

	評価項目	評価	コメント
20	治験審査委員会で審査した上で、臨床試験の結果を他の機関へ提供する可能性があること	<input type="checkbox"/> 優れる <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 修正 <input type="checkbox"/> 該当せず	
21	個人情報の取り扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること	<input type="checkbox"/> 優れる <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 修正 <input type="checkbox"/> 該当せず	
22	特許権に関すること（当該臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先）	<input type="checkbox"/> 優れる <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 修正 <input type="checkbox"/> 該当せず	
23	被験者及び代諾者の希望により、他の被験者の個人情報保護や臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、臨床研究計画及び臨床研究の方法についての資料を入手または閲覧することができること	<input type="checkbox"/> 優れる <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 修正 <input type="checkbox"/> 該当せず	
24	同意文書には説明者、説明日、説明医師の署名欄、被験者の署名欄がある	<input type="checkbox"/> 優れる <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 修正 <input type="checkbox"/> 該当せず	

	評価項目	評価	コメント
25	全体を通して一般の人が理解できる内容と表現方法である	<input type="checkbox"/> 優れる <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 修正 <input type="checkbox"/> 該当せず	

資料 6

『PGxにおける資料のバンキングについて』(改訂版)

ファーマコゲノミクスの定義について

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(略してPGx)は「ゲノム薬理学」と訳され、「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(略してPGt)は「薬理遺伝学」と訳され、「薬物応答と関連するDNA配列の変異に関する研究」と定義されました。そして、領域的には、PGtはPGx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っ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¹⁾。ファーマコゲノミクスは、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、他方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のです。

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」については、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、とされ、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、するとされています²⁾。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この定義でよくわかると思います。このような理由で、ICH E15は、PGtがPGxの一部であ

¹⁾ 国際医科学評議会(CIOMS)、津谷喜一郎監訳『ファーマコジェネティクス 薬物治療の改善を目指して』(2005、テクノミック) p. 2

²⁾ 中村祐輔『ゲノム医学からゲノム医療へ』2004、羊土社、p. 90

る、としたのです。

医学的な意義

これらの研究が、実際にどういった医学的な意義を持つか、という点について簡単に説明しておきます。個人の遺伝的多様性や薬物反応性について研究することで、薬の発見、開発、使用における進歩、さらには薬の有効性を改善し安全性を向上させる可能性がある、というのがこれらの技術の医学的な意義です。患者が薬にどのように反応するか、有害事象を経験するかどうかを理解できれば、疾病の治療や予防のターゲットを絞ったアプローチが出来るようになります。また、こうした情報の利用により、ある治療的介入からもっとも大きなあるいは最も少ない利益を受けると予想されるサブグループ、さらには、被害を被ると考えられるサブグループをそれぞれに、遺伝的に特定できるようになると考えられています。

この説明では、ファーマコゲノミクスとファーマコジェネティクスとを厳密に区別していませんが、基本的には、ファーマコジェネティクスが個別化医療、ファーマコゲノミクスが層別化による創薬に力点がある、と考えてよいのではないのでしょうか。

倫理的な問題

倫理的な問題としては、研究に関わる問題と、診療においてこの技術を使う場合の問題がありますが、ここでは研究に関わる倫理問題について紹介します。

ここで重要な問題があるのですが、法学・倫理学において、「遺伝子例外主義」という考え方があります。これは、「遺伝情報は、特別な保護又は格段の例外的取扱を受けるに値するほど他の医療情報とは異なる」と考える立場を表す言葉です。例えば、DNAをわれわれの将来を占う「未来の日記」と位置づけ、その高度のセンシティブ性(機微性)を重視するわけです。後述するように、この立場が遺伝子決定論にコミットしているかどうかは、一つの論点となります。

このような立場に対して、プライバシーを専門とするアメリカの論者たちが、否定的な態度を示しています。1. 突き詰めて考えれば、遺伝情報は他のセンシティブな医療情報と本質的には異なるものではない(遺伝情報といわれるものの中には、他の医療情報よりもセンシティブ性の低いものが少なくない)。2. 遺伝情報にのみ着目するよりも、他の医療情報を含めた包括的なプライバシー保護のあり方を模索した方が公正かつ効率的である、と考えます。彼らによれば、遺伝学研究の発展が従来のプライバシー理論に提起する新たな問題など何もない、ということになります。

各国の遺伝子に関する立法でも、遺伝子例外主義に立つ立法もあればそうでない立法もあるわけです。日本における三省指針は、どちらかというと遺伝子例外主義に立っていると言えられると思います。今回紹介していきます、CIOMSのファーマコジェネティクスに関する報告書は、明示的に遺伝子例外主義を否定しています。ただ、問題は、遺伝子例外主義は遺伝子決定論の概観を持っていますが、遺伝子決定論が破棄されたとしても遺伝子例外主義を維持することは可能ですので、遺伝子例外主義と遺伝子決定論は、必ずしも結びつく概念ではありません。いずれにしても、遺伝子決定論はむやみに遺伝に対する偏見を助長している考え方ですので、これは破棄されるべきでしょう。

COIMSの考えでは、あるデータは、それが遺伝データだから保護されるべきなのではなく、

データの内容(information content)によって、保護のレベルを変えられるべきだとされます。遺伝データの内容の違いについては、例えば、予的中率(predictive value)が高い単一遺伝子疾患の情報は高度に保護されるべきですが、予的中率が中程度の、家族性疾患における疾患原因のマーカ、例えば家族性乳ガンにおける BRCA の 1/2、また、予的中率が未知である、薬理遺伝学的なデータとでは、どれも遺伝データですが、予的中率が異なっており、保護するレベルも変えた方が合理的ではありませんか、というわけです。予的中率が高い遺伝データへの保護を、遺伝データ一般へと広げて適用するというのは、合理的ではなく、遺伝子決定論という誤った認識を人々に広めてしまい、ついには遺伝を根拠にした差別を助長する。このように考えられています。

CIOMS の見解

以下では CIOMS のファーマコジェネティクスに関する見解を紹介してゆきます。報告書を読む限りでは、ファーマコジェネティクスとファーマコゲノミクスとを厳密には区別していないようなので、この区別についてはここでは無視します。

CIOMS は、自己決定の原則から、薬理遺伝学的研究への参加はボランティアでなければならないとします。また、主たる臨床研究への参加から独立したものであるべきだともいっています。ただし、これから研究が進み、臨床研究への選択基準とか除外基準を設定する際に薬理遺伝学的検査に基づいて選択する場合には、主たる臨床研究と薬理遺伝学的検査への参加は一体のものなので独立したものにはならないわけです。

各論として、CIOMS は以下のことを指摘しています。

1. 情報保護 confidentiality

患者は、自分の薬理遺伝学的検査結果へのアクセスを有するのが誰なのかを告知されなければならない。

アクセスを許された人たち以外が検査結果にアクセスすることはないことを、保証されなければならない。

特に、複数の研究グループ間あるいは国を超えたサンプルの共有ややりとりについては、国際法・国内法や慣行が遵守されなければならない。

2. インフォームド・コンセント

CIOMS の見解では、薬理遺伝学検査を伴う薬理遺伝学的研究については個別にインフォームド・コンセントをとるのが標準的になっています。臨床研究であっても日常的な医学検査や医療処置が施されるが、それらについては別途同意の署名を要請しないのにもかかわらず。

なぜ、遺伝検査については別途同意をとっているのか。一つには、薬理遺伝学的検査から得られる情報が他の医学検査から得られる情報とはカテゴリーが違うからだ、という理由が挙げられますが、CIOMS は遺伝子例外主義をとりませんので、これは「正当性を欠く」と論じています。

2つめには、ほとんどの薬理遺伝学的検査の意味は多くの場合不明確であるが、ときおり重要な情報が含まれていることがあり得るから。3つめには、倫理委員会が別個のインフォームドコンセントを求めているから。これはつまり、薬理遺伝学的検査を承認しない場合でも、主たる臨床研究の方さえ承認すれば研究を進めることが出来るということになります。

CIOMS によれば、選択基準や除外基準に入ってくるようになれば、別個のインフォームドコンセントをとるのではなく、単一のインフォームドコンセントへとシフトするだろうということです。その際に文書に記載すべきこととして、以下の項目を挙げています。

- 1)明確な論拠の提示
研究を実施する正当性を述べる。
- 2)サンプルを使用する研究の領域
単一のプロトコールに特定された診断、適応、医療に限定して使用するのか、考えられる全ての適応の研究に使用するのか。また、特定の遺伝子多型を分析するのか全ゲノムスキャンをかけるのか。
- 3)サンプルの保管期間
- 4)サンプルコーディング
どのレベルで匿名化するのか「識別可能」「シングルコード化」「ダブルコード化」「連結不可能匿名化」「匿名」。匿名化されたデータは、探索的研究においては価値があるかもしれないが、規制当局の監査とか対象者に研究成果を伝えるということが出来なくなる。
- 5)サンプル撤回のオプション
ただし、サンプル撤回のオプションをつけるということは、連結不可能匿名化が不可能となるので、法や倫理の専門家でも議論が分かれている。
- 6)患者その他の人々に期待される利益
現在のところ、仮説検証もしくは仮説探索の段階であり、薬理遺伝学的検査による患者の利益はまだこれから。インフォームド・コンセントではこの点が明記されるべき。
- 7)潜在的リスク
サンプル採取の際に生じる一般的なリスク(採血失敗とか)と、プライバシーの侵害に関わるもの。これらのリスクについてインフォームドコンセントでは明記されるべき。
- 8)研究結果の取扱と参加者のアクセス
インフォームド・コンセントでは、薬理遺伝学的検査の結果が参加者に伝えられるか否かが明記されるべき。いまのところ、薬理遺伝学的検査の結果を伝えることはあまり意味がない。また、連結可能匿名化していたらフィードバックは不可能。たとえ検査結果のアクセスが出来ることになっていたとしても、「知りたくない権利」についてはインフォームド・コンセントに記載されるべき。また、個人の結果を津たる場合には、データの誤った解釈や誤用によるリスクに参加者を曝す危険性がある。
- 9)サンプル利用から生まれた知的所有権の扱い
CIOMS の態度としては、臨床研究は利他主義にもとづくのだからこの議論は不適切。インフォームド・コンセントのプロセスや文章でもこの点が明確にされるべき。
- 10)サンプルの所有と管理責任
いろいろ意見があるが、CIOMS としては、サンプルを所持するものが誠意を持って管理責任を持つべき。インフォームド・コンセントでは、サンプルの所有と管理責任の詳細が、適切に明確にされるべきである、とされる。
- 11)データの所有と管理責任
データから得られるかもしれない潜在的な知的所有権についての取り決めも含め、インフォームド・コンセントにおいて、データの所有と管理責任が明確に記述されるべき。

12) サンプルとデータへのアクセス

サンプルとデータは、分析、保存、監査の追跡、第三者、規制当局への提出、といったことに使われる。こういったことについてインフォームド・コンセントは記載すべき。

13) 研究者の責務

参加者に身体的な害やその他の損害が及んだ場合、研究社ないしスポンサーにどの程度の責任が問われるのか明確にすべき。インフォームド・コンセントには、対象者は代諾者に、その法的権利を放棄もしくは放棄させるように見える表現、責任の免除を意味するように見える表現が含まれるべきではない。

以上の CIOMS の考え方は、遺伝子例外主義には立っていませんので、遺伝に関わる問題だから特にどうこうではなく、当該情報がどの程度に sensitive であるのか、ということが重要だ、というわけです。振り返って、我が国では遺伝子解析の問題は三省指針が関わってきます。ところが、治験は三省指針の対象外ですので、実際のところは、薬事法・GCP との関係が問題となるわけです。さらに GCP では、薬理遺伝学的検査について明記されていません。したがって、どうやって扱えばよいのかははっきりしていないわけですが、これに対して米国では FDA が、Guidance for Industry 「ファーマコゲノミクスデータの提出に関する企業向け指針」を 2005 年 3 月に発表し、かつ「医薬品と診断法の同時開発に関するコンセプト・ペーパー」を 2005 年 4 月に発表しています。この指針はファーマコゲノミクスの倫理問題に関する指針ではなく、ファーマコゲノミクスのデータを IND や NDA でつかう場合に従うべき手順を明らかにしたものです。

製薬協の指針について

日本では、2005 年に日本製薬工業協会が「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクス実施に際し考慮すべき事項(案)」を発表し、さらに、2008 年 3 月 14 日には「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクス実施に際し考慮すべき事項(暫定版)」を発表しました。行政においては、一度 2005 年にファーマコゲノミクスを利用しているかどうかについての情報収集をしましたが、それっきりといった状態です。

このような状況の中、治験審査委員会でどのように対応してゆくかは、大変難しい問題です。実際ところ、どういうケースがあり得るのか、ということを見てゆきます。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
ex. 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索的研究。
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、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。

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資料を本当に破棄するかどうか、の確認のしようがない、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る、ということです。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。

倫理審査上の問題

審査の際にファーマコゲノミクス解析はどのような問題があるのでしょうか。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事項などの点で、大きな差となります³⁾。治験審査委員会としてはどのように対応することが出来るのでしょうか。一つは、治験なのだから、ファーマコゲノミクス解析についてもこれまで通りの、薬事法・GCPで審査する、という立場が考えられます。この立場では、バンキングされている試料を使う際には別に審査をするはずであり、その審査の際には三省指針に支配されるので、インフォームド・コンセントは三省指針レベルで行うことになります。第二には、ファーマコゲノミクス解析の同意書については、三省指針の主旨に添って審査するということが考えられます。この立場でも、インフォームド・コンセントは三省指針レベルで行うことになります。第三には、治験レベルでの審査を行い、そもそもファーマコゲノミクス解析を認めないということが考えられます。この立場では、これから選択基準・除外基準にファーマコゲノミクス解析が入ってきたときに、対応できないという問題があります。

³⁾ 粕谷晴子, 津谷喜一郎, 小池竜司, 治験プロトコルと同意説明のための説明文書におけるファーマコジェネティクス情報の記載の現状, 第28回日本臨床薬理学会年会, 2007.11.30, 宇都宮, 臨床薬理 2007; 38 Suppl: S263.

ファーマコゲノミクスと 遺伝子例外主義—現状報告—

臨床試験部
2008/03/17

ICHのE15「ゲノム薬理学に おける用語集」

用語の定義が一貫しないので、解釈の不一致が
生じる可能性

統一へ

定義

- ・ ファーマコゲノミクス＝ゲノム薬理学 (PGx)
「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＝薬理遺伝学 (PGt)
「薬物応答と関連するDNA配列の変異に関する研究」 PGxの一部

医学上の意義

- ・ 薬の発見、開発、使用における進歩
- ・ 薬の有効性を改善し安全性を向上させる可能性
- ・ 疾病の治療や予防のターゲットを絞ったアプローチ
- ・ 最も大きなあるいは最も少ない利益を受けると予想されるサブグループを遺伝的に特定

単純化すると

- ・ ファーマコジェネティクス
→個別化医療
- ・ ファーマコゲノミクス
→層別化による創薬

反遺伝子例外主義

- ・ つぎ詰めて考えれば、遺伝情報は他のセンシティブな医療情報と本質的には異なるものではない
- ・ 遺伝情報にのみ着目するよりも、他の医療情報を含めた包括的なプライバシー保護のあり方を模索した方が公正かつ効率的

遺伝子例外主義 2

- 三省指針→遺伝子例外主義
- CIOMS, Nuffield Council
→反遺伝子例外主義
論争は、こちらが有力

遺伝子決定論

- 遺伝子決定論が破棄されたとしても遺伝子例外主義を維持することは可能

すなわち

必ずしもこの両者が一致するわけではない

predictive valueの差

- 予想的中率高→単一遺伝子疾患
- 予想的中率中→家族性腫瘍
- 予想的中率低→薬理遺伝学

保護するレベルを変えるのが合理的
全部同じだと、遺伝子決定論を広めてしまう

CIOMSの見解

- 今のところ、薬理遺伝学的検査への参加は、主たる臨床研究から独立している
- 選択基準、除外基準に将来取り入れられるかもしれない→一体化

各論 情報保護

- 患者は、自分の薬理遺伝学的検査結果へのアクセスを有するのが誰なのかを告知されなければならない
- アクセスを許された人たち以外が検査結果にアクセスすることはないことを、保証されなければならない

インフォームド・コンセント

別個にインフォームド・コンセントをとるべきか？

- 薬理遺伝学的検査から得られる情報が他の医学検査から得られる情報とはカテゴリーが違うから？

正当性を欠く

インフォームド・コンセント

- ほとんどの薬理遺伝学的検査の意味は多くの場合不明確であるが、ときおり重要な情報が含まれていることがあり得るから。

インフォームド・コンセント

- 倫理委員会が別個のインフォームドコンセントを求めているから。

薬理遺伝学的検査を承認しない場合でも、主たる臨床研究の方さえ承認すれば研究を進めることが出来る

文書に記載すること

- 明確な論拠の提示
- サンプルを使用する研究の領域
- サンプルの保管期間
- サンプルコーディング

文書に記載すること 2

- サンプル撤回のオプション
- 患者その他の人々に期待される利益
- 潜在的リスク
- 研究結果の取扱と参加者のアクセス

文書に記載すること 3

- サンプル利用から生まれた知的所有権の扱い
- サンプルの所有と管理責任
- データの所有と管理責任
- サンプルとデータへのアクセス
- 研究者の責務

日本と海外の対応

- 治験は三省指針の対象外
→ 薬事法・GCPとの関係が問題となるが、明記なし

FDAの場合

- 「ファーマコゲノミクスデータの提出に関する企業向け指針」(2005.3)
- 「医薬品と診断法の同時開発に関するコンセプト・ペーパー」(2005.4)

ファーマコゲノミクスのデータをIND・NDAで使う場合に従うべき手順を明らかにした
倫理問題についてはほぼ記述なし

19

日本の場合

- 日本製薬工業協会「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクス実施に際し考慮すべき事項(案)」(2005)
- 厚労省による情報収集(2005)

20

あり得る対応

- 三省指針は治験を対象にしていなが、審査の場面では尊重する？
- ファーマコジェネティクスは認めつつ、ファーマコゲノミクスは認めない
- 治験のインフォームドコンセントと遺伝子解析のインフォームド・コンセントを分けてとる

21

『同意説明文書の審査1：同意説明文書のあるべき構成』

今回から、厚労省の主催で2008年3月1日に行われました、治験・臨床研究倫理審査委員研修の内容について数回に分けてご紹介いたします。この研修会には当治験審査委員会から横須賀委員長と北田副委員に出席していただきました。今回は、その際の資料を基に話を進めます。当治験審査委員会でも、2月に「審査の際の要点について」ということで話をしました。そこでは、まず同意説明文書を読みましよう、それが読みやすいのであればそれはよいプロトコルであるということ。そして次に、説明文書を読んで得られた情報を基に研究計画書を読んでいきましよう、という Johns Hopkins の話をしました。また、審査をする際のポイントを列挙しました。今回は、その列挙しただけだったポイントについてもう少し詳細に話すことにいたします。厚労省主催の研修では、アルツハイマーに関するプロトコルと肝ガンについてのプロトコルを使って説明をしていました。どのように説明が行われたかと言いますと、実際に審査を通過したプロトコルと、そこから必要な情報を間引いたプロトコルの2つを用意し、研修の前に、劣化した方のプロトコルを参加者に渡しておきます。そして、そのプロトコルのどこがまずいのかを予習してきてもらう。研修当日は、グループでどこがまずいのか議論をして、その後、講義という形で、劣化したプロトコルのどこがまずかったのかを講師が説明する、という形式をとっています。

この厚労省の研修におきましても、まず、説明文書を読みましようといわれています。それがよくかけていたら、「病気の説明、目的、方法、利益」の全貌がわかるはずだ、ということ。次にプロトコルの要約を読む。これで、研究で行うことの概要を把握する。最後に本文を読む。このような読み方が、推奨されています。以前お配りしました John Hopkins Medical Institutions での読み方と同じです。

今回は、このようにまず読むべきだとされる、説明同意文書について厚労省の研修をもとに進めていきます。

そもそも、説明文書は何のために必要なのか？ということですが、これは、このスライドで書いてあるように、患者さんが説明を受けた後、家や病室で、一人もしくは家族で、治療や試験の内容を理解して受けるかどうかを決めるための文書です。

このような目的のために説明文書はあるわけですから、あるべき説明文書は、まず「わかりやすいこと」「読みやすいこと」「必要なことが書かれていること」これが重要になってきます。

しかし、ここで言う、わかりやすいとか読みやすい、というのは具体的にどういうことを指しているのか。厚労省の研修では、「わかりやすさ」については、「段落で構成されているか」「言いたいことを頭出ししているか」という点を指摘しています。また、「読みやすさ」については、「読み手の知っている言葉で具体的に」書いてあるか、「図や画を使っているか」「文書のレイアウトを工夫しているか」といった点を指摘しています。形式面での読みやすさ、これを指摘しているわけです。

次に重視しているのは、うまく「論理が組み立てられている同意説明文書であるのか」という点です。今回は、以前千葉大学病院で行いましたピタバスタチンとアトルバスタチンとを比較する臨床試験の説明文書を例として説明します。(このプロトコルは、ピタバスタチンとアトルバスタ

チンのランダム化比較試験です。)論理を組み立てるとは、「どういう目的で研究を行うか」「なぜそれを調べなければならないのかの理由・背景」「具体的な方法はなにか」「研究を行った結果どうなるか」ということを論理的に構成するということです。例えば、「研究目的」については「ピタバスタチンとアトルバスタチンのどちらがよいか調べる」ですし、「なぜそれを調べる必要があるのか」については「それぞれの症例にどのスタチンを選択すればよいのか十分わかっていない」からです。「具体的な方法について」は、「ピタバスタチンとアトルバスタチンをランダムに割り付け、血清脂質に対する臨床的效果と有害事象・副作用発現率を比べる」です。さらに、「試験を行った結果どうなるか」については、「どちらがより安全で効果があるのかがわかる」というわけです。これらを論理立てて書いてあるのか。

次に、「必要なこと」が論理的に書いてあるか、ということが問題となります。ここでいう、必要なこととは、研究の目的・内容、リスク・ベネフィット、コスト、オールタナティブを指します。それぞれインフォームド・コンセントで重要になってくる項目です。

それではピタバスタチンの事例で、あらずじにどのようにして肉付けしてゆくかということを示しているのが次の2つのスライド10と11になります。少なくとも同意説明文書の中にはこのようなことが確実に書かれているべきです。先ほどの、目的・背景・方法・意義のそれぞれに肉付けされているということがわかると思います。

さて、以上述べてきた「必要なこと」ですが、これは過不足なく書かれる必要があります。前回のIRBで鈴木委員から同説文書が長くなっているというご指摘がありました。ここでも、説明文書の量は十数頁が限度だとされています。それから、これは当院の方針とは異なるのですが、この研修では、「臨床試験とは」「薬の開発とは」といったことで冒頭の数頁を費やすのはナンセンスだとしています。ナンセンスどころか、重要なことが頭に入らないので害ですらあると。しかしながら、当院では、「臨床研究とは」何かについて9行ほど説明をしています。これについては数ページに及ぶものではなく、過不足ない説明となっていますので、これからも説明文書に入れてゆくべきだと考えます。

次に、研修では、「比較」「ランダム」とかそういう言葉についてきちんと説明しなさい、ということが挙げられています。たとえば、「ピタバスタチンとアトルバスタチンを比較する」といった表現ではなく、「どちらの治療法がどれくらいよいのか、もしくは同じくらいなのかを調べる」と書くべきであります。また、ランダム化についても、「ピタバスタチンとアトルバスタチンのどちらかに振り分けられます」だけではだめだと、されています。というのも、これだけだと、なぜ自分で治療を選択できないのか、どうやって割り付けられるのかわからないからです。したがって、例えば、「あなた自身や担当医師が治療法を選ぶと、その意思が影響して比べたい治療法の患者さんの特徴に偏りが生じてしまい、正しい臨床試験の結果を得ることが出来ません。」とか書くことが必要です。

「二重盲検」についても、「患者さんと担当医師が、どちらを使用しているかわからない状態を意味します」だけではだめで、なぜそういう状態にしなければならないのかという理由を説明しないとダメだとされています。

ランダム化や二重盲検については、同意説明文書にその方法は説明してありますが、なぜそのような手順を踏まなければならないのかについての理由が書かれていない場合があります。このあ

たりも審査をしていただく際に気をつけて見ていただきたいところです。

以上紹介してきましたことは、プロトコル・同意説明文書を作成する際に気をつけるポイントでもあります。これは同時に、審査する際にも気をつけるべきポイントでもあります。ただ、審査する際と、作成する際との違いがあるとすれば、審査は、基本的には「問題あり・なし」を判断する場であって、改定案自体を書く場ではない、ということです。審査して保留するなり、条件付き承認をするなりによって、申請者に書き直させるということが審査委員会の役割です。ただ、書き直させるといっても、漠然と、「背景の記述が足りない」とか「説明文書がわかりにくい」といったコメントでは、申請者もどこを直してよいのかわかりませんので、一定の指示は必要であるといえます。

以上、同意説明文書を審査する際のポイントについて少し詳しく見てきました。

次回は、試験における「リスクとベネフィット」をどのように同意説明文書の中で記述し説明すべきであるのかというポイントについて、厚労省の研修を参考にご紹介する予定です。

同意説明文書の審査 1 厚労省研修会より

臨床試験部
2008/04/21

1

厚労省による研修会

- 治験・臨床研究倫理審査委員研修
2008年3月1日 @国立がんセンター
- 当院でも「審査の要点について」研修
- まずは、説明文書。次に研究計画書。

2

研修形式@gんセンター

- アルツハイマーと肝ガンについてのプロトコルを使用
- 審査されたプロトコルと劣化させたプロトコルとの比較検討
- 予習→グループ討議→講師による講義

3

まず説明文書を読む

- プロトコルの読み方
 - まず、説明文書を読む
 - そこに「病気の説明、目的、方法、利益」が書かれている。全貌がわかるはず。
 - 要約を読む
 - 本文を読む
- Johns Hopkinsの場合と同じ

4

説明文書は何のために必要？

- 誰が: 患者さんが
- いつ: 説明を受けたあと
- どこで: 家で、病室で
- どんなふう: 一人で、家族で
- 何のために: 治療や試験の内容を理解して受けるかどうかを決めるために

5

あるべき説明文書

- わかりやすい
- 読みやすい
- 必要なことが書かれている

6

わかりやすい・読みやすい

- わかりやすさ
 - 段落で構成されているか
 - 言いたいことを頭出ししているか
- 読みやすさ
 - 読み手の知っている言葉で具体的に
 - 図や画を使っている
 - 文章のレイアウトを工夫している

内容は当然として、こうした形式にも注意

7

論理の組み立て

- あらすじがわかるように組み立てる
 - なにについてどうするか(目的)
 - ビタバスタチンとアトルバスタチンのどちらがよいかを調べる
 - 調べる理由(背景)
 - それぞれの症例にどのスタチンを選択すればよいのか十分わかっていない。
 - 具体的に何をするか(方法)
 - ビタバスタチンとアトルバスタチンをランダムに割り付け、血清脂質に対する臨床的効果と有害事象・副作用発現率を比べる
 - 試験を行った結果どうなるか(意義)
 - どちらがより安全でかつ効果があるのかわかる

8

必要なことが書いてある

- 目的・内容
- リスク・ベネフィット
- コスト
- オールタナティブ

9

論理に肉付け

- <病状>
高脂血症:スタチン系薬剤による治療が適応になる
- <治療の必要性>
高脂血症が動脈硬化のリスクファクターになる。
- <調べたい課題>
ビタバスタチンとアトルバスタチンの効果と副作用とを比べる。
- <試験の方法>
ビタバスタチンとアトルバスタチンをランダムに割り付ける。
- <内容>
ビタバスタチンもしくはアトルバスタチンの内服投与前後の効果・安全性を比較検討する

10

論理に肉付け 2

- <ランダム割り付け>
どちらになるかはランダムに決まる
- <オールタナティブ>
この試験に参加しないときの治療は…。
- <参加の利益>
本人は特になし、将来の患者さんのため
- <その他人権保護に必要な項目>

11

必要なこと

- 過不足なく。十数頁が限度。
- 「臨床試験とは」「薬の開発とは」などの説明はナンセンス。有害ですらある。
(←これには疑問)。

12

言葉の説明が入っているか

- 「ビタバスタチンとアトルバスタチンを比較する」ではダメ
→「どちらの治療がどれくらいよいのか、同じくらいなのかを調べる」
- 「ビタバスタチンとアトルバスタチンのどちらかに振り分けられません」ではダメ
→「あなた自身や担当医師が治療法を選ぶと、その意思が影響して比べたい治療法の患者さんの特徴に偏りが生じてしまい、正しい臨床試験の結果を得ることが出来ません。」

13

審査委員会の役割

- 審査した結果としてプロトコル・説明文書が改善されることはあるが、それらをよくすることが目的ではない。

「問題あり・なし」を判断する場。

なぜ問題ありなのかを説得する論理は必要かもしれない

14

『同意説明文書の審査2：同意説明文書におけるリスクの説明』

前回は、2008年3月1日に行われました厚労省主催の臨床研究倫理審査委員研修から、同意説明文書のうちプロトコルの読み方及びプロトコルの構成に関わる審査ポイントについてご紹介いたしました。

前回審査委員会終了後、同意説明文書を「国語」の問題に還元してしまうのは、同意説明文書の位置づけからするとポイントをはずしているのではないかと、とのご指摘を鈴木委員より頂きました。例えば、同意説明文書の論理の構成だとか、段落を分けて書くこととか、図や絵を使っているか、といったことが同意説明文書で重要だと研修で触れられていました。そういうわけで、確かに、今回の研修では、被験者に情報を「伝える技術」をいかに磨くか、というところが重視されています。

なぜこのような研修になったかといいますと、私見ではございますが、そもそもGCPの第51条にて、同意説明文書に記載すべき事項に関しては決まっているということがあります。これは16項目に亘って絶対的必要記載事項が列挙されているのです。例えば、「治験の目的」「治験の方法」「予想される利益・不利益」といったことを含まなければならないとされています。したがって、今回の研修のポイントは、同意説明文書に何を含まなければならないか、ではなく、含むべきことをいかに伝えるか、ということにあったわけです。特に、講師の先生はもともとCRC職の方で、含むべきことはとうぜん皆知っているに決まっているという、前提からお話をされたというの、あるかもしれません。倫理委員が必ずしもGCPを読んでいるわけではないのですが、ちなみに、CRCたるもの、この16項目についてはすべて覚えざるをえないということです。

以上のことはさておきましても、問題の位相としましては、GCPで列挙されていることで十分なのか、という問題もあります。GCP51条の16号で、「当該治験に係る必要な事項」を記載しなければならないという、一般条項が含まれています。例えば、いわゆる「運用GCP」では、この16号で含むべき事項として「治験に参加する予定の被験者数」とか「被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容」といったことがあげられています。これは限定列挙ではないでしょうから、ほかにも含むべき事項を治験審査委員会で要求していくことは可能ですし、実際、PGx等に関して考えてゆくにあたっては、なにかしら、現行GCPが要求している以上のことを説明すべきであると、私は考えますが、すくなくとも、厚労省の研修会ではこの辺りは問題とならなかった、ということでございます。

さて、以上が当治験審査委員会における前回の研修で鈴木先生にご指摘いただきましたことの一部についての応答でした。

今回は、同意説明文書のなかにもりこまれるべき「必要な情報」で記述が難しいとされる「リスク」と「利益」についてです。先ほども述べましたように、予想されるリスクと利益は、GCPが要請している必要記載事項であります。これをどのように説明してゆくか、ということが問題となります。

前回は、なぜ同意説明文書が必要であるか、ということをお話しましたが、今回も、なぜリスクを