

特集：臨床試験・治験の登録制度と情報の公開・利用

<総説>

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

佐藤元

国立保健医療科学院政策技術評価研究部

**Regulations of drug development research:
Basics of ethical principles, guidelines and laws**

Hajime SATO

Department of Health Policy and Technology Assessment, National Institute of Public Health

抄録

医薬品開発研究の発展・振興と共に、これにかかわる多様な人々が備えるべき倫理，ガイドライン，法令などの規則は多岐にわたり増大している。これらは、研究の公正，被験者の保護，医薬品の有効性・安全性の保障などを目的として制定・運用されており，国際的協調が図られている。本稿は，医薬品研究開発の規制にかかる国内外の代表的機関，重要な規則の背景・原則および骨子について解説すると共に，最近の動向を紹介する。特に，前臨床試験および臨床試験の規範（GLP，GCP），医薬品製造の適正規範（GMP）について詳解した。加えて，臨床試験の公的データベースへの登録，情報公開の位置づけについて解説した。

キーワード：医薬品，研究，開発，倫理，規制，ガイドライン

Abstract

Recently, more and more people with different professional backgrounds are involved in multiple stages of drug development processes and research, encompassing clinical trials. Given this diversity, there should be available a set of core laws, regulations, and guidelines that govern the processes and research. This article aims to introduce basic information regarding those rules and regulations. Ethical principles and regulatory objectives, national and international regulatory authorities, and core laws and guidelines are listed. The main focus is placed on the objectives, principles, rules, and tools of Good Laboratory Practice, Good Clinical Practice, and Good Manufacturing Practice Guidelines. In addition, the requirement of clinical trial registration to the open database is explained. Ongoing efforts by national and international authorities (agencies) for the international harmonization in this field are also presented.

keywords: drug, research, development, ethics, regulations, guidelines

(accepted for publication, 1st July 2015)

連絡先：佐藤元

〒351-0197 埼玉県和光市南2-3-6

2-3-6, Minami, Wako, Saitama, 351-0197, Japan.

Tel: 048-458-6220/6223

Fax: 048-469-3875

E-mail: hsato@niph.go.jp

[平成27年7月1日受理]

I. 緒言

医薬品・医療機器の研究開発は、健常者・患者を対象とした臨床試験が行われるため、これら被験者に健康被害などの不利益が生じ得る。また、開発段階および上市認可・販売後にそれら製品の欠陥が明らかになった場合、人権の侵害、健康被害、薬剤およびその研究開発への不信・不安を惹起するなど社会的影響は極めて大きい。そのため通常の科学研究に課される科学研究倫理・研究者行動規範に加え、人を対象とした臨床研究に特有の事項、また医薬品・医療機器の開発研究に特化した法令・ガイドライン等が設けられている。

医薬品・医療機器の研究開発においては、製薬・医療機器製造企業が主体となって行う従来型の研究に加えて、研究・医療機関が主体となって実施する研究が重要性を増してきている。なかでも、研究室での基礎研究成果を実際の臨床の場に応用する先端医療・探索医療は、トランスレーショナル医療（Translational Medicine）として政策的にも振興が図られている分野である。新規の治療・診断薬の開発、また幹細胞・体細胞などを用いた再生医療研究もこの範疇で行われる事例が散見される。これに伴い、研究者・医療関係者が医薬品・医療機器の開発・製造・管理に直接かかわることも多くなって来た [1]。

本稿は、上記の社会情勢を鑑み、医薬品開発研究に携わる多岐にわたる職種の方々を対象として、これら研究にかかる（規制）行政機関、基本的法令・ガイドラインの解説を目的とする。医薬品の開発研究の国際化を考慮して、国際的に共有されている原則的事項について記述し、日本の法令・ガイドラインについて追加的記載を行い概説する。また、臨床研究（試験）の公開データベースへの登録義務の現状、臨床研究（試験）にかかる最近の薬事規制の国際的な動向を紹介する。

II. 医薬品・薬剤の開発過程

医薬品・薬剤とは一般的に、ヒトあるいは動物にかかる疾病の診断、治療、療養、寛解、予防で用いられることを意図した物質を指す。この中には、ワクチン、血液・血液由来製品、遺伝子治療用の製剤、細胞（幹細胞など）、移植用組織など、生体由来の医薬品である生物学的製剤（biologics）も含まれる。

医薬品の開発は、治療・介入を意図する部位と臨床的効果の指標選定、医薬品候補化合物としての十分な活性や物性を有するリード化合物の同定と最適化、有効物質の合成、化学物質構造と有効性との関連の同定といった医薬品有効成分（原薬）の発見、および生成・精製のための合成方法の発見から始まる。続いての非臨床試験（前臨床試験）では、薬剤の吸収、分布、代謝、排泄（absorption, distribution, metabolism, excretion: ADME）の分析を課題とする薬剤動態（pharmacokinetics）、動物・ヒトへの影響（薬効）をみる薬剤力学（pharmacodynamics）、安全性を検討す

る安全薬理学（safety pharmacology）、および種々の毒性学（toxicology）的な研究が行われる。

その後実施される臨床試験は、薬剤の許認可・上市前に実施される第1-3相試験および薬剤上市後に行われる第4相試験から成る。一般的に第1相試験（Phase 1 study）は、20-100名の健常被験者を対象とし、数ヶ月から1年程度の期間で安全性やADMEを主題とする。第2相試験は、数十人から2,3百人程度の少数患者を対象とし、数か月から2年程度で有効性と安全性を評価する。第3相試験は、数百から数千人の患者を対象とし、2-6年程度の期間で有効性、安全性を調査する。また、第4相試験は、千人以上の患者を対象として有効性・安全性を評価するために行われる上市後・市販後調査である。

医薬品の製品化に向けて、おおよそ5,000-10,000種類の原薬候補から200-300程度が前臨床試験に付され、そのうちの4-5種類が臨床試験の対象となる。その後、第1-3相試験を通過する割合は、20-30%程度との報告がある。薬剤開発にかかる期間は7-10年程度、経費は1剤あたり200-500億円程度といわれる（国・地域、また薬剤により異なるが、市場における排他的優位性を有する期間は概ね4-8年、ジェネリック医薬品の製造販売を許可しない特許有効期間は15-20年程度である）[2]。

III. 公的な規制・倫理規制の起源・背景

これら医薬品は、人体に作用し健康に大きな影響を与えること、高い社会的有用性、また消費者（患者）および処方（使用指示、販売）者が製品の品質、安全性、有効性に関して容易には判断できないこと、また製品が過酷な条件で使用される可能性があることなどにより、単純な消費財とは見なされず、公共財の一種と位置づけられてきた。歴史を遡ると、紀元1世紀にはエジプトで粗悪医薬品への対処が明文化、中世になると、イスラム圏においては医薬品調剤が公的な監査の対象となり、欧州では医師が薬剤師と共同事業を行うことが禁止された。1540年には英国で、薬剤の欠陥が生じた場合に薬剤師を調査対象とする法令が公布されている。

こうした歴史的背景の下、今日の薬剤の開発・製造にかかる法令・規制は、過去におきた種々の事件への反省に立って策定されたものが大多数である [3]。

第一に挙げられる観点は、医薬品開発・医学研究における人権の尊重である。近代以後に限っても、教訓にすべきと考えられた事例には枚挙に暇がない。1932年から40年間にわたるTuskegee梅毒研究では、米国連邦政府公衆衛生局が、有効な治療薬が利用可能になった後も継続して、梅毒患者を未治療状態におき疾病の経過を調査した。第二次世界大戦中のNazi捕虜収容所では、毒ガス吸入・マラリアの意図的感染などの人体実験が実施された。1950年代にはワクチンの開発研究において、精神障害のある未成年者を意図的に肝炎に感染させる実験

が、60年代には衰弱した高齢者ががん細胞を投与する免疫応答実験が行われた。いずれも後日大きな社会的問題となったものである。

ニュルンベルグ綱領 (1947)、世界医師会によるヘルシンキ宣言 (1964)、米国ベルモント報告 (1979)、欧州臨床試験指令 (2001)、国際医学団体協議会 (CIOMS) によるガイドライン (2002) 等、倫理規範・ガイドラインは、こうした人権侵害への予防手段として作成された。これらにより徐々に、説明と同意、社会的目的との合致、代替手段の無いこと、先行する動物実験の必要性、身体的・精神的負担の最小化、費用便益の合理性、被験者による参加取り止めの権利、科学的に十分な資格のある者による評価・実施など、医科学研究、人を対象とした研究における原則が確立・明文化されて来た [4]。

中でも、説明同意 (インフォームドコンセント) は重要であり、意思決定に必要な情報を与えられた上で、被験者が臨床試験への参加意思を自発的に確認する過程 (プロセス) と定義される。その前提となるのが、自己決定を可能とする個人の能力、自発性・自律性を保障する環境、必要な情報へのアクセスと理解の促進である。これらは、臨床試験の開始前のみでなく実施中にも継続して保障されることが重要であり、被験者が自らの意思により試験途中で参加を取り止める権利の前提でもある。また、小児、精神障害者など説明同意を行うに足る自己決定能力を欠くと考えられる者、社会的な立場・地位などの影響で自律的判断が困難と考えられる者を被験者とする場合には特段の配慮が必要である。そのため、本人同意および代諾に関する条件の明確化、法的規制を受けない小児被験者の同意であるアセントの要件化などが行われた。従来、人権への配慮から女性や社会的少数者 (マイノリティー) は被験者対象から除外すべきとされるのが一般的であったが、昨今、これら集団における薬剤特性を明らかにすることの必要性が認識されている。特に、第3相以後の試験においてこれらを被験者とした臨床試験が実施されるようになり、慎重な対応が求められている。

我が国においては、研究倫理関係のガイドラインとして「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成26年、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針を統合)」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」等が定められている [5]。

第二に、医薬品の安全性・有効性にかかる問題についても、歴史的教訓が多々ある。1950年代後半から60年代初頭のサリドマイドによる薬害 (アザラシ肢症) では、不十分な安全性評価が問題になった。また薬剤の不純物による薬害の例としては、1901年破傷風に罹患した馬に由来するジフテリア血清で治療を受けた13人の子供が破傷風で死亡した米国St. Louisの例、汚染された注射薬で多数の死傷者が出た1972年英国Davenportの例、ペンクリスチンが混入したメトトレキセート使用により多数の

神経麻痺が引き起こされた2007年中国での事例、多硫酸化コンドロイチンが混入したヘパリンにより大きな薬害が引き起こされた2008年の欧米における事例などがある。1980年代に顕在化した輸血性HIV/AIDSでは、病原体の混入により感染症が引き起こされた。現在、質を保証するために設けられた医薬品の開発・製造にかかる規制は、これらを教訓としている。

本課題にかかる法整備としては、近代英国における食品医薬品法 (Food and Drugs Act, 1875) などがあるが、現代の規制に連続するものとしては米国の法令が先駆的であり、医薬品の上市前に安全性の証明を義務付けた1938年の食品医薬品化粧品法 (Food, Drug and Cosmetic Act)、上市前に安全性と有効性を証明することや薬剤製造記録の保持、速やかな副作用報告の義務化等を定めた1962年の修正条項 (Kefauver-Harris Amendment) が画期的であった [6]。

IV. 代表的な規制機関と法令規則

医薬品の開発・製造・販売等にかかる規制において、国際的にも大きな役割を果たしている機関として、米国の連邦政府保健省 (Department of Health and Human Services) 下の食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA)、欧州連合の欧州医薬品庁 (European Medicines Agency, EMA)、日本の厚生労働省下にある (独立行政法人) 医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 等があり、医薬品の上市前臨床試験 (治験) および上市にかかる許認可等を担当している。我が国ではPMDAに加えて、生物学的製剤の管理には国立感染症研究所が、安全性試験の管理には国立医薬品食品衛生研究所が、法令・ガイドライン順守の審査・監査を行う自治体職員の教育については国立保健医療科学院がその役割を担っている。また世界保健機構 (World Health Organization, WHO) は、発展途上国を始めとした政府が自国法令を定める際に指針となるガイドラインを策定している。

上記に加え、日本・米国・欧州各国を中心とした先進国 (地域) においては、「日米EU医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)」が先導的な役割を果たしている [7]。ICHは、新規医薬品の開発・許認可プロセスを国際的に協調し効率化することを目的に、政府規制当局機関および製薬企業により1990年に共同設置された。設立時には、欧州委員会 (EC) と欧州製薬工業協会連盟 (European Federation of Pharmaceutical Industries Associations, EFPIA)、厚生労働省と日本製薬工業協会、米国食品医薬品局 (FDA) と米国製薬研究工業会 (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) が主体、WHO、カナダ保健省、欧州自由貿易協会 (European Free Trade Association) 等がオブザー

パーとして参加，製薬工業協会国際連盟（International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association）が現在も事務局を務める [8].

医薬品の開発・製造にかかるガバナンス（統治，監視）においては，研究開発の倫理・公正の保持と医薬品の質の保証の両側面が重要である。前者は，臨床研究における被験者保護と科学的な正しさの担保（情報公開も含める場合がある），後者は医薬品の有効性，安全性の担保を目指している。上述したICHによるガイドラインは，1）質（quality），2）安全性（safety），3）有効性（efficacy）および4）複合領域（multidisciplinary）の4分野のガイドラインから構成され，上述の目的に資することを意図したものとなっている（表1） [9].

これらICHによるものを含め，現在，本領域の法令・ガイドラインは分野別に多数存在し，優良規範・実施基準（Good Practice Guidelines）と称されることが多い。安全性試験の基準であればGLP（Good Laboratory Practice）ガイドライン，臨床試験の実施基準であればGCP（Good Clinical Practice）ガイドラインとより具体的に領域に応じた名称が付される。これらは十数種に及び，GXPガイドラインと総称される。

我が国における薬事関係の法令としては，医薬品，医薬部外品，化粧品，医療機器及び再生医療等製品の品質，有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより，保健衛生の向上を図ることを目的とする「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（医薬品・医療機器等法，平成26年に従来の薬事法を改

正）」及び同法関連の施行令・施行規則が基本法としてあり，上記GLP，GCP等に相当する各種省令が存在する（表2） [10].

医薬品・医療機器等法（新薬事法）は，医薬品・医療機器の安全対策の強化（医薬品等の品質，有効性及び安全性確保の責務の明確化，添付文書の作成・届出の義務化など），医療機器の特性を踏まえた規制構築（医療機器の認証制度の基準，診断用単体プログラムの規制対象化，製造業の登録制など）を図ると共に，新たに「再生医療等製品」を定義してその特性に応じた安全対策等の規制（均質でない再生医療等製品について，有効性が推定され安全性が認められれば，特別に早期に，条件及び期限を付して製造販売承認を与えることを可能とした）を設けている [11].

本稿では以下，医薬品開発の臨床試験に関わる者にとって特に重要なガイドラインである，GLP，GCP，およびGMP（Good Manufacturing Practice）における国際的な要件，および国内関連法令について概説する。

V. 医薬品安全性試験実施基準（GLP）

新薬の候補としてスクリーニングを経た新規化合物（薬効が期待される原薬候補）について，ヒトを対象とした臨床試験に先立ち，生体外あるいは動物実験により安全性・有効性に関する試験（非臨床・前臨床試験）が実施される。この試験にかかるガイドラインは，医薬品安全性試験実施基準（GLP）と称され，非臨床的な実験研究が計画，実施，監視，記録，報告，保存される組織・体制と過程にかかる原則（規範）を定める。これを

表1 ICH ガイドライン領域

Quality（品質）	The conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing and a set of rules and tools for pharmaceutical quality control and assurance
Safety（安全性）	Guidelines to uncover potential risks like carcinogenicity, genotoxicity and reprotoxicity
Efficacy（有効性）	The design, conduct, safety and reporting of clinical trials. (It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes)
Multidisciplinary（複合領域）	The cross-cutting topics, including the ICH medical terminology (MedDRA), the Common Technical Document (CTD) and the development of Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information

表2 医薬品関連GXP省令

GLP（Good Laboratory Practice）：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（平成9年3月26日厚生省令第21号）
GCP（Good Clinical Practice）：医薬品の臨床試験の実施の基準（平成9年3月27日厚生労働省令第28号）
GMP（Good Manufacturing Practice）：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（平成16年12月24日厚生労働省令第179号）
GQP（Good Quality Practice）：医薬品，医薬部外品，化粧品及び医療機器の品質管理の基準（平成16年9月22日厚生労働省令第136号）
GVP（Good Vigilance Practice）：医薬品，医薬部外品，化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準（平成16年9月22日厚生労働省令第135号）
GPSP（Good Post-marketing Study Practice）：医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準（平成16年12月20日厚生労働省令第171号）
その他：再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（厚生労働省令第93号）

遵守することにより、試験の方法および（政府規制機関に提出される）結果の公正が期待されるものである。

GLPは、1972年にニュージーランドおよびデンマークで制定されたものに端を発するが、各国で導入が進んだのは1970年代後半以後である。米国イリノイ州に1953年設立された「バイオテスト工業試験場（Industrial Bio Test Laboratory）」は、企業から委託されて化粧品、農薬、医薬品など化学物質の安全性試験を行っていたが、1976年、FDAに提出されたデータの多くに捏造が見つかり大問題となった。この事件への反省から、米国、またOECD加盟国がGLPの厳格化・法制化を進めた。

各国GLPは共通して、1)組織、人事、施設、器材などの資源、2)試験の試薬や方法、3)標準的な手順や手続（Standard Operating Procedure, SOP）、4)生データ、報告（書）およびデータ保管、5)試験研究過程の監査、に関する設計や管理に関する規範、規則と手段を定める（表4）。まず、組織・人事に関しては、GLP遵守の責任者を置くこと、品質保証（quality assurance）のための部門・プログラムの設置・制定、試験設備の管理にかかる規則がある。また、施設・設備に関しては、混雑や交差汚染を防止する設備設計、検査の検証・適格性・校正プログラム、試薬の表示や保管などに関する規則がある。また、プロトコルに関しては、試料の採取と同定、データの扱い、器材の管理、実験動物の管理についてのSOPがある。データ・記録の保持の方法についても規則を定める。更に、非臨床試験で実施される各種試験、例えば、薬物動態試験（pharmacokinetics）、薬効薬理・薬物力学試験（pharmacodynamics）、不純物や同位体の検査、急性・慢性・反復毒性に関する安全性試験（一般毒性、

生殖発生毒性、遺伝毒性、局所刺激性、がん原性など）の試験方法などを規定する [12]。

我が国では、従来の薬務局長通知「医薬品GLP基準（昭和57年、薬発第313号）」に代えて「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年、厚生省令第21号）」が定められた（表3） [13]。その後、GLP省令は平成20年に改正され、複数場所試験概念の導入と手続きの明確化、効率的なGLP試験実施（試験責任者による試験関係資料の管理、信頼性保証部門によるプロセス調査、外部の契約型資料保存施設の利用など）、制度運用の明確化（機器の保守管理・試験計画書・最終報告書記載事項の明確化）が図られている。また、GLP遵守の監視に関しては、PMDA、厚生労働省医薬食品局により、非臨床試験の実施施設からの調査申請に基づいた当該施設の訪問調査、GLPへの適合状況の評価、必要に応じた指導及び助言を行う「GLP適合性調査」が実施されている [14]。

VI. 臨床試験実施に関する基準（GCP）

ヒトを対象とした臨床試験は第1相から第4相に分類されるが、これらのデザイン、実施、監視および監査、分析、報告、記録の手続きについて定めるのが、優良臨床試験規範（GCP）である。米国、EU、ICH、WHO等によるGCPがよく知られているが、それらに共通した目的は、被験者の人権と安全を守るための倫理の遵守、有害事象からの保護、科学的な有効性評価の実施である。

そのためGCPは、ヘルシンキ宣言の遵守、非臨床試験を含む十分な事前情報の収集、試験の詳細な実施手順

表3 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令

第一章 総則	・・・に規定する資料のうち急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関するものの収集及び作成のために、試験施設において試験系を用いて行われるものに限る。
第二章 職員及び組織	
第三章 試験施設及び機器	
第四章 試験施設内における操作	
第五章 被験物質等の取扱い	
第六章 試験計画書及び試験の実施	
第七章 報告及び保存	
附則	

(厚生省令第21号 平成9(1997)年3月26日)

表4 GLPの規則と手段

Rules (規則)	Tools (手段)
Organization and personnel	Responsibilities, training and its records
Facilities	Maintain adequate space and separation of chemicals from office areas
Equipment	Calibration, logbooks of use, repair, and maintenance
Facility operation	Standard operating procedures (SOPs)
Test, control, and reference substances	Chemical and sample inventory, expiration dates
Records and reports	Timely reporting, storage of raw data and reports

書の作成，倫理審査委員会による審査・承認，説明同意 (Informed consent)，依頼者・研究者・医療機関・倫理委員会等の役割および責任の明確化 (表5)，安全性監視および副作用・有害事象への対処，データの管理，また品質保証のために取るべき手段を規定する。

特に，臨床試験により期待される利益がリスクを上回ること，あるいは比較される介入手段の優劣が不明であるという「臨床的平衡 (clinical equipoise)」の成立が試験実施の前提とされ，これより有効な治療法が既知の場合に偽薬 (placebo) を用いた試験が許容されないことが導かれる。また，説明同意においては，被験者が十分な情報に基づいて試験を理解し，自発的に参加意思を表明することが原則であり，既述のように，自己決定能力が不完全な者 (小児，認知症患者など)，社会的関係等により不当な影響下に置かれた者 (学生，部下など) に試験への参加を求める場合には格段の注意が求められる。被験者に対する試験参加報酬についても，これが不適切な経済的動機付けとならないようにする必要がある。

これら事項の判断，また遵守において，倫理審査委員会 (Institutional review board, Independent ethics committee, IRB/IEC) の役割は特に重要である。委員会は試験の事前審査，継続的な監視，事後の検証を通じて，リスクの最小化，適正なリスク/便益比の保障，被験者選択の公正，説明同意の実施，有害事象の監視，個人情報保護などが保障されるよう多岐にわたって活動することが求められる。昨今の臨床試験においては，往々にして開発業務委託機関 (Contract research organization, CRO)，治験施設支援機関 (Site management organization, SMO) が臨床試験の一翼を担っているが，GCP遵守の最終的な責任は，あくまでも試験依頼者に存することに留意すべきである [15]。

さらに，試験の計画・解析段階における統計的な妥

当性，試験で用いられる評価指標の妥当性，「臨床試験報告に関する統合基準 (Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT)」に準拠した結果の報告，臨床試験データベースへの登録なども規定されている。

我が国では1989年以後，薬務局長通知「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」が運用されていたが，1996年のICH-GCPの最終合意，改正薬事法の公布 (GCPに関する根拠規定の創設) を経て，「医薬品の臨床試験の実施に関する省令 (GCP省令，1997年)」が公布・施行されている (表6) [16]。

なお，GCP省令は逐次改正されて来た。2002年改正薬事法 (医師主導治験に関する根拠規定を創設，治験責任医師を規定) の公布後，2003年改正では医師主導治験及び治験に関する業務委託について規定，2006年の改正ではIRBに関する規定の改正 (実施医療機関での専門家確保が難しい場合に外部IRBが活用可能，一定の要件を満たすNPO法人もIRBを設置可能)，2008年改正ではIRB議事概要の公開が義務化された。さらに2012年改正 (厚生労働省令第161号) では，治験手続の効率化，症例集積性の向上などを目指して，役割・責任体制の明確化 (治験総括医師の廃止，治験依頼者の責任強化，治験責任医師・治験分担医師，治験調整医師，治験コーディネーターなどの要件と責任)，インフォームドコンセントの厳密化 (書面による同意，説明事項拡大，非治療的・救命的治験の規定)，IRB規定の整備 (設置・構成要件，運営手順など)，多施設共同試験への対応 (臨床研究中核病院等の共同事務局による治験契約，中央IRB審査，被験者組み入れ窓口の一元化などによる効率化)，管理システムの明確化 (SOP，監査，副作用の報告・通知など) が図られている。同時に，データモニタリング委員会の運営に関するガイドラインも定められた [17]。

再生医療については，再生医療の研究開発から実用化

表5 GCPが定める治験関係者の役割・責任

Researcher (研究者)
Developing proposals
Seeking ethical committee approval
Conducting research according to the agreed protocol
Ensuring participant welfare
Feeding back results to the participants
Sponsor (治験依頼者)
Assuring scientific quality (peer review)
Ensuring research ethics committee approval
Ensuring arrangements for the management and monitoring of research
Care Organization (医療機関)
Ensuring that research using their patients, users, carers or staff meets the standards in the Research Governance Framework
Ensuring ethics committee approval
Retaining responsibility for research participants' care
IRB (倫理審査委員会)
Review reports of deaths, and serious and unexpected adverse events received from the Investigator
Conduct periodic continuing review of the study, study risks, selection of subjects, privacy of subjects, confidentiality of data, and the consent process

表6 日本のGCP省令

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日 厚生省令第28号）

第一章	総則
第二章	治験の準備に関する基準
第一節	治験の依頼をしようとする者による治験の準備に関する基準
第二節	自ら治験を実施しようとする者による治験の準備に関する基準
第三章	治験の管理に関する基準
第一節	治験依頼者による治験の管理に関する基準
第二節	自ら治験を実施する者による治験の管理に関する基準
第四章	治験を行う基準
第一節	治験審査委員会
第二節	実施医療機関
第三節	治験責任医師
第四節	被験者の同意
第五章	再審査等の資料の基準
第六章	治験の依頼等の基準

最終改正：平成24年12月28日 厚生労働省令第161号

までの施策の総合的な推進を図ることを謳った「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律（2013年成立・施行）」に続き、自由診療・臨床研究を対象とした「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が、また製造販売に関する規制を定めた薬事法改正法が成立（2013）・施行（2014）された。前者は、再生医療等の安全性の確保等を図るため、再生医療等の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を新たに設けるとともに、再生医療等のリスクに応じた三段階の提供基準と計画の届出等の手続、細胞培養加工施設の基準と許可等の手続を定める。後者は、再生医療の実用化に対応できるよう、再生医療等製品の特性を踏まえた承認・許可制度を新設するため、薬事法の改正を行ったものである [18]。

臨床試験登録システムについては現在、WHOが運用基準を定め、各国・地域により構築・運用が行われている。我が国のGCP省令は臨床研究（試験）の公開データベースへの登録に関する規定を有していないが、医薬品・医療機器等法（薬事法）上「治験」と定義される、製造販売承認申請に必要な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に関しては、臨床試験・治験の公開データベースへの登録が義務付けられる。大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）、日本医薬情報センター（JAPIC）、日本医師会治験促進センター（JMACCT）に登録された臨床研究（試験）情報は国立保健医療科学院によって統合、WHO国際データベース（International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP）とも統合されている。現行の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（2014）」は、上記の登録義務対象を拡大し、製造販売承認申請を目的としない自主臨床試験についても、上記機関への事前登録を求めていることには留意を要する。

厚生労働省、PMDAは、治験の依頼の手続及び管理状況等、医療機関の受入れ体制や実施状況について、GCP適合状況を書面又は実地による調査を実施している。

VII. 医薬品優良製造規範（GMP）

医薬品が一貫した工程で製造され、用途に適った品質を有するものとするを旨とした規範が、「適正製造基準/医薬品製造管理および品質管理基準（GMP）」である。GMPは、医薬品の製造、配置・保管、包装・表示、試験および出荷の各過程にかかる最低限の要件を定め、1)投与量と有効性、2)不純物の混入がない純度、3)品質基準の充足、4)表示・記録に相当する医薬品物質が含まれている同一性、5)予期しない副作用がない等の安全性、などを保障することを意図する。

GMPの起源は古く、近代では英国の食品医薬品法（Food and Drugs Act, 1875）や米国の純正食品医薬品法（Pure Food and Drug Act, 1906）などの例がある。中でも、前述したように、医薬品類の販売許認可前に安全性の評価を課した米国の食品医薬品化粧品法（Food, Drug and Cosmetic Act, 1938）と、安全性に加えて有効性の評価も求めたキーフォーバー・ハリス医薬品改正法（Kefauver Harris Amendment, 1962）は、その後多くの国々が模範とする所となった。1969年にはWHOが米国版GMPに基づきWHO-GMPを作成、国連総会は加盟国に対してGMPの採用、さらに医薬品貿易においてGMPに基づく証明制度を採用することを勧告した。また1989年にはEU（2003年に新指令制定）が、1990年にはICHがGMP（Q8）を制定している。

我が国においては、1973年に日本製薬工業協会が「医薬品の製造および品質管理に関する実践規範」を作成、翌1974年には厚生省薬務局長通知「医薬品の製造及び品質管理に関する基準」が発出され、その後1980年の薬事法改正と共に、厚生省令「医薬品の製造管理及び品質管理規則」「薬局等構造設備規則」が定められた。続いて1993年の薬事法改正にてGMP管理面がGMP設備面と同様に許可要件化、1997年の薬務局長通知「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）」により治験薬の製造・品質管理および製造施設の構造設備基準が整えられた。同年には生物学的製剤等の製造管理及び

品質管理基準，製造所の構造設基準が通知として出されているが，両者は1999年までに前述の省令に統合されている [19].

我が国のGMPが規制対象とする範囲は，除外医薬品（害虫駆除剤及びその原薬，消毒剤及びその原薬，粉末刻み生薬，薬局製造販売薬，大臣指定医療ガスなど）を除く医薬品，大臣指定による医薬部外品（胃部不快感，いびき，含嗽，健胃，口腔咽喉，コンタクト装着，殺菌消毒剤，整腸剤など）である。

GMPは一般的（通則）事項として，品質管理，人事，施設・器材，文書・記録，生産工程，品質保証，苦情対応・リコール，自己点検などについて規定し，また無菌製剤，生物学的製剤，放射性医薬品，医療用ガス，包装（パッケージ）資材など各医薬品（有効）成分に関する付加的（個別）事項を定める（表7）。

これらは第一に，医薬品製造にかかる設備および工程の管理・評価に関して，（1）製造・管理工程を明確に定義し系統的評価を実施する，（2）必要な人事・教育訓練・組織や施設器材の具備，また（3）品質の管理・保証を的確に実施することを求める。例えば施設については，製造工程に沿った材料・製品・人・廃棄物などの移動（動線）計画，清浄度を含む環境条件の設定，原料・製品・試薬の混同・交差汚染を防止するためのゾーン設定が規定される。また，原薬（医薬品有効成分）・製品の品質保証に関しては，原料や製品の規格および試薬・試験方法，不純物の取り扱い，品質管理検査の方法・実施，半製品・製品等の商品管理，不合格品・逸脱の検査・

管理・調査に関して規範が定められている。規定される検査方法には，原薬同定のための複数検査，純度の検査，不純物・分解生成物の同定・検査，安定性試験（品質変化，安全性への影響，苛酷試験，長期保存試験，加速試験など）の方法などの詳細が含まれる [20].

また，平成16年改正薬事法においては，エイズ，B型肝炎，C型肝炎，牛海綿状脳症（BSE）等の発生を踏まえ，医薬品等を原因とする感染症などを防止する観点から保健衛生上特別の注意を要するものとして，生物由来製品（ワクチン，血液製剤，遺伝子組換え製剤，細胞組織医療機器など）の安全性確保についての規定が設けられ，「生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省令第155号）」が同製剤の製造管理・品質試験の基準を定めた。これら生物学的製剤（ワクチン，トキシノイド，抗毒素製剤，および血液製剤）に関しては，内毒素，ウィルス，プリオン混入に関する検査・品質管理が特に求められ，原料から製品を通じてのロット管理（lot release specifications）が要件化された。また，生物学的製剤基準に準じて調整された最終製品は，国立感染症研究所においてロット毎に国家検定が実施され，適合するものだけが出荷される体制となった。

上述の改訂以外にも，我が国のGMPは，ICH-GMPと協調して，製剤開発，品質リスクマネジメント，医薬品品質システム，コンピュータ化システムの適正管理，医薬品製造所での放射性物質の管理等の指針・通知によって補完されている [21].

またPMDAおよび都道府県は，GMP適合性にかかる

表7 日本のGMP省令

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令	
第一章	総則（第1条－第3条）
第二章	医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理（第4条－第31条）
第一節	通則（第4条－第20条）
第二節	原薬の製造管理及び品質管理（第21条－第22条）
第三節	無菌医薬品の製造管理及び品質管理（第23条－第25条）
第四節	生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理（第26条－第30条）
第五節	雑則（第31条）
第三章	医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理（第32条）
附則	
省令GMP第二章（医薬品関連）	
第一節	通則
製造部門及び品質部門（第4条），製造管理者（第5条），職員（第6条），製品標準書（第7条），手順書等（第8条），構造設備（第9条），製造管理（第10条），品質管理（第11条），製造所からの出荷の管理（第12条），バリデーション（第13条），変更の管理（第14条），逸脱の管理（第15条），品質等に関する情報及び品質不良等の処理（第16条），回収処理（第17条），自己点検（第18条），教育訓練（第19条），文書及び記録の管理（第20条）	
第二節	原薬の製造管理及び品質管理
品質管理（第21条），文書及び記録の管理（第22条）	
第三節	無菌医薬品の製造管理及び品質管理
構造設備（第23条），製造管理（第24条），教育訓練（第25条）	
第四節	生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理
構造設備（第26条），製造管理（第27条），品質管理（第28条），教育訓練（第29条），文書及び記録の管理（第30条）	
第五節	雑則
記録保管の特例（第31条）	
(平成16年12月24日厚生労働省令第179号)	

調査・監視を実施している。なお、国立医薬品食品衛生研究所と共同で、国、PMDA及び都道府県でGMP調査を担当する薬事監視員を対象とした薬事衛生管理研修が、国立保健医療科学院により継続的に実施されている [22]。

VIII. 最近の動向

ICHが医薬品の研究開発・製造に関する規範の国際的調和を目指しているのは上述の通りである。これには国際化という側面のみでなく、研究開発・製造従事者と薬事行政・監査担当者とは共有できる明示的な規範・情報基盤を整備するという役割が含まれる。国際医学用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)、臨床データ交換標準コンソーシアム (Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC)、医薬品の承認申請のための国際的な共通様式 (Common Technical Document, CTD) の規定もその一部である。

他方、医薬品の開発・製造にかかる規制行政・監督に関して、規制当局間の国際的調和が進められている。中でも、各国政府・査察機関の協力体制である医薬品査察協定 (Pharmaceutical Inspection Convention, PIC) および医薬品査察協同スキーム (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PICS) の統合呼称であるPIC/Sは、品質保障システム及びGMP基準の世界調和、また査察関係当局間の協力促進において中心的役割を果たしつつある [23]。PIC/Sは推奨する査察当局の望ましい品質システム (品質マニュアルの作成、組織の公正性・公平性、十分な資源の確保、組織連携、マネジメントレビュー、文書・記録の管理など) を提示するとともに、国際協調を通じて、査察システムの統一、査察者教育、査察の相互認証、情報交換を図っている。我が国では、厚生労働省、PMDA及び47都道府県が、PIC/Sの45番目のメンバーとして加盟承認されている (2014年7月)。

現在、WHOを中心として、臨床試験・治験の結果公開に向けて国際的な基準策定議論が進められている。我が国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (2014)」でも、研究を終了時には遅滞なく研究結果を公開情報として登録しなければならないとされている。しかし、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可したものについてはこの限りでないとの例外規定が設けられており、現状では運用上の議論・困難が大きい [24]。

IX. 結語

医薬品開発研究の推進と興隆、医師主導治験や自主臨床試験の広がり、研究室での基礎研究成果を実際の臨床の場に応用するトランスレーショナル医療の進展、また、生物学的製剤や再生医療など新規医薬品の開発等により、

医薬品の研究開発は、多数の機関、多岐にわたる学術分野、多様な職種・職能の関与する総合的なものとなって来た。一方、人権の保護、研究の公正、医薬品の安全性と有効性に対する社会の要請は時代と共にますます大きなものとなっている。本稿は、こうした研究開発、製造・販売、規制・監督にかかわる研究者・実務家が最低限有しているべき倫理原則、法令、ガイドラインについて、国際標準の目的と骨子を解説した。本課題についても知識・理解が深まることを期待している。

参考文献

- [1] Mittra J, Milne CP. Translational Medicine: The Future of Therapy? USA: Pan Stanford;2013.
- [2] 大室弘美, 児玉庸夫, 成川衛, 古澤康秀. 医薬品開発入門. 東京:じほう;2013.
- [3] 薬事衛生研究会. 薬事法規・制度及び倫理解説 2014-15年版. 東京:薬事日報社;2014.
- [4] 赤林朗, 編. 入門・医療倫理〈1〉(2). 東京:勁草書房;2007.
- [5] 田代志門. 研究倫理とは何か:臨床医学研究と生命倫理. 東京:勁草書房;2011.
- [6] Jennings B. Bioethics: Encyclopedia of Bioethics, 4th edition. USA: Macmillan Library Reference; 2014.
- [7] The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Welcome to the ICH official website. <http://www.ich.org/home.html> (accessed 2015-06-30)
- [8] 医薬品医療機器総合機構. 日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) とは. <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html> (accessed 2015-06-30)
- [9] ICH. The ICH topics are divided into four categories and ICH topic codes are assigned according to these categories. [http://www.ich.org/products/guidelines.html/ICH Guidelines/Work Products/](http://www.ich.org/products/guidelines.html/ICH%20Guidelines/Work%20Products/) (accessed 2015-06-30)
- [10] 薬事日報社. 平成27年度版・薬事法令ハンドブック. 東京:薬事日報社;2015.
- [11] 團野浩. 詳説薬機法 第3版:薬事法から医薬品医療機器法へ. 東京:ドーモ;2014.
- [12] 日本薬剤師研修センター. 医薬品・医療機器GLPガイドブック. 東京:薬事日報社;2014.
- [13] 医薬品非臨床試験ガイドライン研究会. 医薬品非臨床試験ガイドライン解説 2013. 東京:薬事日報社;2013.
- [14] 薬事日報社. 医薬品・医療機器改正GLP解説. 東京:薬事日報社;2008.
- [15] 医薬品医療機器総合機構. ICH-E6:GCP (医薬品の臨床試験の実施基準) -Guideline for Good Clinical

- Practice. <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0028.html> (accessed 2015-06-30)
- [16] 渡邊裕司. GCPハンドブック：医薬品の臨床試験の実施の基準，第5版. 東京：じほう；2014.
- [17] エルゼビア・ジャパン. GCPハンディ資料集，改訂8版. 東京：エルゼビア・ジャパン；2013.
- [18] 野口隆志. 改正GCP治験ハンドブック，改訂第3版追補. 東京：薬事日報社；2013.
- [19] 日本製薬団体連合会. 品質委員会医薬品医療機器等法とGQP・GMP，平成27年版. 東京：じほう；2015.
- [20] 中尾明夫，藤岡徹夫，安本篤史，那須川真澄. ハードからみたGMP：医薬品ビジネスにかかわる人が知っておきたいこと，第3版. 東京：じほう；2013.
- [21] 医薬品医療機器総合機構. 医薬品リスク管理計画（RMP: Risk Management Plan）. <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html> (accessed 2015-06-30)
- [22] 国立保健医療科学院. 薬事衛生管理研修(短期研修). http://www.niph.go.jp/entrance/h27/course/short/short_shokuhin01.html (accessed 2015-06-30)
- [23] じほう. 薬事ハンドブック2015：薬事行政・業界の最新動向と展望. 東京：じほう；2015.
- [24] 文部科学省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（2014）. http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1443_01.pdf (accessed 2015-06-30)