

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が問題なのであり、「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・ルールの課題として以下の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によって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、ジョーンズ・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」 IND を利用する臨床試験において、臨床研究者はスポンサー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 への市販承認申請の際、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 FDA 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、事前には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は注意が必要である。

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きにおける和解 (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)、