

資料 1-1

令和 5 年度厚生労働科学特別研究事業

臨床研究法の適用範囲とすべき「傷害・負担が大きい検査等」の基準策定に向けた調査研究

資料 1-1: 北海道大学病院における「傷害・負担が大きい検査等」の事例

担当者: 北海道大学病院 七戸 秀夫

北海道大学病院で 2007 年 10 月から 2023 年 10 月までの指針下研究(6343 件)を検索した。IRB 事務局の管理記録において、観察研究で、かつ侵襲(軽微な侵襲を除く)ありとされた研究を検索し、それぞれプロトコルを調査しどのような侵襲のある研究目的の検査等が実施されたか、ということを調査した。

観察研究で、かつ侵襲(軽微な侵襲を除く)ありとされた研究は、全 6343 件中 20 件が該当し、0.3% 程度と少数であった。

これら 20 件の対象者、対象疾患には以下のような特色が見られた。

- ・ 健常ボランティア対象: 5 件
- ・ 未成年者対象: 1 件
- ・ 脳神経疾患: 3 件
- ・ 循環器疾患(脳卒中含む): 4 件
- ・ がん: 2 件
- ・ その他

これら 20 件の検査・手技内容(重複あり)は

- ・ 血液量、穿刺回数の過多: 5 件
- ・ CT(単純・造影)検査: 3 件
- ・ 核医学検査: 6 件 (18F-FDG PET/CT、アミロイド PET、123I-IMP SPECT、15O 標識水 PET/CT)
- ・ 気管支鏡検査: 1 件
- ・ 皮膚生検: 2 件
- ・ 筋・筋膜生検: 1 件
- ・ 骨髄穿刺・血小板採取: 3 件

この中で、通常の医療と大きく異なる、と考えられるのは

- ・ 冠動脈疾患を対象とした 15O 標識水 PET/CT
- ・ 健常ボランティアに行う骨髄穿刺・血小板採取

後者は再生医療等製品開発などのために製品原料を採取しているのであって、医薬品・医療機器の評価には関係がないため、臨床研究法の対象には該当しないと考えられた。

資料 1-1

そのため、これらの中では、冠動脈疾患を対象とした 150 標識水 PET/CT 検査だけが、臨床研究法の適用範囲とすべき「傷害・負担が大きい検査等」に該当する研究と考えられた。

資料 1-2

令和 5 年度厚生労働科学特別研究事業

臨床研究法の適用範囲とすべき「傷害・負担が大きい検査等」の基準策定に向けた調査研究

資料 1-2: 国立精神・神経医療研究センター、国立循環器病研究センター、国立成育医療研究センターにおける「傷害・負担が大きい検査等」の事例

担当者: 国立循環器病研究センター 山本 晴子

調査担当者により、各病院の臨床研究管理部門のスタッフに聞き取り調査などを行い、研究対象者の病状に応じ適切な医療として医薬品等を使用する研究で「傷害・負担が大きい検査等」の事例を収集した。

【国立精神・神経医療研究センター(神経内科領域)】

・PET、SPECT

これらの検査では放射性医薬品を使用するので、研究目的であれば侵襲あり(軽微な侵襲を除く)として取り扱われている。ただし、一般的に診療目的で広く実施されている検査である。

・造影 CT/MRI

これらの検査では造影剤を使用するので、研究目的であれば侵襲あり(軽微な侵襲を除く)として取り扱われている。ただし、一般的に診療目的で広く実施されている検査である。

・筋生検、神経生検、脳生検

これら検査は研究目的だけで行うことはほぼなく、多くの場合は診療目的を兼ねているので、いわゆる残余検体に該当し侵襲を伴わないとされている場合が多い。治験の場合で、研究目的的な筋生検を有効性評価指標として行なった事例があった。

・髄液検査

当該検査は、一般的になんらかの適応疾患がないと行わないため、研究目的であれば侵襲あり(軽微な侵襲を除く)として取り扱っている。

・頭蓋内留置電極脳波

研究目的であれば侵襲高い検査と考えられるが、研究目的のみでの実施は経験がない。

【国立循環器病研究センター】

麻酔中に、電極をつけた尿道カテーテルを挿入し、両側外肛門括約筋に針電極を刺し陰部神経を刺激することで、術後のインポテンツを評価する研究があった。研究者は軽微な侵襲

資料 1-2

で申請したが、軽微な侵襲を超えること、当該カテーテルが未承認と考えられることから、倫理審査委員会で承認は得られなかった。

【国立成育医療研究センター】

大腸内視鏡検査時に、研究目的に 20ヶ所ほど追加生検するという観察研究があった(どのような取り扱いになったか情報なし)。

迷走神経が膵臓のベータ細胞を直接刺激し、インスリン分泌を調節しているという基礎実験で得られた仮説をもとに、てんかん治療目的で迷走神経刺激装置が植え込まれた患者に対し、グルカゴン負荷試験を実施してインスリン分泌能力を測る、という研究があった。

令和 5 年度厚生労働科学特別研究事業

臨床研究法の適用範囲とすべき「傷害・負担が大きい検査等」の基準策定に向けた調査研究

国立がん研究センターにおける「侵襲・負担が大きい検査等」の事例

担当者: 国立がん研究センター 中村 健一

- 「傷害・負担が大きい検査等」の可能性があつて臨床研究法への該当性で迷つた事例
 - 対象: ト拉斯ツズマブ治療予定の乳がん患者
 - 身体負荷部分: ト拉斯ツズマブ投与日と投与日の間に、マイクロドーズ($100 \mu\text{g}$ 以下)の放射線標識 ^{64}Cu ト拉斯ツズマブを投与し、PET/CT 撮影を 6 時間後、24 時間後、48 時間後に行う(最大。最低 1 回)。
 - 採血量は 30ML/回 \times 3 回。
 - ^{64}Cu ト拉斯ツズマブ投与後 2 日目に腫瘍組織採取(針生検)。
 - ※ ^{64}Cu は 200MBq 以下(通常の FDG-PET は 280MBq)
 - ※ 同センター被験者保護室長の記憶では 15 年間でこれ以外に事例なし
- 令和 3 年度吉田班「対象者の負担の大きい観察研究」調査の、同センターにおける結果
 - 侵襲あり(軽微含む)、介入なし、の研究は、年間約 10 件提出される
 - 多くが追加の採血や、採血量の増加を伴うバイオマーカー研究
 - それ以外の事例は下記
 - ◊ 追加の生検
 - ◊ 生検採取量の追加
 - ◊ 骨髄液採取量の追加(追加の骨髄穿刺なし)
 - ◊ 頬粘膜の採取

令和 5 年度厚生労働科学特別研究事業

臨床研究法の適用範囲とすべき「傷害・負担が大きい検査等」の基準策定に向けた調査研究

資料 1-4: 厚生労働省臨床研究総合促進事業 臨床研究・治験従事者等に対する研修プログラム 治験・倫理審査委員会委員研修(2023 年 10 月 20 日開催、主催: 北海道大学病院) 参加者から収集した「傷害・負担が大きい検査等」の事例

担当者: 北海道大学病院 七戸 秀夫

治験・倫理審査委員会委員研修に参加する、委員や事務局スタッフなど 42 名を対象に、研修会参加前に以下のように質問をした。

臨床研究法について、施行5年後の見直しに関する検討が、現在おこなわれています。その中で、「個々の研究対象者の病状に応じて、当該者にとって適切な医療として、医薬品等を使用する研究の中でも、研究対象者への通常の医療と大きく異なる傷害・負担が大きい検査等を研究目的で診療に追加して行う研究」、すなわち、「侵襲性が大きい検査を伴う観察研究」を法の対象として明示することが検討されています。

では、「傷害・負担が大きい検査等」とは、どう考えればいいでしょうか？ 例えば、令和3年度厚生労働科学特別研究事業(吉田班)では、通常の医療と乖離した研究目的の検査として、見守りシステムの導入、嗅覚検査、超音波検査、採血(頻度、採血量等考慮が必要)、内視鏡検査、負荷心筋シンチグラム、入院を伴う検査、PET/CT 検査、造影剤ありの画像検査、骨生検、骨髄穿刺、内視鏡による粘膜生検が例示されていました。

臨床研究法の施行等に関する Q&A(統合版)には以下のようにあり、侵襲性に関しては認定委員会の意見を聴くことが望ましい、とされています。

問 59 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目的で採血等の追加の検査を行う研究は、観察研究に該当するか。

(答)当該追加の検査が、患者の身体及び精神に生じる傷害及び負担が小さいもの(軽微な侵襲)である場合には、患者を前向きに組み入れる場合を含め、「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」に該当せず、観察研究に該当すると考えられる。なお、患者に対し、追加の来院を求める場合など、研究の目的で患者の行動を制御する場合(来院頻度・回数が事前に予定されている場合であっても、診療の一環としての来院の程度と同程度である場合を除く。)は、観察研究に該当しな

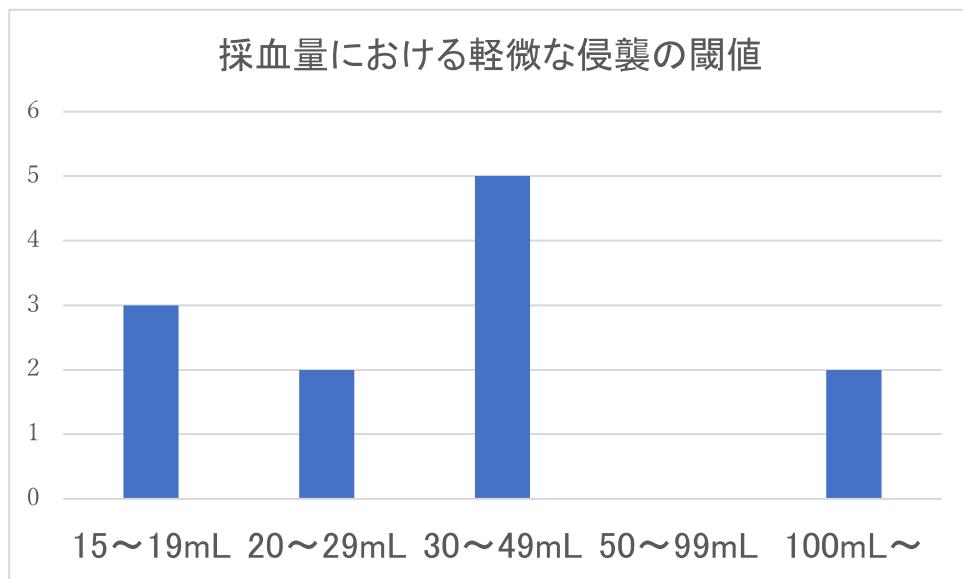
いことに留意すること。軽微な侵襲に該当するかどうかや、患者の行動が制御されているかどうかが不明確である場合は、認定委員会の意見を聞くことが望ましい。

委員会や事務局（指針を含む）で、実際にどのような検査が侵襲性の大きいものとされてきましたか？採血の場合は、量、回数など、どの辺が閾値になるでしょうか？

また、研究目的で行う侵襲性のある検査のため、患者に追加来院を求める研究などが、臨床研究法の対象となった経験はありますか？

回答

下図は回答の中から、採血量ではどの辺が侵襲性の閾値になるかをまとめたものである。



以下は、参加者からの回答記述を列挙したものである。

- 一般的な診療の場合とどの程度違いがあるかを確認したうえで、侵襲の有無を判別している。また、研究の実施による追加来院が発生する研究について、臨床研究法の対象となった経験はない。
- 検査ではありませんが、侵襲性の大きいものとして、コロナで面会不可となり家族等と会えなかつたことに対する思いを終末期患者に聞き取りするなど、心的外傷に触れる可能性のある質問を研究対象者に投げかけるものについては、侵襲性が大きいものと判断される可能性がある、と申請前のやり取りで申請予定者に伝えたところ、計画は中止されたようです。これ

まで審査した経験はありませんが、「研究目的で実施する 16 歳以上への 30mL を越える採血(16 歳未満の小児の場合は体格に応じて個別に判断)」については、標準業務手順書にて「侵襲あり」と規定されています。臨床研究法の対象となった経験:ない。

- ・ 採血は軽微なものは健康診断程度ということで 15mL ほどまで、MRI なら造影なしなら軽微、ありなら軽微ではない侵襲としている。
- ・ 臨床研究法の対象となった研究はありませんが、小児で採血回数が多いものや、内視鏡を使用しての複数個所の生検では侵襲性が大きいと判断され研究者が軽微な侵襲としていたものが変更となったことはございます。
- ・ 侵襲を伴うものとして審査申請のあった課題が少なく、比較検討は難しいところであるが、過去に「侵襲を伴う」として申請があった課題では、純粋に研究目的での採血を 4mL × 8 本行うものであった。医療行為としての採血に少し上乗せをするならば「軽微な侵襲」とみなすことはできたが、純粋に研究目的での採血ということで「侵襲」と判断された。
- ・ PET-CT の検査等を行う場合など
- ・ 採血については、量/上乗せで、回数は複数回を行う場合は議論が必要と考える。対象となる経験はない。
- ・ 軽微侵襲を超える場合の定義は特に定めていない。採血の場合は 10mL 以内を1回であれば軽微侵襲としているがそれを超える場合は研究計画に基づき個別に判断している。
- ・ PET、造影剤を投与する MRI 検査。採血の場合は、量:通常診療で必要となる以上の量を採取した場合。→回数:2 回以上→領域:小児への採血 ※研究内容によって判断する為、一概に明確な量や回数は決まっていない。
- ・ 金属アレルギーが出る場合。機器による計測時間が長時間に及ぶ場合など。
- ・ 当方が担当となってから侵襲性の大きいものと判断された事例や臨床研究法の対象となった事例の経験はない。本学事務局が確認しているものは侵襲性の大きいとされるものよりも軽微な侵襲に該当するものが多い。採血及び放射線照射に関しては一般健康診断で行われる採血(10mL ほど)やX線撮影等と同程度であれば、「軽微な侵襲」を伴うと判断している。
- ・ 明確な判断基準はありませんが、指針通り健康診断で行われる程度の量(5~10mL)の上乗せ採血や、新たな採血は軽微、それ以上の場合や回数が多い場合はケースに応じて審議することもあります。
- ・ 日常生活や通常の健康診断、一般的な通院で起こらないようなダメージを体や心に加えるものは侵襲性が大きいと考えられる。臨床研究法の対象となった研究については経験がない。
- ・ 造影剤を使用する CT、MRI などは侵襲性が大きいのではないか。採血量、回数は対象者に

よるので一概には言えないが 20～30mL は軽微な侵襲となることが多いと思います。

- ・ ガイダンスの例以外は記憶にありません。採決回数は極端な研究を扱った記憶がないため基準についてはあまり考えたことがなく、量についてある施設では成人 20mL を基準にしているとの話で参考にしていますが、成人で 50～100mL 以内であればそれほど対応は変わらないかと考えています。
- ・ 採血量は通常の健康診断等の量(30mL 程度)が「軽微な侵襲」と考えています。
- ・ 当院に CRB は設置されておりませんので、法研究の審査に関わったことはありません。侵襲性の判断については委員会の場でも明確な基準がなく、過去事例等を参考に判断するケースが多いように思います。(事務局に類似研究や過去事例での判断について情報提供を求められることも少なくありません)参考まで、ある治験において新生児に 5mL の採血が複数回求められることに対して、小児科医が許容できないと明言したことがあり、臨床研究においても参考になる事例だと記憶しています。
- ・ 軽微な侵襲か侵襲ありかは議論になったことはありますが、詳しい採血量や回数までは議論した経験はありません。
- ・ 検査の侵襲性が大きいことだけが理由になって、観察研究でないとされた研究の審査は経験していないので、あまり正確な記憶がない。
- ・ 採血の場合は献血で採取する量を超えると侵襲性の検討が必要になってくるかなと思いました。また、対象者が小児や高齢者である場合も議論が必要だと思います。侵襲性のある検査があることで臨床研究法の対象となった事例の経験は無かったと思います。
- ・ 採血の場合は、通常診療の度合いを明らかに超える事が一つの考え方であるが、量で言えば倍量、又、回数で言えば月に複数回以上(2～3 回)が閾値と考える。又、細かい点ではあるが、血管の穿刺の困難性や現状通院での定期採血回数(量)や病院(医師)との関係性や患者キャラクターも総合的に考え、その閾値を柔軟に設定するのが良いかと考える。
- ・ 侵襲性の大きい検査の追加により臨床研究法の研究になった研究はなかった。採血の追加のみでは臨床研究法の研究としては審査していない印象。追加の来院を、求める研究が臨床研究法の対象となった研究はあった。
- ・ 循環量の 1/3 で命の危険があるとされているので、検査に必要とされる採血の量でそこまでの量になることはないと思います。量が多いとする基準はいつも受診し採血されている方は、その量以上という事になるのかと思います。回数に関しては 2 週間に 1 回くらいでしょうか。
- ・ 複数個の上乗せ生検、1 箇所以上の新たな生検(内視鏡実施時)、健康診断レベルを超えた静脈採血、動脈採血。静脈採血の場合、採血量に基準はありませんが、健康診断の採血量

が目安です。採血回数で侵襲ありとなった経験がありません。動脈採血の場合、個々に判断されますが新たな採血は採血量、回数によらず侵襲ありとされています(動脈採血は手術時の採血等限定されます)。検査に侵襲性を有するために臨床研究法の対象となった研究の経験はありません。

- ・ 造影剤を用いるMRI撮像は侵襲ありと判断。採血については、一般健康診断と同程度・同頻度(総採血量は20mLを目安)であれば、軽微な侵襲と判断し、それ以上であれば侵襲ありと判断されることが多い。研究目的で行う侵襲性のある検査のため、患者に追加来院を求める研究が、臨床研究法の対象となった経験はない。
- ・ 当院で侵襲性の大きなものとされている検査は、内視鏡や造影剤を使用する画像検査、腹腔鏡検査などです。採血でも20ccを超える場合は侵襲があるとしております。通常の診療目的の採血のついでに採血量を増やす場合は、軽微な侵襲としておりますが、追加量が20ccを超える場合は軽微ではないと考えます。回数としては、通常の医療行為に加えて1回までであれば軽微としております。また、当施設の委員会事務局では、新たに臨床研究法の対象になった研究があるとの報告は受けたことはありません。
- ・ 指針下の研究になりますが、造影剤を投与するMRIやCT検査、30mLを超える採血、皮膚生検などについては“軽微な侵襲”ではなく、“侵襲を伴う”と判断しています。
- ・ 当院の審査委員会で昨年度以降承認となった研究で、侵襲あり・介入なしと判断された研究は以下のようないります。・健常ボランティアを対象とした研究で、運動負荷(トレッドミル)前、30分の運動負荷直後(0分)、10分後、20分後、30分後、60分後に1回5mL、計6回の採血をおこなう研究(運動負荷1週前の採血を合わせると、穿刺回数は3回、採血量は合計約35mL)。・健常ボランティアを対象とした研究で、 2×10^8 個以上の白血球分画が必要であることから、50mLの採血をおこなう研究。その他、過去には、研究目的で骨髄穿刺をおこなうもの、皮膚生検をおこなうもの、造影剤を用いた検査をおこなうものといった研究が侵襲あり・介入なしと判断されました。

資料 2

令和 5 年度厚生労働科学特別研究事業

臨床研究法の適用範囲とすべき「傷害・負担が大きい検査等」の基準策定に向けた調査研究

資料 2: 全国の認定臨床研究審査委員会と倫理審査委員会(指針対象)の事務局に協力を依頼した、「傷害・負担が大きい検査等」に関するアンケート

担当者: 北海道大学病院 七戸 秀夫

全国の認定臨床研究審査委員会にアンケートを依頼するため、認定臨床研究審査委員会申請・情報公開システムに公開されているアドレスに、以下の依頼状を送付した。

アンケートは Google フォームを利用し実施した。

認定臨床研究審査委員会並びに
倫理審査委員会事務局関係者各位

令和5年度厚生労働科学特別研究事業:『臨床研究法の適用範囲とすべき「傷害・負担が大きい検査等」の基準策定に向けた調査研究』でのアンケートご協力のお願い

平素より大変お世話になっております。

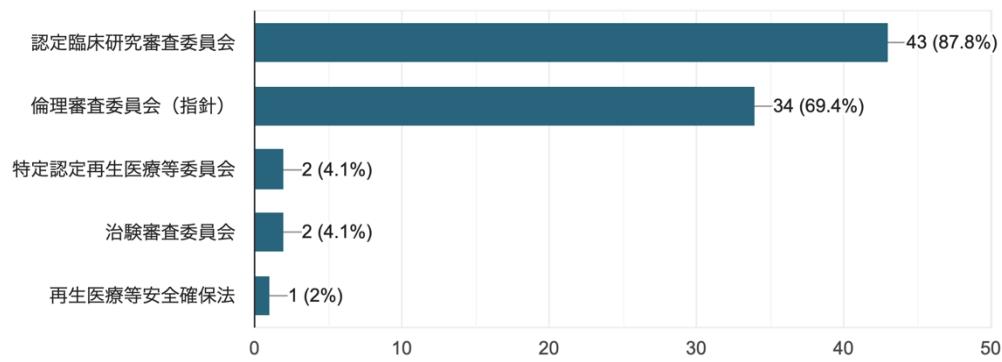
現在、臨床研究法について施行5年後の見直しに関する検討がおこなわれています。その中で、「個々の研究対象者の病状に応じて、当該者にとって適切な医療として、医薬品等を使用する研究の中でも、研究対象者への通常の医療と大きく異なる傷害・負担が大きい検査等を研究目的で診療に追加して行う研究」を、新たに法の対象として明示することが検討されています。今回、「通常の医療と大きく異なる傷害・負担が大きい検査等」についての現状把握するために、実際に審査をされている認定臨床研究審査委員会と、同機関の倫理審査委員会の事務局の皆様を対象としたアンケートに、ご協力をお願いいたします。

資料 2

結果、48名から回答があり、内訳(重複あり)は下図のようになっていた。

回答者が所属する委員会の属性（あてはまるものすべてをチェック）

49件の回答



以下が実際の設問と、その回答を列挙したものである。

令和3年度厚生労働科学特別研究事業(対象者負担の大きい観察研究の審査の実態調査、吉田班)では、通常臨床で医薬品等を用いてその安全性や効果等を評価する目的で実施された研究の中で、「軽微を超える侵襲」や研究目的による検査等において負担が大きい(来院回数の増加や入院が必要となる等)ものを、主だった認定臨床研究審査委員会と、同機関の倫理審査委員会に協力していただき調査したところ、以下のような検査等が挙げられました。

質問 1: A)1~16 で、研究対象者にとって「通常の医療と大きく異なる傷害・負担が大きい検査等」に該当するため、臨床研究法下で実施した方が良いと考えられるものを列挙してください。(15、16については、該当する条件もお願いします。)

A) 指針下で行われた観察研究

	検査等の内容	対象疾患領域	【結果】 (計 48)
1	2段階アングル嚥下内視鏡 (未承認機器)	耳鼻咽喉疾患	42
2	蛍光剤含有食物による嚥下機能評価	耳鼻咽喉疾患	15
3	鼻腔内視鏡検査	呼吸器疾患	7
4	レーザースペックルコントラストイメージング (研究目的の検査、心停止が最大2分間延長)	循環器疾患	28
5	経食道脊髄・心臓磁界センサ (胃管型センサを鼻腔から食道に挿入)	健常者	28

資料 2

6	入院による PSG (ポリソムノグラフィー) + MSLT (反復睡眠潜時検査)	精神神経疾患	5
7	見守りサポートシステム (評価する機器) の導入	その他	4
8	基準嗅力検査、静脈性嗅覚検査	呼吸器疾患	4
9	副鼻腔(単純)CT	呼吸器疾患	5
10	負荷心筋シンチグラム	循環器疾患	16
11	¹⁸ F-FDG PET/CT 検査	悪性新生物	11
12	大腸・小腸内視鏡時の粘膜生検部位の追加	消化器疾患	11
13	研究目的の骨髄穿刺・生検、骨髄液採取量の追加	悪性新生物	17
14	がん摘出手術・生検術時の生検採取量の追加	悪性新生物	4
15	採血量の増加 (ただし年齢、病状、増加量、追加穿刺の有無などの条件による)	患者	5
16	採血量の増加 (ただし年齢、増加量、追加穿刺の有無などの条件による)	健常者	3

【結果】

15(患者対象)に対する意見

- 保険診療で認められる範囲を逸脱する採血量、追加穿刺等があった時点で、観察研究には該当しないのではないか。』
- 成人において 30ml を超える採血量、一度の検査日に 2 回を超える採血
- 年齢:新生児～小児まで(病状により小児以上も当たる可能性あり)、増加量:通常の検査で必要以上の量 追加穿刺:有り
- 追加の穿刺
- 例えば、「フルPK採血で、採血回数が多い、夜中(消灯後)も採血必要」などは、負担が大きいと思います。特に小児は夜中に採血すると起きて泣きます。そんな臨床研究はないかもしれないですが。。

16(健常者対象)に対する意見

- 増加量と追加穿刺回数が条件となるが、明確な基準は無し。
- 年齢:制限なし 増加量:検査で必要以上の量 追加穿刺:有り
- 通常の健康診断を超える 1 回あたりの採血量(小児、成人とも)、穿刺

質問 2: B)1～3 で、研究対象者にとって「通常の医療と大きく異なる傷害・負担が大きい検査等」

資料 2

とまではいえないため、指針下で実施してもかまわないと考えられるものを列挙してください。

B) 臨床研究法下で行われた観察研究

	検査等の内容	対象疾患領域	【結果】 (計 48)
1	睡眠中の呼吸、心拍、体動をモニタリング（入院・通院問わず、就寝するマットレス下に評価する機器を敷く）	循環器疾患	42
2	SMS 灌流 MRI (造影剤使用)	脳神経疾患	25
3	冠動脈 CT (造影剤使用)	循環器疾患	26

質問 3: 「通常の医療と大きく異なる傷害・負担が大きい検査等」が研究目的に行われる観察研究のプロトコルを、委員会(指針、臨床研究法とも)に申請された経験はありますか？ある場合は、どのような検査が行われる研究で、その審査結果はどのようになったでしょうか。

例) AAA 疾患の患者を対象に、研究目的に侵襲性の高い BBB 検査が実施される観察研究が、指針対象の委員会に新規申請されたが、委員会事務局判断で CRB での審査申請に変更となった。

【結果】

- 職員及び学生の健常者を対象に、200ml の採血を行う観察研究が、指針対象の委員会に新規申請され、審査結果として承認となった。
- 妊娠期腰痛症の改善を目的として交番磁界治療器を用いて刺激を行い、腰痛の改善効果と児への影響を検証する試験の申請があり、指針で申請されたが、割付のデザインで、当該医療機器の添文で【使用上の注意】で妊婦への使用の記載もあり、臨床研究審査委員会で諮るよう議決され CRB 審査となった。
- 侵襲有の観察研究の申請経験はありませんでしたが、間質性肺炎患者さんに研究目的でトレッドミル運動負荷をかける検査を、侵襲性の低い試験として申請し、委員会では承認をいただきました。
- 健常人に対して、研究目的で VR 酔いを起こさせる振動刺激を行い視覚刺激によって酔いやさを評価する観察研究で、指針対象の委員会に新規申請された。審議にて同委員会で承認となった。
- 糖尿病患者を対象に、研究目的に、高インスリン正常血糖クランプ検査で 1 度の検査で、1 回あたり 6ml を 16 回、合計 96ml 採血を行う特定臨床研究の審査を行った。

資料 2

- ・ 「無症候性マラリア原虫感染者へのアミノレブリン酸リン酸塩(健康食品)の有効性を検討する無作為化二重盲検並行群間比較試験」については、健康食品の投与ということで、CRB か倫理審査委員会かで意見が分かれた研究である。厚生局や東京都にも問い合わせしたが、海外での研究実施のため、特定臨床研究ではなくて倫理審査委員会での審議となった。
- ・ 「乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16 によるエムポックス発症予防効果を検討する無作為化比較試験」については、査読時に『・研究目的を「曝露前予防接種によるエムポックス発症予防効果は検討されていないことから、これを検討することが本研究の目的」と説明しているが、まだ検討されていない使用方法に関する有効性の検討であれば特定臨床研究に該当するのではないか。特定臨床研究に非該当であると考えた理由を説明すること。』と指摘されていたが、倫理審査委員会での審査となった。
- ・ 食道癌術後患者の嚥下機能の経時的变化および嚥下障害が残る患者のリスク因子を明らかにする研究で、手術前、術後 1、3、6 ヶ月で嚥下内視鏡検査、嚥下造影検査、高解像度マノメトリー検査を行う観察研究が指針対象の委員会に新規申請された。侵襲性について確認がなされたが、承認された。
- ・ 心房細動アブレーションにおいて、GP 陽性であった場所がクライオアブレーション後も陽性であったときに、通常であれば陽性点を追加焼灼するが研究目的で実施しないという臨床研究を、指針の委員会に申請されようとしたが、事務局による事前相談の段階で臨床研究法による実施が必要と整理した。
- ・ 研究目的で FDG-PET で評価する観察研究の申請があったが、事務局判断で介入研究としての審査に変更となった。
- ・ 慢性咳嗽患者に対しアストグラフ法による呼吸機能検査を用いた観察研究の申請があったが、未承認薬剤の吸入が含まれていたため、事務局判断で介入研究としての審査に変更となった。
- ・ 胆石胆囊炎・胃腫瘍・胆道腫瘍・脾腫瘍患者を対象に、研究目的に検査薬 X を静脈内投与し検査機器 Y を用いて肝臓蛍光強度を測定する観察研究。指針対象の委員会に申請され、侵襲を伴う観察研究として承認された。
- ・ 侵襲性が高い研究を観察研究で許容していない
- ・ 透析治療が行われている慢性腎不全患者のうち、労作性狭心症が疑われた患者を対象とした研究で造影 MDCT 検査時にアデノシンを投与することが適応外となり、CRB で審査・承認となった。造影 MDCT 検査時にアデノシンを投与する以外は観察研究に近い研究だった。(臨床研究法施行前は倫理指針下で実施していたが、臨床研究法施行に伴い、積み替え対

資料 2

応を行った)

- ・ パーキンソン病患者を対象に、ある薬剤を服用した際の神経可塑性評価を、非侵襲脳刺激である 4 連発磁気刺激法で行った。指針対象でも審議できる案件であったが、電気刺激を伴う侵襲性と企業からの資金提供もあり CRB で審議を行った。
- ・ 内視鏡検査における生検検体数が通常診療に追加して増える研究が、指針対象の委員会に申請されたが、指針準拠で承認された。

質問 4： いわゆる観察研究に関する臨床研究法の適用範囲について、「臨床研究法施行 5 年後の見直しに係る検討のとりまとめ（令和 4 年 6 月 3 日、厚生科学審議会臨床研究部会）」では、以下のような議論がなされました。

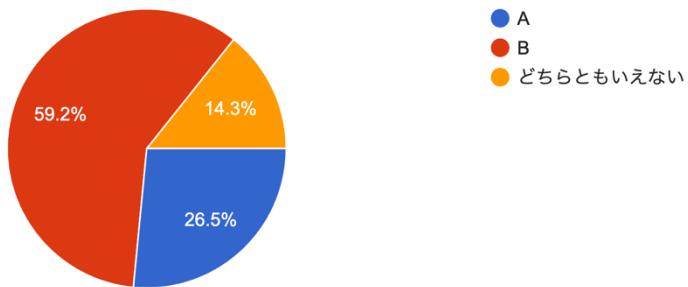
- A) いわゆる観察研究であっても侵襲の程度によって研究対象者に与える負担やリスクは異なるところ、患者の立場からすればいずれも臨床研究であり、安全性や情報公開に差があつてはならないため、現状の研究環境下においては、侵襲が大きいものは法の対象とすることも必要である。
- B) 国際整合性の観点、定義の不明確さや現状の混乱を回避する観点から、臨床研究法における臨床研究の範囲を介入研究に限るべきであり、法の対象外となつたとしても、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の下で安全性や質について一定の担保がなされている。

今回のアンケート調査は、上記 A)の考え方のもとに行われている実態調査ですが、回答者の個人的なご意見で結構ですので、いわゆる観察研究に関する臨床研究法の適用範囲について、ご自身の考え方が A)、B)どちらに近いか、またその理由についてお聞かせください。

資料 2

【結果】

質問4：今回のアンケート調査は、上記A)の考え方…いか、またその理由についてお聞かせください。
49 件の回答



A:

- 機関によっては、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の下で安全性や質について一定の担保されていると思えないため。
- そもそも介入研究と観察研究とを適切に区別できる研究者も多くないと思います。
- 被験者保護
- 観察研究、介入研究の解釈について研究者、委員会の個人差、施設間差がある。明らかに介入でも、観察であると主張される場合もあり、ある程度の線引きは必要と考える。研究者も臨床研究法下で審査を行いたくないがために観察研究にシフトしたがる傾向がある。
- 臨床研究において重要なことは被験者の安全性についての担保であり、定義の不明確さや現状の混乱を回避する目的で臨床研究法の適用範囲を定めるのもではないため。ただし、「侵襲が大きい」の定義が難しく、法律である「臨床研究法」の対象とする場合、その定義をある程度明確にする必要がある。また、その定義をCRBの判断に委ねることは避けたい。
- Aと回答するものの観察研究についても実施件数が減る可能性について懸念される。
- 観察研究として行っても、介入研究として行っても、患者の侵襲の度合い、研究結果が変わらないのであれば、法律下で質の高い臨床研究を行った方が、倫理性、科学性が担保される。
- 侵襲が大きいことにより研究対象者のリスクが増大することから研究対象者保護の観点から厳格に扱うべきと考える。
- 研究対象者に与える負担やリスクが大きい研究に関しては、モニタリングや監査を行うことで、対象者の安全性が確保されていることを第三者がチェックすべきであると考えます。
- 侵襲が大きい研究は慎重に審査すべきです。
- 医療者が行う医学研究に限れば、原則性善説のもとに指針下でも対象者を保護できるが、

資料 2

必ずしも医療者が関与しない人対象研究も多くあり、観察研究でも侵襲が大きい場合がある現状を考慮すると、違反した場合に罰則を伴う法整備が必要と考えられる。

- ・ 侵襲の程度は人によるため。

B:

- ・ **研究**を目的とした介入を行わない、患者の治癒・改善のみを目的とした通常臨床で、多少、通常範囲を超える検査等があったとしても、その治療の結果を観察するのみの観察研究を臨床研究法の範囲内に含めた場合、こうした治療の質が下がる不安があるため。
- ・ 臨床研究法の制定の背景として、企業との利益相反関係問題が大きいと思います。制定の背景から、侵襲の程度等により該当範囲を広げることは、法律の制定趣旨にそぐわないと考えたため、B を選びました。
- ・ 侵襲の程度について画一的な評価は困難であり、侵襲を適格に評価する指標も存在せず、研究責任医師や各委員会判断に委ねると施設によるばらつきが生じる。侵襲の程度の判断にかかる問題は今に始まったものではなく、臨床研究法施行以前、指針のみで運用していた時代からの課題であり、既に施設によりバラついた判断(承認)がなされた状況にある。治療法、検査、手技などすべての医行為について、侵襲の程度を表記した一覧等を提示して頂けるのであれば A)による進め方も可能と考える。
- ・ 研究者の混乱を招く上、CRB・倫理委員会の事務局担当者も混乱するため
- ・ B の意見に賛同できるため。
- ・ 1つの事務局で法と指針の2つの委員会を運用しており、それぞれ運用方法が異なるため。また、研究者側に対しても区分けに関する明確な説明が必要となるため。
- ・ 「医薬品や医療機器等を人に対して用いることにより、その有効性、安全性を明らかにする研究」以外は臨床研究法の対象外であると明確に線引きを行ったほうが判断基準で迷うことなく、委員、施設による判断の違いが問題になることもない。侵襲の大きさを該当性の判断基準とすると、判断が施設によって異なる可能性があり、一括で審査を行うのに支障を来すことが予想される。侵襲性の大きさの判断と対応については指針下であっても適切に行えれば良いと思う。
- ・ 臨床研究法の成立までの経緯を鑑みれば、介入研究に限定する方が、よりクリアに整理できると考えたため。
- ・ いわゆる観察研究については、B)の考え方を支持します。こちらの理由について、現在も人を対象とする生命科学・医学系研究にて、侵襲と介入の定義がなされており、介入または侵襲

資料 2

(軽微な侵襲を除く。)を伴う研究、あるいは伴わない研究として区別した上で、倫理審査委員会にて役割分担を明確にしたうえで審査を行っております。A)の方向性となった場合、医薬品等を使用するもので「通常の医療と大きく異なる傷害・負担が大きい検査等を研究目的で診療に追加して行う研究」をさらに分離する必要があり現場はさらに混乱するのではないかと考えるからです。のことから、見直しの際は、基準や例示を明確にして頂きたいです。

- ・ 指針では軽微な侵襲の目安として一般健康診断としているが、その具体例が示されていないので各機関で侵襲の程度の判定は大きく異なっている。もし、法で侵襲の程度によって、法対象とするか指針対象するかを決めるのであれば、より詳細で具体的なルール決めが必要であるが、侵襲の程度で振り分けるのは、そもそも臨床研究法の成り立ちから考えたら対象外の考え方であり、現在の臨床研究法の区分けで十分と考える。努力義務として実施したいのであればそれを止めることはせずに、各機関で判断がされればよいと思うので観察研究は引き継ぎ倫理審査委員会での審査でよいと考える。
- ・ 研究目的で検査を追加する場合は一律介入とすべきであり、そのうえで侵襲の大きさではなく、研究の目的や資金の観点等から臨床研究法の対象とする研究の基準を策定すべきと考える。
- ・ 指針に基づく倫理審査委員会で十分かつ迅速な審査が可能であると考えるため
- ・ 臨床研究法の経緯から考えると、侵襲の度合によって法の対象かを判断することが妥当とは考えにくい。また、その研究を行う事の科学的妥当性の判断ができない。臨床研究法で審査されることが研究の被験者リスクを低減するとは考えにくく、その必要があれば指針を強化すべきと考えるため
- ・ 特定臨床研究は、指針下よりも、特に科学的妥当性の評価が重要視されるので、最初の計画立案に沿って実施していくことが望ましい。仮に探索的な観察研究が申請された場合、実施していく内に評価や分析方法、アウトラインや症例数が多々変更されてくることが多いので、計画書の変更がされてしまうと、当初の計画から膨らんだ内容になったり、当初と異なる計画になってしまう可能性がある。少なくとも、臨床研究の範囲は介入研究に限られるべきと考える。
- ・ 臨床研究法の範囲を介入研究に限ることで、研究者だけではなく、審査委員や国民にもわかりやすい規制となり、研究の活性化につながることを期待する。
- ・ 軽微侵襲と侵襲の境界は判断が難しい。傾向として申請者は指針下での研究を希望するので場合によっては指針の委員会で審議の結果、臨床研究審査委員会で再度審議が必要になることなども想定され、事務局の対応は難しくなるのではないかと思われる。

資料 2

- ・ 実施される検査等はさまざまであり、また、侵襲の程度は、研究対象者の年齢や状態等も考慮して判断がなされるものであり、同じ検査であっても研究対象者によって侵襲の程度について異なる判断がなされる可能性も十分考えられます。侵襲の程度の判断が統一化されていない中で、侵襲の大小により法の対象・非対象を区別するのは、より複雑になり、研究機関(研究者)や認定審査委員会間における認識の差による混乱が生じるのではないかと思います。現状、倫理指針で、“介入”とは、“研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因(健康の保持増進につながる行動及び医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む。)の有無又は程度を制御する行為(通常の診療を超える医療行為であって、研究目的で実施するものを含む。)をいう。”と定義されている一方で、臨床研究法の施行等に関するQ & Aでは、「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」(いわゆる観察研究)は、法の対象となる臨床研究には該当しない。追加の検査が、患者の身体及び精神に生じる傷害及び負担が小さいものである場合には、「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」に該当せず、法の対象となる臨床研究に該当しない。とされており、「医療行為の有無及び程度を制御すること」への該当性に傷害・負担の大小の要素が加わり、さらに混乱を招く原因になっているように思います。また、上記倫理指針の“介入”的定義を純粋に解釈すると、研究を目的とした検査を追加することは“介入”にあたるように読みますが、現状では、観察研究の範疇として処理されている例が多いという印象があります。これらの状況からしますと、まずは、倫理指針、臨床研究法その他関連通知で矛盾のない形で“介入研究”と“観察研究”的区別が明確に示され、そのうえで“介入研究”が臨床研究法の範囲とされるのが適切ではないかと考えています。その際、健常者が研究対象者である場合の考え方についても示されることが望まれます。尚、今回は、医薬品等を用いる研究での「通常の医療と大きく異なる傷害・負担が大きい検査等」に焦点があてられており、設問の趣旨からは外れますが、現在、手術・手技に関する介入研究は臨床研究法の対象から除外されており、研究対象者の安全性の確保という観点からすれば、これらの研究も臨床研究法対象に含めるのが適切ではないかと思います。
- ・ 定義の不明確さから CRB や各指針対象下の審査委員会によって判断がばらつく恐れがある。
- ・ 臨床研究法の該当性は、研究目的や研究内容に依存するので、侵襲だけを軸に考えられるものではなく、現場ではケースバイケースで対応が必要であるため。

資料 2

- ・ 「法施行2年後の見直し」では、手術・手技の個別性や多様性の観点から医薬品等の臨床研究の相違点があるとされた。また、国際整合性の観点からも対象外とすべきとの結論に至ったと思われる。観察研究として実施する研究において実施される研究目的の検査等においても、一律のリスクの評価は困難であり、また規制すべき検査等を明確に区分けすることも困難であるように感じる。国際整合性の観点からも、また一般的に用いられている観察研究の定義(=指針上の非介入研究)と異なる定義を設定することからも、現場に混乱が生じることが予想される。以上のことから、研究目的による検査等が侵襲を伴う非介入研究を臨床研究法の対象することには疑問を感じる。生命・医学系指針においても侵襲を伴う研究には上乗せの規制が設けられている。対応が不十分であるというのであれば指針の改正を行うべきであり、臨床研究法の対象として規定する必要性は乏しいように思われる。
- ・ 侵襲の程度については、各委員会によって判断が異なることが予想される。また侵襲ありの研究の申請があった際に倫理指針下で実施するか、臨床研究法下で実施するかの判断をする必要がでてくるため、審査までに時間を要する可能性がある。倫理指針下でも安全性等については委員会で審査を実施しているため、問題ないと考える。
- ・ 観察研究の定義にあいまいさが残る現状、Bの方が混乱が少ないと考えられるため。
- ・ 一部の観察研究が臨床研究法の適用になると、臨床研究を委縮させる。
- ・ 「侵襲が大きいもの」の基準を明確にすることは困難であり、「大きいかどうか」を基準にするならば、一度制度を整えたとしてもケースバイケースの議論が続くと考えます。また侵襲の大小にかかわらず、患者の安全を確保することは、臨床研究を執行する上で必須であり、「侵襲が大きい=臨床研究法」に寄せる必要はないではと考えます。
- ・ Bに記載していただいたとおりです。Aに関する明確な判断基準の作成困難であり、同一の研究内容に対して各委員会ごとに適応させる法令に関する判断が異なる事態は避けなければならないと考えます。
- ・ 判断の定義が不明確である点、および「侵襲」に係る被験者保護については倫理指針でも十分に担保されているため、観察研究は指針下でよいと考える。臨床研究法は企業が関わる場合や、高いエビデンスをもとめられる場合に該当するという分類でよいのではないかと思う。

どちらともいえない:

- ・ リスクが高い研究を法で管理する事は良い事だと思う。しかしその場合、侵襲の大小の判断が委員会毎にばらついてしまい現場が混乱するため、明確な判断基準や、相談窓口を作つていただきたい。

資料 2

- ・ 臨床研究法下の試験については、登録及び申請の制限などの観点から、Aにしてしまうと研究者の負担が増えるのみだと思います。侵襲ありの研究の場合のリスクは、モニタリング・効果安全性委員会の運用等で担保されるべきで、審査する委員会や法律での対応でリスク軽減が期待できる根拠は乏しいと思います。ただし、侵襲ありの研究のうち、企業からの資金がはいっている研究については、臨床研究法下での実施が望ましいと考えます。理由はディオバン事件のようなことが観察研究でも起こり得るからです。
- ・ 臨床研究法設立の経緯から選択しました。
- ・ 本件のように法改正に影響を及ぼすような調査に対して「個人的なご意見」で回答することは、一般的には考えられないかと存じます。よって、「どちらともいえない」といたします。
- ・ 安全性や質について一定の担保がされたとしても、患者目線で考えた場合の負担の度合いは考慮した方が良いと考えるため
- ・ 本来は研究対象者に対して規制の違いではなく、共通したルールが適用されるべきではないかと考えるからである。一方で研究対象者に対し影響の大きいものについては、その実施に際し、強制的な停止が可能な仕組みが必要な可能性も否定できないと考えるからである。
- ・ ひとつの検査の侵襲度も重要な視点だと思いますが、侵襲度はあまり高くない検査を複数実施する観察研究も、患者さんの負担は大きいことがあると思います。検査と診察だけで1日かかり、患者さんは疲れてしまう観察研究があります。特に小児では、患者さんにかかる負担度を考慮してもよいのかなと思います。ただ、Bのとおり定義が曖昧だと臨床研究法への該当性で迷うことが増えると思います。また、例えば小児ではMRIのために入院して鎮静します。同じ検査でも成人と小児で負担は変わります。かといって、負担が大きいから臨床研究法で実施するかというと、そこまでしなくとも、とも思います。難しいです。。

資料 3

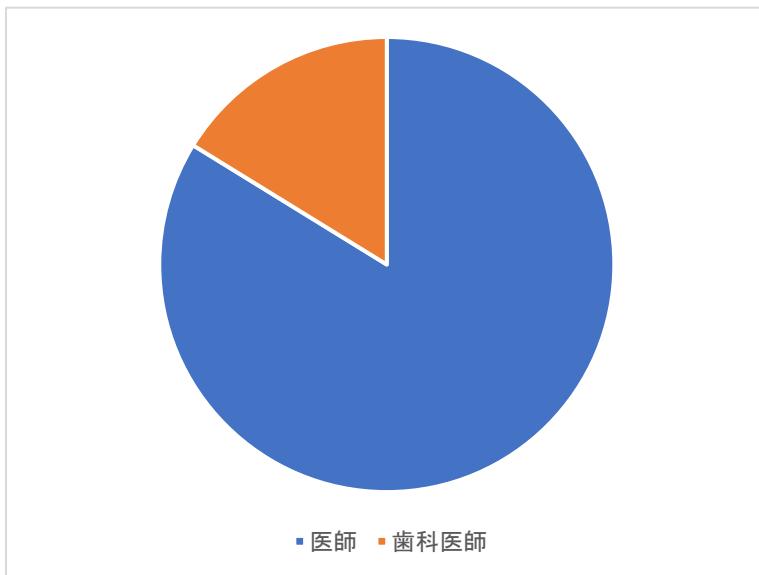
令和 5 年度厚生労働科学特別研究事業

臨床研究法の適用範囲とすべき「傷害・負担が大きい検査等」の基準策定に向けた調査研究

資料 3: 北海道大学病院の研究者に協力を依頼した、「傷害・負担が大きい検査等」に関するアンケート

担当者: 北海道大学病院 七戸 秀夫

北海道大学病院の臨床研究マネージャーに、「傷害・負担が大きい検査等」に関するアンケートを依頼した。同マネージャーは各診療科・部門に一名ずつおり、臨床研究の管理業務を担当している。基本、医師または歯科医師で、本人も研究者として臨床研究に従事していることがほとんどである。この報告では回答者を医師または歯科医師に限定し、37 名から回答を得た。



以下が実際の設問とその回答を列挙し、報告者が分析を加えたものである

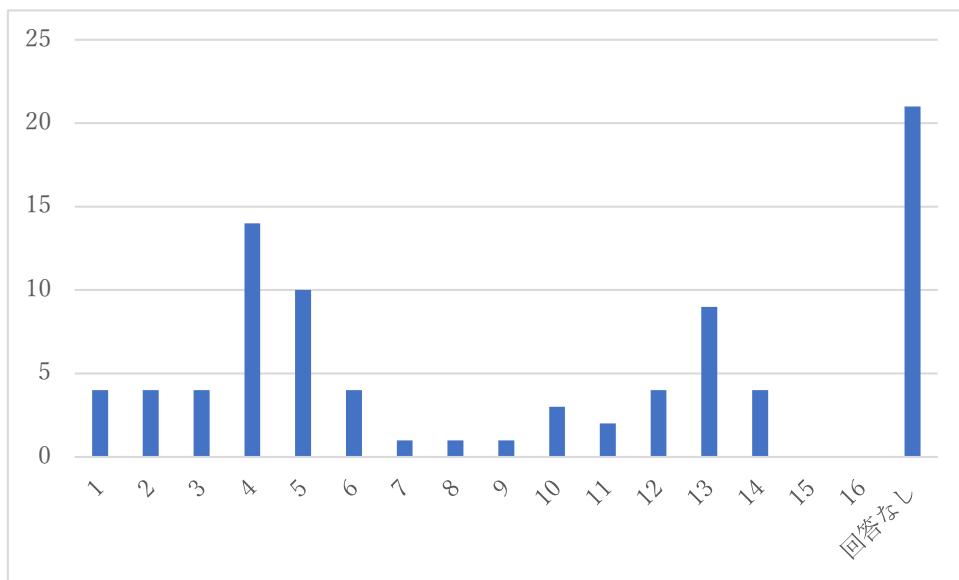
令和3年度厚生労働科学特別研究事業(対象者負担の大きい観察研究の審査の実態調査、吉田班)では、通常臨床で医薬品等を用いてその安全性や効果等を評価する目的で実施された研究の中で、「軽微を超える侵襲」や研究目的による検査等において負担が大きい(来院回数の増加や入院が必要となる等)ものを、主だった認定臨床研究審査委員会と、同機関の倫理審査委員会に協力していただき調査したところ、以下のような検査等が挙げられました。

質問 1: A)1~16 で、研究対象者にとって「通常の医療と大きく異なる傷害・負担が大きい検査等」に該当するため、臨床研究法下で実施した方が良いと考えられるものを列挙してください。

A) 指針下で行われた観察研究

資料 3

	検査等の内容	対象疾患領域
1	2段階アングル嚥下内視鏡（未承認機器）	耳鼻咽喉疾患
2	蛍光剤含有食物による嚥下機能評価	耳鼻咽喉疾患
3	鼻腔内視鏡検査	呼吸器疾患
4	レーザースペックルコントラストイメージング（研究目的の検査、心停止が最大2分間延長）	循環器疾患
5	経食道脊髄・心臓磁界センサ（胃管型センサを鼻腔から食道に挿入）	健常者
6	入院による PSG（ポリソムノグラフィー）+ MSLT（反復睡眠潜時検査）	精神神経疾患
7	見守りサポートシステム（評価する機器）の導入	その他
8	基準嗅力検査、静脈性嗅覚検査	呼吸器疾患
9	副鼻腔(単純)CT	呼吸器疾患
10	負荷心筋シンチグラム	循環器疾患
11	¹⁸ F-FDG PET/CT 検査	悪性新生物
12	大腸・小腸内視鏡時の粘膜生検部位の追加	消化器疾患
13	研究目的の骨髄穿刺・生検、骨髄液採取量の追加	悪性新生物
14	がん摘出手術・生検時の生検採取量の追加	悪性新生物
15	採血量の増加（ただし年齢、病状、増加量、追加穿刺の有無などの条件による）	患者
16	採血量の増加（ただし年齢、増加量、追加穿刺の有無などの条件による）	健常者

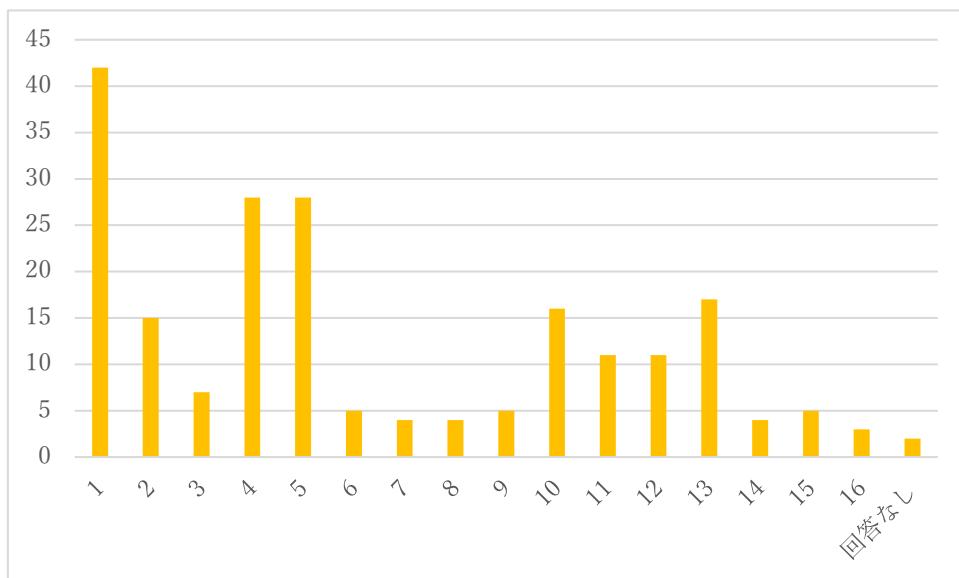


研究者 37 名中、21 名が「臨床研究法下で実施した方が良いと考えられるもの」を回答せず、事務局のアンケート(資料 2)との大きな差になった。医師ら研究者は、研究での侵襲性に關し患者とし

資料 3

て日常的に受ける検査を基準として、相対的な侵襲性の程度を判断する傾向が示唆された。また、事務局アンケートでは#1(耳鼻咽喉疾患における 2 段階アングル嚥下内視鏡（未承認機器）の使用)が最も高い数字であったが、研究者はそう考えない(未承認機器であるかどうかは不問である)傾向がみられた。

参考:事務局アンケート

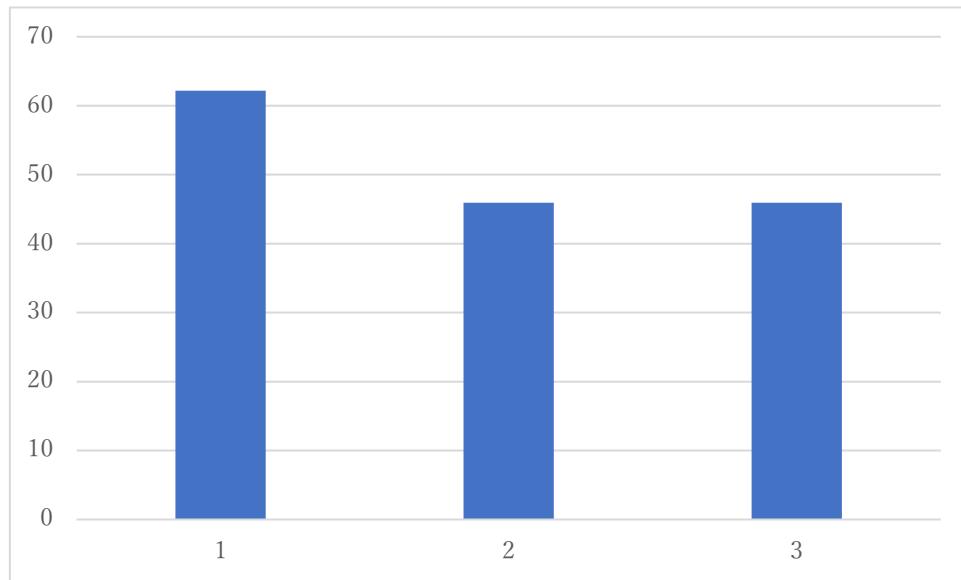


質問 2: B)1~3 で、研究対象者にとって「通常の医療と大きく異なる傷害・負担が大きい検査等」とまではいえないため、指針下で実施してもかまわないと考えられるものを列举してください。

B) 臨床研究法下で行われた観察研究

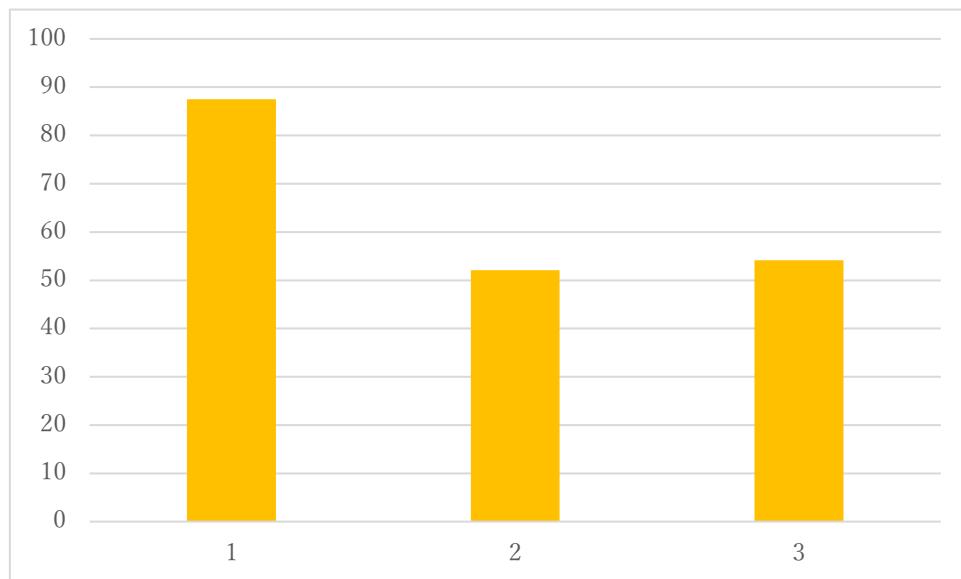
	検査等の内容	対象疾患領域
1	睡眠中の呼吸、心拍、体動をモニタリング（入院・通院問わず、就寝するマットレス下に評価する機器を敷く）	循環器疾患
2	SMS 灌流 MRI（造影剤使用）	脳神経疾患
3	冠動脈 CT（造影剤使用）	循環器疾患

資料 3



研究者アンケートでは、事務局アンケートほど#1(睡眠中の呼吸、心拍、体動をモニタリング)が高くなかつたが、全体の傾向は同様であった。

参考:事務局アンケート



質問 3: いわゆる観察研究に関する臨床研究法の適用範囲について、「臨床研究法施行 5 年後の見直しに係る検討のとりまとめ（令和 4 年 6 月 3 日、厚生科学審議会臨床研究部会）」では、以下ののような議論がなされました。

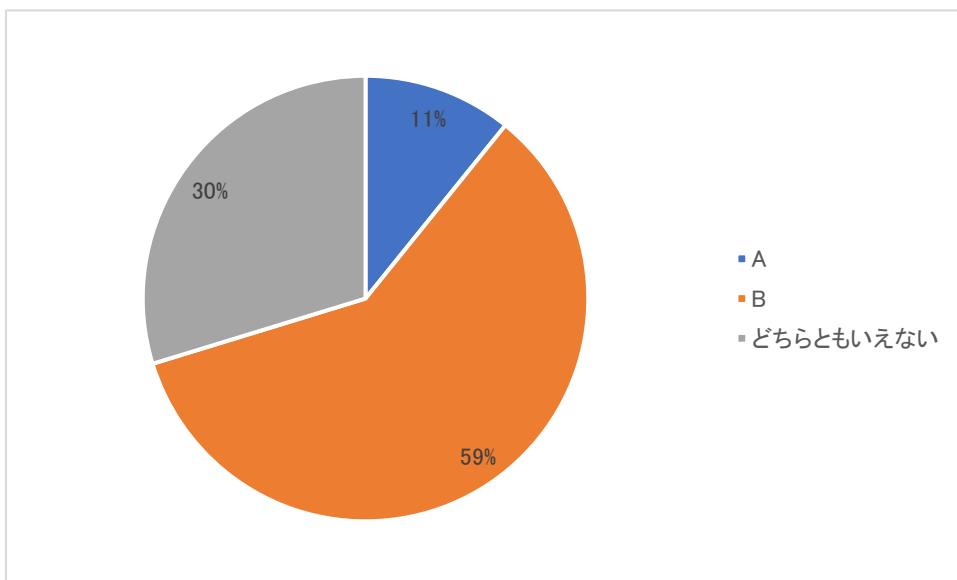
A) いわゆる観察研究であっても侵襲の程度によって研究対象者に与える負担やリスクは異なる

資料 3

ところ、患者の立場からすればいずれも臨床研究であり、安全性や情報公開に差があつてはならないため、現状の研究環境下においては、侵襲が大きいものは法の対象とすることも必要である。

B) 国際整合性の観点、定義の不明確さや現状の混乱を回避する観点から、臨床研究法における臨床研究の範囲を介入研究に限るべきであり、法の対象外となつたとしても、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の下で安全性や質について一定の担保がなされている。

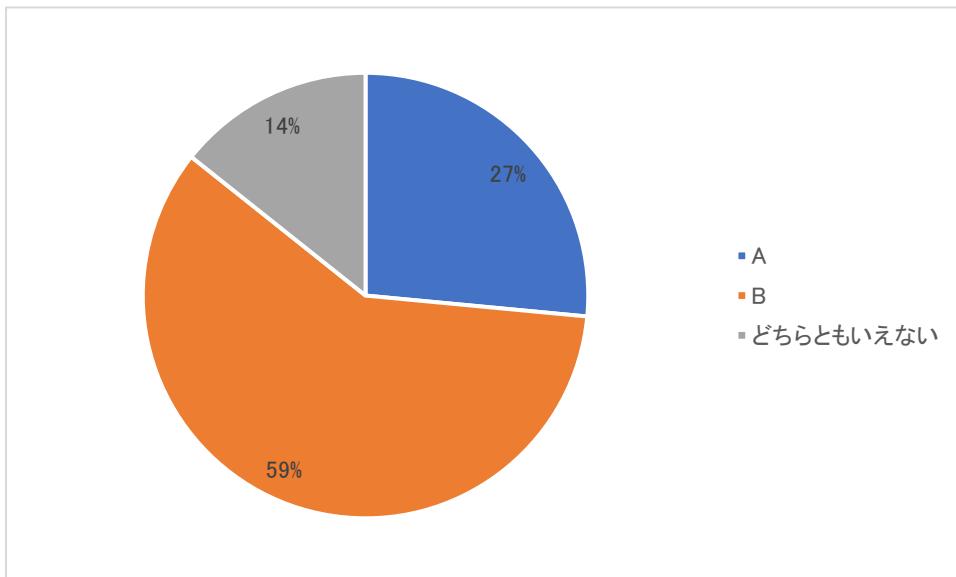
今回のアンケート調査は、上記 A)の考え方のもとに行われている実態調査ですが、回答者の個人的なご意見で結構ですので、いわゆる観察研究に関する臨床研究法の適用範囲について、ご自身の考え方が A)、B)どちらに近いか、またその理由についてお聞かせください。



事務局アンケートと比較し、研究者には A に賛同する意見は少なかった。特定臨床研究などの手続きの煩雑さを感じる方が多く、これ以上臨床研究法の該当範囲を広げてほしくないといった、意見の表れの可能性がある。

参考:事務局アンケート

資料 3



研究者からのご意見

A:

- ・ 昨今の世論や医療安全を考慮すると、A が望ましいと考えた。
- ・ 侵襲が大きいものは、健康上や訴訟などのリスクを伴うために法での適応が望ましいと考えました。
- ・ 侵襲の程度により分けて検討する必要があるかと思います。

B:

- ・ 法の対象となる研究が明確な方が研究者と患者の双方にとって研究目的を達成しやすくなると考える
- ・ 観察研究に関する臨床研究法の適用範囲を拡大することで費用がかさみ、手続き等が煩雑になり、研究がやりにくくなるのは避けたいところです。
- ・ B)をしっかり行うことが重要と考える。
- ・ 今まで以上に研究遂行の障壁となるような、制度の解釈は避けるべき
- ・ 倫理申請を行って、倫理指針について十分に審査されたうえでの研究であれば、安全性や質について一定程度の担保はなされているとの考えに賛成です。
- ・ 観察研究における適用範囲がわかりにくいため。
- ・ 軽微な侵襲のある観察研究であっても、生命科学・医学系研究に関する倫理指針の下で行われていれば安全性の面では問題ないと考える。

資料 3

- ・ 国際整合性の観点、定義の不明確さや現状の混乱を回避する観点から
- ・ 現状で、臨床研究法に則った研究は、申請や変更等に手間がかかりすぎると思います。人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針でも、計画書を提出して安全性を担保しているのだからこれ以上臨床研究法の適用範疇を広げないでほしいです。
- ・ 煩雑な手続きの増加はますます日本の研究レベルの低下をもたらすと思います。
- ・ 法の対象となる研究が多くなることで煩雑になり、研究が進まなくなる懸念がある。
- ・ 患者の立場からすると「研究であること」には変わりなく全ての研究に対し研究者側で責任をもって行うことにも変わりはない。法の対象となる研究の範囲が広くなればなるほど研究を行う側は手続きの煩雑さなどから意欲が削がれるよう思う。すべての研究を法の対象とすれば問題となっている手続きの煩雑さが少しは楽になるのか？とも思ってしまう。
- ・ A では研究者負担が増加すると思われる。B で特に問題ないと思われる。
- ・ 患者さんとして侵襲が大きい観察研究は、安全性が担保されていれば、いずれの方法でも良いと思います。いずれにせよ、手続きが煩雑で医師の負担が大きくなる事により、臨床研究が進まなくなるという事態は避けられるよう、スムーズに研究が行える協力体制を作つていただければ幸いです。
- ・ A では研究が衰退する一方。日本は締め付けが厳しすぎる。

どちらともいえない:

- ・ 研究に関連した項目で合っても侵襲が高いものにおいては法のもとに整備される必要があると思うが、その一方で研究実施の手続きが煩雑になることで研究を行う困難さもまた出てくる可能性があり、どちらとも言えないと回答します。
- ・ 臨床研究法の見直しについて、いくら見直されようと、一言ものを申さないと気が済まない世の中の人たちが、不要な正義感のもとに研究者を縛り付けるだけの法律であることに変わらないので、無駄な意見はしません。

EUでの介入の取り扱い メールでの調査

国立がん研究センター中央病院
国際開発部門/臨床研究支援部門
中村 健一



国立がん研究センター
中央病院
National Cancer Center Hospital

診断やモニタリングの上乗せも「介入」か？

- EU-CTRでの介入(=clinical trial)の定義
- (2) 'Clinical trial' means a clinical study which fulfills any of the following conditions:
 - (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;
 - (b) the decision to prescribe the investigational medicinal products is taken together with the decision to include the subject in the clinical study; or
 - (c) diagnostic or monitoring procedures in addition to normal clinical practice are applied to the subjects.

EU研究者からの回答(抄)

■ University of Glasgow(UK)

- 2cが適用されるのは、診断やモニタリングの方法が、研究の一部ではなく、臨床的ケアの方法を変える場合だけではないか
- 英国は欧州の多くの地域よりも規制の解釈が緩やかで、私たちはそのようにしている

■ University Hamburg(ドイツ)

- EU-CTRやCTIS systemが今年初めに運用開始されたところで、まだ経験は少ない
- だが、手技や検査の上乗せはEU-CTRでは臨床試験の範疇に入る
- 実際の事例は知らないが、例えばがんの化学療法を受けている患者を対象にした前向き観察研究で、日常診療では行われない臨床検査を追加して、予後と関連付けることは臨床試験と見なされる可能性が高い

EU研究者からの回答(抄)

■ University Basel(スイス)

- スイスはEUの一部ではないが、国内法はEU-CTRに沿ったものとなっている
- MRIの3Tと7Tを比較する試験は上記の国内法の対象となった(注:つまり介入と見なされた)
- 3Tと7TのMRIを含む2つ目の研究は、主な研究仮説が3Tと7Tの比較ではなく、3Tでは利用できない場合の7TのMRIシーケンスを使用しただけだったので、この新たな国内法には該当しなかった
- 質問についてはClinical Trial Unitに聞いてみた
 - 生検や血液検査の上乗せはEU-CTRの2cに分類される可能性が高い。しかし具体的な事例は持っていない
 - スイスではこの手の研究はHuman Research Act HRAの対象となり、倫理審査も求められるが、臨床試験とは分類されない(注:つまり非介入ということ)

EU研究者からの回答(抄)

■ EORTC headquarters(ベルギー)

- 確かに、標準治療に加えて、日常診療で行わないような検査を付加するのはEU-CTRで診断での臨床試験に該当する
- EU内でもこの定義については混乱があり、日本はこれを参考にしない方がよい
- (後略)

EU研究者からの回答(抄)

■ EMA(CTIS管理担当者)

□ EU-CTRのQ&A1.9が参考になる [\(https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-12/regulation5362014_qa_en_0.pdf\)](https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-12/regulation5362014_qa_en_0.pdf)

For the classification as a clinical trial vs. a non-interventional study the assignment to one of the following therapeutic strategies is NOT considered „normal clinical practice“ as defined by Article 2 (6) of Regulation (EU) 536/2014:

- Administration of a medicinal product without a marketing authorisation in the EEA (9).
- Administration of a medicinal product in healthy volunteers or in patients without clinical indication or medical need.
- Other unproven interventions as defined in Article 37 of the Declaration of Helsinki.
- Blinding or randomisation of treatment allocation.
- Additional or more frequent/increased diagnostic or monitoring procedures or sampling performed solely for the purposes of the clinical study.
- Any procedures not considered clinical practice for the individual patient within the framework of the National Healthcare System of the Member State concerned with the clinical study.

With regard to off-label use of medicinal products with a marketing authorisation in the EEA it is within the competence of each Member State to determine if established off-label use in principle is considered within their normal clinical practice and can be investigated in a non-interventional study or not.

Sponsors are recommended at the planning stage of such a clinical study/clinical trial to seek advice from all Member States where the study/trial is intended to take place. A clinical trial application should then be submitted to all Member States where the conduct of a non-interventional study is not possible.

EU研究者からの回答(抄)

■ EMA(CTIS管理担当者)

- EU-CTRのQ&A1.9が参考になる (https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-12/regulation5362014_qa_en_0.pdf)

EU規則536/2014の第2条(6)に定義されている臨床試験と非介入研究の分類において、以下のような事例は「通常の日常診療」とは見なされません。

- EEA(ヨーロッパ経済領域)での販売承認を持たない医薬品の投与。
- 健康なボランティアや臨床的な指示や医療上の必要がない患者への医薬品の投与。
- ヘルシンキ宣言の第37条で定義されているその他の未承認の介入。
- 治療割り付けのブラインド化またはランダム化。
- 臨床研究の目的のためだけに実施される追加的、またはより頻繁な/増加した診断やモニタリング手順、サンプリング。
- 該当する国の国民医療システムの枠組み内で個々の患者にとって通常の日常診療とは考えられない手続き。

EEA内で販売承認を持つ医薬品の適応外使用に関しては、各加盟国がそれが原則として彼らの通常の臨床実践に含まれるか、非介入研究で調査可能かどうかを決定する権限があります。

スポンサーは、そのような臨床研究/臨床試験の計画段階で、研究/試験が行われる予定の全ての加盟国から助言を求めることが推奨されます。非介入研究が実施できない全ての加盟国に対して、その後、臨床試験の申請を行うべきです。

EU研究者からの回答(抄)

- EMA(CTIS管理担当者)
 - Significant procedureの追加を伴う研究は「臨床試験」と見なされる
 - しかし多くはlow intervention clinical trialと見なされる
 - 事例としては以下が挙げられる
 - CLINDA-PK
 - STOP-COPD
- 日本側から再確認
 - CLINDA-PKは薬剤の投与やPKサンプリングは日常診療の一環として行うという記載がプロトコールにあり、追加の検査はないように見えるがなぜ介入と見なされたのか？
- EMAからの回答
 - 血液と羊水のサンプルは、標準的な日常診療の一環としてこの薬剤の投与を受けている女性から採取されたが、一方でこれらのサンプルの採取は「通常の診療に加えて、診断またはモニタリング処置が参加者に行われる」に該当する形で行われる(注:つまり血液や羊水のサンプリング自体は日常診療では行わない)。参加者は追加サンプルの採取に同意しなければならなかった。

EU研究者からの回答(抄)

- 日本側からの再確認
 - CTISに登録されていた下記の試験に関して質問
 - **Observational Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Biomarkers of Bulevirtide Treatment in Patients with Chronic Hepatitis D**
 - EUCT number: 2023-504414-29-00
 - この試験では治療は日常診療として行われるもの、末梢血、唾液、便等が追加の検査として行われることになっている。この試験は介入に相当するか？
- EMAからの回答
 - この試験では、試験名とは裏腹に患者の日常診療の一環として2mgのBulevirtide+/-PEG-IFNa-2aおよび+/-NAの抗ウイルス治療を行い、前向きフォローアップを伴い、有効性と安全性を評価する観察研究である。
 - BulevirtideとPEG-IFNa-2aはIMPである。
 - 主たる目的には「医療の標準的モニタリング計画に従って実施されるウイルス学的検査、生化学的検査および処置(肝弾性測定および／または肝生検を含む)のデータを収集する」とある
 - これらのサンプル収集は、「通常の診療に加え、診断またはモニタリング処置が被験者に適用される」に該当する。

EU研究者からの回答(抄)

■ ECRIN(フランス)

- (C)の記載は悩ましいが、やはり文字通り、通常診療以外のことを行った場合は原則、文脈上の低侵襲介入研究に含める方向
- ただし、実際(C)のみを適応した研究は、ほぼ経験がない
- EUのアカデミアではcomparative effectivenessがメインであり、バイオマーカーの検査値やバイタルのモニタリングをそれ自体を調べるというより、何らかの介入を主要な clinical outcomeにした上で、これらを副次的あるいは参考値として調べることが多い
- (中略)
- 理論的にはモニタリング、血液検査のみ等の場合であっても被験者の意識、行動に変容をもたらすもの(血液でも回数が増える、量が増えて観察が必要となる、画像でも時間がとられるなど)であれば、介入であると考える

EU研究者からの回答(抄)

■ ECRIN(フランス)

- 法的にはこうした微妙な例を介入として扱う根拠として、人権保護、情報保護の観点で介入試験と同程度の配慮を求めるべきという背景があり、それ以外の臨床試験の妥当性にかかる内容に関しては、必ずしも介入と同程度を必要とすることを(C)の記載は目的としていない。
- 実際、低侵襲介入に関する報告や変更等の手続きはかなり免除されている。事実上、観察研究に近い形とも考えられ、どちらに振り分けられても書面上の問題であって本質的には問題ない

EU研究者からの回答(抄)

- 日本側からの再確認
 - EUでは、EU-CTRにかかるないような観察研究を一律にカバーするような規制はあるのか？(日本といえば倫理指針、米国といえばコモンルールに相当するような、介入以外の人を対象にする研究を広くカバーするような規制)
 - 以前、これはEUの中でも国によって異なると聞いたことがあるが、その規制がどうなっているのかということと、倫理審査は同じIRB/IECで審査されているのか、規制ごとに別の委員会があるのか、という点もわかれれば教えてほしい
- ECRIN(フランス)
 - 観察研究は、各国で規制は異なりガイドラインのようなものがある国、関連法規を守つていればいい国など多様で、それら含めて倫理審査(介入はRegulationにも提出するが、こちらはEthical Committeeのみ) が可否を決定する
 - フランスでは、EUのデータ保護(GDPR)や被験者保護法に臨床研究を読み込める作りになっているので、これらに反しないようプロトコールがSTOROBEを満たす形になっているかが重点に審査される

考察

■ バックアップとなる規制への信頼性

- EU-CTRの対象にならなかった場合の信頼性が国によって異なる。UKやスイスはしっかりバックアップがある
- 日本でも意見の相違があるのは倫理指針に対する信頼性の違いがある。小さなクリニック等でしっかりした倫理審査を受けずに研究をやっているところと、臨床研究中核病院等でしっかり倫理審査を受けているところでかなり温度差がある
- 後者は臨床研究法の対象をあえて拡大しなくても良いする傾向がある一方で、前者は研究の質に懸念があり、より臨床研究法の対象を広めに取るべきと考える傾向が強い

■ 本音と建前の使い分け

- 試験名がobservational studyとなっている場合でも、規制上はEU-CTRに従っている(low intervention studyに分類される)試験が複数確認された
- Low intervention studyに分類されれば、手順がかなり緩和されるため研究者側もEU-CTRで"intervention"ありと判断されることに、それほどの抵抗はない

まとめ

- EU-CTR(536/2014)は2022年1月31日から適用が開始
 - まだ事例が少なく研究者も迷いながら運用を行っている印象
- 検査や上乗せに関する2(c)の規定はEU-CTRでは厳格に運用されている
 - 2(c)にもEU-CTRが適用されるが、low-intervention clinical trialと扱われるためモニタリングや定期報告、ラベリング、有害事象報告、記録の保管等が簡略化され、研究者の負担はかなり軽減されている
 - 日本の臨床研究法でも2(c)を対象に含めようとしているが、手間の軽減は考慮されていない
 - 一方、EU域外のUKやスイスではやや緩めた運用が行われている
- 背景には、被験者保護の観点から追加リスクを伴うケースには広めに網をかけていくこと、EUとして観察研究をカバーする統一した規制を持たないことが示唆された