

# 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 (アメリカ編)

研究代表者	慶應義塾大学	磯部 哲
研究分担者	昭和大学	田代 志門
研究分担者	東京大学	井上 悠輔
研究協力者	国立がん研究センター	藤原 康弘

2014年8月27日

第5回 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会

# 研究概要

- 欧米諸国の臨床研究規制に関する実地調査
  - 主に研究者主導の医薬品の臨床試験を念頭に
  - 対象国: イギリス、フランス(H25)、アメリカ(H26)
- 主な調査項目
  1. アカデミアにおける臨床試験規制の概要
  2. データの信頼性確保(モニタリングや監査)
  3. 被験者保護(倫理審査委員会) ※詳細は別研究班
  4. 利益相反
  5. 研究不正
  6. 広告規制

# 訪問機関及び調査対象機関

1. 食品医薬品局 (FDA)
2. 研究公正局 (ORI)
3. 国立がん研究所 (NCI)
4. マサチューセッツ総合病院 (MGH)  
– ボストンの他の医療機関・研究機関を含む
5. ファイザー株式会社

# 1 臨床試験規制の概要

- 臨床試験規制と被験者保護制度の関係
  - ① FDA規則：医薬品・医療機器の臨床試験
  - ② 「コモンルール」：連邦助成を受けた人対象研究（15省庁で共通の被験者保護に関する行政規則）
- インフォームド・コンセントと倫理審査に関わる規制内容は、①と②でほぼ同じ
  - 「アメリカでは被験者保護については、臨床試験とそれ以外の臨床研究で同一」とされる所以
  - データの信頼性確保に関する規制は、①にのみ存在（対象もその一部＝IND試験）

# 参考) GCPに該当するFDA規則群

- 電子記録、電子署名 (21 CFR 11)
- 被験者の保護 (21 CFR 50) ※主にIC
- 臨床研究者による金銭開示 (21 CFR 54)
- 施設審査委員会 (IRB) (21 CFR 56)
- 研究新薬 (IND) 申請書 (21 CFR 312)
- INDのもとで実施されない外国臨床試験 (21 CFR 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 (NDA) (21 CFR 314)
- 生物学的利用性と生物学的同等の要件 (21 CFR 320)
- バイオロジック・ライセンスの承認申請書 (21 CFR 601)

この2つの規則は  
コモンルールの内容  
とほぼ一致

石井 (2010) の表4-1を  
一部改変

# 研究新薬規制

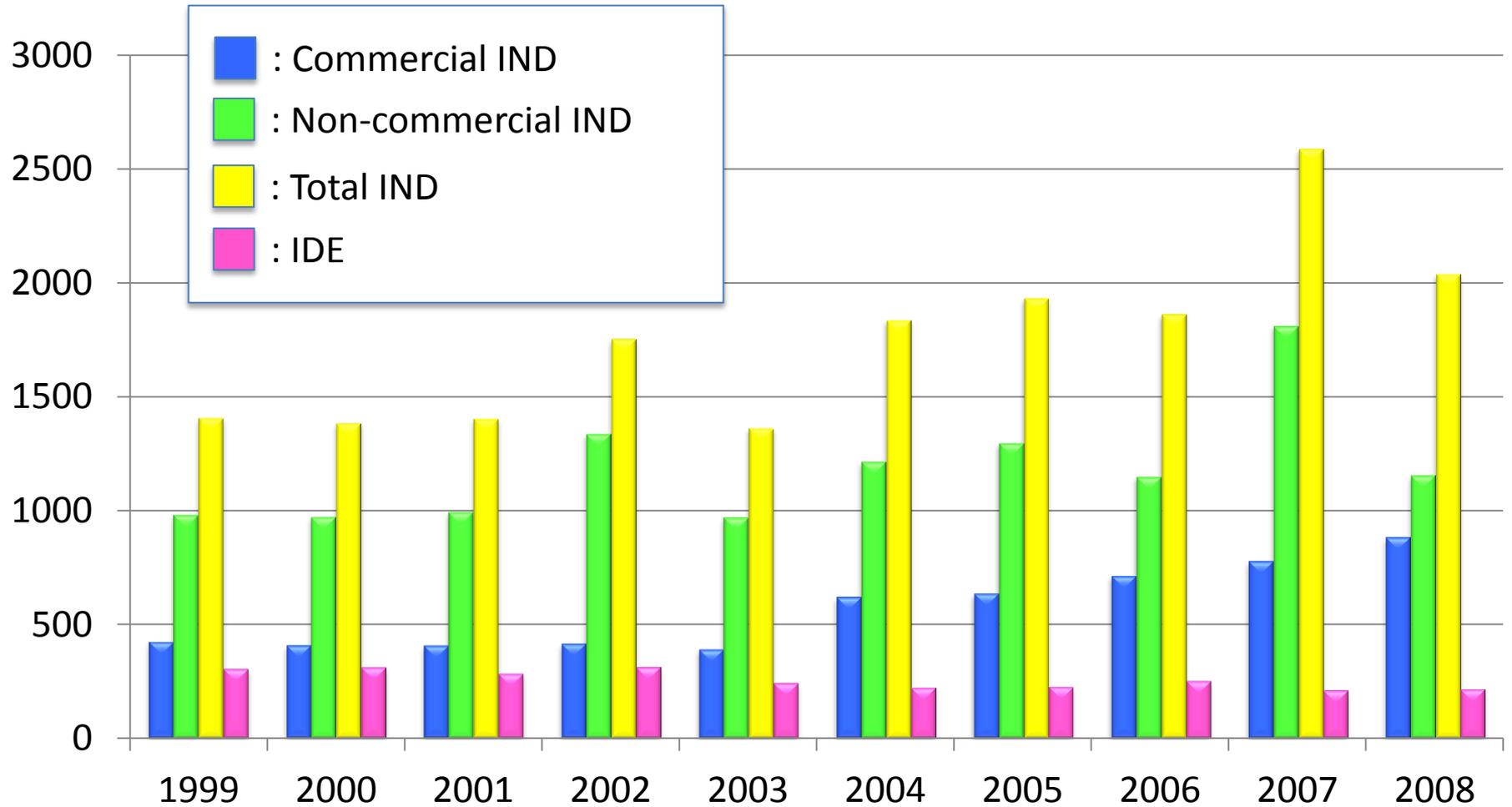
## (Investigational New Drug, IND)

- 「新薬」の臨床試験が対象 (21 CFR 312)
  - ただし「新薬」には、未承認薬のみならず、FDAの承認条件と一致しない使用法 (適応症、製法、用量、患者集団等の違いなど) による市販薬全般を含む
- 市販薬を用いたアカデミアの臨床試験も対象
  - 「商業用IND」とは別に「非商業用IND」が存在
  - 割合は2対3で非商業用INDの方が多い
- IND試験は施設の倫理審査委員会の承認に加え、FDAによる事前審査が必須となる

# 参考) 医療機器

- 医薬品とは別の規制枠組み
  - IND申請に対応する規制として「研究医療機器の適用除外」(Investigational Device Exemption, IDE)申請がある(21 CFR 812)
  - ただし、被験者保護や利益相反に関する規則は医薬品と共通
- 低リスク機器や改良機器など、IDE申請を免除される場合が多く、IND申請に比べて申請数は少ない

# 参考)INDとIDEの新規申請数



# IND申請の免除

- 一部の市販薬を用いた臨床試験はIND申請を免除される
  - がん領域の自主臨床試験で、IND申請している試験の割合は半数に満たない(中村 2012)
- 「当該試験の目的と試験内での当該医薬品の使用に伴うリスクの程度」によって個別に判断(IND申請免除に関するFDAガイダンス)
  - 目的: 販売承認申請や広告への利用
  - リスク: 投与方法や用量、患者集団の違い等

# 参考)IND規制の免除要件

## 21 CFR 312.2 Applicability (b) Exemptions

- 市販薬の臨床試験のうち、以下の要件をすべて満たすもの
  - 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

# 参考)IND規制の免除要件(続き)

## 21 CFR 312.2 Applicability (b) Exemptions

- 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

# 高血圧症治療薬の臨床研究事案と IND制度

- 対象となった治療薬について、規制当局が当初承認していなかった効果（心血管イベントの抑制）を検証する試験
  - ✓ IND規制の対象となる可能性が高い
- 臨床試験の結果を広告で大きく利用することが意図されている（ことが明らかだった場合）
  - ✓ INDの除外要件を満たさない可能性が高い
- 少なくとも、アメリカで実施されたディオバンの心不全へ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（FDAの承認審査時資料による）

## 2 データの信頼性確保

- データの信頼性確保に関する規制が課せられるのはIND試験のみ
  - スポンサーに対して「モニタリング」の義務を課すが、その詳細は規定せず
    - 「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)
- アメリカでも、実際の「スポンサー」は多様
  - 研究者個人か研究施設か研究助成機関か
  - 「IND holder = スポンサー」という認識

## 2 データの信頼性確保

- モニタリングのあり方は施設によって多様
  - アカデミアと企業・CROで大きな違いがある
    - 企業・CROでは9割近くが施設訪問モニタリングを必須としているが、アカデミアでは必須とするのは3割に留まる (Morrison et.al. 2011)
- アカデミア臨床試験におけるモニタリングの水準を決定するためのツールが開発中
  - アメリカがん研究所協会の臨床試験イニシアチブ (AACI CRI) による“Trial Complexity Form”など

## 2 データの信頼性確保

- 「監査 (audit)」は法制化されていない
  - そのため、「監査」という言葉に明確な定義はなく、研究機関・研究者により多義的に使用されている
- 少なくとも3つの異なる使用方法がある
  - ① 監査 ≡ 規制当局による査察 (inspection)
    - 研究者サイドが責任を持つのは「モニタリング」のみ
  - ② 公的な研究助成機関が主導する施設訪問監査 (on-site audit)
    - 「中央モニタリング」を補足するために実施される
  - ③ 施設内での自主的なQA活動 (internal audit)

## 参考)②公的な助成機関が主導する監査 NCIの臨床試験モニタリング部門(CTMB)

- 「中央モニタリング(CRF等の書面上の実施状況確認)  
+3年に1回の全施設対象監査」という仕組み
  - 試験ごとではなく、当該施設で実施されているNCI助成の臨床試験すべてが対象
  - 当該臨床試験を実施している臨床試験グループのメンバーによる監査(相互監査)
- サンプルングによるSDVを実施
  - 前回訪問時以降に登録された患者の10%以上
  - 事実上「監査」によって「施設訪問モニタリング」の機能の一部が代替されている

# 参考) ③施設内での自主的なQA活動

DF/HCC (Dana Farber/ Harvard Cancer Center)

臨床試験品質保証部門 (QACT)

- 5名の常勤スタッフと1名の非常勤スタッフによって、1ヶ月に10件程度の監査を実施
  - 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1回は監査を受けることとしている
  - 通常の監査 (full audit) とは別に模擬監査 (moc audit) も実施
    - FDA等による外部監査の予行演習として実施される
- 監査の必要性を判断するための独自の評価ツールを開発中
  - 約700件の臨床試験から監査対象を選定

# 3 被験者保護（倫理審査委員会）

- 基本は施設ごとの倫理審査委員会（IRB）
  - ただし商業IRBや中央IRBへの外部委託も存在
  - 全国的な把握と質向上のために、被験者保護局（OHRP）への登録（FWA）と人対象研究保護プログラム認証協会（AAHRPP）による認証が存在
- 2011年にコモンルール改訂に向けた新たな方向が示される（ANPRM）
  - 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
  - 多施設共同研究に対する1回審査の義務化（多重審査を許容しない仕組み）

# 参考) NCIの中央IRB (CIRB) の変化

- これまでのモデル (facilitated model)
  - CIRBと各施設のIRBが業務を分担して審査
  - CIRBが研究計画書や集積した有害事象等の審査を行い、施設のIRBは、施設固有事情 (local context) について迅速審査、当該施設で生じた有害事象等の審査を行う
- 新しいモデル (new independent model)
  - 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
  - 施設固有事情については、年ごとに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る

# 4 利益相反

- 医学研究者の利益相反に関する連邦規則
  - FDA規則：医薬品・医療機器の臨床試験  
(21 CFR 312 (D)及び21 CFR 54)
    - 研究者の金銭的な利益相反の申告
    - 市販承認の際はFDAに報告する必要 (IND申請の際にはスポンサーへの報告まで)
  - PHS規則：厚生省公衆衛生局 (NIHなど) 助成研究  
(42 CFR 50(F)及び45 CFR 94)
    - 研究機関主導による利益相反マネジメント
    - 2011年に改正 (機関による影響性評価、教育の実施)
  - この他、IRB委員の利益相反に関する規定も

# PHS規則の2011年改正

- 利益相反に関する研究者教育の義務化
  - 施設ポリシーや利益関係の申告責任などを周知
- 研究機関による「重大な利益関係」の判断
  - 本人及び近親者が得た、本務以外の5000ドルを超える収入(1年間)
  - 株式保有はその大小を問わず「重大な利益関係」に含まれる
- 2段階の検討による「利益相反」の認定とそれに基づく具体的な利益相反マネジメントの要請
  - 「当該研究活動に伴う外部関係者への利益」と「こうした関係性が当該研究活動にもたらす影響」の評価

# 参考)サンシャイン条項

- 製薬企業等からの医師への贈与について報告を義務づけ、また公開する法律
  - 連邦および一部の州で実現
- 連邦法のサンシャイン条項
  - 2010年の医療改革法に盛り込まれたもの
  - 製薬企業等から医師への1件で10ドルを超える贈与や複数の贈与で年間100ドルを超えるものについて医師に政府への報告を義務付ける

# 参考) MGHのCOI管理

- 1990年に策定されたハーバード大の利益相反ポリシーを適用
  - 特定の企業と一定額(1年間で1万ドル)を超える金銭関係を有する研究者は、いかなる資金源であろうともその企業関連の研究への参加が禁止される
    - 自己申告に基づくが、サンシャイン条項の制定以降は事実上公開されているため、照合することが可能に
- 産学連携室(OII)による利益相反関係の評価
  - IRBとの連携(申告された利益関係に関するデータベースの共有)

# 5 研究不正 (FDA)

- FDAによる不正への取り組み
  - 虚偽情報の提出、不十分な記録管理について
- 連邦食品医薬品化粧品法
  - FDAに捜査権限 (OCI犯罪捜査局)
  - 試験記録 (355条(i)など)に関する研究者の刑事責任について、判例は分かれている
    - Palazzo医師事件など、虚偽の研究データを報告した医師に刑事罰が科された判例がある一方、この規定から直ちに研究者の刑事責任を問えないとした判例も

# FDAによる行政処分

- IND申請や倫理審査について、虚偽の情報をスポンサー・当局に提出した場合や正確な情報の記録を行っていない場合
- 試験新薬・機器の取扱い資格取消 (disqualification)
  - 最近10年間で約20件ほど
- 関連する重大な有罪確定があった場合やFDAが必要性を判断した場合にはFDAの許可を要する活動一般について参加資格喪失 (debarment)
- その他、警告、IRBへの是正勧告や停止措置等

# 処分の手続き

- 本人の説明、聴取の機会
  - FDA犯罪捜査局の捜査、告発が並行する場合も
- 例：試験試薬・機器の取扱い資格取消
  - FDA規則による研究者の処分では一般的
  - 審理開始についてスポンサー、IRBに通知
  - 聴聞・弁明の機会（21CFR312.70、同812.119）
  - 処分が決定すればFDAウェブサイトで公開
    - 取り扱い資格の禁止範囲や当該研究の存続の可否については処分内容に段階有り

# 5 研究不正 (PHS)

- 公衆衛生局 (PHS) からの研究助成を受けた医学研究の不正に関する連邦規則 (42 CFR 93)
  - PHSの助成は、医学研究に関する連邦政府助成の約8割を占める (Research America 2012)
  - 規則に違反した場合の処分は、連邦資金事業への参加資格停止 (debarment) が基本となる
- 規制対象となる研究不正の定義
  - 「研究の企画提案、実施、あるいは研究に関する評価、あるいは研究結果の報告」に関する
  - 「ねつ造・改ざん・盗用 (FFP)」

# 参考) 研究公正局 (ORI)

- 厚生省内の組織であり、各研究機関における不正対策や申し立て事案への対応について支援および監督を行う
  - 約20名の職員 (不正調査監督部門と教育部門)
  - 年間予算は約900万ドル→教育部門でほぼ使用
- 1992年に科学公正局 (OSI) と科学公正評価局 (OSIR) が統合されて成立
  - 以前は独自調査権限があったが、現在は各研究機関による調査活動の支援とその二次的評価のみを実施 (ORIには調査権限がない)

# 研究不正への対応の保証 (アシュアランス)

- 連邦規則は研究不正の主たる責任は研究機関にあるとしているため、各機関は不正対応の手続きを整備することを求められる
- 各研究機関は、研究助成の要件として、研究不正への対応手続きの策定と遵守を表明する必要がある
- 各機関で任命された研究公正責任者 (Research Integrity Officer, RIO) が機関内での対応の司令塔となる

# 参考) RCR (responsible conduct of research) 教育

- 2001年以降、ORIは教育活動への貢献を強く求められるようになり、各種教材開発を支援
  - 「研究者としての責任ある行為(RCR)」と称される教育カリキュラム
- 具体的な方向性は、NIHの示す「指導要件 (Update on the Requirement for Instruction in the Responsible Conduct of Research)」に詳しい
  - 課程に盛り込むことが推奨されている単元の例示
  - 対面式での8時間以上の教育が必須 (e-learningのみのカリキュラムは認められない)

# 6 広告規制

- FDA内の専門部署が医薬品・医療機器の広告の監視を担当している
  - 主に処方薬の広告に関する連邦規則(21 CFR 201.1)に基づく
- 4つの基本原則
  1. FDAの承認条件との適合性(consistency)
  2. 「実質的な証拠(substantial evidence)」の裏付け
  3. 虚偽又は誤解を招く内容ではない
  4. 有効性と安全性の適切なバランス

# 参考) 処方薬プロモーション室 (OPDP)

- 医薬品評価研究センター (CDER) 内に設置
  - 広告のモニタリング・監視プログラム、教育、助言、研究、政策・ガイダンス作成が主な業務
  - 約70名の職員で審査担当と政策担当に分かれる
    - 審査担当は32名で、疾患単位で16チーム
    - 政策担当には法律専門家と社会科学者 (調査担当)
  - 年間予算は380万ドル

# 参考) 処方薬プロモーション室(OPDP)

- 具体的な活動内容
  - 企業から提出される広告資材のチェックや相談対応
  - 予告なく学会等に出向いて発表内容を監視
  - 医療者や患者、企業からの通報を受け付け  
(年間約100件)
- 不適切な広告に対しては文書による指導以外にも様々な行政措置が可能

# 企業に課せられている義務

- 医薬品の全ての広告及び販促ラベルを、最初の公表または提供の前に、様式FDA-2253 (Transmittal of Advertisements and Promotional Labeling for Drugs and Biologics for Human Use) とともにFDAに提出
  - 2013年の提出件数は87,243件(うち医療従事者向け58,586件、消費者向け28,657件)
- 迅速承認を受けた医薬品についての事前相談(通常は事前相談は任意)

# 試験薬の広告の禁止

- 試験薬のプロモーション活動の禁止 (21 CFR 312.7)
  - 「科学的な情報交換 (exchange of scientific information)」は許容される
- ただし、プロモーション活動と「科学的な情報交換」との区別について、明確な定義はない
  - 特にオフラベル広告規制の文脈で大きな問題に

# 参考) 営業担当と医療担当の分離

- 企業側では、コミュニケーションの内容と文脈を明確に区別することで対応
- 「営業担当者 (sales rep)」と「医療情報担当者 (medical rep)」の完全な分離
  - 営業担当者は臨床試験の実施計画や臨床データについて医療者と意見交換しない
  - 「科学的な情報交換」を担当するのは、薬理学等の専門教育を受けた医療情報担当者 (多くは医療職)に限られる

※日本のMRは両者を兼ねる(アジア諸国で共通)

# 参考)「グッド・リプリント・ガイダンス」

- 企業から医療者への医薬品の適用外使用に関する情報提供(論文別刷の配布)についてのFDAガイダンス(2009)
  - 専門家による査読を経たものであり、企業の影響からは独立した出版物であること
    - 企業からの資金提供によって編集された雑誌の特別号等是不適切
  - 要約や抜粋、あらゆる加工をしていないこと
  - 営業担当者が配布する場合の特段の注意

## 参考)「グッド・リプリント・ガイダンス」

- 「プロモーション的な情報とは別個に配布すること。例えば、営業担当者が医師に論文別刷を届ける場合には、営業担当者が訪問時に使用したり、配布する販促用資材と当該別刷を合わせて配布しないものとする。また、営業目的で訪問した際に、医師と当該別刷について話さないものとする。同様に、科学的な情報交換のために適切な場所である医学系学会において別刷を配布することは可能であるが、販売促進のための展示場や講演においては配布しないものとする」

# まとめ(1)

- 医薬品の臨床試験の規制
  - イギリス、フランスと同様に、販売承認目的の有無を問わず、医薬品の臨床試験を規制する制度がある（「新薬」の臨床試験に対するIND規制）
  - ただし、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る（営利目的が無く、リスクが低い場合）
- データの信頼性確保
  - IND申請が必要な場合は、「モニタリング」は必須（ただし詳細は規定せず、研究に応じた多様性を許容）
  - 「監査」については法令化されていない

# まとめ(2)

- 被験者保護

- 医薬品の臨床試験(FDA規則)においても、連邦省庁の助成による臨床研究(コモンルール)においても、ICと倫理審査に関する類似の連邦規則が存在
- 施設IRBから中央/共同IRBへの移行が進行中

- 利益相反

- 医薬品・医療機器の臨床試験(FDA規則)及び公的助成を受ける医学研究(PHS規則)に関してそれぞれ連邦規則が存在
- PHS規則の改正により施設の責任重視へ

# まとめ(3)

- 研究不正
  - FDAが監督する臨床試験における研究不正は主に行政処分による対応、場合により刑事告発も検討
  - 公的助成を受けた医学研究に関しても、研究不正に関する連邦規則が存在、専門の部局が対応支援
- 広告規制
  - 規制当局内部に、医療者向けの広告規制を担当する部局があり、企業のプロモーション活動を監視
  - すべての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ている