



臨床研究における fairness

松井 健志, MD, PhD

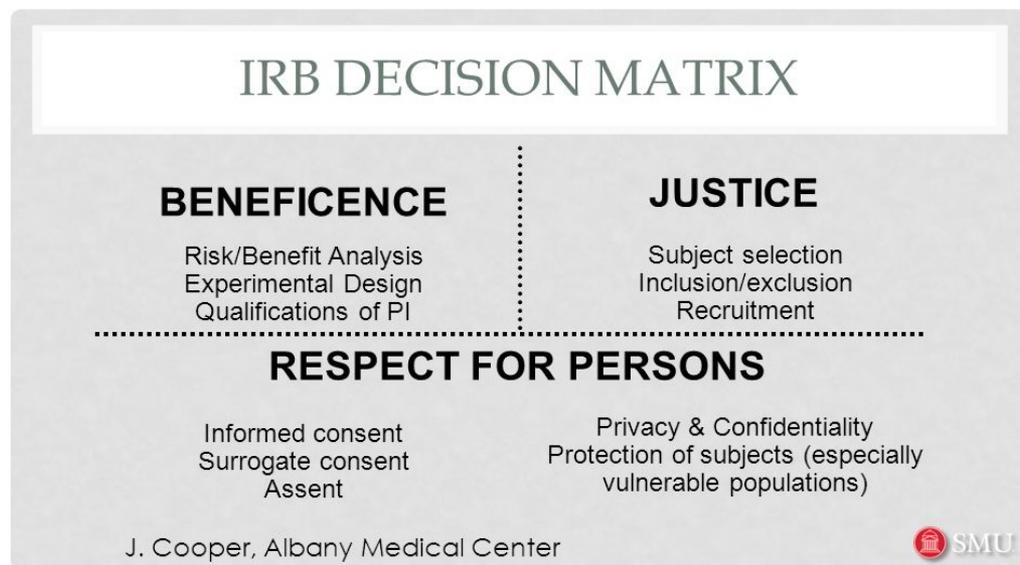
国立がん研究センター/生命倫理部



(臨床) 研究倫理の3原則

「研究倫理」において、
ある意味最も根幹的な価値を支える（＝根源的な問題を生じる）原則

- Respect for persons（人格尊重）
- Beneficence（与益／善行；無危害を含む）
- Justice（正義）



研究倫理教育

Research Ethics Education

研究活動の公正性の確保について

Ensuring Fairness in Research Activities

北陸先端科学技術大学院大学
JAIST

研究倫理教育 –研究活動の公正性の確保について– (北陸先端科学技術大学院大学 平成27年度)

Research Ethics Education –Ensuring Fairness in Research Activities- (JAIST 2015)

- 別冊資料1 研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン及び概要
(文部科学大臣決定)
- Reference 1 Guidelines for Response to Fraudulent Acts in Research Activities
(adopted by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology)
- 別冊資料2 国立大学法人北陸先端科学技術大学院大学研究活動における不正行為防止
及び措置に関する規則
- Reference 2 Regulations for Prevention and Measures in Fraudulent Acts in Research
Activities at JAIST
- 別冊資料3 科学の健全な発展のために—誠実な科学者の心得—
(日本学術振興会「科学の健全な発展のために」編集委員会)
- Reference 3 For the Sound Development of Science –Requirements for Loyal Scientist-
("For the Sound Development of Science" Editorial Committee, Japan Society of
the Promotion of Science)

「研究倫理」

+

「fairness」で検索

⇒ 日本でヒットするのは「研究公正 (research integrity)」の話ばかり。

研究倫理理論における“fairness”

- Justice : 正義（配分的正義）に含まれる概念

◆原理：各人の価値に応じた比例的配分がなされなければならない。

⇒「等しい者は等しく、等しくない者は等しくないように扱え」
(アリストテレス)

◆ fairnessが問題となる場面：

- 希少 (scarce) な利益の配分が問題となる時
- 一見したところ同様の人々 (seemingly a similar class of people) の一部の集団にのみ負担が偏る (強いられる) 時
- その他

研究倫理理論における“fairness”

Belmont Report (米国, 1979) :

- ... 例えば、ある階層の人々(生活保護を受けている患者、特定の人種的・民族的少数派、施設に収容された人々など)が、研究課題に直接関係する理由ではなく、ただ単に、利用しやすさ、立場の弱さ、扱いやすさなどの理由から、故意に選ばれていないかどうかを判断するため、研究対象者の選択は精査される必要がある。
⇒ 被験者の公正な選択 (fair subject selection)
- より弱い立場にある者、よりリスク・負担が重い者に対しては、上乘せの保護が必要
- リスク・負担がより少ない者から先に研究対象者とせよ。

(笹栗俊之訳/ベルモント・レポート)

研究倫理理論における“fairness”

Belmont Report（米国, 1979）：

- 公的資金援助を受けて行われる研究が治療機器や治療方法の開発を導く場合は、いかなる時も、正義は、それらを手に入れる余裕のある人たちだけに利益をもたらさないこと、および、研究成果の受益者となりにくい集団に属する人たちが不当に研究対象とするべきではないことを、同時に求めている。

⇒ リスク・負担と利益の公正な社会的配分（fair social distribution of risk/burdens and benefits）

▶ リスク・負担がより大きい者に、より多くの利益を与えよ。

（笹栗俊之訳/ベルモント・レポート）

研究倫理理論における“fairness”

“*Compensating for Research Injuries*” (米国大統領委員会, 1982)

- 実験には犠牲者がつきものである... 被験者は、**身体的な負担**とそれに係る**経済的なコスト**の両方の重荷を背負わされてしまう。正義による問いは、これら社会の皆に利益するための研究に伴う不可避な人的コストのみならず、**経済的なコスト**までも負担するよう期待される者が、何故に、他の誰かではなくこうした(研究に協力した)人々であるべきなのか、ということである... 研究ではしばしば、リスクを負う者が研究に伴う利益の直接の享受者ではないということが生じるが、そこでは**正義の尺度の均衡が壊れている**... 補償(compensation)は、被験者個人が負わされる重荷を制限するための、さらなる方法の一つである。

⇒ 配分的正義の中での、**補償的正義** (compensatory justice)

- 誰かが利益を受けた時に、他者が犠牲を払っているのであれば、当該利益を受けた者は次に自ら犠牲を払わなければならない。

「補償 (compensation)」とは

※ 法の文脈で扱う
「補償」とは異なる
概念なので注意

CIOMSガイドライン (2016) :

- Guideline 13) 被験者は、例えば交通費のように、研究の途中で直接に生じた経済的コストに対して、**妥当な範囲で弁済 (reimburse)**されるべきであり、また、彼らが受ける不都合さや、かかった時間に対しても**妥当な範囲で補償 (compensate)**されるべきである。補償は、金銭的な形でも、非金銭的な形でもよい。後者には、**無料 (free)**での、研究に無関係な健康診断、医療保険、教育教材、その他の利益提供が含まれ得るだろう。

ヘルシンキ宣言 (2013) :

- Prov. 15) 研究に参加した結果、損傷を被った被験者に対する適切な**補償**と治療が確保されなければならない。

補償（compensation）

問い：研究参加に伴って被験者が健康被害を受けた時に、誰がその被害回復にかかる費用を払うのか？

- 健康被害を受けた被験者はすでに、研究参加によって自らの取り分以上の重荷を最大に背負っている。
- 配分的正義は、こうした被験者を、当該被害の回復に係る**経済的なコストを負うべき適切な対象から最も遠いところに置くこと**を要請する。

被験者？
研究者？
製薬企業？
政府？
社会？

臨床研究に伴う（社会的）利益に与り得る者は、被害を受けた被験者が支払ったコストに「free ride」してはならない。

（余談）日本の患者申出療養制度による臨床研究は、同様のfairness問題を抱える。

補償をめぐる論争①： *fairness vs. consent*

「本臨床研究では、補償は行いません。研究参加に伴って健康被害が生じた場合には、あなたの健康保険を用いて治療を行い、補償に代えます。」

2つの問い：

- ① この説明を受けて、臨床研究への参加についてのインフォームド・コンセントを自発的に与えた被験者には、健康被害が生じた場合に補償しなくてよいか？
- ② 健康保険を用いることで補償に代えることは、倫理的に正当化されるか？

補償をめぐる論争①：fairness vs. consent

- 諸外国では、補償を含めた、被験者の法的権利を放棄させる（waiving legal rights）ような同意書はそもそも禁止されている。
- あるいは、欧州の多く（eg. 仏、独、ス[°]イ）では国家的な強制補償プログラムを有している。（※米国には無い）
- Soft paternalistic approach
（被験者は権利放棄の意味を十分に理解して同意することは困難 ⇒ ∴保護が必要）

Guideline 19: Right of injured subjects to treatment and compensation

Investigators should ensure that research subjects who suffer injury as a result of their participation are entitled to free medical treatment for such injury and to such financial or other assistance as would compensate them equitably for any resultant impairment, disability or handicap. In the case of death as a result of their participation, their dependants are entitled to compensation. Subjects must not be asked to waive the right to compensation.

Subjects must not be asked to waive their rights to compensation or required to show negligence or lack of a reasonable degree of skill on the part of the investigator in order to claim free medical treatment or compensation. The informed consent process or form should contain no words that would absolve an investigator from responsibility in the case of accidental injury, or that would imply that subjects would waive their right to seek compensation for impairment, disability or handicap. Prospective subjects should be informed that they will not need to take legal action to secure the free medical treatment or compensation for injury to which they may be entitled. They should also be told what medical service or organization or individual will provide the medical treatment and what organization will be responsible for providing compensation.

King's College London. *Manual for Research Ethics Committees*. Cambridge Univ. Press, 2011.

補償をめぐる論争①： *fairness vs. consent*

「健康保険を用いて治療」し、「補償に代える」

⇒ 「費用3割は被験者本人が負担」 and
「残り費用7割は、国民が負担」

- 対 被験者：Fairnessに反する（「無料」ではない）
- 対 国 民：研究の実施者が、自身の研究のために
国民の財布に勝手に手を突っ込んでいる。

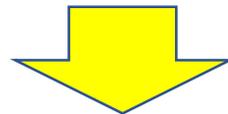
（※評価療養、患者申出療養等、公的制度に基づく場合を除く。）

補償をめぐる論争②： *fairness vs. voluntariness*

- 研究参加への「対価」としてのcompensation
 - 通常の形は「金銭（謝金）」（※日本では「負担軽減費」に近い）
 - 倫理では「高額の金銭（謝金）」は、意思決定の「任意性」を阻害する不当（undue）な誘因となるため、「ダメ」とされるのが一般的。
- 一方で、fairnessの考えからは、低い対価では、被験者が負うリスク・負担に見合わない。
 - 国際的にみると、ハイリスクであるにも拘わらず、低い対価しか見込めない臨床研究（eg. Phase 1試験、FIH試験）では、研究参加者の多くが低所得者、マイノリティなど。
⇒ 低い対価であることで、被験者選択における不公正を助長。
- 不当に「搾取的（exploitative）」

補償をめぐる論争②： *fairness vs. voluntariness*

- 他に治療選択肢がないような者を対象とする臨床研究でも、同様の*fairness*にかかわる問題あり。
 - 「**欠乏 (needy)**」な状態
 - 「**弱い立場 (vulnerability)**」



不当に搾取的であることを回避するためには、単に金銭的対価の問題にとどまらず、研究全体として被験者側と研究者側の両方が**Win-Winの関係**となるような公正な研究の在り方が必要。

研究倫理理論における“fairness”

Belmont Report（米国, 1979）：

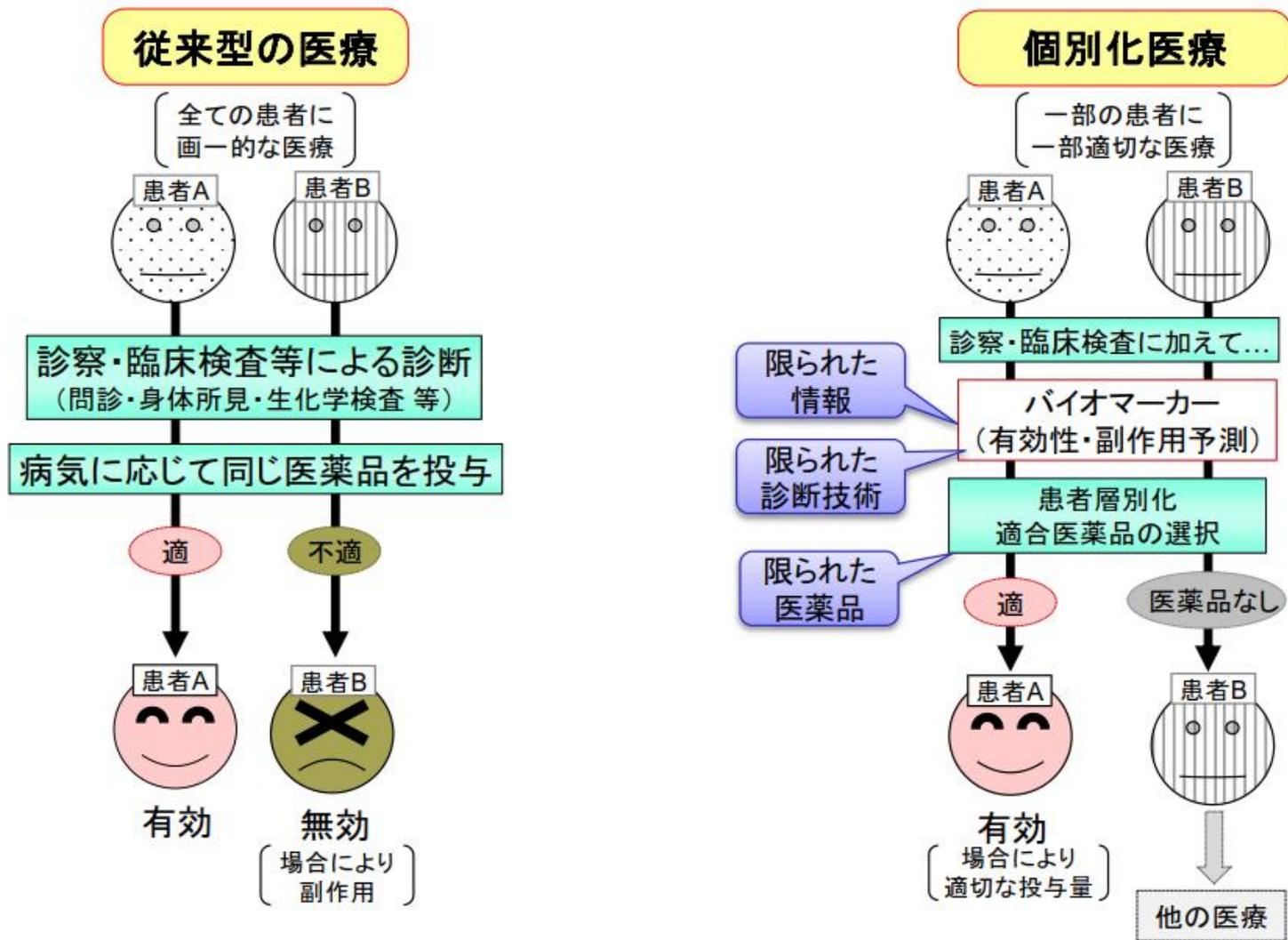
- 公的資金援助を受けて行われる研究が治療機器や治療方法の開発を導く場合は、いかなる時も、正義は、それらを手に入れる余裕のある人たちだけに利益をもたらさないこと、および、研究成果の受益者となりにくい集団に属する人たちが不当に研究対象とするべきではないことを、同時に求めている。
 - ⇒ リスク・負担と利益の公正な社会的配分（fair social distribution of risk/burdens and benefits）
- ▶ リスク・負担がより大きい者に、より多くの利益を与えよ。

（笹栗俊之訳/ベルモント・レポート）

被験者の公正な選択、および リスク・負担と利益の社会的な公正配分

- 負担が大きい者よりも、負担が小さい者から先に被験者に。
- より大きな負担を負う被験者には、より大きな利益を。
- より病弱な者、より弱い立場にある者には上乘せの保護を。
- 手近である、拒否しにくい者等の安易な理由で被験者にしてはならない。
- 安易な理由で対象者から除外してはいけない。
- 潜在的な直接の利益（＝治療的利益）を伴う研究を、特定一部のお気に入りの集団や、より恵まれた集団に対してのみ提供してはならない。

進む、Massから個別へのシフト



出所：医薬産業政策研究所にて作成。

営利目的でのご利用はご遠慮ください

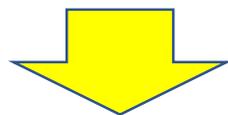
南雲明, 薬物治療における個別化医療の現状と展望,
医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.56 (2013年3月).

進む、Massから個別へのシフト

研究開発戦略も同様

【従来型医療】

- Massに共通した疾患（主には感染症、生活習慣病etc.）克服への注力（一種の*population strategy*）
- 病名に応じた標準薬の*mass production*・提供
- 個別には医師による経験的・試行錯誤的アプローチ



【個別化医療】

- ターゲットは希少・難治性疾患、*細分化*された病型へ（⇒いわば*high-risk/high-benefit strategy*へ）
- アプローチはバイオマーカー等を用いたサブタイプ別開発、*tailor-made production*・提供へ

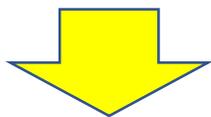
臨床研究の焦点が 個別化医療にシフトすることの禍福

- 臨床研究においてこれまで恵まれてこなかった弱者（オーファン）集団に光が当たること、研究資金が投下されること、将来的な治療選択肢がそうした集団の一部に提供され得ること自体は善きこと（過去の不正の矯正・是正⇒矯正的正義）。
- しかし、オーファン集団の解消を目指した臨床研究が進むことで、より細分化・困難化した、新たなオーファン集団を増加させていくという矛盾も。

同じ「弱者」と呼ばれる集団の中にも、強い弱者や、ある意味で恵まれた弱者と、さらに弱い弱者や、もっと恵まれない弱者がいて、また、生まれ、差別化され、構造化されていく。

臨床研究の焦点が 個別化医療にシフトすることの禍福

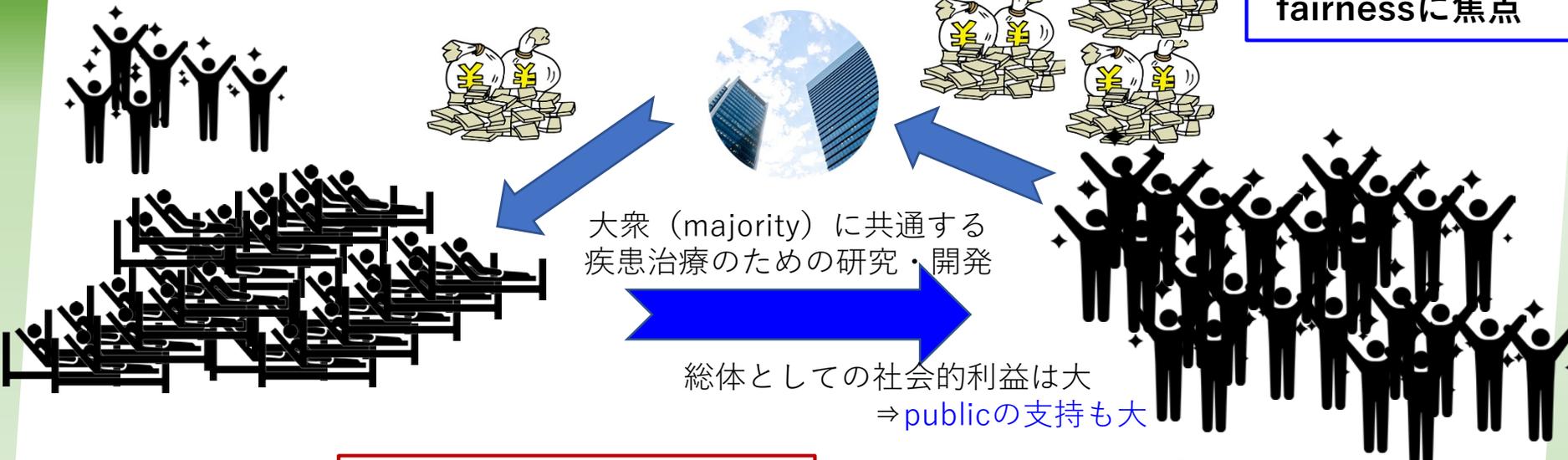
- 個別化医療に対応した臨床研究では、研究コストの全体は確かに従来よりも抑えられるかもしれない。
- しかし、一方で、被験者あたりの開発単価は増大、マーケット自体は制限的になり、薬剤単価は高騰し、一部の「持てる者・裕福な者」あるいは「ただラッキーな者」のみが利益にあずかるという不公正な構造に陥る危険も。（or 少なくとも保険医療財政を破綻させる危険。）



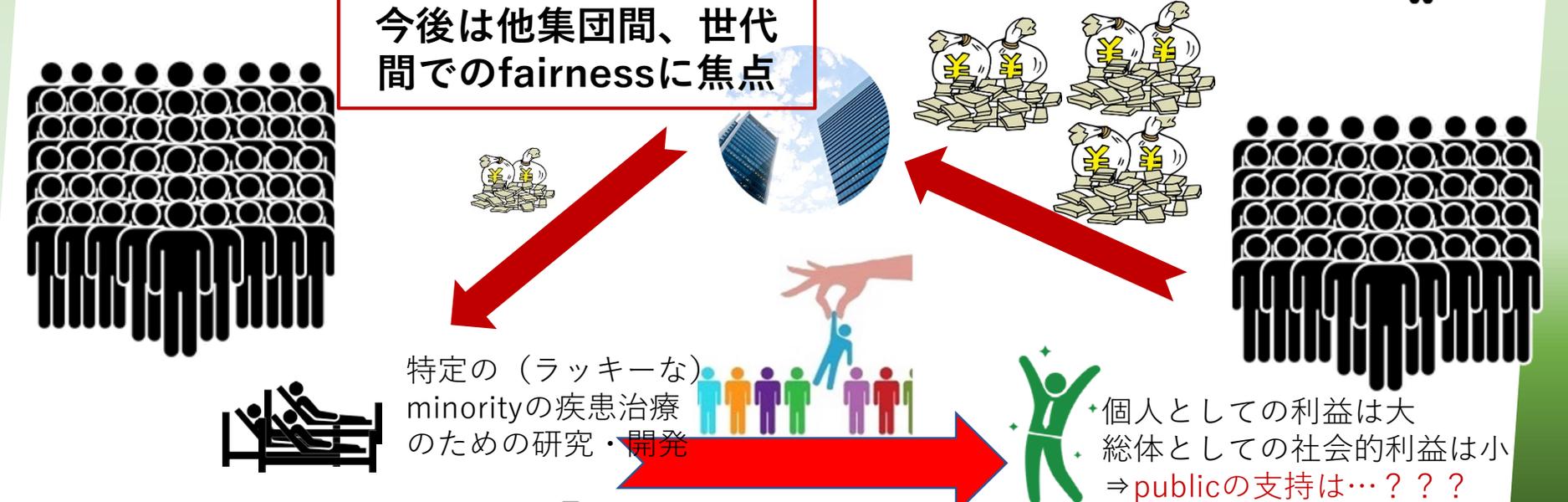
結果、臨床研究の「public good」的性格が希薄化、後退していく危険性も

Public goodの希薄化の構図

従来は同一集団内、同世代内での fairness に焦点



今後は他集団間、世代間での fairness に焦点



営利目的でのご利用はご遠慮ください

まとめ

- 臨床研究が個別化、グローバル化していっている中で、研究における「fairness」について、社会全体として考えることがこれまで以上に重要になっている。
- 研究参加に伴う傷害・損害および経済的コストへの補償（compensation）の在り方
- 研究参加に対する「対価」の在り方
- 「needyな者」、「より細分化、困難化する弱者」への応答の在り方
- 他集団間、世代間でのリスク・負担と利益の公正な配分の在り方