

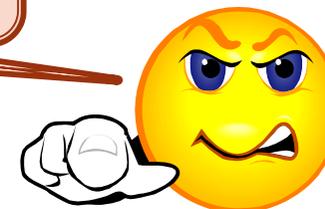
# 臨床試験における倫理的課題

2014.02.28

国立精神・神経医療研究センター  
TMC 流動研究員(研究倫理特任)  
伊吹 友秀

## 非倫理的な臨床研究とは？

「君の研究は非倫理的だ」



1. 研究自体の不正
2. ヒトを対象とした非倫理的な研究

# 研究自体の不正

## 研究自体の不正の例

- ▶ ハーバード大、  
「iPS細胞移植例ない」と説明
  - iPS細胞の心筋移植をめぐる森口氏(48)の研究成果に疑義が生じている
  - 米ハーバード大学:「iPS細胞移植に関する森口氏の話はうそだと確信している」
  - 同当局者によると、森口氏が行ったとする心筋細胞の移植のためには、同大の倫理審査委員会の同意が必要だが、それを示す記録は一切なかった
  - 同大は過去の論文すべてを調査する方針で、結果次第で森口氏のすべての論文の信頼性がなくなることも  
(2012.10.12 読売新聞)

## 研究の不正とは？

▶ 不正行為とは何か？

研究者倫理に背馳し、研究活動の本質ないし本来の趣旨を歪め、研究者コミュニティの正常な科学的コミュニケーションを妨げる行為であり捏造、改ざん、盗用などがこれに当たる  
(「研究活動の不正行為への対応のガイドライン」:  
文科省)



## 研究の不正とは？

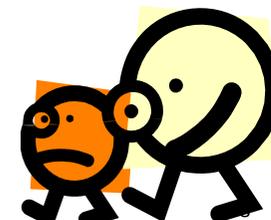
- ▶ 続・「研究活動の不正行為への対応のガイドライン」:
  - 研究活動[の本質]とは、先人達の研究の諸業績を踏まえた上で、新たな知見を創造し、知の体系を構築していく行為
  - 科学研究における不正行為は、人々の科学への信頼を揺るがし、科学の発展を妨げ、冒涇する
  - 厳しい財政事情にも関わらず、(中略)、貴重な国費を効果的に活用する意味においても研究活動の公正性を一層確保すべき

## 研究の不正と倫理

- ▶ 何が研究を倫理的に不正にするのか
  - 科学研究における不正行為は、人々の科学への信頼を揺るがし、科学の発展を妨げ、冒瀆する
  - 科学の営みには普遍のルールがある
  - 厳しい財政事情にも関わらず、(中略)、貴重な国費を効果的に活用する意味においても研究活動の公正性を一層確保すべき
  - 最大限の利益を目指すべき
  - この他には、捏造等をする研究者は「よい研究者」と言えるか？という立場からの議論も

## 研究の不正(ねつ造、改ざん、剽窃)

- ▶ データのねつ造、改ざん、データや論文の剽窃
  - 科学に対する一般社会や学会の信頼性の失墜  
Ex. 「世界から白眼視される日本の臨床研究」
    - 研究者(集団)にとっても不利益となる
  - 研究成果の公益性の観点からも許容されない
    - そもそも研究成果は誰のものか?  
Ex. 文科省: 「貴重な国費を、、、」
  - **ピアレビュー制度**
    - 研究者自身による相互監視(自浄努力)



## この他の研究に関連する不正

- ▶ 研究の悪用の問題
  - 研究成果の悪用の責任は誰にある？
  - 一般社会と研究者のコミュニケーション  
(科学コミュニケーション)
    - 人々が受け入れ可能な科学を目指す
- ▶ オーサーシップの問題  
Ex. 10年間で948本の論文を書いた研究者
- ▶ 利益相反
  - 利潤追求によって研究が歪められていないか？  
Ex. バルサルタン事件

## 補足：利益相反はなぜ問題か

- ▶ 利益相反の類型化(井上2012)
  - 責務相反：相反する職務に同時に従事すること  
Ex. 医療従事者(治療) ↔ 研究者(研究)
  - 利害の衝突：本来の専門的判断が外部的な要因によって影響を受けること  
Ex. 経済的誘因による結果の誤解釈、拡大解釈
- ▶ 利益相反に関する誤った思い込み



利益相反は  
開示さえして  
れば問題ない

利益相反は  
常に存在して  
はならない

10

## 補足：利益相反はなぜ問題か

- ▶ 利益相反は常に存在してはならない？
  - この場合、想定されるのは主に金銭的な利益相反
  - 医学研究の進展(患者や人々の利益)の観点からも「金銭提供は全て悪！」とは言えない
- ▶ 利益相反は開示さえすれば問題ないか？
  - 開示はあくまでも手段
    - ⇒ 結果への影響の有無を他者に判断を委ねる
  - 研究対象者への開示については賛否もある

(倫理の観点から)大事なことは、、、

- ✓ 研究に外部の影響がありうることを自覚すること
- ✓ それでも、極力影響を排除・縮小するよう努めること
- ✓ 人々の疑いを避けるために、深慮と説明責任を

1

# ヒトを対象とした非倫理的な研究

## 非倫理的な医学研究①

- ▶ タスキーギ梅毒事件
  - 1932年から1972年まで行われた梅毒の自然経過観察研究
  - 研究参加者は主に黒人の貧困層
  - 薬が開発された後も利用せず
- ▶ ユダヤ人慢性疾患病院事件
  - 1962年までにNYのある病院において22名の末期の患者に対して「生きたがん細胞」を注射
  - 適切な説明もなく、同意も得られていなかった

## 非倫理的な医学研究②

- ▶ ハバスパイ族vs.アリゾナ州立大学の紛争
  - インディアンの一部族が、自分たちが承諾していない研究にまで自分たちの試料が利用されたとして、大学や研究者を訴えた
    - ハバスパイ族:「糖尿病の関連研究のみに同意」
    - 研究者:「広く研究一般に同意をえている」
  - 特に、精神疾患の研究や部族のルーツを探索する研究が無断で行われたことに抗議

## ヒトが参加する研究

- ▶ ヒトに直接的に介入する研究(タスキーギ)
  - ヒトの体に直接影響を及ぼし、身体的・時間的な影響が発生
  - 場合によっては、多大な危害が及ぶ危険性も
- ▶ ヒトから採取した試料(ヒト由来試料)を用いての研究(ハバスパイ)
  - ヒトの体には直接影響しない
  - 抽出された試料や情報(遺伝子等)は半永久的に残存(Cf. HeLa細胞)

## 研究におけるリスクとベネフィット

- ▶ ヒトに直接的に介入する研究
  - **リスク**: 身体上の危害、精神上的の危害、時間的拘束
  - **ベネフィット**: 時には個人に直接的な恩恵がある場合も(Ex. 新治療薬の成功)
  - ⇒ 治療との誤解(Therapeutic Misconception)が発生する弊害も(後述)

## 研究におけるリスクとベネフィット

- ▶ ヒト由来試料を用いた研究
  - **リスク**: 情報の漏えい(遺伝情報等)、自己情報コントロール権の侵害
  - **ベネフィット**: 直接的な恩恵はあっても極小(Ex. 偶発的な疾患の発見)
- ⇒ 偶発的所見(Incidental Findings)への対処の問題

## 研究におけるリスクとベネフィット

- ▶ あらゆる研究に大なり小なりリスクは付随
  - 重要なのは、リスクの最小化と、最小化されたリスクがベネフィットと比して許容可能であること
- ▶ ただし、研究において基本的には個人にとって直接的なベネフィットがあることは稀
  - 個人にベネフィットがあることがわかっているならそもそも研究する必要があるか？
    - 直接的なベネフィットがあったとしてもあくまで偶然
  - 社会のベネフィットは個人へのリスクをどの程度正当化しうるか？(CIOMS ⇔ ヘルシンキ宣言)

## 研究倫理の歴史的経緯

- ▶ 1946年 ニュルンベルグ綱領
  - 研究参加者の同意(インフォームドコンセントの原型)
- ▶ 1964年 ヘルシンキ宣言
  - 研究参加者の利益は社会的な利益よりも優先
- ▶ 1978年 ベルモントレポート
  - 3原則(生命・医療倫理の4原則の原型)
- ▶ 1993年 CIOMSのガイドライン  
(国際医学団体協議会)
  - 利益の最大化と害悪の最小化



## 研究倫理における3原則

### ▶ 人格の尊重

- 研究参加者を自律的な人格として扱う
- 自律性が低い人の保護は慎重に

### ▶ 善行

- 利益の最大化と害悪の最小化

### ▶ 正義

- 研究参加者は公平に選ばれなくてはならない
- 研究参加のリスク、及び、研究による利益は公平に分配されなくてはならない

## 日本において大きく報道された事例

### ▶ 金沢大学の事例(1998年)

- 金沢大学の医師が子宮がんの患者に治療と称して抗がん剤を投与していたが、後に、臨床研究であったことを患者本人が知り、裁判になった事例
- 治療と研究のICとの峻別が争点に

### ▶ 横浜市立大学の事例(2001年)

- 横浜市大の医師が、大腸がんの患者から切除した大腸の一部を本人に無断で持ち出し研究に利用
- 同医師は倫理委員会に虚偽の報告



## 日本における研究倫理指針の歴史

- ▶ 2000年 ヒトゲノム研究に関する基本原則
- ▶ 2001年 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- ▶ 2002年 疫学研究に関する倫理指針
- ▶ 2003年 臨床研究に関する倫理指針
  - (3指針のどれが適用されるかもこの順番に従う)
- ▶ 2003年 個人情報保護法
  - 2004年 ゲノム指針、疫学指針、臨床指針改正
  - 2007年 疫学指針改正
  - 2008年 臨床指針改正
  - 2013年 ゲノム指針改正
  - 2014年 疫学指針と臨床指針の統合指針(予定)

## 指針に違反しなければ倫理的か？

- ▶ 指針は原則的に遵守すべきなのだが、、、
    - 指針に違反しなければ常に倫理的か？
    - 指針に書かれていないことをするのは常に不正か？
  - ▶ 研究者が自らの頭で考えることも重要
    - 科学のルールに反さないか？
    - 最大限の利益を(社会に)もたらすか？
    - 「よい研究者」がやることか？
- 指針は研究の手順書ではないので、一人一人  
がその意味を解釈・実践することも重要

## 指針に違反しなければ倫理的か？

- ▶ これから紹介する問題は、応用問題
- ▶ 指針等において、研究の目的を研究参加者に伝えることは、ICの基本の一つ
- ▶ しかし、実際には指針の通りやるだけではなかなかうまくいきづらい実践上の問題も
- ⇒ そのような問題の一例が臨床研究のICにおける「治療との誤解」の問題
  - 今回は、この問題を通じて、研究参加者であり、かつ、患者である人と人間として、人格として向き合うことの意味や難しさを考えてもらいたい

# 臨床研究における「治療との誤解」

## 「治療との誤解」とは何か？



先生が勧める研究に参加したのに、私の病気はちっともよくなりません、...

何のために研究に参加するって？  
もちろん、自分の病気を少しでもよくするためですよ



26

## 「治療との誤解」とは何か？

- ▶ 精神科医のC. Appelbaumらが提唱(Appelbaum et al. 1982)
  - 88人の研究参加に同意した患者の内、、、
    - 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
    - 91%は研究参加により治療法が制限されることを理解せず
- ⇒ 近年でも「治療との誤解」は減っていない
  - 遺伝子治療に関する研究：74%(Henderson et al. 2006)
  - 統合失調症に関する研究：2/3程度(Dunn et al. 2006)

## 「治療との誤解」: 定義



- ▶ 一般的定義:  
研究参加者が自身が受ける処置・介入を  
研究ではなく**治療**の一環であると誤解すること
- ▶ より詳細な定義および類型化 (Appelbaum and Lidz 2008):
  1. 研究参加者が、自身に施される処置が自分自身の利益やニーズにより決定されると誤解すること
  2. 研究という実践の本質を誤解することによって、研究参加による医学的利益があると誤解すること

## 医療倫理と研究倫理の違い

- ▶ 治療と研究の大きな違いは目的
  - **治療**: 眼前の患者さんの治療
  - **研究**: 普遍的な科学知識の構築
- ⇒ 実際のICの取り方等に違いが生じる
- ▶ もう一つの違いは利益や危険の不確実性
  - 一般的に研究の方が不確実性は大きい
  - 何が起きるか／どれぐらいの頻度で起きるか

医療従事者、かつ、研究者である者は、  
これらを意識的に使い分ける必要がある  
⇒ 責務相反の自覚

29

## 「治療との誤解」が生じる要因

- ▶ 環境による誤解 (Appelbaum and Lidz 2008)
  - 病院、白衣、医療従事者
  - 医療従事者の責務相反
- ▶ 不適切な／不十分な説明 (Hochauer 2002)
  - 研究参加者を募るための誇大な表現等
  - 医療従事者自身の誤解
  - 専門用語の難しさ (Ex. 二重盲検化、無作為割り付け等)
- ▶ 選択的注意の問題 (Arkin et al. 2005)
  - 人は基本的に聞きたいことしか聞かない



## 「治療との誤解」の問題

- ▶ 法的な問題
  - 不適切なICの問題
    - ∴ 相手の理解力に応じた説明の欠如
  - ⇒ 介入自体に危害がなくとも法的責任(説明責任)が問われる可能性(Cf. 金沢大学病院の事件)



## 「治療との誤解」の問題

### ▶ 倫理的な問題

- 研究参加者の失望感や不満の増大:  
期待を裏切られたことによる失望と不満は、期待していない場合よりも大きなものとなる
- 研究結果への影響:  
プラセボ効果の増進、研究データの質の低下
- 誤解に基づくリスクの負担の正当化可能性:  
自律／人格の尊重の原則に反する
- 研究参加者への欺瞞:  
実害の有無にかかわらない、信頼関係への毀損

## では、どうするべきか？

### ⇔ 環境による誤解

- 治療の部分と研究の部分の切り分けの明示
- 責務相反の自覚と意識的な排除
- 謝金の支払い(?)

### ⇔ 不適切な／不十分な説明

- わかりやすい言葉の選択、できるだけ簡単な説明
- 紛らわしい言葉を避ける(「この治療法は、、、」)
- 誤解しやすい点への配慮(割り付け方法等)

### ⇔ 選択的注意の問題

- 研究参加者への教育、啓蒙(?)

## そうは言っても、避けがたい場合も、、、

### ▶ 治療法がない／未確立の場合

- 疾患の重さと治療との誤解の起こりやすさの関連を示唆する研究も多い(Daugherty et al. 2000他)
  - ・ 当センターでも治療法未確立の疾患の患者は少なくないため配慮が必要
- 研究参加者(患者)の希望を徒に奪うべきではないとの主張も(Weinhurt et al. 2003)

⇒ 「治療との誤解」に付随する法的・倫理的な問題への目配りとのバランスをとって

## 終わりに

- ▶ ヒトを対象とした研究において、倫理指針は基本的な規則を提示
- ▶ 研究者は指針を手順書として盲目的に従うだけでなく、時には自らの研究が「倫理的」かどうか自問することも大事
  - 研究参加者が犯しやすい誤解について配慮した研究の計画・立案を
- ▶ 現在、倫理審査や支援などによって、独善に陥らないための仕組みは整備されつつある

## もっと勉強したい人のために

- ▶ E. Emanuel et al. eds. *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. Oxford Univ. Press, 2008.
- ▶ 笹栗俊之、武藤香織編、『シリーズ生命倫理学15 医学研究』、丸善出版、2012。
- ▶ 松井健志編、「臨床研究と倫理」、『医学のあゆみ』246(8):529－576、2013。

