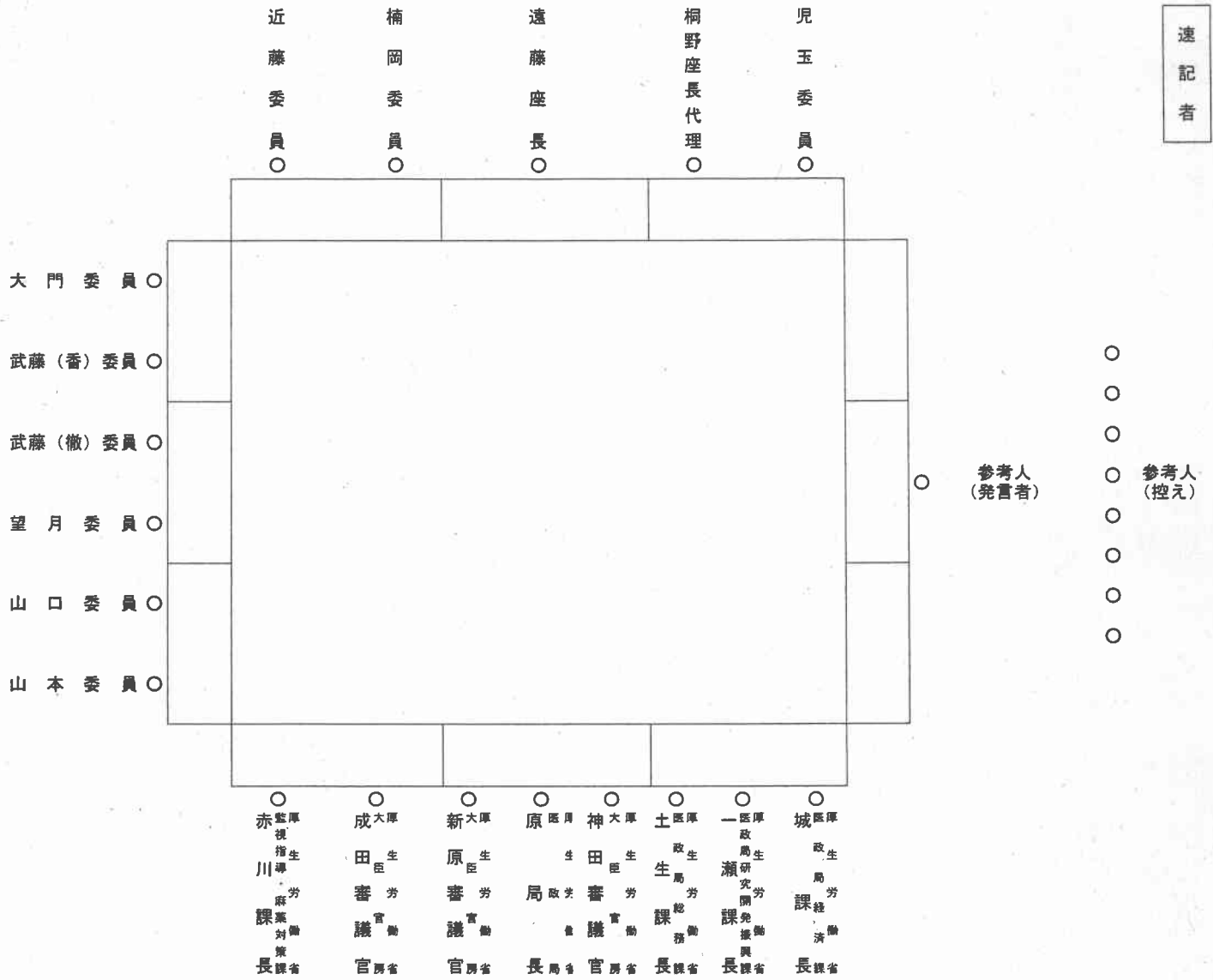


第3回 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会
座 席 表

日時：平成26年6月25日（水）14:00-17:00
於：航空会館 7階 大ホール

速 記 者



| | | | |
|------|--|--|------|
| 事務局席 | | | 事務局席 |
|------|--|--|------|

- 安藤 生 全 使用 推進 室 長
廣瀬 安全 使用 推進 室 長
- 河野 治 験 推 進 室 長
河野 治 験 推 進 室 長
- 中 山 研 究 企 画 官
中 山 研 究 企 画 官

| |
|------|
| 事務局席 |
|------|

| |
|------|
| 事務局席 |
|------|

傍 聴 席

受 付

第3回 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会

議事次第

平成26年6月25日(水)

14:00～17:00

航空会館 7階 大ホール

1. 有識者等からのヒアリング

- ① 日本医学会からの今後の制度の在り方に関するご意見について
(日本医学会からのヒアリング)
- ② がん領域の臨床研究の状況及び今後の制度の在り方に関するご意見について
(国立がん研究センターからのヒアリング)
- ③ 小児領域の臨床研究の状況及び今後の制度の在り方に関するご意見について
(東京都立小児総合医療センターからのヒアリング)
- ④ 難病領域の臨床研究の状況及び今後の制度の在り方に関するご意見について
(埼玉医科大学からのヒアリング)
- ⑤ 海外制度について
(研究代表者からのヒアリング)

2. 論点整理に向けた議論

3. その他

〔配付資料一覧〕

座席表

参考人名簿

委員名簿

資料1-1: 日本医学会提出資料

資料1-2: 国立がん研究センター提出資料

資料1-3: 東京都立小児総合医療センター提出資料

資料1-4: 埼玉医科大学提出資料

資料1-5: 研究代表者提出資料

資料2: 臨床研究の在り方に関する論点整理(案)

参考資料1: 第2回臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会議事録

参考資料2: 日本医学会「医学研究のCOIマネジメントに関するガイドライン」
平成26年2月改定

参考資料3: 平成25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・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」総括研究報告書

参考資料4: 再生医療等の安全性の確保等に関する法律の概要

第3回 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会 参考人名簿

(敬称略、発表順)

| 氏名 | 所属・役職 |
|--------------------|------------------------------|
| たかく ふみまろ 高久 史麿 | 日本医学会 会長 |
| おおつ あおし 大津 敦 | 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター長 |
| みうら まさる 三浦 大 | 東京都立小児総合医療センター 臨床試験科部長 |
| みやかわ よしたか 宮川 義隆 | 埼玉医科大学総合診療内科 教授 |
| いそべ てつ 磯部 哲 | 慶應義塾大学 大学院法務研究科 教授 |

臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会 委員名簿

(敬称略、五十音順)

| 氏名 | 所属・役職 |
|----------------------|-------------------------------|
| ◎ えんどう ひさお 遠藤 久夫 | 学習院大学経済学部 教授 |
| ○ きりの たかあき 桐野 高明 | 独立行政法人国立病院機構 理事長 |
| くすおか ひでお 楠岡 英雄 | 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 院長 |
| こだま やすし 児玉 安司 | 新星総合法律事務所 弁護士・医師 |
| こんどう たつや 近藤 達也 | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長 |
| だいもん たかし 大門 貴志 | 兵庫医科大学医学部 准教授 |
| むとう かおり 武藤 香織 | 東京大学医科学研究所 教授 |
| むとう てついちろう 武藤 徹一郎 | 公益財団法人がん研究会 メディカルディレクター・名誉院長 |
| もちづき まさたか 望月 正隆 | 東京理科大学薬学部 教授 |
| やまぐち いくこ 山口 育子 | NPO 法人 ささえあい医療人権センター COML 理事長 |
| やまもと りゅうじ 山本 隆司 | 東京大学法学政治学研究科 教授 |

◎座長

○座長代理

第3回臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会

平成26年6月25日 14:00～ 航空会館

日本医学会長
高久 史麿

組織

日本医学雑誌編集者組織委員会

平成20年5月20日発足

(任期：平成26.4.1～27.6)

●委員長

木内貴弘 東京大学医学部附属病院
大学病院医療情報ネットワーク研究センター教授

北川正路 東京慈恵会医科大学学術情報センター 課長補佐

◎北村 聖 東京大学大学院医学系研究科附属
医学教育医務研究センター 教授

津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学 特任教授

根岸正光 国立情報学研究所 名誉教授

三沢一成 特定非営利活動法人 医学中央雑誌刊行会 専務理事

湯浅保仁 東京医科歯科大学名誉教授/医学部非常勤講師

吉岡俊正 東京女子医科大学 理事長

オブザーバー

斉藤隆行 独立行政法人 科学技術振興機構
知識基盤情報部 プロダクト担当 調査役

相原香乃 国立情報学研究所 学術基盤推進部学術コンテンツ課 課長

城井康彦 株式会社メテオ営業部 調査役

（任期：平成26年4月1日～平成27年6月）

◎…委員長

| | |
|---------|----------------------------|
| ◎ 曾根 三郎 | 徳島大学名誉教授／徳島市病院局 徳島市病院事業管理者 |
| 土岐祐一郎 | 大阪大学大学院教授 |
| 萩原 誠久 | 東京女子医科大学大学院主任教授 |
| 朴 成和 | 聖マリアンナ医科大学教授 |
| 前川 平 | 京都大学医学部附属病院教授 |
| 平井 昭光 | レックスウエル法律特許事務所所長 |

3

COI guide line
平成23年2月

各学会に対し勧告

日本医学会

医学研究のCOIマネージメントに関する
ガイドライン

平成23年2月

日本医学会
臨床部利益相反委員会

4

平成25年8月29日

バルサルタン論文不正問題に関する日本医学会の見解日本医学会長
高久 史磨

バルサルタン論文不正問題に関しては、京都府立医大、慈恵医科大から調査結果の報告書が提出されており、論文作成の過程で何らかの不正な操作が行われた事が明らかにされている。ただ、バルサルタンの臨床研究が開始されてから10年以上経過しており、関係者の中にはすでに退職した方もおられるため、その詳細は不明である。しかし、今回の一連のバルサルタン論文不正問題はわが国の臨床研究の国際的な信頼性を著しく低下させた事は間違いない事実である。その意味で、現在わが国の臨床研究は危機的な状況にあるといえよう。

本件に関してノバルティス社の社員の関与が利益相反と関連して問題となっているが、各分科会を統括する立場にある日本医学会は、問題となった論文の主任研究者の責任が最も重いと考えている。それと共に共同研究者として論文に名を連ねている研究者にもそれなりの責任があると考えている。

我々日本医学会に属するものは、再びこの様な論文の不正事件をおこさない様にといい決意を新たにすべきである。

5

わが国の不正な臨床研究報告に関する日本医学会の見解

最近、高血圧薬に関するわが国の臨床研究論文が世界的な臨床（医学）雑誌から相次ぎ撤回され、わが国の臨床研究に対する不信が世界的に広がっている。この様な状況を見ると、わが国の臨床研究は危機的な状況にあるといっても過言ではない。

日本医学会はこの問題を深刻にとらえ、日本医学会に所属する118の分科会に対して以下の勧告をしたい。

- 1) 撤回された臨床研究の責任者は所属する学会の役員から辞任する事。
- 2) 該当する責任者が所属する各学会は、当該会員としての資格を停止する事。

平成25年11月6日

日本医学会長 高久史磨

副会長 清水孝雄

久道 茂

門田守人

6

日本医学会 医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン改定 [2014 (平成26) 年2月改定]

経緯

平成22年4月に日本医学会臨床部会利益相反委員会を立ち上げ、

平成23年2月に「日本医学会 医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン」公表

平成24年4月には日本医学会利益相反委員会と改称

平成25年5月24日開催の第8回日本医学会利益相反委員会にてガイドライン改定案の提示

平成25年11月15日開催の第4回日本医学会分科会利益相反会議にて、改訂案の議論を重ねた後、11月20日に同ガイドライン改定案を118分科会へ送付した。

平成25年12月25日までに回答を受けて、各委員から出された意見を反映して「日本医学会 医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン」改定。
最終案はその後、日本医学会協議会、第10回日本医学会幹事会に提出。

平成26年2月19日開催の第81回日本医学会定例評議員会にて承認

7

日本医学会 COIマネージメントガイドラインの 改定項目

IV. 医学研究に係るCOIマネージメントの基本

1. 医学研究を実施する各施設・機関
3. 臨床研究,特に医師主導臨床試験に係る注意事項
4. 臨床研究に係る回避事項とそのマネージメント

V. COI指針および細則の策定

6. 対象者のCOIマネージメント
(3) 学術雑誌発表者
7. 申告の対象期間
11. COI委員会の役割と責務
1) COI委員会の所掌事項
12. 編集委員会の役割と責務
16. COI開示請求への対応
17. 指針違反者への措置

ポイント
研究結果に影響を与える可能性がある、企業の研究資金提供、労務提供への対応法を追加!

8

平成26年5月1日

臨床研究の法制化には慎重な対応を

最近、臨床研究を対象とした規制強化に向けた検討会が発足し、法制化を含めた規制強化の検討が始まっている。臨床研究の実施に際しての研究者と製薬企業関係者との間での不透明な関係がしばしば報道されている現状をみると、国が臨床研究の規制強化を検討する事は理解できないわけではなく、この点に関して臨床研究者には反省すべき点が数多くあると考える。

しかし、臨床研究は臨床医学の発展にとって必須なものであり、その規制強化によって、我が国の臨床研究が停滞、あるいは質の低下を招く事がない様、法制化の可否について慎重に検討する事を強く要望する。

日本医学会長 高久 史磨

9

・法制化は罰則を伴う。

わが国の臨床研究、新薬の開発が停滞する可能性が考えられる。

法制化よりは現在の臨床研究、疫学研究のガイドラインの早急な見直しが必要である。

新しい Guide Lineにもりこむべき事

- 1) 患者中心の臨床治験
- 2) IRB機能の強化
- 3) 研究責任者の責務の明確化
- 4) COIの明示
- 5) 臨床研究に関する教育の徹底
- 6) データ改ざんへの防止体制の確立
- 7) 資料の保管体制の強化
- 8) 委託企業との関係の透明性の確立
(含委託契約制)
- 9) 奨学基金と臨床研究資金とを区別

11

今後必要なこと

- 1) 患者の権利の尊重 (Privacyを含む)
- 2) 生物統計学の専門家の養成
- 3) 臨床研究に対する公的資金の増加
(日本医療研究開発機構)

12

がん領域での研究者主導臨床研究： 現状と信頼回復に向けた提言

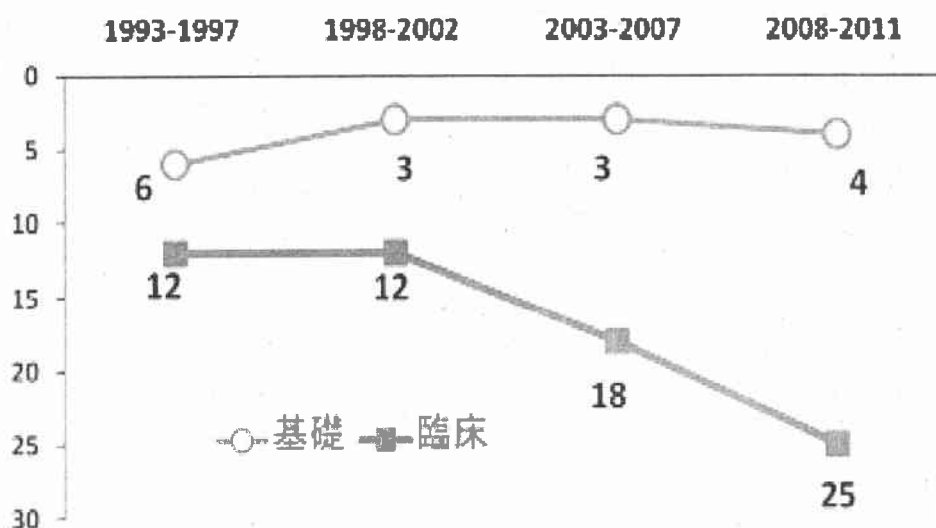
国立がん研究センター
早期・探索臨床研究センター
大津 敦

2014/06/25 厚労省

わが国の研究者主導臨床試験(介入試験)の主な問題点

- 申請を目的とした企業治験・医師主導治験以外法的根拠なし(被験者保護が法的に確立されていない)
- 研究の質の保証がなされていない(先進国でICH-GCP準拠していないのは日本のみ)
- COIの適切な管理がなされていない
- 倫理審査委員会の施設間差(質の保証がされていない)
- 臨床試験を計画・立案できる研究者が少ない
- 生物統計、CRA、DM、監査、CRCなどサポート人材の不足

基礎・臨床研究(トップジャーナル3誌)論文数:日本の世界ランク



注: 1993-1997、1998-2002、2003-2007の国際順位は政策研ニュース No.25による。
出所: Web of Science[®] (トムソン・ロイター) をもとに作成 (2012年1月23日現在)。

辰巳邦彦: 政策研ニュース No.35, 2012

・わが国は基礎研究に比べ質の高い臨床研究は長期低落の一途
(=実臨床を変えるような高いインパクトのある臨床研究が行われていない)

3

抗がん剤臨床試験での特徴

- 副作用が多くマネージメントに専門性を要する
- 第 I 相試験から健常人ではなくがん患者さんが対象となる
- 死因の第一位で、アンメットメディカルニーズが多く、企業治験が活発
- 新規承認・市販後も集学的治療(手術や放射線との併用)などの研究者主導臨床研究が活発
- 国内でも研究者主導臨床試験グループが多数存在
- 一部の施設や研究者グループではICH-GCP準拠への取り組みを開始

4

ICH-GCP準拠の必要性: 研究者主導臨床試験

- 新薬承認申請向けの規制ガイドラインとして策定されたICH-GCPであるが、先進国において一般の研究者主導試験を法律あるいはガイドラインでICH-GCP準拠と規定していないのはもはや日本のみ
- すでに韓国やシンガポールなどのアジア諸国でも臨床試験はICH-GCP準拠とすることが規定されている(=日本だけが特殊事情で例外という言い訳は通用しない)
- ICH-GCPは日本も三極の一つとして作成に関与
- 現在の大規模臨床試験では国際共同試験が必須(=ICH-GCP準拠が原則)
- 現行の「臨床研究倫理指針」ではICH-GCPとの整合性がとれない(=ダブルスタンダードによる煩雑さを作る可能性がある)
- 一流英文誌の審査では論文とともに英文プロトコールの添付が必須化している
- 質の保証されない臨床試験に対しては大手企業も薬剤供給はしない
- そもそも科学的に質の保証をされない臨床試験を実施すること自体ヘルシンキ宣言に違反するのではないか?

5

日本での研究者主導臨床試験法規制・ガイドラインの提案

| | 未承認薬・適応拡大 | 既承認適応拡大なし |
|---------|---|--------------------|
| 被験者保護 | すべての臨床試験をカバーする法制化 | |
| 研究の質の保証 | 法制化 (ICH-GCP) * | ガイドライン (改訂倫理指針) ** |
| 利益相反管理 | 施設COI委員会の強化 / 公的研究費による研究のCOI管理基準策定 / 製薬協透明性ガイドライン | |
| 研究不正防止 | 日本版研究公正局設置と法制化 | 日本版研究公正局設置と法制化*** |

*ICH-GCPの定義の明確化(省令GCPとの整合性)および運用面での柔軟な対応

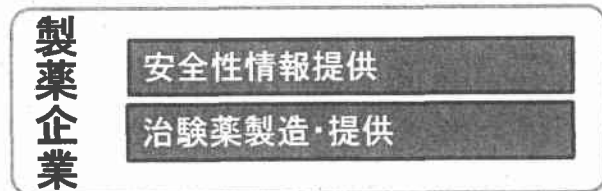
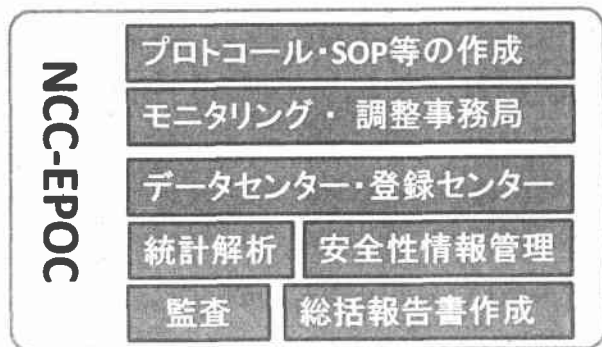
**期限を設定してICH-GCP導入へ移行する

***公的研究費からまずはカバーする

6

企業資金による医師主導治験独立性の確保：NCC-EPOC

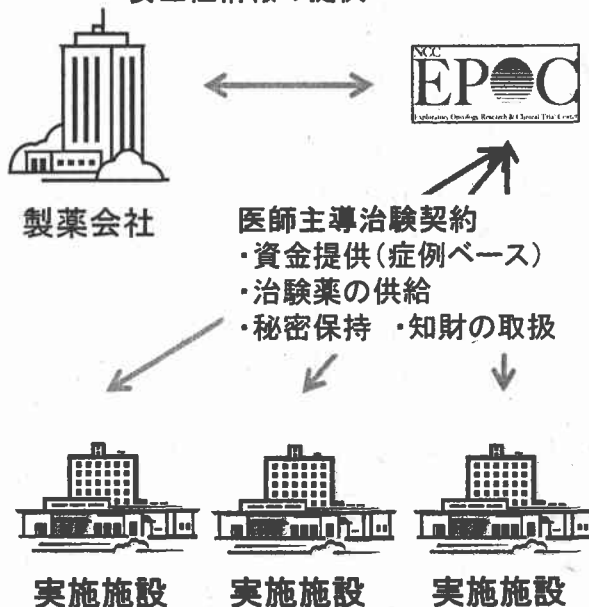
実施体制



製薬企業(治験薬提供者)は
 ・治験薬・資金提供、試験計画承認は行うが、
 ・試験の実施/結果の解釈には関与しない。

契約締結

医師主導治験契約(≒共同研究)
 ・治験薬提供 ・資金提供 ・秘密保持
 ・成果物の取扱 ・知財の取扱
 ・安全性情報の提供



研究者主導臨床研究規制を強めた場合に懸念される点

- 日本での臨床研究数の激減
- 臨床研究サポート人材(生物統計、CRC、DM etc.)の雇用によるコストの増大
- アカデミア施設への民間資金流入減少
- 企業マーケット論理の優先

EUではICH-GCPの法制化で臨床研究は壊滅的打撃を受けたのか？ 国別主要臨床研究論文数

| 順位 | 主要臨床論文数 (2008-2011) | | | | | 主要臨床論文数 (2003-2007) | | |
|----|---------------------|-----------------------|---------------|-------------|------|---------------------|----------|------|
| | 雑誌名 国名 | New Engl J Med 掲載数 | Lancet 掲載数 | JAMA 掲載数 | 総数 | 順位 | 国名 | 総数 |
| 1 | 米国 | 956 | 505 | 644 | 2105 | 1 | 米国 | 2677 |
| 2 | イングランド | 203 | 420 | 62 | 685 | 2 | イングランド | 873 |
| 3 | カナダ | 192 | 137 | 106 | 435 | 3 | カナダ | 462 |
| 4 | ドイツ | 169 | 128 | 38 | 335 | 4 | ドイツ | 343 |
| 5 | フランス | 151 | 119 | 43 | 313 | 5 | フランス | 300 |
| 6 | オランダ | 114 | 107 | 53 | 274 | 6 | オランダ | 294 |
| 7 | オーストラリア | 87 | 114 | 31 | 232 | 7 | イタリア | 279 |
| 8 | イタリア | 110 | 80 | 37 | 227 | 8 | オーストラリア | 260 |
| 9 | スイス | 53 | 151 | 22 | 226 | 9 | スイス | 252 |
| 10 | ベルギー | 71 | 75 | 19 | 165 | 10 | ベルギー | 177 |
| 11 | スウェーデン | 69 | 65 | 22 | 156 | 11 | スウェーデン | 166 |
| 12 | スウェーデン | 54 | 79 | 7 | 140 | 12 | スウェーデン | 145 |
| 13 | デンマーク | 54 | 60 | 17 | 131 | 13 | スペイン | 141 |
| 14 | スペイン | 57 | 50 | 15 | 122 | 14 | デンマーク | 135 |
| 15 | 南アフリカ | 30 | 60 | 8 | 107 | 15 | 中国 | 102 |
| 16 | 中国 | 36 | 50 | 11 | 97 | 16 | ノルウェー | 86 |
| 17 | ブラジル | 34 | 51 | 9 | 94 | 17 | フィンランド | 79 |
| 18 | インド | 28 | 55 | 5 | 88 | 18 | 日本 | 74 |
| 19 | ポーランド | 39 | 34 | 6 | 79 | 19 | ブラジル | 67 |
| 20 | フィンランド | 33 | 35 | 3 | 75 | 19 | ニュージーランド | 67 |
| 21 | ノルウェー | 30 | 27 | 16 | 73 | 21 | 南アフリカ | 61 |
| 22 | イスラエル | 32 | 21 | 6 | 59 | 22 | ポーランド | 60 |
| 23 | アルゼンチン | 27 | 20 | 12 | 59 | 23 | オーストリア | 57 |
| 24 | オーストリア | 34 | 17 | 7 | 58 | 24 | イスラエル | 51 |
| 25 | 日本 | 21 | 28 | 6 | 55 | 25 | インド | 47 |

辰巳邦彦 政策研ニュース No.35 2012年3月

・EC指令(2004年施行)後もEU主要国での臨床研究論文数・順位に大きな変動はない

規制強化とコスト・資金面への対応

➤ ICH-GCPの柔軟な運用

- ・未承認薬、適応拡大、市販後試験などの内容に応じた運用通知の策定(risk-based monitoringなど)

➤ 民間資金の積極的取り込み

- ・規制強化・国際基準導入による国内臨床試験の集約化と質の向上および国際共同試験の増加
(vs 質の保証がない試験を継続すれば民間資金は海外の臨床試験グループに流れる)

➤ 公的な支援

- ・拠点施設への経済的支援とともに参加施設への財政的な優遇措置

日本の臨床試験でも国際基準の導入を！

- ・被験者保護
- ・研究の質の保証
- ・適切な利益相反管理

日本も十分できるはず

小児の臨床研究

- 当院の取組みと問題への提言 -

2014/06/25

東京都立小児総合医療センター

臨床試験科部長 三浦 大

臨床研究支援センタースタッフ

- 医師: 兼任 2名, 専任 1名, レジデント1名
- 臨床研究コーディネーター(CRC)
 - 常勤 2名, 非常勤 3名
- データマネージャー(DM)
 - 非常勤 3名, 臨時職員 4名
- 生物統計家 1名
- システムエンジニア 1名
- 事務(医療秘書) 1名

CRCやDMが積極的に臨床研究も支援しています!



研究支援1:臨床研究講座

| | 日程 | テーマ | 全員受講 (悉皆) |
|-----|-----------|--------------|--------------|
| 第1回 | 2013/5/30 | 臨床研究の実施と倫理 1 | |
| 第2回 | 6/28 | 臨床研究「超」入門 | |
| 第3回 | 7/18 | 学会発表の方法 | |
| 第4回 | 9/27 | 統計講座1 | |
| 第5回 | 10/25 | 統計講座2 | |
| 第6回 | 11/22 | 臨床研究の実施と倫理 2 | |
| 第7回 | 2014/1/24 | 統計講座3 | |
| 第8回 | 2/20 | 新しい倫理指針のポイント | |

研究倫理の教育と啓発による人材育成

2

研究支援2:リサーチ・カンファレンス

□臨床研究計画の具体的支援(On the Job Training)

- 部門毎に出張し会議
- 定期的な臨床研究の話合い

□臨床研究の質の向上と人材育成

□レジデントの研究で先行→8つの診療科に拡大

3年生:水痘ワクチンの啓蒙
2年生:MRIの鎮静
1年生:エコーによる静脈路確保

3

研究支援3:統計相談

- 研究実施計画書の作成支援
 - 研究デザインの相談
 - 必要症例数の設計
- 統計解析
 - 学会発表・論文の支援
- 全職員が統計ソフトSPSSを院内LANで使用可能

IBM社のパンフレットにも紹介された

小児医療分野の臨床研究を積極的に推進
コンカレント・ライセンス契約で病院内のすべてのPCから
IBM SPSS製品を利用、研究データの高度な分析を行い、
小児医療の充実に貢献

IBM

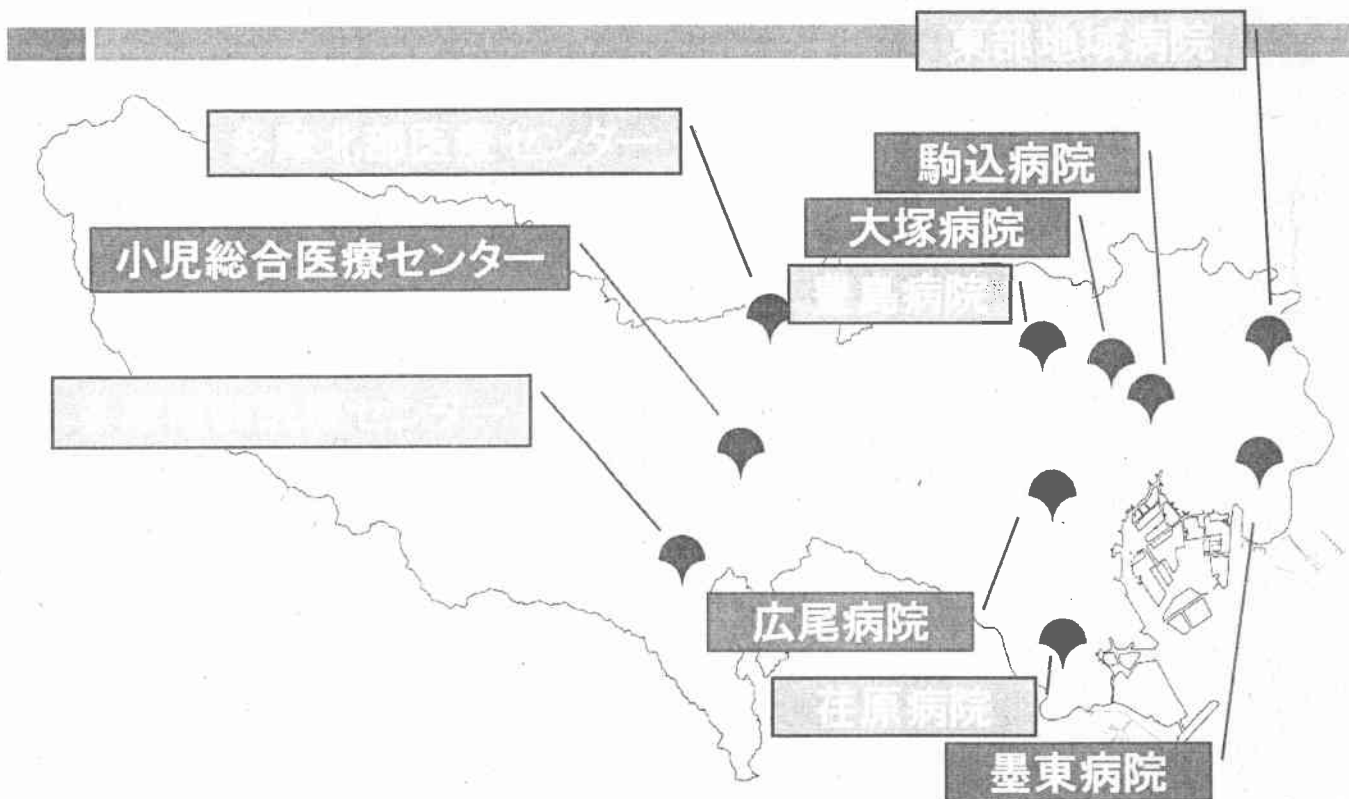
4

研究支援4:ネットワークの構築

- 多施設共同研究の推進
 - 症例数が少ないので、より協力が重要
 - 症例集積によるエビデンスの確立
- 研究以外にも臨床・教育に波及効果
 - 医療の標準化
 - 講義やカンファレンスの実施と配信
- データシステムとの連携を検討中
 - オンラインでのCRF登録や症例割付け
 - 将来的には電子カルテのビッグデータ利用

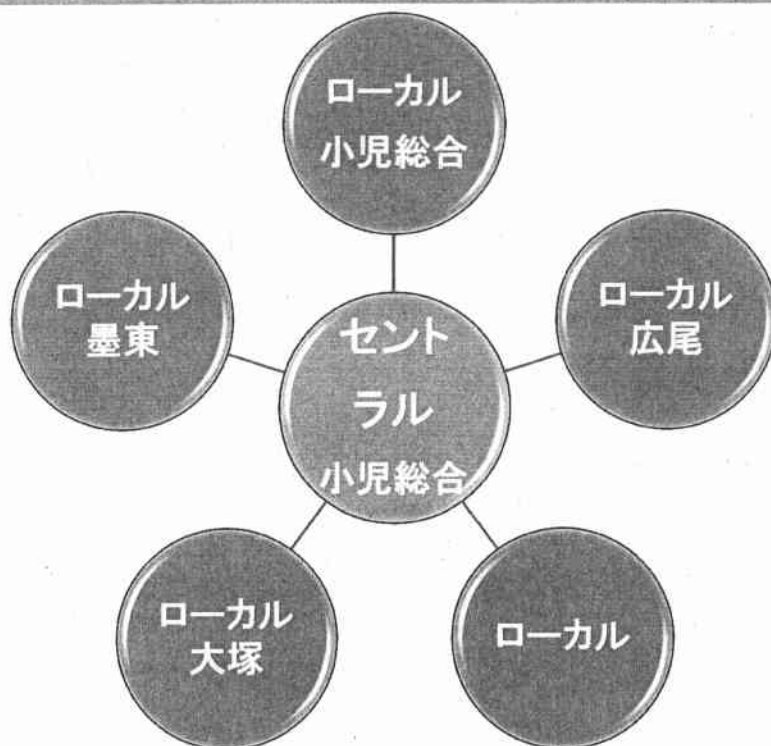
5

都立・公社病院小児科ネットワーク



6

研究支援5: 多施設共同研究支援



7

多施設共同研究支援の例: セントラル

- 好中球減少症の抗菌剤のRCT(ランダム化比較試験)
 - 腎臓内科の研究: 尿路感染症, 検尿, 腹膜透析などの4つ
 - アレルギーエデュケーターの教育効果の研究
 - RSウイルスの吸入療法のRCT → 終了!
 - 院外心肺停止患者の観察研究
 - 川崎病の研究: 急性期コホート, 冠動脈評価, 生ワクチンの3つ
 - 新生児のワクチンの安全調査
 - 急性脳症の治療に関する研究
 - 【多摩総合】外科手術縫合法のRCT
- 計13件

CRCとDM
支援業務

事務局業務, CRFの収集・管理,
データのクリーニングとクエリ, 統計解析

8

多施設共同研究支援の例: ローカル

- 白血病・リンパ腫の第II・III相試験: 2つ
 - 好中球減少症の抗菌剤のRCT(ランダム化比較試験)
 - 神経芽腫の観察研究
 - ネフローゼ症候群・慢性腎臓病のRCT: 4つ
 - RSウイルスの吸入療法のRCT
 - 急性胃腸炎の観察研究
 - 急性期川崎病のコホート研究
- 計10件

CRC
支援業務

CRF(症例報告書)の作成・送付,
クエリ(問合せ)への対応, 被験者面談

9

研究支援6: データセンター

- 症例報告書(CRF)の保管
- 研究者と独立したデータ管理
 - 独立した部屋で作業
 - パソコンとファイルに個別にパスワード設定
 - 1研究につき1台のパソコンでアクセス権限設定
- 各施設の連結表管理を支援
 - 作成方法の指導, 保管状況の確認
- 統計解析の支援



10

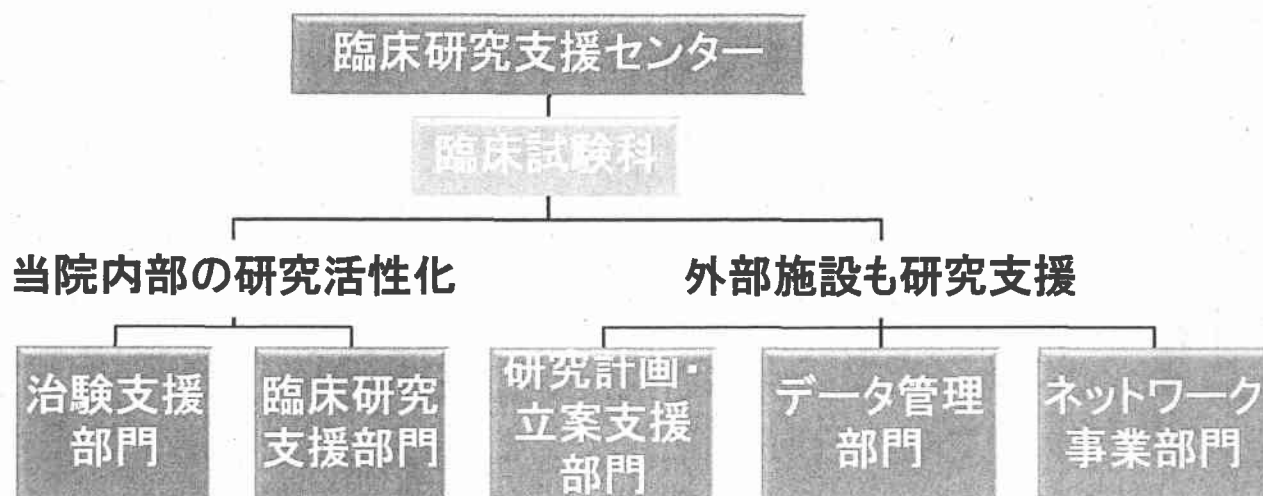
研究支援7: 委員会の運営

- 倫理委員会
 - 下部組織に研究審査委員会
 - 昨年度承認した臨床研究は93件
- 利益相反委員会
- 臨床研究委員会
 - 都立病院の研究費による臨床研究の管理
 - 下部組織に臨床研究推進チーム(CRP)
- 治験審査委員会(IRB)

小児治験ネットワークでは共同IRBが運営
臨床研究でも共同の倫理委員会は今後の方向性

11

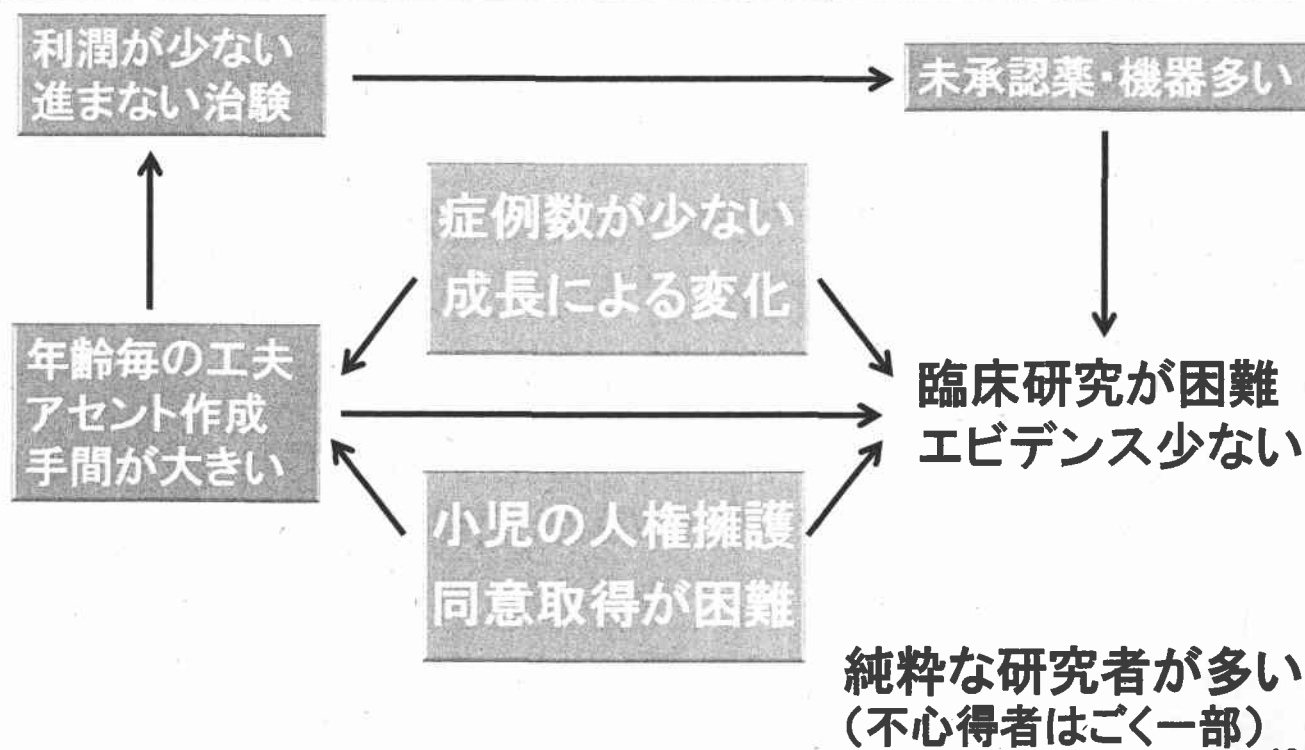
臨床研究支援センターの組織



治験活性化5か年計画の拠点病院が基盤
熱意のあるスタッフのチームワーク
臨床研究を完遂し学術発表してきた実績

12

小児の臨床研究の問題点



13

小児の臨床研究の提言



VS.



- 介入や侵襲のある研究, 多施設共同前向き研究は規制すべき
- 小児対象というだけで規制を甘くする必要はない
- しかし, 困難な状況の打開のための支援はほしい

14

小児の臨床研究の提言: 規制

- 症例報告書(CRF)の保管 (将来は電子カルテのEDC?)
- 被験者保護
 - アセント取得 → 文書でなく口頭でも? 年齢の問題
- データの独立性と透明性
 - CRC, DMが必ず関与, データ収集を完遂
- 監査の実施 → 外部委託は大変!
- 有害事象報告 → 重篤例のみ. 市販後なら会社から
- 利益相反の徹底
 - は必須でなくてもよいと考える
- 指針違反は研究費など制限 → 法規制は不要では?

15

小児の臨床研究の提言：支援

- 研究費の充実
 - 大規模でない研究も助成，用途を体制整備に限定
 - 病院群による中核の形成，拠点病院の増加
- 体制整備の評価
 - DPC機能評価係数等に反映 → 小児病院は不利
- 小児や臨床研究に特化したCRCの育成
- 薬品・機器の未承認の問題
 - 規制の対象外：欧米で承認，日常診療で広く使用
 - 少数例でも承認を進めて，市販後調査（第4相）を徹底（全例調査の見直し，ビッグデータ活用？）

16

まとめ

- 当院の臨床研究支援センターの取組み
 - 計画の立上げから統計解析まで支援
 - CRCとDMが積極的に関与
 - データセンターの独立性と透明性を担保
- 臨床研究の規制
 - 質の高い研究には一定の規制が必要
 - 実施困難な小児の臨床研究に支援を希望

17

医師主導臨床試験への規制強化 ～EUの失敗に学ぶ～

埼玉医科大学 総合診療内科
宮川義隆

第3回 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会、June 25, 2014

EU: 臨床試験の規制緩和へ

ANALYSIS

Regulation—the real threat to clinical research ¹

Recent changes to research governance were intended to ensure that clinical trials are safe and effective. But **Paul Stewart and colleagues** argue that the regulatory burden is now obstructing high quality science

- 2001年の規制強化により
 - 医師主導臨床試験のコストが増大
 - EUの臨床試験数: 25%減少²
- ↓
- 2013年
 - 低リスク試験に対する規制緩和²
(モニタリング、治験必須文書、
治験薬トレーサビリティの簡素化)



EUにおける臨床試験規制の失敗

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS MEDICINE

Policy Forum

The Unintended Consequences of Clinical Trials Regulations

Alex D. McMahon¹, David I. Conway¹, Tom M. MacDonald², Gordon T. McInnes³

¹ Dental School, Faculty of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, Scotland, ² Ninewells Hospital & Medical School, University of Dundee, Dundee, Scotland, ³ Gardner Institute, Faculty of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, Scotland

規制は失敗

(論文要旨)

- 規制は医師主導臨床試験と患者に損失
- ICH-GCPは医師主導臨床試験に向かない
- 世界は規制強化の失敗をEUから学ぶべき

引用: McMahon AD, PLoS Medicine 6, 2009

3



医師主導臨床試験

世界は規制緩和へ

4

リスク別自動車保険(例)

| | |
|---|---|
| <p>事故なし、 年間3,000km</p> | <p>事故歴5回、 年間3万km</p> |
|  |  |
|  |  |
| <p>保険料:2万円</p> | <p>保険料:20万円</p> |

臨床試験もリスク別の対応が世界の流れ

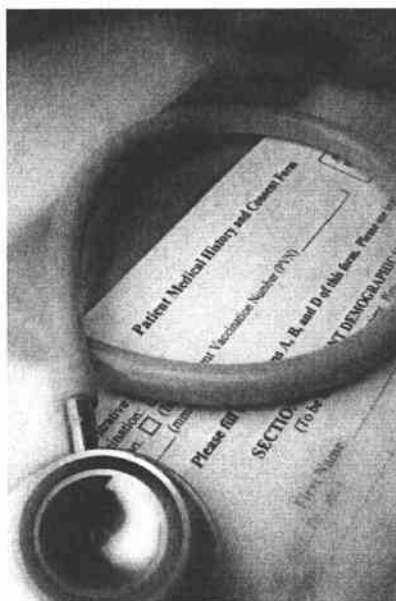
5

OECD閣僚理事会(議長)



「困難な病気とたたかう患者が希望すれば、先進的な治療に迅速にアクセスできる。その仕組みづくりに、すでに着手しています。」

OECD Recommendation on the Governance of Clinical Trials



厚労省から5名が
専門委員として参加

リスク別の
規制を推奨



OECD Global Science Forum 2013

| | 未承認薬 | 適応外薬 | | 承認・適応内 |
|------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------|
| | | 非標準的医療 | 標準的医療 | |
| 米国 | | IND試験 FDA管理・IRB承認 | | Non-IND試験 IRB承認 |
| 日本 | | 治験 PMDA管理・IRB承認 | | 臨床試験 IRB承認 |
| 2001/20/EC 指令 | | 規制当局による承認 EC承認 | | |
| EU2012規制 (案) | | 監督機関による承認 | 介入度の低い試験 監督機関による承認 | |
| OECD推奨 | 規制当局の承認 EC/IRB承認 | 規制当局の承認(書面審査) EC/IRB承認 | | EC/IRB承認 |

IND: 治験薬、EC: 倫理委員会、IRB: 治験審査委員会

医師主導臨床試験(難病領域)

規制強化のシュミレーション

9

鉄の掟GCPを臨床試験に？

- 品質の向上
- 高額な研究費が必要
- 薬事承認の申請資料として採用
- 試験数が減少



難治性疾患克服研究事業 臨床調査研究分野対象(130疾患)

医師主導治験の実例

11

血栓性血小板減少性紫斑病に対する リツキシマブの第Ⅱ相医師主導治験

- 厚生労働科学研究費補助金
（難治性疾患実用化研究事業）
 - 研究期間：平成25年10月～平成27年3月
 - 研究代表者：宮川義隆（埼玉医科大学）



12

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)

- 血液難病
 - 国内患者数:約400名(希少疾患)
 - 症状:全身の血栓症
 - 予後:未治療では2週間以内に9割が死亡
- 標準的治療
 - 初発例:血漿交換療法
 - 再発・難治例:抗体医薬リツキシマブ(適応外)

13

治験の概要

| | 内容 |
|--------|----------------------|
| 対象疾患 | 血栓性血小板減少性紫斑病 |
| 治験薬 | 抗体医薬リツキシマブ |
| 治験期間 | 平成26年1月～平成26年12月(1年) |
| 治験施設 | 13施設 |
| 被験者数 | 6名 |
| 試験デザイン | シングルアーム |

14

経費内訳(概算)

| 項目 | 費用(割合) |
|---------------|-----------------|
| CRO | 5,627万円 (57.5%) |
| 治験13~15施設への支払 | 2,460万円 (25.1%) |
| 生物統計 | 510万円 (5.2%) |
| 治験用検査 | 500万円 (5.1%) |
| 人件費 | 220万円 (2.2%) |
| 旅費 | 45万円 (0.5%) |
| 治験薬 | 0円 (0%) |
| 会議費、印刷費、諸経費等 | 423万円 (4.3%) |
| 合計 | 9,785万円 |

15

CRO費用内訳(概算)

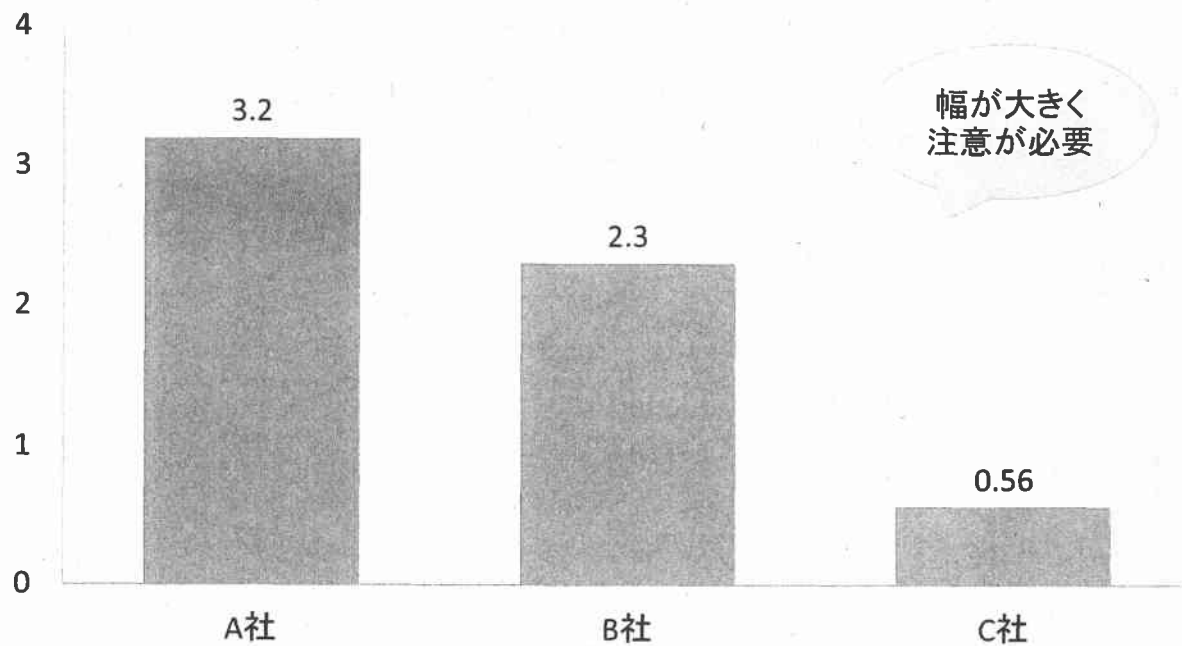
これでも
企業治験より
安い

| 業務 | 費用(割合) |
|------------|-----------------|
| モニタリング | 2,676万円 (47.6%) |
| データマネージメント | 1,353万円 (24.0%) |
| 治験事務局 | 1,070万円 (19.0%) |
| 総括報告書の作成 | 300万円 (5.3%) |
| 監査業務(2施設) | 160万円 (2.8%) |
| 治験専用ホームページ | 68万円 (1.2%) |
| 合計 | 5,627万円 |

16

CRO見積額

(億円)



17

規制強化と課題

難病に対する臨床試験

18

難病の臨床試験

| | 現状 | 規制強化 |
|--|----|------|
|--|----|------|

信頼性

良好

向上

試験数

少ない

さらに減少

19

臨床試験・治験のセンター化



中核・拠点病院



地域の病院

20

臨床試験がないと救えない命



難病(重篤、致命的、希少、代替治療がない)に、未承認・適応外薬の人的使用を可能にする仕組みが必要

21

臨床試験に必要なこと

- 被験者の保護
 - 安全性
 - 必要な治療を受けられる権利
- 透明性
 - 科学データの信頼性
 - 利益相反
- 成果の公表
 - 成功例と失敗例のデータベース化



22

提言

- 欧米を参考にリスク別の規制が望ましい
- 医師主導試験を支援する仕組みが必要
 - 研究費の充実
 - アカデミック臨床研究機関(ARO)
 - 法整備
 - 人道的使用
 - 再生医療など特定の医療機関における小規模生産
- 倫理・臨床研究の教育を充実(医師、薬剤師、看護師、企業関係者等)

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 (イギリス・フランス編)

研究代表者 慶應義塾大学法科大学院 磯部 哲
研究分担者 昭和大学研究推進室 田代志門
研究分担者 東京大学医科学研究所 井上悠輔

2014年6月25日

第3回 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会

研究概要

- 欧米諸国の臨床研究規制に関する実地調査
 - 主に研究者主導の医薬品の臨床試験を念頭に
 - 対象国: イギリス、フランス、アメリカ(本年度予定)
- 主な調査項目
 1. アカデミアにおける臨床試験規制の概要
 2. データの信頼性確保(モニタリングや監査)
 3. 被験者保護(倫理審査委員会) ※詳細省略
 4. 利益相反
 5. 研究不正
 6. 広告規制 ※概要のみ

訪問機関及び調査対象機関

- イギリス
 1. 医学研究協議会 (MRC)
 2. 医療研究機構 (HRA)
 3. 医薬品庁 (MHRA)
 4. インペリアル・カレッジ・ロンドン ※書面調査
- フランス
 1. 保健省 (Ministère des Affaires sociales et de la Santé)
 2. 高等保健機構 (HAS)
 3. 全国医療事故補償局 (ONIAM)
 4. 国立医薬品・医療品安全管理機構 (ANSM) ※書面調査
 5. 経済開発協力機構 (OECD)
 6. ケイロス・バイオフーマ社 [CRO]

3

1 臨床試験規制の概要

- EU臨床試験指令 (2001/20/EC)
 - 承認申請目的の有無を問わず、医薬品を用いた臨床試験すべてを規制
 - 「治験」に加え、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を含む
 - 医療機器や手術手技に関する臨床試験は除く
 - EU指令の主な特徴
 - 倫理審査委員会と各国規制当局双方の関与が必須
 - 各国内での倫理審査の結果の一本化 (後述)
 - 諸手続きに関する日数制限の導入 など

4

1 臨床試験規制の概要

- 法的責任主体としての「スポンサー」
 - EU指令の定義:「臨床試験の立案、運営、および・又は(and/or)資金に責任を持つ個人、企業、機関又は団体」(第2条) ※ICH-GCPと同一
 - 承認申請や適正な試験の運営、被験者の安全性に関する報告等の手続きを行う主体
 - スポンサー≠研究資金の提供者(≠「治験依頼者」)
- アカデミア臨床試験における「スポンサー」
 - 研究者自身 or 研究機関 or 助成機関
 - ただし、各国の実情に応じて理解は多様

1 臨床試験規制の概要

- EU臨床試験規則(Regulation)への移行
 - 2014年4月に成立、これから約2年後の経過措置期間の後、完全施行に
- 新たなEU規則の主な特徴
 - リスクの低い臨床試験に関する規制緩和
 - 「低介入臨床試験」カテゴリーの導入(医学的妥当性が広く認められている医薬品の臨床試験)
 - 臨床試験申請の統一化(EMAのEUポータル)
 - 資料保存期間の長期化(5年から25年へ)
 - 公開データベースへの登録・結果報告義務 など

参考)モニタリング(第45条)

- スポンサーは臨床試験の実施を適切にモニターすること
- モニタリングの範囲と特性は、以下を含むすべての特徴を考慮したアセスメントに基づいて、スポンサーが決定
- a. 低介入臨床試験であるかどうか
- b. 臨床試験の目的と方法
- c. 通常診療から逸脱する程度

7

参考)臨床試験のデータベース

- 「EUデータベース」
 - 新規則にもとづきEMA(欧州医薬品庁)が設置
 - 規則にもとづき当局が審査した全ての臨床試験対象
- 研究デザインや最終・中間報告、試験の詳細
 - 試験の終了後、所定の年限内に公開
 - 試験データの活用、臨床試験自体の透明性
 - エントリーや撤回の数、効能について試験中に見出した懸念、ランダム化の手法など
 - 個人情報や商業上の秘密への配慮
 - 承認申請に用いた場合は、臨床試験報告も公開

8

参考) 臨床試験規則の罰則規定

- 欧州議会における法案審議において追加
- 試験の情報、被験者の安全性

第94条 罰則

1. 加盟国は、この規則への違反に適用される罰則を制定し、またこれらが遵守されるよう必要なすべての措置を講じなければならない。処罰は、実効性、比例性および抑止力を有するものでなければならない。
2. 第一項にある罰則は、特に下記について対応するものでなければならない。
 - (a) EUデータベースにおいて公開されるための情報の提供に関して規定する本規則の関連条項への違反
 - (b) 被験者の安全性に関する本規則の関連条項への違反

2 データの信頼性確保

- EU GCP指令(2005/28/EC)の枠組み
 - GCP = principles of GCP (≒ ICH-GCP第2条)
 - 日本のGCP省令のように、ICH-GCPの詳細については法令化せず、一般的な原則のみを法令化
- データの信頼性確保に関する法令上の記載
 1. 研究計画書へのモニタリング方法の記載
 2. 規制当局及び倫理審査委員会の確認
 3. (場合によっては)後に規制当局による査察

「モニタリング」関連規定(イギリス)

- イギリス臨床試験規則の付表1第2部(一部抜粋)
 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. 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。
 6. 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。
 7. 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。

11

施設SOPにみる「モニタリング」(イギリス) インペリアル・カレッジ・ロンドンの場合

- 3種類の「モニタリング」
 - ① 日常モニタリング(day-to-day monitoring)
 - 研究者自身による研究計画書との一致等のデータチェック
 - ② 中央モニタリング
 - ③ 施設訪問モニタリング
- 施設独自のリスク評価ツールにより、リスクに応じて、以下の3パターンでモニタリングを実施
 1. 低リスク研究: ①+可能な場合は②
 2. 中リスク研究: ①+②+部分的な③
 3. 高リスク研究: ①+②+③

12

「GCP」の法令上の位置づけ(フランス)

- 医薬品の臨床試験に関しては「GCP(仏語では“BPC”)遵守」が公衆衛生法典に明記
 - ただし、遵守すべき「GCP」は当時の規制当局(AFSSAPS)局長決定の「別添」として別途公表
 - 「GCP」本文自体は、明確な法的な効力を有するものとして位置づけられず
- イギリスと同様に、法令本文にデータの信頼性確保に関する詳細な規定が存在しない
 - ただし、イギリスと異なり、法令で直接「GCP遵守」を定め、その内容は概ねICH-GCPと一致している

13

3 被験者保護(倫理審査委員会)

- 「一加盟国、一つの意見」の原則(EU指令)
 - 多施設共同研究に関しても、一つの倫理審査委員会の承認によって実施可能
- 施設ではなく、地域にある倫理審査委員会
 - フランス: 全国40か所の人保護委員会(CPP)
 - イギリス: 全国69か所の公的倫理審査委員会(REC)
- 研究者からの独立性の重視
 - 委員の利益相反管理への着目(後述)
 - 倫理審査委員会のランダム割り付け制度(フランス)

14

倫理審査の質向上(イギリス)

- 全国研究倫理サービス(NRES)の活動
 - 倫理審査委員会の運営及び審査の質の標準化・効率化を担う(2000年に設置されたCORECの後続組織として2007年に発足)
 - 委員のリクルートや委員教育も担当
 - 年間予算は約1000万ポンド(約14億円) ※2012年調査時
- 倫理審査の質評価の仕組み
 - 6カ月ごとの点検&3年ごとの認証更新
 - 2年に1度、同一の研究計画書を複数の倫理審査委員会に審査させ、結果のバラつきを確認(“shared ethical debate”)

15

参考)被験者保護と臨床試験規制

- 被験者保護ルールの方が、対象範囲が広い(人を対象とする研究全般に及ぶ)
 - イギリス:包括的な被験者保護法は存在せず、ガイドンスのみ(ただし、関連する数多くの法が倫理審査を義務付けている)
 - フランス:2012年の被験者保護法の改正により、現在は疫学的な観察研究もその範囲に
- 医薬品の臨床試験に関するルールは被験者保護のルールとは別個に存在(上乘せ)

16

参考)アメリカの場合

- 臨床試験規制と被験者保護制度の関係
 - ① FDA規則:臨床試験(IND試験)を対象
 - ② 「コモンルール」(15省庁で共通の被験者保護に関する行政規則):(連邦助成を受けた)人を対象とする研究全般
- ①と②において、インフォームド・コンセントと倫理審査に関わる項目の内容を調整
 - データの信頼性確保などFDAのその他の規則(21CFR50&56以外)はIND試験のみに適用
 - コモンルールには研究の質に関わる規定はない

17

4 利益相反

- 倫理審査委員会とは別に利益相反委員会の設置や審査は求めない
 - 倫理審査委員会への情報の集約が基本
- 研究を評価する側の利益相反管理を重視
 - 規制当局職員や倫理審査委員会委員が対象
 - 公的活動を担う者の基本的責務の延長線上に位置づけられている
 - 公平性原則(フランス)やノーラン原則(イギリス)

18

研究者のCOI管理(イギリス)

- 法的義務が課せられるのは医薬品の臨床試験のみ(他はガイダンスで対応)
 - 臨床試験規則第15条(5)(k)
 - 倫理審査委員会が考慮すべき事項に、「研究者および被験者に対する報酬及び補償の額及び、適切な場合にはそれに関する取り決め」の項目が存在
 - EU指令第6章の(i)と一致
 - 具体的な内容については付表3に記載
 - 研究資金源や研究者の金銭その他の利益相反関係以外にも、特徴的な申請事項が存在

19

特徴的な申請項目の例

1. 様々な関係者間での金銭の流れ
 - 「スポンサー又は試験の資金提供者と研究者の間」及び「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との間」の「あらゆる経済的取り決め」
2. 研究結果の公表の方針
 - 「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」に関する「すべての取り決め」

20

判断する側のCOI管理(フランス)

- メディアトール®事件の影響
 - 副作用で推定500人以上の死者
 - 背景に製薬企業と規制当局や倫理審査委員会との癒着が存在
- 「公平性原則」の徹底
 - ベルトラン法制定により、職務に際して「利益関係宣言」の義務付け(罰則あり)
 - 規制当局職員に加え、各種委員会や倫理審査委員会(フランスでは“CPP”)委員にも及ぶ

21

5 研究不正

- 研究不正一般に関して法的基盤のある制度がある国は少数(一部の北欧諸国とアメリカのみ)
 - イギリス、フランス共にこうした制度はない(特にフランスは全国的な体制もない)
- ただし、医薬品の臨床試験に関しては、法によりデータの不正操作を禁じ、罰則を科すことも
 - 加えて、事後的な検証のために保存義務を課す
- その他に医療者資格に連動した懲戒の仕組みが不正行為へのペナルティとして機能している

22

データ改ざんに関する罰則(イギリス)

- イギリス臨床試験規則の規定
 - 「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)
 - 実際の罰則適用になった事例はまだないが、研究者への教育では罰則規定は強調されている
- その他の研究データ操作に関する罰則適用
 - 2013年にがん新薬の動物実験のデータ改ざんにより企業研究者に初めて刑事罰が適用(GLP違反)

23

記録の保存(イギリス)

- 医薬品の臨床試験については法令が存在
 - 臨床試験規則において、研究終了後5年と規定
 - EU GCP指令(2005/28/EC)の規定を国内化したもの
 - ただし新たなEU規則は、保存期間を25年に延長
- その他の研究についてはガイドラインで規定
 - 医学研究協議会(MRC)のGood Research Practice
 - 基礎研究: 少なくとも10年
 - 臨床研究: 少なくとも20年

24

医師の懲戒(イギリス)

- 医師総評議会(GMC)による研究不正に関与した医師の懲戒
 - 医師登録を司り、医師としての適性基準を定める組織としてのGMC
 - GMCの定める医師職業倫理指針(Good Medical Practice)には研究における「誠実さ」が含まれる
- データねつ造・改ざんや成果発表の不正に対し、これまで数十名の医師に対し懲戒処分を実施
 - 最近の事案: ウェイクフィールド医師事件(2010年)
 - 予防接種の効果に関するデータ改ざん、倫理審査委員会の手続き違反等により医師登録を除籍

25

6 広告規制

- 高血圧症治療薬の臨床研究事案の特徴
 - 当初の承認は高血圧症に対する降圧効果のみ
 - 自主臨床試験で、降圧効果に加え、心血管イベント抑制効果が「証明」され、大規模な販促
- 日本の規制
 - 医療者向けの広告は企業の自主規制
 - 添付文書と必ずしも一致しない広告が許容されている

26

広告規制(イギリス)

- 2012年医薬品規則(Part 14)による規制
 - インターネットを含むすべての広告手法に適用
 - 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(一般市民に対する処方薬の広告は禁止)
- 規制の概要
 - 医薬品庁(MHRA)によって承認された製品概要(SPC)との一致(未承認薬やオフラベル使用の広告の禁止)
 - 誇張や誤解を与える表現の禁止
- MHRAの活動
 - 発行前のチェック、発行後の監視と必要に応じた調査
 - 差し止め命令や訴追も可能

27

まとめ(1)

- 規制当局の関与
 - イギリス、フランス両国ともに販売承認目的の有無を問わず、医薬品の臨床試験を規制
 - その核にあるのは、倫理審査委員会の承認に加え、規制当局の関与を必須とする点
- データの信頼性確保
 - 法令上はモニタリングや監査について詳細を規定しない(研究に応じた多様性を許容)
 - 研究者の判断を事後的にチェックする仕組みを重視(特に当局の査察可能性が実効性を担保)

28

まとめ(2)

- 被験者保護
 - 倫理審査を求める法的根拠が存在
 - 地域にある公的機関としての倫理審査委員会
 - 運営や質の標準化に関して国による積極的な関与
- 利益相反
 - 医薬品の臨床試験に関しては法的拘束力のある規定が存在(それ以外はガイダンス)
 - 研究者のCOI管理に加え、規制当局や倫理審査委員会のCOI管理が重視されている

29

まとめ(3)

- 研究不正
 - 医薬品の臨床試験に関しては、データねつ造禁止やデータの保存義務に関する法的規制が存在
 - その他の実質的なペナルティとしては、医療資格と連動した懲戒処分が機能している
- 広告規制
 - 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、広告の内容をチェックしている
 - フランスは事前チェックに切り替えたばかり

30

補足 患者への利益相反情報の開示について

31

論点としての「患者への開示」

- 患者への開示に賛成
 - 情報開示義務には、患者に対する医師の経済上・研究上の利益の開示が含まれると解釈(ムーア判決)
 - ✓ ヘルシンキ宣言は原則開示、CIOMSガイドラインは選択的開示を支持
- 患者への開示に反対
 - 利益相反状態が患者に具体的な害を与えるわけではないため、「患者の知る権利」に含まれない
 - 利益相反の開示が、被験者の意思決定に特に影響しないという実証研究がある(Daylian et al. 2005)
 - ✓ NIHやFDAの規則は開示を義務付けず

開示への批判(1)

被験者への責任転嫁の恐れ

- IRBにも研究者にも共通して誤解が見られるのは、研究対象者に完全に情報開示すれば、利益相反は許容される、という考え方である。そういう考え方は間違っている。研究を倫理的に行うためには、情報開示に加えて、利益相反を効果的に管理すること、この両方が必要なのである。利益相反が研究実施の意思決定や結果の分析に偏りを与える可能性についてIRBが評価するという責任を逃れて、研究対象者に「責任を転嫁」してはいけない。

アムダー RJ, バンカート EA編. 栗原千絵子, 斉尾武郎訳. IRBハンドブック第2版. 中山書店. 2009

33

開示への批判(2)

開示以外の管理の停滞の恐れ

- 重要なのは、被験者への開示が標準とされていなければ、利益相反から保護するための他の手立てがさらに必要になるということである。一般的に、情報開示が単に問題を明らかにするだけであり、その解決のためのガイドンスや手段を提供しないとすれば、われわれは利益相反に対処するために、その他の代替的あるいは補足的な手段を探求すべきである。

Emanuel WJ, Thompson DF. The concept of conflicts of interest. In: Emanuel EJ et al. eds. *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* Oxford University Press. 2008: 765.

34

臨床研究の在り方に関する論点整理（案）

1 制度の見直しに関する基本的考え方

- 法的な強制力を持たない倫理指針と、強制力を持つ法的規制について、諸外国の状況等も踏まえ、最適なバランスの在り方についてどう考えるか。
- 学問の自由（憲法第 23 条）との関係や、臨床研究全体に与える影響について、どのように考慮すべきか。

2 研究機関等に対して遵守を求める事項と対象範囲

上記の点を踏まえ、臨床研究の信頼性確保のため、

- ① 被験者の保護
- ② 研究の質（データの信頼性）の確保

の観点から、まず、以下に例示する留意点を考慮しつつ、制度の実効性を担保すべき事項や臨床研究の範囲について議論を進めることとしてはどうか。

（留意点（例））

- ① 被験者の保護について
 - 被験者保護に関する事項について遵守を求める臨床研究の範囲の考え方として、どのようなものが考えられるか。（例えば、介入・侵襲の有無、通常の診療の範囲を超えるか否か、未承認医薬品等の使用の有無や適応外使用の有無、規模（被験者数）等）
 - 被験者保護のうち、安全性確保の観点からは、どのような事項について遵守を求めるべきか。（例えば、研究開始前の研究計画の届出、有害事象報告、改善命令等）
 - 被験者保護の観点から、安全性確保に加えて重要であると考えられる事項（個人情報保護やインフォームド・コンセント、製薬会社との利益相反等に関する情報提供等）について、対象とする臨床研究の範囲をどう考えるか。
 - 倫理審査委員会の役割・位置付けについてどう考えるか。
 - 倫理審査委員会の審査については、どのような研究を対象に、どのような事項について求めることが適当か。
 - 研究機関における研修や教育については、どのような対象に実施を求めるべきか。

② 研究の質（データの信頼性）の確保について

- データの信頼性を確保する観点から、モニタリング・監査、記録の保存等を求める臨床研究の範囲をどう考えるべきか。（例えば、介入・侵襲の有無、通常の診療の範囲を超えるか否か、未承認医薬品等の使用の有無や適応外使用の有無、規模（被験者数）等）
- 検討にあたっては、臨床研究の成果が患者に与える影響や、研究機関における体制整備の負担等をどのように考慮するべきか。（例えば、対象とする研究の範囲や猶予期間の設定等）

3 製薬企業等における透明性確保に関する対応

- 臨床研究に対する製薬企業等の関与の適正化のために、どのような方策が考えられるか。
- その際、臨床研究全体に対する影響や、制度の実効性についてどう考えるか。（現在、製薬企業等が自主的にガイドラインを定め、研究機関に対する資金提供の内容について情報公開を行っているが、その他の事項の取扱いも含め、どのように考えるか。）

臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会

第 2 回議事録

平成 26 年 5 月 16 日 (金)

厚生労働省医政局研究開発振興課

○一瀬課長 それでは、定刻となりましたので、第 2 回「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」を始めます。

委員の皆様方におかれましては、大変お忙しい中、本検討会に御出席をいただきましてありがとうございます。

まず初めに、前回御欠席の委員を御紹介させていただきます。

独立行政法人国立病院機構理事長の桐野高明委員です。

○桐野座長代理 桐野でございます。前回欠席しまして申しわけございませんでした。どうぞよろしくお願いいたします。

○一瀬課長 桐野委員には、遠藤座長の御意向を踏まえまして、座長代理をお受けいただいておりますので、あわせて御紹介いたします。

本日、武藤香織委員からは、御欠席の旨、山本委員からは遅れる旨の御連絡をいただいております。

まず、配付資料の確認をさせていただきます。

お手元に 1 枚紙で議事次第と配付資料一覧を記載したものがございますので、それに沿って御確認をお願いいたします。

議事次第の次に、それぞれ 1 枚紙で座席表、参考人名簿、委員名簿がございます。その後、厚生労働省から出しております資料が 1-1 と 1-2 がございます。その次、藤原参考人から資料 2-1、稲垣治参考人から資料 2-2、曾根参考人から資料 2-3、市川参考人から資料 2-4 が資料として出されております。

その他参考資料等ございますが、不足や落丁等ございましたら、事務局までお知らせください。

よろしければ、これより議事に入りますので、審議の円滑な実施のために撮影はここまですべてとさせていただきます。カメラの退室をお願いいたします。

(カメラ退室)

○一瀬課長 それでは、遠藤座長、お願いいたします。

○遠藤座長 それでは、議事に入りたいと思います。

議題の 1 番でございますが、臨床研究に係る取り組みと現状について、事務局から資料が出されておりますので、事務局から説明をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○南川補佐 それでは、資料の説明をさせていただきます。

まず、お手元の資料 1-1 「国内の臨床研究・治験に関する制度」という資料を御確認ください。

1 枚めくっていただいて、2 ページ目の臨床研究に関する主な指針という項目ですが、これについては、実施する臨床研究が薬事承認を目的として行われるものであれば、治験となって薬事法の適用になり、それ以外の目的で臨床研究を行う場合には、厚生労働大臣

告示で定められている各種指針ののっつて臨床研究を行うことが求められます。その中でも対象となる研究が多い臨床研究に関する倫理指針については、後ほど詳しく説明させていただきます。

次のページを御確認ください。3枚目の資料ですが、日本における主な指針の策定経緯については、この資料のとおりでございますが、説明については割愛させていただきます。

次の4枚目を御確認ください。臨床研究に関する倫理指針の枠組み（イメージ）図でございます。臨床研究については、大きく、まず、医学系研究がありまして、その中に臨床研究がヒトを対象とする研究としてございます。臨床研究の中に介入の有無によって大きく2つに分かれ、さらにその医薬品、医療機器に関する介入の有無があるかによってさらに分かれることになり、分類としては、臨床研究の中で大きく3つに分類されます。その中でも侵襲の有無によってさらに分類されていくことになっております。

次の資料を御確認ください。「臨床研究に関する倫理指針」において定められている内容についてですが、指針の対象となる臨床研究の全てに定められている事項、例えば倫理審査委員会による研究計画の審査であったり、インフォームドコンセントの義務づけ等、一方で、もう一つ、指針の対象となる臨床研究の一部に求めている事項もございます。これは、医薬品等を用いた介入研究によっては、健康被害の補償のための保険が必要であったりとか、公開されているデータベースへの計画の登録が必要になる研究等もございます。

次のスライドを御確認ください。現在、「臨床研究に関する倫理指針」は見直しの方向性なのですが、前回も御紹介いたしました、ディオバンに関する検討会のご提言を踏まえて、現在、そのデータ改ざん防止体制の構築のためにモニタリング・監査の規定を新設したり、資料の補完管理に関する体制・ルールを整備のための規定を新設したり、利益相反に関する規定の新設等の見直しの方向性について、2014年5月1日、「疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針の見直しに係る合同会議」において、この方向性について合意が得られています。今後、秋から冬に交付を目指して検討を進めていきたいと思っております。

次の資料を御確認ください。次に、治験について説明させていただきます。治験は、薬事法において、医薬品等の承認申請に際して提出すべき資料のうち、臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験と定義されています。試験には、企業依頼治験のほか、医師がみずから主導して実施する医師主導治験があります。

治験の実施に当たっては、本スライドの下側に例示していますが、治験の開始前から、実施中、そして承認申請まで、被験者の安全性を確保すると同時に、承認申請資料の信頼性を担保するために、薬事法のもとで必要なルールが整備されています。

なお、資料は医薬品の場合で記載していますが、医薬品の治験、医療機器の治験でも同様であるとお考えください。

簡単に御紹介すると、治験の開始前には毒性試験など、ヒトに投与するに当たって必要

な非臨床試験を実施した上で治験の実施計画を作成し、事前に届け出を出す必要がございます。また、治験実施中は、御存じのとおり、GCP省令に従う必要があることに加え、発生した副作用については、市販後と同様に報告義務があります。治験はあくまでも承認申請に用いるためのものですので、申請に際しては、薬事法で定める申請資料は、信頼性の基準を満たすことが要求されます。その基準は、主にGCP省令に従った試験であることと、試験成績に基づき資料が正確に作成されていることの2点です。これを確認するために、承認申請を受けたPMDAは、実施医療機関や製薬企業を実地で訪問し、信頼性調査を実施しています。

次のスライドを御確認ください。臨床研究と比較して特徴的な制度として、治験計画の届け出と副作用報告についての資料を用意しました。先ほど申し上げたとおり、治験の実施前に治験届け出の提出を定められており、特に新しい有効成分を初めてヒトに投与する治験などでは、PMDAが計画の安全性など、30日間でレビューするまでは、治験の開始をすることはできません。また、治験中に発生した副作用などの安全性情報については、PMDAへの報告と治験に参加している医療機関への通知が義務づけられています。

次のスライドを御確認ください。GCP省令は、国際的に合意されたICH-GCPを日本国内に導入したもので、治験の準備の立場から報告書の作成まで多岐にわたって定めております。

次のスライドを御確認ください。GCP省令の中でのモニタリング監査や記録の規定を御紹介いたします。モニタリングは被験者保護と結果の信頼性の確保の2つの観点から、実施医療機関に対して、プロトコル遵守の状況の確認や治験データやカルテの照合を実施するものです。監査の治験の品質保証のための確認作業なのですが、モニタリングと異なり、監査は、同じ製薬企業の中でも開発・モニタリングのセクションから独立した部門の担当者が行う必要があり、治験の準備、モニタリングも含めてチェックするものです。医師主導試験も同様に、監査は治験薬開発研究に関与しない者が実施します。

記録の保存については、GCP省令の中でその治験薬の承認日から治験終了から3年後のいずれか遅い日までと義務づけられています。

さらに、資料には記載していませんが、承認を申請した製薬企業は、申請の根拠となる資料を再審査期間が終了するまで保存しておかなければなりません。

次のスライドを御確認ください。最後に、治験と臨床研究に関する主な規定を比較した資料です。まず、お断りさせていただくと、左右に比較している項目は、必ずしも同じ規定というわけではなくて、対応する規定という意味でごらんいただければと存じます。その上で、右側の臨床研究に関する倫理指針の主な規定について、現在、モニタリング及び監査、記録の保存については見直しの方向で検討しているところでございます。

この資料については以上です。

次は、資料1-2を御確認ください。資料1-2では、臨床研究・治験の活性化等に関する厚生労働省の取り組みを御説明します。

これまでの治験活性化計画と医薬品と治験届け出数の推移ですが、1996年の薬事法改正により、医薬品の治験についてはGCPが法制化され、治験の数が多く減少しました。これを受けて厚生労働省では、治験を活性化していくための計画を策定し、さまざまな取り組みを実施してきております。現在では、文部科学省と共同で策定した臨床研究治験活性化5か年計画2012に基づいた取り組みを実施しています。

次のスライドを御確認ください。スライドは時間の関係で飛ばさせていただきますが、3ページ、4ページについては、臨床研究・治験活性化5か年計画の概要について記載されています。

5ページ目を御確認ください。ここから先は、臨床研究・治験活性化5か年計画を踏まえ、厚生労働省で行っている具体的な取り組みの内容の一部を紹介します。

まず、臨床研究に関する人材育成確保のために、臨床研究コーディネーター、データマネジャー、倫理審査委員会の委員の研修事業を行っております。

次のスライドを御確認ください。また、臨床研究・治験等の実施体制の整備を目的に、ヒトに初めて新規薬物を投与・使用する臨床研究を世界に先駆けて行う拠点としての早期・探索的臨床試験拠点の整備、また、ICH-GCP準拠の臨床研究や医師主導治験の中心的な役割を担うとともに、他施設で実施する臨床研究の支援を行う拠点として、臨床研究中核病院を整備しております。

次のスライドを御確認ください。現在の早期・探索的臨床試験拠点病院及び臨床研究中核病院の整備対象になっている施設一覧です。

次のスライドを御確認ください。臨床研究中核病院については、現在、予算事業でその整備を行うとともに、医療法に位置づける法案を国会に提出しているところでございます。

次のスライドを御確認ください。次のスライドにつきましては、先ほどの説明と重複する部分がありますけれども、現在、合同会議で第11回を開催しまして、今、見直しの方向でおおむね合意したところでございます。

次の10ページ目を御確認ください。また、質の高い倫理審査委員会を認定し、審査の質を保証するとともに、継続的な質の向上を図るために、本年度から倫理審査委員会認定制度を開始していく予定でございます。認定事業を開始していく予定です。

次のスライドを御確認ください。11ページ目ですが、臨床研究に関する倫理指針においては、介入研究のうち、侵襲性を伴う臨床研究においては、UMIN、日本医師会治験促進センター、JAPICのいずれかのデータベースに登録することを求められています。この3つのデータベースの情報については、保健医療科学院に設置された臨床研究登録情報検索ポータルサイトで一括して検索できるようになっています。このポータルサイトについては、今年度より、国民、患者の皆様が使用しやすいポータルサイトに改修することを実施いたします。

事務局からの説明は以上です。

○遠藤座長 ありがとうございます。

それでは、ただいま御説明いただきました中身につきまして、御質問あるいは御意見があれば、御自由にいただければと思います。いかがでございましょうか。

よろしゅうございますか。事実の御説明ということでもありますので、これからの議論の中で質問や御意見が出れば、関連するところでまた御質問いただくという形にして、本日は、参考人の先生方に来ていただいておりますので、そちらのほうに時間を割ければと思いますので、それでは早速、次の議題に移りたいと思います。

議題2、有識者等からのヒアリングということで、議事次第でござんいただけますように、副題としまして①から④まででございます。本日、参考人の先生方に御参加いただいておりますので、それぞれの先生からの概要の説明をお願いしたいと考えております。

それでは、まず、①の海外制度についてということで、臨床研究に係る海外制度の研究代表者といたしまして、国立がん研究センターの藤原参考人及び慶應義塾大学の磯部先生から、それぞれ説明をお願いしたいと思います。時間が、恐縮でございますけれども、7分ということでございますが、今の質疑がないので少し延びてもいいかなという感じもいたしますので、よろしくお願いたします。

○藤原参考人 がんセンターの藤原でございます。

お持ちの資料2-1をごらん下さい。私に与えられております課題は、海外の臨床研究をめぐるいろいろな規制制度の状況の説明をしろということでございまして、この2-1の一番上に書いてありますように、私はこれまで、平成19年の厚生特研と24年の厚生特研の研究班長をしておりまして、海外の倫理審査委員会の制度でありますとか諸外国の臨床研究の制度の調査をいろいろしてまいりましたし、平成25年は、この後にお話しします慶應のロースクールの磯部教授が、やはり同じような班の班長をしていただいております。現在、海外の制度の調査中でありまして、それらの概要を説明させていただきます。

先ほどからいろいろな臨床研究倫理指針の改定、疫学指針の改定のお話の中で出てきているいろいろなキーワードに沿って、海外の現状を少し御紹介いたします。

まず、臨床研究データの保存期間でございます。ディオパンの事案等もありますように、大体研究不正が起きるのは、研究が行われた時期から10年ぐらいたってからですので、医師法等で定めているカルテの保存期間が過ぎていたりとかしますもので、なかなか後をトラックしていくところから、海外ではどうなっているのだろうかということを調べている現状でございます。緑のところは海外の現状ですけれども、EUと米国それぞれですけれども、一応公的な研究費等を用いて行う研究あるいは、EUの場合は、介入を伴う臨床研究、すなわち臨床試験ですけれども、これはICH-GCPに従うというたてつけになっておりますので、一応両方の保存期間、5年、あるいは2年、3年、いろいろな副詞、形容詞がつかますけれども、10年とかという規定にはなっておりませんので、その上の白い括弧に入っております日本の諸規定、医師法とか医療法、あるいは治験であれば薬事法施行規則とか

省令GCPになりますけれども、遜色のないデータかなと思います。

ページをめくっていただきまして、ただ、EUでは、臨床試験指令というものが2000年に出まして、臨床試験というのは、特に医薬品なのでありますが、かなりICH-GCPに従ったきつい環境下で試験を進めることが求められていたのですけれども、なかなか現場の閉塞感も強いということで、ことしの4月に、長い間の検討の末、改正がなされたところであります。これまではダイレクティブという形だったのですけれども、今回はレギュレーションといって、EUの中での法体系では少し厳し目のもの、つまりEU全体で決めてしまえば、そのまま法制化もなく、各国はこれに従わなければいけないという規制に格上げされたのですけれども、中身はさまざまな改正がされておりまして、そこは今、磯部教授を中心に分析を進めているところでございます。

臨床研究のデータの保存に関しては、5ページに書いてありますように、今回は25年と大幅な伸びになっているところが少し注目するところでありまして、きょうは御紹介させていただきます。

次に、めくっていただきますと、利益相反、特に金銭的な利益相反の話で、海外と日本の過去と現状を調べてみました。

7ページにありますような、これはヘルシンキ宣言でございますけれども、臨床研究をやるときには、ヘルシンキ宣言に従いますということは、過去から皆さん言っていたりするのでありますが、ヘルシンキ宣言に金銭的な利益相反の話が入ったのは、2000年のエジンバラ改訂のときであります。このときにIRBあるいはインフォームドコンセント、それから、論文発表のときに利益相反をきちんと開示しようということが明記されました。

ページをめくっていただくと、日本もそれに追随して、比較的早く、平成15年、2003年の臨床研究に関する倫理指針の策定時に、既にプロトコールやインフォームドコンセントにこういうことを書きましようということが記載されておりますし、被験者さんに説明するときにはその中身も話ましようという内容になっております。

9ページに行ってください、その各国との比較あるいは治験の中での比較とみていきますと、省令GCP、これは治験を規定するものですけれども、珍しいことに、この利益相反に関して治験は非常に甘々な規定で、省令GCPの中には利益相反に関する記載をしろとは一切書いてありません。ここはちょっと日本の弱いところかなと思います。

片や外国をみてみますと、上からICH-GCP、EU、英国、それからUSA、アメリカとなっておりますけれども、利益相反に関する規定はさまざまありますが、一番利益相反を気にしているのはアメリカなのでありますが、赤のところを目を移していただいて読んでいただきますと、アメリカでは、IRBへの潜在的な利益相反開示の資料提出やプロトコール内の利益相反に関する記載、あるいはIC、インフォームドコンセント内での被験者への開示

というものは求められていません。これは私も調べていてびっくりしたのですけれども、被験者さんに話さないとか、プロトコールにきちんと課さないというヘルシンキ宣言とか日本臨床研究倫理指針と同じようなことは、アメリカの法令の中には書き込んでありませんでした。ただし、スポンサーあるいは所属機関あるいは規制官庁へはきちんと開示しようということが米国の特徴かと思っております。

次をめくっていただいて、今回、臨床研究倫理指針が改定されて医学系に関する倫理指針に変更されますけれども、大きな改定として、臨床試験についてはモニタリングと監査をしようという規定が恐らく盛り込まれると思っておりますけれども、そのモニタリングと監査をめくって各国状況がどうなるかをまとめたものであります。

11ページをごらんいただくと、上からICH-GCPでの規定、EUでの規定、それからイギリスの臨床試験規則での規定、それからアメリカでの規定となっておりますけれども、いずれも臨床試験についてはモニタリングをしようという記載になっております。ただ、ここで我々が注意しないといけないのは、臨床研究は非常に幅広い範囲でありまして、研究のためにMRIを数回撮るとか、CTを撮るとか、さまざまな侵襲性の低い臨床研究というものがありますけれども、それに関しては、各国とも余り厳しい規定は設けられておりません。

ページをめくっていただいて、監査でございますけれども、これも、医薬品を使う臨床試験については、各国さまざまな規定がきちんと盛り込まれておりますけれども、それ以外のものに関しては余り細かい規定はされてございません。

最後、罰則でありますけれども、これは、今回のいろいろな臨床研究を巡る事案を含めて、臨床研究で何か起きたときに、研究者が何か責任を問われるのかというのが皆さん注目されているところだと思いますので、各国の状況を最後に示しております。

14ページでありますけれども、EUの新しい臨床試験規則、この4月に出ました臨床試験規則では、罰則について、ペナルティーというものが、アーティクル94でありまして、これは各国の規則を制定することを求めるのみの記載となって、具体的な内容にはなっていません。現行の各国の規制で、例えば英国で見ますと、臨床試験規則では、レギュレーションの52項のところ、罰金あるいは禁固刑というものが臨床試験規則に違反した場合には与えますよと書いてありますし、アメリカであれば、この連邦医薬品化粧品法あるいはUSのコードタイトル18のところ、これは刑法とかその辺が書いてあるところですが、臨床試験周りで何か悪いことが起きたら、罰則・禁固を制定するたてつけにはなっております。

以上が私の説明で、あとは磯部教授から、現在進んでいる今年度の調査状況について御説明させていただきます。

○磯部参考人 引き続きまして、資料の15ページから、平成25・26年度、藤原先生の研究を引き継ぐような形で研究代表をしております慶應義塾大学の磯部と申します。

既に藤原先生が御説明いただいたような内容と対象はかなりかぶっているところもございます。何せ、2年計画とはいいながら、半年で成果を出すというスケジュールでやっておりますので、また、英仏について、平成25年度に実際に実地調査をいたしました。その成果については、次回以降、取りまとめた上で詳しく御報告したいと思っておりますので、差し当たりどのようなことをやろうとしているかということだけ4枚のスライドで書いてあるところです。

16ページのところを見ていただければ、治験との異同であるとか被験者保護というときにどのようなリスクごとの分類になっているのかとか、大きな規制の枠組みといったこと、あるいは倫理審査委員会がどのように機能するようにしているかといった幾つかのことは、既に平成24年度の藤原先生の研究で明らかになっているのですが、モニタリング・監査、データの保存等々、さらに包括的に検討したいということで、25・26年度の研究を進めているところであります。

17ページは、研究組織はそのまま引き継いでやっているということになりまして、最後の18ページには、平成25年度にどのようなことをやったのかということが書いてあります。既にもう内容的には先ほどの藤原先生の御報告の中で触れられたことばかりでございますけれども、実際に向こうに行って、規制当局の担当者や病院の方などに話を聞いていきますと、例えば研究に伴う健康被害があったときの補償といったことも、制度としてはあるけれども、実際には極めて数が少ないであるとか、あるいはCOI、利益相反というところですが、いろいろ向こうの人たちの関心とかを見ていきますと、むしろ行政活動における公平性という観点から、規制当局の担当者がどのような適切な利益関係の開示宣言がされているかといったほうに重点がおかれているようなところがあるとか、罰則についても、もちろん臨床試験に関しての規定のところにも出てくるところがありますが、例えば非常にずさんな研究をしたお医者さんは、医師の免許の停止、取り消しなどがされるというような別の制度がリンクしてその実効性を担保しようとしているようなところが見られるとか、やはり関連する諸制度にも視野を広げて検討する必要があるなどということを感じたところであります。

次回以降、詳細については御報告いたします予定ですので、差し当たり、私の持ち時間は2分ですので、このぐらいにさせていただければと思います。

○遠藤座長 どうもありがとうございます。

それでは、今お2人の先生から御報告があった内容につきまして、御質問、御意見等がございましたらお願いいたします。山口委員、どうぞ。

○山口委員 患者の立場というか一般の被験者の立場でこの委員を務めさせていただいております山口と申します。

藤原参考人に2つ質問がございます。資料の5ページのところで、新しいEUの規則では、最低25年ということになってきているとご紹介されましたが、最低ということは、25年以

上、もっと長く保存しないとけないものがあるということかなと思ってお聞きしておりました。例えばどういう場合に25年を超えて保存しなければならないのか、こういうものは長い保存の必要性があるとされている内容や違いがあれば教えていただきたいということが1つです。それから、ディオパンの問題で、あの研究はちょうど今から10年少し前ぐらいから始まったものですが、先ほど8ページのところで臨床研究に関する倫理指針のところにCOIのことがもう盛り込まれていると御説明がございました。確かに最近いろいろな学会等々で発表などを拝見すると、COIについて発表の最初に提示されますが、例えば、ディオパンの臨床研究が始まったあたりは、まだこういう問題は取り沙汰される程度ではざまにあったと思うのです。そうことからしますと、この10年で変化してきた点について、研究者としての実感をお持ちであるかどうかということと、今の時点で新たにどういふことを厳しく求める必要が日本の場合あるとお考えになっているのかというこの2点を教えていただきたいと思えます。

○遠藤座長 それでは、藤原参考人、お願いいたします。

○藤原参考人 最初のほうなのですけれども、これは、残念ながらこの4月にこの規則が出たばかりで、これからブレイクダウンされて、それに付随するいろいろな政省令、日本で言えば法律の下のいろいろな通知とかが出てくる段階なので、この25年をどういふふう活用するかというのは、まだちょっと詳細は不明なところがあります。

ただ、この文章を読んでもらいますと、「at least 25 years」とシンプルに書かれておりますし、このEUの臨床試験指令が出る前に、かなり長年にわたってEUの中でさまざまな議論がされているのですけれども、まだその議事録詳細を全部私がチェックしているわけではございません。実感として、研究不正は研究が行われてから10年ぐらいが一番よく判明してくる時期らしいので、それをしっかりカバーするような領域にしてあるのかなという印象で、ちょっと詳細な背景はわかりません。

それから、利益相反のところでございますけれども、私もディオパンの委員をしていただきましたけれども、そのときにいろいろ思ったところで、我が国の臨床研究倫理指針は、平成15年に出来ましたけれども、ディオパン研究をいろいろやられたのはたしか2000年ぐらいなので、これが出る前の頃なのですね。一方、ヘルシンキ宣言のエジンバラ改訂は2000年でした。なぜこれが出たかということ、ペンシルベニア大学というアメリカの大学で、遺伝子治療の臨床試験で被験者さんにきちんCOIの開示をせずに、PIといって研究の責任者は、その遺伝子治療研究の開発を担うベンチャーの株を持って、その研究に適格性もないのに患者さんを入れてしまって、その患者さんが死んでしまったという事案が1999年に起きました。それを契機に世界的に、やはりそういうものはきちっとしないとおかしいではないかということになり、この2000年エジンバラ改訂あるいは臨床研究に関する倫理指針に利益相反の規定が入ってきたという歴史です。この時期からがだんだん皆さんが利益相反に注意を払うようになってきたと、特に私の実感としては、ゲルシンガー事件というペンシ

ルベニア大学の事件は、ものすごく臨床試験とか臨床研究の世界の学術雑誌に紹介されたので、それをいつも読んで、こういうのはいかんなど。ただ、産学連携、その中で企業との関係は非常に大事になってくるので、私も周りの人たちも、このころから、2000年ぐらいから、利益相反のことはしっかりしようと思うようになってきましたし、学会に論文を投稿するときに、そのCOIの規定をしっかりと求められるように投稿規定等が変わってきたのが、たしかこのぐらいの時期だと理解しております。

○遠藤座長 山口委員、どうぞ。

○山口委員 最後に申し上げた点ですが、変わってきているという現状を踏まえて、今の時点で、さらにもう少し厳しくこういうことをしないといけないとお感じになっているものももしあるとしたら、教えていただきたいと思います。

○藤原参考人 教育と認識というところなので、これは後から市川先生がお話しされるとは思いますけれども、医学部の教育などを見ていると、臨床試験の論文を書く方法のお作法は、余り利益相反とかを含め、教えているようなものではなくて、むしろ卒業教育の中で教えているところがあって、若い医師が、こういうものは普通の礼儀としてやるのだということをしっかり認識してもらい、もう少し周知されたほうがいいかなと。それが法律に書いてあるか否かという問題ではないと考えます。

○遠藤座長 ありがとうございます。

山口委員、よろしゅうございますか。

○山口委員 はい。

○遠藤座長 ありがとうございます。

では、武藤委員、お願いいたします。

○武藤（徹）委員 日本では罰則の規定がないと。しかし、アメリカとイギリスは罰則があると書いてあります。私は罰則は必要ではないかと個人的には思っています。具体的にイギリスとかアメリカでそういう事例はあるのですか。どれぐらいの罰則を受けている例があるか教えてください。

○藤原参考人 今回のこの3月にもちょっと行ってきて、本当に罰則をやっているのかと聞いたら、先ほど磯部教授もおっしゃっていましたが、実際にはなかなか難しいと。ただ、GCPで違反して、何か変なことをやる人は時々いるらしいのですけれども、その人に罰則を問うようなことというのはない。英国も今のところないと。GLP、製品をつくる段階で変なことをした人に、製剤ですか、物を製造する過程で変なことをした人が1人、訴えられて有罪になった人がいて、禁固になったぐらいで、GCPを違反して捕まって、禁固刑とか罰金を受けた人はいないし、起訴しようと思っても、実際なかなか難しいですという話を各国の省庁の担当者さんはおっしゃっていました。アメリカは、これから6月末ぐらいに行きますので、もう少し実態を調査したいとは思っています。

日本は、罰則がないふうには書いてはいますがけれども、臨床研究倫理指針に付随する局長

通知には、臨床研究倫理指針を守らなかつたら、研究費は差しとめますよという規定はあります。ただし、それは禁固とか罰金ではありません。

○遠藤座長 ありがとうございます。

武藤委員、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

○武藤（徹）委員 はい。

○遠藤座長 桐野座長代理、お願いします。

○桐野座長代理 保存25年というのは相当長いのですが、ここには、「the sponsor and the investigator shall archive」と書いてあって、スポンサーと研究者が保存せよと書いてあるように見えるのですが、これは、よくよく考えると、主体が個人なのか、それとも機関なのか。機関だとすると、なかなかそれもまた難しい。例えば大学のある教室であったような場合に、それが丸ごと変わってしまったような場合とか、いろいろなことが考えられるのですが、そこはどのようなふう理解されているのでしょうか。

○藤原参考人 スポンサーという概念が、多分日本人にはなかなかわかりにくい概念だと思うのですが、スポンサーというのは、人のこともあるでしょうし、機関のこともありますし、あるいは企業体であったりとか、今回、欧州の調査をする中で、スポンサーというのはどのような位置づけですかというのはなるべく聞くようにしてまいりました。欧州でスポンサーというのは、特に英国で感じたのですけれども、医療機関が責任を持って、自分の機関でやっている臨床研究に関しては信頼性保証をするというようなイメージがありまして、機関には、デパートメント・オブ・リサーチ・アンド・デベロップメントという部署があって、そのデパートメントヘッドがスポンサーで自機関でやられているところの臨床研究はその人が責任を持って管轄していくということなので、そういう感覚から類推すればスポンサーという、それはもう機関そのものと言っていいと思いますけれども、各講座の教授が交替していったとしても、デベロップメントをやっている部署が責任を持ってそういう信頼性保証するのだらうと私は思いましたし、実際そういうたてつけになっていると思います。

○遠藤座長 ありがとうございます。

ほかにごございますでしょうか。では、楠岡委員、どうぞ。

○楠岡委員 ヨーロッパ、アメリカでの法律というか規制のかかる研究の範囲について教えていただきたいのですが、EUディレクティブの場合は、日本のように治験と臨床試験の区別がないのと、臨床試験も、公的研究費で行っているのか、民間資金で行っているかによる差は特になく感じていますけれども、アメリカの場合は、かつてのナショナルリサーチアクトは、あくまで公的研究費で行う研究にかかっていて、民間資金による研究に関しては、かかっていないというか、ある意味、指針的な存在だと思います。一方、未承認薬を使う、INDを出して行う研究は、公的研究であろうと民間研究であろうと、INDに関するFDAのレギュレーションがかかっていて、そこでもシバイオレーションがあると、

INDを出す資格を取りとめられるというようなパニッシュメントがあり、結果的に、研究はできなくなってしまう。法律がカバーしている研究の範囲が少しずつずれているような印象を受けていたのですけれども、そういうような解釈でよろしいのでしょうか。

○藤原参考人 私どもそこが一番大事なところだと思っていて、まだ精査中というところがあります。ただ、EUなどを回っていますと、介入を伴った侵襲性の高い臨床試験には非常に厳しいのですけれども、例えば医療機器であったりとか、外科の手術だけとか、放射線治療だけを使うような臨床試験とか、それから疫学研究とか、余り介入性の強くないものに関しては非常に自由度が高く運用されているという印象は持っております。ですから、きょうお示したのは、あくまでも医薬品を使って、特に添付文書から外れるような行為をするような臨床試験に関してのEUのレギュレーションだと思っていたらいいでしょう。

それから、アメリカのほうは、先生がおっしゃったように、INDというのは、そもそもINDというのは、州を越えて物を移動するときにかかる法律なので、そういう州を越えての物品を移動するところの臨床試験はINDを申請しましょうというのでもともと始まったような経緯がありますし、それから、倫理を規定していますのはコモンルールというものがあるのですけれども、それは、先ほど先生がおっしゃったように、公的研究費、NIHを初め、国防省とか、ナショナル・サイエンス・ファウンデーションでもいいのですけれども、そういう公的などから得ている、研究費をもらっている試験だけにかかわるもので、民間企業の資金だけでやっているものは、本来、コモンルールの適用対象ではありませんので、そこは皆さんが思っているように、アメリカの試験は全部すばらしい倫理基準に従わないといけないかという、たてつけはそういうふうになっていないかというところはあります。ただ、研究費の額とか公的研究費が日本に比べて非常に大きいので、アカデミアで公的研究費をもらってなくて臨床研究をやっているというはすごく少なくなっていくますから、件数的にはカバーする範囲は大きいと思いますけれども、これが磯部班のところ、その対象がどういうふうになっているかというはもう少し精緻に分析したいと思っております。

○遠藤座長 ありがとうございます。

ほかにございますでしょうか。それでは、児玉委員、お願いいたします。

○児玉委員 資料の9ページで、省令GCPに利益相反に関する記載なしという御説明があって、ICH-GCPでも利益相反に関する明確な規定なしと。各国の規定も、今ここで問題にされているような企業からの資金提供や労務提供を禁止したり、開示を求めたりするというルールの射程の中でこの規制をやっていくという方向に少し乏しいように見えるのですが、この点について改正の機運があるかどうかということと、もう少し原理的な理解の問題なのですが、省令GCPやICH-GCPの場合は、企業が資金を提供し、企業が労務を提供し、みずから、例えば資料1-1の、きょう厚生労働省から御提供いただいているような、企

業みずからが開発に対する監査やモニタリングも行うという企業の関与と、それに対する行政当局の規制を前提にしたシステムが、その科学性、倫理性、患者権利擁護に機能するということが前提になっているのであって、いわゆる利益相反ルールの資金源、労務提供元の開示というのは、もともと治験の場合は企業がやっていることが前提になっているのだから、その開示ルールを問題にするというのは余り妥当ではない、そういう理解があるから、ずっとこういう省令GCPもICH-GCPもルールがないという状況になっているのではないかと、そんなことを推測しているのですが、この辺についての原理的な議論、それから改正の方向性など、研究されている内容があったら、ぜひ御紹介いただきたいと思っております。

以上です。

○藤原参考人 治験と言っているのは日本だけで、企業がやっているからとか、インベスティゲーターがやっているから、その臨床試験は企業色があるかどうかというのは、日本以外の国では全然聞かしていません。だから、治験と言っても誰もわからないですね。クリニカルトライアルと言うと分かってもらえます。このICH-GCPというのは、別に企業がやっている臨床試験だけを想定している規定ではありませんで、ここにスポンサーと書いていますけれども、このスポンサーは、先ほどちょっと申し上げたように、医療機関がやっている場合もありますし、公的研究費でインベスティゲーターがやっているものもありますし、企業治験に限った、企業がやっている臨床試験に限ったものではないというのは、1つこれを読むときに気をつけていただきたいところだと思います。

各国規制の中で、労務の提供とか、監査とか、細かい規定をしていないのは、私どもこれを見ている中で、ちょっと日本と違うなとは感じました。むしろその辺はこれからもう少し詳細を調べないといけないというので、これまで主に規制当局にあたって調査をしていたのですけれども、今は、各分担研究者が海外の医療機関のいろいろな友達を通じて、実態の運用としてどうなっているかというのを調べたり、医療機関のSOPのチェックをしたりしているところで、今回の磯部先生のお話のときには、その原理的なところがもう少し詳細としてお話しできるのではないかと思います。

○遠藤座長 ありがとうございます。

ほかにございますでしょうか。望月委員、どうぞ。

○望月委員 モニタリングで教えてほしいことがあります。モニタリングというのは非常に大事なことだと思いますが、このモニターを選任するというのは、どのような条件で、どのような形で選任するのかということ、それから、モニターは、臨床試験が始まると同時に必要と思うのですが、どのぐらいのインターバルで実際のモニタリングを行うのか、そういうような規定というはあるのでしょうか。

○遠藤座長 お願いします。

○藤原参考人 企業の治験とは別に、海外では、研究者がやる普通の臨床試験についてもモニタリングをするケースはままあります。そういう際にモニターさんを指名するのはチ

一フインベスティゲーターの役割になりますけれども、それは、医療職免許を持っているような人でもいいですし、そうでない人もいますけれども、その臨床試験のプロトコルがきちんとわかって、カルテがきちんと見られて、プロトコルに規定してあることが、きちんとこういうタイミングであることが行われていて、それがカルテにもきちんと同じように書いてあるし、CRFといいまして、試験の記録みたいなものですね、実験ノートに近いものかもしれませんが、それにもきちんと記載があることを随時チェックしていく過程が、進捗過程でのチェックという意味でモニタリングとと思っていただければいいのですけれども、それができる人ということでモニターの選定をすることが多いので、看護師さんであったり、薬剤師さんであったり、臨床検査技師さんであったり、日本で言えばそういう方であるかもしれませんが、文科系の方でも、医療にいろいろタッチしていらっしゃる方であれば、それは認めますから、そういう方でも選任するということになってくると思います。

○望月委員 必ずモニタリングする人は、臨床試験が始まるとともに関与するわけですか。

○藤原参考人 そうですね。そこは、臨床試験になっても、大きな試験から小さな試験、あるいは侵襲性の高いとか健康被害が起きやすそうな試験から、承認適用の範囲内だけれども、古い薬と新しい薬のどっちがいいか比べるとか、アメリカだとコンパライティブフェクティブネスリサーチといいますけれども、日本でも、例えばカルシウム拮抗薬が何十種類もありますけれども、どれがいいかわからないというようなときに比べるようなもの、それはそんなに健康被害が起きるわけではないので、それに関してインテンシブに、例えば毎月1回、モニターさんが医療機関に行って、カルテと、CRFという症例の記録を全部見ているかという、そんなことは多分しないし、EUにおいても、健康被害の発生リスクの高さとか研究の難易度に応じてモニタリングの程度は決めています。だから、研究によってさまざまですね。通常は、初めのときに行って、途中何回か行くというのは、難易度によって変わりますし、難しさとか危なさですね、それから終わりぐらいに行くというようなところが多いと思いますけれども、モニタリングというのはさまざまなタイミングで行われると。

ただし、必ずしも第三者がやればいいというのではなくて、モニタリングは、アメリカでがんの多施設臨床試験をやる場合には、モニタリングといっても、セントラルモニタリングといって、例えばNCIはワシントンのベセスダにありますけれども、そこでやっているような、そこが金を出してやっている試験は、例えばカリフォルニアであったり、それから、ボストンでもヒューストンでもいい、そういうところでやっているものを、電子カルテを取り寄せたりとか、あるいはCRFという記録を郵送で送ってもらったものを、プロトコルに合っているかどうかをさっと見て、うまくいっているのかなど。日本の治験でやっているような、病院に行って事細かに全部見ているというようなモニタリングはしていません。モニタリングという言葉は非常に幅のある言葉なので、そこは読まれるとき

にちょっと気をつけられたほうがいいかもしれないですね。

○望月委員 ありがとうございます。

○遠藤座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。大門委員、どうぞ。

○大門委員 臨床試験の信頼性の確保ということで、主にモニタリングと監査についてお話しいただいたのですけれども、例えばデータマネジメント、統計解析について、海外の状況はいかがでしょうか。

○藤原参考人 データクオリティーは、例えばこのEUのクリニカルダイレクティブというところを見ていただくと、クオリティーコントロールとクオリティーアシュアランスというところになりますので、当然クオリティーコントロールのところには、アシュアランスもそうですけれども、クリニカル・データ・マネジメントという概念は大事になりますし、日本と海外の大きく違うところは、生物統計家、バイオスタティシャンという方が社会的に認知されていて、臨床研究、臨床試験をやるときには、いわゆる数理統計、数学者の統計家ではなくて、そういうライフサイエンスを意識した統計学を知っている生物統計家という専門家が必ずかかわるということが社会の常識ですね。別にそれは患者さんも知っているし、官僚の人たちも知っているし、研究者も知っているという状況で、クリニカル・データ・マネジメントという概念あるいは生物統計家が臨床試験にタッチすることは世の常識になっていると、私は常々いろいろな国を回る中で思っております。

例えば、英国に行っても、フランスに行っても、アメリカに行っても、大学のデパートメントとして、バイオスタティクスというのはいちちゃんと存在していますし、それはスタティクスとは全然別物として扱われていますし、その辺は、生物統計というところに関する、規定以外にも、社会としてそういうものが大事だという風土がつくってあるのではないかと思いますし、クリニカル・データ・マネジメントについては、ICH-GCPとか、クリニカルダイレクティブとか、それぞれの臨床試験規則にもいろいろ記載はございます。きょうはちょっと紹介しておりませんが。

○大門委員 ありがとうございます。

○遠藤座長 よろしゅうございますか。

それでは、各委員からまたいろいろなお考えも出ましたので、今後、御発表いただく調査の中で多少とも反映できるものがあれば、御配慮いただきたいと思っております。よろしくお願いたします。

それでは、藤原参考人、磯部先生におかれましては、長時間の御説明ありがとうございます。

引き続きまして、②透明性確保等に関する製薬業界の取り組み状況についてに移りたいと思っております。日本製薬工業協会の方に参考人として御参加いただいておりますので、取り組み状況につきまして御説明いただければと思います。

資料は2-2になります。日本製薬工業協会の稲垣参考人及び田中常務理事から御説明をお願いしたいと思います。どうぞよろしく願います。

○稲垣参考人 日本製薬工業協会医薬品評価委員会の稲垣でございます。

ただいまより、透明性確保等に関する製薬業界の取り組み状況について御紹介させていただきます。失礼して、座ってやらさせていただきます。

この内容について御紹介させていただくわけですが、実は、この会議の開始前に製薬協の会員企業による臨床研究への不適切な関与について発表がありました。この後、私から、今まで製薬協で透明性確保あるいは臨床試験の適正化というところまでどのように取り組んできたかについて御紹介させていただきますが、今回このような発表があったということを非常に重く見ております。厚生労働省の高血圧症の臨床研究事案に関する検討事項等も踏まえて、昨年より製薬協として臨床試験の問題に取り組んできたことではございますが、本日の会員企業による発表を踏まえて、今後、事実関係や詳細が明らかになってくるかとは思っておりますが、本件につきましても、製薬協として適正に対応させていただくことを冒頭申し上げさせていただいて、続いて今までどのような形で取り組んできたかということについて話を移らせていただきます。

資料2-2のところでございます。これは、本年4月22日に製薬企業による臨床研究支援の在り方に関する基本的考え方ということで出していたものですが、このような考えに至った経緯ということで、次のページのスライド右上のところから御説明させていただきたいと思っております。

これは時系列に沿っていったものですが、昨年9月30日に、高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会での中間とりまとめ案が出まして、これを受けまして、その中で指摘されている産業側に対する要請について、速やかに検討、着手し、誠意を持って取り組んでいくという形での会長声明を10月1日に出したところでした。その後、9月30日のとりまとめの案が最終化されまして、これを受けまして、10月17日のところに改善策の本格的な検討を開始し、23日に理事長通達を出しております。この理事長通達は、次のページにあります。会員各社で直ちに取られる要請について早急に実施するようというふうなことです。

そして、早急に実施できるものはこの段階で実施をお願いしているわけですが、その後、時間をかけて検討するべきものについて検討し、そして、ことしの4月22日、最初にありましたように、「臨床研究支援の在り方に関する基本的考え方」ということでまとめまして、会員各社に通知したところでした。

ページをめくっていただきまして、昨年の10月23日に会員各社で直ちに取られる内容ということで理事長通達として出したのが、この3点です。検討会議の中で、研究支援での研究機関と製薬企業との間の透明性確保についての要請がありましたことより、まず、1番目のボツのところでありまして医療用医薬品の取引に付随する寄附についての考え方を

まとめた「医療用医薬品製造販売業公正競争規約」を遵守するようということ、そして、2番目のところであります「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」の早急実施について出しております。この2つについては、次のスライドで紹介させていただきます。また、3番目の点ですが、製薬企業の社内ガバナンスが欠如している、まさにそこが問題であったわけですが、ガバナンスの欠如という指摘を受けて、利益相反の観点から、社内体制のガバナンス面からの早急点検との指示を出しております。このガバナンス面からの早急点検というのは、進行中の臨床研究に関して、まず、研究支援に関係した社員や組織の行動を会社として把握するように、そして、公益通報等の、何か問題があったときの受け付け窓口が会社の中で機能しているかどうかということを確認するようというふうな内容です。

次のスライド3ですが、この、さっき23日のところを出しております医療用医薬品製造販売業公正競争規約、これは医療用医薬品の取引に付随する医療機関等に対する景品等の提供に関する制限について、「景品表示法第11条」の規定に基づいて昭和59年に設定された規則で、景品という言い方をしておりますが、これは物品ばかりではなく、金銭もありますし、また、前回の件で問題になりました労務提供も含まれております。これらについては、公正競争規約を遵守するようということ、昨年10月23日に理事長通達として出しているものです。

また、透明性ガイドラインというものは、これは、製薬企業が医療機関等にお支払いしている研究費や開発費あるいは学術研究助成費、原稿料などを、各会社のそれぞれのホームページにてその額を開示すべしというガイドラインでして、平成23年に製薬協会会員各社の行動規範となるガイドラインを策定し、それをもとに会員各社がそれぞれの会社での透明性に関する指針を策定し、そして、平成24年度分を25年度、つまり昨年に公開するという形になっております。ことしの2月の時点で70社全てが公開ということを確認しております。

こういう形で、直ちにできるものについては昨年取り組ませていただきました。そして、あと、時間のかかるものとして、臨床研究に対する支援のあり方について検討を進めていたわけでした。

臨床研究に関する支援ということで、その対象となりますが、次の2段重ねの絵の描いてあるところでございますが、先ほど児玉委員から御指摘がありましたように、日本の場合は、臨床研究と言った場合に、企業が実施している治験と、それからいわゆる倫理指針によって実施される研究者主導の臨床研究というものがございます。企業が実施する治験といいますと、いわゆる薬事法の規制に基づいて実施している臨床研究で、企業の責任においてデータの質、クオリティー等を確認しつつ試験を進めております。

本日、今からお話しさせていただきますのは、この下のほうにあります研究者主導の臨床研究、研究者がみずから実施する研究に対する製薬企業としての支援についてという

ふうにあるべきかという内容のものです。それについて、先ほどのように、4月22日に基本的な考え方を通知させていただいたわけですが、その内容としては、その次のスライドのところにありますように、まず最初は、研究支援の在り方に関する基本的考え方で、自社の医薬品に関する臨床研究に対する資金提供や物品供与等の支援は契約により行うことです。これは、意味合いとしては、実は日本の場合は奨学寄附という制度がございます。この奨学寄附という制度は、研究機関に対して研究助成のためにお金を寄附するわけですが、使い道等の制限が比較的緩やかな形になっておりまして、前回の高血圧治療薬の臨床研究の際にも、それで支援が行われたということで不透明さが増したというような形で御批判いただいたものです。

自社の製品に対する臨床研究に関しては透明性を確保するという意味で、契約により支援を実施すること。そして、当然ながら、研究への支援をということですので、その契約の中では、臨床研究で使用されなかった資金等についてはお返しいただくというような内容を述べておくこと。さらに、研究者主導の臨床研究ですので、臨床研究の中立性やデータについて疑念を抱かせるような労務提供については行わないということで、この3点をまず1つ目の基本的な考え方として言わせていただきました。

(2)のところは、さらにその理念のところを突き詰めまして、臨床研究における客観性と信頼性を確保するためには、研究者の独立性が極めて重要であることを製薬企業側も認識し、利益相反関係に十分留意して支援を行うという考え方を述べさせていただいたものです。

最後のスライド6のところですが、先ほどの奨学寄附金についての提供のあり方ということについても述べております。奨学寄附金は本来の趣旨、これは学術研究の助成ということですが、それに対して適切に提供することとし、今後、自社の医薬品に関する臨床研究に対する資金提供の支援方法としては用いないというところを基本的な考え方とさせていただきます。

そして、その奨学寄附金の提供に当たっては、社内で営業部門から独立した組織において、利益相反を十分確認の上、決定することとし、奨学寄附の経緯等の記録を作成して、適切に保管しておくこと。すなわち、後になって必要に応じ説明できるように備えておくというような内容を連絡しております。

また、実際、奨学寄附、これは本来は企業側からは使い道等を限定せずに研究機関のほうで自由に使っていただけるお金ですが、奨学寄附により入れたお金で自社の医薬品に関する臨床研究が行われていることがわかったら、わかった時点で、できるだけ早期に契約による研究支援に切りかえるようにというようなところも言及しております。

あと、ただ、今回このような形で検討委員会が行われておりまして、臨床研究への支援のあり方についてもさまざまな御意見をいただけるかと思っております。その検討状況によって、下のところにありますように、先ほど基本的な考え方として述べさせていただ

たものについても、必要に応じて内容等、よりしっかりとした形に変えていくことも検討していくつもりです。

一応、今のような形で、検討委員会の後、4月22日にこのような基本的な考え方というものをらせていただいで、製薬協の会員各社に周知したというのが、その後の今の進捗でございます。

○遠藤座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御報告につきまして御質問、御意見等ございましたらご自由にどうぞ。山口委員、どうぞ。

○山口委員 2つございます。まず、1つ目として、3ページのところは御説明で少しわからないところがあったのですけれども、景品として物品、金銭、供給、いろいろ入っているということがここに書いてあるのですが、これは、今回の取り組みによって、何がどういうふうに変ったということなのでしょうか。景品の項目を具体化されたということなのか、何かやめることが出てきたということなのか、具体的に教えてください。それからもう一つは5ページのところで、研究が行われるときは契約にするという御説明がありました。これは今まで曖昧な部分で、ディオパンの問題も奨学寄附金ということが問題になっていますので、明確な形にすることはとても大切なことですし、もっと早くにすべきだったのではないかという気もしております。ただ、こういう契約をすることによって研究自体が減ってしまうとか、企業として有益なものでないと契約しないというような何かマイナスの方向になるようなものが考えられるのかどうかという懸念があれば、それも教えていただきたいと思っております。

○遠藤座長 お願いします。

○稲垣参考人 まず、前半のところでございますが、ちょっと説明が悪くて申しわけございませんでした。この公正競争規約のほうの話は、今回、新たに何かをつけ加えたというようなものではございません。既にこういうルールがありますよと。そして、そのルールをしっかりと守っていただいで、臨床研究に対する助成の中でもこういうルールがあることを確認し、それをしっかりと守ってくださいということを改めて会員各社に呼びかけたというのが、10月23日の時点での話です。

次に、後半のほうの話でございますが、もし臨床研究への助成を契約に切りかえることによって、臨床研究の数がふえるか減るか、そのあたりのところは、正直な話、我々としても予測がつかないところがございます。と申しますのは、ちょっと楽観的な希望かもしれませんが、やはりすぐれた研究に対して我々は助成をしたいというような考えは持っているわけで、だからそういう研究、すなわち企業としてイノベーションを進めていくために必要な研究に対しては支援を続けていくことは変わりなく、今まで支援していた優れた研究に対する支援を取りやめるというようなことはちょっと考えづらいのかなと思っております。

その一方で、ちょっと微妙なところにある研究について助成が続くかどうかというところ、ここは、各社の考え方もいろいろありまして、場合によっては支援する研究が減る部分が出るかもしれませんが、そこもある程度いたし方ないのかなとは思っております。ただ、変な言い方ですが、自社製品に関する研究を契約による支援に切り替えることを願うことで、では契約での支援で実施できない研究というものがあるか？、つまり契約による助成でも構わないのであれば、支援はそのまま続けられるので、そう考えれば助成する研究の数は変わらないのではないか、そんなことも考えたりもしております。

○田中参考人 製薬協の事務局の田中でございます。

追加発言させていただきます。契約により実施することによって、臨床研究の数自体は減るかもしれませんが、質は上がるとは考えております。臨床研究がマイナスの方向に向かうというよりは、質のより良い研究と契約を交わすことになると考えております。

○遠藤座長 山口委員、引き続きお願いいたします。

○山口委員 ということは、今まで、しっかりと契約という形をとっていなかったことを、明確にすることによって質を上げると受けとめてよろしいでしょうか。

○稲垣参考人 どのような研究かということを我々としても内容を把握した上で助成する形になるわけですので、その点では、我々としては質が上がる、または、高質な研究に対して支援が行われるという形になると想像しているというか、イメージしているところです。

○山口委員 わかりました。

○遠藤座長 よろしいですか。

それでは、児玉委員、武藤委員の順でお願いしたいと思います。

○児玉委員 御配付いただいた資料の4ページのパワーポイントを今、見ながらお話を聞いていたのですが、この上のところの治験という緑色のカラムのところは、企業が資金も提供され、労務も提供されると同時に、データの信頼性とプロセス、アウトカム、ストラクチャー、全てにわたっての科学性や公正性や中立性を守るために、企業そのものが懸命に努力されてきた経過があると思っております。

そういう意味で言うと、治験のこの緑のカラムのゾーンでは、企業性悪説ではなく、企業みずからが適正な中立性を維持するためのネガティブな情報も大変重視されるという立場で治験を行っているはずだ、そういう制度構築になっているはずなのです。それをチェックし、支援するために行政規制がかかっていると。

ところが、今、問題になっている事象は、企業がこの下の茶色の臨床研究というゾーンにかかわり合われたときに、企業の中の組織を挙げてのチェック体制が著しく緩んでいるのではないかと。むしろ原状の改善のための方策について、積極的に治験のときと同じように、企業がそのストラクチャー、プロセス、アウトカム全体の公正性、中立性を支え、支援する方向性で関与するという、むしろガバナンスをきかせる方向で関与していく、そう

いう着想というのは出てこないですかね。といいますのは、この緑のところと茶色のところが、原理原則で全く違うはずはないのに、著しくダブルスタンダードになっているような感じがあって、私自身うまくそしゃくできていない部分があるので、こういう問題提起をさせていただくところです。

○稲垣参考人 ありがとうございます。緑のところの治験、これは薬事法の枠の中で実施されるもので、企業が主体となって実施している臨床研究になります。そのために、責任は企業にあります。医療施設の先生方に対して研究実施をお願いするという形で契約をしておりますが、計画の立案から実施、監査まで、先ほどの藤原先生の話にありましたスポンサー機能はもともと全て企業が持っております。したがって、データの質も全て企業が責任を負う形で、先生方をお願いして実施していただいている研究になります。

それに対して、普通の臨床研究は、これは実施主体はあくまでも研究者の方で、研究者の方が実施しているところに、企業のほうで何らかの形で御支援できるものがあるかどうか、そして、支援できるものがある場合には支援を行ってきたという経緯です。その支援のあり方について、今回どのような形がいいのか、「基本的な考え方」として取りまとめさせていただいたものでございます。したがって、この部分の実施主体はあくまでも研究者であり、企業の立場は単なる支援者として、それなのに企業がガバナンス的な形で介入を行うのは、ちょっとこの枠組みからするとそぐわないのかなと、そのような形で考えているところでございます。

○遠藤座長 児玉委員、よろしゅうございますか。

○児玉委員 はい。この辺が多分、検討課題として大事なところになるだろうと思っておりますので、御意見は承らせていただきました。

○遠藤座長 武藤委員、お待たせしました。

○武藤（徹）委員 この委員会の目的も、1つは、やはりこのような不祥事という不正なことが二度と起こらないようにという再発防止であって、またこの機会に、よりよい治験のシステムをつくるということ、これがより大きな目的だと思うのです。ただ、この再発防止という点から考えますと、私は、どうしてもペナルティーというものが気になる。先ほども質問しましたけれども、企業として、製薬協としてペナルティーを考えていらしたのか、少なくともこの中に出てきませんし。しかし、会社によって、やはりそういうものは持っているのか、先ほどの話だと、医者の方にはそういうものはなくて、企業のほうにあるとちょっと伺いましたけれども、実際にはどうなっているのでしょうか。

○田中参考人 田中でございます。武藤先生のペナルティーについての質問に答えさせていただきます。

パワーポイントの1の資料を見ていただきますと、ペナルティーという意味では、10月3日に、製薬協としては当該会員資格停止処分を取りました。会員資格停止というのはかなり重い処分でありまして、この上の処分は、もう除名しかございません。会員資格停止

というのは、会員として製薬協内にとどまっていたいただいて、年会費もお支払いいただきますが、製薬協内の委員等での活動ができない、ということでもあります。ただし、企業倫理の研修ですとか、コード委員会の研修等には、逆に積極的に参加していただいて、製薬協会員会社として守るべきルール等をしっかり研修いただくという意味のペナルティーをとっております。

ペナルティーがないのかという質問に対しましては、我々としては、コード委員会、コンプライアンス委員会という2つの委員会があって、そこで行われた行動に対して、措置もしくは会社に対する処分をしております。

○武藤（徹）委員 実際に関与した個人に対しては何もない。会社としての責任だけですか。

○稲垣参考人 製薬協という立場でございますので、実施した「会社」に対するペナルティーという形でやっております。あと、臨床研究のほうではございませんが、治験のほうに関しましては、クオリティーを保つというのは企業の責任ですので、臨床研究をお願いする、治験をお願いする施設については、企業の側でしっかりと調査を行い、きちんとした形で試験を行っていただける施設だと確認した上で、治験での症例組み入れをお願いするという形になっております。企業の考え方としては、そういう質のいいしっかりとした施設を選ぶようやっております。その上で、もし何か起こった場合は、その試験データが使えなくなるという形で、我々も一緒に、ペナルティーをいただくような形になるわけです。だからこそデータの質を保つように努力しているところでございます。

○遠藤座長 武藤委員、よろしゅうございますか。

では、楠岡委員、お願いいたします。

○楠岡委員 契約に移行したというところで、若干意地悪な質問ですが、寄附の場合は対価は求めないわけですから、どんな研究をされようと口は出せないかわりに、結果がどうあろうと企業も口は出せない。それに対して、契約で行った場合には、研究費全部の総額のごく一部を支援するというのであれば、当然のことながら、その支援の額に見合った関与しかできないということになると思うのですが、仮に、例えば全額を企業が出して行うような契約の場合に、お金は出しますけれども、もちろんプロトコールとかは見せていただくけれども、結果がどうなろうと、それは関与しないとか、あるいはそこで出てきたデータの引き渡しは求めないというような形がないと、結果的に、契約に基づいて、この結果が悪いから発表するなみたいな話になりかねないということが1つの懸念です。逆に、今回、契約にはそういうことは一切入らないとなった場合には、株式会社ですから、今度は株主代表訴訟みたいなものも起こり得るわけで、お金を出しながら会社が関与しないのはけしからんという人も出てくる可能性もある。その辺は製薬協としてどのような整理をされて今回の形になられたのか。

○遠藤座長 先ほどの山口委員も、そういうような御趣旨の質問だったと思いますので、

お答えいただければと思います。

○稲垣参考人 契約による支援というときのあり方なのですけれども、契約の中身については、製薬協としては特に決めておりません。そして、研究支援した結果の帰属というところについても、これは契約の中で決めればよいところで、さまざまな内容の契約があっても、それは許容できるのかなと思っております。例えば得られた成果を企業が全部持ちたいのであれば、治験というレベルで行うべきものであり、研究者主導の臨床研究に対する支援という形で関与している以上は、その研究の主体はあくまでも研究者の方にあるわけで、それに対する支援の契約を結んでも、支援の部分についての契約であって研究の成果そのものに影響する内容にはならないのではないかと考えております。

成果物を使いたいという話についても、研究支援の対価として報告を受けることは税務処理上も必要かと思っておりますが、報告を受けた後、その成果を会社が独占的に使いたいとなったときには、また別の話が始まるというか、データ使用に関する契約を結ぶということが可能なのかなと。そのために、「最初にレポートを見せていただく目的で、会社としてお金を出しています。あの先生の研究は素晴らしいものですから」ということで、会社として他の利害関係者に対しても説明できるのかな、そのようなイメージでおります。いずれにしても、契約による支援の場合のその契約内容は千差万別ですが、ただ、臨床研究支援の場合、その研究者の独立性、そして中立性を重んずるよという基本的な考え方に述べられている内容、その考えの下で支援をさせていただく、そういうイメージでおります。

○楠岡委員 そうしましたら、全てのデータの帰属は研究代表者、研究責任者にあつて、支援の契約の内容としては、データの優先使用权を確保するというか、そういうような考え方ということ。

○稲垣参考人 それも受け入れられると考えております。全部それに限定するものではありませんけれども、さまざまな契約の形態があつて、その中としてはさまざまあると。ただ、あくまでも臨床研究である以上は、臨床研究支援の中では、研究者の中立性あるいは独立性を尊重するよというこも一緒にうたっているわけでございますので、その理念のもとでの支援、そして契約ということになると思っております。

○遠藤座長 ありがとうございます。

まだ御質問があるかもしれませんが、ちょっと予定していた時間をオーバーしておりますので、製薬業界の方々には、我々の議論が多少進んだ段階でまたいろいろ御質問する可能性もあるかもしれませんが、その辺はよろしくお願ひしたいと思います。

それでは、稲垣参考人及び田中常務理事におかれましては、御説明どうもありがとうございました。

それでは、続きまして、③研究者主導臨床試験に係る問題点と今後の対応策についてに移りたいと思います。日本学術会議から曾根参考人がおいでいただきまして御説明いた

けると思います。よろしくお願いたします。

○曾根参考人 日本学術会議の曾根でございます。

それでは、早速資料を使って説明させていただきます。

資料1にありますように、日本学術会議は、頻発する研究不正問題を受けまして、昨年7月に科学研究における健全性の向上に関する検討委員会を発足させました。その時期にディオバン臨床研究疑惑が社会問題化した事情もあり、当該委員会の下部として臨床試験制度検討分科会が設けられました。今年の3月27日に「我が国の研究者主導臨床試験に係る問題点と今後の対応策」という提言を公表しました。この資料は第1回検討会で配付されたと聞いておりますが、今回、この提言をもとに意見を述べさせていただきたいと思っております。

資料2のごとく、医薬品開発には、シーズ探索から臨床開発、さらに、医療の現場に届くまでに、創薬、育薬、そして、適薬の3つのステップが必要であり、その実現には産官学の連携が大前提であることは、御存じのとおりです。新規医薬品の承認申請に必要な治験は、先ほど議論がありましたが、薬事法に基づいて行われております。一旦承認された新規医薬品を臨床の場ではいかに適正に使用するべきか、また、治療の標準化という視点から検討し検証する必要がございます。それらの根拠をつくるために大規模比較臨床試験が必要であり、倫理性、科学性を担保に、研究者主導で多くの臨床試験が行われているのが実情です。特に、高血圧症とか糖尿病、高脂血症などの治療は、1990年後半から、同一疾患に対して同種同効薬、また異種同効薬として多数承認されてきたという背景がございます。そういうことから、同種同効薬の比較試験や異種同効薬にかかる併用試験が研究者主導という形で数多くなされ、それらの成果は治療ガイドラインの策定に非常に貢献してきた経緯があります。

資料3を見ていただきたい。そのような背景の中で、昨年春から降圧薬バルサルタン、商品名ディオバンの臨床研究疑惑の事案が発生いたしました。5大学で別個で行われた研究者主導の臨床試験の幾つかにおいて、臨床試験が人為的操作によって誤った結論が導き出されたという指摘から始まり、国際誌からの複数論文の撤回という事態になったことは、御存じのとおりです。昨年8月から、厚生労働省のディオバン臨床研究事案検討委員会の調査にて、不正疑惑の背景として当該製薬会社からの不透明な研究資金として多額の奨学寄附金の提供、及び結果に影響を与える不当な労務提供がなされていたことが明らかになり、我が国の臨床研究の信頼性が国際的に大きく揺らぐきっかけになったのは、御存じのとおりです。

これらの点を踏まえて、臨床研究に係る研究不正の防止に関して、日本学術会議では、会長談話を初め、臨床研究に係るCOIマネジメントの意義と透明性確保についての提言、さらに市販後医薬品に関して研究者主導臨床試験に係る問題点と今後の対応策をそれぞれ提言しております。

今回の事案も含めて、我が国の臨床試験の現状と問題点をまとめてみますと、1つ目に、研究実施者に大規模臨床試験に関するリテラシー及び倫理観が乏しいこと。2つ目は、バルサルタンの大規模臨床試験実施に関連して、大学によっては数億円の奨学寄附金が提供されていたが、その流れが不透明で、一部しか臨床研究に使われていなかった。3つ目には、医療施設・機関における臨床試験実施に係る管理体制が非常に不十分であり、倫理審査とか利益相反マネジメントがほとんど機能していなかったこと、それして4つ目が、研究者主導の臨床研究が企業からの不透明な奨学寄附金や労務・役務提供に大きく依存しているという現状、そして、そのことが企業側の不当な介入を許し、販売促進活動と直結しやすい環境をつくっていたという点です。5つ目が、同種・異種同効の医薬品が多数承認されている中で、研究者が、その医薬品の適正化とか、あるいは標準化のための比較試験とか併用試験を実施しているが、そのための研究助成金の制度がないという実態です。それから6つ目は、研究不正に対する防止の仕組み及び違反者への懲罰的な制度がないという実態も明らかになっております。

資料4を見ていただきたい。最近の事例をもとに、研究者の自主的な臨床試験における問題点を図式化したのがこの資料です。ちょっと生々しいですが、研究実施者は、当然、科学性、倫理性を担保に臨床試験を行い、その成果を中立的な立場で公表する社会的な責務を持っております。しかし、企業からの不透明な研究資金の受け入れとか、データ管理や統計解析作業などへの企業雇用者の関与は、臨床試験そのものの科学的な信頼性を著しく損なうものであり、善意により献身的に参加している被験者への裏切りの行為であると言われても仕方がない。このような状況があると、研究者の発表内容が企業に都合のよいようにバイアスがかけられたり、研究不正の温床になっている可能性も考えられます。結果として、誤った根拠に基づく医療を誘導し、不必要な治療がなされたり、企業利益のために医療費や税金が無駄に使われることは、社会的にも倫理的にも許されない行為と言わざるを得ません。

資料5を見ていただきたい。日本学術会議では、社会的にも意義が大きい市販後の医薬品を用いた大規模臨床試験を実施して、適薬、すなわち新規医薬品の適正化使用、標準化治療に向けての根拠作りについて、その必要性和意義については非常に重要であるという認識です。従って、適正な研究者主導の臨床試験実施に向けての対応策についての提言をこのたび行っております。

まず、研究実施者に対する主な提言としては、医師としての職業倫理を強く自覚してもらいたい。ヘルシンキ宣言の遵守はもとより、国際標準に通じるより高い倫理観を学んで、実践していただきたいと提言しております。次に、施設・機関に対する提言として、第1には、施設機関の長は従来の研究推進や支援だけでなく、臨床研究管理センターを設置して、研究指導や臨床研究にかかわる全ての管理をしっかりと行い、機能強化を図っていただきたい。また、その責務を担ってもらおうという点であります。第2は、研究の質と信頼性

を確保するために、研究者主導の臨床試験実施のための実効性のあるガイドラインを策定すべきであるという点です。第3は、研究倫理教育プログラムを策定して、その周知徹底を求めています。

次に、製薬企業等に対する提言として、第1は、治験は別として、市販後医薬品を用いた臨床試験を適正な契約のもとに、企業依頼、いわゆるファンディングを明確にしてやっていただく。しかし、研究資金の提供及び労務提供については、公開を原則に透明性を確保し、厳しいコンプライアンスとガバナンスを担保にして企業は取り組むべきです。第2は、医薬品の適薬、すなわち適正化使用、標準化に向けたいわゆるevidence-based medicine (EBM) づくりのための研究者主導の大規模臨床試験を推進するためには、関係企業はその役割を分担すべきで応分の経費負担をすべきであるという点です。第3は、公取協については、産学連携確保が社会的に機能する仕組みづくりにより一層励んでいただきたいという点です。

それから、資料6を見ていただきたい。委員の先生方に特に訴えたい点ですが、国に対する提言として、第1は、市販後の同種同効薬、異種同効薬の適正化使用、標準化治療を確立するための根拠づくりとして、大規模な比較臨床試験は必須であることから、その推進には、既にある公的機関内に臨床試験推進部門を設置し、特定の臨床研究課題を設定して、競争原理のもとに研究代表者を公募、選考し、研究資金を公的に助成する仕組みづくりを行っていただきたいという点です。そのためには、市販後医薬品の販売収益に応じた形で、例えば収益税という名称でも結構ですが、当該製薬企業からの民間資金を拠出させて基金とし、透明性を確保した上での活用を図るべきであると提言しております。実効性のある具体的な対応としては、公的機関である医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が、現在、医薬品医療機器に係る3つの業務、承認審査と安全対策、健康被害救済の3つを上げておりますが、もう一つ、医薬品の適正化推進の業務を追加して対応すべきであると提案しております。

それから、第2は、米国の研究公正局に相当する部門の設置でございます。研究不正を監視し、違反者には適切な懲罰的な対応措置が可能な制度として、現在構想中である日本医療研究開発機構内に、日本版の研究公正局を整備し、対応していただきたいという点を提案しております。

最後に、医薬品開発における臨床研究の質と信頼性を確保するために、特に、先ほど申したように、市販後医薬品の大規模比較臨床試験については、関係する行政、また医療施設・機関や学会、製薬協などが倫理指針、利益相反指針、透明性指針などを策定し、この数年、その適正な推進に向けて積極的に取り組んでおります。しかし、それぞれが行動責任と結果に対する説明責任をしっかりと果たしながら対応して行くべきです。現在、医療イノベーションが国策として進められていますが、整備すべき喫緊の課題としては、再度申しますが、1つは、やはり施設・機関にきちんと、治験だけではなく、いわゆる市販

後の臨床試験も含めた管理を組織的に行う臨床研究管理センターを整備すること、2が、国際水準の研究倫理観を持つ人材の育成、3が、民間資金を活用した臨床研究推進部門の整備、そして4は、日本版の研究公正局の設置であります。そして、5が、製薬企業は、資金提供だけでなく、労務提供のあり方についてもより踏み込んだ行動指針を策定し、違反した企業に対しては、より厳しい対応措置をすべきではないかということでございます。以上です。

○遠藤座長 ありがとうございます。

現在の課題と幾つかの提言というものを御説明いただいたわけでありませうけれども、いかがでございますか、御質問、御意見。近藤委員、お願いします。

○近藤委員 参考人から大変参考になる御意見をいただきましてありがとうございます。我が国で一番求められていることは、間違いなく倫理的な科学であろうと思っております。これに基づきまして、私どもPMDAは、やはりレギュラトリーサイエンス、これはもう倫理的な科学です。つまり国民並びに社会に対してどう影響を与えるかどうかということを考えながら判断するための科学であると思っております。実行しているところでございます。こういう流れの中で、こういう臨床研究の中で起こったさまざまな事例を感じまして、やはり改めてそれが重要であるということを確認するわけでございます。その中で、今、参考人が提示されました中にPMDAという言葉が入っているので、その点、少し説明を加えさせていただければと思うところでございます。

もちろん我々が審査をするものは、基本的には全部単品でございます。例えば複数のお薬を同時に見るとか比較をするということは基本的にやっていなかった。今後は、有効性や特に市販後の安全対策ということで、さまざまな診療データベースを集めまして、いわゆるセンチネルという形で、今後、市販後の多くのお薬について、一体どの程度の問題点が出るかどうか、1,000万人規模の患者さんを対象にして始めたところでございます。

ただ、今ここで適正化推進業務ということになりますと、薬の有効性を比較することになるのかなということになると。うちがそれをやるのかなという気がするのです。ただ、やらなければいけない業務かなと思って、今後、適正な医療を世の中に提供するためには、そういうことを踏る機関、つまり経済的な面も含めて見ていかなければならないことは間違いのないわけでございますが、それがうちの業務と重ねることができるかどうか、例えば、これはFDAもやらないのです。やりたくてもやらない。ですから、これは別の機関にやってもらう必要があるのかなと思います。でも、この業務はやりたいことは間違いのないのですけれども、このように非常に前向きな御意見をいただきましてありがたいと思っております。ありがとうございます。

○遠藤座長 ありがとうございます。

ほかにございますでしょうか。山口委員、楠岡委員の順番でお願いします。

○山口委員 この臨床研究というのは、そもそも将来的には患者の利益につながることを

目的にして行われることだと私は解釈しています。そういう点から見ると、科学的あるいは倫理的に根拠のある臨床研究がきちんと行われることがとても大事だと思っています。そういう視点から、今回の委員になったことで、いろいろな資料を拝見する中で、私もやはりこの奨学寄附金のような曖昧な部分でお金が出ていたことが、この研究者主導の臨床研究の中の問題点ではないか。そうだとすれば、ある程度公的な支援機関ということが必要ではないかということを感じていました。

きょう、御提言として書いていただいた中に、民間資金を活用した臨床試験推進部門、今、PMDAがちょっとここは違うというお話もございましたけれども、この提案を実現するためにハードルになるようなものがあるとすれば、どういうことがハードルになっていて、何を克服しないといけないのかを教えてくださいたいと思います。

○遠藤座長 お問い合わせします。

○曾根参考人 今回の御質問への対応については、我々アカデミアサイドが考えるよりは、行政サイドで考えていただきたいというのが1点です。あえて言えば、医薬品の開発は薬事法で規制されているから、企業は薬になるまではどんどん資金を投入する。しかし、承認されて以後は、販売促進という形で他社との競争に全力投入する。降圧薬ディオバンにしても、同種同効薬が10種類近くあり、他の降圧剤との差別化をするために多額の奨学寄附金を提供している。昨年度のディオバン臨床研究事案で分かっただけでも、11億円あまりの奨学寄附金を5大学に提供している。そのような状況下で、販売促進のための成果を上げたいという意図から社員による労務提供が不当に行われ、研究不正疑惑に至ったという経緯があります。患者さん目線から考えると、そういったエビデンス作りは、臨床現場では10種類近くの同効薬でどの薬がより効果的でより副作用が少ないか、あるいは同種だけでなしに、異種同効薬を併用して組み合わせることで、より有効がありより安全性が高いか、そしてもう一つ重要なことは、どれがコストパフォーマンスいいのか、そういう検証をするのが、臨床の現場の研究者の責務だと私は思います。

そういった市販後医薬品を用いた大規模試験を実施するためには本当に高額の研究資金が要る。では、それを誰が提供するのかが問題です。先ほど言いましたように薬の適正化使用への根拠作りは大切で、創薬、育薬だけでなく、適薬についても企業が負担すべきだと思っています。企業が負担すべきだというと、先ほど御質問がありましたように、企業が本当に出してくれるのか、私もわかりませんが、一つの重要なハードルかもしれません。具体的には、企業の販売収入が新規医薬品でしっかりと上がってれば、消費税みたいな収益税という形でその0.1%でもいいから拠出させるための法制化が必要だと思います。それを原資に適正化、標準的な治療に向けての研究を推進するために、企業からの民間資金を基金に公的に臨床試験を支援することは、社会から見ておかしいとは思わないと思います。製薬企業もこれだけ問題を起している訳ですので法制化すれば従うべきというのが、私の考えです。

今後、行政的にぜひ解決策を見出していただいて、PMDAがするかどうかは検討課題ですが、いずれにしても公的な機関で研究費助成をやらなければ研究者主導の臨床試験の信頼性は確保できないと思います。透明性を持たせた企業ファンディングはいいのですが、企業がファンディングだけでなく、不適切にスポンサーになったことが、今までいろいろな臨床研究疑惑を発生させた要因になったと思っております。

○遠藤座長 ありがとうございます。

楠岡委員、お待たせしました。

○楠岡委員 今回の提言の中で、我々、将来、この検討会が法制化のことを考えることも1つの役割としてあるので、少し御意見を伺いたい点は、今回の提言の中にオフィス・オブ・リサーチ・インテグリティ、ORIを提案されている点です。確かにORIの前身になるようなものが出てきた経過を見ると、バイオサイエンスに関するいろいろな研究不正がきっかけにはなっていると思うのですが、ただ、ORIは、臨床研究だけではなくて、基礎研究も含めて全ての研究をカバーしているところである。それに対して、特に臨床研究に密着しているところでは、オフィス・オブ・ヒューマン・リサーチ・プロテクション、被験者保護局、OHRPというものがあって、研究不正に関しては両方の業務が少しオーバーラップしているようなところもある。ここでORIのほうを提言されて、OHRPは出されなかったのは、特別な意味があるのか、それとも、やはり最初は広く考えてORIにされたのか、格別の理由がもしあるのでしたら、お伺いしたい。

○曾根参考人 基本的に、日本版のORIという言葉で提案してありますが、研究資金にしても、米国であれば大体9割が国からNIHを通して配分されているわけです。日本の場合は、医科系大学のアンケート調査によると、大体50%が外部資金、そのうちの60%余りが寄附金です。我が国の生命科学研究へのファンディングシステムが米国と全く違う。そのような背景から出てくる研究不正の問題は、当然質的にも違うと思います。だから、そのまま米国のその2つの組織でどちらが適切かというのでなしに、やはり日本の現状と特殊性を踏まえて、再発防止にはどのような仕組みにしたらいいのか、検討すべきです。

私がORIと書いてあるのは、いろいろな議論の結果です。ORIの場合、どういう研究不正がなされたか、そういうものをきちんと名前と所属も含めて手口までをHPに公開しており、他の研究者が見れば、そういうことはしてはいけないという反面教師になるのではという意味で、1つの例として日本版ORIを提案させていただいていた次第です。

やはり研究環境基盤について日本の特殊性をよく検討していただいて、臨床研究不正の再発防止をしていくには何を法制化すればいいか、ぜひともこの検討会で議論していただきたい。

○遠藤座長 ありがとうございます。

それでは、山本委員、お問い合わせします。

○山本委員 大変貴重な御提言をありがとうございます。

今の御質問にかかわるのですけれども、2点ほどお伺いしたいと思います。1つは、ごく基本的なことなのですが、今のORIの部分で、「研究不正を監視し、違反者には適切な対応措置が可能な制度として」と記載されていますが、この違反者に対する適切な対応措置としてどのようなものを想定して議論されたのかということをお伺いしたいと思います。

○曾根参考人 それでは、最初の質問に対して回答しますがよろしいでしょうか。

私自身、ディオパンの臨床研究事案の検討委員会に副委員長として昨年8月から対応しております。実際に臨床研究をやってこられた研究責任者のヒアリングを通して感じたことは、研究者と企業、いわゆるシード・アンド・ソイルというか、種と土壌がたまたまかみ合ってああいふ不正問題疑惑が発生した訳で双方ともに責任があると思っています。現在、研究者自身がどういふ不正をしたかは明確になっておりませんが、ああいふ事態を招いた責任は負うべきです。しかし、研究責任者に対する大学からの懲罰的な措置とか学会からの懲罰対応というのはほとんどなされていない。そういうことで本当にいいのか、懲罰的な仕組みづくりが必要ではないかの考えです。その仕組みについては学会が行うことではなく、行政も含めて、研究者が所属する主たる施設・機関や学術団体などが検討して決めべきだと思います。そういう意味で提案をさせていただいた次第です。

○山本委員 わかりました。

もう一点、きょうの御報告中にはなかったのですが、提言の本体のほうを見ますと、研究者主導臨床試験への法規制は国によっていろいろであって、英国ではGCP遵守を法的に義務づけた結果、臨床試験の実施件数が非常に減ってしまったと。したがって、研究そのものには法令等による束縛になじまない面も少なくなく、画一的な法規制は、研究者の自由な発想による研究課題の設定等に影響を及ぼしかねないので、法制化については十分な議論を積み重ねる必要があると書かれておりますけれども、この点について、どのような議論がされたかということをもう少し具体的にお教えいただくと大変参考になると思います。

○曾根参考人 法的規制というものは、議論の中では、人間を対象とする医学研究、特に侵襲性のある介入研究の場合、そのエンドポイントといいますか目的、課題とか、対象、方法も異なるなど、多種多様な臨床試験が行われる訳であり、それらを全て一律に規定するような法的な規制というものはよくないという意味です。あえて言えば、臨床試験、特に介入でも大規模比較臨床試験とかに絞って法制化し、GCP遵守という形でやっていただくのが良い。しかし、その場合、当然研究資金の確保が大前提であり、原資は民間であっても公的に確保されるなど、研究環境基盤の整備をまず行うことが前提だとの議論でありました。

一方、我が国の現状において、研究者主導の大規模臨床試験がきちんと実施できるかどうか、先ほども指摘がありましたが、生物統計家が非常に少ない状況の中でどう対応する

のか。また大規模臨床試験実施のための実効性のあるルールやガイドラインがない、そういう状況下で、適正に臨床試験ができる人材が非常に乏しいのも事実です。大規模臨床試験を適正に実施するために、例えば制度面の改善に向けて臨床試験認定医とかの資格づけを行い、研修、講習、試験を受けさせて、資格を持った研究者だけに許可することも一案です。研究者が研究資金を確保した場合、施設・機関がスポンサーとしてきちんと臨床研究の実施を組織として管理することができれば、現状の研究環境の基盤はかなり改善されると思います。それらの改善策でもダメであれば、法的に規制することも必要になるのではないかと思います。しかし、介入の研究でも小さな研究とか、あるいは介入以外の人間を対象とした研究まで法的に規制するということは避けるべきであり、一気に臨床試験に対する熱意が低下することも懸念されます。

○遠藤座長 ありがとうございます。

それでは、望月委員、お願いいたします。

○望月委員 課題の中の2番で国際水準の研究倫理観を持つ人材育成、これは非常に大事だと思いますが、日本学術会議として、具体的にどうしたら達成できるかという方策は何かございますでしょうか。

○曾根参考人 現在、大西会長を中心に研究不正にかかる対応策、改善策の提言をそれぞれ公表しておりますが、文部科学省、厚生労働省などと連携をして国際的な倫理観を持つ人材育成を図るための対応についても話を進めていると聞いております。

○望月委員 具体的にはまだこれからでしょうか。

○曾根参考人 私個人としては、具体的な情報を持っておりません。

○望月委員 ありがとうございます。

○遠藤座長 よろしゅうございますか。

それでは、大門委員、どうぞ。

○大門委員 私もORIについてお教えいただきたいのですが、例えばこのORIが実際に機能する、特に研究不正を監視するには、抜取調査的な形式で行われたり、あるいはそういった匿名の情報提供があった場合に動きをとる、といったイメージをもてばよいのでしょうか。

○曾根参考人 日本版ORIについてそこまで具体的にどう対応するかという方策はございません。話が少しそれますが、現時点では医師個人が企業との話し合いで大規模臨床試験を計画し、契約なしに不透明な形で寄附金を企業から提供してもらっているという仕組みが動いておりますが、研究者個人ではなしに、所属大学・機関の長が、もちろん研究代表者と一緒になって企業と契約する。そして、その臨床試験については、先ほど言いましたように、臨床研究管理センターがデータの収集から管理、そして統計解析についても独立性を担保する形で支援し、適正にマネジメントすることが大切です。臨床試験が終われば終了報告書、それが年余にわたるのであれば毎年提出させるとか、それもマネジメントな

のです。そしてもう一つは、その臨床試験がきちんとパブリケーションされているかどうかまで臨床研究管理センターはやるべきだと思います。そういう環境基盤が整備される中で研究不正事例が発生すれば、日本版ORIという組織が当該施設・機関と連携してその実態を把握し、防止策並びに懲罰的な対応措置を検討すべきではないかと私は思っております。

○大門委員 ありがとうございます。

○遠藤座長 武藤委員、どうぞ。

○武藤（徹）委員 先生の先ほどの発言の中で、実際に関与した方とインタビューされて、いろいろ話を聞かれたということで、大学からも、学会からも何らペナルティー的なことがされていないとおっしゃいましたね。私も、実はこのペナルティーというものに非常にこだわっているのですけれども、なかなか難しいことはわかりますけれども、具体的に先生がもしそういう長だとしたら、どんなものがあるとお考えですか。あるいは、外国の事例でそういうことを御存じだったら教えていただきたい。私は、これはやはり絶対それをつけないといけないと思っているのですけれども、なかなか難しいことはたしかですね。

○曾根参考人 私自身は、日本医学会の利益相反委員会委員長としての役割を果たしております。高久会長とも現在相談をしております、日本医学会として、傘下の120分科会のうち臨床にかかわるような学会では、100%近くCOI指針を作られており、マネージメントをお願いしています。

昨年からのディオバン問題がそうですが、研究責任者が研究不正などで著しく学会の信頼性を傷つけた場合にどう対応すべきか。高血圧学会では当該研究者の理事職を外したということですが、一学会で対応できるのは恐らくそこまでです。そういった事例を捉えて、日本医学会として大所高所からきちんと懲罰的な対応をする方向で準備を進めております。医学会としては、そういう事例を医学会倫理委員会で検討していただいて、医学会としての見解とか、会員の資格停止とか、あるいは除籍とか除名、そういった判断なり決断ができれば、当該会員が所属する他の関係学会についても自動的に懲罰対応がしやすくなるのではないかと。そういう仕組みづくりが現在進んでおります。私は、懲罰的な対応というのはある程度必要だと考えております。

○遠藤座長 ありがとうございます。

ほかによろしゅうございますか。桐野座長代理、お願いします。

○桐野座長代理 臨床研究管理センターというものがあれば、事前にこういうプロトコールでは全然だめだとか、こういう研究組織ではだめですよとかというようなアドバイスをきちっとされて、そこにしっかりした生物統計家がいれば、いろいろなアドバイスが入りますので、いよいよまづいことが起きて、内部告発がORIに行って、それで何か大騒ぎになるという事前にきちっとした研究に修正していく力が出てくる可能性があると思うのですね。

だけれども、こういう組織を、例えば大学病院に設置するとして、それは、言ってみればどういう雇用形態の方が何人ぐらい必要になる組織として想定しておられますか。

○曾根参考人 今の御質問は非常に重要な点です。現在の国立大学病院で見ますと、大体3割余りは、治験管理センターという名前で治験重視ですが、臨床研究にも対応しております。他の多くが臨床研究推進センターとか支援センターとかの名称ですが、臨床研究の質と信頼性を確保するという視点からの管理という意識は乏しいのではないかと。さらに言えば、臨床研究を支援、推進し、そして管理もしているという仕組みは現在ほとんど機能していないのではないかと。なぜなら、適正に管理をするための人材が必要。そのためには、お金が必要になってくる。治験管理センターあるいは臨床試験推進センターとかの担当者に、臨床研究管理センター構想を申し上げると、人を雇うお金をどう工面するか、目的が経たないとの回答です。対応策として、各施設・機関の長に権限と責任をもっと明確に持たせて、臨床研究を管理できる体制を整備をしていくためのファンディングシステムを各施設・機関ごとに作っていただくことが大切です。それを踏まえて、各施設・機関のサイズや臨床研究の数とか、特に介入研究がどれだけあるかということによってマネージメントに必要な職種の人数が決まってくるのではないかと私は思っております。

○遠藤座長 ありがとうございます。

それでは、大体一通り御意見を承ったと思いますので、曾根参考人におかれましては、本当に長い間ありがとうございました。大変参考になりました。ありがとうございます。

それでは、続きまして、研究倫理教育の取り組み事例に移りたいと思います。CITI Japanプロジェクトの市川参考人から御説明をお願いしたいと思います。資料は2-4でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○市川参考人 よろしくお願いたします。

一番初めのページから行きますけれども、私は、日本とアメリカとで兼業している状況で、もともとアメリカに25年もおりまして、1998年に日本へ戻ってきて、小児科のチェアマンをやったという経歴で、そのうちに倫理教育というところに、米国とのつながりでもあるのですが、そういうことを始めたということです。

次のページで、真ん中に「CITI」と、これは何ぞやということで、これは何か銀行の名前のようで、営利企業ではないかと思われがちですが、何の略語かということを書きました。これは「大学間連携の教育推進事業」というもので2000年4月に、主だった大学あるいは大学病院の方々が集まって研究倫理教材をつくり始めた。それをネットを通じて共有することを目的に。なぜそんなことをやるかということ、やはりその道の専門の方となりますと、例えばハーバードの6,000人いる医学部の教員でもそういうことをカバーできない。そういうことで、お互いに教材を利用し合うということから始まったわけですね。

私どもも、小規模ながらそれを家内工業的に始めたのですが、2年前に文部科学省から

大学間連携共同教育推進事業の一つとして、6大学を中心とした事業として大きく広げ始めた。これを見ていただければわかるように、日本の名称もアメリカの名称もたまたま全く同じ「大学間連携教育推進事業」ということになっていたわけですね。ですから、大学間連携に何も国境を設けておくことはない。今の時代、それこそICH-GCPなんてあるぐらいですから、こういうものは、あくまで国際的な協調ということでやるべきだという観点に立って始めているということでございます。

その次のページ、薄い青いパネルみたいなものが見えるのですが、これが2010年1月25日以降のいわゆる研究規範に関する教育について、米国ではどういうふうに義務化されているかということですね。対象は、どちらかという若い方が中心なのですが、下のほうにaからiまで学ぶべき項目が。これはもともといわゆるパブリックコメントをもとにつくったものです。その中にヒトを対象とした研究というものがありまして、それは、もちろんヒトを対象にした研究をやる方はこれを学習すべしということではあるのですが、先ほどの曾根さんでしたか、「データがいかげんであると被験者に対する裏切りである」、というような言葉が使われましたけれども、やはり科学的にまずいものは、いわゆる臨床研究で言うベネフィットとリスクという面から言うと、ベネフィットは全くなくなるわけで、これは非倫理的であるという意味で、ヒトを対象にした研究をやる方は、必ずこういう総合的な行動規範教育を受けるということになったわけですね。

これぐらい教育を非常に厳しくやろうとした理由は、先ほど来お話になっているORIというものが米国で、結局は監視ということで失敗しているのですね。それは1985年のノーベル賞をとったデビッド・ボルティモア研究室の不正疑惑事件で、あれは11年以上かかって結局何がわかったかという、研究をいかげんにやったというぐらいのことしか出なかった。そこのディレクターが私に話したことによれば、結局、先ほど来言っている予算の関係で、職員が10人いたものが、こういう裁判を覚悟すると大体3人が3年間ぐらい張りつけになると。そんなものはとてもじゃないけれどもカバーできないということでした。

私自身が実際に経験しているのは、大型事件も、全くそういう方向に行っていますね。理研の調査委員会を含め、非常に気にしているのは、これは裁判になるということで、大人数をかけて対応している。ですから、そういう面は、少なくとも米国のORIをまねすべきではない、日本的なものを何か考える必要はあるかと思えますけれども、そういう状況で、仕方がないから教育しよう、それが恐らく教育へ重心を移した動機だったのではないかと思います。

次のページに行くと、これが「ハーバード」、「ハーバード」と言う点ですが、結局、私も6年ぐらいいたブリガン・アンド・ウーマンズ・ホスピタルというところの現在の行動規範教育に対するホームページなのですね。何と述べているかというと、若い人に対する行動規範教育について、その対象は、あくまで米国の奨学金を受けている人、つまり奨学金を受ける対象は外国人ではないので、米国のポスドク、米国の大学院生だけなのです。

ね。まさに小保方さんもここにおられて、小保方さんが行動規範教育の対象でなかった理由は、小保方さんは外国人のポスドクであったこと。それでもなおかつ研究をやらせたのはなぜかと聞きましたら、それは、日本の大学院の学位を取っているぐらいの方は、そういう教育を当然やってくるはずだという理解であったと説明を受けました。そういう状況ですね。

その次のページに行きますと、現在、米国あるいはイギリスのエビジェムというところもそうなのですが、教材として扱っているものがここに全てリストされているのですが、法令・指針を勉強させること、あるいはヒトを対象にした研究をする方はそれなりの教材の学習が義務とされるのですが、その中で非常に重要なのは評価手段ということなのですね。単に講義をして出席をとるだけではだめだという指示です。私は、これは非常に大事な点だと思っています。なぜかという、また周知となっている小保方さんの例となりますが、彼女も研究不正に関して書かれた「確認事項」について、目を通してサインをさせられているのですね。その確認事項の中には、やはり時期を異にするゲルの写真を切り貼りすることは禁忌であると記載されているのですが、習得していなかった可能性がある。ですから、見たり聞いたりするだけではだめだ、やはりアチーブメントテストをしないとけない、そういうことと思います。

そういった観点から、米国では、いわゆるアチーブメントを確認しなくてはいけないということのできたシステムが、このネットを通じたe-ラーニングというシステムです。まず、図のトップに示す大学院あるいは研究所から、先ほど申し上げた教材のプール（コンピューター・ハード）に対して、どういう教材を誰に対して配信するよう指令を出す。すると、そのハードから講習テキスト及びそれに続くテストが該当する人物のパソコン等に配信される。それを受けて、該当する人物が講習テキストを学習して、その後、テストを受けて回答すると、ハードは本人に成績を届けると同時に、成績管理者である大学院・研究所の教学課等には、それぞれの人は何点とった、あるいは合格したという、データを一括して送りつける…そういうシステムですね。これによって評価を確保しているというわけです。

現在のCITI教材は米国だけでなく、12カ国語で学ぶことができますが、その中でも、我々のように国固有の要素を含めて利用されているものもあり、CITI本部のMiami大学は、WHOの正式機関になっています。数的に言うと、米国の中ではランキングトップ100の大学のうち99が利用し、医学部であると、世界でトップ50のうち30が使っているという状況です。一時期とった統計では、1カ月半の間に約100万人が利用したというデータが出ています。

次のページは、私の自宅のテレビから撮った宇宙ステーション内の写真です。これは、今の時代、いろいろなレベルで、国際協力で臨床研究をやるという象徴的場面です。国際宇宙ステーションに人を送り込むというのも、ヒトを対象とした研究なので、そこでも

CITIの教材を勉強することになる。ロシアの方々も同様。日本の方は、我々が作ったCITI Japanというものを勉強させればよろしいということになっているわけですね。何もこのような共同研究だけではなくて、今の時代は、留学とか就職とかいろいろなレベルで国際交流が行われるわけで、臨床研究で言うICH-GCPと同じような感覚で国際的に協調した行動規範を持てるよう、学ぼうという動きなのではないかと思えます。

そういうわけで、我々が教材をつくる時には、ICHでもあるけれども、日本的なルールを学ばせる必要があるということで、1つには、教材づくりのガバナンスというものを創設しました。米国のCITIの教材そのものは、私を初めとして、何も米国だけではなくて、カナダを含む他国からの参加で作成されるのですが、それを基に我が国では（図では、左の部分に示す）いわゆる日本化の段取りを経てつくり上げるわけですね。その課程は、（図中の青色で示すように）日本の法律、指針、文化というもので肉づけするプロセスです。この中に希少な各種専門家、きょうはお休みになっておられる武藤香織先生などに協力いただくということで、最終的な（図右下に示す）教材が完成するわけです。

その一方で、日本へ来ている留学生というのは大変多いのですが、今のところそういう方の教育ができていないのですね。実際、全くできていないという状況なので、これらの英語版をつくることも行います。英語版はまた、外国から来る日本への留学生に前もって勉強させるというような意味もあるということです。

次の図は少し古いのですが、CITIのホームページです。この当時は9カ国語しかなかったのです。このサイトから我々のサイトへと入って出てくるのが、CITI Japanのホームページです。今のところは、文部科学省から資金を受けており、利用は5年間無料ということになっております。

次の図には、学習者個人のページ、そこにある個人のアカウントを開きますと、「責任ある研究行為」という学習領域が提示されています。これは、先ほど幾つか項目を並べましたけれども、それらの項目を含む領域です。そして、「ヒトを対象にした研究」、あるいは「研究の安全性」、後者の中には例えばラジオアイソトープの取り扱い方とか、そういう教材があります。これら3つの領域のうち、例えば、責任ある研究行為というものをクリックすると、先ほどの幾つかの項目が出てくる。その中には、盗用の問題とか利益相反の問題とかオーサーシップの問題という、いわゆるインターナショナルに共通な概念や規範を学ぶわけですね、我々がジャーナルに発表するのは、インターナショナルジャーナルが目標ですから、こういう教材が必要なわけです。

教材の一つ一つの内容は大体10ページから20ページぐらいのものです。教材のページへ行きますと、具体的な例、これは12ページの教材でしたが、2ページ目で「盗用」の定義というようなものが出てくるわけですね。実際にどういうものが盗用かということをお日本の方は余り詳しくは知らないですね。今日では非常に危険なことです。単にコピーだけが「盗用」ではないのですが、そういうことも勉強していただく必要があります。

最後のほうに行きますと、（図中の）左下のほうに「クイズを行う」とあります。つまり、一応テキストを見ていただいた後、この「クイズを行う」をクリックすると、このようなクイズが出てきますね。四択一問の設問が出てきて、80点とれば合格という形で5問ぐらい出てくるのですね。クイズを設けておくと、学習者は一生懸命勉強します。どんな易しいクイズを設けてあっても一生懸命勉強する。そういうようなことで、クイズに回答をして、もし80点とれたとしましょう。そうすると、次のページに「完了」と表示されますので、これで1単元終了、こういうシステムですね。こうして一つ一つ単元を修了して全てを終えるわけです。10ほどの単元でも6時間もあれば十分です。これで、研究者の行動規範に関するインターナショナルなリテラシーをつけるということですね。そういうことを目標にしています。

次の図は、この度、文部科学省からいただいた資金で学習者数がどのように増えてきたかを示します。去年の1月1日からことしの1月1日まで、全部で1万7,000人の学習者があったことを示しています。

次の図で、私どもの教材は、これまで生命科学系を中心につくってきました。そういうわけで、（図の左欄、および中央欄のとおり）80医学部のうち、緑色で示す既に登録されて学習を始めているところ、そして黄色で示す現在、交渉中を含めると、50校を超えるに至っています。（図の右側に示す）医学部でない、生命科学という領域の方々も使っています。最近では、工学系も。ともかく教材の一部でも参考になるからということで使われているところがあります。芝浦工業大学などがその例だと思います。ここに示すものは数カ月か前のデータですが、そういう状況です。

次に示す表は、我々が扱っている教材の一覧です。一番上に記載された領域は、今までお話しした「責任ある研究行為」という領域です。その次が、いわゆる「ヒトを対象とした研究」で、その中には12番目の単元として「新IRB委員が知っておくべき事項」という単元があります。これは、皆さん御存じのとおり、日本の倫理委員会というのは質が非常にばらばらの傾向にあるということと、その中の、委員自体の質がばらばらだと言われる現況の中で、ある一定の質を確保しようという目的でこの教材があるわけです。

次に出示する写真、これは、私自身が日本の教材作りのきっかけになったエピソードを伝えるものです。先ほど来、話に出てくるOHRPにあって、副部長をされているメロディー・リンという方は、ペンシルベニア大学での臨床研究事件の際、全体の研究がシャットダウンされた際に関わった方です。数年前、ご本人から、「日本では研究者が余り倫理に関する勉強をしていない」と、私に直接伝えられました。彼女がなぜこの点を気にするかというと、今の米国発の治験あるいは臨床研究の半数以上がアジア等でやられているにもかかわらず、いわゆるインスペクションとかオーディットとかという対象になっているのはほとんど米国だということで、米国の研究者から「不公平」という文句が数多く寄せられているということがあります。「ですから、我々としては、今度アジアでインスペクシ

ョン等をしなくてはいけない」と言われ、確かにその一貫でしょうか、インドで最近シャットダウンが起きていますね。

一方、研究者の行動規範ということの問題にするようになったのは、米国でも2000年ぐらいからで、丁度我々が教材を作り始めたのもそのころなのです。2000年ぐらいが始まりですから、我が国で現在臨床系の教授となっておられる方は、2000年より前に米国に留学等で居られた方はほとんど無く、なかなかこういう内容の教育が急にこの十何年ぐらいに広がったということをお聞きありません。そういうことで、「やはり知らないから仕方がないのだ」ということを私はリン氏に説明として答えた経緯がありました。

次の図、これはCITIの定例教材作成者会議とあって、CITIの会員教員が集まって議論する場で、約2日間かけてやるのです。この場がメロディー・リンと私の出会いでもあったのですが「行動規範教育については米国の教材という性質のものではなくて、今日の状況では国際協調の教材をつくるべきだ」ということを提案した場もここでした。

それでは、CITI教材が米国ではどういうふう実際に使われているかということ、これは米国のMITとハーバード大学が共有して使用している臨床研究審査申請書類の一部です。この書類にはCITIの教材を責任研究者（主任研究員）、いわゆるPIだけではなくて、研究者全員がCITI教材を学習したかどうか尋ねられており、「はい」と記入できないと審査の対象にならないようになっており、こういうような形でCITI教材を使っているわけですね。

次の図に移ると、先ほど少し触れましたけれども、このNASAのホームページには、「研究倫理審査申請書を提出するに当たってはCITI教材を学習した際の修了証を添付のこと」とガイダンスされています。一方、JAXAの人はCITI Japanを学習すれば良いということで、国際協調になっているのですね。

次の最終ページは、現在行われているCITIの活動はどこかTPPに似ているのではないかと思われる面があります。環太平洋の国が、こういういわゆる国際協調の教材で皆で学習しようという運動です。つい最近までは、日本以外の国では単にCITI教材を翻訳して使用しているだけで、その国独自のものに編集し直したのは我が国だけだったのですが、最近になり、そのほかの国も、自国のルールというものに適合させるような形で作りかえたものを学習させている、今こういうふうになってきたわけです。

最後にQ&Aという形でこれまでに数多く寄せられた質問に対する回答を簡潔に添付させていただきます。

以上でございます。

○遠藤座長 どうもありがとうございました。

それでは、御質問等おありになる方はいらっしゃいますでしょうか。桐野座長代理、お願いします。

○桐野座長代理 御議論を伺うと、アメリカの人材が厚いというか、人が大勢いるなどい

う感じがするのですが、日本だと、臨床研究に関係してこのような勉強をする方々というのは、医学部、歯学部、薬学部、看護学部の卒業生のような感じなのですが、米国には、そのほかにヘルスサイエンスの学部というのがありますね。その方々が相当大きな役割をしているのではないかと思うのですが、それはいかがですか。

○市川参考人 いや、米国の状況は決してそういうことではなくて、ヘルスサイエンスを含め彼ら研究者はものすごく忙しくて、自分の研究費をとるので手一杯なのです。今、特に、御存じかもしれませんが、NIHで10%ぐらいの採択率です。ですから、自分でこういう団体にボランティアで行こうというのは、言い方は悪いのですけれども、オタクみたいな研究者。一方は倫理とか法律の専門家となります。倫理とか法律の専門家は割合といるのですよ、大学でそういうものを育てていますから。そういう意味で、僕はちょっとこの教材をアメリカで見ているおもしろかったから、非常におもしろいものをつくるなどと思って著者に直接電話をかけたのがきっかけです。そうしたら、あなたはどのような人かといわれて、私は研究者ですと言ったら、その瞬間にリクルートされた。そういうぐらい、やはり研究者畑の人材は少ないですね。

ただ、違うのは、これはどうにもしようがないと思うのですけれども、向こうは、やはりボランティアという観念があるのです。ところが、日本の方は余りそういうものがないですね。難しい言い方なのですが、これは政府がやるものというような感覚があるのかも知れません。

このようは違いの背景の一つには、教材づくりというのは、米国では、教員としてのクレジット、いわゆる業績になるのです。ネット上の教材も。ところが、日本では、まずほとんどそういうものを業績とは見なされません。ですから、そういう意味で割損と。具体的に我々が苦勞したのも、数少ない専門家をどうやってリクルートするかというようなことでした。結局は、原稿料というような形でお願しました。

○遠藤座長 ありがとうございます。

ほかに何かございますか。望月委員、どうぞ。

○望月委員 先ほど、文部科学省の補助で動いている間は無料でと耳にいたしましたが、この中に加わるのは、個人でも、大学単位でも自由なのですか。

○市川参考人 個人では今のところ入れないです。なぜかということ、大幅に事務上の量がふえてしまうものですから、機関としてお願いしている。一方、いわゆる一括登録ということができるので、機関としても非常に簡単です。やり方として、一番スムーズに行くのは、いろいろな大学でそういうふう成功しているのですけれども、講義に出られない方には、このCITI Japan教材をどうぞ、とすると、彼らにとっては選択肢が増えたこととなりますから、割合と受け入れやすいということですね。

○望月委員 講義される学生よりも、むしろその中心となる教員をまず教育しないとイケないかと思えます。そういうシステムとしてこれがうまく使えるのかどうか非常に興味

のあるところでは。

○市川参考人 そうですね。

○望月委員 ありがとうございます。

○遠藤座長 ありがとうございます。

ほかに。山口委員、どうぞ。

○山口委員 5ページのところに評価手段と書いてあって、やはり伝えるだけではなくて、きちんと確認することがとても大事だなと思いつつながらお話をお聞きしておりました。

登録機関がかなり広がってきているということですが、これは、広がってきているというのは、文部科学省の事業として行われるようになったことで広がってきているのか、いろいろな方が知る手段としてどのようなものがあるのか、広がっているのでしょうか。

○市川参考人 多分これは、ネズミ算的というか、一度知られるようになると、口伝が進み、幾何級数的に急に利用が増えてきたのだと思います。

もう一つ、これはどうしようもないのですが、やはりいろいろな研究上のスキャンダルがあったことだと思います。大体新聞にスキャンダル報道が載ると、1週間後ぐらいにその施設から電話がかかってくると。そういうものが基本的にあります。

○山口委員 もう一つよろしいですか。日本化するというお話があったのですが、それは、米国のスタンダードがあって、それにプラスするものがあるという意味でしょうか。日本化ということがイメージとしてわからなかったのを教えてください。

○市川参考人 例えば、先生も御存じのとおり、個人情報などについては大分ルールが違います。ですから、基本的には、個人情報というものを守る意味というものは教えるけれども、アメリカではこうだということを非常に簡単には言う一方、日本ではこうだということを伝えないといけないということなのですね。個人情報などというのは典型的だと思います。

○遠藤座長 ありがとうございます。

ほかよろしゅうございますか。

それでは、市川参考人におかれましては、ありがとうございました。

司会の不手際でやや予定していた時間をオーバーしておりますが、これから後は、議題3のヒアリング等を踏まえた議論に移りたいと思います。

ただいま、各参考人からいろいろなお話を承ったわけでありまして、それらを参考にしながら、今後の論点整理を見据えて御議論いただきたいと思います。時間があと30分強ぐらいしかないわけですが、少し焦点を絞った議論をしていったほうがいいのかと思いますので、例えば、前半では製薬企業等の資金提供、労務提供に関して、透明性確保、臨床研究の実施機関における利益相反管理などについてご意見をいただければと思います。製薬協からもそれに関連するようなお話もありましたし、ほかの参考人の方からもありましたので、その辺に関連したお話をいただいて、残った時間で、もう少し幅の広い、倫理委

員会の話、倫理の教育の話、あるいはインフォームドコンセントのあり方といったような被験者の保護の問題であるとか、モニタリングとか監査などの医療の臨床研究の質を向上させるための考え方についてご意見いただければと思います。まず、前半から行きまして、製薬企業とどういう関係でやっていくのか、その辺のところでは何か御意見があれば承りたいと思います。近藤委員、どうぞ。

○近藤委員 この倫理委員会そのものの中で、やはり問題点の整理を1つさせていただきたいと思うのですが、イノベーションは今、非常に政府が中心になって行っているわけですが、その中心の課題は産官学の連携であります。まことにこれは、大学紛争の時代から大きな問題を引いている話であって、長い間、これは産と学の連携に対してはかなり厳しい見方がずっとあったことは記憶に新しいことでもあります。しかしながら、これをやっつけかないとイノベーションが進んでいかぬ。ですから、そのつながり方については、やはり産官学がどう手を組むのか、ルールをしっかりと決める必要がある。

そこにおいて、やはり私は、国民目線を中心に置かなければいけないということであると考えて今日あるわけでありまして。もう一つは、その中で資金をめぐる資金導入のあり方、やはりこれは、お金がなければ動かない。それは、透明性というところでしっかりとやっつけなければいけない。それからもう一つ、小保方問題もあるのですが、やはり一番は質の問題だろうと思うのです。こういう点をそれぞれ分けて考えていくことが、この中では非常に重要な問題なのかなと思うところであります。

○遠藤座長 ありがとうございます。議論していく上での視点をまとめていただいたわけでありまして。そういうお話でも結構でございますし、あるいはより具体的なお話でも結構でございます。フリートークングでございますので、どんなご発言でも結構でございます。それでは、児玉委員、どうぞ。

○児玉委員 この検討会が昨今問題になっているディオパンの事例を初めとした4つの事例が報道の対象になっているということで問題提起をいただいて、そういうものにどうアプローチをしていって、新しい制度をつくるかということを検討するというのを目標にしているわけで、いろいろときょうも新しいことを参考人の先生方から御教示いただいて大変勉強になりました。その中で、大きくわけて3つの軸があったように思います。1つは利益相反にどのように対処するか、それから2つ目は、現状の薬事法GCPの規制枠組みが、現状でいいのか拡張するのか、3つ目は、広く研究不正についてどのような規制の仕組みをつくるか。利益相反、研究不正、それから薬事法GCP、いずれも規制の目的も方法も、それから対象行為も、それから責任所在も異なる制度で、ちょうど最初に問題提起をいただいた4つの事例も、いずれも利益相反からも、研究不正からも、薬事法GCPからもアプローチできそうに見えてきていないという、いわばはざまに落ちている状況にあるような印象を持っています。

それで、包括的に全部の総論をどんなふうにかかるとか考えていると、もう切りがな

議論があり、切りがなくアプローチがあり、幾らでも検討する課題は出てくるように思うのですが、私自身は、やはり今、喫緊の課題になっているのは、費用、労力の面から追試が非常に困難で、しかも公的な医療の投薬行動にも影響を及ぼす可能性の高い大規模臨床研究に関して、製薬企業の関与のあり方と行政の関与のあり方について制度をどのように整理するかというところに議論の力のある程度集中したほうがいいのではないかなというように思っています。

ちょっと利益相反というアプローチで随分話が進んできたわけですが、利益相反というのは2つ論点があって、1つ目は、出口が禁止ルールかディスクロージャールールか、開示ルールか、いずれかの出口になるのですが、諸外国の例等を見ても、例えば産学連携を非常に幅広く禁止するというような結論は出てきにくいと思いますし、それから、今、問題になっている幾つかの事例について、労務提供を受けました、お金の提供も受けました、総額10億円でしたということを開示すればそれで済むのかというと、開示ルールではもう対処できないという問題状況に直面しているように思うわけです。

むしろ、利益相反ルールの射程ではなくて、実際にフェアであるべき大規模臨床研究の結論が、ひょっとしたらゆがめられているかもしれないという疑念に対して、例えば治験と同様なモニタリングや監査の仕組みを整備し、行政の関与も一定の範囲で行うというような制度構築というものも1つの方向性としてあり得るのではないかな。どんどん広がっていくと、むしろ果てしない規制と懲罰の広がりの中で、研究活動や学問の自由を阻害するのではないかなという若干の危惧も感じておりますので、そういう意味で、今の国民目線のニーズに即した問題設定をして、効率的な行政の関与や新しいシステムの整備、それから企業の中のコンプライアンス体制の整備などを考えていくのがよいのではないかな、そんなことを思いました。

以上でございます。

○遠藤座長 ありがとうございます。

ただいまの児玉委員の御発言に関連する御発言でも結構でございますし、そうでないものでも結構でございますけれども、何かございますか。

山口委員、どうぞ。

○山口委員 先ほどと若干重なる部分もあるのですが、やはり患者というか被験者の立場から見ると、きちんと発展すべき医学の部分はしっかりとした研究を経て発展してもらいたいという思いがあります。また、安心できる臨床研究の仕組みづくりということも欠かせないと思います。そういう倫理的な配慮等々を考えたときに、今、臨床研究は指針に基づいてということで薬事法下になっていないことによって、今までの指針で守れないことが出てきているとしたら、やはりある程度、法的規制ということが一部は必要なのではないかなと思います。

先ほどの御発表にもありましたように、全てを法的規制することは現実的に無理だと思

いますので、例えば医薬品と医療機器に関係する介入研究で、侵襲性のあるものというような、ある程度限定したものに對しては、やはり法的規制をかけていただくことが、より安心につながるのではないかなと思います。

ただし、そうなってくるとそこにお金がかかるのだという話で、特に何にお金がかかるのですかと事前にお尋ねしましたら、モニタリングと監査というところにとっても費用がかかるのだというようなお話がございました。この部分に対して、先ほどの学術会議の御発表にあったように、やはりある程度公的な支援をしていく制度のあり方をこの場で考えていかないといけないのではないかなと思いますので、ちょっと重なりますけれども、意見として述べさせていただきます。

○遠藤座長 どうもありがとうございます。

ほかに何かございますか。山本委員、お願いいたします。

○山本委員 利害相反の話でなくてもよろしいですか。

○遠藤座長 結構です。

○山本委員 先ほど児玉委員からお話ございましたけれども、やはり研究不正の問題と、それから法的な規制をどうするかという問題は、確かに内容的には重なる部分があるかなと思いますけれども、少し分けて議論をしないと議論が混乱する可能性があるのではないかなという気がしています。法的な規制のほうに関して申しますと幾つか問題があって、一方では、研究活動の自由を損なわないようにしなくてははいけない。これは、社会的に見ても、研究活動の自由が損なわれるとやはり大きな損失になるということが一方にはあり、しかし、他方では、非常に生命、身体にかかわる問題であるという点で言うと、これは、法的に何もしなくていいということには恐らくならないだろうというので、その兼ね合いをどうするかということなのですが、幾つかさらに議論のレベルがあって、1つは、およそ研究の風土というか雰囲気壊すのではないかなということがあるのですが、ただ、このレベルで議論をいろいろやっていると、結局水かけ論になってしまう可能性が非常に強いので、恐らくもう一步踏み込んで、具体的に研究活動とうまくつながるような法的な規制というものは何か考えられるのか。つまり研究の質を向上させるような規制というものが考えられるか、あるいは逆に、こういった規制を入れると研究活動が実際損なわれる。それは、費用がかかるといったようなこともあれば、私もよく経験しますけれども、非常に形式的な規制になってしまつて中身が、実効性がどれだけあるのかわからないといったようなものも考えられるかなと思いますので、ぜひ、これは次回ですか、ヒアリングをさらにする際に、そのあたりを具体的に、今の薬事法のもろもろの規制あるいは倫理指針の形になっているようなものを入れたときに、具体的に研究活動とうまくつながるようなもの、あるいはこれはちょっとつながらないというようなものを示していただけると、今後の議論の参考になるのではないかなと思います。

それから、もう一つ大きな問題として、法的な規制を入れるといってもいろいろなやり

方があつて、細かく基準を定めてしまうといったようなやり方もあれば、例えば倫理委員会等々の体制の部分だけ規制といいますか法的な規律を行つて、細かい部分についてはそこまでは定めないとといったようなやり方もあろうかと思つたので、このあたりは、恐らくさらに海外の法制度についてのヒアリングというものがあるのではないかと思つたので、その際にいろいろ伺つて考えていく必要があるのではないかと感じました。

以上です。

○遠藤座長 ありがとうございます。

武藤委員、どうぞ。

○武藤（徹）委員 具体的に閣下の方々に話を聞いていないから、これは推測にすぎませんけれども、少なくとも5つの大学ですから5人、あるいはその何倍かだから何十人の人が関与していると思うのですね。その人たちがこういうことにコミットしたのに、同じような動機あるいは同じような理由でやったのかどうか、それぞれ別なのか、そこら辺のことはわかりませんね。すでにいろいろな規制がありますが、本当にそれが不備だったために今回のことが起こったのかどうか。もしそうならば、その不備なところをきちんと突き詰めて改善するのはいいことですが、いろいろな細かい規定をつくって、禁止条例をつくつても、やはり次のときに起こるものは起こるのではないかと。基本的には、その閣下の方々の倫理観の欠如が一番大きな問題だと思うので、そこは前回も申し上げましたけれども、教育の問題だと思うのですね。だから、学生時代から教育する必要があるけど今回の件に関してはtoo lateでありますから、CITI Japanを、治験をする人は必ず受けなければいけないとか、そういうことで防御するのが1つの方法と思つた。

それから、やはり物事ははっきり決まってしまうから内部告発でわかるよりも、モニタリングシステム、チェックシステムをつくつて、そして、途中でおかしいよということをチェックすれば、こういう大きな問題にならないのではないかと思つた。もうちょっと具体的に、なぜ起こったかということの原因は我々は知らないで、原因追及なしにいろいろな細かい規制を強くするのは、現場の人がむしろ迷惑するのではないかと、私はそれを危惧いたします。

○遠藤座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

皆さんおっしゃっていることは、いろいろな視点からおっしゃっていただけますけれども、基本的なところは相通ずるところがあるのだらうと思つた。規制を強める対象をどうするのか、あるいは規制の仕方をどうするのか。それは、研究開発の促進と不正の抑制のバランスをどうとるのかということが一番難しいという点では、既に皆さん共通の考え方ですが、具体的にどうしていくかというところは、今後もう少し詰めていくという話になるのだらうと思つた。

武藤委員は、ペナルティーということに対しては肯定的なように受けとめたのですけれど、

ども、一方、今の話は、どちらかというと、規制の仕方やかけ方によってはかえつて研究を抑制するという側面が強いのだと聞こえたので、もしかすると私の聞き間違いなのかもしれないですが、どのようなイメージなのかお聞かせいただけますか。

○武藤（徹）委員 両方必要だと思います。やはりペナルティーは、いろいろな意味でなくてはいけない。そういう不正をすればいろいろな意味で損するのだと、それを知らしめないといけません。

○遠藤座長 わかりました。

児玉委員がおっしゃったのは、かなり具体的に、つまりこの議論をしていく上で一番課題になりそうな大規模臨床研究というところを、中心的な議論として規制を強化するかどうかということについて議論していくことがいいのではないかと、効率的ではないかと、そういった御指摘でございますね。

○児玉委員 先ほどの製薬協の出された資料で、治験のところで製薬企業が果たしておられる、積極的なよい製品開発のための役割と、今回問題になっているような臨床研究の世界で果たしておられる、非常に批判を浴びている不透明な役割とを比較したときに、その違いがどこから出てきているのか、どの場面で治験と同様な規制やデータの整備やモニタリングやオーディットの仕組みを、がんじがらめにすれば、経費がかかり過ぎて研究そのものが萎縮してしまうということはあるけれども、やはりある程度、医療の公共性の観点から規制を検討すべき範囲というものはあるのではないかと、そんなことで意見を申し上げました。

○遠藤座長 ありがとうございます。

いかがでございますか。望月委員、お願いします。

○望月委員 先ほど武藤先生がおっしゃったことは、私も賛同します。この5大学の先生方が、最初に悪い動機を持って始めたとは思いません。ただ、研究体制を作ったときに、データを理解する点での問題です。先ほどの説明で出ましたが、アメリカでは生物統計のデパートメントもあるということですが、日本ではそういう部門がないので、一番大事なポイントで最終的な結論を出すときに、生物統計を理解する人がその大学にいなかったためと私は思います。研究プロジェクトを作つて動き、気がついたら、気がついたらと思うのですが、世の中でそれだけ騒がれるようなことになってしまったもの。そのもとには、奨学寄附金としてたくさんいただいていたから、気がついたときにはもう何も言えないのかもしれない。問題としては、教育です。その前に研究体制、生物統計をよく知っているバイオスタティシャンがいるということと、それから研究倫理をしっかりと持って、その上で研究グループをつくるということが何よりも私は大事だと思います。その上で、さらに問題があるとしたら、規制を入れる必要があるかもしれません。現段階では、まずその研究体制をつくるような、研究倫理と生物統計、そのあたりで、特に、前回も言いましたけれども、PMDAとか国衛研が教育に大いにかかわっていただきたいと、私は希望を持つ

ております。

○遠藤座長 桐野座長代理、お願いします。

○桐野座長代理 恐らく似たようなことを申し上げるのですがけれども、こういうまづいことが起きると、それを徹底的に防止するために、もう「最大限綱領」的になってしまう傾向があるのですけれども、基本は、今、先生がおっしゃったように、やはりきちっとした研究組織をつくって、そこに複数の人が研究の進捗を見ていて、どうもおかしいじゃないのということを言う人がいなかったことが、やはり相当なこの研究の不幸なところですよ。起きたことはもうけしからんことですから、それで、結果として、こういう不正がオープンになったことで、それなりに社会的制裁がもう既に行われつつあるのだと思うし、こんなことをまた公然とやろうと思っている人たちはほとんどいないのではないかと思います。どうしても研究プロトコルがきちっとわかる方とか、生物統計家とかという人材がどうしても必要なので、そういう人たちが、また例によって研究費で非常勤雇用で、例えば2年間で、あとはもうないよというような、そういう形態ではなく、比較的安定したポジションのあるそういう人たちにふやしていくことが、この5年から10年の間に絶対必要だと僕は思います。

○遠藤座長 では、楠岡委員、山口委員の順番で。

○楠岡委員 今までの各委員の御意見には全く賛成で、それを否定するというものでは決してないのですけれども、議論をお聞きしていると、研究の質を保つとか、いい研究をするという、研究側に重点があるように感じます。被験者、研究に参加した人たちの視点というものもかなり必要なのではないか。

先ほども研究に参加した人たちが被害者であるという御発言がありましたけれども、たまたま今回問題になっているものは、承認薬を使ったオープン試験であったので、健康被害はほとんど出なかったわけですが、アメリカなどで現に起こっているのは、似たような状況の中で死亡者が出たりしているわけです。たまたま今回は、そういう点ではラッキーだったというだけかもしれない。そういう意味の中で、被験者をどう保護するか、大規模臨床試験に参加する被験者は守られるのだけれども、非常に先駆的な研究に参加する被験者は、かなりリスクにさらされるというのでは、やはり公平性という点では保てないところがある。実効性としてどこかに絞り込まざるを得ないと思うのですけれども、その基本的な考え方として、被験者を守るというその考えをきっちり確認しておかないと、何かアウトプットをよくすることだけに目が行ってしまわないか、そこを危惧するわけです。

多分、全ての委員が同じことを考えた上で、いろいろ具体的なことをおっしゃっているのだと思うのですけれども、もし法制化するとしても、この法律が基本として持っている目的は何かということにしっかり置いておく必要があるのではないかと思います。

○遠藤座長 大変重要なポイントだと思います。

山口委員、お待たせしました。

○山口委員 被験者保護ということにも関係するかもしれませんが、高血圧の治療薬の検討会の議事録を読ませていただきまして、企業の問題がいろいろと言われていることもさることながら、こんな大学の体制で研究が行われていたのかというのが、被験者の立場から見ると本当にショックでした。解析をする統計家が学内にいなかったから頼んだとか、実際に、新たにできた講座を1つにまとめるために行われた研究だと言いつつも、研究責任者が進捗状況を全く把握していなかったというような発言があったり、こんな体制で大規模研究が行われているのかということに私はショックを受けたのです。

実際に何が目的の研究だったかわからない、というのが最終的な感想ですが、そういうことの反省に立って、今回のこの検討会があるとすれば、やはり何が欠けていてそうだったかを明確にして、きちんと前向きに、いい研究ができるような体制づくりが必要なのではないかと思っています。

先ほど来お聞きしていて、倫理観がなぜ根づいていないのかということもそうですし、生物統計家が日本で少ないというお話ですけれども、海外では当たり前だというその違いが何なのか。やはりきちっとした研究をするために、日本としてどんな体制をとっていかないといけないのかということも大事な視点ではないかと思いましたので、追加発言としてお伝えしました。

○遠藤座長 ありがとうございます。

研究開発の推進あるいは被験者、あるいは国民の保護という意味合いから考えるべきだというのは当然なわけでありませうけれども、御議論の中で、体制整備を進め、倫理教育を進めるということは、皆さん同意されるわけですね。ただそれで十分なのかどうかというところが議論になるわけですね。それで十分なのだ、体制整備がしっかりしていて、倫理教育がしっかりすれば、下手に規制などは加えるべきではないという考え方なのか、いや、それでもやはり規制強化はやる必要があると考えるのかというところが議論になるのだろうと思うわけです。

余計なことを申し上げましたけれども、また御自由な御意見があればいただきたいと思っています。

よろしゅうございますか。

それでは、きょうはいろいろな参考人から、いろいろな方面からの非常に貴重な御報告をいただきまして、今後我々が議論する上で大変参考になったと思っております。

それでは、最後の議題の4、その他で、事務局、何かございますでしょうか。

○南川補佐 それでは、事務局から今後の予定について説明させていただきます。

次回は6月25日の14時から17時の間に開催する予定です。次の第3回検討会においては、海外調査報告のヒアリングを引き続き行うとともに、臨床研究の実施機関からのヒアリン

グ等も行いたいと思っています。

また、これまで御議論いただいた点についての論点整理もあわせて準備していきたいと思っていますので、委員の皆様におかれましては、今後の論点整理に向けての御意見や論点等を事務局にメール等で御連絡いただきますよう、また、今後の検討会でどのような材料が必要かなどございましたら御意見をいただければと存じます。

○遠藤座長 事務局から論点整理をしていきたいということなので、いろいろなお考えをいただきたいということですので、ぜひ積極的に御協力いただければと思います。

本日御用意しました案件は以上でございますけれども、何か先生方から追加することがございますか。

よろしゅうございますか。

それでは、特にないようであれば、事務局から次回の開催についての連絡をお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○一瀬課長 繰り返しになりますが、今回は6月25日14時からとなりますので、委員の皆様におかれましては、どうぞよろしく願いいたします。場所等につきましては、また事務局から御連絡を差し上げます。

本日の議事録につきましては、作成次第、委員の皆様にご確認をお願いいたします。その後、公開させていただきますので、どうぞよろしく願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○遠藤座長 それでは、今日は長時間どうもありがとうございました。また、参考人の先生方、本当に長時間ありがとうございました。御礼申し上げます。

それでは、これで検討会を終了したいと思います。ありがとうございました。

日本医学会

医学研究のCOIマネジメントに関する ガイドライン

2014（平成26）年2月改定

日本医学会
利益相反委員会

日本医学会

医学研究のCOIマネジメントに関するガイドライン

目次

| | |
|--------------------------------|----|
| I. はじめに | 1 |
| II. 基本的な考え方 | 4 |
| III. 医学研究の特性とCOI指針 | 6 |
| IV. 医学研究に係るCOIマネジメントの基本 | 7 |
| 1. 医学研究を実施する各施設・機関 | 8 |
| 2. 医学研究成果が発表される専門学会、学術団体など | 8 |
| 3. 臨床研究,特に医師主導臨床試験に係る注意事項 | 8 |
| 4. 臨床研究に係る回避事項とそのマネジメント | 10 |
| V. COI指針および細則の策定 | 11 |
| 1. COIマネジメントの手順 | 11 |
| 2. 企業・法人組織, 営利を目的とする団体との産学連携活動 | 12 |
| 3. COIマネジメントの対象者 | 12 |
| 4. 対象となる事業活動 | 13 |
| 5. 申告すべき項目 | 14 |
| 6. 対象者のCOIマネジメント | 15 |
| 7. 申告の対象期間 | 19 |
| 8. 自己申告の方法 | 19 |
| 9. 役員より提出されたCOI自己申告書の取り扱いについて | 21 |
| 10. 理事会の役割と責務 | 22 |
| 11. COI委員会の役割と責務 | 23 |
| 12. 編集委員会の役割と責務 | 25 |
| 13. 倫理委員会の役割と責務 | 26 |

| | |
|-----------------------------|----|
| 14. 個人情報の保管と開示 | 26 |
| 15. COI 指針の遵守,教育研修とモニタリングなど | 27 |
| 16. COI 開示請求への対応 | 27 |
| 17. 指針違反者への措置 | 28 |
| 18. 不服申し立てへの対応 | 29 |
| VI. 社会への説明責任 | 29 |
| VII. 分科会組織自体の COI マネージメント | 30 |
| VIII. Q&A の作成とホームページへの掲載 | 30 |
| IX. 指針・細則の変更 | 31 |
| X. 本ガイドラインは、2014年2月19日に改定した | 31 |

I. はじめに

米国での産学連携活動は、1980年における Bayh-Dole 法の導入をきっかけに強化され、過去30年にわたり、医学・医療の分野において基礎研究成果をもとに新規診断法や治療法、予防法の開発ならびに実用化に大きく貢献してきた。しかし、アカデミアに営利企業の参入が多くなればなるほど、教育・研究という学術機関としての社会的責務と、産学連携活動に伴い生じる個人の利益が衝突・相反する状態が必然的・不可避的に発生する（図1参照）。こうした状態が Conflicts of Interest (COI; 利益相反と和訳されている) である。これに対して、1989年に米国 National Institute of Health (NIH)が、1990年には全米医科大学協会も COI マネージメントガイドラインを公表した。その結果、学術機関や学術団体などが組織として当該研究者（医師）の潜在的な COI を適切にマネージメントし、臨床研究へ参加する被験者の安全性や人権の確保を行っていくことの責務がアカデミアおよび研究者に対して強く求められるようになった。1999年に発生した米国でのゲルシンガー事件では、倫理面だけでなく先端医療研究に潜む COI 問題についても組織としての監視体制や COI マネージメントの重要性について全米に大きな警鐘が鳴らされた。その後、全米の95%以上の生命科学系大学は人間対象研究に係る COI 指針を策定し、適正な臨床研究、臨床試験の推進を図っている。

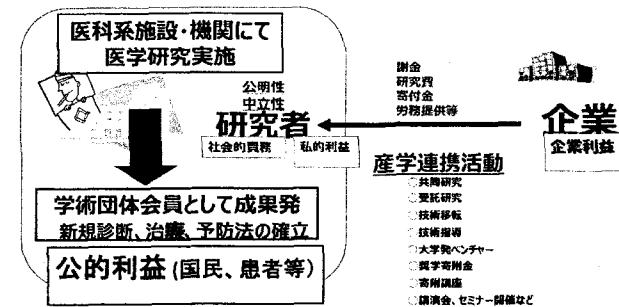


図1 産学連携に係る医学研究と研究者のCOI状態

このような動きは、産学連携により臨床研究を積極的に推進している医科系大学や基幹病院にとどまらず、研究成果を社会に向けて公表し教育活動を行う学術団体においても、臨床研究に係る COI 指針の策定とその遵守が所属研究者全員に義務として求められている。また、医学専門雑誌編集に係わる雑誌編集者も発表論文に係わる研究者の COI 状態には関心が高く、国際一流雑誌 (The Lancet, The New England Journal of Medicine など) の編集者からなる医学雑誌編集者国際委員会 (International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE) が共通の COI disclosure format を策定し、これを多くの雑誌が採用しているが、統一的な考え方や COI マネージメントの方法は確立されていない。

わが国では、「科学技術基本計画」が 1996 年に策定され、先端的な基礎研究成果をもとに国民の期待に応える科学技術の総合的な発展を推進してきたが、その後、「第 2 期科学技術基本計画 (2001 年)」から 4 年ごとに第 4 期科学技術基本計画 (2010 年) へと受け継がれ、国の科学技術政策の根幹をなす考え方が示されてきた。一方、科学技術創造立国を目指したさまざまな取り組みが国家戦略として進められるなかで、産学官の連携活動が強化されてきた。大学や研究機関、学術団体などにおける研究成果を社会に適切に還元していくことは、わが国経済の活性化や国民が安心・安全・快適な生活を享受する上できわめて重要であると同時に、教育・研究の活性化を図る上でも大きな意義を持つ。他方、産学連携活動が盛んになればなるほど、公的な存在である大学や研究機関などが特定の企業の活動に深く関与することになり、その結果、深刻な COI 状態が研究者個人、さらには所属する大学や研究機関に発生することが懸念される。

また、医学的研究は人間を対象とするため、弱い立場にある被験者の人権ならびに生命と安全を守るという観点から倫理性、科学性を担保した実施が求められており、臨床研究に関連する倫理指針の遵守が必須である。ヘルシンキ宣言 (改訂版 2000 年) や 2003 年度に施行された「臨床研究に関する倫理指針」では、人間対象の臨床研究に係る COI、特に、研究者個人の当該研究に係る経済的な利益相反 (利害の衝突) 状態に関する開示が研究者に求められているところである。

わが国における最初の取り組みは、2004 年 8 月に文部科学省主催のパネルディスカッション「臨床研究・臨床試験における利益相反への対応」が開催され、臨床研究に係る COI 問題についての重要性が確認された。それを受けて、文部科学省の委託調査として「臨床研究の倫理と利益相反に関する検討班」が設置され、2006 年 3 月に「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」が公表された。このガイドラインは、経済的な利益などに関して相反状態にある個人や研究者が人間対象の臨床研究を行う場合の COI 指針および一定の細則を、各大学、研究機関、病院、学術団体などにおいて定めることを求めるものである。そして、人間を対象とする研究の質とその成果に対する社会的信頼を確保することであり、臨床研究への取り組みを規制、実施を阻害することではなく、むしろ、研究者が自己責任のもとに、自由に質の高い臨床研究を推進することのできる環境の醸成を目的としており、臨床研究に係る COI 問題を適切にマネージメントしていくための指針および細則策定のための基本的な指針を提供しようとするものであった。その後、2008 年度に厚生労働省から「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」が公表され、研究助成金を受けている研究者を対象とした COI マネージメントの義務化が明文化された。

一方、日本製薬工業協会 (製薬協) は、2010 年 6 月に国際製薬団体連合会、欧州製薬団体連合会、米国研究製薬工業協会と歩調を合わせて「臨床試験結果の医学雑誌における論文公表に関する共同指針」を採択することに同意した。本共同指針は、すでに市販されている医薬品や開発中の医薬品を対象とした企業依頼の臨床試験について、公表論文の著者資格および謝辞を医学雑誌編集者国際委員会統一投稿規定 (ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts) に準じて記載することを定めている。さらに、ピアレビュー医学雑誌への投稿を通じて公表される論文が、臨床試験結果を幅広く利用できる点において公衆衛生上の利益となるばかりか、臨床試験の透明性にもつながっている。一方、公表論文に関連する著者らの利害関係をすべて公開する責務を企業に対しても求めている。

近年の世界的に大きな動きとして、基礎的なシーズ探索研究から臨床への橋渡し研究 (トランスレーショナルリサーチ) が各国ともに国策的な取り組

みとして推進されている。このような背景から、COI マネージメントの研究対象が、人間を対象とした臨床研究や臨床試験（治験を含む）に限定されず、産学連携活動はシーズ探索的な基礎研究や臨床への橋渡し研究（トランスレーショナルリサーチ）にまで拡大されてきており、企業・営利を目的とする法人・団体などと産学連携にて実施している基礎研究者に対しても経済的な COI 状態の自己申告書を提出させる傾向にある。そこで日本医学会は、生命科学系や基礎医学研究から人間を対象とする臨床医学研究（個人を特定できる人体由来の材料および個人を特定できるデータに関する研究を含む）、臨床試験までの研究を医学研究として定義し、これを COI マネージメントの対象と位置付け、2011 年 2 月に「日本医学会 医学研究の COI マネージメントに関するガイドライン」を公表した。さらに、この度、産学連携に係る COI 申告違反事例の発生や社会的要因を考慮し、いくつかの項目について改定を行った。

II. 基本的な考え方

生命科学系大学、研究機関、病院などの施設や専門学会などの学術団体は、教育や産学連携による医学研究を通して難治性疾患の予防、診断、治療の発展に大きく寄与している。これらの施設・機関が行う科学的、教育的プログラムや人間対象の医学的研究は、人権の擁護および研究の質を確保するために倫理性、科学性を担保とした実施が求められており、学術集会や学術雑誌などにおけるそれらの成果発表についても透明性、中立性が求められている。医学研究に携わる者は、人間を対象とする医学研究の倫理的原則であるヘルシンキ宣言（世界医師会）および臨床研究に関する倫理指針など（厚生労働省）の遵守が必須であることはいままでもない。

医学研究での COI 状態は、患者の人権、生命、安全を大きく左右しうる要因である。それと共に、基礎研究や医療の現場で治療法が新たに開発・考案され、その現場の研究者が産学連携による基礎的医学研究および臨床試験や治験などの臨床研究を実施し、かつ、研究者自らが考案した治療法を商業化するベンチャー企業の事業に関わることが多いという特性からも COI は不

可避的に発生する。しかし、経済的な COI 状態が生じること自体に問題があるわけではなく、施設・機関がそれらを適切にマネージメントし、バイアスがかけられていると見られかねない状況を是正し、研究者および施設・機関をいわれなき非難から守るような仕組みを構築することが重要な点である。これまでのわが国の医学研究の推進においては、2000 年に改訂されたヘルシンキ宣言に重要な規範事項として取り上げられている研究者の医学研究に係る COI 状態への適切な管理・開示がなされておらず、欧米に比べてその対応は遅速であり、あまり重視されてこなかったといわざるを得ない。

2003 年に公表された厚生労働省「臨床研究における倫理指針」の解説では、「研究者の利害の衝突などにより、研究の本質が歪められるようなことがあってはならない」としつつも、わが国の臨床研究を取り巻く状況なども踏まえ、「一律に利害関係のある企業と関わりをもつ研究を禁止すれば薬品などの開発を阻害することも考えられる」としている。ここで示されているように、医学研究のなかでも特に臨床医学研究、臨床試験はきわめて倫理性と専門性が高く、人間を対象とする特殊な研究であることから、一般的な COI 問題はやや性格を異にする側面がある。この点を適切に克服し、利害関係にある企業との連携活動に際して潜在的に生ずる研究者の COI 状態の深刻な事態への発展や、研究の遂行や結果の解釈におけるバイアスの発生、さらには研究不正を未然に防止するためには、人間を対象とする医学研究が、透明性の高い形で適正に実践されることが大前提と考えられる。

医学研究に係る COI マネージメントでは、企業・営利を目的とする法人・団体から当該研究者に提供される経済的な利益（金銭など）やその他の関連する利益（地位や利権など）の情報に係る説明責任を果たすために、COI を適切に開示し、生命科学系を含めた基礎的な医学研究や臨床医学研究、臨床試験（治験を含む）の実施と共に、その情報の普及・提供が適正になされ、それらの情報を提供される研究者や医師が客観的に判断し評価していくことができる仕組み作りが求められる。また、医学研究や臨床研究の実施ならびに成果発表が経済的な利益により企業寄りになっていないかについても監視されなければならない。さらに、医学研究を実施する立場にある研究者個人は、当該研究の信頼性を損なうような行為をしたり、臨床研究に参加する被

験者の安全性を脅かすような、何らかの所有権や利益を受けることがあってはならない。そのためには、臨床研究の質と信頼性確保に向けて、独立した組織によるデータ管理と統計解析などのデータマネジメント、さらに研究者の COI マネージメント、あるいは第三者委員会による研究の監視などによってされなければならない。さらに、生命科学系大学や学術団体などでは、研究者個人の金銭上の利益や関連する利益を適正に開示・公開することによって、すべての教育・研究活動が公正なバランス、独立性、客観性、科学的厳格性に基づいて推進されなければならない。

「日本医学会 医学研究の COI マネージメントに関するガイドライン」は、日本医学会各分科会の長および COI マネージメントに関わる会員などを対象に策定されたものであり、各分科会が経済的利益、または、実質的、潜在的、あるいは明白な相反の結果によると解釈される会員のさまざまな COI 状態に起因する問題をいかにマネジメントし、医学研究成果を適正かつ透明性を確保して公表していくかという道筋を例示している。分科会の組織形態や運営方法の違い、また分科会の置かれている特殊要因も想定されるが、このガイドラインが、各分科会の COI 指針に基づき、産学連携推進の視点から医学研究活動やそれらの成果公表がより適切にマネジメントされる上での一助になれば幸いである。

Ⅲ. 医学研究の特性と COI 指針

医学研究は、他分野（例、工学系）における共同研究・受託研究などと異なり、次のような特性を有していることから、より慎重な対応が求められる。

1. 大学・研究施設・病院ならびに専門学会に代表される学術団体などに所属する研究者の多くは企業との関係のみならず、医学研究の実施において医師と被験者との関係を有していることから、被験者の人権擁護、生命にかかる安全性の確保が何よりも求められる。
2. 医学研究・臨床研究のデータが、医薬品、医療機器等の品質、有効性および安全性の確保等に関する法律に基づくその後の審査の基礎となるなど、データに対する質と信頼性の確保がより強く求められる。

3. 人間を対象とする医学研究のなかでも、特に臨床研究成果の発表は当該の聴衆や読者である医療従事者に大きなインパクトを持つものであり、発表結果を解釈して応用する上で医療への影響はきわめて大きいと考えられる。聴衆や読者に対して中立で客観的な自己判断権を与えるため、発表者は関連企業との COI 状態に関する情報を自己開示により適正に提供することが求められる。

他方、次のような観点から、何らかの COI 状態にある個人もしくは研究者が、当該医学研究・臨床研究に関与することが多いという特性も有している。

1. 最先端の医学研究分野では、研究自体が疾病の予防法、診断法、治療法の開発を目的とすることが多く、当該基礎研究・臨床研究を安全に実施できる最適な人物はその研究者自身であるケースが多い。
2. 創薬などの場合、既存の企業への技術移転という手法のみでは、研究成果の社会還元が長期間かかることが多く、研究者自身が関与するベンチャー企業の役割が大きい。
3. 新薬や医療機器などの臨床開発には基礎医学研究、臨床研究が必要不可欠であり、研究者自身が一切関わらないということは現実的には困難である。

産学連携のもとに医学研究（基礎研究と臨床研究）に係る COI を適正にマネジメントするためには、各分科会の置かれている社会的な状況や専門性と共に、上記の特性を考慮した COI 指針および COI マネージメントのための細則作りが前提となる。その結果、分科会の長のもとに COI 委員会が倫理委員会との連携にて適切な COI マネージメントを行うことにより、研究成果を社会へと還元し、国民の福祉や健康の増進、難病を克服するための道筋が大きく開かれていく。

Ⅳ. 医学研究に係る COI マネージメントの基本

近年、医学研究に係る COI マネージメントは、研究を実施する医科系大学や研究所の各施設・機関と研究成果が発表される専門学会、学術団体の大きく2つの段階で行われる（図2参照）。

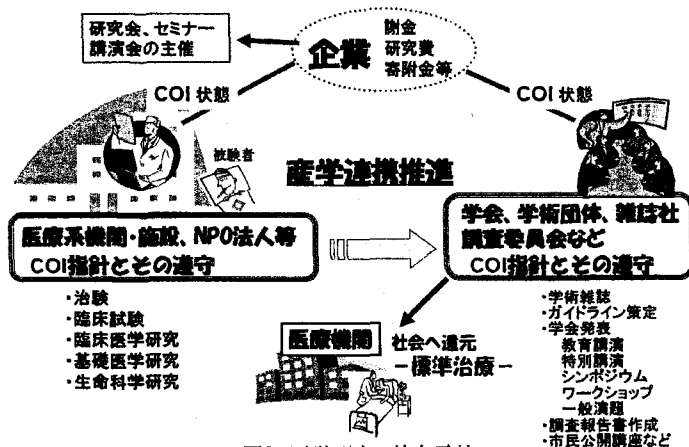


図2 医学研究の社会貢献

1. 医学研究を実施する各施設・機関

医学研究（基礎ならびに臨床研究、臨床試験など）を実施する医科系大学や研究所の各施設・機関において COI 指針が策定され、当該施設・機関の全構成員を対象として研究の質と信頼性を確保するために適切に COI マネージメントが行われる体制が整いつつある。特に、臨床研究においては、他の産学連携活動と同様に、各研究者から提出される臨床研究実施計画書と共に当該個人の COI 申告書の報告に基づき、大学・研究機関などが組織として適切にマネージメントを行っていくことが求められている。

2. 医学研究成果が発表される専門学会、学術団体など

日本医学会に所属する各分科会などの研究成果が発表される専門学会、学術団体などでは、研究者が医科系大学・研究所の COI 指針の対象者と重なることが多いことから、共通の考え方に基づいた COI 指針の策定が行われている。

3. 臨床研究、特に医師主導臨床試験に係る注意事項

侵襲性のある介入型で自主的な医師主導臨床研究の実施には、対象症例数

が多くなればなるほど多額の資金が必要となり、民間に研究費（寄附金など）を求めることが避けられない。このような場合、COI マネージメントの視点から、倫理委員会への実施計画書の申請、被験者への説明、論文発表等を通じて、医師主導臨床試験の資金源が適切に開示または公表されなければならないし、研究が適正に実施されるために必要十分な経費かどうかの妥当性も審査されなければならない。なお、臨床研究に係る資金の提供が、企業との適正な契約のもとに支援されれば、説明責任を果たしやすい。

- 1) 新薬承認のための治験（企業主導および医師主導による治験）は GCP (Good Clinical Practice) を遵守して実施される。また、市販後の医薬品を用いた医師主導の臨床試験は医薬品の有効性、安全性の検証には欠かせないものであり、臨床現場での標準的な治療法の確立に重要な情報と根拠を提供する。一方、企業にとっても販売促進の視点から第IV相臨床試験への関心が高く、いろいろな形での協力や支援（資金、労務など）が当該の研究実施者に提供されているのが現状である。しかし、金銭面での透明性が確保されないと社会から疑惑を招きやすいことから、両者の利害関係の公開を原則とした格段の配慮が求められる。
- 2) 臨床研究結果が医療従事者、患者、他の人々に幅広く利用できるようになることは、公益につながる。したがって、患者を対象としたすべての臨床試験の実施に際しては、公的なデータベースを通じて登録し、データ収集、管理および統計解析などのデータマネージメントが不可欠である。試験結果は原則的に論文の形で公開されるべきである。臨床研究実施者と関係する企業の両者は、公表論文の投稿又は発表の際に関連するすべての利害関係を開示・公開する責任がある。
- 3) 公表論文の作成にあたり、著者資格を明確にし、メディカルライター、統計専門家、他の人々の助力を受けた際には、これらの人々が著者資格の基準を満たさない場合には、これらの人々の関与に対し適切に謝意を表し、その身元、所属、資金源およびその他の利害関係を記載し公開するものとする。
- 4) 企業依頼の委託・受託、共同研究などの契約による臨床試験、治験はその資金源が企業と明確である。しかし、企業からの奨学寄附金を資金源

とする医師主導臨床試験の場合においても当該企業が資金提供者（スポンサー）と見なされることから、各分科会での申告基準額以上であれば資金源（unlimited grant from company）として明記すべきである。

- 5) 医師主導の臨床試験実施者は、臨床データ集計・管理、統計解析、データ解釈ならびに論文作成においても、資金提供者である企業関係者の介入がまったくないことを当該論文の謝辞に明記すべきである。例えば、「The sponsor has no roles in study design, data collection, data analysis, data interpretation or writing of the report」のような記載法がある。
- 6) 施設・機関へ派遣された企業所属（正規社員）の研究者が、派遣研究者、社会人大学院生、非常勤講師としてアカデミアに所属し、研究成果を講演あるいは論文発表する場合には、当該企業名を明記すべきである。

また、企業所属（正規社員）時に行った研究成果を、アカデミアに所属（正規職員）へ転職した後に発表する場合も、所属した企業名を明記すべきである。

4. 臨床研究に係る回避事項とそのマネージメント

産学連携にて人間を対象とした介入型の臨床研究（臨床試験、治験を含む）が実施される場合、当該研究の実施者は下記の事項について回避すべきであることを COI 指針・細則に明記する。

- (1) 臨床試験への被験者の仲介や紹介にかかる報賞金の取得
- (2) ある特定期間内での症例集積に対する報賞金の取得
- (3) 特定の研究結果に対する成果報酬の取得
- (4) 研究結果の学会発表や論文発表の決定に関して、資金提供者・企業が影響力の行使を可能とする契約の締結。

一方、臨床研究（臨床試験、治験を含む）の計画・実施に決定権を持つ試験責任者あるいは研究代表者（principal investigator）は、当該研究に関わる資金提供者・企業との金銭的な関係を適正に開示する義務を負っており、以下に記載する事項については特に留意して回避すべきであることが求められる。

- (1) 臨床研究の資金提供者・企業の株式保有や役員への就任
- (2) 研究課題の医薬品、治療法、検査法などに関する特許権ならびに特許料の取得
- (3) 当該研究に関係のない学会参加に対する資金提供者・企業からの旅費・宿泊費の支払い
- (4) 当該研究に要する実費を大幅に超える寄附金などの取得。ただし、適正な契約に基づく場合は除外
- (5) 当該研究に係る時間や労力に対する正当な報酬以外の金銭や贈り物の取得
- (6) 当該研究結果に影響を与えうる企業からの労務提供（例、データ管理、統計解析、論文執筆など）の受け入れ
- (7) 当該研究結果が企業の利益（販売促進など）に直接的に結び付く可能性のある臨床研究の場合、当該企業からの共同研究者（正規社員）の受け入れ

V. COI 指針および細則の策定

各分科会は、医学研究に係る COI をマネージメントする指針（ポリシー）を策定、公開し、それに基づいたマネージメント体制を構築する。この指針には、マネージメントの対象となる研究に関与する個人と利益内容の範囲を明確に定義すると共に、日常的に発生する COI 状態が深刻な事態へと発展することを未然に防止するための方策（細則）を記載する。COI マネージメントを実効性あるものにするため、COI 指針に従わなかった場合、各分科会の規則や規定などに基づいた適切な罰則規定や対応措置の仕方についても記載することが望ましい。

1. COI マネージメントの手順

医学研究成果を発表する際には、原則として当該研究に関わった研究者全員が COI 自己申告書（附2）参照）を分科会の長へ提出しなければならない。医学研究に係る COI マネージメントのプロセスは分科会ごとの諸事情により異なるが、基本的には、当該研究者は発表研究内容に係る企業・法人組織・

営利を目的とする団体との COI 状態を記載した自己申告書を当該分科会の長へ申告することが前提となる。

2. 企業・法人組織、営利を目的とする団体との産学連携活動

大学・研究機関が医学研究に関して企業・法人組織、営利を目的とする団体（以下、企業・組織や団体）と行う産学連携は次のような活動が含まれ、申告の対象となる。

- (1) 共同研究：企業・組織や団体と研究費、研究者を分担して実施する研究（有償無償を問わない）
- (2) 受託研究：企業・組織や団体から療法・薬剤、機器などに関連して契約の下に行う研究
- (3) 技術移転：大学・研究機関の研究成果を特許権などの権利を利用し、企業において実用化
- (4) 技術指導：大学・研究機関の研究者などが企業の研究開発・技術指導を実施
- (5) 大学発ベンチャー：大学・研究機関の研究成果を基にベンチャー設立
- (6) 寄附金：企業・組織や団体から大学・研究機関への制限を設けない研究助成のための寄附金
- (7) 寄附講座：企業・組織や団体から大学への寄附金による研究推進のための講座設置

3. COI マネージメントの対象者

- (1) 会員は、研究成果を学術講演などで発表する場合、当該研究実施に関わる COI 状態を発表時に、分科会の指針・細則に従い、所定の書式で適切に開示する。研究などの発表との関係で、指針に反するとの指摘がなされた場合には、分科会の長は COI 委員会に審議を求め、その答申に基づいた適切な措置を取る。
- (2) 分科会学術機関誌などで論文発表する場合の自己申告書の提出が求められる者は、会員のみでなく、非会員も対象となる。

(3) 役員（理事長、理事、監事）、学術集会担当責任者（会長など）、各種委員会の委員長、特定の委員会（学術集会運営委員会、学会誌編集委員会、倫理委員会、COI 委員会など）委員、暫定的な作業部会（小委員会、ワーキンググループなど）の委員などは、当該分科会に関わるすべての事業活動に対して重要な役割と責務を担っており、当該事業に関わる COI 状況については、就任する時点で所定の書式に従って自己申告を行なう。就任後、新たに COI 状態が発生した場合には規定に従い、修正申告を行うことの義務を明記する。役員と委員などについては特段の COI マネージメントが求められる。

(4) 分科会雇用の事務職員

同時に、(1)～(4)の対象者の配偶者、一親等の親族、または収入・財産を共有する者を COI 申告の対象者に含めるかは、各分科会の置かれている状況に応じて対応する。しかし、配偶者・親族を COI 申告の対象としない場合にも、間接的にまたは非経済的な要因で医学研究の実施や解釈において影響を与える可能性があれば、所定の様式に適当な項目欄を設けて開示を求める。また、事務職員には、COI に関する守秘義務も存在する。

4. 対象となる事業活動

分科会が行うすべての事業活動に対してすべての参加者に、COI 指針を適用する。

1つの例として下記に掲げる。

- (1) 学術集会（年次総会含む）、支部主催の学術集会などの開催
- (2) 学会機関誌、学術図書などの発行
- (3) 研究および調査の実施
- (4) 研究の奨励および研究業績の表彰
- (5) 専門医および認定施設の認定
- (6) 生涯学習活動の推進
- (7) 国際的な研究協力の推進
- (8) その他目的を達成するために必要な事業

特に、下記の活動を行う場合には、特段の指針遵守が求められる。

- (1) 分科会が主催する学術集会、講演会、セミナーなどでの発表
- (2) 分科会発刊の学術雑誌・機関誌などでの発表
- (3) 診療ガイドライン、マニュアルなどの策定
- (4) 臨時に設置される調査委員会、諮問委員会などでの作業
- (5) 企業や営利団体主催・共催の講演会、ランチョンセミナー、イブニングセミナーなどでの発表

各分科会のすべての会員は当該分科会の事業活動と関係のない学術活動（企業主催・共催などを問わず）においても、所属学会の所定の様式に従って、発表時には発表内容に関連する企業との COI 状態が開示されるべきである。

5. 申告すべき項目

申告すべき項目のなかで最も議論の多いのが奨学寄附金（委任経理金）の解釈と取り扱いである。企業・法人組織・団体からの奨学寄附金の受け入れ先は大きく2つに分かれ、機関の長（学長か病院長）と講座・分野の長となっている。前者の場合、研究者個人との関わりはないと判断されがちであるが、企業・法人組織・団体から機関の長を経由した形で奨学寄附金が発表者個人か、発表者が所属する部局（講座、分野）あるいは研究室へ配分されている場合にも申告する必要があることを明記する。産学連携による医学研究に対して社会からの疑念や疑義が生じないようにするためには、間接的であっても関連企業からの研究支援があると想定される場合には、自ら COI 自己申告をしておくことが望ましい。

次に、疑義が出やすい申告項目として、非営利法人（例、NPO）や公益法人（例、社団、財団）からの資金援助（受託研究費、研究助成費）を受けた場合が該当する。製薬企業からの寄附金などが非営利団体や公益法人を経て研究者に交付されている場合、交付金が高額であればあるほど、研究成果の客観性や公平性が損なわれているような印象を第三者が持つことが懸念されることから、当該法人への出資者である企業名も記載すべきである。したがって、非営利法人や公益法人からの研究費については、その性質などを踏まえ

た上で各分科会の COI 委員会にて COI マネージメントの面から検討し、適切な対応が求められる。

最近、産学連携活動の一つとして、大学の部局内に企業などの提供資金（寄附金）によって寄附講座が数多く設置されている。寄附講座に所属する会員は、発表に際しての職名は所属施設・機関で使われる正式名称（特任教授、特命教授など）を記載し、寄附講座については資金提供元の企業名を謝辞に明記すべきである。複数の企業などから資金提供されている場合には、ある一定基準額（例、200 万円以上／企業）を超えていれば、該当する企業名をすべて記載し、透明性の確保を図ることが求められる。和文例として、「謝辞：XXX 寄附講座は、YYY 製薬の寄附金にて支援されている」、英文例として、「Acknowledgement: Department of XXX is an endowment department, supported with an unrestricted grant from YYY」などの記載が明示されるべきである。

自己申告書の様式については、(1) 役員、(2) 学術集会発表者、(3) 雑誌著者の3区分に分類して策定されることが望ましい。それぞれには上述の項目が含まれるべきであるが、各分科会の諸事情により設定する。

6. 対象者の COI マネージメント

各分科会の COI マネージメントの対象者は、役員と発表者（会員、非会員）であり、役員は COI 自己申告時、所属の記載は正規雇用されている組織、機関名をすべて記載すべきである。

(1) 役員

分科会の長は、当該役員個人に対して企業・法人組織（非営利組織、財団法人などを含む）・団体との COI に関する自己申告書の提出を義務付ける。自己申告書の開示法については、印刷した申請書での場合が多いが、セキュリティを担保とした Web サイトにて申請期日を設定した形での自己申告方式も検討に値する。

企業・法人組織、営利を目的とする団体が提供する外部資金については、原稿料、講演料、医学研究費（治験、臨床試験費含めて）、受託研究、共同研究、奨学寄附金（委任経理）などの研究費は COI マネージメントの観点

からは重要な項目であり、第三者からの理解が得られやすいように、それぞれ項目立てにする配慮も必要である。具体的な例として、対象者は個人における申告すべき事項（附2）参照）で、細則で定める基準を超える場合には、その正確な状況を分科会の長に申告するものとする。なお、申告された内容の具体的な開示、公開の方法については別に細則で定める。

一方、役員などのなかで、特に編集委員会の編集長、編集委員は就任時に COI 自己申告書の提出が義務付けられるが、査読のための編集委員あるいは査読者も COI マネージメントの対象者として含めるべきかどうかの議論が多い。分科会においては、査読対象の研究分野が専門的であればあるほど、投稿者と査読者とは密な関係（師弟、共同研究者、同じ企業からの助成受領者など）にあることが多い。しかし、論文投稿者とはまったく COI 状態にない専門家に査読を依頼するとなると査読適任者の数が激減し、査読依頼ができないという事態も生じる可能性がある。これらの諸事情を踏まえて、査読者に対する COI マネージメントのあり方は慎重な検討が求められる。1つの例として、編集委員、査読者が査読を行う場合、投稿論文筆者との間に COI 状態があるかを自身で判断してもらい、査読結果に対して説明責任が果たせないと判断される場合には辞退することも可とする現実的な対応策が取られている。いずれにしても、学術雑誌による研究成果の情報発信は社会還元への大きな道筋であり、それらが公明性、中立性を担保に実施されるための仕組み作りは、COI 委員会との連携が求められる。

(2) 学術集会発表者

分科会の長は、会員・非会員を問わず、発表者全員あるいは筆頭発表者を対象に発表する研究内容に関連する企業・法人組織や営利を目的とした団体（以下、企業・組織や団体という）との COI 状態について自己申告書の提出を義務付ける。なお、自己申告が必要な金額は、各分科会が置かれている諸事情を勘案して、各々の開示すべき事項について基準を定める。

一方、発表者が企業の正規職員の立場であると同時に大学・研究機関等での非常勤職員（例、講師、客員教授など）、派遣研究員、社会人大学院生

である場合、記載する所属は前者の正規雇用の企業名（所属名、職名含む）だけか、あるいは前者に後者を併記という選択肢が考えられる。原則的に、発表者は、発表する研究内容の資金提供者が所属企業であれば、企業名（所属名、職名含む）を所属先だけと記載すればよいが、資金提供の企業が異なる場合には関係する企業名を自己申告書に開示すべきである。

(3) 学術雑誌発表者

分科会の編集委員会は、分科会の長のリーダーシップのもとに会員・非会員を問わず、各分科会が発行する学術雑誌に掲載される著者全員を対象にして、自己申告書の提出・開示を義務付ける。通常、corresponding author は当該論文に係る著者全員からの COI 状態に関する申告書を取りまとめて提出することとし、記載内容については、著者全員の所属名も含めて原則として全責任を負うことが望ましく、COI 指針に明記されるべきである。

著者のなかに企業所属の研究者が含まれる場合、①当該研究者の所属企業名、部署名、職名、②当該研究への貢献内容、③当該企業からの出資額、④発表結果の帰属先、⑤研究結果の学会発表や論文発表の決定に関して関係企業が影響力の行使を可能とする契約の有無、⑥当該研究結果に影響を与える企業からの労務提供としての受け入れになっていないか等を確認し、研究の質と信頼性の担保ができているかどうかを確認し、総合的に論文受理の可否について判断すべきである。

全著者の COI 状態に関する情報は、論文末尾、謝辞 (Acknowledgments) または引用文献 (References) の前に記載されることが多い。規定された COI 状態がない場合も、「The authors state that they have no conflicts of interest」などの文言が同部分に記載される。COI 開示違反者に対する分科会の措置に関しても、COI 指針・細則または投稿規定に明文化する。

企業などからの資金提供により設置された寄附講座に所属する会員は、論文発表に際しての和文例は、「謝辞：XXX 寄附講座は、YYY 製薬の寄附金にて支援されている」、英文例は「Acknowledgement: Department of XXX is an endowment department, supported with an unrestricted grant from YYY」などの記載が明記されるべきである。

1) 和文雑誌の発表者

和文雑誌の発表者は会員であることが多いので、各分科会における学術集会・講演会における COI 申告書と同じ項目で対応が可能であるが、非会員の投稿者についても当該分科会の COI 指針・細則に従うことの了解を得て、所定の様式にて申告開示することを義務付ける。

2) 英文雑誌の発表者

学術雑誌の論文発表者に対する COI マネージメントとして、著者に求める COI 自己申告書の様式は欧米の学会ならびに雑誌社は実に多様である。各分科会が発刊する英文雑誌の場合、海外研究者(非会員)からの論文投稿数がかかりあることが予想され、国情により日本の産学連携活動とは異なる可能性もあることから、①自己申告する対象者の範囲、②申告項目、③申告のための評価基準については十分な検討が必要であり、雑誌 COI 指針のなかに明記する。

最近、医学雑誌編集者国際委員会 (International Committee of Medical Journal Editors ; ICMJE) が、論文投稿者への利便性を図り、COI 状態の適切な開示を標準化するために統一した COI 自己申告書 (Form for disclosure of potential COI) を提案しており、著者らの COI 状態だけでなく、所属機関・施設の COI 状態の開示を求めており、海外の数多くの医学雑誌がその様式を採用している。

日本医学会は2013年8～9月に118分科会を対象に、ICMJE が提唱する COI disclosure format を用いるべきかどうかについてアンケート調査を行った結果、「日本独自の様式で良い」が14%、「ICMJE format の採用が良い」との回答が61%であった。本会の会員が国際雑誌への投稿も含めて COI 申告における利便性を高めるためにも、日本医学会利益相反委員会と日本医学雑誌編集者組織委員会とが連携して、3年後を目途に ICMJE format へと整合性を図るための検討をしていく予定である。

通常、研究者にとって、impact factor や citation index が高い一流雑誌への発表は地位向上や研究費の獲得に大きな力となる。同時に、企業の資金提供により行われる医学研究や臨床試験の成績発表は publication bias や reporting bias がかかりやすく、社会からの関心が

きわめて高く、社会への影響力も強いことから、雑誌社や学術団体などは著者自身による COI 状態の開示により透明性や信頼性を確保するだけでなく、できるかぎりデータの客観性、中立性を担保とする最大限の努力がなされなければならない。そのためにも、各分科会における編集委員会と COI 委員会は連携して、1) 和文雑誌の発表者と、2) 英文雑誌の発表者とを分離して、それぞれへの対応マニュアルを記載した雑誌 COI 指針 (Journal COI policy) を策定し、適切に対応していくことが望ましい。

7. 申告の対象期間

産学連携による医学研究は多岐にわたり、基礎研究の場合には短期間で行われるが、侵襲性のある大規模な介入型研究は、倫理委員会承認の実施計画書 (プロトコール) に記載された年限を超えて長期間にわたり実施されることが多く、論文投稿時点で学会や雑誌社の COI 指針による申告書に従って自主的にすべての COI 状態の開示が求められる。したがって、各分科会は原則として、役員就任時や発表時点から遡って過去3年間を対象期間として COI 状態の自己申告を会員、職員に義務付けることが望まれる。同時に、分科会所属の会員、職員に対して、医学研究の企画・立案の時点から実施までの全期間について当該研究に係る企業との金銭関係に係る情報について自己管理を求めるべきである。一方、施設・機関においては、それらの長の責任のもとに、当該研究の年度ごとの資金源とその額に関する情報は研究企画・立案の時点から臨床研究の実施期間までの関連するデータ記録、議事録などと共に、終了報告日から5年間、または論文公表から3年間の保管義務が求められる。

8. 自己申告の方法

自己申告対象者の提出時期ならびに提出方法については、COI 指針・細則に対象者ごとに分けて明記する (図3参照)。

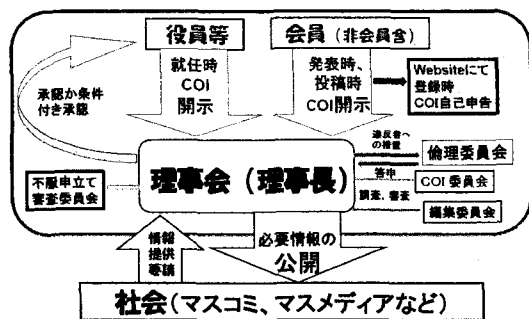


図3 分科会におけるCOI管理の例

(1) 役員について

役員においては、当該分科会事業などに関連する企業・団体などとのCOI状態を決められた時期（例、4月1日）に自己申告書を毎年提出し、更新のための評価を受けることを明記する。また、研究期間中に新たなCOI状態が当該研究者に発生した場合、ある一定期限内（例、6週間以内）に報告する義務も明記する。

役員委嘱に際しては、具体的な報告プロセスは、下記のとおりである。

1) 役員候補者が、所属分科会において定められた書式・手順に則り、所属分科会の長にCOI自己申告書を提出し、2) COI委員会で役員就任の適格性について審議が行われ、3) 判断結果（COIに関する意見書）が機関の長に報告され、4) 機関の長から、役員候補者に対して承認・条件付承認・不承認などの決定が伝達される。

(2) 学術集会発表者について

学術集会発表者には、Webサイトにて発表する演題抄録を登録する時と発表時に、発表演題に関連する企業・団体などとのCOI状態を所定の様式に従って自己申告により開示することを義務付ける。具体的には、Webサイト上、所定の自己申告書に記載されている項目にすべて回答しないと演題登録には進めない仕組みを構築しておくのも一案である。また、講演者には、最初か2番目のスライド（図4参照）にて分科会の定める様式に従って、COI状態にあってもなくても開示させると共に、COI状態にある企業・組織や団体の名称を掲示することは重要なマネージメントの1つであ

る。

日本〇〇学会 COI開示
筆頭発表者名: 〇〇 〇〇

筆頭発表者: 演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

或いは、

筆頭発表者のCOI開示

| | |
|--------------|----------|
| ①顧問: | なし |
| ②株保有・利益: | なし |
| ③特許使用料: | なし |
| ④講演料: | なし |
| ⑤原稿料: | なし |
| ⑥受託研究・共同研究費: | 〇〇製薬 |
| ⑦奨学金助金: | 〇〇製薬 |
| ⑧寄附講座所属: | あり(〇〇製薬) |
| ⑨贈答品などの報酬: | なし |

図4 学術講演会にて申告すべきCOI状態の開示例

(3) 雑誌論文発表者について

雑誌発表者は論文投稿時におけるCOI自己申告を義務付け、発表演題に関連する企業・団体などとのCOI状態を発表論文の末尾に所定の様式に従い著者全員のCOI状態を開示する。最近、欧米のいくつかの雑誌(例、The New England Journal of Medicine)は、論文末尾に著者らのCOI状態に関する情報を記載せず、読者が任意に著者らのCOI自己申告書(オリジナル)をそのままWebサイトで閲覧できる仕組みを採用している。この方式は、COI自己申告には編集者らが関与せず、著者らの自己責任と説明責任に委ねている点に利点がある。今後、論文公表の電子ジャーナル化と共に、COI自己申告書の国際標準化が進めば、開示法の1つとして採用する方向で検討すべきである。

9. 役員より提出されたCOI自己申告書の取り扱いについて

役員より提出されたCOI自己申告書は、重要な個人情報を含む文書であることから慎重な取り扱いがなされるべきであり、機密保持の確保と個人情報保護の観点から厳格なマネージメントを分科会事務局内で行うことが求められる。具体例として、役員の任期を終了した者、委員委嘱の撤回が確定した者に関するCOI情報の書類なども、最終の任期満了、あるいは委員の委嘱撤回の日からある一定の期間（例、2～5年）、分科会の長の監督下に当該事務局で厳重に保管されなければならない。ある一定期間を経過した書類につい

ては、理事長の監督下において速やかに削除・廃棄されることを明記する。ただし、削除・廃棄することが適当でないと理事会が認めた場合には、必要な期間を定めて当該申告者の COI 情報の削除・廃棄を保留できることも考慮する。会長（次期会長含む）、学術集會会長および学術集會運営委員会委員長に関する COI 情報に関しても、役員の場合と同様の扱いとすることが望ましい。これらの保管、廃棄法については細則内に明記する。

10. 理事会の役割と責務

理事会は、役員などが当該分科会の事業を遂行する上で社会的な信頼性を損なうような重大な COI 状態が生じた場合や、学術集會や学術雑誌への発表者による COI の自己申告が不適切であると認めた場合、COI 委員会、倫理委員会、編集委員会のそれぞれに諮問し、それらの答申に基づいて改善措置などを指示することができる。

理事会は、所属する役員や会員などに COI に係る疑義や疑惑が社会的に発生した時には、適切にかつ速やかに対応し、検証の結果、不当な疑惑あるいは告発と判断された場合には、分科会としての自己責任と社会的説明責任を果たすと共に当該個人の人権を守るために、分科会としての見解と声明を出すことも必要である。

役員、委員などは、当該分科会の事業活動を実施するなかで企業・団体などと取り交わす契約ならびに合意・申し合わせなどに関して、事業活動に伴う調査活動や発表などにおいて公明性、中立性、適正性において制約を受けたり、規制を設けたりする内容の取り決めを行うべきでないという記載は、COI 指針のなかに明記すべきである。

また、理事長は、会員が他の学術雑誌に公表した論文に関して、深刻な COI 申告違反に関連しての懲罰措置（論文撤回、発表停止など）を受けた際、当該会員が関連研究課題にて分科会刊行の学術雑誌に論文公表しておれば、速やかに情報の収集ないしは調査活動（例、調査委員会設置）を行い、COI 委員会並びに倫理委員会との連携にて適切な対応を行うべきである。

11. COI 委員会の役割と責務

分科会の長は、COI に係るマネージメントの特性や自己申告書内容の特殊性、個人情報の保護などを考慮すると、違反者への措置対応を所掌する倫理委員会とは独立させた形で COI 委員会を設置することが望ましい。また、COI 指針・細則のなかに、COI 委員会と理事会や倫理審査委員会、編集委員会との密な連携方法が記載されていると、COI マネージメントを円滑に進めていく上で役立つことが多い。COI 委員会は、産学連携による医学研究、臨床研究、臨床試験の推進を前提にして、研究者の立場に立って COI 状態を適正にマネージメントするためのアドバイザー的な役割を果たしていくことが望まれる。COI 状態の自己マネージメントへの理解を高めるために、問題となりやすい事案に対する Q & A を分科会の Web サイト上に公開することも考慮されるべきである。

1) COI 委員会の所掌事項

次の所掌事項が想定される。

- (1) COI 状態にある会員個人からのあらゆる質問、要望への対応（Q & A 作成）
- (2) 役員および発表者（非会員含む）の事業活動に係る COI 状態の判断ならびに助言、指導
- (3) 産学連携に係る COI マネージメントの啓発活動および企画・広報に関すること
- (4) 会員個人の COI 申告に関する疑惑が生じた時の調査活動、関係する施設・機関との情報交換、改善措置の勧告に関すること
- (5) COI 指針・細則の見直し、改定に関すること

2) COI 申告項目による判断基準

医学研究における COI 状態は、産学連携活動の様式や社会的な背景、医学研究の特許性や知財価値、施設や研究者の置かれている状況（国内か、あるいは国外か）、対象となる医学研究の特殊性などによって大きく異なる可能性があり、COI マネージメントにおいて標準的な判断基準や統一的な評価基準は存在しない。産学連携による医学研究が適正にかつ透明性と公

明性を持って推進されることは当然であるが、企業・団体などからの金銭的な報酬や助成金は多寡を問わず、当該研究者に潜在的な COI 状態が発生する。したがって、自己申告による COI 開示を求めるために、産学連携の活動内容や基準とする金額などの設定は、各分科会の指針に基づいて社会への説明責任を果たすことのできる規範や評価基準をもとに行い、定期的に指針・細則の見直しを図りながら改善し対応していくことが求められる。企業・法人組織・団体から提供される金銭的な COI 項目として、講演料、原稿料、奨学寄附金に関連して多額の金銭が研究者に提供されると、研究成果の解釈や発表においてバイアスが係る可能性があり、社会的にも関心が高く、メディアからも疑義を指摘されることが多い。現時点においては、ある一定の基準額以上かどうかで申告の有無を決め、資金提供者（スポンサー）である企業名を開示することが求められる。

役員・委員などの COI マネージメントについては、最近の動向として基準額を2段階、3段階に設定して申告させる方式も試みられている。例えば、メディアに関心が高い奨学寄附金の受領額を年間200万円以上、年間500万円以上、年間1,000万円以上と3区分し、深刻な COI 状態が事業活動に影響を及ぼさないようマネージメントする試みもある。また、申告項目についてそれぞれを点数化し、申告された項目の点数すべてを加算した総合点によって段階的にマネージメントに生かす方法も試みられている。一方、日本製薬工業協会は、「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」を公表し（2011年1月）、製薬企業は医師、医療機関などへの支払いについて事前承認を取った後、所定の項目と様式に従って開示することを義務付けており、2013年度から前年度の奨学寄附金総額、執筆・講演料の総額（研究者ごとの支払総額、件数は2014年から）の内容は Web サイトなどで公開されている。企業サイドから研究者に支払われる金銭的な関係が詳細に公開されれば、当然、研究者の COI 開示基準額にも大きく影響することが予想される。いずれにしても、一般社会の視線を大切に、役員、委員の人選や委嘱に際して COI 状態が深刻化しないように開示の基準額を適切に設定することが大切である。

また、国外の会員や非会員を対象とした COI 状態の開示基準額は、国ご

との産学連携活動の特殊性、経済状況に伴う貨幣価値などの違いを考慮して設定する必要があり、国内会員と同じ判断基準で対応することは難しい。特に、経済発展の著しい新興国からの学術発表者数が急増しているなか、事例を重ねながら適切な COI マネージメントの仕組みを構築していくことが求められる。そのためには、各分科会間の情報交換ならびに連携した対応が今後、求められる。

3) COI 委員会の構成

COI 委員会の構成員は、医学研究を実施する会員、COI 問題に精通している者、関連する法律や規則などに詳しい者などを含めるが、個人情報保護ならびに秘密保持を図る観点から、開示された情報を取り扱う人数（例、委員総数5～7人）に限定されることが望ましい。また、構成委員として男女ならびに外部の有識者からなる委員もある一定の割合で加わることを考慮する。

12. 編集委員会の役割と責務

学会は、会員が医学研究成果を発表する場を提供しており、原著論文、総説、診療ガイドライン、編集記事、意見などを学会機関誌の刊行を通して社会貢献している。研究成果は科学性、倫理性を担保に中立的な立場で公表されることが基本原則である。分科会の編集委員会は、例えば、①医学研究が侵襲性のある介入研究かどうか、②公的に登録をしているか、③企業依頼の研究かあるいは自主的な研究か、④研究資金が公的由来か、企業由来（財団助成金、非営利団体 NPO も含めて）かどうかの確認が必須となる。特に、当該研究が企業依頼の場合、著者には、スポンサー（資金提供者）が当該研究のデザイン、データ集計、解析などのマネージメント、解釈、論文執筆にどのように関わったかを本文末尾に明記させるべきである。

当該研究内容に関係する企業との利害関係が適切に申告開示されていることを COI 委員会との連携にて確認し、本指針に反する場合には掲載の差し止めや論文撤回を求めるなどの措置を講ずることができると求められる。この場合、速やかに当該論文投稿者に理由を付してその旨を通知し、本指針

に違反していたことが当該論文掲載後に判明した場合は、当該刊行物などに編集長名でその旨を公開することができること、これらの措置の際に編集長は COI 委員会に諮問し、その答申に基づいて改善措置などを指示することができることを明確に記載する。また、英文誌を発行している分科会においては、出版に係る COI 指針（英文）を別途で策定し、著者全員の COI 状態の自己申告開示とともに、著者らに「The sponsor has no roles in study design, data collection, data analysis, data interpretation or writing of the report」などの記載を義務付けるべきであり、COI 違反者に対して具体的な措置法を明記しておくことが求められる。

13. 倫理委員会の役割と責務

倫理委員会は、原則的には COI 委員会とは独立した委員会として機能すべきであるが、分科会の事情や置かれている状況により、倫理委員会が当該会員の COI 管理を行うことも可能である。COI 管理に係る倫理委員会の役割と責務としては、理事長からの諮問を受けて、COI 指針違反者に対する具体的な対応措置を違反内容や当該分科会への影響の度合いを考慮して判断し、決定することであり、理事長への答申がなされる。各分科会における COI 管理は倫理性の高い対応が必要であり、会員に重大な COI 指針違反の疑惑が生じた場合には、当該医学研究実施計画書に関する施設・機関での COI 自己申告書を含めた倫理委員会の審議結果に係る情報提供を求め、真相解明に向けての連携・協力が望まれる。各分科会の倫理委員会は日常的に COI 委員会および編集委員会と連携し、医学研究成果の発表に係る質と信頼性の確保に向けて情報交換を行っておくべきである。

14. 個人情報の保管と開示

会員ならびに役員などの COI 申告書は個人情報に属することから秘密保持を厳正に行うことが必要とされる。紙面あるいは電子媒体での個人情報は一定の期間に削除・廃棄がなされるまでは分科会事務局にて当該管理者のもとに保管、管理されなければならない。

分科会として COI 指針に従ったマネジメントならびに措置を講ずる場

合、当該個人の COI 情報を分科会の長ならびに COI 委員会委員長は随時利用できる仕組みとする。しかし、利用目的は必要な限度を超えてはならず、また、上記の利用目的に照らし開示が必要とされる者以外の者に対しては開示すべきではない。

役員や会員の COI 状態に関する情報は一般（例、メディア関係者）からの開示請求があれば、個人情報およびプライバシーの保護に関して十分に配慮した上で、必要な範囲の情報を提供する。また、法的な手段により特定の役員や会員に係る COI 状態の開示請求がなされた場合には、顧問弁護士を含めた理事会対応が必要であり、あらかじめマニュアル化しておくことが望ましい。

15. COI 指針の遵守、教育研修とモニタリングなど

医学研究に係る COI 指針は、分科会の全会員、職員を対象に遵守を義務付けることが必要である。同時に、各分科会は生涯教育プログラムや資格認定のための講演会、セミナーなどの研修カリキュラムのなかに、倫理教育の一環として、COI 指針とその主旨を周知させるための企画に含め、学術集会プログラム（例、教育講演、シンポジウムなど）への組み込みや、認定医、専門医の取得や更新に必要な単位として制度化すべきである。特に、産学連携による医学研究において重大な COI 状態にある役員に対しては、定期的な報告とモニタリング、役職の変更や回避などの措置を取ることで、事業活動（例、診療ガイドライン策定）への影響を最小限にするための対応が可能である。なお、COI 状態にある個人の関与が分科会の事業活動に対して、深刻な COI 状態で、公平性、信頼性が担保できないと予測される場合には、当該活動への係わりを一切禁止（ゼロ・トレランス）するという方針をとることも考えられるが、これについては、産学連携活動を阻害する要因とも考えられるので、各分科会での慎重な対応が求められる。

16. COI 開示請求への対応

分科会は所属する会員の COI 状態に関する開示請求が分科会外部（例、メディア、市民団体など）からなされた場合を想定し、対応の手順を明文化し

ておくべきである。妥当と思われる請求理由であれば、分科会の長は COI 委員会に諮問し、個人情報保護のもとに事実関係の調査を含めて、できるだけ短期間に実施し、答申を受けた後、速やかに当該開示請求者へ回答することが望まれる。

医学研究成果の論文公表がなされた後、当該論文に関して産学連携に係る疑義を指摘された場合には、編集委員会と COI 委員会とが連携して疑義の解明に努め、分科会の長は説明責任を果たすことが求められる。しかし、それぞれの委員会で対応できないと判断された場合、分科会の長は外部委員（有識者）を含めた調査委員会を設置し、関係する当該大学にも協力を求めて情報収集し、真相解明に向けて迅速かつ的確に対応し、答申を受けた後、速やかに開示請求者に対して説明責任を果たすべきである。

17. 指針違反者への措置

各分科会にとって重大な指針違反が起こると、当該分科会の社会からの信頼性や道義性を失う事態に至ることも想定される。そのような事態を未然に防ぐためには COI 指針の周知と遵守の徹底を図るための啓発活動を学術集会や広報のなかで計画的に行い、COI 委員会を中心としたマネジメントシステムを作っておく必要がある。分科会の長は、必要に応じて事実確認のために当該会員が所属する施設・機関の長に調査協力を依頼し、情報提供を求めるべきである。重大な違反と判断された場合にはその程度に応じた措置方法（例、学術集会での発表禁止、論文掲載の禁止、役員・委員への就任禁止や解任、会員の資格停止、除名、あるいは入会の禁止など）を細則上明記しておくが、倫理委員会（あるいは該当する委員会）に諮問し、答申を得た上で、理事会で審議した結果、重大な COI 指針違反があると判断した場合には、その適用と措置については慎重かつ厳正に行う。なお、COI マネジメントの措置内容に対する不服申し立てなどの方法もあらかじめ設定しておくべきである。

COI マネジメントは、基本的に自己申告制に基づくものであるが、わが国では2013年より製薬企業が透明性ガイドラインに従って各施設・機関への奨学寄附金の提供額を、2014年より研究者ごとに執筆料・講演料の詳細を公

開することが決定されており、研究者による申告内容と異なる可能性も予想される。当然、過少申告も含め、違反者として所属会員が問題視される場合も想定される。会員に疑義もしくは社会的・道義的問題が発生した場合、COI 委員会が十分な調査、ヒアリングなどを行った上で、深刻な COI 状態があり、説明責任が果たせない場合、分科会の長は、倫理委員会に諮問し、その答申をもとに理事会で審議の上、当該発表予定者の学会発表や論文発表の差し止め、掲載論文の撤回、分科会が定める会則などによる会員措置規定を適用できる仕組みを、あらかじめ COI 指針に記載しておくべきである。

一方、非会員による COI 指針違反への対応は困難を伴うことが多い。各分科会は非会員による事業活動への参加（学会発表など）を依頼する時には、COI 指針の遵守をその都度、文面にて確認することが求められる。分科会が発行する英文学術雑誌への投稿は、非会員、特に外国からの発表者が多いことが予想され、COI 指針違反に対する対応は必要以上の作業と配慮が求められる。当該分科会としては違反内容とその程度に応じて当該会員による論文発表の差し止め、掲載論文の撤回、謝罪文の掲載などを含めて国際社会の信頼性を確保するための対応マニュアルを策定しておくことが求められる。

18. 不服申し立てへの対応

分科会の長は、不服申し立ての審査請求を受けた場合、速やかに不服申し立て審査委員会（以下、審査委員会という）を設置しなければならないこと、審査委員会構成ならびに不服申し立てなどの仕組みについて COI 指針・細則のなかに記載する。

VI. 社会への説明責任

分科会の長は、当該組織および所属個人の COI 状態に係る情報開示を理事会の決議を経て適切に行い、組織としての社会への自己責任と説明責任を果たすことが求められている。COI 委員会は、産学連携にて発生する会員の COI 状態が深刻な事態に至った場合、社会、メディアなどへの対応などについて関係する委員会との連携が行うことができる仕組みを作っておく。例え

ば、分科会の長は、会員の COI 状態について社会的・道義的な説明責任を果たす必要性が生じた場合、理事会の決議を経て必要な範囲で当該分科会の内外に開示もしくは公表することができる。この場合、開示もしくは公開される COI 情報の当事者は、理事会もしくは決定を委嘱された理事に対して意見を述べる機会を与えられるが、開示もしくは公開について緊急性があり、意見を聞く余裕がないときはその限りではないことを明記する。

Ⅶ. 分科会組織自体の COI マネージメント

医学研究成果を発表する個人や役員などに関する COI 問題へのマネージメントについて記載したが、分科会組織自体が企業・法人組織・団体との経済的な COI 状態が深刻な場合、その対応ならびにマネージメントについても指針を策定しておくことが求められる。例えば、当該企業からの多額の寄附金を分科会が受けている場合に、当該企業の企画事業（特定の講演会、市民公開講座など）を開催する場合には潜在的な COI 状態の発生が想定される。このような状況下での研究成果や成果発表については、COI の評価や倫理面での公平性、客観性、独立性が担保しにくい状況が想定される。今後、分科会として企業・法人組織、営利を目的とする団体から支払われる助成金、寄附金などの受入額の詳細を製薬協の透明性ガイドラインに記載された様式に準じて公開することが望ましい。

分科会自体の COI マネージメントとして、他の分科会に対して外部評価を委託することも一案である。日本医学会としても分科会の組織としての COI マネージメントに向けた取り組みを進めていく。

Ⅷ. Q & A の作成とホームページへの掲載

各分科会における COI マネージメントの基本は、①COI 指針と細則の策定と会員への周知、②会員ならびに分科会事業に参加する者への当該指針・細則の遵守を徹底させることであるが、運用する上で解釈上の疑問や対応における問題点が生じることがある。その場合、COI 委員会は、1つ1つの質問や疑問に対して随時回答書を作成し、ホームページに開設した Question &

Answer (Q&A) コーナーに掲載し会員や関係者への周知を図っていくことが大切である。

Ⅸ. 指針・細則の変更

COI 指針および細則は、社会的要因や産学連携に関する法令の改正、整備ならびに医療および臨床研究をめぐる諸条件の変化に適合させるために、原則として、数年ごとに見直しを行うことを記載する。

X. 本ガイドラインは、2014年2月19日に改定した。

附1)用語の定義について

①医学研究、臨床研究、臨床試験および治験

臨床試験とは、ヒトに適応される予防、診断、治療法の主効果と価値を、事前に作成された臨床試験実施計画書（プロトコル）に基づき、前向きの研究によって明らかにするために行われる科学的技術評価法である。このうち、治験は医薬品あるいは医療機器の製造販売承認のために行う臨床試験である。

②医学研究に関わる研究者

医学研究を行う研究者であり、「対象となる個人」とみなされる。

③研究者の関係者

医学研究に関わる研究者の配偶者、扶養が必要な未成年の子、資金提供者によって雇用されている成人した子、収入や財産をシェアする立場にある親族（原則的には一親等まで）、または生計を共にする者であり、これらは「研究者の関係者」とみなされる。

④開示を必要とする経済的なCOIまたは関係者

COI状態を発生する要因が多様であることから、個別的に特別な判断を求められる場合もある。雇用または指導的な立場にある者は、常勤であろうと非常勤であろうと、投資事業、ライセンス活動、または営利を目的とした組織の幹部職員、または役員としての立場にある者も開示の対象と考えられる。

⑤顧問またはコンサルタント

顧問としてアドバイザーの役割を果たしている場合に相当する。例えば、投資事業、ライセンス活動、または営利を目的とした組織のためにコンサルタントや顧問をして、定められた年限内にそこからコンサルタント料などの収入があった場合が該当する。

⑥エクイティ(株など)保有者

ベンチャー企業が、もし、投資事業、ライセンス活動、または営利を目的とする組織であるなら、そこで未公開株であろうと、公開株であろうと、その株(新株予約権を含めて)を保有し、その保有から利益(該当者によっ

て管理・制御できない多角的なファンドにおいて資金運用される場合を除いて)を得ている場合が該当する。

⑦講演謝礼金

講演、セミナーでのプレゼンテーションや参加に対して支払われる正当な報酬のことである。謝礼、投資事業、ライセンス活動、また営利を目的とする組織によって当該者に直接支払われた場合が該当する。しかし、公開するための講演謝金総額の限度をどの程度にすべきかについては、他の名目での収入とも併せて分科会ごとに設定する。

⑧医学研究実施のための資金

医学研究プロジェクトの実施に関連するすべての費用を意味しており、もしそれが医学研究の資金提供者、または、研究費の提供者によって雇用されているエージェントによって支払われた研究費であっても該当する。また、医学研究の資金提供者から用途を限定しない奨学寄附金であっても、ある一定以上の金額であれば申告し、開示の対象となる。しかし、開示するための資金総額をいくらにすべきか、どの位の期間かについては分科会ごとに設定することが適当である。

⑨その他の贈与(贈答、便宜など)

研究活動に直接関連していない旅行費用、贈答品、現物支給などが、もし、投資事業、ライセンス活動、営利活動を目的とする組織から受け取ったものであるなら、また、研究活動を実施してから定められた年限内にそれらを受け取った場合には申告する。

⑩COI指針

各分科会におけるCOIに対する基本的な対応方針、COIの定義、対象者・対象行為の範囲の明確化、COI委員会の設置や自己申告書の提出などのマネージメントのための基本的なシステムの枠組みなどを定めたものをいう。

⑪COIマネージメント

医学研究に関連する企業・法人組織、営利を目的とする団体との産学連携活動を適正に推進するために、COI指針に基づき、各分科会に所属する職員・会員からCOIに関する自己申告書の提出などを受け、その内容をCOI委員会で審査し、COI状態により当該分科会の事業活動に何らかの支障を

生じる場合には必要な措置をとることにより、教育・研究・広報活動が適切に実施されていることを社会・国民に対して明らかにしていく一連のシステムをいう。

⑫ COI 状態の開示、公開の定義

開示は個人の COI 状態を施設・機関、学術団体内の構成員を対象に情報発信する場合であり、公開は社会全体に向けて情報発信する場合を指し、雑誌掲載の論文に記載される場合がその一例である。

附2) 自己申告書作成にあたっての参考事例

役員などの自己申告書作成にあたっての項目例

- ①企業・法人組織、営利を目的とする団体での役員・顧問職の有無[年間の合計収入が当該施設・機関において設定された額(例、100万円)を超える場合]、収入の種類と額について記載。なお、申告が必要な合計収入額下限は各施設・機関が置かれている諸事情を勘案して設定する。
- ②産学連携活動の相手先のエクイティ(株など)の種類(例、公開・未公開を問わず、株式、出資)
- ③金、ストックオプション、受益権など)と数量の記載。株式の保有については、1つの企業についての定められた年限内での株式による利益(配当、売却益の総和)が100万円以上の場合、あるいは当該全株式の5%以上を所有する場合に申告する。
- ④企業・組織や団体からの特許権使用料については、1つの権利使用料が年間100万円以上とする。
- ⑤企業・組織や団体から、会議の出席(発表)に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当(講演料など)については、1つの企業・団体からの年間の講演料が合計50万円以上とする。
- ⑥企業・組織や団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料については、1つの企業・組織や団体からの年間の原稿料が合計50万円以上とする。
- ⑦企業・組織や団体が提供する研究費については、1つの企業・団体から医学研究(受託研究費、共同研究費、臨床試験など)に対して支払われた総額が年間200万円以上とする。
- ⑧企業・組織や団体が提供する奨学(奨励)寄附金については、1つの企業・組織や団体から、申告者個人または申告者が所属する部局(講座・分野)あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間200万円以上の場合とする。
- ⑨企業・組織や団体が提供する寄附講座に申告者らが所属している場合とする。
- ⑩その他、研究とは直接無関係な旅行、贈答品などの提供については、1つ

の企業・組織や団体から受けた総額が年間5万円以上とする。

ただし、申請研究者の家族を対象にするかどうかも含め、その具体的な範囲については、各分科会が置かれている諸事情を勘案して設定する。

学術集会での発表者の自己申告書作成にあたっての項目例

- ①企業・法人組織や営利を目的とした団体（以下、企業・組織や団体という）の役員、顧問職については、1つの企業・組織や団体からの報酬額が年間100万円以上とする。
- ②産学連携活動の相手先のエクイティ（株など）の種類（例、公開・未公開を問わず、株式、出資金、ストックオプション、受益権など）と数量の記載。株式の保有については、1つの企業についての1年間の株式による利益（配当、売却益の総和）が100万円以上の場合、あるいは当該全株式の5%以上を所有する場合に申告する。
- ③企業・組織や団体からの特許権使用料については、1つの権利使用料が年間100万円以上とする。
- ④企業・組織や団体から会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）については、1つの企業・団体からの年間の講演料が合計50万円以上とする。
- ⑤企業・組織や団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料については、1つの企業・組織や団体からの年間の原稿料が合計50万円以上とする。
- ⑥企業・組織や団体が提供する研究費については、1つの企業・団体から臨床研究（受託研究費、共同研究費など）に対して支払われた総額が年間200万円以上とする。
- ⑦企業・組織や団体が提供する奨学（奨励）寄附金については、1つの企業・組織や団体から、申告者個人または申告者が所属する部局（講座・分野）あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間200万円以上の場合とする。
- ⑧企業・組織や団体が提供する寄附講座に申告者らが所属している場合とする。

- ⑨その他、研究とは直接無関係な旅行、贈答品などの提供については、1つの企業・組織や団体から受けた総額が年間5万円以上とする。

ただし、⑥、⑦については、筆頭発表者個人か、筆頭発表者が所属する部局（講座、分野）あるいは研究室などへ研究成果の発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業や団体などからの研究経費、奨学寄附金などの提供があった場合に申告する必要がある。

学術雑誌での発表にあたっての自己申告項目例

- ①当該臨床研究に関して利害関係が想定される企業・団体での活動の有無[年間の合計収入が当該施設・機関において設定された額（例、100万円）を超える場合]、収入の種類と額についての記載。なお、申告が必要な合計収入額下限は各施設・機関が置かれている諸事情を勘案して設定する。
- ②申請研究者の関係者についての①同様の項目についての記載。なお、研究者の家族（例、一親等まで）を対象にするかどうかも含め、その具体的な範囲については、各分科会が置かれている諸事情を勘案して設定する。
- ③当該医学研究に係る申請者の産学連携活動の有無[同一外郭組織からの年間の金銭受け入れ総額が設定された額（例、200万円）を超える場合]、定められた年限内の授受金額（例、共同研究、受託研究、コンソーシアム、実施許諾・権利譲渡、技術研修、委員などの委嘱、依頼出張、客員研究員・ポスト・ドクトラルフェローの受け入れ、研究助成金・寄附金など受け入れ、依頼試験・分析など）記載。なお、申告が必要な受け入れ総額の下限は各分科会が置かれている諸事情を勘案して設定する。
- ④産学連携活動の相手先のエクイティ（株など）の種類（例、公開・未公開を問わず、株式、出資金、ストックオプション、受益権など）と数量の記載
- ⑤インフォームドコンセントへのCOIに関する記載の有無（あれば、説明書添付）、申請者署名・捺印

附3 関連する指針を閲覧できる Web サイト

- ①ヘルシンキ宣言 http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html
- ②臨床研究に関する倫理指針：
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>
- ③医学雑誌編集者国際委員会統一投稿規定 (ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts)：
http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf
- ④日本製薬工業協会公表「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」：
<http://www.jpma.or.jp/about/basis/tomeisei/>
- ⑤国際製薬団体連合会，欧州製薬団体連合会，米国研究製薬工業協会，日本製薬工業協会公表「臨床試験結果の医学雑誌における論文公表に関する共同指針」2010年6月：
http://www.jpma.or.jp/about/basis/rinsyo/pdf/100610_shishin_j.pdf
- ⑥日本学術会議：提言「臨床研究にかかる利益相反 (COI) マネージメントの意義と透明性確保について」
<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t183-1.pdf>
- ⑦全国医学部長病院長会議公表「医系大学，研究機関，病院の COI(利益相反) マネージメントガイドライン」
<http://www.ajmc.jp/pdf/shiryoku25.12.19-1.pdf>

日本医学会利益相反委員会

| | | |
|-----|-------------------|---------------------|
| 委員長 | 曾根三郎 | 徳島大学名誉教授/JA高知病院院長 |
| 委員 | 河上裕 | 慶應義塾大学大学院教授 |
| | 高後裕 | 旭川医科大学教授 |
| | 土岐祐一郎 | 大阪大学大学院教授 |
| | 平井昭光 | レックスウエル法律特許事務所所長 |
| | 水谷修紀 | 東京医科歯科大学副学長/産学連携本部長 |
| | J. Patrick Barron | 東京医科大学名誉教授 |

参考資料 3

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 総括研究報告書

研究代表者 磯部 哲

平成26(2014)年3月

「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」

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 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 井上 悠輔 東京大学医科学研究所 助教

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

目次

I. 総括研究報告

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

磯部 哲、田代 志門、山本 精一郎、井上 悠輔、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 総括研究報告書

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 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 井上 悠輔 (東京大学医科学研究所 助教)

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。

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。

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。

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 Ecartnot 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 Santé, 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 Médicaux, 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勸奨委員会が起源。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、産業界などと対話・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 (Ministère des Affaires sociales et de la Santé) | 1920年に労働省から分離・設置されて以来、その名称は様々な変遷したが、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 des produits de santé, ANSM) | 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。今回の訪問調査に關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

① 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「(治験の)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(imitiation)、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律ではない。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。

②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ポータル (「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は変化はないが、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 | 研究計画書とGCPの遵守（第47条）、モニタリング（第48条）、 |

| | |
|------------------------------|--|
| センサーによる監督、研修、経験、 補助的医薬製造物 | 臨床試験の実施に関する個人の適格性（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、治験はもろろんのこと、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。

①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。

もともと、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)。

②フランス

フランスでは、医薬品の臨床試験に関する規制の枠組みは、公衆衛生法典(Code de la santé publique)に定められており、イギリスと同様、大学等が実施する学術的な臨床試験と、企業が販売承認を目的として実施する臨床試験の規制の内容は同じである(なお「公衆衛生法典」は「保健医療法典」と訳されることもある)。

ところで、フランスでは図1のように、被験者保護のための法律による規律が整備されていった経緯があり、体系的・包括的な規制体系であると評価されることも多い。しかし実際には、「被験者保護法」、「生命倫理法」、「医薬品保全強化法」などの個別法がそのまま併存しているのではなく、これらの法律によって、公衆衛生法典など既存の法典の該当条文が改廃されたり、新規の規定が挿入されたりした結果として、公衆衛生法典内において体系的な法制度が整備される格好をとることが多い。また、固有名のある著名な法制定以外のタイミングで細かい条文改正がされることもあり、注意が必要である。

図1 フランスにおける被験者保護法制の沿革

被験者の保護

- 1984: CCNE 人対象研究の立法化を提案
- 1988: 被験者保護法(Loi Huriet-Sérusclat)
- 1994: 生命倫理法
- 2001: EU指令2001/20/CE (医薬品の臨床試験に関する実施基準)
- 2004: 生命倫理法改正
- 2004: 被験者保護法改正
- 2010: EU指令2010/84/CE (副作用観察報告)
- 2011: Mediator[®]薬害スキャンダル
- 2011: Oviedo条約批准
- 2011: 医薬品保全強化法(Loi Bertrand)
- 2012: 被験者保護法改正(Loi Jardé)

※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

フランス第五共和憲法は、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conseil de l'Etat (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「conseil de l'Etat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、conseil de l'Etatの議を経たデクレで定められた規定) 又は D. (命令編に所収のうち、通常のデクレで定められた規定) で始まるという整理がされることが多い。ここでは以上の点を念頭に置きつつ、公衆衛生法典の規定を中心に制度を概観しておきたい。

臨床試験に関する主な規定は、被験者保護法改正を内容とする2004年8月9日公衆衛生政策の改革に関する法律2004-806号、及びその施行規則にあたる2006年4月26日デクレ2006-477号によって整備されている。具体的には、公衆衛生法典L.1121-3において、「医薬品を人に利用する、人を対象とした研究」は国立医薬品・医療用品安全管理機構 (ANSM) の決定によって定められるBPCの諸規範を遵守して実施されなければならない旨を定めている (「BPC」とは“bonnes pratiques cliniques”を意味しており、英語圏のGCPに相当する)。また同条にいうBPCは、2006年11月24日国立医療用品衛生安全管理機構 (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, AFSSAPS) 局長決定の別添 (annexe) の形でまとめられている。

この決定は、前節で詳述したEU臨床試験指令とGCP指令、および人用医薬品に関する指令 (2001/83/CE) を受け、公衆衛生法典L.1121-3及び同R.5121-11、個人情報保護法等を参照して定められたものであり、現在でいえばAFSSAPSを引き継いだANSMの決定と等価値となる。一般にエージェンシーの決定には法的効果が付与されることがあるが、BPCはアレテとして明確に位置付けられていない (保健省のヒアリングにおいても、「実施基準 (BP) を法的な効力を有するものとしたい時はアレテの形式にするが、常にそうであるわけではない」との説明が聞かれた)。

ただし同決定がそれまでの医薬品を用いる臨床試験に関するスポンサー及び研究責任者宛て「通知」 (avis) を廃止して、官報に掲載される「決定」として位置付けられていること (同決定2条)、重大なBPC違反を犯した医師に対する懲戒制裁も不可能とは言えないこと等を勘案すると、単に事実上の効果しか持ち得ないとはいえない (公衆衛生法典

L.1126-3において、研究がこの規定に抵触した場合には、3年以下の拘禁刑及び罰金4万5千ユーロが科せられる旨の規定がある)。法律上の規定本文でBPCの遵守が要求されていることからしても、その位置付けは重要と解すべきである (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 (化粧品の実験、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)、その効果を一概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、刑罰典 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た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ったモニタリングは必須ではないこと、監査については倫理審査委員会が求めない限りは強制されないことなどが確認された。

3) 被験者保護

続いて本節では被験者保護に関する諸制度について確認していくことにしたい。ただし、被験者保護と倫理審査委員会については、すでに先行する研究班において詳細に検討されているため、以下では概要の紹介と今回の調査によって追加的に検討した内容のみを記す（詳細については、平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）「臨床研究に関する国内の指針と諸外国の制度との比較」（研究代表者：藤原康弘）総合研究報告書を参照）。具体的には、イギリスでは倫理審査委員会の質の標準化と向上に関する取り組みについて触れ、フランスでは無過失補償に関する対応について記す。

①イギリス

イギリスにおいては包括的な被験者保護法は存在せず、公的倫理審査委員会による審査

が法的要件となっている研究は、医薬品の臨床試験以外には人組織法や意思決定能力法などの関連法規に関わるものに限られる（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、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、成り手がいないと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り、HRA の職員以外に外部講師を招いて研修会を実施している（その一例として表 3 を参照）。

表 3 HRA 倫理審査研修の年間予定（2014 年 3 月時点で HP に掲載されているもの）

| 日時 | 場所 | コース名 |
|----------|---------|---------------------------|
| 5 月 8 日 | ロンドン | 量的研究の方法と統計：HRA ワークショップ |
| 5 月 14 日 | マンチェスター | 研究結果（利益と害）の評価：HRA ワークショップ |
| 5 月 20 日 | ロンドン | NRES 委員会委員の任命 |

| | | |
|-------|---------------------|--|
| 6月4日 | バーミンガム | 同意能力を喪失した成人を対象とする研究（救急含む） |
| 6月12日 | ブリストル | NRES 委員会委員の任命 |
| 6月17日 | マンチェスター | 研究者研修会（researcher training day） |
| 6月19日 | グラスゴー | 研究結果（利益と害）の評価：HRA ワークショップ |
| 6月20日 | エディンバラ | NRES 委員会委員の任命（スコットランド REC 委員含む） |
| 6月24日 | マンチェスター | 人組織法（組織を利用した研究に関する上級研修） |
| 6月25日 | ロンドン | 質的研究と倫理審査 |
| 7月3日 | ロンドン | 新任 REC 委員長研修 |
| 7月21日 | リバプール | 子どもを対象とする研究の倫理的問題 |
| 7月24日 | ニューカッスル・アポン・ タイン | 研究者研修会（researcher training day） |
| 7月29日 | ノッティンガム | NRES 委員会委員の任命 |
| 7月31日 | ロンドン | 第 I 相試験の倫理的問題：上級研修コース |
| 9月12日 | マンチェスター | 人組織法（組織を利用した研究）：入門編 |
| 9月22日 | マンチェスター | REC 運営の実際：委員長・REC マネージャーのためのワークショップ（以前の「実践編（Nuts and Bolts）」に該当） |
| 10月6日 | マンチェスター | 社会的弱者（the disadvantaged and vulnerable）を対象とする研究：研究者と審査者のためのワークショップ |
| 10月9日 | マンチェスター | 医療機器研修会 |

出典：<http://www.hra.nhs.uk/hra-training/training/>

次に倫理審査委員会の審査の質の標準化であるが、これについて HRA は主に 3 つの活動を実施している。1 つ目は、6 ヶ月ごとに HRA 職員が会議に出席して議事の進め方等を確認する「品質管理の確認（quality control check）」である。2 つ目が 3 年ごとに実施している「認証（accreditation）」である。ここでは NRES の定める倫理審査委員会の共通 SOP（Standard Operating Procedures for Research Ethics Committees Version 5.1 March 2012）に従って倫理審査委員会が運営されているかどうかを確認する最後に 2 年に 1 回の頻度で実施される「共同倫理討議（shared ethical debate）」である。これは過去の研究計画書を 20 の倫理審査委員会に送付し、模擬審査を行わせ、その結果について話し合うというものである。これら一連の活動によって、HRA は全国に 69 ある倫理審査委員会の審査の質を標準化するように努めている（共通 SOP は以下の URL から入手可能である。

<http://www.hra.nhs.uk/documents/2013/08/standard-operating-procedures-for-research-ethics-committees-sops.pdf>。

また、HRA は同時に倫理審査の効率化にも取り組んでおり、現在、申請書の事前確認に関するパイロット事業（ethics officer 制度と呼ばれる）が終了したところである。これは倫理審査に先立ち、経験のある倫理審査委員会委員長が書類の形式上の不備を確認することで実際の審査を短縮する試みである。この事業は成功したため、今後は HRA 職員がその役割を担う予定である。この他にも、HRA では過去にパイオバンクやデータベースについては包括的な承認を与えて個々の研究計画を審査免除としたり、NHS 職員を対象とする研究を審査免除としたりするなど、審査案件の適正化のための様々な施策を実行してきた。

②フランス

フランスの被験者保護法制については、1988 年ユリエ法が制定されて以降、法律レベルで詳細かつ包括的な規律をおくものとして著名であるが（図 1 参照）、その範囲は本報告書で主に検討している医薬品の臨床試験以外にも及ぶ。1994 年生命倫理法、2002 年病者権利法、2004 年公衆衛生政策関連法及び生命倫理法改正、2012 年「人間を対象とする研究規制法」（loi Jardé 通称ジャルデ法）などを経て、現行の公衆衛生法典では以下のような内容を規定している。すなわち、生物医学研究の参加者（被験者）の利益はあらゆる科学的・社会的利益よりも優先すること、研究による苦痛・不快等が最小限であるべきこと、研究が一定の経験を有する医師の指揮監督のもとで実施されること、研究責任者が被験者に対して明確な説明を行い、本人から文書で同意を得るべきこと、かかる医学研究への同意はいつでも撤回できることなどである。

これらジャルデ法の概要についてはすでに先行の研究班で検討されているため、今回の調査ではフランス独自の施策である国による臨床研究に関する無過失補償制度についての調査を実施した。フランスではユリエ法以来、医学研究における補償義務も法律上に定められており、2004 年 8 月 9 日の公衆衛生政策に関する法律 2004-806 号による改正等を経て、現在に至っている（なおここでいう補償とは、過失責任に基づく損害賠償と、（無過失補償を含む）それ以外の補償措置を含む広義の概念を意味している）。ただし、フランスの健康被害補償制度は、複数の制度の組み合わせとして理解される必要があり、そのどれか一つが欠けても十分には機能しない。具体的には、(1) 医療者等による事故等の報告義務、(2) 無過失の場合を含めた被害者への補償の確保、(3) 医療事故等の調停を行う地方医療事故損害賠償・調停委員会の創設、(4) 鑑定制度の整備、(5) 医療者等の賠償責任保険への加入義務とこれによる賠償、(6) 無過失等の場合の全国医療事故補償局（ONIAM）

による補償事業、の6つの制度がそれである。そのため、以下でとりあげる臨床研究における無過失補償制度は、それ単独で成立しているものではない点に留意すべきである。

フランスにおいては、人を対象とする研究のスポンサーは、医学研究への参加によって被験者に損害が生じた場合には、それが研究者側の過失に起因するものでないと立証できる場合を除き、損害賠償の責を負うこととされている。第三者の所為ないし被験者の同意の撤回をもって対抗することもできない。そのため、スポンサーは、自己及び研究実施者（その間柄がいかなるものであれ）の責任をカバーする保険をあらかじめ申し込むのでなければならない（以上、公衆衛生法典L.1121-10。保険契約において含むべき事項等については、公衆衛生法典R.1121-6～R.1121-10）。言い換えれば、人を対象とした研究における健康被害補償においては、スポンサーの過失推定原則が採用され、抗弁制限の仕組みもあることから、被験者保護に対するスポンサーの責任が重視されているといえる。

このように、医療事故等において医療専門家や医療施設等に対しては過失責任の原則を貫徹するが、臨床研究の場合にスポンサーが自らの過失がないことを立証するなどして法的責任を免れる場合には、国民連帯（solidarité nationale）の名のもとに、重大な医療事故について無過失補償を取り入れ、被害者に手厚い保護を図ることとされている。そのため、日常診療と臨床研究の区別なく、健康被害について包括的な無過失補償制度が存在している。この補償実務を担うのが ONIAM である（同制度は2002年3月4日「病者の権利及び保健衛生システムの質に関する法律」によって創設されたものであり、同法による改革は大掛かりなものであるため、ここで全てを紹介検討することはできない。フランスにおける医療事故の補償システムに関しては、山口齊昭（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なく、倫理審査委員会

の委員や規制当局の職員の利益相反マネジメントが重視されている点である。以下ではその具体例として、イギリスの臨床試験規則及び倫理審査委員会向けのガイダンスに依拠して研究者の利益相反マネジメントについて概観したうえで、フランスにおける審査側の利益相反マネジメントに関する法令の規定を確認しておく。

①イギリス

イギリスにおいて、利益相反に関して法的拘束力のある規定は臨床試験規則にのみ存在している（なお、以下の整理は後述する HRA の利益相反ガイダンスに依拠している）。具体的には倫理審査委員会の判断（ethics committee opinion）に係る第 15 条の（5）の（k）がそれにあたる。ここでは倫理審査委員会の判断において特に考慮すべき事項の一つとして、「研究者および被験者に対する報酬及び補償の額および、適切な場合にはそれに関する取り決め（the amounts, and, where appropriate, the arrangements, for rewarding or compensating investigators and subjects）」が挙げられている（EU 臨床試験指令の第 6 章の 3（i）に対応）。また、さらに具体的な規定は規則の付表 3 の第 1 部の 1 に定められた倫理審査委員会に提出すべき書類の詳細の（g）（l）（q）（s）に含まれており、以下の通りである（関連する項目に下線を引いている）。

- (g) 特に以下のような臨床試験に関する経済的な取り決め（financial arrangement）
 - (i) 臨床試験の資金源および当該試験申請者の経済的又はその他の利害関係（financial or other interests）に関する情報
 - (ii) 被験者の報酬（remuneration）又はその支出に対する払戻（re-imbursement）に関する取り決め
 - (iii) 試験に起因する健康被害や死亡の補償（compensation）に関する条項
 - (iv) スポンサーと研究者の法的責任をカバーする保険又は補償（insurance or indemnity）の詳細
 - (v) 以下の関係者間でのあらゆる経済的取り決めに関する概要
 - (aa) スポンサー又は試験の資金提供者と研究者の間、及び
 - (bb) スポンサー又は試験の資金提供者と試験実施施設の所有者（owner or occupier）との間
- (l) 倫理的判断を下す際に関連すると考えられる被験者と研究者の関係の詳細

(q) 以下に関するすべての取り決め

- (i) 試験データに対する研究者及び研究チームのアクセス、及び
- (ii) データの公表に関する方針

(s) 以下の内容についての主任研究者と各研究者に関連する詳細

- (i) 研究実施に関する経験、及び
- (ii) あらゆる潜在的な利益相反
- (iii) 試験実施を予定している施設の詳細及びその施設の試験実施の適格性

以上からわかるように、臨床試験規則は研究者及びスポンサーの利益相反に関しては、比較的広い範囲の情報を倫理審査委員会に提供することを求めている。とりわけ興味深いのは、日本の省令 GCP や「臨床研究に関する倫理指針」等では規定されていないような、関係者間での経済的取り決め（g の v）や結果の公表に関する取り決め（q）である。また、日本の「臨床研究に関する倫理指針」とは異なり、利益相反に関する情報は研究計画書や説明同意文書に記載することを求めるのではなく、あくまでも倫理審査委員会に対する情報提供を求める点も特徴的である（なおこれは EU 臨床試験指令および欧州委員会による関連ガイダンスに起因しているため、おそらく EU 加盟国では類似の制度になっていると推察される）。

ただし以上の規定はあくまでも医薬品の臨床試験にのみ適用されるものであり、その他の臨床研究一般については各種のガイダンスや自主規制に委ねられている。ここではそのうち、最も一般的な内容を有するガイダンスとして、HRA の全英研究倫理諮問委員会（National Research Ethics Advisor's Panel, NREAP）が 2012 年 2 月 13 日付けで公表している倫理審査委員会向けの利益相反ガイダンス（Conflict of interests/competing interest）の内容を紹介しておきたい（なお、ガイダンス本文は以下の URL から入手可能である。<http://www.hra.nhs.uk/documents/2013/10/nreap04-guidance-national-research-ethics-advisors-panel-13-february-2012.pdf>）。

NREAP の利益相反ガイダンスはまず「背景」において、「利益相反（conflict of interests）」と「競合する利益（competing interests）」を概念的に区別することを提案し、「競合する利益」が研究に参加する個人に悪影響をもたらすほど深刻な場合にのみ「利益相反」と呼ぶことを提案している（なお、類似の区別はフランスの HAS 担当者へのヒアリングにおいても示されており、少なくともイギリスとフランスでは広く共有されていると考えられる）。そのうえで、競合する利益には無形のもの（名誉やキャリアアップ）から有形のもの（金

銭)までが含まれており、臨床研究においては様々な利益が競合する可能性があることに注意を促す。ただし、こうした利益の競合自体は除去できるものではないため、開示し適切に管理することが重要であると述べたうえで、以下のような勧告及び考慮されるべき原則を提示する。

勧告

倫理審査委員会が経済的・非経済的にかかわらず、潜在的な競合する利益を確認した際、もし他に実質的な倫理的問題が無いのであれば、それによって自動的に却下の判断を下すべきではない。

こうした事例においては、競合する利益について、潜在的な相反を管理するためのお互いが納得するような案が研究者とスポンサーとの間で相談されるべきである。適切な場合には、倫理審査委員会の判断に対応する形で、スポンサーと主任研究者が競合する利益をどのように管理するかを示すことを求める形での条件付き承認の判断が下されるべきである。

考慮されるべき原則

競合する利益のマネジメントを考慮する際に、NREAP は以下の原則が考慮されるべきであると勧告する。

- ・透明性
- ・(独立の) 第三者 ((independent) others) との責任の共有
- ・(独立の) 第三者に対して研究に関する責任の移転
- ・独立した試験の管理ないしはモニタリング
- ・研究参加者に関するバイアスのない情報へのアクセス
- ・出版の自由——全関係者は (ネガティブな) データを公表する自由を有するべき

以上の NREAP ガイダンスの特徴としては、臨床試験規則と同様に、経済的利益に限らず広い利益関係を倫理審査委員会が把握するよう求めていること、またデータへのアクセス権の確保を含めた出版の自由の強調が挙げられる。またそれ以外の特徴として、利益が競合しているからという理由のみで研究を却下してはならないという点が強調されている。

後者については、先行して出されていた医療機器の倫理審査に関する利益相反ガイダンスの記載が参考になる (2011 年 4 月 19 日付けの「医療機器研究に関する倫理審査 (Ethical Review of Medical Device Studies - Financial Interest of Chief Investigator)」。上述の倫

理審査委員会向けの利益相反ガイダンスの 5 頁以降に収録)。それによれば、イギリスでは一時期、特に医療機器の臨床試験に関して、研究者の利益相反を理由とする申請の却下が相次いでいたとのことである。しかし医療機器の場合には、臨床医の発想を元に新たな製品が生まれることが多く、機器の考案者でありかつ知財の保有者でもある医師が臨床研究の責任者となることも少なくない。そのため、倫理審査委員会を所管する NRES から、医療機器の臨床試験に関して、利益相反のみを理由とする申請の却下を回避し、開示と適切な管理を求めるためのガイダンスが発出されることになった。実際、先に挙げた「考慮すべき原則」に示されているように、開示を担保する「透明性」原則以外にも、第三者の関与による管理が示されており、ガイダンス本文には倫理審査委員会が提案しうる具体的な管理案についても示されている点が特徴的である。

②フランス

フランスでは、高脂血症治療薬 (食欲抑制効果があり、適応外処方で減量目的で用いられることが多かった) の副作用により推定 500 人以上の死者が出たいわゆるメディアトール (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。

もともとフランスでは、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も等しく適用がある (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、ペルトラン法制定によって、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」職種の一つとして、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存在しなくても年に一度、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、コンセリュ・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以上に多様であり、一元的な把握は困難である。具体的に言えば、一部の北欧諸国とアメリカなどは、研究者による科学的手順からの逸脱行為について、これを処分したり、又は調査機能に法的根拠を設けるなどの観点から、立法や規則を設けたりしているものの、こうした事例は先進国の中でも一般的ではない。2013年に公表された分析によると、欧州の大半は「不正に対応する全国的な取り組みはあるが、その法的基盤はない」、「全国的な体制は整備されていない」に分類され、イギリスは前者、フランスは後者とされる (Godecharle et al. 2013)。

ただし、研究不正一般についての法令を有していない場合でも、医薬品の臨床試験など、研究結果が公衆衛生に与える影響が大きい場合には、データの不正操作を禁じ、罰則を科していることがある。またデータの事後的な検証を可能にするために、データの保存を義務としたり、あるいはガイダンス等で保存期間に言及している場合がある。以下では主にイギリスの状況について、①研究者の科学的手順からの逸脱に対する組織的対応、②研究データの不正に関する対応、③研究不正に関与した医師の懲戒、の3点から状況を概観する。

①研究者の科学的手順からの逸脱に対する組織的対応

(i) UKRIO

イギリスには研究公正局 (UK Research Integrity Office, UKRIO) が存在しているが、これは2006年に設立された民間の非営利組織であり、調査や罰則などに関する法的な権限を有していない。専門職 (イギリス内科医師会 (Royal College of Physicians of London) など)、業界 (臨床試験の実施依頼)、雑誌編集者団体、大学組織などを中心に、80年代より専門的組織の設置に関する議論があり、今日も決着には至っていない。UKRIOは権限無き支援組織として設置されているが、この方針を採用するかどうかは大学などの研究機関側に裁量がある。この意味で、イギリスは「予防、特定、調査するための仕組み」を国として有しているわけではない (Godlee & Wager 2012)

このようにイギリスでは、研究不正への対応について各機関の役割が強調されている。ヒアリングによると、施設の研究開発 (Research and Development) 部門が10%程度の研究についてランダムに監査する仕組みをとるなど、研究機関側の主体的な取り組み事例がみられた。こうした取り組みに応じて、上記のUKRIOはコンサルテーション業務の提供、「よき研究の行い」や調査、論文の撤回などに関するガイダンスの公表、教育・研修活動、

教材の紹介や情報発信などを行っている。

(ii) 助成組織などによるガイドライン

なお、政府の助成を得る機関や研究者については、助成機関により示される倫理コードが参照される。科学研究に関するイギリスでの公的な研究助成は主に7つのカウンシル (Research Council) を通して配分される。RCUK (Research Councils UK) は、これらのカウンシルを横断的に監督する組織であり、ここが共通倫理コードを策定している。助成を受ける機関および研究者は、それぞれのカウンシルが独自に示す倫理コードに加え、この共通倫理コードに従うことが求められる。RCUKの倫理コードは、「認められない研究行為 (unacceptable research conduct)」として6つのカテゴリーを定義している。すなわちねつ造、改ざん、盗用 (FFP と総称) のほか、虚偽記載、データやマテリアルの不十分な管理、被験者や動物などへの不十分なケアである。カウンシルより助成を受ける (研究) 機関はこうした行為への対応や調査に関する基準を公表しなくてはならない。

MRCによるガイドラインは、「よき研究の行い (Good research practice: principles and guidelines)」であり、主にMRCにより助成を受ける研究機関と研究者を対象とする。研究不正の管理は各機関における取組みに委ね、MRCは各機関が備えるべき手続きについて提案している (Section 2 “K. Allegations of research misconduct”など)。なお、既存の法令違反に該当する疑いがあるものは通報の対象となるが、研究不正が特に焦点となった具体事例はこれまでほとんど報告されていないという。

研究活動における不正の排除を研究者全体に広げる取り組みもある。例えば2012年4月、大学連合 (Universities UK)、イングランド・スコットランドの両高等教育基金、RCUK、ウェルカム・トラスト、および関連する政府部門 (教育省や国立健康研究所 (the National Institute for Health Research, NIHR) など) は協定 (“The concordat to support research integrity”) を締結した。この協定は、研究者、研究機関および研究助成者のそれぞれが研究における高度のインテグリティの保持に努めることとし、必要な方針の策定や上級スタッフの主導的対応、不正行為への公平で透明性のある手順の整備、およびこれらの対応は定期的に評価されるべきとするものであった。

(iii) 倫理審査委員会と研究不正

なお、倫理審査委員会による研究不正に関する関わりは限定される。これは倫理審査委員会があくまでも被験者保護のための組織であり、研究不正の中には必ずしも被験者保護とは直接関係のない問題が含まれるためだと考えられる。イギリスの場合、研究不正が発

覚した場合に、倫理審査委員会が被験者保護の観点から承認を取り消すなどの措置をとることはありえるが、基本的にはそれらは関連当局の役割であり、倫理審査委員会はいくつかの当局への報告をすることに留まる（例えば、臨床試験の場合には MHRA に通報する。詳細については、NRES の定めるイギリスの倫理審査委員会の共通 SOP の第 9 章の 107 項以下の「研究計画書又は GCP に対する重大な違反 (Serious breaches of the protocol or GCP)」に詳しい。これによると「重大な違反」とは「研究計画書違反、GCP などに規定される諸条件や原則への違反であって被験者の安全や身体・精神、あるいは研究の科学的価値に重大な影響を伴うもの」と定義されている。なお、HRA の担当者によれば、研究不正が判明するのはモニタリングや内部監査によるものがほぼすべてであるとのことである。

②研究データの不正に関する対応

研究一般については上記のような体制であるが、データの内容が公衆衛生に与える影響の大きさに鑑みて、医薬品の臨床試験や製造の承認申請に用いるデータについては、特別な規定が置かれている。

(i) データの改ざんに関する罰則

イギリス臨床試験規則では、倫理審査委員会への申請に用いた情報や、当局への臨床試験に関する承認申請を行うに際して、「試験医薬品の安全性、質若しくは有効性」「臨床試験の安全性若しくは科学的妥当性」「GCP の遵守について」虚偽や誤解を招く (misleading) 情報を提出する行為に関する罰則 (第 50 条) を置いている。MHRA に対するヒアリングによると、この「誤解を招く」という言葉については明確な定義はないとのことであった。また過去に一件の告発事例はあるが、実際の罰則適用に帰結した事例はまだないとのことである。なお、臨床試験規則における罰則規定は以下の通りである。

第 8 部 規則の執行及び関連規定

第 50 条 虚偽の情報、誤解を招く情報 (False or misleading information)

(1) 次に該当する手続きの過程で、許可を行う当局あるいは倫理審査委員会に対して、虚偽又は重要な点において誤解を招く関連情報を提出した者は、いかなる場合も有罪とされる。

- (a) 倫理審査委員会による意見を求める申請；
- (b) 臨床試験の実施に関する承認の申請；又は
- (c) 製造承認や変更に関する申請。

(2) 以下に該当する者のうち、規則の要件を満たす目的で、許可を行う当局あるいは倫理審査委員会に対して、虚偽又は重要な点において誤解を招く関連情報を提出した者は、いかなる場合も有罪とされる。

- (a) 当該規則により承認された臨床試験を実施する者；
- (b) 上記の臨床試験のスポンサー；
- (c) 上記の臨床試験のスポンサーとの契約に基づいてスポンサーとしての役割を遂行する者；又は
- (d) 製造承認を有する者。

(3) 規則第 43 条による資格を有する者として、許可を行う当局あるいは製造承認を有する者に対して、虚偽又は重要な点において誤解を招く関連情報を提出した者は、いかなる場合も有罪とされる。

(4) この規則において、「関連情報」とは、以下の事項に関する評価に関連する情報を意味する。

- (a) 試験医薬品の安全性、質若しくは有効性；
- (b) 臨床試験の安全性若しくは科学的妥当性；又は
- (c) 臨床試験について、GCP (good clinical practice) にある条件や原則が満たされ、また遵守されているか否か。

第 51 条 相当な注意義務の抗弁

(1) この規則への違反を回避するために、合理的な全ての警戒を行い、すべての相当な注意を払った者は、当該規則による違反を犯したことはない。

(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越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」という位置づけとして以下のような保存期間を「基礎的な研究」「公衆衛生研究、臨床的な研究」それぞれに設定している。以下はその該当箇所の引用である。

保存期間（“Good research practice: Principles and guidelines” の B. Data management, integrity, retention and preservation より）

一次データ／粗データおよび関連するマテリアルの保存期間は研究の開始時に検討さ

れるべきことであり、法や規制上の要件、そして可能であれば、新しい研究を補助する目的を反映したものであるべきである。

研究データの保存について MRC が期待することは以下の通り。

基礎的な研究（Basic research）

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

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

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

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

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

③ 臨床研究の不正に関与した医師の懲戒

臨床研究の実施が医師の存在と資質によるところが大きいことを考慮すれば、研究不正に関与した医師の懲戒の仕組みにも留意されるべきだろう。イギリスの場合には医師総評

議会 (General Medical Council, GMC) の懲戒対応がこれに該当する。イギリスにおいては、医師として行為を行うためには、GMCにおいて医師登録を受けると共に、その医師としての適性基準を満たす必要がある (宇都木 2001)。そのため、医師登録を司る GMC に登録されている医師研究者は、ここが示す研究上踏まえるべきガイダンスに従う必要があり、従わない者は医師としての登録や行為ライセンスに影響する可能性がある。

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

前者については1980年代から製薬工業協会 (Association of the British Pharmaceutical Industry, ABPI) による問題ある医師への問題意識の高まりを背景として、製薬業界が医師に研究を依頼する際の協定のあり方やGMCへの通報ガイドラインが策定された。これに促される形でGMCにおいても懲戒対応がなされ、精神科医が臨床試験データを操作したことが判明して医師登録から除名された事例など (Siddiqui 医師事件、1988年) を皮切りに、数十名の医師が登録から除名されてきた(ただし、この区分に特化した統計がないので不確定)。関連して、産業界などからの依頼を受け、医師の研究不正を専門的に調査し、GMCへの通報までを行う民間法人 (Medico-Legal Investigation 社) がある。後者についても、前者ほどの数ではないが、特に科学界や社会的に大きな影響をもたらした不正事例を中心に、GMCが処分を行ってきた。1990年のピーターズ医師事例(研究不正で医師登録を抹消された二番目の事例とされる)、同意を得ることなく小児の遺体臓器を保有したアルダーヘイ事例におけるパ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グ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もある(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なく、行政機関による事前審査等の積極的な規制が行われていないという事情がある。そのため、以下ではイギリス、フランス両国における医療者向けの広告規制の概要について調査した結果を記す。

①イギリス

イギリスにおける医薬品の広告規制は、2012年医薬品規則 (Human Medicines Regulations 2012) のPart 14に規定されており、これはEU指令2001/83/EC (人用医薬品に関する指令) のTitles VIIを国内法化したものである(以下、主にMHRAからの回答による)。医薬品規則は、インターネットを含むすべての広告手法に適用されており、広告の対象が一般市民か医療者であるかに応じて、異なる要件と制限が課されている(なお、イギリスの規制上、後者は「医薬品の処方や供給に関わる資格を有する個人 (persons qualified to prescribe or supply medicines) と呼ばれる」。また日本と同様、一般市民に対

する処方薬 (prescription only medicine, POM) の広告は禁じられている)

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

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

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

②フランス

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

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

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

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

広告に関する諸原則は、そこで用いられる宣伝手法 (ポスター、出版物、視聴覚媒体等) による区別なく適用される。すなわち、広告は誤ってはいならず、公衆衛生の保護を損なうものであってはならない。医薬品を客観的に紹介し、そのよき利用を手助けするものでなければならず、販売許可 (autorisation de mise sur le marché, AMM) 及び高等保健機構 (HAS) によって推奨される治療戦略を遵守するものでなければならぬ。なお、ここにいる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の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きている点は、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 B の (a)「公開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す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の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, 「ディオパ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.

山口斉昭, 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.

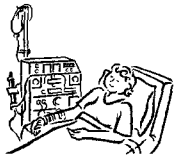
Truchet, D., 2012, *Droit de la Santé Publique*, Dalloz.

G 研究発表

なし

H 知的財産権の登録・出願状況

なし



再生医療等の提供

②細胞培養・加工の外部委託を可能に

細胞の培養・加工

細胞培養加工施設



届出（医療機関内等）or 許可の申請（企業等）

※医療機関で行われる再生医療等（臨床研究・自由診療）が法律の対象

医療機関



①再生医療等提供計画の提出を義務付け

再生医療等提供計画を認定再生医療等委員会で審査の上、厚生労働大臣へ提出（リスクに応じた手続き）

第1種：高リスク

（例：iPS細胞・ES細胞等を用いた医療技術等*）

第2種：中リスク

（例：体性幹細胞等を用いた医療技術等*）

第3種：低リスク

（例：加工した体細胞等を用いた医療技術等*）

*分類については、厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働省令で定める

認定再生医療等委員会



認定

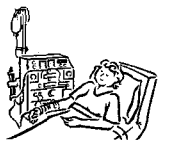
厚生労働大臣

医療機関の遵守事項①（再生医療等提供基準等）

●再生医療等提供基準の遵守

【再生医療等提供基準の例】 ※今後厚生労働大臣が定める

- ・ 医療機関が有すべき人員・構造設備・施設に関する事項
- ・ 細胞の入手の方法・細胞加工物の製造及び品質管理方法に関する事項
- ・ インフォームドコンセントや個人情報の取扱いに関する事項
- ・ 健康被害の補償に関する事項



●定期報告・有害事象報告の義務

- ・ 医療機関の管理者は再生医療等の提供の状況（種類・件数など）について定期的に認定再生医療等委員会及び厚生労働大臣に報告
- ・ 医療機関が有害事象の発生を知った場合は、一定の期間内に報告。

※ 保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要があるときは厚生労働大臣は緊急命令等を命ずることができる

医療機関の遵守事項②（再生医療等提供計画の提出）

・再生医療等を提供する医療機関は、再生医療等提供計画の

- ① 作成
- ② 認定再生医療等委員会へ提出し、意見を聴取
- ③ 厚生労働大臣への提出 が必要。



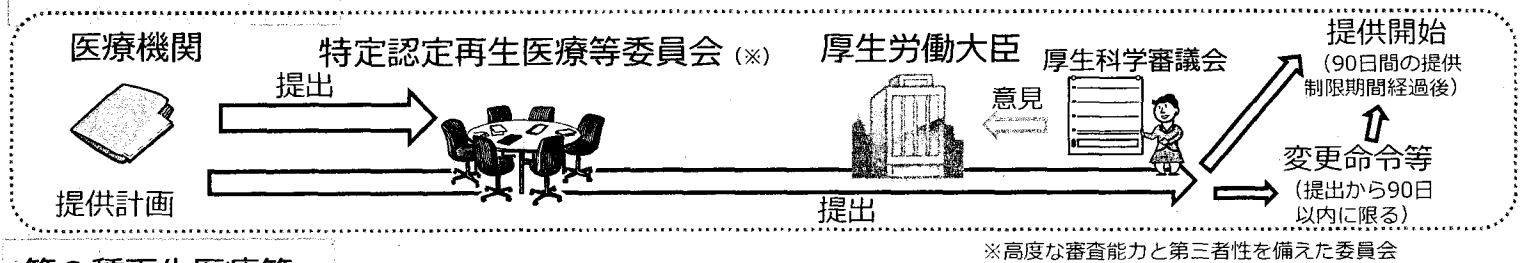
・再生医療等提供計画は、各医療技術のリスク分類に応じて作成

| 医療技術の分類 | 例 |
|---------------|-------------------------------------|
| 第1種 (高リスク) | 加齢黄斑変性に対する自家iPS細胞由来網膜色素上皮(RPE)シート移植 |
| 第2種 (中リスク) | C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法 |
| 第3種 (低リスク) | 活性化自己リンパ球を用いたがん治療 |

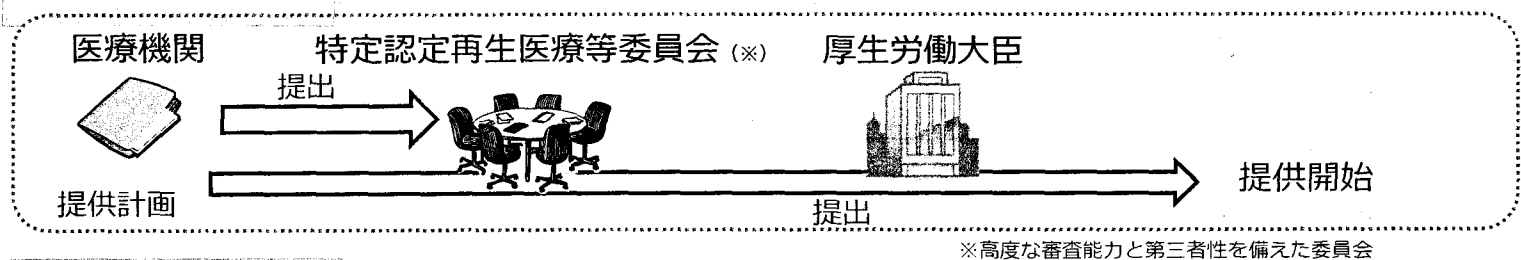
3

医療機関の遵守事項③（リスクに応じた手続き）

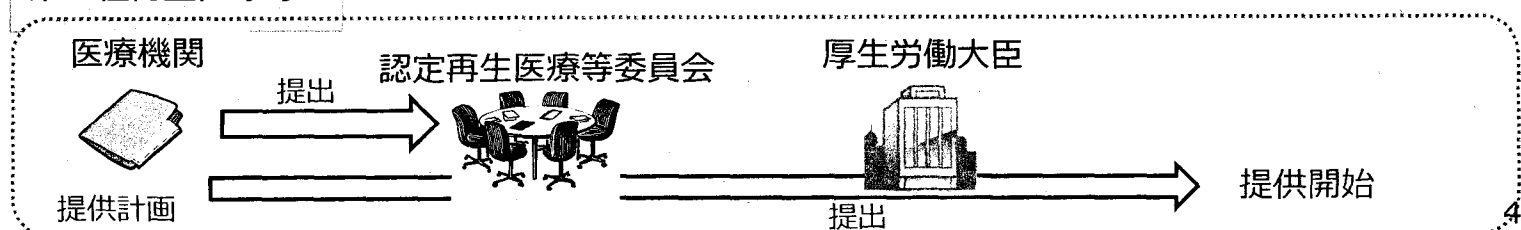
第1種再生医療等



第2種再生医療等



第3種再生医療等



4

認定再生医療等委員会

認定再生医療等委員会として医療機関が提供する再生医療等の審査を行うためには、一定の基準を満たした上で厚生労働大臣の認定が必要

【設置主体の例】 医療機関、学会等

【基準の例】

- ・ 審査業務を適切に実施する能力を有する者から構成されること
(例：医師・法律の専門家等)
- ・ 公正な審査のための基準を満たし・適正な審査体制が整備されていること
(例：外部委員の割合が一定以上であること、情報の管理に関するルールを定めていること等)



| 種類 | 審査対象 | 特徴 |
|--------------|----------------------|--------------------------------------|
| 特定認定再生医療等委員会 | 第一種再生医療等 第二種再生医療等 | ・ 高度な審査能力・第三者性を有する ・ 全国10～15か所を想定 |
| 認定再生医療等委員会 | 第三種再生医療等のみ | ・ 適切な審査能力を有する |