

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
総括研究報告書

臨床研究法見直し審議における新たな課題・論点への対応策の確立のための研究

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 1 日に施行された臨床研究法は付帯事項に基づき厚生科学審議会臨床研究部会において施行後 5 年以内の法改正や運用の見直しの検討が行われている。平成 2 年度の研究事業（単年度）では、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、法改正の可否や運用上の改善事項について整理・対応策の検討結果を報告書にまとめ同部会の検討資料として提出した。主な論点は、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）概念の導入の可否、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可否、であり、部会の審議の資料として活用された。

本研究は、上記臨床研究部会の審議の流れのなかで上記 8 項目以外に新たに提示された課題や諮問事項について速やかに調査研究を行い、対応策についての検討結果を答申することを目的とした。研究班は、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構成し、法律の設立趣旨や被験者保護も勘案したバランスのとれた臨床研究法の見直しに資する現実的かつ具体的な方策や運用等について検討結果を答申した。なお、諮問事項に都度対応するために個別の分担研究課題は設定せずに全班員で課題研究を行った。

研究分担者

中村 健一 （国立がん研究センター中央病院）
児玉 安司 （自治医科大学）
山本 晴子 （医薬品医療機器総合機構）
田代 志門 （東北大学）
菊地 佳代子 （国立成育医療研究センター）
江場 淳子 （国立がん研究センター中央病院）

A. 研究目的

平成30年 4 月 1 日に施行された臨床研究法は附則第二条第2項において「この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」とあり、これに基づいて厚生科学審議会臨床研究部会では、同法の法改正や運用の見直しの必要性等も含めた検討が行われている。

令和2年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 厚生労働科学特別研究事業「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」

（単年度研究）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ことを目的とし、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、法改正の可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、以下の 8 項目に関する調査研究結果を報告書としてとりまとめた。すなわち、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）概念の導入の可否、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可否、が主な論点となった。本報告書の内容は臨床研究部会の資料として活用され、同部会の検討に貢献した。これまでの議論の流れから 8 つの論点の詳細な事項や新たな論点が取り上げられる可能性が高く、法改正に向けそれらへの迅速かつ的確な対応のための知見を集積していく必要がある。

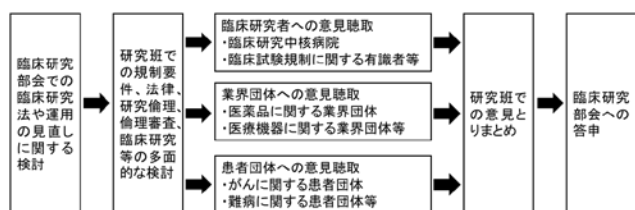
本研究は、上記臨床研究部会の今後の審議を踏まえた課題や上記 8 項目以外に新たに提起された諮問事項について速やかに調査研究を行い、対応策についての検討結果を答申することを目的とする。

B. 研究方法

本研究は規制要件、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、臨床研究法の影響を直接受ける研究者をはじめ、必要に応じて患者・市民を代表する立場や

業界団体へも意見を求めて集約することで、法律の設立趣旨や被験者保護も勘案したバランスのとれた臨床研究法の見直しに資する現実的かつ具体的な方策や運用等について検討した。

本研究では、令和2年度に整理された主な8つの論点以外に、臨床研究部会で新たに論点として挙げられる事項も含めて、班員が専門とする規制要件、法律、研究倫理、倫理審査、臨床研究の多面的な観点で検討を行うこととした。臨床研究の現場での実運用を想定し、さらには国内外の法規制との整合性等に配慮した課題検討を行うことで、法律の設立趣旨や被験者保護も勘案しバランスのとれた臨床研究法の見直しに対する現実的かつ具体方策等を臨床研究部会へ提示するために、提示された諮問事項については全班員で検討することとし、個別の分担研究課題は設定しないこととした。



C. 研究結果

今年度は上記臨床研究部会の審議を踏まえた課題や新たに提起された諮問事項について速やかに調査研究を行い、対応策についての検討結果を答申することが期待された。期間において提出された諮問事項は以下の4点であった。

① 適応外使用を含む研究について

適応外使用を含む臨床研究について、特にがんや小児領域では保険診療で問題なく使える医薬品が、研究になったとたんに適応外と扱われ、特定臨床研究に位置づけられることに対する臨床現場の混乱や戸惑いが強い。

今回の部会で論点となった特定臨床研究と努力義務研究の線引きについては、どのような定義を行うにしても薬事承認と保険適用の狭間のグレーゾーンが残ることから、専門家による委員会を設置し、判断を標準化するとともに事例を積み重ねて事例集として公表するという提案を行い、その方向で部会でも了承された。また、例え努力義務研究にカテゴライズされた研究でも、臨床研究実施基準に従って試験が実施されれば、薬事申請に使えることにすることで研究者の負担感は一定程度解消されと考えられる。すなわち、法の附帯決議（三）では「臨床研究で得られた情報を、医薬品、医療機器等の承認申請に係る資料として利活用できる仕組みについて速やかに検討すること」となっているので、特定臨床研究に限定せず、臨床研究実施基準に従って実施し、かつ、その中でも一定の基準を満たした臨床研究であれば、データの品質は確保されることから薬事申請に使えることにすれば問題は生じないものと考えられる。

② 検査等の侵襲の大きい観察研究について

指針上の「軽微を超える侵襲」の線引きをそのまま字句通りに適用すると、かなり多くの研究が法の対象に該当してしまうことになる。例えば、通常の診療で行われる採血や尿検査、心電図検査、エコー検査、さらには定期的な受診でも頻度が通常より高ければ「軽微を超える侵襲」になる可能性がある。一方、軽微か否かとは異なる線引きで「侵襲が大きい」を定義し、極端なものだけ例外的に臨床研究法に残す方法も想定される。「侵襲が大きい」検査の例示について、通常診療の範囲で行われる検査では内視鏡検査、PET/CT検査、生検、負荷テスト等が考えられる。しかし、侵襲の大きさは一般論の線引きは難しいことから個別の事例で通常診療と乖離するかを検討が必要である。

なお、現場では、事例集3-8の記載をもとに、人に対して医薬品を用いない場合には、侵襲度にかかわらず別プロトコルとすることにより指針下で実施する運用が多用されていることが判明し、この運用を変更すれば現場へのネガティブな影響がかなり大きくなることが予想された。

③ 臨床研究法の疾病等報告に係る運用変更の実施可能性について（報告書：資料1）

臨床研究法では、既知かつ重篤な有害事象について、「未承認・適応外」なら「定期報告」「既承認」なら「30日以内報告」を行うよう規定されている。リスクが高い方が定期報告で、低い方が30日報告というのは合理的でないため、先行研究の提案では「既承認」も「定期報告」とするよう求めていたが、臨床研究部会では一律に緩めるのはよくないという意見もあり、逆に「未承認・適応外」を「30日報告」とする意見も出された。こうした状況で、研究グループ内で効果・安全性評価委員会が設置され、その中で安全性情報が評価されている研究については「定期報告」でもよい、という案が部会へ提出された。そこで部会より、各臨床試験グループでの効果・安全性評価委員会の機能が上記の趣旨を満たすかどうかについての調査依頼を受けた。そこで当班は6つのナショナルセンターとジャパン・クリニカルトライアル・ネットワーク(JCTN)の9つの臨床試験グループに対して以下のアンケートを実施した。

設問①：みなさまの研究グループの効果安全性評価委員会では今回の提案で求められている機能を満たしているか or 満たせそうか？

設問②：もし満たせない場合に、「未承認・適応外」の既知重篤が「30日報告」となるが、現場に大きな負担なく運用が可能か

既知重篤の事象があまり起きない、あるいは治験と

横並びで従前から報告させているので「30日報告」で問題ないというグループもあったが、特にがん領域では既知重篤が多発するので、効果・安全性評価委員会を活用することで定期報告可としてもらうとありがたいという意見の両方があり、結論からすると、効果・安全性評価委員会を活用する方策で大きな問題なく運用できるとの意見が主であった。なお、懸念点としては、効果安全性評価委員会は多様な運用がなされているので、通知などで定義や運用法が定められると運用が硬直化するのではないかという懸念もあった。

④ 製薬企業が実施責任を負う特定臨床研究の課題の調査

臨床研究法において研究全体の実施責任（ICH-GCPにおけるsponsorの役割）を担うのは医師または歯科医師のみとされている。この点について、製薬企業がsponsorとなって実施するphase IV試験で、日本のみ医師がsponsorとなって臨床研究法下に試験を実施しなければならないのは国際的整合性が著しく低いという意見が出ていた。そのため研究班では日本製薬工業協会の加盟企業を対象に事例の収集を行い、企業がsponsorの役割を担えないことで実施を断念した企業主導臨床試験が9社22試験存在した。さらにPMDAからrisk management planへの記載が不可とされ、薬機法下で製造販売後臨床試験として実施できず、臨床研究法下での実施を検討したものの結果的に日本からの参加を断念した試験が5試験、試験そのものを断念した試験が2試験あることが判明した。この点について部会へ報告し、結果的に当該カテゴリーの試験は今後薬機法下で企業がsponsorとなって実施できるような制度改正を行う方向性となった。

⑤ 欧米で観察研究に関する法規制の調査（報告書：資料2）

臨床研究法の対象には医薬品等の非介入研究が一部含まれており、その是非が厚生科学審議会臨床研究部会での論点となっている。そのため、米国、EU、英国、ICHガイドラインにおける非介入研究の取り扱いについて調査を行った。まず、欧米においては医薬品と医療機器の規制要件が明確に分けられているため、両者を区別して調査を行った。各国の非介入研究の取り扱いのサマ리를以下に示す。臨床研究部会で争点となっているのは、医薬品の介入を伴わないものの、研究目的で相応の負担を伴う検査を行う研究を法の対象とすべきか否かという

点である。こうした研究は、米国でのIND申請やICH-E6/E8では適用対象外である。一方、EU regulation (536/2014)や英国の医薬品規制では、研究目的が有効性・安全性・薬物動態・薬力学を明らかにすることであれば規制の対象となり得るが、EU regulation (536/2014)ではこのような研究でも「低介入臨床試験」に分類される場合があり、その際には簡略化した手順で研究が実施可能となっている。医療機器については、米国、EU、英国ともに医薬品とは全く別の規制要件が設けられている。医療機器の非介入研究は米国FDAへの各種申請の対象外である。EUでは医療機器の介入の有無によって規制の該当性は区別されておらず、クラス分類や植込み機器に該当するか否かで規定の場合分けがなされている。なお、調査研究の詳細は添付の報告書に記載した。

参 照 国 / 規制	サマリ
米国	- 連邦助成を受ける人を対象とするすべての研究は、介入の有無によらず被験者保護の基本規則であるコモン・ルール（45 CFR 46）の適用を受ける。 - 医薬品を用いた臨床試験を規制する21 CFR 312におけるIND申請では、日常診療どおりに医薬品が用いられる非介入研究は対象外である。 - 医療機器を用いた臨床試験を行う際にFDAに対して必要なIDE申請は市販前の医療機器を対象としており、市販の医療機器が用いられる非介入研究は対象外である。
EU	- 医薬品に関するEU規制（2014/536；EU-CTR）は、非介入研究には適用されない。ただし、EU-CTRでの介入の定義には、医薬品だけではなく日常診療を超える診断やモニタリングの上乗せも含まれ、その目的が有効性・安全性等を明らかにすることであればEU-CTRの対象となり得る。ただし、こうした診断やモニタリングの介入の多くは低介入臨床試験（low-interventional clinical trial）に分類され、その場合には、モニタリングや医薬品管理、必須文書の内容、補償等の義務が大幅に緩和される。 - 医療機器に関するEU規制（2017/745；EU-MDR）は、医療機器及びその付属品の上市や使用開始に関する規則であり、医療機器の安全性または性能を評価するために行われるヒトを対象とした研究に広く適用される。植込み機

	器およびクラスIII機器では、原則、臨床研究（clinical investigation）を実施しなければならず、全般的にクラス分類や植込み機器かどうかによる規定の場合分けがなされており、介入の有無によって規制の該当性は区別されていない。
英国	- 英国における医薬品に関する規制であるThe Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004では非介入研究（non-interventional clinical trial）は上記の規制の対象外とされている。ただし、介入の定義はEU-CTRと同様の考え方であり、日常診療を超える診断やモニタリングの上乗せが行われ、その目的が有効性・安全性等を明らかにすることであれば規制の対象となり得る。 - 現在の英国の医薬品規制はEU Directive (2001/20)をベースにしたものであり、新たなEU regulation (536/2014)の施行にあわせて、規制要件の調和が図られる見通しである。 - 英国における医療機器の規制は、今後EU-MDR等の国際的な規制要件への調和が図られる見通しである。
ICH-E6/E8	ICH-E6（ICH-GCP）、ICH-E8（臨床試験の一般原則）の対象は医薬品を用いる介入研究（interventional studies for medical products）であり、非介入研究は対象外である。

E. 結論

考察

令和2年度研究（単年度）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ことを目的とし、臨床研究中核病院の臨床研究者および臨床試験規制にかかわる有識者等、医薬品および医療機器の開発に関連する業界団体、がんや難病に関する患者団体などの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8つの論点を整理し、法改正の可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、調査研究結果を報告書としてとりまとめ、厚生科学審議会臨床研究部会において審議資料として活用された。

本研究では同部会の審議を踏まえた課題や上記8項目以外に新たに提起された諮問事項について速やかに調査研究を行い、対応策についての検討結果を答申することが求められた。期間において当研究班が受けた諮問事項は4点であった。いずれも部会開催に合わせて審議資料となる調査研究結果を得

るために迅速に対応する必要があり、班員の個別の分担研究ではなく、班員全員で対応することとした。コロナ禍ではあったがメールおよびWeb会議システムを活用して調査研究の効率化を図り初期の目的を達成することができた。

臨床研究部会は令和3年12月に「臨床研究法施行5年後の見直しに係る検討の中間取りまとめ」を公表し、現在、各論点について具体策が検討されている。

結論

本研究では臨床研究部会の審議を踏まえて新たに提起された課題や諮問事項について速やかに調査研究を行い、対応策についての検討結果を答申することができた。期間において当研究班が受けた諮問事項は、いずれも予定の部会開催に合わせて審議資料となる調査研究結果をも求められたが、班員全員で速やかに対応することによって目的を達成した。

文献

- Title 45 of the Code of Federal Regulations, Part46, 45 CFR 46
<https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/45-cfr-46/index.html>
- Title 21 Code of Federal Regulations Part 312 (21 CFR 312)
<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-312>
- Title 21 Code of Federal Regulations PART 812 – INVESTIGATIONAL DEVICE EXEMPTIONS (21 CFR 812)
<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-H/part-812>
- US FDA. Premarket Notification 510(k)
<https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions-selecting-and-preparing-correct-submission/premarket-notification-510k>
- US FDA. De Novo Classification Request
<https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions/de-novo-classification-request>
- REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>
- The rules governing medicinal products in the European Union. VOLUME 10 – Guidance documents applying to clinical trials. CLINICAL TRIALS REGULATION (EU) NO 536/2014. DRAFT QUESTIONS & ANSWERS. VERSION 4.1
https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/regulation5362014_qa_en.pdf

- REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 5 April 2017 on medical devices
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02017R0745-20200424>
- When a clinical trial authorisation (CTA) is needed
<https://www.gov.uk/guidance/clinical-trials-for-medicines-apply-for-authorisation-in-the-uk#when-a-clinical-trial-authorisation-cta-is-needed>
- Is it a clinical trial of a medicinal product?
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949145/Algorithm_Clean_1_.pdf
- Guidance. Regulating medical devices in the UK.
<https://www.gov.uk/guidance/regulating-medical-devices-in-the-uk>

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

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