

臨床研究における生命倫理



岐阜大学大学院医学研究科
医学系倫理・社会医学分野教授

塚田 敬義

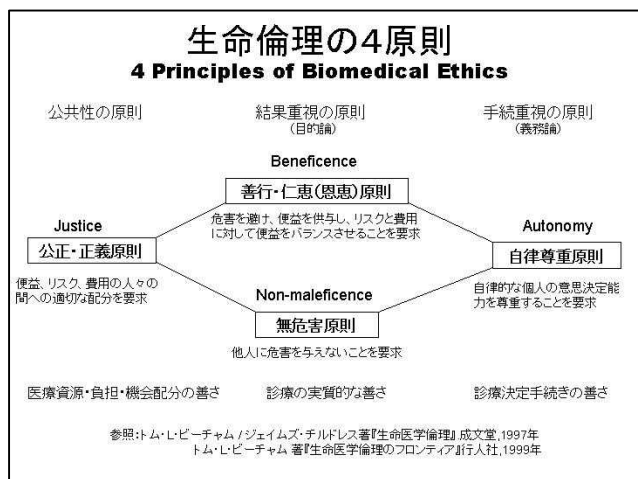
2 年前、岐阜大学大学院の再生医科学コースの中に biomedical ethics (生命医学倫理) の講座が新設されました。このように生命倫理の専門教育の教室を開設している大学は、群馬大学、東京大学、岐阜大学、京都大学、大阪大学、岡山大学、産業医科大学などしかありません。医事法学や医療倫理など生命倫理の専門家に対するのニーズは高まっているのですが、後継者の育成がなかなかできないというのが現状で、日本にどれだけ bioethics が根付き、次の世代に引き継いでいくことができるかが今後の課題です。

皆さんよくご承知のように、医療倫理はインフォームド・コンセントの原型となるニュールンベルグ綱領を起源とします。これは第二次世界大戦でナチスが行った人体実験に対するニュールンベルグ軍事裁判における判決を基に作られ、その後のヘルシンキ宣言へと繋がりました。実はニュールンベルグ裁判を行った当のアメリカでも人体実験(被験者に対して梅毒など様々な感染症を起す試験や都市における集団感染をみる試験など)がこっそり実施されていたことが発覚しました。その反省からアメリカでは医学研究における倫理的規制に関する議論が連邦議会に持ち込まれ、ついには国家研究法が成立しました。この法のもとに設置された委員会における検討から、ベルモント・レポート(被験者保護のための倫理原則およびガイドライン)が発表されました。このように 60 年代後半から 70 年代に、アメリカでは臨床研究に対する法的規制が整備されました。この後のいずれの制度にも基本的にはヘルシンキ宣言やベルモント・レポートが間接的に織り込まれています。コモンルール 45CFR46 においても全てはインフォームド・コンセントに集約され、科学的妥当性と被験者保護の視点が必要であると謳われています。今年初めに丸善からアメリカ NIH の臨床研究の教科書(和訳)が出版されました。これを読むとアメリカの状況やスタンスが良くわかりますので、参考にされるとよいと思います。

- 研究倫理綱領とガイドライン**
- ・ニュールンベルグコード(1947年)
 - ・ヘルシンキ宣言(1964年から6回改訂)
 - ・ベルモント・レポート(1979年)
 - ・コモンルール 45CFR46
 - ・CIOMS による被験者を含む生物医学的研究のための倫理ガイドライン(1993年)
 - ・日米 EU 医薬品規制調和国際会議による GCP(ICH-GCP)

生命倫理とは、科学的妥当性と被験者保護の視点から医学研究における基本原則、哲学的規範を考えるとということになりますが、実際の社会で起きている問題や研究を施設の中でどのように進めていったらよいかという応用問題を解くための学問です。

倫理的問題を考えるために、ビーチャムはその教科書「生命医学倫理」で無危害、善行・仁恵、自律尊重、公正・正義の 4 つの原則を挙げています。無危害原則では、できれば被験者に無害であればいいのですが、臨床研究はもともと何かしらのリスクを伴って進行しなければならないことが多いので、そのり

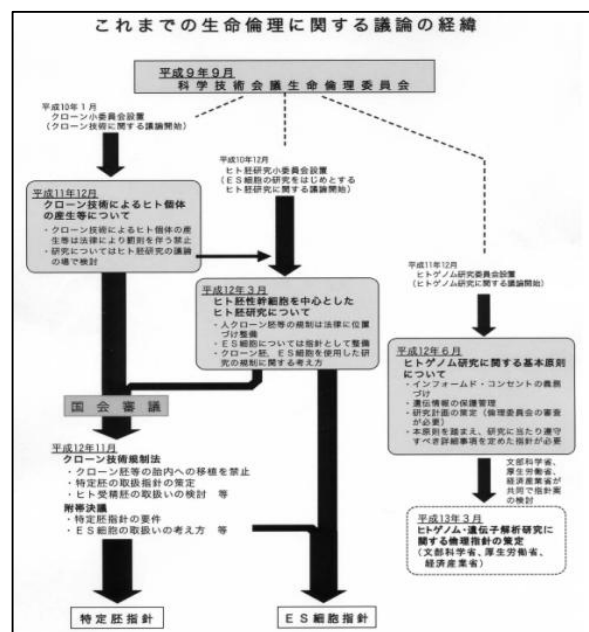


スクを下げる努力をしているか否かが問題となります。自律尊重原則では、被験者本人に説明し、自らの意思で参加を決めてもらうために、実施者がどれだけエネルギーを負っているかが問題となります。善行・仁恵原則では、便益とリスクや費用のバランスを問題としますが、日本ではこれらを比較し判断する習慣がやっと根差し始めたばかりです。経済の世界であれば、いくら投資していくら儲かったとすぐわかりますが、医療の世界ではこういう観点で考えることに対し、まだまだ抵抗があるようです。公正・正義原則では、便益やリスクや費用が適切に配分されているかを問題とします。これら4つの原則の重要性は全て同等という訳ではありません。研究デザインによって、それぞれの重みが違って来るはずですが、

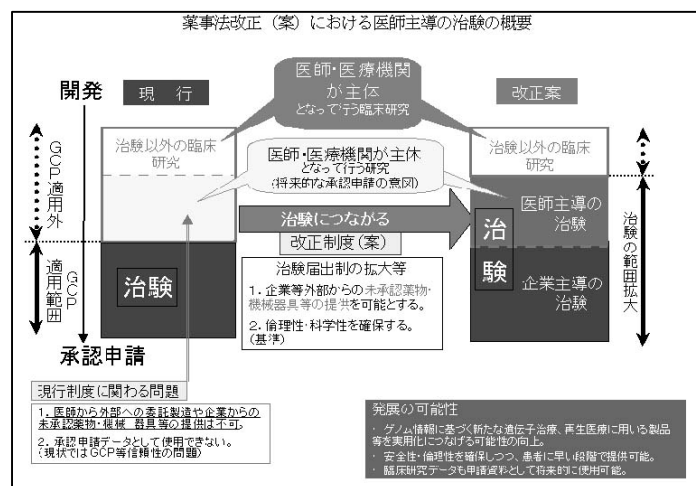
生命倫理は世の中の進展とともに一緒に動いていくものであって、経典のようにイメージされては困ります。ピーチャムの教科書「生命医学倫理」を本人が要約したダイジェスト版の和訳「生命医学倫理のフロンティア」が、行人社から出版されています。著者本人が要約していることに大変価値があり、薄くて読みやすい本です。まずこの本を読んで、イメージを付けていただくのも有意義かと思えます。

日本では、GCP 以外の生命倫理に関する制度のほとんどが平成12年以降に整備され始めました。「ミレニアムプロジェクト」の一環として、医学研究を含めたライフサイエンスの振興が日本の大きな国家戦略の柱の一つとされたことにより、整備が本格化されました。制度的にはほとんどのものが小泉内閣で成立し、具体的に動き始めました。

生命倫理に関する議論は科学技術会議生命倫理委員会で平成9年から始まり、図のように進められてきました。科学技術会議（現在の総合科学技術会議）は内閣総理大臣が議長を務め、関係大臣や学界関係者を議員にして、日本の科学技術政策の方針を決めています。厚生労働省のホームページでこの科学技術政策を見ることができますが、倫理問題への対応、国際貢献といった課題も取り上げられ、時代の変化が見て取れます。未だに厚生労働省、文部科学省のそれぞれに大きな軸はありますが、その後ろには内閣、特に官邸があり、我々の業界もそこに大きく関係しています。



先般の薬事法改正により、治験の範囲が拡大されました。医師主導の治験という新しいスタイルが認められ、薬事法の規制の中で実施できるようになりました。しかし、市販されている医薬品を使って医師や研究者が自主的に行う治験以外の臨床試験については、その規定や今後の道筋に関しては未だ何の説明もなく、実際には図のように正に点線で不



明確なままとなってしまいました。ヨーロッパやアメリカに対して、薬事法改正を国際公約していただくために、それに間に合わせるため治験以外の臨床研究までは手がまわらなかったということのようです。現在、医師主導の治験が具体的に動き始めており、対象候補となる抗がん剤も増えてきています。

「臨床研究に関する倫理指針」が昨年出されましたが、この中にも悩ましい問題があります。指針の中で、患者本人の診断、治療のみを目的とした医療行為は研究ではないとされています。しかし、言葉では「臨床」と「研究」は分けられるのですが、開発段階の研究から臨床へと進む時間がどんどん短くなってきています。同じことをやっても、実施する施設によって「研究」と言うかもしれませんし、別の施設では「臨床」と言ういうかもしれません。どちらも一理あり、その人の視点の差によるものだと思います。このような定義付けに一生懸命になっても、すぐに違った考え方が出てきて、言葉の定義のイタチごっこになってしまっています。一つのガイドラインを作っても、完成した時には既に古くなってしまい、すぐにバージョンアップしなければならない、実体とガイドラインがどんどんずれていくというジレンマに陥ってしまいます。

例えば患者さんに健康被害が生じた場合の補償の問題は、今後考えようということになっています。補償のシステムが構築されていない場合、医薬品副作用被害救済基金による救済制度の対象になればよいのですが、対象にならない可能性もあります。医賠償(医師賠償責任保険)になるのか、病院保険になるのか、それらからも外れる可能性もあります。研究の色彩が強くなると、日本に既存の保険制度では対応できません。臨床研究のための損害賠償の制度、保険商品開発も検討されているはずですが、いつできますとは発表できないようです。

「臨床研究に関する倫理指針」については、次回改訂時(5年後)には、次のような点をもう一度見直す必要があります。

包括同意；術前は一般臨床における様々な同意書へのサインや検査などで精神的にも肉体的に疲れているに患者さんに、さらに研究のための詳細な説明と同意が課せられることになり、患者さんはもとより医師にとっても負担が大きくなっています。何か工夫が必要です。また拒否する権利があることについても、もっと明確にする必要があります。

研究についての説明；患者さんから採取したサンプルを中央の検査施設に集める研究の場合、現在のゴールドンルールでは、患者さんに精神的な圧力をかけないため、研究の説明は主治医ではなく、主導する研究者がすべきであるとされています。しかし、多施設共同研究の場合、外部の研究者が説明に出向いて行くことは困難です。誰が、どのように説明を行うべきか、主治医・研究者という肩書きだけで判断するのではなく、よく検討する必要があります。

連結可能匿名化：研究結果からより有用な意義を

臨床研究に関する倫理指針

適用範囲

この指針は、医療における疾病の予防、診断及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするもの(個人を特定できる人由来の材料及びデータに関する研究を含む。)を対象とし、これに携わる全ての関係者に遵守を求めるものである。ただし、次のいずれかに該当するものは、この指針の対象としない。

- ① 患者本人の診断、治療のみを目的とした医療行為
- ② 他の指針等の適用範囲に含まれる研究

なお、この指針は、日本国内において実施される臨床研究を対象とするが、実施研究者等が国外において当該臨床研究を実施する場合においても、当該実施地の法令を遵守しつつ、この指針の趣旨を十分踏まえるよう努めなければならない。

今後求められる視点

- ①「包括同意」の導入が現実的である。
 - ☑同意取得の過程が繁多になり過ぎるとの“臨床の場”の現状を考慮すべき。
 - ☑一定の期間、拒否権を保証する。
 - ☑研究内容によって、機関内倫理審査委員会での承認のみで良い。
- ②研究についての説明を主治医が行えることを認める。
 - ☑他施設共同研究、サンプルが他施設に移送される場合には、他施設の研究者は無理。主治医も共同研究者である場合もある。
- ③「匿名化」についての再検討
 - ☑連結可能匿名化：機関内での研究の基本(臨床研究ならばその必要性は大)
 - ☑連結不可能匿名化：組織バンク等に出す場合など
- ④「各種指針」の見直し
 - ☑指針ごとの整合性がとれていない。かえって混乱を招いている(臨床研究指針)。
 - ☑指針を常に状況の進展に符合するよう、改定をする。(ヒトゲノム・遺伝子解析指針:多型遺伝子の取扱い)

見出すためには、個々の患者さんの背景となる正確な情報を得ることが必要で、そのためには情報の発生源に戻ることができなければなりません。今後は遺伝子解析の研究等も含めて、連結可能匿名化が主流になっていくと思いますし、国際的にもこの方向へシフトしています。各種指針の見直し：現在の各種指針は縦割り行政の結果、言葉の使い方・定義などが全部バラバラです。次の見直しの機会には、何とか統一させていく努力をする必要があります。

小泉内閣のバイオテクノロジー（BT）戦略会議から出された戦略大綱では、「国民が適切に判断し、選択できるシステムを作る」ということが謳われていますが、この中に「国民に媚びるのではなく、科学的事実を根気よく伝達」という一文があります。これは今後の生命倫理の視点に大きなインパクトを与えるものだと考えています。今まではマスコミに叩かれたりもするので、媚びることが国民の理解だとされてきました。しかし、今後は説明すべきことは説明し、その上で、国民の判断を求める。理解されないことが生じてくるかもしれないが、誤魔化して言ったか言わなかったか判らないようなことはしませんという姿勢です。これは欧米では当たり前のことですが、日本はこれまでわざと避けてきました。筋を通した上での柔軟な発想、大胆な決断が必要となってくるでしょう。

もう一つ別の問題として、対話の重要性があります。患者さんとの対話も重要でしょうし、生命倫理に関する諸問題への取り組みにおいても対話が重要です。しかし、例えば受精卵を用いた研究のように serious な問題になってくると、対話の継続だけでは解決できず、やるかやらないかの決断をせざるを得ないこともあります。そういう際には、その場限りの対応ではだめで、応用倫理・政策論・法規範などのしっかりしたものの裏打ちがなければなりません。

最後になりますが、今後の日本の生命倫理、臨床試験には、「科学を育てる視点」が必要です。科学を育てるにはどのような人材が必要であるかを認識しなければなりません。データマネージャーも単なる便利屋ではなく、人材としての認識が必要ですし、それに見合った処遇も必要です。継続的な教育も必要でしょう。このような「科学を育てる視点」が社会に求められます。私達もそれについて社会に働きかけていく努力をしていきたいと思っています。

バイオテクノロジー戦略大綱
 — 三つの戦略が切り開く「生きる」、「食べる」、「暮らす」の向上 —

戦略3 国民理解の徹底浸透

◆ 国民が適切に判断し、選択できるシステムを作る

1. 情報の開示と提供の充実
国民に対し、BTに関する情報を積極的に提供
 - 国としての理念を持つ
 - 国民に媚びるのではなく、科学的事実を根気よく伝達
2. 安全・倫理に対する政府の強固な姿勢を国民に提示
3. 学校教育・社会教育等の充実

BT戦略会議(平成14年12月6日)

ライフサイエンスに取り組む視点

クローニング技術の実用化、ヒトゲノム解析の成果等は、基礎研究、臨床研究、TR研究に発展し、科学的認識の変更へ

・新たな研究課題への挑戦に — BT戦略大綱
 ⇨発想の転換：柔軟な発想、大胆な発想と決断が必要

◆「対話」の重要性
 しかし、「対話」の継続だけでは、生命倫理の問題は解決はできない。 ⇒ 決断
 対立構造が継続する社会の到来
 ⇨ 応用倫理・政策論・法規範が鍵となる