

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))
(H24-臨研基-指定-006)

臨床研究に関する国内の指針と 諸外国の制度との比較

国立がん研究センター
藤原康弘

臨床研究規制に関する米国の 最近の状況

米国の臨床研究規制制度

- 15省庁が実施・補助する臨床研究
 - 被験者保護に関する「コモン・ルール」を遵守し、倫理審査委員会 (IRB) の承認が必要
 - 「コモン・ルール」: 連邦規則 (45 CFR 46 subpart A) を15省庁の共通ルール化したもの
- 新薬や適応外の医薬品等の臨床試験
 - FDA関連の連邦規則 (被験者保護に加えてデータの信頼性などの項目を含む) を遵守し、FDAの承認必要
 - 被験者保護の規則は「コモン・ルール」とほぼ同じ
 - 適応内医薬品の臨床試験はIRBの承認のみ

米国の臨床研究規制

- 臨床研究に関する規制(45CFR46)
 - 連邦の各省庁が実施ないし補助する研究に対して適用される規定
 - 15の関係省庁が採択する「コモンルール」
 - 現在、大幅改定に向けて準備中(Advanced Notice of Proposed Rule Making, ANPRM)
- OHRP (Office for Human Research Protections)
 - 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
 - コモンルール遵守の担当部署

米国コモンルール改定案(ANPRM)の要点

コモンルールの課題として以下の7つを挙げ、解決のための大まかな方向性と関連する74の質問

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

リスクに基づく新たな保護の確保

- **研究リスクに応じた審査プロセスの設定**
 - 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
 - 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」という慣行を改め、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
- **審査免除の研究の例**
 - 試料・データの二次分析やインタビューやアンケート調査
 - 前者に関しては、試料・データの提供を受ける際に、将来の様々な研究利用に対する包括同意 (general consent) を受けておけば、それ以降は再同意も審査も不要
- **より広い研究に対し、新たに導入するプライバシー・ルールの遵守を求める**
 - 迅速審査や審査免除の対象となる研究のみならず、これまで規制の外におかれていた研究 (特に匿名化した試料・データを利用した研究)
 - 新たに導入するルールの一つの可能性として、HIPAA プライバシー・ルール (The Standards for Privacy of Individually Identifiable Health Information) の採用
 - 研究の進展に伴い試料の完全匿名化が困難になりつつあるため、匿名化された試料・データについても一定の管理が必要となっているという判断

ANPRMに対する反応

- 大多数が賛成している提案
 - 審査免除対象の拡大
 - 試料・データの将来の研究利用についての包括同意の導入
 - インフォームド・コンセントの改善
 - 監督強化のためのデータ収集
- 大多数が反対している提案
 - 研究者自身による審査免除の判断
 - 匿名化した残余検体の研究利用を規制対象とすること
 - データ保護の強化(特にHIPAAルールの採用)
- 賛否が分かれた提案
 - 単一IRBによる審査の義務化
 - 連邦規則の適用範囲の拡大

倫理審査委員会

- 施設毎に倫理審査委員会を持つことに起因する問題点
 - 質の不均一性
 - 外部委託と内部の倫理審査委員会の混在
 - 多施設共同研究における重複審査による研究の遅れ
- 倫理審査委員会の質の担保、向上
 - OHRPへの登録
 - AAHRPP(The Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs)による認証
 - 認証取得や維持にかなりの人的・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困難
 - 組織体制や手続きのチェックにとどまり、真に被験者保護の向上に結び付いているかは検討が必要
 - 施設外の審査の利用の許可と促進
 - 各施設で審査を行う慣行をなかなか変えられない

National Cancer Instituteの central IRB(CIRB)の試み

- これまでのFacilitated (shared/partnership) model
 - CIRBと各施設の倫理審査委員会(Local 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、local IRBはlocal context(当該地域や施設に特有の問題など)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
 - 多施設共同臨床試験グループによる試験(成人はphase3, 2001～)と(小児p2/3, 2004～)に対し、1000以上の施設が利用(主にコミュニティホスピタル)
- 新しいCIRBのモデル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に報告を行い、CIRBが判断
 - Local contextについては、年ごとに施設および研究責任者に関する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
 - 1、2名のCIRBのメンバーがlocal contextを主に審査
 - 約1年間の試行期間を経て、2014年からは完全に移行

臨床研究規制に関する 英国（イングランド）の最近の状況

英国（イングランド）の臨床研究規制制度

- NHSの患者対象、あるいは関連法規（臨床試験規則や人組織法など）に係る研究
 - 関連法規・ガイドラインを遵守し、NHS管理下の公的倫理審査委員会（REC）での承認必要
 - それ以外の研究は大学の倫理審査委員会へ（自治）
 - 新薬や適応外の医薬品等の臨床試験
 - 臨床試験規則等を遵守し、医薬品庁（MHRA）の承認が必要
 - 適応内の医薬品については届出（notification）のみ
- ※英国独自の行政組織（HTA等）については略

臨床研究に関する規制の現状

- 2001年のEU臨床試験指令以降、急速に国内の法規制が整備されつつあり、臨床研究の実施に際して現在以下の6つの法規制が関係している
 - 患者情報コントロール規則 (Health Service (Control of Patient Information) Regulations 2002)
 - 医療被曝規則 (Ionising Radiation (Medical Exposure) Regulations 2002)
 - 医療機器規則 (Medical Devices Regulations 2002)
 - 臨床試験規則 (Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004)
 - 人組織法 (Human Tissue Act 2004)
 - 意思決定能力法 (Mental Capacity Act 2005)
- 倫理審査のプロセス全般については、国民保健サービス (National Health Service, NHS) が2001年以降に3つのガイダンスを発出
 - 研究ガバナンス体制 (Research Governance Framework) : 一般的な研究規制の枠組み
 - 倫理審査委員会のためのガバナンス協定 (Governance Arrangements for Research Ethics Committees, GAfREC) : 倫理審査委員会の運営マニュアル
 - 標準業務手順書 (Standard Operating Procedures, SOP) : その下のさらに詳細な手続きで、NRESのすべての研究倫理審査委員会はこのSOPを使用して倫理審査を実施

倫理審査委員会とそれを司る組織

- 国営研究倫理サービス(NRES)
 - 「被験者の権利・安全性・尊厳・福祉を保護し、倫理的に妥当な研究を促進すること」を目的とする行政機関。2011年12月に創設された**医療研究機構**(Health Research Authority, **HRA**)の一部。
 - 公的管理が必要な臨床研究に関する審査の質の維持・向上を担っており、NHSの患者を対象とする研究または先に挙げた6つの法規制に係る研究は、すべてNRESの監督下にある倫理審査委員会(Research Ethics Committees; **RECs**)での審査が義務付けられている。
 - 7つの地域に設置されたセンターと本部合わせて現在約20名の専従職員が雇用されており、年間の予算はおおよそ1000万ポンド(約14億円)。これらの予算はRECsの運営費用にもなっており、研究者には審査料等は発生しない。
 - 倫理審査の標準化や質の向上についても責任を持っており、倫理管理官(Ethics Officer)を様々な倫理審査委員会に派遣して助言を行ったり、標準化のための活動を行っている。
 - 精力的にRECsの整理を進め、当初200以上あったRECsは、調査時点では79に減少
- 倫理審査委員会(**RECs**)
 - メンバーは18名であり、3分の1は非専門家(lay)であることが求められる。定足数は7名であり、委員会は7つあるセンター(REC Centres)によって運営されている。
 - 特定分野に特化した専門性の高い委員会もある(第I相試験や医療機器、遺伝子治療など)
 - 昨年1年間(2011.4.1~2012.3.31)で4636件の研究申請が審査され、そのうち747件は迅速審査。
 - 迅速審査の中身は、匿名化された資料を用いた研究、同意が得られた既存試料を用いた研究、アンケート調査、インタビュー調査、など。

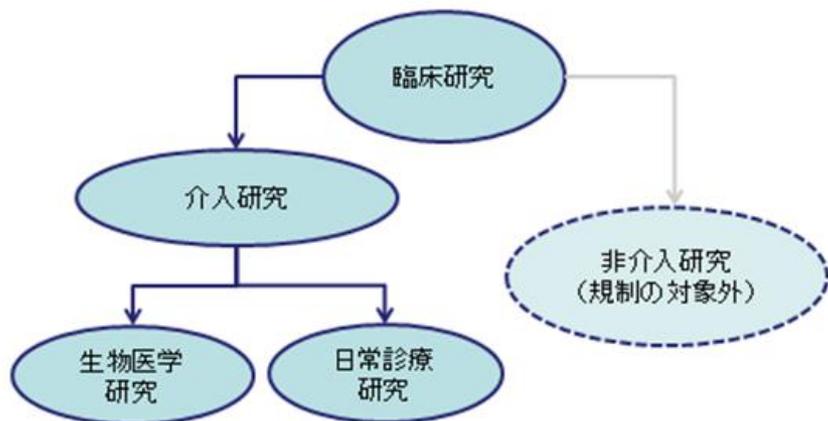
臨床研究規制に関するフランス の最近の状況

フランスの臨床研究規制制度

- 医学・生命科学分野における人を対象とする研究すべて
 - 被験者保護法を遵守し、倫理審査委員会(CCP)の承認が必要
 - 審査を受けるCCPを研究者が選ぶことはできない
 - 新薬や適応外の医薬品等の臨床試験
 - 医薬品安全庁(ANSM)のGCP規則等を遵守し、ANSMの承認が必要
 - 適応内の医薬品についても承認必要
- ※フランス独自の行政組織(CNIL等)については略

2004年～2012年のフランスにおける 臨床研究規制上の分類

ジャルデ法
以前



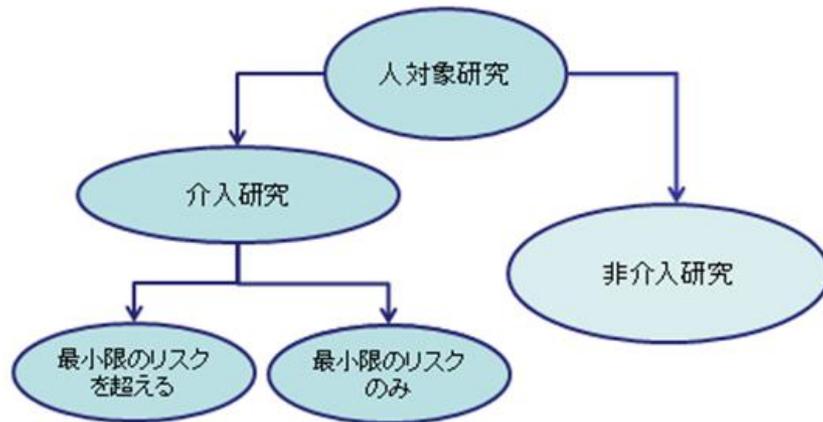
- 非介入研究(non interventional research)
 - 我が国の指針の「侵襲がない」に近い
 - そもそも規制の対象とはならない。データ保護に関する規制だけが該当し、データ保護委員会による承認が必要となるが、倫理審査委員会に申請する必要はなく、被験者からの明示の同意を得る必要もない(情報を提供し、拒否権を担保すればよい)。
- 日常診療研究 (research on usual care)
 - 介入自体に新規性がなく(no innovation)、かつ医薬品の臨床試験ではない研究(医薬品を使用するものはEU臨床試験指令の対象)
 - 倫理審査委員会への申請は必要だが、当局への申請は不要
- 生物医学研究(biomedical research)
 - 介入に新規性があるもの、または医薬品を使用するもの(既承認、未承認を問わない)
 - 倫理審査委員会への申請に加え、医薬品安全庁への申請が必要、GCPの遵守などの様々な要件が課せられる
- 2001年のEU臨床試験指令に伴い、臨床研究に関する3法である、データ保護法、被験者保護法(通称ユリエ法)、生命倫理法が2004年に改訂された。

挙げられた問題点

- 問題点
 - 観察研究が被験者保護法によってはカバーされていない
 - そのため、倫理審査委員会は観察研究の審査を拒否しており、研究者は観察研究の出版が困難
 - 現在のシステムはリスクに応じた審査プロセスを調整していない
 - 研究者とスポンサーから倫理審査委員会の不均一性に対する強い不満
 - 同意能力のない被験者からの同意に関する諸問題
 - バイオバンクと遺伝子研究に関する問題(特に死者の試料の研究利用)
- 2012年にユリエ法は新たに「人間を対象とする研究規制法」(通称ジャルデ法)へと生まれ変わった

ジャーデ法(2012)以後のフランスにおける臨床研究規制上の分類

ジャーデ法
以後



「介入研究か否か」および「リスクが最小限か否か」という2つの軸から構成

非介入研究

- 規制の枠内にとどまる(これによってフランスの被験者保護法は観察研究をもその対象とすることになり、一部の社会・行動科学研究もそのうちに含むようになった)
- 明示の同意が不要である点などは以前のままで、データ保護委員会の承認を得る必要がなくなったため、研究者の負担軽減が図られている。

最小限のリスクを超える介入研究

- 従来の「生物医学研究」と同様、倫理審査委員会と当局の両者からの承認が必要となる。

• 最小限のリスクを伴う介入研究

- 医薬品を除くかなり広範囲の介入をこのカテゴリーに含めることが意図されて導入
- 当局への申請は不要であり、倫理審査委員会の承認のみで実施可能。同意についても必ずしも書面同意でなくてよく、補償やデータ・マネジメント体制、医師の監督といった要件も不要

倫理審査委員会

- 法によって規定された行政組織
 - 2004年の生命倫理法によって設置された「生物医学研究における人の保護諮問委員会 (CCPPRB) が、2006年に「人の保護委員会 (CPP)」と改称
- 地方圏ごとに設置され、2009年時点で全国で40のCPPが存在
- 14名の委員
 - 医師や生物統計家、看護師・薬剤師等の医療・医学の専門家7名と倫理・法の専門家、心理学者やソーシャルワーカー、患者代表等の医療・医学の非専門家7名から構成
 - 運営方法や委員への教育等は各CPPに委ねられており、CPPごとに年間の審査件数にも大きな開きがあり、CPPの間で相当な多様性がある
- 倫理審査委員会の割り当てを中央でランダムに決定 (ジャルデ法)
 - 倫理審査委員会の独立性の担保
- 倫理審査委員会の判断の不均一性を解消するために、新たに国家委員会を設置
 - 各CPPの調和と評価、ガイドラインの制定

医薬品の臨床試験に関する各国規制

<i>Marketing authorisation status of the medicinal products</i>	<i>Non-authorised medicine</i>	<i>Authorised medicine, treatment regimen outside marketing authorization</i>		<i>Authorised medicine tested within marketing authorisation</i>
		<i>not supported by established medical practice</i>	<i>supported by established medical practice</i>	
USA		IND trials supervision by FDA approval by IRB		non IND approval by IRB
Japan		chiken trials supervision by PMDA approval by EC		non-chiken trials approval by EC
France / 2001/20/EC Directive		approval by CA (ANSM) approval by EC		
UK / 2001/20/EC Directive	approval by RA (MHRA) approval by EC	approval by RA (MHRA) approval by EC		notification to RA (MHRA) approval by EC
	<i>IND: investigational new drug</i>		marketing	authorisation
	<i>EC: ethics committee</i>			
	<i>IRB: institutional review board</i>			
	<i>RA: Regulatory authority</i>			

三カ国のまとめ

- 米国
 - 研究リスクに応じた審査プロセスの設定（迅速審査と審査免除の対象の拡大）
 - 単一IRBでの審査など審査の効率化
- 英国
 - 臨床研究に対する細かな規制を設けるという発想は希薄
 - 国として倫理審査の質の向上と標準化を図ることで被験者保護に対する一貫した政策を実現しようとしている
- フランス
 - 従来の規制を緩和する方向で「最小限のリスクを伴う介入研究」という新たなカテゴリーが創設、非介入研究もあまり重い要件を課さずに規制体制の内部にとりこみ、包括的な規制体制とする
 - 倫理審査委員会の判断の不均一性を解消するために、新たに国家委員会を設置
- (参考)EU臨床試験指令改正案
 - 臨床研究を「臨床試験」「低介入試験」「非介入研究」として、低介入試験には同意の免除や補償の要件の変更を認めるなどの扱いを可能としている

ご清聴ありがとうございました