

意見8

意見： 改正案ではこれまで明確でなかったいくつかの点が整理されて指針化されており、概要に基本的に賛成いたします。

ただ、1点だけ意見を申し述べさせていただきますと、被験者の有害事象発生時の補償に関して臨床研究機関の長の責任として「補償その他の措置が適切に講じられていることを確保しなければならない」（2-第2-(2)-①）とあります。文面としてはこの通りですが、補償の範囲や程度の基準が不明確、医師主導臨床研究においておよび補償に関する保険制度がないことなど、適切な対策が講じられない現状が存在します。全国的にも（我々が聞き取りで問い合わせた結果は）この点が曖昧なまま臨床研究が進められている感がありますので、この点につきより明確な指針を示していただきたいと思います。さらに、厚労省が認可した臨床研究について何らかの保険制度を創設するなど、国の制度としてシステム化した対応をお願いする次第です。

意見9

意見：

懸念する点は補償の部分です。全体に施設長の責任が従来以上に大きくなっていると思いますが、すべての施設長がこの指針を読んだ場合に研究をすることを躊躇することを恐れます。企業主導の抗がん剤治療の治験に対してすら、補償しなくてはならない日本の独自の体制はすでに治験の高コスト化となり、海外製薬企業からの厳しい目にさらされた結果、空洞化に十分貢献したと思いますが、さらに、医師主導の臨床研究まで広げた場合、補償するかもしれないリスクを侵してまで臨床研究を行う施設長が認めなくなるのではないかと恐れます。「健康被害が出た場合の補償」といった場合は、通常は、金銭的なものを思い浮かべます。合併症に対する治療のような現物給付でもよいとも聞いていますが、それとて、細則のようなもので、説明されることとであり、本文に記載されていない限り、補償保険への加入がされていない場合には躊躇する施設長も多いと思います。事実、医師主導の治験でも治験参加をやめた施設があったとのこととです。

白血病治療は他のがんに比べて治療関連死亡は多く、リスクを負っております。また、とくに急性白血病は直ちに治療開始が必要であり、集約された施設でのみ治療を行うわけにはいきません。大学、がんセンターだけでなく各地の基幹病院から数例ずつ登録されて、治療研究が進んでいる状況です。したがって、各地の基幹病院の登録が重要なのですが、これらの病院は大部分公的病院であり、現在問題となっている地方自治体の赤字により縮小がすすみつつある施設と重なり、リスクだけでなく金銭的に持ち出しになる治療研究を施設長は、あえて、行なわないと思います。また、白血病研究に対する公的資金も不足しております。

監査を行って気づきますことは、私たちの施設は、規模が小さいことです。限られたマンパワーで必死に臨床研究を行っているような現状です。今回の指針に耐えられるかと懸念いたします。がんの新薬治験だけでなく、適応拡大でもアジアの中で韓国の後塵とならないよう配慮を希望します。このままでは日本の地盤沈下をますます招きかねないと考えます。新たな治療が開発されなくなり、患者および国民の利益に反しかねないと思います。

以上

意見10

意見：現在、製薬企業から依頼される使用成績調査・特定使用成績調査には、「薬事法第14条の4及び第14条の6に規定されている再審査・再評価の際に提出すべき資料の収集のために実施する調査」以外に、下記の調査があります。

- (1) 再審査・再評価に係わらない調査（総合機構に調査基本計画書及び調査実施計画書等が提出されていないもの）
- (2) 薬事法第14条の4及び第14条の6に規定されている再審査・再評価の際に提出すべき資料の収集のために実施する調査であるが、
 - ① 再審査・再評価期間が終了している。
 - ② 介入や実験的項目が実施要綱に定められている。（日常診療では行なわれない評価方法や検査項目等が実施要綱に定められている）
 - ③ 患者情報や生体資料或いは画像情報等が調査依頼者、総合機構及び厚生労働省以外の第三者へ提供されることが実施要綱に定められている。
 - ④ 製薬企業以外の研究者等により調査結果が学会発表や論文として公表される。
 - ⑤ 保険診療以外の費用が発生する。

上記(1)及び(2)の調査についても、調査を依頼する製薬企業としては、省令GPSPに従い、調査実施医療機関との契約締結は必須ですが、原則として、IRB等の審査や文書同意は不要としています。

また、これらの調査には、調査に参加する患者の権利と個人情報の保護に十分に配慮されていないものが多く、調査実施医療機関は、調査を適切に実施するための対応に苦慮しています。

このような現状を踏まえて、今回の改正を機に、上記(1)及び(2)の使用成績調査・特定使用成績調査が、本臨床研究に関する倫理指針の適用対象（範囲）となるのか、あるいは、どこまで適用されるか等、本倫理指針における位置付けを明確にする必要があるのではないのでしょうか。

ご検討の程宜しくお願い致します。

意見11

意見：

1. 本指針の今回の改正の方向性を明示すべきである。

本指針の今回の改正案の規範としての性格が、法制化を回避するため本来は法令によるべき行政手続的な規定を追加したのか、本来の倫理規範への方向性にあるのかについて、専門委員会はその理由と共に明確に見解を示すべきである。後者であるならば、ヘルシンキ宣言の各条項、例えば29条、30条について十分に検討し倫理的判断基準を指針に明記するなど、高度の規範にするべきであるし、研究者共同体のシステムを構築して自己統治をする方向への筋道を指し示す必要がある。今回の見直しは前者に近いものと考えてるので、以下に、主として、法制化との関わりについて意見を述べる。

2. 法制化の検討を行うと明記すべきである。

臨床研究の規範は、被験者保護・研究推進双方の観点から法制化すべきとの意見が、専門委員会委員および外部から寄せられたにもかかわらず、見直しの結果に一切反映されていない。行政指導のうち少なくとも相手方の権利自由を実質的に制限する規制的指導(有害事象報告、倫理委員会に関する報告、厚生労働省による適合性調査、研究費助成の制限による制裁など)には法律の根拠を必要とする。法律に根拠を持たない行政指導の弊害は、行政権力の乱用、立法府に対する行政府の優越として批判されてきたはずである。見直しの結果今回法制化が無理ないし法制化を回避するとされたならその理由を公表するとともに、「関係者への要請」(倫理指針外)において、今後の法制化の検討につき明記すべきである。

3.1. 登録公開の前提として当局管理を法令化すべきである。

専門委員会でも議論されたように、欧米の登録公開制度は、当局が許可制のもとすべての医薬品臨床試験(承認申請目的か否かに関わらない)を事前に審査し、有害事象報告も法令に基づき管理し、行政が調査・差し止め等の法的権限を有することが前提である。これに対し今般の見直しでは、当局が事前の審査を行わず、有害事象の定義、報告義務、報告された有害事象の分析・評価・対応の責任の所在も明確でないまま、安全性の保証されない研究の登録・公開を行政が義務づけることになり、被験者の安全の観点からも、登録公開制度の本来の趣旨である安全性情報の不公表や出版バイアスの回避という観点からも、問題がある。行政が登録公開を義務づ

けるのであれば、対象となる研究計画の当局による事前・実施中の調査、有害事象の定義、報告義務、分析・評価・対応の責任の所在について、法令に明記すべきである。

3.2. 登録・公開制度の目的を明確にすべきである。

登録データベースに登録する目的が臨床研究の公表を目的とする、という規範は中途半端である。臨床研究の公表を行う登録データベースと明確に定めるべきである。

また、臨床研究の実施に著しく支障を生じる場合等を登録義務の例外と定めるのは原則を無意味にする。知的財産の保護上止むを得ない部分は公表を回避することができる旨、例外を定めるべきである。

4. 倫理審査委員会の認定制を導入すべきである。

現行指針では、「臨床研究機関が小規模であること等により当該臨床研究機関内に倫理審査委員会を設置できない場合」に外部機関への審査委託を可能としていたが、今般見直しでは、この条件の解除についての議論の形跡が不明確なまま、外部への審査委託を可能とする改正が行われている。この点は、治験についてのGCP省令でも約二年にわたり議論され、審査の通りやすい委員会に審査が流れるという「IRBショッピング」への懸念を払拭できないまま条件が解除されたが、臨床研究においては、治験のような当局による計画の事前調査が無いだけに、この懸念はさらに強い。このような改正にあたっては、自施設以外での研究実施の適切性も審査できるような、質の保証された委員会の認定制を法令により設けるべきであり、今般見直し案のような、質の保証されない教育・研修の努力義務では極めて不十分である。倫理審査委員会の設置者が年1回厚生労働省等に報告するとの定めを実効性のあるものに変える必要がある。

5.1. 補償の空洞化を避けるための法的根拠が必要である。

被験者の健康被害の補償を実現するためには、無過失責任に対する補償義務、立証責任の転換についての法律上の根拠が必要である。これが無いままに、同意取得によって補償の範囲を限定することは、十分な補償がされない条件に対しても同意を促す可能性があり不公正である。無過失補償の実現のため、法律上の根拠を明確にする方向を目指すべきである。

5.2. 治験保険商品における償還率の調査が必要である。

医薬品・医療機器による介入研究につき「保険その他の必要な措置を講じる」とされ、健康被害に対する治療費を被験者に負担させないことも補償とみなすようであるため、保険に加入せず治療費を負担させない対応のみとする研究者が多いことも予想される。この場合に保険加入者が少なくリスクが高ければ保険料が高額に設定される可能性があり、これに公費である研究費が出費され、結果的に保険会社から償還される補償費用が僅かであり、国民の税金が無駄に保険会社に支払われる可能性も懸念される。臨床研究への保険商品の利用についての検討を行政が保険会社に促しているようであるが、その前提として、これまでに公費で行われた医師主導治験における保険料及び保険会社から補償金に対する償還として支払われた金額につき調査し、公表すべきである。

5.3. 補償対象の判定基準について検討する必要がある。

補償の可否における蓋然性・因果関係の判定について、製薬企業における判定方法が臨床研究において適切であるか、また適切に実施可能か、また、プラセボの効能不発揮、労働災害の3級以下に対応する健康被害を補償対象の除外とすることの是非、承認薬を用いる研究における医薬品副作用被害救済制度の利用可能性などについて、ほとんど検討されていない。にもかかわらず、拙速な対応により表面的に被験者保護や訴訟リスク回避を実現したかのような体裁を整えるべきではない。上記の検討を先行して行うべきである。

6. 被験者の同意のない情報利用について注記すべきである。

人体より採取された試料を用いない観察研究についてはインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも必要としない、とされるようである。しかし、個人情報保護法の実質的な規定が除外される学術研究機関における学術研究以外については、同意のない個人情報の目的外利用は同法の違反となる。従って、研究実施についての情報公開のみでは目的外利用は正当化されないことを、指針に細則として明確に注記すべきである。これを明記しない限り、法令違反を行政が意図せず推奨する結果となるおそれがある。

7. 未承認の医薬品・医療機器の使用にどう対応するか明記すべきである。

未承認の医薬品・医療機器を使う研究に公的健康保険を併用できるよう臨床研究

を法制化すべきとの研究者からの要望があったのに対し、これが退けられ、公的健康保険の併用が可能な「高度医療評価制度」について追加記載されている。行政指導により医薬品・医療機器を使う介入研究につき登録公開を義務づけるのであれば、登録公開されている研究であって高度医療評価制度に申請されていない未承認の医薬品・医療機器を使用する臨床研究について、行政的にいかなる対応をするのかを検討の上、指針に明記すべきである。

8. 薬事法第55条の適用について注記する必要がある。

「高度医療評価制度」において未承認の医薬品・医療機器を使う研究への公的健康保険の併用が可能であることが指針に記載されるようであるが、未承認の医薬品・医療機器を、製薬企業や、当該製品を使う医療機関外の施設又は個人が医療機関に販売又は授与することは、薬事法第55条の違反であり、「高度医療評価制度」においても法の例外とはならないことを、指針に注記として明確に記すべきである。これを明記しない限り、法令違反を行政が意図せず推奨する結果となるおそれがある。

9. 研究成果の実用化に結びつくような、諸外国と同水準の法的管理体制を検討する必要がある。

今般の改正の方向性は、論文を国際誌に投稿し業績を積むことを志向する研究者にとっては好ましいが、臨床研究の結果を、承認申請データとして活用し国全体としての開発力を高めようと志向する研究者にとっては、書類業務や曖昧な義務が膨大となる一方で結果が実用化に結びつかないという意味で好ましくないと考える。iPS細胞、ES細胞、その他の幹細胞研究、分子イメージングなど、国策として推進され、侵襲性の高い研究の成果が実用化に結びつくようにするためには、諸外国と同水準の法的管理体制に置くことが必要不可欠であり、この観点からも今後法制化についての検討を継続すべきである。

10. 必要資料をすべて事前に公開したうえで意見募集をやり直すべきである。

今回の意見募集においては、(1)改正指針案の全文が公表されない、(2)専門委員会最終回の資料・議事録が意見募集開始時に公表されない(本意見の案を提出前に公表した直後に議事録は公開された)、という二点において公正性を欠く。他の意見募集においても同様であるが、概要のみが公表され、審議記録が未公表の段階で意見募集開始する慣習は改めるべきである。このため、今般の意見募集を経て改正された指針の全文および審議記録を公表した上、再度意見募集を行うべきである。

意見12

意見:

本「臨床研究に関する倫理指針」は極めて正当なものと考えます。診療と臨床研究は表裏一体の関係であります。そもそも臨床研究は、新規の医薬品や医療機器の承認申請のためのみならず日々の診療行為を見直し改善していくステップとして必須のものであり、診療の一部として捉えるべきものであります。従って、法制化による臨床研究の規制は適切な医療の進歩や確保に逆行するものであり、あくまで正当な倫理指針のもとに臨床研究を推進していくべきと考えます。

意見13

意見:臨床研究の倫理性・安全性の確保、保障制度ならびに医学の発展に伴う旧指針の不備・不明な点等に関して、改正されており、概ね臨床の現場として受け入れられるものと考えます。一部にこの「臨床研究に関する倫理指針」の法制化を求める動きがあるとの情報を耳にしますが、そうであれば、薬事法等そのものの不備(医学・医療・社会の現状との乖離の問題)から、論じられるべき問題です。単なる「臨床研究に関する倫理指針」の法制化は時期早尚、患者保護と医学・臨床の発展のバランスを欠く結果になるものと考えられます。関連法案すべての見直しとともに時間を掛けて、本邦の現状・未来に即した環境を整えていくことが肝要で、今回の倫理指針の改正は、この方向性を十分に踏まえたものと考えました。

意見14

意見：

現在、本邦における臨床試験で最も不明確なのは適応外使用の問題であると考えます。

悪性脳腫瘍の臨床に関わっており、幾つかの臨床試験に関与しておりますが、以下の点で指針がないため患者様や臨床試験の被検者の方、およびその家族の方々の説明に困惑する場合があります。

1. 薬剤そのものが脳腫瘍に適応症がないもの

ブズルファン、サイオテパ、メルファラン、サイクロフォスファミド、
(成人腫瘍の)ビンクリスチン、グリオーマに対する白金製剤、グリオーマに対するエト
ポシド 等

2. 適応症もなく、投与量も適応外のもの

ブズルファン、サイオテパ、メルファラン

特に髄芽腫等の小児悪性腫瘍の大量化学療法に使用されているブズルファン、サイオテパ、メルファランに関しては投与環境の整備もなく、効果的であるという海外のデータを引用する形で、公に臨床試験が進んでいる事実が厳然として存在しています。「臨床試験に関する治療指針」を改正する際に、臨床試験における薬剤の適応外使用に関する指針を細目の形でお示し頂くようお願い申し上げます。