

# 米国における臨床試験規制と研究対象者保護規制

栗原千絵子

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所 信頼性保証・監査室

## Regulations for clinical trial and human subject protection in the United States

Chieko Kurihara

Quality Assurance and Audit Office, National Institute of Radiological Sciences,  
National Institute for Quantum and Radiological Science and Technology

### Abstract

**Background** : In the United States (U.S.), human subject protection regulations, called “Common Rule”, were fully revised in January, 2017. Meanwhile, as for the clinical trial regulations under the Food, Drug and Cosmetic Act, a new regulation to require clinical trial information including its results information to be submitted to publicly available database was implemented on January 18, 2017. In Japan, a new law for clinical research was established in April 2017 and will be implemented in a year.

**Objective** : To overview U.S. research regulations to identify key information for the Japanese research community to find the way how to manage the new law for clinical research.

**Method** : Narrative, non-systematic literature review.

**Results** : U.S. regulations for clinical trial were established in the 1960s responding to the Thalidomide drug disaster and established since this era with the framework now internationally known to be Good Clinical Practice, along with the investigational new drug (IND) application system. Additionally, new regulations requiring clinical trial registration are prominent as they make detailed results open to the public. U.S. regulations for human subject protection were established in the 1970s for governing federally funded research. Most important changes are (1) to define “broad consent” which makes possible secondary use of bio-specimen and information of humans; (2) to make informed consent document of clinical trial open to the public; (3) to make it mandatory to rely on a single IRB (institutional review board) for multi-center study.

**Conclusion** : It is useful to learn U.S. research regulations from the above-mentioned points to find the best way to manage the new Japanese law for clinical research.

### Key words

Good Clinical Practice (GCP), investigational new drug (IND), human subject protection, U.S. Food and Drug Administration (FDA), Office for Human Research Protections (OHRP)

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2017 ; 45 : 455-80.

## I 緒言

2017年1月19日、米国の研究対象者保護規則改正の最終決定についての官報 (Federal Register) が公告された (施行は2018年1月19日)<sup>1)</sup>。米国では、食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) の管轄する医薬品・医療機器等の医療製品を規制する食品医薬品化粧品法<sup>2)</sup> 下の規則としての Good Clinical Practice (GCP) 規制体系 (承認申請を目的とするものに限らない)<sup>3)</sup> と、連邦政府の助成金を受ける施設における「人を対象とする研究」に適用される、国家研究法 (National Research Act)<sup>4)</sup> に基づく Common Rule (省庁間共通の規則) と呼ばれる研究対象者保護規則<sup>5)</sup> の体系があるが、後者の規則に関する全面改正である。多施設共同研究における IRB (institutional review board: 研究審査委員会) の審査一本化、ゲノム・データの取り扱いや、人体試料・情報のバンキング又は二次利用への「広範囲な同意」 (broad consent) のあり方、インフォームド・コンセント文書の公表など、研究倫理システムの重要な枠組みの変革を含み制度改正された。

一方、FDAの管轄する製品を規制するGCP規制体系においては、近年の臨床試験登録公開をめぐる世界的議論を受けて情報公開の義務が拡大してきたが、2017年1月18日より、結果の登録公開を含む新たな規則が施行されている<sup>6)</sup>。FDAのGCP規制体系は、米国では1960～70年代に確立し現在では世界標準となった、承認申請目的に限定されない臨床試験の当局への許可申請、IRB審査、インフォームド・コンセントといったルールのみならず、不正を繰り返す研究者を不適格としてスポンサー・IRBに通知する制度や、研究者と企業の金銭的関係の開示など、研究の公正性のための規則が発展的に確立してきている。また、GCP規制体系の一部としての expanded access、承認申請目的に限らず臨床試験に用いる医薬品に対する Good Laboratory Practice (GLP)、Good Manufacturing Practice (GMP) の運用についても

注目に値する。

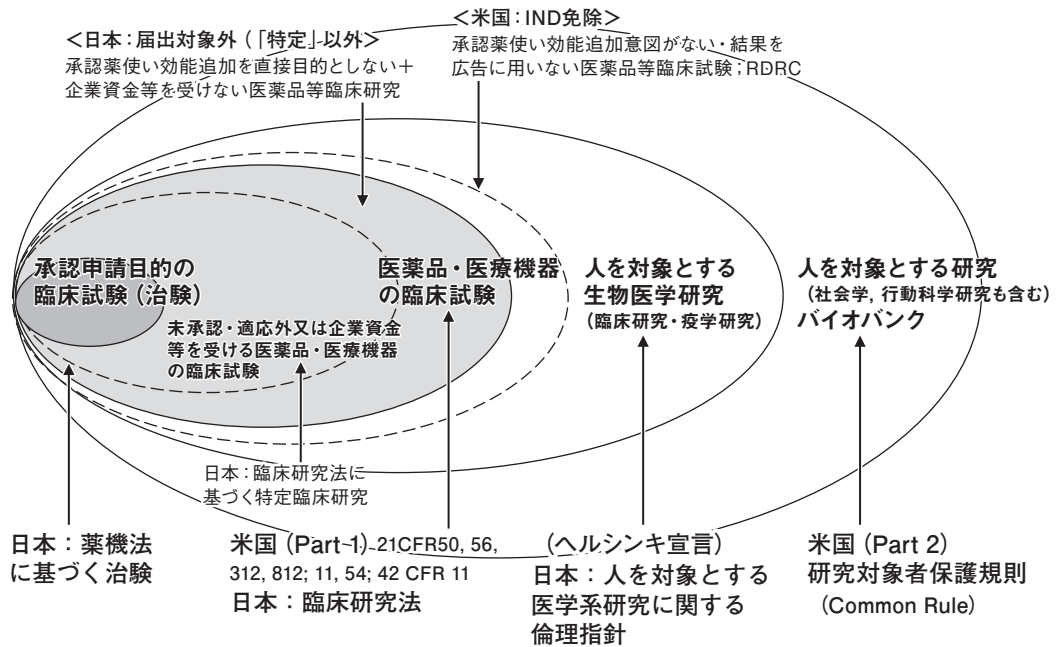
日本では2017年4月「臨床研究法」<sup>7)</sup> が成立し、医薬品医療機器法<sup>8)</sup> に基づく治験以外の、医薬品・医療機器等の有効性・安全性を明らかにしようとする「臨床研究」が法的に規制されることとなった。施行期限は2018年4月とされ、これに向けて厚生労働省令として「ICH-GCP<sup>9)</sup> 準拠」の実施基準が作成される。未承認・適応外の製品を使う場合、企業等の資金等提供がある場合には「特定臨床研究」として厚生労働省への事前の届出と、認定倫理審査委員会での審査、実施基準の遵守が求められるが、「特定」以外の臨床研究は、届出不要、認定倫理審査委員会審査と実施基準遵守は努力義務である。「臨床研究法」の施行とともに、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」<sup>10)</sup> から同法の適用対象の医薬品・医療機器の研究が除外され、手術・手技等に関する侵襲・介入研究、観察研究等によって構成される、人を対象とする研究の新たな指針の枠組みが設けられることになる。(法附則においては二年以内に先端的・未確立の医療技術について、附帯決議においてはさらに広く、より広範な適用範囲を検討すべきとされている。)

このため本稿では、日本における人を対象とする研究の規制のあり方を検討する上で重要な論点を抽出することを目的として、米国の医薬品・医療機器等の臨床試験の規制体系 (Part 1)、及び新たに全面改訂された人対象研究規制の体系 (Part 2) について、制度枠組みの成立経緯、基本骨格、最新動向について調査した結果を報告する。なお、Fig. 1は、それぞれの規制体系の位置付けを示す概念図である。

## II 方法

本研究の方法は直接的には文献調査であるが、過去に著者が行いその多くを論文発表している米国の規制当局関係者、研究者、研究倫理専門家に対するインタビュー調査にも基づいている。

Fig. 1 Comparison of regulations of clinical trial and clinical research between the United States and Japan



※図中の記述は臨床試験・臨床研究の類別, 図の上下の説明は米国と日本の対応する規制を示す。  
Part 1, Part 2は本論の小見出しとの関係を示す。

### III 結果・Part 1 : 米国における臨床試験規制

#### 1. GCP規制体系の成立経緯<sup>11~21)</sup>と 基本骨格

##### 1.1 GCP規制体系：安全性と有効性の確保

1996年にICH-GCPが承認申請目的の医薬品臨床試験に適用される国際ルールとして合意された時点では、米国には既に承認申請目的に限定されないGCPの枠組みが存在していたため、FDAはICH-GCPをそのままガイダンス<sup>22)</sup>及びFederal Register<sup>23)</sup>として公布している。以下に、GCP規制体系の成立経緯を示す。

1906年の食品医薬品法は主として食品に対する規制であり、医薬品についてはラベル表示の虚偽を禁じるものであった。その後1937年のサル

ファ剤薬害事件（飲みにくいタブレットから液体に変更する際に用いたジエチレングリコールの有害作用により乳幼児の死亡を引き起こした）を受けて1938年に食品医薬品法が改正され、医薬品は市販前に化学的試験、動物実験、臨床試験により安全性を証明しなければならないものとされ、後のGMPへと導かれる製造管理規則も規定された。その後第二次世界大戦中に数多くの抗マラリア薬の臨床試験（ナチス収容所での意図的な感染実験を含む）が行われ、臨床試験の方法論は発展したが<sup>13)</sup>、食品医薬品法は1960年から61年にかけて起こったサリドマイド薬害事件（サリドマイドは欧州・日本などで先に承認された鎮静剤で妊婦の悪阻にも使用され、約1万人の新生児先天異常と数千人の出産前の死亡があったが、米国では承認が遅れたため試験薬として約2万人に配布され、17人の障害児の出生があった）を直接の契機とした1962年Kefauver-Harris改正法<sup>24)</sup>まで大き

く変わることがなかった。

Kefauver-Harris改正法及びこれに基づき翌年1963年から1970年代にかけて策定された複数の連邦行政規則 (Code of Federal Regulations : CFR) によって, Table 1に示すようなGCP規制体系の

枠組みが成立した<sup>3)</sup>。最新の規則体系は, Table 2に示す。

Kefauver-Harris改正法は, 臨床試験による有効性の証明と研究対象者の同意を法により規定したが, 翌年のCFRsによって「研究用新薬申請」

**Table 1 GCP regulatory framework constructed through the 1960s to the 70s and developed afterward in the U.S., responding to the thalidomide disaster**

**【現在のICHにおいて標準的なGCP枠組み】**

- 医薬品の承認申請 (New Drug Application : NDA) には安全性のみならず有効性の証明も求められるようになった。このため適切に管理された比較試験 (adequate well-controlled study) が承認要件となった (1962年 Kefauver-Harris改正法<sup>24)</sup> により直接規定)。
- 医薬品の臨床試験の実施には「研究用新薬申請」 (Investigational New Drug application : IND, 21 CFR 312<sup>25)</sup>) が求められるようになり, 1963年にCFRが設けられ, Phaseごとの開発ステップやFDAとの相談を含む体系が確立した。
- 医薬品の臨床試験においては研究対象者又はその代理人に医薬品の投与が研究目的であることを伝えた上で同意を得なければならないと規定され (ただし改正法では医師が実行可能でない, 又は, 対象者の最善利益に反すると判断する場合は適用免除とされた), 1967年には適用免除は緊急の場合や対象者福利に反する場合などに限定<sup>26)</sup>, その後1981年にインフォームド・コンセントについての包括的な規則とした<sup>27)</sup> (21 CFR 50<sup>28)</sup>)。
- 医薬品の臨床試験においては実施施設におけるIRB審査が必要とされるようになった。1967年よりFDAの実地調査が導入され<sup>14)</sup>, 1971年よりIND規則により施設入所者を対象とする研究又は施設が責任を担う研究のIRBの審査を義務付け, 規則不適合の委員会を不適格とする規定も含むものとされ, 1978年には包括的な規則とされた<sup>29)</sup> (21 CFR 56<sup>30)</sup>)。
- 医療機器については, 避妊具による死亡を含む多数の健康被害を契機とした1976年の医療機器法改正により, INDと同様の「研究用医療機器免除」規定 (investigational device exemption : IDE, 21 CFR 812<sup>31)</sup>) が設けられ, IRB審査も義務付けられるようになった<sup>29)</sup>。

**【米国に特有の追加的なGCPの枠組み】**

- 1976年中の議会聴聞会<sup>32, 33)</sup> における提案により Bioresearch Monitoring Program (BIMO) としてFDAによるGCP・GLP領域の包括的なモニタリングプログラムが設けられた。加えて, 会計検査院 (Government Accountability Office : GAO), その検査対象機関に設置される観察総監室 (Office of Inspector General : OIG) がFDAの業務も含めて監視・調査の上勧告を行う。
- 疑わしいデータを提出する研究者を不適格とする制度は1963年以降IND規則の中で運用され<sup>16)</sup>, その後規則が明確化され<sup>34)</sup>, 適用範囲がFDA管轄下のすべての製品に拡大された<sup>35)</sup>。
- 承認申請時に研究者と企業の金銭的関係を開示すべきとの規則が設けられた (21CFR54)<sup>36)</sup>。
- 電磁的記録の信頼性の基準は1997年に策定<sup>37)</sup>, 2016年に改訂された (21CFR11)<sup>38)</sup>。
- 臨床試験登録公開の規則が設けられた (42 CFR 11)<sup>6)</sup>。

**【GCP体系以外の関連する枠組み】**

- 市販後の副作用報告が求められるようになった。
- 処方薬の広告は, 有効性・安全性についての正しい情報を掲載しなければならない等の規則により規制されるようになった。
- 1930～40年代に多数の死者を出した薬害事件により強化されていた製造管理規則が1963年にGMP (Good Manufacturing Practice) 規則として成立, 1978年に医薬品 (21 CFR 210<sup>39)</sup>, 211<sup>40)</sup>, 医療機器 (21 CFR 820<sup>41)</sup>) それぞれについて整備された<sup>42)</sup>。
- 1960～70年代にかけて多数発覚した安全性試験の不正を受けて1976年議会聴聞会においてGMPのアナロジーとしてGLP (Good Laboratory Practice) が提案され<sup>32, 33)</sup>, 1979年にCFRとして成立した (21 CFR 58<sup>43)</sup>)。
- 1938～62年に安全性を根拠に承認された医薬品の有効性について再評価すべきとされ, FDAは米国科学アカデミーとの協力により調査を行ったが, 40%について有効ではないことが示された。

Table 2 Most recent construction of GCP framework regulated by U.S. FDA

21 CFR 50 <sup>28)</sup>	インフォームド・コンセント
21 CFR 56 <sup>30)</sup>	研究審査委員会
21 CFR 50, 56 <sup>28, 30)</sup>	子どもを対象とする場合の追加的保護
21 CFR 312 <sup>25)</sup> Form 1571 Form 1572	研究用新薬申請 (IND) IND申請書式 IND研究者の宣言 新薬の市販申請
	研究者の不適合性 Expanded Access
21 CFR 812 <sup>31)</sup> 21 CFR 814	研究用医療機器免除 (IDE) 市販前医療機器承認
21 CFR 16	FDA相談
21 CFR 314	新薬承認申請
21 CFR 54 <sup>36)</sup>	研究者の金銭関係の開示
21 CFR 11 <sup>38)</sup>	電磁的記録
21 CFR 210, 211 <sup>39, 40)</sup>	Good Manufacturing Practice
21 CFR 58 <sup>43)</sup>	Good Laboratory Practice
42 CFR 11 <sup>6)</sup>	臨床試験登録

※本表は、文献3のFDA web-siteに示されるGCP体系より、日本社会において一般的なGCP規制体系の理解に合わせ、米国との相違を明示する意味も含めて、選択的に再構成したものである。

(investigational new drug application : IND) 規則及びGMP (good manufacturing practice) 規則、FDAによる広告規制の規則が規定された。1978年の、IRBについて不適格とする仕組みを含む包括的な規則を提案するFederal Register<sup>29)</sup>では、1971～76年に75のIRBに対する査察を行ったことを明記した上、FDAの考え方が次のように示されている。食品医薬品化粧品法505(i), 507(d), 又は520(g)の適用される臨床試験は、開始前にFDAの審査及びIRB審査を受けなければならない。FDAはIRB審査を受けて実施されているのでない限り、臨床試験から得られたデータを研究実施の根拠としても市販許可の根拠としても考慮することはない。このルールは、試験結果をFDAに申請する必要がないということを意味するのではない。法令の求めに対応するいかなる情報も、FDAに提出される必要がある。

1960～70年代にかけて企業による非臨床安全性試験の不正が何件も発覚し、議会聴聞会<sup>32)</sup>の

中でGLP (good laboratory practice) が規定されたことによって、GCPの古典的な基本骨格、及びこれに用いる製造物の信頼性確保のためのGMP<sup>39, 40)</sup>、化合物の安全性試験の信頼性確保のためのGLP<sup>43)</sup>による枠組みが完成した。GMPについては、Phase I試験におけるGMPを規定するCFRsの一部を免除し柔軟に対応できるようにするためのガイダンス<sup>44)</sup>を2008年に発行している。

## 1.2 GCP規制体系：データの信頼性

1963年、改正法によりFDAによる臨床研究のモニタリング制度が設けられ、1967年にScientific Investigations Staff (SIS) 部門が分離独立、2人の医師、3人の消費者安全委員、後に1人の薬理学者も加わり運営されるようになった。FDAに疑わしい情報を提出する研究者を調査し1970年までに17人の研究者が不適格とされた<sup>16)</sup> (Kelseyは1964年から1990年までに71人として<sup>14)</sup>)。1996年には、偽りの情報の提出を繰り返

返す研究者を不適格としてスポンサー・IRBに通知する制度としてIND規則の規定を明確化する改正が行われ<sup>34)</sup>、その後さらに適用範囲をFDA管轄下のすべての製品に拡大して運用されている<sup>35)</sup>。研究者に対する調査も含むこの監視活動は現在のGCP局 (Office of Good Clinical Practice) における生物医学研究モニタリング (BIMO) プログラム<sup>45)</sup>の中で運用されている。

Kelseyは1960年代前半にこのプログラムを始めた頃、研究者のインセンティブになっていた事項として、企業が執筆した論文の著者になること、報酬や株式の権利を得ること、ある研究者にとってはビジネスとなっており不適格とされることで生活の糧を失うといった状況もあったとしている。後に設けられた研究者と企業の金銭的関係の開示の規則<sup>36)</sup>は、承認申請時にスポンサーから研究者に提供された資金を開示することを義務付けている。FDAが承認申請されたデータについてバイアスの可能性を勘案し、信頼性を評価する目的で、申請者に対して義務付けたものである。

電磁的記録については、1991年に製薬企業よりGMPに関する記録の電子化の基準の明確化が求められ1997年に21 CFR 11として最終化<sup>37)</sup>、2016年に改訂された<sup>38)</sup>。FDAの管轄するすべての電磁的記録に適用され、中でもFDAに提出される記録については、規則に明示的に規定されていなくてもこれに適合することが求められる。

さらに、臨床試験登録公開については2004年のInternational Committee of Medical Journal Editors (ICMJE: 医学雑誌編集者国際委員会) による声明<sup>46)</sup>及びその大きな契機となったGlaxoSmithKline (GSK) の副作用報告義務違反や複数の大手企業の広告規制違反等<sup>47)</sup>を受けて、2007年のFDA改正法 (Food and Drug Administration Amendments Act: FDAAA)<sup>48)</sup>で法的義務とされたが、これに基づく具体的な規程を示したCFRが2017年1月18日より施行されることとなった (詳細は後述)<sup>6)</sup>。

### 1.3 会計検査院と観察総監室等による外部評価

上述の規制体系は、食品医薬品化粧品法に規定されFDAが連邦議会から委任された行政権限の中で構築してきたものであるが、さらに、行政機関から独立した組織としての会計検査院 (Government Accountability Office: GAO)、その検査対象機関に設置される観察総監室 (Office of Inspector General: OIG) による調査に基づく勧告が、1970年代以降の規制枠組みの構築と発展に大きく寄与し、現在に至って重要な役割を果たしてきている。初期の一例として、1973年の会計検査院調査報告が保健教育福祉省に対して行った勧告及びこれに応じてFDAが行った調査に基づき、FDAによる30日調査におけるリスク・ベネフィット評価を確実にすること、臨床試験の各相において適切なタイミングで追加的な動物実験による安全性評価を行うこと、などの現在の枠組みの基盤が形成された<sup>16)</sup>。

GAO、OIGなどの外部機関がFDAによる査察プログラム自体への外部監視を行う<sup>49)</sup>だけではなく、そもそもここで取り上げてきたような臨床試験制度の個々の枠組みは、国の規則として制度化する以前にNIH (National Institutes of Health)、NCI (National Cancer Institute) などの政府機関としての研究実施機関が先行して実施することにより導かれ、大統領の生命倫理諮問機関 (国家生命倫理諮問委員会, National Bioethics Advisory Commission: NBAC) など、大統領改選ごとに改組) Institute of Medicine (IOM) (現在は名称変更) などが、大学・研究機関など関係するステークホルダーと連携し提言や勧告を行うことによって、外部評価され、改善を繰り返してきており、IRBシステムなど研究対象者保護の枠組みもそうした外部評価と議論を経て発展してきた<sup>50)</sup>。

## 2. IND規則の成立と運用

### 2.1 IND規則の成立背景

米国食品医薬品化粧品法<sup>2)</sup>は、連邦議会に与えられた州際通商規制権限を根拠とし、州を超える

医薬品の通商には承認取得が必要であると規定、承認取得するための諸要件を規定している<sup>51)</sup>。それら要件の免除規定として、臨床試験に用いる医薬品・医療機器についてはFDAの事前の審査を要するという規則が、医薬品・医療機器のそれぞれについて、IND規則<sup>25)</sup>、IDE規則<sup>31)</sup>として設けられている。IND規則が成立する際には、製薬企業による囚人を対象とした第I相試験における倫理的問題や、企業から試験薬の提供を受ける研究者の不適切な報告などが問題とされたが、規則制定の動機としては、未知の化合物を人体に投与する行為において研究対象者を保護するため、FDAが管理責任を負うべきとする考え方に基づく。「人間を被験者として新しい薬を研究することを求める個人や(製薬)会社は、まず最初に、FDAによって受入れられるような計画を準備、提出しなければならない。」として、臨床試験の計画、試験薬の製法、力価・品質・純度などが基準に合致すること、前臨床試験の結果、他国での臨床経験や関連薬物の成績、実施施設・研究者の背景・教育歴等がFDAに提出されることを求めた<sup>16)</sup>。

Kefauver-Harris改正法によりIND規則が設けられたことにより、FDAにはIND部門とNDA部門が別個に設けられ、サリドマイドの承認を遅らせたことで評価されたKelseyはIND部門長になった<sup>14)</sup>。Kelseyによれば、当時薬学系各部門の専門家の他、医師であるIND審査官は12～13名おり、年間200～300件のINDが申請されていた。70年代半ばになると、年間600～900件のIND申請があり、そのうち3分の1ほどが市販承認の可能性のあるものであった。多くは医師個人又は医師の小グループによる薬物代謝実験、あるいは市販薬の適応外効能についての実験などが多く、製薬企業は医師らに情報提供をしていたが資金提供をするものは少なく、医師自らが実施していた臨床試験であった<sup>14)</sup>。また、米国では第I相試験の90%が刑務所で実施されていたが(欧州ではナチス・ドイツの経験から刑務所での人体実験は回避されていた)、IND規則公布後は第I相試

験に当局許可を求めない英国で多くの試験が実施されるようになった<sup>14)</sup>(後に2004年施行の臨床試験指令により英国を含み欧州連合(European Union: EU)ではすべての臨床試験に当局の事前の許可が求められるようになった)<sup>52, 53)</sup>。

1980年代のHIV/AIDS危機においては臨床試験中の医薬品へのアクセスが強く求められ、1987年にIND規則の改正により、一定の基準を満たす場合にIND規則のもとで治療目的の未承認医薬品使用が認められた。その後1997年のFDA近代化法<sup>54)</sup>、2007年のFDA改正法<sup>48)</sup>でこの枠組みはさらに改革が求められ、2009年のIND規則改正により、IND規則のSubpartとしての“Expanded access to investigational drugs for treatment use”と題する現在のルールに至っている<sup>55)</sup>。米国におけるexpanded accessはINDの枠組みの中で手続きを簡略化する規則として運用されている。

## 2.2 IND規則における適用免除

2013年にはIND規則の適用が免除される臨床試験についてのガイダンスが出された<sup>56)</sup>。FDAはINDの要否についての質問を試験責任者・IRB・企業から頻繁に受けるためだという。IND規則における「臨床試験」の定義は「1人又は複数の研究対象者に対して医薬品が投与又は、処方される、あらゆる実験」であり、既承認の医薬品を診療の過程で使用する場合には例外であるとしている。IND規則で扱うのは医薬品及び生物学的製品である。主な適用免除の領域は以下3つである(全てではない)(Table 3)。

1. 既承認医薬品を用いて、新規適応追加・広告に用いる意図がなく、承認用量から相当にリスクを増大させない臨床試験<sup>25)</sup>
2. バイオアベイラビリティ試験または生物学的同等性(BA/BE)試験<sup>57)</sup>
3. 放射性医薬品を用いる基礎医学的な臨床研究<sup>58, 59)</sup>

1.は、新規適応追加に用いる場合に限らず、臨床試験結果を広告に用いる場合にも、FDAの規

制対象になるという、Kefauver-Harris改正法以来の、広告に用いるデータは科学的エビデンスに基づくものでなければならないというFDAの考え方を示している。広告に用いるかどうかは臨床試験を実施する段階では想定しておらず判断が難しい場合もあるが<sup>60)</sup>、FDAは、承認申請においても広告の規制においても存在する科学的データはすべて参照するという上述の方針があるため、結果が広告に用いられる「可能性のある」臨床試験はIND下で実施されることになる一方、広告に用いる意図がないという論拠でIND外で実施される既承認医薬品臨床試験も存在する。

3.は、1975年の連邦行政規則(21 CFR 361.1)<sup>58)</sup>により規定された枠組みである。被曝線量が一定制限範囲内であることが文献等により知られており(このためfirst-in-human投与は対象外である)、症例数にも制限があり、開発・診断の意図を伴わない、など定められた範囲の放射性医薬品を用いて行われる、人体の病態生理や医薬品の作用メカニズムを探索することを目的とした基礎医学的な臨床研究は、INDの枠組みの外で、放射性医薬品研究委員会(Radioactive Drug Research Committee: RDRC)の承認と、通常のIRB承認を得て実施できる。RDRCはFDAの認可を受けなければならないが、年次報告を求められるため、FDAはRDRCの承認により実施される研究の概要を把握している。RDRCは米国全体で205件がactiveであるとしてリストされている<sup>61)</sup>。

このRDRCの枠組みで用いられるPETイメージング剤は、PET医薬品用のGMPの適用も受けず、米国薬局方(United States Pharmacopeia: USP)に定められた比較的簡便な基準により製造することが許容される<sup>62)</sup>。PET医薬品用GMPは、1997年のFDA近代化法の定めによりFDAが通常の製品のGMPとは別個に設けることが約束され、規則制定までの猶予期間において、USPにモノグラフが掲載されたPET医薬品に限って、USPに定められる製造法を用いることが許容されていた。2012年にPET医薬品用のGMPが施行された後は、臨床使用するPET医薬品はFDAの査察

を受けてPET医薬品用GMPで製造しNDA取得することが求められ、そうでない場合にはIND下で臨床試験として実施しなければならないとされた<sup>63)</sup>(INDではUSPに基づく製造が許容されるが、実態としては後期開発相になるとPET医薬品用GMP基準での製造が求められるようになる)。米国では、このRDRCの枠組みと、INDの枠組みを活用して、イメージング技術を利用した探索的な研究と、治療薬やPET診断薬の開発を目的とする研究を交互に実施し、知見を積み重ねていくといった開発戦略も試みられている<sup>64, 65)</sup>。

### 2.3 Investigator-IND

米国では“investigator-IND”という概念があるが、これは企業主導の場合とは異なるCFRが研究者主導の場合に存在するというのではない。Investigator-INDについては必要な書式や手続きがFDAのweb-siteでわかりやすく案内されている(Table 4)<sup>66)</sup>ため、INDを申請する研究者が必須の規制要件をスムーズに理解して手続きを進めることができる。Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) 情報、薬理・毒性学的情報の提出が求められる点が、研究者にとっては困難を伴う。このため、FDAは、CMC情報や薬理・毒性学的情報を保有している企業や研究機関とLetter of Authorization (LOA)を交わして当該企業・研究機関のDrug Master File (DMF)をFDAが参照できるようにし、非臨床試験を重複して実施しなくてもよいようにすることを推奨している。

NIH, NCIなどの政府研究機関は、1960年代、1970年代より、臨床試験実施の方法論のみならず、臨床試験の実施に必要な非臨床試験の内容や信頼性確保の方法などについてもガイドラインを政府や企業に対して示してきた<sup>32)</sup>。こうした機関は、自らが開発した医薬品のINDを保有している場合(IND-holder)、臨床試験実施の根拠となった毒性試験やCMC情報を持っているので、他の研究機関とLOAを交わして、他の研究機関がそれらの情報を活用できるようにする。こうした方法をNCIは“shared IND”と称しているが、実験



Table 3 Main categories of clinical research exempted from IND regulation

IND免除要件：いずれについても、IRB審査(21 CFR 56)・インフォームド・コンセント(21 CFR 50)に関する規則を遵守する、研究者が不適格でないことが前提
既に販売承認されている医薬品を用いる臨床試験* <sup>1</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 新規の適応や用法の承認申請に用いない。</li> <li>● 広告の重要な変更を意図しない。</li> <li>● 承認された投与方法や用量から相当にリスクを増大させるような変更を行わない。</li> </ul>
バイオアベイラビリティ／生物学的同等性(BA/BE)試験
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 当該医薬品が新規の化学物質を含有していない。</li> <li>● 放射性物質で標識されていない。</li> <li>● 細胞毒性を示さない。</li> <li>● 用量(単回投与量または1日投与量)が承認済み添付文書に規定されている範囲を超えない。(BA/BE試験計画は必ずしもIND免除要件を満たす範囲で行わなければならないという意味ではない。)</li> </ul>
放射性医薬品を用いる基礎医学的研究* <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 放射性医薬品の代謝又は人体の生理学、病態生理学、生化学に関する基礎的情報を得ることを目的とする。</li> <li>● 直接的な治療、診断、予防等の目的を持たない。</li> <li>● 人に用いる場合の有効性・安全性を明らかにする目的を持たない。</li> <li>● FDAの認可したRDRCの承認を得て下記を満たす。</li> <li>● 放射性医薬品取扱いの認可を受けた施設で実施される。</li> <li>● 放射性医薬品の適切な品質保証。</li> <li>● プロトコルの適切性。</li> <li>● 有害事象をRDRCに報告する。</li> <li>● 臨床的に探知可能な薬理学的作用を起こさないことが知られている。</li> <li>● 放射線量が、制限された用量内(他でヒト使用の経験があり被ばく線量が全身・造血組織・水晶体・生殖腺の場合は単回3 rem, 年間5 rem, その他の組織は単回5 rem, 年間15 remまで)であって目的とする情報を取得しうるとの正当性を主張できる。</li> </ul>

文献25, 56, 58より作成

\*<sup>1</sup> IND規則の中の定義。この他、同規則では、血液型判定用血清、赤血球試薬、抗ヒトグロブリンなどの体外診断用医薬品、プラセボ以外の部分につきINDが求められない試験におけるプラセボの使用、なども適用外とされる。

\*<sup>2</sup> 放射性同位元素と同様の研究目的で、非放射性同位元素が使用される場合、非放射性(または安定)同位元素の使用に伴う安全性上の懸念は放射性同位元素を使用する場合より通常少なくなるが、21 CFR 361.1に相当する具体的な規制は存在しない。このためFDAの権限の範囲の裁量で、21 CFR 361.1の要件を満たすならば、非放射性同位元素についてもINDは必要とされない、とFDAは考えている、とガイダンス<sup>56)</sup>に示される。

動物数を削減し、無駄なペーパーワークを減らす意義がある<sup>67)</sup>。さらに、米国核医学分子イメージング学会(Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: SNMMI)は、イメージング剤についてのINDをNCIとのLOAに基づく情報共有に基づき申請して保有し、複数の治療薬企業とのLOAによって治療薬の評価にイメージング剤を用いる国際共同臨床研究を主導している。治療薬企業は治療薬に主とした関心があり、SNMMIはイメージング剤に主とした関心があるので、それぞれがそれぞれのINDに責任を持つという考え

方である<sup>67)</sup>。1つのINDに基づき複数のプロトコルを走らせたり追加したりすることが可能なので、アカデミア主導による臨床開発はこうしたオープン・リソース的な体制で展開している。

### 3. 臨床試験登録公開

#### 3.1 臨床試験登録公開制度の背景

オープン・リソース的な開発戦略とリスクマネジメントは、臨床試験の登録公開制度が整備された欧州と米国において今後格段に進むことが予想

Table 4 Regulations and procedures of “investigator-initiated IND” explained in FDA’s web-site

臨床試験のための IND申請（製品開発） (Product Development)	IND申請 報告	IND申請 手続き	臨床的治療のための IND申請 (Expanded Access)
<p><b>【概略】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IND申請：未だ米国で市販承認を得ていない医薬品（又はバイオ製品）を、研究目的、又は承認された利用可能な方法がない場合に治療目的で使用する場合に申請する。</li> </ul> <p><b>【内容と書式】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ガイダンス文書によりINDに提出すべき以下の必要な情報が示される。 <ul style="list-style-type: none"> <li>表紙、目次、計画概要</li> <li>Investigator’s brochure (IB)</li> <li>研究計画書</li> <li>Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC)</li> <li>薬理・毒性学的情報</li> <li>臨床使用情報</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>【概略】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>以下の申請／報告が必要。 <ul style="list-style-type: none"> <li>計画書変更</li> <li>申請情報の変更</li> <li>安全性情報</li> <li>年次報告</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【計画変更】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1つのINDのもと複数の異なる研究計画書を実施することができるが、開始前にFDAへの変更申請が必要。</li> </ul>	<p><b>【概略】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>同一INDのもと新たな計画書を事前に提出し申請可能。</li> <li>申請した計画書の修正は事前に提出する。</li> </ul> <p><b>【IND免除要件】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>INDが不要な場合についてのガイダンスを紹介。</li> </ul>	<p><b>【概略】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>生命を脅かす疾患又は代替的方法がない場合に試験薬を臨床試験外で用いるINDの一種。</li> <li>FDAが差し止めることもある。</li> </ul> <p><b>【内容と書式】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>表紙（臨床使用目的、製造元の名称・連絡先、ある場合には既存のIND申請情報）</li> <li>Form1571, 1572</li> <li>目次</li> <li>製造元からのCMC、薬理・毒性情報など関連情報を利用することについてのLetter of Authorization (LOA)</li> <li>計画書・説明文書</li> <li>IB</li> </ul>
<p><b>【規制及び手続きの内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1571, 1572書式（カバーレター的なスポンサー＝研究者、臨床試験の概要を記述する書式）。</li> <li>上記の提出が必要な情報についての解説。</li> </ul>	<p><b>【情報の変更】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>計画書以外の既に提出した情報の重要な変更があった場合の変更申請。</li> </ul>	<p><b>【FDAとの相互交渉】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FDAとのpre-IND会議の手続き、その他計画変更時の連絡等。</li> </ul>	<p><b>【Emergency IND】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>緊急治療のためのIND。</li> <li>1日のうちに供給元の合意を得る；FDAに書式により申請し許可を得る；患者の同意を得る。</li> <li>治療後5日以内にIRBに通知。</li> <li>15日以内に完全なemergency IND申請書類・1571, 1572書式、提供元のLOA、計画書をFDAに提出。</li> <li>安全性に関する報告、年次報告。</li> </ul>
<p><b>【非臨床情報】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CMC、薬理・毒性情報の解説。</li> <li>Drug Master File (DMF) があればLOAをもとに情報を利用できる。</li> </ul>	<p><b>【安全性報告】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>あらゆる有害事象と動物実験からの安全性情報をFDAに報告。</li> <li>必須なのは重篤未知で試験薬起因であるとの合理的可能性のある副作用。</li> </ul>	<p><b>【臨床試験差し止め】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>申請中のINDに対する許可延期又は実施中のINDに対する差し止めの可能性、論拠等。</li> </ul>	<p><b>【1人の患者の緊急ではない治療的IND】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のexpanded access INDを可能な範囲で適用。</li> <li>1人の患者・緊急ではない場合のexpanded access INDであることを明示する。申請内容・手順は一般的なexpanded access INDと同じ。</li> </ul>
<p><b>【臨床情報】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>研究計画書、臨床使用情報についての解説</li> </ul>	<p><b>【年次報告】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>記載項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>進捗状況（登録対象者数を含む）</li> <li>安全性・有効性</li> <li>今後の計画</li> <li>IB、計画書の更新情報</li> <li>海外での開発・承認・市販中止等の情報</li> <li>FDAに対する質問・コメント等</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>【研究者の責任】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>INDを申請した研究者・スポンサーの規制遵守及び申請した計画書等に従って実施することの重要性と関連規制・ガイダンス等の案内。特に、研究者の不適合性に関する規則について。</li> </ul>	<p><b>【患者集団の治療的IND】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>患者集団に対するexpanded access INDであることを明示する。申請内容・手順は一般的なexpanded access INDと同じ。</li> </ul>

される。

米国では1970年代に、患者が参加できる臨床試験情報を医師に知らせるためNCIで進行中のプロトコルのリストを刊行し半年毎に更新していた。これが後にPDQ<sup>®</sup>としてインターネット配信されることとなった。その後の臨床試験登録公開を求める議論を受けて、NIHと米国立医学図書館(National Library of Medicine : NLM)がFDAと共同でClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>)を設け、1997年のFDA近代化法により重篤または生命を脅かす疾患についての医薬品臨床試験の登録公開が義務付けられた。2000年2月にNIH研究から登録を開始、同年3月よりFDAガイダンスで特定されるIND情報は登録を義務付けた<sup>65)</sup>。

その後GSKの副作用報告義務違反と違法プロモーション、複数の大型企業による違法プロモーションに莫大な罰則金が下され、2004年のICMJEによる「登録公開していない臨床試験の報告は掲載しない」という声明<sup>46)</sup>のインパクトにより登録公開の議論は一挙に進んだ。FDA改正法<sup>48)</sup> Title VIII “Clinical trial databases (Sec. 801 Expanded clinical trial registry data bank)” によって、臨床試験情報を政府のデータバンクとしてNational Institutes of Health (NIH) /National Library of Medicine (NLM) によって運営されるClinicalTrials.govに登録し、副作用情報や結果についても登録することが求められることになり、登録は2007年12月26日、承認された製品の試験結果の情報は2008年9月27日、ある種の有害事象情報は2009年9月27日から提出することが法的義務となっていたが、さらに詳細な規則を保健福祉省が作成することを求めていたため、連邦規則42 CFR 11が2016年9月に発行、2017年1月18日施行されることとなった<sup>6)</sup>。

### 3.2 臨床試験登録公開制度の内容

本規則の対象となるのは、下記の要件に該当し、2017年1月18日以降に開始される、FDAの管轄する医薬品・医療機器又はバイオリジクスである<sup>69)</sup>。

1. 介入的な研究である。
2. 以下の「いずれか1つ」が該当する研究である。
  - a. 米国内又は米国領土内で実施される。
  - b. 米国においてIND又はIDE申請して実施される。
  - c. 米国で製造され、米国又はその領土内から他国へ輸出された製品を使う。
3. 少なくとも1つは米国FDAの管轄である製品の評価を行う。
4. 第I相試験又は医療機器実用化試験のいずれでもない。

Expanded accessによるINDについても登録を求められ、その場合の登録項目は別に定められている。

登録のタイミングは、最初の研究対象者組入れ前であり、最初の登録時に含むべき項目についてはこれまで多くの議論が重ねられてきた線に沿ったものであり本稿では詳述しないが、用語の定義とともに、相当に詳細にわたる項目が示されている。

結果の登録についてはTable 5に要点をまとめた。全体の構成と重要な点を明らかにするためにごく簡略にまとめたものであるが、ベースライン情報、アウトカム情報については、論文化や総括報告書作成の際に必須の基本情報となる項目でもある。注目すべき重要な点は、有害事象についての3つの表を、予測可能・不可能を問わず収集して公表すべきものとして定義した点である。当局報告の義務は重篤かつ予測不可能で、合理的な因果関係があると判断されたものに限られるが、非重篤、既知、因果関係が不明なもの等は当局報告の対象とはならないが、研究グループ内でとりまとめて論文や総括報告書に記述する、IBやDMFに追加する情報として扱われるのが通常である。こうした情報をpublicly availableにするという発想が読み取れる。

さらに、IRB承認された研究計画書のすべてのバージョン、別にある場合には統計解析計画書を公開することも求めている。

**Table 5 Brief points of the items of clinical trial results information defined by the CFR by the U.S. FDA**

<p>(1) 研究対象者のフロー（組入れ，脱落，完遂の症例数を明記）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●各割り付け群についての簡単な記述.</li> <li>●登録後割り付け前に起こった重要なイベント.</li> <li>●試験を開始，完遂した研究対象者の数.</li> </ul> <p>(2) ベースライン情報</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●各群の研究対象者のベースライン情報.</li> </ul> <p>(3) アウトカム情報</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●主要・副次的評価項目のアウトカム.</li> <li>●各アウトカムについての統計解析方法.</li> </ul> <p>(4) 有害事象情報</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●収集のタイムライン，方法等を明示する.</li> <li>●有害事象の頻度及び以下の3つの表を付ける.             <ol style="list-style-type: none"> <li>①すべての重篤有害事象の，臓器ごとの分類による，各群のイベント数と発生率.</li> <li>②重篤以外の，5%以上発生する有害事象についての，上記同様の情報.</li> <li>③いかなる原因であれ死亡について，各群の数と頻度.</li> </ol> </li> </ul> <p>(5) 研究計画書及び（研究計画書に含まれない場合には）統計解析計画書</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●IRB承認されたすべての変更バージョンについて公表する.</li> <li>●規則で公表を求められない個人情報・企業秘密を伏せることは可能.</li> </ul>
--

文献6より作成

### 3.3 データ共有化の今後の方向性

臨床試験データの登録公開の議論は，その後は個別研究対象者の生データの共有化の議論へと進んでいる。ICMJEが2016年に次のような提案を公表している。「ICMJEは，メンバー雑誌において臨床試験論文の出版を検討する条件として，当該論文に示された結果の根拠となる非特定化された個別患者データ（deidentified individual-patient data：IPD）（これに加えて表，図，補遺，追加資料などの情報）を，出版後6か月以内に他者と共有することを著者に要求することを提案する。結果の根拠となるデータとは，当該論文の知見を再現するために要するIPDで，必要なメタデータを含むもの，と定義される。」<sup>70)</sup> この提案は2017年最終化され（ここでは“deidentified individual participant data”としている），関係するコミュニティにおいてまだ十分に環境整備されていない状況を受けて，共有を義務付けることはなく，共有しないという選択肢も含んで共有計画を明示することを義務付ける声明文として発表された<sup>71)</sup>。

これ以前にNIHでは2003年5月，臨床試験や

人を対象とする研究に限らず，直接経費50万ドル以上の助成金を申請する研究は，データ共有計画（共有しない場合はその理由を含む）を明記すべきとした。また，2013年7月には欧州製薬団体連合会（European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations：EFPIA）と米国研究製薬工業協会（Pharmaceutical Research and Manufacturers of America：PhRMA）がデータ共有に関する共同声明を公表している<sup>72)</sup>。ICMJE声明文でも，ClinicalTrials.govがデータ共有計画を収集するための項目を登録プラットフォームに追加したこと<sup>70)</sup>，ClinicalTrials.govに示される計画書のデータ要素は個別データの共有に関するICMJEの方針も満たすこと<sup>71)</sup>について言及している。

このように臨床試験データのみならず個別研究対象者の生データを「公共財」と位置付けて，製薬企業及び医学雑誌の営利目的や研究者個人の業績評価等に向けた個人的な目的によるバイアスを回避し，第三者の再解析による評価を可能にするという方向性は，1972年のKefauver-Harris改正

法成立時の米国臨床科学の基本的な考え方の延長線上にあるものであるとともに、今後のビッグデータ時代に求められる情報プラットフォームを形成しつつあるともいえる。このことは、ICH-E6 (R2) で臨床試験のみならず観察研究も視野に入れるとした renovation の方向性とも一致し、さらに Part 2 で述べる「研究対象者保護規則」の全面改正の内容とも符合する。

## IV 結果・Part 2： 米国における研究対象者保護規制

### 1. 研究対象者保護規則の成立経緯と 基本原則

#### 1.1 国家研究法と研究対象者保護規則

研究対象者保護規則の今回の改正は、45 CFR 46 の Subpart A すなわち Common Rule と称される 16 省庁共通の研究対象者保護規則を全般にわたって改正したものである<sup>1)</sup>。注目すべき最大の変更点は以下 3 点である。

1. 人体試料・情報の保存・二次利用等についての「広範囲の同意」(broad consent) を正式に認めた。
2. 臨床試験のインフォームド・コンセント文書の公表を求めた。
3. 多施設研究の IRB 審査を 1 つの承認に依拠すべきと義務付けた。

Subpart A はインフォームド・コンセントと IRB に関する基本的な規則であり、弱者保護に関する Subpart B (妊婦、胎児、新生児)、C (囚人)、D (子ども) 及び IRB 登録に関する Subpart E についてはこの機会には改訂されていない。

今回の規則改正を、米国の規制体系の全体像から理解する必要性から、Part 1 では臨床試験規制体系について述べたが、Part 2 では、Common Rule と称される規制体系について、歴史的背景、根拠法を踏まえた制度設計とその改正内容について述べる。

米国では、1950 年代から 1960 年代にかけて、

NIH で通常の診療を超える研究を実施する際の審査やインフォームド・コンセントに関する指針が出されたり、Beecher が 1966 年に *NEJM* に発表した論文<sup>73)</sup> で倫理的問題のある 22 件の研究を列挙したり、他にも倫理的に問題のある研究の発覚に応じて公衆衛生局の指針などが出されたりしてきたが、最も顕著なのは、1932 年から 72 年に至り継続された「タスキギー研究」(梅毒に感染した貧しいアフリカ系米国人に治療薬が開発されてもそれを提供せず対照群として観察を続けた) がメディアによって非倫理的な研究として暴露されたことであった。これにより 1974 年に国家研究法が成立し、問題ある研究の系統的な調査と制度枠組みの制定が方向付けられた。

国家研究法<sup>4)</sup> は、Public Health Service Act を改正し National Research Service Awards Authority (NRSA) を設置する他、暫定的な生物医学・行動科学研究の研究対象者保護国家委員会を設置し、精神外科(ロボットミ手術が世界的論争を喚起したことによる)・胎児に対する研究を含む生物医学・行動科学研究についての包括的な倫理原則を探索し倫理指針を開発すると同時に、恒久的な National Advisory Council for the Protection of Subjects of Biomedical and Behavioral Research を設置した<sup>74)</sup>。暫定的委員会は、倫理原則と指針を明らかにする過程で、Table 6 に示す論点を考慮すべきとされた。これより、「診療と研究の区別」「リスク・ベネフィット評価」「研究対象者の選定の公正性」「インフォームド・コンセント」「IRB」が、1974 年国家研究法によって示された米国の研究対象者保護の枠組みの基本であると理解されている。

研究対象者保護規則の最初の提案は 1973 年保健教育福祉省 (Department of Health, Education, and Welfare : DHEW) から出され<sup>75)</sup>、続いて DHEW から指名を受けた NIH 所長名で、同意能力に限界のある集団、現在の Subpart B ~ D の原型となる (しかし一部異なる) 弱者集団として、子ども (流産胎児、子宮内胎児・胚を含む)、囚人、精神障害者についての勧告が発表された<sup>76, 77)</sup>。

**Table 6 The points to be considered in the process of development of the U.S. national policy and guidelines for human subject protection, defined by the 1974 National Research Act**

(i)人を対象とする生物医学・行動科学研究と、医療において認められた診療 (routine practice) との区別 (ii)人を対象とする研究の適切性の判定におけるリスク・ベネフィット評価の役割 (iii)生物医学・行動科学研究に参加する研究対象者の選定に関する適切なガイドライン (iv)多様な研究環境における生物医学・行動科学研究におけるインフォームド・コンセントの本質と定義 (v)法令に基づき設置されるIRBのパフォーマンスを評価し監視するメカニズム及びその決定を遂行する適切なメカニズム
---

文献4より作成

その後1974年に保健福祉省は研究対象者保護規則の基本部分を正式に公布し<sup>78)</sup>、1975年に妊婦、胎児等<sup>79)</sup>、78年に囚人<sup>80)</sup>、83年に子ども<sup>81)</sup>についてのSubpartを公布した。既に1977年頃にはDHEWの規則を17の省庁が実質的に採用していたようだが<sup>17)</sup>、1983年以降科学技術政策局 (Office of Science and Technology Policy : OSTP) が主導し省庁間の連携をはかり、1991年に16省庁が採択するCommon Ruleとして正式に成立した<sup>82)</sup>。

上述の国家委員会の調査対象となった研究の中には、研究対象者に身体的な健康被害を負わせるようなもののみならず、心理的負担を負わせるものや社会的デメリットに帰結する可能性のある行動科学・社会科学領域の研究も含まれていたため、米国の研究対象者保護規則は、連邦助成金を受けられるものである限りは、生物医学分野に限定せずに適用対象とされている。

### 1.2 ベルмонт・レポートと研究対象者保護規則の構成

国家委員会は大部になる調査報告書の中から、「研究 (research)」と「診療 (practice)」の論理的区別を明確化し普遍的な三原則を抽出し、短い報告書<sup>83)</sup>にまとめた (Table 7)<sup>84)</sup>。この報告書は「ベルмонт・レポート」と呼ばれ、その問題点や限界についての議論は度々喚起されながらも、国際的に共有される倫理原則となっている。Table 8に示す研究対象者保護規則の構成は最初に成立し

たときから、今回改正に至るまで大きく変わってはならず、2000年代初めに「IRB登録」のパートが加わったことが唯一の構成上の変化であった。今回以前の最新改正は2005年である。

今回の規則改正の過程では「ベルмонт・レポート」の示す原則を新たな研究環境で解釈し直す議論が重ねられた。個人の自律性保護と「広範囲な同意」の限界、プライバシーに関するリスク低減の必要性、研究対象者の選定とリスク・ベネフィットの配分の公正性などをめぐる議論である。最終的に改正された研究対象者保護規則は、「ベルмонт・レポート」の原則に基づくものであると説明される<sup>1)</sup>。

現在研究対象者保護規則を管轄するのはOffice for Human Research Protections (OHRP: 研究対象者保護局) であり、規則改正のプロセスにおいては精力的にカンファレンスを開催したり、ホームページで情報発信したりしてきた。研究対象者保護規則の基本構成は、Subpart Aには“respect for persons”原則から導かれるインフォームド・コンセントの要件、研究計画に対する“risk-benefit assessment”を責務とするIRBの機能、そしてSubpart B～Dは典型的な「弱者」と位置付けられる研究対象者における、各類型に特異的なインフォームド・コンセントの要件と、より高いbenefit/risk比を要件とする考え方が規定されている。

研究機関は研究者の許可権限者として規定され

**Table 7 Construction of the Belmont Report: Boundary of practice and research; three principles of research ethics and its applications**

A：研究と診療の境界	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 診療 (practice)               <ul style="list-style-type: none"> <li>・患者の診断・治療・予防を目的とする</li> <li>・目の前の患者の益を最優先する</li> </ul> </li> <li>● 研究 (research)               <ul style="list-style-type: none"> <li>・仮説を試験し一般化できる知識を生み出すことを直接の目的とする</li> <li>・将来の患者の益を直接の目的とする</li> </ul> </li> </ul>	
B：基本的な倫理原則	C：原則の適用
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 人格の尊重 (respect for persons)               <ul style="list-style-type: none"> <li>・個人の「自律性」「自己決定権」の尊重</li> <li>・弱い自律性は保護する</li> </ul> </li> <li>● 善行 (beneficence)               <ul style="list-style-type: none"> <li>・害をなしてはならない</li> <li>・益を最大化し、害を最少化</li> </ul> </li> <li>● 正義 (justice)               <ul style="list-style-type: none"> <li>・機会分配の公平性</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ インフォームド・コンセント (情報・理解・自由意思)</li> <li>○ 意思決定の代行</li> <li>○ 威圧の排除</li> <li>○ リスク・ベネフィット評価</li> <li>○ 患者に対する機会分配の公平性</li> <li>○ 研究の被験者の選択の公平性</li> </ul>

文献83, 84より作成

**Table 8 Construction of the Code of Federal Regulations for human subject protection in the United States**

<p>Subpart A. 研究対象者保護についての保健福祉省の基本方針</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 適用範囲, 用語の定義</li> <li>● 例外的に免除規定を適用される研究</li> <li>● IRB 構成, 機能・運用, 審査, 迅速審査, 承認要件, 実施機関の審査, IRB 承認の保留・停止, 共同研究の審査, IRB の記録</li> <li>● インフォームド・コンセントの要件・記録</li> <li>● 人を対象とする研究となるか否か未定・不明の研究の助成金申請</li> <li>● 助成機関による研究審査</li> <li>● 助成の要件としての規則, 不適合の場合の助成停止, 助成機関による追加的条件</li> </ul> <p>Subpart B. 妊婦, 胎児, 新生児を対象とする研究の追加的保護</p> <p>Subpart C. 囚人を対象とする研究の追加的保護</p> <p>Subpart D. 子どもを対象とする研究の追加的保護</p> <p>Subpart E. IRB の登録</p>
--

文献5より作成

てはならず、研究の実施を承認するのはIRBである。研究機関は助成金交付を得る条件として規則遵守の確約書 (assurance) を助成機関である連邦政府機関に提出するが、その際にIRBが規則の要件に適っていることを示す。このような実施機関

の責任の位置付けは1974年国家研究法<sup>4)</sup>により規定されたものでもあり、基本構造は今日まで変わっていない。

Table 9はCommon Ruleを採択している省庁の一覧である。省庁ごとに異なる条文番号を振って

**Table 9 U.S. Departments and agencies that are signatories of the final rule of human subject protection**

1. Department of Homeland Security	6 CFR Part 46
2. Department of Agriculture	7 CFR Part 1c
3. Department of Energy	10 CFR Part 745
4. National Aeronautics and Space Administration	14 CFR Part 1230
5. Department of Commerce	15 CFR Part 27
6. Social Security Administration	20 CFR Part 431
7. Agency for International Development	22 CFR Part 225
8. Department of Housing and Urban Development	24 CFR Part 60
9. Department of Labor	29 CFR Part 21
10. Department of Defense	32 CFR Part 219
11. Department of Education	34 CFR Part 97
12. Department of Veterans Affairs	38 CFR Part 16
13. Environmental Protection Agency	40 CFR Part 26
14. Department of Health and Human Services	45 CFR Part 46
15. National Science Foundation	45 CFR Part 690
16. Department of Transportation	49 CFR Part 11

文献1より作成

いるが、記述内容は同一である。共通化されたのはSubpart Aの部分であるが、以下4つの省庁は、必ずしも規則として規定していなくてもすべてのSubpartを取り入れている。すなわち、Central Intelligence Agency (CIA), Office of the Director of National Intelligence (ODNI), Department of Homeland Security (DHS), Social Security Administration (SSA) の4機関であり、1981年の時点でこれら intelligence communityはHHSのガイドラインを遵守することが求められたということである<sup>1)</sup>。

## 2. 研究対象者保護規則改正の内容<sup>1)</sup>

### 2.1 規則改正の背景

今回の規則改正の要点をTable 10に示す。今回の改正では、保健福祉省が大統領行政府科学技術政策局との協力のもと2011年7月26日規則制定事前通知 (advance notice of proposed rulemaking : ANPRM) を出して意見募集、意見を受けて2015

年9月8日、保健福祉省と15のAgencyはNotice of Proposed Rulemaking (NPRM)<sup>85)</sup>を出してさらに意見募集し、今回のFinal Rule<sup>1)</sup>に至った。この手順は、Part 1, Part 2で述べた連邦行政規則 (CRF) 成立経緯におけるすべての段階で同様である。

Federal Register<sup>1)</sup>では、今回の規則改正に至った理由として、過去20年間における研究方法の「パラダイムシフト」について次のように説明している。イメージング、モバイル技術、コンピュータサイエンスなどの技術により研究の規模と特性が変化し、コンピュータ技術者、社会科学・行動科学分野の科学者が関与するようになってきた。ヒトゲノム計画がPrecision Medicineへと導かれ、膨大な量の、個人特定可能なデータが多数の人々に共有しうる環境が得られるようになってきた。研究機関の診療環境の中で、電子化された診療情報、バイオバンクや大規模データベースの既存試料・情報を活用する研究が増大してきた。研究対象者の参加意識も高まる一方で、身体的リスクの



みならず情報リスクについての比重が高まってきた、ということである。

## 2.2 適用範囲、インフォームド・コンセントと「広範囲な同意」

本規則の適用範囲は、連邦政府機関によって実施される、またはその助成を受ける「人を対象とする研究」である。改正提案の時点では「臨床試験」については連邦助成金を受けるものに限らず適用範囲を拡大するという選択肢も示される一方で、「研究」の定義に該当しない営み（規則の適用外の行為）の明確化、低リスク研究の一部規定の適用免除などについても議論された。

結果として、「臨床試験」の適用範囲を広げる案は退けられたが、用語の定義において新たに「臨床試験」が規定され、インフォームド・コンセント文書の公開など、上乘せ規定が設けられた。一方、「広範囲な同意」の要件及びこれに基づく情報・試料の二次利用の要件を規定するとともに、人文科学的な表現活動やジャーナリズムが適用範囲外であることを明記し、行動科学・社会科学的研究の一部規制免除も設けた。

従来の「研究対象者」の定義では、研究者との相互作用のない人体試料は含まれなかった。このため、NPRM<sup>85)</sup>は個人特定可否に関わらず人体試料を「研究対象者」の定義に含めるという提案を行った。あわせて、代替的提案として人体試料の個人特定可能性についての2つの提案を、A：ホールゲノム・シーケンスを行う場合；B：ある種の技術を使うことによって個人特定可能となる場合、とした。この提案については多数の様々な意見が寄せられたが、多くは、個人特定可能性に限らず規制対象とすることへの反対意見が多い一方で、提案A・Bのように限定することに対しても反対意見が多かった。結果として、HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act)<sup>86)</sup>との整合性も図りつつ、「個人特定可能なプライバシー情報」「個人特定可能な人体試料」を定義し、これらについて保護の対象とするとともに、多くの規定についての免除を設けた。

また、上述の情報・試料の二次利用や保存以外にも、教育学的研究、行動学的研究など、主として情報リスク以外のリスクが低い研究については、プライバシー保護のための限定的な規定を設けた上、本規則全体を遵守することは例外的に免除する扱いとした。

教育学的研究についての説明の中で、免除規定を設ける一方で「研究対象者に通知することによってオプトアウトの機会を提供する」ことを要件としなかった理由として、手続き的負担を増大させるため、と説明している。

## 2.3 「1つのIRB」による審査

これまでに議論が重ねられてきた中で、多施設共同研究を「1つのIRB」で審査するという手順は、FDA管轄の臨床試験においても、Common Ruleにおいても、もともと禁じられてはいない。これまでに倫理性・科学性・効率性の確保のためには1つのIRBで審査することによって、作業の重複を避け、実施機関によって異なる研究計画書が採用されることによる科学的妥当性に関わる問題を回避すべきなど、多くの関係者の見解は一致したものであった。いくつかの研究機関による実際の“Central IRB”の設置や、退役軍人省による研究において多施設研究を1つのIRB審査で実施する方針などが進められてきたが、なかなか国全体の方針として定められるには至らなかった<sup>50)</sup>。2017年9月に至り、NIHが助成する多施設研究について「1つのIRB」で審査できるようにすべきとする方針<sup>87)</sup>を最終化したことは大きな牽引力となった。助成金に応募する際に1つのIRBを選択する方法、各施設とのコミュニケーションの方法などを記述する。申請者は、適切な根拠を明示した上で、IRBの設置や審査の経費を直接経費に含めることができる。

連邦行政規則において義務化するに至り時間がかかった1つの理由は、IRB審査に直接関連する規則不適合があった場合にもOHRPが監視する対象は実施機関であるため、不適合のあった機関の外部にあるIRBに対して監視を行えるようにす

る必要があるということであった。この課題については次のように対応された。米国では各施設が規則遵守の確約書 (assurance) を助成機関に提出し承認されることが助成金を取得する前提となっているが、IRB 審査については、実施機関と IRB を構成する機関との間で契約を結び、機関の方針又は個別プロトコルにおいて、実施機関と IRB の責任範囲を明確化すべきとされた<sup>1)</sup>。

## V 考察

### 1. 米国制度に対する考察

以上、米国の FDA の管轄する医薬品等臨床試験規制体系と、OHRP の管轄する研究対象者保護規制体系の成立経緯、基本骨格、最新動向について

Table 10 Main points of revised policies of Human Subject Protection Regulations in the U.S.

用語の範囲と適用範囲
<p><b>【用語の定義】</b>(§ _____.102)</p> <p><b>&lt;研究に関する定義&gt;</b></p> <p>「研究」研究開発、試験検査、評価を含み、一般化可能な知識の開発又はそれに貢献するように計画された系統的な調査。                      「介入」情報又は試料を取得する物理的な手続き又は対象者若しくは対象者の環境を研究目的で操作する行為。                      「相互作用」研究者と対象者のコミュニケーション又は個人間の接触。                      「臨床試験」1人又は複数の対象者が1つまたは複数の介入(プラセボその他の対照群である場合を含む)に割り付けられ、生物医学的又は行動学的健康関連アウトカムについての介入の効果を評価する研究。</p> <p><b>&lt;情報・試料に関する定義&gt;</b></p> <p>「プライバシー情報」個人の行動についての情報で、個人が観察され、又は記録されることがないと合理的に予測するような情報であって、特定の目的で提供され、公表されることはない合理的に予測するような情報。                      「個人特定可能なプライバシー情報」研究対象者個人が、研究者によって容易に特定される若しくはされるかもしれない、又はその情報と関連付けられるようなプライバシー情報。                      「個人特定可能な人体試料」研究対象者個人が、研究者によって容易に特定される若しくはされるかもしれない、又はその試料と関連付けられるような試料。</p>
<p><b>【規則の対象外】</b>(§ _____.102(1)(1)~(4))</p> <p>学術的又はジャーナリスティックな活動(オラル・ヒストリー、ジャーナリズム、伝記、文芸批評、法学的研究など)、公衆衛生当局によって実施・助成・提案・委託・要求又は承認されて実施する調査、刑事手続きのための調査、法令で定める活動などは、「研究」の定義から除外。</p>
<p><b>【適用免除】</b>(§ _____.104)</p> <p>以下のような活動は、研究としてみなされるが多くの規定について適用免除とされる(ただし Subpart B (妊婦等)については免除規定を適用できるが、C (囚人)は適用できず(集団の中に偶然により囚人が含まれる場合を除く)、D (小児)は限定的に適用可能)：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 確立した教育環境における研究；下記のいずれかにあてはまる教育試験、調査、インタビュー、観察行為(録音・録画を含む)：取得する情報が容易には (readily) 個人と結びつかない；対象者の不利益にならない。</li> <li>● 軽微な行動学的介入を伴う研究に成人が合意の上で参加する場合。</li> </ul> <p>以上のうち情報リスクがあるため規定されたものは今後策定されるプライバシー保護のための IRB 審査基準による審査を要する。</p> <p>他に法令・政府による研究、食品関係の研究がある。</p> <p>情報・試料の二次利用研究、そのための保存については次頁「広範囲な同意」を参照。</p>
<p><b>主たる変更点</b></p>
<p><b>【インフォームド・コンセント】</b>(§ _____.116(a)(b),(h))</p> <p>インフォームド・コンセントについては、通常の要件に加えて、わかりやすさ、意思決定に影響を与える情報に焦点をあて、事実の羅列にならないように記述すべきといった要件が加えられた。</p> <p>臨床試験のインフォームド・コンセント文書は、研究対象者募集が終了した後、研究対象者の最後の来院から 60 日以内に、連邦政府によって設けられる web-site に公表されなければならない。</p>

Table 10 Main points of revised policies of Human Subject Protection Regulations in the U.S. (cont'd)

## 【「広範囲な同意」(broad consent)】

「広範囲な同意」(broad consent) については、個人特定可能なプライバシー情報・試料の保存、維持、二次利用についての考え方が以下のように明確化された（ただし、(ii)(iii)(iv)については、左頁の【適用免除】(§ \_\_\_\_\_.104)として示したうちの免除要件に該当するため、Subpart B (妊婦等)については免除規定を適用できるが、C (囚人)は適用できず(集団の中に偶然により囚人が含まれる場合を除く)、D (小児)は限定的に適用可能.)）：

- (i) 「広範囲な同意」を得る際に伝えるべき情報の要件 (§ \_\_\_\_\_.116(d))
- 予測可能なリスク・負担とベネフィット、守秘の程度、参加は自由意思によるものであり不参加や中止により不利益を受けないこと、及び該当する場合には、商業的利益を生む可能性があること及びその利益を対象者が共有しうるか否か、ホールゲノム・シーケンス解析を含むかどうか。
  - 当該情報・試料を用いて将来行われる研究の類型。
  - 利用される情報・試料についての記述、共有化されるのか否か、利用する機関又は研究者の類型。
  - 保存期間及び研究利用される期間。
  - (二次利用する) 個別の研究の詳細を伝えない場合には、その旨。
  - 臨床的に意味のある研究結果が必ずしも個別の研究対象者に開示されない場合には、その旨。
  - 研究対象者の権利に関する事項や害を受けた場合の問合せ先。
- (ii) 「広範囲な同意」を必要とする個人特定可能なプライバシー情報・試料の、二次的な研究利用のための保存・維持の要件 (§ \_\_\_\_\_.104(d)(7))
- 以下についての限定的なIRB審査(リスク・ベネフィット評価、対象者選定の公平性、インフォームド・コンセント要件等の一般的な審査基準は適用されない)：
    - 広範囲な同意が本規則に従って取得されている。
    - 広範囲な同意の適切な記録があるか、又は記録の免除要件に該当する。
    - 研究目的に変更があった場合、研究対象者のプライバシーを保護しデータの守秘が維持される。
- (iii) 「広範囲な同意」を必要とする個人特定可能なプライバシー情報・試料の二次的な研究利用の要件 (§ \_\_\_\_\_.104(d)(8))
- 今後策定するプライバシー保護のためのIRB審査基準による審査の他、以下を満たすこと：
    - 研究計画の中に、研究結果を研究対象者に返すことを含まない（ただし結果を返す法的義務の履行を妨げるものではない）。
- (iv) 同意を必要としない個人特定可能なプライバシー情報・試料の二次的な研究利用 (§ \_\_\_\_\_.104(d)(4))
- 以下のいずれかに該当するような個人特定可能な情報・試料の二次利用研究については、同意を必要としない。
    - 情報・試料が公に利用可能である。
    - 特定の個人が明らかにされず、研究者が特定の個人にコンタクトすることがない。
    - 別の規則で定義されるヘルスクエアや公衆衛生目的の研究等に該当する場合。
    - 別の規則に適合する政府活動としての研究。

## 【多施設共同研究における「1つのIRBによる審査」を義務化】 (§ \_\_\_\_\_.114)

- 米国にある機関による共同研究においては、研究対象者保護及び規則遵守の責任は各機関にあるが、IRB審査は1つのIRBの承認によって研究を実施できるようにしなければならない。
- 審査を行うIRBは、助成する又は研究を実施する連邦機関によって決定されるか、又は、研究を主導する機関が提案し助成する又は研究を実施する連邦機関が認めることによって決定される。下記についてはこの規則を適用しない。
  - 法令によって1つのIRBによる審査では行えない場合。
  - 助成する又は研究を実施する連邦機関が適切ではないとした場合。
- 本規則の適用を受ける研究の実施される機関はIRB委員の詳細情報・IRB手順書等を含む規則遵守についての確約書 (assurance) を提出し当局の承認を得なければならないとされていたが、これまでの実質的な意味のない手続きを緩和するため、IRB委員構成の情報は機関で最新情報を保持するものとし、変更するたびにassuranceの変更をしなくてもよいことになった。

※本表は文献1より作成した。表中、条文番号の空白にアンダーラインが引かれている部分は、省庁ごとに異なる番号が振られる。

て概観した。いずれの規制体系も、医薬品安全性に関わる重大な健康被害や、倫理的に問題のある研究に対する集中的な調査を経て抽出されてきた基本的な理念に基づき、省庁を超えて共通の規制体系を構築しようとしてきた営みの結果として、

現在の形態がある。

医薬品等臨床試験の規制体系においては、FDAの、未知の化合物や製造物による健康被害を未然に防止することを自らの使命とすることによるIND/IDE制度、及びIRB審査とインフォー

ムド・コンセントによって倫理性を確保するというGCPの基本骨格，その前提として求められる製造基準（GMP）と非臨床安全性試験の信頼性基準（GLP）が基盤としてある。また米国独自の制度として，研究者の不適合性の通知，企業と研究者の経済的関係の申告といったルールもあり，近年の臨床試験登録公開の議論を反映して，結果情報の登録においては，論文や総括報告書に記載するのと同様の内容の概要を登録公開することを求めるようになってきている。こうした制度の根底にあるFDAの考え方は，医薬品の承認，さらにより広い国民の健康に影響を与える広告資材は，科学的エビデンスに基づくものでなければならず，科学的エビデンスは存在するあらゆるデータに基づかなければならないが，ルールに反する方法で収集されたデータは，得られた結果を支持するものとしては活用できない場合がある，というものである。この考え方は，実施者の意図や法令上の位置づけとして「承認申請用の資料を収集することを目的とした臨床試験の結果を承認の根拠とすることを原則とし，それ以外は参考資料とする」という日本の承認制度とは対極にあるとも言える。

研究対象者保護規則の規制体系は，連邦資金を助成する研究については臨床試験も適用範囲としてきたが，国の資金を使う限りにおいては，国で定めた倫理原則に従って研究が実施されることを確保するため，医学領域に限らず，行動科学・社会科学領域まで包括して規制するという基本構造がある。こちらの考え方も，民間資金を利用する臨床研究を特に規制するという日本の臨床研究法とは対極にある。特に今回の改正は，「包括同意」というよりはやや限定的な「広範囲な同意」(broad consent)を正式に認め，個人特定可能な試料・情報の研究のための保存や，二次的な研究利用のルールを明確化した点が多い。米国における本規則については，日本の「臨床研究法」施行後の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」適用範囲の研究を国際共同研究として実施していく際に，十分な相互理解と調整が求められることになるであろう。また，多施設共同研究における

1つのIRB審査の義務化も，今後世界的に影響を及ぼすものと予想される。

いずれにおいても，規制改正プロセスにおいて，NIHやNCIなど政府研究機関が政府に先行して実績と指針を示し，それを国のルールにするにあたっては関係各方面と議論を重ね，この半世紀にわたり一貫性のある方法論により，科学と倫理の向かうべき方向性を明示しつつ制度改革してきた軌跡は大変に興味深い。

## 2. 日本の制度運用に向けた課題

日本における倫理指針の立案・改正時や，「臨床研究法」の成立過程においては，直近の問題事例に反応する形で検討されてきたが，体系的な調査や，調査に基づく基本理念の明確化は行われてこなかった点は，米国との大きな違いである。「臨床研究法」は，医薬品・医療機器等の有効性・安全性を明らかにする目的で行われる臨床研究を適用対象とするが，医薬品医療機器法の外側に設けられた制度である。米国でいえば食品医薬品化粧品法下のINDの枠組みで実施する臨床試験は，LOAに基づきDMFやCMCの情報を共有化して作業の重複を回避し，また今後は臨床試験登録公開制度により詳細な副作用情報・結果情報が「公共財」として社会の中に蓄積され共有化されていくことになる。日本の臨床研究法は，探索段階の臨床研究や，承認医薬品の効果比較研究にも活用すべきものとして厚生労働省の考え方が示されており<sup>88)</sup>，これはちょうど米国IND制度の適用外の研究のうち，RDRCの枠組みにおける探索的臨床研究（ただしこの枠組みはfirst-in-human投与を認めていない）と，「既承認医薬品を用いて広告の意図を持たない臨床研究」とそれぞれ似ているが，薬事法制の外側に制度立案することが，情報の集積と効率的な共有化という観点からデメリットとなるか，あるいは，正式な開発戦略やプロモーション戦略を立案する前段階の目安をつけるための研究を実施する適切な枠組みとして活用しうるかは，今後の運用次第であろう。

さらに課題としては、臨床研究法は「ディオバン事件」(高血圧治療薬の多施設共同臨床研究のデータが操作され実際より効果を大きくみせかけたデータが宣伝に利用された)<sup>88)</sup>を大きな契機として立法されたが、最終的に成立した法律では、米国 Kefauver-Harris 改正法により明確化された、広告やプロモーションはFDAによるIND管理下の科学的エビデンスに基づく情報によるものでなければならない、という考え方は明示されていない。また、「特定臨床研究」に対する認定倫理審査委員会での審査義務付けは導入されたものの、研究者の適格性に対する行政的な管理、「特定臨床研究」以外の治験と臨床研究の審査委員会が規制に適合しない場合に不適格とする仕組みなどは設けられていない。「研究対象者の保護と研究の公正性の確保」という世界共通の理念を実現化するためには未だ多くの課題が残る。

「臨床研究法」成立時の附帯決議では、「何人も、その自由な同意なしに医学的又は科学的実験を受けないとする国際人権規約の規定の趣旨を尊重し、臨床研究の対象者の保護に万全を期すとともに、本法の対象とならない手術・手技の臨床研究等の対象者も含め、その尊厳と権利を保護するための対応について、本法附則第二条の規定に基づき検討すること。」とされた。この立法府における決議に、依拠すべき基盤と向かうべき方向性は明示されている。

## VI 結論

米国の食品医薬品化粧品法に基づく、医薬品・医療機器等の医療製品についての臨床試験の Good Clinical Practice (GCP) 規制体系と、連邦政府の助成金を受ける「人を対象とする研究」に適用される、国家研究法 (National Research Act) に基づく研究対象者保護規則の体系について、その成立経緯、基本骨格、最新動向について明らかにした。

いずれにも共通するIRB審査、インフォームド・コンセントなどの国際標準となった枠組みに

加えて、GCP規制体系においてはIND制度の効率的な運用に加え、臨床試験登録公開制度が結果の詳細な公表に及んでいる点が注目に値する。研究対象者保護規則においては、広範囲な同意に基づく個人特定可能な試料・情報の二次利用を認めたこと、インフォームド・コンセント文書の公表、多施設共同研究におけるIRB審査の一本化が特に注目すべき改正点である。

日本においては、2017年4月「臨床研究法」が成立したが、米国のIND制度、研究審査システム等との比較において課題も多く、米国の臨床試験及び人を対象とする研究の成立経緯・基本骨格・最新動向についての情報は、日本において同様の研究に対する規制のあり方を検討する上で寄与すると考える。

### 利益相反

本論に関連して利益相反はない。

### 付 記

本論は直接的には文献調査に基づくものであるが、下記の研究班を通して米国FDA, OHRP, NIH, NCI, SNMMIなどを公式・非公式に訪問し聞き取り調査を行った結果を反映している。

- 2011・2012年度 厚生労働科学研究補助金「院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究」(主任研究者：井上登美夫)
- 2013・2014年度 厚生労働科学研究補助金「院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術の臨床応用に関するレギュラトリーサイエンスの研究」(主任研究者：井上登美夫)

### 参考文献・注

- 1) Department of Homeland Security; Department of Agriculture; Department of Energy; National Aeronautics and Space Administration; Department of Commerce; Social Security Administration; Agency for International Development; Department of Housing

- and Urban Development; Department of Labor; Department of Defense; Department of Education; Department of Veterans Affairs; Environmental Protection Agency; Department of Health and Human Services; National Science Foundation; Department of Transportation. Federal Policy for the Protection of Human Subjects. Final rule. Federal Register. 2017 Jan 19 ; 82(12) : 7149-274.
- 2) U.S. Government Publishing Office. 21 U.S.C.9-Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.
  - 3) U.S. Food and Drug Administration. Regulations [cited 2017 Jul 7]. Available from : <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/ucm155713.htm#FDARegulations>
  - 4) National Research Service Award Act of 1974, Public Law 93-348, 88 Stat. 342 (Jul. 12, 1974).
  - 5) HHS.gov Office for Human Research Protections. Code of Federal Regulations, Title 45 Public welfare, Part 46 Protection of human subjects ; 2010 Jan 15 [cited 2017 Jul 7]. Available from : <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/45-cfr-46/index.html>
  - 6) National Institutes of Health, Department of Health and Human Services. Clinical trials registration and results information submission. Final rule. Federal Register. 2016 Sep 21 ; 81(183) : 64981-5157.
  - 7) 臨床研究法 (平成二十九年法律第十六号). 平成29年4月7日成立. 平成29年4月14日公布.
  - 8) 医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和三十五年八月十日法律第百四十五号). 平成二八年一二月一六日法律第一〇八号 最終改正.
  - 9) International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH harmonised guideline. Integrated addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). Current Step 4 version ; 2016 Nov 9.
  - 10) 文部科学省・厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針. 平成26年12月22日. 平成29年2月28日一部改正.
  - 11) U.S. Food and Drug Administration. Kefauver-Harris Amendments revolutionized drug development ; 2012 Oct 10 [cited 2017 Jul 7]. Available from : <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm322856.htm>
  - 12) U.S. Food and Drug Administration. This week in FDA history - June 20, 1963 [cited 2017 Jul 7]. Available from : <https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ThisWeek/ucm117831.htm>
  - 13) U.S. Food and Drug Administration. Junod SW. FDA and clinical drug trials: A short history [cited 2017 Jul 7]. Available from : <https://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/history/overviews/ucm304485.htm>
  - 14) Kelsey FO. Autobiographical reflections. Available from : <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/WhatWeDo/History/OralHistories/SelectedOralHistoryTranscripts/UCM406132.pdf>
  - 15) U.S. Food and Drug Administration. Swann JP. Looking Back at the Kefauver-Harris Drug Amendments and their Meaning ; 2012 Oct 11 [cited 2017 Jul 7]. Available from : <https://blogs.fda.gov/fdavoices/index.php/2012/10/looking-back-at-the-kefauver-harris-drug-amendments-and-their-meaning/>
  - 16) FDA. 編集委員会, 訳. 第1部シュミット証言: 薬品の研究のために人間を対象として用いることに関する, シュミットFDA長官の上院ケネディ小委員会における証言. 臨床評価. 1976 ; 4(2) : 277-304.
  - 17) 研究代表者 丸山英二. 臨床試験をめぐる倫理的・法的諸問題の比較的研究. 課題番号09620008. 平成9年度~平成11年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C) (2)) 研究成果報告書. 平成13年3月.
  - 18) 栗原千絵子, 斉尾武郎, 監訳. FDAの正体: レギュラトリーサイエンスの政治学 (上). 東京: 篠原出版社 ; 2011. [原本: Hawthorne F. *Inside the FDA : the business and politics behind the drug we take and the food we eat*. Hoboken, New Jersey : John Wiley & Sons, Inc. ; 2005.]
  - 19) 栗原千絵子, 斉尾武郎, 監訳. FDAの正体: レギュラトリーサイエンスの社会学 (下). 東京: 篠原出版社 ; 2012. [原本: Hawthorne F. *Inside the FDA : the business and politics behind the drug we take and the food we eat*. Hoboken, New Jersey : John Wiley & Sons, Inc. ; 2005.]
  - 20) 日本QA研究会GLP部会, 監修. GLPとは一信頼性確保の軌跡一. 東京: 薬事日報社 ; 2015.
  - 21) 佐藤 元. 医薬品の研究開発にかかる規制: 倫理,

- ガイドライン, 法令の基礎. 保健医療科学. 2015 ; 64(4) : 382-91.
- 22) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance. April 1996. ICH.
- 23) Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. International Conference on Harmonisation; Good Clinical Practice: Consolidated Guideline; Availability. Notice. Federal Register. 1997 May 9 ; 62(90) : 25692-709.
- 24) An act to protect the public health by amending the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to assure the safety, effectiveness, and reliability of drugs, authorize standardization of drug names, and clarify and strengthen existing inspection authority; and for other purposes. Public Law 87-781, 76 Stat. 780 (Oct. 10, 1962).
- 25) U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21 Food and drugs, Part 312 Investigational new drug application ; 2016 Apr 1.
- 26) U.S. Food and Drug Administration. Consent for use of Investigational New Drugs (IND) on humans: Statement of policy. Federal Register. 1967 Mar 11 ; 32 : 3944-5.
- 27) U.S. Food and Drug Administration. Protection of Human Subjects; Informed Consent. Federal Register. 1981 Jan 27 ; 46(17) : 8942-80.
- 28) U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21 Food and drugs, Part 50 Protection of human subjects ; 2016 Apr 1.
- 29) Department of Health, Education, and Welfare, Food and Drug Administration. Standards for institutional review boards for clinical investigations. Proposed establishment of regulations. Proposed rule. Federal Register. 1978 Aug 8 ; 43(153) : 35186-208.
- 30) U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21 Food and drugs, Part 56 Institutional review boards ; 2016 Apr 1.
- 31) U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21 Food and drugs, Part 812 Investigational device exemptions ; 2016 Apr 1.
- 32) Joint Hearings before the Subcommittee on Health of the Committee on Labor and Public Welfare and the Subcommittee on Administrative Practice and Procedure of the Committee on the Judiciary. United States Senate Ninety-Forth Congress Second Session on Examination of the process of drug testing and FDA's role in the regulation and conditions under which such testing is carried out. Part II. Preclinical and Clinical Testing by the Pharmaceutical Industry, 1976. January 20 and 22, 1976.
- 33) Baldeshwiler AM. History of FDA good laboratory practices. *Qual Assur J.* 2003 ; 7(3) : 157-61.
- 34) Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Disqualification of a clinical investigator. Final rule. Federal Register. 1997 Sep 5 ; 62(172) : 46875-6.
- 35) Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Disqualification of a clinical investigator. Final rule. Federal Register. 2012 Apr 30 ; 77(83) : 25353-61.
- 36) U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21 Food and drugs, Part 54 Financial disclosure by clinical investigators. 2016 Sep 9.
- 37) Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Electronic Records; Electronic Signatures. Final rule. Federal Register. 1997 Mar 20 ; 62(54) : 13430-66.
- 38) U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21 Food and drugs, Part 11 Electronic records; electronic signature ; 2016 Apr 1.
- 39) U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21 Food and drugs, Part 210 Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packaging, or holding of drugs; general ; 2016 Sep 21.
- 40) U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21 Food and drugs, Part 211 Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals ; 2016 Sep 21.
- 41) U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21 Food and drugs, Part 820 Quality system regulation ; 2016 Sep 21.

- 42) Immel BK. A brief history of the GMPs for pharmaceuticals. *Pharmaceutical Technology*. 2001 ; 25 (7) : 44-52.
- 43) U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21 Food and drugs, Part 58 Good laboratory practice for nonclinical laboratory studies ; 2016 Apr 1.
- 44) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); Office of Regulatory Affairs (ORA). Guidance for Industry CGMP for Phase 1 Investigational Drugs. July 2008.
- 45) U.S. Food and Drug Administration. Office of Good Clinical Practice [cited 2017 Jul 7]. Available from : <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/OfficeofScienceandHealthCoordination/ucm2018191.htm>
- 46) De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB ; International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *NEJM*. 2004 ; 351 (12) : 1250-1. [斉尾武郎, 光石忠敬, 福島雅典, 訳. 臨床試験登録 : 医学雑誌編集者国際委員会の声明. 臨床評価. 2005 ; 32 (1) : 145-7.]
- 47) PRO PUBLICA. Groeger L. Big Pharma's Big Fines. ; 2014 Feb 24 [cited 2017 Jul 14]. Available from : <http://projects.propublica.org/graphics/big-pharma>
- 48) Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. Public Law 110-85, 121 Stat. 823 (Sep. 27, 2007).
- 49) 渡邊裕司, 景山 茂, 栗原千絵子. GCP調査の実情と今後の課題—「オーバー・クオリティ問題」解決に向けて : 日米欧制度比較を中心に—. 臨床評価. 2008 ; 35 (3) : 667-81.
- 50) 栗原千絵子, 景山 茂. 「共同IRB」をめぐる日米欧州アジアの状況. 臨床評価. 2013 ; 40 (2) : 419-34.
- 51) § 355. New drugsに “No person shall introduce or deliver for introduction into interstate commerce any new drug, unless an approval of an application filed pursuant to subsection (b) or (j) of this section is effective with respect to such drug.” とあり, その適用免除規定として “(i) Exemptions of drugs for research” に “(1) The Secretary shall promulgate regulations for exempting from the operation of the foregoing subsections of this section drugs intended solely for investigational use by experts qualified by scientific training and experience to investigate the safety and effectiveness of drugs.” とある.
- 52) 栗原千絵子. EU臨床試験指令とイギリス臨床試験規則. 臨床評価. 2004 ; 31 (2) : 351-422.
- 53) 栗原千絵子. EU (欧州連合) における臨床試験制度の改革. 臨床評価. 2014 ; 42 (2) : 485-500.
- 54) U.S. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997, Public Law 105-115, 111 Stat. 2296 (Nov. 21, 1997).
- 55) Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Expanded access to investigational drugs for treatment use. Final rule. *Federal Register*. 2009 Aug 13 ; 74 (155) : 40900-45.
- 56) 西村秀雄, 永井洋士, 監訳. 米国保健福祉省 食品医薬品局 (FDA), 医薬品評価研究センター (CDER) ; 生物学的製剤評価研究センター (CBER) ; 食品安全・応用栄養センター (CFSAN). 臨床試験責任者, スポンサーおよびIRBのためのガイダンス 臨床試験実施申請 (IND) 一人を対象とする研究をINDなしで実施できるか否かの判断. 臨床評価. 2014 ; 41 (4) : 863-82. [原本 : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN). Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IRBs, Investigational New Drug Applications (INDs) — Determining Whether Human Research Studies Can Be Conducted Without an IND. September 2013.]
- 57) U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21 Food and drugs, Part 320 Bioavailability and bioequivalence requirements, Sec. 320.31 Applicability of requirements regarding an “Investigational New Drug Application.” ; 2016 Apr 1.
- 58) U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21 Food and drugs, Part 361



- Prescription drugs for human use generally recognized as safe and effective and not misbranded: Drugs used in research, Sec. 361.1 Radioactive drugs for certain research uses ; 2016 Apr 1.
- 59) U.S. Food and Drug Administration. Radioactive Drug Research Committee (RDRC) Program [cited 2017 Jul 7]. Available from : <https://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/oncology/ucm093322.htm>
- 60) Temple R. Kurihara C, Interview. Interview with Dr. Robert Temple on drug evaluation policy of FDA – Ethics, science of placebo-control and comparative effectiveness studies –. *Rinsho Hyoka (Clin Eval)*. 2014 ; 42 (2) : 539-51. Available from : [http://cont.o.oo7.jp/42\\_2/p539-51eng.pdf](http://cont.o.oo7.jp/42_2/p539-51eng.pdf) [Temple R. 栗原千絵子, インタビュー・訳. Dr. Robert Temple インタビュー : 米国FDA 医薬品評価の方針について—プラセボ対照試験, 効果比較研究の倫理と科学—. 臨床評価. 2014 ; 42 (2) : 411-23.]
- 61) U.S. Food and Drug Administration. List of active RDRC sites. Last updated 2014 Dec 17 [cited 2017 Jul 7]. Available from : <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Oncology/ucm265238.htm>
- 62) 栗原千絵子. 臨床PET検査に関わる米国の規制に関する動向. *Rad Fan*. 2011 ; 9(11) : 76-9.
- 63) 栗原千絵子. 米国におけるPET医薬品規制に関する動向. *PET Journal*. 2015 ; (29) : 28-30.
- 64) 栗原千絵子, 井上登美夫. David Yang教授インタビュー解説 米国RDRCシステムにおけるPET分子イメージングと創薬開発. *臨床評価*. 2010 ; 38 (2) : 353-8.
- 65) Yang D. 井上登美夫, 栗原千絵子, インタビュー・監訳. David Yang教授インタビュー PET分子イメージングと創薬開発およびFDAガイダンスの動向. *臨床評価*. 2010 ; 38 (2) : 335-52.
- 66) U.S. Food and Drug Administration. Investigator-Initiated Investigational New Drug (IND) Applications [cited 2017 Jul 7]. Available from : <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/ucm343349.htm>
- 67) 栗原千絵子, 井上登美夫. 米国におけるPET臨床試験ネットワークと開発戦略—PET Drug American Dream World History(2)—. *Rad Fan*. 2013 ; 11 (9) : 118-21.
- 68) 福島雅典, 栗原千絵子, 光石忠敬. 公共財としての臨床試験情報—登録公開の三極比較と改革への提言—. *臨床評価*. 2005 ; 32 (1) : 45-64.
- 69) ClinicalTrials.gov. Checklist for evaluating whether a clinical trial or study is an applicable clinical trial (ACT) under 42 CFR 11.22(b) for clinical trials initiated on after January 18, 2017 (not for submission) ; 2017 Jun 14 [cited 2017 Jul 7]. Available from : [https://prsinfo.clinicaltrials.gov/ACT\\_Checklist.pdf](https://prsinfo.clinicaltrials.gov/ACT_Checklist.pdf)
- 70) Taichman DB, Backus J, Baethge C, Bauchner H, de Leeuw PW, Drazen JM, Fletcher J, Frizelle FA, Groves T, Haileamlak A, James A, Laine C, Peiperl L, Pinborg A, Sahni P, Wu S. Sharing clinical trial data: A proposal from the International Committee of Medical Journal Editors. *PLoS Med*. 2016 ; 13 (1) : e1001950. [Taichman DV, Backus J, Baethge C, 他. 齊尾武郎, 栗原千絵子, 訳. 論説 臨床試験データの共有 : 医学雑誌編集者国際委員会からの提案. 臨床評価. 2016 ; 44 (1) : 165-8.]
- 71) Taichman DB, Sahni P, Pinborg A, Peiperl L, Laine C, James A, Hong ST, Haileamlak A, Gollogly L, Godlee F, Frizelle FA, Florenzano F, Drazen JM, Bauchner H, Baethge C, Backus J. Data sharing statements for clinical trials: A requirement of the International Committee of Medical Journal Editors. *PLoS Med*. 2017 ; 14 (6) : e1002315. [Taichman DV, Sahni P, Pinborg A, 他. 齊尾武郎, 栗原千絵子, 訳. 論説 臨床試験のデータ共有に関する声明 : 医学雑誌編集者国際会議の要件. 臨床評価. 2017 ; 45 (2) : 493-6.]
- 72) PhRMA, EFPIA. Principles for responsible clinical trial data sharing: Our commitment to patients and researchers. 2013 Jul 18. Available from : <http://transparency.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/data-sharing-prin-final.pdf> [和訳 : 責任ある臨床試験 (治験) データ共有の原則 : 患者と研究者に対するコミットメント. Available from : [http://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/old/pressroom/pressrelease/release2013/jpn%20PhRMA Principles ForResponsibleClinicalTrialDataSharing-R.pdf](http://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/old/pressroom/pressrelease/release2013/jpn%20PhRMA%20Principles%20ForResponsibleClinicalTrialDataSharing-R.pdf)]
- 73) Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl*

- J Med.* 1966 ; 274 (24) : 1354-60.
- 74) Office of History, National Institutes of Health. Legislative chronology [cited 2017 Jun 30]. Available from : [https://history.nih.gov/research/sources\\_legislative\\_chronology.html](https://history.nih.gov/research/sources_legislative_chronology.html)
- 75) Department of Health, Education, and Welfare, Office of the Secretary. Protection of human subjects. Proposed policy. Federal Register. 1973 Oct 9 ; 38 (194) : 27882-5. Available from : <https://archive.hhs.gov/ohrp/documents/19731009.pdf>
- 76) 光石忠敬, 訳. アメリカにおける研究活動に対する倫理的立場からの規制案—いわゆるドラフトレポート—. 臨床評価. 1975 ; 3 (1) : 89-97.
- 77) 光石忠敬, 訳. アメリカにおける研究活動に対する倫理的立場からの規制案 (2) —いわゆるドラフトレポート—. 臨床評価. 1975 ; 3 (2) : 271-6.
- 78) Department of Health, Education, and Welfare, Office of the Secretary. Protection of human subjects. Federal Register. 1974 May 30 ; 39 (105) : 18914-20.
- 79) Department of Health, Education, and Welfare, Office of the Secretary. Protection of human subjects: Fetuses, pregnant women, and in vitro fertilization. Federal Register. 1975 Aug 8 ; 40 (154) : 33526-52.
- 80) Department of Health and Human Services, Office of the Secretary. Additional protections pertaining to biomedical and behavioral research involving prisoners as subjects. Final rule. Federal Register. 1978 Nov 16 ; 43 (222) : 53652-6.
- 81) Department of Health and Human Services, Office of the Secretary. Additional protections for children involved as subjects in research. Final rule. Federal Register. 1983 Mar 8 ; 48 (46) : 9814-20.
- 82) Department of Agriculture; Department of Energy; National Aeronautics and Space Administration; Department of Commerce; Consumer Product Safety Commission; International Development Cooperation Agency, Agency for International Development; Department of Housing and Urban Development; Department of Justice; Department of Defense; Department of Education; Department of Veterans Affairs; Environmental Protection Agency; Department of Health and Human Services; National Science Foundation; Department of Transportation. Federal Policy for the Protection of Human Subjects. Final rule. Federal Register. 1991 Jun 18 ; 56 (117) : 28003-18.
- 83) 生物医学・行動研究における被験者保護のための国家委員会. 津谷喜一郎, 光石忠敬, 栗原千絵子, 訳. ベルモント・レポート. 臨床評価. 2001 ; 28 (3) : 559-68. Available from : [http://cont.o.oo7.jp/28\\_3/p559-68.html](http://cont.o.oo7.jp/28_3/p559-68.html) [原本 : The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. April 18, 1979.]
- 84) 栗原千絵子. ベルモント・レポート. In : 松島哲久, 盛永審一郎, 編. 薬学生のための医療倫理. 東京 : 丸善 ; 2010. p. 64-65.
- 85) Department of Homeland Security; Department of Agriculture; Department of Energy; National Aeronautics and Space Administration; Department of Commerce; Social Security Administration; Agency for International Development; Department of Justice; Department of Labor; Department of Defense; Department of Education; Department of Veterans Affairs; Environmental Protection Agency; Department of Health and Human Services; National Science Foundation; Department of Transportation. Federal Policy for the Protection of Human Subjects. Notice of proposed rulemaking. Federal Register. 2015 Sep 8 ; 80 (173) : 53933-4061.
- 86) Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996, Public Law 104-191, 110 Stat. 1936 (Aug. 21, 1996).
- 87) National Institutes of Health. Final NIH policy on the use of a single institutional review board for multi-site research ; 2016 Jun 21 [cited 2017 Jul 7]. Available from : <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-16-094.html>
- 88) 厚生労働省. 臨床研究法について [cited 2017 Jul 7]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>
- 89) 栗原千絵子, 齊尾武郎. 「バルサルタン事件」の倫理・規制・政策論的分析—被験者の保護と研究の公正性の確保に向けて—. 臨床評価. 2014 ; 41 (4) : 799-815.

(投稿日 : 2017年7月10日)

(受理日 : 2017年7月20日)