

# 被験者の権利と倫理指針

## — ミニGCP? 倫理規範? その行く末はいかに —

栗原千絵子

独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター

# The rights of the human research subject and the ethical guidelines

## — Mini-GCP? Ethical norms? What is our future? —

Chieko Kurihara

Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences

### Abstract

The three associated divisions of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT), and the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) have jointly requested public comments between September 24 and October 25, 2013 on the outline paper of combining two ethical guidelines of epidemiological research and clinical research, developed by an advisory committee under the two ministries. In this article the author points out two fundamental problems of this outline paper and proposes a solution.

One of the fundamental problems is that the advisory committee has neglected their task to consider how to establish legal assurance of the rights of the human research subject. This task was assigned to this committee by another advisory committee to outline the direction of the revision of Pharmaceutical Affairs Law (PAL), based on the conclusion of another committee to discuss the issue of drug-induced hepatitis and with the background of the conclusion of another committee to discuss the issue of abuse of the human rights of the patients of Hansen's disease. Three of these committees were under the MHLW. The second of the fundamental problems is that the advisory committee has not sufficiently discussed how Japanese regulations should be compatible with international standards.

The author's opinion is that we first must go beyond the current research regulations and establish the act of human research subject protection; second, develop ICH-GCP compatible regulations under the PAL for clinical trials of drugs and/or medical devices; and third, all the scientific research involving human subjects should be compliant with the Declaration of Helsinki.

### Key words

protection of human subjects, human rights, ICH-GCP, Declaration of Helsinki, ethical guidelines of research involving human subjects

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)* 2014 ; 41 : 581-7.

## 1. 「中間取りまとめ」の根本的問題点

「疫学研究に関する倫理指針」(疫学研究指針)<sup>1)</sup>及び「臨床研究に関する倫理指針」(臨床研究指針)<sup>2)</sup>の見直しに関する「中間取りまとめ」(平成25年9月)<sup>3)</sup>に対する意見募集が行われた(提出期限 平成25年10月23日)<sup>4)</sup>。「中間取りまとめ」の個々の論点について正すべき事項があるが、本稿では、その課題設定の自己矛盾ともいえる根本的な問題点とその解決策についてのみ述べる。

第一に、科学研究の対象者の権利保護は国会審議を経て国が保障すべき基本的人権の一つであるとともに<sup>5~7)</sup>、第二次大戦中の人体実験に対する判決を踏まえた国際法<sup>5)</sup>および戦後日本の人権侵害と薬事行政の過誤を検討した諸委員会の結論に示された課題であり<sup>8~10)</sup>、その課題は今回両倫理指針の見直しに関する委員会に委ねられたはずである<sup>11)</sup>。ところが同委員会ではこの課題はまったく議論されなかった。さらには、行政指針に関する審議の場で、憲法上保障された学問の自由という権利と拮抗する研究対象者の人権の確立を検討することはdue processに合わない<sup>12, 13)</sup>。

第二に、国際標準に適う医学研究体制を確立するには、研究対象者の法的な権利保護を確立した上で、医薬品・医療機器の臨床試験については薬事法に基づきICH-GCP<sup>14)</sup>に適合する体制を構築し、それ以外の人を対象とする研究も含め、「ヘルシンキ宣言」<sup>15)</sup>を遵守して実施すべきである。すなわち、国際法の求める人権保障<sup>5)</sup>を国として実現した上で、ルールは世界標準に沿ったものとし、倫理に関わる議論を国際社会と共有する。これが向かうべき方向性であるのに対し、今回の指針改正の議論は、疫学研究指針<sup>1)</sup>と臨床研究指針<sup>2)</sup>の統合という、日本特有の事情から発生した課題の解決が最重要課題として設定されていたことに、根本的な問題がある。そして、「ヘルシンキ宣言」の2013年改訂に至る国際的論争は、上記委員会の審議においてほとんど共有されていない。

## 2. 「絶対的条件」の先送り

科学研究の対象者の権利保護は、「国際人権自由権規約」<sup>5)</sup>第7条に規定される基本的人権の一つである。第二次大戦中ナチス・ドイツによる過酷な人体実験に対する医師裁判の判決文に示された「ニュルンベルク綱領」<sup>16)</sup>の示す原則はその後「ヘルシンキ宣言」<sup>15)</sup>に受け継がれ、国際法として「国際人権自由権規約」に基本理念が示され、各国における国内法として整備されていったが、日本においてはこの法整備は達成されず、「ヘルシンキ宣言」の改訂をめぐる国際的な議論は国内で十分に共有されていない。

日本においては、第二次大戦中の人体実験に対する国としての検証が行われなかっただけではない。戦後日本の公衆衛生政策と薬事行政政策における科学と倫理と人権に関わる重大な問題として、長い時間をかけて調査検討されてきた、ハンセン病問題<sup>8, 9)</sup>、薬害肝炎問題<sup>10)</sup>に対する検証の結果として、研究の被験者の権利保護という課題が「絶対的条件」と位置づけられた。しかしながらその「絶対的条件」の確立は、2013年薬事法改正審議の場ではなく、行政指針審議の場に検討が委ねられた(厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会)<sup>11)</sup>。それにも関わらず、この点については、疫学研究指針・臨床研究指針の見直し審議の初日に行政担当者から一言言及があっただけで、まったく議論されることがなかった。

そこに「ディオバン事件」<sup>17)</sup>が発生し、臨床研究法制化の是非をめぐる議論は、指針審議の委員会から同事件の検討委員会(高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会)に場を移した。その結果、同委員会の「中間とりまとめ」(平成25年10月8日)<sup>18)</sup>には臨床研究法制化についての賛否両論が併記され、この点について「国は来年秋を目処に検討を進めるべき」とされた。

しかしながら9月に発表された疫学研究指針・臨床研究指針を統合する指針(統合指針)に関する「中間取りまとめ」<sup>3)</sup>では、臨床研究全般につ

いての法制化の是非という論点には触れられず、治験制度に対応した届出制度について検討したが、見直しの方向としては届出制度を設けない方向が示された。

「被験者の権利」という概念は同「中間取りまとめ」には登場しない。これが、ハンセン病問題と並び、薬害肝炎問題に対する検証委員会を受けた「医薬品等制度改正検討部会」から委ねられた事項に対して、まったく議論をせずに導き出された疫学研究指針・臨床研究指針見直しの専門委員会の回答であるとすれば、このような審議プロセス自体が正当性を欠く。

### 3. 複数のGCPによる混乱

「ディオバン事件」<sup>17)</sup>を受けて、医薬品・医療機器を用いる臨床試験はICH-GCP<sup>14)</sup>で実施すべきか否か、という議論がさらに広がっている。しかし統合指針についての「中間取りまとめ」<sup>3)</sup>では、GCPという概念は用いず、「9. 治験制度に対応した臨床研究の届出・承認制度の整備について」という項目が挙げられ、「見直しの方向」には届出制度の代替策として、登録公開データベースへの登録項目を、因果関係の疑われる予期しない有害事象、研究結果、にまで拡大する案が示されている。

また、「ディオバン事件」に対応した「7. 研究の質について」という項目でも、登録公開データベースの登録項目を見直し、信頼性確保の措置は各機関に委ね、試料・情報の保存の考え方を検討する方向が示されている。

これはすなわち、諸外国では行政当局で管理する医薬品開発に関わる詳細情報を国民一般の監視のみに委ねることを意味する。本来、臨床試験の概要についての情報を登録公開し、詳細情報は当局と申請者の間の守秘のもと開発が進められていくのが国際標準的な体制であるが、一般社会に公表することで逸脱を管理しようという発想は、開発主体が常にスキャンダルにさらされる危険を含む。

では、薬事法外に、法的根拠のない臨床研究指針に基づき届出制度やGCP体制を確立することが法理論上、また現在の制度体系の中で、可能かどうか。仮に、行政指針の中に届出制度を設け、モニタリングと監査、GCPに近い文書管理や報告制度を義務づけたとする。すると、日本には、企業主導治験、医師主導治験、先進医療B (GCP省令<sup>19)</sup>「等を参考にすること」とされている)<sup>20)</sup>、倫理指針に基づく擬似GCP (ミニGCP)、という4種類のGCP (的な枠組み) が存在することになる。疫学研究指針と臨床研究指針を統合しても、そこに新たなGCPが誕生して、一つを統合すれば一つ新たな枠組みが誕生する形になる。

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(ゲノム指針)<sup>21)</sup>が次に統合すべき標的とされているが、今後、国際共同研究を展開させていく上でも、複数のGCPがあり、諸外国では別の規制体系を設けていないゲノム指針がある、という状況は著しく混乱を招く。

### 4. ICH-GCPへの統合の可能性

複数のGCPの出現を避けるためには、現在の企業主導治験、医師主導治験、先進医療Bおよび臨床研究倫理指針における介入研究のうち医薬品・医療機器を用いるものを、すべて薬事法下でICH-GCPに統合するという選択肢が最も合理的である。

未承認医薬品の探索的な研究や、既承認医薬品の新規効能の評価を目的とする研究を行うアカデミアの研究者、企業にとっては、POC (proof of concept) 取得、いわゆる「あたりをつける」ための研究は緩い枠組みで実施し、次の段階で本格的なGCP体制で検証試験を実施し申請資料や再評価資料に用いるという強い希望がある。しかしこれを「臨床研究」という別の枠組みの中で行うことは、研究者・企業双方にとってリスク管理の面からも適切でないことを「ディオバン事件」<sup>17)</sup>が語っている。

逆に、法的根拠のある省令レベルのICH-GCP

体制を設け、その中で、探索研究や承認医薬品の新規効能評価のための試験を緩やかな運用で実施することは可能である。現行の企業主導治験もこの枠組みの中で実施し、治験依頼者と医療機関の契約や書類交換の義務や制限を廃止し、国際標準である「スポンサー」という概念を導入することで、日本の臨床試験現場は画期的に整理される。あわせて、「通知」から「ガイダンス」<sup>22)</sup>に名称変更した現GCP省令の解説文書や統一書式は、規則ではなく解説として、あるいは手順の共有化による臨床試験実施の効率化の手段として、活用すべきである。

## 5. ヘルシンキ宣言2013年改訂をよそに

一方、「倫理指針」という名のもとに疫学研究指針・臨床研究指針の統合を審議するプロセスで、「ヘルシンキ宣言」50周年を前にした2013年改訂<sup>15)</sup>に向けての研究倫理をめぐる国際的な議論の課題は、主要課題として挙げられることはなかった。「臨床研究に関する倫理指針」が目指すべきものは、擬似GCP(ミニGCP)なのか、倫理規範なのか。GCPを目指すならば擬似GCPではなく、薬事法に基づきICH-GCPへと統合すべきで、倫理規範を目指すならば国際規範である「ヘルシンキ宣言」やCIOMS指針<sup>23)</sup>でここ20年ほど世界的に論争されてきた課題を国内問題にも照らして十分に議論し、また国際的に広く知られる「ベルmont・レポート」<sup>24)</sup>の示す原則も踏まえて、これらの課題に対する倫理的な判断分析の基準を広く共有すべきである。

「ヘルシンキ宣言」やCIOMS指針で国際的に論争されてきた課題は、プラセボ対照試験の問題と、資源の貧しい地域における研究の問題、この両者と関わり研究終了後のアクセスの問題である。その詳細は本誌前号で紹介した<sup>25, 26)</sup>。この問題を国内問題に照らすならば、東日本大震災を体験した日本において、被災者を対象とする研究のあり方<sup>27)</sup>が、顕著な例として検討対象とされるべきであった。そこからさらに、世界が体験し

てきた戦災や原子力発電所災害、自然災害に対する調査・研究に対する考察を深めるならば、疫学・臨床両指針の文言照合というような手続き的考察では見出せない洞察が得られたはずである。

また、途上国支援やグローバル臨床研究を推進するにあたり弱者に対する搾取の避難を浴びることのない倫理的判断分析のためにも、こうした国際倫理規範に対する深い理解が求められる。指針審議会では、「ヘルシンキ宣言」改訂の状況が報告され、委員たちは事情をよく知らないという趣旨の断りを述べた上での意見交換を行う場面が1回あったのみである(平成25年5月29日、第4回)。

## 6. 「被験者の権利」を再考する

筆者が共著者ととともに2003年に「研究対象者保護法要綱試案」<sup>6)</sup>を発表したのは、「臨床研究に関する倫理指針」が「医師主導治験」と同時期に初めて策定された頃であり、同指針の改正時に、同法案の改訂版を示す論文<sup>7)</sup>を発表した。そして今般の指針改正時においては、最初の試案発表時から10年を経て、ハンセン病、薬害肝炎をめぐる検討の場<sup>8~10)</sup>で研究対象者の権利保護をめぐる議論もなされ、議論の内容、広がりにおいて成熟がみられている。また、筆者自身が研究現場で様々な管理・運用や体制整備に関わってきた経験からも、被験者保護、研究倫理に関する考え方は様々な形で現場に浸透していると言える。しかしながら、違反を予防する、違反に対して調査し、必要に応じて公正に不利益処分を講じる体制にはなっていないことが、「ディオバン事件」<sup>17)</sup>をはじめとするいくつかの違反事例によって明らかにされてきた。さらに、本稿では詳述しないが、再生医療に関わる法制度の構築において、「医療」と「研究」の混同が懸念される状況が新たに発生している<sup>28, 29)</sup>。

「ディオバン事件」が発生し、筆者らの試案において「研究対象者の保護と研究の公正性を二本の柱とする」という理念が際立つ状況となった。対象者がリスクを受け入れるのは、本人のベネ

フィット,あるいは集団が受けるベネフィットとの比較考量による。このため,研究結果としての知識が生成される過程および結果自体の公正性は,対象者がリスクを引き受けるための大前提である。

科学研究対象者の権利保護の確保を研究の公正性の確保とあわせて法的に確立し,臨床試験は薬事法下でICH-GCPに適合した体制で一本化し,「ヘルシンキ宣言」を倫理規範として研究現場に浸透させる。これが,日本の混迷した研究規制枠組みを是正するための,残された解決策である。

#### 付記

本稿の内容は,以下2つの会合で講演した内容,その他の公開・非公開での発表の機会に検討した内容をまとめたものである。

- 栗原千絵子. 倫理指針改正と産学連携のゆくえーミニGCP? 倫理規範? 世界動向を踏まえてー. 2013.6.28(金)日本CRO協会 懇談会 東京証券会館9階第一/第二会議室
- 栗原千絵子. 被験者保護法における被験者の権利について. 日本弁護士連合会 人権擁護委員会第4部会 2013.11.13(水)弁護士会館17階会議室

#### 参考文献・注

- 1) 文部科学省,厚生労働省. 疫学研究に関する倫理指針. 平成14年6月17日. 平成20年12月1日最終改正.
- 2) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針. 平成15年7月30日. 平成20年7月31日最終改正.
- 3) 疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針の見直しに係る合同会議. 疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針の見直しに関する中間取りまとめ. 平成25年9月.
- 4) 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室,厚生労働省大臣官房厚生科学課/医政局研究開発振興課. 疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針の見直しに関する中間取りまとめに関する意見募集の実施について. 平成25年9月24日.
- 5) 国際人権規約:自由権規約(市民的及び政治的権利に関する国際規約). 1966年第21回国際連合総会において採択,1976年発効,日本は1979年批准.
- 6) 光石忠敬,棚島次郎,栗原千絵子. 研究対象者保護法要綱試案ー生命倫理法制上最も優先されるべき基礎法としてー. 臨床評価. 2003;30(2・3):369-95.
- 7) 光石忠敬,棚島次郎,栗原千絵子,浅野茂隆,福島雅典. 研究対象者保護法要綱07年試案ー生命倫理法制上最も優先されるべき基礎法として:第2報ー. 臨床評価. 2007;34(3):595-611.
- 8) 財団法人日弁連法務研究財団 ハンセン病問題に関する検証会議. ハンセン病問題に関する検証会議最終報告書. 2005年3月. 「公衆衛生等の政策等におけるこのような人権侵害の再発を防止するための核とされるべきは,患者・被験者の諸権利を法制化することである。」とあり,本報告書には法理論的な根拠の詳細が明記されている.
- 9) ハンセン病問題に関する検証会議の提言に基づく再発防止検討会. ハンセン病問題に関する検証会議の提言に基づく再発防止検討会 報告書. 平成22年6月. 「[患者・被験者の権利擁護のあり方]に対する国民的な合意を速やかに形成することの必要性が強く認識された」とある.
- 10) 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会. 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて(最終提言). 平成22年4月28日. には,「また,治験以外の臨床試験と治験を一貫して管理する法制度の整備を視野に入れた検討を継続すべきである. その際,被験者の人権と安全が守られることは絶対条件であるため,被験者の権利を明確に規定すべきである。」とされた.
- 11) 厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会. 薬事法等制度改正についてのとりまとめ. 平成24年1月24日. 「法制化を含めた臨床研究の在り方については,平成25年7月を目途とした臨床研究指針全般の見直しの議論(厚生科学審議会科学技術部会)において,引き続き検討されることとなっているが,被験者が臨床研究に関する知識や理解を深めることができるような取組みを進めるとともに,「最終提言」が求めた被験者の権利の確立が必要であり,治験以外の臨床研究と治験を一貫して管理する法制度の整備を視野に入れた検討を望む。」とある. 本文書のこの記載については,統合指針審議の第1回で高江課長補佐より紹介された.

- 12) 「臨床研究に関する倫理指針」前回改正に向けた「厚生科学審議会科学技術部会臨床研究の倫理指針に関する専門委員会」第2回（平成19年9月13日）において、光石忠敬参考人は次のように述べている。「国会が本来、法律をもって定めるべき国民の権利義務にかかわる事項を無限定に行政立法に委ねるとすると、立法機関としての国会の責務放棄になるだけではなく、行政府の権限を過大にして、三権分立に反すると、(略)行政指導に規制の指導というのがありますが、その中の法律の根拠を欠く法定外の指導、その告示だろうと思います。行政指導のうち、少なくとも相手方の権利・自由を実質的に制限するような規制の指導をするには、法律の根拠を必要とするというのが有力説です。(略)人間の尊厳と、これに由来する人権を擁護して、研究の公正さを確保するための法律として、社会的合意の形成に基づいて、国会審議を経て立法するべきなのだということが、私どものパブリックコメントの結論です。」ここでいうパブリックコメントは、光石忠敬、櫛島次郎、栗原千絵子の三者連名で提出したものである。
- 13) 上注記と同時期に、「治験のあり方に関する検討会」第16回（最終回）（平成19年9月19日）においても、加藤良夫委員がICH-GCPとの整合性にも照らし「被験者の人権の保護」の語を省令に入れることを問題提起したが、中垣審査管理課長（当時）より薬事法に基づく省令であるためこの文言を記載することが困難である旨の説明があった。議論の結果、同検討会報告書において「検討会からは引き続き法令上明記する方向で検討すべきとの意見があった」と記すこととなり、この経緯で加藤委員は「立法への努力」を含むのか、との質問もあった。その後、報告書を受けてGCP省令第1条に「この省令は、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するため、(略)」の文言が入った。
- 14) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1). Step 4 version dated 10 June 1996. [ICH 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) のガイドライン. 臨床評価. 1996; 24 Suppl X: 1-64.]
- 15) World Medical Association. Ethical principles for medical research involving human subjects. June 1964. Last updated in October, 2013.
- 16) The Nuremberg Code. Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, October 1946-April 1949. Vol. 2, p. 181-2.
- 17) 厚生労働大臣伺定め. 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会設置規程. 平成25年8月1日. 第1条目的規定に、「ノバルティスファーマ株式会社が販売する降圧剤バルサルタンに係る臨床研究について、研究結果の信頼性や研究者の利益相反行為の疑い等から社会問題化していることを踏まえ、当該事案の状況把握及び必要な対応等を検討する組織を定め、もって同様の事案の再発防止を図ることを目的とする。」とあるので、本稿ではこの社会問題化している事件のことを指す。
- 18) 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会. 高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について（中間とりまとめ）. 平成25年10月8日.
- 19) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令. 平成9年3月27日 厚生省令第28号.
- 20) 厚生労働省医政局長, 厚生労働省医薬食品局長, 厚生労働省保険局長. 厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて. 平成24年7月31日 医政発0731第2号, 薬食発0731第2号, 保発0731第7号.
- 21) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針. 平成13年3月29日. 平成25年2月8日最終改正.
- 22) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「[医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令]のガイダンスについて」の一部改正等について. 平成25年4月4日 薬食審査発0404第4号.
- 23) 光石忠敬, 訳・監訳. 栗原千絵子, 内山雄一, 齊尾武郎, 訳. 国際医学団体協議会 (CIOMS). 人を対象とする生物医学研究の国際的倫理指針. 臨床評価. 2007; 34(1): 7-74. [原本: CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. 2002.]
- 24) 津谷喜一郎, 光石忠敬, 栗原千絵子, 訳. ベルモント・レポート. 臨床評価. 2001; 28(3): 559-68. [原本: The Belmont Report. The National Commission

- for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. 1979 Apr 18.]
- 25) 栗原千絵子, 齊尾武郎. ヘルシンキ宣言改訂専門家会議(東京) — 2013年改訂と宣言採択50周年の2014年への展望 —. 臨床評価. 2013; 41(2): 337-49.
- 26) Kloiber O. 栗原千絵子, 齊尾武郎, インタビュー・訳. 「ヘルシンキ宣言」50周年に向けた議論の経緯 — 世界医師会事務総長Dr. Otmar Kloiberインタビュー —. 臨床評価. 2013; 41(2): 351-72.
- 27) 栗原千絵子. 大規模災害と医学研究の倫理. 臨床評価. 2011; 39(1): 194-7.
- 28) 木村泰子, 西村秀雄, 菊地克史, 福島雅典. 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律案」への懸念. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2013; 44(8): 594-601.
- 29) 木村泰子, 西村秀雄, 栗原千絵子, 福島雅典. iPS細胞を臨床応用するために求められるべきデータ — FDA/EMA規制文書に基づく我が国のiPS関連通知の考察 —. 臨床評価. 2013; 41(2): 395-406.

\* \* \*