

8 Ethical Requirements

In fulfilling the 8 ethical requirements conflicts can occur.

What is fair in subject selection may increase risks.

What enhances scientific validity may increase risks.

What is necessary to respect enrolled subjects or obtain informed consent may compromise scientific validity.

8 Ethical Requirements

No simple formula for resolving conflicts.

Adjust design to meet the requirements. This is sometimes termed “balancing” or “weighing” or “specifying” the principles.

The important point is to be clear about what is being done and give reasons why.

8 Ethical Requirements

Different approaches may both be ethical.

8 Ethical Requirements

- The expertise necessary to implement these requirements includes:

Educated and trained investigators

IRBs with investigators, statisticians, ethicists, and lay people.

8 Ethical Requirements

- All 8 ethical requirements are universal. They do not apply only to the US or Europe. They apply to clinical research everywhere.
- The 8 ethical requirements must be adapted to the local health, economic, cultural and technological circumstances. For instance, disease risk effects risk-benefit evaluation.

8 Ethical Requirements

- 1) Collaborative partnership
- 2) Social value
- 3) Scientific validity
- 4) Fair subject selection
- 5) Favorable risk-benefit ratio
- 6) Independent review
- 7) Informed consent
- 8) Respect for human subjects

Case

Is it ethical to enroll a mentally incompetent patient in a Phase III randomized chemo-prevention trial?

Is it ethical to enroll BY in a randomized trial to determine which of two hormonal therapies is better at preventing cancer with the fewest side effects?

Case

- Stress informed consent.

BY cannot consent. There are many eligible participants in the STAR trial. BY is not necessary to the trial. Enroll patients who can consent.

Case

- Stress risk-benefit ratio and social value

Informed consent is not an absolute requirement. The risk-benefit ratio is positive. She is at least as well off in the trial as in clinical care and will be contributing to scientific knowledge. As long as mentally disabled patients are not being unfairly targeted enroll BY.

Case

- Stress fair subject selection

To deny BY access to the STAR trail would be unjust. She meets eligibility criteria and has a similar risk-benefit ratio to other potential participants. The only reason for excluding her is unrelated to science but related to mental condition. This is discrimination.

第 1 部 招待講演

「『臨床研究に関する倫理指針』改正案について」

佐藤 大作

(厚生労働省医政局研究開発振興課)

**Expert Committee at Health Science Council of
MHLW**

**Revision of Ethical Guideline for
Clinical Research
(2007-2008)**

**Daisaku Sato
Research & Development Division
Ministry of Health, Labour, and Welfare
Japan**

History of the Guidelines

- ◆ In 1989 the first guideline of GCP for commercial trials for drug registration purposes was enacted
- ◆ In 1996 ICH-GCP was signed off for the international guideline
- ◆ In 1997 ICH-GCP was implemented as Japanese regulation (Ordinance) under the revised (1996) Pharmaceutical Affairs Law (J-GCP)
- ◆ In 2003 J-GCP expanded the scope to "sponsor-investigator trials" (physician initiated trials)
- ◆ In 2003, **Ethical Guideline for Clinical Research** was issued by Minister of Health, Labour & Welfare, for clinical researches other than clinical trials for registration purposes (hereinafter "non-commercial clinical trials")

What is Ethical Guideline for Clinical Research (EGCR) ?

- ◆ EGCR is the ordinance of the Minister of Health, Labour & Welfare, published by Japanese Official Gazette
- ◆ EGCR's scope is "non-commercial clinical trials" and other human researches with human data and/or materials.
- ◆ EGCR provides ethical principles to physicians and other participants in clinical researches involving human subjects, identifiable human materials and data, realizing the Declaration of Helsinki.
- ◆ EGCR provides public assurance that the rights, safety and well-being of the subjects are protected in accordance with the Declaration of Helsinki
- ◆ In adherence to EGCR, considerations related to the well-being of the human subject should take precedence over the interests of science and society

EGCR Overview:

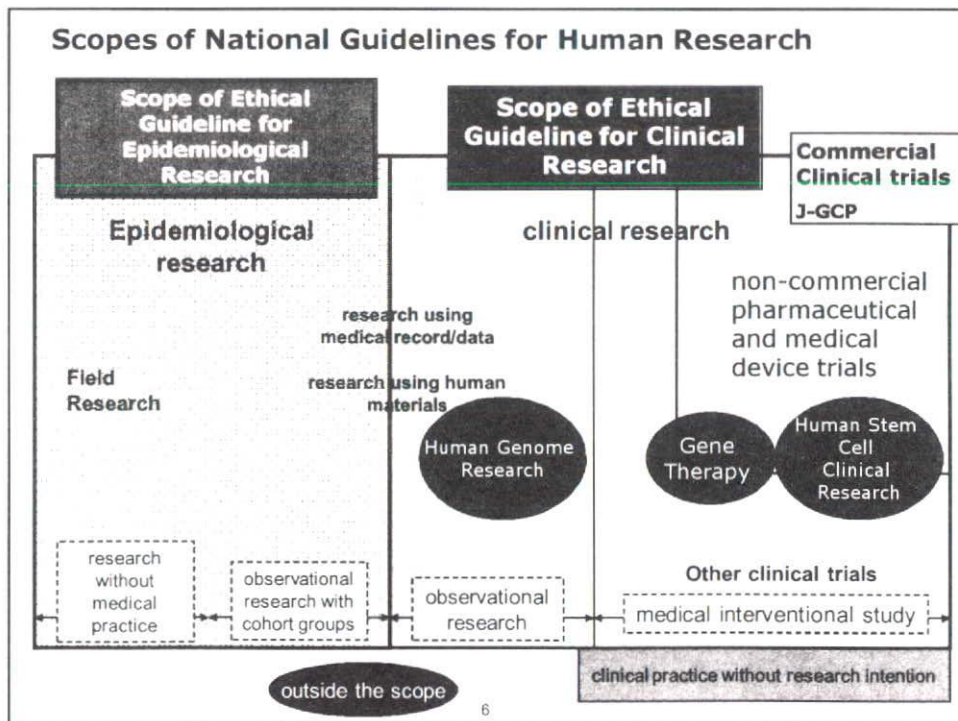
The guideline lays down these provisions

- ◆ Informed Consent
A process by which a subject voluntarily confirms his or her willingness to participate in a particular research, after having been informed of all aspects of the trial that are relevant to the subject's decision to participate.
- ◆ Ethics Review
An ethics review committee constituted of medical, scientific, and non-scientific members, etc. to ensure the protection of the rights, safety and well-being of human subjects involved in a research, reviews, approving the research protocols and materials to be used in informed consent
- ◆ instituteal Responsibilities for Clinical Research
- ◆ Personal information protection
- ◆ EGCR does not provide Quality Assurance of data such as monitoring, auditing and GMP

Other national guidelines/regulations for clinical research

- ◆ Epidemiology
 - Ethical Guidelines for Epidemiological Research
- ◆ Specific technical areas
 - Ethical Guideline for Human Genome and Genetic Sequencing Research
 - Guideline for Gene Therapy Clinical Research
 - Guideline for Human Stem Cell Clinical Research
- ◆ Pharmaceutical Affairs Law
 - Good Clinical Practice (J-GCP)

(EGCR does not cover the provisions laid down by these guidelines)



Revision of Ethical Guideline for Clinical Research (EGCR)

- ◆ First 5 yearly whole revision since 2003
- ◆ Taking into account of the following environment:
 - **Clinical research** was assigned as “strategic priority technologies” under the “3rd Science and Technology Ground Plan (Government of Japan 2006)”
 - New 5 Yearly Clinical Trial Activation Plan (MEXT/MHLW) was launched in 2007
 - Penetration & Compliance to the guideline
 - Challenges, based on the clinical circumstances
 - Foreign regulatory change

EU and US situation

- ◆ EU Clinical Trial Directive had been formally implemented by Member States by May 2004. The domestic law requires:
 - Investigational new drug approval by NRA
 - Ethics committee approval
 - Central SUSAR reporting is required
 - EudraCTeven for **non-commercial clinical trials (interventional)** using pharmaceuticals (scope expansion)
 - A central Ethics committee among member states can be used
- ◆ US Public Health Service Act was amended, requiring;
 - **clinical trials be registered** in advance at “clinicaltrials.gov” for FDA regulated products in December 2007 (except phase I trials)

Expert Committee on Ethical Guideline on Clinical Research

◆ From August 2007 so far, 8 meetings have been held to study and discuss the following matters:

- To clarify terms of interventional/non-interventional research
- To improve subject protection
- To enhance research credibility, impartiality
- To strengthen research oversight/compliance, in relation to public research grant
- To evaluate clinical research environment/infrastructure
- To study overseas clinical trial regulations/legislation

Special Thanks to:

Expert Committee

Akira Eriguchi	Shinichi Kobayashi
Yasuhiro Fujiwara	Yoichi Kono
Masao Hashimoto	Masako Kurata
Setsuo Hirohashi (D.Chair)	Yoshihiko Maehara
Mayumi Honda	Eiji Maruyama
Toshiko Ibe	Ryozo Nagai
Masao Inuma	Yuichiro Sato
Ichiro Kanazawa (Chair)	Akira Terano
Koji Kawakami	Fumito Tsuchiya
	Kasuhiko Yanai

Direction of Revision(1)

- ◆ To ensure transparency of trial information and monitor trials, in response to WHO/ICMJE norms
- ◆ To ensure quality of ethics review committees' activities for subject protection
- ◆ To clarify responsibility of institutes and investigators
 - Provide appropriate indemnity/compensation measure for interventional researches using drug/devices
- ◆ To differentiate provisions of interventional research from observational research (compensation, IC)

Direction of Revision(2)

- ◆ To provide proper training for investigator and EC staff
- ◆ To link with other system for clinical research
 - National Health Insurance Scheme to cover basic medical cost of clinical research
 - Governmental research grants to be linked to EGCR for more compliance (like 45CFR46 "Common Rule" of US)

Summary of the revision 1 (draft)

- ◆ Classification of Clinical Research and Harmonization with Ethical Guidelines for Epidemiologic Research
 - Observational research provisions are redrafted in harmony with 'Ethical Guidelines for Epidemiologic Research'
 - Handling human data or material, which were collected in the past, including samples supplied by other institutes'
 - Informed consent provisions for observational studies, noninvasive, without using human materials

Summary of the revision 2(draft)

- ◆ Investigator Responsibilities
 - An investigator shall arrange, prior to a trial, **compensation/indemnity** for onset of an adverse event resulting from non-commercial pharmaceutical or medical device trials.
 - An investigator shall **register a trial (invasive & interventional trials)** in a publicly accessible register (UMIN, JAPIC, JMA), prior to the trial
 - An investigator shall attend or **complete training course or e-learning** about research ethics, prior to a trial.

Insurance companies have been actively pursuing preparation for launching insurance programmes of indemnity in clinical research (above), in accordance with the draft revised provisions

Summary of the revision 3 (draft)

- ◆ Ethics Review Committee (ERC)
 - A Ethics Review Committee Manager shall report annually to MHLW on ERC's performance, such as the member of ERC, summary record of committees, etc.
 - A Ethics Review Committee manager shall accept/cooperate the audit from MHLW
 - Revised guideline enable the head of a clinical research institute to consult an ethics review committee of other institute (central ERC).
 - A Ethics Review Committee manager is encouraged to ensure that ERC members are properly educated for ethics review.

Summary of the revision 4(draft)

- Responsibilities of the Head of a Clinical research institute
 - The head of clinical research institute shall take an appropriate safety measure in consultation with ERC, release information in public and report to MHLW where he/she is aware of serious unexpected adverse events
 - The head of clinical research institute shall release information in public and report to MHLW where he/she is aware of serious deviations from EGCR in his/her institute

Research Environment

- ◆ The Expert committee urged the following measures when the revised guideline is enacted:
 - To support financially ERC secretariat, by public research funds
 - To set indemnity insurance system in place
 - To educate investigators and to disseminate revised EGCR in medical community
 - To give consultation opportunities to investigators to design trial (based on registration)
 - To streamline EGCR and the epidemiology guideline and to integrate them in the near future

- ◆ Legal consideration.....

Timeframe, implementation

- ◆ The draft is under public comment procedure by the end of June

- ◆ The text will have been finalized and published in Japanese Official Gazette by the end of July

- ◆ The revised guideline will have been so enacted by 1 April 2009, at latest

Reference Documents

A picture after the revision of EGCR (draft)					
	research with medical intervention			4. observational research	Penalty for violation
	1. Drug & medical device trials <small>(excluding IVDs)</small>	2. Others with invasion	3. Research without invasion	<small>(※ EGER: Ethical Guidelines for Epidemiologic Research)</small>	
Ethics Review Committee	An ERC shall report the ERC performance to MHLW, such as member list, meeting's agendas, summary records. Research institutes are enable to consult ERC outside the institutes.				Eg: the cessation of support by ministries or agencies that provide research grant In case no improvement after guidance or order
Transparency of research plan	A investigator shall register trials in a publicly accessible register	unnecessary			
informed consent procedure	shall obtain written informed consent before initiating his/her research			Provisions be arranged in harmony with EGER	
unexpected serious adverse events	should be managed by an institute and ERC		should be managed by an institute and ERC	Provisions be arranged in harmony with EGER	
	Disclosure of information, report to MHLW				
serious deviations from EGCR	should be managed by an institute and ERC				
	Disclosure of information, report to MHLW				
Preparation for indemnity	shall prepare indemnity, including insurance coverage for adverse event	Information should be given to subject about whether an indemnity is assured or not		Provisions be arranged in harmony with EGER	

Classification of invasion with which interventional research is conducted		
	intervention with invasion	intervention without invasion
Drug and medical device trials	[drug/therapeutic medical device] <ul style="list-style-type: none"> written informed consent Trials shall be registered in publicly accessible register Subject IC is required, including content of expected indemnity / compensation report to MHLW unexpected serious adverse events 	[IVDs, diagnostic medical device] <ul style="list-style-type: none"> written informed consent Participant's consent is required about whether indemnity is necessary or not
Other Research with medical intervention	[surgical procedures/ other therapeutic intervention] <ul style="list-style-type: none"> written informed consent Trials shall be registered in publicly accessible register Subject IC is required about whether indemnity/compensation is covered or not report to MHLW unexpected serious adverse events 	[diagnostic intervention, nursing care without invasion] <ul style="list-style-type: none"> written informed consent Subject IC is required about whether indemnity/compensation is covered or not
no intervention	[observational research] stated elsewhere	

Followings are required for any type of clinical research

- Report serious deviations from EGCR
- SOP should be arranged and kept public
- institutes should conduct self-compliance
- Annual report to MHLW on ethics review committee's performance
- ERC outside institute may be used

Note: "invasive intervention" is a kind of preventive, diagnostic or therapeutic medical intervention, using an invasive procedure for subjects

"invasion in observational research" refers to the procedures, such as blood sampling and the like

21

The procedural difference of informed consent required in observational research	
arranged in harmony with Ethical Guidelines for epidemiological Research	
	The type of observational research
with invasion ; eg: taking a blood sample (always using human tissues)	written consent is needed <small>Including consent about whether preparations for indemnity is necessary or not</small>
without invasion	I: with human material specimen At least, oral consent for the use of tissues with its written record is necessary
	II: with only data Consent for the use of data is not always required <small>* consent can be waived when participants are kept informed and able to deny his or her data for the use for the research project</small>

note

- The character of invasion with which observational research is conducted is very different from that with which interventional research is made. Invasion of observational research mainly includes taking a blood sample.
- Observational research during normal medical practice is regarded as the observational research with invasion when it needs taking a blood sample from a subject.

Requirements for use of preserved human materials ; when it is impracticable to obtain consent		
arranged according to EGER		
	condition	requirements for use
	I. human material sample already made anonymous	<ul style="list-style-type: none"> ◆approval by ethics review committee (ERC) ◆permission by the head of a research institute
	II. ◆human tissues identifiable ◆consent for use of samples was unspecified	<ul style="list-style-type: none"> ◆ERC and the head of a research institute shall be satisfied with <ul style="list-style-type: none"> · information about the research kept available to participants · the content of consent considered as related with the research purpose
	III. ◆human tissues identifiable ◆no consent for use of samples	<ul style="list-style-type: none"> ◆Ethical review body and the head of a research institute shall be satisfied with <ul style="list-style-type: none"> · the purpose of using materials kept public · subjects kept able to decline the use of their materials · the research necessity with betterment of public health
requirements for the use of data	(written elsewhere)	information about the research is kept available to subjects

23

第 1 部 参考資料

「『臨床研究に関する倫理指針』改正案について」

「臨床研究に関する倫理指針」の改正案の概要

「臨床研究に関する倫理指針」の改正案の参考資料

関連ホームページ

電子政府の総合窓口 (<http://www.e-gov.go.jp/index.html>)

⇒パブリックコメント（意見募集中案件一覧）

⇒案件番号：495080030

「臨床研究に関する倫理指針」の改正案の概要（案）

1 臨床研究に関する倫理指針の改正の方向性について

- (1) 臨床研究の倫理性の確保は臨床研究機関の責務であることを明確にするとともに、臨床研究は、研究者及び研究機関の長の責任の下で実施するべきものであること並びに研究者及び研究機関の長の責務を明記する。
- (2) 諸外国の例にあるように、倫理審査委員会が臨床研究の倫理性の確保にあたり重要な役割を担うものであり、倫理審査委員会の機能強化並びに倫理審査委員会に対するチェック体制及び支援体制の強化を主眼とした改正を行う。
- (3) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（以下「GCP省令」という。）等の薬事制度、疫学研究に関する倫理指針（以下「疫学研究指針」という。）の改正等の状況を踏まえ、観察研究と介入を伴う研究における被験者のリスクの差異を考慮した手続等（同意取得、補償等）を定め、予防、治療等に係る介入を伴う研究について手続等（計画に関するチェック等）を重点的に整備する。
- (4) その際に、観察研究及び侵襲性を有しない研究に関して疫学研究指針との整合性をとった見直し（疫学研究指針の観察研究に係る同意、保管資料の取扱い等）を行う。

2 臨床研究に関する倫理指針の改正の概要

<「第1 基本的な考え方」について>

- (1) 臨床研究のうち、介入を伴う研究と観察研究に関する定義を次のように定めることとする。
 - ① 「介入を伴う研究」における「介入」とは、「予防、診断、治療、看護ケア、リハビリテーション等について、（ア）通常の診療を超えた医療行為を研究として実施するもの又は（イ）通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えると考えられる要因に関する作為又は無作為の割付けを行って、これらの作為又は無作為に起因する結果を比較するもの」をいう。
 - ② 「観察研究」とは、臨床研究のうち、介入を伴わず、試料等（※注1）を用いる研究をいうもので、疫学研究を含まないものをいう。なお、疫学研究は、集団と

してのデータを取り扱うものであるものに対して、臨床研究では、被験者ごとに個別にデータを扱うものとする。

※注1：試料等とは、臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物及びこれらから抽出したDNA等の人の体の一部並びに被験者の診療情報（死者に係るものを含む。）をいう。ただし、学術的な価値が定まり、研究実績として十分認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般に入手可能な組織、細胞、体液及び排泄物並びにこれらから抽出したDNA等は、含まれない。

なお、診療情報とは、診断及び治療を通じて得られた疾病名、投薬名、検査結果等をいう。（現行指針：第1 3 (3)試料等 より）

- (2) 通常の診療の範囲内であって、ランダム化、割付け等を行わない医療行為における記録、結果、診療に用いた検体等を利用する研究は、介入を伴う研究ではなく、観察研究とする。
- (3) (1)、(2)に加え、本指針において次に掲げる用語の定義の追加及び変更を行う。
 - ① 既存試料等
次のいずれかに該当する試料等をいう。
 - ア) 臨床研究の研究計画書作成時において既に存在する試料等
 - イ) 臨床研究の研究計画書の作成時以降に収集した試料等であって収集の時点においては当該臨床研究に用いることを目的としていなかったもの
 - ② 組織の代表者等
臨床研究機関を有する法人の代表者及び行政機関の長等の事業者及び組織の代表者をいう。
 - ③ 匿名化
個人情報から個人を識別することができる情報の全部又は一部を取り除き、代わりにその人と関わりのない符号又は番号を付すことをいう。試料等に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の人を識別できない情報であっても、各種の名簿等の他で入手できる情報と組み合わせることにより、その人を識別できる場合には、組合せに必要な情報の全部又は一部を取り除いて、その人が識別できないようにすることをいう。
 - ④ 連結可能匿名化
必要な場合に個人を識別できるように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。
 - ⑤ 連結不可能匿名化
個人を識別できないように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない方法による匿名化をいう。
 - ⑥ 倫理審査委員会
臨床研究の実施又は継続の適否その他臨床研究に関し必要な事項について、被

験者の人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から調査審議するために設置された次に掲げる合議制の機関をいう。

- ア) 臨床研究機関の長が設置した倫理審査委員会
- イ) 臨床研究機関の長が他の医療機関の長と共同で設置した倫理審査委員会
- ウ) 民法（明治二十九年法律第八十九号）第三十四条の規定により設立された法人が設置した倫理審査委員会
- エ) 医療関係者により構成された学術団体が設置した倫理審査委員会
- オ) 他の臨床研究機関の長が設置した倫理審査委員会（アに掲げる者を除く。）
- カ) 私立学校法（昭和二十四年法律第二百七十号）第三条に規定する学校法人（医療機関を有するものに限る。）が設置した倫理審査委員会
- キ) 独立行政法人通則法（平成十一年法律第百三号）第二条第一項に規定する独立行政法人（医療機関を有するものに限る。）が設置した倫理審査委員会
- ク) 国立大学法人法（平成十五年法律第百十二号）第二条第一項に規定する国立大学法人（医療機関を有するものに限る。）が設置した倫理審査委員会
- ケ) 地方独立行政法人法（平成十五年法律第百十八号）第二条第一項に規定する地方独立行政法人（医療機関を有するものに限る。）が設置した倫理審査委員会
- コ) 特定非営利活動促進法（平成十年法律第七号）第二条第一項に規定する特定非営利団体が設置した倫理審査委員会

<「第2 研究者等の責務」等について>

(1) 研究者等の責務等

- ① 研究者等は、医薬品・医療機器による介入を伴う研究（体外診断を目的としたものを除く。）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（※参考1）。補償には、被験者の健康被害に対する治療費であって、被験者に負担させることのないものも含まれる。

※参考1：医薬品、医療機器による臨床研究については、医師主導治験と同様に、被験者の無過失による健康被害に対する補償を受けられることが求められているため、薬事法に規定するGCP省令と同様の同意手続とした。

- ② 研究責任者は、医薬品、医療機器による介入を伴う研究（体外診断を目的としたものを除く。）、その他手術等の侵襲性を有する介入を伴う研究については、研究開始前に、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）、財団法人日本医

薬情報センター（JAPIC）及び日本医師会治験促進センターの設置する臨床研究の公表を目的とする登録データベースに登録しなければならないこととする。ただし、臨床研究の実施に著しく支障を生じる場合であって、倫理審査委員会が承認し、臨床研究機関の長が許可したものについては、この限りではない（※参考2）。

臨床研究機関の長が研究責任者に代わって登録することもありうるが、登録の責務は研究責任者にある。

※参考2：高度医療評価制度の下で行う医療技術については、本指針に則った研究計画を作成し、また、あらかじめ厚生労働大臣に申請することとされている。

- ③ 研究責任者は、臨床研究に関わる重篤な有害事象、不具合等の発生を知ったときには、直ちに臨床研究機関の長に通知しなければならないこととする。
- ④ 研究責任者は、年一回、臨床研究の進捗状況、臨床研究の結果、有害事象、不具合等の発生状況を臨床研究機関の長に報告しなければならないこととする。
- ⑤ 研究者等は、臨床研究の実施前に、臨床研究の倫理に関する講習その他教育を受けなければならないこととする。
例えば、自施設又は他施設が提供する講習を受講すること、e-learning等の通信教育を受けることなどが考えられる。

(2) 臨床研究機関の長の責務等

- ① いかなる臨床研究も、臨床研究機関の長の責任の下で実施されることを確保し、被験者の健康被害等に関する補償その他の措置が適切に講じられることを確保しなければならないこととする。
- 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。
- ③ 必要に応じ、当該臨床研究機関の臨床研究の倫理指針への適合性について、自ら点検及び評価を実施しなければならないこととする。
具体的には、チェックシート等を各臨床研究機関において備えることとする。
- ④ 臨床研究に係る業務、重篤な有害事象、不具合等に対して研究者等が実施すべき事項に関する簡潔な手順書を作成し、臨床研究が当該手順書に従って適正かつ円滑に行われるよう必要な措置を講じなければならないこととする。
- ⑤ 研究責任者から重篤な有害事象、不具合等が通知された場合には、すみやかに必要な対応を行わなければならない。さらに、因果関係、原因の分析を含む対処方針について、倫理審査委員会等の意見を聴き、当該研究責任者に中止その他の必要な措置を講じるよう指示し、また、共同研究機関に対して当該対処