

議会（General Medical Council, GMC）の懲戒対応がこれに該当する。イギリスにおいては、医師として行為を行うためには、GMCにおいて医師登録を受けると共に、その医師としての適性基準を満たす必要がある（宇都木 2001）。そのため、医師登録を司る GMC に登録されている医師研究者は、ここが示す研究上踏まえるべきガイダンスに従う必要があり、従わない者は医師としての登録や行為ライセンスに影響する可能性がある。

実際、GMCによる医師の懲戒事由には「不誠実な医師」という項目がある。GMCが策定している医師職業倫理指針「よき医師のあり方」（Good Medical Practice）は研究活動における誠実を求めており、また研究活動に関するより詳細なガイドラインも示している（現在の「研究における善き行い、研究における同意」、2013年最新）。具体的な懲戒基準を示した「医師の懲戒ガイドライン」は「科学的な不誠実」に言及しており、これまでに具体的な適用事例としては、企業主導試験におけるデータのねつ造・改ざんを行った場合と研究成果・発表における不正の場合とがある（井上 2014）。

前者については1980年代から製薬工業協会（Association of the British Pharmaceutical Industry, ABPI）による問題ある医師への問題意識の高まりを背景として、製薬業界が医師に研究を依頼する際の協定のあり方やGMCへの通報ガイドラインが策定された。これに促される形でGMCにおいても懲戒対応がなされ、精神科医が臨床試験データを操作したことが判明して医師登録から除名された事例など（Siddiqui 医師事件、1988年）を皮切りに、数十名の医師が登録から除名されてきた（ただし、この区分に特化した統計がないので不確定）。関連して、産業界などからの依頼を受け、医師の研究不正を専門的に調査し、GMCへの通報までを行う民間法人（Medico-Legal Investigation社）がある。後者についても、前者ほどの数ではないが、特に科学界や社会的に大きな影響をもたらした不正事例を中心に、GMCが処分を行ってきた。1990年のピーターズ医師事例（研究不正で医師登録を抹消された二番目の事例とされる）、同意を得ることなく小児の遺体臓器を保有したアルダーヘイ事例におけるバンベルゼン医師の事例がその代表例である。また、ウェイクフィールド医師事件では、医師が予防接種の効果に関するデータを改ざんしたほか、倫理審査委員会の手続き懈怠、同意取得要件の不遵守などの責を問われ、医師登録を除籍されている（2010年）。

以上みてきたように、イギリスにおいては研究不正一般について調査権限を有する行政機関は存在していない。ただし医薬品の臨床試験に関しては罰則が設けられており、データの保存義務に関する法的な規定もある。これはフランスでも同様であり、医薬品の臨床試験については15年のデータ保存が義務付けられており、先述したように具体的な罰則規定もある（データの保存義務については、2006年11月8日アレテを改訂した2008年8月

11 日アレテにおいて規定されている)。他方でイギリスでは刑事罰とは別に研究不正に関与した医師に対する GMC による懲戒が行われており、こうした専門職資格と関連付けた懲戒措置が研究不正に対する有効なサンクションとして機能する可能性も示唆された。

## 6) 医療者向け広告規制

最後に本節では広告規制についてとりあげる。高血圧症治療薬の臨床研究事案においては、すでに薬事法第 66 条違反で当該治療薬を販売していた製薬企業が刑事告発されており、一連の臨床試験の結果を利用した広告が誇大広告に当たるか否かに注目が集まってきた。しかしその一方で、今回の事案についてはむしろ薬事法第 68 条「承認前の効果の広告」に違反するのではないかとの指摘もある。すなわち、問題となった治療薬はもともと高血圧症に対する降圧効果によって承認されたものであり、その時点では心血管イベント抑制効果は証明されていなかった。イベント抑制効果については、その後販売元の企業の支援によって実施された自主臨床試験において「証明」され、企業はこの成果を用いて販売促進活動を行っていた。そのため、薬事法第 68 条のいう「承認前」が、オフラベル広告やそれに準じる広告の禁止と解釈できるのであれば、今回の事案も対象になりうるという指摘である(栗原 2014)。しかしその一方で、本治療薬はあくまでも高血圧症の患者を対象に降圧効果を意図して使用されている以上、薬事法 68 条違反という判断には困難があるとの指摘もある(水口 2014)。

ただしいずれにしても、高血圧症治療薬の臨床研究事案においては、日本において製薬企業が医療者向けに行う広告は企業の自主規制に委ねられており、添付文書と必ずしも一致しない内容の広告が許容されているだけではなく、行政機関による事前審査等の積極的な規制が行われていないという事情がある。そのため、以下ではイギリス、フランス両国における医療者向けの広告規制の概要について調査した結果を記す。

### ①イギリス

イギリスにおける医薬品の広告規制は、2012 年医薬品規則 (Human Medicines Regulations 2012) の Part 14 に規定されており、これは EU 指令 2001/83/EC (人用医薬品に関する指令) の Titles VII を国内法化したものである(以下、主に MHRA からの回答による)。医薬品規則は、インターネットを含むすべての広告手法に適用されており、広告の対象が一般市民か医療者であるかに応じて、異なる要件と制限が課されている(なお、イギリスの規制上、後者は「医薬品の処方や供給に関わる資格を有する個人 (persons qualified to prescribe or supply medicines) と呼ばれる」。また日本と同様、一般市民に対

する処方薬（prescription only medicine, POM）の広告は禁じられている）

すべての広告に対して課せられている要件は、MHRA によって承認された製品概要（Summary of Product Characteristics, SPC）と一致することである。これはすなわち、オフラベル広告の禁止を意味している（未承認薬のプロモーションは言うまでもなく禁止）。また、広告は客観的に事実を示すことによって製品の合理的な使用を促進すべきであり、その特徴を誇張したり、誤解を与えたりするような表現が採用されるべきではないとされており、その詳細は MHRA の『ブルー・ガイド——イギリスにおける医薬品の広告とプロモーション（The Blue Guide: Advertising and promotion of medicines in the UK）』に記載されている。

なお、医薬品の広告を管理するための MHRA の活動は以下の通りである。まず、一部の広告に関する発行前のコンプライアンスのチェック、発行された資材についての監視、広告に関する苦情に対応した調査を行う。また、広告規制違反が明らかになった際には処置を講じ、苦情や注意を引くような懸念事項について調査する（さらに必要性が明らかになった場合には、差し止め命令又は訴追するが、通常はそれ以前に問題解決がもたらされる）。こうした業務を担う広告規制の部門は 3 名の専従職員からなっており、必要に応じて専門家の助言について MHRA の資源を利用している。

また同時に、法的枠組みをサポートする形で企業による自主規制の仕組みがある。具体的には、処方薬及び一般薬のプロモーションに関連した行為基準（Codes of Practice）がこれにあたる。これらの基準を策定しているのは、製薬工業協会（ABPI）マーケティングコード監視機構（The Prescription Medicines Code of Practice Authority）とイギリス大衆薬工業協会（The Proprietary Association of Great Britain）である。前者は製薬企業に対する行為基準（Code of Practice for the Pharmaceutical Industry）を作成・公表（2年に1回程度改訂）するとともに、製薬企業の資材や活動に対して疑義を有する人からの苦情を受け付け、それを調査するシステム（complaint investigation system）を運営している（2012年には78件の苦情を受理）。また、基準では、いかなる販促資料も事前に企業の上級役員2名（うち1名は医師又は薬剤師でなければならない）の確認を受けなければならない旨が定められている。後者は発行前に一般向けのすべての広告をチェックしている。また一般的な広告管理の仕組みとしては、イギリス広告基準局（Advertising Standards Authority）によるものがあり、特に放送広告についてのさらに具体的な管理を実施している。

## ②フランス

人に利用する医薬品の広告 (publicité) に関しては、公衆衛生法典 L.5122-1 から同 L.5122-16に規定がある(それを受けて、公衆衛生法典 R.5122-1以下に詳細な規定がある)。公衆衛生法典では、医療者 (professionnels de santé) に向けた広告と大衆向けのそれとを分けて規定が置かれているが、ここでは前者について述べる。

医療者向けの広告は、非常に幅広く定義されており、「医薬品の処方、引渡し、販売及び消費を促進することを目的とするあらゆるタイプの情報提供」のことであり、それには、訪問販売、市場調査ないし誘導も含まれる。ただし、以下は除かれる (公衆衛生法典 L.5122-1)。

- (a) 特定の医薬品に関する具体的な疑義照会への対応として非公開で発出される文書
- (b) 包装の変更や、ファーマコビジランスにおいて望ましくない効果が出た場合に発する警告等の具体的な情報提供・参照文書、医薬品に関する情報が何ら記載されていない販売カタログや価格表
- (c) 間接的にであれ医薬品を参照しない限りで、人の健康又は疾病に関する情報

また、たとえばある著者が何かの医薬品について有する学問的意見を論文で述べたようなものは、広告の定義から除外される。これは、出版の自由の文脈に位置付けられる。同様に、先の例 (a) や製薬企業の諸活動に関する企業広告などは、ここでいう広告とはみなされない (ただし、それにプロモーション用の文書が附加されていないという留保が必要である)。

広告に関する諸原則は、そこで用いられる宣伝手法 (ポスター、出版物、視聴覚媒体等) による区別なく適用される。すなわち、広告は誤ってはいならず、公衆衛生の保護を損なうものであってはならない。医薬品を客観的に紹介し、そのよき利用を手助けするものでなければならず、販売許可 (autorisation de mise sur le marché, AMM) 及び高等保健機構 (HAS) によって推奨される治療戦略を遵守するものでなければならぬ。なお、ここにいう広告の対象となりうるのは、正式に許可を受けた医薬品だけである。

2011年12月29日法律の制定前は、広告に関する規制はその名あて人に応じたバリエーションがあり、大衆向けの広告は事前の許可制であったが、医療者向けのもは事後的な統制に服するのみであった。それが、2011年法によって、いずれの場合についても、国立医薬品・医療用品安全管理機構 (ANSM) による事前の統制が適用されることとなり、医療者向けの広告も ANSM の事前許可に服することとなった。この許可は「広告のビザ (visa)」

と命名されている。広告ビザは一定期間付きで発出されるが、その期間は当該医薬品に対する販売許可に付された期間を超えてはならない。ビザの申請に関するタイムスケジュールや申請の様式等は、ANSM 局長の決定によって定められている。(L.5122-9、L.5122-9-1)

なお、医薬品のプロモーションの文脈の中で、景品ないし贈物などとして医療者に授与することは、禁止されている（景品等は、それが取るに足らないものであり、医療および薬事に関係があるものであれば構わない）。無料見本薬についても、厳しく規制されている（公衆衛生法典 L.5122-10）。

ANSM は、一定の場合、すなわちある医薬品が、ファーマコビジランスからのシグナル検出を経てリスクベネフィット報告を再評価する対象となった場合には、その広告を禁止することができる。さらに 2011 年法は、実験的に、そして 2 年を超えない期間において、医療情報担当者（MR）は衆人環境においてでなければ病院の医療者と面会してはならないとの規定をおいている（30 条）（もっとも同規定は、病院ですでに使用・処方されている医薬品については適用がない）。

以上みてきたように、医療者向け広告規制についてはイギリス、フランス両国共に事前チェックを含めた規制当局の積極的な関与があり、広告の内容についても製品概要（SPC）との一致を求めるなど一定の制限を加えている。ただし、本調査では広告規制の運用について踏み込んだ検討は行っていないため、今後さらに実際の運用を丁寧に検討する必要があるだろう。

## D 考察

以上ここまで、わが国で生じた高血圧症治療薬の臨床研究事案を念頭に置いて、イギリスとフランス両国の臨床研究規制に関わる法制度を確認してきた。そこで以下では各論点に即して、今後日本で法制度を検討する場合に考えられる対応について述べる。

### 1) 規制当局の関与

すでに確認してきたように、イギリス、フランス両国とも、販売承認目的の有無を問わず医薬品の臨床試験に対する規制を課しており、その核となっているのは研究実施に先立ち、倫理審査委員会に加えて規制当局の関与が必須とされる点にある。この点で、諸外国と比較した場合、日本の規制当局である医薬品医療機器総合機構（PMDA）による臨床試験への関与の範囲は極めて狭い。とりわけ、規制当局の承認前の医薬品を用いた臨床試験であっても、大学等の研究者が施設の倫理審査委員会の承認（及び機関の長の許可）のみ

で実施することができるようになっている点は、日本の規制の大きな特徴である。

しかしその一方で、近年では EU においてはすべての臨床試験に対して一律に同じ規制を適用することの不合理さが問題となり、今後は標準治療薬同士を比較する臨床試験のように被験者に対して日常診療以上のリスクを負わせない臨床試験（「低介入試験」）について規制緩和が行われる見込みである。この点で、わが国で生じた高血圧症治療薬の臨床研究事案は、まさにこうした試験に該当すると考えられ、EU 臨床試験指令がもたらした様々な弊害を踏まえた場合、これを直ちに現在の「治験」と同様に規制することが望ましいとは考えられない。

以上を踏まえると、今後日本において、医薬品の臨床試験について倫理審査委員会での承認に加えて、規制当局の関与を求める仕組みを導入する場合にも、臨床試験のリスクに応じた法制度の設計が必要だと考えられる。具体的には、OECD の勧告や EU 臨床試験規則ですでに示されているように、日常診療において広く実施されている治療法を比較する臨床試験については、それ以外のものとは明確に区別して扱うというのがその 1 つである（OECD 勧告におけるカテゴリーB の (a) 「*publicly available evidence and/or guidance and/or established medical practice*」がこれにあたる）。なおこうした発想の要点は、単に薬事承認の適応内か適応外かといった機械的な区別ではなく、あくまでも被験者に与える実質的なリスクという観点から規制当局による関与の度合いを判断することの必要性である。これはとりわけ適応外使用であっても標準的治療となっているものが多い小児やがんのような領域においては重要であろう。

また、臨床試験に対する規制当局の関与についても、審査に基づく許可ではなく、単に届出義務を課すに留めたり、先進医療会議のように規制当局以外の会議体の利活用を考えることも可能である。なお後者のような方法を検討する場合には、例えば現在導入が検討されている倫理審査委員会の認定制度を利用して、一部の倫理審査委員会を「臨床試験審査委員会」として認定し、被験者保護に加えて臨床試験データの信頼性確保の方策の適切さについても判断できるような制度を考えることも一案である（ただしこの場合には、当局による査察に代わるものをどのように担保すべきかが課題となるだろう）。

## 2) データの信頼性確保

1) の点とも連動するが、本研究班の調査した範囲では、イギリスとフランスの両国において、臨床試験データの信頼性確保のための中心的手段であるモニタリングや監査について、法令上は日本の省令 GCP や ICH-GCP のような詳細な規定は存在していない(ただし、

フランスの方が ICH-GCP に近い文書を当局の長の「決定」という形で採用している点で、重みづけには違いがある)。これは臨床試験の特徴に応じてモニタリングや監査のあり方が多様であることに対応していると思われ、その意味ではむしろ画一的に詳細な規定を設けることは臨床試験の実施に際して実務上の困難をもたらすことが予想される。

むしろ、すでに 1) で見たように、臨床試験データの信頼性確保の手段については具体的な手続きを法令の中に書き込むのではなく、個々の研究の特徴に応じて研究者自身が適切な対応を考案し、それを適切な第三者が判断できる仕組みを作ることが望ましいと考えられる。ただしその際にも、倫理審査委員会ないしは規制当局の判断に一貫性を持たせる必要はあり、アカデミアの臨床試験におけるデータの信頼性確保の方策の適切さの判断の根拠となるようなガイダンス等を行政機関が発出することが求められる。この点で、イギリスの施設ごとに定められているモニタリングの SOP に見られるような具体的なリスク評価ツールの開発が急務であろう。

### 3) 被験者保護

被験者保護については、既に日本でも医学系の人対象研究に関しては倫理審査委員会の承認を得ることが常態化しており、この点ではイギリス、フランスとの間に大きな違いはない。ただし両国とは異なり、日本の倫理審査委員会は法令上の根拠を持たず、責任や守備範囲がはっきりしていない。また両国においては、地域倫理審査委員会制度が存在し国による管理が明確であるのに対して、日本では施設ごとの倫理審査委員会が基本となっており、施設の運用に委ねられているため、全国的な質の標準化や向上が図りにくい状態にある。

そのため、すでに試みられているように、国による倫理審査委員会の認定制度や臨床研究中核病院等による中央／共同倫理審査委員会の推進等の施策に加えて、今後は倫理審査委員会に対する法的な位置づけを与えるとともに、イギリスの全国研究倫理サービス (NRES) のように、倫理審査委員会の質の管理について継続的な関与を行う行政機関を設置することが望まれる。

なおその際には、上記 1) 及び 2) で検討した臨床試験に関する当局の関与に関する法制度とは独立の法制度を設けることも一案である。というのも、データの信頼性確保を含めた臨床試験の管理とは異なり、倫理審査委員会の審査が求められる研究の範囲は医薬品の臨床試験には限られないからである。例えば、フランスの被験者保護法のように、医薬品の臨床試験には限定されない幅広い研究をカバーする法制度を考えることもその一つである。ただし、その際にも各国の法制度の現状を踏まえて、どの範囲までの研究をこうした

公的な倫理審査委員会に申請すべきかについても合わせて検討する必要があるだろう（例えば、身体的な侵襲のある研究に限るなど）。

#### 4) 利益相反

利益相反マネジメントについてはすでに見てきたように、イギリス、フランス両国の対応と比べても日本の対応が不十分なわけではない。むしろ、倫理審査委員会とは別に利益相反委員会を設けるなど、実際の施設での運用上は手厚い対応がなされている。ただし、日本においては、アカデミアの臨床試験については、イギリスの臨床試験規則が定めているような法的拘束力のある規定は存在せず、GCP 省令についても利益相反に関して十分な規定があるとはいえない。また、両国ともに研究者の利益相反に加えて、倫理審査委員会委員や規制当局職員の利益相反マネジメントが行われている点も注目に値する。この点で、以上で議論してきたように、特に医薬品の臨床試験を含む臨床研究については、審査する側の利益相反について何らかの規定を盛り込むことは検討されてもよい。

ただし、イギリスにおいても医薬品の臨床試験以外については法的拘束力のある規定は存在せず、日本と同様ガイダンスや自主規制に委ねられている。そのため、利益相反についての規定を法制度に盛り込む際にも、その範囲については限定する必要があると考えられる。

#### 5) 研究不正

研究不正については、一般的に事前規制にはなじまない部分が多く、また事後的な調査についても法令を定めている国は少数に留まる。また、研究不正防止策自体は医薬品の臨床試験や人を対象とする研究以外にも求められる点であり、基礎研究を含めた総合的な視点から対応策が考えられる必要がある。いずれにしても、その中心は研究機関や研究助成機関等による自主規制や予防のための教育にあると考えられる。

しかしその一方で、高血圧症治療薬の臨床研究事案の場合に見られたように、事後的な調査を試みてもすでに記録やデータが廃棄されており、検証できないという問題が生じている。この点で、研究データの保存についての日本の体制はあまりにも貧弱であり、諸外国に比べて、意識の点でも制度の点でも大幅な遅れをとっている。とりわけ治験を含めた医薬品の臨床試験については、新しい EU 臨床試験規則が 25 年保存を義務化したことを踏まえ、現行のカルテの保存期間に縛られることなく、データの長期保存について統一的な対応を図る必要がある。

なお、懲罰規定については臨床研究全般に対して懲罰規定を設けることはなく、あくま



でも医薬品の臨床試験に限定した規定を有しているため、臨床研究全般に対する懲罰規定の導入に対しては慎重であるべきだと考えられる。ただしその一方で、イギリスで見られるように医師免許等の資格と連動した形での懲戒措置については検討の余地がある。

#### 6) 広告規制

広告規制については、すでに見てきたように今回の事案が発生した一つの大きな動機づけが広告やプロモーションにおける臨床試験の結果の使用であった以上、今後とも継続的な検討が必要だと考えられる。具体的には、薬事法第 68 条の「承認前の効果の広告」を拡大する形で、オフラベル広告や今回の事案のような承認時に認められていない効果の広告について管理体制を構築することや行政機関から具体的なガイダンスを発出することが期待される。

### E 結論

欧米諸国の臨床研究に関する規制制度に関する体系的な情報収集を行い、日本の現状と比較考察した結果、1) 規制当局の関与、2) データの信頼性確保、3) 被験者保護、4) 利益相反、5) 研究不正、6) 広告規制の 6 点について、今後対応が必要だと考えられる論点が抽出された。そのため、臨床研究全般に関する法制度の検討においても、これらの論点を踏まえた検討が必要であると考えられる。

### F 文献

- 井上悠輔, 2012, 「欧州連合 (EU) における臨床研究規制」『年報医事法学』27: 70-80.  
———, 2014, 「臨床研究の不正と医師の『誠実さ』」『年報医事法学』(印刷中)。  
栗原千絵子, 2004, 「EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則」『臨床評価』31(2): 351-422.  
———, 2014, 「バルサルタン事件」の倫理・規制・政策論的分析」『臨床評価』41 (4) : 799-815.  
Godecharle, S., B. Nemery, and K. Dierickx, 2013, “Guidance on research integrity: no union in Europe,” *Lancet*, 381: 1097-1098.  
Godlee, F. and E. Wager, 2012, “Research misconduct in the UK,” *BMJ* 344: d8357. 水口真寿美, 2014, 「ディオバンをめぐる不正事件が提起した課題」『臨床評価』41 (4) : 773-787.  
齋藤裕子, 2007, 「モニタリングと監査」『腫瘍内科』1(2): 154-162.  
柴田大朗, 2014, 「がんの多施設共同臨床試験グループにおける臨床試験・国際共同試験の

モニタリング」『薬理と治療』42(suppl.1): s15-22.

宇都木伸, 2001, 「イギリスにおける日常医療の倫理」『日本医事新報』4052: 21-25.

山口齊昭, 2003, 「『患者の権利および保健衛生システムの質に関する法律』による医療事故等被害者救済システムの創設とその修正」『年報医事法学』18: 205-211.

———, 2005, 「フランスの医療安全・補償制度」伊藤文夫・押田茂實編『医療事故紛争の予防・対応の実務——リスク管理から補償システムまで』新日本法規出版, 439-450.

山口俊夫編, 2002, 『フランス法辞典』東京大学出版会.

Truchet, D., 2012, *Droit de la Santé Publique*, Dalloz.

## **G 研究発表**

なし

## **H 知的財産権の登録・出願状況**

なし

国立保健医療科学院図書館



\*10097150\*