

主張がそれである (Mello et al. 2009)。とりわけ、2012 年に出された判決においては、医師に対するオフラベルプロモーションを行った製薬企業の営業担当者に対していったん下された有罪判決が覆されるという事態が生じており、今後の動向が注目される (Kesselheim et al. 2013)。この点で、アメリカにおける広告規制と表現の自由との緊張関係については、継続的に情報収集を行う必要があると考えられる (なお、日本においても広告活動の自由 (「営利的言論」の自由) に関する問題は法学の分野で様々な議論が積み重ねられている。本報告書で扱った医薬品の広告規制に関連するものとしては、医師広告規制に関する橋本 (1999) や食品の機能性表示に関する玉川 (2009, 2010) 等の論考がある)。

D 考察

以上ここまで、我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、アメリカ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

医薬品の臨床試験の規制についていえば、昨年度の報告書で取り上げたイギリス、フランスと同様、販売承認目的の有無を問わず、医薬品の臨床試験を規制する制度があり、アカデミアの臨床試験であっても食品医薬品局 (FDA) の関与が必須となっている (「新薬」の臨床試験に対する IND 規制)。

ただし、市販薬の臨床試験については、一定の条件下で規制を免除する仕組みがある。この点で、アメリカの臨床試験規制は EU 臨床試験指令の枠組みとは異なっており、これら IND が不要な臨床試験については、必ずしも規制当局への届出は必須ではなく、倫理審査委員会の承認に基づき実施可能である。特に営利目的のないアカデミアの臨床試験については、一律に規制対象とせず、リスクに応じた対応を行っている点が注目される。実際、本報告書でもすでに述べたように、適応外使用の多いがん領域の臨床試験においても、アカデミアで実施される臨床試験のうち、IND が必要な試験は半数に満たないのが現状である。

2) データの信頼性確保

データの信頼性確保に関する法令上の記載、特にモニタリングと監査については、昨年調査したイギリスとほぼ同様の調査結果であった。すなわち、医薬品の臨床試験を実施する場合には、スポンサーの責務として「モニタリング」を課すが、詳細は法令上規定されず、「監査」についてはそもそも規定が存在しない。そのため、「モニタリング」や「監査」としてどのようなことを実施するかは、各研究者、研究機関によって多様であり、それぞれの実情に応じた対応がなされている。

なお、欧州の規制と比較した場合、現行の EU 臨床試験指令の場合には、全ての医薬品

の臨床試験に対してモニタリングの義務が課せられているが、アメリカの場合は IND が必要な場合に限られている。そのため、IND が不要である臨床試験におけるモニタリングは、基本的には研究者ないしは研究機関による自主的な対応もしくは研究助成機関により課せられた義務であり、何らかの法制度に基づくものではない。

3) 被験者保護

被験者保護については、医薬品の臨床試験と連邦省庁の助成による臨床研究に対して、それぞれ別の規則が存在しているものの（FDA 規則とコモン・ルール）、概ね内容はハーモナイズされており、多くの研究はこれらの規則に従って実施されている。ただし、例えば包括的な被験者保護法制を有するフランスに比べると、アメリカの被験者保護に関する規則には、その対象外となる研究が一定数存在している（FDA の管轄外かつ民間資金で実施される研究に対しては規制対象とはならない）。ただしこうした現状は必ずしも是認されておらず、これまでに何度もコモン・ルールの対象範囲を全ての人対象研究へと拡大すべきであるとの勧告がなされてきた。実際、こうした議論を受けて、コモン・ルールの改訂に向けた動きのなかでも、適用範囲の拡大が検討されている（具体的には、まずは連邦助成の受給機関内でのあらゆる研究への適用範囲の拡大が提案されている）。

他方で、倫理審査委員会については、日本と同様に基本的には施設型の倫理審査委員会を有しており、審査の質の向上や標準化とともに、その非効率性が大きな課題となっている。具体的には、多施設共同研究における多重審査や低リスク研究の審査数の増大がそれである。そのため、コモン・ルールの改訂に向けた議論のなかでも、多施設共同研究の 1 回審査の義務化および迅速審査と審査免除の範囲の拡大が提案されている。いずれにしても、イギリスやフランスに見られるような国が直接管理する地域型の倫理審査委員会とは異なり、基本的には施設ごとの自主性に任せてきた点で、アメリカと日本はある程度共通の課題を抱えているように思われる。

4) 利益相反

利益相反に関するアメリカの取り組みは、研究者個人が有する金銭的な利益関係を念頭に置いており、FDA 規則や 2011 年の公衆衛生局規則改正、サンシャイン条項の成立など、研究者による利益関係の申告・公開要件は一段と強化される方向にある。

特に注目すべき点としては、公衆衛生局の規制に見られるように、利益相反関係の性質や影響の度合いに注目し、またこうした点の検討に当たる要員を配備する取り組みを行っている点である。また、利益関係の評価をする際に、「当該研究や利益関係によって企業側にどのような利益が生じうるのか」の判定が起点となることについては、日本とはある意味逆になっており、我が国で生じた高血圧症治療薬の臨床研究事案を考慮した場合には参考になる考え方であろう（現在日本で行われている利益相反管理では、「研究者個人や家族がどのような利益関係を有しているか」に終始していることが多い）。

この点で、日本の利益相反管理は、アメリカにおける制度設計の影響によるところが大きいものの、申告された利益関係について、明確なマネジメントの方針を有さず、またそうしたマネジメントを行う資源もないまま、利益関係の機械的な大小（あるいはその有無）のみの情報で利益相反の存在を検討している点で課題があるように思われる。なお、日本の事案で問題になった、研究活動への労務の提供や組織単位での利益関係の存在等については、必ずしもアメリカで発展した個人の金銭的利益相反に焦点を置いた規制では十分に対応できない問題であり、日本独自の検討が求められる部分だと考えられる。

5) 研究不正

研究不正については、FDA が監督する医薬品の臨床試験については、申請に用いられるデータの不正に関連する行政処分があるほか、一部について当該個人の刑事責任が追及されてきた。このほか、その研究活動が公的助成を受けている場合には、研究助成の停止など、助成資格に関する処分が検討される。

後者の研究不正を扱う専門の部局として研究公正局（ORI）があり、研究機関の調査の支援・監督及び教育資材の提供を行っている。こうした部局は、イギリスやフランスには存在せず、その活動は世界的にも注目されている。ただし、ORI の役割は様々に変化しており、現在では直接の調査権限は無く、むしろ研究不正予防のための教育支援に大きな力を入れている。その背景には、研究不正の調査や処分が研究活動の細部に及びうることや研究者生命に大きく影響するという事情があり、今後とも ORI の権限をめぐる議論には注意を払うべきだと考えられる。

6) 広告規制

広告規制については、イギリスやフランスと同様に、規制当局内部に、医療者向けの広告規制を担当する部局があり、企業のプロモーション活動を監視している。具体的には、すべての広告資材の提出と一部の医薬品に関する事前相談が義務化されており、消極的な監視活動のみならず、積極的な監視活動がされている点は注目される。

ただし、どこまでを広告と見なすべきか、という点で必ずしも明確な規定が置かれておらず、特にオフラベル使用に関する情報提供の適切さについては、現在でも必ずしも決着していない。その一方で、これらの議論の過程で生まれてきた FDA による別刷配布に関するガイダンスの発出や企業側での営業担当者と医療情報担当者の分離などについては、アメリカの経験から学べる部分も少なくないと考えられる。

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。

参考資料：NCI におけるデータの信頼性確保に関するガイドライン（要約）

NCI は、開発中の抗がん剤およびがん臨床試験の世界最大の公的資金のスポンサーである。NCI は早期開発の臨床試験から、市販後の研究者主導の臨床試験まで、スポンサーとして支援を行っている。担当部署はがん治療診断部門（Division of Cancer Treatment and Diagnosis, DCTD）のがん治療評価プログラム（CTEP）であり、その中の臨床試験モニタリング部門（CTMB）が品質保証・品質管理（QA/QC）の直接担当部署である。

NCI は自らスポンサーとなる研究のデータに関して、その質、信頼性、検証可能性を高いレベルで保証することが必要である。NCI の臨床試験に対する品質保証（QA）とモニタリングに関するポリシーは 1955 年の多施設共同臨床試験グループプログラム（cooperative group program）創設時から始まり、NCI の臨床研究プログラムが大きく、複雑になるにつれ、QA とモニタリングのシステムはより形式的かつ系統的に発展してきた。CTMB が出している監査（audit）に関するガイドラインは、主に第Ⅲ相臨床試験を対象としたもの（http://ctep.cancer.gov/branches/ctmb/clinicalTrials/monitoring_coop_ccop_ctsu.htm）と、早期開発の臨床試験を対象としたもの

（http://ctep.cancer.gov/branches/ctmb/clinicalTrials/docs/ETCTN_Audit_Guidelines.pdf）があるが、ここではまず、第Ⅲ相臨床試験を対象としたものを紹介し、早期試験を対象としたものについては、最後に簡潔に触れることとする。

NCI は、スポンサーとして、多施設共同臨床試験グループ、がんセンター、他の臨床試験実施者に対し、施設訪問モニタリング（on-site monitoring）を行うことを 1982 年に必須要件とした。ほとんどの多施設共同臨床試験グループでは、自ら QA プログラムを実施していたので、NCI は開発中の薬剤の試験や臨床試験の施設訪問モニタリングの責務を臨床試験グループに委譲した。

がん臨床試験のスポンサーかつ研究費配分機関として、FDA 規則に従うためには、DCTD がモニタリングプログラムを引き続き実施することが必要となる。CTEP の CTMB は各臨床試験グループのモニタリングプログラムの監督を行い、監査（auditing）はその一要件となっている。監査の目的は、臨床試験グループに各施設から送られるデータが正確であることを確認し、研究者がプロトコルと規制要件を遵守していることを確認することである。加えて、モニタリングプログラムは監査チームと施設のスタッフとの間で、データの品質、データマネジメントや他の品質保証の様々な面について共有する機会を提供している。

臨床試験グループで行われている監査プログラムの主な目的は、研究のプライマリ・エンドポイントの解釈に影響を与えるような研究データの検証である。この作業は、研究データに対し、（当該施設から）独立した者による SDV を通して行われる。NCI/CTMB の監査のガイドラインでは、少なくとも 36 ヶ月に一度、すべての施設が監査を受けることを要求している。

監査では、前回の監査以降に登録された患者の少なくとも 10% がレビューされる。それぞれの施設から登録された患者の 10% が抽出され、監査されるが、サブアフィリエイトやサブコンポーネントの施設から抽出された対象者は、親施設によってレビューされる。

施設訪問監査チームのメンバーを選ぶには、特別な注意が必要である。監査チームのメンバーはレビューする研究計画書についての知識や、臨床試験グループの監査ガイドラインやプロシジャに関する知識を持っている者である必要がある。

監査チームには、臨床試験グループの CRA、データマネジャ、統計センターの人間も含むことが望ましい。チームには、医学的なアセスメントができ、プロトコルのコンプライアンスを評価したり、研究責任者（PI）や責任者の効果的な総括インタビュー（exit interview）を実施できるようなる医師などを含まなければならない。監査担当者は、臨床試験の方法論や NCI ポリシー、連邦規則に精通している必要がある。

監査には、CTEP を代表するもの、他の規制当局を代表するものがオブザーバーとして施設訪問監査に同席することもある。CTMB は、臨床試験グループのオペレーションズオフィスに対し、監査にオブザーバーが参加することを前もって知らせる。総括インタビューは監査の重要な要素であり、NCI のスタッフは、すべての総括インタビューの討論に参加する必要がある。

監査では、原資料を用いて、提出された研究データやプロトコルコンプライアンスを、（施設とは）独立して確認しなければならない。監査の際に確認する原資料として以下のものがある。

- ・倫理審査委員会の資料や説明同意文書
- ・NCI の試験薬管理表（drug accountability record forms, DARFs）や画像
- ・放射線医薬品のログ
- ・入院・外来患者の医療記録
- ・プログレスノート
- ・すべての画像診断のレポート
- ・ラボデータ
- ・入院フォーム
- ・患者・対象者を評価した医療者によって署名され、日付が記載されたスタディフローシートや他の研究のための記録
- ・画像診断の進んだ研究では、原資料として、獲得、プロセス、QA 資料、読影者の解釈、

画像管理のレコード、対象者のモニタリング、スタッフの署名のログや画像の責任

- ・プロトコルや研究のロードマップ
- ・登録トラッキングシート
- ・患者日記・カレンダー

監査は、(1) IRB と IC 要件の資料と一致、(2) 薬剤のオペレーションと NCI DARF や NCI approved drug のログ、(3) 個々の患者、の 3 点に対するレビューとその評価によって実施される。これら 3 つのそれぞれに対し、監査時にわかったことに基づいて、許容範囲 (acceptable)、許容範囲だが追跡が必要 (acceptable needs follow-up)、許容できない (unacceptable) の 3 段階に評価される。

ガイドラインでは、それぞれの項目について、どのように監査するか、コンプライアンス／ノンコンプライアンスはどのように判断するか、細かい具体的な説明が記載されており、ワークシートがダウンロードできるようになっている。

監査の結果、問題ありだった場合 (Acceptable Needs Follow-up or Unacceptable) は施設はグループに改善計画を提出し、再監査を受けることになる。改善計画を出さなかった場合は、患者登録の差し止めを受ける。監査で 2 回続けて同じ項目が問題ありとされると、試用／謹慎期間 (probation) となる。2 回目の再監査でも改善が見られないと、グループから永久に追放されることもある。

最終的に、監査報告書は CTMB に送られ、CTMB-AIS (Audit Information System) のデータベースに登録される。

一方、早期開発の臨床試験に対しては、CTEP がスポンサーとして、IND 薬剤に対する FDA 規制を満たすための QC/QA の方法がガイドラインで定められている。このような試験の場合には、必要なデータが NCI のデータベースに送られ、モニタリングが行われる。品質保証のプロセスとして、CTEP から派遣される CTMS (Clinical Trial Monitoring Service) によって、年に 3 回の監査が行われる。3 回の監査のうち、2 回はデータ監査であり、「患者データ」についての監査を行う。1 回は「年次訪問監査」であり、「IRB、薬剤管理、患者データ」の 3 点すべての監査が行われる。その他、問題があった時に実施する理由付き監査 ("For Cause" audit) が実施される場合もある。

F 文献

Abbott, Lura and Christine Grady, 2011, "A Systematic Review of the Empirical

Literature Evaluating IRBs: What We Know and What We Still Need to Learn,"

The Journal of Empirical Research on Human Research Ethics 6(1): 3–19.

Abrams, Thomas, 2005, "The Regulation of Prescription Drug Promotion," Micheael A.

Santoro and Thomas M. Gorrie eds., *Ethics and Pharmaceutical Industry*,

- Cambridge University Press, 153-168.
- Coleman, Carl H. and Marie-Charlotte Bouësseau, 2008, “How Do We Know That Research Ethics Committees are Really Working?: The Neglected Role of Outcomes Assessment in Research Ethics Review,” *BMC Medical Ethics* 9:6.
- Commission on Research Integrity, 1995, *Integrity and Misconduct in Research*.
- Danzis, Scott, D., 2005, “Off-Label Communications and Prescription Drugs,” Micheael A. Santoro and Thomas M. Gorrie eds., *Ethics and Pharmaceutical Industry*, Cambridge University Press, 184-195.
- Degnan, Frederick H., 2008, “The US Food and Drug Administration and Probiotics: Regulatory Categorization,” *Clinical Infectious Diseases*, 46 (Suppl 2): S133-136.
- Emanuel, Ezekiel J. et al , “Oversight of Human Participants Research: Identifying Problems to Evaluate Reform Proposals,” *Annals of Internal Medicine*. 141(4):282-91.
- Hawthorne, Fran, 2005, *Inside the FDA: The Business and Politics behind the Drugs We Take and the Food We Eat*, John Wiley & Sons. (=2011/2012, 栗原千絵子・斉尾武郎共監訳『FDAの正体（上）（下）』篠原出版新社)
- Hamilton, David P., 1992, “The Office of Scientific Integrity,” *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 2(2): 171-175.
- 橋本基弘, 1999, 「医師広告規制と広告活動の自由」『日経広告研究所報』33(5): 51-61.
- Holbein, M. E. Blair, 2009, “Understanding FDA Regulatory Requirements for Investigational New Drug Applications for Sponsor-Investigators,” *Journal of Investigative Medicine*, 57(6): 689-695.
- Institute of Medicine and National Research Council, 2002, *Integrity in Scientific Research: Creating an Environment That Promotes Responsible Conduct*, The National Academies Press.
- 井上悠輔, 2012, 「医学研究と利益相反」笹栗俊之・武藤香織編『シリーズ生命倫理学第15巻 医学研究』丸善, 152-170.
- 井上悠輔, 2014, 「臨床研究における不正と医師の『誠実さ』」『年報医事法学』29: 196-202.
- 石居昭夫, 2006, 『FDAの事典 第2版』薬事日報社.
- , 2010, 『FDAの承認審査プロセス 新薬の知識』薬事日報社.
- Kesselheim, Aaron S., Michelle M. Mello, and Jerry Avorn, “FDA Regulation of Off-Label Drug Promotion under Attack,” *JAMA*, 309(5): 445-446.
- Lock, Stephan, Frank Wells, and Michael Farthing eds., 2001, *Fraud and Misconduct in Biomedical Research, Third edition*. BMJ Books. (=2007, 内藤周幸監訳『生物医学研究における欺瞞と不正行為』薬事日報社)
- Mantus, David and Douglas J. Pisano eds., 2014, *FDA Regulatory Affairs: Third Edition*,

CRC Press.

丸山英二, 1989, 「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: 51-68.

———, 2012, 「アメリカ合衆国における臨床研究規制」『年報医事法学』27: 58-69.

増井徹, 2012, 『疾患研究のための生物資源の所在情報データベース等の構築と維持と関連する政策・倫理課題の研究』平成23年度 総括・分担研究報告書, 医薬基盤研究所.

http://mbrdb.nibio.go.jp/kiban01/document/2011_houkokusho_ja.pdf (accessed Jan 3, 2013)

Mello, Michelle M., David M. Studdert, and Troyen A. Brennan, “Shifting Terrain in the Regulation of Off-Label Promotion of Pharmaceuticals,” *The New England Journal of Medicine* 360(15): 1557-1566.

三瀬朋子, 2007, 『医学と利益相反』弘文堂

中村健一, 2012, 「臨床試験体制——米国の現状とわが国の今後」『The Liver Cancer Journal』4(2): 28-35.

Office of Inspector General, Department of Health and Human Services, 2009, “The Food and Drug Administration’s oversight of clinical investigators’ financial information.” (URL: <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-05-07-00730.pdf>)

Office of Research Integrity, 2013, *2012 Annual Report*.

Office of the Secretary/Office of Public Health and Science, Department of Health and Human Services, 2000, “Statement of Organization, Functions, and Delegations of Authority,” *Federal Register*: May 12, 2000 (U.S. Government Printing Office, Volume 65, Number 93, Pages 30600-30601).

小山田朋子, 2011, 「医学と利益相反——近年のアメリカ法の動向」『患者の権利と医療の安全——医療と法のあり方を問い直す』ミネルヴァ書房, 230-240.

Research America, 2012, *Truth and Consequences: Health R&D Spending in the U.S. (FY11-12)*. (URL: <http://www.researchamerica.org/uploads/healthdollar12.pdf>)

佐藤雄一郎, 2007, 「ミスコンダクトの調査における手続保障——アメリカ合衆国における議論の歴史から」『生命倫理』17: 176-182.

Steneck, Nicholas H, 2003, *ORI Introduction to the Responsible Conduct of Research*, Office of Research Integrity. (=2005, 山崎茂明訳『ORI 研究倫理入門』)

Swaminathan Vandya and Matthew Avery, 2012, “FDA Enforcement of Criminal Liability for Clinical Investigator Fraud,” *Hastings Science & Technology Law Journal*, 4(2): 325-358.

玉川淳, 2009, 「食品の機能性表示に関する規制と表現の自由 (1)」『三重大学法経論叢』27(1): 1-20.

———, 2010, 「食品の機能性表示に関する規制と表現の自由 (2・完)」『三重大学法経論叢』27(2): 63-81.

田代志門, 2011, 『研究倫理とは何か—臨床医学研究と生命倫理』勁草書房

United States Government Accountability Office, 2009, “Report to Congressional Requesters Oversight of Clinical Investigators: Action Needed to Improve Timeliness and Enhance Scope of FDA’s Debarment and Disqualification Processes for Medical Product Investigators.” GAO-09-807. (URL : <http://www.gao.gov/products/GAO-09-807>)

山崎茂明, 2002, 『科学者の不正行為——捏造・偽造・盗用』丸善.

G 研究発表

なし

H 知的財産権の登録・出願状況

なし

