

疫学研究指針の見直しの方向性及び改正案(平成19年3月13日)

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0313-6a.pdf>

では、疫学研究に関する倫理指針において「データの統計処理のみを請け負う機関であっても、疫学研究を実施する『研究機関』に該当することから、倫理審査を経る必要がある」が問題であると認識し、改正を行おうとしている。では、臨床研究機関には、データの統計処理のみを請け負う機関は臨床研究を実施する機関に該当するのか？ また、被験者がいる施設外の研究者等も、各自が所属する機関において倫理審査が必要か？

多施設共同研究を実施する場合の、臨床研究に係る業務を統括する者が各臨床研究機関で複数存在することになっている。GCPにおけるスポンサー、治験調整医師の規定がなく、その役割・責任を誰が負うのか明確ではない(スポンサーと施設の契約に相当する規定を含む)。

第2 研究者等の責務等

1 研究者等の責務等

ヘルシンキ宣言第14条には、臨床研究計画書に「必ず倫理的配慮に関する言明を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。」とあるが、それが無い。さらに臨床研究の内容に応じて変更できるとしており許し難い。臨床研究計画書には研究で実施する治療法、検査が保険適用であるか否かを記載することを加えるべきである。保険適用ではない場合の費用負担の方法も明示すべきである。

ヘルシンキ宣言第30条には、「研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と証明された予防、診断および治療方法を利用できることが保障されなければならない。」とある。さらに明確化のための注釈として、「研究参加者が研究によって有益と確認された予防、診断および治療方法、または他の適切な治療を試験終了後に利用できることは、研究の計画過程において明確にされていることが必要である。試験後の利用に関する取決めまたはその他の治療については、倫理審査委員会が審査過程でその取決めを検討できるよう、実験計画書に記載されなければならない。」とあるが、それが無い。このことは、がんやAIDS以外の領域において、研究結果が学会などで発表されるまで、各施設に伝えられることがないわが国の現状を是認することになっている。実際に劣っている治療法が研究結果として得られていても、生命に関わるにもかかわらず数ヶ月もの間に参加施設の担当医に伝えられない臨床試験がある。学会発表まで各施設に結果を通知しないことが常識の疾患領域もあるが、ほとんどの研究計画書に記載されないため倫理審査の過程でも問題にならず、一部の医師達の非常識がまかり通っている。

臨床研究計画書には、患者の費用負担、保険適用の有無について記すべきである。保険医療、適応外使用のいずれであるか明記すべきである。この保険適用については、ヘルシンキ宣言の想定外であり、GCPは治験であり薬事法に關係するが保険医とは關係ない。わが国の研究者主導臨床研究では、保険適用ではない場合に研究として用いる科学的根拠も示すべきである。

臨床研究の適正性及び信頼性を確保するための調査に必要な情報が明らかではない。GCPにおけるモニタリングの規定もないため(モニターによる施設訪問を必須にせよと主張するものではない)、多施設共同研究を実施する場合に、この「情報」の扱いについての責任の所在が明確ではない。

中止した場合にはヘルシンキ宣言第30条にあるように研究に参加してもらった患者が、その後に最善の治療を受けられるように配慮することが研究者等の責務のはずである。中止することしか書いていないのは甚だ不十分である。研究終了後(15)と合わせて研究計画書に記載すべきである。特に研究終了後をどの時点であるのか示さないと、前述のような現状のがん、AIDS以外の非常識を覆せない。

(13) 研究責任者の個人情報保護に係る責務等は、次のとおりとする。
(5)で「研究責任者は、臨床研究計画において、臨床研究の実施計画及び作業計画を明示しなければならない。」と規定している。(13)は個人情報保護法の施行に伴い追加されたが、これらは臨床研究計画においても記述され、さらに科学性とともに倫理委員会で審査されるべきである。なぜなら、慢性疾患で長期の追跡を必要とする臨床研究では、個人を確実に同定し続けることが研究結果の信頼性確保のために必須である。そのため、カルテ番号を用いることが確実であるが、個人情報を施設外に持ち出すことを許容しない施設では、臨床研究独自の登録番号とカルテ番号の対応表を管理することで追跡を確実にすることを保証しようとする。しかし、対応表の管理がずさんな研究では、追跡を不確実にするだけでなく、同一患者を同じ研究に登録する二重登録が起きることが実際に起きている。このような二重登録が生じると、不必要な治療や検査を繰り返したりすることで被験者の不利益に繋がる危険性を伴う。具体的な作業内容と体制を記述がないまま、倫理委員会で個人情報の保護を重視して審査することで、科学性のみならず被験者に不利益が生じることが起きている。臨床研究計画に記述すべき内容とし、後述の倫理審査委員会が科学性とのバランスとして何を審査すべきか具体的に示すべきである。

2. 臨床研究機関の長の責務等

(1) 倫理的配慮の周知

周知徹底をどのような方法で行ったのか、その内容とともに記録を残す規定が必要。

(3) 倫理審査委員会への付議

細則の第1段落で「原則」から外れるのはどのような場合があるのか明示していただきたい。

細則の第2段落は、多施設共同研究を各施設で承認され次第、開始しようとする状況では、他医療機関の承認状況を、インフォームド・コンセントの取得状況の情報を誰が収集するのか？ 臨床研究機関の長が提供するは無理である。特にインフォームド・コンセントの取得状況の把握は自施設でも行えていないことが多く、多施設に提供するの是非常に困難である。もし、それらの情報を求めるなら、情報を収集する責任が誰にあるのか？ 明記すべき。

(5) 臨床研究計画等の公開

ヘルシンキ宣言第27条では、「著者および発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わりおよび可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のために受理されてはならない。」とある。臨床研究計画等の公開は「臨床研究機関の長の責務」ではないのではないのか？ むしろ、自施設で実施されている臨床研究をすべて公開することを求めるべきではないか？

第3 倫理審査委員会

倫理審査委員会は、恣意的ではない公正な倫理的、科学的に審査ができるように審査手順を文書で規定することを要求すべきである。

多くの臨床研究の倫理審査が倫理的観点に偏って、科学的観点が欠落している。倫理的観点も個人情報に集中している。前述のカルテ番号対応表の運用のように研究の科学性に及ぼす事項だけでなく倫理的問題にまで影響を及ぼすことが審査されていない。そのため、審査すべきポイントを明示すべきである。例えば、研究者等の責務(7)では、「研究責任者は、臨床研究を適正に実行するために必要な専門的知識及び臨床経験が十分である者でなければならない。」と規定している。したがって、臨床研究計画として研究者が研究を担当できる能力があるのか、さらに施設内の体制も含めて実施可能性があるのか審査すべきである。この点については、GCPと乖離を持つべきではない。特に多施設共同研究において、一部に施設で被験者数の不足

を含む研究計画の不遵守が、研究全体の科学性と信頼性に影響が及ぼす。さらに、これらの審査すべきポイントは、臨床研究機関の長の責務等の(2)倫理審査委員会の設置で規定した施設外に倫理審査を依頼した場合であっても十分に審査されるよう、審査資料とともに規定されるべきである。

科学性を審査できない有識者と称する委員が審査をする倫理審査委員会の存在を放置するのか？ 現実には科学性の審査を放棄している倫理審査委員会が多い。現在のような虚構を許すべきではない。さらに、Office for Human Research Protections (OHRP)のように、ヘルシンキ宣言及び指針について理解を得るべく倫理審査委員への教育を指針に規定すべきである。

第4 インフォームド・コンセント

ヘルシンキ宣言第22条には、十分な説明がなされなければならない、知らされなければならないと規定している内容がある。「一般的に以下のとおりとするが、臨床研究の内容に応じて変更できる」と細則で認めるべきではない。少なくとも被験者からインフォームド・コンセントを受ける手続きの(1)にある内容は必須とすべきである。

その他

見直しに向けて、パブリック・コメントだけではなく、臨床研究実施機関および倫理審査委員会から、実際の運用に関して「臨床研究に関する倫理指針」との遵守状況を体系的に調査して頂きたい。

前回のパブリック・コメントで指摘されている内容

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/05/s0509-6f.html>

・補償制度を伴った被験者保護の法律を定めるべきであること、さらに倫理審査委員会が、この指針を適切に運用しているかの査察も必要。前者は前回のパブリック・コメントにあった「補償がないことや限定されていることについて被験者のインフォームド・コンセントさえ得られれば免責されるのではなく、少なくとも、事前の予想を超えた被害や事故が起こったときに備え、臨床研究に関する保険制度を(治療行為を対象とする従来の医師向け賠償保険とは別に)整備し、研究者に対してそれへの加入義務づけを規定すべき。」とあった状況と何ら変化は無い。

また、前回の「補償については、その有無等を同意説明文書に記すだけでは不十分であり、少なくとも、研究の類型による補償のあり方を検討し、研究者に保険加入を義務付けるケース、既存の救済制度で賄うるケース、補償が原理的に不可能で過失が無ければ免責しうるケースなどを類型化し研究者に示すべき。」というコメントに対して、「本指針では対応できませんでしたが、今後の見直しの際には、ご指摘の点

を踏まえ、必要に応じ検討してまいります。」とあった。

現状では「補償はありません」と記すだけである。かつ、効能・効果、用法・用量から外れた保険適用外で臨床研究を実施することについて、省令（保険医療機関及び保険医療養担当規則）、平成11年のいわゆる2課長通知の整合性がない状況で、どのような状況で補償の有無が問題になるのか？を指針が示さないままでは、倫理委員会の審査が紛糾するだけで結論が出せない。

・「歴史的検証および近年の裁判例や被験者保護の点で問題となった事例について検討すべき。」というパブリック・コメントへの回答に「研究者と被験者の間の説明と同意をめぐるトラブルなど昨今の臨床研究をめぐる状況等に鑑み、本指針を早急に策定。」とあった。なおさら、事例やトラブルの内容を具体的に示さないと、指針の理念が伝わらず、特に倫理審査が適切に行われぬ。

●研究審査に当たってのチェックポイント、手引、倫理審査委員会の委員の具体的な研修計画等を示すべき。

●倫理委員会の現状について、実態把握をすべき。倫理審査委員会の業務量については、治験以外のあらゆる研究の審査を行うのであれば、現在の能力を超えていると思われるが、その点についても十分検討すべき。

●薬事法改正との関連から、医師主導型の臨床試験についての議論が大半であり、包括的な議論は不足していた。各講師が倫理委員会の現状や臨床研究の各国の規制状況の説明、発表及びそこでの意見を指針案へ反映させるべき。

●臨床研究で用いる試験薬剤・医療用具などの無償、有償提供の際の条件、手続きと、それに伴う利害関係の調整、及び資金面あるいは資金面以外のサポートを受けられる場合の内容の明確化・透明化について明記すべき。

（回答）今後、専門家のご意見等を踏まえ、必要に応じ、細則等で対応してまいります。

→今回の改訂に先立って、細則等が出来たのか？ 出来ていないのならどのような理由で必要がないと判断したのか？

意見9

現在、自主臨床試験は各医療機関の機関内倫理委員会の承認のもと実施されているが、被験者の権利確保については十分に整備されていない。とくに自己の細胞を病変部に移植するケースなどでは、医療機関側はベストを尽くす、被験者側は症状悪化の可能性も含めてすべてを受忍する内容の同意書が作成され実施されている。しかしながら、その過程で過失による不利益が生じた際の救済制度は皆無で、既存の医師賠償保険に問い合わせたところ、保険金の支払いはケースバイケースで対応するとした回答しか得られない。さらには被験者の被った不利益が当該新規治療の副作用であるのか過失によるものかを被験者サイドで実証することはきわめて困難である。被験者の権利を確保するためには、自主臨床試験計画の審査や被験者に不利益発生した際の裁定を行う第三者機関を設置するとともに、審査に合格した自主臨床試験には被験者保護のために、過失の有無を問わず生じた不利益結果に応じて補償する自主臨床試験専用の保険制度の整備が必要である。自主臨床試験における同意書は契約行為であり、消費者契約法の観点からは、現在の同意書は被験者の権利が全く保護されていない無効な契約書と見なされる可能性がある。被験者にとって期待されるメリットがリスクより大きい臨床試験を選別すること、被験者の不利益の原因が過失であるのか当該する臨床試験の不可避の副作用であったのかを知る権利、多額でなくとも生じた不利益に対する補償が整備されることが、臨床研究を健全に発展させる必須条件であると考えられる。現行の「臨床研究に関する倫理指針(平成16年12月28日全部改訂)」

では第2:研究者等の責務等、第4:インフォームド・コンセントにおいて補償の有無についての説明が義務づけられているが、各医療機関が独自に補償の仕組みを作ることは現実的には不可能である。今回の倫理指針の改訂では補償の有無についての説明を義務づけるに留まらず、民間損保などの協力を得て、自賠償保険を参考とした補償制度の確立と連携させる指針が必要である。

意見10

これまで施設倫理委員会の承認のみで、医師の裁量のもとに薬事法外で行われてきた、未承認薬あるいは既承認薬効能外使用による自主臨床試験は、わが国のみに存在する極めて特異なスキームであり、治験と異なり当局の審査はなく、欧米諸国からその倫理性・科学性に関し批判が高まっている。また自主臨床試験には補償保険はなく保険診療の併用は不可であり、被験者の権利・利益が著しく損なわれている。

この問題を解決するために、2006年末の第62回内閣府総合科学技術会議の答申にあるように、速やかに本倫理指針を法律に基づく実施基準に改正し、その際には、被験者に対する補償などを含めた臨床研究の被験者保護制度を確立し、かつ、臨床研究全体についてICH-GCPへの準拠を原則とすべきである。特に本指針 第2研究者等の責務等 1 研究者等の責務等 (2) および、第4インフォームド・コンセントについては、補償の有無を記載するのではなく、「健康被害の補償のために保険その他の必要な措置を講じておかなければならない」と明記すべきである(すべての臨床試験について保険そのものの全加入を義務付けるものではなく、その他の措置も含めての補償責任を指針に記載していただきたい)。ある大手損保会社から、自主臨床研究についても法に基づく補償責任が明示されれば、即日、治験保険に類似する補償保険が設定できるとの見解を得ている。

意見11

A. 健康被害発生時の公的補償制度

補償に関しては、現在の当該指針では以下の記載があります

- (2) 研究責任者は、被験者に対する説明の内容、同意の確認方法、臨床研究に伴う補償の有無(臨床研究に伴う補償がある場合にあつては、当該補償の内容を含む。第4の1の(1)において同じ。)その他のインフォームド・コンセントの手続に必要な事項を臨床研究計画に記載しなければならない。

↑に対応して、例えば、東京大学医学部附属病院治験審査委員会による「自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の手順書(平成14年12月19日制定、平成18年6月22日一部改定)」では、以下の記載があります。

II. 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用にあつての一般的注意事項

- 1) 自主臨床試験では、補償制度は市販薬を適応内で使用した場合の補償制度(医薬品副作用被害救済制度 <http://www.kiko.go.jp/>)を除いて整備されていない。

↑の記載は、市販薬を適応外で使用する臨床研究や、未承認薬を用いての臨床研究では、とくに補償の仕組みがないことを述べているに過ぎません。ただ、現状の制度のもとではそのように記載するしかないと思います。

しかし、それでは、被験者に対する”倫理的配慮”が十分ではないと考えられます。したがって、臨床研究における補償についても公的な制度を設置すべきと思います。

B. 研究費のより充実した公的援助制度

研究に関する薬剤費、検査費、入院費等は研究費から捻出する必要がありますが、いわゆる科研費や病院等から予算が得られない場合には研究を計画することさえできません。

また、研究者等は、実施計画書の作成、倫理委員会への審議申請、研究の実施に加え、手順書の作成、データ管理、統計解析、報告書作成、各種緊急時対応を行うことになり、一般診療との間で相当な負担となります。そこで薬剤費、検査費、入院費等以外に、CRC やデータマネジメント、統計解析を外注して本来の研究実施に専念してもらいたいと考えますが、それら外注費もばかになりません。

したがって、研究費を支援する公的援助制度をより充実させることが必要だと考えます。

C. 混合診療の除外措置

治験における措置のように、臨床研究も届出・登録制にして、承認されたものについては、いわゆる混合診療からの除外措置をご検討ください。

例えば、ある日に、研究のための措置と一般診療の措置を行った場合、研究のための措置は研究費として賄うが、一般診療の措置は保険適応とできれば、限られた研究費をより有効に使用できるものと考えます。

D. 登録制

現在、UMIN 等への登録は任意となっていますが、厚生労働省への届出・登録を義務化し、その成績を何らかの形で公表させることとし、届出・登録された研究に対しては、上述の A. 健康被害発生時の公的補償制度、B. 研究費のより充実した公的援助制度、C. 混合診療の除外措置 の恩恵を受けられることにしてほしいと思います。

以上ご検討の程よろしくお願い致します。

意見12

適切な倫理審査委員会(IRB)により承認され、本「臨床研究に関する倫理指針」を完全に遵守する臨床研究については、被験薬を国内の研究機関や企業から入手できるようにすべきである。以下に、その理由を述べる。

総合科学技術会議の意見具申「科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について」(平成18年12月25日)の中に、次のような記載がある。「日本は世界の中でも自前で医薬品開発できる数少ない国の一つでありながら、臨床研究を行っている大学病院及び病院は非常に研究が進みにくい状況にある。実際、1991年から2000年にかけての10年間の主要13誌における論文数の国別シェアは基礎科学(生命科学)では日本は4位であるのに対して臨床研究では14位であった。」この差は、基礎研究と臨床研究に携わる研究者の能力の差ではなく、研究環境や研究歴の差と考えられる。

一般的に、科学の研究において研究者個人の発想が大事である。臨床研究においても、研究者である医師個人の発想のもとに行われ、積み重ねていくことにより、より大きな成果が得られるものである。この発想は、自由に色々な方面に向けられるものであるが、日本において臨床研究を行おうとすると、研究対象が制限されているのが現実である。即ち、医薬品の分野では、既承認薬を用いた研究や外国で既に承認された薬を個人輸入した研究しか実施できない。新規の被験薬を用いた試験も実施できることとはしているが、治験制度に基づく以外には国内のメーカーから入手できずに、製造工程などをチェックしにくい外国メーカーから入手しなければならない。この結果、日本の臨床研究は、既承認薬の効能効果の追加や用法用量の変更などのマイナーな分野に留まり、新規な医療技術の発見というような成果は得られにくい。その結果、著名な雑誌への掲載は難しくなってくる。

研究対象の制約は、薬事法上の「未承認薬」に該当する被験薬を、国内で譲渡できないことによる。この問題を解決しようと、文部科学省では平成19年度から、「橋渡し研究支援推進プログラム実施機関」の整備を始め、臨床研究施設内で被験薬を製造できる様にしようとしている。しかし、限られた施設が対象であるため、オーソライズされた臨床研究のみが実施されることとなる。研究者である医師個人の発想からの臨床研究を活性化するためには、国内の研究機関や民間企業からの被験薬の入手が可能となる様にし、臨床研究の対象を広げ、かつ臨床研究に従事する研究者の裾野を広げるべきである。即ち、一定の基準を満たす臨床研究に使用する被験薬を、国内で入手可能とすべきである。この基準としては、適切な倫理審査委員会(IRB)により承認され、本「臨床研究に関する倫理指針」を完全に遵守することを条件とすることが妥当と考える。

平成19年4月26日文部科学省・厚生労働省・経済産業省の連名で発表された「革新

的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」の目標は、「我が国の優れた研究開発力をもとに、革新的医薬品・医療機器の国際的開発・提供体制へ我が国が参加していくとともに、日本で開発される革新的医薬品・医療機器の、世界市場におけるシェアが拡大されることを通じて、医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役へ導くとともに、世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に迅速に提供すること」とされている。これは、「経済財政改革の基本方針2007」(平成19年6月19日閣議決定)の中で、『「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」を着実に推進する。』と記載され、政府全体で承認されている。この「5か年戦略」の中で、世界に先駆けた日本発の革新的な医薬品・医療機器を研究開発できるように種々の条件整備を行うことが示されているが、臨床研究についても、最先端の研究ができる様に環境整備すべきである。先端医療に関する技術の開発では、基礎研究から臨床研究の橋渡し研究が必要であり、特に最先端であればあるほど探索的臨床研究(*)が必要である。ところが、探索的な臨床研究の実施に当たっても、国内で被験薬の譲渡ができないことが、障害となってくる。被験薬の譲渡が、先に述べた一定の条件を満たす臨床研究で可能とし、臨床研究機関と日本国内の研究機関や民間企業との共同研究が可能となる様にすべきである。

日本の医薬品産業は、海外からの導入薬の時代、ゾロ新薬の時代を経て、世界に通用する医薬品を開発できるまでになった。導入薬やゾロ新薬の臨床開発では、海外のデータを参考に治験をすれば良く、臨床研究の必要性はほとんどなかった。革新的創薬を目指す現在では、臨床研究と治験の組み合わせが必要であり、治験薬の提供しか認めない薬事規制から、臨床研究を推進する方向に変更すべきである。

* 『「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発」基本計画』(NEDOバイオテクノロジー・医療技術開発部)では、「探索的臨床研究とは、基礎研究の成果である新規医療技術の有効性を探るための臨床研究をいう。」と定義されている。

意見13

研究者、IRBともに疫学指針と臨床指針の区別が正しく出来ていません。治療的介入の有無が大きな差ですが、内容的に疫学(etiology)なのか臨床(clinical)なのかで捉えてしまうようです。

ちゃんと読まないほうが悪いと思いますが、守ってもらうことが大事だと思うので、一本化してほしいと思います。少なくともわかりやすい区別にしてください。

あと、1施設でのカルテを用いたレトロの研究が疫学指針、臨床指針どちらもカバーされていないように読めるので、「それは簡略化のために対象外とした」とはっきり明示してください。

あとは、疫学指針へのパブコメに送ったものと同様のコメントを送ります。よろしくご検討ください。

実際よく困る事例です。勝手に対応も考えてみました。主にQ&A対応でよいと思います。

- ・臨床試験の附随研究は臨床指針か疫学指針か(新たにデータを取る場合、取らない場合)→たぶん疫学指針でよい
- ・臨床試験で得られたデータの二次利用(メタアナリシスや違う仮説に対する解析など)→疫学指針のQ&Aでなにもいらないと書いておく
- ・標準治療のデータを前向きにしっかりプロトコルを作ってデータを取る研究→微妙。治療変更規準などの規定がしっかりしていれば臨床研究指針、そうでなければ疫学指針?多施設なら臨床指針とする、など。→臨床試験の抜け道として利用されていることが結構あるらしい。
- ・テレビや雑誌の介入研究も臨床指針の対象内→Q&Aに明記
紋きりですみません。よろしく御検討ください。

意見14

①2頁【前文】4～5行目

「その有効性、効率性、利便性及び質に関する臨床研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。」とありますが、「経済性」も明示してはいかがでしょうか。なお、侵襲性は「質」に含まれるのでしょうか。

(理由)高年齢化、医療費高騰等といった近年の社会情勢を踏まえると、患者の立場に立った場合、経済性は社会的利益に繋がると考えます。