

III 臨床研究としての創薬研究

「人対象研究倫理指針、臨床研究法」

磯部 哲（慶應義塾大学 法科大学院教授）

はじめに

我が国には、人を対象とする医学系研究を広く包摂して規制する法律はない。法令としては、医薬品の製造販売承認を受けるための治験（医師主導治験を含む）に関する薬機法・省令 GCP 等がある他、クローン技術規制法・特定胚指針、再生医療法等、一部の領域に個別法令があるのみであり、「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）はその 1 つである。

他方で、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の制定（平成 13 年）以降、研究の種類ごとに各種倫理指針が多く存在するのがわが国の特徴である。平成 14 年制定の疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）、平成 15 年制定の臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）もそうした例の 1 つであったが、両指針の適用対象となる研究の多様化、適用範囲の分かりにくさ等の指摘を受け、両指針を統合して、広く「人を対象とする医学系研究」を適用領域とする一般法的な意味合いを有するものとして、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 27 年）が制定された。

1. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

(1) 指針の目的と概要

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（以下、「本指針」という。）では、「人（試料・情報を含む。）を対象として、傷病の成因（健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を含む。）及び病態の理解並びに傷病の予防方法並びに医療における診断方法及び治療方法の改善又は有効性の検証を通じて、国民の健康の保持増進又は患者の傷病からの回復若しくは生活の質の向上に資する知識を得ることを目的として実施される活動（第 2（1））」を「人を対象とする医学系研究」と定義したうえで、「人間の尊厳及び人権が守られ、研究の適正な推進が図られるようにする」目的から、①社会的及び学術的な意義を有する研究の実施、②研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保、③研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益の総合的評価、④独立かつ公正な立場に立った倫理審査委員会による審査、⑤事前の十分な説明及び研究対象者の自由意思による同意、⑥社会的に弱い立場にある者への特別な配慮、⑦個人情報等の保護、⑧研究の質及び透明性の確保の 8 点を基本方針として定めている。

本指針の主な内容としては、研究者等・研究責任者・研究機関の長の責務や研究計画書の記載事項等を定め、研究実施に際して倫理審査委員会の承認（同委員会委員に外部者・非科学者が入っていること、研究の進行・結果を倫理審査委に報告すること等）やインフォームド・コンセント取得（研究参加の自由意思等）などの要件充足を求め、研究参加の無償性、個人情報の保護、研究の信頼性確保（利益相反管理、モニタリング及び監査等）などへの対応を求めているのであるが、本指針の基本的な仕組みを理解するべく、以下幾つかのポイントにつき解説しておきたい。

(2) 介入と侵襲

本指針の基本構造として、「介入」の有無と「侵襲」の程度（侵襲がないもの、軽微な侵襲にとどまるもの、軽微な侵襲を超える侵襲があるもの、の3段階に分けられる）によって規制の要件が異なってくる。

介入とは、「研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因（健康の保持増進につながる行動及び医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む。）の有無又は程度を制御する行為（通常の診療を超える医療行為であって、研究目的で実施するものを含む。）」（第2(3)）と定義され、たとえばランダム割り付けのように研究対象者が自らの治療法を選べなくなる状態に置かれることもこれに該当する。侵襲とは、「研究目的で行われる、穿刺、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体又は精神に傷害又は負担が生じること」（第2(2)）を指し、単なるリスク（「実際に生じるか否かが不確定な危害の可能性〔例えば、研究目的の薬物投与によって有害事象を生じるリスクなど〕」、本指針ガイダンス参照）は含まない。

本指針は、研究の性格（介入／侵襲の有無）に応じてIC取得や倫理審査、その他の研究の信頼性確保のための対応等にグラデーションをつけるという構造を採用することで、被験者保護と研究の公正確保、研究者の手続的負担の軽減等をバランスよく配慮しようとしている。

(3) 倫理審査

介入・侵襲の有無によって、たとえば侵襲なしの場合にはICも文書同意は必須でなくなる、侵襲なし又は軽微な侵襲で非介入であれば倫理審査も迅速審査が可能となる、非介入研究であれば（侵襲の有無にかかわらず）公開データベースへの登録は不要となる、侵襲なし又は軽微な侵襲であれば（介入研究であっても）記録の保存やモニタリング・監査は不要である、といった具合に、規制の内容・態様が異なってくるので、両概念を混同しないよう、定義規定、ガイダンス等の説明をよく理解する必要がある。

本指針に基づき倫理審査が必要な研究であっても、迅速審査が可能な場合がある。他の倫理審査委員会ですでに承認済みの多施設共同研究、研究計画書の「軽微な変更」、侵襲なしの非介入研究、軽微な侵襲ありの非介入研究などである。

医薬品や医療機器を用いた臨床試験は通常、介入あり・侵襲ありに分類され、係る場合には、臨床試験の登録・公開、健康被害への補償、有害事象報告、利益相反管理、研究データの保存、モニタリング・監査等の対応も求められることになる。他方、残余検体や診療情報を用いた研究では、生体試料の利用を含む研究か、情報のみを用いる研究かによって規制態様が異なり、前者の血液や細胞を用いるような研究については原則として同意を要することとなる。

(4) インフォームド・コンセント

ICについて整理すれば、研究の類型に応じて、文書同意、口頭同意+記録作成、情報公開+拒否権の保障（オプトアウト）の3種類が規定され、文書または口頭で個別に同意を取得する場合における説明事項が詳細に規定されている。診療上必然性のない投薬や採血等を伴う侵襲ありの研究では文書同意が必須となる、試料を採取する際に侵襲がなかったり既存試料を用いたりする研究の場合には口頭同意+記録作成、無記名のアンケート調査や自機関のカルテ・画像等

の診療情報のみを利用するなど侵襲も介入もない研究の場合には情報公開+拒否権の保障（オプトアウト）で実施可能、といった具合である。また、通常の同意が得られない特殊なケース（バイオバンク等の包括的な同意の場合、救急医療のように通常の同意取得が免除される場合、悉皆調査などで同意取得が簡易化される場合、代諾の場合等）についても例外規定が置かれている。

2. 臨床研究法

(1) デイオバン事件と臨床研究法の成立

いわゆるデイオバン事件では、高血圧症治療薬を製造販売する会社の社員が、当該医薬品を用いた医師主導臨床研究に統計解析者として関与し、データ解析作業を担っていたにも拘わらず（製薬企業による労務提供の妥当性、データ解析に係る専門家不足）、それが一見して明らかでなかった点（利益相反の管理・適切な開示の在り方）、一連の研究においてデータが人為的に操作され（研究不正、データの管理・信頼性確保）、客観的データを装いつつ同社の販売促進を利する結果となった点（広告資材づくりと臨床研究の関係、虚偽・誇大広告）、また、そもそも同研究が同社の資金提供に大きく依存していた点（製薬企業による資金提供の支援方法の在り方、透明性の確保）等、様々な問題点が指摘された。

同事件はその後、薬事法違反の刑事事件として立件されたが、それに先立つ各関係機関等による調査の限界も垣間見え、係る事案が生じた場合の原因究明・責任追及のための実効的な仕組みの在り方も問われた。また、そもそもの「日本における臨床研究をめぐる制度的基盤の脆弱さ」（井上悠輔「臨床研究における不正と医師の『誠実さ』」年報医事法学 29号（2014年）196頁以下〔199頁〕）を指摘する声もあり、海外の事例も参考に臨床研究に対する規制の在り方についても議論がなされ、「臨床研究法」（以下、「本法」という。）が平成29年4月14日に公布され、平成30年4月1日に施行された。

本法は、「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。」（1条）。その上で、「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」（治験その他厚労省令で定めるものを除く）を「臨床研究」と定義し（2条1項）、そのうちさらに、2条2項で定められたものを「特定臨床研究」（同条項1号：薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究、同2号：製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究）と位置付け、特定臨床研究を実施する者に対して、①モニタリング・監査の実施、利益相反の管理等の実施基準の遵守及びインフォームド・コンセントの取得、個人情報保護の保護、記録の保存等の義務付け、②実施計画による実施の適否等について、厚生労働大臣の認定を受けた認定臨床研究審査委員会（以下、「認定委員会」という。）の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出することの義務付けなどを求めている。なお、③特定臨床研究以外の臨床研究を実施する者に対しては、①の実施基準等の遵守及び②の認定委員会への意見聴取について

努力義務と位置付けている。

(2) 特定臨床研究の規制

本法の特徴として次の点を指摘できるであろう。

治験のような未承認・適応外の医薬品使用などであれば、未知のリスクから被験者の生命・身体を保護するという観点から、事前審査の手続で公権力が介入する余地はあろう（再生医療法も同様の側面がある）。特定臨床研究のうち2号相当の未承認・適応外の医薬品使用であれば、未知のリスクから被験者の生命・身体を保護するという観点で法的に正当化されやすいといえるであろうが、本法の特徴は1号：企業資金を用いて当該企業の製品を評価する特定臨床研究をも規制対象とした点にある。被験者へのリスクは日常診療と同等程度にとどまる研究も含まれるのであって、係る場合には、他者のために身体・精神を利用される被験者を保護するという発想ではなく、身体的リスクを（全く）伴わない研究であっても「社会的リスク」（「医療現場への悪影響」及びその結果がもたらす公衆衛生的な影響）の観点から、法の規制対象としている点が目新しいと言えよう。

このほか本法では、重篤な疾病等が発生した場合の報告（特定臨床研究を実施する者に対して、特定臨床研究に起因すると疑われる疾病等が発生した場合、認定委員会に報告して意見を聴くとともに、厚生労働大臣にも報告することを義務付け）、実施基準違反に対する指導・監督権限（厚生労働大臣は改善命令を行い、これに従わない場合には特定臨床研究の停止等を命じること、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のために必要な場合には、改善命令を経ることなく特定臨床研究の停止等を命じることができる）、製薬企業等の講ずべき措置（当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に対して資金を提供する際の契約の締結を義務付け、係る臨床研究に関する資金提供の情報等の公表を義務付け）などを定めている。

(3) 臨床研究法の基本構造

もっとも注目すべきなのは、本法の基本構造が従来の倫理指針と大きく異なる点であろう。

すなわち、従来の倫理指針の多くは、研究者の所属する組織の責任者（研究機関の長）に多くの責任を負わせており、長は、諮問機関としての倫理審査委員会を設置させ、研究者は長に対して研究実施許可の申請を行い、申請を受けた長が実施許可に先立って倫理審査委員会に諮問をするという流れであった。これに対して、本法では、特定臨床研究については、各医療機関で研究を統括する「研究責任医師」が法的な責任主体となり、研究責任医師が特定臨床研究を実施する際には、認定委員会で研究計画の審査を受け、研究計画の概要を厚生労働大臣に提出しなければならないという仕組みが採用されている。罰則も研究責任医師に直接科せられる。認定委員会での審査に先立ち、機関の長に何らかの申請を行う必要はなく（施行規則では研究実施に際して長の承認を得ることが定められているが、そのタイミングは認定委員会での審査が終了した後のことである）、これによって、多施設共同研究であっても、1回審査が事実上義務付けられた点も重要である（従来は「一括した審査」という形で集約化は可能ではあったが、参加機関が自機関での倫理審査をしようとした場合にはそれを止めることはできなかった）。研究責任医師が従うべき「臨床研究実施基準」が臨床研究法施行規則9～38条に定められている。主な内容は治

験や臨床試験に関する従来のものと実質的に同様であるが、有害事象報告が疾病等報告となっている、抗がん剤を用いた臨床研究でも加入可能な補償保険が商品化されている点、利益相反管理のプロセス等、一部異なる点に注意を要する。臨床研究の実施プロセスは絶えず大きく変化していると言い得るのであり、本法の運用を踏まえ、今後同様の変化が他の領域にも及ぶ可能性があるだろう。

結びに代えて

以上、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、臨床研究法の基本構造を中心に簡単な解説を加えてきた。いずれにしても複雑な内容を持つ両ルールである。そうした中、本法が採用した「臨床研究」の概念については従来の観察研究概念との異同等について疑義が呈され、そうした疑義を払しょくするべく、本法制定後1年以内に6次にわたるQ&Aと1つの事例集が発表され次第に規制の内包が煮詰まっていったのであった。係る経緯の適否等も含め、本来詳細に論ずべき論点は数多く、本稿の内容は必ずしも網羅的でない点にご注意いただきたい。

他方で、本指針は現在、ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理指針改正のタイミングで、同指針との統合化も含め必要な見直しが見込まれる予定であるし、本法についても、同法附則2条において、施行後5年以内の一般的な見直し規定(2項)に加え、「政府は、この法律の施行後2年以内に、先端的な科学技術を用いる医療行為その他の必ずしも十分な科学的知見が得られていない医療行為についてその有効性及び安全性を検証するための措置について検討を加え、その結果に基づき、法制上の措置その他の必要な措置を講ずるものとする」こと(1項)が定められており、近い将来、さらなる改革が見込まれている。附則1項との関連では、いわゆる「未確立の介入 unproven innovation」の取り扱いなどが議論される可能性もあるであろう。医学研究を取り巻く状況は日々刻々、日進月歩のはずであり、それに対する規制状況も絶えず見直しを要する状況にある。関係者には規制状況に関する情報も適時適切にアップデートする努力が必要不可欠といえよう。

【参考文献】

米村滋人『医事法講義』(日本評論社、2016年)327頁以下

田代志門「臨床研究法は臨床研究をどう変えるか」癌と化学療法45巻7号(2018年7月)1011-1016頁

一家綱邦＝高野忠夫＝磯部哲＝井上悠輔「ワークショップ臨床研究法」年報医事法学33号(2018年8月)85-94頁

一家綱邦「(解説)臨床研究法は何を規制する法律なのかー医学研究を法で規制することの難しさの経過観察報告ー」腫瘍内科23巻2号(2019年2月)143-149頁