

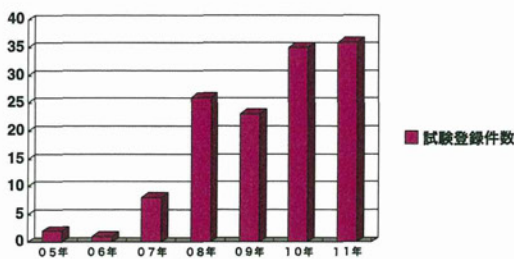
- 患者から臨床試験の同意を得た後、電子カルテ中の「治験システム」のメンテナンスの被験者登録画面から試験参加登録を行う。その際に被験者コードが発行され、画面に表示されるので、それを2ndIDとして使用する。被験者番号は繰り返し表示されないため、注意すること。試験ごとの患者IDと被験者コード番号の対応表は臨床試験部が電子カルテ中の「治験システム」内に保管する。  
.....中略.....
- 臨床試験に関連したカルテ番号と2ndIDの閲覧が必要な場合、臨床試験部長は随時応じる。
- なお、外部の組織・研究グループ等で適切な情報管理体制を敷いている組織はIRBにおいて個別に判断を行い、例外的にカルテ番号の使用を許容する場合がある。

## 臨床試験の登録画面

## 電子カルテの治験システムによる臨床試験登録

## 臨床試験開始時の配布文書

## 治験システムへの自主臨床試験登録件数



## 重篤な有害事象発生時の対応

- 重篤な有害事象とは何か？
- 試験実施計画書での定義は？  
死亡、死亡のおそれ  
入院、入院期間の延長  
障害  
後世代における先天性の疾病又は異常
- 因果関係の有無は？  
被験薬とは？ 臨床研究とは？

### 自主臨床試験の実施計画書作成のガイドライン

Ver. 2.0

平成23年9月1日

千葉大学医学部附属病院  
治験審査委員会  
臨床試験部

○本手引きには、千葉大学医学部附属病院治験審査委員会において審査を受ける自主臨床試験の実施計画書（プロトコル）作成にあたり最低限、盛り込まれるべき基本的事項がまとめられている。本院治験審査委員会で審査する自主臨床試験とは、ある程度安全性の確保された治療薬に関する臨床試験を示す。

### 10. 有害事象発生時の取扱い

(1) 有害事象発生時の被験者への対応

○「試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めるときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に正確なく記載する。また、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える」ことを記載する。

○二重盲検試験において、「緊急避難的に試験薬の識別を行う必要がある場合は、研究代表者等を通じて試験薬割付・コード化担当者に依頼し、当該症例について開封結果の開示を受ける」ことなどを記載する。

(2) 重篤な有害事象の報告

○重篤な有害事象の定義（薬事法施行規則第273条に準じて定義する）

- (例) 1) 死亡または死亡につながるおそれ  
2) 入院または入院期間の延長  
3) 障害または障害につながるおそれ  
4) 1)～3)に準じて重篤  
5) 後世代における先天性の疾病または異常

### 病院長 (IRB)、厚労省への報告

- 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」に基づいて実施される製薬企業による治験
- 「臨床試験に関する倫理指針」に基づいて実施される自主臨床試験

### 相違点と類似点

GCP (依頼者治験)	倫理指針
<ul style="list-style-type: none"> <li>報告先: 病院長 治験依頼者</li> <li>報告対象: すべてのSAE</li> <li>厚労省への報告: 治験依頼者 被験薬の副作用</li> <li>報告期限 (厚労省): 未知 (死亡等) 7日 15日、定期報告</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>報告先: 病院長 共同研究機関</li> <li>報告対象: すべてのSAE</li> <li>厚労省への報告: 病院長 臨床研究に関連した予期しない事象</li> <li>報告期限 (厚労省): IRB審査後 対応、状況を公表</li> </ul>

### 健康被害の補償および保険への加入

#### 18. 健康被害の補償および保険への加入

##### (1) 健康被害の補償

○施設ごとに取り決めがあれば、それに従う。

○千葉大学医学部附属病院においては、健康被害の治療費は「自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領」により取り扱うので、それに準拠して規定すること。

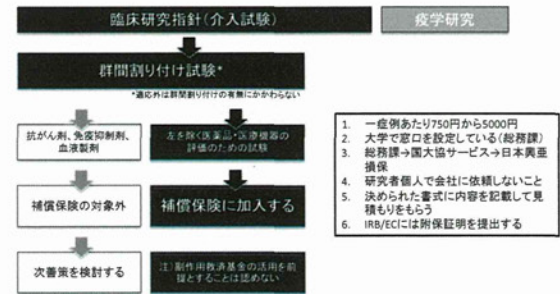
##### (2) 臨床研究保険 (補償保険) への加入

(例) 「被験者の健康被害への補償責任に備え、試験責任医師および試験分担医師は臨床研究保険 (補償保険) に加入する。」ことを明記する。

○臨床研究保険 (補償保険) 申込方法は千葉大学医学部附属病院自主臨床試験取扱手順書細則および千葉大学医学部附属病院臨床試験部ホームページを参照すること。賠償責任保険は原則として自主臨床試験も担保している。また、補償保険への加入も必要である。

### 補償保険のフローチャート

本指針が求めている補償内容は「一定水準を超える健康被害 (死亡または重度障害) について救済を行う」ための補償金



## まとめ

---

1. 臨床試験の実施では、症例の管理と同意書の保管管理が症例の登録管理が重要です
2. 重篤な有害事象発生時には手順に沿って対応が必要です
3. 健康被害の補償および保険への加入は、研究者の義務です



## 研究倫理 ベルmont・レポートとその前史

2012/12/18  
臨床試験部

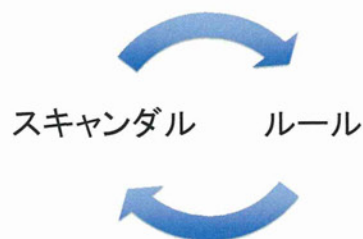
## 本日のテーマ

- 研究における倫理の役割
- ニュルンベルク綱領
- ヘルシンキ宣言(テキスト331頁参照)
- ベルmont・レポート(テキスト339頁参照)

## 歴史的に重要な研究倫理指針

- German Guidelines on Human Experimentation(1931, Prussia)
- Nuremberg Code(1947)
- Declaration of Helsinki(1964, WMA; 2008)
  - DoH: 1975年東京修正
- CIOMS Guidelines(1982; 2002)
  - The Council for International Organizations of Medical Science(国際医科学団体協議会)
- Belmont Report(1979, USA)

## 研究倫理の発展史



## 倫理的統制の歴史的変容

ヒポクラテスの誓い～近世(19世紀): 医師(研究者)個人の職業倫理観への盲目的信頼

20世紀中: 職能集団(ギルド)による自主規制の試み(ex. ヘルシンキ宣言)

20世紀後半: 第三者による評価・統制(IRB/REC)システムの導入

20世紀末・21世紀～:  
法令による統制強化へ?

## 歴史が伝えること

- 研究者の多くは、研究に求められる倫理性に無関心であった
- 過度のリスク・被害を伴う医学研究が横行。
- 被験者の同意なき研究実施の横行
- 医学研究者・医系職能集団による自主規制の破綻。
- その結果、医学研究への縛りが強化されてきている。
- 倫理なくして、医学研究は社会的信頼を得ることも、また、社会的サポートを得ることもできない。したがって、医学のさらなる進歩も望めない。

## 研究の本質

- 研究とは、「普遍化可能な知識を獲得する、または、それへと貢献するよう意図された活動」である。

(CIOMS 2002)

## 「医学研究」の目的

- 診断・治療・予防の方法の改善、病因・病原の理解

(WMA, The Declaration of Helsinki: Introduction)

- 普遍化可能な科学的知識の獲得と構築

(The Belmont Report: Section A)

- ヒトの健康の向上・増進への寄与

(CIOMS Guidelines)

## 医学研究の特質

- 医学・医療の対象
  - 1. ヒト/人(特に患者)
  - 2. ヒト/人の病とその原因
- 医学・医療の進歩 = 社会からの期待・要求

## 医学研究、特に「臨床研究」における葛藤と倫理

### 医学研究者の役割

= 社会的要求への応答

= 未だ見ぬ「将来の患者」の必要と最善の利益のために行為

- 治療法の改善、病因等の理解
- 普遍化可能な知識の獲得
- 社会全体の健康増進

### 医療従事者の役割

= 個別具体的な「目の前の患者」の必要と最善の利益のために行為



責務相反

## 「研究」と「治療」の本質的差異

### 研究の本質

- 普遍化可能な科学的知識の獲得と構築
- 社会や「将来の患者」への貢献
- 介入法:
  - 効能・AEは未確立(未知)
- 目の前の被験者は目的達成のための「手段」
- 倫理的非対称性の構造:
  - 判断者 = 被験者本人 = リスク負担者
  - 受益者

### 治療の本質

- 「目の前の患者」の最高の利益(=治療、高QOL、高ADL)の確保・追求
- 介入法:
  - 効能・AEは確立(既知)
- 目の前の患者は「目的それ自体」
- 倫理的対称性は保持:
  - 判断者 = 患者本人 = リスク負担者
  - 受益者

## 研究倫理と臨床倫理の相違 インフォームドコンセントの位置づけ

### 医学研究

- 他者の利益のために、自己犠牲を引き受けるか否かを判断
- 社会的(科学的)に価値が高いと研究者が考えるものと、自己の価値観が合致した場合にのみ同意
- 基準に外れる場合には、希望しても受けられない
- 研究者に裁量権はない

### 診療・治療

- 自己にとって最善の利益となるかどうかを判断
- 患者である自己にとって最善の利益になると医療者が考えるものと、自己の価値観が合致した場合に同意
- 自己の価値観が優先されるので、リスクが過度な治療も受けることができる
- 医療者は一定の裁量権を持っている

## 研究における倫理の役割

- 被験者の保護
- 医学の進歩+医学に対する信頼確保



- 個別の(目の前の)ヒトを、医学・医療の進歩と未来の患者のために「使う」ことについて、どこまでならば正当化できるか、何を正当化の根拠とすればよいかを検討し示す。

## ニュルンベルク綱領

- 「合衆国対カール・ブラント」裁判  
米国一国による軍事裁判

1947年に7人が死刑、9人に終身刑を含む懲役刑が言い渡される

「許される医学実験」が遵守しなければならない10項目の「基本原則」



Karl Brant (1904-1948)



ダッハウでの超高度実験



ダッハウでの低温実験  
(September 1942)

### 1. 被験者の自発的な同意が絶対に必要である。

このことは、被験者が、同意を与える法的な能力を持つべきこと、圧力や詐欺、欺瞞、脅迫、陰謀、その他の隠された強制や威圧による干渉、少しも受けとれるべき自由な選択権を行使すること、意思決定を行えるべき関係を意図して理解し納得した上で意思決定を行えるべきこと、内容を十分理解し十分な知識と理解力をもつべきこと、意図した目的、実施の方法と手段、起こるかもしれない有害な結果、実施と危険性、実験に参加することによって生ずる可能性のある健康や人格への影響を、実験対象者に知らせる必要がある。

同意の質を保证する義務と責任は、実験を発案したり、指揮したり、従事したりする各々の個人にある。それは、何事もなく他人任せにはできない個人的な義務であり責任である。

2. 実験は、社会の福利のために実り多い結果を生むとともに、他の方法や手段では行えないものであるべきであり、無計画に、あるいは無駄に行うべきではない。
3. 予想される結果によって実験の遂行が正当化されるように、実験は念入りに計画され、動物実験の結果および研究中の疾患やその他の問題に関する基本的な知識に基づいて行われるべきである。
4. 実験は、あらゆる不必要な身体的、精神的な苦痛や傷害を避けて行われるべきである。
5. 死亡や障害を引き起こすことがあらかじめ予想される場合、実験は行うべきではない。ただし、実験する医師自身も被験者となる実験の場合は、例外としてよいかも知れない。
6. 実験に含まれる危険性の度合いは、その実験により解決される問題の人道上的重大性を決して上回るべきではない。



7. 傷害や障害、あるいは死をもたらす僅かな可能性からも被験者を保護するため、周到な準備がなされ、適切な設備が整えられるべきである。
8. 実験は、科学的有資格者によってのみ行われるべきである。実験を行う者、あるいは実験に従事する者には、実験の全段階を通じて、最高度の技術と注意が求められるべきである。
9. 実験の進行中に、実験の続行が耐えられないと思われる程の身体的あるいは精神的な状態に至った場合、被験者は、実験を中止させる自由を有するべきである。
10. 実験の進行中に、責任ある立場の科学者は、彼に求められた誠実さ、優れた技能、注意深い判断力を行使する中で、実験の継続が、傷害や障害、あるいは死を被験者にもたらしそうだと思えるに足る理由が生じた場合、いつでも実験を中止する心構えでいなければならない。

翻訳: 笹果俊之

## ニュルンベルク綱領の影響

- 国際人権規約 B規約(1966)
  - 第7条(拷問又は残虐な刑罰の禁止)
 

何人も、拷問又は残虐な、非人道的な若しくは品位を傷つける取扱い若しくは刑罰を受けない。特に、何人も、その自由な同意なしに医学的又は科学的実験を受けない。
- 米国の裁判で使われた例
  - 連邦地裁 「連邦の民事・刑事の両方で妥当する」
    - In re Cincinnati Radiation Litigation, 874 F. Supp. 796, 822(S.D. Ohio 1995)
  - メリーランド州最高裁 コモン・ロー上の基準として採用
    - Grims v. Kennedy Krieger Institute, 782 A2d 807 (Md. 2001)
  - 連邦最高裁
    - 連邦法の一部であることは認められたが、5対4で、軍人が、政府への損害賠償請求の根拠として綱領を使用することは認めなかった。U.S. v. Stanley, 483 U.S. 669(1987)

## ニュルンベルク綱領の問題点

- 「被験者の自発的同意が絶対に不可欠」

子どもをはじめ、法的な同意能力を有しないものに対する実験は一切認められない



実験によって期待される利益に預かれられない

代諾× プラセボ×

## ヘルシンキ宣言の変遷

- 1964年6月 フィンランド、ヘルシンキの第18回WMA総会で採択
- 1975年10月 東京の第29回WMA総会で修正
- 1983年10月 イタリア、ベニスの第35回WMA総会で修正
- 1989年9月 香港、九龍の第41回WMA総会で修正
- 1996年10月 南アフリカ共和国、サマーセットウエスの第48回WMA総会で修正
- 2000年10月 スコットランド、エジンバラの第52回WMA総会で修正
- 2002年10月 第53回WMAワシントン総会で修正  
(第29項目明確化のための注釈が追加)
- 2004年10月 第55回WMA東京総会で修正  
(第30項目明確化のための注釈が追加)
- 2008年10月 第59回WMAソウル総会で修正

## ベルmont・レポートとは

- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research(「生物医学と行動研究における被験者の保護のための国家委員会」)によって公表された短い報告書
- 1976年2月13-16日にスミソニアン協会のベルmont・カファレンス・センターでの討議から本報告書の倫理原則について検討が始まった

## 国家委員会の成り立ち

- 1974年 米国議会が制定した国家研究法に基づき設置
- 任務=人を対象とする生物医学・行動研究の実施の基礎となる基本的倫理原則を確立し、この原則に則ってそれらの研究が実施されることを確保するための準拠すべきガイドラインを作成すること

- 最初の会合は1974年12月3,4日
- 43回の会合が開かれた
- 1978年9月8日が最後の会合
- 1978年9月30日にベルモント・レポート最終版を公表
- 1979年4月18日に官報に掲載(公式な公表日)

## 国家委員会のほかの仕事

- ベルモント・レポート以外に16の報告書(そのほとんどは、社会的弱者を対象とした研究における倫理問題を扱っている)
- 100以上の勧告を保健省長官に提出(そのほとんどが連邦規則集に組み入れられた)

## 構成員に工夫

- 11人の委員のうち医学専門家は5人まで、と法律で決められていた

Kenneth John Ryan, M. D., Chairman, Chief of Staff, Boston Hospital for Women.  
 Joseph V. Brady, Ph. D., Professor of Behavioral Biology, Johns Hopkins University.  
 Robert E. Cooke, M. D., President, Medical College of Pennsylvania.  
 Dorothy I. Height, President, National Council of Negro Women, Inc.  
 Albert R. Jonsen, Ph. D., Associate Professor of Christian Ethics, Pacific School of Religion.  
 David W. Louisell, J. D. \*, Professor of Law, University of California at Berkeley.  
 Donald W. Seldin, M. D., Professor and Chairman, Department of Internal Medicine, University of Texas at Dallas.  
 Eliot Stellar, Ph. D. \*, Provost of the University and Professor of Physiological Psychology, University of Pennsylvania.  
 Robert H. Turtle \*, LL. B., Attorney, VomBaur, Coburn, Simmons & Turtle, Washington, D. C.

## ベルモント三原則

### 人格の尊重

- インフォームド・コンセント

### 恩恵

- リスク・ベネフィット評価

### 正義

- 研究参加者の選択

## 「人格の尊重」とは

個人は自律的な主体として扱われるべきである

- 個人の自律を認めよ

自律性が減じている人は保護を受ける権利がある

- 自律性が減じている人を保護せよ

## 「自律的な人」とは

- 自分自身の目標について深く考えることができ、その考えに従って行動できる人

(経済学に言う「合理人」)



## 「自律を尊重する」とは

- 自律的な人の熟慮した上での意見や選択を尊重し、明らかに他者を害することになるのではない限りは、その人の行動を妨げることを差し控える、ということ

## 「尊重を欠く」とは

- やむにやまれぬ理由がないときに、その人が熟慮して得た判断を拒むこと、その判断に基づいて行動する自由を認めないこと、考えて判断するために必要な情報を与えないこと

## 自律が減じている人を尊重

- 未成熟あるいは能力を欠く人々を尊重するとは、その人たちの成熟の過程において、あるいは能力を欠いている間においては、その人たちに保護を与えることを必要とするかもしれない

## 研究における「人格の尊重」

- 「対象となる人は自発的に、十分な情報が与えられて研究に参加すべきである」

## 直面するディレンマ(囚人を例に)

### 人格の尊重原則

- 囚人が自発的に被験者として参加する機会を奪ってはならない

### 人格の尊重原則のもう一つの側面

- さもなければ参加しないかもしれない研究に参加させられるかもしれない：囚人たちは保護されるべき

誰が、どのようにこの衡量を行うのか??

このどちらも「人格の尊重」原則が命じること：競合する主張を衡量する必要性が生じる

## 「善行」とは

### 個々人の決定を尊重し害から保護

- 害を為してはならない

### 福利を確保するよう努力する

- ベネフィットの可能性を最大にし、リスクの可能性を最小にする

## 具体的には

- インフォームド・コンセントのプロセスで、被験者にリスクとベネフィットを説明する
- IRBがリスクとそのリスク対策とを評価する

研究者には、リスク・ベネフィット評価のための情報を集める責務がある

1. 自分の研究が適切にデザインできているか?
2. IRBが、被験者に課されているリスクを判断するため
3. 被験者にとっては参加するかどうかを判断する手助けとなる

### リスクを知るための研究も必要

- 何が害なのかわからないから研究が必要である
- 何が本当に利益であるかを知るには、何が害なのかわかる必要がある

人を危険にさらさないとわからない

### たとえば、小児対象の研究で

- 対象となる一人一人の子供には利益をもたらさないとしても、小児の疾患の効果的な治療法を知るという利益があるならば、その研究を正当化するかも知れない
- 実はすでに承認されている日常診療が子供に危険をもたらしている、ということがわかるかもしれない

### ミニマルリスクという制限について

- ミニマルリスク以上のリスクを伴う研究は小児を対象に行うべきではない、という主張もある
- ベルモント・レポートは、ミニマルリスクという制限が設けると、将来子供たちが得られるはずの大きな利益を排除してしまう可能性もあることに注意すべきだと主張している

### 審査におけるリスクとベネフィット

- リスク=「害が起こりうる可能性」  
=害を経験する確率と、  
予想される害の重大さ(大きさ)
- ベネフィット=確率  
=健康に関する何らかの価値

リスクは、「ベネフィットを得る確率」と比較  
ベネフィットは「害の及ぶ確率」というよりはむしろ害と比較

### 害には

- 心理的な害
- 身体的な害
- 法的な害
- 社会的な害
- 経済的な害

### リスクとベネフィットには

- 個々の被験者のそれ
- 家族のそれ
- 社会全般にとってのそれ

これらの異なる要素のバランスをとりながらも、目の前の被験者に影響を及ぼすリスクとベネフィットを何よりも重視する

## 「正義」とは

### 分配の公正さ

- 研究における負担と利益を公平に分担すること
- 被験者の選択

## 社会的弱者

- 繰り返し研究対象になっているグループにだけ負担を負わせない
- 黒人→タスキギー梅毒研究
- 兵士→プルトニウム注入実験
- 子供→ウィローブルック肝炎実験
- 学生・研究者→黄禹錫によるヒト胚性幹細胞捏造事件(研究員が卵子提供)  
ジョンズ・ホプキンス大での死亡事故  
(テクニシャンのEllen Rocheが試験に参加して死亡)

他の被験者では研究の意味をなさないような場合でないかぎり、社会的弱者を研究に組み入れるべきではない。

## ベルmont・レポートへの批判 1

- 人格の尊重と善行とが混同されているのではないか？人格の尊重で、自律の尊重と判断能力のない人の保護の両方が含まれている。
- 判断能力の欠けている人の保護は人格の尊重ではなく善行の義務では？

反論：人格の尊重が自律的な人だけを含むというならば、判断能力のない人は取り残されてしまう

## ベルmont・レポートへの批判 2

- National Commissionは、社会にとっての大きな利益の約束があるときの被験者保護の道徳的枠組みについて不十分である
- 功利主義的である

反論：ベルmontレポートは、研究の正当化における社会的効用へのバランスのとれた見方を確保しようとしている

## ベルmont・レポートへの批判 3

- ベルmontレポートは過度に被験者を保護しているのではないか
- 研究プロセスに組み入れられること、つまり未承認薬の試験に組み入れられること、アクセスを認めることが正義ではないか？

## ベルmont・レポートへの批判 4

- 抽象的で、実践的な問題を解決できない

反論：この批判を免れる原理やルールやガイドラインはありうるのか？すべての道徳原理やルールは、文脈での具体化を要する。ベルmontレポートは、問題解決に十分な原理としてではなく、問題解決の出発点として理解すべき



### ベルmont・レポートへの批判 5

- 原理間の優先順位をどうつければよいのかわからない
- どんな社会的な利益があろうとも侵害されてはならない道徳原理をおくべきではないか。衡量という発想を否定すべき。
- 原理間の衝突について何も教えてくれない

反論：原理は文脈によって重みが違って来るから、最初から優先順位を確定しておくべきではない

### ベルmont・レポートへの批判 6

- 普遍的な原理を考えていたのではなく、影響の合った事件を検討することから生まれたのがベルmontレポートであって、原理的ではない
- 決疑論的

おわりに

## 研究倫理 ベルモント・レポートとその前史

2012/10/30

丸 祐一

千葉大学医学部附属病院臨床試験部  
東京大学医科学研究所公共政策研究分野

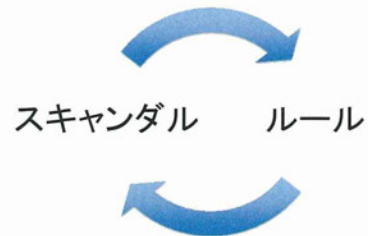
## 本日のテーマ

- 研究における倫理の役割
- 第二次世界大戦前のドイツにおける倫理綱領
- ニュルンベルク綱領
- ヘルシンキ宣言(テキスト331頁参照)
- ベルモント・レポート(テキスト339頁参照)
- 研究が倫理的であるための8原則

## 歴史的に重要な研究倫理指針

- German Guidelines on Human Experimentation(1931, Prussia)
- Nuremberg Code(1947)
- Declaration of Helsinki(1964, WMA; 2008)
  - DoH: 1975年東京修正
- CIOMS Guidelines(1982; 2002)
  - The Council for International Organizations of Medical Science(国際医科学団体協議会)
- Belmont Report(1979, USA)

## 研究倫理の発展史



## 倫理的統制の歴史の変容

ヒポクラテスの誓い～近世(19世紀): 医師(研究者)個人の職業倫理観への盲目的信頼

20世紀中: 職能集団(ギルド)による自主規制の試み(ex. ヘルシンキ宣言)

20世紀後半: 第三者による評価・統制(IRB/REC)システムの導入

20世紀末・21世紀～:  
法令による統制強化へ?

## 歴史が伝えること

- 研究者の多くは、研究に求められる倫理性に無関心であった
- 過度のリスク・被害を伴う医学研究が横行。
- 被験者の同意なき研究実施の横行
- 医学研究者・医系職能集団による自主規制の破綻。
- その結果、医学研究への縛りが強化されてきている。
- 倫理なくして、医学研究は社会的信頼を得ることも、また、社会的サポートを得ることもできない。したがって、医学のさらなる進歩も望めない。

## 研究の本質

- 研究とは、「普遍化可能な知識を獲得する、または、それへと貢献するよう意図された活動」である。

(CIOMS 2002)

## 「医学研究」の目的

- 診断・治療・予防の方法の改善、病因・病原の理解

(WMA, The Declaration of Helsinki: Introduction)

- 普遍化可能な科学的知識の獲得と構築

(The Belmont Report: Section A)

- ヒトの健康の向上・増進への寄与

(CIOMS Guidelines)

## 医学研究の特質

- 医学・医療の対象
  - 1. ヒト/人 (特に患者)
  - 2. ヒト/人の病とその原因
- 医学・医療の進歩 = 社会からの期待・要求
- 立ちはだかる「種」の壁、「生体」の不思議

## 医学研究の正当化根拠

- 「医学の進歩は、ヒトを用いた検証を最終的に含まざるを得ない研究の上に成り立っている」

(The Declaration of Helsinki, 2008)

## 医学研究、特に「臨床研究」における葛藤と倫理

### 医学研究者の役割

= 社会的要求への応答  
= 未だ見ぬ「将来の患者」の必要と最善の利益のために行為

- 治療法の改善、病因等の理解
- 普遍化可能な知識の獲得
- 社会全体の健康増進

### 医療従事者の役割

= 個別具体的な「目の前の患者」の必要と最善の利益のために行為



責務相反

## 「研究」と「治療」の本質的差異

### 研究の本質

- 普遍化可能な科学的知識の獲得と構築
- 社会や「将来の患者」への貢献
- 介入法:
  - 効能・AEは未確立(未知)
- 目の前の被験者は目的達成のための「手段」
- 倫理的非対称性の構造:
  - 判断者 = 被験者本人 = リスク負担者
  - 受益者

### 治療の本質

- 「目の前の患者」の最高の利益 (= 治療、高QOL、高ADL)の確保・追求
- 介入法:
  - 効能・AEは確立(既知)
- 目の前の患者は「目的それ自体」
- 倫理的対称性は保持:
  - 判断者 = 患者本人 = リスク負担者
  - 受益者



## 研究倫理と臨床倫理の相違 インフォームドコンセントの位置づけ

### 医学研究

- 他者の利益のために、自己犠牲を引き受けるか否かを判断
- 社会的(科学的)に価値が高いと研究者が考えるものと、自己の価値観が合致した場合にのみ同意
- 基準に外れる場合には、希望しても受けられない
- 研究者に裁量権はない

### 診療・治療

- 自己にとって最善の利益となるかどうかを判断
- 患者である自己にとって最善の利益になると医療者が考えるものと、自己の価値観が合致した場合に同意
- 自己の価値観が優先されるので、リスクが過度な治療も受けることができる
- 医療者は一定の裁量権を持っている

## 研究における倫理の役割

- 被験者の保護
- 医学の進歩+医学に対する信頼確保



- 個別の(目の前の)ヒトを、医学・医療の進歩と未来の患者のために「使う」ことについて、どこまでならば正当化できるか、何を正当化の根拠とすればよいかを検討し示す。

## ニュルンベルク綱領の前史(ドイツ帝国期)

- 1892年 プレスラウの医師アルバート・ナイサー  
4人の子どもと3人の売春婦を被験者として、梅毒患者の血清注射が梅毒への免疫力を育成するかどうかの実験
- 1900年12月プロイセン宗教・教育・医療相が、診断・治療・予防接種以外の非治療的措置に関するガイドラインを発表

1. 非治療的措置は未成年あるいは決定能力のないものに対してはどんな場合であれ許容されない。
2. また許容される場合(つまり判断能力がある場合)でも、十分情報を与えた上での被験者の明確な同意が不可決である。

## 第二次世界大戦前のドイツ(ワイマール期)

1931年2月ドイツ帝国内務省

「新規治療法及び人間に対する科学的実験に関する指導要綱」(14項目からなる)

- 「新規治療法」= 「その有効性が確認されていないが、医学的見地からして治療法として期待できるもの」
- 「科学的実験」= 「治療を目的としない人体への医学的介入」

### • 「新規治療法」

- 事前の動物実験によって可能な限り、その安全性を確かめること。
- 本人又は法律上の代理人の明確な同意が必要であること(但し緊急時は例外)
- 患者=被験者の置かれた社会的状況を悪用しないこと(たとえば当事者が囚人)

### • 「科学的実験」

- 「同意なき場合は例外なく禁止」
- 「18歳未満の人間には全面的に禁止」
- 「瀕死の人間に対しても禁止」
  - ユダヤ人慢性疾患病院事件のような末期患者に対する研究は禁止される

- インフォームド・コンセントの原則は、ドイツでは1931年に明確に規定されていた。
- しかし、ナチスの実験が行われた
- すなわちナチスは自国の倫理綱領に反していた



ダッハウでの超高度実験



ダッハウでの低温実験  
(September 1942)

## ニュルンベルク綱領

### ・「合衆国対カール・ブラント」裁判 米国一国による軍事裁判

1947年に7人が死刑、9人に終身刑を含む懲役刑が言い渡される

### 「許される医学実験」が遵守しなければ ならない10項目の「基本原則」



Karl Brant (1904-1948)

#### 1. 被験者の自発的な同意が絶対に必要である。

このことは、被験者が、同意を与える法的な能力を持つべきこと、圧力や詐欺、欺瞞、脅迫、陰謀、その他の自由な選択権を行使することによって、少くも状況を置くべき関係による理解し納得した上で知識と理解力があるべきことを意味している。後述の要件を満たすには、実験が目的、実施の方法と手段、起こすもの、性質、期間、あらゆる不都合の危険性、実験に参加することによって生ずる可能性のある健康や人格への影響を、実験対象者に知らせる必要がある。

同意の質を保証する義務と責任は、実験を立案したり、指揮したり、従事したりする各々の個人にある。それは、何事もなく他人任せにはできない個人的な義務であり責任である。

2. 実験は、社会の福利のために実り多い結果を生むとともに、他の方法や手段では行えないものであるべきであり、無計画に、あるいは無駄に行うべきではない。
3. 予想される結果によって実験の遂行が正当化されるように、実験は念入りに計画され、動物実験の結果および研究中の疾患やその他の問題に関する基本的な知識に基づいて行われるべきである。
4. 実験は、あらゆる不必要な身体的、精神的な苦痛や傷害を避けて行われるべきである。
5. 死亡や障害を引き起こすことがあらかじめ予想される場合、実験は行うべきではない。ただし、実験する医師自身も被験者となる実験の場合は、例外としてよいかも知れない。
6. 実験に含まれる危険性の度合いは、その実験により解決される問題の人道上の重大性を決して上回るべきではない。

7. 傷害や障害、あるいは死をもたらす僅かな可能性からも被験者を保護するため、周到な準備がなされ、適切な設備が整えられるべきである。
8. 実験は、科学的有資格者によってのみ行われるべきである。実験を行う者、あるいは実験に従事する者には、実験の全段階を通じて、最高度の技術と注意が求められるべきである。
9. 実験の進行中に、実験の続行が耐えられないと思われる程の身体的あるいは精神的な状態に至った場合、被験者は、実験を中止させる自由を有するべきである。
10. 実験の進行中に、責任ある立場の科学者は、彼に求められた誠実さ、優れた技能、注意深い判断力を行使する中で、実験の継続が、傷害や障害、あるいは死を被験者にもたらすのだと考えるに足る理由が生じた場合、いつでも実験を中止する心構えでなければならない。

翻訳: 笹果俊之

## ニュルンベルク綱領の影響

- 国際人権規約 B規約(1966)
  - 第7条(拷問又は残虐な刑罰の禁止)  
何人も、拷問又は残虐な、非人道的な若しくは品位を傷つける取扱い若しくは刑罰を受けない。特に、何人も、その自由な同意なしに医学的又は科学的実験を受けない。
- 米国の裁判で使われた例
  - 連邦地裁 「連邦の民事・刑事の両方で妥当する」
    - In re Cincinnati Radiation Litigation, 874 F. Supp. 796, 822(S.D. Ohio 1995)
  - メリーランド州最高裁 コモン・ロー上の基準として採用
    - Grims v. Kennedy Krieger Institute, 782 A2d 807 (Md. 2001)
  - 連邦最高裁
    - 連邦法の一部であることは認めたが、5対4で、軍人が、政府への損害賠償請求の根拠として綱領を使用することは認めなかった。  
U.S. v. Stanley, 483 U.S. 669(1987)

## ニュルンベルク綱領の問題点

- 「被験者の自発的同意が絶対に不可欠」

子どもをはじめ、法的な同意能力を有しないものに対する実験は一切認められない



実験によって期待される利益に預かれない

代諾× プラセボ×

## ヘルシンキ宣言の変遷

- 1964年6月 フィンランド、ヘルシンキの第18回WMA総会で採択
- 1975年10月 東京の第29回WMA総会で修正
- 1983年10月 イタリア、ベニスの第35回WMA総会で修正
- 1989年9月 香港、九龍の第41回WMA総会で修正
- 1996年10月 南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回WMA総会で修正
- 2000年10月 スコットランド、エジンバラの第52回WMA総会で修正
- 2002年10月 第53回WMAワシントン総会で修正  
(第29項目明確化のための注釈が追加)
- 2004年10月 第55回WMA東京総会で修正  
(第30項目明確化のための注釈が追加)
- 2008年10月 第59回WMAソウル総会で修正

## 2008年のソウル改訂 主な変更点

- 注釈とされていた、旧29項のプラセボの使用に関する項目および旧30項の被験者の権利について述べた2項目を本文に組み入れた。
- 新1項で、この宣言は総合的に解釈すべきとの一文を入れ、各項目内容が緊密に結びついていることを強調した。
- 新2項で、Human subjectsという概念で人間を対象とする医学研究に携わる医師以外の人々にも広くこの宣言を使ってほしいと推奨している。
- 全体として被験者、弱い立場の人々の擁護をいっそう強化するものとなった。
- 個人を特定できるヒト由来の試料、データ、データベースを利用する研究の承認について記述した。

## 改訂のポイント1

- 第19項「全ての臨床試験は、最初の被験者を募集する前に、一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない」

「臨床研究に関する倫理指針」でも義務化！

## 「厚労科研費公募要領」

「介入を行う臨床研究を実施する場合には、当該臨床研究が開始されるまでに、WHO等のミニマム・データセットを満たす臨床研究登録機関に登録を行うこと。なお、事業実績報告書の提出時に、登録の有無を記載した報告書(様式自由)を別に添付すること。」



## 改訂のポイント2

- 第25項「個人を特定しうるヒト由来の試料またはデータを使用する医学研究に関しては、医師は収集、分析、保存及び/または再利用に対する同意を通常求めなければならない。このような研究には、同意を得ることが不可能であるか非現実的である場合、または研究の有効性に脅威を与える場合があり得る。このような状況下の研究は、研究倫理委員会の審議と承認を得た後のみ行うことができる」

ヒト試料・データ・データベースの研究利用に関して同意取得せよただし、倫理委員会で承認されれば同意取得の免除あり

## ベルmont・レポートとは

- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research(「生物医学と行動研究における被験者の保護のための国家委員会」)によって公表された短い報告書
- 1976年2月13-16日にスミソニアン協会のベルmont・カファレンス・センターでの討議から本報告書の倫理原則について検討が始まった

## 国家委員会の成り立ち

- 1974年 米国議会が制定した国家研究法に基づき設置
- 任務＝人を対象とする生物医学・行動研究の実施の基礎となる基本的倫理原則を確立し、この原則に則ってそれらの研究が実施されることを確保するための準拠すべきガイドラインを作成すること

- 最初の会合は1974年12月3,4日
- 43回の会合が開かれた
- 1978年9月8日が最後の会合
- 1978年9月30日にベルmont・レポート最終版を公表
- 1979年4月18日に官報に掲載(公式な公表日)

## 国家委員会のほかの仕事

- ベルmont・レポート以外に16の報告書(そのほとんどは、社会的弱者を対象とした研究における倫理問題を扱っている)
- 100以上の勧告を保健省長官に提出(そのほとんどが連邦規則集に組み入れられた)

## 構成員に工夫

- 11人の委員のうち医学専門家は5人まで、と法律で決められていた

Kenneth John Ryan, M. D., Chairman, Chief of Staff, Boston Hospital for Women.  
Joseph V. Brady, Ph. D., Professor of Behavioral Biology, Johns Hopkins University.  
Robert E. Cooke, M. D., President, Medical College of Pennsylvania.  
Dorothy I. Height, President, National Council of Negro Women, Inc.  
Albert R. Jonsen, Ph. D., Associate Professor of Christian Ethics, Pacific School of Religion.  
David W. Louisell, J. D. \*, Professor of Law, University of California at Berkeley.  
Donald W. Seldin, M. D., Professor and Chairman, Department of Internal Medicine, University of Texas at Dallas.  
Eliot Stellar, Ph. D. \*, Provost of the University and Professor of Physiological Psychology, University of Pennsylvania.  
Robert H. Turtle \*, LL. B., Attorney, VomBaur, Coburn, Simmons & Turtle, Washington, D. C.

- 当時は、研究での人の保護は研究者の責任とされていた。つまり、研究者には自由裁量があり、どのように保護するかは、研究者の的確な判断力にまかせていた。
- これに対し、ベルモント・レポートの新たな体制は、ガイドラインに基づいて被験者を保護することを求める体制となった。

## ベルモント三原則

### 人格の尊重

- インフォームド・コンセント

### 恩恵

- リスク・ベネフィット評価

### 正義

- 研究参加者の選択

## 「人格の尊重」とは

個人は自律的な主体として扱われるべきである

- 個人の自律を認めよ

自律性が減じている人は保護を受ける権利がある

- 自律性が減じている人を保護せよ

## 「自律的な人」とは

- 自分自身の目標について深く考えることができ、その考えに従って行動できる人

(経済学に言う「合理人」)

## 「自律を尊重する」とは

- 自律的な人の熟慮した上での意見や選択を尊重し、明らかに他者を害することになるのではない限りは、その人の行動を妨げることを差し控える、ということ

## 「尊重を欠く」とは

- やむにやまれぬ理由がないときに、その人が熟慮して得た判断を拒むこと、その判断に基づいて行動する自由を認めないこと、考えて判断するために必要な情報を与えないこと

## 自律が減じている人を尊重

- 未成熟あるいは能力を欠く人々を尊重するとは、その人たちの成熟の過程において、あるいは能力を欠いている間においては、その人たちに保護を与えることを必要とするかもしれない

## 研究における「人格の尊重」

- 「対象となる人は自発的に、十分な情報が与えられて研究に参加すべきである」

## 直面するディレンマ(囚人を例に)

### 人格の尊重原則

- 囚人が自発的に被験者として参加する機会を奪ってはならない

### 人格の尊重原則のもう一つの側面

- さもなければ参加しないかもしれない研究に参加させられるかもしれない：囚人たちは保護されるべき

誰が、どのようにこの衡量を行うのか??

このどちらも「人格の尊重」原則が命じること。競合する主張を衡量する必要がある

## 「善行」とは

### 個々人の決定を尊重し害から保護

- 害を為してはならない

### 福利を確保するよう努力する

- ベネフィットの可能性を最大にし、リスクの可能性を最小にする

## 具体的には

- インフォームド・コンセントのプロセスで、被験者にリスクとベネフィットを説明する
- IRBがリスクとそのリスク対策とを評価する

研究者には、リスク・ベネフィット評価のための情報を集める責務がある

- 自分の研究が適切にデザインできているか？
- IRBが、被験者に課されているリスクを判断するため
- 被験者にとっては参加するかどうかを判断する手助けとなる

## リスクを知るための研究も必要

- 何が害なのかわからないから研究が必要である
- 何が本当に利益であるかを知るには、何が害なのかわかる必要がある

人を危険にさらさないとわからない

## たとえば、小児対象の研究で

- 対象となる一人一人の子供には利益をもたらさないとしても、小児の疾患の効果的な治療法を知るとい利益があるならば、その研究を正当化するかも知れない
- 実はすでに承認されている日常診療が子供に危険をもたらしている、ということがわかるかもしれない