

「臨床研究に関する倫理指針」改正案に関する意見募集における指摘の論点（案）**1 医薬品、医療機器に関する介入研究における補償措置について**

- (1) 補償保険の提供時期の不安、提供時期を踏まえた指針の施行時期に関する十分な経過措置の要望（経過措置対応）48, 55, 59
- (2) 補償の程度や内容は、一律のものとするべきではなく、研究の内容に応じて同意により決めるべきである。（細則対応）5, 40
- (3) 補償保険の加入による負担や保険料の設定に対する不安等から、補償の義務づけを行うべきではない。（検討事項）5
- (4) 高額な負担となる死亡等の補償を行う医法研ガイドライン等と異なり、健康被害の医療費（入院延長や外来通院）、医療手当などについての広く浅い範囲をカバーする補償保険の設計を望む。（検討事項）50, 55

2 登録情報の公開について

- (1) 知的財産等の理由で、試験の項目で公開できない情報のみ非開示とするよう非開示情報の範囲を明確にするべき（修正対応）11
- (2) 多施設共同研究の場合の施設の研究責任者の代表が登録できるようにすべき（細則対応）33, 47,
- (3) 現場の手間等を考慮し、過剰規制との批判（検討事項）7, 26, 41, 62
- (4) 外国の登録サイトも活用するようにすべき（検討事項）16, 21, 33, 41

3 倫理審査委員会

- (1) 予め指名した者による簡略審査規定が、疫学指針にはあって本指針にはない指摘（修正対応）53
- (2) 倫理審査委員会のみならず、有害事象等処理するための効果安全性委員会の設置も可能にすべき（細則対応）26, 59,
- (3) 外部の倫理審査委員会への審議委託で質的確保ができるかの指摘（検討事項）11, 23, 48, 57
- (4) 開催時に、一般の立場を代表する委員の1名以上の常時出席を求める意見（検討事項）20

4 医療機関による有害事象等の対応

- 有害事象報告など煩雑で事務負担が大きく、求めるべきではない（検討事項）5, 44

5 同意、検体

- (1) 16歳以上の未成年の被験者に対して、倫理審査委員会の承認と施設の長の許可に基づき、本人の同意のみでよいとする規定についての問題（修正対応）37, 40, 48
- (2) 検体の取扱いにおいて、外部機関等において、「当該臨床研究を実施する臨床研究機関を有する法人の代表者、行政機関の長等の事業者及び組織の代表者（以下「組

織の代表者等」という。)』とされているが、病院長と学長と両方の許可が必要なのか。(修正対応又はQ A対応) 5, 53

- (3) 保存検体の取り扱いについては、使用貸借契約、譲渡契約等からみて問題ではないか(検討事項) 40

6 疫学指針との将来的な統合(検討事項)

(25→同時改訂の必要性) 42, 41, 48, 51, 55, 58, 59

7 その他要望(関係者に対して要請する事項)

- (1) 改正指針に対する事務手続き等の体制支援の要望 17, 21, 22, 24, 27,
- (2) CRCによる事務、同意等の支援体制の構築についての要望 20, 35
- (3) 教育・訓練に関する品質、標準化等の要望(当面教材の紹介等情報提供) 22, 41, 51

8 法制化について(検討事項)

- (1) 今回の改正は研究者の権利を制限する規定や補償措置のため、法律とすべき 11, 23, 42, 48, 50, 51
- (2) 規制強化による医療機関での負担等からみて法制化により研究の進展が阻害される恐れ 7, 12, 13, 27, 29, 30, 31, 32, 34, 36, 43, 60, 61, 62

9 解釈等に関する事項(Q A対応 施行時まで作成)

- (1) 介入研究と観察研究の切り分けの事例、明確化 16, 24, 47, 49, 55, 58, 59
- (2) 観察研究と疫学指針の対象との切分けと同等性の考え方 25
- (3) 介入研究のうち、侵襲を有する介入とその他の内容 15, 48, 49
- (4) 日常診療と臨床研究の切り分けの事例、明確化(症例報告と診療業務・軽微なデータ処理を含む) 12, 18, 42, 60
- (5) 重篤な有害事象の定義 11, 35, 47, 52
- (6) 公開データによる研究の取扱い 25
- (7) 連結不可能匿名化資料の取扱い 25, 51,
- (8) 保管検体の取扱いに係る組織の長のレベルについて 5

「臨床研究に関する倫理指針」の改正案に関する意見募集」のパブリックコメント意見書
(写)

「臨床研究に関する倫理指針」の改正案に関する意見募集」について、平成 20 年 5 月 30 日から 6 月 30 日まで、ホームページを通じて御意見を募集したところ、63 件の御意見をいただきました。

意見1

意見：

<「第3 倫理審査委員会」について> (4)

「倫理審査委員会は、軽微な事項の審査について、委員長が指名する委員による迅速審査に付すことその他必要な…」

とあるが、「軽微な事項の審査」を「迅速審査」と呼ぶことにより誤解を生じるので、当該審査を「簡易審査」としたらいかがか

以上

意見2

「臨床研究に関する倫理指針」改正案概要の第4の(3)には、

被験者が未成年であっても16歳以上の場合で、有効なインフォームド・コンセントを与えることができることについて、倫理審査委員会が承認し、臨床研究機関の長が許可した場合には、代諾者ではなく、当該被験者本人からインフォームド・コンセントを受けるとする。被験者が16歳未満の時点から始めた研究であって、当該被験者が16歳に達した場合も同様の扱いとする。

と記載されていますが、16歳以上20歳未満の場合、本人からの同意があれば代諾者からの同意は不要であるように解釈が可能ですが、不明確な記載だと思われます。代諾者からの同意も必要とされるのであれば、代諾者と本人との意見が異なった場合の対応について、記載が必要であると考えます。

意見3

意見：医薬品（GCP対象外）等または食品（疫学研究）等の製造販売業者が医療機関に臨床試験を依頼する場合、医療機関は臨床研究に関する倫理指針に準じて試験を行うものと認識しています。この場合、製造販売業者が研究者の、医療機関が臨床研究機関の責務を負うこととなりますが、倫理委員会の迅速審査の細則にある「共同研究であって、既に主たる研究機関において倫理審査委員会の承認を受けた臨床研究計画を他の分担研究機関が実施しようとする場合の臨床研究計画の審査」について、「主たる研究機関」に製造販売業者、「分担研究機関」に医療機関が該当すると考え、製造販売業者が他の倫理委員会の承認を受けている場合には医療機関は迅速審査を行うことができる、と解釈して問題ないのでしょうか。また、同細則の「被験者に対して最小限の危機を超える危険を含まない臨床試験の審査」について、上記迅速審査対象と同様に初回の審査を迅速審査にて対応することを医療機関の長が判断することで問題ないのでしょうか

以上、宜しくお願い致します。

意見4

① 臨床研究機関の長又は研究責任者と他の機関が設置した倫理審査委員会の設置者との審査委受託契約

説明:「臨床研究に関する倫理指針」の改正案の概要(案)／<「第2 研究者等の責務」等について>／(2) 臨床研究機関の長の責務等 には「② 自らの臨床研究機関において実施予定の臨床研究について、他の機関が設置した倫理審査委員会に審査を行わせようとする場合には、あらかじめ、文書により、当該倫理審査委員会の設置者に依頼しなければならないこととする。」とありますが、この文書による審査依頼とは、「契約」を含むという意味合いなのでしょうか。

契約が必要な場合には契約することを明記して頂きたいと考えます。

② 臨床研究の品質保証

説明:「重大な遵守違反への対応は院内・倫理審査委員会での対応」や「重大な指針違反報告(当局へ)」という記載がありますが、当該臨床研究が本倫理指針及び実施計画書を遵守して実施されている事を客観的に確認する指針が必要ではないかと考えます。

GCPIに於いては、モニタリング、QAがありますが、類似したシステムが必要ではないでしょうか。

以上

意見5

わが国の臨床医学研究は、基礎医学研究に比べると国際的一流雑誌に掲載されるような質の高い論文が少ないことが指摘されてきました。そんな中であって、研究費、体制、人的資源が劣悪な状態の時代よりこれまで、私は「介入を伴う」治療研究を進め、New England Journal of Medicine を始めとする、エビデンスを提示し得る臨床論文のみを採択するインパクトファクター5以上の国際的一流雑誌に、おそらくわが国の臨床研究者の中で一番多数の、少なくともがんの臨床研究分野においてはほぼ間違いなく一番多数の「介入を伴う」臨床研究論文を、わが国から発信してきた者です。

このたび「臨床研究に関する倫理指針」が改正されるに当たり、この案は、ただでさえ国際的に遅れをとっているわが国の「介入を伴う」臨床研究を推進するどころか、息の根を止めるほどの改悪案であると深刻に受け止めています。私自身はすでに第一線から引退している身ではありますが、欧米に比べて今なお劣悪な研究環境の中にあつて、わが国の医療をより良くするために額に汗してエビデンス創出を目指して努力している後輩たちのために、ここにコメントします。

そもそも国際的にも医学の臨床研究はヘルシンキ宣言に則って行なわれており、わが国でも、現行の「臨床研究に関する倫理指針」において、そのように規定されています。改正案においては、臨床研究を事前登録制にすること(インパクトファクターの高い学術誌への掲載を目指す我々はすでに行なっています)、研究者に研修義務を課すこと、倫理審査を学術団体や大学法人などが設置したものを利用できるようにしたことなど評価すべき点もいくつかありますが、特に、下記の3点に関しては、もし、これがこのまま施行されることになったら、わが国の臨床研究の息の根を止めることになると危惧しております。

最悪のものは、第2、(1)、①の「介入を伴う研究を実施する場合、被験者に生じた健康被害の補償のために、あらかじめ保険その他の必要な措置を講じ、かつ、被験者に対して、当該補償の内容を事前に説明し、文書により同意を得なければならないこととする」とされているところです。現行では単に補償のあるなしを説明し、文書により同意を得ればよいとなっており、我々は厚生労働省が認可した薬を使用することが通常であるため、被験者には「なし」と説明して、研究参加に同意していただいています。もちろん、医療者側の過誤によって生じた健康被害に対しては、我々自身ないしは病院が一括加入している損害賠償保険によって補償する体制は確保しています。

私が専門とする急性白血病は、無治療のままでは、患者さんは通常2~3カ月で原病のため死亡されます。成人ではその約4割を治癒できるようになった現行の標準的治療においても、診断直後の寛解導入療法期において、原病ないしは使用した抗がん薬に関連した有害事象

のため、10%前後の方が1~2カ月で死亡されます。したがって、現行の標準的治療と新治療を比較する「介入を伴う研究」(イ)では、たとえ標準的治療群であっても、使用した抗がん薬との関連性を否定できない有害事象のために死亡されたとすれば、新指針では、これに対し補償をしなければならないこととなります。

専門委員会の第6回議事録を読ませていただいた限り、過誤に基づかない健康被害を補償する保険は、現在は企業が行なう治験以外には無く、保険会社の検討事項となっているようです。しかし、研究者による臨床研究に対し、国際的にも例のない補償保険を設定することは、保険会社にとっても未知の領域であることが読み取れます。我々の最近の「介入を伴う研究」(イ)では、1,000例近い症例での臨床研究であることも稀ではありません。なぜなら、このように多数例での研究でないと、エビデンスの創出は難しく、また、インパクトファクターが高い国際的一流誌は採用してくれないからです。したがって、このような多数症例の研究をカバーする保険料は相当高額になると素人ながら予想します。科学研究費から、この保険料を支払ってもよいと指針は述べていますが、とにかく、補償保険が設定され、どれくらいの保険料になるかが判るまでは、臨床研究は開始できないことになるのは間違いありません。

なお、発生頻度の低い白血病などにおいては、たとえ100例の症例を集めることさえ困難ですので、全国的な多施設共同研究が不可欠です。同様に、他疾患においても、エビデンスを創出するような臨床研究は、多施設共同研究によって行なわれるのが国際的現状です。

企業の治験では、当然のことながら、その保険料は薬剤価格に上乗せできますので、結局は患者すなわち国民が負担するところとなります。医師主導型治験においては、補償金は払わないものの健康障害に対しては当該病院において無料で治療する形になっているようですが、医師主導型治験においても、病院に対し、企業主導型治験と同様に病院が定める治験費用を納めているはずですから、それにより無料治療費の一部はカバーできます。しかし、研究者による臨床研究では、病院に納める資金はまずありませんし、あってもごく少額ですから、補償や無料治療が予想される臨床研究を当該病院の院長が許可するとは思われません。旧国立大学時代には、大学附属病院に、このような研究費が別枠でありましたが、独立法人となった現在では、いかがでしょうか。ましてや、私立系大学病院や一般病院においては、このような余裕は絶対ないでしょう。

第二の点は、第2、(2)において、臨床研究機関の長の責務が非常に重くなったことです。長には、上記の補償に加え、有害事象の厚生労働省報告義務を含め、治験なみの責務が負わされています。治験と違い、病院へは費用が納入されない(されたとしても極めて少額であろう)臨床研究において、補償問題の困難さ、煩瑣な事務量の増加、責務の増加を認識する病院長のとるべき態度は明確です。臨床研究の不許可ないしは補償問題解決までの認可延期です。私も病院長・総長を経験しておりますので、管理者の立場はよく理解しています。また、臨床研究者も、そのような困難が予想される訳ですから、臨床研究への参加を躊躇することになるでしょう。したがって、多数例を集める多施設共同研究の実施は事実上不可能になるの

は明白です。

第三の点は、第5、(2)、①で、「観察研究」を行なうための他の機関の試料等の利用については、「倫理審査委員会の承認を得て、当該臨床研究を実施する臨床研究機関を有する法人の代表者、行政機関の長等の事業者及び組織の代表者の許可を得る」という点です。私には、なぜここまでしなければならないのか皆目理解できませんが、はたして臨床医学系の専門委員は十分理解しているのでしょうか。先に述べましたように、医療に貢献するエビデンスを創出するような質の高い臨床研究は、現在、国際的にもほとんどが多施設共同研究によってなされていると言っても過言ではありません。「介入を伴う」臨床研究もそうですが、特に「観察研究」においては、国際的な競争の中で、新しい新事実を発見し発表して行くスピードが必要です。倫理審査委員会の承認に加えて、法人の代表者、行政機関の長等の許可を得なければならないとしたら、不必要に長大な時間と多大な労力を費やすことになるかと危惧します。たとえ一月の遅れでも、国際競争の中で研究している研究者には、貴重な時間であることを理解していただきたいと思います。倫理審査委員会と当該研究機関の長の承認で十分と考えます。

以上、要約しますと、新指針において、研究者による臨床研究に対しても治験なみの厳しさを要求することは、真摯に研究に打ち込む臨床医に対し、あまりにも酷であります。国際的にも、研究者による臨床研究にこのような過酷な倫理指針を出している国は他に無く、ヘルシンキ宣言の遵守が求められているだけだと思います。欧米諸国では、企業主導型の治験においてさえ補償は行われていないと聞いています。

ただでさえ、研究費が少ないためにレベルの高い事務補助員を雇用する余裕がなく、したがって、倫理審査委員会への書類提出や対応などをほとんどの研究者自らが額に汗して行なわねばならないという、欧米先進国とは比較にならないくらい劣悪な環境の中で行なわれているわが国の臨床研究は、この新指針が施行されるようになったら、息の根を止められると考えざるを得ません。少なくとも、補償問題が解決するまで、わが国の臨床研究は休眠状態にならざるを得ないと思います。その期間は短くて2～3年ないしは本指針が次に改正される時まで続くのではないかと、私は危惧しています。

ようやく育ってきたわが国の臨床研究に対し、この度の倫理指針改悪によって壊滅的な打撃を与えることのないよう、上記の三点については、今回の改正案から削除することを、切に希望いたします。

意見6

臨床研究倫理指針改正につきご尽力されていることに感謝申し上げます。

改正案における、1)介入研究での補償の問題、2)組織の代表者の責務、の2点について、個人的な意見を申し上げたいと存じます。

1)介入研究にあつて、「被験者に生じた健康被害の補償のために、あらかじめ保険その他の必要な措置を講じ、かつ、被験者に対して、当該補償の内容を事前に説明し、文書により同意を得なければならないこととする」とあり、通常の治療法でもランダム化がされた場合は健康被害の補償の対象となっています。

これが実施されると、組織の代表者は、「保険」がない(これが現状です)、あるいはたとえ「保険」制度ができたとしても、保険料がかかるなどの理由で介入研究に相当のブレーキがかかると思います？また、医薬品副作用被害救済制度ですら、「抗がん剤など」では対象とならない旨が記載されていますが、どの程度の救済を考えるべきか、具体的な補償の中身をお示し下さい。

2)本改定案では組織の代表者の責務が大きくなっています。私は代表者の立場からすると、責務の大きさから、臨床研究に関わりたくないという医療機関が増え、結果的に、臨床研究の停滞をさらに招くのではないかと心配しております。一方、国としては臨床研究は今後推進すべきとされておりますので、医療側へのサポートが必要であろう。

以上、参考にしていただければ幸いです。

意見7

意見:

【法制化に対する意見】

臨床研究の規制については、専門委員会において、法制化すべきとの意見が寄せられたが、一方で、法制化すべきでない、あるいは法制化について慎重であるべき、と考える専門家等からの意見聴取がなされておらず、審議が著しく不公正であった。

また、現在の臨床研究に関する倫理指針は、その他の倫理指針および薬事法に基づくGCPによって規制されるもの「以外」の研究を規制することを意図したものであり、そのように適応範囲が限定されている倫理指針の改正をめぐる議論において、単独で、その他多くの研究にまで影響が及ぶような法制化の問題について議論するのは、指針の改正手続きとして明らかにおかしい。

仮に法制化について議論するのであれば、別の機会をあらたに設けて、研究倫理の専門家等も委員に交えるなどの適切な対応を取った上で、賛成・反対の両方の立場から公正な議論を行う必要があるであろう。

また、今回の専門委員会では、多くの場合、「治験」やそれに準じるような身体への侵襲性の高い研究のみが念頭に置かれる中で被験者保護についての審議が進んでいた。しかし、一口に「被験者」といっても、投薬を受けるような場合の被験者から、アンケートに答えるだけの被験者や、過去の試料提供者のような被験者に至るまで、多種多様であることから、法制化にあたっては、そうした領域の研究者や被験者を交えた議論が必要不可欠である。

さらに、法制化のメリットだけが強調されると、法制化による弊害が見えなくなる。例えば、ひとたび法律として定められたならば、今後その問題点や修正の必要な点が生じる度に国会審議にかける必要がでてくる。聖書のように引き合いに出されるヘルシンキ宣言においてさえも、1964年の初版が採択されて以来、すでに4回もの修正が加えられ、今現在5回目の修正が審議されている。

また、米国の45CFR46についても、例えば「ヒト被験者」の定義についていうならば、(1)生存する者のみが「ヒト被験者」であり、死者のデータや試料を用いた研究は、そもそも同法が適用されない、(2)被験者個人を特定することが可能な情報を含まない限りにおいては、例え生存する者を用いた研究を実施したとしても、やはり同法の適用は受けない、といった重大な問題点を有することが

専門家から指摘されているものの、いまだ修正等が行われていない。
この事実は、法制化の後で修正に応じることの困難さはいずれの国に於いても同じであることを如実に物語っている。これらの例からも明らかであるように、時代の変化や倫理的観点の変遷に常に柔軟に対応するためには、「法」という静的体系をとるのが最善かどうかは非常に疑わしいといえる。倫理や倫理観というものは、法よりも常に動的な営みであり、またそうあるべきである。

【補償保険と法制化・完全義務化に対する意見】

金銭補償に限らず、研究過程で被験者に生じる健康被害に対して何らかの形で補償措置を講じることは重要であると考え。しかし、倫理指針の中で補償保険加入の義務づけを今回の改正で規定することは、時期尚早であると考え。すでに臨床研究の現場では、医薬品や医療機器による侵襲的な研究を行う場合、その中で生じた健康被害に対しては適切な医療を提供していることがほとんどである。

また、「研究」である限り、既知・未知を問わず、常に何らかの有害事象や健康被害を被るリスクがあるのは最初から分かっている。そのリスクを了解した上で被験者は「研究」に参加するのであるから、そうした場合に生じる、医師等の過失に「よらない」健康被害等に対する補償措置としては、現在でも行っているような医療による対応で十分であろう。さらに、治験においてもそうであるが、医薬品や医療機器を用いた臨床研究において、金銭補償が必要となる程の重篤な健康被害が生じることは極めて稀であり、通常の医療措置で十分である場合がほとんどである。こうした状況にあって、今回の案のように、医療提供という形での補償に加えて、金銭的補償までも担保するための補償保険への加入を強制することは、多くの臨床研究者にとって過大な負担を強いることになりかねず、従って臨床研究を行おうとする者が減ることが強く懸念される。

また、過失が原因で生じたものに対する賠償義務と異なり、リスク等についての十分な説明がなされた上で参加した被験者が被る無過失での健康被害に対する補償措置は、あくまで医師等の側の好意に基づく対応であるから、倫理指針上であれば法令上であれ、臨床研究を実施する医師等に対して完全義務として強制すべきでなく、仮に指針等に盛り込むとしても、努力義務の範囲にとどめるべきものである。

加えて、非企業主導の臨床研究や治験に伴う利益と負担については、正義の観点から考えるならば、社会全体で公平に配分していくべきものであり、仮に金銭的補償措置を講じるのであれば、現行の医療保険制度等の社会保障の枠組みによって対応していくべきであろう。

【臨床研究の登録義務化に対する意見】

登録の目的が不明確である。専門委員会において参考人も指摘していたとおり、登録義務化の目的が被験者保護にあるのであれば、被験者保護に「繋がらない」システムで登録の義務だけを定めることは、無用の混乱を現場に招くだけであり、問題である。

登録制度を被験者保護に繋がるものとするためには、(1)研究方法・内容の詳細な部分にいたるまでの公表、(2)複数の同一(同様)の研究を当局が取りまとめて一元的に統合することで被験者の人数を減らすシステムであること、(3)研究の中間解析結果や最終結果についての素早い公表の義務も伴うものであること、(4)研究途中から終了後のフォローまでにおよぶモニタリング・システムを整備すること、(5)これらを適切に管理・運営できるインフラおよび人材の整備を政府の責任においてすすめること、などについても当然言及すべきである。