

トランスレーショナルリサーチにおける倫理性の担保について

小田 英世 Eisei Oda e_oda@tri-kobe.org

小野寺 理恵 Rie Onodera

福島 雅典 Masanori Fukushima

(財)先端医療振興財団臨床研究情報センター臨床試験運営部 <http://www.tri-kobe.org>

京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部 <http://www.kutrc.org>

■ 遺伝子治療による初めての死亡症例

1999年9月14日、ペンシルバニア大学研究チームによる先天性代謝疾患に対する遺伝子治療臨床研究において18歳の男性被験者が死亡した(Nature 401, 517-518; 1999)。FDAは直後の調査により18項目の違反を認め、同大学で進行中の5つの臨床試験を中止させた(Nature 403, 354-355; 2000)。その後、同大学は遺伝子治療臨床研究からの撤退を表明し、主任研究者はあらゆる臨床試験への参加資格を失った(Nature 405, 497; 2000)。さらに、研究チームと倫理学者は被験者遺族に訴えられた(Washington Post, Sep 19; 2000)。

■ 臨床研究実施上の問題点と対応策

死亡症例の治療開始以前に発生した同治療による重篤な肝障害がFDAへ報告されておらず、加えて、サルでの死亡事例についても被験者には知らされなかった。さらに、研究プロトコルには登録後の血中アンモニア濃度の変動に応じた治療の延期・中止の規定がなかったため、症例は登録後の濃度上昇にもかかわらずに治療が開始された。

もし、正確な有害事象情報が迅速にFDAに報告され、試験製品の概要書に反映されていれば、研究は早期に中止されたであろう。もし、被験者への説明文書に動物実験と臨床研究の結果が正確に記載されていれば、被験者遺族は研究者を訴えなかったかもしれない。もし、血中アンモニア濃度による治療の延期・中止規準がプロトコルに規定されていれば治療は開始されなかったであろう。

トランスレーショナルリサーチ(TR)を行う研究者が、これらの「もし」から学べることは多い。

■ トランスレーショナルリサーチを行うために研究者ができること

試験製品の概要書、プロトコル、説明・同意文書、重篤な有害事象報告マニュアルはTR実施のための必須文書である。これらの文書を準備せずに行ったTRは正規の研究とは認められない。

我々はこれまでに8件の再生医療TRの支援経験を持つ(上記URL参照)。いずれにおいても、研究者は我々と共に5回以上のプロトコル検討会と6ヶ月から1年にわたる作業

を行い、必要文書を準備した上で TR を開始している。

■ 日本における倫理審査委員会の重要性

ペンシルバニア大学の事例は大きな社会問題となり、NIH は失われた国民の信頼を取り戻すために監視体制を強化し (Nature 403, 237; 2000, Nature 404, 5; 2000) その影響は遺伝子研究に関わる多くの研究者に及んだ。影響の大きさを考慮すれば、FDA が企業主導だけではなく研究者主導の臨床研究に対しても課している臨床研究実施申請 (IND) も合理性を持つ。FDA は研究開始後に発生した重篤な有害事象情報を収集し、特に遺伝子治療に関してはその情報を一般に公開している (Nature 409, 442; 2001)。

現時点においては日本の研究者主導 TR について米国の IND に対応するようなシステムは存在しない。日本の TR を監視、監督できる組織は、各医療機関の倫理審査委員会のみである。この状況を踏まえ、厚生労働省による「臨床研究に関する倫理指針」を補うために、我々は他の TR 実施施設と協力し「トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理指針 (臨床評価 31(2), 487-495; 2004)」を作成し、公開した (上記 URL 参照)。今後すべての TR は本指針を遵守することが望まれる。