

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）
分担研究報告書

日本における臨床試験に係る制度の検討のための研究

研究分担者 成川 衛 北里大学薬学部教授

研究要旨：日本における医薬品に関する臨床試験の規制を米国の規制と比較検討し、これに基づく課題の抽出及び今後の方向性について考察した。医薬品に関する臨床試験の規制については、日本、米国ともに、試験が有する商業的目的の有無と、試験デザイン及び参加者のリスクの程度によって場合分けをしながらこれを適用している。今後、日本における規制及びその運用を適正化していく上では、各々においてリスクに基づくアプローチの考え方を浸透させ、これを実行していくことが重要であり、これらを通して臨床試験に関するルール及びその運用における合理化・効率化と国際整合性の向上を図っていくことが重要である。

A. 研究目的

本研究は、臨床試験に関する我が国の規制の課題の抽出及び臨床研究中核病院が有すべき要件を検討するものである。前者は、今後の臨床試験に係る各法令の改正の方向性について国際整合性の視点から示唆を行うものであり、各規制の改正時に反映されることにより、合理的な臨床試験の実施手順の実装及びヒューマンリソースの削減が達成されることにより円滑な臨床試験の実施体制につながることを期待される。後者は、現在、厚生科学審議会臨床研究部会で審議されている臨床研究中核病院の承認要件の見直しの議論に資するための提案を行うものであり、承認要件の見直しに反映されることにより、従前の承認要件を充足するための臨床試験を実施立案するのみではなく、真に実施すべき「質の高い」臨床試験に注力し、国内における国際水準の臨床試験の中心的役割の一翼を担う拠点にシフトチェンジすることが期待される。さらに、日本起点の国際共同試験の実施の能力を有し、国内の大規模多施設共同試験をリードしつつ海外からの国際共同試験にも対応できる

ような国際共同治験に関する中核的な役割を担う拠点の新設につながることも期待される。いずれも研究が実施される現場の視点を中心として、本来必要とされるべき規制及び承認要件について、国際競争力を考慮して提案を行うことにより、我が国が世界トップレベルの創薬及び研究開発の地となることを期待できる。上記課題の内、本分担研究者は、我が国の臨床試験の規制と米国、EU、英国における規制との比較に基づく規制における課題の抽出を担当し、今後の方向性について示唆するものである。

B. 研究方法

現在の臨床試験の規制に関して、欧米における臨床試験の規制に関する網羅的な調査及び整理を行い、日本の規制との比較検討を行った。対象地域としては、米国、英国、欧州（EU）の3地域とし、臨床試験の種別毎に規制が異なる国もあり得ることから、医薬品と医療機器のそれぞれについて調査した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする臨床研究、動物を用いた基礎

研究には該当しない。

C. 研究結果

現在の臨床試験の規制に関して、欧米における臨床試験の規制に関する網羅的な調査及び整理を行い、日本の規制との比較検討を行った。対象地域は、米国、英国、欧州（EU）の3地域とし、医薬品ならびに医用機器について整理した。各国の法規制については資料1-2-1～資料1-2-8にまとめており、その比較対照表を資料1-1-1（医薬品）および資料1-1-2（医療機器）としてとりまとめた。以下、日本と米国における医薬品に関する臨床試験の規制について整理した。

(1) 日本における医薬品の臨床試験の規制

日本では、医薬品の臨床試験に対して、試験の目的、内容に応じて異なる規制が適用される。

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法）に基づく医薬品等の製造販売承認を取得するために、臨床試験成績に関する申請資料の収集を目的として行われる臨床試験は「治験」と定義され、薬機法が適用される。同法には、治験の依頼及び管理（治験依頼者）並びに実施（治験実施医療機関・治験責任医師等）に当たっての「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」

（GCP 省令）の遵守が規定されている他、規制当局に対する治験計画の事前届出、治験中の重篤な有害事象の緊急報告、治験依頼者の守秘義務等の規定が設けられている。GCP 省令には、被験者の人権・安全、並びに治験の科学的妥当性及びデータの信頼性の確保を目的として、治験依頼者（製薬企業）、治験責任医師、治験審査委員会等の役割や手続きが定められており、国際的に合意された ICH-GCP の内容を

基本としつつ、日本国内での運用に必要な事項が規定されている。

一方、治験以外の臨床試験（つまり医薬品等の製造販売承認を取得するための臨床試験成績に関する申請資料の収集を目的としない試験）のうち、いわゆる介入研究（通常の医療に比べて患者への傷害・負担が大きい研究目的の検査等を診療に追加して行う場合を含む）については、臨床研究法が適用される。同法では、対象とする臨床研究のうち「特定臨床研究」（薬機法における未承認・適応外の医薬品の臨床研究、製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品の臨床研究）について臨床研究実施基準の遵守が求められ、それ以外の臨床研究については遵守の努力義務が規定されている。また、規制当局に対する研究の実施計画の届出、当該研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の報告などの規定が設けられている。臨床研究実施基準には、臨床研究の実施体制及び施設の構造設備、研究実施状況の確認、研究対象者に健康被害が生じた場合の補償等について規定されている。なお、同法に「介入」の定義は明示されていないが、後述する「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（以下「倫理指針」）では、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の有無又は程度を制御する行為をいう」とされている。

また、いわゆる非介入研究については、薬機法又は臨床研究法の適用対象とはならず、上述の倫理指針に基づいて実施されることとなる。同指針には、対象者の権利保護や個人情報の適切な取扱い、インフォームド・コンセントの取得方法、研究計画の妥当性、倫理審査委員会の承認手続きなど、研究を倫理的に実施するための基本的な枠組みが示されている。

なお、再生医療等製品に関する治験について

は、上述の GCP 省令ではなく、「再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令」が適用される。この他、再生医療等が医療として提供される場合には「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が適用される。

日本における臨床試験情報の登録は、Japan Registry of Clinical Trials (jRCT) が中心的役割を担っており、治験及び特定臨床研究については jRCT への登録が必須とされている。

(2) 米国における医薬品の臨床試験の規制

米国では、食品医薬品局 (Food and Drug Administration (FDA)) が規制する新薬の臨床試験については連邦食品医薬品化粧品法 (FDCA) に基づく研究用新薬申請 (Investigational New Drug Application (IND)) が必要となり、試験のスポンサーは FDA に対して IND を提出する必要がある。ここで言う「新薬」の定義は広く、米国で未承認の医薬品 (製品) のみならず、既承認の医薬品であっても適応症、患者集団、用法・用量、製造方法などが異なるものも含まれる。IND の具体的手続き・内容について規定する連邦規則集 (Code of Federal Regulations (CFR) 21 章 Part 312) では、臨床試験におけるスポンサー及び研究者の様々な責務について規定され、また、試験の実施に当たっては、インフォームド・コンセントなどの被験者保護及び倫理審査の規定 (21 CFR Part 50、56) を遵守する必要がある。なお、IND は、(1)Commercial IND (企業による商業開発目的の臨床試験 (日本で言う企業治験))、(2)Investigator IND (研究者による学術研究)、(3)Emergency Use IND (緊急使用、個別患者対応)、(4)Treatment IND (重篤/生命脅威疾患の治療拡大アクセス) の 4 つに分類される。IND 規制の対象となる臨床試験については、IND 提出後 30 日間の FDA による確認が

行われ、重篤な有害事象等の FDA への報告義務が課されるとともに、場合によっては FDA による試験停止命令の発出の対象となる。

一方、既承認薬に関する臨床試験であって IND 免除規定*のすべてを満たす場合は IND の提出が免除される。この場合でも、インフォームド・コンセントなどの被験者保護及び倫理審査の規定 (21 CFR Part 50、56) は適用される。

* 試験が効能追加その他製品ラベルの重大な変更を目的とするものではないこと、当該製品の広告の重大な変更を目的とするものではないこと、当該製品の使用に付随するリスクを著しく高めるような投与経路、用量、患者集団での使用などを含まないこと、倫理審査及びインフォームド・コンセントに関する要件 (21 CFR Part 56 及び 50) を遵守して実施されること、試験薬の広告禁止に関する要件を遵守して実施されること

FDA が規制する臨床試験に該当しない場合であっても、連邦政府資金が関与する臨床研究に対しては、被験者保護に関する基本規制であるいわゆる Common Rule (45 CFR Part 46) が適用される。これは臨床研究における倫理審査と被験者保護の共通基準として機能し、米国保健福祉省の担当組織 (Office for Human Research Protections) によって運用監督がなされている。

米国における臨床試験情報の登録は、ClinicalTrials.gov が中心的役割を担っており、FDA が規制する臨床試験 (Phase 2 試験以降) については ClinicalTrials.gov への登録が必須とされている。

D. 考察

医薬品等の臨床試験に関する規制について、

日本では、先ず臨床試験を目的（当該試験で得られるデータを薬機法に基づく医薬品等の製造販売承認申請に用いるかどうか（いわば商業的目的の有無））で分類し、その上で、商業的目的を有さない試験について、試験デザイン（介入）や参加者のリスクの程度に応じて臨床研究法（その中でも特定臨床研究）の適用対象とするかどうかの場合分けを行っている。一方、米国では、臨床試験を、FDA が管轄する製品

（医薬品）の使用、連邦政府資金が関与する研究であるか否かで分類し、前者における IND 提出の要否について、商業的目的の有無と臨床試験（参加者）のリスクの程度で線引きするという対応となっている。

薬機法における「治験」は、試験の目的によって定義され除外規定が設けられていないこと、また、医薬品等の製造販売承認のための申請データの信頼性確保という点からは、将来の商業的目的を有する臨床試験については広く治験の枠内に取り込み、その適正な実施を確保することが望ましいと考える。一方で、国内で治験を実施しようとする際の手続きの煩雑性や高コストといった従来から指摘されてきた課題を背景に、治験の合理化・効率化を目指して、ICH-E6（R3）の合意や独立行政法人医薬品医療機器総合機構等による治験エコシステム導入推進事業を踏まえた GCP 省令の改正が近々予定されている。治験の合理化・効率化を実現するためには、このような制度改正の機会を捉えて付随事項の具体的な運用改善を図り、リスクに基づくアプローチの促進、国際整合性の向上を確実に実行していくことが不可欠である。また、臨床研究法については、最近、非介入研究に関する同法の適用範囲や適応外薬を使用する研究に係る特定臨床研究の対象範囲について、研究参加者へのリスク等を考慮した形で見直しがなされたところである。臨床現場にわかりや

すい形で、これらの情報の周知を図っていくことが重要であろう。今後も、臨床試験に関与する様々なプレーヤーの声を聞きながら、各々の規制においてリスクに基づくアプローチの考え方を浸透させ、これを実行していくことが重要であり、これらを通して臨床試験に関するルール及びその運用における合理化・効率化と国際整合性の向上を図っていくことが重要である。

E. 結論

医薬品に関する臨床試験の規制については、日本、米国ともに、試験が有する商業的目的の有無と、試験デザイン及び参加者のリスクの程度によって場合分けをしながらこれを適用している。今後、日本における規制及びその運用を適正化していく上では、各々においてリスクに基づくアプローチの考え方を浸透させ、これを実行していくことが重要であり、これらを通して臨床試験に関するルール及びその運用における合理化・効率化と国際整合性の向上を図っていくことが重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（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