

201309056A

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・治験推進研究事業))

臨床研究に関する欧米諸国と我が国の規制・法制度の比較研究

(H25-医療技術—指定—019)

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 磯部 哲

平成26(2014)年3月

「臨床研究に関する欧米諸国と我が国の規制・法制度の比較研究」

- 研究代表者 磯部 哲 慶應義塾大学大学院法務研究科 教授
- 研究分担者 田代 志門 昭和大学研究推進室 講師
- 研究分担者 山本 精一郎 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 部長
- 研究分担者 井上 悠輔 東京大学医科学研究所 助教
- 研究分担者 成川 衛 北里大学薬学部 准教授
- 研究協力者 藤原 康弘 国立がん研究センター企画戦略局 局長
- 研究協力者 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

## 目 次

### I . 総括研究報告

臨床研究に関する欧米諸国と我が国の規制・法制度の比較研究-----	1
磯部 哲、田代 志門、山本 精一郎、井上 悠輔、成川 衛、藤原 康弘、山本 晴子	

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  
臨床研究に関する欧米諸国と我が国の規制・法制度の比較研究

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 磯部 哲 (慶應義塾大学大学院法務研究科 教授)  
研究分担者 田代 志門 (昭和大学研究推進室 講師)  
研究分担者 山本 精一郎 (国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 部長)  
研究分担者 井上 悠輔 (東京大学医科学研究所 助教)  
研究分担者 成川 衛 (北里大学薬学部 准教授)  
研究協力者 藤原 康弘 (国立がん研究センター企画戦略局 局長)  
研究協力者 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)

研究要旨

本研究は、高血圧症治療薬の臨床研究事案により信頼が損なわれた我が国の臨床研究に対し、1) アカデミアの臨床試験規制の概要、2) データの信頼性確保、3) 被験者保護、4) 利益相反、5) 研究不正、6) 広告規制の 6 点について、諸外国の制度及び運用に関する情報の収集及び整理検討を行い、我が国の臨床研究に対する信頼回復のための法制度に係る検討材料を提供することを目的とする。

我が国の医薬品の臨床試験に対する規制体系は、国際調和の観点から見直す余地がある。その際、たとえばモニタリング・監査について、諸外国の規制・運用状況を踏まえれば、画一的かつ詳細な規律を及ぼすことは現実的ではなく、研究者の自主自律的な対応を基盤としながらそれを適切な第三者が判断できるようにするなど、個々の研究の特徴やリスクに応じた合理的な規制体系を展望する必要がある。法令による規律、倫理審査委員会や行政機関等の関与のあり方をめぐっても、制度全体の一貫性を維持する一方で、一律かつ強度の規制を及ぼす場合の弊害に留意するなど、バランスを堅持することが重要である。そして、被験者保護のための倫理審査委員会の制度設計、データの信頼性確保や不正行為対策の一環として研究データ・資料の長期保存を可能にする仕組み等、臨床研究に対する信頼を根底で支える制度的課題への対応が必要である。利益相反に関しては、研究者のみならず、公平性の観点から倫理委員会委員や規制当局の職員等にも利害関係管理が問題となりうる。さらに、規制の実効性を担保するためには、関係者の身分ないし業務に関する免許処分等の運用を見直す余地があるなど、関係諸制度にも視野を広げた検討が必要である。

本研究の成果は、臨床研究の規制・法制度の見直しのための議論、たとえば「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」(平成 26 年 4 月～)においても活用されており、我が国の臨床研究の一層の適正化及び推進に寄与することが期待される。

## A 研究目的

本研究は、高血圧症治療薬の臨床研究事案により信頼が損なわれた我が国の臨床研究に対し、1) アカデミアの臨床試験規制の概要、2) データの信頼性確保、3) 被験者保護、4) 利益相反、5) 研究不正、6) 広告規制の 6 点について、諸外国の制度及び運用に関する情報の収集及び整理検討を行い、わが国の臨床研究に対する信頼回復のための法制度に係る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、ヨーロッパの臨床研究規制政策において強い影響力を有するイギリスおよびフランスの行政機関等を訪問し、各国の規制状況に関するヒアリングおよび資料収集を実施した（次年度にアメリカの行政機関等に対するヒアリングを予定している）。

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（訪問機関の概要については表 1 を参照）。

### 1 イギリス

2014 年 3 月 18 日に、ロンドンの医学研究協議会（Medical Research Council, MRC）を訪問し、臨床研究部門（Clinical Research Interests）ディレクターである Catherine Elliott 氏、およびコーポレート・アフェアーズ・グループで患者情報保護及び研究不正を担当する Rosa Parker 氏に対して、1) MRC の概要、2) アカデミアの臨床試験規制の概要、3) 利益相反マネジメント、4) 研究不正対策に関するヒアリングを実施した。また同日に医療研究機構（Health Research Authority, HRA）を訪問し、全国研究倫理サービス（National Research Ethics Service, NRES）の長である Sheila Oliver 氏及び改善・連絡マネージャー（Improvement and Liaison Manager）の Catherine Blewett 氏に対して、1) HRA の概要、2) 利益相反マネジメント、3) 被験者保護に関するヒアリングを実施した。

続けて翌日に、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、および専門査察官（expert inspector）である Gail Francis 氏に対して、1) 臨床試験データの信頼性確保、2) 健康被害に対する補償、3) 研究不正対策、4) 医療者向けの広告規制に関するヒアリングを実施した。このうち 4) については、MHRA の広告規制の担当者から別途書面での回答を得た。なお帰国後、規制の運用実態を確認するために、インペリア

ル・カレッジ・ロンドンの集中治療科講師の Anthony Gordon 氏にメール調査を追加で実施した。

## 2 フランス

2014年3月20日、保健省 (Ministère des Affaires sociales et de la Santé) を訪問し、医師の Sabine Kenouch 氏、及び法令担当の Sonia Ecarnot 氏に対して、1) 臨床試験データの信頼性確保、2) 利益相反マネジメント、3) 研究不正対策に関するヒアリングを実施した後に、高等保健機構 (Haute Autorité de Santé, HAS) の François Meyer 氏に対して、1) HAS の概要、および 2) 利益相反マネジメントに関するヒアリングを実施した。

続けて翌日に全国医療事故補償局 (L' Office Nationale d' Indemnisation des Accidents Medicaux, ONIAM) を訪問し、法令担当の Philippe Treguier 氏他 2 名に対して、1) ONIAM の概要、および 2) 健康被害に対する補償に関するヒアリングを実施した。また同日に開発業務受託機関 (CRO) のケイロス・バイオフーマ社 (Keyrus Biopharma) を訪問し、国際関係担当者の Nicolas Leroy 氏他 3 名 (品質管理・品質保証部門や生物統計部門の職員を含む) に対して、フランスにおける臨床試験に関する法規制の運用状況についてヒアリングを実施した。

また、国の政府機関ではないが、同日に同じくパリに本部が設置されている国際機関である経済開発協力機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) を訪問し、グローバル・サイエンス・フォーラム/科学技術産業局 (Directorate for Science, Technology and Industry) のプロジェクト・アドミニストレーターである Frédéric Sgard 氏に対して、OECD の臨床試験規制および研究不正対策に関する報告書及び EU における臨床試験規制の動向に関するヒアリングを実施した。

なお、当初訪問を予定していたフランスの医薬品安全局 (Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé, ANSM) については、先方の事情から面談によるヒアリングが実施できなかったが、1) アカデミアの臨床試験規制の概要、2) 臨床試験データの信頼性確保、3) 利益相反マネジメント、4) 研究不正対策に関して書面による質問を行い、2014年3月27日に文書による回答を得た。

表1 訪問機関の概要

イギリス（ロンドン）	
医学研究協議会（Medical Research Council, MRC）	イギリス政府の科学研究助成を配分する7つのリサーチ・カウンシル（公的助成組織）の一つ。1901年に設置された結核研究勅撰委員会が起源。ビジネス省（ビジネス・イノベーション・職業技能省）を通じて政府から支給される助成資金を管理。資金配分について意思決定の独立性が認められているが、研究ニーズの決定については各省庁や他のカウンシル、産業界などと対話・調整を行っている。附属する研究機能・組織として3つの研究所、27の研究ユニット（内部に11、大学に16）、25のセンター・パートナーシップ。MRC内外の研究に対する助成に加えて、奨学金としての助成や民間企業との共同研究や国際保健研究に関する発展途上国研究者への助成も行っている。
医療研究機構（Health Research Authority, HRA）	医科学アカデミーによる「NHS 研究の運営」「研究倫理運営」の2つの効率化と適性化に関する勧告に応える形で、2011年に設置された（現在、根拠法となるケア法が審議中）。NDPB（non departmental public body）の一つであり、基本的には特定省庁に属さない公的機関という位置づけだが、事務機能や監督などの観点から保健省から一定の管理を受けており、NHS special health authority としてイングランド全域を管轄している。研究に関する諸規制の統一的運用及び域内の地域研究倫理審査委員会の運営や関連する研修の開催を担当している（現在の職員は78名）。また、国内における研究申請の統一窓口である IRAS（Integrated Research Application System）の管理も担当している。
医薬品庁（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA）	保健省の一機関であり、EU 臨床試験指令の同国における「当局」に該当する。医薬品のほか、医療機器についても所管。医薬品については、製品管理のほか、各工程に関するプラクティス（GMP, GDP, GCP, GCP for Clinical Laboratories, GLP, GPvP）に関する査察（inspection）を担当している。
フランス（パリ）	
保健省（Ministère des Affaires sociales et de la Santé）	1920年に労働省から分離・設置されて以来、その名称は様々に変遷したが、健康（santé）を担う国の行政機関として、保健医療政策全般を所管している（公衆衛生や母子保健など、所掌事務の範囲は広い）。輸血、生

	<p>殖補助医療、臓器移植等についてアウトソーシングを行った時期もあったが、血液製剤汚染事件等で監督不十分な事例があった反省を受け、現在では、様々な公的施設が点在し、その中央に保健省を置くモデルが採用されている。政策立案及び関係機関の実効的な連携を図るなど影響力は大きい。国の権限を特に担う重要な機構としてエージェンシー (Agence) を設置・活用する分野も多いが、保健省も、国立医薬品・医療用品安全管理機構 (ANSM)、生物医学局 (Agence de la Biomedicine, ABM) など幾つものエージェンシーを後見監督の下に置いている (Truchet 2012)。なお、エージェンシーとは、「特殊公施設 (及びその出張所)」と訳され、分権政策である権限委譲の促進に伴い、特定目的のため独自の規約・定款をもって設立・運営されるようになった各種の全国的公施設・公益施設と説明される (山口俊夫 2002)。</p>
<p>高等保健機構 (Haute Autorité de Sante, HAS)</p>	<p>2004年発足 (8月13日の健康保険に関する法律)。医療サービスの有効性を評価し、公的医療保険の償還率や、患者自己負担が免責される特定疾病の対象等を検証する機構である。社会保険法典 L.161-37 によって、科学的な独立公的機構として設置され、法人格を付与されている。この位置付けによって、保健大臣は HAS に対して指示を与えたり監督をしたりすることができないなど、強い独立性が保障されている (Truchet 2012)。</p>
<p>全国医療事故補償局 (L' Office Nationale d' Indemnisation des Accidents Medicaux, ONIAM)</p>	<p>病者の権利及び保健衛生システムの質に関する 2002年3月4日法律によって医療事故等の無過失補償制度が創設されたが、その補償実務を担っている。第一次的には ONIAM が患者への補償を行い、その上で医療側に過失がある場合には求償をするという形で、患者に迅速な救済を与えることが目指されている。ONIAM は公施設法人、保健医療担当大臣の後見に服する行政的公施設法人として性格づけられており、組織、予算、財政、会計上も行政的制度に服することとされている。</p>
<p>国立医薬品・医療用品安全管理機構 (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM)</p>	<p>医薬品、遺伝子治療、細胞治療、医療機器、化粧品、細胞、臓器、組織、遺伝子組み換え作物、栄養補助食品に関する全ての臨床試験、および生理学、病態生理学、遺伝学に関する全ての介入研究に対する認可および監督を行っている。ANSM は臨床試験の承認を行ない、特に安全性監視の管理方法について監督・検査を行なうこともできる。また、是正措置</p>



	の実施（承認の取り消し、臨床試験の中断、臨床試験のいかなる側面の変更をも求める要求）も担当する。
経済開発協力機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD)	欧州経済協力機構を母体とする国際機関であり、経済成長と途上地域の開発、世界貿易の拡大を主たる目的として、経済・社会分野における標準の設定など、多岐にわたる活動を行う。日本を含む先進 34 カ国が加盟しており、パリに事務局が置かれている。医学研究に関しては、グローバル・サイエンス・フォーラムが事務局となり、これまでに継続的に国際的な合意文書を公表してきた。今回の訪問調査に関係の深い報告書としては、『研究不正に関する報告』（2007/2009）、及び『非商業的臨床試験における国際協調の促進』（2011）、『臨床試験ガバナンスに関する OECD 勧告』（2013）がある。
ケイロス・バイオフーマ社 (Keyrus Biopharma)	1998年に設立された中堅の CRO であり、職員は 250 名程度。主に欧州内と北部アフリカで臨床試験を実施している。依頼の 90%を企業からの依頼が占めているが、アカデミアからの依頼も若干ある。

## C 研究結果

### 1) アカデミアの臨床試験規制の概要

#### ①EU 臨床試験指令

医薬品の臨床試験に関する法制度においては、イギリス、フランス両国とも販売承認を目的とする臨床試験と販売承認を目的としない臨床試験とを区別していない（日本では前者が「治験」、後者が「(研究者主導の)臨床研究」に概ね相当）。そのため、製薬企業が新薬の開発のために実施する臨床試験と、大学等の研究者が医学的関心に基づいて市販薬を用いて実施する臨床試験は、原則として同じ規制を受けている。この点で、前者については法規制を設けるが、後者については行政指導による倫理指針で対応している日本とは異なっている。とりわけ研究実施の手順として日本の現状と大きな違いをもたらしているのは、研究の実施に際して規制当局（日本では医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相当）の関与を必須としている点である。

この背景にあるのは、すべての医薬品の臨床試験に対して同一の規制を課している EU 臨床試験指令の存在である（正式名称は「医薬品の臨床試験における GCP の実施に関する、各加盟国の法律、規則、行政手順の平準化のための欧州議会および理事会による指令」（2001/20/EC）。指令は欧州連合加盟国 27 ヶ国および一部の非加盟国における臨床研究に適用され、EU 加盟国は 2001 年 5 月の公布後、2004 年 5 月までに指令の国内化を図って

きた（栗原 2004；井上 2012）。この指令の適用範囲となる「臨床試験」とは、欧州医薬品指令（1965 年）において定義された医薬品についての「人を対象とする試験」であり、ここには、未承認薬の市販承認申請に限らず、適応外・未承認薬剤の治療目的の投与や既承認薬の研究的方法を含む試験が含まれる（医薬品指令において「医薬品」とは「疾患の治療や予防の効用を示す物質、あるいは物質の組み合わせ」「医学的診断、生理機能の回復や調整、改善を目的として投与される物質、あるいは物質の組み合わせも同様に医薬品とみなす」と定義されているため、化粧品や医療機器、手術手技に関する試験は「医薬品」の定義に該当せず、指令の対象外とされている）。

EU 臨床試験指令の特徴としては、研究計画への各国当局と倫理審査委員会双方の関与、および各国内での倫理審査結果の一本化を謳った「一加盟国、一つの意見」の原則、諸手続きに関する日数制限の導入、被験者の保護と同意要件の明確化、加盟国当局間での試験情報の共有、重篤未知のデータベースの設置などがある。またその目的は、臨床試験に関する規制の調和と効率化を図り、被験者保護と研究環境の整備、研究産業の育成に寄与することであり、指令を運用するための補助的文書として、欧州委員会による GCP 指令（2005/28/EC）および関連するガイダンス類がある。

EU における臨床試験は、試験開始時の承認申請や適正な試験の運営や被験者の安全性に関する報告など、同指令に規定される諸手続きを行う「スポンサー」を責任主体として進行される。日本では「スポンサー」は「(治験の) 資金提供者」との認識があるが、同指令は、臨床試験の計画から申請、その適切な実施および各種の報告に責任を持つ法的主体としてスポンサーを位置づけている。具体的には、「臨床試験の立案 (initiation)、運営 (management) および・又は資金 (financing) に責任を持つ個人、企業、機関又は団体」(指令第 2 条) と定義され、計画毎にスポンサーが指定される（なお、この定義は日米 EU 医薬品規制調査国際会議が示した E6 ガイドライン (ICH-GCP) におけるスポンサーの定義と同一である）。

但し、EU 域内でもこの定義の理解は一様ではない。例えば研究者主導による臨床試験の場合、試験を主に運営する研究者がスポンサーであるという理解もできれば、こうした研究者が所属する研究機関や、計画に資金助成する助成機関こそがスポンサーであるとの考え方もありうる。今回調査した医学研究協議会 (MRC) は、その提供する研究助成に申請する研究機関が「スポンサー」であるべきであるとする（さらにイギリスの臨床試験規則は、「複数個人」合同によるスポンサーも認め、その責任の分担も認めてきた）。一方、同国の医療研究機構 (HRA) によると、研究の出資元、主任研究者の所属先や研究が実施される場所がスポンサーになることもあるという。今回訪問調査したフランスでも、例えば

国立保健医学研究機構 (Institut national de la santé et de la recherche médicale, INSERM) や国立科学研究センター (Centre national de la recherche scientifique, CNRS) などのような資金提供機関を「スポンサー」とする理解が示された。

## ②指令から規則へ

以上みてきたように、EU 臨床試験指令は、アカデミアで行われる自主臨床試験に対しても企業が主導する臨床試験と同じ基準を適用しようとしたものであり、導入当時は日本においても「治験に限定しない包括的な法規制」の一つのモデルとみなされていた。しかしその後、実際に指令が各国に導入されてしばらく経つと、画一的な規制によって欧州におけるアカデミアの自主臨床試験の衰退を招いたとして批判されるようになった。またさらに、同指令はリスクの大小に関係なく、補償や査察について一元的に規定していたり、同意取得が困難な状況 (例えば救急医療) に対応した規定がないなど、細部の制度設計に欠点があった。そのため、2012年7月には「指令 (Directive)」を、加盟国を直接拘束する「規則 (Regulation)」として格上げした形での法案が欧州委員会によって示され、2013年12月には実質的な合意に到達した。この「規則」(「人に用いる医薬品の臨床試験および指令 2001/20/EC の廃止に関する欧州議会および理事会による規則」) は、2014年4月に欧州議会及び理事会 (カウンスル) を通過して成立した。新規則は 19 章・99 か条および 7 点の付属書類により構成される (表 2 参照)。

対象となる活動の範囲は従来の指令と変わらず、「医薬品」の「介入試験」であるが、新規則では「低介入臨床試験 (low-intervention clinical trials)」の区分が新設され、該当する試験は他の臨床試験に比べると審査期間の短縮が図られるほか、モニタリングの実施や補償要件が一部簡略化される。低介入臨床試験の定義は以下の通りである (規則第 2 条 (3))

以下の条件をすべて満たす臨床試験を指す。

- a. 研究に用いる医薬製造物がすでに承認されている。但し、プラセボを除く。
- b. 臨床試験のプロトコルに沿って
  - (i) 研究に用いる医薬製造物が販売承認に従って使用される ; 又は、
  - (ii) 医薬製造物の使用が関係加盟国においてエビデンスに基づくものとされており、  
公刊された科学的エビデンスによりその安全性や有効性が支持されている。
- c. 追加的な診断もしくは観察の手順が、関係加盟国の通常臨床行為と比較して、最小限を上回る追加的危険または安全に対する負担を対象者にもたらさない。

また合わせて、複数の個人・機関による「共同スポンサー」も認められることとなった。スポンサーによる試験の承認申請の窓口は EMA（欧州医薬品庁）が運営する単独ウェブポータル（「EU ポータル」、新設）に一本化され、また利用される書式も共通のものが使われる。

審査は、一つの国の当局を軸に検討されつつ、多国間で展開される試験計画の審査、新たに加盟国を追加する場合の審査については、それぞれの国の制度の違いにも配慮されつつ手順の簡略化が図られ、国ごとに新規に申請する必要はない。一方、各国の倫理審査委員会は所定の期限内に当局の審査とは別に研究計画を評価し意見を示すことに変化はないが、各国内法によって設置されること、患者・患者団体などの非専門家の見解にも配慮することなどが求められるようになった。この他、試験に関する申請を評価する者の利益相反の管理に関する規定が置かれている。

試験データについては、試験の終了後、「マスターファイル」を最低 25 年間保管することと規定されている。また、試験の透明性を高める措置として、承認申請された試験とその結果を収める公開データベース（「EU データベース」）が設置され、またここには市販承認された試験薬、あるいは承認が失効した試験薬に関する試験データも収載され公開される（個人情報、商業活動の秘密保持等の観点から一定の公開制限が伴う）。有害事象の発生に関するデータベースは引き続き機能し、特に重大な事象について、スポンサーは（試験者や各国当局を通さず）直接報告することができることとなった。新規則は官報収載後 20 日以内に発効するが、約 2 年間の経過措置期間の後、完全施行となる見込みである。

**表 2 EU 新規則の構成(付属書類を省略)**

第 1 章 総則	適用範囲（第 1 条）、定義（第 2 条）、一般原則（第 3 条）
第 2 章 臨床試験の承認手順	事前承認（第 4 条）、承認申請の提出（第 5 条）、 評価報告書 - パート I に含まれる内容（第 6 条）、 評価報告書 - パート II に含まれる内容（第 7 条）、 臨床試験に関する決定（第 8 条）、申請の評価担当者（第 9 条）、社会的に弱い立場にある者に関する特定の検討事項（第 10 条）、 評価報告書のパート I に含まれる内容に限定した申請の提出および評価（第 11 条）、撤回（第 12 条）、再提出（第 13 条）、 事後的な関係加盟国の追加（第 14 条）

<p>第 3 章 臨床試験の大幅な変更に関する承認手順</p>	<p>一般原則（第 15 条）、申請の提出（第 16 条）、 評価報告書のパート I に含まれる内容の大幅な変更に関する承認申請の検証（第 17 条）、評価報告書のパート I に含まれる内容の大幅な変更に関する評価（第 18 条）、評価報告書のパート I に含まれる内容の大幅な変更に関する決定（第 19 条）、評価報告書のパート II に含まれる内容の大幅な変更に関する検証、評価および決定（第 20 条）、評価報告書のパート I およびパート II に含まれる内容の大幅な変更（第 21 条）、評価報告書のパート I およびパート II に含まれる内容の大幅な変更に関する評価、評価報告書のパート II に含まれる内容に関する評価（第 22 条）、評価報告書のパート I およびパート II に含まれる内容の大幅な変更に関する決定（第 23 条）、申請の評価担当者（第 24 条）</p>
<p>第 4 章 申請書類</p>	<p>申請書類で提出されたデータ（第 25 条）、言語要件（第 26 条）、委任法令による更新（第 27 条）</p>
<p>第 5 章 被験者保護、インフォームド・コンセント</p>	<p>総則（第 28 条）、インフォームド・コンセント（第 29 条）、 クラスター試験におけるインフォームド・コンセント（第 30 条）、 意思能力のない被験者を対象とする臨床試験（第 31 条）、 小児対象臨床試験（第 32 条）、妊婦、授乳中の女性を対象とする臨床試験（第 33 条）、各国による追加措置（第 34 条）、 緊急事態における臨床試験（第 35 条）</p>
<p>第 6 章 臨床試験の開始、終了、一時中断および早期終了</p>	<p>臨床試験の開始および被験者募集の終了に関する届け出（第 36 条）、 臨床試験の終了、一時中断、早期終了と結果の提出（第 37 条）、被験者の安全を理由としたスポンサーによる一時中断または早期終了（第 38 条）、結果サマリー、非専門家のためのサマリーの内容の更新（第 39 条）</p>
<p>第 7 章 臨床試験における安全性報告</p>	<p>安全性報告の電子データベース（第 40 条）、試験者からスポンサーへの有害事象および重篤な有害事象の報告（第 41 条）、 スポンサーから当局への重篤未知の疑いがある有害反応の報告（第 42 条）、スポンサーから当局への年次報告（第 43 条）、 加盟国による評価（第 44 条）、技術的内容（第 45 条）、補助医薬品に関する報告（第 46 条）</p>
<p>第 8 章 臨床試験の実施、スポ</p>	<p>研究計画書と GCP の遵守（第 47 条）、モニタリング（第 48 条）、</p>

ンサーによる監督、研修、経験、 補助的医薬製造物	臨床試験の実施に関与する個人の適格性（第 49 条）、 臨床試験実施施設の適格性（第 50 条）、試験医薬品の追跡可能性、保 管、返却、廃棄（第 51 条）、重大な違反の報告（第 52 条）、 被験者の安全に関するその他の報告義務（第 53 条）、緊急安全措置（第 54 条）、試験者冊子（第 55 条）、情報の記録、処理、取り扱い、保存（第 56 条）、臨床試験マスターファイル（第 57 条）、臨床試験マスターファ イルの保管（第 58 条）、 補助医薬品（第 59 条）
第 9 章 試験医薬品および補助 医薬品の製造と輸入	適用範囲（第 60 条）、製造、輸入の承認（第 61 条）、資格ある個人の 責任（第 62 条）、製造と輸入（第 63 条）、承認された試験薬の変更（第 64 条）、補助医薬品の製造（第 65 条）
第 10 章 ラベル表示	承認されていない試験医薬品、補助医薬品（第 66 条）、承認された試 験医薬品、承認された補助医薬品（第 67 条）、診断のための試験医薬 品、補助医薬品として用いる放射性医薬品（第 68 条）、言語（第 69 条）、 委任法令（第 70 条）
第 11 章 スポンサー、試験者	スポンサー（第 71 条）、共同スポンサー（第 72 条）、責任試験者（第 73 条）、EU 内でのスポンサーの法的代行者（第 74 条）、法的責任（第 75 条）
第 12 章 損害の補償	損害の補償（第 76 条）
第 13 章 加盟国、欧州連合の査 察による監督と管理	加盟国が講じる是正措置（第 77 条）、 加盟国による査察（第 78 条）、欧州連合による管理（第 79 条）
第 14 章 IT 基盤	EU ポータル（第 80 条）、EU データベース（第 81 条）、 EU ポータルと EU データベースの機能性（第 82 条）
第 15 章 加盟国間の連携	各国の連絡窓口（第 83 条）、欧州医薬品庁および欧州委員会による支 援（第 84 条）、臨床試験調整・助言グループ（第 85 条）
第 16 章 料金	一般原則（第 86 条）、加盟国、活動ごとの支払い（第 87 条）
第 17 章 実施法および委任法令	委員会における手続き（第 88 条）、委任の行使（第 89 条）
第 18 章 雑則	特定の医薬品に関する特別要件（第 90 条）、 他の EU 法との関係（第 91 条）、試験薬およびその他の製品、手順の 被験者への無料提供（第 92 条）、データ保護（第 93 条） 罰則（第 94 条）、民事責任、刑事責任（第 95 条）

第 19 章 最終規定	無効（第 96 条）、見直し（第 97 条）、経過規定（第 98 条）、 効力の発生（第 99 条）
-------------	---

## 2) データの信頼性

以上ここまで EU 指令の現状を確認してきたが、以下では各国の臨床研究に関する法制度に即して、個々の論点に即して現状を確認していくことにしたい。本節ではまず臨床試験データの信頼性確保において最も重要な手段であるとされるモニタリング（monitoring）と監査（audit）についてとりあげる。ICH-GCP においては、モニタリング及び監査は以下のように定義されている。

モニタリング（1.38）：臨床試験の進行状況を調査し、臨床試験が研究計画書、標準業務手順書（SOP）、GCP 及び適用される規制要件に従って実施、記録されていることを保証する行為

監査（1.6）：評価の対象となった試験に係る業務の実施、データの記録、解析、その正確な報告が、研究計画書、スポンサーの標準業務手順書、GCP 及び適用される規制要件に従って行われたか否かを確定するために試験に係る業務及び文書を体系的かつ独立に検証すること。

ここで示されているように、モニタリングは試験開始前から終了後に至るまで、試験が研究計画書や規制要件に従って実施されており、試験データが正しく記録・保管されていることを確認することを中心とした品質管理（Quality Control）に関する活動である。これに対して、監査とはそのように実施された臨床試験の品質保証（Quality Assurance）に相当する（齋藤 2007）。質の高い臨床試験を実施するためには、以上のような品質管理・品質保証の手続きは不可欠だと考えられており、国内においても、治験はもちろんのこと、治験以外の臨床試験についてもすでに全国的な研究グループは独自のモニタリングや監査のシステムを構築してきた（柴田 2014）。

ただし、法令上の記載事項から検討する限りでは、イギリス、フランス両国とも日本の省令 GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）のように、ICH-GCP の定めるモニタリングや監査に関する詳細な規定を法令化していない。その背景としては、両国とも販売承認を目的として企業が行う臨床試験とそれ以外の臨床試験を同じ制度によって規制しているため、画一的な規定は馴染まないこと、また本来的に誰がどのようにモニタリ

ングを行うかについては試験の性質によって多様であり、一義的に決めることができないなどの事情がある。そのため、例えばイギリスにおいて臨床試験のデータの信頼性確保に関連して法令上定められているのは、(1) 研究者はモニタリングについて研究計画書で定め、(2) 規制当局および倫理審査委員会がその内容を確認し、(3) 必要に応じて事後的に規制当局が査察 (inspection) を行う、という3点に限られている。以下ではこの点について、イギリス、フランスについて実際の法令上の文言を引用しながら述べる。

#### ①イギリス

イギリスにおいて医薬品の臨床試験を規制している法令は、委任立法である 2004 年人用医薬品を用いた臨床試験規則 (The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations) (先述の GCP 指令による 2006 年修正を含む。以下、臨床試験規則と略記) である (以下の記述は、主に MRC が研究者向けに規制に関する情報提供を行っている Clinical Trials Toolkit における GCP & Serious Breach Reporting のセクションに依拠している)。ただし、臨床試験規則においては、臨床試験データの信頼性確保に関わる具体的な手順を定めた項目は存在せず、「GCP の条件と原則 (conditions and principles of good clinical practice)」に従うことを求めるのみである。なお、ここでいう「条件と原則」とは、具体的には臨床試験規則の付表 1 第 2 部「すべての臨床試験に適用される条件と原則」に挙げられている以下の 14 項目を意味しており、ICH-GCP の 13 原則と類似の内容である (以下では、データの信頼性確保に係る部分のみに下線を引く)。

##### GCP 指令の第 2 条から第 5 条に基づく原則

1. 被験者の権利と安全と福祉は、科学と社会の利益に優先するものとする。
2. 臨床試験を実施する者は、実施に際して教育と訓練を受け、経験のある者に限定されるものとする。
3. 臨床試験はそのあらゆる側面において科学的に妥当であり、倫理原則に従うものとする。
4. 臨床試験のあらゆる側面でその質を確保するために必要とされる手続きに従うこととする。
5. 試験薬に関する入手可能な非臨床及び臨床上の情報は、提案された臨床試験を支持するに足りるものとする。
6. 臨床試験はヘルシンキ宣言の原則と一致するように実施されるものとする。
7. 研究計画書には、臨床試験に参加する被験者の選択基準と除外基準の定義、モニ



タリング、結果の公表の方針が含まれることとする。

8. 研究者とスポンサーは臨床試験の開始と実施に関するすべての関連するガイドランスを考慮することとする。
9. あらゆる臨床情報は、被験者の記録の守秘性が保護されつつも、正確に報告、解釈、検証することができるような形で記録され、処理され、保存される。

指令の第3条に基づく条件

10. 臨床試験が開始される前に、予見されるリスク及び不便が被験者個人及び他の現在と未来の患者集団に対する期待される利益と比較されている。臨床試験は期待される利益がリスクを正当化する場合に限り開始されるべきである。
11. 被験者に医療を提供し、被験者のために医療上の意思決定を行うことは、常に適切な資格を有する医師、又は望ましい場合には資格を有する歯科医師の責任とすることとする。
12. 臨床試験を開始できるのは、倫理審査委員会及び規制当局 (licensing authority) が期待される治療上及び公衆衛生上の利益がリスクを正当化した場合のみであり、臨床試験を継続できるのは、これらの要件の遵守が恒久的に確認される場合のみである。
13. 被験者の身体的及び精神的統合性 (integrity)、プライバシー、データ保護法 (1998) に合致する本人データの保護に対する権利は守られる。
14. 臨床試験に関連して生じうる研究者とスポンサーの法的責任をカバーする保険又は補償 (insurance or indemnity) が用意されている。

以上から明らかなように、一般的な文言以外に臨床試験規則がデータの信頼性確保のためにスポンサーと研究者に具体的に求めているのは、研究計画書におけるモニタリングの記載及び記録の保存である。しかも規則ではモニタリングという言葉は定義しておらず、後に見るように幅広い範囲の活動をモニタリングと見なせるようにしてある (MHRA の担当者のヒアリングにおいても、モニタリングの程度は試験の種類によるため、「モニタリングとは何か」については法制化していないとの発言があった (“we don’t legislate for what the monitoring looks like”))。さらに監査については「その質を確保するために必要とされる手続きに従う」という抽象的な表現にとどめており、監査という言葉自体が規則には存在しない (MHRA の担当者のヒアリングにおいても、監査は研究機関の規模や業務によるため、そもそも法制化していないとの発言があった (“we don’t legislate for audits”))。こ

の点で、日本の GCP 省令とは異なり、イギリスでは ICH-GCP に定められたモニタリングや監査についての詳細な規定を規則のなかに含めていない。

この背景にあるのは、日本と諸外国との間にある「GCP」という言葉に対する理解の違いであると推察される。日本の場合には省令 GCP や ICH-GCP の定める具体的な手順を指して「GCP」という言葉が使用される場合が多いが、イギリスにおける「GCP」とはどちらかといえば「考え方としての GCP」であり、具体的な手順については臨床試験の位置づけに応じて多様であるとの考え方が主流である（MHRA 担当者のヒアリングにおいても、モニタリングはリスクベースで行うことが強調されていた）。実際、MRC のウェブサイトにおいても、規制が求める「GCP」とはあくまでも EU 臨床試験指令で定義された一般論としての「GCP」であり、ICH-GCP については、商業的試験にはその遵守を求めるが、イギリス国内では法的拘束力を有していない点が明記されている（なお、EU 指令における GCP の定義は「人被験者を含む臨床試験の計画・実施・記録・報告の際に遵守が必要な、国際的に認められた倫理的及び科学的な質を確保するための事項」である）。また、ウェブサイトにおいては、GCP 解釈の柔軟性を具体的に示すものとして、2011 年に MRC と保健省と医薬品庁の連名によって公表されているリスクに応じた臨床試験の管理を推奨するガイダンス（Risk-adopted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products）が指示されている。

もっとも、これらのガイダンスにおいても具体的なリスク評価のツール等は提示されておらず、リスク評価自体は施設に委ねられているため、法令やガイダンスからだけでは実情はなかなかつかみにくい。この点で、むしろイギリスにおけるモニタリングの実際を知る上では、各研究機関の標準業務手順書（SOP）を確認することが有用である。そこで以下ではその一例として、インペリアル・カレッジ・ロンドンのモニタリングの SOP の内容を簡単に紹介しておきたい（インペリアル・カレッジ・ロンドンの SOP はモニタリング以外もすべて以下のサイトからダウンロード可能である（2014 年 3 月 31 日時点）。

<http://www3.imperial.ac.uk/clinicalresearchgovernanceoffice/standardoperatingprocedures>)。なお、これら SOP を発行している主体は、インペリアル・カレッジ・ロンドンと NHS トラストであるインペリアル・カレッジ・ヘルスケアの共同研究コンプライアンス事務局（Joint Research Compliance Office, JRCO）であり、JRCO は大学で実施する臨床試験の「スポンサー」としての責務を有している（ただし、Gordon 氏によれば、その仕事のほとんどは実際には研究責任者に移譲されており、JRCO は委譲した仕事を研究責任者が実施しているかどうかをチェックする立場にあるとのことであった）。

モニタリングの SOP によれば、通常モニタリングは JRCO のモニターか、研究チームの

一員か、外部の契約モニターによって実施されており、モニタリングの種類は「日常モニタリング (day-to-day monitoring)」「中央モニタリング (central monitoring)」「施設訪問モニタリング (on-site monitoring)」3種類に分類される。このうち後者の2つは日本でも比較的良く知られている概念であり、治験では「施設訪問モニタリング」によるSDV(Source Data Verification)を指して「モニタリング」と呼ぶことも少なくない。

しかしこのSOPの特徴は、それに加えて「日常モニタリング」を「モニタリング」に含めている点にある。しかも、ここでいう日常モニタリングとは、「研究の実施に責任を有する人々によって実施されるべき」ものであり、通常は「収集されたデータが研究計画書と一致していること」「症例報告書(CRF)が適格なスタッフによって記されていること」「重要なデータが欠測していないこと」「データが妥当だと思えること」を含む、とされている。これはすなわち、研究者自身によるセルフチェックに近いものを「モニタリング」として認めていることを意味しており、リスク評価の結果次第ではこうした簡易的なモニタリングを許容していることが伺える。

なおリスク評価については、具体的なツールがSOPには含まれており、その結果に基づいて、研究は「低リスク研究」(1-8点)「中リスク研究」(9-16点)「高リスク研究」(17-25点)の3種類の研究類型に分類される。具体的には、研究デザイン(二重盲検やプラセボが含まれるか等)、参加施設(多施設共同研究や国際共同研究なのか等)、研究対象者(社会的弱者や健常人を含むのか等)、医薬品の性質(既承認薬なのかFIH(First in Human)試験なのか等)、医薬品の供給体制(海外の企業なのか等)、データ・マネジメントの体制(紙ベースなのか、オンラインのデータベースなのか等)、有害事象の可能性(適応外使用なのか等)、監視体制(どこが監視するか等)の8つの項目について、インパクトと蓋然性(likelihood)をそれぞれ5段階で評価し、その結果を合算する。この結果、低リスク研究と分類された場合には、「日常モニタリング」及び可能であれば「中央モニタリング」が、中リスク研究に対しては、それに加えて部分的な施設訪問モニタリングが、高リスク研究に対してはフルセットのモニタリングが求められる。

いずれにしても、イギリスにおいては各施設がそれぞれのリスク評価のツールを使用して試験ごとにモニタリングのあり方を決定しており、規制当局はこうした判断が適切に行われているかどうかをチェックすることで、研究データの信頼性確保を実現しているのであり、法令上は細かな規定を設けていない(なお、監査についても日本の企業治験における監査とは異なり、実態としては倫理指針の定める「自己点検」に近いと考えられる)。

## ②フランス

フランスでは、医薬品の臨床試験に関する規制の枠組みは、公衆衛生法典（Code de la santé publique）に定められており、イギリスと同様、大学等が実施する学術的な臨床試験と、企業が販売承認を目的として実施する臨床試験の規制の内容は同じである（なお「公衆衛生法典」は「保健医療法典」と訳されることもある）。

ところで、フランスでは図 1 のように、被験者保護のための法律による規律が整備されていった経緯があり、体系的・包括的な規制体系であると評価されることも多い。しかし実際には、「被験者保護法」、「生命倫理法」、「医薬品保全強化法」などの個別法がそのまま併存しているのではなく、これらの法律によって、公衆衛生法典など既存の法典の該当条文が改廃されたり、新規の規定が挿入されたりした結果として、公衆衛生法典内において体系的な法制度が整備される格好をとることが多い。また、固有名のある著名な法制定以外のタイミングで細かい条文改正がされることもあり、注意が必要である。

図1 フランスにおける被験者保護法制の沿革



※小門穂氏（大阪大学大学院医学系研究科）の資料を基に作成

なお、フランスにおける法令の条文表記であるが、以下の点に注意を要する。第一に、そもそも国会が「国の唯一の立法機関」（日本国憲法 41 条）であるわが国とは異なり、フ