

3 職業倫理 (医の倫理, 薬の倫理)

Summary

- 世界医師会によるジュネーブ宣言は、ナチスが犯した医療犯罪を憂慮した、医療における人道的目標に向けた医師の奉仕的宣言である。
- リスボン宣言では、患者の自己決定や情報に関する権利が明記され、医師および医療従事者または医療組織は、患者の権利を認識・擁護していくうえで共同責任を担うとされている。
- インフォームドコンセントは、患者の基本的人権の尊重を基礎に、患者の自己決定権を認めるものであり、①医療従事者による正しい説明、②患者が説明を十分に理解すること、③患者の主体性や自主性、④患者による選択（同意、拒否）、という4つの要素から成り立つ。
- 医師、薬剤師らの守秘義務は刑法第134条によって定められている。



Keywords▶ ジュネーブ宣言、リスボン宣言、インフォームドコンセント、薬剤師倫理規定、個人情報保護

1 医の倫理とインフォームドコンセント

1.1 ヒポクラテスの誓い



ヒポクラテスの誓い

⇒ 3章1の一口メモ (p.147) 参照。

紀元前5世紀にギリシャで生まれたヒポクラテスは、科学に基づく医学の基礎をつくったことで「医学の祖」と称されている。彼の弟子たちが編纂したヒポクラテス全集に収められた「ヒポクラテスの誓い」は、医の倫理として世界中の西洋医学教育の中で継承されてきた。ヒポクラテスの誓いでは、医師は、「能力と判断の限り、患者の利益となる養生法をとり、悪くて有害な方法を決してとらない」としており、善行・無危害の原則に該当する。一方、ここでは患者の利益となるのが何かを決めるのは医師であり、患者の能力と判断ではないことから、現代ではパターナリズム (paternalism 〈父権主義〉) を示すとみなされている。

1.2 ジュネーブ宣言

世界医師会は、ドイツのナチスが犯した医療犯罪を憂慮して、医療における人道的目標に向けての医師の奉仕的宣言として1948年に「ジュネーブ宣言 (Declaration of Geneva)」を採択した。ジュネーブ宣言は、もはや現状にそぐわなくなった「ヒポクラテスの誓い」を時代に沿うようにしたもので、その後も修正が重

ねられている（⇒「付録3」〈p.274〉参照）。

そもそも医の倫理に関して、西洋では古代ギリシャのヒポクラテス学派の考えが踏襲されてきており、東洋では伝統的に「医は仁術」とされてきた。このように、洋の東西を問わず、医療については専門家に任せること、そして医師は親が子をする気持ちで誠意をもって患者に尽くすこと、いわゆるパターンリズムが強調され、医師と患者のあいだにはそれなりの信頼関係による医療が成立していた。ここには、医師と患者が同じ人間として、対等な人格として、平等な人権をもつといった考えはみられない。

1.3 インフォームドコンセントと患者の権利

20世紀に入って、アメリカでは診療における患者の自己決定権に基づく同意の必要性が司法の場で確認されるようになった。1957年のカリフォルニア控訴裁判所におけるサルゴ判決で初めてインフォームドコンセントの用語が使用され、同意に先立つ専門家の情報開示義務が明示された。1960年代後半になると、世界的な公民権運動の高まりの中、アメリカを中心に医療における患者の人権擁護が求められ、医の倫理として患者の自己決定権とインフォームドコンセントが重視されることとなった。

また、この時期に医療の専門外の研究者らにより生命倫理についての新しい学際的な検討が開始された。市民権運動、女性の権利運動、消費者運動、囚人と精神病患者の権利運動などを通して、出産の権利、中絶と避妊、医療・健康情報への権利、医療を受ける権利、人体実験などの課題が提起され、医療をめぐる患者の権利に社会的な関心が寄せられることとなった。

1973年、アメリカ病院協会が提示した「患者の権利章典」では、「患者は、自分の診断・治療・予後について完全な新しい情報を自分に理解できる言葉で伝えられる権利がある」、また「患者は、なんらかの処置や治療を始める前に、インフォームドコンセントを与えるのに必要な情報を医師から受ける権利がある」と記され、患者の権利という概念が1970年代に全米に普及することとなった。そして、1981年には「患者の権利に関する世界医師会リスボン宣言（リスボン宣言〈Declaration of Lisbon〉）」が採択された（⇒「付録4」〈p.275〉参照）。リスボン宣言には、患者の自己決定や情報に関する権利が明記され、医師および医療従事者、または医療組織は、患者の権利を認識・擁護していくうえで共同責任を担うとされている。



サルゴ判決

マーチン・サルゴ（Martin Salgo）は、大学病院で当時まだ一般的でなかった大動脈造影を施行され半身不随となり、検査の危険性に関する事前の説明が不十分であったとして大学病院を訴えた。裁判所は患者の同意を得るため、医師は危険性を十分に説明する義務があるとする判決を下した。

1.4 インフォームドコンセントとは

インフォームドコンセントは「説明と同意」とも訳されているが、患者の治療にあたって、医師が患者に対して病名、病状、治療方法などを説明し、患者がその説明を理解したうえで、治療法を選択したり、あるいは治療を拒否したりすることも含めて、自分の生命・健康について自己決定するプロセスを称する。すな

1

レギュラトリーサイエンスと法規制

Summary

- レギュラトリーサイエンスとは、科学技術の実用化に際して、ヒトに対して発生する可能性のあるリスクを事前に予測して、評価し、最適な使用状況に調整する科学であり、医薬品の開発過程にはレギュラトリーサイエンスの考えが反映されている。
- 医薬品の製造販売承認申請に必要な添付資料が法的に規定されており、実施する品質、有効性および安全性を予測評価するための各種の試験の多くにはガイドラインが作成されている。
- 添付資料のうち、重要でデータの信頼性を確保する必要がある安全性に関する非臨床試験および臨床試験にはそれぞれ GLP, GCP による実施基準が適用される。
- ICH では、日・米・EU の各種のガイドラインなどの調和が図られ、共通の添付資料で各規制当局に申請することが可能になっている。



Keywords ▶ レギュラトリーサイエンス, 添付資料, ガイドライン, ICH

1 レギュラトリーサイエンスとは

レギュラトリーサイエンス (regulatory science) は、1987 年に当時の国立衛生試験所 (現国立医薬品食品衛生研究所) 副所長の内山 充博士が初めて提唱した概念である。疑問に答え、機序・本質と法則性を解明する基礎科学、人の願望を実現し、技術や産物を創出する応用科学とは別に、「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく的確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整する (regulate) ための科学」¹⁾ が必要である、と提言されたのである²⁾。その後、科学技術の著しい発展に従い、その実用化が強調される状況に対応し、レギュラトリーサイエンスは必要不可欠な研究であると認識されるようになっていく。



レギュラトリーサイエンスの必要性

第 4 期科学技術基本計画 (<http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/4honbun.pdf>) p.15 「III. 将来にわたる持続的な成長と社会の発展の実現 4. ライフイノベーションの推進 (3) ライフイノベーション推進のためのシステム改革」¹⁾ を参照してほしい。



第 4 期科学技術基本計画

科学技術基本法により政府が策定する基本計画。計画に従って科学技術政策が推進される。第 4 期は 2011～2015 年 (平成 23～27 年) である。

2 医薬品とレギュラトリーサイエンス

医薬品は、疾患の予防・診断・治療を目的に開発されるものであり、人間にとって必要不可欠で有用なものである。と同時に、副作用の発生などのリスクももっている。そこで、この有用性とリスクのバランスを考えて、使用の可否や使用方法が決定されてきた歴史がある。医薬品は、生命に直結するものであるがために、最も切実にレギュラトリーサイエンスの適用が求められている分野である。

すなわち、現在の薬事規制においては、医薬品という科学技術の成果が広く医療現場で使用されるようになるまでに、種々の試験を行い、その結果により医療現場で発生するであろうリスクを予測し、評価し、適正な使用方法が決定され、その使用方法の遵守を条件に承認される体制になっている。

3 医薬品開発と薬事規制の変遷

医薬品開発に対する薬事規制は、多くの副作用被害が発生した薬害事件を教訓に改定が繰り返され、整備されてきた。医薬品が有するリスクを経験した後に、そのリスクが発生した要因やそのリスクをいかに早期に予測して対応するかが検討され、必要な薬事規制の改定が行われたのである。表1に薬害事件とその後にとられた薬事規制の改定内容をまとめた。

現在、医薬品の製造販売承認申請に必要とされている添付資料を表2に示した。表中のロ、ハが品質試験で、試験結果から医薬品の品質や安定性が予測でき、市販後に流通する医薬品の品質を開発時の品質と同様に維持し続け、また流通過程での保存条件や有効期限の表示の科学的根拠となる。二、ホ、ヘは非臨床試験で、主に細胞や動物を用いて医薬品の有効性、安全性の予測が行われ、試験結果はその後の治験や市販後の安全対策及び効能効果、用法・用量の検討に利用される。トの臨床試験では、医薬品の効能・効果、用法・用量の最終的な検証と比較的よく起こる副作用の確認が行われて、有効性と安全性のバランスを評価し、承認の可否や市販後の安全対策が決定される。

なお、チは、2013年（平成25年）改正で実施されることとなった添付文書届出制に対応する資料である。

医薬品（体外診断用医薬品を除く）は表3のように区分され、それらの区分ごとに表2で示された添付資料のうち、どの資料が必要かが通知されている。表4に代表的な区分について必要となる添付資料の例を示した。

4 非臨床試験および臨床試験の実施基準

申請資料のうち、とくに重要な試験で、データの信頼性が問題になるおそれのある試験については、実施基準が定められている。試験を実施する部門、それを監視する部門を設置して、あらかじめ決められた実施計画に従って、手順書などを遵守しながら間違いなく実施するようにし、その実施内容を記録して監視部門が確認することにより、データの信頼性を確保するようになっている。安全性に関する非臨床試験には、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（Good Laboratory Practice：GLP）」が、承認申請のための臨床試験（治験）には、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（Good Clinical Practice：GCP）」が適用される。

1 倫理性と科学性

Summary

- 新しい薬や治療法を世に出すには、人間を対象にして効果や安全性を確かめておかなくてはならず、これを評価する段階が臨床試験である。
- 人間を対象に試験をする際のさまざまなルールは、薬の開発や人体実験の歴史を背景に発展したもので、基本は「対象者や人間に申し訳の立たないことはしないこと」である。
- 臨床試験を実施するための指針は国内外に数多く存在するが、基本的な条件は、科学的・医学的な意義があること、適切な方法が用いられていること、対象者の選択が適正であること、リスクと利益が比較考量されていること、インフォームドコンセントを得ること、研究倫理審査委員会の承認を得ること、研究実施のモニタリングを受けること、結果を公表すること、などである。
- 研究計画を研究倫理審査委員会が審査して承認する、ならびに、指針を策定して遵守するという体制は、研究者集団が自己規制することを基本に構築されている。
- 試験にかかわる人が責任を自覚し、より良い医療の実現を目指して価値のある研究を計画し、参加者の福利を守りながら実施すること、そのために必要な行動を自ら起こすという姿勢が重要である。

Keywords ▶ 臨床試験, 倫理指針, 科学的正統性, 倫理的妥当性, 対象者保護

1 新しい薬を世に出すために必要なこと

あなたが、とある製薬会社で抗がん剤を開発している研究者だとして、ある日、開発番号 87 番の物質、通称「ハチナナ」という候補物質を投与したラットのケージをのぞくと、10 匹のうち 4 匹のラットのがんが、かき消えたようになっていた。「ハチナナ」は、細胞増殖に関する「G-TR」という受容体に結合することで、がんの増殖を阻害する分子標的薬であり、ひょっとしたら画期的な抗がん剤になるかもしれない。夢はふくらむばかりだが、ハチナナが抗がん剤として世に出て、患者の利益になるには、「人間のがんに効果があり、副作用でたいへんなことになったりしない」ということを確かめておかなくてはならない。薬の候補物質を人に投与して効果や副作用を調べ、薬として役に立つかどうかを評価する段階が臨床試験 (clinical trial) であり、薬の開発のなかでも最も長い道のりである。

臨床試験における倫理的な問題というと、インフォームドコンセントや、個人情報保護などに関する課題と思われることが多い。確かに、これらも問題の一部ではあるが、「Bad science is bad ethics」といわれるように、科学的に正統で

ない研究は、そもそも倫理的とはいえず、患者に参加を呼びかける前に検討しておかなくてはならないことはたくさんある。そして、医薬品は、新しいパソコンなどの製品とは異なり、新しいものが常に良いとは限らず、市販されて日常的に使用されるようになった後も注意が必要という特徴がある。

薬学出身者は、研究機関や製薬会社で医薬品の研究・開発業務に携わったり、薬剤師や臨床研究コーディネーター（clinical research coordinator：CRC）として臨床試験にかかわったり、調剤や服薬指導で患者に直接接したりする。したがって、薬がどのような過程を経て開発されて世に出るかを知っておくことは、薬の特性や限界を知ったうえで活用するという意味でも有益である。

本項では、どのような条件を満たせば、人間を対象にしてハチナナを試す試験ができるか、市販した後にどのような注意が必要かについて、臨床試験の歴史や、臨床試験が関連して起きた薬害などの例もまじえて述べる。

2 臨床試験の歴史

太古の昔から、病気に苦しむ人々は草を煎じて飲むなど薬を利用していたが、アスピリンが合成されたのは1897年、ペニシリンが発見されたのが1928年であり、人間が天然に存在しないものをつくって薬として利用するようになったのは20世紀に入ってからである。それに伴って、臨床試験の方法論やルールも発展したが、その紆余曲折の歴史は、臨床試験の指針や実施体制のありようを理解するために役に立つので、以下に概説する。

2.1 方法論の発展¹⁾

「治療法の効果をきちんと評価する」という考えは昔からあり、10世紀のアラビア医学の権威アウィケンナ（Avicenna）は『医学典範』において、「治療法が人に有効かどうかは、動物ではわからないので人間に試してみること、再現性があること、効果が偶然に得られたものか否かを観察すること」などの、研究の条件を記している。複数の治療法を比較することの重要性に着目し、比較試験を実施した有名な人は、イギリス海軍の軍医であったジェームズ・リンド（James Lind）である。長い航海のあいだに船員を苦しめる壊血病をどうにかしたいと思ったリンドは、1747年5月20日、サルスベリー（Salisbury）号で壊血病の患者12人を選び、2人ずつ6組に分け、それぞれにリンゴ酒、硫酸エリキシル、食酢、海水、オレンジとレモン、ナツメグと舐薬を投与し、オレンジとレモンを与えた患者が回復することをつきとめ、船員の壊血病を予防するために柑橘類の果汁を与えることを提案した。

A治療とB治療の2つを患者にランダムに割り付けてA治療を受ける群とB治療を受ける群をつくり、効果や副作用を比較するランダム化臨床試験の最初の事例は、1946年に結核患者を対象に行われたストレプトマイシンと無治療の比



一口メモ アウィケンナ

本名（略称）は Ibn Sina（イブン・シーナー）、980～1037年。Avicennaの表記はラテン語で、英語圏ではアヴィセンナと発音される。



豆知識

5月20日は「国際臨床試験の日」

リンドは、壊血病の予防に柑橘系の果汁を船員に与えることを提案したが、しばらく無視された。リンドの死後10年を経て、海軍は果汁の給付を義務づけ、壊血病がなくなった。レモンより安価なライムが用いられたことから、イギリスの水兵はアメリカのスラングで「limey（ライム野郎）」とよばれるようになった。「国際臨床試験の日」は、比較試験を実施したリンドの功績を称え、適正な臨床試験が実施されることや、臨床試験の重要性を市民に知ってもらうことを目的に欧州臨床試験基盤ネットワーク（European Clinical Research Infrastructure Network：ECRIN）により制定された。

2 検定の考え方

Summary

- 検定は、新たに開発された医薬品や治療法が有効であるかどうかを調べるための方法の一つであるが、正しく理解されておらず、誤解と誤用が多いことが指摘されている。
- 検定の理解が難しい点は、なぜ帰無仮説を考えるのかという点と、統計的に有意であれば帰無仮説は誤っていると判断するが、有意でない場合は帰無仮説が正しいとはいえない点である。
- 検定に対する正しい理解のため、アメリカ統計協会は「統計的有意性と P 値に関する声明」を公表した。
- 何回も検定を繰り返し、都合のいい結果だけを取りあげて報告することは、決して行うてはならない。

Keywords ▶ ASA 声明, アルファレベル, 仮説検定, 検定の多重性, 帰無仮説, P 値

1 検定の手順：肝がんの臨床研究を例に

検定 (statistical test) の考え方は、正しく理解されていることが少なく、誤解と誤用が多いことが繰り返し指摘されている。2016 年 3 月には世界最大の統計専門家の学術団体であるアメリカ統計協会 (American Statistical Association: ASA) が「統計的有意性と P 値に関する声明 (ASA 声明)」を公表し、検定に関する正しい理解を求めている¹⁾。本項では、肝がんの臨床試験を例に、検定の手順を示し、なぜそのような複雑な手順をとるのか、検定の考え方について解説を行う。

手術ができない肝がんの治療法の一つに、肝がん栄養を与える血管に詰め物をして、がんを兵糧攻めにする肝動脈塞栓療法がある。通常は、肝がん抗がん剤を注入してからゼラチンなどで塞栓する肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization: TACE) が行われるが、塞栓せずに抗がん剤を注入だけの肝動注化学療法 (transarterial infusion chemotherapy: TAI) と比べて TACE が優れているという科学的根拠 (エビデンス) はなかった。そこで、手術ができない肝がんの患者をランダムに 2 群に分け、一方に TACE を、もう一方に TAI を行って死亡状況を比較する臨床試験を行った²⁾ (⇒ 3 章「2 臨床試験のデザイン」〈p.156〉参照)。1999 年 10 月から 2003 年 6 月までに 161 人の患者が試験に参加し、79 人が TACE 群に、82 人が TAI 群に割り付けられた。およそ 3 年半の追跡を行い、2 群の死亡状況を調べた結果の一部を表 1 に示す。

表 1 から TACE 群の死亡割合は 64.6%、TAI 群は 70.7% と、TACE 群の死

亡割合がTAI群より6.2%低いという結果であった。この結果からTACEはTAIよりも死亡を減少させる、と解釈できるだろうか。TACE群の死亡割合がTAI群の死亡割合よりも少ないかどうかを判断するための方法の一つに検定がある。一般に検定は以下の手順で実施する。

表1 肝がんのランダム化臨床試験の結果

治療	死亡	生存	参加者数
TACE	51 (64.6%)	28	79
TAI	58 (70.7%)	24	82
合計	109 (67.7%)	52	161

1.1 仮説を立てる

検定は「仮説検定 (hypothesis test)」ともよばれ、はじめに検定する仮説を考える。肝がんの臨床試験では、ほんとうに調べたい仮説は、「TACEはTAIよりも死亡を減少させる効果がある」であるが、検定する仮説は、ほんとうに調べたい仮説ではなく、それとは反対の「TACEはTAIよりも死亡を減少させる効果はない」という仮説を設定する。検定する仮説が正しいければ、TACE群とTAI群の死亡割合は等しくなるはずである。

1.2 仮説が正しいと仮定して分布を調べる

データのとり方などにバイアスはなく、治療法のランダム化やランダムサンプリングが実施され、**1.1**で設定した検定する仮説が正しいときに、同じ実験や研究を仮想的に何度も繰り返した場合、検定統計量がどのような分布になるかを調べる。

バイアス (bias) とは正しい治療効果が調べられないことである。たとえば、TACEが比較的軽症な患者にばかり使われていたり、TACE群で治療が無効な患者が選択的に試験から脱落していたりすると、「TACEはTAIよりも死亡を減少させる効果はない」が正しい場合であっても、みかけ上TACE群の効果がTAI群よりも上回ってしまうことが起こるし、その逆も起こりうる(⇒バイアスについては、3章「3 観察研究のデザイン」〈p.168〉、本章「6 交絡の調整」〈p.245〉参照)。

検定統計量とは、データから計算される検定に用いる値のことで、死亡割合の差や死亡割合の差を標準誤差で割って基準化した z 値、分割表のカイ二乗 (χ^2) 値(⇒具体的には本章「3 医薬品の有効性の推定」〈p.208〉参照)、などをさす。

バイアスがなく検定する仮説が正しい場合に、同じ実験や研究を何度も繰り返すことができれば、サンプルサイズが大きいとき、割合の差は近似的に平均が0の正規分布に、 z 値は近似的に平均が0、分散が1の標準正規分布(図1)に従うことが理論的にわかっている。**表1**のデータから z 値を計算すると、 $z = -0.84$ となる。



正規分布

最も基本的な連続型分布の一つ。誤差の分布として定式化された。誤差であるので、真の値を中心に左右対称に分布し、真の値から離れるに従って観察される可能性は低くなる、という特徴がある。また平均値のように、いろいろなものを合計した値が正規分布することも知られている。正規分布は平均と分散だけでその形状が決まり、とくに平均が0、分散が1の正規分布のことを標準正規分布 (standard normal distribution) とよんでいる。