

Table 1 Methods of survey and discussions on the improvement of a system of clinical trials under GCP (good clinical practice) Ordinance

A：厚生科学研究班，検討会における調査検討	
分類	内容
平成16年度研究班	<p>「治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究」(主任研究者：上田慶二)</p> <p>(a)「治験審査委員会の機能強化に関する研究」(分担研究) 分担研究者：景山茂(東京慈恵会医科大学教授) 渡邊裕司(浜松医科大学助教授) 研究協力者：長田徹人(日本製薬工業協会臨床評価部会 部会長) 栗原千絵子(科学技術文明研究所) 主な調査検討方法： ・英国・ドイツの訪問視察およびEU・フランス・アメリカの文献等調査等，海外動向の調査。 ・海外動向を踏まえた国内における制度整備の方策について，計4回の分科会を開催し検討。</p> <p>(b)「治験審査委員会に関する研究」(分担研究) 分担研究者：大橋京一(当時：浜松医科大学医学部教授，現：大分大学医学部教授) 主な調査方法：全国の主要医療機関を対象とするアンケート調査</p>
平成17年度研究班	<p>「GCPの運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究」(主任研究者：景山茂)</p> <p>(c)「治験審査委員会の機能強化に関する研究」 分担研究者：景山茂(東京慈恵会医科大学教授，同主任研究者，「治験のあり方に関する検討会」委員) 渡邊裕司(浜松医科大学助教授) 研究協力者：栗原千絵子(科学技術文明研究所) 主な調査方法：欧米各国の文献等調査等，海外動向の調査</p> <p>(d)上記研究班会議 主な検討方法： ・「治験のあり方に関する検討会」における検討状況，各分科会における国内外の制度の調査および国内治験実施状況調査結果等を踏まえ，平成17年度に入り本稿執筆時に至るまでの間に計5回の班会議を開催。 ・厚生労働省担当事務局より，現行制度についての説明資料および実施可能な省令・通知改正案等の提示。 ・中央治験審査委員会・施設ごとの治験審査委員会の「二段構え」審査方式については製薬工業協会・CRO協会等に依頼し試験的に作成したSOP(standard operating procedure：標準業務手順書)等をもとに検討。</p>
検討会	<p>厚生労働省医薬食品局「治験のあり方に関する検討会」</p> <p>・2005年3月29日に第1回開催，同年10月26日に第7回開催時に「中間まとめ」を発表(文末参考資料1)。</p>
その他	<p>・「医薬品産業ビジョン」(2002年8月)を受けての文部科学省・厚生労働省による「全国治験活性化3ヵ年計画」(2003年4月)。 ・「混合診療問題」に対応した規制改革会議と厚生労働省の基本合意「いわゆる「混合診療」問題について」(2004年12月)。 ・2005年1月24日厚生労働省医薬食品局に「未承認薬使用問題検討会」が設置された。 ・規制改革・民間開放推進室構造改革特別区域推進本部において，セントラルIRBと施設IRBの「二段構え」の審査を求める特区申請があり，検討の方向性の直接的要因となった。 ・「治験のあり方に関する検討会」と関連して医政局研究開発振興課に「治験を含む臨床研究基盤の整備に係る専門作業班」(文末参考資料2)が設置された(設置について9月29日検討会で発表，その検討経緯・結果は本稿執筆時に入手していない)。 ・他，自発的に開催されたシンポジウム等が影響した。</p>
B：Aの平成16年度研究班の分担研究(a)における訪問先	
<p>【英国】 訪問先：Guy's Hospital, London, UK (5 July, 2004) 面接者：Prof. Stacey (Director, Central Office for Research Ethics Committees), Prof. Sacks (Chairman, Guy's Research Ethics Committee), Dr. Tibby (Vice-Chairman, Guy's Research Ethics Committee), Mrs. Heard (Administrator, Guy's Research Ethics Committee), Dr. Mant (Senior Medical Advisor, Guy's Drug Research Unit, Quintiles), Dr. Isal (Senior Vice-President, Phase I Services Europe, Quintiles), Dr. Allen (Director of Scientific Affairs, Guy's Drug Research Unit, Quintiles)</p> <p>【ドイツ連邦共和国】 訪問先：Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Pharmacoepidemiology, Heidelberg University (7 July, 2004) 面接者：Prof. Haefeli (Head of Department), Prof. Walter-Sack (Head, Clinical Research Center), Dr. Mikus (Head, Clinical Research Center), Quintiles, Freiburg (8 July, 2004), Dr. Schulz (Managing Director, Phase I Unit), Dr. Schmidt (Director of Business Development)</p>	

これら以外にも、2002年「医薬品産業ビジョン」を受けて翌年発表された文部科学省・厚生労働省による「全国治験活性化3ヵ年計画」などの治験推進策が背景にある。また、英米独仏で承認されている薬剤が日本国内で未承認であるためいわゆる「混合診療」の解禁が求められた問題に対応し「未承認薬使用問題検討会議」が厚生労働省内に設置され「治験のあり方に関する検討会」におけるGCP関連対応策の結論が待たれたこと、製薬企業や医師主導治験を実施する研究者らによる自発的なシンポジウム等を通して多施設研究による

IRB審査の業務や安全性情報の取扱いが多大な負担となっている実状が伝えられたことが大きく影響した。

3. 結果

3.1 調査結果の概要

研究班および検討会での調査検討結果として、本稿執筆時（2005年11月）までに得られた対応策の要点のまとめをBox 1に示す。検討対象となったGCP第27条を資料1として示す。対応策

Box 1 GCPおよび運用通知を含む関連通知についての対応策の要点（2005年11月末）（文末参考資料1）

【通知改正等の対応が行われた点】

- ・国内既承認薬の効能効果等の変更を目的とする医師主導治験においては、海外安全性情報の個別症例報告は当局への報告対象から除外した（第273条第1号、同条第2号イ又はロに基づく報告からの除外、および関連通知の改正）。
- ・国内未承認・欧米既承認の被験薬についての医師主導治験における治験薬は、治験薬GMP準拠が原則であるが、証明書等及び回収・製造方法の変更情報等の入手体制整備により品質保証が担保されるのであれば、製造販売元企業以外からの入手も可能であることが示された。
- ・国内未承認・欧米既承認の被験薬についての医師主導治験における治験薬概要書は、欧米概要書原文に最新の情報を付け、その日本語版要約を付ければよいものとした。
- ・同一施設内での独立性に基づくモニタリング・監査、セントラルモニタリングの活用、計画時におけるモニター指名について、通知の解釈を明確化した。
- ・総括報告書作成の外部委託、必須文書の合理化について確認した。

【方向性が示された点】

- ・一定の条件下で、IRBを設置することができない施設に限らず、セントラルIRBまたは共同IRBに審査を委託することを容認する方向性が示された（GCP第27条第1項第2号の例外規定の条件拡大）。ただし、すべての審査を一括してセントラルまたは共同IRBに委ねるのみではなく、施設IRBでは施設特有の事情を審査するという「二段構え」方式も容認し、それぞれの役割分担について検討する。
- ・一定の条件下に、NPOがIRBの設置主体となることを認める方向性が示された（GCP第27条第1項第2号の例外規定に示される「公益法人」について範囲を拡大）。
- ・IRBの登録制を設ける方向性が示された。
- ・専門家の委員には学会認定の専門医資格も必要であろうとの方向性が示された。

資料1 GCP第27条の条文

（治験審査委員会の設置）

第27条 実施医療機関の長は、治験を行うことの適否その他の治験に関する調査審議を行わせるため、実施医療機関ごとに一の治験審査委員会を設置しなければならない。ただし、当該実施医療機関が小規模であることその他の事由により当該実施医療機関に治験審査委員会を設置することができないときは、当該治験審査委員会を次に掲げる治験審査委員会に代えることができる。

- 1) 当該実施医療機関の長が他の医療機関の長と共同で設置した治験審査委員会
- 2) 民法（明治29年法律第89号）第34条の規定により設立された法人が設置した治験審査委員会
- 3) 医療関係者により構成された学術団体が設置した治験審査委員会
- 4) 他の医療機関の長が設置した治験審査委員会（第1号に掲げるものを除く。）

の根拠となる主な調査結果および運用通知の改正
または改正の方向性の概要を Table 2 に示す。本
稿執筆時までに発行された検討会資料は文末に掲
載する（文末参考資料 1, 2）。以下に、Table 2 の
内容について記述する。

3.2 海外調査結果 (Table 1-(A))

3.2.1 欧米の概要

欧米の研究審査体制の調査で明らかになったこ

Table 2 Outcomes of survey and discussions on the improvement of a system of clinical trials under GCP (good clinical practice) Ordinance

	内 容
海外調査結果	<p>(A)海外においては、EU は 1 加盟国 1 審査の方式、アメリカは施設審査が基本であるが施設の判断で外部委託等も可能。 ・EU は 2001 年発行、2005 年国内法化期限の EU 臨床試験指令により、1 加盟国につき 1 つの倫理委員会での承認と、当局の許可があれば臨床試験を開始できることを可能にする制度を設けることとされた。イギリスは新しい行政規則を施行、フランスは生物医学研究についての既存の法律を改正、ドイツは薬事法体系の改正により対応。 ・アメリカは施設ごとの審査が基本であるが、連邦行政規則により、規則の示す条件に適えば共同審査 (Central IRB, Independent IRB, Commercial IRB など) が許容されている。国立がんセンターでは試行的に Central IRB 方式による多施設研究の審査が導入されている。FDA では Central IRB 活用に関する企業向けガイダンスが出された。 ・欧米ともに、「治験」に限定しない臨床試験または人を対象とする研究が法的に管理される中で審査体制として機能している。アメリカにおける被験者保護局、イギリスにおける COREC など、中央調整機関が機能しているところもある。</p>
国内調査結果	<p>(B)国内調査では、業務量と内容に勘案し人材が不足している実状は各方面で指摘され、製薬企業側からはセントラル IRB の活用が求められたが、アンケート調査の結果では、医療施設側ではセントラル IRB が組織された場合も二段構えの審査として当該施設における適否の審査を必要とする回答が 71.4% を占めていた。</p>
規制改革・民間開放推進会議	<p>(C)規制改革・民間開放推進室構造改革特別区域推進本部「構造改革特区の第 7 次提案に対する政府の対応方針」(平成 17 年 10 月 11 日構造改革特別区域推進本部)として、以下が示された(抜粋)。 ・事項名：NPO 法人による治験審査委員会 (IRB) 設置と共同 IRB と施設 IRB の業務分担の可能化 ・規制の根拠法令等：「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」第 27 条 ・規制の特例措置の概要： 現状では、治験実施施設以外が IRB を設置する場合には設置主体が限定されている等の規制が行われているが、 ① IRB の設置主体に、一定の要件を満たした NPO 法人を加える、 ② 外部の IRB に代替できる条件を緩和する、 また、③ 共同 IRB と施設 IRB のいわゆる 2 階建てを可能にするための条件について検討を行い、方針が決定次第速やかに措置する。 ・実施時期：①②については平成 17 年中に方針を決定する。③については平成 17 年度中に方針を決定するよう努める。その上で、方針が決定次第速やかに措置する。 ・所轄省庁：厚生労働省 [「構造改革特区の第 7 次提案に対する政府の対応方針」(平成 17 年 10 月 11 日構造改革特別区域推進本部)より抜粋。http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kouzou2/kouhyou/051011/051011housin.pdf]</p>
検討会における中間まとめ(文末参考資料 1)	<p>(D)「治験のあり方に関する検討会」中間まとめ(平成 17 年 9 月 29 日)として、医師主導治験における運用改善策として以下を確認。(●：通知以上の改正 ○：既存制度の解釈・周知)*1</p> <p>国内未承認・欧米既承認の医薬品を被験薬とする場合</p> <p>○(1)当該医薬品製造企業から直接提供受けることが望ましいが、企業より品質・安定性等に係る証明書及び情報を入手する等自らの責任で品質確保することを条件に、当該企業以外(卸、薬局等)からの調達も可*2。 ●(2)治験薬概要書は、欧米治験で使用された概要書全文+最新情報とその要約日本語訳で可*3,4。 ○(3)被験薬管理の説明文書は欧米の添付文書の日本語訳を使用可*5。</p> <p>多施設共同治験における副作用・感染症報告の提出</p> <p>●(4)各医療機関における判断・評価・対応が同じならば、各医療機関からの報告を一つにまとめて当局に提出できる旨を周知*6。</p> <p>国内既承認薬の効能効果一部変更の場合</p> <p>●(5)治験実施医療機関内の未知・重篤以上、既知・死亡のおそれ以上、研究報告及び措置報告は従来通り報告義務あり。海外症例情報は企業に報告義務あるため報告対象から除外*7。</p> <p>モニタリングと監査</p> <p>○(6)実施医療機関外の者が望ましいが、中立・公正を確保できれば機関内でもよいことを周知*8。 ○(7)セントラルモニタリングは条件に適えば活用すべきことを周知*9。 ○(8)モニター指名は治験実施前に行うことを周知*10。</p>

とは以下のものである。EUは2001年発行、2004年国内法化期限のEU臨床試験指令（EU Clinical Trial Directive）により、1加盟国につき1つの倫理審査委員会での承認と当局の許可があれば臨床試験を開始できることを可能にする制度を設けることとされた。米国は、施設審査が基本であるが、外部委託や共同審査も可能であり、契約によって

責任範囲を明確化することが行政指導され、国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）が中心となって中央審査と施設審査の二重審査についての手順が整理され試行的に手順書に沿った二重審査の形式が行われている。

いずれも臨床試験の範囲を日本の薬事法で規定するような承認申請目的の「治験」に限定してお

	<p>総括報告書作成実務</p> <p>○(9)自ら治験を実施する者の監督下において作成作業を外部委託できる旨を周知*11。</p> <p>事務処理の軽減</p> <p>○(10)必須文書の合理化に関する通知を周知*12。</p>
中間まとめ関連通知	<p>(E)以下の6通の通知・事務連絡が平成17年10月25日付で発行された。うち、①を除く5通が、本稿で言及した研究班・検討会における検討結果と位置づけられる。</p> <p>①「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」の改正について。（薬食審査発第1025009号）〔平成16年GCP一部改正による「製造（輸入）販売承認」から「製造販売承認」への変更に伴う関連字句の記載整備、GPSP省令制定に伴う変更〕</p> <p>②自ら治験を実施する者による医薬品の臨床試験の実施の基準に関するQ&Aについて。（事務連絡）〔中間まとめのうち(5)副作用報告関連（法令に係る）事項を除きGCP及び運用通知等の解釈を示す文書〕</p> <p>③「自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について。薬食審査発第1025001号〔中間まとめのうち(2)治験薬概要書について、課長通知（医薬審査発第0612001号）の改正を示す通知〕</p> <p>④自ら治験を実施した者による治験副作用等報告の取扱いについて。（薬食審査発第1025017号）〔中間まとめのうち(5)の副作用報告について、薬事法施行規則からの報告対象除外を示す通知〕</p> <p>⑤「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」の改正について。（薬食審査発第1025005号）〔中間まとめのうち(5)の副作用報告について、報告要領に関する通知の改正を示す通知とその別添の改正報告要領〕</p> <p>⑥「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について」の改正について。（薬食審査発第1025013号）〔中間まとめのうち(4)の副作用報告について、記載要領に関する通知の改正を示す通知とその別添の改正記載要領〕</p>
制度改正の方向性	<p>(F)IRBについて以下の方向性が示された。</p> <p>(ア) 外部IRBに審議を委ねる例外範囲「小規模等により設置できない場合」を、「一医療機関で専門家確保が難しい場合」にも拡大。</p> <p>(イ) 質の確保を前提に医療施設以外の設置主体を「公益法人」から以下の観点より要件に適う主体に拡大。</p> <p>・被験者の安全確保 ・第三者性 ・継続性</p> <p>(ウ) 責任の明確化に基づく二段構えの審査も可能とする。</p> <p>(エ) 登録制を設ける。以下を検討。</p> <p>・登録内容 ・登録受付機関 ・更新の仕組み</p> <p>(オ) 専門家の委員には学会認定の専門医資格も必要。</p>

- * 1：(b)の通知②を発行。
- * 2：原則は、GCP第26条の2、3および運用通知において「治験薬の製造管理及び品質基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準」（治験薬GMP）準拠を求められている。また、GCP第26条の6、第48条及び運用通知から逸脱しないようにする。
- * 3：GCP第15条の5第2項により、海外の最新の非臨床及び臨床成績の日本語まとめも添付。
- * 4：これにより(E)の通知③を発行。平成15年6月12日付医薬審査発第0612001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」を一部改正する通知。
- * 5：GCP第26条の2及び運用通知に求められる説明文書。
- * 6：平成17年10月25日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について」の改正について」中の別添2が改正された。
- * 7：これにより(E)の通知④⑤を発行。（④：薬事法施行規則第273条第1号、同条第2号イ又はロに基づく報告からの除外、⑤：平成16年3月30日付薬食審査発第0330011号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」（医師主導報告要領通知）の改正通知）
- * 8：GCP第15条の7、26条の7、9及び運用通知の解釈。
- * 9：GCP第26条の7第3項及び運用通知の解釈。
- * 10：GCP第15条の7及び運用通知、GCP第26条の7第1項の内容の確認。
- * 11：GCP第26条の11及び運用通知の解釈。
- * 12：右文書ですでに合理化の例が示されている。厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用における必須文書の構成について」（平成16年10月18日）

らず、EUでは医薬品の臨床試験、米国ではFDAの管理する医療製品の臨床試験、または公的助成を得る施設における人を対象とする研究全般について、法的規制下に置いている。

3.2.2 EUの概要：加盟国に1つの審査意見と当局の許可³⁾

EUでは、2005年のEU拡大で新規加盟した旧東欧諸国なども含む加盟25か国でEU臨床試験指令⁴⁾に対応する体制整備が進められている。新体制の要点はBox 2のようである。EUの指令(正確にはEC指令)の国内法化期限は守られない場合も多く、期限に遅れて国内法を施行する国もあるが、従来国内法化の遅いフランスも本指令に対応した法改正は比較的早く⁵⁾、また、2004年EU拡大における新規加盟国もEU加盟の条件とされたこともあり対応を早く進めたようである。各国様々に異なる既存の法体系に合わせて様々に制度改正を行っている。研究班における調査は、上田班分科会にて英国、ドイツの現地視察を行い、文献調査によりこれを補った。フランスは文献調査を主とした。有害事象取扱いの実状については十分な情報は得られなかったが、制度的には指令の指示の通りに整備されている。

3.2.3 英国

①従来体制の概要

Department of Health (保健省)のガイダンスにより1991年にLocal Research Ethics Committee (LREC)、1997年にMulti-centre Research Ethics Committee (MREC)の制度が整備され、他に遺伝子治療や異種移植に関する中央審査制度も存在する(ここで言う中央審査制度とは、国に一つの諮問委員会を意味する。日本における遺伝子治療、ES細胞の委員会と同様)。1991年までは施設ごとの審査体制であったが、その後は地域ごとのHealth Authority (保健当局: HA)が設置・運営するようになり、病院を運営するNHS Trustからは独立の運営となった。

EU臨床試験指令以前の1990年代の制度改革で

は、同一地域内の4つ以内のLRECに係わる多施設試験では、1つのLRECが全般的審査、他の3つは施設特有の審査を行い、2つ以上の地域にまたがる場合、5つ以上のLRECにまたがる場合は、1つのMRECが対応する、という制度となっていた⁶⁾。

②新体制への移行

EU臨床試験指令に対応し、行政規則としての臨床試験規則⁷⁾が施行され、Box 2に示す指令の要求事項に対応する体制となった。これによって初めて、健常人対象の第I相試験、アカデミアによる自主臨床試験も含めて、法的管理体制のもとに置かれることとなった⁸⁾。

1加盟国につき1つの審査意見と当局の許可による臨床試験の開始という制度を導入するにあたり、Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)が許可当局と位置づけられた。倫理審査委員会については、イングランド、ウェールズ、スコットランド、北アイルランドの4つの地域における保健当局代表により構成するUK倫理委員会当局(UK Ethics Committee Authority)が新たに設置され、これが既存のLREC、MRECを認可するものとされた。

新体制への移行に備えて2000年にイングランドにおける中央調整機関Central Office for Research Ethics Committees (COREC)⁹⁾が設置され、申請すべき委員会の振り分け、ガイダンスやトレーニング資源作成などを担っている。

問題点としては以下のような点が指摘されてきた¹⁰⁻¹⁴⁾。

- (i) SOPやガイダンスが膨大となり自主研究は企業や行政から助成金を得るものしか実施できなくなる。
- (ii) 倫理審査委員会標準化に伴い健常人第I相試験の審査委員に十分な謝金を払えなくなるため、従来イギリスで多数実施されてきた健常人第I相試験の審査の質が低下するおそれがある。
- (iii) 従来倫理委員会の連合組織の自主活動により連携・トレーニングを行ってきたが、行政が

Box 2 EU 臨床試験指令による新体制の要点

- ①新薬承認申請用の臨床試験に限らず、適応外・未承認薬剤の治療目的の投与から既承認薬の研究方法を含む臨床試験までを「臨床試験」として対象とする。
- ②1加盟国につき1つの倫理審査委員会の意見と当局の許可（いずれも60日以内）が条件。（遺伝子治療・細胞治療・GMO・異種移植等は日数制限の例外。）
- ③倫理審査委員会の修正要求・申請者の再申請は1回限り。（35日以内）
- ④未成年者・同意能力を欠く人の保護強化。
- ⑤qualified person（QP）によるGMPから市販後まで一貫した安全性管理。
- ⑥開始前の臨床試験計画を登録するEudraCT、重篤未知の副作用を報告するEudravigilanceからなるヨーロッパ臨床試験データベースによる情報共有化。
- ⑦書式・SOP・ガイダンス等のEUにおける共有化。
- ⑧個人情報保護の1995年EC指令の適用。

十分な意見聴取をせずに COREC に運営を委ねたため、自主的連携によるコミュニケーション機能が失われ、官僚的な連携となるおそれがある。

(i) に対して保健省や COREC は、従来の REC ごとに異なる書式による審査が、共通書式によって合理化される利点を強調している¹⁵⁾。

3.2.4 ドイツ連邦共和国 (Bundesrepublik Deutschland)

①従来体制の概要¹⁶⁾

ドイツでは連邦法である薬事法 (Arzneimittelgesetz: AMG) に基づき臨床試験が規制されているが、個々の研究の承認は、州法に基づき組織された倫理委員会で行われている。各州の医師会 (Landesärztekammer, State Chamber of Physicians) により組織された17の委員会、大学が設置した38の委員会があり、一部重複するので、2000年現在51の委員会が存在する。

大学内で行われる臨床研究は、その大学に設置された委員会が、大学外（大学附属病院以外の病院や、商業的 phase I 施設など）での臨床研究や臨床試験は、その施設が所属する州医師会 (Landesärztekammer) により組織された委員会が審査する。

②新体制への移行

2004年中に訪問した時点ではEU臨床試験指令に対応する制度整備がなされておらず、近日中に

議会で採否の決定があるとの事だったが、その後2004年中にEU臨床試験指令に対応すべく薬事法が改正され、GCP指令¹⁷⁾が発行された。

多施設臨床試験の場合には、主任研究者が所属する施設に対応する倫理委員会が「中央倫理委員会 (Federführende Ethik-Kommission)」の役割を果たし、他の「参加倫理委員会 (beteiligte Ethik-Kommission)」の了解を得て決定を下す。スポンサーは、中央倫理委員会に申請を行うと同時に、参加倫理委員会に対しても申請書類のコピーを提出しなければならない。参加倫理委員会は、中央倫理委員会に対し、30日以内に評価を伝える。

さらにドイツでは各地の倫理委員会の連邦レベルでの連携をはかるため、「ドイツ医学倫理委員会作業共同体」が設置されている。これは、各倫理委員会間の意見交換のフォーラム、手続きの調整や審査の質向上に向けてコンセプトを発展させていくことを目的とした作業グループである。様々な会議・会合を行うほか、1990年より雑誌『医学倫理』を出版、また、個々の委員会への提案という形で、「模範書類」(Musterpapiere) を作成している。

EU臨床試験指令はGMPのみならずGCP上もqualified person (QP) を設けることを義務付けているが、独仏においては以前よりGCP上もQPはおり、新しいことではない。

3.2.5 フランス^{5, 18~20)}

①従来体制の概要

フランスでは健常人試験の合法化が臨床薬理学の発展に不可欠だという研究者・製薬業界の要望²¹⁾と脳死体を用いた薬物実験スキャンダルなどが契機となり1988年に被験者保護法が制定され、胚研究や人体要素の移植医療・研究等と合わせて、日本では「生命倫理法」と呼ばれて知られる法体系を構成している。人を対象とするあらゆる研究を包括する被験者保護法においては、地域圏ごとに保健大臣の認可で地域審査委員会が独立の法人として設けられ、委員は地域圏知事が任命、資金は申請者の支払う審査料と国の補助で賄われてきた。地域審査委員会は、地域の保健当局に置かれる場合と大学の審査委員会が地域審査委員会として位置づけられる場合とがある。大学の委員会はその施設の研究者が申請する研究を承認しやすい傾向にある、との批判も一部ではあったようだ。また、委員会によってはほとんど申請がないところもあるなどの問題が指摘され、国内で持ち上がった体制整備の求めに対応するため、EU臨床試験指令が利用され、制度改革が図られた。

②新体制への移行

EU臨床試験指令の導入と、従来体制の見直しに基づき2004年8月全面的な法改正が行われた。Box 2に示すEU臨床試験指令の要求事項への対応以外に特記すべき点は以下のようである。

- (i) 従来法の対象であった非介入的研究(疫学研究など)は対象から除外されたが、個人情報保護法制に基づき審査は実施される。
- (ii) 地域圏ごとの委員会の数が公定であったのを省令で決めるものとした(地域の実情に合わせて柔軟に設定できるようにするため)。
- (iii) 委員を各界の推薦人リストから選ぶ方式を廃止、認可された当事者団体代表をメンバー構成の必須とし、利害関係の申告制度も設けた。
- (iv) 委員会の業務を評価する標準を国の専門機関が策定し省令で公示するものとした。
- (v) 委員会業務の過失を国の責任とし、国が委員会の活動を把握するよう促す規定を設け、委

員会の活動評価の基準を国の専門機関(医療認定評価局)が策定することで業務の標準化を図ることとした。

なお、研究審査体制とは別に特筆すべき点として、補償に関する規定の改正が挙げられる。フランスの被験者保護法に特徴的であった被験者に直接益のある研究、ない研究の区別を、EU臨床試験指令導入によりリスク・ベネフィット評価に置き換え、益のない研究への加重規制が廃止された。その一例として、従来は益のない研究にのみ無過失責任の補償を規定していたが、改正後は、区別なく推定過失責任とし、無過失の損害は2004年4月の病者の権利法により新設された国の医療事故補償制度で救済されるものとした。

3.2.6 米国

①従来体制の概要

米国では、1962年のキープオーバー・ハリス修正法により、食品医薬品化粧品法に基づく連邦行政規則に規制されるFDAが管轄の医療製品の臨床試験は、リスクが最小限であるなどの一定の条件により規制の対象外とされる場合を除いて、法的に管理される^{22~24)}。さらに、1974年の国家研究法により公的助成を得る施設における人を対象とする研究はすべてIRBにおける審査を経るべきとされ、1981年発行の保健福祉省(Department of Health and Human Services: DHHS)管轄による被験者保護の行政規則は1991年にすべての省庁に共通する連邦行政規則となった²⁵⁾。

これらの連邦行政規則では、共同審査(joint or cooperative review)は条件に適合すれば認められるとされ(21CFR56.114, 45CFR46.114)、適切な共同審査の実施のためのガイダンス等が発行されてきた^{26~32)}。これらのガイダンスのもとに、施設ごとが原則であるIRB審査について、他の試験参加施設のIRBへの委託、外部の独立事業体のIRB(Independent IRB)や商業的事業体のIRB(Commercial IRB)への委託、複数施設の審査を1つのIRBが一括して行うこと(Central IRB)、などが容認されてきた³³⁾。

しかしながら、1990年代後半に業務量の増大・審査の形骸化などIRBの機能不全がさかんに指摘され、放射性物質を用いた人体実験スキャンダルを機に、大統領生命倫理諮問委員会（National Bioethics Advisory Committee: NBAC）が設置され、被験者死亡事故が続いたことなどもあって保健福祉省監察総監局（Office of Inspector General: OIG）の調査も集中的に行われた。OIGは1998年にIRBについて4本の調査報告書と改善命令を発行し2000年にはその勧告の実施評価報告書を刊行、保健福祉省長官は対応策を発表³⁴⁾、2001年にはNBACが最終評価報告書を刊行した^{18, 35)}。これらのうちOIGによるIndependent IRB

に関する調査では、Independent IRBは審査を適切・迅速に行う点で機能を果たす場合もあるが、被験者保護についての懸念が示されていること³⁶⁾、施設が企業スポンサーの研究受託を施設収入としているため企業による「IRBショッピング」が圧力となって研究を迅速に承認せざるを得なくなっていること³⁷⁾、などが報告されている。

このように米国ではIRBの形態の自由度が高いが、IRBのみならず行政による調査やガイダンス発行機能、研究に関する人材育成や施設における体制整備に関する多岐にわたる質保証システムが法的または自発的なシステムとして存在している。その概要をBox 3にまとめた。本稿では詳述しな

Box 3 米国のIRB質保証・被験者保護システムの概要³⁸⁾

【管轄機関】

DHHS (Department of Health and Human Services: 保健福祉省)

〔諮問〕 SACHRP (Secretary's Advisory Committee on Human Subjects Protections, 公式名称は National Human Research Protections Advisory Committee: 被験者保護諮問委員会)

FDA (Food and Drug Administration: 食品医薬品局)

OHRP (Office of Human Research Protections: 被験者保護局)

【査察】

(i) OIG (監察総監局)、FDA、OHRPによる査察。

(ii) FDA生物医学研究モニタリングプログラムによるIRB、研究者、スポンサー、モニター、非臨床研究者（動物実験研究者）に対する査察（査察報告書を確認の後に警告・注意等の手紙を発行する。研究者については、重大な違反に対して研究用医薬品の使用権利を剥奪し研究者の名前を公表する場合がある。IRBについては1977年以来。³⁹⁾

【登録・認証】

(iii) OHRPで管理するIRB登録制度。OHRPの連邦被験者保護保証（Federalwide Assurance of Protection for Human Subjects⁴⁰⁾）の基準に従って、施設責任者、被験者保護責任者を特定し、IRBの手順書を提出、教育・トレーニング等のプランについても明らかにすることで、保証（Assurance）を与えられたIRBが登録する制度。3年ごとに更新する。FDAの規則では登録の義務付けはないが、OHRPの規則は公的助成を受ける施設にかかるため、多くの研究機関では、FDA管轄の案件のIRBとOHRP管轄の案件のIRBに共通の水準を設ける方針としている。ただしphase 1試験の商業的ラボなど公的助成を受けない施設はこの保証制度の対象外であるが、FDA査察の対象となる。

(iv) 研究・教育機関等の出資する非営利団体であるAAHRPP (Accreditation of Human Research Protection Programs, Inc., 2001年にNPOとして設立⁴¹⁾。)が各施設の被験者保護プログラムを評価し認証を行っている。

(v) 任意の連合体であるPublic Responsibility in Medicine and Research (PRIM&R)のメンバーの連合であるARENA (Applied Research Ethics National Association)によってIRB委員の能力（倫理原則、歴史、規制、IRB委員の役割についての知識）を保証する目的でCouncil for Certification of IRB Professionals (CCIP)が認定基準を備け、Certified IRB Professional (CIP[®])の認定を受けるシステムを作った。CCIPとの契約によるProfessional Testing Corporation (PTC)が試験と管理のサービスを提供している。

【教育・情報提供・連携】

(vi) OHRPで教育用資源、質管理・質保証のツールなどを電子版で公開している。

1974年から活動を開始しているPublic Responsibility in Medicine and Research (PRIM&R)が、被験者保護に関する、行政も含めた人材のための教育・啓蒙・連携・情報交換等の活動を行っている。

(vii) PRIM&Rのメンバーの中で被験者保護に責任を持つ人によるThe Applied Research Ethics National Association (ARENA)が(1986年に組織された)構成されている。

(viii) ARENAメンバー他による有志数人によって開始されたe-mailによるメーリングリストIRB Forum (The Institutional Review Board - Discussion and News Forum)⁴²⁾で、個別の事例についての質疑応答などの情報交換が行われている。

【利益相反の開示と管理】

・既存の行政規則をIRB委員のための要点としてまとめたガイダンスが2004年に最終版となった。

いが、上述の経緯で研究者の利益相反が相当に問題視され、すでにあった利益相反開示の行政規則をまとめてIRB審査の留意点を示すガイダンスが2001年に刊行されたが、2004年にこれが最終版となっている⁴³⁾。

②セントラルIRBの議論の進展

2000年前後の総括を経て、利益相反に関する議論、セントラルIRBについての議論がその後さらに深まっていった。利益相反に関する議論は、NIHにおけるガイドラインの発行や、数多くの学術誌上の議論、製薬企業出資による臨床試験の非公表に対応した国際医学雑誌編集者委員会(ICMJE: International Committee of Medical Journal Editors)による臨床試験登録公開の声明などが顕著な動きとしてある⁴⁴⁾。セントラルIRB

については、ブッシュ政権に交替した後の2002年9月中の生命倫理諮問委員会におけるNIHからの提案、米国臨床腫瘍学会からの学術誌上の提案⁴⁵⁾、国立がん研究所(National Cancer Institute: NCI)がOHRPとの協議のもとに進めてきた実際のセントラルIRB運用(<http://www.ncicirb.org/>)のイニシアチブなど様々な動きがあり、詳細な手順書を作成している。2005年3月には、FDAからセントラルIRBについての企業向けガイダンス案が発行され、ここに1990年代に発行されてきた複数のガイダンスの考え方がまとめられる形となった⁴⁶⁾。セントラルIRBの位置づけや施設IRBとの役割分担などについてまとめられたFDAガイダンス案の要点をBox 4に、セントラルIRB運用の一例であるNCIにおける手順書の要点をBox 5に示す。

Box 4 FDAによるC-IRBについての企業向けガイダンス

I. 序文 II. 背景

Central IRB (C-IRB) による共同審査は連邦行政規則で効率化を目的として既に認められて、学術論文でもその必要性が提起されてきた。C-IRBは各施設の事情(共同体の慣習・規則、医療実践の水準)に精通している必要がある。各施設は同意説明文書等の特有の事情を審査する、施設にIRBを置けない場合はC-IRBに全てを委ねる、など、各施設の判断により責任範囲を明確にする。

III. 各関係者の役割

- A. 施設: いつ・どのような研究において、C-IRBを用いるか、新規審査・継続審査においてどの部分をC-IRBに委ねるか、について方針を明確にしておく。
- B. スポンサー: 研究者から、IRB審査についての規則が遵守されることについて研究者が責任を持つことの公約を得ておく。スポンサーは、C-IRBに関する計画や契約等の実務を補助し促進することができる。
- C. 研究者: 質の保証されたIRBの審査を受けることは研究者の責任である。上述の施設の方針の中に、いかにして研究者がC-IRBを用いつつ中央・施設審査の分担に即してこの責任を果たすかを明記しておく。
- D. C-IRB: すべての施設IRBに共通する項目を審査する。各施設IRBと審査の分担について合意しておく。

IV. 各施設特有の問題の取扱い

- ・各施設特有の事情を個人または機構がC-IRBに伝達する方法についての文書化された規定
 - ・C-IRBにコンサルタントまたは施設IRB委員が参加する
 - ・各施設IRBにおいては施設特有の事情についての審査に制限されることの明確化
- 上記以外でも、何らかの施設事情を扱うメカニズムを検討しておくこと。C-IRBが施設の事情をどう検討したか、記録に残すことも重要。OHRPのガイダンスもC-IRBにおける施設事情の取り扱いを検討する参考になる。

V. 記録と契約

C-IRBと施設IRBの責任範囲の分担についての契約の記録は関係者全員が保有すべきである。

VI. 手順書

IRBの手順書はC-IRBがいかにして施設事情を把握し審査するかについての規定も含んでいるべきである。

VII. IRBを持たない施設

C-IRBに委ねるのが通常の方法。C-IRBは施設事情をどう審査したかを記録に残す。

- A. 多施設が1つのC-IRBに委任する: 施設IRBは、C-IRBの判断の全てまたは一部を受け入れることを契約する。さもなくば試験に参加しないか、又は施設で全てを審査する。
- B. 疾患分野に特異的なC-IRB: 国立がん研究所(NCI)のC-IRBは、NCIが主導して実施する第3相成人がん臨床試験の審査を行う。各施設が全てNCIのC-IRBに委ねるかどうかを判断することができる。
- C. 地域的・非地域的協力関係: 研究機関が相互協力契約を結んで、他の施設のIRBにおける判断を受け入れることとする。

これらの行政指導やNCIの実例から特筆すべきことは、米国の連邦行政規則においてIRBは共同体 (community) の事情を把握していることが要件とされていることから、セントラルIRBにおいて、施設IRBの事情を十分に把握し、相方向的に情報交換できるシステムが求められていることである。これらを手順書どりに実行すれば、施設ごとのIRBを用いる場合よりも全体として業務が合理化されることはあっても簡略化されるとは考えられない。一方、審査の質の向上には寄与するであろう。また、セントラルIRB自体における審査システムも相当な機能強化が期待できる。ただし、どのようなシステムを採用するかについての判断は施設ごとに任されており、FDAによるガイダンス案では製薬企業が施設ごとの判断やシステ

ムづくりを支援することを許容しているため、「IRBショッピング」と称された問題が解決するとは考えられず、機能強化されたIRBと、簡略化のみが進んだIRBとの格差が開くことも懸念される。

3.2.7 日本

①現体制の問題点

日本の現行の審査体制について、平成16年度研究班報告書では以下のような問題点が抽出され、その後の研究班・検討会での検討を経て、検討会における2005年10月中旬まとめでは「指摘事項」(文末参考資料1のうち171頁)として事務局(厚生労働省医薬食品局)より提示されたが、その内容は(1)とほぼ同様である。

Box 5 NCI-C-IRB手順書の要点 (日本との比較において特筆すべき点)

- ・ NCIがOHRPとの協議に基づき進めているイニシアチブである。
- ・ Adult CIRB: CTEP (Cancer Therapy Evaluation Program *¹) で承認された成人の第Ⅲ相施設臨床試験またはCTSU (Cancer Trial Support Unit *²) における稀な腫瘍の第Ⅱ相臨床試験が対象となる。Pediatric CIRB: CTEPおよび/またはDCPC (Division of Cancer Prevention and Control *³) で承認された、小児がん研究グループ (Children's Oncology Group) によるパイロット的な第Ⅱ相、第Ⅲ相試験が対象となる。共同研究グループによるものでなくても、CTEPが承認したものが対象となる場合もある。
- ・ 委員は、消費者代表、医師、倫理の専門家、医師以外の医療提供者など。任期は2年で再任を希望する場合は就任しない2年間を間に置く。委員は規定された教材を受け取り研修を受ける。
- ・ ePanel[®]と称する電子会議室を、通常の会議に加えて活用する。
- ・ プライマリ・レビュー方式を採用。医療提供者と患者代表または倫理の専門家の2人による、事前レビューを文書でePanel[®]に投稿する。継続審査も同様。
- ・ プライマリ・レビューとは独立して、薬学専門家および/または生物統計家が、プロトコルと同意説明文書の規定された事項を審査する。
- ・ 各委員は利益相反を開示し、委員会のボランティアで構成される利益相反小委員会が評価する。
- ・ 有害事象は、CIRBを通して有害事象専門の小委員会に送られ手順に従って審査され、小委員会のコメントまたは報告書がCIRBに送られる。
- ・ 加入メンバーのみアクセスできる電子会議室システムにより、CIRBと各施設の情報の共有化が図られる。各施設は、CIRBで承認された進行中の試験にも参加できるよう手順が規定されている。コンサルタント、CIRB側のヘルプ・デスク、電子媒体を通してCIRBと各施設の情報交換が行われる。CIRBから各施設の研究者に対する教育・トレーニングのサービスも提供される。
- ・ 審査記録はデータベースに蓄積され活用される。
- ・ CIRBのシステムはWesta's Quality Assurance Departmentによる監査を年4回受ける。

*¹ NCI内部にある、がん研究に資金提供スポンサーとなる部門。ACOSOG, CALGB, ECOG, GOG, NCCTG, NCIC, NSABP, PTOG, SWOG.

*² NCIが資金提供する臨床試験への参加・データ登録と収集・アクセスを促進するユニット。

*³ NCIにおけるがん予防研究に焦点を置く部門。

(1) 施設ごとに設置された IRB 機能の限界

- ・研究計画書に対する修正意見を反映することは難しい(企業主導の場合、審査申請は当局への届出の後であることにもよる)。
- ・業務量が膨大・煩雑となっている。
- ・専門知識を有する委員の確保が困難である。

(2) 安全性情報は IRB で適切に評価する機能を有しているとは考えられない。

- ・安全性情報についての IRB の責務の解釈には多くの IRB が苦慮している。
- ・GCP の規定からは、IRB は情報の収集・整理・評価の各担当者・担当部門が適切に機能しているかを評価する役割を担い、必要事項の調査として資料提出を求めることはできる。施設内での有害事象については医療の提供・補償等の適切性を審査する。
- ・現行体制では情報の収集・整理・評価のための人材・資源が確保されるような規定がない。評価のためには個別症例報告よりも line list や臓器別に系統的分析を行った二次情報などが有効である。

② 2005 年 11 月までの対応策

上記の問題点への対応策としては、(1) 共同審査を容認しうる条件の拡大 (2) IRB 設置主体の条件の拡大 (3) セントラルまたは共同 IRB・施設 IRB の二段構え審査とする場合の役割分担 (4) IRB 登録制度 (5) 安全性情報報告の一部負担軽減 (6) 専門家の委員については専門医資格を求める、について、現時点(2005年11月末)までに一定の結論または方向性が示された。その要点・内容は Box 1 と Table 2 にまとめたが、以下に検討経緯も含めて記す。

(1) 共同審査を容認しうる条件の拡大

GCP 第 27 条では、施設が小規模等の理由で IRB を設置「できない」場合に、同条各号に示す委員会(他の医療機関の長との共同/公益法人/学術団体/他の医療機関の長による設置)に代えることができる(資料 1) が、設置「できる」場合にも、専門家の確保が難しいなどの理由で、適正な運用が困難な場合に、施設外の委員

会(施設外の 1 つの委員会に審査委託/複数施設共同審査/セントラル IRB 審査のいずれかの形態)に代えることが出来るようにすべきとの考え方がまとめられた(文末参考資料 1)。どのような場合に施設外 IRB に委託できるかについての条件は現時点で明確にされていない。

(2) IRB 設置主体の条件の拡大

医療機関外の IRB 設置主体としては「公益法人」「学術団体」が現行で容認されているが、「公益法人」を「NPO 法人」にまで拡大することの是非が検討された。NPO による設置については、以下のように検討経緯が二転三転した。

- ・平成 16 年度研究班報告書では、製薬企業側からの要望を受けて、NPO であっても大学等であっても、基準を設けてそれに適合する IRB であれば、厚生労働省の認可・査察を条件に、セントラル IRB としての機能を果たしうるものとするよう GCP 27 条を改訂すべきとする見解がまとめられた。
- ・2005 年中の研究班会議での検討では、NPO は設置が容易である点、製薬企業や SMO が設置するであろうことは明らかである点などを理由に強く懸念が示された。法的主体である NPO は訴訟の対象となるが、損害賠償請求に対応する経済的基盤も弱く被験者保護の点から懸念されたとの意見もあった。むしろ「公益法人」「学術団体」を GCP 第 27 条の例外的要件から削除すべきとの意見もあった。公益法人は GCP 制定当時は医師会および学術団体を想定していた。学術団体でこれまでに設立された様子がなく、また利益相反が排除されない点などがその理由として挙げられた。
- ・研究班における検討とは独立して、規制改革・民間開放推進室構造改革特別区域推進本部における特区申請に対し厚生労働省が対応を迫られ、当該申請者に限らず、条件に適合する NPO であれば IRB 設置主体とすることが容認され、共同審査も容認されるよう、条件について検討会等で検討するという方針が厚生労働省から示された。

・研究班内において公益法人制度改革の動向を確認したところ、改革が進めば公益法人とNPOの設立条件の差異は少なくなり、両者について「公益性」の判断を内閣府に置かれた有識者会議で行う方向性が確認され、公益法人とNPOにIRB設置母体としての格差を設ける論拠は少ないと考えられた。加えて、IRBとしての公益性の判断基準となる指針を行政もしくは研究班で示すべきとの意見もあった。

・これらを受けて、研究班・検討会において、NPOがIRB設置母体となることを容認する条件について検討することとなった。

(3) セントラルまたは共同IRB・施設IRBの二段構え審査とする場合の役割分担

大橋らによるアンケート調査や研究班での検討を経て、「セントラルIRB」での一括審査のみとすることは現状では難しく、施設ごとの審査も必要であるとする考え方が示されたことから、「二段構え審査」における役割分担を整理することが必要であると考えられ、検討することとなった。

(4) 登録制度

IRBの登録制度が必要であるとの見解は以前より示されていた。日本ではIRBの数すら公式に把握しえないという点に始まり、基準を設定して質の保証されたIRBのみを登録し情報公開する制度が必要ではないか、との検討がなされたが、当面は質保証は問わず実態把握のための登録のみとして、通知レベルでの対応が検討されている。

(5) 安全性情報報告の一部負担軽減

安全性情報報告の負担軽減については、Box 1、Table 2に示したように国内既承認製剤の効能変更目的の医師主導治験の海外個別症例報告を当局への報告対象から除外するという点にとどまり、IRBにおける取扱いは、セントラルまたは共同IRBを利用した場合にのみSOPの設計次第で軽減される可能性があることが確認されたのみである。研究班会議では、セントラルまたは共同IRBを利用した場合に、施設内で発生した有害事象は施設IRBで、施設外（海外も含む）で発生した有害事象はセントラルまたは共同IRBでの審査を優

先すべき、という考え方が示されたが、これら手順は治験計画ごとに当事者が採用するものと位置づけられた。

(6) 専門家の委員に関しては従来縛りはないが、専門性を担保するために学会認定の専門医資格を求めるべきとの方向性が示された。

4. 考察 (Box 6)

4.1 残された課題1：対応策の限界

IRBと安全性情報の問題を中心に研究班における検討経緯と結果を述べたが、セントラルまたは共同IRBをどのような設計にするか、何を根拠に選択するか、については当事者に任される形となったため、当面は混乱を招くおそれもあり、必ずしも迅速化が達成されない懸念もある。一方、米国のような「IRBショッピング」が問題となる可能性も制度上は否定できない。研究班内でも、少数のIRBの共同審査に限定して試行的・段階的に制度改正すべきとする意見、明確なルールを設けてEU臨床試験指令のような合理化をすべきとする意見、新たにルールを設けず当事者の自由な選択に委ねるべきとする意見が様々に提示され一致をみることはなく、最終的には、医薬食品局審査管理課の権限の範囲内での運用改善ということで、当事者の選択に任せて選択肢を広げるという対応策に収まった。

安全性情報に関する対応策は、国内既承認製剤の効能効果変更目的の医師主導治験の海外個別症例報告を当局への報告対象から除外するという点

Box 6 残された課題（主要な論点）

【公式に確認された課題】

- ・安全性情報の当局への報告の負担軽減（海外個別症例報告については、国内既承認薬の医師主導治験の場合に報告対象より除外されたが、これを企業主導治験の場合、海外既承認・国内既承認薬の場合についても対象から除外することができるか）
- ・IRBにおける安全性情報取扱い
- ・人材確保・委員の教育

【その他検討が要望された課題】

- ・GCPの範囲拡大または被験者保護法等の制度改正
- ・依頼者と責任医師の直接契約

にとどまり、これを国内未承認薬の場合、企業主導治験の場合などに拡大するか、については十分に検討されていない。また、安全性情報についてのIRBの責務は、入手した全ての個別症例報告から因果関係を評価するところにあるのではなく、評価をすべき責務を担う人員が適切に責務を履行しているかを審査し、必要時に資料提出を求めるなどの形で調査をすることである、との見解⁴⁷⁾は研究班内では確認されたものの、検討会などの公式な確認事項とはされていない。

セントラルまたは共同IRBの設計については、優れたものが多く活用され淘汰されるに任せる形となったが、今後実状を把握し実施の評価をした上で必要な対応策を検討していくべきであろう。安全性情報の取扱いについては、CIOMS 6⁴⁸⁾やICH-E2E⁴⁹⁾など、リスク評価、リスク管理についての国際動向について研究班内でも一部触れられたが、これらの動向を見合わせて検討を深める必要がある。

IRB委員の人材確保や教育についても重要視されたものの、具体的な対策が公式に確認されるに至らず、次年度の課題とされた。当面は、既存の団体による講義などを教育研修のリソースとして活用してはどうか、との提案がなされたが、IRB教育のあり方についての本質的な検討はなされていない。

4.2 残された課題2：制度的問題

EUが新規加盟国も含む25か国で被験者保護と臨床試験実施手続き合理化のための大改革を行ったのに倣い、日本でもこれに類する法改正が、被験者保護法の立法⁵⁰⁾ またはGCPの対象範囲拡大⁵¹⁾ という形で必要であるとする主張もあったが、現行制度を変更せず運用を改善するという枠の中の対応策に留まったことは、医薬食品局審査管理課の枠組みの中での検討としては必然的である。

米国との比較においても、行政による集中的なIRB査察と多数の調査報告書の発行、学術的論争を経て、セントラルまたは共同IRBに関する考え方が整理され、IRBの質保証のための制度が導入

された過程がある。米国のような被験者保護局、研究全般について調査しうる国家生命倫理委員会などの機構も日本には存在しないため、被験者保護の観点からも、研究の迅速化という点からも、多くの懸念が残る。今般の運用改善対応策をめぐる議論の経緯で立ち上がってきた制度的問題についても、今後さらなる取組みが期待される。

依頼者と責任医師の直接契約についても、度々製薬企業側から提起される問題である。これも、GCPのみならず医療法とも関る問題であるため、より広範囲な法的枠組みの設計の中で検討していくべき課題である。

5. 結論

IRBの機能強化と合理化についての検討結果としては、セントラルまたは共同IRBの活用の幅を広げ、NPOの設置するIRBを条件次第で容認することとされたが、これらの条件設定や、セントラルまたは共同IRBと施設IRBの「二段構え」審査における役割分担については検討の余地があり、治験の信頼性保証と被験者保護を強化しつつも治験の空洞化や未承認薬問題への解決策として機能しうるかどうかは、今後の実施状況を注視し評価していく必要がある。安全性情報の取扱いについては負担軽減のための対応策が適応拡大のための医師主導治験の海外個別症例報告を当局への報告対象からはずすのみとなったが、この負担軽減の範囲を拡大できるかどうかは今後の課題となる。

これら以外にも残された課題は多く、今後は調査検討の目的および戦略を明確化し、現行制度の運用改善のみならず、法改正も視野に入れた大幅な制度改革の可能性についても適切な検討の場を設けて取り組む必要があると考えられる。

資金源

本稿の調査研究結果の多くは、平成16年度厚生科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究班」(主任研究者：上田慶二)、および

平成17年度厚生科学研究補助金「GCPの運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究」(主任研究者：景山茂)による。

謝 辞

既公表・未公表の研究成果を提供いただいた科学技術文明研究所(所長：米本昌平)に謝意を表する。

参考文献・注

- 1) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令。平成9年3月27日 厚生省令第28号, 平15年厚生労働省令106・一部改正。
- 2) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について。平成16年7月22日 薬食審査発第0722014号。
- 3) 栗原千絵子。EU臨床試験指令とイギリス臨床試験規則。臨床評価。2004;31(2):351-422。
- 4) EU Clinical Trials Directive 2001/20. Available from : <http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/licensingmeds/types/clinicaldir.htm>
- 5) 棚島次郎。フランス研究対象者保護法の全面改正・解説。臨床評価。2005;32(1):271-84。
- 6) Wainwright P, Saunders J. What are local issues? The problem of the local review of research. *J. Med. Ethics*. 2004;30:313-7。
- 7) Statutory Instruments : The Medicines for Human Use (Clinical Trial) Regulations 2003.
- 8) Liddle A, Allen L. *Phase I units : Feedback on the directive so far*. PJB Publication Ltd ;2004.
- 9) Central office for research ethics committees : <http://www.corec.org.uk>
- 10) "Save European Clinical Research Campaign" (ICORG (the Irish Clinical Oncology Research Group) と Breast International Group がコーディネイトし, 多くの組織を代表するオープン・キャンペーン) の声明と署名活動。Available from : <http://www.saveeuropeanresearch.org/>
- 11) McNally N, Kerrison S, Pollock AM. Reforming clinical research and development in England. *BMJ*. 2003;327:550-3.
- 12) Kerrison S, McNally N, Pollock AM. United Kingdom research governance strategy. *BMJ*. 2003;327:553-6.
- 13) Konrad Jamrozik. Research ethics paperwork : what is the plot we seem to have lost?. *BMJ*. 2004;329:286-7.
- 14) Alysun M Jones, Bryony Bamford. The other face of research governance. *BMJ*. 2004;329:280-1.
- 15) John Pattison, Terry Stacey. Research bureaucracy in the United Kingdom Seeking a balance : response from the Department of Health and COREC. *BMJ*. 2004 Sep 11;329:622.
- 16) Die öffentlich-rechtlichen medizinischen Ethik-Kommissionen in Deutschland - derzeitige Struktur und Arbeitsweise, sowie Perspektiven der zukünftigen Entwicklung.
- 17) GCP指令(人間に使用される薬品の臨床試験実施におけるGCPの適用に関する指令)。2004年8月9日。
- 18) 棚島次郎, 井上悠輔, 深萱恵一, 米本昌平。生命・人間・社会 被験者保護法制のあり方(1) —アメリカ, フランス, 台湾の現状と課題の検討から考える—。科学技術文明研究所 Studies。2002;(6)。
- 19) 棚島次郎, 監訳。フランス保健医療法典 第一部第一編 第2章 生物医学研究。臨床評価。2005;32(1):285-95。
- 20) 棚島次郎, 小門 穂。フランスにおける先端医療技術管理体制の再整備。科学技術文明研究所 Studies 生命・人間・社会。2005 May;(8)。
- 21) Naito C, Schauster J, Baumelou A, Bilstad JM. 第19回医薬品情報協会(DIA)年次会議 医薬品開発に関する国際的展望 臨床試験の国際的規制の受容性。臨床評価。1984;12(2):557-68。
- 22) 研究用医薬品については1971年から, 機器については1976年からIRBの承認を必要とする規制となっている。
- 23) Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Title 21 Food and Drug Part 50 Protection of Human Subjects.
- 24) Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Title 21 Food and Drug Part 56 Institutional Review Boards.
- 25) Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Office for Protection from Research Risks. Code of Federal Regulations Title 45 Public Welfare. Part 46 Protection of Human

- Subjects (Revised November 13, 2001, Effective December 13, 2001).
- 26) OPRR (Office for Protection from Research Risks). General guidance on the use of another institution's IRB ("Standing Guidance"). 1991 Sep 7.
- 27) OPRR Reports : Local IRB Review of Multicenter Clinical Trials. 1992 Nov 9. Number 93-01.
- 28) Sample Cooperative Amendment Language, For use between MPA institutions or as OPRR may otherwise find to be appropriate. 1993 Nov 29.
- 29) Chief, Assurance Branch, Division of Human Subject Protections, OPRR (Office for Protection from Research Risks), OD. Memorandum. Suitability of a Designated Institutional Review Board (IRB). 1997 Feb 4.
- 30) Food and Drug Administration. Information Sheets : Guidance for institutional review boards and clinical investigators "Non-local IRB review". 1998 update.
- 31) Food and Drug Administration. Information Sheets : Guidance for institutional review boards and clinical investigators "Cooperative research". 1998 update.
- 32) Director, Division of Human Subject Protections, OPRR (Office for Protection from Research Risks). Knowledge of Local Research Context. 1998 Aug 27 (Updated 2000 July 21).
- 33) 景山 茂. Central IRB の役割. 臨床評価. 2001 ; 28 (2) : 298-300.
- 34) Shalala D. Protecting research subjects: What must be done. *New Eng J Med*. 2000 ; 343 (11) : 808-10.
- 35) National Bioethics Advisory Commission. Ethical and policy issues in research involving human participants. 2001 Aug.
- 36) June Gibbs Brown, Inspector General, Office of Inspector General, Department of Health and Human Services. Institutional Review Boards : The emergence of independent boards. June 1998 OEI-01-97-00192.
- 37) June Gibbs Brown, Inspector General, Office of Inspector General, Department of Health and Human Services. Final report on Low-Volume Institutional Review Boards. October 1998 OEI-01-97-00194.
- 38) 本稿に引用した他の文献に加え, 右を参照. Amdue R, Bankert E. *Institutional Review Board : Management and Function*. Jones and Bartlett Publishers ; 2002.
- 39) Food and Drug Administration. Information Sheets. Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators. 1998 Update.
- 40) U. S. Department of Health and Human Services (HHS) , Office for Human Research Protections (OHRP) . Federalwide Assurance (FWA) for the Protection of Human Subjects (Version Date 1/6/2005).
- 41) <http://www.aahrpp.org/www.aspx?PageID=5>
- 42) <http://www.irbforum.org/>
- 43) Department of Health and Human Services (Final Guidance Document). Financial Relationships and Interests in Research Involving Human Subjects : Guidance for Human Subject Protection. 2004 May 5.
- 44) 福島雅典, 栗原千絵子, 光石忠敬. 公共財としての臨床試験情報—登録公開の三極比較と改革への提言—. 臨床評価. 2005 ; 32 (1) : 45-64.
- 45) American Society of Clinical Oncology Policy Statement : Oversight of Clinical Research. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 ; 21 (12) : 1-10.
- 46) Guidance for Industry : Using a Centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials (draft guidance). U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. 2005 Jan.
- 47) ロバート・J・アダムス, 編著. 栗原千絵子, 斉尾武郎, 訳. IRB ハンドブック. 中山書店 ; 2003.
- 48) The report Management of Safety Information from Clinical Trials- Report of CIOMS Working Group VI. 2005.
- 49) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised tripartite guideline : Pharmacovigilance Planning. Recommended for adoption at Step 4 of the ICH Process on 18 November 2004 by ICH Steering Committee.
- 50) 光石忠敬, 櫛島次郎, 栗原千絵子. 研究対象者保護法要綱試案—生命倫理法制上最も優先されるべき基礎法として—. 臨床評価. 2003 ; 30 (2・3) : 369-95.
- 51) 藤原康弘. Translational Research を成功させるために : 臨床試験の体制整備. 臨床薬理. 2005 ; 35 (3) : 129-33.

参考資料1

治験のあり方に関する検討会 中間まとめ (その1)

平成17年9月29日

I はじめに

治験は新医薬品の開発に不可欠であり、これまで「治験活性化3カ年計画」の策定や医師主導治験の制度化が行われ、治験の円滑な実施の推進が図られてきたところである。しかしながら、これらの取組にもかかわらず、治験に係る期間が長期にわたり、治験の実施に係るコストが高く、各種の負担が重いため、日本での治験が円滑に行われにくい状況にあり、治験に係る関係者から治験実施環境の改善や実務上の負担軽減等の課題が指摘されている。

また、いわゆる混合診療をめぐる議論の中で、国内未承認の医薬品の使用については薬事法上の治験制度を活用することにより保険診療との併用が可能な仕組みを整備することとされたが、こうした仕組みを適切に実施するに当たっては、日本において確実に治験を実施できるようにするための環境整備が必要である。

こうしたことを踏まえ、治験の信頼性及び被験者の安全を確保しつつ、より円滑に治験を実施するために必要な方策について検討することを目的に本検討会が本年3月に設置され、以後現在まで5回にわたって議論を進めてきた。

議論の中で、医師主導治験の実務上の負担軽減等の運用改善に関する課題、中長期的な議論を要する治験を含む臨床研究基盤の整備に関する課題、治験制度や承認審査体制に関する課題など、多岐にわたる多くの課題が指摘されている。

特に医師主導治験については、平成15年7月の導入以降、一定期間が経過したにもかかわらず、実施件数が伸び悩んでおり、早急な検討が求められている。このため、本検討会では、治験に係る課題全般について論点整理した上で、まずは、医師主導治験の運用改善に関する具体的な方策を検討してきたところであり、今回、これらについて意見をまとめたところである。

なお、本検討会は、今後、引き続き、残された課題について検討を行うこととしている。

II 医師主導治験の実施に関する運用改善について

医師主導治験については、治験を実施する医師の事務負担や医療機関の経済的負担が重いことが指摘されており、治験の信頼性及び被験者の安全に十分配慮しつつ、まずは、これらの負担を軽減できるよう、以下のような対応が必要であると考えられる。

1. 国内未承認で欧米既承認の医薬品を被験薬として海外から調達することについて

国内未承認で欧米既承認の医薬品を被験薬として使用する場合は、品質確保の観点から、当該医薬品を製造する製薬企業から直接被験薬の提供を受けることが望ましい。ただし、自ら治験を実施する者は、当該製薬企業から当該被験薬の品質及び安定性等に係る証明書入手する等、自らの責任でその品質を確保することを条件として、当該製薬企業以外の者（海外の卸、薬局等）から調達することも可能であり、その旨を周知すること。

（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号。以下、「GCP省令」という。）第26条の2、第26条の3及び関連通知）

2. 国内未承認で欧米既承認の医薬品を被験薬とする治験における治験薬概要書の取扱いについて

国内未承認で欧米既承認の医薬品を被験薬とする治験においては、治験を行うことの適否についての審査、当該治験の準備、実施及び管理を適切に行うことが確保されれば、欧米での治験において使用された治験薬概要書（Investigator's Brochure）全文及びその要約の日本語訳

を活用して我が国の治験に係る治験薬概要書を作成することができる旨を周知すること。

3. 欧米既承認の医薬品を被験薬とする治験において当該被験薬の添付文書を被験薬管理に使用することについて

自ら治験を実施する者は、被験薬の保存条件、使用期限、溶解液及び溶解方法並びに注入器具等の取り扱い方法を説明する文書を作成し、薬剤師等に被験薬の管理を行わせることとされている。(GCP省令第26条の2及び関連通知)当該説明文書については、被験薬に係る欧米の添付文書が適切であると判断し、かつ治験の実施に支障をきたすことがないと判断されれば、当該被験薬の添付文書の日本語訳を活用して作成することができる旨を周知する。

4. 多施設共同治験における治験中の副作用・感染症症例報告書の提出について

多施設共同治験における治験中の副作用・感染症症例報告書については、治験を実施する各医療機関が、報告対象であるか否かを判断した上で規制当局に提出することとされている。また、共同治験実施後に、新たに治験を実施する医療機関が追加された場合には、当該追加医療機関は、他の治験実施医療機関とは別に報告書を記載し、提出しなければならないこととなっている。(薬事法第80条の2及び関連通知)

この症例報告書については、各医療機関における副作用に対する判断、評価及び対応等が同じであれば、各医療機関からの報告を一つにまとめて、とりまとめ医療機関から規制当局に提出することができる旨を周知すること。

5. 治験中の副作用・感染症症例報告の対象について

国内既承認の医薬品の効能・効果等の一部変更のため、当該医薬品を被験薬として使用する治験中の副作用・感染症(以下、「副作用等」という。)症例報告については、原則として、治験を実施する医療機関内で発生

したものであって、

- ①投与時には予測できなかった未知の副作用等による死亡又は死亡のおそれのある症例、
- ②投与時には予測できなかった未知の副作用等による重篤な症例、
- ③投与時に予測された既知の副作用等による死亡又は死亡のおそれのある症例

を規制当局への報告対象とする。一方、海外における当該被験薬による副作用等症例報告については、当該被験薬の承認を有する製薬企業が副作用等症例報告に関する義務を有していることを踏まえ、報告対象から除外することとする。

なお、添付文書の改定等に係る報告及び当該被験薬に係る研究報告については、従前のおり報告対象とする。上記の趣旨を周知すること。

6. モニタリング及び監査を同一医療機関の者が行う場合の取扱いについて

治験実施に係るモニタリング及び治験実施後の監査については、治験を実施する医療機関以外の者がそのモニター又は監査担当者として選任されることが望ましいが、モニタリング及び監査を中立的かつ公平に実施できる者を選任すれば、その両方を同一の医療機関に属する者が行うことができる旨を周知すること。

また、治験に係るモニタリング及び監査の質や透明性の確保、人材の教育システムの構築については、当検討会専門作業班の検討作業の結果も踏まえて検討を行っていくこと。

7. いわゆるセントラルモニタリングについて

いわゆるセントラルモニタリングについては、GCP省令第26条の7に基づく関連通知において、「例えば、多施設共同治験において治験の方法(評価項目等を含む。)が簡単であるが、参加実施医療機関の数及び地域的分布が大規模であるような治験において、治験責任医師等又は治験協力者等の会合及びそれらの人々に対する訓練や詳細な手順書の提供、統計学的にコントロールされた方法でのデータの抽出と検証、治験責任医師等との

電話、ファックス等による連絡等の手段を併用することにより、治験の実施状況を調査し把握することが可能かつ適当である例外的な場合には、セントラルモニタリングを実施することができる」旨規定している。

本通知を踏まえ、セントラルモニタリングが積極的に活用されるよう、改めてその旨を周知すること。

また、モニタリングの在り方、モニタリング及び監査に携わる人材の教育システムの構築については、当検討会専門作業班の検討作業の結果も踏まえて検討を行っていくこと。

セントラルモニタリング：中央薬事審議会答申「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の内容（平成9年3月13日）」2-38 中央モニタリングを参照。

8. モニターの指名について

治験の実施に当たって、自ら治験を実施しようとする者は、「あらかじめモニタリングに関する手順書を作成する」（GCP省令第15条の7）こととされていることから、治験届を提出する前にモニターを指名する必要がある。一方、GCP省令第26条の7第1項においては、「自ら治験を実施する者は、モニタリングに関する手順書を作成し、治験審査委員会の意見を踏まえて、当該手順書に従って、モニタリングを実施させなければならない。」と規定しており、この規定を受けて、治験実施後にモニターを指名すれば足りるのではないかとの指摘がある。

当該GCP省令第26条の7第1項は、自ら治験を実施する者が、当該治験実施前にあらかじめ作成したモニタリングに関する手順書に従って、治験中にモニタリング

を実施することを義務づけたものであり、この規定をもって、治験実施後にモニターを指名することを認めるものではないため、この旨を周知すること。

9. 総括報告書の作成実務の軽減について

治験の総括報告書は、監査及び承認審査において必要なものであり、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）E3ガイドラインにおいて記載が求められている項目は、すべて総括報告書の中に記載することとなっている。この総括報告書については、自ら治験を実施する者の監督下において、その作成作業を外部機関に委託することができる旨を周知すること。

10. 事務処理の負担の軽減について

治験を実施する者が作成することとなっている文書（治験手順書等）については、平成16年10月18日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用における必須文書の構成について」において、これらの文書の合理化（重複する記載項目の整理等）の例が示されている。

これらの文書については、自ら治験を実施する者が個々の治験の形態等に応じて合理化を行うことにより、その事務処理の負担の軽減につながることから、当該事務連絡の一層の周知を図ること。

また、今後開発業務受託機関（CRO）及び治験施設支援機関（SMO）から、治験に係る業務委託費の積算根拠等について意見聴取することを検討すること。

「治験のあり方に関する検討会」 中間まとめ（1）の概要

治験は新医薬品の開発に不可欠であり、これまで治験の円滑な実施の推進が図られてきたが、いわゆる混合診療をめぐる議論等の中で、治験を確実に実施するための環境整備が求められたところである。このため、本検討会では、まず、医師主導治験の運用改善に関する具体的な方策を検討し、これらについて以下のとおり意見をまとめた。なお、引き続き、残された課題について検討を行う。

- ①一定の条件を満たす場合には、欧米既承認の被験薬を海外から調達して治験を行うことができる旨周知。（これにより薬剤調達の選択肢が増加。）
- ②治験届に係る欧米既承認の被験薬の概要書については、一定の条件を満たす場合には、主要な部分以外は日本語に翻訳せずに英文のままを用いることができる旨周知。（これにより翻訳等の負担が軽減。）
- ③欧米既承認の被験薬の添付文書を用いて当該被験薬の管理を行うことができる旨周知。（これにより被験薬管理のための文書作成の負担が軽減。）
- ④多施設共同治験における治験中の副作用・感染症

例報告書については、一定の条件を満たす場合には、各実施医療機関からの報告を1つにまとめて規制当局に提出できる旨周知。（これにより各医療機関の事務負担が軽減。）

- ⑤国内既承認の被験薬の効能追加に係る副作用・感染症症例報告については、治験実施医療機関内で発生した投与時に予測できなかった未知の副作用等による死亡又は死亡のおそれのある症例、未知の重篤な症例等を規制当局への報告対象とし、海外における副作用等症例を報告対象から除外する旨周知。（これにより副作用等症例報告の負担が軽減。）
- ⑥一定の条件を満たす場合には、治験のモニタリングと監査を同一医療機関の者が行うことができる旨周知。（これにより負担が軽減。）
- ⑦治験の総括報告書については、自ら治験を実施する者の監督下において、その実務作業を外部機関に委託することができる旨周知。（これにより事務の負担軽減。）
- ⑧その他

参考資料 2

医政局研究開発振興課

治験を含む臨床研究基盤の整備に係る専門作業班開催要領

1. 趣旨

厚生労働省においては、平成17年3月に「治験のあり方に関する検討会」を設置し、治験の信頼性及び被験者の安全性を確保しつつ、円滑に治験を実施するために必要な方策について検討を行ってきた。

今般、「治験のあり方に関する検討会」では、これまでの議論を踏まえ、論点の整理を行い、別紙のとおりとりまとめられたところである。これを受け、今般、治験を含む臨床研究基盤の整備に係る専門作業班を設け、治験を含む臨床研究基盤の整備についての専門作業班(以下「専門作業班」という。)を設け、具体的な方策について検討を行うこととする。本専門作業班では、別紙「A.I. 治験を含む臨床研究基盤の整備について」に係る論点について検討するとともに、必要に応じてその検討結果を「治験を含む臨床研究の活性化のための計画」のたたき台としてとりまとめるものとする。

2. 検討事項

- (1) 治験を含む臨床研究の活性化のための新たな計画の必要性及びその内容の検討
- (2) 医療機関の治験実施体制の充実
- (3) 関係職員等の養成・確保

(4) 患者等の治験参加の促進

- (5) 治験実施企業における取組みの促進
- (6) 医薬品・医療機器の開発に係る研究開発の推進
- (7) その他上記各号の検討に必要な事項

等

3. 委員構成

- (1) 専門作業班の委員は、治験等の臨床研究に関係する各分野の有識者で構成する。
- (2) 専門作業班は、委員のうち1人を座長として選出する。

4. 運営

- (1) 専門作業班は、月1回を目途に開催するが、必要に応じて随時開催することができる。
- (2) 専門作業班における議論は、個別企業等の情報に関する事項が含まれるため非公開とする。
- (3) 専門作業班は、必要に応じて関係者からの意見聴取を行う。
- (4) 専門作業班は、平成17年中を目途に報告書を取りまとめ、「治験のあり方に関する検討会」に報告する。
- (5) 専門作業班の庶務は、厚生労働省医政局研究開発振興課が行う。