

山本 晴子 参考人 提出

第3回臨床研究専門委員会

平成19年11月 1日

資料 3

臨床研究実施体制と倫理審査 に関する欧州調査報告

訪問場所

英国

- EC指令に関するEMEA会議
- 英国医薬品庁(MHRA)
- 英国NHS患者安全庁研究倫理事業部(NRES)
- 英国医学研究支援協議会(MRC)

フランス

- フランス医薬品庁(AFSSAPS)
- フランス保健省

「臨床研究に関するEC指令」

- 1996年のICH合意によるICH-GCPに基づき、2001年5月に欧州議会及び欧州理事会指令(以下、EC指令という)として公布、各EU加盟国は2004年5月までに国内制度を整備
- 臨床試験の実施において、以下の事柄を規定
 - 商業スポンサーか非商業スポンサーか、承認申請目的か否かに関わらず、試験実施前に、倫理審査委員会の審査に加えて規制当局の承認審査が必要
 - 被験者の保護としての賠償・補償(compensation, indemnity)措置
 - インフォームドコンセントのあり方
 - 副作用報告のあり方、特に、重篤未知疑いのある有害事象(SUSAR)の規制当局及び倫理審査委員会への報告 等

EC指令の特徴

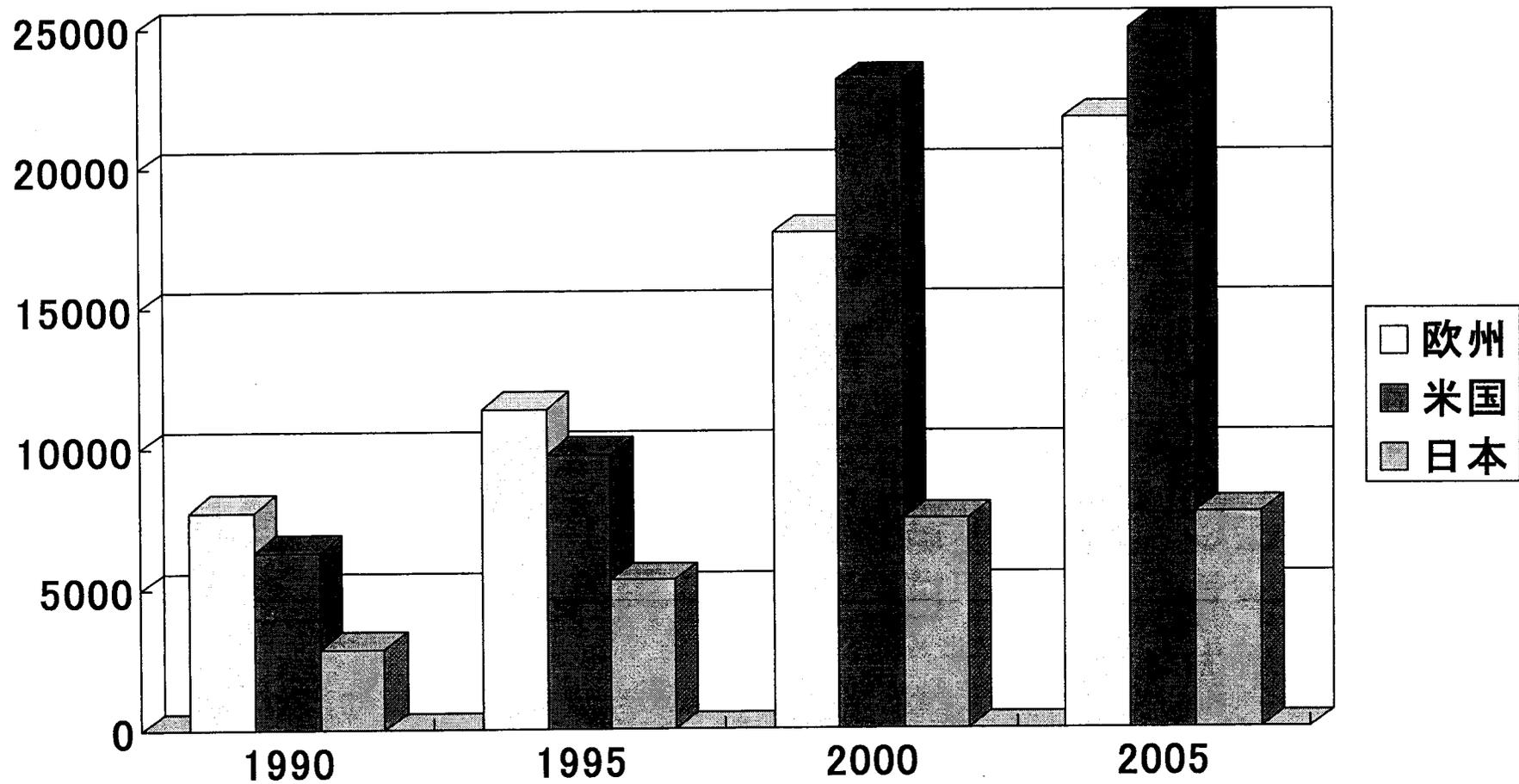
- 薬事承認申請を目的とした新薬の治験(商業臨床試験)というICHでの合意の趣旨の範囲を超えて、非商業臨床試験(研究者主導の医薬品の臨床研究)を対象範囲に加え、これに基づき各国が制度的な整備を実施
- 医薬品以外の臨床研究・臨床試験(手術等の手技によるもの、医療機器の臨床試験、疫学研究等)は対象外
- 臨床試験の倫理審査及び当局での審査は、各国レベルで実施し、承認審査のように中央審査は行わない
- 多施設共同試験については、加盟国内の1つの倫理審査委員会の意見により、試験計画全体の実施のための倫理審査とすることができるが、複数国にまたがる場合は、各国内でそれぞれ規制当局と倫理審査委員会の承認が必要で、安全性報告も各国規制当局と倫理審査委員会に報告義務あり

EMA会議

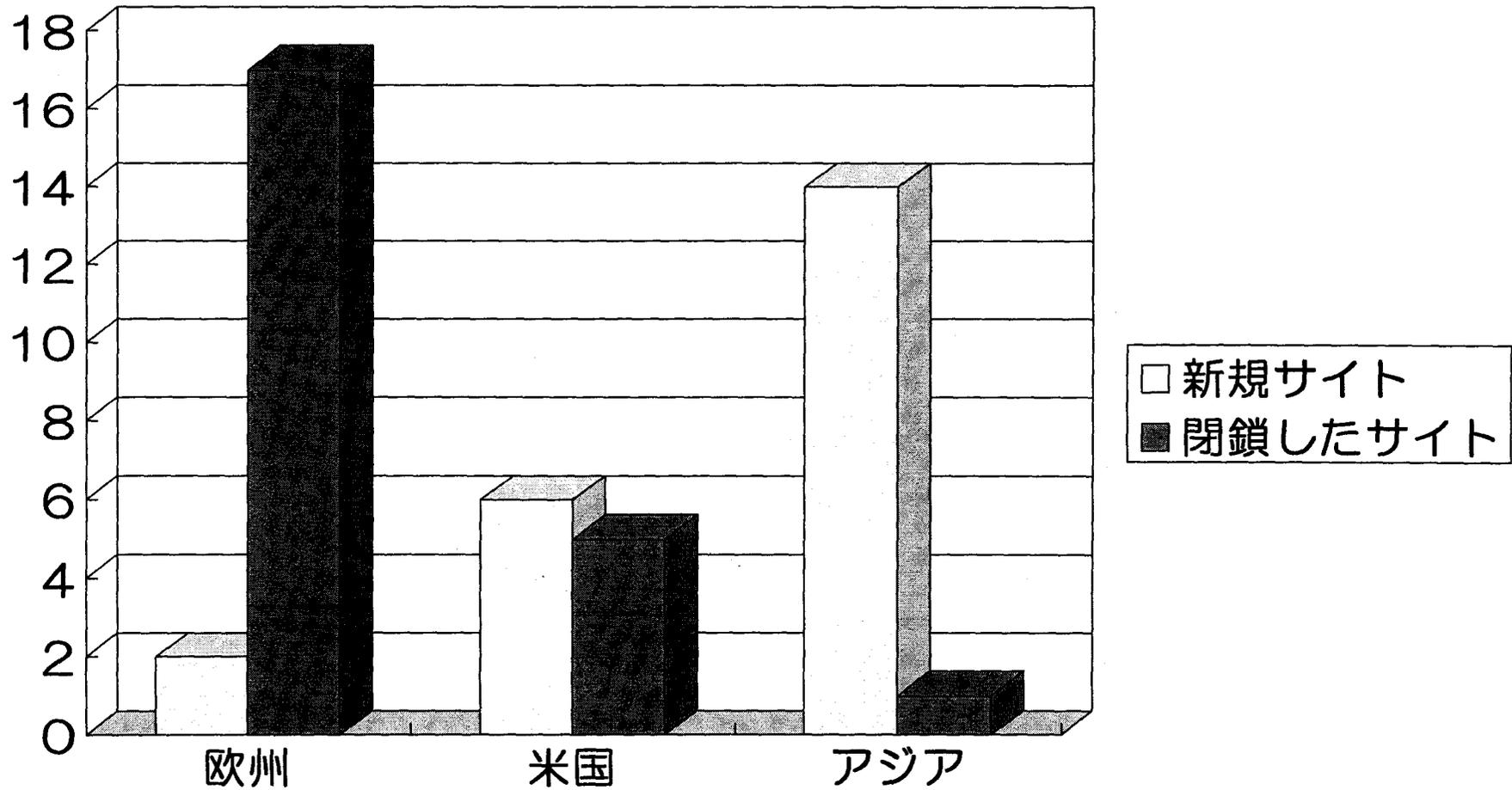
- 2007年10月3日に、ロンドンのEMA本部で開催
- EUの薬事規制当局、EUの製薬企業、医学研究者代表、非商業的資金提供団体、患者団体等、計260名が参加
- EU域内での臨床試験をより競争力のあるものとし、EUの医学の発展に寄与するため、EC指令の現状の問題と課題を整理する目的
- 背景として、各利害関係者からEC指令の運用の困難さが指摘され、EC指令を再度改正するべきだという意見がある

日・米・欧の薬剤開発予算

100万ユーロ(現在レートで換算)



治験実施施設の変化 2001-2006



EU内で登録された臨床試験数 (2004年5月1日～2007年8月1日)

臨床試験申請数 22,697件

- スポンサー(実施主体)
 - 商業スポンサー 18,319件(80.7%)
 - 非商業スポンサー 4,470件(19.7%)

※非商業スポンサーは多くの場合主任研究者の所属機関
- 実施場所
 - 単施設 6,412件(28.2%)
 - 多施設 15,017件(66.2%)
- 実施国
 - EU内の多国 13,652件(60.1%)
 - EU域外を含む 11,392件(50.2%)

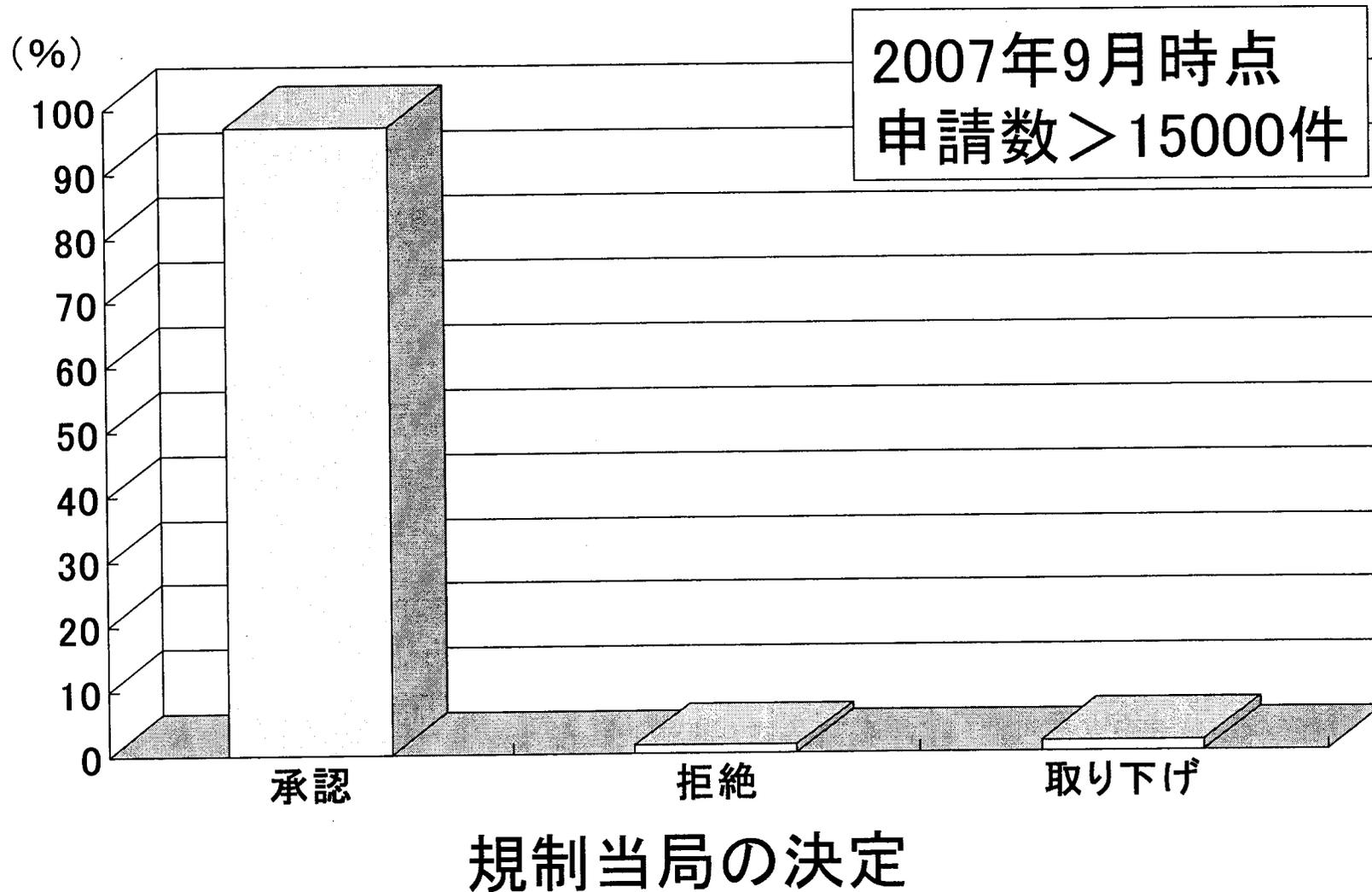
EC指令導入の影響：プラス面

- EU加盟国内で医薬品を用いた臨床試験の手続きがハーモナイズされ、倫理審査システムが整備された
- EudraCT (EU規制当局が共有する臨床試験の中央データベース) でEU域内で実施されている全臨床試験が特定できる
- 国内1つの倫理審査委員会の承認でOK
- 特に大学等の非商業施設で臨床試験のためのインフラ整備や研修が進んだ
- 研究者にGCPに対する認識と遵守率が高まり、臨床試験のみならず、臨床研究全体の質が向上した

EC指令導入の影響：マイナス面

- 加盟国間で、規制当局や倫理審査委員会の対応に違いがある
 - 何を「介入的」と考えるかが各国で異なる(単なる採血を介入的にとらえる国もある)
 - 提出すべき書類および使用言語が各国間で異なる
 - 事前審査が必要とされる「重大な試験計画の改訂」の判断が、各国によって異なる 等
- 非商業的臨床試験では、特に多国間多施設共同試験では、手続きが複雑かつ事務作業が過重で、臨床試験のコストが2~4倍にまで増加
- 安全性報告(未知重篤有害事象/定期報告)を規制当局と倫理審査委員会へ提出する義務があり、非商業スポンサーには、この事務負担も大きい
- コストと手間の増加のため、特に小規模の臨床試験(小児癌、稀少疾病等)は壊滅的な打撃を受けている(非商業スポンサー)。大規模試験についても、厳格な信頼性確保を求められるため、実施困難になってきている。
- 倫理審査委員会が安全性報告数増加のために新規案件の審査に時間をとれなくなっている

EC指令導入後の承認状況



各国の臨床試験規制

英国	フランス
<p>根拠法： 薬事法</p> <p>規制対象： 医薬品（遺伝子治療、細胞治療、再生治療を含む。）</p> <p>非介入試験を除き、<u>非商業臨床試験を含む</u>（2004年以降）</p> <p>規制内容： 事前の倫理審査委員会審査、規制当局審査、重篤未知関連有害事象報告、GCPの遵守等。</p> <p>その他： 医療機器法に基づく医療機器の試験は同様の規制（非商業試験は含まない。） ※その他手術等の医療技術、非介入試験は規制に含まれないが、NHSでは倫理審査が必要。</p>	<p>根拠法： 生物医学研究法（公衆衛生法典）</p> <p>規制対象： <u>すべての臨床試験</u></p> <p>非介入試験を除く。非商業臨床試験を含む医薬品、医療機器、手術等の医療技術</p> <p>規制内容： 事前の倫理審査委員会審査（地域倫理審査委員会）、規制当局審査、インフォームドコンセント等。</p> <p>※非介入試験は、現行規則では倫理審査の必要もない。</p>

規制当局の状況(1)

英国・MHRA (医薬品治験担当部門)	フランス・AFSSAPS (医薬品治験担当部門)
<p>審査体制:当該部署は全体で22名。うち審査官10名(EC指令施行後増員された)</p> <p>審査件数:約1000件(非商業試験の比率は不明)</p> <p>平均審査日数:データ無し(60日以内に審査完了)</p> <p>審査対象:医薬品(非商業目的を含む。)、遺伝子治療、細胞治療、再生治療</p> <p>医療機器は別部門が実施</p>	<p>審査体制:当該部署は約10名(外部専門家(約300名)や承認審査部門が審査に協力)</p> <p>審査件数:約1200件/年。うち非商業試験は25%</p> <p>平均審査日数:約40日</p> <p>審査対象:英国と同様。医療機器、手術等の医療技術は別部門が実施</p> <p>※規制当局と倫理審査委員会の役割が法律で厳密に規定</p>

規制当局の状況(2)

英国・MHRA	フランス・AFSSAPS
<ul style="list-style-type: none">•商業試験と非商業試験で求める資料、審査レベルに違いはなし(運用面でカバーしている)•上市後の医薬品を使用する試験では、試験薬に関する資料は添付文書程度でよい•審査料も商業試験と非商業試験で違いなし.実際には上市後の医薬品を使用する試験(第IV相)は200ポンド程度	<ul style="list-style-type: none">•商業試験と非商業試験で求める資料、審査レベルに違いはなし(運用面でカバーしている)•上市後の医薬品を使用する試験では、英国と同程度の資料を要求•審査料は非商業試験は商業試験の10分の1(200ユーロ程度).これと同額を倫理審査料として別に支払う

補償制度について

英国	フランス
<ul style="list-style-type: none">• 過失賠償<ul style="list-style-type: none">– NHS内での医行為（臨床研究に伴うものを含む。）の過失に対する賠償は国費（NHSは国営のため）による賠償制度で支払い。• 無過失補償<ul style="list-style-type: none">– 大学など非NHS組織が実施主体の臨床試験では、民間保険が臨床試験に係る無過失の被害の補償（法的勧奨あり）– 国（MRCやNHS）実施主体の臨床試験では、無過失の被害に対して見舞金程度の支給を行うことがある。※NHS、MRCは国営のため民間保険に加入できない。	<ul style="list-style-type: none">• 過失賠償<ul style="list-style-type: none">– すべての臨床試験について過失賠償保険加入が法律で義務付けあり。• 無過失補償<ul style="list-style-type: none">– 2005年のONIAM導入後は、臨床研究であっても無過失の場合はONIAMの範疇で補償されるようになった（ONIAM開始前は無過失補償も民間保険でカバーしていた）※臨床研究での補償事例は希 <div data-bbox="1205 1252 1982 1476" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"><p>※ONIAM: 国立医療事故補償公社。医療事故や無過失損害の補償を提供する社会システム</p></div>

倫理審査委員会の状況(1)

英国(イングランドおよび南ウェールズNHS内の状況)	フランス
<p>設置:NHSの行政的区域毎に整備. 病院や大学内に設置. イングランド及び南ウェールズ内で120の委員会(90程度に減らす予定)</p> <p>認証:NRESより2年毎の認証</p> <p>開催頻度:10-11回/年</p> <p>委員数:18名(1/3は非専門家)</p> <p>審議件数:全体で約8~9000件/年(非介入研究も審議)</p> <p>新規案件は上限8件/回</p> <p>審査料:無料(国費で運営)</p> <p>※非NHS施設は、独自の倫理委員会で審議可能</p> <p>※NHSは非介入研究を倫理審査から外すことも検討中。</p>	<p>設置:7つの医療行政区域毎に整備. 病院や大学内に設置. 全国に40の委員会</p> <p>認証:保健省と6年毎に契約</p> <p>開催頻度:ほぼ月1回</p> <p>委員数:14名(+予備委員14名)</p> <p>審議件数:全体で約2000件/年(介入研究のみ審議、非介入研究は倫理審査なし)</p> <p>新規案件は上限5-6件/回</p> <p>審査料:有料(非商業試験は商業試験の10分の1)</p>

倫理審査委員会の状況(2)

<p>英国(イングランドおよび南ウェールズ NHS内の状況)</p>	<p>フランス</p>
<p>申請: 中央コールセンターが、研究者の申請を地区の倫理審査委員会に適宜割り振る(倫理審査委員会のレベルによって扱えない案件あり)</p> <p>事務局: 地域毎に事務センターを設置し事務サービスを提供(国費で運営)</p> <p>品質保証</p> <p>SOP: 統一SOPあり(GAfRECガイドライン)</p> <p>研修: 新規委員の1日研修、非専門委員の1日/年研修など</p> <p>監査: NRESの監査員が各委員会を2年毎に監査</p> <p>審議の公開: 審議は非公開. 審議結果の概要は公開可</p>	<p>申請: 主任研究者の施設のある地区内の委員会の中から自由に選択(選択制に批判あり)</p> <p>事務局: 各委員会が独自に設置</p> <p>品質保証</p> <p>SOP: 作成されていない</p> <p>研修: 実施されていない</p> <p>監査: 実施されていない</p> <p>※現状は各委員会毎に品質保証は様々。統一ガイドライン作成等の改善策を検討中。作成後はSOPや研修、監査を実施することになる模様</p> <p>※倫理審査委員会の情報は法律で非公開であり、否定的な結果のみ40施設で共有。</p>