

4. 千葉大学医学部附属病院における臨床研究に係る利益相反ポリシー（案）

平成17年9月

1. 目的

大学の使命は、教育、研究とともに社会に貢献することである。研究成果の知的財産化と積極的な活用により、これを社会へ還元することはまさに大学の使命と言えよう。しかし、大学発のベンチャー企業の事例のように、産学連携を通じた活動の中で個人の利益と大学職員としての本来の責務との間に責務や利益の衝突が生ずる場合がある。このため大学は、社会一般からその活動の妥当性に疑念を抱かれることのないように、自ら利益相反に関する適切な管理運用を行うことが求められている。

臨床研究に関する取り組みの中では研究者は単に研究者と企業との関係だけでなく、臨床研究の対象となる被験者との関係においてより高度の倫理的判断が要求されると言わざるを得ない。特に被験者の安全性確保や保護は最優先されるものである。ヘルシンキ宣言、臨床研究の倫理指針において、研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織とのかわり、その他起こりうる利益の衝突、被験者に対する報奨について利益相反に係る委員会に報告するとともに、被験者に対し説明をする義務がある。さらに、利益相反にかかる委員会は、研究者の報告内容に対し、研究を行うことの可否を審議し、許可を与えることにより、被験者の利益と研究の信頼性を担保する必要がある。

本ポリシーは、臨床研究を行う研究者と関係者、被験者、大学などを取り巻く利益相反の存在を明らかにすることによって、被験者の保護を最優先としつつ、大学や研究者などの正当な権利を認め社会の理解と信頼を得て、大学の社会的信頼を守り、臨床研究の適正な推進を図るものである。

2. 定義

臨床研究に係る利益相反とは、臨床研究実施者及び関係者が、被験者や大学と連携をとりながら行う臨床研究によって得られる直接的（実施料収入、兼業報酬、未公開株式等）及び間接的利益と、社会に開かれた教育・研究を實踐する大学人としての責務又は患者の希望する最善の治療を提供する医療関係者としての責務などが衝突・相反している状況を言う。

臨床研究実施者とは、医師及びそれに係る研究員をいい、関係者とは審査委員会委員、産学連携スタッフ、病院長等を言う。

本ポリシーにおいて臨床研究とは、治験及び研究者が主導して行う臨床試験（自主臨床試験）等をいう。

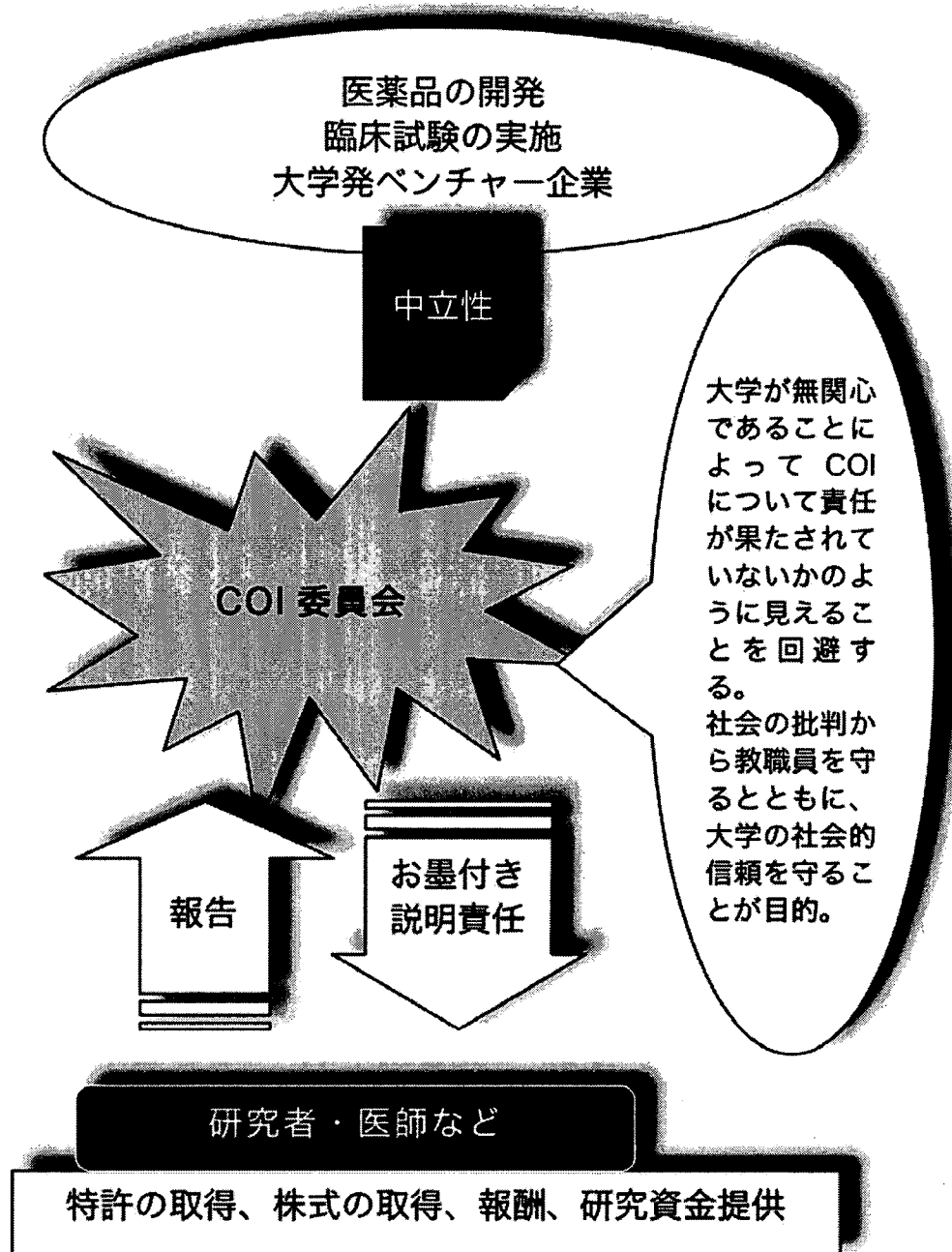
3. ポリシーの対象

- (1) 利益を開示すべき人的範囲
 - 1) 臨床研究実施者及び関係者
 - 2) 1) に規定する者の配偶者及び生計を一にする扶養親族
 - 3) 臨床研究実施者のうち、臨床研究協力者（コーディネーター等）は、開示の人的範囲に含まない
 - 4) その他当該臨床研究の倫理性等を審査する委員会が必要と判断した者
- (2) 利益開示が必要とされる行為及び状況
 - 1) 経済的利益
株式保有（未公開株を含む）、知的財産、金銭的收入、借入、役務提供 等
 - 2) 経営関与
役員、顧問就任 等
- (3) 利益開示を受ける委員会
臨床研究に関する利益相反委員会

4. 利益開示の手順

- (1) 「千葉大学医学部附属病院における臨床研究に係る利益相反マネジメント規程」の規定に従って実施する。
- (2) 開示に使用する「臨床研究に係る利益相反自己申告書」の様式は、別途定める。

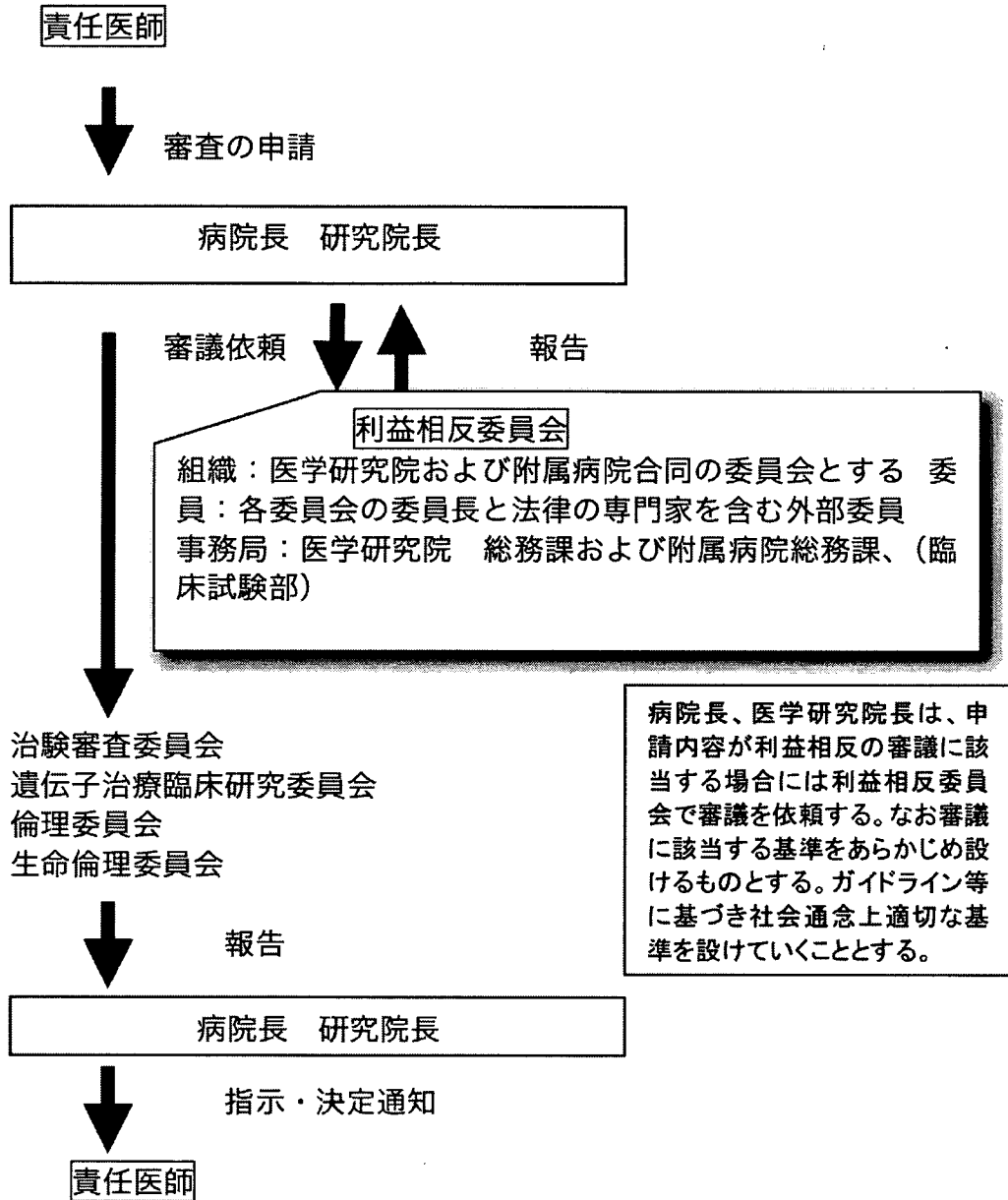
Conflict of Interest : COI
利害の対立、利害の衝突、利益相反について



千葉大学の臨床研究の利益相反の検討状況

- 2004. 「臨床研究の倫理と利益相反に関する検討班」に藤澤武彦病院長が加わる。
- 2005.8. 藤澤武彦旧病院長より齋藤康新病院長に担当者を変更
- 2005.8. 千葉大版利益相反ポリシー策定と自己申告書導入案を作成
- 2005.9. 徳島大学へ上記2文書（千葉大案）を報告
- 2005.10. 病院執行部会で臨床研究に関する利益相反委員会の設置について承認
- 2005.10. 研究院長、企画委員長に検討の依頼
- 2005.11. 医学研究院企画委員会 第1回審議
- 2005.12. 医学研究院企画委員会 第2回審議、病院と医学研究院合同の委員会設置を承認
 - > 臨床研究に関する利益相反委員会(COI委員会)の委員は、病院及び医学研究院の審査委員会委員長4名と院外の法律などの専門家を含む委員で構成するものとする。
 - > 病院長及び研究院長はCOIに関してCOI委員会に審議を依頼するものとする。
- 2005.12. 臨床研究に関する利益相反の検討班会議開催（文科省）
- 2006.2. 臨床研究に関する利益相反セミナー（文科省、全国国立大学 医学部長、病院長会議主催）
- 2006.3. 臨床研究に関するガイドライン公表（班会議）
- 2006.4. 当院で利益相反に関するセミナーを開催
- 2006.4. 当院での実施に関する準備委員会を設置予定

千葉大学大学院医学研究院・附属病院
「臨床研究に関する利益相反委員会」フローチャート(案)



様式 (2005.7 版)
 申請者→研究院長・病院長 (→利益相反委員会)

整理番号
 区分

平成 18 年〇月〇日

臨床研究の利益相反に関する自己申請書

千葉大学大学院医学研究院長 殿
 医学部附属病院長 殿

所属診療科 職名
 氏名 ○○ ○○

臨床試験課題名

○○○○を対象とした○○○○の有効性、安全性を検討するための探索的臨床試験
 上記を研究に係る経費について、次の通り申告致します。

(1、2に○をつけ、該当する項目を選んでください。)

1. この研究が一般的な学術研究である場合
 - 科学研究費補助金 (文部科学省、日本学術振興会、厚生労働省)
 - 委任経理金
 - その他 (具体的に記載: _____)
2. この研究が特定の企業から委託された研究の場合 (民間等から直接に経費の支払いを受けること、また現物の支給を受けることはできませんので注意してください。)
 - 受託研究費 (研究代表者名 _____ 相手先名称 _____)
 - 民間等との共同研究 (研究代表者名 _____ 相手先名称 _____)
 - その他 (具体的に記載 _____)

以下 3-7 について

当該臨床研究に係る企業・団体等との関係の有無を記載する
 有りの場合には別紙様式 2 に記載し、厳封のうえ提出する

- | | |
|---------------------------------------|-----|
| 3. 外部活動の有無 (公的活動および診療活動を除くすべてを記載) | 有・無 |
| 4. 診療報酬を除く一企業・団体からの年間 150 万円を超える収入の有無 | 有・無 |
| 5. 申請臨床研究に係る産学連携活動*1 の有無 | 有・無 |
| 6. 産官学連携活動の相手先のエクイティ*2 の保有の有無 | 有・無 |
| 7. 寄付講座との関連の有無 | 有・無 |

*1 共同研究、受託研究、コンソーシアム、実施許諾・権利譲渡、技術研修、委員等の委託、依頼出張、客員研究員、ポストドクの受け入れ、受託助成金・寄付金受け入れ、依頼試験・分析、物品購入等をいう

*2 公開・未公開を問わず、株式、出資金、ストックオプション、受益権等をいう

平成 18 年〇月〇日

臨床研究の利益相反に関する自己申請書 (詳細)

1. 外部活動 (公的活動および診療活動を除くすべてを記載)
 (企業・団体ごとに記載)
 企業・団体名
 役割
 活動内容
 活動時間 時間/月
2. 診療報酬を除く一企業・団体からの年間 150 万円を超える収入
 企業・団体名
 報酬・給与 万円/年
 ロイヤリティ 万円/年
 原稿料 万円/年
 講演料 万円/年
3. 申請臨床研究に係る産学連携活動*1
 活動内容
 企業名
 受託金額 万円/年
4. 産官学連携活動の相手先のエクイティ*2の保有
 企業名
 エクイティの種類
5. 寄付講座との関連の有無
 企業名 寄付講座

*1 共同研究、受託研究、コンソーシアム、実施許諾・権利譲渡、技術研修、委員等の委託、依頼出張、客員研究員、ポスドクの受け入れ、受託助成金・寄付金受け入れ、依頼試験・分析、物品購入等をいう

*2 公開・未公開を問わず、株式、出資金、ストックオプション、受益権等をいう
 申告日より起算して1年間の活動・報酬について記載する

審査の際の要点について

これまでの研修の内容は、法律・指針・厚労省のこれからの方針がどうなっているか、という事実に関わる "knowledge" に関わる話でした。それに対して今回の内容は、"wisdom" に関わる問題です。この、"knowledge" と "wisdom" の対比は、ギリシア語で言えばエピステーメーとフロネーシスとの対比になります。すなわち、アリストテレスによれば、エピステーメーは「違った仕方ではあり得ない」知であり、フロネーシスは「他でもあり得る」知です。フロネーシスは通常は実践知と訳されます。フロネーシスの習得は、文献を読んでいるだけでは手に入りません。実践知を体現している人たちを見て模倣していく中で獲得される知であるといえます。

1. Johns Hopkins Medical Institutions. "Suggestions for Reviewing Protocols"

そのような実践知の一つとして、Johns Hopkins Medical Institutions の "Suggestions for Reviewing Protocols" という文書があります。それによれば、「倫理審査委員の多くが同意文書を読むことから審査を始める」ということです。そして、同意説明文書からその試験がどのようなプロトコルになっているのかということが理解できるようであれば、その同意文書はよい同意説明文書(reasonable)であると言えそうだとこの文書は指摘しています。その他には、同意文書に含まれるべきことが全部実際に含まれており、かつ読みやすいかどうか、ということが審査の要点となります。

次に、プロトコルを読み通します。どのような観点から読み通すかといいますと、同意説明文書とプロトコルとで、そもそも手順の記述の順番が両者で一致しているのか、そして記述の内容(リスクなどについて)が一致しているかを審査する、ということです。これはプロトコルの形式についての審査ということになります。

プロトコルの内容については、1. 誰が被験者であるか。被験者が弱者ではないか、どうやってリクルートされたのか、強制がなかったかを検討。2. リスクは何か、リスクを最小限にするために十分な対策がとられているか、(例えば、除外基準、安全対策、モニタリング(効果安全性評価)など)。3. 試験から得られるベネフィットは何か。4. リスクとベネフィットの比が道理にかなっているか。5. 秘密保持、補償、利益相反についてきちんと対応しているか、ということについて審査します。これら要点の具体的内容については後で少し詳しく話をします。

専門外のことであっても審査すべき基本的なこととしては次の6点が挙げられています。

1. プロトコルはどんな疑問に答えようとしているのか？それは答える必要のある疑問であるのか。
2. アウトカムをどういう基準で見るのか。
3. 科学的なデザインになっているか。例えば、盲検化、ランダム化、コントロール群のあり方。
4. そのプロトコルは疑問に答えることができそうか？
5. 統計的な計画が適切になされているか？十分な被験者数があるか？
6. 実行可能な研究であるのか？

以上、わずか一頁に満たない文書ですが、非常に簡要です。

2. 日本での現状 – 受入可能性と科学的審査 –

さて、日本では、治験依頼者又は自ら治験を実施する者は治験の計画について医薬品医療機器総合機構と事前相談をします。一見しますと、当局による医学・薬学的な専門的見地からの評価を経ていることになるため、多くの場合、実施医療機関による受入可能性の観点からチェックする、ということで十分であるように思えます。少なくとも、私はそのように考えていました。しかしながら、この点について、花岡先生に伺いましたところ、総合機構では、安全性についてのチェックはしているが、科学的な判断については、それを行う権限を持っていない、とのことでした。そういうわけで、治験の実施資料機関は、科学的な審査をそれほどはしなくてもいいよね、と思われがちなのですが、実は、これについても十分議論をする必要がある、ということです。これについては、医師主導治験でも同じことですし、自主臨床試験についても、治験審査委員会での科学的な判断はさらに重要であると考えられます。

3. 審査各論

以下では、栗原、棚島、景山、小林、平井編「治験審査委員会ハンドブック」(2007)にしたがって、「科学的正当性(試験デザインの評価)」、「実施体制(危機管理・信頼性の保証)」、「利益と危険性の評価(リスク・ベネフィット評価)」、「被験者の選定」、「被験者の同意」、「無償原則と補償原則」、「国際共同研究(CIOMS 指針に基づく)」の各項目について、箇条書きで要点を列挙します。

3-1 科学的正当性

では、科学的正当性についての審査、すなわち試験デザインの評価はどのような観点から行えばよいのでしょうか。さきほどの Johns Hopkins の文書でもそうですが、プロトコルがどのような「問題」「問い」をたてているのか、その問いは答える必要性があるのか、そして当該プロトコルでその問いに答えることができるのか、それは実行可能な研究であるのか？この辺りが問題となります。

- ・ その研究を実施する意義があるか？
- ・ 研究の目的は明確であり、研究タイトルに明確に記載されているか？
- ・ 過去の文献その他のデータの十分な体系的検索による情報に基づいているか？それらの情報が「参考文献」の形で記載され、研究の背景として明確に記載されているか？
- ・ 主要評価項目・副次的評価項目の設定は適切か？
- ・ 採用されている評価方法は適切か？
- ・ 統計解析手法は適切か？
- ・ 被験者の適格基準は適切か？
- ・ 目標症例数(治験全体・当該実施医療機関)の設定は適切か？
- ・ 適切な動物実験その他の非臨床試験に基づいているか？
- ・ 治験薬の製造方法について信頼性があるか？

3-2 実施体制

次に、実施体制(危機管理・信頼性の保証)がしっかりしているか、ということが問題となります。

- ・ 日常診療の実施体制に照らして、その研究の実施体制に照らして、その研究の実施に無理はな

いか？

- ・被験者が受診している他の診療科との連携は十分か？
- ・救急対応そのほかの点で、危険を管理できる体制か？
- ・研究者・スタッフの能力は十分か？
- ・データの信頼性は保証されるか？
- ・個人情報の管理体制は十分か？

治験審査委員会が設置されている実施施設では、審査委員会の委員は施設について精通しているはずですので、改めて精査する必要はありません。しかしながら代理審査をする場合には、他施設の様子は必ずしも判明ではありませんので、これら要点についての審査が重要となります。GCPの運用通知によれば、「判断を行うために必要な情報を入手する等により審査を的確に行うこと」が求められています。例えば、当院では代理審査の際、責任医師・分担医師の履歴書や、病院の概要を提出していただき、また、当院との緊急時の対応で契約を結んでいます。

3-3 利益と危険性の評価(リスク・ベネフィット評価)

- ・被験者が、研究に参加することによって最善または標準的な治療を受ける権利を奪われることがないか？
- ・設定された投与量は、被験者の状態に照らして、害を及ぼす、明らかに効果が出ない、と懸念される点はないか？
- ・プラセボや無治療が比較対照となっている場合に、これによる不利益は正当化できる範囲か？
- ・研究に参加することによる危険性・不利益は、参加によって被験者本人が得られる可能性のある利益によって正当化できるか？
- ・研究に参加することによる利益がない、または極めて少ない場合、被験者の危険性・不利益は、一般的に容認しうる範囲か？また、本人に利益のない研究に被験者を参加させるだけの科学的な意義のある研究か？
- ・複数の群に割り振り分ける場合に、各群間の利益と危険性は均衡しているか？
- ・研究終了後に試験対象の薬剤による治療の継続が必要とされる場合、それは可能か？可能でない場合それは正当化できるか？

3-4 被験者の選定

- ・被験者集団の選択は適切か？
- ・特別な保護を要する弱者を含む場合、それは必要不可欠か？また、これらの人々を適格基準において除外する場合、除外することは正当か？(未成年者、同意能力を欠く成人、階層的集団の下位にある者、その他社会的または医師患者関係において弱い立場にある者；答申 GCP、運用通知)

3-5 被験者の同意

- ・インフォームド・コンセントの要件は満たされているか？
- ・研究であること・研究の目的
- ・十分な説明、十分な理解、自発的同意
- ・拒否・中止の権利、不利益を受けない
- ・金銭的誘引、その他不当威圧の排除
- ・同意能力を欠く者が対象の場合の要件は満たされているか？
- ・最善利益、本人意思の代弁者

- ・親族・法定代理人
- ・本人の理解する能力に応じた説明と理解

3-6 無償原則と補償原則

- ・負担軽減費は、不当な誘引となるような額ではないか？
- ・被験者の健康被害は適切に補償されるか？
- ・健康被害補償の規定において、医療費自己負担分は被験者に負担させないこととされているか？被験者に負担させる場合、それは適切か？
- ・健康被害補償の規定において、医療手当は給付されるか？給付されない場合、それは正当か？
- ・健康被害補償の規定において、障害年金・遺族年金等の金銭的な補償金を提供することとされているか？提供できない場合、それは正当か？
- ・薬剤との因果関係の証明については、被験者に負担を負わせることはないか？

3-7 国際共同研究(CIOMS 指針に基づく)

- ・相手国において適用される規制は、自国の規制と比べて著しく低い水準ではないか？その規制は、ICH-GCP の要件を満たしているか？
- ・相手国の規制に従って、規制当局の許可(または当局への届け出など)、研究審査を経て行われることが前提とされているか？
- ・その研究を実施することが相手国・被験者にとってメリットになるか？
- ・相手国の研究規制や審査の体制が自国と同水準でない場合であって、研究成果が相手国にとってすぐに利用可能なものとはならない場合には、相手国における研究の審査体制・実施体制を向上させるような配慮がなされているか？
- ・臨床試験、プラセボなどの概念について、相手国の被験者の理解度に応じた説明が配慮されているか？インフォームド・コンセントの手続きにおいては、相手国の文化的背景が十分に配慮されているか？

4. 治験審査委員会の開催前準備

最後に、「治験審査委員会の開催前準備」について触れておきます。治験審査委員会の開催前の準備については、法令上の規定はありませんが、審査の質を確保するための幾つかの工夫が「治験審査委員会ハンドブック」では提案されています。そのうちのほとんどは当院でも行っていることです。プライマリ・レビュー方式については、当院でも検討の余地があるように思われます。

・資料配布の時間的余裕

調査審議資料は、治験審査委員会開催前に委員が十分に資料を読めるような時間的余裕を持って委員全員に配布されるようにする。

・論点の整理

委員は、治験審査委員会の開催前に、調査審議資料を読み、治験責任医師などに説明を求めたい点、調査審議すべき問題点、必要な修正意見を整理しておくようにする。

・事前の質問提出

委員は、治験依頼者または治験責任医師などに対する質問を事前に提出することで調査審議が円滑に進むと考える場合には、事務局を通じて事前に文章で質問を提出することも一つの方法である。この場合に、提出の期限や書式などを定めておくことによって、各人の作業が煩雑にならないようにするなどの工夫が必要である。

・プライマリ・レビューア方式

プライマリ・レビューア方式(委員が交代で担当し、担当者が全般的な審査意見を述べてから全体審議に入る方法)を採用することも、審査を充実させるための一つの方法である。この場合、全ての委員が均等に担当するようにする、審議を形骸化しないようにする、などの注意をはかるべきである*1)。

・治験審査委員会事務局による事前ヒアリング

治験審査委員会事務局が、治験審査委員会開催前に、委員から提示されると予想される問題点について治験依頼者または自ら治験を実施するものと話し合いをしておくことは、しばしば行われている。このような「事前ヒアリング」は、治験審査委員会の運営を円滑に行うために好ましい場合もある。しかし一方で委員会が下すべき判断を事務局が行ってしまうことがないように、また、治験審査委員会による調査審議を形骸化させることがないように、注意する必要がある。

最後になりますが、お配りしています資料1は、JCOGにおける、プロトコールコンセプトの審査の資料です。当院では、IRBの事前に「自主臨床研究の評価」ということで、18項目に亘って、優・良・保留・不可および指摘事項について、治験審査委員が評価をしています。配布したJCOGのプロトコールコンセプトのチェックリストは、プロトコールを作成する前のコンセプトを作る段階での審査のためのものです。資料2は、実際の審査の際に、どのくらいつつこんで議論をしているのか、という例として挙げさせていただきます。これらの資料については、申し訳ありませんが、あとで回収させていただきます。

----- 註1

FDAによる"Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators"(1998 update)のFAQは、次のようにプライマリ・レビューア方式について述べている。(下線は筆者による)

"21. The number of studies we review has increased, and the size of the package of review materials we send to IRB members is becoming formidable. Must we send the full package to all IRB members?"

The IRB system was designed to foster open discussion and debate at convened meetings of the full IRB membership. While it is preferable for every IRB member to have personal copies of all study materials, each member must be provided with sufficient information to be able to actively and constructively participate. Some institutions have developed a "primary reviewer" system to promote a thorough review. Under this system, studies are assigned to one or more IRB members for a full review of all materials. Then, at the convened IRB meeting the study is presented by the primary reviewer(s) and, after discussion by IRB members, a vote for an action is taken.

The "primary reviewer" procedure is acceptable to the FDA if each member receives, at a minimum; a copy of consent documents and a summary of the protocol in sufficient detail to determine the appropriateness of the study-specific statements in the consent documents. In addition, the complete documentation should be available to all members for their review, both before and at the meeting. The materials for review should be received by the membership sufficiently in advance of the meeting to allow for adequate review of the materials.

Some IRBs are also exploring the use of electronic submissions and computer access for IRB members. Whatever system the IRB develops and uses, it must ensure that each study receives an adequate review and that the rights and welfare of the subjects are protected."

<http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/faqs.html>

また、OHRPによる"Guidance on Written IRB Procedures"(2002)の"Guidance Relevant to Initial and Continuing Review"では、次のように記述されている。(下線は筆者による)

"(a) Initial Review Materials. HHS regulations at 45 CFR 46.111 set forth the criteria that must be satisfied in order for the IRB to approve research. These criteria include, among other things, determinations by the IRB regarding risks, potential benefits, informed consent, and safeguards for human subjects. In conducting the initial review of proposed research, IRBs must obtain information in sufficient detail to make the determinations required under HHS regulations at 45 CFR 46.111. Materials should include the full protocol, a proposed informed consent document, any relevant grant application(s), the investigator's brochure (if one exists), and any recruitment materials, including advertisements intended to be seen or heard by potential subjects. Furthermore, for HHS-supported multicenter clinical trials, the IRB should receive and review a copy of the HHS-approved sample informed consent document and the complete HHS-approved protocol, if they exist. Unless a primary reviewer system is used, all members should receive a copy of the complete documentation. These materials should be received by members sufficiently in advance of the meeting date to allow review of this material.

If the IRB uses a primary reviewer system, the primary reviewer(s) should do an in-depth review of all pertinent documentation (see previous paragraph). All other IRB members should at least receive and review a protocol summary (of sufficient detail to make the determinations required under HHS regulations at 45 CFR 46.111), the proposed informed consent document, and any recruitment materials, including advertisements intended to be seen or heard by potential subjects. In addition, the complete documentation should be available to all members for review.

(b) Continuing Review Materials. Continuing review of research must be substantive and meaningful. The IRB must ensure that the criteria set forth by HHS regulations at 45 CFR 46.111 are satisfied at the time of continuing review. The procedures for continuing review by the convened IRB may include a primary reviewer system.

In conducting continuing review of research not eligible for expedited review, all IRB members should at least receive and review a protocol summary and a status report on the progress of the research, including: (i) the number of subjects accrued; (ii) a summary of adverse events and any unanticipated problems involving risks to subjects or others and any withdrawal of subjects from the research or complaints about the research since the last IRB review; (iii) a summary of any relevant recent literature, interim findings, and amendments or modifications to the research since the last review; (iv) any relevant multi-center trial reports; (v) any other relevant information, especially information about risks associated with the research; and (vi) a copy of the current informed consent document and any newly proposed consent document.

At least one member of the IRB (i.e., a primary reviewer) also should receive a copy of the complete protocol including any modifications previously approved by the IRB. Furthermore, upon request, any IRB members also should have access to the complete IRB protocol file and relevant IRB minutes prior to or during the convened IRB meeting.

The minutes of IRB meetings should document separate deliberations, actions, and votes for each protocol undergoing continuing review by the convened IRB.

When reviewing research under an expedited review procedure, the IRB Chair (or designated IRB member(s)) should receive and review all of the above-referenced documentation, including the complete protocol".

<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/irbgd702.htm>

審査の際の要点について

臨床試験部

JCOGプロトコールコンセプト

- 千葉大「自主臨床研究の評価」
18項目 優・良・保留・不可
- JCOGチェックリスト(コンセプト用)

Johns Hopkins Medical Institutions

“Suggestion for Reviewing Protocols”

同意説明文書を読むことから始めよう

試験のプロトコルが理解できれば
それはreasonableな同意説明文書

Johns Hopkins Medical Institutions

プロトコルの形式

- 同意説明文書とプロトコル 順番・リスク等
が一致しているか？
- 同意説明文書に書かれるべきことが含ま
れているか
- 読みやすいか

Johns Hopkins Medical Institutions

プロトコルの内容

- 誰が被験者であるか(弱者ではないか？どう
やってリクルートされたか？強制の有無？)
- リスクは何か？リスクを最小限にする対策
は？
- ベネフィットは何か？
- リスクとベネフィットの比
- 秘密保持、補償、利益相反

Johns Hopkins Medical Institutions

基本的なこと

- プロトコルはどんな疑問に答えようとしてい
るのか
- アウトカムはどの基準で評価するのか
- 科学的なデザインであるのか
- プロトコルは疑問に答えられるか？
- 統計的に適切か？
- 実行可能な計画であるか？

総合機構とIRB

- 総合機構は「安全性」判断のみ
- IRBで、科学的判断「も」しなければならない現状

科学的正当性(試験デザイン の評価)

- 研究の目的は明確であり、研究タイトルに明確に記載されているか？
- 過去の文献その他のデータの十分な体系的検索による情報に基づいているか？それらの情報が「参考文献」の形で記載され、研究の背景として明確に記載されているか？

科学的正当性(試験デザイン の評価)

- 主要評価項目・副次的評価項目の設定は適切か？
- 採用されている評価方法は適切か？
- 統計解析手法は適切か？
- 被験者の適格基準は適切か？

科学的正当性(試験デザイン の評価)

- 目標症例数(治験全体・当該実施医療機関)の設定は適切か？
- 適切な動物実験その他の非臨床試験に基づいているか？
- 治験薬の製造方法について信頼性があるか？

実施体制(危機管理・信頼 性の保証)

- 日常診療の実施体制に照らして、その研究の実施体制に照らして、その研究の実施に無理はないか？
- 被験者が受診している他の診療科との連携は十分か？
- 救急対応そのほかの点で、危険を管理できる体制か？

実施体制(危機管理・信頼 性の保証)

- 研究者・スタッフの能力は十分か？
- データの信頼性は保証されるか？
- 個人情報の管理体制は十分か？

利益と危険性の評価(リスク・ベネフィット評価)

- 被験者が、研究に参加することによって最善または標準的な治療を受ける権利を奪われることがないか？
- 設定された投与量は、被験者の状態に照らして、害を及ぼす、明らかに効果が出ない、と懸念される点はないか？

利益と危険性の評価(リスク・ベネフィット評価)

- プラセボや無治療が比較対照となっている場合に、これによる不利益は正当化できる範囲か？
- 研究に参加することによる危険性・不利益は、参加によって被験者本人が得られる可能性のある利益によって正当化できるか？

利益と危険性の評価(リスク・ベネフィット評価)

- 研究に参加することによる利益がない、または極めて少ない場合、被験者の危険性・不利益は、一般的に容認しうる範囲か？また、本人に利益のない研究に被験者を参加させるだけの科学的な意義のある研究か？
- 複数の群に割り振り分ける場合に、各群間の利益と危険性は均衡している
- 研究終了後に試験対象の薬剤による治療の継続が必要とされる場合、それは可能か？可能でない場合それは正当化できるか？

被験者の選定

- 被験者集団の選択は適切か？
- 特別な保護を要する弱者を含む場合、それは必要不可欠か？また、これらの人々を適格基準において除外する場合、除外することは正当か？

被験者の同意

- インフォームド・コンセントの要件は満たされているか？

研究であること・研究の目的、十分な説明、十分な理解、自発的同意、拒否・中止の権利、不利益を受けない、金銭的誘引、その他不当威圧の排除

被験者の同意

- 同意能力を欠く者が対象の場合の要件は満たされているか？

最善利益、本人意思の代弁者、親族・法定代理人、本人の理解する能力に応じた説明と理解

無償原則と補償原則

- 負担軽減費は、不当な誘引となるような額ではないか？
- 被験者の健康被害は適切に補償されるか？
- 健康被害補償の規定において、医療費自己負担分は被験者に負担させないこととされているか？被験者に負担させる場合、それは適切か？

無償原則と補償原則

- 健康被害補償の規定において、医療手当は給付されるか？給付されない場合、それは正当か？
- 健康被害補償の規定において、障害年金・遺族年金等の金銭的な補償金を提供することとされているか？提供できない場合、それは正当か？
- 薬剤との因果関係の証明については、被験者に負担を負わせることはないか？

国際共同研究(CIOMS指針に基づく)

- 相手国において適用される規制は、自国の規制と比べて著しく低い水準ではないか？その規制は、ICH-GCPの要件を満たしているか？
- 相手国の規制に従って、規制当局の許可(または当局への届け出など)、研究審査を経て行われることが前提とされているか？
- その研究を実施することが相手国・被験者にとってメリットになるか？

国際共同研究(CIOMS指針に基づく)

- 相手国の研究規制や審査の体制が自国と同水準でない場合であって、研究成果が相手国にとってすぐに利用可能なものとはならない場合には、相手国における研究の審査体制・実施体制を向上させるような配慮がなされているか？
- 臨床試験、プラセボなどの概念について、相手国の被験者の理解度に応じた説明が配慮されているか？インフォームド・コンセントの手続きにおいては、相手国の文化的背景が十分に配慮されているか？

治験審査委員会の開催前準備

- 資料配布の時間的余裕
- 論点の整理
- 事前の質問提出
- プライマリ・レビューア方式
- 治験審査委員会事務局による事前ヒアリング

プライマリ・レビューア方式

委員が交代で担当し、担当者が全般的な審査意見を述べてから全体審議に入る方法

すべての委員が均等に担当する

審議を形骸化しないようにする

PGxにおける試料のバンキングについて

今回は、ファーマコゲノミクスに関して話をさせていただきます。まずは、ファーマコゲノミクスという言葉の概念・定義に関わる話をさせていただきます。今年の1月9日にICHのE15「ゲノム薬理学における用語集」が発表されまして、ファーマコゲノミクス、ファーマコジェネティクスに関する用語については、これで一応国際的な合意ができた、ということになりました。このE15の目的は、各国において、それぞれ独自に、ファーマコゲノミクスやファーマコジェネティクスに関する指針またはコンセプトペーパーが公表されていますが、それらにおいて共通して用いられる用語に一貫して適用される定義がないことから、規制文書や指針における用語使用の矛盾、もしくは規制当局や倫理委員会、製薬企業による解釈の不一致が生じる可能性がある」ので、統一しましょう、ということです。

それによりますと、ファーマコゲノミクスはゲノム薬理学と訳され、略してPGxで、「薬物応答と関連するDNA及びRNAの特性の変異に関する研究」、ファーマコジェネティクスは薬理遺伝学と訳され、略してPGt。「薬物応答と関連するDNA配列の変異に関する研究」と定義されます。そして、領域的には、ゲノム薬理学の一部であるとされました。

この定義は明確ではあるのですが、「RNAの特性の変異に」という部分が違うだけで、どうも私にははっきりしません。これで用語の統一がとれるか、非常に心配です。そういうわけで、もうすこし内容につつこんだ定義を探してみました。例えばCIOMS国際医学団体協議会が2005年に発表しました「ファーマコジェネティクス」に関する報告があります。CIOMSというのは、WHOとUNESCOが共同で設立したNPOです。例えば、国際学会や世界医師会や日本学術会議など機関が参加しています。そのCIOMSによりますと、「ファーマコゲノミクス」が、「易罹患性、薬物発見、薬理学的機能、体内挙動、治療反応を解明するためのゲノム技術の応用」とされ、「ファーマコジェネティクス」が「薬物反応性に影響を与える薬の挙動(薬物動態)や薬の作用(薬力学)に関するDNA配列の個人間ばらつきの研究」とされます(p.2 p.119)。ファーマコゲノミクスが、全ゲノムスキャン、一塩基多型、候補遺伝子、などの薬の作用の予測因子となりうるあらゆるマーカーを分析することになりますが、ファーマコジェネティクスは、一つもしくは複数の遺伝子における塩基配列の解析を行う。

また、欧米の製薬会社21社(現在17社)によって作られているPharmacogenetics Working Groupによると、「ファーマコゲノミクス」は、1. ゲノムレベルでの解析にもとづく薬剤

開発のための研究分野、2. 薬剤開発・前臨床試験に関係する、3. 新規の画期的な薬剤開発につながる。これに対して、「ファーマコジェネティクス」は1. 個人間の薬剤に対する効果・副作用に関与する遺伝的な要因を調べる研究分野、2. 薬剤の開発・販売・処方に影響する、3. 必要な患者に必要な量の必要な薬を提供。(ゲノム医学からゲノム医療へ p. 90)

ファーマコジェネティクスよりもファーマコゲノミクスの方が、解析の範囲も適用範囲も広がっていることがわかると思います。内容を見れば、ICH E15にて、PGtがPGxの一部である、とされた理由もわかるというものです。

さて、現在問題となっているのは、ファーマコゲノミクス検討を意図した試料採取を行う臨床試験を、治験審査委員会としてどう扱うか、ということです。実際ところ、どういうケースがあり得るのか、ということを見ていきます。これは製薬協による分類です。

分類 A 治験実施時に具体的な方法と実施時期が決定されているゲノム・遺伝子解析。目的遺伝子が特定され、ゲノム・遺伝子解析の詳細及び実施時期が明確になっている場合。

分類 B 治験終了後に実施する当該薬物の評価に関連したゲノム・遺伝子解析

目的遺伝子が特定されている場合でも、実施時期が決定していない場合、目的遺伝子が特定されていないが、当該薬物の評価に関連したゲノム・遺伝子解析。例えば、CYP3A4の遺伝子多型。重篤な副作用が認められた場合、副作用の発現に関連するようなマーカー探索のための検討。

分類 C 当該薬物とは直接関係しない探索的研究

分類 A や分類 B とは異なり、当該薬物の評価とは直接関係しない探求的研究。

これは例えば、疾病関連遺伝子の探索ということになります。

これら分類に該当する解析・研究は、それぞれ個別に行われる場合もありますし、組み合わせて行われることもあります。将来的に試験デザインの選択基準・除外基準として薬理遺伝学的検査を使うプロトコールも出てくると思われますが、これは分類 A での解析ということになります。また、先日来治験審査委員会にだされていた、とりあえずバンキングしておいて、重篤な副作用が認められた場合に解析をします、というのは分類 B。これら分類 A や分類 B 目的で集めた試料を連結不可能匿名化して、分類 C として使うということ

も考えられます。もし、これを認めるのであるならば、分類 C として使うことは他事目的になりますから前もって分類 C で使用することに関してインフォームド・コンセントを得ておく必要があるのではないか、ということが言えます。ただし、「GCP 監査の観点から監査終了まではトレーサビリティを維持しておく必要がある」という意見があります(cf.製薬協ニューズレター2007.5)。これについては、承認後に匿名化コードを破棄して、それから、分類 C の解析を行う、ということが考えられます。

次に、ファーマコゲノミクス解析・研究における標準的な実施体制は、次のような図になります。ここで問題は、治験依頼者や検査機関が試料を本当に破棄するかどうかを確認できない、ということです。試料は情報が詰まった宝の山ですから、基本的には分類 C として使いたいわけです。分類 C としての使用を認めると、とにかく臨床試験を始めるときに試料を入手し、保管、分類 C として使うインフォームド・コンセントも得ておく。全部の試験でこれをやり始めたら、膨大な情報を持つバイオバンクのできあがり、ということになります。このことがよいことなのか悪しきことなのか私には判断しかねますが、問題は、分類 C として使ってイイよ、というインフォームド・コンセントの撤回をする場合に、分類 C のデータは連結不可能匿名化されているので、撤回といっても誰のデータを破棄するのでしょうか。逆に、撤回できることにすると、連結不可能匿名化が出来なくなります。したがって、撤回の権利を放棄させるインフォームド・コンセントをとる必要がある、ということになります。倫理学者の間ではこれを許すべきか論争はありますが、三省指針では連結不可能匿名化された試料については、試料を破棄しないことが出来る、とされています。

さて、治験審査の問題に話を移したいと思います。ファーマコゲノミクス解析は、遺伝子解析にあたるので、治験でなかったのならば、通常は三省指針の支配を受けることになり、医学部の生命倫理委員会での審査となります。しかし、ファーマコゲノミクス解析を含むプロトコルが治験でのものであるならば、治験ですので、当然のことながら、薬事法及び GCP の支配のもとにあり、当治験審査委員会での審査になります。同じ遺伝子解析であっても、支配している法律・ガイドラインが異なりますので、例えば、同意説明文書に含まれるべき記載事項などの点で、大きな差となります。これについては、お配りした資料の通りです。

ちなみに、CIOMS の報告書には、13 の項目が説明文書に含まれていなければならない、とされています。実際に、ファーマコゲノミクスの解析をすると謳っている治験の同意説