

申請に関連して設定する基準への違反が問われる場合がある。2013 年にエディンバラ執行官裁判所による判決が下った Steve Eaton 事例は、がん新薬の動物実験のデータを改ざんした企業研究者に刑事罰が適用されたものであり、イギリスで、研究のデータ操作に研究者に対して刑事罰が適用された初めての事例と報じられた (“Scientist Steven Eaton jailed for falsifying drug test results” , BBC, 2013 年 4 月 17 日)。

(ii) データの保存

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

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

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

保存期間 (“Good research practice: Principles and guidelines” の B. Data:

management, integrity, retention and preservation より)

一次データ／粗データおよび関連するマテリアルの保存期間は研究の開始時に検討されるべきことであり、法や規制上の要件、そして可能であれば、新しい研究を補助する目的を反映したものであるべきである。

研究データの保存について MRC が期待することは以下の通り。

基礎的な研究 (Basic research)

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

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

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

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

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

③臨床研究の不正に関与した医師の懲戒

臨床研究の実施が医師の存在と資質によるところが大きいことを考慮すれば、研究不正に関与した医師の懲戒の仕組みにも留意されるべきだろう。イギリスの場合には医師総評議会（General Medical Council, GMC）の懲戒対応がこれに該当する。イギリスにおいては、医師として行為を行うためには、GMC において医師登録を受けると共に、その医師としての適性基準を満たす必要がある（宇都木 2001）。そのため、医師登録を司る GMC に登録されている医師研究者は、ここが示す研究上踏まえるべきガイダンスに従う必要があり、従わない者は医師としての登録や行為ライセンスに影響する可能性がある。

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

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

以上みてきたように、イギリスにおいては研究不正一般について調査権限を有する行政機関は存在していない。ただし医薬品の臨床試験に関しては罰則が設けられており、データの保存義務に関する法的な規定もある。これはフランスでも同様であり、医薬品の臨床

試験については15年のデータ保存が義務付けられており、先述したように具体的な罰則規定もある（データの保存義務については、2006年11月8日アレテを改訂した2008年8月11日アレテにおいて規定されている）。他方でイギリスでは刑事罰とは別に研究不正に関与した医師に対するGMCによる懲戒が行われており、こうした専門職資格と関連付けた懲戒措置が研究不正に対する有効なサンクションとして機能する可能性も示唆された。

6) 医療者向け広告規制

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

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

①イギリス

イギリスにおける医薬品の広告規制は、2012年医薬品規則（Human Medicines Regulations 2012）のPart 14に規定されており、これはEU指令2001/83/EC（人用医薬品に関する指令）のTitles VIIを国内法化したものである（以下、主にMHRAからの回答による）。医薬品規則は、インターネットを含むすべての広告手法に適用されており、広告の対象が一般市民か医療者であるかに応じて、異なる要件と制限が課されている（なお、

イギリスの規制上、後者は「医薬品の処方や供給に関わる資格を有する個人（persons qualified to prescribe or supply medicines）と呼ばれる」。また日本と同様、一般市民に対する処方薬（prescription only medicine, POM）の広告は禁じられている）

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

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

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

②フランス

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

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

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

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

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

2011年12月29日法律の制定前は、広告に関する規制はその名あて人に応じたバリエーションがあり、大衆向けの広告は事前の許可制であったが、医療者向けのものは事後的な統制に服するのみであった。それが、2011年法によって、いずれの場合についても、国立

医薬品・医療用品安全管理機構（ANSM）による事前の統制が適用されることとなり、医療者向けの広告も ANSM の事前許可に服することとなった。この許可は「広告のビザ(visa)」と命名されている。広告ビザは一定期間付きで発出されるが、その期間は当該医薬品に対する販売許可に付された期間を超えてはならない。ビザの申請に関するタイムスケジュールや申請の様式等は、ANSM 局長の決定によって定められている。(L.5122-9、L.5122-9-1)

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

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

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

D 考察

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

1) 規制当局の関与

すでに確認してきたように、イギリス、フランス両国とも、販売承認目的の有無を問わず医薬品の臨床試験に対する規制を課しており、その核となっているのは研究実施に先立ち、倫理審査委員会に加えて規制当局の関与が必須とされる点にある。この点で、諸外国と比較した場合、日本の規制当局である医薬品医療機器総合機構（PMDA）による臨床試

験への関与の範囲は極めて狭い。とりわけ、規制当局の承認前の医薬品を用いた臨床試験であっても、大学等の研究者が施設の倫理審査委員会の承認（及び機関の長の許可）のみで実施することができるようになっている点は、日本の規制の大きな特徴である。

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

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

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

2) データの信頼性確保

1) の点とも連動するが、本研究班の調査した範囲では、イギリスとフランスの両国にお

いて、臨床試験データの信頼性確保のための中心的手段であるモニタリングや監査について、法令上は日本の省令 GCP や ICH-GCP のような詳細な規定は存在していない(ただし、フランスの方が ICH-GCP に近い文書を当局の長の「決定」という形で採用している点で、重みづけには違いがある)。これは臨床試験の特徴に応じてモニタリングや監査のあり方が多様であることに対応していると思われ、その意味ではむしろ画一的に詳細な規定を設けることは臨床試験の実施に際して実務上の困難をもたらすことが予想される。

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

3) 被験者保護

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

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

なおその際には、上記 1) 及び 2) で検討した臨床試験に関する当局の関与に関する法制度とは独立の法制度を設けることも一案である。というのも、データの信頼性確保を含めた臨床試験の管理とは異なり、倫理審査委員会の審査が求められる研究の範囲は医薬品の臨床試験には限られないからである。例えば、フランスの被験者保護法のように、医薬品

の臨床試験には限定されない幅広い研究をカバーする法制度を考えることもその一つである。ただし、その際にも各国の法制度の現状を踏まえて、どの範囲までの研究をこうした公的な倫理審査委員会に申請すべきかについても合わせて検討する必要があるだろう（例えば、身体的な侵襲のある研究に限るなど）。

4) 利益相反

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

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

5) 研究不正

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

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

対応を図る必要がある。

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

6) 広告規制

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

E 結論

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

F 文献

- 井上悠輔, 2012, 「欧州連合 (EU) における臨床研究規制」『年報医事法学』27: 70-80.
- , 2014, 「臨床研究の不正と医師の『誠実さ』」『年報医事法学』(印刷中)。
- 栗原千絵子, 2004, 「EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則」『臨床評価』31(2): 351-422.
- , 2014, 「バルサルタン事件」の倫理・規制・政策論的分析」『臨床評価』41 (4) : 799-815.
- Godecharle, S., B. Nemery, and K. Dierickx, 2013, “Guidance on research integrity: no union in Europe,” *Lancet*, 381: 1097-1098.
- Godlee, F. and E. Wager, 2012, “Research misconduct in the UK,” *BMJ* 344: d8357.
- 水口真寿美, 2014, 「ディオバンをめぐる不正事件が提起した課題」『臨床評価』41 (4) : 773-787.

齋藤裕子, 2007, 「モニタリングと監査」『腫瘍内科』1(2): 154-162.

柴田大朗, 2014, 「がんの多施設共同臨床試験グループにおける臨床試験・国際共同試験のモニタリング」『薬理と治療』42(suppl.1): s15-22.

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

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

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

山口俊夫編, 2002, 『フランス法辞典』東京大学出版会.

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

G 研究発表

なし

H 知的財産権の登録・出願状況

なし

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

Heath, 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 Part56）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 Part11）
・ 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）
・ バイオロジック・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——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 つのカテゴリー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（同席することもある）、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。