

## 総 説

臨床研究に求められる倫理手続きのポイント  
－求められることは変わる－

古川裕之

山口大学大学院医学系研究科臨床薬理学 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 臨床研究, ヘルシンキ宣言, 研究的薬物治療, 利益相反マネジメント, 透明化ガイドライン

## 和文抄録

医学の進歩のためには臨床研究が必要である。しかし、被験者の人権と安全を確保する上で、臨床研究に取り組む研究者に求められる倫理的な手続きの内容は、この10年で大きく変わっている。

また、研究が研究資金提供の影響に左右されないように、研究資金の流れの透明化が進められている。特に、臨床研究（研究的薬物治療を含む）においては、研究者側の利益と患者（被験者）の利益が対立することも少なくないことから、他の分野に比較してより一層の透明化と利益相反マネジメントが求められる。

臨床研究に関与する研究者に求められる責務はその時の社会認識に大きな影響を受けながら変化を続けている。臨床研究に関与するすべての研究者は、「求められることは変わる」という認識を持つことが重要である。

## 1. はじめに

1964年、ヘルシンキで開催された第18回世界医師会総会において、「ヒトを対象とした臨床研究における倫理的原則（以下、ヘルシンキ宣言）」が採択された。

ヘルシンキ宣言の重要な基本原則は、

①研究よりも患者・被験者の福利を優先

②本人の自発的・自由意思による研究参加（文書による説明と文書による同意取得）

③倫理審査委員会による事前審査と研究進行状況の監視継続

④先立つ動物実験と臨床研究データの有効活用を前提として科学的で倫理的な研究実施（研究実施計画書の作成）

の4点である。

現在、ヘルシンキ宣言は、すべての医学研究関係者が遵守すべき国際的な倫理原則としての地位を確立している。日本においては、ICH-GCP\*合意に基づく新薬開発実施基準の省令（J-GCP\*\*）のほか、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」などの各種医学研究のガイドライン、さらに、医学系大学と国・公立医学研究機関の倫理審査委員会規定にその精神が反映されている。

このヘルシンキ宣言は、継続して見直しが行われており、2000年のエジンバラでは、大きな改訂が行われた。その主な改正点は、保護対象をヒトそのものだけでなく、ヒト由来試料（組織・細胞・遺伝子など）と診療情報にまで拡大した点である。これによりヘルシンキ宣言の研究対象は拡大した。

また、2008年のソウル改訂では、以下の2点が追加になっている。

①「序言」に、患者の医学研究へのアクセス権を確保するという意味で「医学研究に十分参加できていない人々には、研究参加への適切なアクセスの機会が提供されるべきである」という一文。

②研究終了後の被験者保護を重視し、研究の中で有益であると認定された治療行為に対する研究被験者の研究後のアクセス、あるいは他の適切な治療・利益に対するアクセスに関する取り決めの記載。

本稿では、特に倫理的手続きの必要性の認識が乏しいと思われる①生体由来試料（以下、試料）を用いた研究と②研究的要素を含む薬物治療（以下、研究的薬物治療）を取り上げる。また、最近の動きとして、3つのトピック（利益相反マネジメント、企業からの研究資金の透明化、自主臨床試験のICH-GCP準拠）について解説する。

\*ICH：International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

GCP：Good Clinical Practice

\*\* J-GCP：Japanese GCP

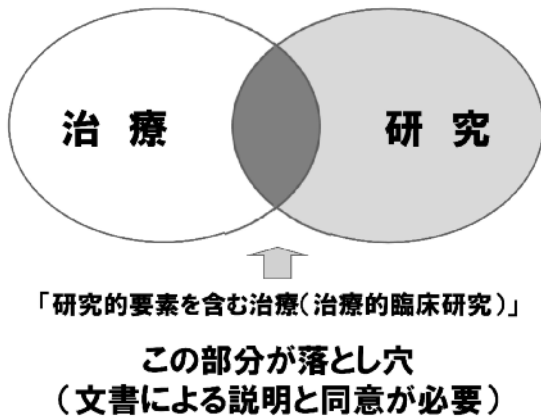


図1 治療と研究の関係

2000年に喘息で府立医大病院で治療を受けていた女性患者(当時60歳)が敗血症で死亡したのは投薬ミスが原因などとして、遺族が府に総額約6000万円の損害賠償を求めた訴訟の判決が23日、京都地裁であった。

裁判長は「喘息への適用が未確立な薬を、患者や家族への十分な説明と同意を欠いたまま使用したのは違法」と述べ、説明義務違反と死亡との因果関係を認定。府に総額1230万円の支払いを命じた。

判決によると、女性は2000年3月15日に入院してステロイド薬の投与を受けたが、重症で薬への抵抗性もできたとして、喘息への有効性が報告されていた免疫抑制剤を4月6日から投与された。女性は感染症が悪化して同23日に死亡した。

判決は、免疫抑制剤投与について「直ちに違法ではない」としつつ、「喘息治療薬として適用承認を受けたことはなく、重大な副作用が認められる。患者への具体的な説明と同意を欠けば、例え最善の選択だったとしても違法」と指摘。患者への説明項目として、①治療方法の具体的内容、②有効性の評価、③副作用の内容・程度と可能性、④その治療方法の選択の有無による予後の見込み…を挙げた。

その上で、医師が、患者に説明せず同意を得なかった、家族に一部同意を得ていたが、説明が不十分だった…と判断し、免疫抑制剤により感染症が悪化したことを認めた。

毎日新聞 2007年10月24日

図2 研究的治療に関する訴訟判決例 (毎日新聞 2007年10月24日)

## 2. 試料を用いた研究に必要な倫理的手続き

臨床研究に用いる試料は、針を刺すなどの方法により強制的に採取するという侵襲性のあるものとないに大きく分けることができる。侵襲性のある場合は、生体への危険性が高いので、患者の安全を確保する上で、慎重な対応が求められる。

例えば、日常診療時の定期検査のための採血のついでに研究用の血液採取を行うというケースでは、どのような問題があるだろうか？

結論から言うと、診療目的の採血は患者のためであるが、研究目的の採血は患者のためのもではない。したがって、研究内容を文書で説明し、患者の同意を得る必要がある。

では、診療目的で採血した血液の残り(残余検体)を研究に使用する場合は、どうだろうか？

残余検体の使用目的としては、①業務改善、②教育のための使用、③研究への利用の3つがある(図3)。それぞれの倫理的手続きは、以下のとおりである。

- ①業務への使用：通常、プール化および/または連結不可能匿名化して行うが、連結可能匿名化の場合は、責任者を明確にした上で、被験者の個人情報に関する守秘を厳重にする。
- ②教育のための使用：「業務への使用」に準じる。
- ③研究への利用：「臨床研究に関する倫理指針」を順守して実施する。原則として、被験者から同意を取得して同意に関する記録を作成し、倫理審査委員会の承認と所属施設長の許可を得た

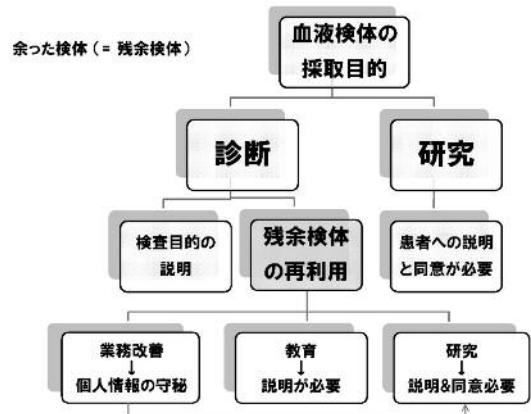


図3 血液検体の使用目的

上で研究を実施する。ただし、対象が多人数である、対象が生存していないなど同意を得ることが困難なときは、試料が連結不可能匿名化されている、あるいは当該研究が公衆衛生の向上のために特に必要であるとき、

1) 当該研究に関する試料等の利用目的を含む情報の公開

2) 被験者による拒否の機会の確保

という2条件を満たす場合に、倫理審査委員会の承認と所属施設長の許可を得て研究を実施することができる。

また、当初の目的が業務への使用のうち業務改善であったとしても、成果次第で学会発表へと向かうこともある。その場合は、研究への利用となり、その場合の手続きが必要になる。

### 3. 研究的薬物治療に必要な倫理的手続き

研究的薬物治療において問題となるのが、どこまでが医療行為（疾病治療）であり、どこからが臨床研究であるかの境界が明確でない点である（図1）。この“境界の曖昧さ”が、ときとして患者と医師との間のトラブルの原因となる。

特に、大学病院のような高度機能を持つ研究的医療機関には、他の医療機関で行われた標準的治療で十分な効果が得られなかった患者が紹介され、その患者に対して、有効性と安全性の根拠が不十分な治療（研究的治療）が行われる。たとえ、それが患者にとって最善の治療であると医師が判断した場合であっても、患者の意思を十分に確認せずに試みた場合、結果次第では、患者（あるいは、患者家族）との間でトラブルが発生する（図2）。

基本的には、患者に十分な事前説明が行われ、患者自身の自由意思でそれを受け入れた場合は、治療過程での過失（エラー）を除けば、トラブルに発展することはまれである。つまり、研究的薬物治療における倫理的手続きの基本は、①患者への説明と②患者の意思確認である。

ヘルシンキ宣言ソウル改訂では、「治療と結びついた医学研究（Medical Research combined with Medical Care）」の項で、研究的薬物治療に関する記述がある。ここでは、患者に試みる研究的薬物治療は、これまで得られている安全性と有効性デー

タから判断して、治療的な価値があり、大きな健康被害の危険性がないと確信できるだけの正当性があることが前提となっている。そして、対象となる患者に対して、治療のどの部分が研究的要素を含むものであるかどうかを、明確にする必要があるとしている。

実際に研究的薬物治療を行う際の、実施計画書と患者への説明文書に記載する必要がある項目は、それぞれ表1と2に示す。なお、意識不明などで患者本人が同意できない場合は法定代理人の同意を得ることが求められる。また、患者が未成年の場合は、可能な限りインフォームドアセント（Informed Assent）を取得することが求められる。

## 4. 最近の動き

### 4-1. 利益相反マネジメント

2011年2月、日本医学会は、製薬会社や食品会社から研究者への寄付など医学研究における「利益相

表1 研究的薬物治療実施計画書の必要記載項目

1	投与予定の医薬品・医療機器の概要
2	同目的での投与経験 ①投与症例数 ②有効性に関するデータ ③安全性に関するデータ
3	投与スケジュール ①投与量 ②投与方法 ③投与期間 ④根拠(①②③) ⑤どこが研究的要素を含む部分であるか
4	安全性監視の方法 ①投与中止基準 ②重要観察項目
5	治療に要する費用

表2 研究的薬物治療に関する患者への説明文書の必要記載項目

1	患者の病氣
2	これから試みようとする治療の具体的内容 ①投与する医薬品名 ②投与量 ③投与方法 ④投与中止基準 ⑤安全性確保のための重要観察項目となど)
3	予想される利益と不利益 (有効性の根拠、薬物有害反応・不具合の内容・程度・可能性)
4	他の治療選択肢
5	試みようとする治療を行わない場合の予後
6	治療に要する費用
	※学会・文献での症例報告を計画している場合は、そのことも明記する。後日、発生した場合は、改めて説明を行い、同意を得る。

反 (Conflict of Interest : COI)」について、学会発表や論文投稿などの際に、利益相反状態の自己申告を義務付けるためのルール作りを早急に進めるよう、加盟学会108団体に求めた。これは、研究成果あるいは研究者に対する社会の不信感を生じさせないために、各学会のルールに従ってCOI状態を管理し、情報公開することを求めたものである。多くの医学研究は産学連携によって実施されている現状から、COI状態の存在を認めつつも、経済的利益によって研究成果が影響を受けたり、患者の安全が損なわれる事態を未然に防ぐことを目的としたものである。

日本医学会会員が自己申告すべきCOIとして、

- ①企業などの役員・顧問職への就任
- ②株式やストックオプションの保有
- ③特許権使用料
- ④講演料、原稿料
- ⑤研究費、奨学寄附金、寄附講座
- ⑥研究と無関係の旅行や贈答品

があげられている。また、開示条件について、学会発表時には、企業などからの報酬が年100万円以上、講演料が年50万円以上、1企業あたりの奨学寄付金が年200万円以上など金額を例示している。開示対象者の範囲については、研究者本人と学会事務局の職員に限るか、それとも、家族も含むかについては、各学会の判断に委ねている。

COI状態の開示が求められるのは、以下のような場合である。

- ①学術講演会などでの発表
- ②学術雑誌・機関誌などでの発表
- ③診療ガイドライン、マニュアルなどの策定
- ④臨時に設置される調査委員会、諮問委員会などでの作業
- ⑤企業主催のランチョンセミナー、イブニングセミナーなどでの発表
- ⑥各学会の役員や委員就任時

ほとんどの臨床研究は、その成果を学会や論文で報告するので、研究を実施する所属施設のCOIルールに加えて、研究発表や報告を行う学会と出版社のCOIルールの両方に従う必要がある。

#### 4-2. 企業活動と医療機関等の関係の透明化ガイドライン

研究開発志向型製薬企業68社 (2011年8月現在)

が加盟する任意団体である日本製薬工業協会(以下、製薬協)は2011年3月2日、「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン (以下、透明性ガイドライン)」を策定したと発表した。

製薬協会員各社は、医療機関などに支払った研究費や個々の医療関係者に支払った原稿料などについて、2013年度からインターネットなどで公開 (2012年分) する。予定されている公開対象を表3に示す。

製薬企業から医療関係者への資金支払い額を公開するのは世界的な流れである。アメリカ合衆国では2010年3月に成立した医療保険制度改革法に、医薬品や医療機器の企業に対して、医療関係者への支払いに関する情報の開示を義務付ける“サンシャイン条項”が含まれた。すでに、グラクソ・スミスクライン社やファイザー社など複数の企業が、企業責任としてホームページ上で公開している (図4, 5)。

また、医療用医薬品製造販売業公正取引協議会 (以下、メーカー公取協) が「医療用医薬品製造販売業公正競争規約 (公競規)」の「接待関連行為に関する運用基準 (以下、接待関連運用基準)」の見直しに着手していることも明らかにされている。

現在、「透明性ガイドライン」の検討は製薬協、「接待関連運用基準」の見直しはメーカー公取協と別々の検討が進んでいるが、結果的には、「透明性ガイドライン」で情報公開を求めている「E.その他の費用 接遇等費用の年間の総額 (表3)」に「接待関連運用基準」見直しの内容が密接に関係する。したがって、「透明性ガイドライン」による情報公開が2013年度からスタートするため、「接待関連運用基準」

表3 日本製薬工業協会「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」で示されている公表内容

項目	該当項目	公表内容	公表の具体例
A	①共同研究費 ②実証研究費 ③臨床試験費(治験) ④製造販売後臨床試験費 ⑤副作用・臨床不良事象報告費 ⑥製造販売後調査費	年間の総額	
B	①奨学寄附金 ②一般寄附金 ③学会寄附金 ④学会共催費	支払い先の大学名、医療機関名、学会名などを明記	①奨学寄附金 ○○大学○○教室○○円 ②一般寄附金 ○○大学○○財団:○○円 ③学会寄附金 ○○○○学会○○○○地方会○○研究 会:○○円 ④学会共催費 第○○回○○学会○○セミナー○○円
C	①自社医薬品に関する科学的な情報等を提供するための ②講師謝金 ③印刷費 ④コンサルティング業務費用	支払い先の個人名まで明記	①講師謝金 ○○大学○○病院○○科○○教授(部長):○○円 ②印刷費 ○○大学○○病院○○科○○教授(部長):○○円 ③コンサルティング等業務委託費 ○○大学○○病院○○科○○教授(部長):○○円
D	医療提供者に対する自社製品の情報提供に必要な費用 ①講演会費 ②説明会費 ③医学・薬学関連文献等提供費	年間の総額	
E	①接遇等費用	年間の総額	

見直しもそれに合わせて進められると思われる。

この動きは、研究者自身のCOIマネジメントとも深い関係があり、今後、研究者自身の自己管理が求められる。

#### 4-3. 臨床試験のICH-GCP準拠

2011年7月、厚生労働省がん対策推進協議会「がん研究専門委員会」は、未承認の抗がん剤や抗がん剤の適応外使用を対象とした研究者主導型臨床試験を、ICH-GCP水準へ引き上げることで一致した。また、既承認薬を用いた臨床試験についても、ICH-GCP準拠を努力目標とすることに決めた。

現在、薬事法でGCP準拠を義務づけているのは、承認データ収集を目的とした「治験」だけである。研究者主導型臨床試験は、必ずしも承認申請を意図したのではなく、治療を兼ねて実施されているものが多い。これらは「臨床研究に関する倫理指針」

などのガイドラインで規制されているが、承認につながる成果が得られても、申請を行う場合は製薬企業が改めて治験を行う必要がある。

欧米では、治験と臨床試験は、ともにGCPで規制されている。このような背景から、新薬承認や適応拡大を念頭に置く全ての臨床試験で、申請データとして活用できるレベルの質を確保する必要があるとの判断から、2012年度から開始する第2期がん対策基本計画へ反映するよう準備が進められている。

しかし、研究の質向上が期待される一方で、遵守事項の増加により、臨床試験への研究者の意欲が低下する可能性が予測される。その対策として、次に示す各点を早急に進めることが必要である。

- ①臨床研究支援専門職（生物統計家、データマネージャー、CRC、プロジェクトマネージャーなど）の育成
- ②薬剤供与方法や試験データ伝達方法を国と製薬企業間で整備
- ③臨床研究参加が業績として評価される環境整備  
また、この改善に合わせて、現行のゲノム、疫学、臨床などの研究倫理指針の統合化を行い、共通部分と個別部分に分けて記述する形式に改める必要がある。

## 5. おわりに

「ヘルシンキ宣言」の序文に「医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するものである」と書かれているように、医学の進歩のためには臨床研究が必要である。しかし、被験者の人権と安全を確保する上で、臨床研究に取り組む研究者に求められる倫理的な手続きの内容は、この10年で大きく変わっている。

また、研究が研究資金源の影響に左右されないように、研究資金の流れの透明化が進められている。特に、臨床研究（研究的薬物治療を含む）においては、研究者側の利益と患者（被験者）の利益が対立することも少なくないことから、他の分野に比較してより一層の透明化が求められる。このように、臨床研究に関与する研究者に求められる責務はその時々、社会認識に大きな影響を受けながら変化を続けている。

臨床研究に関与するすべての研究者は、「求められることは変わる」という認識を持つこと重要である。

Health Care Professional	Location	Payment	Consultant	Speaker	Total Fees
Alexis M. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500

<http://us.gsk.com/html/responsibility/work-with-healthcare-professionals.html>

図4 製薬企業から研究者への資金提供に関する公表例（グラクソスミスクライン社）

Health Care Professional	Location	Payment	Consultant	Speaker	Total Fees
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500
Allyson D. Bouchard	THUNDERBOLT, NJ	THUNDERBOLT, NJ	\$750	\$750	\$1,500

[http://www.pfizer.com/files/responsibility/grants\\_contributions/pfizer\\_us\\_grants\\_cc\\_q3\\_2010.pdf](http://www.pfizer.com/files/responsibility/grants_contributions/pfizer_us_grants_cc_q3_2010.pdf)

図5 製薬企業から研究者への資金提供に関する公表例（ファイザー社）

## 参考情報

- 1) 世界医師会ヘルシンキ宣言  
[http://www.med.or.jp/wma/helsinki08\\_j.html](http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html)  
(2011年8月31日)
- 2) 厚生労働省臨床研究に関する倫理指針, 疑義照会集 (Q & A)  
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/#4> (2011年8月31日)
- 3) 日本臨床検査医学会「臨床検査を終了した検体の業務, 教育, 研究のための使用について－日本臨床検査医学会の見解－  
<http://www.jslm.org/committees/ethic/kaikoku201002.pdf> (2011年8月31日)
- 4) 日本医学会 医学研究のCOIマネジメントに関するガイドライン  
<http://jams.med.or.jp/guideline/coi-management.pdf> (2011年8月31日)  
(同ダイジェスト版)  
[http://jams.med.or.jp/guideline/coi-management\\_digest.pdf](http://jams.med.or.jp/guideline/coi-management_digest.pdf) (2011年8月31日)
- 5) 日本製薬工業協会「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」  
[http://www.jpma.or.jp/about/basis/tomeisei/pdf/tomeisei\\_gl.pdf](http://www.jpma.or.jp/about/basis/tomeisei/pdf/tomeisei_gl.pdf) (2011年8月31日)
- 6) 厚生労働省がん対策推進協議会「がん研究専門委員会」  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000008fcb.html#shingi4> (2011年8月31日)

## Ethics Procedure Necessary for Clinical Research – Requirement is Changing –

Hiroyuki FURUKAWA

Clinical Pharmacology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

## SUMMARY

Clinical research is necessary for progress in medicine. However, for securing the human rights and safety of the trial subjects, the contents of ethical procedure required to clinical researchers has drastically changed in this decade.

And, clearness of the research fund flow is progressing for preventing the influence by the research fund offer to the research. Especially, as conflict exists between the researcher's interest and the patient's interest in clinical research (including investigative pharmacotherapy), the management of the conflict of interests is required in clinical research field further than the other field.

As described above, the duty which required to the clinical investigators participated in clinical research is changing affected by the social perception at that time. It is important that all investigators participated in clinical research recognize that “the requirement is changing”.