

背景

臨床研究法においては、法附則第 2 条第 2 項に基づき、この法律の施行の状況、臨床研究を取り巻く状況の変化等を勘案し、施行後 5 年までに検討し、その結果に基づき所要の措置を講じることとされている。

(参考) 臨床研究法附則第二条第二項

この法律の施行後五年以内に、この法律の施行の状況、臨床研究を取り巻く状況の変化等を勘案し、この法律の規定に検討を加え、必要があると認めるときは、その結果に基づいて所要の措置を講ずるものとする。

特別研究班における検討

○ 令和 2 年度、厚生労働科学特別研究を実施中。

研究課題名：臨床研究を取り巻く状況を勘案した臨床研究法の法改正も含めた対応策の検討（厚生労働科学特別研究事業）
研究代表者：国立病院機構名古屋医療センター 名誉院長 堀田 知光

(研究目的 (概要))

本研究では、日本医学会連合からの要望書等や現場の臨床研究者からの指摘にある、ICHなどの国際的な規制との整合性や、「疾病等」と有害事象のような用語の概念のすり合わせ、適応外・未承認品の取扱いなどの事項を踏まえつつ、法改正の要否や運用上の改善事項について整理・対応策の検討を行い、厚生科学審議会臨床研究部会に提供することで、上記の臨床現場からの要望事項や今後の国際的な規制の整合を満たせるよう、臨床研究部会における臨床研究法の見直しに向けた、議論の基礎となる考え方を明らかにすることを目指す。

課題として挙げられている論点 (例) ※

- ① 事務手続き負担の軽減 (届け出・変更に伴う事務量軽減、COI管理の施設負担軽減)
- ② がん、小児の分野で大きな問題となっている「適応外」の問題
- ③ 臨床研究法における観察研究の位置づけ
- ④ 国際的規制との整合性に必要な「スポンサー」概念の導入

等

※ いずれも、特別研究班において議論
論点の詳細は次頁以降参照

今後の方向性

法附則第 2 条第 2 項に基づき、施行後 5 年に当たる令和 5 年 3 月末までに特別研究班の検討状況も踏まえ、臨床研究部会において、臨床研究法や運用の見直しの必要性等も含め検討を予定。

課題として挙げられている論点

研究の本質にかかわらない、煩雑な手続やCRBの頻回審査（費用増の要因）を見直すべきか

背景

認定臨床研究審査委員会（CRB）審査回数の低減と届出の見直し

- 特定臨床研究では、実施計画の新規提出時に加え変更する場合にも、事前にCRBの意見を聴いた上で、厚生労働大臣（地方厚生局）への届出が必要
- 「軽微な変更」に該当する場合には、変更後10日以内に、CRBへの通知と厚生労働大臣への届出を行えばよいが、対象は「研究者の氏名の変更」及び「住所変更」のみに限定
- 病院管理者の変更等、研究の本質とは異なる部分の変更も含め、変更が生じる度に、何度もCRBの意見を聴取する必要が生じており、結果として、CRB審査に要する時間と費用の肥大化に繋がっているとの意見がある
- 一般への情報公開を適切に行うことは重要であるが、厚生労働大臣に提出する実施計画に記載がなくても、公開DBであるjRCTに掲載すれば、一般への情報公開を担保できるとの指摘がある

研究班における議論（例）

研究の本質にかかわらない変更の取扱いを見直すべきではないか。

- 「軽微な変更」の範囲を拡大してはどうか。
- 「実施計画（＝厚労省への届出項目）」と「jRCTへの掲載項目」を分離してはどうか。
- 紙による届出を廃止し、公開DBであるjRCTへの入力（オンライン入力）をもって届け出たことにできないか。

(参考) 実施計画の提出

実施計画の策定時に加え、変更時にも以下の手続きにより変更届を提出

規則第44条

大臣に提出した後は、委員会が廃止された場合その他のやむを得ない事情がある場合を除き、実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会を変更してはならない

【認定臨床研究審査委員会】

② 「**実施基準**」への適合性を審査



※ 上記の他、疾病等報告、定期報告等について評価

① **実施計画・研究計画書**

について意見を聴く
(法第5条第3項)

③ 実施の適否・留意事項を指摘

【研究責任医師】



研究目的・内容・医薬品概要、実施体制、構造設備、モニタリング・監査、補償・医療の提供、企業関与、同意・説明文書 等

「**実施計画**」
(法第5条第1項)

「**研究計画書**」
(いわゆるプロトコル)

※ 「研究計画書」には、研究の詳細な情報や手順等が記載され、そのエッセンス及び管理に必要な情報が「実施計画」に盛り込まれるイメージ

【厚生労働大臣】



④ 委員会指摘を反映した
実施計画を提出
(法第5条第1項)

課題として挙げられている論点

研究の本質にかかわらない、煩雑な手続やCRBの頻回審査（費用増の要因）を見直すべきか

背景

利益相反（COI）管理の合理化

- COIに関する現行の手続は、概ね以下のとおり：
 - 研究責任医師（多施設共同研究では研究代表医師）は、自ら利益相反管理基準を定め、各施設の研究責任医師が、当該基準に基づきCOIに関する書類を作成
 - 当該書類に基づき実施医療機関の管理者又は所属機関の長が事実関係を確認し、報告書を研究責任医師に提出
 - 研究責任医師（研究代表医師）は、研究全体のCOIの状況をまとめた「利益相反管理計画」を作成し、この管理計画と管理基準をCRBに審査申請
- 医療機関は必ずしも所属医師の全ての収入を把握しておらず自己申告によらざるを得ない場合があり、医療機関によっては実質的な確認が困難となるなど、医療機関毎に事実確認の程度が異なるとの指摘や、医療機関の管理者等による確認の意義を問う指摘がある
- 個人情報の問題を解決した上で、製薬企業等が公開する資金提供情報を活用した合理的な確認の仕組みを構築できないかとの意見がある

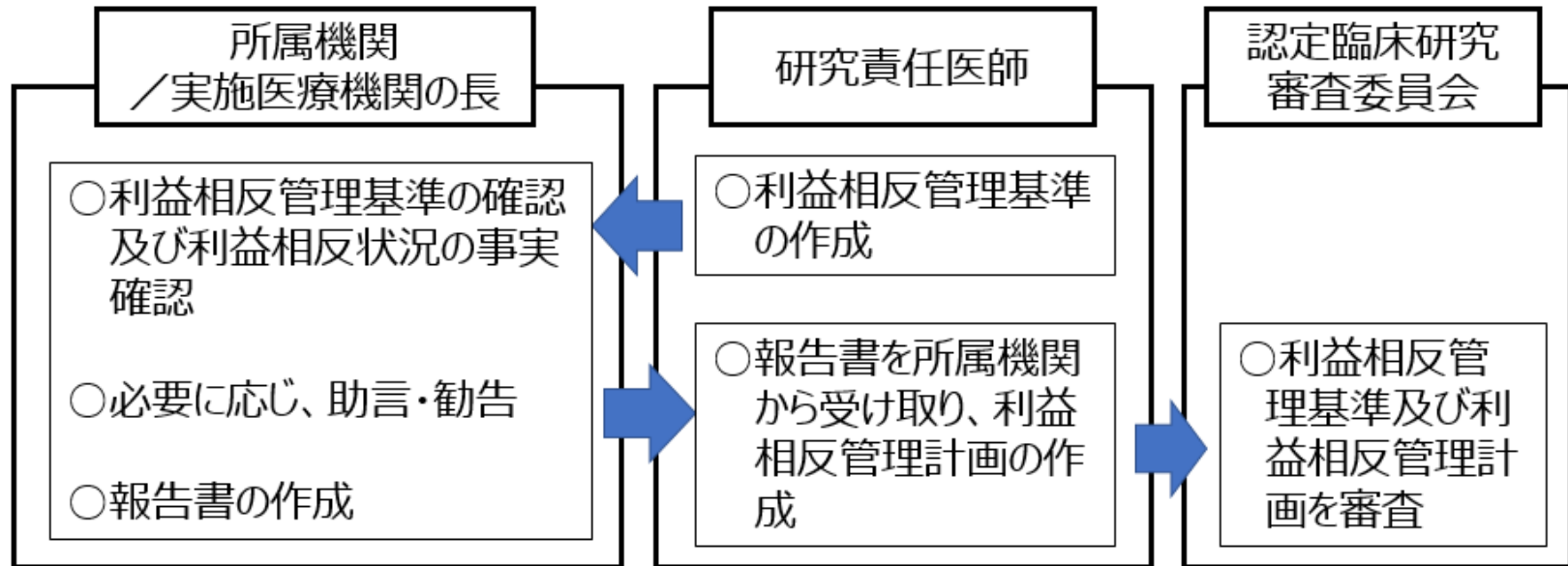
研究班における議論（例）

COIについて透明性を確保した上で手続きを合理化できないか。

- ◆あくまで研究者が自己責任で管理すべきであり、実施医療機関等の確認は不要とした上で、虚偽申告等した場合の個人の罰則を強化してはどうか。
- ◆「COIあり」の場合の管理は継続した上で、「COIなし」と申告された場合には、確認に手間を要する一方で「ない」ことの確認は非常に困難であることから、「COIなし」として管理（申告後の確認に係る手続は省略）してはどうか。
- ◆研究者のCOI開示の体制を整えた上で、製薬企業等により公開された資金提供情報が活用可能な場合には、実施医療機関等の確認を不要とできるのではないか。

(参考) 利益相反の管理

臨床研究において、医薬品等製造販売業者等の関与の状況を把握し、適正に管理するとともに透明性を高めることにより、国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることで、適切な臨床研究を推進することを目的とする。



※第5回臨床研究部会資料

利益相反申告が必要な者

研究責任医師、研究分担医師、統計解析責任者、当該研究実施により利益を得る事が明白な者

(参考)

臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について

(平成30年11月30日医政研発1130第17号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)

主な論点②「がん、小児の分野で大きな問題となっている「適応外」の問題」

課題として挙げられている論点

「適応外」等の範囲を見直し、低リスクの臨床研究を特定臨床研究から除外すべきか

背景

- 現行の法運用では、臨床研究における医薬品等の使用法が、承認された用法、用量、効能及び効果と少しでも異なる場合には全て特定臨床研究と定義され、例えば、学会の診療ガイドラインに掲載されている使用法、保険診療で使用経験がある使用法、承認された用法・用量よりも少量を投与する使用法（減量プロトコル）であっても、一律に特定臨床研究の対象となる
- 実施しようとする研究が特定臨床研究に該当すると、CRBの審査等が義務づけられることとなり、該当しない場合（＝努力義務）と比べて、経済的及び物理的な負担が極めて大きいとの意見がある
- 特にがん領域と小児領域においてこのような研究が多く、医療上必要な臨床研究の実施や医療の向上を阻害しているとの意見がある

研究班における議論（例）

適用外や用法用量外であっても、我が国において一定の使用経験がある場合や、減量プロトコルなど承認内容と比較してもリスクの低いことが明確な場合は、特定臨床研究から除外すべきはないか。

<具体的な要望例>

- 例えば、効能・効果が同じで、かつ、再審査の終了した医薬品を対象外としてはどうか。
- 保険診療で使用経験がある等一定の基準をクリアした、がんや小児の臨床研究は、特定臨床研究とは見做さないこととしてはどうか。

主な論点③「臨床研究法における観察研究の位置づけについて」

課題として挙げられている論点

「臨床研究」の定義を見直し、すべての「いわゆる観察研究」を法の対象から明示的に除外すべきか

背景

- 法の対象としての臨床研究から、いわゆる観察研究として、「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」を除外
- 一方、いわゆる「観察研究」に明確な定義はなく、研究者が「観察研究」だと考えているものが、上記の規定に基づくと、必ずしも除外されないケースが発生している
- 具体的には、研究のために追加の来院、測定項目の追加、少量の追加採血を行ったりする行為が「患者のために最も適切な医療」でないと判断され、CRBにおいて特定臨床研究に該当すると判断されるケースがある

【臨床研究法の対象範囲】（Q&Aにより示されている考え方）

医薬品等※の使用 (※医薬品、医療機器、再生医療等製品)	検査等	臨床研究法の対象になるか否か	
1. あらかじめ作成した研究計画に従って、患者に対し医薬品等を使用	(内容問わず)	対象	厳しく判断するCRBが法の対象と判断する範囲
2. 個々の患者の病状に応じて、当該患者にとって適切な医療として、医薬品等を使用	下記以外	対象	対象外とすべきか (研究班における議論(例))
	患者への傷害・負担が小さい研究目的の検査等を診療に追加して行う場合	対象外*1	
3. 個々の患者の病状に応じて、当該患者にとって適切な医療として、医薬品等を使用	診療に必要な範囲の検査等のみ (研究目的の検査等を行わない)	対象外*2	研究者が研究の対象外と規定して欲しい範囲

* 1 診療の一環として医薬品等を使用された患者に対して、研究の目的で採血等の追加の検査や来院等を行う場合に、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れば、法が対象とする臨床研究に該当しない。

* 2 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）は法が対象とする臨床研究に該当しない。

(参考) 臨床研究/特定臨床研究の定義について

臨床研究の定義について

【臨床研究法第二条第一項】

この法律において「**臨床研究**」とは、**医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究**（当該研究のうち、当該医薬品等の有効性又は安全性についての試験が、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（昭和三十五年法律第百四十五号。以下この条において「医薬品医療機器等法」という。）第八十条の二第二項に規定する治験に該当するもの**その他厚生労働省令で定めるものを除く。**）をいう。

【臨床研究法施行規則第二条】

法第二条第一項の厚生労働省令で定めるものは、次に掲げるものとする。

- 一 **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**
- 二～六 （略）

【通知】

(3) 規則第2条第1号関係

規則第2条第1号に規定する研究は、いわゆる「観察研究」をいう。

特定臨床研究の定義について

【臨床研究法第二条第二項】

この法律において「**特定臨床研究**」とは、**臨床研究のうち、次のいずれかに該当するもの**をいう。

- 一 （略）
- 二 次に掲げる医薬品等を用いる臨床研究（前号に該当するものを除く。）
 - イ 次項第一号に掲げる医薬品であつて、医薬品医療機器等法第十四条第一項又は第十九条の二第一項の**承認を受けていないもの**
 - ロ 次項第一号に掲げる医薬品であつて、医薬品医療機器等法第十四条第一項又は第十九条の二第一項の**承認**（医薬品医療機器等法第十四条第十三項（医薬品医療機器等法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。）の変更の承認を含む。以下ロにおいて同じ。）**を受けているもの（当該承認に係る用法、用量その他の厚生労働省令で定める事項**（以下ロにおいて「用法等」という。）**と異なる用法等で用いる場合に限る。**）
- 三 八～八 （略）

【臨床研究法施行規則第五条】

法第二条第二項第二号ロに規定する**厚生労働省令で定める事項は、用法、用量、効能及び効果**とする。

※医療機器及び再生医療等製品についても、同様の規定あり

主な論点④「国際的規制との整合性に必要な「スポンサー」概念の導入」

課題として挙げられている論点

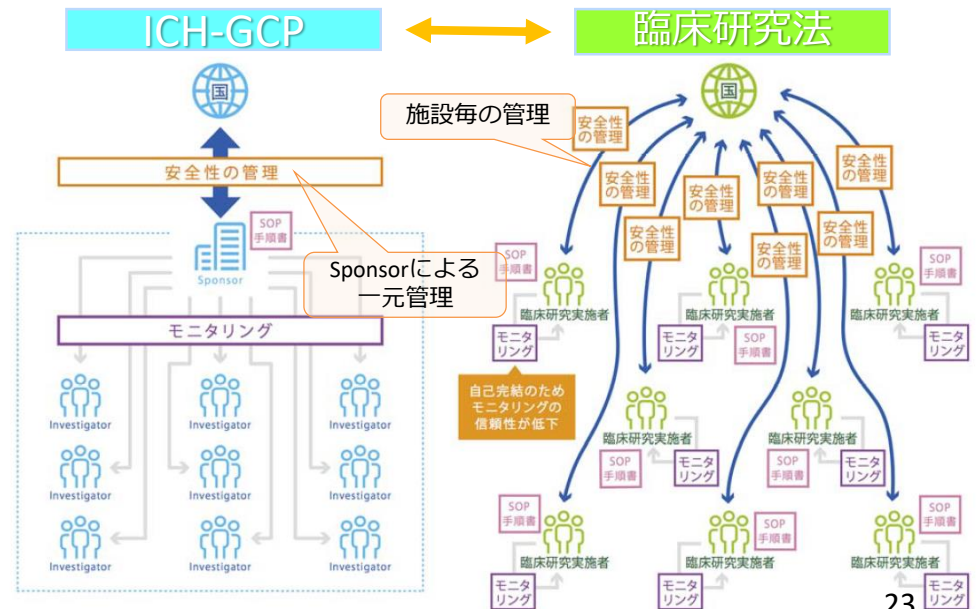
ICH-GCPの考え方を踏まえ、臨床研究法の体系に「スポンサー」の概念を導入すべきか

背景

- 多施設共同で実施する特定臨床研究では、参加医療機関毎に置かれた「研究責任医師」により諸手続が行われる（「研究代表医師」は、研究責任医師の中から選任されて設置）ため、以下のような指摘がある。
 - 特定臨床研究に課されている多くの手続（例えば、監査、モニタリング、疾病等報告）が医療機関毎に分散され、煩雑
 - 同一研究内でも医療機関毎にこれらの手続の取扱いに差異が認められる
- 一方、ICH-GCPにおいては、試験を計画・運営する“sponsor”と、各施設での研究行為の実施責任を負う“investigator”がそれぞれ独立して存在しており、国際共同研究を円滑に実施する観点から、特定臨床研究にも、同様の「スポンサー」概念を導入するべきとの指摘がある。
- また、現在、臨床研究を実施する者としては（自然人たる）医師のみが想定されているが、法人としても実施できるようにすべきとの指摘があるほか、再審査期間終了後に製造販売業者において行われる臨床試験が薬機法にも臨床研究法にも位置づけられないことから、医療に資するエビデンス（真のエンドポイント）情報の取得が我が国では困難となっているとの指摘がある。

研究班における議論（例）

- 現在の規定では、多施設共同研究の場合、全ての施設の研究責任者が責任を分掌する形式となっているが、「スポンサー」概念を導入し、研究計画書、モニタリング、疾病等報告等の一元管理をすることとしてはどうか。
- 医薬品等の製造販売業者が行う臨床試験（製販後臨床試験を除く）を適切に位置づける観点から、「スポンサー」を設置した場合、（アカデミアに係る）個人や法人に加え、製造販売業者等の企業を含めることはできないか。



ICH-GCPと日本の規制

- 試験を計画・運営する“sponsor”と、各施設での研究行為の実施責任を負う“investigator”を分離
- Sponsor
臨床試験の立案、運営及び（又は）資金に責任を負う個人、会社、研究機関、又は団体
- Investigator
臨床研究機関において、臨床研究の実施に関して責任を有する個人
- 日本の規制要件では・・・
 - 企業治験では、企業がsponsorで、医師がinvestigator
 - 臨床研究法施行規則では、すべての施設の医師がsponsorかつinvestigatorの役割を持つ形。ただし、多施設共同試験の場合には、各sponsorの代表として「研究代表医師」が設定され、実施計画の提出やCRBへの意見聴取等について一元的に対応

Sponsorの要件

「臨床試験の立案、運営及び(又は)資金に責任を負う個人、会社、研究機関、又は団体。」つまり、**臨床研究を行う主体**

- | | |
|-----------------------------|-------------------------|
| 0. クオリティ・マネジメント | 12. 試験薬に関する情報 |
| 1. 品質保証および品質管理 | 13. 試験薬の製造、包装、表示およびコード化 |
| 2. 開発業務受託機関（CRO） | 14. 試験薬の交付および取扱い |
| 3. 医学的専門家の指名 | 15. 記録閲覧 |
| 4. 研究デザイン | 16. 安全性情報管理 |
| 5. 研究管理、データの取扱いおよび記録の保存 | 17. 副作用報告 |
| 6. Investigator（施設）の選定 | 18. モニタリング |
| 7. 業務の分担 | 19. 監査（オプション） |
| 8. 被験者およびinvestigatorに対する補償 | 20. 不遵守への対応 |
| 9. 臨床研究に関連する支払 | 21. 研究の中止または中断 |
| 10. 規制当局への届出 | 22. 臨床研究報告書 |
| 11. 倫理委員会審査結果の確認 | 23. 多施設共同試験 |

Investigatorの要件

「臨床研究機関において、**臨床研究の実施に関して責任を有する個人**」

1. Investigatorの適格性と合意
2. 適切な実施体制
3. 被験者に対する責務
4. 倫理委員会への報告
5. 研究計画書の遵守
6. 試験薬
7. 無作為化の手順および開封
8. 被験者への説明と同意
9. 記録および報告
10. 進捗報告
11. 安全性に関する報告
12. 研究の中止または中断
13. 最終報告