

シミックヘルスケア・インスティテュート株式会社
ELSI-ST研修

欧米の医学研究規制

神戸大学名誉教授
丸山英二

米 国

合衆国政府による規制

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(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に適用される)
- 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。

21st Century Cares Act (2016) § 3023(a) …the Secretary of Health and Human Services shall, to the extent practicable and consistent with other statutory provisions, harmonize differences between the HHS Human Subject Regulations and the FDA Human Subject Regulations.....

コモン・ルールの特徴

- ①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、コモン・ルール遵守の確約書(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（現在は、連邦省庁共通の確約書（Federalwide Assurance, FWA）を被験者保護局（Office for Human Research Protections, OHRP）に提出し、その承認を得ることが求められている）。
- ②各研究施設に対し、当該施設で行われる連邦の省庁が実施・補助する研究について、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)が適切に構成されていることを確保するよう求めるとともに、その構成・職務について要件を規定。
- ③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。

	FDA規則	DHEW-DHHS：コモン・ルール	WMA：ヘルシンキ宣言
1938	Food, Drug, and Cosmetic Act (医薬品販売前60日届出)		
1962	Drug Amendments of 1962 (医薬品販売にFDAの承認, 被験者の同意)		
1964			D. of Helsinki (consent)
1966	FDA規則（書面IC, IC免除要件 の厳格化）	PHS医務局長指示（委員会審査, IC）	
1971	入院患者等試験に委員会審査		
1972		タスキギー梅毒研究報道	
1974		DHEW規則制定(5)	
1974		National Research Act(7)	
1975			D. of Helsinki (東京, 委員会)
1978		The Belmont Report	
1981	FDA規則改訂	DHHS規則改正／大統領委勧告	
1991		Common Rule	
2017		Common Rule改訂（2019施行）	

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規則の遵守の確約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)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, (2)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, (3)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設置すみの旨の確約の提出を義務づける(ちなみに, “Institutional Review Board”的 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

1974 DHEW, Protection of Human Subjects (May 30, 1974)——人を対象とする研究に関するDHEWの規則の制定

1975 DHEW, Protection of Human Subjects, Technical Amendments (Mar. 13, 1975)——National Research Act に適合させるため DHEW 規則を改訂 (“a committee of the organization” が “an Institutional Review Board” に置き換え)

1981 President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research, Protecting Human Subjects (Dec. 1981)——すべての連邦省庁が、被験者の保護のためのDHHS規則を採択するよう勧告

1986 Office of Science and Technology Policy (OSTP), Proposed Model Federal Policy for Protection of Human Subject (June 3, 1986)——関係省庁が承認した連邦共通指針案

1988 OSTP, Federal Policy for the Protection of Human Subjects (Nov. 10, 1988)——Proposed Model Federal Policyに対して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 (June 18, 1991)——Federal Policyが15省庁の規則として成立(コモン・ルール成立)

わが国の指針に対するコモン・ルールの影響

◆ Expedited review (§ __.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(2013)第4・10(5)

— 軽微な変更, 共同研究, 最小限の危険を超えない研究

人医学系研究倫理指針(2014)第11・3

— 共同研究, 軽微な変更, 無侵襲無介入研究, 軽微侵襲無介入研究

◆ 医学系指針におけるICの簡略化(第12・7)と § __.116(d) など。

コモン・ルールの改訂——事前意見募集

2011.7.26——DHHS, Human Subjects Research Protections: Enhancing Protections for Research Subjects and Reducing Burden, Delay, and Ambiguity for Investigators (Advance notice of proposed rulemaking: ANPRM), 76 Fed. Reg. 44,512, Jul. 26, 2011.

コモン・ルール制定後20年の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則制定事前通知を出した。そこでは、研究対象者の保護の改善とともに、有益な研究を推進し、研究者に対する負担、遅滞、漠然性を減少させるあり方に関して、コモン・ルールの問題点を掲げ、対応案を提示し、それらに関して具体的な質問に対する意見が求められた。

コモン・ルールの改訂——規則案

2015.9.8——Department of Homeland Security など16の省庁, Federal Policy for the Protection of Human Subjects (Notice of proposed rulemaking: NPRM), 80 Fed. Reg. 53,933, Sep. 8, 2015.

本NPRMで提示された主要な改正点は、以下の10点。

- (1) 説明事項(匿名化情報の他研究利用の可能性、営利利用と受益、結果開示、全ゲノムシークエンス、等の有無)の追加、説明の態様規定によるICの改善。
- (2) 人体試料を用いる研究は、匿名化されてもコモンルールの対象。保存試料の二次的研究利用に対するICの要件。Broad consentの許容。試料・非匿名情報の保管・利用期間は10年以下。
- (3) 情報・試料保護基準、(4) 適用除外手続簡素化。
- (5) 国内で実施される国内の施設の多施設共同研究について单一IRB審査義務付け。施行は告示の3年後。
- (6) 迅速審査対象研究やデータ解析や追跡のみの段階に入った研究についての継続審査要件廃止。
- (7) 連邦の資金を受ける国内の施設の臨床試験をコモンルールの対象とする。
- (8) Broad consentの求めを拒否した対象候補者についてIC要件の免除を認めない。
- (9) 対象候補者の選択・募集等におけるIC要件の免除。
- (10) 臨床試験IC文書の公開データベースへの登録。

コモン・ルールの改訂——規則

2017.1.19——Department of Homeland Security など16の省庁, Federal Policy for the Protection of Human Subjects (Final rule), 82 Fed. Reg. 7,149, Jan. 19, 2017.

本NPRMで提示された主要な改正点に対する取扱いは、以下のとおり。

- (1) 説明事項(匿名化情報の他研究利用の可能性、営利利用と受益、結果開示、全ゲノムシーケンス、等の有無)の追加、説明態様規定(冒頭に重要情報など)によるICの改善。
- (2) 非匿名試料・情報の保管・二次的研究利用に対する broad consent の許容。試料・非匿名情報の保管・利用期間は無期限とすることも可。
- (3) 不採択、(4) 適用除外手続変更。
- (5) 国内で実施される国内の施設の多施設共同研究について单一IRB審査義務付け。施行は告示の3年後。
- (6) 迅速審査対象研究やデータ解析や追跡のみの段階に入った研究についての継続審査要件廃止。
- (7) 不採択、(8) 採択(適用対象が変更)
- (9) 対象候補者の選択・募集等においてIC要件の適用なし。
- (10) 臨床試験IC文書の公開データベースへの登録。

※2020年1月20日適用の单一IRB審査要件以外は、2018年1月19日から施行・適用。

改正コモン・ルールの概要

(a) 説明の態様・内容に関する規定の追加によるICの改善。

① 説明の態様(§ _____.116(a)(5))

ICの冒頭で, 対象候補者が研究参加について判断する際の理解を助ける重要な情報を簡潔に提示することが求められた。

② 基本的説明項目の追加(§ _____.116(b)(9))

(9)識別可能な個人情報または生体試料の収集を含む研究について, 識別子が削除され, 追加的ICなしに将来の研究に利用・提供される可能性の有無。

③ 追加的説明項目(§ _____.116(c)(7)-(9))の追加

(7)対象者の試料が営利利用される可能性, および対象者がそこから受益するかどうか。

(8)臨床的に重要な研究結果(個人的なものを含む)が対象者に開示されるか, される場合にはその条件。

(9)試料を用いる研究に関して, 研究が全ゲノムシークエンスを含んでいるまたはその可能性があるかどうか。

改正コモン・ルールの概要

(b) 識別可能試料・情報の保管・二次的研究利用に対するbroad consentの許容(§ _____.116(d))

① Broad consentが許容される場合

(他の研究のためにまたは研究目的以外で収集される)識別可能な個人情報または生体試料の保存および二次的研究利用に対するbroad consentが許容された。

② [以下略]

(c) IC要件の免除・変更(§ _____.116(f))

① 免除に関して、識別可能な情報・試料の保存と二次的研究利用に対するbroad consentを求められた者がそれを拒否をした場合には、IRBは、そのような保存と二次的研究利用に対する同意を免除することはできないことが規定された(§ _____.116(f)(1))。

② 免除・変更が認められる要件として、研究が識別可能な個人情報・人体試料の使用を含む場合に、研究が、当該情報・試料を識別可能な状態で用いることなしに実施することが、実際上、不可能であること、が追加された(§ _____.116(f)(3)(iii))。

改正コモン・ルールの概要

(d) 対象候補者の選択・募集等におけるIC要件の免除(§ _____.116(g))

研究者が、対象候補者の選択、募集、適格性判定の目的で、そのICなく、情報・試料を取得することを含む研究計画をIRBが承認することが認められた。

(e) IC文書のウェブサイトでの公表(§ _____.116(h))

連邦の省庁が実施・補助する臨床試験に関しては、補助を受ける者または連邦の省庁が、IC文書のひな形でIRBが承認したもの1部を公開の連邦ウェブサイトに掲出することが義務付けられた。

(f) 一部の研究に対する継続審査要件の廃止(§ _____.109(f))

これまで義務付けられてきたIRBによる年1回以上の継続審査が、①迅速審査の対象とできる研究、②限定IRBの審査を受けた研究、③③aデータ解析（識別可能な情報・試料の解析を含む）、または③b対象者の追跡臨床データ収集の段階に入った研究については、原則として不要とされた。

改正コモン・ルールの概要

(g) 多施設共同研究についての単一IRB審査の義務付け(§ _____.114)

多施設共同研究に参加する合衆国内に所在する施設は、合衆国内で実施される研究（の部分）について、单一IRBによる一括審査を受け、承認を得ることが義務付けられた。 審査に当たるIRBは、研究を補助・実施する連邦省庁が指定し、または、主たる施設が提案し、研究を補助する省庁が承認するものと定められた。

ただし、①法律が複数のIRBの審査を求める研究や、②研究を補助・実施する連邦省庁が、当該特定の状況には単一IRBの使用が不適切であると判断する研究については、一括審査の例外が認められる。

改正コモン・ルールの概要

(h) 研究施設から省庁に提出されるべき確約の内容の簡素化

研究施設から省庁に提出される確約に関する要件が大幅に簡素化された。

- ① (コモン・ルール以外に施設が遵守する)倫理的原理の記載要件の削除
- ② 施設が依拠するIRBを表示する要件の削除
- ③ IRB委員名簿, 手続等などの表示要件のIRBの要件規定への移動
なお、連邦共通の確約(FWA)を持つ施設が、その依拠するIRBがOHRPに登録され、IRBに関する§ _____.107および§ _____.108の規定にしたがって、適切に構成されていることを確保する責任を負うことは変わらない。
- ④ 他施設のIRBが研究を監視する場合の責任の分担について記録する義務の新設

他施設が設置したIRBが研究を監視する場合に、研究実施施設が当該監視について当該IRBに依拠すること、およびコモン・ルールの要件遵守のために研究実施施設とIRB設置施設が引き受ける責任を文書で記録することが義務づけられた(改正後の§ _____.103条(e))。

改正コモン・ルールの施行日・適用日の延期

- ◆ Federal Policy for the Protection of Human Subjects: Delay of the Revisions to the Federal Policy for the Protection of Human Subjects (Interim final rule), 83 Fed. Reg. 2,885 (Jan. 22, 2018).

対象施設に対応準備時間を与えることなどを理由とす緊急措置として、その施行日および一般的適用日を2018年7月19日に延期する暫定規則が発表された(さらに半年延期することも予告)。なお、多施設共同研究一括審査の2020年1月20日施行は変更されなかった。

- ◆ Federal Policy for the Protection of Human Subjects: Six Month Delay of the General Compliance Date of Revisions While Allowing the Use of Three Burden-Reducing Provisions During the Delay Period, 83 Fed. Reg. 28,497 (June 19, 2018).

改正コモン・ルールの一般的適用日を2019年1月21日と定める等を規定する規則が告示された。

Final NIH Policy on the Use of a Single Institutional Review Board for Multi-Site Research (NOT-OD-16-094, June 21, 2016)

The National Institutes of Health (NIH) Policy on the Use of a Single Institutional Review Board of Record for Multi-Site Research establishes the expectation that all sites participating in multi-site studies involving non-exempt human subjects research funded by the National Institutes of Health (NIH) will use a single Institutional Review Board (sIRB) to conduct the ethical review required by the Department of Health and Human Services regulations for the Protection of Human Subjects at 45 CFR Part 46. This policy, which is consistent with 45 CFR Part 46.114, is intended to enhance and streamline the process of IRB review and reduce inefficiencies so that research can proceed as expeditiously as possible without compromising ethical principles and protections for human research participants.

「多施設研究単一IRB使用に関するNIH指針」は、NIHが補助する(適用除外対象でない)人対象研究を含む多施設研究に参加するすべての施設が, 45 CFR Part 46のDHHS被験者保護規則が求める倫理審査を行うために、単一IRBを用いることを期待することを定める。本指針は、45 CFR Part 46.114 に適合しており、IRB審査手続を強化・円滑にするとともに無駄を減少させ、ひいては、倫理原則と被験者保護を損なうことなく、研究が可能な限り円滑に進行できるよう意図されたものである。

[施行は、当初、2017年5月25日とされていたが、後に、2018年1月25日に延期された。]

欧洲：EU

EU臨床試験指令

2001.5.EU臨床試験指令(Directive 2001/20/EC: Clinical Trials Directive)公布

- 適用対象——試験薬を用いる臨床試験(非介入試験を除く)
- 臨床試験——人に対する試験で、①試験薬(investigational medicinal products)の臨床的、薬学的、薬物動態学的効果を発見・検証することを目的とするもの、②試験薬の副作用を同定することを目的とするもの、③安全性・有効性を確認する目的で試験薬の吸収、分布、代謝、排泄を研究することを目的とするもの(2(a))
- 試験薬——薬物形状の活性物質またはプラセボで、臨床試験において試験の対象となるまたは対照として用いられるもの。既承認薬で、承認外の形状で使用・調合・包装されるもの、承認された適応以外で使用される場合、承認された形状について追加情報を得るために用いられる場合を含む。

EU臨床試験指令

第3条 臨床試験被験者の保護

第2項 臨床試験は以下の場合に限って実施できる。

- (a) 予測されるリスクと不便が、被験者および他の現在または将来の患者に期待される利益と衡量され、倫理委員会(Ethics Committee)および／または所管の当局が、期待される治療的および公衆衛生的利益がリスクを正当化するとの結論に到達する場合に限って開始でき、この要件の充足が永続的にモニターされる場合に限って継続することができる。

EU臨床試験指令

第6条 倫理委員会

第1項 加盟国は、臨床試験実施を目的として、倫理委員会の設置・運営に必要な措置を講じなければならない。

第2項 倫理委員会は、臨床試験の開始前に、求められる論点について、その意見を出さなければならない。

第3項 倫理委員会は、その意見を用意するに当たって、とくに、以下の点を検討しなければならない。

- (a) 臨床試験の意義とその試験デザイン
- (b) 第3条第2項(a)号で求められる予測される利益とリスクの評価が満足でき、その結論が正当化されるものであるか
- (c) プロトコル
- (d) 研究者及び研究支援スタッフの適格性
- (e) [試験薬の人での試験に関する試験薬の臨床・非臨床データを収める]研究者ブローシャー
- (f) 施設の質 [以下略]

EU臨床試験指令

第6条 倫理委員会

第5項 倫理委員会は有効な申請書の受領日から, 申請者および当該加盟国における所管当局に理由付きの意見を出すまでに, 最長60日が与えられる。

第6項 倫理委員会は, 意見を求める申請についての検討期間内に, 申請者からすでに提出された情報を補足する情報を求める依頼を1回に限って送ることができる。第5項で定める期間は, 補足情報の受領まで進行しない。

第7条 第5項で規定する60日の期間の延長は, 遺伝子治療または体細胞治療のための医薬品, または遺伝子改変生物を含む医薬品を対象とする試験の場合を除いて, 認められない。.....

第7条 単一意見

加盟国は, 単一の加盟国の領土内に限定された多施設臨床試験に関して, 倫理委員会の数にかかわらず, 当該加盟国に单一の意見の採択を定める手続を設けなければならない。

同時に複数の加盟国において実施される多施設臨床試験の場合においては, 当該臨床試験に関わる加盟国毎に单一の意見が出されなければならない。

EU臨床試験規則

2014.4.16. EU issued Clinical Trial Regulation: 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.

◆当初は、2016年5月28日以降の施行。のち、に2018年10月施行に延期、2017年6月16日、2019年後半に延期。

現在もThe audit of the system will commence in December 2020.

- 加盟国が法令措置を講じることを求める指令から、国内法令としての効力を持つ規則に。
- 複数国施設臨床試験について、一国ごとの審査申請から、審査申請は一本化。
- 低侵襲臨床試験に対する緩和要件の適用。

EU医療機器規則

Europe Medical Device Regulation (MDR)

2017.4.5. EU issued Medical Device Regulation: Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC.

◆2017年5月25日発効。2020年5月26日施行(より早い適用を定める特則あるも、臨床研究に関してはなし)。

- 加盟国の国内法令としての効力を持つ規則。
- 販売に関わる規制と臨床研究に関わる規制を定める。
- 複数国で実施の臨床研究について、单一の臨床研究申請が可能(78条)。

参考文献

- ◆井上悠輔「欧洲連合(EU)における臨床研究規制」年報医事法学27号70頁(2012)
- ◆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31(2)351頁(2004), 同「EU(欧洲連合)における臨床試験制度の改革」同42(2)巻486頁(2014)
- ◆藤原康弘「臨床研究に関する国内の指針と諸外国の制度との比較」厚生労働科学研究費補助金平成24年度総括研究報告書
- ◆磯部哲「臨床研究に関する欧米諸国とわが国の規制・法制度の比較研究」厚生労働科学研究費補助金平成25年度～26年度総合研究報告書・総括研究報告書

参考文献

- ◆丸山「アメリカ合衆国における臨床研究規制」年報医事法学27号58～69頁
(2012)

【訂正】

59頁4行目 すべての → 連邦の省庁が実施・補助する

同 6行目 設置 → 表示

- ◆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)

- ◆当日映写したスライドと配付資料のPDFファイルは、報告後数日中に
<http://www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/medical/Lecture/lecture.html>
に掲出します。