

# CIOMS「人を対象とする生物医学研究の 国際的倫理指針」2002年版について

## グローバル開発時代の倫理原則とは何か

光石 忠敬<sup>1)</sup> 栗原千絵子<sup>2)</sup>

1) 光石法律特許事務所

2) コントローラー委員会

Explanatory review : Comparing the 1993 CIOMS guidelines for  
biomedical research involving human subjects with the 2002 guidelines

Tadahiro Mitsuishi<sup>1)</sup> Chieko Kurihara<sup>2)</sup>

1) Mitsuishi Law & Patent Office

2) Controller Committee

### はじめに

日本では近年、アジア、オセアニア、アフリカ地域との国際共同臨床試験を促進する動きが高まっている。アジアにおける臨床データを承認申請に活用できるかという課題、欧米諸国からの「ブリッジング」からアジアも含んだ「国際共同同時開発治験」へと向かう論調が顕著である。この背後に、「アジアからのブリッジング」(アジア諸国で先に承認された医薬品を日本に導入する)、「アジアにおける早期臨床開発」(アジア地域での第Ⅰ相試験やそれ以前の探索臨床試験)という課題も、明示的には議論されないが、潜んでいる。

この時機に、国際医学団体協議会(Council for International Organizations of Medical Sciences: CIOMS)による「人を対象とする生物医学研究の国際的倫理指針」(International Ethical Guide-

lines for Biomedical Research Involving Human Subjects)2002年改訂版の翻訳を刊行できた意義は大きい。1993年版の光石による訳<sup>1)</sup>は、1994年に「臨床評価」誌で刊行したが、その後、2002年改訂から約4年を経ての日本語訳刊行となった。2002年改訂版は、ヘルシンキ宣言2000年改訂に至る、1990年代の開発途上国でのプラセボ対照臨床試験をめぐる国際的な論争<sup>2)</sup>を強く反映している。その後現在に至るまでの間に、医学研究倫理原則の骨格を揺るがす際立った論争は喚起されておらず、2002年改訂版に示された諸原則は、国際的に共有された倫理原則として有用である。ただし対照群の選択についての指針§11は、注釈において論争中であることを明記している。また、日本国内規範との不一致や、訳者らに疑問が残る点はあるが、それらについては脚注に記した。

2002年改訂版への深い理解、および、ここに至る議論を踏まえた将来の課題への視野は、日米欧

三極以外の地域との共同による臨床開発を進める際にも必要不可欠である。本稿では、1993年版指針(以下、「旧指針」という)と2002年改訂版指針(以下、単に「指針」という)を対比しつつ、指針の国際的および国内的意義、および今後の課題を明らかにすることで、日本語訳刊行にあたっての解説としたい。

## 1. 背景

国際医学団体協議会(CIOMS)は、世界保健機関(World Health Organization:WHO)の協力を得て、1970年代後半、「ニュルンベルク綱領」および、世界医師会による「ヘルシンキ宣言」を開発途上国での医学研究に適用するための検討に着手し、1982年に「人を対象とする生物医学研究の国際的倫理指針」案を公表した。公衆衛生にとって重要な疫学については1991年に「疫学研究の倫理審査のための国際的指針<sup>3)</sup>」を公表した後、1993年には「人を対象とする生物医学研究の国際的倫理指針<sup>1)</sup>」を公表している。

その後、先進国においてHIV母子感染の標準的予防法が確立した後に、アメリカ(CDC(Center for Disease Control and Prevention:米国疫病管理予防センター)、NIH(National Institute of Health:米国国立衛生研究所))、フランスなどがスポンサーとなって、サブ・サハラ、タイなどで行われたzidovudine AZT短期間療法についてのプラセボ対照臨床試験の倫理的許容性をめぐる国際的論争が喚起され<sup>2)</sup>、これを受けて、ヘルシンキ宣言におけるプラセボ対照の許容範囲を拡大するアメリカ医師会提案の是非が論争された<sup>4)</sup>。同宣言2000年エディンバラ改訂では、プラセボ対照の条文は、ほぼ前の版の原則が維持されたが(§29)、同年に日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use:ICH)から対照薬選定に関するガイドライン<sup>5)</sup>が発行され、詳細な分析に基づきプラセボ対照の許容範囲をヘルシンキ

宣言より広げる考え方が示された。世界医師会では小作業部会が設けられ、2002年ワシントン総会では、2000年版宣言の原則を覆す内容の「注記」が設けられた<sup>6-9)</sup>。これと同じ年の2002年に、CIOMS指針の改訂版が公表されたのである。

以下に、指針全体の新旧対比を概観し、その中でプラセボ対照に関する原則についても詳しく述べる。

## 2. 全体の構成の対比

全体の構成について、旧指針では最初に対象者個人レベルの項目を置き、対象者の選定、秘密保持、補償の項目の後に、プロトコル・レベルすなわち審査システムの項目を置き、最後に外部スポンサーによる研究の項目を置いていた。指針は、プロトコル・レベルと対象者個人レベルを逆転させ、冒頭に審査システムの項目を置き、次いで、対象者個人レベルのインフォームド・コンセントの項目を置いている。後は旧指針と同様に、対象者の選定、秘密保持、補償の順序で規定している。外部スポンサーによる研究の項目はやはり最後に置かれているが、関連する問題をこれより前に分散して配置している。

人対象研究を実施するに際しての手続きの時間的前後関係の観点のみならず、対象候補者に同意を求めることの正当性を検討する以前に、前提となる判断としての研究計画の科学性・倫理性的の問題を前に置くという意味で、対象者個人レベルの項目よりもプロトコル・レベルすなわち審査システムの項目を前に置いた構成の変更は、妥当と評価できる。もっとも、同意を求めることの正当性は指針の示す全ての条件が満たされることが前提となる、という意味では、個人のインフォームド・コンセントに関する§4~6は最後に置くべきである。しかしながら、人間の尊厳に由来する人権という思想に基づく自己決定権、インフォームド・コンセントを重視する考え方に立って、審査システムの次に置く構成としたならば、これも妥当である。

### 3. 指針の概要：新旧対比

旧指針が挙げていなかった新規の項目や注釈を中心に、以下に、指針の概要を示す。なお、胚・胎児の研究、胎児組織の研究については、旧指針同様、指針に盛り込まれなかった。これらの道徳的地位について各国の立場が異なり、指針作成は実行困難とみなされたためである。

#### 3.1 審査システム

§ 1 人を対象とする生物医学研究の倫理的正当性と科学的妥当性

§ 2 倫理審査委員会

§ 3 外部スポンサーによる研究の倫理審査

3.1.1 これらは、旧指針 § 14「倫理審査委員会の構成および責任」を拡充したものである。

倫理委員会は研究の科学的側面も審査すべきか、という繰り返される問いに対して、「ヘルシンキ宣言」を含む国際規範および日本のGCP省令を含む各国規制は、科学的側面も審査すべきことを要求しているが、指針では「科学的に妥当でない研究は、見込まれるベネフィットもないままに研究対象者をリスクに曝すという点で非倫理的である。」と明確に述べ、この後に続く審査システムの中でもこの論点は旧指針よりもさらに強調されている。

3.1.2 § 1は、旧指針の注釈を指針に昇格させている。

3.1.3 § 2の注釈における「緊急特別な配慮による使用」(emergency compassionate use)の審査、「研究計画支援に関連した利益相反の可能性」は新規である。

「緊急特別な配慮による使用」は、米国の連邦行政規則にある制度<sup>10)</sup>、欧州医薬品庁でもガイドラインがまとめられつつある<sup>11)</sup>が、近年の、実験・研究段階にある治療法への患者のアクセス権をめぐる議論を反映している。ヘルシンキ宣言では、§ 32に医師の

責務として表現されている。利益相反については、近年の国際医学雑誌編集者委員会の声明文にも代表されるような<sup>12,13)</sup>、研究の公正性を保持しようとする国際的な議論の高まりを反映している。

3.1.4 補遺1「人を対象とする生物医学研究の研究実施計画書(または関連文書)に含まれるべき項目1~48」は、旧指針の注釈「研究者から提出されるべき情報」を拡充したものである。

3.1.5 § 3は、旧指針 § 15「外部スポンサーによる研究」の一部を拡充したものである。

#### 3.2 インフォームド・コンセント

§ 4 個人のインフォームド・コンセント

§ 5 インフォームド・コンセントの取得:研究の対象候補者にとって必要不可欠な情報

§ 6 インフォームド・コンセントの取得:スポンサーおよび研究実施者の義務

§ 7 研究参加への誘引

3.2.1 § 4は、旧指針 § 1「個人のインフォームド・コンセント」を拡充した。

3.2.2 § 4の注釈における「同意要件の免除」、「文化的配慮」、「臨床試験の対象者から得られた生体試料(遺伝子に関する試料を含む)を研究目的で使用するに対する同意」、「医療記録と生体標本の使用」、「研究記録または生体標本の二次的使用」は新規である。

生体試料・医療記録に関する原則の追加は、1990年代のヒトゲノム国際共同研究を受けての世界的な遺伝子研究に対する倫理原則の整備、同時並行的に進められた個人情報保護法制に関する国際的動向、ヘルシンキ宣言2000年改訂で個人特定可能な人体試料・情報が新たに適用対象に加えられたことなどを反映している。

3.2.3 § 5の1~26は、旧指針 § 2「対象候補者にとって必須の情報」を拡充している。すなわち、6 参加の対価、7 研究結果等の説明、8 自らのデータにアクセスする権利、11 共同

体が期待できる益, 12 証明された製品の入手可能性, 15 研究実施者の秘密保持能力の限界等, 16 遺伝子検査結果等, 17 研究資金の性質・資金源, 18 医療記録・生物学的標本の研究利用可能性, 19 生物学的標本の廃棄, 20 生物学的標本から開発される製品, 21 研究実施者の役割と担当医の役割, 25 補償を受ける権利の保障の有無, 26 倫理審査委員会による承認は 対象候補者に伝えるべき情報の項目として, 新規に加えられた。

3.2.4 § 6の「インフォームド・コンセントの取得: スポンサーの義務」は新規である。

3.2.5 また, § 6の「インフォームド・コンセントの取得: 研究実施者の義務」における, 研究対象候補者が理解したことを確認したうえで同意を求めること, 長期試験の場合に予め定めた間隔で同意を得ること, および § 6の注釈における「緊急事態での研究におけるインフォームド・コンセント要件の例外」, 「急性疾患によりインフォームド・コンセントを与えることができなくなった人々を組み入れる際のインフォームド・コンセント要件の例外」は新規である。

3.2.6 § 7は, インフォームド・コンセントの自発性に関わるが, 旧指針 § 4とほぼ同じである。

3.2.7 旧指針 § 9「疫学研究におけるインフォームド・コンセント」は, 「疫学研究の倫理審査のための国際的指針」に移行させたのであろう。

### 3.3 リスクとベネフィット

§ 8 研究参加のベネフィットとリスク

§ 9 インフォームド・コンセントを与える能力を欠く個人を対象とする研究におけるリスクに対する特別な制限

3.3.1 旧指針 § 14の注釈「リスクとベネフィット」を指針に格上げし, 拡充した。対象者の福利が科学・社会の利益に優越するべきというヘルシンキ宣言 § 5に基づいていることを

注釈で明記している。

### 3.4 資源の限られた集団および共同体

§ 10 資源の限られた集団および共同体における研究

3.4.1 旧指針 § 8「低開発共同体の人を対象とする研究」を拡充した。

### 3.5 対照群の選択

§ 11 臨床試験における対照群の選択

3.5.1 旧指針後の論争に対応する新規な指針である。この論争の経緯は1. で述べたとおりである。指針 § 11の注釈は, 上述したICH E10ガイドライン<sup>5)</sup>, ヘルシンキ宣言 § 29, 同宣言 § 29の注記 (note of clarification) をめぐる論争が未だ続いていることを示している。

Table 1は, これら規範におけるプラセボ対照を容認しうる例外規定を比較したものである。ヘルシンキ宣言の注記では, 二つの条件が「または」で結ばれているため, 科学的な理由のみでプラセボ対照を容認しうることになる。ICH-E10は, 倫理原則ではなく科学的な方法論に関するものと説明されているのであるが, その中に倫理的な観点も記述されている。ここでは, 回復不能の障害を防ぐ方法がある場合でも, 上乗せ, 置き換え, 早期離脱, 短期プラセボ期, ランダム化治療中止試験など「適切に修正」されたデザインが容認されているが, これらのデザインによる追加的リスクがどの程度まで許容し得るかについて, 明確な記載は無い。CIOMS指針では, 科学的正当性があり, かつ, 重篤または回復不能な害のリスクが加わらないことを許容範囲としている。

### 3.6 対象者の選定

§ 12 研究対象者集団の選択における負担とベネフィットの公平な配分

§ 13 弱者を対象とする研究

3.6.1 旧指針 § 10「負担と利益の公平な配分」を



- 二分している。
- 3.6.2 旧指針 § 7 「囚人を対象とする研究」は指針から格下げされている。
- 3.7 子どもが対象者の場合
- § 14 子どもを対象者とする研究
- 3.7.1 旧指針 § 5 を引き継いでいるが、ヘルシンキ宣言 § 25 に基づき、子どものアセント(賛意)概念を新規に導入した。欧米諸国における子どもを対象とする医薬品試験の遅れについての議論が背景にあり、ICH でもガイドラインが作成され<sup>14)</sup>、アセントの概念は、国際的に共有される行政的な用語としても認められたことになる。
- 3.8 精神疾患患者が対象者の場合
- § 15 精神または行動の障害のために十分なインフォームド・コンセントを与える能力を欠く個人を対象者とする研究
- 3.8.1 旧指針 § 6 を引き継いでいる。
- 3.9 女性が対象者の場合
- § 16 研究対象者としての女性
- § 17 研究対象者としての妊婦
- 3.9.1 旧指針 § 11 を二つの指針に分けている。
- 3.9.2 § 16 は、旧指針 § 11 「妊娠または(母乳栄養) 育児中の女性を対象者に選定すること」における注釈「対象者としての女性の選定」を指針に格上げした。
- 3.10 秘密保持
- § 18 秘密保持
- 3.10.1 旧指針 § 12 を引き継いでいる。
- 3.10.2 注釈「遺伝学研究における秘密保持の問題」は新規である。
- 3.11 治療および補償を受ける権利
- § 19 害を受けた対象者の治療および補償を受ける権利
- 3.11.1 旧指針 § 13 は補償について規定していたが、指針は、無償で治療を受ける権利についての指針を新設した。
- 3.12 発展途上国での研究における外部スポンサーの義務
- § 20 倫理および科学審査ならびに生物医学研究についての能力の強化
- § 21 外部スポンサーが保健医療サービスを提供する倫理的義務
- 3.12.1 これらは、旧指針 § 15 「外部スポンサーによる研究」の一部を拡充したものである。

Table 1 Comparison of exceptional conditions to justify use of placebo control among the Declaration of Helsinki, ECH-E10, and CIOMS guidelines

	ヘルシンキ宣言	ICH-E10	CIOMS
原則	現在最善とされる方法	分析感度のある実薬	効果の確立された介入
例外1	証明された方法が存在しない(但し書き)	有効性が証明された治療法が無い	効果の確立された介入が存在しない
例外2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ やむを得ない科学的正当性または</li> <li>・ 重大・不可逆的な害のリスクが加わらない</li> </ul> (注記)	(有効性・救命効果・回復不能の障害を防ぐ方法がある場合でも) デザインを適切に修正する: 上乘せ, 置き換え, 早期離脱, 短期プラセボ期, ランダム化治療中止試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一時的不快, 症状緩和の遅れのみ</li> <li>または</li> <li>・ 科学的正当性があり, かつ, 重篤または回復不能な害のリスクが加わらない</li> </ul>

#### 4. 幾つかの課題

##### 4.1 本人に直接益のない研究の許容範囲

指針に項目は立てられてはいないが、旧指針では第Ⅰ相試験の許容範囲が狭く限定されていたのに対し、指針ではこれらの記述は除かれるか、範囲を広げる形になっている。

旧指針では、§ 8「低開発共同体の人を対象とする研究」の注釈で、「薬物の第Ⅰ相の研究およびワクチンの第Ⅱ、Ⅲ相の研究は、スポンサー国の先進共同体でのみ実施されるべき」としていたが、指針 § 10「資源の限られた集団および共同体における研究」では、この記述は除かれ、研究終了後に現地で成果を利用可能にし得る見込みが無くても、その地域のみで発生する疾患であれば容認し得るとしている。

旧指針 § 10「負担と利益の公平な分配」の注釈では、本人に直接的な益のない研究は、倫理審査委員会が「最低限のリスクのわずかな増大」を承認しなければならないとし、子どもは薬物の第Ⅰ相およびワクチンの第Ⅰ、Ⅱ相の「適切な被験者ではない」としていた。これに対し、指針 § 13「弱者を対象とする研究」では同様の記述の後に、「疾患が成人で起こらない、または子どもでは異なった現れ方をする場合には、適切なことがある」とし、§ 9「インフォームド・コンセントを与える能力を欠く個人を対象とする研究におけるリスクに対する特別な制限」、§ 13「弱者を対象とする研究」では、直接益がある・ないに関わらず、これらの人々については、最小限のリスクをわずかに超えるリスクのみ容認されるものとしている。

これらの変化は、ヘルシンキ宣言における「治療的研究」「非治療的研究」の区別の廃止をめぐる議論と関連がある。低資源国である受入れ国での第Ⅰ相試験、子どもを対象とする第Ⅰ相試験が、それらの集団の保健上の必要性に応えるために必要である一方で、厳格な制限を設けない限り最も脆弱な人々を搾取する可能性を常に内包するため、この課題について今後さらに明示的に検討す

る必要がある。独立した指針の構築が望ましいのではなかろうか。

##### 4.2 補助的ケア“ancillary care”の倫理的責務

研究実施中に偶然みつかった疾患について、それが研究の遂行に直接関係しない場合に、研究者はその治療にあたる義務があるかどうか、という問題は、ヘルシンキ宣言2000年改訂以降に新たに明確化された課題として、補助的ケア“ancillary care”というキーワードで認識され、米国NIHなどを中心に議論され指針づくりが行われている<sup>15)</sup>。この倫理的責務については旧指針でも記載されていたが、指針において記載が拡充されている。その他、低資源国で研究を実施するために、ヘルシンキ宣言 § 19・§ 30で示された、現地のヘルスケア・ニーズに適合する研究を実施し、研究成果が現地で入手できるようにすべきこと、といった原則、また、現地の当局や権威者と合意形成すべきこと、現地の倫理審査委員会や研究管理体制などにつき能力強化すべきことも研究実施者の倫理的責務であること、なども、旧指針で既に示され、指針において拡充されている。こうした議論は、欧米のように低資源国での感染症流行の問題に対応するための臨床研究に従事した経験の極めて少ない日本にとって、学ぶべきところが大きい。市場拡大や日本国内での臨床試験の迅速化を狙いとしてアジア地域での臨床開発を推進する際に、こうした国際的な議論の動向を踏まえておくことは必要不可欠であると考える。

#### むすび

CIOMS 指針は、低開発国で深刻な問題とされる感染症危機との闘いを国際的共同研究によって解決しようとする、先進国・開発途上国共同の、公衆衛生学的研究、医薬品開発の営みから発したものである。そこにはグローバリズムの内容となる、現地の保健医療問題の改善や体制整備などの恩恵をもたらす利点と共に、現地の文化に介入する、時には搾取を導く、という負の側面とが、常

に表裏一体となっている。冒頭で述べたような、日本の国内問題としての医薬品開発の促進および市場拡大に、アジア等の地域も巻き込んでいこうとする問題設定に対しては、指針は必ずしも直接応えるものではなく、また活用の仕方を間違えると、搾取を誘発する結果にもなりかねない。しかしながら、指針の存在、その内容を理解せずに国際共同開発を論じては、国際的な非難を喚起する結果を導きかねない。

指針の冒頭にも示される生物医学研究倫理に関する国際的合意文書は、第二次世界大戦の非倫理的な人体実験に対する反省から出発していることを明らかにしている。日本はこの原点を国際的に共有していないという反省に立って、自らの歴史を顧みつつ、指針に対する考察および解釈が十分に深められることを期待したい。

#### 参考文献・注

- 1) 光石忠敬, 訳. 被験者に対する生物医学研究についての国際的倫理指針. 臨床評価. 1994; 22(2・3): 261-97. [ 原本: CIOMS ( Council for International Organizations of Medical Sciences ). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects . 1993 .]
- 2) Levine RJ, 津谷喜一郎, 坂上正道, 光石忠敬, 川合眞一, 佐藤恵子, 掛直直子. 医薬品開発のグローバル化時代における臨床試験の倫理 [ 座談会 ]. 臨床評価. 1999; 26(3): 341-80 .
- 3) 光石忠敬, 訳. 疫学研究の倫理審査のための国際的指針. 臨床評価. 1992; 20(3): 563-78. [ 原本: CIOMS ( Council for International Organizations of Medical Sciences ). International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies . 1991 .]
- 4) Levine RJ, Lurie P, Lagakos SW. 栗原千絵子, インタビュー・構成・補足解説. ヘルシンキ宣言改訂をめぐる議論. Levine, Lurie, Lagakos によるコメントとその背景. 臨床評価. 2001; 28(3): 409-22 .
- 5) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised tripartite guideline: Choice of control group and related issues in clinical trials ( ICH-E10 ). 国内通知は, 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. 平成 13 年 2 月 27 日 医薬審第 136 号 .
- 6) 栗原千絵子, 光石忠敬. プラシーボ効果とプラシーボ対照: その科学性と倫理性をめぐる議論. 月刊薬事. 2002; 44(7): 1317-28 .
- 7) 栗原千絵子. ヘルシンキ宣言第 29 条の注記と日本における臨床研究の指針. 生命倫理. 2003; 13(1): 97-104 .
- 8) Human D. 栗原千絵子, 光石忠敬, インタビュー・構成. ヘルシンキ宣言 2000 年改訂をめぐる議論とその後. Delon Human 世界医師会事務局長インタビュー. 臨床評価. 2002; 29(2・3): 307-13 .
- 9) 坪井栄孝. 栗原千絵子, インタビュー・構成. ヘルシンキ宣言 2000 年改訂適用範囲拡大とその基盤となる哲学. 坪井栄孝世界医師会前会長インタビュー. 臨床評価. 2002; 30(1): 99-107 .
- 10) FDA ( Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局 ) の管轄である連邦行政規則 21 Code of Federal Regulations ( CFR ) Part 312 : Investigational New Drug Application の中に関連する既定がある .
- 11) European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use ( EMEA ). Committee for Medicinal Products for Human Use ( CHMP ). Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of Regulation ( EC ) No 726/2004 . London, 20 March 2006, EMEA/27170/2006/Draft .
- 12) 栗原千絵子, 光石忠敬, 訳. 臨床研究の出資・依頼者であること, 研究論文の著者であること, そして説明責任について. 臨床評価. 2001; 29(1): 203-9. [ 原本: Davidoff F, et al . Sponsorship, authorship, and accountability. *NEJM* . 2001; 345: 825-7. 注: 原著は国際的医学雑誌 11 誌に同時掲載され, 日本語訳は, 日本語版 *JAMA* 2001 年 11 月号にも同時掲載. ]
- 13) 福島雅典, 栗原千絵子, 光石忠敬. 公共財としての臨床試験情報 登録公開の三極比較と改革への提言. 臨床評価. 2005; 32(1): 45-64 .
- 14) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised tripartite guideline: Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population ( ICH-E11 ). 国内通知は, 小児集団における医薬品の臨床試験に関する

ガイドンスについて . 平成 12 年 12 月 15 日 医薬審  
第 1334 号 .

15) Lie RK . Current controversies in international re-  
search ethics . In : 国際共同研究と倫理 . 2006 年 7

月 28 日 , 主催 : 早稲田大学先端科学・健康医療融合  
研究機構生命倫理科学ドメイン . 早稲田大学小野梓  
記念館内・小野記念講堂 .

\* \* \*