

# 臨床研究におけるプロトコル違反の有無が争われた事例 —医学的研究におけるプロトコルの重要性和 プロトコル違反になりそうなケースへの対応方法—

メディカルオンライン医療裁判研究会

## 【概要】

患者(男性・当時74歳)が、胸腹部大動脈瘤に対し、日本での薬事承認を得ていない有窓性・枝付きステントグラフト内挿術を受けたが、術後に下肢の血栓症を発症したのち全身状態が悪化して死亡した。

患者の親族らは、手術を担当した医師が臨床研究の計画書(プロトコル)に違反した等と主張し、病院および医師に対して損害賠償請求を行ったが、裁判所は、プロトコル違反が患者との関係で違法とまではいえない等とし、親族らの請求を棄却した。

キーワード:臨床研究, プロトコル, ステントグラフト, 大動脈瘤, 倫理委員会

判決日:東京地方裁判所平成30年5月24日判決

結論:請求棄却

## 【事実経過】<sup>1)</sup>

年月日	経過
前医(H病院)でのAの診療経過	
平成18年	患者Aは、H病院において腹部大動脈瘤および胸部下行大動脈瘤を指摘された。
平成20年	腹部大動脈瘤の拡大が認められたため、Y字型人工血管置換術を受けた。 胸部下行大動脈瘤は経過観察とされていたが、65mmに及ぶ拡大が認められたことから、人工血管置換術が予定された。しかし、Aの希望をふまえ、H病院においては消極的であったステントグラフト治療の可能性に関してI病院に紹介がされた。
I病院における臨床研究の承認	
平成19年 5月	I病院のO医師は、「Xステント(有窓性・枝付き)とB社製Yステントを用いた腹部大動脈総腸骨動脈瘤、傍腎動脈腹部大動脈瘤と胸腹部大動脈に対するステントグラフト手術」との研究課題で、審査区分を「新しい診療手技」とし、倫理委員会申請書を提出した。
6月	I病院を設置する大学の倫理委員会は、同申請を承認した(以下「本件研究」という)。申請書と共に提出された治療実施計画書には、以下の事項等が記載されていた。

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平成19年当時市販されているステントグラフトは腹部大動脈瘤にのみ適応があり、胸腹部大動脈瘤などには適応がないが、欧州および豪州では、胸腹部大動脈瘤などをより安全に治療するためにXステント(有窓性・枝付き)やB社製Yステントを用いたステントグラフト術が開発され、既に薬事承認を得たデバイスが市販されていること。</li> <li>・<u>I病院において胸腹部大動脈瘤等の非侵襲的治療を可能にする有窓性・枝付きステントグラフト挿入術を開始するに当たり、より安全に手術を施行するために、欧州や豪州で薬事承認を既に得ているデバイスを使用して自主研究を行うこと。</u></li> <li>・我が国では上記挿入術に関し各施設が手作りの機器を使っている状況にあるが、欧州・豪州で薬事承認されているステントグラフトを使用する方が、より安全で正確な手術を行い得ると考えられること。</li> <li>・想定される危険性は手作りの機器を使用する場合も同じであり、欧州・豪州の使用実績では手作りの機器に比べはるかによい成績を納めていること。</li> <li>・本研究の安全性は高いと考えられるが、本邦における保険医療としては未承認であることに鑑み、以下の8項目について、同意説明書および口頭による十分な説明の後に文書による同意を得ること。 <ul style="list-style-type: none"> <li>① XステントとB社製Yステントを使用すること</li> <li>② 我が国ではこれらのステントグラフトの市販は認められていないこと</li> <li>③ XステントおよびYステントは、I病院血管外科学教室の研究費で個人輸入すること</li> <li>④ XステントとYステントを用いた手術により、永続的または一時的な瘤の血栓性閉塞が得られるが、副作用として術中の正常血管の損傷や出血などの合併症を起こす可能性があること、また追加治療が必要となる場合があること</li> <li>⑤ 個人情報保護に係る事項</li> <li>⑥ 本研究に参加しない場合は他の治療法から最良の方法を選択すること</li> <li>⑦ 被験者の同意の自由に係る事項</li> <li>⑧ 被験者の同意の撤回の自由に係る事項</li> </ul> </li> </ul> <p>また、予定された説明同意書には、上記①～⑧に対応する事項に加え、本件研究による有害事象に対する補償はなく、健康保険による適切な治療を受けることができることを加えた9項目が具体的に記載されていた。</p>
ステントグラフト内挿術実施の決定	
平成23年 2月21日	Aは、I病院心臓血管外科を受診して血管造影CTを受けた。
3月2日	<p>O医師の診察を受けた。</p> <p>O医師は、造影CT検査の結果などにに基づき、有窓性・枝付きステントグラフト内挿術を実施することは可能であると判断し、説明同意書に手書きで加筆しながら説明を行い、Aは、説明同意書に署名して、I病院において同手術を受けることに同意した。</p> <p><u>Aへの説明に用いられた説明同意書は、倫理審査での承認を受けた説明書同意書とは異なるものであった。</u>そのため、被験者の個人情報保護に関する事項や有害事象への補償の有無等についての記載はなかった。</p> <p>また、Aへの説明に用いられた説明同意書中に設けられた「臨床研究」との欄には、治療が臨床研究に該当しないことを示す「無」との記載がされていた。</p>
A向けのステントグラフトの製作	
	<p>O医師らは、C社に対し、Aの大動脈に留置するステントグラフトとして、腹腔動脈、上腸間膜動脈および右腎動脈に対応する3つの開口部(窓)と、ステントグラフト末端に左腎動脈に対応する扇形開口部を有する有窓性ステントグラフトを発注しようとした。</p> <p>これに対し、C社は、左腎動脈に対応する扇形開口部の設置は可能だが、リスクがあるのみで、ほとんど利点はなく、左腎動脈を塞ぐことがないよう確実にするためには結局ステントの必</p>

	<p>要があり、左腎動脈用に4つ目の窓を設ける以外の選択肢はないと考えられる旨を回答した。 O医師らは、4つの腹部内臓分枝の各開口部の位置および角度に合致するように4つの窓を設けた有窓性ステントグラフトを発注した。</p> <p><u>C社が豪州などで薬事承認を得て製造販売しているXステントは、中枢側に留置される部分、遠位側に留置され遠位側が二股状になっている部分および総腸骨動脈肢部分から構成され、このうち中枢側に留置される部分には、最大3つの窓および中枢側末端に扇形開口部(切れ込み)を設けることが想定され、全長76mmから137mmの範囲で規格品が存在した。しかし、Aのために発注された有窓性ステントグラフトは、4つの窓を持ち、全長162mmにわたる規格外の完全カスタムメイドであった。</u></p> <p>A向けの有窓性ステントグラフト(以下「本件デバイス」という)は、平成23年10月までに完成し、I病院に納品された。</p>
ステントグラフト内挿術の実施	
平成23年 10月6日	<p>Aに対し、有窓性・枝付きステントグラフト内挿術(以下「本件手術」という)が実施された。本件手術開始後、腹腔動脈は十分な側副血行が得られていると判断され、コイル塞栓がなされた。</p> <p>その後、本件デバイスを挿入して半展開した際に、本件デバイスの位置および角度が本来設置すべき部位からずれたが、修正はできなかった。</p> <p>結果として、本件デバイスの右腎動脈用の窓から上腸管膜動脈へのステントを展開し、右腎動脈への血行再建は断念した。</p> <p>左腎動脈へは本件デバイスと動脈壁との間にステントを挟み込むことで逆流的に血流を確保し、瘤内へのエンドリークもないことが確認された後、本件手術が終了した。</p>
術後の経過	
平成23年 10月7日	Aに右下肢の冷感や左右差が認められるなどした。
10月8日	右大腿深動脈の血栓除去術および右下腿減張切開術が実施された。
10月9日～	意識レベルの低下が生じ、次第に右下肢の壊死の所見がみられるようになった。 O医師らは、Aの親族であるDらに対し、右下肢切断の必要性について説明したが、最終的にDらの同意が得られたのは10月18日であった。
10月18日	Aに対する右下肢切断が実施。
10月19日	Aは死亡した。

### 【争点】

1. X ステントの規格から外れる完全カスタムメイド品を用いた手術が、倫理委員会の承認の範囲を超えるもので、臨床研究のプロトコルに反するといえるか。
2. 倫理委員会が承認した同意説明書と異なる同意説明書を用いたことが、A との関係で違法となるか。

※なお、本裁判例においては、有窓性・枝付きステントグラフト内挿術の適応違反、手技上の過失、術後管理の過失および説明義務違反についてもそれぞれ争点となったが、本稿においては上記の点に絞って論じる（結論としてはいずれも否定された）。

## 【裁判所の判断】<sup>1)</sup>

### 1. 完全カスタムメイドのステントを用いた手術の実施について

本件研究の課題および計画書の記載からは、本件研究が、我が国では各施設の手作りのステントグラフトが用いられている状況下において、豪州などで薬事承認を得ているステントグラフトを使用することによって一定の安全性を担保することを企図していたと推認される。

X ステントであっても、窓の位置や角度については各患者によって異なるため、実際に使用する際には結局はすべて患者に合わせて作製したカスタムメイドのステントグラフトとなるが、そうであるとすれば、X ステントを用いる場合に伴う実質的なリスクと、全長やグラフト径について X ステントの規格からは外れるものの X ステントを作製している C 社が作製した有窓性ステントグラフトを用いる場合に伴う実質的なリスクとを比較しても、後者の場合に、施術の医学的合理性が否定されるほどの実質的な相違があるとまではいい難い。各施設が手作りのステントグラフトを用いていた状況において、海外で薬事承認を得ている機器を用いることにより一定の安全性を確保するという臨床研究の趣旨もふまれば、薬事承認を得ている規格からは外れるものの実質的なリスクについて相違があるとはいいい難く、倫理委員会の承認がこれらの機器の使用を許容する趣旨と解してよい。

したがって、O 医師が、本件デバイスを用いたことをもって、臨床研究に関するプロトコルからの実質的な逸脱があったと断ずることはできず、本件手術の実

施がプロトコルに違反する違法なものということはない。

### 2. 倫理委員会が承認したものと異なる同意説明書を用いたことについて

O 医師は、A に対して本件手術に関する説明をした際、倫理委員会が承認した説明同意書を用いず、別の説明同意書を用いたことが認められ、この点については、プロトコルに即したものであるとはいえない。

もともと、説明方法や同意を得るに当たって一定の書式を用いて行うことの趣旨は、口頭のみでの説明では、各医師や各患者によって、説明内容や説明の仕方に違いが生じ、それによって患者の理解の程度などにも違いが生じざるを得ないところ、特に臨床研究として実施される治療においては、そもそも臨床研究として行われることや標準的治療との違いなど説明すべき事柄の性質上、説明すべき事項が記載された書面を患者に対して一律に配布し、口頭にて補足の説明をした上で、これに同意を得ることによって、説明および同意の形成過程を明確にするという点にある。そうであれば、プロトコルに定められた同意説明書に基づかなかったこと自体をもって、患者との関係において違法性が認められるとはいいい難く、この点については、結局、説明義務違反の有無が問題となるにとどまる。したがって、この点のプロトコル違反をもって違法であるとはいえない。

### 3. 補足

裁判所はプロトコル違反について以上のとおり判断したうえで、説明義務違反に関する判断のなかで、次のように述べている。

臨床研究に関する一般的規律の内容に照らすと、上記のような手続的瑕疵があること（執筆者注：倫理委員会の承認を受けた説明同意書が使用されていないこと、使用された説明同意書中の「臨床研究」の欄に「無」と記載されていたこと、および、被験者の個

個人情報保護に関する事項や有害事象への補償の有無等について具体的な説明がなされていないこと等を指すものと考えられる)が望ましいことではないことはいうまでもない。臨床研究に関する倫理指針等が求めるインフォームド・コンセントは、臨床研究として行われる診療行為について、臨床研究としての側面での患者の自己決定権の前提となるのみならず、患者と医療従事者との間の信頼関係の一つの重要な基盤ともなるものである。O 医師らには、O 医師らの技量を信じて受診した A に対し、臨床研究という側面についても十分な説明を尽くすことが求められていたというべきであって、その点が必ずしも十分に果たされなかったことについては、改めて認識の共有と改善が望まれるところである。

## 【コメント】

### 1. はじめに

本裁判例は、研究計画書の記載と一部異なるデバイスを使用した治療が実施され、また、患者への事前説明において、倫理委員会による審査の際に提出された説明同意書と異なる説明同意書が用いられたという点について、違法性が争われた事案である。

結論として、いずれの点についても違法性が否定されたが、医療従事者が医学的研究を計画および実施するにあたって注意すべき点を示す事例と考えられるため、本稿において紹介する。

### 2. プロトコル違反と法的責任

本裁判例の検討に先立って、研究計画書等のいわゆるプロトコルに違反した場合に、研究対象者である患者との関係で、いかなる法的責任が発生しうるかを確認する。

前提として、プロトコル違反が存在しても、そのことが患者との関係でただちに違法となるものではない。プロトコルに記載される事項は様々であるため、患者の安全とは直接関係しない内容も含まれる。例えば、

研究実施期間や統計解析手法の定めにも違反しても、患者に対する治療行為やその安全性とは直接関係せず、通常はそれらの違反が患者との関係で違法とは評価されない。

他方で、研究対象者の選択基準や治療の内容についての定めには、患者の安全に関わる事項も含まれており、そうした事項に違反すれば、患者との関係でも違法とされる可能性が高い。以前本評釈で扱った[「治験実施計画書に違反する知見の実施が民事法上の違法性を有すると判断された一例」\(東京地裁平成 26 年 2 月 20 日判決\)](#)の事例でも、治験のプロトコルに定められた被験者の除外基準に違反した手術について、患者との関係において民事法上の違法性を有すると判断されている。

プロトコル違反が患者との関係で違法とされた場合、プロトコル違反との因果関係が認められる範囲に応じて損害賠償責任が認められる可能性がある。例えば、プロトコル違反がなければ治療自体が実施されなかったという場合には、治療による悪しき結果について賠償の責任が生じる。

### 3. 本裁判例の判断と採るべき対応

本裁判例では、①プロトコル上、欧州や豪州で薬事承認を得ている X スtentを使用することが定められていたにもかかわらず、窓の個数および全長について薬事承認の範囲外である完全カスタムメイド品のステントグラフトを使用したこと、②プロトコル上、倫理委員会の承認を得た説明同意書を使用することが定められていたにもかかわらず、それとは異なる説明同意書を使用したこと、の 2 点が問題となったため、以下各点について詳述する。

#### (1) 薬事承認外のステントグラフトの使用について

裁判所は、倫理委員会の承認が、完全カスタムメイドの本件デバイスを使用することも許容する趣旨と解してよいと判断しており、プロトコル違反の存在を否定したものと理解できる。その理由として、薬事承認

がなされている X スtentと完全カスタムメイドの本件デバイスとの間で、実質的なリスクに相違があるとはいえないことが挙げられている。

しかし、X スtentと本件デバイスとの間で実質的なリスクに相違があるとはいえないことと、倫理委員会が薬事承認外の完全カスタムメイドのステントの使用まで許容する趣旨であったということは、必ずしも直接結びつくものではない。倫理委員会は、治療実施計画書上に「薬事承認を得たデバイスを用いる」と記載されている以上、その前提で審査を行うのが通常と思われ、薬事承認の範囲外のデバイスの使用は想定しないであろう。

本来は、薬事承認外のデバイスを用いた研究を実施する可能性について研究計画書上で明らかにしておくなど、想定される可能性を計画書に盛り込んでおくべきであった。この場合、抽象的な記載であると十分な審査ができないため、いかなる点で薬事承認を受けたデバイスと異なるのかなど、可能な限り具体的な記載をすることが求められる。特に、本裁判例のようなステント治療の場合には、治療当日の患者の状態に応じて、事前の計画と異なるステントを用いるようなことも想定されるため、そうした実情も加味した緻密な計画が必要となる。

また、研究計画の承認後に、研究計画段階に想定した範囲を超えて、計画書の記載とは異なる治療を行う必要が生じる場面も考えられる。そのような場合には、安易に担当者の裁量によるのではなく、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」において「研究計画書の内容と異なる研究を実施しようとするときは、あらかじめ研究計画書を変更しなければならない<sup>2)</sup>と記載されているとおり、研究計画書の変更の手続きを採るべきである。

## (2) 倫理審査時とは異なる説明同意書の使用について

裁判所は、プロトコル違反があることは認めたが、それ自体が患者との関係で違法ということはできず、

結局は説明義務違反の有無が問題となるにとどまるとしたうえで、O 医師に説明義務違反は認められないと結論づけた。

確かに、患者にとっては説明の内容が最も重要であり、説明の方法やその内容をどのように記録するかは、患者の自己決定や安全と直接関連はしない。本裁判例では、倫理審査を経たものとは異なる説明同意書が用いられたとはいえ、書面および口頭で必要な情報提供はなされていたようであり、当該説明同意書が用いられたことのみをもって違法とは判断しなかった裁判所の結論は妥当であろう。

しかし、原則として倫理審査を経た説明同意書を用いるべきであることはいうまでもない。本裁判例で別の説明同意書が用いられた背景事情は明らかではないが、内容に大きな変更を加える場合、特に、治療のリスクに関する説明等の患者の安全に関わる内容変更や、全く別の説明同意書を作成して使用するといった場合には、研究計画書の変更の手続きを採ることを勧めたい。

## 4. おわりに

医学的研究の実施にあたっては、研究の持つリスクもふまえ、適正手続の遵守が求められる。医療従事者が自己の裁量の範囲内と考えて行ったことが、後に手続違反と判断される可能性もあるため、研究の計画時にはどのような研究を行うのかを十分に検討し、研究の実施時には、実施予定の行為が、研究として承認された内容に即したものであるかについて慎重な判断を心がけていただきたい。

また、裁判所は、結論としてI 病院側の責任を否定したが、同時に、事前の計画と異なる同意書が用いられたこと等について苦言を呈している。裁判所の指摘するように、治療行為に関する説明は、患者と医療従事者との間の信頼関係の基盤となる。医学的研究として治療を行う場合には、医学的研究であることや、治療の内容およびリスクについて、患者が十分に納得したうえで治療を受けられるよう、「人を対象とする

生命科学・医学系研究に関する倫理指針」における  
インフォームド・コンセント時の説明事項の記載(同指  
針, 第4章・第8-5)<sup>2)</sup>等を参照し, 通常の診療以上に  
丁寧な説明に努めるべきである。

### 【参考文献】

- 1) ウエストロー
- 2) [「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」\[令和3年3月23日\(令和4年3月10日一部改正\)文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省\]](#)

### 【メディカルオンラインの関連文献】

- ・ [研究計画書の質に関連する要因の探索\\*\\*\\*](#)
- ・ [臨床研究の倫理と規制 - あなたの研究大丈夫?   
\\_\\*\\*\\*](#)
- ・ [v. 下行大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術   
\\*\\*\\*](#)
- ・ [医学研究に適用される法令・指針 - 最近の動き   
\\_\\*\\*](#)
- ・ [大動脈疾患に対するステントグラフト治療\\*\\*\\*](#)
- ・ [第10回 いまさら聞けない? 研究計画書の書き方   
の初歩\\*\\*](#)

「\*」は判例に対する各文献の関連度を示す。