

クロドーズ法との決定的な違いともいえる。

たしかに、このパラダイムも、伝統的に行われる標準的なヒト初回投与試験（FIM試験）と比較すると、より簡便な非臨床データによりサポート可能であり、かつ早期に薬理学的作用を確認できるという利点がある。その一方で、せっかく、探索的IND試験でよい結果が得られたとしても、用量が制限されることで、最大耐用量（maximum tolerated dose：MTD）を決定できず、また、7日と投与期間にも制限があるため、結局は、開発プログラムを進めていくためには、伝統的な非臨床データの入手が不可欠となり、スクリーニングの対象となる候補化合物数が少ない場合は特にタイムラインの面でどれだけのメリットがあるかという点において不確実性が残る。また、バイオマーカー等を用いた薬理学的作用で十分な用量依存を示すだけの用量が設定できない可能性もあり、これらの薬力学的反応だけでは実際の臨床効果の予測が難しい場合もあろう。探索的IND試験における原理検証（proof of principle）が開発プログラムに対してどのような価値を持つのかの見極めが重要である。このパラダイムでいう“薬理学的”の意味がやや曖昧であることは問題であるが、そもそもターゲットに選択的なバイオマーカーが存在しない場合には、このパラダイムの成立がむずかしい。このパラダイムは、むしろ、成功しない可能性の高い化合物のスクリーニングにおいて、早期のNo Goを得ることを目的とするのであれば、効率的なパラダイムという見方もできる。

3.1 有効性に関連したメカニズム評価のための臨床試験（以下探索的MOA試験）

FDAが3番目の例としてあげる探索的MOA試験の目的は、文字どおり有効性の評価につながる薬理学的メカニズムの探求にある。ガイダンスではMOAとは何かの定義が曖昧であり、また、このパラダイムをサポートする非臨床データのあり方について明確な例を示していない。上記の2例とは異なる方法で毒性試験を組むことにも柔軟であるともいえる。例えば、薬力学的エンドポイントをどう確立するかを決定する戦略に応用可能なパラダイムである。具体的な有効性に関連したメカニズムベースのパラメータとして、受容体の飽和度や、酵素阻害の程度、抗体結合の選択性などを利用可能な例としてあげている。非臨床データに要求されるのは、より高い用量での安全性が示され、効果のみられる曝露量の下限が確認されることである。そのようなデータをもとに、臨床試験での用量を設定することができる。

おわりに

以上のように、それぞれの試験方法がいかなる効用を持つのか、企業が開発戦略を立てるためにはいかなる情報が得られることが有用なのか、について、今後は実証データを積み重ねて検証していくことが望まれる。

探索的IND試験そもその目的は、開発の効率化である。多くの化合物を効率的にスクリーニングし、かつ経済的リソース、時間的リソース、人材的リソースを節約できなければ目的を達成したとはいいがたい。また、早期のGoが、必ずしも全体の開発タイムラインを短縮できないばかりか、かえって概念検証(Proof of Concept)までの時間を費やしてしまい、承認まで要する時間を長くしてしまう可能性も考えないといけない。

探索的な段階での臨床試験の情報については、企業側から積極的には公表されない可能性があるが、今後、こうした方法論を有用なツールとしていくためにも、成功例・失敗例ともに公表され、知識が共有化されていくことが望まれる。

■ 参考文献 ■

- 1) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) : Guidance for Industry, Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies. 12 January 2006
- 2) Lappin G, Garner RC : Big physics, small doses : the use of AMS and PET in human microdosing of development drugs. *Nature Rev Drug Discovery* ; 2, 233-240, 2003
- 3) Lappin G, Garner RC : Current perspectives of ¹⁴C-isotope measurement in biomedical accelerator mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* ; 378, 356-364, 2004
- 4) Aboagye EO, *et al.* : In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics in drug development using positron-emission tomography. *Drug Discovery Today* ; 6, 293-302, 2001
- 5) Bergström M, *et al.* : Positron emission tomography microdosing : a new concept with application in tracer and early clinical drug development. *Eur J Clin Pharmacol* ; 59, 357-366, 2003
- 6) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) : Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Guidance for Industry, M3 Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. July 1997
- 7) Lappin G, *et al.* : Use of microdosing to predict pharmacokinetics at the therapeutic dose : experience with 5 drugs. *Clin Pharmacol Ther.* ; 80(3), 203-215, 2006

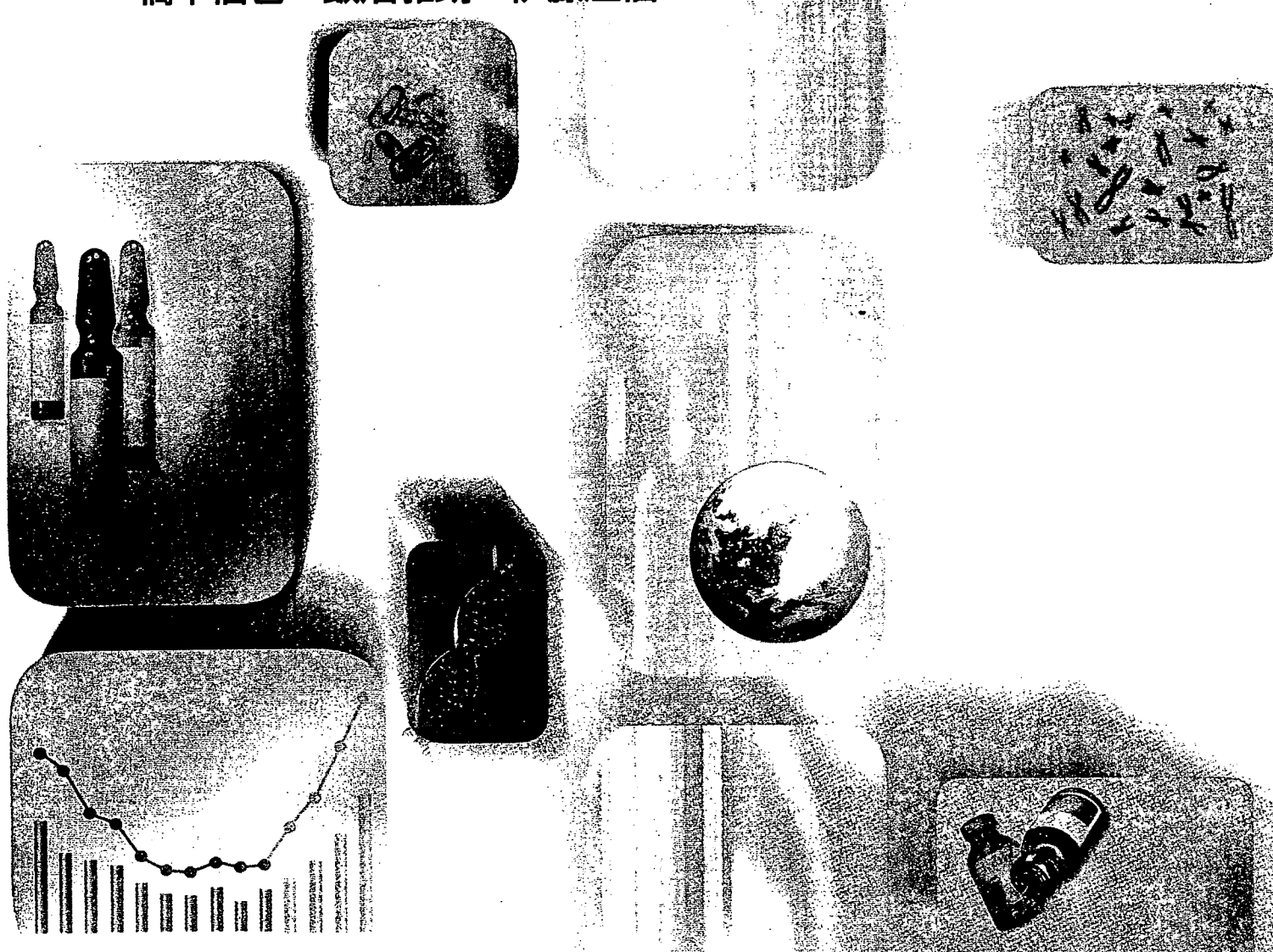
日本医師会 編

臨床試験のABC

監修 高久史磨

編集 岩砂和雄 矢崎義雄 西岡 清

橋本信也 飯沼雅朗 伊藤澄信



日本医師会 発行 / 医学書院 発売

4

治験薬概要書の読み方

大橋京一・小手川 勤

医師は、医師主導治験を含む臨床試験(治験)を計画・実施する前に、まず、その治験の倫理的および科学的妥当性を十分に吟味する必要がある。とくに治験責任医師は、治験依頼者の提示する治験実施計画書(プロトコル)を吟味し、行うに値する研究かどうか、評価方法が妥当かどうか、被験者の安全性が確保される内容かどうか、被験者に過度の負担をかける内容になっていないかどうか、当該医療機関で実施できる内容になっているかどうか、などを十分に検討しなければならない。そのうえで、その治験実施計画書に合意できれば契約する。

治験薬概要書は英語では Investigator's Brochure と呼ばれており、治験担当医師が、治験実施計画書の内容を吟味し、理解、把握できるように重要な情報が記載されなければならない、と医薬品の臨床試験の実施の基準 (Good Clinical Practice ; GCP) に定められている。治験薬概要書をうまく活用して、治験実施計画書を十分に理解することは、治験の倫理性、科学性、信頼性を確保するうえで必須といえる。

本節では、患者を対象とした企業主導治験(第Ⅱ～Ⅲ相試験)を実施する臨床医向けの内容としたが、医師主導治験においても治験薬概要書は必須であり、本節を参照していただきたい。また、第Ⅰ相試験を実施する場合に重要となる非臨床試験については、簡単な記載にとどめている。

治験薬概要書のGCP における位置づけ

GCPには、治験責任医師の要件として、

治験依頼者と合意した治験実施計画書、最新の治験薬概要書、製品情報および治験依頼者が提供するその他の文書に記載されている治験薬の適切な使用法に十分精通していなければならないことが明記されている。また、治験依頼者は、治験責任医師およびその他治験に関与する者が、治験実施計画書の主要項目(投与量、投与回数・間隔、投与方法および被験者の安全性を監視するための手順など)の合理的根拠を理解し、かつそれを遵守するための情報を提供するために、治験薬概要書を作成しなければならない、と規定されている。その内容・構成についてもGCPにて規定されている(表1)。治験薬概要書は情報量が多いため、100ページ以上にも及ぶ場合が多い。本節では、治験責任医師としての責務を果たすうえでのポイントを中心に、治験薬概要書の読み方を述べる。

◆◆◆ 治験薬概要書の読み方 ◆◆◆

■ 序 文

この部分には、治験薬の化学名、すべての活性成分、薬理学上の分類と分類内での位置づけ(たとえば、優れた点)、治験実施の根拠、

表1 治験薬概要書の内容

1. 目次
2. 要約
3. 序文
4. 物理的・化学的および薬剤学的性質ならびに製剤組成
5. 薬理、毒性、薬物動態および薬物代謝
6. 臨床試験成績
7. データの要約および治験責任医師に対するガイダンス

予期される予防的、治療的または診断的適応について記載されており、最後に治験薬を評価するうえで留意すべき全般的事項が記載されている。

この部分でとくに重要なのが、その治験の臨床的意義を理解することであり、治験薬概要書を読むうえで最も重要なポイントともいえる。その治験薬は、臨床上のどのような問題を解決することが期待されているのか、その疾患領域の薬物治療において、どのような貢献が期待できる薬なのか、といったことが当然であるが理解されていなければならぬ。治験薬は、必ずしも治療法のなかった疾患に対する画期的薬物ばかりではない。従来薬で問題となった副作用を減少させる、効果の発現が早くなる、あるいは効果持続時間が長くなる、という特徴を有するものも多い。いずれにしても、患者の薬物治療に貢献できるような、何らかの臨床的な意義があるからこそ治験が行われるのである。もし、そのような臨床的意義がない、あるいは乏しいと感じるようであれば、そもそも治験を受託すべきではない。また、治験責任医師は、医療機関における治験チームのリーダーとして、治験分担医師や治験協力者〔治験コーディネーター (Clinical Research Coordinator ; CRC) など〕に、わかりやすくその治験の臨床的意義を説明できなくてはならない。治験の臨床的な意義が理解できてこそ、チームとして協力し合い、お互いに努力できるのである。また、インフォームド・コンセントの際も、患者にその治験の臨床的意義をわかりやすく説明することは重要である。実際の治験現場では、治療の向上・発展に向けて努力している医師の姿勢・態度や、治験の目的・意義の理解が患者の共感となり、治験参加の同意に大きく影響する。また、治験の目的・意義が理解できなければ、コンプライアンスの確保も困難になる可能性がある。インフォームド・

コンセントは、その治験の目的・意義を医療従事者と患者で共有するためのものでもあることを強調したい。

物理的・化学的および薬剤学的性質 ならびに製剤組成

治験薬の化学式および構造式、物理的・化学的性質およびその薬剤学的性質について記載される。一概にはいえないが、医師にとってなじみのない部分であり、薬剤師にチェックしてもらってもよいと思われる。徐放化などの製剤学的特徴がある場合は、効果持続時間延長など、その治験の臨床的意義と関係するので理解しておくことが勧められる。

薬理、毒性、薬物動態および薬物代謝

この部分は非臨床試験の成績が記載されている。In vitro あるいは in vivo での薬理作用に関する試験、薬物動態試験(動物)、毒性試験の成績が記載される。治験依頼者は、この部分で示される成績をもとに科学的・倫理的妥当性を判断して、治験の正式依頼に先立って厚生労働大臣に治験届を行う。この部分は最初から精読するよりも、治験の臨床的意義や特徴的薬理作用、特別に注意すべき副作用など、他の部分を読んでいて、さらに理解したいときや疑問が生じたときに該当部分を読むと効率的であると思われる。また、毒性について、一般毒性試験、特殊毒性試験の成績が記載される(表2)。この部分も、本誌の読者



表2 毒性試験

一般毒性試験	特殊毒性試験
単回投与試験	生殖試験
反復投与試験	依存性試験
	抗原性試験
	遺伝毒性試験
	がん原性試験
	局所刺激試験

である臨床医の方々にはなじみのない記載と思われるので、まず後述するデータの要約とガイダンスの部分で把握し、疑問が生じた際に該当する部分を参考にするとういと思われる。

なお、国内先行で第I相試験が行われる場合は、その治験薬が初めてヒトに投与されるのであり、非臨床試験のデータをもとにした慎重な検討が必要となることはいうまでもない。

臨床試験成績

当該治験薬概要書作成までに実施された臨床試験から得られたヒトにおける薬物動態、薬力学、用量反応性、安全性、有効性およびその他の薬理学的作用に関する情報と、考察、要約が記載される。この部分は、投与量、投与回数・間隔、投与方法および被験者の安全性を監視するための手順などの合理的根拠を理解するためにとくに重要な部分である。

まず、治験のステップ(第I～III相試験)について十分な理解が必要となる(第3章「医薬品と特殊領域における開発フェーズ」参照)。現在受託しようとしている治験がどのステップに相当するのか、どの位置づけになるのかについて把握したうえで、前相までの臨床試験結果が、これから受託しようとする臨床試験の目的、対象、方法に反映されているかどうかを吟味しながら読む必要がある。

1. 第I相試験(臨床薬理試験)結果

この部分で重要なのは、第1に薬物動態に関するデータである。単回および反復投与時における親化合物や活性代謝物の血中濃度時間曲線、薬物動態パラメータなどが記載・要約される。注意すべきポイントとしては、線形性と蓄積性である。線形性とは、用量と最高血中濃度(C_{max})あるいは血中濃度時間曲線下面積(AUC)との間に直線性があるかどうか、である。線形性が認められない場合は、

投与量を増した場合に、著しい血中濃度の上昇が認められ、毒性が発現する可能性がある。このため、用量設定に特別な注意を払う必要がある。また、反復投与すると徐々に血中濃度が上昇し、ある一定の血中濃度の範囲を推移する定常状態になるが、半減期が長い場合には、蓄積性を生ずることになる。たとえば降圧薬など、反復投与を前提とした薬物であれば、薬物動態が定常状態となった際の線形性や安全性に関するデータが必要となる。

第2は安全性に関するデータについてである。第I相試験の被験者は健常人であり、必ずしも患者における安全性を反映できるわけではないが、どのような有害事象が認められたのか、用量反応関係が認められる有害事象はないかどうか、などについてチェックし、次相以降の治験で注意すべき観察項目についての記載に注意する。

また、次相の用量設定の判断が妥当かどうか注意する。とくに、前期第II相試験に相当する臨床試験を受託する場合は、この第I相試験が参考になる。前期第II相試験を実施する際には、第I相試験の成績をもとに用量・用法が患者の安全性を確保するうえで、妥当なものになっているかどうか慎重に判断する必要がある。少なくとも、第I相試験で検討された用量を超えていないかどうか確認する必要がある。

2. 第II相試験(探索的試験)結果

第II相試験では患者を対象にして目標とする効能および、用法・用量を探索的に検討する。この臨床試験の結果は、次のステップ(検証的試験：第III相試験)での対象患者、試験デザイン、エンドポイントの根拠となる。第III相試験を実施するのであれば、用量の妥当性を、前相すなわち第II相試験までの有効性、安全性、用量反応関係のデータから吟味し、把握しておく必要がある。安全性に関しては、まず用語の定義として有害事象と副

作用の違いを理解したうえでデータをみる必要がある。有害事象とは、治験薬を使用している間に生じた、あらゆる好ましくない事象であり、治験薬との因果関係は問わない。したがって、相手の不注意による交通事故なども含まれてくる。副作用は、治験薬との因果関係が否定できない有害事象である。このため、副作用のなかには、医師によって因果関係が明確に否定されたものは含まれていないが、因果関係の可能性は少ないが否定もできない、といったものが混在している。しかし、安全性に関するデータは、被験者の安全性を確保するうえで、きわめて重要な情報である。プラセボ群との比較で発生頻度に有意差がみられたものはもちろん、有意差がなくても重篤な有害事象については、その詳細をできるだけ把握しておく必要がある。また、その治験薬で生じやすい副作用が明確になっている場合は、その副作用に十分留意した試験デザインになっているかどうかを検討しなければならない(中止基準、副作用に対する対応方法など)。

3. 第Ⅲ相試験(検証的試験)結果

第Ⅲ相試験を受託する場合、通常は前相である第Ⅱ相試験までの成績が記載されるが、適応症拡大の検証的試験(第Ⅲ相試験)などの場合、他疾患を対象とした第Ⅲ相試験のデータが記載される。疾患(適応症)が異なる場合、有効性に関しては、エンドポイントが異なるため参考にならない。しかし、安全性に関しては、第Ⅲ相試験では多数の被験者を対象とするため、頻度の少ない副作用も検出されている可能性が高くなる。安全性に関するデータについては十分な把握が必要になる。

4. 海外の臨床試験

いわゆるブリッジング試験の増加に伴い海外の臨床試験データをみる機会が増えてきている。その際に、民族差を考慮しながらデー

タをみる必要がある。民族差を解釈する場合は、薬物代謝酵素の遺伝的民族差など内的要因も考える必要があるが、外的要因も無視できない。たとえば、対象とする疾患が日本と同一のものかどうか注意を要する。病名が同じであっても、国によって診断基準が異なる場合がある。また、医療習慣の違いから、患者背景としての併用薬が異なっている場合もある。またわが国でなじみのない症状評価スコアなどのエンドポイントを用いている場合はデータを理解しにくい。しかも、そのスコアをわが国でも用いるというのであれば、標準化のためのトレーニングが必須となる。一般に欧米と比較して、わが国における用量は少ない場合が多い。主に体格の大きさや、場合によっては薬物代謝の民族差を考慮していると思われるが、単純にわが国の臨床データと比較しにくい要因の一つといえる。

データの要約および治験責任医師に対するガイダンス

GCPでは、この項目は、非臨床および臨床データを総合的に考察した結果を記述し、可能な場合には治験薬について多角的に検討して得られた種々の情報を要約して示すことと定められている。これによって、治験責任医師は、これまで得られたデータについて最も効果的に理解することができ、かつ今後行われる治験に対するデータの意義を評価することができるように記述されている。

この項目の記載のされ方は、さまざまであるが、GCPに規定されているとおり、一般に得られているデータについて最も効果的かつ迅速に理解するうえで役に立つ。筆者は、治験薬全般を理解するうえで、最初にこの部分を読む。これによって全体像が把握できていると、他の部分を読むときに情報を有機的にリンクさせながら読むことができるからである。ただし、依頼者による要約と考察であ



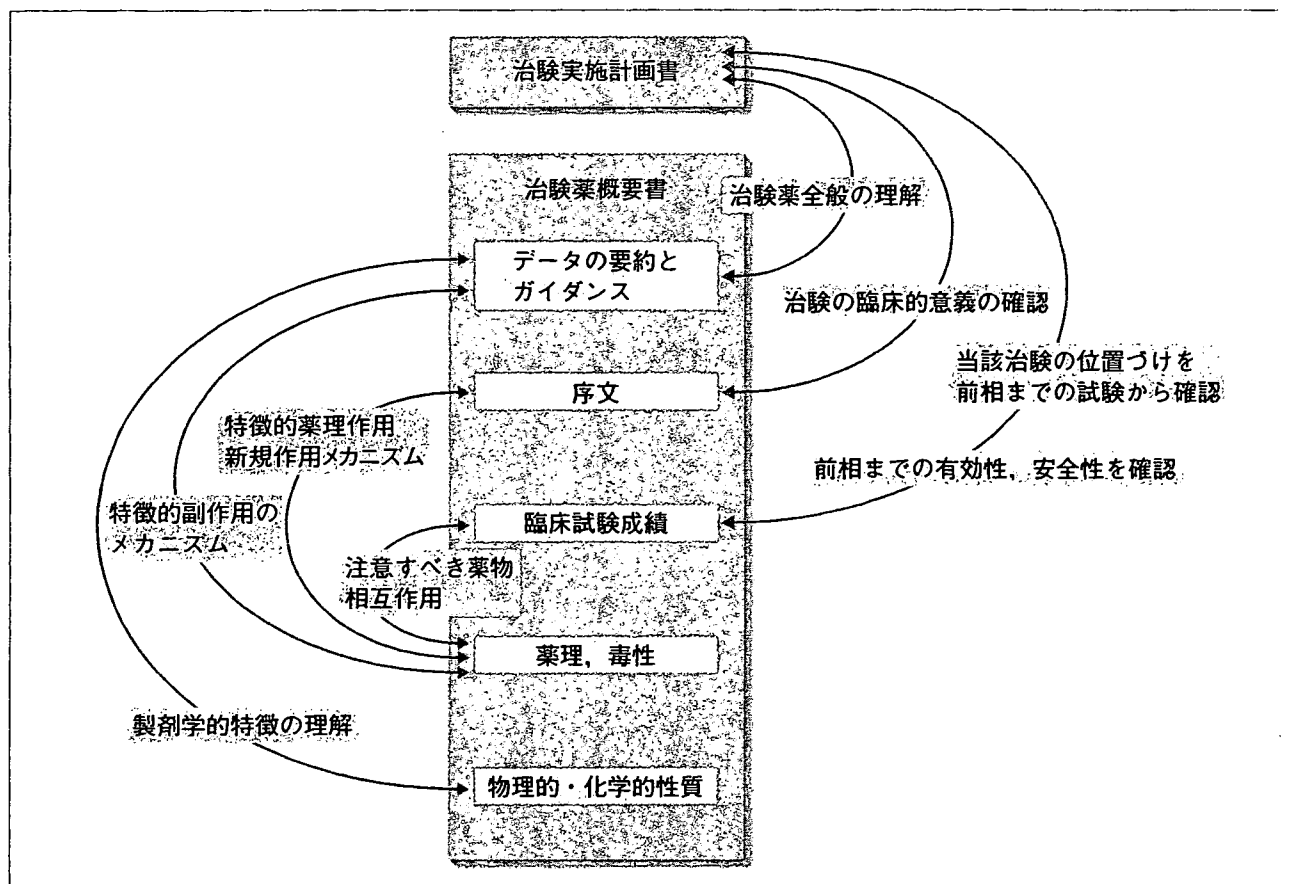


図1 治験薬概要書の読み方の例

ることを考慮し、そのままのみにするのではなく、批判的な吟味を行いながら治験薬の理解に努めるようにしたい。

図1は、治験薬概要書を読む際の一例である。初めから治験薬概要書すべてを精読しようとするのではなく、治験実施計画書を読みながら、該当部分の理解を深め疑問を解決するような読み方が勧められる。たとえば、臨床的妥当性については序文の開発の経緯、新規化合物であれば特徴的薬理作用(作用メカニズム)に関する *in vitro* 試験や動物実験を読み、発生しやすい副作用については発現メカニズムに関する *in vitro* 試験や動物実験とこ

れまでの臨床試験における安全性データを読む。薬物相互作用についてであれば、*in vitro* の薬物代謝実験やヒトにおける薬物相互作用試験を参考に治験実施計画書を読みながら、該当する治験薬概要書の項目に戻り、理解を深め、最終的に治験実施計画書を十分に把握できるようにしたい。

治験責任医師が治験実施計画書を十分に理解することは、治験チーム全体の理解や協力体制のみならず、被験者へのインフォームド・コンセントにも大きく影響する。治験薬概要書を有効に活用して治験実施計画書を十分に理解し、適正に治験を実施することは治験責任医師の責務である。

知っておきたい性差の知識

女性を被験者とする臨床試験の課題

大橋 京一

OHASHI Kyoichi

大分大学医学部臨床薬理学教授

はじめに

臨床試験は大きく臨床研究のなかの一角を占めており、実施計画書に基づいて倫理的、科学的、信頼性を担保して前向きに実施される臨床研究である。従来、臨床試験の被験者として女性をできるだけ避ける傾向があった。これは女性の薬物動態が男性と異なる場合があることや、臨床試験中の妊娠による胎児への影響を危惧してであった。しかし、女性に対する薬の情報を十分に得るために臨床試験の必要性が高まり、1993年に米国FDAより臨床試験の被験者として特別な理由がないかぎり制限を設けるべきでないとするガイダンスが出された¹⁾。最近では、臨床第I相試験にも女性被験者が含まれるようになってきた。

本稿では、臨床試験の意義ならびに、女性を被験者として組み入れる際に重要となる非臨床試験における生殖発生毒性試験などの検討項目について述べる。

臨床試験の意義

医薬品の開発、合理的な薬物治療の確立のためには、ヒトを対象とした臨床試験の実施が不可欠になってくる。非臨床試験で得られる結果は極め

て重要であるが、実験動物とヒトの間には大きな種差が存在しており、あくまで臨床における薬物治療に際しての仮説を提供しているにすぎず、そのままヒトに外挿することはできない。最終的にヒトにおける有効性、安全性を評価するうえで、臨床試験を避けて通ることはできないのである。

臨床試験は有効性、安全性を含めた臨床評価を目的として、ヒトを対象として意図的に企画される科学研究である。このうち新しい医薬品、用法用量を厚生労働省に承認申請するために行う臨床試験を治験と称している。治験を臨床試験と区別するべきではないが、わが国では法的整備が治験を中心として進められてきた経緯があり、治験が独特の領域であると混乱している人が依然として存在している。治験の目的は医薬品としての承認取得であるが、常にその先の目的として、疾患または症候に対する医薬品候補薬の治療的ないし予防的効果、さらにその使用に際しての危険性や有害作用について検討し、臨床における有用性の評価に重要な情報を提供するものであることを念頭に置いておく必要がある。

いずれにしても、臨床試験（治験）はヒトを対象とするからには、倫理的な配慮が必須であるし、科学的かつ信頼性に富んだ臨床試験を実施し、その結果は国際的な批判に耐えられるものでなければならない。臨床試験に参加した被験者のためにも、決して無駄な試験にしてはならないのである。

治験の倫理性

治験（臨床試験）は倫理的側面と科学的側面の調和のうえで遂行されるべきであるが、臨床試験の対象は善意の健常人や病に苦しんでいる患者であり、常に倫理的配慮が優先されなければならない。第二次世界大戦時のナチスの非人道的試験を代表とする過去のヒト試験が、倫理的に極めて問題があったことは歴史上結論が出ている。その反省の上に立って、ヒトを対象とした医学研究の倫理的原則の確立が行われてきた。

ナチスの非人道的人体実験を裁いたニュルンベルク裁判のなかで、人体実験についての厳しい倫理性が示され、これが10項目からなる「ニュルンベルク綱領」としてまとめられた。その後、世界医師会は1964年にニュルンベルク綱領を手本として、「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」を発表した。これがいわゆる「ヘルシンキ宣言」で、東京における改訂を含めて今までに6回の改訂が行われている。また世界保健機関（WHO）も1993年に、国際医科学術評議会（CIOMS）と共同で「被害者に対する生物医学研究についての国際的倫理指針」を作成した。これは2002年に改訂されており、特に発展途上国における被験者に対する倫理的諸原則を示している。

○ヘルシンキ宣言

前述のなかでも特に、ヘルシンキ宣言は現在、世界中の医学研究における倫理的原則として認められている。また、わが国の薬事法に含まれるGCP（医薬品の臨床試験の実施の基準）の倫理的基盤になっている。

世界医師会が1964年の第18回総会で採択したヘルシンキ宣言は、1975年の東京における第29回総会において、インフォームドコンセントの詳細な

指針を盛り込んで修正された。その後、1983年にはベニス、1989年に香港、1996年にサマーセットウェスト（南アフリカ共和国）、2000年にエジンバラで改訂され現在に至っている²⁾。

ヘルシンキ宣言の序文には、「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」と記されている。つまり、予防、診断、治療の向上のためには、臨床試験を避けて通ることはできないことが明記されている。臨床試験は、人格をもった社会的存在である「まるごとの生きたヒト」を対象とするのであり、人間に対する尊敬を深め、健康および権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。序文のなかには、「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および社会的利益よりも優先されなければならない」ことも明記されている。

ヘルシンキ宣言では、臨床試験の必須の要件として、①適正な研究計画書の作成、②研究者やスポンサーから独立した倫理審査委員会による研究計画書の審査、③臨床的に適正な被験者への責任・監督体制、④被験者の自由意志によるインフォームドコンセントを文書で得ること——があげられている。

臨床試験における女性被験者

従来の臨床試験、少なくとも臨床第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験において、女性は被験者として通常組み入れられず、男性のみを対象として行われていた。確かに、薬物動態が女性と男性で異なる薬や、月経周期により薬物動態が異なる薬が存在する³⁾。また、麻酔薬の覚醒時間や鎮痛薬の薬効なども性差を認める⁴⁾。女性における薬物の有効性や安全性は、女性でなければ評価できない。

1990年代にAIDSの治療薬の開発が男性中心で行われ、女性が新しい治験中の薬の恩恵を受けないことに対する批判が高まった。これが背景となり、1993年にFDAはガイダンスを出し、臨床試験の被験者として特別な理由がないかぎり、性別を含め制限を設けるべきでないとした。その後、わが国においても徐々に女性が臨床試験の被験者に加わるようになってきているが、この3年間に女性を被験者とした第I相試験は約1%とまだまだ少数である。

特に、妊娠可能な女性を被験者として組み入れることは、臨床試験担当医師として大きな対応を迫られることは間違いない。担当医師としては、非臨床試験における生殖発生毒性試験結果は必ず目を通さなければならない。臨床第I相試験や早期第II相試験では、当然のことながら十分な説明と理解のうえで同意を取得し、厳密な避妊を求められることになる。米国では一般に経口避妊薬の使用が認められているが、わが国では認められていない場合が多いので、今後の課題である。

非臨床試験における生殖発生毒性試験

新しい医薬品の開発は日米欧がそのほとんどを占めており、この三極は世界に向けて安全で有効な新薬を送り出す責任ある立場にある。この三極で、より科学性が高く倫理性が豊かな治験を国際的に共通の基盤で行うことにより、良い薬を無駄なく速やかに世界に供給できるように、ICH (International Conference on Harmonization) が1991年より開かれてきた。

このなかで、「医薬品の臨床試験実施のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラ

イン (ICH-M3)」が定められている。妊娠可能な女性の臨床試験参加のためには生殖発生毒性試験が必ず行われなければならないが、この生殖発生毒性試験は受胎能および着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、出生前および出生後の発生ならびに母体機能を含んでいる。もしこれらに問題があれば、問題のある時期がどこに相当するのかが重要である。催奇形性を生じる可能性があれば、臨床試験はほとんど行われまいであろう。このように、非臨床試験はヒトを対象とした臨床試験に大きな情報を提供している。

おわりに

女性特有の疾患を含め、生活習慣病の治療における女性の薬効評価の重要性が高まっている。女性のエビデンスの確立は、科学的で質の高い臨床試験からのみ得られる。近年、女性が臨床試験の被験者となるプロトコールが徐々に増加してきた。特に、臨床第I相試験や第II相試験においても増えてきており、女性が被験者になるには、非臨床試験の生殖発生毒性試験は重要な情報である。

引用文献

- 1) U.S. Food and Drug Administration : Women in Clinical Trials (www.fda.gov/womens/trials.html)
- 2) ヘルシンキ宣言, 日本医師会ホームページ (www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html)
- 3) 加藤隆一 : 女性および妊娠時における薬物動態. 臨床薬物動態学 3 版, 南江堂, pp245-261, 2003
- 4) Meibohm B, Beierle I, Derendorf H : How important are gender differences in pharmacokinetics? Clin Pharmacokinet, 41 : 329-342, 2002

「臨床薬理」掲載予定
国際共同治験—グローバル早期臨床試験の推進—

大分大学医学部臨床薬理学
大橋 京一

はじめに

昨年、日本製薬工業協会が発表した我が国の国際共同治験実施数は衝撃的であった。2006年に国際共同治験413件が実施され、これらに組み込まれている国は合計87カ国であった。このうち日本が参加した国際共同治験は、わずか6件にすぎなかったのである。この、国際共同治験実施件数は欧米と比較してはもちろんのこと、アジア諸国の韓国、台湾、中国よりもはるかに少ないのが現状である。これでは、我が国は医薬品開発の国際化の波に乗り遅れ、「治験の孤児」と呼ぶべき状況に陥りかけているといっても過言ではない。医薬品開発の後退は国の科学技術水準を下落させることにつながる。平成19年度より厚生労働省・文部科学省は新治験活性化5カ年計画を打ち出しており、この重要項目の中に、国際共同治験の推進が述べられており、国際共同治験に関する基本的考え方を打ち出している¹⁾。しかしながら、欧米では国際共同治験は当たり前のことであり、むしろ我が国が積極的に参加できるようにするために、現在ある障壁を取り除く必要がある。このため、近年国際共同治験に関連した数多くのセミナーが実施されており、昨年の第28回日本臨床薬理学会年会においても取り上げられていたのは記憶に新しいことである。臨床薬理学は臨床研究・臨床試験に大きく関与する領域であるが、特に早期臨床試験は臨床薬理学の専門領域であろう。従来、国際共同治験とは第Ⅲ相の後期臨床試験が主体であったが、今後はグローバル早期臨床試験への参画が求められてくるであろう。本稿ではグローバル早期臨床試験を中心に述べたい。

臨床研究の充実

我が国は基礎医学領域において多くの業績が挙げているが、臨床研究となると欧米との間に大きな格差を生じているばかりか、近隣のアジア諸国にも追い越されかねない状況になってきている。この原因として、我が国の医学教育にその一因があることが指摘されている²⁾。明治以来、日本の医学教育は基礎研究重視の姿勢であり、臨床研究は単にその応用であると軽視されてきた経緯がある。これが端的に表れているのが医学部教官の業績であり、治験を含む臨床試験の実績が評価されていない大学が数多くある。このため臨床系の教官でも比較的短時間に結果が得られる基礎研究に走り、臨床研究を軽視する傾向がある。

臨床薬理学は臨床研究・臨床試験に大きく関わる学問領域であるが、我が国の医学部において臨床薬理学講座を有している大学は僅かに18%（14校）にとどまっているのが現状である。一方、英国では臨床薬理学はヘルスケア分野と学問専門分野で認められており、臨床薬理学講座あるいは部門を有しなければ、完全な医学校とは認められないとまで述べられている³⁾。我が国の医学教育の改善・充実について文部科学省は「医学教育の改善・充実に関する調査研究協力者会議」を開き、検討を重ねてきた。昨年3月に最終報告書が出され、臨床研究の推進、臨床研究についての学部教育の活性化が述べられている。今後、臨床薬理学講座の増加が、臨床研究・臨床試験の活性化には必須であることは疑いのないことである。

早期臨床試験の重要性

医薬品開発において早期臨床試験の段階で多くの候補化合物が開発中止になることは知られている。医薬品開発の効率化のためにできるだけ早い時期に薬物動態のプロファイル、臨床薬理遺伝学的情報、薬物相互作用の評価、薬理学的機序の検証、薬力学的評価などを検討するため探索的早期臨床試験を実施することの意義が議論されてきた。また、できるだけ少ない用量での薬物動態試験が行えるように、薬物濃度測定のために超高感度アッセイ法やバイオマーカー情報の蓄積が進められている。

2003年に欧州医薬品庁（EMA）はマイクロドーズ試験のポジションペーパーを発表し、微量用量（100 μ g以下）でのヒト試験の可能性が提案された⁴⁾。米国では未承認薬を用いた臨床研究を開始する際に、FDAに対して、臨床試験許可申請（Investigational New Drug Application：IND）が必要である。2006年1月、FDAは、探索的な目的で未承認薬を用いた臨床試験を迅速に開始するための新たなガイダンス（Exploratory IND Studies：e-IND試験ガイダンス）を公表し、従来の第I相ヒト初回投与試験（First-in-man）よりも早い時期の投与を可能とする非臨床試験データのあり方を提示した⁵⁾。これを受ける形でEMAも早期第I相試験を可能にするコンセプトペーパーを2006年に発表した⁶⁾。このように欧米の規制当局は早期臨床試験を重要視して動いてきた。これらの動きに呼応し、ICH-M3（医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン）においても必要とされる非臨床試験についての見直しが進められてきた。ICH-M3の見直しに伴い、我が国でマイクロドーズ試験ガイダンス案が発表された。これにより、探索的早期臨床試験の実施に向けた第一歩が踏み出されることになったが、果たして欧米と同じ歩みをとれるのであろうか。20世紀後半の医学の発展は、分子生物学の飛躍的な進歩にくわえて、さまざま

まな工学テクノロジーが医学と融合した結果である。特に近年では、疾患の発症や進展のメカニズムをより分子レベルで探求可能となってきたおり、それにもない新しい創薬ターゲットが誕生している。その中で、早期臨床開発での概念検証 (Proof of Concept) から一気に第Ⅲ相での検証試験に進むという強行ともいえる開発手法が、特にグローバル医薬品開発の主流となってきた。

医薬品開発の早期の段階では、候補化合物が果たして医薬品として開発ルートに乗せられるのか不確定な部分が多い。マイクロドーズ試験や e-IND 試験は従来の第Ⅰ相試験より早期に健常人を対象とし、主に薬物動態学的視点でふるいかけようとするものであるが、さらに FDA では Proof of Concept (POC) 試験の概念を発表し、患者対象に Question-based の早期臨床試験を推奨し、医薬品開発の方向性をできるだけ早く決定する方策を打ち出している。我が国の医薬品開発の流れを見てみると、探索的臨床試験、POC 試験などの医薬品開発の方向性を決定する早期臨床試験の段階が抜け落ちており、欧米で既に方向性が決まった候補化合物の臨床試験を単に承認申請のために相を重ねてゆくようにみえる。我が国で発見された画期的な候補化合物であっても、欧米で早期臨床試験が実施され、開発の方向性が固まった段階で国内の開発が開始されるのが現状となっている。これではいくら国際共同治験を推進し、Drug-lag を短縮しようとしても無理である。真の早期臨床試験が実施できる体制整備を進めない限り日本は新薬開発の国際化の波に乗り遅れ、「治験の孤児」と呼ぶべき状況に陥ってしまう。

ブリッジング試験から国際共同治験へ

我が国の医薬品の承認時期は、欧米で承認されてから約 4 年の Drug-lag がある。この原因としていくつか指摘されているが、第Ⅰ相試験を含めたグローバル早期臨床試験が我が国で行われていないことも大きな理由である。現在、医薬品の効率のよい開発のためには国際的な協力が不可欠になっている。新規医薬品の承認審査における海外データの使用は ICH により、海外で得られたデータを医薬品製造承認申請時に使用できるようになったことから始まったものである。時間とコストを要する日本で試験を行うより、海外データを用いた方が効率的であれば、日本での臨床試験が減少するのは当然である。海外データを日本のデータの不足している部分に外挿する手法はブリッジングと呼ばれ、かなりの医薬品がこの手法を利用し承認を受けている。しかし、その一方で後ろ向きにデータを用いるブリッジング手法の限界も次第に明らかになってきており、最近では開発当初から、海外データの使用を前提とした前向きのブリッジング、とくに国際共同試験が注目され、欧米のみでなくアジアにおいても盛んに行われるようになってきた。特に、韓国、中国、台湾、シンガポールなどは

ICH-GCP をいち早く承認して、国内のインフラ整備に国を挙げて取り組んできた⁷⁾。

早期臨床試験実施体制の整備

韓国は 2004 年から国を挙げて 9 カ所の大学病院や総合病院にグローバル臨床試験を実施できる臨床試験センター (Clinical Trial Center : CTC) を整備している⁸⁾。韓国のこれらの CTC を見学した人は一様に素晴らしい施設に驚いている。この CTC を核とした臨床試験実施体制の整備により、徐々に国際共同治験が増え始め、最近ではほぼ半数の臨床試験を国際共同治験が占めるようになってきている。一方、我が国では、ほとんどの医療機関に治験管理部門が設置されているが、治験の事務管理業務とコーディネーター業務が主たるものであり、臨床試験実施の専用施設を有している医療機関は極めて稀であるのが現状である。

グローバル早期臨床試験を促進するためには、我が国において第 I 相ヒト初回投与試験が行える体制整備が求められる。2006 年に英国でおきた TGN1412 事件は、我々に救命救急体制を有する医療機関での実施の重要性を認識させた⁹⁾。我が国は欧米と共に医薬品のシーズを開発できる能力を有しているが、臨床開発はほとんど欧米で行われてきている。自国で早期臨床試験を行えない国は科学面で衰退の道をたどってゆくことは目に見えている。これに歯止めをかけるためには韓国と同様にアカデミアにおける CTC を早急に整備・充実すべきである。熊谷らが指摘しているように、CTC の役割は単に早期臨床試験の実施だけではない¹⁰⁾。CTC を中心として臨床研究・治験全体の質の向上、担当する医師、研究者の意識、スキルの向上が期待できるであろう。臨床研究を行うことにより優秀な研究者の育成が期待できるのである。

おわりに

これまで医薬品の世界同時開発は欧米中心で進められてきた。このため、アジア人における適正な投与量の検討はほとんど実施されず、ともすると過量投与にさらされがちであった。しかし、アジアの経済発展により、アジア人を対象とした臨床試験が注目されつつある。韓国、中国、台湾、シンガポールなどは国策として、臨床試験実施体制の整備に乗り出している。今後、アジア人を対象としたエビデンスの収集が不可欠になりつつある現状で、できるだけ速やかに我が国も対応が求められつつある。この様な状況下で昨年、グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク (J-CLIPNET) が設立された。今年、韓国のネットワークと協力関係が築かれ、アジア人におけるエビデンス構築に共同歩調を歩むことが可能になった。これは反面、韓国と常に比較される

立場についたことになる。グローバル早期臨床試験を我が国で推進するためには CTC の整備・充実が必須であり、国として早急に取り組む必要がある。

参考文献

- 1) 厚生労働省医薬食品審査管理課長：国際共同治験に関する基本的考え方について。薬食審査発第 0928010 号、2007
- 2) 川上浩司、臨床研究と医学教育、*Human Science* 19: 18-22, 2008
- 3) ローレンス臨床薬理学、大橋京一、小林真一、橋本敬太郎監訳、西村書店、2006
- 4) EMEA/CPMP: Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. EMEA/CPMP/SWP/2599/02/Rev 1. 2004
- 5) FDA: Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers, Exploratory IND Studies. FDA/CDER, 2006
- 6) EMEA/CPMP: Concept paper on the development of a CHMP guidance on the non-clinical requirements to support early phase I clinical trials with pharmaceutical compounds. Doc.Ref.EMEA/CHMP/SWP/91850/2006, 2006
- 7) 山本実：アジアにおける臨床試験の現状と将来。臨床評価 33: 371-385, 2006
- 8) Park MS: Global clinical trials in Korea. 臨床評価 35: 259-261, 2007
- 9) Suntharalingam G, et al.: Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Eng J Med* 355: 1018-1028, 2006
- 10) 熊谷雄治、大橋京一、高田寛治：アカデミアにおける Clinical Research/Trial Center はどうあるべきか；将来への提言。臨床薬理 38: 77-80, 2007

3. 試験審査委員会／倫理委員会の役割

内田 英二*

1. はじめに

医学の進歩は多くの臨床研究によってもたらされてきた。臨床研究の実施には、研究者と対象者(被験者)が存在する。研究者は自らの仮説を検証(あるいは仮説を探索)するために臨床研究を企画・実施するが、被験者の協力なしに実施することはできない。洋の東西を問わず、科学的知見の重要性や利益相反の影響により、被験者を道具として扱った臨床研究が歴史的に数多く存在する。試験審査委員会(IRB, Institutional Review Board)／倫理委員会(IEC, Independent Ethics Committee)は、臨床研究に参加する被験者の人権・安全・福祉を保護することを責務とする委員会である。

2. 歴史

臨床研究の倫理性が世界的に問題となったのは第二次世界大戦以後のことであり、決して古いことではない。ニュルンベルグでのナチスドイツによる人体実験を裁いた医師裁判(Doctors' Trial)を通して、1947年にニュルンベルグ綱領が出された。ニュルンベルグ綱領は、自由意思、インフォームドコンセント、不利益を被ることなく研究から離脱する権利、を基本要素とした宣言で、ヘルシンキ宣言などの倫理綱領の基礎となったものである。ヘルシンキ宣言は、1964年に世界医師会で採択されたヒトを対象とする研究についての倫理基準を定めたものであるが、ニュルンベルグ綱領の基本要素に加え、研究対象者の福利の優先を謳っている(後述)。これら、倫理綱領が出されたにも拘わらず、現実にはインフォームドコンセントを欠いた研究、被験者のリスクの増加を伴う研究が実施され続けた。そのため、米国は1974年に国家研究法(National Research Act)を制定し、ヒトを対象とした研究を規制するIRBシステムを確立した。欧州

連合(EU)では、2001年にEU臨床試験指示書(EU Clinical Trial Directive)を発令し2004年完全試行したが、ヒトを対象としたすべての臨床研究をカバーするものとなった。日本では1997年にICH-GCPが厚生労働省令第28号として出されたが、治験および市販後臨床試験(製造販売後臨床試験)をカバーするにとどまった。臨床研究において、被験者の人権・安全・福祉の保護を責務とする委員会が、米国ではIRB、EUではIECであるのに対し、日本ではIRBとIECが乱立している現状はこれら歴史的背景に依存する。

臨床研究の実施には科学性と倫理性が必須であるが、GCPはこれらに加えデータの信頼性を要求している。現状をみると、あまりにも信頼性を偏重するために倫理性を確保する観点が欠如しているように思える。New England Journal of Medicineに「新しい植民地主義か? —インドで臨床試験を実施して(2005; 352: 1633-6)」が掲載されている。第三世界での臨床試験実施の問題点が読みとれる。

臨床研究における倫理性の確保は、現在および将来も直面する大きな課題である。

3. 4つの医学倫理基本原則

Gillonは下記の医学倫理学の原則を提案した¹⁾。医学倫理学とは、患者の健康および自律性を促進する目的で哲学的知識を医師—患者関係に適用するものである。

- ① 自律原則 (autonomy)
- ② 善行原則 (beneficence)
- ③ 無危害原則 (non-maleficence)
- ④ 正義原則 (justice)

自律原則は、個人の尊重と個人の自己決定権を尊重するものである。善行原則は、研究対象者のリスクを

Key words : IRB, IEC, Declaration of Helsinki, medical ethics

* 昭和大学医学部第二薬理学教室／昭和大学病院臨床試験支援センター 〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8

最小限にし得られる可能性のある利益(ベネフィット)を最大のものにすることによって、対象者を保護するものである。無危害原則は、研究に参加することによって生じる危害を最小にすることによって対象者を保護するものであり、健康ボランティアのように研究から利益が得られない場合に適用される。正義原則は、研究の利益と負担の分配における公平さと関連する。

1) 倫理基本原則から導かれる条件

上記の4つの倫理基本原則から、臨床研究を行ううえで考慮すべきいくつかの条件が導き出される^{2,3)}。

a. 自律原則

- ① 自由意思による同意に基づく研究への参加
- ② インフォームドコンセントに基づく研究への参加
- ③ プライバシーおよび秘密が保護されること
- ④ 不利益な条件なしに研究の参加を取り止める権利

b. 善行原則

- ① 研究のリスクが、個人または社会に対する潜在的なベネフィットによって正当化できること
- ② 研究がリスクを最小限にし、潜在的なベネフィットを最大にするようにデザインされていること
- ③ 利益相反が適切に扱われていること

c. 無危害原則

研究からベネフィットが期待できない対象者(健康人など)に対して、研究がリスクを最小化するようにデザインされていること

d. 正義原則

- ① 弱者を便宜的な理由で研究対象者として設定していないこと
- ② 研究参加によりベネフィットを得る可能性のある者を系統的に排除していないこと

これら条件に関して、さらに詳細を知りたい方は文献3を参照してもらいたい。

4. ヘルシンキ宣言の基本原則

ヘルシンキ宣言は、ヒトを対象とした医学研究を実施する際に、医師を含めたすべての関係者が遵守すべき倫理指針である。世界医師会が1964年にヘルシンキ総会で採択したためにこの名前と呼ばれている。その後、2000年のエジンバラ改訂を含め5回改訂されている。2002年には第29項(プラセボ使用)、2004年には第30項(研究終了後のアクセス)に関する注

釈が加えられている⁴⁾。ヘルシンキ宣言の基本原則として下記が挙げられる:

- ① 被験者の福利の優先
- ② 本人の自発的・自由意思による参加
- ③ インフォームドコンセント
- ④ 独立した審査委員会による審査、監視
- ⑤ 研究の科学性(動物実験等に基づく)
- ⑥ 研究結果の公開
- ⑦ 研究者の責務

ヘルシンキ宣言は国際的な倫理原則として、ICH-GCP、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」、各種医学研究のガイドライン中に遵守が謳われている。全32項から成るが、これを知らずして臨床研究に関わってはならない。

5. 生命医学研究のための国際倫理指針⁵⁾

国際医科学評議会(CIOMS, the Council for International Organizations of Medical Sciences)が世界保健機関(WHO, the World Health Organization)と共同で作成したため、俗にCIOMS(シオムス)ガイドラインとも呼ばれる。

CIOMSガイドラインは、ヘルシンキ宣言に謳われている倫理原則をヒトを対象とした臨床研究に効率的に適用するために、CIOMSがWHOと共同して作成しているガイドラインである。最初のガイドラインは、1982年に作成された。その後、HIV/AIDSの治療薬の開発、バイオテクノロジー医薬品の開発、社会的弱者を対象とした臨床試験、富める国・富まない国での臨床試験の問題、など新しい倫理問題に対応するために、1993年に改訂された。さらに、プラセボコントロールの問題、効果が確認されていない対照薬を用いた臨床試験の問題、HIV/AIDSワクチン、外国スポンサー・外国研究者による開発途上国での臨床試験の問題、などが提起された。とくに、開発途上国での臨床試験は、先進国による搾取にあたるのではないかという問題および臨床試験終了後の新治療へのアクセス権や医療サービスの提供問題を引き起こした。これらは、未だに完全には解決された問題ではないが、多くの議論を経て2002年に第3回の改訂がなされた。

CIOMSガイドラインは、21のガイドラインから成っている。個々のガイドラインには、数ページの注釈が付記されているため、ガイドラインを具体的に理解するのに役立つ。ヘルシンキ宣言の重要項目は、ほとんど網羅されていると考えてよい。いくつかのガイドライン(GL)を下記に例示する(訳は筆者によ

る) :

- ① 外国スポンサーによる臨床試験 (GL3)
- ② 研究参加への誘導 (GL7)
- ③ 資源の限られた集団や地域での研究 (GL10)
- ④ 社会的弱者を対象とした臨床試験 (GL13)
- ⑤ 小児を対象とした臨床試験 (GL14)
- ⑥ 女性を被験者とする (GL16)
- ⑦ 妊婦を被験者とする (GL17)
- ⑧ 健康被害に対する処置と補償を受ける権利 (GL19)
- ⑨ 外国スポンサーが医療サービスを提供する倫理的義務 (GL21)

CIOMS ガイドラインは、一部の内容に関する賛否はともかくとして、ヘルシンキ宣言の精神をより深く理解するためにも一読すべきガイドラインである。

6. 臨床試験が倫理的であるための必要条件

米国 NIH (National Institute of Health) の臨床生命倫理部 (Department of Clinical Bioethics) の Ezekiel J Emanuel は、臨床試験が倫理的であるための 8 つの必要条件を提示している。昨年、長崎大学熱帯医学研究所で開催された医学研究の倫理のための国際研修コース⁶⁾の講義資料から紹介する (訳は筆者による)。

- ① 共同作業 (collaborative work)
- ② 社会的価値 (social value)
- ③ 科学的妥当性 (scientific validity)
- ④ 公平な被験者選択 (fair subject selection)
- ⑤ 望ましいリスク-ベネフィット (favorable risk-benefit ratio)
- ⑥ 独立した審査 (independent review)
- ⑦ インフォームドコンセント (informed consent)
- ⑧ 被験者の尊重 (respect for human subjects)

Emanuel は、臨床試験が倫理的であるためには上記 8 つの条件をすべて満たすことが必要であると述べている。しかしながら、これら 8 つを満たそうとすると現実的に衝突 (conflict) が発生するため、各条件間の“バランス”、“重みづけ”、“明記”等が必要になると述べている。何が“倫理的”で何が“倫理的でない”かという判断は、時に極めて難しいことであるが、重要なことは、「行われようとしていることを明らかにする」ことと「その理由を提示する」ことである。また、これら 8 つ以外のアプローチの方法も存在する。

Emanuel の講義から下記の事例を提示する (筆者

改変)。各自で考えていただきたい。

事例：第Ⅲ相のランダム化比較試験である。自発的同意を与えることができない EU さんを、癌の発生予防のための 2 つのホルモン療法を比較する試験に組み入れることは倫理的であるか？

回答者 1：インフォームドコンセントを強調する立場から
EU さんは自ら同意することができない。この試験には他に多くの参加者がいる。EU さんはこの試験に必要ではない。同意できるヒトを組み入れるべきだ。

回答者 2：リスク・ベネフィットおよび社会的価値を強調する立場から
インフォームドコンセントは必ずしも絶対条件ではない。リスクは低くベネフィットはある。EU さんは試験に参加しても通常の医療を受けるときと同様の状態を保つことができ、科学的知見を得ることに貢献できる。自発的同意を与えることができないヒトを不当に扱うべきでなく、試験に参加させるべきである。

回答者 3：公平な被験者選択を強調する立場から
この試験への EU さんのアクセス権を否定することは不当である。EU さんは組み入れ基準に合致しており、他の参加者と同様のリスク-ベネフィット比である。EU さんを除外しようとする唯一の理由は、科学的理由ではなくその精神状態である。このことは差別である。

7. おわりに

臨床研究の倫理性を確保する原則は世界共通のものである。各地域の医療状況、経済状況、文化様式、科学技術の発展度などは異なっているが、共通した原則を適合させていくべきである。そのためには、IRB 委員だけでなく、研究者、協力者、一般市民、を含めた教育・訓練が必要であると考えられる。上記の事例でもわかるように、結論に至るまでにはさまざまな議論が必要である。これらの議論を避けて、漫然と臨床研究を実施することこそ非倫理的である。

文 献

- 1) Gillon R. Philosophical Medical Ethics. John Wiley and Sons. ISBN 0471 0122 0, 1985.

- 2) Belmont Report : Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. April 18, 1979.
- 3) ロバート J アムダー (編・著). 栗原千絵子, 斉尾武郎 (訳). *IRB* ハンドブック. 中山書店, 2003.
- 4) http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html
- 5) The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS, Geneva, 2002.
- 6) <http://www.tm.nagasaki-u.ac.jp/home/>