

- ① 治験の立案・検討，実施計画書等の検討・作成  
↓
- ② 当該医療機関における倫理審査委員会での審査
- ・ 治験実施計画書
  - ・ 治験薬概要書
  - ・ 症例報告書見本（登録票等含む）
  - ・ 説明・同意文書
  - ・ モニタリングに関わる標準業務手順書
  - ・ 監査に関わる標準業務手順書（監査計画書含む）
  - ・ 治験分担医師・治験協力者リスト（分担業務リスト含む）
  - ・ 治験薬取り扱い手順書
  - ・ 医師主導治験標準業務手順書
  - ・ 自ら治験を実施する者に関わる標準業務手順書
  - ・ 治験調整委員会に関わる標準業務手順書
  - ・ 治験費用に関する資料
  - ・ 被験者の補償に関する手順書
  - ・ モニタリングの実施／受入に関する標準業務手順書
  - ・ 監査の実施／受入に関する標準業務手順書
  - ・ 自ら治験を実施する者は治験を中止できる旨を記載した文書
  - ・ 治験薬取り扱い手順書
  - ・ 安全性情報に関する業務手順書
- ↓
- ③ 当該医療機関の長の承認，および  
医療機関の長と治験責任医師の間での治験実施計画書の確認  
↓
- ④ 厚生労働省へ治験計画の届出
- ・ 治験審査委員会の意見書，実施医療機関の長の承認書
  - ・ 当該治験の実施を科学的に正当と判断した理由を記した文書
  - ・ 治験実施計画書
  - ・ 説明・同意文書
  - ・ 症例報告書の見本
  - ・ 最新の治験薬概要書
- ↓
- ⑤ 治験の実施

図 II-9. 医師主導治験実施までの流れ

務を列記するが，非常に多岐にわたっており，ハードルは高い。

図 II-9 に医師主導治験の開始までの流れを示す。開始後も，各施設の治験責任医師は，治験薬の管理，モニタリングの実施，モニタリング報告書の確認・指摘事項への対応，監査の実施，治験調整医師からの安全性情報の収集，施設内にて発生した副作用の治験調整医師への報告，施設の倫理審査委員会への審査依頼（プロトコル改訂，安全性情報，モニタリング報告書など），治験中止の判断，記録文書の保管などの多くの業務をこなさなければならない。従来から医師，医療機関（治験管理室，治験事務

局）は企業から依頼される治験にしか慣れていないため，自らの治験実施における主体性を自覚するまでにはかなりの期間と苦悩を要するのが実態である。

#### 14-5. これからの日本の臨床試験

韓国，台湾，シンガポールをはじめとするアジア各国はすでに，臨床試験の体制整備を官民あげて進めており，日本のライフサイエンス分野は国際競争力を獲得できるか否か，アジアをリードできるか否かの正念場を迎えようとしている。そうした状況のなかで，医師主導治験の体験を通じて臨床試験の重要性を産・官・学そ

して民が認知し、その基盤整備（アカデミック CRO の体制整備）を推進しなければ、将来、自国民の健康に関する種々判断について、外国データに依存せざるを得ない悲惨な状況を迎えることは必定である。

#### ■文献

- 1) 臨床研究に関する倫理指針（国立国際医療センターのサイト内の「臨床研究に関する倫理指針ホームページ参照：<http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>）
- 2) Code of Federal Regulations Title 45 Part 46 Protection of Human Subject〔日本語訳は丸山英二：平成9年度～平成11年度科学研究費補助金（基盤研究（C）（2））研究成果報告書「臨床試験をめぐる倫理的・法的諸問題の比較法的研究」を参照：<http://www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/medical/work/papers/monbu/99monbu1.pdf>〕
- 3) DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (EU 臨床試験指令) (当該指令に関する解説ならびに邦訳は、栗原千絵子：EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則．臨床評価 31：351-422, 2004 を参照されたい)
- 4) Tunis SR and Pearson SD : Coverage options for promising technologies: Medicare's coverage with evidence development. Health Affairs 25 : 1218-1230, 2006
- 5) John I Gallin (編), 井村裕夫 (監修) : NIH 臨床研究の基本と実際, 竹内正弘・藤原康弘・渡辺亨監訳, 丸善出版事業部, 2004

(藤原 康弘)



# 医師主導 治験業務 の 実際

通知・様式  
CD-ROM付

はじめの一步

国立がんセンター中央病院臨床検査部長  
治験管理室長

藤原康弘

[編]



## 21

## 臨床試験における生理学的検査の留意点

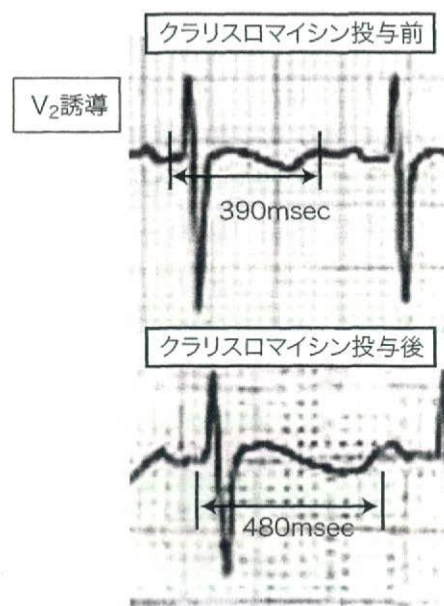
生理学的検査は、有効性または安全性の評価項目として、ほとんどの臨床試験（治験）実施計画書で設定されている。その検査結果は担当医師だけでなく、臨床試験（治験）依頼者または判定委員会にも確認され、通常診療より厳密に経時的な変化が評価される。治験を含む臨床試験では、要求される生理学的検査を測定者が確実に実施できるように、調整すべき点を把握する必要がある。

## 21-1. 生理学的検査の測定者について

施設や測定者の技術的な差が検査結果に影響を与える可能性のある生理学的検査の場合、検査条件を定めた手順書が作成される。この場合、臨床試験実施前に研修会への参加が義務づけられ、実際の検査では可能な限り同一の測定者が実施するように規定されることがある。測定者を統一することで、情報の伝達不足による検査方法のテクニカルエラーを回避し、さらに技術的な個人差の影響も小さくなる。臨床試験では、その目的が薬効評価であるがゆえに同一測定者であることがより理想的であり、実施医療機関には、可能な限り受け入れられる体制をとることが望まれる。

## 21-2. 心電図検査

10年ほど前から、抗不整脈薬だけでなく、向精神薬、抗アレルギー薬、一部の抗生物質などの非心臓薬によっても心電図のQT間隔が延長（図III-20）し、それに引き続き致死的な不整脈が誘発されることが報告されてきている。



図III-20. QT間隔の延長

図中の心電図のQT間隔は、クラリスロマイシン投与前の390msec（上段）から、投与後には480msec（下段）に延長している。

このうち、いくつかの医薬品は発売中止などの措置がとられており、新薬の開発段階におけるQT延長作用のスクリーニングが重要視されている。

QT間隔は心室の活動電位持続時間（脱分極から再分極までの時間）を示し、心拍数と負の相関を示すため、QT間隔をRR間隔で補正したQTc間隔も算出される（正常値：QTc ≤ 440msec）。薬物が再分極過程に影響すると、QTおよびQTc間隔（以下、QT/QTc間隔）が延長し、心室内に電気的な不均等が生まれる結果、Torsades de pointes (TdP)、心室性不整脈といった突然死の原因となる重症不整脈



を招く。そこで2005年5月、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)によってE14ガイドライン(Step 4:三極合意)が示され、これには、薬物がQT/QTc間隔に与える影響を調査するための、臨床試験のデザイン、実施、解析および解釈について盛り込まれている。FDAは2005年10月に、EUは2005年11月にすでにStep 5(各国における国内規制への取り入れ)が示されているが、日本ではStep 5に至っていない。しかし、医薬品開発のグローバル化をにらみ、要求する心電図解析も本ガイドラインに対応しつつあり、さらに本格化することが予想される。また、今後、臨床および非臨床データが蓄積された際には、ガイドラインが再評価され、改訂される可能性もある。

## 〈ICH-E14ガイドラインと心電図検査の実際〉

### 1) E14ガイドラインの適応

体内に吸収され全身に循環する新規薬物(抗不整脈薬を除く)の開発はもちろん、既承認の範囲を超える用量や投与経路を開発する場合、および新たな適応症や患者集団への適応を求める場合にも適応となる。また、製造販売後に類薬がQT/QTc間隔の延長を示した場合には、その医薬品の評価も必要となる。

### 2) Thorough QT/QTc試験

新規薬物がQT/QTc延長作用を有する可能性について検討する臨床試験で、臨床開発早期に行われることが多い。薬物血中濃度などの考慮も含め、この結果によって、開発後期に収集すべき心電図データの詳細さが検討される。通常、健常人で行われるが、化学療法薬など忍容性の問題から患者を対象とする場合もある。

この試験は、薬物投与によるQT/QTc間隔のわずかな変化を検出するために行われる。このため、試験系の感度を証明するために、平均QT/QTc間隔が5msec延長するような、薬理学的または非薬理学的な陽性対

照を置くことが必要とされている。これは、5msec未満の延長では、TdPを起こしていないという過去のデータによるが、心電計の1mm目盛り(40msec)の8分の1に相当する長さが検出できなくてはならないということでもある。さらに、T波の平低化、U波の重なりやノイズなどT波の終了点の判読が困難な場合もあり、さまざまな波形を呈する大量の心電図に対して、一定の精確さを持った客観的なQT間隔の計測は難しい。このため、central laboratoryによる測定が推奨されており、デジタル化された測定機器を用いた、熟練した専門家による正確性と精度が要求される。

### 3) 臨床試験における心電図波形の収集と解析

QT/QTc解析において、T波の終了点を特定することはとても重要であるため、心電図検査上、さまざまな手順が設けられる場合がある。たとえば、「薬剤使用から○分後、○分以内に○回」、または「○分ごとに○回」など、記録のタイミングや回数に関する規定や、「12誘導7拍以上記録する」のような記録誘導の特定と記録の長さに関する規定などが設けられる。これは、QT/QTc解析はII誘導が用いられることが多いが、計測に一番適当な誘導・波形を解析者が選択できるようにとの意図によるものである。

心電図記録が外部解析される場合は、被験者の個人情報をもマスクの上、心電図波形を提供する。また詳細な心電図パラメータ解析は、専門的な解析を得意とする開発業務受託機関(CRO)に業務委託される。委託先やQT/QTc解析の感度によって、各臨床試験専用プログラムされた心電計が搬入され、記録したデータを医療機関から電話回線を利用して転送する手順となっている場合が多い。

### 4) QT間隔の補正式

QT間隔は臨床的に多くの要因により左右されるが、特に大きい要因として心拍数によ



る影響がある。このための補正法は、Bazett法やFridericia法、Framingham法、などがあり、従来はBazett法を用いることが多かった。しかし、QT間隔の小さな変化を検出するために、より正確かつ実用的なFridericia法が用いられてきている（図III-21）。しかし、国内の心電計メーカーの自動計測はBazettの補正式がプログラミングされていることが多く、Fridericia法に対応した機種はないため、別途計算が必要になる。

また、治療前に得たホルター心電図などの多量の情報から、個々の被験者データでQT/RR間隔の回帰分析を行い、治療期のQT値補正に適用する方法もある。

### 5) 結果判定

QT/QTc間隔絶対値、および観察期からのその変化値について、意見は一致していないものの、QT/QTc間隔が500msec以上、あるいは観察期から60msec以上延長した場合は、特に懸念される閾値とされている。

また、測定機器によっては、心電図記録紙に正異判定が自動的に記録され、通常 False

negativeを防ぐ目的で、臨床的に意味のない波形であっても、異常判定とされている。QT延長のみならず、異常判定が記録された場合は、速やかに担当医師に臨床的な判断を依頼することを心がけたい。

### 21-3. 呼吸機能検査

呼吸器疾患を対象とするほとんどの臨床試験では、呼吸機能検査が有効性の評価項目として設定され、測定者や施設間の条件を揃えるために検査条件が規定されている。

#### 〈臨床試験における呼吸機能検査の実際〉

〔検査機器〕精度を統一するため、実施医療機関に同種の検査機器が貸与される場合が多い。

〔検査条件〕検査前の安静時間（例：20分以上）や喫煙・薬物使用の禁止時間（例：2時間以上）、検査の実施時間（日内変動を考慮。例：午前中／初回検査日の検査時間の±〇時間以内に実施）などの規定が設けられる。

〔検査結果の信頼性〕呼吸機能検査は測定者のテクニックだけではなく、被験者の努力度や検

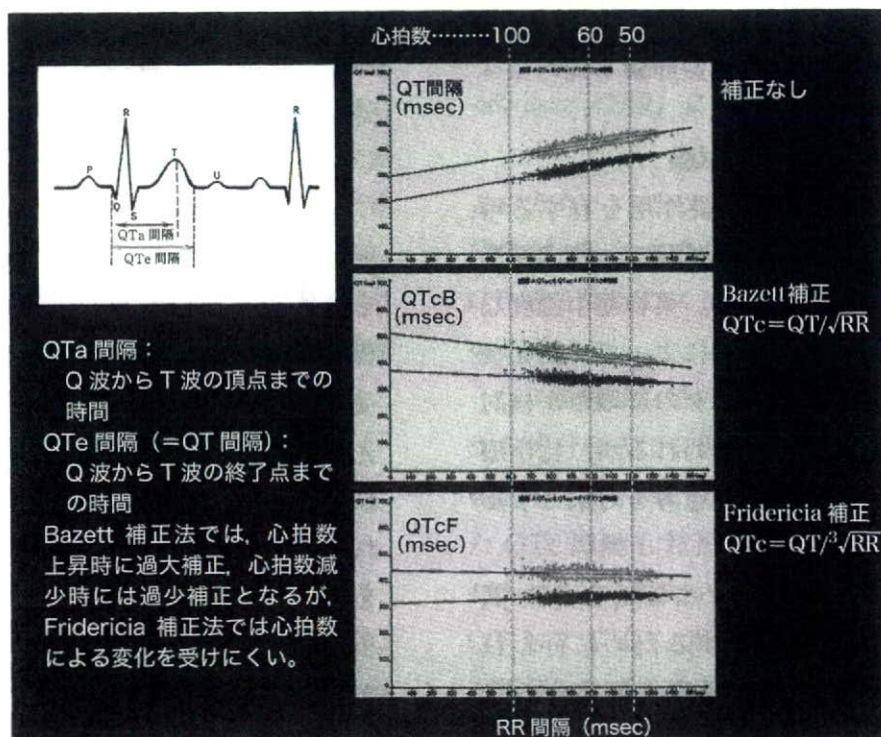


図 III-21. 24 時間ホルター心電図における QT 間隔の補正



査への慣れも検査結果に大きく影響する。臨床試験の経過とともに、被験者も検査に慣れていくことが薬効評価に影響を与えないよう、臨床試験期間を通して常に信頼性が求められる。検査結果の妥当性に重点を置いた規定が、ATS (American Thoracic Society) 基準に準拠して設定されていることが多い。ここでは、努力肺活量検査を例に、関連した規定を紹介する。

- ①フローボリューム曲線の妥当性。
  - ・フローボリューム曲線のパターンが良好であること
  - ・呼出開始が良好であること
  - ・十分な呼出ができていないこと
- ②妥当な検査と思われる検査が3回得られるまで最高8回まで検査を行う。
- ③妥当な3回の検査結果についての再現性について規定(例:FVCとFEV1の1番目と2番目の値の差が0.2L内、または10%以内など)。
- ④検査の妥当性をみるために評価委員会が設けられ、波形のコピーまたはリプリントを提出する場合もある(被験者個人情報のマスキングが必要)。
- ⑤データの採択:再現性を確認するための複数の検査結果のうち、どれを臨床試験データとして採用するかについても、ATS基準に準拠して取り決められている。

#### 21-4.トレッドミル検査

閉塞性動脈硬化症に伴う間歇性跛行を対象とした臨床試験では、有効性の評価項目として跛行出現距離/時間と最大歩行距離/時間を測定するため、トレッドミル検査を行うことがほとんどである。被験者によっては、歩行距離がその日の体調や環境因子などに大きく影響を受ける。観察期には複数回検査を実施して、検査結果の安定性が治療期開始の条件となるが、観察

期で脱落する場合も多い。

#### 〈臨床試験におけるトレッドミル検査の実際〉

〔検査前〕動きやすい服装で、可能な限り同じ時間帯に検査を実施する。安静時間(例:30分以上)、検査前の喫煙や飲食禁止時間(例:2時間以上)、検査室の温度条件(例:22~26℃)も規定されている。

〔検査実施中〕トレッドミルプログラム(速度/傾斜の設定)が指定される。検査中は検査が恣意的になることを防ぐため、被験者の見えるところに時計を置かない、トレッドミルメーターを隠すなど配慮する。姿勢などの足にかかる負担を一定にするため、被験者の視線は、前方まっすぐとし、手すりにはできるだけつかまらないなどの注意が必要である。跛行出現距離/時間、最大歩行距離/時間の評価には症状評価シートを使用し、歩行終了には、その理由が下肢症状であるか、息切れなど他の理由によるものかを聴取する。

#### ■文献

- 1) ICH harmonised tripartite guideline. The clinical evaluation of QT/QTc Interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs E14. Recommended for adoption at Step 4 of the ICH process on 12 May 2005 by the ICH Steering Committee
- 2) 志賀 剛:抗不整脈薬の新薬開発におけるQT/QTc間隔の取り扱い—ICH E14 Step 4を受けて—。臨床薬理 37 (2):83-87, 2006
- 3) American Thoracic Society: Standardization of spirometry-1994update. Am J Resp Dis 152: 1107-1136, 1995
- 4) 日本呼吸器学会:スパイロメトリーとフローボリューム曲線。呼吸機能検査ガイドライン, pp. 2-23, メディカルレビュー社, 2004
- 5) 小野塚温子, 他:トレッドミル検査。Vascular Lab 増刊 血管検査マニュアル:59-61, 196-199, 2005

(笠井 宏委)



## 7

## 臨床試験審査委員会 (IRB)

### 7-1. IRBの歴史と概念

臨床試験審査委員会 (IRB) とは、当該臨床試験 (治験) に直接関与する者から独立した第三者によって試験の是非を審議する会議である。最も重要な任務は被験者の権利と安全を守ることだが、非科学的な研究を行うことは被験者や社会に負担をかけるため非倫理的であるという観点から、研究の科学的根拠も厳格に審査すべきである。したがって、研究の倫理性と科学性の両方について審議する能力を持たなければならない。

臨床研究を他人が審査するという手続きは、今日では当然のこととされている。しかし、歴史的にみれば、多くの人々の犠牲を伴った長い困難の後に人間社会がようやく獲得した、かけがえのない方法であることを忘れてはならない<sup>1)</sup>。

臨床研究を審査するというコンセプトを初めて取り入れたのは、米国国立衛生研究所 (NIH) である。1950年代より、NIHの臨床研究センターは、NIHで行われる全研究を委員会でも倫理審査する手続きをとっていたが、1964年、NIH長官ジェームズ・シャノン<sup>2)</sup>は、公的資金で行われる全研究を審査する方針を打ち立てた。1966年、ヘンリー・ピーチャーによる非倫理的臨床研究の告発<sup>2)</sup>をきっかけとして、研究倫理に関する米国世論が高まり、臨床研究はもはや専門家集団だけのものではなく、一般社会が認めるものでなければならなくなった。これに対し、米国食品医薬品局 (FDA) はインフォームドコンセントに重点を置いた政策を

発表した。NIHはインフォームドコンセントには限界があるとし、研究施設の同僚による審査という手続きを指示した。1974年、「タスキギー梅毒研究」の暴露<sup>1)</sup>などに後押しされて成立した国家研究法により、倫理審査システムは法的に確立した。倫理審査という方法は、1975年の改訂でヘルシンキ宣言に初めて導入され、世界に広まることとなった。以上が、研究倫理審査の始まりである。

米国では倫理審査委員会は研究施設単位に設けられたため、施設内審査委員会 (Institutional Review Board, IRB) と呼ばれた。1960年代の米国の臨床研究は、少数の被験者を対象に一施設内で行うものが大半であったため、施設毎に審査することになったのである。後に日本もこれに倣ったため、日本の委員会も「IRB」と通称される。

一方、英国やヨーロッパ諸国では施設単位ではなく、施設とは独立した委員会を地域毎などに設置することが多く、研究倫理委員会 (Research Ethics Committee, REC) などと呼ばれている。どちらの設置形態にも長所と短所がある。施設内委員会では、独立性を保つのが容易でないこと、多施設共同研究の審査が困難なことなどの問題があり、一方、独立委員会では委員会ショッピング (研究者にとって都合のよい委員会を選べる) などの問題がある。今日ではこれらの折衷様式などさまざまな方法が試みられている。

また、ヒトゲノム解析を含む試験など、特定の専門的事項に関する審査が必要な研究に備



え、親委員会の下に専門部会を設置する場合が増えていく。

## 7-2. IRBの現状

### (1) IRBの設置

治験および製造販売後臨床試験（以下、「治験等」）を実施する医療機関の長は、治験等に関する調査審議をIRBに行わせなければならないことが、GCPにより定められている。IRBの設置は今日かなり自由化され、試験実施医療機関の長以外に、民法により設立された法人、特定非営利活動法人、医療関係の学術団体、学校法人、独立行政法人、国立大学法人、地方行政法人がIRBを設置できることになっている。自機関にIRBを設置できない場合や、研究の内容からみてそうしたほうがよいと判断される場合には、他機関のIRBに審査を依頼したり、意見を聞いたりすることができる。

一般の臨床試験の場合は、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に従ってIRBを設置する。設置や依頼の条件は、治験等とほぼ同様である。

### (2) IRBの構成

簡単にいえば、IRBは、①医学・薬学の専門家、②医学・薬学の専門家でない者（非専門家）、③外部委員、から構成される。GCPと「臨床研究に関する倫理指針」では若干異なるため（表III-3）、治験等も一般臨床試験も審査するIRBは両方とも満たす必要がある。

非専門家として、現状では事務員や弁護士などを加えている場合が多いが、医学・薬学の専門外であれば誰でもよいわけではない。見識の高い一般人として、主に倫理的観点から被験者の人権保護に関する審議を期待される。「臨床研究に関する倫理指針」では「人文科学の有識者」と明記されている。

外部委員は委員会の第三者性を確保するために加えられる者であり、GCPでは「実施医療機関（および）治験審査委員会の設置者と利害関係を有しない者」とされる。現状では外部委員にも医学・薬学の専門家でない者が当てられる場合が多い。しかし、研究の科学性については、外部の専門家も委員に加えられるべきであろう。

表 III-3. IRB の構成

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（第28、29条より抜粋・要約）

- ・ 治験について倫理的及び科学的観点から十分に審議を行うことができること。
- ・ 5名以上の委員からなること。
- ・ 医学、歯学、薬学その他の医療又は臨床試験に関する専門的知識を有する者以外の者が加えられていること。
- ・ 実施医療機関と利害関係を有しない者が加えられていること。
- ・ 治験審査委員会の設置者と利害関係を有しない者が加えられていること。
- ・ 次に掲げる委員は、審査の対象となる治験に係る審議及び採決に参加することができない。
  - 1) 治験依頼者の役員又は職員その他の治験依頼者と密接な関係を有する者
  - 2) 自ら治験を実施する者又は自ら治験を実施する者と密接な関係を有する者
  - 3) 実施医療機関の長、治験責任医師等又は治験協力者

「臨床研究に関する倫理指針」（第3.倫理審査委員会（5）細則より）

1. 医学・医療の専門家等自然科学の有識者、法律学の専門家等人文・社会科学の有識者及び一般の立場を代表する者から構成され、かつ、外部委員を含まなければならない。また、男女両性で構成されなければならない。
2. 審議又は採決の際には、自然科学分野だけではなく、人文・社会科学分野又は一般の立場を代表する委員が1名以上出席していなければならない。
3. 臨床研究機関の長など審査対象となる臨床研究に携わる者は、当該臨床研究に関する審議又は採決に参加してはならない。ただし、倫理審査委員会の求めに応じて、会議に出席し、説明することはできる。
4. 臨床研究機関の長は、必要に応じ、会議に出席することはできる。ただし、当該者は倫理審査委員会の委員になること並びに審議及び採決に参加することはできない。



表 III-4. IRB の役割

## 1. 試験の計画段階での審査

新たに試験計画が提出されたとき、およびすでに承認された試験計画が変更される場合に審査する。当該計画が倫理的・科学的に妥当かどうか、また当該機関における実施が適切であるかどうかを審議し、意見を述べる。

## 2. 試験の実施中の審査

試験が適切に行われているかどうかを定期的に（ふつう1年に1度）審査し、試験の継続が妥当かどうかを審議する。

## 3. 試験の終了後の審査

試験が適切に行われていたかどうかを審査し、意見を述べる。

## 4. 試験に何らかの問題が生じたときの審査

重篤な有害事象の報告がなされた場合など、当該試験に関わる何らかの問題が生じた場合に、当該医療機関で試験が適切に行われているかどうかを調査し、試験を継続して行うことの適否を審議する。事態の緊急性に応じて速やかに意見を述べなければならない。

なお、委員会の第三者性を確保するため、施設長自身が審議に加わることはできない（本来IRBメンバーに施設長を加えるべきではない）。GCPも「臨床研究に関する倫理指針」も施設長の審議・採決への参加は禁止している（表III-3）。日本では、治験等以外の臨床研究の審査はいわゆる「倫理委員会」に任せているところが多い。それ自体は問題ないが、その委員会にIRBとしての機能があるかどうか確認が必要である。特に、病院長や学部長などが審議・採決に加わっている場合が現状ではかなりあるので、改められるべきである<sup>3)</sup>。

## (3) IRBの任務

IRBの役割は、臨床試験計画およびその実施状況が倫理的・科学的に適正かどうかを臨床試験（治験）実施計画書や被験者説明文書などの資料をもとに審査し、さらに、試験を担当する医師の資質をも含めて当該施設で実施するのが適切かどうか判断することである。

審査は一度だけで済むわけではない。治験等に関しては、表III-4の4つの場合にIRBで審議するよう、GCPで定められている。一般の臨床試験でも計画段階での審査（表III-4の1）はおおむね実施されていると思われるが、その後の審査（表III-4の2～4）については徹底されていないのが現状である。

表III-4に示すように、IRBには実施中の試

験を監視する役割があるため、新規申請課題がなくても毎月1回など定期的に開催すべきである。審議時間は内容にもよるが、新規課題なら1時間程度は費やして審査すべきである。会議の時間は限られているため、重要問題の審議に十分な時間を割き、被験者説明文書の語句修正などに多くの時間を費やすべきではない。治験等については治験事務局と治験依頼者の間で事前ヒアリングを行うことが多いので、書類の不備や表記の誤りがIRBで初めて指摘されることは少なくなっている。

IRB委員は、試験計画の内容について会議の前に十分把握しておくべきであり、内容を理解するために会議の時間を多く費やしてはならない。IRBで実質的な審議を行うためには、会議前に十分な調査を行う必要がある。特に研究の科学性についてはその場で判断することは困難なことが多く、事前調査が必須である。しかしながら、委員が事前に十分な調査を行うことは現実的には難しい。徹底した事前調査（あるいは予備審査）を行っているIRBはごく一部に限られている。申請課題ごとに担当委員を決めて事前調査を十分に行わせる方法も良いのではないかと思われるが、担当委員の負担増などの理由により、採用しているIRBは少ない<sup>3)</sup>。

もしも事前調査が十分になされていれば、依頼者や責任医師などの当事者をIRBに同席させる必要はないが、同席させていけば委員の質



問への答えが直ちに得られるので、審査の迅速化という意味ではそれも有効である。ただし、会議の独立性を保つため、同席を許可するのは説明と質問の時間に限り、審議と採決の場に研究の当事者を入れてはならない。

採決の方法は各 IRB に任されているが、大部分の IRB では全員一致を旨としており、多数決で決めるところはほとんどない（また、そうすべきではない）。採決結果には、承認、条件付承認、却下、保留（審議不十分）、取り消しなどがあり、判断理由とともに施設長に報告される。

#### (4) IRBの意見はどのように扱われるか

IRB の基本的な立場は試験実施機関の施設長の諮問委員会である。施設長は IRB の採決結果や意見を聞き、依頼者や責任医師にそれを文書により通知しなければならない。試験の実施は適切ではないという意見を IRB が述べた場合、施設長は、試験の依頼を受けたり、試験の実施を承認したりしてはならない。試験の継続が適切ではないという意見を述べた場合、施設長は、試験の契約を解除するか中止しなければならない。また、試験が適切に行われていないという意見を述べた場合、施設長は必要な措置を講じなければならない。このように、施設長は IRB の否定的な意見には逆らうことはできない。反対に、IRB が試験の実施や継続を承認した場合であっても、施設長が何らかの理由によりそれを受け入れられないと判断した場合は拒否することができる。

### 7-3. 残された問題

今日の研究倫理審査のあり方には2つの大きな問題がある。審査委員会の設置様式に関わる制度上の問題と、審査の質の問題である。前者は、施設単位か施設とは独立させるかという、先に述べた問題である。特に、今日のように多施設が共同で実施する臨床試験が増えてくると、施設単位の審査だけで対応するのは難しい。

中心に位置づけられる IRB で審査した後、各施設の審査にかかる2段階審査などの方法が試みられている。

一方後者、すなわち「審査の質をどう確保するか」という問題は、日本ではほとんど手つかずの状態に残されている。IRB が臨床試験を承認するということは一般社会にその適切性を保証することであるからには、一般社会が認めた基準に従って審査すべきである。ところが、GCP や「臨床研究に関する倫理指針」は審査の中身までは規定していないので、何をどう審査してどう判断するかは各 IRB に任されている。米国には国家研究法の下に通称「ベルモントレポート」という研究倫理原則があり、IRB のための実用的な手引書なども作られている<sup>4, 5)</sup>。しかしながら日本には、治験等を除けば規制法はなく、それどころか倫理原則もない。また、委員になるのに資格は要らないばかりか、教育・研修の機会すらほとんどない<sup>註)</sup>。

第一に、確固たる倫理原則と審査基準を設け、これに基づく実用的なマニュアルを作ること、第二に、IRB の登録制や連絡会を設け、IRB メンバーに教育・研修の機会を与えることが、審査のレベル向上のために必要である。

被験者を守る上で、倫理審査はインフォームドコンセントと並んで最も重要な手続きである。最近では倫理審査が形骸化しているという批判を耳にするが、形骸化するほど当然のことになったのだとすれば、それほど悪いことではないのかもしれない。IRB が存在するというだけで、少なくともピーチャーが告発したような常軌を逸した研究は発案すらされなくなるだろう。ただし日本では、倫理審査が法令で義務づけられているのは治験等のみである。一般の臨床試験でも審査を法的に義務づけるべきだと思われる<sup>6, 7)</sup>。

註：今回改正された「臨床研究に関する倫理指針」（2009年4月施行）には、「倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会委員の教育及び研修に努めなければならない」という規定が加



わった。ただし、IRB 委員が教育を受けたり研修したりする機会はいまのところ極めて乏しいため、教育・研修プログラムを早急に作る必要がある。

#### ■文献

- 1) Rothman DJ : Research, Human : Historical Aspects. Post SG, ed, Encyclopedia of Bioethics, 3<sup>rd</sup> ed, pp. 2316-2326, Macmillan Reference, 2003 [笹栗俊之 (訳) : 研究 (人を対象とする) : 歴史的側面. 生命倫理百科事典翻訳刊行委員会編, 生命倫理百科事典, pp. 914-923, 丸善, 2007]
- 2) Beecher HK : Ethics and Clinical Research. N Engl J Med 274 : 1354-1360, 1966
- 3) 笹栗俊之, 柴田智美, 上口 愛, 他 : 福岡県における研究倫理審査委員会の実態調査—IRB メンバー教育システムの構築を目指して—. 臨床評価 36 (2) : 393-419, 2008
- 4) Greenwald RA, Ryan MK, Mulvihill JE, ed : Human Subjects Research, A Handbook for Institutional Review Boards, Plenum Press, 1982 [阿岸鉄三, 今里嘉夫, 土肥修司, 羽賀道信 (共訳) : 被験者保護ハンドブック—アメリカ IRB の活動, 地人書館, 1987]
- 5) Bankert EA, Amdur RJ, ed : Institutional Review Board Member Handbook, 2<sup>nd</sup> ed, Jones & Bartlett Publishers, 2006 [初版 = 栗原千絵子, 斉尾武郎 (訳) : IRB ハンドブック, 中山書店, 2003]
- 6) 笹栗俊之 : 「臨床研究法」の制定に向けて. 日本医事新報 4234 : 22-25, 2005
- 7) 笹栗俊之, 柴田智美 : 診療と研究の境—臨床試験の倫理. 生命の倫理 2—優生学の時代を越えて [山崎喜代子 (編)], pp. 297-328, 九州大学出版会, 2008

(笹栗 俊之)



## 第十二章

### 診療と研究の境

笹栗 俊之・柴田 智美

— 臨床試験の倫理 —

「外科医も生理学者もネロ皇帝も、生物を切り刻むことに専心している点はまったく同一である。彼らを区別するものは何であろうか。もしもそれが思想でなかつたならば。」

— クロード・ベルナール (三浦浩栄訳) —

#### はじめに

医師が人を対象として行う実験的な医学研究を臨床試験という。二十年近くも前のことだが、被験者にとって危険性のみ大きい「人体実験」的な臨床試験が当然のように行われていることを学会などで知って驚いた覚えがある。その後、インフォームド・コンセントや倫理審査が普及したため、今日ではそのような研究は減ってい



る。ただ、一部の研究を除けば法規制がないため、倫理性に欠ける研究が密かに行われぬという保証はない。

臨床試験には、医薬品などの承認申請のため主に企業主導で行われる「治験」と、主に承認済みの医薬品などを使った医師主導の「自主臨床試験」がある<sup>①</sup>。先に「一部の研究」と言ったのは治験のことで、治験は薬事法で厳格に規制されているため、倫理的に大きな問題が発生する可能性は低い。一方、自主臨床試験は、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に従うべきだとされているが、この指針には法的拘束力がないため、これに該当する研究では今日でも問題が後を絶たない。

一九九八年、金沢大学医学部附属病院は卵巣がん患者に無断で化学療法の臨床試験を行った。次の年、患者の人格権が侵害されたとして遺族が提訴し、遺族側の主張を基本的に認めた二審判決が確定している。二〇〇七年には、神戸市立医療センター中央市民病院で、同意書を得ずに乳がん患者四八人に抗がん剤の臨床試験が行われていたことが明らかになった。同意書の取得は試験の計画書にも記されていたが、忙しさのため得ていなかったという。

前例があるにもかかわらず、同様の事態が繰り返されている。表面化する事例はおそらく氷山の一角だろう。ここで考えたいのは、その理由と対策である。

本章では、はじめに、医学研究倫理の歴史的背景を振り返ることにより、日本では研究倫理がどのように扱われてきたかを考える(第一節)。次に、日本の現状と問題点を整理し、臨床研究に対する包括的な規制法の必要性を述べる(第二節)。最後に、適切な規制を設けるには、一般診療行為と臨床試験の違いを明確にする必要があるため、診療(プラクティス)と研究(リサーチ)の境界について考察する(第三節)。

## 一 歴史的背景

### 1 戦争と医学

医の倫理の起源という点、紀元前四世紀の「ヒポクラテスの誓い」<sup>②</sup>がすぐ思い浮かぶが、これはあくまで治療者としての医師の倫理の起源であって、研究者としての医師の倫理が論じられるようになるのは、はるか後世、医学が科学の一つとして発展を始めた十九世紀になってからである。

ジェンナーによる種痘の人体実験やバスツールによる狂犬病ワクチンの人体実験など、十八世紀から十九世紀にかけて、臨床医学研究に実験的方法が次第に用いられるようになった。しかし「ヒポクラテスの誓い」のような治療者の倫理規範だけでこれに対応することはできなかった。研究は、必ずしも目の前の患者の健康を目的とするものではないからである。しかし、当時の研究では、家族や隣人など研究者の周囲にいる人々が被験者となることが多く、被験者になることの同意は自然な形で得られていたのだと思われる<sup>③</sup>。

研究に言及した倫理規範のうち最も古いものとして、新しい治療の試みにおける同僚への相談の必要性を述べた英国の医師パーシバルの綱領(一八〇三年)<sup>④</sup>や、非治療的な研究における自発的同意の必要性を述べた米国の医師バーモントの綱領(一八三三年)<sup>⑤</sup>などが知られている。これらをそれぞれ、倫理審査およびインフォームド・コンセント(IC)の起源と見せせないこともないが、大きく普及することはなかった。

フランスの著名な生理学者ベルナールは、一八六五年に著した『実験医学序説』に、「たとえその結果が科学



にとつてきわめて有益、すなわち人々の健康に役立つことであっても、被験者にとつて害にしかならない実験は決して行つてはならない」と書いており、ヒポクラテスの「無加害の原則」が、研究者としての医師の倫理へと拡大したことを示している。ただし、ベルナールは、「(死刑囚に対する実験は)何らの苦痛を与えず、何らの不都合をも引き起こさない限り、十分許されてよい」、「いかに動物にとつて苦痛であり、また危険であろうと、人間にとつて有益である限り、(動物実験は)あくまで道徳にかなっている」とも述べており、今日では認められない倫理観も持っていたようだ。

そのようななか、一国の倫理指針として作られたものに、一九〇〇年のプロシア帝国宗教・文部・医学省令「すべての大学病院、集合診療所、病院の施設長への指示」がある。これは一八九二年のナイセル事件を機に発令された。この事件は、ブレスラウ大学教授ナイセルが梅毒ワクチンの研究で健康な子供や売春婦を梅毒に感染させたもので、その方法の是非をめぐって論争が起きていた。この政令では、同意を得ずに診療目的以外の医学的介入を行うことを禁じている。ドイツではその後、ワイマール共和制時代の一九三二年、やはり人体実験スキャンダルを機に先進的な「人体実験に関する指針」が作られたが、残念なことに、ナチズムの台頭により反故と化してしまつた。

二十世紀に入ると臨床研究は急激に巨大化し、しばしば大量の被験者を要求するようになった。そうすると、研究者と被験者の個人的なつながりは薄れ、多くの被験者は研究者にとつて名も知らぬ患者群となる。また、何よりも大きな変化は、被験者個人の直接的な利益にならない研究が増加したことである。以前は人体実験といえども多くは治療的研究であり、実験の成功は被験者個人の幸福に直結していたが、医学の発展に伴い「最大多数の最大幸福」が求められるようになると、目の前にいる患者の利益より、その背後に控える患者予備群の利益が

優先され始める。

こうして医学研究が大量の被験者を要求していたところへ、第二次世界大戦が勃発した。

戦争という極限状態では、人間の尊厳を守り抜くことは極めて難しく、人権は容易に蹂躪される。医学研究という側面から見ると、第二次世界大戦は、大量かつ容易に被験者を供給する恰好のシステムとして稼働した。また、軍人の利益を追求する「戦場の医学」が、被験者を求めてもいた。ナチス・ドイツでは、優生学や人種衛生学に基づく「劣等民族」排除政策を背景に、「いずれ始末される」人間として、強制収容所の囚人たちが人道に反する人体実験の犠牲となつた。日本では「抗日分子」として捕らえられた人々や戦争捕虜が、細菌戦兵器開発などを目的とする生体実験の犠牲となつた。

一方、戦勝国であつた米国でも、原爆開発計画(マンハッタン計画)に伴い、放射性物質の人体への影響を調べるため、プルトニウムを静脈注射したり、大量の放射線を人体に照射したりする実験を、一般市民を被験者として行つていたことが今では明らかになっている<sup>(12)(13)</sup>。広島・長崎への原爆投下を、広義の人体実験ととらえることもできよう。現代の戦争は、医学研究にも多大な影響を及ぼすのである。

## 2 倫理規範の形成

ナチス・ドイツの戦争犯罪を裁いたニュルンベルク国際軍事裁判の中で、戦争裁判でありながら被告のほとんどが医師(被告三三名中、二〇名が医師)という極めて特異な裁判が米国により開かれ、ナチスの医師らによる非人道的行為が裁かれた。検察団の訴追に対して弁護団は、「大きな善(多数の人々の救済)のためには、小さな悪(多少の人命の犠牲)は許される」というラスコーリニコフ的な論理<sup>(14)</sup>をも用いつつ被告らを弁護したが、判



決は、七名を絞首刑、五名を終身刑、四名を禁固刑に処した。

この裁判の最も大きな歴史的意義は、人体実験に関する最初の国際的な倫理規範「ニュルンベルク綱領<sup>19</sup>」が、一九四七年の判決に伴って作られたことにある。ナチスの残虐な人体実験を裁くに当たって、人体実験そのものを罪悪とすると、医学研究全体を否定することになってしまう。なぜなら、人を対象とする研究は医学の進歩にとって必須だからである。米国の医学者アイビー（生理・薬理学）とアレクサンダー（精神神経医学）の二人が起草したこの綱領は、医学研究における人体実験の必要性を認めつつ、「容認できる人体実験とは何か」を示した世界初の倫理規範である。

全一〇項目のうち、第一項「被験者の自発的な同意が絶対に必要不可欠である」と第九項「被験者は、実験を中止させる自由を有するべきである」の二つは、今日でいうICの概念を示しており、特に注目される。

「ニュルンベルク綱領」は医学研究倫理の原型であり、後に作られた数多くの法令や指針に多大な影響を与えた。一九六四年、世界医師会が採択した「ヘルシンキ宣言<sup>20</sup>」は、人体実験を行うに当たって守るべき具体的な手続きを示したものだが、基本理念は「ニュルンベルク綱領」を踏襲している。ただ、「ニュルンベルク綱領」は、ナチスの医師たちが行ったような非治療的人体実験を対象としており、より頻繁に行われる治療的研究を想定していない。「ヘルシンキ宣言」は治療的研究をも対象に加え、さらに同意の絶対性など、「ニュルンベルク綱領」の問題点を改訂して作られた。初版以来五回にわたる改訂を経て、三三項目からなる最新版（二〇〇〇年エジンバラ改訂版）となり、今日も、人を対象とする研究の世界的な基本原則となっている。さらに、国際医科学団体協議会（CIOMS）と世界保健機構（WHO）は、「ニュルンベルク綱領」と「ヘルシンキ宣言」をもとに、特に途上国への適用に際して不足する部分を補い、詳細な指針「人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針<sup>21</sup>」を

作成している。

一方、時代を遡るが、ニュルンベルクの医師裁判を行った米国は、ナチスの非人道的行為を目国の問題としてとはとらえなかった<sup>22</sup>。

第二次大戦中、米国では医学も軍事研究の一環としてとらえられ、兵器研究とともに国家プロジェクト的な色彩が濃くなっていたが、戦後もその方向が継続された。規制らしい規制もなく、一方、医学研究の国家予算はうなぎ登りに増加したため、臨床研究は精力的に推し進められ、研究者たちは二十年にわたる「黄金時代」を謳歌する。先に述べたように、マンハッタン計画の一環として放射性物質の人体への影響を調べるプロジェクトに多数の米国民が巻き込まれていたことが後年明らかにされたが、当時は一般の人々は知るよしもなかった。

しかし、米国の研究者にとって「古き良き」時代は、ひとりの人物により終止符を打たれることになる。一九六六年、ハーバード大学医学部教授であったビーチャーは、「ニューイングランド医学雑誌」に「倫理と臨床研究」と題する論文<sup>23</sup>を公表する。この論文でビーチャーは、一九五〇〜六〇年代に米国内で行われた二二の人体実験を「非人道的」として例示し、告発した。この中には、某州立学校の知的障害児らを人為的に肝炎に罹患させて行った研究や、高齢の入院患者に無断で癌細胞を静脈注射した実験などが含まれる。

この告発に促されるように、国立衛生研究所（NIH）は一九六六年、公衆衛生局を通じ、連邦政府が出資した研究すべてを包括する倫理指針を公表した。この指針で注目になるのは、研究計画を審査する委員会（施設内倫理審査委員会：IRB）の設置を、国の方針として初めて研究施設に求めたことである。NIHは研究のICには限界があると考えていた。被験者にとって研究内容の完全な理解は実現不可能と見たのである。倫理審査委員会の設置は「ヘルシンキ宣言」にも当時は盛り込まれておらず、画期的な新手段の提案であった<sup>24</sup>。



しかし指針に法的拘束力はなく、以後も「人体実験」スキャンダルが相次いで持ち上がる。ついに医学研究の倫理は連邦議会に持ち込まれ、激しい論争の末、一九七四年、医学研究全般にわたる規制を目指す初の法律「国家研究法」が成立する<sup>23</sup>。

この法律の成立には、モンテールおよびケネディ両上院議員が果たした役割も大きかったが、当時スキャンダルを巻き起こしたタスキギー梅毒研究<sup>24</sup>が追い風となった。これは、公衆衛生局がアラバマ州タスキギーで四十年にわたって行ってきた研究で、梅毒に罹患した黒人住民を無治療のまま観察し、梅毒の自然経過を研究するというものであった。被験者が徴兵されると梅毒が治療されてしまうため徴兵されないように手配し、さらに、有効な治療薬ペニシリンが入手可能になっても与えなかった<sup>25</sup>。

「国家研究法」は、臨床研究を実施する機関にIRBの設置を義務づけるとともに、「生物医学・行動学研究における被験者保護のための国家委員会」を設置した。この委員会により臨床研究の倫理基準が検討され、一九七九年、「研究対象者保護のための倫理原則および指針」、通称ベルモント・レポート<sup>26</sup>が発表される。ベルモント・レポートは、研究に関する責任の所在を明らかにするため、研究と診療は明確に区別されるべきことをまず述べる。そして、倫理規範は、わずか三つの原則「人格の尊重」「恩恵」「正義」にまで凝縮され、これらはそれぞれ「ICの確保」「危険性と利益の評価」「被験者の公正な選抜」として臨床研究に適用された。ベルモント・レポートの原則主義は、多項目からなつて煩雑だったそれまでの諸原則の欠点を克服し、必要かつ十分な判断基準を提示するものとして、極めて高い評価を獲得した。

連邦政府諸機関は、ベルモント・レポートを根本原則として臨床研究の諸規則を作成するが、機関ごとに異なるルールを設けていては煩雑なため、基本的に全ての機関が保健福祉省(DHHS)の連邦行政規則第四五編第

四六部(45CFR<sup>27</sup>)の一部を共通する規則(通称コモン・ルール)として採用するようになり、今日に至っている。

### 3 日本への波及

ICは生命倫理における最大のキーワードだが、その概念は「ニュルンベルク綱領」によって初めて世界へと発信された。今日、生命倫理学は大変広範な対象を扱う学問に発展しているが、その起源は、戦争中の非人道的人体実験への反省から生まれた研究倫理だと考えることができる。戦後になされた反省の結果、一九六〇〜七〇年代、欧米では臨床研究に対する法規制や倫理指針が次第に整備されたのである。

一方、当時の「異議申し立て運動」の高まりの中で、「消費者としての患者」の権利も求められるようになり、これに応じて、医学研究のみならず一般の診療行為へと生命倫理は適用範囲を拡大していった。一九七三年の米国病院協会「患者の権利算典」、一九八一年の世界医師会「患者の権利に関するリスボン宣言」はその表れである。

つまり、世界史的な文脈としては、生命倫理は人体実験の倫理(ニュルンベルク綱領)に始まり、次いで臨床研究へと拡大し(ヘルシンキ宣言)、やがて診療一般の倫理へと拡大されたのである。日常診療よりも危険度の高い医学研究の方が先に取り上げられたことは、当然の成り行きといえよう。しかしながら、欧米でも、臨床研究の法規制が実現するまでの道程は決して容易なものではなかった。米国の「国家研究法」は、医学界の猛烈な反発により当初は挫折を余儀なくされたが、長い闘いの末、やっと成立に漕ぎ着いたのである。

ところが、日本の生命倫理にはそのような歴史的な文脈がない。ICの概念は、一九八〇年代半ば頃導入された



が、医療の現場が求めて勝ち取ったわけではなく、欧米で用いられていた方法を受け身で手に入れただけであった。しかも導入されたのは医療行為に関するICに限られ<sup>②</sup>、医学研究における被験者の自己決定権を意味するものではなかった。さらに、本来、臨床研究全体を対象とするものであるべき倫理審査委員会は、日本では治験だけのルールとして、これまた文脈なく、しかも倫理的な理由というよりも、「治験の質を確保しないと医薬品開発の国際競争に取り残される」という市場経済的な理由により導入された。

つまり、生命倫理は、日本へはその歴史の前半部分（研究倫理史）を飛び越して、日常診療の倫理として海外から突如として脈絡なく伝わり、より危険度が高い臨床試験を対象とする研究倫理は、それ以前に解決済みでなければならなかったにもかかわらず、後回しにされ、未だに取り残されたままなのである。このことは、本来ならば国民の手でしっかりと決着をつけるべきであった七三一部隊の責任がうやむやにされてしまい、何の反省もなされなかった日本の戦後史<sup>③</sup>と無関係ではないだろう。生命倫理という言葉は誰でも知っているが、日本に本当の意味で生命倫理が定着していないのは、こんなところに原因があるのではなかろうか<sup>④</sup>。

歴史的な文脈の欠如と一致して、日本の研究倫理は戦後四十年以上にわたってほとんど放置され、その間、数多くの人々が臨床試験による健康被害に遭ってきたと考えられる。日本に倫理指針を作る動きがやっと始まったのは一九八〇年代だが、自発的に始めたと言うより、医薬品開発競争上の圧力や諸々の不祥事により取り掛からざるを得なかったと言うべきである。

一九八九年に治験のルール「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(旧GCP)が初めて作られたが、法的拘束力がないうえ内容にも不備が多く、一九九三年にはソリブジン薬害事件<sup>⑤</sup>の発生を許してしまう。一九九七年に治験はようやく法規制された<sup>⑥</sup>が、それ以外の研究領域は法の枠外に置かれたままである。その後、無断遺伝子

解析研究が明らかになったことなどを契機に臨床研究の倫理指針が作られ始めたが、何か問題が起こって初めて関係各々がその部分だけに継ぎを当てるような作り方をしたため、日本の倫理規制は無計画で系統立っていない。

次節では、このような指針の作り方が生んだ現状と問題を見ていくことにする。

## 二 日本の現状と課題

### 1 相次ぐ無断臨床試験

医師が人を対象として行う実験的な医学研究を臨床試験という(図1)。実験的な研究とは、自然に置かれた状態に対して何らかの人為的介入を行い、その後何が起こるかを観察する研究のことである。人に対して介入を行うため、大きな倫理的問題を生じやすい。

日本も、二十年前に比べれば、臨床試験の倫理規制は強められている。しかし今でも問題はなくなり、特に、ICを取得していない臨床試験が今後も絶たない。最近では、神戸市立医療センター中央市民病院で、同意書を得ずに乳がん患者四八人に抗がん剤を使った臨床試験をしていたことが明らかになった<sup>⑦</sup>。同意書の取得は試験の計画書にも記されていたが、忙しさのため得ていなかったという。

過去明るみに出た無断臨床試験のうち、以下に挙げる事例は、司法の判断を仰いだ事件としてよく知られている。



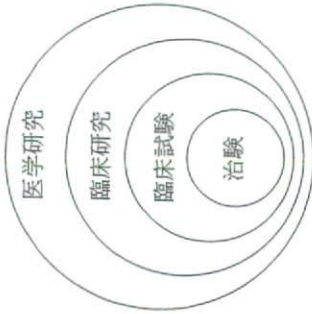


図1 臨床試験とは

医学研究のうち、人を対象とする研究を臨床研究といい、その中で、介入を伴う前向きな研究(実験的研究)を臨床試験という。臨床試験のうち、医薬品や医療機器の製造販売の承認を国から得るために行う研究を治験という。

### (一) 東北大学附属病院インスリン・ブドウ糖負荷試験訴訟

一九七〇年、バセドウ病による周期性四肢麻痺で東北大学附属病院に入院中の四十五歳男性に対し、「麻痺時の体内水分の移動」を研究テーマとしていた内科の医局員が、麻痺を誘発するインスリン・ブドウ糖負荷試験を実施したところ、低カリウム血症によると思われる急性心停止を来して患者が死亡した。ICは得ておらず、「医師の人体実験の犠牲となった」として遺族が国を訴えた。一九八七年三月の仙台高等裁判所判決<sup>33)</sup>は、試験後に生じた副作用に対する回復措置に注意義務違反があったとして賠償金の支払いを命じたが、負荷試験の実施は日常の診療の範囲内であり、患者から日常的な診療行為について包括的な同意を与えられていた医師に裁量の誤りはなかったとし、負荷試験についてのICを得ていないことなど倫理上の問題については判断を避けた。

### (二) 愛知県がんセンター抗がん剤治験訴訟

一九八八年五月、四十五歳の卵黄嚢腫瘍患者を対象として、愛知県がんセンターでシスプラチン誘導体254Sの第二相試験<sup>34)</sup>が実施され、副作用(重篤な骨髄抑制)のため患者は死亡した。治

験について事前に全く説明はなされず、もちろん同意も取得していなかった。遺族が、愛知県と医師本人に対して損害賠償請求訴訟を起こし、ICを取得せずに行った治験について争われた唯一の訴訟となった。二〇〇〇年三月、名古屋地方裁判所は、治験薬投与を受けた患者を被験者と認め、<sup>35)</sup>「ヘルシンキ宣言」や旧GCPなどを引用し、被験者保護の観点から同意取得義務違反という判断を下した。本治験では、同意を取得していなかったばかりでなく、治験プロトコルに大幅に違反していたうえ、治験データの捏造・改竄が行われていた。

### (三) 金沢大学附属病院無断臨床試験訴訟<sup>36)</sup>

一九九七年十二月、金沢大学附属病院で卵巣がん摘出手術を受けた患者は、翌年一月、シスプラチン等による術後化学療法を開始すると担当医から説明され、同意した。しかし、投薬開始後、薬の腎毒性により腎機能が悪化し、別の薬剤に切り替えられた。説明された程度より副作用が強いと感じた患者が他の医師に相談したところ、高用量化学療法の臨床試験の被験者とされていたことがわかった。臨床試験については担当医から何も知らされていなかったため、患者は病院に強い不信を抱き、退院して別の病院で治療を受けたが、一九九八年十二月に死亡した。翌年六月、患者の夫は、患者は承諾のないまま臨床試験の被験者とされ、人格権を侵害されたとして、国を相手取って訴訟を起こした。治験以外の臨床試験についてICの必要性が争われた初の裁判となった。しかし被告側は、承認済みの市販薬のみを用いているため臨床試験には当たらない、したがって治療のICだけでよい、と主張した。二〇〇三年二月、金沢地方裁判所は、保険診療の枠内で行える行為であっても、治療とは異なる目的がある以上、治療についてのICだけでは不十分で、治療以外の目的についての説明が必要であったとして、被告側に対し説明義務違反の判決を下した。<sup>36)</sup>遺族側の主張は一部認められたが、患者が受けた行為が臨



床試験であったかどうかは明確にされなかった。二〇〇五年四月の名古屋高等裁判所金沢支部判決<sup>(4)</sup>でも、あくまで他事目的に関する説明義務違反という判断しかなされず、患者を被験者と認めるまでには至っていない。二〇〇六年、最高裁決定で二審判決が確定した。法の枠外にある行為に説明義務違反の判断が下ったという意味では画期的判決だが、研究倫理の観点からは不十分な判決と言わざるを得ない。本件については後はとさらに考察を加えることにする。

このようにICを取得せずに行われた臨床試験は後を絶たない。おそらく表面化するのは氷山の一角だろう。また、無断臨床試験以外にも、倫理的に問題を含む臨床試験は数多いと思われる。なぜ繰り返されるのか。

## 2 法規制とガイドライン

今日、日本にも臨床研究の倫理指針は存在する。それらは「ヘルシンキ宣言」にのっとり規定されているので、完全に遵守されればほとんど問題はない。しかし、倫理指針を作るだけでは守られないことは、無断臨床試験が繰り返される現実を見れば明らかである。

問題点は二つあると思う。

第一に、治験は法規制されているが、自主臨床試験は法の枠外にあることである。治験には薬事法に基づく厳格な規則があるため、今日では問題が発生する可能性は低い。一方、自主臨床試験は、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に従うべきだとされているが、法的拘束力はなく、いわば無法状態に置かれている。金沢大学病院と神戸市立医療センターの事例はいずれも、自主臨床試験に該当する。

治験が法規制されている背景には、被験者のリスクもあるが、治験の質を確保しないと医薬品開発の国際競争に取り残されるという市場経済的な理由も大きい。しかし、被験者から見れば、実験に参加するという意味では、治験も自主臨床試験も何ら変わらない。それどころか、治験よりリスクの大きい自主臨床試験も十分あり得る。

倫理指針を空文としないためには、治験以外の研究もカバーする法規制が必要である。

研究の法規制などというと、煩瑣な手続きや他者の干渉を厭わしく思う医師・研究者の反発を招きそうだが、杜撰な研究や非倫理的な研究を淘汰し、優れた研究のみ能率良く推進するためには、誰もが認めるルールに従うことが必要である。手続きが増えて一見遠回りに見えるが、規制に応じた研究基盤さえ整えば、結局はそちらの方が必要かつ有益な研究結果を、確実に、しかも低コストで手にできる。

それに、適切な法規制は、研究者の安全を守ることにもつながる。現在、診療は医師法や医療法、治験は薬事法で規定され、両方とも法的根拠を有している。ところが、治験以外の臨床研究は、これを規定した法律がなく、いわば国から公認されていない行為なのである。したがって、これが法規制されるということは、法的根拠のない不安定なグレーゾーンで日々活動している研究者の行為が、公に認められるということに他ならない。

問題点の二つ目は、倫理指針が多数あって、お互いの整合性がないことだ。

現在、治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(一九九七年、厚生労働省)、遺伝子解析研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(二〇〇一年、文部科学省・厚生労働省・経済産業省)、疫学研究は「疫学研究に関する倫理指針」(二〇〇二年、文部科学省・厚生労働省)に従わなければならない。遺伝子治療や再生医療の研究にもそれぞれ国の指針が作られている。このような状態は、臨床研究の倫理問題が持ち上がるた