これらの手法を初めて利用したいと考えている統計家、あるいはいくらかの統計的な知識を有する医師、研究者に解説を与えることである。

A. 研究目的

ベイズ流単群臨床試験にあまりなじみがなく、これらの手法を初めて利用したいと考えている統計家、あるいはいくらかの統計的な知識を有する医師、研究者に解説を与えることである。

B. 研究方法

基本的な統計ソフトウェアで実施できる単純な方法のいくつかを記述する。例えば、ベイズ流枠組みを含む方法、事前分布の選択、標本サイズの決定、中止規準、およびいくつかの実際の手順について述べる。

C. 研究結果

以下の手順でベイズ流臨床試験を行うことが可能である。

試験開始前：

1) 臨床家と統計家は事前分布の性質について決定する。

2) 標本サイズを計算により決定する、あるいは共同参加機関の登録可能数から標本サイズを決定する。

3) 研究者が試験に中止規則を入れたい場合、統計家はどの中止規則が導入できるかを研究者に説明し、中止規則閾値を共に決定する。

4) 必要ならば、統計家は試験の動作特性をシミュレーションなどにより評価する。

試験開始後：

1) 患者が試験に逐次的に登録される。

2) 中止規則が計画されている場合、患者の結果が明らかになった時点で、統計家は逐次的に中止規則を適用してみる。

3) 最後の患者の結果が明らかになった後、統計家は更新された反応確率とその信用区間を推定する。

D. 考察

ベイズ流の過程は、試験デザインにおける

改訂を、固定された標本サイズに制限するのではなく、徐々に知識を更新することを認めている。さらに、ベイズ流では、予測確率を用いて反応割合についての推論を行うことが可能である。ベイズ流アプローチで実施された試験はペナルティなしでいつでも情報を更新することができる。

ベイズ流デザインを臨床試験に用いる際には、臨床家と統計家の真の協同が重要である。臨床家は期待反応確率やさらなる臨床研究を推奨するかどうかの反応割合の閾値についていくつかの考えを持っている。また、逐次更新される事前分布についても考えを持っている。実施可能な標本サイズや症例登録率についても議論すべきである。結果を報告する際には、反応割合がどのように試験開始時から終了時まで進行したかの図表を加える必要がある。中止規則や精度の定量化のような他の重要な情報も報告すべきである。

#### E. 結論

早期臨床試験デザインについては、柔軟性という観点から、ベイズ流アプローチが有用である。ベイズ流アプローチは、事前情報がある場合にも、ない場合にも利用可能である。倫理的かつ効率的な臨床試験を行い、正確な意思決定に結び付けるためには、臨床家と統計家の協同が不可欠である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

手良向聡. Bayesian sequential design in translational research. 臨床評価 2006;33:549-553.

##### 2. 学会発表

手良向聡. 臨床試験とベイズ流アプローチの相性. 2006年度統計関連学会連合大会講演報告集 2006:106.

手良向聡. まれな疾患の臨床試験におけるベイズ流モニタリング. 医薬品評価における統計的方法の新展開. 平成 18 年度統計数理研究所重点型共同研究会 (大阪). 2007.1.

#### 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

### 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 京都大学医学部附属病院看護部 / 探索医療臨床部

#### 研究要旨：

臨床研究実施における倫理性の確保 被験者権利擁護の確立に向けて

#### A. 研究目的

患者権利法や国家研究規制法のような法的規制がなく、人的・物的・資金的資源の乏しいわが国の臨床研究の分野で、倫理性を確保しながら実施することは非常に難しいと現場で日々感じる。特に急性で重篤な疾患に対する臨床試験においては、被験者が冷静に判断できる状態でインフォームド・コンセント（以下I.C）に臨めていない恐れがあり、臨床研究の倫理的実施の推進を目的に、I.C前後の被験者の心理状態を第三者が検証できる方法がないかと模索した。

#### B. 研究方法

発症後数日以内の心筋梗塞患者を対象とした臨床試験への支援を行なう際、被験者の心理状態のチェックリストを作成し、内容や時期などについて検討した。学内の臨床心理士にコンサルトし、こういった心理状態のチェックリストを作成しチェックしようとする試みのそのものの妥当性及び、チェックリストの内容などについて検討した。その結果、「臨床試験に関する説明開始前の被験者候補の精神・心理状態」と「臨床試験に関する説明中および説明終了後、同意取得と治療法自己選択の前の被験者候補の精神・心理状態」と2回に分けてチェ

ックを実施することとし、それぞれの時期に説明医師、病棟看護師、臨床研究コーディネータ（以下CRC）の3名が各々チェックシートに記入し署名する。それらを参考に説明医師が最終的にI.Cを行なえる状態であるか否かを記入して署名を行ない、診療録に保存し、モニタリングや監査などでも主に倫理性を検証できる資料（別紙資料参照）とする。

説明医師は、京都大学大学院医学研究科医学部医の倫理委員会からの意見により、当該診療科の中から、当該研究グループ以外の医師が担当することとした。

CRCは被験者とは面識がなく被験者の心理状態をチェックするには情報不足であり、面識のない医療従事者が同席することや、同席する医療従事者の数が増えることに起因する威圧感を与える可能性など、被験者の心理的負担の増強が予測された。そのため事前にカルテや担当看護師より情報収集をした後、被験者や家族等と面会し、自己紹介とCRCの役割などを説明しながら、コミュニケーションをはかる中で、被験者・家族の心理的負担の軽減に努めた。

そして被験者や家族の疾患及び治療について、又、臨床試験の説明を聞くこと自体などに対する考えや思いなどを傾聴し、参

加を希望しない場合に拒否できる状態であるかなどに留意し、I.C 前に説明医師に報告を行なった。

#### C. 研究結果

適格基準に合致する症例自体が少なく、I.C に至ったのは 2 症例とごく少例数であったため分析は難しいが、説明医師、病棟看護師、CRC がそれぞれ、説明開始前、説明後選択前に記入した内容は全て一致し、看護師や CRC が、患者・家族の状態などから臨床試験の説明をすること自体に同意できないような症例に説明が行なわれることはなかった。

#### D. 考察・結論

今回作成したチェックリストは今後も改良を重ねる必要があるが、当該臨床試験だけでなく、こういった急性期の重篤な疾患でありながら意識がある患者を対象とする臨床試験の実施の際には、特に倫理性確保のためのシステムの確立が必要であると考ええる。

病棟看護師と診療科医師等との関係や CRC の雇用形態などを考慮すると、率直な意見を記入できるかなど、まだまだ問題はあるが、こういった取り組みが研究者に研究実施での倫理性の確保の重要性を意識づける効果があるのではないかと考える。

また、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理審査委員会からの意見で「研究に関与していない医師からの説明」は、客観性は保たれて被験者が余計な圧力を受ける可能性は減少するが、実施しない説明医師からの説明が、本当に被験者にとって不利益よりも利益が上回るか、また、説明医師の法的な説

明責任なども考慮すると、医療従事者としての研究者自身の臨床試験の関与の方法を考慮する必要性が高いのではないかと考える。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

坂東委久代 被験者の権利擁護が確立されるために… ～臨床研究コーディネーターの立場から～. 心理学ワールド 36 : 13-16,2007