

臨床研究法の見直しに係る各論点について

目次：

1. 適応外医薬品等に関する特定臨床研究の適用範囲について
2. 観察研究の取扱いについて
3. 利益相反申告手続の適正化について
4. 疾病等報告の取扱いについて

1. 適応外医薬品等に関する特定臨床研究の適用範囲について

現状・課題

- 臨床研究法では、研究対象者（いわゆる被験者）の安全を確保する観点から、特に研究対象者の生命・身体へのリスクが高い臨床研究を「特定臨床研究」として位置づけ、実施基準の遵守や実施計画の提出等を義務づけている。
- 現行法では、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（以下「適応外医薬品等」という。）には全て特定臨床研究に該当するとされ、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や、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、想定されるリスクと比べて、経済的及び事務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が困難となり、結果として医療の向上を阻害しているとの意見がある。

これまでの主な御意見

- 保険診療に係る審査提供事例では保険償還が認められているのに、薬機法に引きずられて適応外の範囲が広いため、研究を行う上で障壁となっている。
- 適応外の範囲を広げるだけが臨床研究法実施の課題の根本解決にはならず、適応外の研究により根拠がある成績が出た場合には、添付文書の改訂に生かすべき。
- 適応外医薬品等の取扱いについては、実施について支援をするか、特定臨床研究から外すかという選択肢があるが、いずれにせよ、日常の臨床行為から構想される貴重な研究仮説に関する研究が後退しないようにすることが必要。

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って、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って、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。）**

ハ～ヘ (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

特定臨床研究の定義の変更

- 「特定臨床研究」の定義は法律で定められており、変更する場合には、法律を改正することが必要。

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

適応外使用品等にかかる論点と検討の方向性（案）

論点

- 適応外医薬品等の中でも、一般的に診療に使用されている医薬品等がある。
- このような適応外の使用については、実質上、使用経験に基づき安全性等に係る情報が蓄積され、生命・身体へのリスクが高いとまではいえないため、必ずしも特定臨床研究として位置付ける必要はないと考えられる。
- 一方で、適応外医薬品等の使用については種々の態様があり、例えば同じ使用法であっても使用対象者側の要件（年齢など）によってそのリスクは変わりうることから、一律に特定臨床研究の範囲から除外することは困難である。

検討の方向性

- 法律において、適応外医薬品等の使用であっても、各種の情報に基づき、そのリスクが承認を受けた用法、用量、効能及び効果と大きく変わらないことが明らかなものについては、特定臨床研究の範囲から除外することは考えられるか。
- この場合、上記論点の通り一律に除外をすることは困難なことから、法令上、除外されるものを個別に指定できるようにしてはどうか。
- 特定臨床研究の範囲から除外するか否かの検討にあたっては、当該使用に係るリスクが承認を受けた用法、用量、効能及び効果と大きく変わらないかどうかについて、根拠となる情報に基づき、厚生労働省が専門家の意見を聴くこととしてどうか。

2. 観察研究の取扱いについて①

現状・課題

- 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、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想定する範囲

* 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。

2. 観察研究の取扱いについて②

これまでの主な御意見

- 同じ医薬品を使ったり、同じ処置をしても、研究をスタートするタイミングで介入研究にも、観察研究にもなり得る。
- 侵襲の大小については、CRBによって判断が変わってくるところに問題がある。
- この法律の適用が介入試験であることを明確にして、介入の定義をしっかりとらせることで対象範囲を明らかにすべき。
- この法律の対象は介入研究に限定するのであれば、「臨床試験法」といったような名称変更やそれに相当するような対策を講じる必要がある。
- 法の対象を臨床試験に限ることで、研究者の混乱を防ぎ、国際共同研究にもつながっていくと考えられ、この機会に定義、適用範囲をしっかりと考えていくべき。
- 侵襲が大きい観察研究についても指針下においてモニタリング等も必要とされているため、一定の担保はされている。
- 侵襲の程度によって被験者に与えるリスクは異なるので、観察研究の取扱いについては慎重に検討すべきではないか。
- 患者の立場からすれば、いずれも臨床研究であり、安全性や情報公開に差があってはならない。観察研究がなおざりになってしまう可能性を危惧する。
- 観察研究について、薬物血中濃度測定のために入院する場合や、被爆検査を行う場合、追加通院を求める場合などは法の対象としてもよいのではないか。

(参考) 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。

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。

第21回臨床研究部会資料1-3から抜粋

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

- 研究目的の医療行為を行わず、患者の病状の推移等を調査研究する観察研究は、治療段階で介入を行う臨床試験とは異なるが、追加の検査等における侵襲が大きい等、患者の身体又は精神に負担が大きい研究については、臨床研究法の下でどのように取り扱うか。
- 患者の身体又は精神に影響が大きい研究に該当するか否か、どのように判断するか。

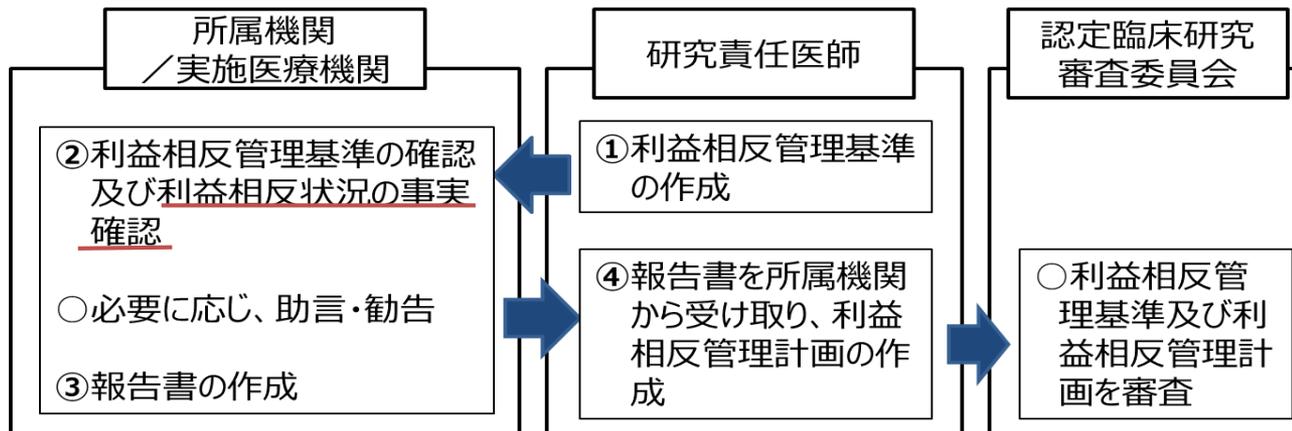
検討の方向性

- 法令において、観察研究の位置づけを明確にすることが必要ではないか。
- この際、
 - ・ 観察研究のうち、研究の目的で行われた検査等について、侵襲が大きい等、患者の身体又は精神に負担が大きい研究以外は、臨床研究の定義から除外するとともに、
 - ・ 臨床研究の定義に入る、患者の身体又は精神に負担が大きい研究については、厚生労働省が具体的な例示を行うことで該当性の判断の参考としてはどうか。

3. 利益相反申告手続の適正化について

現状・課題

- 臨床研究の透明性・信頼性の向上を図る観点から、COI管理は重要である一方で、COIに関する現行の手続は煩雑な上に、一部事実確認が不十分であることが指摘されている。
- 具体的には、所属機関等における事実確認に際して、当該機関が必ずしも所属医師等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
- R4年度研究班によるアンケート調査の結果においても、所属機関等が確認する内容のうち、寄付金等は確認作業は容易であるものの、個人収益について事実確認は困難であることが確認された。

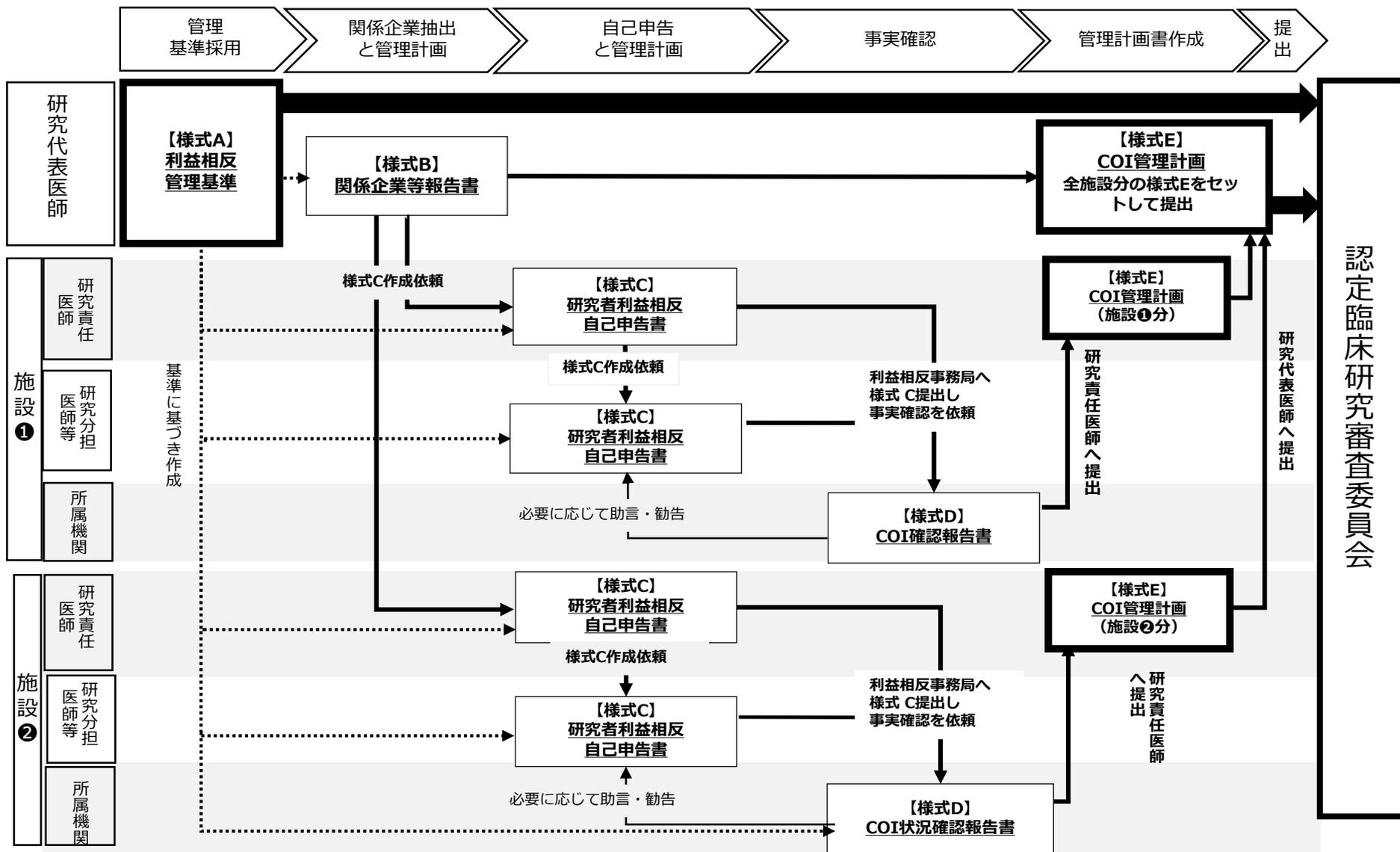


※第5回臨床研究部会資料

これまでの主な御意見

- 臨床研究のデータを含めた信頼性の問題と被験者保護が重要になるので、これを損なわない程度に積極的に簡略化するのが基本的な姿勢であるべき。
- 本人確認以上の手立てがない以上は、虚偽申告の場合の研究者個人の責任を重くするべき。
- 製薬企業が公表する情報が活用可能な場合は、医療機関の確認を不要にしてはどうか。
- 製薬企業の公表情報の活用は有用だが、全ての企業が業界団体に加盟しているわけではないことに留意すべき。
- 国や日本医学会等が一元管理するような方策も検討すべき。
- 業界団体が資金を提供した研究者のデータベースのようなものを構築するのも有効ではないか。
- 企業のCOIの開示はHPのアクセスしやすい階層におくべき。また、統一フォームで公開すべき。

(参考) 現行の利益相反管理の手続き



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

(参考) 臨床研究法における利益相反管理に関するアンケート調査結果を踏まえた考察

令和3年度厚生労働科学特別研究事業（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）

研究代表者：東京医科歯科大学 生命倫理研究センター 教授 吉田 雅幸

臨床研究におけるCOI管理の適切な管理対応策の検討：東京医科歯科大学 統合イノベーション推進機構 教授 飯田 香緒里

アンケート調査の概要

■ 目的

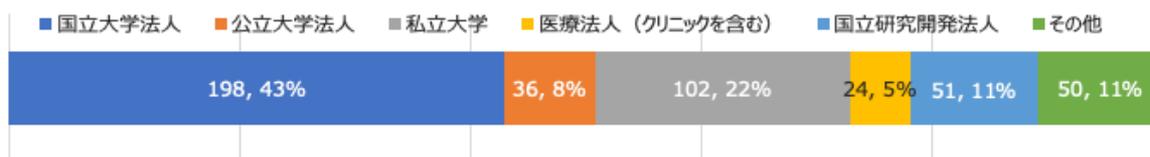
臨床研究法では、研究に関わる医薬品等製造販売業者等を把握し適正に管理することによって、研究の信頼性を確保する目的で利益相反管理に関する手続き等が定められた。その一方で、利益相反管理に関する事務的な負担等が発生しているとの声も聞かれることから、利益相反管理の運用に関する実態を把握し、有効かつ効率的な仕組み等を検討する目的でアンケート調査を実施した。

■ 回答期間：2021年6月29日～2021年7月23日

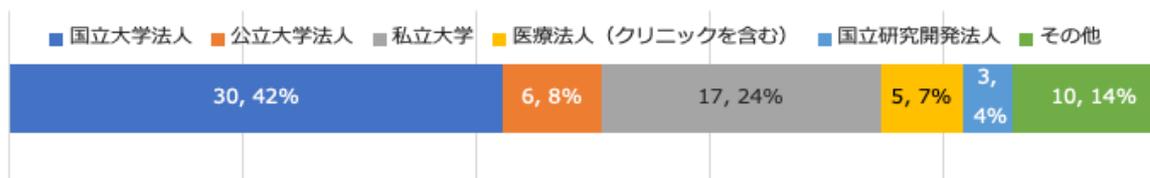
■ 形式：webアンケートシステム

■ アンケート回答数／アンケート送付先数

(1) 研究実施者へのアンケート 461名/1619名（回答率 28.5 %）



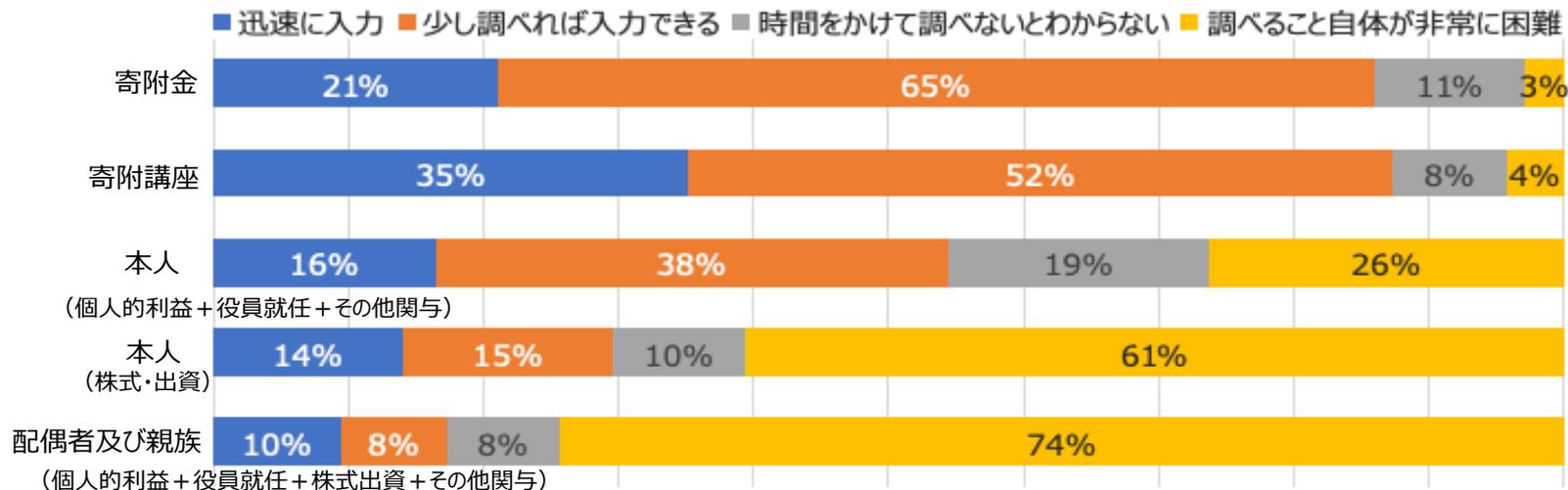
(2) 研究機関へのアンケート 71機関/108機関（回答率 65.7 %）



研究機関への調査：研究実施機関による研究者利益相反自己申告書（様式C）の事実確認の状況について

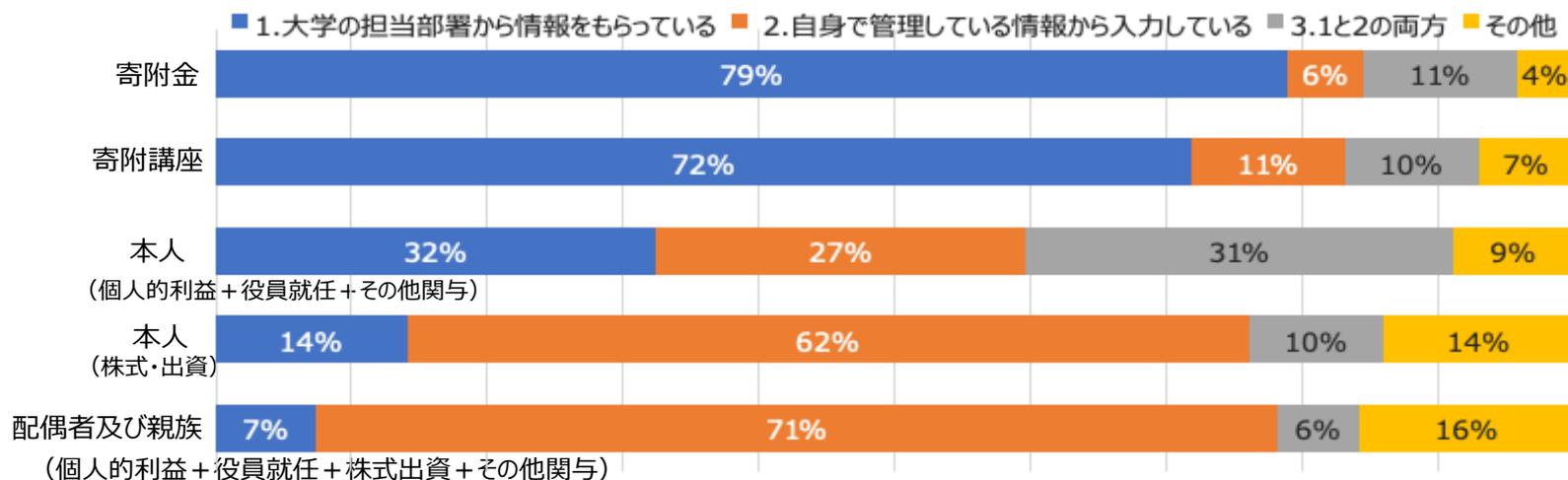
様式D（利益相反状況確認報告書）の作成状況

= 研究実施機関による様式Cの事実確認の状況



様式D作成時の情報源

= 研究実施機関が事実確認する際にアクセスする情報



課題として挙げられた意見（抜粋）

- ・個人的利益について、講演謝金など特定があれば兼業申請で確認できるが、総額になっているために確認ができない。
- ・配偶者及び親族のCOIについては、大学に情報がないため事実確認が出来ない状況である。
- ・既に申告者から申告された情報と照合しており、事実確認とはいえない。
- ・個人的利益など、大学として把握できないことが殆どなのに、事実確認不可をいちいち対応しなければならないことが、非常に負担である。等



調査結果を踏まえた分析

研究実施機関による事実確認プロセスについては、配偶者及び親族のCOIについて8割以上の回答機関が「調べることが不可能」とし、本人のCOIについても、株式保有・出資に関しては7割以上の回答機関が「調べることが不可能」との結果となった。また、事実確認の際に用いる情報としては、奨学寄附金・寄附講座以外で、「所属機関が持っている情報」との回答は2割を切り、過去に研究実施者が所属機関へ兼業申請等で自己申告した情報等と照合していることが多く、事実確認が実質的に困難な実態が明らかになった。なお、私立大学等では兼業手続を定めていない機関も多く、事実確認が不可能な機関が多いことも散見された。

利益相反管理に係る論点と検討の方向性（案）

論点

- 作業が繁雑な一方で、確認の実効性が伴わないとの指摘がある医療機関における確認手順については、研究者からの申告の確認を確実に行う観点から、実施主体や方法を変更することについてどのように考えるか。
- 確認手順の位置づけによっては、COI管理における本人申告の重要性が増すことが考えられるが、報告の誤りや虚偽の報告を防止するためにどのような方策が考えられるか。
- 利益相反を一元的に取り扱うデータベース（DB）を構築する場合、対象とする範囲やデータベースの内容、運用・管理についてどのように考えるか。
- 上記のDBを構築した場合、COI管理にどのような活用が考えられるか。DBによる管理を推進するための方策をどのように考えるか。
- 研究者からの登録内容に誤りがあった場合、どのような対応が考えられるか。

検討の方向性

- これまでの手順ではアンケート結果からも確認等に限界があることが判明しているため、今後は、COIを客観的かつ容易に確認できるDBを構築することを検討してはどうか。

4. 疾病等報告の取扱いについて①

現状・課題

① 疾病等報告の主体について

- 臨床研究法の疾病等報告の対象は「臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病等」とされ、多施設共同研究でも各研究機関の研究責任医師により因果関係が判断されることから、施設毎にばらつきが生じている可能性がある。
- ICH-GCPにおいては、スポンサーが、因果関係を問わず全ての有害事象を把握した上で、因果関係があり予測できないと判断した有害事象について規制当局に報告することとなっている（因果関係の有無の判断はスポンサーに集約されている）。

② 疾病等の報告期日について

- 臨床研究法における疾病等報告における報告期日は、医薬品医療機器等法における国(PMDA) への報告期日を参照としており、『既知かつ重篤な有害事象』におけるCRBへの報告期日は以下の通り。
 - ・ 未承認・適応外医薬品等 : 定期
 - ・ 既承認医薬品等 : 30日
- 臨床研究法における『既知かつ重篤な有害事象』の報告期日については、想定されるリスクと報告期日が相反しているとの指摘がある。

4. 疾病等報告の取扱いについて②

これまでの主な御意見

- 既承認かつ既知の重篤な症例は、薬機法上でPMDAに報告され、安全対策がとられており、既存の仕組みを活用することが先決と考える。また、多施設共同臨床試験においては、通常、効果・安全性評価委員会が設置され、重篤な有害事象を評価している。このような状況で、既承認かつ既知の症例について30日で報告を上げてても実効性が薄いと考える。
- 臨床研究法と薬機法との並びの中で、臨床研究法の方を厳しくすることには違和感を持つ。既知についても頻度が高い等の場合には未知として取り扱われており、既知のものであれば定期でよいのではないかと考える。
- 国内で実施されている試験についてはなるべく統一的に動かすことが望ましく、薬機法の傘下で行われている治験がしっかり行われており、これを参照することがよいと考える。
- 薬機法の参照について、未承認・適応外と既承認で分類するのではなく、治験と市販後で分類をすべき。臨床研究法については、治験と同様一定の管理の元で行われるので、治験と同様の報告期限とすることが適切である。
- CRBが被験者保護に責任を持っているということを考えると、既承認かつ既知のものであっても、1年に一度の定期報告ではなく、30日の方が良いと考える。
- 共同研究者間で情報は共有されている前提でも、重篤性等についてCRBの評価が必要であり、30日を支持する。
- 未承認についても30日の方が良いのではないかと。また、臨床研究法では「疾病等」となっている一方で、ICHや薬機法では「有害事象」という表記になっている。疾病等報告については、スポンサー概念を取り入れるかどうかで取扱いが変わってくるのではないかと思うので、連動して議論をした方がよいと考える。
- 治験では、実施医療機関からIRBに直ちに報告されているが、スポンサーの概念を議論するときにはこの点も重要となる。
- 副作用の発生段階でCRBに報告して共同研究者で情報共有する仕組みにしておかないと被験者保護に結びつかない。
- 臨床研究について、多施設で実施する場合、研究中にシェアすべき情報が発生した場合、委員会に情報が届いて、全ての共同研究施設がその情報を安全確保に利用できる建て付けになっているのかどうか確認すべき。
- 多施設における情報共有については、プロトコール上に規定があるはずで、これは試験の内容とリスクに応じて具体的な規定がなされている。また、重篤な副作用が比較的高い頻度で発現する場合には、効果・安全性評価委員会を設定するなどの対応もなされている。
- 研究者の意見も理解できるが、現状副作用報告の機能がワークしているかどうかの実態を把握し、評価しないといけないと考える。
- 疾病等報告という名称は不自然で、海外にも説明できない。改正に当たっては「有害事象」等の用語に変更すべき。

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

- 課題①と課題②の論点は、それぞれ独立していることから、個別に検討してはどうか。

課題①の検討の方向性

- 課題①については、報告の責任主体について、並行して検討中のスポンサー（試験の責任主体）の議論と深く関連することから、スポンサーの検討と同時に検討してはどうか。

課題②について

〔論点〕

- 臨床研究法における疾病等報告の対象や期日の制設定にあたっては、改めて研究対象者（いわゆる被験者）の安全の確保という制度趣旨に立ち返り、既知かつ重篤な有害事象について、未承認・適応外、既承認毎に報告の期日を検討してはどうか。

〔検討の方向性〕

- 未承認・適応外の医薬品等の臨床研究については、既承認での使用に比べて情報が少なく、既知とはいえ重篤な疾病等の発生は重大事であり、合理的な期間内に研究体制以外の組織であるCRBに情報を提供し、研究の継続の可否や計画の変更の要否などについて判断を仰ぐこととしてはどうか。
- 一方で、既承認の医薬品等の臨床研究で発生する既知の副作用は、重篤なものも含めて通常の診療においても起こりうる事象であり、定期的な報告としてはどうか。

(参考) 臨床研究法における疾病等報告のCRBへの報告期日

現行

				委員会
未承認・適応外	疾病等	未知	死亡等	7日
			重篤	15日
			非重篤	定期
		既知	死亡等	15日
			重篤	定期
			非重篤	定期



改正案

				委員会
未承認・適応外	疾病等	未知	死亡等	7日
			重篤	15日
			非重篤	定期
		既知	死亡等	15日
			重篤	30日
			非重篤	定期

未承認・適応外の医薬品等の臨床研究については、既承認での使用に比べて情報が少なく、既知とはいえ重篤な疾病等の発生は重大事

既承認	疾病等	未知	死亡等	15日
			重篤	15日
			非重篤	定期
		既知	死亡等	15日
			重篤	30日
			非重篤	定期



既承認	疾病等	未知	死亡等	15日
			重篤	15日
			非重篤	定期
		既知	死亡等	15日
			重篤	定期
			非重篤	定期

既承認の医薬品等の臨床研究で発生する既知の副作用は、重篤なものも含めて通常の診療においても起こりうる事象

(参考) 臨床研究法と薬機法の疾病等報告の体制の比較

臨床研究法

研究実施体制内

研究責任医師

(因果関係等判断)

実施医療機関
の管理者

同一医療機関内

研究代表医師

他の研究責任医師

実施医療機関
の管理者

課題① 因果関係判断の主体→実施体制内の取扱

課題② 報告期日→実施体制外の第3者による評価

厚生労働省 (未知の死亡・重篤症例のみ)
(PMDA)

CRB

報告範囲・期日を参照

薬機法

研究実施体制内

治験責任医師

治験依頼者
(因果関係等判断)

実施医療機関の長

実施医療機関
の長

厚生労働省
(PMDA)

IRB