

臨床研究領域に生じる倫理的問題

—ネオ・ソクラテック・ダイアログによる明確化—

服 部 俊 子

臨床研究¹の倫理は、第二次大戦中のナチス・ドイツによる非倫理的な人体実験の反省から始まったとされる。ナチス・ドイツを裁いたニュルンベルグ裁判の判決文に示された「ニュルンベルグ綱領」は、最初の国際的標準の倫理規範とされ、世界人権宣言や、1947年に設立された世界医師会の活動などの多方面に影響を与えるものとなった。しかし、戦後も米国において、タスキギー事件²やウィローブルック肝炎事件³など、複数の人体実験が1970年代まで行われており、常に非倫理的な人体実験に対する議論は繰り返されてきた。そして、「ニュルンベルグ綱領」以降、法律やガイドラインに修正が加えられていった。ニュルンベルグ綱領で記された、被験者の同意や危険の評価・管理の必要性は、1964年に世界医師会が採択した「ヘルシンキ宣言」で、同意する能力のない人の代諾の必要性が加えられ、また、管理体制については、倫理委員会における研究計画の審査などが追加された。さらに、タスキギー事件を受けて検討・提出された1979年の「ベルモンド・レポート」では、研究と診療が区別⁴され、3つの研究倫理規範—人格の尊重 (respect for persons)、善行 (beneficence)、正義 (justice)—が明示された。2008年、世界医師会でヘルシンキ宣言は修正され、研究者の利益相反の開示や、研究が消極的結果および結論に達しない場合も、積極的結果（仮説が検証された結果）と同様に公表すること、また、すべての臨床研究は、最初の被験者を募集する前に、一般的に

* 2012年12月18日受理。

アクセス可能なデータベースに登録することなどが追加された⁵。戦時中の人体実験に対する反省から半世紀以上経った今なお、世界的に研究倫理に関する議論は継続され、各国は国際的標準をもとに、研究の法律やガイドラインの整備・修正しているのが現状である。

日本では、1996年、ICH（日米 EU 規制調和国際会議）⁶において ICH—GCP が採択され、1998年に薬事法に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（＝ GCP 省令、Good Clinical Practice の略）が制定され、ようやく治験の法的規則が作られた。また、治験以外の、人を対象にした臨床研究については、2003年に「臨床研究に関する倫理指針」が厚生労働省より出され、国際的標準とされる研究倫理規制になった。こうして現在は、治験に関しては GCP 省令が、それ以外の臨床研究に関しては、各種行政指針や学会の自主的に規定したルールが存在する。これに対してこの体制は承認申請のための治験には法的規制をかけるが、それ以外の臨床研究には法的権限のないガイドラインにしているというダブル・スタンダードである、また、臨床研究を施設ごとに設置された臨床研究の審査委員会⁷が審査するため、施設間で審査の質に大きな差がある状況をうみだし、被験者保護を標準化できていない、という批判がある⁸。

このような、研究領域におけるマクロレベルの倫理的問題を倫理系科目の授業で示していたわたしは、研究領域の臨床というマイクロレベルには多くの倫理的問題があるだろうと想像してはいた。しかし、それがあまりに他人事だったと反省させられたのは、臨床研究コーディネーター（clinical research coordinator⁹、以下 CRC）と出会い、臨床研究領域に関する倫理事例検討会をするようになった1年前である。臨床研究領域の臨床に生じる倫理的問題は、マクロレベルの倫理的問題が持ち込まれており、被験者—医療者関係に完結した問題はけっして多くない。このような現状にふれ、事例検討会を開始した当初は、臨床の倫理的問題が個人のアプローチで解決できる問題ではないことを

CRC に気づいてもらい、問題を抱え込まないようにしてもらえるようにファシリテートする対話しか、わたしにできることはなかったように思う。しばらくして、事例検討会を続ける一方で、倫理的な臨床試験が実践されるために施設内外の制度をどのように整備すればよいかを考えるようになった。そして、「病院における倫理サポートシステムの構築」という研究テーマの一環として、研究倫理領域におけるサポートシステムを検討することにした。

本稿は、研究倫理領域における臨床の現状を知るために、人を対象にする臨床試験の中でも、法的規制があり倫理的問題が少ないと思われる治験領域に生じる倫理的問題を、ネオ・ソクラティック・ダイアログ（NSD）という方法を用いて明確化する。

1. NSD

NSD は、20世紀初頭にネルズン（Leonard Nelson、1882-1927）が考案・実践した「ソクラテス的方法」という哲学教育法が原型とされ、7名前後の小グループで哲学的対話を行う方法である。ドイツやイギリス、オランダで、哲学教育や対話教育、問題発見、合意形成に用いられ、日本でも1999年から紹介され実践されており、近年、医科学技術や医療領域における倫理的社会的議論に用いる試みがある¹⁰。

NSD の進行は、まず一般的な問いから始まり、参加者から問いに関連する事例を集め、そのなかから1つを選んで詳細を明らかにする。そして、その事例においてなされた判断や行為を確認し、その背後に働いている原則や価値を推論するなかで、問いについて参加者が合意できる答を導き出す。対話が成功するように、分かりやすく話し、他の人の発言を注意深く聞き、不明な点は必ず質問するといった対話のルールや、対話に適した事例を選ぶ基準がある。このような手続きは、「自然科学における帰納の方法と同じように、特殊なもの

から普遍的なものへと進むが、判断の前提となっている認識へと遡ることによって偶然的なものを消去するという点で、帰納とは異なるもの」としての「遡及的抽象 (regressive Abstraktion)」¹¹という方法をとるために設定してある。

本稿では、治験の事例を用いて、その事例の背景にどのような原則や価値があり、そこにどのような倫理的問題があるかを明らかにするために、NSDを実施した。

2. NSD の実施記録

NSD には、8名（哲学・倫理学者、社会学者、医療職者）が参加し、進行役をNSDを実施してきた研究者が努め、10時から17時までの時間を使い実施した。記録は議論のなかでその要点を、進行役がフリップチャートに書き出すとともに、参加者の発言内容を書記がパソコンで記録し、録音も行った。当日のテーマは、「治験関係者の利害のなかで、治験はどのように行われるべきか」とした。実施日の午前中に、参加者に治験に関する体験事例を提示してもらい、9事例が提示された。その後、参加者の合意のもと1事例を選択した。午後に、選択された1事例の提示者に、その事例の現場でもった違和感や疑問などについて語ってもらい、事例提示者以外の参加者は、その事例について、わからない点を質問することで、事例の詳述を行った。そして、事例における行為・判断と、その判断に潜在的な原則・価値を明らかにしていった。

NSDで選択された事例は、プラセボ対照RCT (randomized controlled trial、ランダム化比較試験)、wash out¹²の設定、金銭による患者負担の軽減をするための交渉、などがあつた治験であつた。事例の背景、たとえば、治験制度、治験プロトコルと実施の流れ、治験に関する法律／ガイドライン、現在、整備されている治験支援体制 (CRCの養成する制度も含む)、治験の利害関係

者¹³などについて、質問が出された。事例提供者が事例の詳述を行い、事例における判断・行動を確認し、その根拠を提示してもらった。そして参加者全員で、判断・行動が依拠する前提を問い、参加者全員で事例と抽象の反復を繰り返しながら、原則や価値が表面化するプロセスを共有した。プラセボ対照 RCT という治験のデザインに問題はなかったか、その患者選択するときバイアスはなかったか、患者にとってのベネフィットとリスクはどういうものになるのか、負担の軽減を金銭でできるのか、治験を担当する医師が研究倫理について熟知しているか、などの疑問が NSD では出された。事例の詳述は秘密保持等に抵触するため記載できないが、「治験関係者の利害のなかで、治験はどのように行われるべきか」の答えを NSD の議論から整理すると以下となる。

- プラセボ対照 RCT は、治験薬の対象となる病態に対して、ほかの治療法があるならすべきではない。
- 選別基準 (eligibility criteria) は研究仮説にあった適切なものであるべき。
- 治験に参加することによるリスクとベネフィットを比較考量し、患者にベネフィットがない臨床試験はすべきではない。
- 治験におけるリスクとベネフィットは最低限、つりあっていなければならない。
- このリスクとベネフィットは、自己決定できる患者なら患者自身が、臨床試験に参加するというこの意味とともに、正確に理解して判断すべきである。
- 臨床試験の審査組織は質を高めるための制度を整備すべきである。また、委員会の審査能力も強化できるような教育体制を整備すべき。
- CRC の専門性を向上させるための資格制度や教育制度を早急に整備すべきである (資格制度によって認定された資格でもないのに、権限も付与されていない)。

- 医師や医学生に対して（コメディカルも）、科学性と倫理性を担保する臨床試験について全員が学ぶ機会をつくるべきである。

3. 考 察

NSD で得られた答えには、治験領域の臨床に生じる倫理的問題が明確になったのでそれを整理する。

事例は、プラセボ対照 RCT、wash out 期間が設定されていた治験であった。wash out は、それまで投与された薬が体内に残り、正しい検証結果をとるためのものであるが、継続してきた薬を休むことになる場合は、期間の設定に慎重を期すべき方法である。

プラセボ対照 RCT という研究方法は最も信頼度が高いといわれる方法である。しかし、プラセボの投与とランダム化がそれぞれ、研究倫理において争点になり続けており、まだ解決されていない問題である。たとえば、プラセボ投与の倫理性については、大きく分けて二つの立場がある。標準治療がある場合のプラセボ投与は常に非倫理的で許容できないという立場と、深刻なリスクがなく対象患者の同意があれば許容されるとする立場である。ランダム化の批判としては、病状にあった治療を受ける権利が侵害される、劣る方の治療法（薬）に割り当てられることは不公平である、などがある。そこで、プラセボ投与も RCT も、「臨床的均衡」（clinical equipoise、比較対照される各群のリスクとベネフィットが均衡していること）の成立があれば、倫理的に許容できるとする見解が出された。この「臨床的均衡」とは、どちらの治療法の優劣も医師にはつけられない状態のことをいう。どの試験対照群に割り付けられたとしても、安全性や有効性が得られる割合（ベネフィット）と、今後発生する有害事象の割合（リスク）がわからないという均衡状態である「臨床的均衡」が、プラセボ対照も RCT も倫理的に許容する条件になるとされる。しかし、リスクの増

大による不均衡は、予測できない範囲にあり、プラセボ対象のリスクの不均衡をどうとらえるかは今なお、争点であり続けている。その争点の応答として、プラセボ投与に関する指針やガイドラインが修正されているので、その経過を、栗原・齊尾によるまとめから整理しておく¹⁴。

1990年代に行われた、自らの国内で実施し難いプラセボ対照試験を開発途上国で実施した HIV 母子感染予防法のプラセボ対照試験が、プラセボ対照試験の倫理性に関する論争の発端となった。プラセボ対照試験の結果を、試験実施国の被験者やその母集団が利用できないとしたら、搾取であるとの疑念が喚起され、プラセボ対照試験の倫理性に関する論争の一つの決着として、ヘルシンキ宣言が2000年に改訂された。①新しい（治療）方法は現在最善とされる（治療）方法と比較すべきであり、②プラセボ対照試験は証明された方法が存在しない場合にのみ、臨床試験は実施地域の医療ニーズに適合し、試験終了後に有効と証明された方法を被験者終了後に被験者に提供できるようにすべきとの倫理原則が合意され、改訂版に記されたのである。

ところが、2002年、2004年の改訂で、証明された方法が存在する場合のプラセボ対照試験を、科学的に不可避の理由がある場合、または、軽い症状が対象であり回復不能で重篤な害が追加されない場合に容認する、と変更された。栗原は、改訂に記された文の接続詞が「『または』であることによって、科学的必要性のみを理由に、標準的方法が存在する場合のプラセボ対照試験を容認しており、（ヘルシンキ宣言の）序言に示される、被験者の福利は科学・社会の利益に優先する（第5条）、という前提となる倫理原則を大きく覆した」と記している¹⁵。

2002年の CIOMS（Council of International Organizations of Medical Sciences、人を対象とする生物医学研究の国際的倫理指針）指針の指針11「臨床試験における対照群の選択」では、プラセボ使用は、a）すでに確立された有効な介入方法がない場合、b）すでに確立された有効な介入方法を差し止め

でも、せいぜい、一時的な不快や症状改善の遅れをもたらす程度の負担しか対象者にもたらさない場合、c)すでに確立された有効な介入方法を比較対照として用いると、科学的に信頼できる結果を得ることは期待できず、かつ、プラセボを使用しても、深刻な被害や取り返しのつかない被害を対象者にもたらすリスクが加わることがない場合、に認可されると書かれている¹⁶。

2004年、厚生労働省は、ICHで出された「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」指針の翻訳を配布して、プラセボ対照試験の実施について注意するよう促した¹⁷。このICH指針の「1.3.1 プラセボ同時対照」では、既存薬の分析感度が不確実である場合にプラセボ対照が必要であるとされ、プラセボ対照試験の利点を、盲検化とランダム化を可能とし、また、不活性化治療を受ける群を試験に組み込むことにより、実際の、または見かけの疾病の進行に対する被験薬の薬理作用以外の全ての潜在的な影響をコントロールする点にあると示された。また、プラセボ対照の「2.1.3 倫理上の問題」は、有効な治療が知られていない病態に対して新治療が試験される場合には、通常、新治療とプラセボを比較する試験に倫理上の問題は生じないとも書かれている。たとえ患者が結果として不快（discomfort）を経験する可能性があるとしても重大な障害が生じない場合には、プラセボ対照試験への参加を患者に依頼することは一般的に非倫理的ではない。さらに、有効性が証明された治療法—救命効果が証明され、回復不能の障害を防ぐことが知られている治療法—がある場合は、実薬対照試験が原則であるとしながらも、「2.1.5 倫理上、実施上又は推測上の問題を解決しうるデザイン上の修正及び他の対照との組み合わせ」、つまり、三群比較、上乘せ、用量反応対照、置き換え、早期離脱、短期のプラセボ対照、ランダム化治療中止試験などの対照群の追加があるなら、例外的に「デザインが適切に修正されたプラセボ対照試験」として容認されることも記されている。

NSDでは、プラセボ対照 RCT の研究方法そのものの倫理性について議論さ

れることはなかったが、少なくともわたしは、プラセボ投与が薬効を調べる為の対照群としてほかの研究方法より科学的に根拠のある方法だという前提を持ち、研究方法の倫理性そのものが議論されなかったことに疑問を抱かなかった。その前提とは、プラセボ投与は人を騙すという側面もあるが、「プラセボ効果¹⁸」や有効性のわからない実薬を対照にしても効かない薬を世の中に出すことなどを考えると、プラセボ投与の行為に潜む倫理的問題も、プラセボ対照群をおかない研究方法より科学的根拠が強いという理由で正当化できる、というものである。ではなぜ、ほかの研究方法より科学的によいと前提していたかをあらためて問うと、プラセボ効果を、自然治癒力と「薬をのんだ」という行為による身体的・心理的な反応の害でない影響のことと見なすなら、プラセボ投与が、厚生労働省が記すように「被験薬の薬理作用以外の全ての潜在的な影響をコントロールする」のが困難であるのは明白なのに、対照群として身体的・心理的反応をコントロールできるプラセボは最適だと、思い込んでいたことに気づかされる。

出口¹⁹によれば、プラセボ対照 RCT が信頼性が高いとされるのは、プラセボ対照 RCT がほかの研究デザインより信頼性が高いという「証拠」は明確でないが「証拠のヒエラルキー」が健在だからである。「証拠のヒエラルキー」は、医療にエビデンスを提供する臨床研究の異なったタイプの間、科学的方法としてのよし悪しに関する上下関係（「研究のヒエラルキー」）を設定し、それに応じて、そこから生み出される証拠の質の肯定（エビデンスのレベル）を定めたものである。最初に設定されたエビデンスのランキングは1979年に発表されたもので、レベル1がRCT、レベル2が臨床疫学研究（コホート研究など）、レベル3が既存対処群研究、レベル4が権威筋の見解など、であった。その後、このヒエラルキーを擁護する研究（たとえば、RCT と既存対照群研究の結果に違いがあるかを調べ、RCT に比べ既存対照群が効果を過大に見積もっているという結果を出したもの）や、それに対する批判（たとえば、RCT とコホー

ト研究のメタアナリシス結果を見ても、結果に大差はないとした見解)があった。また、RCT 支持派が、ランダムな振り分けが未知の攪乱要因の偏りの防止になると主張するのに対し、アンチ古典派 (RCT を軸とする古典統計学にノーを言う立場) は、支持派が言うランダムな振り分けが未知の攪乱要因の偏りの防止になるというが、ランダムな振り分けは「大きな偏り」の「低い割合」しか保証しないのであって、偏りを生じないことを保証しないし、さらにいえば「ランダムマイゼーションのパラドクス」といわれるように、ランダムな振り分けによって目に見える攪乱要因の大きな偏りが生じることもあり、偏りがあつたら消えるまでランダムな振り分けをくり返す、というデザインの想定自体、実質を伴わない「神話」にすぎないと批判する。どの研究方法の証拠が高いかを検討する研究の「証拠」も、結局のところ、蓋然的で経験的なものにならざるをえず、研究デザインが抱える原理的対立を孕む。証拠のヒエラルキーは「研究方法やエビデンスの間に優劣をつけることはいかにして可能か」「なぜそのような順序になるのか」が問われることなく、理由を示されないまま医師や患者に押し付けられているのが現状なのである。かといって、すべての場面で原理的な問題にこだわれば身動きがとれなくなるのも現状である。出口は、こうした問題は、日常的にわれわれが直面している (たとえば、天気予報の確率をわれわれはどう受け取るべきか) 問題でもあると指摘したのちに、「『全くの仮定の話で、科学的方法の合理化の根拠として認めるかどうか』といったような未可決の原理的な問題は、患者一人一人の考え、その人の価値観に委ねられるべき」であり、そのために、証拠のヒエラルキーが根本的な問題を抱えていることを医療現場にも患者にも開示すべきだと主張する。そして、患者が納得のいく形で答えを選ぶために請求する情報開示が、RCT を頂点とするヒエラルキーを解体し、すべての研究方法が水平に並んだ“方法のカタログ” — 統計学の戦国時代を反映して登場した技法やこれまでにある技法の数々と、それらの技法の原理的問題とそれへの賛否両論も併記したものとして一を

採用することで、証拠や研究方法が孕む原理的な問題に対応できるだろうと考察する。

出口が主張するように、治験依頼者、医療機関側には、被験者や患者である／になる人々に、医療にエビデンスを提供する臨床研究のよし悪しに原理的問題やヒエラルキーがあることを情報開示することが求められるであろうし、被験者や患者である／になる人々にはそれらを認識して決定する努力が求められるだろう。そのためには、被験者となる本人が、蓋然的で経験的なものにならざるをえない治験を理解したうえで選択していけるように支援する（未来の被験者にむけた支援も含む）体制を、治験依頼者、医療機関側は築かなければならない。治験依頼者、医療機関側、被験者などの利害関係者が、同じ情報をもとに、この治験にどういった方法が適切かを真摯に検討できる、合意形成プロセスの手続きを作成したり、検討できる場を設けることは、困難を伴うが、現状で対応可能な方策の1つかもしれない。

・リスク・ベネフィット

NSD では、リスクとベネフィットに関する原則もいくつか提示されていた。実際に、臨床でリスク・ベネフィットをどうとらえればよいのだろうか。

リスクとは、「危害」の重大さとその「危害」がおきる確率の積として定義される概念であり、リスクの対価であるベネフィットと対にして考えなければならない。そこで、リスク・ベネフィットを座標軸にして考えてみる。4つの座標面は、高いリスク・高いベネフィット、高いリスク・低いベネフィット、低いリスク・高いベネフィット、低いリスク・低いベネフィット、となる。低いリスク・高いベネフィットは、倫理的な臨床試験として目指すべき比率である。そのため、高いリスク・高いベネフィット²⁰ではリスクの低減策を考慮することで、低いリスク・低いベネフィットでは、臨床試験のベネフィットが見込みにくいのなら、もう一度試験のプロトコルを検討することで、リスクとベ

ネフィットの目指すべき比率に近づくことが求められる。

NSD では、社会にとって価値の高い治療法を開発するための治験が被験者のベネフィットになるか、という意見が出されていた。それは、そもそも、何がリスク・ベネフィットとして考量できるものなのか、被験者とそれ以外の者のリスク・ベネフィットを比較考量できるのか、といった本質的な問いを含む。

エマニュエルらによれば、適切なリスク・ベネフィット比率 (favorable risk-benefit ratio) は、「倫理的な臨床研究の原則 (principles for ethical clinical research)」の1つである²¹。被験者にとって潜在的な身体的、心理的、社会的、経済的なリスク・ベネフィットが詳細に示されているか、また、それらが可能なかぎり入手できるデータから定量化されているか、さらに、リスクとベネフィットを比較すると被験者の潜在的なベネフィットがリスクより上回っているか、もしそうでなければ、社会のための研究から得られた知見 (社会のベネフィット) が個人のリスクを正当化するかが基準となる。しかし、この原則・基準は隠喩的で、(利害関係者の) 個人間の比較考量 (interpersonal comparisons) や個人内の比較考量 (intrapersonal comparisons) をして、社会的なベネフィットが個人のリスクを上回るようにするのは、概念的にも実践的にも複雑な評価をしなければならず、リスク・ベネフィットの定量化や共通の基準でそれらを比較考量することは困難である。エマニュエルらは、われわれは習慣的に、友達や子ども、雇用者などの他の人々のリスクとベネフィットを、数式なしに漫然と比較考量し正当化していることを指摘し、それと同様なものとして、社会的なベネフィットが被験者の過度なリスクを正当化するかを比較考量すれば、適切なリスク・ベネフィット比率の原則・基準に基づいた判断ができると主張する²²。

NSD で出された意見は、リスク・ベネフィット比率の適切さを実践的に検討する際に、個人・個人間の多元な価値をどのように比較考量すべきなのか、という、本質的な倫理的問題にどう答えればよいかというものであった。では

実際に、その問題にどのような対応ができるのだろうか。それはどのような身体的、心理的、社会的、経済的なリスク・ベネフィットが治験にあるのか、利害関係者それぞれのリスク・ベネフィットを比較考量するとどうなるのか、そして、それらの比率は偏っていないか、などの基準に基づいて治験のデザインやプロトコルを審査・確認すること、そして、何より、たとえ比較考量できる基準があり、それによってリスク・ベネフィット比率が適切だと治験審査で判断されたとしても、そのような比較考量ではとらえきれない「人間としての尊厳」という価値に、誰もが向き合うことであろう。そうであるなら、利害関係者がその対応ができるように仕組みを作ることもまた重要な倫理的対応である。

・ 治験（臨床試験）に精通した医療職者を育成する体制

NSD では参加者の多くから、医療者の現状の研究倫理教育の体制についての疑問や、倫理教育を担当する者からは、自分たちの倫理教育が倫理的な実践に照準をあてたものでなかったのではないかという反省が出されていた。

米国では2000年頃から、研究倫理教育の実施が公的な研究支援の条件になり、現在では多くの大学が特色を活かしたプログラムを実施している²³。一方、日本では、厚生労働省・文部科学省が「第3期科学技術基本計画」を踏まえ、2009年の第4期基本計画に向けた検討会で、「科学技術が及ぼす倫理的・法的・社会的課題への責任ある取組」として、科学技術の社会的信頼を獲得するために、国および研究者コミュニティ等は、社会に開かれたプロセスにより国際的な動向も踏まえた上でルールを作成し、科学技術を担う者がこうしたルールにのっとって活動するよう促すことと、研究者・技術者の倫理観を確立するため、大学等における教育体制の構築を促すことを示した²⁴。

「臨床研究・治験活性化5か年計画2012アクションプラン」では、医学教育モデル・コア・カリキュラムに「臨床研究と医療」を位置づけている

ことを踏まえて、実態調査と優れた教育の取組をしている大学の公表を通じて、臨床研究・治験に精通する医師を育成するとしている。また、医師と同様に、薬学・看護学教育においても、臨床研究・治験の科学性・倫理性に関する教育の実態を調査し、優れた取組事例を公表することで、医師同様に、各大学の取組を促し、臨床研究・治験に精通する薬剤師や看護師を育成することが明示されている。

治験領域の臨床には、臨床試験の科学性や倫理性に精通する人たちによって実施されているとはいえない、また、それに関心をもって自主的にプログラムの開発に取り組む（取り組める）者もそう多くはない現状がある。このことから生じる倫理的問題は、臨床レベルではなく制度レベルの対応が求められる問題である。

・治験審査の質を向上させる体制

NSD では、リスク・ベネフィットの均衡は、確実に治験審査委員会などの組織による審査で検討できることが望ましいという意見が出されていた。

「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」では、治験の効率的な実施を目指して、IRB²⁵のネットワーク作りや、そのネットワークの核となる共同 IRB / 中央 IRB の設置、書式の統一や審査手続きの統一化、また、共同 IRB / 中央 IRB となりうる拠点病院を認定し、ネットワーク内で統一した審査ができるモデル・ケースを支援すると記されている。さらに、IRB の登録制度や認定制度を取り入れることも明示しており、臨床研究の審査形式の統一と最低限の質を保証させる制度ができつつある。しかし、その制度は、目的を共有する人によって機能させなければ形骸化する。臨床研究に精通する人も少ない中、各施設でどうやって IRB の質をあげる取組をやっていくかは、その取組のための公的な金銭的支援も支援策もなく各施設の自助努力に任せられているので、臨床では困難な課題である。

多くの治験を数時間で判定しなければならないような時間的制約や、治験に関する専門知識をもつ委員の選択が困難であることやIRBの運営における理解がIRBの関係者間で異なるなどの人的制約が、質を担保したIRB運営を困難にする要因があるとされるが、その要因へのアプローチは、臨床の関係者個人が努力して解決できることではない。治験に関する組織レベルで、また、国や学会等の制度レベルで、検討・対応しなければならない問題である。

治験の臨床に生じる倫理的問題を、NSDの議論を通して考察してきた。治験は、人を対象にする臨床試験の中でも、GCP省令による法的規制があり、倫理的問題が少ないといわれている研究領域である。しかし、そのような治験領域の臨床でも、被験者保護の視点に立つと、倫理的問題が多く生じていたことがわかった。

まとめ

治験領域の臨床に生じる倫理的問題を明確化した結果、国や学会等の制度的な問題や組織の問題が、臨床にたち現れていることが明らかになった。最後に、医療の発展に不可欠な臨床研究領域の倫理について、研究倫理の議論を調べたりNSDの参加によってわたしに生じた疑問について述べ、まとめとする。

その疑問は、「被験者」や「治験参加者」という呼称が、書き言葉ではたまに見かけるものの、医療職者の語りに出ないのはなぜなのだろうかという、今までの体験から生じたほんやりとしたものであった。外来や入院をしている患者が、治験に参加したからといって、「患者」であることには違いないので、患者が治験に参加している様子を語る中で「患者さん」と呼ぶことが誤っているというわけではない。しかしやはり、臨床研究に参加した患者は概念上、被験者になる。患者が臨床研究²⁶に参加したら被験者としての権利と義務を有

し、被験者としての権利を擁護し義務を果たせるよう支援することが医療機関側の責務になる。被験者に対するその責務を自覚するためにも、治療目的ではなく臨床研究の対象者であるという事実を医療職者があらためて認識するためにも、臨床研究に参加した患者を被験者と呼ぶことは必要なことではないか。

「臨床研究の現場には、研究者は（医師であり研究者でという2つの役割の間での葛藤をもつことになる）『実験と治療のジレンマ experiment-therapy dilemma』を抱え、被験者は『治療との誤解 therapeutic misconception』にさらされる可能性が構造的に存在し続けている」のであり、「『治療との誤解』はまた、利益がもたらされる可能性が研究に参加する上での最も強力なインセンティブになっているので、被験者だけの問題ではなく、参加を促進する研究者にとっては、とても好ましいものになるという側面もある」という構造が存在する。もし、研究者や被験者にとって「治療との誤解」が好都合になる構造が認識されないままなら、「治療との誤解」を意図的あるいは無意識的に助長させてしまい、臨床研究である事実を覆い隠すかもしれない。田代²⁷は、光石の「医療現場では、研究と治療の境界は曖昧で、意識的ないしは無意識的に混同され、『臨床試験』を『治療』と呼んだり、研究計画書に『治療期間』、『治療経過記録』、『治療方針』と書くなど、『治療』という用語が飛び交う。患者のみならず、看護師などにも隠そうとするのか、「臨床試験」を調査と呼んだり、ケースカードを調査表と名付けることもある²⁸」という指摘から、「光石の指摘が正しいとすれば、場合によっては、もっとも怖いのは、患者が気付かないうちに、ランダムに治療法や薬を割り当てられる対象群に組み込まれ、コメディカルもそれを知らずに通常のケアに当たっていることになる」としている。無意識的に臨床研究と治療を区別せず「治療との誤解」を助長させてしまう危険性が臨床研究領域の臨床にはある、ということである。治療と研究を区別するためにも、患者と被験者の呼称を使い分ける行為は重要なことではないだろうか。そこで新たな疑問が生じる。なぜ、臨床研究の現場にそのような構

造が生成されるのか、である。

臨床研究は、不確実性から治療のエビデンスをつくるための人体実験であり、概念上、治すことを目的としていない。被験者は、エビデンスをつくるためのデータを提供する役割を担う。研究者（側）にとって、治療方法がないといわれた患者が自身の疾患／病状が対象の臨床研究に回復可能性を望むのなら、該当する臨床研究の参加は患者に促しやすいが、そうでなければ、臨床研究の対象者に該当するからといって対象者に臨床研究に参加するよう促すのは躊躇する気持ちになるだろう。ではなぜ、研究者（側）はそうなってしまうのか。

治療も本来、不確実性であり、確固たるエビデンスがある治療であっても結果がでるまで疾患が治ったかはわからない。「治療の不確実性」はわれわれ（医師や患者や家族など）を不安な情態にさせるのであり、だからこそわれわれは、エビデンスなどの確実性を追求する。そして、たとえ確実性を医学やエビデンスに追求しても不確実性は残るのに「医学が未熟な知識体系であるのに、それを確実であるかのように扱うところにある²⁹⁾」、つまり、われわれは医学や治療を確実なもの、意図的であれ無意識であれ、誤解してしまうのである。確実性を追求してしまうわれわれの有り様が、「治療との誤解」をうみだす、ということなのである。

臨床研究は治療よりも不確実性が高い。不確実性が高い臨床研究の現場では、確実性を追求するわれわれの有り様が、治すための医薬品／医療機器／医療技術などにエビデンスをつくるという臨床研究の目的を、治すことを目的にしてしまうような、「治療との誤解」が現場の研究者や被験者にとって好都合である構造が生成されていく。不確実性がゆえに継続中の個々の人体実験であるという性質から逃れられないのが治療であり、治療と臨床研究との境界は曖昧になる。医学の発展に臨床研究が不可欠であるということや、そもそも臨床研究とはどういうものか、また、医療を受ける行為と臨床研究に参加する行為

の関係（両者は権利義務関係にあるものか、それとも両者とも権利なのか、あるいは、両者は無関係で相互性はないのかなど）を考える機会がなかったような人々に³⁰、臨床研究に参加するよう促すのは、対象者に、義務を超えた（超義務）行為—道徳的に要求はされないが推奨や称賛される自発的な利他的行為³¹—を強いるものにとらえられる。これらのこととわれわれの有り様が、概念上に異なる治療と研究を、臨床上で異なるものとして明確に区別しないようにさせる。臨床研究の現場には、研究者にとっても被験者にとっても「臨床研究の不確実性」が、「治療との誤解」がある方が好都合である構造を生成する背景がある、といえるのではないだろうか。

倫理的な臨床研究のサポートシステムを検討するには、「臨床研究の不確実性」という命題も検討する必要がある。

付記：本研究は2012年度文部科学省科学研究費（挑戦的萌芽：24652004）に基づく研究成果の一部である。

註

- 1 臨床研究のうち、疫学研究および非臨床試験を除いたものが臨床試験であり、このうち薬事法上の製造販売承認申請のための試験が治験である。治験の実施にあたっては、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP 省令）」および治験実施計画書を遵守しなければならない。GCP 省令は、医薬品については1997年、医療機器については2005年に厚生労働省令として定められた、現在は、製薬企業や医療機器企業だけでなく、医師が治験の企画立案・実施を行う、いわゆる医師主導治験が実施可能となっている。
本稿では臨床研究／臨床試験／治験を、臨床研究＞臨床試験＞治験ととらえ記載しているので、「臨床研究・治験活性化5カ年計画2012」では、臨床研究と治験は並列して書かれているが、臨床研究という場合には、臨床試験、治験も含むものと記すこととした。
- 2 米国公衆衛生局がアラバマ州メイコン郡タスキギーの黒人の梅毒患者を治療もせず1930年代から約40年間、観察したという人体実験。

- 3 ニューヨーク州の知的障害児施設ウィローブルック州立学校に通う知的障害児に人為的に感染させる実験を行い、治療もせず症状の観察とワクチンの作成を試みたという人体実験。
- 4 ベルモンド・レポートには、「『診療』という用語は、もっぱら、ある患者もしくは受診者個人の福利を高めるためだけに考案され、それなりに成功が見込める介入行為を意味する。医学的あるいは行動学的な診療行為の目的は、診断、予防的処置、または治療を、特定の個人に与えることである。『研究』という用語は、仮説を検証し、結論を導き出すことを可能とし、それによって、一般化可能な知識を開発したり、そのような知識に貢献したりするように考案された活動を意味する（一般化可能な知識は、例えば、理論、法則、あるいは関係性についての叙述などとして表現される）」と記されている。
福岡臨床研究審査委員会「ベルモンド・レポート 診療と研究の境界」
http://med.kyushu-u.ac.jp/recnet_fukuoka/houki-rinri/report02.html
(アクセス2012.10.15)
- 5 日本医師会「最新のヘルシンキ宣言修正について」
http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html (アクセス2012.10.15)
- 6 ICHとは、International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米EU医薬品規制調和国际会議)のこと。ICHは、日本・米国・EUの各医薬品規制当局(日本:厚生労働省(MHLW)、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)、米国:食品医薬品庁(FDA)、EU:欧州委員会(EC)、欧州医薬品庁(EMA))および各産業界(日本:日本製薬工業協会(JPMA)、米国:米国研究製薬工業協会(PhRMA)、EU:欧州製薬団体連合会(EFPIA))という6者の主催者から構成されている。さらに、オブザーバーとして3組織(世界保健機関(WHO)、カナダ保健省、欧州自由貿易連合(EFTA))がある。
- 7 治験を含む臨床研究を実施する施設には、IRB(institute review board、施設内審査委員会)が設けられている。
アメリカでは、1966年に米国連邦政府により設置が義務づけられ、政府の健康保険であるメディケアとメディケイドを取り扱っているアメリカのすべての病院、医療施設や医学研究機関において設置された。
- 8 田代志門(2011)『研究倫理とは何か:臨床医学研究と生命倫理』勁草書房
棚島次郎(2001)『先端医療のルール』講談社現代新書
- 9 ここではCRCを臨床研究コーディネーターとしたが、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)は、「治験コーディネーター(CRC:clinical research coordinator)は治験に参加される患者さん(被験者)の人権を守り、治験を円滑にすすめるための治験協力者として、治験をサポートしています」

と説明しており、多くの施設も、治験コーディネーターと称している。最近、治験以外の臨床試験も多く実施する施設ではCRCを臨床研究コーディネーターと称するところもある。CRCは、一部の学会や業界団体が研修と認定試験を設けて個別に養成しているが、その研修を受けなくても、医療職者でなくても（雇用側の組織が認定すればだが）なれる職種である。

GCP省令に則り実施される治験と、種々のガイドラインに則り実施する臨床試験をコーディネートするための実務は同じではないので、それぞれをコーディネートするのに必要な専門的能力の種類や程度は異なる。また、もともとCRCに高度な技術や知識が求められるにもかかわらず、それを統一して養成する制度があるわけではないので、臨床試験のコーディネートをCRC個人の能力に依っているのが現状である。

ここで指摘したいことは、被験者保護の観点にたつ臨床試験—科学的に倫理的な臨床試験—を実施するために、CRCの養成は急務だと言われながら10年以上が経つのに、ここであらためてCRCの訳語や職種・職務について説明しなければならないほど、CRC養成の制度が不備のままであることだ。結局それは、CRCだけでなく被験者や患者にしわ寄せがきているということにほかならない。

なお、本稿で記述する際には、CRCを、実施されている認定試験に合格した者に限らず、治験を含む臨床試験のコーディネートを従事している者としておく。

- 10 AIZAWA Kuniko, ASAI Atsushi, KOBAYASHI Yasunori, HOSHIKO Kuniko, BITO Seiji (2010) Contemporary and Applied Philosophy 2, 10001-10016
- 11 寺田俊郎 (2001) 「レオナルド・ネルソンのソクラテスの方法」臨床哲学3、65-66
- 12 薬物が時間経過と共に体内から無くなること。臨床試験では、過去に投与された薬物の影響を排除するために、被検薬投与前にこの期間を設けることがある。
- 13 利害関係者とは、ステーク (stake、利害関係) ホルダー (holder、持つ者) で、企業などの活動に影響を受ける存在であり影響を与える存在である。この概念は、政治の世界ではイギリスの労働党のブレア首相が、まだ国会議員のころ国際的な政治経済において、経済的に発展途上である国々も国際社会の利害関係者として重視すべきであると主張したことから使われるようになったとされている。企業の利害関係者は、企業活動が関わる顧客市場、人材市場、調達市場、金融市場および社会などに属する個人や集団とされる。利害関係者は、企業活動に直接的に影響を与える存在である「一次的ステークホルダー (primary stakeholder)」と、企業活動によって影響を受ける存在である「二次的ステークホルダー (secondary stakeholder)」に区分され、前者には従業員、株主、政権者、納入業者、顧客らが含まれ、後者には政府機関、市民団体、マスコミ、経済団体、地域社会などが含まれるとされている (Post 2002)。それによるなら、治験の第一次利害関係者は、治験を依頼する企業や職員、医療機関に所属する医療者を含む職員、納入業者、治験

の対象者となる人々や患者など、第二次利害関係者が、患者団体、マスコミ、地域社会、対象者になりうる人々などとなるだろう。

Post, J.E., Lawrence, A.T. and Weber, J., *Business and Society: Corporate Strategy, Public Policy and Ethics*, McGraw Hill Irwin, 2002.

- 14 栗原千絵子／斎尾武郎 (2007)「ヘルシンキ宣言第29条・30条問題と ICH-E10ガイドライン—抗うつ薬治療中止試験の事例から治験空洞化の真相を考える—」臨床評価, 35 (2), 345-362
- 15 *ibid.* 347
- 16 福岡臨床研究倫理審査委員会ネットワーク「CIMOS 倫理指針」
http://med.kyushu-u.ac.jp/recnet_fukuoka/houki-rinri/cimos.html (アクセス2012.11.15)
- 17 厚生労働省 医薬審発第136号、2004年2月27日「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について
- 18 プラセボ効果の議論については、以下を参照。
バイラー JC. (2002)「強力なプラセボとオズの魔法使い」小林司、栗原千絵子、津谷喜一郎訳、臨床評価. 30 (1) : 159-62
Moerman DE., Jonas, WB. (2002) Deconstructing the Placebo Effect and Finding the Meaning Response, *Ann Intern Med.* 19, March, 136 (6), 471-476
- 19 出口康夫 (2011)「臨床治験を哲学する—EBMをと“証拠のヒエラルキー”」『応用哲学を学ぶ人のために』世界思想社、17-31
- 20 二年後の制度化をめざして厚生労働省が検討しているコンパッションエート・ユース (compassionate use) 制度は、高いリスク・高いベネフィットの研究を擁護する制度である。この制度は、基本的に生命に関わる疾患や身体障害を引き起こすおそれのある疾患を有する者の救済を目的として、代替療法がない等の限定的状況において未承認薬使用を認めるもので、アメリカ、ヨーロッパ (EU) などではすでに導入されている。コンパッションエート・ユース制度とそこにある問題点については、次の文を参考にされたい。
寺岡章雄・津谷喜一郎 (2012)「医薬品のコンパッションエート使用制度 (CU) —なにが CU か・なにが CU ではないのか—」薬理と治療, vol. 40, no. 10 831-840, http://www.lifescience.co.jp/yk/jpt_online/review1210.pdf (アクセス2012.11.16)
- 21 ほかの原則・基準には、「協同的なパートナーシップ collaborative partnership」「社会的価値 social value」「科学的妥当性 scientific validity」「公平な被験者選択 fair subject selection」「第三者による監査 independent review」「インフォームドコンセント informed consent」「被験者の尊重 respect for participants」がある。
Emanuel EJ, Wendler D, Grady C, (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research, in Emanuel EJ et al. ed., *Clinical Research Ethics*, Oxford university press, 126

- 22 ibid. 129
- 23 米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health, NIH) が2000年に「REQUIRED EDUCATION IN THE PROTECTION OF HUMAN RESEARCH PARTICIPANTS」を出している。
<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-00-039.html> (アクセス2012.11.16)
- 24 文部科学省基本計画特別委員会 (第4期科学技術計画) [4] 社会・国民に支持される科学技術 (基本計画第4章関連)
http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu13/siryu/attach/1285134.htm (アクセス2012.11.16)
- 25 7を参照。
- 26 「臨床研究・治験活性化5カ年計画2012」では、臨床研究と治験は並列して書かれているが、本稿では臨床研究／臨床試験／治験を脚注6に記載したように、臨床研究＞臨床試験＞治験として記載しているので、臨床研究という場合には、臨床試験、治験も含むものとしている。
厚生労働省「臨床研究・治験活性化5カ年計画2012」
http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120403_3.pdf (アクセス2012.11.16)
- 27 田代志門 (2004) 「医療倫理における「研究と治療の区別」の歴史的意義—日米比較の視点から—」臨床倫理学4、110-111
http://www.lu-tokyo.ac.jp/dls/cleth/online_journal/cleth4/10_tashiro.pdf (アクセス2012.11.16)
- 28 光石忠敬 (2003) 「『臨床試験』に対する法と倫理」内藤周幸編『臨床試験』薬事日報社、209-264
- 29 中川米造 (1996) 『医学の不確実性』日本評論社、206
- 30 「臨床研究・治験活性化5カ年計画2012」に「国民・患者への普及啓発」という項目があり、そこには、臨床研究・治験の意義に関する普及啓発や、実施中の臨床研究・治験に関する情報提供に関して、国、医療機関、治験依頼者等の治験に携わる関係者は、臨床研究・治験の意義に関する普及啓発については、国民・患者の視点からよりわかりやすい内容とし積極的に取り組むことや、治験依頼者、医療機関側と国民・患者側との双方向の対話を推進すること、が示されている。さらに、中・長期的に目指すこととして、国民皆保険により、すべての国民に医療サービスへのフリーアクセスが保障されている環境の中で、より多くの国民に臨床研究・治験に参加してもらうため、臨床研究・治験に参加する患者にとってメリットがある診療体制についての検討を行う、とも記されている。臨床研究を普及させるためには、臨床研究の情報を発信するだけでなく、人々が臨床研究を促進させ医療の発展を望むのかや、受療行為と臨床研究の被験者になる行為をどう考えるかなどについて「対話」できるように、構造の背景を分析する必要があると考える。

31 「超義務」については次の文献を参照されたい。

Heyd D. Obligation and supererogation. In Reich W, ed. Encyclopedia of Bioethics [revised edition]. New York: Simon and Schuster Macmillan, 1995: 1833-1838.