

「疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針
の見直しに関する中間取りまとめ」に関する意見書

2013年10月23日

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4

AM ビル4 階

電話 03(3350)0607 FAX 03(5363)7080

URL: //www.yakugai.gr.jp

本意見書は、文部科学省および厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針の見直しに係る合同会議が公表した「疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針の見直しに関する中間取りまとめ」（以下、「中間取りまとめ」という）に関するパブリックコメント募集に応じて提出する意見書である。

()内の論点番号は、「中間取りまとめ」の論点番号であり、どの論点番号に関する意見かを示すものである。

記

意見の趣旨

1 法律による規制（論点7-1、論点9）

倫理指針ではなく、被験者の権利を保護し、臨床研究を管理するための基本法を制定して、臨床研究を法律によって規制するべきである。

2 臨床試験の登録の義務付けと登録・公開の範囲の拡大（論点7-1、論点9）

上記法律には、被験者の権利、臨床研究登録の義務を明記して、臨床試験登録を義務づけるべきである。

また、登録範囲を拡大し、被験者募集開始時点までには、プロトコールが登録・公開され、試験計画書に変更があった場合には、変更時期も含め変更内容が登録・公開されるようにし、結果の登録・公開も義務づけるべきである。

3 臨床試験の質の担保（論点7全体）

医療上の必要性ではなく商業的な目的等から必要性の乏しい臨床試験が行われたり、起こりうるリスクを上回る利益が期待されなかったり、プラセボ、代理エンドポイント、非劣性試験が過剰に使用されるなど、科学的妥当性や倫理性を欠く設計の臨床試験が実施されることのないように、臨床試験の実施が正当化されるのはどのような場合なのかについて、基本的な考え方（要件）を明記するべきである。

4 こどもに対する臨床試験（論点5-3、論点5全体、）

こどもを被験者とする臨床試験の実施が正当化されるのはどのような場合なのか、基本的な考え方（要件）を明記するべきである。

意見の理由

1 臨床研究規制の法制化（論点7-1、論点9）

わが国では、治験は法によって規制されているが、治験以外の臨床試験には、法律に基づき事前の届け出や審査等を行う制度はない。

この点について、「中間とりまとめ」では、「当面、現行の臨床研究倫理指針にあるとおり、研究計画は倫理審査委員会で審査することとする。」（論点9見直しの方向性③）とし、治験は法律によって規制するが、治験以外の臨床研究については、これまでどおり法律ではなく倫理指針によって規律することとしている。

しかし、被験者保護の観点からすれば、治験と臨床研究を峻別して扱うことに正当性は全くない。

そこで、当会議は、このような現行法規制の問題点を指摘し、被験者の権利を保護し、臨床研究を管理するための基本法を制定して、臨床試験を法律によって規制することの必要性を提言してきた¹。

臨床試験を法律によって規制することについては、2000年の臨床研究指針の改定の際にも課題として検討されながら見送られた経緯があるが、その後の、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最終提言（2010年）、厚生科学審議会医薬品等制度改正部会の取りまとめ（2012年）、臨床研究・治験活性化5カ年計画2012は、いずれも法制化に向けた検討を求めている。

ICH3極の中で、治験と臨床試験を峻別して治験以外の臨床研究を法的規制の外にしているのは日本だけである。近年、法的規制をしている米国やフランスにおいてもリスクの低い臨床研究については規制を緩和する方向

の検討がなされているとの報告もあるが、それはあくまで基本的な法的規制があることを前提としたうえでの対応であって、基本的な法的規制が不要であるとする理由にはならない。

ノバルティスファーマ社の高血圧治療薬バルサルタンをめぐる不正事件では、実施施設の倫理委員会が、臨床試験の質や手続の担保、利益相反の管理においても全く機能していないことが明らかになった。倫理委員会の質の向上が図られるべきことは当然であるが、それにも増して、この事件は、医療界の自律的対応に委ねることの限界を示している²。

もとより、法的規制をすると同時に臨床試験の支援体制を整備することも必要である。臨床試験の資金を企業に頼らざるを得ない現状が、深刻な利益相反を生み、商業的利益には結びつかないが医療上必要な臨床試験が実施されない一方で、医療上の必要性や科学的妥当性を欠いた臨床試験が行われる事態を生んでいるのである。そこで、当会議や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が提唱した「公的基金」を創設して臨床試験の資金を提供することが求められる。また、法制度の設計に当たっては煩雑な手続的負担を軽減する配慮も必要であろう。

臨床研究の規制は、日本の臨床研究に対する国際的信頼にかかわる問題であるとともに、何より被験者の権利保護に関する問題である。法律によって規制をしたうえで、真に必要な臨床試験が実施できるよう、臨床試験の支援体制を整備するのがあるべき姿である。

2 臨床試験の登録と公開の義務づけ（論点7-1、論点9）

- (1) 臨床研究（試験）登録は、臨床研究への参加者募集の促進という機能もあるが、臨床試験の質の担保、無駄な臨床研究の繰り返しを防ぎ、都合の悪い試験結果は公表せず、都合のよい結果のみを公表する出版バイアスに対する対応策として重要である。

このことは、2004年、米国において、抗うつ剤パキシルについて、グラクソ・スミスクライン社が18歳未満の思春期・小児での有効性が認められず、かえって自殺企図のリスクが増加することを示す臨床試験を隠蔽した事件を契機に臨床登録制度の必要性が強く認識され、同年9月に、医学雑誌編集者国際委員会（International Committee of Medical Journal Editors）が、自由にアクセスできるインターネット上の公的な臨床試験データベースに登録をしていない臨床試験については掲載しない旨の共同声明を出して統一投稿規定（2007年に改定されている）を設けたことから、登録制度の整備が促進されたという経緯に照らしても明らかである。

わが国では、現在、国立大学附属病院長会議UMI N臨床試験登録システ

ム、一般財団法人日本医薬情報センター J a p i c C T I 、公益社団法人日本医師会治験促進センター臨床試験登録システム の3つの臨床研究登録機関が、Japan Primary Registries Network (JPRN) として相互に協力体制を構築し、WHOが指定する登録機関 (WHO Primary Registry) として認められ、国立保健医療科学院で、上記3つの登録機関にある情報を横断的に検索することが可能なポータルサイトが運営されているが、以下の問題がある。

- (2) 第1に、臨床試験の登録が法的義務とはなっていない点が問題である。2007年に制定された米国のFDA再生法:Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007 では、すべての臨床試験 (但し、第II相試験から) はスタートに先立って、国立医学図書館 (NML) の公開データベースに登録することを義務づけている。臨床研究が、公共の利益のために人体を用いて行う研究という高い公共性を備えていることに鑑みれば、日本においても、登録を義務化して情報を広く公開するべきである。
- (3) 第2に、倫理指針が登録を求めているデータベースでは、登録が求められているのは概要だけで、臨床試験の計画書であるプロトコール、結果の登録は必須ではないなど、登録内容にも限界がある。

臨床研究は、医薬品や治療法等の開発や進展のために被験者が自己の人体を提供するものであるから、臨床研究から得られる情報は公共の財産である。前記のとおり、パブリケーション・バイアスを防ぐことはもとより、第三者が臨床試験の適切さや公正さ等を検証・分析して、被験者保護のための監視を行うことができるだけの内容が登録されている必要がある。そのためには、臨床研究・臨床試験の被験者募集開始時点までには、プロトコールが登録・公表され、さらに試験計画書に変更があった場合には、変更時期も含めて変更内容が登録・公表されるべきである。また、新薬として、あるいは新適応症として承認される医薬品については、すべての非臨床および臨床試験結果を承認後速やかに、遅くとも販売開始時には公表することを義務付けるべきである。

- (4) 第3に、結果の公表方法に関しては現在倫理指針に規定はなく、研究者に委ねられている点が問題である。

すべての臨床試験の結果を論文として公表することを求めるべきである。この点、国際製薬団体連合会 (IFPMA) は、2010年に、臨床試験結果の論文公表に関する IFPMA 共同指針を公表し、すべての第III相試験の結果、並びに試験を問わず医学的に重要と判断される試験結果は、論文公表するための投稿をするべきであるとし、これには開発が中止された治験薬の試験結果も含まれる。基本的な方向性は評価できるが、必須であるのは第III相試験としている点が問題である。

3 臨床試験の質の担保（論点7全体）

「中間取りまとめ」では、臨床試験の質の担保について規定を設ける方向性が示され、研究成果の信頼性の保証、不正行為への対応、利益相反の管理に関する問題と、研究者への教育・研修の問題が取り上げられている。

臨床試験の質の担保に関する規定を設けることは重要である。

しかし、現代の臨床試験の質の担保をめぐるさらに深刻な問題は、医療上の必要性ではなく商業的な目的等によって必要性の乏しい臨床試験が行われ、研究によって起こりうるリスクを上回る利益が認められず、プラセボ、代理エンドポイント、非劣性試験が過剰に使用される等、科学的妥当性や倫理性を欠く設計の臨床試験が実施されているということなのである。

そこで、そもそもどのような場合に臨床試験が正当化されるのか、必要性、リスク・ベネフィットの評価、科学的に妥当性・正当性が認められる評価方法等についても規定すべきである。

4 未成年者等の扱い（論点5-3、論点5全部）

(1) 「中間取りまとめ」では未成年者等の扱いについて、インフォームド・コンセント、インフォームド・アセントの問題のみを論じている。

しかし、インフォームド・コンセント、インフォームド・アセント以前の問題として、そもそも、未成年者等を被験者とする臨床試験の実施が正当化されるのはどのような場合なのか、基本的な考え方（要件）が示されるべきである。

(2) こどもには、こどものために適切に評価された医薬品等が必要であるが、その一方で、臨床研究は、有効性が不確実で未知の危険があるにもかかわらず、被験者が自己の身体を提供して公共の利益のために犠牲を払うという本質を備えている。こどもは、倫理4原則の「自律尊重」の前提となる自律能力に乏しく、本来社会によって保護されるべき存在であるから、公共のための犠牲を求めることは、可能な限り避けなければならない。

大人の場合であっても、臨床研究は、最善かつ安全な医療のために行われなければならないが、研究の内容が、目的に照らした合理性を有し、研究によって期待される利益が起こりうるリスクを上回ることが必要であるが、こどもにおいては、この評価がより厳格に行われるべきである。

当会議では、抗うつ剤パキシルについて、海外で実施した7～18歳のうつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照試験において有効性が確認できなかったとの報告、自殺に関するリスクが増加するとの報告があるにもか

わらず、日本においてこどもを対象とする臨床試験が実施された問題を取りあげたことがあるが、問題となるのは、インフォームド・コンセント、インフォームド・アセントもさることながら、それ以前に商業目的から本来実施すべきでない臨床試験が実施されているという点なのである³。

「中間取りまとめ」論点5-3では、「健康なこどもに対する侵襲を伴う研究の同意」かどうかを問題としているが、意味のある区別は、「本人に直接の治療上の利益が見込める研究」かどうかという点と「侵襲を伴う研究」かどうかという点である。この区別をもとに、国際的倫理指針を踏まえ、未成年者に対する臨床試験の実施がどのような場合に正当化されるのかについて基本的考え方をまず示すべきである。

以上

参考資料

- ¹ 薬害オンブズパーソン会議「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に関する意見書」2009
<http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/090225kanenkenshoukaigiikensho.pdf>
- ² 薬害オンブズパーソン会議「ディオバン事件に関する意見書」2013
http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/diovan_jiken_nikansuru_ikensho.pdf
- ³ 薬害オンブズパーソン会議「抗うつ剤パキシル錠の児童・青年を対象とした製造販売後臨床試験に関する情報の公開を求める要望書」2009
<http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/090716paxilkodomorinshosiken.pdf>