

	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 のバイオロ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科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いる、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」情報提供するのか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：望月眞弓）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、概ねこれらのガイド

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

3) 被験者保護

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

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

4) 利益相反

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

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

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

5) 研究不正

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

後者の研究不正を扱う専門の部局として研究公正局（ORI）があり、研究機関の調査の支援・監督及び教育資材の提供を行っている。こうした部局は、イギリスやフランスには存在せず、その活動は世界的にも注目されている。ただし、ORI の役割は様々に変化してきており、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_ctsu.htm) と、早期開発の臨床試験を対象としたもの

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

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

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

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

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

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

監査チームには、臨床試験グループの CRA、データマネジャ、統計センターの人間も含

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

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

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

- ・倫理審査委員会の資料や説明同意文書
- ・NCI の試験薬管理表（drug accountability record forms, DARFs）や画像
- ・放射線医薬品のログ
- ・入院・外来患者の医療記録
- ・プログレスノート
- ・すべての画像診断のレポート
- ・ラボデータ
- ・入院フォーム
- ・患者・対象者を評価した医療者によって署名され、日付が記載されたスタディフローシートや他の研究のための記録
- ・画像診断の進んだ研究では、原資料として、獲得、プロセス、QA 資料、読影者の解釈、画像管理のレコード、対象者のモニタリング、スタッフの署名のログや画像の責任
- ・プロトコルや研究のロードマップ
- ・登録トラッキングシート
- ・患者日記・カレンダー

監査は、(1) IRB と IC 要件の資料と一致、(2) 薬剤のオペレーションと NCI DARF や NCI approved drug のログ、(3) 個々の患者、の 3 点に対するレビューとその評価によって実施される。これら 3 つのそれぞれに対し、監査時にわかったことに基づいて、許容範

囲 (acceptable)、許容範囲だが追跡が必要 (acceptable needs follow-up)、許容できない (unacceptable) の 3 段階に評価される。

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

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

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

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

F 文献

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

Literature Evaluating IRBs: What We Know and What We Still Need to Learn,"
The Journal of Empirical Research on Human Research Ethics 6(1): 3–19.

Abrams, Thomas, 2005, "The Regulation of Prescription Drug Promotion," Micheael A. Santoro and Thomas M. Gorrie eds., *Ethics and Pharmaceutical Industry*, Cambridge University Press, 153-168.

Coleman, Carl H. and Marie-Charlotte Bouësseau, 2008, "How Do We Know That Research Ethics Committees are Really Working?: The Neglected Role of Outcomes Assessment in Research Ethics Review," *BMC Medical Ethics* 9:6.

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

CRC Press.

丸山英二, 1989, 「臨床研究に対するアメリカ合衆国の規制」『年報医事法学』 13: 51-68.

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

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

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

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

三瀬朋子, 2007, 『医学と利益相反』弘文堂

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 玉川淳, 2009, 「食品の機能性表示に関する規制と表現の自由 (1)」『三重大学法経論叢』 27(1): 1-20.
- , 2010, 「食品の機能性表示に関する規制と表現の自由 (2・完)」『三重大学法経論叢』 27(2): 63-81.
- 田代志門, 2011, 『研究倫理とは何か—臨床医学研究と生命倫理』 勁草書房
- United States Government Accountability Office, 2009, “Report to Congressional Requesters Oversight of Clinical Investigators: Action Needed to Improve Timeliness and Enhance Scope of FDA’s Debarment and Disqualification Processes for Medical Product Investigators.” GAO-09-807. (URL : <http://www.gao.gov/products/GAO-09-807>)
- 山崎茂明, 2002, 『科学者の不正行為——捏造・偽造・盗用』 丸善.

G 研究発表

なし

H 知的財産権の登録・出願状況

なし