

臨床研究を取り巻く状況を勘案した臨床研究法の法改正も含めた対応策の検討
臨床研究に法規制の国際比較に関する研究

研究分担者 児玉 安司 自治医科大学客員教授

研究要旨

法律学的な観点から臨床研究法及び関連諸法規のレビューを行い、EU法やアメリカ法と比較したうえで、論点整理を行った。

臨床研究法施行規則2条1項1号では、観察研究の定義が「研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく、患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療情報又は試料を利用する研究」と記述されているが、医薬品等の介入を行わなくても研究者が研究の意図を有すると規制の対象となっており、これにより、臨床研究法の対象が拡張され、かつ、複雑なものとなった。

米国の45 CFR 46.102(b)はclinical trialをassignment(割付)に着目して定義しており、EU regulationでは、clinical trial(臨床試験)の概念をassignment in advance(事前の割付)があることと、normal medical practice(通常の医療)ではないことなどに着目し、clinical study(臨床研究)の中からclinical trial(臨床試験)を切り出して規制を行っている。これに対して、日本の現状の臨床研究法の規制はclinical study(臨床研究)とclinical trial(臨床試験)を明瞭に区分しておらず、結果的に規制の範囲がはるかに広くなっており、臨床研究の国際競争力の観点から速やかな改善を要する。

いわゆる55年通知を含む健康保険法令と臨床研究法の間にも齟齬がみられ、安全性に問題がなく保険診療が認められている治療行為についても、「未承認適応外」等として臨床研究法の厳格な規制が行われる事例が生じるため、経済的事務的負担により実質的に「診療はできるが研究ができない」領域を生じている。この点、EU Regulationでは、ガイドラインとして確立したプロトコルでなくても、地域内や施設内のプロトコルやHTAレポートまで含めてlow-intervention clinical trialとして規制が緩和されている。我が国の取り扱いはEUと比較して、はるかに過剰規制とすることができる。

このことは、特定臨床研究実施にあたっての大きな経済的事務的負担と相まって、「診療はできるが研究ができない」領域が拡大しており、日常診療で生じた臨床的課題を解決するための臨床研究の進展を阻害し、臨床研究の推進とも患者の安全とも逆行する結果を招いている。

A. 研究目的

法律学的な観点から臨床研究法及び関連諸法規のレビューを行い、EU法やアメリカ法と比較したうえで、論点整理を行う。

B. 研究方法

現行法制とEU法、アメリカ法の法令と比較検討する。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究や個人保護の取り扱いはなく、特段の倫理的問題は生じない。

C. 研究結果

1 臨床研究法の対象と施行規則2条

臨床研究法2条では、臨床研究は「医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究」と定義さ

れている。

臨床研究法施行規則2条1項1号では、法の「適用除外」を定めている。ここでは、いわゆる観察研究の定義が「研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく、患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療情報又は試料を利用する研究」と記述されている。

前半の「研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく」の部分は介入研究ではないこと(英語圏でいうところのclinical trialではないこと)を意味し明確であるが、後半の「患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療情報又は試料を利用する研究」の部分は研究の意図によって対象となる範囲が変わり得ることとなっている。ほとんどの研究者が、臨床研究法とは、医薬品等を用いる「臨床試験(=介入

研究)」を規制するものと受けとめていたところ、この後半の文言により、医薬品等の介入を行わなくても、「研究目的」で診療情報又は試料を利用する場合には適用除外とはならないと解釈できるものとなり臨床研究法の対象が拡張され、かつ、複雑なものとなった。

現状では臨床研究法の規制対象について、法2条と施行規則2条、さらには臨床研究法の施行等に関するQ&Aが必ずしも整合していない。これらの不整合を解消するために、臨床研究法で規制の対象と目的を検討する必要がある。ディオバン事件で問題になったのはデータの信頼性と不透明な利益相反関係であり、法2条で「医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究」が対象であるという原点に立ち戻れば、臨床研究法施行規則2条1項1号の後半部分を削除し、よりデータの信頼性が求められる医薬品等の介入研究を臨床研究法の規制対象とし、観察研究を適用除外とすることが考えられる。このように整理することで、海外の規制との整合性が保たれ、臨床研究法の英語名であるClinical Trials Actという名称のとおり、この法律が臨床研究の一部である”clinical trial”を規制の対象とすることが明確化される。

2 臨床研究の規制範囲の米国およびEUとの比較

現在の米国の被験者保護に関する行政規則（いわゆるコモンルール）において”clinical trial”は、

Clinical trial means a research study in which one or more human subjects are prospectively assigned to one or more interventions (which may include placebo or other control) to evaluate the effects of the interventions on biomedical or behavioral health-related outcomes. (45 CFR 46.102(b)):

と定義されており、これと整合性を保つようにassignment（割付）に着目した規制の運用を行うことで、日本語を母語としてない研究者にとっても適用範囲の理解が容易となる。

本論点は、臨床研究法の対象を”clinical trial”か否かでシンプルに線引きするのか、あるいは介入の有無に加えて被験者に対するリスクの大きさを加味して複雑に定義するのかの選択ともいえる。国際的な整合性や現状の国内の臨床研究法の運用の複雑さを改善するために、臨床研究部会でもこれらの点を踏まえて議論されることが望ましい。

なお、EU regulationでは、clinical trial（臨床試験）の概念をassignment in advance（事前の割付）があることと、normal

medical practice（通常の医療）ではないことなどに着目し、clinical study（臨床研究）の中からclinical trial（臨床試験）を切り出して規制を行っている。これに対して、日本の現状の臨床研究法の規制はclinical study（臨床研究）とclinical trial（臨床試験）を明瞭に区分しておらず、結果的に規制の範囲がはるかに広がっていることが懸念され、臨床研究の国際競争力の観点から速やかな改善を要する。

3 保険診療の55年通知とlow-intervention clinical trial

臨床研究法で定義される「臨床研究」の中で、法2条2項2号ロに規定される「適応外」の医薬品等を用いる場合には、特定臨床研究として臨床研究実施基準の遵守義務が生じる。この「適応外」の定義については、臨床研究法の施行等に関するQ&A問1-24において、「保険診療における医薬品の取扱いについて」（昭和55年9月3日付け保発第51号厚生省保険局通知）に該当し保険診療としては何ら問題なく日常診療として用いることができている用法・用量であっても、添付文書から少しでもはずれた使い方を行っているものは「適応外」となり、特定臨床研究の定義に含まれてしまう。

実際には、特に抗がん薬においては、診療ガイドラインに掲載されている用量・用法が添付文書に反映されていないケースが多く、日常診療では保険診療として許容されているレジメンが、厳格な添付文書の解釈により特定臨床研究扱いとなるという歪みが生じている。

EU Regulationは、Whereas条項11項によれば、

The published scientific evidence supporting the safety and efficacy of an investigational medicinal product not used in accordance with the terms of the marketing authorisation could include high quality data published in scientific journal articles, as well as national, regional or institutional treatment protocols, health technology assessment reports or other appropriate evidence

すなわち、EUでは、ガイドラインとして確立したプロトコルでなくても、地域内や施設内のプロトコルやHTAレポートまで含めてlow-intervention clinical trialとして規制が緩和されている。我が国の取り扱いはEUと比較して、はるかに過剰規制ということができ

る。このことは、特定臨床研究実施にあたっての経済的事務的負担の増大とも相まって、「診療はできるが研究ができない」領域が拡大することにつながっており、日常診療で生じた臨床的課

題を解決するための臨床研究の進展を阻害し、臨床研究法のそもそもの趣旨である臨床研究の推進とも患者の安全とも逆行する結果を招いている。

この問題の解決策としては、まず、法 2 条 2 項 2 号ロに規定される「適応外」の適用範囲から、効能・効果が同じで、かつ、副作用報告義務期間又は再審査の終了した医薬品を除外することが考えられる。このように線引きすることで、添付文書の用法・用量からはずれていれば特定臨床研究とするような過剰規制を是正することができる。

前述のとおり EU regulation でも” low-intervention study” というカテゴリを設け、規制の弾力的な運用を可能とする仕組みを導入しているが、上記のように、我が国の臨床研究法においても、被験者のリスクが比較的低いと考えられる研究について、臨床研究法の弾力的な運用を可能とするカテゴリを設けることは、リスクベースで規制要件の適用を段階的に変える EU 法やアメリカでの規制に整合する。

また、効能・効果が異なるとしても、いわゆる 55 年通知（再審査期間が終了し、薬理学上妥当と医師が認めるものなど）が適用されるような用法についても、社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例については同様に適用除外とすることも、あわせて考えられる。前述のように、これらを「適応外」の適用範囲から除いたとしても、法の対象であることには変わりなく努力義務が課されることには変わらないことから、法的、倫理的問題が新たに惹起されることとなる。

4 国際競争力への配慮

EU Regulation (Regulation (EU) No 536/2014 Article 97 Review) は、施行 5 年後に規制に関するレポートをヨーロッパ議会に提出することを規制当局に義務付けている。すなわち

That report shall include an assessment of the impact that the Regulation has had on scientific and technological progress, comprehensive information on the different types of clinical trials authorised pursuant to this Regulation, and the measures required in order to maintain the competitiveness of

European clinical research

と規定しており、EU regulation の明文で scientific and technological progress を重視して、ヨーロッパの clinical research の国際競争力を維持するために調査を行って過剰規制がないかどうかをチェックすることを、規制当局に義務付けている。

我が国の臨床研究法の運用についても科学技術の発展と国際競争力の視点が必要である。

D. 考察

EU 法やアメリカ法と比較して日本の臨床研究法は、対象とする範囲に不明瞭な点があり、規制の範囲が諸外国よりも広く、かつ健康保険法令との整合性を欠いていることから、「診療はできるが研究ができない領域」の拡大を生んでおり、研究の進展にも患者や被験者の安全にも資することのない状況を生み出している。

E. 結論

臨床研究法施行規則や臨床研究法の施行等に関する Q&A の改訂等により、国際的な整合性をはかり、国際競争力の強化の観点から、速やかな解決が期待される。

F. 健康危険情報

本研究は人を対象とした介入もしくは観察は行っていないため健康危険情報は該当しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

A P R I N 第 6 回研究倫理を語る会

「臨床研究法後の臨床研究と課題」未刊行

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし