

第9章 臨床試験への規制はどこまで必要か

治療法の評価が厳密に行われず、治療効果がはっきりしないという状態が無駄に続くことがあまりにも多いことはすでにご存知でしょう。逆に第5章で述べたように、医療従事者が患者と連携して治療効果についてもっと理解しようとしても、それが意図的に阻止されることもあります。研究と治療の間に人為的な溝をつくり、こうした問題を引き起こしているのは、奇妙に思えるかもしれませんが、大半の国々で運用されている治療研究に対する規制です。研究はリスクが高いため、厳重な監視が必要だと考えられている一方で、日常的な診療行為はそれほど問題とは考えていません。しかしながら、すでに述べたように、これまで評価が行われていない治療法や、評価の乏しい治療法が、研究以外で用いられることにより、患者は危険にさらされる可能性があります。

誰が医療研究があなたの健康に悪いと言うのか

「医学研究倫理に関する議論では、大抵の場合、研究をどう規制すべきかという問題が取り上げられる。実際、医学研究は色々なやり方で、診療行為よりもはるかに厳しく規制されている。熟読すべきガイドラインが数え切れないほどあり、そのために、医学研究は喫煙のごとく人体に悪影響でもあるのかと思われても仕方がないほどだ」

Hope T. Medical ethics: a very short introduction.
Oxford:Oxford University Press, 2004, p99.

なぜ、研究は非常にリスクが高く、特別な規制が必要であると考えられているのに対して、研究よりもはるかに多くの患者に影響を与える日常的な診療行為は、そう見なされないのでしょうか。過去に研究者たちが目的を達成するための手段として、患者を不当に利用した実験を行うなど、不正行為があった事実を無視することはできません。また時には研究が思わぬ方向に進み、失敗が引き起こした恐ろしい逸話も数多くあります。さらに、人々が研究の参加者となった途端、医療従事者は、参加者個人の利益よりも、研究全体の成果を重視するのではないかという不安もつきまといまいます。

こうした状況は、研究者の動機が非常に多様であるために、さらに複雑になっています。世の中の利益を第一に考えて研究を行う研究者がいる一方で、お金や、仕事の将来性を高めることが動機の研究者もいます。時には、研究者の動機を判定することが困難な場合もあります。そのため、患者や世の中の人々は、研究が恐ろしいものだと考えてしまうのでしょうか。

こうしたことが、医療分野での研究に対する規制の基準が高い理由の1つといえます。倫理審査委員会（REC、主に欧州）や施設内審査委員会（IRB、主に米国）として一般的に知られる独立審査委員会は、研究という名のもとで起こる不正から人々を保護しています。

独立した審査委員会は研究計画をひとつひとつ審査し、その計画を先に進めることができるかどうかを慎重に検討します。また、研究を監視するという重要な役割を果たしており、承認された研究であれば、世の中の利益を考えて計画されたものであるとの確信を社会に与えています。審査委員会は、一般の人々を含む無償のボランティアで構成されることがほとんどです。各種の研究計画や、試験に参加する可能性のある人々に提供されるあらゆる情報に対して審査を行います。また研究者に対して、作成した研究計画や参加者に提供する情報に手を加えるよう求めることもできます。委員会の承認がなければ、研究を先に進めることはできません。独立審査委員会は、研究の参加者が不要な危険にさらされることなく、また、研究者が自分達の思い通りには研究できないことを、参加者や社会に対して保証するのに役立っています。

研究は、他にもさまざまな形で規制を受けています。医学研究に特化した法律が、大半の国々で存在します。例えばEUでは、加盟国すべてが、臨床試験指令（いわゆる「医薬品の臨床試験（つまりは治験）」に関連する必要事項を明確に示したもの）に従わなければいけません。また、いくつかの国々では、医療分野におけるすべての研究あるいは大半の研究を対象とする規制制度が運用されています。研究を主目的としない多くの法律が、研究に関わってくることもあります。例えば、個人情報の機密を保護する目的で制定された情報保護法は、多くの国で医学研究に適用されています。ほとんどの国で、多様な規制官庁が研究規制に関与しています。

研究を行う際は、専門的な実務規範や国際宣言による規制も受けます。例えば、医師や看護師は所属する専門機関の実務規範によって制約され、逸脱した場合は、登録が抹消されたり、別の制裁が適用されたりする恐れがあります。また、世界医師会のヘルシンキ宣言をはじめとする国際宣言の多くは、それ自体に法的拘束力がなくても、基準を定める際に大きな影響力を持っています。

治療研究に対する規制制度は適切か

こうした規制基準は研究に一定の保証を与えますが、現行の規制制度は、評価の乏しい治療法を通常診療で患者に使用しようとする医師ではなく、むしろ、それを研究しようとする研究者に対して非常に重い負担を課しています。さまざまな法律、監督機関、実務規範などが複雑に重複する現行の規制制度は、過剰であり、時間がかかりすぎる状況が多くの国で見受けられます。研究者は、さまざまな所からいくつもの承認を得なければならないだけでなく、またその結果、あい反する要求にも対処しなければならないこともあります。

さらにこうした制度全体が、人々により安全な医療を提供するための情報を収集する上での大きな障害となり、時間もかかるという状況を生んでいます。

理想的な社会では

「理想的な社会では、どのような状況であっても、転帰に関する匿名のデータを収集することができ、そのデータと治療歴とを照らし合わせることができる。ただし、他人の命よりもプライバシーを心配する人々のデータは例外であるが。（中略）理想的な社会では、患者がどこでどのような治療を受けていても、どの治療法が最適なのかという純粋な不確定要素があれば、無駄なく、効率的に無作為に選んだ治療を施し、経過を観察することができる。理想的な社会では、こうした考えが日常的な医療の姿として受け入れられ、患者に懸念を抱かせることもない」

Goldacre B. Pharmaco-epidemiology would be fascinating enough even if society didn't manage it really really badly. The Guardian, 17 July 2010.
Available online:
www.badscience.net/2010/07/pharmaco-epidemiologywould-be-fascinating-enough-even-if-society-didnt-manage-it-reallyreally-badly

例えば、機密保持に関連するデータ保護法や実務規範は、有用であると考えられて導入されましたが、これらによって研究者は、治療の有害反応を正確に知るために診療記録から所定のデータを収集することが難しくなりました。また、臨床試験を計画する研究者は、試験を計画してから1人目の患者を登録するまでに数年を要することがあり、さらにその後の患者の登録も、規制上の要求事項のために遅れることがあるのです。そして研究者がこのような規制制度のもとで研究実施に努力している間にも、人々は不必要に苦勞し、命が失われています。

現実には、効果が証明されていない治療法でも、「日常的な」診察としてなら、患者の同意がある限り、医師はその治療ができるのです。逆に同じ治療法でも、効果を適切に評価するため研究として行くと、延々と続く規制プロセスを経ることになります。そのため医師は、治療法を適正に評価しようという意欲を失い、たとえ治療効果が不確かでも、それを解決することなく、その治療法を使い続けてしまうのです（第5章を参照）。

偏った倫理

「医師が入念に学習し、転帰を評価し、その結果を公表しようという考えを持って、新たな治療法を試しているのなら、その医師が行っていることは研究である。そのような研究に参加する人々は、特別に保護を受けるべきと考えられている。研究計画は、施設内審査委員会（IRB、欧州の倫理審査委員会に相当）の審査を受けなければならない。また、インフォームドコンセントも慎重に精査されるが、研究が許可されない可能性もある。その一方で、同じ新しい治療法について、研究する意思はなくても、患者に効果があるはずだと考えるだけで医師はその治療法を試すこともできる。この場合、新しい治療法を試みることは研究ではないため、IRB の承認を得る必要もなく、医療過誤訴訟のリスクを回避するためだけに患者から同意を得ればよい。

後者の状況（非研究）に置かれた患者のリスクは、前者の状況（正式な臨床研究の一環）に置かれた患者よりも、はるかに高いように感じられるだろう。さらに前者の状況にある医師の方が、より素晴らしい倫理観を持っているように思える。後者の状況にある医師が、単に自分の直感に基づいて治療法を用いようとしているのに対して、前者の状況にある医師は、その治療法を評価しようとしている。それにも関わらず、患者を保護するための倫理規定が、一般化が可能な知識を生み出すという目標に集中しているため、研究をする責任感のある医師を規制対象にする一方で、無謀な冒険をおかす医師は規制しないのだ」

Lantos J. Ethical issues – how can we distinguish clinical research from innovative therapy? American Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1994;16:72-75.

研究に対する現行の規制制度は、研究の参加候補者の保護やリスクを重要視する観点から過剰になり、患者や一般の人々がパートナーとして研究プロセスに参加する機会がますます増えていることを考慮していません（第 11 章を参照）。しかしその一方で、希望のもてる一面もあります。研究規制委員会は、研究倫理に対する「画一的な」審査方法が、必要以上に負担となっている可能性があると考え始めています¹。例えば、英国では現在、「適切な審査方法」に対する評価が行われており、重大な倫理問題の心配がない研究に対しては、迅速で簡易化された審査方法を適用することに問題がないかどうか検討されています。

情報と同意

研究のための情報提供や同意に関連する必要事項は、規制制度のなかでも、研究者に治療法の不確実性の検証を促すのではなく、意欲を失わせる一要因になっています。効果を検討する際は、比較試験に参加する少数の人々だけではなく、現在治療を受けているあらゆる人々の利益を考慮することが重要であり、また、それが倫理にかなっています²。したがってインフォームドコンセントの基準は、患者が正式な治療評価のもとで治療を受けているかどうかに関わらず、同じである必要があります。患者が研究の価値や意図への同意

を決断するためには、患者の求める情報はすべて、いつでも必要な時に必要なだけ入手できるようにする必要があります。

日常の診療で治療を行う際は、患者それぞれが違う優先順位や要求を持ち、それが時間とともに変化していくこともあるでしょう。さらに患者が必要とする情報の量や種類もそれぞれ異なるだけでなく、与えられた情報すべてを限られた時間で理解する能力や、不安や心配の程度も違います。医療従事者はその時々で、患者1人1人の要求に応え、理解を示すことで、患者が治療法を選択できるようにしています。

インフォームドコンセントについて改めて考える

「インフォームドコンセントは、優れた生物医学的行為の基本ではない。また（中略）そうである必要性もなく、できないだろうと考え始められている。この50年で築き上げられたインフォームドコンセント取得に対する絶対主義は、今後、はるかに短い期間で改革され、簡素化されるだろう」

Manson NC, O'Neill O. Rethinking informed consent in bioethics.
Cambridge:Cambridge University Press, 2007, p200.

一方、研究においては、参加候補者への情報提供も規制機関の監視下にあります。規制機関が人々に試験への参加を呼びかける際には、しばしば関連する可能性のある情報を最大限公開するよう求めます。しかし、情報を最大限公開することによって、どちらかと言えば「医師に任せたい」と考える人々が必要以上に困惑したり、イライラしたり、心配したりする可能性や、不必要な懸念を抱く可能性があります³。

第5章 p51-52 で述べた、早産児に対してカフェイン製剤を投与する臨床試験では、試験の参加候補者に最大限の情報を提供するよう求められたため、カフェイン製剤がもたらす可能性のあるすべての危険について明確な説明が提供されました。このカフェイン製剤の試験では、世界中から2,000人を超える早産児が募集されましたが、募集は順調に進まず、予定よりも一年長くかかってしまいました。特に時間を要したのは英国で、承認過程で規制上の遅れが生じたことにより、複数の施設が試験から離脱しました。

良い医療行為における常識的なインフォームドコンセントの取り扱い

「インフォームドコンセントをめぐる議論で見過ごされていることは、患者理解の本質である。患者がどのような情報を知りたいのか、また、最低限のことだけ知りたいと考える患者をどう扱うのか。患者に提供した情報がどの程度理解されたかを評価する分野は、ほとんど研究が行われていない。医師は、患者やその家族に提供した情報が、どの程度正確に理解されているのかよくわからないと感ずることが多い。情報を理解できるかどうかは、誰からその情報を提供されたか、どのように説明されたかが影響し、また、情報を理解するための環境や時間も影響する。医療行為では、支配的なやり方は許されない。良い医療行為を行うには、物事を分かりやすく説明し、伝えるべき情報を患者が耳を傾けてくれるように伝え、どの程度理解できたかを確認するという常識的な方法が必要なのだ」

Gill R. How to seek consent and gain understanding. BMJ 2010;341:c4000.

さらに研究倫理委員会は、カフェイン製剤によって新生児が発作を起こす可能性があることを親達に伝えるべきであると主張しましたが、この発作は、通常の10倍量を過剰投与しなければ起こることのないものでした。もしカフェイン製剤が日常的な治療の一環として使用されていれば知らされなかったであろう、おそらく知る必要のない恐ろしい情報が親達に突き付けられていたのです。

研究規制のうち広く奨励されている方法が、悪影響以上に利益をもたらすというエビデンスはほとんどありません⁴。実際、今のエビデンスといっても、非常に憂慮すべきものです。例えば、すぐに行うべき治療の効果を評価する試験でも、まずは書面による同意を得るという「儀式」が必要なため、治療効果が過小評価されたり、避けられたはずの死が生じたりする可能性があります⁵。

同意の取得は、利益以上に悪影響をもたらす可能性のある公衆衛生的介入です。善意による他の介入策と同様に、その影響については、厳密な評価が行われるべきです。研究倫理委員会が、自分達の「処方薬」は悪影響よりも利益をもたらすという堅実なエビデンスを示す責任を受け入れていけば、先程述べたような死を招く結果となることは、何十年も前に認識されていたでしょう。

医師と患者の間の信頼こそが、納得のいく話し合いができる基盤であることを認識し、研究の参加候補者に情報を提供する際には、画一化された厳格な方法よりも、柔軟な方法を用いる方が有益です。しかし、規制制度が研究に介入するため、現時点では、医師が研究について患者にどのように説明するかを選ぶことはできません。また医師は、研究特有の不確かさを伝えることが難しいとたびたび感じています。例えば、第5章で述べたように、患者を臨床試験に登録する医師は、「どちらの治療法が最適なのかはわかりません」と言うことに気まずさを感じますし、患者の方は、そうした言葉は聞きたくないということが

たびたび起こります。そのため、医師と患者の双方が、研究の不確かさ、および研究の必要性をより深く理解する必要があるのです（第 11 章を参照）。

学術的探求か分別ある選択か

「12 年前、33 歳の時に乳がんが見つかり、私は医療者から患者になった。当時、私は、自分の専門分野（歯科矯正学）で用いられる治療法の有効性を評価するためのランダム化比較試験における問題点についての博士論文に取り組んでいた。研究を通して、臨床試験への参加が有益であることを認識するようになったが、皮肉なことに、早期乳がんを患う若い女性に対する治療が確立していないことも知った。そのため、乳がんと診断されたとき、自分が参加できるランダム化比較試験があるかどうかを医師に尋ねたが、医師の返事にショックを受けた。医師は、私に『学術的探求心から、自身にとっての最良の治療をやめてはいけない』と言ったのだ。では最良の治療とは何だったのか。もちろん私は全くわからなかったし、医師ですら 50 歳以下の女性に発生した早期乳がんに対して、どのような治療が最も有効かが不明だったこともわかっていた。一体私はどうすべきだったのか」

Harrison J. Testing times for clinical research. Lancet 2006;368:909-10.

規制制度がやらないこと

研究に対する規制制度は、試験を始める前から、大きな負担となる要求を研究者に押しつけますが、その一方で、規制制度が明らかに役立たない、あるいは十分に機能しない例も沢山あります。規制制度の多くは、提案された試験が本当に必要なものであるとの十分な確証を与えていません。例えば、新たに試験を始める前に、すでに存在するエビデンスについて徹底的な見直しをしたことを示すよう研究者に求めています（「系統的レビューの重要性」を参照）。

さらに研究の規制制度が取り組むのは、試験の初期段階がほとんどで、試験への参加者登録の管理に重点を置いています。しかし意外なことに、試験が始まると監視はほとんどありません。また、研究の知見がいかに疑問を減らしたかを説明すべく、試験終了後には、研究者にすみやかに報告書を公表させることには注意を払わない（報告しない場合すらある）のです。

研究規制はどうあるべきか

「倫理学者らが臨床試験を批判したいなら、科学的に不適切な研究、既存の研究の焼き直し、とりわけ不当な排除や、非合理的で理不尽な研究資源の使用に目を向けるべきだ。現在の議論は、使用されている治療法の安全性を確認し、他の治療法と比べてどこが優れているのかを確かめるといふ試験の目的を見失っているため欠陥がある。試験に近道がないのと同様に、倫理にも近道はない」

Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. BMJ 2000;320:1686.

治療効果の研究に参加を呼びかけられた人々は、その試験には参加する価値があり、自分達の参加が有用であると感じる必要があります。規制制度には、参加候補者がそうした確信を持てるような取り組みと、一方で、患者にとって重要な研究課題に対する優れた研究を、無用に妨害しないようにしなければなりません。治療法の研究は、あらゆる人々にとって重要だという認識が広がりつつあります。患者や社会が研究の計画や実施に関与する機会が増えるにつれ（第 11 章を参照）、規制による障害の排除を求める声は高まることでしょう。

キーポイント

- 研究に対する規制は、必要以上に複雑である。
- 現行の研究規制制度は、より良い医療に役立つ公正な治療評価実施の妨げになっている。
- 研究者には規制上の要求事項が負担になる一方で、規制制度は提案された研究の真の必要性についての確証を怠っている。
- 実施を許可された研究が、その後、研究規制によって監視されることや追跡されることはほとんどない。