

説明しなければならないか、ということを手始めに説明いたします。

なぜリスクを説明しなければならないのか。それは、1. どれくらい大きなリスクがあるかを理解してもらい、受け入れられるかどうかを判断してもらうため(リスクの受け入れ)と、2. 実際に起きたときに対処したり不安を減らすための(リスクの管理)、この二つのことを行うためにリスクを説明しなければならないのです。だから、「どんな副作用がどれくらいでるか」「生活は制限されるのか、対処可能なのか」ということが患者の知りたいこと、ということになります。

それでは、「副作用」情報がいかに説明文書に盛り込まれるべきでしょうか？研修によれば、「副作用の項目と頻度を羅列しても無意味」である、とされます。これは、「自分に全部起こるような気がして、こわいだけ」と指摘されています。そういうわけで、「添付文書に書かれている副作用すべてを列挙する必要」はないのです。倫理委員会によっては、すべて列挙せよと指示しているところもあるそうなのですが、これは必要ない、と。ただ、「未知の副作用」が出る可能性は常にありますので、いつもと違うことがあったら知らせたい旨を伝える必要はある、とのこと。

では、副作用についてどのように伝えるのがよいのか。研修によれば、1. 全体像を説明する。2. 副作用は大きなものとその他を分ける。とのこと。1につきましては、「すごく大変なのか、そうでもないのか」「入院での投与か、外来で出来るのか」「副作用が出たらどうするか」「必発ではなく、個人差の方が大きい」といったこと。2のリスクの大きさにつきましては、重篤度×頻度によってリスクの大きさを考える。それに加え、頻度は少ないが、重篤なもの、例えば死亡やマヒ、重篤ではないが頻度が高いもの例えば脱毛、については話をする、ということになります。

副作用それ自体についての説明はこの辺りをポイントにして、あとは、副作用が起きたときの管理、すなわち危険なことがあってもきちっと副作用に対処できるということを伝えることが重要です。

以上から、研修では「リスクの説明のツボ」としまして、全体像がイメージできるように、段取りをつけて話をしましょう、とされています。例えば、「それほど強い副作用はないので、外来で受けられますよ」とか「必ず発生するわけではなく個人差が大きいのですよ」とか「主な副作用は吐き気・脱毛・白血球減少、しびれ」ですよ、とか「吐き気は投与日の2-3日間後に出る」とか、「未知の副作用が出る可能性がある」ということ、「副作用が出たときもきちんと対処します」ということ、「39度の熱が3日続いたらすぐに連絡してください」といったこと、これらを伝えよ、とのこと。

さて、ここまで見てきましたように、この研修におけるリスクの説明は、同意説明文書にいかにか記載するか、ということではなく、CRCや医師がいかにして被験者にリスクを説明するか、という観点から行われた、ということが言えると思います。当然のことながら、プロトコルごとに同意説明文書に記載すべきリスクは異なってきますから、研修という場では一般的に共通することしかしやべりえないということがあります。

同意説明文書の審査2

厚労省研修会より

臨床試験部

2008/05/19

厚労省による研修会

- 2008年3月1日 @国立がんセンター
- 審査のポイントについての研修
- 審査されたプロトコルとそれを劣化させたプロトコルの比較検討

鈴木委員からのご指摘

- 同意説明文書を「国語」の問題へと還元しているのではないか
- 同意説明文書の法的文書としての位置づけをはっきりさせるべきではないか

この研修の前提 GCP 第51条

- 同意説明文書に記載すべき事項(16項目)

- 1)当該治験が試験を目的とするものである旨
- 2)治験の目的
- 3)治験責任医師の指名、職名および連絡先
- 4)治験の方法
- 5)予想される治験薬による被験者の心身の健康に対する利益(当該利益が見込まれない場合はその旨)及び予想される被験者に対する不利益
- ...
- 16)当該治験に係る必要な事項

本研修のポイントは何だったのか

「何を記載しなければならないか」

ではなく

「記載すべきことをいかに伝えるか」

記載すべきことをCRCは語っている

残る規範的な問題

- GCPで列举されている項目で十分か？
- GCP 第51条16号

「当該治験に係る必要な事項」＝一般条項

運用GCPでは

- ・ 「治験に参加する予定の被験者数」
- ・ 「被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容」
- …etc.

これは限定列举ではない

以上、前回のご質問への応答

今回：リスクの説明

- 予想されるリスクをいかに説明するか
- なぜリスクを説明しなければならないのか？
- 副作用の伝え方

リスクの説明

- なぜリスクを説明しなければならないのか。
- 1. GCPの必要的記載事項である
- 2. リスクの受け入れ可能性を検討するため
- 3. リスクを管理するため
ex. 副作用の程度、対処可能であるのか

副作用情報の伝え方

- 副作用の項目と頻度を羅列しても無意味
→自分に全部起こるような気がする。
こわいだけ！
- 未知の副作用がありうることは、伝える
→リスクの管理

副作用情報の伝え方2

1. 全体像を説明する
 - 大変なのか、そうでないのか
 - 入院か、外来か
 - 副作用が出たらどうするか
 - 必発ではなく、個人差がある

副作用情報の伝え方3

2. 副作用は大きなものとそれを分ける
 - リスクの大きさ = 重篤度 × 頻度
 - 頻度は少ないが重篤 ex. 死亡、マヒ
 - 重篤ではないが頻度が高い ex. 脱毛
3. 副作用発生時の管理
 - 副作用には対処できることを伝える

リスクの説明のツボ

- それほど強い副作用はない、外来で受けられる
- 必発ではなく、個人差の方が大きい
- 主な副作用は吐き気、脱毛、白血球減少、しびれ
- 吐き気は投与日の2-3日間にでる
- 未知の副作用が出る可能性がある
- 副作用がでたときもきちんと対処します
- 39度の熱が3日続いたらすぐに連絡してください

13

ご静聴ありがとうございました

14

『利益相反に関する自己申告書について』

前もってお知らせいたしました内容は、前回、前々回に引き続き、厚生労働省主催の治験審査委員会委員研修から、予想される利益に関してご紹介する予定でした。しかし今回は、直前にお知らせいたしましたように、改定しました利益相反の自己申告書のご紹介と利益相反についての申告の意味について短く解説することにいたします。

これを今回取り上げますのは、第一に、利益相反に関しましては、先月、「臨床研究の利益相反に関する自己申請書」を提出していただくようお願いしましたが、この申請書の記入の仕方について説明する機会を逸したまま利益相反に関する申告をお願いしてしまったので、何をどのように記入したらよいのかについて説明不足であったのではないかとことがあります。第二に、この申請書は、もともと2005年7月にそのひな形を作ったものです。このひな形に関しまして、より記入しやすくするべく、この1カ月ほど医学部の事務方と話し合いながら、申請書を改定しました。それが、今回お配りしている「臨床研究の利益相反に関する自己申告書」です。これには、「申告書」それ自体の他に、どのような形で記入すればよいのかについての「作成要領」も添付しています。大変申し訳ありませんが、この書式に基づいて今一度、委員の皆様には申告書を提出していただきたく存じます。その点で、先月は、拙速な形で提出をお願いしました不手際を陳謝する次第です。第三に、これからこの新たな申告書が当治験審査委員会に提出されてくることになるわけです。すなわち、以後この申告書を審査していただくことになるわけですので、したがって、申告書の内容および審査基準について委員の皆様にご検討頂く必要がある、とことがあります。この3点に鑑みまして、今回は利益相反の申告書について説明しつつ、これからどのように審議していくかについてのたたき台になるような話題を提供できればよいと考えています。

さて、この自己申告書は、「作成要領」を読んでいただければ記入できるように作ってあるつもりですので、こうして改めて説明しなければならぬようでは、使い物にならないのですが、それでも幾つかの論点につきましては、ご説明した方がよいと思います。

まず様式1と様式一用「作成要領」をご覧ください。作成要領の冒頭には、「本申告書は、社会から臨床研究の妥当性に疑念を抱かれることのないようにするためのものであり、当該臨床研究に利益相反の嫌疑がかけられた場合には、この申告書が出されていることにより、組織として説明責任を果たすことができる」ということが書いてあります。これがいわゆる「利益相反をマネジメントする」ということです。産学連携活動を行う場合、利益相反の状況は不可避免的に発生します。よって、利益相反マネジメントは利益相反を防止することが主たる目的ではなく、大学と研究者が利益相反の疑いを持たれることを防ぐことにより、研究者を保護しつつ、大学の社会的信頼を維持することを目的としています。

産学連携活動による利益相反の状況を自己申告書で開示して頂き、委員会が許容し得ると判断した事例に対しては、大学が外部からの圧力や追及から守る。すなわち、医師個人が矢面に立つのではなく、大学や病院が医師を擁護できるわけです。申告されていないことについて擁護するのは難しい。そういうわけで、産学連携を健全なかたちで推進し、研究者が安心して産学連携活動に取り組める環境を整備する責務を果たすために、当治験審査委員会では利益相反について審議するのです。

以上が、利益相反のマネジメントの大前提です。さて、次に様式一の内容についてですが、「1. 当該臨床研究に使用する研究経費について」では、当該臨床研究に使う経費がどこから出ているかを記入していただきます。ちなみに、奨学寄附金というのは昔の委任経理金です。「2. 当該臨床研究に係る企業・団体等との関係について」では、関係する企業・団体等と関係があるかどうか、また、B・Cについてはそれぞれ150万、200万以上ある場合には、有にチェックをしていただくことになります。このA-Eについて何も無い場合には、この様式一で申告は終わりです。

AからEに関して「有」にチェックすることがありましたら様式二を提出していただくことになります。これでご覧の内容について伺うことになります。この様式二が提出された場合には、当治験審査委員会にて利益相反のマネジメントに関して審議することになります。

各項目の内容については「作成要領」をご覧ください。次に、利益相反に係わる一般的な問題について二つ、触れておきます。

第1には、当院には、利益相反に関して、現在ポリシーとマネジメント規定が存在しています。これにしたがって、この申告書が出来ています。この申告書に有ります、「当該臨床研究に係る企業・団体等から、一企業・団体当たり年間150万円以上の収入を得ている」場合や「年間200万円以上の産学連携活動」というところの、200万とか150万といった基準は、申告書のレベルで規定されているのであって、そもそも申告する基準がこれでよいのかどうかということが問題となります。また、エクイティについてはどれだけのエクイティを有している場合に問題になるのかについては、例えば他大学では総発行株式の5%以上を有する場合には申告することになっていることが多いので、申告書にこれを加えるのが適切かどうか検討していただきたいです。

ここで問題なのは、じゃあこれらの基準を超えていたとして、当事者に対して、どのように対応すべきかについては、当治験審査委員会に前もってルールがないと、申告する側にとって予測可能性がなくて困るし、審査する側も困るのではないかと、という問題があります。

これにつきましては、利益相反は具体的なルールや形式基準を決めて規制する性質のものではない、ということがいえます。利益相反は法令違反とは異なります。利益相反とは、社会的疑念を招き、ひいては大学の社会的信頼を損ないかねない、そういう状況のことです。よって、社会的に受け入れられるかどうかの主たる判断基準となるので、法令を遵守しているかどうかは判断基準ではないのです。したがって、社会に受け入れられるかどうかという曖昧な基準ですから、これは個々の事例によって適切に対応しなければならない性質のものなのです。

産学連携を推進する観点からは、不適当な行為を予め列挙して禁止することは産学連携活動を阻害する可能性もあり、望ましいことではありません。まずは利益相反マネジメント体制を構築し、その上で個々の事例を積み重ねることで、利益相反に対する一定の判断基準を形成していく方針をとるのがよいのではないかと考えます。したがって、具体的な事例が出てきた段階で、当治験審査委員会で検討してゆく、という形にならざるを得ない、case by caseで考えてゆくうちに、だいたいの対応策がたまってくるものだと、とそのように考えます。

次に、前回鈴木先生から個人的にお話が合ったのですが、利益相反マネジメントと兼業申請とはどのような関係になるのか、ということに関してです。利益相反マネジメントと兼業申請の手続きとは別物であるとお考えください。これは、逆も同じで、利益相反マネジメントにおける自己申告書等を提出しているとしても、兼業申請が省略できる訳ではありません。

利益相反的な問題状況があるとしても、それは人事院規則や大学により認められている兼業に関する許可に影響を与えるものではありません。兼業が認められている研究者が新たに兼業先の株式や新株予約権を取得する場合などにおいては、利益相反マネジメントが必要となりますし、また、兼業申請の内容が実質的に変更されている場合にも利益相反マネジメントが必要な場合があります。

さらに、兼業申請と利益相反マネジメントとの違いとしましては、対象者の範囲が違うということも挙げることができます。利益相反の場合は、生計を一にする親族の利益相反についても申告する必要がありますので、兼業申請よりも対象範囲が広がっているのです。

最後に、何のための審議であるのか、について触れておきます。利益相反について申告しかつ審議するのは、関係する企業・団体から研究者が中立であることを明らかにするためです。兼業の届け出はいずれにせよされているので、例えばマスコミが情報公開請求をすれば、どのような利益相反があるのかは全部明らかとなります。つまり、利益相反は隠し立てが基本的には出来ない(家族は別です)。兼業の申請に加え、利益相反委員会にも重ねて申告する必要があるのは、利益相反の届け出があれば、大学側として、その申告した研究者を守りますよ、ということに約束するということでもあります。悪い言い方かもしれませんが、一種の免罪符的な届け出であると言ってもよいように思います。このような、趣旨で、利益相反の届け出と、審査をお願いする次第です。

利益相反に関する 自己申告書について

臨床試験部
2008/06/16

今回の主題

- 利益相反の自己申告書の紹介
- 利益相反の自己申告の意味

内容

1. 利益相反の「自己申請書」を改定しました→「自己申告書」と「作成要領」
2. 「自己申告書」の説明
3. 審査の基準について

旧版 自己申請書



改定版 様式1



様式1 作成要領



内容

1. 利益相反の「自己申請書」を改定しました→「自己申告書」と「作成要領」
2. 「自己申告書」の説明
3. 審査の基準について

改定版 様式1

利益相反のマネジメント

様式1 作成要領の冒頭

「本申告書は、社会一般から「申請する臨床研究」(以下、当該臨床研究)の妥当性等に疑念を抱かれることのないようにするためのものです。また、社会一般から教員等に対して当該臨床研究の利益相反に係る疑念等が向けられた場合は、本申告が行われていることにより、組織として説明責任を果たす(教員等を守る)ことができます。」

利益相反のマネジメント

- 産学連携活動では不可避
 - 利益相反の防止が目的ではない
 - 疑いを持たれることを防ぐ
- 大学や病院が研究者を守る**

様式1について

- 「1. 当該臨床研究に使用する研究経費について」
- 「2. 当該臨床研究に関係する企業・団体等との関係について」

様式2について

- 様式1でAからEに関して「有」の場合に提出。
- 様式2が提出された場合には、当治験審査委員会で審議することになる。

様式2

臨床研究の利益相反に関する自己申告書 (様式)

1. 当該臨床研究に関する企業・団体の情報

企業名	
代表者	
所在地	
事業内容	
当該臨床研究の目的	
当該臨床研究の開始年月	
当該臨床研究の終了年月	
当該臨床研究の進捗状況	
当該臨床研究の費用	
当該臨床研究の利益	
当該臨床研究のリスク	

2. 当該臨床研究の利益相反に関する情報

企業・団体名	関係の種類	関係の開始年月	関係の終了年月	関係の概要	備考

様式2 作成要領

臨床研究の利益相反に関する自己申告書 (様式) 作成要領

1. 当該臨床研究に関する企業・団体の情報

2. 当該臨床研究の利益相反に関する情報

3. 当該臨床研究の利益相反に関する情報

4. 当該臨床研究の利益相反に関する情報

5. 当該臨床研究の利益相反に関する情報

6. 当該臨床研究の利益相反に関する情報

7. 当該臨床研究の利益相反に関する情報

8. 当該臨床研究の利益相反に関する情報

9. 当該臨床研究の利益相反に関する情報

10. 当該臨床研究の利益相反に関する情報

一般的な問題1
申告の基準について

- 「当該臨床研究に係わる企業・団体等から、一企業・団体当たり年間150万円以上の収入を得ている」
- 「年間200万円以上の産学連携活動」
- エクイティの持ち分割合

一般的な問題1
申告の基準について

- 利益相反と法令違反との違い
- 法令を遵守しているかどうかではなく、社会に受け入れられるかどうか

一般的な問題1
申告の基準について

- 不適当な行為を予め列挙して禁止することは産学連携活動を阻害する可能性
- まず利益相反マネジメント体制を構築し、その上で個々の事例を積み重ねる
- 当面は、case by case

一般的な問題2
兼業との関係について

- 利益相反マネジメントと兼業申請の手続きとは別物
- 利益相反マネジメントにおける自己申告書等を提出していることにより、兼業申請が省略できる訳でもない
- そもそも申請者だけが対象ではない

何のための審議か？

- 関係する企業・団体から研究者が中立であることを明らかにするため。
- いずれにせよ、情報公開請求によって、兼業については公開されてしまう。
- 届け出をしてあるなら、大学が研究者を守らねばならない。

19

ご静聴ありがとうございます
ございました

20

『同意説明文書の審査3：予想されるベネフィットの説明』

前回は利益相反に関する当治験審査委員会での方針に関しまして、委員の皆様のご意見を伺うという形になりました。その後、若干の変更を加えまして実際の運用を開始しているということをご報告申し上げます。

さて、今回は前々回に引き続き、2008年3月1日に行われました厚労省主催のIRB委員研修の内容についてご紹介いたします。

これまでに紹介しました内容を振り返りますと、4月は、同意説明文書のあるべき構成などの問題、5月には、同意説明文書におけるリスクの説明のあり方について話をいたしました。そして今回7月は、「予想されるベネフィット」が同意説明文書でいかに説明してあるべきなのかについて話をいたします。

この「予想されるベネフィット」に関しまして重要なのは、同意説明文書に記載されるべき「予想されるベネフィット」とは、「予想される利益」のことであって、「予想される効果」のことではない、ということです。この2つが混同される場合が非常に多いとされます。そもそも同意説明文書の文面上で、「予想される効果」と書いてある場合もあるでしょうし、文面では「予想される利益」と書いてあったとしても、内容的には「予想される効果」について書かれているということも考えられます。

これについては、専門家もGCPを解説するときに間違えて記憶していることがあるくらいです。なぜこういうことがおきているのか？それは、旧GCP、すなわち「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(1989平成元年)の第18条で、同意を得るにあたり説明すべき事項として「予想される効果及び危険性」が入っていたからだと考えられます。つまり、昔から治験の仕事に係わっている人たちにとっては、被験者には「予想される効果」を説明するのがデフォルトだったので、

これに対して、ICHによる合意の結果できました1997年のICH-GCPに準拠して、いわゆる省令GCPができました。それまでは、「通知」という行政庁内の取り決めにすぎなかったGCPが、法的な拘束力を有する「省令」の地位を得たのです。したがって、これを省令GCP、改正GCP、新GCPと呼ぶわけですが、実は、この省令GCPでも当初は、その第五条で「五 予測される治験薬の効果及び予測される被験者に対する不利益」、これを説明することになっていました。

しかし実は、この省令GCPが準拠したはずの、ICH-GCPでは、4.8.10にて説明すべき事柄(h)というのがあります。ここには、

"The reasonably expected benefits. When there is no intended clinical benefit to the subject, the subject should be made aware of this."と書いてありました。つまり、省令GCPになったときにも、当初は旧GCPに引きずられて、「benefits」の訳語として「効果」を当てていたのです。

これが何回かGCPが改正されるうちに「利益」へと書き直されました。残念ながら歴代GCPを入手できなかったため、どの改正から変わったのかは、今回調べることはできませんでした。い

ずれにせよ、次のように変わりました。「五 予測される治験薬による被験者の心身の健康に対する利益(当該利益が見込まれない場合はその旨)及び予測される被験者に対する不利益」を説明すべきだと、このような形になり現在に至っているのです。

以上のような歴史的沿革を持つ、言葉としての「効果」と「利益」の関係ですが、「予想される効果」と「利益」との実体的な違いはどこにあるのでしょうか？この厚労省の研修会では、「利益として被験者に説明すべきこと」として、「試験に参加することで病気がどの程度コントロールされるか」、これを説明すべきだとしています。これは「医療側が予想・期待している効果」ではありません。例えば、「20%の腫瘍縮小効果が期待される」というのは「医療側が予想・期待している効果」です。よく考えてみれば、臨床試験とは、ここでいう「予想される効果」が、本当に得られるかどうかを確かめるための試験です。つまり、20%の腫瘍縮小効果を期待している試験であって、それは必ずしも得られるわけではありません。実際の成績はそれ以下かもしれないわけで、これを「予想される利益」として提示するのは、ある意味、誇大広告に当たるのではないかと被験者に過度の期待を与えかねないわけです。ちなみに、期待される奏効率も予想される効果です。「薬により、しこりが半分くらいになる人が10人中2人くらい予想される」。奏効率。)

また、仮に20%の腫瘍縮小効果が得られたとしても、それが当該被験者にとってどのような利益があるのかは別問題なのであって、有効性を見る試験とか、効果が見られても生存に寄与しない試験である場合には、説明されるべき利益は「病気の進行が一時的に抑えられる可能性があります」、この医療措置により病気が治癒する可能性はありません」と説明するのが、利益についてのあるべき説明になるはずですが。

この点、「効果」は、「この臨床試験をなぜ企画したのか」の背景説明の際に記述されるべきことです。その効果がどのような利益につながるのかを説明するのが同説での説明、ということになります。

安全性や最大耐用性を見る試験では、そもそも利益は期待されませんし、抗がん剤や生物製剤についても、すでに述べましたように効果と利益が離れていることが多いのです。

被験者に過度の期待を持たせるのではなく、「利益は限られている」ということを理解してもらうために、同意説明文書で利益を説明するのが重要です。これが重要なことです。

さて、同意説明文書からは少し離れてI.C.の場面の話になりますが、臨床試験に参加することの利益としては、例えば、「定期的な観察を行うことで健康の管理がよりよくできる」とか、「CRCと相談できる」といったことがあります。厚労省の研修会は、これも同説の際に説明するとよい、とされています。それに対して、交通費などの金銭提供については、誘引のように感じられるので、得られる利益の部分で説明しない方がよい、とされます。このあたりは、実際のI.C.の場面での問題です。

また、臨床試験は、将来の患者のためによりよい治療法を開発することが目的の一つであります。厚労省の研修会では、「あなたが試験に参加することで、よりよい治療法を確立する情報が得られる」ということを被験者に説明することは、ここでいう「予想される利益」に入るのだと、そのように解説されました。この点が、通常の診療での「予想される利益」とは異なり、臨

床試験に特殊な利益であると理解されるところです。ただ、将来の患者の利益は、「被験者の参加によって社会が得る利益」です。これに対して GCP を文字通り読めば、「被験者に対する利益」を説明すべきなのであり、本来はこの二つは対立する利益であるように思います。「将来のためになる」という情報は、被験者に知らせるべき重要な情報であることは確かではありますが、被験者だけでなく多くの人々に考えて欲しい部分ではあるのですが、これを被験者の利益という文脈で話すのは筋違いであるように思われます。

以上、「予想される利益」の説明では、「研究者が期待している効果」ではなく、「被験者が実際に受ける利益」を説明すべきであるということ、そして、被験者が直接受ける利益とは別に、将来の患者が受ける利益についても話はすべきではあるが、それは必ずしも GCP が要請していることではありませんし、まるで被験者の利益になるかのような場面で話すのは違うのではないかということ、これについて今回は話をいたしました。

----- 参考：旧 GCP -----

第 18 条 治験担当医師は、同意を得るに当たり治験の目的・段階に応じ次の各号に定める事項について被験者に説明するものとする。

- (1) 治験の目的及び方法
- (2) 予期される効果及び危険性
- (3) 患者を被験者とする場合には、当該疾患に対する他の治療方法の有無及びその内容
- (4) 被験者が治験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと。
- (5) 被験者が治験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること。
- (6) その他被験者の人権の保護に関し必要な事項

同意説明文書の審査3

厚労省研修会より

臨床試験部

2008/07/22

これまでの内容

- 4月 同意説明文書のあるべき構成
- 5月 同意説明文書におけるリスクの説明
- 7月 予想されるベネフィットの説明

今回：ベネフィットの説明

- 予想される利益≠予想される効果
- この二つが混同されている

なぜ混同が起きたのか？

- 旧GCP 18条 (1989)
「同意を得るにあたり説明すべき事項」
「**予想される効果及び危険**」
- つまり、昔は、「予想される効果」を説明するのがデフォルト

省令GCPへ

- 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(1997)

「通達」から「省令」へ
法的な拘束力を獲得

ここでも当初は「効果」を説明

当初のGCP第51条

- 第51条 五
予想される治験薬の効果及び予想される被験者に対する不利益

ICH-GCP

- 4.8.10 (h)
"The reasonably expected benefits.
When there is no intended clinical
benefit to the subject, the subject
should be made aware of this. "

効果から利益へ

- 第51条 五
予想される治験薬による被験者の心身の
健康に対する利益(当該利益が見込まれな
い場合はその旨)及び予想される被験者に
対する不利益

違いは？

- 「予想される効果」を説明する(旧GCP)
20%の腫瘍縮小効果が期待されます
「自分のがんもちょっと小さくなるのか
な…、じゃあやってみようかな」

臨床試験は、「効果」を確かめる試験
この「効果」が得られるとは限らない

違いは？

- 例えば奏効率は、予想される効果
薬により、しこりが半分くらいになる人が10人
中2人くらいと予想される
- 「予想される利益」の説明(新GCP)
あなたの病気の進行が一時的に抑えられる可
能性があるということ。この医療措置により、
病気が治癒する可能性はありません。
「治ることはないのか…、じゃあやめようか」

効果はどこに書く？

- 効果については、プロトコールで登場す
る
「この臨床試験をなぜ企画したのか」の
背景説明に必要
- 同説では、この効果がどのような利益に
つながるのかを説明

試験の性質による違い

- 安全性・最大耐用性の試験
利益は期待されていない
- 抗ガン剤・生物製剤
効果と利益が離れている場合が多い

I.C.の場面で

- 参加することで得られる利益
 - 「定期的な観察を行うことで健康の管理がよりよくできる」
 - 「CRCと相談できる」
- これらはI.C.の際に説明すること

13

これはベネフィット？

- 「将来の患者のためになる」
確かに「予想される利益」
＝臨床研究に特殊な利益
- GCPの要求は「被験者に対する利益」
「被験者の参加によって社会が得る利益」と対立しうる

14

まとめ

- 「研究者が期待している効果」ではなく「被験者が実際に受ける利益」を。
- 「将来の患者の利益」は、必ずしも「被験者の利益」ではないのでは？

15

『臨床研究に関する倫理指針：改定の概要』

今回は、今年(2008年)、7月31日に改正されました「臨床研究に関する倫理指針」の概要についてお話をすることにいたします。ご存じのようにこの倫理指針は、平成15年7月30日に策定されました。いまから、五年前のことです。その後、平成16年12月28日に一度改正されました。これは、個人情報保護法が平成17年4月に全面施行されることがわかっていたことから、それに事前に対応するための改正でした。この際には、臨床研究倫理指針だけでなく、疫学指針なども、個人情報保護法に対応するために改正されました。

そして今回の改正ということになります。今回の改正は、7月31日に改正の通知が出されました。

これはもともと予定されていた五年に一度の改正です。厚生労働省の専門委員会が計9回開催され、当院の河野病院長もその専門委員会のメンバーでした。私もできる限り傍聴させていただきました。

実際の施行は、来年度の4月1日からとなっています。当初は、今年度の10月31日から一部施行という形で動いていましたが、あまりにも大幅な改訂となりましたので、その準備期間が必要であろうということになりまして、4月1日からということになったという経緯があります。

さて、これから指針がどのように改正されたのかを見て行きますが、今回の傾向は、だいたい次の3つではないでしょうか。

一つは、臨床研究機関の長の責任が多くなったということです。当院で言えば病院長の責任です。IRBにはあまり関係がないので、今回はそれほど触れません。

二つ目は、「疫学研究に関する倫理指針」とできるだけ内容をすりあわせようとする傾向があります。疫学指針は、昨年(平成19年)の8月16日に改正されたばかりで、それとできるだけ矛盾せぬように、専門委員会に疫学指針の策定に関わった役人を呼んで話を聞いていました。次回平成25年の改正時には、疫学指針と統合したいという意図があるようです。

三つ目は、臨床研究でも補償の措置をとることが義務化されたことです。

倫理指針については常に、法制化をするべきか否か、という大きな問題がありますが、今回の改正では、当初から今回は法制化はしないという申し合わせのもと、専門委員会が開かれていました。次回の改正時に、このままガイドラインとするか、法制化するかで論争が起きることが予想されます。

以下では、もう少し詳しく改正の要点を概観します。IRBにおける審査に関係する部分もあれば、そうでない部分もあると思いますが、改正にあたって重要であると思われる部分を挙げます。厚生労働省が主な改正点について書いていますので、それを参考にして話を進めます。

- 1 「倫理審査委員会関係」
- 2 「健康被害に対する補償について」
- 3 「研究者等の教育の機会の確保について」
- 4 「臨床研究計画の事前登録について」
- 5 「臨床研究の適切な実施確保について」
- 6 「観察研究、試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用について」
- 7 「その他」

1の「倫理審査委員会関連」の改正のポイントは以下の5項目です。

(1)倫理審査委員会の設置者に、特定非営利法人、国立大学法人等が加わりました。例えば、千葉大学として倫理審査委員会を設置できるということです。NPO法人も設置できます。

(2)臨床研究機関の長は、当該臨床研究機関の長が設置した倫理審査委員会以外の倫理審査委員会に、審議を依頼することができるようになりました。例えば、当治験審査委員会にも、他施設から審議の依頼がされる可能性があるということになります。その際には文書で依頼が来ることになっています。

(3)倫理審査委員会が、臨床研究計画についての審査のうち、軽微な事項の審査については迅速審査を付すこと等ができる場合を明記したこと。これまで迅速審査の規定はありませんでしたが、それが追加されたのです。

(4)倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会の手順書を作成するとともに、当該手順書、委員名簿及び会議の記録の概要を公表しなければならないこととしたこと。これは、名簿の公開や手順書の公開については治験中核病院にも求められていたことではありますが、指針として求められたわけです。議事の概要についても公表する必要ができました。名簿や手順書は既に公開していますので、来年度の4月以降の議事については臨床試験部のホームページでの公開を予定しています。

(5)倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会の委員名簿、開催状況その他必要な事項を毎年一回厚生労働大臣等に報告しなければならないこととしたこと。

次に、2. 健康被害に対する補償についてです。

研究者等は、医薬品又は医療機器を用いた介入を伴う研究を実施する場合には、あらかじめ、当該研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害に対する補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならないことになりました。また、その研究内容や補償内容について研究者等はあらかじめ被験者のインフォームド・コンセントを受けなければならないことになりました(第2の1研究者等の責務(4)、第4の1被験者からインフォームド・コンセントを受ける手続き(3)関係)。

これにつきましては、保険会社との兼ね合いもあり、現在どのような保険が可能であるのかについて検討されているところです。研究する側としては、この補償の義務化が今回の倫理指針改定の中で最も研究に影響をあたえる改定だと言えます。もし保険料があまりに高額であると、資金的な意味で研究そのものを行うことが不可能になってしまうからです。当局は臨床研究を治験並みに引き上げる方向で動いており、補償の義務化もその一環ですが、そもそも臨床研究を治験並みにすべきかどうか、という問題が十分に議論されないまま、今回の改定になったといえるかもしれません。それはともかく、治験審査委員会としては、このような事柄が同意説明文書の中に記載されているかどうかを確認する作業が必要になる、ということになります。

次に、3. 研究者等の教育の機会の確保についてです。

- (1)研究者等は、臨床研究の実施に先立ち、臨床研究に関する倫理その他必要な知識についての講習等必要な教育を受けなければならないこととしたこと。(第2の1 研究者等の責務等(6)関係)
- (2)臨床研究機関の長は、研究者等が必要な教育を受けることを確保するために必要な措置を講じなければならないこととしたこと。(第2の3 臨床研究機関の長の責務等(12)関係)
- (3)倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会委員の教育及び研修に努めなければならないこととしたこと。(第3 倫理審査委員会(8)関係)

臨床研究に関する講義を受けることは、研究者の義務となりました。ただし、施設としましては、教育を受けるのに必要な措置を講じる必要はありますが、(3)を読めばわかるように、所属する機関の研究者に教育を受けさせる義務までは課しませんでした。教育機会を提供する努力規定にとどまっています。

次に、4. 「臨床研究計画の事前登録について」ですが、これは、出版バイアスを避けるための処置です。umin、japic、医師会の治験促進センターにて、研究計画を登録し、試験の成績が思わしくないから発表しない、というようなことをさせない、ということになります。事前登録していませんと、雑誌によってはリジェクトしてきますので、その点、研究者の皆様には情報提供をしてゆかなければなりません。倫理委員会を通った後に登録することになりますので、実施状況報告書などで登録をしたかどうかを確認できる体制を作ることになっています。

次の「5. 臨床研究の適切な実施確保について」は、多くが病院長と事務局関連の改正です。この(4)では、指針からの逸脱については、倫理審査委員会に病院長が意見を聴くこととなっています。

- (1)臨床研究機関の長は、臨床研究の適切な実施の確保のため、臨床研究に係る業務並びに重篤な有害事象及び不具合等に対して、研究者等が実施すべき事項に関する手順書を作成しなければならないこと。(第2の3 臨床研究機関の長の責務等(3)関係)
- (2)臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合、研究責任者及び臨床研究機関の長がとらなければならない対応を明記することとしたこと。(第2の2 研究責任者の責務等(8)、3 臨床研究機関の長の責務等(8)(9)関係)
- (3)侵襲性を有する介入を伴う研究に関連して予期しない重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合、臨床研究機関の長は、必要な対応をした上でその対応の状況及びその結果を公表し、厚生労働大臣等に逐次報告しなければならないこととしたこと。
- (4)臨床研究機関の長は、臨床研究について、本指針に対する重大な不適合があることを知った場合には、倫理審査委員会の意見を聴き、必要な対応をした上で、その対応の状況及びその結果を公表し、厚生労働大臣等に報告しなければならないこととしたこと。(第2の3 臨床研究機関の長の責務等(9)関係)
- (5)研究責任者は、臨床研究の進捗状況及び終了したときの結果等を、文書により臨床研究機関の長に報告しなければならないこととしたこと。〔第2の2 研究責任者の責務等(9)関係〕
- (6)臨床研究機関の長は、必要に応じ、当該臨床研究機関における臨床研究が本指針に適合しているかについて、自ら点検及び評価を行わなければならないこととしたこと。(第2の3 臨床研究機関の長の責務等(10)関係)
- (7)臨床研究機関の長及び倫理審査委員会の設置者は、厚生労働大臣等が実施する実地又は書面による調査に協力しなければならないこととしたこと。(第2の3 臨床研究機関の長の責務等