

2019年度治験・倫理審査委員会委員研修
2019年9月7日 国立がん研究センター中央病院

倫理審査に必要な 基本的理解

一家 綱邦



国立がん研究センター 社会と健康研究センター
生命倫理・医事法研究部 医事法研究室

研究倫理の歴史と基本概念

研究倫理とは

研究コミュニティの中での熟慮 & 研究コミュニティの外に向けた確認が必要

① 研究を行う者が研究を行う上で、自分達で作って守るルール

⇒現在の日本の医学研究倫理は、(ある意味では)異常な状況
…国の指針を盲目的に守る。違反には研究費停止のペナルティ付き

② 研究活動が社会から認められるために、望ましいあり方を考える

- ・被験者を搾取的に研究の道具として扱った歴史の反省から生まれた⇒被験者保護を本旨とする
- ・インフォームド・コンセント、リスク・ベネフィット評価、倫理審査委員会などは、望ましいあり方のためのツール

* 注意：研究者倫理「研究者個人が研究を行うために必要な資質」

- ・研究不正 (Fabrication(捏造)、Falsification(改竄)、Plagiarism(盗用) = FFP)
- ・利益相反 (Conflict of Interests = COI)

医学研究倫理の歴史①ニュールンベルグ綱領

第2次世界大戦時 ナチス・ドイツの戦争犯罪的人体実験

低気圧実験、低体温実験、海水飲用実験、感染実験、マスタードガス実験、サルファ剤治療実験、毒物実験、焼夷弾治療実験、骨・筋肉・神経の再生・移植実験、不妊誘発実験、安楽死方法実験、シヤム双生児実験etc.



戦争犯罪を国際軍事裁判で裁くための基準・原則（以下に要約）

1. 被験者の自発的同意は絶対的に不可欠である。そのためには、被験者本人が法的同意能力を有すること、強制力のない自由な選択をできる状況にあること、および実験に関する十分な知識と理解を与えることが必要である。
2. 無計画・不必要ではない、他の方法では得られない社会に有用な結果を得るための実験である。
3. 動物実験や病気の自然経過に関する知識により、実施を正当化する予想に基づき実験を設計する。
4. 実験は、不必要な肉体的・精神的な苦痛や障害を避ける。
5. 被験者の死や回復不能の障害が予想される場合、実験を行わない。ただし、実験者自らが被験者になる場合は除く。
6. 起こりうる危険の程度は、その実験の人類への貢献度を越えない。
7. 被験者を守るため適切な設備を整える。
8. 実験は科学的な有資格者のみが行う。
9. 被験者は、実験の継続が不可能な状態に達した時は、実験を中止する自由がある。
10. 実験責任者は、実験の続行が被験者の障害や死を予想される時には、実験を中止する用意をする。

医学研究倫理の歴史②ヘルシンキ宣言

- 世界医師会が1964年に「ヘルシンキ宣言：人を対象とする医学研究の倫理原則」を発表（以後、数次改訂⇒最新版は2013年フォルタレザ改訂版（以下はその目次項目））

- ・ 序文 (1,2条)
- ・ 一般原則 (3~15条)
- ・ リスク、負担、利益 (16~18条)
- ・ 社会的弱者集団と個人 (19,20条)
- ・ 科学的要件と研究計画書 (21,22条)
- ・ 倫理審査委員会 (23条)
- ・ プライバシーと秘密保持 (24条)
- ・ インフォームド・コンセント (25~32条)
- ・ プラセボの使用 (33条)
- ・ 研究終了後の提供 (34条)
- ・ 研究登録と結果の発表及び普及 (35,36条)
- ・ 臨床診療における未実証の治療 (37条)

Cf. 初版&第2版（1975年）は、治療的研究の場合に、患者の心理状態に照らして適切でないと判断されれば、インフォームド・コンセントは必要としないという大きな問題点を含んでいた

医学研究倫理の歴史③

研究本位的実験の代表例

- * ハーバード大学医学部教授のHenry K. Beecherが1966年に論文「Ethics and Clinical Research」の中で被験者を用いた22件の非倫理的な医学実験の存在を告発した。22件の実験はいずれも医学雑誌に発表されたものだが、被験者からインフォームド・コンセントを得ておらず、いくつかの研究内容は虐待に近い
- **Brooklyn事件**：第一段階に、末期がん患者と囚人被験者にがん細胞を注射し、後者より前者が拒絶反応が弱いことが判明。第二段階に、ユダヤ人慢性疾患病院の高齢の非がん患者に、ICもなく、がん細胞を皮下注射した
- **Willow brook事件**：知的障害児に肝炎ウィルスを注射して人為的に作った肝炎患者を被験者に用いたガンマ・グロブリン治療法の研究。研究参加を障害児施設の入所条件にするなど適切なIC（親の代諾）は実施されず
- **Tuskegee事件**：約40年間にわたり、比較臨床試験において貧しく教育を受けていないアフリカ系アメリカ人梅毒患者を劣位に扱ったアメリカ公衆衛生局（Public Health Service）によって、ペニシリン治療薬開発後も行われた実験

+ 1960年代頃に展開された人種差別撤廃運動、**公民権運動**

⇒**国家研究規制法（National Research Act）**の制定（1974年）

医学研究倫理の歴史④ベルモント・レポート

National Research Act ⇒ 「**生物医学・行動科学研究の被験者保護のための国家委員会**」設置⇒「**ベルモント・レポート：研究対象者保護のための倫理原則及び指針**」発表(ABCの3部構成)

A) 診療と研究の境界にある「**革新的治療** (Ex.薬の適応外使用、新しい手術方法) 」 = 「治療」の一環の医療行為が「研究」としての一面 (特に、研究目的) を有するならば、「研究」として扱うことを基本とすべき (Ex.対象者保護のために倫理委員会に諮問する)

B) 基本倫理原則	C) 適用	Cf. 被験者保護の担い手
①人格の尊重 (Respect for Persons)	① インフォームド・コンセント： ・適切な情報 & 十分な理解 & 自発的同意	被験者自身
②善行 (Beneficence)	② リスクと利益の評価； ・研究を行う利益が、研究のリスクを上回るように ・大前提としての科学的妥当性	第三者としての 研究倫理審査委員会
③正義・公正 (Justice)： 誰かが受け取るべき利益が理由もなく否定されない、誰かに負担が過度に押し付けられない = Fairな利益配分と負担分担	③対象者の選択： ・弱者保護 = 社会的弱者を搾取して研究に利用しない	

医学研究倫理の要点①

研究と治療の相違の自覚

	研究	治療
①対象者に行われること	一般的に、安全性・有効性が未確立である	一般的には、安全性・有効性が確立している
②実施する目的	新しい医科学的発見、知識を獲得する = 被験者は目的にとっての手段	治療の対象となる患者の心身状態を回復する = 患者は目的それ自体
③実施に伴うリスクの引き受け手	被験者自身	患者自身
④実施した目的を達成できた場合にその利益を享受する者	社会一般、将来の患者 (+ 被験者本人)	患者本人
⑤当事者以外の実施行為への関与	ある = 研究倫理審査委員会 ⇒この仕組み作りがルール制定の基本	ない = 医療者・患者関係に委ねられる

医学研究倫理の要点②治療であるという誤解

○患者兼被験者：治療の一手段として受ける臨床研究だから...

- + 医師は自分にとって最善の医療を提供してくれるはず（効果が期待できるはず）
- + 使用方法、容量も臨機応変に対応してくれるはず
- + プラセボ試験でも、自分にはプラセボを割り付けないはず etc.

○医療者兼研究者：臨床研究が治療の一手段としての意味を持つから...

- + 自分の担当患者にも利益はあるはず
- + 利益を期待できるのだから、研究参加を要請しても良いはず
- でも、この研究は担当患者のためだけのものではない（むしろ将来の患者のため）
- 研究だから標準的治療以上に成果や利益は約束できない etc.

⇒ **臨床研究参加に向けての誤解に基づく力が、患者にも医療者にも働く**

⇒ 誤解の解消（患者の失望&トラブル回避）には「研究である」こと的確かな I C

⇒ 研究参加のための説明文書は、研究であることを正しく説明できているか？

⇒ 研究計画書作成時に、研究と医療を区別できているか？

ここまでのまとめ

○医学研究倫理の歴史 = 非人道的な研究からの被験者保護

- ・ 軍事的・戦争犯罪的人体実験（医学の場ではない場所で「人体実験」）



- ・ 研究本位的人体実験（医学の場で「人体実験」）



- ・ 治療的実験、臨床研究 = 現代

○医学研究を規制する倫理の基本思想 = 被験者保護

⇒なぜ、他者が被験者を保護しなくてはいけないか？

①未知のリスクをはらむ研究活動に参加する

②社会的弱者であることが多い（Ex.患者、障害者、マイノリティ）

わが国ではどうだったのか？

第1部 序. 医学研究・臨床試験の倫理と日本

第2部 事案の解説（日本で起きた15事案の再現、

論点の整理と解説、今後の教訓と課題）

Case 1 : 被験者の同意なき臨床試験の実施

Case 2 : プロトコルの規範性

Case 3 : 「実験的」な手術

Case 4 : First-in-Human医療機器試験と同意の有効性

PlusOne : 研究と診療の境界を考える

Case 5 : 戦中の反人道的軍事医学研究

Case 6 : 精神疾患と被験者研究

Case 7 : 子どもを対象とする研究

Case 8 : 製薬企業の従業員を対象とした研究

PlusOne : 受刑者（囚人）を被験者とする研究

Case 9 : 地域住民を対象とする研究

Case10 : 臨床現場で患者試料を採取する研究

Case11 : 解剖後の試料の取扱い

PlusOne : 災害研究に求められる倫理

Case12 : 新薬開発における製薬企業と研究者の責務

Case13 : 研究への企業の関与と利益相反

Case14 : 臨床試験の支援スタッフと不正

Case15 : 研究不正とオーサーシップの問題

PlusOne : 日本における倫理審査委員会の誕生と展開

第3部 わが国で起きた出来事（年表と事案の要約）

年表 : 主な事案と国内外の動き

要約 : わが国で起きた事案の要約（66件収録）



15事案 + 1で辿る歴史

- 【第2次大戦中】 日本陸軍による**反人道的人体実験**
- 【戦後～60年代】 社会的弱者を用いる**研究本位的人体実験**（刑務所受刑者、精神病患者、乳児、製薬企業従業員）
- 【1960年代以降】 数々の**薬害事件**（ソリブジン薬害）
- 【1970年代以降】 治療現場での**治療的実験・臨床研究事案**（ロボットミ―手術、抗がん剤治験、抗がん剤臨床研究、補助人工心臓治験）
- 【1980年代以降】 **医学研究の手法に関する事案**（解剖試料の無断採取・保存、疫学研究の個人情報収集・遺伝子解析の無断実施、手術中患者からの試料無断採取）
- 【2010年代】 **研究不正事案**（医薬品の宣伝広告目的の臨床研究データ改ざん、被験者確保目的のデータ操作、研究成果得ねつ造）

日本の医学研究（臨床研究） に対する規制の概観

医学研究規制の歴史

- 1997年 省令GCPの制定
- 2000年 クローン技術規制法の制定
- 2001年 ゲノム研究倫理指針の制定(その後数次改定)
- 2002年 疫学研究倫理指針の制定(その後数次改定)
- 2003年 臨床研究倫理指針の制定(その後数次改定)
- 2003年 個人情報保護法の制定⇒翌2004年、研究倫理指針に導入

ルールの法化が進む傾向

-
- 2013年 再生医療安全性確保法の成立(2014年施行)
 - 2014年 健康・医療戦略推進法：健康長寿社会の形成と世界最高水準の医療の提供に資する医療分野の研究開発を通じた経済成長の重要性(目的規定1条)
 - 2014年 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(医学系指針)の制定
 - 2015年 個人情報保護法の改定(翌年に独個法・行個法の改定)
 - 2017年 医学系指針 & ゲノム指針の改定(改定個人情報法への対応)
 - 2017年 臨床研究法の制定

医学研究の分類と日本の規制の関係

Ex. 高血圧患者1000人を「薬Aを使う群」と「薬Bを使う群」に分けて、薬を投与して効果を比較する

介入研究

(RCT、プラセボ使用等)

再生医療安全性確保法



再生医療研究

「臨床研究」← 臨床研究法

「特定臨床研究」← 臨床研究法

「治験」← 省令GCP

人を対象とする医学系
研究に関する倫理指針



臨床研究

(人間、試料、個人情報)

観察研究

(疫学研究、
カルテ調査等)

Ex. 薬Aと薬Bを3年間飲み続けた高血圧患者のカルテを1000件集めてきて、薬の効果を比較する

基礎研究

「 」は法令・行政用語、矢印は規制を表す

医学研究の規制の共通事項

- 研究者が研究計画書を作成する

研究計画書に記載すべきこと（＝研究実施体制が備えるべきこと：Ex. 研究の目的と方法、被験者の研究協力意思確認方法、有害事象対応、補償措置、モニタリング・監査、個人情報保護体制、記録の保存）を規制が明示する。

- 研究内容を審査する

研究の内容＝研究計画書やIC文書に対して、第三者の審査委員会が審査する。審査の基準についても規制が示すが、科学的合理性・倫理的妥当性が主な内容である。審査委員会の意見を踏まえて、研究実施機関が研究実施の可否を最終判断する。

- 承認を得た内容で研究を実施する

研究は委員会の承認を得た内容で実施する＝規制を遵守する。研究の内容は国などに届出をする＆情報公開する。

* ただし、規制ごとに細部が異なる...合理的理由があるか？

3つの法規制の契機：何のための規制か？

①医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（97年法令化）

- ・日米EUの統一ルールICH-GCPへの対応
- ・ソリブジン薬害事件の反省

→「この省令は、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するため…」

②再生医療安全性確保法（2013年制定）

- ・(経済産業の柱として)再生医療研究を推進
- ・自由診療でのエセ再生医療の横行

→「この法律は、再生医療等に用いられる再生医療等技術の安全性の確保及び生命倫理への配慮に関する措置その他の再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、特定細胞加工物の製造の許可等の制度を定めること等により、再生医療等の迅速かつ安全な提供及び普及の促進を図り」

③臨床研究法（2017年制定）

- ・ディオバン事件他の臨床研究不正 + 利益相反事案 = 不正な研究結果が臨床医の診療行動に影響を与え、不必要に高価な医薬品を使用する「社会的リスク」

→「この法律は、臨床研究の実施の手続、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めることにより、臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進し…」

ソリブジン薬害事案

審査委員会があったら
何ができたか？

事案の概要：新薬ソリブジンの販売

1979年、ヤマサ醤油株式会社がウイルス性帯状疱疹に対する新薬ソリブジンの開発を始め、1985年から同社と日本商事株式会社（現アルフレッサホールディングス株式会社）が共同開発を進めた。

ソリブジンは1993年7月2日に厚生省の製造承認を受け、日本商事社がエーザイ株式会社との販売促進契約の下で同年9月3日に販売開始した（製品名はユースビル）。

使用・服用も簡便であり、従来の薬よりも安全性に優れ、副作用も少ないというふれこみであった。

事案の概要：重篤な副作用の発生と対応

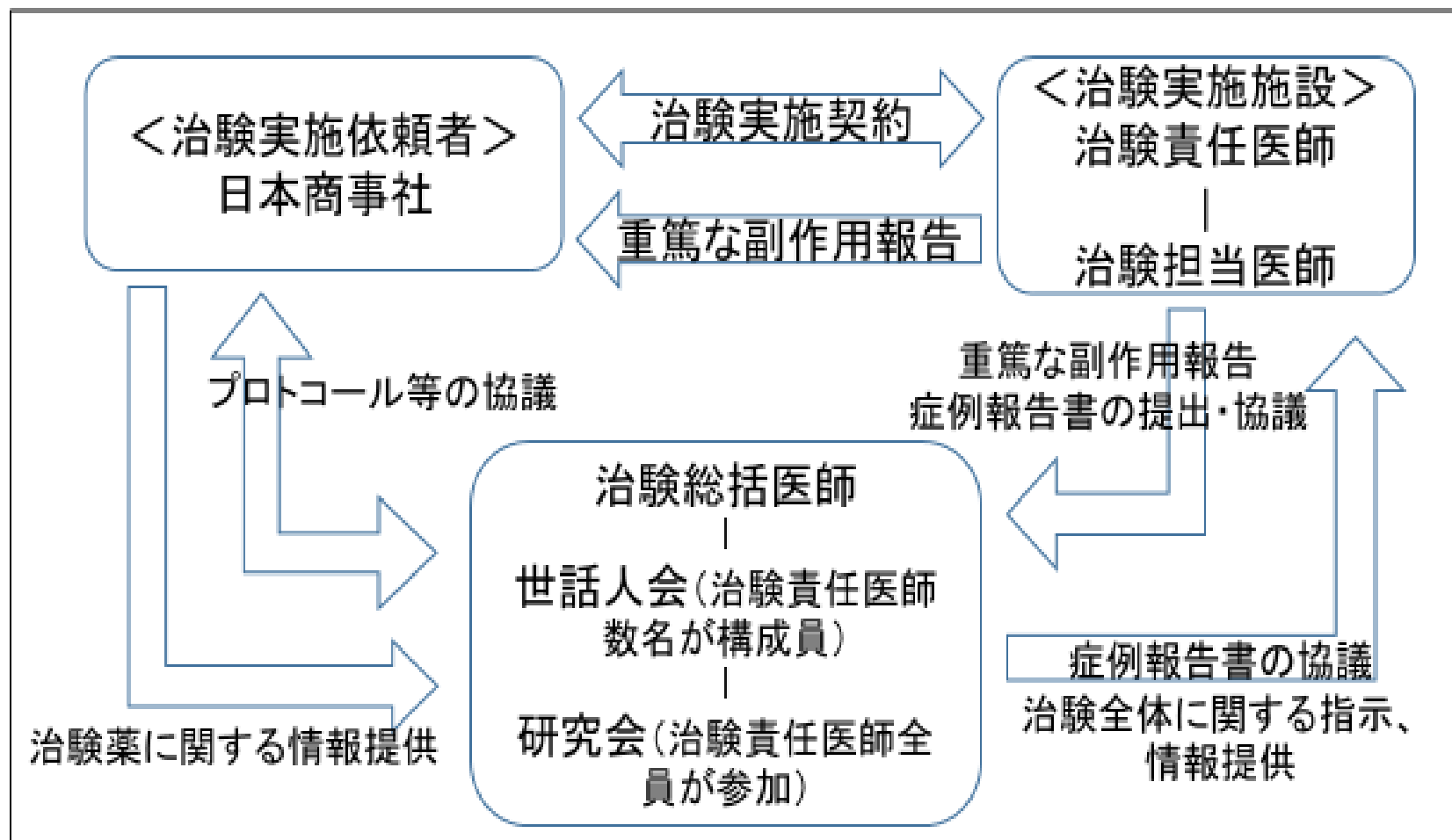
発売後約1か月の間にフルオロウラシル系（FU系）抗癌剤と併用することによる重篤な副作用（白血球や血小板の減少）が相次いだ。9月20日に日本商事社とエーザイ社は第1例目の副作用症例（死亡例）の情報を得て、9月27日に厚生省に報告をした。

翌28日に日本商事社は「使用上の注意」説明文書を医療機関に配布することを厚生省から指示されるが、エーザイ社との文書確認が手間取ったことなどにより、徒に時間は経過し、その後10月6日までにさらに2例の死亡事例を把握した。

10月8日に中央薬事審議会副作用調査会は死亡例3例を検討した結果、日本商事社とエーザイ社のMR（医療情報担当者）を総動員して直ちに医療機関に向けてソリブジンとFU系抗癌剤の併用を避ける旨の情報提供を行い、「緊急安全性情報」の配布を指示するが、休日等の都合を理由にして、ようやく情報提供を開始したのは10月12日であった（同日、厚生省も事態を公表した）。

この間（9月27日～10月12日）に11人が副作用被害に遭い、そのうち7人が死亡した。さらに、ソリブジン発売後の抗癌剤との相互作用による死亡者は15人に上ることが判明した（死亡以外も含めた副作用被害者は23人）。

ソリブジンの治験実施体制



日本商事社の説明： 迅速な対応をとらなかった理由

- ①市販後最初の死亡例の報告段階で、その後の死亡例の続発を想定しなかったこと
- ②数年ぶりの新薬であるために最初の死亡例を特異的な症例として扱い、その防止策を検討して販売継続の可能性を模索したこと
- ③新薬としての期待が大きく販売に注力したために対応が遅れたこと
- ④新薬の安全性に対する役員・組織上の体制が整っておらず、企業としての認識が甘かったことがある。

→理由①②について・・・

販売開始に先立って作成したMRの社内研修用資料には、ソリブジンとFU系抗癌剤は併用禁忌であり、その注意事項を医師に必ず伝えるようにMRに指示がなされたこと、「[[両剤の]併用は、最悪の場合、死に至る恐れがあります」と資料内に記載されたことと矛盾する。

新薬としての期待が大きかったことは、ソリブジンの添付文書（取扱説明書）の「使用上の注意」の第8項目に「[[FU系薬剤との]併用投与を避けること」とだけ記載して、MR研修用資料との表現上のズレがあったことにも表れた。

ソリブジン開発のために行われた試験

- ①1986年11月～1987年3月に、安全性と薬物動態を検証するための第Ⅰ相臨床試験が健常成人男性20人を対象に行われた。
- ②1987年6月～12月に、有効性と安全性を検証するための初期第Ⅱ相臨床試験が帯状疱疹患者77人を対象に行われ、**1人が死亡**した。
- ③1988年4月～11月に、適正な用量を設定するための二重盲検法比較試験が226人（プラセボ投与57人含む）を対象に行われ、**2人が死亡**した。
- ④1989年4月～11月に、二重盲検法によりプラセボと比較して帯状疱疹患者に対する有効性を検証するための第Ⅲ相試験が191人（プラセボ66人含む）を対象に行われた。
- ⑤1989年5月～1990年1月に、造血器疾患などの免疫不全時の水痘・帯状疱疹ウイルス感染症に対する効果を検証するための後期第Ⅱ相臨床試験が55人を対象に行われた。
- ⑥1989年7月～1990年2月に、帯状疱疹患者における水疱・血漿中の薬物濃度と有効性を検証するための臨床薬理試験が14人を対象に行われた。

死亡事例の軽視

②③ 治験中の3件の死亡事例においては、ソリブジンの服用開始から血液状態及び全身状態が急激に悪化し、被験者は1～3週間で死亡した。3件のうち後発事例になるほど、治験担当医師や治験責任医師はソリブジンと死亡との因果関係を疑ったが、それが日本商事社によって曖昧にされた。

たとえば、

③ 臨床試験終了後の世話人会では、日本商事社は第2死亡例を重要な基礎疾患を持つ一症例として簡単に会議資料にまとめ、治験総括医師が第2死亡例と第3死亡例についてソリブジンと死亡との因果関係を問い質したが、日本商事社は「大丈夫です」と答えた。

第3死亡例については、治験担当医師が「ソリブジンがフルツロン[本症例の抗癌剤]の副作用を増強または惹起した可能性」を症例報告のコメントペーパーに記載、提出した。さらに、治験責任医師も日本商事社にソリブジンが抗癌剤の副作用を強めていると懸念を伝え、日本商事社はそのコメントを治験総括医師に伝えることを治験責任医師に約束するが、それは果たされなかった。

第2死亡例と第3死亡例については、厚生省への承認申請に際して、それぞれ「肺癌悪化のため服薬不能」「抗癌剤内服中であり、このための[臨床検査値の]低下が考えられる。試験薬剤[ソリブジン]との関係は不明」と症例一覧表の備考欄に記載したのみで、死亡の事実は記載されなかった。

動物実験と論文検索

これらの臨床試験と並行する形で、1989年1月～7月にかけて行われた3種類の動物実験を行った。

- ①1月～4月の毒性予備試験
- ②3月～7月のソリブジンとFU系薬剤の相互作用検討試験
- ③4月～7月のソリブジンと各種抗癌剤の相互作用検討試験

これらによって、ソリブジンとFU系抗癌剤の相互作用（抗癌剤の毒性の増強）を、日本商事社は認識していた。日本商事社は、世話人会に対して動物実験を実施していること及びその結果について一切報告せず、厚生省への承認申請に際しても動物試験①の成績を提出しなかった。

そもそも、1986年3月にフランスとベルギーの研究者が、動物実験の結果によってソリブジンに化学構造が非常に似た帯状疱疹薬とFU系抗癌剤との相互作用を指摘する論文を発表しており、日本商事社はその文献情報入手を怠っていた。

9/27-10/12に重篤な副作用対応に後手を踏む最中のこと。
法律違反以上の道義的責任。

インサイダー取引

日本商事社の役員・社員・家族らが、副作用死亡例が発表される直前、1993年10月5日から12日にかけて自社株を大量に売却し、その後の株価急落による損失を免れたという証券取引法（現金融商品取引法）166条違反に当たるインサイダー取引事件が発覚した。証券取引等監視委員会は32人（日本商事社27人、エーザイ社3人、昭和薬品1人、開業医1人）を刑事告発し、そのうち24人が刑事訴追された結果、20～50万円の罰金支払いの略式命令を受けた。

その中で唯1人、開業医は、特定銘柄株の値下がりが見込まれる際、証券会社から株券を借りて売る信用取引で、実際に株価が下がった時に同じ株数を買戻して証券会社に戻すと、差額が儲けになる「空売り」を行った容疑を最後まで否認し、刑事裁判で争った。裁判は最高裁判決を経た後の差戻控訴審で、開業医に有罪判決が確定した。

ソリブジン薬害事件の問題点： 研究実施の観点から

- 基礎研究の段階で十分な文献・先行研究に基づく調査が行われていない
- 動物実験と臨床試験の順序が本来行うべき順序と逆になっているのではないか
- 文献調査、動物実験、臨床試験のいずれの段階でも、発生したあるいは明らかになったソリブジンとFU系抗癌剤の相互作用の危険性を十分に顧みることなく、むしろ積極的に重大な事態ではないように扱った
- 治験総括医師の論文：「安全性の評価判定を表9に示すが、本剤の高い安全性が認められた」「…種々の原因は考えられたが、剖検によっても直接の原因は不明であった」…死因不明なのに高い安全性？



* 1997年省令GCPの成立；治験総括医師制度の廃止、治験依頼者（製薬企業）の責任強化、文書によるインフォームド・コンセントの義務付け、治験審査委員会の役割強化など

倫理審査委員会や治験審査委員会があれば、何ができたか？

- 臨床試験開始前に、研究の科学的妥当性の確認をする（先行研究、動物実験の有無）
- 有害事象報告の審査（報告内容を誤魔化されないように）
- 監査やモニタリング体制の事前確認
 - ⇒ 研究不正自体を委員会が予防することは不可能なので、防止体制の確認が重要

繰り返す薬害

ソリブジン事案は、まだマシ？

サリドマイド、スモン、クロロキン、ソリブジン、エイズ、ヤコブ病、C型肝炎、イレッサ etc.

＜薬害事案の共通項＞

- ① 治験の結果等を通じて**製品の市販前から危険を予見できた**ものが大部分であること
- ② 販売承認時の企業及び国の対応が問題視されて然るべきものであること
- ③ 少なくとも市販後早期に適切な安全対策が実施されていれば、被害を最小限に喰い止めることができたこと

cf. 鈴木利廣他編「医薬品の安全性と法 薬事法学のすすめ」242頁
〔水口真奈美〕（エイデル研究所、2015年）

臨床研究法について

臨床研究法の目的と構成

第1条 この法律は、臨床研究の実施の手続、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めることにより、臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進し、もって保健衛生の向上に寄与することを目的とする。

目的) 臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進

手段)

- ・ 臨床研究の実施の手続(第2章)
- ・ 認定臨床研究審査委員会による審査意見業務のための措置(第3章)
- ・ 臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度(第4章)

いわゆる「被験者保護法
(次スライド参照)」ではなさそう

雑則(第5章) & 罰則(第6章)

従来の被験者保護法の提案

○ハンセン病問題に関する検証会議の提言に基づく再発防止検討会「ハンセン病問題に関する検証会議の提言に基づく再発防止検討会報告書(2009)」

...「6-1.臨床研究の推進 6-2.被験者の権利擁護 6-3.臨床研究及び被験者保護に関する立法」

○薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて(最終提言)(2010)」

...「**治験以外の臨床試験と治験を一貫して管理する法制度の整備を視野に入れた検討を継続すべきである。その際、被験者の人権と安全が守られることは絶対条件であるため、被験者の権利を明確に規定すべきである**」

⇒厚生科学審議会/医薬品等制度改正検討部会「薬事法等制度改正についてとりまとめ(2012)」

...「**被験者が臨床研究に関する知識や理解を深めることができるような取組みを進めるとともに、『最終提言』が求めた被験者の権利の確立が必要であり、治験以外の臨床研究と治験を一貫して管理する法制度の整備を視野に入れた検討を望む**」

○第189回国会(2015年)「臨床研究の実施の適正化等に関する施策の推進に関する法律案」

...「**第二条 臨床研究の実施の適正化等に関する施策は、次に掲げる事項を基本理念として行われなければならない。一、臨床研究の対象となる者の生命、健康及び人権が十分に尊重されるようにすること**」

立法の背景：ディオバン事案

2000年9月	ノバルティス社(ノバ社)の高血圧症薬ディオバンが承認。その後、累計売上1兆円超。
2002年1月	慈恵医大でディオバンと従来の降圧剤の効果を比較する臨床研究開始。順次、千葉大、滋賀医大、京府医大、名大で臨床研究を実施。
2012年5月	京大の医師が脳卒中や狭心症の抑制効果があると論じた論文に対する疑義を論文発表。
2012年12月～	日本循環器学会誌、欧州心臓病学会誌等が相次いで京府医大の関係論文を撤回。
2013年	ノバ社及び5大学が順次、内部調査結果を公表。京府医大、慈恵医大はデータ操作を認める。滋賀医大はデータ操作の恣意性を否定できない。名大、千葉大は恣意的なデータ操作を否定。ノバ社は、元社員による意図的なデータ操作や改竄を認めず。
2014年1月	厚労省が薬事法(66条1項：誇大広告の禁止)違反容疑で東京地検に刑事告発(対象者不詳)。
2014年4月	「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会(2013年8月～)」が報告書を発表。
2014年12月	「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会(2014年4月～)」が報告書を発表。
2015年12月	ノバ社元社員を被告にした薬事法違反事件の公判が東京地裁で開始。
2017年3月16日	東京地裁は被告人無罪の判断：研究不正の存在は認めるが、研究論文は「広告」でない→検察側が控訴→2018年11月19日に東京高裁判決（無罪判決）。

立法の背景：2つの委員会・検討会の報告書

● 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会

...ディオバン事案の当事者である大学と企業の体質や関係を厳しく指摘

- ・ 大学と企業双方の臨床研究の企画立案目的が歪んでいる
- ・ 企業ぐるみで関与した利益相反関係が不透明
- ・ 大学の臨床研究実施体制が脆弱（だから企業の支援をなし崩しに受ける）
- ・ **大学の倫理審査委員会が全く機能していない**
- ・ 事後検証のための資料が残っていない etc.

→臨床研究に対する信頼回復のための法制度の検討が必要

● 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会

- ・ 法規制の必要性：国際水準の臨床研究の実施、不適正事案を踏まえた透明性と信頼確保、過度の法規制による研究現場の萎縮の懸念
- ・ 法規制の範囲：被験者リスクと**社会的リスク**

不正な研究論文が、臨床医の診療行動をコントロールすること、不当に高価な医薬品を使用させること

臨床研究法案に対する附帯決議（衆議院）

政府は、本法の施行に当たり、次の事項について適切な措置を講ずるべきである。

1. 何人も、その自由な同意なしに医学的又は科学的実験を受けないとする国際人権規約の規定の趣旨を尊重し、臨床研究の対象者の保護に万全を期すこと。また、臨床研究実施基準等において、研究者等による臨床研究の対象者の権利の尊重を明確に規定すること。

2. 臨床研究実施基準の策定に当たっては、ICH-GCPやGMPに準拠することにより、臨床研究の一層の信頼性の確保に努めるとともに、国際的な規制との整合性を確保し、国際的な共同研究・共同治験の一層の推進に向けて取り組むこと。

3. 医薬品、医療機器等の開発を推進するため、治験と臨床研究の制度区分と活用方法を明確化して、臨床研究を促進するとともに、臨床研究で得られた情報を、医薬品、医療機器等の承認申請に係る資料として利活用できる仕組みについて速やかに検討すること。

4. 特定の認定臨床研究審査委員会に審査意見業務が集中することにより、審査意見業務の質や公平性、公正性が損なわれないよう、認定臨床研究審査委員会の運営環境の整備を図り、臨床研究の対象者の確実な保護に努めること。

5. 臨床研究の対象者に健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供が適切に行われるよう、医薬品副作用被害救済制度についての周知徹底を図るとともに、同制度の対象とならない臨床研究について、健康被害が生じた場合に同制度に準じた補償が受けられるよう、必要な措置を検討すること。

6. 研究過程の透明性を確保し、研究の進捗状況の把握や学術的解析を可能にするため、臨床研究実施基準において、臨床研究の概要、進捗状況及び結果を公的なデータベースに登録する旨を規定し、臨床研究の結果を含む情報の登録・公開要件等の拡充について検討すること。

施行規則9条:臨床研究の基本理念

被験者保護法の要素

臨床研究は、**臨床研究の対象者の生命、健康及び人権を尊重し、**次に掲げる事項を基本理念として実施しなければならない。

- 一 社会的及び学術的意義を有する臨床研究を実施すること
- 二 臨床研究の分野の特性に応じた科学的合理性を確保すること
- 三 臨床研究の対象者への負担その他の不利益及び臨床研究により得られる利益を比較衡量すること
- 四 認定臨床研究審査委員会において、独立した公正な立場における意見業務を実施すること
- 五 臨床研究の対象者への事前の十分な説明を行うとともに、自由な意思に基づく同意を得ること
- 六 社会的に特別な配慮を要する者について、必要かつ適切な措置を講じること
- 七 個人情報保護法第2条第1項に規定する個人情報及び死者について特定の個人を識別することができる情報を適正に管理すること
- 八 臨床研究の質及び透明性を確保すること

臨床研究法の対象研究とそれぞれの義務

法の対象になる研究	臨床研究実施基準の遵守	認定臨床研究審査委員会の審査	厚労省への実施計画の提出
臨床研究 (法2条1項) 医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究	遵守する努力義務 (法4条1項)	受審する努力義務 (法21条)	義務なし
特定臨床研究 (法2条2項) 臨床研究の定義に加えて、次のいずれかに該当する研究 ①製薬企業等から資金提供を受けて行う当該企業の医薬品等の臨床研究 (一号) ②薬機法上の未承認・適応外の医薬品等を用いる臨床研究 (二号)	遵守する義務 (法4条2項)	受審する義務 (法5条3項)	提出する義務 (法5条1項)

①臨床研究の社会的リスク

②臨床研究の被験者リスク

まとめに代えて、問題提起

- 2017年の倫理指針改正時の個人情報保護法対応の大騒動→研究倫理の一大論点に
 - …この点に審査が汲々としてないか？
- 臨床研究法の下で何が変わったのか？法律の下で研究を行えば安心？
 - …国が認定した質の高い委員会にハイリスクな研究を委ねることに全てを委ねているだけ？
- 医学研究の推進と適正化のKey Player「審査委員会」

そもそも研究倫理審査委員会とは・・・

- 理念・原理：Peer Review + 多専門職・第三者視点による被験者保護
- 日本での発展経緯：1つの体系的制度として構想されず…
 - 新規な生命科学技術が社会に受容されるための装置：Ex.徳島大で体外受精の臨床応用(1982)
 - 薬害(ソリブジン)事案を受けた治験審査委員会の強化：省令GCP制定(1997)
 - 病院倫理委員会(HEC)と研究倫理審査委員会(REC)の一体的運営
 - 指針による倫理審査の義務付け(公的研究費の支給要件) & 論文発表の要件
 - 研究倫理審査委員会の爆発的増加(現在日本中に約2000件の委員会)
- 最近の動向：集約化(多施設研究の重複審査の負担減) & 審査の質保証
 - 倫理指針改定による集約化 = 一括審査が可能に(医学指針2014、ゲノム指針2017)
 - 臨床研究法の唯一の(?)メリット：多重審査を回避することが制度的に支援された
 - 再生医療法による特定認定再生医療等委員会が、1つの先行モデルに→委員会の審査の質が深刻な課題に→臨床研究法の認定臨床研究審査委員会は同じ道を行く？
 - 厚労省による倫理審査委員会認定事業(2014～)：昨年度までで42委員会が認定
 - AMEDによる中央倫理審査委員会基盤整備モデル事業(2016)