

平成 21 年 5 月 22 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19602002
 研究課題名（和文） 先端医療の開発に必要な臨床試験を支える倫理基盤の整備
 研究課題名（英文） The Consolidation of Ethical Infrastructures Supporting Clinical Trials for the Development of Advanced Medicine Technology
 研究代表者
 村山 敏典 (MURAYAMA, TOSHINORI)
 京都大学・医学研究科・講師
 研究者番号：30378765

研究成果の概要：

自主臨床試験における被験者の権利擁護に関する課題を分析し、2007年7月と08年6月に厚生労働省に「臨床研究に関する倫理指針」改正に関する政策提言を行った。この一部が反映される形で同年7月に同指針が全部改正され、平成21年度から施行されている。また改正指針で明記された保険その他の補償責務に対し、臨床研究のリスク算定について損害保険会社と綿密に意見交換を行い、臨床研究に係る損害保険の商品開発に貢献した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：医療における生命倫理

キーワード：患者権利擁護、自主臨床試験、補償、医療倫理

1. 研究開始当初の背景

細胞や遺伝子を用いた再生医療、living donorからの臓器・組織移植療法、ゲノム解読によって可能となるテーラーメイド創薬など、先端医学研究の発展にはめざましいものがある。2006年10月に「高度先進医療」は「先進医療」に一本化されたが、同月現在計112種に及ぶ先進医療を実施する特定承認医療機関の多くは、文部科学省の指揮下にある大学病院であることから明らかなように、先端的医療の推進にアカデミアの果たす役割は大きく、なかでも先進医療における生命倫理（被験者

の権利擁護と研究推進をどのように両立するか）についての幅広い議論が喫緊の課題となっている。

医学の発展と医療開発に鑑み先端医療を標準治療として確立するためには、必ず臨床試験というステップを踏まなければならない。本研究は、この臨床試験と先端医療における医療倫理に着目する。諸外国と異なり、わが国の臨床試験は医薬品の製造承認申請を前提とする「治験」と、治験以外の「自主臨床試験」の2種類に区分されるが、この二つには大きな差異がある。すなわち治験は薬事法、GCP省令

その他の法令の規制を受けており、2006年10月の健康保険法改正に伴い、保険外併用療養費制度(評価療養)のもとで健康保険診療と併用できるし、不幸にして被験者に副作用などの健康被害が生じた場合には、損害保険会社が設定する治験保険により補償がなされる。ここでいう補償とは、適法行為に関わる損失補填であり本来法的責任のない健康被害に対する社会福祉的救済制度であって、違法性を前提とする賠償責任(医療過誤や製造物責任など)とは異なる。治験の場合に限り法令がこの補償責任を求めている。

2003年のGCP省令改正以後、従前の企業をスポンサーとする治験以外に医師・研究者主導の治験も可能になったが、なお、99%以上の医師主導臨床試験は治験以外の自主臨床試験である。この自主臨床試験には(遺伝子・幹細胞を用いるものを除き)法的規制はなく、各施設の倫理委員会の審査をクリアすれば医師の裁量範囲で実施可能となる。それぞれの倫理委員会の審査基準は必ずしも一定ではないので、倫理的・科学的に十分審議されていない自主臨床試験が実施されてしまう懸念もある。この自主臨床試験に関連して被験者に健康被害が生じても、残念ながらその補償を担保する保険は未開発である。被験者は「生命の危機や重大な身体機能喪失を回避することは、現在の医療技術では困難である」と説明を受け、補償制度の無い状況で、自主臨床試験に参加することに同意している。しかしながら、医療をサービスの提供、同意書を医療以外の業界の契約書とみなした場合、消費者契約法の観点からは、被験者には有害事象に対する補償が全くないため、一方的に不利な契約であり無効となる可能性がある。現状の自主臨床試験はこのように法的根拠の無い契約書(同意書)に基づいて、実施されている恐れがあるにもかかわらず、従来の「医療を施す側」と「施してもらう側」という一方的な関係の惰性に、抵抗すること無く放置されている。また自主臨床試験は健康保険診療の適用を受けないので、その医療費につき被験者・研究者・あるいは双方が相当の負担を強いられる。被験者は等しく自らの健康回復と医学発展・社会貢献を願って臨床試験に参加するのだが、その臨床試験が治

験(当局の審査あり、保険診療併用可能、補償保険あり)か自主臨床試験(当局は関知せず、私費または研究費により全額負担、補償保険なし)かにより、被験者の扱われ方には非常に大きな差がある。すなわち臨床試験の中で特に自主臨床試験においては、医療倫理上被験者の権利擁護に関して大きな問題がある。欧米のようにすべての臨床試験が治験となればこの問題は解決するであろうが、先端医療を支える基盤整備の遅れにより、今後多くの臨床試験が自主臨床試験として実施されるであろうことを考えると、今まさに自主臨床試験における医療倫理の重要性が問われている。臨床試験の倫理的・科学的審査を十分に行ってその安全性確保に努めることはもちろんであるが、その上で被験者に健康被害が起きた場合に、治験に倣って何らかの補償ができないかということについて、議論を深める必要がある。

2. 研究の目的

本研究計画において、先端医療に携わる研究者・規制当局・保険会社らと、学会活動、パブリックコメント、個別面談等により広く意見交換を進め、まず自主臨床試験と治験における被験者の権利擁護の現状を比較検討し、その差異を研究者や市民に周知させる。この点は従来マスコミも取り上げてこなかった重要な問題である。さらに自主臨床試験における健康被害についても、なんらかの補償を可能とするために損害保険会社および規制当局とも交渉を重ねて、補償保険あるいはそれに類する制度の確立を試みる。この際に参考とすべきものは、最近政府と日本医師会などが検討を開始した、出産事故・新生児脳性麻痺に対する「無過失補償制度」である(2009年1月から開始された)。これに倣って本研究チームが中心となり、自主臨床試験における無過失補償制度のたたき台を作成することが、第一の研究目標である。

また、実際に臨床試験に携わっている研究者から、臨床試験システムの問題点を拾い上げ、それらを反映させた倫理基盤を確立することが第二の目標である。

3. 研究の方法

研究分担者横出の指導の下に、研究代表者村山、連携研究者西村・清水を中心として、さまざまな学会活動や研究会などを通じて、国内外の研究者とともに、自主臨床試験における不十分な被験者擁護についての認識を高め、問題点を整理する。また、この領域における唯一のガイドラインである「臨床研究に関する倫理指針」(2003年7月制定)が、5年後の見直しの時期を迎えるため、これに合わせ開催が予定される、政府の専門委員会への陪席やパブリックコメントなどの機会をとらえ、政策提言を行う。

さらに、自主臨床試験における補償措置については、以前から村山・西村らが医師主導治験に関連して協議を続けている損害保険会社と連携して研究を深め、保険商品開発の可能性を追求する。

また、臨床試験の倫理基盤に関する課題を抽出するために、京都大学あるいは他の施設で、研究協力の得られるすべての臨床研究者を対象に、質問紙法による調査を行う。

4. 研究成果

2007年度は、研究分担者横出・連携研究者清水の指導の下に、研究代表者村山・連携研究者西村を中心として、The DIA 43rd annual meeting, 2nd French-Japanese translational initiative, 8th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics, 第49回日本老年医学会学術集会、その他の学会活動を通じて、被験者の権利擁護について国内外の研究者と意見を交換し、その成果をも参考にして、同年7月に厚生労働省医政局研究開発振興課宛に「臨床研究に関する倫理指針の見直し」に向けての政策提言を行った。この提言の一部は、臨床研究の倫理指針に関する専門委員会の改正素案に反映された。また、研究協力者角が中心となって、京都大学医学部附属病院のすべての医師・歯科医師を対象とした臨床研究への取り組みに対するアンケートを実施した結果、世界医師会ヘルシンキ宣言や各種の倫理指針・ガイドラインの周知度が低いことや、臨床研究遂行を妨げる様々な倫理的課題が浮き彫りになった。この成果は

第105回日本内科学会講演会で発表した。今後、この問題について医療人類学的に検討するために、同様の調査を国際共同研究として実施して、臨床試験の基盤整備のためにさらに広い視点からの考察と提言を行う計画を立て、2008年3月以降、継続してソウル国立大学医学史・医療人文学 Kim 助教授と研究打ち合わせを行い、京都大学・ソウル国立大学で国際共同研究を遂行中である。

2008年度は横出の指導の下に、村山、清水、西村らが、The DIA 44th annual meeting その他の学会活動を通じて、被験者の権利擁護について国内外の研究者と意見を交換し、その成果をも参考にして、同年6月に厚生労働省研究開発振興課宛に「臨床研究に関する倫理指針」改正案概要に関する政策提言を行った。この提言の一部が反映される形で7月31日に同指針が全部改正され、2009年度から施行されている。また改正指針では、医薬品・医療機器を用いる介入研究には保険その他の補償責務が明記されたが、村山・西村は臨床研究のリスク算定について損害保険会社と綿密に意見交換を行い、臨床研究に係る損害保険の商品開発に貢献した。ただしこの補償保険の範囲は狭く、未だ被験者の権利擁護には不十分であり、今後も産学官連携による共同開発研究が必須である。また今年度から高度医療評価制度として、治験外であっても未承認/効能外の医薬品・医療機器を使用する臨床研究を保険医療と併用する道が開かれたが、村山、横出、清水らは、本制度の運用に関して倫理的観点その他から高度医療評価会議に政策提言を行った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計31件)

1. Sugimoto M, 2 authors, Murayama T, 9 authors, Yokode M. Mulberry leaf ameliorates the expression profile of adipocytokines by inhibiting oxidative stress in white adipose tissue in db/db mice. *Atherosclerosis* (有) 2009 in press.

2. Teramoto T, 10 authors, Yokode M; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis. Primary hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb* (有) 2008; **15**: 49-51.
3. Akamizu T, 3 authors, Murayama T, Yokode M, 8 authors, FD Clinical Study Team. Repeated administration of ghrelin to patients with functional dyspepsia: its effects on food intake and appetite. *Eur J Endocrinol* (有) 2008; **158**: 491-498.
4. Teramoto T, 10 authors, Yokode M. Treatment - therapeutic lifestyle modification. *J Atheroscler Thromb* (有) 2008; **15**: 109-115.
5. Tanaka M, 2 authors, Yokode M. Early prediction of the need for non-routine discharge planning for the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* (有) 2008; **47**: 1-7.
6. Teramoto T, 10 authors, Yokode M. Treatment--drug therapy. *J Atheroscler Thromb* (有) 2008; **15**: 167-178.
7. Heidenreich R, Murayama T, 5 authors. Tracking adult neovascularization during ischemia and inflammation using Vegfr2-LacZ reporter mice. *J Vasc Res* (有) 2008; **45**: 437-444.
8. Teramoto T, 10 authors, Yokode M. Elderly patients. *J Atheroscler Thromb* (有) 2008; **15**: 223-227.
9. Teramoto T, 10 authors, Yokode M. Women. *J Atheroscler Thromb* (有) 2008; **15**: 283-285.
10. Tamura Y, Sugimoto M, Murayama T, 6 authors, Yokode M, Arai H. Inhibition of CCR2 ameliorates insulin resistance and hepatic steatosis in db/db mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (有) 2008; **28**: 2195-2201.
11. Akamizu T, 2 authors, Murayama T, 13 authors; Osteoarthritis-Total Hip Replacement Clinical Study Team. Effects of ghrelin treatment on patients undergoing total hip replacement for osteoarthritis: different outcomes from studies in patients with cardiac and pulmonary cachexia. *J Am Geriatr Soc* (有) 2008; **56**: 2363-2365.
12. Xu Y, Arai H, Murayama T, Kita T, Yokode M. Vascular remodeling and mobilization of bone marrow-derived cells in cuff-induced vascular injury in LDL receptor knockout mice. *Chin Med J* (有) 2008; **121**: 220-226.
13. Teramoto T, 10 authors, Yokode M. Metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb* (有) 2008; **15**: 1-5.
14. Katakai T, 8 authors, Shimizu A. Organizer-like reticular stromal cell layer common to adult secondary lymphoid organs. *J Immunol* (有) 2008; **181**: 6189-6200.
15. Murashima-Suginami A, 5 authors, Shimizu A, 3 authors. Enhanced BMP signaling results in supernumerary tooth formation in USAG-1 deficient mouse. *Biochem Biophys Res Commun* (有) 2008; **369**: 1012-1016.
16. Matsumoto T, 9 authors, Nishimura H, 5 authors. Fracture induced mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for bone healing. *J Cell Physiol* (有) 2008; **215**: 234-242.
17. Teramoto T, 10 authors, Yokode M. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* (有) 2007; **14**: 45-50.
18. Okabe TA, Shimada K, Hattori M, Murayama T, Yokode M, Kita T, Kishimoto C. Swimming reduces the severity of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice by antioxidant effects. *Cardiovasc Res* (有) 2007; **74**: 537-545.
19. Losordo DW, 22 authors, Murayama T, 8 authors. Intramyocardial

- transplantation of autologous CD34+ stem cells for intractable angina: a phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation* (有) 2007; **115**: 3165-3172.
20. Harauma A, Murayama T, 7 authors, Yokode M. Mulberry leaf powder prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* (有) 2007; **358**: 751-756.
21. Shibata Y, 8 authors, Murayama T, 3 authors, Yokode M. Mulberry leaf aqueous fractions inhibit TNF-alpha-induced nuclear factor kappaB (NF-kappaB) activation and lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* (有) 2007; **193**: 20-27.
22. Shimada K, 3 authors, Murayama T, Yokode M, Kita T. Exercise training reduces severity of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice via nitric oxide. *Circ J* (有) 2007; **71**: 1147-1151.
23. Niwa Y, Hiura Y, Murayama T, Yokode M, Iwai N. Nano-sized carbon black exposure exacerbates atherosclerosis in LDL-receptor knockout mice. *Circ J* (有) 2007; **71**: 1157-1161.
24. Teramoto T, 10 authors, Yokode M. Diagnostic criteria for dyslipidemia. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* (有) 2007; **14**: 155-158.
25. Teramoto T, 10 authors, Yokode M. Goals of dyslipidemia management. Executive summary of japan atherosclerosis society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* (有) 2007; **14**: 209-212.
26. Xu Y, Arai H, Murayama T, Kita T, Yokode M. Hypercholesterolemia contributes to the development of atherosclerosis and vascular remodeling by recruiting bone marrow-derived cells in cuff-induced vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun* (有) 2007; **363**: 782-787.
27. Teramoto T, 10 authors, Yokode M. Risk factors of atherosclerotic diseases. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerosis cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* (有) 2007; (有) 267-277.
28. Kishida T, 5 authors, Shimizu A, 5 authors. IL-21 induces inhibitor of differentiation 2 and leads to complete abrogation of anaphylaxis in mice. *J Immunol* (有) 2007; **179**: 8554-8561.
29. Murashima-Suginami A, 6 authors, Shimizu A, 3 authors. Rudiment incisors survive and erupt as supernumerary teeth as a result of USAG-1 abrogation. *Biochem Biophys Res Commun* (有) 2007; **359**: 549-555.
30. Iwasaki H, 8 authors, Nishimura H, 6 authors. Synchrotron radiation coronary microangiography for morphometric and physiological evaluation of myocardial neovascularization induced by endothelial progenitor cell transplantation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (有) 2007; **27**: 1326-1333.
31. 村山 敏典. 自主臨床試験と医師主導治療. *医学のあゆみ*(無) 2007; **221**: 992-994.

[学会発表] (計 5 件)

1. Murayama T. "A big challenge to

investigator-initiated, multicentred clinical trials in Japan” The DIA 44th Annual Meeting, June 22-26, 2008.

Boston.

2. 角 栄里子 「大学病院医師の臨床研究に関する実情調査」 第105回日本内科学会講演会 2008.4.11-13. 東京.
3. 村山 敏典 「人工股関節置換術周術期患者を対象にしたグレリン第II相臨床試験」 第19回日本老年医学会近畿地方会 2008.11.15. 京都市.
4. Murayama T. “Obstacles to investigator-initiated IND trials in Japan” The DIA 43rd Annual Meeting, June 17-21, 2007. Atlanta.
5. 村山 敏典 「単施設による医師主導創薬治験の実際とその問題点」第49回日本老年医学会学術集会 2007.6.20-22. 札幌市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村山 敏典(MURAYAMA TOSHINORI)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：30378765

(2) 研究分担者

横出 正之(YOKODE MASAYUKI)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：20252447

(3) 連携研究者

清水 章(SHIMIZU AKIRA)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：00162694

西村 浩美(NISHIMURA HIROMI)

財団法人 先端医療振興財団・主任研究員

研究者番号：10359440

(4) 研究協力者

角 栄里子(SUMI ERIKO)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：30452337