

IV バイオバンクによる創薬研究

「研究用バイオバンクと臓器移植法」

町野 朔（上智大学名誉教授）

1. 創薬研究とヒト試料

有効で副作用の少ない医薬品を開発し、人々に提供することが創薬研究の目標である。医薬品開発においては、人を用いる第 I～III 相の臨床試験に進む前に、実験動物を用いた前臨床試験を行う。だが、動物実験の結果を人体実験に単純に「外挿する」(extrapolate) ことには限界があり、動物実験からそのまま臨床試験に進むことは、医薬品の有効性についてばかりでなく、被験者の安全性について重大な問題がある。このようにして、ヒト試料を用いて医薬品の有効性及び副作用を確かめることが必要となる。特に、いまの医療は多剤併用が通例であり、これを想定して、肝細胞などを用いた薬剤の相互作用を、体外で (*in vitro*) 実験することが求められることとなる (文献④⑤⑥)。

現在のゲノム創薬は、これまでの単一の疾病治療薬だけでなく、パーソナライズド・メディシン、患者の病因の遺伝学的背景を見ながらのプレシジョン・メディシン (precision medicine) を目指している。このような中で、標的とする病気・病因にその医薬品が適合しているか、化合物の選択が正しいか、患者の選択は正しく行われているかなど、前臨床以前の、医薬品開発に着手したときから、ヒト試料を用いた研究が行われることになる (「I ② 創薬研究の現状と将来展望」(堀井郁夫)、堀井郁夫・文献⑧、森脇俊哉「不可欠の創薬研究ツール」・文献③137 頁)。

現在の創薬研究にはヒト試料が欠かせないものであり、海外でも日本でも、創薬の研究者、製薬企業は、ヒト試料の入手に努めている (「I ① わが国の創薬産業の現状」(池田敏彦)、「IV ② 日本と外国における創薬研究用のバイオバンク」(鈴木聡、深尾立)、「IV ③ 外資系製薬企業における創薬研究用のバイオバンク」(檜杖昌則)、鈴木聡「あとがき」・文献③371 頁)。

2. 黒川答申 (1998 年) と創薬研究用バイオバンク

創薬研究には、他の研究用のヒト試料の場合とは異なり、非凍結、非固定で生理活性を保持した、初代培養に耐える生の細胞が必要となる (「IV ② 日本と外国における創薬研究用のバイオバンク」(鈴木聡、深尾立))。わが国で、このような創薬研究のためのバイオバンクを初めて構想したのは、1998 年の「黒川答申」(厚生科学審議会先端医療技術評価部会専門委員会「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方」・文献③312 頁) である。黒川答申は、わが国でもヒト組織の研究利用を積極的に推進すべきであると、まず、手術で摘出されたヒト組織を、被術者への説明と同意に基づいて利用していくことから始めるべきであるとするものであった。

このような生体試料の収集はドイツでは一定の成果を取めている (「IV ② 日本と外国における創薬研究用のバイオバンク」(鈴木聡、深尾立))。日本でも、黒川答申を受けて

手術検体の収集が始められた（現在は、国立開発研究法人医薬基盤・健康・栄養研究所がこれを行っている）。だが医療現場では、患者の手術に際し、ヒト組織の提供についての患者のインフォームド・コンセントを別個に取得し、さらに研究用にその保存措置を行うだけの余裕を持つことはかなり困難である。また、創薬研究者の必要とする肝細胞の供給には至らなかったこともあり、このバイオバンクは、創薬研究の支援としては十分な機能を果たすには至っていないといわれる（鈴木聡・深尾立「わが国のヒト組織の研究利用の現状と経緯」・文献③87頁）。

3. 移植不適合臓器の使用と臓器移植法

(1) 欧米では、創薬研究に適したヒト試料のソースとしては、移植不適合の臓器が中心である。しかし、黒川答申はこれを研究開発に利用することは現行法上不可能であり、「臓器移植法の見直しの際には、諸外国と同様に、それらを研究開発に利用できるよう検討すべきである」として、手術で摘出した検体のバンキングから始めるべきだとしたのである。黒川答申は、臓器移植法（臓器の移植に関する法律〔平成9年法律104号〕）が、「第6条〔臓器の摘出〕の規定により死体から摘出された臓器であって、移植術に使用されなかった部分の臓器を、厚生労働省令で定めるところにより処理しなければならない」（9条）とし、同法施行規則が「法第9条の規定による臓器……の処理は、焼却して行わなければならない」（4条）としているから、移植不適合の臓器はすべて焼却処分しなければならない。これを研究に用いることは許されないと考えたと思われる。死体からの組織を収集するバイオバンクにおいては死体解剖保存法との関係が問題とされるが（「IV⑥ 研究用バイオバンクと死体解剖保存法」（町野朔）、こちらでは、この法律ではなく、臓器移植法だけが問題とされる。（ここにも、死体解剖保存法が死体侵襲についての一般法ではないことが表れている。）

だが、臓器移植法・同施行規則は移植に用いられなかった臓器の廃棄方法を規定しているだけであり、これを廃棄せず別の措置をすることを禁止しているとは思われない。臓器の摘出・移植については、本人が反対意思（opt-out）を表明していなかった場合には、遺族が承諾権者である。遺族が承諾する場合には、移植に用いられなかった臓器を研究に用いることが許されないとする理由はない。現行法でも、承諾権者の同意によって、移植に用いられなかった組織、細胞を研究に用いることを認めるものがある。造血幹細胞提供推進法（移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律〔平成24年法律第90号〕）は、「厚生労働省令で定める基準〔同法施行規則13条〕に従い、臍帯血供給業務の遂行に支障のない範囲内において」、臍帯血供給事業者は移植のために採取した臍帯血を研究のために利用・提供することができる（35条）、運用指針（移植に用いる臍帯血の品質の確保のための基準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）〔平成25年健発1227第3号〕）は、臍帯血を提供する妊婦には、提供された臍帯血は臨床研究を含む研究に利用される場合もあることを説明している。また、血液製剤確保法（安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律〔昭和31年法律第160号〕）には研究利用につ

いて明文の許容規定は存在しないが、指針（献血血液の研究開発等での使用に関する指針〔平成24年薬食発0801第2号〕）は、献血血液が研究開発等へ使用される可能性があることについて献血者のインフォームド・コンセントを得て、血液製剤の規格に適合しない「献血血液」等を研究開発に用いることができるとしている。

造血幹細胞提供推進法、血液製剤確保法においては、臍帯血の提供、献血の後に、それらを研究に用いることについて、改めて提供者のインフォームド・コンセントを得ることが困難であるために、提供時にそれを得ることとしたのである。摘出された臓器が移植に不適合である場合にこれを研究用に用いることについて、遺族が事前あるいは事後に承諾していれば、これを認めないとする理由はない。臓器移植法を改正しなくても移植不適合の臓器の研究のための提供を認めることができると思われる。

HAB研究機構の「第1次報告書」（「移植用臓器提供の際の研究用組織の提供・分配システムの構想に関する準備委員会報告書」・文献②1頁）は、このようにして、移植不適合臓器のバンキングを提案した。

(2) 臓器移植法が成立したときの第140回国会（1997年）においては、脳死臓器移植を認めることは、脳死体を死体として研究に用いることに道を開くことにならないか、脳死体から組織等を研究用に摘出することにならないか、という質問があり、法律の提案者からは、臓器移植の目的以外に脳死体を用いることは認められない、移植の目的以外の臓器の摘出は認められないという趣旨の答弁があった（「脳死体からの移植用臓器摘出の際の研究用組織等の提供について（国会審議）」・文献③367頁）。これを前提とする限りは、心臓死体から研究のために組織等の提供を受けることは別にしても、脳死体からはこれは許されないというのが、当時の臓器移植法立案者の考えであったと思われる。

臓器移植法立法時は、脳死は一般的に人の死ではなく、臓器移植の目的に限って人の死としているに過ぎないという理解があり、成立した臓器移植法6条2項はその考えを示したものと読むことができた。

6条（臓器の摘出） 2 前項に規定する「脳死した者の身体」とは、その身体から移植術に使用されるための臓器が摘出されることとなる者であって脳幹を含む全脳の機能が不可逆的に停止するに至ったと判定されたものの身体をいう。

上記のような国会答弁は、脳死体への侵襲が、臓器移植の目的ではなく、研究用に組織等の採取を目的として行われるときには、本条によれば、それは生体の侵害に他ならないものであり、到底許されるものではないというものである。

しかし、脳死者は生きていますが、移植目的で臓器を摘出するときに限って「死んだものとみなす」ことは、「臓器移植のために必要だからそうしよう」というに等しい。臓器移植法6条2項が以下のように改正され、旧条文にあった下線部分が削除されたのは、妥当であったと思われる。

6条（臓器の摘出） 2 前項に規定する「脳死した者の身体」とは、脳幹を含む全脳の機能が不可逆的に停止するに至ったと判定された者の身体をいう。

このように、臓器移植の目的以外で脳死体から摘出された臓器を利用することは生者を不当に扱うものであるという理解は、現行法では妥当するものではない。脳死論議はまだ決着がついていないとはいえ、現行法上は脳死体も心臓死体も等しく死体である。死者の尊厳に配慮しつつ、脳死体の組織を研究用バンクに提供することは法的・倫理的に許されるのである。HAB 研究機構の第2次報告書（「移植用臓器提供の際の研究用組織の提供・分配システムの構想に関する準備委員会報告書」・文献③1頁）はこのようなものであった。

4. 創薬研究用バイオバンクと「人間の尊厳」

日本では、古くから、バイオバンクに限らず、医療目的ではなく研究目的でヒト由来試料を利用することは「人間の尊厳」に反するのではないかという議論が継続されてきた（「IV⑤ ヒト組織の研究利用と生命倫理」（佐藤雄一郎））。ヒト試料を用いた研究は、それ自体「医学研究に内在する非倫理性である」「研究至上主義、功利主義的な科学者のエゴイズムにみえる」などとするものも見られた。しかし、ヒト由来とはいえ、ヒト試料は個人そのものではない。ヒト試料の研究利用を人体実験と同視しないまでも、その延長線上に見る考え方は基本的な誤りであると思われる。ここでいう「人間の尊厳」とは具体的な個人の尊厳ではなく、人の生命への畏敬の念である。人々を疾病から解放し、その生命の質を向上させるために行われるヒト試料の利用、研究用バイオバンクが、この意味での「人間の尊厳」のための営為であり、それ自体が反倫理的であるなどということはない（町野朔「ヒト細胞・組織の研究利用の倫理的・法的基礎」・文献⑦66頁）。

もちろん、目的の倫理的正当性が手段を正当化するものではない。バイオバンクにおいては、ヒト組織の獲得・保管・分配のいずれの段階においても、人への畏敬の念に反しないものでなければならない。それがヒト組織についての提供者本人のほか権限者の意思に反しないことは必要である。さらに、提供者が生者であるときには本人への、死者であるときには死体への、提供されたヒト組織への、畏敬の念にかけることがあってはならない。法令は、死体解剖について（死体解剖保存法20条、死因・身元調査法2条、食品衛生法59条4項）、医療目的での臓器・組織・細胞の摘出・採取について（臓器移植法8条、同施行規則14条4項、再生医療安全性確保法施行規則7条5号）について「礼意」を要求している。直接の法令がないバイオバンクについても同じことが必要である。

【文献】

- ① 町野朔／辰井聡子〔共編〕『ヒト由来試料の研究利用 試料の採取からバイオバンクまで』（上智大学出版、2009年）
- ② 町野朔／雨宮浩〔共編〕『バイオバンク構想の法的・倫理的検討 その実践と人間の尊厳』（上智大学出版、2009年）
- ③ 奥田純一郎／深尾立〔共編〕『バイオバンクの展開 人間の尊厳と医科学研究』（2016年）

- ④ Guidance for Industry: Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process Studies in vitro (FDA, 1997)
- ⑤ Draft Guidance: In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies (FDA, 1997)
- ⑥ 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成 30 年薬生薬審発 0723 第 6 号）
- ⑦ 町野朔「ヒト細胞・組織の研究利用の倫理的・法的基礎」レギュラトリーサイエンス学会誌 6 巻 1 号 65 頁（2016 年）
- ⑧ 堀井郁夫「創薬に向けたヒト細胞・組織の利用：Precision Medicine への展開」レギュラトリーサイエンス学会誌 6 巻 1 号 71 頁（2016 年）