

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)

(H25－医療技術－指定－019)

資料1－5

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 (イギリス・フランス編)

研究代表者 慶應義塾大学法科大学院 磯部 哲
研究分担者 昭和大学研究推進室 田代志門
研究分担者 東京大学医科学研究所 井上悠輔

2014年6月25日

第3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、アメリカ(本年度予定)
- 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) ※詳細省略
 4. 利益相反
 5. 研究不正
 6. 広告規制 ※概要のみ

訪問機関及び調査対象機関

- イギリス
 1. 医学研究協議会 (MRC)
 2. 医療研究機構 (HRA)
 3. 医薬品庁 (MHRA)
 4. インペリアル・カレッジ・ロンドン ※書面調査
- フランス
 1. 保健省 (Ministère des Affaires sociales et de la Santé)
 2. 高等保健機構 (HAS)
 3. 全国医療事故補償局 (ONIAM)
 4. 国立医薬品・医療品安全管理機構 (ANSM) ※書面調査
 5. 経済開発協力機構 (OECD)
 6. ケイロス・バイオフィーマ社 [CRO]

1 臨床試験規制の概要

- EU臨床試験指令(2001/20/EC)
 - 承認申請目的の有無を問わず、医薬品を用いた臨床試験すべてを規制
 - 「治験」に加え、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を含む
 - 医療機器や手術手技に関する臨床試験は除く
 - EU指令の主な特徴
 - 倫理審査委員会と各国規制当局双方の関与が必須
 - 各国内での倫理審査の結果の一本化(後述)
 - 諸手続きに関する日数制限の導入 など

1 臨床試験規制の概要

- 法的責任主体としての「スポンサー」
 - EU指令の定義:「臨床試験の立案、運営、および・又は (and/or) 資金に責任を持つ個人、企業、機関又は団体」(第2条) ※ICH-GCPと同一
 - 承認申請や適正な試験の運営、被験者の安全性に関する報告等の手続きを行う主体
 - スポンサー≠研究資金の提供者(≠「治験依頼者」)
- アカデミア臨床試験における「スポンサー」
 - 研究者自身 or 研究機関 or 助成機関
 - ただし、各国の実情に応じて理解は多様

1 臨床試験規制の概要

- EU臨床試験規則 (Regulation) への移行
 - 2014年4月に成立、これから約2年後の経過措置期間の後、完全施行に
- 新たなEU規則の主な特徴
 - リスクの低い臨床試験に関する規制緩和
 - 「低介入臨床試験」カテゴリーの導入 (医学的妥当性が広く認められている医薬品の臨床試験)
 - 臨床試験申請の統一化 (EMAのEUポータル)
 - 資料保存期間の長期化 (5年から25年へ)
 - 公開データベースへの登録・結果報告義務 など

参考)モニタリング(第45条)

- スポンサーは臨床試験の実施を適切にモニターすること
- モニタリングの範囲と特性は、以下を含むすべての特徴を考慮したアセスメントに基づいて、スポンサーが決定
- a. 低介入臨床試験であるかどうか
- b. 臨床試験の目的と方法
- c. 通常診療から逸脱する程度

参考) 臨床試験のデータベース

- 「EUデータベース」
 - 新規則にもとづきEMA(欧州医薬品庁)が設置
 - 規則にもとづき当局が審査した全ての臨床試験対象
- 研究デザインや最終・中間報告、試験の詳細
 - 試験の終了後、所定の年限内に公開
 - 試験データの活用、臨床試験自体の透明性
 - エントリーや撤回の数、効能について試験中に見出した懸念、ランダム化の手法など
 - 個人情報や商業上の秘密への配慮
 - 承認申請に用いた場合は、臨床試験報告も公開

参考) 臨床試験規則の罰則規定

- 欧州議会における法案審議において追加
- 試験の情報、被験者の安全性

第94条 罰則

1. 加盟国は、この規則への違反に適用される罰則を制定し、またこれらが遵守されるよう必要なすべての措置を講じなければならない。処罰は、実効性、比例性および抑止力を有するものでなければならない。
2. 第一項にある罰則は、特に下記について対応するものでなければならない。
 - (a) EUデータベースにおいて公開されるための情報の提供に関して規定する本規則の関連条項への違反
 - (b) 被験者の安全性に関する本規則の関連条項への違反

2 データの信頼性確保

- EU GCP指令(2005/28/EC)の枠組み
 - GCP = principles of GCP (≒ ICH-GCP第2条)
 - 日本のGCP省令のように、ICH-GCPの詳細については法令化せず、一般的な原則のみを法令化
- データの信頼性確保に関する法令上の記載
 1. 研究計画書へのモニタリング方法の記載
 2. 規制当局及び倫理審査委員会の確認
 3. (場合によっては)後に規制当局による査察

「モニタリング」関連規定（イギリス）

- イギリス臨床試験規則の付表1第2部（一部抜粋）
 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. 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。
 6. 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ダンスを考慮することとする。
 7. 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。

施設SOPにみる「モニタリング」(イギリス) インペリアル・カレッジ・ロンドンの場合

- 3種類の「モニタリング」
 - ① 日常モニタリング (day-to-day monitoring)
 - 研究者自身による研究計画書との一致等のデータチェック
 - ② 中央モニタリング
 - ③ 施設訪問モニタリング
- 施設独自のリスク評価ツールにより、リスクに応じて、以下の3パターンでモニタリングを実施
 1. 低リスク研究: ① + 可能な場合は②
 2. 中リスク研究: ① + ② + 部分的な③
 3. 高リスク研究: ① + ② + ③

「GCP」の法令上の位置づけ(フランス)

- 医薬品の臨床試験に関しては「GCP(仏語では“BPC”)遵守」が公衆衛生法典に明記
 - ただし、遵守すべき「GCP」は当時の規制当局 (AFSSAPS) 局長決定の「別添」として別途公表
 - 「GCP」本文自体は、明確な法的な効力を有するものとして位置づけられず
- イギリスと同様に、法令本文にデータの信頼性確保に関する詳細な規定が存在しない
 - ただし、イギリスと異なり、法令で直接「GCP遵守」を定め、その内容は概ねICH-GCPと一致している

3 被験者保護（倫理審査委員会）

- 「一加盟国、一つの意見」の原則（EU指令）
 - 多施設共同研究に関しても、一つの倫理審査委員会の承認によって実施可能
- 施設ではなく、地域にある倫理審査委員会
 - フランス：全国40か所の人保護委員会（CPP）
 - イギリス：全国69か所の公的倫理審査委員会（REC）
- 研究者からの独立性の重視
 - 委員の利益相反管理への着目（後述）
 - 倫理審査委員会のランダム割り付け制度（フランス）

倫理審査の質向上（イギリス）

- 全国研究倫理サービス（NRES）の活動
 - 倫理審査委員会の運営及び審査の質の標準化・効率化を担う（2000年に設置されたCORECの後続組織として2007年に発足）
 - 委員のリクルートや委員教育も担当
 - 年間予算は約1000万ポンド（約14億円） ※2012年調査時
- 倫理審査の質評価の仕組み
 - 6カ月ごとの点検 & 3年ごとの認証更新
 - 2年に1度、同一の研究計画書を複数の倫理審査委員会に審査させ、結果のバラつきを確認（"shared ethical debate"）

参考) 被験者保護と臨床試験規制

- 被験者保護ルールの方が、対象範囲が広い
(人を対象とする研究全般に及ぶ)
 - イギリス: 包括的な被験者保護法は存在せず、ガイドンスのみ(ただし、関連する数多くの法が倫理審査を義務付けている)
 - フランス: 2012年の被験者保護法の改正により、現在は疫学的な観察研究もその範囲に
- 医薬品の臨床試験に関するルールは被験者保護のルールとは別個に存在(上乘せ)

参考)アメリカの場合

- 臨床試験規制と被験者保護制度の関係
 - ① FDA規則: 臨床試験 (IND試験) を対象
 - ② 「コモンルール」(15省庁で共通の被験者保護に関する行政規則): (連邦助成を受けた) 人を対象とする研究全般
- ①と②において、インフォームド・コンセントと倫理審査に関わる項目の内容を調整
 - データの信頼性確保などFDAのその他の規則 (21CFR50 & 56以外) はIND試験のみに適用
 - コモンルールには研究の質に関わる規定はない

4 利益相反

- 倫理審査委員会とは別に利益相反委員会の設置や審査は求めない
 - 倫理審査委員会への情報の集約が基本
- 研究を評価する側の利益相反管理を重視
 - 規制当局職員や倫理審査委員会委員が対象
 - 公的活動を担う者の基本的責務の延長線上に位置づけられている
 - 公平性原則(フランス)やノーラン原則(イギリス)

研究者のCOI管理（イギリス）

- 法的義務が課せられるのは医薬品の臨床試験のみ（他はガイダンスで対応）
 - 臨床試験規則第15条(5)(k)
 - 倫理審査委員会が考慮すべき事項に、「研究者および被験者に対する報酬及び補償の額及び、適切な場合にはそれに関する取り決め」の項目が存在
 - EU指令第6章の(i)と一致
 - 具体的な内容については付表3に記載
 - 研究資金源や研究者の金銭その他の利益相反関係以外にも、特徴的な申請事項が存在

特徴的な申請項目の例

1. 様々な関係者間での金銭の流れ

- 「スポンサー又は試験の資金提供者と研究者の間」及び「スポンサー又は試験の資金提供者と試験実施施設の所有者との間」の「あらゆる経済的取り決め」

2. 研究結果の公表の方針

- 「試験データに対する研究者及び研究チームのアクセス」及び「データの公表に関する方針」に関する「すべての取り決め」

判断する側のCOI管理(フランス)

- メディアトール[®]事件の影響
 - 副作用で推定500人以上の死者
 - 背景に製薬企業と規制当局や倫理審査委員会との癒着が存在
- 「公平性原則」の徹底
 - ベルトラン法制定により、職務に際して「利益関係宣言」の義務付け(罰則あり)
 - 規制当局職員に加え、各種委員会や倫理審査委員会(フランスでは“CPP”)委員にも及ぶ

5 研究不正

- 研究不正一般に関して法的基盤のある制度がある国は少数(一部の北欧諸国とアメリカのみ)
 - イギリス、フランス共にこうした制度はない(特にフランスは全国的な体制もない)
- ただし、医薬品の臨床試験に関しては、法によりデータの不正操作を禁じ、罰則を科すことも
 - 加えて、事後的な検証のために保存義務を課す
- その他に医療者資格に連動した懲戒の仕組みが不正行為へのペナルティとして機能している

データ改ざんに関する罰則（イギリス）

- イギリス臨床試験規則の規定
 - 「試験医薬品の安全性、質若しくは有効性」「臨床試験の安全性若しくは科学的妥当性」「GCPの遵守について」虚偽や誤解を招く(misleading)情報を提出する行為に関する罰則(第50条)
 - 実際の罰則適用になった事例はまだないが、研究者への教育では罰則規定は強調されている
- その他の研究データ操作に関する罰則適用
 - 2013年にがん新薬の動物実験のデータ改ざんにより企業研究者に初めて刑事罰が適用(GLP違反)

記録の保存（イギリス）

- 医薬品の臨床試験については法令が存在
 - 臨床試験規則において、研究終了後5年と規定
 - EU GCP指令(2005/28/EC)の規定を国内化したもの
 - ただし新たなEU規則は、保存期間を25年に延長
- その他の研究についてはガイドラインで規定
 - 医学研究協議会(MRC)のGood Research Practice
 - 基礎研究: 少なくとも10年
 - 臨床研究: 少なくとも20年

医師の懲戒（イギリス）

- 医師総評議会（GMC）による研究不正に関与した医師の懲戒
 - 医師登録を司り、医師としての適性基準を定める組織としてのGMC
 - GMCの定める医師職業倫理指針（Good Medical Practice）には研究における「誠実さ」が含まれる
- データねつ造・改ざんや成果発表の不正に対し、これまで数十名の医師に対し懲戒処分を実施
 - 最近の事案：ウェイクフィールド医師事件（2010年）
 - 予防接種の効果に関するデータ改ざん、倫理審査委員会²⁵の手続き違反等により医師登録を除籍

6 広告規制

- 高血圧症治療薬の臨床研究事案の特徴
 - 当初の承認は高血圧症に対する降圧効果のみ
 - 自主臨床試験で、降圧効果に加え、心血管イベント抑制効果が「証明」され、大規模な販促
- 日本の規制
 - 医療者向けの広告は企業の自主規制
 - 添付文書と必ずしも一致しない広告が許容されている

広告規制(イギリス)

- 2012年医薬品規則(Part 14)による規制
 - インターネットを含むすべての広告手法に適用
 - 広告の対象が一般市民か医療者であるかに応じて異なる要件と制限(一般市民に対する処方薬の広告は禁止)
- 規制の概要
 - 医薬品庁(MHRA)によって承認された製品概要(SPC)との一致(未承認薬やオフラベル使用の広告の禁止)
 - 誇張や誤解を与える表現の禁止
- MHRAの活動
 - 発行前のチェック、発行後の監視と必要に応じた調査
 - 差し止め命令や訴追も可能

まとめ(1)

- 規制当局の関与
 - イギリス、フランス両国とも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
 - その核にあるのは、倫理審査委員会の承認に加え、規制当局の関与を必須とする点
- データの信頼性確保
 - 法令上はモニタリングや監査について詳細を規定しない(研究に応じた多様性を許容)
 - 研究者の判断を事後的にチェックする仕組みを重視(特に当局の査察可能性が実効性を担保)

まとめ(2)

- 被験者保護
 - 倫理審査を求める法的根拠が存在
 - 地域にある公的機関としての倫理審査委員会
 - 運営や質の標準化に関して国による積極的な関与
- 利益相反
 - 医薬品の臨床試験に関しては法的拘束力のある規定が存在(それ以外はガイダンス)
 - 研究者のCOI管理に加え、規制当局や倫理審査委員会のCOI管理が重視されている

まとめ(3)

- 研究不正

- 医薬品の臨床試験に関しては、データねつ造禁止やデータの保存義務に関する法的規制が存在
- その他の実質的なペナルティとしては、医療資格と連動した懲戒処分が機能している

- 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、広告の内容をチェックしている
- フランスは事前チェックに切り替えたばかり

補足 患者への利益相反情報の開示について

論点としての「患者への開示」

- 患者への開示に賛成
 - 情報開示義務には、患者に対する医師の経済上・研究上の利益の開示が含まれると解釈（ムーア判決）
 - ✓ ヘルシンキ宣言は原則開示、CIOMSガイドラインは選択的開示を支持
- 患者への開示に反対
 - 利益相反状態が患者に具体的な害を与えるわけではないため、「患者の知る権利」に含まれない
 - 利益相反の開示が、被験者の意思決定に特に影響しないという実証研究がある（Daylian et al. 2005）
 - ✓ NIHやFDAの規則は開示を義務付けず

開示への批判(1)

被験者への責任転嫁の恐れ

- IRBにも研究者にも共通して誤解が見られるのは、研究対象者に完全に情報開示すれば、利益相反は許容される、という考え方である。そういう考え方は間違っている。研究を倫理的に行うためには、情報開示に加えて、利益相反を効果的に管理すること、この両方が必要なのである。利益相反が研究実施の意思決定や結果の分析に偏りを与える可能性についてIRBが評価するという責任を逃れて、研究対象者に「責任を転嫁」してはいけない。

開示への批判(2)

開示以外の管理の停滞の恐れ

- 重要なのは、被験者への開示が標準とされていなければ、利益相反から保護するための他の手立てがさらに必要になるということである。一般的に、情報開示が単に問題を明らかにするだけであり、その解決のためのガイダンスや手段を提供しないとすれば、われわれは利益相反に対処するために、その他の代替的あるいは補足的な手段を探求すべきである。