

光石 忠敬 参考人 提出

第2回臨床研究専門委員会

資料 5

平成19年9月13日

光石 5

研究対象者保護法要綱 07年試案

—生命倫理法制上最も優先されるべき基礎法として：第2報—

光石 忠敬 櫛島 次郎 栗原千絵子
浅野 茂隆 福島 雅典

臨床評価 別刷

Vol.34, No.3 2007

研究対象者保護法要綱 07 年試案

—生命倫理法制上最も優先されるべき基礎法として：第2報—

光石 忠敬¹⁾ 櫛島 次郎²⁾ 栗原千絵子³⁾ 浅野 茂隆⁴⁾ 福島 雅典⁵⁾

1) 光石法律特許事務所 2) 自治医科大学 (客員) 3) (独)放射線医学総合研究所

4) 早稲田大学 先端科学・健康医療融合研究機構 生命倫理科学ドメイン

5) 京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部

Proposal of a Draft Human Research Participants Protection Bill 2007

—The critical legal basis for bioethical issues : Second report—

Tadahiro Mitsuishi¹⁾ Jiro Nudeshima²⁾ Chieko Kurihara³⁾

Shigetaka Asano⁴⁾ Masanori Fukushima⁵⁾

1) Mitsuishi Law & Patent Office 2) Jichi Medical School (Visiting)

3) National Institute of Radiological Sciences (NIRS)

4) Consolidated Research Institute for Advanced Science and Medical Care, Waseda University

5) Department of Clinical Trial Design and management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital

Abstract

In Japan there is no act to regulate clinical research in general. The Ordinance on Good Clinical Practice (GCP) under the Pharmaceutical Affairs Law covers only clinical trials for new drug applications. The governmental guidelines which regulate several categories of research lack genuine legal enforceability. Thereby, protection of human subjects has been so fragile in Japan.

In 2003, Mitsuishi, Nudeshima, Kurihara proposed a draft bill on the protection of human research participants. In 2004, Asano, Fukushima and colleagues developed the Guidelines for Ethical Review for Translational Research, enforced in the six major research institutes in Japan. Then in December 2006, the Council for Science and Technology Policy under the Cabinet Office stated in its report the necessity of legally enforceable regulation on clinical research. Seeing this situation, we five have now agreed to propose the 2007 version of the draft bill, prerequisite for promotion of clinical science which could contribute to people's' healthcare and well-being.

The bill mainly addresses the following issues : (1) The bill aims to ensure the human participants protection and research integrity ; (2) A research review board should be established as independent body, with standardized organization and functions ; (3) The importance of protection of vulnerable population is especially emphasized. Research cannot be justified by an informed consent doctrine alone; (4) The bill covers not only biomedical research involving human subjects, but also those involving any part of the human body, as well as behavioral research.

We hope this article would stimulate further debate for legislation in the Diet and other policy-making forums as well as related academic and civil communities.

Key words

legislation for the protection of human research participants, research integrity, public independent review board, protection of vulnerable population, bioethics

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2007 ; 34 : 595 - 611.

はじめに

日本では、ライフサイエンス振興政策を掲げながらも、その基盤となる法整備や政策立案は著しく遅れている。社会の信頼を得て研究を進めるためにも、法整備は必要不可欠である。このため、光石・棚島・栗原の三者は、2003年に、人を対象とするあらゆる科学研究を包括する基礎法として、「科学研究の対象者の権利を保護し研究の公正さを確保するための法律」の要綱試案¹⁾ (略称「研究対象者保護法要綱試案」, 以下「03年試案」という)を作成、公表した。浅野・福島は、6研究施設で実施されるトランスレーショナルリサーチに適用する「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」²⁾をこれら施設の共同執筆として2004年に作成し、研究現場での体制整備に携わってきた。以上五者は、それぞれの立場で議論を喚起し、公開討論の場や共同著作を共有してきた。

この間、医薬および他の生命科学分野における人を対象とする科学研究の制度枠組みの明確化を求める声も高まり、研究現場の体制整備が一定の範囲内で進む一方、医科学研究に関わる様々な逸脱行為、不正行為も顕在化している。

そこで筆者らは、日本において、研究の対象者を保護する法律への要請が高まっているとの共通認識のもと、03年試案に基き新たに2007年版(略称「研究対象者保護法要綱07年試案」, 以下「本試案」という)を作成、発表することに合意した。本稿は、本試案を発表するにあたり、その提案背景と立法根拠、および同案の基本骨格と特徴を述べるものである。Fig. 1に、要綱案の概要を示す。要綱案本文は605ページ以下に掲げた。

03年試案は、著者三者が当時考えた理想を忠実に設計したものであるが、本試案は、その基本骨格を変えずに、日本の現行法体系との関係とその改正も含めて検討し、より実現性を勘案した要綱試案とした。本試案は、03年試案と同様、研究対象者の保護と共に、研究の公正さの確保を目的と

する法として提案している。このため、本稿では、対象者保護と同時に、科学研究としての公正さ(integrity)、データの信頼性、そのデータの集積・評価・実地診療への還元のあるあり方も、重要な論点となる。

1. 試案作成の背景としての立法根拠

1.1 世界的動向

人を対象とする科学研究は、本来不可侵であるべき人の心身に介入し、人を、仮説を検証し一般化可能な知識を生成する「研究」という目的のための手段とする行為である。その意味で、それは潜在的に、基本的人権の淵源である人間の尊厳に対する侵害を伴いかねない。そして、「診療」行為とは明確に区別されなければならない。そのため、20世紀後半以降、国際社会および世界各国で、研究対象者の権利を保障し科学研究を適正に進めるための規範とその遵守体制の確立が目指されてきた。

第二次世界大戦後のナチス医師裁判判決文に記されたニュルンベルク綱領(1947年)³⁾、これを医学研究倫理指針へと発展させたヘルシンキ宣言(1964年初版、2000年第6版)⁴⁾、自由な同意のない医科学実験を禁じた国際人権自由権規約⁵⁾(1966年)などの国際規範を基礎に、アメリカ⁶⁾、フランス^{7,8)}では人対象研究法令がつくられ、イギリス⁹⁾・ドイツ¹⁰⁾では薬事法規による広範な臨床試験規制がつくられた。同様の包括的な立法は、オランダ¹¹⁾、デンマーク、台湾¹²⁾、スウェーデン¹³⁾、オーストラリア、ニュージーランドなどでも行われている。ヨーロッパ諸国の法整備の背景には、ヨーロッパ連合(European Union: EU, 加盟25か国)による、関連法規の調整指令(臨床試験指令・2001年¹⁴⁾、ヒト組織細胞指令・2004年¹⁵⁾など)、ヨーロッパ評議会による人権と生物医学条約(1997年)¹⁶⁾などがある。国際共同研究については、国際医学団体協議会(CIOMS)による倫理指針が作成されている¹⁷⁻¹⁹⁾。UNESCO「生命倫理と人権に関する世界宣言」(2005年)²⁰⁾は、研

Fig. 1 Contents of the Draft Human Research Participants Protection Bill 2007

研究対象者保護法要綱 07年試案チャート

() 内は要綱案の章または節の番号

基本的理念 (一)

人間の尊厳・人身の一体性, 自由な同意, 対象者の福利と権利, 公平性, 公正な管理

研究の実施条件 (二)

- 前提条件 (1) : 科学的知見に基づくこと, 危険を管理できる体制の下で行うこと
- 益と危険の評価 (2) : 危険を正当化しうる益があること
- 対象者のプライバシー保護 (3) : 情報セキュリティ権, 目的外使用と第三者提供の原則禁止
- 無償原則 (4) : 対象者への報酬禁止, 正当な範囲での負担補償は認める
- 損失補償 (5) : 害には最善の医療を提供, 過失の有無に関わりなく損失補償, 保険加入義務
- 有害事象報告 (6), 資料保存 (7), データ改ざん禁止 (8), 結果の公表 (9), 利益の社会還元 (10)

対象者の選定 (三)

- 選定条件 (1) : 計画時の選定条件を満たしても避けるべき場合, 実施後の中止
- 特別な保護を要する対象者の選定条件 (2)
 - 対象: 同意能力を欠く者, 妊婦・胎児, 非任意施設入所者, 法的被保護者, 健康保険未加入者, 意思決定に不当な影響を受ける恐れのある者
 - 制限: 本人と同じ属性を有する者の福利を目的とした研究に限定
本人に益のない研究は, その者と同じ属性を有する者でなければならない研究に限定

同意 (四)

- 説明, 理解と同意 (1) : 必須説明事項規定
- 同意の代行 (2) : 対象者本人の最善の利益で一定の者が代行, 本人の拒否は尊重
- 緊急時の研究の特別規定 (3)
 - 緊急時に本人および代行者のいずれの同意も得られない研究の実施条件は, 研究審査委員会基準に定める. いずれの場合も, 研究開始後速やかに同意手続き
- 同意手続きの簡略化と事後の同意 (4)

研究審査体制 (五)

- 研究審査委員会 (1) : 標準的基準に基づく認定制度, 多施設研究を任意の一つの委員会で審査
- 審査調整委員会 (2) : 内閣府に設置, 研究審査委員会を認定, 研究データベースを運営
- 研究の差し止め (3) : 内閣府科学技術担当大臣, 厚生労働大臣に, 条件付きで研究の差し止め権限

罰則 (六)

以下の重要な規定への違反に, 刑事罰を定める:
審査委員会の承認なしに実施, 同意を与えない者に実施, 関係大臣の差し止め命令に従わない

究の法的管理体制を前提としている。さらに、1996年日米欧三極で合意した「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(ICH-GCP)²¹⁾は、アジア、オセアニア、アフリカ諸国に広がり、多くの国で承認申請を目的とするものに限らず臨床試験の法制化を実現している。

1.2 国内的動向

日本では、ICH-GCPに基づき、1997年に、医薬品の製造販売承認申請を目的とする「治験」に限定して薬事法下に「医薬品の臨床試験の実施に関する基準に関する省令」²²⁾(以下、「GCP省令」という)が施行された。治験以外の人対象研究については、遺伝子治療²³⁾、遺伝子解析²⁴⁾、ヒト幹細胞移植²⁵⁾など、研究類型ごとの行政指針が各担当官庁から発出されるだけだった。医薬分野の研究全般については、厚生労働省から2003年に、「臨床研究に関する倫理指針」²⁶⁾が告示されている。

2005年厚生労働省に設置された「治験のあり方に関する検討会」では、臨床試験の法制化や被験者保護法の立法を求める複数の要望書が提出され²⁷⁾、論点整理において被験者保護制度が検討課題として挙げられた²⁸⁾。2006年末に公表された内閣府総合科学技術会議報告書では、「臨床研究に関する倫理指針」を法律に基づくICH-GCPと同水準の規則とするとの目標が明示された²⁹⁾。同時期に科学技術振興機構より公表された提言書³⁰⁾では、「臨床研究基本法」の立法を提言の筆頭に掲げている。上記のような日本の現状によれば、「治験」以外の臨床研究において研究成果が承認申請用のデータとして活用されない、法律でない限り無過失の健康被害補償をカバーする保険契約が締結できないといった不備があるので、研究者側が改善のため、立法を要望しているのである。

適正な研究が実施されるためには、明確な第三者による事前評価と実施中の監視、行為の記録と文書化、有害事象と研究結果のデータ集積による技術評価などのシステムが公的に確立されなければならない。これによって初めて、対象者の権利と安全が保障され、研究の公正性が保持される。

省庁ごと・研究類型ごとに細分化された行政指針群が乱立する日本の状況を改めるためには、人を対象とするすべての研究が従うべき、過不足のない規範と管理の仕組みを確立する、実効性のある基盤的な法規範が必要不可欠である。

2. 現行法体系の改革

以上に立法の必要性とその根拠を述べたが、研究対象者保護法の策定によって実現されるべき具体的な改革ポイントは、以下の四点である：

- (1) 臨床試験の制度改革
- (2) 研究の審査と評価体制の改革
- (3) 混合診療問題と院内製剤問題の解決
- (4) 包括的研究管理体制の確立

以下、それぞれについて概説する。

(1) 臨床試験の制度改革

日本において臨床試験の実効性ある法規範は薬事法に基づくGCP省令のみであるが、これは薬事法に定める医薬品の一類型としての「治験薬」の取締り規則であるため、研究対象者の権利保護については省令の目的として明記されることはなく、省令の解釈を示す審査管理課長通知³¹⁾に記載されるのみである³²⁾。しかも、GCP省令は、製造販売承認申請を目的としない臨床試験には適用されない。このため、現在大学などで「トランスレーショナルリサーチ」と称して行われている医療技術開発研究は、人体に対する危険性が極めて高いものであっても、行政当局の監視を受けることなく患者に対する薬物実験として行われ、有効性と安全性のデータが集積されることもなく、優れた結果であっても製品化するための承認申請用データとして活用できない³³⁾。GCP省令に準拠して行われる治験でも、行政当局の現地調査は承認申請があって初めて、申請データとしての信頼性の保証のために行われる。このため公衆衛生上の危険が懸念される場合を除いては、実施中の治験に対して対象者の権利保護や安全性確保を目的として行政指導が行われることはない。

これらの問題を解決する一つの方法は、本試案に示す法規範に適合するよう、薬事法に基づく省令GCPを改正することである。すなわち、薬事法における「治験」をその定義と共に「臨床試験」に改め、新規医薬製造物の人への使用は、製造販売承認申請を目的とするか否かに限らず、薬事法に基づく「臨床試験」とみなして、すべてGCP省令を適用する。そして、対象者の権利保障と信頼性保証を省令の条文に規定する、という改正である³³⁾。

(2) 研究の審査と評価の体制の改革

もう一つの重要課題は、研究審査体制である。2006年のGCP省令改正では、多施設共同臨床試験を1つの施設の治験審査委員会（以下、「IRB」という）で審査し得る体制およびIRBの質の確保への要望に対応して、結果的には、自施設IRBにおいて専門家確保が難しい場合、または専門知識が不足している場合に、外部施設のIRBに審査を委託できるように改正した。この改正の根本的な問題は、専門という言葉で形容された審査の質の確保についての判断を個々の施設の長に委ねており、質の確保のための客観的基準やシステムの設計を先送りにしたことである。また、自施設にIRBを設置するという原則は変更していないため、多施設共同臨床試験の審査を一本化し意思決定を合理化するという課題は果たされることがなかった。

この問題の解決のため、本試案では次のような審査体制を提案した。すなわち、現在あるGCP省令に基づくIRBや、行政指針に基づく倫理委員会は、本法に基づき内閣府に新たに設置される「審査調整委員会」の作成する客観的基準に適合することを条件に、同委員会より認定を受けなければ、法の定める「研究審査委員会」として機能することはできないものとした。立法後に新たに設置される委員会も当然認定を必要とし、いずれの場合も、定期的な更新を必要とした。これによって、「審査調整委員会」が監視機構として機能することができる。このような仕組みを設けることにより、多施設共同研究を、研究者が任意にどの

研究審査委員会に申請しても、標準化された質の高い審査が行えるような体制とした。

さらに、全ての「研究」の計画概要、安全性情報、結果は、研究審査委員会を介して「審査調整委員会」のデータベースに集積するとの規定を設け、医療技術評価のための情報資源とするよう設計した。「審査調整委員会」には臨床試験に限らずあらゆる種類の、人を対象とする科学研究の情報が集まるので、このうち製造物を用いる臨床試験についての情報は、薬事法の管轄として、厚生労働省のデータベースに転送されるシステムとしてもよい。これによってようやく、欧米に匹敵する臨床試験のデータ集積システムが実現し、すべてのデータが製造販売承認審査時のデータとして活用し得るものとなる。これらのデータに基づく医療技術評価は、新たな研究の審査におけるリスク・ベネフィット評価の基盤ともなる。

(3) 混合診療問題と院内製剤問題の解決

日本における研究に関する包括法の欠落は、以下の二つの問題にも直結している。

- ・混合診療問題（または未承認薬問題）
- ・院内製剤問題（または未承認薬の施設間授受の禁止の問題）

一部の医学研究者から、いわゆる「混合診療」の解禁を求める声があがっているが、これは実験的治療における未承認の薬剤費の負担を患者に求めるのを正当化することになるため、容認できない^{34, 35)}。だが、世界標準の未承認薬が日本で保険診療と併用できないのは確かに問題である³⁶⁾。この混合診療問題に対し日本政府は、「先進医療」としての保険併用と未承認薬の「治験」を促進することで対応しようとしている³⁷⁾。しかしそれでは問題の解決にならない。なぜなら、「先進医療」の申請に至るまでの実験的な治療を管理する体制が無いので、申請内容の信頼性が保証されない。また、「治験」として届け出ることなく、個人輸入で薬剤が使われる際の安全性・有効性の評価には当局は一切関知しないので、必要なデータが蓄積されない。そのため、世界標準薬を使用するために

患者が高額の薬剤費を支払い、その薬剤の保険収載の可否は企業が治験を実施し審査申請するまで先送りにされてしまう。欧米諸国では、これらの実験的治療や未承認薬剤の使用を公的に管理しデータを蓄積することにより、公費または民間保険による償還の可否を判断する医療技術評価システムが確立している。未承認薬の使用は、原則として「臨床試験」としての申請が必要とされ、緊急救命的な場合に「compassionate use」（特別な配慮による使用）が許される。

さらに日本では、薬事法第55条が、患者に使用することを前提とした異なる施設間での未承認薬剤の授受を禁止する一方で、「院内製剤」と位置付けられるものであれば実験的な未承認製剤の患者への投与を容認していることも大きな問題である。患者が実験的な薬物投与の危険に無防備に曝されるばかりでなく、研究者にとっても、質の保証された製造所で製造された製剤を研究として患者に投与することが、「治験」として申請しない限りできない。

混合診療問題も院内製剤問題も、日本の健康保険法と薬事法が、「研究」という行為を想定しておらず、実験的・未承認の方法による人体への介入の可否を、「研究として適正か否か」ではなく、「保険と併用するか否か」「院内で製造されるか否か」によって区別するという、不合理な設計になっていることが根本の原因である。その解決のために、本試案では、対象者の権利と安全を保障することを前提に、「研究」という行為に法的位置づけを与え、そのデータが蓄積され、評価しうるものとするための制度改革を提案している。

(4) 包括的研究管理体制の確立

医学・生命科学の発展は、薬事法下の臨床試験の制度整備によってのみ支え得るものではない。現在日本では省庁の担当部局ごとに分断された、領域を狭く限定した研究類型ごとの行政指針が乱立し、それぞれの規律内容は整合性を欠く。これらを統廃合し、科学研究の論理構造に則した統一的な管理体制を築く必要がある。

たとえば、臨床研究を医療機関で行い、別の研究機関で患者の生体試料の分析のみを行う場合、後者の機関では臨床研究としての研究計画書が倫理委員会に提出されないまま、実験室での細胞培養や解析の計画だけを審査していることがある。この場合に、どの指針が適用されるのか、また医療機関で承認されていれば解析のみを行う機関は迅速審査でよいのか、などの判断が、常に曖昧な論拠で行われている。このような形の多施設共同研究も、いずれか一つの、認定を受けた、質の保証された研究審査委員会に、研究計画書の全てが提出され審査されるべきであり、その結果のデータが蓄積されるようにすべきである。

また、昨今衆目を集めた病気腎移植や、刑事裁判になった腹腔鏡下前立腺がん摘出手術のような、国内外で、あるいはその実施チームが、初めて患者に試す場合は、「治療」ではなく「研究」として、最初の1例から審査申請し、計画および結果が客観的に評価される体制を確立すべきである。

さらに、身体障害者を対象とする生活支援機器の開発研究や、知的障害者を対象とする脳科学研究などが、医療ではなく福祉や教育分野の研究だからという理由で、何の行政指針も適用されずに行われている。また、個人情報保護法の実質的規定が一定範囲の学術研究に適用されないため、たとえば学会発表のために施設外へデータを持ち出した結果、個人情報漏出してしまう事件が起こっている。

このように、人を対象とする科学研究について、国際標準とされたルールに対する認識不足からくる様々な逸脱行為に加えて、近年では、研究データのねつ造・改ざん、研究者と資金提供者との利益相反関係などの問題事例の報道が続出している。本試案では、データねつ造などの科学的不正を違反行為として規定するとともに、利益相反の申告も義務付けている。

3. 本試案の特徴

以下に、本試案の特徴について、03年試案から