

平成19年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業

臨床研究の倫理審査委員会登録制度調査に関する研究 (H19-特別-指定-017)

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(臨床研究基盤整備推進研究事業))

臨床研究に関する国内の指針と諸外国の制度との比較 (H24-臨研基-指定-006)

平成25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(臨床研究基盤整備推進研究事業))

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)

資料2-1

医薬品の臨床試験・臨床研究を巡る 規制制度の各国比較

国立がん研究センター 企画戦略局長

同 中央病院 乳腺・腫瘍内科

藤原康弘

臨床研究データの保存期間は？

臨床研究データの保存期間

診療録(カルテ)の保存期間:

医師法 24条 5年間

診療に関する諸記録(処方箋、手術記録、エックス線写真など)の保存期間:

医療法 21条1項九号 医療法施行規則 20条十号 2年間

療養の給付の担当に関する帳簿及び書類その他の記録

保険医療機関及び保険医療養担当規則(いわゆる「療養担当規則」) 第9条 3年間(完結の日から)

薬事法施行規則

第101条(資料の保存)

一 承認の申請に際して提出した資料の根拠となった資料 承認を受けた日から5年間。

再審査を受けなければならない医薬品又は医療機器(承認を受けた日から再審査が終了するまでの期間が5年を超えるものに限る。)

に係る資料にあつては、再審査が終了するまでの期間

二 再審査の申請に際して提出した資料の根拠となった資料 再審査が終了した日から5年間

三 再評価の申請に際して提出した資料の根拠となった資料 再評価が終了した日から5年間

企業治験(医薬品)における記録の保存:

省令GCP 26条 製造販売承認日又は治験の中止若しくは終了後 3年間 (いずれか遅い日まで)

医師主導治験(医薬品)における記録の保存

省令GCP 26条の十二 同上

EU The GCP Directive (Commission Directive 2005/28/EC) Article 17

保存期間 最低でも5年間

USA 21CFR 312.57 (スポンサー) 312.62(研究者)

製造販売承認後又は承認申請がされなかったか不承認になった場合には試験終了後(かつFDAに通知後) 2年間

45CFR46.116 common rule でのIRB関連記録の保存期間 3年間(研究終了後)



COUNCIL OF
THE EUROPEAN UNION



Luxembourg, 14 April 2014
8891/14
(OR. en)
PRESSE 232

Council adopts new rules on clinical trials

The Council today¹ approved a draft regulation aimed at facilitating and speeding up the authorisation procedure of clinical trials, following the first-reading agreement reached with the European Parliament in December (*PE-CONS 2/14 + 8245/14 ADD 1*).

This means that the regulation is now adopted. It will enter into force 20 days following its publication in the Official Journal of the European Union and apply six months after a EU portal for the submission of data on clinical trials and a EU database identifying each clinical trial have become fully functional (but not earlier than two years after the regulation's publication).

The main objective of the regulation is to make the European Union more attractive for clinical research and to invert the decreasing number of investigations of medicines in humans conducted in the EU, while maintaining the high standards of patient safety. Between 2007 and 2011 the number of applications for clinical trials decreased by 25% in the EU. While member states will continue to make their independent assessment of notably ethical issues, the draft regulation provides for a uniform application of common rules.

2014年4月14日プレス： EU 臨床試験規則がEU議会で承認

¹ The decision was taken at the Agriculture Council.

P R E S S

Rue de la Loi 175 B - 1048 BRUSSELS Tel.: +32 (0)2 281 6319 Fax: +32 (0)2 281 8026
press.office@consilium.europa.eu <http://www.consilium.europa.eu/press>

8891/14

¹
EN



EUROPEAN UNION

THE EUROPEAN PARLIAMENT

THE COUNCIL

Brussels, 4 April 2014
(OR. en)

2012/0192 (COD)

PE-CONS 2/14

PHARM 5
SAN 9
MI 11
COMPET 12
CODEC 25

LEGISLATIVE ACTS AND OTHER INSTRUMENTS

Subject: REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC

Article 57

Clinical trial master file

The sponsor and the investigator shall keep a clinical trial master file. The clinical trial master file shall at all times contain the essential documents relating to that clinical trial which allow verification of the conduct of a clinical trial and the quality of the data generated, taking into account all characteristics of the clinical trial, including in particular whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial. It shall be readily available, and directly accessible upon request, to the Member States.

新規則では、医薬品の臨床試験の各種資料の保存期間は最低25年となっている。

Article 58

Archiving of the clinical trial master file

Unless other Union law requires archiving for a longer period, the sponsor and the investigator shall archive the content of the clinical trial master file for at least 25 years after the end of the clinical trial. However, the medical files of subjects shall be archived in accordance with national law.

The content of the clinical trial master file shall be archived in a way that ensures that it is readily available and accessible, upon request, to the competent authorities.

利益相反の開示は？

利益相反関連の記載がヘルシンキ宣言に盛り込まれたのは 2000年エジンバラ改訂時

13. The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol. This protocol should be submitted for consideration, comment, guidance, and where

• • • • •

IRB serious adverse events. The researcher should also submit to the committee, for review, information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest and incentives for subjects.

IC 22. In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and

論文 27. Both authors and publishers have ethical obligations. In publication of the results of research, the investigators are obliged to preserve the accuracy of the results. Negative as well as positive results should be published or otherwise publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and any possible conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.

平成**15**年(2003年)7月**30**日施行の 臨床研究に関する倫理指針・初版から利益相反関連の記載あり

第2 1 <細則> 臨床研究計画書に記載すべき事項

- ・ 共同臨床研究機関の名称
- ・ 研究者等の氏名
- ・ インフォームド・コンセントのための手続
- ・ インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書
- ・ 当該臨床研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

第4 則> インフォームドコンセント <細

- ・ 被験者を特定できないようにした上で、当該臨床研究の成果が公表される可能性があること
- ・ 当該臨床研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

1 被験者からインフォームド・コンセントを受ける手続

- (1) 研究者等は、臨床研究を実施する場合には、被験者に対し、当該臨床研究の目的、方法及び資金源、起こりうる利害の衝突、研究者等の関連組織との関わり、当該臨床研究に参加することにより期待

金銭的利益相反の開示

省令GCP 利益相反に関する記載なし (第7条、第51条など)

薬食審査発1228第7号(平成24年12月28日) 審査管理課長通知 別添
ガイダンス 第32条(治験審査委員会の責務)〈第1項〉〈第2項〉2(1)⑥ 治験の費用の負担について説明した文書(被験者への支払(支払がある場合)に関する資料)なお、治験審査委員会が必要と認める場合、治験依頼者から支払われることが予定されている治験費用に関する資料の提出を求めることができる。2(6)その他治験審査委員会が必要と認める資料(企業との連携がある場合、利益相反に関する資料等)

ICH-GCP 利益相反に関する明確な規定なし 5.9 Financing において、スポンサーと研究者・研究機関との合意書(agreement)に臨床試験の金銭的な事項を記載しておくようにとの規定、6.14 Financing and Insurance に別途のagreement が無い場合にプロトコールに金銭的な事項を記載する旨の規定

EU The Clinical Trial Directive (Directive 2000/21/EC)

The GCP Directive (Commission Directive 2005/28/EC)

いずれにも利益相反に関する明示的な規定なし(ただし、Clinical Trial Directive Article 6 Ethics Committee で、スポンサーと研究機関の間で金銭的な関係の合意書(agreement)を考えるとあり、GCP Directive Article 3に「ヘルシンキ宣言に従い臨床試験は実施する」と記載されているので、ヘルシンキ宣言の利益相反の記載の規定を遵守するとも読める)

英国 2004 No.1031 MEDICINES The Medicine for Human Use (Clinical Trials) Regulations EU Clinical Trial Directive の国内法
利益相反に関する明示的な記載ない ただし、regulation 15 (k) EU Clinical Directive Article 6 と同様の記載

USA 21CFR 312.53、312.64 研究者はスポンサーに対して金銭的利益相反に関する報告をする

21CFR 54 FDAへの承認申請時に、申請資料になった臨床試験に参画した臨床研究者のCOIIに関する書類提出を申請者に求めている

21 CFR 56 FDAへの申請に用いることになる臨床研究のIRBでの審査において、IRBの委員は当該研究との利益相反のある場合には、審議への参加を控えなければならない。

45 CFR 46.107 公的研究費により行われるヒトを対象とする研究のIRBでの審査において、IRBの委員は当該研究との利益相反のある場合には、審議への参加を控えなければならない。
(common rule)

42 CFR 50 PHS傘下の研究費(grant)における利益相反を規定

45 CFR 94 PHS傘下の委受託(contract)における利益相反を規定

Fed Reg July 11 1995:::35820-3 NSFの研究費における利益相反管理を規定

米国では、IRBへの潜在的利益相反開示の資料提出、プロトコール内での利益相反に関する記載、IC内での被験者への開示は求められていない。 スポンサー、所属機関あるいは規制官庁への報告のみ。

臨床試験の信頼性確保 モニタリングと監査は？

“モニタリング”の規定

ICH-GCP

1.38 モニタリングの用語定義

4.8 INVESTIGATOR

4.8 Informed consent of Trial Subject n) モニター、監査担当者 (auditor) が診療録を見るとの記載

5. **SPONSOR** 5.1 Quality Assurance and Quality Control

5.18 Monitoring 詳細な記載

5.19 Audit 詳細な記載

6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT

6.11 Quality Control and Quality Assurance ただし、このタイトルのみで、説明書きはなし

EU The Clinical Trial Directive (Directive 2000/21/EC)

Article 1 Scope The principles of GCP and detailed guidelines ... shall be adopted

The GCP Directive (Commission Directive 2005/28/EC)

Article 4 The protocol ... shall provide ... monitoring and publication policy.

英国

2004 No.1031 MEDICINES The Medicine for Human Use (Clinical Trials) Regulations EU Clinical Trial Directive の国内法
regulation 28 conditions and principles of good clinical practice に従うとの記載

2006 No.1928 MEDICINES The Medicine for Human Use (Clinical Trials) Regulations

“Part 2 Principles based on Article 2 to 5 of the GCP Directive

4. The necessary procedures to secure the quality of every aspect of the trial shall be compiled with

USA 21CFR 312.50 General responsibility of sponsors

..., ensuring proper monitoring of the investigation(s),

312.53 ちゃんとしたモニターの選定にスポンサーは責任あり

312.56 スポンサーはINDが提出されている臨床研究の進捗をモニターする責務あり

21CFR 312.60 General responsibilities of investigators

研究者の責務としてはモニタリングに関する規定なし

“監査”の規定

ICH-GCP	1.6 監査の用語定義 4. INVESTIGATOR 4.8 Informed consent of Trial Subject n) モニター、監査担当者 (auditor) が診療録を見るとの記載 5. <u>SPONSOR</u> 5.1 Quality Assurance and Quality Control 5.19 Audit 詳細な記載 6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT 6.11 Quality Control and Quality Assurance ただし、このタイトルのみで、説明書きはなし
EU	The Clinical Trial Directive (Directive 2000/21/EC) The GCP Directive (Commission Directive 2005/28/EC) いずれにも監査に関する明示的な規定なし
英国	2004 No.1031 MEDICINES The Medicine for Human Use (Clinical Trials) Regulations EU Clinical Trial Directive の国内法 regulation 28 conditions and principles of good clinical practice に従うとの記載 2006 No.1928 MEDICINES The Medicine for Human Use (Clinical Trials) Regulations “Part 2 Principles based on Article 2 to 5 of the GCP Directive 4. The necessary procedures to secure the quality of every aspect of the trial shall be compiled with
USA	21CFR 監査に関する明示的記載なし しかし、62 Federal Register 25692 (May 9, 1997)と1996 April Guidance for Industry E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance でICH-GCPをFDAとして取り込んでいる

罰則は？

“罰則”の規定

ICH-GCP 罰則に関する明確な記載なし

EU The Clinical Trial Directive (Directive 2000/21/EC)
The GCP Directive (Commission Directive 2005/28/EC)
罰則に関する明確な記載なし

新EU臨床試験規則 Article 94 Penalties 加盟各国が規則(rules)を制定することと記載

英国 The Medicine for Human Use (Clinical Trials) Regulations EU Clinical Trial Directive の国内法
regulation 52 罰金(法令の規定内で; not exceeding the statutory maximum)あるいは禁固(imprisonment)
(3ヶ月(summary convictionの場合)あるいは2年(conviction on indictmentの場合)を越えない範囲で

USA FFDCA (連邦 医薬品化粧品法)
21 U.S. Code Subchapter III – PROHIBITED ACTS AND PENALTIES § 331 – Prohibited acts
U.S. Code: Title 18 – CRIMES AND CRIMINAL PROCEDURE § 2, 371, 1001, 1341
罰則・禁固等を規定

各国法制調査 平成25年度以降の研究について

平成25・26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・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)

研究目的・調査項目

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

【目的】

薬事、利益相反、被験者保護、データの信頼性の確保をはじめとする諸課題について、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

【欧米諸国の臨床研究に対する規制と法制度に関する調査】

- ・薬事に関する規制・制度の枠組み
- ・臨床研究に関する規制・制度の枠組み
- ・臨床研究の利益相反に係る規制・制度の枠組み及び運用
- ・臨床研究における被験者保護に関する規制及び運用
- ・研究データの信頼性確保のための方策及び運用
- ・その他、臨床研究に係る法制度を検討する上で必要と考えられる情報



【我が国の規制と法制度との比較】

【期待される効果】

- ・わが国の規制・法制度体制の提案
- ・今後行われる臨床研究の法制度に係る検討の材料
- 我が国の臨床研究の信頼回復への寄与

研究組織

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	独立行政法人国立がんセンター がん予防・検診研究センター保健政策研究部部長
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 (同中央病院 乳腺・腫瘍内科)
研究協力者	山本 晴子	国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部部長

研究計画、今後の予定等

- 平成25年度は、被験者保護も含めて既存情報を最新のものに改訂する他、臨床研究データの信頼性確保(特にモニタリング、監査等)、利益相反管理、広告規制(特に医師向けの医薬品・医療機器に関連して)及び臨床研究における健康被害の補償制度と運用実態に焦点を当て、英仏法制を調査。
- 文献調査の他、英国では医療研究機構(HRA)、医学研究協議会(MRC)及び医薬品庁(MHRA)を、仏国では保健省、高等保健機構(HAS)、全国医療事故補償公社(ONIAM)を訪問、当該機関の長や所管部署職員へのヒアリング調査を行った(平成26年3月16-23日)。仏医薬品安全局(ANSM)からは事前質問に対する文書回答を得た。
- 平成26年度は、アメリカで同様の調査を予定(6月末～7月)