

## 2. 医の倫理とトランスレーショナルリサーチ

小野寺理恵<sup>\*, \*\*</sup>・小田 英世<sup>\* (1)</sup>・福島 雅典<sup>\*\* (2)</sup>

Onodera Rie Oda Eisei Fukushima Masanori

<sup>\*</sup>財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター 臨床研究運営部 <sup>(1)</sup>主任研究員

<sup>\*\*</sup>京都大学医学部附属病院 探索医療センター 検証部 <sup>(2)</sup>教授

### Summary

医師主導臨床研究であるトランスレーショナルリサーチ (TR) は、薬事法下で行われる治験とは対照的に、その科学的及び倫理的な質は個々の研究者任せの状態となっており、各施設の倫理審査が事実上唯一の監視・監督機構である。2003年7月、厚生労働省から「臨床研究の倫理指針」が通知されたが、これのみで十分な被験者保護が達成できるかは疑問の残るところである。そこで、TRの質を高めるため、TRを推進する5大学1研究機関による討議がなされ、合意のもと「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審査指針」が2004年4月1日から施行された。本稿では、TR先進国の米国が経験した2件の死亡事例とその後の対応を紹介し、ヘルシンキ宣言を参照しながらTR実施に際しての倫理上の留意点について考察する。

### はじめに

ここ数年で京都大学医学部附属病院、東京大学医科学研究所附属病院をはじめとする大学病院を中心とした探索医療のための施設が次々と設立され、2003年には全国のトランスレーショナルリサーチの基盤整備を目的に財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター (TRI) が活動を開始した。さらに、2004年度からは文部科学省と厚生労働省の共同プロジェクトである「第3次対がん10か年総合戦略」<sup>(1)</sup>がスタートし、TRIにおいて「がんトランスレーショナル・リサーチ事業」<sup>(2)</sup>10課題

を支援することになった。これまで欧米と比較し、日本の研究者主導臨床研究の遅れが指摘されてきた<sup>(3)</sup>が、ようやく日本においても、アカデミアによる基礎研究の成果を、アカデミアの手で臨床応用に結びつける臨床研究 (トランスレーショナルリサーチ: TR) の基盤が整備されてきた。今後多くの研究者主導臨床試験が行われると期待される。

TRの実務基盤が整備される一方、TRに関する日本の規制環境は未熟であると言わざるを得ない。新医薬品等の製造承認申請を目的とした臨床試験 (治験) が薬事法及び医薬品の臨床試験の実施

《略語一覧》

TRI (財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター) TR (トランスレーショナルリサーチ)

に関する基準 (good clinical practice:GCP) の枠内で行われるのに対し, TR は規制当局への事前申請が必要なく, TR の科学的・倫理的レベルは個々の研究者次第である。このような状況のもと, 2003 年厚生労働省により「臨床研究の倫理指針」<sup>4)</sup>が通知されたが, これのみで十分な被験者保護が達成されるかどうかは疑問の残るところである。この指針を補足する目的で TR を推進する 5 大学 1 研究機関が討議し, 合意のもと「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審査指針」<sup>5)</sup>が作成され, 2004 年 4 月 1 日から施行された。TR は高いリスクを伴う場合が多く, 研究者はこの指針を遵守し, 倫理的配慮のもと研究を行う必要がある。

本稿では, まず, TR 先進国の米国で大きく取り上げられた 2 件の死亡事例の概要を紹介し, ヘルシンキ宣言を参照しながら問題点を整理する。さらに, そこで得られた教訓に基づき, TR 実施における倫理上の留意点について考察する。

## 1. 米国の臨床研究における死亡事例の概要

### 1) ペンシルバニア大学での事例

#### ～遺伝子治療による初めての死亡症例～<sup>6)</sup>

1997 年 4 月 7 日, ペンシルバニア大学研究チームにより, 血中アンモニア濃度の上昇を伴う先天性代謝疾患に対するアデノウィルスベクターを用いた遺伝子治療の第 1 相臨床試験が開始された。本試験では用量漸増法が採用されたが, 低用量から発熱等の症状が認められた。さらに, 第 10 及び第 12 被験者においては肝機能障害の兆候が認め

られ, 最高用量の  $3.8 \times 10^{11}$  ウィルス粒子を投与された最終 (第 18) 被験者 (18 歳男性) が投与から 4 日後の 1999 年 9 月 14 日に死亡した。

米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) は直後に緊急調査を行い, 18 の違反項目を発見した。主な違反項目は以下の通りである<sup>7-10)</sup>。

- ① 臨床試験の SOP (standardized operating procedure: 標準業務手順書) を作成していなかった。
  - ② 同研究における 9 人の被験者のインフォームドコンセントに関する文書が適切に保存されていなかった。
  - ③ 類似治療の動物実験における 2 匹のアカゲザルの死亡事例を FDA に直ちに報告していなかった。
  - ④ 死亡被験者の前に発生した重篤な肝障害 2 例の FDA への報告を怠っていた。
  - ⑤ FDA への報告なしで, 新薬臨床試験開始申請 (investigational new drug application: IND) において承認された数を超えて症例を登録した。
  - ⑥ 死亡被験者に対し, 同じ遺伝子治療により良い効果が得られた患者がいるという誤った説明を行なった。また, アカゲザルの死亡事例について, 説明していなかった。
  - ⑦ 死亡被験者の症例登録票を治療開始前に記入していなかった。
  - ⑧ 症例登録後, 死亡被験者の血中アンモニア濃度の上昇を認識していたにもかかわらず治療を開始した。
- FDA は死亡事例の直後に本試験を中止させ,

### 《略語一覧》

GCP (good clinical practice; 医薬品の臨床試験の実施に関する基準)  
 FDA (Food and Drug Administration; 米国食品医薬品局)  
 SOP (standardized operating procedure; 標準業務手順書)  
 IND (investigational new drug application; 新薬臨床試験開始申請)

上記の違反事項を理由に2000年1月同大学で進行中の全ての遺伝子治療臨床試験5つを中止させた。

米国国立衛生研究所 (National Institute of Health: NIH) がこの死亡事例を契機に実施した調査により、連邦政府資金による遺伝子治療臨床試験で発生した重篤な有害事象691件の内、652件が報告されていないという事実が判明した(報告率はわずか6%)<sup>11)</sup>。このこと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<sup>12)</sup>、その影響は遺伝子研究に関わる多くの研究者に及んだ。

研究者側は、実施上の違反があったこと、及び、死亡が遺伝子治療によることは認めたが、違反事項が死亡の原因となった点については認めていない<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>。主任研究者は、同大学からヒトでの研究を禁止され、基礎研究のみに制限された。その上、研究チームは被験者遺族に訴えられている<sup>15)</sup>。

## 2) ジョンズ・ホプキンス病院での事例<sup>16), 17)</sup>

2000年9月18日、ジョンズ・ホプキンス病院のIRB (Institutional Review Board)<sup>18)</sup>にてNIH助成研究の一部として喘息の病態生理の解明を目的とした臨床研究が承認された。この研究は、神経節遮断薬ヘキサメトニウムを健常人に吸入投与し、その後の反応を観察するというものであった。しかし、ヘキサメトニウムは、抗高血圧薬として一旦承認されたものの、1972年にFDAから効果なしとの評価を受け承認を取り消されてお

り、また吸入剤としては一度も臨床で使用されたことのない薬剤であった。さらに、本試験で使用された製剤は、実験用に製造されたヘキサメトニウムを院内で臭化物化させたものであった。

2001年4月23日、1人目の被験者へ投与が開始され、咳と労作性呼吸困難の有害事象が認められた。それらの有害事象が消失する前に2人目の投与が開始されたが、その被験者では有害事象は認められなかった。しかし、3人目の被験者(24歳女性)は、投与翌日から空咳と呼吸困難を発現し、投与1カ月後の6月2日、過度の低血圧と多臓器不全で死亡した。

以下は死亡被験者の臨床研究同意からの経過である。

2001年4月16日：試験参加に同意

2週間メタコリンを摂取

5月4日：ヘキサメトニウム1gを吸入

5日：空咳と労作性呼吸困難(報告は5月7日)

7日：インフルエンザ様症状と一秒呼気量が減少

9日：発熱、入院

12日：集中治療部(intensive care unit: ICU)に移送

6月2日：死亡

被験者の死亡が判明した後、同病院により召集された内部及び外部の審査委員会、FDA<sup>19)</sup>及びOHRP (Office for Human Research Protections: 被験者保護局)<sup>20)</sup>による調査が行なわれ、

### 《略語一覧》

NIH (National Institute of Health; 米国国立衛生研究所)

ICU (intensive care unit; 集中治療部)

### 《注》

IRB (Institutional Review Board) は、しばしば治験審査委員会と訳されているが、正しくは施設内審査委員会と訳すべきで、本来、科学審査と倫理審査の両方の役割を担う。我が国の医療機関のIRBのほとんどは治験審査に特化した受託審査組織でしかなく、その構成員の時間的制約と審査件数を考慮すれば、そこでの審査の科学的・倫理的レベルは実務的に求められるものには遠く及ばないのが現状であろう。

多くの問題点が発見された<sup>26)</sup>。

主任研究者に関する問題点は以下の通りである。

- ① 説明・同意文書及びIRB提出文書に非承認薬であるヘキサメトニウムを「医薬品 (medication)」と記載していた。さらに、吸入剤としての臨床経験が無いにもかかわらずその旨の記載がなかった。加えて、ヘキサメトニウムの安全性に関する記載が少数例(20例)の結果に基づくものである旨の記載がなかった。
- ② 研究開始前にヘキサメトニウムの肺毒性情報が公表されていたにもかかわらず、主任研究者はその情報を入手できていなかった。そのため、説明・同意文書及びIRB提出文書に肺毒性に関する記載がなかった。
- ③ 第1被験者の有害事象を直ちにIRBに報告しなかった。
- ④ 第1被験者の有害事象の転帰が明らかとなる前に第2被験者の投与を開始した。
- ⑤ ヘキサメトニウムを院内で臭化物化する際の品質管理体制が杜撰だった。

IRBの主な問題点は以下の通りである。

- ① 本研究の審査に関する問題点
  - a) FDA非承認薬であるヘキサメトニウムを非標準投与経路(吸入)で使用することを認識し、主任研究者に対して更なる安全性の証拠を要求しなかった。
  - b) 主任研究者に対し、INDの必要性についてFDAの意見を聞くように促さなかった。
- ② 審査体制全体に関する問題点
  - a) 実質的な審査はIRBの下部委員会でされており、下部委員会は構成員に関してIRBとしての規制要件を満たしていなかった。

b) IRBでは審査時に個々の研究に関するプレゼンテーションはなく、実質的で意味のある審査を行っていなかった。さらに、議事録が作成されていない場合さえあった。

調査の結果、連邦規則が施設全体で遵守されていないことが判明し、OHRPは同病院で実施中の連邦助成の研究2,500件全てを一旦中止させ、システム全体の改善指導を行った。

改善指導を受け同病院は、翌年1月に2,600件のプロトコルを再度審査した。また、審査体制強化を目的とし、IRB予算を年間100万ドルから200万ドルに増額し、IRBを6個に増設した。その他、文献レビューや有害事象報告手順の標準化、非承認薬使用に関するINDの必要性をFDAへ問い合わせることの義務化、さらに研究薬剤部(Research Pharmacy)が被験物の調整と品質管理に関与する体制を整えた。

## 2. 問題点の整理と対策案

ここで紹介した2つの事例は倫理的な観点から多くの教訓を含んでいる。表1はこれらの問題点に関連するヘルシンキ宣言<sup>27)</sup>の条項の抜粋である。また、表2は2つの事例の問題点に対する対策案を項目別にまとめたものである。

## 3. 教訓と提言

米国民は医学研究にリスクは不可避であることを理解しており、ペンシルバニア大学の死亡事例に対して、その直後は比較的穏やかな反応を示した。しかし、FDAが当該臨床試験における複数の違反事項の存在を公にした後、遺伝子治療に対する国民の態度は一変した<sup>28)</sup>。

《略語一覧》

OHRP (Office for Human Research Protections; 被験者保護局)

表1 米国臨床研究死亡事例における問題点に関連するヘルシンキ宣言の条項

11. ヒトを対象とする医学研究は、広く一般に受け入れられている科学的原則に合致して行われ、十分な科学的文献やその他の関連する情報源による検討に基づいたうえで、さらに適切な研究室における試験や適切であれば動物実験を経て行わなければならない。
13. ヒトを対象とする試験においては、試験計画の内容と個々の実施手順は、試験計画書に明確に定められていなければならない。この試験計画書は、考察、論評、指導を受け、適切であれば承認を得るために、特別に任命された倫理審査委員会に諮らなければならない。なお、この委員会は研究実施者、試験依頼者、あるいはその他の不当な影響を及ぼすものから独立していなければならない。この独立した委員会は、当該試験が実施される国の法律及び規則を遵守するべきである。委員会は、進行中の試験をモニターする権利を有する。研究者はモニタリングに関する情報、とりわけすべての重篤な副作用情報についても当該委員会に報告する義務がある。また、研究者は、資金、試験依頼者、所属機関、その他、被験者の利害に絡むおそれのある情報や被験者の参加動機に関する情報を委員会に提出して審査を受けなければならない。
17. 医師は、研究に伴う危険性が十分に評価されており、しかも十分に管理できるとの自信が持てない限り、ヒトを対象とした研究に従事することを差し控えるべきである。また、危険性が考えられる利益を上回ることが判明した場合、あるいは有効かつ有益な結果が結論的に立証された場合には、いかなる研究も中止すべきである。
22. ヒトを対象とするいかなる研究においても、被験者は当該研究の目的、方法、資金源、生じうる利害の衝突、研究者の所属機関、また、予期される利益と潜在的な危険性及びもたらされるかも知れない不快さについて十分な説明を受けなければならない。被験者は、当該研究に参加しない権利、あるいは参加後もいかなる時点であれその同意を撤回する権利があり、それによって不利益を被ることがないことを知らされなければならない。被験者が与えられた情報を十分理解したと確認した後で、医師は被験者の自由意思によるインフォームド・コンセント（十分に知らされた上での同意）を、できれば文書で入手しておくべきである。文書による同意が得られなかった場合には、文書によらない同意を得た旨を正式に記録として残し、証人によって証明されなければならない。 (下線著者)

TRを含む臨床研究を推進するためには、国民の理解は不可欠であり、そのために個々の研究者及び医療機関が高い倫理規範に従っていなければならない。具体的な留意点を考える際に、先に紹介した2つの事例から得られた教訓は大いに参考になる。以下では、上記の事例を踏まえて、倫理的な観点からTRを実施する研究者及び医療機関が留意すべき事項を簡潔に述べる。

#### 1) 研究者の行うべきこと

##### ① 十分な情報収集と情報の整理

TR実施前には徹底的な情報収集が必須であ

る。ジョーンズ・ホプキンス病院（以下、J）の事例において、主任研究者が事前に肺毒性に関する情報を得ていなかったことが、対応の遅れの一因であることは明らかである。肺毒性への疑いをもっていただければ、1例目の有害事象をより慎重に取り扱ったであろう。

また、収集された情報（動物実験を含む非臨床試験や先行臨床試験より得られている安全性や有効性の知見、試験製品自体の作成方法・品質管理等）は整理して、試験薬/試験製品の概要書としてまとめておくべきである。Jの事例において、

表2 米国臨床研究死亡事例における問題点に対する対策案

1. 研究開始前の関連情報の収集・整理
① 十分な文献検索(J)
② 非臨床試験結果の規制当局への迅速な報告(P)
2. プロトコル記載内容
① 慎重な投与開始及び中止規準(P, J)
② 院内製剤の品質管理に関する記載の追加(J)
3. 倫理審査
① IRBメンバーへの規制環境等に関する教育(J)
② IRBの負担軽減=実施研究数に応じたIRBの創設(J)
4. インフォームドコンセント
① 正確で網羅的な説明文書の作成(P, J)
② 誘導的でない説明の実施(P)
5. 研究実施体制及び規則遵守
① SOPの作成(P)
② 同意文書等の文書管理の標準化(P)
③ 症例登録に関する第3者機関の利用(P)
④ プロトコル遵守の徹底(P)
6. 有害事象報告及びモニタリング
① 有害事象対応マニュアルの作成(P, J)
② 独立モニタリング委員会等の試験中止に関する諮問機関の設置(P, J)

P:ペンシルバニア大学の事例, J:ジョンズ・ホプキンス病院の事例

被験物の承認取り消しに関する記載が概要書にあれば、IRBは主任研究者により詳細な安全性情報の提出を求めることができたであろう。

さらに、概要書作成時には、収集された情報が研究計画に対してどのような意義を持つのかを十分に討議する必要がある。その作業により、プロトコルや説明・同意文書に記載すべき事項が自然と明らかになることがある。ペンシルバニア大学(以下、P)の事例において、アカゲザルの死亡例の持つ意義を議論していたならば、説明文書に記載されていたであろう。

#### ② 綿密なプロトコル作成

科学的な観点からのプロトコルの重要性は言うまでもないが、倫理的観点からもプロトコルは最重要文書であり、試験中止規準、適格性判定に関する症例検討会、毒性モニタリングについて規定

しておく必要がある。Pの事例では無理な投与開始が死亡につながったと考えられる。症例登録から治療開始までのアンモニア濃度の変動を考慮した治療開始規準が定められていれば、死亡は避けられたであろう。また、Jの事例において、1例目の有害事象発現に際して、2例目の投与開始を延期し、1例目のデータを詳細に検討していたならば、肺毒性の可能性に気づいたかもしれない。さらに、Jの事例のように、院内製剤を用いる場合には、その品質管理に関する記載をプロトコルに含めるべきである。

#### ③ 正確な説明文書作成と誘導的でないインフォームドコンセント

説明文書は、被験者が研究参加に関する意思決定をする際、最も信頼すべき情報源である。その情報源に情報の不足や誤解を招くような記述があ

れば、被験者は正しい理解に基づく判断ができない。Pの事例では、記載されるべき情報(動物実験の死亡例や前の被験者における有害事象)が欠如しており、Jの事例では非承認薬を市販薬と誤解させるような表現(医薬品 medication)が用いられていた。

また、実際の説明においては誘導的にならないことが重要である。Pの事例では、前被験者で効果が認められたという誤った説明がなされたと被験者の家族が訴えている。正しい説明がなされていれば、被験者及びその家族に過度の期待を抱かせることなく、事後に訴えを起こすこともなかったかもしれない。

#### ④ 有害事象対応マニュアルの作成

ヒトに初めて用いる場合を含む早期の臨床研究では、生じ得る有害事象の種類を事前に精度良く予想するのは不可能である。予想しない有害事象の発生時に迅速な対策を講じるためには、迅速な情報伝達が鍵となる。どのような有害事象が発生したときに、誰が誰にどのような情報をどのような方法で伝達するのか、さらに、その情報を基に誰が対応策を決定し、どのように現場に伝えるのかを試験開始前に有害事象対応マニュアルとしてまとめ、そのマニュアルが確実に機能するかシミュレーションしておくべきである。

両事例においては重要な有害事象をIRBや規制当局に報告していなかったが、適切に報告がなされていれば、さらなる有害事象を防ぐための対応策が講じられたと思われる。

#### ⑤ 独立データモニタリング委員会(効果安全性評価委員会)の設置

ヘルシンキ宣言に「危険性が考えられる利益を上回る事が判明した場合、いかなる研究も中止すべきである」と定められているように、主任研究者は常に研究中止の必要性に対して注意を払っておかなければならない。しかし、多くの時間と労力を費やして開始した研究の中止を、主任研究

者自身が中立な立場で判断することは一般には困難である。

一方、ヘルシンキ宣言の「倫理審査委員会は、進行中の試験をモニターする権利を有する」という記述に基づき、研究継続の適否の判断を倫理審査委員会に委ねるという方法も考えられる。しかし、倫理審査委員会は、通常、月に1回程度の頻度で定期的に開催される上、プロトコル審査だけで大きな負荷となっている場合が多く、迅速な意思決定機能を期待するのは非現実的である。

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(新GCP)」では、第19条において、中立な立場で試験継続の適否を審議するため治験依頼者の諮問機関として独立データモニタリング委員会(効果安全性評価委員会)を設置できるとの記載がある。研究者主導のTRにおいても、同様に、主任研究者の諮問機関として同委員会を設置し、その役割、権限及び指示手順についてプロトコルに記載しておくべきである。

両事例に関する文献において、独立データモニタリング委員会を設置したとの記載は見当たらない。死亡事例以前に発生した有害事象を主任研究者以外の第3者が詳細に検討していれば、研究の早期中止または研究計画の変更が行なわれていたであろう。

### 2) 医療機関が行うべきこと

#### ① 倫理審査体制の整備

臨床研究の被験者保護において実施医療機関における倫理審査が決定的な役割を持つことは間違いない。しかし、ヘルシンキ宣言に「倫理審査委員会は当該試験が実施される国の法律及び規則を遵守すべきである」とあるように、要件を満たす構成員からなる倫理審査委員会が実質的な審査を行う場合に限って、倫理審査は期待される役割を果たすことができると考えられる。そのため、TRを実施する医療機関は、適切な資格を有するメンバーからなる倫理審査委員会を構成しなくてはな

らない。また、審査件数とその処理能力を超えていないかどうかを監視し、恒常的に負荷がかかりすぎている場合には、新しい倫理審査委員会を設置するなどの対策を講じるべきであろう。さらに、規制環境の変化に応じて倫理審査委員の継続教育を行うのが望ましい。

死亡事例発生当時のジョンズ・ホプキンス病院においては、実施中の臨床研究の数は約2,500件であり、審査件数が倫理委員会の処理能力を上回っていたことが推察される。その結果、実質的な審議は下部委員会で行なわざるをえない状況であったであろう。余裕をもった審査が可能な状況であれば、非承認薬をそれと認識し、さらなる安全性の検討を主任研究者に要求することができたであろう。

## ② 臨床研究に関する SOP の整備

医療機関は作業の質の向上と効率化を目指し、定型的な作業を標準化し、種々の SOP を整備すべきである。J の事例の対応策として実施された文献検索や院内製剤の質管理の標準化は、TR を実施するすべての医療機関において有用であると考えられる。また、医療機関が有害事象の報告に関する SOP を整備することで、主任研究者の負担が軽減され、TR の推進に役立つことは間違いない。

## おわりに

ペンシルバニア大学やジョンズ・ホプキンス病院といった米国の一流研究機関でこのような事例が発生したということも TR 研究者は重く受けとめるべきである。ジョンズ・ホプキンス病院の多くの職員が監督・規制のプロセスを重要な安全装置 (safeguard) というよりもむしろ研究の障害であり、最小化すべきと考えているという印象を同病院を調査した外部調査委員の一人が受けたと述べている<sup>16)</sup>。研究機関として優れていても、この

ような文化を持つ組織においては同様の事例がいつ発生しても不思議ではない。

「教訓と提言」で示したように、TR を倫理的に実施するには多大な労力と時間を要する。実際、我々は8件の再生医療 TR の支援経験を持っている (<http://www.kutrc.org>, <http://www.tri-kobe.org>) が、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を含む6カ月から1年にわたる作業を行い、倫理審査に必要な文書(①試験製品の概要書, ②プロトコル, ③説明・同意文書, ④重篤な有害事象報告マニュアル)を準備した上でTRを開始している。

研究者だけではなくTRを実施しようとする医療機関も、倫理的審査等の実施体制の整備に力を注がなければならない。特に日本では米国のように公的な規制が存在しないため、各医療機関における倫理審査委員会が唯一の研究者を監視・監督する機構であることの認識が重要である。

「TR実施にあたっての共通倫理審査指針」には、倫理審査において提出すべき文書の記載内容及び倫理審査の手順について記載されている。TR研究者や医療機関はその内容を良く理解し、高い倫理基準でTRを実施すべきである。

2004年度中に我々は上記の共通倫理審査指針を改訂し、相互監査・査察制度に関する規定を盛り込む予定である。さらに、次年度には実際にそれらの規定を遵守してTRを実施できる体制確立を目指して準備を進めている。

## 文 献

- 1) 厚生労働省の平成17年度研究事業に関する評価。7) 第3次対がん総合戦略研究事業。 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/07/s0712-3a3.html>, 2004
- 2) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター：がんトランスレーショナル・リサーチ事業—革新的ながん治療法の開発に向けた研究の推進—。 <http://www.aitc.or.jp/>



- //www.tri-kobe.org/business/download/gantr001.pdf, 2004
- 3) 下山正徳: 医師 / 研究者主導型の臨床試験: 現状の日米比較と改善策. *Cancer Frontier* 4 (1): 94-103, 2002/2003
  - 4) 臨床研究に関する倫理指針. 厚生労働省告示第二百五十五号, 2003
  - 5) 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. <http://www.tri-kobe.org/DCTM/data2.html>
  - 6) Sally Lehrman: Virus treatment questioned after gene therapy death. *Nature* 401: 517-518, 1999
  - 7) US government shuts down Pennsylvania gene therapy trials. *Nature* 403: 354-355, 2000
  - 8) Larry Thompson: Human gene therapy, harsh lessons, high hopes. *FDA Consumer magazine*, 2000
  - 9) Eliot Marshal: FDA halts all gene therapy trials at Penn. *Science* 287: 565-567, 2000
  - 10) Paul Smaglik: Congress gets tough with gene therapy. *Nature* 403: 583-584, 2000
  - 11) Meredith Wadman: NIH under fire over gene-therapy trials. *Nature* 403: 237, 2000
  - 12) Paul Smaglik: NIH tightens up monitoring of gene-therapy mishaps. *Nature* 404: 5, 2000
  - 13) Paul Smaglik: Gene therapy institute denies that errors led to trial death. *Nature* 403: 820, 2000
  - 14) Paul Smaglik: Clinical trials end at gene-therapy institute. *Nature* 405: 497, 2000
  - 15) Deborah Nelson, Rick Weiss: Penn researchers sued in gene therapy death; Teen's parents also name ethicist as defendant, *Washington Post*: Sep 19, 2000
  - 16) Robert Steinbrook: Protecting research subjects-The Crisis at Johns Hopkins. *N Engl J Med*: 716-720, 2002
  - 17) Report of internal investigation into the death of a volunteer research subject. *Johns Hopkins Medicine*, July 16, 2001 ([http://www.hopkinsmedicine.org/press/2001/july/report\\_of\\_internal\\_investigation.htm](http://www.hopkinsmedicine.org/press/2001/july/report_of_internal_investigation.htm))
  - 18) U. S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/>
  - 19) Office for Human Research Protections (OHRP). <http://www.hhs.gov/ohrp/>
  - 20) Patrick J, McNeilly RE: Human Research Subject Protections Under Multiple Project Assurance (MPA) M-1011. Division of Compliance Oversight-OHPR, 2001
  - 21) ヘルシンキ宣言: 日本製薬工業協会医薬品評価委員会訳
  - 22) Savio LC Woo: The Last Word Researchers React to Gene Therapy's Pitfalls and Promises. *FDA Consumer magazine*, 2000