

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・治験推進研究事業))

臨床研究に関する欧米諸国と我が国の規制・法制度の比較研究

(H25-医療技術―指定―019)

平成25年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 磯部 哲

平成27(2015)年3月

目 次

. 総合研究報告

臨床研究に関する欧米諸国と我が国の規制・法制度の比較研究-----	1
-----------------------------------	---

イギリス・フランスの調査から 3

アメリカの調査から 49

磯部 哲、田代 志門、井上 悠輔、山本 精一郎、成川 衛、藤原 康弘、山本 晴子

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
臨床研究に関する欧米諸国と我が国の規制・法制度の比較研究

平成 25 年度～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 磯部 哲 （慶應義塾大学大学院法務研究科 教授）
研究分担者 田代 志門 （昭和大学研究推進室 講師）
研究分担者 井上 悠輔 （東京大学医科学研究所 助教）
研究分担者 山本 精一郎（国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 部長）
研究分担者 成川 衛 （北里大学薬学部 准教授）
研究協力者 藤原 康弘 （国立がん研究センター企画戦略局 局長）
研究協力者 山本 晴子 （国立循環器病研究センター研究開発基盤センター 部長）

研究要旨

本研究は、高血圧症治療薬の臨床研究事案により信頼が損なわれた我が国の臨床研究に対し、1) アカデミアの臨床試験規制の概要、2) データの信頼性確保、3) 被験者保護、4) 利益相反、5) 研究不正、6) 広告規制の 6 点について、諸外国の制度及び運用に関する情報の収集及び整理検討を行い、我が国の臨床研究に対する信頼回復のための法制度に係る検討材料を提供することを目的とする。

平成 25 年度はイギリス・フランスの、26 年度は主にアメリカの、臨床研究規制・法制度を調査研究した。その結果、以下のように、我が国の現状と比較検討し、将来のあり得るべき制度設計を展望するにあたって有意義と思われる幾つかの示唆を得た。2 年にわたって展開された本研究の成果は、臨床研究の規制・法制度の見直しのための議論、たとえば「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」(平成 26 年 4 月～)においても活用されており、我が国の臨床研究の一層の適正化及び推進に寄与することが期待される。

【イギリス・フランスの調査から】

我が国の医薬品の臨床試験に対する規制体系は、国際調和の観点から見直す余地がある。その際、たとえばモニタリング・監査について、諸外国の規制・運用状況を踏まえれば、画一的かつ詳細な規律を及ぼすことは現実的ではなく、研究者の自主自律的な対応を基盤としながらそれを適切な第三者が判断できるようにするなど、個々の研究の特徴やリスクに応じた合理的な規制体系を展望する必要がある。法令による規律、倫理審査委員会や行政機関等の関与のあり方をめぐっても、制度全体の一貫性を維持する一方で、一律かつ強度の規制を及ぼす場合の弊害に留意するなど、バランスを堅持することが重要である。そして、被験者保

護のための倫理審査委員会の制度設計、データの信頼性確保や不正行為対策の一環として研究データ・資料の長期保存を可能にする仕組み等、臨床研究に対する信頼を根底で支える制度的課題への対応が必要である。利益相反に関しては、研究者のみならず、公平性の観点から倫理委員会委員や規制当局の職員等にも利害関係管理が問題となりうる。さらに、規制の実効性を担保するためには、関係者の身分ないし業務に関する免許処分等の運用を見直す余地があるなど、関係諸制度にも視野を広げた検討が必要である。

【アメリカの調査から】

1)医薬品臨床試験の IND 規制では、アカデミアの臨床試験であっても、食品医薬品局（FDA）が法令に基づき関与する一方で、市販薬の臨床試験については一定の条件下で規制を免除する仕組みがあり、特に営利目的のないアカデミアの臨床試験については一律に規制対象とせず、リスクに応じた対応を行うなどの工夫をしている点が注目される。

2)データの信頼性確保、特にモニタリングと監査については、スポンサーの責務として「モニタリング」を課すが、詳細は法令上規定されず、「監査」についてはそもそも規定が存在しない。そのため、各研究者、研究機関において実情に応じた対応が可能である。

3)被験者保護については、医薬品の臨床試験と連邦省庁の助成による臨床研究に対して、それぞれ別の規則が存在しているものの（FDA 規則とコモン・ルール）概ね内容はハーモナイズされており、多くの研究はこれらの規則に従って実施されており、近時はさらに適用範囲の拡大が検討されている。他方、日本と同様に基本的には施設型の倫理審査委員会を有する米国でも、近時は審査の質の向上や標準化とともに、その非効率性が大きな課題となっている。多施設共同研究の 1 回審査の義務化および迅速審査と審査免除の範囲の拡大等が提案されている。

4)利益相反に関する米国の取り組みは、研究者個人が有する金銭的な利益関係を念頭に置いており、近時は、研究者による利益関係の申告・公開要件は一段と強化される方向にある。公衆衛生局の規制は、利益相反関係の性質や影響の度合いに注目し、またこうした点の検討に当たる要員を配備する取り組みを行っており注目に値する。

5)研究不正については、FDA が監督する医薬品の臨床試験については、申請に用いられるデータの不正に関連する行政処分があるほか、一部について当該個人の刑事責任が追及されうる。研究活動が公的助成を受けている場合には、研究助成の停止など、助成資格に関する処分が検討される。また、研究不正を扱う専門の部局として研究公正局（ORI）があり、研究機関の調査の支援・監督及び教育資材の提供を行う。英仏では見られなかった活動であり、注目に値する。

6)広告規制については、英仏と同様、規制当局内部に医療者向けの広告規制を担当部局があり、企業のプロモーション活動を監視している。あらゆる広告資材の提出と一部の医薬品に関する事前相談が義務化され、積極的な監視活動がされている。規制対象たる広告概念の外延についても慎重な見極めをしようとする運用も含め、注目に値しよう。

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、わ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、ヨーロッパの臨床研究規制政策において強い影響力を有するイギリスおよびフランスの行政機関等を訪問し、各国の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（次年度にアメリカの行政機関等に対するヒアリングを予定している）。

なお、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。訪問調査の詳細は以下のとおりである（訪問機関の概要については表 1 を参照）。

1 イギリス

2014 年 3 月 18 日に、ロンドンの医学研究協議会（Medical Research Council, MRC）を訪問し、臨床研究部門（Clinical Research Interests）ディレクターである Catherine Elliott 氏、およびコーポレート・アフェアーズ・グループで患者情報保護及び研究不正を担当する Rosa Parker 氏に対して、1) MRC の概要、2) アカデミアの臨床試験規制の概要、3) 利益相反マネジメント、4) 研究不正対策に関するヒアリングを実施した。また同日に医療研究機構（Health Research Authority, HRA）を訪問し、全国研究倫理サービス（National Research Ethics Service, NRES）の長である Sheila Oliver 氏及び改善・連絡マネージャー（Improvement and Liaison Manager）の Catherine Blewett 氏に対して、1) HRA の概要、2) 利益相反マネジメント、3) 被験者保護に関するヒアリングを実施した。

続けて翌日に、医薬品庁（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA）を訪問し、臨床試験ユニット（Clinical Trial Unit）の長である Martin Ward 氏、および専門査察官（expert inspector）である Gail Francis 氏に対して、1) 臨床試験データの信頼性確保、2) 健康被害に対する補償、3) 研究不正対策、4) 医療者向けの広告規制

に関するヒアリングを実施した。このうち 4) については、MHRA の広告規制の担当者から別途書面での回答を得た。なお帰国後、規制の運用実態を確認するために、インペリアル・カレッジ・ロンドンの集中治療科講師の Anthony Gordon 氏にメール調査を追加で実施した。

2 フランス

2014 年 3 月 20 日、保健省 (Ministère des Affaires sociales et de la Santé) を訪問し、医師の Sabine Kenouch 氏、及び法令担当の Sonia Ecartot 氏に対して、1) 臨床試験データの信頼性確保、2) 利益相反マネジメント、3) 研究不正対策に関するヒアリングを実施した後に、高等保健機構 (Haute Autorité de Sante, HAS) の François Meyer 氏に対して、1) HAS の概要、および 2) 利益相反マネジメントに関するヒアリングを実施した。

続けて翌日に全国医療事故補償局 (L'Office Nationale d'Indemnisation des Accidents Medicaux, ONIAM) を訪問し、法令担当の Philippe Treguier 氏他 2 名に対して、1) ONIAM の概要、および 2) 健康被害に対する補償に関するヒアリングを実施した。また同日に開発業務受託機関 (CRO) のケイロス・バイオフーマ社 (Keyrus Biopharma) を訪問し、国際関係担当者の Nicolas Leroy 氏他 3 名 (品質管理・品質保証部門や生物統計部門の職員を含む) に対して、フランスにおける臨床試験に関する法規制の運用状況についてヒアリングを実施した。

また、国の政府機関ではないが、同日に同じくパリに本部が設置されている国際機関である経済開発協力機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) を訪問し、グローバル・サイエンス・フォーラム / 科学技術産業局 (Directorate for Science, Technology and Industry) のプロジェクト・アドミニストレーターである Frédéric Sgard 氏に対して、OECD の臨床試験規制および研究不正対策に関する報告書及び EU における臨床試験規制の動向に関するヒアリングを実施した。

なお、当初訪問を予定していたフランスの医薬品安全局 (Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé, ANSM) については、先方の事情から面談によるヒアリングが実施できなかったが、1) アカデミアの臨床試験規制の概要、2) 臨床試験データの信頼性確保、3) 利益相反マネジメント、4) 研究不正対策に関して書面による質問を行い、2014 年 3 月 27 日に文書による回答を得た。

表1 訪問機関の概要

イギリス（ロンドン）	
医学研究協議会（Medical Research Council, MRC）	イギリス政府の科学研究助成を配分する7つのリサーチ・カウンシル（公的助成組織）の一つ。1901年に設置された結核研究勅撰委員会が起源。ビジネス省（ビジネス・イノベーション・職業技能省）を通じて政府から支給される助成資金を管理。資金配分について意思決定の独立性が認められているが、研究ニーズの決定については各省庁や他のカウンシル、産業界など対話・調整を行っている。附属する研究機能・組織として3つの研究所、27の研究ユニット（内部に11、大学に16）、25のセンター・パートナーシップ。MRC内外の研究に対する助成に加えて、奨学金としての助成や民間企業との共同研究や国際保健研究に関する発展途上国研究者への助成も行っている。
医療研究機構（Health Research Authority, HRA）	医科学アカデミーによる「NHS 研究の運営」「研究倫理運営」の2つの効率化と適性化に関する勧告に応える形で、2011年に設置された（現在、根拠法となるケア法が審議中）。NDPB（non departmental public body）の一つであり、基本的には特定省庁に属さない公的機関という位置づけだが、事務機能や監督などの観点から保健省から一定の管理を受けており、NHS special health authority としてイングランド全域を管轄している。研究に関する諸規制の統一的運用及び域内の地域研究倫理審査委員会の運営や関連する研修の開催を担当している（現在の職員は78名）。また、国内における研究申請の統一窓口である IRAS（Integrated Research Application System）の管理も担当している。
医薬品庁（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA）	保健省の一機関であり、EU 臨床試験指令の同国における「当局」に該当する。医薬品のほか、医療機器についても所管。医薬品については、製品管理のほか、各工程に関するプラクティス（GMP, GDP, GCP, GCP for Clinical Laboratories, GLP, GPvP）に関する査察（inspection）を担当している。
フランス（パリ）	
保健省	1920年に労働省から分離・設置されて以来、その名称は様々に変遷した

(Ministère des Affaires sociales et de la Santé)	が、健康 (santé) を担う国の行政機関として、保健医療政策全般を所管している (公衆衛生や母子保健など、所掌事務の範囲は広い)。輸血、生殖補助医療、臓器移植等についてアウトソーシングを行った時期もあったが、血液製剤汚染事件等で監督不十分な事例があった反省を受け、現在では、様々な公的施設が点在し、その中央に保健省を置くモデルが採用されている。政策立案及び関係機関の実効的な連携を図るなど影響力は大きい。国の権限を特に担う重要な機構としてエージェンシー (Agence) を設置・活用する分野も多いが、保健省も、国立医薬品・医療用品安全管理機構 (ANSM) 生物医学局 (Agence de la Biomedicine, ABM) など幾つものエージェンシーを後見監督の下に置いている (Truchet 2012)。なお、エージェンシーとは、「特殊公施設 (及びその出張所)」と訳され、分権政策である権限委譲の促進に伴い、特定目的のため独自の規約・定款をもって設立・運営されるようになった各種の全国的公施設・公益施設と説明される (山口俊夫 2002)。
高等保健機構(Haute Autorité de Sante, HAS)	2004 年発足 (8 月 13 日の健康保険に関する法律)。医療サービスの有効性を評価し、公的医療保険の償還率や、患者自己負担が免責される特定疾病の対象等を検証する機構である。社会保険法典 L.161-37 によって、科学的な独立公的機構として設置され、法人格を付与されている。この位置付けによって、保健大臣は HAS に対して指示を与えたり監督をしたりすることができないなど、強い独立性が保障されている (Truchet 2012)。
全国医療事故補償局 (L ' Office Nationale d ' Indemnisation des Accidents Medicaux, ONIAM)	病者の権利及び保健衛生システムの質に関する 2002 年 3 月 4 日法律によって医療事故等の無過失補償制度が創設されたが、その補償実務を担っている。第一次的には 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目指されている。ONIAM は公施設法人、保健医療担当大臣の後見に服する行政的公施設法人として性格づけられており、組織、予算、財政、会計上も行政的制度に服することとされている。
国立医薬品・医療用品安全管理機構 (Agence nationale de sécurité du médicament et	医薬品、遺伝子治療、細胞治療、医療機器、化粧品、細胞、臓器、組織、遺伝子組み換え作物、栄養補助食品に関する全ての臨床試験、および生理学、病態生理学、遺伝学に関する全ての介入研究に対する認可および

des produits de santé, ANSM)	監督を行っている。ANSM は臨床試験の承認を行ない、特に安全性監視の管理方法について監督・検査を行なうこともできる。また、是正措置の実施（承認の取り消し、臨床試験の中断、臨床試験のいかなる側面の変更をも求める要求）も担当する。
経済開発協力機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD)	欧州経済協力機構を母体とする国際機関であり、経済成長と途上地域の開発、世界貿易の拡大を主たる目的として、経済・社会分野における標準の設定など、多岐にわたる活動を行う。日本を含む先進 34 カ国が加盟しており、パリに事務局が置かれている。医学研究に関しては、グローバル・サイエンス・フォーラムが事務局となり、これまでに継続的に国際的な合意文書を公表してきた。今回の訪問調査に関係の深い報告書としては、『研究不正に関する報告』（2007/2009）及び『非商業的臨床試験における国際協調の促進』（2011）、『臨床試験ガバナンスに関する OECD 勧告』（2013）がある。
ケイロス・バイオフーマ社 (Keyrus Biopharma)	1998 年に設立された中堅の CRO であり、職員は 250 名程度。主に欧州内と北部アフリカで臨床試験を実施している。依頼の 90% を企業からの依頼が占めているが、アカデミアからの依頼も若干ある。

C 研究結果

1) アカデミアの臨床試験規制の概要

EU 臨床試験指令

医薬品の臨床試験に関する法制度においては、イギリス、フランス両国とも販売承認を目的とする臨床試験と販売承認を目的としない臨床試験とを区別していない（日本では前者が「治験」、後者が「（研究者主導の）臨床研究」に概ね相当）。そのため、製薬企業が新薬の開発のために実施する臨床試験と、大学等の研究者が医学的関心に基づいて市販薬を用いて実施する臨床試験は、原則として同じ規制を受けている。この点で、前者については法規制を設けるが、後者については行政指導による倫理指針で対応している日本とは異なっている。とりわけ研究実施の手順として日本の現状と大きな違いをもたらしているのは、研究の実施に際して規制当局（日本では医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相当）の関与を必須としている点である。

この背景にあるのは、すべての医薬品の臨床試験に対して同一の規制を課している EU 臨床試験指令の存在である（正式名称は「医薬品の臨床試験における GCP の実施に関する、各加盟国の法律、規則、行政手順の平準化のための欧州議会および理事会による指令」）。

(2001/20/EC)。指令は欧州連合加盟国 27 ヶ国および一部の非加盟国における臨床研究に適用され、EU 加盟国は 2001 年 5 月の公布後、2004 年 5 月までに指令の国内化を図ってきた(栗原 2004; 井上 2012)。この指令の適用範囲となる「臨床試験」とは、欧州医薬品指令(1965 年)において定義された医薬品についての「人を対象とする試験」であり、ここには、未承認薬の市販承認申請に限らず、適応外・未承認薬剤の治療目的の投与や既承認薬の研究的方法を含む試験が含まれる(医薬品指令において「医薬品」とは「疾患の治療や予防の効用を示す物質、あるいは物質の組み合わせ」「医学的診断、生理機能の回復や調整、改善を目的として投与される物質、あるいは物質の組み合わせも同様に医薬品とみなす」と定義されているため、化粧品や医療機器、手術手技に関する試験は「医薬品」の定義に該当せず、指令の対象外とされている)。

EU 臨床試験指令の特徴としては、研究計画への各国当局と倫理審査委員会双方の関与、および各国内での倫理審査結果の一本化を謳った「一加盟国、一つの意見」の原則、諸手続きに関する日数制限の導入、被験者の保護と同意要件の明確化、加盟国当局間での試験情報の共有、重篤未知のデータベースの設置などがある。またその目的は、臨床試験に関する規制の調和と効率化を図り、被験者保護と研究環境の整備、研究産業の育成に寄与することであり、指令を運用するための補助的文書として、欧州委員会による GCP 指令(2005/28/EC)および関連するガイダンス類がある。

EU における臨床試験は、試験開始時の承認申請や適正な試験の運営や被験者の安全性に関する報告など、同指令に規定される諸手続きを行う「スポンサー」を責任主体として進行される。日本では「スポンサー」は「(治療の)資金提供者」との認識があるが、同指令は、臨床試験の計画から申請、その適切な実施および各種の報告に責任を持つ法的主体としてスポンサーを位置づけている。具体的には、「臨床試験の立案(initiation)、運営(management)および・又は資金(financing)に責任を持つ個人、企業、機関又は団体」(指令第 2 条)と定義され、計画毎にスポンサーが指定される(なお、この定義は日米 EU 医薬品規制調査国際会議が示した E6 ガイドライン(ICH-GCP)におけるスポンサーの定義と同一である)。

但し、EU 域内でもこの定義の理解は一樣ではない。例えば研究者主導による臨床試験の場合、試験を主に運営する研究者がスポンサーであるという理解もできれば、こうした研究者が所属する研究機関や、計画に資金助成する助成機関こそがスポンサーであるとの考え方もありうる。今回調査した医学研究協議会(MRC)は、その提供する研究助成に申請する研究機関が「スポンサー」であるべきであるとする(さらにイギリスの臨床試験規則は、「複数個人」合同によるスポンサーも認め、その責任の分担も認めてきた)。一方、同

国の医療研究機構（HRA）によると、研究の出資元、主任研究者の所属先や研究が実施される場所がスポンサーになることもあるという。今回訪問調査したフランスでも、例えば国立保健医学研究機構（Institut national de la santé et de la recherche médicale, INSERM）や国立科学研究センター（Centre national de la recherche scientifique, CNRS）などのような資金提供機関を「スポンサー」とする理解が示された。

指令から規則へ

以上みてきたように、EU 臨床試験指令は、アカデミアで行われる自主臨床試験に対しても企業が主導する臨床試験と同じ基準を適用しようとしたものであり、導入当時は日本においても「治験に限定しない包括的な法規制」の一つのモデルとみなされていた。しかしその後、実際に指令が各国に導入されてしばらく経つと、画一的な規制によって欧州におけるアカデミアの自主臨床試験の衰退を招いたとして批判されるようになった。またさらに、同指令はリスクの大小に関係なく、補償や査察について一元的に規定していたり、同意取得が困難な状況（例えば救急医療）に対応した規定がないなど、細部の制度設計に欠点があった。そのため、2012 年 7 月には「指令（Directive）」を、加盟国を直接拘束する「規則（Regulation）」として格上げした形での法案が欧州委員会によって示され、2013 年 12 月には実質的な合意に到達した。この「規則」（「人に用いる医薬品の臨床試験および指令 2001/20/EC の廃止に関する欧州議会および理事会による規則」）は、2014 年 4 月に欧州議会及び理事会（カウンスル）を通過して成立した。新規則は 19 章・99 か条および 7 点の付属書類により構成される（表 2 参照）。

対象となる活動の範囲は従来の指令と変わらず、「医薬品」の「介入試験」であるが、新規則では「低介入臨床試験（low-intervention clinical trials）」の区分が新設され、該当する試験は他の臨床試験に比べると審査期間の短縮が図られるほか、モニタリングの実施や補償要件が一部簡略化される。低介入臨床試験の定義は以下の通りである（規則第 2 条（3））

以下の条件をすべて満たす臨床試験を指す。

- a. 研究に用いる医薬製造物がすでに承認されている。但し、プラセボを除く。
- b. 臨床試験のプロトコルに沿って
 - (i) 研究に用いる医薬製造物が販売承認に従って使用される；又は、
 - (ii) 医薬製造物の使用が関係加盟国においてエビデンスに基づくものとされており、
公刊された科学的エビデンスによりその安全性や有効性が支持されている。

- c. 追加的な診断もしくは観察の手順が、関係加盟国の通常の臨床行為と比較して、最小限を上回る追加的危険または安全に対する負担を対象者にもたらさない。

また合わせて、複数の個人・機関による「共同スポンサー」も認められることとなった。スポンサーによる試験の承認申請の窓口は EMA（欧州医薬品庁）が運営する単独ウェブサイト（「EU ポータル」、新設）に一本化され、また利用される書式も共通のものが使われる。

審査は、一つの国の当局を軸に検討されつつ、多国間で展開される試験計画の審査、新たに加盟国を追加する場合の審査については、それぞれの国の制度の違いにも配慮されつつ手順の簡略化が図られ、国ごとに新規に申請する必要はない。一方、各国の倫理審査委員会は所定の期限内に当局の審査とは別に研究計画を評価し意見を示すことに変化はないが、各国内法によって設置されること、患者・患者団体などの非専門家の見解にも配慮することなどが求められるようになった。この他、試験に関する申請を評価する者の利益相反の管理に関する規定が置かれている。

試験データについては、試験の終了後、「マスターファイル」を最低 25 年間保管することと規定されている。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）。有害事象の発生に関するデータベースは引き続き機能し、特に重大な事象について、スポンサーは（試験者や各国当局を通さず）直接報告することができることとなった。新規則は官報収載後 20 日以内に発効するが、約 2 年間の経過措置期間の後、完全施行となる見込みである。

表 2 EU 新規則の構成(付属書類を省略)

第 1 章 総則	適用範囲（第 1 条） 定義（第 2 条） 一般原則（第 3 条）
第 2 章 臨床試験の承認手順	事前承認（第 4 条） 承認申請の提出（第 5 条） 評価報告書 - パート I に含まれる内容（第 6 条） 評価報告書 - パート II に含まれる内容（第 7 条） 臨床試験に関する決定（第 8 条） 申請の評価担当者（第 9 条） 社会的に弱い立場にある者に関する特定の検討事項（第 10 条） 評価報告書のパート I に含まれる内容に限定した申請の提出および評

	価（第 11 条） 撤回（第 12 条） 再提出（第 13 条） 事後的な関係加盟国の追加（第 14 条）
第 3 章 臨床試験の大幅な変更に関する承認手順	一般原則（第 15 条） 申請の提出（第 16 条） 評価報告書のパート I に含まれる内容の大幅な変更に関する承認申請の検証（第 17 条） 評価報告書のパート I に含まれる内容の大幅な変更に関する評価（第 18 条） 評価報告書のパート I に含まれる内容の大幅な変更に関する決定（第 19 条） 評価報告書のパート II に含まれる内容の大幅な変更に関する検証、評価および決定（第 20 条） 評価報告書のパート I およびパート II に含まれる内容の大幅な変更（第 21 条） 評価報告書のパート I およびパート II に含まれる内容の大幅な変更に関する評価、評価報告書のパート II に含まれる内容に関する評価（第 22 条） 評価報告書のパート I およびパート II に含まれる内容の大幅な変更に関する決定（第 23 条） 申請の評価担当者（第 24 条）
第 4 章 申請書類	申請書類で提出されたデータ（第 25 条） 言語要件（第 26 条） 委任法令による更新（第 27 条）
第 5 章 被験者保護、インフォームド・コンセント	総則（第 28 条） インフォームド・コンセント（第 29 条） クラスター試験におけるインフォームド・コンセント（第 30 条） 意思能力のない被験者を対象とする臨床試験（第 31 条） 小児対象臨床試験（第 32 条） 妊婦、授乳中の女性を対象とする臨床試験（第 33 条） 各国による追加措置（第 34 条） 緊急事態における臨床試験（第 35 条）
第 6 章 臨床試験の開始、終了、一時中断および早期終了	臨床試験の開始および被験者募集の終了に関する届け出（第 36 条） 臨床試験の終了、一時中断、早期終了と結果の提出（第 37 条） 被験者の安全を理由としたスポンサーによる一時中断または早期終了（第 38 条） 結果サマリー、非専門家のためのサマリーの内容の更新（第 39 条）
第 7 章 臨床試験における安全性報告	安全性報告の電子データベース（第 40 条） 試験者からスポンサーへの有害事象および重篤な有害事象の報告（第 41 条） スポンサーから当局への重篤未知の疑いがある有害反応の報告（第 42 条） スポンサーから当局への年次報告（第 43 条） 加盟国による評価（第 44 条） 技術的内容（第 45 条） 補助医薬品に

	関する報告（第 46 条）
第 8 章 臨床試験の実施、スポンサーによる監督、研修、経験、補助的医薬製造物	研究計画書と GCP の遵守（第 47 条）、モニタリング（第 48 条）、臨床試験の実施に関与する個人の適格性（第 49 条）、臨床試験実施施設の適格性（第 50 条）、試験医薬品の追跡可能性、保管、返却、廃棄（第 51 条）、重大な違反の報告（第 52 条）、被験者の安全に関するその他の報告義務（第 53 条）、緊急安全措置（第 54 条）、試験者冊子（第 55 条）、情報の記録、処理、取り扱い、保存（第 56 条）、臨床試験マスターファイル（第 57 条）、臨床試験マスターファイルの保管（第 58 条）、補助医薬品（第 59 条）
第 9 章 試験医薬品および補助医薬品の製造と輸入	適用範囲（第 60 条）、製造、輸入の承認（第 61 条）、資格ある個人の責任（第 62 条）、製造と輸入（第 63 条）、承認された試験薬の変更（第 64 条）、補助医薬品の製造（第 65 条）
第 10 章 ラベル表示	承認されていない試験医薬品、補助医薬品（第 66 条）、承認された試験医薬品、承認された補助医薬品（第 67 条）、診断のための試験医薬品、補助医薬品として用いる放射性医薬品（第 68 条）、言語（第 69 条）、委任法令（第 70 条）
第 11 章 スポンサー、試験者	スポンサー（第 71 条）、共同スポンサー（第 72 条）、責任試験者（第 73 条）、EU 内でのスポンサーの法的代行者（第 74 条）、法的責任（第 75 条）
第 12 章 損害の補償	損害の補償（第 76 条）
第 13 章 加盟国、欧州連合の査察による監督と管理	加盟国が講じる是正措置（第 77 条）、加盟国による査察（第 78 条）、欧州連合による管理（第 79 条）
第 14 章 IT 基盤	EU ポータル（第 80 条）、EU データベース（第 81 条）、EU ポータルと EU データベースの機能性（第 82 条）
第 15 章 加盟国間の連携	各国の連絡窓口（第 83 条）、欧州医薬品庁および欧州委員会による支援（第 84 条）、臨床試験調整・助言グループ（第 85 条）
第 16 章 料金	一般原則（第 86 条）、加盟国、活動ごとの支払い（第 87 条）
第 17 章 実施法および委任法令	委員会における手続き（第 88 条）、委任の行使（第 89 条）
第 18 章 雑則	特定の医薬品に関する特別要件（第 90 条）、他の EU 法との関係（第 91 条）、試験薬およびその他の製品、手順の

	被験者への無料提供（第 92 条） データ保護（第 93 条） 罰則（第 94 条） 民事責任、刑事責任（第 95 条）
第 19 章 最終規定	無効（第 96 条） 見直し（第 97 条） 経過規定（第 98 条） 効力の発生（第 99 条）

2) データの信頼性

以上ここまで EU 指令の現状を確認してきたが、以下では各国の臨床研究に関する法制度に即して、個々の論点に即して現状を確認していくことにしたい。本節ではまず臨床試験データの信頼性確保において最も重要な手段であるとされるモニタリング（monitoring）と監査（audit）についてとりあげる。ICH-GCP においては、モニタリング及び監査は以下のように定義されている。

モニタリング（1.38）：臨床試験の進行状況を調査し、臨床試験が研究計画書、標準業務手順書（SOP）GCP 及び適用される規制要件に従って実施、記録されていることを保証する行為

監査（1.6）：評価の対象となった試験に係る業務の実施、データの記録、解析、その正確な報告が、研究計画書、スポンサーの標準業務手順書、GCP 及び適用される規制要件に従って行われたか否かを確定するために試験に係る業務及び文書を体系的かつ独立に検証すること。

ここで示されているように、モニタリングは試験開始前から終了後に至るまで、試験が研究計画書や規制要件に従って実施されており、試験データが正しく記録・保管されていることを確認することを中心とした品質管理（Quality Control）に関する活動である。これに対して、監査とはそのように実施された臨床試験の品質保証（Quality Assurance）に相当する（齋藤 2007）。質の高い臨床試験を実施するためには、以上のような品質管理・品質保証の手続きは不可欠だと考えられており、国内においても、治験はもちろんのこと、治験以外の臨床試験についてもすでに全国的な研究グループは独自のモニタリングや監査のシステムを構築してきた（柴田 2014）。

ただし、法令上の記載事項から検討する限りでは、イギリス、フランス両国とも日本の省令 GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）のように、ICH-GCP の定めるモニタリングや監査に関する詳細な規定を法令化していない。その背景としては、両国と

も販売承認を目的として企業が行う臨床試験とそれ以外の臨床試験を同じ制度によって規制しているため、画一的な規定は馴染まないこと、また本来的に誰がどのようにモニタリングを行うかについては試験の性質によって多様であり、一義的に決めることができないなどの事情がある。そのため、例えばイギリスにおいて臨床試験のデータの信頼性確保に関連して法令上定められているのは、(1) 研究者はモニタリングについて研究計画書で定め、(2) 規制当局および倫理審査委員会がその内容を確認し、(3) 必要に応じて事後的に規制当局が査察 (inspection) を行う、という3点に限られている。以下ではこの点について、イギリス、フランスについて実際の法令上の文言を引用しながら述べる。

イギリス

イギリスにおいて医薬品の臨床試験を規制している法令は、委任立法である 2004 年人用医薬品を用いた臨床試験規則 (The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations) (先述の GCP 指令による 2006 年修正を含む。以下、臨床試験規則と略記) である (以下の記述は、主に MRC が研究者向けに規制に関する情報提供を行っている Clinical Trials Toolkit における GCP & Serious Breach Reporting のセクションに依拠している)。ただし、臨床試験規則においては、臨床試験データの信頼性確保に関わる具体的な手順を定めた項目は存在せず、「GCP の条件と原則 (conditions and principles of good clinical practice)」に従うことを求めるのみである。なお、ここでいう「条件と原則」とは、具体的には臨床試験規則の付表 1 第 2 部「すべての臨床試験に適用される条件と原則」に挙げられている以下の 14 項目を意味しており、ICH-GCP の 13 原則と類似の内容である (以下では、データの信頼性確保に関係する部分のみに下線を引く)。

GCP 指令の第 2 条から第 5 条に基づく原則

1. 被験者の権利と安全と福祉は、科学と社会の利益に優先するものとする。
2. 臨床試験を実施する者は、実施に際して教育と訓練を受け、経験のある者に限定されるものとする。
3. 臨床試験はそのあらゆる側面において科学的に妥当であり、倫理原則に従うものとする。
4. 臨床試験のあらゆる側面でその質を確保するために必要とされる手続きに従うこととする。
5. 試験薬に関する入手可能な非臨床及び臨床上の情報は、提案された臨床試験を支持するに足りるものとする。

6. 臨床試験はヘルシンキ宣言の原則と一致するように実施されるものとする。
7. 研究計画書には、臨床試験に参加する被験者の選択基準と除外基準の定義、モニタリング、結果の公表の方針が含まれることとする。
8. 研究者とスポンサーは臨床試験の開始と実施に関するすべての関連するガイダンスを考慮することとする。
9. あらゆる臨床情報は、被験者の記録の守秘性が保護されつつも、正確に報告、解釈、検証することができるような形で記録され、処理され、保存される。

指令の第3条に基づく条件

10. 臨床試験が開始される前に、予見されるリスク及び不便が被験者個人及び他の現在と未来の患者集団に対する期待される利益と比較されている。臨床試験は期待される利益がリスクを正当化する場合に限り開始されるべきである。
11. 被験者に医療を提供し、被験者のために医療上の意思決定を行うことは、常に適切な資格を有する医師、又は望ましい場合には資格を有する歯科医師の責任とすることとする。
12. 臨床試験を開始できるのは、倫理審査委員会及び規制当局（licensing authority）が期待される治療上及び公衆衛生上の利益がリスクを正当化した場合のみであり、臨床試験を継続できるのは、これらの要件の遵守が恒久的に確認される場合のみである。
13. 被験者の身体的及び精神的統合性（integrity）、プライバシー、データ保護法（1998）に合致する本人データの保護に対する権利は守られる。
14. 臨床試験に関連して生じうる研究者とスポンサーの法的責任をカバーする保険又は補償（insurance or indemnity）が用意されている。

以上から明らかなように、一般的な文言以外に臨床試験規則がデータの信頼性確保のためにスポンサーと研究者に具体的に求めているのは、研究計画書におけるモニタリングの記載及び記録の保存である。しかも規則ではモニタリングという言葉は定義しておらず、後に見るように幅広い範囲の活動をモニタリングと見なせるようにしてある（MHRAの担当者のヒアリングにおいても、モニタリングの程度は試験の種類によるため、「モニタリングとは何か」については法制化していないとの発言があった（”we don’t legislate for what the monitoring looks like”））。さらに監査については「その質を確保するために必要とされる手続きに従う」という抽象的な表現にとどめており、監査という言葉自体が規則には存

在しない（MHRA の担当者のヒアリングにおいても、監査は研究機関の規模や業務によるため、そもそも法制化していないとの発言があった（”we don’t legislate for audits”））。この点で、日本の GCP 省令とは異なり、イギリスでは ICH-GCP に定められたモニタリングや監査についての詳細な規定を規則のなかに含めていない。

この背景にあるのは、日本と諸外国との間にある「GCP」という言葉に対する理解の違いであると推察される。日本の場合には省令 GCP や ICH-GCP の定める具体的な手順を指して「GCP」という言葉が使用される場合が多いが、イギリスにおける「GCP」とはどちらかといえば「考え方としての GCP」であり、具体的な手順については臨床試験の位置づけに応じて多様であるとの考え方が主流である（MHRA 担当者のヒアリングにおいても、モニタリングはリスクベースで行うことが強調されていた）。実際、MRC のウェブサイトにおいても、規制が求める「GCP」とはあくまでも EU 臨床試験指令で定義された一般論としての「GCP」であり、ICH-GCP については、商業的試験にはその遵守を求めるが、イギリス国内では法的拘束力を有していない点が明記されている（なお、EU 指令における GCP の定義は「人被験者を含む臨床試験の計画・実施・記録・報告の際に遵守が必要な、国際的に認められた倫理的及び科学的な質を確保するための事項」である）。また、ウェブサイトにおいては、GCP 解釈の柔軟性を具体的に示すものとして、2011 年に MRC と保健省と医薬品庁の連名によって公表されているリスクに応じた臨床試験の管理を推奨するガイダンス（Risk-adopted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products）が指示されている。

もっとも、これらのガイダンスにおいても具体的なリスク評価のツール等は提示されておらず、リスク評価自体は施設に委ねられているため、法令やガイダンスからだけでは実情はなかなかつかみにくい。この点で、むしろイギリスにおけるモニタリングの実際を知る上では、各研究機関の標準業務手順書（SOP）を確認することが有用である。そこで以下ではその一例として、インペリアル・カレッジ・ロンドンのモニタリングの SOP の内容を簡単に紹介しておきたい（インペリアル・カレッジ・ロンドンの SOP はモニタリング以外もすべて以下のサイトからダウンロード可能である（2014 年 3 月 31 日時点）。

<http://www3.imperial.ac.uk/clinicalresearchgovernanceoffice/standardoperatingprocedures>）。なお、これら SOP を発行している主体は、インペリアル・カレッジ・ロンドンと NHS トラストであるインペリアル・カレッジ・ヘルスケアの共同研究コンプライアンス事務局（Joint Research Compliance Office, JRCO）であり、JRCO は大学で実施する臨床試験の「スポンサー」としての責務を有している（ただし、Gordon 氏によれば、その仕事のほとんどは実際には研究責任者に移譲されており、JRCO は委譲した仕事を研究責任者が

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 (社会的弱者や健康人を含むのか等)、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)。

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、通常のアレテで定められた規定)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勧告すると、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ら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。

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ですが、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が、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 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。

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、当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、山口齊昭 (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。

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）

（ ）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

（ ）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

（ ）試験に起因する健康被害や死亡の補償（compensation）に関する条項

（ ）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

（ ）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

- () 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
- () 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

- () 研究実施に関する経験、及び
- () あらゆる潜在的な利益相反
- () 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) 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。

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トール(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) とメディアトー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る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、研究者の科学的手順からの逸脱に対する組織的対応、研究データの不正に関する対応、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。

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

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）。

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はない。
- (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

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 年間と明記された(「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)。

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る、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。

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 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。

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ぬ。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 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

IND 規制

アメリカにおける医薬品の臨床試験に関する法規制としてよく知られているのが、連邦食品医薬品化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FDC 法) に基づく研究用新薬申請 (Investigational New Drug Application, IND) 制度である (以下、IND 規制と呼ぶ)。IND 規制はあくまでも「新薬 (new drug)」の規制制度である点では EU 臨床試験指令とは異なるが、販売承認申請を目的としない臨床試験をも規制する枠組みとして機能している点では EU の枠組みと重なる部分がある。特に注意したいのは、アメリカの医薬品

規制における「新薬」概念が極めて広い定義を有するため、IND 規制の対象には、未承認薬のみならず、食品医薬品局（FDA）の承認内容と一致しない使用法（例えば、適応症、製法、用量、患者集団等の違いなど）による市販薬全般が含まれる点である（Holbein 2009: 691; Degnan 2008: S134）。実際、FDC 法及び FDA 規則においては、専門家の間で有効性や安全性が「一般的に認められている（generally recognized）」使用法以外はすべて「新薬」とみなすという定義が採用されており、実質的に何が「新薬」にあたるかの最終判断の権限はほぼ FDA に委ねられている（FDC 法の 321 条(p)及び 21 CFR 310.3）。そのため、アカデミアで実施される市販薬の臨床試験についても、IND 免除の要件を満たさない限りは FDA への申請が必要となっており、この点で、IND 規制は事実上アカデミアの臨床試験を規制する法的枠組みとしても機能している（IND の免除要件については後に詳述）。

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

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

なお、医薬品の臨床試験を実施する際には、当該行政規則に加えて、試験の種類や目的

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

表 1 GCP と臨床試験に関する FDA 規則のリスト

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">・電子記録、電子署名（21 CFR Part 11）・被験者の保護（21 CFR Part 50）・臨床研究者による金銭開示（21 CFR Part 54）・施設審査委員会（21 CFR Part 56）・研究新薬申請書（21 CFR Part 312）・IND のもとで実施されない外国臨床試験（21 CFR Part 312.120）・FDA 様式 1571（IND）および 1572（研究者のステートメント）・新薬販売に対する FDA 承認申請書（21 CFR Part 314）・生物学的利用性と生物学的同等の要件（21 CFR Part 320）・バイオロジック・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

IND 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)。

- () 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
- () 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。
- () 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。
- () 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()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」()と「商業的目的の有無」() ()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

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わ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.pennccancer.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。

アカデミア臨床試験における「監査」概念

先述したように、そもそも「監査」については、法令上明記されていないこともあり、

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

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

これに対して第 2 の使用法は、公的な研究助成機関が主導する「監査」を意味しており、先に示したモニタリング水準を判断するためのリスク評価ツールに出てくる「監査」はこれにあたる。具体的には、国立がん研究所（NCI）の臨床試験モニタリング部門（CTMB）がオーガナイズしている「施設訪問監査」がそれである。NCI は複数の全国的な臨床試験グループに研究資金を提供しており、これらのグループはそこで適用されるべき独自の信頼性確保のための取り組みを体系化してきた。それは具体的に言えば、「中央モニタリング」（データセンターが症例報告書などの書面上の資料に基づいて実施状況を確認するモニタリング）とそれを補うための「施設訪問監査」という枠組みである（NCI の担当者はこれを”utilizes centralized approach to monitoring augmented with on-site audit”と表現している）。なお、この「施設訪問監査」については、CTMB のスタッフが行うわけではなく（同席することはある）、基本的には研究者同士で互いの施設を訪問するスタイルをとるため、日本では「相互監査」や「相互モニタリング」と呼ばれることもある。

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

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

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

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

(2014 年 8 月 15 日時点)

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

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

最後に、施設内における一種の「自己点検」を指して「監査」という言葉が使用される場合を取りあげたい (施設内監査)。これは何らかの法的枠組みや研究資金と連動した強制力のあるものではなく、基本的には施設が自主的に実施している組織的なリスクマネジメント活動の一部である (そのため、自施設の研究者に対する教育的な側面を含んでいる)。ここではその一例として、ボストンの 7 つの医療機関・研究機関で構成されるダナファーバー / 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)。

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。

倫理審査委員会

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

倫理審査の質の向上については、アメリカ医科大学協会 (Association of American Medical Colleges, AAMC) やアメリカ大学協会 (Association of American Universities) などが中心となり、各施設における被験者保護体制の品質保証を行う非営利団体として、2001 年に人対象研究保護プログラム認証協会 (The Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, AAHRPP) が設立され、現在約 200 の施設 (正確には施設の被験者保護プログラム) に対して認証 (accreditation) を付与している。

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

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

そのため、先述したように、今回 ANPRM は、多施設共同研究における単一 IRB での審査の「義務化」というさらに踏み込んだ提案を行っている。この意味では、これはアメリカにおける倫理審査の「脱施設化」の一つの兆候を示すものとしても理解可能である。こ

れをよく示しているのが、2014 年度から国立がん研究所(NCI)のセントラル IRB(CIRB) が完全な中央審査体制に大きくポリシーを転換したという事実である（なお、この報告転換自体はすでに 2012 年 10 月に関連する研究施設に通知されている。具体的な通知内容については、以下のサイトからダウンロードできる。

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

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

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

補足：被験者保護に関する FDA 規則と処分

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

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

た被験者保護に関する確約(45 CFR 46.103 に基づく「アシュアランス」)に反したとして、助成研究を停止する処分を下した。ただし同規則には、研究者個人に関する罰則は規定されていない。

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

研究者個人のほか、FDA 規則は IRB に対する行政処分に関する規定も置いている(21 CFR 56 のサブパート E)。IRB は FDA 規則(21CFR56 のサブパート B) にもとづいて、適切に構成され、また審査を行う必要があり、これらの要件への対応状況は FDA による査察(inspection) の対象となる。要件に反した IRB には是正勧告が示されるのが通常であるが、こうした指導に従わず規則要件への不遵守を続けた場合、FDA は IRB を対象とした資格停止の措置をとることができる(同 56.121)。これまで数十例の是正措置が発せられ、うち構成や審査、記録の管理に問題が見いだされた数例の IRB について、期限付きの資格停止が発動されている

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

4) 利益相反

次に利益相反についてみていきたい。我が国で生じた高血圧症治療薬の臨床研究事案では、研究活動に直接的・間接的に関連する外部資金や労務の提供のあり方が、研究の実施やその結果発表の方向性に影響を及ぼしていた可能性が指摘されている。医療は、その研究に至る発案段階から、得られた成果が実用化され、患者の治療へと反映される段階に至るまで、多くの領域の関係者が参画する必要がある領域である。こうした多様な関係者が、研究活動の進捗や方向性について常に一致した考え方に立つとは限らない。医学研究における利益相反が議論される背景には、研究活動の主たる関心事(primary interest) が、関

連する研究者や研究機関の個人的、組織的な利益関係によって不当な影響を受けることへの警戒、またそうした影響を最小限にとどめられるための手法をめぐる議論がある。

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

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

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

連邦規則

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

表 2 医学研究における利益相反管理に関する主な連邦規則

研究者の 利益相反	FDA 関連	・ 21 CFR 312 (D) 「スポンサーと研究者の責任」 <u>IND を利用する臨床試験</u>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<u>市販承認申請</u>の際、申請者は、臨床試験に参画した臨床研究者の金銭的利益関係（スポンサーとの利益関係を含む）に関する情報を <u>FDA</u> に申告することが求められる。構成は、目的 (§54.1) 定義 (§54.2) 範囲 (§54.3) 保証・申告 (§54.4) 当局による評価 (§54.5) 記録 (§54.6)。
	公衆衛生局助 成の受給等	・ 42 CFR 50 (F) 「受給研究の客観性」 FCOI（金銭的利益相反）規則として広く参照されている。 構成は、目的 (§50.601) 適用 (§50.602) 定義 (§50.603) 臨床研究者の金銭的な利益相反に関する機関の責任 (§50.604) 金銭的な利益相反のマネジメントと報告 (§50.605) 是正措置 (§50.606) 適用される他の厚生省規則 (§50.607)。
		・ 45 CFR 94 「契約研究の客観性」 公衆衛生局による委託研究などが対象。42CFR50 と同様の規程を有し、一体となって運用されている。
IRB 委員の 利益相反	FDA 関連	・ 21 CFR 56 「施設内審査委員会」 研究および市販承認の申請に用いるデータを得る目的で実施される臨床試験の施設内審査委員会において、利益相反を有する委員の審議参加を制限 (§56.107)

	公衆衛生局助 成の受給等	・ 45 CFR 46 (A) 「被験者保護に関する厚生省基本方針」 コモン・ルールの一部。利益相反を有する委員の審議参加を制限 (§46.107)
--	-----------------	--

(i) FDA 規則

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

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

ただし、2009 年の厚生省監察総監室 (Office of Inspector General, OIG) の調査報告は、研究者による誠実な報告や FDA の評価の網羅性に疑問を提起するものであった (Office of Inspector General, 2009)。これを受け、FDA は 2013 年、上記の規則を具体的に運用する際の参考になるよう、ガイダンスを示している (Guidance for Clinical Investigators, Industry, and FDA Staff Financial Disclosure by Clinical Investigators)。ガイダンスによれば、市販承認申請以外の状況 (市販薬の臨床試験に関する IND など) では、研究者の利益関係に関する FDA への情報提出を要件としないが、スポンサーの責任で IND やその後の研究中の研究者の利益関係のマネジメントを実施することを求めている。関連して、IND 規則 (21 CFR 312) の規定のもと、スポンサーには研究者の利益関係に関する情報 (内容は市販承認申請において申告対象となるものと同じ) を収集すること、研究への影響を考慮して必要と判断した場合には FDA 側と協議すること、そして研究者にはスポンサーが求める情報を申告することが求められる。

(ii) 公衆衛生局規則

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

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

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

する必要がある。

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

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）。

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。

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り扱い資格を失効させる

処分をいう(21 CFR 312.70) なおこれについては医療機器にも同様の規定がある(21 CFR 812.119)。

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

この他、当該医療者・研究者について、FDC 法等に関する重大犯罪に関与したことが確定した者については、FDA 諸業務への関与、またはその申請業務に関する資格を喪失する処分があり、これを「関与禁止 (debarment)」と呼ぶ。この処分は、FDA に関連した行政活動に関する権利の恒常的な停止とも言いえるものであり (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)。

連邦助成を受ける研究における不正と処分

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

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

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

(i) 連邦規則の概要

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

なおこの定義は、2000 年に大統領府科学技術政策局（Office of Science Technology Policy,

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

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

	構成 (§93.25、以下項番号) 用語の解釈 (50)
通則 (Subpart A)	通則 (100) 目的 (101) 適用範囲 (102) 研究不正の内容 (103) 研究不正の認定要件(104) 時間制限(105) 立証基準(106) 解釈の原則(107) 秘密の保持 (108) 他の連邦機関との連携 (109)
用語の定義 (同 B)	行政措置 (200) 申し立て (201) 処分の伝達 (202) 告発者 (203) 調達契約 (204) 資格の停止や保留の処分 (205) 資格停止の権限 (206) 厚生省控訴委員会 (DAB)(207) 証拠 (208) 助成窓口 (209) 誠実、善意 (210) 審理 (211) 予備調査 (212) 受給機関 (213) 受給機関の成員の範囲 (214) 本調査 (215) 連絡 (216) 研究公正局 (ORI)(217) 人 (218) 証拠の優越 (219) 公衆衛生局 (PHS)(220) PHS 助成 (221) 研究 (222) 研究不正への対応手続き (223) 研究記録 (224) 被調査者 (225) 告発者の不利益からの保護 (226) 厚生省 (227)
各機関の責任 (同 C)	法令遵守とアシュランス 法令遵守に関する一般責任 (300) 各機関のアシュランス (確約)(301) 機関によるアシュランスの遵守 (302) 小規模機関のアシュランス (303) 機関のポリシーと手順 (304) 研究記録と証拠を保全・保護する責任 (305) 研究不正への対応手続のための機関共同体や第三者の活用 (306) 機関による予備調査 機関による予備調査 (307) 予備調査の結果の通知 (308) 本調査の開始決定についての ORI への報告 (309) 機関による本調査 機関による本調査 (310) 本調査の時間制限 (311) 本調査の結果報告について指摘をする機会 (312) 機関による本調査の結果報告 (313) 機関における上訴 (314)

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

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

(ii) ORI の概要

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

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

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

実際、ウィスコンシン大学の James Abbs 氏に関する訴訟では、こうした OSI による調査手法の適正さや研究者の利益の保護のあり方が重要な論点の一つとなった。1992 年の判決はおおむね OSI 側の主張を支持するものであったが、これを機に厚生省は従来の方針を

変更し、専ら各研究機関による調査活動を支援し、またこれを二次的に評価する組織へと ORI を再編した (IOM=NRC 2002)。

(iii) 「アシュアランス」と「教育支援」

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

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

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

他方で「教育支援」は、2001 年以降に ORI に新たに期待されるようになった役割である。これは 1999 年のライアン委員会報告による勧告により、不正への対応としての教育活動の重要性が強調されたことを起点としている。そのため、ORI は各機関の研究者教育を支援すると共に、こうした教育開発のために独自に研究助成を行っている。こうした活動のなかで検討される研究者倫理教育カリキュラムは、「研究者としての責任ある行為」

(Responsible Conduct of Research, RCR) と称されることが多く、通常は狭義の研究不正にとどまらず、被験者保護や実験動物の保護など、すでに制度化されている他の研究倫理のテーマも射程に入れ、課程が組まれることが多いようである。

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

- ・ 利益相反：「個人の利益相反」「専門職としての利益相反」「金銭的な利益相反」
- ・ 被験者保護、実験動物（脊椎動物） 実験室での安全基準
- ・ メンター（mentor）と指導を受ける者（mentee） それぞれの責任と関係性
- ・ 共同研究（産学連携を含む）
- ・ ピアレビュー
- ・ データ生産と実験室での機器：管理と共有、所有
- ・ 研究不正と対応方針
- ・ オークションと刊行
- ・ 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（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 to 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)。これは研究助成に関係す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

広告規制の概要

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

Chap.10 を参照)

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

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

もっとも、以上の原則の鍵となる表現 (「ラベルとの適合性」や「適切なバランス」) に
ついてガイダンス等による明確な定義が存在しないため、基本的には個別のケースごとに
判断されることになる。例えば、「虚偽又は誤解を招く」という表現について言えば、FDA
は過去数十年に渡って様々なタイプの言明がこれに該当すると主張してきた。そのなか
には、添付文書に含まれない疾患や患者集団に対する「オフラベル使用 (適用外使用)」の
プロモーションだけではなく、安全性や有効性について実際のデータ以上に見せかけた
と判断された場合や適切なリスク情報を伝えなかった場合が含まれる。いずれにしても、
企業の行っている何らかの広告が「実質的な証拠」に基づかない場合には、「虚偽又は誤
解を招く」に該当すると判断される可能性があるという。こうした広い解釈可能性のた
めに、「広告で薬の安全性と有効性を述べる際に何が誤っているのか、ということの
FDA の判断は、ユダヤ教の律法書タルムードのように難解だ」と揶揄されることもある
(Hawthorne 2005=2012: 218)

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

に 4 つ置かれている。審査担当者は計 32 名で、薬剤師が多いが、政策担当には弁護士や社会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おり、その数は 1 年に 8 万点以上に上る (FDA の担当者によれば、2013 年の提出件数は 87,243 件であり、うち医療従事者向け 58,586 件、消費者向け 28,657 件であった)。OPDP はこうした販促資材のチェック以外にも、積極的な監視活動を行っており、その 1 つに FDA 職員が予告なく学会や併設の展示会等に出席してその発表内容をチェックするというものがある。加えて、企業や消費者や医療職からの苦情を受け付ける仕組みも持っており、年間 100 件ほどの通報がある。

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

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「ディテリング (detailing)」と総称される)。現在最も使用されているのは iPad 等を用いて使用する電子的なプレゼンテーション資材であるが、紙媒体の小冊子やパンフレット等も利用されている(ビジュアル広告 (visual ads/vis aids) と呼ばれる)。営業担当者はその他にも民間保険やマネージドケアに関する情報や患者向けの資材、ラベルの範囲内での公刊物などを使用する。

ここでも問題になるのが、オフラベル使用に関する公刊物の扱いである。承認前と同様、FDA はオフラベル広告の禁止は直ちに「科学的な情報交換」を禁止するものではない、としている。しかし残念ながら「科学的な情報交換」とプロモーションとの区別についての判断基準は示されていない。そのため、企業は何がプロモーションではない活動にあたり、何が「科学的な情報交換」に該当するのかを独自に評価する必要に迫られている。

その際、企業が特に注意を払っているのは、個々のコミュニケーションの「内容 (content)」およびその「文脈 (context)」である。「内容」に関して言えば、提供する情報が事実に基

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

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

「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、概ねこれらのガイダ

ンスに沿った形で進められているが、他方でオフラベル広告規制そのものの法的妥当性を疑問視するような指摘がされている点には注意が必要である。具体的に言えば、企業によるオフラベル使用に関する広告はアメリカ憲法の保証する「表現の自由 (freedom of speech)」によって保護されるべきものであり、FDA の規制は違憲である、という一連の主張がそれである (Mello et al. 2009)。とりわけ、2012 年に出された判決においては、医師に対するオフラベルプロモーションを行った製薬企業の営業担当者に対していったん下された有罪判決が覆されるという事態が生じており、今後の動向が注目される (Kesselheim et al. 2013)。この点で、アメリカにおける広告規制と表現の自由との緊張関係については、継続的に情報収集を行う必要があると考えられる (なお、日本においても広告活動の自由 (「営利的言論」の自由) に関する問題は法学の分野で様々な議論が積み重ねられている。本報告書で扱った医薬品の広告規制に関連するものとしては、医師広告規制に関する橋本 (1999) や食品の機能性表示に関する玉川 (2009, 2010) 等の論考がある)。

D 考察

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

1) 規制当局の関与

医薬品の臨床試験の規制についていえば、昨年度の報告書で取り上げたイギリス、フランスと同様、販売承認目的の有無を問わず、医薬品の臨床試験を規制する制度があり、アカデミアの臨床試験であっても食品医薬品局 (FDA) の関与が必須となっている (「新薬」の臨床試験に対する IND 規制)。

ただし、市販薬の臨床試験については、一定の条件下で規制を免除する仕組みがある。この点で、アメリカの臨床試験規制は EU 臨床試験指令の枠組みとは異なっており、これら IND が不要な臨床試験については、必ずしも規制当局への届出は必須ではなく、倫理審査委員会の承認に基づき実施可能である。特に営利目的のないアカデミアの臨床試験については、一律に規制対象とせず、リスクに応じた対応を行っている点が注目される。実際、本報告書でもすでに述べたように、適応外使用の多いがん領域の臨床試験においても、アカデミアで実施される臨床試験のうち、IND が必要な試験は半数に満たないのが現状である。

2) データの信頼性確保

データの信頼性確保に関する法令上の記載、特にモニタリングと監査については、昨年調査したイギリスとほぼ同様の調査結果であった。すなわち、医薬品の臨床試験を実施する場合には、スポンサーの責務として「モニタリング」を課すが、詳細は法令上規定されず、「監査」についてはそもそも規定が存在しない。そのため、「モニタリング」や「監査」としてどのようなことを実施するかは、各研究者、研究機関によって多様であり、それぞれの実情に応じた対応がなされている。

なお、欧州の規制と比較した場合、現行の EU 臨床試験指令の場合には、全ての医薬品の臨床試験に対してモニタリングの義務が課せられているが、アメリカの場合は IND が必要な場合に限定されている。そのため、IND が不要である臨床試験におけるモニタリングは、基本的には研究者ないしは研究機関による自主的な対応もしくは研究助成機関により課せられた義務であり、何らかの法制度に基づくものではない。

3) 被験者保護

被験者保護については、医薬品の臨床試験と連邦省庁の助成による臨床研究に対して、それぞれ別の規則が存在しているものの（FDA 規則とコモン・ルール）概ね内容はハーモナイズされており、多くの研究はこれらの規則に従って実施されている。ただし、例えば包括的な被験者保護法制を有するフランスに比べると、アメリカの被験者保護に関する規則には、その対象外となる研究が一定数存在している（FDA の管轄外かつ民間資金で実施される研究に対しては規制対象とはならない）。ただしこうした現状は必ずしも是認されおらず、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ることや研究者生命に大きく影響するという事情があり、今後とも ORI の権限をめぐる議論に

は注意を払うべきだと考えられる。

6) 広告規制

広告規制については、イギリスやフランスと同様に、規制当局内部に、医療者向けの広告規制を担当する部局があり、企業のプロモーション活動を監視している。具体的には、すべての広告資材の提出と一部の医薬品に関する事前相談が義務化されており、消極的な監視活動のみならず、積極的な監視活動がされている点は注目される。

ただし、どこまでを広告と見なすべきか、という点で必ずしも明確な規定が置かれておらず、特にオフラベル使用に関する情報提供の適切さについては、現在でも必ずしも決着していない。その一方で、これらの議論の過程で生まれてきた FDA による別刷配布に関するガイダンスの発出や企業側での営業担当者と医療情報担当者の分離などについては、アメリカの経験から学べる部分も少なくないと考えられる。

E 結論

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

参考資料：NCI におけるデータの信頼性確保に関するガイドライン（要約）

NCI は、開発中の抗がん剤およびがん臨床試験の世界最大の公的資金のスポンサーである。NCI は早期開発の臨床試験から、市販後の研究者主導の臨床試験まで、スポンサーとして支援を行っている。担当部署はがん治療診断部門（Division of Cancer Treatment and Diagnosis, DCTD）のがん治療評価プログラム（CTEP）であり、その中の臨床試験モニタリング部門（CTMB）が品質保証・品質管理（QA/QC）の直接担当部署である。

NCI は自らスポンサーとなる研究のデータに関して、その質、信頼性、検証可能性を高いレベルで保証することが必要である。NCI の臨床試験に対する品質保証（QA）とモニタリングに関するポリシーは 1955 年の多施設共同臨床試験グループプログラム（cooperative

group program) 創設時から始まり、NCI の臨床研究プログラムが大きく、複雑になるにつれ、QA とモニタリングのシステムはより形式的かつ系統的に発展してきた。CTMB が出している監査 (audit) に関するガイドラインは、主に第 Ⅲ 相臨床試験を対象としたもの (http://ctep.cancer.gov/branches/ctmb/clinicalTrials/monitoring_coop_ccop_ctsuh.htm) と、早期開発の臨床試験を対象としたもの

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- ・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

研究成果の刊行に関する一覧表

専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表など研究成果の公表状況や特許の出願及び取得状況等

著書〔1件〕

- ・藤原康弘＝安藤正志（分担執筆） がん診療と倫理、がん治療認定医教育セミナーテキスト第8版、105頁 - 114頁、日本癌治療認定医機構教育委員会、2014年

雑誌（原著）〔8件〕

- ・磯部哲、医薬品関連分野での利益相反問題と「透明性」に関する覚書、慶應法学、31号、191頁-205頁、2015年2月
- ・磯部哲、欧州での研究者主導臨床試験法制化と運用の実際、腫瘍内科、15巻3号、334頁-337頁、2015年3月
- ・井上悠輔、研究不正と研究者の注意義務 - 「不正ガイドライン」とその先 - 、薬学図書館、印刷中、2015年
- ・井上悠輔、臨床研究における不正と医師の「誠実さ」、年報医事法学、29号、196-202頁、2014年
- ・藤原康弘、日本における臨床研究の進展と規制とのあつれき - 国民皆保険制度の中でいかにイノベーションを振興するか - 、研究 技術 計画（研究・技術計画学会誌）印刷中、2015年
- ・藤原康弘、現在の日本の臨床試験が抱える問題点、日本外科学会雑誌、印刷中、2015年
- ・藤原康弘、開発臨床試験に対する倫理的視点 抗がん剤の副作用と支持療法 より適切な抗がん剤の安全使用をめざして、日本臨床、73巻2月増刊、693頁-700頁、2015年
- ・藤原康弘、抗悪性腫瘍薬開発の活性化を目指した制度改革 最新がん薬物療法学、日本臨床、72巻2月増刊、652頁-657頁、2014年

学会等での講演及び発表〔22件〕

- ・磯部哲、諸外国における臨床研究に対する法規制の動向、第52回日本癌治療学会学術集会シンポジウム「日本における臨床研究の現状と信頼回復の取組～臨床研究に関する倫理指針の見直しなどの動き～」(於 パシフィコ横浜) 2014年8月30日
- ・磯部哲、欧州での研究者主導臨床試験法制化と運用の実際、第4回がん新薬開発合同シンポジウム「日本からのグローバルエビデンス発信を目指して：今取り組むべき課題」(於 日経カンファレンスルーム) 2014年11月28日
- ・田代志門、「ディオバン事件」の何が問題なのか、第25回日本疫学会学術総会 利益相反委員会企画(於 ウィンクあいち) 2015年1月21日

- ・田代志門、欧米諸国における研究者主導臨床研究に対する規制の現状——データの信頼性確保に関する規定を中心に、第 35 回日本臨床薬理学会学術総会シンポジウム 33「研究者主導臨床研究の現状と展望」(於 ひめぎんホール) 2014 年 12 月 6 日
- ・田代志門、質の高い倫理審査とは何か——倫理審査委員会の認定制度に向けて、第 14 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 in 浜松 教育講演「研究倫理審査の標準化 / 集約化を目指して」(於 アクトシティ浜松) 2014 年 10 月 5 日
- ・田代志門、「ディオバン事件」以後の研究規制と研究支援、レギュラトリーサイエンス学会第 4 回学術大会 特別講演 (於 一橋大学一橋講堂) 2014 年 9 月 5 日
- ・田代志門、日本の被験者保護政策——課題と展望、第 52 回日本癌治療学会学術集会シンポジウム「日本における臨床研究の現状と信頼回復の取組」(於 パシフィコ横浜) 2014 年 8 月 30 日
- ・井上悠輔、知識の探究と発表倫理、第 135 回日本薬学会年会日本薬学図書館協議会企画シンポジウム (於 神戸学院大学) 2015 年 3 月 28 日
- ・井上悠輔、社会医学の倫理と利益相反、第 25 回日本疫学会学術総会利益相反委員会企画 (於 ウィンクあいち) 2015 年 1 月 21 日
- ・井上悠輔、研究の「不正」と生命倫理、第 26 回日本生命倫理学会年度大会大会企画シンポジウム (於 アクトシティ浜松) 2014 年 10 月 26 日
- ・井上悠輔、研究不正：米国連邦政府の取り組みを中心に、科学技術振興財団研究開発戦略センター「ヒトと社会」区分俯瞰ワークショップ (於 科学技術振興財団) 2014 年 10 月 8 日
- ・井上悠輔、利益相反と医学研究者、CRC と臨床試験のあり方を考える会議シンポジウム、2014 年 10 月 5 日
- ・井上悠輔、医学研究者にとっての利益相反、第 14 回日本抗加齢医学会総会ワークショップ、2014 年 6 月 7 日
- ・藤原康弘、「人を対象とした医学系研究」(仮称)に関する倫理指針(案)について、日本医学会 COI マネージメント研修セミナー (日本医師会館) 2014 年 2 月 28 日
- ・藤原康弘、Principle and practice of clinical research、第 73 回日本医学放射線学術総会特別シンポジウム 2 (パシフィコ横浜) 2014 年 4 月 11 日
- ・藤原康弘、臨床試験の研究倫理、大阪大学 臨床医工学・情報学スキルアップ講座 (大阪大学臨床医工学融合研究教育センター) (東京工業大学キャンパス イノベーションセンター) 2014 年 5 月 17 日
- ・藤原康弘、研究倫理と倫理指針改定のポイント、平成 26 年研究倫理研修会国立病院機構 呉医療センター (地域医療研修センター) 2014 年 7 月 23 日
- ・藤原康弘、研究倫理審査の標準化/集約化を目指して、第 14 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2014 in 浜松 (アクトシティ浜松) 2014 年 10 月 5 日
- ・藤原康弘、人を対象とした医学系研究に関する倫理指針(案)について、人間を対象とした

医学系研究に関する倫理指針セミナー（金沢大学十全講堂ホール） 2014 年 10 月 28 日
・藤原康弘、臨床研究倫理と「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」について、
第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会教育セッション 11（岡山コンベンションセンタ
ー） 2014 年 11 月 30 日
・藤原康弘、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針について、東北大学利益相反マ
ネジメント委員会・医学系研究科倫理委員会・病院倫理委員会共催セミナー（東北大学）
2015 年 2 月 17 日
・藤原康弘、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針について（仮）九州大学病院 ARO
次世代医療センター講演会（九州大学病院 臨床小講堂 2） 2015 年 3 月 18 日

その他

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・治験推進研究事業))
「臨床研究に関する欧米諸国と我が国の規制・法制度の比較研究」
(H25-医療技術―指定―019)

研究代表者 磯部 哲 慶應義塾大学大学院法務研究科 教授

研究分担者 田代 志門 昭和大学研究推進室 講師

研究分担者 井上 悠輔 東京大学医科学研究所 助教

研究分担者 山本 精一郎 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 部長

研究分担者 成川 衛 北里大学薬学部 准教授

研究協力者 藤原 康弘 国立がん研究センター企画戦略局 局長

研究協力者 山本 晴子 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター 部長