

人を対象とした医工連携研究を実施するには

The Requirements for Conduct of Clinical Trials in Medical Engineering

佐藤恵子

Abstract

新しい医療技術が、人間の病気の診断や治療、予防に役立つかどうかは、最終的には、人間を対象に実験（臨床研究）を行い、安全性や有効性を評価しないと分からない。対象者に対するリスクは、医療技術の内容によって様々であるが、対象者が不当に大きな被害を受けることは避けなくてはならない。これは、多くの人体実験の経験から得られた原則であり、研究の実施には、ルールを明文化したガイドラインや、運営・監視の体制が必要である。本稿では、臨床研究を適正に実施するための条件並びに研究者の責務について述べる。

キーワード：臨床試験，医療機器，被験者保護，リスク・ベネフィット，ガイドライン

1. はじめに

パイロットや医師ら5人を乗せた潜航艇プロテウス号は、縮小装置で細胞くらいの大きさに縮小され、ベネシェ博士のけい動脈から体内に入った。プロテウス号の目的は、縮小技術の限界を解明したというベネシェ博士の脳にできた血腫をレーザーで取り除くことである。ただし、縮小効果のタイムリミットは60分、その間に血腫を取り除いて体外に出なければ、乗組員もベネシェ博士の命も失われる。血流の渦に翻弄され、艇内の空気が失われ、肝心のレーザー装置が壊れ、しまいには抗体に襲われる。一難去ってまた一難、プロテウス号は、ミッションを遂行して時間内に脱出できるのだろうか…。

1966年に映画が制作され、その後小説化された「ミクロの決死圏」は、手術不能な脳の血腫を、縮小された人間が体内に入って手術するという奇想天外な発想や、人間の身体が巧妙にできた宇宙そのものであることを描いたサイエンスフィクション（SF）である⁽¹⁾。次から次へと起こる危機とそれを乗り越える知恵や勇気の物語でもあり、血湧き肉躍る活劇の好きな筆者にとって、印象深い1冊である。

そして、「ミクロの決死圏」から約50年後、「小さな機械（マイクロマシン）が体内を移動して患部を治療する」という技術は、SFの世界の話ではなく、現実のものになりつつあると聞き^{(2),(3)}、科学技術の進歩の早さに驚きを禁じ得ない。同時に、医学は、薬や医師の手技にとどまらず、工学分野の知識や技術を取り入れることで飛躍的に発展し、その地平を大きく広げようとしていることを予感させられる。これまで存在しなかった革新的な医療技術の登場は血湧き肉躍る話ではあるが、新しい技術が本当に人間の診断や治療に役立つものとして利用されるためには、様々な条件を満たさなくてはならない。プロテウス号は、軍の組織で秘密裏に開発されていた技術であり、効果や安全性を評価した様子は書かれていない。しかし、ベネシェ博士の体内に注射する前に、レーザーによって血腫の除去がどれくらい確実にできるのかや、プロテウス号が身体に入っても害はないのかなど確かめておかななくてはいけないし、この技術を実施してよいかどうかを判断するための手続きが必要である。本稿では、マイクロマシンや人工心臓などの開発において、人間を対象に研究する際にどのようなことを考慮すべきかについて、医薬品の臨床試験との異同を比較しながら述べてみたい。

佐藤恵子 京都大学大学院医学研究科子どもと環境に関する全国調査京都ユニットセンター
E-mail keiko.sato@kt2.ecs.kyoto-u.ac.jp
Keiko SATO, Nonmember (Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto-shi, 606-8501 Japan).
電子情報通信学会誌 Vol.94 No.3 pp.205-212 2011年3月
©電子情報通信学会 2011

表1 医療機器のクラス分けと医療機器の例

クラス分け	リスクの度合い	医療機器の例
クラス1 一般医療機器	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	メス、体外診断機器など
クラス2 管理医療機器	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	X線診断装置、心電図計、補聴器、家庭用マッサージ器など
クラス3 高度管理医療機器	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	放射線治療装置、人工関節、透析装置など
クラス4 高度管理医療機器	患者への侵襲度が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結するおそれがあるもの	ペースメーカー、埋込み型補助人工心臓、ステントなど

2. 新しい治療技術の開発のプロセス

——医薬品と医療機器の違いと、 それによる臨床研究の違い——

医薬品と医療機器では、生体への作用の仕方や使用の方法が大きく異なるため、効果や安全性の評価の有り様も異なる。以下に概要を述べる。

2.1 医薬品と医療機器の特性

医薬品（薬剤や生理活性物質）と医療機器の最も大きな違いの一つは、生体への作用の仕方である。医薬品は生体と分子レベルで化学的・物理的に反応するものである。そのことによる有害作用・副作用がつきものであるのに対し、医療機器は、例えば素材がアレルギー反応を起こすとか、神経に電気刺激を与えて機能を賦活させる機器などの例外を除き、医療機器自体による有害作用は生じないという特性がある。また、効果について、医薬品の場合は、人に投与して期待する効果が得られるかどうかを判断すればよいので「何を評価するか」がはっきりしているが、医療機器では、使用する医療者の技術やシステム全体の有り様も効果を左右するため、効果の評価自体が難しいことである。もう一つの違いは、医療機器では品質の確保が課題となることである。医薬品では、製剤の品質は、製造過程の管理を徹底することで大きな問題にはならないが、医療機器では、機器自体の不具合があった場合、例えば人体に埋め込んだ人工心臓が動かなくなれば患者の死に直結するため、製品の機能の確保が重要となる。また、医薬品は、ある程度の時間がたてば体外に排出されるが、人工心臓などは長期間使用されるものなので、耐久性があることや保守管理の体制が確立されていることも重要である。そして、使用方法の問題として、医療機器では、機器そのものに不具合がなくても、使用する人が未熟であれば期待した効果が得られない可能性が高くなるため、効果が使用者の手法や熟練度に依存するという特性がある。

2.2 医薬品と医療機器の開発過程の違い

医薬品と医療機器には、それぞれの特性があるために

開発過程も大きく異なる。医薬品の場合は、まず数万種類の物質を細胞に試してみても効果がありそうな物質を絞り込み、動物実験で更に候補を絞り込んだ上で、人間を対象にして安全性や効果を確かめるという過程を経る。人間を対象に研究する部分が臨床試験であり、典型的な方法としては、まず少数の人を対象に薬物を投与して体内動態や安全性を確かめ（第Ⅰ相試験）、次に数十人の患者を対象にして目的とする効果があるかどうかを確かめ（第Ⅱ相試験）、数百～1,000人くらいの患者を対象に標準的な治療と新規の治療を割り付けて有効性を確認する（第Ⅲ相試験）、という段階を経る⁽⁴⁾。一方、医療機器の場合は、機器の試作品を製造したら動物実験などで性能や安全性、耐久性などを確かめ、不具合を調整したり機能を向上させたりして、改善を重ねる。そして、実際に少数の人で性能を確かめ（feasibility test）、更に人数を増やしてデータを集積する（pivotal test）という段階を経ることが多い⁽⁵⁾。

医療機器の開発において、臨床研究が必要かどうか、どれくらいの規模で研究を実施したらよいか、製造（輸入）販売のためにどのような手続きが必要かなどは、機器のリスクや特性によって異なる^{(6)~(10)}。日本、EU、米国、オーストラリアが参加している医療機器規制国際整合化会議（GHTF: Global Harmonization Task Force）では、医療機器を危険度によって四つにクラス分類しており、人体に直接適用され不具合等により大きな健康被害をもたらされるものをクラス4、危険度の低いものをクラス1としている⁽¹¹⁾。表1に、クラス分類と代表的な医療機器を示した。クラス1の一部とクラス2以上の医療機器の製造と品質管理にあたっては、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（QMC省令）の準拠が求められる⁽¹²⁾。

人に適用され、新規性やリスクが高く、性能試験や動物実験からは人での状況が判断できない機器については臨床試験が必要であり⁽¹³⁾、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（医療機器GCP）への準拠が求められる⁽¹⁴⁾。医療機器は、一人の人で効果や安全性を確かめて必要であれば改善を加え、更に次の人に試してみようという過程を経るため、何をもちて有用と評価するか

は難しいが、厚生労働省の「次世代医療機器評価指標について」では、評価の基本的な考え方が示されている⁽¹⁵⁾。また、例えば人工心臓⁽¹⁶⁾やロボット手術⁽¹⁷⁾などについて、専門家と省庁のワーキンググループがまとめた評価（審査）ガイドラインが提案されているが、医療機器の種類や特性の多様さを考えれば、領域別に対応するのが合理的である⁽¹⁸⁾。

3. 臨床研究を実施する際に必要な条件⁽¹⁹⁾

上述したように、工学分野の技術を応用した医療技術は、使用目的は診断から治療まで幅広く、リスクも高いものから低いものまで様々であるが、本稿では、マイクロマシンや人工心臓などリスクが高い技術を中心に、臨床試験を実施する際の条件について述べる。臨床試験の倫理指針などでは、患者のインフォームドコンセントを得ることに比重が置かれているが、患者が同意しさえすればどんな研究でもやってよいわけではない。研究者は、患者に参加を依頼する前に、臨床研究に実施する価値があることや、対象者へのリスクが許容できる範囲であることを確認しておかなくてはならない。

マイクロマシンの例として、ミクロの決死圏のように乗組員が乗ったプロテウス号を縮小したものにすると乗組員自体の安全確保の問題もあってややこしくなる。そこで、ここでは、ジェフリー・カーヴァーのSF小説「スターバースト」に登場するマイクロマシンのように⁽²⁰⁾、ダニくらいの大きさのマシンに自走システムとカメラ、レーザ装置を搭載して患者の体内に送り込み、外から医療者が操縦することで血管の塞栓や出血の部分を治療し、治療が終了したら体内で分解させる、という素晴らしく画期的な「マイクロマシン計画」を想定する。

3.1 医学的、科学的意義があること

人間を対象に研究するには、何よりもまず、医学的・科学的な意義があり、実施する価値があることが確認されていなくてはならない⁽²¹⁾。臨床研究においては、「いまだ解明されていない臨床上の問題（リサーチクエスト）を調べ、そこで得られた知見が健康や福祉の増進に役立つ」ということが必要である。したがって、研究者が考えついたもの全てが「意義のある研究」というわけではなく、既に出ている結論を追認するための試験や、一般化できないような結果しか得られない試験に人を参加させることは、それ自体問題である。新規性の高い医療技術を開発する場合は、既に存在している治療法よりもかなり高い効果が期待されることや、現在の方法では解決できない問題を改善すること、現存の治療と比べて有効性は高くないが患者の生活の質（QoL: Quality of Life）が大幅に改善すること、大幅なコストの削減が

見込まれることなどが求められる。

マイクロマシン計画は、脳血管にできた梗塞や出血を治療することを目指して考えられた全く新しい技術なので、「実際に脳梗塞の患者に試してみて、梗塞部位が復活したり、症状が緩和したりするかどうかを調べる」という目的は悪くない。ただし、現在行うことができる薬物療法や手術などの方法に比べて、特筆すべき効果や利益が見込めないのであれば、世に出す意味はないし開発する意義もない。したがって、マイクロマシン計画には、手術できない部位の梗塞や出血箇所を治療することが可能であり、それによって半身不随や意識障害などの重篤な症状が大幅に改善する、といった利益が期待されなければ、臨床試験を実施する価値はない。とはいえ、マイクロマシンによる治療は、侵襲性が低く患者への負担が少ないという大きな利点があるため、症状改善などで目覚ましい効果が見込めなくても、開発してみる価値はあるのかもしれない。

3.2 方法が適切であること

臨床試験に意義があったとしても、方法が適切でないためにきちんとした結果が得られなければ、対象者にも申し訳なく、資源も無駄になる。したがって、新しい技術に効果があった場合は「効果あり」、なかった場合は「効果なし」という確かな結果が得られなければならない。医薬品の場合は、数十人の患者に新薬を飲んでもらって効果が出た人の割合を調べたり、数百人の患者を標準的な治療法を受ける群と新規の治療法を受ける群に割り付けて生存期間を比較したりすることで治療法の良し悪しを判断できる。一方、医療機器の多くは、一人に施行してみて評価して、問題がなければもう一人に施行してみる、といった方法にならざるを得ないので、効果の評価は難しいが、少なくとも、「新技術によって患者の症状がどうなったら効果が得られたというか」、「どういう状況を有害反応（副作用、合併症など）というか」といったエンドポイントを定義しておき、「何人の患者に使用してみて、何人にその効果が出たら治療法といえるか」をあらかじめ決めておく必要がある。

マイクロマシン計画では、まず数人の脳梗塞の患者で実施してみて梗塞部位の治療が適切にできるかどうかや症状がどの程度改善されるかを確かめ、その後人数を増やして治療効果を調べる必要がある。マイクロマシンは、治療終了後は分解する使い捨ての機器なので長期の耐久性は問題にならないが、埋込み型人工心臓の場合は、長期間の使用に耐えなくては意味がないので、「患者の良い状態がどれくらいの期間保持されたらよしとするか」についても定義し、長期的に評価する必要があるだろう。

臨床研究は、人間を対象に実験をさせてもらうため、「やってみただけで効果があつたのかなかつたのか分か

らなかった」という事態は道義的にも避けるべきである。したがって、開発計画をきちんと立てること、適切な仮説や評価項目を設定しておくこと、目的を達成するためのデザインを選択すること、解析計画を作成しておくことなどが不可欠であり、研究計画を立案する段階で十分な検討が必要である⁽²²⁾。

3.3 リスクと利益が比較考量され、リスクが最低限になっていること

臨床研究は、医学上の不確かなことを調べるのが目的である以上、多かれ少なかれ予期しないリスクがある。新しい技術が既存の方法に類似したものであればリスクの予測もつきやすいが、全く新しい考え方を導入した技術の場合は、どのような有害事象や副作用がどれくらい出るのかを予測するのは難しい⁽²³⁾。しかし、予想外の事態や未知の副作用で対象者に大きな被害を与えることは避けなくてはならない。リスクと利益のバランスがどの程度であれば研究を実施してよいかを判断する一定の基準があるわけではないが、予想し得るリスクを全て挙げてみて、それが受け入れられるほど小さいものかどうか、そして、予想される利益の大きさはどれくらいかを見込んで比較考量し、人間に試しても大丈夫であることを確認する作業が必要である⁽²⁴⁾。

マイクロマシンのような新規の技術の場合は、梗塞部位を首尾良く取り除くことができたとしても、マイクロマシンが迷子になって別の血管に入り込んで新たな梗塞を作ったり、操作を誤って大出血を起こして生命に危険を及ぼしたりしたのでは治療法にはなり得ない。したがって、まず動物実験で操作性や安全性を確認し、人間に適用しても生命に関わるような危険がないことを確認しておく必要がある。また、マイクロマシンが抗体に攻撃されたりして、肝心のレーザ治療ができなければ話にもならないので、実用性も確認しておくなくてはならない。マイクロマシンを扱う医療者が手技を習得していなければ患者に危険が及ぶので、医療者の習熟度も重要な因子である。

なお、臨床研究の対象となる人が受けるリスクには、身体上のリスク（侵襲や副作用、次世代への影響）、心理的なリスク（不安や心配、自尊感情の低下など）、社会的なリスク（保険加入や雇用などで差別を受けるなど）などがあり、研究によって様々であるので、それぞれの研究ごとに検討されるべきである。例えば、在宅で治療を受けている患者と拠点病院をインターネットで結び、カメラやマイクを使って患者の病状のチェックや健康管理をリアルタイムで行うシステムを開発する場合は、試行の前に、患者の映像や情報が漏えいしないような対策を立てておく必要があるだろう。

一方、医療機器の開発においては、健常人を対象に試験を実施することも多いが、この場合は医療上の利益が

ゼロであるため、リスクの見極めは慎重に行わなくてはならない。また、健常人を対象に診断機器の性能を調べる場合、例えば核磁気共鳴画像装置では、偶然脳の異常所見などが得られることがあり、その結果を本人に返すかどうかどうかが問題になる。異常所見が偽陽性のこともあるし、そのまま結果を本人に返せば衝撃を与えかねないので返さないのも一つのやり方ではあるが、早く対処することで健康上の利益になる場合は、対象者に知らせた方がよいのは自明である。したがって、このような所見をどうするかは最初から方針を決めておき、対象者には、異常所見が得られる可能性があることや医療上の利益になると専門家が判断した場合は結果を知らせるといったことを前もって伝えておくといいたい⁽²⁵⁾。

3.4 対象者の選択が適正であること

臨床研究の対象者には、研究の目的を達成するのに適した人を選択する必要がある。マイクロマシン計画では、梗塞部位を取り除くことができるかどうかを調べることが目的なので、脳梗塞の患者を対象にせざるを得ない。脳梗塞の患者といっても、症状が軽い人から重篤で意識のない人までいるが、マイクロマシンを初めて人間に試してみる場合は、未知の部分が大きくリスクが高いため、現時点ではマイクロマシン以外に治療の手立てがない状態の人を対象にさせてもらうことになる。しかし、たとえ他に積極的な治療がない人の場合であっても、何もしなければ1か月は生存する人が、新しい技術を試したために3日で死亡したのでは問題なので、予想し得るリスクと利益を慎重に検討し、どの程度のリスクであれば許容できるかを定義した上で対象者を選択する必要がある。マイクロマシンの効果や安全性がある程度確立した段階の試験であれば、症状が軽い人も対象になり得る。

臨床試験の対象を誰にするかについては、試験の内容にもよるが、自ら進んで実験対象になりたいという人は余りいないので、悩ましいところである。ハンス・ヨナスは、研究対象には、まずは研究者自身と研究者集団が対象になるべきで、その次が服従関係にない一般の人、最後に服従関係のもとにある人を対象にするのが順番であるとしている⁽²⁶⁾。「研究の内容を一番よく理解しているのは研究者であるから、まず自分で試してみる」というのは合理的であり、研究者が自ら実験台となった例は多い。しかし、ある技術が病気の治療に役立つかどうかを調べるには、その病気を持った人を実施してみないと分からないし、マイクロマシンや人工心臓のようにリスクが大きいものは、健常人には実施できないので、重篤な患者を対象にさせてもらうことになる。

患者の中でも最も弱い立場にある人は、子供や意識障害の人などの同意能力の不十分な人であり、この人たちを対象にするのは、合理的な理由があるときだけであ

る。例えば、子供を対象とするのは、子供特有の病気を改善するための治療法の試験のみであり、重度の精神疾患や意識障害の人を対象にするのは、その疾患の改善に寄与する技術の場合に限られる。

3.5 インフォームドコンセントを得ること

インフォームドコンセントは、「患者が、医療措置について十分な説明を受け、理解した上で同意すること」であり、患者に医療行為を行うときや臨床試験への参加を依頼するときに必要な手続きである。手術や投薬、検査などの医療措置は、程度の差はあるが患者の身体に侵襲を加える行為であり、痛かったり苦しかったり、不便が残ったりするのは、患者本人である。したがって、医療措置を受けるかどうかは、結果とともに生きていかななくてはならない患者自身が決めるのでなければ納得がいかないで本人に決めてもらう、という当たり前の考え方が根底にある⁽²⁷⁾。

医療行為を日常診療として行う場合は、患者の利益のために行うことが目的なので、医療行為の内容を説明して同意をもらえばよいが、たとえ同じ医療行為であってもその効果を調べることも目的で臨床試験として行う場合は、将来の患者に役立つ知見を得ることが第一義となり、そのために献身してもらうということになる。また、臨床試験の参加者にもたらされるリスクや利益は、それぞれの研究の目的や実験的な要素の程度によって様々である。したがって、臨床試験の場合は、リスクの大小に関わらず、対象となる人に、研究の目的や意義、実験的な側面、予想されるリスクなどについて、理解できるように説明しなくてはならない。そして、自発的に参加してくれることをお願いした上で、「参加してもよい」と同意してくれた人のみを対象とするのが基本である。

臨床試験のインフォームドコンセントを得る際に説明すべき情報は多岐にわたるが、中核をなすのは、研究の目的・内容、リスク、ベネフィット、コスト、オルタナティブである。これらは「自分が、治療や臨床試験を受けたら（受けなかったら）どうなるか」という「試験の全体像」を構成する要素であり、これがすっきり把握できるように伝えればよい。ただし、これらの項目の中身をばらばらに説明したのでは、全体のつながりが分からず全体像が見えないので、論理が分かるようにあらすじを作り、物語として話をするのが大切である。マイクロマシンの試験に参加を依頼するときの論理は、「何をどうする（マイクロマシンの安全性を調べる試験に参加してもらいたい）」、「それはなぜか（マイクロマシンは新規の技術なので人間での効果や安全性を確かめる必要があるため）」、「具体的にどうする（マイクロマシンでの治療を受けてもらって、塞栓除去の効果を調べる）」、「どういう成果が得られる（マイクロマシンが有

益であることが分かれば、手術不能の脳梗塞の治療の選択肢になり得る）」ということである⁽²⁸⁾。なお、マイクロマシンの最初の対象者を重篤な脳梗塞の人とした場合は、本人に意識がないため、患者の利益を代弁できる人（通常は家族）に説明し、同意を得ることになる。このときに家族に判断が求められるのは、「本人だったらどう判断するか」と「本人の最善の利益は何か」であって、「家族がどうしたいか」ではないので、注意が必要である。

3.6 独立した第三者機関（研究審査委員会）の審査・承認を受けること

患者からインフォームドコンセントを得ることは必要ではあるが、それさえあれば研究できるわけではない。医療は高度に専門分化しており、中でも研究は時代の最先端に位置しているため、研究が科学的に正統かどうかは、非専門家には詳しく説明しても本当のところは理解できないし、妥当性を判断することは不可能だからである。また、研究者は、「自分の開発した技術だから役に立つに違いない」と信じているのが普通なので、目的を達成することに意識が集中して、手段の良し悪しが眼中に入っていない場合も多い。したがって、専門を共有している研究者同士が研究計画を審査（ピアレビュー）して、実施する価値があるかどうかを判断する必要がある。これが研究審査委員会である。委員会は、一つの専門性や性別に偏らないよう、医学、疫学、医療統計学、医療倫理学などの専門家の他に、対象者の利益を代弁できる立場の人で構成する。

米国では、研究審査委員会による審査を、研究助成金交付の条件として法律で義務付けているが、研究から独立した第三者機関が研究の科学性と倫理性を審査して承認することは、換言すれば、対象者の人権が保護されており、研究に実施する価値があることを社会に向けて保障するという意味があり、臨床研究に不可欠の手続きである⁽²⁹⁾。委員会は、研究実施前に研究計画書を見て、研究の意義、方法の妥当性、実施可能性、対象者の選択、リスクと利益の比較考量、同意取得の方法、結果の公表の方法など、研究計画から実施、報告までの過程全てが適切であるかどうかを検討する役割がある。一方、委員会の科学者以外の人々の役割は、審査が適正に行われているかを見たり、患者へのリスクや負担が適切であるかどうかや、患者への説明内容が分かりやすいかなどをチェックしたりすることである。

また、研究計画が正統なものであったとしても、研究施設においてその研究が適正に実施できる体制にあるかどうか、例えば、マイクロマシンの試験では、手技に慣れた医師がいるか、緊急対応ができる体制が整備されているかなどの実行可能性についてもチェックする必要がある。

3.7 独立したモニタリング委員会が研究実施を監視すること

研究が開始された後も、研究の質が保たれていることを、独立した機関（安全性やデータのモニタリング委員会など）によって監視される必要がある。研究審査委員会は、研究が始まる前に研究計画の正統性を審査して承認するのみであり、研究が実際に始まった後には、実施前には分からなかった危険が現れたり、研究を実施する上で様々な問題点が起こったりするからである。モニタリング委員会では、試験計画書は遵守されているか、被験者の安全は確保されているか、大きな有害事象は起きていないかなどをチェックして、試験の継続、中止、研究計画の修正を勧告することが求められる⁽³⁰⁾。

3.8 結果を公表すること

研究の結果は、社会に共有されなければ意味がないので、結果の良し悪しに関わらず、雑誌や学会などで公表する必要がある。

近年、オタワ声明などにより、介入を伴う臨床試験を公的登録機関に登録することが推奨されるようになり、医学雑誌によっては、登録していない試験の結果は採択しないという方針をとっているところもある。これは、望ましい結果が出なかった研究は論文化されなかったり、投稿しても雑誌が掲載しなかったりする傾向があり、その結果、同じ研究が繰り返されてしまうことを避ける意味と、研究の実施を公開することで同じような研究を同時期にあちこちで実施する非効率を避けるという意味がある⁽³¹⁾。

4. 臨床研究の条件が出てきた背景

臨床研究が規制を受けるようになった直接のきっかけは、第二次世界大戦中にナチス・ドイツや旧日本軍の731部隊が行った人体実験である。戦後、ナチス・ドイツの医師はニュルンベルクで行われた裁判により裁かれ、「人体実験を実施する条件」として「ニュルンベルク・コード」が提案された⁽³²⁾。その後、世界医師会は1964年に、臨床研究に関わる医師や研究者が遵守すべき指針として「ヘルシンキ宣言」を制定した⁽³³⁾。

ヘルシンキ宣言では、医学の発展には人間を対象にした研究が必須であることを述べ、研究実施の際に守るべき基準を定めている。その中心は、「臨床研究は、人間・対象者の尊厳・人権・安全を大きく侵害しない限りにおいて実施すること」であり、この原則が実現されるためのルールを提示したものである。

4.1 米国におけるタスキギー事件と国家研究法

ニュルンベルク・コードやヘルシンキ宣言が提案された後にも、問題のある研究が多数実施された。中でも、

1970年代に米国で社会問題に発展したのが、1932年から約40年間にわたって行われた「タスキギー研究」である⁽³⁴⁾。この研究の目的は、梅毒の自然経過を観察することであり、米国の公衆衛生局がアラバマ州の貧困なアフリカ系の人を集めて、治療薬を投与することもなく、血液検査などの観察をしていたものである。米国は、特別調査班を組織して研究内容を検討し、報告書を提出した。その中で、「臨床研究は医学の発展のために必須であるという大義名分を出されると、非倫理的な実験や目の前の患者の人権侵害が簡単に正当化されてしまう」ことを述べ、規制の必要性を示唆した⁽³⁵⁾。その意味するところは、研究者は「自分の計画した研究は将来の患者のために役に立つ」と強く思うものであり、熱心になればなるほど、目の前の患者の安全や権利を侵害する可能性が高くなる、ということである。これは、研究者の性質が悪いといっているのではなく、「臨床研究は人権侵害の可能性を本質的に内包するという特性があるため、規制が必要であること」を指摘しているのである。

その後米国は、1974年に国家研究法を制定し、国からの研究補助金の支援を受けた研究には遵守が義務付けられた。国家研究法は、臨床研究には科学的妥当性と倫理的妥当性が必要なことを述べ、科学的妥当性については各施設に設置した研究審査委員会で審査し、実施する価値があると判断したものを承認することを求めた。そして、倫理的妥当性については、指針を策定してそれを遵守することを求め、このときに出された指針が「ベルモント・レポート」である⁽³⁶⁾。

更に臨床研究を実際に動かすために、保健教育福祉省(DHHS)は、臨床試験の規則(45CFR46)を整備し、臨床研究を実施する上での基本的な考え方、人権保護の必要性、研究審査委員会の有り様、研究の手続きなどについて規定した⁽³⁷⁾。

4.2 日本における研究の規制

我が国では、人体実験や薬害、臨床試験に関係するスキヤンダルなど、米国と同じような経験をしているにも関わらず、実効性のある対策や体制を整備してこなかった。1989年に、厚生省から医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)が出されたが、今から見れば不備なものであり、法的な強制力もなく遵守も義務付けられていなかった。そして、1997年に日米EU医薬品規制調和国際会議によるGCP(ICH-GCP)の受入れに伴い⁽³⁸⁾、GCPが改定されて薬事法の中に位置付けられ、治験(新薬の製造販売の承認申請をするための臨床試験)については体制が整備された⁽³⁹⁾。それ以外の臨床研究については、省庁や学会の出した指針による規制であり⁽⁴⁰⁾、研究全体を規制するものは存在していないという状況である。しかし、医薬品であれ医療機器であ

れ、治験であれそれ以外の臨床試験であれ、内容や方法に違いはあっても、人間を対象にして研究をする限り、基本的な条件は同じであるので、研究を包括的にマネジメントするための仕組みや組織が必要である。

4.3 研究者の責務

研究規制のシステムの構築は必要であるが、最も重要なことは、研究者自身が、自らの責任を自覚し、自律することである。現在の研究規制のシステムは「倫理審査委員会による審査・承認と、倫理指針の策定・遵守」であることは既に述べたが、倫理審査委員会は、研究者が相互に見て、実施する価値のある研究を承認することが目的であり、倫理指針は、研究者が「何をすべきで、すべきでないか」、「具体的にどうするか」を自分たちのおきてとして策定し、社会に向けて提示するためのものである。研究は、高度に専門分化した領域の中でも最先端に位置するため、専門家以外の人が見たところで理解できないし、その良し悪しの判断はできないので、その領域に詳しい人、すなわち当該領域の専門家集団が責任を持って質を管理する以外、やりようがないからである。

これにはまず、研究者一人一人が「良い研究とは何か、社会の要請は何か、何をどうすべきで、すべきでないか」を考えると、研究に必要な方法論などの知識やスキルを持つこと、そして、研究者集団として自己規制するシステム（行動基準）を持つことが必要と思われる。

5. む す び

工学技術を応用した革新的な治療法の開発を例に、臨床研究実施の条件を述べてきたが、マイクロマシンのような新しい考え方を導入した技術は、経験の蓄積がないだけにリスクの見極めも難しく、評価も難しい。また、機器や技術により特性が異なるので、それぞれの領域で固有の評価体系を策定する必要がある。その意味では、一般の医薬品の臨床試験よりも慎重さが必要であり、研究者集団の責任は非常に大きいといえよう。

さて、今回例にしたマイクロマシンの体内に入って治療行為を行うだけであったが、「スターバースト」に出てくるマイクロマシンのように、入り込んだ人間の人格を変えたり、破壊された脳組織を再生させたりするような機能を有するとしたら、その技術の開発は正当化されるだろうか。マイクロマシンを導入するだけで衰えた脳機能を賦活させ、スーパーコンピュータ並の頭脳が獲得できるのであれば、寄る年波のせいで記憶力の減退を実感している筆者だけでなく、誰もが試してみたいところではあるが、これについては稿を改めて論じたい。

文 献

- (1) アイザック・アシモフ、ミクロの決死圏、高橋泰邦(訳)、早川書房、東京、1971。
- (2) 原 邦彦、"マイクロマシンの現状と今後、" デンソーテクニカルレビュー、vol. 5, no. 1, pp. 8-14, 2000。
- (3) 藤正 巖、"マイクロマシシステムの医療応用、第1~4回、" マイクロナノ、2001~2002。 <http://mmk.la.coocan.jp/info/cafe/talk/mmkouza/course-medical.pdf>
- (4) L.M. Friedman, C.D. Furberg, and D.L. DeMets, *Fundamentals of clinical trials*, 3rd ed., Mosby, St. Louis, 1996。
- (5) N.J. Stark, 医療用具の臨床試験 その実践的ガイダンス, 中村晃忠(編), サイエンス社, 東京, 2004。
- (6) 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長, 医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について, 2008。 http://www.piis.pref.mie.jp/dat/pdf/1005001_001.pdf
- (7) ISO 14155-1, "Clinical investigation of medical devices for human subjects, part 1 : General requirements," 2003。
- (8) ISO 10993-1, "Biological evaluation of medical devices, part 1 : Evaluation and testing," 2003。 http://media.library.ku.edu.tr/Standards/ISO_10993-1.pdf
- (9) GHTF, "Clinical investigations," SG5 Final Document, 2010。 http://www.ghtf.org/documents/sg5/sg5_n3_2010.pdf
- (10) GHTF, "Clinical evaluation," SG5 Final Document, 2007。 http://www.ghtf.org/documents/sg5/sg5_n2r8_2007final.pdf
- (11) GHTF, "Principles of medical devices classification," SG1 Final Document, 2006。 <http://www.ghtf.org/documents/sg1/SG1-N15-2006-Classification-FINAL.pdf>
- (12) 厚生労働省, 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令, 2004。 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H16/H16F19001000169.html>
- (13) World Health Organization, Medical device regulations, Global overview and guiding principles, 2003。 http://www.who.int/medical_devices/publications/en/MD_Regulations.pdf
- (14) 厚生労働省, 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令, 2005(2009改正)。 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H17/H17F19001000036.html>
- (15) 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長, 次世代医療機器評価指標の公表について, 2010。 <http://www.who.int/mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T10052810010.pdf>
- (16) 次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会, 体内埋め込み型電動型機器(高機能人工心臓システム)審査ガイドライン策定ワーキンググループ検討報告書, 2006。
- (17) 次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会, ナビゲーション医療(ロボット手術)第二分野(軟組織対象)審査ガイドライン策定ワーキンググループ検討報告書, 2008。
- (18) 産業技術総合研究所, 医療機器開発ガイドライン策定事業, 医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業, 事業報告書, 2006。
- (19) E.J. Emanuel, D. Wendler, and C. Grady, "What makes clinical research ethical?," *JAMA*, vol. 283, no. 20, pp. 2701-2711, 2000。
- (20) ジェフリー・カーヴァー, スターバースト, 小隅 黎, 梶元靖子(訳), 早川書房, 東京, 1993。
- (21) R.J. Levine, *Ethics and regulation of clinical research*, 2nd ed. Yale University Press, New Haven, 1988。
- (22) S. Piantadosi, *Clinical trials : A methodologic perspective*, John Wiley & Sons, New York, 1997。
- (23) U.S. Department of Health and Human Service Food and Drug Administration, *Information Sheet Guidance For IRBs, Clinical Investigators and Sponsors, Significant risk and non significant risk medical device studies*, 2006。
- (24) D. Wendler and F. Miller, "Risk-benefit analysis and the net risk test," *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, E.J. Emanuel, C. Grady, R.A. Crouch, R.K. Lie, F.G. Miller, and D. Wendler, eds., Oxford University Press, pp. 503-513, Oxford, 2008。
- (25) S.M. Wolf, F.P. Lawrenz, C.A. Nelson, J.P. Kahn, M.K. Cho, E.W. Clayton, J.G. Fletcher, M.K. Georgieff, D. Hammerschmidt, K. Hudson, J. Illes, V. Kapur, M.A. Keane, B.A. Koenig, B.S. Leroy, E.G.

- McFarland, J. Paradise, L.S. Parker, S.F. Terry, B.V. Ness, and B.S. Wilfond, "Managing incidental findings in human subjects research. Analysis and recommendations," *J Law Med Ethics*, vol. 36, no. 2, pp. 219-248, 2008.
- (26) ハンス・ヨナス, "人体実験についての哲学的考察," *バイオエシックスの基礎*, 加藤尚武, 飯田亘之(編), pp. 193-204, 朝日出版社, 東京, 1989.
- (27) 加藤尚武, *二十一世紀のエチカ応用倫理学のすすめ*, 未来社, 東京, 1993.
- (28) 佐藤恵子, "がん臨床試験のインフォームド・コンセント—患者さんが納得する説明に必要なこと," *産婦人科の実際*, vol. 57, no. 13, pp. 2071-2079, 2008.
- (29) R. Amdur and E. Bankert, *Institutional review board: Management and function*, Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, 2002.
- (30) S.S. Ellenberg, T.R. Fleming, and D.L. DeMets, *Data Monitoring Committees in Clinical Trials*, John Wiley & Sons, West Sussex, 2002.
- (31) K.K.-Jeric, A.W. Chan, K. Dickersin, I. Sim, J. Grimshaw, and C. Glund, "Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions : Ottawa Statement, part 1," *British Medical Journal*, vol. 330, no. 7497, pp. 956-958, 2005.
- (32) "Nuremberg Code 1947, Trials of war criminals before the Nuremberg military tribunals under control council law no. 10," vol. 2, pp. 181-182, U.S. Government Printing Office, Washington D. C., 1949.
- (33) World Medical Association, "Ethical principles for medical research involving human subjects," *Declaration of Helsinki*, 2004. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
- (34) H.J. Jones, "The tuskegee syphilis experiment," *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, E.J. Emanuel, C. Grady, R.A. Crouch, R.K. Lie, F.G. Miller, D. Wendler, eds., pp. 86-96, Oxford University Press, Oxford, 2008.
- (35) The Tuskegee Syphilis Study Ad Hoc Advisory Panel, Final Report, 1973. <http://biotech.law.lsu.edu/cphl/history/reports/tuskegee/tuskegee.htm>
- (36) The Belmont Report, "Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research," 1979. <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>
- (37) "Department of Health and Human Services," Code of federal regulations title 45 public welfare, part 46," protection of human subjects, <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/45cfr46.html>
- (38) The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), *Guideline for Good Clinical Practice E6*, 1996. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>
- (39) 厚生労働省, 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令, 1997(2008改正). <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000028.html>
- (40) 厚生労働省, 臨床研究に関する倫理指針, 2003(2008改正). <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shinshin.pdf>

(平成 22 年 10 月 7 日受付)



さとう けいこ
佐藤 恵子

東京薬科大・薬・薬卒。同大学院博士前期課程了。東大大学院健康科学看護学博士後期課程了。国立がん研究センター中央病院、和歌山県立医科大などで臨床研究の実施や教育に従事。専門は研究倫理、医療倫理。現在、京大大学院医学研究科特定准教授。