

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  
-CRB認定・認定更新の見直しについて-

分担研究者 吉田 雅幸 国立大学法人東京医科歯科大学教授

研究要旨

- 現行の施行規則では、CRBの認定/更新要件が年間開催件数のみとなっており、十分な審査能力を有しているCRBであっても更新困難となる事態が生じている。
- 年間開催件数ではなく、より本質的に認定/更新を判断できるよう認定要件を見直すほか、専門委員会による調査や模擬審査、CRB間のピア・レビュー等、実際の審査能力を評価する仕組みを構築してはどうか。

A. 研究目的

平成30年4月の臨床研究法施行後、全国には100余りの認定臨床研究委員会（CRB）が認定され、審査意見業務を行っている。令和2年度は、施行後3年目にあたり、初回に認定を受けたCRBに認定更新の時期を迎えた。本研究班と併行して実施された国立医療研究開発法人（AMED）による調査研究によって、各CRBの審査意見業務の実態にはバラツキが大きく、更新要件を満たさないCRBが半数近く存在することが明らかになった。そこで、この研究班のなかで、今後のCRBにおける審査意見業務の質の担保という点から、厚生科学審議会臨床研究部会における臨床研究法の見直しの議論の基礎となる考え方を明らかにするため、CRBの認定および認定更新の方法についての論点整理を行うこととした。

<背景>

高血圧症治療薬ディオバンの市販後大規模臨床研究における不適切事案を背景として、平成30年4月に臨床研究法が施行された。それまで憲法における学問の自由を尊重して、臨床研究に対しては各種倫理指針による緩やかな規制がなされてきたが、臨床研究法により法令による、よりハードな規制が行われることになった。

しかし、現行の臨床研究法ではCRBの認定要件は外形的な要件にとどまり、更新要件も年間開催件数のみで必ずしも審査の質が担保されていないことなど、臨床試験の信頼性、安全性を確保する観点での問題も存在する。

法附則第二条2においては、「法律の施行後五年以内に、この法律の施行の状況、臨床研究を取り巻く状況の変化等を勘案し、この法律の規定に検討を加え、必要があると認めるときは、その結果に基づいて所要の措置を講ずるものとする」とされており、さらには臨床研究法の趣旨とは逆行する実態が生じている現状を是正すべく、臨床研究法の課題を整理し、対応策を講じることが求められている。

これらの背景により、本研究班では、臨床研究法の見直しに向けた、厚生科学審議会臨床研究部会における議論の基礎となる考え方を明らかにすべく検討する。

B. 研究方法

以下に示す計6回の班会議および患者・一般の立場を代表する方との意見交換会のなかで、特に第3回および第5回の班会議において、問題点を聴取し、論点を取りまとめた

- 第1回班会議（令和2年7月7日）
  - 各団体からの臨床研究法の見直しに係る提言/要望書の検討（日本医学会連合、日本臨床試験学会、JCTN（Japanese Cancer Trial Network））
- 第2回班会議（令和2年8月28日）
  - 医事法の立場からの意見聴取、小児領域の立場からの意見聴取、ICH-GCPとの整合性の検討
- 第3回班会議（令和2年9月30日）
  - 認定臨床研究審査委員会の立場からの意見聴取、日本製薬工業協会からの意見聴取
- 第4回班会議（令和2年10月23日）
  - 医療機器開発を行う立場からの意見聴取、日本医療機器産業連合会からの意見聴取
- 第5回班会議（令和2年11月25日）
  - 認定臨床研究審査委員会の認定の在り方についての検討
- 第6回班会議（令和3年1月19日）

- 中間取りまとめの8論点についての検討
- 患者・一般の立場を代表する方との意見交換会（令和3年1月26日）
  - 中間取りまとめの8論点について意見交換
- 第7回班会議（令和3年3月15日）
  - 研究報告書の最終とりまとめの検討

## C. 研究結果

主な論点を以下にまとめた。

なお、以下で法、施行規則、Q&Aと記載する場合、特に断りのない限りは以下を指す。

- 法：臨床研究法（平成29年法第16号）
- 施行規則：臨床研究法施行規則（平成30年厚生労働省令第17号）
- Q&A：臨床研究法の施行等に関するQ&A（統合版）（令和元年11月13日厚生労働省医政局研究開発振興課/医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

臨床研究法の施行後、2021年1月時点で、全国で約100のCRBが認定されている。一方で、臨床研究法施行後3年が経過し、初回に認定されたCRBが更新時期を迎えたが、AMED「中央IRB促進事業」班（研究代表者：吉田雅幸）の調査により、施行規則第66条に定められた更新要件を満たさないCRBが半数近く存在することが明らかとなった。

そもそも施行規則第66の4には、CRBに対して年12回以上定期的に開催することを求めており、更新にあたっては年11回以上開催していることと定められている。つまり、委員会の年間開催件数については定められているが、「審査の質」については何ら要件が定められていないという問題がある。

更新要件を満たさないCRBが多いという問題については、機関内に新たなCRBを設置することで、実質的にCRBが廃止になるという事態を避けるという施策がとられたが、今後はこのような措置を講じることなく認定更新が行われるべきである。

また、現状、法に定められた要件を満たせば、特に数の制限なくCRBとして認定される仕組みとなっているが、結果的にCRBの数が当初の想定を大きく上回る約100にまで膨らんでいる。このことは、CRBの分散化による審査の質の低下と、CRBひとつあたりの審査数の減少に由来する審査料の高騰につながりかねない。また、審査の質を保証する仕組みが存在せず、申請者が自由に申請先のCRBを選択できる仕組みとなっているため、審査料が安価で、厳しい審査意見が出されないCRBが選ばれる傾向を助長して

いる。こうしたことから、臨床研究法により目指した審査の集約化と審査の質の向上を目指すには、CRBの認定要件、更新要件を精緻化し、審査の質を反映した指標とすべきではないか。これによって、CRBの乱立による人的・物的資源の分散を避けて質の維持と適正な配置が行われることが期待される。

認定要件、更新要件の精緻化の指標の案として、具体的には、平成26年度医療技術実用化総合研究事業「倫理審査委員会の認定制度と要件に関する検討」班（楠岡班）で提案された、倫理審査委員会の認定要件等を参考として、定量的指標を盛り込むなど精緻化したチェックリストを作成し、それに基づき認定を行うことが考えられる。一方、チェックリストでは外形的な要件の確認にとどまることから、「審査の質」を含めてチェックリストの要件を満たしていることを確認するために、下図に示すように専門委員会による調査や模擬審査、CRB間のピア・レビュー等、実際の審査能力を評価する仕組みを構築することも考えられる。

このような認定更新手続きの厳格化するだけでなく、各委員会が質の高い審査業務を維持できるための安定的な支援策を講じ、臨床研究に関する公共的インフラとしての倫理審査委員会に対して公的支援を継続的に行う仕組みも同時に必要である。例えば、質の高い審査業務を行っているCRBを毎年10-20程度選定し、CRBの審査業務等の運営費用に使えるような助成金の形で補助することが案として考えられる。対象となるCRBは公募により選定し、選定規準としては、集約化や地域的な適正配置に寄与すること、審査実績の対象となる研究が多様で委員会として専門性を有していること、審査案件（新規申請、変更申請、定期報告、疾病等報告等）が多様であること、申請する実施医療機関が一定の機関に限定されていないこと、低コストで効率よく迅速に審査業務を行っていること、委員会事務局に専門性が高い人員が含まれること（例：CREP 倫理審査専門職認定）等が考えられる。なお、こうした優れたCRBへの公的支援によりCRBの審査料を現行よりも低く抑えることが可能になれば、論点3で示している研究者側の経済的負担の軽減にもなると考えられる。

## D. 考察

今回の研究によって、現行のCRBの認定要件および更新要件について、見直しが必要であることが明らかになった。今後も多くのCRBが認定更新時期を迎えることを踏まえて、具体的な法改正の前にCRBにおける審査能力の評価とそれをふまえた認定および更新要件を策定することが必要と考えられた。

## E. 結論

本分担研究では、厚生科学審議会臨床研究部会における臨床研究法の見直しの議論の基礎となる考え方を明らかにするため、CRBの認定および認定更新の方法についての論点整理を行った。

本報告書で明らかにした論点については、臨床研究部会でさらに審議が行われ、臨床研究の質の担保に資するCRBの審査という視点から、CRBの評価が行われうことを期待する。

## 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

Dewan SMR, Osaka M, Deushi M, Yoshida M Complement C5a-triggered differentiated HL-60 stimulates migration of THP-1 monocytic leukocytes via secretion of CCL2. **FEBS Open Bio.** 2021 doi: 10.1002/2211-5463.13144

Tsuru H, Osaka M, Hiraoka Y, Yoshida M. HFD-induced hepatic lipid accumulation and inflammation are decreased in Factor D deficient mouse. **Sci Rep.** 2020 Oct 16;10(1):17593. doi: 10.1038/s41598-020-74617-5.

Nagaoka E, Arai H, Ugawa T, Masuda T, Ochiai K, Tamaoka M, Kurashima N, Oi K, Fujiwara T, Yoshida M. Shigemitsu H, Otomo Y. Efficacy of multidisciplinary team approach with extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 in a low volume ECMO center. **Artif Organs.** 2021 doi: 10.1111/aor.13947.

Doshida Y, Sano H, Iwabuchi S, Aigaki T, Yoshida M. Hashimoto S, Ishigami A. Age-associated changes in the transcriptomes of non-cultured adipose-derived stem cells from young and old mice assessed via single-cell transcriptome analysis. **PLoS One.** 2020 (11):e0242171.

Egawa M, Hara K, Ikeda M, Yoshida M. Questionnaire dataset: Attitude of epileptologists and obstetricians to pregnancy among women with epilepsy. **Data Brief.** 2020 ;31:105948.

Egawa M, Hara K, Ikeda M, Kono E, Miyashita S, Miyasaka N, Inaji M, Maehara T, Yoshida M. Role of obstetricians in promoting pregnancy-related knowledge among women with epilepsy in Japan. **Epilepsy Behav.** 2020 111:107176.

Nouchi R, Aihara H, Arie F, Asashima M, Daida H, Fudano J, Fujiwara Y, Fushiki S, Geller RJ, Hatano K, Homma T, Kimura M, Kuroki T, Miki K, Morita I, Nitta K, Shinohara A, Siomi MC, Yoshida M. Ichikawa I. Toward global standardization of conducting fair investigations of allegations of research misconduct. **Account Res.** 2020 (6):327-346

Terui-Kohbata H, Egawa M, Yura K, Yoshida M. Knowledge and attitude of hereditary breast cancer

among Japanese university female students. **J Hum Genet.** 2020 (7):591-599

Tsuru H, Osaka M, Hiraoka Y, Yoshida M. HFD-induced hepatic lipid accumulation and inflammation are decreased in Factor D deficient mouse. **Sci Rep.** 2020 Oct 16;10(1):17593.

Yamashita S, Masuda D, Akishita M, Arai H, Asada Y, Dobashi K, Egashira K, Harada-Shiba M, Hirata K, Ishibashi S, Kajinami K, Kinoshita M, Kozaki K, Kuzuya M, Ogura M, Okamura T, Sato K, Shimano H, Tsukamoto K, Yokode M, Yokote K, Yoshida M. Guidelines on the Clinical Evaluation of Medicinal Products for Treatment of Dyslipidemia. **J Atheroscler Thromb.** 2020 Nov 1;27(11):1246-1254

Higashijima Y, Matsui Y, Shimamura T, Nakaki R, Nagai N, Tsutsumi S, Abe Y, Link VM, Osaka M, Yoshida M. Watanabe R, Tanaka T, Taguchi A, Miura M, Ruan X, Li G, Inoue T, Nangaku M, Kimura H, Furukawa T, Aburatani H, Wada Y, Ruan Y, Glass CK, Kanki Y. Coordinated demethylation of H3K9 and H3K27 is required for rapid inflammatory responses of endothelial cells. **EMBO J.** 2020 39:e103949.

吉田 雅幸 遺伝性腫瘍：多発性内分泌腫瘍症 (MEN) とフォン・ヒッペル・リンドー (VHL) 病  
臨床外科 75 巻 8 号 942-946 2020

吉田 雅幸 動脈硬化における CHIP とは何か？  
循環器内科 87 巻 5 号 Page648-651 2020

江花 有亮、吉田 雅幸 臨床研究実施に必要な倫理審査 公正な研究をめざして 臨床外科  
74 巻 13 号 1490-1493 2019

中川 剛士, 小田 剛史, 熊木 裕一, 若菜 公雄, 大島 乃里子, 中村 玲子, 高橋 健太, 吉田 雅幸, 甲畑 宏子, 植竹 宏之, 大西 威一郎, 5 臓器 7 病変の多臓器多発癌を発症した Lynch 症候群の 1 例、癌と化学療法 47 巻 13 号 Page1966-1968 (2020)

### 2. 学会発表

1. 補体 D 因子は非アルコール性脂肪性肝疾患の病態を進展させる、鶴裕美、大坂瑞子、吉田雅幸、日本抗加齢医学会総会 2020/09 国内、ポスター
2. 好中球 EIF2AK2 阻害は血管内皮接着・血管外遊走を抑制し炎症性腎疾患急性期を制御する 井上玲子、西 裕志、大坂瑞子、吉田雅幸、南学正臣、日本腎臓学会 2020/07、国内、ポスター
3. 長岡 英気、鶴川 豊世武、増田 孝広、落合 香苗、玉岡 明洋、吉田 雅幸、倉島 直樹、溝江 亜紀子、山下 直美、藤原 立樹、大井 啓司、荒井 裕国、COVID-19 重症肺炎に対する Extracorporeal membrane oxygenation 多職種チームアプローチによる包括的治療の役割 人工臓器学会 2020/10 国内、ポスター
4. 高脂肪食負荷による肝臓 NAFLD 炎症反応における補体 D 因子の役割、鶴裕美、大坂瑞子、吉田雅幸、日本動脈硬化学会学術集会 2020/07 国内、ポスター

5. シトルリン化蛋白質は好中球の血管内皮細胞接着現象を亢進する 青山二郎、大坂瑞子、細谷祥市、吉田雅幸 日本動脈硬化学会学術集会 2020/07 国内、ポスター
6. 包括的シングルセル遺伝子発現解析を用いたマウス脂肪組織由来幹細胞の同定及び加齢変化 佐野 遥香, 船越 智子, 土志田 裕太, 岩淵 禎弘, 橋本 真一, Lee Jaewon, 吉田 雅幸, 石神 昭人 日本生化学会大会 2020/09 国内、ポスター

#### 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