

目次

はじめに	2
I . インフォームド・コンセントの留意点 ～ 2014 年 11 月 第 2 回 インフォームド・コンセント研修 講義より～	5
II . ビデオ教材の課題を議論するための手がかり	13
本章の資料の使い方	14
III . インフォームド・コンセントのロール・プレイ	51
ロール・プレイのためのインストラクション	52
1. 膝関節軟骨損傷に対する自己骨髄間葉系細胞由来軟骨細胞移植療法 (第 I 相試験)	53
1) 説明同意文書	53
2) 主な検査項目・観察項目のスケジュール表	73
3) 説明補助資料	74
4) 患者情報提供書	75
5) 被験者候補情報シート	76
6) パフォーマンス評価シート	77
2. 膝関節軟骨損傷に対する自己 iPS 細胞由来軟骨細胞移植療法 (第 I 相試験)	81
1) 説明同意文書	81
2) 主な検査項目・観察項目のスケジュール表	100
3) 説明補助資料	101
4) 患者情報提供書	102
5) 被験者候補情報シート	103
6) パフォーマンス評価シート	104

はじめに

●本教材の目的と使い方

本テキストは、ビデオ教材「再生医療研究のインフォームド・コンセント（事例1 基本的な要素と注意、事例2 被験者保護と適格性の判断）」（以下、ビデオ教材）の付属テキストです。これらの教材は、「再生医療の実現化ハイウェイプログラム」（2014年2月と11月）において、インフォームド・コンセントやその支援に携わる方々を対象として行われたワークショップをもとに作成されました。再生医療を題材として使用していますが、ここで述べられている内容は、他の研究のインフォームド・コンセントにおいても共通する要素が含まれています。そのため、本テキストとビデオ教材は、再生医療に限らず、実践的インフォームド・コンセントの教材として広くご活用いただくことができます。

改訂版ブルームの教育目標分類法においては、理解、応用、分析、評価、創造、というプロセスを経て認知が進むと考えられています。



そのため、本テキストは単独で使用することもできますが、ビデオ教材と合わせて活用することにより一層の教育効果が期待されます。本テキストとビデオ教材の両者を使用し、1) ビデオの視聴、2) 課題についてのディスカッション、3) ロール・プレイ、の順に行うことで、インフォームド・コンセントに関する理解、応用、分析、評価といった能力の向上を目指します。

【例】**STEP 1 :**

ビデオ教材視聴によりインフォームド・コンセントの要素・注意点等を「記憶」

STEP 2 :

ビデオ教材とテキストに示された課題や設問へのディスカッションを通してインフォームド・コンセントの要素・注意点等を「理解」

STEP 3 :

テキストを用いてロール・プレイを行う。研究説明者役となり、被験者候補役に研究についての説明を行うことでインフォームド・コンセントの要素・注意点等を「応用」

STEP 4 :

テキストを用いてロール・プレイを行う。被験者候補役となり、研究説明者役の行う研究についての説明をインフォームド・コンセントの要素・注意点等にもとづき「分析」

STEP 5 :

評価者となり、研究説明者役と被験者候補役のインフォームド・コンセントの様子を観察し、研究説明者役の行う研究についての説明をインフォームド・コンセントの要素・注意点等にもとづき「評価」

●本テキストの主な対象者

本テキストの各章は、以下のような方々を対象としています。

I . インフォームド・コンセントの留意点

- ▶対象：人を対象とする医学系研究に携わるすべての方
- ▶学習内容：インフォームド・コンセントの重要な要素について学ぶことができます。

II . ビデオ教材の課題を議論するための手がかり

- ▶対象：人を対象とする医学系研究に携わるすべての方
- ▶学習内容：インフォームド・コンセントの重要な要素について学ぶことができます。

III . インフォームド・コンセントのロール・プレイ

- ▶対象：人を対象とする医学系研究のインフォームド・コンセントに携わる方々
- ▶学習内容：ロール・プレイを通して、インフォームド・コンセントの要素を応用、分析、評価する実践的能力の向上を目指します。

【参考文献】

Anderson, Lorin W., David R. Krathwohl, and Benjamin Samuel Bloom. A taxonomy for learning, teaching, and assessing: A revision of Bloom's taxonomy of educational objectives. Allyn & Bacon, 2001.

楠瀬まゆみ. 体験型教育の実践報告－再生医療臨床研究を題材とした参加型インフォームド・コンセント研修の試み. 薬理と治療, 44(8): pp.1116-1119, 2016年8月.

再生医療研究のインフォームド・コンセント

I . インフォームド・コンセントの留意点

～ 2014年11月 第2回 インフォームド・コンセント研修 講義より～

クラークソン大学&アイカーン・マウント・サイナイ医科大学
生命倫理プログラム ディレクター 准教授
シヨーン・フィルポット-ジョーンズ

*本稿は、アメリカより招聘した講師が英語で行った講義を、日本語に同時通訳した録音音声をもとに編集したものである。

本日はインフォームド・コンセント（IC）の研修に参加いただきまして、ありがとうございます。このように皆さんがICに興味を持っていただいて、嬉しく思っております。それから、この機会に我々の生命倫理プログラムで行っている役者さんを使ったロール・プレイを用いて、皆さんのような方々や研究者の方々の研修をさらに発展させていくことができ嬉しく思っています。

今回の研修では、ICの重要な要素は何か、被験者候補にどのように説明すればよいか、受け取った情報をもとに被験者候補が同意できるためにはどのようなアプローチがよいか、についてのポイントをお話したいと思います。すなわち、ICとは何か、そしてアメリカでは何がベストなアプローチとされているのか、そして、情報を受け取った被験者候補からどのようなアプローチによって臨床試験に対する同意を得ることができるのか、ということをご説明したいと思います。

●インフォームド・コンセントの3つの要素

まず、ICには3つの重要な要素があります。

第1に、インフォームド（informed）なのでまず情報（information）が大切です。実際には情報は説明同意文書であると言ってもいいと思いますが、これを使って被験者候補の方々に説明していただきます。そしてここで留意すべき点は、この情報を被験者候補に説明する場合には、多くの科学用語や、彼らが理解できないような言葉を使ってはいけないということです。もちろん、皆さんは科学者ですから理解していますけれども、説明同意文書の中にはいろいろな医学用語、科学用語が書かれているので、これらの用語を被験者が理解できるような形に直してご説明ください。

実際に情報を提供するときに難しいのは、もちろん研究説明者は被験者候補が理解できるように説明するわけですが、説明を聞く側はそれぞれ教育歴が違いますので、皆さんには彼らが理解しているかどうか、なかなか判断できません。そこで、部屋に入ってきた被験者候補の方々が本当に科学的、医学的な用語を理解しているかどうかを判断して、説明の仕方や、言葉を換えてください。つまり彼らに説明しても理解できないような用語は使わないようにしていただきたいのです。

それから、2番目に重要な要素は、被験者候補の理解力（comprehension）を確認することです。被験者候補の方々が実際に説明を理解しているかどうか、を評価しなければなりません。彼らは教育歴も異なるので、情報を提供する場合には、ボディー・ランゲージや、言葉のトーンも重要です。このように、臨床試験を説明するときにはいろいろなやり方があります。

また、研究（research）と倫理（ethics）という2つのコンセプトがありますが、それらに関連することの1つは“therapeutic misconception”（治療との誤解）という言葉です。これは、被験者候補が、「研究であるにもかかわらず治療だと思い込んでしまうこと」を指します。すなわち、臨床試験の目的や性格を誤解し、彼らが参加しようとしているのは研究ではなく治療であり、その治療を受けることによって利益（benefit）があると思い込むことです。ですから、そうではないということを説明しなければなりません。もう1つ、この2番目の理解（comprehension）に入ってくるのが“therapeutic misrepresentation”（治療であるとの誤った提示）という言葉です。これは最初に申し上げたことと逆で、説明する側、研究者側の説明がよくないという場合です。研究者は、この研究・この新しい治療のチャンスに本当に情熱を注いでいらっしゃいます。したがって、利益ばかりを説明して、リスクを過小評価した言い方をすることがあります。この点は重要

で、説明をする側は「研究であって治療ではない」ということを被験者候補がはっきりと理解できるように説明しなければなりません。つまり、ICのプロセスの中では、研究者側は表現や言い方を考えながら、患者さんや被験者候補側の誤解を避けつつ、適切なプロセスを踏んでいく必要があるのです。

そのため、このICプロセスの中では、提供されている情報を被験者候補が実際に理解しているかどうかを確認していきます。例えば、実際に「これは分かりましたか」と何度も尋ね、うなずくのを確認しながら説明するのもいいと思います。あるいは被験者候補の「ん？」とか「分かった」というサインで理解を確認するというやり方もあると思います。しかし、実際にもっと重要なのは、被験者候補に「私があなたに今説明した情報を、あなたが理解なさった範囲でもう一度繰り返して言っただけですか」と尋ねることです。そうすれば本当に理解しているかどうかを判断できます。例えば、説明をしたあとで一旦止めて「それでは今ご説明したこの研究は何をするのかを、もう1回ご自分の言葉で答えていただけますか」とあるとか、あるいは「手技の1つを説明してください」と尋ねるのもいいと思います。すなわち被験者候補が自分の言葉で説明できるかどうか、そして被験者候補に説明した内容が、皆さんが説明したいと思ったことと同じであることを確認すること、そしてもしそれらが同じでなければ、その情報をもう1回説明することで理解の程度を確認することができます。

それから3番目に重要な要素は、自主的に参加する“voluntary”という言葉です。すなわち、被験者候補は臨床試験に参加するかしないかを自分自身で決めなければなりません。つまり、何らかのプレッシャーを受けて参加するというのではいけないのです。特に幹細胞の研究をしていらっしゃる方は、やはり治療のために研究をするわけです。そして実際に現在標準治療がない分野での治療の研究をするわけですから、患者さんは非常に弱い立場にあるのです。彼らは、外傷や損傷があるにもかかわらず治療法がない。治療法がないということは、症状が軽くなるのであれば何でもやりたいと思っている弱い立場の患者さんです。絶望的なほどに治療をしてもらいたいと思っていますから、リスクを過小評価してしまうことがあります。ですから、やはり説明する側がこの研究はあくまでも実験的であり、研究であり、あなたに直接の利益を与えるとは限らないということを説明すべきです。例えば第I相試験ということであれば、first-in-humanの臨床試験です。ということは、この被験者候補は実際にこの実験的治療から利益を受ける可能性は低いわけで、それを説明すべきです。つまり利益はあるかもしれないけれども、あなたではなくて、将来の患者さんに対する利益かもしれないと説明すべきです。

加えて、被験者候補に対してICのプロセスを説明する場合には、慎重であるべきです。すなわち、患者さんという言葉を使ってはいけません。常に被験者（または研究参加者）という言葉にしてください。患者という言葉を使っただけで、実験的であるのに治療であると思っ込んでしまうからです。

以上、ICプロセスの3つの重要な要素について申し上げました。しかし、何といたっても一番重要なのは、ICというのは皆さんが被験者候補の待っている部屋に入ったときから始まるということです。つまり、何か言う前から、実はいろいろな情報を提供してしまっているのです。そして、そのムードが臨床試験に参加するかどうかを決めるのです。被験者候補の意思決定に影響を与える

要素として、例えばアメリカでは実際医師であれば白衣を着ていますが、皆さんが研究者であろうと医師であろうと、被験者候補は白衣を着ている人を見た途端にこれは研究ではなくて治療だと思ってしまう可能性があります。したがって、アメリカではよくお願いしているのですが、医師や看護師のような行動を取らないように、医師や看護師のような洋服を着ないように、と言っています。すなわち、スーツを着るとか、ジャケットを着用するなどして、白衣を着ないことをお願いしています。

また、もう1つ、環境も考えてください。どの部屋でICを取得するための説明を行うかです。診療室で行うと問題になることがあると思いますので、会議室、オフィスなど実際に治療を行わない場所、すなわち医療機器があったり、薬があったりしないところがいいと思います。したがって、環境も重要であり、環境が被験者候補に影響を与えることも留意していただきたいと思います。

また、部屋に入ってきたときに、自己紹介をすると思いますが、そこで自分の役割を明確に説明してください。例えば、「私は研究者です。そして役割としては、このインフォームド・コンセントのために研究の説明をして、皆さんが抱いていらっしゃる質問に答えることです。それによって臨床試験に参加するかどうかを、皆さんが自主的に決めてください」というようなこと言ってください。

加えて、医師にとってそのような言い方をすることは難しいことである、ということも覚えておかなければいけません。なぜなら、通常医師には医師としてのプロ意識があるからです。しかし、まず個人として考えてください。例えば実際にICのため研究説明を行う場合には、まず最初に被験者候補に対して、なぜそこにいるのか、そしてなぜ臨床試験に参加しようと思ったのか質問してみるのもいいと思います。

なぜそれが重要かといいますと、2つの理由があります。1つは、それであなたと被験者候補のあいだの信頼関係が築けるということです。これから提供される情報を信じ、理解できないときには質問してもいいのだと被験者候補が分かるからです。それからもう1つ重要なのは、この“voluntary”（自主的・自発的）という態度です。つまり、説明するときには、被験者候補の方に自分自身はこういうことでここに来ているのだという動機を説明してもらい、研究への参加が何らかの圧力によるものではないということを確認し、研究参加は実際に治療をすることではないということの説明や、研究にはリスクをとまなうので、その点も考えてください、と言えることが重要だと思います。つまり被験者候補が、何らかのプレッシャーで真に自主的な決定ができないようなことのないようにしなければなりません。とはいえ医師や看護師の方は、なかなかこういう言い方はできないので、やはりプロとして患者さんとの距離を置くという点をよく考えていただきたいと思います。

●インフォームド・コンセントのプロセスで説明しなければならない8つの項目

まず研究者側が自己紹介をして、その人が被験者候補であるということを確認して、前段階（アイスブレイキング）が始まってから、ICのための説明に入っていきます。つまり、情報を提供して、実際に提供した情報をご理解いただいたかどうかを確認するプロセスが始まるわけです。その中で必ずカバーしていただきたいことがあります。それを手短かにこれからお話ししていきます。ロールプレイでもこうしたところをぜひ強調して話してください。

まず大事な点は、臨床試験の目的は何なのかという点です。またこれは研究であるという点をしっかり伝えることが重要です。試験 (trial) や研究 (research) という言葉をできるだけ頻繁に使ってください。

それから2点目、繰り返し、そして、必ず話していただきたいのは自発性、自主性という点です。ICの最初から最後まで、研究は個人の自主性にもとづいて参加するものであること、またどのような理由であってもいつでも参加を中止していいこと、加えて、先ほど繰り返し研究という言葉を使ってくださいと申しましたが、自主性、自発性という言葉も繰り返し使って被験者候補にリマインドしてあげてください。自発性にもとづいてこの研究に参加してもらっているということを繰り返し確認してください。

それから、被験者候補の自主性によるものということに関して1つ付け加えます。文化によっては意思決定が個人のものとは限らないことがあります。例えば家族が大きく関わってくるような文化背景の国もあります。だからといって必ずしもそれには自発性がないとは言えません。例えば息子にも議論に加わってもらいたい、自分の決定が正しいかどうか息子にアドバイスをもらいたいと言ってくる被験者候補もいるかもしれません。それは自主的な発言として、もう1人に助言をもらって決めたいということになるわけです。それからもう1つ、もし誰かに「先生、どうすべきだと思いますか」と聞かれても、どちらかの方向で説得するという役割を担っているわけではないので、それにははっきり答えないでください。必要な情報を提供して、自ら決定してもらうことが重要です。被験者候補だけで決めていただいてもいいですし、また、家族、大切な人と一緒に決定してもらってもいいわけです。例えば、夫や息子にも加わってもらいたいからといって、すぐさま自主性がないことにはならないと覚えておいてください。

3点目に、試験目的を説明するのと同時に説明すべき点として、分かりやすい言葉で科学的な根拠と、どのような手順で研究が進むのかを説明してください。これは通常詳細にわたって説明同意文書に書かれているもので、科学的な根拠は何なのか、実際に被験者候補が参加して下さることになれば、どのようなことを行っていくのかが詳しく記載されています。そのため、説明同意文書には平均的な人が分からないような言葉を使ってはいけないわけです。ぜひ皆さんも被験者候補には分かりやすい言葉を使って説明してあげてください。そして、うなずきや身体的なサインなどでも結構ですので、皆さんが伝えようとしていることが必ず被験者候補に理解してもらえていることを確認してください。そして、時々「繰り返してみただけですか？」という質問も挟みながら、進めていただければと思います。

次に4点目は、その人がなぜ被験者となり得るのかという適格性を説明することです。例えば、被験者候補が、医師から、または広告やオンライン情報などのメディアを通じて、もしくは友人から臨床試験の話聞いてきたからといって、その被験者候補に本当に臨床試験に加わる適格性があるとは限りません。通常、説明文書の中にはこうした被験者の基準というものが明確に書いてあります。臨床試験への参加の適格性は、これら全てを満たす必要があるわけです。したがって、重要な点として被験者候補の方々に対して、こうした特徴を全部説明してください。

ただ1つ重要な点を再度強調させていただくと、部屋に入ったときに臨床医として接してはい

けません。そうではなく、科学者 (scientist) として話してください。決して診断をする立場ではありません。また、医学的な病態など問診をしてはいけません。そうではなく、十分な情報を提供し、もし適格性を欠くようであればそれを認めてもらうということ、そして被験者候補に対して、臨床試験が始まる前に実際に基準を満たしているかどうかを確認するため、特定の検査をしてもらうことがあることも含めて説明してください。

5番目は臨床試験に参加することにより、潜在的にどのような危険・危害が起こり得るのかというリスクの説明です。つまり、仮にこの臨床試験に参加した場合、どのようなリスクがあるのかということです。私は個人的には利益の話をする前に、リスクの話を先にしています。と申しますのも、先ほど治療との誤解 (therapeutic misconception) と、治療であるとの誤った提示 (therapeutic misrepresentation) という話をしましたが、それらを回避するためには、利益の話をする前にまず試験に参加する際のリスクという話をしたほうが良いと思うからです。

それから被験者候補が享受できるかもしれない潜在的な利益というのもあります。多くの、特に第 I 相試験では、被験者は全く直接的利益を享受できないこともあります。そのような場合には、その点を強調することが重要です。しかし、被験者の協力によって科学の進歩という潜在的利益を得ることができ、そして、被験者の協力によってその治療法による効果が立証されれば、将来の患者さんは利益を享受することができます。このように、科学的な前進や進歩、さらには同じように病気に苦しんでいる方や将来の患者さんのために貢献できるということは、被験者の精神的な利益にはなり得るわけです。

また、少なくともアメリカでの考え方ですが、利益の話をするときには、金銭的な話はしないでください。たとえ被験者に謝礼を払うとしても、金銭的なことは話さないでください。金銭的なものは利益にはなり得ません。なぜなら、臨床試験やあらゆるヒト被験者に関する研究では、倫理性が重要になります。個人にとっても、社会にとっても利益がリスクを上回る必要がありますが、もし、金銭的なものが利益として数えられてしまうと、巨額のお金を払うことによって倫理性に欠ける危険性の高い試験が行われてしまう可能性が起こり得るからです。したがって、アメリカでは、理論的にも法律的にも金銭的なものは利益とはしない、という考え方を取っています。

最後の2つです。臨床試験に参加しなかった場合、代替策としてほかに何があり得るのか。これは臨床医という立場で参加するわけではありませんが、同じような損傷、同じような病態、同じような疾患の方に対してどのような代替法があるのかは通常説明同意文書に書いてあります。少なくともそういった代替療法があるということを説明してください。したがって、この試験に参加しなかったらほかに何もできない、という言い方にはなりません。

最後は金銭的な話、お金の話になります。もし何らかの報酬が支払われるのであれば、その話をする必要があります。それから被験者に何か負担やコストが発生するのであれば、その話をする必要があります。場合によっては、被験者個人には何ら費用は発生しないということもあります。タクシー代や電車などの交通費は、全て研究を行う側で負担することもあります。その他、試験に係るコストは全く発生しないかもしれませんが、例えば、何らかの検査が必要であったり、療養

費の関連などから何らかのコストがかかることもあります。ですから、どのような費用が発生し得るのか、どのようなものを被験者側に負担してもらう可能性があるのかも説明することが重要になります。

ここまでのところ、まず主要な3つの要素、それから必ず説明しなければいけない8つの情報を申しあげましたけれども、ご質問はありますか。

質問：時には被験者候補の教育水準を知ることが非常に難しい場合がありますが、実際に被験者候補が部屋に入ってくる前やあとに、その人の教育水準を測るような情報を得るということはあるのでしょうか。

講師：時にはあります。これは試験の性格にもよります。例えば iPS 細胞とか培養が必要である臨床試験の場合、詳細な医療記録、病態などのカルテ情報が必要になります。それからどの程度の理解があるのか、また病歴なども押さえておく必要もあります。その情報がなかった場合、最初の自己紹介というのが非常に重要になってきます。というのは、どのような社会であったとしても、まず会話を始めた最初の1～2分の段階で多くのことが判断できるからです。また、意識をしないまでも分かることは非常に多くあります。例えばどのような言葉を使っているのか、態度、服装など社会的、文化的な特徴があると思います。それによって会話を合わせていきます。だからこそ、まず部屋に入るときには、会話をしようという気持ちで臨んでください。

例えば同僚と話すような形で、個人として向き合ってください。意識はしないまでも、常にその人に話し方を合わせるわけです。第一印象に合わせて話し方も変え、そして常に言語的、身体的な合図を受け取ってください。話し方はもうすでに自己調整が加わっていますので、実際に部屋に入っていく最初の段階から評価を始めてください。教育歴について情報がなかったとしても、教育水準がどのくらいであるのか測ってください。だからこそ、この理解力 (comprehension) というのが重要になってくるわけです。

例えば試験の科学的根拠を説明する段階になって、参加者がうなずかなくなってしまう、ないしは「Yes」と言ってくれなくなってしまうたら、理解度を超えて話してしまっているということかもしれません。どんな文化にでも普遍的に共通するのですが、やはり分からないことを公には認めたりしません。どこの社会でもそうですが「申し訳ないんですけど、何を言っているのかさっぱり分かりません」などと簡単には認めないのです。ですので、ぜひその点を留意しながら進めていただければと思います。

3つの要素と皆さんが必ずICプロセスで説明しなければいけない8つの項目について質問はありますか。最初は言葉を使う会話の形で自己紹介をしていくわけです。ご自分でなされるICプロセスにおいては8つの項目をカバーしていただきたいのですが、最後にもう1つお話ししておきます。例えば被験者になることを認めてくれて同意書にサインをもらったとしても、そこで終わりというわけではありません。次へ円滑に移行できるようにしなければいけないので、研究の説明をして被験者候補が参加しますと言ったあとに何かあるのかを、

被験者候補にはっきりと言わなければいけません。例えば、「お時間をいただき、ありがとうございました。試験担当医師からご連絡しますので、またこのような予約を取っていただくことになります」と説明するかもしれませんし、その場に試験担当医師の先生が控えていらっしゃるって、すぐ採血をしてしまいたいということになるかもしれません。ですからそこにいらっしゃる被験者に対して、そこで終わってしまっってはいけません。

どのように締めくくるかということも大切で、この締めくくり方が影響を与えることがあります。例えば、被験者が参加してよかったと思ってくれれば、研究プロトコールに対する遵守率に影響しますし、ずっと長期にわたって参加し続けて、参加を中止しないようにしてくれることになります。いわゆる同意書にサインをしてもらえばそれでおしまい、というのが先生方の役割ではありません。何らかの理由で研究参加を中止して脱落する方たちも出てくるとは思いますが、皆さんがそういった被験者にきちんと関心を持っていらっしゃるれば、被験者は試験に参加して非常によかったと思うし、このようなICプロセスが、ある段階で終わってしまっても、やはり被験者さんには自分はいい思いをしていると思ってもらえるようにすべきです。

それでは、これからロール・プレイで使う資料と、皆さんがロール・プレイの被験者候補に実際にどのような情報を説明しなければいけないかをご紹介いただき、ロール・プレイに入りたいと思います。以上です。どうもありがとうございました。

再生医療研究のインフォームド・コンセント

Ⅱ. ビデオ教材の課題を議論するための 手がかり

本章の資料の使い方

この章では、ビデオ教材『再生医療研究のインフォームド・コンセント』の映像シーンの終わりに設けられた課題を議論するための手がかりとなる資料を掲載しました。

- 1) **記入用紙（研修用）** は、研修時に配布し、受講者が課題に対する回答を記入することができるようにしたものです。
- 2) **議論のための参考資料** では、課題を議論するための手がかりとなる参考資料や考え方を提示しました。ここで記載されている考え方が正解ということではなく、議論のたたき台としてご活用ください。

【使用例】

ビデオの事例1、事例2を通してご覧いただく場合の所用時間は53分で、各チャプターの時間配分は下記の通りです。

事例1 基本的な要素と注意点 —自己間葉系細胞を使った第I相試験を例に—

1. このビデオについて (1分21秒)
2. インフォームド・コンセントにおける6つの要素 (1分58秒)
3. 想定する試験の内容 (49秒)
4. 想定する被験者候補の背景 (1分18秒)
5. インフォームド・コンセントのはじまり (6分53秒)
課題1「治療と研究の誤解」「他の被験者の研究結果」
6. インフォームド・コンセントの内容 (8分59秒)
課題2「医学的な情報をわかりやすく説明する」「理解度の確認」
7. インフォームド・コンセントの締めくくり (5分49秒)
課題3「自発性の確認」「同意の撤回」
8. ラストタイトル (20秒)

事例2 被験者保護と適格性の判断 —自己iPS細胞を使った第I相試験を例に—

1. このビデオについて (1分30秒)
2. 想定する試験の内容 (54秒)
3. 想定する被験者候補の背景 (1分13秒)
4. シーンその1 被験者候補の研究についての認識や期待をさぐる (6分26秒) 字幕あり/字幕なし
課題1「被験者候補の利益への期待の把握」「被験者候補のリテラシーに合わせた説明」
「説明の仕方やコミュニケーション」
5. シーンその2 研究参加が被験者候補の生活に与える影響や、
研究参加への適格性をさぐる (5分31秒) 字幕あり/字幕なし
課題2「被験者候補が抱く不安の把握」「適格性判断のための情報収集」
「説明の仕方やコミュニケーション」
6. シーンその3 被験者の保護と適格性について考える (9分39秒) 字幕あり/字幕なし
課題3「適格性の判断と解決手段」「CRCの意義と責務」「研究参加の体験記」
7. 課題4「インフォームド・コンセントのシミュレーション」・ラストタイトル (1分)

以下は、考えられる使用例です。

●例1

ビデオで事例1または事例2のどちらかを視聴し、研修時間に応じて議論する課題を選択し、グループ・ディスカッションを行います。その後、研修参加者に議論の結果を発表してもらい、最後に講師が解説を行います。

●例2

ビデオ視聴とビデオ内の特定の課題を事前学習として指定し、研修当日にグループでディスカッションを行います。

●例3

例えば60分の研修においては、次のような使い方も考えられるでしょう。

▶ STEP 1：ビデオ視聴

「事例1 基本的な要素と注意点」の「2. インフォームド・コンセントにおける6つの要素」「3. 想定する試験の内容」「4. 想定する被験者候補の背景」「5. インフォームド・コンセントのはじまり」(約10分)を視聴します。

▶ STEP 2：ディスカッションと解説

「治療と研究の違いは何か？」(課題2の設問1)を議論し、発表、解説を行います。(議論10分、発表5分、解説5分、計20分)

その後、「〈治療と研究の誤解〉が生じると倫理的にどのような不具合が生じるでしょうか？」(課題1の設問2)を議論し、発表、解説を行います。(議論10分、発表5分、解説5分、計20分)

その他の使用方法も考えられると思われるので、各施設の状況に合わせてご活用ください。

再生医療研究のインフォームド・コンセント（1）

基本的な要素と注意点

— 自己間葉系細胞を使った第 I 相試験を例に —

【課題 1】

〈「状況」：治療と研究の誤解〉

設問 1 ビデオでは、〈治療と研究の誤解〉を生じさせないための工夫を示しました。臨床研究を担当する医師は、自己紹介では研究者として名乗り、CRC とともに相談室で説明を行っています。このほかにも〈誤解を生じさせない〉ような方法が、何かあるでしょうか？

設問 2 「治療と研究の誤解」が生じると、倫理的にどのような不具合が生じるのでしょうか？

〈「情報」：他の被験者の研究結果〉

設問 3 被験者候補が、研究への参加を考えるための情報として他の被験者の研究結果を知りたいと希望する場合には、どのように対応するべきでしょうか？

【課題2】

〈[情報]：医学的な情報をわかりやすく説明する〉

設問1：次に挙げる用語を、わかりやすく説明してみてください。

(1) 治療と研究の違い

(2) 第I相試験、第II相試験、第III相試験、第IV相試験

(3) プラセボ、ランダム化、二重盲検

〈[知識]：理解度の確認〉

設問2 被験者候補が、説明された内容を理解しているかどうかを確かめるためには、どのようにすればよいでしょうか？

【課題3】

〈自発性の確認〉

設問1

1) 試験の参加について、被験者候補が自発的な意思決定を行っているかどうかを確認するためには、どのような方法や配慮が考えられるでしょうか？

2) 研究参加を断りづらい関係や状況、および、避けるべき圧力関係として、どのようなものが考えられるでしょうか。また、被験者候補の相田さんの場合は、それらに該当するでしょうか？

〈同意の撤回〉

設問2

1) 被験者が、同意撤回の権利を適切に行使するために必要な配慮や具体的な手続きには、どのようなものが考えられるでしょうか？

2) 試験物が体内に長期間存在する本事例のような細胞治療や埋め込み型医療機器では、除去する場合に手術等により大きな危険をとまなうことがあります。そのような試験の場合、将来の同意撤回に備えて、どのような配慮や具体的手続きが必要でしょうか？

再生医療研究のインフォームド・コンセント（2）

被験者保護と適格性の判断

— 自己 iPS 細胞を使った第 I 相試験を例に —

【課題 1】

〈被験者候補の利益への期待の把握〉

設問 1 被験者候補の伊藤さんが、研究参加によって期待している利益は何でしょうか？

〈被験者候補のリテラシーに合わせた説明〉

設問 2 被験者候補の伊藤さんの科学的な予備知識や、現時点でのリテラシーを想像し、伊藤さんに研究の説明を行っていくうえで留意すべき点を考えてください。ただし、ここでの「リテラシー」とは、臨床試験への参加可否を意思決定するために必要な情報を獲得し、理解し、試験デザインや有害事象、自分の健康状態や生活への影響などを考慮して、判断する力と定義しておきます。

〈説明の仕方やコミュニケーション〉

設問 3 説明医師や CRC の説明の仕方やコミュニケーションの取り方で、よかった点や改善すべき点があれば挙げてください。

【課題2】

〈被験者候補が抱く不安の把握〉

設問1 ここまでで、被験者候補の伊藤さんが、試験参加に対して感じている不安や心配は何だったのでしょうか？

〈適格性判断のための情報収集〉

設問2 被験者候補の伊藤さんは、試験に参加するにあたって、スケジュールの調整がかなり必要になることが分かってきました。その他、伊藤さんがこの試験に入ることが適格かどうかを判断するために、あなたが知りたい情報はありますか？ ある場合、どのような情報を知りたいか挙げてください。

〈説明の仕方やコミュニケーション〉

設問3 説明医師やCRCの説明の仕方やコミュニケーションの取り方で、よかった点や改善すべき点があれば挙げてください。

【課題3】

〈「適格性の判断」と「解決手段」〉

設問1 被験者候補の伊藤さんは、試験に参加する方向に気持ちが傾いているとします。

- 1) 現時点で、同意書に署名をいただき、伊藤さんに試験に参加してもらってもいいでしょうか？
また、その理由も挙げてください。

- 2) もし、試験への参加に問題があると判断した場合は、今後とるべき「解決手段」があれば挙げて
ください。

〈CRCの意義と責務〉

設問2 このビデオでは架空の事例を示しましたが、実際には、CRCや同席者は、どのような役割と責任を担うべきでしょうか？

〈研究参加の体験記〉

設問3 ブログ等のSNSやその他のメディアを利用した被験者による研究参加の体験記や、闘病記の発信については、どのように対応するべきでしょうか？

再生医療研究のインフォームド・コンセント (1)

基本的な要素と注意点

— 自己間葉系細胞を使った第 I 相試験を例に —

【課題 1】

〈「状況」：治療と研究の誤解〉

設問 1 ビデオでは、〈治療と研究の誤解〉を生じさせないための工夫を示しました。臨床研究を担当する医師は、自己紹介では研究者として名乗り、CRC とともに相談室で説明を行っています。このほかにも〈誤解を生じさせない〉ような方法が、何かあるでしょうか？

被験者候補である患者が研究の説明を診療や治療の説明と混乱しないようにする工夫としては、ビデオで示した以外では研究説明時の白衣の着用について考えることができると思われます。日本において、白衣はある種の制服であり、正式な場では白衣を着用することが礼儀であるとの見解もあるかもしれません。他方、白衣は医療者の象徴であり、被験者候補である患者が研究を治療と誤解する可能性があるため、アメリカでは、研究の説明を行う場合は白衣の着用を避けるほうがよいとする考えがあります。例えば、「I . インフォームド・コンセントの留意点」(pp.7 ~ 8)において、フィルポット-ジョーンズ氏は次のように述べており、議論の参考にすることができます。

何といても一番重要なのは、IC というのは皆さんが被験者候補の待っている部屋に入ったときから始まるということです。つまり、何か言う前から、実はいろいろな情報を提供してしまっているのです。そして、そのムードが臨床試験に参加するかどうかを決めるのです。被験者候補の意思決定に影響を与える要素として、例えばアメリカでは実際医師であれば白衣を着ていますが、皆さんが研究者であろうと医師であろうと、被験者候補は白衣を着ている人を見た途端にこれは研究ではなくて治療だと思ってしまう可能性があります。したがって、アメリカではよくお願いしているのですが、医師や看護師のような行動を取らないように、医師や看護師のような洋服を着ないように、と言っています。すなわち、スーツを着るとか、ジャケットを着用するなどして、白衣を着ないことをお願いしています。

その他、2016年に国際幹細胞研究学会 (International Society for Stem Cell Research, ISSCR) が発表した「幹細胞研究と臨床応用に関するガイドライン (仮訳)」(Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation) において、研究によって見込まれる利益への誤った評価や、研究と治療の誤解を避けるためのアプローチが述べられていますので、議論の手がかりとなるでしょう。

3.3.3 早期段階の試験における同意

推奨 3.3.3.1: 承認取得以前のあらゆる段階（フェーズ）で、とりわけ幹細胞を用いた介入をとまなう早期段階の試験における同意手続きでは、研究被験者となる可能性のある人々が抱く、利益への過大評価や治療との誤解を払拭するようすべきである。

幹細胞を用いた介入をとまなう早期段階の試験には、標準治療の選択肢がなくなってしまう被験者が登録するかもしれない。場合によっては、人生を変えてしまうような医学的事象を経験したばかりの人が試験に登録するかもしれない。そのような人々には、実験的介入によって得られる利益の可能性や程度を過大評価したり（“治療の誤評価”）、研究参加の意味を見落としたり、研究的処置を治療的処置であると誤認（“治療との誤解”）する傾向があり得る。したがって、研究者はこういった状況において、インフォームド・コンセントの適切性を保証するよう特に努力するべきである。考えられるアプローチとしては次のようなものがある：

- a. 研究チームとは独立した者を交えてインフォームド・コンセントの議論を行うこと。
- b. 早期段階の試験において顕著な治療的効果が得られることは極めてまれである、ということを被験者候補に説明すること。
- c. 被験者候補の同意を得る前に被験者候補の理解度を確認すること。
- d. 同意（されるべき事項）に関する議論を提供してから、（被験者候補がそれらの）同意（事項）を受け入れるまでの間に、[冷静に考えるための] “冷却” 期間（“cooling off” period）をおくこと。
- e. 治療的な含みを持った言葉の使用を避けること、例えば、治療（therapy）よりも物質（agent）や細胞（cell）という言葉を使用すること。
- f. 教育的な教材を追加的に使用して、同意文書を補完すること。

早期段階の試験に関する同意文書を作成するためのリソースは、アメリカ国立衛生研究所のバイオテクノロジー活動事務局で見つけることができる。（アメリカ国立衛生研究所、2014*）
（楠瀬仮訳）

* National Institutes of Health (2014) . Informed Consent Guidance for Human Gene Trials subject to the NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules (Office of Science Policy; Office of Biotechnology Activities) . <http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/resources/IC2013.pdf>

設問2 「治療と研究の誤解」が生じると、倫理的にどのような不具合が生じるのでしょうか？

一般的に、治療とは病因や疼痛の除去・緩和等を目的として提供される医学的処置であり、患者本人の利益を第一の目的として実施されます。また、それらの医学的処置に用いられる医薬品等は、規定のプロセスを経て安全性や有効性について科学的検証が行われたものです。他方、研究は、一般化可能な知識を得るために行われるほか、被験者の協力を得て、これから安全性や有効性を検証することが主たる目的です。その意味では、目の前の患者（被験者）の利益のためというよりも、むしろ将来の患者の利益につながるという性格をもっています。

研究に治療的効果を期待することには往々にして問題が多く、患者が誤った評価にもとづいて、

研究参加によって得られる潜在的风险とベネフィットを比較し研究参加を決定してしまう可能性があります。場合によっては、効果を期待できないにもかかわらず研究参加を治療の選択肢の1つと考えたり、研究参加による病因や疼痛の除去・緩和といった効果を過度に期待してしまうことが考えられます。さらに、こういった誤解は、患者が同意を撤回して他の既存治療に切り替えることを考える場合に、適切な時期を逸してしまう原因となる可能性があるでしょう。

「臨床試験・治験の語り」(健康と病いの語り ディペックス・ジャパン)のウェブサイトでは、臨床試験や治験を経験した方々の語りを集めて公開しています。このような語りのデータベースを活用し、患者である被験者候補が臨床試験や治験への参加、参加の中止や継続をどのように理解し考えるのか等、被験者(候補)の視点を学んでおくことも有益でしょう。

〈「情報」：他の被験者の研究結果〉

設問3 被験者候補が、研究への参加を考えるための情報として他の被験者の研究結果を知りたいと希望する場合には、どのように対応するべきでしょうか？

「ヘルシンキ宣言」(日本医師会訳、2013)では、インフォームド・コンセントの項目において次のことが謳われています。

26. インフォームド・コンセントを与える能力がある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こり得る利益相反、研究者の施設内での所属、研究から期待される利益と予測されるリスクならびに起こり得る不快感、研究終了後条項、その他研究に関するすべての面について十分に説明されなければならない。被験者候補は、いつでも不利益を受けることなしに研究参加を拒否する権利または参加の同意を撤回する権利があることを知らされなければならない。個々の被験者候補の具体的情報の必要性のみならずその情報の伝達方法についても特別な配慮をしなければならない。

被験者候補がその情報を理解したことを確認したうえで、医師またはその他ふさわしい有資格者は被験者候補の自主的なインフォームド・コンセントをできれば書面で求めなければならない。同意が書面で表明されない場合、その書面によらない同意は立会人のもとで正式に文書化されなければならない。

医学研究のすべての被験者は、研究の全体的成果について報告を受ける権利を与えられるべきである。

一般的に、被験者候補は研究参加を決めるにあたって必要な情報を得る権利を有すると考えられており、ヘルシンキ宣言においても「研究に関するすべての面について十分に説明されなければならない」とされています。ただし、設問のようにすでに研究に参加している被験者の結果を、研究参加を考えている被験者候補に伝えるべきかどうかについては、「医薬品の臨床試験の実施基準(GCP: Good Clinical Practice)」や「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」等の既存

の指針では言及されていません（長村、2016）。

研究者も、良い結果が出ている試験であれば、登録者を増やすためにも被験者候補に対して積極的に結果を公表したいと思われるかもしれません。しかしそれらの行為は、情報の内容によっては、同意を得たデータの開示や使用の範囲を超えてしまう場合や、被験者のプライバシーに関わる情報を誤って被験者候補に知らせてしまったり、伝達の仕方によっては参加への意思決定に影響を与え、バイアスを生じる場合もあるかもしれません。

【課題2】

〈「情報」：医学的な情報をわかりやすく説明する〉

設問1：次に挙げる用語を、わかりやすく説明してみてください。

下記に参考情報を示しますが、被験者候補の知識によって情報の提供のあり方も変わってくると考えられます。被験者候補の背景や教育レベルに応じて、被験者候補が理解しやすい説明方法を考えてみましょう。

(1) 治療と研究の違い

課題1の設問2でも治療と研究の違いについて説明しましたが、治療と研究の違いを考えるうえで、米国の生物医学・行動研究における被験者保護のための国家委員会により報告された「ベルモント・レポート」（生物医学・行動研究における被験者保護のための国家委員会、1979）が参考になるでしょう。

Part A：診療と研究の境界

生物医学・行動研究と、すでに承認されている診療行為とを区別することは、研究に参加する被験者を保護するために審査すべき行為とは何かを知るためにも重要である。研究と診療の区別が難しい理由として、（治療を評価するために組まれた研究がそうであるように）双方を伴って行われる場合が多いこと、また、標準的な治療からの著しい逸脱は、「実験」と「研究」が厳密に定義されないときには「実験的」と呼ばれることなどがあげられる。

多くの場合「診療」（“practice”）という用語は、個々の患者または診療を受ける人の福利を高めるためにのみ考案された介入を意味しており、このため成功への期待を伴ってしかるべきものである。医学または行動科学的な診療行為の目的は、特定の個人に対して診断を与え、予防的処置や治療を加えることを意味する（1）。これに対し「研究」（“research”）という用語は、仮説を検証し結論を導き出せるようにし、そこから一般化できる知見（それは例えば理論、原則、関係性についての言説などによって表現される）を見出す、もしくは見出す契機となるように考案された行為を称するものである。研究の内容は、目的と目的を達成するために計画された一連の手順とを説明する公式の実験計画書の中に記載されている。

臨床家が、標準的な、またはすでに承認されている治療から際立った方法で逸脱するとき、

その革新的行為のうちに、あるいはそれ自体が、研究を構成することはない。ある手順が、新しい、テストされていない、または異なるという意味で「実験的」(“experimental”)であるという事実は、その手順が自動的に研究の範疇に入ることを意味するものではない。しかし、ここで述べる画期的に新しい方法は、早い段階で、安全性と有効性を確認するため公式に研究の対象とされるべきである。このため、主要な革新的治療が公式に研究プロジェクトの中に組み入れられるべきことを主張するのは、診療行為評価委員会 (medical practice committees) などの責任である (2)。

研究と診療行為は、研究が1つの治療法の安全性と有効性を評価するためにデザインされている場合には同時に行われるかもしれない。この場合そうした行為が審査を必要とするかどうかについて混乱を招くことはない。一般的なルールとして、行為の中にいかなるものでも研究の要素が含まれるのであれば、その行為は被験者を保護するために審査を受けるべきなのである。

注

(1) 診療行為は通常、特定の個人の福利を強化するためにのみデザインされた介入を含むものであるが、介入は、他者の福利を強化するためある人に対して行われることもあり (献血、皮膚移植、臓器移植など)、あるいは特定の個人の福利を強化する目的と、他の人々へも利益をもたらす目的とを同時にもつこともある (ワクチン投与によって投与した人を守ると同時に社会全体を保護する場合など)。しかしながら、ある形態の診療行為は介入を受ける個人の人々の直接的な利益以外の要素を持っているという事実によって、研究と診療行為の区別全般を混同させてはならない。診療行為の中でとられた手順が他者の利益になるとしても、その介入はあくまで特定の個人もしくは個人々々によって形成される集団の福利を強化するためにデザインされたものである。このため、こうした行為は診療行為なのであって、研究とみなされるべきではない。

(2) 社会的実験と関連した問題は、生物医学・行動科学研究の問題とは本質的に異なるものであるから、委員会は今回、特にその種の研究と関連したいかなる政策決定についても辞退する。むしろ委員会は、その種の問題は今後継承される機構に委ねられるべきであると確信している。

(津谷喜一郎、光石忠敬、栗原千絵子 訳)

(2) 第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、第Ⅳ相試験

『臨床試験・治験用語・用例集—分かりやすい説明文書作成のために—』(内田他、2004)では、臨床開発における各相について、次のように説明しています。

第Ⅰ相 (の試験)

一般に、健康なヒトを対象に薬の安全性や薬物の働きを検討する試験のことを言います。

第Ⅱ相 (の試験)

少数の患者さんを対象に薬の安全性と有効性 (効き目) を検討する試験のことです。薬を開発する段階で多くの患者さんに薬を使うために、その薬の適切な使い方や使用量を、効果を見ながら決めていきます。

第Ⅲ相 (の試験)

対象となる薬を使う可能性のある多くの患者さんを対象に、それまで得られた薬の効果（効き目）をさらに確認する試験のことです。

第IV相試験

薬として使用が認められ、老人や幼児も含めた多くの患者さんが使用していく中で、引き続き、新たな副作用や相互作用（他の薬との関係）の調査を目的とした試験です。

各相に関するさらに詳しい分類については、下記の「日米 EU 医薬品規制調和国際会議」(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) のガイドライン ICH-E 8 臨床試験の説明が参考になるでしょう。

3.1.3.1 第 I 相（最も代表的な試験：臨床薬理試験）

第 I 相は、治験薬を初めて人に投与することから開始される。通常、臨床薬理試験は、第 I 相において実施されると見なされるが、開発の他の時点で行われることもある。開発におけるこの相の試験は、通常、治療効果をみることを目的としない試験であり、健康な志願者または特定のタイプの患者、例えば、軽度の高血圧症の患者で実施される。強い毒性を持った医薬品、例えば抗悪性腫瘍薬では、通常、患者を対象として試験が行われる。この相の試験では、対照を置かなかったり、治験薬投与前値との比較を行ったり、または観察の信頼性を向上させるために無作為化及び盲検化を行ったりすることもある。

a) 初期の安全性及び忍容性の推測

治験薬を初めて人に投与する試験は、通常、後の臨床試験のために必要と想定される用量範囲の忍容性を決定し、予期される副作用の性質を判断するために行われる。これらの試験には、通常、単回及び反復投与が含まれる。

b) 薬物動態

薬物の吸収、分布、代謝、排泄に関する特徴の検出は、開発計画全体を通して行われる。これらの特徴を予備的に見出すことは、第 I 相において実施される試験の重要な目的の 1 つである。薬物動態は独立した試験において評価されることもあれば、有効性・安全性・忍容性の試験の一部において評価されることもある。薬物動態試験では、薬物のクリアランスを評価し、未変化体または代謝物の蓄積の可能性及び薬物相互作用の可能性を予期することが特に重要である。また、より特殊な問題に答えるために、あとの相でいくつかの薬物動態試験が行われることもよくある。経口投与される医薬品の多く、特に薬物放出が制御されるべく設計された製剤においては、バイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討する試験は重要である。代謝・排泄障害（腎・肝疾患）を有する患者、高齢者、小児、女性及び人種のサブグループのような部分集団における薬物動態の情報を得ることも考慮しなければならない。多くの医薬品については、薬物間相互作用の試験は重要である。これらは一般的に第 I 相よりあとの相で実施されるが、代謝と相互作用の可能性を検討する動物試験及び in vitro 試験の結果によっては、

より早期に実施されることもあり得る。

c) 薬力学的な評価

医薬品及びエンドポイントによっては、薬力学試験及び薬物の血中濃度と反応に関する試験（薬物動態 / 薬力学的試験）を、健康な志願者または目標とする疾患を有する患者を対象として行うことがある。患者を対象とする試験で、適切な指標がある場合には、薬力学的データから薬効及び予想される有効性の初期の推測が可能である。これらの薬力学的データはのちの試験における用法・用量の設定に役立つことがある。

d) 初期の薬効評価

薬効または見込まれる治療上の利益の予備的検討が、副次的な目的として第 I 相で行われることがある。一般的にはこのような試験はよりあとの相で行われるが、この初期段階に患者に短期間治療薬を投与することにより薬効が容易に測れる場合には、この相での実施が適切なこともある。

3.1.3.2 第 II 相（最も代表的な試験：探索的試験）

第 II 相は、通常、患者における治療効果の探索を主要な目的とする試験を開始する段階である。初期の探索的臨床試験では、同時対照や投与前の状態（ベースライン）との比較等、様々な試験デザインが用いられる。それに続く試験として、特定の適応に対するその治療薬の有効性と安全性を評価するために、通常、無作為化同時対照比較試験が実施される。第 II 相における試験は、比較的均質な集団になるように比較的狭い基準に従って選択された患者を対象として注意深く観察しながら行われるのが普通である。第 II 相の重要な目的は、第 III 相で行われる試験の用法・用量を決定することである。第 II 相の初期的試験では、用量反応の初期的推測のために、用量の漸増デザイン（ICH E4 ガイドライン（別表）参照）がしばしば用いられる。それに続く試験では、並行用量反応デザイン（第 III 相で実施されることもある）を用いて目的とする適応に対する用量—反応関係が確認されることになる。検証的な用量反応試験は、第 II 相で実施されることもあれば第 III 相で実施されることもある。第 II 相での用量は、通常、第 I 相の最高用量より低用量であるが、常にそうであるとは限らない。第 II 相で実施される試験のその他の目的としては、その後実施する第 II 相や第 III 相試験において用いられる見込みのあるエンドポイント、治療方法（併用療法を含む）、対象となる患者群（例：軽症例か重症例か）を評価することが挙げられる。これらの目的はデータを部分的に吟味する探索的解析や、試験に複数のエンドポイントを設定すること等により達成されるであろう。

3.1.3.3 第 III 相（最も代表的な試験：検証的試験）

第 III 相は、通常、治療上の利益を証明または確認することを主要な目的とする試験を開始する段階である。

第 III 相に実施される試験は、意図した適応及び対象患者群においてその治療薬が安全で有効であるという第 II 相で蓄積された予備的な証拠を検証するためにデザインされる。このような試験は、承認のための適切な根拠となるデータを得ることを意図している。第 III 相では、用量

一反応関係をさらに探索する試験、より広い対象患者や病態の異なるステージでの医薬品の使用または他剤との併用を検討する試験を実施することもある。長期投与を意図した医薬品については、投与期間を延長した試験は、第Ⅱ相から開始することもあるが、通常は第Ⅲ相で実施される（ICHE1 ガイドライン（別表）参照）。ICH E1 及び E7 ガイドライン（別表）では、長期投与される医薬品及び高齢者に用いられる医薬品についての臨床上的安全性データベースに係る考慮点について記述している。第Ⅲ相で実施されるこれらの試験において、医薬品の適切な使用法を支持するのに必要な情報（正式な製品情報）を得ることになる。

3.1.3.4 第Ⅳ相（多様な試験：治療的使用）

第Ⅳ相に実施される試験は、医薬品の承認後に始まる。それ以前に医薬品の安全性、有効性が示され、用量が設定されてはいるが、治療的使用での試験はさらにそれ以上の知見を得るためのものである。第Ⅳ相での試験は、医薬品承認後に行われるすべての試験（ルーチンの市販後調査を除く）であり、承認された適応に関連したものである。これらの試験は、必ずしも承認には必要でないと考えられるが、その医薬品の最適な使用法を明らかにするうえで重要である。第Ⅳ相での試験は、様々な形態をとるかもしれないが、適切な科学的な目的を有していなければならない。一般的に行われる試験には、追加的な薬物相互作用試験、用量一反応試験、または安全性試験、そして承認された適応疾患における使用を支持するための試験（例：死亡率 / 罹病率に係る試験、疫学試験）が含まれる。

本教材で設定した模擬の臨床研究は第Ⅰ相臨床試験という設定でしたが、この第〇相試験という用語は特に治験に限定された用語ではありません。再生医療においては、探索的試験、検証的試験という用語も用いられ始めていますが、第Ⅰ相試験等の用語は開発における試験の立ち位置を総合的に表すために用いられます。ヒトを対象とした医学系研究に関する指針の時代でも第〇相と試験名にしているものもあり、再生医療新法においても存在します。もっとも再生医療新法においては特に第〇相と分けることを求められてはいませんが、開発者がどれだけ試験の意図と立ち位置を明らかにしたいかにより記述されることがあります。

(3) プラセボ、ランダム化、二重盲検

『臨床試験・治験用語・用例集—分かりやすい説明文書作成のために—』（内田ほか、2004）では、プラセボ、ランダム化、二重盲検を次のように説明しています。

プラセボ（錠）

薬の成分は入っていないけれども、色・形・大きさなど外観上その薬と同じように作られたものです。

ランダム化（無作為化）

いくつかある治療法などを、誰の意図も入らないように患者さんが均等に割り振られることをいいます。

議論のための参考資料

[筆者補足：ランダム化は「くじ引き」という言葉で説明する場合があります。]

二重盲検

被験者や患者さん、医師にも、いずれの薬が使用されたのかわからないようにして試験を行うことです。

その他、「臨床試験・治験の語り」（健康と病いの語り ディペックス・ジャパン）のウェブサイトでは、プラセボ、二重盲検、ランダム化について、次のように説明しています。

二重盲検試験（目隠し試験）

薬の効果は心理的な影響を受けます。薬としては何の作用も持たない作り物（プラセボ）でも、本物だと思って飲めば、3割から6割の人が効いたような気分になるといわれています。これを暗示効果、またはプラセボ効果といいます。開発中の薬が本当に効くのかどうか調べるためには、新薬と見た目も味もそっくりのプラセボを作って、見分けがつかないようにしておいて、新薬を飲む人とプラセボを飲む人でその効果に違いがあるかをみる必要があります（単盲検）。さらに、効果を判定する側にも、期待した効果にそぐわない結果を見過ぎてしまう可能性（観察者バイアス）がありますから、薬を出す医療者側にもわからないようにします。このことを二重盲検といいます。

ランダム化比較試験（くじ引き法）

ヒトは皆、体格・性別・年齢はもちろん、健康度、遺伝的体質もそれぞれ違います。薬の効き目・安全性を比べるためには、ほぼ同じ体格・体質の相手に使用してみて、その効き目や安全度を比べなければなりません、そんな相手を探すのは大変難しいことです。そこで、条件を同じくするためにくじ引きのような方法でグループ分けを行う（ランダム化する）と、どのグループにも異なる体格・体質の人たちがほぼ均等な割合で含まれることになります。このようにして出来上がった各グループに、それぞれ異なる薬（機器）を使用することで、その効き目・安全性を正しく推定することができるのです。

ランダム化する、すなわち偏りがないように振り分けるということは、どのグループに入るか自分で選べないということです。これは、患者の自己決定が尊重される通常の治療と大きく異なるところです。

プラセボ、ランダム化、二重盲検のいずれも科学的には有用ですが、場合によっては倫理的な議論が惹起される方法です。実際のインフォームド・コンセントの場において、被験者候補に何をどこまで説明するのか事前に検討しておくことが必要でしょう。

〈「知識」：理解度の確認〉

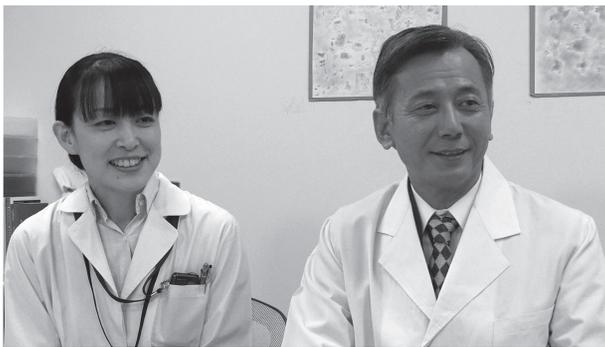
設問 2 被験者候補が、説明された内容を理解しているかどうかを確かめるためには、どのようにすればよいでしょうか？

被験者候補が説明内容を理解しているか確認するためには、アンケートや試問といった方法もありますが、まずは自然なコミュニケーションを積み重ねていくことが重要であると考えられます。国際幹細胞研究学会 (ISSCR) のガイドラインにおいても“informed consent dialogue”という言葉が用いられており、インフォームド・コンセントを「対話」(ダイアログ) であると捉えています。インフォームド・コンセントを被験者候補との一方向の情報提供と捉えるよりも、むしろ双方向的な対話を通して被験者候補の理解度を確認することが重要でしょう。

『CRC テキストブック』(p.12, 2013) によると、コミュニケーションにおいては言語的メッセージと非言語的メッセージの2種類のメッセージが取り交わされており、前者より後者の方が伝わる情報量が多く、言語的メッセージと非言語的メッセージが矛盾している場合はダブルメッセージとなり、医療の中では重要な問題を引き起こす、とされています。そのため、医療従事者が確信をもてないことを自覚しているときには、それを隠そうとするよりも、そのことを患者に率直に告げ、これからその点を解決できるように努力することを伝える方が患者は混乱せずに済む、と述べられています。

研究の文脈においても、同様のことが言えるでしょう。研究の説明において、被験者候補が説明された内容を理解しているかどうかを確認するためには、例えば、対話の要所、要所において「ご不明な点はありませんか」と尋ねたり、頷き等のサインで理解度を確認することも有効であると思われます。さらに、被験者候補に自分の言葉で説明していただき、被験者候補の理解が研究説明者の意図した説明と同じであることを確認する方法等も考えられます。加えて、話し方のトーンや姿勢、間や沈黙等のボディ・ランゲージ等、被験者候補の非言語的メッセージに注意を払うことも、被験者候補の理解度を確認する手がかりになるでしょう。

インフォームド・コンセントはイベントではなくプロセスであると言われています。いずれにしても、被験者候補への説明や意思の確認は、1回だけではなく、時間をおいて複数回行うことが推奨されます。



【課題3】

〈自発性の確認〉

設問1

1) 試験の参加について、被験者候補が自発的な意思決定を行っているかどうかを確認するためには、どのような方法や配慮が考えられるでしょうか？

インフォームド・コンセントが適正 (valid) であるためには、被験者候補に判断能力があり、理解できる言葉で十分に説明がなされ、被験者候補がそれらの情報を理解したうえで、自発的に意思を決定しなくてはなりません。そのため、圧力や強制がある状況で被験者候補から取得された同意は無効となります。例えば、先述の「ベルモント・レポート」(1979) では、自発性について次のように述べられています。

自発性 (voluntariness)

研究に参加することの同意は、自発的になされた場合にのみ妥当性のある同意となる。これはインフォームド・コンセントの要素であるため、強制や不当な威圧から自由な状況が求められる。強制とは、他者が申し入れに従うように、害悪や不都合がもたらされるという明らかな脅しが意図的になされることである。不当な威圧というのは、これとは対照的に、他者が申し入れに従うように、過剰な、正当でない、不適切な、妥当でない、報酬やその他の提案がなされることである。通常なら受け入れられるような勧誘も、被験者がとくに弱い立場にある場合には不当な威圧ということになる。

正当化できない圧力は、権威的な地位にある人や、影響力を行使する人がとくに拘束力を持って、被験者に行動の方向性を示すような場合に生じるものである。しかし、こうした影響力の要因は連続的に存在し、どこまでが正当な説得でどこからが不当な威圧となるのかを正確に判別することはできない。しかし、親しい関係者をコントロールして影響させ、そうでなければ各人が受ける権利のあるヘルス・サービスを中止すると脅したりすることで選択を操作する行為をも、不当な威圧であると言えるのである。

その他、インフォームド・コンセントを得るためには、正しい情報提供が重要になります。情報提供においては、誘導や操作があってはなりません。例えば、Lo (p.50, 2009) は診療における情報の提示のあり方について次のような分類をしています。この分類は、研究の文脈においても自らの情報提供の在り方を自己点検するうえで参考となるでしょう。

嘘 (ling) とは、間違っていると知っていたり、あるいは誤っていると確信していることを、話者が聞き手の判断を誤らせるために発言することである。例えば、医師が患者に対して【実際とは異なり】検査は正常であったと述べるような場合が考えられる。

ごまかし (deception) : 嘘よりも広いが、発言や行為が文字通り正しいかどうかにかかわらず、聞き手の判断を誤らせることを意図した全ての発言や行為が含まれる。一例としては、

患者にどこも悪くないと希望を持たせるために“しこり”（growth、腫瘍のこと）という用語を用いる場合などである。人に誤った判断をさせるためのその他のテクニックとしては、専門用語や、曖昧な発言、誤った統計を用いたり、質問に答えなかったり、重要な情報を限定的に削除するという方法がある。

誤った提示（misrepresentation）：さらに広いカテゴリーで、意図的なものだけでなく、意図しない発言や行為も含まれる。発言は、文字通り正しいかもしれないし、正しくないかもしれない。意図していない誤った提示（unintentional misrepresentation）は、経験が浅く対人能力が低かったり、知性や知識が欠如していることに起因しているかもしれない。例えば、医師が生検の結果報告を読み誤ったために、患者に癌であることを伝えないということがあるかもしれない。

非開示（nondisclosure）：非開示とは、医師が診断、予後、治療計画についての情報を提供しないことである。例えば、医師は患者がはっきりと尋ねない限り、癌であることを告げないということがあるかもしれない。（楠瀬仮訳）

2) 研究参加を断りづらい関係や状況、および、避けるべき圧力関係として、どのようなものが考えられるでしょうか。また、被験者候補の相田さんの場合は、それらに該当するでしょうか？

研究参加を断りづらい関係や避けるべき圧力関係において、「ヘルシンキ宣言」（日本医師会訳、2013）の第 27 条では次のように述べられています。

27. 研究参加へのインフォームド・コンセントを求める場合、医師は、被験者候補が医師に依存した関係にあるかまたは同意を強要されているおそれがあるかについて特別な注意を払わなければならない。そのような状況下では、インフォームド・コンセントはこうした関係とは完全に独立したふさわしい有資格者によって求められなければならない。

患者である被験者候補は、「先生にはいつもお世話になっているから」等の気持ちから試験への参加を断れない場合もあるかもしれませんが。このような場合、望ましい関係ではないため、被験者候補に対して研究参加要件としての自発性や同意撤回の権利について説明を行う必要があるでしょう。

また、社会的に弱い立場にある人々を対象とした研究の場合は、圧力や強制がかかっていないか十分に注意する必要があります。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年 12 月 22 日）第 1 章 総則では、人を対象とする医学系研究に携わるすべての関係者が遵守すべき事項の 1 つとして、「社会的に弱い立場にある者への特別な配慮」について以下のように述べています。

第 1 章 総則

第 1 目的及び基本方針

この指針は、人を対象とする医学系研究に携わる全ての関係者が遵守すべき事項を定めることにより、人間の尊厳及び人権が守られ、研究の適正な推進が図られるようにすることを目的

とする。全ての関係者は、次に掲げる事項を基本方針としてこの指針を遵守し、研究を進めなければならない。

- ① 社会的及び学術的な意義を有する研究の実施
- ② 研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保
- ③ 研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益の総合的評価
- ④ 独立かつ公正な立場に立った倫理審査委員会による審査
- ⑤ 事前の十分な説明及び研究対象者の自由意思による同意
- ⑥ 社会的に弱い立場にある者への特別な配慮
- ⑦ 個人情報等の保護
- ⑧ 研究の質及び透明性の確保

(筆者下線追加)

さらに、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス」(平成 29 年 3 月 8 日、一部改訂)においては、以下のように「社会的に弱い立場にある者」や「特別な配慮」が具体的にどのような人や行為を含むのかについて説明されているので参考にしてみてください。

7 ⑥の「社会的に弱い立場にある者」とは、例えば、判断能力が十分でない者や、研究が実施されることに伴う利益又は実施されることを拒否した場合の不利益を予想することによって自発的な意思決定が不当に影響を受ける可能性がある者など、経済上又は医学上の理由等により不利な立場にある場合を指す。日米 EU 医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という。)において合意されている医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)のガイドライン(以下「ICH-GCP」という。)では「Vulnerable Subjects」として示されており、研究の内容に応じて適宜参考としてよい。

8 ⑥の「特別な配慮」に関して、第 11 の 2 (4) の規定による倫理審査委員会における有識者からの意見聴取、第 13 の 2 (1) の規定によるインフォームド・アセントの取得等のほか、例えば、障害者を研究対象者とすることは、その障害に配慮した説明及び情報伝達方法(視覚障害者向けの点字翻訳、聴覚障害者向けの手話通訳等)によること、また、必要に応じて、研究対象者の自由意思の確保に配慮した対応(公正な立会人の同席など)を行うことが考えられる。また、研究対象者の選定に際して、「社会的に弱い立場にある者」と考えられる者を研究対象とする必要性について十分に考慮することも「特別な配慮」に含まれる。

一般的に、社会的に弱い立場にある人々として具体的に挙げられるのは、妊産婦、新生児、囚人、こども、身体的ハンディキャップのある人、精神・知的な障害のある人、経済的に不利な条件にある人、教育面で不利な条件にある人、民族的少数集団、重症患者、施設入所者で、英語では“vulnerable populations”や“vulnerable subjects”と呼ばれます。“vulnerable”とは、脆弱さ(脆弱性)とも訳されますが、アメリカの国家生命倫理諮問委員会(National Bioethics Advisory Commission)は、この「脆弱さ」について、次のような分析を行っています。

1. 知的能力またはコミュニケーション能力による脆弱さ

対象者は、情報を理解し、深く考え、意思を表現することが十分にできないかもしれない。これは知的な能力によるかもしれないし、重大な局面で同意文書に署名しなければならないとか、言語の問題といったような状況によるかもしれない。このような脆弱さは、対象候補者の、情報を受け取り、理解し、評価し、判断する、そして明確な意思決定を伝える能力に影響するかもしれない。

2. 施設と関わる脆弱さ

囚人、学生などといった個人は、表向きの権威に対して従属的である可能性がある。このため、対象候補者は、真の自発的意思によるのではなく、便利だからという理由のみから利用されてしまう可能性がある。

3. 従属性による脆弱さ

一方、内々の上下関係に影響を受ける場合もある。こうした階層は伝統や文化社会的要因によって形づくられている。例えば、ある文化圏では、女性は研究参加の意思決定を夫の意思に委ねるかもしれない。また、患者によっては、主治医の意見表明あるいは単に患者が解釈したにすぎない主治医の考えに、依存することを常としているかもしれない。このような場合も、真の自発的意思とは言えないし、利用されるリスクが高まることになる。

4. 医学的な脆弱さ

対象候補が、満足のいく標準的治療法がなく、重篤な疾患を病んでいる場合には、研究への参加が唯一の希望であるという考えに導かれやすく、リスクとベネフィットを比較考量することが難しいかもしれない。このような場合に、「治療であるという誤解」に陥り、研究がその患者にとって選ばれた治療法であると受け止めてしまうかもしれない。このような状態においては、リスクとベネフィットを理解し評価することは難しい。

5. 経済的な脆弱さ

収入や住宅、医療へのアクセスを欠いている人たちにとって、研究参加は唯一の医療へのアクセス手段であるとみなされる場合がある。このような場合には、不当な影響が及んでおり、自由意思は損なわれている。

6. 社会的な脆弱さ

ある種の社会的階層の人たちは、ある種の集団の特徴や、それらの人々の利害関心、複利、社会貢献の価値を軽くみて、利用しようとするかもしれない。このため、これらの人々は不公平な扱いを受けたり烙印を押されることになったりするかもしれない。例えば、ある研究者がある集団を知的に弱いものとみなしたために、同意取得プロセスにおいて適切な情報が伝えられないこともあるだろう。あるいは、研究者がある種の集団に対して価値を十分に認めていない場合に、一般集団が受け入れ難いと判断するようなリスク・ベネフィット比の研究に、こうした集団を参加させようとするかもしれない。

(アムダー&バンカート、『IRBハンドブック：臨床研究の倫理性確保，被験者保護のために』pp.140-143、2009)

議論のための参考資料

以上のような「脆弱さ」への気づきや感受性も、被験者保護に重要な要素であると言えるでしょう。

それでは、ビデオに登場した被験者候補の相田さんの場合はどうでしょう。相田さんが夫に試験参加について相談をし、助言をもらうこと自体に問題はないと考えられます。ただし、相田さんは臨床試験について人体実験のような気もするとの発言があったり、主治医からは恐怖心を抱きやすい性格であるとの発言がありました。相田さんの夫の試験参加への積極的な勧めが、過度にプレッシャーになっていないかどうかや、夫の強い勧めがあるので、とりあえず研究に参加して途中でやめればいい、という考えで参加を決めていないかどうかを確認することは必要だと思われます。細胞移植の場合は、研究参加を途中で取り止めても一度移植した細胞を全て取り出すことができないという面も含め、リスクとベネフィットについて正しく理解したうえで、最後は相田さん自身がどうしたいのかという視点で決めるよう促すことが大切でしょう。



〈同意の撤回〉

設問 2

- 1) 被験者が、同意撤回の権利を適切に行行使するために必要な配慮や具体的な手続きには、どのようなものが考えられるでしょうか？

研究を実施する側から考えれば、情熱と社会的資源を投じて行っている研究ですので、被験者には安易に同意撤回をしてもらいたくない、という気持ちを抱くこともあるかもしれません。研究者のそのような心情はもっともなことだと思われま。確かに、被験者にも臨床試験に参加してもらうにあたって守ってもらわなければならない事項が発生します。しかし被験者は、どのような理由であっても、いつでも同意を撤回し、研究参加を中止する権利を有しており、被験者の同意撤回の権利は被験者保護の観点からも適切に保障されなくてはなりません。

そのため被験者には、自分の持っている選択肢の中には、常に研究参加の中止という選択肢も含まれている、ということを知っておいてもらう必要があります。特に、既存の治療法がなく研究参加を自分のための治療だと誤解している被験者の場合は、効果を期待するあまり辛さを我慢して無理をしても試験に残ろうとするかもしれません。さらには、第Ⅰ相試験を最後まで終えれば、第Ⅱ相試験に参加することができたり、効果の期待できる薬物候補の投与や施術を受けられるよう便宜を図ってくれると考えるかもしれません。また、患者会が特定の疾患の研究を推進している場合には、そういった患者会に所属している被験者は、目に見えないプレッシャーから自分の意図に反

し同意を撤回しづらい状況に陥るかもしれません。したがって、研究説明者は被験者に対し常に適切な情報提供と同意撤回の機会の保障を行うことが重要となるでしょう。

加えて、被験者にとっては、試験に参加することと同様に、試験参加を途中で止めることも大きな決断であり、その意思を決定するまでには様々な疑問や不安を抱くことが考えられます。同意の撤回に至る前に、そういった疑問や不安を話し相談できる環境を整えることは、被験者だけでなく研究を実施する側にとっても有益であると思われます。また、被験者が何らかの理由で同意の撤回を考えた場合に、被験者が同意撤回の行動をしやすい環境を整えることも重要でしょう。具体的には、同意撤回に関する問い合わせ先を研究責任者以外の者にしたり、本テキストの模擬説明同意文書のように問い合わせ先を複数設けることも一案と考えられます。

2) 試験物が体内に長期間存在する本事例のような細胞治療や埋め込み型医療機器では、除去する場合に手術等により大きな危険をともなうことがあります。そのような試験の場合、将来の同意撤回に備えて、どのような配慮や具体的手続きが必要でしょうか？

被験者は、いつでも、どのような理由であっても研究参加の同意を撤回することができ、それによって不利益を被ることはない、とされています。しかし、細胞治療の場合は、一度体内に移植された細胞をすべて取り除くことが困難なことも予測されます。そのような試験の場合、同意撤回後のフォロー・アップ体制や、撤回後の費用負担のあり方はどう考えたらよいのでしょうか。

類似の状況は埋め込み型の医療機器に関しても存在しており、谷岡（2014）は埋め込み型の医療機器における同意撤回後の被験者保護に関して、同意撤回の具体的内容（撤回の対象）として、①介入の中止、②フォロー・アップの中止、③機器の廃止、という分類を行い、共通認識を持つために医療機器の特性に応じた整理が必要であると述べています。

再生医療においても、同意の撤回が何を意味するのかを明確にするとともに、研究としての観察や介入は中止してほしいが検査は継続してほしいという場合や、本当は同意を撤回したいが検査にかかる医療費等の経済的負担を考えると試験参加を継続するしかない、といった状況が発生しないか等、同意撤回後の被験者保護について事前にいろいろな場合を想定して検討を行う必要があるでしょう。

再生医療研究のインフォームド・コンセント (2)

被験者保護と適格性の判断

— 自己 iPS 細胞を使った第 I 相試験を例に —

【課題 1】

〈被験者候補の利益への期待の把握〉

設問 1 被験者候補の伊藤さんが、研究参加によって期待している利益は何でしょうか？

[設問の意図]

インフォームド・コンセントにおいては、説明という一方的な情報提供ではなく、被験者候補と研究説明者が双方向的な対話を通して、被験者候補の抱く研究参加への動機、期待や不安等を共有しつつ、インフォームド・コンセントの成立に必要な要件である情報の提供、被験者候補の理解と納得、自発性の有無等の確認を行う必要があります。国際幹細胞研究学会 (ISSCR) のガイドラインにおいても、“informed consent dialogue” という言葉が用いられており、インフォームド・コンセントを「対話」(ダイアログ) であると捉えています。そのため、対話のプロセスにおいては、アクティブ・リスニング (積極的傾聴) が重要になってきます。この設問は、アクティブ・リスニングを通して、被験者候補の発する言葉や、トーン、話すスピード、間、沈黙、態度、その他の非言語的なサインから必要な情報を得ることを目的としています。

[考えるための手がかり]

ここでは伊藤さんという被験者候補の研究参加について考えていきます。伊藤さんは女優で、ちょうど舞台上で役がもらえたところで事故にあってしまいました。そのときの怪我による膝の痛みから女優としては休業を余儀なくされ、現在の仕事は簡単な写真撮影だけになっています。そのため、早く仕事に復帰したいという気持ちが強いようです。今後女優を続けるためにも、研究に参加することによって「傷口が目立たず」、また「早く治る」という治療効果を期待しているようです。さらに、注目度の高い研究への参加によって、話題性を得ることも期待しているかもしれません。

その他、主治医の大森医師から経済的な部分においても心配しているとの情報提供があり、研究参加による治療費の軽減といった経済的利益に対する期待の有無についても確認していく必要があるでしょう。



〈被験者候補のリテラシーに合わせた説明〉

設問 2 被験者候補の伊藤さんの科学的な予備知識や、現時点でのリテラシーを想像し、伊藤さんに研究の説明を行っていくうえで留意するべき点を考えてください。ただし、ここでの「リテラシー」とは、臨床試験への参加可否を意思決定するために必要な情報を獲得し、理解し、試験デザインや有害事象、自分の健康状態や生活への影響などを考慮して、判断する力と定義しておきます。

[設問の意図]

被験者候補の理解力 (comprehension) に応じた情報の提供や理解の確認を行うためには、被験者候補の教育レベルや、現状のリテラシーを把握する必要があります。被験者候補の教育レベル等が事前に分からない場合は、本冊子「I. インフォームド・コンセントの留意点」(p.6, p.11参照)で述べられたように、被験者候補との対話を通して教育レベルやリテラシーを探っていく必要があります。最初のアイスブレイキングの段階で、被験者候補がどのような言葉を使っているのか、態度や服装等から、社会的、文化的な特徴があるのか等、会話をしながら被験者候補をよく観察することも有効でしょう。ここでの設問は、事前情報のあまりない状態から映像を見ながら被験者候補の科学的な予備知識や、現時点でのリテラシーを推測し、被験者候補が情報を正しく理解できるような説明の仕方や配慮について考えることを目的としています。

[考えるための手がかり]

インターネットに気軽にアクセスできる時代となり、患者や被験者候補は専門家に直接尋ねなくとも自分で情報収集ができる時代になりました。しかし、すべてが正しい情報であるとは限らず、非専門家にとってはどれが正しい情報で、どれが誤った情報なのかの区別も容易ではありません。

被験者候補の伊藤さんの場合も、インターネットを使って iPS 細胞について調べてみたようです。ただし、「早く治したい」という強い願望からインターネットの情報を誤って解釈してしまったのか、そもそも誤った情報を得てしまったのか、iPS 細胞という言葉は知っていてもそれらを正しく理解できているとはいえません。また伊藤さんは、自分の既存治療の選択肢について人工関節という言葉は述べていましたが、その他の選択肢についてどこまで理解しているのか不明です。これらのことから、伊藤さんへの説明においては、伊藤さんが科学的知識、再生医療についての知識、それらを正しく評価する力等を持っていると仮定しない方がよいでしょう。

したがって、伊藤さんに正しく情報を理解してもらうためには、研究の説明において専門用語を使用しないよう特に注意が必要であり、また伊藤さんの理解に合わせた説明のスピードや説明の仕方も重要であるといえるでしょう。加えて、提供された情報を伊藤さんが正しく理解できているかを要所、要所で確認することが重要となると考えられます。確認には、頷き等の非言語的なサインによる確認だけでなく、対話のなかでオープン・クエスチョンを用いて伊藤さん自身の言葉で理解した内容をもう一度話してもらうような方法がよいと思われます。

また、被験者候補がいる場で説明医師と CRC 等が被験者候補に理解できない専門用語を用いて話をするのは、被験者候補を対話の場から疎外することになるので注意した方がよいでしょう。

〈説明の仕方やコミュニケーション〉

設問3 説明医師やCRCの説明の仕方やコミュニケーションの取り方で、良かった点や改善すべき点があれば挙げてください。

[設問の意図]

「幹細胞研究と臨床応用に関するガイドライン（仮訳）」（国際幹細胞研究学会、2016）の推奨2.2.7 生体試料の調達におけるインフォームド・コンセントの項目においては、インフォームド・コンセントでは対話が必要であることと、そのプロセス自体の充実に傾注することが推奨されています。

インフォームド・コンセントの文書は、インフォームド・コンセントのプロセスの一側面にすぎない。インフォームド・コンセントの文書は、倫理的に関係があり議論された全情報を記録するためにある。インフォームド・コンセントの文書だけで、研究スタッフとヒト試料提供者との対話を置き換えることは決してできない。よって研究者は、インフォームド・コンセントのプロセス自体を充実させることに傾注することが推奨される。（楠瀬仮訳）

インフォームド・コンセントにおける対話やプロセスの重要性は、研究全体において言えることです。そこで本設問では、インフォームド・コンセントの対話やプロセスの充実に必要なコミュニケーション方法について考えることを目的としました。

『CRC テキストブック』（pp.13～15、2013）では医療コミュニケーションのポイントとして、1) 信頼関係（ラポール）の形成、2) 傾聴、3) 受容、4) 共感、5) わかりやすい説明、が挙げられています。具体的には、

- 1) 「信頼関係（ラポール）」概念の実態は、コミュニケーションのあり方で決まり、加えてコミュニケーションは、コンテンツ（言葉）ではなくコンテクスト（雰囲気）に密接に関係している。そのため臨床試験のインフォームド・コンセントを得る際においては、信頼（ラポール）というコンテクスト（雰囲気）を作り出しておくことが重要である。
- 2) 「傾聴」とは、聞き流すことではなく、相手が自分を表現できるよう言語的メッセージや非言語的メッセージを送りつつ、熱心に相手の話を聴くことである。
- 3) 良好な関係を成立させるためには、患者が医療従事者に「受容」されていると感じることが必要であり、患者は受容されていると感じることによって、リラックスしたり安心感を感じることができる。また、患者が受容されているという感覚は、医療従事者の言葉や態度が患者に伝えられることで発生し「傾聴」は「受容」の強力なメッセージとなる。
- 4) 患者の感情に「共感」的な理解を示すことが、医療従事者と患者の関係を進展させることにつながる。共感を伝える基本的技法としては、反映（患者からみてとった感情を、医療従事者が言葉にして述べること）、個人的支援（一人の医療従事者として患者を支援したいという意味を伝えること）、協力関係（患者と一緒に協力していくことを伝えること）、尊重（患者の問題への取り組みに敬意を払うこと）等がある。
- 5) できる限り一般的な言葉を用いて「わかりやすい説明」を行わなければ、医療従事者と患者のコミュニケーションは成立せず、また患者の理解度に合わせてわかりやすい言葉を用いて伝え

たり、一歩踏み込んだ説明を行ったり、誤解をしているようであればそれを正す説明が必要である。

といったことが述べられています。

[考える手がかり]

よかったと思われる点としては、次の点が挙げられるでしょう。

- ・ 被験者候補との座席の位置の取り方：コミュニケーションの観点からは、説明時の相手との座席の位置は、一般的に90度の角度となるように座るとよいとされています。
- ・ 専門用語を被験者候補にわかりやすい言葉に変えて説明している。
- ・ イエス、ノーで終わるクローズド・クエスションではなく、被験者候補が自由に話すことができるようにオープン・クエスションを用いることによって、仕事や現在の状況に関する情報や、今ある治療の選択肢についてどの程度の認識があるか等を聞き出している。
- ・ 被験者候補の伊藤さんの心情や立場に対して共感を示している。例)「お辛いんですね」等。
- ・ アイコンタクトを取り、頷き等で被験者候補の話の話を聞いているという非言語的サインを積極的に送っている。
- ・ リフレイズ（相手の言葉をそのまま繰り返していうこと）や、パラフレーズ（相手の発言の内容を要約していうこと）を用いている。
- ・ どんなことでも質問していいという雰囲気をつくり、疑問があれば質問するよう促すことができる。
- ・ 被験者候補が誤った情報を示してもいきなり否定せずに尊重し、一旦受け止めたあとに正しい情報を提供している。例) 被験者候補の iPS 細胞は早く増えるという発言に対して「ネット情報もたくさんあるそうですね」と一度受け止めたあとで正しい情報を提供。



【課題2】

〈被験者候補が抱く不安の把握〉

設問1 ここまでで、被験者候補の伊藤さんが、試験参加に対して感じている不安や心配は何だったでしょうか？

[設問の意図]

対象とする疾患によっては被験者候補は患者でもあり、怪我や病気を治したいと切に願い、様々な面で不安を抱えている弱い立場の人々です。また被験者候補は、研究参加のために何かを諦めたり延期したりと、日常生活において様々な制約を受け入れなければならない可能性があります。

本設問では、被験者候補に過剰な心配や不安を抱かせないよう適切な説明を行うために、被験者候補が研究参加に抱く心配や不安を事前に把握することを目的としています。

[考える手がかり]

ビデオの中で被験者候補の伊藤さんが述べていた心配や不安は次のようなことでした。

- ・ 制限が多いので、仕事のスケジュールに影響しないか。
- ・ 地方ロケ等もあるため、検査のたびに帰って来られるかどうか。
- ・ このまま治療が長引くと、毎週の治療費がかさんでしまうのではないか。
- ・ 研究参加のために仕事を休んでしまうことで仕事が減ってしまうのではないか。
- ・ 怪我が治らず時間だけが過ぎてしまった場合、女優としてやっていけるのかどうか。

また、冒頭で伊藤さんから妊娠について質問がありました。29歳という年齢も合わせて考えると、試験参加による制限と妊娠時期についても心配があるのかもしれません。

試験が日常生活に与える影響や、経済的影響、人生設計に与える影響等について事前によく考えてもらうためにも、研究説明者は被験者候補が具体的にイメージできるような説明の仕方での情報を提供する必要があるでしょう。

〈適格性判断のための情報収集〉

設問2 被験者候補の伊藤さんは、試験に参加するにあたって、スケジュールの調整がかなり必要になることが分かってきました。その他、伊藤さんがこの試験に入ることが適格かどうかを判断するために、あなたが知りたい情報はありますか？ ある場合、どのような情報を知りたいか挙げてください。

[設問の意図]

社会からの期待も高く注目度も高い研究においては、想定される被験者の数を超える多くの方から研究参加の希望がある場合があります。研究参加者の選択は、研究パートナーの選択でもありともいえるでしょう。通常、研究への参加に関しては、被験者の選択基準や除外基準が設けられていますが、これらは主に医学的・科学的観点による基準です。本設問では、これらの基準のほかに、被験者候補に研究パートナーとして試験に参加してもらうためには、研究説明者はどのようなことに留意すればよいのか、について考えることを目的としています。

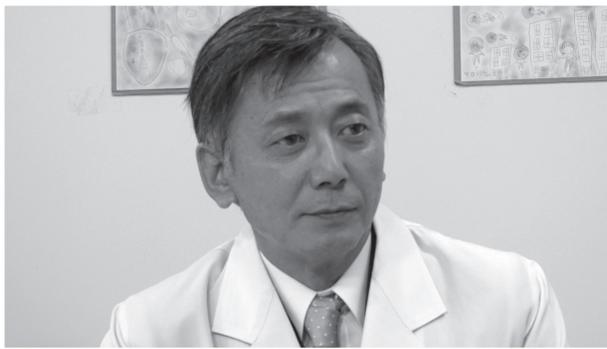
考えるためのヒント

患者会と研究者で開催されたワークショップにおいて、武藤(2014)は「被験者となるために知っておきたい5つのこと」として、

- 1) インフォームド・コンセントにおいて、研究説明を最後まで聞き、理解し、納得したうえで同意することができる。「説明を聞くのは面倒くさい」とか、「わからないから先生にお任せ」という姿勢は望ましい姿勢ではない。
- 2) 遠慮をせずに同意を撤回することができる。つまり、先生にわるいからといった理由や、患者会の仲間をがっかりさせるからという理由で我慢して研究参加を続けるのではなく、参加を止めたいと思ったときに同意を撤回することができる。
- 3) 不具合があればすぐに報告することができる。つまり、研究参加を希望する被験者が研究に参加し続けたいという理由で、不具合を感じているのに報告を遅らせたり、報告しないということがあってはならない。
- 4) 研究参加中は、研究計画で決められた通りに通院し、指示にしたがって生活を送ることができる。
- 5) 被験者には、自分が参加した研究の進捗や終了後の結果について聞く権利がある。そういった被験者の権利を正しく行使することができる。最後に、自発的な意思をしっかりと表明することができ、わからないことについては質問する力を持っている、ということを挙げています。

[考えるための手がかり]

研究説明者は、上記のことをしっかりと被験者候補に伝える必要があるでしょう。また、本事例の被験者候補である伊藤さんの場合にも同様のことがあてはまると考えられます。例えば、通院、検査、服薬のスケジュールを守ることができるのかどうかや、経済的状況が試験参加の不適切な誘引になっていないか、妊娠についてどのような希望を持っているか等について話を聞くことも必要かもしれません。



〈説明の仕方やコミュニケーション〉

設問3 説明医師やCRCの説明の仕方やコミュニケーションの取り方で、よかった点や改善すべき点があれば挙げてください。

〔設問の意図〕

本設問では、インフォームド・コンセントの対話やプロセスの充実に必要なコミュニケーション方法について考えることを目的としています。

『CRCテキストブック』（pp.13～15、2013）では医療コミュニケーションのポイントとして、1）信頼関係（ラポール）の形成、2）傾聴、3）受容、4）共感、5）わかりやすい説明、が挙げられています。具体的には、

- 1) 「信頼関係（ラポール）」概念の実態は、コミュニケーションのあり方で決まり、加えてコミュニケーションは、コンテンツ（言葉）ではなくコンテキスト（雰囲気）に密接に関係している。そのため臨床試験のインフォームド・コンセントを得る際には、信頼（ラポール）というコンテキスト（雰囲気）を作り出しておくことが重要である。
- 2) 「傾聴」とは、聞き流すことではなく、相手が自分を表現できるよう言語的メッセージや非言語的メッセージを送りつつ、熱心に相手の話を聴くことである。
- 3) 良好な関係を成立させるためには、患者が医療従事者に「受容」されていると感じることが必要であり、患者は受容されていると感じることによって、リラックスしたり安心感を感じることができるといえる。また、患者が受容されているという感覚は、医療従事者の言葉や態度が患者に伝えられることで発生し「傾聴」は「受容」の強力なメッセージとなる。
- 4) 患者の感情に「共感」的な理解を示すことが、医療従事者と患者の関係を進展させることにつながる。共感を伝える基本的技法としては、反映（患者からみてとった感情を、医療従事者が言葉にして述べる）、個人的支援（一人の医療従事者として患者を支援したいという意思を伝える）、協力関係（患者と一緒に協力していくことを伝える）、尊重（患者の問題への取り組みに敬意を払うこと）等がある。
- 5) できる限り一般的な言葉を用いて「わかりやすい説明」を行わなければ、医療従事者と患者のコミュニケーションは成立せず、また患者の理解度に合わせてわかりやすい言葉を用いて伝えたり、一歩踏み込んだ説明を行ったり、誤解をしているようであればそれを正す説明が必要である。

といったことが述べられています。（課題1の設問3〔設問の意図〕再掲）

〔考えるための手がかり〕

よかったと思われる点としては、次の点が挙げられると思われます。

- ・ 平易な言葉で説明を行い、重要な点については繰り返し同じ用語を使って説明している。例えば、「安全かどうかを調べるために」という言葉を繰り返して述べていた点等。
- ・ 被験者候補に何が心配なのか尋ねていた。例えば、「……今ご心配なのは、やはり時間的なことでしょうか？もしさしつかえなければ、今後のこととかをお話しいただけますか？」と述べていた点等。
- ・ 被験者候補が安心して話すことのできるようプライバシーが守られることを告げていた。例え

- ば、「プライバシーに関する情報はきちんと管理いたしますので……」と述べていた点等。
- ・ 説明医師（板東医師）や CRC（水野 CRC）は、被験者候補の心理的面についても配慮を行い、要所、要所で共感を示したり、話をしても安心な雰囲気を作っていた。
 - ・ CRC は、説明医師の説明の合間、合間に、被験者候補に対して疑問に思うことやわからない点があれば、質問するよう促していた。

改善するとよいと思われる点

- ・ 被験者候補の妊娠についての質問に対して、医師の説明は医学的内容の説明を行うにとどまってしまうていた。研究参加の適格性を判断するためにも被験者候補の人生設計や意向について尋ねることができたほうがよかった。

【課題 3】

〈「適格性の判断」と「解決手段」〉

設問 1

被験者候補の伊藤さんは、試験に参加する方向に気持ちが傾いているとします。

- 1) 現時点で、同意書に署名をいただき、伊藤さんに試験に参加してもらってもいいでしょうか？ また、その理由も挙げてください。

[設問の意図]

インフォームド・コンセントを取得する研究説明者は、被験者保護の重要な部分を担っています。本設問では、これまで観てきた被験者候補の様子から、被験者候補の試験参加の適格性を総合的に判断することを目的としています。

[考えるための手がかり]

被験者候補の伊藤さんは、

- 現状で残された治療の選択肢を正しく理解しているでしょうか。
- 研究を治療であると誤解していないでしょうか。
- 主治医との関係から試験を断りにくく、そのため試験参加に同意しようとしている可能性はないでしょうか。
- 通院、検査、投薬等のスケジュールを守ることができるでしょうか。
- 妊娠を控えるということについて、被験者候補の今後の人生設計も考慮したうえで、納得し理解することができているでしょうか。

少なくとも上記の項目が満たされていないと判断されるようであれば、研究説明者が現時点において伊藤さんから同意書に署名をもらうことは適切ではないと考えられます。研究参加への適格性が疑われる場合には、被験者候補を試験にエントリーさせないという判断を行うことも、被験者保護の観点からみた研究説明者の役割ということができるでしょう。

考えるためのヒント

2) もし、試験への参加に問題があると判断した場合は、今後とるべき「解決手段」があれば挙げてください。

【設問の意図】

被験者候補が研究に参加するかどうかにかかわらず、研究説明終了後、被験者候補は部屋を出たあとにとるべき行動を理解しているかどうかを確認し、必要に応じて支援することが必要です。本設問では、研究説明終了後に被験者候補に対してどのような支援や解決手段が必要か考えることを目的としています。

【考えるための手がかり】

被験者候補から「主治医にはいつもお世話になっているので断りにくい」との発言がありました。被験者候補に自発的意思にもとづいて試験参加を決定してもらうためにも、被験者候補本人に対して、主治医に気兼ねする必要はないことを伝える必要があるでしょう。また、主治医からも被験者候補に対し、研修参加について最後は自分自身で決定することが大切であることを伝えてもらってもよいでしょう。

加えて、この試験では長期的安全性についてはわからない部分も多いため、通院等のスケジュールを守れるのかどうかや、所属しているプロダクションからスケジュール調整について協力が得られるかどうか等を確認してもらうことも必要になるかもしれません。その他、被験者候補は妊娠についても希望があるようですので、妊娠を望んでいるのであれば今回の試験への参加は適切ではないということを、被験者候補にはっきり告げることも一案かと思われます。

〈CRC の意義と責務〉

設問 2 このビデオでは架空の事例を示しましたが、実際には、CRC や同席者は、どのような役割と責任を担うべきでしょうか？

【設問の意図】

事例 1 においては、治療や診療と研究との誤解を生じさせない工夫として、CRC がインフォームド・コンセントの場に同席する例を提示しました。本設問では、インフォームド・コンセントの場に同席する CRC 等の説明補助者の役割と責任について考えることを目的としています。

『CRC テキストブック』（pp.189～191、2013）では、インフォームド・コンセントにおける同意取得のサポートについて、1) 臨床試験と治療の違い、2) 患者の思いと CRC の立ち位置、3) 適切な同意取得に向けた支援、を挙げています。具体的には、

- 1) 臨床試験と治療の違い：特に現行治療の限界から新たな手段を模索している患者団体から臨床試験への参加についての強い希望を聞くこともあるが、臨床試験の説明者は、試験の説明はもとより、検査結果や病状の進行程度によっては臨床試験に参加できない場合があることや、必ずしも効果が約束されているわけではないこと等について、研究説明者と被験者候補の認識のズレがないよう質問や説明を丁寧に重ねて行う必要がある。
- 2) 患者の思いと CRC の立ち位置：医師が患者に臨床試験を勧めるタイミングは突然であることが多く、患者はなぜ医師が臨床試験を勧めるのかや、自分が選ばれた理由を知りたいと思うだ

ろう。また簡単な説明では理解できないで戸惑いを感じたり、医師への遠慮や関係の悪化の心配をしたり、最終的には断れないのではないかと等といった心理的負担を多少とも感じているはずである。CRCは、そういった不安を傾聴するとしても参加を説得してはならず、意思決定を行うのはあくまで被験者候補自身である。

- 3) 適切な同意取得に向けた支援：下記のように、a. 倫理的配慮、b. 倫理性の担保と再現性、c. 試験担当医師とCRC業務の区分、d. 被験者がイメージできるような説明、e. 予測される不利益—予測される副作用の情報と量、f. 試験の中止、が挙げられています。

3) 適切な同意取得に向けた支援

a. 倫理的な配慮

倫理的な配慮とは、被験者の人権と福祉の保護と、被験者の安全を守るために科学性に基づいた実施を支援することである。

患者が被験者になろうとするときの思いは複雑であり、社会的な意義があることへの理解と、被験者として参加すべきかどうかは、別の次元の話であることをCRCは理解しておく必要がある。自由な意思による選択とは、「参加する」選択も、「辞退する」選択も含まれ、実施中では「(途中で) 辞める」という選択もある。

患者から「よくわからないのでお任せします」、「医師にお任せします」と言われたとしても、試験的な側面（治験薬投与の方法や制限）については被験者に委ねられており、安全に実施するためには、患者の理解と協力が必要である。

初回の説明時には突然の試験計画の提示など情報量が多く、「参加してもいいけれど大丈夫なのか」、「わからないことがわからない」と戸惑う被験者もいる。“大丈夫？”と思った理由や、“わからない”点はどこであったのか等、CRCは一方的な説明に終始せず、相手の感想や何気ない一言に関心を寄せ、それが解決できる内容なのか、検討時間を要するものなのかの判断も必要とされる。

また、代諾者による同意が設定されていなくても、服薬管理が難しい試験や体調が芳しくない状態での参加を設定している試験においては、患者のみならずキーパーソンを交えた説明の機会を被験者や医師に提案することも必要である。

b. 倫理性の担保と再現性

どのような過程を経て意思確認がなされ同意に至ったのかというプロセスは、説明者と説明を受けた者だけが知りうる。そこで、倫理的な同意のプロセスであったかどうか、説明者が実施した説明に対し、どのような質問を受け、それに対してどのように回答をしたのか等、事実を簡潔に記録として残すことにより、倫理性を担保することができる。正確で、再現性のある記録を説明者として残すことが重要である。

医療の質の観点から、相手が説明を聞いて理解するために十分な時間をかけること、そしてプライバシーに配慮した空間の準備など環境整備も求められている。

c. 試験担当医師とCRCの業務分担

試験の説明支援業務を試験説明医師より委任された分担医師やCRCは説明文書・同意書

の説明補助を行える。同意取得は医師が行う業務であり、業務を委任された試験責任（分担）医師が行う。

CRCは担当する試験の目的や方法など計画の概要や説明文書内の事項について、試験責任（分担）医師や治験依頼者から説明を受けるなどして、事前に理解を深めておく必要がある。

一旦試験が実施されると、相談窓口機能を有する場所を経由し、CRCが第一報を受けることが多い。その場合、CRCは速やかに知り得た内容を試験責任（分担）医師に報告を行う。被験者から問い合わせを受けたあとの、医療機関の体制についても事前に把握しておく。

d. 被験者がイメージできるような説明

説明文書・同意文書の規定項目の冒頭にある、治験の目的等を伝えようとする場合、説明文書を用いて正しく伝えたつもりでも、必ずしも相手の理解が得られるわけではない。相手の反応や言葉に対する適切な回答になっていたかどうか、また日々の実践を振り返り感じる力を養うことで、表現技法は習熟していく。

来院・検査のスケジュールや治験薬の使用法の説明は試験の全体像を表す。これらの情報を説明する際には、患者自身が被験者になった場合を想定できるように具体的なシミュレーションを提示する。

治験薬を使用する患者の社会的役割および日常生活や習慣、現在使用中の薬剤、またアレルギーや合併症の有無など、情報収集を重ねながら試験計画とすり合わせた提示を行うことがポイントである。被験者として参加していただけるかどうか、日常生活の実際（受診間隔や留意事項など）をイメージできるように図やイラストを用いた説明も有効である。

e. 予測される不利益－予測される副作用の情報と量

予測される不利益の情報として、治験薬の副作用は最も知りたい事項である。しかしながら説明文書内の安全性情報の項目と数値の表記は、現段階における出やすさの情報であっても、どれが重要な情報かわかりにくい。初めて目にする患者が驚き不安を感じるのは無理もない。非重篤な事象や対処法があるケースと、注意深く観察しなくてはならないケースと分けて伝えることで、患者自身も大まかな整理がつくことが多い。また何らかの有害事象が発生した場合、実際の診察や検査、治験薬の原料等、規定により対処することもあるが、何よりも被験者からの「何かおかしい」という訴えは、何らかの前兆である可能性もあり、いつでも相談できる窓口が準備されていることを合わせて伝える。いつ好ましくない事象が発生するかは誰にもわからない。CRCは安全性を確認する段階の臨床試験であることや、未知な事象が起こる可能性があることを念頭におき、試験責任（分担）医師への適切な報告や相談のタイミングを逸しないように、医師とともに被験者の安全を見守る役割を有していることを忘れてはならない。

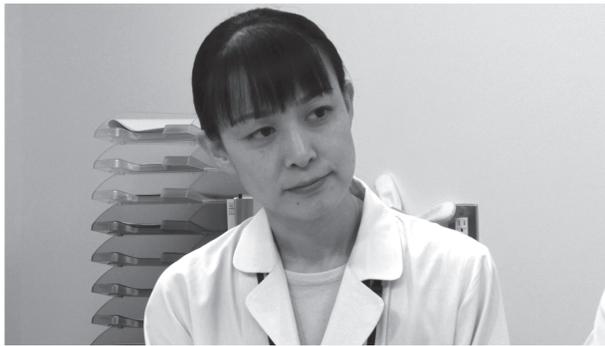
f. 試験の中止

試験の中止の事項に、「被験者からの申し出」がある。試験を中止したいという理由は、被験者の思いとして自由だが、治験薬を使用した被験者の場合は安全に終了できるように、安全性確認のための診察や臨床検査等の実施を設定していることについて協力を求める。

[考えるための手がかり]

同席者は、研究説明者の説明の仕方や内容を第三者的に観察し、評価することのできる立場にあります。そのため同席者は、インフォームド・コンセントの構成要素である、情報の提示、被験者候補の理解、自発的同意等が満たされているかを客観的に判断する責任があるでしょう。被験者候補に対して必要な情報が適切な仕方提供できているかどうかを評価し、説明者が研究を治療であると誤った提示 (therapeutic misrepresentation) をしていたり、被験者候補が研究を治療と誤解 (therapeutic misconception) したり、リスクやベネフィットの誤評価 (therapeutic mis-estimation) が懸念される場合には、必要に応じて研究説明者の説明を止め、確認や修正を行ったり、伝えるべき情報に漏れがある場合には補足することも必要でしょう。

本事例の水野 CRC は、共感を示し、質問しやすい雰囲気を作ったり、説明医師が研究について説明をする合間にところどころで被験者候補に質問を促したり、妊娠等について同性であるからこそその気づきや配慮を行うことができます。しかし、被験者候補が、今一番お世話になっている主治医の勧めなので試験参加を断りづらいと発言した場面では、水野 CRC は表情的には被験者候補の自律的な意思決定としては望ましい状況ではないと感じているようですが、言葉にはしませんでした。CRC は、院内で医師や他の職種間における職業的なパワーバランスの影響を感じる場合も考えられます。そのようなパワーバランスや職業的な階層が存在する環境において、CRC として適切に被験者保護の責務を果たすために必要なこと等も含めて検討すると、さらに議論が深まるでしょう。



〈研究参加の体験記〉

設問3 ブログ等の SNS やその他のメディアを利用した被験者による研究参加の体験記や、闘病記の発信については、どのように対応するべきでしょうか？

[設問の意図]

近年、ブログ等の SNS によって被験者自身が気軽に情報発信できるようになりました。また、注目度の高い臨床試験においては、そういった情報をメディアが取り上げ、特定の被験者に撮影協力を依頼し社会に発信する場合があります。本設問では、試験が終了していない段階で被験者が SNS を用いて試験での体験を情報発信することに問題はないのか、問題があるとするどどのように対応すればよいかについて、事前に議論することを目的としています。

考えるためのヒント

【考えるための手がかり】

状況として、1) 被験者自身が体験記を発信する場合、2) 特定の被験者をマスメディアが取り上げ、被験者がそれに協力する場合等が考えられます。両者とも被験者の決定や同意のもとで行われる行為であり、それぞれに表現の自由が存在します。他方、研究を行う側から見ると、体験記等を見た患者や被験者等が過剰な期待を抱いたり、何らかのバイアスがかかり、研究の適切な評価ができなくなってしまうことも考えられます。

考えられる対応としては、被験者候補に対して体験記等の発信は中間解析終了後や、試験の終了後にしてもらうよう事前をお願いしておくことも一案かもしれません。また、事前に何らかのルールを定め、理由を説明したうえで、被験者候補からインフォームド・コンセントを得ることも考えられるかもしれません。いずれにしても、今後起こりうる問題ですので検討しておくといでしょう。

【参考文献】

- International Society for Stem Cell Research (ISSCR). International Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation. ISSCR. 2016. <http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation.pdf?sfvrsn=2>
- 内田英二、浦江明憲、月川洋、熊谷雄治.『臨床試験・治験用語・用例集一分かりやすい説明文書作成のためにー』じほう、2004.
- 北澤健文.「ヘルスリテラシーの概要とその動向」<https://www.cret.or.jp/files/63ce14e297f810e0d8439559a11ff936.pdf>
- 北澤健文.「ヘルスリテラシーの動向」『病院』67(5): pp.390-393、2008.5.
- 健康と病いの語り ディベックス・ジャパン.「臨床試験・治験の語り」DIPEXJapan. 2016年11月. <http://www.dipex-j.org/clinical-trial/>
- 生物医学・行動研究における被験者保護のための国家委員会（津谷喜一郎、光石忠敬、栗原千絵子 訳）.「ベルモント・レポート」1979年4月18日. http://cont.o.oo7.jp/28_3/p559-68.html
- 世界医師会（日本医師会訳）.「ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的原則」2013. <http://www.med.or.jp/wma/helsinki.html>
- 長村文孝.「臨床試験の途中での結果説明・公表について」第9回倫理担当者会資料、2016.6.10.
- 中山和弘、田口良子.「1. 健康のためには情報に基づく意思決定を.ヘルスリテラシーとは」ヘルスリテラシー 健康を決めるちから. http://www.healthliteracy.jp/kenkou/post_20.html
- 西条美紀. 研究領域「科学技術と人間」研究開発プログラム「21世紀の科学技術リテラシー」研究開発プロジェクト「科学技術リテラシーの実態調査と社会的活動傾向別教育プログラムの開発」研究実施終了報告書. 研究開発期間 平成18年12月～平成21年11月. https://ristex.jst.go.jp/examin/science/literacy/pdf/fin_saijo.pdf
- 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 ICH-E8 臨床試験. (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 1998.4.21 通知) <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0030.html>
- 日本臨床薬理学会 編集、中野重行、景山茂、楠岡英雄、小林真一 責任編集.『CRC テキストブック 第3版』医学書院、2013.
- 谷岡寛子.「同意撤回後の被験者保護について—企業の立場から」『薬理と治療』42(4): pp.232-235、2014.
- 武藤香織、高橋政代. 報告書「共につくり臨床研究～患者と研究者の対話から」日本網膜色素編成協会・東京大学医科学研究所公共政策研究分野、2014年7月28日.
- 文部科学省、厚生労働省.「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」平成26年12月22日.
- 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室、厚生労働省大臣官房厚生科学課・医政局研究開発振興課.「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス」平成27年3月31日一部改訂.
- Lo, Bernard. Resolving ethical dilemmas: a guide for clinicians. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- ロバート・J. アムダー、エリザベス・A. バンカート 編著、栗原千絵子、斉尾武郎 訳.『IRB ハンドブック：臨床研究の倫理性確保、被験者保護のために』中山書店、pp.140-143、2009.
- National Research Council. National Science Education Standards. National Academies Press, 1996. <https://www.nap.edu/read/4962/chapter/1>

Ⅲ．インフォームド・コンセントの ロール・プレイ

ロール・プレイのためのインストラクション

ロール・プレイを行い、ビデオ教材や本テキストで見てきたインフォームド・コンセントの要素を応用・評価してみましょう。

本章には、ビデオ教材で使用された2つの模擬臨床試験、1.「膝関節軟骨損傷に対する自己骨髄間葉系細胞由来軟骨細胞移植療法（第I相試験）」、2.「膝関節軟骨損傷に対する自己iPS細胞由来軟骨細胞移植療法（第I相試験）」の1)説明同意文書、2)主な検査項目・観察項目のスケジュール表、3)説明補助資料、4)患者情報提供書を掲載しています。これらの教材と5)被験者候補情報シート、6)パフォーマンス評価シートを用いて、研究説明者役、被験者候補役（場合によっては評価者）を決め研究説明のロール・プレイを行ってみましょう。

ロール・プレイの仕方

〈事前準備〉

- 参加者は、1週間ほど前に、事前準備として各模擬臨床試験の1)～6)の資料に目を通しておきましょう。
- ロール・プレイでは、研究説明者役が被験者候補役に研究についての説明を行います。被験者候補の背景情報については、本テキストの4)患者情報提供書を利用するか、5)被験者候補情報シートを用いて自分の演じる被験者候補について背景情報を設定しましょう。

〈ロール・プレイの進め方〉

- 教材を用いて、インフォームド・コンセントのロール・プレイを行いましょう。3名1組の場合は、①研究説明者役、②被験者候補役、③評価者に分かれて、2名1組の場合は、①研究説明者役、②被験者候補役に分かれ、教材の1)説明同意文書、2)主な検査項目・観察項目のスケジュール表、3)説明補助資料を用いて、研究説明者役が被験者候補役に対して研究についての説明を行ってみましょう。
- 研究についての説明では、説明文書の内容を3つパートに分け、研究説明者役が自己紹介を行い、各々のパートを説明するのもよいでしょう。または、リスク・ベネフィットなど、特に練習を積みたい箇所を選択し、説明するのもよいでしょう。
- 評価者は研究説明者役の説明を、6)パフォーマンス評価シートを用いて1～5段階で客観的に評価してみましょう。ロール・プレイ終了後、評価者と被験者候補役は、研究説明者役に対して、説明の仕方でもよかった点と、改善するとさらよくなると思われる点についてフィードバックしてみましょう。

〈ロール・プレイの時間配分例〉

- 例1) 90分の時間枠で3名がロール・プレイを行う場合
研究説明者役が15分説明し、評価者と被験者候補者が10分フィードバックを行う(25分)。これを3回繰り返す(75分)。
- 例2) 60分時間枠で2名がロール・プレイを行う場合
研究説明者役が10分説明し、被験者候補者が5分フィードバックを行う(15分)。これを3回繰り返す(45分)。

**膝関節軟骨損傷に対する
自己骨髄間葉系細胞由来軟骨細胞移植療法
（第Ⅰ相試験）**

説明同意文書

責任医師

板東 太郎

丸の内大学医学部附属病院 整形外科 教授

連絡先

住 所 〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話番号 (03) 1234-5678 (Ext.75466)

平成 27 年 10 月 20 日作成 第 1.0 版

1) 説明同意文書

目次

1. はじめに	55
2. 臨床試験について	55
3. 膝軟骨損傷について	55
4. 膝関節の治療について	56
5. 今回の臨床試験について	56
6. 今回の臨床試験の方法について	57
7. 本臨床試験以外の治療法について	63
8. 本臨床試験終了後の治療について	63
9. 臨床試験参加による利益について	63
10. 臨床試験参加による不利益について	64
11. 臨床試験参加にともなう費用について	64
12. 臨床試験による健康被害が発生した際の処置と補償について	64
13. 個人情報保護について	64
14. 臨床試験に関する新たな情報が得られた場合について	65
15. 臨床試験への参加の同意について	65
16. 同意の撤回の権利について	65
17. あなたの臨床試験の中止について	65
18. 安全性確認のための検体保存について	66
19. 記録の閲覧について	66
20. 知的財産権について	66
21. 利益相反および利害関係について	66
22. この臨床試験の資金源について	66
23. 臨床試験の開示	67
24. 連絡先・相談窓口について	67
同意書（末梢血および骨髄液採取）	68
同意書（軟骨細胞移植）	70
同意撤回文書	72

1. はじめに

この説明文書は、私たちが実施する「膝関節軟骨損傷に対する自己骨髄間葉系幹細胞由来軟骨細胞移植療法（第Ⅰ相）」の内容を説明するものです。この文書をよくお読みになり、説明をお聞きになってから、十分にご理解、ご納得いただいたうえで、この臨床試験に参加なさるかどうかを、ご自分の意思でご判断ください。説明を受けたその場で決める必要はありませんので、この文書をお持ち帰りいただき、ご家族の方とご相談してから決めていただくことも可能です。また、この臨床試験に参加することを同意されたあとでも、いつでも同意を撤回することができます。また、参加をお断りになっても、あなたが何の不利益を被ることなく、必要な治療を受けられることを保証いたします。臨床試験への参加に同意いただける場合には、この説明文書の最後にある同意書に署名し、日付を記入して担当医にお渡しください。

臨床試験の内容や言葉について、わからないこと、心配なこと、疑問に思ったことなどがありましたら、どんなことでも遠慮なく担当医師または相談窓口までお尋ねください。

2. 臨床試験について

私たちは、膝軟骨損傷に対する新しい治療法の臨床試験を行います。ここでは、まず、臨床試験という言葉について説明します。

臨床試験とは、ある病気に対する新しい治療法や薬の候補が、安全に使い、本当に効果があるかどうかを、実際に患者にご協力いただいて行う研究のことをいいます。臨床試験は、安全性や病気に対する効果が確実に証明されたものではなく、実験的・研究的な面を持っています。特に、第Ⅰ相の臨床試験は、初めて人間を対象にして行う臨床試験で、安全性を確認することを第一の目的とする臨床試験です。そのため、この臨床試験では、参加していただく方の安全や権利を守るために、国が定めた法律（再生医療等の安全性の確保等に関する法律）に従い綿密な計画がたてられ、細心の注意を払いながら行われます。また、この臨床試験は、丸の内大学医学部附属病院「特定認定再生医療等委員会」での審査を受け、承認されています。

3. 膝軟骨損傷について

膝の関節の軟骨は、体重を支えるだけでなく、関節が滑らかに動くために、非常に重要な働きをします。この軟骨はスポーツや交通事故で外から大きな力が加わった場合には損傷することがあります。損傷は、表面が陥没した軟骨の欠損となることが大半です。関節内の炎症を起こして腫脹（腫れ）や疼痛（痛み）の症状が生じたり、痛みや欠損軟骨の刺激により関節の動きが悪くなったり、動く範囲が狭まったりします。

膝のX線写真



大腿骨（太ももの骨）と脛骨（すねの骨）の端には軟骨があり、体重を支えるだけでなく滑らかに動くために重要な働きをします。

症状が悪化すると、スポーツ等の活動ができなくなるだけでなく、痛み止めを常に服用しなければならなくなったり、歩行困難等により日常生活の支障を生じたりするようになります。

4. 膝関節の治療について

軟骨の障害が軽度の場合には、膝関節の安静や固定、鎮痛剤（痛み止め）の服用、あるいは関節内へのヒアルロン酸ナトリウムやステロイド剤の注入が通常行われます。ただ、関節内への薬剤の注入は有効であるとの根拠が乏しいと指摘されており、また、進行した場合には無効です。

軟骨障害が進行した場合には、外科的治療法が考慮されます。

- ① 関節鏡を用いて損傷部位を洗浄したり、物理的刺激を低減させるように突出部分を削除するような形成が行われます。
- ② もう少し進行すると、関節鏡下で軟骨下骨を削る骨髄刺激法（ドリリング、マイクロフラクチャーと呼ばれます）が行われることがあります。この方法は、障害を受けた軟骨の土台の骨（軟骨下骨）を削って、削られた骨髄からの刺激で軟骨の再生を目指す骨髄刺激法です。しかし、骨髄刺激法で再生する軟骨は、元々の軟骨とは性質が異なるため、関節軟骨としての働きは十分でなく、その再生される軟骨の量も不十分である欠点があります。
- ③ 元々の軟骨組織である硝子軟骨の再生を目指して、損傷のない膝関節軟骨を一部採取し損傷部位へ移植する自家移植（モザイクプラスティ）も行われています。しかし、移植軟骨の生着が悪かったり、長期では吸収が見られる欠点があります。また健康部の軟骨を採取するため、広範囲の欠損では実施しにくい制限があります。
- ④ 我が国では、ジャックと呼ばれる再生医療製品が認可されています。これは、健康な部分の膝関節軟骨を採取し、企業で軟骨に培養して移植する方法です。
- ⑤ 病状や症状がさらに進行した場合には人工関節置換術が行われています。人工関節置換術は、障害を生じた膝関節を大腿骨と脛骨の先端を含めて切除し、金属等で作られた関節をそれぞれの骨にはめ込むものです。術式や術中・術後管理の進歩により手術自体の合併症は減少しましたが、時間経過とともに骨が変化したり耐用年数がありますので、通常は15年から20年で再置換術を要します。再置換術の場合には、骨の変形等により初回よりも手術が困難となり、手術後の改善度は初回よりも劣ることが多いです。

5. 今回の臨床試験について

骨髄の中には、間葉系細胞と呼ばれる、骨、軟骨、脂肪、腱、筋肉あるいは骨髄間質などを産生する能力を持った細胞があります。この間葉系細胞の働きによって、私たちの間葉系組織は、一生にわたって、枯渇することなく補充され続けていると考えられています。最近の研究から、この骨

髄中の間葉系細胞は、体の外に取り出して、培養することにより数を増やすことができることもわかってきました。また、我々は軟骨細胞に分化させる方法を考案しました。そこで、患者の骨髄の中の間葉系細胞を培養して増やし、軟骨細胞に分化させて移植する再生医療を計画することにしました。米国で承認された軟骨細胞を移植する再生医療は、有効性が従来の治療法と比べて優れているというエビデンス（証拠）が得られていないのが現状です。日本でも同様の再生医療が承認されていますが、従来の治療方法と比べて優れていると言える長期のデータはまだ揃っていないと言いつてもいい状況です。再生医療は、有望な治療法と考えられていますが、適用の範囲が限られていたり、有効性を向上させる必要があったりして、確立した治療法とは言えないのが現状です。

今回の臨床試験は、自己の骨髄間葉系細胞を軟骨細胞に分化させて移植する再生療法により損傷した軟骨を適切に再生させることを目指しています。従来の再生療法と異なる点は、関節鏡あるいは手術にて正常な軟骨を採取することをせずに、代わりに骨髄液を採取して細胞を分化させることです。軟骨を採取するためには関節鏡により小片を切除しなければなりません。骨髄液の採取は外来でできる負担の少ない採取方法です。また、独自に考案した培養方法により効率的に軟骨細胞を得ることができます。動物実験の結果からは、軟骨由来の軟骨細胞よりも硝子軟骨というよりヒトの正常軟骨と同じ組織の型の軟骨ができることがわかっています。

そこで、今回の臨床試験では、まず、膝関節軟骨損傷の患者の骨髄液を採取し、その中に含まれる間葉系細胞を取り出し、培養して数を増やしたあとに軟骨細胞に分化させます。この軟骨細胞を移植するのは全身麻酔下での手術で行います。まず、障害のある側の脛骨（すねの骨）の膝関節の前面から軟骨の損傷部を覆うことができる大きさの骨膜を採取します。次に膝関節を切開し、損傷した軟骨が他の部位を刺激しないように表面をきれいにします。損傷部を覆うように骨膜を当て、縫合します。骨膜に注射器を用いて内部にヒアルロン酸に浮遊させた軟骨細胞を注入します。最後に切開部を縫い合わせます。

この臨床試験の目的は、第一に、今回試みる方法が膝軟骨損傷の患者に安全に行えるかを調べることです。また、この方法により本当に軟骨が再生し、症状が改善するかについても調べます。

6. 今回の臨床試験の方法について

1) この臨床試験の対象となる方：全ての項目に当てはまる必要があります。

- ① スポーツ、交通事故などの外傷による軟骨損傷であること
- ② 軟骨損傷が片側で、しかも損傷箇所が1カ所
- ③ 足に変形がない
- ④ 痛み止めを常に服用していたり、膝関節の動きに制限があったり、歩くのが困難であったりして日常生活に支障があること
- ⑤ 外科的処置が必要であり、軟骨の損傷部位が7cm²以下であること
- ⑥ 同意をいただいたときの年齢が20歳以上40歳以下であること
- ⑦ 全身麻酔と関節鏡手術の危険因子を有していないこと
- ⑧ 軟骨細胞を移植してから3年以上通院できること
- ⑨ ご本人から文書で同意をいただけること

また、次の各項目に1つでも当てはまる場合は試験に参加していただくことができません。

- ① 体重方による変形性膝関節炎である
- ② 痛風あるいは偽痛風を合併している
- ③ 足に神経障害がある
- ④ 治療する膝関節が細菌感染等の感染症に罹っている
- ⑤ 軟骨移植あるいは再生医療を受けたことがある
- ⑥ 12週間以内に悪い方の膝関節の靭帯再建あるいは半月板切除術を受けている
- ⑦ 糖尿病または自己免疫疾患に罹っている
- ⑧ B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HTLV-1、HIVに感染している
- ⑨ 肝機能の値が正常値ではない
- ⑩ 末梢血のヘモグロビン濃度が12g/dl以下または血小板10万/ μ l未満である
- ⑪ 腎機能障害により透析を受けている
- ⑫ 5年以内に悪性腫瘍に罹っている
- ⑬ 本臨床試験で使用される薬剤に対してアレルギーを有している、もしくは継続的にアレルギー疾患のために薬を使用している
- ⑭ 薬物・アルコールに依存症
- ⑮ 抗凝固療法として薬剤（血液をサラサラにする薬）を内服している
- ⑯ 妊娠中もしくは授乳中。妊娠する可能性がある
- ⑰ 3カ月以内にその他の治験、臨床試験に参加している
- ⑱ 他の再生医療や再生医療を受けた場合
- ⑲ 責任医師が試験参加は難しいと判断した場合

※「5）臨床試験中の検査」で述べますが、軟骨細胞移植後第52週の関節鏡による生検を必要な検査としています。この検査を受けることに同意できない方は、試験への参加ができません。軟骨が確実にできているかどうかを調べる重要な検査であり、今回の再生医療が有効であるかどうかを調べるのが目的ですので、ご理解をお願いいたします。

※主治医および臨床スタッフは上記の基準によって本臨床試験にできるかどうか判断します。しかし、再生医療という新しい治療法の開発であり、より客観性を保つために、本試験では第三者的専門家からなる「症例検討委員会」を設置します。主治医および臨床スタッフが参加できると判断しても、症例検討委員会での結論によっては本臨床試験に参加できない場合があります。

2) この臨床試験の期間と参加予定人数

臨床試験全体の実施期間は、この臨床試験が厚生労働大臣の承認を受け、病院長が承認した日から6年間（患者の登録期間3年間と移植後の観察期間3年間）で、5名の参加を予定しています。

あなたがこの臨床試験に参加する期間は、この同意書に署名してから、細胞移植後3年経過するまでです。

3) 試験が行われる施設

丸の内大学医学部附属病院

4) 試験の方法

この臨床試験は、①間葉系細胞を培養するための末梢血の採取、②骨髄液の採取、③骨髄間葉系細胞の軟骨細胞に分化するまでの培養、④全身麻酔下で骨膜を採取し、それを軟骨の欠損部位に縫合、⑤骨膜で覆われた軟骨欠損部への軟骨細胞の移植（注射）の段階で行われます。末梢血の採血と骨髄液の採取は外来で、手術は入院となります。

この臨床試験に参加している期間は、定期的に診察、検査を受けていただきます。また、担当医は副作用がないかなどを慎重に観察しながら進めていきます。必要に応じて検査や受診が増えることもあります。

① 血清採取のための採血（移植予定日の約 30 日前）

今回の臨床試験では、骨髄間葉系細胞を培養して増やすために、あなたの血清（血液のうちの赤血球や白血球などを除いた液体成分）を約 200ml 使います。そのため、移植予定日の約 30 日前に血液を 400ml 採血させていただきます。400ml の血液から採取できる血清の量には個人差がありますので、万一培養に十分な量の血清が確保できなかった場合には、移植までの間に、もう一度採血をさせていただくこともあります。その場合は、1 回につき 200ml 以上の採血はしません。十分な量の血清が採取できない場合には細胞の培養ができず試験が中止となることもあります。

② 髄液の採取（移植予定日の約 30 日前）

間葉幹細胞を採取するために、移植予定日の約 30 日前に、腸骨（腰の骨）の左右 2 カ所に針を刺して、20ml ずつ合計 40ml の骨髄液を採取します。この骨髄液の採取は、広く医療現場で行われている処置であり、身体的な負担は少ないと考えられます。骨髄液の採取には、周囲に局所麻酔を施して行います。

③ 骨髄間葉系細胞の軟骨細胞に分化するまでの培養

採取した骨髄液の中の間葉系細胞を、細菌などの混入を予防する薬剤を含む培養液と、①であなたから採取した血清を使って、約 30 日間培養して増やし、軟骨細胞に分化させます。この期間は、多少短くなったり長くなったりします。培養は細胞培養専用の部屋で、細菌やウイルスなどが混入しないように厳密に行われます。培養された軟骨幹細胞については、細菌、真菌、ウイルス、発熱物質などの人に害があるものが含まれていないことを確認します。

④ 全身麻酔下で骨膜を採取し、それを軟骨の欠損部位に縫合

移植の 1 週間前に培養細胞の状態から移植日を決め、連絡いたします。移植日の前日に入院していただきます。手術は丸の内大学医学部附属病院の手術室で全身麻酔下で行われます。最初に軟骨損傷のある側の脛骨（すねの骨）の体の前側から、皮膚を切開して、軟骨欠損部を覆うことのできる範囲の骨膜（骨の表面を覆う膜）を採取し、切開した皮膚を縫合します。骨膜は採取しても特に身体への影響はありません。次に、



同じ側の膝関節を切開し、障害部位を見えるようにします。軟骨の障害部位が他の部位を刺激しているようであれば、表面が滑らかになるように整えます。次いで、採取した骨膜を当て、縫合します。

⑤ 骨膜で覆われた軟骨欠損部への軟骨細胞の移植（注射）

④で覆った骨膜に注射器で針を刺し、培養した軟骨細胞とヒアルロン酸を混ぜたものをゆっくりと注入します。注入後、切開部位を縫合して病室へ戻ります。

手術および移植後は、最初はベッド上で安静にさせていただきますが、その後様子をみながら、徐々に行動範囲を広げていきます。また、リハビリテーションも行います。入院期間は術後3～4週間を予定していますが、術後の回復の程度により短くなったり長くなったりすることがあります。

5) 臨床試験中の検査

この臨床試験による副作用や効果を判定するために、別紙のスケジュール表のように、血液検査、レントゲン検査、MRIなどの検査を受けていただきます。

レントゲン検査やMRI検査では、軟骨が本当に再生しているのか、軟骨としての機能を果たせるように再生しているのかはわかりません。そのため、手術から約52週間後に関節鏡検査を受けていただくことをお願いしています。この時は、移植部の観察と、ごく少量の移植部の組織を採取させていただきます。この関節鏡での検査は、通常の関節鏡の検査と危険性は変わりありません。この検査については、実施日が近づきましたら、別紙にて改めて説明させていただき、同意を文書させていただきます。

6) この臨床試験に同意された場合に守っていただきたいこと

- ① 普段使用されている薬（市販薬や健康食品も含みます）や、他の病院で処方された薬がある場合は、参加される前に必ずお知らせください。また、臨床試験中に、他の病院で治療を受ける場合や、新たに薬を使用される場合は、事前にご相談ください。
- ② 診察、検査、投薬などを、必ず受けるようにしてください。もし、来院予定日に外来受診できない場合には、必ずご連絡ください。また、転居などで通院が困難になる場合も、事前にご相談ください。

7) 危険性について

① 血清採取のための採血

骨髄の間葉系幹細胞を培養するのに必要な血清を採取するための採血は、通常の献血と同様に日赤の献血の提供者の基準をあてはめて行いますので、比較的安全性の高い処置だと考えられています。考えられる危険性としては、採血後軽度の貧血がありますが、数週間で改善します。貧血が長引く場合は、増血剤（鉄剤）などの服用により改善します。その他、採血部位に多少の腫脹や疼痛が起こることがありますが、通常2～3日で自然に消退します。また、採血部位の周辺に青あざを一時的に生じることもありますが、時間とともに消失します。まれに、感染を起こすことがありますが、患部の洗浄処置や細菌を殺す抗菌薬の服用により改善します。また、頻度は低いですがショッ

1) 説明同意文書

クや迷走神経反射により、めまい、血圧低下、失神などを起こすこともあります。この場合、ただちに採血を中止し、担当医が迅速に適切な処置をとります。

② 骨髄液の採取

骨髄液の採取は、比較的安全性の高い処置であり、十分に経験を積んだ血液専門医が行います。局所麻酔を用いますので、穿刺時の痛みはないか、あってもわずかですが、骨髄穿刺後には、穿刺部位に多少の腫脹や疼痛が起こることがあります。通常2－3日で自然に消退しますが、まれに痛みや腰痛が長引くことがあります。この場合、ステロイド剤や鎮痛剤を服用することにより改善します。また、穿刺部位に感染を起こすことがまれにありますが、患部の洗浄処置や細菌を殺す抗菌薬の服用により改善します。また、まれにショックや迷走神経反射により、めまい、血圧低下、失神などを起こすこともありますが、担当医が迅速に適切な処置をとります。局所麻酔の薬にアレルギーのある方は試験に参加できませんので、あらかじめ担当医師もしくはコーディネーターにその旨をお伝えください。

③ 細胞の培養に用いる薬剤

間葉系細胞を培養するために、培養液、抗菌剤、抗真菌剤などを使用しますが、これらはすべて組成や品質が明らかなものを使います。これらの物質は培養後によく洗って体の中に混入しないようにします。使用する薬剤にアレルギーがある場合、他の薬に変更する必要がありますので、薬剤のアレルギー歴がある方は我々にお伝えください。

④ 全身麻酔下での骨膜採取と軟骨の欠損部位に縫合

全身麻酔によるリスクは他の全身麻酔と同様です。麻酔科医から改めて説明がありますが、のどの痛みや声のかすれ、頭痛、吐き気、めまい、腰痛、目の違和感、寒気・体の震え、歯の損傷、神経障害、血栓（血の塊）形成による肺梗塞（肺動脈に詰まり呼吸困難を起こします）が出現することがあります。全身麻酔による死亡頻度は22万回に1人と極めて少ないです。しかし、麻酔薬でアレルギーのあった方や、血のつながった方に麻酔薬のアレルギーがある方ですと危険性が高まる場合がありますので、事前にお伝えください。また、神経障害や肺塞栓は手術中の対策によりリスクを減らすことができますので、十分に注意して手術を行います。

骨膜採取にともなう危険性は皮膚の切開・縫合とほぼ同様で、腫れ、痛み、出血班などが考えられます。関節の切開と骨膜縫合は、通常の膝関節の手術と同様と考えられます。手術部の腫れ、痛み、出血、感染症が出現することがあります。

⑤ 軟骨細胞の移植

軟骨細胞は、もとなる細胞の種類と培養方法は違いますが、すでに実際に再生医療として患者に移植されています。

米国で承認されている Carticel という軟骨から培養した軟骨細胞の再生療法では、重篤な有害事象は下記のように報告されています。

重篤な有害事象	154人での割合 (%)
手術した関節が癒着	16% (25/154)
移植した細胞の過増殖	15% (23/154)
不十分な軟骨の形成	12% (18/254)
軟骨が再び損傷	11% (17/154)
半月板の障害	8% (12/154)
移植した細胞がはがれる	6% (9/154)
骨関節炎	5% (7/154)

また、国内でも自分の軟骨を培養したジャックという再生療法が承認されていて 33 名の患者で認められた有害事象は下記のように報告されています。

事象名	有害事象
手術部の痛み (重篤)	3名
移植した細胞がはがれる (重篤)	2名
関節の動く範囲が狭まる (重篤)	2名
手術部の腫れ (重篤)	2名
移植した細胞の過増殖 (重篤)	1名
手術部の熱感 (非重篤)	1名

2つの表で示したのと同じような有害事象が合併症として出現する可能性があります。痛みは鎮痛剤を使用しますが、強い痛みが長期間持続する可能性があります。移植した細胞がはがれ落ちた場合には、改めて治療方法を検討する必要があります。また、移植した細胞が増えすぎた場合には関節鏡等で軟骨面を削る必要があるかもしれません。このように合併症が出現した場合には、考えられる適切な治療を行います。症状によっては長期に続いたり、他の治療法に切り替える必要がある場合も考えられます。また、未知の危険が発生する可能性を完全に否定することはできません。

今回の臨床試験のように自己間葉系幹細胞を用いた再生医療は最近多く実施されています。培養細胞を移植して長期間経過してから、腫瘍を形成したり、他の組織に変化したりする可能性は否定できません。我々は、培養軟骨細胞を動物に移植して長期間観察したり、染色体の異常が生じないか調べていて、その危険性は少ないのではないかと考えています。

また、今回の細胞培養方法は全く新しい方法ですが、間葉系細胞は多くの軟骨再生療法において試みられ、大きな問題が発生していないので、今までより、軽症の方にも試験に参加していただけることを考慮しています。

移植は、間葉系細胞にヒアルロン酸ナトリウム (商品名スベニール) という薬剤を混合させて行います。ヒアルロン酸ナトリウムは、変形性関節症や関節リウマチの関節機能の改善薬として国から関節内注射が承認されている薬剤です。主な副作用として、投与関節での疼痛 41 件 (1.29%)、ALT (GPT) 上昇 12 件 (0.38%)、アルカリホスファターゼ上昇 10 件 (0.31%)、AST (GOT) 上昇 9 件 (0.28%)、LDH 上昇 8 件 (0.25%) 等があります。

⑥ ゲノム解析について

間葉系細胞は腫瘍化が少なく安全性が高いと言われていました。しかしながら、実際に遺伝子異常が生じているのかどうかのデータは少なく、どの程度まで安全と言い切れるかは不明な状態です。また、細胞を増殖あるいは分化させる際に、個人差が大きいことが問題であり、これがどのような原因にもとづくのかは不明な状況です。そのため、今回、骨髄液から得られた初期の細胞と、移植する細胞のゲノム(全てのDNA 遺伝情報)を検査させていただくことをお願いしています。このゲノム解析は、拒否されても何ら不都合をとまなうことなく、本臨床試験に参加することができます。

このゲノム解析結果は、未確定なことが多いため、基本的にはその結果は原則的に被験者にはお返ししません。ただし、特定の遺伝病や疾患に関連した遺伝子異常をたまたま偶然見つけてしまうこともありえます。そのような場合に、結果を知らせてほしいかどうかを事前に確認させていただいています。よくお考えになって、説明してほしいかどうかを同意文書にチェックしてください。遺伝子異常と疾患の関連性（発生確率や臨床的有用性の確立）や治療法の有無等必ずしも知っておかなくては臨床不利益になるとは限らないことに留意してください。このような危険性がありますので、責任医師は説明する場合、あらかじめ専門家と協議し、必要と判断したうえで説明いたします。

7. 本臨床試験以外の治療法について

本臨床試験に参加しない場合には、「4. 膝関節の治療について」に述べたような治療法を行います。本臨床試験に参加されない場合も最善の医療をつくします。

8. 本臨床試験終了後の治療について

治療終了後も、臨床試験に参加しなかった場合と同じように治療が行われます。また、臨床試験に参加された場合は、別添のスケジュール表のように検査が行われます。なお、この臨床試験の経過に関するご質問には、臨床試験参加終了後も外来あるいは、この同意説明文書に記載された窓口で対応させていただきます。

9. 臨床試験参加による利益について

今回の臨床試験で行われる方法はまだ人では行われておらず、実際の患者で軟骨再生に有効であることは証明されていません。したがって、今回の臨床試験に参加することによって、あなたが直接的に利益を受けることはないかもしれません。しかし、私たちは、細胞を用いた研究や動物を用いた研究で、実際の患者に投与できる安全性を有し、十分な軟骨の再生ができるのではないかと推測するデータを得ていますので、軟骨が再生され、日常生活が不自由なくおくれるようになる可能性があります。もし、今回の臨床試験で、この治療法の安全性が確認でき、有効性がありそうであれば、より多くの膝関節症で、有効性を証明する臨床試験を進めていきたいと考えています。そして、新たな治療法となることを目指しています。このように本臨床試験は将来の患者の役に立つ可能性があります。

また、本臨床試験に参加された場合に、負担軽減費等の金銭などが支払われることはありません。

10. 臨床試験参加による不利益について

この臨床試験に参加しなかった場合も、最善の治療を尽くしますので、不利益を受けることはありません。また、途中で試験参加の同意を撤回した場合もいかなる不利益を受けることはありません。

我々は、今回の治療法が患者に実施するのに十分な安全性を有していると推測して実施いたしますが、「6. 7) 危険性について」で記載しているような有害な反応が起こる可能性があります。

11. 臨床試験参加にともなう費用について

今回の臨床試験で行われる骨髄液採取、血清採取のための採血、骨髄由来間葉系幹細胞の培養および移植、検査にかかる費用および入院費に関しては、研究者の日本医療研究開発機構の研究費および整形外科の運営費交付金で賄われます。そのため、臨床試験に参加された方には通院にかかわる交通費以外の金銭的負担はありません。

12. 臨床試験による健康被害が発生した際の処置と補償について

今回の臨床試験中あるいは終了後に、担当医はあなたを定期的に診察し、有害な反応が生じていないか慎重に観察します。もし、あなたが体の異常に気づいた場合は、すぐに担当医にご連絡ください。丸の内大学医学部附属病院において担当医および必要な診療科が適切な診察と治療を行います。

この臨床試験が原因で起こった健康被害に対しては、本臨床試験終了後であっても、保険患者負担分は丸の内大学医学部附属病院が負担し、その治療においてあなたに負担はありません。健康被害が発生した場合に備え、補償保険に加入しています。しかし、金銭的補償がなされるのは、ある程度以上の障害が長期に渡る場合に限ることをあらかじめご承知おきください。なお、医療行為の過誤により健康被害が生じた場合には、医師または病院の責任賠償保険によって賠償がなされる場合もあります。

13. 個人情報保護について

個人情報の保護については、患者の個人情報に関する丸の内大学医学部附属病院の基本方針にもとづいて行われます（添付文書をご参照ください）。

この臨床試験が適正に行われているかどうかを確認するために、許可された丸の内大学医学部附属病院の職員や外部の専門家、丸の内大学医学部附属病院特定認定再生医療等委員会委員、厚生労働省などの国内外の規制当局な関係者、モニター・監査担当者およびその他臨床試験に関与する者が、あなたの診療に関する記録を閲覧することがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務が課せられますので、あなたの個人情報やプライバシーは守られます。最後のページにある同意文書に署名または記名捺印されますと、この閲覧についてご了解いただいたこととなります。

また、この臨床試験で得られた結果は、学会や医学雑誌等にて発表します。このような場合でも、あなたの個人情報やプライバシーに関するものが公表されることは一切ありません。

臨床試験においては、あなたの検査結果、診療記録、採血や骨髄等の検体は、データの取りまとめの際に、個人情報保護責任者によって個人情報を消去し番号にて管理します。これはあなたに細胞移植などの医療行為を行う際には取り違い防止を最優先し、研究の解析の段階で個人が特定できないようにするためです。

14. 臨床試験に関する新たな情報が得られた場合について

臨床試験参加の継続について、あなたの意思に影響を与える可能性のある、新たな情報が得られた場合には、速やかにあなたにお伝えします。そして、本療法以外の治療法の有無およびその治療法に関して予測される重要な利益・危険性についても、情報が得られた場合は速やかにお伝えいたします。この場合、この臨床試験への参加を取りやめることも自由ですので、再度参加の継続、あるいは中止の意思を確認させていただきます。

15. 臨床試験への参加の同意について

本臨床試験に参加するかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決めください。もしあなたが本臨床試験への参加に同意されなくても、最適と考えられる治療を実施し、病院と担当医はあなたの治療に最善を尽くします。したがって、本臨床試験への参加に同意されなくても、あなたが何らかの不利益を被ることなく、必要な治療を受けられることを保証いたします。

なお、本臨床試験への同意は、あなたの末梢血や骨髄液を採取する前と、培養した軟骨細胞移植手術前の2回、文書にて確認させていただきます。1回目に同意をされたからといって、必ずしも2回目も同意する必要はありません。そのような場合も、前述のように、最適の治療を実施しますので、あなたが何らかの不利益を受けることはありません。

16. 同意の撤回の権利について

臨床試験に参加することに同意されたあと（1回目、あるいは2回目の同意のいずれの場合でも）、もしくは臨床試験が始まったあとでも、いつでも同意を取り下げ、あなたの臨床試験を中止することができます。同意を取り下げる場合には、担当医もしくは責任医師へ、本説明書に添付されている同意撤回文書を提出してください。もし本臨床試験への参加に同意されなくても、あるいはいったん示された同意を取り下げられても、最適の治療を実施します。したがって、いったん示された同意を取り下げられても、あなたが何かの不利益を被ることなく、必要な治療を受けることができます。

17. あなたの臨床試験の中止について

以下のようなことがあれば臨床試験を中止いたします。

- ① あなたが臨床試験への参加の同意を撤回し、中止を希望された場合
- ② 副作用の発現などにより担当医や効果安全性評価委員会あるいは特定認定再生医療等委員会が

臨床試験全体を中止すべきであると判断した場合

- ③ 髄液採取量が不十分または細胞培養時における細胞の発育不良の場合、培養時に微生物が混入していることが確認された場合など、培養された軟骨細胞の状態がこの臨床試験を行うのに適当でないとき（手術の直前に判明する場合があります）
- ④ その他、担当医が臨床試験を中止すべきであると判断したとき

18. 安全性確認のための検体保存について

本臨床試験に用いた細胞の安全性確認のために、調製する細胞の一部を少なくとも30年間保存させていただきます。これは、将来あなたに細胞移植部位の感染症、腫瘍発生等何か健康上の傷害が発生した場合、それが本臨床試験に起因するものかどうかを検証します。もし、本臨床試験に起因すると考えられた場合に、その原因と対処法を検討するために使用します。それ以外の目的で使用することはありません。

19. 記録の閲覧について

ご希望により、他の患者の個人情報と知的財産権に係わる記載などを伏せた形で、この臨床試験の計画や方法についての資料を見ることができます。希望される場合は、担当医または相談窓口にご相談ください。

20. 知的財産権について

この臨床研究の成果から特許など知的財産権が生じた場合には、その知的財産権は丸の内大学に帰属します。臨床試験に参加いただいたあなた自身に特許などの知的財産権が生じることはありません。

21. 利益相反および利害関係について

この臨床試験に係わる特許権は丸の内大学に帰属しています。責任医師は、特許の出願人であり、研究の進展あるいは産業化によっては特許収入を得る可能性があります。

責任医師および本研究に関連したスタッフは、特定の企業や財団などの団体との間に利害関係は有していません。詳細についてお知りになりたい場合は、責任医師、担当医、あるいは相談窓口までご連絡ください。

22. この臨床試験の資金源について

この臨床試験は、日本医療研究開発機構の研究費（代表者：板東太郎、課題名：自己骨髄由来間葉系細胞の軟骨障害への臨床応用）と整形外科運営費交付金および丸の内大学医学部附属病院の経費を用いて進められております。

23. 臨床試験の開示

この臨床試験は以下のホームページに登録し、いつでも自由にご覧になることができます。
大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）内 UMIN 臨床試験登録システム
<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

24. 連絡先・相談窓口について

この治療の施行中、本療法に関する質問は下記の責任医師がお受けいたします。

責任医師

板東 太郎 丸の内大学医学部附属病院 整形外科 教授
〒100-9999
東京都臨海区黒銀 4-6-1
電話番号 (03) 1234-5678 (Ext.75466)

また当院では、さらに情報がほしいとお考えの場合や、本臨床試験に関する相談、苦情、あるいは個人情報に関する相談、苦情がある場合、あなたが相談できる別の窓口を設置しております。

本臨床試験に関する相談

丸の内大学医学部附属病院臨床試験センター 担当臨床研究コーディネーター
〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
電話：(03) 1334-5678（ダイヤルイン） 平日 9時から 17時

苦情の窓口

丸の内大学医学部附属病院・病院課・患者相談窓口
〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
電話番号 (03) 1224-5678（ダイヤルイン）

個人情報の開示に関しては以下が窓口です。

丸の内大学医学部附属病院・病院課・患者相談窓口
〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
電話番号 (03) 1224-5678（ダイヤルイン）

以上の説明でも十分に理解できない点がある場合には、何なりと担当医にお尋ねください。

上記の内容を十分に納得したうえでご同意をいただける場合は、お手数ですが、以下に署名または記名捺印をお願いいたします。この同意文書は、末梢血採取の際と細胞移植の際にそれぞれ必要となります。

同意書（末梢血および骨髓液採取）

丸の内大学医学部附属病院長 殿

臨床試験課題名：膝関節軟骨損傷に対する自己骨髓間葉系幹細胞由来軟骨細胞移植療法
(第 I 相試験)

私は、この臨床試験に関して担当医から上記の記載にもとづき、以下の内容の説明を受けました。(□内にチェックをお願いします)

- 臨床試験について
- 外傷性関節症について
- これまでの外傷性関節症の治療について
- 自己骨髓間葉系幹細胞を用いた外傷性関節症の治療について
- 今回の臨床試験について
- 今回の臨床試験の方法について
- 危険性について
- この臨床試験以外の治療法について
- 本臨床試験終了後の治療について
- 利益について
- 不利益について
- 本臨床試験参加にともなう費用について
- この臨床試験による健康被害が発生した際の処置と補償について
- プライバシー保護について
- 本臨床試験に関する新たな情報が得られた場合について
- 本臨床試験への参加の同意について
- 同意の撤回の権利について
- あなたの臨床試験の中止について
- 安全確認のための検体保存について
- 全ゲノム検査について
- 記録の閲覧について
- 知的財産権について
- 利害関係について
- この臨床試験の資金源について
- 連絡先・相談窓口について

1) 説明同意文書

前記のことについて十分理解したうえで、自由意思で本臨床試験への参加に同意します。

ゲノム解析の実施について（同意されなくても臨床試験に参加できます）：

- 同意します
 同意しません

ゲノム解析で見つかった遺伝子異常の結果について：

- 説明してほしい
 説明してほしくない

患者住所：

患者氏名： 印
同意日：平成 年 月 日

説明医師： 印
説明日：平成 年 月 日

補助説明者： 印
説明日：平成 年 月 日

同意書（軟骨細胞移植）

丸の内大学医学部附属病院長 殿

臨床試験課題名：膝関節軟骨損傷に対する自己骨髄間葉系幹細胞由来軟骨細胞移植療法
(第 I 相試験)

私は、この臨床試験に関して担当医から上記の記載にもとづき、以下の内容の説明を受けました。(□内にチェックをお願いします)

- 臨床試験について
- 外傷性関節症について
- これまでの外傷性関節症の治療について
- 自己骨髄間葉系幹細胞を用いた外傷性関節症の治療について
- 今回の臨床試験について
- 今回の臨床試験の方法について
- 危険性について
- この臨床試験以外の治療法について
- 本臨床試験終了後の治療について
- 利益について
- 不利益について
- 本臨床試験参加にともなう費用について
- この臨床試験による健康被害が発生した際の処置と補償について
- プライバシー保護について
- 本臨床試験に関する新たな情報が得られた場合について
- 本臨床試験への参加の同意について
- 同意の撤回の権利について
- あなたの臨床試験の中止について
- 安全確認のための検体保存について
- 全ゲノム検査について
- 記録の閲覧について
- 知的財産権について
- 利害関係について
- この臨床試験の資金源について
- 連絡先・相談窓口について

1) 説明同意文書

私は、この臨床試験に関して担当医から説明文書にもとづき十分な説明を受け、自らすすんで自由意思で本臨床試験への参加に同意します。

患者住所：

患者氏名： 印

同意日：平成 年 月 日

説明医師： 印

説明日：平成 年 月 日

補助説明者： 印

説明日：平成 年 月 日

同意撤回文書

臨床試験課題名：膝関節軟骨損傷に対する自己骨髄間葉系幹細胞由来軟骨細胞移植療法
(第 I 相試験)

上記臨床試験への参加の同意を撤回し、臨床試験の中止を希望します。

平成 年 月 日

氏名 (自署)

中止請求書宛先

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
丸の内大学医学部附属病院 整形外科 教授
板東 太郎
電話 (03) 1234-5678 (Ext.75466)

本同意撤回文書は、上記に郵送されるか、担当医もしくはコーディネーターにお渡しください。

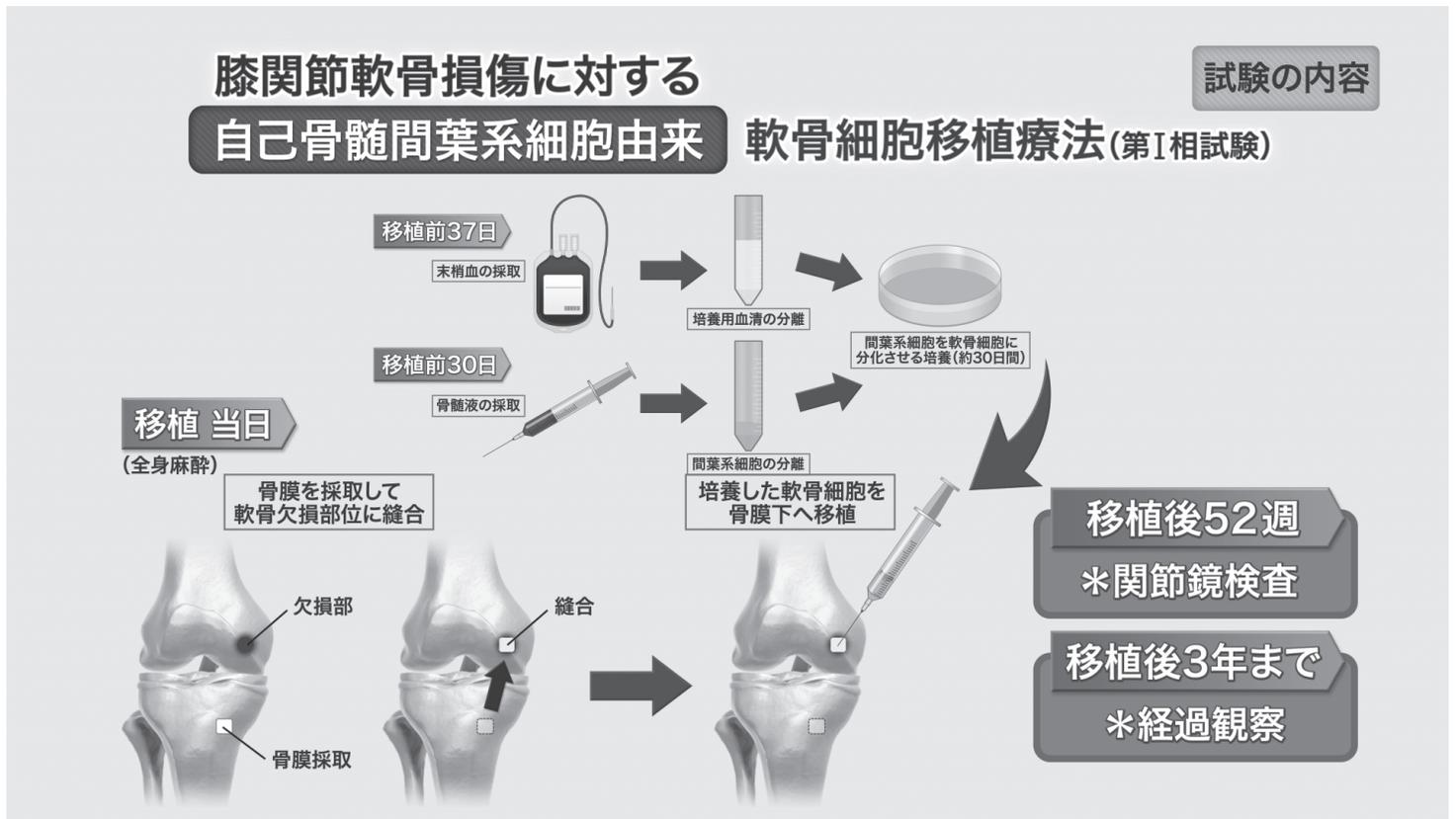
Ⅲ-1. 膝関節軟骨損傷に対する自己骨髄間葉系幹細胞由来軟骨細胞移植療法（第Ⅰ相試験）

1) 説明同意文書, 2) 主な検査項目・観察項目のスケジュール表

2) 主な検査項目・観察項目のスケジュール表

検査項目 / スケジュール (実施許容期間)	スクリーニング	採取期	移植時	移植後									
	登録前 8週以内	移植 30日前 ±2日		1週 ±2日	2週 ±3日	4週 ±1週	8週 ±1週	12週 ±2週	24週 ±2週	36週 ±4週	52週 ±4週	2年 ±4週	3年 ±4週
同意取得	○												
登録	○												
併用薬・併用療法	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
IKDC スコア VAS Lysholm スコア	○				○	○	○	○	○	○	○	○	○
患部の状態	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血算・生化学	○			○	○	○	○		○		○		
感染症検査	○												
尿検査	○												
心電図	○												
呼吸機能検査	○												
胸部 X 線撮影	○												
膝関節 X 線撮影	○		○	○	○			○	○		○	○	○
膝関節 MRI 撮影	○				○			○	○		○	○	○
関節鏡検査											○		
有害事象	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

3) 説明補助資料



4) 患者情報提供書

板東 太郎 先生 御侍史

平成 年 月 日

平素大変お世話になっております。患者_____殿をご紹介申し上げます。_____殿は膝軟骨損傷にて外来通院中ですが、下記のように、保存的治療を行ってきましたが、日常生活に支障をきたして、また、職業上の制約からも外科的治療を検討する段階です。治療の候補として：自家軟骨移植（※硝子軟骨の再生を目指して損傷のない膝関節軟骨を一部採取し損傷部位へ移植する自家移植、モザイクプラスティ）、ジャックの使用（※再生医療として承認）、人工関節置換、先生が実施されている自己骨髄間葉系幹細胞由来軟骨細胞移植療法を提示いたしました。すでに2例目まで進んでいるようだと話しましたところ、先生よりご説明を伺いたいと希望しております。私からは簡単には内容を説明していますが、説明文書はお渡ししておりません。ご多忙中恐れ入りますがよろしくお願い申し上げます。

〈患者補情報〉

氏名_____、年齢 46 歳、患者 ID 20150001

連絡先：住所 ●●●●●●●●●●（通院可能区域） 電話番号 ●●●●●●●●●●

職業：茶道師範（自宅を利用し茶道教室を経営）

家族歴：夫（内科医師）、息子、娘 特記事項なし

既往歴：特記事項なし

〈経過〉

- 6カ月前に、歩行中バイクに跳ねられ転倒、その際に膝の打撲と捻転をきたし、当院に搬送され患部固定・経過観察のため3日入院。脛骨部の軟骨損傷に対し現在は外来加療中。
- 軟骨損傷に対しては、消炎鎮痛剤の内服、ステロイドとヒアルロン酸の関節内投与を週1回実施し、必要に応じて関節液の排液を実施。腫脹（※腫れ）は軽度も、特に動作時の痛みが激しく、日常生活に支障をきたしている。

〈特記事項〉

茶道師範であり、今後の茶道教室の継続を望んでいますが、膝の可動域（※曲げ伸ばしの幅）制限があり、正座困難のため休業を余儀なくされています。そのため、茶道を継続できる治療を希望しています。夫が医師であり、臨床研究参加を積極的に勧められており、また、早期の回復を期待されているようです。しかしながら、ご本人は不安を抱きがちな性格で、そのため自己軟骨採取等の侵襲の大きな治療法には恐怖心があるようです。

整形外科 大森 一男 拝

5) 被験者候補情報シート

被験者候補役の方は、ロール・プレイで演じる被験者候補の背景情報を作成してみましょう。ロール・プレイでは、研究説明者役は被験者候補役との対話において、被験者候補の情報を探っていきます。

- 女性 / 男性 ・ 年齢 () 代 ・ 通院歴 () カ月
- 家族 (家族構成や家族関係、臨床試験への参加についての家族の意見等)
- 膝関節を損傷した理由 (事故、スポーツ、病気等) や日常生活における支障等
- 臨床試験について知った理由、試験参加への態度 (積極的か、消極的か、話を聞くだけか等)
- 試験参加してもよいと考える場合の理由 (期待していること等) や条件
- 臨床試験参加への不安等 (妊娠等試験参加を考えるうえで大きな影響を与える条件や、研究参加を躊躇するとしたら、その理由は何か等)
- 教育歴や職業等
- 再生医療や科学的知識をどの程度有しているか
- その他 (研究参加にプレッシャーを受けていないか、経済的な理由はないか、文化的・ジェンダー・宗教等の影響はないか、感染症の有無等他者に知られたくない情報はないか等)

6) パフォーマンス評価シート

評価者または被験者候補役の方に、あなたの研究の説明の仕方をチェックしてもらいましょう。

●状況

研究説明者は被験者候補が、研究を治療と誤解するような状況避けなければなりません。

チェック項目	1	2	3	4	5
1. 研究説明者は、自己紹介等において、自分の立場や役割を明確に伝えることができますか？	<input type="checkbox"/>				
2. 研究説明者は、圧力のない態度で接し、被験者候補が質問をしやすい、安心して話をしやすい雰囲気を作っていますか？	<input type="checkbox"/>				
3. 研究説明者は、被験者候補が研究説明者を医療者と混同したりするような行動をとっていませんか？	<input type="checkbox"/>				

●認識

被験者候補が、何を知っていて、何を認識しているのか、そして何を予想しているかを理解することが重要です。

チェック項目	1	2	3	4	5
1. 研究説明者は、被験者候補の教育レベル、理解力を探ることができますか？ 被験者候補の既存の治療法への理解や認識の確認や、医学研究・再生医療への理解や認識について把握することができますか？	<input type="checkbox"/>				
2. 研究説明者は、被験者候補がどのような経緯で研究の説明を受けることになったのか、本人に確認できていますか？	<input type="checkbox"/>				
3. 研究説明者は、被験者候補の生活や背景に関する情報を引き出すことができますか？	<input type="checkbox"/>				
4. 研究説明者は、被験者候補の研究参加への動機を聞き出すことができますか？	<input type="checkbox"/>				
5. 研究説明者は、被験者候補の研究参加への期待を聞き出すことができますか？	<input type="checkbox"/>				

●知識

被験者候補が、研究参加者になることの意味や研究に参加している間に起こることを正しく判断できるように、説明を通じて十分な知識を提供することが大切です。

チェック項目	1	2	3	4	5
1. 研究説明者は、被験者候補が理解できる仕方で研究の目的や内容について説明することができますか？	<input type="checkbox"/>				
2. 研究説明者は、被験者候補が理解できる仕方で研究における被験者の役割を説明することができますか？	<input type="checkbox"/>				
3. 研究説明者は、どのような手順で研究が進められるのかを、被験者候補が理解できる仕方で説明することができますか？	<input type="checkbox"/>				
4. 研究説明者は、被験者候補とともに研究参加の適格性や、除外基準を確認することができますか？	<input type="checkbox"/>				
5. 研究説明者は、被験者候補がリスクを過小評価しないよう、身体的・精神的負担やリスクを適切に説明できていますか？	<input type="checkbox"/>				
6. 研究説明者の説明におけるリスクとベネフィットのバランスは適切ですか？	<input type="checkbox"/>				
7. 研究説明者は、研究と治療を誤解させるような説明を行っていませんか？	<input type="checkbox"/>				
8. 研究説明者は、研究参加中に発生する身体的、精神的、経済的負担についての説明を適切に行うことができますか？	<input type="checkbox"/>				
9. 研究説明者は、被験者候補に対して研究参加の自発性について十分に説明することができますか？	<input type="checkbox"/>				
10. 研究説明者は、被験者候補の教育レベルに合わせ、科学用語や専門用語をできるだけ用いずに、被験者候補の理解できる言葉で説明することができますか？	<input type="checkbox"/>				
11. 研究説明者は、被験者候補が説明した研究内容を理解しているかを確認しながら説明することができますか？	<input type="checkbox"/>				
12. 研究説明者は、被験者候補が、意思決定に必要な情報を提供し、また質問に適切に答えることができますか？	<input type="checkbox"/>				

●共感

被験者候補が抱く恐れや希望といった感情を理解し、共感しようとする姿勢を示すようにしましょう。被験者候補の発する言葉だけでなく、言葉のトーンや態度といったボディー・ランゲージにも常に注意を払うようにしましょう。

チェック項目	1	2	3	4	5
1. 研究説明者は、研究参加における被験者候補の望みや希望について聞き出すことができますか？	<input type="checkbox"/>				
2. 研究説明者は、被験者候補が研究参加に抱いている不安、恐れ、避けたい状況等を聞き出すことができますか？	<input type="checkbox"/>				
3. 研究説明者は被験者候補に対してアイコンタクトを取ることができますか？ 研究説明者が被験者候補にコミュニケーションをとる際の姿勢や態度は適切ですか？	<input type="checkbox"/>				
4. 研究説明者は、被験者候補のボディー・ランゲージや態度、言葉のトーンに注意を払うことができますか？	<input type="checkbox"/>				
5. 研究説明者は、被験者候補の話を傾聴し、共感する態度を示すことができますか？	<input type="checkbox"/>				
6. 研究説明者の説明のスピードは適切ですか？	<input type="checkbox"/>				
7. 研究説明者は、リピートや、サマライズ、オープン・クエスチョン等のコミュニケーション方法を活用していますか？	<input type="checkbox"/>				

●解決手段

被験者候補が研究への参加に同意するかどうかに関係なく、彼らが説明を聞き終えたあとにどうすべきか理解しているかどうかを確認しましょう。被験者候補に迷いや戸惑いがあれば、それらを解決するための手段を示すようにしましょう。

チェック項目	1	2	3	4	5
1. 研究説明者は、被験者候補の研究参加に対する迷いや戸惑いを解決するための手段を示すことができますか？	<input type="checkbox"/>				
2. 研究説明者は、被験者候補が全ての説明を聞き終えたあとにどうすべきかを説明することができますか？	<input type="checkbox"/>				

**膝関節軟骨損傷に対する
自己 iPS 細胞由来軟骨細胞移植療法
(第 I 相試験)**

説明同意文書

責任医師

板東 太郎

丸の内大学医学部附属病院 整形外科 教授

連絡先

住 所 〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話番号 (03) 1234-5678 (Ext.75466)

平成 26 年 7 月 15 日作成 第 1.0 版 (承認版)

1) 説明同意文書

目次

1. はじめに	83
2. 臨床試験とは	83
3. 膝軟骨損傷について	83
4. 膝関節の治療について	84
5. 今回の臨床試験と、その目的	84
6. 今回の臨床試験の方法について	85
7. 危険性について	89
8. 本臨床試験以外の治療法について	91
9. 本臨床試験終了後の治療について	91
10. 本臨床試験に参加することによる利益について	91
11. 本臨床試験に参加することによる不利益について	91
12. 本臨床試験参加にともなう費用について	91
13. この臨床試験による健康被害が発生した際の処置と補償について	92
14. 個人情報・プライバシー保護について	92
15. 本臨床試験に関する新たな情報が得られた場合について	92
16. 本臨床試験への参加の同意について	92
17. 同意の撤回の権利について	93
18. あなたの臨床試験参加の中止について	93
19. 安全性確認のための検体保存について	93
20. 記録の閲覧について	93
21. 知的財産権について	94
22. 利害関係について	94
23. この臨床試験の資金源について	94
24. 臨床試験の開示	94
25. 連絡先・相談窓口について	94
同意書（皮膚採取）	96
同意書（移植）	98
同意撤回文書	99

1. はじめに

この説明文書は、私たちが実施する「膝関節軟骨損傷に対する自己 iPS 細胞由来軟骨細胞移植療法 (第 I 相)」の内容を説明するものです。この文書をよくお読みになり、説明者からの説明をお聞きになってから、十分にご理解、ご納得いただいたうえで、この臨床試験に参加なさるかどうかを、ご自分の意思でご判断ください。説明を受けたその場で決める必要はありません。この文書をお持ち帰りいただき、ご家族の方とご相談してから決めていただくことも可能です。また、この臨床試験に参加することを同意されたあとでも、いつでも同意を取り下げることができます。もし、お断りになっても、あなたが何の不利益を被ることなく、必要な治療を受けられることを保証いたします。臨床試験への参加に同意いただける場合には、この説明文書の最後にある同意書に署名し、日付を記入して担当医にお渡しください。

臨床試験の内容や言葉について、わからないこと、心配なこと、疑問に思ったことなどがありましたら、どんなことでも遠慮なく担当医師または相談窓口までお尋ねください。

2. 臨床試験とは

私たちは、膝軟骨損傷に対する新しい治療法の臨床試験を実施します。ここでは、まず、臨床試験という言葉についてご説明します。

臨床試験とは、ある病気に対する新しい治療法や薬の候補が、安全に使い、効果があるかどうかを、実際に患者にご協力いただいて行う研究のことをいいます。臨床試験は、安全性や病気に対する効果が確実に証明されたものではなく、実験的・研究的な面を持っています。特に、今回の臨床試験は第 I 相試験に分類されます。第 I 相の臨床試験は、初めて人間を対象にして行う臨床試験で、安全性を確認することを第一の目的とする臨床試験です。細胞あるいは動物での実験から有効性があると考え実施しますが、今までに人間でのデータがありませんので本当に有効かどうかはわかりません。そのため、この臨床試験では、参加していただく方の安全や権利を守るために、国が定めた法律（再生医療等の安全性の確保等に関する法律）に従い綿密な計画がたてられ、細心の注意をはらいながら行われます。また、この臨床試験は、丸の内大学医学部附属病院「特定認定再生医療等委員会」での審査を受け、承認されています。

3. 膝軟骨損傷について

膝の関節の軟骨は、体重を支えるだけでなく、関節が滑らかに動くために、非常に重要な働きをします。この軟骨はスポーツや交通事故で外から大きな力が加わった場合には損傷することがあります。損傷は、表面が凸凹した関節の欠損となることが大半です。関節内の炎症を起こして腫脹（腫れ）や疼痛（痛み）の症状が生じたり、痛

膝の X 線写真



大腿骨（太ももの骨）と脛骨（すねの骨）の端には軟骨があり、体重を支えるだけでなく滑らかに動くために重要な働きをします。

みや欠損軟骨の刺激により関節の動きが悪くなったり動く範囲が狭まったりします。症状が悪化すると、スポーツ等の活動ができなくなるだけでなく、痛み止めを常に服用しなければならなくなったり、歩行困難等により日常生活の支障を生じたりするようになります。

4. 膝関節の治療について

軟骨の障害が軽度の場合には、膝関節の安静や固定、鎮痛剤の服用、あるいは関節内へのヒアルロン酸ナトリウムやステロイド剤の注入が通常行われます。ただ、関節内への薬剤の注入は有効であるとの根拠が乏しいと指摘されたり、進行した場合には無効です。

軟骨障害が進行した場合には、外科的治療法が考慮されます。

- ① 関節鏡を用いて損傷部位を洗浄したり、物理的刺激を低減させるような形成（凸凹をなくす）が行われます。
- ② もう少し進行すると、関節鏡下で軟骨下骨を削る骨髄刺激法（ドリリング、マイクロフラクチャーと呼ばれます）が行われることがあります。この方法は、障害を受けた軟骨の土台の骨（軟骨下骨）を削って、削られた骨髄からの刺激で軟骨の再生を目指す骨髄刺激法です。しかし、骨髄刺激法で再生する軟骨は、元々の軟骨とは性質が異なるため、関節軟骨としての働きは十分でなく、その再生される軟骨の量も不十分です。
- ③ 元々の軟骨組織である硝子軟骨の再生を目指して、損傷のない膝関節軟骨を一部採取し損傷部位へ移植する自家移植（モザイクプラスティ）も行われています。しかし、移植軟骨の生着が悪かったり、長期では吸収が見られる欠点があります。また健常部の軟骨を採取するため、広範囲の欠損では実施しにくい制限があります。
- ④ 我が国では、ジャックと呼ばれる再生医療製品が認可されています。これは、健康な部分の膝関節軟骨を採取し、企業で軟骨に培養して移植する方法です。
- ⑤ 病状や症状がさらに進行した場合には人工関節置換術が行われています。人工関節置換術は、障害を生じた膝関節を大腿骨と脛骨の先端を含めて切除し、金属等で作られた関節をそれぞれの骨にはめ込むものです。術式や術中・術後管理の進歩により手術自体の合併症は減少しましたが、時間経過とともに骨が変化したり耐用年数がありますので、長くとも 15 年から 20 年で再置換術を要します。再置換術の場合には、骨の変形等により初回よりも手術が困難となり、手術後の改善度は初回よりも劣ることが多いです。

5. 今回の臨床試験と、その目的

今回の臨床試験は、膝軟骨損傷の患者から皮膚を一部採取し、その細胞から、人工多能性幹細胞（iPS 細胞[※]）を作り、増殖させ軟骨細胞に分化させて膝軟骨の欠けている部分に移植し、新しい軟

骨をつくる試験です。

※ iPS 細胞とは、皮膚やリンパ球などの細胞に、何種類かの因子（今回は遺伝子）を入れることにより、様々な組織に分化する能力（多能性）とほぼ無限に増殖する能力（増殖能）を有するようになった人工的な細胞のことです。2006年に京都大学の山中伸弥教授が世界で初めて作成しました。この発明によりノーベル賞を受賞していますので、ご存じの方も多いでしょう。

米国で承認された軟骨細胞を移植する再生医療は、有効性が従来の治療法と比べて優れているとは言えないのが現在の評価です。日本でも同様の再生医療が承認されていますが、従来の治療方法と比べて優れていると言える長期のデータはまだ揃っていないと言え難い状況です。再生医療として、有望な治療法と考えられていますが、適用の範囲が限られていたり、有効性を向上させる必要があったりして、確立した治療法とは言えないのが現状です。

今回の臨床試験が従来の再生療法と異なる点は、ご自身の皮膚の細胞から iPS 細胞を作り出し、増殖・分化させることができることです。皮膚の採取は外来で行われており、負担の少ない採取方法だと考えています。また、大量に軟骨細胞になる前に細胞を培養することができ、さらに、独自に考案した分化の方法により効率に軟骨細胞を得ることができると考えています。動物実験の結果からは、軟骨由来の軟骨細胞よりも硝子軟骨というよりヒトの正常軟骨と同じ組織の型の軟骨ができることがわかっています。そのため、従来の再生医療における軟骨療法に比較して、欠損部分が大きかったり、複数の損傷を有する患者にも範囲を広げています。

今回の臨床試験では、まず、膝関節軟骨損傷の患者ご自身の皮膚の細胞を採取します。そして、iPS 細胞を作成し、培養して数を増やしたあとに軟骨細胞に分化させます。この軟骨細胞を移植するのは全身麻酔下での手術で行います。まず、障害のある側の脛骨（すねの骨）の膝関節の前面から軟骨の損傷部を覆うことができる大きさの骨膜を採取します。次に膝関節を切開し、損傷した軟骨が他の部位を刺激しないように表面をきれいにします。損傷部を覆うように骨膜を当て、縫合します。骨膜に注射器を用いて内部にヒアルロン酸に浮遊させた軟骨細胞を注入します。最後に切開部を縫い合わせます。

この臨床試験の目的は、第一に、今回試みる方法が膝軟骨損傷の患者に行えるかを調べることです。また、この新しい方法により本当に軟骨が再生し、症状が改善するかについても調べます。

6. 今回の臨床試験の方法について

1) この臨床試験の対象となる方：全ての項目に当てはまる必要があります。

- ① スポーツ、交通事故などの外傷による軟骨損傷であること
- ② 軟骨損傷が片側であること
- ③ 足に変形がないこと
- ④ 痛み止めを常に服用していたり、膝関節の動きに制限があったり、歩くのが困難であったりして日常生活に支障があること
- ⑤ 外科的処置が必要で、軟骨の損傷部位が 12cm² 以下であること
- ⑥ 同意をいただいたときの年齢が 20 歳以上 50 歳以下であること
- ⑦ 全身麻酔と関節鏡手術の危険因子を有していないこと

- ⑧ 軟骨細胞を移植してから3年以上通院できること
- ⑨ ご本人から文書で同意をいただけること

また、次の各項目に1つでも当てはまる場合は試験に参加していただくことができません。

- ① 加齢による変形性膝関節症である
- ② 痛風あるいは偽痛風を合併している
- ③ 足に神経障害がある
- ④ 治療する膝関節が細菌感染等の感染症に罹っている
- ⑤ 軟骨移植あるいは再生医療を受けたことがある
- ⑥ 12週間以内に悪い方の膝関節の靭帯再建あるいは半月板切除術を受けている
- ⑦ 糖尿病または自己免疫疾患に罹っている
- ⑧ B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HTLV-1、HIV、パルボウイルスに感染している
- ⑨ 肝機能の値が正常値ではない
- ⑩ 末梢血のヘモグロビン濃度が12g/dl以下または血小板10万/ μ l未満である
- ⑪ 腎機能障害により透析を受けている
- ⑫ 悪性腫瘍に罹っている、あるいは今までにかかったことがある
- ⑬ 本臨床試験で使用される薬剤に対してアレルギーを有している、もしくは継続的にアレルギー疾患のために薬を使用している
- ⑭ 薬物・アルコールに依存症
- ⑮ 抗凝固療法として薬剤（血液をサラサラにする薬）を内服している
- ⑯ 妊娠中もしくは授乳中。妊娠する可能性がある
- ⑰ 3カ月以内にその他の治験、臨床試験に参加している
- ⑱ 責任医師が試験参加は難しいと判断した場合

2) この臨床試験の期間と参加予定人数

臨床試験全体の実施期間は、この臨床試験が厚生労働大臣の承認を受け、病院長が承認した日から6年間（患者登録期間3年間と移植後の観察期間3年間）で、5名の参加を予定しています。

あなたがこの臨床試験に参加する期間は、この同意書に署名してから、細胞移植後3年経過するまでです。

3) 試験が行われる施設

丸の内大学医学部附属病院

4) 試験の方法

この臨床試験は、① iPS細胞を作成するための皮膚の採取、② iPS細胞の作成と軟骨細胞に分化するまでの培養、③全身麻酔下で骨膜を採取し、それを軟骨の欠損部位に縫合、④骨膜で覆われた軟骨欠損部への軟骨細胞の移植（注射）の段階で行われます。皮膚の採取は外来で、手術は入院となります。

この臨床試験に参加している期間は、定期的に診察、検査を受けていただきます。また、担当医

は副作用がないかなどを慎重に観察しながら進めていきます。必要に応じて検査や受診が増えることもあります。

① 皮膚の採取 (移植予定日の10カ月から1年前)

iPS 細胞を作るもととなる皮膚はあなたの上腕 (二の腕) から採取します。抜糸やけがで皮膚を縫うときと同じ局所麻酔をし、直径 4mm ほどのパンチと呼ばれる円筒状のメスで皮膚の一部を取ります。パンチを皮膚に刺し、円筒の内部に皮膚が切り取られます。取った傷は1針縫い、1週間後抜糸します。iPS 細胞の作成や細胞の分化には若干の個人差が予定されますので、この採取から、培養細胞の移植までは10カ月から1年前ほどかかります。この局所麻酔では、麻酔薬にアレルギーのある方がいらっしゃいますので、今まで局所麻酔で気分が悪くなったり症状の出たことがある方は、医師あるいは医療関係者にお伝えください。

② iPS 細胞の作成と軟骨細胞に分化するまでの培養

iPS 細胞は、皮膚の細胞に何種類かの遺伝子を入れて作成します。iPS 細胞が最初に報告された頃は、遺伝子を細胞に入れる際に使用していたウイルスの特徴もあり、奇形種 (テラトーマ) と呼ばれる腫瘍やがん細胞が発生してしまう危険性がありました。その危険性を減らすために、今回は「プラスミド」と呼ばれる物質を使用して遺伝子が動くようにします。これにより奇形種やがんになる可能性は大幅に低くなると考えています。しかしながら、その危険性が無くなったわけではありません。

また、「プラスミド」には EB ウイルスという成人では 90% 以上の方が感染したことのあるウイルスの一部が使用されています。安全性を確認し使用いたしますが、ウイルスの一部であり、感染したり、増殖する能力はないと考えています。

iPS 細胞ができましたら、これを増やします。そして増やした iPS 細胞にいろいろな物質を加えて軟骨細胞に分化させます。この期間は、多少短くなったり長くなったりします。iPS 細胞の樹立と培養は細胞培養専用の部屋で、細菌やウイルスなどが混入しないように厳密に行われます。培養された軟骨幹細胞については、細菌、真菌、ウイルス、発熱物質などの人に害があるものが含まれていないことを確認します。

iPS 細胞は人工的に分化能を誘導した細胞です。分化能を獲得し、分化・増殖する過程では、元となった細胞の遺伝子に何らかの影響を与える可能性が否定できません。そのため、培養した iPS 細胞の全遺伝子を解析し、がんを引き起こすような遺伝子異常が出現していないかの検査を行います。遺伝性疾患や体質に関連した遺伝子についても DNA の配列を読み取りますが、今回はがん化についての検討が目的ですので、そのような遺伝子については評価しないため、結果をお知らせすることはできません。

③ 全身麻酔下で骨膜を採取し、それを軟骨の欠損部位に縫合

移植の1週間前までに培養細胞の状態から移植日を決め、ご連絡いたします。移植日の前日に入院していただきます。手術は丸の内大学医学部附属病院の手術室にて全身麻酔で行われます。最初に軟骨損傷のある側の脛骨 (すねの骨) の体の前側から、皮膚を切開して、軟骨欠損部を覆うこ

とのできる範囲の骨膜（骨の表面を覆う膜）を採取し、切開した皮膚を縫合します。骨膜は採取しても特に身体への影響はありません。次に、同じ側の膝関節を切開し、障害部位を見えるようにします。軟骨の障害部位が他の部位を刺激しているようであれば表面が滑らかなように整えます。次いで、採取した骨膜を当て、縫合します。



④ 骨膜で覆われた軟骨欠損部への軟骨細胞の移植（注射）

上記③で覆った骨膜に注射器で針を刺し、培養した軟骨細胞とヒアルロン酸を混ぜたものをゆっくりと注入します。注入後、縫合して病室へ戻ります。

手術および移植後は、最初はベッド上で安静にさせていただきますが、その後、様子をみながら徐々に行動範囲を広げていきます。また、リハビリテーションも行います。入院期間は術後3～4週間を予定していますが、術後の回復の程度により短くなったり長くなったりすることがあります。

5) 臨床試験中の検査

この臨床試験による副作用や効果を判定するために、別紙のスケジュール表のように、血液検査、レントゲン検査、MRIなどの検査を受けていただきます。

今回の臨床試験では、iPS細胞ががんにならないことを確かめる必要があります。そのため、スクリーニング時と、定期的ながんの検査があります。この検査は、血液検査、MRI、PET、女性の場合にはマンモグラフィーが含まれます。

レントゲン検査やMRI検査では、軟骨が本当に再生しているのか、軟骨としての機能を果たせるように再生しているのかはわかりません。そのため、手術から約52週間後に関節鏡検査を受けていただくことをお願いしています。このときは、移植部の観察と、ごく少量の移植部の組織を採取させていただきます。この関節鏡での検査は、通常関節鏡の検査と危険性は変わりありません。この検査については、検査が近づきましたら、別紙にて改めて説明させていただき、同意を文書させていただきます。

6) この臨床試験に同意された場合に守っていただきたいこと

- ① 普段使用されている薬（市販薬や健康食品も含みます）や、他の病院で処方された薬がある場合は、参加される前に必ずお知らせください。また、臨床試験中に、他の病院で治療を受ける場合や、新たに薬を使用される場合は、事前にご相談ください。
- ② 診察、検査、投薬などを、必ず受けるようにしてください。もし、来院予定日に外来受診できない場合には、必ずご連絡ください。また、転居などで通院が困難になる場合も、事前にご相談ください。

7. 危険性について

① 皮膚の採取

皮膚の採取は、皮膚科の診療で通常に行われるパンチバイオプシーと呼ばれる方法で行います。危険性としては、局所麻酔と、パンチによる切開と縫合に分けられます。

局所麻酔は、気分不快、嘔気・嘔吐、血圧低下、めまい、失神冷汗の薬剤アレルギーを引き起こすことがあります。担当医が迅速に適切な処置をとります。局所麻酔のお薬にアレルギーのある方は試験に参加できませんので、あらかじめ我々にその旨をお伝えください。

パンチによる切開と縫合では慣れた皮膚科専門医が行います。切開・縫合時の痛みはないか、あってもわずかですが、処置の部位に多少の腫脹や疼痛、出血が起こることがあります。通常2-3日で自然に消退しますが、まれに痛みが長引くことがあります。また、ごく稀ですが感染を起こすことがあります。患部の洗浄処置や細菌を殺す抗菌薬の服用により改善します。異常を感じた場合には、速やかに担当医に相談してください。

② iPS 細胞の作成と軟骨細胞に分化するまでの培養

iPS 細胞を作成・培養するために、培養液、抗菌剤、抗真菌剤などを使用しますが、これらはすべて組成や品質が明らかなものを使います。これらの物質は培養後によく洗って体の中に混入しないようにします。使用する薬剤にアレルギーがある場合、他のお薬に変更する必要がありますので、薬剤のアレルギー歴がある方は我々にお伝えください。最新の注意を払い細胞を培養しますが、この際にウイルスや細菌が混入する危険性を完全にないとは言えません。このような場合、移植した膝関節に感染を起こす可能性があります。その場合には抗生剤の投与や再手術による除去を行うことがあります。

③ 全身麻酔下での骨膜採取と軟骨の欠損部位に縫合

全身麻酔によるリスクは他の全身麻酔と同様です。麻酔科医から改めて説明がありますが、のどの痛みや、声のかすれ、頭痛、吐き気、めまい、腰痛、目の違和感、寒気・体の震え、歯の損傷、神経障害、血栓（血の塊）形成による肺梗塞（肺動脈に詰まり呼吸困難を起こします）が出現することがあります。全身麻酔による死亡頻度は22万回に1人と極めて少ないです。ただ、麻酔薬でアレルギーのあった方や血のつながった方に麻酔薬のアレルギーがある方ですと危険性が高まる場合がありますので、事前にお伝えください。また、神経障害や肺塞栓は手術中の対策によりリスクを減らすことができますので、十分に注意して手術を行います。

骨膜採取にともなう危険性は皮膚の切開・縫合とほぼ同様で、腫れ、痛み、出血班などが考えられます。関節の切開と骨膜縫合は、通常の膝関節の手術と同様と考えられます。手術部の腫れ、痛み、出血、感染症が出現することがあります。

④ 軟骨細胞の移植

軟骨細胞は、もとなる細胞の種類と培養方法は違いますが、すでに実際に再生医療として患者に移植されています。

米国で承認されている Carticel という軟骨から培養した軟骨細胞の再生療法では、重篤な有害

事象は下記のように報告されています。

重篤な有害事象	154人での割合 (%)
手術した関節が癒着	16% (25/154)
移植した細胞の過増殖	15% (23/154)
不十分な軟骨の形成	12% (18/254)
軟骨が再び損傷	11% (17/154)
半月板の障害	8% (12/154)
移植した細胞がはがれる	6% (9/154)
骨関節炎	5% (7/154)

また、国内でも自分の軟骨を培養したジャックという再生療法が承認されていて 33 名の患者で認められた有害事象は下記のように報告されています。

事象名	有害事象
手術部の痛み (重篤)	3名
移植した細胞がはがれる (重篤)	2名
関節の動く範囲が狭まる (重篤)	2名
手術部の腫れ (重篤)	2名
移植した細胞の過増殖 (重篤)	1名
手術部の熱感 (非重篤)	1名

2つの表で示したのと同じような有害事象が合併症として出現する可能性があります。痛みは鎮痛剤を使用しますが、強い痛みが長期間持続する可能性があります。移植した細胞がはがれ落ちた場合には、改めて治療方法を検討する必要があります。また、移植した細胞が増えすぎた場合には関節鏡等で軟骨面を削る必要があるかもしれません。このように合併症が出現した場合には、考えられる治療を行いますが、長期間続いたり、他の治療法に切り替える必要がある場合も考えられます。また、未知の危険が発生する可能性を完全に否定することはできません。

今回の臨床試験のように iPS 細胞を用いた再生医療はまだほとんどありません。培養細胞を移植して長期間経過してから、腫瘍を形成したり、他の組織に変化したりする可能性は否定できません。我々は培養軟骨細胞を動物に移植して長期間観察したり、染色体の異常が生じないかも調べていて、その危険性は少ないのではないかと考えています。また、全身を含めて定期的に検査を行い、もしがんができて早期に発見できるようにします。関節軟骨部にがんができた場合には、手術で除去を行います。

もし、膝軟骨移植部以外にがんが発生した場合には、この iPS 細胞由来軟骨細胞の移植と関連性があるのか、関連性がなく発生したのかをはっきりさせることが困難な場合も考えられます。このように iPS 細胞を用いた臨床試験は実施例が極めて少ないため、現時点で予想できない副作用が発生する可能性があります。我々も慎重に診察及び検査を進めていきますが、体調で気になることがありましたら、速やかに担当医師に相談してください。

移植は、培養した軟骨細胞にヒアルロン酸ナトリウム (商品名スベニール) という薬剤を混合させて行います。ヒアルロン酸ナトリウムは、変形性関節症や関節リウマチの関節機能の改善薬として国から関節内注射が承認されている薬剤です。主な副作用として、投与関節での疼痛 41 件

(1.29%)、ALT (GPT) 上昇 12 件 (0.38%)、アルカリホスファターゼ上昇 10 件 (0.31%)、AST (GOT) 上昇 9 件 (0.28%)、LDH 上昇 8 件 (0.25%) 等があります。

8. 本臨床試験以外の治療法について

本臨床試験に参加しない場合には、「4. 膝関節の治療について」に述べたような治療法を行います。参加されない場合も最善の医療をつくします。

9. 本臨床試験終了後の治療について

治療終了後も、臨床試験に参加しなかった場合と同じように治療が行われます。また、臨床試験に参加された場合は、別添のスケジュール表のように検査が行われます。なお、この臨床試験の経過に関するご質問には、臨床試験参加終了後も外来あるいは、この同意説明文書に記載された窓口で対応させていただきます。

10. 本臨床試験に参加することによる利益について

今回の臨床試験で行われる方法は、iPS 細胞を用いていますので、まだ一般的に行われておらず、実際の患者で軟骨再生に有効であることは証明されていません。したがって、今回の臨床試験に参加することによって、あなたが直接的に利益を受けることはないかもしれません。しかし、私たちは、細胞を用いた研究や動物を用いた研究で、実際の患者に投与できる安全性を有し、十分な軟骨の再生ができるのではないかと推測するデータを得ていますので、軟骨が再建でき、日常生活が不自由なくおくれるようになる可能性があります。もし、今回の臨床試験で、この治療法の安全性が確認でき、有効性がありそうであれば、より多くの膝関節症の方で、有効性を証明する臨床試験を進めていきたいと考えています。

また、本臨床試験に参加された場合に、研究協力費等の金銭などが支払われることはありません。

11. 本臨床試験に参加することによる不利益について

この臨床試験に参加しなかった場合も、最善の治療を尽くしますので、不利益を被ることはありません。また、途中で試験参加の同意を撤回した場合もいかなる不利益も被ることはありません。我々は、今回の治療法が患者に実施するのに十分な安全性を有していると推測して実施いたしますが、「7. 危険性について」で記載しているような有害な反応が起こる可能性はあります。

12. 本臨床試験参加にともなう費用について

今回の臨床試験で行われる皮膚採取、血清採取のための採血、iPS 細胞の培養および移植、検査にかかる費用に関しては、厚生労働科学研究費および整形外科の運営費交付金で賄われ、臨床試験

に参加された方にかかる金銭的負担はありません。

13. この臨床試験による健康被害が発生した際の処置と補償について

今回の臨床試験中や終了後は、担当医はあなたを定期的に診察し、有害な反応が生じていないか慎重に観察します。もし、あなたが体の異常に気づいた場合は、担当医にすぐにご連絡ください。丸の内大学医学部附属病院において担当医が適切な診察と治療を行います。

この臨床試験が原因で起こった健康被害に対しては、本臨床試験終了後であっても、保険の患者負担分は丸の内大学医学部附属病院が負担し、その治療においてあなたに負担はありません。責任医師は、健康被害が発生した場合に備え、補償保険に加入します。しかし、それでも金銭的補償がなされるのは、ある程度以上の障害が長期に発生した場合に限ることをあらかじめご承知おきください。なお、医療行為の過誤により健康被害が生じた場合には、医師または病院の責任賠償保険によって賠償がなされる場合もあります。

14. 個人情報・プライバシー保護について

個人情報の保護については、患者の個人情報に関する丸の内大学医学部附属病院の基本方針にもとづいて行われます（添付文書をご参照ください）。

この臨床試験が適正に行われているかどうかを確認するために、許可された丸の内大学医学部附属病院の職員や外部の専門家、丸の内大学医学部附属病院ヒト幹細胞臨床研究審査委員会委員、厚生労働省などの国内外の規制当局などの関係者、モニターその他臨床試験に関与する者が、あなたの診療に関する記録を閲覧することがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務が課せられますので、あなたの個人情報やプライバシーは守られます。最後のページにある同意文書に署名または記名捺印されますと、この閲覧についてご了解いただいたこととなります。

また、この臨床試験で得られた結果が、学会や医学雑誌等に発表されることがあります。このような場合でも、あなたの個人情報やプライバシーに関するものが公表されることは一切ありません。

15. 本臨床試験に関する新たな情報が得られた場合について

臨床試験参加の継続について、あなたの意思に影響を与える可能性のある、新たな情報が得られた場合には、速やかにあなたにお伝えします。そして、本療法以外の治療法の有無およびその治療法に関して予測される重要な利益・危険性についても、情報が得られた場合は速やかにお伝えいたします。この場合、この臨床試験への参加を取りやめることも自由ですので、再度参加の継続、あるいは中止の意思を確認させていただきます。

16. 本臨床試験への参加の同意について

本臨床試験に参加するかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決めください。もしあなたが本臨床試験への参加に同意されなくても、最適と考えられる治療を実施し、病院と担当医はあなた

の治療に最善を尽くします。したがって、本臨床試験への参加に同意されなくても、あなたが何らかの不利益を被ることなく、必要な治療を受けられることを保証いたします。

なお、本臨床試験への同意は、あなたの皮膚を採取する前と、培養された軟骨細胞移植手術を移植する前の2回、文書にて確認させていただきます。1回目に同意をされたからといって、必ずしも2回目も同意する必要はありません。そのような場合も、前述のように、最適の治療を実施しますので、あなたが何らかの不利益を被るといったようなことはありません。

17. 同意の撤回の権利について

臨床試験に参加することに同意されたあと(1回目、あるいは2回目の同意のいずれの場合でも)、もしくは臨床試験が始まったあとでも、いつでも同意を取り下げ、あなたの臨床試験を中止することができます。同意を取り下げる場合には、担当医もしくは責任医師へ、本説明書に添付されている同意撤回文書を提出してください。もし本臨床試験への参加に同意されなくても、あるいはいったんなされた同意を取り下げられても、最適の治療を実施します。したがって、いったんなされた同意を取り下げられても、あなたが何かの不利益を被ることなく、必要な治療を受けることができます。

18. あなたの臨床試験参加の中止について

以下のようなことがあれば臨床試験を中止いたします。

- ① あなたが臨床試験への参加の同意を撤回し、中止を希望された場合
- ② 副作用の発現などにより担当医やヒト幹細胞臨床研究審査委員会が臨床試験全体を中止すべきであると判断した場合
- ③ 細胞培養時における細胞の発育不良の場合、培養時に微生物が混入していることが確認された場合など、培養された軟骨細胞の状態がこの臨床試験を行うのに適当でないとされたとき(手術の直前に判明する場合があります)
- ④ その他、担当医が臨床試験を中止すべきであると判断したとき

19. 安全性確認のための検体保存について

本臨床試験に用いた細胞の安全性確認のために、調製する細胞の一部を少なくとも30年間保存させていただきます。これは、将来あなたに細胞移植部位の感染症、腫瘍発生等何か健康上の傷害が発生した場合、それが本臨床試験に起因するものかどうかを検証し、もしそうだとすれば、その原因と対処法を検討するために使用します。それ以外の目的で使用されることはありません。

20. 記録の閲覧について

あなたをご希望される場合には、他の患者の個人情報保護や知的財産権などに抵触しない範囲で

この臨床試験の計画や方法についての資料を見ることができます。希望される場合は、担当医または相談窓口にご相談ください。

21. 知的財産権について

この臨床研究の成果から特許など知的財産権が生じた場合には、その知的財産権は丸の内大学に帰属します。臨床試験に参加いただいたあなた自身に特許などの知的財産権が帰属することはありません。

22. 利害関係について

この臨床試験に関連して、責任医師は、特定の企業や財団などの団体との間に利害関係はありません。本試験の細胞の調製方法について、責任医師等は丸の内大学より特許出願を行っていますが、この出願内容について関連のある企業は現時点ではありません。詳細についてお知りになりたい場合は、責任医師、担当医、相談窓口までご連絡ください。

23. この臨床試験の資金源について

この臨床試験は、日本医療研究開発機構（AMED）の研究費（代表者：板東太郎、課題名：iPS細胞の軟骨障害への臨床応用）と整形外科運営費交付金を用いて進められております。

24. 臨床試験の開示

この臨床試験は以下のホームページに登録し、いつでも自由にご覧になることができます。
大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内 UMIN 臨床試験登録システム
<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

25. 連絡先・相談窓口について

この治療の施行中、本療法に関する質問は下記の責任医師がお受けいたします。

責任医師

板東 太郎 丸の内大学医学部附属病院 整形外科 教授
〒100-9999
東京都臨海区黒銀 4-6-1
電話番号 (03) 1234-5678 (Ext.75466)

また、当院ではさらに情報がほしいとお考えの場合や本臨床試験に関する相談、苦情、あるいは個人情報に関する相談、苦情がある場合、あなたが相談できる別の窓口を設置しております。

本臨床試験に関する相談

丸の内大学医学部附属病院臨床試験センター 担当臨床研究コーディネーター
〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
電話：(03) 1334-5678 (ダイヤルイン) 平日 9時から 17時

苦情の窓口

丸の内大学医学部附属病院・病院課・患者相談窓口
〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
電話番号 (03) 1224-5678 (ダイヤルイン)

個人情報の開示に関しては以下が窓口です。

丸の内大学医学部附属病院・病院課・患者相談窓口
〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
電話番号 (03) 1224-5678 (ダイヤルイン)

以上の説明でも十分に理解できない点がある場合には、何なりと担当医にお尋ねください。

上記の内容を十分に納得したうえでご同意をいただける場合は、お手数ですが以下に署名または記名捺印をお願いいたします。この同意文書は、末梢血採取の際と細胞移植の際にそれぞれ必要となります。

同意書（皮膚採取）

丸の内大学医学部附属病院長 殿

臨床試験課題名：膝関節軟骨損傷に対する自己 iPS 細胞由来軟骨細胞移植療法
(第 I 相試験)

私は、この臨床試験に関して担当医から上記の記載にもとづき、以下の内容の説明を受けました。(□内にチェックをお願いします)

- 臨床試験について
- 膝関節損傷について
- これまでの膝関節症の治療について
- iPS 細胞を用いた治療について
- 今回の臨床試験について
- 今回の臨床試験の方法について
- 危険性について
- この臨床試験以外の治療法について
- 本臨床試験終了後の治療について
- 利益について
- 不利益について
- 本臨床試験参加にともなう費用について
- この臨床試験による健康被害が発生した際の処置と補償について
- プライバシー保護について
- 本臨床試験に関する新たな情報が得られた場合について
- 本臨床試験への参加の同意について
- 同意の撤回の権利について
- あなたの臨床試験の中止について
- 安全確認のための検体保存について
- 記録の閲覧について
- 知的財産権について
- 利害関係について
- この臨床試験の資金源について
- 連絡先・相談窓口について

1) 説明同意文書

私は、この臨床試験に関して担当医から説明文書にもとづき十分な説明を受け、自らすすんで自由意思で本臨床試験への参加に同意します。

患者住所：

患者氏名： 印

同意日：平成 年 月 日

説明医師： 印

説明日：平成 年 月 日

補助説明者： 印

説明日：平成 年 月 日

同意書（移植）

丸の内大学医学部附属病院長 殿

臨床試験課題名：膝関節軟骨損傷に対する自己 iPS 細胞由来軟骨細胞移植療法
(第 I 相試験)

私は、この臨床試験に関して担当医から上記の記載にもとづき十分な説明を受け、自ら
すすんで自由意思で本臨床試験への参加に同意します。

患者住所：

患者氏名： 印

同意日：平成 年 月 日

説明医師： 印

説明日：平成 年 月 日

補助説明者： 印

説明日：平成 年 月 日

同意撤回文書

臨床試験課題名：膝関節軟骨損傷に対する自己骨髄間葉系幹細胞由来軟骨細胞移植療法
(第 I 相試験)

上記臨床試験への参加の同意を撤回し、臨床試験の中止を希望します。

平成 年 月 日

氏名 (自署)

中止請求書宛先

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
丸の内大学医学部附属病院 整形外科 教授
板東 太郎
電話 (03) 1234-5678 (Ext.75466)

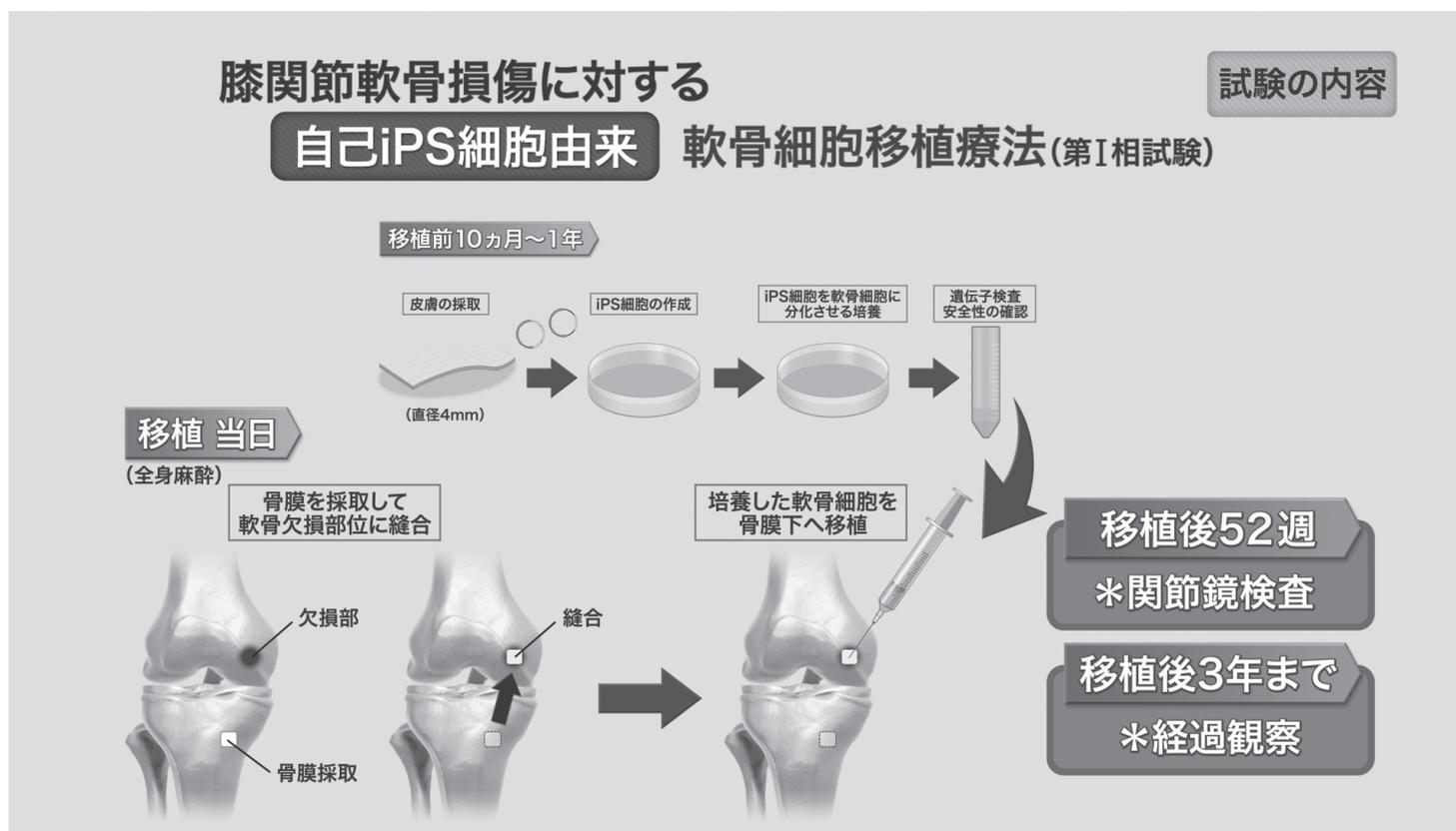
本同意撤回文書は、上記に郵送されるか、担当医もしくはコーディネーターにお渡しください。

2) 主な検査項目・観察項目のスケジュール表

検査項目 / スケジュール (実施許容期間)	スクリーニング	採取期	移植時	移植後									
	登録前 8週以内	移植 30日前 ±2日		1週 ±2日	2週 ±3日	4週 ±1週	8週 ±1週	12週 ±2週	24週 ±2週	36週 ±4週	52週 ±4週	2年 ±4週	3年 ±4週
同意取得	○												
登録	○												
併用薬・併用療法	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
IKDC スコア VAS Lysholm スコア	○				○	○	○	○	○	○	○	○	○
患部の状態	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血算・生化学	○			○	○	○	○		○		○		
感染症検査	○												
尿検査	○												
心電図	○												
呼吸機能検査	○												
胸部 X 線撮影	○												
膝関節 X 線撮影	○		○	○	○			○	○		○	○	○
膝関節 MRI 撮影	○				○			○	○		○	○	○
関節鏡検査											○		
がんの検査*	○	○									○	○	○
有害事象	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

*がんの検査の項目：上部内視鏡（胃カメラ）、便潜血反応（陽性の場合下部内視鏡）、全身 PET、尿細胞診、腫瘍マーカー：CEA、CA19-9、CA125、PSA（男性のみ）、（女性）マンモグラフィ

3) 説明補助資料



4) 患者情報提供書

板東 太郎 先生 御侍史

平成 年 月 日

平素大変お世話になっております。患者_____殿をご紹介します。_____殿は交通外傷による膝関節の軟骨損傷にて外来通院中です。保存的治療を行ってききましたが、日常生活に支障をきたしており、外科的治療が必要と説明いたしました。選択肢として、①関節鏡を用いた損傷部位形成（※突起を取り除き物理的刺激を低減）、② ドリリング、マイクロフラクチャー（※関節鏡下で軟骨下骨を削る骨髄刺激法）、③ 膝関節軟骨の自家移植（モザイクプラスティ）、④ 再生医療製品ジャック、⑤ 人工関節置換術 を挙げ、損傷部位が大きいため、①から④は根本的治療とならず、⑤が事実上の選択肢と話をしました。ただ、人工関節の場合には、傷は大きくなり、年も若いので何回か入れ換えの手術が必要となるが、人工関節の場合には装着した骨の変形から手術の困難度がそのつど増していくと説明しました。本人は、役者であり傷は最小限にしたいと、また、報道で知った自己 iPS 細胞由来軟骨細胞療法に関心があり、ぜひ説明を受けたいとのこと。私からは簡単に概略を説明しましたが、説明文書は用いておりません。③・④は損傷が大きいため実施が困難であるが、iPS 細胞を用いた再生療法なら必要細胞数が確保できるのではないかと、そして、まだこの治療を受けた患者はいないことも説明しています。ご多忙中恐れ入りますが、よろしくお願い申し上げます。

〈患者情報〉

氏名_____、年齢 29 歳、未婚 患者 ID 20150002

連絡先：住所 ●●●●●●●●●●（通院可能区域） 電話番号 ●●●●●●●●●●、

職業：役者

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項無し、未婚

〈経過〉

- 3カ月前に、自転車で走行中、自動車と衝突。当院に搬送され膝関節軟骨損傷の診断で患部固定、経過観察のため2週間の入院後、現在は外来加療中。
- 外来では、消炎鎮痛剤の内服、ステロイドとヒアルロン酸の関節内投与を週に1回試行し、必要に応じて関節液の排液を実施。腫脹は軽度も痛みがひどく、日常生活に支障をきたしている。

〈特記事項〉

治療に関しては、女優業ということもあり、できるだけ体に傷をつけたくないという希望があります。また、役者としての活動の休止を余儀なくされていることから、経済的な面に関しても心配している様子があり、早期の復帰の願望があります。今まで仕事を中心の生活であったが、将来を約束した人もおり、将来の妊娠についても考えているとのこと。また、本研究について話をしましたところ、かなり積極的であります。

整形外科 大森 一男 拝

5) 被験者候補情報シート

被験者候補役の方は、ロール・プレイで演じる被験者候補の背景情報を作成してみましょう。ロール・プレイでは、研究説明者役は被験者候補役との対話において、被験者候補の情報を探っていきます。

- 女性 / 男性 • 年齢 () 代 • 通院歴 () カ月

- 家族 (家族構成や家族関係、臨床試験への参加についての家族の意見等)

- 膝関節を損傷した理由 (事故、スポーツ、病気等) や日常生活における支障等

- 臨床試験について知った理由、試験参加への態度 (積極的か、消極的か、話を聞くだけか等)

- 試験参加してもよいと考える場合の理由 (期待していること等) や条件

- 臨床試験参加への不安等 (妊娠等試験参加を考えるうえで大きな影響を与える条件や、研究参加を躊躇するとしたら、その理由は何か等)

- 教育歴や職業等

- 再生医療や科学的知識をどの程度有しているか

- その他 (研究参加にプレッシャーを受けていないか、経済的な理由はないか、文化的・ジェンダー・宗教等の影響はないか、感染症の有無等他者に知られたくない情報はないか等)

6) パフォーマンス評価シート

評価者または被験者候補役の方に、あなたの研究の説明の仕方をチェックしてもらいましょう。

●状況

研究説明者は被験者候補が、研究を治療と誤解するような状況避けなければなりません。

チェック項目	1	2	3	4	5
1. 研究説明者は、自己紹介等において、自分の立場や役割を明確に伝えることができますか？	<input type="checkbox"/>				
2. 研究説明者は、圧力のない態度で接し、被験者候補が質問をしやすい、安心して話をしやすい雰囲気を作っていますか？	<input type="checkbox"/>				
3. 研究説明者は、被験者候補が研究説明者を医療者と混同したりするような行動をとっていませんか？	<input type="checkbox"/>				

●認識

被験者候補が、何を知っていて、何を認識しているのか、そして何を予想しているかを理解することが重要です。

チェック項目	1	2	3	4	5
1. 研究説明者は、被験者候補の教育レベル、理解力を探ることができますか？ 被験者候補の既存の治療法への理解や認識の確認や、医学研究・再生医療への理解や認識について把握することができますか？	<input type="checkbox"/>				
2. 研究説明者は、被験者候補がどのような経緯で研究の説明を受けることになったのか、本人に確認できますか？	<input type="checkbox"/>				
3. 研究説明者は、被験者候補の生活や背景に関する情報を引き出すことができますか？	<input type="checkbox"/>				
4. 研究説明者は、被験者候補の研究参加への動機を聞き出すことができますか？	<input type="checkbox"/>				
5. 研究説明者は、被験者候補の研究参加への期待を聞き出すことができますか？	<input type="checkbox"/>				

●知識

被験者候補が、研究参加者になることの意味や研究に参加している間に起こることを正しく判断できるように、説明を通じて十分な知識を提供することが大切です。

チェック項目	1	2	3	4	5
1. 研究説明者は、被験者候補が理解できる仕方で研究の目的や内容について説明することができますか？	<input type="checkbox"/>				
2. 研究説明者は、被験者候補が理解できる仕方で研究における被験者の役割を説明することができますか？	<input type="checkbox"/>				
3. 研究説明者は、どのような手順で研究が進められるのかを、被験者候補が理解できる仕方で説明することができますか？	<input type="checkbox"/>				
4. 研究説明者は、被験者候補とともに研究参加の適格性や、除外基準を確認することができますか？	<input type="checkbox"/>				
5. 研究説明者は、被験者候補がリスクを過小評価しないよう、身体的・精神的負担やリスクを適切に説明できていますか？	<input type="checkbox"/>				
6. 研究説明者の説明におけるリスクとベネフィットのバランスは適切ですか？	<input type="checkbox"/>				
7. 研究説明者は、研究と治療を誤解させるような説明を行っていませんか？	<input type="checkbox"/>				
8. 研究説明者は、研究参加中に発生する身体的、精神的、経済的負担についての説明を適切に行うことができますか？	<input type="checkbox"/>				
9. 研究説明者は、被験者候補に対して研究参加の自発性について十分に説明することができますか？	<input type="checkbox"/>				
10. 研究説明者は、被験者候補の教育レベルに合わせ、科学用語や専門用語をできるだけ用いずに、被験者候補の理解できる言葉で説明することができますか？	<input type="checkbox"/>				
11. 研究説明者は、被験者候補が説明した研究内容を理解しているかを確認しながら説明することができますか？	<input type="checkbox"/>				
12. 研究説明者は、被験者候補が、意思決定に必要な情報を提供し、また質問に適切に答えることができますか？	<input type="checkbox"/>				

●共感

被験者候補が抱く恐れや希望といった感情を理解し、共感しようとする姿勢を示すようにしましょう。被験者候補の発する言葉だけでなく、言葉のトーンや態度といったボディー・ランゲージにも常に注意を払うようにしましょう。

チェック項目	1	2	3	4	5
1. 研究説明者は、研究参加における被験者候補の望みや希望について聞き出すことができますか？	<input type="checkbox"/>				
2. 研究説明者は、被験者候補が研究参加に抱いている不安、恐れ、避けたい状況等を聞き出すことができますか？	<input type="checkbox"/>				
3. 研究説明者は被験者候補に対してアイコンタクトを取ることができますか？ 研究説明者が被験者候補にコミュニケーションをとる際の姿勢や態度は適切ですか？	<input type="checkbox"/>				
4. 研究説明者は、被験者候補のボディー・ランゲージや態度、言葉のトーンに注意を払うことができますか？	<input type="checkbox"/>				
5. 研究説明者は、被験者候補の話に傾聴し、共感する態度を示すことができますか？	<input type="checkbox"/>				
6. 研究説明者の説明のスピードは適切ですか？	<input type="checkbox"/>				
7. 研究説明者は、リピートや、サマライズ、オープン・クエスチョン等のコミュニケーション方法を活用できますか？	<input type="checkbox"/>				

●解決手段

被験者候補が研究への参加に同意するかどうかに関係なく、彼らが説明を聞き終えたあとにどうすべきか理解しているかどうかを確認しましょう。被験者候補に迷いや戸惑いがあれば、それらを解決するための手段を示すようにしましょう。

チェック項目	1	2	3	4	5
1. 研究説明者は、被験者候補の研究参加に対する迷いや戸惑いを解決するための手段を示すことができますか？	<input type="checkbox"/>				
2. 研究説明者は、被験者候補が全ての説明を聞き終えたあとにどうすべきかを説明することができますか？	<input type="checkbox"/>				