

再生医療の医学的評価と倫理的論点 胎児脳組織移植臨床試験を中心に ^{*1}

Scientific evaluation and the ethical issue of regenerative medicine :
Clinical trials of fetal brain tissue transplantation

福島 雅典
Masanori Fukushima

京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部
Department of Clinical Trial Design & Management,
Translational Research Center, Kyoto University Hospital

Abstract

This article is a record of the lecture by Masanori Fukushima on scientific evaluation and the ethical issue of fetal brain tissue transplantation clinical trials, delivered at the symposium on “ Evaluation of regenerative medicine : Focus on bone marrow and fetal stem cell research ”, April 2004, in Tokyo.

Fukushima explained that clinical science was the world of probability and decision-making, not of determinism, and that translational research, which meant phase 1 - 2 study, should be interpreted as a process to prove a hypothesis. In such trials, most of the indicators were surrogate endpoints, so it was meaningless to discuss effectiveness, or usefulness based on the results of such trials.

The credibility of clinical trials was assured by means of a quality control system, so he evaluated the qualities of the two randomized controlled trials (RCTs) of fetal tissue transplantations by Freed et al., and Olanow et al., using TAPS (Trial Assessment Procedure Scale). Both trials could not prove efficacy, and moreover, the start and the finish of the trials lacked credibility.

Fukushima maintained that the most important point was not scientific issue, but ethical issue. Fetal transplantation needed to obtain fresh tissue from aborted fetus. He concluded that utilization of fetus as material for regenerative medicine must be prohibited, and suggested that people rethink the fundamental value of the human being and the limits of science.

Key words

Fetal tissue transplantation, clinical trial, translational research

*1 本稿は、研究対象者保護法制を考える会、科学技術文明研究所、くすりネット・くすり勉強会の共催によるシンポジウム「再生医療の医学的評価：骨髄と胎児由来の幹細胞臨床研究を例に」(2004年4月3日(土))における福島雅典氏講演「再生医療の医学的評価と倫理的論点 胎児脳組織移植臨床試験を中心に」の採録である。これと関連して、同年6月15日に厚生労働大臣および厚生科学審議会に提出された福島氏意見書(49～51頁)、朝日新聞への投稿(52頁)、および追加コメント(53～54頁)を掲載した。

はじめに

記憶のななたに忘れかけていた話を光石先生から紹介してもらって、恥ずかしい限りです*2。今はインフォームド・コンセントは当たり前前の時代になりましたが、私どもがキャンペーンを始めたのが20年前で、そのときは四面楚歌、あちらの思想を持ち込むのはアメリカかぶれで、がんの患者さんにはインフォームド・コンセントはケース・バイ・ケースと言われました。だけど、今や光石先生がおっしゃったような苦闘の歴史があったことは世の中の人には誰もご存じありません。

そして当時は患者さんにがんの告知なんかとんでもないと言っていた先生が、今はインフォームド・コンセントの旗頭のような格好をして言っているのを見ると、本当に笑ってしまいますが、今とんでもないことが世の中でいっぱい起こっているということも、きょうのスライドのなかでお話します。

私は京大で臨床試験の仕組みをつくるというミッションを帯びて仕事をしているわけですが、今まさにトランスレーショナルリサーチの拠点をつくり、さらに神戸に全国的な仕組みとして、その大規模なものをつくって、多くの臨床試験を管理しています。先ほど岡野先生がきれいにまとめられて、いろいろなレギュレーションをしていかないといけないとおっしゃいましたけれども、まさに的を射た議論だと思います。とても重要な点として、倫理審査レベルが低いことがあります。日本の大学ではほとんど実質的な議論なしに倫理委員会で「研究」としてこれらの実施が認められている実態があります。

具体的な例は、科研費の申請書類みたいなものを倫理委員会に出して、それでオーケーと言って、場合によっては研究者が倫理委員長の自宅まで直談判に行ったりするという話も聞いたりします。そういうかたちで、「患者さんのために」という錦の御旗で、1%でも可能性があったらヒトに対して実験治療を行うということも聞きます。まさに栗原さんがレビューした250例中3例、1%です*3。こういうのが抗がん薬だったら、そんなのはカスだからすぐ捨てて、棄却するという話になります。だから、わらにもすがるともりと言って、わらにすがったら、患者さんはひどい目に遭うわけです。ほとんどの人、99%は確率的にわらで沈む、副作用に苦しむことになるわけですから、確率の議論をよく理解しておかないと、臨床論文をなまはんに読んだりして効いているのだと思い込んでしまったりします。

それから、もう一つ、こういう新しい医療というのはそう簡単ではありません。遺伝子治療を見るとわかりますが、まだ何も物になっていません。いまや、分子標的薬、あるいは特に抗体医薬なんて花盛りで、猫も杓子もそんなことを言って、脚光を浴びる新しい医療の開発に取り組んでいます。

かつてTNFがそうでした。今から20年前に、TNFは週刊誌や新聞紙上を毎週のようににぎわしました。もうお忘れの方も多いと思います。今や抗TNF薬は自己免疫疾患の標準治療の一つになりつつあるけれども、日本はそのときフィーバーだったのに、何も物にできませんでした。また、抗体医薬、当時夢のミサイル療法と言いましたが、これも日本は何も物にできませんでした。

つまり、新しい治療を実用化するには20年かかります。はじめて人類が遺伝子治療なるものに取り組ん

*2 平成12年3月24日名古屋地方裁判所において、臨床試験におけるインフォームド・コンセントが日本で最初に裁判所で議論されたケースである卵巣がんについての未承認薬「254S」治療に関する裁判の判決があった。福島氏が証人として出廷したが、詳細かつ具体的な証言と並び極めて哲学的な内容の証言であった、と原告患者側弁護士であった光石忠敬氏が紹介したことによる。

*3 栗原のレビューについては本誌85頁の栗原らの論文を参照。



福島雅典氏(京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部教授)

1973年名古屋大学医学部卒業、1976年京都大学大学院医学研究科生理系専攻博士課程終了、同年浜松医科大学文部教官助手、1978年愛知県がんセンター病院内科診療科医長。

2000年京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野教授、2001年医学部附属病院探索医療センター探索医療検証部教授(薬剤疫学兼任)。専門は腫瘍内科学、臨床試験デザイン・管理・評価、薬剤疫学。2003年4月より(助)先端医療振興財団臨床研究情報センターの臨床試験運営部長併任。メルクマニュアル日本語版、米国国立がん研究所NCI最新がん情報データベースPDQ[®]日本語版、カレント・メディカル診断と治療日本語版監訳・監修。

で、もう15年を経過しつつありますが、まだ物になっていないのが現実です。再生医療もそういう状況と考えていいでしょう。だけど、我々はこういう新しいものにチャレンジするということで、いま拠点をくって、着実にいろいろな仕組みをつくりつつあります。

倫理審査がまだきちんとできていないのは、倫理委員の先生方が倫理審査とは何かというのがわかっていないからです。どういう手順で何を議論すればいいか、わかっていないからで場当りのになります。そういうことではいけないので、東大医科研、京大、阪大、名大、九大、それから神戸の先端医療センター、5大学1施設が合意して共通の倫理審査ガイドライン、何をどう審査するかの基準をつくりました。

これは「臨床評価」誌のほうで取り計らってくれて、もう近々出版されますので、ホームページ等でご覧いただけと思いますが、今後は医師、研究者による自主的な臨床研究にはこれが適用されることになります。非常に厳しいものですが、基本的には厚労省の臨床研究の指針を補い、より具体化したものと理解していただければと思います。来週か再来週ぐらいに出ますので、ぜひご覧ください。

1. 胎児脳組織移植臨床試験

きょうはこの再生医療、いわゆる細胞療法というか、胎児の脳組織移植の臨床試験、先ほどのFreedとOlanow、二つのNIHのスポンサーによる正規の臨床試験を比較して、何が問題でどういうことを議論しなければいけないのか。こういうことを議論するには、どういうことを考えなければいけないのかということをお話しします。

お手元にお配りした資料はきょうのパワーポイントと、それからその二つの論文を読むのに手助けになるよう、両論文のサマリーの翻訳と、それからTAPS、臨床試験の評価のスケールです。論文を恣意的に読んでも何もわかりません。厳密に読むには一定の基準をもとにして読んでいく必要があるので、その手ほどきに最もいいTAPSのスケールを紹介します。

きょうお手元に配りましたのは、神戸の臨床研究情報センターと京都大学で今年2月と3月に行ったトランスレーショナルリサーチおよび臨床試験の研修会でもこれを演習として用いました。きょうは、その回答ということになるかと思います。

このような機会を与えてくださりまして、本当に感謝しています。今日、『読売新聞』の行成さんから大

变的を得たコメントをいただいていますのでそれも参考に話したいと思います。先に触れた共通倫理審査指針，もうじきネットで見られますが，これこそ彼の質問に答えるかたちのものです。

ここでまさしく先ほど岡野先生も触れられていた血管再生療法について指摘しなければならない点は，一部の大学病院で「高度先進医療」としてあたかも確立した医療のごとくやっているということです。高度先進医療というカテゴリー自体に私は非常に疑問を持っています。まだこれは実験治療なのにもかかわらず，いかにも確立した医療のように行われるのは大問題です。

先に，2月に神戸で行ったトランスレーショナルリサーチ研修会と，3月に京大で行った臨床試験研修会で関西医大，京都府立医大の血管再生療法を行っている先生方に発表してもらいましたが，そういう点に触れて，私は厳しく批判しました。きちっとしたプロトコルが提示されないのです。しかも，倫理委員会もほぼ素通りしているようです。そういうのは年内に改善したいと思います。

2. 臨床医学における論理 (Fig. 1)

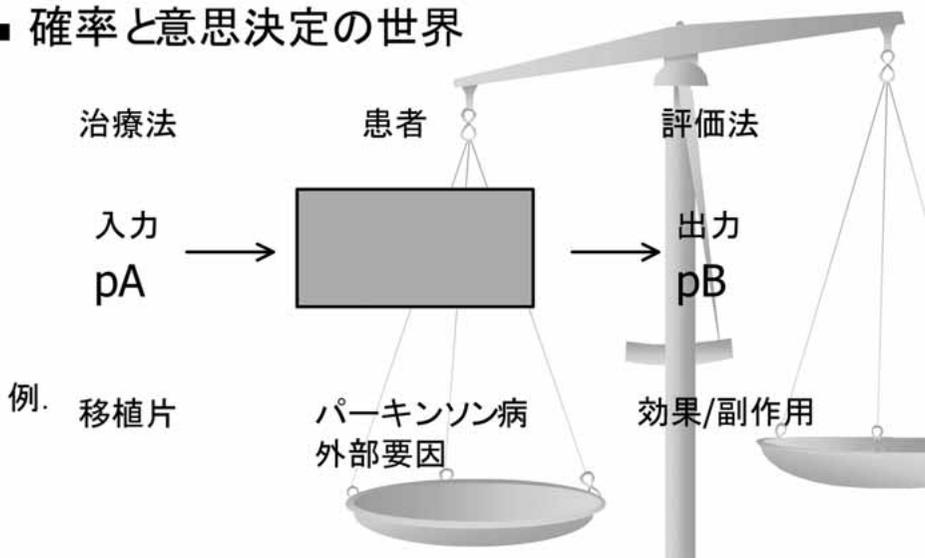
まず，こういう臨床研究について議論するのは，それほど簡単ではありません。先ほど来，皆さんはすぐに本当に効くのか効かないのかという議論をしたがりますが，はっきり言いまして，効くか効かないかというのは，こういう症例を重ねたようなものではほとんど議論の対象外と考えなければならないということです。意味がありません。

クリニカルサイエンス(臨床科学)の世界は確率と意思決定の世界でありまして，そう単純ではありません。効くか効かないかという議論は決定論的になされていますが，クロード・ベルナルの言う決定論

Fig. 1 The logic of clinical science

臨床医学における論理

■ 確率と意思決定の世界



的なロジック（論理）は臨床では通用しません。そもそも入力、これはプロバビリティ A で表していますが、施設で入力自体が違うのです。

例えば、外科の手術でいうと、あまり公にはなっていませんが、実は外科医にも差があります。つまり、入力（医学的介入）には差があるのです。そして患者さん、ここはまさにブラックボックスです。試験管内の実験やマウスやモルモットの実験とは違います。十人十色で条件をそろえられないのです。そして出てくる結果はプロバビリティ B でしか表わすことができず、実験系はコントロールできません。まず、それを理解しないとイケません。

パーキンソン病というのも、単一の病気ではなく、多因子疾患です。しかも、外部要因があります。そして、薬物療法への反応の問題、併存疾患の問題がありますが、これだけ考えるだけでも非常に複雑な事であることが分かります。で、そこにインプットして出てくるアウトプットを評価するわけです。いくつかの症例報告でしかない論文で効くのか効かないのか、効果だけを議論してもしょうがないのです。

しかも、入力が移植片となった場合には、この品質管理なんてまさにアウト・オブ・コントロールです。そして、一人ひとりの患者さんで意思決定しないとイケないのだから、実際はもっとややこしくなります。医療として新しい方法を確立していく過程、すなわち、すべての技術の評価は確率論の世界であって、ここをまず踏まえないとイケません。このロジックがわからないと議論できなくなりますし、科学的見地から見ると、およそ外れな「効くか」「効かないか」というほとんどナンセンスな議論になってしまいます。

3. 医療技術の評価

医療技術を評価するには原則があります（Table 1）。今日は与えられたテーマが胎児脳組織移植について論文の評価から倫理的な議論ということですので、医療技術の評価について、本当は臨床試験の話をしてからでないと理解できませんけれども、骨子だけ言います。

1例ずつ症例を積み重ねる、またはパイロット試験というアプローチはありえません。しかも、プロトコルのないままやるというのはうまくいくことのない無謀な冒険的な実験であって、やってはなりません。プロトコルのない臨床試験、臨床研究というのは100%ありえません。それはナンセンス以外の何物でもありません。

Table 1 The principle of evaluation of investigational new drugs or health technology

新規医薬品、医療技術の評価の原則
<ul style="list-style-type: none"> • 1例ずつ症例を積み重ねる、またはパイロット試験というアプローチはありえない。 • 周到・綿密にデザイン・計画されたプロトコル（臨床試験計画書）が不可欠 • 第 I - II、II 相試験では有効性については言及できない • ランダム化比較対照臨床試験ではじめて有効性が実証される。

通常は難治性の疾患については患者さんに提供される治療は何らかの効果があることが前提ですから、デザインとしてはⅠ - Ⅱ相ということになります。そしてⅡ相試験というのは、はっきりした効力試験ができるものに限ってやることができます。ですから、トランスレーショナルリサーチというのは基本的にはⅠ - Ⅱ相、そういうデザインでないといけません。

患者さんに全然ベネフィットがないような試験を、たとえば従来のタイプの第Ⅰ相試験を、患者さんにいいですかとたずねてやるなんていうのは、それはヘルシンキ宣言違反になりますし、それは患者さんにとって意味のないことだから、やってはいけません。だから、何らかの一定の確率でベネフィットが得られるという保証がないと、実際にはやれません。

最終的にランダム化比較対照試験でのみ、有効性について議論できますが、第Ⅱ相までの段階で有効性について議論してはなりません。これが新規医療技術の評価についての教科書的な原則です。

4. TR 臨床試験の原則 (Table 2, 3)

以上のような原則を理解せずに、有効性という言葉を使っているものから、おかしくなります。果ては有用であるなんて書いている論文もあったので、笑ってしまうというか、馬鹿馬鹿しい限りです。言

Table 2 The principle of translational research-1

<p style="text-align: center;">TR臨床試験の原則-1</p> <ul style="list-style-type: none">• 医療の一形態 難治性疾患に対する最終的選択肢として妥当でなければならない ⇒その時点の State of the Art が前提 ⇒単に研究として行うのではない• 確実に試験物の安全性と臨床効果について一定のデータを得なければならない ⇒精度の高い統計的デザインが不可欠
--

Table 3 The principle of translational research-2

<p style="text-align: center;">TR臨床試験の原則-2</p> <ul style="list-style-type: none">• 再現性・客観性・普遍性が保証される方法で行われなければならない ⇒科学の基盤が不可欠• 社会的に公式に認められていなければならない ⇒高い水準の倫理審査が不可欠• 被験者の同意があり安全性が確保されなければならない ⇒万全の医療体制が不可欠
--

薬の用法は厳密にしなければいけません。Efficacy (効力, 臨床効果) と effectiveness (有効性) は違うのです。そして usefulness (有用性) はもっと広く, 経済的, 社会的意味も含めた評価になります。これらは教科書的にきちんと定義されている用語ですから, 間違えないようにして下さい。

だから, 日本では単純に抗がん剤が効いた効かないというけれども, あれは response, response rate といいます。response は反応です。ですから, 有効率では間違っているし, 奏効率というのもインチキで, 反応割合と言うべきものなのです。本当の意味での有効性というのは, やはり survival, 生存がどれだけ改善したかで議論しないと行けません。サロゲート・エンドポイント, 代理エンドポイントといいますが, がんが小さくなった, よって効いたという論はだめなのです。本当に長く生きたかどうか, そういう最終的なエンドポイントで評価しないと有効性についての議論はできません。これが原則です。あとでひどい目に遭います。研究者の側からいくと, 延々と人生をかけてやってきた研究がパーということになります。

臨床試験, 新しい治療の開発のトランスレーショナルリサーチというものは, 医療の一形態として社会的に認められる形でなければなりません。難治性疾患に対する最終的な選択肢として妥当でなければなりません。ですから, その時点でやる施設, 医師はまずその疾患の治療について State-of-the-Art に達していないとだめです。つまり, 日常診療レベルが最高水準にあること。そして, その証拠のデータ (臨床成績データ) が公開されていることが前提となります。

近々かなりの施設の肺がんの治療の手術成績が公開されます*4。これは世界的に見ても初めてです。肺がんの手術の成績は, 日本は平均的には世界のトップです。ただし, それぞれの各病期別, つまり進行度合い別に見て, 治療成績に差があります。例えばⅠ期の肺がんである施設では90%が5年生存しているのに, ある施設では70%に満たないということがあります。それらが施設名入りで公開されますから, かなりのインパクトがあると思います。

そういう State-of-the-Art に達していない施設で, 肺がんの新しい遺伝子治療なんてやったら, とんでもないということは子供にも分かる話で, 血管再生医療についていうならば, CABG, PTCA の治療成績が State of the Art にも達していないような施設で, もし心筋や心臓の血管再生なんていったらとんでもないことです。

それからもう一つ, これは研究ではない, 事業です。だから, 従来 of 科研費ベースで, 研究費をそこに充てて研究としてやるというのはだめです。ちゃんと事業として位置づけて, 国のなかで方針をもった上でやらなければいけません。今はそういう方向に文科省は方針転換しています。

そして試験物の安全性と臨床効果について確実に一定のデータが得られるようなデザインで実施しないとだめです。これは岡野先生も強調された点で, 当然のことです。ですから精度の高い研究のデザイン, 統計学的なデザインがなかったらだめです。先ほど言ったように1例1例積み重ねていくというやり方は通用しないので, やってはだめです。したがって, 統計家が最初から関与しないTR 臨床試験というのはいりません。客観性, 普遍性, 再現性が保証されていないようなやり方は駄目です。これは科学の科学たるゆえんで, 科学的な基盤が不可欠。これをどうするかが課題でした。日本にはまだ科学的基盤がないということで, 私どものミッションはこれをつくることでしたが, ほぼつくり上げました。

それから社会的に公式に認められていなければいけない。したがって水準の高い倫理審査が不可欠です。先ほど共通倫理審査指針について触れましたが, ようやくわれわれはこれに対して一歩を踏み出しました。

*4 2004年4月4日(日)毎日新聞トップ記事にて報道。

た。将来的にはFDAの査察に耐えられるところまで持っていくという方向で整備を進めます。

それから当然、被験者の同意が得られ、安全性が確保されなければなりません。加えて、万全の医療体制がないとだめです。リスクマネジメントの体制が整っていないようなところでやってはいけませんし、有害事象が起きたときの対応マニュアルがないとだめです。こういうことは、今回の共通倫理審査指針で記しました。

以上のことから、まず論文を読む場合は、少なくとも以上のような基本的知識をもった上で、評価しなければいけません。そして、論文を読むには手順があるのだということです。その手順をお手元に配っていますが、日本語に訳してありますので、論文を見るときは、それを使って評価してください。

5. 臨床評価手順スケール (TAPS)

すなわち、TAPS、臨床試験評価手順スケール、Trial Assessment Procedure Scale です (Table 4)。これは臨床試験の品質評価を目的とした系統的技法です。品質評価というと違和感があるかもしれないけれども、臨床試験の質、クオリティを評価するということです。つまり、ここでいう品質とはその臨床試験は科学的な論文としてまともに議論するに足る意味のあるものかどうかということです。品質の低い論文なら、まゆにつばをつけて読むか、あるいはごみ箱に捨てます。

TAPS はプロトコル・試験報告書、専門誌論文の分析に使います。でも、これは例えば試験物の品質とか何かについての評価項目はないので、臨床試験に入ってしまった後の話になりますから、このTAPSだけで研究全体を評価することには限界があります。試験のトータルの品質については別に評価が必要です。

TAPSでは臨床試験を8つの要素に分けて、それぞれの要素について質を独立して評価します (Table 5)。ですから、これは治療の効果とか安全性に関する知見に関係なく、試験の品質を格付けすることができます。

TAPSの8項目の第1は研究課題です。背景と根拠、ラショナルレ、バックグラウンドそれから目的または仮説。これらはそのままプロトコルの項目に相当します。そして、外部レビュー、モニタリング、研究の管理、これがあるかどうか。すなわち倫理審査とかクオリティアシュアランスつまり、品質の保証の仕

Table 4 TAPS (Trial Assessment Procedure Scale) for evaluating clinical trials

<p style="text-align: center;">試験評価手順スケール TAPSとは</p> <ul style="list-style-type: none">● 臨床試験の品質評価を目的とした系統的技法● プロトコル、試験報告書、専門誌論文の分析● 試験の要素(8カテゴリー)の質を独立して評価● 治療効果、安全性に関する知見に関係なく 試験の品質を格付けする
--

by J. Levine (1980). A systematic technique for evaluating the quality of a clinical trial.

Table 5 The contents of the TAPS

臨床試験評価スケール	
TAPS	プロトコル項目
I. 研究課題	
A) 背景と根拠	背景と根拠
B) 目的および/または仮説	目的
II. 研究の管理	
A) 外部レビュー/モニタリング	倫理審査/QA
B) 施設選択	組織
C) 要員	研究期間
D) 研究期間	
III. デザインの特徴	
A) 独立変数	エンドポイント
B) デザイン構成	観察・検査・評価項目
C) 被験者数/ 割付	登録・割付
D) 治療関連バイアスの管理	統計学的考察
E) 外来変数の管理	
IV. 治療の特徴	
A) 記述	治療計画 治療変更規準
B) 用量	薬剤情報
C) 期間	有害事象
V. 被験者の特徴	
A) 選択規準	適格規準
B) サンプルの代表性	規準・定義
C) 被験者の組み入れ	
D) 被験者のコンプライアンス	
VI. データ収集	
A) 評価の範囲	有害事象 スケジュール
B) 評価の方法	評価規準
C) 評価スケジュール	観察・検査・評価項目
D) 評価の実施	統計学的考察
VII. データ分析	
A) データ準備	症例報告書の記入と提出
B) データ表示	統計学的考察
C) 統計解析	
D) データの統合	
VIII. 結論と解釈	
A) 焦点	
B) 論理	
C) 適用	

組みをちゃんと臨床試験の実施に際して持っているか。施設選択, 組織。研究組織はどういうものか。研究要員のレベルはどうか。研究期間, これらもすべてプロトコルの項目そのものです。

そしてデザインの特徴として, 独立変数, エンドポイントを何にとっているか。デザインの構成, どのように検査とかの項目を評価しているか。そのスケジュール, 研究のカレンダーはどうなっているのか。被験者数, 割り付け, それから治療関連のバイアスをどう管理しているか, 統計的にどのようなデザインか, これらすべてが重要な項目です。

統計的な要点としては, 解析手法を最初にデザインして, 最初に決めておかないといけません。あとか

ら結果を統計的に検討したらどうだったという議論はナンセンスです。検定方法を変えれば、有意に出ることも多いのです。それから外来変数、外部要因の変数をどうやって管理するか、これはものすごく難しい問題です。

そして治療の特徴について、どのように記述されているか。治療計画はどうか、薬剤情報、治療変更基準、有害事象、これらについてきちんと記述があるかどうかを見ていくわけです。ですから、こういう項目について具体的に追試できる形で記述がなければ、プロトコルに記述がなかったということですから、そこに研究の欠陥があったということを指摘します。

そして被験者の特徴について、選択基準、適格規準、除外規準、そしてサンプルの代表性。ある試験で、例えばがんの臨床試験で、対象とした患者さんが非常に限られた特殊なタイプなら、サンプルの代表性はなくなるから、その研究結果をもってほかの患者さんにも適用するような議論は全然だめなのです。

こういう基本的なことについて厚労省の当局の担当者はよくわかっていません。だから、イレッサでも適応を臨床試験での適格規準から大幅に拡大して承認し、大規模な薬害を起こすのです。こういう科学のごく簡単なことをわかっていないから、薬害がしょっちゅう起こり、反省する能力も欠くため同じ過ちを繰り返しているのです。

それから被験者の組み入れの原理がどうなっているか、規準がどうなっているか。それからリクルートの手順がどうなっているか。そして、被験者のコンプライアンスがどうだったか。治療に対するコンプライアンスはどうだったか。特に内服薬みたいなものでコンプライアンスについて記述がなかったら、全然信用できないということになってしまいます。実際にふたを開けてみたら、半分の人しか薬を飲んでいませんでしたと、そのようになったりするのです。

評価の範囲、有害事象。評価の方法、評価基準。それから評価のスケジュール、評価の実施と、このようにデータの収集についての記述がどうなっているか。こういう記述があるかどうか。あったとしたら、そのレベルはどうか。

データの分析。症例報告書をどのように回収して、それをデータベース化して解析にもっていくか。研究者が自分のところでデータをとってきて、自分で統計解析したら、それは全然客観性がないから臨床試験として信用できません。そういうのはインチキだと考えます。

あとは結論と解釈。得られた結果を実際に具体的にいろいろなことに適用できるのか。追試できるようなものなのかどうかの検討ということです。

6. パーキンソン病に対しての論文の評価

このようにして、パーキンソン病についての二つの論文を評価します (Table 7)。パーキンソン病というのはどういう病気かというのを教科書から取り出しますと (Table 6)、要は体がだんだん動かなくなると、硬くなってきます。この病気は、病的には中枢神経の変性疾患です。脳の黒質線条体系の変性がある、ドパミンが枯渇しています。だから、治療はドパミン作動薬とか抗コリン薬で、このバランスを取るようになります。あと、モノアミンオキシダーゼBの阻害薬というものも使ったりします。そして予後は、日常生活の活動が徐々に困難となって、50%に痴呆が出て、うつ状態がよく見られます。だから、この病気のことをよく理解していないと、当然のことながら Freed の論文と Olanow の論文を議論することはできません。パーキンソン病という病気についてきちんと勉強した上で、議論しなければいけません。

Table 6 Characteristics of Parkinson's Disease

パーキンソン病(振せん麻痺)	
運動緩まん、寡動、筋硬直、安静時振せん、 姿勢不安定を特徴とする特発性で緩徐進行性の 中枢神経変性疾患	
•罹患率	65歳以上で1%(40歳以上で0.4%)
•病理	ドパミン作動性黒質線条体系の変性による ドパミン枯渇
•治療	ドパミン作動薬、抗コリン薬、 MAO B阻害薬
•予後	日常生活の活動が徐々に困難となる。 50%が痴呆を発症。 うつ状態がよく見られる。
(メルクマニュアル17版、カレントメディカル2003)	

Table 7 Clinical trials of fetal brain tissue transplantation for Parkinson's Disease

パーキンソン病に対する 胎児脳組織移植の臨床試験		
移植片の品質について		
	Freed(2001)	Olanow(2003)
ドナー	選択的中絶	選択的中絶
移植片	胎児脳組織	胎児脳組織
サイズ	200 μ m	—(固形)
採取部位	中脳	中脳
性質	含 ドパミンニューロン	—
胎児週齢	受精後7~8週	受精後6~9週
培養ないし保存	~6週	~2日
移植ドナー数	2 / 片側	1または4 / 片側
移植部位	両側被殻	両側被殻
移植量	20 μ L	—
エンドポイントについて		
	Freed(2001)	Olanow(2003)
主要エンドポイント	GRS*	UPDRS**
時期	手術後12ヶ月後	術後1,3,6,9,12, 15,18,21,24ヶ月
記録者	患者本人	第三者
結果	無効	無効
副次エンドポイント	UPDRS Schwab&England Score	フルオロドパPET
結果	SESについては <60 で有意差	取り込みが有意に上昇
* Global Rating Scale		
** Unified Parkinson's Disease Rating Scale		

まず、いずれの研究についても、移植片の品質について大問題があります。ドナーは選択的中絶と書いてあるだけで、選択的中絶の内容については一切書いてありません。それから移植片は胎児の脳組織ということで、サイズについても片方は固形としか書いていないのに、片方は200 μ m と書いてあるのです。そして採取部位は中脳となっていますが、中脳をどのように同定したかも、よくわからないわけです。

それから採取した脳組織の性質としてはドパミンニューロンを含んでいると書いてあります。そして、Freed は受精後7～8週の胎児、Olanow は6～9週の胎児で、培養ないし保存については、Freed は6週までに使って、Olanow は2日までに使ったとしています。ドナーの数は、Freed は一人の胎児から採ったものを患者の大脳の片側に、もう一方には別の胎児から採ったものを入れました。だから、二つの胎児から採ったものということです。Olanow のほうは患者の片方の脳に1または4で、三群のランダムマイズトリアル。よくも思い切ったことをやります。ふつうの非常に簡単なものでも、三群にすると臨床試験というのは失敗する確率が高くなるのです。このようにして、両側の被殻に胎児由来の脳組織を入れるということです。

そして、移植量はFreed論文には書いてあるけれども、Olanow のには書いてないということで、ここらへんの品質管理についても、もしもこの試験を追試しようとしたときに、どうやっていいかわからなくなってしまいます。つまり、追試しようにも、どこをどのようにしたかわからないような論文というのは、あまり信用しないほうがいいということです。

それからエンドポイントについて。エンドポイントとは、最終的に何で評価するか、その指標のことで、Freed のほうはGRS, Global Rating Scale で、総合的な全般的な改善度を指標として評価しています。これが彼らの研究での主要エンドポイントで、12カ月後にこれを評価します。そして、Olanow のほうはUPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale で評価しています。術後に患者さんの経過を追ってデータをとり、統計的に検討して優劣を見ます。

そして記録者は、Freed は患者本人、Olanow では第三者。結果は、主要エンドポイントについてみるとFreedは無効、Olanow も無効。両研究とも、目標としたエンドポイントに関しては無効でした。また、副次エンドポイントとして、Freed の方はUPDRSをもって、Olanow はFluoro-dopaのPETの所見をもって評価しました。そして、Freed はSchwab & England Scoreをもう一つ副次エンドポイントとしています。

Freed は、60歳以下では有意差があったと強調しています。ほかの指標はさておき、Olanow は、取り込みが有意に上昇したと主張し、生着の証拠であるということです。いずれにせよ、この「効果」の主張は科学的に意味がない。後からのサブセット分析は常に誤りと考えてよいのです。せいぜい仮説としての意味しかない。Freedの論文で60歳以下で有効というのは仮説でしかない。このように、研究の重要なスタートとフィニッシュ、つまり、移植術の品質、脳外科手術のコントロールのとり方、そして評価方法、いいかえれば臨床試験のインプットとアウトプットについて、このように客観性と信頼性に重大な欠陥があることが明白です。

7. TAPS スコアリング

次に、TAPS: 臨床試験評価スケールで両研究の質をレーティングしてみます。これは臨床研究情報センターで主催したシンポジウムの参加者が採点したものです。まずFreedの論文(Table 8)。研究課題、研究管理、デザインの特徴。デザインはランダム化治療後にクロスオーバーする方法。コントロール群、プ

Table 8 TAPS scoring : Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease

TAPS スコアリング	
重症パーキンソン病に対する胎児ドバミンニューロンの移植 Freed et al NEJM 2001	
カテゴリー	スコア
I 研究課題	71
II 研究管理	81
III デザインの特徴	30
IV 治療の特徴	25
V 被験者の特徴	35
VI データ収集	44
VII データ解析	35
VIII 結論と解釈	25
平均	41
総合的品質	50
差	△9

ラセボというか、シヤム手術にあたったほうは、あとから希望があれば移植を実施します。こういうのは、はじめからして研究デザインとしてだめです。最終的なエンドポイントが追えなくなってしまうからです。もっと低い点を付けてもいいです。

そしてこの研究における治療の特徴というのは、コントロールにシヤム手術を行うことです。先ほど岡野先生も言われましたが、私も同感で、シヤム手術なんていうのは倫理的に許されませんし、本当にいいコントロールとは思えません。

被験者の特徴についても、被験者のバリエーションについての説明は何もないわけです。それが均質だという証拠はどこにもありません。

あと、データの収集、データの解析についても非常に低い点となります。データの解析については、特にサブセット分析して有効性を強調しているところは、もう開いた口がふさがりません。サブセット分析というのはレトロスペクティブな分析ですから、いかなる結果であれ、これは仮説を提供するものでしかない。通常サブセット分析というと、統計家はカスだ、全然信用できないと言います。サブセット分析の結果は、どんな結果であっても仮説でしかないのです。検証ではありません。

だから、総合的な品質は全体として見て50点ぐらいですが、具体的に一つずつ評価をしてみると、41点で不合格です。だまされてはいけません。“New England Journal of Medicine”であろうが、何であろうが、読む側は冷静に厳格な方法で研究論文を評価しないとイケません。どこそこの学術誌に出たから、インパクトファクターいくつだから云々というのは世界の笑い物です。よく見ないとイケません。インパクトファクターで論文を評価してうのみにするというのは、極めて危険だしナンセンスです。それから、インパクトファクターをもって研究者を評価して、それでうんぬんするのもまったくナンセンスです。そういうことをやっていたら、今日のように科学がビジネス化している時代にはなおさら問題で、地道なサイエンスは滅んでしまいます。

Olanowのほうはクロスオーバーなどというばかげたことはしていないから、まだまだけれども、コントロールとしてやはりシヤム手術をやっています (Table 9)。あとのところは、もう少し具体的にモニタ

Table 9 TAPS scoring: A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease

TAPS スコアリング		
パーキンソン病における 両側胎児黒質移植ランダム化比較試験 Olanow et al. <i>Ann Neurol</i> 2003.		
	カテゴリー	スコア
I	研究課題	88
II	研究管理	100
III	デザインの特徴	40
IV	治療の特徴	33
V	被験者の特徴	62
VI	データ収集	56
VII	データ解析	62
VIII	結論と解釈	56
	平均	62
	総合的品質	75
	差	△13

リングをどうするかということも書いてありますから、こういう点数を付けました。

これは論文を緻密に読むということで、臨床試験、臨床研究の場合にはそういう評価をしないとイケないという目安ですから、研究者も、メディアも、市民もこういうことに慣れるのが、まずこういう議論をする第一歩だろうと思います。

8. 本質的な問題点 (Table 10)

問題点を整理します。まず、疾患自体の問題。パーキンソン病は多因子疾患で、患者は不均一です。どんな病気でも基本的には不均一です。だから、数を上げれば良いというのは統計的にはそうだけれども、そう単純なものではありません。

また、パーキンソン病に関しては、病期、病態分類がまだ不完全です。ここに非常に大きな問題があります。それから予後因子も不明です。何が疾患を増悪させるかについてもまだ不明な点が多すぎます。

臨床経過に変動があります。具体的な例をいうと、私の知り合いのパーキンソン病の患者さんが体操と整体を合わせてするスクールに通い始めたら非常に調子がよくなったのです。そのようなことさえあるのです。薬物療法が行われますし、その効果も決して安定しているとはいえません。当然のことながら反応は患者さんによってまちまちです。

そして移植片の問題は極め付きです。まず第一に臨床試験で最も重要な点ですが、そもそも試験物(医薬品)を規格化できない、標準化できない、定量化が困難。例えば、この典型的なたぐいが漢方薬で、日本の論文で漢方薬についてランダムイズトライアルはいくつかあるけれども、それで本当に評価できるものは何もありません。科学になっていない。一言でいえばクズです。英文誌にパブリッシュされているものをもってしてもです。

米国の標準テキスト、『カレント・メディカル 診断と治療』に代替医療、補完医療についてのチャプ

Table 10 Fundamental issues of fetal brain tissue transplantation clinical trial for Parkinson's disease

<p>パーキンソン病に対する胎児脳組織移植 臨床試験における本質的問題点</p> <p>I. 対象とする疾患自体の問題</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. パーキンソン病は多因子疾患であり、患者は不均一 2. 病期、病態分類が不完全 3. 予後因子も不明 4. 臨床経過に変動がある <p>II. 移植片の問題</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 移植片の規格化、標準化、定量化が困難 2. ドパミンニューロン数、活性の定量化が困難 3. 用量-反応が不明 <p>⇒ 品質の保証がない ・効果・安全性の根拠が不十分</p> <p>III. エンドポイントの問題</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 真のエンドポイントは痴呆、不能または死亡 2. 代理エンドポイントは常に誤りと考えてよい 3. 主観的指標の改善度での評価は危険 <p>例. 一旦よくなったかに見えたが早くに不能となってしまった。</p> <p>⇒ 妥当性、信頼性、客観性に保証がない</p> <p>IV. 治療法、経過観察の問題</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. シヤム手術はコントロールとして不適切 標準手術は淡蒼球切除・電気刺激 2. 薬物療法を併用しなければならない 抗パーキンソン病薬、免疫抑制薬(?) 3. 外部要因のコントロール不能 例. 睡眠、ストレス、支援の質 <p>⇒ State of the Art が不明</p>

ターがあって、ハーブについての評価の記述があるけれども、アメリカで大規模にこういうものを検討し始めると、規格化、標準化していくたびに有意差がなくなって、結局は効かないということになってしまふことが指摘されています。

だけど、例外もあります。例えば鍼治療について言うと、日本ではふつうの医学部の先生方とか学生はばかりにしているけれども、アメリカのその最新テキストには、例えば歯の痛みについては鍼治療がファーストチョイスの一つであって、ランダム化比較試験で実証されていることも記述されています。

話がそれましたが、もう一つ薬効原理の実証 (proof of principle : POP) にかかわる重要なポイントである。ドパミンニューロン数、活性の定量化が困難です。Freed の論文ではこの点について触れてはいる

けれども、具体的にはまったくあいまいで、どの程度の活性があるか、どういう刺激に対してどのように反応しているか、訳がわかりません。

用量 - 反応が不明であるということは非常にやっかいで、データ解釈を正確にできなくしている。以上のように、試験物そのものの品質の保証がない、効果・安全性の根拠付けとなるもと自体の情報が不十分ということです。

次にエンドポイントの問題があります。真のエンドポイントは、パーキンソン病に関しては50%にでる痴呆または最終的な結果である不能または死亡ということになります。ですから、これを見ない限りは、単純に症状がちょっとよくなっているから、これは効いているんだという判断は下せません。

症状の一時的な改善や、何らかのマーカー値の改善などの代理エンドポイントは常に誤りと考えてよい。これは今までの50年間の抗がん剤の開発でもはっきりしています。がんが一時的に小さくなくても生存期間が必ずしも延びるとは限らない。過去にさんざんこの誤ちを繰り返してきましたので、まして、主観的な指標の改善度とか、症状がどうなったという評価は全く信頼できない。いったんよくなったかに見えたけれども、早くに不能になってしまったことということでは、目も当てられません。

抗エイズ薬でもそうです。典型的な例がAZTで、これが出たときに早期に投与すればエイズの発症を遅らせるのではないかとみんなが思いました。私も思いました。ですけど、アメリカとヨーロッパで1,000名を超す大規模臨床試験をやったらまったく逆で、ぴったり両方のデータが一致して、AZTを早期に飲んだらより多くの人々が早く死んでしまうことが判明したのです。そしてより多くのHIVキャリアで、早くエイズを発症してしまいました。ですから、代理エンドポイントは常に誤りと考えてよい。真のエンドポイントについて周到にデザインされた臨床試験で評価しない限り、結論はでないのです。

ソフトなエンドポイントはどうしても妥当性、信頼性、客観性に保証がないということですが。

それから治療方法。シヤム手術というのはコントロールとして明らかに不適切です。脳外科的治療として、もうすでに標準的な手術として淡蒼球の切除とか、あるいは深部の脳の刺激とかがあります。かなり難しいとは思いますが、基本的にはこういう脳内に介入する手技があることはよく考えておかないといけません。ですから、試験群で移植をやってその効果を見ながら、コントロール群でこの確立した手術をやるというようなデザインなら評価に耐えられたかもしれません。

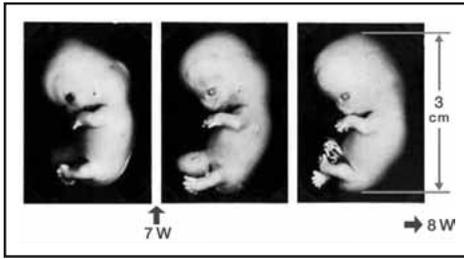
それから薬物療法を併用しなければならないというのは、決定的な難点です。抗パーキンソン病薬を飲ませておいて、オフのときにどうのこうのというのは、我々評価する側から見て、とてもそれはやっつけられないという感じがします。それから、あと免疫抑制薬の意味がまだわかっていません。Freedのほうはそれらを使っていないし、Olanowは使っています。ですから、生着について比較できません。

それから外部要因のコントロールが全く不能です。先ほど少し触れましたが、睡眠、ストレス、支援の質で、パーキンソン病というのは変動があります。しかも、もっとやっかいなことにState-of-the-Art（治療成績）が不明であります。ですから、この治療のレベルがどうか、もともとから基準がありません。

9. 胎児脳組織移植臨床試験とは

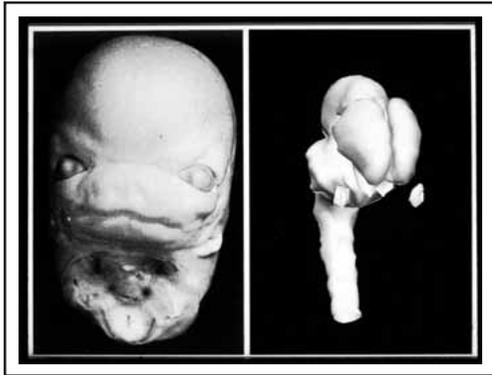
これまでのことはある意味で机上の話です。ここで具体的にこの試験を眼に浮かべてみるとよいと思います。いったい何をしたのか。いったい何をしようとしているのかというのを、自分の眼でもっと生き生きと見てみないといけません。それが倫理的なポイントになります。

Fig. 2 What is fetal tissue transplantation?



胎児脳組織移植臨床試験

- いったい何をしたのか？
- いったい何をしようとしているのか？



フレッシュな脳がほしい

胎児の写真は、京都大学解剖発生学 塩田浩平教授提供。

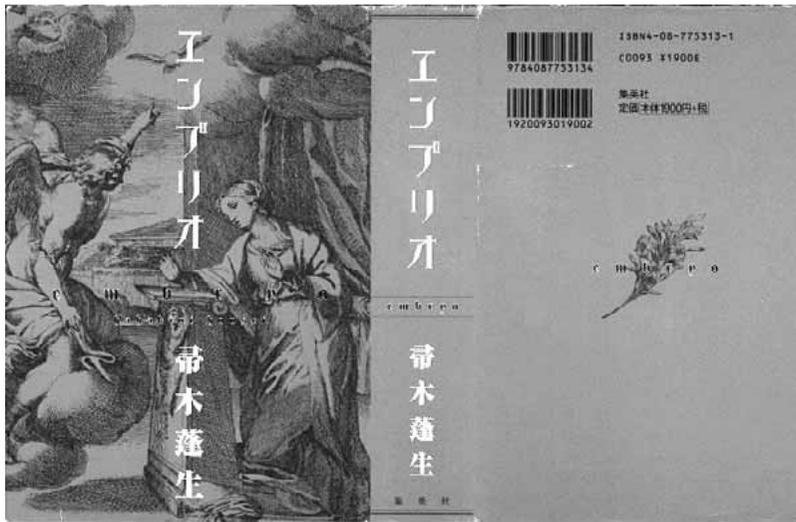
これは京都大学の解剖発生学の専門の塩田浩平教授からお借りしたスライドですが、7週の胎児はここまで形になっています。もうちょっといくと8週で、もうちゃんと姿形がわかります。選択的中絶というけれども、死亡胎児ではないのです。それは、生きている胎児です。婦人科の医者に聞くと手足が動いているといいます (Fig. 2)。

どのように脳組織を採ったか、手技がよくわかりません。中脳というのはこのへんですけれども、脳の領域をこのような胎児から、太い注射針のようなもので吸い出すということです。そして、一つの胎児から1ほじりを入れて、もう1ほじりを別の胎児から採ってきて入れます。Olanowの論文では一人の患者さんに対して2または8胎児から、こういうことをやったのです。

だから、結局、フレッシュな脳がほしいということになります。この領域の研究者、誰もが言います。先日、ある会合では、産総研の金村米博先生がフレッシュな脳がよいだろうと言いました。そして、もうはっきり言ったほうがいい。彼は、国立大阪病院では中絶胎児の研究について、インフォームド・コンセントをマザーからとっている、そして主治医ではなくコーディネーターからインフォームド・コンセントをもらえばよい、そのためにコーディネーターの養成をする、などと狂気じみたことを言っていました。

そういうことをいみじくも非常にリアルな小説として描いたのが、梶木蓬生先生です。彼はまぎれもなく、日本の医療倫理、生命倫理の第一人者と言っていると思いますが、彼の作品、『エンブリオ』をぜひ読んでいただきたい (Fig. 3)。胎児利用はビジネスと結びつくということです。今はサイエンスはサイエンスとして独立していない。もうれっきとしたビジネスです。ナイーブな考えは捨ててください。

Fig. 3 “Embryo” by Hosei Hahakigi



10. 今後の展望 (Table 11)

ですから、結論と今後の方向性は明白です。これは禁止するべきだと私は思います。NIH が助成した2つの正規のランダム化臨床試験の結果が出て、いろいろな問題点が浮び上がりました。胎児利用は直ちに法律で禁止すべきです。

ES細胞はもうつくってしまって、京都大学の中辻憲夫先生も供給を始めていますが、厳格な管理の下に推進します。そして、それで一定の経過を見ていきます。

それから自家幹細胞の移植研究は当然、推進します。そのうち、クローン胚を利用したくなるに決まっています。ですけど、きょうの新聞に出たように、アメリカ大統領の評議会ですか、クローンからの人間の製造は禁止しました。それからもう一つ、胎児の人格を受精直後から認めるという法律が制定される方向になってきております。ここらへんが行き着くところではないかと思えます。

Table 11 Future perspectives for stem cell research

今後の展望	
↓ promising	1. 胎児由来一細胞、組織、器官の移植利用は禁止
	2. ES細胞の移植研究は“厳格な管理の下”に推進
	3. 自家幹細胞の移植研究は推進 →クローン胚の利用？
	4. 全く別の方法の探索
	5. 予防、早期診断、早期治療がきめ手

パーキンソン病に対しては、もっと冷静に考えて、まったく別の方法を模索するという手があります。脳の刺激をするということ、ある程度の効果があることがわかってきているのならば、いろいろな手があるはず。もっと冷静に考えたほうがいい。

医学の本筋として、疾患の征圧は予防、早期診断、早期治療が決め手なのです。がんも積極的に予防する時代です。米国では死亡率が下がって、さらに発生も減少しつつある。日本ではがんはどんどん増加すると多くの人々が思っているけれども、米国のようにそれを低下させることはさほど困難なことではありません。

例えばがんの発生率を下げようと思ったら、たばこを禁止しなければだめです。公共の場からたばこを追放することが、まず第一に行うべき治療、社会の治療です。

それから、術後にPETでフォローすることによって、早期に再発治療することができるから、治療成績はもっと上がります。いま、日本の手術、いろいろながんの治療成績というのは紛れもなく世界のトップです。ですから、これをもっと充実させることによって、治療成績は安く確実に上げることができるのです。

この表で見ると上から下にいくにしたがって、アプローチとして有望または確実です。

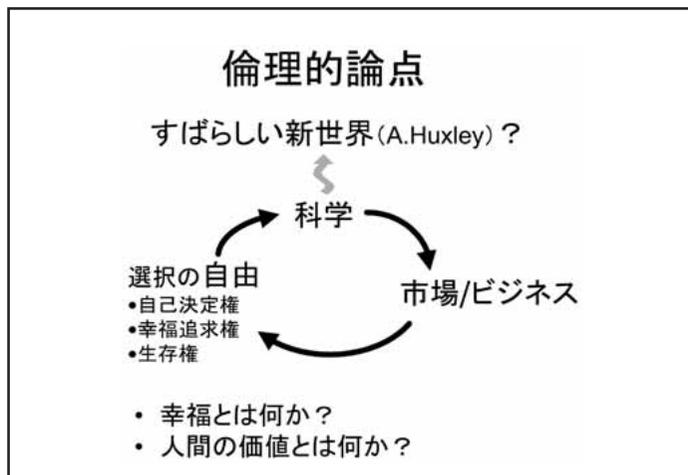
先ほど言いましたように、再生医療というものはまだ10年20年がかかると考えないといけません。

11. 倫理的論点

最後に、倫理的な論点をまとめてみます(Fig. 4)。今日誰も主張します選択の自由だと、自己決定権、幸福追求権、生存権だと、たしかにそうです。これを科学に問いかける。そして科学は市場と結びついてそれに応える。こういうサイクルの行き着くところは何が。A. ハックスリーの『すばらしい新世界』ではないかというのが、私に限らずいろいろな人が指摘しております。まず、こういうことを議論するのなら少なくとも梶木先生の『エンブリオ』は読まなければいけませんし、『すばらしい新世界』も必読書です。

幸福とは何か、人間の価値とは何かというのを足元から問い直さないと、市場で、選択の自由だ、医療

Fig. 4 Points of ethical issues



特区だなんてやっていると、最終的には必ずそれはEugenics, 優生学に結びついていきます。まさに、自由市場という名目下の選別に他ならず、ナチスのやったことを批判なんてできません。結局はそういうところに行き着いて、おかしなことになっていくのではないかと。何かそういう感じがします。

これがその『すばらしい新世界』ですが (Fig. 5), 講談社文庫から出ていますので、ぜひ読んでいただきたいと思います。倒錯した世界, クローンの世界です。1932年に初版が出ています。

まとめますと、非常に重要なポイントがあります。サイエンス, とくにクリニカルサイエンス (臨床科学) とは何か。先ほど述べたごとく確率と意思決定の世界で、その原点は、自分が病気になったときにどうかということであります。すぐにとびついてはいけません。それから、有効性とは何か。サイエンスというのはどのようにしてそれを決定するのか。そういう臨床試験の原理と原則そして実際をよく理解しないとはいけません。そういう研究を支える基盤が、倫理審査です。

最後に、まさに今、われわれがこの問題の方向について決定しないとイケない時期にあるのではないかと痛切に思うのであります (Table 12)。

Fig. 5 “ Brave New World ” by Aldous Huxley

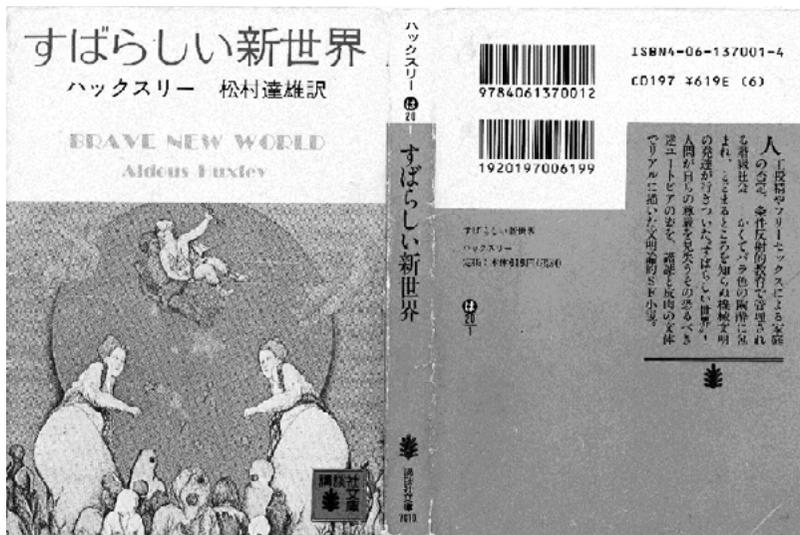


Table 12 Now is the time for decision-making !

- われわれはSFの世界にいるのではないのです。
- われわれの決定が人類の未来を
変えてしまうのです。
- われわれが今決定しなければならないのです。

12. TR 共通倫理審査指針 2004

そのような背景から、トランスレーショナルリサーチ (TR) に関する共通倫理審査指針というのをつくりました (Table 13)。昨年 8 月 1 日に TR をすすめる 5 大学と 1 研究機関が懇話会をもちまして、各先端医療に取り組む責任者が集まって非常に激しい議論をしました。

TR に関して、研究者の行動規範、倫理審査の水準の確保の努力、それから業務手順を定めました。そして、倫理審査委員会への提出書類と審査受け付け受領の条件というのを決めました。そして倫理審査の手順も決めました。それから監査を行うように規定しました。

すでに厚労省の臨床研究の倫理指針がありますが、それを補うべく、私共の指針では倫理審査委員会の提出書類を、はっきりと、概要書とプロトコルと説明同意文書と重篤な有害事象発生時の対応マニュアルと規定しました。そして、それらに含まれるべき内容も記述しました。

それから審査の手順は書類がそろっているか、必須項目についてきちっと記述があるかどうか。それから、概要書の系統的な審査、プロトコルの系統的審査、被験者への説明、同意文書の系統的審査、それから重篤な有害事象発生時の対応、マニュアルの系統的審査をどのようにするか、明確に記述しました。

審査にあたって、倫理委員が発するべき疑問、こういうことについてはどうなっているか。そういうか

Table 13 The Common Operational Guideline for Ethical Review on Translational Research

<p style="text-align: center;">トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針</p> <p>東京大学医科学研究所附属病院 先端医療研究センター 名古屋大学医学部附属病院 遺伝子・再生医療センター 京都大学医学部附属病院 探索医療センター 大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 九州大学病院 臨床研究センター (財)先端医療振興財団 先端医療センター・臨床研究情報センター</p> <p style="text-align: right;">2004年1月26日初版作成 2004年2月25日一部改訂 2004年3月8日一部改訂</p> <p>2003年8月1日第2回TR懇話会合意に基づく</p>	<p style="text-align: center;">TR共通倫理審査指針 2004</p> <p>1. トランスレーショナルリサーチの定義と位置づけの共通認識 1 2. TR研究者の行動規範 (研究倫理) 1 3. TR倫理審査の水準確保の努力 2 4. 倫理審査の標準業務手順 3 4-1 倫理審査委員会 3 4-2 倫理審査委員会への提出書類と受付受領の条件 3 4-3 倫理審査手順 7 4-4 監査 10 5. 本ガイドラインの発効 10 6. 本ガイドラインの改訂 10</p>
<p style="text-align: center;">TR共通倫理審査指針 2004</p> <p>4-2 倫理審査委員会への提出書類と受付受領の条件</p> <p>① 試験薬/試験製品概要書 ② プロトコル (臨床研究実施計画書) ③ 被験者への説明、同意文書 ④ 重篤な有害事象発生時の対応マニュアル</p>	<p style="text-align: center;">TR共通倫理審査指針 2004</p> <p>4-3 倫理審査手順</p> <p>4-3-1 書類と必要項目の確認 4-3-2 試験薬/試験製品概要書の系統的審査 4-3-3 プロトコルの系統的審査 4-3-4 被験者への説明、同意文書の系統的審査 4-3-5 重篤な有害事象発生時の対応 マニュアルの系統的審査</p>

たちでクエスチョンの形式で列記してあります。それらについてきちんと回答できるようなものであれば、まずは本当の意味での審査の対象となり得るのです。そしてそれをやってみるべきだと倫理審査の先生方が合意されれば、承認したらいいわけです。

倫理委員の方たちは、今は申請書とやらをばらばらめくったり、いろいろ頭を悩ませたりしているけれども、まずこれだけのことをしないと倫理審査のクオリティコントロールができないということで、これを決めました。これによって、少なくとも我々の施設、それから他の施設は倫理審査をして、実際に臨床試験をやっていくこととなります。すでに「臨床評価」誌のホームページで見ることができますし、各施設のホームページでも見ることができます (<http://tri-kobe.org>, <http://www.kutrc.org>)。

ですから、この点については読売新聞の行成さんのコメントに対する一つの回答になるかと思います。以上でございます。

* * *

資料 1

厚生労働大臣

2004年6月15日(火)

坂口 力 殿

厚生科学審議会科学技術部会

ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会

中畑龍俊委員長殿

厚生労働省健康局疾病対策課

藤井充課長殿，井内担当官殿

(財)先端医療振興財団 臨床研究情報センター臨床試験運営部長
京都大学医学部付属病院探索医療センター探索医療検証部教授
福島 雅典

拝 啓

厚生科学審議会科学技術部会「ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会」における審議内容についての意見，および参考資料を下記のように提出いたします。

2004年6月17日に開催される同審議会において，委員各位に配布され，検討いただけるようお願い致します。

敬 具

記

- 1) 厚生科学審議会科学技術部会「ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会」における審議内容についての意見
 - 2) 日本経済新聞(2004.4.3) 胎児にも人格，米で連邦法成立 記事コピー
 - 3) Nature 424 : 987, 2003, 28 August 掲載記事
 - 4) 2004年4月3日開催シンポジウム「再生医療の医学的評価」より福島雅典講義内容採録
 - 5) TAPS 臨床試験評価手順スケール J. Levine (NIH)
 - 6) 同シンポジウムより，質疑応答部分採録
 - 7) トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針 東大医科研，名大，京大，阪大，九大，(財)先端医療センター・臨床研究情報センターの5大学1研究機関による
- 注意：6)については，公開の場での討議であるが，採録につき他の発言者の校閲を経ていないため，厚生労働大臣殿，健康局疾病対策課長殿，および貴審議会委員・担当官においてのみの閲覧とされたい。他の資料については，報道関係者・審議会傍聴者への公開を希望する。

以 上

CC :

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

課長 戸谷 一夫 殿

室長 安藤 慶明 殿

担当 鈴木 優香 殿

厚生労働大臣
坂口 力 殿
厚生科学審議会科学技術部会
ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会
中畑龍俊委員長殿
厚生労働省健康局疾病対策課
藤井充課長殿，井内担当官殿

2004年6月15日(火)

臨床研究情報センター臨床試験運営部長
京都大学医学部付属病院
探索医療センター探索医療検証部教授
福島 雅典

中絶された胎児の細胞を用いる臨床研究について、貴委員会で容認の方向が示されたと報道されていますが、このような倫理的に許容し難い研究を、科学的側面について水準の低い議論しか行なわずに認めるということは、世界に恥ずべきことです。貴委員会に対する意見を、以下のように表明いたします。

意 見

再生医学を視野において胎児細胞・組織を新たに採取して行なう研究についての、貴委員会における判断は、「容認しない」ものとするを求め¹⁾。

このような倫理的に重大な問題をはらむ事項は、法律で禁止を検討すべき問題であると考える。

臨床研究情報センターにおいては、中絶された胎児の細胞・組織を用いる研究は一切支援しないことを、当機関における合意事項としたので、周知されたい。

理 由

1. 胎内で生きている胎児について、中絶を意図した女性が、他者の治療研究を目的とした利用を認める「インフォームド・コンセント」を与えるということ自体が、非倫理的である。明らかに意識と痛覚を持つ存在としての胎児をいかに認識すべきかという哲学的課題に、人類はまだ答えを見出すことができていない。中絶後も、再生医学研究においては、細胞・組織が新鮮な状態で採取することが求められる。「すでに死亡しており不要であるから」という詭弁による正当化は、倫理的に許されない。「厳格な管理体制のもと実施」という正当化も詭弁である。「厳格な体制」とともに「有用性」が示唆されれば、闇取引は助長され、海外渡航治療もさらに誘発される可能性がある。
2. 世界の最先端の神経移植研究者らは、パーキンソン病治療についての二つのランダム化比較試験^{2,3)}において胎児脳組織移植の効果が有意差が示されず、制御困難な副作用が認められたことを受けて、胎

児細胞を扱う臨床研究は暫くの間行なわず、実験室での研究に集中すべきであるとのコンセンサスに達している⁴⁾。こうした世界的な議論や臨床研究論文の評価をする能力のある人間が審議会には一人もおらず、Freedらの報告における「60歳以下に有効性が認められた」という、僅か21症例のサブセット解析の解釈のみが流布する状況は、世界に恥ずべきである。そもそもサブセット解析の結果は、仮説としての意義しかなく、とうてい有効性の証拠とはならない。これは、科学的常識である。スウェーデンの研究グループによる著効例報告には再現性がなく、脳の特定位の何らかの刺激による一時的反応である可能性が否定できない。このように臨床研究、臨床試験論文について正当な科学的評価をできる人間が貴審議会にいないのであれば、実験室研究すら、再生医学を視野に入れた研究については、容認する根拠はない。

3. 2000年の旧科学技術会議生命倫理委員会報告書⁵⁾では、胎児のEG細胞(始原生殖細胞)の利用を、中絶の問題を理由に「当分の間使わないものとする」とされた。しかし、貴委員会では、この報告書が参照されず、報告書に至る議論の議事録のみが事務局より提出され、「当分の間使わない」という判断はなかったものとして審議が行なわれている。このような事務局の対応は不正行為である。上記旧科学技術会議委員会報告書の線を維持することを貴委員会の結論とするよう求める。
4. 各大学および研究機関の倫理審査委員会の質はまちまちであり、しばしばその審査レベルは、科学的にみても高度な臨床研究・臨床試験を行うには余りにも低い現状であり、憂慮に耐えない。そのために厚労省による「臨床研究に関わる倫理指針」を補うものとしてトランスレーショナルリサーチ(TR)を推進する東大医科研、名大、京大、阪大、九大、(財)先端医療センター・臨床研究情報センターのTR担当責任者が集まって討議し合意の上、共通の審査指針を作成した。同指針は本年4月1日より発効している。脆弱な科学・倫理基盤の現状を放置したままこのような研究をすすめて国民の不信を招くようなことがあってはならない。

参考文献・注

- 1) 他者の治療を目的とする再生医学研究は、病理解剖・産科学・発生学等の領域における研究とは峻別すべきである。また、新たな採取を行わず既存の細胞を用いる研究については、容認しうる条件について検討する余地がある。
- 2) Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344: 710-9.
- 3) Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann of Neurology* 2003; 54: 403-14.
- 4) Chick E. Fetal tissue trial raises stem cell questions: Parkinson's transplant therapy faces setback. *Nature* 2003 Aug 28; 424: 987. Available from: URL: <http://www.nature.com/nsu/030825/030825-4.html>
- 5) 科学技術会議生命倫理委員会ヒト胚研究小委員会「ヒト胚性幹細胞を中心としたヒト胚研究に関する基本的考え方(平成12年3月6日)」http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/2001/es/010901o.pdf なお、厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会(第5回平成14年8月2日)においては、ヒト胚小委員会の議事録(第8回、第14回)が資料として提出されている。

資料 2

朝日新聞 2004年7月16日付 「私の視点」より転載

中絶胎児 研究利用は容認できない

福島雅典 京都大学探索医療センター検証部教授(臨床試験管理学)

厚生労働省の厚生科学審議会が、中絶した胎児の細胞を、医療に使うことを正当化しようとしている。中絶胎児を「死亡胎児」と言い換えることで、移植研究ができるよう、検討しているのだ。同審議会では、「細胞は生きていても、個体は死んでいる」といった意見も出たが、ナンセンスと言わざるを得ない。心臓死した死体に薬物実験することが許されないことを考えれば、分かるはずだ。胎児の死の判定についての医学的コンセンサスは日本ではできていない。人の胚(受精卵)は、内閣府の生命倫理専門調査会で、「人の生命の萌芽」とされている。胚よりもさらに人に近い存在である胎児を、どの時点で「死亡した」とみなせるのか。科学、宗教、哲学が交差する問いに答えを出すということは、一省庁の一審議会で決められるような事柄ではない。国会で、時間をかけて議論すべき極めて重大なテーマである。

中絶胎児の細胞移植については、パーキンソン病や脊椎損傷などの治療で、数多くの研究結果が報告されてきた。だが最近、米国で効果を確認するための「ランダム化比較試験」の結果が2件報告されたが、有効性も安全性も確認されなかった。過去の一部の移植研究で示された臨床効果は、移植された細胞そのものの効果ではなかったという可能性が大きい。しかも、重篤な様々な副作用をコントロールすることもできない。世界の最先端の研究者が臨床研究を差し控えているのもこのためだ。厚生科学審議会の姿勢はこうした趨勢に逆行する。胎児が持つ「幹細胞」と呼ばれる増殖能力の高い細胞を培養し、患者に移植するための研究が模索されている。だが、新鮮な細胞を得るためには、中絶を決めた女性の胎児が「生きている」時点から、同意を得るための説明が始まる。こうした負担をかけること自体、倫理に反する。中絶の意思決定と細胞を提供する手続きとを分けて、インフォームド・コンセント(十分な説明に基づく同意)を尽くせば済むという問題でもない。日本では、中絶は法的には「墮胎罪」だ。例外は、レイプと経済的、身体的理由で、妊娠の継続が著しく健康を害する場合だ。日本の女性は、中絶について自律的な意思決定さえ法的には保障されていないのだ。中絶胎児を移植に利用する場合は、感染症や遺伝についての検査も必要になり、負担が過酷だ。

精神科医で作家の梶木蓬生氏の小説『エンブリオ』には、科学の名を借りたビジネスとして、臓器を得るために、体外で培養される胎児の姿が描かれている。生まれることなく消えてゆく生命の魂を鎮める術を、科学に任せていいのか。日本の哲学、倫理学、宗教は、再生医学が描く「不死への夢と幻想」に屈するほど脆弱なのか。人間本来の感性である妊娠の自覚と感動を呼び覚ますべきではないか。8週目の胎児は体長が約3センチあり心臓の拍動は超音波で見えるのである。人とは何か。生命とは何か。原点はそこにある。哲学の不在は、人類の限りない退廃と荒涼たる未来を暗示している。

私が所属する京都大学探索医療センター検証部と先端医療振興財団・臨床研究情報センター臨床試験運営部は、中絶胎児細胞の移植研究を一切支援しない方針だ。踏みとどまるべき限界を見極めるべき時ではないか。

追記

福島 雅典 (2004.8.21)

本号に掲載された2004年4月3日シンポジウムの終了後、中絶胎児を用いる移植研究について検討している厚生科学審議会科学技術部会「ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会」では、5月25日に開催された第18回委員会において胎児の利用を容認する方向へと趨勢が動いた。これに対し筆者は、筆者の所属する先端医療振興財団臨床研究情報センター臨床試験運営部において、中絶胎児幹細胞を用いた臨床研究を支援しない方針を固めるとともに、6月17日に開催された第19回委員会に向け6月15日付けで、厚生労働大臣、中畑龍俊委員長、委員会担当官に宛てて意見書を提出した(49～51頁・資料1)。同日、上記臨床試験運営部においても「中絶胎児幹細胞を用いた臨床研究に対する見解」として、ホームページに意見表明を行なった(<http://www.tri-kobe.org/DCTM/200406.html>)。

第19回委員会においては筆者以外にも複数の団体からの意見書が提出されていたようであるが、審議ではこれらを無視し、胎児の利用について「禁止するものではない」とする合意が、異論を含みながらも形成された。容認する場合の実施の条件についての議論に進み、無理があれば容認しないという見解に立ち戻る可能性もあるとして、実施条件の検討に入ったのである。

続いて筆者はもう一つの所属施設である京都大学探索医療センター検証部においても、中絶胎児を用いる移植研究を支援しない方針を固め、以降は京都大学におけるコンセンサス形成に向けて検討を始めた。7月1日に開催された第20回委員会では、今後は外部から提出された意見書について検討対象として取扱うべきか否か、という議論がなされ、両論があったものの、意見書のリストのみ作成し、いかに取扱うかは委員長に任せ、個々の意見書を委員全員に配布し検討することは行なわない、との方針がとられた。このように意図的に外部からの意見書の検討を回避しようとする姿勢が形づくられたことは、一種異様である。

第20回委員会では、筆者の意見書において、胎児が「生きている」段階からインフォームド・コンセントのプロセスに入ることは非倫理的であると述べていたことから、委員の間で、「生きている」というのは何を意味するか、「中絶された胎児は、個々の細胞は生きているとしても個体としては死んでいる」などのやりとりがあったことを知り、どの時点で胎児が死亡したとみなすのか医学的コンセンサスは日本において形成されていないこと、4か月未満の胎児については死亡の定義もないということが検討されていないという審議の稚拙さに驚き、朝日新聞「私の視点」に向け投稿した見解が、7月16日付けで掲載された(52頁・資料2)。

続いて、8月16日には、京都大学において開催された第1回京大生命・医療倫理想話会での筆者の発表の中で、4月3日のシンポジウムでの論点に以下の点を加えて発表した。新たに加わえた論点は以下のとおりである。

- ・中絶技術自体が進歩しており、出生前診断等、介入(操作)技術の進歩とともに、mifepristone などのより安全・簡便な経口中絶薬による medical abortion (薬理学的中絶) が欧米諸国では普及しつつある。これにより、移植に適した9週齢までの胎児は得られない可能性が高い。中絶自体の暗いイメージも変わり、女性の自発的な意思決定による中絶が行なわれやすい環境が開かれる可能性がある。経口中絶薬の不適正な使用を回避するためにも、日本においても承認に向けての検討をすべきである。

- ・中絶は刑法墮胎罪を構成するものであり、母体保護法によって身体的または経済的理由により妊娠継続が母体に著しい害を及ぼす場合、またはレイプの場合にのみ、違法性を阻却できるという法設計は、上述のような中絶技術の進歩とともに、改めざるを得ない。望まない妊娠についての女性の意思決定権を認めるべきである。
- ・現在の日本の規制では、12週未満の胚・胎児は医療廃棄物として扱われ、12週以降にのみ埋葬許可が必要とされる。そもそも、胚を「人の生命の萌芽」と位置付けておきながら、胎児は廃棄物というのは矛盾している。私たちは、妊娠を知ったときから児の名前を考え、顔や性格を想像する。胎児の人格権を認めるべきであり、そこへ向けての議論は国会レベルで行なうべきである。

以上は8月16日の懇話会で提示した新たな論点である。これに続き、10月3日に開かれるCOEプログラムによる会議では、さらに議論を深めるつもりである。因みに、薬理学的中絶は、世界で最も広く読まれている米国の内科学最新テキストである「カレント・メディカル診断と治療」*では、避妊(contraception)の項に記述されているのである。このような、女性と胎児の尊厳と権利を守るための議論を回避し続け、有効性の実証についてもまともな評価ができない、水準の低い委員会において胎児の移植研究への利用条件を審議するのは明らかに不見識である。科学と倫理、人間性に根付いた深い議論が必要である。

以上

* 原本：CURRENT Medical Diagnosis & Treatment. 福島の総監修による日本語版は日経BP社より2003年刊行。2004年中に改訂版刊行。