



第14回厚生科学審議会臨床研究部会

手術手技の臨床研究に対する 規制のあり方について

東北大学大学院文学研究科
社会学専攻分野

田代 志門

2019年8月21日（水）

手術手技の臨床研究を 法の対象とすべきか否か

- 臨床研究法の立法根拠となっていた
① 被験者リスク 及び ② 社会的リスク への
対応という観点から考えれば「否」
 - ①手術手技の場合、新しい技術が（研究ではなく）診療の一環として導入されることも多く、研究を規制してもリスク低減効果が小さい
 - 診療の一環として導入される場合には近年一定の手当てがされ、既にリスク低減が図られている
 - ②医薬品等とは異なり、企業の関与が想定しにくく、技術の普及も人員や設備に左右されるため相対的にリスクが低い

「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」報告書(概要)

<法規制の必要性>

- 不適正事案が判明した場合の調査、再発防止策の策定、関係者の処分等の迅速な対応に現状の制度では限界があり、信頼回復のためには倫理指針の遵守だけでは十分とは言えない。
- 他方、過度な規制導入は研究の萎縮をもたらすなどの影響を懸念。自由な研究環境を確保しつつ法規制による研究の萎縮防止のためには、法規制と研究者等の自助努力・法規制以外の対応方策とのバランスが重要。
- これらのことから、我が国においても欧米の規制を参考に一定の範囲の臨床研究に法規制が必要。その際、運用面において研究者に過度な負担を課すことがないよう配慮が必要。

<法規制の範囲>

- 臨床研究に参加する被験者に対するリスクと、研究結果が医療現場の治療方針に与える影響の度合い等の社会的リスクの双方を勘案し、以下の範囲とすることが妥当。
 - ・ 未承認又は適応外の医薬品・医療機器等を用いた臨床研究
 - ・ 医薬品・医療機器等の広告に用いられることが想定される臨床研究

<具体的な規制や対策の内容>

- 研究者に対し、行政による研究計画の事前審査等を受けることを更に求めることについては、学問の自由、医療現場の負担や当局の体制等を踏まえた実効性を考えると、実施には慎重であるべき。

5

①被験者リスク

- 一定以上の身体的リスクのある臨床研究を念頭に置いている
 - 現状では未承認・適応外の医薬品・医療機器
 - ただし診療の一環として実施される未承認・適応外使用を縛るものではない
- 「被験者リスク」とは何か
 - 必ずしも患者本人のためではない（＝研究目的の）処置のためにリスクや負担を被ること
 - 医薬品の投与、医療機器の使用、各種検査等

研究規制でカバーが難しいこと

- 全ての「危ない医療」の規制は困難
 - 医師が目の前の患者本人のためだと主張し、患者も納得している場合、「診療」扱いに
 - 研究と診療の区別の基本は「目的・意図」による
 - 医師に「研究としての実施」は強制できない
- 手術手技の場合、新規性の高いものが必ずしも「研究として」実施されない
 - 過去の米国で実施された調査でも論文化した外科医のうち当該医療行為を「研究」と認識していたのは6割程度
 - 事前に倫理審査を受けたのはその半数以下

- 手術手技の革新の歴史の特徴づけるのは、革新を起こす外科医の創造性に対する監視の不在であった。慎重な臨床試験後に初めて規制当局によって承認される新薬とは対照的に、新たな外科手技にはそうした承認は不要である。もし外科医がある革新的な方法で外科的な問題を解決できると考えれば、その新たな方法を試す前に事前の承認を得る必要はなかった。

なぜこのようなことが起こるのか

- 米国における研究に関する法規制
 1. 薬事に関するもの (IND)
 2. 被験者保護に関するもの (Common Rule)
- 薬事規制はモノの安全性・有効性に関係しない研究には及ばない
- 被験者保護規制は研究目的 (他人のためのリスクの引き受け) が明確でないものには及ばない
 - 研究計画書に基づいて治療法が割付けされる、治療にとって必要のない検査が実施されるなどがなければ規制対象にならない

【参考】 その他の研究規制

- ①被験者保護のための規制や②モノの安全性等の確保のための規制以外に③社会的価値による規制がある
 - クローン規制法・特定胚指針など
 - 多くが基礎研究であり、ヒト胚に関わるものがほとんど（種としてのヒトに関わる）
- これについてもクローン個体等の産生を除けば（研究ではない）臨床応用を制限するものではない
 - 例：ゲノム編集した受精卵を子宮内に戻す

診療としての手術手技の規制

- 2016年医療法施行規則改正による「高難度新規医療技術等」評価制度の導入により、既に一定の手当てが行われている
 - 2014年に発覚した腹腔鏡手術死亡事故への対応
- 「高難度新規医療技術」又は「未承認新規医薬品等」に該当する場合には院内での事前審査が必須に
 - このうち前者が手術手技の規制に該当
 - 当該病院で初めて実施するリスクの高い手術手技

【参考】 高難度新規医療技術

- 定義：当該病院で実施したことのない医療技術（軽微な術式変更等を除く。）であってその実施により患者の死亡その他の重大な影響が想定されるもの
- 提供する医療が高難度新規医療技術に該当するか否かは、一義的には診療科の長の判断によるが、判断が困難な場合には担当部門〔≡医療安全管理部門〕の意見を聞くこと

【参考】 未承認新規医薬品等

- 定義：当該病院で使用したことのない医薬品医療機器等法第14条第1項に規定する医薬品又は高度管理医療機器〔クラスⅢ，Ⅳ〕であって、医薬品医療機器等法.....の承認又は.....認証を受けていないもの

②社会的リスク

- 不適切な企業の関与を念頭に置いている
 - 現状では企業資金により当該企業の製品を評価する臨床研究
 - 純粋な手術手技の場合、医薬品等とは異なり、こうしたケースが想定できない
- 研究結果が臨床現場に与えるインパクトという点でも違いがある
 - 医薬品等とは異なり、術者の経験や能力、医療機関の設備等を無視して、論文の結果のみにより新たな医療技術が普及することが想定しにくい

手術手技の発展の仕方

- 医薬品のように標準治療に至る定型的なルートは無い
 - 「いきあたりばったり (haphazard) 」な側面
 - 専門家同士の会合やケースレポートを参考に個々の外科医がそれぞれにトライアルを行う
- 革新と創造性を尊ぶ外科の「文化」と標準化への懐疑
 - 個々の外科医や医療チームの技術や経験と切り離した評価は困難

手術手技の臨床研究を 法の対象とすべきか否か（再掲）

- 臨床研究法の立法根拠となっていた
① 被験者リスク 及び ② 社会的リスク への
対応という観点から考えれば「否」
 - ①手術手技の場合、新しい技術が（研究ではなく）診療の一環として導入されることも多く、研究を規制してもリスク低減効果が小さい
 - 診療の一環として導入される場合には近年一定の手当てがされ、既にリスク低減が図られている
 - ②医薬品等とは異なり、企業の関与が想定しにくく、技術の普及も人員や設備に左右されるため相対的にリスクが低い

残された課題①

- 手術手技の臨床研究を法の対象外とすることで、研究者に不利益が生じる可能性
 - 多施設共同研究における一回審査、全施設で同一の説明文書の使用といった臨床研究法のメリットが享受できない
- 研究倫理指針を改正し、一回審査や同一説明文書の使用を指針でも原則化することで対応可能か
 - その他にも臨床試験登録の登録先などは法と指針で共通化を図る必要はあるだろう

残された課題②

- (研究の外で) 目の前の患者のために未確立の医療を提供することをどう規制するか (グラントデザインの問題)
 - 「高難度新規医療技術等」には手術手技以外に未承認医薬品・医療機器の使用が含まれる
 - ただし特定機能病院のみが義務、適応外使用は含まない
 - 未確立の細胞治療 (遺伝子導入細胞を含む) については診療の一環であっても規制対象になっている (再生医療法による)
 - ただしIn vivo 遺伝子治療は対象外

未確立医療技術に関する法規制

	診療目的	研究目的 (承認申請を目的としない場合)
医薬品	医療法 (高難度新規医療技術等) ※適応外使用は除く	臨床研究法
医療機器	医療法 (高難度新規医療技術等) ※適応外使用は除く	臨床研究法
細胞治療 (ex vivo 遺伝子治療 含む)	再生医療法	再生医療法 (臨床研究法とハーモナイズ済み)
遺伝子治療 (in vivo 遺伝子治療 のみ)	特になし	臨床研究法 + 遺伝子治療等臨床研究に関する 指針
手術手技	医療法 (高難度新規医療技術等)	人を対象とする医学系研究に 関する倫理指針

補足：未確立医療の扱いに 関する一般論について

いわゆる「未確立の介入」 (unproven intervention)

- 目の前の患者のために安全性や有効性が十分に検証されていない方法を用いる
 - 英語圏でも名称は様々 (innovative therapy, medical innovation, unvalidated practice 等々)
- これをどう扱うべきかが長年議論
 - ① 「研究」として扱うべき
 - ② 「診療」として扱うべき
 - ③ 独自の第三カテゴリーとして扱うべき

未確立の介入の取扱い 標準的な考え方

- 可能であれば「研究」として行うことを推奨
- 条件を定めて、例外的に「診療」として実施できる余地を残す

生物医学・行動科学研究の 被験者保護のための全米委員会 ベルモント・レポート（1979）

- ある処置が新しいものであったり、検証されていなかったり、異なっているという意味において、「実験的」であるからといって、それが自動的に研究カテゴリーに入るとはかぎらない。とはいえ、ここで記述したような革新的な処置は、その安全性と有効性を確認するために、その初期段階で正式な研究対象となるべきである。

世界医師会ヘルシンキ宣言（2013）

- 第37項：ある個別の患者の処置において、証明された介入が存在しないか、またはそれらが有効でなかった場合、患者または法律上の資格を有する代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めた後であれば、医師は、まだ証明されていない介入を実施することができる。ただし、それは医師がその治療行為で生命を救う、健康を回復する、または苦痛を緩和する望みがあると判断した場合に限られる。ただしその介入は、続けて安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、適切な場合には、一般に公開されるべきである。

国際的なガイドラインからみた 未確立の介入を許容する要件

1. 既存治療との関係

- 標準治療が無効か存在しない場合に限られる
- 単に「新しい方が良さそうだ」ではなく
「最後の手段（last resort）」性の確認が必要

2. 臨床研究との関係

- 現在実施されている他の研究を阻害しないか
- 現時点で診療ではなく研究として実施できない合理的な理由があるか
 - この後研究に移行する具体的なプランは？

Plus One 1 研究と診療の境界を考える

—「革新的治療」の許容条件

田代志門

腹腔鏡手術事故が問いかけるもの

2014年に発覚した腹腔鏡手術による一連の死亡事故報道以降、新規性のある手術手技の導入のあり方が大きな議論になっている。問題の中心は医療安全に関わるものだが、倫理審査委員会の承認を得ないままに新規性の高い手術が実施されていた点など、倫理的手続にも瑕疵があったとされる。例えば、群馬大学の報告書はこの点に関して、「本来であれば、安全性が確認されていない保険適用外の医療行為を行う場合には、倫理審査を必ず受けなければならない」と指摘する¹⁾。また、千葉県がんセンターでは事故後の対応として、研究を審査する委員会とは別に「未実証医療審査委員会」を新設し、「新規かつ高度な術式を導入しようとする際には、本委員会を審査する」としている²⁾。

これに対し、国レベルでも2016年に特定機能病院に関して「医療法施行規則の一部を改正する省令」が定められ、新規性のある医療行為を導入するプロセスが明確化された³⁾。本省令では、新たに「高難度新規医療技術」及び「未承認新規医薬品等」というカテゴリーが設けられ、その導入に際しては医療機関内部での事前審査を必須としている。具体的には、「高難度新規医療技術」とは、「当該病院で実施したことのない医療技術（軽微な術式変更等を除く。）であってその実施により患者の死亡その他の重大な影響が想定されるもの」と定義され、概ね新規性があり、一定のリスクを伴う手術手技が想定されている。これに対して、「未承認新規医薬品等」とは「当該病院で使用したことのない医薬品医療機器等法第14条第1項に規定する医薬品又は高度管理医療機器であって、医薬品医療機器等法……の承認又は……認証を受けていないもの」と定義される。

この両者のいずれかに該当する場合、医療者は複数診療科の医師や医療安全管理部門に所属する医師や薬剤師からなる評価委員会による事前審査を受けなければならない。とりわけ、「高難度新規医療技術」に対するルールは、研究ではなく診療として実施される手術手技に対して初めて定められた公的規制として注目される。

研究と診療のグレーゾーン

ところで、英語圏ではこうした研究の外で実施される新規性の高い医療技術は「革新的治療 (innovative therapy)」「医療革新 (medical innovation)」等の名称で呼ばれ、典型的な研究と診療の「グレーゾーン」に位置するものと考えられてきた。すなわち、一般的には研究と診療の区別は、「目の前の患者の最善か知識の獲得か」という「目的（意図）」に関する基準と「医学的に確立した方法か否か」という「手段」に関する基準によって判断される⁴⁾。この2つの判断基準が揃う場合は判断に迷わないが、揃わない場合は判断に迷いが生じることになる。特にしばしば議論が紛糾するのが、「目的」は「目の前の患者の最善」にあるものの、「医学的には確立していない方法」を用いる場合である。

なかでも外科の領域は、必ずしも研究ではなく診療の一環として新規の手技が実施されることが多く、国内外を問わず必ずしも公的な規制の対象とはなっていない。実際、2000年代初頭にアメリカで実施された外科医に対する全国調査においても、新規性のある手術手技を論文化した医師のうち、当該行為を「研究」と認識していたのは6割程度であり、手術の実施に先立って倫理審査を受けていたのはその半数以下だった⁵⁾。この背景には、アメリカにおいても、医療として実施される手術手技一般についての事前規制は存在せず、研究目的が明確でない場合には必ずしも倫理審査が義務づけられていないという事情がある。

加えて、そもそも外科の「文化」は革新と創造性を尊び、標準化への懐疑が強い。こうした事前規制に馴染まないという見解もある⁶⁾。実際、医薬品とは異なり、手術手技の有効性・安全性は個々の医師や医療チームの技術や経験と強く関係しており、手技のみを切り出して評価する

ことは難しい。また、新しい医療技術が確立していく過程も、医薬品のよ
うな薬事制度と結びついた定型的なルートは存在せず、「いきあたりばつ
たり (haphazard)」な側面があるという。このため、極めて例外的な場
合を除き、新規性の高い手術手技全般を全般的に監視するような規制は通
常設けられていない。

「革新的治療」の許容条件

それでは、研究倫理の観点からはこれらの新規性の高い手術手技をどの
ように扱うべきなのだろうか。既に **Case 3** でも確認したように、現時
点での標準的な考え方は「可能であれば『研究』として行うことを推奨す
るが、条件を定めて例外的に『診療』として実施できる余地を残す」とい
うものである。この際特に重要なのが、例外を認める「要件」をどう具体
的に定めるか、という点である。例えば、世界医師会ヘルシンキ宣言が現
在定めている要件は、「他に手段が無いこと」「適切なインフォームドコン
セントの確保」「他の専門家への相談」「患者に利益をもたらす見込みがあ
る」といったものである⁷⁾(第37項「臨床における未実証の治療」)。この他
にも、例えば国際幹細胞学会のガイドラインでは、「実施計画書の作成」
「既存の臨床試験の適格規準に該当しない患者を対象とすること」「有害事
象への対応」「機関の長の許可」などの要件を追加したうえで、少数の重
篤な患者を対象とする場合に限定して、研究外部での新規性のある幹細胞
治療の実施を許容している⁸⁾(3.4 幹細胞を用いた医療革新)。

これに対して、日本で新たに導入された「高難度新規医療技術」に関す
る制度が定めている要件は、「既存治療と比較した場合の優位性」、「必要
な設備・体制の整備状況」、「医療者の経験」、「患者に対する説明及び同意
の取得の方法」の4点である。これらはいずれも新規性の高い手術を実
施する上では必ず確認すべき点であるが、その一方で国際的な研究倫理の
視点からは、2つの視点が欠けている点に注意が必要である。

1つ目は、ヘルシンキ宣言でも前提となっている「他に手段がないこ
と」という要件である。日本の要件では既存の治療法との「優位性」のみ
が問題とされており、これは「現在の標準治療が有効ではない又は標準治

療がないこと」という要件よりも緩やかである（他に治療法があっても新た
な手技の方が「優位」であると主張すれば足りる）。しかしあくまでも研究外
の革新的治療の実施は「例外」であると考えてるのであれば、この要件はや
や許容のすぎるのではないだろうか。もう1つは「研究としての実施を
推奨する」という要件の欠落である。国際的なガイドラインは、仮に診療
として革新的治療を実施した場合でも、速やかな結果の公表と研究への移
行を定めているが、日本ではこの点が不明確である。本来的には、真に新
規性の高い手技であれば、そもそも「研究として実施しない合理的な理由
があること」を確認した上で、「適切な時期に研究に移行すること」を促
すことが必要であろう。

いずれにしても、革新的治療をどのように管理することが望ましいの
か、という点は未だに国際的にも結論は出ていない。この点で、国内では
新たな制度が導入されたばかりであり、今後各病院での試行錯誤が続くこ
とが予想される。この過程を経て、将来的には国際的にも共有できるよ
うな革新的治療の許容条件に関するコンセンサスが得られることを期待した
い。

- 1) 「群馬大学医学部附属病院医療事故調査委員会報告書」2016年7月27日 (<http://www.gunma-u.ac.jp/wp-content/uploads/2015/08/H280730jikochosaishu-a.pdf> 2018年5月25日最終閲覧、以下同じ)。
- 2) 千葉県がんセンター「千葉県がんセンターの改革について」2015年7月15日 (https://www.pref.chiba.lg.jp/byouin/kenritsubyouin/joukyou/documents/kaikaku_gan.pdf)。
- 3) 平成28年厚生労働省令第110号(平成28年6月10日)。
- 4) 田代志剛『研究倫理とは何か——臨床医学研究と生命倫理』93-99頁(勁草書房、2011)。
- 5) Angelique M Reitsma & Jonathan D Moreno, Ethical Regulations for Innovative Surgery: the Last Frontier?, *Journal of the American College of Surgeons*. 2002; 194(6): 793-795.
- 6) Anna C. Mastroianni, Liability, Regulation and Policy in Surgical Innovation: the Cutting Edge of Research and Therapy. *Health Matrix*. 2006; 16: 363-370.

- 7) 世界医師会（日本医師会訳）「ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的原則」2013年10月 (<http://www.med.or.jp/wma/helsinki.html>)。
- 8) International Society for Stem Cell Research (ISSCR). *Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*. ISSCR; 2016. <http://www.isscr.org/guidelines> 2016.

第2部

事案の解説

Part 2

配慮を要する対象・状況

編著者紹介

井上悠輔 (いのうえ・ゆうすけ)

東京大学 医科学研究所 公共政策研究分野 准教授

[主な著作]

"Noncompliance with human subjects' protection requirements as a reason for retracting papers" *Accountability in Research* 23: 2(2016) 123-135、「研究不正と研究者の注意義務:『不正ガイドライン』とその先」*薬学図書館* 60巻3号 (2015年) 205-212頁、「臨床研究の不正と医師の『誠実さ』」*年報医事法学* 29号 (2014年) 196-204頁。

一家網邦 (いっか・つなくに)

国立がん研究センター 社会と健康研究センター 生命倫理・医事法研究部 医事法研究室 室長

[主な著作]

「再生医療安全性確保法に関する考察」『再生医療と医事法』63頁 (信山社、2017年)、「Recent Court Ruling in Japan Exemplifies Another Layer of Regulation for Regenerative Therapy」*Cell Stem Cell*. 2015; 17(5): 507-508.

医学研究・臨床試験の倫理 わが国の事例に学ぶ

2018年9月30日 第1版1刷発行

編著者—井上悠輔・一家網邦

発行者—申崎 浩

発行所—株式会社 日本評論社

〒170-8474 東京都豊島区南大塚3-12-4

電話 03-3987-8621(販売) 03-3987-8592(編集)

FAX 03-3987-8590(販売) 03-3987-8596(編集)

<https://www.nippyo.co.jp/> 振替 00100-3-16

印刷—平文社

製本—難波製本

装丁—末吉 亮

© 2018 Y. Inoue T. Ikka

検印省略

ISBN978-4-535-98453-0

Printed in Japan

JCOPY (社)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969、FAX 03-3513-6979、e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。また、本書を代行業者等の第三者に依頼してスキヤニング等の行為によりデジタル化することは、個人の家庭内の利用であっても、一切認められておりません。