

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 18 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25500003

研究課題名(和文) 医学研究に関する各種倫理指針の統合を目指す包括的研究 <被験者保護と公益性>

研究課題名(英文) A Comprehensive Research aiming at an Integration of Various Ethical Guidelines involving Medical Research -Protection of Study Participants and Public Welfare-

研究代表者

村山 敏典 (MURAYAMA, TOSHINORI)

金沢大学・大学病院・教授

研究者番号：30378765

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：平成24年12月に倫理指針の見直しが始まり、研究代表者らの政策提言も反映され、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が平成27年4月に施行された。一方、研究代表者らは平成27年2月に日本臨床試験学会第二次臨床研究推進ワーキンググループで、「企業等が資金提供する研究者主導臨床研究における留意点(第一版)」を公開するとともに、同年9月にARO協議会PM専門家連絡会で、「アカデミアにおける医師主導治験のプロジェクトマネジメント」を発刊した。さらに研究代表者は臨床研究リスク管理研究会にて、アカデミア版健康被害補償ガイドラインの作成を開始した。また臨床研究啓蒙のための市民講座を毎年開催した。

研究成果の概要(英文)：Having been reviewed since December 2012, 'Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects' were at long last enacted in April 2015, partially reflected with our policy recommendation. On the other hand, we released 'Points to Consider on Investigator-initiated Clinical Trials financially supported by Industry, Ver.1' by the Secondary Clinical Study Advancement Working Group in the Japan Society of Clinical Trials and Research in February 2015, and issued a booklet, 'Project Management in the Notified Clinical Trials (Chicken) by Academia', by the PM Liaison Committee of ARO Consortium in September 2015, as well. Furthermore, we launched to prepare 'The Guidelines for Compensation of Bodily Health Damages in the Academia-initiated Clinical Trial Participants' in the Clinical Study Risk Management Forum, and have opened a public lecture enlightening clinical trials annually.

研究分野：臨床開発システム構築学

キーワード：研究者主導臨床研究

1. 研究開始当初の背景

先端的医療の有効性や安全性を実証して標準治療として確立するためには、必ず臨床研究というステップを踏まなければならない。わが国では、医薬品・医療機器の承認申請のための資料収集を目的とする臨床研究は、薬事法や厚生労働省令のもとに「治験」として実施されているが、それ以外の臨床研究は、原則として国に届け出を要しない「**自主臨床研究**」として、世界医師会ヘルシンキ宣言や下記に掲げる複数の倫理指針のもとに、各研究機関の倫理審査委員会の審査と、研究機関の長の許可のみによって行われているが、被験者・市民はもとより、研究者にとっても複雑で難解なものとなっている。

自主臨床研究に関する各種倫理指針として、

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文科省・厚労省・経産省、平成13年公布、以下 **ヒトゲノム指針**)、

「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(文科省・厚労省、平成14年公布、国に届出)、

「疫学研究に関する倫理指針」(文科省・厚労省、平成14年公布、以下 **疫学指針**)、

「臨床研究に関する倫理指針」(厚労省、平成15年公布、以下 **臨床指針**)、

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(厚労省、平成18年公布、以下 **ヒト幹細胞指針**、国に届出)などが、次々に定められた。各指針には、「他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究は、本指針の対象としない」と記載されているが、複数の指針にまたがる臨床研究も少なくない。

医薬品や医療機器を評価対象とする**自主臨床研究**の場合、従来は**臨床指針**が介入研究を取り扱い、**疫学指針**は主に観察研究を取り扱う、と認識されていたが、平成20年の改正で**臨床指針**に新たに、観察研究(疫学研究を含まないもの)とのカテゴリーが加わり、状況が複雑になった。たとえば、比較的少数の患者を対象に通常の診療を行い、その有効性・安全性を評価するために、診療情報を収集・集計して行う観察研究は、**疫学指針**にも**臨床指針**にも該当する可能性がある。そのため研究者や倫理審査委員会がどの指針に基づいて申請・審査すべきかがわかりにくい。リスクを負う被験者・市民にとっても、自らが参加する**自主臨床研究**を十分に理解することは難しい。また、**臨床指針**の中でも、介入研究と観察研究では「侵襲」という用語の定義が異なるし、被験者のデータを**疫学指針**では「資料」と呼び、**臨床指針**では「試料」と呼ぶなど混雑がみられる。研究代表者はかねてから基盤研究C(平成21-23年度)などを通じて、**自主臨床研究**のガイドラインや補償保険その他の被験者保護についての研究を進めてきたが(Murayama, *Clin Trials*, 2010)、本研究でこれを発展させ、**臨床指針**・**疫学指針**など**自主臨床研究**に関する指針の統合を目指すとともに、その過程で補償保険の再検

討や奨学寄付金と企業との関係の整理を行う。また、**自主臨床研究**の指針や用語について市民にわかりやすく説明する必要があると痛感しており、その対策を講じる。

2. 研究の目的

(1) **[指針の統合]** **疫学指針**は平成19年に、**臨床指針**は平成20年に全部改正されている。両指針の公布時期がもともと1年ずれており、ともに5年毎の改正が行われているので、このままでは今後いつまでも別々に改正が続くことになる。両指針の共通点や差違については、すでに研究代表者と研究分担者らが主要点をまとめている(厚労科研「難治性疾患克服のための難病研究資源バンク開発研究」平成21年度研究分担報告書 横出ら)が、両指針を「新臨床指針」に統合するための課題を整理した上で、両指針の改正作業を同時進行すべきとの政策提言を行う。そして平成25年度にその統合作業を進める。

(2) **[補償の拡充]** **自主臨床研究**に関する補償措置としては、**臨床指針**の改正に伴い民間保険会社4社から保険商品が開発されているが、多様な**自主臨床研究**のリスクを保険会社が評価できないため、抗がん剤・免疫抑制剤・iPS細胞・植え込み型医療機器などを対象とする補償保険は未だ設定されないままである。その結果、再生医療に関連する**ヒト幹細胞指針**では平成22年の改正で、「研究責任者は、被験者に生じた健康被害の補償のために必要な措置を実施計画書に記載する」ように義務づけられたものの、具体的な措置を講じることができない。研究代表者は後述するように、連携研究者とともに、この問題に関する研究を進めており、平成25年度は日本臨床試験研究会等の学会とも連携してさらに民間損保会社との協議を進め、平成26年度以後に補償保険の見直し・拡充を目指す。

(3) **[公益性と市民の理解向上]** どの指針も、利益相反について研究計画書と説明文書に記載するように求めているが、企業から奨学寄付金(委任経理金)として使用目的を特定しない寄付を受けて、実施される「**自主臨床研究**」も少なくない。透明性・公益性の観点からは、企業と委託契約や共同研究契約を締結した上での研究実施が望ましいが、完全移行にはまだ時間がかかり、奨学寄付金の形態で研究を進めるためには、計画書や説明文書にどのような記載をすればよいか、企業や学会、市民代表とも意見を交換し、平成26年度以後にその提言をまとめる。また、現行の各種指針には、被験者、研究者、研究機関、倫理審査委員会の4者のみで、企業の記載がないので、資金や資材(試験薬・試験機器など)を提供するものと企業を位置づけて、倫理指針でその立場について言及できるように研究を進める。

3. 研究の方法

本研究は、**自主臨床研究**に関する各種倫理

指針の統合を目指し、同時に**被験者保護**と**公益性**の観点から、無過失補償と利益相反についての再検討および**自主臨床研究**に対する市民の理解向上を進めるために、以下の組織からなる体制で遂行される。

研究代表者 村山はタフツ大学留学中に米国食品医薬品局の指示で、血管再生に関するIND臨床試験実施資料の作成準備に従事し、米国における**治験**・倫理制度を知る機会を得た。その知見を生かして帰国後もこの領域で活動を発展させており(基盤研究C(平成19-20年度、平成21-23年度)、Sumi *BMC Med Edu* 2009, Murayama *Clin Trials* 2010, 2011,), 本研究の計画遂行と総括に大いに貢献できる。連携研究者 西村浩美は、同じくタフツ大学にて、再生医学についての研究を修めて帰国した後、高度先進医療(当時)などの医療技術料金を補填可能な医療保障保険の開発に携わったことがあり、そこで培った損保会社との豊富な交渉経験を生かすことが期待される。両者は平成17年に、京都大学単施設で実施する医師主導治験の補償保険開発に成功している。村山は、平成23年2月の日本臨床試験研究会でシンポジウム「治験と臨床研究にかかる補償について」を企画し、臨床研究保険を扱う3社の実務者を初めて一堂に会させた。また、平成23年4月には「**自主臨床研究**のリスクに応じた**被験者保護**に関する研究会」を発足させ、北海道大学、大阪大学の臨床研究支援組織の実務責任者や民間損保会社とともに臨床研究保険に内在する課題についての検討を始め、同年11月に第2回研究会を開催した。

研究分担者 猪原登志子は、平成20年まで英国ニューカッスル大学でANCA関連血管炎の基礎研究・疫学研究に従事し、帰学後は文科省橋渡し研究加速ネットワークプログラムで臨床研究の支援に従事するとともに、各種倫理指針の分析を行い、特に**臨床指針**と**疫学指針**の相違点や検体の取扱い・包括同意等に関し詳細な検討を行っている。

(1) 平成25年度の計画

自主臨床研究に関連する各種指針の統合の準備を行う。

平成24年10月の第74回厚生科学審議会科学技術部会では、**臨床指針**と**疫学指針**の見直しに係る専門委員会の設置について検討が始まっており、両指針統合の可能性を十分に期待できる状況にある。パブリックコメントの募集に際し、橋渡し研究加速ネットワークプログラムや、臨床研究中核病院整備事業の各拠点の研究者等とも連携して、**臨床指針**、**疫学指針**を新臨床指針として統合を求める複数の意見を提出する。村山と猪原が中心となって両指針統合に関する課題を整理し、関連学会で発表し広く意見を求める。

補償措置の拡充については、村山はすでに基盤研究C(平成21-23年度)を通じて、治験経費ポイント算出表にヒントを得た、多様な**自主臨床研究**のリスク評価のためのツ

ルの開発を進めており、これを活用し、西村とともに「**自主臨床研究**のリスクに応じた**被験者保護**に関する研究会」と連携して、補償保険の開発に努める。

(2) 平成26年度以降の計画

前年度に引き続き、村山と猪原は**臨床指針**、**疫学指針**の統合を推進する活動を、日本臨床試験研究会などの学会とも連携して行う。

「新臨床研究に関する倫理指針」の構成としては、下記のように現行**臨床指針**の構成を継承しつつ、**疫学指針**の該当部分を適宜挿入することが可能である。また、利益相反に関連して、臨床試験を委託する者、研究資金または研究資材を提供する者の定義を、新指針第1章3節に記載するとともに、必要に応じそれらの責務を第2章5節に新たに記すことも可能である。

新臨床指針の構成案(目次)

前文

第1 基本的考え方

1 目的

2 適用範囲

3 用語の定義 **疫学指針**「用語の定義」

第2 研究者等の責務等

1 研究者等の責務等 **疫学指針**「研究者等が遵守すべき基本原則、研究結果を公表するときの措置」

2 研究責任者等の責務等 **疫学指針**「疫学研究に係る報告等」

3 臨床研究機関の長の責務等 **疫学指針**「研究機関の長の責務」

4 組織の代表者等の責務等 **疫学指針**「個人情報の保護に関する措置」

第3 倫理審査委員会

第4 インフォームド・コンセント

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

2 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続き

第5 試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用

1 試料等の保存 **疫学指針**「資料の保存等」

2 他の機関等の試料等の利用 **疫学指針**「他の機関等の資料の利用」

第6 細則

第7 見直し

第8 施行期日

iPS細胞やES細胞の研究を扱う**ヒト幹細胞指針**の改正時期(平成27年)を見据えて、同指針の定める補償措置としての補償保険商品の開発を、村山と西村が「**自主臨床研究**のリスクに応じた**被験者保護**に関する研究会」や民間損保会社とともに進める。

奨学寄付等に関する利益相反や、自主臨床研究全般に関する指針の用語や内容につ

いては、企業や市民をも対象とするシンポジウムや web の場を設けて討議する。

上記 A)～C)に関して、国際学会で研究成果を発表して、国際比較のフィードバックを得る。

4. 研究成果

研究代表者らは平成 24 年 10 月に、本研究の計画調書を提案・申請したが、期せずして同年 12 月に厚生労働省厚生科学審議会科学技術部会 疫学研究に関する倫理指針の見直しに係る専門委員会/臨床研究に関する倫理指針の見直しに係る専門委員会 が開催されたのを皮切りとして、翌 25 年 2 月からはこの専門委員会は文部科学省科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会 疫学研究に関する倫理指針の見直しに関する専門委員会との合同委員会として、平成 26 年 5 月までに計 12 回開催された。研究代表者と研究分担者はこのほとんどを傍聴し、他の研究者とも協議の上、「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対する意見募集が平成 25 年 9 月に開始された際には、健康被害補償(補償金と医療提供)、いわゆる混合診療、スポンサーの概念などの課題に対し、政策提言を行った。また、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(案)に関する意見募集が平成 26 年 8 月に実施された際には、試験薬/試験機器提供者としての企業の位置づけや、多施設共同研究の代表者の位置づけなどの課題に関し、政策提言を行った。これらの提言も一部反映される形で、平成 26 年 12 月 22 日に上記指針が公布され、翌 27 年 2 月 9 日 3 月 31 日にそのガイダンスも発出された。

一方、研究代表者は、日本臨床試験学会第二次臨床研究推進ワーキンググループと臨床研究委員会(後者は研究分担者も)に選抜され、アカデミア・企業・NPO の 3 者が医師主導臨床研究への企業支援のありかた、特に利益相反、透明性、公益性について議論を重ね、平成 27 年 2 月に「企業等が資金提供する研究者主導臨床研究における留意点(第一版)」を公開した。さらに研究代表者は、企業治験用に医薬品企業法務研究会が作成した「被験者の健康被害補償に関するガイドライン」をたたき台として、研究者・製薬企業・損保会社・保険代理店とともに臨床研究リスク管理研究会にて、被験者保護の観点からアカデミア主導の治験/臨床研究に際しての健康被害補償のためのガイドラインの作成を開始した。また、ARO 協議会 PM 専門家連絡会では、スタディマネージャー(研究事務局)として医師主導治験を管理・運営するための小冊子「アカデミアにおける医師主導治験のプロジェクトマネジメント」の編集・発刊(平成 27 年 9 月)に尽力した。

これらの活動について、第 34 回米国臨床試験学会年次大会、第 26 回・27 回欧州医薬情報協会年次大会、第 5 回・6 回日本臨床

試験学会学術集会、第 6 回日本製薬医学会年次大会などでその研究成果を発表し、国内外の研究者と意見交換を行った。また、平成 26 年 3 月と 10 月に京都市で、平成 28 年 3 月には金沢市で、臨床研究に関する市民公開講座を企画し、啓蒙活動を行った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 12 件)

- Hatta T, Narita K, Yanagihara K, Ishiguro H, Murayama T, Yokode M. Measuring motivation for medical treatment: confirming the factor structure of the Achievement Motivation Index for Medical Treatment (AMI-MeT) *BMC Medical Informatics and Decision Making* (有) **16**: 22, 2016. DOI: 10.1186/s12911-016-0260-0
- Kuroda Y, Asada R, So K, Yonezawa A, Nankaku M, Mukai K, Ito-Ihara T, Tada H, Yamamoto M, Murayama T, Morita S, Tabata Y, Yokode M, Shimizu A, Matsuda S, Akiyama H. A pilot study of regenerative therapy using controlled release of recombinant human fibroblast growth factor for patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop* (有) 2015 Dec 29. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s00264-015-3083-1
- Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, Kanai M, Mori Y, Matsumoto S, Chikuma S, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Yamaguchi K, Ueda A, Hosoe Y, Morita S, Yokode M, Shimizu A, Honjo T, Konishi I. Safety and anti-tumor activity of anti-PD-1 antibody, Nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* (有) **33**: 4015-4022, 2015. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3397
- Yasui M, Tamura Y, Minami M, Higuchi S, Fujikawa R, Ikeda T, Nagata M, Arai H, Murayama T, Yokode M. The prostaglandin E2 receptor EP4 regulates obesity-related inflammation and insulin sensitivity. *PLoS One* (有)**10**: e0136304, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0136304
- Kumagai M, Marui A, Tabata Y, Takeda T, Yamamoto M, Yonezawa A, Tanaka S, Yanagi S, Ito-Ihara T, Ikeda T, Murayama T, Teramukai S, Katsura T,

- Matsubara K, Kawakami K, Yokode M, Shimizu A, Sakata R.
Safety and efficacy of sustained release of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel in patients with critical limb ischemia. *Heart Vessels* (有) 2015 Apr 11. [Epub ahead of print]
DOI: 10.1007/s00380-015-0677-x
6. 松尾 清一、木村 健二郎、有村 義宏、武曾 恵理、藤元 昭一、長谷川 みどり、要 伸也、臼井 丈一、猪原 登志子、小林 正貴、板橋 美津世、北川 清樹、平橋 淳一、天野 宏一、伊藤 聡、佐田 憲映、土橋 浩章、針谷 正祥、藤井 隆夫、山田 秀裕、和田 隆志、丸山 彰一、今井 裕一、横山 仁、吉田 雅治、山縣 邦弘、湯村 和子、川村 哲也、廣村 桂樹
エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン 2014
日本腎臓学会誌(有) **57**: 139-232, 2015.
DOI: 該当なし
 7. 猪原 登志子
腎臓内科医としてのキャリアと人生設計
臨床研究/臨床試験の支援
日本腎臓学会誌(有) **56**: 382, 2014.
DOI: 該当なし
 8. Tateya I, Ishikawa S, Morita S, Ito H, Sakamoto T, Murayama T, Kishimoto Y, Hayashi T, Funakoshi M, Hirano S, Kitamura M, Morita M, Muto M, Ito J.
Magnifying endoscopy with narrow band imaging to determine the extent of resection in transoral robotic surgery of oropharyngeal cancer.
Case Rep Otolaryngol (有)**2014**: 604737, 2014.
DOI: 10.1155/2014/604737
 9. Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, Tanaka S, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara T, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J.
A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment.
BMC Med (有) **19**: 219, 2014.
DOI: 10.1186/s12916-014-0219-x
 10. Ariyasu H, Iwakura H, Yukawa N, Murayama T, Yokode M, Tada H, Yoshimura K, Teramukai S, Ito T, Shimizu A, Yonezawa A, Kangawa K, Mimori T, Akamizu T.
Clinical effects of ghrelin on gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis.
Endocr J (有)**61**: 735-742, 2014.
DOI: 10.1507/endocrj.EJ14-0088
 11. Ito-Ihara T, Hong JH, Kim OJ, Sumi E, Kim SY, Tanaka S, Narita K, Hatta T, Choi EK, Choi KJ, Miyagawa T, Minami M, Murayama T, Yokode M.
An international survey of physicians regarding clinical trials: a comparison between Kyoto University Hospital and Seoul National University Hospital.
BMC Med Res Methodol (有)**13**: 130, 2013.
DOI: 10.1186/1471-2288-13-130
 12. Morimoto N, Yoshimura K, Niimi M, Ito T, Aya R, Fujitaka J, Tada H, Teramukai S, Murayama T, Toyooka C, Miura K, Takemoto S, Kanda N, Kawai K, Yokode M, Shimizu A, Suzuki S.
Novel collagen/gelatin scaffold with sustained release of basic fibroblast growth factor: Clinical trial for chronic skin ulcers.
Tissue Eng Part A (有)**19**: 1931-1940, 2013.
DOI: 10.1089/ten.TEA.2012.0634
- [学会発表](計 8 件)
1. 村山 敏典
信頼される臨床研究を計画・実施するために必要なこと ~ 日本臨床試験学会(JSCTR)との共同発表 ~
第 6 回日本製薬医学会年次大会 2015.7.25. 東京大学山上会館(東京都)
 2. Murayama T.
“Toward the advancement for investigator-initiated clinical trials -A challenge from Kanazawa/Hokuriku in Japan- “
The DIA 27th Annual Euromeeting, Paris(France). April 13-15, 2015.
 3. 村山 敏典
研究者主導臨床研究の推進に向けて ~ 北陸・金沢の挑戦 ~
第 6 回日本臨床試験学会学術集会 2015.2.20-21. 日本教育会館一ツ橋ホール(東京都)
 4. 猪原 登志子
抗好中球細胞質抗体間連血管炎に対する血漿交換療法と国際共同臨床試験 PEXIVAS
第 35 回日本アフェレシス学会学術大会 2014.9.26-28. 京王プラザホテル(東京都)
 5. 猪原 登志子
臨床研究における女性医師の活躍 ~ 国際多施設共同臨床試験・調整事務局の経験から ~
第 12 回日本女性腎臓病医の会総会 2014.6.14. ホテルパールシティ神戸(兵庫県神戸市)
 6. Murayama T.

“ Kyoto University Hospital Institute for Advancement of Clinical and Translational Science (iACT), aiming at a worldwide ARO ”

The DIA 26th Annual Euromeeting, Vienna(Austria). March 25-27, 2014.

7. 村山 敏典

京都大学医学部附属病院 iACT ~世界に広がる臨床研究支援組織をめざして~ 第 5 回日本臨床試験研究会学術集会 2014.3.14-15. 東京大学伊藤国際学術研究センター(東京)

8. Murayama T.

“ No-fault compensation to participants in un-notified clinical trials including stem cell study in Japan ”

The 34th Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, Boston(U.S.A.). May 19-22, 2013.

〔図書〕(計 1 件)

1. 村山 敏典

臨床研究実施のマネジメント (2015)
内分泌代謝臨床研究マニュアル
P134-145 新保 卓郎、川村 孝、成瀬 光栄 編集 診断と治療社 東京

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

取得状況(計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

<http://icrek.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

村山 敏典 (MURAYAMA TOSHINORI)

金沢大学・大学病院・教授

研究者番号 : 30378765

(2)研究分担者

猪原 登志子 (伊藤 登志子)

(IHARA TOSHIKO)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教
研究者番号 : 90425447

(3)連携研究者

西村 浩美 (NISHIMURA HIROMI)

公益財団法人先端医療振興財団・その他部
局等・客員研究員

研究者番号 : 10359440