

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 26 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 井上 悠輔 (東京大学医科学研究所 助教)
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 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。平成 25 年度の英仏に続いて、平成 26 年度は、主に米国の臨床研究規制・法制度を調査研究した。その結果、以下のように、我が国の現状と比較検討し、将来のあり得べき制度設計を展望するにあたって有意義と思われる幾つかの示唆を得た。

1) 医薬品臨床試験の IND 規制では、アカデミアの臨床試験であっても、食品医薬品局 (FDA) が法令に基づき関与する一方で、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り、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うなどの工夫をしている点が注目される。

2) データの信頼性確保、特にモニタリングと監査については、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、各研究者、研究機関において実情に応じた対応が可能である。

3) 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おり、近時はさらに適用範囲の拡大が検討されている。他方、日本と同様に基本的には施設型の倫理審査委員会を有する米国でも、近時は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。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等が提案されている。

4)利益相反に関する米国の取り組みは、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、近時は、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。公衆衛生局の規制は、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おり注目に値する。

5)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うる。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。また、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う。英仏では見られなかった活動であり、注目に値する。

6)広告規制については、英仏と同様、規制当局内部に医療者向けの広告規制を担当部局があり、企業のプロモーション活動を監視している。あらゆる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、積極的な監視活動がされている。規制対象たる広告概念の外延についても慎重な見極めをしようとする運用も含め、注目に値しよう。

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、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、臨床試験規制政策において国際的に強い影響力を有するアメリカの行政機関及び研究機関等を訪問し、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。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。また、このほか、FDA の行政処分 debar の解釈について、神戸大学大学院法学研究科教授・丸山英二先生より助言および情報提供を受けた。訪問調査の詳細は以下のとおりである。

2014 年 6 月 30 日に、ボストンのマサチューセッツ総合病院 (Massachusetts General Hospital, MGH) を訪問し、ボストン地区の医療機関・研究機関で勤務する専門家に対してトピックごとに計 3 回のヒアリングを実施した。まず利益相反については、パートナーズ・ヘルスケア (Partners Healthcare) ゼネラル・カウンセル室 (Partners Office of General Counsel) 法律顧問 (Legal Counsel) の Christopher Clark 氏及び産学連携室 (Office for Interactions with Industry, OII) プロジェクト・スペシャリストの Emily Sobiecki 氏から、制度的枠組み及び施設での対応状況について概括的な説明を受け、質疑応答を行った。次に研究不正については、MGH がんセンター臨床研究部門ディレクターの Bruce A. Chabner 氏から歴史的経緯と施設対応の現状に関する情報提供を受けた。最後にアカデミア臨床試験の規制の概要及びデータの信頼性確保について、ダナファーバーがん研究所 (Dana-Farber Cancer Institute, DFCI) 臨床試験品質保証部門 (Quality Assurance Office for Clinical Trials, QACT) マネージャーの Nareg Grigorian 氏および MGH がんセンタープロトコル室エグゼクティブ・ディレクターの Glenn C. Siegmann 氏にヒアリングを実施した。

続けて翌日の 7 月 1 日には、ワシントン DC の国立衛生研究所 (National Institute of Health, NIH) 国立がん研究所 (National Cancer Institute, NCI) 及び厚生省 (Department of Health and Human Service, DHHS) 研究公正局 (Office for Research Integrity, ORI) を訪問した。NCI では、がん治療評価プログラム (Cancer Therapy Evaluation Program, CTEP) の臨床試験モニタリング部門 (Clinical Trials Monitoring Branch, CTMB) の長 (Chief) である Gary L. Smith 氏及び同部門に所属する Rocio Paul 氏と Linda McClure 氏、薬事管理部 (Pharmaceutical Management Branch, PMB) のシニア臨床研究薬剤師

(Senior Clinical Research Pharmacist) である Ravie Kem 氏に対して、1) NCI におけるデータの信頼性確保、および 2) 利益相反に関するヒアリングを実施した。また、ORI では、副長官 (Deputy Director) の John E. Dahlberg 氏をはじめ、調査監督部門 (Division of Investigative Oversight) 部門長 (Director) の Susan J. Garfinkel 氏および Robin Parker 氏他教育部門担当者 2 名に対して、1) ORI の概要および 2) 研究不正に関するヒアリングを実施した。

翌日の 7 月 2 日には、ニューヨークのファイザー株式会社を訪問し、上級副社長 (Executive Vice President) の Rady A. Johnson II 氏、上席副社長 (Senior Vice President) 兼アソシエイトゼネラルカウンシル (Associate General Counsel) の Geoffrey Levitt 氏、副社長 (Vice President) 兼ゼネラルカウンセル補佐 (Assisitant General Counsel) の Jeffrey B. Chasnow 氏、インターナショナルパブリックアフェアーズ・シニアディレクターの Jeffrey T. Hamilton 氏他 2 名に対して広告規制に関するヒアリングを実施した。また 7 月 23 日に、ホワイトオークの食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) を訪問し、処方薬プロモーション室 (Office of Prescription Drug Promotion, OPDP) 審査部長の Robert Dean 氏、審査担当の Sam Davis 氏、管理プログラム部 (Office of Executive Programs) の Freeda Moore 氏他 1 名に対して、広告規制に関するヒアリングを実施した。

C 研究結果

1) アカデミアの臨床試験規制の概要

①IND 規制

アメリカにおける医薬品の臨床試験に関する法規制としてよく知られているのが、連邦食品医薬品化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FDC 法) に基づく研究用新薬申請 (Investigational New Drug Application, IND) 制度である (以下、IND 規制と呼ぶ)。IND 規制はあくまでも「新薬 (new drug)」の規制制度である点では EU 臨床試験指令とは異なるが、販売承認申請を目的としない臨床試験をも規制する枠組みとして機能している点では EU の枠組みと重なる部分がある。特に注意したいのは、アメリカの医薬品規制における「新薬」概念が極めて広い定義を有するため、IND 規制の対象には、未承認薬のみならず、食品医薬品局 (FDA) の承認内容と一致しない使用法 (例えば、適応症、製法、用量、患者集団等の違いなど) による市販薬全般が含まれる点である (Holbein 2009: 691; Degnan 2008: S134)。実際、FDC 法及び FDA 規則においては、専門家の間で有効性や安全性が「一般的に認められている (generally recognized)」使用法以外はすべて「新薬」とみなすという定義が採用されており、実質的に何が「新薬」にあたるかの最終判断の権限はほぼ FDA に委ねられている (FDC 法の 321 条(p)及び 21 CFR 310.3)。そのため、アカデミアで実施される市販薬の臨床試験についても、IND 免除の要件を満たさない限りは FDA への申請が必要となっており、この点で、IND 規制は事実上アカデミアの臨床試験を規制する法的枠組みとしても機能している (IND の免除要件については後に詳述)。

IND にはいくつかの種類があり、大きくは企業が新薬の販売承認のために申請する「商業 IND (commercial IND)」と、それ以外の「非商業 IND (non-commercial IND)」に大別される (石居 2010: 46)。さらに後者はそれぞれ「研究者 IND (Investigator IND)」「緊急 IND (Emergency Use of IND)」「治療 IND (Treatment IND)」の 3 種類に分けられる。このうち「研究者 IND」がアカデミアの自主臨床試験の申請にあたるものであり、残りの 2 つの IND は例外的な申請である (「商業 IND」がほぼ我が国の治験届に該当)。IND 規制の下におかれた臨床試験に対しては、研究開始前の審査のみならず研究開始後も FDA に対する有害事象等の報告義務が課され、場合によっては FDA による中止命令が下される場合もある。なお、2008 年時点で年間 2000 件程度の IND がなされており、そのうち非商業 IND は過半数を占めている (石居 2010: 46)。

歴史的には、IND 規制はサリドマイド事件を背景として成立した 1962 年の FDC 法改正 (通称「キーフォーバー＝ハリス修正法」) にまで遡ることができる (田代 2011)。この法律により、医薬品の承認申請に際して科学的・倫理的に妥当な臨床試験の実施が必須とされたため、FDA は申請者が州を越えて試験薬を研究者に供給できるようにする必要性が生じた (FDA に承認されていない医薬品を州を越えて輸送することは違法とされるため)。その結果、1966 年に告示されたのが IND 規則 (Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug) であり、元来は試験薬に対する新薬規制の免除を意味していた (石居 2006: 126-127)。その後、この IND 規則は実質的には医薬品の臨床試験の実施に対する FDA への許可申請の仕組みとして機能するようになり、現在ではその内容は連邦規則集第 21 編第 312 部 (Title 21 of the Code of Federal Regulations, Part 312, 21 CFR 312) にまとめられている。

なお、医薬品の臨床試験を実施する際には、当該行政規則に加えて、試験の種類や目的に応じて関連する FDA 規則を遵守する必要がある、これらの規則群が日本で言えば GCP 省令に該当する (表 1)。このうち、インフォームド・コンセント及び倫理審査に関する規制 (21 CFR Part 50 および Part 56) は、IND の必要のない医薬品の臨床試験においても課せられており、これらの被験者保護に関する FDA 規則と医薬品の臨床試験以外の被験者保護ルールと概ね同じ内容となっている (第 3 節で詳述)。

表 1 GCP と臨床試験に関する FDA 規則のリスト

- ・電子記録、電子署名 (21 CFR Part 11)
- ・被験者の保護 (21 CFR Part 50)
- ・臨床研究者による金銭開示 (21 CFR Part 54)
- ・施設審査委員会 (21 CFR Part 56)
- ・研究新薬申請書 (21 CFR Part 312)
- ・IND のもとで実施されない外国臨床試験 (21 CFR Part 312.120)
- ・FDA 様式 1571 (IND) および 1572 (研究者のステートメント)
- ・新薬販売に対する FDA 承認申請書 (21 CFR Part 314)
- ・生物学的利用性と生物学的同等の要件 (21 CFR Part 320)
- ・バイオリジック・ライセンスの承認申請書 (21 CFR Part 601)

※石居 (2010: 96) の表 4-1 による

②IND の免除

以上みてきたように、IND が必要となった場合には日本における治験届と同様、あらかじめ決まった書式に従って規制当局に臨床試験の詳細情報を届け出たうえで、倫理審査委員会に加えて FDA から試験実施の許可を得る必要がある。ただし実際には、アメリカで実施されている自主臨床試験のすべてが IND の手続きをしているわけではない。例えば、がん領域の多施設共同臨床試験グループ (Cooperative Group) について言えば、2011 年時点で IND の手続きをしている臨床試験の割合は、南西部がん臨床試験グループ (Southwest Oncology Group, SWOG) では 45%、北部中部がん治療グループ (North Central Cancer Treatment Group, NCCTG) では 38%に留まる (中村 2012: 31)。すなわち、適用外使用の多いがん領域の臨床試験においても、実際に IND が必要な試験は全体の半数以下となっている。

この背景にあるのは、必ずしもすべての医薬品の臨床試験に対して IND 規制が適用されるわけではなく、一定の条件を定めて一部の臨床試験に対しては IND を免除するという仕組みの存在である。具体的には、市販薬を用いた臨床試験に関して、以下の 5 つの要件がすべて満たされる場合がそれにあたる (21 CFR 312.2 Applicability (b) Exemptions)。

- (i) 当該臨床試験には、新たな適応を取得するための質の高い比較試験 (well-controlled study) として FDA に報告される目的がなく、また当該医薬品のラベル (添付文書) に対する他の重大な変更 (significant change) の根拠として試験結果を利用する目的もない
- (ii) 処方薬の場合には、当該臨床試験が医薬品の広告に際して重大な変更 (significant

change)を加えるための根拠とすることを目的としたものではない。

- (iii) 当該医薬品の使用に伴うリスクを著しく高めるような (significantly increases the risks) (あるいはリスクの許容度を低下させるような) 投与経路や用量、患者集団での使用その他の要因が当該臨床試験には含まれない。
- (iv) 第 56 部 (21 CFR 56) に定められた施設審査に関する要件及び第 50 部 (=21 CFR 50) に定められたインフォームド・コンセントに関する要件を遵守して当該臨床試験が実施される。
- (v) 第 312 部 7 項の要件 (=試験薬の広告禁止) を遵守して試験が実施される。

以上から明らかなように、これらの要件は、被験者保護 (iv) と広告の制限に関する一般的な項目 (v) を除けば、基本的には「リスクの程度」(iii) と「商業的目的の有無」(i) (ii) という 2 つの軸で構成されている。そのため、アカデミアの自主臨床試験に関して言えば、主にリスクの程度に応じて IND の要不要が判断されることになる。

IND 規制の特徴は、このリスク判断のために、EU 臨床試験規則における「低介入臨床試験」といった単一の研究類型を設定せず、あくまでも個々のケースに応じて判断することとしている点にある。これは試験の個別性に応じた判断を可能とする点では優れているものの、その一方で規制を受ける側の自主的な判断を困難にしている面もある。実際、IND 免除に関する FDA ガイダンスにおいても、「FDA では、アカデミア (臨床試験責任者、IRB など) と製薬業界から、各種の臨床試験の実施にあたり IND を提出する必要があるかという照会を頻繁に受けている」と記されている (ガイダンスの正式名称は「臨床試験責任者、スポンサーおよび IRB のためのガイダンス: IND—一人を対象とする研究を IND なしで実施できるか否かの判断」であり、2013 年 9 月に発出されている。原文は以下のサイトからダウンロード可能であり (2014 年 8 月 15 日時点)、日本語訳も『臨床評価』41 巻 4 号に掲載されている。<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM229175.pdf>)。

なお、我が国で生じた高血圧症治療薬の臨床研究事案との関係で言えば、免除要件において、販売承認申請目的のみならず、広告使用目的がある場合には IND が必要だと明示されている点は注目に値する。というのも、この規定により、仮にリスクが低い臨床試験であっても、将来的に試験結果を商業利用する可能性がある場合には IND が必要となると仕組みとなっていると考えられるからである。この点で、仮に当該事案がアメリカで起きた場合には、対象となった治療薬が当初規制当局が承認していない効果 (心血管イベントの抑制) を検証する試験であったことから (「新薬」の臨床試験)、IND 制度の対象となる可能性があり、その場合には、臨床試験の結果を商業利用しないという適用除外要件を満たさないため、IND が必要となった可能性が高いと推察される (事実、アメリカにおいては当該高血圧症治療薬に関する心不全の効能追加のための試験は IND 試験として実施されている。審査資料

(http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-283s001_Diovan.cfm)の

administrative document Part 2 の 6 頁目

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-283S001_Diovan_admindocs_P2.pdf を参照のこと)。

以上ここまで医薬品の臨床試験に関する規制制度として IND 規制の概要を確認してきたが、以下では個々の論点に即して現状を確認していくことにしたい。

2) データの信頼性

① モニタリングと監査に関する法規制とその現状

本節では主にモニタリング (monitoring) と監査 (audit) についてとりあげる。すでに昨年度の報告書において指摘したように、欧米諸国の臨床研究に関する法令においては、モニタリングや監査に関する詳細な規定は存在していない。例えばイギリスにおいては、「モニタリング」については、法令上「モニタリング」という単語は出てくるものの内容は定義されず、「監査」については法制化されていない。すなわち、法的義務として明示されているのはモニタリングのみであり、しかもその運用については幅広い解釈が許容されている (ただしその解釈の妥当性について規制当局が関与することは前提とされている点には注意が必要)。

この点についてはアメリカも同様であり、IND 規制において、「スポンサーは……研究の適切なモニタリングを保証する責任を有する」(21 CFR 312.50) とのみ定められており、「監査」については法制化されていない (なおアメリカにおいてもイギリスやフランスと同様に「スポンサー」は研究実施に法的責任を有する主体であり、アカデミアの臨床試験においては研究者個人、所属する研究機関、研究助成機関のいずれもがスポンサーになりうる)。そのため、モニタリングや監査をどのように行い、臨床試験のデータの信頼性確保をどのように図るのかは基本的には、各研究者や研究機関、研究助成機関ごとの判断に委ねられている。また、IND が不要な医薬品の臨床試験については、法的にはモニタリングの義務も存在しない点にも注意が必要である。

研究機関側の対応としては、すでに前年度の報告書において、イギリスの研究機関で使用されているモニタリング SOP に言及し、その中に含まれているモニタリングの程度を判断するための施設独自の評価ツールの概要を紹介した。今回のヒアリングにおいても、これと類似の取り組みとして、現在アメリカがん研究所協会 (Association of American Cancer Institutes, AACI) の臨床試験イニシアチブ (Cancer Research Initiative, CRI) が開発中のアカデミア臨床試験向けのモニタリング評価ツール (AACI CRI Trial Complexity Form: Tool for Determining Institutional Monitoring Standards for Investigator Initiated Trials) に関する情報提供を受けた (マサチューセッツ総合病院における QACT の担当者のヒアリングによる)。本ツールはまだドラフト段階のものであるが、「試験の相」「IND の有無」「単施設／多施設」「国内／国外」「研究者の経験」等の項目に沿ってそれぞれ点数を付し、その合計点により「低リスク」「中リスク」「高リスク」の 3 つのカテゴリ

一に分類するというものである。その結果、低リスクと判断された研究については「監査のみ」、中リスクの場合は「中央モニタリングと監査」、高リスクの場合は「施設訪問モニタリング及び中央モニタリングと監査」を課すという（以下のサイトからダウンロードした Joy Ostroff 氏のスライドによる（2014 年 8 月 15 日時点）。

http://www.penncancer.org/ccaf2013/pdf/CCAF_2013_Regular_Track/OSTROFF%20CCAF%20Risk%20Based%20Monitoring%20Tool.pdf）。

以上の概要から理解されるように、評価項目に関しては若干の違いはあるものの、リスク評価ツールの基本的な枠組みは、昨年度の報告書で紹介したイギリスのツールとほぼ同じである。ただしその一方で、モニタリング水準を示す表のなかに「監査」という表現が突如出てくる点は、日本の企業治験における「モニタリングと監査」の現状を念頭に置くと理解が困難となる。そこで、以下ではやや詳しくアメリカの自主臨床試験における監査に関する状況を整理しておきたい。

②アカデミア臨床試験における「監査」概念

先述したように、そもそも「監査」については、法令上明記されていないこともあり、今回のヒアリングでもアカデミアの自主臨床試験においては、少なくとも 3 つの異なるレベルの活動を指して使用されていることが確認された（ただしいずれも研究者から独立した立場での実施であり、継続的なものではなく単発的なもの(snap shot)である点は共通）。すなわち、(1) 監査を基本的には規制当局による査察 (inspection) と同義として理解する場合、(2) 特に公的助成を受けたがんの臨床試験において実施されている施設訪問監査 (on site audit) を指す場合、(3) 施設独自に実施する内部監査 (internal audit) を指す場合、の 3 つである。以下ではこの 3 種類の「監査」についてそれぞれその内容を確認していきたい。

まず最初の使用法であるが、この場合「監査」という言葉は基本的には規制当局による監視活動を意味しており、研究者が主体的に取り組むべき「モニタリング」とははっきりと区別される（国立神経疾患・脳卒中研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) の関係者に対する書面調査による）。具体的に言えば、FDA による査察等が「監査」に該当するため、研究者やスポンサーはそもそも監査について何らかの手立てを用意する必要はない。そのため、研究計画書や標準業務手順書には監査についての記載は一切含まれず、モニタリングの計画についてのみ明記される（例えば、全施設に対して訪問モニタリングを半年に 1 回行い、最初の数例についてはすべてのデータを確認するが、その後は一部の項目のみを重点的に確認する、といった計画がそれにあたる）。「監査」とはあくまでもこのモニタリング計画を含め試験が適切に行われているかどうかについて行政機関がチェックする仕組みを指すため、研究者や研究機関にはそれを用意する義務は発生しない。

これに対して第 2 の使用法は、公的な研究助成機関が主導する「監査」を意味しており、

先に示したモニタリング水準を判断するためのリスク評価ツールに出てくる「監査」はこれにあたる。具体的には、国立がん研究所（NCI）の臨床試験モニタリング部門（CTMB）がオーガナイズしている「施設訪問監査」がそれである。NCI は複数の全国的な臨床試験グループに研究資金を提供しており、これらのグループはそこで適用されるべき独自の信頼性確保のための取り組みを体系化してきた。それは具体的に言えば、「中央モニタリング」（データセンターが症例報告書などの書面上の資料に基づいて実施状況を確認するモニタリング）とそれを補うための「施設訪問監査」という枠組みである（NCI の担当者はこれを”utilizes centralized approach to monitoring augmented with on-site audit”と表現している）。なお、この「施設訪問監査」については、CTMB のスタッフが行うわけではなく（同席することはある）、基本的には研究者同士で互いの施設を訪問するスタイルをとるため、日本では「相互監査」や「相互モニタリング」と呼ばれることもある。

いずれにしても、この枠組みにおいては、日本の企業治験における「モニタリングと監査」とは異なる意味で「監査」という言葉が使用されている点に注意しておきたい。通常、日本の企業治験では、試験実施中に全施設をモニターが頻回に訪問し、全患者データについて SDV（Source Data Verification）を行うことが「モニタリング」であり、試験終了後に幾つかの施設を選んで実施されるのが「監査」である、と考えられている。これに対して、NCI が助成する臨床試験では、モニタリングは基本的には中央モニタリングであり、それを「補う」目的で全参加施設に対して最低 3 年に 1 回は訪問監査を行う、というアプローチを採用している。なお、この訪問監査の対象は特定の試験ではなく、その時点で当該施設で実施されている NCI 助成による全臨床試験を対象として実施される（ただしすべての登録患者対象ではなく、あくまでもサンプリングに基づくモニタリングであり、その最低限は前回訪問時以降に登録された患者の 10%以上と定められている。この監査ガイドラインについては、以下のサイトからダウンロードが可能であり（2014 年 8 月 15 日時点）、その概要については本文末尾の「参考資料」を参照のこと。

<http://ctep.cancer.gov/branches/ctmb/clinicalTrials/monitoring.htm>）。

この点で、NCI のいう「施設訪問監査」は、研究計画ごとに実施される「モニタリング」とは異なるものの、全実施施設を対象に SDV を含む実施中の試験のチェックを行うという意味では、日本の企業治験でいうところの「監査」とも異なる。言い換えれば、NCI の臨床試験における「施設訪問監査」は、日本の企業治験で実施されている「施設訪問モニタリング」が通常果たしている機能を（サンプリング SDV として）事実上代替したもの、とみることができる（実際、ヒアリングにおいても、NCI の担当者は「私たちのシステムにおいては原データ（の確認）は施設訪問監査の一部になっている（the source documentation, at least in our system, comes as part of the onsite audit）」と述べている。なお、この背景には「施設訪問モニタリング」や「モニター」という単語がアメリカにおいても製薬企業が実施する臨床試験での濃厚なモニタリングを強く連想させるため、同じ言葉を避けたいという意図もあるようであった）。

以上のような NCI の信頼性確保のための取り組みは、がん領域に固有のものであり、アメリカにおいても企業の臨床試験やその他の領域のアカデミアの臨床試験においては必ずしも一般的なものではない。しかしその一方で、がん領域は最も盛んに臨床試験が実施されている分野であり、また近年では企業の臨床試験においても中央モニタリングの活用が提案されていることもあり、NCI のシステムはその 1 つの先駆的モデルとして注目されている (FDA の企業向けのリスクに基づくモニタリングに関するガイダンスにおいても NCI の仕組みがその一例として言及されている。本ガイダンスは以下からダウンロードできる (2014 年 8 月 15 日時点)。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM269919.pdf>)。

いずれにしても、以上からわかるようにアメリカの自主臨床試験においては、モニタリングと監査をどのように組み合わせるかの考え方は多様であり、重要なのは結果として臨床試験の質が十分に担保されるか否かである。NCI の担当者へのヒアリングにおいても、企業治験で実施されている「施設訪問モニタリングと一部の施設の監査」という組み合わせと NCI の「中央モニタリングと全施設監査」という組み合わせを比較した場合には、それぞれに長所短所があるとの認識が示された (「私たちの場合監査はより頑強で、モニタリングはそこまで頑強ではない。言ってみればそれは (企業の行うモニタリングと監査とは) 異なる仕組みなのです (So the audits in our case tend to be more robust and monitoring is less robust, if you will, it's a different system))。すなわち、ここで示されているのは全体としての品質管理・品質保証が十分になされているかどうかの問題なのであり、「モニタリング」や「監査」として実施する部分の切り分けは確定的なものではない、という理解である。そのため、NCI の「監査」に一部モニタリング的要素が含まれていたとしても、特に問題にはならないのである。

最後に、施設内における一種の「自己点検」を指して「監査」という言葉が使用される場合を取りあげたい (施設内監査)。これは何らかの法的枠組みや研究資金と連動した強制力のあるものではなく、基本的には施設が自主的に実施している組織的なリスクマネジメント活動の一部である (そのため、自施設の研究者に対する教育的な側面を含んでいる)。ここではその一例として、ボストンの 7 つの医療機関・研究機関で構成されるダナファーマー／ハーバードがんセンター (DF/HCC) 臨床試験品質保証部門 (QACT) の内部監査を取りあげる (以下は DF/HCC の担当者へのヒアリングによる。なお、DF/HCC の監査マニュアル (Audit Program General Operations Manual) および科学審査 (SRC)・倫理審査 (IRB) やモニタリング・監査等の施設内の研究監視体制に関するポリシー文書 (Institutional Data and Safety Monitoring Plan) は、以下のサイトからダウンロード可能である (2014 年 8 月 15 日時点)。

<http://www.dfhcc.harvard.edu/clinical-research-support/quality-assurance-office-for-clinical-trials-qact/forms-policies-and-manuals/>)。

QACT のミッションはがんセンターの臨床研究が高品質で行われることを確保すること

であり、その機能の一部には連邦規制や内部ポリシーへのコンプライアンスに関する内部監査が含まれている。現在 5 名の常勤スタッフと 1 名の非常勤スタッフによって、おおよそ 1 月に 10 件程度の監査を実施しており、DF/HCC がスポンサーとなる臨床試験については少なくとも試験期間中に 1 回は監査を受けることとしている。通常の進行としては、ほぼ 1 か月前には研究者には監査の実施が通知され、監査期間は特定の研究スタッフが担当者からの様々な疑問点に対応することになる。また、内部監査には通常の監査 (full audit) とは別に模擬監査 (mock audit) と呼ばれるものがあり、これは FDA や NCI や企業等の実施する施設外部からの監査に備えるための予行演習として実施されるものである (この意味でも、内部監査は先に述べた FDA 査察や NCI の施設訪問監査とは質の異なる活動だと捉えられていることがわかる)。

なお、どの研究や研究者に対して監査を行う必要があるかどうかの判断は、基本的にはリスクに基づくものであるが、現在、その判断に一貫性を持たせるために、DF/HCC では独自の評価ツール開発を行っているとのことであった。このツールは、先に紹介した AACI のモニタリング用の評価ツールをベースに作成されており、リスク判断の項目も似通っている。なかでも興味深いのは、この評価ツールにおいては、NCI や企業がスポンサーとなる試験に比べて、施設の研究者主導の臨床試験が最も監査の必要性が高くなるよう設定されている点である。これは内部監査において、スポンサーが独自に監査活動を行っていない研究を特に重点的にとりあげようとする意図の現れであり、外部監査がある試験については、むしろ模擬監査のようにその準備を支援することが QACT の主な業務となっていることがわかる。

また、モニタリングのリスク評価ツールとの違いとしては、監査については絶対値のみで評価が行われる点が挙げられる (例えば、高リスク研究、中リスク研究、低リスク研究といった分類は行われない)。この点について QACT の担当者に確認したところ、内部監査はあくまでも施設独自の取り組みであり、モニタリング計画のように必須とされるものとは異なるため、カテゴライズする必要はないとのことであった。すなわちこの評価は、限られた施設内の監査用資源をどの試験に振り分けるべきか、という判断のためだけに実施されるもの、という位置付けである (なお QACT の監査対象となる臨床試験は常時 700 程度存在しているという)。この点からも、IND 規制上必須とされるモニタリングと必須ではない監査との扱いの違いが理解できよう。

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、以下ではそれらの一部を再掲したうえで、その概要のみを記す (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)。

①コモン・ルール

アメリカの被験者保護に関する規制としては、「コモン・ルール」と呼ばれる行政規則が良く知られている。これはもともとは当時の厚生省（現在は DHHS）が 1974 年に定めた連邦規則集第 45 編第 46 部 (Title 45 of the Code of Federal Regulations, Part 46, 45 CFR 46) に起因する (<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.html>)。コモン・ルールはこの連邦規則の主たる内容（サブパート A）が数度の修正を経て、15 の関係省庁が採択する共通規則となったものである（丸山 1989）。前節まで確認してきた FDA 規則との関係で言えば、もともとコモン・ルールと FDA 規則は別々に作られていたが、インフォームド・コンセントと倫理審査に関する規定については両者を合致される努力が続けられ、1981 年からそれはほぼ実現されている（コモン・ルールと FDA 規則との対応関係については、以下のサイトを参照のこと。

<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/educationalmaterials/ucm112910.htm>)。これがアメリカにおいては FDA の管轄する医薬品の臨床試験とそれ以外の様々な臨床研究において被験者保護に関するルールが共通化しているとされる所以である（なお、被験者保護に関わる FDA 規則については「補足」を参照のこと）。

ただし、コモン・ルールの及ぶ範囲は基本的には連邦助成を受けた人を対象とする研究であり、例えば企業からの資金提供によって実施される研究には適用されない。もっとも、現在では連邦助成を受けている研究機関はコモン・ルール遵守を誓約した書面を行政機関に提出することが義務付けられているため (45 CFR 46.103)、連邦助成を受けていない研究についても自主的に同一基準で対応されていることが多い。とはいえ制度上は、コモン・ルールの対象となるのは連邦助成を受けた研究のみであり、この範囲を民間助成による研究にまで広げるべきだという提案はこれまでも何度も行われてきた。この点は、後に述べるコモン・ルールの改正に向けた動きのなかでも改めて検討されている。

コモン・ルールを遵守させる仕組みとしては、被験者保護局 (Office for Human Research Protections, OHRP) の存在が重要である (OHRP の概要については、増井 (2012: 15-27) を参照)。OHRP は被験者保護に関する政策の制定や教育・指導を行う厚生省内の行政機関であり、1974 年に国立衛生研究所 (NIH) 内に設置された研究リスク保護局 (Office for Protection from Research Risks, OPRR) を改組して 2000 年に設置された。2012 年 11 月時点で、27 名の専従スタッフを擁し、Jerry Menikoff 長官のもと、「コンプライアンス監視部門」「教育・開発部門」「政策・認証部門」の 3 部門に分かれて活動を行っている。

なお現在、アメリカではコモン・ルールの大規模な改訂に向けた動きが進められている。具体的には、2011 年 7 月に連邦政府官報 (Federal Register) に公表された「被験者保護——被験者保護の強化および研究者の負担・研究の遅延・不明瞭さの軽減」がそれである（丸山 2012）。この文書は、「規制制定事前通知 (advance notice of proposed rulemaking,

ANPRM)」と呼ばれるものであり、その名の通り、まだ具体的な改定案は示されておらず、論点提示に留まる（以下、本報告書では当該文書を指して ANPRM と略記する）。しかしその内容は、これまで連邦レベルの生命倫理委員会等が積み重ねてきた議論を踏まえた包括的な内容となっており、注目に値する

(<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/anprm2011page.html>)。

ANPRM は現在のコモン・ルール of 課題として以下の 7 つの点をあげ、課題解決のための大まかな方向性を示すとともに、それに関連した 74 の質問に対する意見を求めている。

- (1) リスクに基づく保護の確保
- (2) 多施設共同研究の倫理審査の効率化（単一 IRB での審査の義務化）
- (3) インフォームド・コンセントの改善
- (4) データ保護の強化
- (5) 監督強化のためのデータ収集（有害事象報告など）
- (6) 連邦規則の対象範囲の拡大
- (7) 関連省庁間の規制調和

このうち、従来の枠組みからのもっとも大きな変化は、(1) において提示されている、「リスクに基づく新たな保護の確保」である。ANPRM が提案しているのは、研究リスクに応じた審査プロセスの設定であり、その内実は低リスクの研究については迅速審査と審査免除を現在よりも広範に認めるというものである。具体的には迅速審査対象となる研究リストの定期的なアップデートを義務化すると同時に、審査免除にあたる研究カテゴリーの拡大を提案している。また同時に審査免除に関しては、従来の「第三者が審査免除にあたるか否かを審査する」という方針を変更し、研究者自らが審査免除にあたるか否かの判断を行うという提案を行っている。なお、(2) の提案もこれまでのアメリカの倫理審査委員会のあり方に大きな変化をもたらす内容であるが、この点については以下で倫理審査委員会制度の現状と課題として合わせて整理しておきたい。

②倫理審査委員会

アメリカの倫理審査委員会の出発点は、各研究機関が内部に倫理審査委員会を設置する「施設内審査委員会 (institutional review board, IRB)」である。しかし、近年では営利企業の運営する独立の倫理審査委員会をはじめとして、施設外部の委員会への委託も進んでおり、施設内と施設外の倫理審査委員会が混在している。その一方で、アメリカ国内においては、1990 年代以降、倫理審査の質の不均一性や多施設共同研究における重複審査による研究の遅れなどが問題となっていた。

倫理審査の質の向上については、アメリカ医科大学協会 (Association of American Medical Colleges, AAMC) やアメリカ大学協会 (Association of American Universities)

などが中心となり、各施設における被験者保護体制の品質保証を行う非営利団体として、2001年に人対象研究保護プログラム認証協会（The Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, AAHRPP）が設立され、現在約200の施設（正確には施設の被験者保護プログラム）に対して認証（accreditation）を付与している。

AAHRPPによる認証取得に関しては、研究機関は認証を得ることで高い水準の体制にあることをアピールできるというメリットがあり、逆に認証を取らないことで被験者保護の体制に疑問を持たれることもある。しかしその一方で、AAHRPPについては、当初の認証取得や年間維持費用および3年ごとの更新に際してかなりの人的・金銭的負担が生じるため、大規模かつ研究資金・人材の豊富な施設以外では認証を申請するのは困難である（認証のための審査料は年間の審査件数で変動するものの、最低でも1万ドル以上かかり、年間維持費用がおおよそその半額かかる）。また現在の質保証メカニズムは組織体制や手続きをチェックするにとどまっており、こうした取り組みが真に被験者保護の向上に結び付いているかについてはさらなる検討が必要であるという指摘もある（Emanuel et al 2004; Coleman & Bouésseau 2008; Abbott & Grady 2011）

他方で、多施設共同研究における多重審査の問題は長年議論されているものの、有効な解決策が見いだせないでいる。現行のコモン・ルールは必ずしも自施設の倫理審査委員会での審査を求めておらず、施設外の倫理審査委員会の利用を認めている。またFDAはすでに2006年には単一の倫理審査の利用に際してガイダンスを公表し、その促進を図っている（邦訳：http://homepage3.nifty.com/cont/33_2/p425-433.pdf）。しかしそれにもかかわらず、アメリカにおいては各施設で審査を行う慣行が変わることはなかった。

そのため、先述したように、今回ANPRMは、多施設共同研究における単一IRBでの審査の「義務化」というさらに踏み込んだ提案を行っている。この意味では、これはアメリカにおける倫理審査の「脱施設化」の一つの兆候を示すものとしても理解可能である。これをよく示しているのが、2014年度から国立がん研究所（NCI）のセントラルIRB（CIRB）が完全な中央審査体制に大きくポリシーを転換したという事実である（なお、この報告転換自体はすでに2012年10月に関連する研究施設に通知されている。具体的な通知内容については、以下のサイトからダウンロードできる。

<https://ncicirb.org/cirb/documents/NCI%20Memo%20-%20Model%20Change.pdf>）。

従来CIRBは、「迅速審査モデル（facilitated review model）」と呼ばれるモデルに基づいて運営されてきた。これはCIRBと研究への参加を希望する各施設の倫理審査委員会（Local IRB）とが業務を分担して審査を行うというものである。具体的には、CIRBが研究計画書（継続・修正を含む）や集積された有害事象等の審査を行い、各施設の倫理審査委員会や研究者に情報提供を行う。これに対して、施設の倫理審査委員会は当該地域や施設（州法や設備など）に特有の問題などの施設固有事情（local context）についての迅速審査を行い、施設での研究の安全で適切な実施を確保するとともに、当該施設で生じた有害事象等の審査を行うこととされていた。これに対して、新たなCIRBのモデルは「独立モ

デル (new independent model)」であり、これまでとは異なり、参加施設での倫理審査は行わず、有害事象等についても研究者や施設が直接 CIRB に報告を行い、CIRB が判断をする体制になっている。

このように、アメリカを代表するセントラル IRB である NCI の CIRB がこれまでの二重審査を止め、「独立モデル」に大きく舵を切ったことは、今後のアメリカの倫理審査委員会の体制に少なからぬ影響を与えることが予想される。

補足：被験者保護に関する FDA 規則と処分

FDA 規則では、被験者保護に関連して連邦規則第 21 編第 50 部 (21 CFR 50) および 56 部 (21 CFR 56) において、それぞれ主にインフォームド・コンセントと倫理審査委員会の要件を定めている。これらは FDC 法で定められた医薬品や医療機器の研究目的での使用 (505 条(i)及び 520 条(g))、またはその他食品やサプリメント等で研究実施の承認申請や市販承認を得る目的で臨床試験を行う場合に適用される規則である。

先述のようにコモン・ルールと FDA 規則については、お互いの規制内容の共通化が図られてきたが、罰則規定には違いがみられる。まず、被験者保護に関する厚生省規則 (45 CFR 46) の諸要件は、厚生省の研究助成の条件であり、これを満たさない研究活動は助成の対象とならない。また、このような状況にあると事後的に判断された場合、当該研究への助成は取消、または停止される (45 CFR 46.122 及び 123)。例えば、2001 年の被験者の死亡に関連して、厚生省被験者保護局 (OHRP) は 7 月、ジョンズ・ホプキンス大学がこうした被験者保護に関する確約 (45 CFR 46.103 に基づく「アシュアランス」) に反したとして、助成研究を停止する処分を下した。ただし同規則には、研究者個人に関する罰則は規定されていない。

これに対して FDA 規則は、被験者保護の諸要件に反した研究者 (21 CFR 50 に定められたインフォームド・コンセント要件の不履行、21 CFR 56 に定められた審査要件の不履行など) について、研究者の研究用新薬 (investigational new drug) の取扱い資格を失効させる処分 (disqualification) を設けている (21 CFR 312.70)。研究用の医療機器についても同様の規定がある (21 CFR 812.119)。研究者に関する資格処分の審理の開始に先立ち、FDA は、当該研究者およびスポンサー、関連する IRB に対して、「資格失効手続きと説明機会に関する通知 (Notice of Initiation of Disqualification Proceedings and Opportunity to Explain, NIDPOE)」を発出する。当該研究者には所定の説明や聴取の機会が与えられ、処分妥当と判断された場合には、FDA は試験対象の医薬品などの取り扱い資格を停止することができる。

研究者個人のほか、FDA 規則は IRB に対する行政処分に関する規定も置いている (21 CFR 56 のサブパート E)。IRB は FDA 規則 (21CFR56 のサブパート B) にもとづいて、適切に構成され、また審査を行う必要があり、これらの要件への対応状況は FDA による査察 (inspection) の対象となる。要件に反した IRB には是正勧告が示されるのが通常であ

るが、こうした指導に従わず規則要件への不遵守を続けた場合、FDA は IRB を対象とした資格停止の措置をとることができる（同 56.121）。これまで数十例の是正措置が発せられ、うち構成や審査、記録の管理に問題が見いだされた数例の IRB について、期限付きの資格停止が発動されている

（<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/ComplianceEnforcement/ucm369514.htm>）。

4) 利益相反

次に利益相反についてみていきたい。我が国で生じた高血圧症治療薬の臨床研究事案では、研究活動に直接的・間接的に関連する外部資金や労務の提供のあり方が、研究の実施やその結果発表の方向性に影響を及ぼしていた可能性が指摘されている。医療は、その研究に至る発案段階から、得られた成果が実用化され、患者の治療へと反映される段階に至るまで、多くの領域の関係者が参画する必要がある領域である。こうした多様な関係者が、研究活動の進捗や方向性について常に一致した考え方に立つとは限らない。医学研究における利益相反が議論される背景には、研究活動の主たる関心事（primary interest）が、関連する研究者や研究機関の個人的、組織的な利益関係によって不当な影響を受けることへの警戒、またそうした影響を最小限にとどめられるための手法をめぐる議論がある。

研究活動が掲げる「利益」は時代とともに変遷しているが、アメリカでは 80 年代の連邦特許商標法の改正（バイドール法）以降、自身の研究成果に関する研究者の特許取得を支援し、その実用化を促進する動きが顕著になる一方、金銭利益を含む、医学研究者の利益関係の管理という問題にも直面することになった。医学研究における利益相反に関する現在のアメリカの施策の焦点は、こうした研究者の利益関係がもたらす研究活動の客観性や公正さへの影響と、被験者や患者の保護にあり、研究者が有する利益関係の管理に関する手順が、連邦規則における各種研究の手続きに追加されるようになってきた。現在、利益相反管理の手法としては、利益関係の存在自体を非倫理的行為の危険が増加する「予兆」と位置付け、研究者が有する利益関係についての第三者の「表見（appearance）」を重視する、「反証可能な推定（rebuttable presumption）」が採用されることが多いが、こうした方式もアメリカで主に検討されてきたものである。

なお、利益相反を巡る問題意識の発展には、研究者が有する多様な利益関係とこれに付随して発生した事件（ゲルシンガー事件など）、およびこれらの事件を問題視する立法府の議論、行政省庁による諸施策および各種医学団体の議論がお互いに牽制し合いながら展開してきた点など、アメリカ特有の事情もある。実際、医師・医学者と他の関係者との不透明な利益関係への懸念は、こうした事例が一定の頻度で表面化するたびに再燃し、規制の強化につながってきた。そのため、今回のヒアリングでも、下記で検討する連邦規則やその改正、サンシャイン条項などについては、規制強化を求める議員による「政治的圧力」といった背景も無視できないとの指摘もあった。

以下では、本報告書の趣旨と特に関連が深い規制として、FDA 規則や公衆衛生局規則など、その管掌する領域に関連して、関係する個人や機関に一定の要件を課す場合を主に検討する。また合わせて、研究活動に特化したものではないが、製薬会社などによる医師への贈与の透明性を高める目的での、連邦法や州法にて実現した「サンシャイン条項」についても簡単に触れる。加えて、施設レベルでの対応状況として、今回ヒアリング調査を実施したマサチューセッツ総合病院（MGH）の事例も紹介しておきたい。なおアメリカの利益相反に関しては、その他に全米での医学部組織（アメリカ医科大学協会（AAMC）など）における方針や、各当局による方針（案）をめぐる議論もあるが、本報告書ではこれらの詳細は割愛する。

①連邦規則

連邦規則の適用は、おおむね表 2 のように整理される。大別すると、FDA への申請に伴う要件、厚生省公衆衛生局が管掌する連邦研究助成の受給に伴う要件とがある。それぞれ研究者の利益関係がデータや研究の結果に影響する懸念（研究者の利益相反）のほか、施設審査委員会（IRB）の審査の客観性や公正さへの影響を懸念する場合（IRB 委員の利益相反）を対象とするものがある。

表 2 医学研究における利益相反管理に関する主な連邦規則

研究者の 利益相反	FDA 関連	• 21 CFR 312 (D) 「スポンサーと研究者の責任」 <u>IND</u> を利用する臨床試験において、臨床研究者は <u>スポンサー</u> に対して金銭的利益に関する情報を申告する (§312.53) • 21 CFR 54 「臨床研究者による情報の申告」 FDA への <u>市販承認申請</u> の際、申請者は、臨床試験に参画した臨床研究者の金銭的利益関係（スポンサーとの利益関係を含む）に関する情報を <u>FDA</u> に申告することが求められる。構成は、目的 (§54.1)、定義 (§54.2)、範囲 (§54.3)、保証・申告 (§54.4)、当局による評価 (§54.5)、記録 (§54.6)。
	公衆衛生局助 成の受給等	• 42 CFR 50 (F) 「受給研究の客観性」 FCOI（金銭的利益相反）規則として広く参照されている。 構成は、目的 (§50.601)、適用 (§50.602)、定義 (§50.603)、臨床研究者の金銭的な利益相反に関する機関の責任 (§50.604)、金銭的な利益相反のマネジメントと報告 (§50.605)、是正措置 (§50.606)、適用される他の厚生省規則 (§50.607)。

		・ 45 CFR 94 「契約研究の客観性」 公衆衛生局による委託研究などが対象。42CFR50 と同様の規程を有し、一体となって運用されている。
IRB 委員の 利益相反	FDA 関連	・ 21 CFR 56 「施設内審査委員会」 研究および市販承認の申請に用いるデータを得る目的で実施される臨床試験の施設内審査委員会において、利益相反を有する委員の審議参加を制限 (§56.107)
	公衆衛生局助 成の受給等	・ 45 CFR 46 (A) 「被験者保護に関する厚生省基本方針」 コモン・ルールの一部。利益相反を有する委員の審議参加を制限 (§46.107)

(i) FDA 規則

FDA 規則における研究者の利益相反に関する規定は、その申請の目的によって要件が異なっている。なかでも重視されるのが、市販承認申請に用いるデータが「金銭的利益関係によるバイアス」を受ける可能性である (21 CFR 54.1)。FDA は、医薬品や生物製剤、医療機器の市販承認に関する申請について、そのもととなる臨床研究のデータがバイアスによる影響を受けていないかどうかを評価するが、研究者の金銭的利益情報はこうした評価における重要な検討材料である。そのため、FDA 規則は申請者に対して、申請案件に参加した研究者の金銭的利益情報について「完全かつ正確に」申告することを求めている (§ 54.4)。申告の対象は、研究者が有するスポンサーとの利益関係、試験の結果による利益に関する情報であり (FDA 書式 3455)、また申請者はこうした利益関係が生じうるバイアスを最小化するためにとった措置についても報告する (§54.4)。

これに対して、申告を受けた FDA は、利益の大きさおよび性格、試験のデザインなどから評価し、研究の信用性に影響が生じていないかどうかを判断する。FDA がデータの真正性に重大な問題があると判断した場合には、データの確認 (audit)、申請者にさらなるデータの要求、他の独立した試験の実施の要求、および当該データにもとづく同試験の受付拒否などの措置をとることができる (§54.5)。

ただし、2009 年の厚生省監察総監室 (Office of Inspector General, OIG) の調査報告は、研究者による誠実な報告や FDA の評価の網羅性に疑問を提起するものであった (Office of Inspector General, 2009)。これを受け、FDA は 2013 年、上記の規則を具体的に運用する際の参考になるよう、ガイダンスを示している (Guidance for Clinical Investigators, Industry, and FDA Staff Financial Disclosure by Clinical Investigators)。ガイダンスによれば、市販承認申請以外の状況 (市販薬の臨床試験に関する IND など) では、研究者の利益関係に関する FDA への情報提出を要件としないが、スポンサーの責任で IND やその後の研究中の研究者の利益関係のマネジメントを実施することを求めている。関連して、IND 規則 (21 CFR 312) の規定のもと、スポンサーには研究者の利益関係に関する情報 (内

容は市販承認申請において申告対象となるものと同じ)を収集すること、研究への影響を考慮して必要と判断した場合には FDA 側と協議すること、そして研究者にはスポンサーが求める情報を申告することが求められる。

(ii) 公衆衛生局規則

次に、連邦規則第 42 編第 50 部 (42 CFR 50) のサブパート F に定められている公衆衛生局のもとでの連邦助成研究に関する金銭的利益相反規則についてまとめておく。この規則は直接にはアメリカ厚生省の公衆衛生局が資金運営する研究事業 (NIH や FDA の他に、疾患予防管理センター (CDC) など含まれる) を対象とするものである。ただし、今回のヒアリングでも指摘されたように、この規則に示された方針は、直接の規制対象にとどまらず、医学研究に関する多くの組織・団体 (アメリカ心臓協会やアメリカ癌学会など) によって採用されている (なお、一般的に利益相反や研究不正に関する連邦規則は、本来の適用範囲を超え各所で参照されているが、こうした影響の全体像を把握することは難しい)。

この連邦規則には、機関側が取り組むべき諸々の要件が規定されている。2011 年の同規則の改正によって、規則には、研究者が所定の手続きに関する知識を備えていること (具体的には、当該内容に関する研修を受講すること)、そして研究者が申告 (disclosure) した金銭的利益について機関側が利益相反としての重大性を評価して認定することを求める規定が盛り込まれた (なお、disclosure は「開示」と訳されることが多いが、「公表 (public disclosure)」との区別のため、本報告書では「申告」と訳す)。これらはいずれも受給機関が主体となって体制の整備に取り組むべき事項であり、申告された利益関係の管理についても、各機関は具体的な管理計画を策定する必要がある。

前者の研修について、規則は「金銭的利益相反に関する各機関のポリシーの内容」、「自身の重大な利益関係について申告する責任」およびこの規則の内容自体を研究者に周知するように規定している (§50.604)。これに対して、後者の機関側による判断については、従来、金銭的利益の重大性の判断は研究者個人に委ねられる部分が大きかったが、今回の改正によってこうした判断は機関側が行うこととされた (つまり、研究者側は自身の利益関係に関する申告が機械的に求められ、こうした利益関係の重大性の判断は機関側の責任に帰することになる)。研究者による申告が求められる「重大な利益関係」とは、「研究者の機関における責任に関連していると合理的に推察されるような利益 (reasonably appears to be related to the Investigator's institutional responsibilities)」を指し、大まかには本人及び近親者が得た、本務以外の年間 5000 ドルを超える収入をいう (2011 年の規則改正によって半減されこの額となった)。なお、株式保有についてはその大小にかかわらず「重大な利益関係」に含まれる。研究者は定例の年次報告のほか、研究助成の申告の際、あるいは上記の「重大な利益関係」に該当する状況が生じる度に、機関に対してこれらを申告する必要がある。

連邦規則は、利益関係に関する研究者の申告をもとにした「利益相反」の認定について、1) 当該研究に関連して外部の関係者（例えば、企業）にどのような利益がもたらされるかについての判定（関係性の判定）、及び 2) 総じてこの関係性が研究活動にどのような影響をもたらすかについての判定（利益相反判定）、という 2 段階の検討を求めている (§50.605)。判定された利益相反については、公表（public disclosure）や被験者への情報提供、独立したモニターの配置、研究計画の変更、研究者の関与の制限、利益関係への介入などの措置が取られる (§50.605)。

②サンシャイン条項（連邦法、州法）

以上みてきた連邦規則に加えて、医学研究に特化したものではないものの、製薬企業等からの医師への贈与について、報告を義務付ける法律が連邦および一部の州で成立している（なお以下で述べるように、マサチューセッツ州でも同様の趣旨の州法が成立しており、州保健省の施策のもと、医師への一定額以上の贈与についての情報が公開されている）。

連邦法のサンシャイン条項は、2010 年の医療改革法に盛り込まれたものであり、医師や研修病院（teaching hospital）への 1 件で 10 ドルを超える金銭や複数の贈与で累計すると年間 100 ドルを超える金銭および物品等の供与について、企業（医薬品・医療機器などの製造業者）に政府への報告を義務付けている（42U.S.C.§1320a-7h）。厚生省の担当部局 Centers for Medicare & Medicaid Services（メディケイド・メディケアサービスセンター、CMS）は 2013 年に運用方針として「メディケア、メディケイド、児童医療保険プログラム：透明性確保のための報告および医師の保有（所有）又は投資に関する報告」（“Medicare, Medicaid, Children's Health Insurance Programs: Transparency Reports and Reporting of Physician Ownership or Investment Interests”，連邦規則第 42 編第 402 部・403 部に編入）を示した。これに沿って CMS は、報告された情報について医師及び病院による事前閲覧の機会を保障したうえで、ウェブサイト（“Open Payments system”、<http://go.cms.gov/openpayments>）を通じてこれらを公開する。このウェブサイトの運用は 2014 年 9 月末に開始され、医師及び病院の金銭関係等の一覧をダウンロードすることが可能となっている。なお、未承認の新規製品（既存製品の新使用法は含まない）の臨床試験に関する研究資金提供については、一定の非公開期間が認められている（同 403.910）。

③マサチューセッツ総合病院の事例

最後に、施設での取り組みとして、今回ヒアリングを実施したマサチューセッツ総合病院(MGH)の事例を紹介する。MGH はパートナーズ・ヘルスケア(non-profit corporation)のグループに属する病院であり、同時に所属する医師はハーバード大学の研究者としての地位を有している。そのため、利益相反に関するポリシーの多くは、ハーバード大学において検討されたものがそのまま適用されてきた経緯がある。

ハーバード大学における利益相反ポリシーを巡る議論は、1980 年代の出来事にさかのぼ

る。同大学の研究者である医師が、自身の開発技術の実用化を担う企業に関する多額のストックを有していたが、当該技術に関する臨床研究の初期段階の「良好」な結果の発表に合わせて、高騰したストックを売却し、多額の利益を得たというものであった（後にこの研究において被験者に大きな害が生じたことから、注目されるようになった）。当時は関連する法も規則も存在しておらず、この事件を機にハーバード大学は、1990年に独自に利益相反ポリシーを策定し、その後の改訂を経て今日に至っている（HMS Faculty Policy on Conflicts of Interest and Commitment）。

先に述べたように、米国の利益相反ポリシーは「反証可能な推定」によって、研究者に反論と自己弁護の機会が与えられ、最終的には研究が一定の条件のもとに許されることが多い。ただし、ハーバード大学では、上記のような経緯を踏まえ、特定の企業と一定額（「1年で1万ドル」）を超える金銭関係を有する研究者は、いかなる資金源であろうともその企業の有する技術に関する研究への参加が禁じられている点を特徴とする。

管理される利益関係の情報は、基本的には本人の申告によるものであり、一種の自主管理制度（honor system）である（MGHでのヒアリングによる）。ただし、利益相反管理に関する諸制度が整備されるなかで、個人の利益関係にはすでに公開されているものも多い。実際、マサチューセッツ州では、州法にもとづき、州が設定したウェブサイトにおいて企業による医師への金銭支払いについて情報公開をしている。先に述べたサンシャイン条項でも、メディケア・メディケイドサービスセンター（CMS）のウェブサイトを通じて、連邦法はこうした医師への金銭支払いに関する情報公開を規定している。病院の産学連携室（OII）は、研究者の申告と公開されている情報とをある程度照合することができ、必要に応じて研究者に追加説明を求めるとのことであった。

申告された研究者の利益関係について、MGHは上記の公衆衛生局規則の要件も考慮し、1) 企業利益との関連性の判定、及び2) 金銭的利益相反（Financial Conflicts of Interest, FCOI）判定という2段階の評価を行っている。まず、関連性の判定について、簡潔な質問リストを通じた事実確認や、産学連携室が必要と判断した追加情報、支払い者（主に企業）に関する情報の収集、当該研究者の研究テーマについて総合的に判断し、支払いを得た外部と当該研究活動との関係の大小を検討する。続いて、金銭的利益相反分析では、上記の検討を踏まえつつ、研究の形態や予想される金銭的利益の性格や規模、研究者の役割、過去の検討事例などから、特定の利益関係の当該研究への影響度を判断する（なお、当病院に所属する約8千人の研究者の利益相反管理について、産学連携室のメンバーのうち6名ほどで主に対応しているという）。

さらに、こうして申告された研究者の利益関係はデータベースにおいて管理される。研究計画の承認や継続の可否は、施設内倫理審査（IRB）とも深く関係することから、産学連携室とIRBとは必要に応じて協議し、またこのデータベースもIRBスタッフが閲覧して、検討の参考にできるようになっているとのことであった。

なお、MGHにおいて、公衆衛生局に関する上記の連邦規則に基づく諸手順は、機関の基

本方針として位置付けられている。そのため、公衆衛生局以外の資金源による研究にも同様の方針を適用することになっているが、目下、2011 年規則改正への対応が半ばであるため、まずは法的要件である連邦助成研究への対応を優先しているとのことであった。

以上みてきたように、米国における利益相反への対応は、連邦規則が利益関係の申告に関する比較的詳細な要件を設定し、研究機関は連邦助成の受給を動機づけとしつつ、連邦規則が示す要件を具体的な手続きに落とし込む作業を軸に展開されている。連邦法や州法の要件のもとに研究者個人の利益関係に関する情報公開が進む中、利益相反の申告はすでに自主的な情報提供という域を超え、機関としての日常的な情報管理業務になりつつある。

5) 研究不正

続いて、臨床研究に関連する不正に関する違反を犯した研究者の処分に関するアメリカの対応を概観する。具体的には、連邦医薬品食品化粧品法（FDC 法）および FDA 規則にもとづく処分及び厚生省が助成する研究に関する連邦規則による処分等が主たる検討の対象である。

このうち、データ不正に関する FDA による処分は、スポンサーのみならず研究者個人に科されることがある（上記の被験者保護の場合と同様）。これに対して、厚生省の助成研究における不正の処分は、助成を受けている当該研究者がデータの捏造や改ざんなど、規則に定義された狭義の研究不正（misconduct）に該当すると判断された場合について検討される。これらが重なる場合（例えば、FDA の規制の対象となっている臨床試験が、連邦助成を受けて実施されるような場合）については、双方の処分が併科されることになる。なお、これらの行政処分は直罰規定に基づかず、処分の執行に先立ち、事前に是正の機会や説明の機会が保障されている。

① データの不正に関する FDA の処分

研究不正に関する FDA の施策は、FDA に報告するデータや記録、および申請手続き上の不正を念頭に置いている。FDA にとって、臨床試験データの不正を犯す研究者への対応は長年の懸案であり続けてきた。

(i) 刑事責任

連邦法は、臨床試験に関する正確な記録の報告をスポンサーに求めており（21 U.S.C. §355(i)）、この規定に基づいて不正を犯した研究者の刑事責任が問われることがある。件数は多くないが、90 年代までに知られるだけで文書偽造罪（18 U.S.C. §1001）などについて 5 件ほどの刑事事件が発生している（Lock & Wells 2001）。その後も、2003 年にも複数の臨床試験のデータねつ造を行っていた医療者・研究者が訴追され、2008 年には研究者の有罪が確定した事案があるなど、一定の頻度でこうした事件は起きている（2008 年の事案では、関与した医師は判決前に死亡／研究者には 2 年間の監視付釈放（supervised release）

や罰金刑が科された)。近年の代表事例としては、小児向けの抗うつ薬の市販承認のための臨床試験に従事した医師が、適格規準外の患者を病歴や診断を捏造して参加させていた事例をめぐる判決 (Palazzo 医師事件) があり、同医師は 2010 年、医療保険詐欺などとも合わせて約 1 年の収監と不正受給金の返還などの処分を受けた。なお、こうした刑事責任追及のために、FDA には FDC 法等に規定された諸犯罪行為についての捜査・逮捕権限が与えられている (1991 年に犯罪捜査局 (The Office of Criminal Investigations, OCI) が設置され、全国に支部を有している)。

ただし、連邦法の該当規定は、データの管理や報告についての直接の責任をスポンサーに課しており、研究者の刑事責任については明確に規定していないこと、文書の偽造や捏造に関する連邦法の規定が研究データに適用されることが一般的でないことなど、FDA の訴追権限や連邦法規定の解釈には議論があり、判例も分かれている。

(ii) FDA による行政処分

以上の一部の事案を除き、不正確な報告や記録の保管に関する問題を起こした試験関係者について、大半の場合、FDA による「資格停止 (disqualification)」処分 (試験物の取り扱い資格の制限処分) が検討される。

「資格停止」は、IND 規則への違反 (21 CFR 312.60 に定められたプロトコルの不遵守や 21 CFR 312.62 に定められた不適切なデータ保管など) あるいは虚偽の情報を反復的に又は故意にスポンサーや当局に提出した場合、研究者の試験物の取扱い資格を失効させる処分をいう (21 CFR 312.70) (なおこれについては医療機器にも同様の規定がある (21 CFR 812.119))。

FDA は、研究者に関する資格処分の審理の開始に先立ち、当該研究者およびスポンサー、関連する IRB に対して、「資格失効手続きと説明機会に関する通知 (Notice of Initiation of Disqualification Proceedings and Opportunity to Explain, NIDPOE)」を発出する。当該研究者には所定の説明や聴取の機会が与えられ、処分妥当と判断された場合には、FDA は試験対象の医薬品などの取り扱い資格を停止することができる。臨床試験の研究者を対象とした当該資格停止処分は、1960 年代に開始され、以降、約 200 名がこの処分の対象となってきた。最近の 10 年間でも、21 件について審議され、うち 18 件が処分に至っている。

この他、当該医療者・研究者について、FDC 法等に関する重大犯罪に関与したことが確定した者については、FDA 諸業務への関与、またはその申請業務に関する資格を喪失する処分があり、これを「関与禁止 (debarment)」と呼ぶ。この処分は、FDA に関連した行政活動に関する権利の恒常的な停止とも言いうるものであり (21 U.S.C. §335a)、とりわけ重大な問題 (「重罪 (felony)」) を有する研究者や組織について検討される。該当するものとしては、たとえば連邦法に基づく捜査・告発による刑事処分等と連動する場合が挙げられる。実際、Palazzo 医師事件では、有罪確定を受けた当該医師は FDA による申請・審査業務に関する恒常的な関与禁止処分を受けている (A Notice by FDA on 04/06/2011(Maria

Carmen Palazzo: Debarment Order;

<https://www.federalregister.gov/articles/2011/04/06/2011-8152/maria-carmen-palazzo-debarment-order>)。FDA は 1992 年に「関与禁止」に関する権限を得て以来、75 名の個人にこの処分を下してきた（毎年 2、3 件のペース）。

ただしその一方で、2009 年の政府説明責任局（General Accountability Office, GAO）報告が示すように、これら「資格停止」や「関与禁止」の決定には多くの年月がかけられ、また同一個人による不正のリピートを防止できていないなどの問題も指摘されてきた

（United States Government Accountability Office, 2009）（なお、政府説明責任局は、2004 年に会計監査院（General Accounting Office）から組織替えされたものである）。こうした指摘を受けて、2012 年、FDA は規則を改正し、それまで数年を要していた処分の決定の迅速化、リピーターの不正研究者の長期排除などを盛り込むと共に、従来の医薬品に限られてきた上記処分の対象を医療機器にも拡大した（21 CFR 812）。

②連邦助成を受ける研究における不正と処分

上記の FDA 規則に加え、連邦助成研究における不正については別途規定が設けられている。連邦厚生省の公衆衛生局（U.S. Public Health Service）管下の医学研究は、NIH による内外の研究活動や FDA 及び疾患予防管理センター（CDC）などによる研究事業を含み、試算によると医学研究に関する連邦政府助成の約 8 割、全米の医学研究の約 24%に相当する（Research America 2012）。その一方で、こうした資金によらない活動（民間資金による活動など）場合には、連邦助成を受けている機関の中で起こったことであっても、連邦規則の適用を受けず、各資金源が設定した方針に沿って対応が図られることになる。

研究助成を受けた研究における研究不正（research misconduct）については、連邦厚生省の研究公正局（Office of Research Integrity, ORI）が、助成を受ける機関との連携やその監督を担っている（ただし、FDA 内部事業に関する研究不正など、一部にはその権限が及ばない）。なお、連邦科学基金（National Science Foundation）の助成研究とそこでの研究不正対策については、医学研究全体の中でのシェアが限定的であるため（医学関連研究に関する連邦助成の約 5%）、本報告書では割愛する。

ORI の活動目的は、「税の浪費」（misspent taxpayer money）の発生防止であり（ヒアリングによる）、後述するように、これに対応する処分として連邦資金事業への参加資格停止（debarment）が位置づけられている（先述の FDA による debarment が連邦法に基づく個人の権利停止である点と異なり、当該処分は連邦規則の手続きに沿って ORI が検討し厚生省長官が決定する処分である）。なお省内には、ORI とは別に監察総監室（OIG）が存在するが、こちらは法令違反、特に刑事罰の対象になるような行為を追及する部門であり、研究データの捏造や改ざんといった研究不正自体が焦点となる事案の検討には、ほとんど関係しないとのことであった。

(i) 連邦規則の概要

連邦規則第 42 編第 93 部「研究不正に関する公衆衛生局の諸方針」（表 3 参照）は、研究不正の定義として「研究の企画提案、実施、あるいは研究に関する評価、あるいは研究結果の報告（in proposing, performing, or reviewing research, or in reporting research results）」に関する「捏造、改ざん、盗用（Fabrication, Falsification, Plagiarism, FFP）を挙げる（42 CFR 93.103）。これには単なる「意識外のエラー（honest error）」や「単に意見が異なっているということ（differences of opinion）」は含まれない（42 CFR 93.103）。不正の範囲はやや限定されるものの、こうした逸脱行為が起きる状況が、研究結果の報告にのみならず、企画段階や進行中の研究に関する不正にも及びうることに注意が必要である。

なおこの定義は、2000 年に大統領府科学技術政策局（Office of Science Technology Policy, OSTP）によって連邦政府機関における共通定義として提案されたものであり、各省によってその定義には差がある（Steneck 2003）。例えば、公衆衛生局は、不正としての認定要件として、「広く受容されている慣行からの大きな逸脱」「意図して、承知の上で、あるいは期待される手順を踏まえず深慮せずになされた行為」「証拠の優越」を示している（42 CFR 93.104）。

表 3 連邦規則 42 CFR 93「研究不正に関する公衆衛生局の諸方針」の構成

	構成（§93.25、以下項番号）、用語の解釈（50）
通則（Subpart A）	通則（100）、目的（101）、適用範囲（102）、研究不正の内容（103）、研究不正の認定要件（104）、時間制限（105）、立証基準（106）、解釈の原則（107）、秘密の保持（108）、他の連邦機関との連携（109）
用語の定義（同 B）	行政措置（200）、申し立て（201）、処分の伝達（202）、告発者（203）、調達契約（204）、資格の停止や保留の処分（205）、資格停止の権限（206）、厚生省控訴委員会（DAB）（207）、証拠（208）、助成窓口（209）、誠実、善意（210）、審理（211）、予備調査（212）、受給機関（213）、受給機関の成員の範囲（214）、本調査（215）、連絡（216）、研究公正局（ORI）（217）、人（218）、証拠の優越（219）、公衆衛生局（PHS）（220）、PHS 助成（221）、研究（222）、研究不正への対応手続き（223）、研究記録（224）、被調査者（225）、告発者の不利益からの保護（226）、厚生省（227）
各機関の責任（同 C）	法令遵守とアシュランス 法令遵守に関する一般責任（300）、各機関のアシュランス（確約）（301）、機関によるアシュランスの遵守（302）、小規模機関のアシュランス（303）、機関のポリシーと手順（304）、研究記録と証拠を保全・保護する責任（305）、研究不正への対応手続のための機関共同体や第三者の活用（306） 機関による予備調査 機関による予備調査（307）、予備調査の結果の通知（308）、

	本調査の開始決定についての ORI への報告（309） 機関による本調査 機関による本調査（310）、本調査の時間制限（311）、 本調査の結果報告について指摘をする機会（312）、 機関による本調査の結果報告（313）、機関における上訴（314）、 ORI への機関の調査結果および講じた措置に関する報告（315）、 研究不正への対応手続の完遂（316） 機関が負うその他の責任 研究不正への対応手続に関する記録の保全・保護（317）、 特殊な状況に関する ORI への報告（318）、機関の独自基準（319）
厚生省の責任（同 D）	一般 ORI の権限に関する一般規定（400）、 他の関連当局との連携および暫定措置（401） 研究不正 申し立てに関する ORI による直接評価（402）、 研究不正への対応手続に関する ORI の評価（403）、 研究不正に関する事実の認定と行政措置の提案（404）、 研究不正に関する認定事実の被調査者への通知と厚生省の行政措置（405）、 厚生省による最終措置（406）、厚生省による行政措置（407）、 厚生省による行政措置が緩和される状況、厳格化される状況（408）、 研究不正に関する手続における和解（409）、 和解や事実認定に至らなかった場合における厚生省の最終措置（410）、 和解や研究不正の事実が認定された場合の厚生省の最終措置（411） 機関による規則遵守 機関が当規則を遵守していない場合（412）、厚生省による措置（413）、 情報の申告 情報の共有や公表（414）
研究不正に関する ORI の事実認定、連邦 厚生省による行政措 置への上訴の機会 （同 E）	一般情報 全体方針（500）、 研究不正に関する認定事実や行政措置について上訴する機会（501） 審理の手続き 審判官および科学鑑定者の選任（502）、請求された審理の許諾（503）、 審理請求の却下（504）、当事者（被調査者、ORI）の権利・権限（505）、 審問官の権限（506）、片面的接触の禁止（507）、 提訴、形式および実務面に関する規定（508）、 時間の算定（509）、提訴の形式（510）、審理前会議（511）、証拠の開示（512）、

	証人リスト、証言および証拠（513）、伝達する処分の変更（514）、 命令違反又は破壊行為への対応（515）、立証責任（516）、審理（517）、証人（518）、 証拠の採用基準（519）、記録（520）、議事録の修正（521）、 審理後の補充書提出（522）、審問官による裁定（523）
--	---

(ii) ORI の概要

ORI のミッションは、公衆衛生局による研究助成を受ける各機関における不正対策や申し立て事案への対応について支援し、またこれらへの取り組み状況を連邦規則の規定に沿って監督的立場から検討することにある（oversight review）。また、不正事案に関する各機関による調査結果を踏まえ、上記のような連邦資金事業への参加資格停止を含む、行政措置の発動について厚生省次官補に勧告する役割を有する。その一方で、各機関に対する ORI 自体の調査権限は著しく制限されており、不正の事実が認定された研究者を直接処分する権限は有していない。

ORI は 1992 年、科学公正局（Office of Scientific Integrity, OSI）と科学公正評価局（Office of Scientific Integrity Review, OSIR）とが統合されて成立した。OSI や OSIR が設置された背景には、当時社会的な注目を浴びた複数の研究不正がある。事態を憂慮した一部の国会議員が、研究活動を監督する法案の準備を進めていたが、こうした立法府の動きに先行して厚生省が設置したのが上記の OSI と OSIR である。

OSI は NIH 長官室におかれて調査を担当し、OSIR は厚生省次官補に属して処分を検討する立場にあった（ただし、NIH 助成活動を調査する機能が、本来調査の対象である NIH の中に置かれることは中立性に欠くとの指摘は当時からあった）。そのため、OSI は機関が独自に行った調査とは別に、その判断により独自に事案を調査する権限を有していた。また、OSI はその調査報告をまとめる過程で、通常の司法手続きの形態をとらず、専ら評価者らが科学的妥当性の観点から検討する、「科学的対話（Scientific Dialogue）」と呼ばれる手続きをとった。これは、OSI による調査活動が、科学界への過度の行政介入につながるとの当時の科学界の反発に配慮したもので、科学者による判断を尊重するという姿勢を示すものであった。しかしその一方で、この手続きは第三者による評価を重視しており、当該研究者が反論や意見を示す機会は著しく制限されていた。

実際、ウィスコンシン大学の James Abbs 氏に関する訴訟では、こうした OSI による調査手法の適正さや研究者の利益の保護のあり方が重要な論点の一つとなった。1992 年の判決はおおむね OSI 側の主張を支持するものであったが、これを機に厚生省は従来の方針を変更し、専ら各研究機関による調査活動を支援し、またこれを二次的に評価する組織へと ORI を再編した（IOM=NRC 2002）。

(iii) 「アシュアランス」と「教育支援」

以上の経緯を経て、現在の ORI は、主に「不正調査の監督」(Division of Investigative Oversight) と「教育支援」(Division of Education and Integrity) の部門により構成されており、具体的にはその活動は「アシュアランス」と「教育支援」にまとめられる。そこで以下ではこの 2 つの活動について簡単に整理しておく。

連邦規則は、連邦助成の受給機関に生じた研究不正への主たる責任は機関にあるとする。これにより、各研究機関は、連邦規則を遵守した方針と手続きを備え、不正の疑いについての申し立て (allegation) に対して適切に対応することが求められる (研究機関の調査手続きについては、「補足 1」を参照)。この具体的な手続きが「アシュアランス (assurance)」である。各研究機関は、公衆衛生局による研究助成の条件として、起こりうる研究不正への対応手続きを策定し、またこれを遵守していることを表明することが求められ、また具体的な対応として各機関によるポリシーの策定や手続きの整備、実際に起きた不正疑い事案への対応をまとめた年次報告書を ORI へ提出することなどが必要となる。通常、各機関で任命された研究公正責任者 (Research Integrity Officer, RIO) が、他の研究倫理業務 (被験者保護など) に関する業務などと兼ねつつ、機関内での規則対応の司令塔になっていることが多いようである。

アシュアランスの効力は、助成を受けた活動に付随する不正疑い事案のみが対象となる。この場合、対応に問題がある研究機関については、ORI はアシュアランスの無効を判断することができる。ORI の担当官へのヒアリングによると、アシュアランスの無効は実質的には、連邦助成の給付停止に直結することから、各機関はおおむね前向きに不正対応のポリシーや手続きを整備しているとの評価であった。ただし、実際に不正事案が生じた場合であっても、各機関は必ずしも積極的に調査せず、それゆえ不十分な調査や完結に至らない事案も多くあること、ORI には直接これらに介入する権限がないことも、課題として指摘された。

他方で「教育支援」は、2001 年以降に ORI に新たに期待されるようになった役割である。これは 1999 年のライアン委員会報告による勧告により、不正への対応としての教育活動の重要性が強調されたことを起点としている。そのため、ORI は各機関の研究者教育を支援すると共に、こうした教育開発のために独自に研究助成を行っている。こうした活動のなかで検討される研究者倫理教育カリキュラムは、「研究者としての責任ある行為」(Responsible Conduct of Research, RCR) と称されることが多く、通常は狭義の研究不正にとどまらず、被験者保護や実験動物の保護など、すでに制度化されている他の研究倫理のテーマも射程に入れ、課程が組まれることが多いようである。

こうした履修要件について、連邦規則は一般的な教育義務を機関に課すのみであり、具体的な方向性は NIH が示す「指導要件改訂版」(Update on the Requirement for Instruction in the Responsible Conduct of Research) に詳しい。これによれば、課程に盛り込むことが推奨されている単元について、例えば 2009 年改訂では以下のテーマが挙げられている。

- ・利益相反：「個人の利益相反」「専門職としての利益相反」「金銭的な利益相反」
- ・被験者保護、実験動物（脊椎動物）、実験室での安全基準
- ・メンター（mentor）と指導を受ける者（mentee）、それぞれの責任と関係性
- ・共同研究（産学連携を含む）
- ・ピアレビュー
- ・データ生産と実験室での機器：管理と共有、所有
- ・研究不正と対応方針
- ・オーサーシップと刊行
- ・社会における責任ある成員としての科学者、生物医学研究における現代の倫理問題、科学研究の環境や社会への影響

なお、同年の改訂では教育手法にも言及があり、学生を含む研究者を対象として、ディスカッションを取り入れた対面式での教育課程の受講を必須としている（最低8時間）。今回のヒアリングにおいても、「RCR 教育において、e-learning よりも対面（face-to-face）での教育のほうがより効果的であると考えられるようになっている」との指摘があり、e-learning のみのカリキュラムは認められないとしているとのことであった。

このため、ORI のウェブサイトでは事例検討のための素材や他機関での取り組み事例が提供されており、各機関でのディスカッションに活用できる DVD などの教材も提供している（実践事例の紹介：<http://ori.hhs.gov/general-resources-0>）。また、上記の各機関の研究公正責任者（RIO）間の連携や情報交換、研修の機会を提供している。ただし、ORI へのヒアリングでは、こうした教育には大きな期待があるものの、目的の設定や効果の評価について明確に共有されていないとの指摘もあった（「不正事案の報告はむしろ増えているが、現在の取り組みに問題があるせいなのか、あるいは問題についての意識が高まったと捉えるべきか、評価しかねている」「教育者 50 人に聞くと 50 通りの教育方針が出てくる」など）。

ところで、以上みてきたような ORI の活動は、連邦厚生省公衆衛生局管下の研究活動を広く対象としており、対象は臨床研究には限定されていない（基礎的研究と臨床研究の比率はおおよそ 2 対 1 とのことであった）。また、不正防止に関連する別の活動として、ORI は、不正と認定した事案について、研究者個人名を含む事例報告を 1993 年より公表しており、ORI のウェブサイトでは、最近の調査結果の概況を当事者の氏名入りで見ることができる（http://ori.hhs.gov/case_summary）。公開の効果は一定程度評価されているものの、関連する研究者の氏名を一律に公表しているわけではなく、個人への影響度や事案の重大さに鑑みて（たとえば若手の研究者であり深刻でない事案の場合など）公開を見送る場合もあるようである。

以上をまとめると、アメリカにおける臨床研究における研究不正には、こうした研究の目的に関する規制と助成研究上の要件といった、2 通りの規制様式が存在する。前者につい

ての FDA の施策は、各種申請に関連して FDA に提出されるデータや申請手続きの違反に関するものであり、スポンサーのみならず、試験者個人の責任も問われる。また後者についても、こうした研究が連邦厚生省公衆衛生局の管掌する連邦資金の助成を受けている場合には、研究者個人の処分が別途検討される。ただしその一方で、助成研究における不正対応では、機関側の対応責任が強く求められており、行政当局は研究機関の取り組みの支援や、また個別事案を二次的に評価する役割を担っている。

補足 1：研究機関による不正調査手続きと ORI の対応

機関による調査は、具体事例に関する申し立て（allegation）を起点とし、続いて予備調査がなされる。予備調査は、本格的な調査に進めるべきかどうか見極める段階であり、本調査は具体的な物証（裏付けデータやメール内容、投稿された内容など）や証言が検討の対象となる。本調査以降は ORI による把握・確認の対象となり、本調査の開始やその結果について ORI による確認を受けることがアシュアランス上の要件である。ORI は一連の調査手続きについて各機関が参照できるポリシーも提示しており、各機関はこのポリシーに沿って調査を進めることが期待されている（Sample Policy and Procedures for Responding to Allegations of Research Misconduct）。

なお、調査の起点となる申し立ては、各機関の窓口寄せられるほか、ORI 自体に直接寄せられるものもある。これには個別の研究事案に関するものから各機関の取り組み姿勢一般に関するものまで含まれる。上述のように、ORI には独自の調査権限がないことから、ORI はこうした申し立てについて独自に調査を行うのではなく、機関側に予備調査を勧告したり、必要に応じて機関に改善を促したりと、当該機関に対応を働きかける。

2012 年には、各機関が実施した本調査の完了報告が 33 件、ORI に提出され、この結果に基づいて ORI はうち 14 件（約 40%）について研究不正の事実を認定した。処分として、この 14 件に関与した研究者はいずれも公衆衛生局事業における有識者としての参画処分を科され、そのうち一部の研究者には追加的な処分として、一定期間の厚生省助成の停止（6 件）が科された。また機関の取り組みが別途示された者もあり、当該者が今後の連邦助成研究に参加する場合に機関が一定期間監視下に置くこと（9 件）、機関が当該研究者の資質を証明すること（6 件）となっている（ORI 2012）。

補足 2：研究データの保管

FDA 規則は、臨床試験のデータの保管期間について、市販申請後の 2 年間、あるいはこうした申請予定がない場合には試験を終え、FDA にその旨届け出てから 2 年間を規定する（21 CFR 312.62）。

NIH 助成の対象となる研究について、データの保存に関する要件は研究終了後の約 3 年ということであった（ヒアリングによる）。これは研究助成に係る財務上の文書を念頭に置いた要件であり、研究不正に特化した決まりではないが、判例において、こうした文

書の保管要件には、研究に関する記録も広く含まれると解されたという。このほか、ORI 担当者へのヒアリングでは、研究不正に関する調査対象となっている場合にはさらに長い期間が別途設定されることがあること、クラウド化によってデータのデジタル保管が一般化しつつあること、研究データの保管期間について各機関の方針が主に参照されることが多いこと、との指摘があった。

6) 医療者向け広告規制

① 広告規制の概要

最後に本節では広告規制についてとりあげる。アメリカでは、連邦食品医薬品化粧品法（FDC 法）によって、食品医薬品局（FDA）は医薬品や医療機器の広告や様々な情報提供資材（ラベリング）を監視する権限を与えられている（アメリカの医薬品規制において「ラベリング」は「ラベル（添付文書）」よりも広い範囲を意味しており、販促用印刷物などの製品に関する情報全てを含む）。処方薬の広告に関する規制は、主として連邦規則第 21 編第 201 部（Title 21 of the Code of Federal Regulations, Part 201, 21 CFR 201）にまとめられているが、その他様々な行政規制が関係しており、全体像を理解することは難しい（処方薬の広告規制の概説としては、Abrams（2005）及び Mantus & Pisano（2014）Chap.10 を参照）。

ただし、ファイザー株式会社の担当者によれば、各種規制やガイダンスを整理していくと、その基本原則は概ね以下の 4 点にまとめられるという（以下は概ねファイザー株式会社の担当者からのヒアリングに基づくが、一部 FDA の担当者からのヒアリングによって補足している）。

- (1) FDA が承認したラベルとの適合性（consistency）の担保
- (2) 「実質的な証拠（substantial evidence）」による裏付け（通常 2 つ以上の質の高い比較試験の結果を意味する）
- (3) 虚偽又は誤解を招く表現（false or misleading）の禁止
- (4) 有効性と安全性の情報の適切なバランス（appropriate balance）

もっとも、以上の原則の鍵となる表現（「ラベルとの適合性」や「適切なバランス」）についてガイダンス等による明確な定義が存在しないため、基本的には個別のケースごとに判断されることになる。例えば、「虚偽又は誤解を招く」という表現について言えば、FDA は過去数十年に渡って様々なタイプの言明がこれに該当すると主張してきた。そのなかには、添付文書に含まれない疾患や患者集団に対する「オフラベル使用（適用外使用）」のプロモーションだけではなく、安全性や有効性について実際のデータ以上に見せかけたと判断された場合や適切なリスク情報を伝えなかった場合が含まれる。いずれにしても、企業の行っている何らかの広告が「実質的な証拠」に基づかない場合には、「虚偽又は誤解を招

く」に該当すると判断される可能性があるという。こうした広い解釈可能性のために、「広告で薬の安全性と有効性を述べる際に何が誤っているのか、ということの FDA の判断は、ユダヤ教の律法書タルムードのように難解だ」と揶揄されることもある（Hawthorne 2005=2012: 218）。

アメリカにおいて処方薬の広告規制を担当しているのは、FDA の医薬品評価研究センター（Center for Drug Evaluation and Research, CDER）医療政策室内（Office of Medical Policy）にある処方薬プロモーション室（Office of Prescription Drug Promotion, OPDP）である（同様の組織が FDA のバイオリジクス評価研究センター（Center for Biologics Evaluation and Research, CBER）にも存在している）。OPDP には現在約 70 名の職員が勤務しており、広告のモニタリング・監視プログラム、教育、助言的コメント、研究、政策・ガイダンス作成を主な業務としている。室長（Office Director）の下に審査担当と政策担当があり、審査担当は 2 つの部に分かれており、薬効領域ごとの審査チームが各々の部に 4 つ置かれている。審査担当者は計 32 名で、薬剤師が多いが、政策担当には弁護士や社会学者も配置されている。

FDA の新薬販売に関する行政規制（21 CFR 314.81(b)(3)(i)）は、製薬企業に対して公表又は使用前に定められた書式（FDA 書式 2253）とともにすべての販売促進用の資材を提出することを求めており、その数は 1 年に 8 万点以上に上る（FDA の担当者によれば、2013 年の提出件数は 87,243 件であり、うち医療従事者向け 58,586 件、消費者向け 28,657 件であった）。OPDP はこうした販促資材のチェック以外にも、積極的な監視活動を行っており、その 1 つに FDA 職員が予告なく学会や併設の展示会等に出席してその発表内容をチェックするというものがある。加えて、企業や消費者や医療職からの苦情を受け付ける仕組みも持っており、年間 100 件ほどの通報がある。

OPDP が不適切な広告を発見した場合にはいくつかの措置が講じられる。1 つの手段は「違反通告文書（Notice of Violation letter）」の送付である（「NOV」と呼ばれる）。NOV の内容は FDA のウェブサイトにも掲載される。より深刻な場合には企業の最高経営責任者（CEO）に対して「警告文書（Warning letter）」が送付される（両者を合わせた数は、2011 年 31 件、2012 年 28 件、2013 年 24 件）。これらの文書は、企業に対してしばしば特定の広告活動を停止するとともに改善策を講じるよう求めるものであり、時には医療職にすでに広まった誤解を解く方策を講じるように求められることもある。これらの文書送付以外にも禁止命令の発出や製品差し押さえ等の対応も可能である。

②フェーズごとの規制内容の違い

次に、具体的にどのようなプロモーション活動が許容されているのかを「承認前（pre-approval promotion）」「承認前後（promotion of a newly approved product）」「承認後（post-approval promotion）」の 3 段階に分けて整理しておきたい。まず承認前について言えば、IND に関する連邦規則において、医薬品の製造者は開発段階の医薬品の安全性や

有効性や広告することは固く禁じられている（21 CFR 312.7）。ただしその一方で、この規制は「科学的な情報交換（exchange of scientific information）」を制限するものではないとされている（「本条項は科学的な情報交換を制限するものではない。科学的な情報交換には科学者向け又は一般向けメディアにおいて科学的知見を普及することが含まれる（this provision is not intended to restrict the full exchange of scientific information concerning the drug, including dissemination of scientific findings in scientific or lay media)」）。もっとも、FDA は「科学的な情報交換」の定義について参考になるようなガイダンスを示していないため、何がこれにあたるのかを判断することは困難である（この点については後に詳述する）。

現在、承認前の医薬品のプロモーションに関して企業に許されているのは 2 種類の広告のみであり、それは「会社広告（institutional ads）」と「予告広告（“coming soon” ads）」である。前者は特定の企業が特定の疾患領域で研究を実施していることを述べるものであり、後者は製品名のみを広告するものである（安全性や有効性について触れてはいけない）。また同時に、企業が特定の病気に関する一般社会の意識を高めるための「疾患啓発（disease awareness）」活動に関与することもプロモーションとは見なされない。いずれにしても、この段階では、通常製薬企業の営業担当者（sales representative）は一切こうした活動に関与しないことになっている（後に述べるように、アメリカにおいては日本の MR（医薬情報担当者）とは異なり、営業担当者と医療情報担当者（medical representative）は完全に分けられている）。

次に承認前後の時期についていえば、企業は任意で OPDP から新製品のプロモーション活動に対する助言を受けることができるため、多くの企業は承認前から広告資材のドラフトについて事前相談を行っている（販促資材の使用前の提出は義務であるが、事前相談は任意）。OPDP はほぼ 45 日間で審査を終え、書面での助言を行う。販促資材に問題があればこの段階で修正するのが通常のやり方である。ただし、多くの抗がん剤のように代替エンドポイントによる迅速承認（accelerated approval）を受けた場合にはこの相談は任意ではなく、義務となる。この場合、スポンサーは使用する 30 日前までに販促資材を FDA に提出しなければならない。

最後に承認後の時期であるが、この時期になると営業担当者を通じて医療専門職への情報提供が様々に行なわれるようになる（各種の販促資材は「ディテール（detailing）」と総称される）。現在最も使用されているのは iPad 等を用いて使用する電子的なプレゼンテーション資材であるが、紙媒体の小冊子やパンフレット等も利用されている（ビジュアル広告（visual ads/vis aids）と呼ばれる）。営業担当者はその他にも民間保険やマネージドケアに関する情報や患者向けの資材、ラベルの範囲内での公刊物などを使用する。

ここでも問題になるのが、オフラベル使用に関する公刊物の扱いである。承認前と同様、FDA はオフラベル広告の禁止は直ちに「科学的な情報交換」を禁止するものではない、としている。しかし残念ながら「科学的な情報交換」とプロモーションとの区別についての

判断基準は示されていない。そのため、企業は何がプロモーションではない活動にあたり、何が「科学的な情報交換」に該当するのかを独自に評価する必要に迫られている。

その際、企業が特に注意を払っているのは、個々のコミュニケーションの「内容(content)」およびその「文脈(context)」である。「内容」に関して言えば、提供する情報が事実に基づくものであり、バランスがとれた、プロモーション的要素のない内容かどうかを確認される。また「文脈」について言えば、「誰が」「何のために」「誰に対して」「どこで」情報提供するのが確認されなければならない。最も明確な文脈の区別は、科学的な情報交換を営業担当者が行わない、というルールである。そのため、アメリカの多くの企業においては、営業担当者と医療情報提供者の役割は厳密に区別されており、原則として両者を同一人物が兼ねることはない。実際、両者では話題にすべきテーマも分けられており、例えば営業担当者は臨床試験の計画や臨床データについて医療者と意見交換をすることはできないが、医療情報担当者はそれを行うことができる（ただし安全性情報に関してのみは両者がともに担当できる）。

なお、このように両者の区別を厳密に行っているのはアメリカの製薬企業に特徴的な傾向であり、日本を含むアジア諸国においては営業と医療情報の提供は同じ 1 人の担当者によって担われていることが多い（欧州では、近年両者を分ける方向に変化しつつある）。ファイザー株式会社の担当者からは、アメリカの薬事規制においては「オフラベル」概念が他の国よりも厳密に設定されているため、企業はオフラベルプロモーションを避けるための取り組みが必要となり、その結果こうした役割分担が明確化したのではないかとの指摘があった（アメリカにおけるオフラベルプロモーション規制の全体像については Danzis (2005) および Mello et al. (2009) を参照のこと）。いずれにせよ、アメリカの製薬企業において医療情報担当者として勤務するためには高度な科学的議論が可能な能力が必須であり、その多くは薬理学等について専門的教育を受けた薬剤師や看護師などの医療職が占めているとのことである。

③「グッド・リプリント・ガイダンス」の背景

以上見てきたように、アメリカの広告規制において常に問題となってきたのは「科学的な情報交換」とプロモーション活動との線引きである。実際、2011 年と 2013 年に計 14 の企業によって「科学的な情報交換」の定義の明確化に関する市民請願 (citizen petition) が提出されている（以下のサイトからそれぞれダウンロードが可能である。

<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=FDA-2011-P-0512-0001>

<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=FDA-2013-P-1079-0001>。) また同時に、企業側は現在の広告規制の基準についての見直しを要請している。そのなかには、例えばランダム化比較試験以外のデータ（例えばメタアナリシスやサブグループ解析の結果）を販促資材に含めることなどが含まれる（アメリカでは現在こうしたデータを広告に利用することは認められていない）。

こうした背景の下で、FDA が 2009 年に発出したのが、製薬企業が医療者へのオフラベル使用に関する論文別刷提供の基準を定めたガイダンス（「グッド・リプリント・ガイダンス」と呼ばれる）である（以下のサイトで閲覧可能である）。

<http://www.fda.gov/regulatoryinformation/guidances/ucm125126.htm>。なお 2009 年版のガイダンスについては注釈と合わせて、日本語訳が平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）「医薬品適正使用のための学術情報提供に係る規制方策に関する研究」（研究代表者：望月真弓）平成 21 年度統括・分担研究報告書の 102 頁から 128 頁に掲載されている）。これは現在、FDA がプロモーション活動と科学的な情報交換の区別について公式な見解を示した数少ない文書となっている（なお、2014 年 1 月に改訂版のドラフトガイダンスが発出されているが、内容は大きく変更しておらず、対象を論文別刷から治療ガイドラインや医学系の書籍等へと拡大したに留まる。ドラフトガイダンスについては、以下のサイトからダウンロードできる。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM387652.pdf>)

ガイダンスには、配布する論文の内容と配布の方法についてそれぞれ推奨事項が具体的に示されている。内容についていえば、専門家による査読を経たものであり、企業の影響からは独立した出版物であることがその条件となる。そのため、製薬企業からの資金提供によって編集が行われた雑誌の特別号等は配布から除外されるべきだとされる。配布の方法については、論文の要約や抜粋などは認められず、マーカー等で加工されていないことが前提となる。また、オフラベル使用に関して異なる結論を示している論文がある場合には、それと合わせて別刷を配布することが求められる。加えて、情報を提供する企業の担当者としては、営業担当者は基本的に不適当だと考えられているため、以下のような制限を設けている。

プロモーション的な情報とは別個に配布すること。例えば、営業担当者が医師に論文別刷を届ける場合には、営業担当者が訪問時に使用したり、配布する販促用資材と当該別刷と一緒に配布しないものとする。また、営業目的で訪問した際に、医師と当該別刷について話さないものとする。同様に、科学的な情報交換のために適切な場所である医学系の学会において別刷を配布することは可能であるが、販売促進のための展示場や講演においては配布しないものとする。

なお、現在のところオフラベル使用に関する情報提供については、概ねこれらのガイダンスに沿った形で進められているが、他方でオフラベル広告規制そのものの法的妥当性を疑問視するような指摘がされている点には注意が必要である。具体的に言えば、企業によるオフラベル使用に関する広告はアメリカ憲法の保証する「表現の自由（freedom of speech）」によって保護されるべきものであり、FDA の規制は違憲である、という一連の

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 が必要な場合に限定されている。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きており、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_ctsuh.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 Vandy 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