

# 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

東京大学医科学研究所附属病院 先端医療研究センター

名古屋大学医学部附属病院 遺伝子・再生医療センター

京都大学医学部附属病院 探索医療センター

大阪大学医学部附属病院 未来医療センター

九州大学病院先端医工学診療部・臨床研究センター

(財)先端医療振興財団 先端医療センター・臨床研究情報センター

2004年1月26日初版作成

2004年2月25日一部改訂

2004年3月8日一部改訂

2003年8月1日第2回TR懇話会合意に基づく

## 目 次

1. トランスレーショナルリサーチの定義と位置づけの共通認識 .....	489
2. TR研究者の行動規範（研究倫理） .....	489
3. TR倫理審査の水准确保の努力 .....	490
4. 倫理審査の標準業務手順 .....	490
4-1 倫理審査委員会 .....	490
4-2 倫理審査委員会への提出書類と受付受領の条件 .....	491
4-3 倫理審査手順 .....	493
4-4 監査 .....	495
5. 本ガイドラインの発効 .....	495
6. 本ガイドラインの改訂 .....	495

## 1. トランスレーショナルリサーチの定義と位置づけの共通認識

臨床研究（臨床試験を含む）を正当とするに足る必要な非臨床研究を終了し、その結果から人に適用する妥当性が倫理的かつ科学的視点から公式に認められたときに人を対象として行われる小分子化合物、高分子化合物、遺伝子、細胞、組織などを用いた臨床研究を、特にトランスレーショナルリサーチ（TR）と定義する。

この定義は、動物実験の結果を人に外挿することが困難な場合に特に重要視される。下表に示されるように、従来の治験や通常の医師主導臨床試験とは明確に区別されなくてはならない。このようなTRの定義が新たに必要となった背景には、先端生命科学技術が結果として‘いのち’や‘こころ’を操作することがありうるようになったこと、ヒトゲノムの解析が進み医薬品候補が急速に増えつつあること、企業による開発競争が激しく研究倫理を無視した研究が一人歩きすることを回避しなくてはならないことなどがある。したがって、TRを行おうとする者には厳しい研究倫理が要求される。

## 2. TR 研究者の行動規範（研究倫理）

このように、TRの位置づけと理念から容易に

理解されるように、I/II a相臨床研究の範疇に入るTRは、通常の治験におけるI/II a相以上に被験者に一定以上のリスクはあってもベネフィットをもたらすものではないとの認識に立たねばならない。つまり、臨床研究においては診療と研究に重なる部分が一般に存在するわけであるが、TRではとくに両者が乖離する傾向があると言える。したがって、TR研究者には、通常の治験と同様に、試験薬/試験製品概要書、厳格なプロトコル（臨床研究実施計画書）、被験者への説明・同意文書の作成とともに、周到的安全対策、リスクマネジメント、リスクが被験者に及んだ場合の補償の徹底が要求されるべきである。また、プロトコルに沿った研究遂行にあたっての説明責任のみならず、プロトコルに沿った研究で得られた結果に対する責任が社会から厳しく求められる。

先端生命科学技術応用の最初の担い手であるべきTR研究者はこの社会の要請に応え信頼感を獲得すべく、研究における行動規範を策定する必要がある。その行動規範は、以下のように3つの立場における視点から定められるものとする。

- (1) ‘いのち’ と ‘こころ’ に直接介入しうる立場として、
  - ・被験者の尊重：基本的倫理原則（人格の尊重、善行、正義）の遵守、インフォームド・コンセントはもとより、被験者の

	T R	医師主導臨床試験	治 験
目 的	新しい医療技術の効率的な開発	標準治療法の革新・改善	新医療技術の申請、承認取得
被験者数	少 数	少数～多数	少数～多数
主導者	研究者および医師	医 師	企業および医師
研究資金の出所	国、企業、ベンチャーキャピタル、研究者	企業、国、研究者	企 業
含まれる臨床試験フェーズ	I / II a, II a	I ~ III	I ~ III
試験薬/試験製品の供給元	研究者、企業、国	企 業	企 業

十分な納得の下、予見可能な有害事象に対する危険回避措置の徹底と健康被害が起きた場合の補償

- ・俯瞰的かつ長期的視点の堅持：未来世代への影響の回避

(2) フロントランナーの立場として

- ・知的所有権の不可侵
- ・透明性の維持：社会不安と研究者不信感の回避
- ・‘負の効果’発現の予防

(3) 社会（あるいは国）から委託された立場として

- ・個人的欲望の可及的抑制
- ・研究の効率的な完遂：頭脳結集と共同作業
- ・新知見の共有と‘正の効果’の社会還元

### 3. TR 倫理審査の水准确保の努力

上記第1章および第2章より、TRの実施にあたっては、国が定める諸規則、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守することが条件である。また、今後の努力目標として可能な限り「GCP（医薬品の臨床試験実施基準）」に準じるよう体制を整備していくべきである。むしろ、その要求水準を満たすだけでなく、より安全性が高く品質の高い研究を周到に計画し、実行するようインフラストラクチャーを整備せねばならない。そのようなインフラストラクチャー、研究の仕組みは、わが国ではまだ整備過程にあるが、一つ一つ経験を重ねて厳格に批判し、精度を高めていくことが重要である。TRは医師主導の早期臨床研究であり、前述の「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行われることになるが、当規則の精神を生かして実効あるものとすべく、ここに以下のTR倫理審査の標準業務手順を定めるものである。

各文書（試験薬／試験製品概要書、プロトコル、

被験者への説明・同意文書、有害事象への対応マニュアル、監査および監査報告書）の作成・改訂に関する標準業務手順書については、各施設で臨床研究の品質を保証し、被験者の安全性を確保できるよう最も合理的かつ現実的なものを定めるべきである。

### 4. 倫理審査の標準業務手順

臨床研究の実行にあたっては安全性と品質の確保のため、倫理審査委員会による審査は決定的なステップである。トランスレーショナルリサーチとして位置づけられる早期臨床研究はその目的と内容によって様々なデザインが考えられ、特に定型があるわけではないが、臨床研究である以上、倫理審査に当たっては、所定の条件を満たすべきである。ともすると研究促進の立場から安全性の確保や、一定の結論を得るために必須の条件にかかわる事柄の議論をあいまいにするようなことは断じてあってはならない。本項では、トランスレーショナルリサーチとしての臨床研究の審査を行う倫理審査委員会のあり方とその審査すべき書類の概要ならびに審査に伴う業務手順を示すものである。

#### 4-1 倫理審査委員会

- ・厚生労働省通知によるガイドライン、特に「臨床研究に関する倫理指針」に準拠した組織でなければならない。
- ・少なくとも数名は生物生命科学および科学・技術がバックグラウンドである自然科学者、一名は自然科学外に関心のある者、一名は生命倫理に学識のある社会学者または法学者、いま一名は当該倫理審査委員会の設置される施設外の者でなければならない。
- ・会議はすべて公開とし、社会への正確な情報提供に努力すること。

## 4-2 倫理審査委員会への提出書類と受付受領の条件

倫理委員会で審査されるべき書類として以下の4点が提出されなければならない。

### ①試験薬／試験製品概要書

計画されている臨床研究で被験者に投与される試験薬または試験製品（注：臨床効果を評価するために人に適用される全ての物を指す。すなわち、遺伝子、細胞、組織、臓器、自家骨髄細胞、培養細胞、培養液、臓器保存液などが含まれる）の品質を保証し、その安全性と期待される臨床効果の根拠となる非臨床研究の結果および先行臨床研究成績を含んだ概要である。実際のデータも資料として添付するものであり、特に新規の試験薬または試験製品においては、必須とする。

#### 必要項目

- 1) 要約
- 2) 序文
- 3) 物理的・化学的および薬剤学的性質ならびに製剤組成（注：細胞治療などの場合は、細胞、組織などの採取、分離、保存液、培地、培養液、添加物、保存方法およびそれらの品質、ならびに投与方法）
- 4) 薬理、毒性、薬物動態および薬物代謝
- 5) 非臨床研究成績
- 6) 先行臨床研究成績
- 7) データの要約および試験責任医師に対するガイダンス
- 8) 文献

### ②プロトコル（臨床研究実施計画書）

プロトコルのない臨床研究はありえな

い。主任研究者および医師を含む研究協力者は臨床研究の実施に先立って周到に準備し、綿密な計画を練り上げて、詳細なプロトコルとして記述しなければならない。通常プロトコルは、主任研究者、副主任研究者、関連領域の専門家、生物統計家、研究看護師、研究薬剤師のチームにより極めて綿密に検討され、周到に研究組織を作って何回も改訂して初めて完成するものである。

#### 必要項目

表紙：研究題目、主任研究者、副主任研究者、版、作成年月日、支援組織

- 1) シェーマ（試験の概要を簡潔に表す図）
- 2) 目的
- 3) 背景と根拠
- 4) 試験薬／試験製品情報
- 5) 診断基準および病期・病型分類
- 6) 適格規準—選択規準・除外規準
- 7) 登録・割付
- 8) 治療計画と用量・スケジュール変更規準
- 9) 有害事象の報告・評価
- 10) 観察・検査・報告項目とスケジュール（研究カレンダー）
- 11) 目標症例数と試験期間
- 12) エンドポイントの定義と評価方法
- 13) 統計学的考察
- 14) 症例報告書の記入と提出
- 15) 倫理的事項
- 16) 試験の費用負担
- 17) プロトコルの承認
- 18) プロトコルの変更
- 19) 試験の中止と終了
- 20) 研究組織
- 21) 研究結果の発表
- 22) 文献
- 23) 付録

③被験者への説明・同意文書

被験者への説明・同意文書は独立した小冊子にして作成する。プロトコルに基づいて平易に分かりやすく研究内容、リスク／ベネフィットなどが他の選択肢との公平な比較の中で納得できるように、しかも正確に記述されなければならない。被験者による内容の理解が確認できるようにQ&Aスタイルが望ましい。被験者本人の自署、および説明者、説明同席者（証人）各自署を含む同意書を添付する。

説明上必要な具体的項目

- 1) 研究を伴うこと
- 2) 研究の目的
- 3) 研究の方法
- 4) 被験者の研究への参加予定期間
- 5) 研究に参加する予定の被験者数
- 6) 予期される臨床上の利益および危険性または不便（注：利益が予想されれば利益の内容も記載するが、強調すべきではない）
- 7) 患者を被験者にする場合には、該当患者に対する他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予測される重要な利益および危険性（注：利益が予想されれば利益の内容も記載するが、強調すべきではない）
- 8) 研究に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療
- 9) 研究への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者またはその代諾者は、被験者の研究への参加を随時拒否または撤回することができること。また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治療に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと

- 10) 研究への参加の継続について被験者またはその代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者またはその代諾者に伝えられること
- 11) 研究への参加を中止させる場合の条件または理由
- 12) モニター、監査担当者、倫理審査委員会および規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること、また、同意文書に被験者またはその代諾者が記名捺印または署名することによって閲覧を認めたことになること
- 13) 研究の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- 14) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
- 16) 試験責任医師、試験分担医師またはプロジェクトリーダー等の氏名、職名および連絡先
- 17) 被験者が研究および被験者の権利に関してさらに情報がほしい場合または研究に関連する健康被害が生じた場合に紹介すべきまたは連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- 18) 被験者が守るべき事項
- 19) 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
- 20) 当該臨床研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- 21) 説明文書作成日、版

④重篤な有害事象発生時の対応マニュアル

予測される有害事象はその予測頻度順

に、適切な検出方法、予防方法、対処方法とともにプロトコル中に記述され、研究実施中には適正に評価されなければならない。特に以下に定める「重篤な有害事象」は、試験薬または試験製品等との因果関係を問わず所定の対応と報告（主任研究者、医療機関の長および倫理審査委員会への報告は必須）がなされねばならない。

有害事象のうち、以下のいずれかに該当するものを「重篤な有害事象」とする。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのあるもの
- 3) 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要になるもの
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) その他、1)～5) に準じて重篤であるもの
- 7) 後世代における先天性の疾病または異常

倫理審査にあたっては、重篤な有害事象発生時の対応マニュアルが用意されており、かつプロトコルに責任体制とその業務手順が明記されていなければならない。また、重篤な有害事象などの安全性データを主任研究者および試験責任医師から独立して評価する独立データモニタリング委員会（効果安全性評価委員会）を研究ごとに設置することは必須である。

#### 4-3 倫理審査手順

##### 4-3-1 書類と必要項目の確認

上記書類のそれぞれの項目について適切な記述のあることを確認する。

##### 4-3-2 試験薬／試験製品概要書の系統的審査

非臨床における安全性評価の主な目的

は、1) 人に適用する際の安全な初回投与量とその後の増量計画を設定すること、2) 毒性の標的となるおそれのある臓器を特定し、毒性の程度およびその毒性が可逆的なものであるかの検討を行うこと、3) 臨床でのモニタリングを実施する際の安全性の評価項目を見出すことである。

特に、試験薬あるいは試験製品を初めて人に投与する際には、これらの評価を行える根拠が概要書に漏れなく記載されていることを確認する必要がある。また、すでに臨床研究が実施されている場合は、先行臨床研究はもちろんのこと実施中の研究情報、臨床研究でなくても人に適用された例（症例）が一例でもある場合はその内容を含めて全ての情報が概要書に記載されていることを確認すべきである。

##### 〈チェック項目〉

- ・試験薬または試験製品の品質は保証されているかどうか？
- ・GMP準拠かどうか？  
もしそうでないなら、正当な理由があり、かつ、臨床研究を行うにあたって臨床医が安全と判断できるような品質、量を保証するに足る資料が添付されているかどうか？
- ・効果・安全性の根拠は当該試験薬または試験製品をヒトに適用するに十分かどうか？

##### 4-3-3 プロトコルの系統的審査

プロトコルの倫理審査は、臨床研究開始の必要条件として系統的に特に以下に示す事項について注意深く審査される。思いつきや場当たりの一貫性のない審査は危険である。倫理審査はドキュメンテーションのプロセスであることから、議論内容は文書化かつ公開される。臨床研究開始後の十分条件となるプロトコルの遵守、正確な

データ収集、データマネジメント、解析などは研究の品質管理上の問題であり、それらの業務手順は本ガイドラインとは別に定めなければならない。

〈チェック項目〉

①全般的ポイント

- ・難治性疾患に対する最終的選択肢として妥当かどうか？医療の一形態として認められるかどうか？
- ・確実に試験薬または試験製品の安全性と臨床効果について一定のデータが得られるような研究デザインかどうか？
- ・再現性・客観性・普遍性が保証される方法で臨床研究が行われるかどうか？また、科学的に妥当か？
- ・社会的に受け入れられるかどうか？
- ・被験者の同意を適正かつ公正に得て、安全が確保される組織・体制下で実施されるかどうか？

②個別ポイント

- ・臨床上重要な目的・仮説を検証する明確な目的が示されているかどうか？
- ・根拠・仮説の妥当性の論証は十分か？また、治療の一つの選択肢たりうることの根拠が納得できるかどうか？
- ・明確なエンドポイントが設定されているか？  
また、それらは妥当性、信頼性、客観性があるかどうか？
- ・適格規準は明確に定義されているかどうか？選択規準において、診断基準は根拠づけられているかどうか？  
また、その妥当性が実証されているかどうか？
- ・適切な除外規準が設けられているかどうか？
- ・適切な毒性評価方法、例えばNCI-CTCなどが採用され、系統的に事項特

異的チェックリストなど用いるように規定されているかどうか？

- ・効果判定方法は妥当性、信頼性、客観性が実証されているかどうか？
- ・治療計画は規格化されているか？
- ・予測可能な有害事象とその回避、対応策について組織・体制含めて詳細に指示記述されているかどうか？
- ・予測可能なあらゆる可能性に対処できるようにリスクマネジメントできる体制となっているかどうか？
- ・仮説を検証できるように適切なサンプルサイズ、対照など設けるデザインがなされているかどうか？
- ・統計解析の専門家が研究組織に参加しているかどうか？  
統計解析の専門家が研究計画の段階から参加していない臨床研究は認められない。
- ・安全性の確保のために万全の組織・体制ができているかどうか？
- ・予測される毒性の検出方法は記述されているか？
- ・妥当な研究中止規準が適切に組み立てられているか？  
その客観的な決定のしくみ、例えば独立データモニタリング委員会、安全性評価委員会がもうけられているかどうか？  
それがスムーズに機能するようにマニュアルが別にあるかどうか？
- ・中間解析、評価方法が統計学的に適切に記述されているかどうか？  
中間解析または中間評価の項が記述されていない臨床研究は認められない。

4-3-4 被験者への説明・同意文書の系統的審査  
提案される臨床研究の倫理審査において、本文書の審査は重大である。4-2の③における全項目1)～21) および署名欄につ

いて順に、適切に分かりやすく記述されているか討議する。ポイントは、倫理審査委員自身が当該研究に被験者として参加するという前提で文書を注意深く読み委員全体で議論することである。

#### 〈チェック項目〉

- ・プロトコル記述を正確に反映しているか？
- ・誤解（例：過度の期待）を生じるような表現や誘導的表現はないか？
- ・情報の開示に不十分な点あるいは分かりにくい点はないか？

#### 4-4-4 重篤な有害事象発生時の対応マニュアルの系統的審査

人への介入を伴う臨床研究では、有害事象の発生に迅速に対処できるような組織・体制を前もって準備して、スタンバイ状態にしていない限り非倫理的であり、実行に移してはならない。

#### 〈チェック項目〉

- ・介入を伴うあらゆるステップで有害事象の発生を予測しているか？  
また、その事象に迅速に対処できるようにプロトコルに記述されているか？
- ・提出された有害事象発生時のマニュアルでスムーズに対処できるか？
- ・有害事象発生を想定して、当該臨床研究に責任ある者すべてが何をどのようにしなければならぬかすぐ分かるか？

#### 4-4 監査

当該臨床研究が適正に実施されていること、また実施されたことを保証するために、定期的または非定期的な、研究の実施に関わっていない倫理審査委員会または委託機関による臨床研

究実施施設への監査を実施しなければならない。

### 5. 本ガイドラインの発効

本ガイドラインは2003年8月1日、京都大学において開催された第2回トランスレーショナルリサーチ懇話会における合意に基づいて作成されたものであり（報告書は京都大学医学部附属病院探索医療センターのホームページで公開：<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~trc/index.htm>）、トランスレーショナルリサーチを行う6施設（東京大学医科学研究所附属病院、京都大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院、九州大学病院、(財)先端医療振興財団先端医療センター・臨床研究情報センター）において2004年4月1日より施行される。

### 6. 本ガイドラインの改訂

本ガイドラインは3章に記するように、より高い安全性とより確かな品質を達成するように各施設の経験と整備状況、国の法律、規制等ならびに国際的な合意形成に応じて改訂されるものとする。

以上

#### 作成責任者一覧

浅野茂隆、岩本愛吉、田原秀晃（東京大学医科学研究所附属病院 先端医療研究センター）

大島伸一、吉田純、直江知樹（名古屋大学医学部附属病院 遺伝子・再生医療センター）

金倉謙、澤芳樹（大阪大学医学部附属病院 未来医療センター）

橋爪誠、中西洋一（九州大学病院先端医工学診療部・臨床研究センター）

村上雅義、永井洋士、小田英世（(財)先端医療振興財団先端医療センター・臨床研究情報センター）

田中紘一、福島雅典、清水章、横出正之、手良向聡（京都大学医学部附属病院 探索医療センター）