

## IFAPP 国際的倫理フレームワーク IFAPP International Ethics Framework



国際製薬医学会  
International Federation of Associations of  
Pharmaceutical Physicians & Pharmaceutical  
Medicine

### 製薬医学医師・専門家 (PP&MDS\*) のための IFAPP 国際的倫理フレームワーク

\* 本文書において、製薬医学専門家 (medicines development scientists : MDS) とは、薬学、医療機器工学などライフサイエンスの様々な分野の専門家で、非臨床及び臨床の医薬品開発に関する適切なトレーニングを受け、医薬品臨床開発チームに統合的に組み込まれた構成員として勤務する者をいう。

#### IFAPP INTERNATIONAL ETHICS FRAMEWORK FOR PHARMACEUTICAL PHYSICIANS AND MEDICINES DEVELOPMENT SCIENTISTS (PPs & MDSs\*).

\* In this text MDS refers to experts in various fields of life sciences, pharmacy and medical device engineering who have adequate training in non-clinical and clinical medicines development and work as integrated members of clinical medicines development teams.

訳 栗原千絵子

#### 2018年3月 第2版

第2版としての「製薬医学医師・専門家 (PP&MDS) のための IFAPP 国際的倫理フレームワーク」は、以下の IFAPP 倫理作業部会によって2016年に議論に着手された。: Drs. Sandor Kerpel-Fronius, chairperson (Hungary), Sander Becker, co-chairperson (Australia), Jane Barrett (UK), Johan Brun (Sweden), Roberto Carlesi (Italy), Anthony Chan (Ireland), Luis Collia (Argentina), Dominique Dubois (Belgium), Peter Kleist (Switzerland), Greg Koski (USA), Chieko Kurihara (Japan), Luis Filipe Laranjeira (Portugal), Johanna Schenk (Germany), and Honorio Silva (USA).

#### 2003年4月公表の第1版

IFAPPによる製薬医学医師のための国際的倫理行動規範 (International Code of Ethical Conduct for Pharmaceutical Physicians) は、以下の IFAPP 倫理作業部会によって議論され、2003年に公表された。: Drs Sander Becker, chairperson (Australia), Jane Barrett, co-chairperson (UK), Johan De Botha (S Africa), Johan Brun (Sweden), David Cairds (Germany), Anthony Chan (Ireland), Roberto Carlesi (Italy), Luis Collia (Argentina), Maqbool Jafary (Pakistan), Gerhard Nahler (Austria), Antti Jekunen (Finland), Francis de Halleux (Belgium), Ludger Buehrmann (Germany) and Alan Dunton (USA).

[訳注] 本補足資料は試訳であり、今後日本製薬医学会の公式訳を作成した場合には臨床評価誌及び日本製薬医学会ホームページに公表する。

## 目次

序文 .....	287
1. 倫理フレームワーク (Ethics Framework) .....	288
科学の進歩は医薬品の臨床開発における新たな倫理的課題をもたらす .....	288
<b>製薬医学医師 (PP) が担う主要な責任領域</b> .....	289
2. 臨床的ケアの義務 (duty of clinical care) .....	289
2.1 Good Clinical Practice .....	289
2.2 医学的一貫性 (medical integrity) .....	290
<b>PP&amp;MDSが共有する倫理的責任領域</b> .....	291
3. 能力と勤勉さ (competence and diligence) .....	291
3.1 臨床研究の一般的な問題 .....	291
3.2 治療を伴う研究と市販後調査 .....	293
3.3 特別な配慮を要する弱者 .....	293
3.4 ベネフィット・リスク評価 .....	295
3.5 イノベーションに対する見識 (awareness of innovation) .....	295
4. 情報伝達の公平性 (impartiality in communication of information) .....	296
4.1 販売促進活動 (promotion) .....	296
4.2 情報の提供 .....	297
4.3 医療専門家及び管轄当局への情報 .....	297
4.4 患者への情報提供 .....	297
4.5 メディアへの情報提供 .....	298
5. 誠実さ (probity) .....	298
5.1 正確な報告 .....	298
5.2 経済的及び商業的な取扱い .....	299
6. 職場における一貫性と説明責任 .....	299
6.1 礼節 (propriety) .....	299
6.2 チームワーク .....	299
6.3 リーダーシップ .....	300
<b>結論と展望</b> .....	300
<b>本文書で用いる用語</b> .....	301

## 序文

この倫理フレームワークの前版は、製薬医学医師のための国際的倫理行動規範 (International Ethical Conduct for Pharmaceutical Physicians)<sup>1</sup>として知られていたが、急速に変化し、ますます複雑化する医薬品開発の科学的環境を検討し、今回改訂された。

医薬品の臨床研究における倫理的行動規範は、他の国際的に認められる人を対象とする研究に関する倫理規範、すなわちヘルシンキ宣言<sup>2</sup>、CIOMS指針<sup>3</sup>、ベルモント・レポート<sup>4</sup>などに基づいている。それを前提に、この倫理フレームワークにおいて倫理的行動の根拠となる提言及び勧告は、医薬品の開発及びライフサイクルマネジメントにおける非臨床及び臨床の研究を実施する医師及び医師以外の専門家からなる現代的な学際的チームの多様な構成員にとって必要なものである。こうしたガイダンスは、地域の法令に従って臨床研究に様々な影響を及ぼす研究倫理委員会や病院倫理委員会などに参加する専門家の意思決定にも役立つことがある。様々に異なる状況下で、倫理的な判断は様々に異なってくる。このため、作業部会メンバーの主たる決定事項は、行動を制限したり懲罰的な意味合いを感じさせるような倫理的ガイドライン又は指示書にはしないということであった。それよりはむしろ、製薬医学医師・専門家 (PP&MDS) に対して、様々な状況下における適切な行動を例示することで、考えられる倫理的行動についての助言を与えることを意図している。

製薬医学医師・専門家 (PP&MDS) は、医薬品・医療機器の、シーズ探索研究に始まり、前臨床、臨床試験、承認取得、上市、市販後研究・調査、安全性・有効性や販売継続可能性を検討し販売中止や終了に至るまでの、ライフサイクルマネジメントに従事するチームにおいて、必要不可欠な構成員である。チームの重要な構成員であることから、PP&MDSは、長期にあるいは密接に関与してきた介入について強い信念を持つ傾向があるということは理解できる。しかしながらPP&MDSは、製品そのものに影響する要因を評価する際には製品に対する忠誠心からは離れた立場で自らの倫理的責任を認識する必要がある。そして常に、患者と雇用主の両方の最善の利益は、客観的に科学的な態度によって達成されることを忘れてはならない。このためIFAPPは、PP&MDSは重要な判断を求められる立場に置かれる可能性があることを認識している。倫理は、PP&MDSが自らの専門家としての生命と個人的な価値を調和させる際に決定的に重要な役割を果たす。

医学と科学の倫理は、世界中の大学における自然科学と医学の学部のシラバスにおいてまだ特に主要な役割を果たすには至っていないが、医療従事者を管轄する規制当局や学会等においてその重要性の認識が高まっている。製薬医学における倫理の教育は既にPP&MDS、医療従事者、倫理委員会委員、その他の、治療法の研究開発に参画する専門家にとって重要なものとなっている。IFAPPは、倫理に関する教育がPP又はMDSとしての資格認証を求める個人に提供される様々なトレーニングコースで取り上げられることを推奨する。こうした努力を通して、卓越した専門性を獲得することが促進され、専門家としての自覚と高い志の根拠が得られることになる。

<sup>1</sup> IFAPP International Code of Ethical Conduct for Pharmaceutical Physicians. Published in 2003.

<http://ifapp.org/Ethics/Code-of-conduct>

<sup>2</sup> WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>

<sup>3</sup> Final CIOMS guidelines, 2016. CIOMS. [www.cioms.ch/ethical\\_guidelines-2016/](http://www.cioms.ch/ethical_guidelines-2016/)

<sup>4</sup> The Belmont Report. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4178b\\_09\\_02\\_Belmont%20Report.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4178b_09_02_Belmont%20Report.pdf)

今回提案する倫理フレームワークは、中核的価値を紹介した上で、PP&MDSが遭遇する倫理的検討事項の各場面を取り上げ、検討する。IFAPP国際的倫理フレームワークは、世界に広がるIFAPPの各国製薬医学会及び選定された学術団体との集中的な議論を経て最終化されたものであるため、世界の多くの地域の状況に即したものとなっていることを願っている。さらに、こうした形で倫理的行動のフレームワークをまだ採用していない国において検討の契機としうるものである。こうした方法によってのみ、製薬医学の基準と価値が普遍的に認められるものとなるだろう。ただし、この倫理フレームワークにおける推奨事項は、地域の法令がより緩やかなものであるのではない限りは、各国の法令を上回るものではない。

## 1. 倫理フレームワーク (Ethics Framework)

### 科学の進歩は医薬品の臨床開発における新たな倫理的課題をもたらす

IFAPPによる製薬医学医師 (PP) のための倫理的行動規範の初版は2003年に公表され、そこでは世界中の製薬医学と製薬医学医師にとって職務の倫理的な遂行の基盤となる中核的価値は、職場における科学的責任 (scientific responsibility)、ケアの義務 (duty of care)、能力 (competence) と勤勉さ (diligence)、公平性 (impartiality)、誠実さ (probity)、一貫性 (integrity)、説明責任 (accountability) などであることを前提としていた。医療倫理は、歴史を遡ることができる限り、医療提供者と患者との人間関係を取扱うものであることが示されてきた。しかし、科学がより革新的となり、医学研究プロセスがより創造的になるにつれて、「想定できると考えられてきたもの」に限定されていた倫理的、文化的、イデオロギー的、人口統計学的な限界は、科学のおよび医学的努力により超克されようとしている。ところが残念なことに、驚くべき数の画期的な科学的成果は、臨床应用到失敗する。今後のトランスレーショナル医学 (translational medicine) においては、非臨床から臨床へと渡す医薬品開発の科学を現在の実情よりもはるかに高い信頼性あるものとしなければならない。製薬医学研究の有効性と安全性をさらに高めるためには、特に動物を用いた検証的な薬物治療研究の内的及び外的妥当性を大幅に高めることが必要不可欠である。これらの目標を達成するためには、動物実験においても臨床試験と同様の厳格な方法論的基準を適用することが推奨される<sup>5~9</sup>。

それにもかかわらず、近年の基礎と応用の医学研究者のいっそう緊密な協力により、驚くべき治療の成功ももたらされている。特に、トランスレーショナル医学の概念は、医師と多数の専門的基礎研究グループを代表する専門家を含む医薬品開発チームによる組織編成を求めた。遺伝子治療や細胞治療、組織工学、高度な医療機器と薬物のコンビネーションなどの先端的治療法は、そうした治療の適切な管理を可能にするために、医師以外の専門家の協力を必要とする。このため、基礎と応用医学の両方の研究の専門家を含

<sup>5</sup> Kimmelman J, Mogil, JS, Dirnagl, U. (2014) Distinguishing between Exploratory and Confirmatory Preclinical Research Will Improve Translation. *PLoS Biol* 12(5): e1001863. doi:10.1371/journal.pbio.1001863

<sup>6</sup> Begley CG and Lee M. Raise standards for preclinical cancer research Ellis propose how methods, publications and incentives must change if patients are to benefit. *Nature*, 483: 531-533, 2012.

<sup>7</sup> Prinz F, Schlange T and Assadulah K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nature Reviews Drug Discovery* 10, 712, 2011; doi:10.1038/nrd3439-c1

<sup>8</sup> Arrowsmith J. Trial watch: Phase II failures 2008-2010. *Nature Reviews Drug Discovery* 10, 328-329. 2011. | doi:10.1038/nrd3439

<sup>9</sup> van der Worp HB, Howells DW, Emily S. Sena ES et al. Can Animal Models of Disease Reliably Inform Human Studies? *PLoS Medicine* | www.plosmedicine.org; March 2010 | Volume 7/Issue 3 | e1000245

<http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000245&type=printable>

む学際的チーム全体の倫理的責任を明確にすることが必要となった。

BeauchampとChildressによる生命倫理の原則<sup>10</sup>、すなわち自律性尊重 (respect for autonomy)、善行 (beneficence)、無危害 (non-maleficence)、正義 (justice) は、製薬医学に携わる医師と様々な科学研究者の双方の倫理的な行動に決定的な役割を果たす。それらは、価値の相克する状況においてバランスをとって倫理的判断を行うための基盤となる。関連する追加的な倫理原則として、脆弱性 (vulnerability)、支援 (subsidiarity)、連帯 (solidarity)、そして目的の設定と適切な研究実施などといった社会に対する責務への倫理的配慮などがある。しかし、医薬品開発の様々な専門家が様々な状況下で、これら原則に様々な重み付けをしていることも明らかとなっている<sup>11,12</sup>。

IFAPPは、医薬品開発に携わるすべての関係者が参照できる基準を作成し公表する責任があると考えている。このような倫理原則の改訂の必要性は、IFAPPの登録会員の相当な割合が医師資格のない製薬医学専門家であるという事実によってさらに強調されている。医薬品開発及び医薬品のライフサイクル全体において活動するこうした高度に専門化された共同作業チーム内で発生する複雑な倫理的問題のマネジメント方法についてIFAPPに助言するため、2015年に国際作業部会 (WG) が設立された。倫理的問題の中には、PP又はMDSのいずれかに特異的に関連するものもあることが認識されている。臨床試験の対象者の尊厳、権利、ニーズ、利益の保護は、常に治療に携わる医師の最重要の目的である。そうであっても、大部分の課題については、PPとMDSが協働して取り組む必要がある。

IFAPP倫理フレームワークは、PP、MDSの双方に対して、企業、CRO (contract research organization)、学術研究機関、規制当局内の業務、あるいは倫理委員会 (又はinstitutional review board (IRB))、独立のコンサルタントの任務など、業務形態に関わらず、日々の考察と意思決定を導く教育的な基盤を提供することを意図している。すべての臨床開発活動および臨床支援サービスは、適切なスタッフが配置された部門で合意された基準に従って作業する、適切に訓練され明確な責任と必要な決定を行う権限を有する個人によって提供されなければならない。様々な学歴を持つPPとMDSの認定は、将来、製薬医学における適切なトレーニングを実証する重要な要素となるだろう。医学のすべての部門と同様に、PPとMDSの認定は、一時的なイベントではなく、生涯学習の一部とされ、可能ならば適切な再認定を受ける仕組みとして設けることが望ましい。

## 製薬医学医師 (PP) が担う主要な責任領域

### 2. 臨床的ケアの義務 (duty of clinical care)

#### 2.1 Good Clinical Practice

- 医師 (MD) 及び製薬医学医師 (PP) は、業務の特性上、医療従事者の倫理原則に従うとともに、将来の新薬開発に大きな影響を与える科学の進歩に遅れないようにする必要がある。

<sup>10</sup> Beauchamp TL and Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. Seventh Edition, 2012. ISBN: 9780199924585

<sup>11</sup> Ebbesen M and Pedersen BD. Empirical investigation of the ethical reasoning of physicians and molecular biologists - the importance of the four principles of biomedical ethics. Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine, 2:23, 2007. doi:10.1186/1747-5341-2-23

<sup>12</sup> Page K. The four principles: Can they be measured and do they predict ethical decision making? BMC Medical Ethics. 13:10, 2012. doi: 10.1186/1472-6939-13-10

- 人を対象とする研究は、専門家としての適切なトレーニングを受けて登録された臨床医が全般的な管理を担う必要がある。そのトレーニングには最低限、臨床研究の方法論、医薬品開発の規制、医療倫理、及び最新のベスト・プラクティスに関する基本的事項が含まれている必要がある。

#### PPが担う主要な倫理フレームワークの領域：

- 国内及び国際的な規制要件とされる高い医学的水準を維持する。
- 自らが従事する治療領域における現在の科学的及び医学的知識について十分な情報を得ていることを確実にする。
- 管理部門、臨床倫理委員会、及び規制当局からの建設的なフィードバックを取り入れる。
- 規制要件、国内及び国際的な行動規範、ヘルシンキ宣言に従って、医学的ニーズのある分野での高度な科学的品質と妥当な方法論による臨床研究プログラムとプロトコル設計に協力する。
- 有害事象が、研究計画に規定されるもの、自発報告によるもの、あるいは正式な調査計画の一部に由来するものなどいずれであるかに関わらず、事象の明確化、評価、措置、報告に関する義務を確実に履行する。
- 被験者の安全性が損なわれる可能性がある場合に、迅速な措置が取られることを確実にする。
- 規制当局に提出される文書が、開発プロセスで収集されたデータを正確に反映することを確実にする。
- 医療提供者に提供される情報がバランスの取れたものであり、客観的な意思決定を可能にするものであることを確実にする。
- 結果公表時には患者の安全性と意思決定のために重要なすべてのデータが公表され、雑誌に投稿される論文がその根拠となるデータを正確かつ完全に反映することを確実にする。
- 会社の営業部門に対し正確で検証可能な情報を提供する。
- 医学部門の他のメンバーに対する指導、トレーニング、査定、評価。

## 2.2 医学的一貫性 (medical integrity)

製薬医学医師 (PP) は、診療と臨床研究という二重の責任を担う。健康人又は患者を対象とする研究は、そのリスクとベネフィットを慎重に検討した上で正当性を確保しなければならない。個々の研究対象者の健康と福利が最重要であり、他のいかなる検討事項よりも優先される。健康なボランティアと患者ボランティアのいずれであっても、研究参加を志願する人々は、潜在的なリスクとベネフィットについて十分かつ適切な説明を受けたことの保証に基づく、書面によるインフォームド・コンセントを与えていなければならない。年齢のため (子どもの場合)、又は意思能力を欠いている (意識不明又は精神的症状等による場合) などの理由から自発的意思に基づく同意を与えることができない患者が対象者に含まれる場合には、特別な配慮が必要とされる。負担軽減費は、搾取、威圧、贈賄の要素のない適切な額である必要があり、倫理委員会の承認を得たものでなければならない。

#### PPに特有の倫理フレームワークの領域：

- 患者の研究参加期間終了後に、企業が支援と介入の継続を提供できるかどうか、及びその対応手順を明確にする。
- 試験薬を用いる研究への患者の参加が、利用可能な最善の治療による長期的なケアを損ねることがないことを確実にする。
- 疾患管理パッケージの提供においては、利益相反の影響を最小化する。例えば、選択した治療が競合

他社により製造された治療薬である場合など。

- 個々の患者の最善の利益が常に雇用主及び社会の利益より優先されることを確実にする。
- 適切な診療ガイドラインの範囲内で自らが責任を担う製品の受容性を最適化するために、根拠に基づく医療 (evidence-based medicine : EBM) の原則に従って情報提供することを確実にする。
- 適切な臨床試験の実施や必要な規制当局の認可取得がない状態での診療ガイドライン外での治療的介入の使用には抵抗する。
- 個別の患者にとって代替的措置がより適切であることが実証できる場合には、診療ガイドラインよりも個別の臨床的判断を活用する。
- 臨床試験に参加する患者への支払いに関する地域のガイドラインを吟味し、必要に応じて倫理委員会に情報提供し、協議し、その承認を得ることを確実にする。
- 患者を臨床研究に不適切に誘引することがないようにする。出所に関係なく、未承認又は証明されていない介入の使用に関するケアの義務を尊重する。
- 製品提供者が供給された製品の品質に責任を負う一方で、治療中の患者に対する責任を担う。
- 患者向け情報リーフレットが明確で、エンドユーザーに完全に理解されるものであることを確実にする。

## PP&MDS が共有する倫理的責任領域

### 3. 能力と勤勉さ (competence and diligence)

#### 3.1 臨床研究の一般的な問題

人を対象とする研究は慎重に検討した上で実施されなければならない。研究チームは、ヘルシンキ宣言、CIOMS 指針、ベルモント・レポートなどに示される人を対象とする研究の国際的倫理原則に従う必要がある。PP&MDS は、非臨床データの信頼性、提案される介入に期待される安全性と有効性を、共同で評価することが望ましい。さらに、臨床研究に適用される科学的アプローチと方法論が最新のものであり、動機が明確であり、手順が不明瞭ではないことを確実にする必要がある。

PP&MDS が倫理的に検討すべき特有の領域：

#### 研究に関する説明責任

- 動物データを人に外挿する科学的実現可能性を検討する。
- 真の科学的疑問に回答しバイアスを最小化する臨床研究プロトコルの設計。
- 臨床研究は常に本質的に非プロモーション的なものである。
- 独立倫理委員会の承認および適用される規制当局の承認を受けた後のみ、臨床研究プロトコルを実施する。
- ヘルシンキ宣言、CIOMS 指針、ベルモント・レポートが示すように、すべての研究プロトコルにおいて科学的関心よりも被験者の保護を優先する。

#### 一般的な側面

- すべての臨床試験について、独立倫理委員会の承認を得る。
- 選択された臨床試験実施施設、各施設における試験責任医師及びすべての支援スタッフが、個々の研

究対象者に適切なケアを提供しつつ、計画されたタイムラインに従って求められる高品質基準で研究を実施できるように、適切に配置され訓練されることを確実にする。

- 科学的及び倫理的な基準が常に遵守されることを確実にする。
- 期限に間に合わせるための研究者に対する過度の圧力には抵抗する。
- 試験薬の安全で効果的な使用に関する適切な科学的評価を可能にするために十分なデータが生成されることを確実にする。
- 研究対象者が、適切に情報を提供された上で、特定の、又は特定されない将来の研究における生体試料の追加的な利用を許可または禁止することについて署名することを確実にする。
- 個人データがデータ保護規制を遵守して取り扱われることを確実にする。
- 研究対象者の個人データは、適切に匿名化又はコード化を行った上で、他の研究実施施設及び／又は関連する外部機関に提供されることを確実にする。
- 研究倫理委員会には、特定の研究プロトコルの倫理的側面についての判断に必要なあらゆる情報を提供する。
- 研究に対する資金提供、資金を受け取る者の詳細、及び潜在的な利益相反については倫理委員会に対しての完全な透明性を確保する。
- 補償と賠償に関して研究対象者の利益を保護する方針を設定することを確実にする。
- 効果的な治療法から試験薬を用いる治療へと変更することは、妥当性のある科学的根拠があり、研究倫理委員会から承認を得た上で、研究対象者に適切な説明をした上での同意が得られるのでない限り、非倫理的であることを認識する。
- 研究、生産、マーケティングなど、いかなる業務に従事していても、科学的頑健さの基準を適用し、質の高い情報を提供する義務を自覚する。
- 不正の疑いのある状況の管理に関する方針と標準的な運用手順について自らとチーム構成員が精通するようにし、必要に応じて方針に従った行動をとることができるようにする。
- 疑わしいデータの取扱いに関して、スポンサーとしての方針を明確に表明する。

### 臨床薬理試験

- 臨床研究におけるプラセボ又は無治療との比較は、試験薬の有効性と安全性を確実に評価するために科学的に必要不可欠な場合にのみ行われることを確実にする。
- 試験薬により患者に害及び／又は追加的な不快をもたらすリスクを最小化する。
- 時間を節約するために複数の研究対象者に並行して試験薬の用量漸増投与を行う方法は、安全性上の理由から避けなければならない。一例の研究対象者で新たな用量について慎重に評価した後に、次の研究対象者に対する投与を行うことが望ましい。
- 臨床試験の開始前に、研究に従事する適切な医師、臨床検査機関、必要に応じて基礎科学研究者を選択し、適切な水準へと訓練されることを確実にする。
- 侵襲的方法によってのみ取得可能な生体試料は、試験薬の適切な科学的特性評価のために測定が避けられない場合にのみ収集されるのでなければならない。生体試料の量は、必要最小限の量とすべきであり、適用される科学的方法は、利用可能な最高の信頼できる感度のものとするのが望ましい。
- 人に対してマイクロドーズ投与を行う試験（フェーズ0試験）である場合も含めて、独立の研究倫理審査委員会の承認を得る。
- 臨床薬理試験又は初期探索段階の臨床試験に参加したボランティアに対して、試験薬に関して得られ



たすべての重要かつ関連性のある知見の要約を提供することを確実にする。

- 募集したボランティアが搾取，強制，または不適切な報酬を受けないことを確実にする。
- 臨床薬理試験や早期臨床試験を含む研究のデザインをする人々と，その実施・遂行に責任を担うチームとの間の利益相反を回避することを確実にする。

### 3.2 治療を伴う研究と市販後調査

医薬品が臨床使用可能な段階まで到達した場合には，PP&MDSは，治療を伴う臨床試験，承認後の安全性・有効性に関する研究，非介入的観察研究のいずれであろうと，計画するすべての研究について，実際の診療環境における新薬の適正使用と関連した臨床的に関連性ある情報を確実に提供する倫理的責任を担う。

**倫理的に検討すべき特有の領域：**

- すべての研究において合理的根拠が明確に定義されることを確実にする。
- 観察研究に用いるデータベースの取り扱いとそこから抽出されるデータの解釈が最高水準のものであり，研究対象者の人格権を侵害しないことを確実にする。
- リアルワールド・データ (RWD) から得られる結果は，ランダム化比較試験 (RCT) から得られるデータと同様の方法で評価できるものではないということを確認する。その理由は，リアルワールドの経験は所定の仮説に回答できるものではなく，物事の実情を伝えることに限られるからである。

### 3.3 特別な配慮を要する弱者

弱者とみなされる集団には，妊婦，子ども，高齢者，精神的に能力を欠く者，終末期患者，無意識状態の者などが含まれる。囚人や難民から，貧困者または読み書きできない患者に至るまで，あらゆる人々が特定の状況下で弱者となり，危険に曝される可能性がある。これら弱者については，慎重に検討しないままに臨床試験から除外すべきではない。安易に除外することによって，これらの人々や他の人々がより害される可能性があるからである。ただし，これら弱者を研究対象者に含む場合には，特殊な状況として取り扱い，慎重に注意を払う必要がある。これら弱者が研究介入によって利益を得ることを想定している場合には，その介入についてリスク・ベネフィット比を判断できるだけの十分な情報が提供されなければならない。このため，少なくとも，インフォームド・コンセントを与えることのできる成人を対象とした先行研究から既に予備的データが得られおり，その情報が説明文書に記述されていることが望ましい。

#### 3.3.1 子ども

**倫理的に検討すべき特有の領域：**

- 小児対象研究は，治療薬が小児への使用を目的とする場合にのみ実施されることを確実にする。
- 小児の研究参加に関する地域の倫理的考え方を明確に理解することを確実にする。
- 親または保護者からインフォームド・コンセントを受けることが望ましく，年齢に応じて変化する可能性のある選択肢について，子どもが話し合い，検討し理解する能力に応じてアセントが与えられることを確実にする。

### 3.3.2 特別なリスク集団

#### 倫理的に検討すべき特有の領域：

- ▶ 臨床試験を組織し実施する者は、特別なリスク集団（例：高齢者、精神的無能力者、終末期または致死疾患の患者、社会的または経済的に不利な立場にある人、または確実なインフォームド・コンセントを与えることができない状況又は環境にある人）を組み入れることについての地域の倫理的な考え方を明確に理解していることを確実にする。
- ▶ 参加する患者に直接の利益をもたらさない非治療的試験に関する地域の倫理的な考え方についても明確に理解する（例：肝障害または腎障害のある研究対象者の薬物動態学的研究）。

### 3.3.3 開発途上国での研究

開発途上の地域からボランティアが参加する研究を計画する際には、地域において一般的な社会的慣行を慎重に考慮しなければならない。何が適切かの判断は、必ずしも国際的に共通ではない地域的な社会的、経済的、政治的要因によって異なる。そうであっても、善行、無危害、人間の尊厳を尊重するという原則は、他のあらゆる検討事項よりも優先される。

#### 倫理的に検討すべき特有の領域：

- ▶ 先進国の倫理委員会の承認だけでは不十分又は適切でない場合には、必要に応じて、国際的な独立のアドバイザーの支援を受けて現地の独立倫理審査による承認を得るための特別な注意を払うことを確実にする。
- ▶ いかなる形態の臨床研究を検討する際にも、当該国で一般的な民族的、社会的、公衆衛生及び経済的状况を考慮する。
- ▶ 低水準の地域の保健医療環境及び／又は保健医療上の緊急事態が、臨床試験の実施において一般に受け入れられている倫理的規範を覆すために悪用されないことを確実にする。
- ▶ 先進国では容認されないようなプラセボ対照試験を実施することを回避する。

### 3.3.4 希少疾患および希少疾病用医薬品

稀な適応症と希少疾患への治療的介入には特有の倫理的ディレンマがある。例えば、通常の方法による研究を完全に行うためには対象となる疾患を持つ患者数が少なすぎる、などである。実行可能な投資に対する収益率がまったく期待できないことが明らかであるような状況もある。このような条件下では通常の基準によって介入を評価することはできない場合もある。

#### 倫理的に検討すべき特有の領域：

- ▶ 稀な適応症や症状についての限られた情報を医師が利用すること、それによって医師が患者やその家族に助言することができるようにする。
- ▶ 治療を担当する医師から推奨されて希少疾病用医薬品を入手可能とすべきはどのような患者なのか、については批判的に吟味し倫理的に判断する。
- ▶ 特別な場合の限られた情報しか得られない希少疾病用医薬品を適用する際には、最も受容されやすい合理的根拠を明確にするための科学的支援を提供する。
- ▶ 治療に適した患者を選択するために利用可能な場合には適切なバイオマーカーに関する情報を提供する。

- ▶ アダプティブ・ライセンスに関与する場合には、規制的観点から必要とされる決定的な科学的データを欠く実験段階の製品による患者の治療を許容する適切なタイミングを判断するための、科学的な、また可能であれば臨床的な助言や支援を提供する。

### 3.4 ベネフィット・リスク評価

PP&MDSが、例え有効性又は安全性の観点からは容認できるとしても、臨床研究プログラムのあらゆる側面について確信を持てるのでない場合には、すべての疑念が解消されるまで企画を先に進める決定を遅らせることが適切である。懸念事項が解決される前に不適切な決定をしてしまうことは、非倫理的である。したがって、臨床試験プログラムの結果を評価する時、及び市販後に安全性プロファイルを評価する時のいずれにおいても、PP&MDSは科学的及び倫理的な責任を積極的に果たす必要がある。

#### 倫理的に検討すべき特有の領域：

- ▶ 最小限の十分なデータが利用可能となる前に有効性又は安全性に関して早期の判断が行われないことを確実にする。
- ▶ 介入を中止又は変更する判断の根拠となる可能性のある関連データのタイムリーな収集と分析を確実にを行うための適切なシステムの整備を確保する。
- ▶ 大多数の人々に対する潜在的ベネフィットと少数の研究対象者に対する害の可能性とのバランスをはかる。
- ▶ 治療的介入を中止する場合、その介入の中止による患者の臨床的ケアへの悪影響を最小限にして治療継続できるように、可能な限り多くの関連情報を利用可能にすることを確実にする。
- ▶ 観察された副作用による負担が試験の予想される医学的及び／又は科学的利益を上回る場合、患者の試験への組み入れを中止することは倫理的であることを認める。
- ▶ 効果が明確に証明された後であるならば、ベネフィット・リスク評価が完了する前であっても、致死疾患の患者が現実的な限り早期に新薬を利用できるようにすることが倫理的に不可欠であることを認識する。
- ▶ アダプティブ・パスウェイ規制に基づき市場に出た治療介入の追跡データの継続的な収集に対する科学のおよび倫理的な必要性を認める。
- ▶ 新たに市場に出た医薬品に関する患者によるアウトカムの報告とリアルワールド・データの収集が、医薬品の臨床開発に関して一般的に認められる科学的頑健性と倫理原則に従って行われることを確実にする。
- ▶ 医療技術評価、価格と償還の政策決定に参加するPP&MDSの主要な着眼点が、科学的事実と患者の医学的ニーズによって導かれることを確実にする。

### 3.5 イノベーションに対する見識 (awareness of innovation)

PP&MDSにとっては、新規の技術及び治療方法に対する見識を、新たな倫理的問題が発生する可能性も含む医学の実践のより広範な文脈において維持することが必要不可欠である。例えば、臓器、組織、体液又は配偶子などの人体部分及び人由来の製品の抽出及び使用、先端的な治療、医療機器とのインターフェース、送達メカニズムなどに関連する介入が想定される。特に、医薬品が関与しうる体外受精その他の生殖補助医療、出生前診断、避妊や中絶と関連する研究は、社会における大きな倫理的・政治的論争を喚起する可能性がある。

**倫理的に検討すべき特有の領域：**

- 必ずしも同意が得られていないかもしれない臨床データの収集、管理、及び特定の分析に対して適用される地域の規制及び国際条約を理解し尊重する。
- 電子的診療データマネジメントの利用においては、高い倫理的水準を維持し、適切な法的要件を満たすことを確実にする。
- 患者の選択と層別化のために薬理遺伝学的プロファイル、特定の分子標的、バイオマーカーなどを利用する研究プロトコルをデザインする際に、患者の人格権を保護する。
- 多くの場合に臨床チームの中の基礎科学研究者が個々の患者向けに生産することになる遺伝子治療医薬品、細胞・組織などの高度な治療用製品が、医薬品開発で認められる品質基準に従って製造されることを確認する。
- 未だ検証されていない、又は臨床実践で日常的に使用されていない新規のバイオマーカーの測定については、適切に標準化され、臨床検査における Good Clinical Laboratory Practice の原則に従って厳格な品質管理が適用されることを確実にする。
- バイオマーカー探索の結果は、適切な検証とそれらの臨床的関連性の完全な理解の後にも、臨床的意思決定のために考慮されるべきであることを認める。
- 画期的な基礎科学実験で得られた研究データを臨床試験の計画に直接適用する場合には、倫理委員会と臨床応用チームの両方による内的及び外的妥当性に関する追加的な精査を必要とする。
- 非臨床研究データに基づき選択された臨床試験の分子標的には、十分な構造的妥当性と病態生理学的妥当性があることを確実にする。
- 臨床試験に参加する様々な研究チーム又は外部機関に患者の生体試料、特にバイオプシーによる試料を届ける前に、適切な匿名化又は識別コード化によって臨床試験の対象者である患者の人格権が十分に保護されることを確実にする。
- 患者とその家族が自らの遺伝データを利用することに伴う倫理的な意味と結果に配慮する。

#### **4. 情報伝達の公平性 (impartiality in communication of information)**

非臨床及び臨床の研究は科学的知見を高める目的で実施され、その知見はより広範囲に共有されることが望ましい。研究による知見は、その結果（ポジティブかネガティブか）に関わらず、コミュニティ全体の利益のために伝達されるようにする。非臨床及び臨床の研究いずれについても、情報伝達においてはすべての知見についてのバイアスのない表現でなければならず、その情報に基づいて他者が自らの解釈と結論を導き出せるものであり、これによって患者とその家族にバランスの取れた助言を提供できるようにしなければならない。

##### **4.1 販売促進活動 (promotion)**

**倫理的に検討すべき特有の領域：**

- 販売促進活動における主張は科学的エビデンスに基づいて正当とみなされる内容であることを確実にする。
- 販売促進活動に用いる資料や活動手順が、当該国の広告規制や慣行に違反しないことを確実にする。
- 科学的な情報の伝達は、販売促進活動と明確に区別する。市場調査と販売促進活動は、科学研究とし

て偽装されるべきではない。

## 4.2 情報の提供

### 倫理的に検討すべき特有の領域：

- 医師、薬剤師、患者、一般の人々に提供される情報が、特定の受け手に対して適切に表現され、科学的に正確であることを確実にする。
- 製品が市場に出ている国では製品の適正使用についての十分な情報を提供する。
- 製品特性の概要が存在するのは、法的要件を満たすためだけでなく、医師が製品を安全かつ正しく使用できるようにするためでもあることを認識する。

## 4.3 医療専門家及び管轄当局への情報

医薬品（承認の有無を問わない）の有効で安全な使用は、医師が治療上の合理的な意思決定をするために必要な公表済又は未公表のデータへのアクセスに依存する。医師は、ヘルスケアの質をさらに向上させるために、入手可能なすべてのエビデンスに基づいて診療を実践することがますます奨励されている。医師は、製品の販売承認の条件に合致しない適応症や用法・用量で医薬品を処方することがあることが認識されている。適応外使用が許可されている場合、それは科学的検討に基づいている必要がある。このため、未公表のデータを処方医の依頼に応じて共有することが適切な場合がある。

### 倫理的に検討すべき特有の領域：

- 臨床試験の登録及び情報開示に関する地域の法令を遵守する。
- 臨床試験中の製品情報に関する情報伝達を制限する地域の法令を遵守する。
- 臨床試験の終了後にはできるだけ速やかにその結果を公表するという倫理原則を推進することが望ましい。
- PP&MDSには、治療医の意思決定の根拠となるあらゆるエビデンスを容易に入手できるようにする特別な倫理的責任がある。
- マーケティング用のポジション・ステートメントの根拠となるデータは、学術的に公表されているか否かに関わらず、同等の高品質であり、科学的基準に即したものとする必要がある。
- 特定の患者の治療に必要な医療製品の適応が未承認である場合に、当該患者の治療を目的とする医師からの情報提供依頼があった場合には、これに応じて公表・未公表のあらゆる情報を提供することを確実にする。
- 患者の治療に用いる介入が未承認である場合には、その旨を患者に知らせよう医師に対して通知する。
- 医療製品の適応外使用において観察されたすべての有害事象が管轄当局に報告されることを確実にする。

## 4.4 患者への情報提供

できる限り患者の希望に応じて情報提供することが推奨される。

**倫理的に検討すべき特有の領域：**

- 患者に対して明らかな情報を提供することと助言をすることとの違いを患者が明確に理解できるようにすることを確実にする。
- 特定の患者の治療に関する個人的な助言は、治療を行う医師を通してのみ行う必要がある。
- 患者とその家族が治療と薬物療法について十分な情報に基づく意思決定を行えるように、患者向けの情報が適切に指示され、適切に記述されていることを確実にする。
- 医薬品が治療対象の疾患への使用について承認されていない場合には、患者が地域の法令に従って適切な医学的情報及びアクセス情報を取得できるようにする。
- 研究の結果が適切な医学的文脈に組み込まれない段階で臨床開発グループの医師以外の構成員がその結果により患者や一般社会に影響を及ぼすことがないことを確実にする。

#### 4.5 メディアへの情報提供

**倫理的に検討すべき特有の領域：**

- 報道発表の結果として期待が不適切に高められないことを確実にする。この種の資料は本来すべて宣伝目的のものではない。
- 金融アナリストやメディアに提供される治療的介入の可能性に関する説明会の内容をレビューする。この種の資料は本来すべて宣伝目的のものではない。
- 例えば国内法に違反する可能性のあるインターネットやウェブサイトを紹介した誤解を招きやすい医薬品情報については、当局に対し注意喚起する。

### 5. 誠実さ (probity)

PP&MDSは、多くの場合に直接又は間接的に営利組織のために業務を遂行する。このため意思決定と行動が個人的な経済的利益によって影響されないように、特段の注意を払わなければならない。研究の計画、資金提供、及び実施に多様な形で関与するグループ・個人の各々は常に、検討対象となっている医薬品に関するバランスのとれた偏りのない判断に影響を及ぼす可能性のある利益相反を開示しなければならない。

#### 5.1 正確な報告

**倫理的に検討すべき特有の領域：**

- 研究の最終報告書が、研究プロトコル、事前に定義された統計解析、及び取得された臨床データを正確に反映することを確実にする。データから派生した出版物は、報告書とバランスが取れ、完全に整合している必要がある。
- 医療製品又はその製造業者への影響に関わらず報告を公開する原則を維持する。
- いかなる貴重なデータも失われないことを保証し、継続的なリスク・ベネフィット評価を可能にするために、実施されたすべての研究が解析され、簡潔なものであっても文書による報告が作成されることを確実にする。この情報は、可能な限り学術的に公表するか、あるいは少なくとも関係者の要望に応じてアクセス可能なものとするのが望ましい。

- 販売促進用の資料は、当該国の製品承認に係る規則を遵守し、証明された主張のみを含むことを確実にする。
- 販売促進用の資料においては、科学的及び医学的な正確さの必要性と、興味深く魅力的なものとする必要性とのバランスをはかる。
- 企業の商業的利益が、すべての安全性データと副作用を必要な管轄当局に報告する要件よりも優先されることは決して無いことを確実にする。

## 5.2 経済的及び商業的な取扱い

### 倫理的に検討すべき特有の領域：

- 職業的判断に影響を与える意図をもって準備された贈答品又は接待は提供も受領も拒否する。
- 臨床試験の実施に対する報酬は、必要な業務に相応のものでなければならず、威圧的な行動を助長する仕組みになってはならない。
- 臨床開発における経済的利益は、共同研究者、雑誌編集者及び一般の人々に対して開示する。
- 研究対象者と研究実施者に対する支払いは、いかなる理由においても過度のインセンティブとなつてはならず、潜在的利益相反として倫理委員会に対し透明であり必要に応じて情報提供されなければならない。
- 損害に対する製造物責任、賠償及び補償の取り決めを倫理委員会及び研究対象候補者の双方に対して明示しなければならない。

## 6. 職場における一貫性と説明責任

### 6.1 礼節 (propriety)

#### 倫理的に検討すべき特有の領域：

- 同僚は常に公平に扱われ、いかなる方法でも差別を受けないことを確実にする。
- 同僚のライフスタイル、文化、信念、肌の色、ジェンダー、性別、又は年齢によって同僚との専門的な関係に対する偏見をもたさないことを確実にする。
- 同僚に対する悪意ある又は根拠のない批判によって、研究対象者が受けるケアや治療、又は治療者の判断に対する信頼が、損なわれないことを確実にする。

### 6.2 チームワーク

医薬品研究において学際的なチームの果たす役割は急速に増大している。チームで業務にあたることは、専門家としての行動やケアについての個人の説明責任を免れることを意味するものではない。近年になって患者集団も医薬品開発に積極的に参加し、適切な場合に固有の経験に基づき貢献するようになっている。

#### 倫理的に検討すべき特有の領域：

- 様々に異なる専門知識を持つ共同作業者のスキルと貢献を尊重することにより、学際的な臨床チームとしてのインテグリティを維持する。
- 研究対象者の福利保護を確保するために必要な場合に介入を行う担当医師の権限を脅かすことなく、

生産的な協力、オープンな議論、および共同意思決定を行える環境を提供する。

- 医薬品開発における患者会の協力については、開発チーム内におけるその役割を完全に理解する必要がある。
- 開発関連の問題をチーム内外の仲間と効果的に話し合う。
- 臨床試験の結果の信頼性ある評価と解釈に必要なすべてのデータが、チーム構成員全員及び必要に応じてチーム外部の専門家が利用できることを確実にする。
- チームの標準と実績に対する定期的なレビューと監査に応じる。
- チーム構成員の実績、業務履行、又は健康の問題を率直かつ支援的に扱う意志を持つ。

### 6.3 リーダーシップ

倫理的に検討すべき特有の領域：

- 学際的な臨床チームのすべての構成員が専門的な行動とケアの適切な基準を満たしていることを確実にする。
- 試験実施中に研究者からのいかなる質問にも回答できるようにスポンサーにおける医師が常時対応できる体制を整備する。
- 他の専門家が適用される規制当局のガイダンスに従う際に同僚が阻まれる可能性のある問題に対処する。
- すべてのチーム構成員が、患者の安全および研究の科学的妥当性に対する個人的及び集团的責任を理解することを確実にする。
- 問題についてオープンで率直な議論をする共同作業環境を確保する。
- チームの標準と実績に対する定期的なレビューと監査の機会を確保し、問題に対処する。
- チーム構成員の実績、業務履行、又は健康の問題を支援し対処するためのシステムの整備を確保する。

### 結論と展望

IFAPPにおける2つの連続した倫理作業部会によりまとめられたこの推奨事項の包括的なリストは、医療製品の臨床開発に参加するとき、及び／又はその後のライフサイクルマネジメントに従事するとき、チーム又はチーム構成員の個人が直面しうる状況においていかに振る舞うかについての実践的な推奨事項を提供しようとしたものである。

このフレームワークは、医療製品マネジメントの高度に複雑な業務において発生しうるすべての状況を網羅したものではない。新たな科学的手法の導入に伴う新たな倫理的問題の少なくとも一部を取扱うものである。この領域は常に進化しており、作業部会は新たなガイダンスが必要となってくるかどうかを継続的に評価する。今後適切な推奨事項を拡大するにあたり、医薬品・医療機器の開発に携わるすべての科学者からの支援を歓迎する。最後に、IFAPP倫理フレームワークが、PP&MDSの適切な倫理的行動に関する教育のための素材として今後世界中で活用されることを強く望む。



## 本文書で用いる用語

- **先進的医薬品 (advanced-therapy medicinal products : ATMP)** : 遺伝子又は細胞を用いる製品, 遺伝子治療製品, 体細胞製品, 組織工学製品, これらの組み合わせによる先進的製品.
- **基礎科学者 (basic scientists)** : この文書で使用される場合には, 医師資格を持たないが, 薬学, 医療機器工学など自然科学の様々な分野の科学者で, 科学的知識と予測能力の開発を主たる目的とする業務に従事する専門家をいう.
- **医薬品 (drug)** : 薬局方又は処方集で正式に認められる物質をいう.
  - 疾患の診断, 治療, 緩和, 処置, 又は予防に使用されることが目的とされる物質.
  - 身体の構造または機能に影響を与えることを目的とした (食品以外の) 物質.
  - 医薬品の構成要素であるが医療機器ではないもの, 若しくは医療機器の構成要素, 部分, 又は付属品としての使用が意図される物質.
  - 生物学的製品もこの定義に含まれ, 通常は同じ法令・規制の対象だが, 製造プロセスには (化学的か, 生物学的かの) 違いがある.
  - FDA用語集 : <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm079436.htm>
  - (本書では, drug, medicine, medicinal product という表現を同義語として使用している.)
- **倫理委員会 (ethics committee)** : この文書で用いる場合には, 対象者に対する臨床研究及び治療を取扱うあらゆる種類の倫理委員会 (研究倫理委員会, 病院倫理委員会, 施設内審査委員会など) をいう
- **倫理フレームワーク (Ethics Framework)** : この表現は, 厳格なガイドラインではなく, いくつかの状況に応じた適切な行動を挙げて倫理的であると考えられる行動に関する一連の助言を提供するという倫理作業部会の意図を強調するために使用している.
- **公平性 (impartiality)** : 優遇や偏見のない状態 (同義語 : 公正 (fair))
- **国際製薬医学会 (IFAPP)** : International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians and Pharmaceutical Medicine
- **医療機器 (medical device)** :
 

**FDAの定義**によれば, 機器, 器具, 用具, 機械, 装置, 移植機器, 体外診断薬, その他の類似製品又は関連製品で, 構成品, 構成部品, 又は付属品を含み, 以下のものをいう.

  - 米国医薬品集, 米国薬局方, 及びそれらの付属書に記載されているもの
  - 人若しくは動物の, 疾患その他の症状の診断, 又は疾患の治療, 緩和, 処置若しくは予防に使用されることを意図したもの
  - 人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を与えることを意図したものであって, 主要な目的とする作用が体内若しくは体表での化学的作用によるものではなく, かつ, 主要な目的の達成が当該物質の代謝によるものではないもの
  - <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/guidances/ucm258946.htm>

**EMAの定義**によれば, 製造者が以下の目的で人に使用されることを意図した機器, 器具, 装置, ソフトウェア, 素材又はその他の品目で, 単独又は, 製造者が疾患の診断及び/若しくは治療目的の使用を意図するソフトウェアであって, その適正使用に必要なものを含んで組み合わせにより使用するもの.

  - 疾患の診断, 予防, モニタリング, 治療又は緩和

- 障害又は障害の診断，モニタリング，治療，緩和又は補助
  - 解剖学的又は生理学的なプロセスに対する検査，置換，又は修正
  - 受胎の調節
  - 主たる作用が，人の体内又は体表における薬理的，免疫学的又は代謝による機序によらないもの。ただしそれらの機序が補助的な作用である場合には，医療機器の定義に含まれることがある。
  - <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:01993L0042-20071011.htm>
- **医療製品 (medical product)**：本書では，医療製品とは，薬剤，医薬品，生物学的製剤，ワクチン，医療機器，栄養補助食品，診断薬，化粧品，及び医療現場で使用されるそれらの組み合わせを指す。
- **医薬品，薬剤 (medicinal product, medicine)**：
- (a)人の病気を治療若しくは予防する特性を持つとされる物質若しくは物質の組み合わせ。又は，
  - (b)薬理作用，免疫作用，代謝による作用によって生理学的機能を回復，修正，若しくは変化させる目的で，又は医学的診断を行う目的で，人に対して使用若しくは投与される物質若しくは物質の組み合わせ。

\* \* \*