

TGN1412 事件の教訓

薬事規制による被験者保護の限界

栗原千絵子
科学技術文明研究所

Learning from the TGN1412 case Drug regulation fails to protect human subjects

Chieko Kurihara
Center of Life Science and Society

Abstract

Background : Much has been discussed about TGN1412 case, phase 1 clinical trial accident in a hospital in London, but there has been very little information on official assessment or inquiry on ethical issues based on rigorous fact or documentation.

Objectives : To clarify the primary issues to be learned from the TGN1412 case, from ethical, legal, and social perspectives.

Method : Narrative, non-systematic review of information ; firstly, documentation of the TGN1412 trial, i.e., trial protocol, investigator's brochure, informed consent form, etc. ; secondly, review of government reports or announcements on this case ; thirdly, review of international literature, including journal articles and news reports, for all focusing on issues of informed consent ; compensation ; ethics review ; and the research regulation system.

Results : No significant assessment by the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency(MHRA) or the Expert Scientific Group(ESG)designated by the Department of Health of the United Kingdom(UK) could be found on informed consent, compensation, or ethics review of the TGN 1412 trial case. Their assessment of GCP(good clinical practice)compliance is superficial, holding in contempt several discrepancies they found, without disclosing detailed outcomes of interviews with the principal investigator and staff who directly administered the study drug to the subjects.

Conclusion: A pharmaceutical regulatory governance framework to control clinical trials, which is common in Japan and the UK, is insufficient to protect human subjects. More intensive inquiry and assessment on informed consent ; compensation ; and ethics review is necessary. Additionally, equal distribution and acceptance of risk of drug development should be more respected.

Key words

TGN1412, monoclonal antibody, first in human, protecting human subjects, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency(MHRA)

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2006 ; 34(Suppl XXIV): 23 - 38.

はじめに

2006年3月13日、ロンドンのNorthwick Park Hospitalでの抗CD28スーパーアゴニスト・ヒト化モノクローナル抗体「TGN1412」の健常人対象第Ⅰ相試験で、被験者8名(19～34歳男性)のうちプラセボ投与を受けた2名を除く6名全員に、多臓器不全、頭頸部膨張(血管浮腫)、呼吸困難等々の全身症状が発症、ICUに入り20数日後に5名は退院、1名は重症、という有害事象が発生した。ドイツのTeGenero社が開発、Boehringer Ingelheim社が製造した試験薬で、米国の開発業務受託機関(Contract Research Organization: CRO)であるParexel社がNorthwick Park Hospital内で運営する臨床薬理研究ユニット(Parexel Clinical Pharmacology Research Unit (CPRU))で実施した臨床試験である。同剤は、慢性関節リウマチ、B細胞性慢性リンパ球性白血病等への治療薬として期待されていた^{1～18)}。

事件直後から一般メディアのみならず著名な国際医学雑誌におびたしい数の論説が掲載された事実からも、臨床試験の歴史に刻印を刻んだ事件

であると言える。免疫機能に直接作用する「デザイナー・ドラッグ」ともいえる新しいコンセプトの製造物が、動物実験で顕著な有害事象が見出されなかったにも関わらずヒト試験において見事に標的に作用し、100%の確率で重篤な有害事象を発生させた¹⁾ことへの科学的な関心が伺われる。一方、毒性試験からヒトでの有害事象を予測しえたとする見解、臨床におけるmalpracticeの可能性を指摘する見解もある。1例目の被害は防げたのか。2例目以降の被害は防げたのか。様々な「推測」と「仮説」が提示されてきた。

本稿では、医学・薬学的観点については他の論者の指摘を整理し、筆者自身の考察としては、倫理的・法的・社会的観点から公表資料を吟味・分析し、問題点を明らかにする。

1. 情報の広がりと言米欧の反応の差

事件発生直後より被験者のガールフレンドの写真入り証言付の実名報道^{4,5)}や専門科学雑誌の論説が次々と公表される中、イギリス規制当局Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)は、2006年4月5日に記者会見

Table 1 Information on the TGN1412 case, obtained mainly from international sources

主たる事象の公表	公表資料の内容
3月13日 事件発生	3月15日にTeGenero社 ²⁾ , Parexel社 ³⁾ でプレスリリースを発表, BBC ⁴⁾ , Times ⁵⁾ 等のメディアで報道。
4月5日 MHRA 記者会見	「臨床試験の差し止め」と題するMHRAのweb pageでMHRAによる中間報告 ⁶⁾ , プレスリリース ⁷⁾ , 公開情報のリスト ⁸⁾ , 実施許可の際の報告書 ⁹⁾ , およびスポンサーによる申請時の試験実施計画書(プロトコル) ¹⁰⁾ , 概要書 (investigational medicinal product dossier ¹¹⁾ ; investigator's brochure ¹²⁾), を公表。
5月25日 MHRA 最終報告書	「臨床試験最終報告書」と題するMHRAのweb pageで, MHRAによる最終報告書 ¹³⁾ , プレスリリース ¹⁴⁾ を公表。
7月4日 TeGenero社破産発表	TeGenero社web-siteにて破産の発表 ¹⁵⁾ 。その後もweb上でTGN1412に関する情報を掲載している。
7月25日 ESG 中間報告書	「Expert Scientific Group on phase one clinical trials: A consultation」 ¹⁶⁾ と題する保健省のweb pageで, ESGの中間報告書を公表, 9月14日までコメントを受け付けるとしている。

を開き、中間報告⁶⁾をプレスリリース⁷⁾付で発表すると同時に、プロトコル¹⁰⁾、概要書^{11,12)}等の資料を電子版で公開した。中間報告では、GCP、GMP、GLP 査察の結果、製造物に異物混入もなく、試験実施に問題はなかったと結論しつつ、科学的に新しい作用機序を持つ製造物であるため保健大臣が外部の専門家グループに調査を委託するとの決定を発表している。その後5月25日にMHRAとしての最終報告書¹⁴⁾を発表、7月4日にはTeGenero社が破産を発表¹⁶⁾、7月25日には中間報告に記載された保健大臣委託による外部の専門家グループ(Expert Scientific Group: ESG)の中間報告書¹⁷⁾が発表された。MHRA最終報告は中間報告を踏襲、ESG中間報告はMHRA最終報告をほぼ踏襲する内容となっている(Table 1)。

この間の情報の広がり、学術コミュニティの反応・議論には、欧米と日本との間で落差がみられた(Table 2)。欧米では、当局が試験実施に問題なし、動物実験から予測できなかった、と述べるのに対し、医学雑誌・一般メディアからは、前臨床試験から予測しえた、試験実施に問題あり、当局は調査不徹底、とする声があがり、論戦が展開された。日本では、いち早く問題点を指摘した市

民活動もあったが¹⁷⁾、当局や臨床試験の専門家が調査に基づく見解をまとめて公表したのは筆者らが主催した研究会¹⁸⁾のみであり、医薬系の業界紙は海外誌紙の内容紹介を逐次情報発信したが一般メディアでこの件を扱ったのは朝日新聞¹⁹⁾のみであった。全体として、予測不可能な事故であり、試験は問題なく行われ、日本の治験は安全である、とする論調が数多くみられた。朝日新聞の審査管理課コメントは、同じ薬剤の日本での治験の予定はない、とするのみで、同様の有害事象を発生しうる抗体薬の臨床開発が「治験」外の臨床研究として当局の管理体制の無い中で実施されている現状を懸念する論調はみられない。非公式の情報交換から、抗体薬は多大な利益を見込めるため製薬企業がブリッジングを狙っており、公に意見表明しないものの高い関心が寄せられている様子も伺われた²⁰⁾。

ところが、公開された種々の情報を読み解くと、欧米メディアの大量の情報の中でも、被験者やその関係者インタビューによる事実の報道はあるものの、真相究明に迫る調査報告や専門的論説はさほど多くはないことがわかる。多くの論説は、T細胞に作用するCD28抗体のメカニズムや

Table 2 Differences in reactions to the TGN1412 case between Europe, the United States and Japan

	日本の反応	欧米の反応
情報発信のあり方	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬専門メディアで海外報道紹介 ・NPO-JIPが早期に見解発表¹⁸⁾ ・メーリングリストで議論 ・全国紙は朝日新聞のみ、審査管理課コメント(同剤の国内試験の予定はない旨)¹⁹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ・英国メディアで連日報道 ・メーリングリストで連日議論 ・学術誌で論評多数 ・英国規制当局(MHRA)報告書 ・医学学術団体の意見表明²¹⁾ ・同意説明文書レビュー
論 調	<ul style="list-style-type: none"> ・「試験は問題なく行われたようだ」 ・「予測できない/仕方のない事故」 ・「日本の治験は安全である」 ・一部に予測可能性の指摘 	<ul style="list-style-type: none"> ・「予測できたはず」 ・「試験実施に問題あり」 ・「当局の報告書に問題あり」 ・具体的改善策の提案
意 図	<ul style="list-style-type: none"> ・「第 相試験は危険」「抗体薬は危ない」というイメージを払拭、という空気 (背後に「抗体薬はドル箱」という多大な関心) 	<ul style="list-style-type: none"> ・科学的・倫理的に徹底検証

動物実験データの解説, または, 事件に事寄せて臨床試験実施体制の改善と関わる自説を述べ提言を行なう記述に多くの部分が割かれている。中でも, 被験者の保護, 倫理的問題に関わる情報・論評については, 一般論の域を超えて本件に特有の問題点を指摘したものは極めて少ない²²⁾。このため本稿では, 出来るだけ事実関係を記載した公表資料に即して検討し, 倫理的・法的・社会的問題点を明らかにすることを試みることにした。

2. 背景としての規制枠組²³⁾

検討にあたって, 背景としての規制枠組について述べておく。イギリスでは 1968 年の薬事法が「患者」を対象とする臨床試験のみ法律で規制する設計となっていたため, 「健康人」対象の臨床試験は法規制の外に置かれ, 欧米日の多くの健康人対象第Ⅰ相試験がイギリスで実施されてきた。2001 年の EU 臨床試験指令 (Clinical Trial Directive 2001/20/EC)²⁴⁾ が 2004 年を EU 加盟各国の国内法化期限として, 当局の許可と倫理委員会の承認をすべての臨床試験の実施条件とする規則の制定を求めたため, イギリスでも新たな臨床試験規則 (UK Regulations 2004/1031)²⁵⁾ が施行され, 2004 年より MHRA は健康人対象の第Ⅰ相試験を審査の上 CTA (clinical trial authorization) と称する許可を与える任務と権限を担うこととなった。倫理委員会を管轄する当局として United Kingdom Ethics Committee Authority (UKECA) が新たに設けられ, 既存の委員会や新たに設立された委員会につき, 基準を満たしたものを認定することとなった。イギリスは, 日米の施設内審査委員会方式と異なり, ヨーロッパで一般的な施設から独立した審査委員会の方式だが, 新体制では COREC (Central Office of Research Ethics Committee) と称する中央調整機関が, EU の共通書式に即して倫理委員会への申請書式やガイダンスを発行し, 申請先の振り分けなども行うようになった。申請者は, 当局と倫理委員会への申請に先立って EU 共通の臨床試験データベースに登録

し識別番号を得ることとされ, 試験の概要や有害事象がこのデータベースに蓄積されるシステムとなっている。

TGN1412 事件はこのような強化された新体制の中で起こった。新たな規則の施行によって, これまで倫理審査委員に高額な謝金を支払って専門家を雇用していた第Ⅰ相試験ラボは, 謝金の制限のために従来への質を維持できなくなると推測する意見もあった²³⁾。規制当局は第Ⅰ相試験の開始時の審査の経験が浅いことを指摘する見解もある²⁶⁾。こうした実情と TGN1412 事件を関連づける決定的な情報は得られていないが, 上記を背景事情として踏まえておきたい。

3. 医学・薬学的論点

倫理的観点からも最大の関心事は, 被験者が被った害の程度, 真に不可避の事故であったのか, リスクとベネフィットの事前評価は適切だったのか, という論点である。事件直後の関係者証言では, 6 人全員が苦痛にのたうちまわり顔が数倍にも膨れたと語られ, 事後の医学的対応にあたった医師らによる報告が *NEJM* に掲載され¹⁾, 急激な cytokine release syndrome が及ぼす害の重篤性を伝えている。7 月末には最も重篤な被験者 Ryan Wilson 氏 (20 歳) のビデオ・インタビューを伴う web-news²⁷⁾ が報道された。多臓器不全, 肺炎, 敗血症を発症し, 病院を退院した後も車椅子生活で, すべての足指と三本の手の指を失い, 手術を待つ状態であるとして製薬企業に対する怒りを語っている。David Oakle 氏にはリンパがん (白血病のことであると思われる) の兆候がみられたとする報道もある^{28, 29)}。

様々な言説の中でも, 「回避できたのか否か」に関わる情報は, 概ね Table 3 のように整理できる。様々な論点を, 1 例目の回避・2 例目の回避に関わる論点, 根拠データのレベル (既存データ, in vitro 試験, 動物実験, 臨床試験) によって分類した。このうち in vitro の試験, in vivo の動物実験の試験で得られた情報に関する論説はいずれも, 「前臨

床の試験結果がヒトに外挿できなかった理由」に関するもの、または「より慎重な注意深い実施」を論じるものであって、前臨床として実施すべき試験が欠落していたという決定的な問題の指摘ではない。動物の個体差についての指摘もあるが、当然行うべき多様な個体についての実験が行われなかったということではない。類薬についての文献情報が十分考慮されていなかった点、サルにおける兆候の見逃しについては厳しく批判する意見もある。

humanの段階すなわち臨床試験実施の方法・手

順・体制等の問題については、試験実施中の問題と、有害事象発生後の対応すなわち試験外の問題とに大別できる。このうち、「2例目以降が回避できたかどうか」については、1例目の反応をみてから2例目に投与開始すれば回避できたことは明らかである。この点については、多くの専門家の意見が一致しており、本件の最大の反省要因であり、今後の第Ⅰ相試験の実施体制に大きく影響すると予想される。抗体薬のfirst in humanは健康人でなく患者を対象とすべきであったという点も、常識的な批判である³⁰⁾。TeGenero社やParexel

Table 3 Scientific analyses of the TGN1412 case - Could it have been avoided?

1/2 例目の回避	既存 data vitro/vivo	論 点
1 例目の回避	既存 data	類薬についての文献情報 ³¹⁾ の重篤な有害事象が見逃されている。これに基づき慎重に投与すべきであった ^{32, 33)} 。
		GTAC(Gene Therapy Advisory Committee, 英国遺伝子治療諮問委員会)が、CD3/CD2/CD28 抗体の、TGN1412 のケースの1/6 の投与量でIL-2に関連する有害事象が発生したデータをESGに提供したが、こうしたデータが公表されていればより慎重な投与方法が選択されたかもしれない ³⁴⁾ 。
	in vitro	「スーパーアゴニスト」と呼ばれる抗体薬であること ³⁵⁾ 、また、免疫反応の「上流」に作用する ³⁶⁾ 点からも、より慎重な開発が必要であった。
		細胞レベルの試験をさらに多様に実施しえた可能性がある ³⁷⁾ 。
		サイトカインを上昇させるIL-6とそれを抑えるIL-5の血中濃度がピークに達する速度が、前者に対し後者が遅い ³⁵⁾ というデータを十分考慮していない。
	animal	サルに投与したのはサル型ではなくヒト型であった ³⁸⁾ ために作用が出なかったかもしれない。
		サルでみられたリンパ節膨張など動物実験から読み取れる兆候はあった ³⁹⁾ 。
		サルにも個体差があり、個体が異なれば異なる反応がみられたかもしれない ⁴⁰⁾ 。
		サルの場合と比べてヒトにおける投与スピード速かった ⁴¹⁾ 。
	human (試験中)	健康人ではなく患者を被験者とすべきであった ³³⁾ 。
		より低用量から慎重に観察すれば被害者を減らすことができた ^{42, 43)} 。
		静脈注射ではなく皮下注射で投与すべきだった ⁴³⁾ 。
サイトカイン過剰放出は医学常識の範囲であり、より時間をかけて慎重に観察しながら投与されて当然であった。1回の投与にかかる時間がプロトコルの記載どおりでなく、短時間に静注された可能性がある ^{44, 45)} 。		
human (試験外)	有害事象発生直後の対応がまずかったために重症化した ⁴⁵⁾ 。	
2 例目以降の回避	human (試験中)	短時間(2分毎)に8人全員に投与すべきでなく ^{33, 38, 46)} 、1例目の反応をみて、2例目以降の投与開始までの時間を十分にとれば、2例目以降の有害事象は防ぐことができた。

注：表中の引用文献は筆者にとっての代表的なもの。他の多くの文献がこれら論点を指摘している。

社に抗体薬臨床開発の十分な経験がなく、MHRA や倫理委員会に健常人対象試験の審査の十分な経験がないために、健常人を対象とする抗体薬試験への疑義が提示されその正当性が検証されるといったプロセスを欠いていたとしたら、事前評価が適正に機能していなかったことになる。

最も先鋭かつ判断が難しいのが、投与方法と有害事象発生後の対応についての指摘であるが、この点について MHRA 報告書は詳細な調査結果を述べていない。実施許可 (CTA) の際の報告書 (Assessment Report)⁹⁾ の記載も、もっぱら薬剤の科学的成文や前臨床試験についての評価のみであり、臨床試験実施体制については無頓着である。倫理委員会の事前審査でも、実際に投与を行うスタッフや主任研究者、実施施設の経験や能力をどの程度評価したのか、全く情報が無い。十分な事前審査によって、より慎重な投与方法、事後の対応についての注意が喚起された可能性もあったわけだが、最も決定的な、被験者に first in human の物質を投与する瞬間の実施方法、管理体制、医師の資質について、チェック機構が一切働いていなかった可能性がある。また、事後の MHRA 調査でも、スタッフのインタビューをしたとの記載はあるものの、その詳細な内容の記載がなく、「4. 倫理的・法的論点 ④ GCP 査察」の項で述べるように、見出された「不一致」(discrepancy) を当局は軽視している。このため、薬剤投与の行為そのもの、また有害事象発生直後の対応が適正であったかどうかについて、確実な調査結果が得られていないのが実情である。

4. 倫理的・法的論点

次に、倫理的・法的論点としては、以下の情報につき吟味する。

- ① インフォームド・コンセント
- ② 補償・賠償
- ③ 倫理委員会審査
- ④ GCP 適合性

着目すべきは、①②③については、MHRA の実

施許可 (CTA) の際の報告書⁹⁾、4月5日の中間報告⁶⁾、5月25日の最終報告書¹³⁾ のいずれにおいても一切検討された形跡が無く、MHRA は責任範囲外とみなしていることが明らかである。ESG 中間報告¹⁶⁾でも、添付資料とされた外部からのコメント⁴⁷⁾にインフォームド・コンセント一般についての記載があるのみで、報告部分では①②③のいずれについても具体的情報は無い。すなわち、これらについて評価した公式資料が存在しないということである。④についても MHRA は、後に述べるように複数の逸脱がみられたにも関わらず GCP 適合性という観点からは問題なしと結論づけている。

これら全般から明らかに言えることは、イギリスの臨床試験規制は日本と同様に医薬品規制であり、被験者の保護を直接の目的としたものではない、ということである。このため、当局の調査報告は薬物の安全性の問題に偏っており、被験者の権利保護という観点は欠落している。このように不十分な資料からの考察を、以下に記す。

① インフォームド・コンセント

TGN1412 のインフォームド・コンセント文書は、以下のような構成である。

- ・ 2 項からなる同意文書
 - ・ 第 1 項に、10 点の被験者了解事項が被験者の言葉として記載された文書
 - ・ 第 2 項の 3 分の 1 ほどのスペースをとった書名欄 (残りは空白)
- ・ 11 項からなる説明文書

インフォームド・コンセントについては、MHRA 報告書では一切言及がなく、ESG 中間報告書では、複数の Stakeholders から寄せられたコメントが添付されるうち、イギリスの生命倫理政策に最も強い影響力を持つ民間の生命倫理研究所であるナッフィールド・カウンシル (Nuffield Council of Bioethics) のコメント⁴⁷⁾がある。しかしその内容は、金銭等による不当な誘引の排除された純粋なインフォームド・コンセントの重要性、動物実験から得られるデータの限界と他の方法による代替可能性について一般論を述べている

のみで、本件についての具体的事実に基づいた分析ではない。

これらに対し、Bloomberg News というメディアの 2006 年 4 月 9 日 web news が最も直接的なインフォームド・コンセント文書のレビューとなっている⁴⁸⁾。この時点では Parexel, TeGenero が公表を拒んでいた同意説明文書を同誌が独自に入手し、複数の生命倫理の専門家 (Table 4 下注参照) が評価しコメントしたものである⁴⁹⁾。被験者の実名コメントも含まれ、同意説明文書の評価のみならず試験実施の際の状況も伝えられている。Table 4 に、同記事における同意説明文書に対する専門家コメント、被験者証言、同誌記者コメント、および筆者のコメントをまとめた。

いずれも厳しく批判的なコメントであり、筆者からみても、日本で行われている臨床試験の同意説明文書と比べて粗雑な印象を受ける。しかし、いずれも有害事象を防げなかった直接的な原因と推測しうるものではない。有害事象を直接引き起こした試験薬投与方法に関する説明については、Bloomberg News 記事では言及されていなかったが、Table 4 最上段に筆者コメントを記し、Table 5 に同意説明文書中の該当する記載を抜粋した。これによれば、用量漸増グループのうちどの用量グループに割り当てられるかは明確でない時点で被験者が同意を与える形になっている。つまり、0.1mg のグループなのか、5.0mg のグループなのかは、同意説明文書で明らかにされていないのである⁵⁰⁾。また、1 つのグループ内の投与についても、2 時間の間のいずれかに静脈注射を受けるといふことしか書かれていない。被験者の自律性を最大限に尊重するならば、投与量の割り当てを決定してから同意を得るべきである。また、より慎重さを求めるならば、前のグループで懸念される安全性データが得られたならば被験者にも伝えられることを明記すべきであり、2 時間の間に最初に投与を受けた被験者の様子を十分に観察した後、次に次の被験者に投与することが説明されるべきである。しかしこの場合に「誰が真の first in human となるか」という問題が生じる。真の first in hu-

man となる被験者により高額の日当を支払うとすればそれは明らかな金銭的誘引となるので、異なる投与量のグループ、同一グループ内での投与の順番もランダムに割り付けるといふ計画を立て、被験者に伝えることが、最も適切かもしれない。このように first in human 試験に参加する複数の被験者の間でもリスクが均等でないことは、プラセボの割合が fifty-fifty ではないということと同様、被験者に明確に伝えるべきことであろう。

抗体薬特有のリスクについての記載や、2,000 £ (40 万円) という日当の適切性については最も議論を喚起するところであるが、本件特有のものではない。その他の点についても Bloomberg News の指摘は妥当なものであるが、本件特有のものではなく、また有害事象発生を避けられなかった直接の原因となるものでもなく、健常人対象の first in human 試験全般について再検討を要する問題ということになる。ただし、これらの指摘は全て、この試験が行われた臨床試験ユニット、あるいは研究者の practice の粗雑さを表すものであるのかもしれない。記事の中には、Parexel 社の被験者リクルート用 web-site ではビデオゲームや DVD を無料で楽しめることをアピールして不当に誘引することへの批判もあったが、筆者が web-site にアクセスした時点 (10 月初旬) ではこれを確認できず、むしろ TGN1412 事件についての記載が皆無であることに問題を感じた。これら全般的な印象としての粗雑さが有害事象発生の遠因となっている可能性は推測できるが、直接的な証拠と言えるものではない。

② 補償・賠償

補償・賠償の問題については、MHRA 報告にも ESG 報告にも言及が無く、完全に当局の責任範囲外とされている。しかも、当局の報告書で「試験実施に問題はなかった」とすることによって、被験者の損害賠償請求権の効力が弱くなる可能性について、当局は一切関知していない。この姿勢は、日本の厚生労働省と全く等しい。補償・賠償問題は、日本と同様、当局にとっては最も避けて通りたい、当人どうして解決されるべき問題とみなさ

Table 4 Reviews by ethicists on informed consent documents of the TGN1412 trial published by Bloomberg News and author's comments

	Bloomberg ニュースの記載	筆者コメント
投与方法 (コメントなし)		・グループごとに漸増される投与量が1つの説明文書に記載されていることの適切性を吟味する必要がある。
リスク	first in man の不確実性、予測できたはずのリスク、免疫機能を変える薬物であることを十分説明すべき。動物実験で重要な副作用はみられなかった、とするのはミスリーディング。(MG) プロトコルで予測された「サイトカインの嵐」について、プロトコルで研究者には警告しているのに、同意説明文書には記載がない(MG)。 「T細胞を狙うようにデザインされたモノクローナル抗体」と説明されても意味がわからない(AC)。	・モノクローナル抗体であり免疫系の副作用が理論的に起こりうるが動物実験では副作用がみられなかった、と被験者を安心させる方向にやや偏った記載となっている。 ・類薬で過去に重篤な副作用があったことが記載されていない。 ・first in man 試験であるため何が起こるかわからない旨は、タイトル部分をはじめとして随所に十分に記載されている。
参加の任意性	いつでも理由なく参加をとりやめる権利があると記載する一方で、理由なき中止または手順不遵守による中止の場合は2,000 £ (40万円)支給せず、中止は参加割合に応じ支払い、とされ、被験者の金銭的欲求を不当に利用している(GK) ・Parexelのスタッフは「サインしたら説明してやる」との調子で、遅刻・不適切な飲食は10%引き、といわれた。2000ポンドは学生ローンの半額であり、多くの人々は金銭目的で臨床試験に参加する。(RK)	・「理由なき中止」については確かに記載上の矛盾がある。参加割合に応じた支払いが金銭的誘引になる点については賛否両論あるが試験の性質による。早期臨床試験は、短期間で参加すること自体がリスクを請け負う行為なので、参加割合に応じた減額やペナルティは、被験者によるよほどの恣意的な都合でない限りは、あまり好ましくない。
プラセボ	・実薬とプラセボの比率はfifty fifty だと思った。(RK)] ・実薬75%：プラセボ25%という比率が被験者に伝えられていない。Parexelのスポークスウーマン Jennifer Baird は「ベスト・プラクティスとボリシーと手順が正しく実施された」と述べるのみである。	・プラセボの比率が試験参加の意思決定の大きな要因になるか否かは場合によるが、「人格の尊重」原則からは、事実を伝えるべきであったといえる。
倫理委員会	倫理委員会の名称・連絡先の記載がない。被験者にはそれを知らせるべき。(AC) ・審査したのはNHSの11のメンバー・グループの1つである Brent Medical Ethics Committee で、毎月審査を行っている。MHRA スポークスマン Silke Thomson は e-mail の質問で MHRA は倫理委員会を調査していないし今後も調査しないと回答した。	・同意説明文書に直接倫理委員会の記載は無いが、倫理委員会の承認によると明記された上疑問があれば主任研究者の Daniel Bradford または Screening Co-ordinator に連絡をとるように電話番号が記されている。利益相反関係があるため、標準的なルールとはなっていないが、倫理委員会に直接連絡がとれることが望ましい。
補足情報	Consumers for Ethical Research (CERES) という患者擁護団体の作ったパンフレット " Medical Research and You " は健常人試験に使うべきでなく、「お清め」(kosher) のように利用されている。(NP)	・記載が形骸化し、免罪符的に使われている可能性がある。一方、患者・健常人に共通部分があるとの判断からの引用であるかもしれない。
その他の記載	・臨床試験がCROに外注され商業化することの問題を指摘。製薬企業の臨床試験は15年前は80%がアカデミアで実施されていたが(2000.5.18.NEJMを引用)、現在は75%が営利会社へ外注されている(CenterWatchを引用)。CROの2007年予測収益は14.4billion\$(CRO協会)である。 ・Wyethは2005年に抗体薬Enbrelで\$1billion(1200億円)売った。	・TGN1412事件には言及の無い報道であるが、2006年5月12日日刊薬業紙では、田辺製薬が2010年度目標売上高2000億円中「レミケード」で500億円を狙っている、とする報道があった。

注：印は同意説明文書の記載に対する直接のコメント。発言者イニシャルは以下。

- ・MG: Michael Goodyear, カナダの腫瘍医, 研究倫理専門家
- ・AC: Arthur Caplan, ペンシルバニア大学生命倫理センター長
- ・GK: Greg Koski, 医師, 前米国被験者保護局長
- ・NP: Naomi Pfeffer, 患者擁護団体 " Medical Research and You " のチェア, ロンドン・メトロポリタン大学医学史家
- ・Khan: Raste Khan, プラセボ群被験者, 23歳大学生
- ・左カラムでイニシャルの無い記載は本記事記者による。

Table 5 The procedure of injection of TGN1412 as explained in the informed consent form

<p>【同意説明文書 p.2】それぞれのグループに計画された投与量は、体重1kgにつき0.1, 0.5, 2.0, 5.0mgを、静脈注射によって投与するというものです。用量はグループ1から次第に漸増しながら調査されます。先行するグループの安全性データを評価した後にのみ、計画された次の用量に進むことが確認されます。このため、最初の用量以外の用量は、最初の用量の安全性データによって変化する可能性があります。このデータによって、同じ用量が繰り返されることもあり、また、前のグループの用量よりも低い用量が投与される場合もあります。</p>
<p>【同意説明文書 p.4】割り当てられた時間（概ね8:00と10:00の間）に、あなたは試験薬の静脈注射（試験薬が静脈へ直接に投与される）を受けます。運用上の理由から、投与の時間は前後する可能性があります。</p>

れているようである。実際に害を被った被験者が確実に補償されているか否かの実情調査に基づき、公的な補償制度を検討する責任が本来は当局にあるはずだが、この点が常に看過されるのも、医薬品規制であって被験者保護法制ではない規制枠組の限界である。

プロトコルにおける補償に関する記載は、Table 6-Aのように3行ほどで記載されるのみである。同意説明文書には、Table 6-Bのように、27行ほどの記載で、ASPIのガイドラインに従うとして4項目が記載されている。一点、制度面で日本と異なり評価すべきは、医師会が調停人を指名するシステムとなっている点であろう。

事件後スポンサーから被験者に、無過失前提・訴訟を起こさないことを条件に£5,000（100万円）の和解金支払いが提案された⁵¹⁾が被験者らはこれを受け入れず、4月末の報道では条件なしの暫定的支払いとして£10,000が4人の被験者に支払われた⁵²⁾ということである。こうした事後処理の問題についてもESG報告書は一切触れていない。その後TeGeneroは破産した⁵³⁾ため、これ以降さらに重篤な後遺症が発現した場合に十分な補償が行われるか、定かではない。4人の被験者を擁護する法律家Martyn DayはTeGeneroが掛けていた保険金£2million（4億円）は少なすぎると批判しており⁵⁴⁾、同様の見解を述べる医学雑誌の論説では、倫理委員会は補償についても審査すべきこと、アメリカの被験者保護法制は補償を扱って

いないがやはり補償制度が必要と主張している⁵⁵⁾。

MHRAは警察に調査をさせたところ犯罪の証拠は得られなかったとされ、ドイツでもWurzburgの検察官が、犯罪的要素がなかったかを調査した⁵⁶⁾ようであるが、これらは異物混入等の故意の犯罪的要素に関する調査および製造物責任に関する調査であり、試験実施にあたった関係者の過失の有無を調査するものではない。MHRAではスタッフへのインタビューも行ったとしているが、その内容の詳細な記載はなく、実際に試験薬投与を行った医師や主任研究者に業務上過失傷害の可能性がないかどうかについての調査結果といえる情報は無い。本件が補償案件であるにしろ、賠償案件であるにしろ、あらゆる面で、被験者の被った害に対する補償は心もとない状況である。

③倫理審査委員会

MHRA中間報告書に、プロトコルを審査したのは、「Brent Medical Ethics Committee」という委員会であることが記載されているが、その事実の記載以外には、MHRA報告書にもESG報告書にも倫理委員会についての記載は存在しない。Bloomberg New記事にはMHRA関係者が倫理委員会について調査しないと語ったことが記されている（Table 4）。イギリスの倫理委員会に関するweb上の情報によれば、この委員会は「タイプ1」「タイプ2」の倫理委員会である。「タイプ1」とは、健常人対象第Ⅰ相臨床試験を審査する倫理委員会、「タイプ2」はその委員会の管轄当局の管轄地

Table 6 Descriptions on compensation and insurance in the protocol and the informed consent form of the TGN1412 trial

<p>A: プロトコル p.52 10.2 Insurance EC 指令 2001/20/EC (被験者の保護) の第 3 条に準拠して、臨床試験を実施できるのは、研究実施者およびスポンサーの法的責任をカバーする保険または補償賠償 (insurance or indemnity) の備えがある場合のみである。</p>
<p>B: 同意説明文書の p.7-8 に補償の規定「Injury and Compensation」 TeGeneroAG (スポンサー) は、ABPI (The Association of the British Pharmaceutical Industry, 英国製薬工業協会) のガイドラインに従うことに合意する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 試験参加に直接起因して健康・福祉に関する重要な悪化を被った場合にはスポンサーから補償の支払いを受ける。 2. その場合に被った害が過失や製品の欠陥によるものであることを被験者が証明する必要はない。 3. 補償額は、判例で同程度の害に対して支払いが認められた場合と同様とする。被験者側に責任があった場合は減額される。 4. 被験者とスポンサーの間で合意されない事項は、英国王立医師会の会長 (president of the Royal College of Physicians of London) が調停人を指名する。 5. 支払いは実現可能な限り速やかに行われる。

域内で行われる、健常人第 I 相以外の臨床試験を審査する倫理委員会として、倫理委員会当局 (UKECA) から認められたものである。

アメリカで 1999 年に Pennsylvania 大学、2001 年に Johns-Hopkins 大学で起こった被験者死亡事故に対する調査では、IRB (institutional review board) 審査の形骸化や試験責任医師による製薬企業の株式保有の事実が明らかにされ、その後の大統領生命倫理委員会の報告書に IRB 改善の勧告がまとめられ⁵⁷⁾、被験者保護局による認証制度の導入、IRB による利益相反取り扱い問題の改革などへと結実した⁵⁸⁾。これと比べて TGN1412 事件においては、当局は倫理委員会の調査を管轄外とみなしているし、医学雑誌の論説や報道でも倫理委員会に関する事実関係を示す情報はみあたらない。

TGN1412 事件がイギリスの倫理委員会に与えた影響として現在までに情報が得られているのは、イングランドの倫理委員会の中央調整機関である COREC の 5 月 2 日付の web 上のニュースに記される、倫理委員会への審査申請方式の変更のみである。すなわち、イングランドでは研究者が研究計画を直接に倫理委員会に申請せず、

COREC に申請書を提出し、COREC が申請先倫理委員会を指定する方式となっているが、TGN1412 事件を受けて、申請の際に「慎重な方法で実施すべき第 I 相試験 (Phase 1 trials under precautionary measures)」に該当する場合には、MHRA との事前相談についてカバーレターに記すように求めることとした、という申請方式の変更である。「慎重な方法で実施すべき第 I 相試験」とは、以下の 3 つのいずれかに該当する場合である。

- ・新規な作用機序を有する生物学的高分子化合物 (biological molecules with novel mechanisms of action)
- ・種に特有の作用を有する新規物質
- ・免疫システムを直接に標的とする新薬

この申請方式の変更は、MHRA の中間報告書に、外部専門家の報告書が発表されるまでの暫定的措置として、こうした種類の試験薬については「慎重な対応 (precautionary approach)」をとると記されていることをそのまま受けたものである。すなわち、当局が暫定措置として「慎重な対応」をとるとした薬剤については、当局との相談の結果を提出すべきとするのみであり、責任を当局に「丸投げ」した形である。医学・薬学的判断

を専門家に委ね、専門家の判断の適切性を保証するのが倫理委員会の役割であって、倫理委員会自らが医学・薬学的判断をするのではない、という考え方は倫理委員会の本質⁵⁹⁾に照らして妥当であるかもしれない。しかしながら、今回の事件において、委員会内部または外部の専門的判断の適切性や、試験にあたる医師の適性などについて、どの程度の審議が行われたのか、一切調査が行われず、倫理委員会自体の改善策の提案が皆無であるという実情にも、問題がある。

④ GCP 適合性

MHRAの最終報告書によれば、GCP調査は3月17日にTeGenero社、3月16,17,27日にParexel社の臨床薬理研究ユニットに対して行われ、診療所、被験者リクルート事務所、受付、infusion pumpsの保管区域、ブラインドを開封した封筒の保管場所、サンプル・ラボラトリ、サンプル保管区域、Clinbase[®]と称する臨床試験データベースを調査した、ということである。いずれも違反は無く、重篤な有害事象に結びつくような事象は発見されなかったとしている。GMP、GLP調査の結果もほぼ同様の記載である。結論として、製造物の科学的特性による予測不可能な事故であると位置づけている。

ところが、この最終報告書の中のAppendixとして、GCP調査においてTable 7に記すような、「不一致」(discrepancy)があったと記載されている。この点を問題視する*BMJ*の短い記事があり⁶⁰⁾、その中では「MHRAはその権限を超えて事態を一掃するかのような結論を出している」と述べるJoe Collier教授(ロンドンのSt.George病院医学校)のコメント、最も重篤な2人の被験者の法的代理人であるAnn Alexanderの、MHRAの報告を「すべて不適切(totally inadequate)」とするコメントを掲載している。MHRAのスポークスマンが何を指摘されても「動物実験から予測できなかった」と繰り返す様子を報じる*BMJ*の記事もある⁶¹⁾。この記事では、ほぼ同時に8人の被験者に投与した点に対しては、「プロトコルでは2時間に適切な間隔を置いて投与すると記載されている」とする当局のコメントが記載されており、実際に問題があったかどうかよりも、当局のプロトコル審査には問題がなかったとの弁解に終始する当局の姿勢が伺われる。

すなわち、MHRAの最終報告書や、これら医学雑誌記事のコメントから伺われるのは、プロトコルの記載が不十分であっても、不十分なプロトコルへの違反がなければGCP違反は無いから問題

Table 7 Description of discrepancies that the MHRA found in the GCP inspection on TGN1412 clinical trial

<p>プロトコル遵守 (MHRA 最終報告書の Appendix からの要約)</p> <p>GCP 査察の結果、数多くの不一致点が同定された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・文書化手順の不遵守: プロトコルの手順どおりに記録を保存することは臨床薬理研究ユニットの責務であるが、Parexelは被験者の医学的背景の記載を完全に埋めておらず、主任研究者は、1人の被験者について、口頭による診察の後に医療記録を文書により完全に更新していなかった。 ・雇用関係: 被験者スクリーニング担当医師の雇用時に契約が行われておらず、雇用後に契約書が発行されていた。MHRAがスクリーニング担当医師にインタビューした際に、その医師にはトレーニングと経験が不足していることを見出した。 ・保険: ParexelはTeGeneroの保険に関する方針における被験者に対する免責条項を確認する義務を果たしていなかった(問題となるような免責条項はなかったが)。 ・プラセボ被験者: プラセボを服用した被験者はプラセボ群であることの正式な確認を行う前に試験からの離脱を許可された。 ・契約: 試験開始時にTeGeneroとParexelの契約が存在せず、Parexelとprivate laboratoryの仮契約が存在するのみだった。 ・医療処置 (medical cover): 24時間の医療処置を行う正式なシステムが存在しなかった。

は無い、とする当局の姿勢である。これは日本の当局の姿勢と非常によく似ている。TGN1412事件に事寄せてのQA (quality assurance, 品質保証) 専門誌の論説では、臨床試験ではQA やGCP, GLP, GMP への適合性ばかりが重視されるが、“Doing things right” から “Do the right things” へと発想転換が必要としている⁶²⁾。MHRAの姿勢はまさにこの指摘が的中している。Table 7に示すような「不一致点」は、有害事象発生の直接の原因ではないかもしれないが、粗雑な試験実施、あるいはmalpracticeとの関連性を示唆する、有害事象の遠因であるとみなし、より詳細な調査の契機とすることも出来るはずである。スクリーニング担当医師のインタビューにより経験不足を見出したとあるにも関わらず、実際に投与した医師や、責任者である主任研究者に対するインタビューを行ったのかどうかについての記載が無いことが、最大の問題であると指摘しておきたい。

5. TGN1412 事件から学ぶもの

以上、倫理的・法的・社会的観点から公表資料を吟味した結果として、TGN1412事件から以下のような教訓を学ぶべきであると考えられる。

薬事規制では被験者の保護は保障されない。

MHRA, ESGの調査報告が薬物の特性に偏っているのは、TGN1412という薬剤の特殊性に科学的な関心が寄せられているためであることは事実である。しかしながら、多くの報道・論説が、薬物投与方法、補償、インフォームド・コンセント、倫理審査の問題点を指摘しているにも関わらず、MHRAがこれらについて無視を決め込み、表面的な調査でGCP, GMP, GLPの適合性を主張する姿勢には多に問題があり、日本の規制当局に通じるものがある。ESGの調査報告も、MHRAの中間報告と最終報告および、ESG最終報告に添付されている製薬・バイオ業界団体の報告⁶³⁾を、ほとんどそのまま踏襲するものであり、まとめられている22項目の勧告も「ケース・バイ・ケースで検討」「研究者のトレーニングの必要性」など、表面

的なものが目立つ。実情を詳しく吟味せずに、不祥事があると「トレーニング」「教育」「支援スタッフの充実」を唱える日本の専門家集団と、この点もよく類似している。これら勧告の中でも特に着目すべき制度的論点は、前臨床・早期臨床のデータ、臨床試験における有害事象のデータへのアクセス性を高めるべきとする点、科学的論点としては、MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level) と称する初回投与量設定方法の提案(後述)である。これらについては今後の動向を注視したい。

表面的提言を掲げがちなイギリス当局の姿勢は、奥深い体質的なものかもしれないが、臨床試験規制が薬事規制であって、被験者の権利保護を直接の目的とする制度ではないことが一つの重要な原因であると考えられる。この事件から、「医薬品の安全性」に偏って厳格・慎重な態度になるよりも、日常診療の質の向上を基盤とした「被験者の保護」「患者の権利保護」という観点から実際に起こった事実関係を詳細に調査し、これに基づいて制度全体を見直すことをイギリス当局には求めたい。そして、日本が特に学ぶべき教訓はこの点にある。GCP・GMP・GLPといった手順的規則の適合性のみから判断するのではなく、個々の試験実施医師やスタッフの適性を事前評価し、事故が起こった場合には個々の事実関係、特に被験者に薬剤が投与された瞬間の実情、その遠因となった可能性のある背景事情を精査し、真の問題点を見極める姿勢が必要である。

リスクを公平に引き受ける社会を目指すべきである。

被験者の保護という視点を明確にすることは、必ずしも医薬開発における規制を強化すべきことを意味しない。リスクの公平な配分ということも、被験者保護、生命倫理の重要な論点である。ESG調査報告の中で提案されるMABELと称する初回投与量設定方法は、NOAEL (No-observed-adverse-effect level, 無毒性量)、NOEL (No-observed-effect level, 無影響量) などに対して、生物学的製剤について、「最小限の効果を発現す

ると予想される量」を受容体占有率から算出する、という新たなコンセプトを提示しているが、具体的な計算方法などを示したものではない。また、これとは別に、microdose 臨床試験によって有害事象を避けられるとする論説もある。しかし、first in human 試験の投与量を下げることが、必ずしも、次に用量を上げた投与における安全性を保障するものではない。こうしたコンセプトにより被験者数を増やすことよりも、1人の被験者において十分に観察しながら慎重に投与すべきとする教訓を、今回の事件からは学ぶべきである。さらに、MHRA や COREC が提示する、同種の薬剤の試験に限定して「慎重な方法で実施すべき第Ⅰ相試験」と位置づけ特別視する考え方にも疑問がある。生物学的製剤開発についてのガイドライン⁶⁴⁾に、既にこの種の薬剤についての case by case の判断基準は述べられており、それ以上の詳細な判断基準を案出するの でなければ、単に同種の薬剤のみを特別視することに重要な意義があるとは考えにくい。もし、同種の薬剤が特に危険であるならば、それは事故が起こったイギリスにおいてのみならず、国際的にこの種の薬剤を特別扱いする方法論が検討されるべきであるし、基準の不明瞭な「慎重」さを求めるよりも、実施施設や医師を制限すべきである。ESG に添付されたがん研究グループの意見に、過去の開発経験からは、抗体薬は他の薬剤よりも重篤な有害事象の発生率が低いとするものもあり⁶⁵⁾、実施人員が適切ならばよりリスクの低い薬剤である可能性を示唆している。

一つのスキャンダル事例に対応して、それと同種の事柄のみ過剰に厳格・慎重になる姿勢も、日本的なスキャンダルへ対応の際立った特徴とよく似ている。近視眼的な厳格さに陥ることなく、より広く、「異郷」に視野を広げるべきである。日本の「治験」業界にとっての「異郷」とはすなわち、「個人輸入」「院内研究」「国外試験」である。TGN1412事件について、過去の臨床使用から同種の害作用を予測できたとする論説があったが、日本において、有効性・安全性の評価がなされない

まま未承認薬個人輸入で抗体薬が使われる体制こそ懸念すべきである。今後は、海外で抗体薬の臨床開発が進むにつれて個人輸入も増えることが予想される。また、「院内製剤」として新規抗体薬の開発が大学等研究機関の中で、当局の管理体制もないままに行われている事態も、重大な被害を発生させる温床であり、しかも、もともと重篤な患者が対象であるため有害事象が隠蔽される可能性が強い。さらに強く憂慮すべきは、こうした事件を受けて、リスクが高いと考えられる薬剤の first in human 試験が国外で実施される傾向が拡大することである。これまでイギリスで健常人試験が当局の管轄外であったため世界中の第Ⅰ相試験がイギリスに集まっていたとされるが、今後、EU 臨床試験による体制変革を受けて、アジア・オセアニア、ロシア、アフリカなどの地域での first in human 試験が増える可能性がある。こうした事件がなくても、これらの地域では早期臨床試験の誘致に積極的である。今後の被験者保護法制は、自国内の制度としてのみならず、国外や日米欧三種の外にも視野を広げ、「リスクを公平に引き受ける」社会を実現することも課題として、設計していく必要があると考える。

結論

TGN1412事件に学ぶべき教訓は、薬事規制では被験者の保護を保障できないということである。MHRA の調査は、プロトコルに記載の無い投与方法、および、インフォームド・コンセント、補償・賠償、倫理審査については全く不備であり、GCP・GMP・GLP 適合性と薬剤の特質にのみ関心が傾いている事実には大きな問題があり、日本の当局でも同様の事件が起これば同様の対応がとられると予測される。医薬品の安全性、特に日本の場合には承認申請目的の「治験」に偏った制度設計の中、こうした事件を受けて、特定の種類の薬剤の開発にのみ慎重・厳格な対応を求めることは回避すべきである。被験者の保護を直接の目的とする医学研究・臨床試験の枠組みを再設計すべきことは、イ

ギリス・日本ともに共通の課題である。さらに、同種の薬剤の早期臨床試験が、開発途上国や規制の緩い地域で行われる傾向を誘発しないためにも、自らの社会においてリスクを公平に引き受ける社会、そのような制度設計を構築することを目指すべきである。

参考文献・注

- 1) Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltzis N. Cytokine storm in Phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN 1412. *NEJM*. 2006 Sept 7; 355(10): 1018-28. 本論文は直接治療にあたった医師らによるもので、反応があまりに一致していたことへの驚きを述べている。
- 2) Available from : http://www.tegenero.com/news/statement_re_tgn1412/index.php
- 3) 2006年10月初旬現在、本件プレスリリースのwebが閉じられているが、以下のweb-newsによりプレスリリースが存在したことを確認できる。TGN1412 drug trial update: One patient may lose fingers and toes due to drug side effects. *News Target*. 2006 May 8. Available from : <http://www.newstarget.com/019371.html>
- 4) 'They say he needs a miracle'. *BBC News*. 2006 Mar 15. Available from : <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/4808614.stm>
- 5) Philippe Naughton and agencies. Two fight for lives after drug trial poisoning. *Times Online*. 2006 Mar 15. Available from : <http://www.timesonline.co.uk/article/0,,8122-2087234,00.html>
- 6) MHRA. Investigation into adverse incidents during clinical trials of TGN1412: Interim report. 2006 Apr 5.
- 7) MHRA. Latest findings on clinical trial suspension: press release. 2006 Apr 5.
- 8) MHRA. TGN1412 clinical trial application: release of information cover note. 2006 Apr 5.
- 9) MHRA. TGN1412 clinical trial: assessment report. 2006 Apr 5.
- 10) TGN1412 clinical trial: protocol. (TeGenero 社作成)
- 11) TGN1412 clinical trial: investigational medicinal product dossier. (TeGenero 社作成)
- 12) TGN 1412 clinical trial: investigator's brochure. (TeGenero 社作成)
- 13) MHRA. Investigations into adverse incidents during clinical trials of TGN1412. 2006 May 25.
- 14) MHRA. Press release: Final report on TGN1412 clinical trial. 2006 May 25.
- 15) Available from : http://www.tegenero.com/about_us/index.php
- 16) Expert Scientific Group on phase 1 clinical trials. Chairman: Professor Gordon W Duff. 2006 Jul 25.
- 17) 浜六郎. TGN1412事件は不可避だったか? 臨床試験で6人全員がICHに入院毒性情報の見逃し? 臨床試験は再考を要する. 「薬のチェックは命のチェック」インターネット速報版. No. 65. 2006 Mar 28. Available from : <http://npojip.org/sokuho/060328.html>
- 18) 第3回治験のあり方研究会「TGN1412事件とは何か?」; 2006 May 27. 東京都立青島養護学校食堂. 鎌田泉(三宿病院薬剤科), 斉尾武郎(フジ虎ノ門健康増進センター)と筆者の3名で主催. 開催概要は、本誌鎌田論文(39-47)に記載。
- 19) リウマチなどの新薬、英で臨床試験に参加の2人重体. 朝日新聞. 2006 Apr 13.
- 20) 抗体薬は日本で基礎研究が進められたが、国内で臨床開発は行われず、欧米で先行して臨床開発が進んでいる。筆者らの主催した研究会でも、ほとんどの聴講者は製薬企業からの参加であり、4月半ばに会合案内を公表したところ同月中にほぼ定員に達する申込みがあった。当日は発表者を含み84名の参加者を得た。
- 21) The Academy of Medical Sciences. Testing Antibody Therapies: Position Paper. 2006 Apr 5. Academy of Medical Sciencesは800人ほどが参加するイギリスの主導的医学研究者であり、Professor Patrick Vallance FMedSciをChairとする7人のワーキング・グループがTGN1412について5頁ほどの短い声明文をまとめた。抗体薬はリウマチ、がん、胃腸疾患の治療に特に重要であること、その開発の重要性を論じたもの。
- 22) 海外メーリングリスト参加者より、*American Journal of Bioethics*誌に本件の特集が掲載されるといいう情報を得たが、本稿執筆時に入手していない。
- 23) 栗原千絵子。EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験

- 規則・臨床評価．2004；31(2): 351-422．
- 24) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal*. 2001; L 121 (May 1): 42-4.
- 25) Statutory Instrument 2004 No.1031. The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004. Available from: <http://www.opsi.gov.uk/si/si2004/20041031.htm>
- 26) 安全性評価研究会主催「奈川フォーラム2006」のセッション「TGN1412事件：臨床・倫理・社会的試験から」において議論された．
- 27) Drug trial victim's hell 'months'. BBC News. 2006 Jun 27. Available from: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/5121824.stm>
- 28) Drug trial victim's cancer claim. BBC News. 2006 Aug 5. Available from: http://news.bbc.co.uk/2/hi/uk_news/5249506.stm
- 29) Jenkins R. Elephant man drug trial 'victim showing signs of cancer'. Daily News Central. 2006 Aug 6. Available from: <http://health.dailynewscentral.com/content/view/0002371/61/>
- 30) 安原一．医師の意識，被験者の意識．In: GCPにおける被験者の人権保護 厚生省説明会講演内容を中心として 株式会社ミクス;1995 本論においても「健康人を対象とすることが倫理的に問題となる薬物」の分類に、「モノクローナル抗体」も含まれている．
- 31) Janssen-Ortho Inc. Product monograph: PrOrthoclone OKT* 3 4mL Ampule/muromonab-CD3 1mg/mL Sterile Solution Immunosuppressant. Janssen-Ortho Inc Toronto, Ontario M3C 1L9, Date of preparation: Jan. 26, 1987. Date of Revision May 6, 2004. Available from: http://www.janssen-ortho.com/JOI/pdf_files/OKTprodmon_E.pdf
- 32) Oakeshott I, Rogers I. Earlier trials had shown that drug group was highly toxic. *Sunday Times*. 2006 Mar 19.
- 33) Goodyear M. Learning from the TGN1412 trial. *BMJ*. 2006 Mar 25; 332(7543): 677-8.
- 34) 文献16) の p.153 35. 11 Gene Therapy Advisory Committee (GTAC) の意見のまとめ．
- 35) Bhogal N, Comes R. TGN1412: Time to change the paradigm for the testing of new pharmaceuticals. *ATLA*. 2006; 34: 225-39.
- 36) 豊島聰氏によるコメント．第3回治験のあり方研究会「情報交換会：TGN1412事件とは何か?」．2006.5.27 東京都立青鳥養護学校食堂．〔本コメントは本誌201-215の研究会討論記録に記載される．〕
- 37) 笠原忠氏によるコメント．第3回治験のあり方研究会「情報交換会：TGN1412事件とは何か?」；2006 May 27；東京都立青鳥養護学校食堂．〔本コメントは本誌201-215の研究会討論記録に記載される．笠原氏と研究会発表者である山崎恒義氏との共著論文（本誌49-70頁）も参照．〕
- 38) Marshall E. Violent reaction to monoclonal antibody therapy remains a mystery. *Science*. 2006 Mar 24; 311: 1688-9.
- 39) 小林潔．抗体医薬品の安全性評価．第3回治験のあり方研究会「情報交換会：TGN1412事件とは何か?」；2006 May 27；東京都立青鳥養護学校食堂．〔本発表内容は本誌81-87頁に論文化．〕
- 40) 野村護．(無題)．第3回治験のあり方研究会「情報交換会：TGN1412事件とは何か?」；2006 May 27；東京都立青鳥養護学校食堂．〔本発表内容は本誌99-104頁に論文化．〕
- 41) 松本一彦．(無題)．第3回治験のあり方研究会「情報交換会：TGN1412事件とは何か?」；2006 May 27；東京都立青鳥養護学校食堂〔本発表内容は本誌105-114頁に論文化．〕
- 42) Wood AJJ, Darbyshire J. Injury to research volunteers: The clinical-research nightmare. *NEJM*. 2006 May 4; 354: 1869-71.
- 43) Ghosh P. Doubt case over drug trial safety. BBC News. 2006 May 17. において，AstraZeneca社のHarsuk Parmer氏がコメントしている． Available from: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/4989810.stm> ただし，皮下注射によるべきという意見に対し疑問を呈する意見もある．
- 44) 斉尾武郎．あらかじめ予測された悲劇 TGN1412 臨床試験．第3回治験のあり方研究会「情報交換会：TGN1412事件とは何か?」；2006 May 27；東京都立青鳥養護学校食堂．
- 45) 斉尾武郎．TGN1412 臨床試験：first-in-man への問いかけ．安全性評価研究会主催「奈川フォーラム2006」のセッション「TGN1412事件：臨床・倫理・社会的試験から」〔本発表内容は文献44の発表内容

とあわせて本誌 13-22 頁に論文化。]

- 46) Mayor S. Severe adverse reactions prompt call for trial design changes. *BMJ*. 2006 Mar 25; 332:683.
- 47) ディレクターの Sandy Thomas の名前で 9 頁にわたるコメントを 2006 年 7 月 5 日付で Expert Group on Clinical Trials のチェアに宛てて寄せている。
- 48) Parexel misled subjects sickened in London study, ethicists say. *Bloomberg.com*. 2006 Apr 9.
- 49) このニュースが Goodyear も参加する海外メーリングリストで紹介され、筆者が Goodyear 氏にメールを出し日本で研究会を設けるので同意説明文書入手したいと申し入れたところ、Goodyear 氏が web 上に同意説明文書を掲示しメーリングリストに公表したことによって 5 月 27 日研究会の時点で筆者は当時当局から公表されていない同意説明文書入手することができた。
- 50) 例えば、被験者の都合で参加をキャンセルした場合に他の被験者を割り当てることのできるようになるため、投与量ごとのグループの割り当てを記載しない説明文書になっている、といった可能性が考えられる。こうした手順は、第 I 相試験で通常行われている方法が、今回のケースがずさんであったと言えるのか、吟味が必要である。
- 51) Gibb F. Drug company offers £5,000 if victims of trial agree not to sue. *Times online*. 2006 Apr 19. Available from: <http://www.timesonline.co.uk/article/0,,8122-2140946,00.html>
- 52) £10,000 paid to drugs test men. *News Scotsman.com*. 2006 Apr 28. Available from: <http://news.scotsman.com/topics.cfm?tid=1393&id=634562006>
- 53) Dyer O. Firm involved in drug trial fiasco files for bankruptcy. *BMJ*. 2006 Jul 15; 333:114.
- 54) Compensation fear for horror drug trial men. *News Scotsman.com*. 2006 Apr 17. Available from: <http://news.scotsman.com/topics.cfm?tid=1393&id=580322006>
- 55) Steinbrook R. Compensation for injured research subjects. *NEJM*. 2006 May 4; 354:1871-3.
- 56) London's disastrous drug trial has serious side effects for research. *Nature*. 2006 Mar 23; 400:388-9.
- 57) 棚島次郎, 井上悠輔, 深董恵一, 米本昌平. Studies 生命・人間・社会 被験者保護法制のあり方 (1) アメリカ, フランス, 台湾の現状と課題の検討から考える. 科学技術文明研究所. 2002; 6.
- 58) 景山茂, 渡邊裕司, 栗原千絵子, 上田慶二. GCP 研究班における治験審査委員会の国内外調査と今後の課題: 中央治験審査委員会の活用・安全性情報取扱いを中心に. *臨床評価*. 2005; 33(1): 153-76.
- 59) 栗原千絵子(監訳), 斉尾武郎(訳). IRB ハンドブック. 中山書店; 2003. [原本: Amdur RJ, et al. The Institutional Review Board Member Handbook. Jones & Bartlett Pub; (November 1, 2002)]
- 60) Day M. Agency criticized drug trial. *BMJ*. 2006 June 3; 332:1290.
- 61) Mayor S. Inquiry into adverse events in trial blames drug, not study design. *BMJ*. 2006 April 15; 332:870.
- 62) Hattemer-Apostel R. Rethinking procedures in research. *Qual Assur J*. 2006; 10:77-8.
- 63) ABPI (Association of the British Pharmaceutical Industry), BIA (Bioindustry Association). Joint ABPI/BIA Report: Early Stage Clinical Trial Taskforce. 2006 Jul 4.
- 64) 厚生省医薬安全局審査課長通知. 「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について. 2000 年 2 月 22 日. 医薬審第 326 号.
- 65) ESG 中間報告書の専門家意見をまとめた部分のうち p.155 35.14 に Institute of Cancer Research の Dr. J S deBono の意見.

* * *