

JAMS The Japanese Association of Medical Sciences

日本医学会連合 日本医学会 研究倫理研修会
平成27年5月15日(金)日本医師会館

医学研究と倫理
-医学医療に関する倫理の歴史と概要-

日本医学会連合 研究倫理委員会
慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所
河上 裕

COI 開示

河上裕

演題発表内容に関連し、発表者に開示すべき
COI関係にある企業などはありません。

医学研究倫理？

- 最近の研究倫理問題としての話題？
 - STAP細胞基礎研究での不適切な実施？
(研究不正？：盗用、ねつ造、改ざん？)
 - バルサルタン臨床試験での不適切な実施？
(研究不正？：改ざん？)(利益相反が背景)
- 生命倫理(Bioethics)の重要課題は かならずしもYes/Noの答えのない問題を道徳的原則に照らし合わせて議論するもの。
(生殖医療？ 臓器移植？ 終末期医療？)
>US-presidential commissions for the study of bioethical issues
- 研究不正問題は生命倫理の中の研究倫理(Research ethics)の問題であるが研究信頼性(Research integrity)の問題。
>US-Office of Research Integrity (ORI) (Research misconduct)
>US-Office for human Research Protection (OHRP)

医師の倫理・医学研究の倫理の歴史とその違い

B.C.400「ヒポクラテスの誓い」 医師の倫理規範 医師の職業倫理 (自律的管理)
患者のために、プロフェッショナルとして医術を全力で施す。加害と不正をしない。守秘義務

1946年 ニュルンベルグ医師裁判 医学研究の倫理 <被験者の保護>
第二次世界対戦中の人体実験問題(減圧実験、低体温実験、海水飲用実験、発疹、チフス、肝炎、ガス瘻疽・毒ガス実験) 医学の名のもとに侵された殺人

1947年「ニュルンベルグ綱領」判決文の中に医学研究の遵守事項10項目
科学性と倫理性の担保：
研究の必要性・科学性、研究者能力、自発的同意、無危害、リスク・ベネフィット評価

1947年 世界医師会(WMA: World Medical Association) 設立

1948年「ジュネーブ宣言」 医師の倫理規範 (ヒポクラテスの誓いの現代版)
患者の健康を第一とする。人道に基づき法理に反して医学の知識を用いてはいけない。

1949年「医と倫理の国際倫理綱領」 医師の倫理規範 世界医師総会大会
医師は患者の最善の利益のために行動すべき。
1) 医師の基本的責務(専門職)、2) 患者に対する責務(患者に最善の利益、守秘義務など)
3) 同僚医師に対する責務(相談)

1951年 日本医師会「医師の倫理」 医師の倫理規範

1964年「ヘルシンキ宣言」(WMA) 被験者を用いた医学研究のための倫理規範 ! ! !

「ヘルシンキ宣言」

1964年 <人間を対象とする医学研究の倫理的原則・規範>
Ethical principles for medical research involving human subjects
ヒトを対象とする医学研究は 社会(将来の患者)の利益のために被験者をボランティアとして、リスクや負担を負わせる構造。

研究促進と被験者保護をどのように両立すればよいのか？

* 医学研究では 被験者の福祉が他の全ての利益よりも優先されなければならない！

2000年 エジンバラ改訂

研究推進のための被験者の保護の条件への方向転換
どの国も被験者保護のために最低限この宣言を遵守する必要

- 観察研究や医師以外の研究者への対象拡大
- 実験動物や環境への配慮、研究終了後の被験者に研究成果を還元
- 同意能力のない被験者の規定追加、プラセボや偽治療の許容条件
- 経済的利益相反(研究資金源の透明化)
- 編集者の倫理的責任などの追加

「ヘルシンキ宣言」

A: 序文(10項目) 倫理的原則など
- 医学研究では、被験者の福祉が他の全ての利益よりも優先

B: 医学研究のための諸原則(20項目) 被験者保護の主要原則

- 被験者の人権擁護(尊厳、自己決定権、インフォームド コンセント、個人情報保護、補償)
- 研究の科学性担保 (倫理審査委員会・IRBによる審査・監視、研究者能力の確認)
- 利益相反の開示 (実験計画書・IC・論文への開示: 研究資金源の透明化)
- 臨床試験のデータベース登録
- (出版バイアスの回避、ネガティブデータ公表による実施不要試験の回避、試験参加者の募集)
- 著者・編集者・発行者の倫理的責務(公表義務、正確性、ガイドライン遵守、利益相反)
- 実験動物・環境への配慮
- 弱い立場にあるヒトや地域の保護・同意能力のない被験者の保護(代理人の同意)
- ヒト試料・データの収集・解析・保存・再利用の同意

C: 治療と結びつけた医学研究のための追加原則(5項目)

- プラセボ・無治療対象試験の条件(現在 最善治療と比較が原則: 例外)
- 証明されていない治療実施の許容条件
- 研究終了後の被験者へのケア (成果を知る権利、他治療へのアクセス)

* 医学研究に携わる医師や研究者が遵守すべき基本！

米国における生命倫理(Bioethics)の発展

1947年「ニュルンベルグ綱領」医学実験の遵守事項
 1953年 US Federal Policy on protection of human subjects, NIH clinical center (IRB model)
 1964年 「ヘルシンキ宣言」(WMA) 被験者を用いた医学研究のための倫理規範

1966年 ハーバード大ピーチャーによる倫理的に問題研究例の論文「倫理学と臨床研究」
 非倫理的な医学研究増加への警告(22の問題研究)

1972年 タスキーギ梅毒研究(梅毒患者の自然観察)

* Bioethics (生命倫理)の誕生: 自律的職業倫理(医師・研究者)でなく、社会倫理の一分野
 「生命科学・医学における人間行動の、道徳的原則に照らした体系的な研究」
 Bioethics の一つとしての研究倫理(Research ethics)

1974年 国家研究法「生物医学及び行動研究の人間の被験者保護のための国家委員会」
 1979年 「ベルモントリポート」被験者保護のための倫理的原則およびガイドライン
 人体実験の倫理問題に対する原則提示

1979年 ビーチャム チルドレスの「生命医学倫理」
 * 米国生命倫理学の原則主義
 生命倫理の3原則(自律性尊重、善行・無危害、正義)に基づいた倫理問題の検討

生命倫理の3原則「ベルモントリポート」1979年

- 1) 「人格の尊重 Respect for persons, Autonomy」自己決定の尊重、自律能力ない人の保護
 * 「Informed consent」正確な情報(説明)の下での自発的な参加
- 2) 「善行 Beneficence」他人の利益になるよう行動する
 「無危害原則 Non-maleficence」人は傷つきやすい存在 他人に危害を加えない
 * 「Risk/benefit 評価」「倫理審査委員会・IRBによる審査」
 ・研究の利点(効果)と欠点(副作用)
 ・公益(将来の患者)と被験者個人の潜在的危険性の適切な評価
 > 研究デザインの信頼性、研究者能力の担保、研究リスクの合理性、無危害性
- 3) 「正義 Justice」社会的正義 研究参加者の利益や負担を社会的に公平に分配
 * 「被験者の選択」生理的、政治的不利な社会的弱者の保護

臨床研究に関する指針

1953年 US Federal Policy on protection of human subjects
 1980年 FDA Code of Federal Regulations 新薬開発における臨床研究のための基準
 1981年 Human subject protection regulation US-HHS 臨床研究のための基準
 1990年 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP基準)
 1991年 Common rule (Federal policy for the protection of human subjects)
 US-HHS 臨床研究が遵守すべき基準 2011年改訂案(ANPRM)

1996年 ICH Good Clinical Practice (GCP) ガイドライン 臨床試験ガイドライン

1997年 「医薬品の臨床試験の実施の基準」(新GCP:ICH-GCP) (省令)

2001年 「EU 臨床試験指令」全ての臨床試験はGCP遵守 2005年までに国内法化
 2003年 医師主導臨床試験の規定 <データ信頼性担保のためのモニタリングと監査>
 2008年 日本医師会「医師の職業倫理指針」「人を対象とする研究と先端医療」

2003年 厚労省「臨床研究に関する倫理指針」(行政指針) 2008年改訂
 2014年 文科・厚労省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」-疫学臨床研究の統合

2013年 国立大病院長会議「臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策」
 2014年 一般社団法人ARO協議会「医学研究の信頼性確保に関する声明」
 2015年 全国医学部長病院長会議「研究者主導臨床試験の実施にかかるガイドライン」

臨床研究に関する倫理指針(日本)

- 2003年 2008年改訂 厚労省「臨床研究に関する倫理指針」(行政指針)
 2014年 文科省・厚労省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」
- 1) 研究者等・研究責任者・研究機関の長の責務
 ・被験者の尊厳(インフォームドコンセント、個人情報保護、補償)
 ・科学的担保(倫理審査委員会、研究計画、研究者の能力)
 ・臨床研究研修義務・進捗状況の管理監督・研究実施後の被験者への対応
 ・環境整備(教育研修、倫理審査委員会、利益相反など)
 ・環境・動物への配慮
 - 2) 研究計画書(手続き、記載、登録、公表)
 - 3) 倫理審査委員会
 - 4) インフォームドコンセント
 - 5) 個人情報の保護
 - 6) 重篤な有害事象への対応
 - 7) 研究の信頼性確保(利益相反管理、試料・情報保管、モニタリングと監査)

利益相反とマネジメント

産学連携による医学研究には、研究者が学術的・倫理的責務を果たすことによって得られる成果の社会への還元(公的利益)だけではなく、産学連携に伴い取得する金銭・地位・利権など(私的利益)が発生する場合がある。

公的・私的利益が研究者に生じる状態が利益相反(conflict of interest: COI)
 産学連携により必然的に生じるので、適切な管理が必要

・研究成果のバイアス

・研究の真実性、客観性、透明性の喪失

・社会からの信頼性の喪失

・被験者の生命の危険

<COIマネジメント>

・利益相反関係の開示
 ・不適切な利益相反関係の回避

・産学連携の促進
 ・被験者も研究者も守る
 ・社会への説明責任

出版の倫理

1978年 医学雑誌編集者国際委員会(ICMJE: International Committee of Medical Journal Editors)
 1997年 Committee on publications ethics (COPE)
 1999年 Code of conduct and best practice guidelines for journal editors, 2003, 2007, 2011改訂
 2008年 日本医学雑誌編集者会議(JAMJE)
 2010年 改訂生物医学雑誌への統一投稿規定: 生物医学研究論文の執筆と編集
 世界医学雑誌編集者協会(WAME: World Association of Medical Editors) ガイドライン
 2013年 医学雑誌編集者のためのガイドライン(JAMJE)

研究の実施と報告における倫理

- ・著者・研究貢献者: 資格、責務
- ・ゴーストライター(著者であるべきだが除外)、ゲストギフトオーサー(著者資格なし、見栄え、水増し)
- ・編集者の役割と編集の自由 編集プロセスの透明化
- ・査読: 適切な査読、透明化
- ・利益相反マネジメント: 著者・査読者・編集者全ての出版プロセス <COIによる研究バイアス防止>
- ・被験者と実験動物の保護、プライバシーと機密保持

出版と編集における問題

- ・出版バイアスの防止(ネガティブデータ掲載の義務)<臨床試験事前登録による防止>
- ・リボートニングバイアスの防止 (不必要な臨床試験の回避)
- ・訂正・撤回・謝意表明、不正行為への対応、重複出版、著作権

* 臨床研究論文を用いた研究・医療のバイアスの可能性

- ・企業スポンサーの臨床試験論文が最高の宣伝(別刷利用等) 研究という名目のマーケティング?
- ・2009年 FDA Good Reprint Practice (企業宣伝物と一緒に別刷を配布しない等)

医学研究の問題の防止・対応

- 研究の価値は第三者の追試により定まるが、
医学研究の問題は、すぐにヒトの生命にかかわる可能性があり、問題を予防する必要がある。

- 教育(倫理学習、研究法学習、e-learningなど)
- 試料・データ等の保存
- 指針・法整備
- 臨床試験支援組織の整備
- 利益相反マネジメント
- 出版倫理の確認
- 研究費の整備

不幸にして問題が起こった場合の迅速な対応

- ガイドライン・手順書の整備
- 「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」文科省2014年8月
- 調査委員会
- 倫理委員会と懲罰規定の整備、研究不正等の迅速・適切なマネジメント

医学研究と倫理 まとめ

* 被験者保護優先の医学研究(科学性・倫理性・信頼性の確保) *

- 医の倫理:** 専門家(医師)の職業倫理(自律的)
 - 治療行為 患者のために最善をつくす
 - 「ヒポクラテスの誓い」「ジュネーブ宣言」日本医師会「医師の職業倫理指針」
- 生命倫理:** 職業倫理を超えた社会倫理の一つ(他律的)
 - 3原則(人格の尊重、善行・無危害、正義)「ベルモントリポート」
 - 4原則(自律、尊厳、統合性、きずつきやすさ)「バルセロナ宣言」
 - + (分化多様性・多元主義、未来世代の保護、生物多様性の保護)「ユネスコ宣言」

* 医学研究の倫理: 被験者・社会的弱者の保護 (RCTなど)

- 「ヘルシンキ宣言」「US-common rule」「GCP」
- 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」
- 被験者の保護 (自己決定、インフォームドコンセント、個人情報管理、補償)
- 科学性の担保 (倫理審査委員会)
- 信頼性の担保 (モニタリング、監査、試料・データ保存)
- 利益相反の管理 (開示とマネジメント)
- 出版の倫理 (リポーティングバイアス防止、臨床試験結果の公表法)

* 問題発生時の迅速・適切な対応 (倫理委員会、懲罰規定、ガイドライン)

「医学研究倫理を考える」

- 医学研究 **成果公表** における **著者資格と研究不正** およびその防止
北村 聖(東京大学医学教育国際研究センター教授)
- 医学系研究に係る **利益相反マネジメント** の考え方とその実際
曾根三郎(徳島大学名誉教授/徳島市病院局事業管理者)
- 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」について
福井次矢(聖路加国際病院病院長)
- あらためて **研究倫理とは何か** ~ **医の倫理との異同** を考える
巖島次郎(東京財団研究員)

総合討論