

する決定をする前に、1つの委員会に諮問し意見を聴くという方式である。どの委員会に申請するか選定するのは申請者であり、法律上は自由に選定できることとされているが、実際には申請者が自分の所属施設の委員会に申請している。

以前に刊行した論文(脚注8参照)にあるスキームはほとんど変わっていないが、1箇所変化したのは、未成年者・同意能力を欠く成人の非治療的な研究について、侵襲性のないものはMREC、侵襲性のあるものはCCMOで審査するとされていたのが、すべてMRECで審査するものとして、MRECの判断によりCCMOで審査すべきとされたものがCCMOに委ねられるという方式に変わった(図3-10)\*<sup>9</sup>。

### 3.6 CCMOの役割

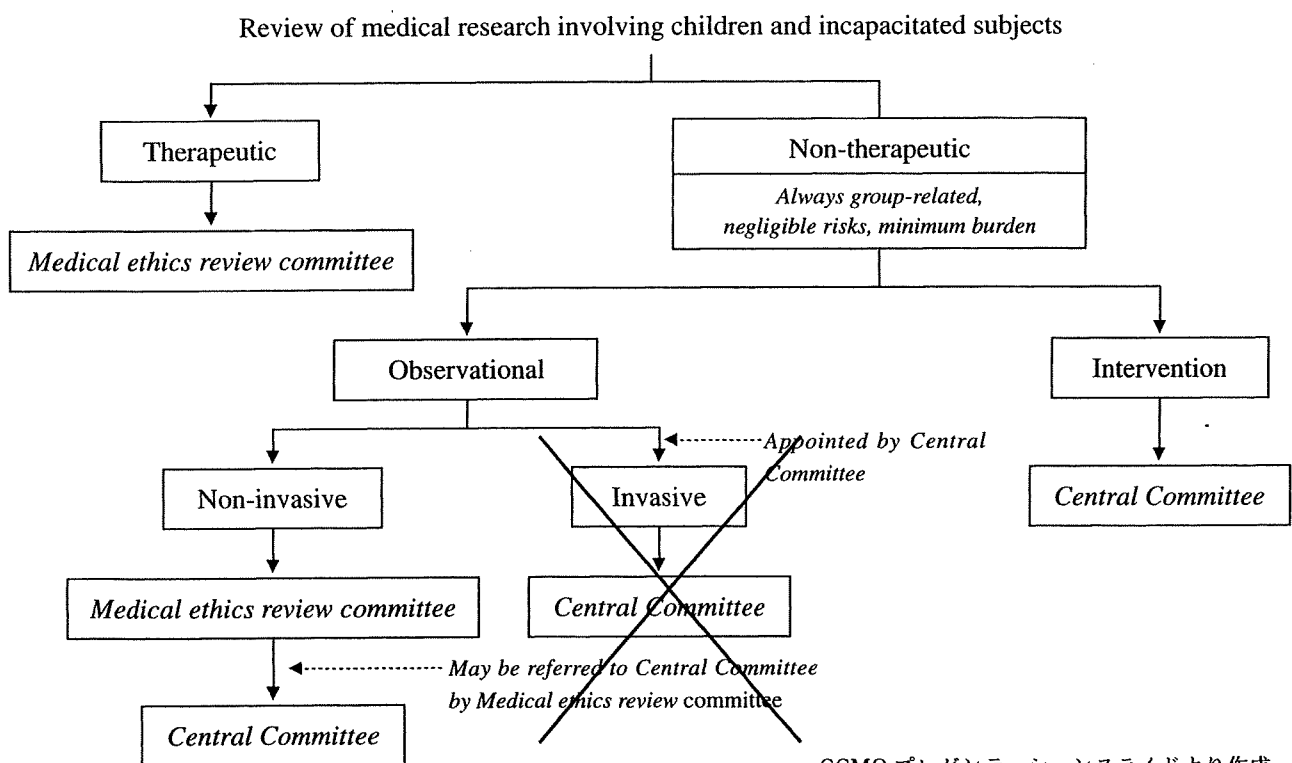
CCMOは英国のMHRA、米国のFDAなどの当局と同じ役割を担うことになるわけだが、FDAやMHRAは製造物の登録と臨床試験の審査を1つの

当局が行っているのに対し、オランダでは、製造物の登録は登録のみを別の当局が管理し、CCMOは登録とは別個に、医学研究の管理を担っている。従ってCCMOは毒性データの評価など科学的審査も行う。科学審査と倫理審査は別個に分けて行えるものではない。

査察はCCMOでは行わない。オランダには3つの異なる査察機構がある。1つは製造物の登録を扱う当局であり、これは当然市販後についても取り扱う。2つめは、保健医療についての査察、3つめは倫理委員会であり臨床試験についての査察に該当する調査を行う。

MRECが却下してCCMOが承認するというケースは、審査結果に対する不服審査請求があったときに限る。審査は当局とCCMOが重複して行うことはない。当局としてのCCMOは研究申請を却下するということは原則としてない。当局が行うのはEU臨床試験データベースで安全性に関する情報をチェックするだけである。仮にMRECの

図3-10 オランダにおける子どもまたは同意能力を欠く人を対象とする医学研究の審査システム



\*<sup>9</sup> 図3-10に×がつく前の図が文献11)の資料に掲載されている。

審査結果が好ましくないことがあったとしても、その審査結果を却下することはなく、審査の業務が適切に行われていないこと、改善をはかるべきことを忠告するのみである。こうしたケースは過去8年間の間に2～3件経験している。

1つの委員会が審査する件数は大きな問題ではない。小さな委員会は僅かな研究を審査し、専門家やスタッフも揃っている大きな委員会は多くの研究を審査する。CCMOはMRECを認定しているのだから、MRECの審査結果は適正であるとみなし、審査を任せている。

ガイドラインを作成することも考えているが、既に多くの規制があるので、規制を増やすことよりは、MRECの審査が適切に行われるように支援、教育することに重点を置いている。臨床試験のポータル・サイトの構築もその一つであり、これによって臨床試験も審査もより適切に行えるものになる。

### 3.7 委員会の構成と運営

CCMOには12～13人のスタッフがおり、自分のように学術的経歴を持つ者から、事務局のようなスタッフ、コンピュータ・プログラミングの技術者などもある。MRECにはこれほど多くのスタッフはいない。4～5人のところもあれば、2人だけのところもある。

「方法論の専門家」は、多くは統計または疫学の専門知識を持つ臨床家である。CCMOには臨床疫学と統計家がそれぞれ1名ずついる。「一般人の代表」は、施設から独立した外部の人でなければならない。研究対象となる疾患の患者は研究から独立しているといえないので、一般人とみなされない。

CCMOの審査は月に1回ほどである。この他に、複雑で判断の難しい研究などの場合に申請とは別に相談を受けることがある。地域の倫理委員会は毎週または2週間に1回委員会を開催している。

CCMOの委員は、優れた能力を持つ者が選ばれ、女王によって指名された荣誉ある尊重されるべき地位である。第I相試験、幹細胞研究など、そ

れぞれの分野で国内トップレベルの専門家を招聘しようとしている。多くの専門家がこの荣誉ある地位につくことを切望している。これら専門家は審査対象の研究に関与している場合には審議の前にそのことを宣言し部屋から退出し、審査結果が出た後に部屋に戻ってくる。経済的な利益相反も開示しなければならない。委員は毎年利益相反について記載する書式を更新する。支払いを受けている金額を開示することは求められず、審査に影響するかどうかを第三者が判断できるように関与の仕方を開示することが求められる。多くの人々は製薬会社から受けている支払いの額に着目するが、判断に影響する利益相反はそれだけではなく、施設との関係が相当に強い要素となるので、こうした要素についても開示が求められる。

### 3.8 委員の報酬

CCMOの委員は政府から報酬の支払いを受けている。医療機関の職員である委員は、医療機関からの報酬を受けながら委員の任務を履行している。このため医療機関側は委員が審査のために使う時間を提供する。これは各医療機関の自主的判断である。法律・倫理の専門家など施設の職員でない委員は多くの場合医療機関から支払いを受けている。

審査料は申請者が支払う。研究者主導の場合には、研究者がその施設に所属していれば多くの場合委員会は審査料を要求しない。製薬企業の臨床試験であれば審査料を要求する。審査料は正式審査か迅速審査かなどによっても様々であるが、ホームページで公開され、透明性が確保されている。審査料が自由であるというのは、西洋的な競争原理に基づく。

### 3.9 審査・研究の質の確保と教育研修

認定のための評価方法の詳細は現在検討中であるが、4～5年に1度CCMOが現地を訪問して委員会の機能をチェックする監査方式を導入するつもりである。例えば監査は5年ごとに実施し、合格しなかった場合には残り1～2年間のみ審査を

継続できる、といった方式にする可能性もある。現在行っているのは、2種類の会議形式である。1つは年に2回、CCMOとMRECの委員長との会議で一般的な事柄を話し合い、もう1つは年に3～4回、CCMOと事務局との会議で運営上の事柄、臨床試験の実施に関する事柄を話し合う。

研究の審査申請は、国で共通の電子申請方式によるARB Formで申請する。現在は書式をweb-siteから入手する形だが、将来はCD-ROMで申請させ、審査経過がポータル・サイトで申請者から閲覧可能になるようにシステムを整備している。

教育プログラムは存在するが、CCMOによるものではなく、マーストリヒト大学によって運営されており、それは全ての倫理委員会メンバーが使うことができる。CCMOとしては、薬剤師や臨床薬理学者に対する研修コースを提供している。時間に余裕ができれば、臨床試験の方法論の専門家に対するコースも提供したい。

委員に対するマニュアルはCCMOで作成している。2002年に公表され、英語版がweb-siteにのっている。時間に余裕がなく十分に更新できていないところが難点である。

MRECには、放射線医学、がん治療、第I相試験、医療機器、など、専門特化したものもある。MRECは自主的判断で、ある種の研究を審査する専門的能力を欠いていると思えばその研究の審査を受けないか、または外部の専門家の意見を聴く。これは法律に規定されていることによって可能である。

個々の委員もCCMOによって認定を受ける。各自の専門性と独立性について、経歴書や論文などで評価する。秘密保持契約を結んでいることも認定の条件である。

委員会と委員の認定は4年ごとに更新するので、途中で認定を取り消すことはない。認定期間中は委員は経歴書の更新情報を提出する。

研究者主導臨床試験は質のよいものもあまりよくないものもあるが、計画書の書式を提供するなどして支援している。研究者の認定制度も今後はつくることを考えている。ウィーンには、研究者

主導の研究についての研修を提供する機関がある。

ヨーロッパにおけるハーモナイゼーションとしては、規制当局によるclinical trial facilitation group, the CTFGがある他、EFGCP (ヨーロッパGCPフォーラム) などがあり、EFGCPでは倫理委員会の連携をはかっている。EFGCPは最近、EU内の倫理委員会の制度について調査した報告書を発行した。ビジネスやサービスの流通についてはEUが管理し共通システムとすることができるが、倫理は国ごとに異なるので、EUレベルで詳細を統一することはできない。

### 3.10 インフォームド・コンセント取得のための説明文書

近年、インフォームド・コンセント取得のための説明文書をより簡潔な記載にするための取組みを行った。いくつかの意味論的研究が行われた結果から明らかになったことだが、人は20ページ以上の文書を理解するのは困難であり、研究の被験者が理解できるのは3ページほどであると考えられる。このため、説明文書を見直すためのグループを構成し、理想的な説明文書のスタイルを示すガイドラインを作成した。企業の研究は製造物責任の観点から多くの情報を盛り込みすぎるので、有害事象情報の詳細は別紙に記載し説明文書には研究の重要な概要のみ記すように指導している。

CCMOは規制当局という立場の人が少ない。研究者、医師、その他の専門家が委員会に入っている。このため法律家や公務員が大勢を占める保健省よりも効率的に業務を遂行することができる。規制当局の構成員は法的な観点からものを見るが、CCMOの構成員は科学または人間的な観点からものを見る。

### 3.11 制度導入に対する異論と受容

2001年の*Lancet* (Volume 361, Number 9376)に、「EU臨床試験を恐れる者は誰か? (Who's afraid of the European Clinical Trial Directive?)」と題する論説が掲載された。Nature medicine (February 2007)にはニュースとして「ヨーロッ

パの臨床試験は赤いテープが張り巡らされて絶滅してしまう (Tied up in red tape, European trials shut down)」という記事が出た。新制度の導入によって官僚主義が支配し、研究者主導の臨床試験が実施できなくなることを懸念する人々がいる。結果としてそういう側面もあるが、例えばオーストリアでは研究者主導の臨床試験が増加した。オランダでは、EU臨床試験の導入以前から法律・制度を持っていたので、影響はさほど大きくはない。指令によって変わった部分もあり、それは当局の許可が必要とされた点である (CCMOがこれを担っている)。この点は、これ以前のオランダにはなかった制度である。

新しい制度に対する国内での反論もたくさんあった。このためCCMOがスタートしたときには仕事は非常に困難であった。しかも活動を開始したときにはまだ法律がなかったのである。最初の数年は、研究者や既存の倫理委員会と交渉を重ね、理解しあうことが非常に困難であった。しかし、研究計画の書式を作成したり研修のためのフォーラムを組織したり、事務を支援するためのポータル・サイトをつくるなど、研究の実施を支援することで理解されるようになった。これは非常にデリケートなプロセスで、4～5年を要した。今でも研究者の中にはCCMOの仕事を好まない人がいる。しかし全的な雰囲気としては受け入れられている。重要なことは、CCMOの仕事は、人間が主導することで構築された専門機関であることである。これがCCMOが受け入れられる最大の理由である。しかしここまで来るには大変に困難な道のりであった。CCMOは保健省と研究者の間をつなぐ役割である。保健省には研究についての専門家がいないので、CCMOの意見を非常に重視する。

## 11. 子どもを対象とする非治療的研究

子どもを対象とする非治療的研究 (ここでは主

として第I相試験を意味する。試験の内容次第で、患者対象の第II相が非治療的研究とみなされる場合もある。) \*10の是非についての論争は立法過程で10年の間続いた。これは国会議員が非治療的研究の重要性とリスクについて理解することが困難だったからである。CCMOや保険福祉スポーツ省に入った議員がその重要性を唱えることによって議員も理解するようになった。それ以前は、何が重要かということを公的に述べる中央機関がなかったことが問題であった。

法制官僚は法律に詳細な体系を書き込もうとするが、生物医学研究、特に胚研究などは、非常に早く進展するので、できるだけ詳細を書き込まないように要望した。

## 4. InCROM Europe Clinical Research Unit (ICRU)

### 4.1 要約:

ICRUは、日本国内では大阪臨床薬理研究所から発展し国内に6社、英国・中国に各1社を持ちCRO/SMO事業を展開するInCROM Groupの一つである英国InCROM Europe社が、2007年に開設した臨床試験実施施設である。InCROM Europe社は2000年に英国での日本人被験者募集事業を開始したがその後事業が発展し、民間病院であるLondon Independent Hospital内の1フロアにICRUを設立するに至った。同病院は、英国全土に49施設、ロンドンに6施設ある民間病院グループBMIヘルスケア・グループの中の1つである。英国は皆保険制度であるが、入院や手術までの待ち時間が長いこと等からこのような民間病院を受診する患者層がある。

InCROM Europe社では、ロンドン在住の語学留学生等を中心とする国外最大約2,100人の日本人第一世代ボランティア・リストを持ち、日本人対象の健康成人第I相試験を中心に受注してき

\*10 日本では12歳以下の子どもは第I相試験の被験者となることを機構が認めない(法令上は禁じられてはいない)。最近では患者対象の第II相試験が治療的試験として行われるケースも増えつつある。

## Box 4 ICRU 訪問概要

- 名 称：InCROM Europe Clinical Research Unit
- 訪問日時：1月17日(休) 10:00～13:00
- 場 所：イギリス, London
- 受 入 側：
  - ・ Mr Takeaki, Sayama Managing Director
  - ・ Dr Daryl Bendel, Principal Investigator
  - ・ Ms Marian Farahani, Clinical Operation Manager
  - ・ Mr Yozo Sato, Director
  - ・ Dr Yasuko Owada, Project Manager
  - ・ Mr Tsuyoshi Nakayama, Business Development
- スケジュール：
  - ・ InCROMによるプレゼンテーション, 議論, 施設見学

た。ブリッジングのための日本人対象試験の受注も多く、白人・日本人・中国人・韓国人35人の比較試験を1施設内・1プロトコルで実施したこともある。また、日本・英国・中国で事業展開することから、各国の各施設での実施による比較試験も可能である。

Principal investigatorは、早期臨床試験に12年間従事し300件以上のプロトコル、約60件のfirst-in-human (FIH) 試験の実施経験を持つ。日本の医師免許を持つProject Manager、看護師資格を持つ日本人スタッフなどを置いて、日本人被験者とのコミュニケーションを支障なく行えるようにしている。

ICRUには、3床×1区画(スクリーニングエリア)、6床×3区画、ドアの閉まる病棟は6床×1部屋及び3床×1区画の計30床がある。すぐ上の階がLondon Independent Hospitalの救急治療室であり、緊急事態が発生すれば1分以内に搬送することができる。2006年3月、ロンドンのCROであるParexel社で、第I相試験で実薬を投与された被験者6人全員に重篤な有害事象が発生したTGN1412事件の後、英国医薬品医療製品規制庁(MHRA: Medicines and Healthcare Regulatory Agency)では、任意による第I相試験実施施設の認証スキームを導入しつつある(2007年11月最終化、2008年4月施行)<sup>3)</sup>。これには通常の第I相、FIH試験及びハイリスク化合物、と二段階になっているが、ICRUはFIH試験及びハイリスク化合物試験実施施設としての認証を申請したところである。

英国では、2001年のEU臨床試験指令を2004年国内法化し、それまでは当局が管轄する臨床試験の枠組みに入らなかった健康人対象の臨床試験が法的規制を受けるようになった。研究者主導の臨床試験も従来は多くが法的規制の例外規定の枠組みで実施されてきたが、製薬企業の実施する臨床試験と基本的に同等の枠組みで実施されるようになった。この制度改正と同時にTGN1412事件が起きたことになるが、事件の後、規制当局も倫理委員会も、新規の作用機序を持つと考えられる医薬品のFIH試験については慎重に審査をするようになり、倫理委員会は通常の審査に加えて専門家委員会を設置し審査を委託するケースも出てきている。CROの中には、病院の救急担当医と契約して投薬時の管理を強化しているところもある。一部で米国に試験が流出する傾向もあり、少なからぬ影響を受けている。

こうした事件の影響はあるものの、英国の臨床試験規制は制度的には許可制であるが、運用上は特別な問題がない限り不許可とはせず、多くの場合に申請してからほぼ14日間以内で実施の許可が得られる。倫理委員会への承認申請は当局への申請とどちらを先にしてもよいが、多くの場合は当局に先に申請されている。

## 4.2 組織概要

InCROM Europeは2000年にロンドン郊外のサリー州に事業所を開設した、英国で初めての日系CRO(contract research organization: 開発業務受託機関)である。2000年「医学ボランティア協

会」(Medical Volunteer Association : MVA) を発足、日本人ボランティアの迅速な募集に特化した組織、日本の外で日本企業のために被験者を募集し、臨床試験実施施設に派遣するCROとして発展した。さらに、看護師などクリニカル・スタッフの派遣事業も拡大したことを受けて、2005年に募集を促進するため事務所をロンドンの中心に移した。その後相当な投資をし、民間の病院グループであるBMIヘルスケア・グループの一部であるLondon Independent Hospitalを臨床試験実施施設として選択し、InCROM Europe Clinical Research Unit (ICRU) を設立することを2006年に決定、2007年に、FIH試験を初めとする第I相試験からPOC試験までの受注を中心として、完全サービス・パッケージの提供を開始した。ベッドは30床、うち9床は集中的な試験を行う設備がされている。

InCROM Europeは日本最大のSMO/CROであるInCROM Groupの完全子会社である。現在は表4-1のようなグループ企業に発展し事業展開している。英国では上位20位までのグローバル企業と仕事をしており、ブリッジング試験の経験を積んできた。

もともと大阪臨床薬理研究所としてI相～IV相までを実施してきたが、大阪治験病院(OPHAC - Hospital) 開設により、大阪治験病院では第I相試験を、OCROMクリニックでは患者対象の第II相以降を実施している。東京にはToCROMクリニックを開設。大阪のRABITON Instituteでは非

臨床試験を受託、CRO RABITONでは主としてメディカルライティング、統計解析、データマネジメントなどを受託している。中国では公的施設にしか臨床試験実施施設許可がおりないため、InCROM CHINAは臨床試験施設を持っていないが、中国に50箇所以上の提携施設があり、中国及び日本の製薬会社から試験受託が入っている。

London Independent Hospitalは英国全土に49施設、ロンドンに6施設あるBMIヘルスケア・グループの中の1つである。BMIとの契約によって、ICRUは40を超える疾患領域の180人のコンサルタント、25万人の入院患者、75万人の外来患者とのアクセスが可能になった。英国は皆保険制度であるが、NHSの待ち時間が長いため、早く受診したい患者がこうした民間病医に来るケースが主である。

#### 4.3 ICRUのスタッフ

ICRUのコアメンバーは以下のようである。

- 臨床試験責任医師 (principal investigator)
- 臨床試験担当医師/協力医師 (日本人医師を含む)
- 看護師 (白人, 日本人を含む。必要に応じて中国人, 韓国人看護師も参画。)日本人看護師は全員バイリンガルである。
- プロジェクト・マネージャー
- 臨床試験協力者
- 臨床検査技師/技術者

表4-1 InCROM日本・英国・中国のグループ企業概要

<p><b>【日本】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• InCROM Institute, Inc. : SMO全般 (東京, 大阪)</li> <li>• ToCROMクリニック : 第II～IV相 (東京)</li> <li>• OCROMクリニック : 第I～IV相 (大阪)</li> <li>• OPHAC (大阪治験病院) : 第I～IV相 (大阪)</li> <li>• CRO RABITON : CRO (大阪)</li> </ul> <p><b>【英国】</b></p> <p>InCROM EUROPE plc. : CRO/SMO全般 (ロンドン)</p> <p><b>【中国】</b></p> <p>InCROM CHINA Ltd. : CRO/SMO全般 (上海)</p>
---

出典 : InCROM Europe 社資料

- 品質保証部門 (QA)
- CRA (Clinical Research Associate)
- 被験者募集チーム

今回のミーティングに参加しているクリニカル・スタッフを紹介する。

Principal investigator の Daryl Bendel 氏は、早期臨床試験に12年間従事しており、のべ300件以上プロトコル、60件のFIH試験の実施経験を持つ。チャータハウス・クリニカルリサーチユニットというロンドンの臨床試験実施施設にいたが、縁があってICRUのPIに就任した。それ以前にはロシュ社に勤務していたこともある。

Project Manager である大和田康子氏は、日本の医師免許を持つ。

Clinical Operation Manager である Marian Farahani 氏は、看護学をバックグラウンドとするが、SOP、GCPなど管理運営面のマネージャーをしている。

中山剛氏は薬剤師及び臨床検査技師免許を持ち、中国、英国、日本三国にまたがるリエゾン・スタッフとして営業を担当するが、日本のInCROM社に所属しており、現在半年間の研修中で、2007年秋よりICRUに勤務し、2008年春には日本に帰国予定である。以前はCRCをしていた経験もあり、それ以前は製薬企業に勤務していた。

#### 4.4 実施している試験の概要

様々な試験を実施してきたが、中でも民族差についての研究は、日本人および白人を対象とする臨床試験では「1プロトコル1サイト」として1つのプロトコルに日本人コホートと白人コホートの両方を組んで、同じ検査タイミング、同じPKスケジュールで実施する方法、「1プロトコル2サイト」として、白人試験は英国、日本人試験は大阪治験病院で、またはグループ病院内の別の施設で白人、日本と分けて実施するなどの方法をとってきた。

Multi-ethnic comparison study も経験がある。すなわち、2006年に実施したものだが、1プロトコル1サイトで、日本人・白人・中国人・韓国人

の4人種、各35人の比較試験を実施したことがある。イギリスには様々な人種の人々が在住しているので、複数民族の参加する試験を1プロトコル1サイトでもできるのは効率がよく、依頼者のニーズも高い。

患者対象のPK/PDを含めた第II相前期試験では、BMIの外来患者及び外部提携医療機関の協力を得ている。FIH、画像診断、反復投与、POC、QTC、薬物相互作用、同等性試験など、幅広いメニューがある。

また、日本では健康成人対象の第I相試験の実施が当局に認められにくい分野、すなわちモルヒネなど麻薬製剤、抗血小板剤などの試験を実施することもできる。

昨年秋までに終了しているプロトコル数は32件であり、グローバルまたは日系大手からの日本人試験の受託が多い。

#### 4.5 ボランティア・リスト

約12,500人の白人ボランティア・リストを活用する事が可能である。重複参加を避けるため、TOPSという登録システムを使っている。ロンドンには学生の人口が多く、約30万人以上とされる。また、様々な国から、ワーキング・ホリデーのビザで滞在している。特にオーストラリア、南アフリカ、ニュージーランドからが多い。これらの人々が補足的な収入を得るために臨床試験に参加することになる。中国人ボランティア・リストは50人、韓国人は40人、男女比はいずれも1:1である。

日本人ボランティア・リストは、日本国外の第一世代が多数含まれている。現在男女あわせて2,170人、男女比はほぼ半々である。その大部分が語学留学生、20～30代が大部分である(年齢構成21～25才:24%;26～30才:46%なので、20代が7割、31～35までがほぼ9割ということになる。)。喫煙者・禁煙者も概ね半々である。

BMIは、男性のみで19から21である。食生活が変わり体系が変わる人も多いが、一般的な日本人とほぼ同様のデータである。日本にデータを外

挿するときに、日本人と同様の被験者背景であるかどうかを当局に確認されることがあるため、同じ背景を保てるように努めている。

2007年の外務省統計では現在イギリスに住む日本人は約6万人、ロンドン大使館では約5万2～3,000人が把握されているということである。その約8割はロンドン在住である。

#### 4.6 被験者とのコミュニケーション

英国では、看護資格が無くとも、臨床試験実施施設にて一定の研修を受けるとCTA (Clinical Trial Associate) が取得でき、その施設内に限り採血や臨床検査等を行うことが可能である。しかしInCROMでは、高い質での臨床試験実施という観点から、看護資格及び(英国の看護師資格でなくともよい)看護実務経験を有し、ボランティアの母国語国出身で英語に堪能な看護師が従事している。被験者に対するケアも、医学分野に精通している人でないと難しい。採血、心電図を含めた臨床検査、ガイダンスミーティング、ボランティアの母国語による説明と同意取得などに従事している。特に日本人ボランティアは外国の臨床試験施設に入ると語学的問題、文化的な問題から、現場スタッフとの意思疎通が難しいことがあるが、ここでは日本人スタッフが間をつなぐリエゾンの役割を果たしている。

臨床試験開始時に当局に提出する書類は公用語である英語だが、同意説明文書については、英語を原本とする文書から日本語に訳して、その日本語から英語に翻訳するバックトランスレーション(再翻訳)をすることで正確性を担保している。バックトランスレーションは、InCROM Europeから独立した翻訳専門会社と組んで行う。実際のプロセスは非常に複雑だが、簡略に説明すると、英語版の同意文書を日本語版に翻訳、これをまた日本語から英語に再翻訳、その再翻訳した英語とオリジナルの意味が一致してれば、日本語が正し

く英語から訳されていると判断する、という方式である。これをプロジェクト・マネージャー(PM)監督のもとに(外部施設にて行われる試験の場合は、InCROMのPM及びパートナーCROのPMが協力して)行っている。

#### 4.7 施設詳細

施設の構成は以下のようである。

- 通常ベッド:3床×1区画(スクリーニングエリア)、6床×3区画、ドアの閉まる病棟:6床×1部屋、3床×1部屋、計30床
- ボランティアのスクリーニング/診察室
- ボランティアのレクレーションルーム
- トイレ、シャワー室
- 臨床検査ラボ
- 薬剤管理室
- 資料保管室
- スタッフルーム

緊急対応は、レベル1, 2, 3の分類があるが<sup>\*11</sup>、LIHはレベル3の緊急体制がとれる(最もリスクの高い試験に対応できる)。TGN1412事件以来、英国においては第I相臨床試験、特にFIH試験やハイリスク化合物試験での緊急体制が重視されるようになってきている。すぐ上の階に病院の救急治療室(ITU: intensive therapy unit)があり、緊急時にはICRUの緊急ボタンを作動させると2つのドアが同時に開き、ITUチームをはじめ院内の全医師が駆けつける他、1分以内にストレッチャーを使ってITUに搬送することができる。病院の通常診療による緊急対応でベッドが埋まっていれば通常診療を優先せざるを得ないが、完全に埋まっているということはめったにない。

病院の画像診断機器等は、病院の通常診療で埋まってさえいなければ、自由に使うことができる。循環器を専門とする病院なので、心臓カテテル検査室、CCU (Coronary Care Unit) 等の循環器系機器類をはじめ、ガンマカメラ、ガスト

\*11 英国の救急体制には、日本の1次～3次救急のように、レベル1・2・3の3段階がある。LIHはレベル3を取得している。ただし民間病院は高所得者層の限られた人しか利用出来ないため、日本の救急施設のように忙しくはない。



リックファイバーなどもとりそろえている。

時間管理は電波時計で行っており、中央に元になる時計があり、各スタッフがこれと一致した時刻を指す腕時計を持っているので、スケジュールにぶれがない形で検査等を行うことができる。検体は、多くの場合にラボで一次処理をした後（PK検体については遠心分離にかけて上澄みをとって保管）、分析は提携先の臨床検査会社に依頼する。英国ではこのように臨床検査は外注するが多いが、検査データは当日中にあがってくる。データマネジメントについては、大阪のラビトン研究所で実施可能である。

被験者の管理は、写真のついたネームカード（首から下げる方式）で行っているので取り違える心配がない。バーコードの導入は検討中である。

#### 4.8 TGN1412 事件の影響

TGN1412 事件以降、英国の製薬企業・CRO は全般に慎重な対応をしている。英国はFIH試験のメッカのようなところがあったが、事件後は米国に流出する傾向もある。国内世論の影響もあると思われる。また、当局の申請受付や倫理委員会の承認に時間がかかるようになった。緊急対応の体制を整えることについては、相当な努力がなされるようになってきている。病院内のユニットを使っているCROは、救急患者の少ない時間帯を確保し、救急スタッフと契約して確実に対応できるようにしているところもある。過剰反応気味であるが、被験者に投与する際に、試験担当医師が傍らで見守り、補助スタッフが後ろに控えている、という場合もある。

倫理審査については、TGN1412事件の後、2007年4月にそれまでのCOREC（Central Office for Research Ethics Committees）とイングランド内のみを統括していたRECs（Research Ethics Committees）が統合されNRES（National Research Ethics Service）が発足し、3つのタイプに分けられるようになった。第I相試験のみ審査するType1倫理委員会、患者対象試験を審査する

Type2及びType3倫理委員会（Type2は1地域のみで行う場合、Type3は2地域以上で行う場合）である。Type1倫理委員会への申請先は自由であるが、Type2及びType3倫理委員会へ直接申請は出来ず、NRESにいったん電子申請する方式になっているので、状況に応じて、NRESの判断により申請先を振り分けている。NRESのセントラル・ネットワークに入れば、NHSトラストの倫理委員会のリストを提供される。ロンドンには、健康成人対象の第I相試験を審議するType1倫理委員会は8～10箇所ある。

臨床試験の実施に先立って、倫理委員会の承認の他、MHRAの許可も必要で、当局と倫理委員会のどちらに先に提出するかは自由であるが、多くの場合、同時に申請するか、又は当局に先に申請し、当局の回答が得られた後に倫理委員会で審査するように運用されている。当局の回答は14日ほどで伝達される。申請は原則受理し、よほどの理由がなければ不許可とはされないものとして運用されている。倫理委員会の承認までの期間は、委員会の開催日とのタイミングによる。概ね1週間に1回開催している。ハイリスクな化合物である場合には月に1～2回開かれる専門家委員会の助言を得るため極めて例外的に時間が余計にかかる。TGNの後、専門家委員会を設けるようになった。これは英国全体の変化である。

英国では法制度上、FIH試験をする研究者に特化した資格はなく、いかなる医師でも薬剤師でもFIH試験を主導する研究者となることができる。倫理委員会が、個々の研究者の適性について審査することとされている。しかしTGN1412事件を受けてMHRAが、法的義務ではなく任意の認証スキームを導入し始めた<sup>3)</sup>。通常の第I相とハイリスク化合物のFIH試験及の二部構成になっている。後者は、臨床試験の実施経験と、緊急事態のマネジメントに関する適性の要件などが加わる。この認証スキームは、研究者は移動することを勘案し実施施設単位とされているが、主要スタッフが入れ替わった際にはその旨を届け出る必要があるとされている\*<sup>12</sup>。認証の有効期間は2年で、更

新を必要とする。

制度導入時期については、2007年11月20日発表のQ&A<sup>9)</sup>の中に、2008年4月より施行予定、申請は07年末より可能とされている\*<sup>13</sup>。またこの発表前の10月にMHRAがパブリックコメント募集した資料の中に、2008年4月度からの審議費用一部改訂が掲載されていた。InCROM社は2007年末に申請を終え、1月の時点で当局よりQueryを受けている。二部構成の認証のうち、ハイリスク化合物を実施するFIH試験の実施施設認証を申請し、英国第一番目の認証取得施設となることを目指している。

MHRAの認証は施設に対するものだが、この文書の中に、王立医学協会が臨床試験実施医師の認定制度を準備していることが言及されている。この認定制度は、同協会の製薬医学部門から出される。英国では製薬医学は一つの専門分野として認識されており、製薬医師としての認定ということになる。第I相試験またはFIH試験のトレーニングまたは経験がなければ認定を受けることができない。また、ABPI(英局製薬工業協会)も、臨床試験実施医師の経験を評価するための基準を提案している\*<sup>14</sup>。これらは法的な要件ではない。法的には、倫理委員会がすべての人員についてその適性を評価しなければならないとされているので、誰が何を習得しなければならないといった具体的な要件は定められていない。

#### 4.9 補償について

英国の制度では、「スポンサー」が臨床試験の全責任を担う者であって、それは製薬会社であっても医師個人であってもよい。製薬会社は製造物の責任者であると同時に、臨床試験の適切性に対して責任を持つ。スポンサーが保険をかけて、カバーする最低金額を決めて保険についての方針を明確にする。多くの場合、最低金額は500万ポンド

だと考えられている。

EU臨床試験指令の国内法化により、企業主導と研究者主導は同等になったので、補償責任は研究者主導の場合には研究者が負うことになる。この場合に保険会社はリスクをとることになるわけだが、理論上は、研究者主導か企業主導かによって保険会社の判断が変わるのではなく、個別の試験のリスクを推計し、それによって支払うべき保険料が決まる。研究者主導の場合には、研究者は製造物についての権利を持っていて、その権利をライセンスする等の形で収入が見込める場合が想定される。

スポンサーの補償責任は製造物と関連した責任であるので、その方針を明示することになる。製造物を正しく使ったにも関わらず害が発生したのであれば、補償されなければならない。その正しい使い方はプロトコルに書かれている使用方法である。企業がスポンサーである試験を、医師がプロトコルに即して実施し、被験者が製造物に起因する害を受けたならば、スポンサーである企業の責任である。もし医師がプロトコルに沿わずに製造物を使ったならば、医師が個人的に責任を負うことになる。これは有過失の賠償である。InCROMの研究者は賠償保険に加入している。倫理委員会は、スポンサーの保険については、補償・賠償ともチェックするが、CROが入る賠償責任保険については倫理委員会の審査対象とはならない。

## 5. The PAREXEL Clinical Pharmacology Research Unit\*<sup>15</sup>

### 5.1 要約：

The PAREXEL International社は米国系で国際的に事業展開するCRO(contract research organization: 開発事業受託機関)として著名であ

\*<sup>12</sup> 脚注1資料の項目4。

\*<sup>13</sup> 文献5)の3.3.3にあり。

\*<sup>14</sup> 文献7)(本誌535頁以降に翻訳)の補遺1に資格・学位についての詳細資料がある。

## Box 5 PAREXEL 訪問概要

- 名称：The PAREXEL Clinical Pharmacology Research Unit
- 訪問日時：1月18日(金) 11:00～12:00
- 場所：イギリス, Middlesex
- スケジュール：
  - ・ 施設見学, スライド・プレゼンテーション, 議論.

る。第I相試験に従事して長い歴史を持ち、日本企業も多く臨床試験を同社に委託してきている。英国のThe PAREXEL Clinical Pharmacology Research Unitは、London北部のMiddlesexにある総合病院Northwick Park Hospitalの7階に臨床試験実施施設を構えている。

2006年3月13日には、この施設で実施された、新規の作用機序を持つCD28スーパーアゴニスト・ヒト化モノクローナル抗体「TGN1412」第I相試験で実薬を投与された被験者6人全員に重篤な有害事象が発生し、英国・国際メディアや学術専門誌での議論を喚起した。これを受けて、first-in-humanすなわち世界で初めて新規の化合物をヒトに投与する臨床試験の実施体制の改善、非臨床データから臨床試験での投与量を設定する方法論など、英国およびヨーロッパを中心に様々な建設的な提案がなされている。

今回の訪問は施設内を見学した後、「TGN1412」事件の後に、ヨーロッパと英国でガイドライン等が作成されてきた経緯などについて説明を受け、以下について紹介された。

- 英国では保健省が外部専門家委員会に事件の調査及び報告書の作成を委託し、2006年12月に報告書がまとめられた<sup>12)</sup>。
- 英国では、第I相試験実施施設の任意の認証スキームが導入された。2007年11月公布、2008年4月施行(J-CLIPNET監訳による資料を本誌501頁より掲載)<sup>3)</sup>。
- 英国製薬工業協会(The Association of the British Pharmaceutical Industry: ABPI)で

は、2007年8月、第I相試験についてのガイドラインが作成された。これは以前からあったものの改訂版で、web上で全文公開している(J-CLIPNET監訳による資料を本誌535頁より掲載)<sup>7)</sup>。

今回訪問を通して、TGN1412事件を乗り越えて、英国全体が第I相試験の実施体制の整備を行い、現場においても様々な改善策がとられていることが明らかとなった。これらの対策は、日本の第I相試験実施施設にとっても学ぶべきところが多く、作成されたガイドライン等は、日本に紹介し、現場に定着させていく意義が大きいと考えられた。

## 6. GlaxoSmithKline Clinical Imaging Centre (GSK-CIC) \*15

### 6.1 要約：

GSK-CICは、2002年にGlaxoSmithKline社(GSK社)が、Hammersmith Hospitalに隣接する形で設立に着手、2007年6月に開設した、画像診断・イメージング技術による創薬開発研究のための研究所である。同病院には画像診断のエキスパートが多数おり、また病院と隣接する大学Imperial College, London (ICL)とも連携し、また英国王立医学研究協会(Medical Research Council's: MRC)の臨床科学センター(Clinical Sciences Centre: CSC)からもスタッフが参画し、産官学の連携が強化された形で複数のプロジェクトが進められている。

\*15 訪問先5, 6に関する情報は、企業秘密に類する情報も含まれているため、受入側の希望により、要約のみの報告とする。

### Box 6 GSK-CIC 訪問概要

- 名 称 : GlaxoSmithKline Clinical Imaging Centre  
Imperial College, London, Hammersmith Hospital
- 訪問日時 : 1月18日(金) 14:00 ~ 17:30
- 場 所 : イギリス, London
- 受入側 :  
GlaxoSmithKline Clinical Imaging Centre
  - ・ Paul M. Matthews, Vice President, Imaging, Neurology and Genetics, GSK Clinical Imaging Centre;  
Clinical Pharmacology and Discovery MedicineGlaxoSmithKline
  - ・ Jonathan Palmer Director Ethnopharmacology & Japan Liaison
  - ・ Tomoko Kitaoka Japanese Lieson, Implementation Manager
- スケジュール :
  - ・ Matthews氏他計3名の研究員よりプレゼンテーション, 議論, 施設見学.

GSK社は4,400万ポンドの初期投資をし, 年間1,100万ポンドをCICの運営予算にあてている。このうち1,600万ポンドはMRI, PETなどの最新技術の設備に投資しており, 年間にMRIは1,500回, PETは1,000回のスキャンが実施可能である。常勤職員は75名で, イメージング技術, 放射化学, 放射薬学, 生物学, 物理学などの専門家, サイクロトロン技術者, 医師・臨床研究者, 看護師, データマネージャー, 運営スタッフなどの専門職が勤務している。

イメージング技術を駆使してGSK社における創薬・臨床開発を効率化すること, イメージング技術のエキスパートのセンターを確立すること, などを目標として複数のプロジェクトが遂行されている中, CIC, GSK, Imperial Collegeは, 10年計画の共同研究計画に合意した。

今回訪問時には, CICのVice PresidentであるMatthews氏より, CICにおける研究プロジェクトの趣旨, 概要等について説明を受けた他, 2名の研究員より, 倫理委員会の運営について, PETを応用した創薬開発の技術的側面について説明を受け, その後施設内を見学した。

Matthews氏は神経内科学を専門とし, Imperial College及びOxford大学の教授でもあり, アカデミアと企業のブリッジングに重要な役割を果たしている。CICでは中枢神経系の疾患に特に焦点をあて, PETリガンドの開発から, 健康人・患者を

対象としたPOC (proof of concept) studyまで, CICとHammersmith Hospitalとの連携により進められている様子が伝えられた。

英国では中央で申請すべき倫理委員会の振り分けを行っている中央組織(COREC: Central Office of Research Ethics Committee, 最近の組織統合でNRES: National Research Ethics Serviceと改称された)に, 研究実施者側が審査を申請したい倫理委員会についての希望を記載し提出, 中央組織は, 審査が特定の委員会に偏ることがないように振り分けをしている。CICの研究はHammersmith Hospitalの倫理委員会の審査を受けることが通常である。英国では放射線防護の観点から臨床研究における被ばく線量を評価する国に1つの委員会があり, これによって被ばく線量の安全性が評価されるが, これに加えて, Hammersmith Hospitalの倫理委員会には放射線防護の専門家が参加しており, 被験者の安全性が確保されている。

#### 謝 辞

本報告の多くは, 訪問受け入れ機関の方々による説明, 筆者らとの質疑応答に依拠している。訪問を受け入れてくださった方々に深く謝意を表する。

## 文 献

- 1) 主任研究者：大橋京一．厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究「グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク構築の基盤整備研究」平成19年度総括・分担研究報告書．平成20（2008）年4月．
- 2) 大橋京一，栗原千絵子，齊尾武郎．第Ⅰ相臨床試験実施施設の質の向上のための翻訳資料について．臨床評価．2008；35（3）：487-97．
- 3) 大橋京一，内田英二，梅村和夫，熊谷雄治，小林真一，野元正弘，渡邊裕司，監訳．栗原千絵子，齊尾武郎，訳．医薬品医療製品規制庁．第Ⅰ相臨床試験認証スキーム．臨床評価．2008；35（3）：501-7．〔原本：Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)．Phase I accreditation scheme．Final version 1, 16<sup>th</sup> November 2007．〕
- 4) 大橋京一，内田英二，梅村和夫，熊谷雄治，小林真一，野元正弘，渡邊裕司，監訳．栗原千絵子，齊尾武郎，訳．医薬品医療製品規制庁．第Ⅰ相臨床試験実施施設認証スキーム申請書式．臨床評価．2008；35（3）：509-22．〔原本：Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)．Accreditation scheme application for phase I clinical trials units．Final version 1, 16<sup>th</sup> November 2007．〕
- 5) 大橋京一，内田英二，梅村和夫，熊谷雄治，小林真一，野元正弘，渡邊裕司，監訳．栗原千絵子，齊尾武郎，訳．医薬品医療製品規制庁．GCP査察部門．第Ⅰ相臨床試験認証スキームに関するパブリック・コンサルテーションに対する応答．臨床評価．2008；35（3）：523-8．〔原本：MHRA GCP inspectorate．Responses to public consultation of the phase I accreditation scheme, October 2007．〕
- 6) 大橋京一，内田英二，梅村和夫，熊谷雄治，小林真一，野元正弘，渡邊裕司，監訳．栗原千絵子，齊尾武郎，高石 勝，伊藤勝彦，訳．欧州医薬品庁GCP査察グループ．欧州医薬品庁が求めるGCP査察実施の手順．臨床評価．2008；35（3）：529-33．〔原本：European Medicines Agency (EMA), GCP Inspectors Working Group．INS-GCP-3 Annex V to procedure for conducting GCP inspections requested by the EMA- Phase I units．London, 20 September 2007 (EMA/INS/GCP/197215/2005, Procedure no. : INS/GCP/3/V)．〕
- 7) 大橋京一，内田英二，梅村和夫，熊谷雄治，小林真一，野元正弘，渡邊裕司，監訳．栗原千絵子，齊尾武郎，訳．英国製薬工業協会．第Ⅰ相臨床試験ガイドライン．臨床評価．2008；35（3）：535-92．〔原本：The Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI)．Guidelines for phase 1 clinical trials, 2007 edition．〕
- 8) Manual for the review of medical research involving human subjects 2002.
- 9) Regulations on medical research involving human subjects (Medical Research (Human Subjects)) Act 26 Feb 1998.
- 10) Regulations on medical research involving human subjects (Medical Research (Human Subjects)) Act March 1, 2006.
- 11) Kenter MJH, 内田直樹, 内田英二, 訳．オランダ王国におけるMedical Ethical Reviewシステムの発展に関する報告．臨床評価．2003；30(2・3)：397-405.
- 12) Chairman : Duff GW, Expert Group on Phase One Clinical Trials．Final Report．Dec. 7, 2006.

\* \* \*

**オランダの被験者保護法制について：  
倫理審査体制を中心に**

内田 英二 栗原千絵子

**人を対象とする医学研究に関する規則  
(臨床医学研究 (被験者)) 法**

訳 内田 英二 栗原千絵子

臨床評価 別刷

Vol.36, No.2 2008

# オランダの被験者保護法制について： 倫理審査体制を中心に

内田 英二<sup>1)</sup> 栗原千絵子<sup>2)</sup>

1) 昭和大学医学部第二薬理学

2) (独)放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター

## Explanatory review on ethical review system in the Netherlands

Eiji Uchida<sup>1)</sup> Chieko Kurihara<sup>2)</sup>

1) 2<sup>nd</sup> Department of Pharmacology, Showa University, School of Medicine

2) Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences

### Abstract

In this issue of *Clinical Evaluation*, we translated into Japanese the Regulations on medical research involving human subjects : (Medical Research (Human Subjects)) Act in the Netherlands, and this related article is the explanatory review of the ethical review system in the Netherlands. The Regulations on medical research involving human subjects (Medical Research (Human Subject) Act) was enacted on February 26, 1998, and enforced on December 1999. The design of the Dutch system of protecting human research subjects contrasts with the Japanese system of GCP (good clinical practice) regulations under the Pharmaceutical Affairs Law. The Dutch system emphasizes protecting vulnerable subjects such as minors or incapacitated adults, and independency, and quality of the ethics review system. On the contrary, the Japanese system emphasizes administrative documentation to control the process for marketing application of medicinal products. In this article, we summarise the Dutch ethical review system from the following two points : (1) Expertise requirements of the members of the ethics review committee members and the internal/external quality assurance system of the ethics review committee ; and (2) Review procedures of local feasibility in the review of multicentre research and the external review of monocentre research. For the Japanese research community where the external review system has become possible very recently, this information on the Dutch ethical review system would be suggestive and meaningful.

### Key words

Netherlands, protecting human subjects, ethical review, good clinical practice (GCP), institutional review board (IRB)

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)* 2008 ; 36 : 367-74.

## はじめに

オランダ王国における「人を対象とする医学研究に関する規則（臨床医学研究（被験者）法）」<sup>1)</sup>（以下「被験者保護法」という。）は、1998年2月26日公布され、1999年12月1日施行された。その後、2001年のEU臨床試験指令<sup>2)</sup>を国内法化する形での同法改正法が2006年3月1日より施行されている。本誌ではこれまでに、同法の成立過程についての記事の翻訳（2003年、内田直樹、内田英二、訳）<sup>3)</sup>、次いでJ-CLIPNETによる「人を対象とする研究についての中央委員会」（以下、「CCMO」という）訪問報告（2008年、大橋京一、内田英二、他）<sup>4)</sup>を掲載してきた。今回初めて、同法的全訳を掲載する。資料1に、全体の構成を示した（条文タイトルは法文に記載されておらず、筆者らの要約である）。あわせて、オランダにおける被験者保護法制について、今回は特に倫理審査体制に焦点をあてて概説する。

2003年の翻訳記事<sup>3)</sup>では、オランダ被験者保護法立法に至る1970年代から続いた論争において小児や同意能力を欠く成人を対象とする非治療的研究（第I相試験など介入的研究及び観察研究）の実施可否が最大の争点となったことが紹介されていた。そうした研究は禁止すべきとの意見が国会議員などから出されたが、論争を経て、1998年に成立した同法では原則禁止とし例外規定を設ける形となった。すなわち、そのような人々を対象としなければ目的を達成することができないこと、危険や負担が最小限であることを、中央委員会における審査で承認することを条件として、小児や同意能力を欠く成人を対象とする非治療的研究は容認されることとなった。非治療的な研究を含めてこうした人々を対象とする研究を行えるようにすることが、対象者と同じ属性を有する集団の健康・福利の改善に寄与するという考え方に対する社会的合意が形成されたことになる。筆者らによる2008年の報告<sup>4)</sup>では、CCMOおよびCCMOが承認する、全国に30ほどある「医学研究倫理委員

会」(Medical Research Ethics Committees)の活動状況を紹介した。

## 1. 日本の治験制度との対比

オランダの被験者保護法制は、日本の治験制度とは立法理念が逆転していると考えると理解しやすい。日本の治験の法制度<sup>5)</sup>は、新薬承認申請のための資料収集を目的とする臨床試験にのみ適用され、報告・手順書等の書面による管理運営的な規定が大部分を占める、薬事法に基づく製造販売業者管理規則である。小児や同意能力を欠く人などの弱者に対する保護規定、治験審査委員会の質保証など倫理的側面の規範は、その多くが運用通知<sup>6)</sup>に委ねられている。それでいて、弱者を対象とする臨床薬理試験などは実施が困難な実情にある。これに対しオランダの被験者保護法は、小児や同意能力を欠く人など弱者の保護が法律の最も重要な柱となっており、その適用範囲は、医薬品を使う臨床試験に限定されず、医学領域であれば心理学や行動科学も含む、広範な臨床研究に適用される。1998年の立法以前から活動していたCCMOは、個々の「医学研究倫理委員会」を承認し、種々の指針を発行する権限を本法により法的に位置づけられた。すなわち、オランダ被験者保護法制は、弱者保護と倫理審査体制の充実を柱とした法体系となっている。本法の一部に医薬品臨床試験についての規定があり、その下位法令としてGCP規則がある。

このような理念により制度設計されていることから、以下のような論点について法令やCCMOの考え方（一部はCCMOによる審査マニュアル<sup>7)</sup>に収載）が明示されている点が興味深い。（一方、日本でいう「必須文書」「SOP」的な部分は現場の裁量に任されているようである。）

- ①健康被害に対する補償金に関する国王令<sup>8)</sup>（被害の程度に応じた金額についての指令。）
- ②医学研究倫理委員会委員の専門についてのCCMO指令<sup>9)</sup>と委員会の質保証<sup>7)</sup>
- ③医学研究倫理委員会による自施設以外の施設



## 資料1 オランダ被験者保護法の構成

## 第1部 総則

- 第1条 用語の定義, 適用範囲
- 第2条 研究実施計画書
- 第2a条 1つの委員会による審査

## 第2部 人を対象とする研究に関する規則

- 第3条 権限ある委員会による研究実施計画書の承認
- 第3a条 研究実施計画書承認の保留又は取り消し
- 第4条 未成年者又は同意能力を欠く者の研究参加の禁止と例外
- 第5条 自由な同意を与えられない関係にある者の研究参加の禁止と例外
- 第6条 同意の代行と証人の立会い, 緊急事態における同意取得の免除, インフォームド・コンセントにおける説明事項の要点

## 第3部 補償責任及び保険

- 第7条 補償と保険

## 第4部 スポンサーの責務

- 第8条 スポンサーの, 研究実施計画書の作成と審査委員会への申請, 補償と保険の責務, 研究実施施設との責任分担
- 第9条 被験者が研究実施計画書に指名される独立した医師に相談する機会を確保するスポンサーの責務

## 第5部 試験責任者のその他の責務

- 第10条 有害事象報告
- 第11条 被験者への情報提供
- 第12条 被験者のプライバシー尊重
- 第13条 専門家の助言

## 第5A部 医薬品を用いる臨床試験に関する補則

- 第13a条 医薬品臨床試験への適用
- 第13b条 医薬品臨床試験はGCPに従うこと
- 第13c条 生殖細胞系及び遺伝的同一性の改変を意図する遺伝子治療臨床試験の禁止
- 第13d条 医薬品臨床試験に対する委員会の承認
- 第13e条 未成年者を対象とする医薬品臨床試験の実施条件
- 第13f条 同意能力を欠く医薬品臨床試験の実施条件
- 第13g条 委員会における試験薬概要書の検討と60日以内の決定, 1回の追加情報要求, 遺伝子治療・体細胞治療・遺伝子組み換え体の審査の30日延長, 異種細胞治療は期限なし

- 第13h条 医薬品臨床試験の委員会への申請資料
- 第13i条 医薬品臨床試験の中央委員会による調査
- 第13j条 中央委員会による欧州データベースの閲覧
- 第13k条 研究実施計画書の修正
- 第13l条 終了報告
- 第13m条 医薬品安全委員会への情報提出
- 第13n条 試験責任者等の義務不履行に対する措置
- 第13o条 有害事象報告
- 第13p条 重篤で予測できない有害事象の報告
- 第13q条 有害事象の年次報告
- 第13r条 報告要件の省令による制定

## 第6部 委員会

- 第14条 中央委員会の設置と構成
- 第15条 中央委員会事務局
- 第16条 中央委員会による他の委員会の承認
- 第17条 委員会承認についての大臣への報告
- 第18条 委員会手続規則の変更の中央委員会への通知
- 第19条 委員会から中央委員会への審査の付託
- 第20条 審査手数料
- 第21条 追加的情報に対しての検討
- 第22条 委員会から中央委員会への通知, 委員会の年次報告の公開
- 第23条 中央委員会への不服申し立て
- 第24条 中央委員会による他の委員会の監視
- 第25条 中央委員会による委員会認定の取り消し
- 第26条 中央委員会の責務遂行指針
- 第27条 中央委員会の年次報告書

## 第7部 雑則

- 第28条 本法の適合性調査
- 第29条 (廃止)
- 第30条 データの秘密保持
- 第31条 第32条の例外的施行
- 第32条 (未発効) 国防大臣の合意による軍関係者が被験者となる臨床試験

## 第8部 罰則規定

- 第33条 罰則

## 第9部 終末規定

- 第34条～第36条 (施行済み)
- 第37条 法の施行
- 第38条 法の発効
- 第39条 公報

での研究実施可能性の評価についてのCCMO指令<sup>10)</sup> および注釈<sup>11)</sup>

- ④治療的研究と非治療的研究の概念の分類<sup>12)</sup>
- ⑤未成年者・同意能力を欠く人の研究参加の拒否権<sup>13)</sup> (関連学会による検討を経て, どのような動作を拒否の意思の表明と受け止めるべきか, の考え方が示されている.)<sup>14~16)</sup>
- ⑥「独立した医師」についての考え方<sup>17)</sup> (被験者が研究に関与しない独立の立場の医師と相談する機会を保障すべきことが法に規定されているため.)

④~⑥については, J-CLIPNETの事業報告を含む厚生労働科学研究報告書に粗訳を掲載した<sup>18)</sup>.

①については将来あらためて検討したい. 本稿では, ②③について概要を説明する.

## 2. 医学研究倫理委員会委員の専門性

CCMOは医学研究倫理委員会委員の専門性の要件についての指令を2007年2月8日公布, 同6月1日施行している<sup>9)</sup>. 被験者保護法ではCCMOが委員会を承認することとされているが, その承認における委員の専門性についての基準は同法では「委員会の委員には, 1名以上の医師, および, 法律, 研究の方法論, 倫理の分野の有識者, 並びに特に被験者の観点から研究実施計画書を調査する者が含まなければならない. 医薬品を用いる臨床試験の審査においては, 薬学及び臨床薬理学の分野の有識者が含まなければならない.」とされている.

指令では, すべての委員に共通する要件は「独立性」であること, また, すべての委員が何らかの1つの専門領域を代表すべきことを示した上, その専門性については指令の付属文書で以下のように解説している. 委員は当該専門性の保証と守秘の宣言を記した文書を履歴書とともにCCMOに提出する.

### 【専門性についての解説】

#### ①医師

- 大学医学部を卒業し, 医師として登録されている.
- 論文等により人を対象とする研究についての専門性を有することを示すことができる.
- 委員になることを申請した時以前の5年間に3年以上医師として職務にあたった経験がある.

#### ②法律の専門家

- オランダ法に基づく大学を卒業している.
- 医事法学についての専門知識を持っている.
- 委員になることを申請した時以前の5年間に3年以上法律家として職務にあたった経験がある.

#### ③方法論の専門家

- 医学・生物学的科学研究研修財団(SMBWO<sup>\*1</sup>, PhDレベル) 又はオランダ疫学会(MScレベル)に疫学者として登録されている, オランダ統計・オペレーションズリサーチ学会に生物統計家として登録されている, 又は科学分野の統計家又は社会学者として卒業している.
- 論文等で人を対象とする医科学研究の方法論の研究の経験を示すことができる.
- 委員になることを申請した時以前の5年間に3年以上人を対象とする医科学研究の方法論の専門家として職務にあたった経験がある.

#### ④倫理の専門家

- 大学の神学, 哲学, 人文学を卒業しており, 倫理学の修士を習得している.
- 論文等で医療倫理の専門知識を示すことができる.
- 委員になることを申請した時以前の5年間に3年以上医療又は保健分野の倫理の分野で職務にあたった経験がある.

\*1 Stichting voor opleiding tot Medisch-Biologisch Wetenschappelijk Onderzoeker

## ⑤被験者の視点で研究計画を評価する委員

- 報酬を得るか否かに限らず5年以上仕事について社会的経験がある。
- 被験者の視点から医科学研究を独立性をもって評価する能力がある。

## 〔医薬品を用いる臨床試験である場合〕

## ⑥病院薬剤師

- 病院薬剤師として登録されている。
- 経歴書又は論文等で人を対象とする医科学研究に関する経験を示すことができる。
- 医薬品研究の薬学的側面の評価についての経験を示すことができる。
- 委員になることを申請した時以前の5年間に3年以上病院薬剤師として職務にあたった経験がある。

## ⑦臨床薬理学者

- オランダ臨床薬理学及び生物薬学会において臨床薬理学者として登録されている（内科医又は病院薬剤師として）
- 論文等により臨床薬理学的研究の経験を示すことができる。
- 委員になることを申請した時以前の5年間に3年以上臨床薬理学分野での経験がある。

以上の条件についてさらに詳細な解説が示されているが、そのうち興味深いのは、患者会の代表は被験者を代表する委員とはならないという論点である。その理由は、「患者会の代表が被験者の代表となることは、自らの利益又は患者会の利益の観点から研究を評価する危険性があるため、何らかの組織の代表としてではなく専門領域を代表するとして就任する他の委員とのバランスを欠くことになる。」と説明されている。こうした考え方に、倫理委員会が持つべき資質として独立性が重視されていることが伺い知れる。

### 3. 医学研究倫理委員会の質保証

医学研究倫理委員会の質は、委員を採用する、委員会を承認する時点で、ある程度保証されるといえるが、2002年に刊行された倫理審査マ

ニユアル<sup>7)</sup>には、外部的・内部的質保証の方法について以下のように説明している。

その基本的な考え方は、倫理委員会の質は規制への適合の度合いのみならず、重要な課題に独立性を持って取り組む姿勢に依拠しており、委員が専門的観点から意見を述べることの重要性のみならず、真剣な討議によって十分な情報交換を行った上での集団としての意見の構成が重要である、とした上、外部的方針、内部の方針、の双方から質を確保すべきである、としている。

外部的な質保証は以下によって得られる。

## ①CCMOによる質保証

- CCMOの承認システム。
- 医学研究倫理委員会がCCMOに提出する年次報告
- CCMOが医学研究倫理委員会にランダム抽出した審査事例の提出を求め、評価する
- 研究者が医学研究倫理委員会の判断に対する異議申し立てをした場合にCCMOはその事例を評価する

## ②オランダ倫理委員会協会 (NVMETC)

- 施設間の相互査察システムを運営する。これはCCMOとの協議によって成立したシステムでもある。

## ③トレーニングとカンファレンス

CCMOはNVMETCとともにトレーニング・プログラムを開発しているところである。法に規定される専門性を最新のものとして持続させるためには、医学研究倫理委員会委員およびその事務局は1年に1回のトレーニング・プランを持つことが望ましい。例えば、委員および事務局員がカンファレンスやトレーニング・コースに参加するよう、事務局や委員長がそうした研修の機会の情報に注意し、委員会ではそうしたトレーニングの記録を作成し、年次報告の中に含むようにする。

内部的な質保証は、少なくとも1年に1回、年次報告を参照しながら自らの運用状況について自己評価をすることによって得られる、としている。その際の着眼点として以下のような点を挙げている。

- 申請される研究の種類が変わっていれば委員に求められる専門性も変わるかもしれない。
- 委員の独立性が損なわれていないかを確認する。
- 外部に助言を求める場合にその助言は十分かどうか。
- 議事録の透明性が保持され、その内容は審議を適切に反映しているか。

また、年次報告の中に記載すべき項目については本マニュアルの付属文書に示されている。他に、論文等を題材について倫理的問題につき議論することも、内部質保証に役立つ、としている。

#### 4. 他施設の実施可能性に対する審査

EU臨床試験指令では、多施設共同臨床試験を1加盟国につき1つの倫理委員会の審査で承認できるように法整備をすべきことを加盟国に命じた<sup>19)</sup>。これに対応して、EUにおける倫理委員会への申請資料についてのガイドライン<sup>20)</sup>では、提出すべき種々の資料につき定めた中で、各施設における実施可能性を示す資料を添付することとし、倫理委員会は施設長等責任者の書面に基づいて人材・設備等についての質を評価し意見を述べるものとしている。オランダではこれを受けて、以下の、CCMO指令及び指令の注釈文書を発行した。

①CCMO外部審査指令「多施設研究の審査及び単一施設研究の外部審査の手順に係る、人を対象とする研究中央委員会指令」(人を対象とする生物医学研究に関する法律第24条に基づく)(2004年3月1日発効)<sup>10)</sup>

②多施設研究の審査及び単一施設研究の外部審査の手順に関する注釈<sup>11)</sup>

①の指令は、多施設研究の審査において1つの医学研究倫理委員会で審査する場合には、その委員会は、多施設研究に参加するすべての施設の、当該施設での実施可能性についての情報を提供されるべきこと、また同様に、ある単一施設での研究の審査をその施設の外部の委員会で行う場合にも、当該施設での実施可能性についての情報をそ

の委員会が提供されるべきことを定めている。指令では、「審査対象の研究に付随する科学的及び医学倫理的問題に関する決定」と、「審査対象の研究の当該施設での実施可能性に関する決定」は区別される、としている。そして、参加施設での実施可能性の基準を以下のように定めている。

- 参加施設における研究者の専門知識、能力、経験が十分になければならない。
- 参加施設は、提案される研究の要件を踏まえ適切なものでなければならない。
- 当該の研究は、研究及び患者治療に関する当該機関の方針と整合していなければならない。

なお、この前提として、申請者は申請する委員会を自由に選択できるのが、オランダを含むヨーロッパの基本的なシステムである。国によって独立性を保持することを主たる目的として一定程度の操作・調整を加える場合もあるが、日本やアメリカのように施設審査が基本であるのとは異なり、外部・独立の審査がヨーロッパでは基本とされる。

②の注釈文書では、「参加施設実施可能性の基準」として、参加施設実施可能性に関する申告においては、少なくとも以下の事項を考慮する、としている。

- 現地の研究者及び補助的職員が、適切な水準の専門知識及び能力を有すること。研究者が適格と見なされるかどうかは、研究者と勤務先の機関との間で交わされた合意にも、部分的に左右される。
- 研究へ専門的に貢献する責任を負う者が全て、研究プロトコルの内容について適切に説明を受けること。
- 研究を実施予定の機関が、研究プロトコルを忠実に遵守するよう適応すること。
- 審査対象の研究を成功裏に実行することを疎外しかねない他の研究が、その機関で同時進行しないこと。

また、この前提として、研究申請をする研究責任者は、必要と考える参加施設実施可能性の申告文書を、参加施設に対して提供できるよう求めることができる。