

201409045A

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26年度 総括研究報告書

研究代表者 磯部 哲

平成27(2015)年3月

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26年度 総括研究報告書

研究代表者 磯部 哲

平成27 (2015) 年3月

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）

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 井上 悠輔 東京大学医科学研究所 助教

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 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、井上 悠輔、山本 精一郎、成川 衛、藤原 康弘、山本 晴子	

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 26 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 井上 悠輔 (東京大学医科学研究所 助教)
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 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。平成 25 年度の英仏に続いて、平成 26 年度は、主に米国の臨床研究規制・法制度を調査研究した。その結果、以下のように、我が国の現状と比較検討し、将来のあり得べき制度設計を展望するにあたって有意義と思われる幾つかの示唆を得た。

1) 医薬品臨床試験の IND 規制では、アカデミアの臨床試験であっても、食品医薬品局 (FDA) が法令に基づき関与する一方で、市販薬の臨床試験については一定の条件下で規制を免除する仕組みがあり、特に営利目的のないアカデミアの臨床試験については一律に規制対象とせず、リスクに応じた対応を行うなどの工夫をしている点が注目される。

2) データの信頼性確保、特にモニタリングと監査については、スポンサーの責務として「モニタリング」を課すが、詳細は法令上規定されず、「監査」についてはそもそも規定が存在しない。そのため、各研究者、研究機関において実情に応じた対応が可能である。

3) 被験者保護については、医薬品の臨床試験と連邦省庁の助成による臨床研究に対して、それぞれ別の規則が存在しているものの (FDA 規則とコモン・ルール)、概ね内容はハーモナイズされており、多くの研究はこれらの規則に従って実施されており、近時はさらに適用範囲の拡大が検討されている。他方、日本と同様に基本的には施設型の倫理審査委員会を有する米国でも、近時は審査の質の向上や標準化とともに、その非効率性が大きな課題となっている。多施設共同研究の 1 回審査の義務化および迅速審査と審査免除の範囲の拡大等が提案されている。

4) 利益相反に関する米国の取り組みは、研究者個人が有する金銭的な利益関係を念頭に置いており、近時は、研究者による利益関係の申告・公開要件は一段と強化される方向にある。公衆衛生局の規制は、利益相反関係の性質や影響の度合いに注目し、またこうした点の検討に当たる要員を配備する取り組みを行っており注目に値する。

5) 研究不正については、FDA が監督する医薬品の臨床試験については、申請に用いられるデータの不正に関連する行政処分があるほか、一部について当該個人の刑事責任が追及されうる。研究活動が公的助成を受けている場合には、研究助成の停止など、助成資格に関する処分が検討される。また、研究不正を扱う専門の部局として研究公正局（ORI）があり、研究機関の調査の支援・監督及び教育資材の提供を行う。英仏では見られなかった活動であり、注目に値する。

6) 広告規制については、英仏と同様、規制当局内部に医療者向けの広告規制を担当部局があり、企業のプロモーション活動を監視している。あらゆる広告資材の提出と一部の医薬品に関する事前相談が義務化され、積極的な監視活動がされている。規制対象たる広告概念の外延についても慎重な見極めをしようとする運用も含め、注目に値しよう。

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、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、臨床試験規制政策において国際的に強い影響力を有するアメリカの行政機関及び研究機関等を訪問し、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。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。また、このほか、FDA の行政処分の *debar* の解釈について、神戸大学大学院法学研究科教授・丸山英二先生より助言および情報提供を受けた。訪問調査の詳細は以下のとおりである。

2014 年 6 月 30 日に、ボストンのマサチューセッツ総合病院 (Massachusetts General Hospital, MGH) を訪問し、ボストン地区の医療機関・研究機関で勤務する専門家に対してトピックごとに計 3 回のヒアリングを実施した。まず利益相反については、パートナーズ・ヘルスケア (Partners Healthcare) ゼネラル・カウンセル室 (Partners Office of General Counsel) 法律顧問 (Legal Counsel) の Christopher Clark 氏及び産学連携室 (Office for Interactions with Industry, OII) プロジェクト・スペシャリストの Emily Sobiecki 氏から、制度的枠組み及び施設での対応状況について概括的な説明を受け、質疑応答を行った。次に研究不正については、MGH がんセンター臨床研究部門ディレクターの Bruce A. Chabner 氏から歴史的経緯と施設対応の現状に関する情報提供を受けた。最後にアカデミア臨床試験の規制の概要及びデータの信頼性確保について、ダナファーバーがん研究所 (Dana-Farber Cancer Institute, DFCI) 臨床試験品質保証部門 (Quality Assurance Office for Clinical Trials, QACT) マネージャーの Nareg Grigorian 氏および MGH がんセンタープロトコル室エグゼクティブ・ディレクターの Glenn C. Siegmann 氏にヒアリングを実施した。

続けて翌日の 7 月 1 日には、ワシントン DC の国立衛生研究所 (National Institute of Health, NIH) 国立がん研究所 (National Cancer Institute, NCI) 及び厚生省 (Department of Health and Human Service, DHHS) 研究公正局 (Office for Research Integrity, ORI) を訪問した。NCI では、がん治療評価プログラム (Cancer Therapy Evaluation Program, CTEP) の臨床試験モニタリング部門 (Clinical Trials Monitoring Branch, CTMB) の長 (Chief) である Gary L. Smith 氏及び同部門に所属する Rocio Paul 氏と Linda McClure 氏、薬事管理部 (Pharmaceutical Management Branch, PMB) のシニア臨床研究薬剤師

(Senior Clinical Research Pharmacist) である Ravie Kem 氏に対して、1) NCI におけるデータの信頼性確保、および 2) 利益相反に関するヒアリングを実施した。また、ORI では、副長官 (Deputy Director) の John E. Dahlberg 氏をはじめ、調査監督部門 (Division of Investigative Oversight) 部門長 (Director) の Susan J. Garfinkel 氏および Robin Parker 氏他教育部門担当者 2 名に対して、1) ORI の概要および 2) 研究不正に関するヒアリングを実施した。

翌日の 7 月 2 日には、ニューヨークのファイザー株式会社を訪問し、上級副社長 (Executive Vice President) の Rady A. Johnson II 氏、上席副社長 (Senior Vice President) 兼アソシエイトゼネラルカウンシル (Associate General Counsel) の Geoffrey Levitt 氏、副社長 (Vice President) 兼ゼネラルカウンセル補佐 (Assisitant General Counsel) の Jeffrey B. Chasnow 氏、インターナショナルパブリックアフェアーズ・シニアディレクターの Jeffrey T. Hamilton 氏他 2 名に対して広告規制に関するヒアリングを実施した。また 7 月 23 日に、ホワイトオークの食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) を訪問し、処方薬プロモーション室 (Office of Prescription Drug Promotion, OPDP) 審査部長の Robert Dean 氏、審査担当の Sam Davis 氏、管理プログラム部 (Office of Executive Programs) の Freeda Moore 氏他 1 名に対して、広告規制に関するヒアリングを実施した。

C 研究結果

1) アカデミアの臨床試験規制の概要

①IND 規制

アメリカにおける医薬品の臨床試験に関する法規制としてよく知られているのが、連邦食品医薬品化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FDC 法) に基づく研究用新薬申請 (Investigational New Drug Application, IND) 制度である (以下、IND 規制と呼ぶ)。IND 規制はあくまでも「新薬 (new drug)」の規制制度である点では EU 臨床試験指令とは異なるが、販売承認申請を目的としない臨床試験をも規制する枠組みとして機能している点では EU の枠組みと重なる部分がある。特に注意したいのは、アメリカの医薬品規制における「新薬」概念が極めて広い定義を有するため、IND 規制の対象には、未承認薬のみならず、食品医薬品局 (FDA) の承認内容と一致しない使用法 (例えば、適応症、製法、用量、患者集団等の違いなど) による市販薬全般が含まれる点である (Holbein 2009: 691; Degnan 2008: S134)。実際、FDC 法及び FDA 規則においては、専門家の間で有効性や安全性が「一般的に認められている (generally recognized)」使用法以外はすべて「新薬」とみなすという定義が採用されており、実質的に何が「新薬」にあたるかの最終判断の権限はほぼ FDA に委ねられている (FDC 法の 321 条(p)及び 21 CFR 310.3)。そのため、アカデミアで実施される市販薬の臨床試験についても、IND 免除の要件を満たさない限りは FDA への申請が必要となっており、この点で、IND 規制は事実上アカデミアの臨床試験を規制する法的枠組みとしても機能している (IND の免除要件については後に詳述)。

IND にはいくつかの種類があり、大きくは企業が新薬の販売承認のために申請する「商業 IND (commercial IND)」と、それ以外の「非商業 IND (non-commercial IND)」に大別される (石居 2010: 46)。さらに後者はそれぞれ「研究者 IND (Investigator IND)」 「緊急 IND (Emergency Use of IND)」 「治療 IND (Treatment IND)」 の 3 種類に分けられる。このうち「研究者 IND」がアカデミアの自主臨床試験の申請にあたるものであり、残りの 2 つの IND は例外的な申請である (「商業 IND」がほぼ我が国の治験届に該当)。IND 規制の下におかれた臨床試験に対しては、研究開始前の審査のみならず研究開始後も FDA に対する有害事象等の報告義務が課され、場合によっては FDA による中止命令が下される場合もある。なお、2008 年時点で年間 2000 件程度の IND がなされており、そのうち非商業 IND は過半数を占めている (石居 2010: 46)。

歴史的には、IND 規制はサリドマイド事件を背景として成立した 1962 年の FDC 法改正 (通称「キーフォーバー＝ハリス修正法」) にまで遡ることができる (田代 2011)。この法律により、医薬品の承認申請に際して科学的・倫理的に妥当な臨床試験の実施が必須とされたため、FDA は申請者が州を越えて試験薬を研究者に供給できるようにする必要がある (FDA に承認されていない医薬品を州を越えて輸送することは違法とされるため)。その結果、1966 年に告示されたのが IND 規則 (Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug) であり、元来は試験薬に対する新薬規制の免除を意味していた (石居 2006: 126-127)。その後、この IND 規則は実質的には医薬品の臨床試験の実施に対する FDA への許可申請の仕組みとして機能するようになり、現在ではその内容は連邦規則集第 21 編第 312 部 (Title 21 of the Code of Federal Regulations, Part 312, 21 CFR 312) にまとめられている。

なお、医薬品の臨床試験を実施する際には、当該行政規則に加えて、試験の種類や目的に応じて関連する FDA 規則を遵守する必要がある、これらの規則群が日本で言えば GCP 省令に該当する (表 1)。このうち、インフォームド・コンセント及び倫理審査に関する規制 (21 CFR Part 50 および Part 56) は、IND の必要のない医薬品の臨床試験においても課せられており、これらの被験者保護に関する FDA 規則と医薬品の臨床試験以外の被験者保護ルールと概ね同じ内容となっている (第 3 節で詳述)。

表 1 GCP と臨床試験に関する FDA 規則のリスト

・ 電子記録、電子署名 (21 CFR Part11) ・ 被験者の保護 (21 CFR Part 50) ・ 臨床研究者による金銭開示 (21 CFR Part 54) ・ 施設審査委員会 (21 CFR Part 56) ・ 研究新薬申請書 (21 CFR Part 312) ・ IND のもとで実施されない外国臨床試験 (21 CFR Part 312.120) ・ FDA 様式 1571 (IND) および 1572 (研究者のステートメント) ・ 新薬販売に対する FDA 承認申請書 (21 CFR Part 314) ・ 生物学的利用性と生物学的同等の要件 (21 CFR Part 320) ・ バイオロジック・ライセンスの承認申請書 (21 CFR Part 601)
--

※石居 (2010: 96) の表 4-1 による

②IND の免除

以上みてきたように、IND が必要となった場合には日本における治験届と同様、あらかじめ決まった書式に従って規制当局に臨床試験の詳細情報を届け出たうえで、倫理審査委員会に加えて FDA から試験実施の許可を得る必要がある。ただし実際には、アメリカで実施されている自主臨床試験のすべてが IND の手続きをしているわけではない。例えば、がん領域の多施設共同臨床試験グループ (Cooperative Group) について言えば、2011 年時点で IND の手続きをしている臨床試験の割合は、南西部がん臨床試験グループ (Southwest Oncology Group, SWOG) では 45%、北部中部がん治療グループ (North Central Cancer Treatment Group, NCCTG) では 38%に留まる (中村 2012: 31)。すなわち、適用外使用の多いがん領域の臨床試験においても、実際に IND が必要な試験は全体の半数以下となっている。

この背景にあるのは、必ずしもすべての医薬品の臨床試験に対して IND 規制が適用されるわけではなく、一定の条件を定めて一部の臨床試験に対しては IND を免除するという仕組みの存在である。具体的には、市販薬を用いた臨床試験に関して、以下の 5 つの要件がすべて満たされる場合がそれにあたる (21 CFR 312.2 Applicability (b) Exemptions)。

- (i) 当該臨床試験には、新たな適応を取得するための質の高い比較試験 (well-controlled study) として FDA に報告される目的がなく、また当該医薬品のラベル (≡添付文書) に対する他の重大な変更 (significant change) の根拠として試験結果を利用する目的もない
- (ii) 処方薬の場合には、当該臨床試験が医薬品の広告に際して重大な変更 (significant

change)を加えるための根拠とすることを目的としたものではない。

- (iii) 当該医薬品の使用に伴うリスクを著しく高めるような (significantly increases the risks) (あるいはリスクの許容度を低下させるような) 投与経路や用量、患者集団での使用その他の要因が当該臨床試験には含まれない。
- (iv) 第 56 部 (21 CFR 56) に定められた施設審査に関する要件及び第 50 部 (=21 CFR 50) に定められたインフォームド・コンセントに関する要件を遵守して当該臨床試験が実施される。
- (v) 第 312 部 7 項の要件 (=試験薬の広告禁止) を遵守して試験が実施される。

以上から明らかなように、これらの要件は、被験者保護 (iv) と広告の制限に関する一般的な項目 (v) を除けば、基本的には「リスクの程度」(iii) と「商業的目的の有無」(i) (ii) という 2 つの軸で構成されている。そのため、アカデミアの自主臨床試験に関して言えば、主にリスクの程度に応じて IND の要不要が判断されることになる。

IND 規制の特徴は、このリスク判断のために、EU 臨床試験規則における「低介入臨床試験」といった単一の研究類型を設定せず、あくまでも個々のケースに応じて判断することとしている点にある。これは試験の個別性に応じた判断を可能とする点では優れているものの、その一方で規制を受ける側の自主的な判断を困難にしている面もある。実際、IND 免除に関する FDA ガイダンスにおいても、「FDA では、アカデミア (臨床試験責任者、IRB など) と製薬業界から、各種の臨床試験の実施にあたり IND を提出する必要があるかという照会を頻繁に受けている」と記されている (ガイダンスの正式名称は「臨床試験責任者、スポンサーおよび IRB のためのガイダンス: IND——人を対象とする研究を IND なしで実施できるか否かの判断」であり、2013 年 9 月に発出されている。原文は以下のサイトからダウンロード可能であり (2014 年 8 月 15 日時点)、日本語訳も『臨床評価』41 巻 4 号に掲載されている。<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM229175.pdf>)。

なお、我が国で生じた高血圧症治療薬の臨床研究事案との関係で言えば、免除要件において、販売承認申請目的のみならず、広告使用目的がある場合には IND が必要だと明示されている点は注目に値する。というのも、この規定により、仮にリスクが低い臨床試験であっても、将来的に試験結果を商業利用する可能性がある場合には IND が必要となると仕組みとなっていると考えられるからである。この点で、仮に当該事案がアメリカで起きた場合には、対象となった治療薬が当初規制当局が承認していない効果 (心血管イベントの抑制) を検証する試験であったことから (「新薬」の臨床試験)、IND 制度の対象となる可能性があり、その場合には、臨床試験の結果を商業利用しないという適用除外要件を満たさないため、IND が必要となった可能性が高いと推察される (事実、アメリカにおいては当該高血圧症治療薬に関する心不全の効能追加のための試験は IND 試験として実施されている。審査資料

(http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-283s001_Diovan.cfm)の

administrative document Part 2 の 6 頁目

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-283S001_Diovan_admindocs_P2.pdf を参照のこと)。

以上ここまで医薬品の臨床試験に関する規制制度として IND 規制の概要を確認してきたが、以下では個々の論点に即して現状を確認していくことにしたい。

2) データの信頼性

①モニタリングと監査に関する法規制とその現状

本節では主にモニタリング (monitoring) と監査 (audit) についてとりあげる。すでに昨年度の報告書において指摘したように、欧米諸国の臨床研究に関する法令においては、モニタリングや監査に関する詳細な規定は存在していない。例えばイギリスにおいては、「モニタリング」については、法令上「モニタリング」という単語は出てくるものの内容は定義されず、「監査」については法制化されていない。すなわち、法的義務として明示されているのはモニタリングのみであり、しかもその運用については幅広い解釈が許容されている (ただしその解釈の妥当性について規制当局が関与することは前提とされている点には注意が必要)。

この点についてはアメリカも同様であり、IND 規制において、「スポンサーは……研究の適切なモニタリングを保証する責任を有する」(21 CFR 312.50) とのみ定められており、「監査」については法制化されていない (なおアメリカにおいてもイギリスやフランスと同様に「スポンサー」は研究実施に法的責任を有する主体であり、アカデミアの臨床試験においては研究者個人、所属する研究機関、研究助成機関のいずれもがスポンサーになりうる)。そのため、モニタリングや監査をどのように行い、臨床試験のデータの信頼性確保をどのように図るのかは基本的には、各研究者や研究機関、研究助成機関ごとの判断に委ねられている。また、IND が不要な医薬品の臨床試験については、法的にはモニタリングの義務も存在しない点にも注意が必要である。

研究機関側の対応としては、すでに前年度の報告書において、イギリスの研究機関で使用されているモニタリング SOP に言及し、その中に含まれているモニタリングの程度を判断するための施設独自の評価ツールの概要を紹介した。今回のヒアリングにおいても、これと類似の取り組みとして、現在アメリカがん研究所協会 (Association of American Cancer Institutes, AACI) の臨床試験イニシアチブ (Cancer Research Initiative, CRI) が開発中のアカデミア臨床試験向けのモニタリング評価ツール (AACI CRI Trial Complexity Form: Tool for Determining Institutional Monitoring Standards for Investigator Initiated Trials) に関する情報提供を受けた (マサチューセッツ総合病院における QACT の担当者のヒアリングによる)。本ツールはまだドラフト段階のものであるが、「試験の相」「IND の有無」「単施設／多施設」「国内／国外」「研究者の経験」等の項目に沿ってそれぞれ点数を付し、その合計点により「低リスク」「中リスク」「高リスク」の 3 つのカテゴリ

ーに分類するというものである。その結果、低リスクと判断された研究については「監査のみ」、中リスクの場合は「中央モニタリングと監査」、高リスクの場合は「施設訪問モニタリング及び中央モニタリングと監査」を課すという（以下のサイトからダウンロードした Joy Ostroff 氏のスライドによる（2014 年 8 月 15 日時点）。

http://www.penncancer.org/ccaf2013/pdf/CCAF_2013_Regular_Track/OSTROFF%20CCAF%20Risk%20Based%20Monitoring%20Tool.pdf）。

以上の概要から理解されるように、評価項目に関しては若干の違いはあるものの、リスク評価ツールの基本的な枠組みは、昨年度の報告書で紹介したイギリスのツールとほぼ同じである。ただしその一方で、モニタリング水準を示す表のなかに「監査」という表現が突如出てくる点は、日本の企業治験における「モニタリングと監査」の現状を念頭に置くと理解が困難となる。そこで、以下ではやや詳しくアメリカの自主臨床試験における監査に関する状況を整理しておきたい。

②アカデミア臨床試験における「監査」概念

先述したように、そもそも「監査」については、法令上明記されていないこともあり、今回のヒアリングでもアカデミアの自主臨床試験においては、少なくとも 3 つの異なるレベルの活動を指して使用されていることが確認された（ただしいずれも研究者から独立した立場での実施であり、継続的なものではなく単発的なもの (snap shot) である点は共通）。すなわち、(1) 監査を基本的には規制当局による査察 (inspection) と同義として理解する場合、(2) 特に公的助成を受けたがんの臨床試験において実施されている施設訪問監査 (on site audit) を指す場合、(3) 施設独自に実施する内部監査 (internal audit) を指す場合、の 3 つである。以下ではこの 3 種類の「監査」についてそれぞれその内容を確認していきたい。

まず最初の使用法であるが、この場合「監査」という言葉は基本的には規制当局による監視活動を意味しており、研究者が主体的に取り組むべき「モニタリング」とははっきりと区別される（国立神経疾患・脳卒中研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) の関係者に対する書面調査による）。具体的に言えば、FDA による査察等が「監査」に該当するため、研究者やスポンサーはそもそも監査について何らかの手立てを用意する必要はない。そのため、研究計画書や標準業務手順書には監査についての記載は一切含まれず、モニタリングの計画についてのみ明記される（例えば、全施設に対して訪問モニタリングを半年に 1 回行い、最初の数例についてはすべてのデータを確認するが、その後は一部の項目のみを重点的に確認する、といった計画がそれにあたる）。「監査」とはあくまでもこのモニタリング計画を含め試験が適切に行われているかどうかについて行政機関がチェックする仕組みを指すため、研究者や研究機関にはそれを用意する義務は発生しない。

これに対して第 2 の使用法は、公的な研究助成機関が主導する「監査」を意味しており、

先に示したモニタリング水準を判断するためのリスク評価ツールに出てくる「監査」はこれにあたる。具体的には、国立がん研究所（NCI）の臨床試験モニタリング部門（CTMB）がオーガナイズしている「施設訪問監査」がそれである。NCI は複数の全国的な臨床試験グループに研究資金を提供しており、これらのグループはそこで適用されるべき独自の信頼性確保のための取り組みを体系化してきた。それは具体的に言えば、「中央モニタリング」（データセンターが症例報告書などの書面上の資料に基づいて実施状況を確認するモニタリング）とそれを補うための「施設訪問監査」という枠組みである（NCI の担当者はこれを”utilizes centralized approach to monitoring augmented with on-site audit”と表現している）。なお、この「施設訪問監査」については、CTMB のスタッフが行うわけではなく（同席することもある）、基本的には研究者同士で互いの施設を訪問するスタイルをとるため、日本では「相互監査」や「相互モニタリング」と呼ばれることもある。

いずれにしても、この枠組みにおいては、日本の企業治験における「モニタリングと監査」とは異なる意味で「監査」という言葉が使用されている点に注意しておきたい。通常、日本の企業治験では、試験実施中に全施設をモニターが頻回に訪問し、全患者データについて SDV（Source Data Verification）を行うことが「モニタリング」であり、試験終了後に幾つかの施設を選んで実施されるのが「監査」である、と考えられている。これに対して、NCI が助成する臨床試験では、モニタリングは基本的には中央モニタリングであり、それを「補う」目的で全参加施設に対して最低 3 年に 1 回は訪問監査を行う、というアプローチを採用している。なお、この訪問監査の対象は特定の試験ではなく、その時点で当該施設で実施されている NCI 助成による全臨床試験を対象として実施される（ただしすべての登録患者対象ではなく、あくまでもサンプリングに基づくモニタリングであり、その最低限は前回訪問時以降に登録された患者の 10%以上と定められている。この監査ガイドラインについては、以下のサイトからダウンロードが可能であり（2014 年 8 月 15 日時点）、その概要については本文末尾の「参考資料」を参照のこと。

<http://ctep.cancer.gov/branches/ctmb/clinicalTrials/monitoring.htm>）。

この点で、NCI のいう「施設訪問監査」は、研究計画ごとに実施される「モニタリング」とは異なるものの、全実施施設を対象に SDV を含む実施中の試験のチェックを行うという意味では、日本の企業治験でいうところの「監査」とも異なる。言い換えれば、NCI の臨床試験における「施設訪問監査」は、日本の企業治験で実施されている「施設訪問モニタリング」が通常果たしている機能を（サンプリング SDV として）事実上代替したもの、とみることができる（実際、ヒアリングにおいても、NCI の担当者は「私たちのシステムにおいては原データ（の確認）は施設訪問監査の一部になっている（the source documentation, at least in our system, comes as part of the onsite audit）」と述べている。なお、この背景には「施設訪問モニタリング」や「モニター」という単語がアメリカにおいても製薬企業が実施する臨床試験での濃厚なモニタリングを強く連想させるため、同じ言葉を避けたという意図もあるようであった）。

以上のような NCI の信頼性確保のための取り組みは、がん領域に固有のものであり、アメリカにおいても企業の臨床試験やその他の領域のアカデミアの臨床試験においては必ずしも一般的なものではない。しかしその一方で、がん領域は最も盛んに臨床試験が実施されている分野であり、また近年では企業の臨床試験においても中央モニタリングの活用が提案されていることもあり、NCI のシステムはその 1 つの先駆的モデルとして注目されている (FDA の企業向けのリスクに基づくモニタリングに関するガイダンスにおいても NCI の仕組みがその一例として言及されている。本ガイダンスは以下からダウンロードできる (2014 年 8 月 15 日時点)。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM269919.pdf>)。

いずれにしても、以上からわかるようにアメリカの自主臨床試験においては、モニタリングと監査をどのように組み合わせるかの考え方は多様であり、重要なのは結果として臨床試験の質が十分に担保されるか否かである。NCI の担当者へのヒアリングにおいても、企業治験で実施されている「施設訪問モニタリングと一部の施設の監査」という組み合わせと NCI の「中央モニタリングと全施設監査」という組み合わせを比較した場合には、それぞれに長所短所があるとの認識が示された (「私たちの場合監査はより頑強で、モニタリングはそこまで頑強ではない。言ってみればそれは (企業の行うモニタリングと監査とは) 異なる仕組みなのです (So the audits in our case tend to be more robust and monitoring is less robust, if you will, it's a different system))。すなわち、ここで示されているのは全体としての品質管理・品質保証が十分になされているかどうかの問題なのであり、「モニタリング」や「監査」として実施する部分の切り分けは確定的なものではない、という理解である。そのため、NCI の「監査」に一部モニタリング的要素が含まれていたとしても、特に問題にはならないのである。

最後に、施設内における一種の「自己点検」を指して「監査」という言葉が使用される場合を取りあげたい (施設内監査)。これは何らかの法的枠組みや研究資金と連動した強制力のあるものではなく、基本的には施設が自主的に実施している組織的なリスクマネジメント活動の一部である (そのため、自施設の研究者に対する教育的な側面を含んでいる)。ここではその一例として、ボストンの 7 つの医療機関・研究機関で構成されるダナファーマー／ハーバードがんセンター (DF/HCC) 臨床試験品質保証部門 (QACT) の内部監査を取りあげる (以下は DF/HCC の担当者へのヒアリングによる。なお、DF/HCC の監査マニュアル (Audit Program General Operations Manual) および科学審査 (SRC)・倫理審査 (IRB) やモニタリング・監査等の施設内の研究監視体制に関するポリシー文書

(Institutional Data and Safety Monitoring Plan) は、以下のサイトからダウンロード可能である (2014 年 8 月 15 日時点)。

<http://www.dfhcc.harvard.edu/clinical-research-support/quality-assurance-office-for-clinical-trials-qact/forms-policies-and-manuals/>)。

QACT のミッションはがんセンターの臨床研究が高品質で行われることを確保すること

であり、その機能の一部には連邦規制や内部ポリシーへのコンプライアンスに関する内部監査が含まれている。現在 5 名の常勤スタッフと 1 名の非常勤スタッフによって、おおよそ 1 月に 10 件程度の監査を実施しており、DF/HCC がスポンサーとなる臨床試験については少なくとも試験期間中に 1 回は監査を受けることとしている。通常の進行としては、ほぼ 1 か月前には研究者には監査の実施が通知され、監査期間は特定の研究スタッフが担当者からの様々な疑問点に対応することになる。また、内部監査には通常の監査 (full audit) とは別に模擬監査 (mock audit) と呼ばれるものがあり、これは FDA や NCI や企業等の実施する施設外部からの監査に備えるための予行演習として実施されるものである (この意味でも、内部監査は先に述べた FDA 査察や NCI の施設訪問監査とは質の異なる活動だと捉えられていることがわかる)。

なお、どの研究や研究者に対して監査を行う必要があるかどうかの判断は、基本的にはリスクに基づくものであるが、現在、その判断に一貫性を持たせるために、DF/HCC では独自の評価ツール開発を行っているとのことであった。このツールは、先に紹介した AACI のモニタリング用の評価ツールをベースに作成されており、リスク判断の項目も似通っている。なかでも興味深いのは、この評価ツールにおいては、NCI や企業がスポンサーとなる試験に比べて、施設の研究者主導の臨床試験が最も監査の必要性が高くなるよう設定されている点である。これは内部監査において、スポンサーが独自に監査活動を行っていない研究を特に重点的にとりあげようとする意図の現れであり、外部監査がある試験については、むしろ模擬監査のようにその準備を支援することが QACT の主な業務となっていることがわかる。

また、モニタリングのリスク評価ツールとの違いとしては、監査については絶対値のみで評価が行われる点が挙げられる (例えば、高リスク研究、中リスク研究、低リスク研究といった分類は行われない)。この点について QACT の担当者に確認したところ、内部監査はあくまでも施設独自の取り組みであり、モニタリング計画のように必須とされるものとは異なるため、カテゴライズする必要はないとのことであった。すなわちこの評価は、限られた施設内の監査用資源をどの試験に振り分けるべきか、という判断のためだけに実施されるもの、という位置付けである (なお QACT の監査対象となる臨床試験は常時 700 程度存在しているという)。この点からも、IND 規制上必須とされるモニタリングと必須ではない監査との扱いの違いが理解できよう。

3) 被験者保護

続いて本節では被験者保護に関する諸制度について確認していくことにしたい。ただし、被験者保護と倫理審査委員会については、すでに先行する研究班において詳細に検討されているため、以下ではそれらの一部を再掲したうえで、その概要のみを記す (詳細については、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」(研究代表者：藤原康弘) 総合研究報告書を

参照)。

①コモン・ルール

アメリカの被験者保護に関する規制としては、「コモン・ルール」と呼ばれる行政規則が良く知られている。これはもともとは当時の厚生省（現在は DHHS）が 1974 年に定めた連邦規則集第 45 編第 46 部 (Title 45 of the Code of Federal Regulations, Part 46, 45 CFR 46) に起因する (<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.html>)。コモン・ルールはこの連邦規則の主たる内容（サブパート A）が数度の修正を経て、15 の関係省庁が採択する共通規則となったものである（丸山 1989）。前節まで確認してきた FDA 規則との関係で言えば、もともとコモン・ルールと FDA 規則は別々に作られていたが、インフォームド・コンセントと倫理審査に関する規定については両者を合致される努力が続けられ、1981 年からそれはほぼ実現されている（コモン・ルールと FDA 規則との対応関係については、以下のサイトを参照のこと。

<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/educationalmaterials/ucm112910.htm>)。これがアメリカにおいては FDA の管轄する医薬品の臨床試験とそれ以外の様々な臨床研究において被験者保護に関するルールが共通化しているとされる所以である（なお、被験者保護に関わる FDA 規則については「補足」を参照のこと）。

ただし、コモン・ルールの及ぶ範囲は基本的には連邦助成を受けた人を対象とする研究であり、例えば企業からの資金提供によって実施される研究には適用されない。もっとも、現在では連邦助成を受けている研究機関はコモン・ルール遵守を誓約した書面を行政機関に提出することが義務付けられているため (45 CFR 46. 103)、連邦助成を受けていない研究についても自主的に同一基準で対応されていることが多い。とはいえ制度上は、コモン・ルールの対象となるのは連邦助成を受けた研究のみであり、この範囲を民間助成による研究にまで広げるべきだという提案はこれまでも何度も行われてきた。この点は、後に述べるコモン・ルールの改正に向けた動きのなかでも改めて検討されている。

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 (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」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（以下、本報告書では当該文書を指して ANPRM と略記する）。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。

- (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（有害事象報告など）
- (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、従来の枠組みからの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」という方針を変更し、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。なお、(2) の提案もこれまでのアメリカの倫理審査委員会のあり方に大きな変化をもたらす内容であるが、この点については以下で倫理審査委員会制度の現状と課題として合わせて整理しておきたい。

②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、アメリカ医科大学協会 (Association of American Medical Colleges, AAMC) 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。しかしその一方で、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。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、先述したように、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。これをよく示しているのが、2014年度から国立がん研究所（NCI）のセントラルIRB（CIRB）が完全な中央審査体制に大きくポリシーを転換したという事実である（なお、この報告転換自体はすでに2012年10月に関連する研究施設に通知されている。具体的な通知内容については、以下のサイトからダウンロードできる。

<https://ncicirb.org/cirb/documents/NCI%20Memo%20-%20Model%20Change.pdf>）。

従来CIRBは、「迅速審査モデル（facilitated review 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。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、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。

補足：被験者保護に関する FDA 規則と処分

FDA 規則では、被験者保護に関連して連邦規則第 21 編第 50 部 (21 CFR 50) および 56 部 (21 CFR 56) において、それぞれ主にインフォームド・コンセントと倫理審査委員会の要件を定めている。これらは FDC 法で定められた医薬品や医療機器の研究目的での使用 (505 条(i)及び 520 条(g))、またはその他食品やサプリメント等で研究実施の承認申請や市販承認を得る目的で臨床試験を行う場合に適用される規則である。

先述のようにコモン・ルールと FDA 規則については、お互いの規制内容の共通化が図られてきたが、罰則規定には違いがみられる。まず、被験者保護に関する厚生省規則 (45 CFR 46) の諸要件は、厚生省の研究助成の条件であり、これを満たさない研究活動は助成の対象とならない。また、このような状況にあると事後的に判断された場合、当該研究への助成は取消、または停止される (45 CFR 46.122 及び 123)。例えば、2001 年の被験者の死亡に関連して、厚生省被験者保護局 (OHRP) は 7 月、ジョンズ・ホプキンス大学がこうした被験者保護に関する確約 (45 CFR 46.103 に基づく「アシュアランス」) に反したとして、助成研究を停止する処分を下した。ただし同規則には、研究者個人に関する罰則は規定されていない。

これに対して FDA 規則は、被験者保護の諸要件に反した研究者 (21 CFR 50 に定められたインフォームド・コンセント要件の不履行、21 CFR 56 に定められた審査要件の不履行など) について、研究者の研究用新薬 (investigational new drug) の取扱い資格を失効させる処分 (disqualification) を設けている (21 CFR 312.70)。研究用の医療機器についても同様の規定がある (21 CFR 812.119)。研究者に関する資格処分の審理の開始に先立ち、FDA は、当該研究者およびスポンサー、関連する IRB に対して、「資格失効手続きと説明機会に関する通知 (Notice of Initiation of Disqualification Proceedings and Opportunity to Explain, NIDPOE)」を発出する。当該研究者には所定の説明や聴取の機会が与えられ、処分妥当と判断された場合には、FDA は試験対象の医薬品などの取り扱い資格を停止することができる。

研究者個人のほか、FDA 規則は IRB に対する行政処分に関する規定も置いている (21 CFR 56 のサブパート E)。IRB は FDA 規則 (21CFR56 のサブパート B) にもとづいて、適切に構成され、また審査を行う必要があり、これらの要件への対応状況は FDA による査察 (inspection) の対象となる。要件に反した IRB には是正勧告が示されるのが通常であ