

問題点が指摘されている。

- ① 規制の対象として含まれる臨床研究の範囲の解釈、定義等
- ② 各国毎の倫理審査委員会 (EC) 及び規制当局 (CA) 審査のあり方
- ③ 非商業的臨床試験における手続き及び査察等
- ④ 重篤未知関連性疑いありの有害事象の報告制度について
- ⑤ 情報の公開

4. 会議で議論されたEU内での指令の運用実態

(1) 規制の対象として含まれる臨床研究の範囲、定義等

- ① 非商業臨床試験についても、医薬品とそれ以外を含むかどうかは各国の運用が異なる。フランスはすべて、英国は医薬品と医療機器のみ。(非商業的スポンサーの意見)
- ② EC 指令は医薬品の介入研究を対象としているが、非商業的臨床試験において、「介入」の定義が各国で異なり、観察研究に伴う採血行為まで介入とする国(ベルギー)もあり、統一が必要。(非商業的スポンサーの意見)
- ③ 非商業的臨床試験の定義を「将来的に承認申請に使用されないもの」としているが、将来的にそれが使用されることをあらかじめ否定するのは困難。特に、企業の協力が得られにくくなる問題がある。(非商業的スポンサーの意見)
- ④ 非商業的臨床研究は、混乱を回避し、臨床研究の質を上げるためには医薬品のみならず、すべての臨床研究に対して EC 指令の対象範囲を拡大すべきである。(一部の倫理系の学者、

非商業スポンサー)

- ⑤ 治験薬 (IMP) については、特に非商業的臨床試験において、既存治療のコンビネーションに新しい効能の医薬品を重ねる場合に、全体を治験薬とするのか、重ねる部分のみを治験薬とするのかの解釈が各国で異なる(非商業スポンサー、特にがん研究ネットワーク)。
 - ⑥ 商業的か非商業的かで臨床試験を分けるのではなく、観察研究も含めて、被験者に対する介入リスクに応じて分類された新たな臨床研究規制を考えるべきである。(患者団体、研究者代表)
 - ⑦ 非商業臨床試験の分野では、EU directive の施行によって各施設での研究支援のインフラ整備や教育が整った、また研究者の GCP に対する関心と遵守率が高まったという点では、一定の評価が得られている。
- ##### (2) 各国毎の倫理審査委員会 (EC) 及び規制当局 (CA) 審査のあり方
- ① 倫理審査委員会の手続きと規制当局での審査が重複的であり、機能を整理すべきである。規制当局の審査は必要ないのではないかという意見もある。(非商業的スポンサーの意見)
 - ② 倫理審査委員会が各国毎に異なる審査をするため、多国籍多施設共同試験では、審査を通過する国とそうでない国が発生するのは問題。各国の当局や倫理審査委員会がそれぞれ異なった資料要求をするので対応に苦慮している。特に、多言語対応は困る。欧州中央での倫理審査委員会は設置できないか。

(非商業的スポンサー、産業界の意見)

- ③ EU directive には緊急的状況で実施される臨床試験における IC について一定の免責条件が定められているが、異なるルールを適用する国がある。
- ④ 各国の倫理審査委員会のあり方も異なっており、ギリシャ・ポルトガルのように国に一カ所とする国、分散させる国等がある。
- ⑤ 非医学の法律家や一般人の倫理審査委員会のメンバーを探したり、教育したりするのに資源が必要であり、EU としての教育・研修プログラム等が必要である。(研究者側の意見)
- ⑥ 当局の査察に対しては、倫理審査委員会が事前に知らされずに行われることが多く、もう少し倫理審査委員会が関与するべき。(研究者側の意見)
- ⑦ 産業界は、EC 指令により倫理審査委員会及び規制当局のタイムクロックが定まったことによる手続きの予測性が高まったことを歓迎している。
- ⑧ 産業界の 12 社のうち 10 社はこれまで欧州でやった治験を外部に移したと言っている。指令により、やりにくくなったという答えをしている。1つの科学的評価と一つの行政手続きが理想である。
- ⑨ EU directive の施行によって、国によっては倫理審査体制の整備が進んだことは評価できる。但し、SUSAR 報告が多すぎて、その処理に多大な労力がかかり、本当に被験

者を保護するという役割を果たせているかどうか疑問も提出された。

(3) 非商業的臨床試験における手続き及び査察等

- ① 当局に対する承認が必要となったため、資料作成に膨大な時間とペーパーワークを要するようになり、研究が停滞しており、簡素化等に有効な対策を講ずるべきである。一方で、それを行う医療機関側の体制が不備であり、支援が必要。これにより、臨床研究のコストが倍増(2~4倍との意見あり)している。(研究者代表、非商業的スポンサー、エイズ等の患者団体代表)
- ② EU においても、7割の非商業臨床試験は、EC 指令で定めた事項に適合していない実態がある。(非商業スポンサー)
- ③ EC 指令は失敗である。非商業的臨床試験に対しても当局への申請や、査察が入るようになったが、それにより、細かい原資料の訂正やペーパーワークが増え、それに対応するために、アウトカムスタディー等の規模の大きい臨床試験は実質実施不可能になっている。生物統計的にも、大規模臨床試験で実施医師の一人がドロップしたくらいでは全体の試験の信頼性自体には影響しない。このような試験が実施できないことにより、失われる患者の治療の選択の可能性等は大きな問題であり、規制の正義を追求するよりは大局の信頼性保証を議論するべき。(研究者代表)
- ④ 非商業的臨床試験は、単一のスポ

- ンサーにより実施しなければなら
ないとされてるいが、多国間で別
々のスポンサーによる共同試験が
できないため、がん臨床研究が実
施困難である。（がん患者代表）
- ⑤ 倫理審査委員会と当局の審査を一
元的にワンストップでできるよう
にするべきである。（非商業スポ
ンサー）
 - ⑥ 重大なプロトコル等の変更につ
いて倫理審査委員会の審査を要す
るが、各国当局により「重大」の
解釈が異なり、また、それに膨大
な手続きを要するので簡略化して
ほしい。（非商業的スポンサー）
 - ⑦ 倫理審査委員会の運営に費用がか
かるのは理解できるが、もともと
患者の寄付等で行われているもの
が多く、倫理審査委員会や当局の
審査に多額の手数料をとるのはや
めてほしい。（非商業的スポンサ
ー）※これは、国によって倫理審
査委員会への国の支援がなく、高
額な審査料を請求する例があるた
め。
 - ⑧ 非商業臨床試験についても、保険
等による被験者の補償措置を講ず
るべきとされたが、保険料等を公
的な医療システムから支出してほ
しい。（非商業的スポンサー）
 - ⑨ EC 指令の手続きは、被験者の保護
にとって重要であり、ないがしろ
にするべきではない。またこの程
度の手続きはそんなに大変ではな
い。むしろ厳格に行うべき、手続
きの緩和等の議論は不適切とする
意見もあった。（倫理系研究者、
非商業スポンサー）
 - ⑩ 非商業的臨床試験の中で、特に小
児がんや起床疾病を対象とするよ
うな小規模な試験はほぼ壊滅的影
響を受けているとの意見もあった。
- (4) 重篤未知関連性疑いありの有害事象の
報告制度について
- ① 個別の SUSAR と定期報告の二本が
あるが、いずれも、各国に営業所
を許さないような非商業臨床試験の
支援団体・研究機関は提出のため
のペーパーワークに苦慮している。
さらに、医師の報告に関する教育
が必要である。特に、多言語対応
は困難である。（非商業スポンサ
ー）
 - ② 倫理審査委員会が SUSAR の膨大な
報告をみななければならないのは非
効率であり、概要のみの定期報告
にするか、電子的な中央データベ
ース（EudraVigilance）を活用す
るよう義務づけ、電子化するべ
きである。（産業界、研究者）特
に、多言語対応は読まないような
マイナー欧州言語まで翻訳が必要
であり、英語に統一するべきであ
る。（非商業スポンサー）
 - ③ EudraVigilance という中央安全性
報告データベースが整備されたこ
とは評価に値するが、報告率が試
験によって異なる、二重登録があ
る、倫理委員会や CRO は使用者と
して登録できないなど、利用状況
に問題がある。
 - ④ 国によって、当該臨床試験内の
SUSAR のみ報告させる国や、同じ試
験薬で発生した SUSAR は全て報告
を要求する国など、SUSAR 報告の要
求にも国によって違いがある。

- ⑤ SUSAR 報告が事務的手続きになっているため、内容（詳細な情報）のないものも報告しなければならない。これでは患者保護の目的を果たしていないのではないか。

(5) 情報の公開

- ① EU では、各国が審査した臨床試験をデータベース化（Eudra CT）し、各国の当局のみがアクセスできる制度としているが、WHO 登録、ICMJE との整合性、患者への情報公開の観点から、一般に公開したデータベースとするべきである。
(患者団体、倫理系研究者)

5. 会議総括（欧州委員会企業局長）

倫理審査については、倫理は各国の文化を表すものであり、中央化については、指令作成段階の1990年代当初より議論があったが、逆に否定されている。

医薬品以外の臨床研究についてもEC指令で法制化すべきという議論については、ECの所管範囲は条約でサービスと定められている限り、サービスではない被験者保護はEUの統一な指令はできないため、各国で対応すべきである。

EUの規制当局及び欧州委員会においては、EC指令を更に改正することによる手間やその間の空洞化について懸念しており、ここまでに指摘された問題については、各国の保険大臣により設置された各当局の担当者からなる臨床試験支援グループ（CTFG）による解釈の統一化、ガイダンスの作成等で十分当面は対応できると考えていること。

非商業的臨床試験に対するモダリティーについても新たにガイドラインの作成を進めているところである。

6. 講評

本会議は、関係する利害関係者によるEC指令の運用に関する意見を述べる会議であり、当局のガス抜きの色彩がある。ここで上げられている問題は、EUの各加盟国毎の規制のやり方の違い等による弊害によるものも多いが、一方で、制度的な公正さを基本に、研究者や非商業団体が実施する医薬品の臨床試験をすべてEC指令に取り込んだことについて、実施してはじめて解った困難な問題にも突き当たっている。

EC指令と同様の考え方によれば、日本においても、臨床研究については特に医薬品を用いるものは、薬事法下に入れて対応すべきという思考もできるものであるが、EUにおける実状を研究しつつ、より現実的な臨床研究の質的向上のための対応を図るべきであると考える。

英国MRC訪問概要

訪問日時：平成19年10月4日午前

対応者：

Catherine Elliot, Clinical Ethics & Research Liaison Manager

Sarah Meredith, Head of Clinical Operations

Mark Palmer, Head of International Policy

1. MRC 及び訪問の前提

- (1) MRC は、英国内にある 7 つの研究支援協会のうちの一つであり、医学研究に関する研究の助成を行っている。政府の公的機関という位置づけである。役割は米国 NIH の研究部門を除いたものに近い。研究費は年間約 500 億円 (500 million pounds?) 程度であり、英国厚生省及び新たにできた英国イノ

ベーション省からの資金の供給を受けている。英国内の非商業的な臨床試験の資金供給元の一つである。

- (2) EC 指令により、医薬品の臨床試験については、商業的・非商業的かの如何に関わらず、被験者の補償手段を講ずることとされている。EC 指令においては、もともと無過失補償 (no-negligence) の考え方はなく、無過失の補償を講ずるべきかどうかは、各国及び倫理審査委員会等の判断に委ねられている。

2. MRC 主導臨床試験の被験者

- (1) MRC がイントラミュージーラルに実施する臨床研究については、そこで発生した損害に対しては英国の法令においてはスポンサーである MRC が法的責任を有する。
- (2) MRC は国の機関と同様に見なされているため、何か被験者に有害事象が発生した場合の補償・賠償としては、国庫からの支払いという扱いになる。日本の国家賠償法と同様に、法的な過失 (negligence) がなければ通常賠償 (indemnity や compensation) はない。

※ イントラミュージーラル： MRC 自身が主体として MRC の職員が実施するもの。スポンサー（資金源ではなく試験の責任主体）が MRC であるものをいう。

※ indemnity とは、臨床研究により被験者に発生した損害に対して補償として支払うお金をいう。

※ compensation とは、被験者の損害に対して支援するメカニズムを指す。

- (3) イントラミュージーラルな臨床研究の場合、試験自体は NHS の仕組みの上で

実施されるため、NHS の医行為において過失がある場合は、賠償金が NHS の医師賠償責任ファンドから支払われる。無過失についての仕組みはない。

- (4) 臨床研究に関わる部分で過失がない (no negligence) 損害の場合、法的には MRC が支払いを行う義務はなく、あらかじめ補償を約束することもできないため (MRC は国の機関とみなされ英国では民間保険に入れない。)、これまでに過去 10 年で 2 件、訴訟で法的責任はないとされた被害に対して、事後に少額の ex gratia な見舞金として支払いをしたケースがある。
- (5) 法的な責任はなくとも、被験者の被害に対する苦痛や不利益に対応し、社会的な臨床研究に対する信頼を確保するという観点から行っているものである。
- (6) 見舞金は、国庫から支出されることになるため、その支払いに対する方針 (ポリシー) を策定することが MRC の内部でも必要との議論となり、本年末までにそのポリシーを作成することになる。

3. MRC 支援型の臨床試験の被験者の補償

- (1) MRC は、大学等に対して臨床試験の資金を供給している。その場合はエクストラミュージーラルな試験であり、スポンサーは研究者を雇用している組織 (大学等) とみなされるため、臨床研究で発生した損害に対して MRC の責任は発生しない。したがって、資金の供給を受ける大学等が自ら保険に加入している。
- (2) 英国で大学等が入ることができる保険は、臨床試験における過失及び無過失

の責任をカバーするものであり、企業が治験において入るものと同様である。そのような保険商品は大手保険会社が提供し、加入可能である。

- (3) 医行為については、NHS の中で過失に対する賠償は行われる。
- (4) 補償保険に対する保険料については、このような補助金としての研究費の場合、そこから支出することになるが、どのくらいの金額がよいか、また直接経費か間接経費かについては議論がある。（間接経費は、全ての研究費に付帯し、研究費の18%が支給される）
- (5) 英国内では、MRC が自ら行うものよりも、MRC が資金を供給するものを含め、大学などが行う臨床研究が圧倒的に多い。また英国内にはがんや心臓病などのチャリティーを行っている機関があり、それらも大きな臨床研究の資金供給源となっている。

4. NHSにおける過失責任による救済

- (1) NHS での医行為により発生した被害は、トレジャリー（日本でいうところの財務省）の公金で支払われる。NHS トラストの過失救済システムがあり、そこでは民間とは別の基金を作っており、NHS の訴訟部門がその支払いについてコントロールしている（NHSLA, CNST）。
- (2) NHS では、無過失の被害に対して、*ex gratia* の見舞金等を払うことは禁じられている。重症の患者が、診断を行っている最中に死亡するようなケースでよく問題になる。
- (3) NHS においても、発生した被害について、医療側が訴えられることはあるが、個別の医師が訴えられるということではなく、組織として対応している。民間

の医師やGPなどは、個別医師が訴えられるが。そのような個別医師については民間の保険に加入している。英国では、法律改正により、NHS の医師が医行為により医師個人として刑事告発を受けることはなくなった（未確定情報）。

5. EC 指令後の臨床試験の現状

対応者の一人（Sarah Meredith）はEMAの会議に出席していた。

- (1) コストとスピード： EC 指令による英国の制度の変更により、手続きが増え、非商業的な臨床試験のスピードが落ちたり、ペーパーワークが増え、試験の費用が増大したことはまさに事実である。しかし、EMA の会議（10月3日）でオックスフォード大の教授が指摘したように臨床試験を殺すというところまでは至っていないのではないかと、彼の施設では現に大規模臨床試験は止まっていない。
- (2) 責任主体： EC 指令では、非商業的な臨床試験は1つのスポンサーが実施することになっているが、英国の国内法では複数のスポンサーでもよいことになっている。特に、欧州内の多施設共同の場合には、EC 指令がネックである。
- (3) 医師に対する罰則： 英国の国内法において、EC 指令を遵守しなかった場合に罰則（罰金や禁固）が掛けられることになり、臨床現場では騒ぎになった。これにより、撤退する医師もあった。しかしながら、実際の運用としては、MHRA が査察に入り、不適切な場合には改善指導をし、又は試験の実施を止めて、違法行為が継続し、処罰の対象にならないように運用している。

- (4) 有害事象報告： EMEA が EUDRA のデータベース (EudraVigilance) を作り、そこに臨床試験の電子報告を一元化しようとしているが、入力に各国の窓口のバリエーションがあり、使いにくい。MRC ではこれまで利用したことがない。(データベース自体は中央一極化されているが、報告が各国当局に届かないことがあり、届いたかどうかを個別に確認するなどの手間がかかる)
- (5) 非商業臨床研究の定義はいろいろと議論がある。MRC が実施する臨床試験でも、(日本における医師主導治験と同様に)、企業が実施しないような領域の適応で、CRO等を利用して後期試験を実施し、それが審査データに使われることがあった。このような場合、スポンサーは非営利に該当するが、EC指令の非商業試験の条件の一つである”not done by licensing purpose”には当てはまらないため、商業試験なのか非商業試験なのか、どちらに当てはまるのかクリアでなくなる問題はある。
- (6) 欧州委員会としても、今のような加盟国間のディスハーモニーを解消するためには、指令では各国に運用を任しているため十分ではなく、regulation (指令よりも強制力がある。各国は国内法の整備をしなくとも従わなければならないもの) にするしかないが、それはできないと考えているようだ。

英国医療製品規制庁 (MHRA) 訪問概要

訪問日時：平成19年10月5日 午後

対応者：

Elaine Godfrey (Deputy Chief, Clinical Trial Unit)

1. MHRA

英国保健省所管の独立行政法人であり、2003年に旧医薬品庁及び旧医療機器庁が合併再編し、設立。医薬品、医療機器を所管。日本の医薬品医療機器総合機構に相当する。薬事法の執行機関である。

2. EC 指令後 (2004 年) の変化について

- (1) 英国では、非商業的の医薬品、医療機器の臨床研究について任意の臨床研究申請制度を設けており、EC 指令によって特に大きく変更されたことはないが、英国薬事法は、これまで健常者の治験については、薬事法の規制に係らない世界であったものが、EC 指令に整合して、薬事規制の対象となり、臨床試験申請が行われるようになった。(そうしたら抗体製剤の I 相試験での死亡事故が起きた)

※ ドイツは、2004年まで倫理審査委員会は規制していたが、非商業臨床試験の審査はしていなかった。

- (2) 非商業的臨床試験について、EC 指令により、規制対象となったことにより、違反した場合に刑事罰の対象になるのではないかと医療界が騒然としたが、実際にそのようなケースはなく、今は静まっている。

3. 非商業臨床試験の審査と治験の MHRA での取扱いの違い

(1) 臨床研究審査の運用

- ① アカデミアやチャリティーがスポンサーとなる非商業臨床試験は、ほとんどのものが、承認薬の市販後の臨床試験であり、比較して長期の効果を見るようなものである。承認薬を用いる限りは、臨床試験

申請において、特段の添付資料（医薬品の有効性、安全性に関わるもの）を求めている。基本的には添付文書である。

- ② 特に癌領域等では、他の医薬品とのコンビネーションによる適応外使用が含まれているケースがあるが、適応外については基本的に広い意味で効能の範囲を大きく逸脱するものではないとして、非商業臨床試験においては、特段の添付資料を求めている。
- ③ 被験薬については、非商業的臨床試験であっても、治験薬の扱いとなるが、例えば、ブラインドを掛けるために新たな製剤化やパッケージングをし直す場合は、GMPの適用となる以外は、特段のGMP上の規制はしない。ECでの非商業臨床試験に対するモダリティーと同様。

(2) 臨床研究の審査体制

- ① 非商業臨床試験の薬事規制への取り込みのために人員増をした（以前の約2.5倍）。現在、臨床試験審査部門は部門長1名、副部門長1名、専門職10人、アシスタント7人、秘書3人である。年間商業治験を合わせて1000申請程度を扱っている。
- ② 人員増は手数料によりまかなわれている。手数料については、基本的に財務当局から作業時間に応じた人員に合わせて設定するように規制されているため、非商業臨床試験だから手数料を減免するということとはできない。作業量が少ないことにより、手数料を少なくす

るしかない。（日本の総合機構とロジックは全く同じ）。非商業臨床試験のほとんどは第IV相のため、実際には、申請手数料は、200ポンド程度である。

- ③ 遺伝子治療薬のようなものについては、アカデミアが臨床試験を自ら実施することがあるが、その場合の申請データについてはそれなりの分量のものが提出されてくる。しかし、low grade researchであり、研究者タイプのものでしてプロトコールの審査は最低限のところしか見ていない。

(3) 非商業臨床試験と商業治験

- ① 患者のリスク及びデータの信頼性のリスクにとっては、商業治験であれ、非商業臨床試験であれ、介入研究であれば同じである。規制上の差異はもうけることができない。
- ② 適応拡大等の目的で使用されることを前提として実施されるものであれば、non-commercialの臨床試験申請ではなく、商業治験という扱いになる。スポンサーの性質によらない。EORTICやUK Cancer Research Networkなどの非商業団体は、以前から新規薬品の開発を目的とした試験を行っている。ありうるケースとして、アカデミアが実施した非商業臨床試験の結果をメーカーが開発で引き継ぐ場合である。この場合は、厳密には、承認申請のためには商業治験をやり直すことになる。しかし、それは限られたリソースの無駄遣いにもなり、必ずしも納得できるもの

ではない。

- ③ しかし、非商業的に実施された試験データが後になって申請データとして利用されるような場合は悩ましい。(クリアな答えはない。)
- ④ 研究者主導の新規化合物試験は、相当の資料等を作成していただく必要がある。そのため、審査手数料も高くなる。基本的に商業治験と同じである。それが非商業スポンサーであっても、その開発には相当の資金を要するものであり、それからみれば、手数料は微々たるものではないか。

(4) 査察関係

- ① MHRA が英国内での GMP、GCP の査察を実施する主体である。欧州指令への対応のため、査察担当部署も人員が増やされた。正直なところというと、GCP 査察については、商業治験のものしか行っていない。非商業臨床研究においても、商業臨床試験でも同様であるが、臨床試験レギュレーション=GCP は法律ではないのであり、多少の違反は改善指導で対応し、医療機関に罰則を適用するようなものは相当の重篤な違反ものであると考えている。
- ② 申請データにおける臨床試験の規制の適合性について、承認において決める権限があるのは、EMA である。

4. 重篤未知関連疑いありの有害事象 (SUSAR) の取扱い

(1) SUSAR の EU のデータベース

(EudraVigilance) は活用されていない。関係者が入力しないために、それをシグナルジェネレーションとして解析に使用する等の場合は、利用価値がない側面がある。

- (2) 臨床試験は、各国レベルで複数走っており、そもそも一つの医薬品の有害事象を一つの報告にすること自体に無理があり、利用できない。新規化合物等で I 相試験だけというのであれば簡単であるが。
- (3) 非商業臨床試験の SUSAR は、紙ベースで提出されるものがほとんどである。臨床機関がそのような設備や人員を確保するのは大変のようである。

5. 倫理審査委員会との関係、EuDRA-CT

- (1) 臨床試験のスポンサーは、EuDRA-CT というデータベースに、臨床試験申請を当局に行く前に、登録し、登録番号をもらわなければならない。
- (2) 臨床研究登録と同様に見えるが、入力データは臨床試験申請の中身と同様であり、WHO の登録 20 項目を遙かに超えた内容であり、公開には適さない。
- (3) 規制当局間では、どこの国に他に出しているかというのをチェックするには役立つが、その各国当局の審査結果等について適宜入力を怠らずにやっていなければ意味はない。

6. その他

- (1) EC 指令を拡張し、医薬品以外の臨床試験についても、例えば手術、看護研究なども規制の対象とするべきだという意見があることについては、これまで評価手法の確立してきた医薬品以外にそれを審査できる体制があるわけでは

なく、そのような試験を審査することは不可能である。しかし、GCP のような試験の品質保証の考え方を他の試験にも導入することは可能であろう。

- (2) 医療機器については、現在も EC 指令では対象とされていない。英国で医療機器については別の規制の法体系がある。医療機器は、販売承認は国では行っておらず、すべて CE マークの第三者認証であるが、臨床試験については、規制当局が審査している。
- (3) 医療機器については、CE マークで一度販売されているものであれば、適応外というものの考え方はなく、それについての臨床試験をする場合でも臨床試験申請は必要ない。
- (4) また、医療機関が関与する開発であっても製品化すならば商業治験である。非商業臨床試験というカテゴリもない。

英国研究倫理事業部 (NRES) (英国患者安全庁) 訪問概要

訪問日時：平成19年10月5日 午前

対応者：

Paul Williamson (NRES Manager Operations)

1. 英国研究倫理事業部

英国NHSの設置する倫理審査委員会の業務を統括する部門であり、2002年に誕生。スタッフ約20人で業務を行っている。医療安全、医療事故防止等を担当する患者安全庁の組織の一部門である。

2. 英国の倫理審査委員会の設置と特徴

(1) 設置数及び所管関係

- ① 英国の倫理審査委員会は、NHS が設

置し、NRES の管理下にあるものと、私立のものがある。NHS の倫理審査委員会は、イングランド域内全国で 120 カ所あり、地域毎に倫理審査委員会を NHS が指定し、割り当てたものとなっている。

- ② NHS の病院が実際には運営しているが、地域に一つの倫理審査委員会として、その地域の他の病院には設置しない。また、病院色を払拭し地域性を強調するために、委員会の名称を病院名から地域名に改称している。
- ③ スコットランド、ウェールズ、北アイルランドは別の NRES は管轄していないが同様のシステムである。

(2) 運営

- ① 運営費はすべて NHS の国費によりまかなわれており、保健省の予算が9の地理的な区域一つずつ設置される戦略的保健当局 (SHA) (日本でいうところの地方厚生局である。)を通じて、倫理審査委員会の実際の運営を行っている NHS の基幹病院に割り当てられる。
- ② かつては、一申請あたり、1000 ポンドの手数料を運営費としていたが、倫理審査委員会の構造改革により、国費でまかなうこととなり、現在は手数料を徴収していない。
- ③ 事務局はいくつかの倫理審査委員会をとりまとめたクラスターを形成し、そこが事務的なクラスターの中の倫理審査委員会の事務を行っている (事務員一人が一つの倫理審査委員会を担当)。南北の 60 ずつの倫理審査委員会に対してそれぞれ9カ所のセンターがある。

④ NRES は、約 20 人のスタッフで運営している。

⑤ 倫理審査委員会は基本的に無給であるが、旅費や経費については償還される（委員会や研修の時間分のベビーシッター代等も含まれる）。委員長のみ、その作業等に対する報酬として年間 3000 ポンドが支払われる。

(3) 件数及び倫理審査委員会のパフォーマンス

① NHS の倫理審査委員会の取り扱い件数としては、年間 8~9000 件の申請を受けつけており、各倫理審査委員会の平均は年間 80 件程度、1 回の審査は 8 件の申請までとして、月平均 1 回程度（年間 10~12 回開催）4 時間の審議が行われている。

② EC 指令等では倫理審査は 60 日以内とされているが、NHS の平均は 32 日である。

(4) 審議区分

NHSの倫理審査委員会においては、英国薬事法に基づく医薬品の臨床試験（非商業的なものを含む。）の審査ができる委員会として指定されたものが70カ所ある。そこには、薬剤師、生物統計家を配置している。その他は、医療機器、手術に関する研究、細胞組織治療などの審査を行っている。NHSの病院で実施される臨床試験はNHSの倫理審査委員会の承認が必要。委員についても、病院からの独立性を保つために、異なる地域のNHS職員が入るようにNRESは推奨し、委員会の要請があればそのアレンジもしている。

(5) 私立の倫理審査委員会

私立のものは、特に商業治験で使われてきたものがかつては多くあった（それでも

規制には適合。制度の抜け穴である。）が、NHSの倫理審査委員会が無料でNHS外の研究に対しても倫理審査を提供しているため、その数は減ってきた。

(6) 英国医療製品規制庁（MHRA）、薬事規制との関係

① MHRA は薬事関連法規により設置されており、NRES は NHS の組織として設置されているため、これまでは独立であり、倫理審査情報や臨床試験の許可情報の相互の情報交換は行っていなかったが、現在は覚え書きにより、そのような情報交換を行っている。

② 倫理審査委員会は、安全性等の科学的な評価の上に成り立つとしても、倫理事項を審査することが主眼であり、科学的評価はむしろMHRAの役割という認識。

③ 英国薬事法の下での臨床試験レギュレーション 2004（いわゆる GCP に相当する EC 指令の英国版）で倫理審査が義務づけられているのは医薬品の臨床試験である。が、その他の臨床研究も NHS で実施する場合は倫理審査委員会を通過しなければならないこととなる（GAFREC 等のガイドライン、いわゆる NHS 中の規定）。

④ 倫理審査と MHRA の審査は同時に申請できることとなっているが、通常は MHRA が先である（MHRA は別の意見）。MRC 等の研究費の審査は倫理審査の後に交付されるが、それが倫理審査よりも先に行われることもある。

3. NHS の倫理審査委員会の業務の質的管理について

(1) Governance Arrangement for Research

Ethics Committee (GafREC) というガイドラインが業務規範となっている。内容的には ICH-GCP に対応している。このガイドラインは、見直しが行われる予定である。(後述)

(2) ここでは、倫理審査委員の 1/3 を一般人にすること、NHS の職員の数の割合を定めるなどの独立性の確保の基準等を示している。この規範は、すべての臨床研究の申請に適用している。

(3) 倫理審査委員については、都合がつかない委員もあるため、予備メンバー (cooption) を用意して、欠席委員がいるときは、そこから補充している。

(4) 自己点検・監査

① 各倫理審査委員会は、GafREC に基づき、適切に業務が実施されているかを SAT (self assessment tool ネット上で入手) のチェックリストにより、自己点検をすることとされている。チェックリストでは、委員の構成、補償、申請件数等の情報である。

② 各倫理審査委員会は、チェックシートに基づく、NRES 本部の監査を受ける。監査に合格しないと、倫理審査委員会の設置指定を取り消されることになる。監査においては、委員構成の適切性などが常に問題となる。

③ 倫理審査委員会は、2 年ごとの更新となっているため、2 年に一回は監査を受ける。

④ 監査は、NRES の常勤雇用の 22 名のスタッフにより、年間 100 倫理審査委員会を回っている。2 年間で一巡する。

(5) 委員の研修

① NRES では委員の研修を提供してい

る。現在は、一般人委員に対して年間 2 日間の研修を提供している。新メンバーに対しては 1 日研修を行う。委員の研修は監査の際のチェック項目に含まれる。

② 医師等に対しては、継続的な専門領域及び GCP 等の教育が必要である。英国では、そのような訓練を受けた医師に、保健省の Research Development Directorate が Researcher の certificate を出している。さらに、National Research Strategy に基づき、qualified researcher という格付けを行うことも検討している。

(6) 倫理審査委員会が訴えられたことはこれまでない。

4. EC 指令の影響及び倫理審査委員会の今後

(1) 英国内では、NHS のシステムの下で EC 指令以前から研究に対する倫理審査を行っていたため、倫理審査を行うということについては大きな変更はなかった。EC 指令の影響で変更されたのは、一般の委員を加えなければならなくなったことである。(専門家による審査という条件を撤廃)

(2) 今後の課題

① 現在の倫理審査委員会を統廃合で段階的に設置数を縮小しなければならない。

② GafREC の見直しを進め、審査件数も現在は多すぎるという認識をしており、これを減らすべき努力を行う。特に、リスクの低い観察研究を倫理審査の対象から外し、介入研究だけにするという検討も進められている。

- ③ 倫理審査委員会の意見の出し方については、これまで承認意見と暫定意見という格好での対応をしていたが、今後は暫定意見を廃しし、条件付き承認意見のような格好に改める。

フランス医薬品庁 (AFSSAPS) 訪問概要

訪問日時：平成19年10月8日 午前

対応者：

Dr Chantal Belorgey, Head of Division on Evaluation of Special Status Medicinal Products and Clinical Trials

1. AFSSAPS と臨床試験

(1) 業務の対象範囲

- ① フランスでは、医薬品、医療機器、化粧品、手術等の非製品の臨床研究のうち、介入的なものについては、臨床研究の開始前にすべて国の事前許可が必要である。
- ② 医薬品、医療機器、細胞・組織製品、化粧品などの製品関連の研究は、AFSSAPS において、それぞれの担当課を設置し、研究申請の事前許可から有害事象報告まで一貫して担当している。手術等の非製品の臨床研究については、保健省が直轄で審事前許可を行っているが、来年にもすべて AFSSAPS に一元化される予定である。(英国では、製品以外の臨床試験までは見ることができないというスタンス。) この対応のために、臨床試験課に” non-product trial” を審査する新たな部署が追加される。
- ③ ②の範囲については、医薬品のみを対象としている EC 指令よりも広く設定しており、それはバイオメディカル研究法の歴史的経緯によるもの

であるが、被験者の保護という観点では差をも設けるべきではないというのがフランスの考え方である。

(2) 申請件数、スタッフ等

- ① 医薬品については、年間 1200 件の申請を受け付けている。このうち、非商業的臨床試験が 25% (約 300 件) である。
- ② 現在臨床試験課の 15 人のスタッフで処理している。15 人のうち臨床を担当するスタッフが 7.5 人である。承認後の第IV相試験は、承認審査部が内容の審査を行う。それ以外に、試験薬の Quality の部分は承認審査部が審査するなど他部署と協力して行っている。医療機器については、非商業的臨床研究もあるはずだが、医療機器部門に聞かないとわからない。
- ③ 臨床試験申請の評価には、外部専門家を使用している。300 人程度の専門家プールがある。たいていは大学の先生等である。外部の専門家は AFSSAPS と働くことは名誉だと感じており、低報酬でも引き受けてくれると感じている。月一回の委員会での審議および審査官が指名した外部専門家による検討等を活用。

(3) 手続き

- ① EC 指令以降は、倫理審査委員会での審査と規制当局での審査との両方が臨床試験の開始前に課せられるようになった。フランスでは、どちらを先に、又は同時に行ってもよいこととした。
- ② 臨床試験申請の処理期間は EC 指令で 60 日とされているが、実際の処理時間は 40 日程度である。行政側

でクロックを止めずに審査している。

- ③ 申請は通過するものがほとんどであり、過去 2 年間の新制度での実績として、申請が却下されたのは 5 件である。そのうちの 3 件が同一医薬品の申請であった。

2. フランスのバイオメディカル研究法の対象範囲と EC 指令

(1) 非介入試験の取扱い

- ① 非介入研究は、EC 指令後に法の対象からはずれ、もともとフランスでは倫理審査委員会での審議及び届出を義務づけていたが、倫理審査委員会も A F S S A P S 等の国の事前許可も要しないものとなった。
- ② 非介入研究は、疫学研究のようなものであるが、患者情報保護の別の法律により情報倫理審査会での審議等を経て情報保護の法律への適合性を確認している。
- ③ 医薬品の適応の中で使った研究については、非介入研究である。が、ランダム化等の割付を行うと、それは介入研究となる。

(2) 届出制から事前許可制

EC指令の実施に際しては、2004年にそれまで届出制だった臨床研究計画が事前許可制になった。このため、事前許可のための審査資料の作成方法や手続きが変更になるため、1年間の試験期間において産業界を含めてパイロット的に実施し、そのフィードバックにより円滑な実施を行うことができた。

- (3) 適応外の使用については、一般診療における保険の問題と研究の問題とは分けて考えるべきである。後者については、データをとる目的であれば適応外であると

いう外形にかかわらず臨床研究である。

(一般診療内での適応外使用は医師の裁量権の範囲内)

3. 非商業臨床試験の事前許可の取扱い

(1) 非商業臨床試験の内容と審査内容

- ① 大多数が治療法の比較研究等であり、新規化合物を取り扱う事例はまれである。欧州ではそのようなものはアカデミックな大きな資本のスポンサー (EORTEC) が行っている。
- ② 承認薬を使用したアカデミアが実施するような臨床試験については、EUのガイドラインに従い、提出資料は基本的に添付文書などの SPC であり、大きな申請資料を要求していない。承認されている医薬品の情報は入手可能であり、特段、臨床試験だからといって求めることはしていない。計画審査が中心。

(2) 手続き等

- ① 非商業臨床試験についても、アカデミアから手数料を徴収しているが、一般の製薬企業が支払う治験申請の 1/10 程度とし、約 200 ユーロである。
- ② フランスは電子申請を中心としており、95%が電子申請である。非商業臨床研究も電子申請がほとんどである。

(3) 被験者に対する保険への加入

フランスでは強制であり、それは非商業臨床試験でもそのための保険に加入しなければならない。臨床試験申請の際に、保険証書を添付させて確認している。(保険の種類等については、フランス保健省の部分で後述。)

(4) 手続き違反等

- ① アカデミアの実施する非商業臨床研究においては、GCP がきちんと

理解されず、詳細部分が守られていないケースは多い。CRF などがきちんとできていないこともままある。AFSSAPS もすべてではないが、サイトに対する査察を行っている。定期査察と問題が起きた場合の臨時のものがある。

- ② しかし、主要なインフォームドコンセントのようなものについては、しっかり守って頂く必要があり、違反事例は厳しく訴追される。実際に医師が告発されて罰金等を払っているケースがある。

(5) その他

EC指令で要求されている非商業臨床研究の単一スポンサー条項は、フランスでは適用していない。

4. 臨床研究中の有害事象報告について

- (1) 未知重篤関連性疑いありの有害事象 (SUSAR) は、非商業スポンサーの場合は、自らが実施している試験の範囲内だけを報告すればよい。
- (2) アカデミアにとっては、有害事象報告は大変な作業であり、MedDRA などの知識も必要である。また、EudraVigilance (安全性報告中央データベース) は非常に使い方が煩雑で、慣れていないと使えない。
- (3) アカデミアは、報告に際して他の機関に業務をお願いしたり、国内に 30 カ所ある医薬品のモニタリングセンター (AFSSAPS の支援機関) の職員と契約したりして、手書き情報の電子化などの業務を行ってもらっていることがある (AFSSAPS もこの方法を推奨しているようである)。

フランス倫理審査委員会統括部門 (フランス保健省) 訪問概要

訪問日時：平成19年10月8日 午後

対応者：

Dr Jean-Marc Laurent-vo, Deputy Chief of Bureau, Bureau of Programme Evaluation for Research & Prospective
Dr Sabine Kenouch, MD, Bureau of Programme Evaluation for Research & Prospective

1. 倫理審査委員会の設置

- (1) 倫理審査委員会は、7 つの管轄地域ごとに複数、全体で 40 カ所国内にはある。
- (2) 倫理審査委員会の設置主体のほとんどが病院又は大学であり、保健省との Agreement (以下、契約という) により、その倫理審査委員会としての業務を行っている。地方厚生局が行っているものもある。
- (3) 倫理審査委員会では、EC 指令で定められた医薬品以外の臨床試験についても、介入的試験であれば、すべて審査することになっている。
- (4) 年間 2000 件の新規案件、継続案件 1000 件程度を処理している。開催頻度は平均して月 1 回。一回の会議は平均して 4 から 5 件程度の審議を行うが、1 回の審議で 5~6 件という量を超えて実施してはならないこととされている。
- (5) 運営費については、手数料により独自にまかなわれている。医薬品等の製品の臨床試験については、AFSSAPS が一元的に手数料を徴収し、保健省が業務の分量を計算し、倫理審査委員会に対して支払っている格好である。
- (6) 倫理審査委員会の活動は、パリや東フランス、南フランスは非常に実施件数

- も多いが、それ以外は活動状態は低い。
- (7) 各倫理審査委員会の委員は 14 人であるが、欠席者があることも想定して、28 人の委員をキープしている。
 - (8) 倫理審査委員には給与は支給しないが、経費や旅費等についての補償は行っている。
 - (9) フランスの場合は、一般委員のうち、2 名の患者代表を委員に加えることが決められている。しかし、実際には彼らが患者会を代表して審議に参加するのは難しい。
 - (10) 委員の半数は、医療従事者以外（倫理問題の有識者、心理学者、社会福祉関係者、法律に関する有識者、患者団体法 1123-4 条）とされている。
 - (11) 多施設共同試験については、Principle Investigator が存在する地域の倫理審査委員会から、Principle Investigator が一カ所を選んで、国内一カ所での審査をしてもよいことになっているが、恣意的との批判もあり、公平なシステムを検討中である。

2. 倫理審査委員会の運営について

(1) 品質管理

- ① EC 指令の 2004 年以降は、倫理審査委員会が常に評価されなければならなくなった。新しい倫理審査委員会の質的向上に努めているが、その質的基準の導入はこれまでも困難な課題であった。
- ② ガバナンス、ガイドライン： 高等保健当局（Haute Autorite de la Sante）が倫理審査委員会の品質保証のガイドラインを作成中であるがまだできていない。今年中には出したい。

- ③ 査察： 倫理審査委員会に対する査察調査なども行ったことはない。計画中であるが、ガイドラインができてからの課題である。
- ④ トレーニング： 倫理審査委員に対するトレーニングも課題であると認識しているが、実施していない。ある地区では任意にやっているようであるが。
- ⑤ 倫理審査委員会が出た否定的な結論のみは、他の倫理審査委員会に回覧することとした。
- ⑥ 倫理審査委員会の保健省との契約は 6 年更新だが、これまでは単に紙ベースでの確認しかしていなかった。今後はそのような査察情報などを使えるようにすることも課題である。

(2) 情報公開

倫理審査委員会の中での審議内容については、厳格に法律で公表することが禁じられており、当局が内容を知り得ても、公開することはありえない。

- (3) 倫理審査委員会の判断において瑕疵があった場合の責任は、保健省が負うことになっている（L. 1123-7 条）が、それにより訴訟が発生したことは経験していない。
- (4) 倫理審査委員会の審査を行わない場合は、研究者が訴追される。2004 年以降は経験していないが、旧法の時代に違反が法廷に上がったことがある。それらは、患者がインフォームドコンセントを受けていないことを不服に告発するケースであった。こういう場合は、倫理審査委員会が手続きを行ったかどうか等について立証しなくてはならない。

3. フランスのバイオメディカル法の規制対象（倫理審査委員会に関する部分）

(1) 非介入試験の定義

- ① 非介入試験は、当局への申請と同様に倫理審査委員会の審査対象ではなくなった。
- ② 疫学研究や観察研究を行う際の採血などの行為は、かつては介入と考えられていたが、細胞組織等の新法が施行され、今は、介入とは考えられてない。

(2) 新たなカテゴリー化について

- ① EC 指令に従って介入か非介入かを区別しなくてはならなくなったが、それは現実には、グレーゾーンを生むこととなり、様々な不都合が現実には発生している。したがって、フランスでは EC 指令の及ばない範囲の臨床試験については、カテゴリーの変更を考えている。

(表 1)

- ② 新カテゴリーについては、倫理審査委員会の審査を義務づける予定であるが、規制当局への申請は必要ないものとする。それが倫理審査委員会のワークロードをどの程度増やすかは不明である。
- ③ この新カテゴリーは、当然ロジカルには医薬品にも適用したいと考えており、現在、EC 指令の改正を欧州委員会に交渉中である。
- ④ このカテゴリーについては、ある倫理審査委員会の委員長で今は保健省の大臣官房にいる Francois Lemaire 教授のアイディアで作ったものである。

4. 補償制度

- (1) 医療事故におけるシステムと同じシステムの中に臨床研究も組み込まれてい

る。患者の権利法である。

- (2) 過失の賠償については、民間保険で対応しており、臨床試験についてもスポンサーの強制加入である。
- (3) 無過失の損害については、医療事故と同様に国立医療事故補償公社 (ONIAM) が支払い等を行う。以前は、治験等で無過失部分は保険で対応していたが、ONIAM できてからは、無過失部分は ONIAM に一元化された。
- (4) ONIAM は社会システムとして、財源は税金でまかなっている。
- (5) ONIAM を含む医療事故法制は、フランスの現首相が保健大臣のときにやった仕事である。
- (6) ONIAM のシステムは 5 年間実施しているが、医療事故で ONIAM で救済するようなケースはレアであり、臨床試験ではほとんどない。

参考：英国・損害保険会社訪問概要

訪問日時：平成19年10月5日 夕刻

1. 訪問した損害保険会社について

英国の大手保険会社。専門職用の保険として、医師賠償保険、弁護士等の高度専門職の賠償保険では英国内の最大手である。また、米国軍のイラク派兵に対する保険（陸上戦争危険保険）、テロ危険保険、米国政府の天然痘ワクチンの備蓄に関する保険など第三者企業が着手しないリスクの高い商品を独自に開発してきている。対応者はまた、英国における治験のno-fault compensation保険の生みの親でもある。

2. 臨床試験の無過失責任保険 (no-fault insurance) の考え方

残念ながら、保険に関するパンフレットの

ようなものは存在していないため、以下すべて聞き取り。

(1) 非商業臨床試験と給付水準

- ① 当該損保会社の提供する保険については、企業のみならず、大学等の非商業スポンサーにも提供している。非商業臨床試験が治験の如何に関わらず、同水準の補償の支払いを提供している。
- ② 非商業臨床試験、フィーの支払い能力が低いからフィーが安いということではなく、あくまでもリスクベースである。個別に試験の内容のリスクを判断してフィーを決めるため、既に承認されている医薬品を使用した比較試験などのアカデミックが実施するような臨床試験は、リスクが少ないと見なされている。被験者数の多寡もリスク検討の対象。非商業臨床試験は商業臨床試験に比べて通常被験者数が少ないため、それも低リスクとみなされる一因。

(2) 補償する対象

障害に対する給付の仕方は、通常は、死亡・障害に対しての一時金である。

(3) 各国における給付水準の違い

- ① 被害が発生した場合の給付水準は、各国毎に異なる。法規制で支払い限度額の下限を定めているところもある。英国には制限はない。
- ② 英国では、第 I 相試験で起きた障害に対して、若い学生の場合で 6 億円を払ったケースもあるが、たいてい数千万円オーダーである。最近では、訴訟ベースで弁護士が訴訟費用として千万単位を要求することも珍しくなく、給付の要求水準は上がってきている。
- ③ 概して英国のような社会保障が進んでいる国の方がリスクに対して寛容であり、給付水準は他の国に比べて低い

(途上国の方が高い水準を要求することがある)。

- ④ 日本と英国とを比較すると給付の水準が日本の方が高い。日本人はリスクをとらない国民性であり、概して高額を要求される（「交通事故に遭うなら日本で遭った方がよい、英国で遭うのは馬鹿だ」というジョークが存在するほど）。

(4) 各国の強制加入かどうかの違い

- ① EU 加盟国 27 か国中 22 カ国は、補償に関するなんらかの法規制がある。
- ② 英国の場合は、新しい臨床試験規制でも、臨床試験の保険に強制加入ではない。
- ③ あくまで個別試験毎にリスクを判断して、加入することでよいことになっている。製薬企業は保険に入らなくとも払えるので、保険に加入しない社もある。
- ④ ドイツ、フランスなどは強制加入である。（当該損保会社の調べでは日本は強制加入ではない扱いと認識されている。）

D. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会報告 なし

E. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表 1

<p>医薬品以外</p>	<p>介入試験</p> <p>例えば、診断でも新しい 画像診断機器の試験のよ うなものはここ</p>	<p>新カテゴリー (“soin courant” =current practiceの研究) 既存の治療法や手技などの 比較試験 診断法などの比較研究</p>	<p>非介入試験</p>
<p>医薬品</p>	<p>介入試験</p>	<p>非介入試験</p>	

(別紙)

Questions to MHRA & AFSSAPS

1. In EU clinical directive (2001/20/EC) determines that the sponsor must submit a valid request for authorization to the competent authority (CA) before commencement of a clinical trial. About this Competent Authority review system:

- 1) Does the sponsor submit a request to the CA after the approval of the ethical committee? Or the review can be performed simultaneously?
- 2) Is the application form paper-based only, or online (ex. EudraCT etc.)?
- 3) Are non-commercial clinical trials and commercial ones reviewed strictly the same way, or are there any differences in the review process?
- 4) Do a non-commercial clinical trial in which drugs are prescribed in accordance with authorized labeling, but patients are assigned by a predetermined manner in the protocol, need the authorization of the competent authority?
- 5) By what reason does a non-commercial clinical trial fail to be authorized?
- 6) How long does it take for the competent authority to complete reviewing a clinical trial? Is there a long waiting list of clinical trials to be reviewed?
- 7) Does the competent authority inspect non-commercial clinical trials after authorization?

2. About safety information reporting

- 1) To whom, and how is the serious adverse event occurred in a non-commercial clinical trial reported?
- 2) Are there any differences in reporting SAE among clinical trials with different sponsors (ex. Industries, public funds etc.)?
- 3) How is it assured that there is no leak of SAE reporting from investigators in a non-commercial clinical trial?
- 4) How does your country establish and maintain the insurance for the adverse events occurred in the clinical trial relating to the advanced medicines?