

臨床研究・臨床試験のあり方

東京大学医学部助教授

荒川 義弘

Arakawa Yoshihiro

和歌山県立医科大学講師

佐藤 恵子

Sato Keiko

東北大学法学部教授

早川 眞一郎

Hayakawa Shinichiro

【ケース7】臨床研究・臨床試験のあり方

● 7-1

F夫人は81歳のアルツハイマー病患者である。彼女の担当医師Oは、記憶力の保持や減退防止に効果があると思われる新薬を試してみたいと考えている。すでに数日前、臨床試験のコーディネーターが、この試験の説明をF夫人に行い、説明文書にサインしてもらった。その際には、F夫人の長年の友人がベッドサイドにいて、副作用の可能性やそれが発現した場合の措置、費用負担や報酬の点などを問いただしたという。その上で、本人がサインした。

ところが、今日、O医師がF夫人の病床を訪ね、「明日から試験に入ろうと思います」と伝え、F夫人はまったく何の話をしているかわからないという態度を示した。

このような状況を背景に、臨床研究のあり方につき、次のような点でO医師は助言を得たいと願っている。

1) このようなケースでのインフォームド・コンセントの取り方はどうすればよいのか？ F夫人に代わって有効な代諾を与えることのできる人は存在するのか？

2) 本臨床試験が、製薬会社と共同で行われる場合と、O医師の自主臨床試験として行われる場合とで、インフォームド・コンセントの取り方に相違があるか？ あるいは、他の点でも何らかの相違があるのか否か。

● 7-2

臨床試験の対象には薬剤のほかに医療用具に関する治験もある。たとえば、循環器疾患

の状況によって、医療用具の助けを借りる場合がある。医療用具Xにつき、次のような事例が生じたとする。

Xにつき、治療上有効か否かを調べるための臨床試験が計画された。このための同意書には、起こるかもしれない有害事象として次のような記述がなされていた。

「この治療用具を用いた治療の上で考えられる有害事象として、一般的な外科手術時の合併症に加え、次のような事象が起こる可能性があります。

①感染

感染とは病原体（細菌やウイルス）が体内に入り、増殖することによって発熱などの症状を起こすことをいいます。本治験の場合、Xを使用することで、それが皮膚に接触する部分で細菌感染が起こり、感染症を引き起こす可能性があります。

②血栓形成

血液には異物に接触すると固まる性質があります。これが血栓になります。Xも身体にとっては異物であるため、血栓を形成する可能性が出てきます。もちろん、Xはできるだけ血栓を形成しないよう作られているのですが、完全に血栓形成を防ぐことはできません。その血栓が全身に流れる可能性があり、脳やその他の臓器の血管を詰まらせた場合、その部位の機能に重大な障害を起こすことがあります。

すでにアメリカで行われている臨床試験では、12%の方に血栓塞栓症が発生しました。ただし死亡した例はありません。

治験に参加された後、明らかにXを使用したことが原因であなたの健康に被害が生じた場合、その治療に要する費用やその他あなた

の損失は適切に補償されます。」

実際にこの臨床試験に参加した50歳の女性Aさんは、Xの使用後、1カ月で死亡した。多臓器不全等、別の原因で死亡した可能性はあるが、他方で、Xを使用したこととの関連性も完全には否定できない。

このようなケースで、先の同意書の文言はどのような意味を持つのだろうか。

補注：アメリカの生命倫理が臨床研究にまつわるスキャンダルを契機に発展したことはよく知られている。一般に、臨床研究・臨床試験のあり方は、国際的にも国内的にも重要な問題である。本問は、この問題をめぐるさまざまな課題のうち、臨床試験を行う際のインフォームド・コンセントの意義とその取り方、および試験がうまくいかなかった場合の補償という課題を抽出し、いつものように3人の方にコメントしていただいた。

臨床研究・臨床試験について

荒川義弘

① 背景

1 臨床研究・臨床試験について

臨床研究は医学の発展には不可欠のものである。厚生労働省により出された「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年7月30日施行)では、臨床研究とは、「医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするもの(個人を特定できる人由来の材料及びデータに関する研究を含む。)をいう」とされている。臨床試験は臨床研究の中に包含され、薬物投与等の予防・診断・治療効果や安全性を科学的に確認するために、被験者(健康人または患者)を対象に予め定められた実施計画に基づき実施されるものであり、通常の診療よりも綿密な検査等が実施される一方、診療上の選択肢の制約や患者の負担を伴うことが多い。臨床試験のうち、厚生労働省から医薬品等の

承認を得るために行う臨床試験を、我が国では「治験」と呼び、国により定められた「医薬品の臨床試験の実施の基準」(対応する英語はgood clinical practiceであり、通常GCPと称される)に従って実施することが義務づけられている。GCPでは、治験の科学性・倫理性・信頼性を詳細かつ厳格に保証することを規定しており、その作業量は甚大なものである。一方、治験以外の臨床試験は「研究者(医師)主導の臨床試験」または「自主臨床試験」と称され、国内においては、上記の「臨床研究に関する倫理指針」が出されるまでは遺伝子治療など一部のものを除いて規制はなかった。

今回のケースはいずれも臨床試験に係るものであるため、臨床試験についてももう少し詳しく解説する。臨床試験に入るためには、それ以前に動物試験等により人における安全性が十分に確保できる見込みがあることが条件となる。次に臨床試験は、安全性や有効性を確かめながら、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験と通常段階的に実施される。医薬品の第Ⅰ相試験では、少数の健康人を対象に、予定される臨床用量を少し上回る程度までの安全性を単回および反復投与により確認する。第Ⅱ相試験では、少数の患者で安全性や有効性について探索的に検討を行い、さらに中規模の試験により、次に続く第Ⅲ相試験の設定に必要な用法・用量や評価項目の検討を行う。第Ⅲ相試験は、検証的試験と呼ばれ、それまでに得られた知見を検証するために、より多くの幅広い患者を対象に計画・実施する。第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験では、有効性や安全性について科学的に評価するために、患者をいくつかの群に無作為(ランダム)に分けて群ごとに異なる治療(例:被験薬による治療と対照薬による治療、被験薬の用量を複数設定した治療)を行い、群間で有効性や安全性を比較する試験(無作為化比較試験)を実施することが多い。またさらに、薬物の有効性・安全性を客観的に評価するために、プラセボと呼ばれる有効成分を含まないが見掛け上は実薬(有効成分を含む薬剤)とは区別つかない薬剤を使用し、患者にも処方する医師にもプラセボか実薬か分からないようにして試験を実施し、評価に偏りをなくする方法(二重盲検比較試験)が採用されることも多い。

臨床試験はその科学的・倫理的妥当性について、必ずその実施前に各医療機関の倫理委員会や治験審査委員会で審査を受けることが義務となっている。

臨床研究・臨床試験のあり方

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。

④ 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しない。

●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ことがあること。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。

④ 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たなに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はないかと再検討する必要がある。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ること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はじめて実現されるものであるが、日本で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。

④ 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までさまざ

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見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癒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、正当化するのには難しい。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、これまでにできる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夫人の場合は、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、十分時間をと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う。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

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くないもの）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ことよい。

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) 石川稔「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&A110』(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、實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）。

② 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 当該被験者が、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

臨床研究・臨床試験のあり方

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っては、当該者。次条から第53条までにおいて同じ。）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のがやむを得ない場合であって、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。その際に、主として問題となるのは、「被験者とするの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は、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す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かりきれないのも、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だけで同意をするが、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る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うことができよう。

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／瀧 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 | |

青 少年を対象とする性犯罪者の情報公開については、米国の「メーガン法」がよく知られているが、韓国においても、2001年8月からウェブ上で性犯罪者の情報公開を始めている。これは2000年2月に制定、同年7月に施行された「青少年の性保護に関する法律」によるものである。

制定の経緯と反響

法制定の発端が、米国では幼児愛好者による殺人事件であったのに対し、韓国では「援助交際」の急速な社会問題化が大きな要因の1つであった。韓国においても、青少年の性売買については、日本から輸入された言葉及び概念である「援助交際」を使用することが多い。

同法は、全4章21条と附則からなり、青少年の性を買い、あるいはこれを斡旋する行為及び青少年に対する性暴力行為などから青少年を保護、救済することを目的とする(1条)。「青少年」は、19歳に満たない男女と定義されている(2条)。

処罰される対象は、青少年の性を買う行為(5条)、売買春を助長する様々な媒介行為(7条)、および青少年に対する性暴力(10条)等であり、厳格な刑罰が規定されている。従来に比べて買春する側の責任を重くする一方、青少年側に刑罰を科さないことにより、青少年の保護という姿勢を強く打ち出している。また、保護施設や相談施設等、対象青少年に対する健全育成についても定められている(13条～19条)。

さらに、青少年を対象とする性犯罪の予防のための国家等の義務(4条)、海外における自国民の同様な犯罪についての国際協力強化などの規定もある(21条)。

しかしながら、何よりもこの法律について大きな話題となったのは、前述した性犯罪者情報公開制度である(20条)。

同条によれば、本法で定められた犯罪行為に関し処罰が確定した者について、その身上情報(氏名、職業、生年月日、犯罪要旨、市・郡・区までの住所)が、國務總理直轄の青少年保護委

員会ホームページで6カ月間、政府庁舎と全国16の市・道の掲示板で1カ月間公開され、官報にも掲載される。

法制定に際しては、個人のプライバシーを侵害し、1つの犯罪に対して2回の処罰を加えるものだという反対もなされたが、青少年に対する性犯罪が頻発するなかで、罰金や懲役などの処罰のみでは、社会の秩序を維持するのに不十分であるという意見が大勢を占めた。

2001年8月に第1回目の情報公開が

海外法律情報

韓国

青少年の性保護に関する法律

KOREA

なされ、169人の名簿がウェブ上に掲載された。その内訳は、未遂を含む強姦犯が65名、強制わいせつ犯が61名、青少年買春犯が27名である。それ以降、現在に至るまで4回にわたり、合計1926名の情報公開がなされており、世論調査によると、国民の80%がこの公開制度を支持している。

憲法裁判所の違憲審判

性犯罪者情報公開制度についての是非をめぐっては、法制定後も活発な議論が続いている。施行から2年後の2002年7月、ソウル行政法院は、20条について憲法裁判所に違憲審判を提請し、問題が再燃した。これは、性犯罪者として情報を公開された個人の請求を受け入れて行われたものである。

2003年6月26日、憲法裁判所は、

20条の規定は合憲であるとの決定を下した。9人の裁判官のうち、5人が違憲、4人が合憲との意見を表明したが、違憲決定には6人の賛成が必要と定められているため、最終的に合憲決定が出されたものである。

決定文によれば、決定理由は以下の通りである。この制度は、公開裁判において有罪判決が確定した性犯罪者の身上と犯罪事実の一部を公益目的で公開するものであり、犯罪に対する国家の刑罰権実行としての処罰ではないため、憲法で禁止された「二重処罰」にあたるとはいえない。情報公開制度の立法目的は、犯罪者の身上と犯罪行為を公開することにより、類似の犯罪を予防し、これを通じて青少年を保護するというものであり、たとえ犯罪者の基本権が制限されるとしても、この規定の正当性は認められる。

一方、違憲意見を表明した裁判官は、情報公開は対象者の人権を大きく侵害すること、ならびに国家的制裁の最後の手段である刑罰を科された上に、さらに過酷ともいえる情報公開を行うのは、国家公権力の過度な乱用であるのみならず、その犯罪抑止効果が不確実で、法益の均衡を失っていること等を理由として挙げている。

今後の展望

青少年保護委員会は、2003年2月、盧武鉉大統領の大統領引継ぎ委員会への業務課題報告において、写真の公開を含む更なる情報公開制度強化案を提出した。

これは、正確な住所、具体的な勤務先、顔写真を含む性犯罪者情報を、該当地域の住民に個別に通知し、対象者が引越した場合には新しい居住地の住民に情報を公開するという案である。現在の公開方法では、実際に自分の居住地域近辺に性犯罪者がいるのかわかりにくい、とする意見を受け入れたものであると説明されている。

同委員会は、上述した憲法裁判所の合憲決定を受けて、次回の公開が行われる2003年12月までに、同法を改正する方針であると発表している。

(白井 京)

治験に関する薬事法改正を 踏まえた薬剤師としての留意点

東京大学医学部附属病院 臨床試験部 助教授
荒川 義弘



「医師主導の治験のGCP」の施行により、臨床現場のニーズに応じた薬剤開発の促進と、その管理・支援における薬剤師の活躍が期待される。

昨年7月の薬事法改正の中で治験あるいは臨床試験に関連する **はじめに** 事項は主に以下の3点である。

- 1) 医療機器に関する安全対策の抜本的見直しによる治験および許認可制度の変更
- 2) 医療機関が行う臨床研究に対する未承認医薬品、未承認医療機器のメーカーからの提供に関する法的整備
- 3) 再評価制度の運用の見直し

また、従来の製造承認制度は市販後の安全対策を強化するため元売り承認制度に移行するが、これはメーカー側の問題であり、治験や臨床試験には直接的影響はないと考えられる。

薬事法改正の施行時期は、2)のうちの未承認医薬品の提供については平成15年7月、他は平成17年7月までに施行となっている。

なお、2)に関連して、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(省令GCP)を適応拡大する形で「医師主導の治験の

実施の基準（仮称）」（医師主導の治験のGCP）が本年7月に施行される予定である。さらに、臨床研究全般を対象とする「臨床研究に関する倫理指針」が厚生労働省（以下、厚労省）により平成14年度中には告示される予定である。

本稿では主に治験管理業務や医薬品情報に従事する薬剤師を対象に変更点について私見を交えて留意点を記載する。

医療機器の治験および許認可制度の抜本的変更

1) 医療機器のリスクに応じた分類と許認可制度の導入

医療機器については従来の4段階のリスク分類を、高度管理医療機器、管理医療機器および一般医療機器の3段階とし、リスクに応じた許認可制度を導入した（図1）。これにより、管理医療機器については、第三者認証制度（第三者認証機関による基準適合性認証制度）が適用される。また、体外診断薬においても同様に一部第三者認証制度が導入される予定である。

2) 医療機器に係る治験制度の充実

医療機器の治験に対しては現在も旧GCP「医療用具GCP」（局長通知、平成4年）が適用となっている。これを医薬品の治験と同様のGCPを制定し、法的根拠の整備や制度の充実を図ることとなっている。具体的には、治験実施主体の治験総括医師からメーカー（または元売り業者）への変更、規制当局による治験相談の実施の導入、文書による説明同意の明確化、副作用報告から有害事象報告への変更、モニタリングや監査制度の導入などが図られるものと推定される。

すでに医療用具の治験では、依頼者が海外での承認申請を考慮して、「医薬品のGCP」を準用して医療機関に申請してくるケースが少なくないと思われる。各医療機関においては、これらを取り上げた対応が望まれる。また、治験相談がない現状では、各医療機関の治験審査委員会において十分な審査を行う必要がある。

国際分類	現状と改正後 リスクによる 医療機器の分類	E・U 制度 概要	FDA 制度 概要	現行薬事法		改正後			
				製造規制	販売規制	分類	リスク	販売規制	
クラスⅠ	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるもの (例) 体外診断用機器、鋼製小物、X線フィルム、歯科技工用用品	承認 不要	承認 不要	製造 承認不要	販売業の 届出不要	一般医療機器	極めて低	販売業の 届出不要	
クラスⅡ	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いと考えられるもの (例) MRI、電子式血圧計、電子内視鏡、消化器用カテーテル、超音波診断装置、歯科用合金	第三 省 認 証 制 度	実地調査のみ 承認 必要	製造 承認不要	販売業の 届出制			管理医療機器	低
クラスⅢ	不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いと考えられるもの (例) 透析器、人工骨、人工呼吸器、バルーンカテーテル			製造 に係る 大臣承認		販売業の 許可制の 導入	高度管理医療機器	中・高	販売業の 許可制の 導入
クラスⅣ	患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する恐れがあるもの (例) ペースメーカー、人工心臓弁、ステント			書面審査あり					販売業の 許可制の 導入

注) 例示している製品は、国際分類を踏まえて分類。なお、最終的に何処に分類されるかは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、厚生労働大臣が定める。このほか、医療機器には賃貸業があるが、薬事法上の規制は販売業同様であるため、この表では表記を省略。
※ 特定保守管理医療機器については、管理医療機器に分類されるものであっても、高度管理医療機器同様、販売業は許可制とする。

図1 医療機器に係る「カテゴリー」と「安全対策」の見直し

3) 「医療用具」から「医療機器」への名称変更

法制上の名称が、より実態を反映する「医療機器」に変更となる。

医療機関が行う臨床研究に対する未承認医薬品等の提供に関する
法的整備と、「医師主導の治験制度」の導入

1) 医療機関が行う臨床研究に対する未承認医薬品・医療機器の
提供に関する法的整備

従来、医師主導の臨床研究に対し医薬品・医療機器メーカーが未承認の薬物や機械器具を提供することは認められておらず、臨床研究の推進に大きな障害となっていた。これを改正し、提供を

可能とした（表1）。表1は厚労省により示されたものであるが、これによると、承認申請を目的とした医師主導の治験（後述）と承認申請を目的としない医師主導の臨床研究では、扱いが異なることに注意が必要である。

表1 臨床研究機関への医薬品、医療機器等の提供について

薬事法上の規制対象としての該当性	薬事法上の承認申請の意志	臨床研究の種類	実施主体	臨床研究用の物質の提供元	提供される物質の製造・輸入の別	GCP遵守の可否
該当	有り	1. 治験（外部から薬物・機械器具等の提供を受ける）	製薬企業・医療機器製造（輸入）業者	製薬企業・医療機器製造（輸入）業者	国内製造品・輸入品	要（承認申請に利用可）
該当	有り	2. 外部から薬物・機械器具等の提供を受けて実施する臨床研究（治験の拡大）	医療機関等（治験の提出者）	製薬企業・医療機器製造（輸入）業者	国内製造品・輸入品	要（承認申請に利用可）
該当	有り	3. 外部から承認済の医薬品、医療機器の提供を受けて実施する臨床研究（医師の適任外使用）	医療機関等（治験の提出者）	製薬企業・医療機器製造（輸入）業者	国内製造品・輸入品	要（承認申請に利用可）
非該当	無し	3. 外部から承認済の医薬品、医療機器の提供を受けて実施する臨床研究（医師の適任外使用）	医療機関等	製薬企業・医療機器製造（輸入）業者	国内製造品・輸入品	否（承認申請への利用不可）
		4. 院内製造品を用いて実施する臨床研究	医療機関等	医療機関等	院内製造品	
		5. 外部で造られた、医薬品（医療機器）としての目的性の全くない化学物質（器具機械類）を用いる臨床研究（例：試験薬）	医療機関等	化学物質製造（輸入）業者・器具機械製造（輸入）業者	国内製造品・輸入品	
		6. 個人輸入品を用いて実施する臨床研究	医療機関等	医師自身	医師自身による個人輸入品	

は、制度改正により、医療機関が治験を提出すれば、製薬企業等からの治験用薬物等の提供を認める部分

は、制度改正により、医療機関が治験を提出すれば、臨床研究データを承認申請に利用することを認める部分

医師主導の治験の場合は、国内未承認の薬物、および国内市販薬剤を適任外で使用する場合は薬物のどちらもメーカー等からの提供により実施は可能であるが、院内製剤や個人輸入した医薬品等での実施は記載されていない。これは恐らく市販後の安全対策を強化した元売り承認制度への移行を考慮したものと推定される。しかし一方で、試験薬の外部（GMP適合製造業者）への製造委託は可能との解釈（委託製造した会社からの提供と解釈？）もある。なお、医師主導の治験に対しては、企業主導の治験と同様に特定療養費が適用となる見込みである。

承認申請を目的としない臨床研究においては、国内市販薬剤を

適用外で使用する場合の医薬品のメーカーからの提供は、薬事法上は該当しないとの位置づけであり、可能であると解釈できる。ただし、健康保険上の扱いについては不明である。一方、国内未承認薬物をメーカー等から供給を受ける場合が記載されておらず、従来どおり医師による個人輸入か院内製剤等によらなければ実施できないと解釈される。これは、未承認薬が臨床研究と称して承認前に臨床現場で広く使用されることを防止するための処置であろうか。

なお、メーカーからの薬物の提供については平成15年7月から可能となるが、医療機器の提供については、法的に整備されたGCPが施行（平成17年7月までに施行）されてから可能となる。

2) 「医師主導の治験」制度の導入

現行の「医薬品のGCP」（省令GCP）では、メーカーしか治験届や製造・輸入承認の申請をすることができなかった。しかし、不採算等の理由でメーカーにより開発されない薬剤が多いことから、医師主導で治験を行うことにより承認申請できるようにGCPが改訂される（図2）。「医師主導の治験のGCP」は、現行の「企業主導の治験のGCP」（省令GCP）を適応拡大する形で制定され、従来の医薬品の治験と同程度のレベルが要求されることになる。しかし、実施主体が医療機関自身であることから、今後以下の問題をさらに具体的に検討する必要があると思われる：モニタリング・監査の手順、治験審査委員会の審査の充実、補償・賠償の方法、メーカーとの薬物や情報の提供方法や知的財産権に関する取り決め、有害事象報告の取り扱い方法、被験者負担軽減費の有無や特定療養費の取り扱い方法、医療機関におけるモニタリングやコーディネーター業務等実施支援に要する費用の負担のあり方。

なお、厚労省ではこの制度を利用して、10の領域ごとに「大規模治験ネットワーク」を設け、日本で開発が進まない薬剤を医師主導で開発する制度を推進しており、平成15年度から開始する予

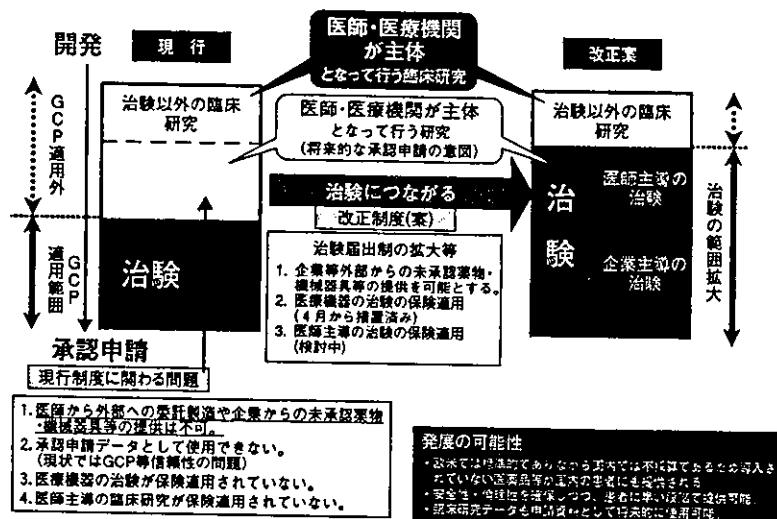


図2 薬事法の改正等により医師主導の治験の制度を導入（厚労省）

定である。具体的な推進は、医師会に事務局を置き、医学会が運営する方向であると聞き及んでいる。

3) 「臨床研究に関する倫理指針」の制定

従来、日本では治験以外の臨床研究に対しては法的規制が存在していなかったが、ようやく「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成13年4月告示）、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成14年4月告示、平成6年告示の指針を更新）、および「疫学研究に関する指針」（平成14年7月告示）が制定され、また臨床研究全般を対象とした「臨床研究に関する倫理指針」が平成14年度中に告示の予定である。「臨床研究に関する倫理指針」は基本的にはヘルシンキ宣言の条項から抜粋あるいはその表現を変えたものである。しかし、「実施研究者は、臨床研究を実施するにあたり臨床研究機関の長の許可を受けなければならない」こと、「臨床研究に伴う補償の有無を含めたその内容を臨床研究計画書に記載しなければならない」こと、「実施研究者等は臨床研究機関の長に対し、すべての重篤な有害事象その他の臨床研究の適正性及び信頼性を確保するための調査に必要な情報を報告し