

2021/3/17

第21回 厚生科学審議会 臨床研究部会

第21回 臨床研究部会

令和3年3月17日

資料1-3

厚生労働科学特別研究班 (堀田班)における 臨床研究法改正に向けた論点整理

名古屋医療センター 堀田知光
国立がん研究センター中央病院 中村健一

令和2年度厚生労働科学特別研究事業(堀田班)

■ 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」

- 研究代表者:堀田知光

- 研究分担者:中村健一、児玉安司、山本晴子、田代志門、菊地佳代子、吉田雅幸

■ 第1回班会議(令和2年7月7日)

- 各団体からの臨床研究法の見直しに係る提言/要望書の検討

■ 第2回班会議(令和2年8月28日)

- 医事法専門家からの意見聴取、小児領域からの意見聴取、ICH-GCPとの整合性検討

■ 第3回班会議(令和2年9月30日)

- 認定臨床研究審査委員会の立場からの意見聴取、日本製薬工業協会からの意見聴取

■ 第4回班会議(令和2年10月23日)

- 医療機器開発を行う立場からの意見聴取、日本医療機器産業連合会からの意見聴取

■ 第5回班会議(令和2年11月25日)

- 認定臨床研究審査委員会の認定の在り方についての検討

■ 第6回班会議(令和3年1月19日)

- 中間取りまとめの8論点についての検討

■ 患者・一般の立場を代表する方との意見交換会(令和3年1月26日)

- 中間取りまとめの8論点について意見交換

■ 第7回班会議(令和3年3月15日)

- 最終とりまとめの検討

8つの論点

1. 観察研究に関する適用範囲
2. 医療機器に関する臨床研究の適用範囲
3. 適応外薬に関する特定臨床研究の適用範囲
4. Sponsor概念の導入
5. 疾病等報告の範囲
6. 実施計画の簡略化とjRCTの分離
7. 利益相反申告手続きの効率化
8. CRB認定・更新要件の見直し

適用範囲

責任体制

手続き

認定委員会

論点1: 観察研究に関する適用範囲

■ 法第二条の定義

- 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

■ 施行規則第二条で「適応除外」となる観察研究の定義

- 「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」

■ 何が問題か？

- 医薬品等の介入を行わなくても、研究目的での質問票への回答や、少量の追加採血を行った場合は、「患者のために最も適切な医療を提供した結果」にはならないのでは？

論点1: 観察研究に関する適用範囲

医薬品等の使用	研究目的の検査の有無	臨床研究法への該当性
研究計画書に従って投与 (=介入)	あり/なし	該当・・・①
患者のための最も適切な医療 として投与	あり(負担が大きい)	該当・・・②
	あり(負担が小さい)	非該当・・・③
	なし	非該当・・・④

法、省令、Q&A、事例集で少しずつ範囲が異なり現場が混乱

(臨床研究該当性) **Q&A 問1-13**

問 1-13 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研究の目的で採血等の追加の検査を行う場合で、かつ、患者に対し追加の来院を求める場合は、法の対象となる臨床研究に該当するか。

(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であり、かつ、当該追加の来院が、患者の身体及び精神に生じる負担が小さいものである(診療の一環としての来院の程度と同程度であるなど)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。

なお、追加の検査又は追加の来院による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かが不明確である場合には、認定委員会の意見を聞くことが望ましい。

事例集3-8

(3-8) 医薬品の有効性を評価することを目的とした治験に付随して、別の研究として実施する臨床研究(治験の付随研究)であって、当該治験の被験者から血液、組織等の検体を採取し、当該医薬品の有効性を評価しようとするものは、当該付随研究中では、人に対して医薬品を用いていないため、法に規定する臨床研究に該当しない。

論点1: 観察研究に関する適用範囲

■ 研究班での議論

- 適用範囲を「医薬品等を用いる介入研究」であることを明確にすべき
 - 現状の複雑すぎる定義
 - 海外規制との一貫性 (clinical trialを適用範囲とする)
 - データの信頼性がより重視される介入研究に絞るべき
- 施行規則で「適応除外」となる観察研究の定義を修正してはどうか
 - 「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」

■ 患者・一般の立場からは多様な意見あり

- 医薬品等の投与は日常診療どおりでも、患者の負担が大きな検査を加える場合には、法の対象とすべきでは
- 国際的整合性を重視して、介入研究に限定した方がわかりやすい
- 法の対象から外れても医学系指針は適用されるので実態に即した形とすべき

論点2: 医療機器に関する臨床研究の適用範囲

■ 法への該当性がわかりにくい

□ 「医行為」とは

- 当該行為を行うに当たり、医師の医学的判断及び技術をもってするのでなければ人体に危害を及ぼし、又は危害を及ぼすおそれのある行為^{*1}

- もともと医療機関以外の介護現場での「医行為の拡大解釈」の是正が目的

- 具体的な例示が限定的で医療機器開発で迷う事例が多発

- 研究の差し控えや、機関による研究制限など研究の委縮が生じている

- 日本生体医工学会の該当性ガイドラインでは以下のいずれも満たす場合に「医行為」に該当すると定義

- ① 研究対象者に対する予防、診断、治療を含む

- ② 身体の構造若しくは機能に影響を及ぼす

- この①、②をいずれも満たし、医師の治療介入行為が行われる場合に医療機器に係る臨床研究と考えてはどうか

*1 医師法第17条、歯科医師法第17条及び保健師助産師看護師法第31条の解釈について(通知)(平成17年7月26日医政発第0726005号)

*2 日本生体医工学会「医工学研究における臨床研究法の該当性判断に関するガイドライン」

論点2: 医療機器に関する臨床研究の適用範囲

- 低リスク医療機器の臨床研究実施が困難に
 - 人体に与える影響が極めて小さい医療機器であっても適応外使用なら特定臨床研究となってしまう
 - 例: 口を救急絆創膏で塞いで寝るといびきが減って睡眠時無呼吸症候群を軽減できるかどうかを調べるランダム化比較試験
 - 救急絆創膏は一般医療機器(I)
 - 口の固定は創傷処置ではないので「適応外使用」となり、医療機器の有効性を明らかにする介入研究として特定臨床研究に該当
 - 特に開発初期段階の小規模研究が実施困難に
 - 欧米の薬事規制では医薬品と医療機器は異なるものとして扱われるのが一般的
 - 欧州ではCEマークによる流通規制で規制されており、米国でも市販前通知510(k)の範囲が広い
 - 臨床研究法では医療機器は医薬品と同様に扱われ、海外諸制度と比較するとかなり重い仕組み

論点2: 医療機器に関する臨床研究の適用範囲

■ 医療機器の改良・改善がやりにくい



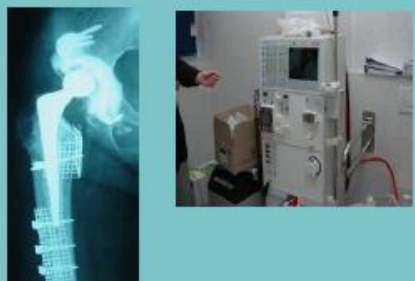

- 医師から、より使い易い構造・形状に変更できないかと要望があった際、企業での医療機器の改良と、臨床現場における医師の評価を繰り返しより良い機器を作り出す必要がある
- 改良医療機器の中には必ずしも臨床試験データの提出を求められないケースもあるが、その場合であっても申請前に臨床現場での評価とそれに伴う改良を行うには「未承認医療機器」で、「医行為」を伴うために特定臨床研究扱いとなる
- 結果的に、医療機器の改良・改善がやりにくい状況に

■ 以下を法の対象から外してはどうか

- 自己認証(届出)、第三者認証レベルの医療機器
- 改良医療機器のうち、臨床評価不要とされているもの

医療機器の分類と規制

小 ← リスク → 大

国際分類 (注1)	クラスⅠ	クラスⅡ	クラスⅢ	クラスⅣ
具 体 例	<p>不具合が生じた場合でも、<u>人体へのリスクが極めて低い</u>と考えられるもの</p> <p>(例) 体外診断用機器、鋼製小物 (メス・ピンセット等) X線フィルム、歯科技工用用品</p> 	<p>不具合が生じた場合でも、<u>人体へのリスクが比較的低い</u>と考えられるもの</p> <p>(例) MRI装置、電子内視鏡、消化器用カテーテル、超音波診断装置、歯科用合金</p> 	<p>不具合が生じた場合、<u>人体へのリスクが比較的高い</u>と考えられるもの</p> <p>(例) 透析器、人工骨、人工呼吸器</p> 	<p>患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、<u>生命の危険に直結する恐れ</u>があるもの</p> <p>(例) ペースメーカ、人工心臓弁、ステントグラフト</p> 
	薬事法の分類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器
規制	届出	第三者認証(注2)	<p>法改正で拡充</p> <p>大臣承認(PMDAで審査)</p>	

(注1) 日米欧豪加の5地域が参加する「医療機器規制国際整合化会合(GHTF)において平成15年12月に合意された医療機器のリスクに応じた4つのクラス分類の考え方を薬事法に取り入れている。

(注2) 厚生労働大臣が基準を定めたものについて大臣の承認を不要とし、あらかじめ厚生労働大臣の登録を受けた民間の第三者認証機関(現在13機関)が基準への適合性を認証する制度。

論点3: 適応外薬に関する特定臨床研究の適用範囲(用法・用量問題)

■ 何が問題か？

- 「適応外」の適用範囲が、添付文書の用法・用量の範囲内か否かによって厳密に解釈される
 - シスプラチンやカルボプラチンといった古い薬剤でも、日常診療で用いられる用法・用量と添付文書に乖離があり「適応外」の扱いに
 - 市販後に研究者主導試験によって用法・用量が最適化されても、治験ではないため添付文書には反映されない
 - 小児領域では、製薬企業による適応追加が積極的に行われておらず日常診療でも用法・用量「外」の使用法が一般的
 - 添付文書に小児の用法・用量が明記されていない場合、「適応外」か否かの判断が難しい
- 「診療」では問題なく使える薬剤が、「研究」になると適応外と扱われ、特定臨床研究が必要に
 - 日常診療で生じた臨床的課題を解決するような臨床試験がやりにくい状況に

論点3(用法・用量問題): どうすべきか?

■ 特定臨床研究の範囲の適正化

- 法第2条に規定される「適応外」の範囲から、効能・効果が同じで、かつ、副作用報告義務期間又は再審査の終了した医薬品を除外してはどうか?
- 効能・効果が異なったとしても社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例に掲載されている用法(いわゆる55年通知)も「適応外」と扱わないこととしてはどうか?

■ グレーゾーンを埋める中央機関の設置

- 特定臨床研究への該当性判断はどのように定義してもグレーゾーンが残り、個々のCRBへ判断を委ねると判断のブレが生じる
- 該当性判断を一括して行い、事例を蓄積して継続的にQ&Aを更新・充実させる中央機関を設置してはどうか?

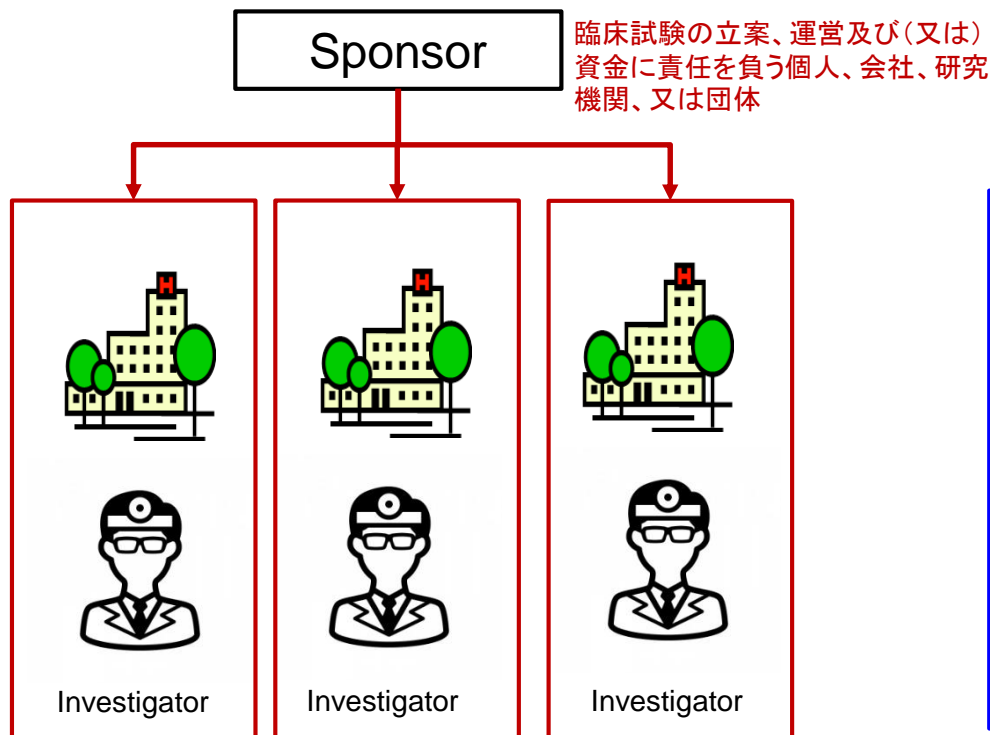
■ 患者・一般の立場からの意見

- 診療ガイドラインを判断の根拠として活用できないか
- 添付文書に標準的な使用法が反映されていないのが問題

論点4: Sponsor概念導入の是非

ICH-GCP

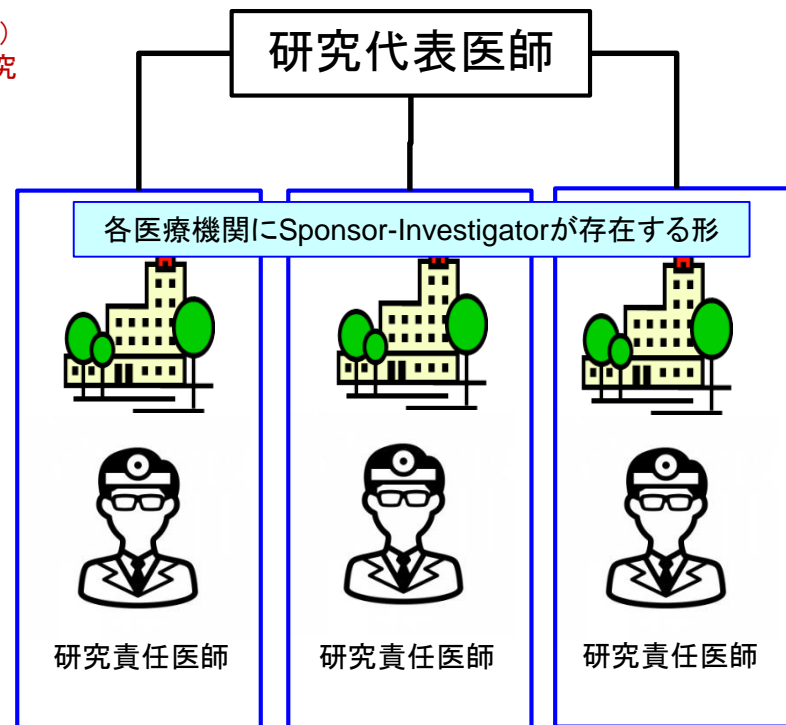
Sponsorが試験全体の
モニタリングや安全性管理に責任を持つ



Investigatorは
それぞれの医療機関における
研究行為に責任を持つ

臨床研究法

研究代表医師は単なる窓口・調整役



モニタリングは各施設で独立して
実施することも可能
疾病等報告の因果関係の判断も
それぞれの研究責任医師が実施

試験全体の品質や安全性の
一元管理ができない

論点4:何が困るか？

- 臨床研究法では、多施設共同研究の場合に全施設の「研究責任医師」が責任を分掌
 - 試験全体の実施責任が分散して、誰が責任を持っているのか曖昧
 - 試験全体の品質が統一できず、安全性や結果の信頼性に悪影響
- 企業主導試験でも「研究責任医師」が試験の実施責任を負う構造
 - 市販後グローバルPhase IV試験で、研究代表医師の引き受け手が見つからず断念した事例あり
 - 製薬企業が各施設へ委託すべきところ、主客が逆転し契約も複雑に
- 国際共同試験で日本のみ独自のSOPが必要
 - モニタリング、疾病等報告では「日本のみ」独自のSOPや契約書を作成する必要あり

論点4: どうすべきか?

- 臨床研究法においても「試験全体の実施責任」と各施設における「研究行為の責任」を分離
 - オプション1
 - 研究代表医師に、プロトコール作成、施設選定、モニタリング、疾病等報告といった一連のsponsorの責務を果たすことを求める
 - オプション2
 - 研究代表医師、もしくはそれらが所属する法人を研究主宰者(仮称)と定め、個人もしくは法人としてsponsorの役割を担い、研究全体の実施責任を果たすように定める
 - オプション3
 - 医師、歯科医師に限らず、医療機関や製薬企業、団体などあらゆる個人、法人が研究主宰者(仮称)となることを可とし、ICH-GCPと同様に研究主宰者が試験全体の実施責任を負うこととする
- 患者・一般の立場からの意見
 - 責任の所在が曖昧で安全性管理に問題がある現在の仕組みは改善し、国際的整合性をとるべき
 - オプション1では研究代表医師「個人」の責任が大きくなることが懸念される

論点5: 疾病等報告の範囲: 何が問題か?

■ 因果関係の判断の主体

- 施行規則第13条では、研究責任医師は「臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病等」に対応するよう規定
- この因果関係の判断はそれぞれの施設の研究責任者が行う
- 例: 治療関連死が疑われるケースでも、当該施設の研究責任者が「因果関係なし」と判断すれば管理者へも報告されず、研究代表医師や他の医療機関にも情報共有されない
- 因果関係を問わず研究代表医師に報告させ、研究代表医師が一元的な判断規準のもと因果関係を判断し、因果関係ありの場合にCRBへ報告するようにすべき

■ 「未承認・適応外」で定期報告となっている既知・重篤の有害事象が、リスクの低い「既承認」では30日報告を求める規定

- 「既承認」であっても既知・重篤は定期報告でよいのではないか
 - 患者・一般市民の立場からも概ね賛同
 - 報告件数が多いと、真に重要な報告が埋もれてしまうという点は理解できる

				PMDA	委員会	定期報告
未承認・適応外	医薬品等	未知	死亡	7日	7日	○
			重篤	15日	15日	○
			非重篤		定期	○
		既知	死亡		15日	○
			重篤		定期	○
			非重篤		定期	○
	不具合 (医療機器、再生医療等製品)	未知	死亡のおそれ		30日	
			重篤のおそれ		30日	
			非重篤のおそれ			
		既知	死亡のおそれ		30日	
			重篤のおそれ		30日	
			非重篤のおそれ			
既承認	医薬品等	未知	死亡		15日	○
			重篤		15日	○
			非重篤		定期	○
		既知	死亡		15日	○
			重篤		30日	○
			非重篤		定期	○
	感染症	未知	死亡・重篤		15日	○
			非重篤		15日	○
		既知	死亡・重篤		15日	○
			非重篤		定期	○
	不具合 (医療機器、再生医療等製品)	重篤（死亡含む）のおそれ			30日	
		未知	非重篤のおそれ			
		既知	非重篤のおそれ			

論点6: 実施計画の簡略化とjRCTとの分離

■ 何が問題だったか？

- 当初の運用では、実施計画の軽微な変更(例: 1施設の管理者が変更)でも、CRB審査を行い、全参加施設の管理者許可を得て、その後に厚生局へ届け出て、jRCTを変更した後に発効しなければならなかった
- Q&Aにより「CRB事務局決裁→管理者事後報告」の流れが可能に

(認定臨床研究審査委員会)

問5-29 規則第80条第4項に基づき業務規程に定める方法(簡便な審査等)により審査意見業務を行うことができるとされている事項のうち、委員長が事前に確認する必要がないと認められたものについては、事前確認不要事項としてあらかじめ具体的に業務規程に定めることにより、認定委員会の事務局がそれに該当することを確認することをもって審査意見業務を行ったものとして差し支えないか(具体的な事務手続としては、例えば、研究代表医師は、実施計画の変更に係る審査依頼書に、事前確認不要事項のみに該当する旨を明記して事務局に提出することとし、事務局は、当該変更が事前確認不要事項に該当することを確認した上で、当該審査依頼書に收受印を押印し、写しを交付するなど、受理する手続のみをもって当該変更を承認したものとみなすことを想定)。

(答) 差し支えない。

(多施設共同研究)

問2-4 実施中の多施設共同研究を円滑に進める観点から、例えば、他の実施医療機関の管理者の変更等、自施設における臨床研究の実施に与える影響が乏しい研究計画書の変更に係る実施医療機関の管理者の承認については、各実施医療機関においてあらかじめ定めた手続に基づき事後的に行うこととするなど、可能な限り柔軟に対応することとして差し支えないか。

(答) 差し支えない。

(多施設共同研究)

問2-5 多施設共同研究において、各実施医療機関の管理者の承認が新たに得られた場合、実施計画における管理者の承認に係る記載の変更に関する研究代表医師から他の研究責任医師への情報提供については、あらかじめ当該他の研究責任医師の合意を得た上で、一定の期間内に承認されたものを取りまとめて情報提供することとして差し支えないか。

(答) 差し支えない。また、研究代表医師は、必ずしも書面ではなく、メール等により承認された事実の連絡を受けることをもって、実施計画における管理者の承認に係る記載を変更して差し支えない。

問5-29

軽微な変更については、事実上の「CRB事務局決裁」が可能に。
(受理をもって変更とみなす)

問2-4

自施設への影響が乏しい事項は管理者許可は事後的でもOK。

問2-5

研究代表医師から各施設への連絡もまとめて事後連絡でもOK。

手間は軽減されたが、頻回の「CRB報告→厚生局でのjRCT変更手続き」は必要

論点6: 実施計画の簡略化とjRCTとの分離

- jRCTと実施計画が一致していることが根本原因
 - 実施計画は当局への届出
 - jRCTは社会・患者への情報公開
- どうすべきか？
 - 実施計画とjRCTを分離する
 - 実施計画は重要事項のみに絞り、これらの変更の際にはCRB審査、管理者許可を行う
 - それ以外の情報はjRCTへ掲載するものの、実施計画には含めない(=CRB審査や管理者報告は不要)
 - 厚生局への郵送を廃止する(オンライン化)
 - jRCT上で変更・登録しても、その内容をPDFでダウンロードし、印刷し、厚生局へ郵送する必要あり(押印は廃止された)
 - 厚生局が確認し、修正があった場合には再度郵送が必要
- **患者・一般の立場からの意見**
 - jRCTの情報の見せ方、検索法を改善すべき

論点7: 利益相反申告手続きの効率化

■ 利益相反「事実確認」の仕組み

- すべての研究責任医師、研究分担医師の利益相反自己申告書(様式C)の申告内容を医療機関として「事実確認」し、利益相反確認報告書(様式D)を作成しなければならない

■ 何が問題か？

- 医療機関が有するCOI情報も、研究者の自己申告に基づくため、「自己申告」で「自己申告」を確認する形になっている
- 「確認不能」の項目も多く完全性にも欠ける
- 医療機関ごとに事実確認の方法も様々
 - 利益相反が「あり」の場合も、「なし」の場合も一律で事実確認
 - 利益相反が「あり」の場合のみ事実確認

論点7: どうすべきか？

■ オプション1

- 「事実確認」の仕組みを廃止し、利益相反申告の正確性の担保は研究責任医師の責務とする
 - 不正確な報告は「不適合」とし、意図的な報告漏れは「重大な不適合」と扱う
- 各製薬企業のウェブサイトで公表されている各医師の利益相反情報を、1箇所に集約して公表するよう業界団体に促す
 - 即時的、網羅的ではないため、あくまで補助的な仕組み

■ オプション2

- 現行の仕組みを踏襲し、様式Cで申告内容がCOI「なし」の場合には原理的に「ない」ことの証明は困難であり、様式Dの作成を求めない

■ 患者・一般の立場からの意見

- 利益相反を客観的かつ容易に確認できるようなシステムは必要
- Sponsorとinvestigatorの立場では利益相反の重みが違うのでは

論点8: CRB認定・更新要件の見直し

■ 何が問題か？

- CRB認定は業務規程、委員構成等の外形的要件で行われる
- 認定要件に加え、年11回以上の開催実績で更新が可能
- 日本全体の特定臨床研究の実施数に比べて、CRBの総数が多く、年11回の開催が困難なCRBがある
 - そもそも現在のCRBの総数は適正か？
 - CRBが分散化しており、審査の質の低下と、審査数の減少に由来する審査料の高騰につながりかねない
 - 申請者が自由にCRBを選択できるため、審査料が安価で、厳しい審査意見が出されないCRBが選ばれる傾向

論点8: どうすべきか？

■ 認定要件・更新要件の精緻化

- 開催件数ではなく「審査の質」を反映した指標とすべき
 - 楠岡班*¹で提案された、倫理審査委員会の認定要件等を参考とし定量的指標を盛り込むなど精緻化したチェックリストが望ましい
- CRBの審査の質を確認するため、専門委員会による模擬審査や、CRB間のピア・レビュー等の仕組みを導入してはどうか

*1 平成26年度 医療技術実用化総合研究事業「倫理審査委員会の認定制度と要件に関する検討」班

■ 質の高いCRBに対する公的支援

- 質の高い審査能力を維持するための、審査業務そのものに対する助成
- 公的支援によりCRB審査料が抑制されれば、研究者が特定臨床研究に感じている経済的負担の軽減に資する

班員と協力者

■ 堀田班 班員

- 堀田 知光 名古屋医療センター
- 中村 健一 国立がん研究センター中央病院
- 児玉 安司 自治医科大学
- 山本 晴子 医薬品医療機器総合機構
- 田代 志門 東北大学
- 菊地 佳代子 国立成育医療研究センター
- 吉田 雅幸 東京医科歯科大学

■ ヒアリング協力者

- 樽野 弘之 日本臨床試験学会
- 齋藤 俊樹 名古屋医療センター
- 近藤 充弘 日本製薬工業協会
- 久芳 明 日本医療機器産業連合会

■ 患者・一般の立場を代表する方との意見交換会 協力者

- 天野慎介 全国がん患者団体連合会
- 辻邦夫 日本難病・疾病団体協議会
- 眞島喜幸 日本希少がん患者会ネットワーク
- 梅澤庸浩 チーム医療フォーラム
- 松川紀代 会社員