

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
臨床研究に関する欧米諸国と我が国の規制・法制度の比較研究

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 磯部 哲 (慶應義塾大学大学院法務研究科 教授)
研究分担者 田代 志門 (昭和大学研究推進室 講師)
研究分担者 山本 精一郎(国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 部長)
研究分担者 井上 悠輔 (東京大学医科学研究所 助教)
研究分担者 成川 衛 (北里大学薬学部 准教授)
研究協力者 藤原 康弘 (国立がん研究センター企画戦略局 局長)
研究協力者 山本 晴子 (国立循環器病研究センター研究開発基盤センター 部長)

研究要旨

本研究は、高血圧症治療薬の臨床研究事案により信頼が損なわれた我が国の臨床研究に対し、1) アカデミアの臨床試験規制の概要、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、諸外国の制度及び運用に関する情報の収集及び整理検討を行い、我が国の臨床研究に対する信頼回復のための法制度に係る検討材料を提供することを目的とする。

我が国の医薬品の臨床試験に対する規制体系は、国際調和の観点から見直す余地がある。その際、たとえばモニタリング・監査について、諸外国の規制・運用状況を踏まえれば、画一的かつ詳細な規律を及ぼすことは現実的ではなく、研究者の自主自律的な対応を基盤としながらそれを適切な第三者が判断できるようにするなど、個々の研究の特徴やリスクに応じた合理的な規制体系を展望する必要がある。法令による規律、倫理審査委員会や行政機関等の関与のあり方をめぐっても、制度全体の一貫性を維持する一方で、一律かつ強度の規制を及ぼす場合の弊害に留意するなど、バランスを堅持することが重要である。そして、被験者保護のための倫理審査委員会の制度設計、データの信頼性確保や不正行為対策の一環として研究データ・資料の長期保存を可能にする仕組み等、臨床研究に対する信頼を根底で支える制度的課題への対応が必要である。利益相反に関しては、研究者のみならず、公平性の観点から倫理委員会委員や規制当局の職員等にも利害関係管理が問題となりうる。さらに、規制の実効性を担保するためには、関係者の身分ないし業務に関する免許処分等の運用を見直す余地があるなど、関係諸制度にも視野を広げた検討が必要である。

本研究の成果は、臨床研究の規制・法制度の見直しのための議論、たとえば「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」(平成 26 年 4 月～)においても活用されており、我が国の臨床研究の一層の適正化及び推進に寄与することが期待される。

A 研究目的

本研究は、高血圧症治療薬の臨床研究事案により信頼が損なわれた我が国の臨床研究に対し、1) アカデミアの臨床試験規制の概要、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、諸外国の制度及び運用に関する情報の収集及び整理検討を行い、わが国の臨床研究に対する信頼回復のための法制度に係る検討材料の提供を行うことを目的とする。

B 研究方法

欧米諸国の臨床研究規制制度に関する国内外の関連文献・資料を体系的に収集・分析するとともに、ヨーロッパの臨床研究規制政策において強い影響力を有するイギリスおよびフランスの行政機関等を訪問し、各国の規制状況に関するヒアリングおよび資料収集を実施した（次年度にアメリカの行政機関等に対するヒアリングを予定している）。

なお、訪問に先立って詳細な質問項目を作成し訪問先に送付するとともに、訪問調査後も、電子メール等による追加調査を行った。訪問調査の詳細は以下のとおりである（訪問機関の概要については表 1 を参照）。

1 イギリス

2014 年 3 月 18 日に、ロンドンの医学研究協議会（Medical Research Council, MRC）を訪問し、臨床研究部門（Clinical Research Interests）ディレクターである Catherine Elliott 氏、およびコーポレート・アフェアーズ・グループで患者情報保護及び研究不正を担当する Rosa Parker 氏に対して、1) MRC の概要、2) アカデミアの臨床試験規制の概要、3) 利益相反マネジメント、4) 研究不正対策に関するヒアリングを実施した。また同日に医療研究機構（Health Research Authority, HRA）を訪問し、全国研究倫理サービス（National Research Ethics Service, NRES）の長である Sheila Oliver 氏及び改善・連絡マネージャー（Improvement and Liaison Manager）の Catherine Blewett 氏に対して、1) HRA の概要、2) 利益相反マネジメント、3) 被験者保護に関するヒアリングを実施した。

続けて翌日に、医薬品庁（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA）を訪問し、臨床試験ユニット（Clinical Trial Unit）の長である Martin Ward 氏、および専門査察官（expert inspector）である Gail Francis 氏に対して、1) 臨床試験データの信頼性確保、2) 健康被害に対する補償、3) 研究不正対策、4) 医療者向けの広告規制に関するヒアリングを実施した。このうち 4) については、MHRA の広告規制の担当者から別途書面での回答を得た。なお帰国後、規制の運用実態を確認するために、インペリア

ル・カレッジ・ロンドンの集中治療科講師の Anthony Gordon 氏にメール調査を追加で実施した。

2 フランス

2014年3月20日、保健省（Ministère des Affaires sociales et de la Santé）を訪問し、医師の Sabine Kenouch 氏、及び法令担当の Sonia Ecartot 氏に対して、1）臨床試験データの信頼性確保、2）利益相反マネジメント、3）研究不正対策に関するヒアリングを実施した後に、高等保健機構（Haute Autorité de Santé, HAS）の François Meyer 氏に対して、1）HASの概要、および2）利益相反マネジメントに関するヒアリングを実施した。

続けて翌日に全国医療事故補償局（L'Office Nationale d'Indemnisation des Accidents Médicaux, ONIAM）を訪問し、法令担当の Philippe Treguier 氏他2名に対して、1）ONIAMの概要、および2）健康被害に対する補償に関するヒアリングを実施した。また同日に開発業務受託機関（CRO）のケイロス・バイオフーマ社（Keyrus Biopharma）を訪問し、国際関係担当者の Nicolas Leroy 氏他3名（品質管理・品質保証部門や生物統計部門の職員を含む）に対して、フランスにおける臨床試験に関する法規制の運用状況についてヒアリングを実施した。

また、国の政府機関ではないが、同日に同じくパリに本部が設置されている国際機関である経済開発協力機構（Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD）を訪問し、グローバル・サイエンス・フォーラム / 科学技術産業局（Directorate for Science, Technology and Industry）のプロジェクト・アドミニストレーターである Frédéric Sgard 氏に対して、OECDの臨床試験規制および研究不正対策に関する報告書及びEUにおける臨床試験規制の動向に関するヒアリングを実施した。

なお、当初訪問を予定していたフランスの医薬品安全局（Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé, ANSM）については、先方の事情から面談によるヒアリングが実施できなかったが、1）アカデミアの臨床試験規制の概要、2）臨床試験データの信頼性確保、3）利益相反マネジメント、4）研究不正対策に関して書面による質問を行い、2014年3月27日に文書による回答を得た。

表1 訪問機関の概要

イギリス（ロンドン）	
医学研究協議会（Medical Research Council, MRC）	イギリス政府の科学研究助成を配分する7つのリサーチ・カウンシル(公的助成組織)の一つ。1901年に設置された結核研究勅撰委員会が起源。ビジネス省（ビジネス・イノベーション・職業技能省）を通じて政府から支給される助成資金を管理。資金配分について意思決定の独立性が認められているが、研究ニーズの決定については各省庁や他のカウンシル、産業界など対話・調整を行っている。附属する研究機能・組織として3つの研究所、27の研究ユニット（内部に11、大学に16）、25のセンター・パートナーシップ。MRC内外の研究に対する助成に加えて、奨学金としての助成や民間企業との共同研究や国際保健研究に関する発展途上国研究者への助成も行っている。
医療研究機構（Health Research Authority, HRA）	医科学アカデミーによる「NHS研究の運営」「研究倫理運営」の2つの効率化と適性化に関する勧告に応える形で、2011年に設置された(現在、根拠法となるケア法が審議中)、NDPB(non departmental public body)の一つであり、基本的には特定省庁に属さない公的機関という位置づけだが、事務機能や監督などの観点から保健省から一定の管理を受けており、NHS special health authorityとしてイングランド全域を管轄している。研究に関する諸規制の統一的運用及び域内の地域研究倫理審査委員会の運営や関連する研修の開催を担当している(現在の職員は78名)。また、国内における研究申請の統一窓口であるIRAS(Integrated Research Application System)の管理も担当している。
医薬品庁（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA）	保健省の一機関であり、EU臨床試験指令の同国における「当局」に該当する。医薬品のほか、医療機器についても所管。医薬品については、製品管理のほか、各工程に関するプラクティス(GMP, GDP, GCP, GCP for Clinical Laboratories, GLP, GPvP)に関する査察(inspection)を担当している。
フランス（パリ）	
保健省 (Ministère des Affaires sociales et de la Santé)	1920年に労働省から分離・設置されて以来、その名称は様々に変遷したが、健康(santé)を担う国の行政機関として、保健医療政策全般を所管している(公衆衛生や母子保健など、所掌事務の範囲は広い)。輸血、生

	<p>殖補助医療、臓器移植等についてアウトソーシングを行った時期もあったが、血液製剤汚染事件等で監督不十分な事例があった反省を受け、現在では、様々な公的施設が点在し、その中央に保健省を置くモデルが採用されている。政策立案及び関係機関の実効的な連携を図るなど影響力は大きい。国の権限を特に担う重要な機構としてエージェンシー（Agence）を設置・活用する分野も多いが、保健省も、国立医薬品・医療用品安全管理機構（ANSM）、生物医学局（Agence de la Biomedicine, ABM）など幾つものエージェンシーを後見監督の下に置いている（Truchet 2012）。なお、エージェンシーとは、「特殊公施設（及びその出張所）」と訳され、分権政策である権限委譲の促進に伴い、特定目的のため独自の規約・定款をもって設立・運営されるようになった各種の全国的公施設・公益施設と説明される（山口俊夫 2002）。</p>
<p>高等保健機構(Haute Autorité de Sante, HAS)</p>	<p>2004年発足（8月13日の健康保険に関する法律）。医療サービスの有効性を評価し、公的医療保険の償還率や、患者自己負担が免責される特定疾病の対象等を検証する機構である。社会保険法典 L.161-37によって、科学的な独立公的機構として設置され、法人格を付与されている。この位置付けによって、保健大臣は HAS に対して指示を与えたり監督をしたりすることができないなど、強い独立性が保障されている（Truchet 2012）。</p>
<p>全国医療事故補償局 (L ' Office Nationale d ' Indemnisation des Accidents Medicaux, ONIAM)</p>	<p>病者の権利及び保健衛生システムの質に関する 2002年3月4日法律によって医療事故等の無過失補償制度が創設されたが、その補償実務を担っている。第一次的には ONIAM が患者への補償を行い、その上で医療側に過失がある場合には求償をするという形で、患者に迅速な救済を与えることが目指されている。ONIAM は公施設法人、保健医療担当大臣の後見に服する行政的公施設法人として性格づけられており、組織、予算、財政、会計上も行政的制度に服することとされている。</p>
<p>国立医薬品・医療用品安全管理機構 (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM)</p>	<p>医薬品、遺伝子治療、細胞治療、医療機器、化粧品、細胞、臓器、組織、遺伝子組み換え作物、栄養補助食品に関する全ての臨床試験、および生理学、病態生理学、遺伝学に関する全ての介入研究に対する認可および監督を行っている。ANSM は臨床試験の承認を行ない、特に安全性監視の管理方法について監督・検査を行なうこともできる。また、是正措置</p>

	の実施（承認の取り消し、臨床試験の中断、臨床試験のいかなる側面の変更をも求める要求）も担当する。
経済開発協力機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD)	欧州経済協力機構を母体とする国際機関であり、経済成長と途上地域の開発、世界貿易の拡大を主たる目的として、経済・社会分野における標準の設定など、多岐にわたる活動を行う。日本を含む先進 34 カ国が加盟しており、パリに事務局が置かれている。医学研究に関しては、グローバル・サイエンス・フォーラムが事務局となり、これまでに継続的に国際的な合意文書を公表してきた。今回の訪問調査に関係の深い報告書としては、『研究不正に関する報告』（2007/2009）及び『非商業的臨床試験における国際協調の促進』（2011）、『臨床試験ガバナンスに関する OECD 勧告』（2013）がある。
ケイロス・バイオフーマ社 (Keyrus Biopharma)	1998 年に設立された中堅の CRO であり、職員は 250 名程度。主に欧州内と北部アフリカで臨床試験を実施している。依頼の 90% を企業からの依頼が占めているが、アカデミアからの依頼も若干ある。

C 研究結果

1) アカデミアの臨床試験規制の概要

EU 臨床試験指令

医薬品の臨床試験に関する法制度においては、イギリス、フランス両国とも販売承認を目的とする臨床試験と販売承認を目的としない臨床試験とを区別していない（日本では前者が「治験」、後者が「（研究者主導の）臨床研究」に概ね相当）。そのため、製薬企業が新薬の開発のために実施する臨床試験と、大学等の研究者が医学的関心に基づいて市販薬を用いて実施する臨床試験は、原則として同じ規制を受けている。この点で、前者については法規制を設けるが、後者については行政指導による倫理指針で対応している日本とは異なっている。とりわけ研究実施の手順として日本の現状と大きな違いをもたらしているのは、研究の実施に際して規制当局（日本では医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相当）の関与を必須としている点である。

この背景にあるのは、すべての医薬品の臨床試験に対して同一の規制を課している EU 臨床試験指令の存在である（正式名称は「医薬品の臨床試験における GCP の実施に関する、各加盟国の法律、規則、行政手順の平準化のための欧州議会および理事会による指令」（2001/20/EC）。指令は欧州連合加盟国 27 ヶ国および一部の非加盟国における臨床研究に適用され、EU 加盟国は 2001 年 5 月の公布後、2004 年 5 月までに指令の国内化を図って

きた（栗原 2004；井上 2012）。この指令の適用範囲となる「臨床試験」とは、欧州医薬品指令（1965年）において定義された医薬品についての「人を対象とする試験」であり、ここには、未承認薬の市販承認申請に限らず、適応外・未承認薬剤の治療目的の投与や既承認薬の研究的方法を含む試験が含まれる（医薬品指令において「医薬品」とは「疾患の治療や予防の効用を示す物質、あるいは物質の組み合わせ」「医学的診断、生理機能の回復や調整、改善を目的として投与される物質、あるいは物質の組み合わせも同様に医薬品とみなす」と定義されているため、化粧品や医療機器、手術手技に関する試験は「医薬品」の定義に該当せず、指令の対象外とされている）。

EU 臨床試験指令の特徴としては、研究計画への各国当局と倫理審査委員会双方の関与、および国内での倫理審査結果の一本化を謳った「一加盟国、一つの意見」の原則、諸手続きに関する日数制限の導入、被験者の保護と同意要件の明確化、加盟国当局間での試験情報の共有、重篤未知のデータベースの設置などがある。またその目的は、臨床試験に関する規制の調和と効率化を図り、被験者保護と研究環境の整備、研究産業の育成に寄与することであり、指令を運用するための補助的文書として、欧州委員会による GCP 指令（2005/28/EC）および関連するガイダンス類がある。

EU における臨床試験は、試験開始時の承認申請や適正な試験の運営や被験者の安全性に関する報告など、同指令に規定される諸手続きを行う「スポンサー」を責任主体として進行される。日本では「スポンサー」は「(治験の) 資金提供者」との認識があるが、同指令は、臨床試験の計画から申請、その適切な実施および各種の報告に責任を持つ法的主体としてスポンサーを位置づけている。具体的には、「臨床試験の立案 (initiation)、運営 (management) および・又は資金 (financing) に責任を持つ個人、企業、機関又は団体」(指令第 2 条) と定義され、計画毎にスポンサーが指定される（なお、この定義は日米 EU 医薬品規制調査国際会議が示した E6 ガイドライン (ICH-GCP) におけるスポンサーの定義と同一である）。

但し、EU 域内でもこの定義の理解は一樣ではない。例えば研究者主導による臨床試験の場合、試験を主に運営する研究者がスポンサーであるという理解もできれば、こうした研究者が所属する研究機関や、計画に資金助成する助成機関こそがスポンサーであるとの考え方もありうる。今回調査した医学研究協議会 (MRC) は、その提供する研究助成に申請する研究機関が「スポンサー」であるべきであるとする（さらにイギリスの臨床試験規則は、「複数個人」合同によるスポンサーも認め、その責任の分担も認めてきた）。一方、同国の医療研究機構 (HRA) によると、研究の出資元、主任研究者の所属先や研究が実施される場所がスポンサーになることもあるという。今回訪問調査したフランスでも、例えば

国立保健医学研究機構 (Institut national de la santé et de la recherche médicale, INSERM) や国立科学研究センター (Centre national de la recherche scientifique, CNRS) などのような資金提供機関を「スポンサー」とする理解が示された。

指令から規則へ

以上みてきたように、EU 臨床試験指令は、アカデミアで行われる自主臨床試験に対しても企業が主導する臨床試験と同じ基準を適用しようとしたものであり、導入当時は日本においても「治験に限定しない包括的な法規制」の一つのモデルとみなされていた。しかしその後、実際に指令が各国に導入されてしばらく経つと、画一的な規制によって欧州におけるアカデミアの自主臨床試験の衰退を招いたとして批判されるようになった。またさらに、同指令はリスクの大小に関係なく、補償や査察について一元的に規定していたり、同意取得が困難な状況 (例えば救急医療) に対応した規定がないなど、細部の制度設計に欠点があった。そのため、2012 年 7 月には「指令 (Directive)」を、加盟国を直接拘束する「規則 (Regulation)」として格上げした形での法案が欧州委員会によって示され、2013 年 12 月には実質的な合意に到達した。この「規則」(「人に用いる医薬品の臨床試験および指令 2001/20/EC の廃止に関する欧州議会および理事会による規則」) は、2014 年 4 月に欧州議会及び理事会 (カウンスル) を通過して成立した。新規則は 19 章・99 か条および 7 点の付属書類により構成される (表 2 参照)。

対象となる活動の範囲は従来の指令と変わらず、「医薬品」の「介入試験」であるが、新規則では「低介入臨床試験 (low-intervention clinical trials)」の区分が新設され、該当する試験は他の臨床試験に比べると審査期間の短縮が図られるほか、モニタリングの実施や補償要件が一部簡略化される。低介入臨床試験の定義は以下の通りである (規則第 2 条 (3))

以下の条件をすべて満たす臨床試験を指す。

- a. 研究に用いる医薬製造物がすでに承認されている。但し、プラセボを除く。
- b. 臨床試験のプロトコルに沿って
 - (i) 研究に用いる医薬製造物が販売承認に従って使用される ; 又は、
 - (ii) 医薬製造物の使用が関係加盟国においてエビデンスに基づくものとされており、
公刊された科学的エビデンスによりその安全性や有効性が支持されている。
- c. 追加的な診断もしくは観察の手順が、関係加盟国の通常の臨床行為と比較して、最小限を上回る追加的危険または安全に対する負担を対象者にもたらさない。

また合わせて、複数の個人・機関による「共同スポンサー」も認められることとなった。スポンサーによる試験の承認申請の窓口は EMA（欧州医薬品庁）が運営する単独ウェブポータル（「EU ポータル」、新設）に一本化され、また利用される書式も共通のものが使われる。

審査は、一つの国の当局を軸に検討されつつ、多国間で展開される試験計画の審査、新たに加盟国を追加する場合の審査については、それぞれの国の制度の違いにも配慮されつつ手順の簡略化が図られ、国ごとに新規に申請する必要はない。一方、各国の倫理審査委員会は所定の期限内に当局の審査とは別に研究計画を評価し意見を示すことに変化はないが、各国内法によって設置されること、患者・患者団体などの非専門家の見解にも配慮することなどが求められるようになった。この他、試験に関する申請を評価する者の利益相反の管理に関する規定が置かれている。

試験データについては、試験の終了後、「マスターファイル」を最低 25 年間保管することと規定されている。また、試験の透明性を高める措置として、承認申請された試験とその結果を収める公開データベース（「EU データベース」）が設置され、またここには市販承認された試験薬、あるいは承認が失効した試験薬に関する試験データも収載され公開される（個人情報、商業活動の秘密保持等の観点から一定の公開制限が伴う）。有害事象の発生に関するデータベースは引き続き機能し、特に重大な事象について、スポンサーは（試験者や各国当局を通さず）直接報告することができることとなった。新規則は官報収載後 20 日以内に発効するが、約 2 年間の経過措置期間の後、完全施行となる見込みである。

表 2 EU 新規則の構成 (付属書類を省略)

第 1 章 総則	適用範囲（第 1 条）、定義（第 2 条）、一般原則（第 3 条）
第 2 章 臨床試験の承認手順	事前承認（第 4 条）、承認申請の提出（第 5 条） 評価報告書 - パート I に含まれる内容（第 6 条） 評価報告書 - パート II に含まれる内容（第 7 条） 臨床試験に関する決定（第 8 条）、申請の評価担当者（第 9 条）、社会的に弱い立場にある者に関する特定の検討事項（第 10 条） 評価報告書のパート I に含まれる内容に限定した申請の提出および評価（第 11 条）、撤回（第 12 条）、再提出（第 13 条） 事後的な関係加盟国の追加（第 14 条）

<p>第 3 章 臨床試験の大幅な変更に関する承認手順</p>	<p>一般原則（第 15 条） 申請の提出（第 16 条） 評価報告書のパート I に含まれる内容の大幅な変更に関する承認申請の検証（第 17 条） 評価報告書のパート I に含まれる内容の大幅な変更に関する評価（第 18 条） 評価報告書のパート I に含まれる内容の大幅な変更に関する決定（第 19 条） 評価報告書のパート II に含まれる内容の大幅な変更に関する検証、評価および決定（第 20 条） 評価報告書のパート I およびパート II に含まれる内容の大幅な変更（第 21 条） 評価報告書のパート I およびパート II に含まれる内容の大幅な変更に関する評価、評価報告書のパート II に含まれる内容に関する評価（第 22 条） 評価報告書のパート I およびパート II に含まれる内容の大幅な変更に関する決定（第 23 条） 申請の評価担当者（第 24 条）</p>
<p>第 4 章 申請書類</p>	<p>申請書類で提出されたデータ（第 25 条） 言語要件（第 26 条） 委任法令による更新（第 27 条）</p>
<p>第 5 章 被験者保護、インフォームド・コンセント</p>	<p>総則（第 28 条） インフォームド・コンセント（第 29 条） クラスター試験におけるインフォームド・コンセント（第 30 条） 意思能力のない被験者を対象とする臨床試験（第 31 条） 小児対象臨床試験（第 32 条） 妊婦、授乳中の女性を対象とする臨床試験（第 33 条） 各国による追加措置（第 34 条） 緊急事態における臨床試験（第 35 条）</p>
<p>第 6 章 臨床試験の開始、終了、一時中断および早期終了</p>	<p>臨床試験の開始および被験者募集の終了に関する届け出（第 36 条） 臨床試験の終了、一時中断、早期終了と結果の提出（第 37 条） 被験者の安全を理由としたスポンサーによる一時中断または早期終了（第 38 条） 結果サマリー、非専門家のためのサマリーの内容の更新（第 39 条）</p>
<p>第 7 章 臨床試験における安全性報告</p>	<p>安全性報告の電子データベース（第 40 条） 試験者からスポンサーへの有害事象および重篤な有害事象の報告（第 41 条） スポンサーから当局への重篤未知の疑いがある有害反応の報告（第 42 条） スポンサーから当局への年次報告（第 43 条） 加盟国による評価（第 44 条） 技術的内容（第 45 条） 補助医薬品に関する報告（第 46 条）</p>
<p>第 8 章 臨床試験の実施、スポ</p>	<p>研究計画書と GCP の遵守（第 47 条） モニタリング（第 48 条）</p>

ンサーによる監督、研修、経験、 補助的医薬製造物	臨床試験の実施に関する個人の適格性（第 49 条） 臨床試験実施施設の適格性（第 50 条）、試験医薬品の追跡可能性、保管、返却、廃棄（第 51 条）、重大な違反の報告（第 52 条）、 被験者の安全に関するその他の報告義務（第 53 条）、緊急安全措置（第 54 条）、試験者冊子（第 55 条）、情報の記録、処理、取り扱い、保存（第 56 条）、臨床試験マスターファイル（第 57 条）、臨床試験マスターファイルの保管（第 58 条） 補助医薬品（第 59 条）
第 9 章 試験医薬品および補助 医薬品の製造と輸入	適用範囲（第 60 条）、製造、輸入の承認（第 61 条）、資格ある個人の責任（第 62 条）、製造と輸入（第 63 条）、承認された試験薬の変更（第 64 条）、補助医薬品の製造（第 65 条）
第 10 章 ラベル表示	承認されていない試験医薬品、補助医薬品（第 66 条）、承認された試験医薬品、承認された補助医薬品（第 67 条）、診断のための試験医薬品、補助医薬品として用いる放射性医薬品（第 68 条）、言語（第 69 条）、委任法令（第 70 条）
第 11 章 スポンサー、試験者	スポンサー（第 71 条）、共同スポンサー（第 72 条）、責任試験者（第 73 条）、EU 内でのスポンサーの法的代行者（第 74 条）、法的責任（第 75 条）
第 12 章 損害の補償	損害の補償（第 76 条）
第 13 章 加盟国、欧州連合の査 察による監督と管理	加盟国が講じる是正措置（第 77 条） 加盟国による査察（第 78 条）、欧州連合による管理（第 79 条）
第 14 章 IT 基盤	EU ポータル（第 80 条）、EU データベース（第 81 条）、 EU ポータルと EU データベースの機能性（第 82 条）
第 15 章 加盟国間の連携	各国の連絡窓口（第 83 条）、欧州医薬品庁および欧州委員会による支援（第 84 条）、臨床試験調整・助言グループ（第 85 条）
第 16 章 料金	一般原則（第 86 条）、加盟国、活動ごとの支払い（第 87 条）
第 17 章 実施法および委任法令	委員会における手続き（第 88 条）、委任の行使（第 89 条）
第 18 章 雑則	特定の医薬品に関する特別要件（第 90 条） 他の EU 法との関係（第 91 条）、試験薬およびその他の製品、手順の被験者への無料提供（第 92 条）、データ保護（第 93 条） 罰則（第 94 条）、民事責任、刑事責任（第 95 条）

第 19 章 最終規定	無効（第 96 条）、見直し（第 97 条）、経過規定（第 98 条）、 効力の発生（第 99 条）
-------------	---

2) データの信頼性

以上ここまで EU 指令の現状を確認してきたが、以下では各国の臨床研究に関する法制度に即して、個々の論点に即して現状を確認していくことにしたい。本節ではまず臨床試験データの信頼性確保において最も重要な手段であるとされるモニタリング（monitoring）と監査（audit）についてとりあげる。ICH-GCP においては、モニタリング及び監査は以下のように定義されている。

モニタリング（1.38）：臨床試験の進行状況を調査し、臨床試験が研究計画書、標準業務手順書（SOP）、GCP 及び適用される規制要件に従って実施、記録されていることを保証する行為

監査（1.6）：評価の対象となった試験に係る業務の実施、データの記録、解析、その正確な報告が、研究計画書、スポンサーの標準業務手順書、GCP 及び適用される規制要件に従って行われたか否かを確定するために試験に係る業務及び文書を体系的かつ独立に検証すること。

ここで示されているように、モニタリングは試験開始前から終了後に至るまで、試験が研究計画書や規制要件に従って実施されており、試験データが正しく記録・保管されていることを確認することを中心とした品質管理（Quality Control）に関する活動である。これに対して、監査とはそのように実施された臨床試験の品質保証（Quality Assurance）に相当する（齋藤 2007）。質の高い臨床試験を実施するためには、以上のような品質管理・品質保証の手続きは不可欠だと考えられており、国内においても、治験はもちろんのこと、治験以外の臨床試験についてもすでに全国的な研究グループは独自のモニタリングや監査のシステムを構築してきた（柴田 2014）。

ただし、法令上の記載事項から検討する限りでは、イギリス、フランス両国とも日本の省令 GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）のように、ICH-GCP の定めるモニタリングや監査に関する詳細な規定を法令化していない。その背景としては、両国とも販売承認を目的として企業が行う臨床試験とそれ以外の臨床試験を同じ制度によって規制しているため、画一的な規定は馴染まないこと、また本来的に誰がどのようにモニタリ

ングを行うかについては試験の性質によって多様であり、一義的に決めることができないなどの事情がある。そのため、例えばイギリスにおいて臨床試験のデータの信頼性確保に関連して法令上定められているのは、(1) 研究者はモニタリングについて研究計画書で定め、(2) 規制当局および倫理審査委員会がその内容を確認し、(3) 必要に応じて事後的に規制当局が査察 (inspection) を行う、という3点に限られている。以下ではこの点について、イギリス、フランスについて実際の法令上の文言を引用しながら述べる。

イギリス

イギリスにおいて医薬品の臨床試験を規制している法令は、委任立法である2004年人用医薬品を用いた臨床試験規則 (The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations) (先述のGCP指令による2006年修正を含む。以下、臨床試験規則と略記) である(以下の記述は、主にMRCが研究者向けに規制に関する情報提供を行っているClinical Trials ToolkitにおけるGCP & Serious Breach Reportingのセクションに依拠している)。ただし、臨床試験規則においては、臨床試験データの信頼性確保に関わる具体的な手順を定めた項目は存在せず、「GCPの条件と原則 (conditions and principles of good clinical practice)」に従うことを求めるのみである。なお、ここでいう「条件と原則」とは、具体的には臨床試験規則の付表1第2部「すべての臨床試験に適用される条件と原則」に挙げられている以下の14項目を意味しており、ICH-GCPの13原則と類似の内容である(以下では、データの信頼性確保に係る部分のみに下線を引く)。

GCP指令の第2条から第5条に基づく原則

1. 被験者の権利と安全と福祉は、科学と社会の利益に優先するものとする。
2. 臨床試験を実施する者は、実施に際して教育と訓練を受け、経験のある者に限定されるものとする。
3. 臨床試験はそのあらゆる側面において科学的に妥当であり、倫理原則に従うものとする。
4. 臨床試験のあらゆる側面でその質を確保するために必要とされる手続きに従うこととする。
5. 試験薬に関する入手可能な非臨床及び臨床上の情報は、提案された臨床試験を支持するに足りるものとする。
6. 臨床試験はヘルシンキ宣言の原則と一致するように実施されるものとする。
7. 研究計画書には、臨床試験に参加する被験者の選択基準と除外基準の定義、モニ

タリング、結果の公表の方針が含まれることとする。

8. 研究者とスポンサーは臨床試験の開始と実施に関するすべての関連するガイドランスを考慮することとする。
9. あらゆる臨床情報は、被験者の記録の守秘性が保護されつつも、正確に報告、解釈、検証することができるような形で記録され、処理され、保存される。

指令の第3条に基づく条件

10. 臨床試験が開始される前に、予見されるリスク及び不便が被験者個人及び他の現在と未来の患者集団に対する期待される利益と比較されている。臨床試験は期待される利益がリスクを正当化する場合に限り開始されるべきである。
11. 被験者に医療を提供し、被験者のために医療上の意思決定を行うことは、常に適切な資格を有する医師、又は望ましい場合には資格を有する歯科医師の責任とすることとする。
12. 臨床試験を開始できるのは、倫理審査委員会及び規制当局（licensing authority）が期待される治療上及び公衆衛生上の利益がリスクを正当化した場合のみであり、臨床試験を継続できるのは、これらの要件の遵守が恒久的に確認される場合のみである。
13. 被験者の身体的及び精神的統合性（integrity）、プライバシー、データ保護法（1998）に合致する本人データの保護に対する権利は守られる。
14. 臨床試験に関連して生じうる研究者とスポンサーの法的責任をカバーする保険又は補償（insurance or indemnity）が用意されている。

以上から明らかなように、一般的な文言以外に臨床試験規則がデータの信頼性確保のためにスポンサーと研究者に具体的に求めているのは、研究計画書におけるモニタリングの記載及び記録の保存である。しかも規則ではモニタリングという言葉は定義しておらず、後に見るように幅広い範囲の活動をモニタリングと見なせるようにしてある（MHRAの担当者のヒアリングにおいても、モニタリングの程度は試験の種類によるため、「モニタリングとは何か」については法制化していないとの発言があった（"we don't legislate for what the monitoring looks like"））。さらに監査については「その質を確保するために必要とされる手続きに従う」という抽象的な表現にとどめており、監査という言葉自体が規則には存在しない（MHRAの担当者のヒアリングにおいても、監査は研究機関の規模や業務によるため、そもそも法制化していないとの発言があった（"we don't legislate for audits"））。こ

の点で、日本の GCP 省令とは異なり、イギリスでは ICH-GCP に定められたモニタリングや監査についての詳細な規定を規則のなかに含めていない。

この背景にあるのは、日本と諸外国との間にある「GCP」という言葉に対する理解の違いであると推察される。日本の場合には省令 GCP や ICH-GCP の定める具体的な手順を指して「GCP」という言葉が使用される場合が多いが、イギリスにおける「GCP」とはどちらかといえば「考え方としての GCP」であり、具体的な手順については臨床試験の位置づけに応じて多様であるとの考え方が主流である（MHRA 担当者のヒアリングにおいても、モニタリングはリスクベースで行うことが強調されていた）。実際、MRC のウェブサイトにおいても、規制が求める「GCP」とはあくまでも EU 臨床試験指令で定義された一般論としての「GCP」であり、ICH-GCP については、商業的試験にはその遵守を求めるが、イギリス国内では法的拘束力を有していない点が明記されている（なお、EU 指令における GCP の定義は「人被験者を含む臨床試験の計画・実施・記録・報告の際に遵守が必要な、国際的に認められた倫理的及び科学的な質を確保するための事項」である）。また、ウェブサイトにおいては、GCP 解釈の柔軟性を具体的に示すものとして、2011 年に MRC と保健省と医薬品庁の連名によって公表されているリスクに応じた臨床試験の管理を推奨するガイダンス（Risk-adopted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products）が指示されている。

もっとも、これらのガイダンスにおいても具体的なリスク評価のツール等は提示されておらず、リスク評価自体は施設に委ねられているため、法令やガイダンスからだけでは実情はなかなかつかみにくい。この点で、むしろイギリスにおけるモニタリングの実際を知る上では、各研究機関の標準業務手順書（SOP）を確認することが有用である。そこで以下ではその一例として、インペリアル・カレッジ・ロンドンのモニタリングの SOP の内容を簡単に紹介しておきたい（インペリアル・カレッジ・ロンドンの SOP はモニタリング以外もすべて以下のサイトからダウンロード可能である（2014 年 3 月 31 日時点）。

<http://www3.imperial.ac.uk/clinicalresearchgovernanceoffice/standardoperatingprocedures>）。なお、これら SOP を発行している主体は、インペリアル・カレッジ・ロンドンと NHS トラストであるインペリアル・カレッジ・ヘルスケアの共同研究コンプライアンス事務局（Joint Research Compliance Office, JRCO）であり、JRCO は大学で実施する臨床試験の「スポンサー」としての責務を有している（ただし、Gordon 氏によれば、その仕事のほとんどは実際には研究責任者に移譲されており、JRCO は委譲した仕事を研究責任者が実施しているかどうかをチェックする立場にあるとのことであった）。

モニタリングの SOP によれば、通常モニタリングは JRCO のモニターか、研究チームの

一員か、外部の契約モニターによって実施されており、モニタリングの種類は「日常モニタリング (day-to-day monitoring)」、「中央モニタリング (central monitoring)」、「施設訪問モニタリング (on-site monitoring)」3種類に分類される。このうち後者の2つは日本でも比較的良く知られている概念であり、治験では「施設訪問モニタリング」によるSDV (Source Data Verification) を指して「モニタリング」と呼ぶことも少なくない。

しかしこのSOPの特徴は、それに加えて「日常モニタリング」を「モニタリング」に含めている点にある。しかも、ここでいう日常モニタリングとは、「研究の実施に責任を有する人々によって実施されるべき」ものであり、通常は「収集されたデータが研究計画書と一致していること」「症例報告書 (CRF) が適格なスタッフによって記されていること」「重要なデータが欠測していないこと」「データが妥当だと思えること」を含む、とされている。これはすなわち、研究者自身によるセルフチェックに近いものを「モニタリング」として認めていることを意味しており、リスク評価の結果次第ではこうした簡易的なモニタリングを許容していることが伺える。

なおリスク評価については、具体的なツールがSOPには含まれており、その結果に基づいて、研究は「低リスク研究」(1-8点) 「中リスク研究」(9-16点) 「高リスク研究」(17-25点) の3種類の研究類型に分類される。具体的には、研究デザイン (二重盲検やプラセボが含まれるか等) 、参加施設 (多施設共同研究や国際共同研究なのか等) 、研究対象者 (社会的弱者や健常人を含むのか等) 、医薬品の性質 (既承認薬なのかFIH (First in Human) 試験なのか等) 、医薬品の供給体制 (海外の企業なのか等) 、データ・マネジメントの体制 (紙ベースなのか、オンラインのデータベースなのか等) 、有害事象の可能性 (適応外使用なのか等) 、監視体制 (どこが監視するか等) の8つの項目について、インパクトと蓋然性 (likelihood) をそれぞれ5段階で評価し、その結果を合算する。この結果、低リスク研究と分類された場合には、「日常モニタリング」及び可能であれば「中央モニタリング」が、中リスク研究に対しては、それに加えて部分的な施設訪問モニタリングが、高リスク研究に対してはフルセットのモニタリングが求められる。

いずれにしても、イギリスにおいては各施設がそれぞれのリスク評価のツールを使用し、試験ごとにモニタリングのあり方を決定しており、規制当局はこうした判断が適切に行われているかどうかをチェックすることで、研究データの信頼性確保を実現しているものであり、法令上は細かな規定を設けていない (なお、監査についても日本の企業治験における監査とは異なり、実態としては倫理指針の定める「自己点検」に近いと考えられる) 。

フランス

フランスでは、医薬品の臨床試験に関する規制の枠組みは、公衆衛生法典（Code de la santé publique）に定められており、イギリスと同様、大学等が実施する学術的な臨床試験と、企業が販売承認を目的として実施する臨床試験の規制の内容は同じである（なお「公衆衛生法典」は「保健医療法典」と訳されることもある）。

ところで、フランスでは図 1 のように、被験者保護のための法律による規律が整備されていった経緯があり、体系的・包括的な規制体系であると評価されることも多い。しかし実際には、「被験者保護法」、「生命倫理法」、「医薬品保全強化法」などの個別法がそのまま併存しているのではなく、これらの法律によって、公衆衛生法典など既存の法典の該当条文が改廃されたり、新規の規定が挿入されたりした結果として、公衆衛生法典内において体系的な法制度が整備される格好をとることが多い。また、固有名のある著名な法制定以外のタイミングで細かい条文改正がされることもあり、注意が必要である。

図1 フランスにおける被験者保護法制の沿革



小門穂氏（大阪大学大学院医学系研究科）の資料を基に作成

なお、フランスにおける法令の条文表記であるが、以下の点に注意を要する。第一に、そもそも国会が「国の唯一の立法機関」（日本国憲法 41 条）であるわが国とは異なり、フ

フランス第五共和制憲法は、34条で法律事項を限定的に列挙し、37条でそれ以外は命令事項に属するとしている。第二に、命令は、大統領又は首相が制定するデクレ(décret)（「政令」とも訳される）特にコンセユ・デタ（最高行政裁判所であると同時に、法制局的な機能も果たす）の意見を聞いた上で発出される「コンセユ・デタの議を経たデクレ」、各省大臣や知事等デクレ制定権者以外の長が定めるアレテ(arrêté)など、制定機関や手続によって様々な形式がある。第三に、公衆衛生法典などでは、立法府である国会が定立する「法律」によって挿入された条文は L. (partie législative = 法律編に所収) で表記し、わが国でいう「命令」の性格を有する行政機関が定立した規定は、R. (partie réglementaire = 命令編に所収されたもののうち、コンセユ・デタの議を経たデクレで定められた規定) 又は D. (命令編所収のうち、通常デクレで定められた規定) で始まるという整理がされることが多い。ここでは以上の点を念頭に置きつつ、公衆衛生法典の規定を中心に制度を概観しておきたい。

臨床試験に関する主な規定は、被験者保護法改正を内容とする 2004 年 8 月 9 日公衆衛生政策の改革に関する法律 2004-806 号、及びその施行規則にあたる 2006 年 4 月 26 日デクレ 2006-477 号によって整備されている。具体的には、公衆衛生法典 L.1121-3 において、「医薬品を人に利用する、人を対象とした研究」は国立医薬品・医療用品安全管理機構(ANSM)の決定によって定められる BPC の諸規範を遵守して実施されなければならない旨を定めている（「BPC」とは“bonnes pratiques cliniques”を意味しており、英語圏の GCP に相当する）。また同条にいう BPC は、2006 年 11 月 24 日国立医療用品衛生安全管理機構(Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, AFSSAPS)局長決定の別添(annexe)の形でまとめられている。

この決定は、前節で詳述した EU 臨床試験指令と GCP 指令、および人用医薬品に関する指令(2001/83/CE)を受け、公衆衛生法典 L.1121-3 及び同 R.5121-11、個人情報保護法等を参照して定められたものであり、現在でいえば AFSSAPS を引き継いだ ANSM の決定と等価値となる。一般にエージェンシーの決定には法的効果が付与されることがあるが、BPC はアレテとして明確に位置付けられていない（保健省のヒアリングにおいても、「実施基準(BP)を法的な効力を有するものとしたい時はアレテの形式にするが、常にそうであるわけではない」との説明が聞かれた)。

ただし同決定がそれまでの医薬品を用いる臨床試験に関するスポンサー及び研究責任者宛て「通知」(avis)を廃止して、官報に掲載される「決定」として位置付けられていること(同決定 2 条) 重大な BPC 違反を犯した医師に対する懲戒制裁も不可能とは言えないこと等を勘案すると、単に事実上の効果しか持ち得ないとはいえない(公衆衛生法典

L.1126-3 において、研究がこの規定に抵触した場合には、3年以下の拘禁刑及び罰金4万5千ユーロが科せられる旨の規定がある。法律上の規定本文でBPCの遵守が要求されていることからしても、その位置付けは重要と解するべきである（なお、医薬品以外の臨床研究については、ANSMの決定によるグッドプラクティス勧告(recommandations de bonnes pratiques)がある(公衆衛生法典L.1121-3)。BPCとはあえて異なる表記がされるこの勧告は、その対象(化粧品の試験、抗生物質の利用等々)、内容(最新知見の提供だけでなく、製造販売許可を得るに必要なデータ評価の方法、専門鑑定意見の様式等々)とも実に多様であり(ANSMのHPでは千を超える数が検索できる)、その効果を一様に論ずることはできない)。

BPCには、定義(1.)、BPCの基本原則(2.)、人保護委員会(Comité de Protection des Personnes, CPP)(日本の倫理審査委員会に相当)(3.)及び研究実施責任者(4.)に関する規定のあと、スポンサーに関する規定(5.)がある(それに続いて、研究計画書(6.)、主要文書(8.)等の規定が置かれている)。スポンサーの責務として、まず研究データの品質保証・品質管理(QA/QC)の任を負うことが示され(5.1.)、モニタリング及び監査についても、その目的や実施の手法・手続等について定めているが、その項目の立て方や規定内容はおおむねICH-GCPを引き写したものとなっている(たとえば、5.18. Suivi de la recherche (monitoring ou monitoring) や5.19. Audit など)。ただしその一方で、BPCにはフランス固有の規定も挿入されている(5.1.4.の最後の箇所)。具体的には、品質保証・品質管理との関連でのスポンサーの責務として、何らかの現物・現金の供与がスポンサーから研究責任者に対してなされる場合には、公衆衛生法典L.4113-6との関係で協約文書を発効前に医師会の担当部局(県評議会)へ提示しなければならないこと(公衆衛生法典L.4113-6は医療プロフェッションに対する現物・現金の供与を原則禁止する一方、学問研究の領域で協約をもって行う場合の例外を定めている)、公衆衛生法典R.5124-66に従い製薬企業が研究支援のために法人へ寄付を行う場合には、何ら個人的な利益をもたらさないという条件の他、事前に受領施設の所在地を所轄する県知事へ届け出なければならないことなどがそれである

ANSMの質疑応答集(Q&A)によれば、研究の品質管理は公衆衛生法典L.1121-1に定めるスポンサーの責任の一環であり、研究管理の一部をなすものであること、人を対象とした研究の品質管理の枠組みの中で、スポンサーは研究で得られたデータが原資料に含まれる基礎データと適合しているかを検証させなければならないことが強調されている。ANSMからの回答でも、データ監視はスポンサーの責任であること、監視を委託することも可能であるがその際には契約書の確認が必要であることが確認できた。人を対象とした

研究のデータの信頼性確保を担う者として、スポンサーによって正式に委任された者（モニター）は、本人の同意のもと、当該監督のために必要がある限りにおいて個人情報にアクセスするが、その場合、刑法典 226-13 及び同 226-14 に定める要件のもと守秘義務を負うこととされている（公衆衛生法典 L.1121-3）。なお法令上、かかる監督を及ぼすモニターについて医師資格は要求されていない。モニタリングを内部で実施するか業者（CRO など）に委託するかは、研究の規模によるが、事前の申請の段階で決めておかなければならない。

また、監査（Audit）についても、BPC では、ICH-GCP の規定と同一の内容が定められている。ただし保健省のヒアリングにおいては、監査はスポンサーが実施したければする性質のものであり、CPP が義務付ける場合以外は強制力はないとの認識が示された。なお監査もまたスポンサーの責任であるが、これも委託可能である（委託する場合には明確に文書化する必要がある）。その上で、ANSM が査察（inspection）をすることが可能となる。

以上の検討からは、フランスにおいてもイギリスと同様に、医薬品の臨床試験を規制する法律のなかでデータの信頼性確保に関する規定は存在しておらず、ICH-GCP に対応する詳細な規定（BPC）は、当局の長による決定の別添という形でまとめられていることが明らかになった。ただし、フランスでは公衆衛生法典において直接 BPC への言及があること、またその内容も概ね ICH-GCP をそのまま取り入れている点はイギリスとは異なる。なお、今回フランスにおいては医療機関に対する調査を実施していないため、モニタリングと監査の実際については不明であるが、保健省へのヒアリングからは、少なくとも日本における治験で実施しているような外部モニターを雇用したモニタリングは必須ではないこと、監査については倫理審査委員会が求めない限りは強制されないことなどが確認された。

3) 被験者保護

続いて本節では被験者保護に関する諸制度について確認していくことにしたい。ただし、被験者保護と倫理審査委員会については、すでに先行する研究班において詳細に検討されているため、以下では概要の紹介と今回の調査によって追加的に検討した内容のみを記す（詳細については、平成 24 年度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）「臨床研究に関する国内の指針と諸外国の制度との比較」（研究代表者：藤原康弘）総合研究報告書を参照）。具体的には、イギリスでは倫理審査委員会の質の標準化と向上に関する取り組みについて触れ、フランスでは無過失補償に関する対応について記す。

イギリス

イギリスにおいては包括的な被験者保護法は存在せず、公的倫理審査委員会による審査

が法的要件となっている研究は、医薬品の臨床試験以外には人組織法や意思決定能力法などの関連法規に関わるものに限定される（それ以外の研究については各大学等に自主的に設置された大学倫理審査委員会が対応している）。ただし、これら関連法規の内容は広い範囲に及んでいるため、事実上ほとんどの医学研究はその対象となっている。また倫理審査委員会を所管する行政機関である全国研究倫理サービス（NRES）が設置され、現在全国に69ある公的倫理審査委員会の質の標準化と向上を恒常的に行っている点もイギリスの特徴である。今回の訪問においては、主に高等保健機構（HRA）による委員のリクルート及び教育研修と審査の品質保証に関する活動についてのヒアリングを実施した。

まず委員のリクルートであるが、HRAでは恒常的に委員のリクルートを行っており、現在月に30名ほどの応募がある。応募者に対しては面接を行い、採用された場合には初任者研修と年1回の継続研修を受けることを課している（いずれも現在は1日のコースだが、以前初任者研修は5日間のコースだった）。任期は2年で再任有りのため計4年できる。HRAが積極的に応募者を国営医療サービス（National Health Service, NHS）や大学で探すこともある。委員の背景は多様で、非専門家委員（lay person）としては、弁護士、退職した公務員、教師、患者代表などが含まれる（なおイギリスの倫理審査委員会では規定で委員の3分の1以上が非専門家である必要がある）。専門家委員のうち確保するのが難しいのは薬剤師と生物統計家である。医師の委員はほぼNHSの職員で占められている。

倫理審査委員会の委員は無報酬であるが（交通費等の実費は支給される）、委員長は有給であり、年間3500ポンド（約60万円）支給されている。委員長は委員を1年経験すると応募でき、HRAが審査して任命している。医師以外の非専門家委員が委員長を務める場合もある。委員長の責任は重く負担も大きいですが、特に医療従事者にとっては倫理審査委員会の委員長を務めることは名誉であり、キャリアアップにつながるため、成り手がいなくて困るということはない。なお、委員教育については、先に述べたように委員は毎年1回研修会に参加する必要があり、HRAの職員以外に外部講師を招いて研修会を実施している（その一例として表3を参照）。

表3 HRA 倫理審査研修の年間予定(2014年3月時点でHPに掲載されているもの)

日時	場所	コース名
5月8日	ロンドン	量的研究の方法と統計：HRA ワークショップ
5月14日	マンチェスター	研究結果（利益と害）の評価：HRA ワークショップ
5月20日	ロンドン	NRES 委員会委員の任命

6月4日	バーミンガム	同意能力を喪失した成人を対象とする研究（救急含む）
6月12日	ブリストル	NRES 委員会委員の任命
6月17日	マンチェスター	研究者研修会（researcher training day）
6月19日	グラスゴー	研究結果（利益と害）の評価：HRA ワークショップ
6月20日	エディンバラ	NRES 委員会委員の任命（スコットランド REC 委員含む）
6月24日	マンチェスター	人組織法（組織を利用した研究に関する上級研修）
6月25日	ロンドン	質的研究と倫理審査
7月3日	ロンドン	新任 REC 委員長研修
7月21日	リバプール	子どもを対象とする研究の倫理的問題
7月24日	ニューカッスル・アポン・ タイン	研究者研修会（researcher training day）
7月29日	ノッティンガム	NRES 委員会委員の任命
7月31日	ロンドン	第 相試験の倫理的問題：上級研修コース
9月12日	マンチェスター	人組織法（組織を利用した研究）：入門編
9月22日	マンチェスター	REC 運営の実際：委員長・REC マネージャーのためのワークショップ（以前の「実践編（Nuts and Bolts）」に該当）
10月6日	マンチェスター	社会的弱者（the disadvantaged and vulnerable）を対象とする研究：研究者と審査者のためのワークショップ
10月9日	マンチェスター	医療機器研修会

出典：<http://www.hra.nhs.uk/hra-training/training/>

次に倫理審査委員会の審査の質の標準化であるが、これについて HRA は主に 3 つの活動を実施している。1 つ目は、6 ヶ月ごとに HRA 職員が会議に出席して議事の進め方等を確認する「品質管理の確認（quality control check）」である。2 つ目が 3 年ごとに実施している「認証（accreditation）」である。ここでは NRES の定める倫理審査委員会の共通 SOP（Standard Operating Procedures for Research Ethics Committees Version 5.1 March 2012）に従って倫理審査委員会が運営されているかどうかを確認する最後に 2 年に 1 回の頻度で実施される「共同倫理討議（shared ethical debate）」である。これは過去の研究計画書を 20 の倫理審査委員会に送付し、模擬審査を行わせ、その結果について話し合うというものである。これら一連の活動によって、HRA は全国に 69 ある倫理審査委員会の審査の質を標準化するように努めている（共通 SOP は以下の URL から入手可能である。

<http://www.hra.nhs.uk/documents/2013/08/standard-operating-procedures-for-research-ethics-committees-sops.pdf>)。

また、HRA は同時に倫理審査の効率化にも取り組んでおり、現在、申請書の事前確認に関するパイロット事業 (ethics officer 制度と呼ばれる) が終了したところである。これは倫理審査に先立ち、経験のある倫理審査委員会委員長が書類の形式上の不備を確認することで実際の審査を短縮する試みである。この事業は成功したため、今後は HRA 職員がその役割を担う予定である。この他にも、HRA では過去にバイオバンクやデータベースについては包括的な承認を与えて個々の研究計画を審査免除としたり、NHS 職員を対象とする研究を審査免除としたりするなど、審査案件の適正化のための様々な施策を実行してきた。

フランス

フランスの被験者保護法制については、1988 年ユリエ法が制定されて以降、法律レベルで詳細かつ包括的な規律をおくものとして著名であるが (図 1 参照) その範囲は本報告書で主に検討している医薬品の臨床試験以外にも及ぶ。1994 年生命倫理法、2002 年病者権利法、2004 年公衆衛生政策関連法及び生命倫理法改正、2012 年「人間を対象とする研究規制法」(loi Jardé 通称ジャルデ法) などを経て、現行の公衆衛生法典では以下のような内容を規定している。すなわち、生物医学研究の参加者 (被験者) の利益はあらゆる科学的・社会的利益よりも優先すること、研究による苦痛・不快等が最小限であるべきこと、研究が一定の経験を有する医師の指揮監督のもとで実施されること、研究責任者が被験者に対して明確な説明を行い、本人から文書で同意を得るべきこと、かかる医学研究への同意はいつでも撤回できることなどである。

これらジャルデ法の概要についてはすでに先行の研究班で検討されているため、今回の調査ではフランス独自の施策である国による臨床研究に関する無過失補償制度についての調査を実施した。フランスではユリエ法以来、医学研究における補償義務も法律上に定められており、2004 年 8 月 9 日の公衆衛生政策に関する法律 2004-806 号による改正等を経て、現在に至っている (なおここでいう補償とは、過失責任に基づく損害賠償と、(無過失補償を含む) それ以外の補償措置を含む広義の概念を意味している)。ただし、フランスの健康被害補償制度は、複数の制度の組み合わせとして理解される必要があり、そのどれか一つが欠けても十分には機能しない。具体的には、(1) 医療者等による事故等の報告義務、(2) 無過失の場合を含めた被害者への補償の確保、(3) 医療事故等の調停を行う地方医療事故損害賠償・調停委員会の創設、(4) 鑑定制度の整備、(5) 医療者等の賠償責任保険への加入義務とこれによる賠償、(6) 無過失等の場合の全国医療事故補償局 (ONIAM)

による補償事業、の 6 つの制度がそれである。そのため、以下でとりあげる臨床研究における無過失補償制度は、それ単独で成立しているものではない点に留意すべきである。

フランスにおいては、人を対象とする研究のスポンサーは、医学研究への参加によって被験者に損害が生じた場合には、それが研究者側の過失に起因するものでないと立証できる場合を除き、損害賠償の責を負うこととされている。第三者の所為ないし被験者の同意の撤回をもって対抗することもできない。そのため、スポンサーは、自己及び研究実施者（その間柄がいかなるものであれ）の責任をカバーする保険をあらかじめ申し込むのなければならない（以上、公衆衛生法典 L.1121-10。保険契約において含むべき事項等については、公衆衛生法典 R.1121-6～R.1121-10）。言い換えれば、人を対象とした研究における健康被害補償においては、スポンサーの過失推定原則が採用され、抗弁制限の仕組みもあることから、被験者保護に対するスポンサーの責任が重視されているといえる。

このように、医療事故等において医療専門家や医療施設等に対しては過失責任の原則を貫徹するが、臨床研究の場合にスポンサーが自らの過失がないことを立証するなどして法的責任を免れる場合には、国民連帯（*solidarité nationale*）の名のもとに、重大な医療事故について無過失補償を取り入れ、被害者に手厚い保護を図ることとされている。そのため、日常診療と臨床研究の区別なく、健康被害について包括的な無過失補償制度が存在している。この補償実務を担うのが ONIAM である（同制度は 2002 年 3 月 4 日「病者の権利及び保健衛生システムの質に関する法律」によって創設されたものであり、同法による改革は大掛かりなものであるため、ここで全てを紹介検討することはできない。フランスにおける医療事故の補償システムに関しては、山口斉昭（2003, 2005）を参照）。これにより、臨床研究に起因する事故によって被害を受けた被験者は、研究者側の法的責任（過失責任）を問うことのできる場合を除いては、医療事故における無過失補償制度と同様の枠組みの中で一定の補償金が支払われることとなった。

具体的には、第一次的に ONIAM が患者への補償を行い、その上で医療側に過失がある場合には求償をするという形で、患者に迅速な救済を与えることが可能になっている。ONIAM のすべての案件のうち、臨床研究に関するものは 0.1% 以下であり、全体からすれば極めて少ない数である。この背景には臨床研究の実施に関しては通常医師が加入する賠償保険およびスポンサーが加入する保険が存在しており、こうした保険ではカバーできないもののみが ONIAM の対応となるからだと考えられる。

補償の対象となるのは、予防・診断・治療行為に直接に起因する重大な損害で、「予見される病状の進展の見地から見て異常な結果がもたらされた場合」である。法律の規定上、日常診療とは異なり研究に起因した健康被害については、障害の程度を問わないこととな

っている。具体的には、医療事故における補償基準であるいわゆる重大性基準、すなわち「身体的・精神的な恒久的機能障害が 25 パーセント以上」と定める公衆衛生法典 L.1142-1 の規定を、人を対象とした研究の場合に適用しないとする規定が置かれている（公衆衛生法典 L.1142-3）。ONIAM の担当者によれば、その背景にあるのは被験者に安心して臨床研究に参加してもらうための配慮であるという。

以上本節では、イギリスの倫理審査委員会の質向上に関する動向とフランスにおける被験者に対する無過失補償制度について見てきた。倫理審査委員会については両国とも地域倫理審査委員会の形態をとっており、研究者からの独立性が重視されているが、フランスではイギリスで見られるような倫理審査の質向上に関する積極的な施策は確認できなかった。その一方で、フランス独自の施策である無過失補償については、その他の制度との関係があるためそれ単独で評価することは難しいものの、このような制度的枠組みを有することで被験者が安心して研究に参加することが可能となるという ONIAM 担当者の発言には一定の説得力がある。実際、イギリスにおいては、臨床試験規則は無過失補償を義務付けておらず、あくまでの無過失補償は企業の行う臨床試験について業界の自主規制によって実施されているに留まっている（MHRA 担当者へのヒアリングによる）。この点で、臨床研究における無過失補償の位置づけに関しては、ヨーロッパにおいても必ずしも合意が得られていないことが伺える（なお、新たな EU 臨床試験規則においては、加盟国は臨床試験への参加による結果として生じたいかなる損害についても補償するような仕組み（systems for compensation for any damage）として、保険や保証契約、あるいは目的に合致してリスクの性格や範囲にも対応した、類似する相当な手続きの形式を整備しなくてはならない」とされている（第 76 条）。スポンサーおよび試験者はこの仕組みを活用する必要があるが、プロトコル通りに展開された低介入臨床試験による損害については例外規定があり、利用できる既存の補償の仕組みがある場合には、特別な措置は求められていない（同条第 3 項）。

4) 利益相反

次に利益相反についてみていきたい。利益相反マネジメントに関しては、日本ではこれまで主にアメリカで発展した考え方と制度に影響を受ける形で施策が形成されてきたため、ヨーロッパでの議論は十分に検討されていない。しかし、今回の訪問調査の結果からは、アメリカにおける利益相反マネジメントとはやや異なる考え方に基づいて運用されていることが伺えた。一つは必ずしも倫理審査委員会とは独立の利益相反委員会による管理は求められていないことであり、もう一つは研究者の利益相反だけではなく、倫理審査委員会

の委員や規制当局の職員の利益相反マネジメントが重視されている点である。以下ではその具体例として、イギリスの臨床試験規則及び倫理審査委員会向けのガイダンスに依拠して研究者の利益相反マネジメントについて概観したうえで、フランスにおける審査側の利益相反マネジメントに関する法令の規定を確認しておく。

イギリス

イギリスにおいて、利益相反に関して法的拘束力のある規定は臨床試験規則にのみ存在している（なお、以下の整理は後述する HRA の利益相反ガイダンスに依拠している）。具体的には倫理審査委員会の判断（ethics committee opinion）に係る第 15 条の（5）の（k）がそれにあたる。ここでは倫理審査委員会の判断において特に考慮すべき事項の一つとして、「研究者および被験者に対する報酬及び補償の額および、適切な場合にはそれに関する取り決め（the amounts, and, where appropriate, the arrangements, for rewarding or compensating investigators and subjects）」が挙げられている（EU 臨床試験指令の第 6 章の 3（i）に対応）。また、さらに具体的な規定は規則の付表 3 の第 1 部の 1 に定められた倫理審査委員会に提出すべき書類の詳細の（g）（l）（q）（s）に含まれており、以下の通りである（関連する項目に下線を引いている）。

（g）特に以下のような臨床試験に関する経済的な取り決め（financial arrangement）

（ ）臨床試験の資金源および当該試験申請者の経済的又はその他の利害関係（financial or other interests）に関する情報

（ ）被験者の報酬（remuneration）又はその支出に対する払戻（re-imburement）に関する取り決め

（ ）試験に起因する健康被害や死亡の補償（compensation）に関する条項

（ ）スポンサーと研究者の法的責任をカバーする保険又は補償（insurance or indemnity）の詳細

（ ）以下の関係者間でのあらゆる経済的取り決めに関する概要

（aa）スポンサー又は試験の資金提供者と研究者の間、及び

（bb）スポンサー又は試験の資金提供者と試験実施施設の所有者（owner or occupier）との間

（l）倫理的判断を下す際に関連すると考えられる被験者と研究者の関係の詳細

(q) 以下に関するすべての取り決め

- () 試験データに対する研究者及び研究チームのアクセス、及び
- () データの公表に関する方針

(s) 以下の内容についての主任研究者と各研究者に関連する詳細

- () 研究実施に関する経験、及び
- () あらゆる潜在的な利益相反
- () 試験実施を予定している施設の詳細及びその施設の試験実施の適格性

以上からわかるように、臨床試験規則は研究者及びスポンサーの利益相反に関しては、比較的広い範囲の情報を倫理審査委員会に提供することを求めている。とりわけ興味深いのは、日本の省令 GCP や「臨床研究に関する倫理指針」等では規定されていないような、関係者間での経済的取り決め (g の) や結果の公表に関する取り決め (q) である。また、日本の「臨床研究に関する倫理指針」とは異なり、利益相反に関する情報は研究計画書や説明同意文書に記載することを求めるのではなく、あくまでも倫理審査委員会に対する情報提供を求める点も特徴的である (なおこれは EU 臨床試験指令および欧州委員会による関連ガイダンスに起因しているため、おそらく EU 加盟国では類似の制度になっていると推察される)。

ただし以上の規定はあくまでも医薬品の臨床試験にのみ適用されるものであり、その他の臨床研究一般については各種のガイダンスや自主規制に委ねられている。ここではそのうち、最も一般的な内容を有するガイダンスとして、HRA の全英研究倫理諮問委員会 (National Research Ethics Advisor's Panel, NREAP) が 2012 年 2 月 13 日付けで公表している倫理審査委員会向けの利益相反ガイダンス (Conflict of interests/competing interest) の内容を紹介しておきたい (なお、ガイダンス本文は以下の URL から入手可能である。
<http://www.hra.nhs.uk/documents/2013/10/nreap04-guidance-national-research-ethics-advisors-panel-13-february-2012.pdf>)。

NREAP の利益相反ガイダンスはまず「背景」において、「利益相反 (conflict of interests)」と「競合する利益 (competing interests)」を概念的に区別することを提案し、「競合する利益」が研究に参加する個人に悪影響をもたらすほど深刻な場合にのみ「利益相反」と呼ぶことを提案している (なお、類似の区別はフランスの HAS 担当者へのヒアリングにおいても示されており、少なくともイギリスとフランスでは広く共有されていると考えられる) 。そのうえで、競合する利益には無形のもの (名誉やキャリアアップ) から有形のもの (金

銭)までが含まれており、臨床研究においては様々な利益が競合する可能性があることに注意を促す。ただし、こうした利益の競合自体は除去できるものではないため、開示し適切に管理することが重要であると述べたうえで、以下のような勧告及び考慮されるべき原則を提示する。

勧告

倫理審査委員会が経済的・非経済的にかかわらず、潜在的な競合する利益を確認した際、もし他に実質的な倫理的問題が無いのであれば、それによって自動的に却下の判断を下すべきではない。

こうした事例においては、競合する利益について、潜在的な相反を管理するためのお互いが納得するような案が研究者とスポンサーとの間で相談されるべきである。適切な場合には、倫理審査委員会の判断に対応する形で、スポンサーと主任研究者が競合する利益をどのように管理するかを示すことを求める形での条件付き承認の判断が下されるべきである。

考慮されるべき原則

競合する利益のマネジメントを考慮する際に、NREAP は以下の原則が考慮されるべきであると勧告する。

- ・透明性
- ・(独立の)第三者(independent others)との責任の共有
- ・(独立の)第三者に対して研究に関する責任の移転
- ・独立した試験の管理ないしはモニタリング
- ・研究参加者に関するバイアスのない情報へのアクセス
- ・出版の自由 全関係者は(ネガティブな)データを公表する自由を有するべき

以上の NREAP ガイダンスの特徴としては、臨床試験規則と同様に、経済的利益に限らず広い利益関係を倫理審査委員会が把握するよう求めていること、またデータへのアクセス権の確保を含めた出版の自由の強調が挙げられる。またそれ以外の特徴として、利益が競合しているからという理由のみで研究を却下してはならないという点が強調されている。

後者については、先行して出されていた医療機器の倫理審査に関する利益相反ガイドランスの記載が参考になる(2011年4月19日付けの「医療機器研究に関する倫理審査(Ethical Review of Medical Device Studies Financial Interest of Chief Investigator)」。上述の倫

理審査委員会向けの利益相反ガイダンスの 5 頁以降に収録)。それによれば、イギリスでは一時期、特に医療機器の臨床試験に関して、研究者の利益相反を理由とする申請の却下が相次いでいたとのことである。しかし医療機器の場合には、臨床医の発想を元に新たな製品が生まれることが多く、機器の考案者でありかつ知財の保有者でもある医師が臨床研究の責任者となることも少なくない。そのため、倫理審査委員会を所管する NRES から、医療機器の臨床試験に関して、利益相反のみを理由とする申請の却下を回避し、開示と適切な管理を求めるためのガイダンスが発出されることになった。実際、先に挙げた「考慮すべき原則」に示されているように、開示を担保する「透明性」原則以外にも、第三者の関与による管理が示されており、ガイダンス本文には倫理審査委員会が提案しうる具体的な管理案についても示されている点が特徴的である。

フランス

フランスでは、高脂血症治療薬（食欲抑制効果があり、適応外処方で減量目的で用いられることが多かった）の副作用により推定 500 人以上の死者が出たいわゆるメディアートル (Mediator®) 事件を経て、利益相反関連制度の整備が進んだ面がある。同剤については 1998 年に危険が報告されていたが 2009 年まで販売されたため、国立医療用品衛生安全管理機構 (AFSSAPS) とメディアートルを販売していたセルビエ社 (Servier) との利益抵触関係を適切に回避することができなかったという反省によるものである。

もっともフランスでは、近時一般的な利益相反の予防及び管理に関する立法がされるなど、利益相反の問題は、むしろ行政活動における「公平性 (impartialité)」という基本原則の適用場面の 1 つとして扱われている面も強い。「公平性原則」は、あらゆる行政機関及び公役務の任務を担う公的機構のあらゆる職員に適用がある。国立医薬品・医療用品安全管理機構 (ANSM) についていえば、ANSM での評価業務に関わる専門家たちで、ANSM が公益のために行った決定ないし作成した意見を解説するなどして、ANSM の担う公役務の任務遂行の協力者として活動する者などについても同様である。これらの規定は、衛生安全に関する機構の事務局・幹部部門、各種委員会、ワーキンググループや評議会等の長及び構成員がその職務を遂行するにあたっても等しく適用がある(公衆衛生法典 L.1451-1)。

また、これらの規定は人保護委員会 (CPP) 委員にも及んでいる点にも注目しておきたい。2004 年公衆衛生政策改革法によって、公衆衛生法典 L.1123-3 において委員は、指名の際に、スポンサー及び研究実施責任者との直接的 / 間接的な関係を宣言せねばならない、と定められていた。その後、ベルトラン法制定によって、現行公衆衛生法典 L.1451-1 ~ L.1451-4 において、「利害関係と透明性」に関する諸規定が整備されるに至った際、公衆

衛生法典 L.1451-1 条にいう「職務につくにあたって、利害関係宣言を行わねばならない」職種の 1 つとして、公衆衛生法典 L.1123-1 条で規定されたメンバー」(ここに CPP 委員が入る)があげられているからである(この改正によって、CPP の利害関係宣言を定めていた従前の規定である公衆衛生法典 L.1123-3 は削除された)。

なお、ここでいう「公平性」とは、以下の点を前提とする。すなわち、第一に中立公正な姿勢であり、客観的な根拠に基づいて見解を決定することである。第二に、公平性が客観的に保障されていると見える状況であり、それは以下によって支えられる。

- ・ 自らの職業上の地位ないし身分に鑑みて、あらゆる外的圧力から無関係でいること
- ・ 審議対象の方向付けとの関連で、直接間接の利益(個人又は家族への恩恵、財産上の利潤)を有さないこと
- ・ 関連事案の職務を兼任することによって、裁判官と訴訟当事者としての立場に身を置きうるような活動に従事しないこと

ところで、1994 年医薬品庁局長の決定によって創設された利益関係の宣言の制度であるが、1998 年 7 月 1 日法律によって法的な義務とされた(公衆衛生法典 L.5323-4)のち、2011 年 12 月 29 日法律、及びそれを補完した 2012 年 5 月 9 日公衆衛生と衛生安全に関する利益公的宣言と透明性に関するデクレによって、この義務は保健医療領域の公的主体全般へ一般化されている(公衆衛生法典 L.1451-1 及び L.1452-3)。さらに 2012 年 7 月 5 日アレテが、利益宣言の書式を定めている。また利益相反の管理に関しては、より一般的に、公的生活の透明性に関する 2013 年 10 月 11 日付法律 2013-907 号が制定されている。同法の利益相反の定義によれば、利益相反とは、一つの職務の独立的、中立的および客観的遂行に影響をおよぼす、または影響をおよぼすかに見える性格の、公益と公益または公益と私的利益とのあいだのあらゆる相互干渉状態をいう(同法 2 条)。

利益宣言については、ANSM の業務へのあらゆる参加に先立ってなされる必要があるほか、当初に宣言した利益関係に関して何らかの事情変更が生じた場合には更新すること、修正がなくともあるいは利益関係が不存在であっても、少なくとも年に一度、宣言を行うことなどが義務付けられている。利益宣言を作成又は更新することを故意に怠った者、虚偽の情報を提示した者は、3 万ユーロの罰金に処せられる。また、この利益宣言は行政文書であるので、請求があれば何人にも開示されることとなる。

以上のほか、たとえば HAS においては、2011 年に同機構に関連する研究班で利益相反が疑われたため、国務院から糖尿病の治療ガイドラインについて取り消すよう命じられた

事例があったことを受け、その後 2013 年 7 月に利益宣言及び利益相反管理のガイドを発出するに至っている。その規定内容は詳細であり、たとえば HAS が決定を行うか、あるいは HAS の意見を受けて何らかの行政決定がなされた場合に、利益相反に関して公平性を立証し得ない義務違反があったときには、当該決定は行政裁判所によって取り消されうる旨が明記されるなど（HAS 利益宣言・利益相反管理ガイド〔2013 年 7 月〕1.3.）この問題が、終局的には HAS による行政処分の適法性ないし妥当性に影響を及ぼしうる事柄であると認識されていることが伺える。

他方で、メディアトール事件以降、各機関の努力もあって利益相反対策が進んだ反面、クオリティのある製品について適切にアセスメントする能力のある医療者が、たとえば治療ガイドライン等の解説作成等の場面に関与できなくなってしまうおそれもある。利益関係もないが同時に当該分野に十分な経験のない人物をリクルートしても危険なことは目に見えているとの指摘もあり、適切な方策を模索中のように思われた（HAS の担当者に対するヒアリングによる）。なお HAS では、HAS 外の人員のみ（現在、コンセイク・データ評定官、法学教授、医師 2 名、患者団体代表 1 名）で構成された倫理委員会を 1～2 か月に 1 度開催することで、透明性の確保を試みている。

以上みてきたように、ヨーロッパにおいては通常日本で議論されている研究者の利益相反管理に加えて、規制当局職員や倫理審査委員会委員の利益相反についての検討が進められている。本節ではこの点について主にフランスの事例を見てきたが、イギリスでのヒアリングにおいても、担当者が「利益相反」という言葉からまず連想するのは、規制当局職員や倫理審査委員会委員の利益相反管理であった。また、フランスではその基礎にある考え方として、「公平性」という基本原則があることを指摘したが、イギリスにおいても似たような原則として「ノーラン原則（Nolan principles）」と呼ばれる考え方があり、今回のヒアリングでも公務において重視されているとの回答があった（ノーラン原則とは、イギリスにおいて公的活動を担う者が遵守すべきことが期待される価値として知られる原則であり、政治家の綱紀粛正のあり方を検討するためにメジャー政権下設置された「公的活動（public life）において遵守すべき基準のための委員会」（Nolan 委員会）により 1995 年に示された 7 原則（“ Selflessness ” “ Integrity ” “ Objectivity ” “ Accountability ” “ Openness ” “ Honesty ” “ Leadership ”）を指す）。いずれにせよ、イギリス、フランスともに、その他の公的な職務で求められる公平性や中立性と連続性をもって、臨床研究を監督・審査する側の利益相反管理が捉えられていることが伺える。

4) 研究不正

続いて、研究不正に関する法制度や体制整備について確認していきたい。ただし研究不正に対する各国の対応はこれまで検討してきた点以上に多様であり、一元的な把握は困難である。具体的に言えば、一部の北欧諸国とアメリカなどは、研究者による科学的手順からの逸脱行為について、これを処分したり、又は調査機能に法的根拠を設けるなどの観点から、立法や規則を設けたりしているものの、こうした事例は先進国の中でも一般的ではない。2013年に公表された分析によると、欧州の大半は「不正に対応する全国的な取り組みはあるが、その法的基盤はない」、「全国的な体制は整備されていない」に分類され、イギリスは前者、フランスは後者とされる（Godecharle et al. 2013）。

ただし、研究不正一般についての法令を有していない場合でも、医薬品の臨床試験など、研究結果が公衆衛生に与える影響が大きい場合には、データの不正操作を禁じ、罰則を科していることがある。またデータの事後的な検証を可能にするために、データの保存を義務としたり、あるいはガイダンス等で保存期間に言及している場合がある。以下では主にイギリスの状況について、研究者の科学的手順からの逸脱に対する組織的対応、研究データの不正に関する対応、研究不正に関与した医師の懲戒、の3点から状況を概観する。

研究者の科学的手順からの逸脱に対する組織的対応

(i) UKRIO

イギリスには研究公正局（UK Research Integrity Office, UKRIO）が存在しているが、これは2006年に設立された民間の非営利組織であり、調査や罰則などに関する法的な権限を有していない。専門職（イギリス内科医師会（Royal College of Physicians of London）など）、業界（臨床試験の実施依頼）、雑誌編集者団体、大学組織などを中心に、80年代より専門的組織の設置に関する議論があり、今日も決着には至っていない。UKRIOは権限無き支援組織として設置されているが、この方針を採用するかどうかは大学などの研究機関側に裁量がある。この意味で、イギリスは「予防、特定、調査するための仕組み」を国として有しているわけではない（Godlee & Wager 2012）

このようにイギリスでは、研究不正への対応について各機関の役割が強調されている。ヒアリングによると、施設の研究開発（Research and Development）部門が10%程度の研究についてランダムに監査する仕組みをとるなど、研究機関側の主体的な取り組み事例がみられた。こうした取り組みに応じて、上記のUKRIOはコンサルテーション業務の提供、「よき研究の行い」や調査、論文の撤回などに関するガイダンスの公表、教育・研修活動、

教材の紹介や情報発信などを行っている。

(ii)助成組織などによるガイドライン

なお、政府の助成を得る機関や研究者については、助成機関により示される倫理コードが参照される。科学研究に関するイギリスでの公的な研究助成は主に7つのカウンシル (Research Council) を通して配分される。RCUK (Research Councils UK) は、これらのカウンシルを横断的に監督する組織であり、ここが共通倫理コードを策定している。助成を受ける機関および研究者は、それぞれのカウンシルが独自に示す倫理コードに加え、この共通倫理コードに従うことが求められる。RCUKの倫理コードは、「認められない研究行為 (unacceptable research conduct)」として6つのカテゴリーを定義している。すなわちねつ造、改ざん、盗用 (FFP と総称) のほか、虚偽記載、データやマテリアルの不十分な管理、被験者や動物などへの不十分なケアである。カウンシルより助成を受ける(研究)機関はこうした行為への対応や調査に関する基準を公表しなくてはならない。

MRCによるガイドラインは、「よき研究の行い (Good research practice: principles and guidelines)」であり、主にMRCにより助成を受ける研究機関と研究者を対象とする。研究不正の管理は各機関における取組みに委ね、MRCは各機関が備えるべき手続きについて提案している (Section 2 “K. Allegations of research misconduct”など)。なお、既存の法令違反に該当する疑いがあるものは通報の対象となるが、研究不正が特に焦点となった具体事例はこれまでほとんど報告されていないという。

研究活動における不正の排除を研究者全体に広げる取り組みもある。例えば2012年4月、大学連合 (Universities UK)、イングランド・スコットランドの両高等教育基金、RCUK、ウェルカム・トラスト、および関連する政府部門 (教育省や国立健康研究所 (the National Institute for Health Research, NIHR) など) は協定 (“The concordat to support research integrity”) を締結した。この協定は、研究者、研究機関および研究助成者のそれぞれが研究における高度のインテグリティの保持に努めることとし、必要な方針の策定や上級スタッフの主導的対応、不正行為への公平で透明性のある手順の整備、およびこれらの対応は定期的に評価されるべきとするものであった。

(iii)倫理審査委員会と研究不正

なお、倫理審査委員会による研究不正に関する関わりは限定される。これは倫理審査委員会があくまでも被験者保護のための組織であり、研究不正の中には必ずしも被験者保護とは直接関係のない問題が含まれるためだと考えられる。イギリスの場合、研究不正が発

覚した場合に、倫理審査委員会が被験者保護の観点から承認を取り消すなどの措置をとることはありえるが、基本的にはそれらは関連当局の役割であり、倫理審査委員会はこちらの当局への報告をすることに留まる（例えば、臨床試験の場合には MHRA に通報する。詳細については、NRES の定めるイギリスの倫理審査委員会の共通 SOP の第 9 章の 107 項以下の「研究計画書又は GCP に対する重大な違反(Serious breaches of the protocol or GCP)」に詳しい。これによると「重大な違反」とは「研究計画書違反、GCP などに規定される諸条件や原則への違反であって被験者の安全や身体・精神、あるいは研究の科学的価値に重大な影響を伴うもの」と定義されている。なお、HRA の担当者によれば、研究不正が判明するのはモニタリングや内部監査によるものがほぼすべてであるとのことである）。

研究データの不正に関する対応

研究一般については上記のような体制であるが、データの内容が公衆衛生に与える影響の大きさに鑑みて、医薬品の臨床試験や製造の承認申請に用いるデータについては、特別な規定が置かれている。

(i) データの改ざんに関する罰則

イギリス臨床試験規則では、倫理審査委員会への申請に用いた情報や、当局への臨床試験に関する承認申請を行うに際して、「試験医薬品の安全性、質若しくは有効性」「臨床試験の安全性若しくは科学的妥当性」「GCP の遵守について」虚偽や誤解を招く(misleading) 情報を提出する行為に関する罰則(第 50 条) を置いている。MHRA に対するヒアリングによると、この「誤解を招く」という言葉については明確な定義はないとのことであった。また過去に一件の告発事例はあるが、実際の罰則適用に帰結した事例はまだないとのことである。なお、臨床試験規則における罰則規定は以下の通りである。

第 8 部 規則の執行及び関連規定

第 50 条 虚偽の情報、誤解を招く情報 (False or misleading information)

(1) 次に該当する手続きの過程で、許可を行う当局あるいは倫理審査委員会に対して、虚偽又は重要な点において誤解を招く関連情報を提出した者は、いかなる場合も有罪とされる。

- (a) 倫理審査委員会による意見を求める申請；
- (b) 臨床試験の実施に関する承認の申請；又は
- (c) 製造承認や変更に関する申請。

(2) 以下に該当する者のうち、規則の要件を満たす目的で、許可を行う当局あるいは倫理審査委員会に対して、虚偽又は重要な点において誤解を招く関連情報を提出した者は、いかなる場合も有罪とされる。

- (a) 当該規則により承認された臨床試験を実施する者；
- (b) 上記の臨床試験のスポンサー；
- (c) 上記の臨床試験のスポンサーとの契約に基づいてスポンサーとしての役割を遂行する者；又は
- (d) 製造承認を有する者。

(3) 規則第 43 条による資格を有する者として、許可を行う当局あるいは製造承認を有する者に対して、虚偽又は重要な点において誤解を招く関連情報を提出した者は、いかなる場合も有罪とされる。

(4) この規則において、「関連情報」とは、以下の事項に関する評価に関連する情報を意味する。

- (a) 試験医薬品の安全性、質若しくは有効性；
- (b) 臨床試験の安全性若しくは科学的妥当性；又は
- (c) 臨床試験について、GCP(good clinical practice)にある条件や原則が満たされ、また遵守されているか否か。

第 51 条 相当な注意義務の抗弁

- (1) この規則への違反を回避するために、合理的な全ての警戒を行い、すべての相当な注意を払った者は、当該規則による違反を犯したことはない。
- (2) 抗弁に関連して問題の提起に十分な根拠が提示された場合、訴追者が合理的な疑いを越えた反証を示さない限り、裁判所又は陪審審理は抗弁が十分なものであるとみなす。

第 52 条 罰則

この規則にもとづき有罪とされる者には下記の刑が科される。

- (a) 即決裁判において法律が定める範囲内での罰金刑若しくは 3 カ月以下の拘禁刑又はその併科；
- (b) 正式起訴による罰金若しくは 2 年以下の拘禁刑又はその併科。

それ以外の場合でも、例えば GLP (Good Laboratory Practice) 違反など、当局が承認申請に関連して設定する基準への違反が問われる場合がある。2013 年にエディンバラ執行官裁判所による判決が下った Steve Eaton 事例は、がん新薬の動物実験のデータを改ざん

した企業研究者に刑事罰が適用されたものであり、イギリスで、研究のデータ操作に研究者に対して刑事罰が適用された初めての事例と報じられた(“ Scientist Steven Eaton jailed for falsifying drug test results ”, BBC, 2013 年 4 月 17 日)。

(ii) データの保存

ICH ガイドラインと EU 臨床試験指令はそれぞれ、スポンサーと試験者が文書の保存についてそれぞれ責任を有していることを強調する。保存の期間については、当初 EU 臨床試験指令には具体的な年数の記載はなかったが、後に出された GCP 指令により、研究終了後 5 年間と明記された(「第 17 条 スポンサー及び研究者は研究終了後少なくとも 5 年間は臨床試験に関連した必須文書を保存するものとする」。なお倫理審査委員会には 3 年の保存義務が課されている)。これを受けて、臨床試験規則においても 2006 年の改正の際に同様の文言が追加されている(「臨床試験マスターファイルと保存」31A の(7))。

新たに 2014 年に成立した EU 臨床試験規則では、スポンサーと試験者は共に、試験データについて試験の終了後もその「マスターファイル」を最低 25 年間保管することが規定されている(但し、カルテ類については各加盟国における国内法規に沿って管理されることとされている)。また、試験の透明性を高める措置として、承認申請された試験とその結果を収める公開データベース(「EU データベース」)が設置され、またここには市販承認された試験薬、あるいは承認が失効した試験薬に関する試験データも収載され公開される(個人情報、商業活動の秘密保持等の観点から一定の公開制限が伴う)。イギリスのみならず、すべての EU 加盟国はこれに従わなければならない。以上は、「介入を伴う医薬品臨床試験」に関するルールである。

こうした公的手順に関係しない研究一般については、基本的には自主的な規制にもとづいて研究は管理、運営されているが、研究の再現性の検証や不正の調査のほか、作業の重複を回避する等の観点から、一定のガイドラインが提案されてきた。例えば、2012 年版の MRC のガイドライン「よき研究の行い」は、MRC 内部の研究者(附属研究所の研究者など)を念頭に置きつつ、助成の対象となる外部研究者にもこの基準への対応を「期待」という位置づけとして以下のような保存期間を「基礎的な研究」「公衆衛生研究、臨床的な研究」それぞれに設定している。以下はその該当箇所の引用である。

保存期間 (“ Good research practice: Principles and guidelines ” の B. Data: management, integrity, retention and preservation より)

一次データ / 粗データおよび関連するマテリアルの保存期間は研究の開始時に検討さ

れるべきことであり、法や規制上の要件、そして可能であれば、新しい研究を補助する目的を反映したものであるべきである。

研究データの保存について MRC が期待することは以下の通り。

基礎的な研究 (Basic research)

- ・制約がない限りにおいて、一次データ / 粗データおよび関連するマテリアルを適切な保管場所に寄託すること、および / あるいは刊行することが検討されるべきである。
- ・研究データや関連するマテリアルは、研究が終了した後、少なくとも 10 年間保存されるべきである。

公衆衛生研究、臨床的な研究 (Population health and clinical studies)

- ・公衆衛生研究や臨床的な研究による一次データ / 粗データおよび関連するマテリアルの保存期間は、関連する規制の枠組みや、MHRA (医薬品庁) によるガイダンスにおいて設定された法的要件、倫理審査委員会や専門職規程による追加的な要件によって特徴づけられる。
- ・MRC (医学研究協議会) 内の研究ユニットや附属機関における臨床的な研究について、MRC は、適切なフォローアップができるよう、こうした研究に関連する研究データが終了したのち 20 年間保存されることを期待する。

以上に記されているように、MRC ガイドラインにおいては、臨床研究のデータの保存期間は 20 年が望ましいとされている。なお、医学者の研究不正への対応ガイドラインの先駆けとなったイギリス内科医師会による 1991 年勧告は、研究不正への「研究の粗データの 10 年以上の保存」を求めていたことを合わせて考えると、10 年を基準としつつ、長期化が図られてきたとも考えられる。

なお、臨床研究で利用されることの多い、患者データの通常の保存期間は各国の既存の法の影響を受ける。イギリスでは、国営医療サービス (NHS) の内部規程により、GP 記録は死後や転出後 10 年経つまで保存すること、病院記録は治療終了後や死後 8 年間保存することとなっている (その他、出産や精神疾患に関する治療などについては別の規定) 。

臨床研究の不正に関与した医師の懲戒

臨床研究の実施が医師の存在と資質によるところが大きいことを考慮すれば、研究不正に関与した医師の懲戒の仕組みにも留意されるべきだろう。イギリスの場合には医師総評

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)。

ただしいづれにしても、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。

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 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。

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、医療者向けのもの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）「*公刊されたエビデンスやガイダンス、日常的な診療行為によって支持されているもの（supported by published 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.
井上悠輔, 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.
栗原千絵子, 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