

2 臨床試験と生命倫理

かつての囚人を対象とした非人道的な人体実験に端を発し、各種の倫理綱領や説明同意（インフォームド・コンセント）に関する指針が出されてきた。このうちの代表的なものが1964年に世界医師会により出され数年ごとに改訂されている「ヘルシンキ宣言——ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」であり、臨床研究はこれに従うことがコンセンサスとなっている。ヘルシンキ宣言では、「医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく」（訳：日本医師会。以下同様）と臨床試験の必要性を認めつつも、一方で、「ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない」としている。しかし、実際の臨床試験においては、対象とする被験薬や医療用具の安全性・有効性について未知であったり、また、比較試験では対照群において被験者が十分な治療を受ける機会を逸してしまうなどの不利益を被る可能性がある。そのためヘルシンキ宣言では「ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である」とし、また「被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けた上でその研究プロジェクトに参加するものであることを要する」としている。すなわち、被験者は、必ずしも被験者本人が利益を得られないことから、ボランティアであることを明言しているのである。

「臨床研究に関する倫理指針」は、ヘルシンキ宣言の内容を基本に、健康被害の補償の有無の明示や、重篤な有害事象¹⁾の発生の報告、倫理審査委員会の設置などの規定が加えられたものである。自主臨床試験に対しては、今まで規制がなかったことからすれば大きな前進であるが、罰則規定などは設けられていない。

GCPはヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を踏まえ、臨床試験における倫理性・科学性・信頼性についてさらに詳細に規定している。我が国においては、GCPは治験に対してのみ適応されるが、欧米にならって、自主臨床試験に対しても自主的に準用しているグループや医療機関もある。医薬品の臨床試験に関するGCPについては、平成8年の日米欧の話し合い（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for

Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

以下、ICHという）による統一GCP（ICH-GCP）をもとに平成9年3月に中央薬事審議会の答申GCPが出され、さらに同時にこれを基に薬事法14条・80条・82条に規定された平成9年厚生省令第28号（省令GCP）として定められている。答申GCPはICH-GCPの邦訳を基本とし、さらに日本の医療環境等を考慮して、健康被害の補償の事項などを盛り込んでいる。省令GCPは、答申GCPを省令としての表現に改めたものであるが、省令としてふさわしくない部分は通知として補足している。したがって、答申GCPを参照するのが一般的である。

② アルツハイマー病患者F夫人からの同意の取得法

ケース7-1は、インフォームド・コンセントのあり方に関するものである。答申GCPはインフォームド・コンセントの取得法について1章をさいて記載している。関連する主な条項を引用する。

●7-1-2 同意の能力を欠く者については、当該治験の目的上、被験者とすることがやむを得ない場合を除き、原則として被験者としなない。

●7-2-2-1 同意の能力を欠く等により被験者の同意を得ることは困難であるが、当該治験の目的上それらの被験者を対象とした治験を実施することがやむを得ない場合（例えば、未成年者や重度の痴呆患者を対象とする場合。）には、治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の代諾者に治験の内容等を同意文書及びその他の説明文書を用いて十分説明し、治験への参加について文書による同意を得るものとする。この場合、同意に関する記録とともに代諾者と被験者との関係を示す記録を残すものとする。治験責任医師又は治験分担医師は、この場合にあっても、被験者の理解力に応じて説明を行い、可能であれば被験者からも同意文書への記名捺印又は署名と日付の記入を得るものとする。

●2-18 代諾者（用語の説明）：治験への参加について、被験者に十分な同意の能力がない場合に、被験者とともに、又は被験者に代わって同意をすることが正当なものと認められる者。被験者の配偶者、親権者、後見人その他これらに準じる者で、両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、被

験者の最善の利益を図りうる者でなければならぬ。

本ケースはアルツハイマー病に対する新薬の臨床試験であり、答申 GCP の規定からすれば、F 夫人は本人が同意したことを記憶していないことから同意能力を欠く者と判断され、代諾者の同意が必要なケースである。F 夫人に代諾者となるべき人がいれば、優先順位を考慮して同意をとることになる。その上で F 夫人の長年の友人が上記の基準に従って代諾者となりうるか検討しなければならないであろう。この場合、注意すべきこととして、以下のようなことが挙げられる。(1)無理をして代諾者をたてなければならないほどの重要な臨床試験であるか。すなわち、他の治療法を上回る利益を患者が得られる可能性があるのか。(2)痴呆の患者の中には人格喪失の見られる患者もいることから、家族等本来代諾者となるべき人が本当に被験者の最善の利益を図りうる者であるか懸念が抱かれる場合があること。さらには、代諾者として認定するのは誰かという問題もあるかもしれない。通常は担当の治験分担医師または治験責任医師と考えられるが、代諾者としての判断が容易でない場合は、倫理委員会等に諮るか、あるいは被験者とはしないとするのが適当と考えられる。

なお、臨床試験には、前述のように治験とそれ以外の研究者が自主的に行う臨床試験がある。治験には GCP が厳格に適用され、インフォームド・コンセントも GCP に従った内容と方法により文書同意を取得することになっている。一方、自主臨床試験に対しては、「臨床研究に関する倫理指針」が適用される。これは、ヘルシンキ宣言や GCP におけるインフォームド・コンセントの規定をおおむね反映しており、インフォームド・コンセントの取得法に治験との差は小さくなったと考えられる。

③ 医療用具 X の治験における健康被害の補償の問題

ケース 7-2 は、医療用具 X を使用 1 カ月後に死亡したケースである。同意説明文書では「明らかに X を使用したことでああなたの健康に被害が生じた場合適切に補償されます」とある。しかし、死亡は 1 カ月後で、因果関係を明確にすることは容易でないケースである。

医療用具の治験の GCP としては平成 4 年 7 月に出された薬務局長通知「医療用具の臨床試験の実施に関する基準」が現在も適用されており、医薬品の ICH-GCP に準じた GCP に改めるべく現在改訂作業中である。したがって、医療用具の現 GCP には健康被害の補償の条項はない。しかし実際のところ、医薬品の治験とのバランスから、依頼者（医療用具製造・輸入業者）が補償の条項を自主運用しているのが現状である。その補償の内容は、特に規制がないことから、医薬品の治験を参考に依頼者が治験責任医師との合意のもとで決めるものと考えられる。

医薬品の治験では、答申 GCP で「3-14 治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には、過失によるものであるか否かを問わず、被験者の損失は適切に補償されなければならない。その際、因果関係の証明等について被験者に負担を課することがないようにしなければならない」と規定している。一般に、健康被害の補償は、治験との関係が明確に否定されないかぎり、依頼者が負担することになっている。一方、本ケースの場合、説明同意文書には「明らかに X を使用したことで健康被害が生じた場合」と因果関係が明確な場合にのみ補償を限定している。また、死亡との因果関係について、「X を使用したこととの関連性は完全には否定できない」としており、明確な因果関係はなかったと解される。したがって、もし字義通りに解釈するのであれば、補償はされないことになる。

しかし、本ケースは、多臓器不全が X の使用によるものと解釈される十分な状況証拠があるのである。すなわち、アメリカの治験では 12 % の患者に血栓塞栓症が発生しており、これが頻発すれば多臓器不全を起こし死に至ることがありうる。また、感染症を併発すれば多臓器不全をさらに増悪させる可能性もある。明確な因果関係が得られなくても、十分な状況証拠があれば、治験責任医師は補償をする方向で依頼者と協議すべきである。また、本ケースでは、患者は X の使用 1 カ月後に死亡しているが、これが体内留置型の医療用具であり、死亡時にも留置されていたれば因果関係はより濃厚となるが、体内から撤去したのち 1 カ月後に死亡した場合は、死亡に至るまでの経緯を慎重に検討し因果関係の濃さについて判定すべきである。

因果関係の判定は、1 次的には担当医師がする。

臨床研究・臨床試験のあり方

次に報告を受けた依頼者がその内容の妥当性を検討し、補償を実施することになる。もし、ここで被験者から判定や補償内容に不服申立てがあれば、通常、依頼者が第三者の立場の専門家に依頼して判定を仰ぐように依頼者側で規定している。また、賠償請求という選択肢もあるが、その場合は被験者が立証責任を果たさなければならず、大変な負担となる。

被験者である患者は、一般的には弱い立場にある者と考えられ、また、その治験からは直接の利益が得られないことも多いことから、ボランティアとして協力していただく方である。したがって、治験に参加しなければ被害がなかったであろう健康被害は、有害事象が未知であるか否かに拘わらずすべて補償されることが原則である。インフォームド・コンセントは危険請負等の契約ではなく、治験参加への患者のボランティアとしての意思表示であり、いつでも自由に同意を撤回できること、また、同意を撤回しても不利益を被ることがないことが保証されている。このことから、説明同意文書に既知の有害事象として記載があることは、依頼者の補償の免責理由にはならないと考えるべきである。

しかしながら、依頼者の中には抗がん剤や免疫抑制剤のように、有害事象が頻発することが予想される治験の場合には、既知の有害事象は補償しないとするような考えを持つ者もあり、残念に思われる。医薬品の答申 GCP には、そのような例外規定は設けてはいないと解釈すべきである。このような重篤な疾患の場合でも、関係者で治験参加による有害事象への寄与度を勘案し、補償する方向で協議すべきである。

④ おわりに

今回のテーマである臨床試験は、患者になんらかの不利益や危険を及ぼす可能性があり、予め依頼者と試験責任医師の間でインフォームド・コンセントの取得法、責任の所在、実施計画や有害事象の対処方法、さらには補償方法について明確にしておく必要がある。因果関係について個々の症例について明らかにすることができる場合はむしろ多くはない。したがって、治験との因果関係を明らかに否定できる場合以外は自ら進んで補償とする姿勢が妥当である。いざ有害事象の補償となると、訴訟担当者にありがちなように患者を

悪意ある者として扱うような態度は厳に慎んで欲しいと願っている。

余談ながら、治験と自主臨床試験との違いは、規定する規則や作業量の違いもさることながら、最も大きな違いは当然のことながらその責任の所在の違いである。治験においては、医療上の判断に伴う責任は治験責任医師が負い、それ以外の治験に関連して生じた責任は依頼者である製薬会社等が負う。自主臨床試験では、全ての責任を基本的には試験責任医師が負うことになる。試験責任医師は医師の個人賠償責任保険に加入することにより、賠償責任を果たすことが可能と考えられているが、補償責任については、実施する医療機関の支援がなければ現実的には困難と考えられる。「臨床研究に関する倫理指針」では、補償の有無と、補償がある場合はその内容を実施計画書や説明同意文書に盛り込むことになっている。したがって、各医療機関での補償に関する制度の早急の整備が望まれるところである。

1) 有害事象とは治験期間中に起きるあらゆる好ましくない事象のことで、治験薬との因果関係は問われない。

(あらかわ・よしひろ)

医療倫理学の立場から

佐藤恵子

① はじめに

臨床試験は、人間を対象に、新しい薬や治療法の有用性や安全性を確かめることを目的に行われる実験である。医学の発展のためには不可欠であるが、参加者本人には、利益がない場合や未知のリスクが出現する可能性がある。このため、臨床試験に参加するかどうかは、本人が必要な情報の説明を受け、理解した上で決めてもらわなければならない。インフォームド・コンセントは必要条件ではあるが、本人が同意したからといってどのような臨床研究でも行ってよいわけではない。医学的・科学的意義がない試験は実施する価値がなく、このような試験に人間を参加させること自体

が非倫理的である。したがって、対象者に参加を依頼する前に、まず研究そのものに実施する価値があることが保証されていなくてはならない¹⁾。そして、参加者に不利益が及ばないような手続や対策が講じられていること、精度の高いデータが得られることなど、研究全体を第三者機関が監視し保証する必要がある。臨床試験は、このような体制があってもはじめて実現されるものであるが、日本は基盤整備がはじまったところであり、多くの問題点を抱えている。

ケース7-1は、同意能力が不十分な人を臨床試験に参加させる際の問題であり、とくに本人に利益がまったくない場合に試験の対象にしてよいかどうかは、議論が多い。ケース7-2は、対象者へのリスクの伝え方と、健康被害が起こったときの対処の問題であり、日本では補償制度が未整備なこともあり課題が多いところである。臨床研究を実施する側の立場から、これらの問題を考えてみたい。

② ケース7-1について

F夫人は、中等度から重度のアルツハイマー病で、同意能力は不十分と考えられる。F夫人に臨床試験に参加してもらうには、いくつかの条件を満たす必要がある。すなわち、臨床試験が実施する価値のあるものであること、試験参加によってF夫人にもたらされる利益がリスクを上回ること、ならびにリスクが最小であること、そしてF夫人の価値観や考えをよく知る同居の家族などがF夫人であれば参加したであろうと判断すること、などが保証された場合にかぎり、試験の対象にできると思われる。

F夫人に、現在アルツハイマー病の治療として通常行われている薬剤を投与する場合は、本人の症状改善などを目的としたものであり、治療が本人にとって最善の利益であることを代理人が確認して同意すれば行える。しかし、臨床試験は、医療上の不確実性を調べる目的で実施される実験であり、第1の目的は、本人の治療ではなく、将来の患者のためのよりよい治療法の開発にある。参加者本人への利益は、試験の内容によって異なり、試験薬剤の有用性がある程度確立されていて利益がもたらされるものから、有効性や安全性のデータが不十分なために、利益はまったく期待できず、しかも未知のリスクがあるというものでさまざま

まである。いずれにせよ、臨床試験の参加には「自分は医学の発展のために研究に参加してもよい」という本人の自発的な同意が不可欠であり、同意能力が不十分な人は、原則として対象とすべきではない。

しかし、子ども特有の疾患、精神障害や意識障害の診断や治療、予防を目的とした試験は、これらの同意能力が不十分な人を対象にしないかぎり成り立たない。したがって、対象者が搾取や健康被害などの不利益を受けないよう、通常の臨床試験に比べ、より多くの配慮と保護対策ならびに思いやりのあるケアが必要である²⁾³⁾。以下に、アルツハイマー病を対象とした研究について、実施の条件を検討してみたい。

1 試験自体が満たすべき条件

臨床試験は、人的資源や経済的資源を使って行うものであるため、人間の福祉や健康に役立つ知識が得られるものでなくては実施する価値がない。結果が出たところで何の役にも立たない試験は行ってはならず、試験の意義は、対象者に参加を依頼する前に吟味する必要がある。

① 臨床試験に意義があること

アルツハイマー病は、高齢化の進展とともに急増しているが、現在の治療の効果は不十分であり、有用な治療法の開発は急務である。臨床試験は、アルツハイマー病の診断や治療に役に立つ知見が得られること、きちんとした結果が得られるように適切にデザインされていること、などの条件を満たしている必要がある。

② 対象者の選択が適切であること

試験は、同意能力のある人では目的を達成することができず、同意能力のない人を対象とせざるを得ないことが必要である。アルツハイマー病でも、軽度の人では同意能力を有している場合があり、このような人を対象に試験が行える場合は、重度の人を参加させる必然性はなくなる。F夫人のような中等度から重度の人を参加させるためには、重度の人の治療に関する知見を得るための試験でなくてはならない。同意能力のある軽度の人ですでに試験が行われ、有効性と安全性がある程度確認されているといった条件も必要であろう。

2 対象者の保護に関する条件

F夫人が参加を依頼されている試験において、通常の診療として行われる医療と同程度かそれ以上の利益（アルツハイマー病には治療や大幅な症状改善が期待できる治療法はないので、何を「利益」とす

るかは議論が多いと思われる)が見込まれる場合は、代理人の同意があれば参加してもらえと思われる。しかし、本人に直接の利益がまったく見込めない場合は、社会の利益のために同意能力の不十分な人を搾取することにもなりかねないため、正当化するのは難しい。それぞれの試験において、リスクと利益を厳しく比較考量し、リスクが利益に見合っていることを確認する必要がある。

① リスクと利益が比較考量され、リスクが最小になっていること

リスクと利益のバランスは、量的な数値で表されるものではないが、試験で使用する新規薬剤で予想される効果や副作用の内容や程度、試験に参加しなかったときに受ける治療との比較などを通して推定することが可能である。本人に対する利益がまったく見込めない場合は、リスクはほとんどゼロかもしくは最小(日常生活の中で受けるのと同程度のリスク)⁴⁾であることが必要条件になるだろう。高いリスクが最初から予測される場合は、同意能力の不十分な人を対象にすることはできないと考える。

F夫人の場合、これまでに行ってきた限りの治療を実施してみたがまったく効果がみられず、新規薬剤が少しでも効けば利益となりうることを、先行研究などから新規薬剤には重篤な副作用はなく、副作用があっても適切に対処することで避けられる、といった状況であれば、リスクは利益に見合っていると考えられるため、試験への参加を依頼してもよいと思われる。

② 本人または代理人からの同意を得る

同意能力が不十分な場合でも、本人の理解力にあわせて説明し、同意または拒否の意思を確認することが望ましい。重度の痴呆でまったく理解力がない場合は別として、あることがらについては理解する能力を有している、ある時期には同意能力が戻る可能性がある場合は、意思を確認することが可能である。とくに、拒否の意思を示した場合は、受け入れてよいと思われる。しかし、同意の意思を示した場合は、同意能力が不十分な人は医療者に対してより強い依存関係にあり、医療者とのよい関係を保ちたいと思う気持ちから肯定的な返事をする可能性があることや、臨床試験の内容は同意能力のある人にとっても理解するのが難しいことを考えると、本当に理解した上での同意とみなしてよい場合は少ないと思われる。本来同意能力のない人を「同意能力あり」と判定してその

人から「同意を得た」ことにしてしまうのは不適切であり、同意能力の判定には複数の医師が関与すること、第三者的な立場の臨床試験コーディネーター(以下、CRCという)などが意思を再確認すること、といった手続が必要であろう。

③ 代理人の同意

本人の同意能力が不十分な場合は、代理人の同意が必要であるが、誰を代諾者とするかは難しい。「医薬品の臨床試験の実施の基準」(いわゆる答申GCP)における「代諾者」の記述では、「被験者に代わって同意をすることが正当なものと認められる者。被験者の配偶者、親権者、後見人その他これらに準じる者で、両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、被験者の最善の利益を図りうる者でなければならない」と大まかにしか規定していない⁵⁾。高齢の父親について子どもが意思決定したとしても、本人と長年連れ添っていた妻以外の女性が反対の決定を主張した場合、どちらを優先するかの判断は難しい。代理人を誰にするかは実際には医療者にゆだねられるため、配偶者、成人した子ども、親、兄弟姉妹などの順位や、同居の有無による順位付けを示す必要がある。親密な友人をどこに入れるかは、米国でも州によって方針が異なる⁶⁾。一般に、同居している人や長年世話や介護をしてきた人の方が本人の意思を知る機会が多いので、その人の意見は本人の意思を推定する根拠として受け入れられてよいと思われる。

F夫人の場合、友人が試験の説明を聞いているが、医療者側としては、まず子どもや親族など代理人になりうる人を探し、みつかればその人の判断を聞く必要がある。しかし、友人が長年F夫人の世話をすることで家族よりもF夫人の考えや価値観をよく理解していると推察される場合は、医療者がそれぞれの人の意見を聞いて調整する必要があるだろう。適当な家族がみつからなかった場合や、家族間で意見の不一致がみられた場合は、病院倫理委員会の判断を仰ぐのも1つの手段ではあるが、日本では現実的ではないので、F夫人を臨床試験の対象にするのは避けた方がよいと思われる。

④ 判断の基準

同意能力の不十分な人に代理人による同意で臨床試験に参加させる場合は、本人に対する利益の大きさのほかに、「本人だったら試験に参加したであろう」という判断が必要と思われる。F夫人のように以前は同意能力があった人の場合、少して

も可能性のある治療法があれば積極的に希望する人だったというような本人の考え方を裏付ける何らかの証拠が必要ではないかと思われる。試験実施側にとっては厳しい条件ではあるが、臨床試験は「参加してもよい」という人だけを集めて実施すべきものなので、少なくとも医療に対して不信感を持っていたなど、「本人に同意能力があったら参加しないだろう」と判断される場合は、参加させてはならないと思われる。

⑤ 誰が説明するか

F夫人に対して、CRCが試験の説明を行っているが、誰が説明するかも大きな問題である。薬や治療法の臨床試験など、医療行為を行う側と受ける側という関係での説明は、リスクや手順などの内容について最もよく知り、医療行為に責任を持っている医師が行うべきである。患者側からみれば、CRCからわかりやすい説明が受けられることはよいことではあるが、医師自身から責任をもって「試験に参加してもらいたい」と言われなければ納得できないであろう。精神疾患患者や子どもへの説明には、相手の理解力をみながら説明方法を工夫するなどの特別な技術や配慮が必要なこと、また、患者が依存関係にある場合は、無形の強制が働く可能性もあることから、第三者的な立場の人が説明する方が望ましいことも多い。このような場合でも、説明は医師が行うべきと思われる。

CRCは、わかりやすく説明できる、十分時間をもって対応できるといった理由から、むしろ医師より説明が上手であることもあるが、CRCには、患者の意思決定（試験への参加・不参加）を支援するという重要な役割がある。したがって、試験の説明は医師が行い、CRCは説明の補足や質問への対応、患者の理解度や意思確認を行うという役割を分担しておいた方がよい。

3 対象者の保護の保証

同意能力の不十分な人を臨床試験の対象にしないことは原則ではあるが、厳しく適応しすぎると、利益を受けられる人を排除することにもなってしまふ。したがって、対象者の福利や人権が守られているかどうかを、倫理審査委員会などの第三者的な機関が監視し、ルールや手続が適正であることを保証する必要がある。とくに各施設の倫理審査委員会では、患者の選択や代理人の選定が適正に行われているか、同意能力の判定には複数の医師が関与しているか、CRCなど人的資源が整備されているかなどを確認し、対象者が保護されている

ることを確認しなければならない。

4 治験と医師主導の臨床試験の場合での同意取得の違い

治験は、新医薬品の承認申請を行うために必要なデータを収集する目的で行われるもので、スポンサーは製薬会社である。医師主導の臨床試験には、市販前の新医薬品を用いる治験と、市販後の薬剤を他の治療と併用することなどでよりよい治療を開発する試験の2種類がある。実施主体が誰であれ、試験で使用する薬剤が市販前の開発段階のものであれば、同意取得の方法に大きな違いはない。医師主導で行われる治験と市販後の薬剤を用いる試験では、試験の目的、リスクや利益に関する情報に相違点が出てくるので（医師主導の治験の場合は、目的が適応拡大や新治療法の開発にあること、市販後の薬剤を用いる試験は有効性や安全性はすでに確立されていることなど）、これらが説明内容に反映されることになる。

なお、健康被害が起こったときの補償については、治験ではスポンサーが補償を行うが、市販後薬剤を用いた医師主導の試験では保険などが整備されていないため、補償の手だてがない。補償制度の有無は、対象者の参加意欲に影響を与える要素なので、医師主導の試験の場合はその旨を説明する。

③ ケース7-2について

対象者にリスクの説明をするのは、リスクと利益を比較考量して試験に参加するかどうかを決めてもらうためであり、試験実施側の義務である。対象者に情報を提供しておくことは重要であるが、実際に重篤な副作用が起きたときの試験実施側の責任をすべて免除する根拠にはならないと思われる。

1 何のためのリスクの説明か

同じ治療や試験であっても、患者1人ひとりで価値観が異なるため、選択はさまざまであり、どのような決定であれ、患者に納得してもらうことが最も重要である。患者が「リスクを上回る利益（治療効果）があり、自分にとって受ける価値がある」と判断したときは同意するし、「副作用はいやだし、治療効果もこの程度なら受ける価値はない」と判断したときは拒否することになる。医療者は、患者自身がリスクと利益を比較し、納得のいく選択ができるように説明することが求められる。

2 リスクの説明の内容

したがって、リスクの説明で必要なのは、「患者の日常生活がどの程度制限されるのか」について、「副作用が出たときはどのように対処するのか」もあわせて説明することである。現在使用されている試験の説明文書で、ありとあらゆる副作用を一覧表にして掲載したものを散見するが、副作用の羅列は患者にとって怖いだけである。どの副作用を伝えるべきかは、リスクの大きさ（頻度×重篤度）による。重篤ではなくても多くの人が経験するもの、頻度は少ないが重篤なものをまとめて説明し、副作用の対処方法、患者が気をつけるべきことなどを説明することが大事である。

本ケースの試験で用いられた医療用具Xは、狭心症などで狭くなった冠動脈の内側に置いて血管を広げて血流を確保するためのステントのようなものと考えられる。このような血管内の治療においては、血栓ができたり、血栓が身体のどこかに飛ぶ可能性はある程度は避けられず、血栓が脳の生命維持に必要な部分に詰まれば死亡の可能性もないわけではない。したがって、これまでのXを使用した経験から得られた副作用や頻度だけでなく、同じような手技や薬物などで常識的に考えられるリスクは説明しておくべきであったと思われる。

3 健康被害が起きたときの対処⁷⁾

臨床試験に参加した後に起きた健康被害（スポンサーや医師の過失などがないもの）については、完全に因果関係が否定される場合（航空機事故やかなり時間が経過してから起きたものなど）以外は、補償の対象と考えた方がよいだろう。交通事故でも、薬剤が骨や中枢神経へ影響を及ぼしたことが原因になっているかもしれないため、1つひとつのケースについて因果関係を検討する必要がある。Aさんの場合は、X使用後1カ月での死亡であることから、説明文書にあった感染や血栓（脳梗塞など）による死亡とは考えにくく、Xの使用と死亡の直接の関連性も不明であるため、医師や試験のスポンサー、第三者的立場の専門家などが合議し、予想しえなかった副作用の可能性なども含めて検討し、因果関係が否定されない場合は補償が行われるべきである。話し合いを円滑にすすめるために、対象者に補償制度の概要を説明しておくとい。

4 補償制度の整備の必要性

臨床試験は、医療上の不確実性を確かめるための実験である以上、実施側がどんなに注意してい

ても、予想できなかった副作用は起こりうる。既に述べたように、スポンサーが保険を購入できる治験以外の研究については補償制度がなく、補償金の出所が担保されていなければ、健康被害が起きたときの説明の歯切れは悪くなる。研究は、医学の発展のために行うものであり、参加者は社会の利益のためのボランティアでもあるので、研究参加により受けた健康被害は社会全体が補償する責任がある。臨床研究全体を網羅できる補償体制の整備を望みたい。

1) Emanuel EJ, et al. What makes clinical research ethical? JAMA. 283:2701-11. 2000.

2) Brodaty H, et al. Alzheimer's disease international and international working group for Harmonization of dementia drug guidelines for research involving human subjects with dementia. Alzheimer Disease and Association Disorders. 13:71-79. 1999.

3) National Bioethics Advisory Commission. Ethical and Policy Issues in Research Involving Persons with Mental Disorders That May Affect Decision making Capacity. December 1998. <<http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/pubs.html>> (2003年8月現在)

4) National Bioethics Advisory Commission. Ethical and Policy Issues in Research involving Human Participants-Volume 1. August 2001. <<http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/pubs.html>> (2003年8月現在)

5) 厚生省薬務局『医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)』日本製薬工業協会医薬品評価委員会編『新GCP関連資料集』259-330頁(1997年)。

6) 石川隆『医療における代行判断の法理と家族』頃孝一ほか編著『家族と医療』48-68頁(弘文堂、1995年)。

7) J&T研究会『治験に係る補償・賠償の実務Q&A 110』(じほう、2000年)。

(さとう・けいこ)

臨床研究・臨床試験における インフォームド・コンセントを めぐって

早川眞一郎

◇ 設問の提起する問題点

本設問において問題となるのは、臨床研究・臨床試験における、被験者のインフォームド・コン

セント（同意およびその前提としての説明）である。より具体的には、ケース 7-1 においては、①同意能力を欠く被験者を対象にする場合に同意取得の点をどのように取り扱うか、ケース 7-2 においては、②有害事象の説明と補償の約束が、実際に有害事象が生じた場合にどのような意味を持つか、がそれぞれ問題となる。

なお、本設問は、以上の点とクロスする問題として、ケース 7-1 においては、③治験（製薬会社がスポンサーになる臨床試験）と医師による自主臨床試験との異同、ケース 7-2 においては、④医薬品の臨床試験と医療用具（医薬品以外のもの）の臨床試験との異同を、それぞれ組み込む形で作られている。この③・④は、実務上は重要なポイントであり、本設問に答える場合にも、十分留意しなければならない点である。しかし、これらの点については、荒川論文・佐藤論文においても比較的詳しい解説がなされているので、本稿では、より基本的な問題提起であり、また研究会においても主たる議論の対象となった、①・②の点を中心に論じることとする（その際、実際上最も重要である、医薬品の治験を主として念頭に置く）。

④ 同意能力を欠く被験者

医薬品の治験について規律する、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号。以下、この省令の定める基準を「省令 GCP」という）には、同意能力を欠く者を被験者とすることに関連して、次のような諸規定が置かれている（下線は筆者による）。

（定義）

第 2 条

……

19 この省令において「代諾者」とは、被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者をいう。

（治験実施計画書）

第 7 条

……

2 治験の依頼をしようとする者は、当該治験が被験者に対して治験薬の効果を有しないこと、及び第 50 条第 1 項の同意を得ることが困難な者を対象にすることが予測される場合には、その旨及び次に掲げる事項を治験実施計

画書に記載しなければならない。

一 当該治験が第 50 条第 1 項の同意を得ることが困難と予測される者を対象にしなければならないことの説明

二 当該治験が予測される被験者に対する不利益が必要な最小限度のものであることの説明

3 治験の依頼をしようとする者は、当該治験が第 50 条第 1 項及び第 2 項の同意を得ることが困難と予測される者を対象にしている場合には、その旨及び次に掲げる事項を治験実施計画書に記載しなければならない。

一 当該被験薬が、生命が危険な状態にある傷病者に対して、その生命の危険を回避するため緊急に使用される医薬品として、製造又は輸入の承認を申請することを予定しているものであることの説明

二 現在における治療方法では被験者となるべき者に対して十分な効果が期待できないことの説明

三 被験薬の使用により被験者となるべき者の生命の危険が回避できる可能性が十分にあることの説明

四 第 19 条に規定する効果安全性評価委員会が設置されている旨

（被験者となるべき者の選定）

第 44 条 治験責任医師等は、次に掲げるところにより、被験者となるべき者を選定しなければならない。

一 倫理的及び科学的観点から、治験の目的に応じ、健康状態、症状、年齢、同意の能力等を十分に考慮すること。

二 同意の能力を欠く者にあつては、被験者とすることがやむを得ない場合を除き、選定しないこと。

三 治験に参加しないことにより不当な不利益を受けるおそれがある者を選定する場合にあつては、当該者の同意が自発的に行われるよう十分な配慮を行うこと。

（文書による説明と同意の取得）

第 50 条 治験責任医師等は、被験者となるべき者を治験に参加させるときは、あらかじめ治験の内容その他の治験に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得なければならない。

2 被験者となるべき者が同意の能力を欠くこ

と等により同意を得ることが困難であるときは、前項の規定にかかわらず、代諾者となるべき者の同意を得ることにより、当該被験者となるべき者を治験に参加させることができる。

3 治験責任医師等は、前項の規定により代諾者となるべき者の同意を得た場合には、代諾者の同意に関する記録及び代諾者と被験者との関係についての記録を作成しなければならない。

4 治験責任医師等は、当該被験者に対して治験薬の効果を有しないと予測される治験においては、第2項の規定にかかわらず、同意を得ることが困難な被験者となるべき者を治験に参加させてはならない。ただし、第7条第2項に規定する場合は、この限りではない。

5 治験責任医師等は、説明文書の内容その他治験に関する事項について、被験者となるべき者（代諾者となるべき者の同意を得る場合にあつては、当該者。次条から第53条までに於いて同じ。）に質問をする機会を与え、かつ、当該質問に十分に答えなければならない。

（緊急状況下における救命的治験）

第55条 治験責任医師等は、第7条第3項に規定する治験においては、次の各号のすべてに該当する場合に限り、被験者となるべき者及び代諾者となるべき者の同意を得ずに当該被験者となるべき者を治験に参加させることができる。

- 一 被験者となるべき者に緊急かつ明白な生命の危険が生じていること。
- 二 現在における治療方法では十分な効果が期待できないこと。
- 三 被験薬の使用により被験者となるべき者の生命の危険が回避できる可能性が十分にあると認められること。
- 四 予測される被験者に対する不利益が必要な最小限度のものであること。
- 五 代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができないこと。

2 治験責任医師等は、前項に規定する場合には、速やかに被験者又は代諾者となるべき者に対して当該治験に関する事項について適切な説明を行い、当該治験への参加について文書により同意を得なければならない。

以上の規定をまとめると、次のようになる。

①被験者に緊急かつ明白な生命の危険が生じている場合の救命的治験においては、一定の要件のもとに、被験者（および代諾者）の事前の同意なしに、治験を行うことができる（省令GCP7条3項・55条）。

②同意能力を欠く者については、その者を被験者とすることがやむを得ない場合であつて、かつ治験がその者に対して治療薬の効果を有しないと予測されるのではないときには、代諾者（被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者）の同意を得て、治験を行うことができる（省令GCP2条19項・44条2号・50条2項・4項本文）。

③上記②に加えて、治験が被験者に対して治療薬の効果を有しないと予測されるときであっても、被験者に対する不利益が必要な最小限度のものである場合には、代諾者の同意を得て、治験を行うことができる（省令GCP7条2項・44条2号・50条2項・4項ただし書）。

ケース7-1のF夫人のケースにあてはめてみると、緊急・明白な生命の危険がある場合ではないので①には該当せず、また治療の効果があると予測される場合であるので③にも該当せず、結局②によって治験を行うことができるかを検討すべきこととなる¹⁾。その際に、主として問題となるのは、「被験者とすることがやむを得ない場合」であるといえるか、また、誰を「代諾者」にするか、の2点である。研究会においては、この2点の検討を契機にして、省令GCP（およびそのより具体的な基準を示すいわゆる答申GCP〔答申GCPについては、荒川論文参照〕）の解釈という枠を越えて、より原理的な点についても議論がなされた。

まず、幼児に特有の病気や重度の痴呆を伴う病気など、同意能力のない者を被験者としなければ有効な治験が実施できず新薬を開発できない場合がありうる（これが、上記の「やむを得ない場合」に対応するものといえよう）、そしてそのような場合には、被験者の同意なしに治験を行えるなんらかの仕組みを用意する必要があることについては、ほとんど異論はなかった。また、このように被験者の同意なしに治験を実施しようとする場合に、被験者の保護にとくに手厚い配慮を加えるべきことにも争いはない。問題は、その保護の方法、とりわけ代諾をめぐる生じる。

代諾者の同意は、どのような意味をもち、どのような機能を果たすのであろうか。1つの考え方

は、もしも被験者本人に理解・判断・表現の能力があれば同意したであろうということを、本人の意思を最もよく代弁しうる者の同意によって確認して、本人の同意があったのに近い状況を作り出すというものである。たとえば、F夫人が日頃医者や医学に敵対的な感情を持っており、医学の進歩のために協力するなどまっぴらごめんだと考えていたとすると、そのことを知る代諾者は治験に同意しない、逆に、F夫人が他者や社会への貢献にとくに積極的な人であったとすると、代諾者は、F夫人のそのような意向を汲んで同意する、というように。これに対して、そのようないわば主観的なアプローチには限界と問題があるとし²⁾、むしろ、本人の客観的な利益を図り確保する点に代諾者の同意の意味があるとする考え方がある。たとえば、F夫人の病状、治験薬の予測される効果とリスク、他の治療法の可能性等、諸般の事情を考慮して、F夫人にとって、治験に参加するのが客観的に見て利益であると考えられる場合に、代諾者は同意をする、というように。このようないわば客観的なアプローチに対しては、そのような判断をなぜ代諾者の同意という形で行わなければならないのか、むしろ、治験審査委員会など公正で客観的な判断ができる第三者に委ねれば足りるのではないか、という疑問が生じる³⁾。

代諾の問題を考えていくと、結局、臨床研究にあたりなぜ被験者の同意を得るのかという、根本的な問題に行きつく。誇張をおそれずにいえば、上記の主観的なアプローチは、被験者の同意をいわば免罪符として機能させようとする考え方に連なるものであり、客観的なアプローチは、被験者の同意を用いれば効率的に被験者の利益を図れるとする考え方に近い。おそらく実際には、この2つのアプローチが重なり合って、被験者の同意が要求されているのであろう。そうだとすると、代諾の問題がすっきりとわりきれないのも、ある意味では当然のことなのかもしれない⁴⁾。

③ 有害事象の説明と補償の約束

被験者は当該臨床研究に関する説明を受けたうえで同意をするが、この同意とその前提としての説明がどのような法的効果を持つかが、ここでの問題である。

臨床研究を実施する者が、被験者に対して、臨床研究に参加することによって生じるリスクを

わかりやすく説明すべきことは当然のことであるが、そのような説明をしたからといって、同意をした被験者が、説明されたリスクが現実化したときにそれについての補償・賠償を受ける権利を制限されることは認められないと考えるべきであろう。研究会においても、危険の引受けという考え方によって権利の制限をすることも理論的にはありうるのではないかという指摘はあったが、そのような結論をとることは問題であるという点にほとんど異論はなかった。

言い換えれば、被験者の同意は、その臨床研究に参加するという意思を示すだけのものであって、説明されたリスクが現実化してもかまわないということを確認したものではない。もしも、説明と同意にあたって、補償・賠償の権利の放棄や臨床研究実施者側の免責が言明された場合には、そのような言明がどのような効果をもつかが問題となるが、省令 GCP 51 条 2 項が「説明文書には、被験者となるべき者に権利を放棄させる旨又はそれを疑わせる記載並びに治験依頼者、実施医療機関、治験責任医師等の責任を免除し若しくは軽減させる旨又はそれを疑わせる記載をしてはならない」と規定していることからわかるように、そのような内容を同意書に盛り込むことはそもそも許されないと解される。

また、健康被害が生じた場合に、説明と同意においてなされた補償文言にしたがって、被験者が補償を求めうことは当然であろうが、補償文言の解釈にあたっては、答申 GCP 3-14（「治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には、過失によるものであるか否かを問わず、被験者の損失は適切に補償されなければならない。その際、因果関係の証明等について被験者に負担を課することがないようにしなければならない」）の趣旨を踏まえて、被験者に不利にならないように注意すべきであろう。ケース 7-2 についていえば、「明らかに X を使用したことが原因で」としている点が問題となる（この点の詳細については、荒川論文・佐藤論文を参照されたい）。

④ むすび

臨床研究におけるインフォームド・コンセントには、一般の医療行為におけるインフォームド・コンセントとは異なる要素がある。

第 1 に、医療行為があくまでもその患者の治療を目的として行われるのに対し、臨床研究は、医

薬品の開発など医学の進歩を主たる目的として行われるものであって、被験者の治癒が予測される場合であっても、それはあくまでも第2次的な意味を持つにすぎない。つまり、臨床研究への被験者としての参加は、基本的には利他的なボランティア活動である。したがって、被験者の同意は、一般の医療行為を受ける場合の同意に比べて、さらに任意性・自発性の要請が強いものといわなければならない。

第2に、「インフォームド」の内容が問題である。一般の医療行為については、通常、その医療行為によって得られる効果とリスクの内容がある程度の確度をもって提示され、それをもとにして患者が同意するか否かの判断を行う。それに対して、臨床研究は、場合によって程度の差はあるとしても、まさに効果やリスクがわからないからこそ行われるのであって、通常の医療行為の場合のように効果・リスクの説明ができないのがむしろ普通である。

これらの特徴に鑑みれば、臨床研究においては、同意の任意性・自発性を強く保障しなければならないが、同時に、被験者の同意というファクターに頼りすぎずに被験者を適正に保護する制度設計をすることも重要である。もちろん、他方で、臨床研究による医学の進歩という公共の利益の実現にも十分な配慮が必要である。答申GCP、省令GCPをはじめ、臨床研究に関する規律は、これらのさまざまな、ときには相反する要請に応えるべく種々の工夫を重ねているが、本稿で取り上げた代諾1つをとってもわかるように、実務的にも理論的にも難しい問題がなお少なくないといえよう。この企画のような、専門を異にする者の間での議論が要請される所以である。

1) 問題文からは明らかではないが、説明を受けてサインをした時点でF夫人に完全な同意能力があったとすれば(同意能力がないのにサインをさせるのは、治験の適正な手続に明らかに反するので、通常は考えにくいことである)、同意をした後、投薬開始までに同意能力を失った場合の取扱いという、別の問題として考察すべきことになる。

2) たとえば、次のような限界や問題点がある。幼児や、重度の精神障害でいまだかつて知的な判断や意見表明をしたことのない者などについては、本人の仮定的意思を想定すること自体に無理がある。また、本人のかつての言動や性格等から同意・不同意を推測するのは、たとえ長年身近にいた者にとっても、非常に困難であって、結局は、代諾者の恣意的な判断に委ねられてしまう。

3) しかし、この点は、被験者の客観的な利益を保護するために、第三者による審査・判断とは別に、被験者の利

益を最も熱心かつ忠実に追求する者——被験者自身に同意能力がある場合にはその被験者本人、そうでない場合には代諾者——の同意という仕組みをも用いて二重のチェックを行うことに一定の合理性があるといえることができる。

4) 研究会においては、以上のような議論があれこれなされた後に、「GCPはそんなに難しいことを考えて作られているのではないのではないか」という指摘もなされた。

(はやかわ・しんいちろう)

過去の掲載テーマ・執筆者

- | | | |
|--------|-----------------------------|----------|
| case 1 | 遺伝病の告知 | (1243 号) |
| | 辻 省次／武藤香織／樋口範雄 | |
| case 2 | 病理解剖・司法解剖後の
検体・遺体の取扱い | (1244 号) |
| | 森 茂郎／武市尚子／児玉安司 | |
| case 3 | 人工生殖の規制問題 | (1247 号) |
| | 吉村泰典／米村滋人／淵 史彦 | |
| case 4 | 医療事故情報の警察への報告 | (1249 号) |
| | 加藤紘之／児玉安司／佐伯仁志 | |
| case 5 | 末期医療のあり方——延命治療に
関する判断枠組み | (1251 号) |
| | 大内尉義／岩田 太／佐伯仁志 | |
| case 6 | 生体肝移植をめぐる問題 | (1252 号) |
| | 菅原寧彦／東方敬信／安部圭介 | |

《リレープラザ》

臨床試験と薬学・薬剤師

東京大学医学部附属病院臨床試験部 荒川 義弘

1. はじめに

薬学部・薬科大学の教育体制について議論され、その見直しの計画が進んでいる。たしかに医療現場に身を置くものとして、現状の薬学（薬剤師）教育が医療現場（臨床）のニーズに応えられていないことは否めない。しかし、一方で、薬学出身者の進路先は多様であり、特に創薬科学に従事する者の人材養成に果たしてきた役割は大きい。医療現場においても、チーム医療のリーダーである医師が薬剤師に一目置くとすれば、それは単に薬剤の知識だけではなく、chemistryを中心とした実験科学を学んできたことではないかと思う。それが、薬剤師のアイデンティティの本質であるとすれば、それは捨てがたいものである。

病院においても薬剤師の期待される職能が多様化している。従来の「もの」を中心とした業務から、病棟業務など「知識・情報」と「技術」を主体とした業務に拡大している。また、所属部署も、薬剤部から治験管理センターや臨床試験部などへ拡がりを見せている。東大病院でも臨床試験部に6人の専任薬剤師を擁するに至っている。ここでは、薬剤師としての資質だけでなく、創薬科学を主体とする薬学教育、特に研究マインドが大いに活かされている。また、臨床試験部は製薬企業など創薬科学従事者と臨床とをつなぐ接点にもなっている。

本稿では治験・臨床試験の置かれている環境の急速な変化と、臨床試験部における我々の業務を紹介し、日頃感じていることを述べてみたい。

2. 治験・臨床試験の環境の急速な変化

日米 EU 三極合意による GCP (ICH-GCP) に基づき平成9年に新 GCP が施行され、日本での

治験の質はかなり改善されてきたといわれる。しかし一方、新 GCP は外国での治験データを受入れることを可能にし、日本での治験の空洞化を招いている。その主な原因は、日本での治験の進行が遅いことに尽きるようである。治験の推進体制や承認審査体制の整備の遅れが、今日、海外で標準的な医薬品や革新的な医薬品が日本で開発されない、あるいはかなりの遅れをもって開発されるという事態を招いているといわれる。

このため、厚生労働省では治験活性化政策を策定し、「医師主導の治験」の制度（平成15年7月施行予定）などを盛り込み、推進を図っている。この「医師主導の治験」制度では、治験審査委員会（IRB）に高度な審査能力や品質保証業務を求めている。したがって、事務局としての治験管理センターや臨床試験部もこれに耐えられるよう対応を求められる。また、従来からの「企業主導の治験」においても、ブリッジング試験からマルチナショナル試験の方向に変化してきており、これらへの対応も必要になっている。

一方、Evidence-based medicine (EBM) の重要性和日本での遅れが唱えられて以来、日本でも臨床研究が活発化してきているように思う。東大病院でも臨床研究の審査申請件数は急速に増加している。日本からのエビデンスが少ないということは、日本人あるいは日本の環境にあった医療のエビデンスが少ないということである。現在、治験では高血圧薬や抗コレステロール薬など、surrogate endpoint（代用エンドポイント）を用いて臨床開発がなされることが少なくないが、心臓血管系イベント発生率の抑制など true endpoint との関係が改めて問われている。たとえば虚血性心疾患による死亡率は欧米と日本では大きく異なっており、したがって当然治療方針（基準）も異な

ってくることになる。今後ゲノム情報に基づく個別化医療を実施するうえでも、エビデンス作りは重要である。

また、大学病院ではトランスレーショナルリサーチや既存薬の新規適応の開発など、新しい医療技術を開発することも重要な使命である。

このような医師主導の臨床研究で問題となるのは、臨床研究自身の量もさることながら、科学性・倫理性などの質の確保である。アメリカでは、公費負担臨床試験はGCPに準じて実施されており、日本においても同様なレベルが今後要求されてくるであろう。厚生労働省においても、遺伝子解析や疫学研究の指針など昨年来数々の指針を制定してきており、平成15年7月までには臨床研究全般を対象とする「臨床研究に関する倫理指針」を施行する予定である。後者はヘルシンキ宣言をもとに作成されている。

3. 治験に対する治験管理センター等の支援業務

治験においては、質とスピードの確保が重要であり、治験管理センターや臨床試験部等の組織が、治験審査委員会、依頼者（製薬メーカーなど）、責任医師・分担医師、患者さん、薬剤部、検査部、医事担当や契約担当の事務部等との間を調整し、円滑な推進を図っている。その主な業務を以下に記す。

- 1) 治験審査委員会事務局業務：単に受付・案内や通知書等の発行にとどまらず、依頼者に対しヒアリング等を行い、治験実施計画書（プロトコル）や同意説明文書等の問題点を明らかにし、また書類上の不備を指摘するなど、円滑な審査申請を支援している。
- 2) 治験薬等の受領・管理
- 3) 治験開始前の医師や関係者によるミーティング（打合せ会）の開催。外来掲示板等で募集広告を掲載することもある。
- 4) 被験者への補助的な同意説明
- 5) 被験者登録
- 6) 被験者への治験薬等交付と服薬指導
- 7) 被験者のスケジュール管理と来院日対応。プロトコルによっては、採血や注射をコ

ーディネータが行うことがある。

- 8) 症例報告書の記入。症例報告書は担当医師の確認後依頼者に提出する。
- 9) 重篤な有害事象発生時の被験者対応と報告の支援
- 10) 依頼者からの安全性報告の一次評価。責任医師とは独立に行う。
- 11) 医療費、被験者負担軽減費、有害事象発生時の補償の支払いなどが円滑に行われるよう連絡を行う。
- 12) モニタリング・監査およびGCP調査への対応

これらの業務は、採血や注射以外は、薬剤師が備えている基本的能力により遂行することができるものであり、また、治験薬の管理や安全性情報の評価など、薬剤師がやるべき事項も多い。採血や注射については、薬剤師コーディネータの場合、医師や検査部等に依頼することができる。

4. 医師主導の臨床研究に対する支援の必要性和東大病院での支援体制

医師主導の臨床研究で問題となるのは、科学性・倫理性・信頼性における質の確保と品質保証であり、従来より企業で行ってきたQC/QAの考え方を導入して支援するのが適当であると考えている。また、このために医師やスタッフに対する教育を推進していかなければならない。現在のところ、医師主導の臨床試験にまで支援を業務展開している医療機関はまだ数少ない。

東大病院臨床試験部では、治験審査委員会が審査する薬物治療に関する臨床試験について、その質の向上を図るため、グローバルスタンダードであるICH-GCPを準用することとし、平成14年4月より支援を開始した。質の向上を図るためには単に指針や手順書等を整備するだけでは十分ではなく、使いやすい手引きの整備やコンサルテーション体制が必須である。このため、指針、手順書、プロトコル作成の手引きや同意説明文書作成の手引き等の整備を行うとともに、平成14年5月より、部内にコンサルテーション部門を新設し、プロトコル作成、同意説明文書作成やその他試験全般についてコンサルテーション業務を開始し

た。また、試験薬・情報管理部門では、未承認薬等の管理を治験薬に準ずる手順で管理・調剤するとともに、他科へのお知らせ文書や安全性情報報告の作成を支援している。コーディネータ部門では、一部のプロトコールに対してコーディネータ業務を試行している。また、同意書の回収、有害事象報告、逸脱報告、一部変更報告、実施状況報告、終了報告などの実施状況管理を実施している。詳しくは、当院のホームページ (<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/gcp/home/index.htm>) を参照願いたい。

5. おわりに

治験・臨床試験は試験であり、計画作成においては研究のセンスと修練が必要である。残念ながら、現状の医学教育では臨床試験についての知識

や経験は不十分な状態である。我々が医師主導の臨床試験でコンサルテーションを行う際、科学性・倫理性・実行可能性・信頼性などをチェックしているが、科学性が確保されなければ他を論じても始まらないので、まずは科学性を重視している。申請者のレベルには大きな差があり、臨床試験に不慣れなせいも否めないが、目的と方法の整合がとれた試験計画がきちんとたてられない申請者が少なくないのが現状である。幸い、創薬科学に重点を置き、実験を主体とした実習を積んできた薬学出身者にとっては、能力を活かせる場となっていると思われる。また、治験や臨床試験の審査や実施においても、試験薬のより深い理解のもとに業務を遂行できることは、薬学出身者の大きな強みであると考えられる。

支援組織としての東大病院臨床試験部

—世界に通用する高質・迅速な臨床試験を目指して—

荒川 義弘 小俣 政男

東京大学医学部附属病院臨床試験部

Clinical Research Center of University of Tokyo Hospital
for the advancement of clinical trials

—Towards the highest quality and speedy conduct of clinical trials—

Yoshihiro Arakawa Masao Omata

Clinical Research Center, University of Tokyo Hospital

Abstract

The quality and reliability of clinical trials for approval (or registration trials) in Japan have improved after the introduction of ICH-GCP, while the slow progress is still a critical issue, and becoming a hindrance in the conduct of multi-national clinical trials. On the other hand, quality is the most pivotal issue in investigator-initiated clinical trials (or independent trials) in Japan. Therefore, we set about reforming the system that supports clinical trials. For registration trials, we introduce the 'peer review system' before application to IRB. A peer review meeting is held for every one or two applications by the attendance of the specialists in the relevant research and clinical fields and the staff of Clinical Research Center to advise the applicants on the unclear points of the applications, and submits a report on the meeting to IRB. This system facilitates substantial discussion and prompt approval by IRB, thereby shortening the time submission and approval timeframe to about 35 days. The conduct of trials is also facilitated by 17 staff members of the Clinical Research Center. The overall rate of patient enrollment is now about 70% and planned to be further improved by many approaches. For independent trials, we established the ICH-GCP-based guidelines in our hospital and manuals for the preparation of protocols and informed consent documents. The Center provides assistance in the preparation of protocols and other application documents and also in the conduct of the independent trials, while IRB monitors the progress of all independent trials. Thus, an efficient system for the conduct of high quality clinical trials is now available at the University of Tokyo Hospital.

Key words

clinical trials, approval, investigator-initiated, quality, speed

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2003 ; 30 : 303-9.

はじめに

「医師主導の治験」や「臨床研究に関する倫理指針」を始めとする各種指針など、国内の臨床研究を取り巻く環境は急速に変化している。従来からの企業主導の治験については、ブリッジング試験から多国間治験への変革の動きが見られ、一方、地域ネットワーク/SMOを活用した治験が展開されるようになった。また、日本で開発されない世界の標準薬の開発を推進するための「医師主導の治験」制度が開始されることとなった。かつて「遅い、高い、質が悪い」といわれた日本の治験は、新GCPの導入や医療機関における治験支援組織の整備、および関係者の意識改革により、少なくとも「質」についてはかなり改善されたと言われている。しかし、「遅い」という問題については日本の医療環境を鑑みると解決は容易ではなく、国際治験を実施するうえで致命的問題となっている。また、「医師主導の治験」では、企業主導の治験と同レベルの治験の「質」が要求され、医療機関の「治験審査委員会」の機能の充実や、実施状況管理体制の整備が必要となっている。

一方、「研究者主導の臨床試験」（東大病院では自主臨床試験と称している）も急速にその高まりを見せている。具体的には、トランスレーショナルリサーチの推進、既存薬等の新規適応の開発、市販薬の新規指標による比較評価、併用療法の開発、日本の医療環境や患者個人に最適な医療を提供するためのエビデンス作り等々が盛んに研究されるようになってきている。ここでも世界に通用する質の高いエビデンスが当然要求されている。

本稿では、このような背景を基に質の高い治験や自主臨床試験を推進するため、東大病院が取り組んでいることを紹介したい。

1. 東大病院の治験・自主臨床試験の支援体制の目指すところ

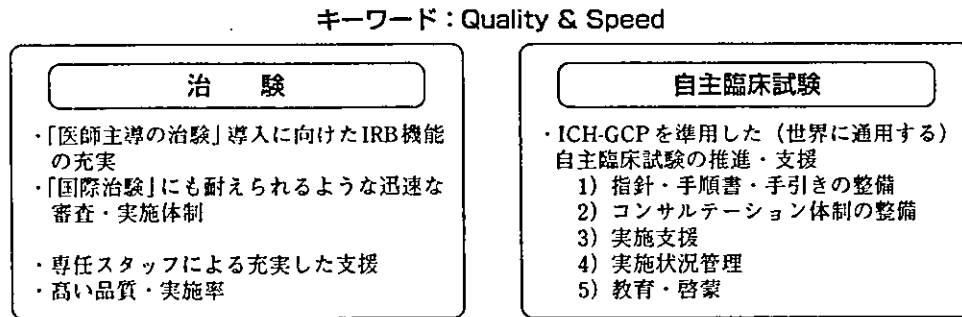
東大病院臨床試験部は、平成13年4月、従来か

らの治験に加えて、自主臨床試験をも支援する組織として、群馬大学とともに全国に先駆けて文部科学省から正式に認可された。臨床試験部は上部の会議体として「臨床試験部運営委員会」と「治験審査委員会」（Institutional Review Board: IRB）を有し、これらと一体となって新たな臨床試験部に脱皮すべく改革を進めてきた。まず自主臨床試験の支援の導入の前に、足固めの意味で治験の支援体制を原点から見直した。すなわち、臨床試験部は審査組織ではなく支援組織であるという認識をより明確にする必要があり、また、「遅い」という問題を少しでも解決するため、申請から承認までのプロセスを高い質を保持しつつ迅速に遂行する必要があった。一方、自主臨床試験は、規制や院内の指針もなく、その質は研究者個人個人の資質にすべて依存する状態であった。そこで、自主臨床試験に対しては欧米並の質を目指してICH-GCPを準用し、支援体制の整備を図ることとした。実際にこれらの改革や支援を開始したのは、平成14年4月からである。折しも国内で多国間の治験や研究者主導臨床試験が一部ではあるが開始されたことや、また、厚労省による「医師主導の治験制度」の導入や各種の臨床研究の指針等の告示の動きは、我々の目指すところと一致しており、積極的に取り入れることとなった。

これらをもとに現時点での「東大病院の治験・自主臨床試験の支援体制の目指すところ」をFig. 1に示した。キーワードは、「Quality & Speed」であり、世界に通用する治験や自主臨床試験の遂行を意識したものである。治験では、「国際治験」にも支障のないようなSpeedを確保するために、迅速な審査体制と実施体制を目指している。このため、次に紹介するピアレビューシステムの導入や専任スタッフの増員を行っている。これにより、資料提出からIRB承認までの期間を約35日にまで短縮している。また、契約症例数に対する実施率はここ数年約70%で推移しており、以前よりは向上しているが、さらに向上させるための試行を開始している。

また、「医師主導の治験」では各医療機関のIRB

Fig. 1 Goal of the supporting system by Clinical Research Center of University of Tokyo Hospital



に課せられた役割は大きく、「治験実施計画書」の科学性・倫理性・実施可能性の評価能力が従来以上に問われている。また、新たにモニタリングを始めとした実施状況管理や信頼性保証の機能を果たさなければならないことになっている。前者には、ピアレビュー機能の一層の充実を図ることが必要であり、後者に対しても、新たな試行を開始している。

一方、自主臨床試験においては、「Quality」の確保（Quality Control: QC）が最重要課題であり、ICH-GCPを準用した指針を策定し、各種支援や実施状況管理を開始している。QCには、指針や手順書の策定だけではなく、教育や指導体制が必須である。我々は指針、手順書、各種手引きの整備だけではなく、コンサルテーション部門を新設して実施計画書や同意説明文書等の作成支援を行うなど、指導体制を整備した。実施支援についても薬剤や安全性情報の管理体制を整備し、コーディネーター業務も試行しているところである。また、臨床試験の適正な実施のため、各種実施状況管理も開始している。さらに、教育・啓蒙についても順次整備しているところである。

2. 審査・申請支援体制

臨床試験部はIRBの事務局として事前のヒアリングを行い問題点を明らかにするという審査支援の立場にある一方、申請者に対しては、迅速な承認を得るために必要なアドバイスを行うという申請支援の立場にもある。そこでは、IRBの従来の

審査基準や実施上の諸問題を理解していることが求められる。治験と自主臨床試験では、必要とされる支援の内容やレベルが現時点では異なることから、Fig. 2に示すようなそれぞれのIRB申請までの流れを設けている。「医師主導の治験」では、両者を併用する必要があるのではないと思われる。

1) 治験の審査・申請支援体制

高質かつ迅速な審査を支援するために我々が導入したのは「ピアレビューシステム」と呼んでいる審査・申請支援体制である。以前より月度の事前審査委員会やIRBによる事前の書類審査を行い、密度の高い審査に努めてきた。ピアレビューシステムではそれらの良いところを維持しつつ、ピアレビュー会議とIRBの位置づけを見直し、両者の機能分担を明確にすると同時に、迅速なプロセスと、再審査とならないような改善を図った。すなわち、ピアレビュー会議は、専門的な立場からの問題点や実施上の問題点を明らかにしアドバイスを行うと同時に、残された問題点をIRBに提議するという位置づけにした。一方、IRBは、医学・薬学以外の領域の委員の参画により、患者さん側の立場に立った意見を取り入れ、また、広範な専門領域の常任の委員の参画により一貫した審査基準に基づくより高度な倫理的判断を行う場とした。「Speed」という観点からは、プロセスの短縮を図り、再審査にならないように、IRBの委員による事前の書類審査で指摘された事項はIRBの前に治験責任医師に伝え、IRBの席上で回答する

Fig. 2 Support for the application to the Institutional Review Board by Clinical Research Center

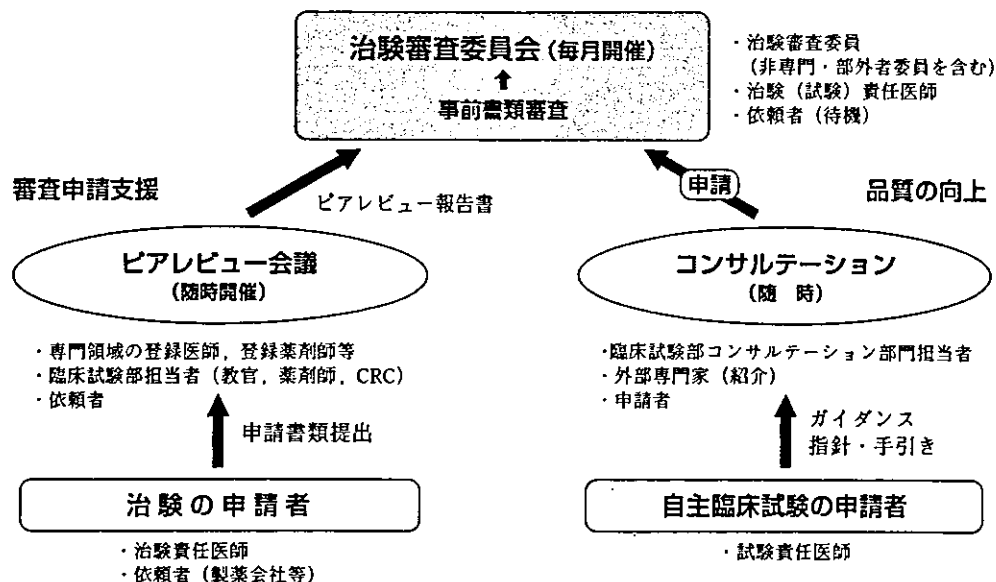
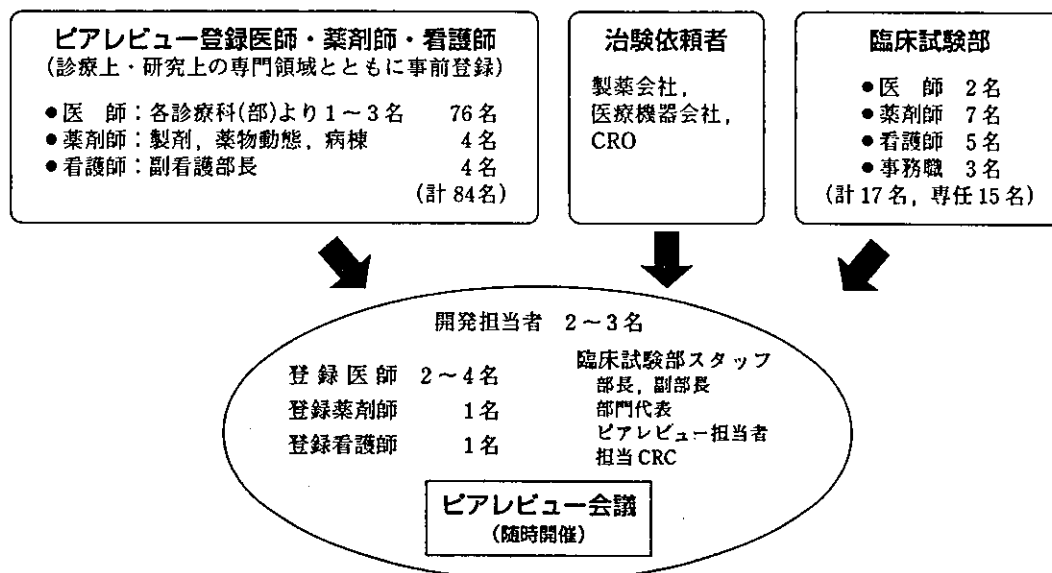


Fig. 3 Members for Peer Review Meeting



こととした。

Fig. 3にピアレビュー会議の構成を示す。ピアレビュー登録医師の数は、よりフレキシブルな会議の開催と専門性を確保するため、平成14年度倍増し、現在76名の医師に登録いただいている。具体的には、各診療科(部)より1から3名の枠で

推薦を受け、診療上の専門領域と研究上の専門領域とともに登録し、毎年更新している。職位は、登録薬剤師4名、登録看護師4名を含めると、教授2名、助教授19名、講師31名、助手28名、副看護部長4名となっている。ピアレビュー会議の開催にあたっては、申請者とは異なる診療科(部)か

ら、専門領域と出席依頼回数を考慮して、申請ごとに登録医師2から4名、登録薬剤師1名、登録看護師1名に臨床試験部から出席を依頼している。

ピアレビュー会議では、依頼者側の開発担当者から10分ほどで治験の概要の説明を受け、その後、まず臨床試験部内の事前の検討会で作成したメモをもとに数件質問を行い、続いて各出席者からの質疑を行っている。会議は1件あたり45分とし、効率的な進行に努めている。

ピアレビュー後、会議で質疑した事項をメモに追加し、依頼者にQ&Aを作成して頂いている。臨床試験部では、このQ&Aをもとに、主な質疑事項と、残された問題点をピアレビュー報告書として作成し、Q&AとともにIRBに上程している。この

Q&Aやピアレビュー報告書は、IRB委員による事前審査に参考として頂いているだけでなく、実施上の問題点を予め解決することや、治験薬概要書や実施計画書の疑問点を補うものとして、実施上にも役立っている。

ピアレビュー資料提出からIRB承認を経て、契約に至るまでの流れと標準的な所要日数をFig. 4に示した。現在のところ資料提出からIRB承認まで、再審査とならなければ約35日となっている。当院の以前の所要日数からは大幅に改善が図られ

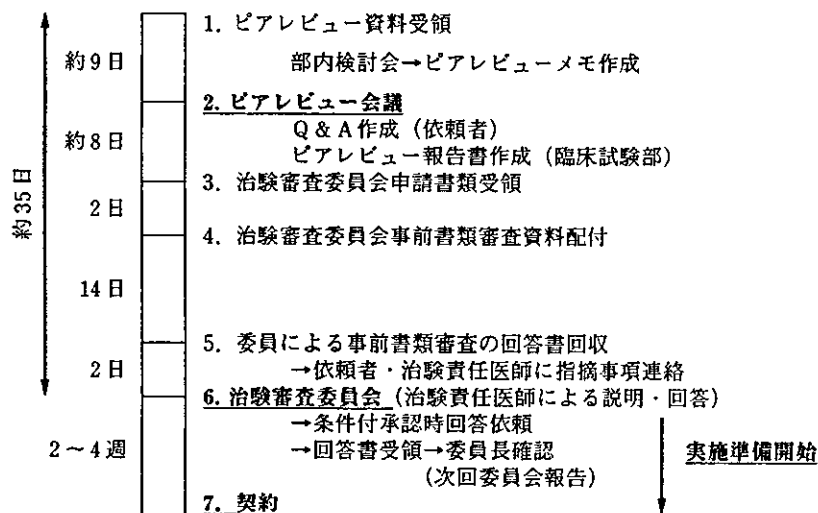
ている。臨床試験部では再審査とならないように支援に努めているが、ピアレビューシステム導入初年度の平成14年度は7件に1件の割合で再審査となった。平成15年度は、6月の審査までに再審査となった申請はなく、順調に推移している。条件付承認となった場合は申請者に回答の提出を求め、回答書をIRB委員長により確認することで承認扱いとしている。契約は、IRB承認前から打合せをすることが可能であり、IRB後2週間での契約（納入告知書の発行）が可能となっている。また、治験実施の準備もIRB承認後開始している。

2) 自主臨床試験のコンサルテーション・審査支援体制

自主臨床試験では「Quality」の確保のため、ICH-GCPを準用した以下の指針、手順書、手引きを整備した。

- ①自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の指針
- ②自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の手順書
- ③自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用に関する様式
- ④自主臨床試験の実施計画書作成の手引き

Fig. 4 Flow chart for the application of clinical trials for approval



⑤自主臨床試験等の同意説明文書作成の手引き

特に、実施計画書作成の手引きは、他に同様のものがなかったためにオリジナルに作成したものであり、コメント、注意、例示を多用し、テンプレートとして経験の浅い申請者でも一定の品質のものができるようにした。これらは、当院臨床試験部のホームページ (<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/gcp/home/index.htm>)に掲載されているので、参照願いたい。なお、未承認薬等の臨床使用とは、研究ではなく、特定の患者さんに緊急避難的に未承認薬等を臨床使用することで、倫理的検討を要するものである。この場合、実施計画書の作成は不要としている。

Fig. 2に示したように、臨床試験部のコンサルテーション部門では、自主臨床試験等の申請者に対し、まずガイダンス (30分から1時間) を行い、申請に必要な書類の説明と簡単な相談を行っている。その後、申請に必要な書類が申請者により作成されたら、予め日時を決め、事前に書類を受領しておいてから、コンサルテーションに臨んでいる。コンサルテーションには通常1~1.5時間をかけ、指摘事項をフィードバックしている。また、コンサルテーションは修正の程度に応じて1~3回行っている。まれに、特殊な試験デザインを計画する場合があり、生物統計家の事前のアドバイスが必要と判断した場合は、学内の生物統計家を紹介している。また、被験者の登録割付については、UMIN (大学医療情報ネットワーク) のINDICEの利用を推奨している。ただし、二重盲検試験で薬剤のマスク化を臨床試験部コンサルテーション部門で行っている臨床試験では、被験者の登録割付も臨床試験部にて行っている。自主臨床試験の場合は、このコンサルテーションの後にIRBへの申請書類を提出することとしている。現在のところ、自主臨床試験では、ピアレビューは実施していない。しかし、「医師主導の治験」など、必要に応じて実施することは可能と考えている。

平成14年度、臨床試験部では薬物治療に関する臨床試験22件、未承認薬等の臨床使用11件の申請の支援を行った。臨床試験については、リピー

ターもいる一方、申請料も徐々に拡がりを見せている。少しでも経験者が増えれば、コンサルテーション業務も軽減されるものと期待している。

教育・啓蒙についても、臨床試験部主催で毎年「臨床試験セミナー」を開催しているが、これとは別に、倫理的な事項や手続きに関する講習会「倫理セミナー」を、IRBや倫理委員会等との共催で年4回開催することを始めている。また、治験や自主臨床試験を含めたすべての臨床研究の新規申請においては、平成16年度分より申請時に分担医師や共同研究者も含めて講習会を受講していることを条件としている。さらに、既申請者についても平成15年度中に受講することを義務化している。一方、東京大学大学院医学系研究科では、新設されたクリニカルバイオインフォマティクス研究ユニットにより、平成15年度より学内外を対象に臨床研究に関する講義を開始しており、学内からも多くの人が受講している。

3. 実施支援体制

1) 治験の実施支援体制

当院臨床試験部では医師、薬剤師、看護師、事務職員からなる15名の専任スタッフと2名の兼任スタッフが、関連部署と連携して、治験の適正かつ円滑な実施を支援している。臨床試験部は4部門からなり、自主臨床試験を含めたそれぞれの業務の概略は以下のようになっている。

- ①事務部門：治験審査委員会およびピアレビュー会議開催準備、各種申請の案内・受付、通知文書の作成・発送、必須文書の保管、被験者負担軽減費の取りまとめ、モニタリング・監査の日程調整と準備、その他連絡調整等の事務業務
- ②治験薬・情報管理部門：治験薬 (試験薬) の管理・調剤、併用薬の確認・服薬指導、治験薬 (試験薬) 処方せんの発行、安全性情報の一次評価・管理、ホームページ・データベースの管理、実施率等進捗管理
- ③コーディネータ部門：スタートアップミー