

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

研究代表者 堀田 知光 国立病院機構名古屋医療センター名誉院長

研究要旨

平成30年4月に施行された臨床研究法の施行により、臨床研究法の実施に係る負担が大幅に増加し、臨床研究の実施を推進するという法の趣旨の達成が困難との意見が研究者からあがっている。本研究班は、臨床研究法に対して、各ステークホルダーから出されている臨床研究法の問題点についての論点を整理し、法改正の要否や運用上の改善事項について整理・対応策の検討を行い、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ことを目的として活動を行った。

規制要件、法律、研究倫理、倫理審査の専門家に加え、臨床研究に携わる研究者などで研究班を構成し、これまで各団体から出された臨床研究法見直しに係る提言や要望書から論点を抽出するとともに、業界団体からの意見聴取ならびに患者・一般を代表する立場の方々との意見交換を行って、臨床研究法の見直しに向けた論点整理を進めた。

研究班では、臨床研究法の見直しに向けて、規制の適用範囲、国際的整合性、煩雑な手順の適正化等の観点から議論が行われ、主な論点としては、①観察研究に関する臨床研究法の適用範囲、②医療機器に関する臨床研究法の適用範囲、③適応外薬に関する特定臨床研究の適用範囲、④研究全体の責任主体（sponsor）概念の導入の要否、⑤疾病等報告の範囲の適正化、⑥実施計画の簡略化と jRCT の分離、および手続きの効率化、⑦利益相反申告手続きの効率化、⑧認定臨床研究審査委員会（CRB）認定要件に関する見直しの要否、があげられた。

臨床研究法附則第二条2においては、法律の施行後5年以内に法律の規定に検討を加えることとされており、上記の論点について検討が加えられるべきである。

研究分担者氏名・所属機関・職名
中村 健一 ・国立がん研究センター中央病院・研究企画推進部長
児玉 安司 ・自治医科大学・客員教授
山本 晴子 ・医薬品医療機器総合機構・理事長特任補佐
田代 志門 ・東北大学・准教授
菊地 佳代子 ・国立成育医療研究センター・企画運営室長
吉田 雅幸 ・東京医科歯科大・教授

A. 研究目的

本研究は、平成30年4月に施行された臨床研究法に対して各方面から出されている要望書や臨床研究者からの意見をはじめ、各ステークホルダーから出されている臨床研究法の問題点についての論点を整理し、法改正の要否や運用上の改善事項について整理・対応策の検討を行い、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ことを目的とする。

<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。

一方、臨床研究法で規制を受ける側の研究者からは、臨床研究法の施行により、臨床研究法の実施に係る負担が大幅に増加し、臨床研究法第一条に掲げられた法の目的である、「臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進し、もって保健衛生の向上に寄与すること」の達成が困難になっているとの指摘があった。実際に、日本医学会連合 i、日本臨床試験学会 ii、Japanese Cancer Trials Network (JCTN) iiiからそれぞれ臨床研究法の見直しに向けた提言や要望書が出されるなど、臨床研究法に対して改善を求める研究者の声が各方面から上がっている。さらに、法施行の影響により、臨床研究の「実施を推進」されるどころか、施行後に臨床試験登録システムに登録される介入研究の件数

が減っており iv、約 6 割の研究者が特定臨床研究は研究推進には逆効果であると感じているなど v、臨床研究法が制定された趣旨と相反する結果が生じているとの報告もある。

また現行の臨床研究法では、多施設共同試験の場合にはモニタリングや疾病等報告の因果関係の判断を各参加医療機関が独立して実施することが可能となっており、試験全体での品質や安全性情報の一元管理がなされず、データの信頼性や被験者の安全性にリスクが生じうることや、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において、各ステークホルダーから臨床研究法施行後の問題点を聴取し、論点を取りまとめるとともに、研究班の検討による臨床研究法の見直しの方向性について提言を行う。

- 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
- 以上の班会議における論点整理に基づき、研究報告書を作成した。

C. 研究結果

各団体から出されている要望や提言や、班会議にてヒアリングを行った結果に基づき、主な論点を以下の 8 つにまとめた。これ以外の細かい論点については各々の要望や提言を参照のことⁱⁱⁱⁱⁱ。

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

論点 1. いわゆる観察研究に関する臨床研究法の適用範囲

要旨

- 臨床研究法第二条によれば、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」と定義されており、日常診療の範囲で使用される医薬品等を用いた観察研究は、臨床研究法の適用を受けないと解釈しうる。
- 一方、臨床研究法施行規則第二条第 1 項第一号において、「適応除外」と定められた研究の定義が、一般的な観察研究の定義とは異なるため、例えば研究のために追加の来院や軽微な侵襲を超える検査の追加を要する場合など、従来は観察研究として行われてきた研究の中で、臨床研究法の対象として厳しい規制を受けるものが生じることとなり、合理的ではないとの意見がある。
- そのため、日常診療の範囲で使用される医薬品等を用いた観察研究は、法の対象外とし、そのことを明確化するような定義を、あらためて施行規則第二条で行うべきか否かが論点となる。

臨床研究法第二条では、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。つまり、医薬品等の人に対しての研究的使用の有無とその目的によって臨床研究法の該当性が判断されることとなっており、後述する臨床研究に附随して行われる検査の有無やその侵襲度という判断軸は法第二条の文言には登場しない。この点については、法施行前の第1回臨床研究部会（平成29年8月2日）でも研究開発振興課の担当官が「要するに人を実験材料にして、医薬品・医療機器等を試すというところについては、一定の法規制が必要だろう」と述べており、検討段階でも医薬品や医療機器の研究的使用が法への該当性判断の前提であったことが伺える。

一方、臨床研究法施行規則第二条第1項第一号では、法の「適用除外」となる、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定義となっている。つまり、ほとんどの研究者が、そもそも臨床研究法とは、医薬品等を用いる「臨床試験（＝介入研究）」（表の①のみ）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しうる定義となり、臨床研究法への該当性が複雑なものとなった。

医薬品等の使用	研究目的の検査の有無	臨床研究法への該当性
研究計画書に従って投与（＝介入）	あり/なし	該当・・・①
患者のための最も適切な医療として投与	あり（軽微を超える侵襲）	該当・・・②
	あり（軽微な侵襲）	非該当・・・③
	なし	非該当・・・④

このことにより、非介入研究（観察研究）が法の対象となるか否かで現場に混乱が生じたが、実際に「臨床研究法の施行等に関するQ&A（統合版）について」の問1-11、問1-12、問1-13が発出さ

れ、この中のQ&A問1-12では、診療の一環として医薬品等を使用された患者に対して、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究の目的で「追加検査」を行う場合、患者への傷害及び負担が大きな場合には法の対象になるという解釈がなされてきた（表の②）。ここでの「患者への傷害及び負担が大きな場合」とは軽微を超える侵襲を伴うか否かがひとつの目安となるが、こうした侵襲度や負担度による線引きは臨床研究法にも同施行規則にも登場しない判断軸であることに留意する必要がある。

一方、そもそも「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」という文言は、最も厳格に解釈すれば、現在の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（以下、医学系指針）」における既存試料・情報のみを用いた研究と同義である。そのため、現在Q&Aで適用除外としているようなタイプの観察研究であっても、研究目的で調査票に回答してもらったり、測定項目を増やしたり、少量の追加採血を行ったりした場合には、全てが臨床研究法の対象となり得るとも考えられる（表の③）。なぜなら、こうした研究では患者の負担やリスクは極めて小さいものの、研究として実施する以上は「患者のために最も適切な医療」の一環であると位置づけることはできないからである（患者のために最も適切な医療の提供のみを行うのであれば、研究として必要な測定等を行うことはすべて不適切であり、行わない方がよいことになる）。

つまり、現状では臨床研究法の該当性について、法第二条と施行規則第二条、さらには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方策を考える際には、そもそも臨床研究法で規制しなかったものは何か、という点を考える必要がある。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、法第二条で「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第二条第1項第一号の後半部分を削除し、臨床研究法の対象はよりデータの信頼性が求められる医薬品等の介入研究（表①）とし、観察研究は適用除外とすることが考えられる。このように臨床研究法が規制するのは医薬品等を用いた介入研究であることを明確にすることで、もともとの立法過程で参照されていた海外規制との一貫性が保たれ、臨床研究法の英語名である Clinical Trials Act という名称に沿うように、この法律が臨床研究の一部である ” clinical trial ” の規制法であることが明確化される。例えば、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）においては、以下のように “clinical trial” が定義されており、今回

の改正を行うことでほぼこれと同義になるため、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ことが期待される。

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)):

さらに、臨床研究法案に対する国会の附帯決議で「国際的な規制との整合性を確保し、国際的な共同研究・共同治験の一層の推進に向けて取り組むこと」とあるが、臨床研究法の独特の適用範囲は、国際共同研究を実施する際の障壁となり得る。この観点でも、臨床研究法の適用範囲を欧米の規制要件と同様とすることで、国際共同研究の一層の推進が実現できるものと考えられる。

なお、臨床研究法の適用範囲は被験者のリスクによって線引きされるべきという考えもありえるため、追加検査の侵襲度が高い場合には一定の規制を行うべきという考えもあり得る。この点、侵襲度の高い追加検査を行う場合には、必ず文書によるインフォームド・コンセントが必要であることは医学系指針でも定められており、表の②のカテゴリに分類される研究を臨床研究法の適用範囲から外したとしても、被験者保護の観点で本質的な問題は生じないとの考え方もある。また、表②のカテゴリについては、「追加検査」が別の研究計画書の下に実施された場合には法に規定する臨床研究には該当しないという解釈も示されており（事例集 3-8）^{vi}、このことで実質的に法の適用を逃れているケースも散見されるなど、適用範囲が複雑な割には必ずしも被験者のリスクベースで臨床研究法の対象が分類されているわけではない点に留意が必要である。

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線引きするのか、いずれの軸で考えるべきかの議論とも言える。患者・一般の立場からは被験者に対する一定のリスクがあれば臨床研究法の対象として検討を望む声もある一方で、前述の国際的整合性や運用の複雑さもあり、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、日本の現状の規制は clinical study（臨床研究）と clinical trial（臨床試験）を明瞭に区分していない。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この点については十分な配慮を要する。

論点 2. 医療機器に関する臨床研究の適用範囲

要旨

- 臨床研究法における臨床研究の範囲は被験者のリスクが大きいものとして定義された経緯があるが、未承認・適応外の医療機器の中には、「人の生命及び健康に影響を与えるおそれがほとんどない」と定義される一般医療機器（クラス I）までもが含まれている。また、現行の医療機器と大きな性能の違いがない改良医療機器では、薬事申請の際に臨床評価が不要とされているものも特定臨床研究に該当し、医療機器の改良がやりやすくなっている。
- そのため、薬事申請上の取扱いが自己認証（届出）、第三者認証の機器、臨床試験不要の改良機器を法の対象から外すことを検討してはどうか。
- また、医療機器の領域では「医行為」への該当性の判断がしづらく、研究の萎縮が生じているとの指摘がある。そのため、①研究対象者に対する予防、診断、治療を行うもので、②身体の構造若しくは機能に影響を及ぼす、の両者を満たし、医師の治療介入行為が行われる場合に、医療機器に係る臨床研究に該当することを明記してはどうか。

医療機器について、欧米の薬事規制では医薬品と医療機器は異なるものとして議論されることが一般的であるが、日本国内の薬事規制では両者を分けずに議論される傾向にある。臨床研究法の制定時に参考とした海外の規制はほとんどが医薬品に関連した規制であった。しかし、臨床研究法で医療機器は医薬品と同様に扱われており、海外の諸制度と比較して過剰規制となっている傾向がある。

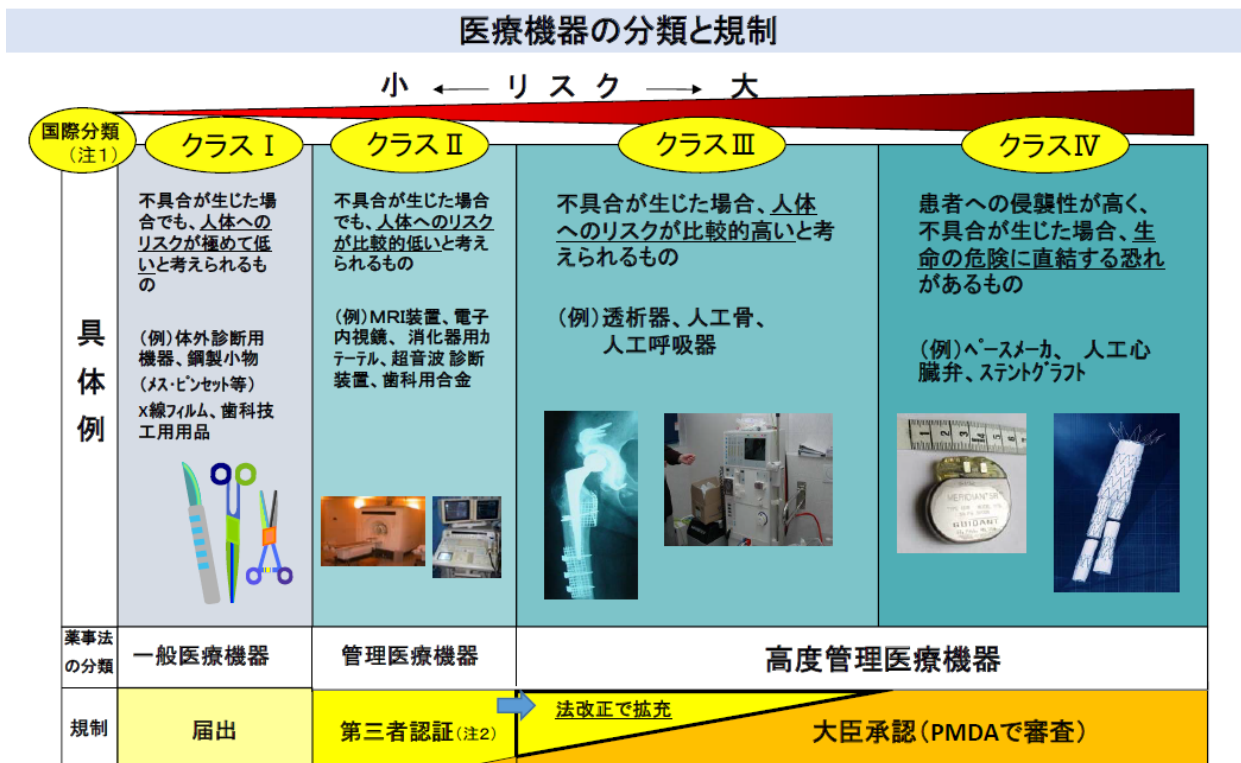
「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」が平成 26 年 12 月に取りまとめた「臨床研究に係る制度の在り方に関する報告書」では、法規制の範囲について、「法規制導入に当たっては、臨床研究の質の確保による信頼回復を図りつつ、法規制による研究の萎縮を防止することが求められ、研究者等による自助努力と法規制のバランスを図ることが必要である」という前提に立ち、「我が国の制度の在り方としては、全ての臨床研究に一律の法規制等を課すのではなく、欧米の制度を参考に、医薬品・医療機器等

に関する臨床研究について、臨床研究に参加する被験者に対するリスク（中略）を勘案した範囲とすることが妥当である。このことから、その対象範囲としては、未承認又は適応外の医薬品・医療機器等を用いた臨床研究が妥当であり（以下省略）」と書かれている。しかしながら、医薬品と異なって医療機器におけるリスクは多様であり、未承認または適応外の医療機器のリスクは様々で、法規制の範囲の根幹にある「被験者に対するリスク」の考えに基づいた分類とはなっていないという懸念が研究者や業界団体から寄せられている。具体的には、薬機法において医療機器を製造販売するためには承認、認証、自己認証（届出）のいずれかを受けなければならないとされ、その判断は医療機器規制国際整合化会合（GHTF:Global Harmonization Task Force）による医療機器のリスクに応じたクラス分類（クラス I、II、III、IV）が用いられている。そのため、未承認・適応外の医療機器の中には、「人の生命及び健康に影響を与えるおそれがほとんどない」と定義される一般医療機器（クラス I）までもが含まれることになり、適応外のクラス I の医療機器（例：絆創膏、はさみ）を用いる場合には、被験者に対するリスクがほぼゼロに近いにもかかわらず一律に特定臨床研究と扱われることとなっている。

また、クラス II および III で第三者認証が適用される機器や、多くの改良機器など現行の医療機器と性能上大きな違いのない医療機器については、認証および承認時に臨床評価が不要とされているが、これらの機器も臨床研究法では一律に特定臨床研究として扱われ、薬機法で長年行われてきた法規制と大きく齟齬がみられる。このことにより、低リスクな医療機器の、特に開発初期段階での小規模研究の実施が困難になっているとの指摘がある。そのため、被験者に対するリスクが低いと考えられる、「クラス I、II、III に分類され、自己認証（届出）、第三者認証の機器、臨床試験不要の改良機器」を法の対象から外すことを検討すべきと考えられる。

ただし、国際的な GHTF のリスク分類と、第三者認証と大臣承認の線引きが必ずしも一致していないため、例えば臨床研究法第二条 2 の未承認、適応外の記載から、「薬機法第 23 条の 2 の 23 第一項の認証」や、「薬機法第 23 条の 2 の 12 第一項の届出」を削除することが法改正の方向性として考えられる。

医療機器の分類と規制 vii



(注1) 日米欧豪加の5地域が参加する「医療機器規制国際整合化会合(GHTF)において平成15年12月に合意された医療機器のリスクに応じた4つのクラス分類の考え方を業事法に取り入れている。

(注2) 厚生労働大臣が基準を定めたものについて大臣の承認を不要とし、あらかじめ厚生労働大臣の登録を受けた民間の第三者認証機関(現在13機関)が基準への適合性を認証する制度。

また、既に承認されている医療機器を、より使い易い構造・形状にすべく改良を加える場合、企業での医療機器の改良と、臨床現場における医師の評価を繰り返し、より良い機器を作り出すプロセスが必要となる。こうした改良医療機器の薬事承認を得る場合、必ずしも臨床試験データの提出を求められないケースもあるが、その場合であっても上記のような申請前に臨床現場での評価と、それに伴う機器の改良を必要とする場合には「未承認医療機器」で、「医行為」を伴うために特定臨床研究と扱われることになる。このことにより、医療機器の継続的な改良を阻害する事態を招いている。そのため、改良医療機器（臨床なし）の範疇にとどまる、既承認の医療機器と性能上大きな違いがないケースの場合には、臨床研究法の対象から除く事を検討すべきである。

一方、臨床研究法における「臨床研究」の定義は「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」であり、このうち、「医薬品等を人に対して用いる」とは、「医薬品、医療機器又は再生医療等製品を人に対して投与又は使用する行為のうち、医行為に該当するものを行うこと」とあるため、「医行為」に該当するかどうかで判断される（課長通知 1 (2) 法第 2 条第 1 項関係）。

当該通知ではこの「医行為」を「医師法第 17 条、歯科医師法第 17 条及び保健師助産師看護師法第 31 条の解釈について（通知）」（平成 17 年 7 月 26 日付け医政発第 0726005 号厚生労働省医政局長通知）における医行為としており、「当該行為を行うに当たり、医師の医学的判断及び技術をもってするのでなければ人体に危害を及ぼし、又は危害を及ぼすおそれのある行為」と定義される。しかし、この通知はもともと医療機関以外の介護現場における「医行為の拡大解釈」を是正して介護職が行える行為を列挙することを目的としており、医行為に該当する/しないの具体的な行為の例示は限定的である。そもそも「医行為」は医師法第 17 条の「医業」に該当する行為を表す行政上の用語として使用されており、看護領域、医学生教育の場など、医療現場の様々な場面でその解釈が検討されている。したがって、このような限定的な通知だけで「医行為」を解釈することは困難である。

医療機器の分野では、この「医行為」への該当性の判断がしづらく、医師の医学的判断及び技術が必要かどうかの線引きも曖昧で、特に医療機器の萌芽的研究を担う領域で医行為への該当を懸念して、研究者が行うべき研究の実施を差し控えたり、機関が研究を禁止したりと研究の萎縮が生じていることが大きい課題となっているとの指摘がある^{viii}。

こうしたわかりにくさを解消するために、日本生体医工学会の「医工学研究における臨床研究法の該当性判断に関するガイドライン」では、薬機法第二条第四項で医療機器の定義が「疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は（中略）身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等」とされていることを参考に、以下の①、②の両者を満たす場合に「医行為」に該当すると定義している。

- ① 研究対象者に対する予防、診断、治療を含む
- ② 身体の構造若しくは機能に影響を及ぼす

そのため、上記①、②の両者に該当し、医師の治療介入行為が行われる場合に、医療機器に係る臨床研究法上の臨床研究に該当することを明記し、さらに現場の研究者の判断の助けとなる具体事例を Q&A 等で示すことを検討してはどうか。

論点 3. 適応外薬に関する特定臨床研究の適用範囲 要旨

- 法第 2 条第 2 項第 2 号ロに規定される「適応外」の適用範囲が、添付文書の用法・用量の範囲内か否かによって厳密に解釈されることが法施行後に明らかとなり、特にがん領域や小児領域で、日常診療では保険診療として問題なく実施可能な医薬品等の使用を研究計画書に定めた場合であっても、「適応外」となる事象が多発している。
- この背景には添付文書の用法・用量が必ずしも最新の知見を反映していないという問題があり、この点を解消する手立てとしては、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や、効能・効果が異なっても社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例に掲載されている使用法を除外するなどを検討してはどうか。
- なお、過度に特定臨床研究と分類される研究が増えることに対する懸念は、特定臨床研究の経済的負担、事務的負担に根差している。特定臨床研究の適用範囲の見直しを行うか否かの検討とあわせて、これらの経済的負担、事務的負担を軽減する施策を考えることも異なる角度からの解決策として考えられる（論点 6、論点 7）。

臨床研究法で定義される「臨床研究」の中で、法第 2 条第 2 項第 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、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投与方法であっても、添付文書の用法・用量から少しでも外れた使い方をしていものは「適応外」、つまり特定臨床研究扱いとなっている。しかし、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何の問題もなく使わ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事態が生じている。

例えば、食道がんに対する 5-FU+シスプラチン療法や、非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ペメトレキセド療法といった長年にわたり標準治療として使い続けられてきたレジメンであっても、現場で用いられている用法・用量が添付文書と異なるため特定臨床研究扱いとなっているのが実態である。一般に、多くの抗がん薬では薬事承認後に用法・用量が最適化するための臨床試験が行われ、薬事承認当初とは異なる用法・用量が標準治療になるケースが多い。しかし、こうした最適化が行われた用法・用量は日常診療では何の問題もなく保険診療として実施可能で、製薬企業にとっても添付文書を改訂するインセンティブがなかったため、多くの場合、実地臨床と乖離した添付文書の記載が改められることなく現在に至っているケースが多い。このことにより、例えば日本最大の多施設共同試験グループである日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)では法実施時点で実施中であった前向き介入研究 80 試験のうち、当初は 19 試験(24%)が特定臨床研究に該当する見込みであったが、この添付文書の厳密な解釈により 49 試験(61%)が特定臨床研究にカテゴリズされることになったとの報告があるⁱⁱⁱ。

第 1 回臨床研究部会で、当時の治験推進室長が「添付文書の効能・効果や対象疾患といった項目以外の部分の記載が、直接的に承認の範囲内外を示すものではないとは思っています。」と回答しているように、上記のような添付文書の厳格な運用は検討段階では想定されていなかったことが窺われるが、このことの影響を大きく受ける小児疾患やがん領域では、日常診療で問題なく使用されている治療法についての臨床試験ですら特定臨床研究としなければならないことから、研究者の負担感が大きい。

このことは、特定臨床研究実施にあたっての経済的負担、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ような臨床研究を阻害し、臨床研究法のそもそもの趣旨である臨床研究の推進とは逆行する結果を招いているともいえる。

また、小児領域においては市場規模や倫理面への配慮の難しさなどから製薬企業による適応追加が遅れていることも多く、日常診療の中で「適応外」を使用せざるを得ない状況にある。このため、小児領域で行われる介入研究は多くのものが特定臨床研究扱いとなる。しかし、これらの「適応外」の中には、成人では適応があり、小児に対しても薬理作用等から使用する根拠が明らかなものや、海外で承認されており診療ガイドラインに基づき標準的に用いられているものも多くあり、このようなリスクが低いと考えられる「適応外」を用いた研究も特定臨床研究となっており、前述のがん領域の事例と同様に「診療はできるが研究ができない領域」が拡大している。

さらに、添付文書に小児の用法・用量について明記されていない場合の小児に対する適応の有無、および「小児、あるいは特定の年齢に対する安全性は確立していない」の一文があった場合の小児に対する適応の有無に関しては研究者や CRB によって見解が異なっている状況である。

こうした問題の解決策としては、まず、法第 2 条第 2 項第 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・用量から少しでも外れていれば特定臨床研究と見なされる現状の過度に厳しい運用を是正することができる。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、上記のように臨床研究法でも、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、リスクベースドで規制要件の適用を段階的に変える世界的潮流に沿った方向と言える。

この方策に対しては、ドラッグ・リポジショニングのような本来の効能・効果とまったく異なる使い方を行う場合や、著しく用法・用量から逸脱した使われ方がなされる場合に問題なのではないかという指摘があったが、ドラッグ・リポジショニングの場合には、効能・効果が異なるため上記の方策では特定臨床研究と扱われることとなる。また、同じ効能・効果に対して極端に増量した投与方法を試すような臨床試験もあり得るが、副作用報告義務期間又は再審査の終了した新規性のない医薬品では稀で、仮に行われたとしても、法の対象であることには変わりなく、依然として臨床研究実施基準の努力義務が課されることとなる。

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)が適用される用法についても、実地臨床として広く使われており厳格な法の遵守

義務を課す必然性は乏しいため（例：食道癌に対するテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、子宮頸癌に対するカルボプラチン）、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。

さらに、前述したように、小児への適応の有無に関する添付文書の解釈について研究者や CRB で見解が異なることによる混乱も生じているため、Q&A 等で明確にすることが望まれる。

この論点は、規制の緩和というよりも、法成立時点で想定していなかった、ほぼすべての臨床試験が特定臨床研究扱いとなってしまいうという小児領域のような行き過ぎた適用の是正をどのような方向で行っていくかという観点で議論が行われるべきである。

こうした特定臨床研究への該当性判断については、どのように定義したとしてもグレーゾーンが残り、その判断を個別の研究者や CRB に委ねると、全国的に判断のぶれが生じることが予想される。そのため、全国の CRB を取りまとめる中央 CRB や、研究班の枠組みで中央機関を設置して、適用範囲について検討・判断を行い、事例を蓄積することで継続的に Q&A を更新・充実していくことが望ましいという議論がなされた。こうした中央機関を設置するのであれば、臨床研究の現場を理解する実務者によって構成されることが望ましい。中央機関の判断規準としては、上記の「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」や、「効能・効果が異なっても社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例に掲載されている使用法」を除外するという考え方の他に、「診療はできるが研究ができない領域」の拡大という実際の医療現場での判断との乖離を避けるために、信頼性の高い診療ガイドラインを踏まえて判断を行うべきという意見も出された。

研究者にとって特定臨床研究と分類されることに抵抗感が強い理由は、その経済的負担と事務的負担の増大である^{iv)}。後述する論点 6 や 7 で示すように、いったん特定臨床研究と分類されることにより、認定臨床研究審査委員会の審査料がかかり、実施計画や利益相反管理計画といった多くのペーパーワークが課される。そのため、特定臨床研究の適用範囲を診療と大きく乖離しないように見直しを検討するとともに、特定臨床研究に係る経済的負担、事務的負担を軽減することも、本論点に対する異なる角度からの解決策となり得る。

なお、EU regulation においては、” national, regional or institutional treatment protocols,

health technology assessment reports or other appropriate evidence” などを含む幅広いエビデンスが何かあれば、low-intervention clinical trial として規制が大幅に軽減されている。また、FDA は、適応拡大や広告などを目的としない clinical trial について、off-label ないし investigational use として規制を緩和している。わが国において、これらの海外における規制の軽減ないし緩和措置が明示されずに「特定臨床研究」としての規制が行われていることについて、法制度の国際比較の観点からは過剰規制が懸念され、制度設計と運用の両面において十分な配慮が必要である。

論点 4. 研究全体の責任主体 (Sponsor) の概念の導入の要否

要旨

- 現行の臨床研究法では、多施設共同試験の場合にも各参加医療機関が独立して疾病等報告の因果関係の判断やモニタリングができることになっており、試験全体での品質管理や安全性管理の一貫性が取れなくなっているため、データの信頼性や被験者の安全性管理にリスクが生じうる規定となっている。
- 試験全体の計画および運営を一元化するとともに、国際的な整合性を持たせるべく、試験全体の運営責任、いわゆる ICH-GCP 上の sponsor の概念を臨床研究法にも導入して sponsor と investigator の役割を分離することを検討してはどうか。
- この際、ICH-GCP 上の sponsor には、個人、会社、研究機関、または団体がなり得ることとなっているが、臨床研究法において研究全体の責任主体となれるのは、医師、歯科医師、もしくはそれらが所属する法人に限定するか、あるいは、製薬企業を含めたあらゆる法人にまで範囲を広げるかが論点となる。

臨床研究法および臨床研究法施行規則では、「試験全体の実施責任」と各施設における「研究行為の実施責任」が分離されておらず、試験全体の計画や運用が一元化できないことで、データの信頼性や被験者の安全性管理にリスクが生じ、試験全体の非効率な運用につながる規定となっている。

1) 臨床研究法施行規則では、すべての施設の「研究責任医師」が責任を分掌する形式となっている

現行の臨床研究法施行規則では、計画書、モニタリング、疾病等報告等の責任は、すべての施設の研究責任医師が負う形となっている。そのため、多施設共同試験の場合にもモニタリングは 1 つの計画書に従って行うものの、施設単

位で各々にモニタリングを行い、施設内で完結することも可能となっている。モニタリング結果は、必要に応じて研究代表医師や他施設へ情報提供することになっているが、あくまで「必要に応じて」であり、試験全体でモニタリングの品質を一定にすることは求められていない。試験全体の品質管理に一貫性を持たせるには、本来試験全体に責任を持つものが、すべてのモニタリング結果を集約し、モニタリングの品質水準を全体で統一した上で、試験全体での品質を確保できるようモニタリング結果に応じて各施設にフィードバックを行うべきである。

さらに、疾病等報告の因果関係や予測性の判断も、各施設の研究責任医師に任されているため、1つの施設で因果関係「なし」と判断されれば、研究代表医師や他施設に共有されない仕組みとなっており、試験としての一貫性を欠いている。

このように、現行の規定では試験全体の実施責任が分散して、誰が責任を持って多施設共同試験を実施しているのが曖昧になっているのと同時に、試験全体の品質が統一されず、結果的に被験者の安全性や結果の信頼性に悪影響を与えかねない仕組みとなっている。

2) 製薬企業が主導する試験でも「研究責任医師」が、研究行為のみならず、試験の実施責任まで負う構造となっている

臨床研究法施行規則では医師又は歯科医師でなければ研究責任医師にできない規定となっている。そのため、製薬企業が主導して市販後のグローバル Phase IV 試験を実施する際、海外では製薬企業が ICH-GCP 上の sponsor の役割を担い主導的に試験を実施する一方で、日本の臨床研究法では製薬企業が研究の責任を取れない形式となっている。そのため本来、製薬企業が引き受けるべき責任を、各施設の研究責任医師がすべて負うことになり、結果的に研究責任医師の引き受け手が見つからず製薬企業が日本での実施を断念したという事例が業界団体から報告されている。

また、上記のような製薬企業が主導する臨床試験を臨床研究法に従って実施する場合、本来は試験の実施責任者である製薬企業が、各施設へ研究委託すべきところ、法律上責任を持つ各施設の研究責任医師が逆に製薬企業へ研究依頼を行う形を取らざるを得ず、主客が逆転し、契約形態が実態にあわない複雑なものになっている。

3) 国際的整合性がなく、国際共同試験で日本のみ独自の SOP を作成しなければならない

臨床研究法施行規則では、研究責任医師が臨

床試験の実施責任と、実際の研究行為の責任の両者を負う仕組みになっているが、海外の規制では以下の ICH-GCP の定義に準拠し、試験を計画・運営する” sponsor” と、各施設での研究行為の実施責任を負う” investigator” を分離している。

- Sponsor: 臨床試験の立案、運営及び (又は) 資金に責任を負う個人、会社、研究機関、又は団体

- Investigator: 臨床研究機関において、臨床研究の実施に関して責任を有する個人
そのため、日本が参加する国際共同試験のモニタリングや疾病等報告等では、臨床研究法に従う「日本の標準業務手順書 (SOP)」と、ICH-GCP の考えに基づく「日本以外の SOP」の 2 通りの SOP を作成せざるを得ず、試験としての一貫性を損ない、結果的に被験者の安全性やデータの信頼性を損ないかねない事態が生じている。

具体的には、まずモニタリングについては、1) で述べたように臨床研究法施行通知では、各施設の研究責任医師がモニタリングの実施責任を負うことになっているため、モニタリング報告書は各施設の研究責任医師へ提出し、必要に応じて研究代表医師に報告することになっているが、ICH-GCP ではモニタリング報告書は sponsor へ提出し、sponsor が試験全体の品質をコントロールすることになっている。また、疾病等報告についても、臨床研究法施行規則では各施設の研究責任医師が各々に因果関係と予測性を判断し、因果関係がある場合にのみ研究代表医師や他施設に共有される仕組みとなっているが、ICH-GCP ではすべての重篤な有害事象を sponsor に報告し、sponsor が因果関係や予測性を判断して、その判断を持って必要な有害事象を当局報告することになっている。

このように、臨床研究法施行規則の規定によって、日本のみが国際的整合性の取れない形での試験実施手順を取らざるを得ない状況が生じている。

このような国際的不整合の発生は、ICH-GCP を (旧) 薬事法下の省令 (J-GCP) として国内法制化する際、ICH-GCP で明記されている sponsor という用語が J-GCP に記載されなかったことに起因している。J-GCP 制定当時は企業治験だけが対象であり、sponsor の概念を導入しなくても大きな混乱はおこらないことが予想された。また、当時は国際共同臨床研究がほとんど実施されておらず、国際的整合性よりも J-GCP という全く新しい法規制を国内に円滑に導入することがより重要であったと推測される。しかし、J-GCP の法制化から 20 年以上経過した今日、臨床研究の状況は大きく変化し、国内各種規制における sponsor 概念の欠如は、国内の臨床研究

を欧米と同等に実施することを阻害する一因となっている。

以上、3点の問題を解決し、試験としての品質の一貫性、被験者の安全性、結果の信頼性を確保するためには、国際的に受け入れられているICH-GCPの考えを臨床研究法に取り入れ、「試験全体の実施責任」と各施設における「研究行為の責任」を分離し、両者の役割を書き分ける方策が考えられる。

ここで「試験全体の実施責任」を負う主体としては以下の3つのオプションが考えられる。

- オプション1
 - ▶ 研究代表医師に、研究計画書の作成や施設選定、モニタリングによる品質管理、疾病等報告の取りまとめといった一連のsponsorの責務を果たすことを求める。
 - ▶ メリット：Sponsorが実施すべき業務を研究代表医師に集約でき、試験全体の一貫性を取ることができる。現行の臨床研究法から最小限の変更で済む。
 - ▶ デメリット：研究代表医師にかかる責任が大きくなり、研究代表医師を務めることを躊躇う研究者が現れて、かえって臨床研究の推進が阻害される懸念がある。また、諸外国では、多施設共同試験のsponsorは単一の法人であることが多いため、国際共同試験では日本のみlocal sponsorが個人（研究代表医師）となり、依然として日本独自の契約書や手順書が必要となる。製薬企業が主導する試験では、日本のlocal sponsorが研究代表医師となるため、独自の手順が必要となり、研究代表医師の引き受け手が見つからないという問題は解決されない。
- オプション2
 - ▶ 「臨床試験の立案、運営及び（または）資金に責任を負う医師、歯科医師またはそれらが所属する法人」を研究主宰者（仮称）と定め、個人もしくは法人として研究主宰者が研究全体の実施責任を果たすように定める。大学法人など組織が大きい場合には、法人内で病院に責任を委任することも可とする。
 - ▶ メリット：Sponsorが実施すべき業務を研究代表医師に集約でき、試験全体の一貫性を取ることができる。研究代表医師が個人で責任を負わなくてもよいスキームが可能となり、アカデミア主導の国際共同試験では、日本でも諸外国と同様に単

一の法人がlocal sponsorとなる手順をとることができる。

- ▶ デメリット：法人がsponsorとなる場合、機関内での手順を整備する必要がある。製薬企業が主導する試験では、日本のlocal sponsorが研究代表医師もしくはその所属機関となり、製薬企業がsponsorとなることできない。

- オプション3

- ▶ ICH-GCPと同様に、「臨床試験の立案、運営及び（または）資金に責任を負う個人、会社、研究機関または団体」を研究主宰者と定め、研究主宰者が試験全体の実施責任を負うこととする。この場合、医師、歯科医師に限らず、医療機関や製薬企業、団体などあらゆる個人、法人が研究主宰者となることとできることとする。
- ▶ 各医療機関には現行どおり研究責任医師を置き、医療機関における研究行為の責任を負うこととする。その事務的手続きの代表者として今までと同じく研究代表医師を置き、研究代表医師や、研究代表医師が所属する法人が研究主宰者となることも可とする。
- ▶ メリット：ICH-GCPと完全に横並びとなるため、国際的整合性が取れる。製薬企業が責任を負う形で臨床研究法下に特定臨床研究を行うことが可能となる。
- ▶ デメリット：現行の臨床研究法が医師もしくは歯科医師にすべての責任を集中し、それを規制する形式であったが、製薬企業がsponsorとなることを想定して法令を修正する必要がある。

なお、いずれのオプションであっても、現行の施行規則どおり各医療機関に研究責任医師を置き、investigatorの責務、つまり各医療機関における研究行為の実施責任を果たすよう定める。また、sponsorとinvestigatorとは必ずしも契約を締結する必要はないが、契約を行う場合には研究責任医師は必ずしも個人として契約をする必要はなく、研究責任医師が所属する医療機関が法人としてinvestigatorの責務を請け負うことも可とする。

論点5. 疾病等報告の範囲に関する論点

要旨

- 現行の臨床研究法施行規則では、因果関係のない有害事象には対応不要であるとされているため、各施設における研究責任医師の因果関係の判断が異なった場合に、本来報告さ

れるべき有害事象が医療機関の管理者や研究代表医師に報告されない構造となっている。

- そのため、研究責任医師は、因果関係を問わず必要と思われる範囲のすべての有害事象を把握し、論点4で述べた sponsor の役割を有するものに報告するよう、施行規則第13条の記載をあらためてはどうか。
- また、リスクの高い未承認・適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究よりも、リスクの低い「それ以外の特定臨床研究や非特定臨床研究」の方が、疾病等報告の範囲が広いという施行規則第54条の矛盾した規定をあらため、報告範囲を統一することを検討してはどうか。

施行規則第13条には、研究責任医師は「臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病等」、つまり治療との因果関係のある有害事象に対応するよう規定されている。これは裏を返せば因果関係の「ない」有害事象には対応不要であることを意味するが、因果関係の判断は多施設共同試験の場合、往々にして研究者ごとに異なる。この場合、例えば治療関連死が疑われる有害事象が発生しても、当該施設の研究責任医師が「因果関係なし」と判断すれば、当該施設の管理者や研究代表医師、共同研究機関、CRBなどのどこにも報告されないという安全管理上のリスクをはらんだ構造になっている。

この点は論点4のICH-GCP との sponsor の概念の違いも影響している。ICH-GCP では sponsor は因果関係を問わず必要と思われる範囲のすべての有害事象を把握し、因果関係があり、予測できない有害事象について規制当局に報告する規定となっている（つまり因果関係の有無の判断は sponsor に集約されている）。しかし、臨床研究法では、研究責任医師が各施設に存在し、因果関係の判断も各施設で行うことになるため、上記に述べたような安全管理上のリスクが生じている。

また、現行の医学系指針およびそのガイダンスでも、「第7章 第18 重篤な有害事象への対応」の「1 研究者等の対応」において、研究者等は重篤な有害事象の発生を知った場合には、当該研究との因果関係の有無にかかわらず、全ての重篤な有害事象を速やかに研究責任者に報告しなければならないとされている。

以上より臨床研究法においても施行規則第13条の記載をあらため、因果関係を問わずすべての有害事象を研究責任医師から研究代表医師（研究主宰者）に報告させることを検討してはどうか。

また、臨床研究法ではCRBに対して報告すべき疾病等の範囲が薬機法にならって定められている

が、よりリスクが高い未承認・適応外の医薬品等を用いた特定臨床研究よりも、リスクが低い「それ以外の特定臨床研究や非特定臨床研究」の方が、報告範囲が広いという合理的でない規定になっている。

具体的には、施行規則第54条の内容を表した下表において、未承認・適応外の医薬品等で既知の重篤な疾病等が生じた場合には「定期報告」でCRBに報告するよう規定されているが、一方で、よりリスクが低い既承認の医薬品等で既知の重篤な疾病等が生じた場合には「30日以内」にCRBに報告することが求められている（下表赤字箇所）。

後者のよりリスクが低い既承認の医薬品等で既知の重篤な疾病等を、毎回CRBへタイムリーに報告させる意義は少なく、このカテゴリの疾病等は未承認・適応外の医薬品等と同じく、「定期報告」でCRBへ報告するよう変更してはどうか。

			PMDA	委員会	定期報告		
未承認・適応外	医薬品等	未知	死亡	7日	7日	○	
			重篤	15日	15日	○	
			非重篤		定期	○	
	既知	既知	死亡		15日	○	
			重篤		定期	○	
			非重篤		定期	○	
不具合 (医療機器、再生医療等製品)	未知	未知	死亡のおそれ		30日		
			重篤のおそれ		30日		
			非重篤のおそれ				
	既知	既知	死亡のおそれ		30日		
			重篤のおそれ		30日		
			非重篤のおそれ				
既承認	医薬品等	未知	死亡		15日	○	
			重篤		15日	○	
			非重篤		定期	○	
		既知	既知	死亡		15日	○
				重篤		30日	○
				非重篤		定期	○
	感染症	未知	未知	死亡・重篤		15日	○
				非重篤		15日	○
				死亡・重篤		15日	○
		既知	既知	死亡・重篤		15日	○
				非重篤		定期	○
				重篤(死亡含む)のおそれ		30日	
不具合 (医療機器、再生医療等製品)	未知	未知	重篤(死亡含む)のおそれ		30日		
			非重篤のおそれ				
			非重篤のおそれ				

論点6. 実施計画の簡略化とjRCTの分離、および厚生労働大臣提出のオンライン化

- 要旨
- 現状では厚生労働大臣への届出事項である実施計画と、国民向けの情報公開の意味合いが強いjRCTの内容が完全一致しており、その内容も非常に細かなものとなっている。そのため、例えば一施設の管理者の変更といった些細な変更であっても、毎回CRBで審査を行い、厚生局へ変更内容を届け出なければならない仕組みとなっている。
 - そのため、実施計画とjRCT登録内容を分離し、前者は厚労大臣への報告が必要なほどの

重要事項のみに絞り、さらに後者についても「国民の臨床研究への参加の選択に資する情報」のみに絞るとともに、国民が必要な情報にアクセスしやすくなるよう jRCT のインターフェイスを改善してはどうか。

- 特定臨床研究では jRCT 入力後の厚生労働大臣（地方厚生局）提出時の郵送を省略し、オンラインで手続きを完了できるよう改めてはどうか。

現行の臨床研究法施行規則において、厚労大臣への届出事項となっている「実施計画」が定められ、その内容と臨床試験登録システムである jRCT への登録内容が完全に一致している。jRCT には患者に対する臨床試験の情報公開の意味合いがあり、臨床試験へのアクセスを良くするために、各参加施設の研究責任医師や問い合わせ窓口、管理者の氏名といった情報が含まれている。しかし、実施計画と jRCT の登録内容を完全一致させたがために、例えば 50 施設の多施設共同試験で、1 施設の管理者のみが交替になった場合であっても、実施計画の変更が必要となるため、CRB で審査を行い、厚労大臣へ実施計画の変更を届け出て、全 50 施設の管理者に承認を受けなければならない。この不合理さを解消するために、Q&A で CRB 事務局決裁（問 5-29）や、管理者許可を事後的に得ることを許容する（問 2-4）など、現場の負担を減らす施策は講じられたが、特定臨床研究を支援する人材は慢性的に不足しており、この度重なる些末な変更申請に関する現場の負担感は大きい。

この問題を本質的に解決するためには実施計画と jRCT の分離を検討するという手立てが考えられる。つまり、実施計画は厚労大臣への報告が必要な重要事項に絞り、変更届も臨床試験に本質的な変更があった場合にのみ留めるという方策である。一方、jRCT は患者向けの情報公開の側面が強いことから、jRCT に含まれる情報は現在の実施計画に求められている広い内容とすることが考えられる。ただし、現行でも jRCT への掲載事項がかなり多岐にわたっていることから、「国民の臨床研究への参加の選択に資する情報」としての有用度が低い登録項目については削除を検討してはどうか。

患者が自分自身が参加できる臨床研究を検索するという観点で考えても、現在の jRCT は研究とは関係のない管理的な情報が多く、使いづらいものとなっている。この点については、患者・一般市民の立場からも、参加できる臨床研究を検索しようとしても検索が実際に困難であったなど、現状の仕様では「国民の臨床研究への参加の選択に資する情報」としては不十分であるとの声がある。そのため、jRCT は WHO

Primary Registry として求められる情報に絞って、患者・一般市民の立場の意見も取り入れつつ、より国民向けに閲覧しやすいインターフェイスを整備することを検討すべきである。

また、前述のように実施計画変更に際しての手続きを簡便にするため各種 Q&A が出されたが、依然として実施計画の変更には CRB の「審査」が必要なことには変わらない。また、施行規則第 42 条で実施計画の「軽微な変更」が定められ、軽微な変更である場合には CRB へは「報告」のみで良いこととなっているが、「軽微な変更」と扱われるのは、①特定臨床研究に従事する者の氏名の変更であって、特定臨床研究に従事する者の変更を伴わないものと、②地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更、の 2 点のみに限られている。実施計画と jRCT を分離することに加え、「軽微な変更」の範囲を拡げることで、重要度の低い変更については CRB への「報告」のみとすることをあわせて検討してはどうか。

つまり、下記のように、実施計画と jRCT を分離し、さらに実施計画に含まれる事項についても、CRB による審査承認が必要な「軽微を超える変更」と、CRB への報告のみでよい「軽微な変更」を区別するよう整理することが考えられる。

- 実施計画（軽微な変更を除く）：CRB での「審査」、および地方厚生局への届出が必要
- 実施計画（軽微な変更）：CRB への「報告」、および地方厚生局への届出が必要
- jRCT：一定の頻度での更新を求めるとともに、年 1 回の定期報告時に、CRB へ最新の内容の「報告」が必要。地方厚生局への届出は不要

なお、米国や欧州でも規制当局への届出と臨床試験登録システムは完全に分離されている。米国 FDA への IND 届と臨床試験登録システムである Clinicaltrials.gov は完全に別である。また、欧州 EMA への IMP 届と EudraCT も完全に別である。国際的な運用にあわせ、現場の負担を減らす意味でも実施計画と jRCT は分離する意味がある。

また、特定臨床研究では jRCT 登録後に実施計画の提出様式（PDF）をダウンロードして印刷し、所定欄に研究責任医師（多施設共同研究の場合は研究代表医師）の押印後、厚生労働大臣（地方厚生局）へ郵送して提出することが必要とされていた。押印については、令和 2 年 12 月 25 日に公布・施行された「押印を求める手続の見直し等のための厚生労働省関係省令の一部を改正する省令」（令和二年厚生労働省令 208 号）にて省略することが認められたが、デジタル化の推進のため郵送を省略し、オンライン上

の申請のみで実施計画の新規申請、変更申請が可能とするよう検討してはどうか。

論点7. 利益相反申告手続きの効率化

要旨

- 新たに導入された、医療機関における利益相反の事実確認の仕組みは、医療機関で把握している研究者の利益相反情報がもともと不完全なものであることから、多くの労力を要する割には実効性に乏しく、申告内容の正確性の向上に役立っていないという指摘がある。
- 改善策のひとつとしては、利益相反報告の正確性の担保は研究責任医師に求めることとし、不正確な報告が明らかになった場合には不適合等として扱うことで医療機関に事実確認は求めないこととしてどうか。また併せて、製薬企業の利益相反情報の公表箇所を1か所に集約する仕組みを構築することにより、正確な申告を促進する助けとすることも重要である。
- 2つめの改善策としては、現行の非効率なプロセスを見直し、申告すべき利益相反がない場合には、医療機関の事実確認を求めないといった現場の負担軽減策も考えられる。

臨床研究法の施行により新たに導入された仕組みのひとつが各医療機関における研究者個人の利益相反内容の「事実確認」の仕組みである。つまり、各医療機関から CRB へ提出する利益相反管理計画（様式 E）を作成するにあたって、すべての研究責任医師、研究分担医師は個人の利益相反自己申告書（様式 C）を作成し、各医療機関は様式 C の申告内容が正確であるかどうかを事実確認し、利益相反確認報告書（様式 D）を作成しなければならないこととなっている。

一方、この事実確認の元として、各医療機関が参照する研究者の利益相反の情報ソースは、もともと研究者の自己申告に基づくケースがほとんどであることから、結果的に自己申告で自己申告を事実確認する形になり実効性に乏しい。さらに、配偶者や親族の利益相反情報は元々医療機関が把握していないケースがほとんどであることから「確認不能」となることも多い。

また、利益相反が「あり」と申告された場合も、「なし」と申告された場合も、一律で事実確認を行っている医療機関と、利益相反が「あり」と申告された場合のみ事実確認を行う医療機関があるなど、医療機関によって事実確認の方法も様々である。

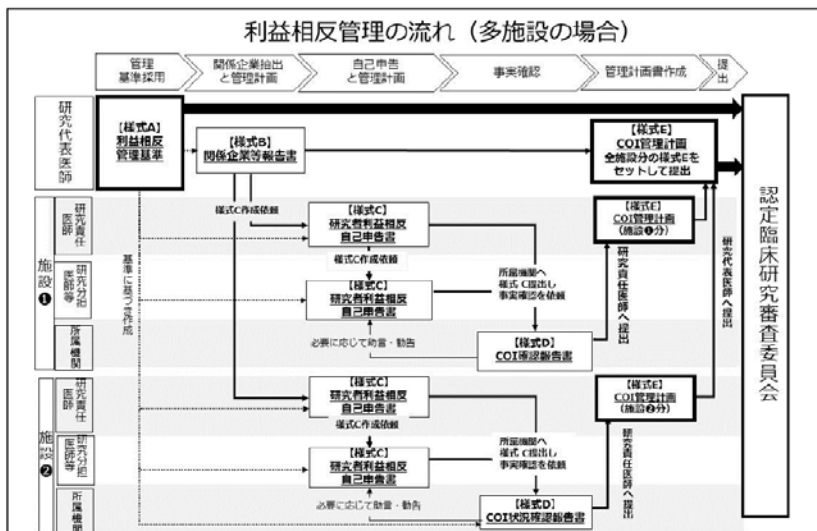
このように利益相反の「事実確認」の仕組みは医療機関に多くの負担を課しているにもかかわらず実効性に乏しいという現場の不満があり、何らかの改善が必要と考えられる。

1つめの改善案としては、実効性が乏しく医療機関の負担になっている事実確認の仕組みを廃止し、利益相反申告の正確性については各医療機関の研究責任医師が責任を負う仕組みとすることである。もし不正確な報告を行っていたことが発覚した場合には「不適合」とし、意図的な報告漏れについては「重大な不適合」とすることや、繰り返しの報告漏れが判明した場合には何らかの罰則を課すことも考えられる。

なお、研究責任医師や研究分担医師に正確な報告を求めるための仕組みのひとつとして、現在各製薬企業のウェブサイトで公表されている

各医師の利益相反情報を、可能な限り1箇所に集約して公表するよう業界団体に促すことも有効と考えられる。公開される情報が必ずしも最新の情報でないこと、海外企業も含めた網羅的な仕組みにすることは難しいことなどから、あくまで補助的な仕組みとなるが、不正確な利益相反報告を抑止する効果は期待できると考えられる。

2つめの改善策としては、現行の仕組みの中で非効率なプロセスを見直すことである。例えば、様式 C で申告内容が「なし」の場合、原理的に「ない」ことの証明は困難であるため、医療機関に様式 D の作成を求めないといった手立てが考えられる。



利益相反の流れ（多施設の場合） ix

論点 8. CRB 認定・更新要件の見直し

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。

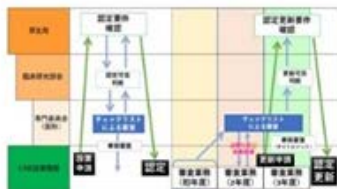
臨床研究法の施行後、2021 年 1 月時点で、全国で約 100 の CRB が認定されている。一方で、臨床研究法施行後 3 年が経過し、初回に認定された CRB が更新時期を迎えたが、AMED「中央 IRB 促進事業」班（研究代表者：吉田雅幸）の調査により、施行規則第 66 条に定められた更新要件を満たさない CRB が半数近く存在することが明らかとなった。

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。

専門委員会方式



- ◆ 専門委員会の位置づけや臨床研究部会との関連など具体的に着手するまでの準備期間が必要。
- ◆ 一度、制度化できれば運用次第で認定に対する一定の基準は策定できる。

ピアレビュー方式



- ◆ 地域ごとの連携で可能のため、すぐに着手可能
- ◆ 制度的な裏付けがないため、地域間の格差や継続性が未知数

どちらの方式にしても、実質的な倫理審査の質確認には実際の審査傍聴などを行い、その審査内容と過程について確認する必要がある

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。

<参考文献>

日本医学会連合. 臨床研究法の見直しに関する要望書（令和元年7月8日）. <https://www.jssoc.or.jp/other/info/info20200224.pdf> (Accessed on Jan 4, 2021)

日本臨床試験学会. 日本臨床試験学会臨床研究法小委員会として当局への要望（令和2年2月21日）. 非公開

Japanese Cancer Trials Network. 臨床研究法の抜本的見直しに向けた提言（令和元年5月28日）. http://jctn.jp/doc/JCTN_20190819.pdf (Accessed on Jan 4, 2020)

國頭英夫, 有吉恵介, 井上彰, 坪井正博. 臨床研究法に関する研究者の実態調査. *Jpn Pharmacol Ther* 2019; 47(s1):s59-66.

樽野弘之, 大庭真梨, 松井一晃, 真野泰成, 大橋靖雄. jRCT (Japan Registry of Clinical Trials) を用いた特定臨床研究等の登録状況の実態調

査. *Jpn Pharmacol Ther* 2019; 47(s2):s148-158. 臨床研究法の対象となる臨床研究等の事例集等の一部改正について（平成31年3月28日厚生労働省医政局研究開発振興課事務連絡）

医薬品医療機器総合機構. 医療機器審査業務の概要. <https://www.pmda.go.jp/files/000156808.pdf>. Accessed on Jan 4, 2020.

中田はる佳. 臨床研究法が医療機器研究開発に与える影響の検討. 公益財団法人医療機器センター附属 医療機器産業研究所 リサーチペーパー No. 30. 2020年6月

臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について（平成30年3月2日医政研発0302第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）

D. 考察

一点、班会議で議論がなされた別の論点について付記する。2020年初頭より新型コロナウイルスによるパンデミックが拡大し、そのような状況下でも迅速に臨床研究を開始することが、臨床研究法下の研究にも求められている。2020年5月15日に施行された「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則等の一部を改正する省令（令和2年厚生労働省令第100号）」では、臨床研究法施行規則の一部改正が行われ、このような緊急事態への対処として、CRBの審査意見業務を書面にて行い結論を得ることができることとされた。これによって国際的な治療開発のスピードに遅れずに研究を開始することが可能となった。ただし、緊急的な状況で、かなり実験的なレベルの臨床研究を実施しようとする場合、従来の倫理原則が簡略化される懸念があるため、研究を行う上で根幹となる倫理性、科学性が損なわれないよう配慮が必要である。

E. 結論

本研究班では、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について、上記8項目として論点整理を行った。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る。その検討においては、臨床研究法第一条に掲げられた法の目的である、「臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進し、もって保健衛生の向上に寄与すること」が達成されるかどうかという評価軸に十分配慮がなされることを期待する。

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

【吉田雅幸】

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

2. 学会発表

【児玉安司】

APRIN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

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