令和6年度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

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（課題番号：24CA2009）

分担研究課題：CRB 審査の質向上について

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

令和7年5月

目次

1	はじめに	4
2	本文書の利用方法.....	6
3	関連する先行事業による質向上の取り組みについて.....	8
4	先進医療制度及びその評価の概要.....	10
5	倫理的事項	12
5.1	＜仮想シナリオ 倫理-01＞未成年から成年移行時の再同意	12
5.2	＜仮想シナリオ 倫理-02＞未成年者の被験者と代諾者の意見が食い違った場合	14
5.3	＜仮想シナリオ 倫理-03＞超急性期患者への代諾、その後の本人への説明	16
5.4	＜仮想シナリオ 倫理-04＞説明文書の記載不備による、再同意取得の要否	19
5.5	＜仮想シナリオ 倫理-05-①＞説明同意文書の不明確さ、説明不足	22
5.6	＜仮想シナリオ 倫理-05-②＞説明同意文書の不明確さ	24
5.7	＜仮想シナリオ 倫理-06＞説明同意文書の取り違い	26
5.8	＜仮想シナリオ 倫理-07＞同一組織内での健常人ドナーの募集方法	28
5.9	＜仮想シナリオ 倫理-08＞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	30
5.10	＜仮想シナリオ 倫理-09＞予定登録期間を過ぎた変更申請	32
5.11	＜仮想シナリオ 倫理-10＞効果安全性評価委員会の設置、メンバーについて	34
6	臨床的事項	36
6.1	＜仮想シナリオ 臨床-01＞エビデンスの頑健さ	36
6.2	＜仮想シナリオ 臨床-02＞アウトカムの頑健さと対象患者集団の減少	38
6.3	＜仮想シナリオ 臨床-03＞薬理的観点、リスクマネジメント	40
6.4	＜仮想シナリオ 臨床-04＞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	42
6.5	＜仮想シナリオ 臨床-05＞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	44
6.6	＜仮想シナリオ 臨床-06＞対象集団の選定、エンドポイントの設定	46
6.7	＜仮想シナリオ 臨床-07＞標準治療、競合する薬剤	49
6.8	＜仮想シナリオ 臨床-08＞統計学的有意差と臨床学的有意差、欠測によるバイアス	51

6.9	<仮想シナリオ 臨床-09>当該領域外の医師からの提案、エンドポイントの妥当性	54
6.10	<仮想シナリオ 臨床-10>難易度が高い手術手技・実施体制	57
7	生物統計学的事項.....	59
7.1	<仮想シナリオ 統計-01>ランダム化の方法	60
7.2	<仮想シナリオ 統計-02>早期中止・中間解析の規定	62
7.3	<仮想シナリオ 統計-03>解析方法の規定	64
7.4	<仮想シナリオ 統計-04>解析計画の事前規定	66
7.5	<仮想シナリオ 統計-05>非ランダム化同時対照試験	68
7.6	<仮想シナリオ 統計-06>研究実施計画書の記載事項	70
7.7	<仮想シナリオ 統計-07>予後良好集団での非劣性試験	72
7.8	<仮想シナリオ 統計-08>同意撤回の定義・規定	75
7.9	<仮想シナリオ 統計-09>検定の有意水準、片側・両側の別	78
7.10	<仮想シナリオ 統計-10>統計解析計画書の作成	82
8	おわりに	86

1 はじめに

本邦における認定臨床研究審査委員会は要件を満たし認定を受けたものであるが、質を維持するために重要となる審査件数は、それぞれの委員会において必ずしも多いわけではない。そのような環境下での教育研修の方法には様々な考え方があり得る。従来、厚生労働省関連の事業として模擬プロトコールに基づく審査を可能とするような取り組み、動画等による教育コンテンツの作成等がなされてきた。

本研究班では、これまでに行われていないアプローチとして、一つの模擬プロトコールに対する委員会構成員による様々な専門性・視点を持ち寄った模擬審査という形式ではなく、事例に基づく論点を集め、その論点に対して様々な立場から意見を出し合い討論が行えるような資料集（教育研修に活用していただく資料を集めたもの）を作成した。

内容は、「倫理」、「臨床」、「生物統計」の三つのテーマに分け、それぞれに関連する論点を集めたものとなっている。各論点に対し、議論の前提となる仮想的なシナリオを提示し、そのシナリオから発生する委員会で審議していただきたい事項を、仮想的な論点として1~3点ほど提示している。更にその仮想的なシナリオを構成するきっかけとなった、実際の臨床試験及び公開の場での審査事例をまとめ、議論の際の参考資料、あるいは実例を深く学ぶための資料として活用していただくことを期待している。

取り上げた事例は、厚生労働省の先進医療技術審査部会（あるいはその前身の高度医療評価会議）及び先進医療会議の公開の場で審議された臨床試験であり、その多くは申請医療機関からの申請に先立って認定臨床研究審査委員会において審議・承認されたものである。ただし、申請医療機関の認定臨床研究審査委員会で承認されたものの、厚生労働省の会議の場で申請そのものあるいは申請内容の一部に不適あるいは条件付き適、継続審議との判定がなされているものも少なくない。また、臨床研究法施行前の事案等で、必ずしも認定臨床研究審査委員会の所掌範囲にならない種類の臨床試験が一部含まれているものの、論点自体は現行の認定臨床研究審査委員会における審議の質を高めるために役に立つ事例であると考え盛り込んだ。

現行の制度では先進医療Bとして申請されたものは、判定の適・不適の如何に関わらず、いずれも先進医療技術審査部会構成員の評価結果だけでなく、審査担当構成員と申請医療機関との間の照会・回答集、会議の場で議論された内容の速記録も含め厚生労働省のWebサイトで公開されている。いずれの案件も、認定臨床研究審査委員会の委員や技術専門員等を担う方々にとっては有益な情報を含むものであり、特に不適・条件付き適・継続審議等になったものからは多くの学びを得ることができるが、如何せん数が多いこと、不適となったもののみを抽出することが困難であることから、これまで活用が難しかった。本研究班ではそのような公開資料を精査し、前述の「倫理」、「臨床」、「生物統計」のそれぞれの観点から論点を抽出し取りまとめた。

なお、本資料集で取り上げた仮想的なシナリオは過去の審議案件から頻度の高いものを抽出したものではなく、いわゆる「よく指摘される論点」を集めたものではない。一方で、多様な論点をカバーするように心がけ、これらから議論すべき論点を抽出するきっかけを掴んでいただくことにつながるのではないかと考える。本資料集の教育研修における効果については、今後の検討課題としたい。

最後に、本資料集には実際の事例へのリンクを掲載している。仮想的なシナリオだけでなく、実際の個別の事案について取り上げることは、その事案の内容によっては、各々の申請医療機関や関係者の方々にとって、場合によっては不名誉なことと受け止められるかもしれない。しかしながら、このよう

な事例が全例（個人情報等のマスキングを除き）公開されていることは、類似の問題が生じることを予め回避することで本邦における研究の質向上に繋がる、根幹ともなるべき環境ともいえる。医療安全における報告制度が、報告者を責めるためではなく、よりよい環境を作り上げるために活用されるものであると同様、本資料集が取り上げた案件に関わる皆さまの当時の真摯な取り組みを論い否定する意図はないことを申し添えたい。

2 本文書の利用方法

本文書は、認定臨床研究審査委員会（CRB）委員等を対象とした教育研修に使用していただくことを想定した教育資料であり、主として「倫理的事項（5章）」、「臨床的事項（6章）」、「生物統計学的事項（7章）」の三つのパートから構成される。各パートで多少の粒度の違いはあるものの、いずれも「仮想シナリオ」、「仮想的な論点」、「仮想シナリオの元となった事例」及び必要な場合には「解説」の四つの要素からなる事例を10件ずつ取り上げている。

各事例は「仮想シナリオ」を読み、「仮想的な論点」について自身の意見をまとめ、その論点についてグループ（委員会の構成員等）ディスカッションを行い、「解説」の紹介とラップアップを行うところまでで、20～30分程度の時間に収まるような、一つひとつは小さな事例となっている。そのため、委員会審議案件数が少ない場合等に予め確保した時間内で簡便な教育研修を行うことができる。また、「倫理」、「臨床」、「生物統計」の各パートからトピックを抽出し、60～90分の教育研修として用いることもできる。倫理的事項については、CRB事務局関係者による司会進行・解説（本資料集内の＜倫理的な事項の補足＞を用いる等）が可能であるが、臨床的事項、生物統計学的事項については予めCRB委員等から司会進行・解説等を担う方を指名し、実施することを想定している。また、限られた時間内で活発な討議をすすめるため、事前に資料の一部を参加者に配付する対応も考えられる。より具体的には、各仮想シナリオ内の項目について、以下のように利用していただくことを想定している。

<仮想シナリオ>

研修に先立って参加者に配布し、各自の意見を用意していただく

<仮想シナリオの元となった事例>

必要に応じて事前配布し、研修時の解説時に司会進行・解説担当者に活用していただく

<倫理的な事項の補足><臨床的な事項の補足><統計学的な事項の補足>

研修時の解説時に司会進行・解説担当者に活用していただく

本資料集作成の過程で、本資料集のドラフト版を用いて試行的に研修を実施した際には、事前に認定臨床研究審査委員会事務局から以下のような趣旨のメールを参加者（認定臨床研究審査委員会の委員）に送付した。

研修テーマとして、

「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」
の課題から一つ選択させていただきました。

研修テーマ：同意撤回の定義・規定

当日は■■■病院の■■■先生に司会進行・解説をしていただき、30分間で下記の流れで研修を進めさせていただき予定です。事前に配布いたします資料にお目通しいただけますと幸いです。

- 本教育研修の背景のご説明（5分程）
- 配布した資料の仮想シナリオ・論点のご説明（2～3分程）
- 論点についてご意見をまとめていただく（2～3分程）
- その後、ご意見を発表していただき、討論（10～15分程）
- 配布した資料の補足説明部分（＜統計学的な事項の補足＞）のご説明（3～4分程）

ご欠席の先生におかれましても、ご意見等ありましたら本メールまでご返信をお願いします。

【添付資料】

「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」の同意撤回の定義・規定の＜仮想シナリオ＞＜仮想シナリオの元となった事例＞部分の抜粋

なお、各事例は、いわゆる問題集とは異なるため、模範解答に相当するものは提示していないが、各事例の最後に添えられている「解説」を読むことで議論の方向性の是非について一定の理解ができるようにしている。一方で、同一の論点であっても、状況や環境が変わることで判断が変わることは当然起こり得る。例えば、ある臨床的コンテキストの下で正しいと解釈できる生物統計学的方法が、他の臨床的コンテキストの下では不適切と解釈されること等が起こり得る。それがCRBにおける個別案件の審議・討議が必要な理由でもあり、本資料集はただ一つの正しい答えを読みとりそれを身につけることを目指していただく形式の教育資材ではないことはご理解いただきたい。

3 関連する先行事業による質向上の取り組みについて

認定臨床研究審査委員会等の質向上については2018年度以降以下のような取り組みがなされた。本資料集はこれらの先行の取り組みを補うものであり、置き換えるものではないため、現時点でもこれらの取り組み成果を活用した教育研修を実施することも選択肢となり得る。

① 模擬審査事業（2018～2020年度）

目的：同一の研究課題を複数のCRBで審査した上で、それぞれの審査の視点等を相互に共有し、その内容を自機関間のCRBへフィードバックすることにより、CRBの審査能力の向上と均質化を図る。

事業概要：

- 研究計画書(架空の案)を作成し、複数カ所のCRBが、模擬的に当該計画書を審査した。(対象となるCRBは公募により選定、当該計画書について通常審査と同様に取り扱うよう依頼。)
- 審査に至るまでのCRB事務局との計画書作成者との事前調整(確認作業)の記録及び審査の議事録を作成した。
- 対象となるCRBの間で審査意見業務を傍聴する機会を設けた。
- 同一の研究計画書を審査したCRB同士によるグループを構成・意見交換会を実施し、それぞれの審査経験等を共有した。

以上、令和3年7月29日第23回臨床研究部会資料より引用*1

※本事業の資料(模擬プロトコル・模擬様式等)は厚生労働省のWebサイトから閲覧できる。

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

今後Webサイトの構成が変更された場合でも国立国会図書館インターネット資料収集保存事業のサイトで以下のURLから閲覧することができる。

<https://warp.da.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/12348459/www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

模擬審査資料

模擬審査における認定委員会の審査資料一式について(平成31年3月28日厚生労働省医政局研究開発振興課事務連絡)[2MB]

令和元年模擬審査資料(課題1～5)[43MB]

令和元年模擬審査資料(課題6～10)[48MB]

② 認定臨床研究審査委員会審査能力向上促進事業(厚労省)(2019年度～2020年度)

③ 中央IRB促進事業(2019年度)

8課題が実施されて、共有の仕組み作り等に取り組みられた。*2

④ 中央IRB促進事業(2020年度)

地域間の情報共有の仕組み作り等に取り組みられた。

⑤ 厚労科研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(2020年度)*3

- ⑥ 厚労科研 認定臨床研究審査委員会の質向上と臨床研究における COI 管理の適切な管理対応策の検討 (2021 年度) *4
- ⑦ 厚労科研 臨床研究法見直し審議における新たな課題・論点への対応策の確立のための研究 (2021 年度) *5
- ⑧ 臨床研究総合促進事業 臨床研究審査委員会質向上プログラム (2022 年度、2023 年度)
相互ピアレビューの取り組みが検討された。

*1 <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000811680.pdf>

*2 https://www.amed.go.jp/program/list/16/01/006_jigor3_irb.html

*3 <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/145734>

*4 <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/155874>

*5 <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/155880>

4 先進医療制度及びその評価の概要

先進医療は、2008年に創設された高度医療評価制度が2012年に制度変更され運用開始されたもので、通常は「保険医療機関及び保険医療養担当規則」で禁じられている保険適用となっていない医療行為を伴う研究的診療を保険診療下で保険外併用療養の評価療養として実施可能とするものである。

保険適用となっていない医療行為の内容とその評価方法により、先進医療Aと先進医療Bとに区分されるが、本資料集では臨床試験として実施される先進医療Bを取り上げる。

先進医療Bの対象となるものの大半は薬機法上未承認・適応外となる医薬品・医療機器等であり、本来であればこれらは治験・医師主導治験の下で評価されることが原則である。一方で、様々な理由から必ずしも治験・医師主導治験が実施可能とは限らず、特定臨床研究として実施されることもあり、そのような場合に、保険外併用療養制度の下で評価療養として臨床試験を実施するため、医療機関より先進医療Bとしての申請がなされる。

臨床試験の計画の科学的側面・倫理的側面は先進医療技術審査部会において、構成員の中から指名された医師、倫理の専門家、生物統計学の専門家、必要に応じて当該疾患を専門家による評価がなされる。その評価の過程で評価担当構成員から申請医療機関に宛てて出された照会事項とその回答、最終的な評価結果、並びに会議での審議内容は原則厚生労働省のWebサイトで公開されている。

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei_127310.html

また、関連通知や書類の記載要領等はこちらで公開されている。

https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoken/sensiniryu/minaoshi/

先進医療Bとして申請がなされるためには、申請医療機関側でCRBの審査を受け、承認されている必要がある。しかしながら、様々な理由から先進医療Bとして実施することが不適切であるとして試験実施計画書の改訂が求められることが少なからず生じる。これは決してまれなことではなく、平成25年4月から平成28年9月までに申請された50件を対象とした調査では、2件が先進医療技術審査部会から不適と判定され、継続審議となりその後取り上げられたものが2件、継続審議となり（調査時点で）承認に至っていないものが10件、承認されたものが36件となっている*1。CRBで承認を得た計画の3割近くが先進医療技術審査部会から何らかの問題の指摘を受け承認に至っていないというこの結果は、直ちにCRBの審査の質が低いことを意味する訳ではないが、CRBでの審査時に考慮することで後々の先進医療Bとしての審議過程に要する期間を短縮化できるような論点や通常のCRBでの審査では取り上げられていないような論点がある可能性を示唆するものである。

また、先進医療の制度では一定条件を満たすCRBには優遇措置がある。すなわち、「臨床研究中核病院に設置された認定臨床研究審査委員会」あるいは「審査を行った臨床研究が先進医療Bとして『適』となり、かつ、審査を行った当該臨床研究の主要評価項目報告書又は総括報告書及びその概要が先進医療技術審査部会及び先進医療会議で評価された実績を有する認定臨床研究審査委員会」は、別途設けられている保険医療機関としての要件を満たすことが前提ではあるが、科学的評価の迅速化の対象となる旨が定められている（「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う手続き等の取扱いについて」（令和6年3月4日医政研発304第1号、薬生薬審発0304第2号、薬生機審発0304第2号、保医発0304第17号、最終改正令和6年3月27日）。逆に、「審査を経た臨床研究（先進医療B）が、先進医療技術審査部会にて「不適」又は「継続審議」と評価された実績があるCRB

については、当該 CRB で新たに審査を行った臨床研究が先進医療 B として『適』又は『条件付き適』と評価された実績が認められるまで」は迅速化対象から除外されることとなっており*2、先進医療 B を実施する場合に限ったことではないが、CRB における審査時の適切な論点設定は、CRB の質を問われる事項であると共に、各医療機関において倫理性・科学性を担保した臨床研究を円滑かつ迅速に実施できる体制の実現に繋がると考えられる。

先進医療技術審査部会における具体的な審査の流れは以下の通りである。

- ① 評価担当構成員による書面審査。
- ② 評価担当構成員から申請医療機関への書面での照会・申請医療機関からの書面による回答。
- ③ 評価担当構成員による評価結果が評価表に取りまとめられる。
- ④ 評価表、申請の概要（研究実施計画書本体は公開されない）、照会事項回答が会議資料として提示され、会議の場で審議が行われる。会議結果は議事録として、その他資料（下記）と共に、先進医療技術審査部会の会議後に Web 上に公開される。

「新規申請技術の評価結果」

「先進医療 B 評価表（整理番号●）」

「指摘事項に対する回答」

「申請技術の概要及びロードマップ」

「先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの」

CRB で先進医療 B の審議をする場合に限らず、特定臨床研究の審議時に、上述のように厚生労働省の Web サイトで公開されている先進医療 B の評価事例の中から類似の研究を検索し、どのような論点があるのかを学ぶことができる。ただし、評価事例は膨大であり、かつ、医師以外の職種の方にとっては個別の疾患に対する知識がないことに起因して資料を読み解く際の勘所が掴みにくい場合もある。また、照会事項への回答文書は多くの場合ページ数が多く、かつ、「倫理」、「臨床」、「統計」の論点が必ずしも分類されずに提示されているため、必要な部分を参照することも難しい。そのため、

本資料集では、CRB 審議時の論点の取りこぼしを減らすことを目的とし、これらの問題が指摘された事例を題材として仮想シナリオを作成し提示する。次章以降で、倫理、臨床・統計のパートに分け、仮想シナリオと共に論点を提示する。

*1 藤原康弘, 先進医療 B 制度と患者申出療養制度, 日内会誌 105:2336-2345, 2016.

*2 <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000849309.pdf>

5 倫理的事項

5.1 <仮想シナリオ 倫理-01> 未成年から成年移行時の再同意

概要：未成年被験者が成年となった際の新たな本人同意、研究開始時に限らない本人同意取得の機会確保への取り組みの必要性が問題となった事例。薬剤 A の有効性が期待される、標準治療がない又は治療抵抗性の小児・AYA 世代の悪性固形腫瘍に対する薬剤療法に関する患者申出療養。2 年間の追跡期間が設けられている。

審査委員からの指摘前はアセント対象だった者への新たに本人同意を取得する旨の記載がなく、指摘後に「18 歳に達したら新たに本人同意を取得する」と追記された。

特記事項：

臨床研究法施行通知※では、臨床研究法下での同意取得の起点は実質的には「16 歳」とされている。

●仮想的な論点 1

アセントを取得した被験者が何歳になれば新たに本人同意を取得するか。臨床研究法上の同意取得の年齢は 16 歳を区切りとしている。一方、民法上は 18 歳以上を成年としているため、研究者が成年や研究への参加を判断できる年齢を 18 歳と規定することは適切か。

●仮想的な論点 2

2 年間の追跡期間の間に、個々人の理解度に応じて個人が基本的に同意取得できる年齢に達しているかどうか。その年齢に達した段階で、新たに本人から同意取得をすべきではないか。

本人の理解能力にも応じたものであるため、一律の設定は難しい可能性もあるが、年齢の変化に応じた同様の対応は、アセント開始年齢についても求められるのではないか。

●仮想的な論点 3

18 歳に達したら新たに本人同意を行うと追記されたが、新たに本人同意を取得することが困難な場合や倫理的配慮を要する状況では、どこまで本人同意を得る必要があるか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2023 年 1 月 20 日 第 37 回患者申出療養評価会議

別紙 1 患者申出療養 実施計画等評価表 P4、P13 (PDF : 1584KB)

<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/001041031.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203222_00022.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000163745_00023.html

※臨床研究法施行通知（平成 30 年 2 月 28 日付け医政経発 0228 第 1 号・医政研発 0228 第 1 号厚生労働省医政局経済課長及び研究開発振興課長連名通知）

<倫理的な事項の補足>

●臨床研究法施行規則

（特定臨床研究の対象者等の同意の取得） 第四十七条

法第九条の厚生労働省令で定めるところにより行う説明及び同意の取得は、次に掲げるところにより行うものとする。

一 できる限り平易な表現を用い、文書により行うものとする。

二 特定臨床研究の対象者が十六歳以上の未成年者（特定臨床研究の対象者となることについての説明を十分に理解できる能力を有する場合に限る。以下同じ。）である場合には、当該特定臨床研究の対象者の同意に加え、当該対象者の代諾者の同意も得ること。

三 特定臨床研究の対象者が十六歳以上の未成年者である場合であって、次のイ及びロに掲げる事項が研究計画書に記載され、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で実施医療機関の管理者が承認したときは、当該対象者から同意を得ること。

イ 特定臨床研究の対象者の身体又は精神に障害又は負担が生じない旨

ロ 特定臨床研究の目的及び個人情報の取扱いその他の特定臨床研究の実施に係る情報を公表し、特定臨床研究の対象者が当該特定臨床研究に参加することについてその代諾者が拒否できる機会を保障する旨

●臨床研究法施行通知（55）規則第 47 条第 2 号関係

16 歳未満の未成年者の代諾者に同意を得て臨床研究を実施した場合にあって、その後臨床研究の対象者が満 16 歳に達し、臨床研究を実施されることに関する判断能力を有するに至ったときは、当該対象者から同意を得ること。なお、代諾者からの同意に基づいて臨床研究の対象者から既に取得済の試料や情報について、その同意の範囲内で解析等を行う場合は、この限りではない。

5.2 <仮想シナリオ 倫理-02> 未成年者の被験者と代諾者の意見が食い違った場合

概要：家族性の常染色体優性遺伝の疾患を対象とし、有効な●●がんの発症抑制法の実用化(保険収載)に繋がる最終的なエビデンス構築を目的として、薬剤 A を 2 年間投与することによるポリープ発症割合の減少を指標として、多施設による単一介入臨床試験にて有効性を検証する。選択基準は 16 歳以上 70 歳以下。

特記事項：未成年者（18 歳未満）の場合、研究参加・撤回とも、代諾で行うこととなっている。研究参加については未成年でも本人同意があることを前提とし、撤回の場合、16 歳以上は一般的に意思決定能力があると思われる。代諾者は本人と信頼関係があることが前提であり、その前提に立てば、意見が食い違う場合は、あくまでも本人と代諾者が相談し同意か撤回かどちらかの答えを出していただく。

●仮想的な論点 1

16 歳以上から参加できる研究であるが、民法上 16 歳は未成年者のため、本人と代諾者との意見が食い違った場合にどのように対応するか。本人の意思を尊重することを優先するか。

●仮想的な論点 2

家族性の常染色体優性遺伝の疾患の子をもつ親はそのどちらかが当該疾患又は病的遺伝子変異を有する可能性がある。両親が代諾者であった場合、当該疾患を有さない親が不参加の意向であり、当該疾患を有する親と未成年の被験者が参加の意向であった場合等、未成年の被験者本人の意思を尊重する代諾者の意見が優先されると考えるか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2021 年 11 月 4 日 先進医療合同会議（第 104 回先進医療会議、第 124 回先進医療技術審査部会）
別紙 1 先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B119）P7（PDF：2169KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000851047.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000205617_00038.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000182016_00039.html

<倫理的な事項の補足>

臨床研究法での代諾者の定義

臨床研究法施行規則

(定義) 第一条

八 「代諾者」は、臨床研究の対象者の配偶者、親権を行う者、後見人その他これらに準ずる者をいう。

代諾者の選定が必要な場合

臨床研究法施行規則

(特定臨床研究の対象者等の同意の取得) 第四十七条

法第九条の厚生労働省令で定めるところにより行う説明及び同意の取得は、次に掲げるところにより行うものとする。

一 できる限り平易な表現を用い、文書により行うものとする。

二 特定臨床研究の対象者が十六歳以上の未成年者（特定臨床研究の対象者となることについての説明を十分に理解できる能力を有する場合に限る。以下同じ。）である場合には、当該特定臨床研究の対象者の同意に加え、当該対象者の代諾者の同意も得ること。

三 特定臨床研究の対象者が十六歳以上の未成年者である場合であって、次のイ及びロに掲げる事項が研究計画書に記載され、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で実施医療機関の管理者が承認したときは、当該対象者から同意を得ること。

イ 特定臨床研究の対象者の身体又は精神に障害又は負担が生じない旨

ロ 特定臨床研究の目的及び個人情報の取扱いその他の特定臨床研究の実施に係る情報を公表し、特定臨床研究の対象者が当該特定臨床研究に参加することについてその代諾者が拒否できる機会を保障する旨

5.3 <仮想シナリオ 倫理-03> 超急性期患者への代諾、その後の本人への説明

概要：超急性期脳卒中患者を対象とした被験薬の安全性及び予備的な有効性の検討。プラセボを用いた無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、適応症は発症後2時間以内の脳出血である。

超急性期の臨床試験全般として、疾患の特殊性から本人からの同意を得ることが難しい場合も多い。そのため、患者本人の意思を代弁し得る代諾者からの同意を許容している。研究者は、時間的制約の中で、本人及び代諾者に試験について理解していただいた上で同意を得られるよう最大限の努力を払う必要がある。

- 1) 発症2時間以内の説明・同意取得
  - 2) ネガティブな転帰の可能性が高い
  - 3) 本人が同意できない可能性が高い
  - 4) 初診で医療者との関係が希薄
  - 5) 無作為割り付けでの実施
- という条件の下に行われる。

特記事項：説明同意文書等について、何名の人が代諾になると見積もっているかという議論に関して、試験への参加が期待される患者で本人の意思決定が可能な状況は2~3割程度とのこと。

●仮想的な論点1

超急性期ということでは本人の同意ではなく代諾にならざるを得ない。発症から2時間以内に研究の説明をし、同意を得て、対応もしなければいけないという時間的にかなり厳しい制約のある中、本当に代諾を得る、もしくは代諾者に説明することが可能か。時間の制約があることを理由に、説明文書を分かりやすくすることを前提に、短くすることで対応してよいか。（何を説明のポイントとするか。明確に研究であることがわかる、断っても不利益がない、リスクベネフィット等。）

●仮想的な論点2

本人が同意できない状態であれば、適切な代諾者による代諾が行われるようにする必要がある。本人が意思を表明できる状況になった場合には、本人に研究への参加について改めて事後説明することが必要であるが、適切な時期をどのように判断すればよいか。

●仮想的な論点3

本人が選択できない場合の代諾でプラセボを含む無作為割付は妥当か。

超急性期で、なおかつ他の治療法がないということであれば、倫理的にも問題はないか。

「他の治療法がない」という点において、「臨床研究法施行規則第五十条 二その他の治療方法では十

分な効果が期待できないこと。」に当たる場合、（一から五号の要件を満たすのであれば、）説明及び同意が不要としてよいか、どういった場合が該当するのか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2020年9月3日 先進医療会議・先進医療合同会議（第90回先進医療会議、第105回先進医療技術審査部会）

別紙1 先進医療B実施計画等評価表（番号B107）（PDF：4627KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000666773.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000205617_00023.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000182016_00023.html

<倫理的な事項の補足>

1) 臨床研究法施行規則第五十条では、下記の場合は特定臨床研究を行う場合に説明及び同意が不要として挙げられている。

一当該特定臨床研究の対象者となるべき者に緊急かつ明白な生命の危険が生じていること。

二その他の治療方法では十分な効果が期待できないこと。

三当該特定臨床研究を実施することにより生命の危険が回避できる可能性が十分にあると認められること。

四当該特定臨床研究の対象者となるべき者に対する予測される不利益が必要な最小限度のものであること。

五代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができないこと。

2) 代諾者、立会人、代筆者の書き分けを行うこと。

代諾者

臨床研究の対象者の配偶者、親権を行う者、後見人その他これらに準ずる者をいう。

臨床研究法第一条

立会人

立会人は、当該臨床研究に従事する者以外から選出する必要がある。

※視力障害などで文書を読むことはできないが口頭の説明によりその内容を理解することができる者や、四肢障害などで署名することはできないが文書を読みその内容を理解することができる者に対する説明及び同意は立会人を立ち会わせて上で行うこと。（立会人が同意文書に署名と日付を記載）

臨床研究法施行通知(54)規則第47条第1号関係④～⑥

代筆者 ※臨床研究法には規定なし。

GCP ガイダンス同意文書への署名等（第52条）では

同意文書への署名において、被験者が説明文書を読み理解することができるものの署名ができない場合、代諾者と同等の者による代筆が可能であること、また、代諾者と同等でない者が代筆者となることやむを得ない場合は、公正な立会人が説明及び同意に立ち会うことにより代諾者と同等でない者による代筆が可能である旨を追記。

* 「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について(薬生薬審発 0730 第3号令和3年7月30日)

<仮想シナリオ 倫理-04> 説明文書の記載不備による、再同意取得の要否

概要：A 薬剤静脈内投与及び B 薬剤静脈内投与の併用術前化学療法で、適応症は、切除可能な特定のがんに対するものである。

補償に関する箇所の説明文書の誤記修正であり、内容として再同意取得を必要とするか否かの判断が必要であった。

<説明文書の誤記の修正内容>

臨床研究保険に加入しており、本試験に参加したことにより治療が必要で、事前に予測できなかった健康被害が発生した場合、別紙の補償の概要には医療費及び医療手当を支払うこととして正しく記載されていたが、説明文書は医療費及び医療手当がないような誤った書きぶりになっていた。

特記事項：

- ・新規申請の際、CRB、先進医療合同会議では特に指摘なく承認されていた。
- ・がんに対する臨床研究保険への加入は、場合によって、非常に難しいことがあり、患者さんの予後も含めて、カバーできるもの、できないものがある。

●仮想的な論点 1

新たな説明文書の変更内容は再同意を必要としない軽微な誤記の範囲としてよいか。

●仮想的な論点 2

患者さんの利益に関わる変更であり、変更前の説明文書旧文書で参加された方たちに対して、補償に関する追加説明は適切に行われるか。同意を取り直す必要はないか。

●仮想的な論点 3

再同意を取得する場合に、既に臨床研究保険の補償対象外の治療を行っている患者さんに再同意を得る必要があるか。

●仮想的な論点 4

再同意を取得しない場合、患者さんにどのような不利益が考えられるか。再同意以外でどのように周知・対応するのか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2023年6月15日第149回先進医療技術審査部会
資料3 先進医療Bの試験実施計画の変更について (PDF: 40KB)
<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001107688.pdf>

その他の資料
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_33355.html

議事録
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_34649.html

<倫理的な事項の補足>

被験者の意思に影響を与える情報による改訂の場合は、通常、試験参加中の被験者から改訂された説明文書により文書で再同意を取得する必要がある。

補償の説明の不足については、意思決定に対してマイナスに働くことではないが、被害があった際に補償制度があることが正しく伝わっていなかった場合、被験者の不利益にもなり得る。

説明同意文書の変更内容によって再同意が必要となるかの判断を、審査毎に委員会で検討されているかどうかを審査ポイントとなる。

抗がん剤等の臨床研究保険のカバー範囲は限定的であることが多く、再同意が必要となる範囲についても研究の実施状況に応じて検討する必要がある。

<修正前>

万が一、この臨床試験により、予測できなかった重い合併症などの健康被害が生じた場合には、通常の診療と同様に病状に応じた適切な対処を保険診療として提供いたしますが、自己負担分に相当する医療費はご自身でご負担いただくこととなります。なお、この臨床試験に関連して発生した一定水準を超える健康被害（死亡または後遺障害）に対しては「臨床研究保険」に従って補償を行います。詳しくは「臨床試験に伴う健康被害に対する補償の概要について」をご覧ください。

↓

<修正後>

万が一、この臨床試験により、予測できなかった重い合併症などの健康被害が生じた場合には、通常の診療と同様に病状に応じた適切な対処を保険診療として提供いたします。また、医療費（臨床試験によって生じた健康被害の治療に要した治療費のうち、健康保険等からの給付を除く自己負担

額) および医療手当 (臨床試験によって生じた健康被害の治療に要した治療費のうち、医療費以外の諸手当) を「臨床研究保険」の支払限度額の範囲内でお支払いします。

なお、この臨床試験に関連して発生した一定水準を超える健康被害 (死亡または後遺障害) に対しては「臨床研究保険」に従って補償を行います。詳しくは「臨床試験に伴う健康被害に対する補償の概要について」をご覧ください。

5.4 <仮想シナリオ 倫理-05-①> 説明同意文書の不明確さ、説明不足

概要：高齢患者の術後症状の発症抑制に対する薬剤 A の内服の有効性と安全性について、プラセボを対照とする二重盲検ランダム化比較試験にて検証する。

先進医療技術部会での説明同意文書に対する指摘事項

- ①附随研究の説明が唐突に出てくるが、附随研究の位置づけが不明確。
- ②臨床研究の対象となる患者さんについて、「●歳以上の方、薬剤 A の服用が可能な方等に参加いただきます。」と記載されているのみで、選択基準が不明確
- ③対象から除外される場合について、説明文書で「既に薬剤 A を服用している方、他に重篤な合併症のある方等は参加いただけません。」と記載されているのみであり、除外規準が不明確。
- ④試験薬の服用期間について、説明同意文書で「手術が決定した日から手術前日までと手術後3日間」と記載されているが、手術日が含まれているか否か明らかではない。
試験のスケジュール表では手術当日にも服用することとされているが、試験実施計画書では評価期間として「手術後3日間」と記載されている期間が手術日を含まず術後3日までとなっている。期間の記載が全体として不統一である。

●仮想的な論点 1

被験者への説明を簡潔にしようとするあまり、記載が少なくなり明確な説明がなされていない文書となっている。一方で、説明同意文書が何十ページにも及んで、被験者への説明時間の延長、説明のポイントが薄れてしまうことがある。本臨床試験の被験者にとって望ましい記載分量や説明時間はどのように判断すればよいか。

●仮想的な論点 2

スケジュール表と本文の記載が合っていない、起点の日が不明瞭な箇所がある。通院が必要な場合は、試験参加のスケジュール調整が必要となるため、被験者にとってスケジュールは重要な試験参加の判断基準となる。説明同意文書にスケジュール表の掲載がないことがまれにあるが、齟齬がない説明のために原則としてスケジュール表の作成を推奨したい。

<仮想シナリオの元となった事例>

2022年3月3日先進医療会議・先進医療合同会議（第108回先進医療会議、第129回先進医療技術審査部会）

別紙1 先進医療B実施計画等評価表（番号B122）（PDF：2244KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000906340.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000205617_00042.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000182016_00040.html

5.5 <仮想シナリオ 倫理-05-②> 説明同意文書の不明確さ

概要：△△がんに対するプラズマ併用凝固焼灼療法

先進医療技術部会での説明同意文書に対する指摘事項は以下のとおりである。

①プラズマ併用凝固焼灼療法の一般的な説明が書かれているが、当該研究における実際の焼灼方法を説明したものではない。唐突に一般論が書かれていることによって、当該研究計画においても同様の療法が受けられるという誤解を招く可能性がある。被験者に過度な期待を抱かせる可能性も否定できないため、削除もしくは適切に修正すること。

②再発した場合に改めてプラズマ併用凝固焼灼療法で治療できる旨の説明があるが、再発を早期に発見する手立てについては説明がないため、被験者の不安への答えにはなっていないのではないかと。

再発の早期発見のためにどのような手立てが用意されているのか・されていないのか、被験者自身が再発の早期発見のために自身で何ができるのか等、具体的な説明が必要。

③当該研究参加によって組織学的診断ができないことによる治療選択の部分でのデメリットやそれに伴うリスク等の記載がない。

④「本研究に参加することにより、通常の診療時よりも詳しい観察を行います」と記載があるが、メリットを書き過ぎているのではないかと。

●仮想的な論点 1

説明同意文書の被験者へのメリットが過剰なアピールになっていないか。

●仮想的な論点 2

臨床試験は医薬品や医療機器の安全性・有効性を確認する試験であり、被験者のための治療とは異なることが、適切に説明されているか。

●仮想的な論点 3

説明同意文書の被験者へのデメリットや不都合な部分が十分に記載されているか。

●仮想的な論点 4

臨床試験に関わる治療法について、一般的な説明はどの程度記載されていればよいか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2023年12月14日 第156回先進医療技術審査部会
資料1-2 先進医療B 実施計画等評価表（番号B136）（PDF：260KB）
<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001178559.pdf>

その他の資料
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_36522.html

議事録
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_37951.html

説明同意文書の記載内容で、臨床研究法で求められている記載を満たしているか確認を行なうこと。

臨床研究法施行規則：第四十六条

<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/1000524508.pdf>

臨床研究法施行通知：（44）規則第46条第1号関係～（53）規則第46条第18号関係

<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000202843.pdf>

5.6 <仮想シナリオ 倫理-06> 説明同意文書の取り違い

概要：早期●がんへの A 療法の有効性の検証と標準化に向けた多施設共同研究

二つの試験の説明同意文書の取り違いによって起こった不適切事案である。

両試験は並行して被験者登録を行っており、説明同意文書は同じ研究班の研究者らにより作成されたため、表紙のフォントの字体や大きさが同一であり、表紙で記載が異なる点は、版数、作成日、説明同意文書のタイトルの後半部分のみであり、更に表紙に研究課題名や試験略称の記載がないため、違いは非常に見分けにくい形式となっていた。

特記事項：患者・医師以外の第三者が同意書の再確認を行う体制がなかった。

●仮想的な論点 1

研究に略称を付けることがあるが、附随研究、似た名前の研究が同時期に実施される場合、略称はできるだけ異なる名前を用い、説明同意文書もはっきりと違う見た目にする事で、文書の取り違いを防ぐことができるのではないか。

●仮想的な論点 2

研究課題名、平易な研究名称又は略称、作成日、版番号は説明文書表紙から同意書に至るまで通して作成し、「説明同意文書」として一つのファイルで管理することで、取り違いを防ぐことができるのではないか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2022年4月18日 第132回先進医療技術審査部会

資料 9-2 先進医療 B 告示番号 2 同意取得に関する不適切事案のご報告 (PDF : 248KB)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000929839.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_25067.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000207577_00042.html

<倫理的な事項の補足>

多施設共同研究の場合、文書作成者と使用者が異なることがほとんどであり、同意を得る担当者に分

かりやすい、見分けが付きやすい文書を作成する工夫が必要である。取り違いが発生した場合は、研究者間の周知、注意喚起の方策も検討する必要がある。

5.7 <仮想シナリオ 倫理-07> 同一組織内での健常人ドナーの募集方法

概要：転移病巣等のがん組織を外科的に切除し、腫瘍に浸潤しているリンパ球を高速大量培養した後、再度体内に輸注する治療法である。

輸注の際に化学療法によって強力に骨髄抑制を行うとともに、輸注したリンパ球を刺激するために薬剤を投与する。なお、リンパ球培養時に多量の同種異系末梢血単核球（allogenic PBMC）が必要となることから、予め PBMC を健常成人より募集して採取することとしている。

特記事項：健常成人の募集は当該組織内で行うとされているが、組織内に制限することには適切な理由が存在している。健常成人向け説明文書には、利益について、医学的な利益がない旨のみが記載されている。

●仮想的な論点 1

当該組織内でドナーを募集する場合の配慮の説明

- ①人間関係（パワー関係）による参加とならないこと。
- ②組織内の業務等における優遇・不利益等はないこと。
- ③同意取得を行う立場の者は、適切な人が選ばれているか。
- ④別の組織の第三者の同意取得時の立ち会い等の配慮が必要か。（第三者となる者は、過去を含めて研究者に関与のある者、師弟関係のあるもの等は除く）

●仮想的な論点 2

ドナーに対する予想される利益に「医学的な利益はない」という説明であるが、経済的利益や社会的利益もないことを説明すること、ボランティアであることを了解の上で御協力いただくことが分かるように説明同意文書への記載が必要か。

補足：「参加」という言葉を使用されることがあるが、ドナーはあくまでも「協力」していただく立場のため、言葉の書き分けが必要。

●仮想的論点 3

ドナーからの参加希望を受けた後に説明と同意取得が行われるが、募集の段階では当該組織内でのポスター掲示やメール等を用いた周知が考えられる。募集の段階で本臨床試験では、どのような情報をどの程度周知すればよいか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2020年7月9日 第102回先進医療技術審査部会

資料1-3 先進医療審査の事前照会事項に対する回答P10 (PDF: 1.8MB)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000647526.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12320.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000207577_00022.html

<倫理的な事項の補足>

なし

5.8 <仮想シナリオ 倫理-08> 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

概要：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の再発防止策、研究継続の考え方が論点となった事例。患者申出療養において、患者が研究計画書が定める参加要件を遵守していなかったことについて実施医療機関が把握し、同月に、CRB に対し報告。

遵守されていなかった事項が当該臨床研究のデータ収集項目に含まれていなかったため、医療機関として把握できていなかった。

医療機関から患者に対し、要件を逸脱することの具体的リスクについて説明がなされ、患者側も当該リスクを把握した上で同意がなされていたことを確認。

上記の事実関係を踏まえ CRB で審議がなされ、再発防止策を徹底した上で、当該患者の研究参加の継続に差し支えはないとの結論に至った。

再発防止策として「当該試験の参加要件を満たしていないことが判明した被験者は、臨床試験の参加を中止する」旨を実施計画等に規定する変更を行うとともに、研究への参加を継続する場合は患者から再同意を取得すること。

特記事項：説明同意文書には、「参加要件を満たしていないことが判明した被験者は、臨床試験の参加を中止する」旨の記載はなかった。

●仮想的な論点 1

再発防止策として、事前の約束事を守らなかった場合、遵守しなかった場合に当該被験者は臨床試験の参加を中止するという文言が加わっていないことから、そういうことを想定されていなかった中で本事実案が起きている。試験を通して決まった要件を遵守しなかった場合は臨床試験の参加を中止するということを明記しておくということが今後必要ではないか。

(継続的に被験者へ依頼する要件であれば、要件を逸脱することの具体的なリスクの説明を毎回の来院時に行うべきか)

●仮想的な論点 2

試験参加の継続に関することとして、一般的な臨床試験では、逸脱の場合の中止理由は記載をされているが、患者申出制度であることを考慮し、当該治療を中止した場合の被験者の状況を鑑みると、できる限り継続するという選択肢をせざるを得ないか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2024年5月23日 第50回患者申出療養評価会議

患-4 患者申出療養に係る重大な不適合の報告と対応について (PDF : 133KB)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001363842.pdf>

別紙 1 患者申出療養に係る重大な不適合の報告と対応について (PDF : 152KB)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001363843.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203222_00033.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_40931.html

<倫理的な事項の補足>

患者申出療養：未承認薬等を迅速に保険外併用療養として使用したいという困難な病気と闘う患者さんの思いに応えるため、患者さんからの申出を起点とし、安全性・有効性等を確認しつつ、できる限り身近な医療機関で受けられるようにする制度。将来的に保険適用につなげるためのデータ、科学的根拠を集積することを目的としている。

先進医療は医療機関が起点となり、先進的な医療を実施するものであったのに対し、患者申出療養は、患者さんの申出が起点となって未承認薬等の使用について安全性が一定程度確認された上で、身近な医療機関において実施できる仕組みであり、困難な病気と闘う患者さんの思いに応えるものである。

参照：厚生労働省 HP> 患者申出療養制度

<https://www.mhlw.go.jp/moushideryouyou/#:~:text=%E6%82%A3%E8%80%85%E7%94%B3%E5%87%BA%E7%99%82%E9%A4%8A%E3%81%A8%E3%81%AF,%E3%82%88%E3%81%86%E3%81%AB%E3%81%99%E3%82%8B%E5%88%B6%E5%BA%A6%E3%81%A7%E3%81%99%E3%80%8>

2

5.9 <仮想シナリオ倫理-09> 予定登録期間を過ぎた変更申請

概要： 予定登録期間を過ぎた変更申請が問題となった事例。本試験は、成人に対する移植後の薬剤投与及び細胞移植の有効性及び安全性を検討するための第Ⅱ相試験である。

当初計画： 予定登録期間： 2年間(2021年3月～2023年2月)

総研究期間： 4年間 (2021年3月～2025年2月)

上記期間で症例登録することを予定していたが、予定よりも大幅に遅れ、2023年2月末までに目標症例数を登録することが不可能な見通しとなった。そこで、予定登録期間及び総研究期間を2年間延長し、更に参加施設を追加することにより、試験の完遂を目指す方針となった。

2023年2月28日で予定登録期間が終了したが、研究代表医師/研究事務局は「総研究期間内であったことから、予定登録期間を過ぎてはいるが症例を登録しても差し支えない」と誤った認識をしており、当初の研究実施計画書に記載されていた総研究期間(2021年3月1日～2025年2月28日)内であったことから変更申請を行わずに登録の継続は可能と判断していた。

<経緯>

2023年4月に、予定登録期間及び総研究期間の2年間延長、参加施設の追加等について、CRBへ変更申請した。その際に予定登録期間を過ぎていることについて特記しておらず、CRBからも予定登録期間を過ぎてからの申請であったことについては指摘されなかった。

なお、研究実施計画書の記載は「予定登録期間：●年間」となっており、予定登録期間が既に過ぎていることに気づきにくい記載となっていた。

特記事項： 臨床研究法の研究開始日は「jRCT登録日」となっているため、新規申請時には開始日は目安としてしか記載ができない。そのため、多くの研究で「研究期間：●年間」として申請される。

研究代表医師/研究事務局は「総研究期間内であれば、予定登録期間を超えていても新規登録は可能」という誤った認識があったこと、CRBの審査時点では「●年間」という記載だったため明確な日付が分かりにくく気づけなかったことから、不適切事案と気づくことなく手続きを進め、先進医療技術審査部会での指摘となった。

●仮想的な論点1

新規申請以降、初めての変更申請時には、●年間という記載ではなく、実態に沿った日付への修正をCRB側も求めるようにした方がよいか。

●仮想的な論点2

本事例が生じた際に、研究代表医師/研究事務局の誤った認識がないように実施医療機関としてのどのような教育・研修をどの程度設ければよいか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2023年11月9日 第155回先進医療技術審査部会
資料5-1 申請医療機関からの報告について (PDF: 25KB)
<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001165434.pdf>

資料5-2 先進医療B(大臣告示番号48) 「シクロホスファミド静脈内投与療法」における不適切事案
のご報告 (PDF: 40KB)
<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001165435.pdf>

その他の資料
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_35961.html

議事録
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_37210.html

<倫理的な事項の補足>

この他にも臨床研究法の期限内にjRCTへの公開を含める必要があることに留意すること。

5.10 <仮想シナリオ 倫理-10>効果安全性評価委員会の設置、メンバーについて

概要：効果安全性評価委員会メンバーとして、研究者と同じ所属部署の関係者2名、所属部署外からは1名のみ選出されている。研究者と同じ部署の従属関係にある2名が選出されることは、判断の独立性に懸念のある恐れがあり、また、内部の関係者が多数を占めることで独立性が損なわれる懸念もある。

特記事項：効果安全性評価委員会とは、臨床研究の進行、安全性及び有効性を適当な間隔で評価し、臨床研究の継続、変更又は中止を提言することを目的として設置する委員会である。

●仮想的な論点 1

当該臨床研究における、効果安全性評価委員会の具体的な役割は何か？

●仮想的な論点 2

効果安全性評価委員会は研究者に対して提言を行う立場であることを考えると、同所属部署外からの選出人数を多くすること及び議論が分かれた場合を考慮し3名以上を選出することが望ましいが、独立性の担保にはどの程度の基準が必要か。

●仮想的な論点 3

効果安全性評価委員会委員は一般に当該研究領域において既に専門的な知識・経験を有する者が選出されるため、当該臨床試験の研究者と何らかの関係性を有する委員が選出されていることが散見される。効果安全性評価委員会のメンバーとしてどのような条件が必要か。

●仮想的な論点 4

効果安全性評価委員会の設置の有無については研究責任医師等の責務・判断となっているが、設置の有無についてはどのような基準や考えを持つ必要があるか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2017年9月7日 第57回先進医療会議

別紙3 先進医療B評価用紙（第2号）P17～（PDF：3429KB）

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000176421.pdf>

その他の資料

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000176429.html>

議事録

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000178055.html>

<倫理的な事項の補足>

なし

6 臨床的事項

6.1 <仮想シナリオ 臨床-01>エビデンスの頑健さ

概要：体外受精における体外培養法の新規技術の申請が行われた。通常の培養法に加え、申請者らが開発した新技術を介入することで、胚盤胞までの到達割合を向上させることができることから、「症例あたりの胚盤胞到達率」を主要評価項目とした単施設でのランダム化比較試験を予定している。従来の通常培養法では初期分割不良に伴い、生殖補助治療（ART）が反復して不成功となる症例が存在するが、新技術による介入により分割状態が改善し、胚盤胞までの到達率が上昇する。

対象集団と対照治療：対象は反復して ART が不成功となっている症例である。同一の女性から得られた受精卵を、無作為に対照群と試験治療群に振り分け、そのうち対照群の受精卵についてはこれまでに臨床的に確立した標準的な体外培養法を行う。

試験治療：試験治療に割り当てられた受精卵については、新規技術による介入を行う。この新規技術の有効性と安全性についてはこれまで十分に検証されている。すなわち、これまで申請者らの施設においてのみの成績ではあるものの、本技術は安全性の点で大きな問題は生じておらず、多数例に実施されている。当該施設においては、本新規技術はこれまでに豊富な経験があり熟練した医師により行われており、その結果、数例の健児が得られており、有効性も十分に検証されていると考えられる（論文による報告はなされていない）。

試験デザイン：対照群と新規技術介入群のランダム化比較試験を予定している。

特記事項：別途、申請施設を含めた生殖補助医療専門施設 4 施設において、前向き多施設共同研究の実施が検討されている旨の申告がある。

●仮想的な論点 1

本新規技術を先進医療と見なすにあたり、その技術の持つ有効性や安全性の根拠は頑健であるといえるか。また、いえない場合にはどのような追加データが必要になるか。

●仮想的な論点 2

本申請における主要評価項目は医療上達成すべきエンドポイントと真に合致しているといえるか。また、真のエンドポイントの測定、評価が難しい場合は、代替のエンドポイントが提案されているか、また、代替ポイントは、真のエンドポイントと関連しているか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2022年11月17日 第141回先進医療技術審査部会

資料 2-2 実施計画等評価表（整理番号 B132）（PDF：242KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001013609.pdf>

資料 2-3 先進医療審査の事前照会事項に対する 回答（PDF：766KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001013610.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_28927.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000207577_00049.html

<臨床的な事項の補足>

本事例は倫理的にも統計学的にも多くの問題をはらんでいたが、臨床的に特に問題と思われたこととしては次の3点が挙げられる。

1点目として、申請した医療技術自体が、先進医療として申請する観点からは有用性の面で根拠データが十分示されていない点や、将来的な本技術の評価についての可能性までは否定はできないものの、申請時点においては標準治療に比べての有用性や本技術の普及性に関わる知見や評価が不十分であるといえる。そのため、現時点では十分なエビデンスレベルの研究を着実に積み重ねるべき段階といえる。

2点目として、本技術の安全性が既に確立されていると申請者側は主張しているが、それに対する科学的な裏付けを伴った説明が欠如していた点である。「これまで経験があり熟練している」「健児が生まれている」といった趣旨の説明がされているものの、これらの主張に対して、その安全性を裏付ける科学的根拠が根本的に欠如していた。

3点目として、医療として評価すべき主要な項目（事象）に対する不適切性が挙げられる。つまり、主要評価項目が医療上特に解決すべき問題点（アンメットメディカルニーズ）を解決するような真のエンドポイントに合致しているかを見極める必要がある。本事例では胚盤胞到達率を主要評価項目としていたが、これは実際には体外受精後の移植開始前にエンドポイントが設定されていることになる。実際に移植された後の妊娠継続及び正常出産にまで至るかどうか、反復 ART 不成功症例におけるアンメットメディカルニーズであることから、主要評価項目と真のエンドポイントとの間に乖離がある状態といえる。

6.2 <仮想シナリオ 臨床-02>アウトカムの頑健さと対象患者集団の減少

概要：非代償性肝硬変症に対する新規の治療法（自己骨髄細胞投与療法）の申請が行われた。自己骨髄細胞投与療法は、肝硬変患者に対して患者自身の自己骨髄細胞を採取し、末梢静脈より投与することで肝硬変状態の肝臓に線維化改善を誘導し肝機能を改善させる方法である。申請当時は中等度以上に進行した Child-Pugh B 以上の C 型非代償性肝硬変症の診療において、根本的で有効な治療法はなく、肝庇護療法と呼ばれる対症療法を行うことしかできなかった。そのため、治療法自体の成熟度や主要評価項目の臨床的意義、客観性等いくつかの懸念点はあったものの、コンセプト自体からは将来有用な治療法となり得ると思われた。

対象集団と対照治療：対象集団は C 型肝炎ウイルスに起因する Child-Pugh B 以上の非代償性肝硬変で、現行の内科的治療法では改善が見込めない患者である。対照治療としては、根本的に有効な標準治療は存在しない集団であることから肝庇護療法が行われる。

試験治療：上記概要に示した自己骨髄細胞投与療法を行う。試験治療の有効性、安全性のエビデンスとなる先行研究は、B 型慢性肝炎由来の非代償性肝硬変を呈する患者を対象に行われており、その結果は専門領域におけるいわゆるトップジャーナルに掲載され、結果の信頼性についてはある程度担保されていると考え得る状態であった。

試験デザイン：多施設ランダム化比較試験で登録患者数は 34 例と設定した。主要評価項目は、治療開始後 24 週時点での Child-Pugh スコア（総ビリルビン値、血清アルブミン値、PT 活性、腹水量、肝性脳症の程度の 5 項目で評価。項目毎に 1～3 点で評価し、5 項目の合計点がスコアとなる。）が 1 点以上改善する割合とした。

特記事項：本申請の翌年には、C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変患者に対しての新規経口薬治療（インターフェロンフリーの直接作用型抗ウイルス薬）が国内で承認される見込みで、非代償性肝硬変に至る患者自体が減少することや、本試験の対象患者（非代償性肝硬変患者）にも同薬剤による治療が将来適応となる可能性が見込まれていた。

●仮想的な論点 1

主要評価項目は妥当なものと考えられるか。特に、Child-Pugh スコアの評価項目を勘案して妥当といえるか。

●仮想的な論点 2

特記事項が本試験の遂行に及ぼしうる影響についてどのように考えるか。また、当該影響を踏まえ、審査時に必要とされる対処策は何か。

<仮想シナリオの元となった事例>

2012年12月18日 第2回先進医療技術審査部会

資料3-2 先進医療B実施計画等評価表(番号001)(PDF)

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002r7i6-att/2r9852000002r7nq.pdf>

資料3-3 先進医療審査の照会事項に対する回答(PDF)

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002r7i6-att/2r9852000002r7nz.pdf>

その他の資料

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002r7i6.html>

議事録

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002t29y.html>

<臨床的な事項の補足>

本事例において、考えるべき臨床的視点は主に2点あると思われる。

1点目として、“Child-Pughスコアが1点以上改善する割合”を主要評価項目とした点である。Child-Pughスコアには「肝性脳症の程度」、「腹水量」といった定量的でなく、医療者による主観的な評価項目が含まれるため、同じ症例であっても評価者によって1点程度の相違が生じる可能性がある。また、必ずしも真の肝機能の増悪によるものでなくとも1点程度であればスコアが変動することはあり得る。そのため、頑健なエンドポイントとはいえない点、また、1点の改善が臨床的な意義を持つのかどうか議論の余地があったと思われる(元事例の申請時にも要検討事項に挙げられていた)。今回はChild-Pughスコアを取り上げたが、主要評価項目の頑健さ、また、臨床的意義については常に勘案する必要がある。

2点目として、申請後又は試験開始直後に対象患者のリクルートに大きな影響を及ぼし得る新規薬剤が承認される見込みであった点である。事実、元事例においては予定登録患者数の8.8%(3/34例)の症例集積しか得られず、有効性・安全性を評価することが困難だった。先進医療の対象患者に対して申請技術以外に有効な治療法が申請時点で認められていないことは、技術への将来性を見込む上でも重要な点ではあるものの、一方で他の新規薬剤もしくは競合試験で標準治療が劇的に変わり得ることにも十分な留意が必要である。場合によっては、新規薬剤の効果や競合試験の結果及びその影響が明らかになってからの申請を考慮する等といった審査意見を発出することも重要である。

6.3 <仮想シナリオ 臨床-03> 薬理的観点、リスクマネジメント

概要：更年期障害に対する薬物療法の申請が行われた。更年期障害に対してはエストロゲンを少量補充するホルモン補充療法があるが、有害事象に対する危惧等から日本での使用率は低水準にとどまっている。本申請では、食物に一般的に含まれ安全性が高いと考えられるビタミンの更年期障害への治療効果の可能性に着目した。これは、ビタミンの一種が体内の酸化ストレスや糖化最終産物生成を抑制する作用を有することから、近年、精神疾患への臨床応用が進められている点に着目し、同ビタミンが更年期症状（特に精神症状）への改善効果を有するかどうかを検証する試験を計画した。試験遂行は婦人科領域の研究者を主体として行われる予定である。

対象集団と対照治療：対象集団はうつ症状を有する40歳から65歳までの女性の更年期障害患者である。更年期障害に関連しないうつ病がある患者は除外された。対照治療としてプラセボ内服が設定された。

試験治療：ビタミンを内服する。使用するビタミンについては、いわゆる前臨床での薬効薬理試験のデータや、提案する用法用量で実際に酸化ストレスを軽減するという人を対象としたデータは存在しないものの、更年期のうつ症状については酸化ストレスが関与しているという先行研究での知見から、ビタミンを内服することで酸化ストレスを抑制し症状の改善につなげる狙いがある。

試験デザイン：プラセボを対照とした多施設ランダム化比較試験で登録患者数は50例と設定した。主要評価項目は、治療開始後6週時点でのうつ病自己評価尺度（CES-D）の点数の減少度に設定した。

特記事項：試験治療に用いるビタミンの毒性試験においては、様々な臓器（下垂体、甲状腺、肝臓等）に所見が認められた。また、精神疾患に対する同薬剤の臨床試験においては、精神神経関連の有害事象や死亡例も認められた。

●仮想的な論点 1

この治療法を先進医療として開始する際に、その科学的根拠について懸念される点は何か。

●仮想的な論点 2

本試験を行う際のリスクマネジメントとして、対象疾患また毒性試験の結果を鑑みると特にその実施体制において留意すべき点は何か。

<仮想シナリオの元となった事例>

2022年5月19日 第133回先進医療技術審査部会

資料3-2 先進医療B実施計画等評価表(番号B127) (PDF:249KB)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000940374.pdf>

資料3-3 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 (PDF:489KB)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000940357.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_25542.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000207577_00043.html

<臨床的な事項の補足>

本事例において、考慮すべき臨床的視点を2点挙げる。

1点目として、本試験を実施することを支持する十分な科学的根拠が不足していることである。申請者らは、先行研究における知見から更年期の鬱症状に酸化ストレスが関与しているとしているが、そもそも提案する用量・用法でのビタミン内服によって酸化ストレスを軽減するというデータが存在しないことから、創薬ターゲットとなっているメカニズムを確実に捉えている証拠(target engagement)が確認されていないため、先進医療技術として採用するにあたり、その背景の根拠が十分に成熟していないといえる。申請にあたっての根拠を頑健とするためには、提案するビタミン剤の用量・用法を支持するような薬物動態データをはじめとした前臨床データの取得等が望まれる。

2点目として、試験遂行にあたり十分なリスクマネジメントプランが構築されているかという点である。本試験ではうつ症状を評価しようとしており、自殺念慮の評価も含めて精神科にコンサルト可能な体制構築が必要と思われる。また、毒性試験においての有害事象に婦人科領域以外に多彩な臓器障害や死亡例が含まれることから、試験遂行にあたっては各領域の専門医に速やかにコンサルトできる体制があるか、又は全身状態の急変にも対応できる救急体制を保持しているかも重要なポイントといえる。

6.4 <仮想シナリオ 臨床-04> 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

概要：収縮能の高度に低下した難治性の心不全例の予後は悪いことが知られているが、ある医療機器を用いた免疫吸着療法が心機能を改善させる可能性があるとして新規医療技術として申請された。拡張型心筋症をはじめとする重度心不全においては、心抑制性抗心筋自己抗体と呼ばれる抗体が増加していることが知られ、この自己抗体を除去することで心収縮を改善させる免疫吸着療法の有効性を検証する試験（第Ⅱ相相当）が計画された。

対象集団と対照治療：対象集団は心抑制性心筋自己抗体が陽性で、従来の治療法に対して治療抵抗性を示す重症心不全患者である。対照治療は設定せず。

試験治療：免疫吸着療法を実施する。患者血液を静脈より採取し、血漿から自己抗体を除去して体内へ戻すという病因自己抗体除去を目的とした心不全アフエレシス¹治療となる。

試験デザイン：左室駆出率（EF）が治療前後で5%以上改善した患者をEF改善例と定義して、主要評価項目にはEF改善割合を設定した。全登録例に対して第1クルールの治療を行い、そのうちEF改善を認めた例を1:1で無作為化して追加治療群と非治療群に割り当てた。EF非改善例は全員追加治療群とした。閾値EF改善割合を50%、期待EF改善割合を90%とした。

特記事項：過去に治験で同治療を受けた既往のある患者や、抗体価が低力価陽性である患者は除外基準には含めなかった。

結果：EF改善患者割合は30%と、当初の見込みより著しく低値となった。その結果から、「当初設定していた解析計画は行えなくなった」との理由で、研究チームや、倫理審査委員会、ならびに先進医療技術審査部会に相談することなく、研究代表者の独断で主たる解析方法を変更して報告書を提出した。

●仮想的な論点1

本事例における問題点と、それに対する対処方法はどのようなものが考えられるか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2021年9月16日 第122回先進医療技術審査部会

資料1-1 先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧15）（PDF：255KB）

¹アフエレシス：体外循環によって血液中から血漿成分、細胞成分を分離したり、さらには分離した血漿成分から病気の原因となる液性因子を分離すること。

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000837656.pdf>

資料 1-2 先進医療総括報告書の指摘事項に対する 回答 (PDF : 872KB)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000833043.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_20874.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000207577_00035.html

<臨床的な事項の補足>

本事例は様々な問題点をはらんでいるが、その一部を記述する。

そのうちの1点として、期待 EF 改善割合が非常に高く設定されていたにも関わらず、その期待割合を担保する要素となる患者除外基準の設定が厳格でなかった点である。この点について、院内 IRB も含めて研究“チーム”として十分な議論がなされていたかどうか疑問が残る。実際の元事例においても、試験設計時点から、高度医療評価会議の構成員は主要評価項目に影響を及ぼす可能性のある患者選択基準に関する懸念を表明していた。具体的には、過去に同治療を受けて治療抵抗性を示した患者を除外していない点、ならびに抗体価が低力価陽性である患者を除外していない点が問題として挙げられていた。しかし、難治性患者の治療選択肢は限られているため、何らかの治療の機会を与えたいという研究代表者の思いを重視した結果、選択基準を変更せずに試験が実施された経緯がある。このように、試験の結果に関わる患者選択基準の設定において客観性や科学的妥当性が十分に担保されないプロセスでプロトコル作成がなされることは当然望ましくなく、立案段階から臨床試験専門家、生物統計家等の多方面からのアドバイスを十分に加味する必要がある。

本事例においては結果の公表段階においても研究代表者独自の判断での研究行動が目立った。特に前向き試験において合理的な理由なく主たる解析方法を変更することは通常はあってはならない。客観的で公平性を保った研究姿勢が欠如しており、研究者の教育・研修をどのように行うかが重要と考える。

6.5 <仮想シナリオ 臨床-05> 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

概要：ある難治性のがん腫に対しての治療法開発を目指して、臨床研究中核病院の1つから新規の薬物併用療法の申請がなされた。試験治療薬は腫瘍免疫環境を変化させることで、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の作用を増強させる効果を有するとされる国内未承認の薬剤であり、ICIとの併用療法での薬効を検証することが狙い（第Ⅱ相相当）。

対象集団：対象集団はあるがん腫の患者のうち、これまでに2つ以上のレジメンによる化学療法歴があり、いずれも不耐・不応となった患者である。

試験治療：ICI阻害薬と試験治療薬との併用療法を行う。これまでそれぞれ単剤での薬物動態データ等の非臨床試験データやヒトに対する使用経験もあるが、両薬剤の併用療法は今まで申請者らの施設においても非臨床データを含めて使用経験はない。

試験デザイン：主要評価項目に奏効割合、副次評価項目にPFS/OS²を設定した。目標症例登録数は12例と設定した。

特記事項：本申請における責任医師の実績として論文リストが提出されたが、責任医師がfirst及びlast authorのものはなかった。

●仮想的な論点1

当該併用療法を先進医療として実施するにあたり、その科学的根拠について懸念される点とそれを解決する方策としては何が考えられるか。

●仮想的な論点2

申請医療機関において、申請時まで当該併用療法の経験を有していないことを踏まえた上で留意すべき点は何か。また、試験遂行にあたり勘案すべきことは何か。（例えば着目点としては、stopping ruleの策定や特記事項に関連した事項において）。

² PFS：Progression-Free Survival（無増悪生存期間）、OS：Overall Survival（全生存期間）。

<仮想シナリオの元となった事例>

2023年11月9日 第155回先進医療技術審査部会

資料1-2 先進医療B実施計画等評価表（番号B137）（PDF：100KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001165426.pdf>

資料1-3 先進医療合同会議事務局からの確認事項に対する回答（PDF：2.0MB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001165427.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_35961.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_37210.html

<臨床的な事項の補足>

本事例においては次の点について補足する。

本事例で提案された併用療法は、単剤としてはヒトでの使用経験はあるものの、併用療法としての使用経験がないため、試験を行う際の位置づけとしては探索的な早期試験にあたりと考えられる。加えて、併用療法については前臨床データも存在しないことから、まずは薬物相互作用を考慮した用法・用量等の前臨床データに基づく検討を試験開始前に実施することが望ましいと考えられる。併用療法では、単剤で使用した場合とは異なる安全性プロファイルが生じる可能性が否定できず、これら非臨床を含めた安全性情報を予め用意・検討しておくことが望ましい。また、試験全体での安全性を担保するという意味において、重篤な有害事象が何例以上に発現した際には試験を一時中止するのかが等の stopping rule を設けることも選択肢の一つとして挙げられる。

また、本事例のように未承認もしくは適応外の医薬品に係る留意事項として、申請医療機関において数例以上の臨床使用実績がない場合であっても、臨床研究中核病院の臨床研究支援部門が実施に携われば、申請は可能とするとの要件が示されているが、その適応にあたっては当該技術の安全性、有効性、先行研究の内容を勘案する必要がある。また、本仮想シナリオのように責任医師にPIとしてのどの程度の経験値があるのか、実績から判断できない場合には、その研究実施体制も（臨床試験経験が豊富なスタッフを有しているか等）を十分に勘案する必要がある。

6.6 <仮想シナリオ 臨床-06> 対象集団の選定、エンドポイントの設定

概要：化学療法未施行の切除不能進行・再発固形がんに対する遺伝子パネル検査の研究が申請された。がん遺伝子パネル検査は2019年6月から保険診療で実施できるようになったが、その適応は、標準治療がない、もしくは終了した症例に限られる。一方で Precision Medicine³のコンセプトからは、初回治療の段階から症例毎にがん細胞の遺伝子異常に合わせた治療を選択した方がより効果的である可能性が考えられる。以上より申請者らは初回治療法選択における遺伝子プロファイリング検査の臨床的有用性を検証する研究を計画した。

対象集団：16歳以上で全身状態良好の治癒切除不能の難治性固形がんを有し（がん種は問わない）、未治療の患者を対象とする。

試験治療：がん組織のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを研究試料とする。DNAとRNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いてがん遺伝子パネル検査を行う。解析結果を元にエキスパートパネル⁴において、Actionable/Druggable⁵な遺伝子異常を同定、推奨治療を提示する。

試験デザイン：目標症例数は180例とした。主要評価項目はコンパニオン診断⁶を含む Actionable な遺伝子異常を有する症例の割合、副次評価項目はエキスパートパネルによる推奨治療が提示できる症例の割合と設定した。

●仮想的な論点1

対象集団及び症例数（症例の内訳）の面で留意すべき点は何か。

●仮想的な論点2

本申請における主要評価項目について、その評価項目が医療上達成すべきエンドポイントと真に合致しているといえるか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2021年3月11日 第115回先進医療技術審査部会

³ Precision Medicine：個々の患者の遺伝子や環境、ライフスタイル等の個人的特性を考慮し、予防や治療法の確立を目指す医療。

⁴ エキスパートパネル：がん遺伝子パネル検査で得られた結果が臨床上どのような意味を持つのかを医学的に解釈するための会議。

⁵ Actionable 変異：癌化の原因遺伝子の変異、Druggable 変異：治療薬の選択に直結する遺伝子変異。

⁶ コンパニオン診断：特定の治療薬が患者に効果があるかどうかを予測する目的で治療前に行う検査を指す。

資料 2-1 先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B115）（PDF：188KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000751886.pdf>

資料 2-2 先進医療審査の事前照会事項に対する 回答（PDF：1.3MB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000751279.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_17289.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000207577_00029.html

2022 年 1 月 13 日 第 127 回先進医療技術審査部会

資料 1-1 先進医療 B 総括報告書に関する評価表（告示旧 47）（PDF：229KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000879710.pdf>

資料 1-2 先進医療総括報告書の指摘事項に対する 回答（PDF：698KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000879711.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_22911.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000207577_00039.html

<臨床的な論点の補足>

論点 1 の対象集団の設定については、がん種横断的な遺伝子パネル検査を研究対象とする場合、実際に各がん種の患者がどれだけリクルートされるのかに注意が必要である。全体のサンプルサイズが少なければ必然的に評価できないがん種が増え、また、サンプルサイズを大きくしてもがん種に偏りが生じる可能性がある。そのため、各原発臓器別の患者数に最低数/最大数の制限を設ける等、保険収載を見据えて検査の汎用性をより高めるための検討が必要と思われる。

論点 2 の主要評価項目については、actionable な遺伝子異常を有する割合が、真の患者のメリットを測る指標として合致しているかを十分に考慮する必要がある。保険診療上、患者の真のメリットとなるのは、標準治療に代えてよりよい治療オプションを提供できることであり、本仮想シナリオでは副次評価項目の方がこのメリットに当てはまると考えられる。制度上「保険収載を目指す」ことを最大の趣旨とする先進医療 B として研究を実施することを考えると、本事例のような検査特性・性能を

評価する研究が申請された場合、検査性能自体のエンドポイントが診療上達成すべきエンドポイントと合致しているかどうかについてよく勘案する必要があると考えられる。

6.7 <仮想シナリオ 臨床-07> 標準治療、競合する薬剤

概要：先進医療 B として、重症未熟児網膜症に対する抗血管内皮増殖因子（抗 VEGF）薬の硝子体注射療法が申請された。重症未熟児網膜症は未熟児網膜症の 1 割程度に発生し、国内では希少疾患である。現在 A 薬が本技術の対象患者について薬事承認を受けているが、B 薬は抗 VEGF 薬として first in class⁷の薬剤であり、世界的に普及している。B 薬は A 薬と比較し半減期が長く、治療効果が持続するため単回治療で臨床所見の改善が期待できることから、今回 B 薬の有効性を検証する試験が計画された。

対象集団と対照治療：対象集団は重症未熟児網膜症の患者である。対照治療として A 薬を硝子体注射として単回投与し、24 週まで経過観察を行う。病状の悪化ないし再燃を認める場合は網膜光凝固を追加する。

試験治療：B 薬を硝子体注射として単回投与する。経過観察や増悪時の対応は対照治療群と同様に行う。B 薬は一般的な前臨床データや、海外での使用成績を有している。

試験デザイン：単施設で実薬対照非盲検無作為化比較試験を行う。主要評価項目として、各治療眼においてプロトコール治療後 24 週目までに眼底所見が第三者判定により、網膜光凝固を要する所見となった割合を設定した。

特記事項：同じ抗 VEGF 薬のカテゴリーに含まれる C 薬が既に承認申請され、国内で実用化される見込みがある。

●仮想的な論点

特記事項に関連し、現時点で試験設定にあたり考慮すべきことに何があるか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2022 年 3 月 3 日 先進医療会議・先進医療合同会議（第 108 回先進医療会議、第 129 回先進医療技術審査部会）

別紙 2 先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B123）（PDF：2089KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000906200.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000205617_00042.html

⁷ First in class：その機序の医薬品の中で、市場に最初に登場した医薬品。

<臨床的な論点の補足>

本事例においては、検証しようとしている新規治療薬（B薬）よりも先行して、C薬という同系統の薬剤が近く実用化される目処があるため、審査にあたり勘案すべき点として以下を挙げる。

まず、標準治療をA薬としてよいのかという問題である。C薬が承認され、その有効性や安全性が確固としたものになれば、C薬が新たな標準治療薬となることが想定される。その中で、B薬とA薬を比較してもC薬という標準治療は変わらず、試験自体の意義が大きく損なわれることとなる。

また、上記とも関連するが、仮にB薬が承認された場合、同薬剤が治療開発マップにおいてどのような位置づけになると想定されるのか、申請者側の治療開発戦略を明確にする必要がある。そのため具体的には申請の段階でA・B・C薬のそれぞれの有効性やリスクの違いを明確にしておく必要がある。また、試験開始前に3薬の間での有効性やリスクに明確な関係性を特定できないようであれば、仮にC薬が薬事承認された際、試験計画を変更なく登録を継続してよいかどうかの検討を、少なくとも効果安全性評価委員会で確認する設定とする等、試験開始後のリスクマネージメントを勘案することも重要といえる。

6.8 <仮想シナリオ 臨床-08>統計学的有意差と臨床学的有意差、欠測によるバイアス

概要：従来治療抵抗性の閉塞性動脈硬化症に対する LDL アフェレシス療法⁸の申請が行われた。CKD や DM を合併した動脈硬化症患者では、治療抵抗性の難治性かつ重症の閉塞性動脈硬化症が多く、本試験ではそのうち、正コレステロール血症を呈している標準治療抵抗性閉塞性動脈硬化症の患者を対象として、LDL アフェレシス療法の有効性を検討する。

対象集団：閉塞性動脈硬化症の患者（20-80 歳）のうち、血管内治療や血管外科的治療が困難で、かつ従来の薬物療法では十分な効果を得られない治療抵抗性の閉塞性動脈硬化症患者とした。

試験治療：LDL アフェレシス療法を実施する。治療手技そのものは、高コレステロール血症を呈する場合に保険適応下にて行われている従来法と同様である。

試験デザイン：単施設単群試験を計画した。多重性を調整した co-primary endpoint として、治療開始 1 か月後の ABI（足関節上腕血圧比、一般的に臨床的意義のある最小変化量は 0.1）の変化と VascuQOL（疾患特異的な QOL 評価）の変化を設定した。目標症例数は 36 例とした。

特記事項：上記デザインにて承認・試験開始され、登録症例数 32 例で試験終了した。総括報告書においては、両主要評価項目の ABI 及び VascuQOL はともに治療前と比較して対応のある t 検定で有意に上昇し（ABI, 0.60 ± 0.09 [29 例] vs 0.65 ± 0.13 [25 例], $p=0.023$ [25 例]; VascuQOL 3.7 ± 1.1 [30 例] vs 4.6 ± 1.1 [28 例], $p<0.001$ [28 例]）、治療 3 か月後時点においても同様の値であった（ABI, 0.69 ± 0.20 [22 例]; VascuQOL 4.8 ± 1.0 [25 例]）。ABI については治療前 29 例で測定されているが、治療後は 4 例で欠測となり、その理由としてうち 3 例は患肢において「脈診号が小さいことにより測定不能」とされ、解析からは除外された。結論として、正コレステロール血症を呈している閉塞性動脈硬化症患者において、LDL アフェレシス治療により ABI の数値が有意に増大し意義のある結果と報告された。

●仮想的な論点 1

研究立案の段階で、エンドポイントにおける臨床的意義のある差が十分に検討され、サンプルサイズ設計に反映されているか。

●仮想的な論点 2

本試験の結果解釈にあたり、注意が必要と考えられる点は何か。

⁸ LDL アフェレシス療法：血液を体内から体外へ出し、血球成分と血漿成分を分離したのち、血漿成分に含まれる LDL コレステロールを取り除いた後、再び体内に戻す治療法。

●仮想的な論点 3

欠測データの取扱いにあたり、注意が必要と考えられる点は何か。特に、研究立案段階で推定したい効果量、つまり試験対象集団全体における平均治療効果を推定するにあたり、欠測とされたデータはどのように取扱うのが望ましいと考えられるか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2023年6月15日 第149回先進医療技術審査部会

資料 1-1 先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧8）（PDF：269KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001107684.pdf>

資料 1-2 先進医療審査の事前照会事項に対する 回答（PDF：448KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001107685.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_33355.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_34649.html

<臨床的な事項の補足>

本事例においては、結果解釈に注意が必要な点として以下を挙げる。

まず、両主要評価項目とも統計学的に有意な上昇は得られているものの、単群試験として実施された治療前後の比較であり、従来の医療技術と比較されたものではないことに注意が必要である。実際に得られた結果としては、ABIの変化量は0.05（SD 0.12）と小さく、これは一般的に臨床的に意義のある変化量とされる0.1を下回っていた。統計学的には有意な差が得られているものの、その差が本当に臨床的に有用な効果とみなせるかどうかについては議論が必要である。本事例では、立案段階から臨床的に意味のある治療効果量を明確に定義し、その効果量に基づくサンプルサイズ計算を行う等の研究立案段階における重要なプロセスが脱落していた可能性がある。

また、ABIの欠測4例のうち、3例の理由が「脈診号が小さいことによる測定不能」であることから、サンプルサイズが少ない試験において、有効性が乏しい患者が系統的に解析から除かれている可能性がある。結果、ABIの変化量を過大評価するバイアスが生じていることも否定はできず、その点からも本試験の結果が有効性の面で臨床的に意義のある結果といえるかどうかについては十分に注意

が必要である。また、そのような欠測例を除く取扱いをすることで、本来、研究者たちが推定したいはずの効果量（本例では対象集団全体における ABI に対する平均治療効果）を求めることができるのかどうかを十分に議論する必要がある（試験立案段階で欠測データに対する取り決めを行っておくことが重要である）。

6.9 <仮想シナリオ 臨床-09> 当該領域外の医師からの提案、エンドポイントの妥当性

概要：子宮頸がんの早期発見を目指した新規検査技術が非婦人科医により申請された。子宮頸がんは、妊娠適齢期である20代から40代に罹患のピークがある疾患であるが、定期的な検診によって早期発見が可能で根治が見込まれるがんである。標準的診断手順では、スクリーニング検査である擦過細胞診にて陽性の際はコルポスコピー⁹が奨められている。しかし、コルポスコピーでは、膣壁を広げる際の痛みや碎石位¹⁰を取る必要があること等を理由に健診を受けない者も多いという現状がある。そのため若い女性にも受け入れやすく、かつ高い診断能を有する検査法の開発が求められていると申請者らは考え、申請者らの専門領域で用いられる標準的な技術を転用した新検査法を考案した。探索的研究として単群多施設前向き研究が申請者らにより行われており、新検査法はコルポスコピーと病変の検出感度の面で同等でかつ、被験者の受容性が有意に高いことを報告して、検証的試験としての本申請に至った。

対象集団と対照治療：対象集団は子宮頸がん検診にて精密検査が必要と判定された要精検者である。対照治療（検査）として、標準的検査法であるコルポスコピーを行う。

試験治療：新検査法を非婦人科医が行う。左側臥位の体位で施行し、生体内のがんの微細な構造や血管走行を可視化することで病理診断に近い精密診断が可能となる。更に、標準治療より左側臥位の体位での安心感や、疼痛も少ないことが予想され、受容性の高い検査法となることが期待される。

試験デザイン：多施設共同での無作為化並行群間比較試験を予定している。主要評価項目として質問票による検査の痛みスコア(VAS)を設定した。副次評価項目に病変(CIN2+)を検出する感度をはじめとした各種項目を設定した。

●仮想的な論点1

がん検診での要精検者を対象に本検査を行うことを勘案すると、主要評価項目は妥当といえるか。

●仮想的な論点2

本技術が実用化された場合に、非婦人科医が検査を行うという実施体制は妥当といえるか。

⁹ コルポスコピー：コルポスコープ（膣拡大鏡）という機械で子宮頸部や膣の観察を行うこと。

¹⁰ 碎石位（さいせきい）：患者を仰向けにし、両脚を上げて開脚させ、膝を曲げた状態で固定する体位のこと。婦人科領域、泌尿器科領域、消化器外科領域の疾患の診断や治療の際に用いられる。

●仮想的な論点 3

本試験の実施や試験遂行の意義を深めるために、申請前に重視すべきであったことは何か。

<仮想シナリオの元となった事例>

2024年6月19日 第162回先進医療技術審査部会

資料 1-2 先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B141) (PDF : 345KB)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001265883.pdf>

資料 1-3 先進医療審査の事前照会事項に対する 回答 (PDF : 1.7MB)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001265668.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_40411.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_42820.html

<臨床的な論点の補足>

本事例において論点となり得るもののうち、2点を取り上げる。

1点目として、本試験において検証する検査対象が子宮頸がん検診での要精検者であることを考えれば、主要評価項目が実臨床で要求される第一の目的に合致していないことが挙げられる。つまり、子宮頸がんの前がん病変を含めて早期発見できるかどうかの検出能を主要評価項目に基本的には設定すべきと考えられる。

また、2点目として、本事例は珍しいケースと思われるが、当該専門領域外の医師により新技術が申請されている事案である。そのため、当該専門領域外の医師では把握が困難なその専門領域における日常診療の観点が適切に研究の背景、目的、方法に反映されているかどうかを見極める必要がある。その新技術が婦人科領域で要求される検査性能を有するものなのか、また、当該検査の施行にあたり婦人科医師の協力が得られ、緊急時のバックアップが適切になされるのかどうかという点にも十分に注意が必要である。更に、本技術が実用化された場合、非婦人科医が婦人科領域で数多く行われている精検をすべて実施できるのかどうか、逆に、婦人科医が同技術を用いて精検を行う実現可能性についても考慮する必要がある。元事例においては、検査性能に求められる規準や、そもそも新技術が必要な理由等について婦人科領域の技術専門員より厳しい指摘がなされており、上述の論点への対応が不十分であったことが否めない結果であった。なにより、非専門家により精検が行われることについては様々な抵抗感が生じう得ことは十分に理解でき、だからこそこのような自らの専門領域外で

の研究の提案にあたっては、前もって専門家と広く十分に議論しておく必要があると思われる。

6.10 <仮想シナリオ 臨床-10> 難易度が高い手術手技・実施体制

概要：外科的手術が必要な僧帽弁閉鎖不全症症例を対象に、自己心膜を用いたステントレス僧帽弁置換術が申請された。本技術は自然な左心室の構造と挙動を保ちながら弁機能を回復させるもので、これまでの人工弁置換とは根本的に異なる方法であり、研究責任医師が独自に企業、大学と開発してきたものである。この弁は構造上、逆流が発生しにくいため従来手術に比べて生理的機能が保持されることから、長期的な左心室機能の回復、保持にも寄与することが期待されるとし、探索的に行われた先行研究においては研究責任医師の施設における新規技術の成績は比較的良好であった。

対象集団：対象集団は手術適応があり、従来の弁形成が不適當あるいは困難と考えられる僧帽弁閉鎖不全症の患者である。

試験治療：新技術による弁置換術を行う。概要として、胸骨正中切開後に自己心膜を採取、手術室内クリーン・ベンチにて自己心膜弁を作成し、心停止下で弁置換術を行う。

試験デザイン：多施設共同の単群前向き試験を計画した。主要評価項目は術後2週間における経胸壁心エコー法評価による僧帽弁逆流の程度、副次評価項目に手術6か月後におけるイベント発生の有無を設定した。予定症例数は25例とした。

特記事項：研究責任医師は当該施設の常勤ではなく、非常勤医師である。経験は非常に豊富でこれまでに心臓血管外科で多数の手術実績がある。また、審議にあたっては申請者らの新技術による弁の構造が解剖学的正常と大きく異なる点が安全上の懸念点として指摘された。

●仮想的な論点1

本申請における実施体制において、留意すべきことはあるか。また、試験として開始するにあたってリスクマネジメントとして考慮すべき方策にはどのようなものがあるか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2015年7月17日 第31回先進医療技術審査部会

資料1-2 先進医療B実施計画等評価表(番号B047) (PDF:216KB)

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000091837.pdf>

資料1-3 先進医療審査の指摘事項に対する回答 (PDF:3327KB)

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000091838.pdf>

その他の資料

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000091832.html>

議事録

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000094616.html>

2020年1月16日 第94回先進医療技術審査部会

資料 3-1 先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 32）（PDF：183KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000584410.pdf>

資料 3-2 評価技術の概要（PDF：357KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000584411.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08884.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000207577_00018.html

<臨床的な事項の補足>

高度な技術が要求されると考えられる申請である。本術式を開発した研究責任医師の所属施設において実施された先行研究の成績は比較的良好であった旨が報告されているものの、今回は多施設共同試験が計画されており、当該技術が他施設でも安全性を担保して行えるほど一般化しているものかどうか十分な検討が必要といえる（つまり、技術が一般化したものではなく高度に属人的なものである可能性はないか検討が必要である）。実際に元事例においては、術式を創案した術者の施設における成績は良好であったものの、他施設を中心に複数の重篤な有害事象が発生した。有害事象の原因として、弁を作成するための手順を含めた技術伝達あるいは術後の血圧管理等の不徹底が挙げられた。

また、実施体制の面では、通念上、研究責任医師は実施医療機関の常勤医であることが実施体制、安全面の上からも望ましい。その上、重症心疾患患者を対象とし、申請技術自体も独自の弁置換技術であることから、試験として遂行するにあたっては非常にリスクが高いことは想定され、嚴重なリスクマネジメントが要求される。そのため、当該技術の安全性を試験期間中に確実に評価できる体制を嚴重に構築することが望ましく、具体的には複数の第三者で構成される術後イベントの評価委員会を設けることや、イベントの評価と人工弁の関連性を正確に行うための評価指標を設け、その指標が一定以上となった場合にはバックアップ検査を施行する等の方策が元事例でも審査で提言されていた（詳細は元事例を参照いただきたいが、結果的に複数の重篤な有害事象が発生し、当該試験は6例登録時点で中止された。）

7 生物統計学的事項

生物統計学的事項については以下に 10 件の仮想シナリオを提示する。これらの事例と ICH E9 臨床試験のための統計的原則（1998/11/30）で取り上げられている事項との対応関係を以下に示す。仮想シナリオ選択時の参考としていただきたい。

ICH E9 臨床試験のための統計的原則	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
I はじめに										
背景と目的										
適用範囲と方向性										
II 臨床開発全体を通して考慮すべきこと	●			●	●		●			●
試験の性格				◎						
開発計画				◎						
検証的試験					◎					◎
探索的試験					◎					
試験で扱う範囲										
対象集団				◎						
主要変数と副次変数				◎						
合成変数										
総合評価変数										
複数の主要変数										
代替変数										
カテゴリ化した変数										
偏りを回避するための計画上の技法	◎									
盲検化					◎					
ランダム化(無作為化)	◎				◎		◎			
III 試験計画上で考慮すべきこと				●	●	●	●		●	●
試験計画の構成				◎		◎	◎			
並行群間比較計画					◎		◎			
クロスオーバー計画					◎					
要因計画										
多施設共同試験						◎				
比較の型式							◎			
優越性を示すための試験									◎	
同等性又は非劣性を示すための試験							◎		◎	
用量-反応関係を示すための試験										
逐次群計画										◎
必要な被験者数						◎			◎	
データの獲得と処理				◎		◎				
IV 試験実施上で考慮すべきこと	●									●
試験モニタリングと中間解析		◎				◎				◎
選択基準と除外基準の変更						◎				
集積率										
必要な被験者数の調整						◎				
中間解析と早期中止		◎				◎				◎
独立データモニタリング委員会の役割						◎				
V データ解析上で考慮すべきこと			●	●	●			●	●	●
解析の事前明記			◎	◎	◎					◎
解析対象集団				◎		◎				
最大の解析対象集団										
試験実施計画書に適合した対象集団										
二つの異なる解析対象集団の役割								◎		
欠測値と外れ値				◎		◎		◎		
データ変換										
推定、信頼区間及び仮説検定									◎	
有意水準と信頼水準の調整									◎	◎
部分集団、交互作用及び共変量										
データの完全性の維持とコンピュータソフトウェアの妥当性										
VI 安全性及び忍容性評価							●			
評価の範囲							◎			
変数の選択とデータ収集							◎			
評価される被験者集団とデータの提示										
統計的評価							◎			
統合した要約										
VII 報告							●			
評価と報告										
臨床データベースの要約										
有効性データ										
安全性データ										

●：各仮想シナリオに関連する章、◎：各仮想シナリオに関連する節

7.1 <仮想シナリオ 統計-01> ランダム化の方法

概要：患者間の個人差が大きい疾患を対象とした二つの局所療法の比較を行う臨床試験で、その患者間の差の大きさに対処するために、同一個人内で対照を取るデザインの臨床試験を実施する。

対象集団と対照群の治療：比較する二つの局所療法は、全身への影響は無視してよいものとして、同一個人内での対照を取ることで正当化できる状況を想定する。同一個人内の病変は複数ある。

試験デザイン：非盲検の同一個人内でのランダム化比較試験が計画されている。同一個人内の複数病変への二つの局所療法の割り付けはランダムに行う旨が試験実施計画書に記されているが、ICH E9には「予見可能性を高めてしまうようなランダム化に関する内容の詳細については治験実施計画書に含めるべきではない」と記載されていることを根拠に、「病変への割り付けはランダムに行う」との記載に留まっている。

病変への割り付けについて照会したところ、「病変を予めリストアップしておき、患者登録番号が奇数の場合には、リストアップした病変に局所療法 A、局所療法 B の順に割りつける。総病変数が奇数の場合、患者希望で局所療法 A か B を選択する」との回答を得た。

特記事項：本仮想シナリオでは局所療法の特性から術者に盲検をかけることは不可能である状況を想定する。個人毎の病変数に関する適格性の規定はない。

●仮想的な論点 1

「予見可能性を高めてしまうようなランダム化に関する内容の詳細については治験実施計画書に含めるべきではない」との ICH E9 における記載を根拠に、試験実施計画書における二つの局所療法の割り付け方法の記載は「病変への割り付けはランダムに行う」のみで十分とすることは妥当か否か。

●仮想的な論点 2

登録番号の奇数・偶数で局所療法 A、B の割り付けを行うことが妥当か否か。

<仮想シナリオの元となった事例>

2022 年 11 月 17 日 第 141 回先進医療技術審査部会

資料 2-2 先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B132）（PDF：242KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001013609.pdf>

資料 2-3 先進医療審査の事前照会事項に対する 回答（PDF：766KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001013610.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_28927.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000207577_00049.html

<統計学的な事項の補足>

「予見可能性を高めてしまうようなランダム化に関する内容の詳細については治験実施計画書に含めるべきではない」との ICH E9 における記載はランダム化の方法の記載を省略することを正当化する根拠にはならず、あくまで、医師に次の割り付け治療の予見性が高まることを回避するために必要な場合の対処方法に過ぎない。例えば、A 群・B 群の 2 群に割り付けを行う非盲検のランダム化比較試験において、割り付けのブロック長は 4 であることを試験実施計画書に記してしまうと、A・A・B との割り付け結果が分かった段階で次の被験者の割り付け結果が B であることが判明してしまうため、ブロック長を試験実施計画書に記載しないとされる等。

登録番号の奇数・偶数で割り付けることはランダム化の方法としては許容されない。患者毎に複数病変があるため、患者の登録順と病変とは独立であるために問題がないようにも感じられるところであるが、病変の選択順には恣意性が入る余地があり、ランダム化が行われているとはいえない。

また、適格性の規定に病変数の規定がないため、総病変数が 1 ということが起こり得るが、その場合には患者希望で割り付けが決定されるアルゴリズムとなっており、その点でも問題が残る。

ICH E9「臨床試験における統計的原則」によると「登録の決定は、常に割付られる試験治療を知る以前になされるべきである」（2.3.1 節）とされている。本試験は、同一個人内で対照を取るものであるため、二つの治療の両方を受けることになるが、病変のリストアップが恣意的に行えること、登録番号から割り付けられる治療法を登録前に特定可能となることから、提案されている方法では患者選択バイアスを引き起こす可能性がある。

7.2 <仮想シナリオ 統計-02> 早期中止・中間解析の規定

概要：新生児を対象とした非致死性ではあるが永続的な重度の障害が残る疾患を対象として、既存の治療（薬物療法＋非薬物療法の組み合わせ）よりも負担の小さい新治療（薬物療法＋非薬物療法の組み合わせ）を評価する臨床試験を実施する。薬物療法は国内既承認薬の適応外使用であり、臨床試験は特定臨床研究となると共に、先進医療 B としての実施が必要である。

対象集団と対照群の治療：対照の治療は臨床的に確立したもので、ガイドライン上も適応が明確にされており、今回の臨床試験の適格基準を満たす患者はその治療対象である。すなわち、本試験に参加しない患者への治療は、本試験の対照群の治療となる、現時点で本邦の臨床現場で標準治療とされており、選択可能なベストな治療である。

試験治療：成人の別疾患を対象とした薬事承認は得られているが、新生児・本試験の疾患では適応外使用となり、有効性のみならず安全性データは十分には蓄積していない。適応外使用で効果が得られた旨の文献は存在しており、臨床試験を計画・実施するに足る理論的背景もある。

試験デザイン：非盲検のランダム化比較試験が計画されている。早期有効中止、早期無効中止を判定する中間解析は計画されていない。

特記事項：別途、類薬が開発中で国際共同試験が行われ、本試験の経過中に薬事承認が得られる可能性がある。

●仮想的な論点 1

本試験で早期有効中止を判断するための中間解析を設けるべきか否か。設けるべきであるならばその理由は何か。仮に設けなければどのような問題が生じるか。

●仮想的な論点 2

本試験で被験者登録の継続を中止する早期無効中止を判断するための中間解析を設けるべきか否か。設けるべきであるならばその理由は何か。仮に設けなければどのような問題が生じるか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2022年3月3日先進医療合同会議（第108回先進医療会議、第129回先進医療技術審査部会）

資料先-1別紙2 先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B123）（PDF：2089KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000910644.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000205617_00042.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000182016_00040.html

試験概要は上記資料 先-1 別紙2の p34~35、中間解析の要否については、p13、p17 等に取り上げられている。

<統計学的な事項の補足>

ICH E9「臨床試験における統計的原則」によると、中間解析は「試験が正式に完了する前に行われる有効性又は安全性に関する試験治療群間の比較を意図したすべての解析を指す」とされており、「被験薬の有効性及び安全性を裏付けることを意図した臨床試験は、ほとんどの場合、予定した被験者数の集積が完全に完了するまで継続すべきである。試験は、倫理的な理由又は検出力が容認できない場合に限り、早期に中止すべきである。」とも説明されている。

ICH E9 ガイドラインの上記引用部分の記載を踏まえると、早期無効中止により被験者登録を中止することは推奨されていないようにもみえるが、致死的な疾患・不可逆的な疾患の進行・試験治療（新治療）が既存治療に対して著しく副作用や負担の大きい治療である等の非対称性が存在する場合には、「倫理的な理由又は検出力が容認できない場合」に該当する可能性があるため、被験者登録を中止すべき状況が生じ得る。具体的には、致死的な疾患・不可逆的な疾患の進行がある被験者での臨床試験、試験治療（新治療）が既存治療に対して著しく副作用や負担の大きい治療での臨床試験を実施する場合に、対照群に優る可能性がなくなった試験治療の科学的評価を続けるために試験に被験者を登録し続けることは倫理的問題を生じさせ得る。そのために登録中止を念頭に置いた早期無効中止を判断する中間解析の設定が必要になる場合がある。

7.3 <仮想シナリオ 統計-03>解析方法の規定

概要：人工呼吸器管理下の ARDS¹¹患者に対し、一回換気量を制御した肺保護換気の維持を目指した薬剤の使用方法に関する臨床試験。

試験デザイン：非盲検・単群の探索的臨床試験。主要評価項目の解析に加え、副次的な解析として一回換気量の経時変化を分析する。

試験実施計画書の副次評価項目の記載概要：「一回換気量の経時推移について有意水準 5%で各時点の一回換気量について、反復測定分散分析を実施する。」

特記事項：当初、解析方法として「共分散分析及び反復測定分散分析を実施する」旨の記載がなされていたが、審査の過程で技術専門員より単群の試験であるために共分散分析が実施できないとの指摘を受け、共分散分析の表現は削られた経緯があった。

●仮想的な論点

一回換気量の繰り返し測定データによる経時推移の分析を行うにあたり、「一回換気量の経時推移について有意水準 5%で各時点の一回換気量について、反復測定分散分析を実施する。」との記載は十分か否か。

<仮想シナリオの元となった事例>

2022年4月14日 先進医療会議・先進医療合同会議（第109回先進医療会議、第131回先進医療技術審査部会）

資料先-1 先進医療Bの新規届出技術に対する事前評価結果等について（PDF：126 KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000929123.pdf>

別紙1 先進医療B実施計画等評価表（番号B125）（PDF：2504 KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000929124.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000205617_00044.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000182016_00046.html

本仮想シナリオの元となった議論は上記別紙1のp5～6で取り上げられている。

¹¹ ARDS（急性呼吸窮迫症候群）：先行する基礎疾患・外傷等が原因となり、重症の呼吸不全となる疾患の総称。

<統計学的な事項の補足>

臨床試験のプロトコールの解析方法をどこまで細かく記すかについては、様々な考え方がある。副次評価項目の場合、簡便な記載に留まるケースも少なからず存在し、そのこと自体が不適切であるとは限らない。

しかしながら、統計解析が実施可能なようにデータが取得されているか否かの確認は重要であり、上記「仮想的な論点」に関しては「各時点」の具体化、すなわち、解析に用いる具体的な測定時間（例えば、被験薬投与後○時間、△時間、□時間、等）を提示しておくことで、データ収集項目の取りこぼしがないか等のクロスチェックが可能になる場合がある。

本仮想シナリオでは、当初案に試験内で取得される情報では実施困難な解析（共分散分析）の記載があったことから、提示されている解析方法が取得される情報から実施可能であるのか否かの確認をしておく方がよいとの考えもあり得る。

本仮想シナリオの元となった議論では、実施予定の解析として「共分散分析」と「反復測定分散分析」が挙げられており、実際には本試験の設定では「共分散分析」が実施できないために削除され、解析に用いる測定時点・回数をプロトコールに明記する旨の改訂が行われている。

7.4 <仮想シナリオ 統計-04>解析計画の事前規定

概要：遺伝子パネル検査の評価を行う臨床試験。

試験デザイン：非盲検・単群の臨床試験。

特記事項：PMDA との対面助言準備面談においては、本試験結果がなくとも申請可能といわれているものの、本試験によって日本での臨床使用経験のデータ収集し、薬事承認審査に活用したいとの考えで実施される試験。

遺伝子の解析方法等の記載はなされているものの、統計解析方法や臨床試験としてのエンドポイントの定義、解析対象集団の定義等は試験実施計画書には記載されておらず、別途統計解析計画書を作成する。

●仮想的な論点 1

「本試験は薬事承認申請に必須のデータではなく、要求される厳密さは低い。また、解析方法として遺伝子の解析方法は明示されている。更に、統計解析方法は別途統計解析計画書を作成することとしている。以上をもって、本試験の試験実施計画書上に統計解析方法や臨床試験としてのエンドポイントの定義、解析対象集団の定義等を記す必要はない。」との説明がなされたとしてその説明を許容できるか。許容できないとしてその根拠は何か。

●仮想的な論点 2

「副次評価項目に全生存期間を含めているが、全生存期間の定義は自明であるため、試験実施計画書に記載する必要はない。」との説明がなされたとしてその説明を許容できるか。許容できないとしてその根拠は何か。

<仮想シナリオの元となった事例>

2018年7月12日 第73回先進医療技術審査部会

資料 1-3 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 (PDF : 258KB)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10801000/000331940.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000211852_00004.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000207577_00002.html

本仮想シナリオの元となった議論として、上記資料 1-3 の p4 以降に統計学的な観点からの指摘及びその回答が提示されている。仮想的な論点に挙げた主張がなされている訳ではないが、試験実施計画書の記載が不十分であることが指摘されて、具体的な追記事項が提示されている事例として以下のものがある。

<統計学的な事項の補足>

統計解析計画書を作成することは広く行われており、臨床試験の試験実施計画書の作成にあたって本文中に統計解析に関する事項の記載を省略し、単に別途統計解析計画書を作成する旨の記載がされているケースがある。

しかしながら、この方針は不適切である。理由は、試験実施計画書の審査にあたり、科学性の評価を行うことが必要で、少なくとも主たる解析について特定されていない場合、データ収集項目・方法が妥当であるのか、対象集団の設定が妥当であるのか、その他試験のデザインや計画が妥当であるのか、臨床的意義があるといえるのか、等の議論が困難になるためである。

実際、ICH E9 には以下のように記されている。

5.1 解析の事前明記

「臨床試験の計画立案の際、データの最終統計解析の主要な特徴は、治験実施計画書の統計の部に記述すべきである。」

なお、

「統計の部には、主要変数について行うこととした検証的解析の主要な特徴のすべてと、予想される解析上の問題に対処する方法を含めるべきである。探索的試験の場合には、統計の部の記述をより一般的な原則と方向性にとどめることができる。」

とされており、検証的試験の場合と探索的試験の場合で記載の粒度を変えることが許容されているものの、前述のように要求されており、かつ、上記記載に引き続く説明は以下のようにになっている。

「統計解析計画書（用語集参照）は治験実施計画書完成後に別の文書として作成することができる。統計解析計画書には、治験実施計画書に述べた解析の主要な特徴について、より技術的で詳細な記述を含めることができる（7.1 節参照）。」

すなわち、統計解析計画書を作成する場合であっても、試験実施計画書に解析の主要な特徴について述べられていることが前提となっていることに注意が必要である。

7.5 <仮想シナリオ 統計-05>非ランダム化同時対照試験

概要：うつ病を対象とした医療機器を用いた介入の有効性を評価する臨床試験。

試験デザイン：非盲検・非ランダム化・同時対照を置いた臨床試験。対照群（非介入群）と試験治療群（介入群）にランダム化するのではなく、患者選択により治療法が決定される。主要評価項目は登録後12か月までの再燃・再発率。

説明・同意文書の記載概要：試験治療群（介入群）の説明のみがなされており、対照群（非介入群）としてどのような対応がなされるかの情報が提供されていない。

試験実施計画書の記載概要：実施可能性の観点から非盲検で試験を実施する。ランダム化は行われる患者希望により、試験治療群（介入群）と対照群（非介入群）を選択する。群間比較は、ベースラインの因子の一部を用いた解析を行う。

特記事項：類似の先行研究を報告する文献でもエンドポイントや治療期間、症例数等が異なるもののバイアス等の limitation が述べられ、効果の証明にはランダム化比較試験が必要である旨結論されている。

●仮想的な論点

類似の先行研究においてもバイアスの問題が（当該研究を行った研究者自身により）取り上げられ、ランダム化比較試験の必要性に言及されている。そのような状況で本臨床試験を実施することは妥当か。妥当であるとすればどのような対応を取れば、実施を認めることができるか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2022年3月3日 先進医療合同会議（第108回先進医療会議、第129回先進医療技術審査部会）

資料先-1 別紙3 先進医療B 実施計画等評価表（番号B121）（PDF：1762KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000906342.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000205617_00042.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000182016_00040.html

本仮想シナリオの元となった議論は上記資料先-1 別紙3のp8～ランダム化を行わない試験デザインの是非、代替案等について議論がされており、p15～説明・同意文書の内容の不備について議論され

ている。

<統計学的な事項の補足>

新規治療の有効性・安全性を証明するためのゴールドスタンダードがランダム化比較試験であることはいまでもなく、また、可能な限り二重盲検、あるいは二重盲検が困難であっても評価のバイアスを小さくする工夫が必要となる（ICH E9 2.3 節等）。また、一般的なランダム化が行えない場合であっても、疾患領域や評価する治療の特性、実施環境等の制約で常に選択可能という訳ではないが、ランダム化中止デザイン、クラスターランダム化、クロスオーバー試験等、最大限の工夫をする必要がある。

特に、仮想シナリオの対象疾患は評価が難しく、患者希望による治療群の選択によって行う評価は、バイアスの影響が大きいことが懸念される。

ランダム化比較試験・二重盲検下の試験が実施できない場合には、それができない理由、代替デザインが採用できない理由、患者の治療選択にあたって可能な限り偏りを小さくする方策、解析上の対応策等を提示する必要がある。

仮想シナリオの元となった事例においては、ランダム化比較試験二重盲検下の試験が実施できない理由（資料先-1 別紙 3 p21～22, p8）、代替デザインが採用できない理由（p8～9, p10, p13）、患者の治療選択にあたって可能な限り偏りを小さくする方策のひとつの論点（p15～16）、解析上の対応策（p9, p10～11, p13）等が議論されている。これらはすべての論点を網羅している訳ではなく、より検証の度合いの高い結論を導くべき状況であれば、傾向スコアを用いた解析の具体的な内容等についても議論する必要がある(*1-5)。

*1 <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000132396.pdf>

*2 <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000132229.html>

*3 <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000895465.pdf>

*4 <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000895466.pdf>

*5 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000207577_00040.html

7.6 <仮想シナリオ 統計-06> 研究実施計画書の記載事項

概要：標準治療と比較して、侵襲度合いは小さいことが期待されるものの、効果が十分か否かが確定していない段階の新規治療の臨床試験。

試験デザイン：非盲検・単群の臨床試験。

試験実施計画書の記載概要：先行する観察研究の計画書を元に臨床試験の計画書を作成しているため、介入研究としての記載事項が不十分である。①主要評価項目が二つ設定されているが、多重性の調整方法や判断規準が記されていない、②症例数設定根拠が記されていない、③試験実施中の安全性情報の管理方法が記されていない、④患者登録方法が記されていない、⑤単施設試験として開始し、2年目以降に多施設共同試験にする旨の説明がなされているが、複数施設の研究者が参加することを想定した記載になっていない、⑥CRFの提出先、提出のタイミングが記されていない、⑦長期にフォローアップする試験であるが追跡方法が記されていない、⑧低侵襲であることが期待される一方、標準治療に劣る可能性もあり、効果が劣ることが確実となった場合には新規登録を中止すべきであるがその規定がなされていない等。

●仮想的な論点

観察研究・既存データの解析や単施設・短期の臨床試験の経験を主とする研究者が立案した研究実施計画書に生じる可能性が高い記載漏れ・不適切な記載にはどのようなものがあると予想されるか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2020年12月10日 第109回先進医療技術審査部会
資料1-2 先進医療B実施計画等評価表(番号B110) (PDF:233KB)
<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000704513.pdf>

資料1-3 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 (PDF:2.8MB)
<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000703563.pdf>

その他の資料
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_15377.html

議事録
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000207577_00026.html

本仮想シナリオの元となった議論は上記資料1-3のp7以降で取り上げられている。

<統計学的な事項の補足>

データを解析する場合、そのデータが臨床試験で得られたものか、観察研究・既存データを解析する研究で得られたものかの区別がつかないこともあり、研究実施計画書に記載すべき統計学的事項・試験遂行上必要な事項が漏れることが少なからずある。

- ・ 検証しようとしている仮説や判断規準が明示されていない
- ・ その解析方法が明示されていない
- ・ 解析に必要なデータが計画上取得され得るか否かが明示されていない
- ・ 被験者を試験に登録するための具体的手順が明示されていない
- ・ 多施設共同臨床試験として実施する場合の情報のやり取り（登録、安全性情報の扱い、CRF 等の扱い等）の手順が明示されていない
- ・ 前向きにデータを取得するための手順・検査のタイミング等が明示されていない
- ・ 試験の途中で被験者の安全性を担保するための手立てが明示されていない

等、いずれも、既存データを事後的に収集する場合には明確にされていなくとも問題が生じない・規定する必要のない事項である。

本仮想シナリオの元となった議論では研究実施計画書本体は公開されていないため、改訂前後の比較が必ずしも容易ではないが、改訂前の文言と改訂案が添えられている項目も少なからずあり、どのような事項の記載漏れ・どのような形の記載不十分が起こり得るかを学ぶことができる。

7.7 <仮想シナリオ 統計-07> 予後良好集団での非劣性試験

概要：低侵襲な治療戦略を既存の治療戦略（標準治療）と比較する、被験者毎に5年間の追跡を行い、無再発生存期間をエンドポイントとするランダム化比較試験。標準治療群の5年無再発生存割合は98%である。

対象集団と対照群の治療：対照である標準治療群の治療戦略は臨床的に確立したもので、ガイドライン上も適応が明確にされており、先行研究・臨床実態のデータは豊富にあり、5年無再発生存割合が98%であることは確実と見なすことができる状況である。

試験治療：低侵襲性は治療戦略の特性から明らかであり、これから行われる試験結果を待たずとも、その点の判断が変わる余地はない。

試験デザイン：非盲検のランダム化比較試験により標準治療に対する非劣性検証を行うことが計画されている。非劣性マージンの設定については臨床的・統計学的に問題はないとする。

●仮想的な論点

本試験のデザインは妥当か。単群試験として実施する余地はあるか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2013年7月23日 第7回先進医療技術審査部会

資料 1-2 先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B011）（PDF：116KB）

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000372bk-att/2r985200000372hb.pdf>

資料 1-3 先進医療審査の指摘事項に対する回答（PDF：204KB）

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000372bk-att/2r985200000372hk.pdf>

その他の資料

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000372bk.html>

議事録

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000016234.html>

2013年10月23日 第10回先進医療技術審査部会

資料 1-2 先進医療 B 実施計画等再評価表（番号 B011）（PDF：99KB）

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000027279.pdf>

資料 1-3 先進医療 B011 に対する第 7 回先進医療技術審査部会における指摘事項 (PDF : 148KB)

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000027188.pdf>

その他の資料

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000027177.html>

議事録

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000031136.html>

本仮想シナリオの元となった議論は、2013 年 7 月 23 日資料 1-2、同議事録、2013 年 10 月 23 日資料 1-3 の p1~2、同議事録等で取り上げられている。

<統計学的な事項の補足>

臨床試験のゴールドスタンダードはランダム化比較試験であることはいままでもないが、一方で、外部対照との比較における単群試験で引き起こされる問題について精査すると、ランダム化比較試験と外部対照との比較における単群試験との間の差が小さいケースも存在し得る。

単群試験の最大の問題は対象選択の偏りにより、新治療に有利な集団において新治療の評価を行う点にある。一方、本仮想シナリオのような場合、対象集団がほぼイベントを起こさない集団であり、選択バイアスによって新治療に有利な集団が選択される余地がほぼない。

また、ランダム化比較試験として非劣性を検証する場合に、多数の被験者を登録しても最終的には少数例のイベント発現例の差によって結論が左右されることから、一見大規模な試験にみえてもそのメリットが小さいという副次的な課題もある。

本仮想シナリオにおいて、最終的にランダム化比較試験を選択することとなったとしても、審査が不適切という訳ではないが、状況によっては教科書的なデザインの優劣が自動的に採用されるべきとは限らないケースがあるということに注意が必要である。

なお、薬事承認審査においてもこのようなランダム化を行っていない単群の試験による評価が有効性の根拠として受け入れられているケースもある。

https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2023/M20230727001/610015000_22300BZX00335_A10_0_1.pdf

https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2023/M20230727001/610015000_22300BZX00335_A10

[1_1.pdf](#)

(後者の p27 等)

7.8 <仮想シナリオ 統計-08> 同意撤回の定義・規定

概要：対象疾患・試験治療・試験デザインの如何によらず、被験者からプロトコール治療の継続を止めたいと申出があった場合、あるいは、試験参加への同意を撤回したいと申出があった場合の対応について。

試験実施計画書の記載概要：

試験参加の同意を得た後、被験者本人から研究参加への同意を取り消す申出があった場合、同意撤回とする。同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコール治療継続の拒否（下記①）とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかに本試験のデータセンターに連絡すること。データセンターは②の同意撤回の場合は、以降のプロトコールに従ったフォローアップの依頼を中止する。③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該研究対象者のデータをデータベースから削除する。

① 被験者拒否：以降のプロトコール治療継続の拒否（フォローアップは続ける）。

② 同意撤回：研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。

③ 全同意撤回：研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること。

●仮想的な論点 1

「プロトコール治療継続を止めたいとの申出があった場合は、同意撤回に該当する」という解釈・対応は妥当か。

●仮想的な論点 2

（倫理的・臨床的に妥当である状況であることを前提として）プロトコール治療継続を止めたいとの申出があった場合に、上記①であるか②であるかの区別を付けることは科学的・統計学的に意味がある。この区別を付けないことでどのような問題が生じるか。あるいは、この区別を付けることでどのような検討ができるようになるか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2019年1月10日 先進医療合同会議（第71回先進医療会議、第80回先進医療技術審査部会）

資料先-1 別紙1 先進医療B評価用紙（PDF：2668KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000467171.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000205617_00007.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000182016_00007.html

2022年6月9日 先進医療合同会議（第111回先進医療会議、第134回先進医療技術審査部会）
資料先-1別紙1 先進医療B実施計画等評価表（番号B128）（PDF：1511KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000948687.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000205617_00047.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000182016_00049.html

本仮想シナリオの元となった議論は上記資料2019年1月10日先-1別紙1のp51及び2022年6月9日先-1別紙1のp2、p27に取り上げられている。

仮想シナリオの「試験実施計画書の記載概要」は2022年6月9日先-1別紙1のp27から引用した。

<統計学的な事項の補足>

被験者からの同意撤回があった場合、それ以降のデータ収集はできない。一方で、臨床試験において、被験者からプロトコル治療の継続を止めたいと申出があった場合に、それ以降のデータ収集には協力していただけるケースも多い。そのため、同意撤回に関する規定は、仮想シナリオの「試験実施計画書の記載概要」の①と②を区別するように記載しておくことが重要である。

疾患領域・薬効領域によっては①と②の区別を付けない慣例となっていることもあり、プロトコル治療の継続中止の申出をもって同意撤回の手続きを取るケースもある。

しかしながら、ICH E9(R1)「臨床試験のための統計的原則 補遺 臨床試験における estimand と感度分析」(2024/6/20)(*1)で「本補遺では、割り付けられた治療の中止と試験の中止を区別する。」

（注：ここで「試験の中止」とは、被験者毎の臨床試験への関与の中止を意味しており、試験全体の中止を意味している訳ではない。）とされているように、臨床試験の計画・運営・解析上、①と②の区別が重要な意味を持つケースがある。

割り付けられた治療の中止と試験の中止を区別することで、ICH E9(R1)において、

「前者は、estimand による試験の目的の詳細な説明において対応すべき中間事象を示す。後者は、統計解析において対応すべき欠測データを生じさせるものである。例えば、がんの臨床試験におい

て、治療をスイッチした被験者や、試験自体が完了したために結果が観察されなかった被験者について考える。前者は中間事象であり、この事象に関連する関心のある臨床的疑問を明確にしなければならない。後者は試験管理上の打ち切りであり、統計解析における欠測データの問題として対応する必要がある。Estimand を明確にすることにより、どのデータを収集する必要があるか、つまり、どのデータが収集されなかった場合に統計解析において対処すべき欠測データの問題が生じるかを計画するための根拠が得られる。」

とされているように、収集すべきデータは何か、欠測等が生じている場合にどのような対応を取ればよいかを考えることができるようになる。

厳密さを欠いた説明になるが、Intention to Treat 解析と Per Protocol 解析の区別のように、試験毎にどのような意味における治療効果を推定したいのかが異なり、それによってデータの扱いが変わることは従来から広く知られていたが、estimand とはこの議論を精緻化したものである。

患者の同意撤回の分類を細かく定めておくことで（特に上述の①と②を明確に区別するようにすることで）、このような議論に対応できる余地も出てくる。

*1 <https://www.pmda.go.jp/files/000269154.pdf>

7.9 <仮想シナリオ 統計-09> 検定の有意水準、片側・両側の別

概要：希少疾病を対象とした、割合を主要評価項目とする臨床試験における、有意水準の設定の妥当性が問われた臨床試験。

試験デザイン：単群の臨床試験。

試験実施計画書の記載概要：割合をエンドポイントとし、ヒストリカルコントロールの情報から閾値を定め、有意水準片側 5% で検定を行う計画（帰無仮説：真の有効割合 $\leq$ 閾値有効割合、対立仮説：真の有効割合 $>$ 閾値有効割合）がなされている。

●仮想的な論点 1

「ICH E9 によると、有意水準は両側 5%、片側 2.5% とすべきとされており、本試験の設定はガイドラインに従っていない不適切な設定である」との見解は妥当か。妥当ではなく、片側 5% 水準の設定を許容できるとすると、それはなぜか。

●仮想的な論点 2

「研究者が納得しているのであれば片側有意水準 5% は許容可能であるが、当該試験を将来的に薬事承認申請へ活用することを考えているのであれば、片側 5% は不適切である」との見解は妥当か。妥当ではなく、片側 5% 水準の設定を許容できるとすると、それはなぜか。

<仮想シナリオの元となった事例>

2022 年 12 月 8 日 先進医療会議・先進医療合同会議（第 117 回先進医療会議、第 142 回先進医療技術審査部会）

資料 先-1 別紙 1 先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B133）（PDF：2264KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/001023125.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000205617_00053.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000182016_00060.html

本仮想シナリオの元となった議論は上記資料の p23 で取り上げられている。

<統計学的な事項の補足>

ICH E9 ガイドラインに基づく、両側 5%、片側 2.5%が原則であるとされていながらも、薬事承認申請のための治験であっても、それ以外の有意水準を用いることは許容されている。具体的には以下のように記されている。

「片側検定を用いるか両側検定を用いるかを明確にすることは重要であり、特に片側検定の使用については前もって理由づけることが重要である。仮説検定が適切ではないと考えられる場合には、統計的結論を導くための別な手続きを提示すべきである。推測を片側と考えるか両側と考えるかには議論があり、統計学の文献にも様々な見解がみられる。承認申請のための試験では、片側検定の第一種の過誤を両側検定で慣例的に用いている値の半分に設定する方法が好ましい。このように設定することにより、試験治療間の差の大きさを推定するために通常用いられる両側信頼区間との整合性を図ることができる。」（5.5 節）

推定結果を提示する場合に一般に 95%信頼区間を用いることから、検定の有意水準を両側 5%、あるいは片側 2.5%にしていれば、推定結果の提示と検定とに（手法により完全に結果が一致するとは限らないものの）整合性が取れるというメリットがある。

一方で、E9 ガイドラインに関する厚生省（当時）の通知の QA には以下のようにも記されている。

Q2（答）「適切な説明ができるのであれば、より強固な有効性の根拠を示すために有意水準を厳しくする、稀少疾病用医薬品にみられる例のように十分な被験者を集めることが困難な場合は有意水準を緩くする、などの措置をとってもよい。」

そのため、適切な説明が必要ではあるものの、有意水準片側 5%と設定することは（薬事承認申請目的であっても）許容される場合がある。

なお、両側 5%では厳しいために緩めて片側 5%を選択するとの説明がなされる場合があるが、ロジックの整理は丁寧しておく必要がある。

まず、両側検定か片側検定かの選択を行う必要がある。ICH E9 ガイドラインに従った議論をするならば、試験計画段階で前もって理由付けができることをもって片側検定を選択することになる。その場合の第一選択は、片側 2.5%となる。その上で、片側 2.5%水準を緩め、片側 5%水準を選択する妥当性を説明することになる。実際 ICH E9 ガイドラインにおいても、

「第一種の過誤の大きさの選択は、片側検定又は両側検定のどちらを選択するかとは別に検討すべきである。」（3.3.2 節）

とされている。以上をまとめると、研究計画段階で①両側検定ではなく片側検定を選択する理由、②片側 2.5%ではなく片側 5%と緩めることを正当化する理由の二つを明確にしておく必要がある。

なお、両側検定か片側検定かの選択には ICH E9 ガイドラインでも「推測を片側と考えるか両側と

考えるかには議論があり、統計学の文献にも様々な見解がみられる。」とあるように、いくつかの流儀があり、その一つに、優越性試験の場合は両側検定、非劣性試験の場合は片側検定という考えがある。しかしながら、非劣性仮説の検証後に優越性仮説の検証を行う場合に片側検定と両側検定の取り替えを行うことは不自然であること、近年薬事制度の議論の中で FDA や PMDA が”superiority margin”、”Super superiority”（”大幅な優越性”）という概念を導入していること*1-3、論理的には非劣性仮説、優越性仮説、大幅な優越性仮説の順に検定を進めていくという手順が正当化され得ることを踏まえると、比をエンドポイントにした場合、以下のように整理することが可能である。

臨床的仮説（試験デザイン）	統計的仮説	検定の
	$\theta = \text{試験治療群のハザード}$ $\div \text{対照群のハザード}$ Δ : 臨床的に意味のある差異	片側・両側の別
(1) Difference ※差を検証する試験・一般的に優越性試験と呼ばれていることがある	$H_0 : \theta = 1 \text{ vs. } H_1 : \theta \neq 1$	両側検定
(2) Super-superiority ※大幅な優越性	$H_0 : \theta \geq \Delta \text{ vs. } H_1 : \theta < \Delta$ (ただし、 $\Delta < 1$)	片側検定
(3) Superiority ※優越性試験	$H_0 : \theta \geq 1 \text{ vs. } H_1 : \theta < 1$	片側検定
(4) Non-inferiority ※非劣性試験	$H_0 : \theta \geq \Delta \text{ vs. } H_1 : \theta < \Delta$ (ただし、 $\Delta > 1$)	片側検定
(5) Equivalence ※同等性試験	$H_0 : \theta \leq \Delta_L \text{ or } \theta \geq \Delta_U$ vs $H_1 : \Delta_L < \theta < \Delta_U$ (ただし、 $\Delta_L < 1 < \Delta_U$)	二つの片側検定の組み合わせ

Chan and Mehrotra, in Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics 3rd ed, 2010.を元に、補足情報を付加して作成。

*1 <https://www.fda.gov/media/171396/download>

→例えばこのような議論がなされている：The panel indicated that hypothesis testing for simple superiority between the test and control groups is adequate for most devices, and superior superiority testing should be conducted if the risks are higher. Following the first approval, the panel noted that evaluation of non-inferiority against an approved device with a carefully chosen noninferiority margin may be appropriate if the device designs and anatomical targets are similar.

*2 <https://www.pmda.go.jp/files/000248204.pdf>

*3 <https://www.pmda.go.jp/files/000247491.pdf>

7.10 <仮想シナリオ 統計-10>統計解析計画書の作成

概要：がんを対象とした術後補助療法の臨床研究法施行前に開始された臨床試験。

試験デザイン：ランダム化比較試験。対照群は無治療経過観察、試験治療群は抗がん剤であり、非盲検下で試験が行われる。

試験実施計画書の記載概要：主要評価項目は無病生存期間、主たる解析に先立ち、早期有効中止を判断するための中間解析を行うことが試験実施計画書に定められている。

中間解析時の第一種の過誤確率の調整方法は試験実施計画書及び試験開始時点の解析計画書には記載がなされていなかったが、中間解析に関わるデータ固定前に中間解析計画書が作成され、その中に明記されている。

●仮想的な論点 1

「本試験は非盲検試験であり、試験開始後に作成した中間解析計画書はその正当性を欠く。そのため本試験は検証的試験と扱うことは不適切である。検証的試験と扱うためには、試験開始時に統計解析計画書を固定しておく必要があり、そのように審査が行われるべきである。」との見解は妥当か。

●仮想的な論点 2

「研究者主導の臨床試験としては非盲検試験の中間解析時の解析の詳細を試験開始時点で規定しないことは妥当であるが、薬事承認申請においては許容されないため、薬事承認申請を想定した試験の場合は、試験開始時に統計解析計画書を固定してあることを審査時に指摘するべきである」との見解は妥当か。

<仮想シナリオの元となった事例>

2011年1月25日 第22回高度医療評価会議

資料 2-2 先進医療専門家会議における第3項先進医療の科学的評価結果 (PDF)

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000018toj-att/2r98520000018ttx.pdf>

その他の資料

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000011czm.html>

議事録

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014999.html>

2020年6月11日 第100回先進医療技術審査部会

資料1-1 先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧8）（PDF：233KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000789666.pdf>

資料1-2 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答（PDF：373KB）

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000638449.pdf>

その他の資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11779.html

議事録

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000207577_00021.html

PMDA 審査報告書（2022年10月18日）

https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20221128002/400107000_22100AMX00111_A100_1.pdf

<統計学的な事項の補足>

本事例は、乳がんを対象とする臨床研究法施行前に開始された高度医療・先進医療Bの事例及びその薬事承認申請時の審査の内容を元にした仮想例である。

一般に、検証的試験において統計解析計画書は盲検下で確定することが求められており、本試験のような二重盲検がかかっていない非盲検の試験ではどのタイミングで検証的解析の詳細が定められておくべきかについては慎重な議論が必要である。また、「臨床研究法施行規則の施行等について」

（平成30年2月28日 医政経発0228第1号、医政研発0228第1号）では、統計解析計画書を作成する場合であっても、中間解析を行う場合には実施される統計解析手法の説明を試験実施計画書に記載することとされているが、どの程度の詳細さとすべきかについても慎重な議論が必要である。

少なくとも、高度医療評価会議、及び、試験結果が評価されている先進医療技術審査部会のいずれにおいても、統計解析方法の規定方法・統計解析計画書の一種とみなされる中間解析計画書の固定のタイミングについて問題視する指摘はなされていない。

一方、PMDAからは、「有効性の解析対象及び中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整方法について、試験開始時点で規定されておらず、中間解析のデータカットオフ後に規定されたこと。」を問題と指摘されている。

このPMDAの指摘は、2019年5月21日に公開されたICH E8(R1) Step2 臨床試験の一般指針ガ

イドライン（案）(*1)「試験実施計画書は試験実施前に確定する必要があり、統計解析計画書は試験データの盲検化を解除する前又は非盲検試験の場合には試験実施前に確定する必要がある。」（下線は引用時に付与）との説明とも整合する。

しかしながら、この PMDA の指摘及び ICH E8(R1) Step2 の記載は、後に、ICH E9 通知の説くところと不整合があることがパブリックコメント時に指摘されている (*2)。当該パブリックコメントでは以下のような意見が提出されている。

「ICH-E9 では「盲検下レビューから、治験実施計画書に述べた解析の主要な特徴となる事項の変更を提案しようとする場合、変更の内容は治験実施計画書の改訂に記録すべきである」「非盲検比較試験の場合であっても、（中略）被験者の解析上の取扱い及び試験計画の見直しを行う場合には、可能な限り盲検下で行うべきである」と記載されており、非盲検試験であっても、盲検性が維持されることを前提として、解析計画を試験実施後に変更することが可能です。

実際には、様々な理由で統計解析計画を試験途中で変更することがあります。例えば、(1)試験実施中に医療環境が変化したこと（別の新薬の承認など）で、試験計画に影響を与えることが懸念されたため解析計画を変更すること、(2)データモニタリング委員会が試験実施計画の変更を勧告することがあり、勧告内容が統計解析に及ぶことがあり得ます（データモニタリング委員会のガイドライン、薬食審査発 0404 第 1 号）。このように外部環境による場合や、試験実施側のスタッフに対して適切に盲検性が維持された状態で、非盲検試験でも統計解析計画を変更することが可能です。」

また、ICH E9 では以下のことも述べられている。

「治験実施計画書には中間解析のスケジュール又は、例えばアルファ消費関数を用いる柔軟な方法を予定している様な場合には、少なくとも中間解析の方針について述べるべきである。より詳細な内容については最初の中間解析時までに治験実施計画書の改訂に示してもよい。」（4.5 中間解析と早期中止）

すなわち、高度医療評価会議・先進医療技術審査部会での専門家の評価は、薬事規制を考慮しない研究者の常識に基づいて行われたものではなく、ICH E9 及びその通知に沿った考え方に基づくものとなっている。

なお、ICH E8(R1) Step2 の当該部分は訂正され、最終版では以下のような ICH E9 と不整合が生じない記載に緩められている(*3)。

「非盲検及び単盲検試験の場合、主要及び重要な副次解析に関する詳細は、最初の参加者がランダム化又は試験介入に割付ける前に確定することが望ましい。」（下線は引用時に付与）

(*1)2019年5月21日「ICH E8(R1) 臨床試験の一般指針 ガイドライン（案）」に関する御意見の募集について

<https://public-comment.e-gov.go.jp/pcm/detail?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&Mode=0&bMode=1&bScreen=Pcm1040&iid=495190053>

Step2 日本語訳

<https://public-comment.e-gov.go.jp/pcm/download?seqNo=0000187470>

→5.1.6 統計解析参照

(*2)R4/12/23「ICH E8（R1）：臨床試験の一般指針（案）」に関する御意見の募集に対して寄せられたご意見等について

<https://public-comment.e-gov.go.jp/pcm/download?seqNo=0000245445>

→p73 No130 参照

(*3)<https://www.pmda.go.jp/files/000250244.pdf>

→p14 5.6 統計解析参照

8 おわりに

本文書では、公開されている先進医療技術審査部会での審議資料を元に、CRB での審議の論点の取りこぼしを避けられるよう、かつ、CRB の開催に合わせて教育・研修の場を設けることができるよう、仮想事例とその解説という形で教育用資料を提供した。

CRB に対する教育研修の在り方については、3 章に本邦での 2018 年以降の取り組みについて概略をまとめて提示しているが、これまで様々なアプローチがなされてきた。それらの成果を踏まえ、これまでにない形の教育資料の作成を試みた。

教育研修としては、これまでも取り組まれてきたように模擬審査の形をとること、セミナー開催の形式を取ることなどが広く行われている。これらは重要な取り組みである一方、仮想プロトコルを使った模擬審査ではその準備に時間を要すること、論点を絞り込むことが難しいこと等が予想され、先進医療技術審査部会で取り上げられているような、本来 CRB で審議がなされるべき論点、あるいは議論されていればその後の進捗がスムーズに進んだであろう論点の取りこぼしを防ぐという観点では負担が大きいアプローチとも考えられる。また、セミナー形式の教育研修も準備の負担が少なくない。恒常的に質を維持するための取り組みとして日常の CRB 業務に extra の負担をかけるのではなく、通常業務の中に教育研修の機会を取り込むことができるアプローチも必要と考え、本資料集では一つひとつの仮想シナリオは小規模なものとし、CRB の審議後の時間を活用した教育研修を提供できるよう試みた。このようなアプローチが有効であるかについては利用された方々からのご意見を賜りたい。

本文書は、令和 6 年度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「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」（課題番号：24CA2009、研究代表者 北海道大学 佐藤典宏先生）の分担研究（分担研究課題：CRB 審査の質向上について）の成果物として、国立研究開発法人 国立がん研究センターの分担研究者 柴田大朗（研究支援センター生物統計部・1～4、7、8 章及び取りまとめ担当）、研究協力者 大藤弥生（研究支援センター研究管理部 被験者保護室・5 章担当）、研究協力者 横山昌幸（研究支援センター生物統計部・6 章担当）によって作成した。

本文書は厚生労働省医政局研究開発政策課に予め申し入れた上で、公開されている先進医療技術審査部会（一部、高度医療評価会議）、先進医療会議の資料・議事録等に基づき、仮想シナリオを作成したが、公開されている各事例に関与された方々の真摯な取り組みを批判することを意図したものではなく、公開の場での議論を整理して共有することで CRB での論点抽出や議論を最適化することを目的としたものである。しかしながら、仮想シナリオ、仮想的な論点の構成、あるいは仮想シナリオの元となった事例のサマライズ、解説等の内容について不備があった場合、その責は元となる資料を作成した方々ではなく、本文書作成を担当した分担研究者にある。

なお、本文書取りまとめにあたり、ドラフト段階で厚生労働科学特別研究事業「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」の関係者の所属機関、研究班外部の CRB 事務局、合計 10 組織の皆様から 100 件を越えるご意見をいただきました。ドラフト版を精査していただきましたこと、また、貴重なご意見を多数お寄せいただきましたことに心より御礼申し上げます。

「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」

令和6年度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「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」（課題番号：24CA2009）分担研究課題：CRB 審査の質向上について 分担班作成（令和7年3月31日）