

また、エボラ出血熱の感染診断には以下のような検査手段が現状利用できる。本研究班での実績を含め、本邦開発の検出診断法も多数存在する状況である。

エボラウイルス検出法			
	検査法	検出対象	所要時間（反応時間）
血清学的検査	IFA	抗ウイルス核蛋白抗体	2時間
	IgG-ELISA	抗ウイルス IgG	2.5時間
	IgM-capture ELISA	抗ウイルス IgM	4.5時間
病原学的検査	ウイルス分離法	細胞変性効果	数日
	ELISA	ウイルス抗原（核蛋白質）	3.5時間
	RT-PCR	NP、GP、L 遺伝子	95分

検出法	標的遺伝子	特異性	参考文献
遺伝子検出			
RT-PCR 法	L(FILO-A, FILO-B)	EBOV, SUDV, MARV, RAVV	Sanchez A et al., J Infect Dis 1999; 179 Suppl. 1:S164-9.
	L	Filoviruses	Panning M et al., J Infect Dis 2007; 196 Suppl 2:S199-204.
	NP(4 primers)	Ebolavirus, Marburgvirus	Ogawa A et al., J Virol Methods 2011; 171:310-313.
RT-LAMP 法	5'UTR(trailer) NP	EBOV	Kurosaki Y et al., J Virol Methods 2007;141(1):78-83.
ウイルス抗原検出			
ELISA 法	GP	EBOV, MARV	Lucht A et al., Med Microbiol Immunol. 2004; 193(4):181-7.
ウイルス抗体検出			
ELISA 法		EBOV, SUDV, RESTV	Ksiazek TG et al., J Infect Dis. 1999; 179 Suppl 1:S192-8
間接蛍光抗体		EBOV, RESTV	Saijo M et al., J Clin Microbiol. 2001;39(2):776-8. Ikegami T et al., Microbiol Immunol. 2002;46(9):633-8.

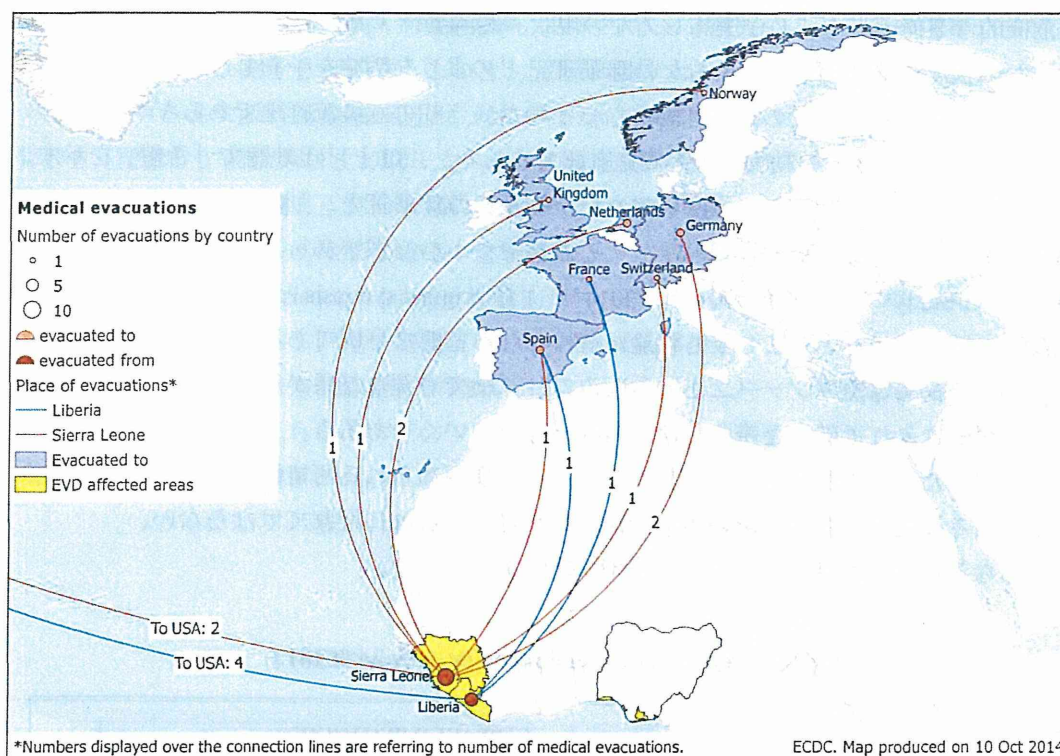
(出典：安田二郎教授、長崎大学熱帯医学研究所 新興感染症分野)

人道・医療支援活動等従事者の感染管理・治療対策の視点

これまでも様々な災害や健康危害事象への専門家等要員派遣を検討した経験から、そういった外的支援介入対策の中での、感染症管理や医薬品等資源の配分管理に多くの課題が提示されてきた。ハイチ地震の後の人道支援活動におけるコレラの蔓延の原因などに関する議論や、医薬品等物資の反乱による耐性菌や支援ゴミの問題もそうである。

今般のエボラ出血熱対策支援では、多くの医療関係者が現地での医療ケア体制を維持する大きな貢献を果たしてきた。一方で、多くの患者症例に対応する医療従事者の感染管理に関して様々な課題を提示してきたことも事実である。

特に未だ治療薬がない EVDs については、感染した場合の治療をどういった調整を経て提供するか、どういった治療手段を選択するか、現地医療事情との差別化の是非、倫理的正当性や先進国側の論理は未だ明確に整理され、合理的な解決策を見出した状況とはいえない。



我が国の対策としても、検疫と指定医療機関での治療に至るまでの、現地からの Evacuation 手段等諸外国を經由して感染者を移送するか否か、その基準となる行動指針や円滑な調整が可能となる状況が十分整えられているとは言えず、経験から学び、実際的な対策の改善努力を継続していかねばならない。一方西アフリカ諸国と長い地域的なつながりをもつフランス等欧州諸国は、対象患者ごとに対応が異なってくる現実はあろうと推測されるが、WHO の要請に基づく一定の Evacuation protocol に沿って、DG-SANTE(欧州委員会(EC)健康消費者保護総局等の支援によって、Early Warning and Response System (EWRS)を介して、事前登録された指定医療機関への搬送調整を可能としている²。2015 年 3 月 2 日付で、延べ 21 人のエボラ感染搬送が、EC の枠組みで実施調整されている。

すなわち、先進国支援従事者は、さまざまな介入チャンネルで現地医療や治安管理を支えていることで、最大限の医療体制で治療を受ける環境が用意され、また求めることが可能である。そのような支援従事者の感染対策でると同時に自国の治療手段として確保しておきたいワクチン、予防投薬治療(PreEP: Pre-Exposure Prophylaxis)あるいは暴露後投薬治療(Post-Exposure Prophylaxis)レジメンの開発が、支援介入が現実化し長期化するに従って、さらに強く望まれてきた状況でもある。

基礎となる治療手段の開発がまず必要、そのための研究—それが第一義であるが、同時に予防対策としても機能する医薬資源・医療サービスの開発が必要であるということである。それはもう実際として「感染症例がある間にやっておけること、あれもこれも！」という状態ではないか、そんな状況であっても決断を下すことの真の意味するところ、リスクを背負いながらも可能性に賭けるだけの状況判断がどれほど困難であろうかと、今回の関係各国の対応と決断に、まずは真摯に賛辞を送りたい。

² EU response to the Ebola outbreak in West Africa, 02 March 2015 EU response to the Ebola outbreak in West Africa, 02 March 2015(<http://reliefweb.int/report/sierra-leone/eu-response-ebola-outbreak-west-africa-02-march-2015>)

その人道危機的な事態の最中でしか実施しえない現状、高感染性・高致死性のエボラ出血熱治療現場でしかなしえない状況で進めなければならない臨床研究、どのような明暗を予測しつつ意思決定を行えるか、全く情報が不足している中での共同試験となったのが、当初の感染流行地であるギニアでの JIKI-Study であり、フランスでの動物実験の実施計画であった。JIKI とは現地語で「希望」を示す。誰もが経験したことのない、ヒト症例への投与例のない実験薬の臨床研究と、動物実験でのデータ収集解析の同時進行という異例の研究開発の枠組みが、その希望をつかむ必然があったために動いた。

以下に、当該 JIKI-Study のプロトコルを示す(2014年11月版 original synopsis と2015年2月公表時の update version)。臨床研究デザインとして今後も議論が続けられる重要な事例である。

そして、この医薬品等治療リソースごとの取組みは、試験で有望な結果が得られた場合、今後の併用療法開発をも視野に入れて面的な連携を求める動きとなっていくであろう。

我が国で開発された医薬医療資源が国際的な視点で貢献を認められる可能性に現実味を帯び、また同時に活性化される今後の研究開発競争の中で議論にさらされる流れに遅れてはならない。

関係各国のさらなる協調と前向きで有用な議論の展開を期待したい。

JIKI-study synopsis summary (Ver. Nov 24 2014)

RESEARCH PROTOCOL	
Synopsis	Title: Efficacy of favipiravir in reducing mortality in individuals with Ebola Virus Disease in Guinea Short title: JIKI
Objective:	to assess the efficacy of high-dosed favipiravir in reducing mortality and Ebola viral load in humans with Ebola Virus Disease (EVD)
Hypotheses:	1) The efficacy of antivirals in patients with EVD should correlate negatively with time since first symptoms. Thus, in this trial, the main analysis will be done in adult patients with early symptoms (<48h). 2) Favipiravir for EVD should be given at higher doses than that previously tested in studies in human with influenza. For this trial, the dose was calculated based on pharmacokinetics simulations, to rapidly reach plasma concentrations associated with anti-EBOV activity.
Design:	non-comparative, proof-of-concept, phase IIa sequential trial.
Settings:	one or several EVD care centers in Guinea.
Inclusion criteria:	age > 1 year, EVD confirmed by a positive qualitative PCR test, signed informed consent.
Group definition:	Group A1: adults > 18 year with symptoms <48h, Group A2: adults > 18 year with symptoms >48h, Group C: all children > 1 year.

CROI presented version of JIKI study synopsis (summary)

- **Objective:** assess efficacy of high-dose favipiravir in decreasing mortality in humans with EVD
- **Design:** non-comparative, “proof-of-concept”, phase II trial
- **Inclusion criteria:**
 - Age ≥ 1 year and weight ≥ 10 kg, informed consent, able to take oral medications
 - Positive EBOV PCR test (RT-PCR, Altona Diagnostics RealStar Ebolavirus RT-PCR Kit 1.0)
 - “cycle threshold”(Ct) value is inversely proportional to viral load :
Ct=20 equivalent to 10^8 copies/ml; +3 cycles equivalent to -1 log
- **Treatment**
 - Favipiravir, Toyama Chemical Co., Ltd. Orally administered 200 mg tablets.
 - Adults (*Mentre et al., Lancet Infect Dis 2014*) :
 - Day 0 (inclusion): H0: 2400 mg; H8: 2400 mg; H16: 1200 mg
 - Day 1 to Day 9: 1200 mg bid
 - Children (*Frangé et al., Lancet 2015*) : according to body weight

- **Primary outcome:** mortality at Day 14
- **Secondary outcomes:**
 - Evolution of EBOV plasma RNA and infectious loads
 - Grade 3-4 adverse events
 - EBOV genetic micro-diversity (including resistance mutations)
 - Trough concentrations of favipiravir
- **Analysis :**
 - **Reference: Pre-trial mortality** (MSF/EMLab database, Sept 15- Dec 14, 2015), with **same team, same procedures and same laboratory**
 - **Stratification variables:** Time since symptom onset: < 72h vs. ≥ 72 h
- **Sample size calculation:**
 - Recruitment continues until 60 participants with <72h symptom duration are included (main analysis, in a group of patients with maximal statistical power to show that mortality is lower compared to pre-trial figures)

この JIKI-Study design に関する研究の科学的実証性、倫理的配慮との合理性等に関しては、後述の [IV. 途上国で実施される臨床研究の倫理に関する課題：今般のエボラ対策での論点] でより深い論述をこころみた。

II. エボラ出血熱対策事例の特殊性と国際保健開発課題として提示される普遍性

前平 由紀 聖路加国際大学 専任コンサルタント
Alan L. Jakimo, Special Professor of Law, Hofstra Law School

上述した状況を踏まえ、西アフリカ 3 国で未だ感染者をだしているエボラ出血熱に関し、関係各国のみならず国際的に緊急対応が各方面より要請されており、本邦開発医薬品である Favipiravir (T-705: 富山化学が抗インフルエンザ薬として 2014 年春承認をうけたもの)の国際臨床治験および動物実験の並行実施評価という前例のない Fast-track での対策リソース開発を支援している。

当研究班の平成 26 年度活動においては、その仏領ギニアでの国際臨床治験および関連動物実験の実施に際し、Favipiravir 供与に関与してきたものの、フランス Inserm がプロトコルを設計した現地での臨床試験計画において、WHO および EU 域内では擁護論が強いものの、主にアメリカの関係研究者から、プラセボ対照群をおかずに科学的エビデンスの乏しい実験系となっているという批判があげられてきた経緯がある。その中、ギニアでの臨床研究結果概要の学会公表 (Conference of Retrovirus and Opportunistic Infection, 23-26 Feb 2015, Seattle, US) に競合させるように、アメリカ生命倫理問題研究に関する米大統領諮問委員会 (生命倫理委員会) の報告書『エボラと倫理的課題: 保健計画の策定および対応』(Ethics and Ebola, Public Health Planning and Response, Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues) が発行された (<http://www.bioethics.gov/> 2015 年 2 月 26 日付)。

今回のエボラ出血熱感染禍が今後の国際社会の感染症危機管理体制整備を再提起する特殊な課題背景としては、以下の点にある。関連資料・状況分析に関して専門的見地からの助言および論説の構築が必要になる。そのため、まずは国内 (当研究班) およびフランス Inserm との間で研究連携の枠組みにおける、仏領ギニアでの臨床研究実施内容 (Inserm 主導で実施された JIKI Study およびその後ギニア政府主導となる予定の治療提供活動)、Inserm および当研究班で分担調整された NHP 実験実施課題の相関図を示す (Study Overview)。

- ・ 紛争後の最貧国の医療体制下で蔓延する高度感染管理が必要で致死率の高い NTD (特定熱帯病) のドラッグ・ラグ。国際支援なくしては公衆衛生上の危機管理対応は不可能、国際的医療倫理の不平等性は解決を模索する点では甚だハードルの大きな課題であるが、まずギャップを埋める努力をすることが人道的医療支援の基本姿勢であり、共通の理念であろう。
- ・ 本邦国内には、高度感染管理実験施設 (BSL-4) が稼働しておらず、諸外国での感染実験実施を余儀なくされている。そのための研究協力連携体制の強化が必要。たとえ日本に BSL-4 施設ができたとしても、それをどう運用展開し、成果として発展させていくかを視野に入れた議論が必要。今回のエボラ対策での取り組みは、その点を具体的な課題として明示できるもの。
- ・ 途上国でのプラセボ対照群の設定、およびその倫理的合理性に関係して臨床試験・治験のスタンダード、科学的エビデンスの質についての議論が高まっている。ヘルシンキ宣言では義務化され

ているものではない。本来ヘルシンキ宣言の目的とするところは、たとえ「科学的」であっても、やっつけよいことと悪いことを区別することにある。

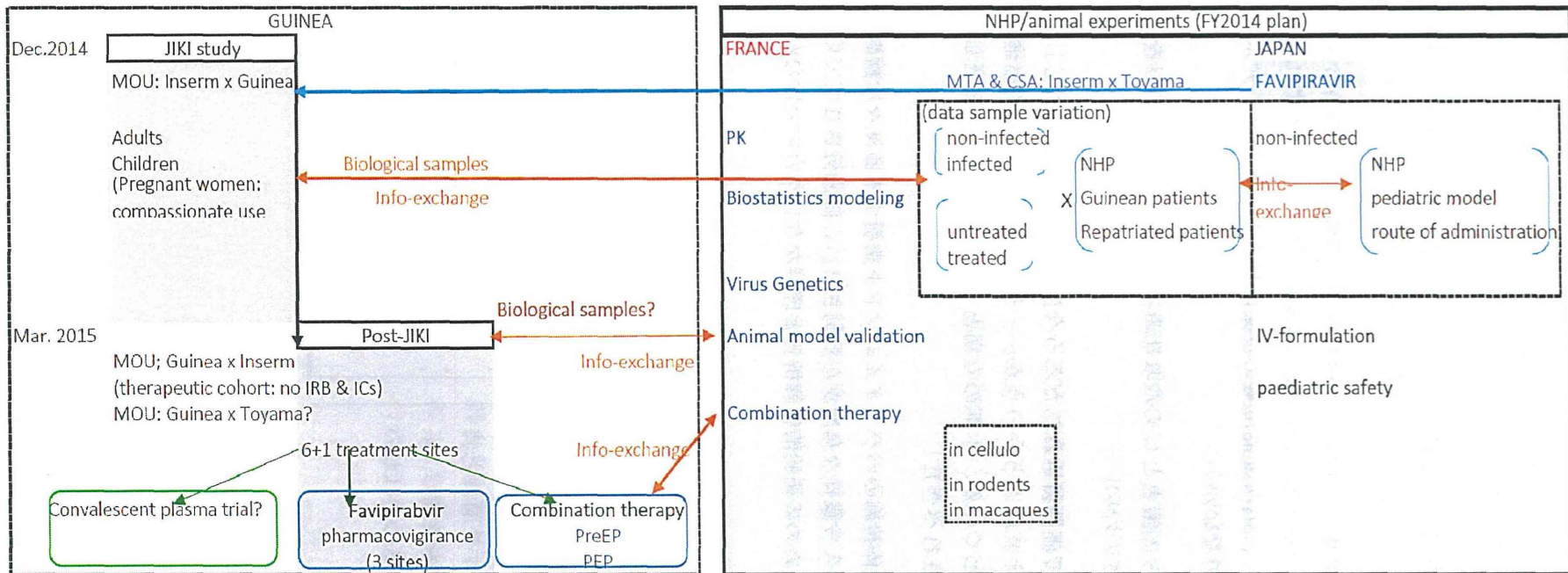
- ・ 国内の医薬品開発関連法制と国際的緊急対応措置におけるダブルスタンダード化の可能性と、その正当性の所在。日本の中でそれがきちんと区別されるだけの受容性があるかどうか。
- ・ 関係する国際的な臨床研究実施の倫理基準、新薬・適用外薬等の国外使用に関わる今後の調整、欧米で制度化されている Compassionate Use あるいは Expanded access 等との制度的ずれから生じる課題があるか。また、特例措置として、国内医薬品開発の従来制度とのバランス、介入として適正な事例であるかどうかという議論がでないか。
- ・ それ以前に、国際的健康脅威の捉え方・国策としての取り組み方、そのあたりの方針を定める基盤となる考えがきちんと議論されてきていない。
- ・ 今後国際社会の動きとして、国内外で評価分析されるだろう今回の取り組み事例に対し、支援する立脚点は何か、批判の可能性があるとすればどういう点か、それはこれまでの関連倫理・法制等と照らし合わせてどういう理由にもとづくのか、本邦の立場としてのロジックを整理し、明確にする必要がある（特に日本語で整理されるべき）。
- ・ 国際的な研究協力連携形態やその政策的枠組みのパラダイムシフトを誘引する様々な検討課題が提示されていく、その背景となる事例として今後様々な角度から批判され、評価分析されていく基盤情報や経験知見となる可能性がある（そのための系統的情報解析と整理がなされないといけない）。

今般の西アフリカでのエボラ出血熱感染禍における各国の取り組みについては、今後も多様な議論が展開されることが予想される。当たり前のことと思われてきた国際保険開発上の基準や慣行、関係する法規制度に対し、再度視点を新たにし、その価値判断、評価基準、取り組み戦略、その他関係する対策の合理性諸々を見直していく必要性を顕著に提示する事例であると考え。課題の示す普遍性と特殊性を明確に区別しながら、継続的に議論を整理し、系統立てて情報を蓄積、共有していく必要があるのではないかと強く提言したい。

「どこまでが日本の公的介入支援の対象か」

- ・ 一製薬企業の背負える国際マターかどうか
 - ・ 国を越えた医薬資源・医療サービス価値の共有
 - ・ 輸入症例対応への備え
 - ・ 未承認用途としての臨床研究への適用
 - ・ 医療倫理上の課題への取り組み
 - ・ ヒト臨床研究を追いかける形で実施される安全性試験・忍容性試験
 - ・ エボラウイルス感染動物実験が必要
 - ・ エボラ出血熱等、一類感染症に関する情報共有・研究交流ラインの確保
- ・・・でも日本にはBSL4レベルで実験できる研究施設がない。さて、どうするか。

STUDY OVERVIEW



Points of ethical status review (examples)

- Access to treatment options (self-decision making not available?)
- Isolation Asympomatic/symptomatic, case definition
- Contact tracing Family care
- Patients categorization and differentiation to choose each treatment (aid workers, guinean or foreign, pregnancy or pediatric)
- Psychosocial care
- Co-infection (AIDS patients, etc.)
- Guinea's ownership to decide drug/treatment accessibility as their public health strategy = deterioration of drug efficacy and safety monitoring ?

human sample & animal experiment ethics standard are cleared basically

III. 途上国で実施される臨床研究の倫理に関する課題： これまでの一般的な論点

前平 由紀 聖路加国際大学 専任コンサルタント

治験・臨床試験実施に関わる一般的な批判：日本やその他先進国の場合

新薬や未承認用途の開発には必ず治験研究が必要である。我々の生命および健康を守る上で医薬品や関係する治療方法の確立には治験という「ヒトに対する検証実験」が不可欠である。我々の怠惰な生活習慣から患う高血圧や、子供たちのアレルギー疾患、長く寿命を全うする中でのホルモン不全などの治療に使われた医薬品はみな、何千人、何万人の被験者で試験されてきたからこそ確証をもって処方を判断し、我々個人に投与されているはずである。そして、有用な医薬品を選別し開発する過程では、数え切れないほどの失敗が繰り返され、もちろんそれぞれの研究にも被験者が存在し、中には健康を害したのもいるはずである。

しかし、概して医薬品の治験・臨床試験で事故（有害事象）が起こったという話は以前にも増して表面化しなくなっていると言われている。そもそも治験成績の公表義務は、結果的に承認された品目のみが対象となり、非承認の、もしかして安全性等に問題のあった開発中止品目等については、被験者を今も危険に晒している状況であったとしても原則非公表となっている³。被験者の安全を守ることも企業等治験実施者の責務であるはずだが、それは企業の開発上の機密情報の価値を守ることと天秤にかけられて、企業の利潤追求や国内のドラッグ・ラグ問題に対する批判、国内治験実施の審査体制の不備や国際共同治験の拡大による解決に安易に結びつけてしまう。

そのような世論に対してどう情報提示していくべきか、また無意識に臨床試験・治験の実施計画に際し、どの程度偏見をもっていて、あるいは型に縛られて受動的な姿勢であるか等について、我々自身が明確に意識しておく必要がある。

途上国特有の希少疾患・NTDsにおけるドラッグ・ラグ、適用外薬（未承認用途）の課題

外資系大型製薬企業が世界で新薬等の開発販売を計画する際には、まず欧米での市場を念頭に承認取得を優先し、日本やその他市場として魅力のない地域に対しては開発着手が後手にまわることになり、市場となる国や地域ごとに使える医薬品の選択肢が異なる（使えるようになるまでに時差が生じる）、いわゆるドラッグ・ラグが生じる。製薬会社や医療関連企業の利潤追求は、医薬品等保健医療サービス開発・充実における重要な原動力となる。審査・承認を効率化し、医薬品開発に公的な意思が介入すること、国が医薬品開発の優先性や手法を管理すればドラッグ・ラグが解決できると考える楽観論があるが、経済効率が低下し、結果として費用対効果が下がるという意見もある⁴。「ドラッグ・ラグは企業の効率の証」、だから企業の利潤追求を上手く活用し、長期的な人々（患者）の利害が一致するような方向で国の介入や管理制度を整備しなくてはならないという。

2010年から新薬創出・適用外薬解消等促進加算制度が施行された。この制度では、国が公的に要請した医薬品開発に応じた企業に対し、インセンティブ（新薬の価格維持）が与えられる。これは、本来企業

³ 例えばFDA Amendments Act of 2007。

⁴ 小野俊介、「日本における医薬品（抗ガン剤）の承認プロセスと問題点」東京大学大学院薬学系研究科（「混合診療に関する医療制度問題」プレゼンテーション資料）

が戦略的な市場分析や経費試算に基づく開発計画をしている状況に、公的な開発要請が介入することによって、「予定していた新薬開発計画全体あるいは一部を遅らせることになった（回答企業の 29%）」
「新たな市場調査や開発要員の増員や配置転換に経費等負担が増大した（回答企業の 71%）」等、様々な影響を生じると分析され⁵、新たな（別の）ドラッグ・ラグ、未承認薬問題の原因となったとされる事例である。そこでは一般に、高い治験コストと治験着手の遅れ、審査基準や体制整備の課題が主な原因とされている一方で、海外で標準的に使われている医薬品が日本では未承認で使用できない状態が長いことが指摘されてきた。

治験を供給する側（被験者を確保・提供する場）は、その相対的な実施価格、質によって供給を拡大するが、受容側の要因としては、企業あるいは治験実施者の財政力、期待利益、開発対象候補数、公的要請の程度、GCP 基準等の制度的縛り（審査ユーザー・フィー制度⁶の有無）などが供給の程度に影響すると考えられる。

なぜ医薬品等開発に不均衡が生じるのか（従来の視点）

疾病治療に有効な医薬品・治療システムが存在するなら、世界のどの地域においても入手・アクセス可能であるべき？

現実にはギャップが存在 — 主な事例

(1) 地理的保健制度開発状況；

ある地域で使用できる医薬品が他の地域では使用できない。または使用できるまでに時間がかかる。
または国地域別開発状況の多様性に寛容となることでの、医療資源配分のマルチ・スタンダードの受動的許容、あるいは医薬品市場での「地域住民にとっての自由選択肢」としてのギャップの受容(医療文化史的受容を含む)。

(2) 社会経済的要因；

医薬品等配分にかかわる行政機能

開発途上国では基本的な保健システム整備不足、未熟な医薬品分配システム

個々人の経済状況と入手可能な医療資源価格との隔たり

家計で賄える金額ではない。
治療を受けるものの優先性(備え手としての男性を優先させる習慣)

医薬品等研究開発市場での選択的不均衡

先進国では市場性の低い医薬品の開発が遅延、途上国で大きな保健対策課題となっている疾患に対する医薬品の開発ニーズが優先されない。

では、新薬・未承認薬開発を効率的に進めるにはどのようにすればよいのか。上述した臨床試験・治験情報の公開も重要であるが、それに加えて更に患者と開発者との認識のずれを埋めるための対策介入が必要とされる。たとえば、患者団体・支援コミュニティとの情報共有の機会や、治験等に関わる医師の現場ニーズ理解等があげられる。さらに審査当局と開発者との戦略的情報共有の機会が充実されるべきであり、同時に治験・臨床研究実施基盤の整備拡充が推進されなければならない。本邦企業および学術機関の国際競争力が弱いといわれる状況¹も否定できない。これは即時的解消を期待し難い深刻な課題と

⁵ 厚生労働省、新薬創出・適応外薬解消等促進加算について補足説明。

⁶ 1991年にアメリカFDAではユーザー・フィー法（承認審査要員の企業側負担制度）が成立し、急激に審査に要する期間が縮小されてきている。

もいえるもので、医科学的専門知識層と医療開発政策担当側の共通認識や戦略的立案の協調的視点に乏しい現状となっている。

一方で、諸外国の有用な取り組みや制度を客観的に評価し、新薬や適用外薬（未承認用途）承認の迅速化⁷、Compassionate Use（あるいは Expanded Access）の適用、治験ルールの国際化推進や患者側意見の積極的活用のあり方を更に検討すべきであると指摘されてきた。そして忘れてはならないのが、これまでの臨床研究の遅れやドラッグ・ラグの問題等は、おもに難治性疾患・慢性的な希少疾患を対象に議論されてきた背景、緊急的な公衆衛生課題としての希少疾患を対象に議論する機会に恵まれなかった現状がある。しかし、上記の改善ポイントの指摘するところは、途上国の保健医療システム開発の視点でも非常に重要な点である。難治性・希少疾患のみならず、生存の危機に関わる医薬品・治療方法の開発課題という点では、致死率の高い感染症、治療手段に乏しい新興感染症あるいは特定熱帯病対策についても状況は同様であり、何らかの迅速かつ系統立てた開発支援体制が必要である。

そして、特にその治療薬の開発、申請、承認取得そして販売後の監視までの全工程を、製薬会社だけの経済負担で実施することは容易ではない。このような経済的観点だけではなく、開発の優先性、緊急性という点で国際事情への対応が迫られる場合などは、その医薬品開発の責任を一企業に貸すのではなく、社会全体で助け合う仕組みを作って開発判断に望むべきだとの提案にそって、2014年度から設立に向けて動いてきたのが「健康・医療戦略推進法案」および「独立行政法人日本医療研究開発機構」の趣旨のひとつと理解している。国内の創薬技術を国家戦略的資産として育て、守り、発展させていくためには、企業と国や社会の積極的な役割分担を支援するメカニズムが不可欠となる。

こと難病や希少疾患の治療シーズ開発に関わるプロセスでは、個々の症例からえられた臨床知見の集積と系統立てられた臨床試験、そこから得られた結果を活用して開発治験につなげられにくいという現状がある。それは、特にわが国では基礎研究と臨床研究の関連付けやギャップの解消を埋める、治療開発リソースの実用化にむけた一貫性のある産学官連携が具体的な形、translational research あるいは operations research という、ある意味異なるセクター間での研究連携の形で実用化研究を進める機能が非常に弱いことも原因のひとつとなっている。

途上国で治験研究実施に対する一般的な批判

2006年現在で、アメリカに本拠を置く製薬会社の治験の約半分は海外、それも東欧、アフリカ、インドなどのアジア諸国で行われているという過去の分析がある⁸。その背景には、発展途上国には患者が多く、実験コストも低く、また苦痛があり不確定な健康危害を生じる可能性がある医薬品・治療方法の検証に対し、治療対象となる患者やボランティアが集めやすいという環境がある。もちろんこれは病気の種類にもよる。その一方で先進国医療機関や大学病院などで治験を実施する場合、遵守すべきプロトコルが相対的に厳格であり、一般的に治験の実施条件を揃えるのに時間と労力（コスト）がかかる。つまり治験計画のための様々なコストの差によって、治験の場が先進国から途上国に移転されてきている。

もちろん途上国での臨床試験の全てを避難することはできない。臨床試験は確かに有益であり、特に途上国で発生している様々な疾病に取り組むために必要とされていることも事実である。しかし先進国と途上国では資金面に差があり、そのことによって人とその健康の価値を差別化し、不当に利用する状

⁷ FDA Fast Track 指定（Fast Track, Accelerated Approval and Priority Review）あるいは Rolling Submission（段階的申請）や事前評価等。

⁸ Sonia Shah, *The Body Hunters: Testing New Drugs on the World's Poorest Patients* (New York: The New Press, 2007)

況を許容し、出資元の先進国では本来許可されないような研究計画にそった内容である事例があることも現実である。

臨床試験・治験のゴールド・スタンダードを擁護するロジック

かつて北米の HIV/AIDS の流行の初期に問題になった事例として、治験対照群の設定としてプラセボを投与される患者・対象者に対する倫理的な問題がある。治療内容の評価対象とされる患者は、治療対象とされる疾患に苦しむ状況にありながら、本来与えられるべき治療の機会を奪われていることになりはしないかという点がひとつ。特にある程度有効な治療法が既にあり、それに代わる治療法を開発しているときに、新薬を承認させるためにプラセボを与えるのは、倫理的に適正でない可能性がある。この先進国では解を示しにくいジレンマを、途上国の患者を治験に使うことによって、プラセボ対照群の設定を可能とするという考えが表明され⁹、一方でそれが医薬品または治療方法の効果測定の基準となる科学的エビデンスを得るためのゴールド・スタンダードとして主流化されてきた。

途上国の患者であれば、通常は何ら治療を受けることができない現実社会にあつて、ましてや先進的な治療法へのアクセスも達成できないだろうという通念から、先に述べたような「ある程度有効な治療法が既にある状況」は除外され、「何も得られない現実＝プラセボ対照群」として治験に参加させることにはなんら倫理的な問題はないとする見解である。言い換えれば、「途上国の貧しい患者は、もともと何も期待できないのだから、プラセボを与えられた彼らから何かを奪っていることにはならない」という形でこの治験実施上のゴールド・スタンダードを正当化することである。途上国と先進国ではそもそも基本となる医療システムが存在しないのだから、擬似的なプラセボ投与であってもあるだけまだとでもいうように。そして多くの医療者、特に北米の医師たちがこぞってこの慣行を擁護した。その事実をどう解釈すべきだろうか。

一方で、医師には「患者をその苦痛から救うために全力を尽くすべきである」という根源的命題がある。これを上記の治験計画実施の文脈で、倫理的に捉え、解釈し、啓発しなくてはならないとすればどうなるのか。

これら相対する価値観に対しては多く議論の余地があり、実際これまでも論争となってきた¹⁰。

臨床試験を実施する上で、意味のある、且つ広範囲に適用できる有用な結果を生み出すには、研究対象となる特定の疾患にかかっている患者数の多い地域で臨床試験を行う必要がある。近年途上国では、感染症の蔓延状況に改善が見られない中にあつて、一定の豊かさを手に入れた代償として様々な生活習慣病患者が急増している。製薬会社や治験実施機関の側からすれば、特に被験者のリクルートにかかる期間が長くなるような、医薬品の効果が概して微弱に検出されるような生活習慣病等の慢性疾患被験者を、統計学的有意差が実証可能なレベルに数日で調達できるスピード感のある環境は、経済的な利点だけでも魅力的である。治験を途中でやめると言い出す被験者も少ない。その状況では、被験者自身もふくめ、皆得をしているのではないか、「何もないよりまし」ではないか。この状況のどこに問題があるのか、という人もいるかもしれない。

⁹ 1990年代末の動き。

¹⁰ <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/Archive/1997/Pages/actg320.aspx>

治験を実施する側の答えとして用意されている代表的な答えは、「通常適切な治療を受けられなかったであろう人々が、たとえ偽薬（プラセボ）を与えられたとしても、治験実施期間であれば定期的な医師の診断と面接をうけ、治験と直接関係のない部分では治療も受けられるのだから、利益を得ているではないか」というものである。

一方で、現金収入の少ない中、工場や出稼ぎで働く貧しい人々にとって治験に参加することで生活（健康）を維持する、それと営利目的の労働と何が違うのかと、正当化する意見もある。しかし、本当にその論理は成立するのだろうか。賃労働とは違うというところは、治験に参加するということで得られる利益は確実なものであるとは限らない、もしかしたら一生続く傷害をこうむる可能性もある、ということである。すなわち臨床研究が終わった時点で、その対象となった特定の被験者の体調がよくなっているという保証はない。もっと酷な状況では、これまでの病の苦しみから救われるどころか、期待させられた心理的な反動も相重なって更なる苦痛を背負う、あるいは「死亡例」とカウントされる結果になることである。そもそも臨床試験が必要とされる理由は、検証する医薬品の効果が不確実で副作用の危険もあるからである。

臨床研究・治験計画の改善にむけた教訓はえられたのか

では、どうすれば治療法を研究する過程で、既に感染症により苦しんでいる人たちの弱みに付け込まない治験研究の実施が担保できるだろうか。治験の方法を改善するために我々が注力できる基本は、まずは以下の4点であると提案されることが多い。しかし、それは現実的な提案かどうか、未だに教訓は具体的に明確にはされず、不確かなまま、臨床研究は慣行に従ってその科学的エビデンスの強さを求めるためのよりよい代替案が提示できない状況ではなかろうか。

1) 説明同意書（インフォームド・コンセント）の合理的開発と同意取得プロセスでの情報透明性

臨床試験が倫理的にも許容されるものであるために、関連する治験内容や情報は被験者が十分に理解できるような手段でもって知らされるべきであること、また治験への参加は個人の自由意思に基づくものであること、これは途上国での治験実施の際特に重要なものと考えられる。その背景には、多くの参加者が治験参加を承諾する理由として、自分たちにとって受けられる唯一の医療手段がその臨床試験であると考えざるをえない状況に置かれている現実がある。先進国で慣行されている治験参加の承諾手続きは、多くの途上国ではそのまま適用するのが困難あるいは不適切な場合が多い。例えば読み書きのできない被験者にとっては、理解する事はもちろん読むことさえできない、そんな長文の承諾書へのサインを、歴然と優位な立場にある治験実施者から申し出られることを拒むほどの判断力はない。これらの臨床実験の情報は、治験に参加するだろう人たちが言語的にも文化的にも理解できるよう提示され、理解され、受け入れられる必要があるが、実際にはそれは容易なことではない。そのような状況下では、現地のコミュニティとして治験に参加するメリットと同時に被験者を集めるため、守るための基準制定により積極的に関わる必要があるし、国や管理機関も治験・臨床研究のけ結果や情報について一般に対して積極的にその研究結果を公表することができる何らかのメカニズムが必要なのではなかろうか。専門的薬学・医学的知識を少しでも理解しやすく伝達する努力、すなわち被験者である患者とそのケア従事者、彼らのおかれているコミュニティと、臨床研究実施者あるいは新薬開発者側との技術的情報解釈の障害や距離を補う努力が必要である。

2) 臨床試験・治験の治療基準設定

臨床試験において設定される比較対照群に処方される医薬品・治療方法は、どのような基準で選択すべきか。現在世界で最も有効な、あるいは汎用されている治療を受けさせるべきか、それとも別のレベルの治療、つまり現地で現在受けられる最良の治療を提供すべきか。一旦臨床試験が終了したらそれ以降被験者たちにはおそらく手が届かず、利用できないような治療方法を評価するのは適正な判断だろうか。現在ある最良の治療が安価で、且つ容易に入手できるような場合、答えは簡単かもしれない。重要なのは、全ての臨床試験において、被験者に提供される治療の潜在的なリスクと恩恵を適正に評価することであり、そのようなリスクに対し、具体的なセーフガードとなる副作用対策等を提示できること、参加者の利益にもなる一定の治療レベルを確立することにある。

3) 臨床研究の倫理審査

倫理的に適切であるかを審査する有効な仕組みは、いずれの臨床試験においても被験者を守る基盤となる。残念なことに多くの途上国では、そういう仕組みが十分でないか、もしくは有効に機能していない。途上国政府は、個々にその途上国で許可されている臨床研究に関する倫理的課題を検証するための有効的な仕組みを確立する必要がある。そのために、政府や研究出資者とは無関係の、独立した倫理審査委員会を設立し、公的な説明責任を果たす必要がある。そのためには、必要に応じて非政府組織と国際機関等の支援を得、透明性を保ちつつ利害関係無く公平に治験研究の倫理を審査することが大切である。

4) 臨床治験終了後の出口戦略

臨床試験が終了したら、被験者たちがどのような状況に置かれるか、何が起きるかを熟慮する必要がある。臨床試験が終了したら、より広範囲なコミュニティで有効な治療法を紹介し、啓発したりしながら引き続き治療を提供する可能性を考慮すべきである。あるいは、今後発生しうる症例にどう対処すべきか、Stockpile や緊急時供給システムをどうすべきか等の具体的かつ実際的な手段を講じておくべきである。何か事情があって研究者たちがそれは無理だと言うなら、そもそも何故臨床試験を実施しなければならないのか、その正当性を倫理的に証明しなければならないはずである。そしてそれは本来ならば、当初臨床研究を計画する際に深く考慮し、そのための事前状況解析がなされるべきである。特定の疾患、特定の地域とそこで生活する治験対象がおかれている社会や保健医療に関わる環境、要因等を精査し、十分に理解するよう努めるべきである。

臨床研究で求められる医療サービスに対する価値観の相異

アフリカ大陸では、今般のエボラ出血熱感染アウトブレイクのみならず、サハラ砂漠以南の地域を中心に三大感染症（HIV、結核、マラリア）、多くの風土病、さらに今後新興感染症として懸念される疾患の発生の中心にあり、慢性的な貧困が蔓延していること また医療システムが上手く機能していないことから、地域住民の生活は常に生存が脅かされる状況が続いている。そのような状況にあって、外資に依存する臨床試験の実施が許容されやすい社会心理的環境を形成し、住民にとって有益になる可能性があると考えられる場合、上手く機能している保健医療システムが無い場合「何も無いよりはまし」ということで、ほとんどの医療援助の申し入れは受け入れられてしまう。また一方で、訴訟のリスクが低いこと、倫理審査が緩いこと、治癒をほのめかされたら、どのような研究であっても喜んで参加するであろう。

地域によっては、西洋医療に対する不信感が根強い文化も存在する。みながみな、自分は恵まれた機会を得たと思う「従順な病人」ばかりではない。これは研究対象とする疾患が、これまでどのように医療と関わってきたか（伝統的・民族的医療等慣習上の保健リソースとどの程度深く関わってきたか等）、どのような治療手段を必要とするものか（侵襲性が大きいものか等）、治癒可能か、あるいは慢性化するものか、致死性が高いか否か等によって提案される臨床研究の受容の程度や参加如何の判断に影響を及ぼし、医療機関に向かう心理的障壁や恐怖心と治療資源へのアクセスの必要性・緊急性で、人々の行動は揺れ動く。家族の中での労働力等の役割、性差（ジェンダー）に関係する医療へのバリア等、様々な要因が人々の医療に対するアクセスや受容に対して影響を及ぼす。特殊なようで、日常的な問題として台頭してくる Counterfeit drugs の市場流通に関する課題も、人々の医療不信や諸外国支援に対する懸念を増長させる要因の一つでもある。

治験・臨床研究を設定する状況を判断することは、それら要因を適正に理解し、研究実施そのものの必要性、実施可能性、対象となる人々の属性等、かなりダイナミックな様相を分析しておく必要がある。



The image is a screenshot of the U.S. Food and Drug Administration (FDA) website. At the top, it displays the U.S. Department of Health and Human Services logo and the FDA logo with the tagline "Protecting and Promoting Your Health". Below the logo is a navigation menu with links for Home, Food, Drugs, Medical Devices, Radiation-Emitting Products, Vaccines, Blood & Biologics, and Animal & Veterinary. The main content area is titled "News & Events" and includes a breadcrumb trail: Home > News & Events > Newsroom > Press Announcements. The featured article is titled "FDA Statement: FDA warns consumers about fraudulent Ebola treatment products" and is dated August 14, 2014. The article is marked as a "For Immediate Release".

途上国で実施される臨床研究の倫理に関する課題：今般のエボラ対策での論点

エボラ未承認薬をめぐる倫理 — 臨床試験 JIKI の倫理的検討のために

樽井 正義 慶応義塾大学 名誉教授

エボラ出血熱に対する治療薬ないし予防薬として承認された薬剤は、2015年3月の時点で、世界のどこにもまだない。昨年来、西アフリカでこのウイルス感染症が流行するなか、薬効が期待される未承認薬が診療と研究の目的で人に使用され、それをめぐって倫理的問題が提起されている。本稿の課題は、これを検討することにある。

発症して10日ほどで多くの患者が死亡するこの疾患については、未承認薬の使用目的が治療なのか研究なのか、ときとしてはっきり区別されずに議論されている。だがこの二つは、まずは区別されなくてはならない。前臨床試験を経て効果が期待される未承認薬を、臨床試験という研究に使用するのは当然の手順である。倫理的には社会に対する「与益」(beneficence)の原理に照らして正しい。しかしこの疾患の実際の臨床試験では、通常の研究倫理に加えて、致死率がきわめて高い疾患であることと、実施されるのが医療資源に乏しく社会基盤が弱い途上国であることが、とくに配慮されなければならない。研究とは反対に、リスクが確かめられていない未承認薬を治療に使用することは、一般には許されない。倫理的には「無危害」(nonmaleficence)の原理に照らして正しくない。しかし、例外的に許容する制度を、ほとんどの先進国が備えている。明確な制度をもたない私たちには、その許容条件を検討しておく必要があるだろう。

本稿では、まず未承認治療薬の治療使用について、1.エボラ流行における使用の現状、2.欧米における未承認薬使用の制度、そして3.エボラ流行における特例使用の倫理を概観する。ついでエボラ臨床試験について、4.試験デザインをめぐる論争、5.米国大統領委員会の報告書、6.プラセボ無作為化比較試験の倫理を考察し、これらを踏まえて、7.JIKI試験の倫理的検討を行う。

1. エボラ未承認薬の治療目的での使用

抗エボラウイルス薬候補の未承認薬が治療目的で最初に使用されたのは、2014年8月、医師と宣教師である2人の米国人に対してだった(1)。使用されたZMappは米国Mapp Bio社が中心になって開発し、動物実験では効果が見られたが、臨床試験に進んではいなかった。生産量が僅少であり、続いてリベリアなどで計9人に投与されるにとどまった。

9月には、富士フイルムグループの富山化学工業が開発した抗インフルエンザウイルス薬アビガン(avigan)、一般名ファビピラビル(favipiravir)が、リベリアで感染してパリ近郊の病院に搬送されたフランス人女性看護師に投与された(2)。さらにシエラレオネで感染してフランクフルト大学病院に搬送されたウガンダ人医師(3)、シエラレオネで発症してオスロの病院に搬送されたノルウェー人女性医師(4)、そしてマドリードの病院で院内感染した女性看護助手に使用され(5)、いずれも回復した。

2. 未承認薬の特例使用と拡大アクセスの制度

エボラの場合に限らず、一般に未承認薬を通常の臨床試験の枠を超えて治療目的で使用することは、

欧州と米国等では制度として規定されており、人道的配慮による「特例使用」(compassionate use)あるいは「拡大アクセス」(expanded access)と呼ばれている(6)。米国では、エイズ流行で高まった患者の要請に押されて、1987年に食品医薬品局(FDA)が「研究用医薬品の治療使用」(Treatment Use of Investigational New Drug)を法的に規定し、臨床試験の枠外での未承認薬の使用が容認されるようになった。さらにがん患者等の強い要望を受けて、2009年8月に「研究用薬剤の治療使用への拡大アクセス」と「研究用薬剤の料金請求」の最終規則(final rule)(7)を公布し、2013年5月にはこれに関するQ&A文書の試案(8)を提示している。

欧州(EU)では、1989年5月に欧州委員会(EC)の指令(directive, 89/341/EEC)により、人道的な見地から未承認薬を提供できるよう、各参加国に法整備が促され、2004年4月に公布された医薬品承認に関する規則(regulation, 726/2004)(9)において、特例使用(83条)が明記された。2007年7月には欧州医薬品庁(European Medicines Agency: EMA)のヒト対象医薬品委員会(Committee for Medicinal Products for Human Use: CHMP)が、同条項に基づく「医薬品の特例使用に関する指針」と「未承認薬の特例使用に関するEMAの役割」のQ&A文書(10)を公表している。

米国の拡大アクセスは治療に近づこうとするのに対して、EUの例外使用は臨床試験から離れまいとするという傾向の違いが指摘されるが(11)、未承認薬の治療利用を許容する、つまり本来は禁じられることを厳しい条件のもとに容認するという基本的な方向は共有されている。その条件の第一は、対象となる疾患ないし患者の限定である。米国では、「重篤または生命をただちに脅かす(serious or immediately life-threatening)疾患もしくは状態であり、治療の選択肢が他になく、当該の治療で利益が得られる患者」(最終規則サマリー、409001)とされている。EUでは、「慢性または重篤な衰弱性(chronically or seriously debilitating)疾患もしくは生命を脅かす(life-threatening)疾患であるが、承認医薬品では十分な治療を受けられない患者グループ」(規則83条2項)とされ、個別には、エイズ、がん、神経変性疾患、糖尿病、自己免疫疾患・他の免疫機能障害、ウイルス疾患の試験薬やオーファンドラッグに限って、その特例使用が許容されている。

私たちの社会でも、「日本版コンパッションエートユース」の導入が検討され始めており(12)、「人道的見地」から患者の利益をはかる制度の策定が望まれる。

3. エボラ未承認薬特例使用の倫理

エボラ出血熱がそうした生命を脅かす疾患であることは明らかであり、しかも対症的ケア(supportive care)以外に治療と呼べるものはない。したがって当然ながら未承認薬の特例使用が要請されることになる。2014年8月、世界保健機関(WHO)は12人の専門家(日本からは位田隆一同志社大学教授)に諮問して作成した「エボラウイルス疾患に未承認薬を使用するための倫理的考察」(13)と題する報告書を公表した。その冒頭には、「実験室や動物モデルで有望な結果が示されたが、ヒトにおける安全性と効果の評価がまだ明らかにされていない未承認の介入を、可能性のある治療として、あるいは予防のために提供することは、倫理的で論拠となる理由に基づいて容認できる。これは委員の一致した結論である」(サマリー)と述べられている。そして特例使用の倫理的基準の第一に「ケアのあらゆる観点における透明性」が、つまりすべての情報とデータの収集と公開が挙げられている。

特例使用あるいは拡大アクセスを支える倫理原理は次のように整理される。リスクが確かめられていない未承認薬の治療利用は、無危害の原則から禁じられるが、脅かされる生命を救うベネフィットが期

待されるならば、与益の原理から許されることもある。ただし利用に際しては、「自律の尊重」(respect for autonomy)の原理に従ってインフォームド・コンセントが不可欠であり、また「公正」(justice)の原理に基づいて使用への広いアクセスと情報の公開が求められる。

4. エボラ臨床試験をめぐる議論

WHOの報告書にすぐに反応したのが、Annette RidとEzekiel J Emanuelの共著論文「エボラ介入への実験的介入の倫理的考察」である(14)。二人は、現在のエボラ流行に対する国際社会の貢献として優先されるべきは、医療システムと基盤の強化であって、実験的介入ではないこと、実験的介入はWHOが許容する特例治療としてではなく、臨床試験において行われるべきであることを主張した。そして、実験的介入が合致すべき8つの倫理原則を挙げているが、そのなかでとくに留意すべき第一の原則とされているのは、プラセボ比較試験である。「社会的価値と科学的妥当性を確保するために、参加者は実験的介入および対症的治療を受ける群と、対症的治療およびプラセボを受ける群とに、無作為に割り付けられなくてはならない。無作為化とプラセボ比較は、複雑な諸要素を制御し、介入が効いているのか、それともたまたま回復したのかを知る最良の方法である。」二人はこの点でSteven Joffeと見解を同じくすると述べているが、Joffeは10月(onlineでは9月)に「エボラ流行期における新たな治療を評価する」と題する論文を公表し(15)、「最良の対症的ケアと試験薬とを受ける群と最良の対症的ケアのみを受ける群との無作為化比較試験」を擁護した。

無作為化比較試験(randomized controlled trial; RCT)は、確かに一般的には、強固なエビデンスを示す科学的方法として推奨される。しかし西アフリカのエボラ流行においてRCTを擁護しようとする見解に対しては、すぐさま反論が提起された。Piero Olliaro等17名による「エボラの無作為化比較試験：倫理実践的問題」である(16)。

エボラ流行におけるRTCは、倫理的にも実践的にも認められない。第一の反論は倫理的理由に基づく。「こうした無作為化が倫理的であるのは、均衡があるとき、つまり未試験の治療のベネフィットとリスクが、従来の治療のそれを上回るかどうか、まったく不確実な場合である。その場合に均衡は有用な原理であるが、従来の治療にベネフィットがない場合、あるいは死亡率がきわめて高い場合には、均衡は崩壊する。」リスクのレベルによってRTCの倫理的意味は異なる。従来の治療では臨床転機が改善がはかれず、死亡率がきわめて高いのに対し、介入群には少なくとも利益の可能性がある。こうした状況で患者を従来型の治療だけを提供する群に割り振ることは、問題がある。

第二の反論の根拠は、実践的なものだ。リベリア、シエラレオネは、2000年代初めまで内戦状態にあり、ギニアではクーデターや大統領暗殺未遂が続いている。そのため保健システムが、それどころか社会秩序が崩壊し、人びとは行政、医療者、援助者への信用を失い、流行の拡大に恐れおののいている。そうした状況で、試験治療参加ならまだしも、患者の利益がより少ないRCTに対してインフォームド・コンセントを得ることは、とても期待できない。「RCTにこだわることは、流行の封じ込めの要となるエボラ治療センターへの信用を貶め、流行をむしろ悪化させかねない。」

「RCTは、通常は、強いエビデンスを生み出せることを、私たちは認める。しかし、史上最悪のエボラ流行のさなかでは、そうではない。」試験薬が救命・回復に有用かを確認するための「新規の、しかし証明された試験デザインは存在する。それをを用いるべきであり、異なる状況と目的のために開発されたゴールドンルールに頑なに固執するべきではない。」

5. 米国大統領委員会の報告書

2015年2月に、米国の生命倫理課題のための大統領委員会 (Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues; Bioethics Commission、生命倫理委員会) は、報告書「倫理とエボラ：保健計画および対応」(Ethics and Ebola: Public Health Planning and Response) を公表し、7つの勧告を行った(17)。6番目の勧告は「公衆衛生の緊急事態における研究倫理」に関するもので、そこでも「臨床試験のデザインとプラセボの使用」が、「生物検体の収集、使用、国際的共有」と並ぶ重要な課題として検討されている。

エボラ流行下における臨床試験のデザインについては、二つの異なる見解がある。

「(1)エボラの文脈における臨床研究にとっての優先事項は、安全かつ有用な介入が、効率よく確実であると確認すること、この目標に到達する最良の方法は無作為化プラセボ比較試験だとする見解」

「(2)エボラの文脈における臨床研究にとっての優先事項は、科学的に妥当な研究デザインによって、できるだけ多くの参加者が、実験的介入で可能となる利益を得られるようにするという見解」(報告書 p33)

プラセボ比較試験を擁護する見解は、このデザインを「新たな治療ないしワクチンの有効性を決定する理想的な科学的スタンダード」と考え、「プラセボ群を置かない試験デザインでは、信頼できる結果が得られず、それゆえに新たな介入の安全性、有効性、有用性を決定することが難しい」という懸念を表明する。「他の試験デザインは、妥当しない結果を導きかねない」、「信頼できないデータは結果の解釈を危うくする」ということである。そこで、「公衆衛生の緊急事態が切迫していようとも、研究結果が新たな介入の安全性、有効性、有用性に関して信頼できる決定を下す尤度を高めることができるよう、あらゆる方策を講じることがなによりも必須である」と主張する (pp33-35)。

これに対して、プラセボ比較試験を批判する見解は、「感染した多くの患者が死に瀕しているのに (入院患者の死亡率 57-60%)、治療試験の参加者をプラセボ対照群に割り付けて対症的ケアしか提供しないのは、実験的介入の結果得られるかもしれない利益の「最小限の可能性すら」否定することになる」と考え、「実験的介入をできるだけ多くの人々が利用できるようにし、またその安全と効果に関する科学的に適切なデータを生むことができる他の研究デザイン」を推奨する。そして「そうした研究が実施可能であれば、その利点は、実験的な薬を入手できればエボラ患者により早期に治療センターを受診するよう促し、症状を改善するとともに流行の制御を助けることにある」(pp35-36)としている。

報告書は一方で比較試験がもつ科学的社会的価値を強調する。「私たちの社会は、人が参加して行われる科学研究には価値があると期待するが、科学的に不備な研究には、そうした社会的な価値がなく、今日と将来において人の福祉を向上させる知識をうみだす能力がない。」(p37) 同時に他方で参加者とコミュニティへの配慮も要求する。「しかしながら、人を対象とする研究への参加者は、科学的厳密さの要請ないし科学的な進歩を研究参加者の保護よりも優先するような研究から、守られる必要がある。」(p38)

「西アフリカにおける現在のエボラ流行の文脈では、コミュニティのレベルで憂慮されるのは、無作為化プラセボ比較試験が医療者への不信と医療への嫌悪を増幅させるのではないか、ホストコミュニティのニーズへの対応を確認する際には、社会の動揺が慎重に考慮されるべきではないか、ということである。」(p40)

報告書は、その勧告ではプラセボ比較試験の価値を認めながらも、これに対する二つの見解を、ともに受け入れようとしている。「生命倫理委員会による倫理的分析の主眼は、今日のエボラ流行の文脈で、あるいはより一般に公衆衛生の緊急事態でなされる研究として、いずれか一つの臨床試験デザインが倫

理的に要請されるわけではない、という認識にある。むしろ、参加者の福祉を擁護し促進し、信頼できる堅実な結果をうみだすことができる試験デザインが、広い範囲で検討されなくてはならない。」(p41)

6. プラセボ無作為化比較試験の倫理

RCT は確かに強固なエビデンスを示す科学的方法であり、エボラでこれを擁護する議論は、信頼できるエビデンスが得られるという科学的社会的価値を、もっぱら論拠としている。しかし、エビデンスを得る試験デザインは他にもあり、大統領委員会の報告書では、既存対照(比較)試験(historical control trial)と適応的試験(adaptive trial)が挙げられている(p36)。実験的治療を受けた患者から得られた結果を、研究に参加していない同じような患者から得た結果と比較する既存対照試験では、両群の間に時間差があり、被験者もつファクターも異なる。それゆえに比較ができないと Joffe は指摘し、そうしたファクターとして、重症度、年齢、発症からの時間等を挙げている。しかし、それらの相違は、時間差のない被験者の間にも存在する。

さらに、対照群が置かれなくてもエビデンスが得られないわけではない。Olliaro 等は、先進国の最先端の研究でも、非比較試験が行われ、その結果が受け入れられていることを指摘している。「予後が不良でよい治療法がないがんでは、対照群を置かない研究から得られるエビデンスも、開発を続けるには、また認可の審査をするにも、十分と受け取られ、補完する分析は後から行われる。」

言うまでもなく RTC では、試験介入は既存の最良の介入と比較考量されるのが原則だが、エボラでは効果が証明された介入はまだ存在していない。そうした場合に限り、プラセボの使用または無介入が検討される。その場合でも、世界医師会のヘルシンキ宣言によれば(18)、プラセボ使用は「容認される」(acceptable)にとどまり(33項)、必須とされているわけではない。

ヘルシンキ宣言にはさらに、プラセボ使用が容認される条件として、「重篤または回復不能な損害の付加的リスクを被ることはない」と予想される場合」が挙げられている。プラセボによって死亡率が高まることは予想されない。しかし、死亡率を下げる可能性のある試験薬を、与えることができるのに与えないことは、日本語では「見殺し」と呼ばれる行為ないし不作為だろう。被験者はインフォームド・コンセントによって、試験参加を受け入れたとしても、試験薬とプラセボへの割付が、10日ほど後の生死を分けかねないことが予想される、そうしたロシアンルーレットのようなデザインを提案すること自体が、倫理的と言えるだろうか。

たとえばがんの治療の場合、標準治療でも追加の治療でも効果が見られず死期が迫ったと思われる患者に対して、主治医は新たな候補薬の使用を勧めることはあっても、それとプラセボとの比較試験を提案することはしないだろう。また Olliaro 等が主張するように、「先進国の医療者については、ZMapp その他の試験薬を受ける群と従来型の治療とプラセボを受ける群とに無作為に割り付けろ、と言う者はいなかった。」

研究倫理の規範とされているヘルシンキ宣言は、そもそも、真理探究という目的を掲げて遂行される研究活動によって、個人の権利と利益とが損なわれたことを反省し、それを擁護するために制定された。その一般原則には、「医学研究の主たる目的は新しい知識を得ることにあるが、この目標は被験者一人一人の権利および利益に優先させられてはならない」(8項)と述べられている。プラセボを用いた RCT は、知識獲得に有効であっても、被験者の利益擁護に優先させられてはならぬ。倫理的には与益の原理と無危害の原理が、さらに正義の原理がそれを求めている。

7. JIKI 試験の倫理的検討

「ギニアのエボラ出血熱患者に対するファビピラビルの死亡率低減効果」を探る臨床試験が、フランス国立保健医学研究機構 (Inserm) とギニア保健省とにより、ギニア国内 4 ヶ所の治療センターで 2014 年 11 月より実施されている。現地のキン語で希望を意味する JIKI と名付けられたこの臨床研究の計画書は、私の Inserm、ギニアの国家保健研究倫理委員会、そして国境なき医師団 (MSF) /WHO 合同倫理委員会の審査を受け、承認されている。

ファビピラビルは 2014 年 3 月に日本で、抗インフルエンザ薬として製造販売の承認を受けた(19)。したがって安全性は一応確かめられているが、エボラに対する効果は、人のみならず動物実験においても確認は不十分である。したがって、臨床試験と参加者の血液の解析と平行して、動物実験も計画されている。

臨床試験のデザインは、非比較、概念実証、第 II b 逐次試験 (non-comparative, proof-of-concept, phase IIb, sequential trial) とされている。プラセボの有無にかかわらず対症的ケアとの比較試験を、適切ではないとして退けた理由は、「きわめて慎重な配慮が求められる社会的政治的状況」と、他の治療選択肢との第 III 相試験で最良の介入を選択する前に、「高用量ファビピラビル効果に関する基礎的エビデンス」を速やかに得る必要性とにあるとされる。

The Challenges of Design in Guinea, September 2014

(CROI, Seattle, USA での仏側 JIKI-Study Design に関する補足情報)

Randomization, while providing the best level of evidence, may not always be ethical or possible :

- Ethical arguments should be weighed against the risk:benefit ratio:
 - Ebola mortality in Guinea was 60% in adults
 - Favipiravir had an excellent reported safety profile (less than 3% non-severe toxicity)
- RCTs were problematic for the community:
 - terrified by the expanding epidemic
 - lacked trust in health-care workers and public authorities
 - informed consent to an RCT was not feasible

なお、比較試験を擁護する Rid と Emanuel、Joffe の議論では、おそらくは ZMapp を念頭に、試験薬が少人数分しかないことが前提とされ、それゆえにプラセボ群を置かずとも、試験薬が得られる患者数は限定されると考えられている。しかしこの前提は、ファビピラビルでは妥当しない。昨春以降、日本に一定量が確保されており、昨秋にはさらにエボラ対策として追加生産が決定されている(20)。

倫理的検討事項として付言すべきは、妊婦を参加者から除外したことである。Inserm の倫理委員会は、妊婦のエボラ出血熱の予後がよくない (死亡あるいは流産) ので、母子双方にとって有益として、妊婦