

EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則

栗原千絵子
科学技術文明研究所

Overview of the EU Clinical Trial Directive and the UK Clinical Trial Regulations

Chieko Kurihara
Center of Life Science and Society

Abstract

The European Union (EU) Clinical Trial Directive 2001/20/EC, adopted in April 2001, obliges its member states to adopt before 1 May 2003 the law enforcing compliance with the Directive, and to take effect from 1 May 2004. Because of this, 15 member states and additional 10 new members are preparing regulations to implement Good Clinical Practice (GCP) in clinical trials, both commercial and non-commercial, except non-interventional.

This article provides an overview of the Directive's development process, its contents, and, as an example, the historical background and actual situation in the United Kingdom (UK).

This report consists of (1) Overview of the Directive (2) Overview of UK Clinical Trial Regulations (3) Issues for Japan (4) Interviews (Part 1 : EMEA's official of Inspections Sector ; Part 2 : Founder of UK Association of Research Ethics Committees (AREC)) ; (5) Japanese translation of the Directive.

The important characteristics of the Directive are : (1) Necessity of both authorization of competent authority and favorable opinion of the ethics committee ; (2) Adopting one opinion of the Ethics Committee of one member state for multi-central trials ; (3) Stronger protection for research subjects, especially those who cannot give legal informed consent ; (4) Safety issues, especially GMP (good manufacturing practice) management ; (5) Exchange of information through European clinical trial databases (Eudract and Eudravigilance).

At the moment we cannot judge the impact of the Directive, but it would be necessary to observe the situation and consider what action Japan should take after 1 May 2004.

Key words

EU Clinical Trial Directive 2001/20/EC, good clinical practice (GCP), ethics committee, research involving human subjects, investigational medicinal product (IMP)

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2004 ; 31 : 351 - 422.

目 次

序 文

第一部 EU 臨床試験指令

1. EU 臨床試験指令とは
2. EU 臨床試験指令の概略
 - 1) 特徴と全体像
 - 2) 指令に伴う実施手順ガイダンス
 - 3) 加盟各国・新規加盟国への広がり
3. 指令公布に至る背景と経緯
 - 1) 日米欧三極の歴史的背景
 - 2) EU の意思決定システム
 - 3) EU 臨床試験指令の決定プロセス
 - 4) 欧州評議会の「人権と生物医学条約」
4. EU 臨床試験指令の内容
 - 1) EU 臨床試験指令の適用範囲
 - 2) 小児・同意能力を欠く成人の保護規定
 - 3) 審査体制と品質保証
 - 4) 臨床試験データベースによる情報の共有化
5. 課題と展望

第二部 イギリス臨床試験規則

1. イギリス臨床試験規則とは
2. 臨床試験許可制度の一本化
 - 1) 1968 年薬事法以来の体制
 - 2) イギリス臨床試験規則による新体制
3. 審査体制の再編成
 - 1) 新体制の概略：UKECA，COREC，OREC，MREC，LREC
 - 2) 審査体制の発展：LREC から MREC へ
 - 3) 問題の顕在化と先端医学研究の体制整備
 - 4) AREC の発足
 - 5) 新たな審査体制：COREC 設立と GAfREC 発行
 - 6) イギリス臨床試験規則と UKECA
4. リサーチ・ガバナンス・フレームワーク
5. インフォームド・コンセントと代理同意の標準化
6. 課題と展望

第三部：日本における課題

資料1・インタビュー

- Part 1 EU 臨床試験指令施行と査察における加盟国間協調に向けて
- Part 2 EU 臨床試験指令の導入とイギリス倫理委員会の動向

資料2・翻訳

人に使用する医薬製造物の臨床試験の実施における GCP の履行に関する加盟国の法令および行政規則の調和についての 2001 年 4 月 4 日欧州議会および欧州連合理事会指令 2001/20/EC

序 文

「EU臨床試験指令」は、2001年5月に公布され、EU加盟国はこの指令に従って各国の規制を2004年5月1日までに施行することを求めている。

EU臨床試験指令は、承認申請のために行なう医薬品試験(日本の薬事法における「治験」)に限らず、人を対象とする、研究としての介入を伴うあらゆる臨床試験に適用する規制の整備を求めている。倫理委員会の諮問と規制当局の許可という二重審査や、未成年者・同意能力を欠く者の同意要件など、研究対象者保護に重点が置かれる一方、GMP・GCP・市販後のファーマコビジランスについて一貫した体制整備を求め、EU域内の臨床試験データベースの構築をはかるなど、合理化・効率化と同時に品質保証・安全性強化を高め、科学としてのインテグリティを確保するための様々な方策が盛り込まれている。

2002年に通貨統合を果たし、人と物の自由な流通、民族の平和的共存を共通の目標とするEU諸国では、試験に参加する人の人権と安全を守りながら、より優れた医薬品をより早く患者のもとに届ける、という製薬業界・医療界の悲願を実現するための体系を作成する努力を重ねてきた。

フランスは「生命倫理三法」と呼ばれる法体系により、人体資源を研究・医療に用いる際のルールを「人権」という概念を軸に構成し、ドイツは、憲法の保障する「人間の尊厳」の概念を軸に薬事法の体系の中で臨床試験を規制してきたが、両国とも法改正によりEU臨床試験指令に対応しつつある。イギリスは、これまでの行政規則を薬事法に基づく法規制として再編し新たな規制体系を作成している。その他のEU加盟国、新規加盟する

東欧諸国なども、新たな規制を準備している。

これらと比べ、ICH三極の一極を担う日本は、「治験」の枠を2003年に「医師主導」に広げる規制を施行したに過ぎず、それ以外の研究は省庁別の行政指針に委ねられたままである。治験以外では未承認の化合物を人に投与する行為を法規制の対象からはずし、個人情報保護法においては学術研究は適用除外という体制は国際的な要請に対応していない。研究者主導による臨床試験の体制整備が進まないまま、承認申請目的の治験のみに厳格な規制が集中している。実際の運用状況において、倫理面・科学面が欧米諸国に劣っているのか否かは規制文書のみから判断できるものではないが、国際的に通用する法規制の整備という側面では、あまりに弱い。今後、国際共同研究を進めていく上でも、国内で社会に望まれる研究を促進し、望まれない研究を抑制する体制を整えるためにも、大きな変動を迎えるヨーロッパの状況を概観することに意義があると思われる。

以上のような趣旨から、本稿では、EU臨床試験指令をめぐる動向、これを受けて体制整備を進めるイギリスの動向を概観した上で、日本における課題を検討する。

なお、イギリスについては新体制の導入期にあるため本稿の記載内容にも不確実な部分が含まれ、特にウェブ上の情報については執筆の最終段階でリンクが変更されたものが多いので、脚注のウェブ情報に不備があることを了承されたい。

第一部 EU 臨床試験指令

1. EU 臨床試験指令とは

「EU 臨床試験指令」の正式名称は「人に使用する医薬製造物の臨床試験の実施における GCP の履行に関する加盟国の法令および行政規則の調和についての 2001 年 4 月 4 日欧州議会および欧州連合理事会指令 2001/20/EC^{*1}」である。本稿では、「EU 臨床試験指令」という略称を用いる^{*2}。

この指令は、EU (the European Union: 欧州連合) 加盟国間で、臨床試験についての明確で透明性の高い実施手順を定め、研究の対象者を保護しつつ効率的な共同作業を促進し、臨床試験の規制調和を実現することを目指す。市場販売承認取得を目的とする臨床試験^{*3}に限らず、あらゆる臨床試験に適用される。

本指令が欧州議会 (the European Parliament) および欧州連合理事会 (Council of the European Union, 以下「EU 理事会」) で採択されたのは 2001 年 4 月 4 日であり、同年 5 月 1 日に官報 (*Official Journal: OJ*) に公布、公布の日より施行された。EU における「指令」とは、加盟各国がそれぞれの国で達成すべき結果について各国を拘束するものであり、達成のための形式・手段は各国に委ねられる^{*4,5}。指令の条文では、2003 年 5 月 1 日までに加盟各国において指令に準拠するために必要な法規制を採択・公布し、欧州委員会 (the European

Commission) に通知し、2004 年 5 月 1 日までに各国で施行することを求めている。

2. EU 臨床試験指令の概略

1) 特徴と全体像 (Table 1, 2)

EU 臨床試験指令をめぐる議論の大きな原動力となったのは、倫理委員会の機能強化と合理化、および小児の臨床試験などにおける弱者保護と研究促進の問題である。

多施設共同試験やグローバル開発が進むにつれて、複数の倫理委員会の審査結果の不整合や手続きの煩雑さは、あらゆる地域で問題視されてきた。同時に、小児の臨床試験が進まず、適応外使用を続けなければならないという問題がヨーロッパの研究者共同体で正面から議論された。開発途上国や東欧諸国など EU 域外での臨床試験も拡大していることから、同意能力を欠く成人の保護強化や対象者への情報提供のあり方が検討された。

EU 臨床試験指令では、販売承認目的に限らずあらゆる試験について倫理委員会の承認がないと開始できないものとし、倫理委員会は 60 日以内に意見を通知するという期限を設け、多施設試験は加盟国 1 国につき 1 つの承認意見があれば試験を実施できるとした。

倫理委員会とともに当局への申請も義務付けられ、60 日以内に当局の不許可が無い場合に試験を

*1 Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal* 2001; L 121 (May 1): 42-4.

*2 厳密には EC (European Community: 欧州共同体) 指令であるが、EU において採択されたものであり、本稿ではイギリスの規則との区別を明確にするため「EU 臨床試験指令」という略称を用いる。英文では、EU Clinical Trial Directive, Directive 2001/20/EC, あるいは Council Directive を CD と略し CD2001/20/EC, 単に 2001/20/EC などの略称で記載されている。

*3 日本の薬事法上の「治験」は製造・輸入承認申請のための資料収集を目的とする試験とされてきたが、2003 年改正薬事法で販売承認申請が可能となった。ヨーロッパでは 1965 年の指令以来、市場販売承認申請を前提としている。

*4 EC 条約第 249 条 3 段。

*5 庄司克弘。EU 法 基礎編。岩波書店; 2003.p.134。

Table 1 Characteristics of the EU Clinical Trial Directive

| | |
|-----------------|---|
| 範囲 | <ul style="list-style-type: none"> ●販売承認目的に限らずあらゆる臨床試験に適用する |
| 審査体制 | <ul style="list-style-type: none"> ●臨床試験の開始には、倫理委員会の承認と当局の許可を要する ●多施設試験の倫理委員会審査は1国につき1つの意見 ●申請後から倫理委員会の意見・当局の許可までの日数制限（60日以内・遺伝子治療・細胞治療・GMOは90日、異種移植は無制限） ●倫理委員会の補足情報要求・当局が許可しない場合の変更プロトコル再申請は、いずれも1回限り |
| 保護 安全性 強化 | <ul style="list-style-type: none"> ●未成年者・同意能力を欠く成人の保護規定を強化 ●情報保護についてはEUデータ保護指令に準拠 ●QP（qualified person）によるGMP・市販後安全性管理を義務化 ●当局はGCP調査を実施、差し止め権限を持つものとする |
| 情報 共有化 | <ul style="list-style-type: none"> ●欧州臨床試験データベースへの情報提供を義務化 ●研究申請、有害事象報告、その他の手続き・書式の統一化 |

Table 2 Articles of the EU Clinical Trial Directive

| |
|---|
| 第1条 適用範囲 |
| 第2条 用語 |
| 第3条 臨床試験の対象者の保護（一般的被験者保護規定） |
| 第4条 未成年者（追加保護規定） |
| 第5条 同意能力を欠く成人（追加保護規定） |
| 第6条 倫理委員会（倫理委員会についての規定） |
| 第7条 1つの意見（1加盟国につき1つの意見） |
| 第8条 詳細なガイドライン（欧州委員会が細則としてのガイダンスを作成・施行） |
| 第9条 臨床試験の開始（倫理委員会に加えて当局の許可に関する規定） |
| 第10条 臨床試験の実施（変更・中止・終了についての日数制限） |
| 第11条 情報交換（データベース：EudractとEudravisilance） |
| 第12条 試験または違反行為の差し止め（加盟国は差し止め権を持つ） |
| 第13条 研究に用いる医薬製造物（IMP）の製造・輸入（QPの責任・IMPの品質保証） |
| 第14条 添付文書 |
| 第15条 GCPおよびGMP遵守の保証 |
| 第16条 有害事象の通知 |
| 第17条 重篤な有害反応の通知 |
| 第18条 報告についてのガイダンス（欧州委員会・EMA・加盟国の審議により有害事象報告ガイダンスを作成・公布） |
| 第19条 一般的規定（試験薬の無料提供） |
| 第20条 科学技術の進歩への適合（科学技術の進歩に適合し改訂） |
| 第21条 委員会の手順 |
| 第22条 適用（2003年5月1日までに法令を採択・公布、2004年5月1日までに施行） |
| 第23条 施行（本指令は官報に公布の日から施行） |
| 第24条 適用対象国（加盟国） |

開始できるとされた。化合物の薬理学的評価を当局の専門家集団に委ね、倫理委員会は倫理的側面の審査に、より重点を置くことになる。

倫理委員会が追加情報を求める機会、当局より不許可とされた研究を変更し再申請できる機会は、いずれも1回限りである。

スポンサーは、製品の品質と安全性を一括して管理する、QP (qualified person) と称するGMP関連事項の責任者を1人置かなければならない。情報保護については「EUデータ保護指令」*⁶と呼ばれる別の規制体系に準拠する。

対象者保護体制の強化とあわせて、書式の統一化や欧州臨床試験データベースによる情報の共有化により、研究開発の合理化と安全性強化をはかっている。

以上がEU臨床試験指令の、これ以前の臨床試験規制には無い特徴であり、Table 1にまとめた。その規律事項を、Table 2に示す。

2) 指令に伴う実施手順ガイダンス

EU臨床試験指令は、販売承認目的とそうでないものとを区別しないが、承認申請を目的とする場合は別の指令が上乘せされる*⁷。GMPは拡大され新たなAnnexが設けられ*⁸、GLPについてはOECDの規則*⁹により基準が定められている。

また、EU臨床試験指令の条文中に、欧州委員会

が詳細なガイダンスを作成するとされている複数の項目があり、すでにTable 3に示すようなガイダンスが出されている。これらのうち6編は2003年4月に出され、他の4編は2004年2月現在ドラフトである。これらの文書には、具体的な実施手順や、申請のための書式が記載されている。これらがすべて刊行されると、欧州委員会による“GCP Directive”として包括され、欧州議会の承認を経ず、欧州委員会により採択・改訂される。

3) 加盟各国・新規加盟国への広がり

指令に対応する各国の国内法規制の実施状況をTable 4に示した(2004年1月現在)。2004年5月1日には中・東欧諸国10か国が新たにEUに加盟する。これら新規加盟国も、指令策定過程の非公式の場での議論に参加してきた*¹⁰。

第二次世界大戦後の西欧諸国では、複数の経済共同体が1967年に欧州共同体(European Community: EC)へと統合され、1993年のEU創設を経て、物・人・サービス・資本の自由移動に続いて単一市場へと統合する目標を達成し、2002年より統一通貨ユーロの流通が開始された。医薬品市場も、個人が購入する市販薬の流通は自由、特許制度の側面でも、各国の独立性保護からEU域内における保護へと向かっている*¹¹。

臨床試験のフィールドは、近年の研究開発費の

*⁶ Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data. *Official Journal* 1995(11/23); L 281: 31-50.

*⁷ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal* L 311. 28.11.2001: 67-128. この指令の130条からなる条文とAnnexに、実務的基準や申請データ・パッケージの必要事項なども規定されており、AnnexのPart4にGCPとヘルシキ宣言への準拠が記載されている。なお、2003/63/ECにより一部改訂。

*⁸ Directive 2003/94/EC.

*⁹ http://www.oecd.org/departement/0,2688,en_2649_34381_1_1_1_1_1,00.html

*¹⁰ 欧州議会と欧州委員会その他の研究関連組織が関与して1993年に設立されたEuropean Forum for Good Clinical Practice (ECGCP)では、EUの公式な担当者と、加盟国・非加盟国の関係者との非公式な議論の場を設けてきている。

*¹¹ 1977年に欧州特許条約(the European Patent Convention: EPC)が発行、欧州特許庁(European Patent Office: EPO)が置かれ、1978年より出願受理を開始している。平行輸入については、国際消尽もしくは域内消尽の立場が判例により明確化され、EU域内における平行輸入の阻止は困難であるが、市場統合が進めば平行輸入も減少するとの見方もある。(参考: 医薬品企業法務研究会。リーガルマインド1998別冊(15).)

Table 3 Series of Guidance to be called GCP Directive

| 内 容 | 条文番号* | タイトル |
|--|------------|--|
| ① Eudract データベース (臨床試験の一元管理) | 11, 17 | Detailed guidance on the European trials database (EUDRACT Database) |
| ② 倫理委員会への申請 (申請書式・加盟 15 か国の必要事項対照表付き) | 8 | Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the Clinical trial on medicinal products for human use |
| ③ 当局への研究申請・変更・終了報告 (申請書式・加盟 15 か国の必要事項対照表付き) | 9-8 | Detailed guidance for the request for authorization of a clinical trial on medical products for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial |
| ④ Eudravigilance データベース(重篤未知の副作用情報) | 11, 17, 18 | Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Eudravigilance - Clinical Trial Module) |
| ⑤ 副作用年次報告 | 18 | Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use |
| ⑥ マスター・ファイル (ドラフト) | 15-5 | Detailed guidelines on the Trial Master File and Archiving |
| ⑦ GCP の原則 (ドラフト) | 1-3 | Detailed guidelines on the principles of good clinical practice in the conduct in the EU of clinical trials on medicinal products for human use |
| ⑧ 査察手順 (ドラフト) | 15-5 | Detailed guidelines on Inspection Procedures for the Verification of GCP Compliance |
| ⑨ 査察官の質保証 (ドラフト) | 15-5 | EC Detailed guidelines on the Qualifications of Inspectors who should verify Compliance in clinical trials with the provisions of good clinical practice for an Investigational medicinal products |
| ⑩ GMP | 13-3 | Volume 4 Good Manufacturing Practices ANNEX 13 manufacture of investigational medicinal products |

* 条文番号は、「EU 臨床試験指令」中の条文番号。

Table 4 The implementing situation of the EU Clinical Trial Directive in each state *1

| | 最終版決定 | ドラフト段階 | 無し | 不明 |
|--------------|-------------------------------------|--|---|--------------------------|
| 加盟 15 か国 | デンマーク† フィンランド イタリア スウェーデン† | オーストリア ドイツ オランダ スペイン イギリス† | フランス ギリシャ ポルトガル アイルランド ベルギー | ルクセンブルク |
| 新規加盟 10 か国 | ポーランド ハンガリー チェコ共和国 | リトアニア スロヴァキア共和国 | スロヴェニア | エストニア, ラトヴィア, キプロス, マルタ |
| EEA 加盟 3 国*2 | ノルウェー | | アイスランド | |
| 加盟交渉・候補国*3 | | | | ルーマニア, ブルガリア, トルコ, クロアチア |

*1 EU Clinical Trial Directive Briefing. 26& 27 January 2004, Harrington Hall Hotel, London における Laura Brown 氏の発表に基つき著者にて改編。同会合にて欧州委員会より発表した Luis Gonzales Vaque 氏によれば EU では指令の施行期限前には加盟各国に介入せず情報収集もしないとのこと。筆者の調査でも EU 公式サイトデータベースに各国の状況は部分的にしか報告されておらず、EMA から各国規制当局へのリンクや民間のウェブサイトなどから非系統的に情報収集できる程度である。

*2 EEA は、ヨーロッパ経済地域 (Europe Economic Area)。

*3 加盟準備交渉国はルーマニア、ブルガリアの 2 か国で、理事会により加盟交渉に入ることが決定されている。加盟候補国は、トルコ、クロアチアの 2 か国。トルコは、死刑制度等を理由に加盟が先送りとなっている。非加盟国は、国の方針として加盟していない国。未加盟国・非加盟国の中でも、ヨーロッパ共同体の他の条約に加盟している国はある。

† 統一通過ユーロの非加盟国

増大により、東欧諸国、ロシア、オーストラリア、ニュージーランドなど EU 域外へ拡大している。従来からスイスのような国際的製薬企業を持つ国 (EU には加盟していない) では、自国の外で臨床試験を実施し「グローバル開発」が当然とされてきた。中・東欧諸国では倫理委員会の体制が整備され、西欧諸国に比べて管理運営上の容易さがあり、より広い患者層が獲得でき、同時にヘルスケアの改善と雇用の創出をもたらす、との共通認識*12 から、中・東欧諸国への進出が進んでいる*13。

3. 指令公布に至る背景と経緯

1) 日米欧三極の歴史的背景 (Table 5)

ここで、日米欧三極の規制調和との関連での歴史的経緯と、EU の背景事情について概観しておく。ICH では 2003 年 7 月 1 日に CTD (common technical document) による三極間の統一申請書式が義務化されたが、ここに至るまでには、第二次世界大戦後の各国間における経済自由化政策と、1961 年のサリドマイド薬害事件に端を発する各国内の医薬品規制の強化および各国間の規制調

*12 Bickerstaffe R. Chairman's message. The EFGCP News 1998; Fall: 2-3.

*13 Ibarreta DR, Lheureux K, Rodriguez-Cerezo E. Background paper on industry-funded clinical trials in developing countries. October 2002. In: European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission. Opinion Nr 17 on ethical aspects of clinical research in developing countries. 4th February 2003.

和の歩みがあった。

アメリカでは、1962年の法改正^{*14}により、①未承認の化合物を人に投与する際には当局にIND (investigational new drug) 届を出す ②INDを人に投与する際にはインフォームド・コンセントを得る ③市販承認申請には2つのRCT (randomized controlled trial) のデータが要件等の原則が成立した。さらに、梅毒に感染した黒人を無治療で対照群に置き観察し続けた研究が1972年にスクープされ(「タスキーギ事件」)、1974年に国家研究法が成立、これに基づく連邦行政令が1981年から1991年にかけて成立し、市販承認申請を目的としない研究も包括する人対象研究の法的規制が確立した。

欧州共同体では、1965年に医薬品規制についての指令(65/65/EEC)^{*15}、1975年にはGCPの原型となる臨床試験規制を含むEC指令(75/318/EEC^{*16}、75/319/EEC^{*17})が公布され、これらが各国の薬事法に取り入れられた。

1980年代には、アメリカが、貿易政策の一環として日米ハイレベル協議(MOSS協議)により医療機器・医薬品についての非関税障壁の撤廃と規制調和を日本に求め、一方ではEC諸国の市場統合に向けた動きがEU設立へと向けて進められた。日本国内では1982年に申請資料の捏造事件^{*18}があったことも影響して、GCP規制の検討が1983年より着手された^{*19}。1980年代後半には薬害エイズ事件やソリブジン事件も世論を喚起した。1990年にECの専門委員会CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products)^{*20}の医薬品有効性評価部会によるガイダンスとしてのGCP^{*21}公布を受けて、日本でもGCP(今で言う「旧GCP」)が施行された。

その後ヨーロッパ製薬工業協会からの提案により1991年にICHがスタート、ヨーロッパでは1993年のEU設立を受けて同年EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: 欧州医薬品庁)が創設され^{*22}、CPMPはその内部

*14 Kefauver-Harris Amendment Act .

*15 Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products (市販される医薬製造物に関する法令または行政行為による規則の調和についての指令), *Official Journal* P 022, 09/02/1965 P. 0369-0373 .

*16 Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of proprietary medicinal products (市販される医薬製造物の試験における分析的・薬理毒性的、臨床的基準および研究計画書に関する加盟国間の法規制調和についての指令), *Official Journal* L 147, 09/06/1975 P.0001-0012 .

*17 Second Council Directive 75/319/EEC of 20 May 1975 on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products (市販される医薬品に関する法規制における規定または管理運営上の行動の調和についての指令), *Official Journal* L 147, 09/06/1975 P. 0013-0022 .

*18 日本ケミファが厚生省に提出した新薬の二重盲検の論文が後に臨床試験を全く行わず偽造したものだという内部告発により発覚した。

*19 Kumeo Shirota . Clinical investigation in Japan. *臨床評価* 1985 ; 13 Suppl III : 83-9 . [Recent Topics on Clinical Trial, Tokyo, Sep 6 1984, sponsored by CC, satellite symposium to the 12th International Biometric Conference, Tokyo]

*20 75/319/EEC により設置。加盟各国の代表で構成される。

*21 CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products. Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community. III /3976/88-EN .(訳。ヨーロッパ共同体における医薬品臨床試験のためのGCP。臨床評価 1990 ; 18(2) : 381-97 .)

*22 Council Regulation (EEC) No. 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (人間と動物のための医薬品を承認し監督する共同体における手順および欧州医薬品庁を設置する規則). *Official Journal* L 214, 24/08/1993 P. 0001-0021. EMAはロンドンに設置され、1995年に実質的な活動を開始した。

機関となり、ヨーロッパでは「相互承認」「中央承認」のシステムが確立、ヨーロッパ域内の「一つの医薬品市場」が実現した。

さらにヨーロッパでは「EU臨床試験指令」の議論が持ち上がり、1996年のICH-GCP合意後の1997年にヨーロッパ議会で提案された。

2) EUの意思決定システム (Fig. 1)

EUの主な意思決定機関は、欧州委員会、欧州議会、EU理事会である。欧州委員会は立法・政策の提案権を有し、欧州議会とEU理事会がその採否を決定する。立法手続きにおける議会と理事会の関わり方にはco-decision、consultation、assentの三通りがあり、分野によっていずれに該当するか

が規定されているが、Healthの分野はco-decisionに該当し、EU臨床試験指令はこの手続きを経て採択された。

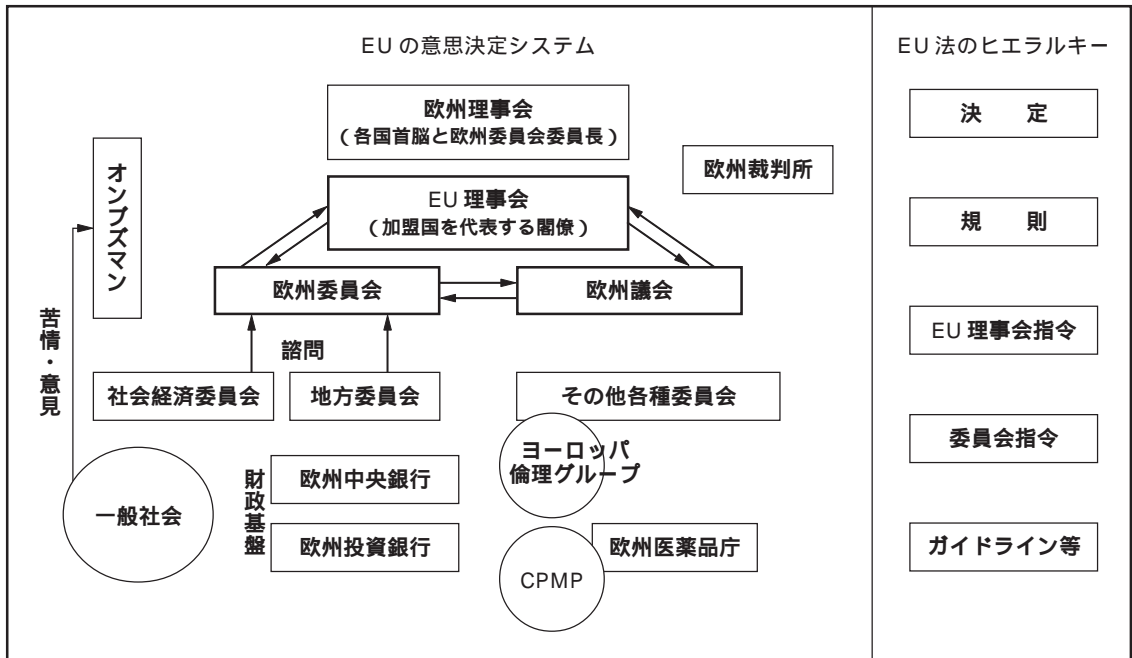
co-decisionでは、欧州委員会が欧州議会とEU理事会に提出する提案 (proposal) を、二度にわたる読会と議論を経て採否が決定される。合意に至らなかった場合、「調整委員会 (conciliation committee)」での議論を経て三度目の提案・読会・議論を行うことができる。

consultationでは、理事会が議会その他の委員会にコンサルテーションし、議会は採否または要修正の意見を述べるのみで、理事会が正式決定する。assentはconsultationとほぼ同様であるが、議会は修正を求めることはできない。

Table 5 The historical process of regulations for pharmaceuticals in the EU, US, and Japan

| | ヨーロッパ社会 | | ヨーロッパ医薬品規制 | | 日米・ICH |
|--------------|---------------------|----------|---------------------------|--------------|---------------------------|
| 1961 1967 | サリドマイド事件 欧州共同体統合 | 1965 | 市場販売する医薬品規制についての指令 | 1962 1964 | アメリカ KH 法 日本・薬事法改正 |
| | | 1975 | 臨床試験規制を含む市場販売医薬品規制についての指令 | 1974 | アメリカ国家研究法 |
| | | 1980年代 | | 1980年代 | 日米 MOSS 協議 米 45CFR46へ |
| | | 1990 | CPMP による GCP | 1990 | 日本・旧 GCP |
| | | 1991 | GCP を含む指令 | 1990 | ICH スタート |
| 1993 | EU 設立 | 1993 | EMEA 設立の指令 | | |
| | | 1997 | EU 臨床試験指令議会提案 | 1996 | ICH-GCP 合意 |
| 2002 | ユーロ通貨統合 | 2001 | EU 臨床試験指令施行 | 1997 | 日本・新 GCP |
| | | | | 2002 | 日本・薬事法改正 |
| | | 2003/5/1 | EU 臨床試験指令各国規制公布期限 | 2003/7 | CTD 三極統一申請書式 日本・改正 GCP |
| 2004 | EU 拡大 | 2004/5/1 | EU 臨床試験指令各国規制施行期限 | | |

Fig. 1 Decision-making process of the EU, especially concerning this article



また、「規則 (Regulation)」は直接に加盟国を拘束するが、「指令 (Directive)」は、加盟国に対しそれに基づく規制の導入を求めている。例えば EMEA は、「規則」によって設置された。また、指令の中にも EU 理事会指令と欧州委員会指令があり、EU 臨床試験指令は「EU 理事会指令」、これに基づく詳細なガイドラインは、「欧州委員会指令」である。

欧州委員会の公式な諮問委員会は、雇用者と労働組合の代表者からなり労使双方の意見を代表する「経済社会委員会」と、各地方当局の代表者から成る「地方委員会」である。他にも、各種の専門委員会があり、欧州委員会と外部団体との公式・非公式の交流の機会も頻繁に設けられ、NPO や利益団体によるロビー活動を構造的に利用するなど、開かれた官僚機構を構成している。と同時に、実際に政策立案に携わる官僚の person 費を節減し、費用を翻訳や事務スタッフにあてている。市場統合を目指す一方で多様性を尊重する基本理念に基づき、11 か国語が公用語とされ翻訳にも相応の費用があてられている。

3) EU 臨床試験指令の決定プロセス

上記の規定に従い、EU 臨床試験指令は Table 6 のような手順を経て採択された。発端としては、製薬企業側から販売承認目的の臨床試験の規制改善についての要望が持ち上がり、1995年に欧州委員会で作成されたコンセプト・ペーパーが回覧された。1997年に最初に議会に出された提案では、未成年者や同意能力を欠く者についての保護規定などは無く、倫理委員会の意見は申請から30日以内(最終版では60日以内)とされていた。追加情報提出の要求は1回限り、複数の加盟国にまたがる多施設試験は加盟国につき1つの意見とする規定は最終版と同じである。臨床試験データベースの構想も、当初より盛り込まれていた。明らかに試験実施の迅速化と合理化を狙ったものである。

実質的な作業はワーキング・グループで行われ、当初は欧州委員会のスタッフと主要製薬企業の代表者だけが入っていたため、患者・消費者・ジェネリック企業・診療所の医師の視点が欠落している、などの指摘もあった^{*23}。1998年の第一読会では、同意能力を欠く人、学習が困難な人、小

Table 6 Development process of the EU Clinical Trial Directive

| | |
|------------|---|
| 1995年 | 欧州委員会によるコンセプト・ペーパーが回覧される (Concept Paper on implementing Good Clinical Practice) |
| 1997年9月3日 | コミッションによる提案 (proposal) *24 : 素案を提出し議会の意見を求める |
| 1998年1月28日 | 経済社会委員会の意見 *25 |
| 1998年12月7日 | 第一読会 *26 : 欧州委員会の提案を27の変更を条件に承認 |
| 1999年4月 | 変更された提案 *27 |
| 2000年7月19日 | EU理事会でコモン・ポジション |
| 2000年12月 | 第二読会 |
| 2001年3月 | 採択 |
| 2001年5月 | 施行 |

児などが文書同意無しに被験者として利用されることを防ぐこと、治療的側面の意思決定が質の保証された医師によってなされるべきこと、などの指摘があり、1999年の改訂版では、未成年・同意能力を欠く者についての文言は入ったものの、特別な保護のための条件は規定されていなかった。

1999年4月以降、小児科医である Dr. Peter Liese がラポーター（文書を取りまとめ報告する担当者）となり、小児用医薬品が開発されず研究が進まないという問題が欧州共同体内の公式・非公式の場で大きく取り上げられ、その後の議論の大きな原動力となった。

ICH-E11の小児臨床試験ガイドラインが2000年7月に合意され、一方、中・東欧諸国での臨床

試験の広がりに伴いスキャンダルも起きた。ヨーロッパ域内でのリクルートが難しいため、旧共産圏の北欧の国で行われた第 相試験で、患者は終了後すぐに自宅に帰らされフォローアップされず、説明同意文書も対象者の母国語ではない言語であったことなどが発覚した *28。

最終段階になって、製薬企業の試験に限らずアカデミアの試験にも適用されることとなり、2001年4月に採択に至った。

4) 欧州評議会の「人権と生物医学条約」

EUとは別の組織になるが、「欧州評議会」(the Council of Europe)において1996年に採択された「人権と生物医学条約」*29と略称される国際条約

*23 Hoer JJ. Ethics and the proposed Directive on implementing Good Clinical Practice. The EFGCP News 1998; Spring: 1, 4-5.

*24 Commission Proposal COM(97)369 final COD97/0197 Official Journal C 306, 08.10.1997.

*25 Opinion of the Economic and Social Committee Official Journal C 95, 30.03.1998.

*26 Opinion of the European Parliament First reading: Official Journal C 379, 07.12.1998.

*27 Amended Proposal COM(1999)193 final Official Journal C 161, 08.06.1999.

*28 Scandalous abuse. The EFGCP News 2000; 4(1): 12.

*29 Council of Europe. Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine. 1996. [http://conventions.coe.int/Treaty/EN/CadreListeTraites.htm] 参照: 棚島次郎. ヨーロッパ『生命倫理』条約, および条約全文訳 (山田敏之), 国立国会図書館『外国の立法』202, March 1998: 1-14.

も、ヨーロッパ諸国に影響力を持っている。イギリスのように条約の内容を厳しすぎるとして署名しない国、ドイツなど緩すぎるとして署名しない国があるという事情もあって、EU 臨床試験指令の前文では、条約の名称を固有名詞としてではなく盛り込む、という妥協策がとられた。並んで例示されるヘルシンキ宣言も2000年版ではなく1996年版とされており、ドイツが2000年版を国内規制に取り入れていない、などの事情を反映している。

欧州評議会は1949年に設立され、現在EU加盟国15か国を含む45か国が加盟している。直接署名できる非加盟国という特別のステータスが与えられているのは、日本、アメリカ、カナダ、パチカン、オーストラリアの5か国である。人権と生物学条約に署名しているのは現在31か国、そのうち17か国が批准している。

欧州共同体とその後の欧州連合が市場統合を目的としてきたのに対し、欧州評議会は人権の保護を目的としてきた。このため、欧州共同体では基本的人権の保護を直接の目的とする規定を長く持っておらず、欧州評議会による「欧州人権条約」(加えて後には欧州評議会の欧州人権裁判所の判例)が、欧州共同体の司法裁判所において、基本的人権に関わる問題についての判断基準とされてきた。

2000年に「EU基本権憲章」が採択され、EUが基本権についての目録を備えるという長年の悲願

が成就されたが、このEU基本権憲章の中に、人権と生物学条約を参照して、生物学研究に関する規定が盛り込まれた。EU基本権憲章は、ヨーロッパ憲法条約草案の第二部に取り入れられており、これが発効すると直接的な法的拘束力を持つことになる。

これらの体系は、人を対象とする研究の概念を「臨床試験」に限っておらず、ヨーロッパ諸国の中にはこれに対応して法整備を進めている国もあり、今後の動向が注目される。

4. EU 臨床試験指令の内容

1) EU 臨床試験指令の適用範囲

次に、EU 臨床試験指令の内容をさらに吟味する。

まず、適用対象に関わる基本用語は、Table 7のように定義される(要約。正確な定義は409頁以下の訳文を参照。)'研究に用いる医薬製造物'(investigational medicinal product: IMP)の概念は、アメリカのinvestigational new drug (IND)と共通する。新規物質を人に投与する行為は「研究」として扱われ、当局への届出が必要とされる制度が1960年代に欧米諸国で確立したが、日本ではその概念が紹介されながらも制度化されず、市販承認申請用の資料収集のための試験についてのみ規制が適用されてきた。

IMPが新規物質であれば、それを投与する行為

Table 7 Summary of basic terminology used in the EU Clinical Trial Directive

- 研究に用いる医薬製造物 (investigational medicinal product : IMP) : 臨床試験で使用される活性ある薬剤またはプラセボ。
- 臨床試験 (clinical trial) : IMPの薬理学的作用についての知見を得るために人について行われるあらゆる研究。ただし、研究であることによって新たに追加的な介入・割付の決定・観察の手順が加わることはない観察研究は対象外。
- GCP : 臨床試験の計画・実施・記録・報告について遵守すべき倫理的・科学的質についての、国際的に認められた一連の要求事項。これにより、対象者の権利・安全・福利が保護され、結果の信頼性が確保される。
- スポンサー : 試験の実施・管理・出資に責任を持つ個人または組織。

はすべて臨床試験に該当する。既承認の医薬品であれば、試験による新たな副作用や観察が加わればその薬物はIMPとされ、その研究は臨床試験の定義に該当する。プラセボや、実薬対照の場合の既承認薬剤もIMPである。

「スポンサー」は、研究の実施と出資に責任を持つ主体であり、研究者主導の試験であれば、研究主導者 (principal investigator) が「スポンサー」となる。施設がスポンサーとなる場合もある。これらの定義から、1人の医師が1人の患者の治療のためだけに適応外使用をする場合も、「臨床試験」となり、スポンサーとしての申請が必要であり、これを法的代理人や施設が代行するなどの方法が各国で検討されている。

Fig. 2は、外側に行くほど実験性の弱いものとなるが、AからCまでがスコープに入る。DからGまでは、指令のスコープには入らないが、上述の人権と生物医学条約に基づく「被験者保護法」の概念はGまでを含む。アメリカの連邦行政令「被験者の保護」もスコープとしてはこれに等しいが、政府の資金を得る施設での研究に限定され

る。

イギリスは、EU臨床試験指令の国内規制化が遂行されるとDからGまでの研究はその規制の外側に置かれるが、臨床試験を含みその他の研究をもすべて包括する枠組みが設計されている。フランス、オランダ、デンマーク、スウェーデンなど、被験者保護法制を持つ国では、既存の法とEU臨床試験指令の導入との関係をそれぞれに設計し、Cよりは広い適用範囲を包括する法規制の体系が出来上がる。

2) 小児・同意能力を欠く成人の保護規定

弱者保護規定については、一般的な対象者保護規定に加えて、未成年者の保護規定、同意能力を欠く成人の保護規定に、それぞれ一条が設けられている。Fig. 3は、第3条の一般的保護規定、第4条の未成年者、第5条の同意能力を欠く成人についての規定をまとめ直したものであり、実際の条文は4条にB + C、5条にB + Dの規定が記載され、Bの部分は記載が重複した形になっている。

「未成年者」「同意能力を欠く成人」の定義には

Fig. 2 Scope of the EU Clinical Trial Directive

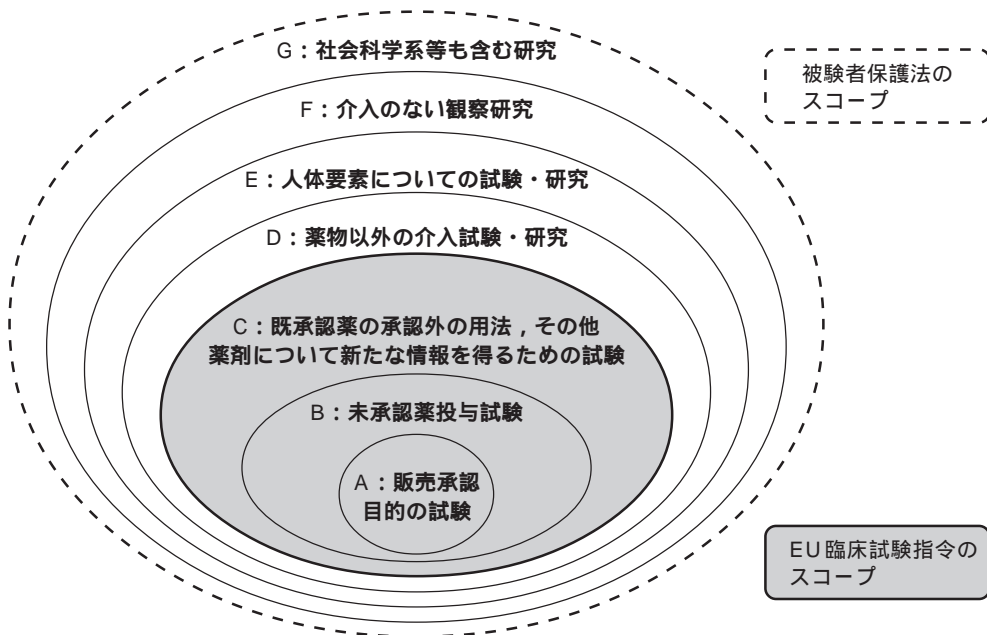
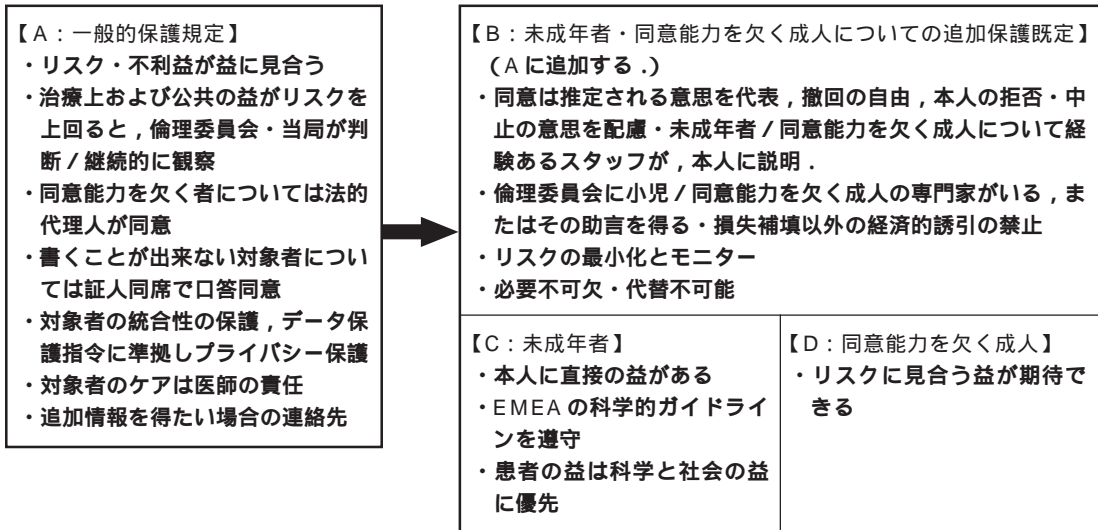


Fig. 3 Provisions for protecting human subjects



該当しない「書くことができない対象者」については、証人が同席し口答で同意を得る、との規定が、一般保護規定の中に含まれている。これは、ヘルシンキ宣言2000年版で新たに挿入された条文と等しいが、開発途上国などでの臨床試験の倫理的問題についての論争を反映したものである。ただし、ヘルシンキ宣言では、証人の同席に加えてその記録を保存すべきものとしている。

未成年者、同意能力を欠く成人については、これらの対象者についての経験あるスタッフが本人に説明すること、倫理委員会にこれらの対象者についての専門家が参加または専門家の助言を得ることを規定した点が、特徴的である。

Bの部分の重複記載、Cの部分とDの部分の区別の根拠、「経済的誘引の禁止」「リスクの最小化」「患者の益は科学と社会の益に優先」など本来一般的保護規定に置くべきものを特別保護規定に置いている点など、論理的整合性が不明瞭な点もある。

3) 審査体制と品質保証 (Fig. 4)

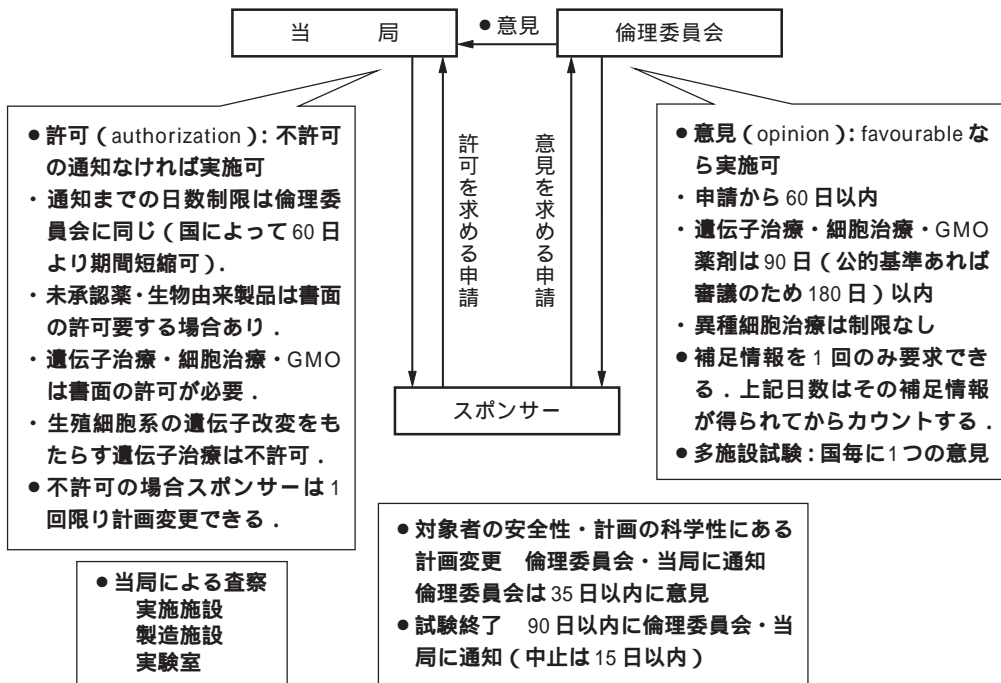
審査体制については、審査を強化しつつ迅速化する体制が設計されている。スポンサーは、当局に許可を求める申請、倫理委員会に意見を求める

申請をし、当局からは60日以内に不許可の通知がなければ許可されたものとみなし、倫理委員会の審査は60日以内とされ、その意見は当局に通知される。この日数制限は、遺伝子治療・細胞治療・GMOについてはさらに30日の延長が可能(合計90日間)、国内規制に則して委員会等の審議を経る場合はさらに90日間の延長ができる。異種細胞治療は日数制限無しとされている。複数の加盟国にまたがる多施設試験は1加盟国につき1つの倫理委員会意見でよいとし、補足情報の要求も1回限りとされ、承認・不承認の判断を先送りしたままスポンサーと倫理委員会との間の往復が繰り返される事態を回避するシステムとなっている。

当局と倫理委員会への申請については、前述のTable 3のGCP指令の中のガイダンスにおいて手順が詳述され、ガイダンス中に、申請に必要とされる情報の加盟国15か国間の対照表、申請書式の見本があり、作業効率化に寄与すると思われる。

倫理委員会が試験の倫理的側面を審査するのと平行して、安全性と薬剤およびデータの品質保証という側面では、規制当局の許可体制に加えてGCP/GMP 査察が規定され、スポンサー側にはQP(qualified person)を置くこと、その任務が規

Fig. 4 Submission to competent authority and ethics committee



定されている .

QPは1975年のEC指令で規定された, 所定の薬学教育を受けた有資格者^{*30}であるが, GCP規制の中にGMPに準拠した薬剤管理規定を設けた形になり, 企業の援助を得ない研究者主導の試験において相当に作業負担が増大することが, 懸念されている .

当局による査察については, Table 3のGCP指令ガイダンス^⑧で査察の手順,^⑨で査察官の質保証のためのシステム標準化が提案され, 査察官の教育・トレーニングに関する必要項目などもガイ

ダンス中にリストアップされている .

なお, GCP指令の中には倫理委員会に特化した質保証のためのSOPは無いが, 公式の体制整備と平行して, EU臨床試験指令策定に至る非公式な場での議論をリードしてきたヨーロッパGCPフォーラムでは, 倫理委員会の監査のためのガイドラインを刊行している^{*31}. 同フォーラムでこれ以前に刊行された倫理委員会ガイドライン^{*32}およびGCP適合性の監査のためのガイドライン^{*33}, WHOにおける倫理委員会の手順ガイドライン^{*34}などとあわせて, 倫理委員会の強化と質保証シス

^{*30} 75/319/EEC. 承認を受けた者は, qualified person(QP)を少なくとも1人置くべきとされた. QPは, 市販する製品の製造・輸入について規制遵守・品質保証の責任を持つ人物であり, 大学で薬学の学位を取得またはそれに匹敵する資格を持つ, などの規定がある .

^{*31} European Forum for Good Clinical Practice . European guidelines for auditing independent ethics committees . 2001 . [http://www.efgcp.org/webdocs/EFGCP_IEC_Audit.pdf]

^{*32} ECGCP Guidelines and recommendations for European ethics Committees .

^{*33} European Network of GCP auditors and other GCP Experts . The ENGAGE Guideline : Optional guideline for Good Clinical Practice compliance and quality systems auditing . The EGFCP News ; 1998 September (Supplement) . [<http://www.efgcp.org/webdocs/engage.pdf>]

^{*34} TDR WHO Operational Guidelines for ethics Committees that review biomedical research .

テムについての合意形成が様々に進められている。

4) 臨床試験データベースによる情報の共有化
EU 臨床試験指令によって確立された最も注目すべきシステムの一つは、欧州臨床試験データベースである。これは、臨床試験を登録する Eudract データベースと、重篤未知の副作用情報を報告する Eudravigilance データベースとからなり、2 つのデータベースは相互にリンクインターフェイスする。各国の規制当局が臨床試験の実施状況を概観し当局間の情報交換を促進することを目的としているおり、EMA が構築の責任者、欧州委員会による統一書式に基づいて加盟各国の当局でウェブサイト进行管理する。

Eudract データベースは、臨床試験に識別番号を与え、計画の申請・変更・中止・終了の情報を管理するもので、Table 3の①がそのガイダンスである。Eudravigilance データベースには、重篤未知の有害反応(SUSARs)を登録するもので、Table 3の④⑤が関連するガイダンスである。

スポンサーは、臨床試験の開始に先立ち

Eudract データベースに登録し、統一識別番号(unique identifier)として Eudract 番号を付与される。この番号がないと当局と倫理委員会への申請が受理されない。登録により、Eudract 番号の表示された、研究申請・変更申請・終了報告を当局と倫理委員会に提出するための統一書式が提供される。最初に最小限のデータをインプットし番号を取得し、当局と倫理委員会への申請までに追加データをデータベースに提出して、Eudract 番号を付与される、という手順になっており、申請から終了に至るまでに、Table 8 のような情報がデータベースに登録されることになる。

Eudract データベースの入力の正確性、取り扱いの妥当性の確保のための QA/QC、そのための SOP やスポンサー・当局スタッフのトレーニングの方法などについては、今後の検討課題とされている。

Eudravigilance データベースは、研究者からスポンサーを通して当局に集められる有害事象情報の中から、重篤未知の副作用とされた情報が登録される。安全性情報に関する用語の定義や用法は ICH E2A, ICH E2B と同じであり、これらの報告

Table 8 Outline of information for submission to the Eudract database

| |
|--|
| <p>【当局への申請に必要な事項 (Appendix 1)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験の識別：Eudract 番号、試験のフルタイトルおよび(あれば)略称、スポンサーのプロトコル番号、ISRCTN^{*1}に登録していればその番号 ・スポンサーの識別：組織名、法的代理人、商業的/非商業的の区別 ・IMP またはプラセボの情報：すべての活性ある物質と投与経路、交付責任を持つ場所 ・試験の概括的信息：対象疾患、標的母集団、試験目的、相、試験デザイン、投与量、試験中止の基準など ・研究組織・実施施設の情報：主任研究者・協力者氏名、実施施設・セントラルラボ・CRO ・倫理委員会の情報：関与する倫理委員会、その意見、意見の出された日付 |
| <p>【試験開始・変更・中止・終了時に提出する事項 (Appendix 2-Section 1)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最初の申請時の審査：国別の試験番号、承認条件とされた修正のコード番号、修正の日付、倫理委員会の意見・当局の承認 ・変更についての情報：変更内容と倫理委員会の意見・当局の承認 ・中止・終了の情報：日付、中止の場合はその正当化事由、終了報告書の提出予定日 |
| <p>【査察 (inspection) に関する事項 (Appendix 2-Section 2)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・当局による、実施施設・製造輸入施設の査察に関する情報 |

*1 Current Controlled Trial (CCT) による International Standard Randomised Controlled Trial Number Register、すなわちランダム化比較試験の国際的統一識別番号。[<http://controlled-trials.com/>]

義務，制限日数，情報の流れが指令の条文の中に定められている。

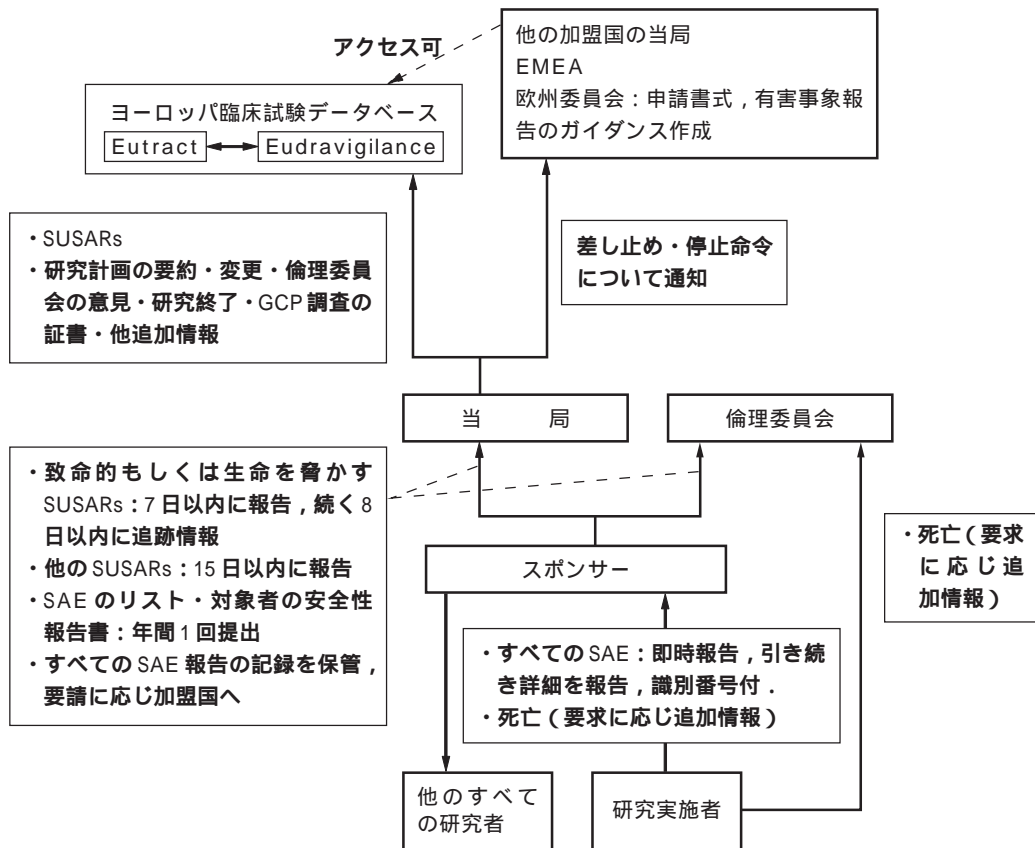
Eudract と Eudravigilance からなる臨床試験データベースに最終的に報告されることになる臨床試験に関する情報の流れを，Fig. 5 に示した。

5. 課題と展望

以上で述べてきたように，EU 臨床試験指令により対象者保護が強化されるとともに，大幅に効

率化・合理化が進められることが予想されるが，こうした利点が語られる一方で，がん研究者グループなどが主導して“ Save European Clinical Research Campaign ”³⁵ というキャンペーンが展開し，EU 臨床試験指令の 2004 年施行に対する異論を唱える動きもある。その主張は，指令の遵守は臨床試験の管理運営上の経費を増大させるため，製薬企業の研究や企業の資金援助を受ける研究以外の自主研究にとって致命的であり，がん研究や稀少疾患の研究，患者の希望は強いが企業に

Fig. 5 Information flow of the clinical trial and adverse events



- 有害事象 (adverse event : AE)
- 重篤な有害事象 (serious adverse event : SAE)
- 有害反応 (adverse reaction)
- 未知の有害反応 (unexpected adverse reaction)
- 重篤未知の有害反応 (suspected serious unexpected adverse reaction : SUSAR)

は関心のない研究を阻害する、というものである。キャンペーンでは、各国の規制に適用する際に指令を柔軟に解釈しようとする様々な試みがあったが、それが現状では困難であることを伝えている。研究者が中心となり、患者アドボカシー・グループも参加して署名運動を拡大し、欧州議会の議員と欧州委員会に送りロビー活動を展開する、という計画である。

欧州委員会の法律家である Laurence Cordier は、EU 臨床試験指令策定に至る議論の中で、Directorate General for Funding Research in the European Union (DG Research) が研究助成と倫理をいかに結び付けているか、について報告しているが^{*36}、EU で1984年にスタートした研究助成計画のうち2002年から2006年までの「第6次枠組計画 (The Sixth Framework Programme)」ではライフサイエンスに最大の予算規模が当てられており、基礎から臨床へと運ぶトランスレーショナル・リサーチ、がん研究などに重点が置かれている (Table 9)。この中では、規模の小さな研究に対する予算配分も明示されている。

2000年に発行された「バイオテクノロジーから臨床実践へ」^{*37}と題するワークショップ報告書の中では、EU 臨床試験指令による臨床試験データベースの構想とともに、基礎研究の基盤整備、基礎から臨床へとつなぐGMPの重要性、倫理・社会・患者の立場との対話の必要性が語られ、新しい技術を早い段階で患者に試す研究の共通のプラットフォームの形成が目指されている。このワークショップでも、バイオテクノロジーを臨床

へとつなぐ橋渡しは“bottleneck”であるとの認識が示されている。

また、EU から独立した研究助成機関である Europe Science Foundation (ESF) では、EU の第6次枠組計画の補完的な活動との位置付けで、枠組計画からの助成も将来受ける見込みのもとに、現在はヨーロッパ各国の関連当局の参加と出資を得て、EUROCORES (European Science Foundation Collaborative Research Programmes Scheme) というプログラムを稼働している。その一環として、製薬企業が関心を持ちにくい臨床試験をヨーロッパ横断的に助成していく“Controlled clinical trials”^{*38}、ヨーロッパにおける幹細胞の登録システムであるEuroSTELLSを構築する計画^{*39}などが重点助成されている。

これらの動向を概観すると、基礎研究から臨床さらにパブリック・ヘルスへと情報の流れをつくり、臨床試験の各パートナー間、そして加盟国間で情報を共有しつつ基盤設計し成果を共有していくこうとする姿勢が目覚ましい。EU 臨床試験指令の各国での施行が、研究開発の阻害要因となるのか、それを乗り越えて、東欧諸国までも含んだ研究基盤と市場を形成していくのか、今後の加盟各国における制度設計のあり方、そして加盟国相互の対話および、ヨーロッパ指導者層と現場とのフィードバック機構の機能にかかっている。

各国の状況については2004年5月1日以降にあらためて調査したいが、本稿では第二部で、国内規制施行前の準備段階にあるイギリスの動向を紹介する。

*35 “Save European Clinical Research Campaign” は、is being co-ordinated by ICORG (the Irish Clinical Oncology Research Group) と Breast International Group がコーディネートしているが、多くの組織を代表するオープン・キャンペーンである。【<http://www.saveeuropeanresearch.org/>】

*36 Pigache R. European Commission funds ethics. The EFGCP News 2000; Summer: 3.

*37 Quality of Life Programme European Commission Research Directorate General. Report of Workshop organized under the aegis of the External Advisory Group (EAG) of the Cell Factory Key Action. “From Medical Biotechnology to Clinical Practice” <http://europa.eu.int/comm/research/fp5/pdf/cellfactory-workshop.pdf>

*38 Europe Science Foundation. Controlled Clinical Trial 【<http://www.esf.org/publication/90/ESPB13.pdf>】

*39 Europe Science Foundation. ESF EUROCORES on Development of a Stem Cell Tool Box (EuroSTELLS): Call for outline proposals. 【<http://www.esf.org/articles/426/EuroSTELLScallforprop.pdf>】

*40 http://europa.eu.int/comm/research/fp6/pdf/blue_guide_en.pdf

Table 9 Budget for the Sixth Framework Programme * 40

| | (単位 100万ユーロ) | (日本円 単位 億円)* |
|--|--------------|--------------|
| 1. Focusing and integrating community research | 13,345 | 17,081.6 |
| Thematic priorities | 2,255 | 2,886.4 |
| Life sciences: genomics and biotechnology for health | | |
| • Advanced genomics and its applications for health (1,100m) | | |
| • Combining major diseases (1,155m) | | |
| Information society technologies, | 3,625 | 4,640.0 |
| Nanotechnologies, | 1,300 | 1,664.0 |
| Aeronautics and space, | 1,075 | 1,376.0 |
| Food quality and safety, | 685 | 876.8 |
| Sustainable development, global change and ecosystem | 2,120 | 2,713.6 |
| Citizens and governance in a knowledge-based society | 225 | 288.0 |
| Specific activities covering a wider field of research | | |
| Policy support and anticipating scientific and technological needs | 555 | 710.4 |
| Horizontal research activities involving SMEs | 430 | 550.4 |
| Specific measures in support of international co-operation | 315 | 403.2 |
| Non-nuclear activities of the Joint Research Centre | 760 | 972.8 |
| 2. Structuring the European research area | 2,605 | 3,334.4 |
| Research and innovation | 290 | 371.2 |
| Human resources and mobility | 1,580 | 2,022.4 |
| Research infrastructures | 655 | 838.4 |
| science and society | 80 | 102.4 |
| 3. Strengthening the foundations of the European research area | 320 | 409.6 |
| Support for the coordination of activities | 270 | 345.6 |
| Support for the coherent development of R&I policies | 50 | 64.0 |
| 4. European priorities | 1,230 | 1,574.4 |
| Priority thematic areas of research | 890 | 1,139.2 |
| • Controlled thermonuclear fusion | | |
| • Management of radioactive waste | | |
| • Radiation protection | | |
| Other activities in the field of nuclear technologies and safety | 50 | 64.0 |
| Nuclear activities of the Joint Research Centre | 290 | 371.2 |
| TOTAL | 17,500 | 22,400.0 |

* 1 ユーロ = 128 円で換算 .

第二部 イギリス臨床試験規則

1. イギリス臨床試験規則とは

イギリスでは、EU (the European Union : 欧州連合) 加盟国間での医薬品臨床試験の規制調和を目指す「EU 臨床試験指令」を受けて、臨床試験についての新たな規則を2004年5月より施行する予定である。正式名称は、「人に使用する医薬品(臨床試験)行政規則2003」*1である。本稿では、「イギリス臨床試験規則」という略称を用いる。

EU 臨床試験指令は、加盟各国が2004年5月1日までに指令に対応する法規制を施行することを求めているが、イギリスでは2004年3月現在ドラフトがMHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) のホームページに出ており、この後議会の承認を経て最終版となるが、主要部分の変更はないものと思われる。

この規則は、EU 臨床試験指令の求めに従い、市販承認申請データとするための試験に限らずあらゆる医薬品臨床試験に適用される。「臨床試験」の定義も、EU のものと等しい。これにより、1968年の薬事法以来の、当局による臨床試験の届出・許可制度が、アカデミアの研究や健常人対象の研究にも適用され、倫理委員会による審査のシステムも一律に法規制として整備されることが、イギリスにおいては大きな変化である。

医薬品臨床試験の定義に該当しない観察研究や、社会科学等の領域の研究はこの規制の枠外で

あるが、「リサーチ・ガバナンス・フレームワーク」*2という包括的な枠組み設計の中で、複数の法規制とガイダンスやトレーニング・システムによってカバーされる。

2. 臨床試験許可制度の一本化*3

1) 1968年薬事法以来の体制

イギリスでは1968年の薬事法 (Medicines Act 1968 Part II)*4によって、医薬品を臨床試験のために供給しようとする者は、保健大臣に市販承認申請と同様の詳細なエビデンスを提出し、臨床試験許可証 (Clinical Trial Certificate : CTC) を取得することが求められてきた。臨床試験のために使用される医薬品を investigational medicinal product : IMP (研究に用いる医薬製造物) という。データの吟味は、Medicines Control Agency (MCA : 医薬品管理局) が行い、Committee on Safety of Medicine (CSM : 医薬安全委員会)*5の諮問を受け、CTC を与えるか否かの判断の助言を保健省の当局に与える (Fig. 1)。

CTC のシステムについては、手続きが煩雑であるため、Table 1 に示す DDX, CTMP, CTX, と称する手続き簡略化のための制度が導入された。1968年の薬事法の臨床試験の定義は患者を対象とするものとされているため、健常人試験については適用せず、業界の自主規制に委ねられてきた。

*1 Statutory Instruments The Medicines for Human Use (Clinical Trial) Regulations 2003 .

*2 The Research Governance Framework for Health and Social Care .

*3 <http://www.mca.gov.uk/ourwork/licensingmeds/types/clintrials.htm> に、届出と許可証発行の制度の解説がある。

*4 1962年に明らかになったサリドマイド事件に対応して保健大臣が新しい規制を導入することを1965年7月と1966年4月に発表 <http://www.bopcris.ac.uk/bop1965/ref1996.html> , これらの経緯を記載した白書 “Forthcoming legislation on the Safety, Quality and Description of Drugs and Medicines” が1967年9月に出され、1968年10月に Medicines Act was は Royal Assent を与えられた。1971年9月1日施行。and the CSD became the core of the new Committee on Safety of Medicines (CSM) .

*5 1968年の薬事法によって設立された独立の諮問委員会。現在は保健大臣によって指名された37人の委員により comprise される。

Table 1 Clinical Trial Certification(CTC)and exemptions system to be unified to CTA(Clinical Trial Authorization) system

| | |
|--|---|
| 基本的手続き | |
| CTC (Clinical Trial Certificate : 臨床試験許可証) | IMP(investigational medicinal product)を臨床試験のために供給しようとする者は,申請データを提出し,CTCを取得しなければならない. MCA : Medicines Control Agency (医薬品管理機構)が諮問. |
| 例外 | |
| DDX (Doctors and Dentists Exemption : 医師特例許可証) | 医師・歯科医が,商業的組織のためではなく自分の患者のみに使う場合は,DDXスキームに基づいてMCAに通知(72)* ⁶ . |
| CTMP(Clinical Trial of a Marketed Product) | 市販承認をすでに得ている薬剤については,CTMPスキームに基づきMCAに通知* ⁷ . |
| CTX (Clinical Trial Exemption) | DDXに該当しない者がCTCを得る場合に提出すべきデータのサマリーを,臨床試験の必要性等についての医師の証明書を添付しMCAに提出,CTCの手続きを簡略化(81~95)* ⁸ . |
| 規制対象外 | |
| 健常人対象の試験 | 臨床試験に該当せず,企業・アカデミアの自主規制* ⁹ . |



| | |
|--|---|
| イギリス臨床試験規則により一本化 | |
| CTA (clinical trial authorization : 臨床試験許認可) | これまでのCCT,DDX,CTMP,CTXの手続きおよび健常人試験がすべてEU臨床試験指令に対応したイギリス臨床試験規則によるCTAに一本化,GMP/GCP準拠が求められる. |

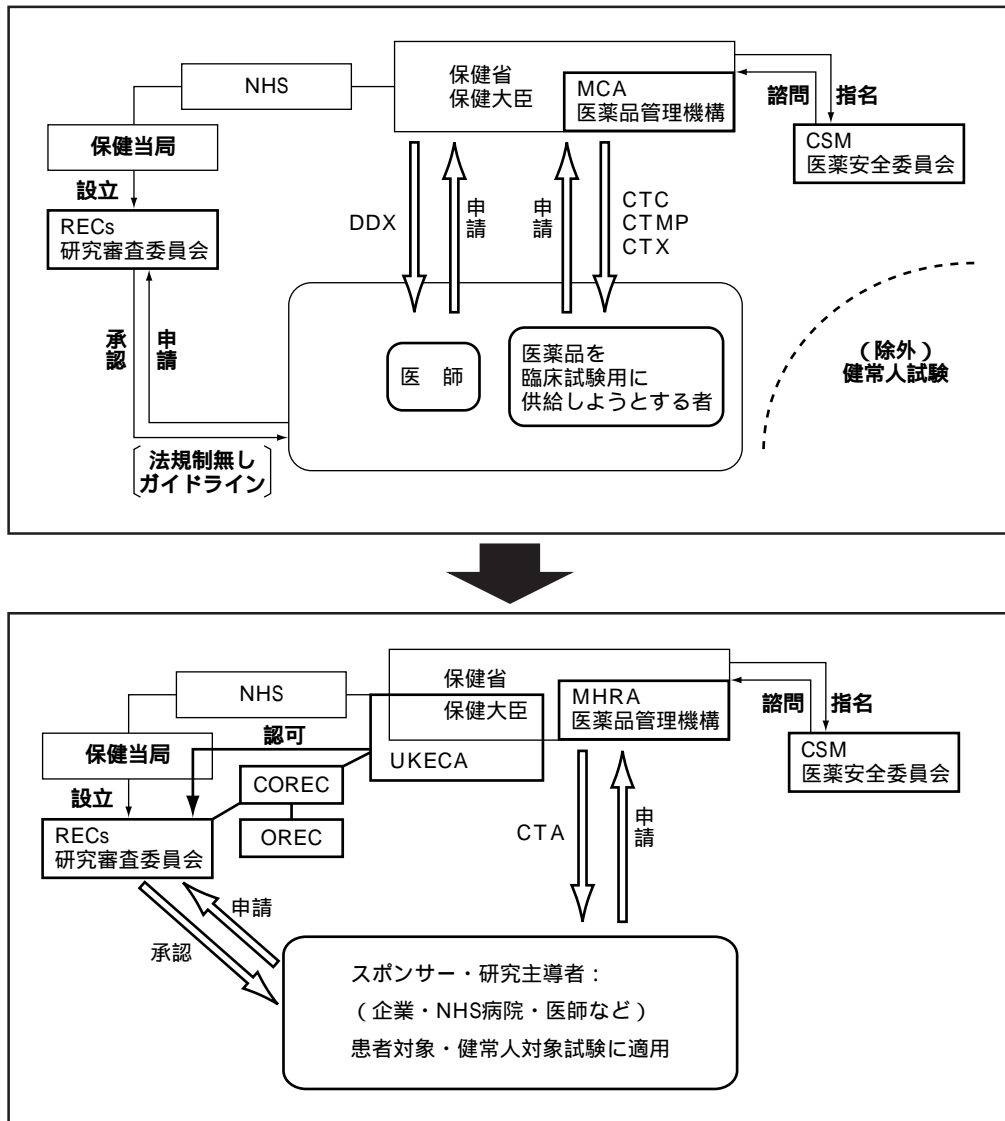
2) イギリス臨床試験規則による新体制

このように,臨床試験に使用する薬物は承認申請目的でなくとも当局が品質・安全性の管理をするシステムが1960年代に確立され,安全性上の問題が少ないとされるものや医師が患者に使用する場合には手続きが簡略化されるという制度により臨床試験が実施されてきた.このシステムは,今回のイギリス臨床試験規則が施行されると,CTC,DDX,CTMP,CTXおよび健常人対象試験の実施許可が,すべてCTA(clinical trial authorization)に統一され,ここではGCP準拠とGMPレベルの品質保証が求められることになる.

「臨床試験」(clinical trial)の定義も,Table 2に示すように,1968年の薬事法における定義から,新しい規則においては変化しており,「患者」を対象とするものに限定せず,EU臨床試験指令と等しい定義が用いられるようになった.

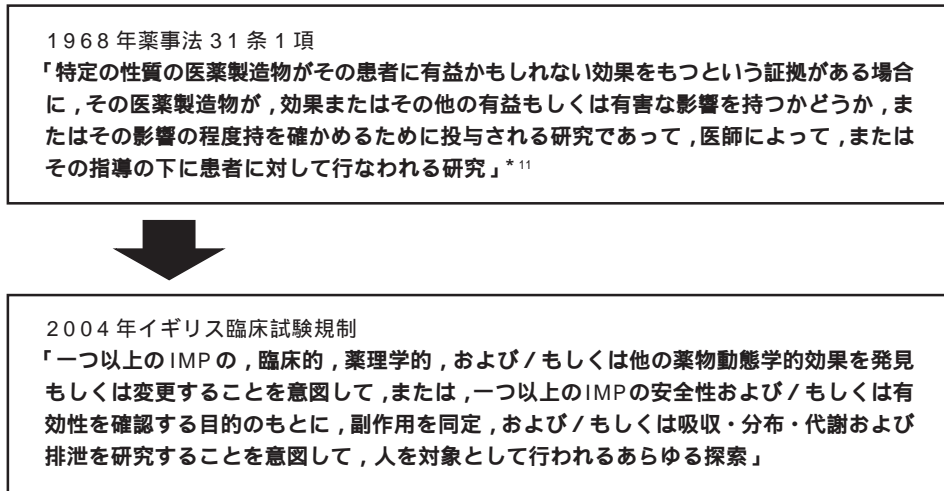
届出先は,これまでのMCAが医療機器も扱うようになったためMHRAと名称変更されているが,これがEU臨床試験指令を受けてイギリス臨床試験規則で規定される届出先の当局となる. MHRAのウェブサイトでは,新しい体制の解説や,届出のための書式が出されている*¹⁰.

Fig. 1 Change of clinical trial authorization system after new regulation from May 2004



*6 Medicines(Exemption from Licences X Special Cases and Miscellaneous Provisions) Order S. I. 1972/1200 .
 *7 Medicines(Exemption from Licences X Clinical Trials)Order S. I. 1974/498 .
 *8 Medicines(Exemption from Licences X Clinical Trials)Order 1981, その後 1995 年に次の 2 つにより改正 .
 Medicines(Exemption from Licences X Clinical Trials)Order 1995((S.I.1995/2808), Medicines(Exemption from
 Licences and Certificates X Clinical Trials) Order 1995 (S.I.1995/2809) .
 *9 企業の試験は英国製薬工業協会 (Association of the British Pharmaceutical Industry : ABPI) が 1984 年に “ Good
 Clinical Research Practice ” 特別調査委員会を設け、健常人対象試験にも適用するものとして 1988 年に基準を発
 行した (ABPI . Guidelines on Good Clinical Research Practice 1988 . 「臨床評価」編集部、訳 . 医薬品の臨床試
 験の実施に関する基準 . 臨床評価 1989 ; 17(1): 155-66 .) . アカデミアの試験では、Royal College of Physicians
 のガイダンスが使われてきた .
 *10 <http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/licensingmeds/types/clintrialdir.htm>

Table 2 Definitions of Clinical Trial as contained in the regulation since 1968, and the new regulation from 2004



3. 審査体制の再編成

1) 新体制の概略: UKECA, COREC, OREC, MREC, LREC

研究倫理審査システムは、これまでは法的根拠のない保健省のガイダンスによって、1991年に地域倫理委員会 (Local Research Ethics Committee: LREC)、1997年に多施設研究倫理委員会 (Multi-central Research Ethics Committee: MREC) についての制度整備が行われた。研究審査は、同ガイダンスや英国王立内科学会 (Royal Collage of Physician: RCP) のガイドラインに沿って行われ、治験については ICH-GCP が採用され*12、Medical Research Council (MRC) からは、MRC が助成する臨床試験に適用するため GCP を少し変更したガイダンス*13が出されていた。イギリス臨床試験規則が導入されると、倫理審査委員会の承認が、当局の許可と並んで試験開始の条件として法的拘束力を持つことになる。

また、イングランドの保健大臣と、ウェールズ、スコットランド、北アイルランドそれぞれの地方の大臣または議会で構成する「イギリス倫理委員会当局」(United Kingdom Ethics Committee Authority: UKECA) が、イギリス臨床試験規則によって設けられ、これが倫理委員会の認可をする。さらに、イングランドにおいては、倫理委員会の調整機関である中央倫理委員会 (Central Research Ethics Committee: COREC)、COREC が設立する監督機関としての Office of Research Ethics Committee: OREC が設けられた。

以下に、このような新たな体制整備に至るまでの、歴史的経緯を述べる。

2) 審査体制の発展: LREC から MREC へ (Table 3)

イギリスの医療提供体制は、保健省 (Department of Health) 管轄の NHS (National Health Service: 国民保健サービス) による、地域機関病院とプライマリ・ケアを担う GP (general

*11 宇津木伸・イギリスにおける臨床研究。年報医事法学 1998; 13: 83-94。より、著者にて一部修正。

*12 EU の Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95) によって GCP が施行され、製薬企業が自発的に守るようになった。

*13 MRC Guidelines for Good Clinical Practice in Clinical Trials。

practitioner：一般医)の二本立てで運営され、人口約20～50万ほどの地域ごとに置かれた保健当局(Health Authority：HA)^{*14}が地域の医療政策を管理している。

イギリスの研究倫理委員会は、この保健当局が責任主体となる諮問機関として、NHSの自発的な活動として発展してきた。法的拘束力のないガイドラインによる諮問委員会である一方、医薬品臨床試験に限らず、社会学的研究や記録調査なども、NHSのスタッフ・施設・患者が関与するものはすべて審査を受けるべきものとされてきた。

1960年代には、アメリカ型の施設IRB方式^{*15}と、地域の保健当局ごとに設置される審査委員会が、それぞれ自主的活動として並存していたが、地方病院委員会ごとに研究審査委員会を持つべきとする提案が影響力を持ったようである^{*16}。審査基準としてはRCPのガイダンスが重視されてきた^{*17}。

1970年代には、アメリカで施設ごとのIRBを法的に位置付けた1974年の国家研究規制法が成立し、世界医師会では1975年のヘルシンキ宣言東京改訂で独立倫理委員会の研究審査の条文が入り、

イギリスでも研究審査体制についての議論が喚起され、1975年に保健省がRCPに助言を求めた上、各保健当局に倫理委員会の設置を呼びかけた。

1980年代には倫理審査委員会の基準が無いことが問題視されたが^{*18}、1988年のABPIによるGCP、1990年に欧州共同体のGCPで企業の試験の審査体制が整備され^{*19}、1991年に保健省NHS管理局(NHS Executive)が初めて地域研究倫理委員会(Local Research Ethics Committee：LREC)の構成、運営手順、適用範囲、審査すべき項目などを定めるガイダンス(HSG(91)5)を出した。これはRed Bookとも呼ばれる。これにより、全国的にLRECのシステムが確立され、また、LRECでは、一般に閲覧可能な年次報告書(annual report)が出されるようになった。

その後、多施設共同研究について、LRECごとに判断が異なることが医学雑誌上で度々指摘され、1997年には保健省NHS管理局が新たなガイダンスを出し^{*20}、5つ以上のLRECにまたがる多施設研究については1箇所のMulti-central Research Ethics Committee(MREC)で審査し、MRECが承認した研究は、LRECは地域的な理由により受

*14 1997以降はDH Commissionもあり。

*15 Nicholsonによれば、1966年にUS Public Health Serviceの助成により最初の研究審査委員会(REC)が設立され、研究者と被験者に倫理審査委員会の価値が認識された、とある。(Nicholson. Bulletin of Medical Ethics <http://www.bullmedeth.info/189/htm>.)

*16 宇津木伸。イギリスにおける医学研究倫理委員会(1)。東海法学 1995; No. 15: 300-264。による。Pappworth MH. *Human guinea pigs: Experimentation on man*. Perican Book; 1969。の提案が影響力を持ったことが、Neuberger J. *Ethics and health care: The role of research ethics committees in the United Kingdom*. King's Fund Institute; 1992。に記されている、とある。

*17 1967年に最初のガイダンスが出され、その後数回、最近では1996年に改訂。その他にも複数のガイダンスが出され、これら自主規制が尊重される点はイギリスの特徴でもある。

*18 Nicholson(前掲)によれば、1983年にはEngland, Walesに254のRECがあり、研究を全部通すような委員会、議長がすべて決めてしまうRECもあったという。1984年にはRCPのガイドが出されている。

*19 後にICHGCPがヨーロッパ製薬委員会により採択され、97年にイギリスでも施行。

*20 NHS Executive. Health Service Guidelines NSG(97)23 14 April 1997 Ethics committee review of multi-centre research: Establishment of Multi-centre Research Ethics Committees. [<http://www.corec.org.uk/PDF/23hsg.pdf>] このガイダンスは、HSG(91)5および“Standards for Local Research Ethics Committees-A framework for Ethical Review”の文脈において読まれるもの、とされている。イングランドのガイドラインだが、同様のガイドラインが他の地方でも出されている。審査の手順等はHSG(91)5のままである。遺伝子治療のGTACも従来どおりLRECにアドバイスする。異種移植はUKXIRAで審査するので、LRECもMRECも関与しない。MREC、LRECのメンバーにトレーニングは重要であり、保健省はトレーニングのためのパッケージをすでに提供したので、保健当局は教育面でLRECのメンバーをサポートすべきものとされている。

Table 3 The evolution of the UK ethics committee system and clinical trial regulations

| | イギリス国内規制・審査体制の変遷 | 国内外の動向 |
|-------|--|---|
| 60年代 | 自主的な研究倫理審査(施設・地域) ・RCP ガイダンス(67) CCT / DDX 制度の確立 薬事法(68) | アメリカの制度・議論の影響 サリドマイド事件(61) ヘルシンキ宣言初版採択(64) EC 指令(65) |
| 70年代 | 研究倫理審査体制をめぐる議論と体制整備 ・保健省より保健当局に地域委員会設置呼びかけ(75) | イギリスEC加盟(73) アメリカ国家研究法(74) ヘルシンキ宣言改訂(75) |
| 80年代 | CCX 制度の導入 ・オーダー(81) ・RCP ガイダンス(84) | 欧米日の規制調和の議論(80年代) |
| 90年代 | 地域審査委員会(LREC)の確立 ・(HSG(91)5 = Red Book) 多施設研究審査委員会(MREC)の確立 ・(HSG(97)23) 倫理委員会連合会(AREC)の設立 | ヨーロッパGCP(90) イギリス人権法(91) ロンドン EMEA 設置 ICH 規制調和 ICH-GCP(91 ~ 96) EU データ保護指令(95) ヨーロッパ評議会 生物医学と人権条約(97) |
| 00年以降 | 中央倫理委員会(COREC)の設立 ・GAfREC リサーチ・ガバナンス・フレームワーク イギリス臨床試験規則の導入 イギリス倫理委員会当局(UKECA)の設立 | ヘルシンキ宣言2000改訂 EU 臨床試験指令(01) |

法規制による体制整備 行政ガイダンスや指導による整備 自主的な動き
 下の文書が上の機構の根拠となる 上の機構が下の文書を出す
 イギリスに法的拘束力の及ぶもの 同、及ばないもの

け入れるか拒否するかしかできないものとされた。

以上は、いずれも行政や研究業界の自主ガイドラインであり、法的規制ではない。

3) 問題の顕在化と先端医学研究の体制整備

1990年代には、研究をめぐる複数のスキャンダルが発覚し多くの報告書や論文が書かれ、一方では先端医学研究の推進、一方ではヨーロッパ社会における体制整備を受けて、国内の法規制や管理体制の整備が進められると同時に、医療政策や研究計画立案への市民・患者参加も促進された。

1991年にNuffield財団により設立されたNuffield Councilは、生命倫理上の諸問題に対する勧告を報告書として発行するようになり、社会的合意形成のための様々な手法が用いられるようになった。1993年には医学研究における科学的不正行為についての基本書^{*21}も刊行された。

1990年には生殖技術と発生学についての法律(Human Fertilisation and Embryology Act)が成立し、これに特定される研究は、Human Fertilisation and Embryology Authorityの許可と、倫理委員会の承認が必要とされた。

*21 Lock S, Wells F, ed. Fraud and misconduct in medical research. 1993 BMJ Publishing Group.

遺伝子治療は、1992年の遺伝子治療倫理委員会による報告書の勧告に基づき、1993年に遺伝子治療諮問委員会(gene therapy advisory committee: GTAC)が設立された。

異種移植は、1995年に構成された異種移植倫理諮問委員会の1997年1月の報告書に基づき、イギリス異種移植暫定規制当局(United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority: UKXIRA)が同年5月に設立された。

遺伝子治療と異種移植は上記の委員会において個別の研究計画が審査される。

1997年に発足したブレア政権は地方分権政策を柱として、イングランド、スコットランド、北アイルランドそれぞれに議会を設け中央政府の権限を委譲し、地方ごとの議会でヘルスケア政策も決定されるようになった。

欧州人権条約の国内法化として1998年に成立した人権法^{*22}により患者の権利が確立され、1995年のEUデータ保護指令を受けて1998年に改正されたデータ保護法^{*23}では健康情報がセンシティブ情報として位置付けられ、診療情報の研究利用の件も明確化された。同年にバイオバンク計画がスタートし議論を喚起し、現在も実施枠組み設計の途上にある。

また、1990年代後半に発覚したスキャンダルの中でも臨床試験の実施体制に影響したのは、North Staffordshireの病院で新生児が親の許可無くベンチレーターを用いる研究に組み入れられていたという事件で、Briffinらによる調査報告書が

2000年にまとめられ^{*24}、事実関係の誤りが含まれていたため保健大臣から差し戻しの請求もあったが、研究実施の枠組み作りへの大きな原動力となった。

ブリストル王立病院での小児心臓手術の死亡率が異常に高いことから粗悪な医療実践が社会問題化した事例^{*25}は医療の質の標準化への議論を喚起し、Alder Hey小児病院で心臓手術時に採取した胸腺組織が親の許可なく製薬企業に提供され、小児の死体から摘出した臓器が研究用に保存されていたという事件^{*26}が、人体組織・臓器の取扱いについての議論を喚起し、人組織法改正論議へと導かれた。

4) ARECの発足

こうした背景の中、倫理委員会の連合組織であるAREC(Association of Research Ethics Committee)が1997年に発足した。ARECが年間に審査する平均プロトコル件数は、1980年代前半には20件ほどだったが1995年には120件へと増加していた。問題が指摘されても即座には対策がとられず、1997年、小児科医であるRichard Nicholsonが倫理委員会のトレーニング・カンファレンスにおいて、ボランティアを集めてSteering Groupをつくった。その後、暫定的な連合会の会合が3回ほど開催され、1998年にロンドンの劇場でタスキーギ事件の劇が上演されたことを契機に、観劇の後Steering Groupが正式に連合会を設立、1999年3月にCouncil of the AREC

*22 施行は2000年。欧州人権条約は、1948年の国連世界人権宣言採択を受け欧州評議会で策定、1950年調印・1953年に発効した。当時イギリスは、すでに17世紀末からの権利章典を有していたため、同条約を国内法化するまでに約50年の歳月を経たことになる。参考：江島晶子。人権保障の新局面：ヨーロッパ人権条約とイギリス憲法の共生。東京：日本評論社；2002。

*23 1984年Data Protection Actを改正。なお、診療情報の保険・雇用への利用については1988年のAccess to Medicinal Report Actがある。

*24 Griffiths R. Report of a review of the research framework in North Staffordshire NHS Trust. NHS Executive, West Midlands Regional Office 2000。

*25 Learning from Bristol: the report of the public inquiry into children's heart surgery at the Bristol Royal Infirmary 1984-1995. Bristol Royal Infirmary(BRI)の心臓外科手術の死亡率が異常に高いことが社会問題化した(Bristol case)ために行われた特別調査委員会の報告書。Sir Ian Kennedy教授が2001年にまとめた。Kennedy Reportと呼ばれる。

*26 胸腺組織が提供されていたのは1991年から1993年までの間。

(Association of Research Ethics Committee) が立ち上がった^{*27}。ARECは現在チャリティとして登録されている。LREC, MRECのメンバーと事務局員による連合会で、会員のための情報提供や助言・トレーニングやワークショップの実施、ニュースレターの発行などを行っている。

ワークショップでは、精神科領域のプラセボ対照試験の倫理審査の問題がヘルシンキ宣言2000年改訂と関連して検討され、監査において確認された逸脱例の実証的な検討など、批判的視点から質の高い議論が行われている。学生による研究申請の評価、利益相反の取扱い、科学的不正行為など、各論的なトピックについても掘り下げられている^{*28}。

5) 新たな審査体制：COREC設立とGafREC発行

一方、EU臨床試験指令策定へと向かうヨーロッパの動向に対応して、2000年には、イングランド保健大臣により、イングランドのMRECおよびLRECを中央で調整する機関であるCOREC (Central Office for Research Ethics Committees (COREC))が設置された。設立についての直接的な法的文書はない。CORECの任務は以下のようである。

- イングランド保健省のREC運営システム開発のコーディネイト
- イングランドのMRECのマネジメント
- REC委員と事務局員のトレーニング資源作成
- RECの方針と運営に関するアドバイス

CORECは、2001年7月に倫理委員会の任務と審査実施手順のガイダンスとしてGafREC

(Governance Arrangements for NHS Research Ethics Committees)^{*29}を発行し^{*30}、イングランドについてはこれまでの保健省のガイダンス(LRECはHSG(91)5, MRECはHSG(97)23)に取って代わることになった。スコットランドでは2001年10月、ウエールズでは2003年2月、北アイルランドでは2003年1月に同様の文書が出ている。

GafRECの中でイギリスの新たな審査体制に特徴的な記述を挙げると、以下ようになる。

- 保健当局はLRECの設立、支援、トレーニング、モニタリングに責任を持つ。最終的な責任者であるchief executiveの代理人として直接RECに従事する担当のオフィサーを1人指名する。保健当局がRECへの予算配分にも責任を持つ。
- REC委員はSOPに従って公募できる。委員の氏名・職種・所属は公開される。利益相反は排除または公開する。委員は継続的な教育を受ける。任期は5年で2期以上同じRECを継続できない。
- MREC, LRECは予算年度の終わりから半年以内に保健当局に年次報告を出す。
- 以下の項目が一般の供覧に付するために公開されなければならない。
 - ・委員の氏名・所属・職業
 - ・会議の日付と回数
 - ・委員の出席
 - ・研究申請とそれに対する判断
 - ・審査に要した時間
 - ・年間に終了または中止した研究計画のリスト

^{*27} Richard Nicholson, Editor, Bulletin of Medical Ethics, Chairman, AREC Steering Group Association of Research Ethics Committees <http://www.bullmedeth.info/189.htm>

^{*28} 2002 May ニュースレター、「精神科領域の研究に関する倫理的問題」ワークショップ(2002年3月)の記録：GCPコンプライアンスのデータなど 精神科領域のセッションより (<http://www.aren.org.uk/newsletters/AREC%20Newsletter%208.pdf>)

^{*29} 2004年5月までに改訂版が出る予定である。

^{*30} このセクションAが、倫理委員会の構成・運営の手順であり、両方のドキュメントをあわせて参考にすべきものとされている。

・委員会と委員が受けたトレーニング

- 5つ以上の地域にまたがる研究は1つのMRECの承認を得る(従来通り)。今後、2から4の地域にまたがる研究も1つのMRECまたはLRECに申請することができる。いずれの場合も、1つのRECで承認の意見を得られた場合に、2番目、3番目のLRECは、地域的な問題についてのみ意見を申請する。地域的な問題とは、①その地域の研究者の適切性 ②地域的環境と設備 ③言語など、地域の共同体に特異的な問題に限られる*³¹。
- 1つのMRECの意見は、イギリス全体をカバーすることができる。

このような新体制の整備を受けて、CORECでは、多施設研究の際に研究者が申請すべきMRECの中央割付システム(central allocation system)を整備し、申請のための書式も作成している*³²。中央割付システムでは、申請者がCORECのオフィスの専用電話にかけて、研究グループのメンバーとRECの委員が重なっていないか、委員との利益相反がないか、被拘禁者や同意能力を欠く人を対象者に含むか、等の定式化された質問に答え、申請すべきMRECを割り振られる方式になっている。これらのシステムによる電子申請書式は2004年3月1日から義務化され、5月1日からは新たな手順書*³³が用いられ、倫理委員会管理のためのデータベースが稼動することになる。

6) イギリス臨床試験規則とUKECA

イングランドにおいては2002年の4月1日より、イングランド全体で104あった保健当局が、28の新しい保健当局へと再編成され(2つから6つの当局を1つの新しい保健当局へと編成)、同年10月

1日よりこの新しい保健当局が「戦略的保健当局」(Strategic Health Authority)とされた。イングランドには、2004年2月現在168(うち1つは調整のみ)のLRECがあるので、これらが28の戦略的保健当局にカバーされることになる。スコットランドのLRECは23か所、ウェールズは10か所、北アイルランドは4か所である。

MRECは、イングランドに10か所、スコットランドとウェールズに1か所ずつ、合計12か所に設置されている。さらに、CORECでは、イングランドの11の地域について、RECの監督や相互連携の支援を行うOREC(office of research ethics committee)のマネージャーを指名している(3地域は未定)。

これらの体制は、2004年5月にイギリス臨床試験規則が施行されると、「イギリス倫理委員会当局」(UKECA)がRECを認可することになり、認可を受けていないRECは、臨床試験の開始に必要とされる諮問機関としての役割を果たすことは出来ないことになる。

4. リサーチ・ガバナンス・フレームワーク

以上は、医薬品臨床試験に関する実施体制の枠組みであるが、臨床試験に限らず、社会学・行動科学研究、学生の研究、先端医学研究などを適正に実施するための枠組みが、「リサーチ・ガバナンス・フレームワーク」として2001年に公布された。CORECの中央割付システムについてのSOPでは、臨床試験ではなくても、複数の戦略的保健当局にまたがる研究であれば、この割付システムを利用すべきであり、一つの戦略的保健当局内であってもLRECに申請すべきことが、流れ図とし

*³¹ GAfREC以降のSOPでは、最初のMRECまたはLRECが、地域ごとに審査すべき問題も含むかどうかを判断するようになっている。

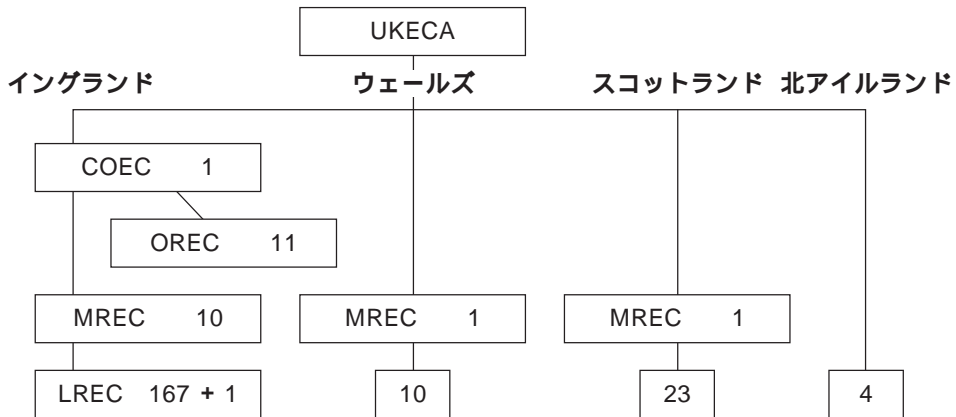
*³² これについては申請書式がある。

LRECは以下：<http://www.corec.org.uk/HEALTHAUTHORITYLOCALITYFORM.doc>

MRECは以下：<http://www.corec.org.uk/MRECforms/Annexe%20DSupplementary%20Form%20for%20LREC1%20DB.doc>

*³³ New operational procedures for NHS RECs : Guidance for applicants to research ethics committees . COREC 発行 . [<http://www.corec.org.uk/PDF/Guidance%20for%20Applicants%20to%20RECs.pdf>]

Fig. 2 UKECA, COREC, OREC, MREC, LREC systems to be established



て示されている。

以下に、要約をまとめる。

発行：保健省

(1) 目的

保健と社会的ケアのサービスに影響を与えうるあらゆる研究についての枠組みを設定し、研究の質を高め、不正や害を防ぐ。

(2) 基準

導入

- ・医療水準の向上のための「クリニカル・ガバナンス」と同様に、研究の水準の改善のため「リサーチ・ガバナンス」を設ける。
- ・法規制の枠組みはAnnexに示す。倫理、科学、情報、健康と安全と雇用、財政と知的財産、の5領域につきガイドラインを示す。

●倫理

- ・対象者の人権と尊厳を最優先。人体要素や情報を対象とする研究を含めて、独立した審査と対象者（または代理人）の同意は必要不可欠である。
- ・研究の計画から発表までのプロセスに対象者（またはその代表者）が参加すべき。The Consumers in NHS Research Groupは、NHS研究開発プログラムの諮問組織には2人以上の消費者代表を含むべきとの方針を確立した。

- ・研究計画は文化の多様性を尊重する。
- ・リスクを最小化し開示、動物実験は必要最小限とし有資格者が行う。

●科学

- ・システマティック・レビューなど先行研究の吟味、重複の回避、ピアレビューの重要性。
- ・医薬品を含む研究は薬事法、人の胚・GMOに関する研究、データ保管等についてはAnnexにある法規制を参照。

●情報

- ・情報はわかりやすく伝え、知的財産権を保護しつつ、成果を公表し社会の吟味に委ねる。

●保健と安全

- ・対象者・研究者の健康と安全を守るための規制を遵守。

●財政

- ・財政的潔癖さについてのルールはHM Treasuryを参照。
- ・研究者を雇用する組織は補償・賠償に備える。
- ・知的財産権についてはAnnex参照。

質の高い研究の文化

(3) 責任と説明責任

- ・出資者、スポンサー、研究者、対象者、研究チーム、実施施設など、それぞれの責任。

(4) デリバリー・システム

- ・すべての関係者が基準に沿って行動できるシステム。
- ・保健省の地域事務所と NHS が支援，NHS R&D Management Forum が学習のためのネットワークとして機能する。

(5) モニタリング，査察，罰則

- ・組織や個人はフレームワークに沿って活動していることを社会に示す。
- ・有害事象や不正の報告システムを設け，専門職団体が対処する。

以上のような理念的な枠組み設計に加えて，Annexとして根拠となる多数の法規制の一覧が示されている。この一覧をみると，リサーチ・ガバナンス・フレームワークに示された枠組みが，理念だけではなく，ほとんどの領域において包括的に法の枠組みに入ることが一目で見とれるようになっており，URL が示され参照しやすい構成である。

5. インフォームド・コンセントと代理同意の標準化

また，イギリスでは，研究だけではなく日常診療を含めて，インフォームド・コンセントのあり方についての標準化の議論が重ねられてきた。特に，1990年代以降の欧米諸国では，小児や同意能力を欠く人，言語を十分に理解できない人の保護

のあり方が議論されるとともに，患者・消費者の政策決定への参加が促され，患者主導型のガイドラインも作成されてきた。

Consumers for Ethics in Research(CERES)^{*34} という1989年に設立された消費者グループによるチャリティは，消費者の研究参加に関わる様々な問題に取り組む中で，インフォームド・コンセントに関する複数のガイドラインを発行している。

スコットランドでは，研究に限らず，同意能力を欠く人の契約に関する法律が2000年に成立し，この中で研究参加についての章が設けられている^{*35}。

また，日常診療におけるインフォームド・コンセントのガイドライン^{*36}も作成され，研究についての同意取得においてもこれが基盤となっている。

EU 臨床試験指令への対応としては，同意説明文書作成のためのガイド^{*37} が電子版の書式として作成され，COREC のウェブサイトに掲載されている。また，EU 臨床試験指令に，小児・同意能力を欠く人の保護のための規定が設けられたことを反映して，保健省では同意能力を欠く人の研究参加に際する代理同意についてのガイダンスが作成され，現在ドラフト段階である^{*38}。

インフォームド・コンセントは，参加者と研究者との間での継続的なプロセスであり，書面の記載内容の精密さやガイドラインがすべての問題を

*31 GAfREC 以降の SOP では，最初の MREC または LREC が，地域ごとに審査すべき問題も含むかどうかを判断するようになっている。

*32 これについては申請書式がある。

LREC は以下：<http://www.corec.org.uk/HEALTHAUTHORITYLOCALITYFORM.doc>

MREC は以下：<http://www.corec.org.uk/MRECforms/Annexe%20Supplementary%20Form%20for%20LREC1%20DB.doc>

*33 New operational procedures for NHS RECs : Guidance for applicants to research ethics committees . COREC 発行。

*34 <http://www.ceres.org.uk/order.htm>

*35 Adults with incapacity(Scotland)Act(2000)。

*36 Department of Health s Reference Guide to consent for examination or treatment(2001)。

*37 <http://www.corec.org.uk/wordDocs/pis.doc>

*38 Draft guidance on consent by a legal representative on behalf of a person not able to consent under the Medicines for Human Use(Clinical Trials)Regulations 2003 。

解決することはない、という議論は欧米社会では数多く喚起されているが、それと同時に、記載事項や実施ガイドラインを、研究カテゴリに区別なく標準化しようとする作業も、上記のように進められている。ただしその内容については、ドラフト段階のガイダンスにおいて、牧師やソーシャル・ワーカーなども含めて同意能力を欠く人の法的代理人となれる、としている点が問題、などの指摘もなされている*³⁹。

医師が法的代理人となることの問題については本稿「資料1・Part2」のNicholson氏がインタビューにこたえて述べているが、このような代理同意のシステムは、対象者を保護するかのようみえて実際には研究の迅速化を狙ったものかもしれない。Pincok*³⁹は医師が訴訟にまきこまれる危険性も指摘している。

6. 課題と展望

新体制の導入そのものに対する問題点の指摘もある。ARECの創設者であるRichard Nicholson氏は、イギリス臨床試験規則のドラフトがコンサルテーションのために回覧された際には、主要な部分が送付されないという不正行為（fraud）があり、7週間ウェブサイト掲載されただけで、社会に開かれた検討がなされていないこと、

また、UKECAは、これまで自発的に作られてきたRECの認可と廃止、構成メンバーの任免についてまで介入するため、研究対象者の保護が政治的意図によって弱められる可能性がある、と指摘している。同意能力を欠く患者の担当医がその患者の同意についての代理人となれるという規定についても議論が必要だ、と述べている*⁴⁰。

また、*British Medical Journal*に掲載された二つの論文*^{41,42}の著者は、病院のリサーチ・ガバナンスや研究開発の担当者であるが、NHSの病院はケアの提供者であると同時に研究者の雇用者でもあり、また研究のスポンサーでもあり、商業資本の参加が促され特許ライセンスを促進する政策も後押しして、事業者として収支の採算をとろうとする意図と、患者の健康を守るという本来の義務とで利益相反が生じることを指摘している。さらに、研究についての契約の交渉や書類作成の業務、研究者に対する教育の義務なども膨大になることを懸念する。

例えば、著者らの勤務する病院はイギリス第二の規模の研究開発が行なわれているが、£350mの収入のうち£37mは研究開発資金にあてられ、常に1100件ほどのプロジェクトが走っており、そのうち350は新規で、750人ほどの研究主導者があり、多くの部分が外部機関との共同研究である。新しい規制の導入以前では、このうち5%ほ

Table 4 Main roles and responsibilities of each player of clinical trial under research governance framework

| 役割 | 責任 | 例 |
|---------|---|---------------------------------|
| スポンサー | 研究計画と管理の適切性についての全般的責任（研究の質評価、実施・モニタリングの調整と適切性の確保） | 主要助成機関：MRC、研究チャリティ、大学、NHSトラストなど |
| 助成機関 | プロジェクトへの資金提供 | 保健省、MRC、チャリティ |
| 医療提供機関 | 研究がフレームワークに沿っていることを確保、基盤整備 | NHSトラスト |
| 研究者の雇用者 | 研究が適切に管理されモニターされることを確保 | 大学、NHSトラスト |
| 研究主導者 | 研究の計画と実施、報告、結果の普及 | チャリティ |

脚注*⁴²より

どが法的規制のかかる企業の臨床試験であるが、これらすべてに書面の契約その他の業務が課せられることになった場合にどこまで対応できるのか、と警告する。

Table 4 は、脚注* 42 からの引用で、研究についての責任者となるべき複数のパートナーの、それぞれの責任範囲と役割分担を示したものであるが、役割分担とパートナーの呼称が複雑に入り組んでいることが見てとれる。Fig. 3 も同じ論文からの引用である。

Sponsor, Principal investigator, などの呼称は、EU 臨床試験指令、イギリス臨床試験規則、COREC の中央割付システムを含むイギリス臨床試験規則のガイダンス文書など、様々な文書によって位置付けが少しずつ異なる部分もあり、システムの移行期には混乱が生じる可能性も予想される。そもそも、研究全体を統括し、データへのアクセス権を持ち、論文の著者として研究成果公表の責任を果たし、事故その他の起こりうる事態に対しても最終的に責任をとるのは、出資者なのか、研究主導者なのか、あるいは施設の長なのか、という研究のインテグリティの問題* 43 に、EU 臨床試験指令は明確な回答を与えていない。

また、現在ウェブサイトに出てきている様々なガイダンスやSOPのドキュメントなど、一つ一つの文書は簡潔で分かりやすいが、EU 臨床試験指令との間、または各文書間で矛盾があるように

みえるケースもある。シンプルで理路整然とした文書と、それらの解説やSOPが膨大な数量で公開され、その集合として複雑にロジックが入り組んだ言説の環境の中で、患者の治療を本業とする医師が対応し切れるのかどうかも疑問である。研究者に対するトレーニングや助言を職業とする「コンサルタント」という職業も成立しているが、主として製薬企業を対象としてきたためコンサルタント料は高額である。これに対して倫理委員会の審査委員は、従来はほぼ無償で行なわれてきた。新しい規則では謝金が支払われるとしてあるが、金額の目安等は現在のところ示されていない。

しかしながら、こうした移行期の混乱を乗り切ってシステムが軌道に乗り、システム自体のフィードバックとメンテナンス機構も稼動し、デファクト・スタンダードが成立していくことによって、文書に示される筋道どおりの動きをとるようになれば、研究環境は一変し、高水準の対象者保護と研究の科学性の確保、研究データの蓄積、そして研究事業の迅速化と効率化と成果還元が促されることになるだろう。

2002年の時点ですでに、医学文献の一次情報源と二次情報源に進行中の臨床試験をリンクさせて、患者が自らの治療法についての情報を文献中に見出せなければ臨床試験に参加するという選択もできるようにする、という構想が発表されている* 44。この統合された情報源は、医学情報と治療

* 39 Stephan Pincok . Consent rules in EU clinical trial directive triggers concern : Experts fear and leave hospital staff at risk of litigation . *Lancet* 2004 ; 363 : 785 .

* 40 187 2003 April <http://www.bullmedeth.info/187.htm>

* 41 McNally N , Kerrison S , Pollock AM . Reforming clinical research and development in England . *BMJ* 2003 ; 327 : 550-3 .

* 42 Kerrison S , McNally N , Pollock AM . United Kingdom research governance strategy . *BMJ* 2003 ; 327 : 553-6 .

* 43 栗原千絵子, 光石忠敬, 訳. 臨床研究の出資・依頼者であること, 研究論文の著者であること, そして説明責任について. *臨床評価* 2001 ; 29(1): 203-9 . [原本 : Davidoff F , et al . Sponsorship, authorship, and accountability . *NEJM* 2001 ; 345 : 825-7 . 注 : 原著は国際的医学雑誌 11 誌に同時掲載され, 日本語訳は, *JAMA* 日本語版 2001 年 11 月号にも同時掲載 .]

* 44 斉尾武郎, 訳. 英国からの贈りもの エビデンスを統合した英国式 “ Medline ” . 世界中から EBM の情報源に自由に無料でアクセスできればヘルスケアの世界が変わる . *臨床評価* 2002 ; 29(2・3): 303-5 . [原本 : Smith R , Chalmers I . Britain’s gift : a “ Medline ” of synthesized evidence : World wide free access to evidence based resources could transform health care . *BMJ* 2001 ; 323 : 1437-8 .]

の機会への万人に平等なアクセスを提供するものである。イギリスではすでにアメリカ同様、国内で進行中の臨床試験の情報はインターネットを介してアクセス可能である。こうした構想の実現化に向けて、新規加盟国をも含めた25か国に共通基

盤をもたらすEU臨床試験指令の制度設計は大きく寄与することになるであろう。

EU臨床試験指令のイギリスへの導入がもたらずインパクトは未知数である。他の加盟国とともに、今後の動向を注視していかなければならない。

Fig. 3 Research governance framework



Credit : SUE SHARPLES 脚注* 42より

第三部 日本における課題

はじめに

第一部でEU臨床試験指令、第二部でイギリス臨床試験規則の概要を紹介したが、第三部では、これらの動向を踏まえた上での日本における課題を明確化したい。EUにおける包括的な体制整備は、2004年5月1日の施行時には様々な試行錯誤が予想されるが、混乱が克服され新たな体制が動き出す前に、日本においてもこれに対応した体制を整備することが急務である。その意味で、緊急性の高い課題のみを、以下に述べる。

1. 「治験」に限定しない包括的な法規制

かねてより多方面から指摘されてきたことであるが、人を対象とする研究については、行政指針や自主規制ではなく、国際的に通用する包括的な法規制が必要である。これは非現実的な理想論ではない。日本においては、薬事法上の治験についてはすでに国際標準とされる手順に沿った臨床試験が行なわれており、治験以外の臨床試験についても多くのものが同様のプロセスを経るようになってきている。人体サンプルを用いる研究も、倫理委員会に申請されるようになっており、個々別々の法規制や学会指針に基づいて評価されている。こうした研究カテゴリ別に複雑に交錯した規制を、共通するものは一つの統一規制としてまとめること、また、現在すでに稼働している倫理委員会の中でも十分な経験を積んで機能強化されている委員会や、新たに立ち上げられつつある地域における中央倫理委員会などに法的位置付けを与えることによって、欧州のような地域ごとの公的第三者機関として機能する倫理審査体制を形づくることは、さほど困難なことではない。

問題は、人を対象とする研究についての法規制を、法律とするか、法に基づく行政令とするか、の選択、また、適用範囲をEU臨床試験指令のように臨床試験に限るか、アメリカのように社会科学・行動科学等も含めるか、あるいは「治験」に限定しないとしてもアメリカのように公的資金の助成を得る施設に限るか、また、人体組織・細胞などを扱うが人体に研究としての介入を加えないものを適用範囲に入れるか否か、などの選択である。

筆者は、科学研究の対象者を差別なく保護し、欧米、そしてアジアにさえも遅れた状況を取り戻すためにも、一つのルールにより研究カテゴリを区別せず規制する法設計を支持するものであるが^{*1}、上記の選択肢についての開かれた議論が必要である。

2. 承認外化合物投与についての届出制 (IND/IMP届)

アメリカのIND (investigational new drug)、欧州のIMP (investigational medicinal product) の概念は、サリドマイド事件を契機に1960年代に形づくられた。アメリカでは1960年代末にIRBでの審査やインフォームド・コンセントの原則も含む法規制となり、欧州では包括的規制としては市販承認目的の試験に限られたが、複数の国で届出制度が設けられた。今回のEU臨床試験指令により、新規加盟国も含む25か国で、届出制度のみではない、包括的な臨床試験規制の一環としてのIMP届出制度が現実のものとなる。

アメリカのIND届は、この届出によって得られた化合物についての知識が蓄積されることによって、適応外使用の承認や、新規化合物の承認に活用されることもある^{*2}。ヨーロッパでは、ドイツ

*1 光石忠敬, 棚島次郎, 栗原千絵子. 研究対象者保護法要綱案試案 生命倫理法制上最も優先されるべき基礎法として. 臨床評価 2003; 30(2・3): 369-95.

は未承認薬の投与は刑法に抵触するものとして市販承認目的に限らず薬事法で規制した。フランスは、臨床薬理学の発達のためには健常人試験についての規制の欠如は重大なマイナス条件であるとの認識から^{*3}、製薬業界が主導して被験者保護法が成立した^{*4}。イギリスでは健常人試験の法規制が無かったことから多くの国外企業の第 相試験が実施されてきたが、新しい規制は健常人試験も含めて、市販承認目的に限らず規制することになる。そしてEU 臨床試験指令により統一データベースが機能しIMPの情報管理されることになれば、今後の新薬開発や先端医学研究の基盤となる情報源を構築することになるだろう。

これに対して、日本では、治験の承認申請資料とするのでなければ、新規化合物を人に投与することについての法的規制が無く、これについての対策は手つかず状態である。治験届を出さずに、申請資料としないスクリーニングのための第 相試験を実施すれば傷害罪を構成する可能性もあるが、現在の制度ではこれを禁じることができない。国外でのスクリーニング試験は、なおさらである。この課題についての検討は回避されたまま、2004年に至り、健常人対象の第 相試験については通常の病床数制限を適用しないと規制緩和さえ提案されている^{*5}。GCP法制は、この制限枠内で第 相試験が行なわれるものとして設計されたものであったはずである。この規制緩和に際し、新たな病床数の制限、地域の救急施設との連携など、追加されるべき規制は設けられていな

い。また、がん治療の抗腫瘍効果を期待してのサリドマイド使用についても、使用実態調査を経てGCP 案件と同様の扱いをすべきとの連絡文書が2003年9月に出されるといった場当たりの対応で^{*6}、この通達は現場に行き渡っておらず、使用した結果についての情報は蓄積されない。国内で承認されず海外で標準とされている併用療法については検討会を経て承認するという^{*7}、ここにおいても場当たりの対応が続いている。

包括的な法規制を設けるに至るまでのタイム・ラグを埋めるためにも、一刻も早く、新規化合物の届出制度を設けるべきである。再生医学研究や生物由来製品の開発研究を促進するのであれば、なお火急である。そして、情報の収集・分析・評価・現場への伝達・フィードバックのシステムを、届出制度を設けた後にでも徐々に構築していくべきである。新薬の開発を迅速化するためにも、治験の基盤となる、治験以外の研究で用いられる新規化合物についての情報の集積は、欠かすことのできない課題である。

3. 情報保護のための制度設計

日本の個人情報保護法策定に至る議論の中で、「学術研究は個人情報保護の適用範囲外」として欧米制度が解釈されてきたことが誤りであることは、アメリカにおける2003年プライバシー規則の全面施行^{*8}、欧州における臨床試験指令により明らかになった。日常診療において得られた情報を

*2 Velagaleti R, Burns PK, Gill M. Analytical support for drug manufacturing in the United States: From active pharmaceutical ingredient synthesis to drug product shelf life. *Drug Information Association Journal* 2003; 37: 407-38.

*3 Naito C, Schauster J, Baumelou A, Bilstad JM. 第19回医薬品情報協会(DIA)年次会議 医薬品開発に関する国際的展望 臨床試験の国際的規制の受容性. *臨床評価* 1984; 12(2): 557-68.

*4 棚島次郎. 人体実験と先端医療: フランス生命倫理政策の全貌. *Studies 生命・人間・社会* 1995; (3): 3-53.

*5 厚生労働省医政局指導課 平成16年2月10日「医療計画における特定の病床等に係る特例に関する医療法施行規則の一部を改正する省令(案)」への意見募集について.

*6 薬食安発第0919001号平成15年9月19日. 厚生労働省医薬食品局安全対策課長. サリドマイドの使用実態及び安全使用に関する調査研究報告について. (日本造血幹細胞移植学会会長宛連絡文書)

*7 抗がん剤併用療法に関する検討会.

*8 栗原千絵子, 斉尾武郎. 診療と研究の接点①米国HIPAA法施行と日本における診療情報保護の課題. *臨床と薬物治療* 2003; 22(7): 681-8.

研究に提供する際のルールと、研究自体の実施可否を判断するためのルールが別に存在し、二重に審査する、というのが欧米の現状である*9。日本では、治験であればこれを一つの省令に基づき治験審査委員会で審査するが、治験以外の研究については法的規制が無い。こうした日本の現状は、「研究の自由」を保証するものではなく、「研究のインテグリティ」を損ねるものである。

個人情報保護法が全面施行されると、企業の治験については「学術研究」に該当しないので、遺伝子解析研究などにおける包括的同意や、他の目的で得られたサンプルについての同意のない目的外利用が「違法」となる恐れがある。この問題を解消するためには、対象者に対する危害が最小限であり、研究の意義が大きいことを評価し、許容しうる目的外利用・第三者提供を正当化するための、法的に位置付けられた審査委員会を設けることが必要不可欠である。現在の施設内における倫理委員会では、施設内のデータを提供することの可否の判断は行なえても、大規模にサンプルや情報を収集する研究の実施可否の判断は行なえない。今後の遺伝子解析研究や疫学研究の進展にも大きな障害となる可能性がある。

また、学術研究を情報保護のルールの適用除外に置いたままでは、今後、EU加盟国との共同研究にも支障を及ぼす可能性がある。

日常診療一般についての情報保護のルールを策定することは重要ではあるが、これについては法規制だけでは解決し得ない診療現場の問題を多く含むため、GCP法制を拡大し、さらに同意の無い情報利用を正当化しうる制度設計も組み込んだ上で、情報保護の基本原則を盛り込んだ、人を対象とする研究の統一的なルールを実施することが、日本においては最も早い解決方法であると考えられる。

4. 「治験」に限定せず施設から独立した研究審査体制

上記のポイントをすべて勘案した研究審査体制の設計を提案したい。それは、中央に一つの調整機関を置き、地域ごとの公的第三者機関としての審査委員会を設ける、という体制である*1。地域審査委員会は、すでに稼働している、地域の公益法人に設置された審査委員会などを認定し統一ルールのもとに運営されるようにすればよい。中央委員会は、すでに動いている独立行政法人や財団法人の中に設けることもできるし、新たに立ち上げるべきかもしれない。最初の立ち上げに、先端医学研究の1つのプロジェクトに助成する程度の研究費および、科学研究費の余剰金を投入すれば、ある程度の基盤を作ることはでき、そこから先は審査手数料と企業の拠出金で運営していくことも可能である。

このような、現在の施設内審査委員会よりは高度の知識と情報が集積される委員会を設けることによって、IND/IMP 届の中継および進行中の研究とその有害事象・結果を一括管理するデータベース管理の中継、情報保護（および目的外利用の正当化）のための研究審査、医療技術評価の基盤構築、さらに研究者・非専門家への教育啓蒙や、一般社会の政策決定への参加の窓口、患者に対する臨床研究の情報提供の窓口、などを担えることになるだろう。これらは、いずれも、現在は個々の大学の研究室や営利目的の企業の別個の動きとしてすでに活動が軌道にのりつつある。これらを恣意的な活動に留め、逸脱行為を野放しにするのではなく、大学・研究機関、民間事業体も参入する、公的機関として制度化されることが望ましい。GCP省令の部分的な改正や、大学の独立行政法人化を狙った厚生労働省国立病院部における多施設研究の合理化政策といったような場当たり的な対応では、国民の臨床研究に対する信頼は得ら

*9 棚島次郎, 井上悠輔, 深董恵一, 米本昌平. 被験者保護法制のあり方(1) アメリカ, フランス, 台湾の現状と課題の検討から考える. *Studies 生命・人間・社会* 2002 ;(6).

れない。

包括的な法に基づく制度整備によって、先進諸国の標準にキャッチアップしつつ、EUのような「国ごとに1つの意見」「研究計画の改訂は1回限り」という英断的な合理化政策への展望が開ける可能性を見出すべきである。

おわりに

EUの新体制から学ぶべきことは、臨床試験とは国境を超えて行なわれる公的活動であり、公的活動とはすべて官主導で行なわれるものではなく社会が決めて社会が主導する活動として、民間の人材・財源も投入して行なわれるものであり、その情報は公的に共有化されるべきである、という基本的な考え方である。これはアメリカにおいても共通するが、アメリカの場合はその周辺に異なる規制体系、異なる理念による民間活動が広がる領域が大きい。

日本社会は、社会や集団としての明示的な議論に基づく意思決定が不得手であるといえるが、これは日本人の精神性に依拠すると考えるよりは、政策決定システムの不備に依拠すると考えるべき

であろう。

この他にも、障害補償の問題や細部の制度設計など、検討すべき課題は数多く残されているが、本稿では、実現可能な、しかも急務とされる課題のみを指摘することに留めた。広く関係者の検討の題材としていただけることを希望する。

付記

本研究は科学技術文明研究所の研究活動の一環として行った。本研究の一部は、Drug Information Associationにおける以下のワークショップにおいて発表した。Kurihara C. An overview of IRB/EC systems in US/EU and perspectives for Japan. DIA 4th Annual Workshop in Japan for PROGRESS IN CLINICAL TRIALS: Session 1 Central IRB and IRB Systems. Feb 13, 2004 Aioi-Sonpo Shinjuku Hall.

謝辞

EU臨床試験指令翻訳にあたり、光石法律特許事務所・光石忠敬氏に貴重な教示をいただいた。また、科学技術文明研究所所長・米本昌平氏、同主任研究員・櫛島次郎氏には、本論全体にわたり多くの教示、助言および資料の提供をいただいた。ここに記し謝意を表する。

* * *

資料 1

Part 1 : EU 臨床試験指令施行と査察における加盟国間協調に向けて
Fergus Sweeney 氏(欧州医薬品庁 : EMEA)インタビュー

中央承認と相互承認

Q Sweeney 先生, 本日は EMEA の査察のお仕事についてのインタビューに応じていただけますこと, ありがとうございます. 特に, 15 の加盟国に 10 の新規加盟国が加わって 2004 年 5 月 1 日までに各国の規制が施行されるという変動の時期を迎えて, 貴重なお話を伺えるものと思います. EU 臨床試験指令に絞る前に, EMEA の「相互承認」「中央承認」のシステム, それから調整のお仕事などについて概略を伺わせてください.

Sweeney 中央承認は EMEA の中心的な業務です. これには 3 つの領域があります. 人の医薬品全般, 稀少医薬品, それから動物用医薬品の中央承認です. 規則 2309/03/EC に基づいて, 製薬

企業は稀少疾患またはその適用を EMEA に申請することができます. また, 2 つの企業が, 1 つの製品の同じ適用について申請することができます. その場合, 先に CPMP の肯定的な意見を得たほうが排他的権限を獲得することができるかと法律で決まっています. 稀少疾患についての申請は多く, 現在ますます増加しつつあります.

Table 1 は中央承認の総計です. 中央承認の手続きには 2 種類あります. まずリスト A すなわち, バイオテクノロジーによって開発された医薬品です. 原核生物および形質転換した哺乳類細胞を含む真核生物における, 生物学的活性をもつタンパク質をコードする遺伝子の産生発現調節, ハイブリドーマによるモノクローナル抗体産生, などがあります. それからバイオテクノロジーに限らず, 動物の成長や産出物の生成を促進するための

Table 1 Numbers of the centralized procedures

| Medicines for human use -since 1995 | | Medicines for rare disease (orphan medicines)-since April 2000 | |
|---|---------|--|-----|
| Total applications | 401 | Total applications | 305 |
| CPMP Opinions | 273 * † | | |
| | | COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) positive opinions | 178 |
| Community marketing authorizations granted | 251 | Designation decisions from European Commission | 165 |
| Variations to Community marketing authorisations | 3384 | | |
| Scientific advice | 413 | | |

* relating to 208 substances

† including 7 negative opinions

Source : status report, 1 November 2003, EMEA(EMEA/D/30289/03/en)

Table 2 Numbers of mutual recognitions in EU member states

| Mutual recognition (Medicines for human use) | |
|---|-------|
| Mutual recognition procedures completed | 2064 |
| Arbitrations on marketing authorization applications | 14 |
| Variations on national marketing authorizations completed | 10024 |
| Arbitrations on variation applications | 23 |

Source : Status report, 1 November 2003, EMEA (EMEA/D/30289/03/en)

動物用医薬品・それからリストB,これはEMEAの意見に基づいて新たな交付システムが必要とされる重要なイノベーションを含んだ製品です。これには,ラジオアイソトープ,人の血液や血漿由来製品なども含まれます。リストAについては中央承認が義務となっています。リストBについては,中央承認と相互承認のいずれかを選ぶことができます。中央承認を選んだ場合,いくつかの条件があります。Table 1の表の数字は,リストAとBの双方を含んでいます。リストAとBについては,規則 2309/93 に定義が示されています。

Table 2は,相互承認と調整業務の数です。相互承認については,有効性・安全性などについて相互承認の手順で合意に達することができずEMEAに調整を求めてくるのでない限りは,EMEAは関与しません。2003年に至るまでに完了した相互承認は2064件です。MRFG: Mutual Recognition Facilitation Groupというグループが1か月に1度,CPMPと同時期にEMEAで会合を持ちますが,中央承認とは完全に別個の仕事に従事しています。実際の市販承認については各国において相互承認の手順によって行なわれており,その手順は指令2001/83/ECに規定されています。



Fergus Sweeney 氏・ヨーロッパ医薬品庁 (EMEA) における主任行政官 (科学) ・査察担当。ロンドン・EMEA内において,2004年1月30日(金)にインタビュー。

新規物質の評価と科学的アドバイス

Sweeney Fig. 1をみてください。2000年には54件の中央承認の申請がありました。その中で新規の申請は40件,適応外などの稀少疾患のための申請は2件です。このように申請件数は減少し,現在は一定しているようです。承認申請まで辿りつく化合物が減少しつつあることを表しています。コモン・ディゼイズや新規物質などは減っているのですが,一方で稀少疾患についての申請は増加しています。

Q 科学的アドバイスについてはどうですか。日本ではこれを「治験相談」と呼んでいます。これは,中央承認に申請するプロトコールについてのみ行なうのでしょうか。

Sweeney いいえ,リストA・Bの製品には限りません。EMEAはどのような医薬品についても科学的アドバイスを提供することができます。これは品質,安全性,有効性の領域になります。製薬企業は臨床試験の開始前や開始中にアドバイスを求めにくることがありますが,しかしそれはアドバイスなので,それとは別に臨床試験を実施することの許可を申請しなければなりません。

Q 中央承認については、最初の申請が各国の当局ではなくてEMAになされることになりませんか？また、倫理委員会についてはどうでしょうか。

Sweeney いかなる申請も、各加盟国の当局と倫理委員会になされるというのがEU臨床試験指令の要求事項となっており、このプロセスにEMAは関与しません。申請に対する許可は、あくまで加盟国レベルで行なわれるのです。

CPMPの科学的アドバイスを行なうグループが、製品の品質、安全性、有効性、その開発に関して製薬企業や研究のスポンサーに対しアドバイスをするのですが、これは稀少疾患についても同様です。このグループは2002年には11回会合を持ちました。2002年中のリクエストの73%は第相、20%は第相、残りが第相・相、という割合でした。

Q 相談料はいくらくらいでしょうか。

Sweeney 69,600ユーロ(約890万円)です。EMAの業務についての支払いはすべてホームページで公開されています(Table 3)。

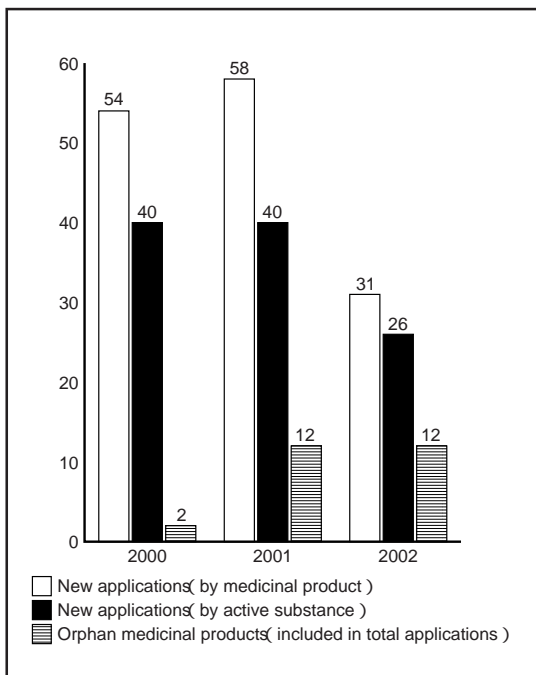
査察の仕事について

Q 査察については、中央承認で申請されるものについてのみ行なうのでしょうか。

Sweeney そうです。中央承認のプロセスで申請されたものだけを審査し、また査察することができます。私たちは、市販承認の段階にある製品についてのみ査察を行うのです。

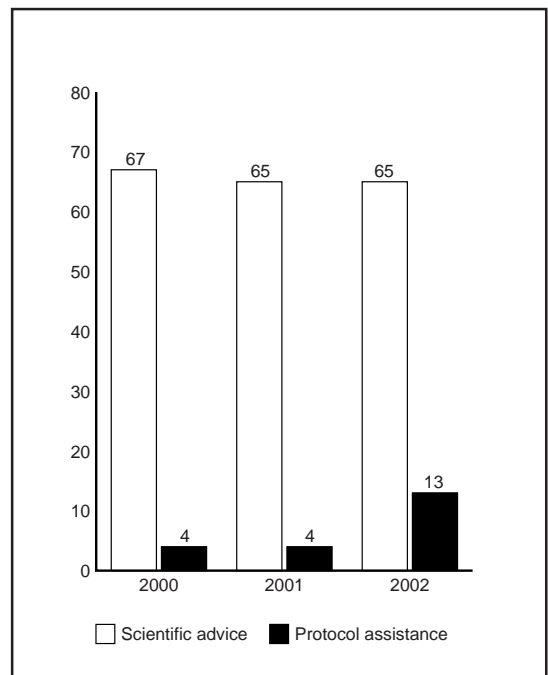
市販承認申請を受け取った場合、EMAの査察局長はGCP関連文書と臨床試験報告があることを確認し、ラポーターと共同ラポーターに対し査察を始めることを指示するかどうかを決めます。ラポーターと共同ラポーターは、CPMPの委員の中で、異なる2つの加盟国の者が勤め、申請につ

Fig. 1 Initial evaluation applications 2000-2002



Source : Eighth annual report 2002. EMA

Fig. 2 Scientific advice and protocol assistance given (including follow-up advice) 2000-2002



Source : Eighth annual report 2002. EMA

Table 3 Some parts of the fees payable to the EMEA

| Activity | Fee |
|--|---|
| Full Application | EURO 232 000 basic fee (1 strength associated with 1 pharmaceutical form) + EURO 23 200 for each additional strength and/or pharmaceutical form + EURO 5 800 for each additional presentation of a strength and form |
| Abridged Application | EURO 116 000 basic fee (1 strength associated with 1 pharmaceutical form) + EURO 23 200 for each additional strength and/or pharmaceutical form + EURO 5 800 for each additional presentation of a strength and form |
| Extension | EURO 58 000 for a new strength, new pharmaceutical form, new indication or new route of administration EURO 11 600 for a new presentation of a strength, pharmaceutical form or route of administration already authorised |
| Type I Variation | EURO 5 800. |
| Type II Variation | EURO 69 600. EURO 34 800 for type II variations not requiring detailed scientific evaluation, as specified in the Implementing Rules adopted by the EMEA Management Board. |
| Renewal | EURO 11 600 (1 strength associated with 1 pharmaceutical form) |
| Inspection | EURO 17 400 for each inspection (travel expenses, if any, to be paid directly by the applicant (MAH) to the inspectors ' authorities) |
| Transfer | EURO 5 800 |
| Annual Fee | EURO 75 600 |
| Referrals | EURO 11 600 for arbitration/ referrals triggered under Articles 29, 30, 31, 36 and 37of Council Directive 2001/83/EC or Article 7.5 of Commission Regulation(EC) No. 541/95, as amended. EURO 58 000 for referrals under Articles 30 and 31 of Council Directive 2001/83/ EC, or Article 5.3 of Commission Regulation(EC)No. 541/95, as amended, initiated at the instigation of the applicant/ marketing authorisation holder |
| Scientific advice Fee | Up to EURO 69 600, as specified in the Implementing Rules adopted by the EMEA Management Board. Request for scientific or technical advice concerning research and development, prior to an application for marketing authorisation or extension of an existing marketing authorisation |
| Consultation on ancillary medicinal products or blood derivatives in medical devices | Up to EURO 69 600 as specified in the amended Implementing Rules adopted by the EMEA Management Board(EMEA/ MB/027/02). Request for consultation by notified bodies on ancillary medicinal substances or Blood derivatives incorporated in medical devices. |

Source : Some parts of the list of " Fees payable to the EMEA ", EMEA ' s web-site
<http://www.emea.eu.int/htmls/general/admin/fees/feesh.htm>

いて詳細な審査をする際のイニシアティブをとる役割を果たします。書類の評価は、ラポーターおよび共同ラポーターの国の当局が行います。EMEAまたはラポーター・共同ラポーターのいずれかが査察が適切だと考えれば、CPMPが査察のリクエストを採用します。

中央承認においては、EMEAについての規則2309/93/ECにタイムラインが210日と決められています(Fig. 3)。ですので、通常、GCP査察が行われようとしているとき、査察をすべき施設、CRO、どのプロトコルについて行うか、などを特定し、CPMPがそれを採用します。そして、CPMPの勤務日で数えて5日以内に、EMEAの査察担当部署が、申請者に対して査察のリクエストが採用されたことを伝えます。

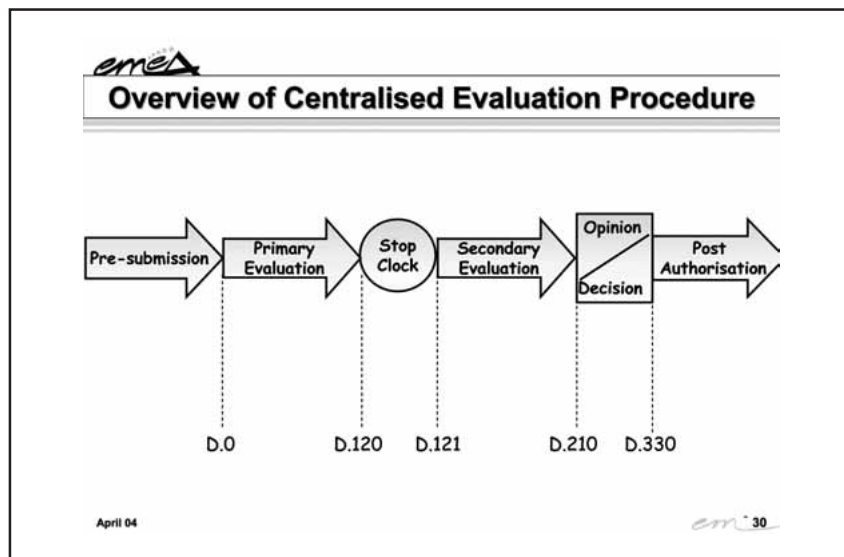
私たちは、どの試験の、どの施設が査察対象として選ばれたのか、どの査察官が査察を実施するのかを申請者に伝えます。というのはEMEAは査察官を有していないからです。私たちは、加盟国の当局の査察官と契約をします。加盟国の査察官が査察をし、その報告書を我々に提出し、我々がそれをCPMPに提出し、CPMPは最終的な意見の

中にその査察報告書を盛り込むことができます。

ですので、CPMPは、査察のリクエストを採用し、我々はそれを120日めに会社に伝え、同時にCPMPは会社に書類についての質問のリストを渡します。そこで時計は止まり、平均3ヶ月ですが、その間に平行して我々は査察を行います。そして、私たちは150日以内に査察報告を出せるようにします。

査察がEEA諸国内で行われる場合、すなわちこれはEUとノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタインですが、その場合査察官は、その内部に施設またはスポンサーまたは実験室のある加盟国の査察官です。2つや3つの加盟国内に施設がある場合、各国の査察官が自分の国の査察をリードしますが、他の加盟国の査察に参加することもあります。査察がEEA諸国の外である場合、例えばよくあるのはアメリカですが、ロシア、マレーシアなどで行うこともあります。この場合、第三国での査察はラポーターまたは共同ラポーターの当局からの査察官が行います。この場合も同様に報告書が作成されます。いずれの査察も料金がかかります。査察される施設ごとに、申請者は17,400

Fig. 3 Overview of centralised evaluation procedure



Source : Sweeney F & presentation at EMEA & workshop Feb 04.

ユーロ支払わなければなりません。

Q それは1つの査察についての価格でしょうか。

Sweeney 一つの施設について、です。3つの研究者のところにに行けば、17,400の3倍です。施設がEEAの外側であれば、申請者は旅費や宿泊費を支払わなければなりません。

Q 査察は、すべての施設に行くのではなく、サンプリングをして行なうのですか。

Sweeney はい、ごく少数のサンプリングをします。

Q 査察対象施設の数は誰が決めるのでしょうか。

Sweeney 査察対象となる施設は、EMEAの査察担当部署が、ラポーター、共同ラポーター、査察を行う査察官との合意の下に決めます。2つの可能性があります。1つはランダムサンプリングです。その場合すべての書類については査察を行いません。もう1つは、新しい治療領域であったり、査察を行ったことのない国からのデータであったり、知識が少ない場合に、それを査察対象とする場合もあります。評価者が査察をしなければわからないような疑問をもった場合に行うこともあります。

例えば、ある国は大勢の患者がいて、他の国では少しの患者しかいない場合、なぜそうなのか疑問をもちます。選択基準が異なるのか？プロトコルを遵守しているだろうか？研究者が優秀なのかもしれません。それを査察で確認します。検査データが疑わしい場合などに査察をすることも

あります。

査察と関連した GCP 指令

Q EU臨床試験指令との関連で興味深いのは、査察についてのガイドラインが準備されていることです。3つのGCP指令が(Table 4)査察と関連したもので、ということになるでしょうか。

Sweeney Table 4の1はスポンサーと研究者のためのもので、2,3は査察官が使うものです。これらに沿ってGCP査察を行ないます。これらはすべてがファイナルというわけではなく、コンサルテーションのためにウェブ上に公開されたものもあります。

Q これらは欧州委員会による指令ということですね。

Sweeney そうです。ヨーロッパ法の中には、規則と呼んでいるものがあります。これは各国の規則を必要とせず、直接的に効力を持ちます。EMEAを設立したのは規則です。指令には2つのレベルがあります。1つはEU理事会および議会による指令、EU臨床試験指令はこれにあたります。次のレベルは委員会指令です。これは、ガイドラインや実務手順などです。指令は各国の規制に導入されなければなりません。EU臨床試験指令では、詳細なガイドラインまたはガイダンスが作成されるとありますが、それはEU臨床試験指令の第21条に準拠して採択され、欧州委員会指令を構成することになります。

Table 4 Guidelines among GCP Directive concerning inspection

| | | |
|----|------|--|
| 1. | 15-5 | Detailed guidelines on the Trial Master File and Archiving |
| 2. | 15-5 | Detailed guidelines on Inspection Procedures for the Verification of GCP Compliance |
| 3. | 15-5 | EC Detailed guidelines on the Qualifications of Inspectors who should verify Compliance in clinical trials with the provisions of good clinical practice for an Investigational medicinal products |

査察結果の情報公開

Sweeney 加盟国の規制は、2004年5月1日までに施行されなければなりません。まだ施行されていない国もあります。新しい加盟国は、5月1日に加盟するためには施行していなければなりません。ですので、新規の国が加盟する日と施行期限は一致しています。希望的に言えばすべての加盟国の規制が5月1日に揃うことになります。EU臨床試験指令15条によれば、査察官は各国により指名されることになっているため、すべての加盟国は査察官を持ち、その人たちは共同体を代表して査察を実施することになります。ここから、どの国の査察官が査察を行っても、他の加盟国はそれを認めなければなりません。

Q 加盟国以外の者が査察結果にアクセスすることはできるのでしょうか。

Sweeney 査察報告そのものを公開することはできません。情報の一部を削除して公開することもできません。しかし、査察官は共通の問題や発見について、査察を受けた者が特定できないように公開の場で意見交換し、皆がそれを共有できるような方向へと向けて仕事をします。

製造物の責任と関連する問題、例えばラベリングや有効期限などが適切でない場合は、重要な点についてのサマリーを公開します。アメリカのような情報公開法がEUにはないため、アメリカで

FDAに対して行なわれるような査察報告の公開請求などはできません。加盟国の中には、情報公開が進んでいる国もありますが、EUにおいてはこの点はまだ規制調和がなされていないのです。EMAは、中央承認の手順で申請されたものについて実施した査察の報告書は、守秘義務を守りつつスポンサーが閲覧できるようになっています。

Table 5 に示すのが、私たちが2003年8月までに実施した査察の数です。42施設が承認前、11施設が承認後の臨床試験関連、7施設がファーマコビジランスです。これらの半数はEU域内、半数はEU域外です。Table 6は査察対象となった施設の種類を示します。

中央承認のための査察を実施する査察官は、15の加盟国のうち12か国から参加しています。査察する施設は11か国の加盟国と4か国の東欧諸国、ポーランド、ハンガリー、チェコ共和国、ブルガリアにまたがっています。8月以降はロシア、スイス、マレーシアなども加わって数が増えています。加盟国それぞれにおいては、平均120から150件ほどの査察が行なわれており、中央承認の関係も合わせる各国で年間160ほどの査察が行なわれていることになるでしょう。

しかも、現在はすべての加盟国にGCP査察に関する法規制があるわけではないですが、5月1日以降はすべての国が法的枠組に沿って査察官を指名して実施することになるので、査察の件数は、ヨーロッパ域内・域外において急増することにな

Table 5 Centralised procedure GCP inspection by authorization phase to Aug 2003

| | Number(%) |
|---|-----------|
| Pre authorization | 42(70) |
| Post authorization | 11(18) |
| Post authorization Pharmacovigilance | 7(12) |

Source : Sweeney F & presentation at EMA & workshop Feb 04. (No. 34)

Table 6 Centralised procedure GCP inspection per type of site to Aug 2003

| | Number(%) |
|----------------------|-----------|
| Pharmacovigilance | 7(12) |
| Sponsor/CRO | 14(23) |
| Investigator | 33(55) |
| Laboratory/Technical | 6(10) |

Source : Sweeney F & presentation at EMA & workshop Feb 04. (No. 35)

るでしょう。臨床試験が実際に行なわれている国での査察も増えると思われます。実施フィールドは、アメリカ、ヨーロッパ、日本などの従来どおりの地域だけではなく、アジア太平洋諸国、ウクライナ、カザフスタン、ウズベキスタンなど旧ソ連から独立した国々、インドなどでも行なわれるようになるでしょう。南アメリカも増えています。中央承認による申請は、北アメリカ、東欧を含むヨーロッパ、ロシアなどからなされています。

EU 臨床試験指令の成立過程

Q EU臨床試験指令の成立過程についてはどのように受けとめておられましたか。

Sweeney 一番最初に法的な手順が動いたのは、1991年に欧州委員会が臨床試験に関する指令を出してはどうか、という提案と内容についてのディスカッション・ドキュメントを提出して、加盟国と企業に対しコンサルテーションをし、フィードバックを受けました。その後、欧州委員会はEU理事会に提出すべき指令のドラフトを作成しました。これはEU理事会と欧州議会の指令なので双方の合意によらなければなりません。そして欧州委員会が提案を作成し、EU理事会がそれを検討し修正案を提案し、欧州議会も議論し修正を求める、という手続きになります。EU理事会と欧州議会による二回の読会があり、その後決定となります。

企業側は、パブリック・コンサルテーションのプロセスでコメントすることができます。アカデミア、一般市民もコメントすることができます。欧州委員会はすべてのコメントを集めて、規則の修正をします。ガイドラインも同じプロセスです。これらは非常によく構成された手順です。

介入のある臨床試験はすべて、第 Ⅲ 相試験からⅠ相まで、1つの施設で行われるものであっても、指令における医薬品の臨床試験の定義にあてはま

ります。企業の試験とアカデミアの試験とを区別しません。市販承認を得ている医薬品を使う場合は手続きが簡略化される部分はあります。

Q 欧州委員会指令のうちの、当局への申請ガイドランス*の中の 4.1.6.2 に Simplified IMPD とありますが、これのことでしょうか。

Sweeney そのとおりです。その場合には、臨床試験のプロトコールに製品の特性についての要約を添付することによって、非臨床試験や製造試験の詳細な記録を添付することを省略することができます。それらはすでに承認申請の際に知られているからなので、承認が得られていないものについてはこのように省略することができません。

Q ヘルシンキ宣言については1996年版ではなく2000年版について言及されていますね。

Sweeney 臨床試験指令では、ヘルシンキ宣言について実際の条文の部分ではなく説明部分で言及しています。

ヘルシンキ宣言は世界医師会で採択されるものであり、EUの機構とは別個なので、これについて直接法文に盛り込むことはできません。他の倫理原則についても同じです。もしこれらに変更され、ヨーロッパがそれに合意することができない場合もあります。EU法において、他の機構で決定された原則等を法規制として取り込むことはできないのです。

査察官のトレーニング

Q 査察官の質保証についてのガイドラインの中で、査察官のトレーニングの必要項目がリストアップされているのも (Table 7)、大変興味深かったです。

Sweeney トレーニングはとても重要なことです。指令は、私たちが質保証についての欧州委員会 GCP 指令の一部をなすガイドラインを持つことを求めています。この文書は2002年パブリッ

* Detailed guidance for the request for authorization of a clinical trial on medical products for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial.

ク・コンサルテーションのために公開されたドラフトなのでファイナルではありませんが、査察官が有すべき経験、質保証、トレーニングについて記述している、非常に重要な文書です。

査察官になる人を雇用する加盟国は、ガイドラインに沿ってその人が基準を満たしているかを判定できなければなりません。企業や他の当局ですら査察の経験があれば、それは経歴に含まれることとなります。しかし最終的には査察官としての訓練を受けなければなりません。査察は特別な仕事だからです。特別な技術であり、臨床的实践を必要とします。GMP 査察をしていた人が GCP 査察官になろうとした場合、ルールが異なります。

実際には、私たちはヨーロッパの GCP 査察官が 1 年に 4 回 EMEA で会合を持ち、査察の手順や詳細な SOP を開発し、臨床試験、実験室、コンピュー

タ、第 相試験のクリニック、などの様々な側面についてのガイダンスを作成します。皆で査察の経験から得られた知識を共有します。誰かが査察をして出会った問題は他の誰かと共有しようとしています。さらに重要なのは実務経験を積むことです。現在 15 の加盟国がありますが、まもなく 25 になります。この 25 か国は調和して仕事をしなければなりません。中央承認の場合でも各国ごとの承認手続きにおいても、他の国の査察官を呼んで一緒に実施する、ということがあられるでしょう。

それはまるでマトリックスのようです。フランスがイギリス、アイルランド、ドイツと一緒に査察をしたり、スウェーデンがイギリス、フランスと一緒に査察をしたり、あらゆる形でクロスオーバーします。これは何よりも実践経験です。査察を準備し、施設を訪問し、一緒になってレポートを書きます。実践が何よりも貴重です。私たちが提

Table 7 Items necessary for training of inspectors in the guideline for inspector qualification

| |
|--|
| <p>査察官の質保証についてのガイドライン(ドラフト)より</p> <p>5.2. トレーニング (中略)</p> <p>下記の領域についてトレーニングが実施されることが適切である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・品質管理システムの全般的原則 (ISO 9000 : 2000 , など) ・当局による査察の品質システムについての知識 ・各国および EMEA の査察手順 SOP に沿って作業をするための知識および訓練 ・EU における GCP ガイドラインの知識と理解 ・例えば CRF のデザインなど、臨床試験の計画および評価の詳細手順 ・IMP のラベル表示、保管、質管理、交付などについての基本的要求事項 ・メディカル・ライティング ・適切なコースに参加したり、認定を受けた GCP , GMP および / または GLP 査察官の査察に動向したりすることによる査察技術の訓練 ・査察計画、実施管理、交渉、査察を受けた側とのフィードバックなど、査察を実施管理するにあたり要求される行政手続きのトレーニング ・最新技術、コンピュータ・システム、情報技術、データ取扱い・保存技術の知識と理解 ・実験施設の要求事項、試料の分析設備および取扱い、分析学、薬物動態学 ・試験結果の評価・報告についてのトレーニング |
|--|

Source: EC Detailed guidelines on the qualifications of inspectors who should verify compliance in clinical trials with the provisions of good clinical practice for an investigational medicinal product. (2002, draft)

供している3日間のコースでは、臨床試験や実験室、コンピュータ、査察報告、査察結果の分類・分析など、様々な技術を学ぶ機会を提供します。査察官どうして経験を共有する機会にもなります。私たちは確実に25か国のEU加盟国と3か国のEEA諸国、合計28か国と一緒に仕事することになります。査察官はどの国に派遣されることになるかわかりません。お互いにお互いを理解しあい、友人どうしとなることでしょう。電話をかけてわからないことを尋ねあい、問題を解決してゆくこととなります。そのようにして経験を積んで、調和を築いていくことが重要なのです。

ヨーロッパには経験を積んだ査察官はごく少数

しかいません。EU臨床試験指令は今年から施行されますが、すでに長期にわたり査察の経験を積んでいる国はごく少数です。経験を積んだ人は少ししかいないのですから、皆で経験を共有しあって、ともに学んでいけば、うまくいくはずですが、やらなければならないことはたくさんありますが、建設的に考えて、このプロセスを大切にしていきたいと思っています。

Q とても素敵なお考えですね。市場統合と平和共存というEUの理念を反映しつつ実務的なお仕事についてのお話を伺うことができ、感銘深いものがあります。ありがとうございました。

* * *

Part 2 : EU 臨床試験指令の導入とイギリス倫理委員会の動向 Richard Nicholson 氏 (倫理委員会連合会 : AREC) インタビュー

AREC の設立

Q イギリスの医学研究や研究審査についていろいろお伺いしたいと思いますが、まず、Nicholson 先生が倫理委員会連合会 (Association of Research Ethics Committee : AREC) を設立されるにあたって、タスキーギ事件についての演劇を鑑賞する会合とあわせて設立総会を行なったというお話が大変興味深いので、詳しい経緯をお話しいただけたら、と思います。

Nicholson 私 が AREC を始めたのは、倫理委員会が年次報告書で何を報告すべきとされているかを検討するため、報告書についての研究をしていたことによります。これを通して、倫理委員会は皆同じ問題に直面しそれぞれ自ら問題を解決しようとしていることがわかりました。多施設研究をどう扱うか、学生の研究、監査、委員のトレーニング、その他にも各委員会固有の問題も含めて、多くの問題が共通のものであることがわかったのです。

それならば、皆で集まって問題を持ち寄り分類してみてもどうか、と考えました。保健省は倫理委員会にはほとんど関心を寄せていませんでしたから。それなら、連合会を作ってはどうか。その時ちょうど、"Miss Evers' Boys" という、タスキーギ梅毒研究についてのアメリカ演劇がロンドンの劇場で上演されることに気がついたので、150 席ほどの小劇場でしたが、劇場に出かけてこう尋ねました。「午後の講演のチケットを全部買ったなら、その日の午前中に、会合を持つために劇場を無料で使わせてもらうことはできませんか。」すると、いいですよ、ということになって、私たちは最初の会合を劇場で午前中に開催し、その日の午後には観劇をしたのです。

AREC は急速に発展して多くの NHS の倫理委員

会から参加するようになりました。AREC では倫理委員会に参加を義務づけるようなことはしていないので、現在のところ NHS の倫理委員会の 3 分の 2 ほどがメンバーになっています。大学の倫理委員会の加入も増えています。独立の倫理委員会も、これは主として第 Ⅱ 相試験を審査するものですが、同様に加入するようになっています。あわせて、全国の半数ほどの倫理委員会が加入しているのではないのでしょうか。会合は年に 3 回開催し、たいていはトレーニング・イベントを行ないます。AREC は他にも様々な仕事をしています。現在、倫理委員会メンバーに必要なトレーニングについての調査を行なっています。政府からの様々なコンサルテーションにも応じています。立ち上げたときから、倫理委員会を扱う政府の担当部署とは共同作業をしていけるものと考えていました。

しかし、NHS 内に COREC (Central Office of Research Ethics Committees) が設けられ、保健省は我々との共同作業も望んでいます。COREC のディレクターは、倫理委員会のことは何でもわかっているので私たちと相談しながら共同作業する必要はないと考えているようです。このために問題が生じており、EU 臨床試験指令を実施していく上でも支障をきたすと思われる。

Q Nicholson 先生は多くの努力を重ねてこられたことがインターネットで提供されている資料からもわかります。MREC で開催したワークショップのプログラムをみましたが、大変に質が高いと思いました。

Nicholson ありがとうございます。しかし、NHS の倫理委員会の委員は 3,500 人ですが、私たちの会合に参加するのは 120 人から 150 人です。常に同じ人というわけではありませんが、7 年間運営していて総計 1,000 人以上の委員は来ていないと思います。また、医師や科学者がこうしたト

レーニング・デーに参加する割合は比較的少ないのです。

イギリスの研究倫理の動向

Q COREC の件も詳細をお伺いしたいと思いますが、その前に、新生児をベンチレータに入れる実験が両親に無断で行なわれたという事件がありました。これはイギリスの倫理委員会の動向やARECの設立に大きな影響を及ぼしたのかどうか、聞かせてください。

Nicholson 1990年代、North Staffordshire 病院で、未熟児を陰圧ベンチレータに入れて、胸郭を広げて肺を膨張させるようにする研究が行なわれました。これは30年前に廃れた方法です。しかしある1人の医師がこれを試してみようと思立ち、両親の同意のないまま子供たちを研究に組み入れました。この問題はまだ終わっていません。General Medical Councilがその医師については懲戒すべき組織体ですが、まだ意見聴取もしておらず、非常に対応が悪いのです。こうした非倫理的な研究には私も遭遇しており、Bulletin of Medical Ethics (BME) に書いています。

Q 人権法はそれらの事柄と関連していますか。

Nicholson 人権法は医学の分野にはあまり影響を及ぼしていません。まだ判例がそれほど蓄積していないからです。最近の法規制で、EU臨床試験の他に大きなインパクトがあったのは、データ保護法です。また、スコットランドの同意能力を欠く成人についての法律にも、医学研究への参加についてのパートがあり、インパクトが大きいです。また、別の領域の法律ですが、保健大臣が医師に対して個人識別可能な診療データを他の人に提供してよいことになってしまう条項もあるため、癌登録などの診療情報を用いる研究については、保健省がどの研究が実施されるかを決めてしまうことができるようになってきました。

イギリスの疾患登録は、長い間、患者の知らないところで取扱われてきました。しかしデータ保護法の施行後は違法行為となります。政府だけ



Richard Nicholson 氏・小児科医、*Bulletin of Medical Ethics* (BME) 編集長、AREC 創設者。ロンドン・BME 編集部において、2004年1月29日(木)にインタビュー。

が、患者情報に対する守秘を維持しないでデータを扱えることとなります。

EU 臨床試験指令のイギリスへの導入

Q EU臨床試験指令についてはどのように思われますか。

Nicholson 臨床試験の参加者に保護を与えつつ、製薬企業にとっては仕事を進めやすくなるでしょう。しかし企業向けの指令であって、イギリスでの導入においては医学研究に参加するすべての人々との十分な議論をしておらず、既存の倫理委員会の意見も聞いていないことが問題です。

研究者の臨床試験にとっては、研究の「スポンサー」を特定し、その人に多量のペーパー・ワークが課される点が問題です。MRCから助成金を得て研究をする研究者は、これまでに経験していない事務作業のために、その研究費の多くの部分を費やさなければなりません。

その一方で、EU臨床試験指令によって質の高い研究データが得られるであろうことも期待できます。私知っている何人かの研究者は、もう製薬企業に使われなくなるでしょう。適正な記録、データの保管ができず、モニターや監査の人が来

ても適正に資料をみせることができないからです。しかしそういった研究者は今なお MRC や ウェルカムトラストその他の機関から多額の資金援助を受けています。彼らが製薬企業を満足させることができないなら、その人たちが行なう研究がどれほどよいものかは疑わしいです。EU 臨床試験指令によって、そういった人たちのデータが多少は信頼できるものになるのかもしれませんが。

イギリスへの導入については、私自身、そして倫理委員会にとって多くの問題があります。ドラフト段階の規則は1年ほど前に発表されましたが、その中には多くの誤りがありました。これによって多くの倫理委員会が破壊されてしまうかもしれません。我々は指摘しているのですが、保健省はその後、倫理委員会とのコンサルテーションを拒んでいます。イギリスでは、ヨーロッパ中の第相試験の約半数が実施されていますが、そのためのCROにおける倫理委員会や、独立の倫理委員会などが、すべてNHSの管轄下におかれることとなります。

Q 日本の第相試験も、イギリスで実施されているものが多いです。

Nicholson 問題は、こうした倫理委員会がNHSの管轄下に入ると、予算が削られるということです。倫理委員会は委員への支払いを制限するので、多くの委員は辞めていくことになるでしょう。第相試験の倫理審査は、患者対象の研究とは違って、委員が1つのプロトコルを3~4時間かけて読んでいるはずですが、こうした委員は報酬を受けて当然です。それに、NHSの時間感覚は非常に遅いので、事務处理的な作業に多大な時間をとられ、イギリスの第相試験は大きな打撃を受けることになるでしょう。これはEU臨床試験指令の要件ではありません。指令に則して、倫理委員会がこれまで通りの仕事を続けることはできません。イギリスの導入の仕方がよくないのです。

もう一つには、独立性の問題があります。イギリスの規則では、倫理委員会当局が、倫理委員会を設立し、廃止し、委員・委員長・副委員長を指

名できるものとされています。これではEU臨床試験指令が倫理委員会に求めているはずの独立性が確保されません。

COREC の問題点

Q ARECのメンバーは、そうした現状に対してどのような意見を持っているのでしょうか。新たに導入されるCORECシステムとARECとの関係はどのようになりますか。

Nicholson 問題は、CORECが現在の倫理委員会の委員やARECを無視していることです。彼らは新しい規則についての我々の意見を聞きましたが、一切、我々と議論しようとはしません。多くの倫理委員会委員は、規則が施行される5月1日になったら何が起こるかみていよう、という気分になっています。もし、CORECが、倫理委員会委員が適切だと感じるような枠組みを提供できるように態度を変えることをしないのであれば、彼らがボランティアでやっている以上、これらの仕事をギブアップせざるをえないという危険があります。

官僚の多くは、CORECはその機構を立ち上げるのに多くの費用をかけたので大丈夫だと考えています。しかし、どうでしょう。7年前には保健省では若い官僚が1人で倫理委員会を担当していました。今は25人の担当官がいて、年間200万ポンド近くが費やされています。その多くは自分のしていることを十分理解しておらず、よくない影響のほうが大ききように思えます。

ある大学病院の倫理委員会で10年から15年ほど仕事をしている事務官は、年間17,000ポンドほどの報酬しか受けていません。仕事量のわりにひどく低い報酬です。そういった人たちは、私がアメリカのことをよく知っていると思って、私のところに来て、どうやったらアメリカで仕事ができるのか尋ねます。こうした人たちはアメリカならそのスキルに匹敵した支払いを受けることができます。政府や保健省は、もっと情報公開し、多くの人々の意見を聞くことでEU臨床試験を



左：Bulletin of Medical Ethics (BME) の編集部。右：編集部のあるセンター入口。

もっと効果的に導入することができるはずなのに、本当におかしなことになっています。

研究者主導臨床試験への影響

Q がん研究者のグループがEU 臨床試験指令に反対していますね。

Nicholson 反対を唱えている研究者グループはたくさんあります。しかし、反対の仕方がおかしい。EU 臨床試験指令に反対するなら、5年前にすべきだったのです。1998年に最初のドラフトが提示された時に、研究者主導の臨床試験に与えるダメージについて意見すべきでした。しかし、真の問題は、1990年代にEU 臨床試験指令に関する交渉をすべてMCAが取扱うことになったところにあります。MCAは製薬企業だけを取扱っている機関です。

研究者主導の研究を扱っている人もいますが、そこにある問題についてわかっている人は見たところいないようですし、倫理委員会についてはほとんど何もわかっていません。だから、倫理委員会については何も発言しないのです。しかし何度も言うように、これはEU 臨床試験指令の問題ではないのです。指令は、全体としては適切な倫理原則を体現するものになっています。

Q では、イギリスの研究者による研究には、どのような規制が望ましいのでしょうか。

Nicholson 私は、EU 臨床試験指令は理にかなった文書だと思えます。また、アカデミアの研究が企業の研究と同じ基準を持つべきではないとする理由もまったくないと考えます。イギリスの問題は、政府が、臨床試験以外の研究に対して何の法的規制も適用しようとしてこなかったことにあります。臨床試験がイギリスにおける医学研究に占める割合は4分の1以下です。すべての研究をカバーする法規制を導入しないというのは、ダブルスタンダードです。臨床試験については法的拘束力のある基準を適用し、残りは単なるガイダンスに留めよう、ということですから。

Q 「リサーチ・ガバナンス・フレームワーク」についてはどうでしょうか。これはよく機能しそうですね。

Nicholson よく機能するようになり始めているところもありますが、一方ではその内容を知らない人たちもいます。特に、病院の研究開発部門では、研究評価にかかる時間が倫理委員会よりもずっと長いので、倫理委員会が今後統一した基準によってより迅速に審査をすることになるとすれば、研究開発部門で実際に研究に着手するのがずっと遅れてしまうこととなります。

つまり、問題には二つの側面があります。一つは、アメリカの1974年の国家研究法のように研究カテゴリを限定しない人対象研究の法規制を設けるべきということ。もう一つは、倫理的な問題についての理解を深めるためのトレーニングです。私たちのMRECでの最近のミーティングで数多くの研究を実施してきた経験豊かな研究者に、その人が実施したいとしているプラセボ対照試験について、エキポーズについてはどう考えているかと尋ねました。彼は「エキポーズって、何ですか？」と、私に尋ねました。

エキポーズとは、比較試験におけるそれぞれの群で患者に対する益の予測値が平衡している、ということです。彼の研究計画では4つの群に割り付けることになっていました。私がエキポーズについて説明したところ、彼は、「わかりました、もちろん私の研究ではエキポーズが成立していません。だから、問題はないわけですね。」と答えました。当然ながら私たちはこの研究を却下しました。これが教育機関で若い研究者を指導している研究者の実情です。

同意説明文書と同意の代行

Q インフォームド・コンセントのガイダンスや、研究者のためのトレーニング・プログラムの作成状況などについてはいかがでしょうか。

Nicholson 研究者のための適切なトレーニング・プログラムがないことが問題です。また、インフォームド・コンセントを得る方法を改善する努力もあまりなされていません。私は患者の理解を助けるためにビデオを用いることを何度も提案しました。イギリスでは過去20年間にわたりそのようなビデオが使われたのをみたことがありません。

Q でも、インフォームド・コンセントのガイダンスは作られていますよね。

Nicholson 患者への説明文書の書き方のガイダンスはあります。しかしそれは改訂が必要です。

インフォームド・コンセントといえば、気がかりなのは保健省がEU臨床試験指令に追加しようとしているものです。一番問題なのは同意能力を欠く成人に関する提案です。近い親戚がいない場合に医師が本人の意思決定を代行できるものとしているのですが、そのような規定を許している国は、私はみたことがありません。

Q 私もそのような規定は知りません。

Nicholson スコットランドではスコットランド議会で保健政策を決定しますが、そこでは、医師による同意の代行という考え方は却下されました。ところが、保健省は、この規定についてはスコットランドにも適用されると、これに特定して述べています。つまり、下院で議論される必要のない規則によって、スコットランド議회가すでに決定した規則を覆そうとしているのです。こんなばかげた話はありません。

利益相反と倫理審査体制

Q そのような考えはどうやって正当化されているのでしょうか。

Nicholson 潜在的な利益相反を排除できるということで正当化されています。この考えは、CORECから出てきたものです。しかし、CORECは保健省の研究開発局（Research and Development Executive）に基盤を置いています。アメリカでは、この利益相反の問題は数年前に持ち上がり、OPRR（Office for Protection from Research Risks）を、研究開発振興を任務とするNIHの外部に設けるという形をとりました。そして名称をOHRPと変更しました。これによって、研究振興のための機関と研究対象者を保護するための機関を相互に独立させたのです。

CORECは、保健省で研究を振興する機関の中にあるため、最優先事項が研究対象者の保護であるという責務と相反してしまいます。倫理委員会は独立性を持ち、研究に対して懐疑的でなければなりません。多くの医学研究が、何の利益も生み出していないことを知り、研究に疑問を投げかけ

ることがますます必要とされています。

Q MRECはどうですか？これも、保健省によって設立されたのですね。

Nicholson そうです。いくつかのコンサルテーションと、1992年に出されたSwansea大学による報告書の結果として、MRECのシステムが置かれ、現在はよく機能するようになってきています。医学雑誌にはMRECが出来ても何もかわらない、官僚的になっただけだ、という批判が書かれましたが、それらの多くはMRECのシステムが始まったばかりの1998年か1999年に書かれたもので、これらの研究者は最近MRECのシステムを評価するようになってきています。MRECのスタッフは、非常に質の高い人材が揃っているからでしょう。

おもしろいことに、我々が不承認の意見を出す研究の数は確実に増えています。1990年代前半にはイギリス国内で倫理委員会が研究を却下する確率は3%ほどでしたが、私が委員をしているMRECでは昨年の間に却下した研究は20%ほどでした。今年に入って最初の委員会では11の研究申請のうちの4つを却下しました。我々は非常に高い却下率を維持しています。却下する理由として最も多いのは、ヘルシンキ宣言の第29条です。すでに標準治療がある臨床試験でプラセボ対照を使用する研究であり、プラセボ群の患者が重要なリスクを蒙ると思われるものです。

ヘルシンキ宣言とプラセボ対照試験

Q 第29条の注記についてはどう思われますか。

Nicholson 「明確化するための注記」(note of clarification)とされていますが、何も明確化していません。世界医師会はあるような何の助けにもならない注記は取り除くべきだと思います。第29条は2000年で初めて入ったと勘違いする人はいますが、最初に入ったのは1996年で、その理念はすでに1975年版に示されています。

Q 私が参加しているIRBでも、第29条を理由

に2000年版ではなく1996年版に言及するプロトコルをみたことがあります。しかしこれは誤解で、第29条のロジックは1996年版から入っていますね。

Nicholson それはよくあるパターンです。

Q EU臨床試験指令では2000年ではなく1996年版を引用していますね。

Nicholson それは、EU臨床試験指令の最終版はヘルシンキ宣言2000年版よりもずっと前に作られており、それを変更するには欧州議会と欧州委員会の間を何回も往復しなければならないからでしょう。それによって、他の部分が変更されてしまうリスクをとるだけの価値があると考える人がいなかったからだろうと思います。指令を作成するのにすでに何年もかけているのですから。また、ヘルシンキ宣言に言及している部分は序文でなぜ指令が必要とされたかを説明している部分であって、条文ではないので、直接法的拘束力を持ちません。

Q 書くことができない人の同意についての規定の内容は、ヘルシンキ宣言2000年版に似ていますね。それなのに、研究終了後に最善とされた方法を提供するという規定は指令に含まれていません。

Nicholson それについては、製薬企業が回避したかたのしょう。世界医師会は2003年の夏に第30条の改訂についての提案をしました。

Q 私は、それにコメントを出しました。

Nicholson コメント受付期間は3週間しかなかったですね。私も変更する必要はない、というコメントを出しました。アメリカではあまりに多くの規制に囲まれているので、ヘルシンキ宣言も、原則を示したものというよりは法的規制であるかのように感じてしまって詳細な修正を重ねようとしているように思われます。

研究倫理審査の作業量

Q 倫理審査には、どのくらいの時間をかけているのでしょうか。

Nicholson 私が以前に行なった調査では、年間に150時間くらいが平均です。つまり年間の4週間くらいの時間ということですね。1か月に1回、朝か夕方の委員会に参加することになります。しかし、それ以外の時間でプロトコルを読んでいます。

こうした仕事は、NHSの職員であればスペア・タイムに行なわなければならないので、雇用者と相談して1か月に1度、午前中か午後の時間を委員会に出席させてもらうために仕事を休むことになります。

Q 年間に何件くらいのプロトコルを審査しますか。

Nicholson 平均で新規が10件ほど、それに継続審査が加わります。前の会議からの変更が提出されればそれを審査しますし、その他の変更や有害事象報告などを検討します。これは平均なので、実際にはもっと大きな幅があります。少ないほうでは月に2回の会議で、1回の会議につき2つのプロトコル、多いところでは月に40件くらいでしょうか。3~4時間の委員会で40のプロトコルを評価できるとはとても思えません。目標としては、大部分の倫理委員会が年間120から150件ほどのプロトコルを審査する、といったところでしょう。この2~3年の間に、仕事が少なくて閉鎖された委員会、逆に多すぎて閉鎖された委員会があり、新たな委員会が設立されています。

Q その40件というのは、企業の試験も含む数字ですね。

Nicholson そうです。

倫理委員会の構成・人員・報酬

Q アメリカのようなコマーシャルIRBはないのでしょうか。

Nicholson 今はありません。かつては、European Ethics of Research Committee と呼ばれる、商業的な委員会としての機能を果たすものがありました。1991年にガイダンスが出てから、NHSの委員会で評価しなければならないことになりま

した。

Q 保健省はどうやって倫理委員会の委員を選ぶのでしょうか。

Nicholson 保健省がコントロールするようになるのはこれからなので、わかりません。これまででは、知人を辿って人づてに呼ばれていました。ここ2~3年は、新聞広告で公募するようにもなりました。私のところの委員会は、どこで広告をしたのかはわかりませんが、昨年の秋には2人のとても優秀な候補者が来て、そのうち1人が委員になりました。倫理委員会はこのように開かれたものであるべきだし、すべてのプロセスを本来は公開すべきだと思います。

さらに、1つの委員会に留まる期間の制限も設けられるようになってきています。過去には30年間も委員長をやっていた人がいました。これだけ長く一箇所に留まっていると、いろいろなことが起こり始めます。

Q 何年くらいが理想的なんでしょう。

Nicholson 委員をしながら訓練して効果的に仕事ができるようになるまでに1,2年はかかりますから、5年ほど続けるのがちょうどよいでしょう。今、イギリスではだいたい3年から5年くらいの間です。それを1期として、2期やれば6年から10年、10年やれば十分ですね。

Q 委員の謝金はいくらくらいですか。

Nicholson 謝金は支払われません。

Q 全く無しですか。

Nicholson ありません。日本ではどうですか。

Q 外部委員は1月に1晩の審査委員会に出て50ポンドくらいです。しかし病院内の委員は報酬を受けない場合が多いです。イギリスでは外部委員も支払われないのですか。

Nicholson 第 相試験についての独立委員会だけは報酬を出しています。おもしろいことに、こうした委員会のメンバーの中には、報酬を自分で受け取らずに指定したチャリティに送金するように契約している場合があります。

Q 報酬が支払われないのはよいことだと思いますか。

Nicholson 時々支払ってほしいと思うことはありますね。専門的な仕事で、時間もとられるわけですから。しかし、ボランティアの意味を解する保健省の職員であれば、合理的と考えるでしょう。敬意をもって対処してもらえれば十分です。しかし、CORECそして特にそのディレクターは、倫理委員会の委員に敬意をもって対処していません。そうなると、我々は保健省から受けている報酬の中で倫理委員会委員の仕事もカバーされるとは思えなくなります。

報酬は、仕事を十分に勤めたときに支払われるべきものです。報酬を支払わなければならない保険当局は、支払いたくないがために、倫理委員会の委員が十分に仕事をしていない、とみなす態度をとるでしょう。倫理委員会委員を援助しようとするよりは、その逆の態度をとるでしょう。そのほうが費用がかからないのですから。倫理委員会の仕事にこれまでになかった法的枠組がかかるようになると、そのような問題が起こる可能性が出てきます。だから、保健省は倫理委員会の意見を聞き話し合うべきだったと言っているのです。

倫理委員会どうしのコミュニケーション

Q 倫理委員会どうしのコミュニケーションはいかがでしょうか。

Nicholson コミュニケーションは、ほとんどはARECの活動を通して、あるいは個人的なつながりで保たれてきました。これからは、多くのコミュニケーションがCORECを通じて行なわれるようになります。CORECは委員たちと相談することなしに、委員たちの行なうべきことを通達してくるでしょう。一方的な情報の流れです。コミュニケーションではありません。多くのメンバー特に事務局員がいらだっているのは、ある月に指示を受けたことが次の月には違う指示となってくるだろう、ということです。

Q アメリカにはIRBフォーラムというメーリングリストでのディスカッションがありますが、イギリスにはそういったものはありませんか。

Nicholson 今はありません。そのうちできるかもしれませんが。アメリカには4,000ほどのIRBがあり、質の高いものも多いですが、イギリスでは250ほどです。今は、委員たちは私やARECに電話をしたり、CORECに電話をしたりしてアドバイスを求めているのが現状ですが、アメリカのようなフォーラムを管理できる人がいれば、そうしたシステムも有益でしょう。

Q アメリカのIRBフォーラムは1日20から30の投稿があるので、これを管理するのは大変でしょうね。

Nicholson 私は2年ほど前に参加していましたが、今は退会してしまいました。

Q IRBフォーラムでは、プロトコルの詳細に関わるような議論もなされています。

Nicholson 個々のプロトコルについてですか？それはおもしろいですね。守秘義務はどうなるのでしょうか。

Q 発言者は、守秘義務を破ることを回避する努力をしながら投稿しています。明らかに個々のプロトコルについての発言なのですが、企業の名称や化合物の明細を特定できないようにしています。

患者の参加

Q 患者グループとの共同作業についてはいかがでしょうか。イギリスには多くの患者グループがあり、研究に関わる政策や研究計画にも発言権を持っているときいています。

Nicholson 個々人の疾患と関わる患者グループは多数ありますが、研究という分野に特に関心を持っている患者グループはそれほど多くはありません。NHS Consumers and Researchは、プロトコル作成に関与し、早い段階から患者の視点を入れようとしています。CERES: Consumers for Ethics and Researchというグループは、患者が研究に参加する際に質問すべきことなどについての様々なパンフレットを作成しています。

こうしたグループはプロジェクトに助成を得

て、相談に訪れる患者に対応したり電話で質問に答えたりできるようになることを望んでいます。研究参加の依頼を受けた患者を、他の専門家に紹介するようなこともありうるでしょう。そうすることによって研究実施者ではなく、独立した立場にある者に相談することができます。これはEU臨床試験指令が求めていることです。試験対象候補者は、独立したアドバイスへのアクセス権を持つべきとされています。CERESは、そのようなシステムを立ち上げようとしています。

Q 患者グループは、倫理委員会にも参加しますか。

Nicholson それほど参加してはいません。私たちが常に言ってきたのは、倫理委員会の委員は、何らかの特定のグループを代表する者ではなく、この分野についての能力と関心を持つ者になるのだ、ということです。このため公募の広報を増やそうとしているのであって、何らかのグループのところにおいて、誰かを指名してください、と言うことは容認できません。

倫理委員会委員のトレーニング

Q 倫理委員会委員のためのトレーニング・コースというのは無いのですか。

Nicholson 誰にとっても十分といえるようなコースは今のところありません。ロンドンのKing's Collegeは15年前から倫理委員会委員のためのコースを設けています。Cambridgeでも1990年に、年間2日間のコースを設けるようになりました。私たちARECでもトレーニング・コースを始めました。ARECの会合は、トレーニングのためのミーティングです。Keele大学、それに最近ではCanterburyのKent大学などもコースを始めました。しかしコースを運営できる人材は少ないので、今のところ、国内のすべての倫理委員会委員が年に1回のトレーニングを受けるのに十分な資源がありません。

Q 患者もそのようなトレーニングに参加しますか。

Nicholson 参加することはよくあります。コースは倫理委員会の委員向けですが、患者の参加も歓迎しています。

Q 医師、看護師、研究者など、こういった職種がよく参加するのでしょうか。

Nicholson すべての職種が参加します。事務局スタッフもです。

Q 法律家も参加しますか。

Nicholson はい、参加します。私がトレーニングをするときは一度に15人ほどのグループで行いますが、2人の法定弁護士が参加したので隣り合わせに座らせたことがありました。この二人は常に意見が対立していました。全体に、非専門家、非商業的、あるいは科学者以外の者が参加する割合が、医療専門職と比べて多いですが、医師が1人も参加しないというようなことはほとんどありません。

Q トレーニングには特別な方法論を使っていますか。

Nicholson 講義、討論、ケース・スタディなどを織り交ぜています。

Q 実際のプロトコルを使うのでしょうか。

Nicholson 完全なプロトコルを使うことはあまりありません。それは時間をとられすぎるので、短縮したケース・スタディを使います。

再び、CORECの問題点

Q 倫理委員会の認定制度のようなものはあるのでしょうか。

Nicholson CORECが導入しようとしているので私は詳しいことは知りません。CORECは誰にも相談せずにやろうとしています。アメリカなど他の国でどのように実施されているのかも調査しようとしていないようです。それは自己評価であったり、第三者が委員会に同席して評価するといったものだろうと思いますが、CORECは、倫理委員会の委員と相談しながらプログラムを作ればよいのに、と思います。何らかのものではできるとは思いますが、アメリカのように効果的なもの

のはできないでしょう。

Q CORECは2000年に設立されたということですが、主たる理由は何でしょうか。

Nicholson EU臨床試験指令に対応するため、NHSの倫理委員会を一つの傘の下に入れる必要があったのででしょう。倫理委員会はこれまで、中央機関を持たずそれぞれのやり方で30年間仕事をしてきましたが、中央の調整機関を設け統一した方法で審査を行なうことが必要とされるようになったのです。

Q ARECとCORECが協力して仕事をすれば素晴らしいと思うのですが、あまりコミュニケーションが持たれていないのですね。

Nicholson 3年か4年前に保健大臣が私たちの会合に参加して、彼は私たちと協力して仕事をしたい、と言いました。しかし問題は、現在のCORECのディレクターは自分が何でも知っていると考えていることです。

Q 私はCORECにもコンタクトをとろうとe-mailしましたが返答を得られませんでした。

Nicholson あなただけではありません。私が最後にCORECに手紙を書いたのは今年の3月ですが、返答は得られませんでした。手紙、e-mail、電話に答えないことで有名です。私が保健省に推奨したいのは、オランダのようなモデルで、政府がエキスパートの委員会としてすべての倫理委員会に責任を持つ国の委員会を一つ選定するというものです。そのほうが今のCORECのシステムより費用もかかりません。

Q 5月1日を過ぎたら状況はどのように変化するとお考えですか。

Nicholson 大きな変動があると思います。多くの医学研究がストップしてしまう恐れもあります。なぜなら、すでに多くの倫理委員会が機能してきており、それらは保健省が新たに提示するシ

ステムよりもずっと医学研究を実施しやすい環境を作ってきたので、CORECの引いた路線に沿って仕事をしたくないという人たちが出てくる可能性があるからです。

Q 今後、日本の研究者や当局の人がCORECから学ぼうとしてイギリスに来ると思います。その意味でも本日インタビューをさせていただけたことはとても有益でした。

Nicholson 今のCORECは、倫理委員会のためになされることはただ1人の人間によって決められるべきと考えている人にとって運営されていることが問題です。彼は自分のしていることに疑義を投げかけることをしない人だけを周囲に集めています。自分を脅かすことのない人たちだけと仕事をしているのです。このため何事も適切に議論されることなく進んでいきます。

Q それはまさしく日本の様々なところにあてはまる構図です。とても勉強になりました。EU臨床試験指令の施行後にまた様子を伺える機会があれば願っています。

Nicholson ただ一つ問題なのは、CORECの代表者が私をあらゆる仕事からはずそうとしているということです。日本の方の訪問を受けてARECについてインタビューしていただくのは初めてですが、私にとっても有意義な議論でした。今後も意見交換できるといいですね。

Q またお会いできることを楽しみにしています。ありがとうございました。

付記

本稿執筆の過程で2004年1月26日から30日にかけてイギリス・ロンドンに滞在しFergus Sweeney氏、Richard Nicholson氏にインタビューすることができたので、ここに掲載した。インタビュー記録は、英文採録原稿を両者が確認の後、日本語訳をした。

資料 2

人に使用する医薬製造物の臨床試験の実施における GCP の履行に関する加盟国の法令および行政規則の調和についての 2001 年 4 月 4 日欧州議会および欧州連合理事会指令 2001/20/EC *1

Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal* L 121. 2001.5.1 : 42-44.

欧州議会〔The European Parliament〕および欧州連合理事会〔The Council, 以下「EU 理事会」〕は、欧州共同体〔The European Community〕を設立する条約、中でも特に第 95 条を考慮し、欧州委員会〔The Commission〕の提案¹⁾を考慮し、経済社会委員会の意見²⁾を考慮し、条約第 251 条³⁾に規定される手順に従う措置として、以下の事実あるがゆえに、本指令を採択した。

(1) 医薬製造物〔medicinal product〕に関する法令または行政行為による規則の調和についての 1965 年 1 月 26 日 EU 理事会指令 65/65/EEC⁴⁾は、医薬製造物の市場販売の承認申請にあたっては製造物についての検査および臨床試験の結果に関する詳細を記述した文書を含む資料を添付することを要件としている。医薬製造物試験における分析的、薬理毒性学的、臨床的基準および研究計画書に関する加盟国間の法規制調和についての 1975 年 5 月 20 日理事会指令 75/318/

EEC⁵⁾は、提出物を含む資料編纂についての統一規定を設けている。

- (2) 人についての臨床試験の実施に関して受容されている基本原則は、生物学・医学の応用に関する人権および人間の尊厳の保護において確認され、それは例えばヘルシンキ宣言 1996 年版にも反映されている。臨床試験の対象者の保護は、臨床試験に先行する毒性学的実験の結果に基づくリスク評価、倫理委員会と加盟国の当局によるスクリーニング、および個人データ保護に関する規則によって、保証される。
- (3) 臨床試験についての法的な同意を与えることができない人々には、特別な保護が与えられなければならない。そのための実効性ある規則を定めることは加盟国の責務である。そのような人々は、同意を与えることのできる人々を用いて同じ結果が得られるならば、研究に組み入れてはならない。通常そのような人々は、医薬製造物の投与がその患者の直接の益となるがゆえにリスクに見合うであろうと期待される場合のみ、臨床試験に組み入れられるべきである。

*1 本翻訳は、翻訳刊行物を書店販売しない限りにおいて、ヨーロッパ連合 (European Union : EU) における著作権許諾を要さない刊行物であることを EU 本部および駐日代表部にて確認の上、訳出した。文中〔 〕内は訳者による原文等追加記載、脚注 * 印は訳注。その他、本文中の () および、本文・脚注の 1), 2) 等は、原文のまま。

1) OJ C 306, 8.10.1997, p. 9 and OJ C 161, 8.6.1999, p. 5.

2) OJ C 95, 30.3.1998, p. 1.

3) Opinion of the European Parliament of 17 November 1998(OJ C 379, 7.12.1998, p. 27). Council Common Position of 20 July 2000 (OJ C 300, 20.10.2000, p. 32) and Decision of the European Parliament of 12 December 2000. Council Decision of 26 February 2001.

4) OJ 22, 9.2.1965, p. 1/65. Directive as last amended by Council Directive 93/39/EEC(OJ L 214, 24.8.1993, p. 22).

5) OJ L 147, 9.6.1975, p. 1. Directive as last amended by Commission Directive 1999/83/EC(OJ L 243, 15.9.1999, p. 9)

しかし、小児に利用可能な治療を改善するためには小児を臨床試験の対象に含むことも必要である。小児は、成長過程、身体、および精神において成人とは異なる弱者集団であるため、その年齢および成長過程と関連する研究はその者たちの益のために重要である。ワクチンを含む、小児用医薬品は、広範に使用される前に科学的に試験されることを必要とする。これは、小児にとって重要な臨床的価値があると予想される医薬品が十分に研究されることによってのみ、達成される。この目的のために求められる臨床試験は、対象者に可能な限り最善の保護を与える条件においてのみ、実施することができる。このため、臨床試験の対象となる小児の保護のための基準が設けられる必要がある。

- (4) その他の同意能力を欠く人々、すなわち痴呆や精神疾患などの人々を臨床試験に組み入れる場合には、さらに厳格な原則に基づかなければならない。そのような個人についてはいかなる場合にも、患者の直接の益が危険に見合うと推測できる場合のみ、試験薬を投与することができる。しかもそのような場合には、いかなる臨床試験への参加についても患者の法的代理人の文書による同意が、治療に携わる医師の協力のもとで、事前に得られることが必要である。
- (5) 法的代理人の概念は、既存の各国法令に依拠するため、自然人または法人、当局および/または各国法令に規定される事業体とすることができる。
- (6) 最適な健康保護を達成するためには、遅れた、あるいは重複する試験は、共同体においても第三国においても実施すべきでない。このため医薬品開発の技術的要件の調和が、適切な公開討論の場、特に医薬品規制調和国際会議において、遂行されなければならない。
- (7) 人および動物用の医薬品の許認可および監督に関する共同体における手順を定め、欧州医薬品庁〔European Agency for the Evaluation of

Medicinal Products〕を設立する理事会規則 (EEC) No 2309/93⁶⁾ の付属文書 Part A の範囲に入る医薬製造物は、遺伝子治療または細胞治療を意図する製造物を含み、欧州委員会が市販承認を与える前に、医薬安全委員会の補助を得た上での欧州医薬品庁 (以下、「医薬品庁」) による事前の科学的評価が必須要件となる。この評価の過程で、上述の欧州委員会は市販承認の根拠となる臨床試験結果およびそれらの臨床試験が実施された方法についての完全な詳細の記述を求めることができる。このため、そのような医薬品の臨床試験の実施についての完全な情報を医薬品庁が取得できるようにするための規定が設けられなければならない。

- (8) 関係加盟国ごとに1つの意見を採用することにより、臨床試験の参加者の福利を脅かすことなく、特定の施設がその試験への参加を拒否する可能性を排除することもなく、試験開始の遅延を減じることができる。
- (9) 臨床試験の内容、開始、終了についての情報は、試験が行なわれている加盟国に利用可能とされ、他のすべての加盟国にも入手可能とされなければならない。そこで、これらの情報を集積する欧州データベースが、正当なる守秘の規則を保持しつつ設置されなければならない。
- (10) 臨床試験の運営は複雑なものであり、通常1年ないし数年にわたり続き、数多くの参加者と実施施設が組み入れられ、多くの場合複数の加盟国にまたがって実施される。試験開始と実施の規則に関する現行の手順、遂行のための要件は、加盟国間で相当に異なっている。その結果、遅延と複雑さにより、共同体内での臨床試験の効果的な実施にとって不利な状態がもたらされている。このため、明確で透明性のある手順を確立し、関係当局によって共同体内の臨床試験の効果的な調整を促すための環境を整備することによって、臨床試験の行政規則を簡潔なものとし調和させることが必要とされる。

6) OJ L 214, 24.8.1993, p. 1. Regulation as amended by Commission Regulation (EC) No 649/98 (OJ L 88, 24.3.1998, p. 7)

- (11)原則として、実施許可は明示的ではない形態であるべきである。例えば、倫理委員会の採決の結果が承認とされ当局が所与の期間内に不許可としていなければ、臨床試験を開始できるものとすべきである。ただし、特別に複雑な問題を喚起する例外的なケースにおいては、明示的な文書による許可が必要とされるべきである。
- (12)試験中の医薬製造物〔investigational medicinal product、以下「IMP」〕については、GMPの原則が適用されなければならない。
- (13)これらの医薬品のラベル表示についての特別な規定が設けられなければならない。
- (14)製薬企業が参加しない、研究実施者による非商業的な臨床試験は、これに関与する患者に多大な恩恵をもたらす可能性がある。このため本指令は、指令65/65/EECの意味するところの市販承認を得ており、指令75/319/EECおよび91/356/EECの規定に準拠して製造または輸入される医薬製造物を用いて、かつ、市販承認において特定される適応の範囲内の特性を持つ患者に対して実施される場合には、特定の製造または包装過程を要することのない臨床試験についての特別な立場を考慮すべきである。このような種類のIMPの試験におけるラベリングは、IMPについてのGMPガイドラインおよび指令91/356/EEに規定される簡潔な規則に準拠すべきである。
- (15)GCP^{*2}基準の遵守を立証し、対象者のデータ、情報および記録を、それらが適正に生成し記録され報告されたことを確認するための査察は、人を臨床試験の対象とすることを正当化するために必要不可欠である。
- (16)臨床試験の参加者は、当局および適正な権限を与えられた者による査察において、個人情報、厳格に守秘を保って取り扱われ、公開されることがないという条件のもとに、精査されることについて同意していなければならない。
- (17)本指令は、個人データの加工と自由な移動に関する個人情報保護についての1995年10月24日欧州議会および閣僚理事会指令95/46/EEC⁷⁾を例外なく適用する。
- (18)許容可能な水準を超える危険の含まれる臨床試験を即座に中止することを確保するために、欧州共同体による調査（ファーマコビジランス）の手順を用いて、臨床試験において発生する有害事象をモニタリングするための規定を設けることも、必要である。
- (19)本指令の実施に必要な手段は、欧州委員会での協議による実施権限の行使のための手順を定める1999年6月28日理事会指令1999/468/EC⁸⁾に従って採用されなければならない。

第1条 適用範囲

1. 本指令は、指令65/65/EECの第1条に定義される医薬製造物を用いて、人を対象とする、多施設試験を含む臨床試験を実施する際に特有の規定、特にGCPの履行と関連する規定を確立する。この指令は、介入を伴わない試験については適用しない。
2. GCPとは、人が対象者として参加する臨床試験の計画、実施、記録、報告について遵守されなければならない、臨床試験の倫理的および科学的質についての、国際的に認められた一連の要求事項である。この基準に従うことによって、試験の対象者の権利、安全、福利が保護され、試験結果の信頼性が確保される。
3. GCPの原則およびその原則に沿った詳細なガイドラインが採用されなければならない。また必要に応じて、技術的および科学的進歩を考慮し、第

*2 good clinical practiceは通常「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」とされるが、これは日本の規制文書の名称でもあるため、本訳文では「GCP」と記載する。

7) OJ L 281, 23.11.1995, p. 31.

8) OJ L 184, 17.7.1999, p. 23.

21条(2)に記載される手順に従って改訂されなければならない。

これらの詳細なガイドラインは欧州委員会により刊行されなければならない。

4. 生物学的利用可能性および生物学的同等性の試験を含むすべての臨床試験が、GCPの原則に沿って計画され、実施され、報告されなければならない。

第2条 定義

本指令の目的のために、以下の定義が採用されなければならない。

(a) 「臨床試験」〔clinical trial〕

1つ以上のIMPについて、その安全性および/もしくは有効性を確認するという目的を伴って、臨床的、薬理的、かつ/もしくはその他の薬物動態学的効果を発見もしくは立証すること、および/または、有害反応を同定すること、および/または、吸収、分布、代謝、排泄を研究することを意図して行われる、人を対象とするあらゆる研究をいう。

1つもしくは複数の施設、1つもしくは複数の加盟国において、実施される臨床試験を含む。

(b) 「多施設臨床試験」〔multi-centre clinical trial〕

1つの研究計画書に沿って、複数の施設で実施される臨床試験。このため、複数の研究実施者が参加し、実施施設は1つの加盟国内または複数の加盟国内に位置する場合、および/または加盟国と第三国に位置する場合がある。

(c) 「非介入的試験」〔non-interventional trial〕

医薬品が、市販承認の条件に従う通常の方法で処方される研究。患者を特定の治療戦略に割り付けることが試験の研究計画書によって前もって決定されることがなく、通常の診療行為の範囲内にあり、医薬品の処方が、患

者を研究対象とすることの決定からは明らかに分離されているもの。患者に対して追加的な診断もしくは観察の手順が加わることがなく、収集されたデータの解析に疫学的方法が使われるもの。

(d) 「研究に用いる医薬製造物」〔investigational medicinal product(s): IMP〕

臨床試験において試験対象となる、または対照として用いられる、薬剤としての剤形を持つ活性物質またはプラセボ。すでに市販承認を得ているものであっても、承認を得たものとは異なる剤形で、または承認されていない適用で、または承認された剤形の追加情報を得るために、使われる場合を含む。

(e) 「スポンサー」〔sponsor〕

臨床試験の開始、管理、および/または出資に責任を持つ個人、企業、機関または組織。

(f) 「研究実施者」〔investigator〕

研究遂行に必要とされる科学的背景と患者ケアの経験を有するという理由から、試験を実施することを加盟国により合意された専門職に従事する、医師その他の者。研究実施者は試験実施施設における臨床試験の実施に責任を持つ。1つの施設で複数の個人によるチームで臨床試験が実施される場合、研究実施者はそのチームに責任を持つリーダーであり、研究主導者〔principal investigator〕と呼ばれることもある。

(g) 「研究者概要書」〔investigator's brochure〕

IMPまたはそれを人に投与する研究と関連する製剤についての、臨床および非臨床データを編纂したもの。

(h) 「研究計画書」〔protocol〕

試験の目的、計画、方法、統計学的事項、研究組織について記載した文書。研究計画書という言葉は、研究計画書、研究計画書の連続する版、研究計画書の改訂を意味する。

(i) 「対象者」〔subject〕

IMPまたは対照薬の投与を受ける者として臨床試験に参加する個人。

(j) 「インフォームド・コンセント」〔informed consent〕

同意を与えることができる人、または同意を与えることができない人の場合はその法的代理人が、臨床試験の本質、意義、意味、危険を適正に伝えられた後に、臨床試験への参加を自由意思で決定すること。日付と署名を記載した文書で取得されなければならない。その者が書くことができない場合には、例外として、国内法によって定められる方法で、少なくとも1人の証人を伴う口答の同意とすることができる。

(k) 「倫理委員会」〔ethics committee〕

加盟国において、臨床試験に参加する対象者の権利、安全、福利を保護し、その保護を公的に保証することに責任を持つ、ヘルスケアの専門家と、医学専門家ではない委員とで構成される独立の組織体。何よりも臨床試験の計画書、研究実施者の適切性、設備の適切性、対象者に説明しインフォームド・コンセントを得るために用いられる方法と文書についての意見を述べることによって、その責任を担う。

(l) 「査察」〔inspection〕

当局が臨床試験に関連するとみなし、臨床試験の実施施設、スポンサーおよび/もしくは開発業務受託機関の施設、またはその他の当局が査察に適するとみなす構内にある、文書、設備、記録、質保証の手順、その他の資源を、公的に調査する行為。

(m) 「有害事象」〔adverse event〕

医薬製造物を投与された患者または臨床試験の対象者に起こるあらゆる望ましくない出来事。必ずしも当該の治療との因果関係を問わない。

(n) 「有害反応」〔adverse reaction〕

いかなる用量であっても、投与されたIMPに関連する、望ましくない、かつ、意図されていない反応。

(o) 「重篤な有害事象または重篤な有害反応」

〔serious adverse event or serious adverse reaction〕

いかなる用量であっても、死亡につながる、生命を脅かす、入院もしくは入院延長を要する、持続的で重篤な障害もしくは能力の喪失、または先天異常もしくは出産時の障害をもたらすような、あらゆる望ましくない医学的事象もしくは効果。

(p) 「未知の有害反応」〔unexpected adverse reaction〕

その性質や重篤度が適正な製品情報（未承認のIMPの研究者概要書または既承認の医薬品の特性を記載した要約など）と一致しない有害反応。

第3条 臨床試験の対象者の保護

1. 本指令は、臨床試験の対象者の保護についての国内規定が本指令の規定よりも包括的であり、かつ、そこに特定される手順および時間的尺度が本指令と矛盾することのないような国内規定を排斥することなく、適用されなければならない。インフォームド・コンセントを与えることのできない個人を乱用することから保護するための細則をまだ実施していない加盟国は、それを採択しなければならない。

2. 臨床試験は、特に、次のような場合にのみ着手することができる。

(a) 試験の個々の対象者および現在と未来の他の患者にとって、予測可能な危険と不都合が、期待される益に見合うものであること。臨床試験は、倫理委員会および/または管轄する当局が、期待される治療上および公衆衛生上の益が危険を正当化するという結論に至った場合にのみ開始することができ、この要件の遵守が継続的に監視されている場合にのみ、継続することができる。

(b) 臨床試験の対象者、またはその人がインフォームド・コンセントを与えることができ

ない場合にはその法的代理人が、研究実施者もしくは研究組織の一員との事前のインタビューにおいて、試験の目的、危険、不都合、および実施の条件について理解する機会が与えられ、いつでも試験参加を取りやめる権利があることを伝えられている。

- (c)対象者の身体的、精神的統合性、プライバシーについての権利、および対象者のデータが指令95/46/ECに準拠して保護される権利が、保障されている。
- (d)臨床試験の対象者、またはその人がインフォームド・コンセントを与えることができない場合にはその法的代理人が、臨床試験の特質、趣旨、意味、および危険について情報を与えられた後に文書による同意を与えている。書くことができない個人については、国内規制に基づき例外的に、少なくとも1人の証人の同席を得て、対象者の口答による同意が与えられる。
- (f)研究実施者とスポンサーが責任を果たすための保険または補償が用意されている。

3. 対象者に与えられる医学的ケアおよび対象者を代行する意思決定は、適切な資格ある医師または適切ならば資格ある歯科医の責任である。

4. 対象者は、追加情報を得たい場合の連絡先を伝えられなければならない。

第4条 未成年者についての臨床試験

未成年者についての臨床試験は、他のすべての規定に加えて、以下の場合にのみ行うことができる。

- (a)両親または法的代理人のインフォームド・コンセントが得られている。同意は、未成年者の推定される意思を代表していなければならない、未成年者が損失をこうむることなくいつでも撤回できるものである。
- (b)未成年者は、未成年者についての経験あるス

タッフから、臨床試験について、その危険と益について、理解力に応じて情報を与えられている。

- (c)自分の意見を持つこと、および与えられた情報を評価することができる未成年者による、臨床試験への参加拒否もしくは参加中止の明示的な意思は、どの時点であっても、研究実施者もしくは研究主導者によって考慮される。
- (d)損失補填以外の誘引や経済的勧誘がない。
- (e)患者集団の何らかの直接の益が臨床試験から得られ、かつ、インフォームド・コンセントを与えることができる人についての臨床試験もしくは他の研究方法で得られるデータを立証するために欠かすことができない。加えて、そのような研究が、未成年者が患う臨床的狀態に直接に関係しているか、または、未成年者についてのみ実施できるような特質のものである。
- (f)対応する医薬品庁の科学的ガイドラインが遵守されている。
- (g)臨床試験が、痛み、不快感、恐れ、および疾患または成長段階と関連する他のあらゆる予測可能な危険を最小化するように計画されている。危険の閾値および苦痛の程度は、特別に定義され継続的に監視されている。
- (h)小児科の専門家が参加する倫理委員会、または、小児科領域の臨床的、倫理的および心理学的問題についての助言を得た後の倫理委員会で、研究計画書が承認されている。
- (i)患者の益は常に科学と社会の益に優先する。

第5条 法的なインフォームド・コンセントを与えることができない成人についての臨床試験

その他の、法的なインフォームド・コンセントを与えることができない者の場合は、インフォームド・コンセントを与えることができる者について規定される要件がすべて適用されなければならない

ない。それらの要件に加えて、以下の場合にのみ、その者が同意能力を失う以前に同意を与えていない、もしくは拒否していない、同意能力を欠く成人を、臨床試験に組み入れることができる。

- (a) 法的代理人のインフォームド・コンセントが得られている。同意は、対象者の推定される意思を代表していなければならず、対象者が損失をこうむることなくいつでも撤回できるものである。
- (b) 法的なインフォームド・コンセントを与えることができない者が、臨床試験の危険と益について、その者の理解力に応じて情報を与えられている。
- (c) 自分の意見を持つこと、および与えられた情報を評価することができる対象者による、臨床試験への参加拒否もしくは参加中止の明示的な意思は、どの時点であっても、研究実施者もしくは研究主導者によって考慮される。
- (d) 損失補填以外の誘引や経済的勧誘がない。
- (e) インフォームド・コンセントを与えることができる人についての臨床試験もしくは他の研究方法で得られるデータを立証するために欠かすことができず、かつ、当該の同意能力を欠く成人がこうむる、生命を脅かすもしくは衰弱させる臨床的症候に直接関連している。
- (f) 臨床試験が、痛み、不快感、恐れ、および疾患または成長段階と関連する他のあらゆる予測可能な危険を最小化するように計画されている。危険の閾値および苦痛の程度は、特別に定義され継続的に監視されている。
- (g) 当該の疾患および患者集団の専門家が参加する倫理委員会、または、当該の疾患および患者集団の臨床的、倫理的および心理学的問題についての助言を得た後の倫理委員会で、研究計画書が承認されている。
- (h) 患者の益は常に科学と社会の益に優先する。
- (i) 試験に用いるIMPが、危険に見合う益を患者にもたらすか、または危険が全くないと期待できる根拠がある。

第6条 倫理委員会

1. 臨床試験を実施するために、加盟国は倫理委員会の設立と運営のために必要な手段を採らなければならない。
2. 倫理委員会は、臨床試験が開始される前に、求められたいかなる事柄についても、意見を述べなければならない。
3. 倫理委員会は、意見の準備において、特に以下のことを考慮する。
 - (a) 臨床試験の適切性と試験デザイン
 - (b) 第3条(2)(a)で求められる、予測される益と危険の評価が十分なもので、結論が正当化できるかどうか。
 - (c) 研究計画書
 - (d) 研究実施者および支援スタッフの適切性
 - (e) 研究者概要書
 - (f) 設備の質
 - (g) 同意説明文書の記載およびインフォームド・コンセントを取得するための手順の適切性と完全性、および、インフォームド・コンセントを与えることができない人々についての研究については第3条に規定される特別な制限に対応した正当性
 - (h) 臨床試験に起因すると考えられる障害もしくは死亡に対する補償または損失補填が用意されているかどうか
 - (i) 研究実施者とスポンサーが責任を果たすための補償または損失補填
 - (j) 研究実施者と対象者への報酬もしくは損失補填の額および適切ならばその方法、および、スポンサーと実施施設の間の契約に関する必要事項
 - (k) 対象者募集の方法
4. 本条の規定にも関わらず、加盟国は第9条の目的のため任命された当局が、(h)、(i)、および(j)に

関する事項について検討し意見を呼べる責任があると決定することができる。

加盟国は、本条を適用しようとする際には欧州委員会、他の加盟国および当局に通知する。

5. 倫理委員会は、正当な申請を受けてから申請者および当該当局に対して吟味の上での意見を述べるまでの日数を最大60日間としなければならない。

6. 倫理委員会は、意見を述べるべき申請を吟味する期間内に、申請者から提供された情報に対し補足情報を1回に限り求めることができる。第5項に規定される期間は、補足情報が受領されるまでの間は据え置かれる。

7. 第5項に記載される60日間という期間は、遺伝子治療、体細胞治療、またはGMO〔genetically modified organization〕を含む医薬品の場合以外は、延長が許されてはならない。これらの例外については、最大30日間の延長が許される。これらの製品については、当該加盟国における規制と手順に準拠したグループもしくは委員会による協議の期間中、上記の90日間からさらに90日間延長することができる。異種細胞治療の場合は、許可までの期間に制限を設けてはならない。

第7条 1つの意見

加盟国は、1つの加盟国の領域内に限定される多施設臨床試験については、倫理委員会の数に関わりなく、その加盟国において1つの意見を採用できるようにするための手順を設けなければならない。

2つ以上の加盟国において多施設臨床試験が同時に実施される多施設臨床試験について、その臨床試験に関与する各々の加盟国において1つの意見が採用されなければならない。

第8条 詳細なガイドライン

欧州委員会は、加盟国および関係各団体との協議の上、倫理委員会の意見を申請する際に提出する申請書式と文書について、特に対象者に提供される情報および個人データ保護のための適切な安全措置と関連して、詳細なガイダンスを作成し公布する。

第9条 臨床試験の開始

1. 加盟国は、臨床試験の開始にあたって本条に記載される手続きが遵守されることを確保するために必要な手段を講じなければならない。

スポンサーは、倫理委員会が承認の意見を発するまで、および、加盟国において関与する当該の当局が不許可の見解をスポンサーに対し通知していないのでない限り、臨床試験を開始してはならない。

2. いかなる臨床試験を開始する前にも、スポンサーは、スポンサーが臨床試験を実施しようとする計画する加盟国当局に、許可を求める正当な申請をすることが要件とされなければならない。

3. 加盟国の当局がスポンサーに対して不許可の見解を通知した場合、スポンサーは、当局の許可の見解を得るため適正な手順に則って、第2項に規定する申請の内容を1回に限り変更することができる。スポンサーが申請の変更を適切に行えなかった場合は、申請は却下されたものとみなされなければならない。臨床試験を開始することはできない。

4. 当局が第2項に規定する正当な許可申請について検討する際には、できる限り迅速に行わなければならない。加盟国はその責任を持つ領域内における現状に適合するならば、60日より短い期間を設定することができ

る。それにも関わらず、当局はスポンサーに対してこの期間が終了するよりも前に、不許可の見解を持っていないことを通知することができる。

第1文に規定する期間は、第6項に規定する医薬製造物を用いる臨床試験についてのみ例外的に最大30日間の延長が許される場合以外は、延長を許してはならない。これらの製造物については、関係加盟国の規制と手順に準拠しグループもしくは委員会の審議を経る場合には、この90日間の延長期間をさらに90日間延長することができる。異種細胞治療については許可に要する期間に時間制限を設けてはならない。

5. 第6項にも関わらず、指令 65/65/EEC の意味する範囲内および規則(EEC)No.2309/93 付属文書 PartA に規定される意味の市販承認を取得していない医薬製造物、およびその他に、その活性成分が人もしくは動物由来の単一もしくは複数の成分である医薬品、または、人もしくは動物由来の生物学的成分を含む医薬品、または、製造にそのような成分を用いる医薬品などについては、臨床試験の開始前に、文書による許可を求めることができる。

6. 遺伝子治療、異種細胞を含む体細胞治療、および遺伝子組換え生物を含むあらゆる医薬品については、それを用いる臨床試験の開始の前に書面による許可が要件とされなければならない。対象者の生殖細胞系の遺伝子改変をもたらす遺伝子治療の試験は実施してはならない。

7. この許可は、遺伝子組換え微生物についての1990年4月23日EU理事会指令90/219/EEC⁹⁾および遺伝子組換え生物の環境への放出についての1990年4月23日閣僚理事会指令90/220/EEC¹⁰⁾にも関わらず、公布される。

8. 欧州委員会は加盟国との審議に基づき、以下の

点について詳細なガイダンスを作成する。

- (a) IMPの品質と製造、あらゆる毒性学および薬理学的試験、研究計画書およびIMPについての研究者概要書を含む臨床的情報に関して、第2項に規定される申請の内容および書式、加えてそれを裏付けるために提出される資料の内容および書式
- (b) 研究計画書に相当の変更が加えられる場合、第10条の(a)に規定される変更の提案の提出方法と内容
- (c) 臨床試験終了の告知

第10条 臨床試験の実施

ここに規定される手順に準拠して実施中の臨床試験を変更することができる。

- (a) スポンサーは、臨床試験を開始した後に研究計画書の変更を行うことができる。変更が相当以上〔substantial〕のもので、対象者の安全性に対する影響が大きいと予測されるか、または、臨床試験の実施を正当化する科学的文書の解釈の変更をもたらすと予測されるか、または他の事情で変更が相当以上のものである場合には、加盟国の当局、倫理委員会および第6条と第9条に規定する委員会に対して、変更の理由と内容を通知しなければならない。

第6条(3)に規定される詳細に基づいて、加えて第7条に準拠して、倫理委員会は、適切かつ正当な形式で提出された変更を受理した日から最大35日以内に、意見を述べなければならない。

倫理委員会が承認の意見を述べ、加盟国の当局が上述した相当以上の変更を許可しないという見解を示していないのであれば、スポンサーは、変更後の研究計画書に沿って臨床試験を続行しなければならない。上記以外の場合には、スポンサーは不許可の見解を重視し

9) OL L 117, 8.5.1990, p. 1. Directive as last amended by Directive 98/81/EC (OJ L 330, 5.12.1998, p. 13).

10) OJ L 117, 8.5.1990, p. 15. Directive as last amended by Commission Directive 97/35/EQ (OJ L 169, 27.6.1997, p. 72).

それに応じて変更の提案を研究計画書に適合させるか、さもなければ変更の申請を取り下げなければならない。

- (b)(a)にも関わらず、特に臨床試験の実施と関連した新たな出来事の発生または新たな出来事が対象者の安全性に影響を及ぼす恐れのあるIMPの開発などの状況において、スポンサーと研究実施者は、緊急な危険から対象者を保護するための適切な緊急安全手段を採らなければならない。スポンサーは、新たな出来事と採られた手段について直ちに当局に通知し、同時に倫理委員会にも知らせることを確実にしなければならない。
- (c)臨床試験の終了後90日以内に、スポンサーは加盟国または関与する加盟国の当局および倫理委員会に対して、臨床試験が終了したことを通知しなければならない。臨床試験が早期に中止された場合は、この期間は15日以内に短縮され、中止の理由は明確に説明されなければならない。

第11条 情報交換

1.国内において臨床試験が実施される加盟国は、加盟国の当局、医薬品庁および欧州委員会のみアクセスできる欧州データベースに、次の情報を入れなければならない。

- (a)第9条(2)に規定される、当局への許可申請の要約
- (b)第9条(3)に規定される、あらゆる変更についての申請
- (c)第10条(a)に規定される、研究計画書についてのあらゆる変更
- (d)倫理委員会の承認意見
- (e)臨床試験終了の宣言
- (f)GCP適合性について実施された査察の証書

2.医薬品庁、欧州委員会または加盟国の相当以上の要請がある場合、許可申請を受けた当局は、問題となる臨床試験に関して、すでに欧州データ

ベースに入っているデータ以外の追加情報を提供しなければならない。

3.欧州委員会は、加盟国との審議によって、欧州委員会が医薬品庁の助力を得て運営する欧州データベースに入れるべき適切なデータおよび電子的情報交換の方法についての詳細なガイダンスを作成し公布しなければならない。この詳細なガイダンスは、データの守秘が厳重に維持されることを確保するように作成されなければならない。

第12条 試験または違反行為の差し止め

1.加盟国は、第9条(2)に規定される許可申請における条件がもはや満たされていないと考えられる事実に基づく見解を持つ場合、または臨床試験の安全性または科学的妥当性に疑義を生じさせる情報を得た場合には、臨床試験を差し止めまたは禁止することができ、それをスポンサーに通知しなければならない。

加盟国は決定に至る前に、差し迫った危険がある場合を除いて、スポンサーおよび/または研究実施者に1週間以内に意見を提出することを求めなければならない。

この場合、関係当局は、他の当局、関係倫理委員会、医薬品庁および欧州委員会に試験を差し止めもしくは禁止する決定および決定の理由を通知しなければならない。

2.当局がスポンサーまたは研究実施者または他の試験実施に参加する者が課されている義務を満たしていないと考えられる、事実に基づく見解を持つ場合には、それをその者に伝え、採るべき行為を指示しなければならない。当該の当局は倫理委員会、他の当局、欧州委員会に対して、この一連の行動を通知しなければならない。

第13条 IMPの製造および輸入

1.加盟国は、IMPの製造または輸入が許認可に基

づくことを確保するためのあらゆる適切な手段を採らなければならない。

申請者およびその後の許可取得者は、許可を取得するためには、少なくとも第21条(2)に規定される手順に準拠して規定される要求事項に準拠しなければならない。

2. 加盟国は、第1項に規定される許可取得者がその裁量において恒久的かつ継続的に少なくとも1名は、市場販売する医薬製造物に関する法令もしくはは行政措置の調和についての1975年5月20日の第2理事会指令75/319/EEC¹¹⁾の第23条に準拠し、本条第3項に特定される義務を遂行することに特化して責任を持つ有資格者(qualified person: QP)の職務を有することを確保するための適切な手段を講じなければならない。

3. 加盟国は、指令75/319/EECの第21条に規定されるQPが、その者と製造者または輸入車との関係に関わらず、上述の指令の第25条に記載される手順の過程において、以下を確実にすることに責任を持つことを確保するように、あらゆる適切な手段を講じなければならない。

- (a) IMPが加盟国内で製造される場合に、それぞれの医薬品の1回分が、人に使用する医薬品についてのGMPの原則とガイドラインを設定した1991年7月13日の欧州委員会指令91/356/EEC¹²⁾の要件に準拠して製造され検査されていること、製造物特定ファイルおよび情報がこの指令の第9条(2)に準拠して通知されたこと、
- (b) IMPが第三国で製造される場合には、製品の個々の1回分が、指令91/356/EECの規定と少なくとも同等のGMP基準に準拠して製造され検査されていること、
- (c) 対照薬として使用されるIMPが、第三国において市販承認を得ているものを輸入して用いられる場合であって、それぞれの製品の個々

の1回分が少なくともGMP基準と同等の条件にて製造されていることを証明する資料が入手できない場合には、製品の個々の1回分について、その品質が本指令の第9条(2)に準拠して通知される情報に適合することを確保するために必要なすべての適切な分析、試験、検査を実施していること

製品を共同体内で頒布することを目的として製品を評価する場合に検討すべき要素についての詳細なガイダンスが、GMPガイドラインおよびその付属文書13に基づいて作成されなければならない。そのようなガイドラインは、本指令の第21条(2)に規定される手順に従って採択され、指令75/319/EECの第19条aに準拠して公布される。

(a), (b), または(c)の規定が遵守されている限りにおいて、探索的な医薬品がQPの署名による証書を伴って他の加盟国へ輸出される際には、追加的な検査を受ける必要はない。

4. すべての場合にQPは、製品の個々の1回分が本条を満たしていることを証明する登録またはそれと同等の文書を認証しなければならない。その登録または同等の文書は、企画が完遂する日まで保管されなければならない。当該の加盟国の規定に特定される期間は、当局の代理人に処分権を預けるものとして保管しておかなければならない。この期間はいかなる場合も5年間より短くしてはならない。

5. IMPについて、指令75/319/EECの21条に規定されるQPとしての活動に、同指令がその者の加盟国に適用されている期間中に従事するいかなる者も、同指令の第23条および第24条に規定される条件には準拠していないとしても、当該の加盟国でその活動を継続することを認可されなければならない。

11) OJ L 147, 9.6.1975, p. 13. Directive as last amended by Council Directive 93/39/EC(OJ L 214, 24.8.1993, p. 22).

12) OJ L 193, 17.7.1991, p. 30.

第14条 ラベル表示〔labelling〕

IMPの外装またはそれが無い場合には直接のラベルに、少なくとも加盟国の公用語で記載されるべき明細が、指令75/319/EECの第19条に従って採択されるIMPについてのGMPガイドラインの中に示され、欧州委員会によって発行されなければならない。

加えて、これらのガイドラインは、下記の特徴を有する臨床試験に使用するためのIMPのラベル表示に関する条項を規定するものでなければならない。

試験計画において特定の製造もしくはラベル表示の方法を要件としない臨床試験。

その研究に関与する加盟国内において、指令65/65/EECの意味するところの市販承認を取得しており、指令75/319/EECの規定に準拠して製造もしくは輸入されている医薬品を用いて実施される臨床試験。

参加する患者が、上述の許可において特定される適応に該当する特性を有している臨床試験。

第15条 GCP およびGMP 遵守の保証

1. GCPおよびGMPの規定への準拠を保証するため、加盟国は、実施されるあらゆる臨床試験に関連する施設、特にIMPの試験実施施設、製造施設、加えて臨床試験および/またはスポンサーの施設内で解析に用いられる実験室に対する査察を行なう査察官を、指名しなければならない。

査察は、当該の加盟国の当局によって実施されなければならない。当局はそれを医薬品庁に通知し、査察は共同体を代表して実施され、査察結果は他のすべての加盟国に確認されなければならない。この査察の調整は、規則(EEC) No2309/93によって医薬品庁が付与された権限の枠内で医薬品庁によって行なわれる。

2. 査察の後には査察報告が作成されなければならない。それは守秘の側面の安全が保護される範囲内でスポンサーに利用可能でなければならない。他の加盟国、倫理委員会、医薬品庁による合理的な要求に対しても、利用可能とすることができる。

3. 規則(EEC) No2309/93により付与された権限の枠内における医薬品庁の要求、または加盟国のうち一国でも要求があった場合に対応して、欧州委員会は、関連する加盟国と協議しながら、本指令の遵守の保証が加盟国間の相違を明確化するように新たな査察を要求することができる。

4. 欧州委員会は、共同体と第三国との間で結論に達したいかなる調整であってもそれに従い、加盟国の合理的な要請を受領した場合もしくは欧州委員会の主導によって、第三国に設置された臨床試験実施施設、および/または、スポンサーの施設、および/または製造業者が、査察を受けるように提案することができる。また、加盟国も同様の提案をすることができる。これらの査察は共同体内の資格ある査察官によらなければならない。

5. 臨床試験の基本ファイル〔master file〕、記録の保管、査察官の資格要件、および問題となる臨床試験が本指令を遵守していることを保証する査察手順に関する、記録文書についての詳細なガイドラインが、第21条2項に規定される手順に従って採用され、改訂されなければならない。

第16条 有害事象の通知

1. 研究実施者は、すべての重篤な有害事象を、研究計画書または研究者概要書が報告の必要が無いと特定しているものでない限り、スポンサーに直ちに報告しなければならない。即時の報告に続いて、詳細な文書による報告を行なわなければならない。即時報告および追跡報告は、報告書に付された識別番号によって対象者を特定できるように

しなければならない。

2. 研究計画書において安全性評価に重要とされた有害事象および/または実験室の異常は、報告要件に従って、研究計画書で特定される期間内に、スポンサーに報告されなければならない。

3. 対象者の死亡については、研究実施者はスポンサーと倫理委員会に、要求されるあらゆる追加情報を提出しなければならない。

4. スポンサーは、研究実施者から報告されたすべての有害事象の詳細な記録を保管しなければならない。これらの記録は、臨床試験がその領域内で実施されている加盟国に、その要求に応じて提出されなければならない。

第 17 条 重篤な有害反応の通知

1. (a) スポンサーは、致命的もしくは生命を脅かす重篤未知の有害反応〔suspected serious unexpected adverse reactions〕の疑いに該当する情報はすべて記録され出来る限り速やかに関係加盟国の当局および倫理委員会に報告され、その報告はいかなる場合にもスポンサーが知識を得てから7日以内に行われ、さらに8日以内に適切な追跡情報が十分に伝達されることを、確実にしなければならない。

(b) その他の重篤未知の有害反応は、出来る限り速やかに、スポンサーが情報を得られてから15日を超えることなく、関係当局と倫理委員会に報告されなければならない。

(c) 各加盟国は、注意を向けられることになったIMPによるすべての重篤未知の有害反応の情報が記録されることを確実にしなければならない。

(d) スポンサーは、すべての研究実施者にも通知しなければならない。

2. 臨床試験実施期間中の1年に1回は、スポンサー

は、その国内で臨床試験が実施されている加盟国および倫理委員会に、その期間中に起こった重篤な有害反応と疑われる事象のリストと対象者の安全性についての報告書を、提出しなければならない。

3. (a) 加盟各国は、注意が向けられているIMPによるすべての重篤未知の有害反応が、即座に、第11条(1)に準拠して加盟国の当局、医薬品庁および欧州委員会のみがアクセスできる欧州データベースに入れられるようにしなければならない。

(b) 医薬品庁は、スポンサーから通知された情報を、加盟各国の当局に利用可能となるようにしなければならない。

第 18 条 報告についてのガイダンス

欧州委員会は、医薬品庁、加盟国および関係者との審議によって、有害事象/反応の報告の収集、検証、提示について、重篤未知の有害反応情報のデコーディング手順とともに、詳細なガイダンスを作成し公表する

第 19 条 一般規定

この指令は、スポンサーまたは研究実施者の市民権および法的責任に関わりなく適用される。これを達成するため、スポンサーまたはスポンサーの法的代理人が共同体内に設置されていなければならない。

加盟国が例外的状況についての明確な条件を作成しない限り、IMPおよび場合によってはその投与に使われる機器は、スポンサーによって無料で提供されるようにしなければならない。

加盟国は上記の条件については欧州委員会に通知しなければならない。

第20条 科学技術の進歩への適合

この指令は、第21条⁽²⁾に記載される手順に沿って、科学のおよび技術的進歩を考慮しそれに適合させなければならない。

第21条 欧州委員会の手順

1. 欧州委員会は、指令75/318/EECの第2条bにより設立された人に使用する医薬製造物についての委員会（以降「委員会」という）の援助を受ける。
2. 本条について証明書が作成される場合、決定1999/468/ECの第5条および第7条が、第5条に関連して適用される。
3. 欧州委員会はこの手順規則を採用する。

第22条 適用

1. 加盟国は、2003年5月1日までに、この指令に

準拠するために必要な法令および行政規則を採択し公布しなければならない。そのことを欧州委員会に通知しなければならない。

加盟国は、これらの規定を2004年5月1日までに施行しなければならない。

加盟国は、これらの規定を採用し、公的に刊行する際には、本指令を参考文献として記載するか、または参考文献として添付するようにしなければならない。そのような参考文献の記載方法は加盟国によって規定されなければならない。

2. 加盟国は、本指令が適用される領域において採択される国内法の条文を欧州委員会に通知しなければならない。

第23条 施行

本指令は、欧州共同体官報に公布の日から施行される。

第24条 適用対象国

本指令は加盟国に対して通達される。

* * *