

EU (欧州連合) における臨床試験制度の改革

栗原千絵子*

独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター

Reformation of clinical trial regulations in European Union (EU)

Chieko Kurihara

Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences (NIRS)

Abstract

On April 16, 2014, the European Union (EU) issued the new Regulation (No 536/2014) to “repeal” Clinical Trials Directive (2001/20/EC), which will be implemented in 2016. This Regulation aims at drastic reformation of clinical trial regulations in the EU region. The most important point of reformation is to establish the system of “EU portal” which enables a sponsor “one-stop” (single) submission to the regulatory authority for starting a multi-national clinical trial. There are other reformations to streamline regulatory procedures especially for low-intervention clinical trials; to improve transparency of clinical trial information; and to strengthen human subject protection.

Here, the author introduces several points of this reformation especially important for consideration of Japanese regulatory reformation of clinical trials, covering the followings: scope of regulations; submission system of starting clinical trial; ethics committee; clinical trial database; protection of human subjects (informed consent and broad consent; compensation for research-related injury; additional protection for vulnerable populations, etc.).

We Japanese should watch the outcome of this drastic reformation and hope to be able to find the points possible to apply to clinical trial regulatory reformation in Japan.

Key words

European Union (EU), Clinical Trials Regulation, EU portal, clinical trial database, low-intervention clinical trial

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2014 ; 42 : 485-500.

* 独立行政法人放射線医学総合研究所放射線防護研究センター；「臨床評価」編集スタッフ (Research Center for Radiation Protection, NIRS; Editorial staff, *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*)

1. はじめに

EU (the European Union : 欧州連合) において、2001年4月採択、2004年5月1日を施行期限(加盟国での国内法令化の期限)として施行されていた「EU臨床試験指令」(2001/20/EC)^{1, 2)}を撤回し、これに換わる「EU臨床試験規則」(No 536/2014)³⁾が2014年4月16日採択された。本規則の施行(2016年5月28日以降)とともに「EU臨床試験指令」は撤回される。

本規則による制度改正の最大の特徴は、EU域内における多国籍臨床試験の当局への実施申請手続きを一本化した点である。これにより、これまで実施側が行ってきた多国間の調整を当局側が行うことになる。合わせて倫理委員会による審査もEU域内一本化を可能とする意図が推測される案が示されたこともあったが^{4, 5)}、これは実現せず、倫理委員会については大きな変化はないまま据え置かれ、本規則の中での位置づけも「EU臨床試験指令」と比べると小さい。

さらに、臨床試験データベースの透明化が格段に進んだ。被験者保護については、国による補償システムの整備を求める、弱者保護の配慮を深めるなどの注目すべき点がある一方で、臨床試験被験者のサンプル利用についての「包括同意」を認めるなど、論争を呼んでいる点もある。

市販後の臨床試験については、「低介入臨床試験」という概念を導入し、大規模な臨床試験におけるインフォームド・コンセントの手続き、その他書類業務の簡略化を可能とし、観察研究については本規制の適用外であることを明確化した。

「EU臨床試験指令」および今回の新規規則の案の段階の文書については既に本誌で報告し¹⁾、また「EU臨床試験規則」については他の研究報告もあるので^{6, 7)}、本稿では、新規規則についてこれまで日本国内で詳細に議論されていない特に重要な論点に絞って概説する。

2. 「EU臨床試験規則」の特徴と適用範囲

2.1 「EU臨床試験規則」の特徴

「EU臨床試験規則」の制度設計は、2008年版ヘルシンキ宣言、同宣言に由来するgood clinical practice (GCP) に沿うと前文((40), (83))にあるが、具体的な内容は「EU臨床試験指令」同様の「GCP法制」である。後述するように、「EUポータル」を通して、多国籍臨床試験の実施申請を一本化するためのEUとしての制度を構築した点が最大の特徴である。

EU法において、「指令」(Directive)は加盟国に対しそれに基づく規制の導入を求めるが、「規則」(Regulation)は直接に加盟国を拘束するためより上位のヒエラルキーにある²⁾。実施申請に対し加盟国間で調整する機能を設けたことは、「規則」によって成立しうる制度改革である。

2.2 適用範囲

本規則の適用範囲および適用範囲と関わる用語の定義(第2条)として、介入のない観察研究を「clinical study」と定義し規則の適用外とし、以下に定義し適用対象となる「臨床試験」(clinical trial)との区別を明確化した。また「臨床試験」の中でも以下のように既承認医薬品やエビデンスの確立した医薬品の試験を「低介入臨床試験」(low-intervention clinical trial)と位置づけた。

●「臨床試験」：以下いずれかに該当：

- (a)特定の治療戦略への対象者の割り付けが事前に規定され、日常診療の範囲を超える。
- (b)対象者の臨床研究への組み入れの決定に伴って試験薬(IMP)の処方が決定される。
- (c)通常の診療に追加的な診断・観察の手続きが加わる。

●「低介入臨床試験」：以下すべてに該当：

- (a)プラセボを除く試験薬が承認されている。
- (b)プロトコルにおいて、(i)試験薬の使用法は承認範囲である、または、(ii)試験薬は関係する

(試験実施が申請される) 加盟国において既報のエビデンスに基づく。

(c)追加的な診断・観察手順による被験者にとっての追加的リスク・負担が最小限。

さらに、従来の「試験薬」(investigational medicinal products : IMP, プラセボも含まれる)の概念に加えて、「補助薬」(auxiliary medicinal products)という概念が規定された。これは、臨床試験の文脈で使用されるが、試験薬ではなく、基礎治療 (background treatment), チャレンジテスト, レスキュー治療, エンドポイント評価に使う医薬品である。臨床試験のデザインに関連しない併用薬は含まない。

「補助薬」については、原則は承認製品を使うべきであるが利用可能でなく正当性があれば未承認製品も利用できる。GMP製造 (またはこれと同等の基準), 所定のラベル表示, 有害事象報告が求められる。放射性医薬品も同様でありラベル表示についてやや緩和される。

試験薬, 補助薬とも, その費用を患者が支払うことは, 加盟国の法令でそれを可能にする規定がない限りは, 好ましくない (should not) としている (前文(77))。

2.3 背景となる議論

「低介入臨床試験」の導入の背景に、「EU臨床試験指令」が承認申請目的のない臨床試験もGCP法制の対象としたことにより非商業的な臨床試験の実施コストが上がったことをめぐる議論があった⁵⁾。多くの議論の中の一つとして、OECD(経済協力開発機構)において非商業的臨床試験の推進を目的とした国際的検討の場が設けられ、既承認医薬品を用いる臨床試験を低リスクと位置づけてリスク分類に基づく規制を求める提言を含む報告書がまとめられた⁶⁾。この論点のみならず、本報告書の様々な議論は今回のEU新規則に影響し、またリスク分類に基づく規制についての議論はOECD報告書に限らず様々な検討の成果を生んでいる。これらのうち「リスクベースド・モニタリング」については後述する(「8. 低介入臨床

試験とモニタリング」)。

介入のない観察研究を「clinical study」と定義し規則の適用外とした背景には、こうした種類の研究が「臨床試験」としての法的規制を受けるか否かについての議論が、EU加盟国それぞれの法制度との関係で議論されてきたことを受けている。

「補助薬」を含む放射性医薬品の規制緩和については欧州核医学会による働きかけもあったようだが⁹⁾、この点については今後別稿にて考察したい。

3. EUポータルを介した実施申請・承認手順

3.1 実施申請・承認の手順

「EU臨床試験規則」の最大の特徴は、EU域内での多国籍臨床試験の実施申請を1つの「EUポータル」への申請へと一本化した点である。前文には、「EU臨床試験指令」はEU域内での臨床試験の手続きを簡素化し調和させることを目的としていたが、部分的にしか達成されていない、とある。将来の臨床試験は、ゲノム情報によるサブグループなど、より特定された患者集団を標的とするようになり、十分な症例数を組み入れるためには多数またはすべての加盟国の臨床試験参加が必要となるかもしれない(前文(4))、と今回の制度改正の論拠を示している。

以下に示す実施申請と承認手続きの機能を促進するため、各国でコンタクト・ポイント(National contact point)を設け、これにより「臨床試験調整助言グループ」(Clinical Trials Coordination and Advisory Group : CTAG)を構成し、欧州医薬品庁(European Medicines Agency : EMA)と欧州委員会(European Commission)がこれを支援し、CTAGの議長は欧州委員会の代表が務め、事務局は欧州委員会が提供する(第15章 加盟国間の協力)。

EUポータルを介した申請手順は、以下のようである。申請から承認可否決定までのタイムライ

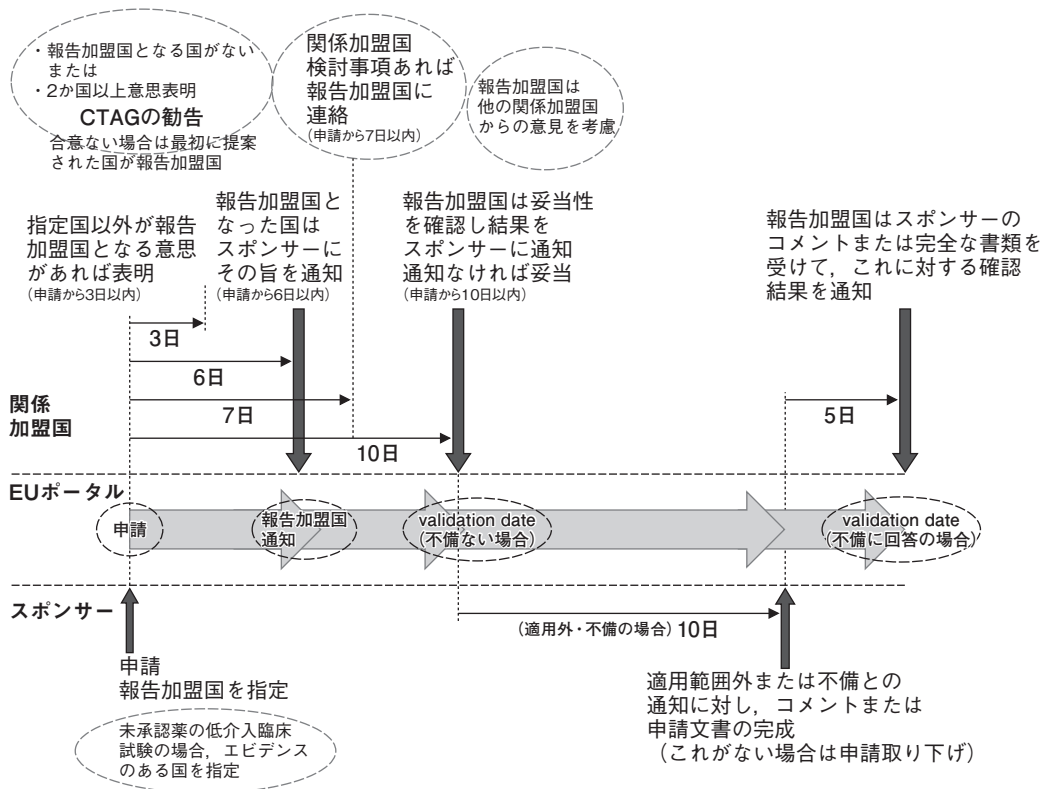
ンは基本的に60日で「EU臨床試験指令」と同様であるが、変則的な場合については変化している。

●申請から申請受理まで (第5条) (Fig. 1)

- スポンサーは、臨床試験の実施申請をしようとする「関係加盟国」(Member States concerned, 臨床試験の実施が申請される国)に対する申請を「EUポータル」を介して行う。その際に、1つの加盟国を「報告加盟国」(reporting Member State)として提案する。
- 「低介入臨床試験」として申請する場合であって、試験薬が未承認であるがエビデンスがある場合は、このエビデンスが認められている国を「報告加盟国」とする。
- 提案された国以外の加盟国が「報告加盟国」となる意思がある場合には、EUポータルを通じて3日以内に意思表示をする。
- 「報告加盟国」になろうとする国がない場合・

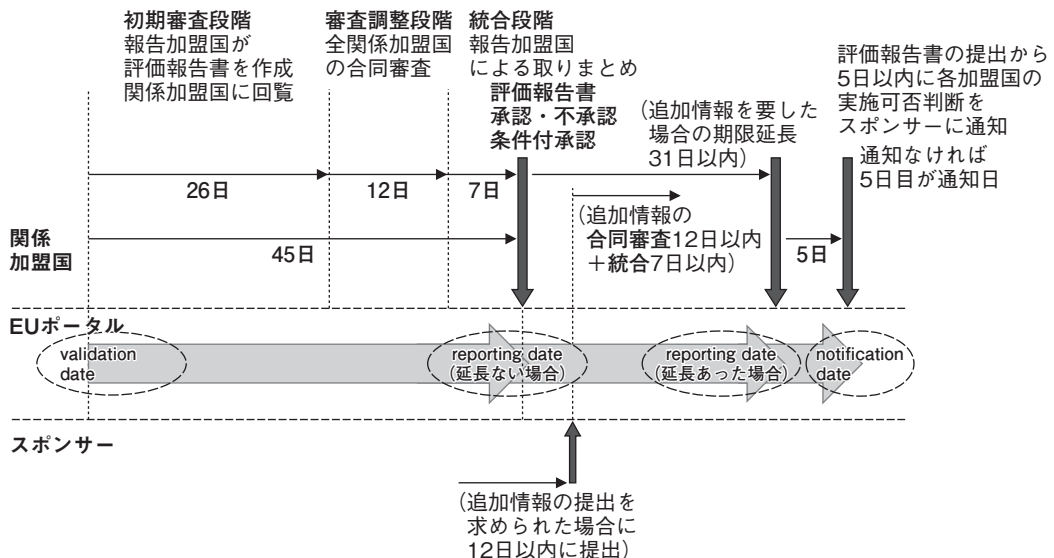
- 2か国以上が意思表示した場合には本規則によって設置される各国のコンタクト・ポイントが構成する「臨床試験調整助言グループ」(CTAG)の調整により合意の上選択される。
- 合意がない場合には提案された国が「報告加盟国」となる。
- 「報告加盟国」となった国は申請から6日以内にスポンサーにその旨を通知する。
- 「報告加盟国」以外の「関係加盟国」は検討事項があれば申請から7日以内に「報告加盟国」に連絡する。
- 「報告加盟国」は申請から10日以内に、上記の検討事項を考慮の上、規則の適用範囲・申請書類の妥当性を確認し結果をスポンサーに通知する。通知がない場合は妥当とされたものとみなす (validation date, 「申請受理日」の意味)。

Fig. 1 Timeline and process of validation of clinical trial submission dossier defined by EU Clinical Trials Regulation



- 「報告加盟国」は適用範囲外・申請書類の不備を通知した場合にはスポンサーに最長で10日以内にコメントまたは書類を完成させるよう指示する。
- スポンサーからのコメントまたは完全な書類が届いてから5日以内に「報告加盟国」は申請が本規則の適用範囲かどうか、および申請書類の妥当性につきスポンサーに通知する。通知がない場合は妥当とされたものとみなす(validation date)。
- 申請受理後の評価報告書作成 (第6, 7条) (Fig. 2)
- 「報告加盟国」は評価報告書Part Iを、試験実施の承認・不承認・条件付承認についての判断を含み「申請受理日」(validation date) から45日以内にEUポータルを介して、スポンサーおよび他の関係加盟国に提出する。この日を「報告日」(reporting date)とする。
- 2か国以上の多国籍試験の場合、以下のタイムラインで評価内容を調整する。
 - (a)報告加盟国による初期評価段階26日 (この間に評価報告書Part Iを作成し「関係加盟国」(Member State concerned, 臨床試験の実施が申請された国)に回覧)
 - (b)全関係加盟国による審査調整段階12日 (この間に関係加盟国すべてが合同審査)
 - (c)統合段階7日 (この間に報告加盟国は他の関係加盟国による検討事項を評価報告書に包含する)。
- 先進治療製品 (advanced therapy investigational medicinal products) その他特定の製品については、評価報告書作成の期限を50日間延長できる。
- 報告加盟国は評価実施中にスポンサーに追加情報を求めることができる。スポンサーは求めに応じて12日以内に追加情報を提出する(期限内に提出されない場合は申請取り下げとみなされる)。追加情報受理後、関係加盟国は12日間以内に審査調整、さらに7日間でこれを統合、すべての関係国の検討が調整

Fig. 2 Timeline and process of the assessment of clinical trial submission (assessment report Part I) defined by EU Clinical Trials Regulation



* 先進治療製品の場合にはさらに50日間の期限延長が可能。
 * 評価報告書Part IIについては各関連加盟国が作成しEUポータルを通じてスポンサーに提出する。

されたことを報告加盟国は記録に残す。この追加情報の評価のため最大31日間報告書作成期限を延長できる。

- 評価報告書Part IIについては、各関係加盟国がそれぞれPart Iと同様のタイムラインで評価報告書を作成しEUポータルに提出する。

● 実施に対する承認 (第8条)

- 臨床試験実施の承認・不承認・条件付承認については、各加盟国がEUポータルを通じてスポンサーに対して、報告日から5日以内に通知する。この通知が行われた日、通知がない場合は5日目の日を、「通知日」(notification date)とする。
- 条件付承認はその時点で達成可能なものに限られる。承認または条件付承認という評価報告書の結論は、関係加盟国の結論であるとも位置づけられる。
- 通知日から2年間被験者の組み入れがない場合には、スポンサーが延長を求めない限りは、関係加盟国において承認は失効したものとみなす。

3.2 評価報告書の着眼点と評価者の独立性

(第6, 7, 9条)

評価報告書は、報告加盟国が評価すべき観点によるPart I (第6条)と、関係加盟国各国が評価すべき観点によるPart II (第7条)によって構成される。それぞれの観点は以下のようなものである。評価に携わる者は、スポンサー、実施施設、研究者、資金提供者との利益相反がなく、独立しており、その他あらゆる威圧がない者でなければならず、一般人が評価に参加すべきとされる(第9条)。

● Part I の観点

- (a)低介入臨床試験かどうか
- (b)第5章(インフォームド・コンセントおよび被験者保護)への適合性
 - (i)本人、集団に対するベネフィットの観点(医学的・方法的観点の詳細を規定)
 - (ii)本人へのリスクと不都合についての観点

(具体的観点を規定)

- (c)製造・輸入に関する適合性
- (d)ラベル表示
- (e)研究者概要書(investigator's brochure: IB)
- Part II の観点
 - (a)第5章に示されるインフォームド・コンセント
 - (b)第5章に示される被験者に対する支払い、および研究者に対する報酬
 - (c)第5章に示される被験者募集方法
 - (d)指令95/46/EC(データ保護指令)¹⁰⁾
 - (e)第49条(研究者・協力者等の資格適合性・経験・教育訓練歴等)関連
 - (f)第50条(実施施設の適切性)関連
 - (g)第76条(臨床試験に起因する損害に対する補償対応)関連
 - (h)被験者から得られる試料の収集、保存、将来の利用に関する規則

評価報告書の結論は関係加盟国の結論と位置づけられるが、下記の場合には関係加盟国は評価報告書Iの結論に合意しないことができる(第8条)。

- (a)被験者が臨床試験に参加することにより当該関係加盟国における日常診療より劣った治療を受けるかもしれない場合。
- (b)人や動物の特定の細胞の利用の制限、これらに由来する製品の販売・供給・利用の制限、人工妊娠中絶に使われる薬、国連麻薬条約(1961)等国际条約に関連する麻薬、などと関連して国内法に抵触する場合。
- (c)被験者の安全性とデータの信頼性に関する懸念がある場合。

3.3 実施承認プロセスにおける弱者保護

実施承認プロセスにおける弱者保護の規定として、下に示される弱者に対する特別な検討のポイントが示されている(第10条)。

- 未成年者、同意能力を欠く者を対象とする場合は、その領域の専門的な観点から、またはその領域の臨床的、倫理的、心理的問題に関する助言を得た上で、特別な検討をする。

- 妊婦を対象とする場合は、その領域の専門的な観点から特別な検討をする。（「臨床的、倫理的、心理的問題に関する助言」という記載は妊婦の場合には含まれていない。）
- その他特定の集団の対象者について同様の専門的検討をする。
- 緊急状態の者が対象となる場合には実施状況について特別な検討をする。

3.4 背景となる議論

「EUポータル」の導入による実施申請・承認手続きの一本化は、「EU臨床試験指令」により非商業的な臨床試験のコストが増加したことに対する批判に対応した最大の制度改革である。従来は実施側が行っていた多国籍臨床試験における多国間の調整を当局側が行うということは、大きなコスト削減につながると予想できる。しかし一方で、単一加盟国内における臨床試験や「低介入臨床試験」について申請から実施承認に至るタイムラインが制度的に短縮されるわけではないので、他地域との国際比較の観点から迅速化に貢献する度合いについては、今後検討を要する。

また、「ヘルシンキ宣言」2013年改訂¹¹⁾に至り「弱者保護」の要請が高められたこと、米国ではFDAによる医薬品臨床試験規制と、連邦助成を受ける施設での人を対象とする研究に適用される「被験者保護」規則45CFR46¹²⁾（弱者保護の特別規定が設けられており、これに基づき規制当局である被験者保護局が研究規制を行っている）をあわせての包括的な制度改革が提案されている^{5, 13)}こととも関連して、規制当局による倫理的検討の領域が広がっていることも注目に値する。

「ヘルシンキ宣言」の本規則前文における引用は最新の2013年版ではなく2008年版であるが、同宣言では、1990年代よりプラセボ対照試験の許容範囲、これと関連して研究終了後に有効とされた治療法へのアクセスの問題が最大の争点となった。プラセボ対照の問題は、本規則では検討されていないが、報告加盟国による評価報告書の結論を関係加盟国が合意しないことができる条件

の一つとして「(a)被験者が臨床試験に参加することにより当該関係加盟国における日常診療より劣った治療を受けるかもしれない」とされている点は、プラセボ対照試験をめぐる論争とも関連する。すなわち、臨床試験に参加することによって、通常の日常診療よりも低水準の治療を受けることが前提となるような計画は倫理的に許容できない、という考え方である。

4. 倫理委員会

4.1 倫理委員会の位置づけ

「EU臨床試験規則」においては、倫理委員会に関する規定は「EU臨床試験指令」よりも少なくなり、運用は加盟各国に委ねられた形である。本規則における倫理委員会の位置づけを明示した記載は以下のようなものである。

- 非専門家、患者または患者団体の視点を入れ、国内法に従い設立された独立した主体 (independent body) である (第2条, 用語の定義)。非専門家の参加と必要とされる専門知識、集団としての質の確保と経験、あらゆる関係者からの独立性が求められる (前文(18))。
- 倫理審査は関係加盟国の法令に従って科学的・倫理的審査として実施されなければならない。審査の観点は評価報告書のPart I, IIの双方にわたるものであってよい。倫理委員会の機能や実施タイムラインは加盟国に委ねられるが、評価報告書に基づく実施承認のタイムラインに即したものとしなければならない (第4条)。
- 報告加盟国による評価報告書が試験実施可としても、他の関係加盟国は、それに同意しない場合、または、倫理委員会がnegativeな意見を出した場合には実施を承認してはならない (第8条)。

4.2 背景となる議論

本規則の提案段階で多国籍臨床試験におけるEU域内1つの倫理審査という狙いがあった可能

性については別に考察しているが^{5, 14, 15)}、最終的にはこの狙いは実現しなかった。「EU臨床試験指令」では加盟国における1国1審査方式を導入したため倫理委員会についての条文の位置づけは大きかったが、新規則提案プロセスで一時「倫理委員会」の記載がなくなったことに対し世界医師会などは異論を唱えた¹⁴⁾。最終案では倫理委員会の記載は含まれるが、倫理委員会の仕組みの変更はなく、機能強化や質確保のための制度的な要件は加わっていない。非専門家や患者の視点を入れるべきとの視点は強調されている。

今回の規則は加盟国どうしの共同作業を指示する意味合いが強いが、倫理委員会は各国の文化的・歴史的背景や国内法令の多様性を反映した仕組みである。倫理委員会の各国法令による位置づけや機能は各国において定着しEUとしての新たな体制整備を必要とされなかった可能性も考えられる¹⁵⁾。

倫理委員会意見についてのタイムラインは新たに定められていないが、評価報告書のタイムラインの中で活動しなければならないので、実質的にはEU臨床試験指令の定めた枠組みが保たれる。申請者に対する追加意見の要請の機会が1回限りとされていた規定がなくなった点が実質的な手続きの変化であるが、最終的なタイムラインに遅れなければ、その中で手続きは各国の規制に委ねた形である。また、「臨床試験指令」では1加盟国につき1つの審査意見という原則を打ち立てたが、その記載はなくなり、「倫理審査は“an ethics committee”によって行われなければならない」と、“an”という冠詞で表現されるのみである。

5. 臨床試験データベース

5.1 臨床試験データベースの公開

EUにおける臨床試験データベースは、臨床試験の透明性を十分に高めるため、一般から無料でアクセス可能で、世界保健機関 (WHO) の登録システム¹⁶⁾におけるプライマリ・レジストリと位置づけられる (前文(25))。EUポータルに届けら

れる臨床試験情報は適切な限りすべてEUデータベースに登録され、一般にアクセス可能、検索しやすい様式で、識別番号を付与され、要約、非専門家用の要約、プロトコル、結果報告書ともリンクし、同じ製品を使う他の臨床試験とも関連づけられる形式であるべきとされる (前文(67))。EUデータベースが公開のものであることによって、公衆衛生の保護と欧州の医薬品研究のイノベーションを促進する一方で、スポンサーの合法的な経済的利益への関心も認める、とある (前文(67))。

「EU臨床試験指令」では、EUで一つの臨床試験データベース (EudraCT) と、安全性情報データベース (EudraVigilance) の設置を求めたが、これらは一般に公開可能なものとは位置づけられていなかった。新規則以前に公開性を求める議論を受けた制度改正は行われていたが、本規則では、「EUポータル」の機能との関連性も含めて、既存のデータベースを拡充し、公開性・機能性を高めている (第81, 82条)。新たに条文が設けられた「EUデータベース」は、EudraCTおよびEudraVigilanceと不必要な重複を避ける形で、本規則に基づき「EUポータル」に提出される情報が登録されるデータベースとして運用される。

5.2 背景となる議論

EUにおける臨床試験情報の公開は、米国で臨床試験登録公開が結果公表も含んで義務づけられた法整備¹⁷⁾も受けて、段階的に進められた。EU臨床試験登録サイトは、「EU臨床試験指令」により設けられたEudraCTの情報を公表するもので、EU Pharmaceutical Legislation (Regulation (EC) No 726/2004) 第57条およびPediatric Regulation (EC) No 1901/2006の第41条を改正することで、公表可能となった¹⁸⁾。成人対象は第Ⅱ相からⅣ相、小児対象はすべて、これらのプロトコルおよび終了したものは結果概要を公表するとされた。プロトコルについては、デザイン、スポンサー、試験薬、疾患領域、実施状況 (実施許可/実施中/終了) が公開すべき項目であり、2011年9月よ

りWHOによるプライマリ・レジストリとして位置づけられている。

結果の公開については、1990年代に審査報告書 (European Public Assessment Report : EPAR) の公表が求められ既に三極同様の情報公開が実現していたが¹⁹⁾、これらは承認された製品の審査報告書に限られるため、包括的な情報公開が求められ、米国では上述の法制化の中で結果概要の公表が実現した。EUでは2012年のガイドラインによって結果公表が明確化され²⁰⁾、2014年7月21日から所定の結果情報登録が義務化し²¹⁾、より詳細な公表情報についての方針案が2013年6月24日に出され²²⁾、CTDおよびstudy reportに該当する情報が今後アクセス可能になるとされた。

この案では、保護すべき個人情報 (protection of personal data : PPD) を含まない臨床試験情報はすべて open access、審査報告書 (European Public Assessment Report : EPAR) における結果がnegativeでもpositiveでもwithdrawalでも公表される時点でアクセス可能にすべきとされた。その一方で、保護すべき個人情報 (PPD) を含む場合、企業秘密情報 (commercially confidential information : CCI) を含む場合はアクセス制限が設けられ、企業秘密情報については画面上のみで閲覧可能でプリントできない、検索できない、などの形式とされていた。このような企業秘密情報のアクセス制限について多くの反対意見が寄せられ、最終的にはこれらの情報について、より「ユーザーフレンドリー」にすべきとされた²³⁾。

5.3 データ標準と安全性データベース

上述の方針によると、データ標準はいずれもCDISC (Clinical Data Interchange Standards 244 Consortium) が要件となる。また、スポンサーが臨床試験の結果の登録に慣れるためのトレーニング・サイトも提供されている²⁴⁾。

ファーマコビジランスのデータに関しては別の方針でアクセス性が高められている。Regulation (EC) No 726/2004によって、副作用疑い (Suspected adverse reaction) は適切なタイミン

グと方法で公表されるべきとされ、2007年より、EudraVigilanceにある個別症例報告 (Individual Case Safety Reports : ICSR) はすべて公開、自発報告データは一定の制限つき公開とされた²⁵⁾。

6. 被験者の保護とインフォームド・コンセント

6.1 被験者保護と関わる重要な論点

第5章は「被験者の保護とインフォームド・コンセント」というタイトルであるが、被験者の保護と関わる論点で実質的な変化の及ぶ論点は、以下3点である (①～③はインフォームド・コンセントに関連する)。

- ①「包括同意」の容認
- ②「クラスター・トライアル」と呼ばれる臨床試験 (1加盟国内で実施される場合) における同意要件の簡略化
- ③EUデータベースの臨床試験番号の伝達義務
これ以外に、弱者保護と関わるトピックとして同意能力を欠く人、小児、妊婦、緊急事態における実施条件・同意要件の規定が改訂または拡充されたことも重要な論点であるが、実質的な制度変更が求められるものではない。兵役に服する者・自由を奪われた者・施設入所者について各国の対応に委ねるとする記載も加わった。

以下、特に重要な論点について述べる。

6.2 インフォームド・コンセント要件が強化された点

インフォームド・コンセントに関する説明内容を含む要件は従来と変わらないが (第29条)、被験者保護が強化された点として特筆すべきことは以下の3点である。

- ①研究チーム内の法的有資格者によるインタビューと、これにより被験者が理解したことの検証 (verify) が必要とされるようになった。
- ②臨床試験の結果の概要が、一般にもわかりやすい形でEUデータベースにより閲覧できることを、臨床試験番号および閲覧方法と合わ

せて被験者に伝えなければならない、とされた。

③全般的に「わかりやすさ」がより強調されるようになった。

このうち①については、文書化の義務と並んで、後述するように「低介入臨床試験」の「クラスター・トライアル」における省略可能な手続きの一つとされる。

6.3 包括同意とデータ利用 (第28条)

第28条「総則」には通常のリスク・ベネフィット評価とインフォームド・コンセントおよび同意代行、威圧排除の原則が記載されるが、特筆すべき点として、スポンサーは、臨床試験に参加する被験者に対して、当該プロトコル以外の科学的目的による研究に被験者データを使うことに対する同意を求めることができるとしている(第2項)。この場合に新たに実施される研究はデータ保護に関する適用法令に適合するものでなければならない。

同意撤回の権利も記載されるが、既に実施されている研究活動やデータ利用に影響しない範囲であるべきとされる(第3項)。

これらはデータ保護指令(95/46/EC)¹⁰⁾との関連で今後出されるガイダンスや、加盟各国の国内法令の運用上の課題に委ねられることになる。

6.4 クラスター・トライアルのインフォームド・コンセント手順簡略化(第30条)

「クラスター・トライアル」(cluster trials)について本規則の中に定義はないが、個々の被験者がというよりは被験者集団が、異なる試験薬に割り付けられる臨床試験、として、同意要件の簡略化の条件のうちの1つとして説明される。この説明は、cluster randomizationとして1990年代初めから議論されてきた方法論²⁶⁾と同様であるが、本規則の中では「ランダム化」と限定してはいない。この点を含む同意要件簡略化の条件は、1つの加盟国内で実施されることを前提として、以下のようである(第30条第3項)。

- (a)簡略化の方法が関係加盟国の法令に適合する
- (b)臨床試験の方法論が、個々の被験者を割り付けるというよりは被験者集団を異なる医薬品に割り付けるといった方法である
- (c)低介入臨床試験であり承認された方法の範囲で実施
- (d)標準的な介入方法のみである
- (e)プロトコルが、簡略化された方法を正当化するものであり、被験者に伝える情報の範囲・内容を明記している

以上すべてにあてはまるのが条件であるが、これに加えて、被験者の拒否や同意撤回があった場合にはこれについても記録し、拒否した被験者のデータを使うことがないようにしなければならない(第30条第4項)。

以上を満たす場合に、同意要件の簡略化として、以下の場合にインフォームド・コンセントが得られたとみなされる。

- (a)第29条第2項(a)(b)(d)(e)に示される情報(臨床試験の特質、目的、期間、リスクとベネフィット、不便、補償、など参加意思に影響する情報および結果を知るためのEUデータベースにおける臨床試験番号、とまとめられる)がプロトコルに示された方法で事前にわかりやすく伝えられ、不利なく参加拒否・同意撤回できる。

- (b)被験者の拒否がない。

以上によりインフォームド・コンセントが得られたとみなすといった場合に何が省略できるのかと言うと、以下のような手続きである。

- 書面による説明と署名による同意(書けない場合には証人を伴う記録)
- 研究チーム内の法的有資格者によるインタビューと、これにより被験者が理解したことの実証(verify)
- 同意能力を欠く人の場合には本人と法的代理人の署名
- 意見表明できる小児のアセント

6.5 弱者保護

6.5.1 同意能力を欠く者 (第31条)・未成年者 (第32条)

同意能力を欠く者・未成年者については、通常のインフォームド・コンセント要件に加えて、以下の条件すべてに適合すべきとされる。

- (a)法的代理人のインフォームド・コンセント
- (b)本人の能力に応じた情報提供
- (c)情報を評価して意見表明できる場合の拒否の意思の尊重
- (d)損失に対する補償以外の金銭的誘引を与えない
- (e)このような被験者を対象としなければ成立しない
- (f)当該被験者の医学的状態が研究対象である
- (g)本人の直接の益が見込めるかまたは対象者集団にとって致命的または衰弱をもたらす症状に関するものであり標準的治療と比べた際の追加的リスクと負担が最小限である。

未成年者については、上記とほぼ同じ条件から「致命的または衰弱をもたらす症状に関する」が除かれ、法的能力があるとされる年齢に達した時点で本人からインフォームド・コンセントを受けるときとされる点加わる。

「臨床試験参加と関連する損失に対する補償以外には、被験者に対する経済的誘引を与えない」という規定は、同意能力を欠く人、未成年者、妊婦・授乳婦の同意原則のみに規定され (第31～33条)、インフォームド・コンセントの一般的な要件 (第29条) には含まれない。

6.5.2 妊婦・授乳婦 (第33条)

妊婦・授乳婦については、通常のインフォームド・コンセント要件に加えて、以下のような実施条件とされる。

- (a)本人・胚・胎児・乳幼児のいずれかに対する直接のベネフィットの可能性がある。
- (b)直接のベネフィットがなくても、妊婦・授乳婦の参加がなければ実施できない効果比較研究で、(a)に記した集団のベネフィットになる知識が得られる見込みがあり、(a)に記した集

団にとってのリスクと負担が最小限である。

- (c)特別なケアが提供される。
- (d)損失に対する補償以外の金銭的誘引を与えない

6.5.3 兵役に服する者・自由を奪われた者・施設入所者 (第34条)

徴兵制度がある場合の兵役に服する者、自由を奪われた者、司法の決定により臨床試験に参加できない者、施設入所者については、加盟国は追加的な保護措置を継続できる、としている。具体的な対応は各国の制度に委ねられることになる。

6.5.4 緊急状態にある者 (第35条)

緊急状態における臨床試験についての記載は、ICH-GCPに既にあり ((b), (d), (f)に相当する条件はなく、被験者の権利、安全、福利の保護とあるのみ)、日本のGCPにも導入されている ((b)に相当する条件が承認申請予定あり、既存治療で十分な効果が期待できず、危険回避の可能性が十分になる、と詳細に限定的であり、(d)に相当する条件はない)。

以下の条件が満たされる場合に、臨床試験に組み入れた後にインフォームド・コンセントのプロセスを行うことが許容されうる。

- (a)突然の致命的な、またはその他の重篤な医学的状態による緊急性のため、事前のインフォームド・コンセントが不可能
- (b)本人の臨床的ベネフィットが期待できる；
- (c)疾患の特性から、本人または法的代行者からの事前のインフォームド・コンセントが不可能
- (d)本人事前の拒否が見出されていない
- (e)同意が得られないような緊急事態に特化した臨床試験である
- (f)標準治療と比べた追加的なリスク、負担が最小限である。

さらに、組み入れ後に臨床試験を継続する中で正規のインフォームド・コンセントに近づける努力がなされるべきとされる。

6.6 背景となる議論

インフォームド・コンセントと関わる議論の中でも、「包括同意」を可能にする規定については世界医師会が異論を唱えているが¹⁴⁾、世界医師会では大規模医療データベースの利用に関する考え方を検討中であり²⁷⁾ また、欧州評議会では既にこの論点について考え方をまとめているので²⁸⁾、今後は調整ははかられると予想される¹⁵⁾。

「EU臨床試験指令」では、弱者保護規定は未成年者、同意能力を欠く成人についてのみ設けられていたが、上述のような集団に対象が広がった。また、実施条件も、すべてに適合する場合という記載は「EU臨床試験規則」において強化されている。ここに示される条件は、「ヘルシンキ宣言」2013年改訂¹¹⁾に示される考え方とほぼ一致しているが、米国の被験者保護規則45CFR46¹²⁾に示される論理とは異なっている。すなわち、「EU臨床試験規則」と「ヘルシンキ宣言」に示される実施条件は、特別な保護の対象となる集団として規定される者を対象としなければ成立しないような試験のみ実施可能としており、その者を対象としなくても実施しうる別の疾患を対象とする試験で、本人が試験に参加することによってベネフィットが得られる可能性がある場合に対象とすることを認めない論理となっている。

米国の被験者保護規則45CFR46は、連邦助成金を得る施設の研究者による心理・社会学的研究も対象として設計された規則であるということもあるが、妊婦・胎児・新生児、囚人、子どもについての特別保護規定では、リスクとベネフィットのより厳格な評価が求められるが、「EU臨床試験規則」と比べると本人に直接ベネフィットがない研究も、より限定的に許容しうる論理である。また、FDAによる医薬品臨床試験の規則では現状は45CFR46にあるような弱者保護規定は設けられていない。臨床試験に特化した弱者保護のあり方については、米国における包括的な制度改正¹³⁾も含めた今後の動向が注目される。

7. 損害に対する補償

7.1 補償に関する規定

臨床試験に起因する損害 (damage) に対する補償については、独立の章・条文が設けられた (第12章第76条)。臨床試験参加に起因する損害に対する補償は、法令に基づき適正に請求された場合に、リスクの特質と程度に応じて提供されるように、加盟国が整備しなければならないとしている (第76条および前文(62))。その方法は保険であってもよいし、目的を達成するための同等の他の方法であってもよい。研究者、スポンサーはその仕組みを利用しなければならない (第2条)。

低介入臨床試験である場合に、既存の補償システムでカバーされるのであれば、上述の臨床試験用の補償システムを追加的に利用することを求めるべきではないとしている。

7.2 背景となる議論

ICH-GCPや日本においてこれを国内法化したGCP省令では、保険等の必要な措置を講じることを実施側に求めており、EU臨床試験指令も要求水準は大差のない記載であったが²⁹⁾、今回の新規則では、損害に対する補償を可能にする既存のシステムがあれば新たな制度整備は必要ないが、それがない場合には何らかのシステムが利用可能であるようにすべきことが、国の責務として明確化されたことが大きな変化である。無過失補償制度の構築を要請するというほどの強いものではないが、本規則の記載、この背景となる「ヘルシンキ宣言」2013年改訂や、欧州評議会が「人権と生物医学条約」³⁰⁾とその追加議定書³¹⁾に示した見解が示唆するような、過失賠償の法理を超えた補償を可能にするためには国としての対応や新たな制度構築が必要となるため、加盟国の中でも既存のシステムが十分ではない場合には、制度的な対応が求められることになるだろう。

8. 低介入臨床試験とモニタリング

8.1 低介入臨床試験で簡略化可能な事項

「低介入臨床試験」の定義、インフォームド・コンセントの要件緩和、補償措置との関連については既に述べた。また、実施申請時に提出する試験薬の情報を簡略化できる点については次項で述べる。全体として、「低介入臨床試験」における手続きの合理化は以下の点がある。

- ①未承認薬の「低介入臨床試験」の場合、「報告加盟国」の指定はエビデンスが確立している国とされる(第5条)。
- ②クラスター・トライアルにおけるインフォームド・コンセント手続き(第30条。上述したように、手順簡略化・被験者保護と関わる最大の論点である。)
- ③モニタリング(第48条。方法の決定にあたり「低介入臨床試験」であることは考慮する論点とされるのみで、何をどう簡略できるという考え方は示されていない。)
- ④試験薬のトレーサビリティ(第51条。③と同様)
- ⑤臨床試験マスターファイル(第52条。③と同様)
(その他関連する事項として)
- ⑥補償(第76条。上述したように、「低介入臨床試験」(承認薬の場合が想定される)の場合に既存のシステムがあればそれを利用することが示されるが、低介入臨床試験であれば補償義務が緩和されるわけではない。)
- ⑦研究者概要書、試験薬概要書、GMP関連文書(ANNEX。後述するように、文書手続きの簡略化の方法が示される。)

8.2 低介入臨床試験とモニタリング

上述の論点の中でも特に、低介入臨床試験については、モニタリングの手順簡略化との関係で国内外で議論されてきた。本規則において相互の関係については第48条に以下のように記されるが、

これ以上の詳細な考え方が示されていない。

すなわち、モニタリングは、被験者の権利、安全、福利が保護され、報告されるデータが信頼に足る頑健なものであり、臨床試験が本規則に適合するものであることを実証する(verify)ためにスポンサーが行わなければならない活動である。モニタリングの程度と特質は、臨床試験の特徴によって、以下の点を検討した上で、スポンサーが決定する。

- (a)低介入臨床試験かどうか
- (b)臨床試験の目的と方法
- (c)介入が通常の診療と異なっている程度

8.3 背景となる議論

「低介入臨床試験」の背景にあった議論は、既に承認された医薬品を用いる臨床試験であれば、モニタリングを簡素化することによって臨床試験を迅速化し、コストを下げたい、という要望による。ICH-GCP導入以来、モニタリングの実施方法を細かく規定した国際基準は作られてこなかったので、製薬企業は自らの製品の開発の成功のために綿密なオンサイト・モニタリングを行う一方で、研究に習熟している研究者が主導する臨床試験では各施設で自主的な中央モニタリング方式を採用してきた。こうした状況を受けた標準化の手段として、米国FDA³²⁾、欧州EMA³³⁾それぞれに、「リスクベースド・モニタリング」のガイダンスが作成され、日本の厚生労働省でも「事務連絡」として考え方がまとめられた³⁴⁾。日本の「事務連絡」は詳細なリスク同定方法や対応する戦略について記していないが、欧米のガイダンスは日本の関連業界でも既に広く知られている。ここで簡単に、EMAのガイダンスの中からリスク評価のための着眼点を拾うと、以下のようになる。

●システムレベル

- 組織構成、コミュニケーション・プラン、契約相手
- 品質システムおよび手順
- 施設、コンピュータ化されたシステム、文書管理、データマネジメント

- トレーニング, 資格を含む人的資源
- コンプライアンスの評価指標, パフォーマンス評価, 監査等のアウトカム
- 規制や倫理的基準の枠組み
- プロジェクトレベル
- 試験薬
- 試験デザイン (複雑さ, 標的集団 (弱者, 疾患の特性, 組み入れの困難さ (希少疾患など), サンプルサイズ, 適格性基準, 治療以外のプロトコル
- 運営: 予算, タイムライン, スタッフ, 施設の選択, CRO, 供給システム, データベース, 報告・コミュニケーションのライン

このように様々な観点からのリスク評価を欧米当局は求めているので, 既承認薬であれば低リスクであるという単純なリスク分析ではないことに着目する必要がある。

9. 付属書類

9.1 付属書類に示される文書的要件の内容

最後に, 付属書類 (ANNEX) に示される, 文書的要件の内容について記す。付属書類は I から VII までであり, 以下のような構成で, 揃えるべき情報・文書を明示している。

- I. 実施申請
- II. 変更申請
- III. 安全性報告
- IV. 臨床試験結果概要の内容
- V. 一般向けの臨床試験結果概要の内容
- VI. 試験薬・補助薬のラベル表示
- VII. 「EU 臨床試験指令」との対比表。

I の実施申請時の書類の内容は, 以下のような構成である。A. 総則; B. カバーレター; C. EU 申請書式; D. プロトコル; E. 研究者概要書 (investigator's brochure : IB); F. GMP 適合性関連文書; G. 試験薬概要書 (investigational medicinal product dossier : IMPD); H. 補助薬の文書 (補助薬であっても F, G の文書は必要だが承認薬である場合には追加情報は不要.); I. 科学的助言と

小児用医薬品研究計画; J. ラベルの内容; K. 被験者募集方法; L. 説明文書・同意書, 同意取得手続き; M. 研究者の適切性; N. 施設の適切性; O. 保険等の措置; P. 財政的基盤; Q. 支払証明書; R. データ保護規則に従ったデータ取扱い証明書。

E. の研究者概要書 (IB) の記載事項の中では, 承認薬を承認された範囲で使う場合には, 承認された製品特性概要 (summary of product characteristics : SmPC) を IB とする, 用法が異なる場合には SmPC に追加情報を加えるなどの対応が示され (28), F. GMP 文書も承認薬をそのまま使う場合には不要とする, G. 試験薬概要書の中では, 承認薬を使う場合には簡略化した IMPD の記載内容が示されている。

9.2 背景となる議論

このように既承認医薬品を使った臨床試験における医薬品情報の記述を簡素化しつつも明確化・標準化する方策が示されている。これも承認薬を使った非商業的な臨床試験の推進策の一つといえる。米国では, 「investigator-IND」として, 研究者が実施申請をする場合の書類手続きが FDA のホームページで示されている³⁵⁾ が, EU においてこうした整備が進むことも予想される。

また, 公開の対象となる臨床試験の結果概要が, 一般向けの概要の構成も含めて示されている点も, 上述したような臨床試験の情報公開を求める議論の結果として注目に値する。

10. おわりに

以上で, 「EU 臨床試験規則」の重要な論点について概説した。各論点についての考察は, それぞれの項目における「背景となる議論」に述べたので, ここで改めて行わないが, 欧州においては, 「ヘルシンキ宣言」「欧州評議会」と関連した議論, 米国の包括的な制度改正の議論との関連で本規則を解釈することの重要性を再度強調しておきたい。また, 本規則の施行時に至るまでの運用手順がどのように作成されていくかは, 今後注目に値

する。あわせて、日本における「臨床研究」の制度設計、治験における国際調和の試みにおいて、EUの新規則の内容と今後の動向を十分に踏まえておくことが必要であると考え。

付 記

以前に「EU臨床試験指令」について本誌で報告した際には同指令の翻訳を同時掲載したが、今回は、「EU臨床試験規則」の内容については他でも研究報告があり既に日本国内で議論されていることもあり、翻訳は行っていない。本稿における概説では、必ずしも直訳ではなく、意識を含んでいることを付記する。

文 献

- 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 of the European Communities*. 2001 May 1; L 121: 34-44.
- 2) 栗原千絵子. EU臨床試験指令とイギリス臨床試験規則. *臨床評価*. 2004 ; 31 (2) : 351-422.
- 3) Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. *Official Journal of the European Communities*. 2014 May 27; L 158: 1-76.
- 4) Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 COM (2012) 369 final 2012/0192 (COD).
- 5) 栗原千絵子, 景山 茂. 「共同IRB」をめぐる日米欧州アジアの状況. *臨床評価*. 2013 ; 40 (2) : 419-34.
- 6) 井上悠輔. 欧州連合 (EU) における臨床研究規制. *年報医事法学*. 2012 ; 27 : 70-80.
- 7) 磯部 哲, 研究代表者. 厚生労働科学研究費補助金 (医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・治験推進研究事業)) 臨床研究に関する欧米諸国と我が国の規制・法制度の比較研究 (H25-医療技術一指定一019) 平成25年度 総括研究報告書. 平成26 (2014) 年3月.
- 8) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Global Science Forum. Facilitating International Co-operation in Non-Commercial Clinical Trials. October 2011.
- 9) European Association of Nuclear Medicine. Comment for EANM website & vEANM Newsletter: New regulation on clinical trials approved by European Parliament [cited 2014 Aug 30]. Available from: http://www.eanm.org/pub_press/pressservice/docs/2014_05_13_NewRegulationOnClinicalTrials_Ivan%20Penuelas_revAC-JRB.pdf?navId=59&PHPSESSID=mkbou4ji2oenvn8vh91e4ag9jf2
- 10) 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.
- 11) World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and last amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013 [cited 2014 Aug 30]. Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
- 12) Department of Health and Human Services. Protection of Human Subjects. Code of Federal Regulations, Title 45 Public Welfare Part 46.
- 13) U.S. Department of Health and Human Services. Advance Notice of Proposed Rulemaking (ANPRM), Human subjects research protections: enhancing protections for research subjects and reducing burden, delay, and ambiguity for investigators. *Federal Register*. 2011 Jul 26.
- 14) Otmar Kloiber. 栗原千絵子, 齊尾武郎, インタビュー・訳. 「ヘルシンキ宣言」50周年に向けた議論の経緯—世界医師会事務総長Dr. Otmar Kloiberインタビュー. *臨床評価*. 2013 ; 41 (2) : 351-72.
- 15) Margaret Mungherera, Otmar Kloiber, Ajay Kumar, Elmar Doppelfeld, Miguel R. Jorge. 栗原千絵子, 齊尾武郎, インタビュー・翻訳. 世界医師会2014年東京理事会: グローバル化する医の倫理と研究倫理—Dr. Margaret Mungherera, Dr. Otmar Kloiber, Dr.

- Ajay Kumar, Prof. Dr. Elmar Doppelfeld, Dr. Miguel R. Jorge インタビュー—. 臨床評価. 2014 ; 42 (2) : 425-57.
- 16) World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform(ICTRP) [cited 2014 Aug 30]. Available from: <http://www.who.int/ictrp/en/>
- 17) Food and Drug Administration Amendment Acts of 2007. Public Law 110-85. 2007 Sept 27.
- 18) European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register [cited 2014 Aug 30]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/about.html>
- 19) 臨床試験の情報公開と国際保健. 臨床評価. 2000 ; 27 (3).
- 20) Commission Guideline — Guidance on posting and publication of result-related information on clinical trials in relation to the implementation of Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) No 1901/2006 (2012/C 302/03). Official Journal of the European Union. 6.10.2012. C 302/7-10.
- 21) European Medicines Agency. Posting of clinical trial summary results in European Clinical Trials Database (EudraCT) to become mandatory for sponsors as of 21 July 2014. News. 19/06/2014 [cited 2014 Aug 30]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002127.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- 22) European Medicines Agency. Publication and access to clinical-trial data. 24 June 2013. EMA/240810/2013. Executive Director.
- 23) European Medicines Agency. European Medicines Agency agrees policy on publication of clinical trial data with more user-friendly amendments [Press release]. 12 June 2014. EMA/348985/2014.
- 24) European Medicines Agency. EudraCT [cited 2014 Aug 30]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/about.html>
- 25) EudraVigilance access policy for medicines for human use. 23 August 2011. EMA/759287/2009 corr.
- 26) Bland JM. Cluster randomised trials in the medical literature: two bibliometric surveys. *BMC Med Res Methodol.* 2004; 4: 21. doi: 10.1186/1471-2288-4-21.
- 27) Proposed WMA Declaration on ethical considerations regarding health databases. MEC 197/Health Database REV3/Apr2014.
- 28) Council of Europe, Committee of Ministers. Recommendation Rec(2006)4 of the Committee of Ministers to member states on research on biological materials of human origin. Adopted by the Committee of Minister on 15 March 2006 at the 958th meeting of the Minister's Deputies.
- 29) 栗原千絵子. 研究対象者の権利と補償—グローバル臨床試験を視野に入れた国際比較と今後の課題—. 臨床評価. 2011 ; 39 (1) : 31-62.
- 30) 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. Oviedo, 4.IV. 1997. CETS, No.164.
- 31) Council of Europe. Additional Protocol to the Convention on human rights and biomedicine, concerning biomedical research. Strasbourg, 25.I.2005. CETS, No. 195.
- 32) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Oversight of Clinical Investigations —A Risk-Based Approach to Monitoring. August 2013.
- 33) European Medicines Agency. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. 18 November 2013 EMA/269011/2013 Compliance and Inspection.
- 34) 厚生労働省医薬食品局審査管理課. リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について. 平成25年7月1日 事務連絡.
- 35) U.S. Food and Drug Administration. Investigator-Initiated Investigational New Drug (IND) Applications. Last updated: 2013 Oct 4 [cited 2014 Aug 30]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm343349.htm>