

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・分担研究報告書

臨床研究のさらなる適正化に向けた諸課題に係る調査研究（24CA2009）

研究代表者 佐藤 典宏

（北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 機構長）

研究要旨

<研究1> 著しい負担を与える検査等について

「傷害・負担が大きい検査等」に関しガイダンス・事例集素案を作成し、幅広いステークホルダーからの意見を聴取した上で、『臨床研究法における研究対象者に著しい負担を与える検査等の該当性判断に関するガイダンス』ドラフトを報告した。ドラフト前段では事例の基本的考え方を示し、それにつづき「著しい負担」に該当する検査等の事例集を示した。ガイダンスによって改正法に至る背景の整理と併せて、研究者および認定臨床研究審査委員会が臨床研究法の適用範囲に関して判断する際の一助となると考えられる。

<研究2> 適応外使用について

がん領域及び小児領域の専門家並びに臨床研究中核病院、特定臨床研究を実施する者、CRB等の関係者から情報収集、意見聴取等を行い、特定臨床研究から除外される薬事承認済の用法等及び使用方法等による場合と同程度のリスク以下と判断する基準・考え方を整理した。医療機器の適応外使用については、引き続き検討が必要である。医薬品の適応外使用については、医薬品の適応外使用において基準を満たす事例及び満たさない事例をまとめた。

<研究3> スポンサー概念について

現在の国内における臨床研究の実施体制を考慮し、スポンサー概念が導入された場合にどのような者がスポンサーとなり得るか、また、想定される各者がスポンサーとなった場合に実施体制構築の上で課題となる事項や、実施医療機関等でどのような準備や資料が必要かについて検討した。また、本研究と並行して厚生科学審議会臨床研究部会で検討・議論されていた臨床研究法へのスポンサー概念導入の方向性を確認し、省令改正により統括管理者が導入された後の主な実施体制と、統括管理者導入に向け法人内で検討する事項や法人を統括管理者とする場合に法人内で整理すべき事項などについて整理した。

<研究4> 利益相反管理について

利益相反（COI）管理について；臨床研究の透明性・信頼性の向上を図る観点から、COI管理は重要であるが、現行の手続は煩雑な上に、一部の事実確認が不十分との指摘がある。本研究では、研究3と連携しながらスポンサー概念の導入に伴うCOI管理の検討や研究者自らがCOI情報を登録・公開するCOIデータベース構築事業を踏まえ、H29年度臨床研究・治験推進研究事業で検討された既存の利益相反管理ガイダンス及び様式の見直しに向けて論点整理を行った。

<研究5> CRB審査の質向上について

本分担研究では、認定臨床研究審査委員会（CRB）の研修・教育を支援し、その質を上げるための資料作成に取り組んだ。厚生労働省で公開されている先進医療、患者申出療養等の研究の審査事例を題材とし、審議に難航した事例等を検討し、模擬審査のための研修・教育資料の作成を行った。資料作成にあたっては、先行する取り組みとは異なる形式・様態・活用形態になり、既存の教育資料と相補的なものとなることを目指した。倫理・臨床・生物統計の三つの切り口で研修・教育を実施する際に容易に活用できる資料を作成し、CRBにおける研修の試行を行うと共に、研究班内外の研究立案経験を有する医師、臨床研究を支援する部門のスタッフ、CRB関係者等に意見聴取を行い、教育資料の内容を改善し、確定した。

研究分担者

布施 望・国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 臨床研究企画部 部長

沖田 南都子・国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部 部長

飯田 香緒里・東京科学大学 医療イノベーション機構 教授

柴田 大朗・国立研究開発法人国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部長

田代 志門・国立大学法人東北大学 大学院文学研究科 准教授

山本 晴子・国立研究開発法人国立循環器病研究センター データサイエンス部 部長

中村 健一・国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院 国際開発部門 部門長

七戸 秀夫・国立大学法人北海道大学 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 臨床研究監理センター 教授

尾崎 雅彦・国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 倫理審査事務室 室長

武田 晃司・西日本がん研究機構 事務局長

齋藤 明子・独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター 臨床研究支援部 臨床研究品質等管理室長

横田 崇・国立大学法人東北大学 東北大学病院 臨床研究監理センター 助手、倫理審査委員会 事務局長

寺田・平嶋 純子・国立国際医療研究センター 臨床研究センター 臨床研究企画室 室長

石黒 めぐみ・東京科学大学 医療イノベーション機構 准教授

A. 研究目的

<研究1> 著しい負担を与える検査等について

「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」では、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観察研究を臨床研究法の適用範囲にするよう、「傷害・負担が大きい検査等」の基準や事例を明示することが提言された。

令和5年度佐藤班研究では、その提言に沿って、大学病院やナショナルセンターなどで「傷害・負

担が大きい検査等」の事例を調査した。また国際整合性の観点から欧州での規制と運用状況に関する調査を実施した。さらに、全国の倫理委員会に対してアンケート調査を実施した。

本研究では、上記先行研究をもとにガイダンス・事例集素案を作成し、各方面からの意見を聴取した上で最終報告を行うことを目的とした。

<研究2> 適応外使用について

がん領域及び小児領域の専門家並びに臨床研究中核病院、特定臨床研究を実施する者、CRB等の関係者から情報収集、意見聴取等を行うことにより、特定臨床研究から除外される薬事承認済の医薬品の用法、用量、効能及び効果（以下「用法等」）及び医療機器の使用法、効果及び性能（以下「使用方法等」）による場合と同程度のリスク以下と判断する基準・考え方について整理する。

<研究3> スポンサー概念について

厚生科学審議会臨床研究部会は令和4年6月、「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」（以下、「とりまとめ」）を公表し、臨床研究法の国際整合性の観点で、スポンサー概念導入の必要性が議論されている。令和5年度厚生労働科学特別研究事業（沖田班）において臨床研究法改正におけるスポンサー概念の円滑な導入に向け、アンケート等によりスポンサー概念導入に係る課題を抽出した。

本研究では、とりまとめにおいて対応の方向性が示された5項目のうち、スポンサー概念の導入に係る調査研究を行い、スポンサー概念導入が予定されている臨床研究法の省令改正後、導入に伴い想定される実施体制の類型と研究実施時の体制整備の手引きとなる資料を作成し、また研究4で行われる臨床研究法で求められる利益相反管理の見直しと連携しながら、日本の実情にあったスポンサー概念の円滑な導入を図ることを目的とした。

<研究4> 利益相反管理について

スポンサー概念の導入及び利益相反データベース構築事業を考慮した利益相反管理ガイダンス及び様式の改訂を検討する。

<研究5> CRB 審査の質向上について

厚生科学審議会臨床研究部会において、「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」が令和4年6月に公表された。その中で具体策の検討を要する案件として対応の方向性が示されている事項の一つとして、認定臨床研究審

査委員会 (CRB) の審査の質の向上がある。この点については、これまでも平成 30 年度から CRB を対象とした模擬審査による審査の質の向上を図る事業等が行われ一定の成果を上げている一方で、多様な類型の研究を対象とした研修・教育の実施は困難を伴うという状況がある。

これらの背景を踏まえ、本分担研究では、CRB の審査に関わる研修・教育を支援し、その質を向上させるための資料作成に取り組む。これにより、臨床研究の倫理性、科学性を担保できる CRB の標準化が達成されることが期待される。

B. 研究方法

<研究 1> 著しい負担を与える検査等について

厚生労働省令文案に関して、ステークホルダーとして国立大学病院臨床研究推進会議 TG1 メンバーからご意見をいただき、研究班で取りまとめた。

「著しい負担」に該当する検査等の事例集作成では、北大開催(2024/10/18)の臨床研究・治験従事者研修参加者や、全国の倫理審査委員会の一般の委員からご意見をいただき、研究班で検討した。

この議論を反映した『臨床研究法における研究対象者に著しい負担を与える検査等の該当性判断に関するガイダンス』案を、幅広いステークホルダーに紹介した上で意見をうかがい、班会議内で最終案を取りまとめた。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針等の対象とならない調査研究である。個人情報保護法を遵守し、アンケートは回答者の同意の下、実施した。

<研究 2> 適応外使用について

がん及び小児領域の専門家、薬事行政経験者、CRB 事務局経験者等を研究協力者として、1~3 を実施した。

1. 基準・考え方の作成に向けた課題を抽出する。

また、課題解決に必要な情報収集として、アンケートを作成する。アンケート調査項目としては、これまで適応外使用と判断され特定臨床研究に該当すると判断されたものの、薬事承認済の用法等及び使用方法等による場合と同程度のリスク以下と考えられる事例についても含めた。

2. アンケートを実施・集計する。アンケート対象は、臨床研究中核病院 (15 病院)、国立高度専門医療研究センター (国立がん研究セン

ター以外の 5 施設)、Japanese Cancer Trial Network (JCTN) に参加する 9 グループ、CRB (86 委員会) 及び学会 (日本小児科学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会) とした。

3. アンケート結果を基に小児領域や医療機器分野の専門家等の研究協力者の協力を得て、基準・考え方及び具体的な事例を整理した。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針等の対象とならない調査研究である。個人情報保護法を遵守し、アンケートは回答者の同意の下、実施した。

<研究 3> スポンサー概念について

ICH-GCP (R2、R3) における Sponsor と Investigator の責務を整理した上で、現在の国内における臨床研究の実施体制を考慮し、スポンサー概念が導入された場合にどのような者がスポンサーとなり得るか、また、想定される各者がスポンサーとなった場合に実施体制構築の上で課題となる事項や、実施医療機関等でどのような準備や資料が必要かについて議論した。さらに、研究 4 (利益相反管理について) と連携し、法人がスポンサーとなった場合に開示すべき組織 COI の内容やその課題について検討した。

本研究と並行して厚生科学審議会臨床研究部会で検討・議論されていた臨床研究法へのスポンサー概念導入の方向性を確認した。スポンサー概念は、臨床研究法では臨床研究を統括する者「統括管理者」として導入されることとなり、臨床研究法の規定がそれぞれ統括管理者と研究責任医師どちらの責務となるかについて精査した。その上で、省令改正により統括管理者が導入された後の主な実施体制と、統括管理者導入に向け法人内で検討する事項や法人を統括管理者とする場合に法人内で整理すべき事項などについて整理し取り纏めた。

(倫理面への配慮)

本研究は患者データ等を用いない調査研究である。

<研究 4> 利益相反管理について

特定臨床研究に対するスポンサー概念の導入及び現在進行している COI データベース構築事業を踏まえ、利益相反管理ガイダンス及び利益相反申告様式の改訂を行った。改訂にあたっては、COI 管理の主体となる研究者及び研究者の所属機関等関係機関へのヒアリング調査及び、研究倫理等

に関わる有識者へのインタビュー等を実施や臨床研究支援実務者からの意見収集、新たな概念となる組織 COI については、先行する国内外の管理手法についてデスクトップリサーチを実施、臨床研究の適正化に資する COI 管理の方策の検討を行った。研究遂行にあたっては、研究代表者及び他の分担研究者との密な連携により、特定臨床研究の適正な実施のみならず、当該研究に関わる研究者の負担軽減に考慮した見直しを目指した。

(倫理面への配慮)

本研究は患者データ等を用いない調査研究である。

<研究 5> CRB 審査の質向上について

CRB の研修・教育を支援し、その質を上げるための資料作成のために以下の手順で研究を進める。

厚生労働省で公開されている先進医療、患者申出療養等の研究の審査事例を題材として内容の調査・分析を行い、審議に難航した事例等を元に、研修・教育に活用できる仮想的な事例を構築する。これらの仮想事例の各々に対し、CRB で審議する際の論点として考えられるものを 1~2 点例示し、それらの例示した仮想的な論点に対し、解説及び元の事案に対するリンク等を提示する形の研修・教育資料(資料集)の作成を行う。その際、過去の模擬審査の事例を検討し、従来の模擬審査において取り込まれていない事案を選択する。

仮想事例は、倫理的側面、臨床的側面、生物統計学的側面で審議されるべき論点を有する事例に分け、倫理・臨床・生物統計の各々について 10 件ずつ事例を提示することとした。

以上の検討を踏まえ作成した資料(資料集)案を利用し、実際に CRB での教育研修の場で試行的に活用し、意見聴取を行う。また、資料(資料集)案を、研究班内外の臨床研究立案経験を有する医師、臨床研究を支援する部門のスタッフ、CRB 関係者等に提供し、内容について意見聴取を行い、記載内容の改善を行う。

なお、分担研究遂行にあたっては認定臨床研究審査委員会(CRB)事務局担当者、及び、臨床経験を有する医師であり生物統計学の専門家である者を研究協力者とし、倫理・臨床・生物統計の各分野の課題抽出や資料作成に必要な専門性をカバーできる体制とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研

究に関する倫理指針等の対象とならない調査研究である。個人情報保護法を遵守し、アンケートは回答者の同意の下、実施した。

C. 研究結果

<研究 1> 著しい負担を与える検査等について

令和 5 年度佐藤班研究をもとにガイダンス・事例集素案を作成し、幅広いステークホルダーからの意見を聴取した上で、『臨床研究法における研究対象者に著しい負担を与える検査等の該当性判断に関するガイダンス』ドラフトを報告した。前段では以下の項目に関してまとめ、事例の基本的考え方を示した。

- 1 臨床研究における研究対象者の負担の捉え方
- 2 臨床研究法における「いわゆる『観察研究』」の扱い
- 3 改正法における研究対象者に著しい負担を与える検査等の概念
- 4 「著しい負担」の該当性を判断する際の留意事項

(1) リスク概念との区別

(2) ベースラインとしての「通常行われる検査その他の行為」

(3) 研究対象者の背景因子による可変性の考慮
その後、「著しい負担」に該当する検査等の事例集を示した。特定の医薬品等の有効性や安全性を評価するための研究であるものの、当該医薬品等の投与自体は通常の医療の一部として実施され、研究目的で追加的に実施される検査等において法のいう「当該人の心身に著しい負担を与えるもの」の該当性について判断する際に、参考となるような事例を示した。事例ごとに<考え方>で施行通知において示される 3 項目のいずれに該当するかを示した。また、<該当事項>では検査等のどのような事項が「著しい負担」に該当しているかを示し、<判断のポイント>では「著しい負担」への該当性を判断する際の留意点について記した。

<研究 2> 適応外使用について

アンケートを I. 特定臨床研究から除外する基準及び II. 適応外使用の事例の 2 つに分け、それぞれ 2024 年 7 月 2 日~7 月 22 日、2024 年 7 月 2 日~8 月 13 日にアンケートを対象者にメールで依頼し、それぞれ 351 件、363 件の回答が得られた。(添付資料 2-1、添付資料 2-2)

<特定臨床研究から除外する基準等>

特定臨床研究から除外する基準等について、アンケートⅠ. 特定臨床研究から除外する基準の結果を踏まえ議論した結果、分担研究班からの意見の要旨は以下の通りである。

- ・ 適応外の判断には薬事の側で幅がある。
- ・ 小児の用法・用量の記載がなくても、小児が禁忌とならなければ、効能・効果が小児において存在するものについては、小児も承認の範囲内という見解がある。
- ・ 日本医学会連合加盟学会策定するガイドライン以外に、Mindsによる評価を受けたガイドラインも対象としてよい（研究会が作成したガイドラインなど）。
- ・ ガイドラインには用法・用量まで記載されていないことがあるため、用法・用量については引用文献を確認する必要があることがある。
- ・ 推奨の根拠となるエビデンスについて、臨床試験のみではなく、母集団薬物動態解析、曝露-反応解析等のモデリング&シミュレーションにより有効性・安全性が説明可能な場合もある。
- ・ 医療機器については、使用模擬試験（動物試験、モックサーキットなど）やシミュレーション等の非臨床試験により有効性・安全性が説明可能な場合がある。
- ・ 「国内における当該用法等又は使用方法等による診療の実績」について、一定の症例数を組み入れた臨床研究（観察研究を含む）の結果、他の効能・効果に対する用法・用量の範囲内であって、承認されている効能・効果と研究の対象疾患の間でリスクが大きく異なる場合が考えられる。
- ・ 「保健衛生上の危害」について、緊急安全性情報、安全性速報、文献・学会報告等が参考になる。
- ・ 主薬の併用薬として使用される場合であって、主薬の添付文書に併用薬の用法・用量が記載されていれば、併用薬が適応外使用であっても特定臨床研究から除外してもよいのではないかと（PMDAの審査を受けているため）。
「他の医薬品を併用する医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認申請等の取扱いについて」（医薬薬審発 0531 第 1 号、医薬機審発 0531 第 3 号、医薬安発 0531 第 1 号、令和 6 年 5 月 31 日）の対象範囲に該当するもの

も同様。

- ・ CRB が特定臨床研究から除外される適応外使用を審査することについて
 - ✓ 審査料手数料の高騰及び CRB ごとの判断のバラつきを憂慮することから、CRB に審査させることは避けてほしい。
 - ✓ 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のとおり、臨床研究部会の下に設置した専門委員会での審査が望ましい。
 - ✓ CRB が審査する場合は、その審査結果について共有・公表する仕組みが必要である。

<適応外使用の事例>

アンケートⅡ. 適応外使用の事例の結果を基に、以下の基準（改正後の臨床研究法施行規則第五条及び第六条）に該当する適応外事例について検討した。

- ① 医学医術に関する学術団体が、適切な診療等の実施に係る指針の公表その他これに類する方法によりその実施を推奨するもの
- ② 医薬品を承認された効能及び効果で用いるものであって、臨床研究の対象者に対する有効性及び安全性が認められるもの
（医療機器も同様）

医療機器

アンケートに回答のあった医療機器の適応外使用 19 件について検討した中で、以下の課題が抽出された。

- リスクの要因が医療機器のみ、医療機器+手技の事例に分けられた
- 医療機器の有効性又は安全性を明らかにする研究か、臨床研究法の対象となる研究か検討が必要と思われる事例があった。
- 医療機器の適応外使用と健康保険の適用外を整理する必要があると思われる事例があった。

結果、医療機器の適応外使用において、基準①又は②を明らかに満たすと判断できる事例は見つけられなかった。

医薬品

アンケートに回答のあった医薬品の適応外使用 233 件（効能・効果が適応外 124 件、用法・用量が適応外 148 件（重複あり 39 件））について検討した中で、以下の課題が抽出された。

- 診療ガイドラインには、推奨される医薬品の用法・用量が記載されておらず、引用文献を参照する必要があるものが少なかった。
- 診療ガイドラインの引用文献に用法・用量が記載されていない事例があった。
- 診療ガイドラインに推奨する用法・用量の記載が困難な場合は、Web など別の手段で学会

等の見解が公表されることが望まれる。

結果、医薬品の適応外使用において、基準①又は②を満たす事例及び明らかに基準①又は②を満たさないと判断できる事例、合わせて 29 例を事例集としてまとめた（添付資料 2-3）。なお、診療ガイドラインに適応外使用に係る記載はあるものの、推奨される用法・用量が不明なものについては、事例集への掲載を見送った。

＜研究 3＞ スポンサー概念について

1) 改正施行規則で規定された統括管理者の責務について

改正臨床研究法施行規則では、統括管理者は第 1 条（定義）第 1 項 1 の 2 において、「「統括管理者」とは、法に規定する臨床研究を実施する者のうち、臨床研究の実施を統括する者をいう。」と定義されている。また、第 12 条において「臨床研究を実施する者は、臨床研究の実施に当たり、一の統括管理者を置かなければならない。」とされ、統括管理者が、実施医療機関ごとに一の研究責任医師を置くこととなっている。（なお、これは実施医療機関ごとに複数の Trial Site (Investigator Site) を設定し、それぞれの Site に対して一の研究責任医師を置くことが可能な ICH-GCP と異なる取り決めになっている。）さらに、第 3 項において、統括管理者が医師・歯科医師以外の場合は医学的知識に関する必要な助言を求める医師・歯科医師を定める必要がある、とされている。当該臨床研究に係る医薬品等製造販売業者等に所属する医師は指名することはできない点に留意が必要である。臨床研究を多施設共同研究として実施する統括管理者は、研究責任医師に対し、必要な情報を提供する必要がある。なお、改正前の施行規則で規定されている多施設共同研究における「研究代表医師」は定義から削除されその概念はなくなっている。

臨床研究法および施行規則の条文で定められている主な統括管理者の責務は下記の通りである。

法：

- ・ 実施計画の提出・変更・中止の届出（第 5 条、第 6 条、第 8 条）※施行規則第 39 条等
- ・ 定期報告（厚労大臣）（第 18 条）※施行規則第 60 条

施行規則：

- ・ 効果・安全性評価委員会を設置することができる（第 12 条の 2）※改正施行規則の新規条項、必須ではない

- ・ 疾病等発生時の対応等（手順書作成/中止等措置）（第 13 条）
- ・ 研究計画書作成（第 14 条）
- ・ 不適合の管理（第 15 条）
- ・ モニタリング（第 17 条）
- ・ 監査（第 18 条）※必要な場合
- ・ モニタリング及び監査に従事する者に対する指導等（第 19 条）
- ・ 臨床研究の対象者に対する補償（第 20 条）
- ・ 利益相反管理計画の作成等（第 21 条）
- ・ CRB の意見への対応（第 22 条）
- ・ 情報の公表等（第 24 条）
- ・ 医薬品の品質の確保等（第 25 条）
- ・ 環境への配慮（第 26 条）
- ・ 記録の作成（第 37 条）
- ・ 実施計画の提出（第 39 条）
- ・ 実施計画を厚生労働大臣に提出する場合の手続（第 40 条）
- ・ 実施計画の変更の提出（第 41 条）
- ・ 実施計画の軽微な変更の届出（第 43 条）
- ・ CRB の変更禁止（第 44 条）
- ・ 特定臨床研究の中止の届出（第 45 条）
- ・ 特定臨床研究に関する記録の保存（第 53 条）
- ・ CRB への疾病等の報告（第 54 条）※
- ・ CRB への不具合報告（第 55 条）※
- ・ CRB への定期報告（第 59 条）
- ・ 厚生労働大臣への定期報告（第 60 条）
- ・ 特定臨床研究以外の臨床研究の実施に講ずべき措置（第 63 条）

※疾病等報告や不具合報告は研究責任医師が統括管理者に報告し、統括管理者が CRB 等必要な報告を行う。

また、臨床研究を実施する者、または、統括管理者および研究責任医師として両者の責務となっているものは下記の条項である。

法：

- ・ 疾病等の報告（厚労大臣）（第 14 条）※
- ・ 研究資金等提供時の医薬品等製造業者又はその特殊関係者に対する契約の締結（第 32 条）

施行規則：

- ・ 実施医療機関の管理者の求めに応じる（第 11 条）
- ・ CRB の意見への対応（第 22 条）
- ・ 苦情及び問合せへの対応（第 23 条）
- ・ 個人情報の取扱い（第 27 条）
- ・ 記録の修正（第 53 条）

- CRB への疾病等の報告（第 54 条）※
- CRB への不具合報告（第 55 条）※
- 既存試料等が臨床研究に利用される者の記録の作成及び保存等（第 62 条）

なお、改正前の臨床研究法及び施行規則で規定された様々な責務は、改正により「効果・安全性評価委員会の設置」に関する事項が新たに規定された以外は、その責務を負う者が変更されただけであり、実際に必要な手続きは改正により大きく変わるものではない。

2) スポンサー概念（統括管理者）導入後の研究実施体制について

改正臨床研究法施行時（移行時）は原則、改正法施行前より実施中の単施設研究では「研究責任医師」、多施設共同研究では「研究代表医師（改正臨床研究法では定義から削除）」が「統括管理者」としてその責務を行う必要がある（施行規則附則第 6 条）。

新たに臨床研究法のもと臨床研究を実施する場合の体制としては、主に下記 3 つの体制が想定される。

- ① 研究責任医師（多施設共同研究の場合は研究責任医師のうちの一）が統括管理者にもなり、その責務も負う。
- ② 実施医療機関（多施設共同研究の場合は実施医療機関のうちの一機関）が統括管理者となりその責務を法人として負う。
- ③ 多施設共同研究グループなど実施医療機関以外の法人が統括管理者になりその責務を負う。

その他、実施医療機関以外に所属する医師・歯科医師や、医師・歯科医師以外の研究者、団体等も統括管理者になることは可能であるが、その場合も適切に統括管理者の責務を負うことができる体制構築が必要であり、個人での対応が困難な場合には、適切な実施体制のある大学や医療機関等の法人を統括管理者とする体制（②、③）で実施することを検討する。なお、②、③など法人を含め、医師・歯科医師以外の者が統括管理者になる場合は、研究責任医師又は統括管理者に所属する医師・歯科医師に医学的助言を求める者を定める必要がある。

それぞれの体制の詳細は別紙（添付資料 3）に示した。

3) 統括管理者導入後に必要な体制整備について

体制①で研究責任医師が統括管理者を兼ねる場合は、各実施医療機関において改正前にすでに整備されている手順において、研究責任医師の責務として規定する事項の一部を統括管理者に設定することで、現行の規定と大きく変わらず研究を進めることが可能と考えられる（移行時は施行規則附則第 6 条により読替対応となる）。現在、実施医療機関として臨床研究法に係る業務手順がある場合は、研究責任医師の責務となっている行為について、統括管理者と研究責任医師の責務（実施事項）を分けることも検討する。

一方②、③など、法人が統括管理者とすることを可能にする場合は、利益相反管理基準に法人自体を含める他、法人が適切に統括管理者の責務を実施することが可能な体制を構築する必要がある。実施医療機関（法人）が統括管理者を担う場合、機関としての特定臨床研究実施に係る規定を、後述する事項の内容も踏まえて整理し改訂（必要に応じて新規作成）することが勧められる。また、臨床研究グループ等、現在実施医療機関でない法人で統括管理者になり得る場合は、当該法人において統括管理者としての責務を遂行できる体制整備が出来ることを確認し、運用手順を整理し規定の改訂（必要に応じて新規作成）を検討する。

法人を統括管理者とする場合に検討が必要な事項の例を下記に提示する。法人内ではこれらを踏まえて手順を規定しておくことが必要と考えられた。

- 現行の法人内規程から、法人が統括管理者となる場合に新たに発生する業務を特定・検討し、それぞれの法人において適切な業務フローを検討する。
- 上記業務について必要に応じて委任規定を作成する。また、決裁が必要な事項を決定する。※1
- 法人が統括管理者となる場合の必要な業務を実施する実務者（研究責任医師、ARO 部門担当者等）や医学的助言する者（研究責任医師等）を選任する手順を決める。※2
- 研究者等が研究計画にあたって必要とされる情報（法人の寄付金等やそれにより利益相反管理が必要となった場合の手順を含む）を、あらかじめ確認できるようにする。
- 研究者等が作成した実施計画等において、法人を統括管理者とすること、医学的助言をする者が適切に指定されているかの確認手順

を設定する。(事前に法人を統括管理者とすることの申請手順を設けることや、利益相反管理基準の確認時やCRB申請時等の別の機会に合わせて法人が統括管理者となることを確認する手順を設けることなどが考えられる。)

※1: 決裁が必要な事項(契約、実施計画提出、その他事項)を整理し、必要に応じて統括管理者の責務を分担する委任規定を設定することも考えられる。(臨床研究法上の規定はない)

※2: 統括管理者が責務を果たすために、一部業務を担う実務者を設定する場合は、実際に当該実務者が行う手続き(法人内の研究開始に必要な手続きだけでなく、CRB申請やjRCTへの届出等を含む)の業務分担を検討する。

その他、統括管理者導入後の臨床研究法における主な手続きフローを別紙(添付資料3)に取り纏めた。

<研究4> 利益相反管理について

- ・ スポンサー概念及び利益相反管理データベース導入に係る利益相反管理のあり方の検討・論点整理
- ・ 法人等が統括管理者となる場合の組織COIにかかる必要なマネジメントの検討(添付資料4-1)
- ・ 利益相反管理様式改訂案の作成(添付資料4-2~4-5)
- ・ 利益相反管理ガイダンスの改定案及びQA案の作成(添付資料4-6, 4-7参照)

<研究5> CRB審査の質向上について

令和6年4月より、公開資料の収集・検討を進めると共に、3回の分担班会議、資材作成にあたっての詳細な課題検討や倫理・臨床・生物統計の3分野間のすりあわせのための4回の会議等を経て、資材(「認定臨床研究審査委員会における審査の質向上を目指す教育研修のための資料集」、以下「資料集」)案作成を行った。この資料集は、臨床試験の審査において論点が生じる可能性のある状況について、倫理・臨床・生物統計の各分野それぞれ10件、合計30件の仮想シナリオを用意し、各シナリオについて、倫理、臨床、あるいは生物統計の観点から審議されるべき余地のある論点を提示するものである。研修・教育への活用方法の一例として、資料集からシナリオの一つを選び、提示されている論点をもとにCRB委員等に仮想的な審議をしていただく30分程度の研修・

教育の実施が可能となる。

資料集案を活用したCRBでの研修・教育の実施可能性を確認し、潜在的な利用者からの意見を聴取する目的で、国立研究開発法人 国立がん研究センター 中央病院 臨床研究審査委員会及び同事務局の協力を得て、令和6年10月に実地の場での研修を実施した。資料集案からひとつのシナリオ及び論点を抽出し、委員会事務局から委員等へ事前にメール送信して頂き、委員会時に30分かけて研修を行った。その結果、事前に想定していた本資料集を活用した研修・教育が可能であることが確認できた。また、その際に得られたコメント等をもとに資料集を改訂した。なお、研修はまず、資料集案から選択したシナリオ・論点の該当ページのPDFを事前配布し、以下の流れで研修を進行した。

- ・ 背景説明(5分程)
- ・ 配付した資料の仮想シナリオ・論点の説明(2~3分程)
- ・ 論点について参加者に意見を準備していただく(2~3分程)
- ・ 参加者からの意見発表と討論(10~15分程)
- ・ 配付資料の補足説明(解説)部分の説明(3~4分程)

その後、改訂版の資料集案を、本研究班関係者の所属組織の臨床研究支援部門、CRB関係者等、及び、本研究班外のCRB20組織に送付し、令和6年12月~翌1月にかけて意見聴取を行った。その結果、10組織から107件の意見を得ることができ、それらを踏まえ、資料集案の内容を改善した。最終的には、8章からなる文書として取りまとめた(添付資料5)。本資料集の章立ては以下の通りである。

- 1 はじめに
- 2 本文書の利用方法
- 3 関連する先行事業による質向上の取り組みについて
- 4 先進医療制度及びその評価の概要
- 5 倫理的事項
- 6 臨床的事項
- 7 生物統計的事項
- 8 おわりに

また、倫理的事項、臨床的事項、生物統計的事項の各々で取り上げたシナリオは以下の通りである。

- ・ 倫理的事項 仮想シナリオ:

未成年から成年移行時の再同意/未成年者の被験者と代諾者の意見が食い違った場合/超急性期患者への代諾、その後の本人への説明/説明文書の記載不備による、再同意取得の要否/説明同意文書の不明確さ、説明不足・説明同意文書の不明確さ/説明同意文書の取り違え/同一組織内での健常人ドナーの募集方法/被験者が臨床試験への参加要件に抵触する行動をとった場合/予定登録期間を過ぎた変更申請/効果安全性評価委員会の設置、メンバーについて

・臨床的事項 仮想シナリオ：

エビデンスの頑健さ/アウトカムの頑健さと対象患者集団の減少/薬理学的観点、リスクマネージメント/患者選択基準の設定、試験立案・遂行における客観性の担保/併用療法としての効果・安全性と臨床使用経験が乏しい時の対処/対象集団の選定、エンドポイントの設定/標準治療、競合する薬剤/統計学的有意差と臨床学的有意差、欠測によるバイアス/当該領域外の医師からの提案、エンドポイントの妥当性/難易度が高い手術手技・実施体制

・生物統計学的事項 仮想シナリオ：

ランダム化の方法/早期中止・中間解析の規定/解析方法の規定/解析計画の事前規定/非ランダム化同時対照試験/研究実施計画書の記載事項/予後良好集団での非劣性試験/同意撤回の定義・規定/検定の有意水準、片側・両側の別/統計解析計画書の作成

D. 考察

<研究1> 著しい負担を与える検査等について

臨床研究法の適用範囲については研究の現場で判断に迷う点があり、令和6年に公布された改正法においては、医薬品等の使用に関しては通常の医療の範囲内で行われるものの、研究目的で研究対象者に著しい負担を与える検査等を実施する場合には臨床研究法の対象である、ということが明確化されている。本研究の成果である『臨床研究法における研究対象者に著しい負担を与える検査等の該当性判断に関するガイダンス』は、改正法に至る背景の整理と併せて、研究者および認定臨床研究審査委員会が臨床研究法の適用範囲に関して判断する際の一助となると考えられる。

<研究2> 適応外使用について

医療機器の適応外使用については、アンケート

の回答件数が限られ、また、アンケートから得られる情報も限られていたため、引き続き検討が必要と思われた。

医薬品の適応外使用について、診療ガイドラインにおいて、用法・用量も含めて実施が推奨されているもの（基準①に該当）については特定臨床研究からの除外が可能、明確に実施が推奨されていないものについては特定臨床研究からの除外が適切ではない、との判断が可能である。一方、診療ガイドラインに適応外使用に係る記載はあるものの、推奨される用法・用量が不明なものについては、引き続き検討が必要である。また、基準②の「臨床研究の対象者に対する有効性及び安全性が認められるもの」に関して、疾患領域によって求められるエビデンスのレベルが異なると思われる、今回の分担研究班では検討する十分な時間がなかった。

<研究3> スポンサー概念について

改正臨床研究法施行規則において、臨床研究を実施する者のうち臨床研究の実施を統括する者である「統括管理者」としてスポンサー概念が導入され、改正前の施行規則で規定されている多施設共同研究における「研究代表医師」は定義から削除された。改正前の臨床研究法及び施行規則で規定された様々な責務は、改正により「効果・安全性評価委員会の設置」に関する事項が新たに規定された以外は、その責務を負う者が変更されただけであり、実際に必要な手続きは改正により大きく変わるものではない。

改正臨床研究法施行時（移行時）は単施設研究では「研究責任医師」、多施設共同研究では「研究代表医師（改正臨床研究法では定義から削除）」が「統括管理者」としてその責務を行うこととなると考えられた。

新規臨床研究においては、①研究責任医師の一人が統括管理者にもなりその責務も負う、②実施医療機関のうちの一機関が統括管理者となりその責務を法人として負う、③多施設共同研究グループなど実施医療機関以外の法人が統括管理者になりその責務を負う、という体制が主なものと考えられた。②③のように法人が統括管理者とすることを可能にする場合は、利益相反管理基準に法人自体を含める他、法人が適切に統括管理者の責務を実施することが可能な体制を構築する必要がある。

統括管理者となり得る各法人において、統括管理

者としての責務を遂行できる体制整備が出来ることを確認するとともに、臨床研究実施の運用手順を整理し規定の改訂（必要に応じて新規作成）を検討することが必要と考えられる。

<研究4> 利益相反管理について

COI データベース構築事業及びスポンサー概念の導入に伴う利益相反管理ガイダンス及び様式の見直しが進んだことで、COI 申告手続の適正化・効率化が実現すると考える。

COI データベース構築事業については、データベース導入時期は現時点で未定であるが、すでに管理フローや様式案が検討できていることから、データベース導入後速やかにCOI 管理フローへの反映が実行できると見込んでいる。

<研究5> CRB 審査の質向上について

作成した資料集は、模擬プロトコルを用いた総合的な審査実習とは異なり、論点毎の検討・討論を行うための資材として活用できる形式とした。これにより、30 分程度の時間による研修・教育を実施することが可能となる。また、倫理・臨床・生物統計の各トピックを組み合わせる等も容易である。更に、トピックは3分野合計30件用意するとともに、仮想的に構築したトピックの元の事例（現実の臨床試験に関する事例）を参照できる形としていることで、より深い討論や発展的な議論も可能としている。今回作成した資料集のこの特長は、継続的な研修・教育を行う上で活用しやすい形式になっている。

また、CRB の審査の質について議論する際に、倫理的・科学的な議論の質そのものの低さが問題となることよりも、論点の取りこぼしが懸念されることは、先進医療技術審査部会等の会議資料からも読み取れるが、今回作成した資料集は、議論すべき仮想的論点を提示することを意図しており、臨床試験の倫理的・科学的評価を行う際の論点の取りこぼしを避けるための研修・教育のための資材として活用する余地がある。

E. 結論

<研究1> 著しい負担を与える検査等について

本研究の成果物である『臨床研究法における研究対象者に著しい負担を与える検査等の該当性判断に関するガイダンス』（添付資料1）によって改正法に至る背景の整理と併せて、研究者および認定臨床研究審査委員会が臨床研究法の適用範

囲に関して判断する際の一助となると考えられる。

<研究2> 適応外使用について

本研究班では、特定臨床研究から除外する基準等について検討の上、医薬品の適応外使用において、基準を満たす事例及び明らかに基準を満たさないと判断できる事例をまとめた。基準を満たすかどうかの判断が難しい事例については、引き続き検討が必要である。

添付資料 2-1：アンケート結果まとめ（Ⅰ. 特定臨床研究から除外する基準等）

添付資料 2-2：アンケート結果まとめ（Ⅱ. 適応外使用の事例）

添付資料 2-3：適応外使用事例集

<研究3> スポンサー概念について

改正臨床研究法施行規則において、臨床研究を実施する者のうち臨床研究の実施を統括する者である「統括管理者」としてスポンサー概念が導入された。改正前の研究責任医師がすべてを担う体制は、今後、法人もなり得る「統括管理者」が臨床研究を安全適切に遂行するための様々な責務を負うこととなり、国際整合性がはかれると考えられる。一方、法人が統括管理者とすることを可能にする場合は、利益相反管理基準に法人自体を含める他、法人が適切に統括管理者の責務を実施することが可能な体制を構築する必要がある。統括管理者となり得る各法人において、統括管理者としての責務を遂行できる体制整備が出来ることを確認し、運用手順を整理し規定の改訂（必要に応じて新規作成）を検討することが必要である。

<研究4> 利益相反管理について

本研究では、臨床研究における利益相反（COI）管理の実効性と効率性を高めるため、現行のガイダンスおよび申告様式の見直しを行った。その過程で、特定臨床研究に導入されたスポンサー概念や、進行中のCOI データベース構築事業を踏まえた新たな管理のあり方を検討した。研究者・所属機関・有識者・実務者など多様な関係者からの意見を反映し、組織COI といった新たな論点も含めた包括的な整理を行ったことで、臨床研究の透明性・信頼性の向上とともに、研究現場の負担軽減にも資するCOI 管理の改善案を提示するに至った。今後、これらの成果はより実効性ある利益相反管理体制の確立に貢献することが期待される

<研究5> CRB 審査の質向上について

CRB の審査に関わる研修・教育を支援しその質を向上させるための資材作成に取り組み、資材を

活用した研修の試行及び研究班内外からの意見聴取も行った上で、8章からなる「認定臨床研究審査委員会における審査の質向上を目指す教育研修のための資料集」を作成した。これにより、臨床研究の倫理性、科学性を担保できる CRB の標準化が達成されることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ・ 佐藤典宏 臨床研究法の適用範囲～研究対象者に著しい負担を与える検査等の考え方～日本臨床試験学会第16回学術集会総会
- ・ 布施望 臨床研究法の特定臨床研究等の範囲の見直し 適応外使用について 日本臨床試験学会第16回学術集会総会
- ・ 沖田南都子 臨床研究におけるスポンサー概念の導入について 日本臨床試験学会第16回学術集会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし