

第5回臨床研究実践講座ワークショップ  
研究倫理講座

臨床試験における倫理的課題

一家 綱邦

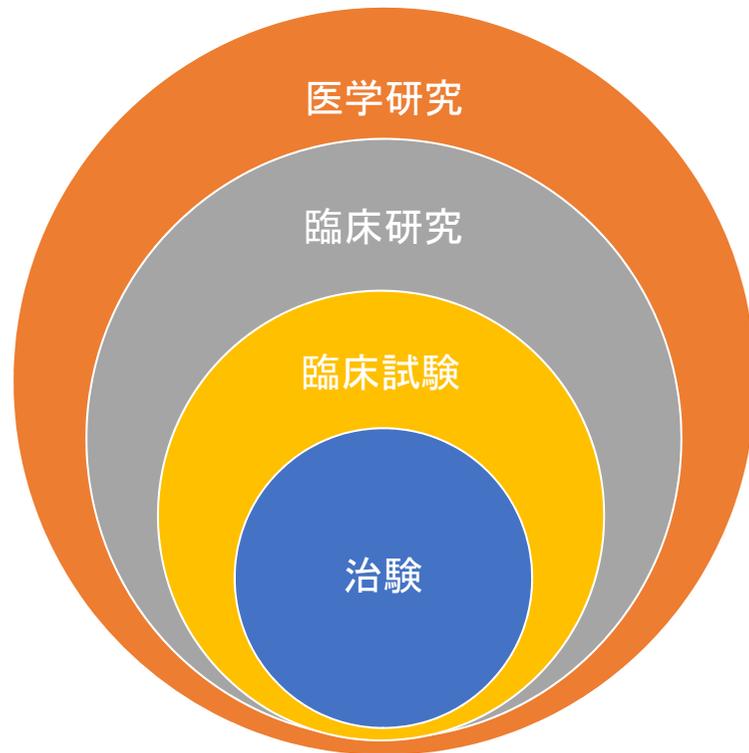
国立精神・神経医療研究センター  
トランスレーショナル・メディカル・センター  
倫理相談・教育研修室

# 今日のお話のアウトライン

- ・臨床試験について
- ・治療と臨床試験
- ・臨床試験に関する裁判例
- ・統合指針について

# 臨床試験について

# 用語の確認



臨床試験:「医学研究」のうち、人を対象とする「臨床研究」の中で、何らかの**介入**を伴って前向きに行う研究

介入:研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因(健康の保持増進につながる行動及び医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む。)の**有無又は程度を制御する行為**(通常の診療を超える医療行為であって、研究目的で実施するものを含む。)をいう。(人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の定義より)

## Q. 臨床試験をなぜ行うのか？

A. 臨床試験・介入という手段を用いないと、確証・立証できない研究上の仮説があるから。

動物実験、先行研究、疫学研究etc.

それ以外の手段を用いて、同じ目的が達成できるならば、介入を伴う臨床試験を行うべきではない。

人の生命・身体を、不必要なリスクに曝すべきではない。

\* **研究倫理＝「被験者の保護」と「研究目的の達成」のバランス**

Cf. ヘルシンキ宣言8項「医学研究の主な目的は新しい知識を得ることであるが、この目標は個々の被験者の権利および利益に優先することがあってはならない。」

## ランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial)

- ・介入によって確認したいこと(Ex. 新薬Aは既存薬Bよりも有効)を評価するためには、介入群(薬A投与群)と対照群(薬B投与群)は、介入以外の点では等しい条件の集団であるべき
- ・研究対象である介入以外の要因(交絡因子)が結果に影響することを排除したい
- ・交絡因子には既知だけでなく未知のものもあり、被験者をランダムに2群に割付けることで、様々な交絡因子をコントロールする
- ・医薬品の有効性を検証する臨床試験を行う際には、ゴールド・スタンダードとされている研究手法

## RCTの問題と「臨床的均衡(Clinical Equipoise)」

- ・2つの治療法のうち、劣った群に割付けられる被験者は不公平に扱われ、そのようなRCTを許容できない

- ・RCTの実施を正当化できるのは、2つの群の間でどちらが優れているかについて、研究者コミュニティの間で合意がない場合

= **臨床的均衡**が成立している (Benjamin Freedman)

⇒ 均衡状態が成立するか否かについて、真摯に科学的検討を

Cf. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の「基本方針 ②研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保」

- ・ただし、「臨床的均衡」概念自体にも批判はある

  - ・・・研究と治療の区別？研究者に治療義務を課す？⇒後述する

## 盲検化

- ・ランダム化と併せて用いられることが多い臨床試験の方法
- ・被験者の割付け群を知っていることが、研究結果にバイアスを与えてしまうから

⇒単盲検試験：被験者だけが、介入群or 対照群を知らない

二重盲検試験：被験者と評価者が、介入群or 対照群を知らない

### ・盲検法の問題

被験者が研究参加を判断するために、必要な事項を説明するというインフォームド・コンセントの原則に反する

⇒最低限の説明事項：研究デザインが盲検法を採用することとその強い必要性、リスク、有害事象発生時の対応等。また、研究終了後には被験者に研究の全てを明らかにすべき

## プラセボ(偽薬)

- ・プラセボ効果: 偽薬を投与されたにもかかわらず、有効性があるとされる薬を投与された時と同様の効果が現れることがある

- ・新しい医薬品の候補は、既存の医薬品と比較して、その安全性や有効性を検証する必要がある。だが、既存の医薬品がない、その有効性が不確かな場合には、プラセボ群と新規医薬品群を比較することで、その新規医薬品の真の安全性や有効性の検証が求められることもある

⇒下線部については、ヘルシンキ宣言の現33項の文言をめぐって、論争があった(開発途上国での臨床試験を巡って)

- ・標準治療がある場合には、プラセボ試験をできないのか？
- ・低リスク試験では、標準的治療があっても、プラセボ使用できるのでは？

# プラセボ使用をめぐる現時点での着地点

## <ヘルシンキ宣言33項>

新しい治療の利益、リスク、負担および有効性は、以下の場合を除き、最善と証明されている治療と比較考量されなければならない:

証明された治療が存在しない場合、プラセボの使用または無治療が認められる;あるいは、

**説得力があり科学的に健全な方法論的理由に基づき**、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療が、その治療の有効性あるいは安全性を決定するために必要な場合、

そして、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療の患者が、最善と証明された治療を受けなかった結果として**重篤または回復不能な損害の付加的风险を被ることがないと予想される**場合。

この選択肢の乱用を避けるため徹底した配慮がなされなければならない。

## 小括

- ・RCT、盲検化、プラセボ
  - ・・・通常治療では行うことがないし、患者にリスクを与えるもの
- ・なぜ、患者兼被験者にとって危険な介入を行うことが許されるか  
⇒それが、臨床研究、臨床試験だから
- ・実施できる研究かどうかを考えるために、治療と臨床研究（試験）との相違を法的、倫理的に考えてみる

# 治療と臨床試験

## 医療契約



契約を守る = 私的なルールを守る

⇒医療者は患者と何を契約するのか？ 契約内容は？

- × 病態や障害の回復(結果債務)、患者の希望する医療
- 患者のために最善の医療を提供すること(手段債務)

## 適法な医療行為の3要件

Q. 終末期の患者さんの肉体的苦痛をなくすために、鎮静処置(≡間接的安楽死)を行って良いか？

- ① **医学的適応性**: 患者は医療を必要とする状態にある  
Ex. 患者は鎮静処置に適した状態か？鎮静の目的が正しいか？  
⇒鎮静以外の緩和ケアで対応できる苦痛ならば、鎮静を用いるべきでない
- ② **医術的妥当性**: 医療目的の手段として正しい  
Ex. 鎮静という目的のために正しい手段(薬の量や使い方)か？
- ③ **患者の同意**: 医療者が提案する医療に患者が同意  
Ex. 患者が鎮静処置を希望・同意するか？

①  
②  
③  
医学的妥当性

\* 2/3は純粹に医学的な要件⇒医学的に正しい医療(専門家の裁量大きい)≡法的に望ましい医療

## 臨床研究は医療か？

目の前or  
将来？

「臨床研究：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次に掲げる医学系研究であって、人を対象とするもの（臨床研究に関する倫理指針）」

手段

○患者以外の人を被験者に用いる⇒臨床研究≠医療

○患者を被験者に用いる⇒必ずしも「臨床研究＝医療」でない

・目的が「(契約の相手方である)患者のため」だけではない＝社会全体 & 将来の患者のために行う

・患者のために用いる手段が医学的妥当性を満たさない(むしろ、医学的妥当性を確認、証明するために行う)

・・・臨床研究は医療の一手段(安全性 & 有効性の確立した医療がない場合の次善策)

⇒被験者も研究者もハッキリと理解、意識すべき

## 治療としての誤解(Therapeutic Misconception)

○患者兼被験者：医療の一手段として受ける臨床試験だから・・・

- ・医師は自分にとって最善の医療を提供してくれるはず
- ・薬の使い方、容量も臨機応変に対応してくれるはず
- ・プラセボ試験でも、自分にはプラセボを割り付けないはず etc.

○医師兼研究者：医療の一手段として提供する臨床試験だから・・・

- ・自分の担当患者にも利益はあるはず
- ・利益を期待できるのだから、試験参加を勧誘しても良いはず
- ・でも、当該試験は担当患者のためだけのものではない

⇒臨床試験参加に向けての誤解に基づく力が、患者にも医師にも働く

⇒誤解の解消には、「研究であること」の確かなインフォームド・コンセントしかない

## 小括に代えて:リスク・ベネフィット評価

「被験者にのみ負担となるリスクを最小化」

∧

「研究の成果として得られる普遍化可能な知識というベネフィット  
(+あるかもしれない被験者にとっての個人的利益)」

⇒研究者自身も、倫理審査委員会も、リスク・ベネフィット評価を行う

Cf. 「軽微な侵襲」≡「最小限の危険(疫学&臨床研究に関する倫理指針):日常生活や日常的な医学検査で被る身体的、心理的、社会的危害の可能性の限度を超えない危険であって、社会的に許容される種類のもの」は「最小化されたリスクとは異なる」

# 臨床試験に関する裁判例

## 愛知県がんセンター事件(名古屋地裁H12年3月24日判決)

### <事案の概要>

Aは、昭和63年5月16日に愛知県がんセンターにおいて、Y医師(被告)より進行期4期の卵黄嚢腫瘍(卵巣癌)であると診断された。Yは、直ちに手術をしても腫瘍の完全摘出は不可能と判断し、抗癌剤投与を治療方針に定めた。当時の卵黄嚢腫瘍に対する標準的治療は、異なる3種の抗癌剤を併用するPVB療法であり、Aも同療法に適応していた。しかし、卵黄嚢腫瘍患者の診療経験もPVB療法の実施経験も有さないYは同療法ではなく、自身が治験担当医の開発中の治験薬をAに使用することを決めた。

Yも作成に関与した本治験プロトコールによれば、Aの骨髄機能及び肝機能のデータは対象患者選択の条件基準を満たさず、適正量の投与は最初の1回だけ(その後は適正量の1.25倍から1.8倍が投与され、それはAの体重が20%以上減少時も変わらず)、投与間隔もプロトコールの規定に適合せず、禁止対象の他の抗癌剤とも併用された。

治験薬の投与後、血小板数の極端な減少、点状出血斑等の出血傾向、白血球減少症による感染症の併発、脳出血のための中枢神経系の異常という状態の悪化を辿ったAは、同年9月23日に本件化学療法による骨髄抑制に伴う出血と感染のため死亡した。

Xら(Aの遺族=原告)は、本件の治験実施に関する①説明義務違反、②データの捏造や改ざんを伴う不適切な治験への参加、③当時の標準的治療法の不採用とプロトコール違反による不適切な診療行為を根拠に、診療契約上の債務不履行又は不法行為に基づく損害賠償を求めた。

## 判旨：論点①説明義務違反

1. 個人は生得の権利として自己の身体の完全性の利益が認められ、承諾を与えていない介入行為から自己の身体を守る権利があり、臨床試験に限らず少なからぬ医的侵襲や危険を伴う医療行為については、これを受けるかどうかは患者が決定する権利がある。
2. 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(旧GCP)」、「米国のFDA規則」及び「ヘルシンキ宣言」を踏まえて、本件診療当時においても、臨床試験を行い、あるいは試験薬を使用する治療法を採用する場合には、IC原則に基づく説明義務として、一般的な治療行為の際の説明事項に加えて、当該医療行為が医療水準として定着していない治療法であること、他に標準的な治療法があること、標準的な治療法によらず当該治療法を採用する必要性と相応性があること、並びにその学理的根拠、使用される試験薬の副作用と当該治療法の危険性、当該試験計画の概要、当該試験計画における被験者保護の規定の内容及びこれに従った医療行為実施の手順等を被験者本人(やむをえない事由があるときはその家族)に十分に理解させ、その上で当該治療法を実施するについて自発的な同意を取得する義務があった。
3. 本件プロトコール中のICに関する規定は、恣意的な医療行為が行われることを防止する目的もあって、被験者に対し、研究の目的、方法、危険性、副作用等を説明し、理解と同意を得るべきことを定めたものと解され、被験者保護の各規定に反する危険な医療行為を実施しようとする場合は、その旨及びその必要性、高度の危険性について具体的に説明し、被験者がその危険性を承知の上で選択権を行使するのでなければ、被験者の自己決定権を尊重したことにならない。

## 判旨：論点③プロトコール違反

患者を被験者とする第2相の臨床試験は、人体実験の側面を有するものであって、医療行為の限界に位置するから、専門的科学的検討を経て策定されたプロトコールに基づき、被験者の保護に配慮し慎重に実施される必要があり、とりわけプロトコール中被験者保護の見地から定められた規定に違反する行為は、特別の事情がない限り、社会的にも許容することができず、社会的相当性を逸脱するものとして違法と評価される

＜補足的解説＞ 第2相以降の治験も被験者である患者への治療の側面を有し、治験実施医師には合理的理由に基づく医学的裁量が認められる。しかし、治験の目的や方法等について厳密に定めるプロトコールに反する治験薬の使用を当該医師の裁量と認めることは、標準的治療としての医薬品の使用に際して添付文書に反する場合以上に厳格に解するべきであり、こうした理解の著しい欠如が本判決の「非人道的な行為（＝異例に高額な慰謝料につながる）」という評価につながった

＝プロトコールに規範性を認めた判決

## 金沢大学医学部附属病院事件（名古屋高裁金沢支部H17年4月13日判決）

### < 事案の概要 >

1995年9月：卵巣がんの最適な治療法の確立を目的にCAP療法とCP療法の2種類の抗がん剤組合せのRCTが金沢大学医学部産婦人科で開始。CAP療法とCP療法はともに、同等の治療効果を持つ当時の標準療法であったが、本試験では高容量を使用

97年12月：患者Aが金沢大学医学部附属病院に入院、卵巣がん摘出手術

98年1月：術後追加治療の化学療法(CP療法)をAに開始→副作用が激的で腎機能低下→別のタキソール療法に変更

98年春：Aと家族が担当医以外の医師Bに相談、ICなしに臨床試験に参加していた可能性を知る

98年6月：不信感から大学附属病院を退院→98年12月：末期がんで死亡

## 判旨：説明義務違反

・ある治療行為が、患者の治療を主目的とするが、これに治療以外の他の目的(他事目的)が伴う場合に、その他事目的が伴う治療行為を受ける患者に対して、他事目的が伴うことで特別な権利利益の侵害の危険性が生じる場合には、医師は、他事目的が伴わない治療行為についての説明義務に加えて、これに伴う他事目的があること及びこれにより生じる危険性についても、患者に説明する義務を負う

・本件では、シスプラチンの高容量投与方法の効用を検討するという実験的側面があった。そのことによる他事目的のために最善医療義務を果たすことが阻害される危険性があった。本件被告医師は、他事目的説明義務に基づいて、本件試験の目的、本件プロトコルの概要、本件試験に登録されることがAに与える影響などについて説明し、同意を得る義務があった(損害賠償金72万円)

## 小括

- ・臨床試験であることを説明することの重要性
  - ・臨床試験に参加することの同意を得ることの重要性
  - ・科学的に計画されたプロトコールに準拠することの重要性
- ⇒基本的な事項を蔑ろにすることで、法的トラブルになることに

## おわりに:人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (統合指針)について

\* 統合指針を全体的に理解するためのカギとなる概念として「介入」「侵襲」

〈介入研究に侵襲ごとに求められる対応 田代2015を参照・改変〉

軽微な侵襲を超える侵襲 (Ex.投薬、治療医療機器、 手術等)	軽微な侵襲 (Ex.採血等を伴う検査等の臨床 試験、回答拒否権の明示された 精神的苦痛を伴う質問紙調査)	侵襲なし (食品、運動負荷、保健指 導等)
<ul style="list-style-type: none"> <li>・同意は文書で必要</li> <li>・倫理審査は本審査で</li> <li>・データベース登録は必要</li> <li>・補償は必要(場合により 要保険加入)</li> <li>・有害事象対応は研究計 画書に記載</li> <li>・モニタリング、監査は必要</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・同意は文書で必要</li> <li>・倫理審査は本審査で</li> <li>・データベース登録は必要</li> <li>・補償の有無についての計画書記 載と説明</li> <li>・有害事象対応は機関内手順書 に基づく</li> <li>・モニタリング、監査は不要</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・同意は文書or口頭+記録</li> <li>・倫理審査は本審査で</li> <li>・データベース登録は必要</li> <li>・補償は不要</li> <li>・有害事象対応は不要</li> <li>・モニタリング、監査は不要</li> </ul>

## 統合指針の理解のために

マニュアル化していることも否めないが、「第1章:総則 第1:目的及び基本方針」に立ち返って、ルールの基本精神を踏まえて読む、考える

この指針は、人を対象とする医学系研究に携わる全ての関係者が遵守すべき事項を定めることにより、人間の尊厳及び人権が守られ、研究の適正な推進が図られるようにすることを目的とする。全ての関係者は、次に掲げる事項を基本方針としてこの指針を遵守し、研究を進めなければならない。

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

# ご案内



医学倫理研究室：  
"Research Ethics"  
& "Bioethics" at  
NCVC

ウェブを検索

## 医学倫理研究室 (Office for Research Ethics & Bioethics: ORE)

### ▼ 医学倫理研究室について (About ORE)

1. スタッフ (Our People)
  2. 最近の公表物 (Recent Publications)
  3. 連携研究者・機関等 (Collaborators)
  4. Journal Club
- ORE地図 (Google Map)  
サイトマップ

### ORE blog的ニュース

### ▼ ORE主催・研修セミナーのお知らせ: [NEW!] 募集開始

【案内①】 ORE研究倫理研修セミナー 2015 (開催日: 12月4日 (金)・5日 (土) @徳島)

### ORE研究倫理ガイド・審査等補助ツール 医療倫理関連Journalsリンク (工事中)

### ▼ 研究倫理コンサルテーション

1. 参考事例集
2. 協力専門家
3. 倫理コンサルテーション報告

## 研究倫理コンサルテーション

当室では、**研究倫理に関するご相談を受け付け、助言を行っています**。また研究倫理に関わる方々に参考となるご相談・回答事例を公開していきます。ご相談いただくにあたり、あらかじめ以下についてよくお読みになりご了承いただきますようお願いいたします。

### ご相談いただける研究:

- 人を対象とする医学研究 ... 被験者や、人体試料、診療情報を用いる研究
- 研究の段階は問いません ... 構想から計画、倫理審査申請、実施、終了、報告等まで

### ご相談いただける方:

- 上記の研究に関わるすべての方
- ... 研究者、倫理審査委員会(治験を含む)・委員・事務局担当者、研究支援者、研究参加者(被験者、試料・情報の提供者)とその家族、研究資金提供者等。

**費用: 無料**

**研究倫理コンサルテーション (国立循環器病研究センター 医学倫理研究室)**

<https://sites.google.com/site/ncvc2011researchethics/recs>

27

## 参考文献

- ・神里彩子、武藤香織『医学・生命科学の研究倫理ハンドブック』（東京大学出版会、2015年）
- ・甲斐克則、手嶋豊編『医事法判例百選第2版』（有斐閣、2014年）
- ・丸祐一「臨床研究におけるインフォームドコンセントと“治療との誤解”」*いがくのあゆみ*246(8)、535-538頁、2013年
- ・田代志門「研究倫理指針はどう変わったか：基本概念から理解する『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』」*産業医学ジャーナル*38(6)、4-8頁、2015年