

201214011A

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

臨床研究に関する国内の指針と
諸外国の制度との比較

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 藤原 康弘

平成 25 (2013) 年 5 月

<目 次>

I.	総合研究報告書	
	臨床研究に関する国内の指針と諸外国制度との比較	
	藤原 康弘	1
II.	参考資料	31
	シャルデ法 (原文)	
	対ヒト研究に関する法制 (原文)	
	シャルデ法 対ヒト研究に関する法制	
	(日本語訳)	
III.	第1回疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する	
	倫理指針の見直しに係る合同会議 発表資料	85

I. 総合研究報告書

平成 24 年度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)

「臨床研究に関する国内の指針と諸外国の制度との比較」

総合研究報告書

研究代表者 藤原 康弘

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科長

研究要旨

臨床研究は、医学・医療の進歩に不可欠なものであり、近年の生命科学等の進展に伴ってその重要性が一段と増している一方、臨床研究を取り巻く環境も日々変化してきており、これらに対応しながら、被験者の尊厳及び人権を尊重・確保しつつ臨床研究の適正な推進を図ることが求められている。我が国の「臨床研究に関する倫理指針」は、平成 15 年 7 月の施行後、2 度の改正が行われ今日に至っているが、より適切な被験者保護のあり方、倫理審査委員会の質と機能の確保、収集されるデータの信頼性の確保、研究支援体制の整備など、臨床研究によって得られたデータを医療の進歩に着実に結びつけるために検討していくべき課題が指摘されている。また、国際化の時代を迎え、臨床研究を巡るルールについて国際調和の観点からの検討も求められている。

この倫理指針については、平成 25 年夏を目途に検討・見直しを行うことが予定されており、本研究では、臨床研究に関する諸外国の規制・制度及びその運用状況を詳細に調査し、それらと我が国の制度・状況を様々な角度から比較検討した上で、指針見直しに向けた検討材料の提供や改善事項の提案を行うこととしている。具体的には、欧米諸国における①臨床研究に関する規制・制度の枠組み、②被験者保護に関する規制及び運用の特徴、③研究の倫理審査の実態、④研究データの信頼性確保のための方策⑤臨床研究の支援体制を中心に、様々な角度から情報収集を行い、得られた情報に基づき、我が国の倫理指針及び臨床研究の実施状況との比較検討を行う

その成果は、今後「臨床研究の倫理指針」の見直しの議論が行われる際の検討材料として活用されることとなる。これらを通して、我が国の臨床研究の一層の適正化及びその推進に寄与することが期待される。

研究分担者

成川 衛 (北里大学薬学部 准教授)

田代 志門 (昭和大学研究推進室 講師)

山本 晴子 (国立循環器病研究センター研究開発基盤センター 部長)

山本 精一郎 (国立がん研究センターがん対策情報センター 室長)

A 研究目的

欧米諸国の臨床研究に関する規制制度および倫理審査委員会の実態に関する体系的な情報収集を行い、日本の現状と比較考察することにより、「臨床研究に関する倫理指針」の見直しに向けた検討材料の提供を行うことを目的とする。

B 研究方法

欧米諸国の臨床研究規制制度に関する国内外の関連文献・資料を体系的に収集・分析するとともに、当該分野において国際的な議論動向に強い影響力を有する、アメリカ・イギリス・フランス各国の行政機関・研究機関等を訪問し、各国の規制状況および国際機関（EU および OECD）における議論状況に関するヒアリングおよび資料収集を実施した。

訪問先の選定にあたっては、各国で臨床研究の規制や被験者保護に関する政策を担当している行政機関、および当該国において臨床研究を積極的に推進している研究機関を可能な限り選定した。なお、訪問に先立って詳細な質問項目を作成し訪問先に送付するとともに、訪問調査後も、電子メール等による追加調査を行った。訪問調査の詳細は以下のとおりである。

1 アメリカ

2012年11月19日に、ボストンのダナファーバーがん研究所（Dana-Farber Cancer Institute, DFCI）を訪問し、科学審査委員会（Scientific Review Committee）、小児の倫理審査委員会（Pediatric IRB）、および研究倫理に関する職員対象の研修会（Ethics Ground Rounds）への陪席を行った。また同時に、DFCIの人対象研究局（Office for Human Research Studies, OHRS）のシニア・ディレクターである Michele K. Russell-Einhorn 氏、およびマサチューセッツ総合病院（Massachusetts General Hospital, MGH）がんセンター・プロトコール・オフィスのメディカル・ディレクターである Clark Jeffrey William 氏に対して、倫理審査の実態および規制の運用状況に関するヒアリングを実施した（なお、DFCIの倫理審査委員会は、MGH やブリガム・アンド・ウィメンズ病院等の4病院および

ハーバード大学医学大学院および公衆衛生大学院からの審査委託を受けているため、極めて規模が大きい委員会となっている)。

加えて、同年 11 月 20 日には、ワシントン DC の厚生省 (Department of Health and Human Service, DHHS) 被験者保護局 (Office for Human Research Protection, OHRP) を、その翌日には国立がん研究所 (National Cancer Institute, NCI) を訪問した。OHRP においては、副長官の Melody H. Lin 氏をはじめ、国際関係担当の Edward E. Bartlett 氏、政策・認証部門長の Irene Stith-Coleman 氏、政策部門チーム・リーダーの Julie Kaneshiro 氏に対し、アメリカ国内の規制状況に関するヒアリングを実施した。また、NCI ではセントラル IRB イニシアティブの長である Jacquelyn L. Goldberg 氏に対し、倫理審査の実態及び規制の運用状況に関するヒアリングを実施した。

2 イギリス

2012 年 11 月 1 日に、ロンドンの医薬品庁 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) を訪問し、臨床試験ユニット (Clinical Trial Unit) の長である Martin Ward 氏、および国営研究倫理サービス (National Research Ethics Service, NRES) の業務管理長 (Director of Operations) である Joan Kirkbride 氏に対して、イギリスの規制状況に関するヒアリングを実施した。

加えて、倫理審査の実態や規制の運用状況についての情報を収集するために、同年 11 月 2 日には聖バーソロミュー病院 (St Bartholomew's Hospital) を訪問し、NRES のシティ・オブ・ロンドン東地区倫理審査委員会 (London City & East Committee) 委員長であり、全英研究倫理アドバイザー (National Research Ethics Advisor) も務める Arthur Tucker 氏にヒアリングを実施した。

3 フランス

2012 年 10 月 29 日にパリのヨーロッパ臨床研究基盤ネットワーク (European Clinical Research Infrastructures Network, ECRIN) オフィスを訪問し、プロジェクト・コーディネーターの Jacques Demotes-Mainard 氏、エグゼクティブ・マネージャーの Cristine Kubiak 氏、前厚生大臣のもとで被験者保護法改正に従事した Francois Lemaire 氏および Mihaela Matei 氏に対してフランス国内の臨床研究規制の動向に関するヒアリングを行った。また合わせて、Demotes-Mainard 氏からは EU 臨床試験規則指令改正の動向、および OECD グローバル・サイエンス・フォーラムの活動に関する情報提供を受けた。

引き続き、同年 10 月 30 日にはフランス北部における臨床研究の拠点であるリール大学

の臨床研究センター (CIC) および薬理学部門を訪問し、スタッフの Christian Libersa 氏、Régis Bordet 氏、Régis Fiévé 氏、Dominique Deplanque 氏に対して規制の実態や運用状況に関するヒアリングを実施した。また合わせて、Deplanque 氏の案内により CIC の視察を行った。

C 研究結果

1 アメリカ

1) 臨床研究に関する規制の概要

現在のアメリカの臨床研究に関する規制には、連邦レベルでは、連邦の各省庁が実施ないし補助する研究に対して適用される規制と試験薬等の臨床試験の実施に適用される FDA の規制という 2 種類がある (丸山 1998)。このうち、前者の規制は、補助金の非公布や打ち切りという消極的な制裁を通じて機能し、後者の規制は、州通商規制権限を根拠とする積極的な介入によって機能している。さらに前者の規制のなかでも、当時の厚生省 (現在は DHHS) が 1974 年に定めた連邦行政規則集第 45 編第 46 部 (Title 45 of the Code of Federal Regulations, Part 46, 45 CFR 46) の主たる内容は、数度の修正をへて、今日では 15 の関係省庁が採択する「コモン・ルール」となっている。こうした動向の中で、後者の規制を行っている FDA も、その規則を可能な限り 45 CFR 46 と合致させる努力を続けており、1981 年からそれはほぼ実現されている (ただし、このことは FDA の臨床試験に関する規制が、アメリカのすべての臨床研究に適用されていることを意味しているわけではない)。FDA の規制とその他の省庁の規制でほぼ同一のものとなっているのは、あくまでもインフォームド・コンセントと倫理審査に関する規則のみである (具体的には 21 CFR 50 および 21 CFR 56)。コモン・ルールには FDA 規則にあるようなデータの信頼性保証など医薬品の臨床試験に特異的な規定は存在しない。

コモン・ルールを遵守させる仕組みとしては、被験者保護局 (Office for Human Research Protections, OHRP) の存在が重要である (OHRP の概要については、増井 (2012: 15-27) を参照)。OHRP は被験者保護に関する政策の制定や教育・指導を行う厚生省内の行政機関であり、1974 年に国立衛生研究所 (National Institute of Health, NIH) 内に設置された研究リスク保護局 (Office for Protection from Research Risks, OPRR) を改組して 2000 年に設置された。2012 年 11 月時点で、27 名の専従スタッフを擁し、Jerry Menikoff 長官のもと、「コンプライアンス監視部門」「教育・開発部門」「政策・認証部門」の 3 部門に分かれて活動を行っている (なおこの 3 部門以外にも、OHRP には長官直属のスタッフとして国際関係の担当者と被験者保護に関する厚生省長官諮問委員会 (Secretary's Advisory

Committee on Human Research Protections, SACHRP) の担当者が存在し、別途運営事務局も設けられている)。

2) 近年の動向

現在、アメリカではコモン・ルールの大規模な改訂に向けた動きが進められている。具体的には、2011年7月に連邦政府官報 (Federal Register) に公表された「被験者保護—被験者保護の強化および研究者の負担・研究の遅延・不明瞭さの軽減」(以下、ANPRM と略) がそれである (丸山 2012)。この文書は、「規制制定事前通知 (advance notice of proposed rulemaking, ANPRM)」と呼ばれるものであり、その名の通り、まだ具体的な改定案は示されておらず、論点提示に留まる。しかしその内容は、これまで連邦レベルの生命倫理委員会等が積み重ねてきた議論を踏まえた包括的な内容となっており、注目に値する (<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/anprm2011page.html>)。

ANPRM は現在のコモン・ルールの課題として以下の7つの点をあげ、課題解決のための大まかな方向性を示すとともに、それに関連した74の質問に対する意見を求めている(なお、これら74の質問には付随的な質問 (sub-questions) が追加されているため、それらを含めると全体で155の質問がある)。

- (1) リスクに基づく保護の確保
- (2) 多施設共同研究の倫理審査の効率化 (単一 IRB での審査の義務化)
- (3) インフォームド・コンセントの改善
- (4) データ保護の強化
- (5) 監督強化のためのデータ収集 (有害事情報告など)
- (6) 連邦規則の対象範囲の拡大
- (7) 関連省庁間の規制調和

このうち、従来の枠組みからもっとも大きな変化は、(1) において提示されている、「リスクに基づく新たな保護の確保」である。ANPRM が提案しているのは、研究リスクに応じた審査プロセスの設定であり、その内実は低リスクの研究については迅速審査と審査免除を現在よりも広範に認めるというものである。具体的には迅速審査対象となる研究リストの定期的なアップデートを義務化すると同時に、審査免除にあたる研究カテゴリーの拡大を提案している。また同時に審査免除に関しては、従来の「第三者が審査免除にあたるか否かを審査する」という慣行を改め、研究者自らが審査免除にあたるか否かの判断を行

うという提案を行っている。

ANPRM の方針に従えば、研究者は自らの研究が審査免除されると判断した場合には、研究の概要（A4 用紙 1 枚程度の登録用紙）を倫理審査委員会に提出し、直ちに研究開始が可能となる。この対象となるのは、試料・データの二次分析やインタビューやアンケート調査であり、特に前者に関しては、試料・データの提供を受ける際に、将来の様々な研究利用に対する包括同意（general consent）を受けておけば、それ以降は再同意も審査も不要としている（従来コモン・ルールにおいては、包括同意の妥当性に関する明示的な規定は存在せず、施設や研究者の判断にゆだねられてきた。これに対し、ANPRM では共通の簡便な包括同意用書式の導入を明示的に支持しており、この点も一つの論点となっている）。

その一方で、ANPRM は迅速審査や審査免除の対象となる研究のみならず、これまで規制の外におかれていた研究（特に匿名化した試料・データを利用した研究）に対しても、新たに導入するプライバシー・ルールの遵守を求めるという提案を行っている。新たな基準の内容は未定であるが、一つの可能性として HIPAA プライバシー・ルール（The Standards for Privacy of Individually Identifiable Health Information）の採用が示唆されている。この背景にあるのは、研究の進展に伴い試料の完全匿名化が困難になりつつあるため、匿名化された試料・データについても一定の管理が必要となっているという判断である。

なお ANPRM 公表後には、いくつかの専門誌においてコメント論文が公表されるとともに、多くのパブリック・コメントが寄せられておられる（専門誌のコメント論文としては、Selker & Pienta (2011)、Lo & Barnes (2011)、Allyse et al (2012) などがある）。OHRP によるパブリック・コメントの分析によれば、その概要は以下の通りである（なお、パブリック・コメントは 2011 年 10 月 26 日に受付を終了しており、全体で 1100 以上のコメントが寄せられ、中には 100 頁を超えるコメントも含まれている。個々のコメントについては、regulations.gov より閲覧可能であり、OHRP による分析の詳細は、2012 年 1 月開催の SACHRP の会議資料の一部としてすでに公開されている。

<http://www.hhs.gov/ohrp/sachrp/mtgings/2012%20Feb%20Mtg/anprmsummaryebartlett.pdf>）。

(1) 大多数が賛成している提案

- ・審査免除対象の拡大
- ・試料・データの将来の研究利用についての包括同意の導入
- ・インフォームド・コンセントの改善

- ・ 監督強化のためのデータ収集
- (2) 大多数が反対している提案
- ・ 研究者自身による審査免除の判断
 - ・ 匿名化した残余検体の研究利用を規制対象とすること
 - ・ データ保護の強化（特に HIPAA ルールの採用）
- (3) 賛否が分かれた提案
- ・ 単一 IRB による審査の義務化
 - ・ 連邦規則の適用範囲の拡大

以上からわかるように、パブリック・コメントにおける主要な論点は、審査免除のあり方と試料・データの二次利用の問題である。前者について言えば、審査免除対象の拡大そのものは大多数に支持されているものの、審査免除にあたるかどうかを研究者自身に判断させるという提案にはついては否定的な意見が目立っている。他方で、後者に関しては、将来の多目的での研究利用に関する包括同意を導入しようとしている点は支持されつつも、残余検体についてはこれまで通り匿名化によって規制の対象外とする方向が支持されている（なお匿名化された試料・データが規制の対象外となる点については、OHRP が 2008 年にガイダンスを出している (<http://www.hhs.gov/ohrp/policy/cdebiol.html>))。

この意味で、試料・データの研究利用について統一的な要件を課そうとする ANPRM の提案に対しては必ずしも支持が得られていないとみることができる（実際、この点に関連して、Russell-Einhorn 氏は ANPRM の提案で最も論争的なのは人試料の扱いであると述べている）。また、単一 IRB による審査の義務化については、研究者が概ね賛成なのに対し、IRB 事務局や施設の責任者は反対という結果になっており、立場によって見解が二分されていることがわかる。

3) 倫理審査委員会

アメリカの倫理審査委員会の出発点は、各研究機関が内部に倫理審査委員会を設置する「施設内審査委員会 (institutional review board, IRB)」である。しかし、近年では営利企業の運営する独立の倫理審査委員会をはじめとして、施設外部の委員会への委託も進んでおり、施設内と施設外の倫理審査委員会が混在している。その一方で、アメリカ国内においては、1990 年代以降、倫理審査の質の不均一性や多施設共同研究における重複審査による研究の遅れなどが問題となっていた。

倫理審査の質の向上については、アメリカ医学部協会 (Association of American Medical

Colleges)やアメリカ大学協会 (Association of American Universities)などが中心となり、各施設における被験者保護体制の品質保証を行う非営利団体として、2001年に人対象研究保護プログラム認証協会 (The Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, AAHRPP) が設立され、現在約 200 の施設 (正確には施設の被験者保護プログラム) に対して認証 (accreditation) を付与している。

AAHRPP による認証取得に関しては、研究機関は認証を得ることで高い水準の体制にあることをアピールできるというメリットがあり、逆に認証を取らないことで被験者保護の体制に疑問を持たれることもあるという (William 氏および Goldberg 氏による)。ただし、AAHRPP については、当初の認証取得や年間維持費用および 3 年ごとの更新に際してかなりの人的・金銭的負担が生じるため、大規模かつ研究資金・人材の豊富な施設以外では認証を申請するのは困難である (認証のための審査料は年間の審査件数で変動するものの、最低でも 1 万ドル以上かかり、年間維持費用がおおよそその半額かかる)。また現在の質保証メカニズムは組織体制や手続きをチェックするにとどまっており、こうした取り組みが真に被験者保護の向上に結び付いているかについてはさらなる検討が必要であるという指摘もある (Emanuel et al 2004; Coleman & Bouésseau 2008; Abbott & Grady 2011)

他方で、多施設共同研究における多重審査の問題は長年議論されているものの、有効な解決策が見いだせないでいる。先述したように、現行のコモン・ルールは必ずしも自施設の倫理審査委員会での審査を求めておらず、施設外の倫理審査委員会の利用を認めている。また FDA はすでに 2006 年には単一の倫理審査の利用に際してガイダンスを公表し、その促進を図っている (邦訳 : http://homepage3.nifty.com/cont/33_2/p425-433.pdf)。しかしそれにもかかわらず、アメリカにおいては各施設で審査を行う慣行が変わることはなかった。

そのため、今回 ANPRM は、多施設共同研究における単一 IRB での審査の「義務化」というさらに踏み込んだ提案を行っている。この意味では、これはアメリカにおける倫理審査の「脱施設化」の一つの兆候を示すものとしても理解可能である。そこで以下ではその代表例の一つとして、NCI のセントラル IRB (以下 CIRB と略) の近年の動向を確認しておきたい (なお、CIRB の取り組みは今回の訪問時にも OHRP でモデル・ケースとして言及されており、ANPRM においてもセントラル IRB の具体例として挙げられている)。

NCI の CIRB は、成人と小児のそれぞれに一つずつあり、成人は 2001 年から、小児は 2004 年から審査を開始している (以下は Goldberg 氏による)。審査対象は多施設共同臨床試験グループ (Cooperative Group) の後期試験であり (成人は第 3 相、小児は第 2 相および第 3 相)、これまでに 1000 以上の施設が CIRB を利用した実績がある。なお、セントラル IRB を利用する施設の大多数は、コミュニティ・ホスピタルであり、自施設での専門的

な審査に困難がある場合が多いという。

これまで CIRB は、「迅速審査モデル (facilitated review model)」（ないしは「共同モデル (shared/partnership model)）」と呼ばれるモデルに基づいて運営されてきた。これは CIRB と研究への参加を希望する各施設の倫理審査委員会 (Local IRB) とが業務を分担して審査を行うというものである。具体的には、CIRB が研究計画書 (継続・修正を含む) や集積された有害事象等の審査を行い、各施設の倫理審査委員会や研究者に情報提供を行う。これに対して、施設の倫理審査委員会は当該地域や施設 (州法や設備など) に特有の問題などの施設固有事情 (local context) についての迅速審査を行い、施設での研究の安全で適切な実施を確保するとともに、当該施設で生じた有害事象等の審査を行うこととされていた (なお、施設固有事情の扱いについて OHRP (正確にはその前身の OPRR) は 1998 年にガイダンス (“IRB Knowledge of Local Research Context”) を出し、2000 年に改訂していたものの、2012 年 8 月にこのガイダンスは失効している。これを受けて、同年 10 月には SACHRP は、多施設共同研究における単一の倫理審査委員会の利用についての内容が調和したガイダンスを作成することを FDA と OHRP に勧告している

(<http://www.hhs.gov/ohrp/sachrp/mtgings/2012%20Oct%20Mtg/draftsohlocalcontextsiingleirbtransfers.pdf>)。なおその際には FDA の 2006 年のガイダンスに若干の修正を加える形で共通ガイダンスとすべきであるというのがこの勧告の趣旨である)。

これに対して、新たな CIRB のモデルは「独立モデル (new independent model)」であり、約 1 年間の試行期間を経て、2014 年からは完全にこのモデルに移行することがすでに決まっている。なお Goldberg 氏によれば、CIRB が独立モデルに移行する一つのきっかけは、独立モデル採用に伴い認証を実現するという AAHRPP からの提案にあったという (訪問後の 12 月に CIRB は AAHRPP からの認証を得た)。CIRB の独立モデルの特徴は、これまでとは異なり、参加施設での倫理審査は行わず、有害事象等についても研究者や施設が直接 CIRB に報告を行い、CIRB が判断をする体制になったことである。

他方で、これまで各施設で審査していた施設固有事情については、年ごとに施設および研究責任者に関する規定のチェックリストに基づく報告を受けることで対応を図っている。具体的には、「施設固有事情についての年次施設ワークシート (the Annual Institution Worksheet About Local Context)」「施設固有事情に関する研究責任者ワークシート (the Annual Principal Investigator Worksheet About Local Context)」「施設固有事情に関する個別研究計画ワークシート (the Study-Specific Worksheet About Local Context)」という 3 種類の書式がそれぞれである (なおこのチェックリストの作成にあたっては、すでに独立倫理審査委員会としての実績のあるウェスタン IRB より助言を得たとのことである)。またこれ

に合わせて、CIRB のメンバーの 1、2 名に対して施設固有事情を主に審査する作業が割り当てられ、新たに施設固有事情小委員会 (Local Context Subcommittee) が設置されている。

このように、アメリカを代表するセントラル IRB である NCI の CIRB がこれまでの二重審査を止め、「独立モデル」に大きく舵を切ったことは、今後のアメリカの倫理審査委員会の体制に少なからぬ影響を与えることが予想される。

2 イギリス

1) 臨床研究に関する規制の概要

2000 年以前のイギリスにおいては、法的な根拠を持つ臨床研究規制は存在していない(宇都木 1998)。ただし、未承認の医薬品を臨床試験用に供給する場合には、薬品ごとに保健大臣から臨床試験許可証 (Clinical Trial Certification, CTA) を得る必要があり、その際には旧医薬品局 (Medicines Control Agency, MCA) による詳細な薬理学的・毒物学的審査がなされていた。また、医師が独自の臨床試験を行う場合にも、保健大臣からの医師特例許可証 (Doctors and Dentists Exemptions, DDX) の取得が必要となっていた。この点で、研究に対する規制は存在していなかったものの、研究「者」に対する政府の一定のコントロールは働いていたと考えられる。また、臨床試験以外に関しては、基本的には各種団体の公表する基準が尊重されており、これらは概ね倫理審査委員会の充実を図る方向で発展してきた。

しかし 2001 年の EU 臨床試験指令以降、急速に国内の法規制が整備されつつあり、ここ 10 年でイギリスの制度は様変わりしている。具体的には、臨床研究の実施に際して、現在以下の 6 つの法規制が関係している (なお以下の法規制のうち、臨床試験規則については、栗原 (2004)、人組織法については、イングリッシュ (2007) および宇都木・佐藤 (2006)、意思決定能力法については、菅 (2010) を参照のこと)。

- (1) 患者情報コントロール規則 (Health Service (Control of Patient Information) Regulations 2002)
- (2) 医療被曝規則 (Ionising Radiation (Medical Exposure) Regulations 2002)
- (3) 医療機器規則 (Medical Devices Regulations 2002)
- (4) 臨床試験規則 (Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004)
- (5) 人組織法 (Human Tissue Act 2004)
- (6) 意思決定能力法 (Mental Capacity Act 2005)

くわえて、倫理審査のプロセス全般については、国民保健サービス (National Health Service, NHS) が 2001 年以降に「研究ガバナンス体制 (Research Governance Framework)」 「倫理審査委員会のためのガバナンス協定 (Governance Arrangements for Research Ethics Committees, GAfREC)」 「標準業務手順書 (Standard Operating Procedures, SOP)」 という 3 つのガイダンスを出している。このうち、「研究ガバナンス体制」が最も一般的な研究規制の枠組みを定めたものであるのに対し、GAfREC は倫理審査委員会の運営マニュアルという性格が強く (来年改正を予定)、その下でさらに詳細な審査手続きを定めているのが SOP である (現在は第 5.1 版)。なお、NRES のすべての倫理審査委員会はこの SOP を使用して倫理審査を実施しているため、審査の実務においては SOP が最重要文書として認識されている (Tucker 氏による)。

2) 倫理審査委員会

先述したように、もともとイギリスの臨床研究規制は医薬品・医療機器の承認申請に関する部分以外については、倫理審査のプロセスを充実させるという形で発展してきた。この点で、現在公的管理が必要な臨床研究に関する審査の質の維持・向上を担っているのが、国営研究倫理サービス (NRES) である (以下は、Kirkbride 氏へのヒアリングおよび氏から提供を受けた情報による)。現在、NHS の患者を対象とする研究または先に挙げた 6 つの法規制に関係する研究は、すべて NRES の倫理審査委員会での審査が義務付けられている。

NRES は、「被験者の権利・安全性・尊厳・福祉を保護し、倫理的に妥当な研究を促進すること」を目的とする行政機関であり、現在は 2011 年 12 月に創設された医療研究機構 (Health Research Authority, HRA) の一部である。7 つの地域に設置されたセンターと本部合わせて現在約 20 名の専従職員が雇用されており、年間の予算はおおよそ 1000 万ポンド (約 14 億円) である。これらの予算は NRES の監督下にある倫理審査委員会の運営費用にもなっており、研究者には審査料等は発生しない。なお、NRES では倫理審査委員会の運営のほかにも、倫理審査の標準化や質の向上についても責任を持っており、倫理管理官 (Ethics Officer) を様々な倫理審査委員会に派遣し、助言を行うなどの活動や、同じ研究計画書を複数の倫理審査委員会で審査させ、結果の違いを分析したりする活動なども行っている。

歴史的に見れば、1990 年代までのイギリスの倫理審査委員会は、地方研究倫理委員会 (Local Research Ethics Committee, LREC)、および多施設研究倫理委員会 (Multi-center

Research Ethics Committee, MREC) という 2 つの倫理審査委員会からなっていた (宇都木 1998)。LREC は 1960 年代に自主的に形成された委員会であり、当初はかなりの多様性を有していたが、1991 年以降、NHS による標準化が進められてきた。他方、MREC は多施設共同研究の多重審査の問題を解決するために、NHS が 1997 年に設置した倫理審査委員会である。MREC は各地方に 1 つずつ置かれ、5 つ以上の LREC が関与する研究の審査にあたることになっていた。

しかし、2001 年の EU 臨床試験指令の公布を一つの契機として、イギリス政府は倫理審査委員会の大規模な制度改革に乗り出すことになる。具体的には 2000 年には LREC と MREC を統括する組織として、新たに「研究倫理委員会中央オフィス (Central Office of Research Ethics Committees for Health and Social Care, COREC)」が設置される (武藤 2003)。この COREC と LREC および MREC を統合して 2007 年に誕生したのが NRES である。その後 NRES は精力的に倫理審査委員会の整理を進め、当初 200 以上あった NRES の倫理審査委員会は、調査時点では 79 にまで減少している (2009 年時点の調査においては 130 あり、80 程度に減らすことを目標としていたとの回答があるため、現在目標を達成したものと思われる (三菱総研 2010: 30))。

倫理審査委員会の中には特定の分野の研究に特化した専門性の高い委員会もあり (例えば第 I 相試験や医療機器など)、なかには NRES から特殊な研究の審査を指定されている委員会も存在している。たとえば、2012 年 10 月にそれまで存在していた遺伝子治療諮問委員会 (Gene Therapy Advisory Committee, GTAC) が廃止され、新たに NRES の倫理審査委員会から 3 つの委員会がその審査を行う機関として指名されている。

倫理審査委員会のメンバーは 18 名であり、3 分の 1 は非専門家 (lay) であることが求められる。定足数は 7 名であり、委員会は 7 つある倫理審査委員会センター (REC Centres) によって運営されている。REC 全体の活動状況については、昨年 1 年間 (2011 年 4 月 1 日から 2012 年 3 月 31 日まで) で 4636 件の研究申請が審査され、そのうち 747 件は迅速審査 (proportionate review) によって処理されている。6640 件の修正点が指摘されているが、審査結果の内訳は、26% が承認 (favourable opinioin)、7% が却下 (unfavourable opinioin)、67% が条件付き承認 (provisional opinion) となっている。

迅速審査については、実質的な倫理的問題がない研究がその対象であり、3 名からなる小委員会により審査をされる。迅速審査対象となった案件の内訳は以下のとおりである。

- ・研究者にとって匿名性が担保されている試料・データを用いた研究 21%
- ・すでに研究利用の同意が得られている既存試料を用いた研究 3%

- ・追加の試料（extra tissue）を利用した研究 5%
 - ・アンケート調査* 38%
 - ・インタビュー調査* 21%
 - ・すでに確立した治療法（医薬品以外）の安全性や有効性を検討する研究** 12%
- *ただし、極めてセンシティブな領域や情報漏えいが深刻な帰結をもたらすものを除く
- **ただし、限られた介入であり、患者の治療には影響を与えないもののみ

なお迅速審査の内訳を見ると、承認が 58%、却下が 3%、条件付き承認が 28%、本審査への差し戻し（Refer back to full committee）が 11%であり、平均して申請から 8 日間で結果が出ている。ただし、NRES の担当者によれば、本審査を含めてまだ審査の合理化は可能だと考えているとのことで、今後とも審査の質を向上させつつ、スピーディな意思決定を図る方策を模索していくとのことだった。

いずれにしても、イギリスでは臨床研究に対する細かな規制を設けるという発想は希薄であり、むしろ国として倫理審査の質の向上と標準化を図ることで被験者保護に対する一貫した政策を実現しようとしている、と考えられる。

3) その他（医療機器）

EU 臨床試験指令は対象範囲が医薬品を用いる臨床試験に限定されており、医療機器を用いる臨床試験の実施に関する規制は、医療機器規制（現行 3 種類）に基づき各国が国内法で対応している。また、医療機器の承認制度が EU 圏内では日米と大きく異なり、原則として規制当局とは別個の第三者認証機関の認証を受けて企業自らが CE マークを「宣言」する方式をとっている。EU 圏内における医療機器の臨床試験の実施状況は、国毎の違いが大きく調査自体が困難で、あまり詳細には知られていない。

今回の調査では、訪問先のロンドンの医薬品庁及び聖バーソロミュー病院において、英国内における状況を比較的まとまった形で聞き取ることができた。英国では、医療機器企業が当該機器の CE マーク取得を目的として臨床試験を実施する場合は事前に規制当局へ届出が必要とされる。一方、アカデミアにおいて医学的、生理学的な目的で行われる臨床試験の場合、使用される医療機器が CE マークを取得していてもしていなくても、規制当局への届出は不要で、NHS または大学の倫理委員会の承認のみで臨床試験を実施できる。また、CE マークを取得した医療機器を使用する臨床試験は、スポンサーが医療機器企業であっても規制当局への届出は不要で、NHS または大学の倫理委員会の承認のみで実施可能である。

このため、例えばアカデミアにおいて、ある医療機器を用いた場合の人間の生理学的反応を検討するという目的で、規制当局に届出をせずに臨床試験を計画、実施し、後にその研究データを用いて医療機器企業が CE マークを取得するというようなことも法的には可能であり、MHRA の担当者は「医療機器の国内規制については、見直すべき点がある」と認めていた。なお、EU 圏内では”clinical trial”という用語は、法的に医薬品を用いる臨床試験のみを示し、医療機器を用いる臨床試験は”clinical study/investigation”等と呼び変えているとのことであった。

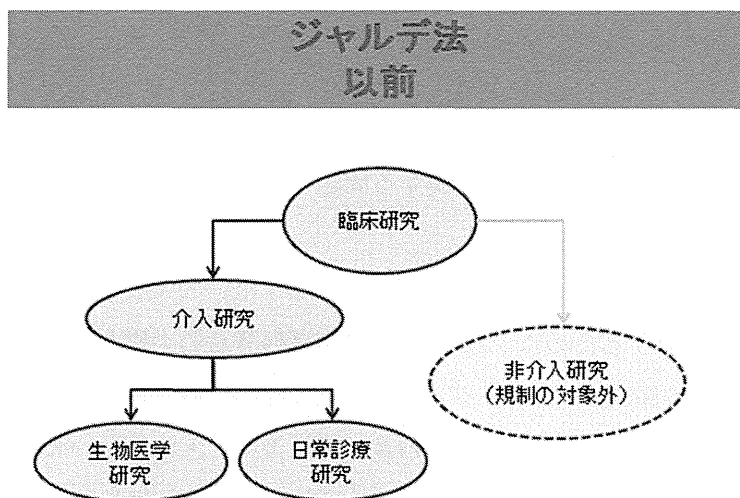
3 フランス

1) 臨床研究に関する規制の概要

フランスにおける臨床研究に関する規制は、1978 年に制定されたデータ保護法 (*loi informatique et libertés*)、1988 年に制定された被験者保護法 (*loi Huriet-Séruclet* 通称ユリエ法)、1994 年に制定された生命倫理法 (*loi bioéthique*) の 3 法を基本とする (以下は主に Demotes-Mainard 氏、Lemaire 氏、Deplanque へのヒアリングおよび彼らから提供された資料による)。その後、2001 年の EU 臨床試験指令に伴い、2004 年にはこれら 3 法が改訂され、さらに 2012 年にユリエ法は新たに「人間を対象とする研究規制法」(*loi Jardé* 通称ジャルデ法) へと生まれ変わった (なお、2012 年以前の規制については、櫛島 (2005, 2006, 2007a, 2007b) を参照)。以下ではまず、2004 年の改正以降のフランスにおける臨床研究規制の概要を示す (以下の内容は、Demotes-Mainard 氏、Lemaire 氏、Deplanque 氏による)。

2004 年以降のフランスの臨床研究規制は、主に「介入研究 (interventional research) か否か」および「(介入研究の場合) 生物医学研究 (biomedical research) か否か」という 2 つの軸によって構成されている (図 1 Lemaire 氏の資料を一部改変して翻訳)。すなわち、まず介入研究にあたるか否かの判断が行われ、該当しない場合 (non interventional research) には、そもそも規制の対象とはならない (なお、ここでいう「介入」には診断用の介入も含まれるため、かなり広範囲の研究が介入研究として扱われる点に注意が必要である。日本の「臨床研究に関する倫理指針」との関係で考えると、ここでいう「介入」はむしろ「侵襲」の意味に近い)。この場合、データ保護に関する規制だけが該当となり、データ保護委員会 (Commission nationale de l'informatique et des libertés, CNIL) による承認が必要となるが、倫理審査委員会に申請する必要はなく、被験者からの明示の同意を得る必要もない (情報を提供し、拒否権を担保すればよい)。

図 1：ジャルデ法以前のフランスの臨床研究規制



これに対し、介入研究にあたりと判断された場合には、さらにその研究が「生物医学研究」に該当するかどうかの判断がなされる。これにあたらない研究は「日常診療研究 (research on usual care)」として扱われ、倫理審査委員会への申請は必要だが、当局への申請は不要となる。日常診療研究に含まれるのは、介入自体に新規性がなく (no innovation)、かつ医薬品の臨床試験ではない研究である (医薬品を使用するものは EU 臨床試験指令の対象となるためすべて当局への申請が必要となる)。具体的には、既存の二つの手術法の比較試験や手術と放射線の比較試験などがこれにあたるが、あくまでも介入が日常診療として行われるものだけである。特に注意したいのは、研究のために侵襲性のある検査などが追加されると、このカテゴリーにはあてはまらなくなる点であり、この点で極めて狭い範囲の研究のみが対象となっている点である。

他方で、介入研究の中でも介入に新規性があるもの、または医薬品を使用するもの (医薬品については既承認か未承認であるかを問わない) は「生物医学研究」と呼ばれるカテゴリーに区分され、倫理審査委員会への申請だけではなく、医薬品安全庁 (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) への申請が必要となり、GCP の遵守などの様々な要件が課せられる。

以上が、2004 年以降のフランスの規制状況であるが、この体制にはいくつかの問題点があった。具体的には以下の 6 点である (Lemaire 氏による)

- (1) 観察研究が被験者保護法によってはカバーされていないこと
- (2) そのため、倫理審査委員会は観察研究の審査を拒否しており、研究者は観察研究

の出版が困難になっていること

- (3) 現在のシステムはリスクに応じた審査プロセスを調整していないこと
- (4) 研究者とスポンサーからの倫理審査委員会の不均一性に対する強い不満
- (5) 同意能力のない被験者からの同意に関する諸問題
- (6) バイオバンクと遺伝子研究に関する問題（特に死者の試料の研究利用）

2) 近年の動向

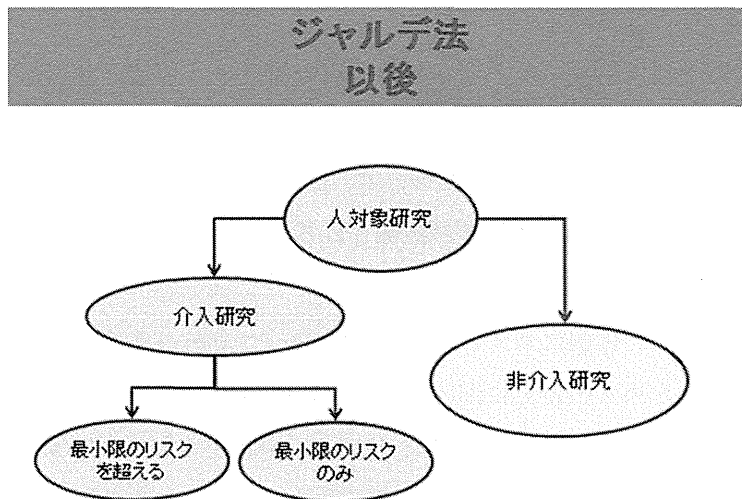
以上の問題点を解決するために、2012年に被験者保護法の大幅な改正がなされた（礒島2012）。新たな被験者保護法（ジャルデ法）のもとでの臨床研究規制は、主に「介入研究か否か」および「（介入研究の場合）リスクが最小限か否か」という2つの軸から構成されている。前者の「介入研究か否か」という軸はそれ以前の規制と同じであるが、ジャルデ法のもとではここで「介入研究」には当たらない、と判断されても、あくまでも規制の枠内にとどまるのが大きな変更点である。

すなわち、これによってフランスの被験者保護法は観察研究をもその対象とすることになり、一部の社会・行動科学研究もそのうちに含むようになった（ただし「生物学的・医学的知識の発展に貢献する」研究のみであり、この点では日本の「臨床研究に関する倫理指針」との適用範囲とほぼ一致すると思われる）。なお非介入研究に関しては、明示の同意が不要である点などは以前のままで、データ保護委員会の承認を得る必要がなくなったため、この点では研究者の負担軽減が図られている。

次に、「介入研究」にあたりと判断された場合には、「リスクが最小限か否か」によって、「（最小限のリスクを超える）介入研究」と「最小限のリスクを伴う介入研究」の2つのカテゴリーに分類される（図2 Lemaire氏の資料を一部改変して翻訳）。このうち、前者の「介入研究」については、従来の「生物医学研究」と同様、倫理審査委員会と当局の両者からの承認が必要となる。これに対して、今回「日常診療研究」の代わりに設定された「最小限のリスクを伴う介入研究」については、医薬品を除くかなり広範囲の介入をこのカテゴリーに含めることが意図されて導入されている。具体的には、研究目的での採血やX線、CT、皮膚生検などの日常検査レベルの侵襲や小学校の肥満防止プログラム研究のような疫学介入研究が想定されている（ただし、法律の中に「最小限のリスク」の定義は存在せず、今後具体例を保健省がリスト化することで対応を図ることになっている）。いずれにしても、これまでの日常診療を超えるものは直ちに当局への申請が必要となっていたが、ジャルデ法によって、これら最小限のリスクを伴う介入研究については、倫理審査委員会の承認のみで実施可能となる。また、同意についても必ずしも書面同意によらずに、補償や

データ・マネジメント体制、医師の監督といった要件も必要ない。

図 2：ジャルデ法以後のフランスの臨床研究規制



これ以外の主な変更点としては、申請する倫理審査委員会を研究者が選択できなくし、委員会の独立性を強化するとともに、委員会同士の調整を行う中央委員会を設置すること（後述）、ならびに同意が困難な研究についての変更などがある。後者については具体的には、未成年を対象とする研究に関して、両親いずれかの同意（ただし最小限のリスクを伴う研究の場合）を、救急に関しては事後的同意（deferred consent）を、クラスター・ランダム化比較試験に関しては同意免除（ただし情報公開は必要）を、新たに認めている。

3) 倫理審査委員会

フランスは地域ごとに倫理審査委員会が設置されるという点でイギリスと同じ方式である。2004年の生命倫理法によって設置された「生物医学研究における人の保護諮問委員会（Comité consultatif de la protection des personnes dans la recherche biomédicale, CCPPRB）が、2006年に「人の保護委員会（Comité de Protection des Personnes, CPP）」と改称され現在に至っている。CPPは法によって規定された行政組織であり、地方圏ごとに設置され、全国で40のCPPが存在している（三菱総研2010:35）。CPPの委員は14名であり、医師や生物統計家、看護師・薬剤師等の医療・医学の専門家7名と倫理・法の専門家、心理学者やソーシャルワーカー、患者代表等の医療・医学の非専門家7名から構成される。運営方法や委員への教育等は各CPPに委ねられており、CPPごとに年間の審査件数にも大きな開きがあり、CPPの間で相当な多様性がある。