
Recent Trends in Breast Cancer Epidemiology

Yuri Mizota, Seiichiro Yamamoto

Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center



解説

研究倫理と被験者保護： 国内外における現状と今後の方向性*

山本 精一郎**

Key Words : research ethics, human subject protection, research ethics committee, institutional review board, ethics guideline

研究倫理をめぐる国内の状況

2009年4月より、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」(以下、臨床指針)が改正となり、研究者は臨床研究を始める前に臨床研究に関する倫理についての教育を受けること、臨床研究機関の長は教育の機会を提供することが義務となり、倫理審査委員会の委員も教育を受けることが努力目標となった。施行から1年が経ち、各施設でも試行錯誤の中、研究倫理に関する教育が始まっているようである。各施設で教育を行うことが義務と急に言われても、どのような教育を行っていいかわからないと想定されることから、臨床指針の改正とともに、医政局長通知として、教育機会の提供の例として、2つのe-learningサイトが紹介されている。1つは日本医師会治験促進センターによる「臨床試験のためのe training center (<https://etrain.jmacct.med.or.jp/>)」であり、もう1つはわれわれの研究班による「臨床研究入門ICRweb (<http://www.icrweb.jp/>)」である。われわれのサイトは、主に日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)での経験をもとに、JCOGで行われている研究倫理教育をより噛み砕いたものとなっている。それに加えて、われわれのサイトでは、米国の被験者保護局(Office for Human Research Protections ; OHRP)(後述)が、研究機関の長、倫理審査委員長に対し受講を義務づけている教材、米国NIH(National Institutes of Health, 国立衛生研究所)の倫理審査委員会委員向けの被験者保護教育コースの翻訳なども行っている。そこで本稿では、ICRwebで提供している研究倫理・被験者保護教育の内容を中心に紹介したい。

務づけている教材、米国NIH(National Institutes of Health, 国立衛生研究所)の倫理審査委員会委員向けの被験者保護教育コースの翻訳なども行っている。そこで本稿では、ICRwebで提供している研究倫理・被験者保護教育の内容を中心に紹介したい。

研究倫理に関する歴史

新しい治療法を開発するためには、ヒトを対象として観察・実験を行うことが必要である。なぜなら、その他の方法(動物実験や基礎研究など)だけでは、治療効果や副作用を予想することができないからである。臨床研究は治療法や公衆衛生を発展、改善させ、公共の利益につながる望ましいことであるからこそ、行うことが正当化される。正しい知識を得るためには、正しい方法で臨床研究が行われなくてはならない。そのためには臨床研究を科学的に行うことが必須となる。さらに、少数の個人が他人あるいは社会の利益のために、研究の被験者として負担やリスクを背負わされる(搾取の可能性)ために、倫理的配慮が必要となる。科学的でなければ正しい研究結果を導くことができないため、結果を世の中に還元できず、臨床研究を行うことが正当化できない。つまり、科学的であることは研究が倫理的であるための必要条件である。しかしそれだけでは倫理的には十分でない。臨床

* Research ethics and human subject protection in clinical research : history and current standard of Japan and USA.

** Seiichiro YAMAMOTO, M.D.: 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報・統計部(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Cancer Information Services and Surveillance Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Research Center, Tokyo 104-0045, JAPAN

研究は、科学的かつ倫理的に行う必要があるといえる。

しかしながら、このような考え方は昔からあったわけではなく、今までの歴史の中で人を対象とした非倫理的な臨床研究がたくさん行われてきた中で、その反省と再発防止のために整理されてきた考え方である。これまで行われてきた非倫理的な臨床研究の中で最も有名なものは、第2次世界大戦中のナチスドイツの人体実験であろう。超高度実験、低体温実験、マラリア実験など多くの人体実験を行って多数の犠牲者が出た。これに関して、第2次世界大戦後、ニュルンベルグ継続裁判で、約23名(医師20名)が裁かれた。この裁判記録の一部が、「ニュルンベルグ綱領」(1947年)として公表され、それが「ヘルシンキ宣言」(1964年)などの基礎となっている。

そのあと、アメリカでもいろいろな事件が起こった。なかでも有名なのは1932年から1972年にかけて行われたタスキギー梅毒研究である。この研究は、米国厚生省公衆衛生局(PHS)がアフリカ系の低所得者を対象として、梅毒の自然経過を観察するものであった。1932年の段階では有効な治療法がなかったため、最初は正当化されたのかもしれないが、1943年に梅毒の治療法(ペニシリン)が利用可能となったあとも、被験者に対してはまったくペニシリンを使用せずに無治療で観察を続けた。その間に、悪い血を抜くといったりして採血をしたり、無治療での観察を繰り返して行っていた。このタスキギー梅毒研究が、マスコミによって明らかにされ、非常に批判を受けることとなった。この大きな批判に対して、エドワード・ケネディ上院議員が1973年に「ヘルスケアおよび人対象試験の質に関する公聴会」を開催した。この公聴会では、タスキギー事件のみではなく、ウィローブロック肝炎研究などのさまざまな事件についての検討が行われた。そして、この公聴会の結果を受けて、アメリカでは国家研究法(National Research Act)が成立することとなった。この中で、いわゆるIRB(施設倫理審査委員会、Institutional Review Board)の設置が義務づけられており、これが、結果として米国でのIRBシステムの確立につながっていく。国家研究法には、人体実験規則

の公布の要求、つまり、法律を作ることが規定されており、これが連邦行政令第45編第46部(45CFR46)の制定につながっていく。さらに、被験者保護のための国家委員会を設立することが規定され、この国家委員会は精力的に活動して、17冊の報告書を刊行した。その1つが「ベルモント・レポート」である。

医療倫理の4原則

「ベルモント・レポート」は1978年に刊行された研究倫理に関する3つの倫理原則を提唱したということで非常に有名なレポートである。3つの原則とは、人格の尊重(respect for persons)、善行(beneficence)、正義(justice)である。さらに、「ベルモント・レポート」の作成にかかわったビーチャムらが、1979年に「生物医学・医療倫理の諸原則」を発表した。ここでは、医療全体に関して使用することができる4原則を提唱している。4原則とは、自律尊重(autonomy)、無危害(non-maleficence)、善行(beneficence)、正義・公正(justice)である。

自律尊重(autonomy)とは、患者の自律的な意思決定を尊重しようということである。この自律尊重(autonomy)の原則が、臨床研究におけるインフォームドコンセントの基礎となる。善行(beneficence)原則とは、患者に利益をもたらすということである。臨床研究に当てはめれば、ベネフィットを最大化ということになるであろう。無危害(non-maleficence)原則とは、患者に危害が及ぶことを避けよということである。臨床研究に当てはめればリスクの最小化となるであろう。最後の正義・公正(justice)原則とは、利益とリスク・費用を公平に分配せよということであり、臨床研究でいえば、被験者の公平な選定といったことになると考えられる。

4原則は、状況によっては対立してしまう。たとえば末期がんの患者を対象とした臨床試験での予後の告知などがその例に当たる。自立尊重の原則によれば、試験参加者は十分な情報を与えられるべきであるが、無危害原則によれば、予後告知によって精神的苦痛を与えるべきではないとなり、2つの原則が対立してしまう。原則が対立した場合には、どちらかの原則を優先せ

倫理要件	詳細要件
Collaborative partnership 共同パートナーシップ	研究成果はコミュニティーで共有 成果のみの搾取は防止 関係者は協調して研究を行う
Social or scientific value 社会的/科学的価値	診断・予防・治療の向上に貢献, 疾患・健康に有用な知識を得る, すでにある知識や無駄な重複ではない
Scientific validity 科学的妥当性	一般的に認められた科学的方法論 適切な統計手法・正しいデータ
Fair subject selection 適正な被験者選抜	社会的弱者の保護・過大なリスクのある被験者の除外 利益を受ける集団とリスクを受ける集団が解離しない
Favorable risk-benefit ratio 適切なリスク/ベネフィットバランス	リスクの最小化・ベネフィットの最大化 被験者のリスクに見合う被験者/社会のベネフィット
Independent review 第三者審査	研究と利害関係を持たない独立した第三者による デザイン・対象・リスク/ベネフィットの評価
Informed consent インフォームドコンセント	研究目的・方法・リスク・ベネフィット・代替治療の十分な説明 (information), 理解 (comprehension), 自発同意 (voluntariness)
Respect for potential and enrolled subjects (候補者を含む) 被験者の尊重	同意撤回の自由, プライバシー保護 開始後の新発見や研究結果の説明 継続的な被験者保護の監視

図1 臨床研究の8つの倫理要件

ざるを得ない。そのような場合、ある状況では原則を適用しない(限定)、どちらが重要か場合によって判断する(比較考量)、もともと原則に優先順位づけしておく、といった方法があるようであるが、4原則という考え方をを用いることによって複雑な問題を解決しやすくてできるからこそ、その考え方を導入する意味があると考え。みなさんも先の例で考えてみていただきたい。

「ニュルンベルク綱領」や「ベルモント・レポート」のような、臨床研究のガイドラインといえるようなものは、その後いくつも国際的に提唱されてきた。主なものでは、「ヘルシンキ宣言」がある。これは、「ニュルンベルグ綱領」を基に世界医師会が作成したものであり、1964年の初版以来、繰り返しアップデートされている。わが国の「臨床研究に関する倫理指針」もこの内容を踏まえたものである。CIOMS(国際医科学評議会)の「WHOガイドライン」は、「ヘルシンキ宣言」を発展途上国に適用する目的で作成された。補償の明言や、弱い立場にある人々に対する配慮等が、「ヘルシンキ宣言」よりも踏み込んだ形で述べられている。日米欧の医薬品開発の統一規

準として制定された「ICH-GCP」にも、ヘルシンキ宣言などの考え方が取り入れられ、科学的で倫理的な臨床試験を行う際の必要な要件としてとらえることができる。

研究倫理の8要件

このようにさまざまなガイドラインが出る中で、米国NIHのエマニュエルらは、それらのガイドラインを統合した包括的かつ具体的な7つの倫理要件をJAMA誌に発表¹⁾し、のちにもう1要件加え²⁾、全体として8つの要件を提案した(図1)。これらの要件は研究が倫理的であることの必要十分条件ではないかもしれないが、研究が倫理的であるかどうかを検討するための有用な方法であるといえる。研究が倫理的であるかということ倫理という難しい概念としてではなく、臨床研究者の立場で理解できる具体的なチェックリストに落とし込んだ現場のマニュアルとしても使えるものなので、ここでぜひ紹介したい。2008年にエマニュエルが日本で講演した時には、8つを次の順番で検討することが重要であると紹介していたので、その順に述べたい。

まず、関係者間の協調、「共同パートナーシップ(collaborative partnership)」である(実際にはこれが最後に追加提案された)。臨床研究は研究成果の恩恵を受けられるコミュニティを対象として行わなければならない、成果のみの搾取は行うべきでない、そのために関係者は協調して研究を行わなければならない、というものである。共同パートナーシップのない研究の例として、アフリカでエイズ薬の早期治験を行い、欧米で販売するといったことが挙げられる。早期治験を行ったアフリカでは、薬代が高くて使えないといった研究は共同パートナーシップがない。他の例として、欧米で抗がん剤の早期治験を行い、安全・有効とわかったら日本へ導入する、といった事例や、一部の富裕層しか使えないような高額な分子標的治療薬の開発もこれに当たるといえるだろう。このような例に対し、共同パートナーシップを実践するためには、早期段階からグローバル開発を行い、研究成果の恩恵を受けたい各国が参加することや、研究を実施したコミュニティで研究成果をより多くの人が使えるような仕組みを考案することなどが考えられるであろう。たとえば、研究成果を健康保険のシステムに組み込めるよう工夫し、コミュニティで共有するといったことや、研究の計画や実行、監督においてもコミュニティが参加すること、対象となる患者集団やその代弁者、諮問委員会、倫理審査委員会、研究資金の支援者などの意見を聞くことなどが実践になると考えられる。臨床試験を行うことが、被験者が構成する社会において認められなければならないということである。

2つ目は、研究が倫理的であるためには、それが「社会的/科学的に価値がある(social or scientific value)」ものでなければならない、というものである。なんらかの意味で対象者の方に犠牲を強いるわけであるから、その結果ががん治療の進歩・未来の患者さんに貢献しなければ倫理的とはいえない。すでにわかっていることしか出てこない研究や研究の無秩序・無駄な重複、学会発表のため、業績作りのためだけの研究は倫理的でない。

3つ目は、「科学的妥当性(scientific validity)」

である。臨床研究は、科学的に正しいと認められた方法に基づいて実施する必要がある。デザインが適切でなかったり、被験者が少なく結論が出なかったり、データがきちんと管理されていないと正しい結論を出すことができない。科学的に妥当な研究をするためには、医師が片手間に臨床研究を行うのではなく、生物統計家の支援体制の確保、データマネージャーによるデータ管理が必要である。もちろん、臨床医の負担を軽減したり、臨床医が臨床試験方法論を学ぶこと、教育の機会を提供することも重要である。

4つ目は「適正な被験者の選択(fair subject selection)」であるが、これは2つの側面から考える必要がある。被験者の選択は科学的な理由によって行われなければならない、①社会的弱者を臨床試験に不当に組み込んだり、②逆に科学的根拠もないのに不当に排除してはいけない。被験者にしやすいという理由で自分の会社の社員や学生を被験者に選ぶべきではないし、アジア人に対しても使用されるような薬剤の臨床試験には、アジア人を組み込まないとその対象者に対する結果を正しく評価できない。2つ目の側面である、根拠もないのに排除してはいけない(入れにくいから入れない)は見落としがちな観点である。

5つ目の要件は「適切なリスク/ベネフィットバランス(favorable risk-benefit balance)」である。つまり、被験者のリスクを最小化して、被験者の利益を最大化することが重要ということである。そのためには、リスクとベネフィットを試験開始前にしっかりと同定し、比較考量する必要がある。被験者のリスクと社会の利益のバランスを取ることも必要である。社会が大きな利益を受ける可能性があるからといって、被験者に大きな犠牲をもたらすことは正当化されない。試験の実施中には、被験者のリスクを最小化するために、治療変更規準をしっかりと遵守し、逸脱・違反をチェックすること、重篤な有害事象の情報を共有したり、適切な中間解析を行うことなどが必要となる。

6つ目の要件は「独立な第三者審査(independent review)」, 7つ目は「インフォームドコンセント

(informed consent)」である。これまでに述べた5要件を満たすように研究者は研究を計画し、それを評価できる第三者が確認し、被験者はそれを理解して臨床試験に参加してもらうことが必要である。研究者自身が上の要件が満たされているか判断することは、客観性がなく、自分たちに有利に判断しがちであり、利害関係(conflict of interest)のために正しく判断できない可能性もある。もちろん、被験者の自立性(autonomy)を尊重する必要がある。ただし、倫理といえは第三者審査とインフォームドコンセントというふうに考えられがちであるが、単に審査が独立であればよいわけではないし、被験者が同意すればどんな研究でもやってよいわけではない。上記5要件を満たしていることを第三者にきちんと審査してもらう必要があり、そのためには、倫理審査委員の教育も含めた倫理審査委員会の整備が必要といえる。第三者としては、被験者の利益を代表する市民委員といえるような人を倫理審査委員に含めるべきであり、有識者として弁護士や文学部の教授などを委員とすることが必ずしも適切とはいえない。インフォームドコンセントに関しては、適切な説明文書やインフォームドコンセントの取り方の教育・訓練をすること、CRC(臨床研究コーディネーター)の支援を受けることなどによって、よりきちんと実践できるといえる。

8つ目、最後の要件は、「候補者を含む被験者の尊重(respect for potential and enrolled subjects)」である。研究に参加した人のみならず、参加する可能性のある人は試験参加者のスクリーニングの段階から試験終了まで保護されていなければならない。それを実践するためには、十分な情報の提供、同意後の参加撤回の自由の保証、新たに判明した情報の提供、被験者保護の継続的な監視が必要となる。プロトコル治療中止後にも適切な医療を行うことや、研究結果のお知らせ、プライバシー/個人情報保護なども重要な要件となる。ただし、個人情報保護は重要な要件ではあるが、被験者保護の一側面にしかすぎないことも理解する必要がある。

これらの8要件は、先に述べた生命倫理の4原則をより具体的に記述したものとイえる。図1

に示すように、研究者等の専門家、第三者(市民委員)、倫理審査委員会事務局など、それぞれある程度重点を置いてチェックすることも効率的であろう。自分が行う研究や、第三者として研究の倫理性を評価する場合にも、具体的なチェックリストとしてぜひ用いてみてほしい。

被験者保護のための体制

被験者保護は、個々人の努力だけで守ることは不可能であり、体制として守ることが必要となる。ここでは、米国と比較することによって、わが国の被験者保護体制を見てみたい。

米国における体制として、まず、連邦規則が挙げられる。各政府機関から研究費をもらって研究を行う場合には、コモンルールと呼ばれる各管理監督機関共通の45CFR46 subpart Aという連邦規則を守る必要がある。日本で言うところの治験は、食品医薬品局(FDA)の21CFR50, 56という連邦規則を守る必要があるが、これらの両方の連邦規則は内容的にほとんど同じであり、「治験」、臨床試験、臨床研究は基本的に同じルールに基づく。さらに体制として、臨床研究の管理監督機関であるOHRP(Office for Human Research Protections)が政府内に設置されている。OHRPでは、IRB登録、米国連邦保証制度、Federalwide Assuranceと呼ばれる施設承認、監査、教育などが行われている。これと連動する形で、スポンサーである研究費配分機関では、研究費配分の条件として施設のFWA承認を必要としている。FWAが取り消されると、施設への研究費差し止めとなる。FWA承認のためには、各施設で45CFR46を遵守すること、各施設でHRPP(Human Research Protection Program)と呼ばれる、教育、被験者保護の方針の策定、プロトコル審査、試験モニタリングなどの被験者保護プログラムを規定し、遵守すること、被験者保護担当者をおくこと、被験者保護担当者、施設長、IRB委員長はOHRPの教育プログラムを履修することが必要となる。米国では、「被験者は皆で責任を持って守ること(Human Subjects Protection is a Shared Responsibility)」とされ、ここでいう皆とは、HRPPにおけるキープレーヤーである施設長、IRB委員/委員長、IRB管理者、研究者、研

究スタッフ, 他の内部スタッフ(試験薬係, 放射線管理士, ほか), 外部(スポンサー, 被験者, 規制当局)ということになる。このように, 連邦規則, 監督機関, 研究費配分機関が連動した体制をとることによって, 関係者皆による被験者保護を実現するというシステムとなっている。

わが国では, 規則として, 治験に関しては薬事法による「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)があり, その他の医学研究は, 通知の位置づけの各種倫理指針による規制ということになる。臨床試験に関しては既述の厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」が対応する倫理指針となる。管理監督機関は, GCP/倫理指針ごとに異なり, 厚生労働省, 文部科学省, 経済産業省などとなっている。スポンサー(研究費配分機関)としては, 厚労科研費研究では「臨床試験登録」や「利益相反開示」を義務化しており, 研究の質の担保のために生物統計学者や疫学者の参加を促しているが, どの程度採択や評価と関係しているかは必ずしも明確ではない。日本における「被験者保護」は「臨床研究に関する倫理指針」の前文によると, 「…臨床研究においては, 被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない。…被験者の人間の尊厳及び人権を守る…」と記載されている。キープレーヤーとして, GCPや臨床指針では, 研究機関の長, 研究者/研究代表者, 倫理審査委員会, スポンサー(GCPのみ)の責務

が規定されている。

おわりに

臨床試験は, 臨床指針の対象となるが, 臨床指針は2009年4月に大幅改正された。改正の骨子は, 倫理審査委員会の監視機能強化, 有害事象報告, 年次報告, 終了報告, 国としての管理体制, 臨床試験登録, 年次報告, 重篤な有害事象報告, 研究者の教育義務化, 臨床研究倫理と研究に必要な知識, 倫理審査委員会委員の教育推奨が研究機関の長の責務として盛り込まれたことなどである。わが国では, 規則, 監督機関, 研究費配分機関が必ずしもうまく連動しているとはいえないかもしれないが, この臨床指針の改正により, 徐々に体制が整ってきている段階にあるといえる。被験者保護は誰が守るということではなく, 米国のように皆で守るもの, システムとして守るもの, という考え方が有用であると考えられる。

文 献

- 1) Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA 2000; 283: 2701.
- 2) Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, et al. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. J Infect Dis 2004; 189: 930.

* * *

