

## 臨床研究倫理指針再考

subjects (被験者) から participants (研究協力者) への困難な途

首都医校 浜田 正

### はじめに

厚生労働省は臨床研究の倫理指針を2003年に作成し、2008年に改定を行った。改定は、①医学研究者への倫理講習会受講義務付け(研究機関の長;倫理講習会実施義務)②被験者・研究協力者の有害事象への補償義務(研究機関の長;保険加入措置)③介入研究の場合、データベースへの登録義務④個人情報保護;匿名化・連結可能匿名化・連結不可能匿名化⑤有害事象の報告義務、等である。本発表では、改定の論議が行われた厚生科学審議会科学技術部会、臨床研究の倫理指針に関する専門委員会(2007年8月17日~2008年7月10日、計9回開催、委員長、金澤一郎日本学術会議会長)[a臨床研究倫理指針の対象範囲と研究の類型 b研究の倫理 c有害事象の補償・賠償、補償の保険 d欧米における規制と倫理審査委員会 e国内;倫理指針の運用状況調査 f臨床試験登録と研究倫理 g改正案]の議論(議事録等、<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/08/text/s0817-3>, etc)を、特に倫理審査委員会に関して考察しながら、臨床研究の倫理指針のもつ意義(改定の意義)と問題点を明らかにしていきたい。その際、重要となるのが、臨床研究の対象である人間存在の臨床研究における「地位=在り方」である。被験者 subjects という在り方から研究協力者 participants という人間的な在り方への移行は困難な途となっているのではないかと。

Subject, a person or thing being used to study something, especially in an experiment.

Participant, a person who is taking part in an activity or event.

治験(厚生労働省に市販の承認を求めて、新薬の候補物質を人間に投与し、その安全性と有効性を示すデータを提出するための医学実験)では明確にルールが定められている(薬事法・新GCP、1997年)が、これまで研究者や研究機関の自主的な規制に任せられていた臨床研究にも通達という形であるがルールが定められた(2003年、改定2008年)。世界的な基準であるヘルシンキ宣言(世界医師会、1964年、1975年、……、2008年)、ベルモンド・レポート(アメリカ合衆国、研究における被験者保護のための倫理原則とガイドライン、生物医学・行動圏球における被験者保護のための国家委員会、1979年)、CIOMS指針(国際医科学団体協議会・世界保健機関、人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針、2002年)などにも依拠した倫理的コードが基本となった。改訂された臨床研究倫理指針が厳密に遵守されるならば、被験者・研究協力者の人権(意思、生命、健康等)が尊重されることになるだろう。倫理審査委員会が十分機能発揮することと同時に平行的に、施設の責任者が研究者側に倫理講習を受けさせ、臨床研究が倫理的に遂行されるべきことを留意させ、もし被験者に健康被害が生じた場合、これを賠償し、また研究の概要を社会に公表する(データベース化)ことで、第三者のチェックを受けやすくなるだろう。これは評価すべき点である。しかしながら、治験の場合は法律による規制であって、罰則が存在するが、臨床研究の場合は厚生労働省の通達にすぎず、強制力が乏しい。ここに課題の一つが挙げられよう。また、治験と臨床研究を区別しているのは、先進国では日本だけである。新薬の開発であれ、新しい治療法の開発であれ、人間を対象としたすべての医学実験・医学研究においては、同一のルールの設定がふさわしい。

被験者を保護するための手続きとしてマズインフォームド・コンセント(informed consent)が挙げられる。第二次世界大戦中やまた戦後数十年間続いた医学実験では、被験者に対して十分な説明をして、被験者の自発的意志によって参加協力がなされたわけではなかった。被験者は、医学実験の十分な説明(実験の意義、概要、リスク等)を受けて、自由な状態で、自発的意志によって参加・不参加を決定できる立場にいないなければならない。これが最低限の条件である(意思表示のできない患者に関しては別の機会に論じる)。しかし、被験者は通常、医学・科学の非専門家であるので、説明を十分に理解する能力があるとは言いがたい。そこで、事前に研究計画(プロトコル)を倫理審査委員会(research ethics committee, or IRB)で審査してから、被験者の募集を始める方法が考案された。つまり、被験者保護の第二段階は倫理審査委員会による事前審査である。医学・科学の専門家、法律家、倫理学者、心理学者、宗教家、市民団表などが、専門家および第三者の立場で、プロトコルを事前に審査し、実験開始後もモニターする体制が必要であり、ヘルシンキ宣言でも1975年の東京修正で明記された。但し、ルールが定まっても、それを守るかどうかは、別の問題である。人権感覚の乏しい日本では、どのような実態であるのか。今回の臨床研究倫理指針の改

定のための議論の中で、読売新聞社の記者が日本全国の倫理審査委員会の調査結果を公表し、報告した。これは倫理審査委員会の実態を国民に詳らかにし、大きな意味合いがあるだろう。

## I. 倫理審査委員会の現状—under construction ?

倫理審査委員会のアンケート調査結果報告（読売新聞 2007、3、1、詳細、原昌平、増田弘治、日本の特定病院における倫理審査委員会の現状、「臨床評価」vol.35,no.2 2007）：

臨床研究のプロトコルを事前に（科学的妥当性と倫理的妥当性を）審査する倫理審査委員会が、実際にどのような委員で構成され、またそこで、どのような審査や事後チェックが行われているか、外部の者には、具体的にほとんど明らかになっていない。

調査対象：全国の特定機能病院とその母体の大学医学部

：治験以外の医学研究・医療行為を中心に、倫理審査の現状と課題について

2007年2月末時点、

回答：205委員会、182項目のうち、78施設176委員会、回収率86%

設問項目：①委員会の構成・運営が省庁の示した研究倫理指針や国際的な研究倫理指針の規定に適合しているか②どのようなテーマを審査対象としているか③現場から見た倫理審査の課題

※高い回収率の背景；倫理審査委員会は、制度的な根拠が脆弱ななかで実務量が膨張し、多くの悩みをかかえている。施設内で存在は知られていても、本質や存在価値はあまり理解されていない……。そうした状況下にあつて、「この際、伝えたい」「改善のきっかけにしたい」という思いで、回答率の高さに反映されたのだろう。

調査結果：1) 委員構成—女性委員16%、法律家ゼロの委員会24% (43施設)、哲学・倫理学・社会学・宗教の委員ゼロ43% (76施設)、「外部の市民」ゼロ59% (103施設)

外部委員514名、24%、外部委員ゼロ17施設、1人だけ6施設、

女性委員338人、総数の16%、ゼロ8%、一人だけ34%、

機関の長が倫理委員会の責任者23% (41施設)

2) 審査の実情—年間平均約57件、承認率93%

新規審査案件、平均年約57件、最大350件

会議1回あたりの新規審査案件、平均8.4件、最大112件、

1件の審査時間、15分以内21%、15~30分41%、

審議件数の増大傾向は、医学・科学誌で研究論文を発表する際、倫理審査を経たことを文中で明示することを求められるようになってきたから。

・ 承認率93%

・ 審査の対象—個別医療の対応に各施設でばらつきがある。

「基礎研究」「疫学研究」「臨床研究」⇒「研究」に関してはおおむね7割前後の施設が「すべての研究」の申請を求めている、残りの施設も「内容によって申請が必要」となっている。

これに比べ、個別の患者の治療を目的にした医療行為の扱いは、様相が異なり、施設によって扱いの差が大きい。国内未承認薬の使用、既承認薬の適応外使用については、8割前後の施設が「全例」または「新しい方法の場合」に申請を義務付けているが、1~2割の施設は「申請があれば審査する」という「申請主義」になっている。

3) 承認後のフォロー—有害事象報告は6割、

4) 情報公開—「傍聴可」は2委員会のみ、

5) 事務局体制：深刻な専門スタッフ不足

事務局スタッフ ゼロ3%、1人36%、2人28%、但し専任スタッフ18% (31施設)

6) 機能発揮：歯止めをかけた事例もある。

被験者への情報提供の不備、エビデンス・動物実験の不足、副作用の懸念等のために承認しなかった事例もある。

7) 指針に照らすと：9割が違反の項目あり。

委員構成：一般の委員のいない不備（臨床研究、疫学研究、ES細胞、ゲノムの各指針で約半数の施設が違反していた）生命倫理・人文系委員の不足

審査方法：ヘルシンキ宣言、CIOMS指針という国際的指針から要請されている「審査委員の利益相反のチ

エック」の手だてが講じられていない違反が約8割だった。  
承認後のフォロー：有害事象の報告制度の違反が3～4割程度。

結果を踏まえた考察（原昌平、増田弘治）；

- ・整合性のない指針の乱立：例、女性委員、外部委員、市民参加、
- ・施設任せでは限界；認識不足の根本問題は、国の指針が行政指針にすぎず、規範としての力が弱いことにあり、法的裏づけをもったルールにすれば、大きな変化があるだろう。
- ・政府による倫理委員、事務局スタッフの教育・研修、事務局体制の確保（専任スタッフ）、
  - ・中央審査委員会の設置：各倫理審査委員会は中央審査委員会に届出義務を有す
  - ・実験的医療に網をかける必要性；実験性や倫理面の問題をはらむ医療行為に対して、倫理審査の網の目がきちんとかかっていないこと……。

未承認薬の使用、従来と異なる手術方法、臓器移植をはじめ、未確立の医療行為は様々なリスクをはらんでいる。しかし、担当する医師が「臨床研究」や「実験的医療」という位置づけをしなければ、申請さえ行われない場合は多い。

臨床研究倫理指針は、適用範囲において「診断及び治療のみを目的とした医療行為」は対象としない、としてあるので、研究の目的はなく、あくまで患者の診断と治療のためだと考えるだけで、倫理審査の対象から外れかねない。人体に侵襲を加える実験的な医療行為は実質的にほとんど規制がない場合が多い。実験的医療が倫理審査なしに行われることによって、社会的な問題となるケースや医療被害が頻発している。例えば、病気腎移植、着床前診断、代理出産、などの生殖補助医療、経験のない部位の腹腔鏡手術による事故、医薬品の適応外使用による被害が生じている。

研究計画をデザインして被験者を募集するのではなく、まず患者がいて、その診断や治療のために新たな方法を試みようとするのである。境界線を明確にする必要があるのは、「実験的医療」と「一般的医療」である。

☆欧米の臨床研究審査制度比較（国立がんセンター研究所がん統計解析室長、山本精一郎、国立循環器病センター臨床試験開発部室長、山本晴子）

アメリカ合衆国：被験者保護システム

OHRP（Office for Human Research Protection）という規制当局がある IRB の管理

45CFR（Code for Federation Regulation）：公的研究費でサポートされた研究の規制

21CFR：治験を含め新薬の臨床試験の規制

OHRP の被験者保護の3原則①Assurance 信頼できる IRB という保証 ②Education

（or Assistance）教育を提供することで IRB をサポート③Compliance(or Consequence)監査の実施

EC 指令 2001（1996年のICHを受けて）

事前の二重審査：医薬品の介入試験（倫理審査委員会と規制当局による二重の審査）

EC 指令導入ープラス面：臨床試験のデータベース化、研究の質の向上、GCP 遵守、

マイナス面：EU の使用言語の多様化、手続きが複雑で事務作業が困難、小規模臨床施設で研究実施困難

欧米では日本と異なって国家、公的機関が倫理審査委員会を教育し、監視している。あるいはプロトコールの事前審査も実施している。日本でもこれを見習って、公的機関による事前審査、あるいは施設の倫理審査委員の教育等を実施すべきではないか。また、日本のように治験と臨床研究の区別はなく、医学実験はそうじて臨床研究として倫理審査の対象になっている。研究と治療という区分に変えた方が良い。

## II. 被験者保護か患者の希望の優先かー新たなる問い

臨床研究（これ以降は広義の臨床研究である。すなわち治験+臨床研究の意味で「臨床研究」と表現する）は被験者保護の流れが強まっているが、それでも臨床研究のありかたに被験者が介入することはできない。あくまでも科学研究者がプランを考え、プロトコールを作成して、その上で、プロトコールに適した被験者（健康な被験者と患者＝被験者）を選定する。新薬の開発、新しい治療法の開発であるので、それは（将来の）患者のためであるが、研究の対象になる被験者はリスクを負う「対象」である。ここでは、患者が臨床研究のプロセスそのものに介入し、そのあり方を変容させた実例を紹介したい。被験者保護、とりわけ、重大なリスクからの保護という観点からすれば、それは「後退」と言わざるを得ないが、患者が新薬の候補物質をより早く入手し、服用できる可能性がでてきているのも確かである。

未承認薬（正確には、新薬の候補物質）を患者の治療に役立てることは、リスクが多い。新薬の候補物質は、まず健康な被験者に投与され、安全性を確認して、その後、当該疾患の患者に投与され、有効性を見極め、さらに既存の薬（あるいはプラセボ）と比較対照して、より良い有効性がある場合ないし副作用がより少ない場合などに、承認されて、市販される。こうして安全性と有効性が確立されてから、新薬の候補物質は「新薬」となり「治療薬」となる。そのプロセスのどの段階を欠いても、リスクは高まり、有効性に疑いが生じる。いかに患者からの要求とはいえ、いずれかの段階を跨ぎ越してしまうことは安全性と有効性の観点からは問題となるだろう。しかしながら、有効な治療薬がなく、絶望的な状況ならば、患者の自発的意志によってこの跳躍が許されるかもしれない。以下、アメリカ合衆国における「未承認薬のコンパシオネート使用」の歴史を概観する。

**「未承認薬のコンパシオネート使用」**（「薬理と治療」 vol.38,no2.2010,寺田章雄、津谷喜一郎）  
compassionate (思いやりのある、同情心の深い)use

アメリカ合衆国

I、1938－1962 「研究用」表示のもとで医師が支障なく、治療目的に使用

II、1962－1980 文書規定がない中で、FDA（Food and Drug Administration、食品医薬品局）は IND（investigational new drug）申請受諾の形で治療使用を適宜承認（電話で承認を求めてくると柔軟に対応、非公式な過程）

III、1987－ CUの法制化 エイズの流行、患者・患者支援団体による「制度」改善要求； 変化：  
①新薬開発と臨床試験への患者・患者コミュニティーの関与の広がり②開発の期間、承認審査の期間の短縮  
③有望な未承認薬のアクセスの促進

～エイズ治療薬 zidovudine（AZT）、NIC とデューク大学で有望な第1相試験結果が得られて、1986,2 第2相プラセボ対照ランダム化比較試験開始、1986,9 プラセボ群 137 例中 19 例死亡、AZT145 例中 1 例死亡、劇的な中間解析結果・試験中断、12 月承認申請。1987,3\_FDA（食品医薬品局）、第III相試験を省略し、AZTの承認。

1988年、エイズ・パーキンソン病・進行の早いがんなど命を脅かす重篤な消耗性疾患に対する医薬品については、第II相で生存期間の改善、ないし不可逆的な病状進行に対してそれを抑制することが示されれば、第III相データがなくても製造販売承認をすると表明した。

「平行トラック・プロトコル」（parallel track protocol）は、1989、12に拡大アクセスのあらたな方法として加えられ、1990に「proposed rule」が官報に掲載された。エイズの標準治療を受けられない患者が、未承認の有望なエイズ薬を得やすくした。Stavudine(d41)がFDAの「平行トラック」政策のもとでの最初のエイズ薬として供給され、その後も第I相を終了して第II相に入ったばかりという早い開発段階の未承認薬が、通常の臨床試験と平行して多くの患者に供給された。：「平行トラック」については、アクセスを過度に優先して、医薬品規制の基盤となっている安全性・有効性確保のフィロソフィが突き崩されると科学のコミュニティで議論を呼び、なお進行している。「final rule」とはなっていない。

ロナルド・バイヤー（Ronald Bayer）：『生命倫理百科事典（encyclopedia of bioethics）』（2003,邦訳2007）のなかで、カール・レヴィン（Carl Levine）の言葉を引用している。「エイズ治療において有効性の確かめられた選択肢が乏しいことと、臨床試験そのものに利益があるという信念とが相まって、人々は研究の被験者になる権利を有しているという主張が出てきた。これは、人々は実験の被験者にならない権利を有していることを謳ったニュールンベルク綱領から始まる被験者保護の伝統と全く正反対のことだ。」そして、研究方法に根本的な改革を求める人々は、臨床試験の被験者であるなしにかかわらず、新規に開発された「治療的な」薬剤を多くの人が試すことができるように門戸を開くことを求めた。つまり、弱い立場の人々を研究から保護することを倫理的にパターンリズム的に保証するというやり方を改め、HIV感染症の新しい治療法がはらむ潜在的な危険性と利益を自分自身で比較考量することができるような人々の、臨床試験に参加するかどうかの自律的選択を尊重する精神に満ちた倫理的仕組みを作るべきだと主張した。こうした修正主義者たちは研究者と被験者との間の関係について基本的なところから考え直すように求めた。高みにいる研究者が作成した実施計画書に被験者を従わせるのではなく、科学的な権威の代わりに話し合いを基調にしたもっと平等主義的、民主主義的な研究モデルを提案した（More egalitarian and democratic model in which negotiation would replace a scientific authority.）。

すなわち、今や研究の「被験者」（subjects）は「参加者」（participants）と見なされるようになった。さらに、安全性と有効性が証明されていない薬剤をやたらと適用範囲を広げて使うことがないように保護するという、慎重にコントロールされた臨床研究が担ってきた役割に人々が疑うことなく寄せてきた信頼の念

は今やもはや失せてしまった。

これに対して、ジョージ・アナスは「絶望の淵にあって死に物狂いになった人々は、今や不名誉な（パターナリズム的な）規範がなければ、容易に騙されかねないのではないかと恐れる」と反論している。この議論は今日なお継続されている。

### 結語に代えて

医学実験、広義の臨床研究では過去に非人道的あるいは非倫理的な実験がなされ、それを防ぐためにも、戦後、被験者保護のルールが徹底されていった。これは評価すべきことである。インフォームド・コンセントと倫理審査委員会である。但し、これはあくまでも医学実験、臨床研究が純粹に医療のため、患者のためという前提に立っている。しかしながら、現実には、医学実験・臨床研究は、政治的・経済的・医療的複合体の構造の中で方向づけられていることを考えれば、上記の患者グループの臨床研究への介入という事柄も踏まえて、研究の倫理を再考しなければならないだろう。

\*本稿は、2011年2月開催の日本医学哲学・倫理学会関東支部月例会における発表及び討論をもとに執筆したものである。