

2025年度 倫理審査委員会・治験審査委員会委員養成研修
2025年8月23日 国立がん研究センター中央病院

研究倫理の歴史と基本



国立がん研究センター
研究支援センター 生命倫理部
一家 綱邦

tikka@ncc.go.jp

本講演の概要は、拙稿「研究倫理の基礎－被験者保護を中心に」総合リハビリテーション52巻5号（2024年）505頁をご覧ください。

研究倫理の歴史と基本概念

研究倫理とは

①研究を行う者が研究を行う上で、自分達で作って
守るルール

②研究活動が社会から認められるために、望ましい
あり方を考える

- ・被験者を搾取的に研究の道具として扱った歴史の反省から生まれた⇒被験者保護を本旨とする
- ・インフォームド・コンセント、リスク・ベネフィット評価、倫理審査委員会などは、望ましいあり方のためのツール

* 注意：研究者倫理「研究者個人が研究を行うために必要な資質」

- ・研究不正（Fabrication(捏造)、Falsification(改竄)、Plagiarism(盗用) = FFP)
- ・利益相反（Conflict of Interests = COI）

医学研究倫理の歴史①ニュールンベルグ綱領

第2次世界大戦時 ナチス・ドイツの戦争犯罪的人体実験

低気圧実験、低体温実験、海水飲用実験、感染実験、マस्टードガス実験、サルファ剤治療実験、毒物実験、焼夷弾治療実験、骨・筋肉・神経の再生・移植実験、不妊誘発実験、安楽死方法実験、シャム双生児実験etc.



戦争犯罪を国際軍事裁判で裁くための基準・原則（以下に要約）

1. 被験者の自発的同意は絶対的に不可欠である。そのためには、被験者本人が法的同意能力を有すること、強制力のない自由な選択をできる状況にあること、および実験に関する十分な知識と理解を与えることが必要である。
2. 無計画・不必要ではない、他の方法では得られない社会に有用な結果を得るための実験である。
3. 動物実験や病気の自然経過に関する知識により、実施を正当化する予想に基づき実験を設計する。
4. 実験は、不必要な肉体的・精神的な苦痛や障害を避ける。
5. 被験者の死や回復不能の障害が予想される場合、実験を行わない。ただし、実験者自らが被験者になる場合は除く。
6. 起こりうる危険の程度は、その実験の人類への貢献度を越えない。
7. 被験者を守るため適切な設備を整える。
8. 実験は科学的な有資格者のみが行う。
9. 被験者は、実験の継続が不可能な状態に達した時は、実験を中止する自由がある。
10. 実験責任者は、実験の続行が被験者の障害や死を予想される時には、実験を中止する用意をする。

医学研究倫理の歴史②ヘルシンキ宣言

○世界医師会が1964年に「ヘルシンキ宣言：人を対象とする医学研究の倫理原則」を発表（以後、数次改訂）

- ・ 3条：医師の責務（自分の患者が第一） ⇔ 4～6条：研究の重要性
- ・ 7～10条：被験者の保護、特に8条：被験者保護＞研究の目的
- ・ 12条：研究者としての医師の資格 ・ 14条：研究実施の正当化
- ・ 15条：研究参加による被害への救済
- ・ 16～18条：リスク、負担、利益の評価
- ・ 19～20条：個人、グループ、コミュニティの脆弱性
- ・ 21～22条：科学的要件と研究計画書を備えることの重要性
- ・ 23条：研究倫理委員会のあり方 ・ 24条プライバシーと秘密保持
- ・ 25～32条：ICのあり方 ・ 33条：プラセボを使用できる要件
- ・ 34条：研究終了後の対応
- ・ 35～36条：研究開始前の情報公開と研究結果の公開・普及
- ・ 37条：実験的治療、未確立医療、革新的治療の実施の要件

医学研究倫理の歴史③

研究本位的実験の代表例

- * ハーバード大学医学部教授のHenry K. Beecherが1966年に論文「Ethics and Clinical Research」の中で被験者を用いた22件の非倫理的な医学実験の存在を告発した。22件の実験はいずれも医学雑誌に発表されたものだが、被験者からインフォームド・コンセントを得ておらず、いくつかの研究内容は虐待に近い
- **Brooklyn事件**：第一段階に、末期がん患者と囚人被験者にがん細胞を注射し、後者より前者が拒絶反応が弱いことが判明。第二段階に、ユダヤ人慢性疾患病院の高齢の非がん患者に、ICもなく、がん細胞を皮下注射した
- **Willow brook事件**：知的障害児に肝炎ウィルスを注射して人為的に作った肝炎患者を被験者に用いたガンマ・グロブリン治療法の研究。研究参加を障害児施設の入所条件にするなど適切なIC（親の代諾）は実施されず
- **Tuskegee事件**：約40年間にわたり、貧しく教育を受けていないアフリカ系アメリカ人梅毒患者を自然史観察した（？）アメリカ公衆衛生局（Public Health Service）によって、ペニシリン治療薬開発後も行われた実験
 - + 1960年代頃に展開された人種差別撤廃運動、**公民権運動**
 - ⇒ **国家研究規制法（National Research Act）**の制定（1974年）

医学研究倫理の歴史④ベルモント・レポート

National Research Act ⇒ 「**生物医学・行動科学研究の被験者保護のための国家委員会**」設置⇒「**ベルモント・レポート：研究対象者保護のための倫理原則及び指針**」発表（ABCの3部構成）

A) 治療と研究の間に「実験的治療（未確立医療、革新的治療）」がある

B) 基本倫理原則	C) 適用
①人格の尊重（Respect for Persons）	①インフォームド・コンセント： ・適切な情報&十分な理解&自発的同意
②善行（Beneficence）	②リスクと利益の評価； ・研究を行う利益が、研究のリスクを上回るように ・大前提としての科学的妥当性
③正義・公正（Justice）： 誰かが受け取るべき利益が理由もなく否定されない、誰かに負担が過度に押し付けられない＝Fairな利益配分と負担分担	③対象者の選択： ・弱者保護＝社会的弱者を搾取して研究に利用しない

医学研究倫理の要点①

研究と治療の相違の自覚

	研究	治療
①誰がやるのか？	研究者≡医師、医療者	
②誰にやるのか？	被験者≡患者（健常なボランティア被験者もいる）	
③安全性と有効性は？	未確立、不明	一般的には確立 （1人1人の患者さんに安全か有効かは・・・？）
④実施する目的は？	将来の社会にとって有益な知識を得る（＋被験者の病気や障害を改善する）	患者の病気や障害を改善する
⑤実施目的を達成できた場合に、誰に利益があるか？	将来の社会、同じ病気や障害を持つ患者（＋被験者）	患者自身

未確立医療とは？

例外的に、少数の重篤・難治性疾患を対象に、事後の検証体制をもって、非商業ベースで行うことが認められる。		手段としての技術レベルは 研究レベルか、治療レベルか	
		研究レベル (未確立な技術)	治療レベル (確立した技術)
目的は研究か、 治療か	治療目的 (個々の患者のケア)	③未確立医療	①治療
	研究目的 (一般化可能な新たな知識の獲得)	②研究	

医学研究倫理の要点②治療であるという誤解

○患者兼被験者：治療の一手段としての臨床研究だから...

- + 医師は自分にとって最善の医療を提供してくれるはず（効果が期待できるはず）
- + 使用方法、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.

○医療者兼研究者：臨床研究が治療の一手段としての意味を持つから...

- + 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、研究参加を要請しても良いはず
- でも、この研究は担当患者のためだけのものではない（むしろ将来の患者のため）
- 研究だから標準的治療以上に成果や利益は約束できない etc.

⇒ **臨床研究参加に向けての誤解に基づく力が、患者にも医療者にも働く**

被験者の6割以上
Appelbaum et al. 2004

研究倫理の要点③

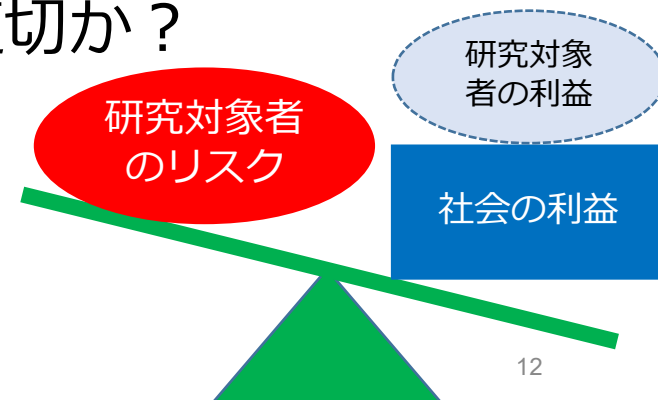
適切なICに必要な3つの要素

1. **情報**：研究参加が社会貢献である側面を知った上で参加の判断ができるような情報を提供する
 - 日常診療よりも厳しい基準が要求される
2. **理解**：十分なコミュニケーションの量と質の確保する。理解力に応じた説明をし、被験者（候補）が理解していることを確認する
 - 特にリスクの高い研究の場合は慎重に
3. **自発性**：強制や不当な誘因を排除する

研究倫理の要点④

リスク・ベネフィット評価

- 研究に伴うリスクとベネフィットは、網羅的に把握されているか？
 - ⇒多様な害と利益の評価（身体的、心理的、社会的、経済的）
- リスクは、可能な限り小さくなっているか？
 - ⇒なっていないとすれば、どのような工夫が可能か
 - 医療スタッフの配置、モニタリングの強化、適用/除外基準の変更などの可能性を検討
- リスクは期待される利益に照らして適切か？
 - ⇒両者は非対称であることに注意
 - リスクは被験者にのみ生じる
 - ベネフィットは主として社会に対するもの



ここまでのまとめ

○医学研究倫理の歴史 = 非人道的な研究からの被験者保護

- ・ 軍事的・戦争犯罪的人体実験（医学の場ではない場所で「人体実験」）



- ・ 研究本位的人体実験（医学の場で「人体実験」）



- ・ 治療的実験、臨床研究 = 現代

○医学研究を規制する倫理の基本思想 = 被験者保護

⇒なぜ、他者が被験者を保護しなくてはならないか？

①治療の場面：医師と患者は信託関係にあるが・・・

②未知のリスクをはらむ研究活動に参加する

③社会的弱者であることが多い（Ex.患者、障害者、マイノリティ）

わが国ではどうだったのか？

第1部 序. 医学研究・臨床試験の倫理と日本

第2部 事案の解説（日本で起きた15事案の再現、

論点の整理と解説、今後の教訓と課題）

Case 1：被験者の同意なき臨床試験の実施

Case 2：プロトコルの規範性

Case 3：「実験的」な手術

Case 4：First-in-Human医療機器試験と同意の有効性

PlusOne：研究と診療の境界を考える

Case 5：戦中の反人道的軍事医学研究

Case 6：精神疾患と被験者研究

Case 7：子どもを対象とする研究

Case 8：製薬企業の従業員を対象とした研究

PlusOne：受刑者（囚人）を被験者とする研究

Case 9：地域住民を対象とする研究

Case10：臨床現場で患者試料を採取する研究

Case11：解剖後の試料の取扱い

PlusOne：災害研究に求められる倫理

Case12：新薬開発における製薬企業と研究者の責務

Case13：研究への企業の関与と利益相反

Case14：臨床試験の支援スタッフと不正

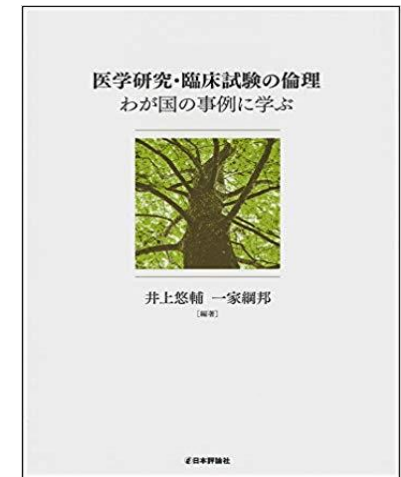
Case15：研究不正とオーサiershipの問題

PlusOne：日本における倫理審査委員会の誕生と展開

第3部 わが国で起きた出来事（年表と事案の要約）

年表：主な事案と国内外の動き

要約：わが国で起きた事案の要約（66件収録）



15事案 + 1で辿る歴史

- 【第2次大戦中】 日本陸軍による**反人道的人体実験**
- 【戦後～60年代】 社会的弱者を用いる**研究本位的人体実験**（刑務所受刑者、精神病患者、乳児、製薬企業従業員）
- 【1960年代以降】 数々の**薬害事件**（ソリブジン薬害）
- 【1970年代以降】 治療現場での**治療的実験・臨床研究事案**（ロボットミ－手術、抗がん剤治療、抗がん剤臨床研究、補助人工心臓治療）
- 【1980年代以降】 **医学研究の手法に関する事案**（解剖試料の無断採取・保存、疫学研究の個人情報収集・遺伝子解析の無断実施、手術中患者からの試料無断採取）
- 【2010年代】 **研究不正事案**（医薬品の宣伝広告目的の臨床研究データ改ざん、被験者確保目的のデータ操作、研究成果得ねつ造）

日本の研究倫理規制

医学研究規制の歴史

- 1997年 省令GCPの制定
- 2000年 クローン技術規制法の制定
- 2001年 ゲノム研究倫理指針の制定(その後数次改定)
- 2002年 疫学研究倫理指針の制定(その後数次改定)
- 2003年 臨床研究倫理指針の制定(その後数次改定)
- 2003年 個人情報保護法の制定⇒翌2004年、研究倫理指針に導入

ルールの法化が
進む傾向

-
- 2013年 再生医療安全性確保法の制定(2014年施行)
 - 2014年 健康・医療戦略推進法：健康長寿社会の形成と世界最高水準の医療の提供に資する医療分野の研究開発を通じた経済成長の重要性(目的規定1条)
 - 2014年 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(医学系指針)の制定
 - 2015年 個人情報保護法の改定(翌年に独個法・行個法の改定)
 - 2017年 医学系指針 & ゲノム指針の改定(改定個人情報法への対応)
 - 2017年 臨床研究法の制定 (←ディオバン事件)
 - 2021年 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の制定 (医学系指針 & ゲノム指針の統廃合)
 - 2022年、2023年 同上指針の改正と施行
 - 2024年 再生医療法と臨床研究法の改正

以後2年ごとにこの
サイクルが続く

指針の統一・集約化

医学研究の分類と日本の規制の関係

Ex. 高血圧患者1000人を「薬Aを使う群」と「薬Bを使う群」にランダムに分け、薬を投与して効果を比較

介入研究

(RCT、プラセボ使用等)

再生医療安全性確保法



再生医療の研究

「臨床研究」←臨床研究法

「特定臨床研究」←臨床研究法

「治験」←省令GCP

人を対象とする生命科学・
医学系研究に関する倫理
指針



臨床研究

(人間、試料、個人情報)

観察研究

(疫学研究、
カルテ調査等)

Ex. 薬Aと薬Bを1年間飲み続けた高血圧患者のカルテを1000件ずつ集めてきて、薬の効果を比較

基礎研究

「 」は法令・行政用語、矢印は規制を表す

3つの研究の法規制の契機

①医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（97年法令化）

- ・日米EUの統一ルールICH-GCPへの対応
- ・ソリブジン薬害事件の反省

→「この省令は、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するため…」

②再生医療安全性確保法（2013年制定）

- ・（経済産業の柱として）再生医療研究を推進
- ・自由診療での工セ再生医療の横行

→「この法律は、再生医療等に用いられる再生医療等技術の安全性の確保及び生命倫理への配慮に関する措置その他の再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、特定細胞加工物の製造の許可等の制度を定めること等により、再生医療等の迅速かつ安全な提供及び普及の促進を図り」

③臨床研究法（2017年制定）

- ・ディオバン事件他の臨床研究不正 + 利益相反事案 = 不正な研究結果が臨床医の診療行動に影響を与え、不必要に高価な医薬品を使用する「社会的リスク」

→「この法律は、臨床研究の実施の手続、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めることにより、臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進し…」

臨床研究の規制の共通事項（要点）

- 研究者が研究計画書を作成する

研究計画書に記載すべきこと（＝研究実施体制が備えるべきこと：Ex. 研究の目的と方法、被験者の研究協力意思確認方法、有害事象対応、補償措置、モニタリング・監査、個人情報保護体制、記録の保存）を規制が明示する。

- 研究内容を審査する

研究の内容＝研究計画書やIC文書に対して、**第三者の審査委員会**が審査する。**審査の基準**についても規制が示すが、科学的合理性・倫理的妥当性が主な内容である。審査委員会の意見を踏まえて、研究実施機関が研究実施の可否を最終判断する。

- 承認を得た内容で研究を実施する

研究は委員会の承認を得た内容で実施する＝規制を遵守する。研究の内容は国などに届出をする＆情報公開する。

＊ただし、規制ごとに細部が異なる...合理的理由があるか？

研究倫理指針の8つの基本方針

(生命科学・医学系指針/第1)

- ・ 人を対象とする医学系研究に携わる全関係者が遵守する事項を定める
 - ・ 目的：被験者の尊厳及び人権が守られ、研究の適正な推進を図る
- ① 社会的及び学術的な意義を有する研究の実施⇒研究の必要性を説明できる？
 - ② 研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保⇒研究方法は科学的に妥当？
 - ③ リスク・ベネフィット評価⇒リスク < ベネフィットになる？
 - ④ 独立かつ公正な立場の倫理審査委員会による審査⇒倫理審査は受けた？
 - ⑤ 事前の十分な説明と研究対象者の自由意思による同意⇒適正なICを取得？
 - ⑥ 社会的に弱い立場にある者へ特別な配慮⇒被験者の「弱さ」に配慮している？
 - ⑦ 個人情報等の保護⇒被験者の個人情報（≡プライバシー）を配慮している？
 - ⑧ 研究の質及び透明性の確保⇒研究の結果に責任を持てる？説明できる？

＊ 指針の解釈に迷った場合には、原則に立ち戻って判断する。

生命科学・医学系指針の対象とする研究

第2 用語の定義

医療現場で行う研究、医療・ケアに関する研究は該当すると考えた方が無難

この指針における用語の定義は、次のとおりとする。

(1) 人を対象とする生命科学・医学系研究

人を対象として、次のア又はイを目的として実施される活動をいう。

ア 次の①、②、③又は④を通じて、国民の健康の保持増進又は患者の傷病からの回復若しくは生活の質の向上に資する知識を得ること。

① 傷病の成因（健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を含む。）の理解

② 病態の理解

③ 傷病の予防方法の改善又は有効性の検証

④ 医療における診断方法及び治療方法の改善又は有効性の検証

イ 人由来の試料・情報を用いて、ヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能並びに遺伝子の変異又は発現に関する知識を得ること。

指針ガイダンスの確認

2 「生命科学・医学系研究」には、人の基本的生命現象（遺伝、発生、免疫等）を解明する、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（以下「ゲノム指針」という。）（平成 13 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）におけるヒトゲノム・遺伝子解析研究（例えば、人類遺伝学等の自然人類学のほか、人文学分野において、ヒトゲノム及び遺伝子の情報を用いた研究）が含まれ、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（以下「医学系指針」という。）（平成 29 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）における医学系研究（例えば、医科学、臨床医学、公衆衛生学、予防医学、歯学、薬学、看護学、リハビリテーション学、検査学、医工学のほか、介護・福祉分野、食品衛生・栄養分野、環境衛生分野、労働安全衛生分野等で、個人の健康に関する情報を用いた疫学的手法による研究及び質的研究、AI を用いたこれらの研究）も含まれる。

なお、医療、介護・福祉等に関するものであっても、医事法や社会福祉学など人文・社会科学分野の研究の中には「医学系研究」に含まれないものもある。

生命科学・医学系指針の対象外の研究

第3 適用範囲

1 適用される研究

この指針は、我が国の研究者等により実施され、又は日本国内において実施される人を対象とする生命科学・医学系研究を対象とする。ただし、他の指針の適用範囲に含まれる研究にあつては、当該指針に規定されていない事項についてはこの指針の規定により行うものとする。

また、次に掲げるアからウまでのいずれかの研究に該当する場合は、この指針の対象としない。

ア 法令の規定により実施される研究

イ 法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究

ウ 試料・情報のうち、次に掲げるもののみを用いる研究

① 既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報

② 個人に関する情報に該当しない既存の情報

③ 既に作成されている匿名加工情報

アとイについては、別の規制を受けるので、この指針はカバーしない

②に該当するものは統計情報くらい（無記名アンケートでもダメ）

学会・雑誌等における症例報告について

- カルテ調べ研究と症例報告の線引きは難しい...NCCでは対象患者数（4例以上／未満）で区別
- 4例未満の症例報告（≠研究）については、実施の可否に関する判断を患者に委ね、倫理審査は不要
- 患者の同意は必要か？
 - ⇒「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス」
 - ・・・同意取得が原則だが、負担やコストに鑑みて困難な場合には「公衆衛生の向上のために必要」という理由で、同意なしでも症例報告可能

日常業務と研究の関係

- 日常業務の中で、業務の見直し・改善を行うことはよくある（望ましい）
- その取り組みや成果を学会発表・論文執筆することは「研究」なのか？「研究」ならば倫理審査は必要か？
- 新しいことをやること全てが「研究」ではない。ただし、取り組みを始める時点で成果発表を考えているならば「研究」扱いする方が無難
- 取り組みの対象になる人が保護されるべき相手ならば、配慮は必要

Ex. 患者さんに病院サービスについてアンケートに答えてもらう

- ①記名式、手渡しで依頼する
- ②無記名アンケート、アンケートを受付に置いておく

指針上の研究の関係者

研究機関・共同研究機関（指針/第2(11・12)）

⇒研究者（指針/第2(17)）：倫理審査を受ける義務

⇔研究者ではない者：

①③の者はいかなる適切な同意の取得は不可
→研究者の役割

①**新たに**試料・情報を**取得し**、研究機関に**提供のみを行う者**

→研究協力機関（指針/第2(13)）と共同研究機関に所属：研究機関以外の立場で研究協力し、研究対象者から新たに試料・情報を取得し（軽微な侵襲の範囲内の試料採取のみ可）、研究機関への提供のみを行う機関（Ex. 診療への上乗せ採血に協力する病院）

②**既存**試料・情報の提供のみを行う者

=「これから自分が行う研究」以外の活動で取得・保存した（する）

③委託を受けて研究業務の一部に従事する者（Ex. 検体解析企業）

試料・情報の収集・提供を行う機関（指針/第2(14)）：試料・情報を収集・保管して、**反復継続的に**様々な研究機関に提供する業務を実施する**研究事業**を行う機関（Ex. バイオバンク、情報レジストリ）

薬事法（現薬機法）改正の 契機になった薬害事件

事案の概要：新薬ソリブジンの販売

1979年、ヤマサ醤油株式会社がウイルス性帯状疱疹に対する新薬ソリブジンの開発を始め、1985年から同社と日本商事株式会社（現アルフレッサホールディングス株式会社）が共同開発を進めた。

ソリブジンは1993年7月2日に厚生省の製造承認を受け、日本商事社がエーザイ株式会社との販売促進契約の下で同年9月3日に販売開始した（製品名はユースビル）。

使用・服用も簡便であり、従来の薬よりも安全性に優れ、副作用も少ないというふれこみであった。

事案の概要：重篤な副作用の発生と対応

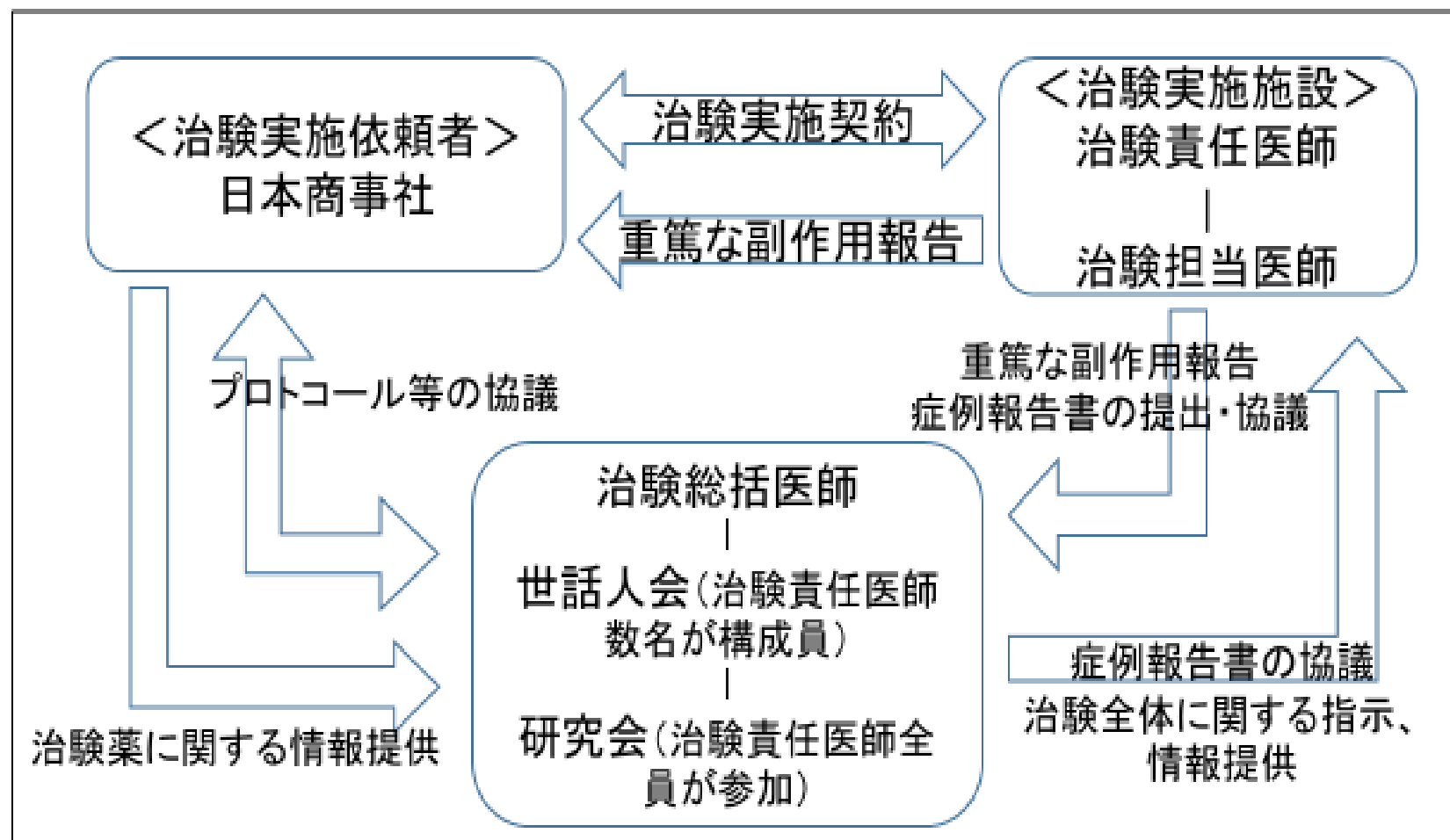
発売後約1か月の間にフルオロウラシル系（FU系）抗癌剤と併用することによる重篤な副作用（白血球や血小板の減少）が相次いだ。9月20日に日本商事社とエーザイ社は第1例目の副作用症例（死亡例）の情報を得て、9月27日に厚生省に報告をした。

翌28日に日本商事社は「使用上の注意」説明文書を医療機関に配布することを厚生省から指示されるが、エーザイ社との文書確認が手間取ったことなどにより、徒に時間は経過し、その後10月6日までにさらに2例の死亡事例を把握した。

10月8日に中央薬事審議会副作用調査会は死亡例3例を検討した結果、日本商事社とエーザイ社のMR（医療情報担当者）を総動員して直ちに医療機関に向けてソリブジンとFU系抗癌剤の併用を避ける旨の情報提供を行い、「緊急安全性情報」の配布を指示するが、休日等の都合を理由にして、ようやく情報提供を開始したのは10月12日であった（同日、厚生省も事態を公表した）。

この間（9月27日～10月12日）に11人が副作用被害に遭い、そのうち7人が死亡した。さらに、ソリブジン発売後の抗癌剤との相互作用による死亡者は15人に上ることが判明した（死亡以外も含めた副作用被害者は23人）。

ソリブジンの治験実施体制



日本商事社の説明： 迅速な対応をとらなかった理由

- ①市販後最初の死亡例の報告段階で、その後の死亡例の続発を想定しなかったこと
- ②数年ぶりの新薬であるために最初の死亡例を特異的な症例として扱い、その防止策を検討して販売継続の可能性を模索したこと
- ③新薬としての期待が大きく販売に注力したために対応が遅れたこと
- ④新薬の安全性に対する役員・組織上の体制が整っておらず、企業としての認識が甘かったことがある。



理由①②について、販売開始に先立って作成したMRの社内研修用資料には、ソリブジンとFU系抗癌剤は併用禁忌であり、その注意事項を医師に必ず伝えるようにMRに指示がなされたこと、「[両剤の]併用は、最悪の場合、死に至る恐れがあります」と資料内に記載されたことと矛盾

理由③に関して、新薬としての期待が大きかったことは、ソリブジンの添付文書（取扱説明書）の「使用上の注意」の第8項目に「[FU系薬剤との]併用投与を避けること」とだけ記載して、MR研修用資料との表現上のズレがあるという形で現れる

ソリブジン開発のために行われた試験

- ①1986年11月～1987年3月に、安全性と薬物動態を検証するための第Ⅰ相臨床試験が健常成人男性20人を対象に行われた。
- ②1987年6月～12月に、有効性と安全性を検証するための初期第Ⅱ相臨床試験が带状疱疹患者77人を対象に行われ、**1人が死亡**。
- ③1988年4月～11月に、適正な用量を設定するための二重盲検法比較試験が226人（プラセボ投与57人含む）を対象に行われ、**2人が死亡**。
- ④1989年4月～11月に、二重盲検法によりプラセボと比較して带状疱疹患者に対する有効性を検証するための第Ⅲ相試験が191人（プラセボ66人含む）を対象に行われた。
- ⑤1989年5月～1990年1月に、造血器疾患などの免疫不全時の水痘・带状疱疹ウイルス感染症に対する効果を検証するための後期第Ⅱ相臨床試験が55人を対象に行われた。
- ⑥1989年7月～1990年2月に、带状疱疹患者における水疱・血漿中の薬物濃度と有効性を検証するための臨床薬理試験が14人を対象に行われた。

死亡事例の軽視

②③治験の3件の死亡事例においては、ソリブジンの服用開始から血液状態及び全身状態が急激に悪化し、被験者は1～3週間で死亡した。3件のうち後発事例になるほど、**医師はソリブジンと死亡との因果関係を疑ったが、それが日本商事社によって曖昧にされた。たとえば...**

③臨床試験終了後の世話人会では、**日本商事社は第2死亡例を重要な基礎疾患を持つ一症例として簡単に会議資料にまとめ**、治験総括医師が第2死亡例と第3死亡例についてソリブジンと死亡との因果関係を問い質したが、日本商事社は「大丈夫です」と答えた。

第3死亡例については、治験担当医師が「ソリブジンがフルツロン[本症例の抗癌剤]の副作用を増強または惹起した可能性」を症例報告のコメントペーパーに記載、提出した。さらに、治験責任医師も日本商事社にソリブジンが抗癌剤の副作用を強めている懸念を伝え、日本商事社はそのコメントを治験総括医師に伝えることを治験責任医師に約束するが、それは果たされなかった。

第2死亡例と第3死亡例については、**厚生省への承認申請に際して**、それぞれ「肺癌悪化のため服薬不能」「抗癌剤内服中であり、このための[臨床検査値の]低下が考えられる。試験薬剤[ソリブジン]との関係は不明」と症例一覧表の備考欄に記載したのみで、**死亡の事実は記載されなかった。**

動物実験と論文検索

これらの臨床試験と並行する形で、1989年1月～7月にかけて行われた3種類の動物実験を行った。

①1月～4月の毒性予備試験

②3月～7月のソリブジンとFU系薬剤の相互作用検討試験

③4月～7月のソリブジンと各種抗癌剤の相互作用検討試験

これらによって、ソリブジンとFU系抗癌剤の相互作用（抗癌剤の毒性の増強）を、日本商事社は認識していた。日本商事社は、世話人会に対して動物実験を実施していること及びその結果について一切報告せず、厚生省への承認申請に際しても動物試験①の成績を提出しなかった。

そもそも、1986年3月にフランスとベルギーの研究者が、動物実験の結果によってソリブジンに化学構造が非常に似た带状疱疹薬とFU系抗癌剤との相互作用を指摘する論文を発表しており、日本商事社はその文献情報入手を怠っていた。

インサイダー取引

9/27-10/12に重篤な副作用対応に後手を踏む最中のこと。
法律違反以上の道義的責任。

日本商事社の役員・社員・家族らが、副作用死亡例が発表される直前、1993年10月5日から12日にかけて自社株を大量に売却し、その後の株価急落による損失を免れたという証券取引法（現金融商品取引法）166条違反に当たる**インサイダー取引**事件が発覚した。

会社の内部情報に接する立場にある役職員等が、その立場を利用して会社の重要な内部情報（重要事実）を知り、情報が公表される前にこの会社の特定有価証券等を売買すること（一般の投資家が不利になる）

証券取引等監視委員会は32人（日本商事社27人、エーザイ社3人、昭和薬品1人、開業医1人）を刑事告発し、そのうち24人が刑事訴追された結果、20～50万円の罰金支払いの略式命令を受けた。

ソリブジン薬害事件の問題点： 研究実施の観点から

- ・ 基礎研究の段階で十分な文献・先行研究に基づく調査が行われていない
- ・ 動物実験と臨床試験の順序が本来行うべき順序と逆になっているのではないか
- ・ 文献調査、動物実験、臨床試験のいずれの段階でも、発生したあるいは明らかになったソリブジンとFU系抗癌剤の相互作用の危険性を十分に顧みることなく、むしろ積極的に重大な事態ではないように扱った
- ・ 治験総括医師の論文：「安全性の評価判定を表9に示すが、本剤の高い安全性が認められた」「…種々の原因は考えられたが、剖検によっても直接の原因は不明であった」…死因不明なのに高い安全性？



* 1997年省令GCPの成立：治験総括医師制度の廃止、治験依頼者（製薬企業）の責任強化、文書によるインフォームド・コンセントの義務付け、治験審査委員会の役割強化など

倫理審査委員会や治験審査委員会があれば、何ができたか？

- 臨床試験開始前に、研究の科学的妥当性の確認をする（先行研究、動物実験の有無）
- 有害事象報告の審査（報告内容を誤魔化されないように）
- 監査やモニタリング体制の事前確認
 - ⇒研究不正自体を委員会が予防することは不可能なので、防止体制の確認が重要

繰り返す薬害

ソリブジン事案は、まだマシ？

サリドマイド、スモン、クロロキン、ソリブジン、エイズ、ヤコブ病、C型肝炎、イレッサ etc.

＜薬害事案の共通項＞

- ① 治験の結果等を通じて**製品の市販前から危険を予見できた**ものが大部分であること
- ② 販売承認時の企業及び国の対応が問題視されて然るべきものであること
- ③ 少なくとも**市販後早期に適切な安全対策**が実施されていれば、被害を最小限に食い止めることができたこと

まとめに代えた問題提起

そもそも研究倫理審査委員会とは・・・

- 理念・原理：Peer Review + 多専門職・第三者視点による被験者保護
- 日本での発展経緯：1つの体系的制度として構想されず…
 - 新規な生命科学技術が社会に受容されるための装置：Ex.徳島大で体外受精の臨床応用(1982)
 - 薬害(ソリブジン)事案を受けた治験審査委員会の強化：省令GCP制定(1997)
 - 病院倫理委員会(HEC)と研究倫理審査委員会(REC)の一体的運営
 - 指針による倫理審査の義務付け(公的研究費の支給要件) & 論文発表の要件
 - 研究倫理審査委員会の爆発的増加(現在日本中に2000件超の委員会)
- 近年の動向：集約化（多施設研究の重複審査の負担減） & 審査の質保証
 - 再生医療法の特定認定再生医療等委員会が、集約化の先行モデルにはなったが、委員会の審査の質が深刻な課題に→臨床研究法の認定臨床研究審査委員会は大丈夫？
 - 臨床研究法：多重審査を回避することが制度的に支援された
 - 2021年倫理指針改定による審査の集約化＝一括審査が原則に

手続遵守が目的になっていないか？

- ・手続規制：事前に法令が定める手続要件を課す
 - ・実体規制：規制対象の中身の是非/適否を問う
- ＊研究者が段々と手続規制を守ることに終始していないか？倫理審査で「実体」を検討しているか？

研究計画の実体を問う

生命科学・医学系研究等における個人情報
の取扱い等に関する合同会議（第2回）・・・試料・情報
の取扱いにおける民法・刑法の一般法との整合性
を検討する必要性

https://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu1/026/index.html

2009年：慶應義塾大学病院事案（スライド14の
Case10）

- ・ 肺がん患者の抹消血液中のがん細胞を検出する研究→承認された研究期間を超えて同意取得が曖昧
- ・ 骨髄液中のがん細胞を検出する研究→一切の同意なく、手術中の患者から骨髄液採取（純粹に研究目的で）