

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。

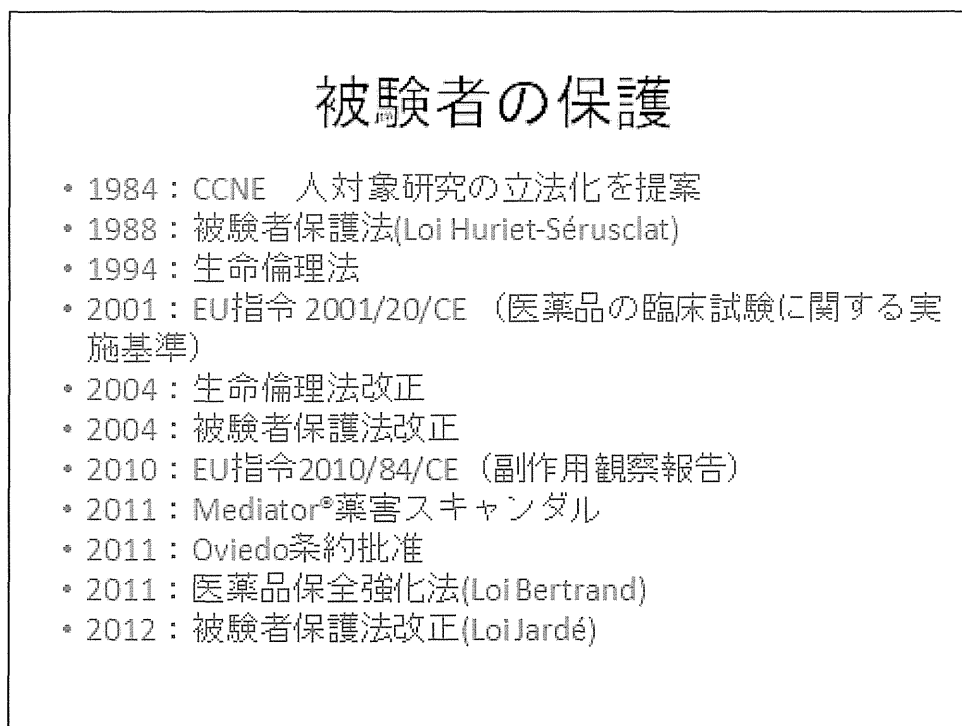
いずれにしても、イギリスにおいては各施設がそれぞれのリスク評価のツールを使用して試験ごとにモニタリングのあり方を決定しており、規制当局はこうした判断が適切に行われているかどうかをチェックすることで、研究データの信頼性確保を実現しているのであり、法令上は細かな規定を設けていない (なお、監査についても日本の企業治験における監査とは異なり、実態としては倫理指針の定める「自己点検」に近いと考えられる)。

②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)、特にコンセイユ・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「コンセイユ・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、コンセイユ・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、通常の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な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。

①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ので、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る、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 I 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。

②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でなければならない（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。

①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）
 - （i） 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
 - （ii） 被験者の報酬（remuneration）又はその支出に対する払戻（re-imbursement）に関する取り決め
 - （iii） 試験に起因する健康被害や死亡の補償（compensation）に関する条項
 - （iv） 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
 - （v） 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

(i) 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

(ii) 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

(i) 研究実施に関する経験、及び

(ii) あらゆる潜在的な利益相反

(iii) 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 v) 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。

②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TRAN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、コンセイユ・デタ評定官、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、①研究者の科学的手順からの逸脱に対する組織的対応、②研究データの不正に関する対応、③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。

①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 はコンサルティング業務の提供、「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うした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）。

②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にはならない。
- (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超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