

GCP レター

今回のテーマ

【研究倫理の歴史とインフォームド・コンセント】

第 38 号 2018 年 1 月 4 日発行



発行者

アドバイザリーボード

弦間昭彦¹⁾、小林広幸²⁾

長谷川直樹³⁾、鈴木千恵子⁴⁾

1) 日本医科大学

2) 東海大学医学部

3) 慶應義塾大学医学部 感染制御センター

4) 浜松医科大学医学部附属病院

臨床研究管理センター

謹んで新春のお慶びを申し上げます。本年もどうぞ宜しくお願いいたします。



アドバイザリーボードメンバーからの新年のご挨拶



弦間昭彦先生

日本医科大学 学長

<先生からの一言>

明けましておめでとうございます。

今年は、何と言っても、臨床研究法に基づいた臨床研究が進められる年です。特に、特定臨床研究について、倫理審査や実施基準などへの各研究施設の対応が必要となり、GCPレターでも種々の適切な情報の発信が期待されると思います。

新しい研究環境で、活発な臨床研究が進められる一助になれば幸いです。

小林広幸先生

東海大学大学院 医学研究科 研究科長

総合臨床研究センター 所長

医学部 副学部長

<先生からの一言>

新年あけましておめでとうございます。

本年2018年は戌年、成熟を終え一つの区切りを迎える年、新しい始まりに向けて準備を整える年ともされています。

いよいよ臨床研究法に関連した臨床研究実施基準等の省令が公布されます。新たに様々な準備が必要になりますが、臨床研究の質の向上に役立つ情報を GCPレターで発信していきたいと思います。どうぞよろしく申し上げます。

長谷川直樹先生

慶應義塾大学医学部

慶應義塾大学病院 感染制御センター

教授/副センター長

<先生からの一言>

新年あけましておめでとうございます。さて、今年の4月からは臨床研究法が施行されます。臨床研究を取り巻く事情はますます厳正さが要求されるようになりますが、被験者を守りながら意義のある研究を遂行することは、被験者だけでなく、その結果に基づき承認される検査や治療を受ける患者さんの利益にもつながります。

本年度も皆さまの臨床研究の一助となるよう、お役にたつ情報を発信してまいります。

どうぞよろしく申し上げます。

鈴木千恵子先生

浜松医科大学医学部附属病院

臨床研究管理センター

特任助教

<先生からの一言>

新年あけましておめでとうございます。

いよいよ臨床研究法が施行される年になりました。

ここ1～2年、臨床研究を取り巻く環境や状況が著しく変化し、対応に追われる現状です。

現場で、被験者の保護、信頼性の確保に尽力され、臨床研究・治験を推進されている皆さまのお役に立てるよう、GCPレターでは、変化のポイントを見逃さず、本質を捉えた情報をお届けできるよう努めたいと思います。

本年もどうぞよろしく申し上げます。

研究倫理の歴史とインフォームド・コンセント

研究倫理に関する原則・綱領は、過去の不適切な人体実験などに対応するために作られてきました。

過去の非倫理的な研究の歴史を知ることにより、被験者の人権保護など研究倫理について理解が深まり、インフォームド・コンセントなどを行う際の心構えは違ってくるのではないのでしょうか。私たちは、研究倫理の歴史を通して、一般社会にも通じる倫理観を身に付け、臨床研究に携わっていきたいですね。

今回は、研究倫理の歴史と、被験者保護の重要なプロセスであるインフォームド・コンセントについて、確認してゆきましょう。

研究倫理の起源

医の倫理の起源は、紀元前4世紀から伝わる「ヒポクラテスの誓い」であると言えますが、これは医療者としての医師の倫理であって、研究者としての医師の倫理については論じられていません。



研究者としての医師の倫理が論じられるようになったのは、ジェンナーによる種痘の人体実験（1796年）やパスツールによる狂犬病ワクチンの人体実験（1885年）など、患者の治療を直接の目的としない研究・医療行為が増え、ヒポクラテスの誓いではカバーできない研究者としての医師の倫理が認識されるようになった19世紀になってからです。

研究の倫理規範として最も古いものとしては、新しい治療の試みについて同僚への相談の必要性を述べたパーシバルの綱領（1803年）や非治療的な研究における自発的同意の必要性を述べたバーモントの綱領（1833年）がありますが、これらは広く普及することはありませんでした。

その後、ナイスル事件（梅毒ワクチンの研究で健康な子供や売春婦を梅毒に感染させた実験）を契機に、1900年にドイツにおいて、プロシア帝国宗教・文部・医学省令「すべての大学病院、集合診療所、病院の施設長への指示」が発令されました。この指示では、適切な説明に基づいた同意を得ずに診療目的以外の医学的介入を行うことを禁じています。

ドイツではその後も先進的な指針が検討され、1931年にドイツ保健評議会「新治療法および人間に対する科学的実験の実施に関する指針の最終案」が作られましたが、第二次世界大戦中のナチスドイツによる各強制収容所の囚人を対象に行われた残虐な人体実験（超高度実験、海水実験、低体温実験、マラリア実験、毒ガス実験等）により、本指針は反故と化してしまいました。

これらの第二次世界大戦に行われた様々な不適切な人体実験をとおして、医師の研究者としての倫理が大きく問われました。特に、インフォームド・コンセントの必要性が世界的に認識されたのは、ナチスドイツの医師による人体実験がきっかけとなっています。

1946年に、この人体実験による国際軍事裁判（ニュルンベルク国際軍事裁判）^{*}が開かれ、このようなことが二度と起こらないよう、10か条の「ニュルンベルク綱領」が採択されました。

- ※ ニュルンベルク国際軍事裁判（判決日：1947年8月20日）
 被告：23人（うち20人が医師）
 判決：絞首刑7人（うち医師4人）、終身刑5人、
 禁固刑4人（20年2人、15年1人、10年1人）、無罪7人



ニュルンベルク綱領（ニュルンベルク・コード）

ニュルンベルク綱領は、ナチスドイツの人体実験への反省によって、1947年に、医学研究に対する初めての国際的なガイドラインとして作られ、研究倫理に関する世界医師会などの取り組みにも影響を与えました。

ニュルンベルク綱領は10か条からなりますが、その第1条で、『人を対象とする医学的研究を行う場合には、その被験者の自発的同意が絶対に必要である』ことが明確にされました。

これは、被験者となる人が以下の条件で、自発的同意を行うことを意味しています。

- 被験者となる人は、同意することができる十分な知識と包括的な理解能力を持っていること
- 被験者となる人は、暴力、ペてん、欺き、脅迫、騙し、あるいはその他の強制や威圧を受けることなく、研究への参加を自由に選択できる状況にあること
- 被験者となる人は、実験の継続が限界と感じた場合には同意撤回の理由が認められること
- 本研究の実施者は、被験者となる人から確定的な同意を得る前に、研究の性質、期間、目的、実施方法や手段、被験者となったために起こりうると考えられるすべての不自由さや危険、健康や人格に対する影響について被験者となる人に説明すること
- 同意の内容が妥当なものであるかどうかを確かめることは、実験を開始し、指導する実施責任者個人の義務であり、責任であること

ニュルンベルク綱領は、医学研究の倫理の原点であり、後に作られた数多くの法令や指針に多大な影響を与えました。1964年に世界医師会が採択したヘルシンキ宣言は、人体実験を行うに当たって守るべき具体的な手続きを示したもののですが、基本理念はニュルンベルク綱領を踏襲しています。

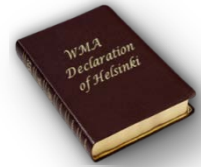


ヘルシンキ宣言

ヘルシンキ宣言は、ニュルンベルク綱領を受け、1964年、フィンランドの首都ヘルシンキで開催された第18回世界医師会総会で採択され、その後9回の修正が加えられ現在に至っています。

ニュルンベルク綱領は、ナチスドイツの医師たちが行った非治療的人体実験を対象としており、患者を対象とする治療的研究を想定していませんでした。そのため、世界医師会は、ニュルンベルク綱領を踏襲しつつ、この治療的研究も対象に加えて、ヘルシンキ宣言を策定しました。

ヘルシンキ宣言の目的を一言で言えば「被験者の人権保護」です。その達成のためにインフォームド・コンセントの取得や倫理審査委員会での審査等が求められています。



ニュルンベルク裁判を行った米国の第二次大戦後

ニュルンベルク裁判を行った米国自身は、ナチスドイツの非人道的行為を自らの問題とは捉えていませんでした。当時の米国では、医学研究も軍事研究の一環と捉えられ、特に規制はなく、医学研究の予算は増加していったため、1945年～1965年は研究者の黄金時代であり、ニュルンベルク綱領、ヘルシンキ宣言の発表後にもかかわらず、米国では、第二次大戦後も次のような非倫理的な人体実験がおこなわれました。

◆ ウィローブルック事件（1950～1972年）

肝炎ウイルスの伝播様式を理解するために養護施設に入所していた知的障害児750人から800人に対して肝炎ウイルスを人為的に感染させた実験。親は同意していたが、説明は曖昧で、本研究への同意が養護施設への入所条件になっていました。

◆ ユダヤ人慢性疾患病院事件（1963年）

ニューヨーク・ブルックリンのユダヤ人慢性疾患病院で行われた末期患者に対する癌細胞注射実験。

囚人と癌の末期患者それぞれ300人以上に生きた癌細胞を注射する事件に加え、免疫応答の低下が癌の進展に及ぼす影響を知るために、認知症の高齢者19人に対し同意を得ることなく、癌細胞注射をおこないました。

◆ タスキギー事件（1932年～1972年）

米国公衆衛生局が行った、梅毒感染患者であるアフリカ系アメリカ人399人に対する梅毒の自然経過を観察する実験。

1946年にペニシリンによる治療法が確立された後も治療はおこなわず、検査だけをおこなっていました。なお、スタッフはアフリカ系米国人の看護師1人で医師は常駐せず、書面の研究計画書もありませんでした。患者には梅毒に罹患しているとの説明をおこなわず、ただ、「悪い血」を持っていると説明していました。本実験では、患者399人のうち28人が梅毒で死亡、約100人が失明、精神障害を発症しました。ちなみに、1946年にはニュルンベルク国際軍事裁判があり、翌1947年には、「ニュルンベルク倫理綱領」が採択されていますが、本実験において1936年から1972年までに公表された17本の研究論文は、当時、特に批判を受けていませんでした。

1966年、ハーバード大学医学部長であったヘンリー・ビーチャーが1950～1960年代にかけて行われた22の非倫理的な研究について「ニューイングランド医学雑誌」に告発し、研究倫理の重要性が認識されることになりました。この告発に加え、タスキギー事件も追い風となり、1974年、米国では、臨床研究全般の規制を目指す法律として国家研究法が成立し、この法の下に設置された「生物医学および行動学研究的対象者保護のための国家委員会」が1979年に医学研究における倫理の基本原則を示した「ベルmont・レポート」を発表しました。

ベルmont・レポート

ベルmont・レポートでは、最初に研究に関する責任の所在を明らかにするため、研究と診療は明確に区別されるべきことを述べています。そして、基本的倫理原則として、「人格の尊重」「善行」「正義」の3原則が挙げられています。

● 人格の尊重 (respect for persons)

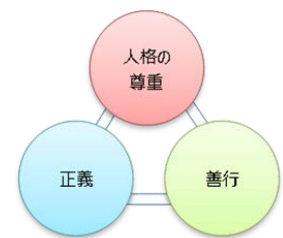
- ・ 自己決定と自律的な行動は尊重され、侵害されてはならない
- ・ 臨床研究への適用：参加や参加の継続に関するインフォームド・コンセント

● 善行 (beneficence)

- ・ 他人に危害を与えず、利益を最大に、リスクを最小にしなければならない
- ・ 臨床研究への適用：リスクと利益を比較考慮し、リスクが利益に見合うかどうかを確かめる

● 正義 (justice)

- ・ 研究による利益や負担を公平に分配しなければならない
- ・ 臨床研究への適用：被験者の選定を公平に行う



(＜参考＞津谷喜一郎ら、臨床評価 2001;28(3):559-68)

この基本的倫理原則を研究実施に適用する場合のポイントとしては、「インフォームド・コンセント」「リスクと利益の評価」「被験者の選択」が挙げられます。今回は「インフォームド・コンセント」について確認してゆきましょう。

医学的研究におけるインフォームド・コンセント

インフォームド・コンセントの具体的な手順については、過去の GCP レター[※]において説明していますので、今回は、なぜインフォームド・コンセントが必要なのか、適切なインフォームド・コンセントに必要な要件、そして、医学的研究を行う際に特に注意しなければならない、「治療との誤解」について説明します。

- ※ インフォームド・コンセントについて記載した過去の GCP レター (<https://www.j-smo.com/advisoryboard/>)
- ・ 第 7 号 (2014/11/28) : インフォームド・コンセント
 - ・ 第 12 号 (2015/05/29) : 医学系研究におけるインフォームド・コンセント
 - ・ 第 32 号 (2017/05/31) : 個人情報保護法改正に伴う人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の改正について②
 - ・ 第 33 号 (2017/06/30) : 個人情報保護法改正に伴う人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の改正について③

被験者になる人の意思を尊重し、研究者側の都合だけで物事を前に進めないためにも、適切なインフォームド・コンセントは必要です。インフォームド・コンセントの目的は、あくまでも被験者になる人が研究参加の意思決定をするために行うものであり、研究者や組織を防衛するために同意を取得しているわけではありません。

【インフォームド・コンセントの成立要件】

- 被験者になる人に同意能力があること → 説明を理解し、自分の価値観に照らして、提案された研究に参加するかどうかを理性的に決定できる能力
- 被験者になる人へ十分な説明がなされること → 研究参加が社会貢献である側面（自らの治療が最善の治療とならない可能性があること）を知った上で参加の判断ができるような情報を提供する（日常診療よりも厳しい基準が要求される）
→ GCP 省令、倫理指針等、各種研究に関連する法令や政府指針において定められている（法・政府指針による研究規制）
- 被験者になる人がその説明を理解すること → 十分なコミュニケーションの量と質の確保、理解力に応じた説明、理解の確認
- 被験者になる人が研究への参加に同意すること → 強制や不当な誘因の排除

【治療との誤解】

「治療との誤解」とは、被験者自身が参加した研究において受ける処置について、治療の一環であると誤解することです。精神科医の C. Appelbaum らが 1982 年に提唱した報告によれば、88 人の研究参加に同意した患者のうち、69% はランダム割り付けを理解せず、40% は治療上の必要性に基づき各群に割り付けられると誤解し、91% は研究参加により治療法が制限されることを理解していませんでした。

誤解が生じてしまう要因としては、被験者が『臨床試験も医療の一手段として受けるものであり、主治医は、当然、自分にとって最善の医療を提供してくれているはず』『薬の用量・用法も臨機応変に対応してくれるはず』等とってしまうことや、医師が説明時に使う専門用語（二重盲検化、無作為割り付け等）が難しく、理解できないこと。さらに、人は基本的に聞きたいことしか聞かないという傾向があり、主治医より『病気が良くなる可能性がある』等と説明された場合、『病気が治る』と誤解してしまうことがあります。

では、被験者が誤解しないようにするには、どうしたらよいのでしょうか。

例えば、研究であることを被験者になる人に理解してもらうため、通常診療に使用している部屋とは違う部屋でインフォームド・コンセントを行う、説明時には、わかりやすい言葉の選択、できるだけ簡単な説明を行う、「この治療法は、、、」等の紛らわしい言葉を避け、「研究であること」を明確に説明し、治療の部分と研究の部分の切り分けを行うことが必要です。

臨床研究に携わっている方々は、GCP 省令や人を対象とする医学系研究に関する倫理指針等に従ったインフォームド・コンセントをおこなっていると思います。しかし、それがなぜ必要なのかを理解したうえでインフォームド・コンセントをおこなっているのでしょうか。今回取り上げた研究倫理の歴史が、臨床研究を行う際にどのようにインフォームド・コンセントを行うのかを理解する一助となれば幸いです。

アドバイザリーボード運営事務局からのお知らせ

今回の GCPL レターはいかがでしたか。GCPL レターに対するご意見、ご指摘、ご感想などがございましたら、アドバイザリーボード運営事務局までお寄せ願います。

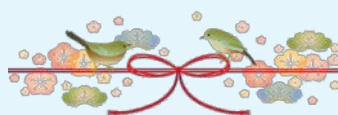
アドバイザリーボード運営事務局のメールアドレス：
ssi-advisory_board@j-smo.com

GCPL レターのバックナンバー：
http://www.j-smo.com/gcpl_archive/



【次回の発行予定】

あけましておめでとうございます
本年もよろしくお願いたします



次回の GCPL レターは
2018 年 2 月 28 日発行予定です。
楽しみにしていて下さいね。

※コーポレートロゴが新しくなりました。



医薬の進歩に、Human Value を。

住所：東京都港区芝浦 1-1-1 浜松町ビルディング
TEL：03-6779-8160（代表）
URL：<http://www.j-smo.com/>

CMIC サイトサポート・インスティテュート株式会社
ジミックグループ