

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460621

研究課題名(和文) 試験薬の直接的ベネフィットがない早期探索的臨床試験の倫理に関する研究

研究課題名(英文) Research on ethics of early/exploratory clinical trials

研究代表者

山本 洋一 (Yamamoto, Yoichi)

大阪大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：20335342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、薬により多大な恩恵を受けているが、未承認薬を健康なヒトに投与して安全かどうかを検討する試験について、一般には広く周知されていないこと、試験実施の倫理性や許可する過程について、少数であるが疑問を感じる者がいることがわかった。臨床試験への参加動機については、健康人では医学貢献や患者さんの助けになるなどの意見が少数ながらみられたこと、がん患者では将来同じ病気の方の治療に役立ててほしいとする意見も多かったことから、人間の利他主義的な考えが臨床試験にも垣間見られたと推測した。新規医薬品開発のイノベーションが叫ばれる中、これらの結果をどのように臨床試験の現場で反映させていくかが、次に問われる。

研究成果の概要(英文)：We all enjoy the benefits of medical drugs. However, the results of my survey show that half of the general public has not thought over the fact that healthy volunteers participate in clinical trials. Some, although a minority, show ethical concerns about the implementation of first in man clinical trials and the process of approval. Most healthy volunteers think that they are participating in first in man clinical trials for remuneration, but some participate for the medical contribution and for helping patients. Cancer patients and their family think that cancer patients participate in first in man clinical trials for their treatment, and to help future patients. The results indicate that altruism may be shown in first in man clinical trials. Now, innovation of the development of new drugs is one of the national policies. We are asked to reconsider these issues presented here in realistic medical research fronts.

研究分野：研究倫理

キーワード：研究倫理 国際情報交換 臨床試験 早期探索的臨床試験 被験者保護 倫理審査委員会 健康人ボラ  
ンティア 医学哲学

### 1. 研究開始当初の背景

平成 23 年度、厚生労働省は、日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出を目的に、世界に先駆けてヒトに初めて新規薬物・機器を投与・使用する臨床試験の拠点(早期探索的臨床試験拠点)を分野別に選定し、当院はその1施設として整備を開始していた。これは、今までの第II相、第III相といった後期臨床試験(安全性がある程度確立した後の段階の試験)を中心に行っていた日本の体制では、海外ですでに使用されている有効性の高い薬剤が、日本で承認されるまでの期間が長くなるドラッグラグの問題の根本的解決を図るものである。拠点が選定される前でも、いくつかの大学あるいは民間医療機関では、健康人対象の第I相試験は実施されてきた経緯はあるが、First in man 試験(ヒトに初めて新規薬物・機器を投与・使用する試験)の実施は多くは海外で行われており、First in man 試験後の臨床試験が第I相試験として国内で実施されてきた。こうした薬剤開発のFirst in man 試験実施への方向性のシフトは、当研究開始当初はじまったばかりであり、日本の関係者は今までに経験していない局面に立たされた。

世界的な研究倫理の権威的規範である「ヘルシンキ宣言」は、「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。」と臨床試験を認めていることは有名であり、この文言を臨床試験の正当化の根拠としている。そして、「リスクとベネフィット、万が一のための補償体制等インフォームド・コンセントを行った上、健康人あるいは患者が、自由意思で参加を希望した場合に被験者となることができる。」という枠組みをつくり、このことを条件に倫理委員会が許可しているのが現状である。

通常の臨床試験では、健康人ではなく患者が、リスクとベネフィットを含めた説明を研究者から受け、自由意思で同意することで実施される。この場合は、患者は、リスクを理解しつつ、ある確率でベネフィットを期待している。一方、早期探索的臨床試験の対象は、健康人であるか、あるいは患者の場合は、抗癌剤の臨床試験等で、科学的には早期臨床試験の対象として健康人であることが望ましいが、倫理的理由から対象を患者としているものである。

こうしたFirst in man 実施への変革期において、代表研究者は、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部に所属し、臨床研究支援体制のインフラを整備していく中、「早期探索的臨床試験」そのものの理解度の低さ、そして、実施する上の根本問題である被験者が参加すること及び研究者が実施することの倫理に関わる研究が大きく後れをとっていると考え、被験者個人には試験薬使用の直接的なベネフィットがない臨床試験の倫理を問う当該研究を企画立案した。

### 2. 研究の目的

「早期探索的臨床試験」について、認知度と理解度をバックグラウンド別に明らかにする。そして、健康人ボランティア、医師、倫理審査委員会委員、臨床研究コーディネーター(CRC)等医療スタッフ、一般人、医学部・薬学部学生、がん患者・家族が、「早期探索的臨床試験」特にFirst in Man 試験について、どのように考えているかを分析し、被験者個人には試験薬使用の直接的なベネフィットがない臨床試験の倫理を問うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

健康人ボランティア、医師、倫理審査委員会委員、臨床研究コーディネーター(CRC)等医療スタッフ、一般人、医学部・薬学部学生、がん患者・家族を対象に、アンケートを実施した。また、健康人ボランティア7名については、個別のインタビューを実施した。さらに、宗教学者、文化人類学者、法学者、倫理学者の方々にご意見をいただくとともに、国内外の学会発表においては、多くの研究者と意見交換させていただいた。

### 4. 研究成果

#### (1) アンケート結果

アンケートの最初に、基礎的な知識として、“未承認薬”の説明をし、この研究が、世界で初めて、未承認薬をヒトに投与して、安全かどうかを検討する試験に関する調査であることを明記している。

アンケート参加者は、健康人ボランティア(男性46名)、医師(男性90名、女性7名)、倫理審査委員会委員(男性30名、女性6名)、臨床研究コーディネーター(CRC)等医療スタッフ(男性2名、女性38名、記載なし1名)、一般人(男性7名、女性27名)、医学部学生(男性58名、女性15名)、薬学部学生(男性15名、女性30名、記載なし1名)、がん患者・家族(男性2名、女性55名)の合計430名であった。健康人ボランティア、がん患者・家族および倫理審査委員会委員の一部以外は、大阪大学に所属する者が対象である。大阪大学で、ボランティアとして患者さんに付き添ったり、案内をされている方を一般人とした。がん患者は卵巣がん患者である。医学部学生は5年生、薬学部は4-6年生42名および修士・博士課程4名であった。

以下結果を記載する。

用語の知名度については以下の結果を得た。

「治験」「臨床試験」はともに各群とも94.1%以上、93.5%以上の方が聞いたことがあると答えている。

「臨床研究」では、医療関係者の知名度は高いものの、医療関係者以外では、健康人ボランティア、一般人、がん患者・家族では「聞いたことがない」が26.1%、17.6%、14.0%であった。

「フェーズワン」となると、医療関係者では知名度が高いものの、一般人では「聞いたことがない」が91.2%とほとんど知られていない。また、健康人ボランティアでも「聞いたことがない」が58.7%あったことは、臨床試験の説明が不十分であることを示す可能性がある。医学部学生と薬学部学生を比較すると、「聞いたことがない」が45.2%と17.4%であり、治験に関する教育体制の違いが反映されているように思う。

「早期探索的臨床試験」については、早期探索的臨床試験施設である当院医師でも「聞いたことがある」が59.8%にとどまった。また一般人で、「聞いたことがない」が94.1%を占めた。「早期探索的臨床試験」そのものの用語の難しさもあり、知名度は極めて低い結果であった。

「ファースト・イン・ヒューマン試験あるいはファースト・イン・マン試験」については、「聞いたことがない」が医師で64.9%、倫理審査委員会委員で38.9%、医学部学生で82.2%、薬学部学生で65.2%と、教育体制の問題が浮き彫りにされた。倫理審査委員会委員で認知度が低かった理由として、対象とした倫理審査委員会が、観察研究を審査する委員会を含んでいたことがあげられる。

倫理審査委員会の審査に関して以下の質問を実施した。

あなたは、治験/臨床研究は、実施前に実施施設の倫理審査委員会でも審議され、承認されたもののみ実施されることをご存じでしたか。

医療関係者で「知っていた」が治験で99.0%以上、臨床研究で97.6%以上と高率に知られていたが、健康人ボランティアにおいて、治験で「知らなかった」が32.6%占めており、倫理審査委員会の役割について、必ずしも知られているわけではなかった。

健康人を対象とする First in man 試験について、必要性、倫理性、期待度について選択肢を設けて質問をした。

医学の発展のためには「必要」と答えた割合は、すべての対象群に対して85.3%以上であった。「必要ない」と答えた割合は、0-3.1%とごく少数であった。

倫理的な観点から許容できるかを問うた質問では、「わからない」とする答えが11.1%-38.3%あったが、「行うべきではない」とする答えが2.9-14.6%と少数ながら存在した。最も高かったのは、臨床試験の支援者でありかつ臨床試験に精通しているCRC等医療スタッフの14.6%であった。

本人が了解して参加するのであれば問題ないかの問いでは、「問題ない」とする答えが80.5%以上であったが、最も被験者に近い立場である医師で11.3%、CRC等医療スタッフで12.2%が「問題ある」と答えた。

第3者の入った倫理委員会がその研究を承認しているのであれば問題ないかを問うた質問では、群によっては倫理審査委員会の認

知度が高くはないためか、「わからない」とする意見が8.3-26.5%みられたが、「問題ある」とする答えが0-14.6%あり、被験者に近く倫理審査委員会もよく知っている立場にあるCRC等医療スタッフで14.6%と最も高かった。

健康人を対象とする First in man 試験について、今後の発展を期待するかを問うた質問では、各群でほとんどが「期待する」と答えている。

これらの結果から、健康人を対象とした First in man 試験は必要であり、期待しているのだが、倫理的観点からは行うべきでないとする意見が、各群とも少数ながらあり、また、本人の了解すなわち自由意思があれば参加することや、倫理審査委員会の判断に依拠することには疑問を持つ声がCRC等医療スタッフ等にあることがわかる。

抗がん剤の First in man 試験について、必要性、倫理性、期待度について選択肢を設けて質問した。

医学の発展のためには必要と答えた割合は、すべての対象群について88.2%以上であった。

倫理的な観点から許容できるかを問うた質問では、「わからない」とする答えが11.1%-31.5%あったが、「行うべきではない」とする答えが1.8-10.9%と少数ながら存在した。

本人が了解して参加するのであれば問題ないかの問いでは、「問題ない」とする答えが各群とも79.4%以上であったが、9.3%の医師で本人が了解して参加する場合でも、「問題がある」と考えていた。

第3者の入った倫理委員会がその研究を承認しているのであれば問題ないかを問うた質問では、群によっては倫理審査委員会の認知度が高くはないためか、「わからない」とする意見が8.3-30.4%みられたが、「問題ある」とする答えが2.2-11.8%みられた。

がん患者を対象とする First in man 試験について、今後の発展を期待するかを問うた質問では、各群ほとんどが期待すると答えている。

これらの結果から、抗がん剤の First in man 試験は必要であり、期待しているのだが、倫理的観点からは行うべきでないとする意見が、各群ともごく少数ながらあったが、健康人を対象とする First in man 試験における結果よりは、各群とも低い割合であった。

健康人を対象とする First in man 試験に関する知識を問う以下の質問を行った。

あなたは、新しい薬が誕生するためには、世界で初めて、未承認の薬を健康なヒトに投与して安全かどうかを検討するための試験が必要であることを、考えたことが、このアンケートの前にありましたか？

「はい」と答えたのは50.0-87.8%、「いいえ」は12.2-50.0%であった。一般人において「いいえ」が50.0%あった。ここで、一般人は、前述したように、大阪大学でボランテ

ィアとして、患者さんに付き添ったり、案内をされたりしている方なので、比較的医学の知識に触れやすい立場にあるが、それでも半数が、世界で初めて、未承認の薬を健康なヒトに投与して安全かどうかを検討するための試験が必要であることを考えたことがない。また、医師においても「いいえ」の回答が32.0%と比較的高く、かつ医学部学生の16.4%より高かった。以前は、医学部教育において、健康人対象の試験に関する教育が十分でなかったことや、学生間には、健康人ボランティアとして臨床試験に参加するアルバイトが話題になることがあることが要因かもしれない。

健康人を対象とする First in man 試験のリスクについて選択肢を設けた質問を行った。

健康人ボランティアは、「高い」21.7%、「低い」50.0%、非常に低い13.0%で、「低い」および「非常に低い」と考える割合は、各々、各群の中で最も高かった。一方、臨床試験を支援するCRC等医療スタッフは、「高い」と考える割合が最も高く65.9%を占めた。臨床試験を実施する立場である医師は、「高い」と考える割合は19.6%であり、健康人ボランティア群の21.7%とほぼ同等であった。倫理審査委員会委員や一般人は「高い」が36.1%、38.2%であった。この結果から、臨床試験に被験者として参加する立場の健康人ボランティアと臨床試験を実施する立場の医師は、リスクがより低いと考える一方、臨床試験を支援する立場であるCRC等医療スタッフはより高いと考えていることがわかった。健康人ボランティア、医師、CRC等医療スタッフの男性の割合は、100.0%、92.8%、4.9%であり、この結果は、男女差を示す可能性もあるが、医師のうち女性7名を解析すると、高い1名(14.3%)、低い(85.7%)であったことから、否定的と考える。

健康人を対象とする First in man 試験の参加理由について、複数選択では、健康人ボランティアでは、「お金が支払われる」93.5%、「危険性がそれほど高くない」60.9%、「医学貢献」39.1%、「患者さんの助けになる」39.1%、「誰かが参加しないと薬が開発されない」37.0%、「試験に興味」32.6%、「身近に困っているひとがいる」13.0%の順であった。一般人以外は、「お金が支払われる」が最も多く75.0-93.5%を占めた。一般人では、「患者さんの助け」が79.4%と最も多く、「お金が支払われる」は35.3%に留まった。単一選択では、全体に記載していない例が多かった(10.9-38.2%)が、健康人ボランティアでは、「お金が支払われる」が69.6%と最も多かったが、「危険性がそれほど高くない」が4.3%、「医学貢献」4.3%、「患者さんの助けになる」4.3%、「誰かが参加しないと薬が開発されない」4.3%、「試験に興味」2.2%と少数ではあるが、必ずしもお金だけが最も重視されるものではなかった。

この質問の前に実施した自由記載では、上記選択肢以外の回答として、ボランティア精神、紹介する医師との関係性、健康診断目的、危険性を本当に理解していない、使命感、倫理観の違い、宗教的な考えなどがあがった。

抗がん剤の First in man 試験の参加理由についての質問で、複数選択では、健康人ボランティア以外では「わたしの治療にも役立つ可能性」が70.6%-95.7%と最も多くみられた。健康人ボランティアでは、「治療費がかからないあるいは免除」が82.6%で最も多かったが、CRC等医療スタッフでも80.5%と高値を示した。がん患者・家族で特徴的なのは、「誰かが参加しないと、薬は開発されないから」が61.4%を占め、他の群の17.5-47.2%より高い割合を示していること、「将来、私と同じ病気の方の治療に役立ててほしい」が78.9%で他の群54.3-78.0%より高い割合を示していることがあげられる。単一選択になると、この質問を実施した中では、無記載が多かった一般人を除くとすべての群で、「わたしの治療にも役立つ可能性」が最も多かった。また、がん患者・家族では、「私と同じ病気の方の治療に役立ててほしい」が28.1%と高かったのが特徴である。やはり、がん患者・家族にとっては、抗がん剤の First in man 試験においても、治療を期待するとともに、医薬品開発への期待が大きいことがわかる。

この質問の前に実施した自由記載では、上記選択肢以外の回答として、何かしていないと気がやすまらない、次代に生きた証が残せるような気がする、がんになったことに意味をみだしたい、高額な保険外診療には手をだせないから、患者になると人に世話されてばかりになり、自分が無駄に感じる人が多いので、何かの為になりたくなる、安全性という言葉への誤解、ボランティア精神、人間関係等、特にがん患者・家族からは、多くの生の声をいただいた。

健康人を対象とする First in man 試験参加について、報酬に関する質問では、選択肢の中では、どの群も「危険度に見合った金額」が最も多かった(32.4%-89.1%)。CRC等医療スタッフでは、「時給800~1000円程度」が22.0%、一般人では「わからない」が32.4%であった。一般的にはボランティアと呼ばれているが、「金銭を支払うべきではなく、あくまでボランティアとして実施すべきである。」とする意見は、0-17.6%と少数であった。

今回アンケートに参加いただいた健康人ボランティアについて、職業は多い順に、学生34.8%、会社員21.7%、自営業13.0%、フリーター10.9%、無職4.3%であった。臨床試験の対象が、若年が多いこと、拘束時間があること等により、対象として学生が多いと考えられる。

スクリーニングを受けた回数は、1回が20人(43.5%)で最も多いが、複数回以上が21

人(45.7%)みられた。多い健康人ボランティアでは、16回が1(2.2%)名、8回が2名(4.3%)だった。

第I相試験(フェーズワン試験)を1回以上受けた方は、30名(65.2%)で最高回数は5回で2名(4.3%)だった。

## (2) 考察

「ヘルシンキ宣言」は、「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。」と臨床試験を認めており、臨床試験を実施することの正当化の根拠としている。そして、研究計画を倫理審査委員会に審査し、承認された研究計画に基づき、インフォームド・コンセントを行った上、健康人あるいは患者が、自由意思で参加を希望した場合に被験者となることができるという枠組みをつくり、臨床試験は実施されている。しかしながら、今回の研究では、倫理的観点から行うべきでないとする意見や、実施のための枠組み、過程に疑問を持つ者が、現場に少数ながらいることを示すものである。この枠組みがなければ、新薬の誕生もなく、その恩恵を被ることもなくなるわけだが、それでも倫理的に行うべきではないのか、あるいはその枠組みを修正改善することで実施すべきか等の検討がなされるべきではないかと考える。

世界で初めて、未承認の薬を健康なヒトに投与して安全かどうかを検討するための試験が必要であることを考えたことがないが、当アンケートでは、一般人では50.0%であった。今回のアンケートの最後の自由記載でも、「なぜ健康人が参加する必要があるのか？患者でよいのではないか。」とか「今回のアンケートは勉強になった。」等の意見がみられた。我々は、薬の多大な恩恵を受けているのだが、新薬の開発の多くの場合には、健康人ボランティアの参加が不可欠であるということが広く周知されていないことが明らかになった。2016年1月フランスにおいて、フェーズワン試験に参加した健康人ボランティア1名が死亡する事例が発生した。海外の新聞等では繰り返し報道されているが、日本においては、全国紙での報道回数は限られている。このことは、世間一般の関心の低さを表しているように思う。多大な恩恵を受けているものごとについては、その過程に何かあるのかということ、教育を受ける機会があって知っておくべきではないかと考える。

健康人を対象とする First in man 試験のリスクについて、臨床試験に被験者として参加する立場の健康人ボランティアと臨床試験を実施する立場の医師は、リスクがより低いと考える一方、臨床試験を支援する立場でありかつ臨床試験をよく知っているCRC等医療スタッフはより高いと考えていることがわかった。これは参加する側からすると、リスクが低いから参加するのであり、低いかどうかを見極める必要があるので、適切なインフォームド・コンセントが必須である。臨床

試験を実施する場合、リスクの高い試験は、被験者保護の観点から実施すべきではなく、リスクを下げる工夫をした後、実施すべきであるという意見がある。一方、昨今“イノベーション”が各方面で叫ばれる中、革新的医薬品を短期間に患者さんに届けることが求められている。健康人を対象とする First in man 試験参加への報酬については、倫理審査委員会では、金銭による誘導はすべきではないとされているが、当研究では、どの群においても、「危険度に見合った金額」が最も多かった。David Shawらは、適正な説明を受けた被験者は、リスクの高い臨床試験に参加する権利があり、倫理審査委員会は、リスクが高いからという理由で、却下すべきではないと主張している。世界では、薬剤開発に不可欠な多数の First in man 試験が実施されており、今年1月にフランスで起こった事例は極めてまれといえるが、今後リスクが高いあるいは不明の臨床試験を、どのように審査し、どのようにインフォームド・コンセントを取得するかは、議論すべき課題と考える。

健康人を対象とする First in man 試験への参加理由について、お金が支払われるからとする理由が多かったのは、予想されたことであった。しかし、健康人ボランティアで、複数選択で6.5%がお金を選択していないこと、単一選択で、お金を選択したのは、記載しなかった者が10.9%あるものの、69.6%にとどまった。お金以外の理由として、「危険性がそれほど高くない」が4.3%、「医学貢献」4.3%、「患者さんの助け」4.3%、「誰かが参加しないと薬が開発されない」4.3%、「試験に興味」2.2%と必ずしもお金だけが最も重視されるものではなかった。抗がん剤の First in man 試験の参加理由について、がん患者・家族で「誰かが参加しないと、薬は開発されないから」「将来、私と同じ病気の方の治療に役立ててほしい」が高い割合を示した。ブータンの仏教学者で政治家の Karma Ura 氏は、面談の中で、人間の本性である generosity(報酬のない奉仕)で説明できないかと提案いただいた。米国における健康人ボランティアの研究者で、「The Professional Guinea Pig」の著者である Roberto Abadie 氏は、面談の中で、利他主義的な動機をいう人もいるが報酬を伴った上でのことであると述べている。First in man 試験における generosity や利他主義については、その国の文化的背景と関連していると思われる。今後の課題である。

我々は、薬の多大な恩恵を受けている。現状では、ヒトを対象とする First in man 試験なしでは、薬は開発されない。その意味では、First in man 試験は不可欠であり、社会の中では1つのしくみとして取り入れられている。今後は、さらにリスクが高いあるいは不明な First in man 試験が実施される可能性が高い。当該研究の結果をどのように臨床試験の現場で反映させていくかが、次に問

われる。

最後に当研究のアンケートにご協力いただいた卵巣がん体験者の会スマイリーの方々、株式会社ヒューマンリンク、およびアンケート参加者に深謝いたします。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計4件)

山本洋一 新薬開発の first in man 試験～現代社会におけるボランティアのポジショニングに関する考察～ 第27回日本生命倫理学会年次大会 2015年11月28日 千葉大学いのはなキャンパス(千葉県・千葉市)

Yoichi Yamamoto Enrolling Healthy Volunteers in Phase I Clinical Trials Forum for Ethical Review Committees in the Asian and Western Pacific Region (FERCAP) November 23th, 2015 Nagasaki University (Nagasaki prefecture・Nagasaki city)

山本洋一 新薬開発：恩恵を受けるものの責任を考える 第34回日本医学哲学・倫理学会大会 2015年11月7日 新潟大学(新潟県・新潟市)

Yoichi Yamamoto Considerations on the responsibility of people who receive benefits from medical drugs UNESCO Conference BIOETHICS, MEDICAL ETHICS & HEALTH LAW October 20th, 2015 Royal Continental Hotel Naples (Italy)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

論文発表後、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部未来医療センターのホームページに研究結果を公表する予定である。

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/hp-crc/>

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

山本 洋一 (YAMAMOTO, Yoichi)  
大阪大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号：20335342

(2)研究分担者  
なし

(3)連携研究者  
なし