

日常診療と臨床研究との狭間で 同意なき臨床試験裁判から

打出 喜義*

ただいまご紹介いただきました打出と申します。本日はこういったシンポジウムでお話する機会を与えてくださった清水先生初め、先生方各位に感謝いたします。

さて、私はサブタイトルにあるような「同意なき臨床試験裁判」に関係してきたこともあり、「日常診療と臨床研究との狭間で」と題して、臨床研究の倫理について私なりに感じてきたことをお話ししたいと思います。ただ私は、こういった同意なき臨床試験の裁判に患者さん側から関係してきた、俗に言う「内部告発者」なわけです。ですから、私の発言は少し過激になってしまい、お聞き苦しいところがあるかもしれませんが、一応そういう立場の意見としてお聞きください。

1 金沢大学病院の中で行われた臨床研究 (臨床試験) の実態

まず図 1 をご覧ください。これは私の勤めている産婦人科で行われていた卵巣癌のクリニカルトリアルとノイトロジン特別調査 II のプロトコルで

す。裁判所に提出されたものですが、左側がクリニカルトリアル卵巣癌 (I) で、右側がノイトロジン特別調査 II です。二つとも平成 7 年 9 月からの開始です。ノイトロジン特別調査 II の右肩には、「市販後調査審査委員会提出済」と印刷されています。

図 2 は小さくて申しわけないのですが、皆様がよくご覧になっているプロトコルの第一面です。左の上の方から目的や対象症例など、皆様をご存じのことが記されています。この図 2 の「目的」を拡大したものが図 3 です。

図 3 の上の方には、クリニカルトリアル卵巣癌 (I) の目的が書かれています。ここには、「卵巣癌の最適な治療法を確立するために、II 期以上の症例を対象として、今回高用量の CAP と CP 療法で無作為比較試験をすることにより、患者の長期予後の改善における有用性を検討する。あわせて高用量の化学療法における G-CSF の臨床的有用性についても検討する」とあります。この G-CSF とはノイトロジンの一般名です。抗癌剤が投与されると、有害事象というか副作用として患者さんの白血球などが非常に下がってきます。それを上昇させる薬が G-CSF、

* 金沢大学医学部附属病院

金沢大学病院産婦人科で行われていた
 クリニカルトライアル・ノイトロジン特別調査IIの
 プロトコール(裁判所提出資料)

<p>クリニカルトライアル —— 卵巣癌 (I) ——</p> <p>登録集積期間 平成7年9月9日～</p> <p>HOKURIKU GYNCOLOGIC ONCOLOGY GROUP (HGOG)</p>	<p>NEJ-950705-01 市販後調査審査委員会提出済</p> <p>市販後調査審査委員会提出済 ノイトロジン 特別調査 II (卵巣癌)</p> <p>試験期間(登録集積期間) 平成7年9月～</p> <p>HOKURIKU GYNCOLOGIC ONCOLOGY GROUP (HGOG)</p>
--	---

図 1

<p style="text-align: center;">クリニカルトライアル —— 卵巣癌 (I) ——</p> <p>I 目的 卵巣癌の最適な治療法を確立するために、II期以上の症例を対象として、今回高用量のCAPとCF療法で薬作を比較試験をすることにより、患者の長期予後の改善における有用性を検討する。あわせて高用量の化学療法におけるG-CSFの臨床的有用性についても検討する。</p> <p>II 対象症例 II-1 組織学的に上皮性卵巣癌(low potential malignancyを含まない)であることが確認されている、臨床進行期II期以上の症例 II-2 75歳以下 II-3 Performance Status(PS) 0~3 の症例 II-4 充分な骨髄・肝・腎機能を有する症例 ・白血球数 3000/μl以上 ・血小板数 100000/μl以上 ・血色素量 10g/dl以上 ・GOT, GPT 正常値の2倍以下 ・総ビリルビン量 3.0mg/dl以下 ・クレアチニン 2.0mg/dl以下 or クレアチニンクリアランス 60ml/min以上 ・BUN 30mg/dl以下 II-5 少なくとも2cycleは投与可能な症例 II-6 患者本人またはその代理人に同意を得られた症例</p> <p>III 治療方法の割付 III-1 割付法 腫瘍、残存腫瘍が2cm以下と、2cm以上の群に層別した上で、化学療法を無作為に割り付ける。治療の割付は電話またはFAXにより行う。 III-2 登録方法 本治療の対象症例と判断した場合は投与予定直前に下記に電話またはFAXにより治療法をArm A(PAC)か Arm B(PC)かの指示を受ける。 登録事務局【TEL 06-650-8360 FAX 0120-776-3363】 問い合わせ先 事務局【金沢大学産科婦人科学教室 TEL 0762-62-8151#8915 FAX 0762-34-4266 実務担当者：橋本 茂】</p> <p>IV 治療法 IV-1 化学療法剤投与スケジュール 初回投与は初回手術のできるだけ早い時期(2週間以内)に開始する。投与周期は原則として3~4週間とする。 IV-2 化学療法剤投与スケジュール 用量とスケジュールは 添付のように規定する。</p>	<p style="text-align: center;">ノイトロジン特別調査II (卵巣癌)</p> <p>I 目的 IntensifyCAP/CF療法におけるノイトロジン法の投与タイミングの検討を、好中球数回復効果及びQOL(生活質)によって検討すると共に、ノイトロジン注用により本化学療法が完遂出来るか否かについて、その療効果率及び安全性と併せて検討する。</p> <p>II 対象 II-1 組織学的に上皮性卵巣癌(low potential malignancyを含まない)であることが確認されている、臨床進行期II期以上の初回治療症例 II-2 75歳以下 II-3 Performance Status(PS) 0~3 の症例 II-4 充分な骨髄・肝・腎機能を有する症例 1)骨髄機能： 好中球数≥1500/mm³ (WBC≥3000/mm³)、血小板数10X10³/mm³以上の症例、 Hb >10g/dl 2)肝機能： GOT<施設正常値 x 2、GPT<施設正常値 x 2、T.bil<3mg/dl 3)腎機能： Cr<60ml/min、血清Cr<2mg/dl、BUN<30mg/dl II-5 少なくとも2 cycleは投与可能な症例 II-6 患者本人またはその代理人に説明の上、同意を得られた症例 II-7 活動性腫瘍のない症例 II-8 原則として入院患者を対象とする。</p> <p><除外基準> ①肝機能、腎機能、心臓機能等に重篤な障害を有する症例。 ②G-CSF皮内反応試験により、試験担当医師が本剤の投与を不相当と判断した症例 ③その他、試験担当医師が対象として不相当であると判断した症例。</p> <p>III. 試験者に対する説明と同意 試験担当医師は、本試験の実施に先立ち原則として患者本人に対し、下記の事項について十分に説明をした上で、自由意志による文章での同意を得る(未成年者の場合は法定代理人)。本人に説明が出来ない場合には、家族(法定代理人)に良く説明し、文章による同意を得る。同意は説明した医師と説明を受けた患者の署名捺印、同意を得た日付を記載した文章として保存する。また、代理人による同意の場合は、同意に関する記録とともに同意者と患者本人との関係についても記録を獲す。 1) 本臨床試験の目的および方法 2) 予期される効果および副作用 3) 他の治療法の有無およびその比較 4) 患者が試験の参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと 5) 患者が試験の参加に同意した場合であっても随時これを棄断できること 6) その他患者の人格保護に關し必要な事項 7) その他</p>
---	---

図 2

それぞれのプロトコールにある目的

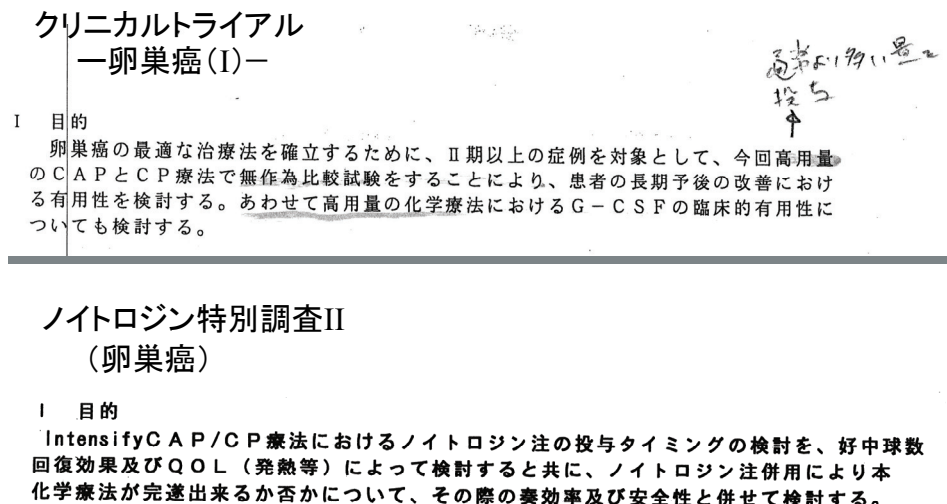


図 3

すなわちノイトロジンと言われているものです。次に図 3 の下の方のノイトロジン特別調査 II の目的を見ると、「intensify CAP/CP 療法におけるノイトロジン注の投与タイミングの検討を、好中球回復効果及び QOL (発熱等) によって検討するとともに、ノイトロジン注併用により本化学療法が完遂できるか否かについて、その際の奏効率及び安全性と併せて検討する」と書かれています。続いて、図 4 の抗癌剤投与のスケジュールをご覧ください。

上の方がクリニカルトライアル卵巣癌 (I)、それから下の方がノイトロジン特別調査 II の投与スケジュールですが、ここには High dose と書かれていて、下の方には Intensify と書かれています。ここに書かれているシスプラチンの量は、上の方は 90 ミリ、下の方も 90 ミリです。また、アドリアシンやエンドキサンについても、クリニカルトライアル卵巣癌 (I) とノイトロジン特別調査 II の薬剤の量は同じです。ここに書いてあるシスプラチンの量は 90 ミリですから、シスプラチンの添付文書にある卵巣

癌の投与量 50 ミリから 70 ミリに比べると高用量になっています。

さらに、図 4 の右上のところには、G-CSF の投与方法について、治療的投与に加えて、予防的投与 (「day 7 より投与開始」と書いてあります。つまり、ノイトロジンの投与方法としては、1 コース目は添付文書に書いてあるような好中球がある値にまで下がったときからやる。2 コース目からは規定された化学療法終了後に、day 7 より 1 日 1 回皮下投与する「予防投与」を行うことがノイトロジン特別調査 II のプロトコールには書かれていました (図 5)。ですから、ノイトロジン特別調査 II のノイトロジンの投与方法は、添付文書にない保険適用外の用法だったわけです。

次に図 6 の Hokuriku GOG 卵巣癌症例登録票をご覧ください。上の方に患者さんのデータ記入欄があります。それから手術をいつしたかとか、化学療法の開始予定日とか、そして下の方に症例の登録先が書いてあります。ここのチェック欄の左側は登録し

それぞれの抗ガン剤投与スケジュール

臨床試験 - 卵巣癌 (I) -

投与スケジュール

High dose

- 臨床進行期 II 以上の症例について I 群 (2cm以上の残存腫瘍がない症例) II 群 (2cm以上の残存腫瘍がある症例) に層別した上で High dose C A P 療法 VS High dose C P 療法の無作為比較試験を行う

Arm A

High dose C A P 療法

Cisplatin	90 mg/mm2	(day 1)	
THP-adriamycin	45 mg/mm2	(day 1)	
Endoxan	500 mg/mm2	(day 5)	8 cycles

Arm B

High dose C P 療法

Cisplatin	90 mg/mm2	(day 1)	
Endoxan	500 mg/mm2	(day 1 and 5)	8 cycles

ただし、G-C S F の投与方法は

☐ : 治療的投与 (好中球数1000/ μ l未満に減少した時点で投与開始)

☐ : 予防投与 (day 7より投与開始)

とし、いずれの場合も好中球数が最低値を示す時期を経過後、好中球数5000/ μ l以上に増加した場合は症状を観察しながら中止してもよい

ノイトロジン特別調査II (卵巣癌)

用量とスケジュールは下記のように規定する。
Intensify C A P 療法 または Intensify C P 療法とする。どちらも休業期間として4週間をおいて2クール行うこととする。

Intensify

Intensify C A P 療法

Cisplatin	90 mg/m ²	(day 1)	
THP-adriamycin	45 mg/m ²	(day 1)	
Endoxan	500 mg/m ²	(day 5)	/ 4 週 × 4 cycles

Intensify C P 療法

Cisplatin	90 mg/m ²	(day 1)	
Endoxan	500 mg/m ² × 2	(day 1, 5)	/ 4 週 × 4 cycles

図 4

V-4 ノイトロジンの投与方法

【1コース目】

規定された化学療法終了後、好中球1,000/mm³(白血球数2,000/mm³)未満に減少した時点より2 μ g/kgを1日1回皮下投与する。

なお、好中球数(白血球)が最低値を示す時期を経過後、好中球5000/mm³(白血球数10,000/mm³)以上に増加した場合は症状を観察しながら中止してもよい。また、化学療法施行日はノイトロジン注投与は避けるものとする。

【2コース目以降】

規定された化学療法終了後、day 7より2 μ g/kgを1日1回皮下投与する。

なお、好中球数(白血球)が最低値(1回目の経過より推定する)を示す時期を経過後、好中球5000/mm³(白血球数10000/mm³)以上に増加した場合は症状を観察しながら中止してもよい。

図 5

Hokuriku GOG卵巣癌 症例登録票

Hokuriku GOG 卵巣癌症例登録票

1.登録日	199 年 月 日
2.施設名	
3.担当医師名	
4.患者イニシャル	カルテNo: _____

5.診断名 (卵巣癌)	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
5-2.臨床進行期	II期以上 <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
6.生年月日	大正・昭和 年 月 日
7.年齢	満 歳 (75歳以下)
8. Performanxe Status (PS)	<input type="checkbox"/> 0, <input type="checkbox"/> 1, <input type="checkbox"/> 2, <input type="checkbox"/> 3 (PSは3以下)
9. 骨髄機能	
WBC 3000/μl以上	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Hb 10g/dl以上	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Plt 10万/μl以上	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
10. 肝・腎機能	
GOT,GPT 施設正常値の2倍以下	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
総ビリルビン量 3.0mg/dl 以下	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
クレアチニン 2.0mg/dl 以下	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
又は Cr 60ml/min 以上	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
BUN 30mg/dl 以下	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
11. 少なくとも2コース以上の化学療法が可能である	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO

12.手術日	199 年 月 日
13.化学療法開始予定日	199 年 月 日
14.手術後の残存腫瘍径	<input type="checkbox"/> 2cm 以下 <input type="checkbox"/> 2cm 以上

当症例は選択条件を満たしています 当症例は選択条件を満たしていません

症例番号: _____

症例登録先	FAX番号 0120-776-336
受付時間	24時間 回答 9時~17時 (月~金)

図 6

よととする症例が選択条件を満たす、右側は満たさないということです。満たしている場合は、症例登録先から症例番号がついて返ってくるという流れで、症例登録が行われていました。

図 7 は、図 6 の下の方を大写しにしたものですが、クリニカルトライアル卵巣癌 (I) で使われていた症例登録票の連絡先は、ファックス番号は書いてあるのですが、どこかは書かれていません。ところが、ノイトロジン特別調査 II (卵巣癌) の連絡先を見ますと、なんとクリニカルトライアル卵巣癌 (I) の症例登録先とノイトロジン特別調査 II の連絡先は中外製薬株式会社で同一だったわけです。以上のことから、私はクリニカルトライアル卵巣癌 (I) とノイトロジン特別調査 II (卵巣癌) は、「不可分一体」のものだったと考えています。

会場においでの方で、この不可分一体ということに対して異議のある方はいらっしゃいますか。よろしいようでしたら、不可分一体ということで、話を

進めさせていただきます。

そうすると、これらのクリニカルトライアルを行う上で、インフォームド・コンセントは必要だったか否かという話が裁判の大きな争点となるわけです。高用量の抗癌剤については、被告というか国側といううちの教授は、医師の裁量範囲だというご意見でした。例えば、添付文書に書いていない高用量でも医師の裁量のうちだというわけです。そのうえで、ノイトロジン特別調査と抗癌剤のクリニカルトライアルとは無関係で何の関連性も無いというわけです。もう一つ、大事なところですが、それでは、ICを要したかどうかということです。このクリニカルトライアルは「調査」であるから、先ほどの神谷先生のお話のように IC は要しないと被告は主張しました。

一方、原告というか、私も同じように考えていましたが、高用量の抗癌剤については、プロトコールにもまず「高用量」と書かれていたわけです。実際、シスプラチンの量からしても、添付文書では(卵巣癌

クリニカルトライアルー卵巣癌(I)ーで使われた症例登録票の連絡先

症例登録先	FAX番号	0120-776-336
受付時間	24時間	回答 9時~17時(月~金)

ノイトロジン特別調査II(卵巣癌)の連絡先

VI 症例の登録

試験担当医師は、本試験の適格条件を満たし、本試験についての説明の上で同意が得られた症例を登録確認票に必要項目を記入し、規定された化学療法終了後最初に、好中球 1,000/mm³(白血球数2,000/mm³)未満に減少した時点において、下記事務局へFAXにて連絡登録する。

FAX登録先	0120-776-336
症例登録センター	中外製薬株式会社
登録時間	24時間
登録返答時間	月~金 9:00~12:00, 13:00~17:00
担当	北島・北嶋

登録時の確認事項:

- ・施設名、試験担当医師名
- ・患者名(またはイニシャル)、カルテNo.、年齢、P.S.、診断名
- ・登録時適格性の確認
 - 1) 評価・測定可能病変の有無
 - 2) 臨床病期
 - 3) 骨髄機能・肝機能
 - 4) 合併症
 - 5) 活動性重複癌
 - 6) その他
- ・1コース目の化学療法開始予定日
- ・1コース目の化学療法開始前の好中球数、白血球数、血小板数等

図 7

には) 50 から 70 ミリと書いてありますから、90 ミリというのは高用量です。また、ノイトロジンの特別調査と抗癌剤のクリニカルトライアルとは不可分一体であると考えていましたし、さらに、プロトコールには IC 取得がきちんと書かれていました。それからすでに何度も申しましたが、このクリニカルトライアルは添付文書にはない用量・用法での臨床試験だったわけです。ですから、こうした場合、必ずインフォームド・コンセントは要るだろうと考えたわけです。以上の争点で裁判がずっと継続していたのですが、裁判においては、国はこのクリニカルトライアルは「調査」であるからインフォームド・コンセントは不要であるとずっと主張してきました。

ところが、実際にこのクリニカルトライアル卵巣癌(I)のプロトコールを見ますと、「II対象症例」の「II-6」には、「患者本人またはその代理人に同意を得られた症例」と明示されています(図8)。そして、次のノイトロジン特別調査II(卵巣癌)のプロトコール

の「II対象」の「II-6」にも、「患者本人またはその代理人に説明の上、同意を得られた症例」と明示されています(図9)。おまけに、ノイトロジン特別調査II(卵巣癌)のプロトコールの「III」として、下線まで引かれて、「被験者に対する説明と同意」では、「文書での同意を得る」とされているわけです(図10)。本人が駄目な場合は法定代理人によく説明して、「文書による同意」を得るという内容で、ノイトロジン特別調査II(卵巣癌)のプロトコールには「文書による同意」が明示されていたのです。

こういったこともあり、2003年2月17日、金沢地裁では、医師が「本来の目的以外に他事目的」を有している場合には、「その内容及びそのことが治療内容に与える影響について説明し、その同意を得る」義務がある、という判決が下りました。私や患者さんや弁護士さんはこれで裁判は終わると思いましたが、国は控訴してきたのです。

なぜ控訴になったのかはよくわからないのですが、

クリニカルトライアル — 卵巣癌 (I) — プロトコール

- II 対象症例
- II-1 組織学的に上皮性卵巣癌 (low potential malignancy を含まない) であることが確認されている、臨床進行期 II 期以上の症例
 - II-2 75 歳以下
 - II-3 Performance Status (P S) 0 ~ 3 の症例
 - II-4 十分な骨髄・肝・腎機能を有する症例
 - ・白血球数 3000 / μ l 以上
 - ・血小板数 100000 / μ l 以上
 - ・血色素量 10g/dl 以上
 - ・GOT, GPT 正常値の 2 倍以下
 - ・総ビリルビン量 3.0 mg/dl 以下
 - ・クレアチニン 2.0 mg/dl 以下
 - or クレアチニンクリアランス 60 ml/min 以上
 - ・BUN 30 mg/dl 以下
 - II-5 少なくとも 2 cycle は投与可能な症例

図 8

ノイトロジン特別調査 II (卵巣癌) プロトコール

- II 対象
- II-1 組織学的に上皮性卵巣癌 (low potential malignancy を含まない) であることが確認されている、臨床進行期 II 期以上の初回治療症例
 - II-2 75 歳以下
 - II-3 Performance Status (P S) 0 ~ 3 の症例
 - II-4 十分な骨髄・肝・腎機能を有する症例
 - 1) 骨髄機能:
 - 好中球数 $\geq 1500/\text{mm}^3$ (WBC $\geq 3000/\text{mm}^3$)、血小板数 $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上の症例、Hb $> 10\text{g/dl}$
 - 2) 肝機能
 - GOT $<$ 施設正常値 $\times 2$ 、GPT $<$ 施設正常値 $\times 2$ 、T.bil $< 3\text{mg/dl}$
 - 3) 腎機能
 - Ccr $> 60\text{ml/min}$ 、血清 Cr $< 2\text{mg/ml}$ 、BUN $< 30\text{mg/dl}$
 - II-5 少なくとも 2 cycle は投与可能な症例
 - II-6 患者本人またはその代理人に説明の上、同意を得られた症例
 - II-7 活動性重複癌のない症例
 - II-8 原則として入院患者を対象とする。

図 9

ノイトロジン特別調査II(卵巣癌) プロトコール

III. 被験者に対する説明と同意

試験担当医師は、本試験の実施に先立ち原則として患者本人に対し、下記の事項について十分に説明をした上で、自由意志による文書での同意を得る（未成年者の場合は法定代理人）。本人に説明が出来ない場合には、家族（法定代理人）に良く説明し、文書による同意を得る。同意は説明した医師と説明を受けた患者の署名捺印、同意を得た日付を記載した文書として保存する。また、代理人による同意の場合は、同意に関する記録とともに同意者と患者本人との関係についても記録を残す。

- 1) 本臨床試験の目的および方法
- 2) 予期される効果および副作用
- 3) 他の治療法の有無およびその比較
- 4) 患者が試験の参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと
- 5) 患者が試験の参加に同意した場合であっても随時これを撤回できること
- 6) その他患者の人権保護に関し必要な事項
- 7) その他

図 10

その後色々ありまして、2005年4月13日に、名古屋高裁の金沢支部の判決でも、患者さんは激しい副作用にも耐えたが、「自分に対する治療が一種の実験だったと理解し、激しい憤りを感じるとともに、医師及び控訴人病院に対する不信を抱き」、「相当程度の精神的苦痛を被ったと認めることができる」ので、賠償をしなければならないと明示されたわけです。

この裁判は1999年の6月に提訴されて、2003年2月に地裁判決が行われました。ですから、臨床試験の被験者にするときにはインフォームド・コンセントを患者さんから頂かなければいけないと、それだけの判決をするのに、3年8カ月の期間がかかったわけです。さらに控訴されてから、2年もまた時間がかかりました。これは内部告発者としては大変長くてつらかったのですが、この判決だけでしたら、長い時間がかかったインフォームド・コンセント取得違反の裁判だったという話になります。けれども、この裁判ではまた色々あり、IC取得違反の他にも幾つかのインモラルがあったわけです。

2 本臨床試験・裁判における IC 取得違反以外のインモラル

もちろん、これまでお話ししてきたように、患者さんからの IC、インフォームド・コンセントがないというのは一つの大きなインモラルです。しかしさらに他にもプロトコール違反がありました。それは、一つは対象症例違反といって、この方はダブルキャンサーだったのです。第二に、抗癌剤の減量基準違反というのがあり、プロトコールには、クレアチニンクリアランスが 40-60ml/min だったらシスプラチンの量を 75% に減量しましょうと明示されていたにもかかわらず、この患者さんはクレアチニンクリアランスが 51.3ml/min しかなかったのです。これを無視して 90 ミリの高用量をやったことも、非常にインモラルだと思います。それから第三に、国から捏造証拠が出されたこと、第四に、裁判で妙な意見書が

乙シ 13号証 2 Hokuriku GOG 卵巣癌症例登録票

1. 登録日 1997年1月19日

2. 施設名 金沢大

3. 担当医師名 藤

4. 患者イニシャル TK カルテNo.

5-1. 診断名(卵巣癌) YES NO

5-2. 臨床進行期 I期以上 II期以上 III期以上 IV期以上

6. 生年月日 大正昭和年月日

7. 年齢 歳(75歳以下)

8. Performance Status(PS) 0, 1, 2, 3 (PSは3以下)

9. 骨髄機能

WBC 3000/ μ l以上 YES NO

Hb 10g/dl以上 YES NO

Plt 10万/ μ l以上 YES NO

10. 肝・腎機能

GOT, GPT 施設正常値の2倍以下 YES NO

総ビリルビン量 3.0mg/dl以下 YES NO

クレアチニン 2.0mg/dl以下 YES NO

又はCr 60ml/min以上 YES NO

BUN 30mg/dl以下 YES NO

11. 少なくとも2コース以上の化学療法が可能である YES NO

12. 手術日 1997年12月19日

13. 化学療法開始予定日 1997年1月20日

14. 手術後の残存腫瘍径 2cm以下 2cm以上

当症例は選択条件を満たしています 当症例は選択条件を満たしていません (origin不明) Don't know

症例番号: (CAP療法・CP療法) でお願ひします

症例登録先 金沢大学 産婦人科 FAX番号 0762-34-4266
受付時間 AM9:00~PM5:00 (Mon-Fri)

症例登録 (北陸GOG)

	施設名	登録日	name	arm	加号番号
31	金沢大学	1997.5.9		B	
32	金沢市立	1997.5.20		B	
33	金沢大学	1997.6.24		B	
34	金沢大学	1997.7.2		A	
35	金沢大学	1997.7.8		B	
36	富山県中	1997.7.8		A	
37	福井県立	1997.8.12		B	
38	金沢大学	1997.8.18		A	
39	富山市民	1997.9.20		A	
40	金沢大学	11/ /97		B	
41	富山市民	1997	T. M	A	
42	金沢大学		S. M	A	
43	福井県立	1998	A. Y	B	
44	福井県立		N. O	B	
45	福井県立		Y. J	A	
46	金沢大学	1998	N. Y	B	
47	金沢大学	1998	S. H	A	
48	金沢大学	1998	F. Y	A	
49	富山市民	1998	Y. S	B	
50	富山市民	1998	H. Y	A	
51	金沢大学	1998	K. T	B	258
52	富山市民		Y. T	B	
53					
54					
55					
56					
57					
58					
59					
60					

図 11

2000年7月原告より提出

甲第 乙シ 13号証 2 Hokuriku GOG 卵巣癌症例登録票

1. 登録日 1997年12月19日

2. 施設名 金沢大

3. 担当医師名 藤

4. 患者イニシャル TK (提) カルテNo.

5. 診断名(卵巣癌) YES NO

5-2. 臨床進行期 I期以上 II期以上 III期以上 IV期以上

6. 生年月日 大正昭和年月日

7. 年齢 歳(75歳以下)

8. Performance Status(PS) 0, 1, 2, 3 (PSは3以下)

9. 骨髄機能

WBC 3000/ μ l以上 YES NO

Hb 10g/dl以上 YES NO

Plt 10万/ μ l以上 YES NO

10. 肝・腎機能

GOT, GPT 施設正常値の2倍以下 YES NO

総ビリルビン量 3.0mg/dl以下 YES NO

クレアチニン 2.0mg/dl以下 YES NO

又はCr 60ml/min以上 YES NO

BUN 30mg/dl以下 YES NO

11. 少なくとも2コース以上の化学療法が可能である YES NO

12. 手術日 1997年12月19日

13. 化学療法開始予定日 1997年1月20日

14. 手術後の残存腫瘍径 2cm以下 2cm以上

当症例は選択条件を満たしています 当症例は選択条件を満たしていません

症例番号: B-220

症例登録先 FAX番号 0120-776-336

北陸 GOG 研究会 症例登録票 No.2

施設名	担当医師名	登録日	症例ID	chem	加7No	年齢	手術日
31	金沢大学 鈴木、母田	5/9/1997	H. I.	B		45	4/24/1997
32	金沢市立 橋本、山田	5/20/1997	N. Y.	B		49	5/7/1997
33	金沢大学 菅川	6/24/1997	H. H.	B		65	6/12/1997
34	金沢大学 田中	7/2/1997	Y. S.	A		69	6/26/1997
35	金沢大学 鈴木	7/8/1997	T. M.	B			6/26/1997
36	富山県中 大石、石川	7/8/1997	K. Y.	A		47	6/27/1997
37	福井県立 酒池、原田	8/12/1997	N. T.	B		25	6/24/1997
38	金沢大学 京	8/18/1997	Y. Y.	A			8/7/1997
39	富山市民 千鳥、吉本	9/20/1997	Y. T.	A		44	8/27/1997
40	金沢大学 菅川	11/ /1997					11/ /1997
41	富山市民 千鳥、吉本	12/12/1997	T. M.	A			
42	金沢大学 藤	1/19/1998	T. K	B			/12/1997
43	金沢大学 京 佐々木		S. M	A			
44	福井県立 酒池、原田	1/ /1998	A. Y	B		33	1/29/1998
45	福井県立 加藤、原田		N. O	B		59	2/4/1998
46	福井県立 酒池、原田						
47	金沢大学 鈴木、藤	2/9/1998	N. Y	B		52	
48	金沢大学 菅川	3/13/1998	S. H	A		58	2/24/1998
49	富山市民 吉本	6/8/1998	Y. S	B		53	5/27/1998
50	富山市民 三輪	6/22/1998	H. Y	A		51	6/10/1998
51	金沢大学 京 北	6/23/1998	K. T	B		6/ /1998	
52							
53							
54							
55							
56							
57							
58							
59							
60							

図 12

複数出されたこと、以上のようなインモラルがありました。そこで、第三、第四について以下で説明いたします。

図 11 も少し見にくくて恐縮ですが、2000 年の 2 月、つまりは裁判開始から 8 カ月後に国からこのような症例登録票と症例登録一覧表が出されました。細かくて申しわけありませんが、左側の症例登録票には、「ダブルキャンサーでオリジンが不明だからこの方は症例登録しません」と書いてあります。つまり、患者さんが無断で症例登録されたと訴えたこの裁判は、患者さんの何かの思い違いだったと、この乙号証でいうわけです。症例登録されていないという症例登録票（乙第 13 号証）がそれを示そうとしていますし、「右側の症例登録票一覧のどこを見てもこのような方はいない」というわけです。ですから、「この裁判は原告の思い違いで起こったものだ」と主張するような資料が裁判開始後 8 カ月目に出てきました。

ところが、私は内部にいましたから、図 12 のような症例登録票と一覧表を持っていたわけです。ご覧になってお分かりのように同じ筆跡の主治医が書いたもので、左下には症例番号までつけられた症例登録票と、おまけに右側には患者さんのお名前が書かれた一覧表があるわけです。図 13 の左側は国から出されたもの、右側は私がコピーを所持して 2000 年 7 月に出したのですが、31 番からずっと 41 番までは同じ方がいて、42 番（原告亡妻の名前）は国から出されたものには当然ありません。消してあるわけです。42 番の下 S.M. さんが、左では一段上がっていて、その後はまた同じ並びで、左側には F.Y. さんが 48 に挿入されたおりその後はまた 49、50、51 と同じ人が並んでいるわけです。

先程の図 13 でおわかりのように、原告提出のものは 6 月 23 日までの日付が記載されています。ですから、被告提出の症例一覧表がつくられたのは少なくとも 6 月 23 日か 24 日以降ということです。このような事実を基に、裁判所は、地裁、高裁を通じて国から出された症例登録票や一覧表は後から書かれたもの、つまりは捏造だったという判断のもとで、患者さん勝訴の判決が出たわけです。

この裁判で明らかとなったインモラルに、もう一つ「妙な意見書」があります。図 14 も非常に見にくくて申しわけないのですが、左上の方に「乙 34 号証」と書いてあります。ですから、裁判所に出た意見書です。これは金沢大学の臨床試験管理センターのセンター長の宮本先生の意見書です。そこには一般的な市販後調査のことが書かれていて、「第 1」のところには、旧 GPMSP や改訂 GPMSP、さらに新 GPMSP などの市販後調査のルールが少しずつ変わっていったという解説が書いてあります。右に行きますと改訂 GPMSP について触れており、そこでは「日常の診療範囲を超えて侵襲性を伴ったり、特別な検査を行うもの」を指して「臨床試験」に相当すると書いてあります。

その上で、「第 3」のところに行くと、「打出医師の陳述書における『……中外製薬の G-CSF（ノイトロジン）の市販後調査《臨床実験》にその主眼が置かれたものであります云々』について」として、宮本先生のご意見として、「第 2 で「市販後調査」について縷々説明したところであるが、卵巣がんをはじめとするがん腫の化学療法による好中球減少症の患者に対してノイトロジン製剤（保険適応内）を投与し、後日これを検証することは、あくまでも前記第 2 の（2）の特別調査に位置づけられ、打出医師の陳述書でいう《臨床実験》に該当しないことは明らかである」と述べておられるわけです。このような宮本先生の意見書が、今から 5 年前の平成 13 年に、二つの症例登録票が出て 1 年ほどして、被告から出されました。

それで私はこれを読んで、どうして宮本先生はこのようなことをお書きになったのか、ずっと不思議だったのです。センター長までなさっておられる先生が、あのプロトコルを二つご覧になってこういう意見書をお書きになるはずがない。これはひょっとしたら、内部告発的に少し汚い言葉を申しますが、宮本先生は「だまされている」のではないかと、と。要するに、そういうプロトコルがあることを知らされなくて、お書きになったのではないかとずっと思っていました。

それで、私は同じ病院にいますから、宮本先生の

乙第18号証

症例登録 (北陸GOG)

施設名	登録日	name	arm	参加番号
31 金沢大学	1997.5.9		B	
32 金沢市立	1997.5.20		B	
33 金沢大学	1997.6.24		B	
34 金沢大学	1997.7.2		A	
35 金沢大学	1997.7.8		B	
36 富山県中	1997.7.8		A	
37 福井県立	1997.8.12		B	
38 金沢大学	1997.8.18		A	
39 富山市民	1997.9.20		A	
40 金沢大学	11/ /97		B	
41 富山市民	1997	T. M	A	
42 金沢大学		S. M	A	
43 福井県立	1998	A. Y	B	
44 福井県立		N. O	B	
45 福井県立		Y. J	A	
46 金沢大学	1998	N. Y	B	
47 金沢大学	1998	S. H	A	
48 金沢大学	1998	F. Y	A	
49 富山市民	1998	Y. S	B	
50 富山市民	1998	H. Y	A	
51 金沢大学	1998	K. T	B	25
52 富山市民		Y. T	B	
53				
54				
55				
56				
57				
58				
59				
60				

2000年2月提出

甲第

北陸 GOG 研究会 症例登録票

乙 < 附録編 >

No.2

施設名	担当医師名	登録日	症例ID	化療	参加No.	年齢	手術日
31 金沢大学	鈴木、毎田	5/9/1997	H. I.	B		45	4/24/1997
32 金沢市立	橋本、山田	5/20/1997	N. Y.	B		49	5/7/1997
33 金沢大学	豊川	6/24/1997	H. H.	B		65	6/12/1997
34 金沢大学	田中	7/2/1997	Y. S.	A		69	6/26/1997
35 金沢大学	鈴木	7/8/1997	T. M.	B			6/26/1997
36 富山県中	大口、石川	7/8/1997	K. Y.	A		47	6/27/1997
37 福井県立	酒池、原田	8/12/1997	N. T.	B		25	6/24/1997
38 金沢大学	京	8/18/1997	Y. Y.	A			8/7/1997
39 富山市民	千鳥、吉本	9/20/1997	Y. T.	A		44	8/27/1997
40 金沢大学	豊川	11/ /1997					11/ /1997
41 富山市民	千鳥、吉本	12/12/1997	T. M.	A			
42 金沢大学	京	1/19/1998	T. K.	B			/12/1997
43 金沢大学	京		S. M.	A			
44 福井県立	酒池、原田	1/ /1998	A. Y.	B		33	1/29/1998
45 福井県立	加藤、原田		N. O.	B		59	2/4/1998
46 福井県立	酒池、原田						
47 金沢大学	鈴木、藤原	2/9/1998	N. Y.	B		52	
48 金沢大学	豊川	3/13/1998	S. H.	A		58	2/24/1998
49 富山市民	吉本	6/8/1998	Y. S.	B		53	5/27/1998
50 富山市民	三橋	6/22/1998	H. Y.	A		51	6/10/1998
51 金沢大学	京	6/23/1998	K. T.	B		6/	6/ /1998
52							
53							
54							
55							
56							
57							
58							
59							
60							

2000年7月提出

図 13

乙第 34 号証

副本

意見書

平成 13 年 6 月 27 日

金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター
センター長 宮本 謙

新薬が厚生労働省から製造承認を受け、薬価収載され、一般市場で販売されるようになると、新薬開発過程 (臨床試験) で投与されていた患者数をはるかに超える患者に投与されることになる。その結果、臨床試験の段階では明確に出来なかった副作用や効能が顕在化する可能性がある。そこで、医薬品の適正使用に資することを目的に、すべての医薬品について使用実態下での有効性と安全性に関する情報を収集し、これらを評価・分析するため、臨床試験の一環として「市販後調査」が製薬企業に義務付けられている。尚、「臨床試験」の精神と概要は、平成 13 年 1 月 9 日付けの本院受託研究審査委員長および私の本件に関する意見書の中で述べた。その中で「市販後調査」についても若干触れているが、詳細は、以下のようである。

第 1 医薬品の市販後調査に関して遵守すべき基準は、これまで 2 回の改正が行われており、それぞれの適用期間は以下のとおりである。

- (1) 「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準」(旧 GPMSP) 平成 5 年 4 月 1 日から平成 6 年 3 月 31 日まで
- (2) 「医薬品の市販後調査の実施に関する基準」(改訂 GPMSP) 平成 6 年 4 月 1 日から平成 9 年 3 月 31 日まで
- (3) 「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」(新 GPMSP) 平成 9 年 4 月 1 日から現在まで

第 2 医薬品の「市販後調査」は、薬事法により定められており、製薬企業に対してその結果を厚生労働省などへの報告が義務付けられている。その内容は、目的に応じて以下のように分類されている(新 GPMSP による)。

- (1) 使用成績調査
すべての医薬品に対して、その使用実態下において、未知の副作用の発見、副作用の発現状況、安全性や有効性に影響を与えらると思われる要因を調査、収集、把握することを目的とする。
- (2) 特別調査
すべての新薬について、承認前の臨床試験において十分な検討が行われ

ていなかった特殊な患者 (小児、高齢者、妊婦、特殊な症例など) や長期使用の患者における有効性と安全性を確認することを主な目的とする。

改訂 GPMSP(上記第 1 (2))では、上記 (1)、(2)をさらに、それぞれ I、II に分ける。I は厚生省の指導などに基づいて再調査のために行われる調査または試験とし、II は I 以外の目的、即ち、企業の自主的な調査・試験としている。ここで、「調査」とは、日常診療範囲内の事象の収集であるが、「試験」は、日常の診療範囲を超えて侵襲性を伴ったり、特別な検査を行うものをさし、「臨床試験」に相当する。

平成 9 年 4 月施行の新 GPMSP では、I、II の分類をやめて、これらのうち試験的要素の強いものを「市販後臨床試験」として分離した。

(3) 市販後臨床試験
使用成績調査、特別調査の成績その他の適正使用情報に関して検討を行った結果、得られた推定などを検証し、または、通常の診療において得られない適正使用情報を収集するために新 GCP に準じて行う試験である。

(4) 副作用・感染症報告
すべての医薬品について、その副作用として疑われる疾病、障害または死亡、その使用によると思われる感染症の発生を知ったときはその旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

従って、「市販後調査」は、(4) 副作用・感染症報告を除いて、厚生労働省の指導あるいは企業からの委託に基づいて医療機関が行う調査あるいは試験であり、いずれも製薬企業と受託医療機関との契約に基づいて実施されることになる。

第 3 打出医師の陳述書における「... 中外製薬の G-CSF (ノイトロジン) の市販後調査 (臨床試験)」にその主張がおかれたものであります。云々』について

第 2 で「市販後調査」について詳しく説明したところであるが、製薬企業をはじめとするがん療法の化学療法による好中球減少症の患者に対して、ノイトロジン製剤(保線適応内)を投与し、後日これを検証することは、あくまでも前記第 2 の (2) の特別調査に位置付けられ、打出医師の陳述書でいう「臨床試験」に該当しないことは明らかである。

図 14

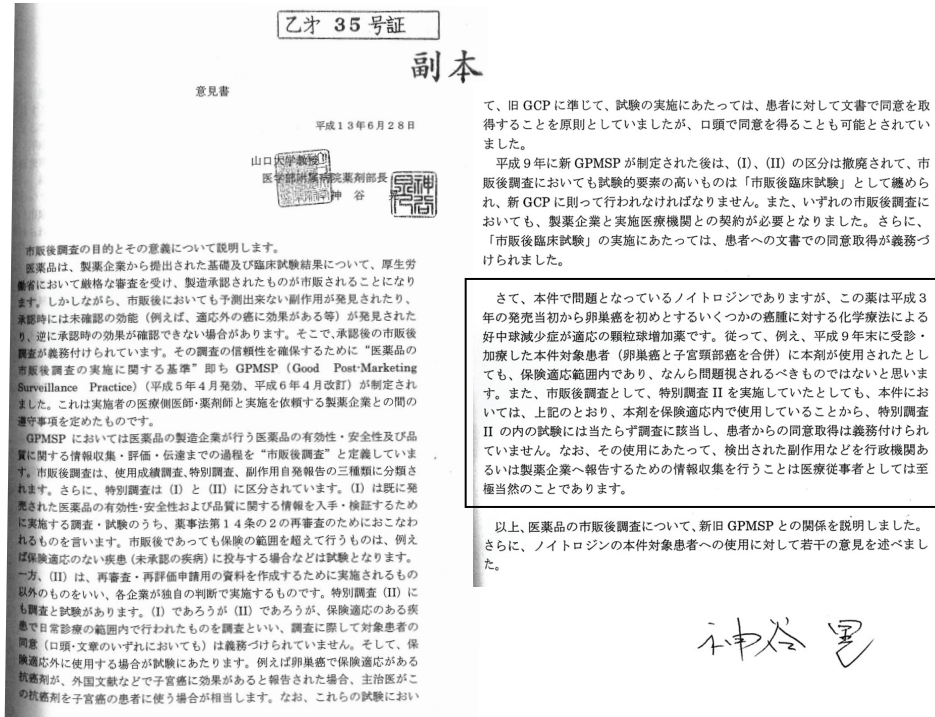


図 15

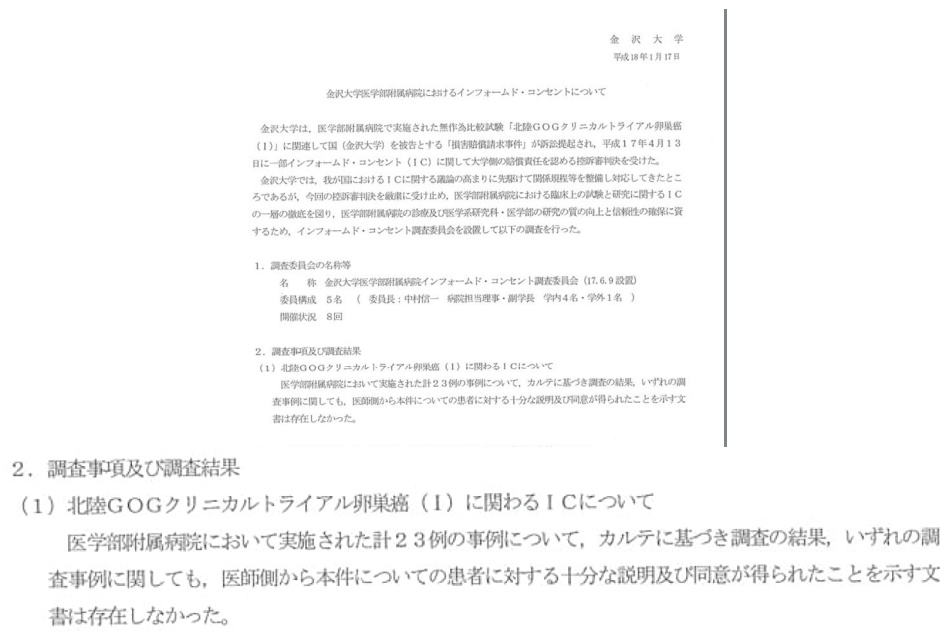


図 16

ところにプロトコルを持ってお部屋まで聞きに上がりました。それは平成 13 年の暮れで、平成 15 年に地裁の判決がありましたので、地裁判決の前に宮本先生のお部屋にプロトコルを持って伺いました。「先生、こんな意見書をお書きになられましたけれども、こんなプロトコルがあったのはご存じだったのですか」と。そうしたら、宮本先生はそれをご覧になって「えっ、こんなプロトコルがあったの」と言われたわけです。ああ、やっぱり見ておいでにならないのだと思いました。それで私としては、ご覧にならずにああいう意見書を書かれたとわかったわけです。ですから、「こういうプロトコルどおりにやっていたクリニカルトライアルだったら、当然インフォームド・コンセントも要りますよ」というご意見を裁判所に出してもらえないかと考えました。そうすれば地裁判決もなくなり、金沢大学の名前もいまほど有名にはならない、と。私は一応内部告発者といいますが、金沢大学にまだいますから、余り金沢大学がそうした面で有名になっても困ります。いいことで有名になるわけではありませんから。それで、弁護士さんにそういう気持ちをお伝えしたら、弁護士さんもそれはいいことだと言いました。患者さんも別に金沢大学の名を辱めようと思ってこんな裁判をやっているわけではありませんでしたから、宮本先生に、以前お書きになった意見書は違いますよねということを確認する質問書を出しました。ところが、そこでは前に出されたのと同じような意見書がまた出てきた。もう仕方ないから判決になりました。

続きまして、これは「乙第 35 号証」で同じころに出された意見書です（図 15）。これも「GPMSP、市販後調査の目的とその意義について説明します」というような趣旨で書かれています。平成 9 年に新 GPMSP が制定された後は、特別調査（I）と（II）の区別は撤廃され、市販後臨床試験の実施に当たっては、「患者への文書での同意取得が義務づけられました」と書いてあります。実は、これは神谷先生の意見書ですが、そこには、「さて、本件で問題となっていますノイトロジンであります、この薬は平成 3 年の発売当初から卵巣癌を初めとするいくつかの癌

腫に対する化学療法による好中球減少症が適応の顆粒球増加薬です。従って、例えば、平成 9 年末に受診・加療した本件対象患者（卵巣癌と子宮頸部癌を合併）に本剤が使用されたとしても、保険適応範囲内であり、なんら問題視されるべきものではないと思います」と書いてあります。市販後調査として特別調査 II を実施していたとしても、保険適応内で使用しているため特別調査には当たらず、患者からの同意取得は義務づけられていない、という意見書を神谷先生が提出されたわけです。

私はこの意見書を見せてもらったときも、さきほどの話ではありませんが、多分神谷先生は、そういうプロトコルを全然ご覧になっていないというか、また汚い言葉を使いますが、「だまされて」お書きになったのではないかと思ったわけです。その後もずっとお電話をするか、お手紙を書こうかと思っていましたが、全然存じ上げないのにそんなことをしてもいけないかと思ひまして、そのままになっていました。

2005 年 4 月の高裁判決後、金沢大学では内部調査委員会（正式名称「インフォームド・コンセント調査委員会」）が発足しました。これも、ものすごくひどい話だと思うのです。もう高裁判決が一応確定した後で、やっと内部調査委員会が発足したのです。これも私が、その患者さんだけではなく、ほかの患者さんからも全部インフォームド・コンセントがあったかどうか調べてくれ、と大学にお願いしてやっと設置されたわけです。図 16 も見にくくて申しわけないのですが、本年 1 月 17 日付で、金沢大学はインフォームド・コンセント調査委員会のプレスリリースを出しました。その結果が、図 16 に書いてあります。「医学部附属病院において実施された計 23 例について、カルテに基づき調査した結果、いずれの調査事例に関しても、医師側から本件についての患者に対する十分な説明及び同意が得られたことを示す文書は存在しなかった」。つまり裁判を提訴した患者さんだけでなく、大学病院でやっていた全部の患者さんからインフォームド・コンセントがなかったということです。

もう一つ私がひどいと思ったのは、そういう発表

2005年9月27日

内閣総理大臣	小泉純一郎殿
厚生労働大臣	尾辻 秀久殿
治験のあり方に関する検討会 委員	各位殿
未承認薬使用問題検討会議 委員	各位殿
先進医療専門家会議 委員	各位殿
ヒト幹細胞を用いた臨床研究の 在り方に関する専門委員会 委員	各位殿
ヒト胚研究に関する専門委員会 委員	各位殿
厚生労働省医薬食品局長	福井 和夫殿
厚生労働省保険局長	水田 邦雄殿
厚生労働省医政局長	松谷有希雄殿
厚生労働省健康局長	中島 正治殿
厚生労働省医薬担当審議官	黒川 達夫殿
文部科学省 生命倫理・安全部会、 特定胚及びヒトES細胞研究専門委員会	
人クローン胚研究利用作業部会委員	各位殿

既承認薬のランダム化比較試験は臨床研究ではないので被験者のインフォームド
コンセントは必要ない、とする国および治験の権威者の見解を問い、被験者保護法の
確立を求める上申書

金沢大学病院 産婦人科 打出 喜義

<http://www.asahi-net.or.jp/~yz1m-krok/others/uchide.htm>

図 17

を大学病院が公表したということは、高用量のクリニカルトライアルと不可分一体でなされてきたノイトロジン特別調査 II のインフォームド・コンセントも当然ないということです。そうだとすれば、ノイトロジン特別調査 II を委託していた中外製薬の責任というか企業モラルはどうかと思うわけです。私は内部告発者といっても、どちらかといえば組織寄りの内部告発者なので、中外製薬が会社としてどういうモラルというか社会的責任を果たそうとしているのかについて連絡しなかったのです。そこで、大学担当の MR さんに連絡しようとしたら、何と本社の方から、私とは接見禁止という指令が出ているらしくて、「えっ」と思いました。それで最近、『ビッグ・ファーマ』という本を読みまして、ここに「巨大製薬会社が支配する医学界」と書いてあるわけです。中外製薬が巨大かどうかわかりませんが、少なくともうちのところは結構支配されているというか、支配しているというか、そういうことではないかと考え

ている次第です。

それともう一つ、2 週間ぐらい前に、島菌進先生から『いのちの始まりの生命倫理』という本を頂きました。ここには島菌先生が「受精卵やクローン胚の作成・利用は認められるか」について、国の生命倫理委員会で審議に携わったときにお感じになったことが書かれています。結局、生命倫理といっても、国の大きな流れの中ではなかなか抗し切れない、と。この委員会でも、例えばメンバーの中で最初に選ばれた人は医学者や理系の方々です。どちらかといえば推進派の人が最初からたくさん入っている委員会で、例えば島菌先生のように宗教学や哲学をやっている先生方は最初から少人数だったわけです。そんなところで果たして本当に十全な倫理の審議ができるのか、と書かれています。島菌先生がおっしゃっていたのは、宗教学者や哲学者がもっと生命倫理について声を上げていかなければいけない、ということでした。

もう一つ、この本の表紙には「ノイトロジン」と書かれていますが、先程の捏造について、『カルテ改ざん』という本に金沢大学の裁判が事例として載っています。結局、医師や研究者がする不正によって、患者さんや被験者がものすごく不利益を被っているわけです。ですから、うちの場合で言いますと症例登録票の捏造などの不正があり、それを我々はどうしていけばいいのかと思いました。

3 倫理指針で縛る事の出来るもの、出来ないもの

それで、最初に戻りますが、臨床研究の倫理性を担保するという意図もあってか、平成15年に「臨床研究に関する倫理指針」が出ました。けれども、そういう倫理指針できちんと縛ることの出来るものと、出来ないものがあるのではないかと思うわけです。

倫理指針では、倫理に従う人しか縛れないわけです。少し変な話ですが、最初から倫理指針なんかどうでもいいという人は、幾らこんな倫理指針がいっぱいあっても、それはもう全く駄目です。うちのあの人もそうですが、もう関係ないのです。ですから、そういうことで、被験者保護法というか、「指針」よりももう少し有効なものが必要ではないかと思った次第です。以上で私の報告を終わります。

あと最後ですが、去年の9月27日に「既承認薬のランダム化比較試験は臨床研究ではないので被験者のインフォームドコンセントは必要ない、とする国および治験の権威者の見解を問い、被験者保護法の確立を求める」と題した上申書を出しました(図17)。
<http://www.asahi-net.or.jp/~yz1m-krok/others/uchide.htm>でご覧頂けますので、よろしければまたご覧頂きたいと思います。

以上です。ありがとうございました。(拍手)