

3.4 研究案の審査

審査委員会はまず、プロトコルに付随する科学的及び医学倫理的問題について、概観を把握する。あるプロトコルについて、ZonMW（オランダ保健研究開発機構）など評価の高い機関から既に科学的意見が出されている場合、審査委員会がこれを考慮に入れることが期待される。

審査委員会は、関連するあらゆる検討事項、即ち科学的及び医学倫理的問題のほか、試験案の一般的及び現地での実行可能性を、審査の際に考慮すべきである。プロジェクトの現地実行可能性に関する審査委員会の結論は、参加施設によって作成された申告書に対する、委員会独自の評価を反映するものとなる。決定を裏付ける根拠の説明は、考慮された現地実行可能性の検討事項を全て包括すべきである。

審査委員会は自らが最終的に付与する決定に対し責任を負う。審査委員会は、プロジェクトの参加施設実施可能性の評価を含め、その決定のあらゆる側面について責任を負う。決定に至ることを視野に入れ、行政機関が適切と考える何らかの専門家の助言を求め、これに依拠する場合がある。一般行政法第 3.2 条では、道理に基づき入念に検討された判断を行うよう、行政機関に要求している。従って、参加施設実施可能性申告書又はその他の参考資料が適切な配慮を以って作成されているかどうか、審査委員会が検討することを期待するのは妥当である。助言者及び助言そのもの（根拠を含む）の質が、然るべく考慮に入れられるべきである。従って、外部の助言の準備及び編成に関するガイドラインを、審査委員会が標準の審査申請書式に包含することが推奨される。

審査委員会の責任は、無論、道理に基づき入念に検討された行政上の判断に至ることの確保に限定される。例えばある多施設研究プロジェクトにおいて、その研究が現地で実行可能であるという審査委員会の決定が、ある機関からの申告に基づくもので、その申告は正当に配慮及び留意の上で発行されたと審査委員会が納得していた場合に、実はその機関には参加する上で適切な設備がないことが判明したという事例など、残念な事態が後に発生した場合、審査委員会に責任はないと想定される。

決定を形成したら、審査委員会はそれを申請人及びスポンサーへ伝達するよう期待される。その後、審査結果を全ての参加機関へ通知し、決定の写しを各機関へ配布することが、スポンサーの責任となる。

3.5 追加審査

審査委員会の意見において、プロトコルを修正すると参加施設実施可能性に係る問題が生じる場合、申請人は、当該参加施設から新たな現地実行可能性申告書を取得するよう期待される。これは既に提出された申告書が、修正されたプロトコルの文脈においてなお有効かどうか、審査委員会が問うことができる限りにおいて、審査が進行中の間に為されたプロトコルの修正にも同様に適用される。

3.6 研究プロトコル変更の報告

申請人は、研究プロトコルのいかなる修正についても、審査委員会へ通知するよう要求される。

参加施設の増加は、研究プロトコルの修正要因となる。研究に責任を負う当事者は、研究に参加するものとして特定された全施設に関し管轄権を有する特定の委員会によって多施設研究プロトコルが審査され、後にその審査委員会の管轄領域に該当しない別な施設が加わると、状況が複雑化することを認識しておく必要がある。係る状況下においては、初期審査を実施し、元来のプロトコルに基づき決定を付与した委員会は、修正後のプロトコルの審査には適格でなくなり、その事案全体を別な委員会へ移転せざるを得なくなる。

重要な修正は、以下について区別される。

- 参加施設実施可能性に係る問題も生じるもの
- 参加施設実施可能性に係る問題は生じないもの

ある修正が参加施設実施可能性に係る問題を生じるかどうか検討する場合、申請人は、第 1.4 条及び付随する注釈で言及される事項に変更があったかどうか立証すべきである。変更が実際に研究の参加施設実施可能性に影響を及ぼすことを、審査委員会が判断できるという点に留意すべきである。

審査委員会は、1 名又は複数の委員に対し、修正された研究プロトコルについて、追加審査及び以前の決定の再検討が必要かどうかの判断を命ずることができる。

4 終末規定

4.1 国内規制及び国際規制

完全に明確化するため、上位の法律規定に対する本指令の従属的地位が第 4.1 条に詳述されている。拘束力のある他の国内規制又は国際規制から生じる義務は、本指令の規定には影響されず、本指令の役割は、専ら多施設研究の審査及び単一施設研究の外部審査に関連して従うべき手順を指定することである。従って必然的に、WMO の全ての規定及びヒト被験者が関与する医学的研究のための強制的保険に関する法令はなお有効であり、個人データ保護法の全ての規定もなお有効である。同様に、特にそれぞれ薬学研究及び医療器具研究に関連する、医薬品法及び医療機器法の規定及びこれらの法律に準じて制定された規定は、本指令に影響されるものではない。

4.4 暫定措置

多施設研究指令は、外部審査指令の発効と同時に廃止される。ただし、外部審査指令が発効する際、一部の認定医学倫理審査委員会において、決定をまだ付与していないプロトコルを既に抱えていることになる可能性が十分ある。係るプロトコルはやはり、多施設研究指令に記載の通り、旧来の手順に従って審査されるべきである。

プロトコルの提出日は、当該の認定医学倫理審査委員会による受領日が該当すると見なされる。

Therapeutic versus non-therapeutic research

治療的研究と非治療的研究の対比

全般

ヒトを対象とする医学的研究に関する法律（WMO）は次のように規定している：「18 歳未満の人又はインフォームド・コンセントを付与する能力があると見なされ得ない人が被験者として関与する治験の実施を禁ずる。この禁止は、被験者へ直接の便益があると考えられる治験には適用されず、また同じ分類に属する人が被験者として参加しなければ実施できない治験にも適用されないが、参加に伴うリスクが極小で、かつ不自由が最小限であることを条件とする。」（WMO 第 4 条 1 項）

このように、WMO は「例外規定を伴う禁止規定」に基づき機能するものである。未成年者や同意能力を欠く成人を対象とする医学的研究は認められていないが、以下の予想される 2 通りの表題のいずれかに該当する場合は例外である。

- 治療的研究。参加することが被験者にとって直接の便益となり得る研究。
- 非治療的、集団関連研究。参加することが被験者にとって直接の便益となるわけではないが、当該の分類に属する被験者が参加しなければ実施できない研究。この種の研究は、参加に伴うリスクが極小で、かつ負担が最小限である場合に限り許容される。

WMO 制定議案の国会での審議過程において、非治療的研究の概念にかなり関心が集中した。多数の人々、特に国会議員は当初、児童又は同意能力を欠く成人が、本人に直接の便益とならない研究に参加することに伴うリスクに曝されることを許容することに反対した。しかし、そうした研究を全面的に禁止したならば、まさにこれらの集団に直接関連する分野における医学の発展を妨げたことであろう。特にこの問題を調査する目的で設置された Meijers 委員会は、最終的に次のように結論付けた：「同意能力を欠く者が関与する非治療的研究は、児童、精神障害者及び痴呆に苦しむ高齢者へ提供される医療の質の進歩と充実不可欠である。」同委員会の勧告に沿って、現在の「例外規定を伴う禁止規定」のアプローチは最終的に WMO、特に第 4 条 1 項で展開及び法制化されている。

治療的研究と非治療的研究の明確な区別は、医学的研究の倫理審査に対し重要な意味合いがある。まず、それは誰が審査を実施すべきか決定付ける一要因である。未成年者又は同意能力を欠く成人が関与する治療的研究は、適切な認定 METC により承認可能である。しかし、非治療的研究に関する状況はもっと複雑であり、観察的試験は原則として認定 METC による審査が可能一方、介入試験は CCMO へ付託されなければならない。

さらに重要なこととして、この区別は審査過程そのものに対する意味合いがある。非治療的研究は、第 4 条に定められる一定の付加的要件を満たす場合に限り承認可能で、即ち当該の研究は集団関連研究でなければならず、また参加に伴うリスクが極小で、かつ負担が最小限でなければならない。

従って、治療的研究と非治療的研究の区別は非常に重要である。

治療的研究とは何か

WMO では実際「治療的」及び「非治療的」という用語は使っていない。むしろ、「被験者にとって直接の便益となり得る」研究とそうなり得ない研究に言及している。従って、立法者が意図したところを考察することが重要である。

WMO 制定議案に関する国会での討論から、法案作成者は、参加によって生じる被験者にとって直接の臨床的便益を念頭に置いていたようである。

Meijers 委員会も非治療的研究の概念について検討し、次に挙げる種類の研究は治療的とは見なされないと結論付けた。

- 観察研究
- 人体内の作用機構に関する介入研究
- 開発初期相の医薬品臨床試験（即ち第 I 相、またほとんどの場合第 II 相も）
- 非盲検対照群の被験者が処置を受けない（又は偽薬処置を受ける）限りにおける、治療的効果に関する介入研究

しかし同委員会は実際、以下については被験者にとって潜在的に治療的であると見なした。

- 治療的効果に関する二重盲検介入研究。プラセボ群の被験者は治療的便益を受けないが、個々の被験者は、介入群に置かれ、その結果参加による治療的便益を受ける可能性が一様にある。
- 対照非二重盲検研究。ただし標準的な処置を受ける介入群又は対照群への被験者参加が関係する場合に限る。対照群の被験者は付加的な治療的便益を受けないが、治験における介入によって生じ得る有害な結果も被らない。

児童、高齢者、並びに重度精神障害者に対する既存の薬物の効果に関する研究の治療上の価値は、研究方法の詳細な内容に依存する。

これまで、CCMO は概して Meijers 委員会の方向性を踏襲してきたが、非治療的とされてきたプラセボ対照研究とワクチン研究は例外であった。これらの研究形態は非治療的とされたが、それは WMO 施行後、そうした研究については、未成年者又は同意能力を欠く成人が関与することになる場合、CCMO が審査すべきであるとの考えがあったためである（この問題について、一般市民の間でもかなり論議が交わされた）。さらに、そうした研究を非治療的として扱うことは、非治療的研究に関し WMO によって定められた、さらに厳しい要件を満たさなければならないことを意味した。

しかし、18 か月間に渡りそうした試験向けのプロトコルを自ら評価した上で、CCMO としては、これらの分野で行われる作業について適度な概観を持っていると自負している。あらゆるプラセボ対照研究やワクチン研究に関し、継続的な中央審査を支持する説得力のある議論は、今や存在しないと考えられている。下記の方針は、2001 年 8 月 1 日から相応に導入されることになる。

観察研究

CCMO は引き続き、観察研究を非治療的と見なす。これは METC と CCMO の間の区分に関し何ら意味合いはなく、それは METC が原則として既に観察研究を審査することができるからである。研究における集団関連の性質や、許容可能なリスク及び負担に関する付加的要件は引き続き有効である。

ワクチン研究

CCMO は引き続き、初期相のワクチン研究（第 I 相、またほとんどの場合第 II 相も）を非治療的と見なす。ワクチンの有効性に関する研究は、そのワクチンが持ち得る保護的特性から被験者が便益を受ける立場にない場合、やはり非治療的と見なされる。

従って、そうした研究は、未成年者又は同意能力を欠く成人が被験者として使用されると見込まれる場合、CCMO による審査を受けなければならない。

ただし、そのワクチンが持つと期待される保護的効果から被験者が便益を受けると予想されるワクチン研究は今後、CCMO により治療的として扱われることになる。従って 2001 年 8 月 1 日から、そうした研究について METC による審査が可能となる。

比較対照研究

a プラセボ対照研究

In a blind study, neither the subject nor the investigator knows who is receiving the
盲検試験では、被験者も試験責任医師も、誰が介入を受け誰がプラセボを受けているのかわからない。8 月 1 日から、CCMO はそうした研究を治療的として扱うことになるが、それはどの被験者にも、治療的効果を経験する可能性があるからである。従って、そうした研究について METC による審査が可能となるが、治療的効果の存在の実証を目的とすることが条件である。

非盲検研究（実際に行われることは稀である）では、被験者は自分が介入を受けているのかプラセボを受けているのか分かる。故にそうした研究は、介入群が参加による便益を受ける可能性があるとしても、治療的と見なすことはできないが、それは明らかに対照群の被験者にとって治療的便益がないからである。従って、未成年者又は同意能力を欠く成人が被験者として使用されると見込まれる場合、審査は CCMO が実施しなければならない。こうした背景において、プラセボ対照研究に参加する被験者が、プラセボ介入又は介入の他に標準的な処置を受けるかどうかは、その研究が治療的であるか否かという問題には何ら影響しない。

b 他の手段による比較対照研究

この表題は、介入の効果が、処置の保留又は標準的処置の実施の効果と比較される研究を

対象とする。

前者の種類の研究が関係する場合、介入群は（治療的）処置を受ける一方、対照群は何も処置を受けず、評価されるのみである。この種の研究では、盲検研究の設定は通常不可能である。対照群にとって、この研究は治療的ではない。彼らが受けるのは観察研究に相当するものである。しかし、非治療的介入を受ける被験者がいないため、METCによる審査を実施すべきでないという理由はない。この状況は、介入の効果が標準的処置の効果と比較される研究と非常に似ている。この場合もやはり、参加は対照群の被験者にとって直接の便益を何らもたらさないが、係る被験者は非治療的介入も受けない。（無作為化プロセスがそのようなものと見なされる場合を除く）。従ってCCMOは、そうした研究を治療的と見なし、結果としてMETCによる審査が可能となる。

医薬品の新たな投与方法に関する研究

例えば、特定のホルモンを投与するための新たな方法の患者への配慮度について調査する研究は、この表題に該当すると思われる。

そうした研究を治療的と見なすべきか否かは、大体において「治療的」という用語の解釈次第である。多くの場合、或る方法を別な方法と対比して用いる治療を受けることに、直接的な臨床効果があるとは考えにくい。他方、被験者は患者への配慮度が向上した投与による便益を受けることが十分考えられる。従ってCCMOは、新たな方法が旧来の方法より被験者にとって好ましいと考える正統な理由があれば、係る研究は原則として治療的と見なされるべきであるという見解をとる。該当する場合、対照研究に関する項も参照のこと。

開発早期の医薬品臨床試験

第I相試験は、薬剤の安全性及び耐容性に関係し、ほぼ常に健康なボランティアが参加する。そうした研究は治療的とは見なされない。医薬品によっては（細胞増殖抑制剤など）、健康なボランティアに対する試験が不可能で、患者の使用を要するものもある。しかし、これに該当する場合であっても、通常は第I相試験を治療的と見なすことはできない。

第II相試験は薬剤の安全性と有効性に関係し、一般的に少数の患者が関与する。概して、CCMOは第II相試験も非治療的と見なすが、被験者（患者）が参加による臨床的便益を受けると考える有力な理由がある場合はこの限りではない。

方針の施行日及び過渡的取極

CCMO.

CCMOはこの覚書に記載の新方針を2001年8月1日から有効として適用する。その日から、審査向けに提出されるプロトコールのうち、新しいアプローチの下で治療的と見なされ得る研究に関連するものは、CCMOによる審査向けには受理されず、申請人へ返却さ

れる。ただし CCMO は、既に受理し検討に入っているプロトコールについては審査を進める。その際、CCMO は治療的研究の概念に関する新しい解釈を踏襲するが、これが被験者の利益に反する場合はこの限りではない。現在から 8 月 1 日にかけて受領されるプロトコールの場合、CCMO は適切な一連の措置について申請人と協議する。以前 CCMO による審査を受けたプロトコールの修正で、今後は治療的と見なされ得る研究に関連するものは、原則として CCMO が検討する。

CCMO, June 2001

CCMO 2001 年 6 月

Code of conduct relating to expressions of objection by minors participating in medical research

医学的研究へ参加する未成年者による拒否の意思表示に関する行動規範

Netherlands Association for Paediatric Medicine

オランダ小児科学会

はじめに

ヒトを対象とする医学的研究に関する法律（WMO）は、1999年12月1日に発効した。ヒト被験者（健康な被験者及び患者の双方）を対象とする医学的研究は、オランダでは認定医学倫理審査委員会の承認を得ている場合に限り認められる。そうした委員会の承認は、研究がWMOで定められる一定の基準を満たすかどうか次第である。WMOでは、本人は参加に同意する能力がない被験者、即ち同意能力を欠く成人及び未成年者を対象とする研究を特に重視している。同意能力を欠く被験者、あるいは未成年者など被扶養者を対象とする研究に関し、WMOは例外のある禁止事項を課している。ヒト被験者を対象とする研究に関する中央倫理委員会（CCMO）は、未成年者及び同意能力を欠く成人を対象とする、特定形態の研究向けのプロトコルを審査する責任を負う。非治療的な医学的研究（即ち参加することが患者又は健康被験者に直接の便益をもたらさない研究）は、参加に伴うリスクが極小で、かつ負担が最小限である場合に限り許容可能である。さらに、提案対象被験者が属する研究についてのみ、承認が付与される（WMO第4条1項）。

そうした研究の状況において（見込まれる）被験者が手順あるいは一定の様式での行動を拒否する場合、当該被験者のその研究への参加は中止されなければならない（WMO第4条2項）。WMO制定議案の国会での審議過程において、第4条2項の意味合いに関する疑問が提起された。それは実際に拒否に当たると見なすべき条件や、予想される拒否表明に対する試験責任医師の対応方法に関する疑問であった。こうした疑問に応え、保健・福祉・スポーツ大臣（VWS）は下院に対し、そうした問題に対応する行動規範を、関連の専門家団体と協議の上で策定する旨を約束した。

オランダ小児科学会（NVK）は然るべく、未成年者が関与する医学的研究を背景に利用するための行動規範を、以下の通り立案した。

行動規範

- 1 診断や処置の手順に対する応答、また医学的研究への参加に対する応答は、個々の児童によって異なる。応答の性質の判断には、次に挙げる様々な要因が寄与する。予想される事象に対する児童の準備態勢、親子関係、医師と患者の関係、手順が実施される環境の児童への配慮度など。

注射を受けることを過度に嫌がらない（たじろぐ、あるいは別な形で痛みを示すとし

でも) 児童もいれば、悲惨な経験と感じる児童もいる。

児童によって応答は大幅に異なるが、手順の「侵襲性」の度合いと応答の強さには概して相関関係がある。場合によっては、参加あるいは特定の手順に関する恐怖感が、児童の拒否に拍車を掛けることもある。辛抱強く分かりやすく説明し、安心感を与えることで、一般的には十分に研究又は手順を問題なく進行できる。新生児又は乳児が関係する場合、拒否が表明されているかどうかの確認はさらに難しい。概して、児童が日常生活では遭遇しない状況に直面した際に、普段に比べて行動の性質あるいは度合いが明らかに異なれば、その児童は拒否していると見なされるとの提言が妥当である。こうした背景において、日常生活では遭遇しない状況に、診断手順あるいは治療手順も含まれると考えられる。

- 2 児童が医学的研究に参加することへの同意を求める前に、試験責任医師は、提案内容について、その児童の親権者又は保護者に十分に説明しなければならない。情報は口頭及び書面によって提供されるべきである。研究に伴う手順の性質について親と話し合い、予想される児童の反応に関する意見を求めるべきである。児童が参加を拒否する可能性や、拒否の表明と見なされるべき行動の種類についても話し合うべきである。また試験責任医師は、児童が拒否した場合に生じると予想される状況も説明すべきである。親から得られる同意には、児童による拒否の表明への対応について、提案される手続に対する合意も含まれるべきである。
- 3 親により署名される同意書には、児童が研究への参加を拒否する場合、以後の参加に対する同意は無効となる旨を明記すべきである。
- 4 研究に先立ち、児童が参加すべきかどうか疑問視される場合、患者を研究に関与させることについて、合意された予備的期間において検討してもよい。
- 5 研究の進行中、児童の行動が、日常生活では遭遇しない状況に直面した場合に本人が普通に示す行動の範囲内にあるかどうか判断するため、児童の行動を研究場所で継続的に評価すべきである。ある児童の行動がこの範囲内に該当しなければ、本人はWMOの意義における拒否を表明したと見なされるべきである。
- 6 親、試験責任医師、また場合によっては行動科学専門家が、児童被験者の行動評価に関与すべきである。児童被験者の行動評価は一回限りでなく、研究の全段階を通じて継続すべきである。
- 7 児童被験者の親は、研究のどの時点でも同意の取消が可能であるべきである。児童被

験者が拒否を表明する場合、その児童の参加を中止すべきである。

- 8 児童被験者が関与するあらゆる医学的研究において、参加に伴う負担を最小限に留めるべきである。非治療的研究が関係する場合、WMO では係る負担が極小でなければならない旨を規定している。医学的研究は大抵、研究手順と、被験者の処置に関連して必要な診断手順を併用する必要がある。研究に、指穿刺や静脈穿刺など侵襲的手順が絡む場合、可能であればこれは血液採取など、診断又は処置のために必要な手順と併用すべきである。可能であれば、「突き刺し」回数を最小限に留めるよう、既に挿入済みの針又は経路を利用すべきである。局所麻酔剤を塗布した膏薬の利用でも負担を軽減できる。負担を最小限に留めることを視野に入れ、講じられる様々な措置に関する詳細を、研究プロトコル及び親と被験者に提供される情報に盛り込むべきである。
- 9 研究資料又は医学的（状態）報告書においては、適宜、以下の点に言及すべきである。
 - a 試験参加の成果。
 - b 予想される拒否表明があった場合に従うべき手順を含め、親又は保護者の同意。
 - c 拒否表明の有無を言明する、被験者の研究参加に関する説明。
 - d 被験者の行動が、上記の通りの拒否に当たるかどうかに関する評価。
 - e 上記の通り被験者の行動を評価する責任者の氏名。
 - f 試験過程における被験者の行動が拒否に当たるかどうかに関する評価。
 - g 参加に伴う負担を最小限に留めるため講じられる措置。
- 10 未成年者を被験者として使用予定の医学的研究向けのプロトコルにおいては、研究過程における被験者の拒否表明への対応について、NVK の行動規範が遵守される旨を言明すべきである。
- 11 この行動規範は、最初の公表から 2 年後に研究界と協議の上で評価され、必要に応じて改正される。

この行動規範は 2001 年 5 月 21 日にオランダ小児科学会（NVK）より承認され、2001 年 6 月の NVK 広報第 3 号にて公表された。

[下記の翻訳は（全ての）著者により承認されてはいない。]

The expression of objection by incapacitated (psycho) geriatric patients in the context of the WMO²

WMO の文脈における同意能力を欠く（精神病の）高齢被験者による拒否の意思表示

オランダ高齢者福祉施設医師会

オランダ老年医学会

オランダ社会老年医学会

- 1 拒否は一般的に、本人に対し又は本人と共に実施される（予定の）手順に対する抵抗又は反対を、口頭及び／又は口頭以外で表明することと定義される。この幅広い定義に基づくと、拒否は行動の一形態と見なされ得る。法的能力を有する個人の場合、そのような行動の解釈が（重大な）問題となることはまずない。しかし、これは医学的研究の背景において、本人に対し又は本人と共に実施される予定の手順に関する決断の形成に加わる能力を欠く被験者には当てはまらない。そのような場合、観察される行動形態を拒否と解釈すべきか否かについて、必ず第三者が判断しなければならない。行動形態が拒否に当たると判断される場合、当該の手順を本人に対し又は本人と共に実施してはならない。
- 2 行動を拒否表明と解釈すべきか否かの判断には、（見込まれる）被験者の習性、行動の典型、好き嫌いを詳しく知る必要がある。同意能力の欠如が病気又は障害の結果である人の場合、本人の行動様式は、病的状態が生じる前と比べ大幅に異なることがある。多様な人格変化を典型的に伴う認知症などの症状が絡む場合、特にそうである。拒否の評価は、必ず目下の本人の行動様式を出発点としなければならない。
- 3 同意能力を欠く被験者の場合、代理人が本人に代わって決断しなければならない。WMO では、医学的研究関連事項において、同意能力を欠く患者を代表する資格を与えられる者を規定している。代理人の役割は、単に同意の付与又は取消に留まらず、患者の行動が参加への拒否の表明として解釈されなければならないか否かの判断に

² Drawn up on behalf of the Consultation Group on Objection in the Context of Medical Research involving Incapacitated Subjects by Dr F Boersma, Dr CMPM Hertogh and Dr MGM Olde Rikkert.

同意能力を欠く被験者が関与する医学的研究の背景における拒否に関する協議部会を代表し、F Boersma 博士、CMPM Hertogh 博士及び MGM Olde Rikkert により起草。

も、代理人を積極的に関与させるべきである。患者の代理として行動する際、代理人は以下を指針とすべきである。

- 患者が以前に作成し得た、生前意思表示に関する書面による事前の指示。これは検討対象事項に関する患者の希望を判断する基礎となるものである。
- 患者の希望の再現。

拒否の評価における代理人の役割は、誠実な代理の義務を代理人に課す医療契約法（WGBO）とも整合的であるべきである。これは、代理人の関与が皮相的である場合、あるいは代理人が患者の通常の行動を熟知しているとは見なされ得ない場合に有意義となり得る。

- 4 行動評価は分野横断的プロセスであるべきである。評価人として行動するための前提条件は、患者を熟知していることである。従って、症例を担当する医師や患者の代理人の他に、看護師もそのプロセスに大きく貢献し得るということになり、何故なら看護師は患者と日々密接に関わり合うからである。また、患者と密接に関わっている他の専門家（ソーシャルワーカーや精神分析医など）の意見を求めることも望ましいと言える。最後に、患者の正式な代理人として行動する資格を与えられない他の家族や親類も、貴重な情報を提供できる場合がある。

- 5 一般的に拒否の表明と見なし得る行動の例として以下のものが挙げられる。

- 口頭発言：「いいえ」「止めて」「したくない」「痛い」など。
- 口頭以外での痛み又は恐怖の表明、緊張、試験責任医師の元からの立ち去り、あるいは押しつけ、殴打、蹴り、口を固く閉ざす、他所を向く、うなり声、うめき声、すすり泣きなど明らかな身体的嫌悪の振る舞い。

同意能力を欠く患者は、そうした行動形態を示す傾向がある。そうした行動の重要性には個人差があるが、患者を良く知る者から見れば明白なはずである。そうした行動は、未知のあるいは不安な状況（シャワーを浴びる、泳ぐ、血液採取など）に直面した際の患者にとって正常な不安又は遠慮とは区別されなければならない。行動は、日常的には遭遇しない状況において被験者が典型的に示すものとは明らかに性質又は度合いが異なる場合に限り、拒否と解釈されるべきである。しかし、患者が日常の介護処置に強く抵抗する場合、いかなる研究案にも本人を関与させないことが望ましい。さらに、見込まれる被験者の通常の行動が、参加（期待される行動）への抵抗を予想し得るような行動であれば、除外が望ましい。

- 6 患者の行動を拒否の表明と見なすべきかどうかについて疑問がある場合、あるいは患者の行動の解釈について評価人が不賛成の場合、その患者の研究参加について、合意された予備的期間に検討することができ、その期間、評価人は明確に定義された基準

を参考に、患者の行動（の重要性）について理解を深めるよう務める。それでもなお疑問又は意見の相違が残る場合、当該の患者は研究に参加あるいは参加を継続すべきではない。

- 7 研究の背景において実施される手順に対する被験者の（口頭及び口頭以外での）応答は、本人の医療記録及び研究資料の双方に記載されるべきである。
さらに、その後の審査を円滑化することを視野に入れ、被験者の行動に関し到達した結論、この結論の根拠及び評価者の氏名について、記録を維持すべきである。
- 8 （見込まれる）被験者の行動の評価は一回限りでなく、研究の全段階を通じて継続すべきである。研究過程で被験者の行動が変化する場合、これは本人の参加中止の正当な理由となり得る。従って、被験者の通常の行動様式を熟知している介護者又は代理人は、試験開始時だけでなく、実質的な進行の間も関与すべきである。試験責任医師は相応に、研究の背景におけるそうした個人の関与について取極を作成すると共に、この取極を研究プロトコルに詳しく記載する責任を負う。
- 9 同意能力を欠く被験者が関与する予定の試験向けの研究プロトコルにおいては、被験者が参加（の継続）を拒否する場合の対策を明記すべきである。係る研究プロトコルの審査を担当する医学倫理審査委員会は、この要件が遵守されていることを納得すべきである。

注釈

1 項について 研究の背景において実施される手順には、観察、面談、質問書などが含まれる。

2 項について 提供される情報は、医学的研究の間における（見込まれる）被験者の行動評価に対する参照枠組みとして役立つ。そうした行動評価を行う者は、この参照枠組みを熟知し、明瞭に理解しておくべきである。

これは、（潜在的な）被験者の行動の重要性に関し判断を下す者が、本人をよく知っていなければならないということの意味する。行動面での兆候が比較される参照期間は、同意能力の欠如状態の性質、原因及び持続期間に応じて、個人又は集団毎に異なる。

「目下の本人」という言葉は、オランダ高齢者福祉施設医師会が公布した「認知症患者に関する医療上の意思決定」指令（Utrecht: NVVA, 1997年）の用語と整合性をとるために使用されている。これは病的状態が発現する前（本人が認知症を発症する前など）における本人の観点及び態度に評価人が関心を持つのではなく、研究の背景において観察される行動を、患者の（慢性的）症状に関連する本人の好き嫌いの変化を考慮に入れつつ、研究の直前の期間において介護者が熟知している行動と比較すべきであるということの意味

する。

同意能力の欠如が多かれ少なかれ「深刻」な（狂乱状態を伴う場合など）患者が関係する場合、これを実行することは困難である。そのような場合、評価人は研究の背景において観察される行動と、能力障害が深刻になる前に患者が習慣的に示していた行動を比較する必要があるであろう。

3 項について 代理人の責任は、被験者が研究に参加することについて、適切な資格を有する自身の法的能力における同意の付与に留まらない。代理人は、行動が拒否に当たるかどうかの評価、及び被験者の行動が本人の参加中止の正当な理由となるかどうかの判断にも責任を負う。しかし、被験者の法定代理人が被験者を知らない、あるいはこれらの責任を適切に全うするため十分に提供される配慮の性質を理解していないという可能性を考慮する必要がある。代理に関する WMO の規定は、WMO が被験者の法定代理人に限り被験者の代理を認める、あるいはそれが駄目な場合、被験者又は被験者の配偶者若しくはその他の生涯の伴侶からの書面による是認を伴う委任状を認める限りにおいて、WGBO 及び BOPZ の規定とは異なる。従って WMO の文脈の範囲内で、子供は被験者の代理人として行動することはできないが、その子供が被験者の書面による是認を受けている場合はこの限りではない。

医学的研究の背景における同意能力を欠く（精神病の）高齢被験者による拒否表明の評価に関する行動規範

背景

立案の長期化を受け、当初の議案の公表から 7 年後の 1999 年 12 月 1 日、ヒト被験者が関与する医学的研究に関する法律（WMO）は全面発効した。¹ 同法は医学的研究の審査を規制するものである。同法では、参加することが自身の利益となるか否か判断する能力のない者、あるいは参加の是非を自由に決断できる立場にない者が被験者として関与する医学的研究を禁止しているが、一定の条件が満たされる場合は例外とされる。また同法では、参加はインフォームド・コンセントを基本としなければならない旨を規定し、被験者へ助言を与える独立的医師の任命を要求し、さらに賠償責任及び保険に関する一定の規定を定めている。研究が被験者にとって予期せぬ有害な結果を生じると判明した場合に、講じられるべき措置に関する規則が定められている。加えて、WMO には被験者のプライバシーを保護するよう考案された規定も盛り込まれている。最も国民的論議を巻き起こしたテーマの 1 つは、自ら参加に同意する能力を持たないヒト被験者（即ち同意能力を欠く被

¹ ヒト被験者が関与する医学的研究を規制する 1998 年 2 月 26 日の法律（ヒト被験者が関与する医学的研究に関する法律）、Bulletin of Acts,

Orders and Decrees 1998: 161. The Hague: SDU, 1998

験者) が関与する、非治療的科学研究の受容性及び規制であった。² 1993年に当初の議案が下院に提出された際、法的能力のない被験者を伴う非治療的研究に関する規定は、非常に批判的で許容し難い反応に遭ったため、政府はそうした研究の全面禁止を検討したが、この動きは広範囲に影響を及ぼしていたであろう。これにより、12の医学研究機関が、とりわけ、同意能力を欠く被験者を伴う非治療的研究の継続を可能とすることの重要性に関心を向けさせる、共同声明を発表した。³ そこで1994年、その問題を調査するため、独立的な諮問委員会が設置された。Meijers委員会による勧告は、知られるようになるにつれ、大体においてWMOの最終版に組み入れられた。⁴

WMOで対処されていない問題が多数あるが、法的手段による規制が難しいことが理由である。これらの問題の例として、法的能力の評価、同意能力を欠く被験者がインフォームド・コンセントを付与するために関連要件を満たすことが可能な方法、予想される拒否表明の解釈、などが挙げられる。⁵⁶ 専門家団体がこれらの問題を明らかにし、また可能であれば行動規範を策定する中で示してきた関心の高まりは、適切な形でのWMOの実質的施行を推進し得るものである。

Meijers委員会の勧告に沿って、WMOでは、同意能力を欠く被験者が(治療的又は非治療的)研究への参加を拒否する場合、その被験者が参加を強制されることがあってはならない旨を定めている。具体的には、WMO第4条2項に次のように記されている:「(中略)医学的研究に参加する被験者が特定の処置を受けること又は特定の形での行動を要求されることを拒否する場合、その研究に係る被験者を伴って進行してはならない。」1997年の再改正案に伴う注釈及び回答では、「特定の事例において、ある被験者の行動が拒否に当たるかどうか検討する際、同意能力を欠く被験者は概して、日常生活においては不慣れた事象に対し、平均的な成人より遠慮して応答する傾向にあるという事実を斟酌すべきである」と述べている。この言明はMeijers委員会の報告書と一致するもので、同報告書では、医学的研究における同意能力を欠く被験者の行動は、当該分類に属する人々の範疇での通常の行動様式とは一致しないことが明白な場合に限り、拒否に当たると見なされるべきであると提言している。

2 Dillmann RJM. 「同意能力を欠く患者を伴う医学的研究。実験法改正案で我々は満足できるのか」 *Medisch Contact* [Medical Contract] 1996; 51; 514-6.

3 Dillmann RJM, Kastelein WK. 「法的能力のない被験者を伴う非治療的医学研究。オランダの医学研究機関による原則に関する共同声明」 *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde* [Netherlands Journal of Medicine], 1994; 138: 1676-80

4 Meijers Committee. 「同意能力を欠く被験者を伴う医学的研究の規制」 The Hague, 1995年6月

5 Olde Rikkert MGM, Verweij MF, Hoefnagels WHL. 「インフォームド・コンセント、及び医学的研究の背景における決断能力」 *Tijdschrift Gerontologische Geriatrie* [Journal of Gerontological Geriatrics], 1995; 26: 152-62

6 Hertgh CMPM. 「ヒト被験者が関与する医学的研究に関する法律及び father Cats (※不明) のモラル」 *Tijdschrift Gerontologische Geriatrie* [Journal of Gerontological Geriatrics], 1998; 29: 50-1

その結果、Meijers 委員会は「拒否」と、当該分類に属する患者が日常生活では不慣れな手順あるいは事象に直面した場合における本人にとって正常な遠慮又は不安の度合いの、明確な区別を導入した。例えば BOPZ などではそうした区別は為されていない。「拒否」の概念はこのように、比較的微妙な定義を与えられ、これはどちらかといえば介護者の道徳的洞察と整合的である。

協議部会

医学的研究への参加拒否を表明する被験者が参加を強要されてはならない旨の WMO の規定（第 4 条 2 項）の実質的施行の推進を視野に入れ、また下院の明示的要請に応じて、1997 年 9 月の下院における全員出席の討議を受け、保健大臣は、オランダ老年医学協会、オランダ精神障害者介護医師会、オランダ高齢者福祉施設医師会（NVVA）に対し、医学的研究への参加に対する同意能力を欠く人々による拒否の表明の評価に関する、行動規範を策定するよう求めた。この要請に応え、同意能力を欠く被験者が関与する医学的研究の背景における拒否に関する協議部会が 1998 年に設置され、この部会は上記の団体並びに司法省及び保健・福祉・スポーツ省（VWS）の政策担当者の代表者で構成された。特に省代表者は、共通の行動規範が作成されることを熱望した。しかし、関与する患者の分類が非常に多様であったため、結局これは現実的でないと見なされた。とは言え、策定された 3 つの別々の規範は概して相互に整合的で、以下の共通テーマを盛り込んでいる。

1. （見込まれる）被験者の行動の評価には、本人を熟知していることが必要である。これは介護職員や親類の果たす役割が重要であることを意味する。
2. 行動は、a)（見込まれる）被験者の「通常の」行動様式、及び b)（見込まれる）被験者が属する集団の、日常生活では遭遇しない物事や事象に直面した場合における控えめな行動の種類、これらを参照して評価されるべきである。
3. （見込まれる）被験者の研究に対する応答及びその応答の解釈に関する記録書を維持すべきである。
4. 同意能力を欠く被験者が関与することになる試験のプロトコルにおいては、被験者が参加（の継続）を拒否する場合の対策を明記すべきである。そうしたプロトコルの審査を担当する医学倫理審査委員会は、この要件が遵守されていることを納得すべきである。

NVVA 代表の扇動を受け、精神科学会（VvP）とオランダ老年医学協会（NVvG）が、法的能力を失ってしまった高齢者もカバーする行動規範の策定の支援を視野に入れ、協議部会へ招聘された。残念ながら、この招聘は VvP からは受け入れられなかった。NVVA と NVvG の協議の結果、本刊で提示の行動規範が策定され、これは NVVA と、最近 NVvG の分割により発足した 2 つの団体、即ちオランダ老年医学会及びオランダ社会老年医学協会の理事会から承認されている。

ガイドライン

行動規範は、同意能力を欠く（精神病の）高齢患者を被験者として使用する医学的研究の実施を追求する試験責任医師、並びにそうした研究のプロトコルを審査しなければならない医学倫理審査委員会向けの、ガイドラインとして役立つ。当然、予想される拒否表明を評価する適切な手順は、この集団に属する患者を伴う医学的研究が許容されるために、満たされなければならない唯一の要件である。WMO では、特に同意能力を欠く被験者を伴う研究に関し、多数の条件を課している。そうした個人を保護するため、WMO では彼らが医学的研究に関与することを禁じているが、「被験者へ直接の便益があると考えられる試験には適用されず、また同じ分類に属する人が被験者として参加しなければ実施できない試験にも適用されないが、参加に伴うリスクが極小で、かつ不自由が最小限であることを条件とする」（第4条1項）としている。このように、参加に関する決断を行う能力を欠く被験者が関与する医学的研究の許可を条件付で付与するのではなく、同法では、例外のある禁止を課している。

承認

同意能力を欠く被験者を伴う研究は、被験者の状態が意図的に変えられてしまうことになり、参加が被験者にとって直接的な便益とはならない場合、新設の、ヒト被験者が関与する研究に関する中央倫理委員会（CCMO）の承認を必要とする（WMO 第2条2項）。他の研究形態は、CCMO より認定された医学倫理審査委員会による審査が可能である。様々な形態の研究プロトコル審査の背景において、試験案の治療上の価値は極めて慎重に検証されなければならない場合が多いと予想される。しかし、同法ではやはり、これをどう実行すべきかについて、ほとんど指針を示していない。

試験が CCMO 又は認定医学倫理審査委員会から一旦承認されれば、各被験者の参加について、本人の法定代理人、書面により権限を付与された代理人、配偶者又はその他の生涯の伴侶から、同意委任状を取得しなければならない。代理に関し WMO で定められる規則は、被験者の書面による是認を得ている場合を除いて子供が被験者の代理人として行動することはできないという点で、WGBO の規則とは異なる。実際、これは他でも指摘されている通り、精神病を患った高齢患者を伴う研究の実施に対し、制限的な意味合いを持つものとなる。⁷ 同法ではまた、被験者は提案内容について、本人の知的能力を考慮に入れた形での説明を受けなければならないとも規定している。⁸ こうした類の脆弱な（部分的）被扶養者を使用して研究が実施される場合、いかなる行動の変化も極めて慎重に評

7 Tijdschrift Gerontologische Geriatrie [Journal of Gerontological Geriatrics] 1999, no. 30, pp 247-8

8 Roscam Abbing HDC. 「同意能力の欠如、医療上の手順及び第三者利益：境界線はどこにあるか」 Nederlands Tijdschrift Geneeskunde [Netherlands Journal of Medicine] 1995; 139: 2746-9

価される必要がある。(見込まれる)参加への拒否が疑われることが明らかな場合、当人を伴う研究は中止すべきである。この形で研究を切り詰める義務を負う試験責任医師にとって、そのようなアプローチが被験者の福利だけでなく試験の信頼性も保証するものであることを理解していれば慰めとなる。理由は、身体的機能と精神的機能がいずれも、被験者側の不安によって重大に阻害される可能性があるという点にある。従って、参加を拒否する被験者の包含は、研究所見を歪曲してしまう可能性がある。

WMOの文脈における拒否表明の評価に関する行動規範は、最近の医療関連法制により導入された、問題のある概念の1つを明らかにするものである。そうした概念の解釈に対する関心の高まりは(BOPZの文脈における法的適格化及び拒否も含め)、奨励されるべきである。¹⁰ そうした関心が行動規範あるいはガイドラインの策定に結び付けば、法規の実質的施行が大幅に推進されるであろう。また、様々な法律(BOPZ、WGBO、WMO)における、拒否や法的能力などの概念に付与される定義のさらなる調和を図る余地を模索することも有益であろう。

行動規範の公表により、3団体は2つの目標が確保されることを期待するものである。何よりもまず意図するところは、同意能力を欠く脆弱な高齢患者群へ、自身がもはや明示的同意を付与できないような研究への参加に伴うリスクに対する、適切な保護を提供することである。その一方で願うところは、脆弱な高齢患者が最終的に、診断、治療及び介護の分野における科学的進歩の恩恵を受けられるよう、医学的研究の編成及び審査を支援することである。

10 Grouwenberg BM, Jonker C, Smit JH, Schmand B. Beoordeling 「認知症の高齢者における同意能力欠如の評価。手法の発展」

Amsterdam: Free University, 1997

[下記の翻訳は著者により承認されてはいない。]

The expression of objection by people with mental disabilities in the context of the WMO

WMO の文脈における同意能力を欠く精神疾患患者による拒否の意思表示

A code of conduct for physicians involved in the assessment of expressions of objection by people with mental disabilities

精神疾患患者による拒否の意思表示の評価に関与する医師の行動規範

ヒトを対象とする医学的研究に関する法律において、特に同意能力を欠く被験者に関し定められた指標を基に、精神疾患患者について以下の点が指摘される。

1. 精神疾患患者の中でも、様々な類の決断を下す能力に関し、個人間及び個人内で差がある。見込まれる被験者の願望を可能な限り見極めるべきである。しかしほとんどの場合、医学的研究への参加に関する決断には、第三者の関与が必要となる。これら第三者は、見込まれる被験者の能力を評価するだけでなく、本人の行動を解釈する必要もある。関係する第三者には、専門的監督者と当該事例における利害を有する一般個人（法定代理人）の双方が含まれる。彼らの意思決定の基礎は、見込まれる被験者を介護又は代理する義務であるべきである。見込まれる被験者がある試験への参加を許可されるべきか否か検討する際、提案される研究の結果において被験者本人が持ち得る何らかの潜在的な長期の利益に対し、当人の不参加における直接の利益を比較評価する必要がある。
2. ほとんどの場合、被験者の行動を基に拒否を推論する必要があるであろう。これは拒否に当たるかどうか判断するための、研究（案）における被験者の実際の行動の解釈を伴う。行動の解釈と評価は、原則として、少なくとも介護専門家／集団監督者、行動科学者及び医師を含む、分野横断的なチームによって行われるべきである。非専門家の利害関係者も役割を果たすべきである。
3. （見込まれる）被験者は、口頭でも口頭以外の手段でも拒否を表明できる。多くの場合、ある行為又は発言が、特定の形態における特定の研究に対する拒否の表明に当たるかどうか判断するため、第三者が行動を解釈する必要が生じる。特定の行動が拒否の表明に当たると結論付けられる場合、あるいは観察者がその行動の重要性に関し合意に至らない場合、その被験者は参加すべきではない。この背景において、期待される行動、即ち特定の研究手順における見通しに直面した際の被験者から予想される行