

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

平成 16 年度分担研究報告書

治験審査委員会の機能強化に関する研究

分担研究者：景山 茂（東京慈恵会医科大学 教授）

渡邊裕司（浜松医科大学 助教授）

研究協力者：長田徹人（日本製薬工業協会臨床評価部会 部会長）

栗原千絵子（科学技術文明研究所）

研究要旨

改正 GCP 施行翌年の平成 16 年には本研究事業に基づく運用通知が発出され新たな治験実施体制へと移行した。現行の施設ごとの治験審査委員会の審査体制および有害事象報告の取扱い等に改善が望まれる状況にある。そこで、1 加盟国 1 審査の制度を指示した EU 臨床試験指令の状況を、連合王国とドイツ連邦共和国の倫理委員会を視察し、わが国の審査制度改善の参考とした。

A. 研究目的

改正 GCP 施行後の治験実施体制を展望し、国内外の調査に基づいて、治験の信頼性保証と被験者の保護をより強化しつつ実務を合理化し、より適正な審査を実施しうるような治験審査委員会の設計を検討することが本研究の目的である。

B. 研究方法

EU 臨床試験指令の国内法化の状況を把握するため、連合王国ではロンドンの Guy's Research Ethics Committee、ドイツ連邦共和国ではハイデルベルク大学倫理委員会および Quintiles 第 1 相試験施設（フライブルク）を訪問・視察した。フランスの状況については文献等に基づく調査を行った。また、EU 臨床試験指令と倫理委員会審査については文献による検討をおこなった。

EU の状況を踏まえて、現行の施設ごとに設置された治験審査委員会の審査の状況および有害事象の取扱いを中心に、研究分担者および研究協力者が分科会を開催して我が国の治験審査体制の分析と改善策を検討

した。

インタビューは下記の方々との協力の下に行われた。
連合王国

Guy's Hospital, London, UK (5 July, 2004)

Prof. Stacey (Director, Central Office for Research Ethics Committees)

Prof. Sacks (Chairman, Guy's Research Ethics Committee)

Dr. Tibby (Vice-Chairman, Guy's Research Ethics Committee)

Mrs. Heard (Administrator, Guy's Research Ethics Committee)

Dr. Mant (Senior Medical Advisor, Guy's Drug Research Unit, Quintiles)

Dr. Isal (Senior Vice-President, Phase I Services Europe, Quintiles)

Dr. Allen (Director of Scientific Affairs, Guy's Drug Research Unit, Quintiles)

ドイツ連邦共和国
Department of Internal Medicine VI,
Clinical Pharmacology and Pharmacoepidemiology,
Heidelberg University (7 July, 2004)
Prof. Haefeli (Head of Department)
Prof. Walter-Sack (Head, Clinical Research Center)
Dr. Mikus (Head, Clinical Research Center)

Quintiles, Freiburg (8 July, 2004)
Dr. Schulz (Managing Director, Phase I Unit)
Dr. Schmidt (Director of Business Development)

(倫理面への配慮)
本研究には個人情報を含まないで該当しない。

C. 研究結果

1. EU 臨床試験指令による新体制

1-1 加盟国に1つの意見と当局の許可

2001年に発行されたEU臨床試験指令(EU Clinical Trial Directive)が2004年5月1日を国内法化の期限としており、新規加盟した旧東欧諸国なども含む加盟25か国で体制整備が進められている。新体制の要点は以下のようである。

- ①新薬承認申請用の臨床試験に限らず、適応外・未承認薬剤の治療目的の投与から既承認薬の研究的方法を含む臨床試験までを「臨床試験」として対象とする。
- ②1加盟国につき1つの倫理審査委員会の意見と当局の許可(いずれも60日以内)が条件。(遺伝子治療・細胞治療・GMO・異種移植等は日数制限の例外。)
- ③倫理審査委員会の修正要求・申請者の再申請は1回限り。(35日以内)
- ④未成年者・同意能力を欠く人の保護強化。
- ⑤qualified person (QP)によるGMPから市販後まで一貫した安全性管理。
- ⑥開始前の臨床試験計画を登録するEudraCT, 重篤未知の副作用を報告するEudravigilanceからなるヨーロッパ臨床試験データベースによる情報共有化。
- ⑦書式・SOP・ガイダンス等のEUにおける共有化。
- ⑧個人情報保護の1995年EC指令の適用。

1-2 各国の国内法化の状況

EUの指令(正確にはEC指令)の国内法化期限は守られない場合も多く、遅れて国内法を施行する国もあるが、いずれも準備を進めており、特に新規加盟国は熱心である。今回はイギリス、ドイツは現地視察、フランスは文献調査を主とした。既存の法体系によって各国様々な制度改正を行っている。有害事象取扱いの実状については十分な情報は得られなかったが、制度的には指令の指示の通りに整備されている。

2. 連合王国 (United Kingdom : UK)

2-1 従来体制の概要

Department of Health (保健省)のガイダンスにより1991年にLocal Research Ethics Committee (LREC), 1997年にMulti-centre Research Ethics Committee (MREC)の制度が整備され、他に遺伝子治療や異種移植に関する中央審査制度も存在する。1991年までは施設ごとの審査体制であったが、その後は地域ごとのHealth Authority (保健当局: HA)が設置・運営するようになり、病院を運営するNHS Trustからは独立の運営となった。

同一地域内の4つ以内のLRECに係わる多施設試験では、1つのLRECが全般的審査、他の3つは施設特有の審査を行い、2つ以上の地域にまたがる場合、5つ以上のLRECにまたがる場合は、1つのMRECが対応する、という制度となっていた。

2-2 新体制への移行

EU臨床試験指令に対応し、行政規則としての臨床試験規則が施行され、1-1の要点に対応する体制となった。Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)が許可当局となる。新体制への移行に備えて2000年にイングランドにおける中央調整機関Central Office for Research Ethics Committees (COREC)が設置され、申請すべき委員会の振り分け、ガイダンスやトレーニング資源作成などを担っている。従来は法に基づかない審査活動であったが、行政規則に基づく許認可制となった。

SOPやガイダンスが膨大となり自主研究の側からの苦情が多いが、保健省やCORECは、従来のRECごとに異なる書式による審査が合理化される利点を強調している。

日本および米国では研究審査委員会は institution-based であるが、UKではinstitution から独立している点が異なる。

3. ドイツ連邦共和国 (Bundesrepublik Deutschland)

3-1 従来体制の概要

ドイツでは連邦法である薬事法 Arzneimittelgesetz (AMG)に基づき臨床試験が規制されているが、個々の研究の承認は、州法に基づき組織された倫理委員会で行われている。各州の医師会 Landesärztekammer (State Chamber of Physicians)により組織された17の委員会、大学が設置した38の委員会があり、一部重複するので、2000年現在51の委員会が存在する。

大学内で行われる臨床研究は、その大学に設置された委員会が、大学外(大学附属病院以外の病院や、商業的Phase I施設など)での臨床研究や臨床試験は、その施設が所属する州医師会Landesärztekammerにより組織された委員会が審査する。

3-2 新体制への移行

訪問した時点では、EU 臨床試験指令に対応する制度整備がなされておらず、近日中に議会で採否の決定があるとの事だったが、以下のような制度設計が検討されていた。

多施設臨床試験の場合には、主任研究者が所属する施設に対応する倫理委員会が中央倫理委員会 (Federführende Ethik-Kommission) の役割を果たし、他の倫理委員会との内部調整 (internal communication)をはかりつつ決定を下し、この決定がすべての施設をカバーする。

多施設臨床試験の際、chief investigator 以外の共同研究者は、それぞれの施設に対応する倫理委員会に研究申請をする必要はない。しかし、スポンサーにはすべての施設に情報提供する責任がある。多施設試験においても、倫理委員会の承認決定のタイムラインは保持される。

EU 臨床試験指令は GMP のみならず GCP 上も qualified person を設けることを義務付けているが、独仏においては以前より GCP 上も QP はおり、新しいことではない。

4. フランス

4-1 従来体制の概要

フランスでは健常人試験の合法化が臨床薬理学の発展に不可欠だという製薬業界の要望と脳死体を用いた薬物実験スキャンダルなどが契機となり1988年に被験者保護法が制定され、胚研究や人体要素の移植医療・研究等と合わせて「生命倫理法」とも呼ばれる体系を構成していた。人を対象とするあらゆる研究を包括する被験者保護法においては、地域圏ごとに保健大臣の認可で地域審査委員会が独立の法人として設けられ、委員は地域圏知事が任命、資金は申請者の支払う審査料と国の補助で賄われてきた。

4-2 新体制への移行

EU 臨床試験指令の導入と、従来体制の見直しに基づき2004年8月全面的な法改正が行われた。1-1の要点への対応以外に特記すべき点は以下のようなものである。

- ・従来法の対象であった非介入的研究(疫学研究など)は対象から除外されたが、個人情報保護法制に基づき審査は実施される。
- ・地域圏ごとの委員会の数が公定であったのを省令で決めるものとした。
- ・委員を各界の推薦人リストから選ぶ方式を廃止、認可された当事者団体代表をメンバー構成の必須とし、利害関係の申告制度も設けた。
- ・委員会の業務を評価する標準を国の専門機関が策定し省令で公示するものとした。
- ・委員会業務の過失を国の責任とし、国が委員会の活動を把握するよう促す規定を設け、委員会の活動評価の基準を国の専門機関(医療認定評価局)が策定することで業務の標準化を図ることとした。

5. 日本

5-1 現体制の問題点

現行の審査体制の問題点として以下のような点が抽出された。

①施設ごとに設置された治験審査委員会機能の限界

- ・研究計画書に対する修正意見を反映することは難しい(企業主導の場合、審査申請は当局への届出の後であることにもよる。)

- ・業務量が膨大・煩雑となっている。
- ・専門知識を有する委員の確保が困難である。

②有害事象は治験審査委員会に情報が届けられる意義はあるが、これを適切に評価する機能を有しているとは考えられない。

- ・有害事象情報についての治験審査委員会の責務の解釈にはほとんどの委員会が苦慮している。
- ・現行の GCP の規定からは、情報の収集・整理・評価の各担当者・担当部門が適切に機能しているかを評価する役割を担い、必要事項の調査として資料提出を求めることはできると考えられる。施設内での有害事象については医療の提供・補償等の適切性を審査する。
- ・現行体制では情報の収集・整理・評価のための人材・資源が確保されるような規定がない。評価のためには個々の症例についての CIOMS form よりも line list のほうが有効であることが多い。また、有害事象の全体像を把握するためには、CIOMS form よる個別報告のみならず、臓器別に系統的分析を行った二次情報の提供が望まれる。

5-2 制度改正の論点

制度改正について、以下のような論点が抽出された。

①審査体制

- ・GCP27 条を改正し、施設が小規模等の理由で IRB を設けられない場合に限らず、1 つの委員会における審査で多施設研究を実施できるようにする。この場合に、同条の示す他の施設の審査を代行可能な委員会の条件 (①他の施設長との共同②公益法人③学術団体④他の施設長の設置) をそのまま適用するのでは簡素化にしかならず、信頼性保証と被験者保護が確保されないため、委員会の質を保証できる制度とする。
- ・委員会の質保証のため、公益法人、NPO、既存の大学の委員会が申請し、あらかじめ設定された基準を満たすことを条件に厚生労働大臣が認可し、査察も行うという制度が考えられる。
- ・公益法人、NPO、既存の大学の委員会等の申請資格の範囲および認可の基準については、十分に吟味・検討する必要がある。
- ・施設ごとの委員会も完全に廃止すべきではなく管理運営上の規定を合理化しつつも実質的に施設特有の問題を検討できるような設計とすべきである。

- ・中央の調整機関も必要である。
- ・人材養成のための研修も必要である。

②有害事象

- ・治験審査委員会の、有害事象についての責務と評価すべき情報の形態について明確化する。
- ・多施設研究の審査を 1 つの委員会で行う制度とした場合には、従来よりは情報も集積し第三者的評価機能を担いうる可能性も考えられる。

③その他

EU に倣う審査体制を導入するにあたっては、承認申請を目的としない臨床試験の管理体制、昨今の臨床試験登録公開制度をめぐる議論も視野においた EU 臨床試験データベースに類する情報共有化の仕組みを検討する必要性も示唆された。「治験」に限定しない管理体制は、今後の健康保険制度改革を展望した情報基盤ともなり、またトランスレーショナル・リサーチ推進の基盤としても不可欠であると思われる。

さらには、2005 年 4 月からの個人情報保護法施行に対応した規制の見直しも必要であろう。

D. 考察

EU における制度改革は、各国事情ごとに異なる方法で、C. 研究結果 (1. EU 臨床試験指令による新体制) に示した要点を制度化している状況が明確化された。委員会の質を確保するための制度も検討されている。有害事象の取扱いについては、指令の示す情報の流れは各国で制度化しているが、現場でどのように扱われているか、その問題点等についての十分な情報は得られなかった。

日本においても多施設研究を 1 つの審査で実施する制度改革の論理的根拠は明確化されたが、その場合の審査の質を保証するための条件や基準、施設ごとの審査の位置づけなど、検討すべき問題も数多く残されている。自主研究についての制度整備も展望しながら、将来の課題に適合する形で制度設計していく必要がある。

E. 結論

現行GCP第27条を改正し多施設研究を1つの審査意見で実施しうる制度改正を行うことを視野に入れて、治験の信頼性保証と被験者保護をよりいっそう強化するための、委員会の条件・基準、中央調整機関および施設ごとの委員会のあり方、人材確保と研修のあり方、有害事象の取扱い、自主研究の位置づけ、個人情報保護法対応につき、さらに検討する必要がある。そのためには、第27条のみの変更ではなく、GCPの水準を落とすことなく全般的な改正を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

(文献)

1. 栗原千絵子. EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則. 臨床評価 2004 ; 31 : 351-422.
2. 櫛島次郎. フランス研究対象者保護法の全面改正・解説. 臨床評価 2005 ; 32(1). (印刷中)
3. ロバート・J・アダムス編著 栗原千絵子, 斉尾武郎訳 : IRB ハンドブック 中山書店 2003.
4. Liddle A and Allen L: Phase I units: Feedback on the directive so far. 2004 PJB Publication Ltd.
5. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use. (<http://eudract.emea.eu.int/docs>)
6. Central office for research ethics committees (<http://www.corec.org.uk>)
7. EU Clinical Trials Directive 2001/20 (<http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/licensingmeds/types/clintrialdir.htm>)
8. Wainwright P and Saunders J: What are local issues? The problem of the local review of research J. Med. Ethics 2004; 30: 313 – 317.

9. Die öffentlich-rechtlichen medizinischen Ethik-Kommissionen in Deutschland - derzeitige Struktur und Arbeitsweise, sowie Perspektiven der zukünftigen Entwicklung.

(http://www.ak-med-ethik-komm.de/struktur_main.html)