

第41回日本医事法学会総会
シンポジウム
「臨床研究」
アメリカ合衆国における臨床研究規制

神戸大学大学院法学研究科
丸山英二
www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/medical/Lecture/lecture.html

合衆国における臨床研究に対する規制

- Common Rule ——連邦の各省庁が実施または補助する研究に対して適用される規制（補助金交付の条件）
- FDA Regulations ——新薬等の臨床試験の実施などに適用される食品医薬品局（Food and Drug Administration）の規制（州際通商規制。医薬品や医療機器等の販売の承認を申請する者が、その根拠資料を得るために行う研究などを2に適用される）[Cf. *Wyeth v. Levine*, 555 U.S. 555 (2009)]
- FDA Regulations も、1970年代後半以降、内容的にはCommon Ruleに整合させるよう配慮されてきた。

コモン・ルールの特徴

- 連邦の省庁が実施・補助する研究に参加する研究施設に対して、被験者保護の方針（現実には、Office for Human Research Protections (OHRP) はコモン・ルールの内容を要求）の確約書（written assurance）の提出を義務づけることによって被験者保護の実効性を確保（Federalwide Assurance = FWA）。
- 被験者保護の責任を担う機関として、各研究施設に対して、その施設で実施されるすべての研究について、その内容を事前に審査し、かつ実施の監視に当たる施設内審査委員会（institutional review board, IRB）を設置することを求めるとともに、その構成・職務について要件を規定。
- 個々の被験者の保護のかなめになるものとして、インフォームド・コンセント（informed consent, IC）の要件についての詳細な規定。

コモン・ルールの背景

◆Tuskegee Syphilis Studyの報道とAd Hoc Panel報告書

アラバマ州Tuskegeeで1932年から、400人の黒人梅毒患者と200人の黒人対照者を被験者として、梅毒の自然経過を観察する研究が行われ、1973年に研究が中止されるまでに、被験者のうち28人が死亡し、それ以外に100人ほどが視力を失うか知的・精神障害を患有に至った。

この研究を暴露した報道（N.Y.Times）に対して、DHEWはTuskegee Syphilis Study Ad Hoc Panelを設けた。このパネルの最終報告書（1973年4月28日）は、人を対象とする研究のうち、少なくとも連邦の補助を受けるものすべてについて規制する権限をもつ常設の機関を設置するよう連邦議会に勧告した。

保健教育福祉省規則の制定の経緯

1973年、人を対象とする研究に対する規制体制の不備を是正するための法案がいくつか連邦議会に提出された。

上院の労働・公衆衛生委員会保健小委員会委員長であったEdward Kennedy議員は、Tuskegee Panelの勧告に従って（規制権限を持つ独立の）National Human Experimentation Boardを設置する法案を提出したが、成立する見込みは薄かった。妥協案として、DHEW（Department of Health, Education and Welfare）——人を対象とする研究に適用される規則の制定（既に指針はあった）。

連邦議会——National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Researchを（規制権限のない諮問委員会として）設置する法律の成立。——National Research Act of 1974（1974年7月12日）

保健教育福祉省規則制定の経緯

◆DHEW

1973年10月：これまで指針の形で定められていた人を対象とする研究に対する規制をDHEWの規則とする規則案を連邦政府官報に掲載した（38 Fed. Reg. 27,882, Oct. 9, 1973）。

1974年5月30日：各方面から出された意見を踏まえて加筆の上、「案」のとれた規則として公布（39 Fed. Reg. 18,914）。

——研究施設の委員会（a committee of the organization）による審査の要件（新たに、研究活動に対する継続的定期的審査の要件が追加された）。インフォームド・コンセントの内容、DHEW指針の遵守の確認の要件が規定された。

National Research ActとNational Commission

1974年7月12日——National Research Act of 1974の成立。

①National Commissionの設置。

その任務——(1)生物医学的・行動学的研究活動の基本的倫理原理の同定。(2)倫理原理に沿ったガイドラインの策定。(3)未成年者、囚人、施設収容精神障害者の場合のインフォームド・コンセントの要件の同定。(4)胎児研究および精神外科についての調査・検討、など。

②補助の申請に際してInstitutional Review Board設置までの旨の確約の提出を義務づける（ちなみに、「Institutional Review Board」の名称はこの法律に始まる）。

③胎児実験について、National Commissionの勧告まで、DHEWによる実施・補助を禁止した（モラトリウム）。

National Commissionとベルモント・レポート

National Commissionは1974～1978年にかけて精力的に活動し、成果は、胎児研究、囚人、精神外科、未成年者、精神障害者を対象とする研究、IRBとインフォームド・コンセントに関する17冊の報告書（Appendixを含む）にまとめられた。

さらに、1976年2月、National Research ActがNational Commissionに求めた「生物医学的・行動学的研究活動の基礎となるべき基本的倫理原理の提示」などの作業を行うために、スミソニアン協会のベルモント・コンファレンス・センターにおいて4日間にわたる会議が開かれた。その会議とその後の検討の成果はベルモント・レポートにまとめられた。ベルモント・レポートでは医療と研究を区別する基準および被験者保護の基本的倫理原則（respect for persons, beneficence, justice）が論じられた。The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, September 1978.

保健教育福祉省規則からコモン・ルールへ

1975 DHEW, Protection of Human Subjects, Technical Amendments (Mar. 13, 1975)——DHEW規則をNational Research Actに適合させるための改訂（“committee”が“Institutional Review Board”に置き換えられた）。

1981 President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research, Protecting Human Subjects: First Biennial Report on the Adequacy and Uniformity of Federal Rules and Policies, and their Implementation, for the Protection of Human Subjects in Biomedical and Behavioral Research (Dec. 1981)——すべての連邦の省庁が、ヒト被験者の保護のためのDHHS規則を採択するよう勧告。

1983 Office of Science and Technology Policy (OSTP), Proposed Model Federal Policy for Protection of Human Subject; Response to the First Biennial Report of the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research (51 Fed. Reg. 20,204, June 3, 1986)——関係省庁が採択した被験者の保護に関する「連邦共通指針」。

1988 OSTP, Federal Policy for the Protection of Human Subjects; Notices and Rules (53 Fed. Reg. 45,661, Nov. 10, 1988)——Proposed Model Federal Policyに対して提出された意見を参考に改訂されたFederal Policy案が、規則案として提示された（common ruleの言葉が使われた）。

1991 OSTP, Federal Policy for the Protection of Human Subjects; Notices and Rules (56 Fed. Reg. 28,002, June 18, 1991)——1988年に提出されたFederal Policyが15省庁によって採択される規則として成立（コモン・ルールの成立）。

わが国の指針に対するコモン・ルールの影響

- ◆Expedited review (45 CFR 46.110)
 - research involving no more than minimal risk
 - minor changes

◆迅速審査手続

ゲノム研究倫理指針（2001）第2・7（5）

—軽微な変更、共同研究、既承認の研究と同じ類型の研究

疫学研究倫理指針（2002、2007）第2・5（2）④

臨床研究倫理指針（2008）第3（9）

—軽微な変更、共同研究、最小限の危険を超えない研究

◆他に、疫学・臨床におけるICの簡略化と45 CFR 46.116(d)、など。

コモン・ルールの全般的改訂

◆コモン・ルールが制定されて20年を経た2011年7月、連邦厚生省（Department of Health & Human Services = DHHS）はOSTPと連携して、コモン・ルールが、多施設共同研究の増加、保健サービス研究や社会学・行動科学研究、データベース、インターネット、バイオバンクを用いる研究の拡大などの変化に対応できなくなってきたとして、コモン・ルールの全般的改訂に向けた規制制定事前通知を出した（DHHS, Human Subjects Research Protections: Enhancing Protections for Research Subjects and Reducing Burden, Delay, and Ambiguity for Investigators, 76 Fed. Reg. 44,512, Jul. 26, 2011）。そこでは、コモン・ルールの問題として、以下の7点を掲げ、対応案を提示し、それらに関し具体的にたてられた74の質問に対する意見を求めていた。

コモン・ルールの問題点

- (1)審査手続（委員会開催か、迅速審査か）が研究の危険の大小に対応できおらず、IRBの時間・資源が効率的に用いられていない。また、社会学・行動科学研究では、身体的危険でなく心理や情報の危険などが問題になるが、現行規則はその相違を反映できていない。
- (2)多施設共同研究における施設ごとの審査は手続の複雑化と研究開始の遅延を招く（1施設のIRBがプロトコルの修正を求めた場合；IRB審査の施設間での相違）一方、複数の審査によって被験者保護がより充実することを示す証拠はない。

コモン・ルールの問題点

- (3)インフォームド・コンセントの要件について、長文や専門用語で書かれた説明、被験者への情報提供より施設防衛を目的として作成された文書、資金源との利害関係など参加の判断に重要な情報の欠如や分かりにくい表記、アンケートや聞き取りなど回答を同意と扱う場合における書面同意の使用、など、その実効性に関わる問題がある。
- (4)遺伝子情報、既存試料、診療情報などを用いる研究は情報の危険を伴う。技術の進歩とデータの蓄積によって、匿名化情報が識別可能になる可能性が高まっている。また、HIPAAのPrivacy RuleやPrivacy Act of 1974は適用対象が限られ、十分な保護に欠ける。

コモン・ルールの問題点

- (5)現行制度は、被験者保護の実効性を評価するための情報収集の仕組みが十分でない。
- (6)被験者に大きな危険を伴うが、連邦による規制を受けていない研究が多数ある。
- (7)コモン・ルールの解釈指針の省庁間の齟齬やコモン・ルールとHIPAAルールの要件の重複・抵触など、同一の研究に複数の規制要件が適用され、混乱を引き起こしている。

DHHSの提案する対応

- ◆DHHSは、基本的目的は、被験者保護を改善するとともに、研究者・被験者に対する負担、時間、曖昧さを軽減することによって、研究監視体制の実効性を強化することにある。とした上で、規制枠組みの変更を提案した。
- ◆また、コモン・ルールの改訂によって、他のDHHS規則（Subparts B～E）、FDA規則、HIPAAのプライバシー・ルールの改訂も必要になるという見通しも示されている。
- ◆改訂の検討に当たっては、生命倫理問題検討大統領委員会（Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues）における審議なども考慮に入る。

DHHSの対応案(1)——危険に対応した審査レベル

- ◆現在の審査枠組み
 - ・会合によるIRB審査
 - ・迅速審査——最小限の危険以上のものを含んでいない研究で、迅速審査が可能なリストに載っている研究。
- ・コモン・ルールの適用除外が認められる6類型の研究
その中に、「既存のデータ、文書、記録、病理標本、または診断標本の収集または研究を内容とする研究で、これらの資料が公的に利用できるものであるか、研究者が情報を、直接にもまたは被験者に関連づけられた標識によっても、被験者が識別できない方法で記録する場合」がある。exemption 4 under 45 CFR 46.101(b)(4)——これによって、既存の検体および情報は、匿名化すれば、IRB審査が免除されるだけでなく、IC要件も免除されると考えられてきた。

DHHSの対応案(1)——危険に対応した審査レベル

- ◆危険としては、身体的危険、心理的危険、情報的危険があるが、情報的危険については、「データ保全・情報保護基準」と匿名化情報の再匿名化を禁じるルールを設定することによって対応を図り、IRBの検討事項としない。
- ◆最小限の危険以上のものを含まない研究で、迅速審査の対象となる研究については、研究活動に対する継続的な審査は原則として行わない。当初、会合IRBによって審査された研究についても、データ解析や医療において得られる臨床データによる追跡の段階以降は、継続的審査を行わないことを原則とする。
- ◆最小限の危険以上のものを含まないとして迅速審査の対象となる研究類型のリストの定期的改訂を義務づける。
- ◆IRB審査を免除される研究類型を再定義。

DHHSの対応案(1)——危険に対応した審査レベル

- 【臨床目的で収集された検体の利用を含む研究】
- ◆【新規則の施行日以降】臨床目的で収集された検体の研究利用（病理検体の残余を用いる研究など）については、書面同意を義務づける。その同意は、将来の研究利用を一般的に許可する簡潔な標準的同意書式の使用によって得ることができる。
 - ◆同意書は、当該施設が関係する特定の状況（入院など）に関連して収集されるすべての検体、あるいは特定の施設で収集されるすべての検体を対象とするような広範なものにすることができる[いわゆる包括同意の許容]。
 - ◆臨床目的で収集されるこれらの検体を用いる研究は、IRBの審査が免除される。しかし、「データ保全・情報保護基準」の適用は受ける。

DHHSの対応案(1)——危険に対応した審査レベル

【既存の情報または検体の利用を含む研究】

- ◆既存(existing)の意味の再定義——「当該研究以外の目的で収集された」という意味で、時間的な前後は問わない(疫学研究指針第5(18)と同旨)。
- ◆匿名化の要件を削除。
→他の目的のために収集されたデータ・検体を用いる研究は、顔名のものであっても、IRB審査は、原則として免除される(個別の結果を対象者に返す研究は除外)。
- ◆IRB審査が免除される研究も、「データ保全・情報保護基準」は適用され、インフォームド・コンセントの要件も課される(顔名の場合はすべての場合、匿名の場合は研究目的で収集されたものを他研究に使用する場合)。

DHHSの対応案(1)——危険に対応した審査レベル

【既存の情報または検体の利用を含む研究についての同意要件】

- ◆検体を用いる研究は書面同意が必要(general consent も可)。
- ◆データを用いる研究については
⇒当初研究以外の目的で収集されたデータの研究利用
 - ・顔名であれば書面同意が必要
 - ・匿名(連結可能の場合も含む)であれば同意は不要
- ⇒当初研究の目的で収集されたデータの研究利用
 - ・匿名・顔名に関わらず同意が必要
- ◆General consent は、将来の研究利用を一般的に許可するものであるが、細胞株の樹立や生殖に関する研究のような特別の類型の研究については、可否のチェック欄を設けることで対応。

DHHSの対応案(1)——危険に対応した審査レベル

【IRB審査が免除される研究についての審査】

- ◆現在は、コモン・ルール適用除外研究であることを確認するための手続がOHRP (Office for Human Research Protections) によって勧奨され、多くの施設で課されている⇒研究開始の遅延。
- ◆対応案では、研究者は、施設・IRBに1頁の登録票を提出することによって研究開始を可能とする。登録票には
 - ・主任研究者
 - ・研究目的などの研究の概要を記載するものとする。
- ◆登録を受けた施設側は、必要と判断すれば、IRB審査を求めることができる。

DHHSの対応案(2)——多施設共同研究のIRB審査

- ◆コモン・ルールは各研究施設がIRBの承認を得ることを求めており、当該施設のIRBによる審査を要求してはいない。
- ◆多施設共同研究に参加する米国内の施設については、単一のIRBを各施設の正式の(記録上の) IRB (IRB of record)として、その審査を受けることを義務づける。審査が、会合によるIRB審査であるか、迅速審査であるかを問わない。

DHHSの対応案(3)——インフォームド・コンセントの改善

- ◆書式の改善
 - (1)認められるべき内容をより具体的で明確に規定。
 - (2)不適切な内容の制限。
 - (3)各項目の長さの条件を規定。
 - (4)記載場所(冒頭、本体、付録)など、記載の態様について規定。
 - (5)対象者への情報提供に役立たず、訴訟からの施設防衛などの目的で含められる定型的文言の削減。
 - (6)要件を満たす標準書式テンプレートの作成。
- ◆同意要件の免除、同意を記録する書面の要件の免除、についての規定の改善(詳細省略)。

DHHSの対応案(4)—— 情報的危険を最小限にするデータ保護の強化

- ◆匿名・非匿名に関して、HIPAAのプライバシー・ルールの定義を採用する。また、検体については、DNAの抽出によって個人識別可能になる可能性があるので、検体を用いる研究は顔名情報を用いる研究を同様に扱う。
 - ①Identifiable information および検体
 - ②Limited data set (LDS) ≒ 連結可能匿名化情報
 - ③De-identified information 識別情報除去情報 ≒ 連結不可能匿名化情報
 - ①⇒本人・親族・使用者・家族について、名前、住所(州以上は除く)、月日(年は除く)、電話番号、FAX番号、メールアドレス、社会保障番号、カルテ番号、医療保険被保険者番号、口座番号、証明書・許可書番号、車両番号、機器ID番号、URL、IPアドレス、指紋、声紋等、顔写真、固有識別番号、がなく、個人識別が不可能と思われること。
 - ②⇒住所(町まで)、日にち(誕生日など)、他の固有識別番号、を含むことはできる。

既存の情報または検体の利用を含む研究についてのIRB審査や同意要件

	①Identifiable information・検体	②Limited data set (LDS)	③De-identified information
非研究目的で収集された場合の将来の研究利用	書面同意必要	同意不要	同意不要
研究目的で収集された場合の将来の研究利用	書面同意必要	書面同意必要	書面同意必要
データ保護基準の適用	適用あり	適用あり	適用あり
研究計画の登録の要否	要	要	不要
IRB等の事前審査の要否	不要	不要	不要

DHHSの対応案(4)——「データ保全・情報保護基準」

【Data Security and Information Protection Standards】

- I 個人識別可能情報の収集・使用を含む研究
 - ◆①個人識別可能情報・検体・②LDSを取り扱う研究は、重磁的に保存・移動されるデータには合理的・適切な暗号化が、紙媒体で保存される情報には強固な物理的な安全管理が、義務づけられる。さらに、audit trail (監査証跡; 追跡記録)と情報に対するアクセス管理、不正使用・開示通知基準が義務づけられる。
 - ◆③識別情報除去情報と②LDSを用いる研究については、情報の本人を再識別することが禁じられる。

DHHSの対応案(4)——「データ保全・情報保護基準」

【Data Security and Information Protection Standards】

- II データは、研究者が個人識別情報を見たとしても、恒久的研究ファイルに記録しなければ、③識別情報除去情報、②LDSを取り扱うことができる。
- III 基準の遵守を確保するため、定期的な抜き取り事後監査を実施する。

DHHSの対応案(5)——監視体制強化のためのデータ収集

- ◆有害事象や「被験者等に対する危険を伴う予測外の問題」に関するデータの、迅速でリアルタイムの収集のための体制の改善を図る。既に報告が義務つけられたデータ報告を簡素化し統合する。
 - (1) 大部分の省庁の報告要件に適合する標準化された簡潔なデータ・セットの使用。
 - (2) 連邦政府共通の安全データ報告・転送モデルポータルシステムをウェブ上に構築・試行。
 - (3) すべての省庁の安全データ報告ガイダンスの整合を図る（用語、範囲、時期）。
- ◆これらの改善によって、データのより強力な解析が可能となる。

DHHSの対応案(6)——連邦の規制の拡大

- ◆人を対象とする研究に対してコモン・ルールを適用している連邦の省庁から研究費を受ける国内の施設に対して、当該施設で実施されるすべての研究にコモン・ルールを適用することを義務づけることを提案する。

[現行のコモン・ルールは、「当該施設で実施されまたはその依頼を受ける研究について、被験者の権利と福祉を保護する責任を果たすために当該施設が遵守する原理」を説明することを義務づけるにとどまっている。45 CFR § 46.103(b)(1)]

DHHSの対応案(7)—— 規制要件と省庁のガイダンスの調和を図る

- ◆コモン・ルールを採択している省庁が出す被験者保護ガイダンス間の齟齬について、DHHSは、その有用性と問題点、単一のガイダンスの適否などについて意見を求めるにとどめ、具体的な提案はしていない。

DHHSの規則制定事前通知

- ◆規則案の提示の前に広く意見を聞くためになされる。
- ◆今後、今回の事前通知に対する意見を踏まえて Proposed Rule (規則案)が提示され、さらに、規則案に対する意見を踏まえて最終的な規則(Final Rule)の制定に至る。
- ◆社会各層の意見を広く收集しそれを反映させる規則制定手続。

参考文献

- 丸山「臨床研究に対するアメリカ合衆国の規制」年報医事法学13号51～68頁（1998）
- 丸山「生命倫理4原則と医学研究」日本義肢装具学会誌27巻1号58～64頁（2011）
- 笹栗 俊之・池松 秀之（編）『臨床研究のための倫理審査ハンドブック』（2011、丸善出版）