

欧米での観察研究(非介入研究)の規制上の取り扱いに関する調査結果 (資料2)

2022/1/20

0. サマリ

2018年4月1日に施行となった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、令和3年度厚生科学特別研究事業(堀田班)にて調査を行った。

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リを以下に示す。

参照国/規制	サマリ
米国	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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。

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。

1. 米国

1) コモン・ルール

米国における臨床研究のルールとしては、連邦助成を受けた人を対象とする研究に対する被験者保護の規制である「コモン・ルール」と、医薬品の臨床試験に関する法規制である「Investigational New Drug Application (IND 申請)」、医療機器の市販前許可に対する規制である「FDA 510(k)」が知られている。

被験者保護の規則である「コモン・ルール」はいくつかの適用除外が存在するものの、基本的には介入の有無によらず、連邦助成を受ける人を対象とするすべての研究に適用される。すなわち非介入研究であってもコモン・ルールの適用を受ける。

コモン・ルール (Title 45 of the Code of Federal Regulations, Part 46, 45 CFR 46)

原文	日本語訳
Except as detailed in § 46.104, <u>this policy applies to all research involving human subjects conducted, supported, or otherwise subject to regulation by any Federal department or agency that takes appropriate administrative action to make the policy applicable to such research.</u> This includes research conducted by Federal civilian employees or military personnel, except that each department or agency head may adopt such procedural modifications as may be appropriate from an administrative standpoint. It also includes research conducted, supported, or otherwise subject to regulation by the Federal Government outside the United States. Institutions that are engaged in research described in this paragraph and institutional review boards (IRBs) reviewing research that is subject to this policy must comply with this policy.	§ 46.104 に詳述されている場合を除き、本方針は、本方針を当該研究に適用するために適切な行政措置を講じた連邦省庁が実施、支援、またはその他の形で規制の対象とする、人間を対象とするすべての研究に適用される。これには、連邦の文民職員または軍人によって行われる研究が含まれる。ただし、各部局または機関の長は、管理上適切と思われる手続き上の変更を採用することができる。また、米国外で連邦政府が実施、支援、またはその他の形で規制の対象となる研究も含まれる。この段落に記載された研究に従事する機関、およびこのポリシーの対象となる研究を審査する機関審査委員会 (IRB) は、このポリシーを遵守しなければならない。

2) 医薬品に関する規制

新薬 (new drug) を用いた臨床試験を行う場合には連邦食品医薬品化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FDC 法) に基づき研究用新薬申請 (IND application) を行う必要がある。FDA による規制はコモン・ルールの適用外となっているが、コモン・ルールで規定されている被験者保護の原則はほぼ取り入れられる努力がなされている。

IND 申請の適用範囲としては研究用に医薬品を用いる場合であるが、添付文書や広告内容の変更を要さず、被験者のリスクを著しく増加させない場合などの一定の条件を満たす場合には IND 申請が免除されており、特に市販薬を用いた臨床試験の場合には適用されないケースも多い。ここで、商業的目的の有無と、リスクの程度によって適用を変える点は、日本における特定臨床研究の該当性と類似していると言える。

IND 申請は研究用の医薬品の使用が起点になっており、日常診療どおりに医薬品が用いられる場合には、研究の中で検査の上乗せがある場合であっても対象外である。

Title 21 Code of Federal Regulations Part 312 (21 CFR 312)

原文	日本語訳
§ 312.2 Applicability. (a) Applicability. Except as provided in this section, this part applies to <u>all clinical investigations of products that are subject to section 505 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act or to the licensing provisions of the Public Health Service Act</u> (58 Stat. 632, as amended (42 U.S.C. 201 et seq.)). (b) Exemptions. (1) <u>The clinical investigation of a drug product that is lawfully marketed in the United States is exempt from the requirements of this part if all the following apply:</u> (i) <u>The investigation is not intended to be reported to FDA</u>	§ 312.2 適用 (a) 適用。本節で規定されている場合を除き、本パートは、連邦食品医薬品化粧品法第 505 条または公衆衛生サービス法 (58 Stat. 632, as amended (42 U.S.C. 201 et seq.)) のライセンス条項の対象となる <u>医薬品のすべての臨床試験に適用される。</u> (b) 免除。 (1) <u>米国で合法的に販売されている医薬品の臨床試験が、以下のすべてに該当する場合、本編の要件から免除される。</u> (i) 研究が新しい使用目的の裏付けとなる十分に管理さ

<p>as a well-controlled study in support of a new indication for use <u>nor intended to be used to support any other significant change in the labeling for the drug;</u></p> <p>(ii) If the drug that is undergoing investigation is lawfully marketed as a prescription drug product, the investigation is <u>not intended to support a significant change in the advertising for the product;</u></p> <p>(iii) The investigation does <u>not involve a route of administration or dosage level or use in a patient population or other factor that significantly increases the risks</u> (or decreases the acceptability of the risks) <u>associated with the use of the drug product;</u></p> <p>(iv) The investigation is conducted in compliance with the requirements for institutional review set forth in part 56 and with the requirements for informed consent set forth in part 50; and</p> <p>(v) The investigation is conducted in compliance with the requirements of § 312.7.</p>	<p>れた試験として FDA に報告されることを意図しておらず、また、<u>医薬品のラベリングにおけるその他の重要な変更を裏付けるために使用されることを意図していない。</u></p> <p>(ii) 対象となっている医薬品が処方箋医薬品として合法的に販売されている場合、当該研究は当該製品の<u>広告の重要な変更を裏付けることを意図していないこと。</u></p> <p>(iii) 研究が、投与経路、投与量、患者集団での使用など、<u>医薬品の使用に伴うリスクを著しく増加させる(またはリスクの許容範囲を減少させる)要因を含んでいないこと。</u></p> <p>(iv) 研究が、パート 56 に定められた機関審査の要件およびパート 50 に定められたインフォームド・コンセントの要件を遵守して実施されていること。</p> <p>(v) 研究が、§ 312.7 の要件に準拠して実施される。</p>
<p>§ 312.3 Definitions and interpretations.</p> <p>Clinical investigation means any experiment in which a drug is administered or dispensed to, or used involving, one or more human subjects. For the purposes of this part, an experiment is any use of a drug except for the use of a marketed drug in the course of medical practice.</p> <p>Investigational new drug means a new drug or biological drug that is used in a clinical investigation. The term also includes a biological product that is used in vitro for diagnostic purposes. The terms “investigational drug” and “investigational new drug” are deemed to be synonymous for purposes of this part.</p>	<p>§ 312.3 定義および解釈</p> <p>臨床研究(clinical investigation)とは、1人以上の被験者に薬剤を投与・調剤したり、使用したりする実験(experiment)を意味する。このパートの目的では、<u>実験とは、医療行為の過程で市販されている医薬品を使用することを除く、医薬品のあらゆる使用を指す。</u></p> <p>研究用新薬(investigational new drug)とは、臨床研究に使用される新薬または生物学的製剤をいう。また、診断を目的として体外で使用される生物学的製剤も含まれる。本パートでは、「治験薬」および「治験用新薬」という用語は同義語とみなされる。</p>

3) 医療機器に関する規制

米国で医療機器の有効性、安全性を評価しようとする臨床試験を行おうとする場合、重要なリスクのある機器については FDA に対して IDE (Investigational Device Exemption) 申請を行う必要がある。IDE 申請を行うことで、医療機器の薬事承認取得等の規制が免除された形で臨床試験で医療機器を用いることが可能となる。ここで重要なリスクとは概ねクラス III の一部とクラス IV に該当する。IDE 申請は未承認で重要なリスクのある医療機器を対象にしており、市販後の医療機器を用いた臨床試験は対象外である。

一方、これらに該当しないクラス I、II、III の医療機器については IDE 申請不要で、臨床試験なしに市販のための承認を得る道が用意されている。典型的には 510(k)と呼ばれる市販前申請を提出し、これらの有効性や安全性が市販されている医療機器と実施的に同程度であることを FDA に示し製造販売承認を得るというプロセスを経る。つまり、米国では医療機器のリスクに応じて規制の強さを変えられている。これは日本における一般医療機器、指定管理医療機器、高度管理医療機器の別に類似しているものと言える。また、クラス I、II に分類される新型医療機器で同等性の比較が可能な機器が存在しない場合の市販のための申請方法として De Novo 申請と言われる申請法がある。

原文	日本語訳
<p>§ 812.2 Applicability.</p> <p>(a) General. <u>This part applies to all clinical investigations of devices to determine safety and effectiveness</u>, except as provided in paragraph (c) of this section.</p> <p>(b) Abbreviated requirements. The following categories of investigations are considered to have approved applications for IDE's, unless FDA has notified a sponsor under § 812.20(a) that approval of an application is required:</p> <p>(1) <u>An investigation of a device other than a significant risk device</u>, if the device is not a banned device and the sponsor: (以下略)</p> <p>(c) Exempted investigations. This part, with the exception of § 812.119, does not apply to investigations of the following categories of devices:</p> <p>(1) A device, other than a transitional device, in commercial distribution immediately before May 28, 1976, when used or investigated in accordance with the indications in labeling in effect at that time.</p> <p>(2) A device, other than a transitional device, introduced into commercial distribution on or after May 28, 1976, that FDA has determined to be substantially equivalent to a device in commercial distribution immediately before May 28, 1976, and that is used or investigated in accordance with the indications in the labeling FDA reviewed under subpart E of part 807 in determining substantial equivalence.</p> <p>(3) A diagnostic device, if the sponsor complies with applicable requirements in § 809.10(c) and if the testing:</p> <p>(i) Is noninvasive,</p> <p>(ii) Does not require an invasive sampling procedure that presents significant risk,</p> <p>(iii) Does not by design or intention introduce energy into a subject, and</p> <p>(iv) Is not used as a diagnostic procedure without confirmation of the diagnosis by another, medically established diagnostic product or procedure.</p> <p>(4) A device undergoing consumer preference testing, testing of a modification, or testing of a combination of two or more devices in commercial distribution, if the testing is not for the purpose of determining safety or effectiveness and does not put subjects at risk.</p> <p>(5) A device intended solely for veterinary use.</p> <p>(6) A device shipped solely for research on or with laboratory animals and labeled in accordance with § 812.5(c).</p> <p>(7) A custom device as defined in § 812.3(b), unless the device is being used to determine safety or effectiveness for commercial distribution.</p>	<p>§ 812.2 適用</p> <p>(a) 総論。本編は、本編の(c)に規定されている場合を除き、<u>安全性と有効性を判断するための機器のすべての臨床試験に適用される。</u></p> <p>(b) 省略可能な要件。以下のカテゴリーの治験は、FDA が 812.20(a)条に基づいてスポンサーに申請の承認が必要であると通知していない限り、IDE の申請が承認されたものとみなす。</p> <p>(1) <u>重要なリスクのある機器以外の機器の研究で、その機器が禁止された機器でなく、スポンサーが(以下略)</u></p> <p>(c) 免除される研究。本編は、812.119 条の例外を除き、以下のカテゴリーの機器の研究には適用されない。</p> <p>(1) 1976 年 5 月 28 日の直前に商業的に流通していた移行期の機器を除く機器で、その時点で有効なラベルの表示に従って使用または調査されたもの。</p> <p>(2) 1976 年 5 月 28 日以降に商業的に流通するようになった移行期装置以外の装置であって、FDA が 1976 年 5 月 28 日直前に商業的に流通していた装置と実質的に同等であると判断した装置であり、実質的な同等性を判断する際に FDA がパート 807 のサブパート E に基づいて審査したラベルの適応症に従って使用または調査されたもの。</p> <p>(3) 診断装置。スポンサーが § 809.10(c)の該当する要件に準拠しており、検査が以下の場合</p> <p>(i) 非侵襲的であること。</p> <p>(ii) 重大なリスクを伴う侵襲的なサンプリング手順を必要としない。</p> <p>(iii) 設計上または意図的に、対象者にエネルギーを導入しない。</p> <p>(iv) 医学的に確立された他の診断製品または診断方法による診断の確認なしに、診断方法として使用されないこと。</p> <p>(4) 試験が安全性や有効性の判断を目的としたものではなく、被験者を危険にさらすものではない場合、商業的に流通している消費者嗜好の試験、改良の試験、または 2 つ以上の機器の組み合わせの試験を行っている機器。</p> <p>(5) 獣医学的使用のみを目的とした機器。</p> <p>(6) 実験動物を用いた研究のためだけに出荷され、§ 812.5(c)に従ってラベル付けされた装置。</p> <p>(7) § 812.3(b)に定義されているカスタム機器、ただし、その機器が商業的流通のために安全性または有効性を決定するために使用されている場合を除く。</p>
§ 812.3 Definitions.	§ 812.3 条 定義

<p>(g) Investigational device means a device, including a transitional device, that is the object of an investigation.</p> <p>(h) Investigation means a clinical investigation or research involving one or more subjects to determine the safety or effectiveness of a device.</p> <p>(m) Significant risk device means an investigational device that:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Is intended as an implant and presents a potential for serious risk to the health, safety, or welfare of a subject; (2) Is purported or represented to be for a use in supporting or sustaining human life and presents a potential for serious risk to the health, safety, or welfare of a subject; (3) Is for a use of substantial importance in diagnosing, curing, mitigating, or treating disease, or otherwise preventing impairment of human health and presents a potential for serious risk to the health, safety, or welfare of a subject; or (4) Otherwise presents a potential for serious risk to the health, safety, or welfare of a subject. 	<p>(g) 治験用機器とは、治験の対象となる機器(移行機器を含む)をいう。</p> <p>(h) 研究とは、機器の安全性または有効性を判断するために、1人以上の被験者を対象とした臨床調査または研究をいう。</p> <p>(m) 重要なリスクのある機器とは、以下のような治験機器をいう。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) インプラントを目的としており、被験者の健康、安全、福祉に重大なリスクをもたらす可能性がある。 (2) 人の生命を維持するために使用されると称されているが、対象者の健康、安全、福祉に深刻なリスクをもたらす可能性があるもの。 (3) 疾患の診断、治癒、緩和、治療、またはその他の人間の健康障害の予防において実質的に重要な用途であり、対象者の健康、安全、または福祉に深刻なリスクをもたらす可能性があるもの。 (4) その他、対象者の健康、安全、または福祉に深刻なリスクをもたらす可能性があるもの。
<p>§ 812.20 Application.</p> <p>(a) Submission.</p> <p>(1) A sponsor shall submit an application to FDA <u>if the sponsor intends to use a significant risk device in an investigation</u>, intends to conduct an investigation that involves an exception from informed consent under § 50.24 of this chapter, or if FDA notifies the sponsor that an application is required for an investigation.</p>	<p>§ 812.20 申請。</p> <p>(a) 提出。</p> <p>(1) スポンサーは、<u>重要なリスクのある機器を研究に使用しようとする場合</u>や、本章 § 50.24 に基づくインフォームド・コンセントの例外を伴う研究を行おうとする場合、またはFDAが研究に申請が必要であるとスポンサーに通知した場合、FDAに申請書を提出しなければならない。</p>

<参考文献>

- Title 45 of the Code of Federal Regulations, Part 46, 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>

2. EU

1) 医薬品に関する規制

2014年4月16日に制定され、2022年1月31日より施行となる、EU 医薬品規制 (EU regulation (2014/536) on medicinal products; EU-CTR)では、「臨床試験」と、臨床試験を含むより広範な概念である「臨床研究」が区別されており、その上で EU-CTR 第1条の適用範囲で「臨床試験」が対象であることと、非介入研究が適用外であることが明記されている。

ただし、EU-CTR での介入研究の定義には医薬品だけではなく日常を超える診断やモニタリングの介入も含まれ、その介入の目的が有効性や安全性を明らかにすることであればEU-CTRの対象となり得る。例えば、医薬品の介入がなくとも、研究目的の検査の上乗せがある場合、検査の目的が医薬品の有効性や安全性、薬物動態、薬力学を明らかにすることであればEU-CTRの対象となり得る。一方、医薬品の介入がなく、医薬品の有効性・安全性を明らかにする目的での検査の上乗せはあるものの、まったく検査の侵襲がない場合については明確なガイダンスが出ておらず、最終的には規制当局への確認が必要となる(複数のEUの薬事専門家へのインタビューによる)。

なお、EU-CTRでは、「臨床試験」の部分集合として、「低介入臨床試験(low-interventional clinical trial)」が新たに定義されており、これに分類されれば、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仕組みとなっている。つまり、上記の医薬品の介入がなくとも、研究目的の検査の上乗せがある場合でも、低介入臨床試験にカテゴライズされる場合があり、その際には大幅に簡略化した手順で研究実施が可能となっている。

また、低介入臨床試験にも該当せず、EU-CTRの対象とならない場合には、EUとして共通の規制は設けられておらず、各国の規制要件に従うこととなる。

EU regulations on clinical trials on medicinal products for human use 2014/536

原文	日本語訳
<p>Article 1 Scope</p> <p>This Regulation applies to all clinical trials conducted in the Union.</p> <p><u>It does not apply to non-interventional studies.</u></p>	<p>第1条 適用範囲</p> <p>本規則は、EU 域内で実施されるすべての臨床試験に適用される。</p> <p><u>非介入研究には適用されない。</u></p>
<p>Article 2 Definitions</p> <p>(1) ‘Clinical study’ means any investigation in relation to humans intended:</p> <p>(a) to discover or verify the clinical, pharmacological or other pharmacodynamic effects of one or more medicinal products;</p> <p>(b) to identify any adverse reactions to one or more medicinal products; or</p> <p>(c) to study the absorption, distribution, metabolism and excretion of one or more medicinal products;</p> <p>with the objective of ascertaining the safety and/or efficacy of those medicinal products;</p>	<p>第2条 定義</p> <p>(1) 「臨床研究」とは、医薬品の安全性および／または有効性を確認することを目的として、以下を意図したヒトを対象とするあらゆる研究をいう</p> <p>(a) 1つ以上の医薬品の臨床的、薬理的またはその他の薬力学的効果を発見または検証すること</p> <p>(b) 1つ以上の医薬品に対する有害反応を特定すること</p> <p>(c) 1つ以上の医薬品の吸収、分布、代謝および排泄を研究すること</p>
<p>(2) ‘Clinical trial’ means a clinical study which fulfils any of the following conditions:</p> <p>(a) the assignment of the subject to a particular therapeutic strategy is decided in advance and does not fall within normal clinical practice of the Member State concerned;</p> <p>(b) the decision to prescribe the investigational medicinal products is taken together with the decision to include the subject in the clinical study; or</p> <p>(c) <u>diagnostic or monitoring procedures in addition to normal clinical practice are applied to the subjects.</u></p>	<p>(2) 「臨床試験」とは、以下のいずれかの条件を満たす臨床研究をいう</p> <p>(a) 特定の治療法への被験者の割り付けが、あらかじめ決められており、当該加盟国の通常の診療の範囲内ではない</p> <p>(b) 試験薬処方意思決定は、被験者を臨床研究に登録する意思決定に伴って行われる</p> <p>(c) <u>被験者に対して通常の診療では行われない診断またはモニタリングの手法が用いられる</u></p>
<p>(3) ‘Low-intervention clinical trial’ means a clinical trial which fulfils all of the following conditions:</p>	<p>(3) 「低介入臨床試験」とは、以下の条件をすべて満たす臨床試験をいう</p>

<p>(a) the investigational medicinal products, excluding placebos, are authorised;</p> <p>(b) according to the protocol of the clinical trial,</p> <p>(i) the investigational medicinal products are used in accordance with the terms of the marketing authorisation; or</p> <p>(ii) the use of the investigational medicinal products is evidence-based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy of those investigational medicinal products in any of the Member States concerned; and</p> <p>(c) <u>the additional diagnostic or monitoring procedures do not pose more than minimal additional risk or burden to the safety of the subjects compared to normal clinical practice in any Member State concerned;</u></p>	<p>(a) 試験薬(プラセボを除く)が承認されている</p> <p>(b) 臨床試験のプロトコールに沿って、</p> <p>(i) 試験薬が製造販売承認の条件に従って使用される</p> <p>(ii) 試験薬の使用が、関係加盟国のエビデンスに基づくものであり、公表されている科学的エビデンスによりその安全性及び有効性が支持されている</p> <p>(c) <u>追加の診断またはモニタリングの手法が、関係加盟国における通常の診療と比較して、被験者の安全性に最小限以上のリスクや負担を与えない</u></p>
<p>(4) ‘Non-interventional study’ means a clinical study other than a clinical trial;</p>	<p>(4) 「非介入研究」とは、臨床試験以外の臨床研究をいう</p>

なお、EU-CTRの対象となるか否かのドラフト版のデシジョンツリーが EU-CTR Q&A として公開されている。このデシジョンツリーを次ページ以降に示すが、EU-CTRの施行前に公表されたドラフト版であり、正式に発行されるものではないことに注意が必要である。

<参考文献>

- 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) No 536/2014 Questions & Answers – draft September 2021

Annex I: Decision tree to establish a whether a trial is a “clinical trial”

Note: this Annex and in particular the definition for a low-interventional trial are still under discussion in the expert group on clinical trials

This algorithm and its endnotes will help you answer that question. Please start in column A and follow the instructions. Additional information is provided in the notes at the end of the table. If you have doubts about the answer to any of the questions contact the clinical trials unit of your competent authority.

A CLINICAL TRIAL OF A MEDICINAL PRODUCT?				
Is a medicinal product administered before or during the start of the clinical trial	Is it a medicinal product (MP)?(i)	Is it not a medicinal product?	What effects of the medicine are you looking for?	Why are you looking for those effects?
<p>If a medicinal product is administered before the start of the clinical trial, and it falls under current practice, please go to column E.</p> <p>If a medicinal product is administered before the start of the clinical trial and it falls not under current practice, column E is excluded.</p> <p>If a medicinal product is administered after the start of the clinical trial, please go to column A.</p>	<p>If you answer no to all the questions in column A, the activity is not a clinical trial on a MP.</p> <p>If you answer yes to any of the questions below go to column B.</p>	<p>If you answer yes to the question below in column B the activity is not a clinical trial on a MP.</p> <p>If you answer no to this question below go to column C.</p>	<p>If you answer no to all the questions in column C the activity is not a clinical trial under the scope of Regulation EU No 536/2014.</p> <p>If you answer yes to any of the questions below go to column D.</p>	<p>If you answer no to all the questions in column D the activity is not a clinical trial under the scope of Regulation EU No 536/2014.</p> <p>If you answer yes to any of the questions below go to column E.</p>

	<p>A.1. Is it a substance (ii) or combination of substances presented as having properties for treating or preventing disease in human beings?</p> <p>A.2. Does the substance function as a medicine? i.e. can it be administered to human beings either with a view to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action or to making a medical diagnosis or is otherwise administered for a medicinal purpose?</p> <p>A.3. Is it an active substance in a pharmaceutical form?</p>	<p>B.1. Are you only administering any of the following substances?</p> <ul style="list-style-type: none"> * Human whole blood(iii); * Human blood cells; * Human plasma; * A food product (iv) (including dietary supplements) not presented as a medicine; * A cosmetic product(v) * A medical device 	<p>C.1. To discover or verify/compare its clinical effects?</p> <p>C.2. To discover or verify/compare its pharmacological effects, e.g. pharmacodynamics?</p> <p>C.3. To identify or verify/compare its adverse reactions?</p> <p>C.4. To study or verify/compare its pharmacokinetics, e.g., absorption, distribution, metabolism or excretion?</p>	<p>D.1. To ascertain or verify/compare the efficacy(vi) of the medicine?</p> <p>D.2. To ascertain or verify/compare the safety of the medicine?</p>
--	--	---	--	---

(i) Cf. Article 1(2) of Directive 2001/83/EC, as amended

(ii) Substance is any matter irrespective of origin e.g. human, animal, vegetable or chemical that is being administered to a human being.

(iii) This does not include derivatives of human whole blood, human blood cells and human plasma that involve a manufacturing process.

(iv) Any ingested product which is not a medicine is regarded as a food. A food is unlikely to be classified as a medicine unless it contains one or more ingredients generally regarded as medicinal and indicative of a medicinal purpose.

(v) The Cosmetic Directive 76/768/EC, as amended harmonises the requirements for cosmetics in the European Community. A "cosmetic product" means any substance or preparation intended for placing in contact with the various external parts of the human body (epidermis, hair system, nails, lips and external genital organs) or with the teeth and mucous membranes of the oral cavity with the view exclusively or principally to cleaning them, perfuming them or protecting them in order to keep them in good condition, change their appearance or correct body odours.

(vi) Efficacy is the concept of demonstrating scientifically whether and to what extent a medicine is capable of diagnosing, preventing or treating a disease and derives from EU pharmaceutical legislation.

(vii) Assignment of patients to a treatment group by randomisation planned by a clinical trial protocol cannot be considered as current practice

EU 規制 No 536/2014 Questions & Answers-2021 年 9 月草案

付表 I: 臨床試験が「臨床試験」であるか否かを確定するためのデシジョンツリー

注: 本付表および特に低介入試験の定義については、臨床試験に関する専門家グループにおいて依然として議論中である

このアルゴリズムとその文末脚注は、あなたが冒頭の質問に答えるのに役立ちます。A 欄から始め、指示に従ってください。追加情報は、表の最後の注記に記載されています。いずれかの質問に対する回答に疑問がある場合は、担当規制当局の臨床試験部署に連絡してください。

医薬品の臨床試験であるか否か？				
臨床試験開始前又は臨床試験開始中に投与される医薬品であるか	医薬品(MP)か?(i)	医薬品ではないか。	あなたが探している薬の効果は？	そのような効果を探しているのはなぜか。
臨床試験開始前に医薬品が投与されており、現行の診療の範囲内である場合は、E 欄へ進んでください。 臨床試験開始前に医薬品が投与され、現行の診療に該当しない場合は、E 欄は当てはまりません。	A 欄のすべての質問に「いいえ」と答えた場合、その活動は医薬品に関する臨床試験ではありません。	B 欄の下記の質問に「はい」と答えた場合、その活動は医薬品上の臨床試験ではありません。	C 欄のすべての質問に「いいえ」と答えた場合、EU 規制 No 536/2014 の適用を受ける臨床試験ではありません。	D 欄に記載されているすべての質問への回答が「いいえ」の場合、その活動は EU 規制 No 536/2014 の適用範囲内の臨床試験ではありません。
臨床試験開始後に医薬品を投与する場合は、A 欄へ進んでください。	以下の質問のいずれかに「はい」と答えた場合は、B 欄に進んでください。	以下の質問への答えが「いいえ」の場合は、C 欄に進んでください。	以下の質問のいずれかに「はい」と答えた場合は、D 欄に進んでください。	以下の質問のいずれかに「はい」と答えた場合は、E 欄に進んでください。
	<p>A.1. 人の疾病を治療又は予防するための特性を有すると提示された物質(ii)又は物質の組み合わせか？</p> <p>A.2. その物質は薬として機能するか？すなわち、薬理的、免疫学的、または代謝作用を発揮することによって生理学的機能を回復、修正または修正する目的でヒトに投与するか、医学的診断を下す目的で投与するか、さもなければ医学的目的で投与するか？</p> <p>A.3. 医薬品としての有効成分か？</p>	<p>B.1. 以下の物質のいずれかを投与するだけか？</p> <ul style="list-style-type: none"> * ヒト全血(iii); * ヒトの血液細胞; * ヒト血漿; * 医薬品として提示されない食品(iv) (栄養補助食品を含む); * 化粧品(v) * 医療機器 	<p>C.1. その臨床効果を発見または検証/比較するためか？</p> <p>C.2. 薬力学等、その薬理作用を発見又は検証・比較するか？</p> <p>C.3. その副作用を特定または検証/比較するか？</p> <p>C.4. 吸収、分布、代謝又は排泄などの薬物動態を検討又は比較するか？</p>	<p>D.1. 医薬品の有効性(vi)を確認又は比較するか？</p> <p>D.2. 薬の安全性を確認または検証/比較するか？</p>

(i) 改正された指令 2001/83/EC 第 1 条(2)参照

(ii) 物質とは、ヒト、動物、植物、化学物質などの起源にかかわらず、ヒトに投与されている物質をいう。

(iii) これには、製造工程を含むヒト全血、ヒト血液細胞及びヒト血漿の誘導体は含まれない。

(iv) 医薬品以外の摂取物は、食品とみなされる。食品は、一般に医薬品とみなされ、医薬品の目的を示す 1 つ以上の成分を含んでいない限り、医薬品として分類される可能性は低い。

(v) 化粧品指令 76/768/EC は、欧州共同体の化粧品に関する要件を調和させるために改正されたものである。化粧品とは、人体の様々な外部部位(表皮、毛髪系、爪、唇、外生殖器)、または歯や口腔の粘膜と接触させることを目的とした物質または調剤で、専らまたは主に洗浄、香水、保護を目的として、良好な状態を維持し、外観を変え、体臭を補正するためのものを意味する。

(vi) 有効性とは、医薬品が疾病の診断、予防、治療に有効であるかどうかを、どの程度まで科学的に実証する概念で、EU の薬事法に由来している。

(vii) 臨床試験プロトコールによって計画された無作為化による治療群への患者の割り付けは、現行の診療とはみなすことができない

2) 医療機器に関する規制

2017年4月5日に制定され、2021年5月26日より施行されたEU医療機器規制(EU regulation (2017/745) on medical devices: 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、さらに医療機器および付属品に関する臨床研究(clinical investigations)にも適用される。この臨床研究(clinical investigation)は、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と定義されている。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ないとされており、一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について言及があるが、医薬品のような低介入臨床試験や非介入研究といった概念は定義されていない。医薬品とは全く別のregulationで規制が定められ、クラス分類によって規制の強さが定められているのが特徴である。

なお、医療機器をEU域内で使用するためには、EU regulationの要求事項を満たすことを示すためにCEマーキングを行う必要があり、これは日本の届出や認証と類似した仕組みであるが、CEマーク取得のために必ずしも臨床試験が求められているわけではない。非医療用としてEU regulationの規制外で市場に流通する場合もあるが、人に対するの使用を意図する場合にはEU regulationの対象となる。

EU regulation on medical devices 2017/745

原文	日本語訳
<p>Article 1 Subject matter and scope</p> <p>1. This Regulation lays down rules concerning the placing on the market, making available on the market or putting into service of medical devices for human use and accessories for such devices in the Union. This Regulation also applies to clinical investigations concerning such medical devices and accessories conducted in the Union.</p>	<p>第1条 趣旨と適用範囲</p> <p>1. この規則は、欧州連合において、ヒト用の医療機器およびその付属品を市場に出す、市場で入手可能にする、または使用することに関する規則を定める。本規則は、EU域内で行われる医療機器および付属品に関する臨床試験にも適用される。</p>
<p>Article 2 (45) ‘clinical investigation’ means any systematic investigation involving one or more human subjects, undertaken to assess the safety or performance of a device;</p>	<p>第2条 (45)「臨床試験」とは、機器の安全性または性能を評価するために行われる、1人または複数の人間を対象とした体系的な研究をいう。</p>
<p>Article 61 4. In the case of implantable devices and class III devices, clinical investigations shall be performed, except if:</p> <ul style="list-style-type: none"> – the device has been designed by modifications of a device already marketed by the same manufacturer, – the modified device has been demonstrated by the manufacturer to be equivalent to the marketed device, in accordance with Section 3 of Annex XIV and this demonstration has been endorsed by the notified body, and – the clinical evaluation of the marketed device is sufficient to demonstrate conformity of the modified device with the relevant safety and performance requirements. <p>In this case, the notified body shall check that the PMCF plan is appropriate and includes post market studies to demonstrate the safety and performance of the device.</p> <p>In addition, clinical investigations need not be performed in the cases referred to in paragraph 6.</p>	<p>第61条 4. 植込み型機器およびクラスⅢ機器の場合、以下の場合を除き、臨床試験を実施しなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> – 同一の製造業者が既に販売している機器を改良して設計されたものである場合。 – 改良された装置が、附属書 XIV のセクション 3 に従い、製造者によって市販されている装置と同等であることが証明され、この証明がノーティファイドボディによって承認されている場合、および – 市販されている機器の臨床評価が、変更された機器の関連する安全性及び性能要件への適合性を示すのに十分である。 <p>この場合、通知機関は、PMCF 計画が適切であり、機器の安全性と性能を実証するための市販後調査が含まれていることを確認しなければならない。</p> <p>また、第6項で言及されている場合には、臨床試験を行う必要はない。</p>

<参考文献>

- 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>

3. 英国

1) 医薬品に関する規制

英国における医薬品に関する規制は、The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 で、医薬品医療製品規制庁 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA) の承認が必要かどうかに関わる以下 2 点を判断するためのアルゴリズムが公表されている。

- 評価する物質が医薬品に該当するかどうか
- 関連法規の適用範囲内の臨床試験に該当するかどうか

このアルゴリズム (15-18 ページ参照) は、既出の EU-CTR のアルゴリズムに類似しており、基本的にはほぼ同じ考えに基づいて規制への該当性が判断されている。すなわち、医薬品か否かの該当性判断をまずカラム A、B で行い、続いて研究の目的についてカラム C、D で判断する流れとなる。EU-CTR と同様に、ここで研究目的が医薬品の有効性、安全性、薬物動態、薬物力学のいずれかである場合には、カラム E の非介入臨床試験の該当性判断へ進む仕組みとなっており、カラム E (下表) では、日常診療を超えた診断やモニタリングが行われる場合には (E.5)、規制の対象になるという整理がなされている。つまり、医薬品の介入がなくとも、研究目的の検査の上乗せがある場合、検査の目的が医薬品の有効性や安全性、薬物動態、薬物力学を明らかにすることであれば規制の対象となる。

ただし、これらのアルゴリズムは EU-CTR の前身の規制である EU Directive 2001/20 を英国に適用する際に作成されたものであり、今後は EU-CTR の考えに沿った整理がされる見通しである。

A NON-INTERVENTIONAL CLINICAL TRIAL? How are you looking for those effects?

原文	日本語訳
E.1 Is this a study of one or more medicinal products, which have a marketing authorisation in the UK?	E.1 英国で販売承認を受けている医薬品の研究か？
E.2 Are the products prescribed in the usual manner in accordance with the terms of that authorisation?	E.2 医薬品は、承認条件に従って通常の方法で処方されるか？
E.3 Does the assignment of any patient involved in the study to a particular therapeutic strategy fall within current practice and is not decided in advance by a clinical trial protocol?	E.3 特定の治療法への患者の割り付けは通常診療の範囲内であり、プロトコルで事前に決定されていないか？
E.4 Is the decision to prescribe a particular medicinal product clearly separated from the decision to include the patient in the study?	E.4 特定の医薬品を処方する意思決定は、患者を研究に登録する意思決定と明確に分離されているか？
E.5 <u>Will no diagnostic or monitoring procedures be applied to the patients included in the study, other than those which are applied in the course of current practice?</u>	E.5 <u>研究の登録患者に、通常診療の過程で行われない診断やモニタリングの手法が用いられることはないか？</u>
E.6 Will epidemiological methods be used for the analysis of the data arising from the study?	E.6 研究で得られたデータの解析に疫学的手法が用いられるか？

<参考文献>

- 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

IS IT A CLINICAL TRIAL OF A MEDICINAL PRODUCT?

This algorithm and its endnotes will help you answer that question. Please start in column A and follow the instructions. Additional information is provided in the notes at the end of the table. If you have doubts about the answer to any of the questions, contact the MHRA clinical trials unit.

A	B	C	D	E
A CLINICAL TRIAL OF A MEDICINAL PRODUCT?				A NON-INTERVENTIONAL CLINICAL TRIAL?
Is it a medicinal product (IMP)? ⁱ	Is it not a medicinal product?	What effects of the medicine are you looking for?	Why are you looking for those effects?	How are you looking for those effects?
<p>If you answer no to <u>all</u> the questions in column A, the activity is not a clinical trial on a MP.</p> <p>If you answer yes to <u>any</u> of the questions below go to column B.</p>	<p>If you answer yes to the question below in column B the activity is not a clinical trial on a MP.</p> <p>If you answer no to this question below go to column C.</p>	<p>If you answer no to <u>all</u> the questions in column C the activity is not a clinical trial under the scope of SI 1031.</p> <p>If you answer yes to <u>any</u> of the questions below go to column D.</p>	<p>If you answer no to <u>all</u> the questions in column D the activity is not a clinical trial under the scope of SI 1031.</p> <p>If you answer yes to <u>any</u> of the questions below go to column E.</p>	<p>If you answer yes to all these questions the activity is a non-interventional trial which is outside the scope of SI 1031. If your answers in columns A,B,C & D brought you to column E and you answer no to any of these questions the activity is a clinical trial within the scope of the Directive.</p>
<p>1.1 Is it a substanceⁱⁱ or combination of substances presented as having properties for treating or preventing disease in human beings?</p> <p>2.2 Does the substance function as a medicine? i.e. can it be administered to human beings either with a view to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action or to making a medical diagnosis or is otherwise administered for a medicinal purpose?</p> <p>A.3 Is it an active substance in a pharmaceutical form?</p>	<p>B.1 Are you only administering any of the following substances?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Human whole bloodⁱⁱⁱ; • Human blood cells; • Human plasma; • Tissues except a somatic cell therapy medicinal product^{iv}; • A food product (including dietary supplements) not presented as a medicine; • A cosmetic product^{vi}; • A medical device 	<p>C.1 To discover or verify/compare its clinical effects?</p> <p>C.2 To discover or verify/compare its pharmacological effects, e.g. pharmacodynamics?</p> <p>C.3 To identify or verify/compare its adverse reactions?</p> <p>C.4 To study or verify/compare its absorption, distribution, metabolism or excretion?</p>	<p>D.1 To ascertain or verify/compare the efficacy^{vii} of the medicine?</p> <p>D.2 To ascertain or verify/compare the safety of the medicine?</p>	<p>E.1 Is this a study of one or more medicinal products, which have a marketing authorisation in the UK?</p> <p>E.2 Are the products prescribed in the usual manner in accordance with the terms of that authorisation?</p> <p>E.3 Does the assignment of any patient involved in the study to a particular therapeutic strategy fall within current practice and is not decided in advance by a clinical trial protocol^{viii}?</p> <p>E.4 Is the decision to prescribe a particular medicinal product clearly separated from the decision to include the patient in the study?</p> <p>E.5 <u>Will no diagnostic or monitoring procedures be applied to the patients included in the study, other than those which are applied in the course of current practice?</u></p> <p>E.6 Will epidemiological methods be used for the analysis of the data arising from the study?</p>

ⁱ Article 2 of The Human Medicines Regulations 2012 provides the definition of "medicinal product."

ⁱⁱ Substance is any matter irrespective of origin e.g. human, animal, vegetable or chemical that is being administered to a human being.

ⁱⁱⁱ This does not include derivatives of human whole blood, human blood cells and human plasma that involve a manufacturing process.

^{iv} Somatic cell therapy medicinal products use somatic living cells of human (or animal) origin, the biological characteristics of which have been substantially altered as a result of their manipulation to obtain a therapeutic, diagnostic or preventative effect (in humans) through metabolic, pharmacological and immunological means.

^v Any ingested product which is not a medicine is regarded as a food. A food is unlikely to be classified as a medicine unless it contains one or more ingredients generally regarded as medicinal and indicative of a medicinal purpose.

^{vi} The Cosmetic Directive 76/768/EC, as amended harmonises the requirements for cosmetics in the European Community. A "cosmetic product" means any substance or preparation intended for placing in contact with the various external parts of the human body (epidermis, hair system, nails, lips and external genital organs) or with the teeth and mucous membranes of the oral cavity with the view exclusively or principally to cleaning them, perfuming them or protecting them in order to keep them in good condition, change their appearance or correct body odours.

^{vii} Efficacy is the concept of demonstrating scientifically whether and to what extent a medicine is capable of diagnosing, preventing or treating a disease.

^{viii} Assignment of patients to a treatment group by randomisation planned by a clinical trial protocol cannot be considered as current practice.

医薬品の臨床試験か？

このアルゴリズムとその文末脚注は、あなたが上記の質問に答えるのに役立ちます。A欄から始め、指示に従ってください。追加情報は、表の最後の注記に記載されています。いずれかの質問に対する回答に疑問がある場合は、MHRA臨床試験部門に連絡してください。

A	B	C	D	E
医薬品の臨床試験への参加？				非介入的臨床試験か？
医薬品(IMP)か？ ⁱ	医薬品ではないか？	探している薬の効果は？	そのような効果を探しているのはなぜか？	どのようにその効果を探しているか？
<p>A欄のすべての質問に「いいえ」と答えた場合、その活動は医薬品に関する臨床試験ではありません。</p> <p>以下の質問のいずれかに「はい」と答えた場合は、B欄に進んでください。</p>	<p>B欄の下記の質問に「はい」と答えた場合、その活動は医薬品の臨床試験ではありません。</p> <p>以下の質問が「いいえ」の場合は、C欄に進んでください。</p>	<p>「C」欄の質問のすべてに「いいえ」と答えた場合、その活動はSI 1031の適用範囲内の臨床試験ではありません。</p> <p>以下の質問のいずれかに「はい」と答えた場合は、D欄に進んでください。</p>	<p>D欄の質問のすべてに「いいえ」と答えた場合、その活動はSI 1031の適用範囲内の臨床試験ではありません。</p> <p>以下の質問のいずれかに「はい」と答えた場合は、E欄に進んでください。</p>	<p>これらの質問にすべて「はい」と答えた場合、その活動はSI1031の範囲外の非介入試験となります。A、B、C、D欄の回答によりE欄が表示され、これらの質問のいずれかに「いいえ」と回答した場合、その活動は指令の範囲内の臨床試験です。</p>
<p>A.1. ヒトの疾病を治療又は予防するための特性を有すると提示された物質の実質的なものであるか、又はその組み合わせであるか。</p> <p>A.2. その物質は薬として機能しますか。すなわち、薬理的、免疫学的、または代謝作用を発揮することによって生理学的機能を回復、修正または修正する目的でヒトに投与することができるか、医学的診断を下す目的で投与することができるか、さもなければ医学的目的で投与することができるか。</p> <p>A.3 医薬形態の活性物質か？</p>	<p>B.1 以下の物質のいずれかを投与するだけですか？</p> <ul style="list-style-type: none"> • ヒト全血; • ヒトの血液細胞; • ヒト血漿; • 体細胞治療薬以外の組織; • 医薬品として提示されない食品(栄養補助食品を含む); • 化粧品; • 医療機器 	<p>C.1 その臨床効果を発見または検証/比較するか？</p> <p>C.2 薬力学等、その薬理作用を発見又は検証・比較するか？</p> <p>C.3 その副作用を特定または検証/比較するか？</p> <p>C.4 吸収、分布、代謝または排泄を研究または検証するか、比較するか？</p>	<p>D.1 医薬品の有効性を把握・検証・比較するか？</p> <p>D.2 医薬品の安全性を確認・確認するか、比較するか？</p>	<p>E.1 英国で販売承認を受けている医薬品の研究か？</p> <p>E.2 医薬品は、承認条件に従って通常の方法で処方されるか？</p> <p>E.3 特定の治療法への患者の割り付けは通常の診療の範囲内であり、プロトコールで事前に決定されていないか？</p> <p>E.4 特定の医薬品を処方する意思決定は、患者を研究に登録する意思決定と明確に分離されているか？</p> <p><u>E.5 研究の登録患者に、通常の診療の過程で行われない診断やモニタリングの手法が用いられることはないか？</u></p> <p>E.6 研究で得られたデータの解析に疫学的手法が用いられるか？</p>

- i ヒト用医薬品規則2012の第2条は「医薬品」の定義を示している。
- ii 物質とは、ヒト、動物、植物、化学物質などの起源にかかわらず、ヒトに投与されている物質をいう。
- iii これには、製造工程を含むヒト全血、ヒト血液細胞及びヒト血漿の誘導体は含まれない。
- iv 体細胞治療医薬品は、ヒト(又は動物)由来の体細胞を使用するものであり、その生物学的特性は、代謝的、薬理学的及び免疫学的手段を介して(ヒトにおいて)治療的、診断的又は予防的効果を得るためにその操作の結果、大幅に変化したものである。
- v 医薬品以外の摂取物は食品とみなす。食品には、一般に医薬用とみなされ、医薬目的を示す1つ以上の成分が含まれていない限り、医薬として分類される可能性は低い。
- vi 修正された化粧品指令76/768/ECは、欧州共同体における化粧品の要件を調和させている。「化粧品」とは、人体の様々な外面部分(表皮、毛髪系、爪、唇、外陰器官)または口腔の歯や粘膜に接触するように、専らまたは主としてそれらを洗浄し、香りを与え、またはそれらを良好な状態に保ち、その外観を変え、または正しい体臭を保つために保護することを目的とするあらゆる物質または調剤を意味する。
- vii 有効性とは、医学が病気の診断、予防、または治療を行うことができるかどうか、またどの程度可能であるかを科学的に示す概念である。
- viii 臨床試験プロトコールによって計画された無作為化による治療群への患者の割り付けは、現行の診療とみなすことはできない。

2) 医療機器に関する規制

英国における医療機器に関する規制は、UK Medical Device Regulations 2002 を通じて、以下の 3 つの指令が適用されている。2021 年以降に発効する新たな EU regulations on medical devices は英国に対して直接適用されるわけではないが、英国における医療機器規制についても引き続き国際基準への調和がなされる方針とされている。

- Directive 90/385/EEC on active implantable medical devices (EU AIMDD)
 - Directive 93/42/EEC on medical devices (EU MDD)
 - Directive 98/79/EC on in vitro diagnostic medical devices (EU IVDD)
-
- Guidance. Regulating medical devices in the UK.
<https://www.gov.uk/guidance/regulating-medical-devices-in-the-uk>

4. ICH-E6/E8 ガイドライン

臨床試験で遵守すべき指針として ICH-E6(R2)ガイドライン、いわゆる ICH-GCP がよく知られている。この ICH-E6 は、薬事規制当局に提出される臨床試験(clinical trial)のデータを作成する際に従うべきガイドラインとされている一方で、その原則は他の臨床研究(clinical investigation)にも適用され得ると書かれている。一方で、ICH-E6 と対になるガイドラインとして知られている「ICH-E8(R1):臨床試験の一般原則」では、医学的介入を伴う臨床研究(clinical studies of medical interventions)がスコープで、その中でも特に医薬品(product)を対象にしていると書かれている。つまり、ICH-E6/E8 ガイドラインの対象は医薬品を対象とした介入研究である。事実、現在進行中の GCP renovation と呼ばれる ICH-E6 と E8 の改訂作業部会の公聴会でも、ICH-E6 の対象は”interventional studies for medical products”であると明言されており、医薬品の非介入研究は対象に含まれない。

ICH-E6(R2): Good Clinical Practice (GCP)

原文	日本語訳
<p>Introduction</p> <p>This guideline should be followed when generating <u>clinical trial data that are intended to be submitted to regulatory authorities.</u></p>	<p>イントロダクション</p> <p>本ガイドラインは、<u>規制当局に提出する臨床試験のデータを作成する際に従うべきものである。</u></p>
<p>ICH-E6(R2): Good Clinical Practice (GCP)</p> <p>1.12 Clinical Trial/Study</p> <p>Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s), and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of an investigational product(s) with the object of ascertaining its safety and/or efficacy. <u>The terms clinical trial and clinical study are synonymous.</u></p>	<p>1.12 臨床試験/研究</p> <p>人を対象とする研究で、①被験薬の臨床的、薬理学的及び(又は)その他の薬力学的効果の検出又は確認、②被験薬の副作用の確認、③被験薬の安全性及び(又は)有効性を確認するための被験薬の吸収、分布、代謝及び排泄の検討等を目的とするもの(Clinical trial と Clinical study は同義語)</p>

ICH-E8(R1): General Consideration for Clinical Studies (臨床試験の一般原則)

原文	日本語訳
<p>1. Objective of this document</p> <p><u>Clinical studies of medical interventions</u> are conducted to provide information that can ultimately improve access to safe and effective drugs with meaningful impact on patients, while protecting those participating in the studies. This document focuses on designing quality into clinical studies, considering the diversity of clinical study designs and data sources used to support regulatory and other health policy decisions.</p> <p>The ICH document “General Considerations for Clinical Studies” is intended to:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Describe internationally accepted principles and practices in the design and conduct of clinical studies that will facilitate acceptance of data and results by regulatory authorities 2. Provide guidance on the consideration of quality in the design and conduct of <u>clinical studies across the product lifecycle</u>, including the identification during study planning of factors that are critical to the quality of the study, and the management of risks to those factors during study conduct. 	<p>1. 本指針の目的</p> <p><u>医学的介入としての臨床試験</u>は、試験に参加する被験者を保護しながら、最終的には患者に対して意味のある影響を持つ安全かつ有効な医薬品へのアクセスを改善するための情報を提供するために実施される。本指針では、薬事規制やその他の健康政策における意思決定を支援するために用いられる臨床試験デザイン及びデータソースの多様性を考慮して、臨床試験における質の設計に焦点を当てている。</p> <p>ICH 文書である「臨床試験の一般指針」は、以下を目的としている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 規制当局によるデータと結果の受け入れを促進する、臨床試験のデザインと実施に関する国際的に受け入れられる原則と具体的なあり方を記述すること。 2. 試験の計画段階での試験の質に関する重要な因子の同定と、試験実施中のそれら因子に対するリスクの管理を含む、<u>医薬品(product)のライフサイクルを通じた臨床試験のデザインと実施に関する質の検討に関する指針を提供すること。</u>

<参考文献>

- ICH HARMONISED GUIDELINE. INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE. E6(R2). Current Step 4 version dated 9 November 2016.
ICH E6(R2) ICH E6(R1)への追補: ICH-GCP. (2016年11月9日版)ポケット資料集
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>
- ICH HARMONISED GUIDELINE. GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL STUDIES. E8(R1). Draft version Endorsed on 8 May 2019.
ICH E8(R1) 臨床試験の一般指針ガイドライン(案) ICHプロセスのステップ2における意見募集のための公開版(2019年5月8日版)
<https://www.pmda.go.jp/files/000230977.pdf>
<https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000187471>
- ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice (GCP) Update on Progress – Public Web Conference. Provided by the International Council for Harmonization (ICH). May 18–19, 2021.