

令和6年度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

結 果 報 告

研究代表者 佐藤 典宏

臨床研究法施行5年後の見直しに係る検討のとりまとめ（概要）

法改正事項
省令改正事項
対応済み

革新的な医薬品等の研究開発の推進

1. 臨床研究実施体制の国際整合性

(1) 研究全体の責任主体の概念について

- 国際整合性の観点も踏まえ、多施設共同研究においても統一した運営体制が確保されるよう、臨床研究の実施体制について「研究の計画・運営の責任を負うべき者」と「研究の実施に責任を有する者」の役割や機能を整理した上で、研究毎に研究の実施を統一的に管理する「試験の計画・運営の責任を負うべき者」を設定すべき。
- 再審査・再評価に係る製造販売後臨床試験以外の製造販売後の臨床試験については、薬機法下の適切な基準に準拠して実施することができるようにすべき。

(2) 特定臨床研究で得られた情報の薬事申請における利活用について

- 厚生労働科学特別研究事業等において、特定臨床研究で得られたデータを薬事申請に活用する場合の一般的な要件、留意点等の取りまとめ・公表に向けた検討を進めるべき。

(3) いわゆる観察研究に関する臨床研究法の適用範囲について

- 法の対象となる臨床研究の範囲は、研究計画に従って研究対象者に対し医薬品等を使用する研究及び適切な医療として医薬品等を使用するものであって、研究対象者への通常の医療と大きく異なる傷害・負担が大きい検査等を研究目的で診療に追加して行う研究とすべき。
- 「傷害・負担が大きい検査等」の基準や事例を明示すべきであり、引き続き、事例の収集や基準に係る考え方の検討を進めるべき。

(4) 疾病等報告の取扱いについて

- 研究毎に設定される「試験の計画・運営の責任を負うべき者」において、有害事象に係る情報を一元的に集約し、因果関係について一律に判断できるようにすべき。
- 未承認・適応外の医薬品等の臨床研究における既知の重篤な疾病等をCRBに報告する期限については、原則30日以内とすることとし、研究組織から独立した効果安全性評価委員会が設置される場合には、その運用を示した上で定期報告とすべき。
- 既承認の医薬品等の臨床研究については、通常の診療においても起こりうる事象であり、既知の疾病等をCRBに報告する期限は定期とすべき。

2. 研究の法への該当性の明確化

(1) 適応外薬に関する特定臨床研究の対象範囲について

- 適応外医薬品等を使用する研究であっても、既承認の用法等とリスクが同程度のものについては、特定臨床研究の範囲から除外することとし、リスクの判断にあたっては、臨床研究部会の下に専門委員会を設置して検討すべき。

(2) 医療機器に関する臨床研究法の適用範囲について

- 医療機器を用いた研究に関し法への該当性等を相談できるよう、相談窓口の設置を進めるべき。
- 定期的に特定臨床研究の該当判断に迷った事例等の収集を行い、随時事例集を更新していくべき。
- 関係学会等の協力を得て、臨床研究法に関するQ&Aや事例集をCRB委員会、工学部の研究者等を含めた関係者に広く周知していくべき。

R5補正で対応予定
一部対応済み
(R6/5/31相談窓口設置)

※令和4年6月3日厚生科学審議会臨床研究

3. 手続の合理化

(1) 届出・変更手続きの合理化、届出のオンライン化について

- 現行法において、変更の届出が必要な項目のうち、研究の本質に関わらないような事項は軽微変更とすべき。
- 届出事項としなくても、iRCTに掲載し、公開できれば良い項目を整理し、実施計画とiRCTへの掲載項目を分離すべき。
- 届出のオンライン化、iRCTの改修に着手すべき。

(2) 利益相反申告手続の適正化について

- COI管理について、医療機関における事実確認の手続を代替するための客観的かつ容易な確認や、臨床研究法における特定臨床研究のみならず国内の医学系研究に関するCOIの一元管理が可能となるようなデータベースを構築することが望ましい。
- 国がこのようなデータベースの構築に向けた取組に着手することが期待される。

研究の信頼性確保

R6構築予定

1. 透明性の確保

(1) 利益相反申告手続の適正化について（再掲）

(2) 研究資金等の提供に関する情報公表の範囲について

- 特定臨床研究に関与する企業について、費目の付け替えが行われている可能性の有無を確認できる状態とするよう、企業における情報提供関連費及び接遇費の年間総額の公表を法令で義務付けるべきである。

R6.4.1施行

(3) 重大な不適合の取扱いについて

- 特定臨床研究において、重大な不適合が発生した場合には、研究機関の長に公表を求めることとする。

2. 研究の質の確保

(1) 臨床研究審査委員会の認定要件について

- 更新要件については、これまでの開催回数の要件を見直すとともに、新規の審議件数を要件に加えるべき。
- 当面、新規の審議件数は3年間で6件以上（ただし、毎年1件以上）、かつ、開催回数については毎年7回以上とする。ただし、疾病等報告等、迅速に取り扱う議題がある場合には、要件に関わらず、迅速な開催を求めることとする。
- 要件を満たさない場合は、廃止に向けた円滑な準備を進めていただくこととする。
- 今後、定期的にCRBの活動状況を確認しそれらを分析した上で、必要な見直しを行っていく。

※ CRBの更新要件について省令改正を行い、一定の経過措置を設けた上で、新規の審議件数は3年間で6件以上（ただし、毎年1件以上）、かつ、開催回数については毎年7回以上に見直しを行った。
更新要件を満たさないCRBについては、円滑な廃止に向けて準備を進めていただくものとし、これまでに発出したCRBの更新に係る事務連絡を廃止した上で、改めてCRBの更新に関する考え方を示した。

改正法の施行に向けて検討を要する事項について

- 改正法の施行に向け、特に下記の事項については、その基準や仕組みの具体化が必要。
 - ・ 適応外使用
 - ・ 著しい負担を与える検査等
 - ・ スポンサー概念の導入
 - ・ 疾病等報告の範囲と報告期日
 - ・ 利益相反管理
 - ・ 認定臨床研究審査委員会（C R B）認定要件

令和6年度厚生科学特別研究事業

「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」 研究代表者：北海道大学 佐藤典宏先生

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 著しい負担を与える検査等について
研究分担者：北海道大学 佐藤典宏先生 ・ 適応外使用について
研究分担者：
国立がん研究センター東病院 布施望先生 ・ スポンサー概念について
研究分担者：
国立がん研究センター中央病院 沖田南都子先生 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 利益相反管理について
研究分担者：東京医科歯科大学 飯田香緒里先生 ・ C R Bの審査の質の向上について
研究分担者：国立がん研究センター 柴田大朗先生 |
|--|--|

研究班の進め方

研究班全体として連携し情報共有を行って整合性を保ちつつ、5つの研究小班がそれぞれ調査研究を行い成果を得る。

各小班は研究分担者（研究小班長）がそれぞれ分担者、協力者を選任し、適宜会議を開催し調査研究を実施する。会議においては厚生労働省担当者もオブザーバー参加し、意見交換を行う。

研究班全体会議

第1回 令和6年5月14日（Web）

第2回 令和6年11月1日（対面）

第3回 令和7年3月14日（Web）

分担研究 1 研究目的で研究対象者に著しい負担を与える 検査等を伴う研究について

【目的】 臨床研究法の改正により、研究目的で研究対象者に著しい負担を与える検査等を伴う研究が方の対象となった。厚生労働省令で定める当該対象について、その考え方や具体的な事例について検討し、とりまとめを行う。

- 【方法】
- 1 前年度の研究班で収集した「負担が大きい検査等」につき、更に情報の収集、追加を行う。
 - 2 収集した事例につき、研究者、研究支援者、倫理審査会委員・事務局担当者等から意見を聴く。特に倫理審査委員会での「一般の立場の委員」からの意見も聴く。
 - 3 上記を参考に研究班としての考え方を整理し、事例集案を作成する。
 - 4 作成した案を再度上記2の関係者に提示して意見を聴き、最終的な案をとりまとめる。

【体制】 研究代表者、分担者は以下のとおり（敬称略）

佐藤 典宏（北海道大学）
山本 晴子（国立循環器病研究センター）
中村 健一（国立がん研究センター）
田代 志門（東北大学）
七戸 秀夫（北海道大学）

6回の班会議と
メールにて議論

* 厚生労働省医政局研究開発政策課担当者がオブザーバー参加

研究目的で研究対象者に著しい負担を与える検査等を伴う研究に関する 運用方法、基準（案）

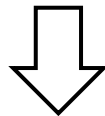
- 省令で具体的範囲を定めることとされている「研究対象者の心身に著しい負担を与えるもの」は、「臨床研究法施行5年後の見直しに係る検討のとりまとめ」も踏まえ、下記のようなケースを念頭に、入院等の研究対象者に負担を課すことが明らかであるものや、通常の医療において行われる診断、治療及び予防のための検査又は行為に比べ、著しく大きい傷害が発生する可能性が高いものとしてはどうか。

- ① 入院や頻回の通院その他の身体的自由の拘束を強いる検査又は行為
- ② 治療を要する疾病、障害、又は死亡が発生する可能性が高い検査又は行為
- ③ 心身に苦痛を相当程度与える検査又は行為

- 著しく大きい傷害が発生する可能性は、対象者の年齢や体重、疾患、病状等の背景因子によって大きく異なるため、個々の検査等に即して上記基準への該当性を判断する必要がある。当該判断に資するよう、国において事例等を示すこととしてはどうか。

「事例集」作成にあたっての考え方

- ・ 臨床研究を実施するにあたっての研究倫理の基本的な考え方や原則を、臨床研究法制定の背景を含めながら提示する。
- ・ 「著しい負担を与える検査等」の考え方や研究対象者の背景や可変性の考慮について解説する。
- ・ 実際の事例を提示する際には、単に事例を提示するだけではなく、考え方や判断のポイントも提示して、研究者や認定臨床研究審査委員会等の委員に適切な判断を促すようにする。



基本的な考え方を示した前半と、具体的な事例とその考え方を提示した後半の二部構成とした。

臨床研究法における研究対象者に著しい負担を与える検査等の 該当性判断に関するガイダンス

- 1 臨床研究における研究対象者の負担の捉え方
- 2 臨床研究法の適用範囲と「いわゆる『観察研究』」の扱い
- 3 改正法における研究対象者に著しい負担を与える検査等の概念
- 4 「著しい負担」の該当性を判断する際の留意事項
 - (1) リスク概念との区別
 - (2) ベースラインとしての「通常行われる検査その他の行為」
 - (3) 研究対象者の背景因子による可変性の考慮
- 5 「著しい負担」に該当する検査等の事例

5 「著しい負担」に該当する検査等の事例

以下では、特定の医薬品等の有効性や安全性を評価するための研究であるものの、当該医薬品等の投与自体は通常の医療の一部として実施され、研究目的で追加的に実施される検査等において法のいう「当該人の心身に著しい負担を与えるもの」の該当性について判断する際に、参考となるような事例を示した。事例ごとに＜考え方＞で施行通知において示される以下3項目のいずれに該当するかを示した。

- ① 入院や頻回の通院その他身体の自由の拘束を強いる検査又は行為
- ② 治療を要する疾病、障害、又は死亡が発生する可能性が高い検査又は行為
- ③ 心身に苦痛を相当程度与える検査又は行為

また、＜該当事項＞では検査等のどのような事項が「著しい負担」に該当しているかを示し、＜判断のポイント＞では「著しい負担」への該当性を判断する際の留意点について記した。

事例 1 医薬品等の有効性または安全性を明らかにするために、研究目的で追加的に行う採血の実施

例： 抗がん剤の薬物動態と安全性との関連を研究する目的で、当該薬剤の内服日に 1 日 4～5 回の追加的採血を実施し、これを 1 セットとして薬剤内服日ごとに採血を実施する研究

<考え方>

- ② 治療を要する疾病、障害、又は死亡が発生する可能性が高い検査又は行為
- ③ 心身に苦痛を相当程度与える検査又は行為

<該当事項>

日常診療を大きく超える採血量

頻回な穿刺による苦痛と神経障害などのリスクの増加

診療目的では必要のない中心静脈や動脈の穿刺

<判断のポイント>

採血が研究目的で追加的に実施されるものであることを前提に、研究全体での総採血量や 1 回あたりの採血量の多寡、追加穿刺の有無などに加え、その頻度や方法等が異なるもの（例：薬物動態試験など）であるかを明確にすること。また、心身への負担が著しいかどうかは、研究対象者の年齢、体重、疾患、病状等の背景因子により大きく異なるが、特に新生児や小児を対象とした研究では十分な検討を加える必要がある。

事例 2 当該薬剤の有効性を確認するために、当該疾患に対しては日常診療では実施しない心身に著しい負担を与える検査の実施

例： 降圧治療目的で降圧剤を服用中の患者において、降圧薬が脳血流に及ぼす影響を調べるために研究目的で脳血流 PET を実施する研究

事例 3 相当量多い放射線被ばくを受ける追加的検査の実施

例： 治療効果判定のため、日常診療より相当量多い放射線被ばくを伴う CT 等の放射線検査を実施する研究

事例 4 穿刺を伴う追加的な検査の実施

例 1)： 先天代謝異常症に対する酵素補充療法の評価のために筋生検を治療後に実施する研究

例 2)： 治療効果の評価のため、日常診療の範囲を超える頻度や吸引量の骨髓穿刺を実施する研究

事例 5 日常診療を明らかに超える追加的な内視鏡検査の実施

例： 内視鏡検査(例:気管支内視鏡、大腸内視鏡など)を日常診療の範囲を明らかに超える頻度で実施する研究

事例 6 日常診療の範囲を大きく超える追加的な生検の実施

例： 日常診療で行う検査であっても、通常を大きく超える回数の生検を行う場合や、採取に相当な苦痛を伴う生検を追加で実施する研究

事例 7 検査目的で既承認薬を含めた薬剤投与(薬物負荷試験、造影剤など)を行う

例： 脳神経疾患治療目的で医療機器の埋め込み術を受ける患者を対象に、当該機器が糖代謝に与える影響を調べる目的で手術前後に内分泌負荷試験を実施し、ホルモン分泌能力を測定する研究

事例 8 入院又は入院期間の明らかな延長や頻回の通院が必要でない研究対象者に対して、研究目的のためにそれらを求める検査又は行為の実施

例： 医薬品の有効性や安全性に関する研究目的で、患者に当該医薬品が投与された後、24 時間拘束して採尿を実施する研究

事例 9 ト라우マ体験をフラッシュバックさせるような精神的苦痛を与える検査又は行為の実施

例： 精神神経疾患領域の医薬品・医療機器を評価する研究であって、認知行動療法（うつ病やパニック障害などの患者に自らの疾患と向き合い行動変容を促す方法であるため、研究対象者は過去のトラウマに向き合うことになる）が研究目的に追加で実施される研究

分担研究2 適応外使用について

医薬品等の適応外使用において、特定臨床研究から除外される薬事承認済の用法等による場合と同程度のリスク以下と判断する場合の基準・考え方等

分担研究者 布施望（国立がん研究センター東病院）

目的

適応外使用について、がん領域及び小児領域の専門家並びに臨床研究中核病院、特定臨床研究を実施する者、CRB等の関係者から情報収集、意見聴取等を行うことにより、特定臨床研究から除外される薬事承認済の用法等による場合と同程度のリスク以下と判断する基準・考え方について整理する。

研究計画・方法

がん及び小児領域の専門家、薬事行政経験者、CRB事務局経験者等を研究協力者として、①～③を実施する。

- ① 基準・考え方の作成に向けた課題を抽出する。また、課題解決に必要な情報収集として、アンケートを作成する。アンケート調査項目としては、これまで適応外使用と判断され特定臨床研究に該当すると判断されたものの、薬事承認済の用法等による場合と同程度のリスク以下と考えられる事例についても含める。
- ② アンケートを実施・集計する。アンケート対象としては、臨床研究中核病院（15病院）、国立高度専門医療研究センター（国立がん研究センター以外の5施設）、Japanese Cancer Trial Network (JCTN)に参加する9グループ、CRB（25委員会）等のステークホルダーを予定している。
- ③ アンケート結果を基に小児領域や医療機器分野の専門家等の研究協力者の協力を得て、基準・考え方及び具体的な事例を整理する。

課題抽出
アンケートの作成

がん領域及び小児領域の専門家、薬事行政経験者等の研究協力者の協力を得て、以下を行う。

- ・ 基準・考え方の作成に向けた課題抽出
- ・ アンケート調査項目の作成

アンケート
実施・集計

ステークホルダー（臨床研究中核病院、特定臨床研究を実施する者、認定臨床研究審査委員会等）にアンケートを実施し、集計する。

基準・考え方及び
事例の整理

アンケート結果を踏まえて、基準・考え方及び薬事承認済の用法等による場合と同程度のリスク以下と考えられる事例を整理する。

①特定臨床研究から除外する基準、②適応外使用の事例 に分けてアンケートを実施

対象

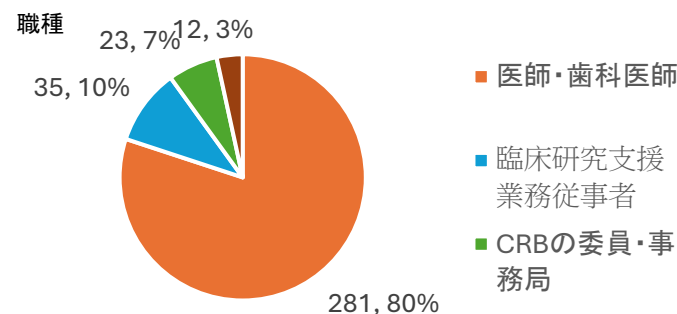
- ✓ 臨床研究中核病院(15 病院)
- ✓ 国立高度専門医療研究センター
- ✓ Japanese Cancer Trial Network(JCTN)
に参加する9グループ
- ✓ CRB(86委員会)
- ✓ 学会(日本小児科学会、日本臨床腫瘍
学会、日本癌治療学会)

期間

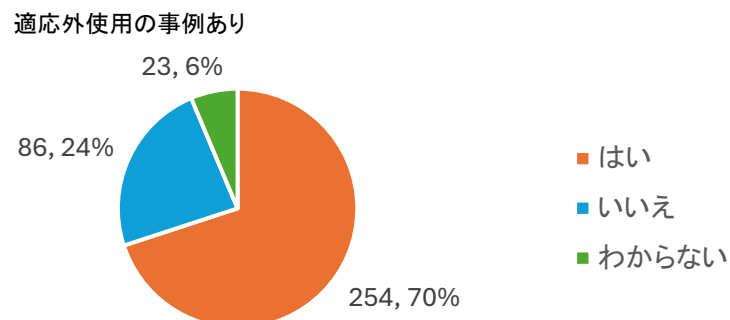
- ① 特定臨床研究から除外する基準
2024年7月2日～7月22日
- ② 適応外使用の事例
2024年7月2日～8月13日

結果(一部抜粋)

①特定臨床研究から除外する基準： 回答351件



②適応外使用の事例： 回答363件

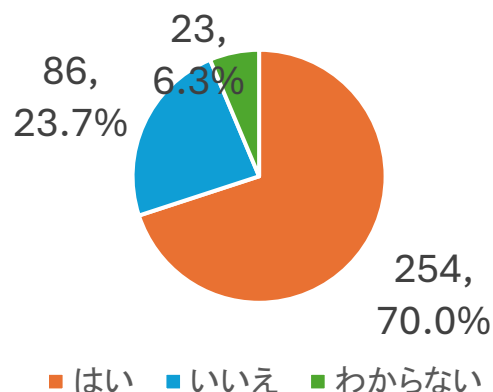


特定臨床研究から除外する基準等に対する アンケート①の結果を踏まえた分担研究班からの意見

- 適応外の判断には薬事の側で幅がある
- 小児の用法・用量の記載がなくても、小児が禁忌となっていなければ、効能・効果が小児において存在するものについては、小児も承認の範囲内という見解がある
- 日本医学会連合加盟学会策定するガイドライン以外に、Mindsによる評価を受けたガイドラインも対象としてよい（研究会が作成したガイドラインなど）
- ガイドラインには用法・用量まで記載されていないことがあるため、用法・用量については引用文献を確認する必要があることがある
- 推奨の根拠となるエビデンスについて、臨床試験のみではなく、母集団薬物動態解析、曝露-反応解析等のモデリング & シミュレーションにより有効性・安全性が説明可能な場合もある
- 医療機器については、使用模擬試験（動物試験、モックサーキットなど）やシミュレーション等の非臨床試験により有効性・安全性が説明可能な場合がある。
- 「国内における当該用法等又は使用方法等による診療の実績」について、一定の症例数を組み入れた臨床研究（観察研究を含む）の結果、他の効能・効果に対する用法・用量の範囲内であって、承認されている効能・効果と研究の対象疾患の間でリスクが大きく異なる場合が考えられる。
- 「保健衛生上の危害が発生している」については、緊急安全性情報、安全性速報、文献・学会報告等が参考になる
- 主薬の併用薬として使用される場合であって、主薬の添付文書に併用薬の用法・用量が記載されていれば、併用薬が適応外使用であっても特定臨床研究から除外してもよいのではないかと（PMDAの審査を受けているため）
- 「他の医薬品を併用する医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認申請等の取扱いについて」（医薬薬審発0531第1号、医薬機審発0531第3号、医薬安発0531第1号、令和6年5月31日）の対象範囲に該当するものも同様
- CRBが特定臨床研究から除外される適応外使用を審査することについて
 - ✓ 審査料手数料の高騰及びCRBごとの判断のバラつきを憂慮することから、CRBに判断させることは避けてほしい
 - ✓ 臨床研究法施行5年後の見直しに係る検討のとりまとめのとおり、臨床研究部会の下に設置した専門委員会での審査が望ましい
 - ✓ CRBの審査結果について共有・公表する仕組みが必要

アンケート② 特定臨床研究の適応外使用の事例

Q2-1薬事承認済みの用法等と少しでも異なるがために、特定臨床研究に該当した事例の有無



適応外使用の内訳

- 医薬品: 233例
 - ✓ 効能・効果が適応外: 124例
 - ✓ 用法・用量が適応外: 148例
- 医療機器: 19例
- 不明: 2例

以下の基準に該当する適応外事例について検討

- ① 医学医術に関する学術団体が、適切な診療等の実施に係る指針の公表その他これに類する方法によりその実施を推奨するもの
- ② 医薬品を承認された効能及び効果で用いるものであって、臨床研究の対象者に対する有効性及び安全性が認められるもの

(医療機器も同様)

①、②いずれかに該当するもの及び明らかに該当しない適応外使用の事例、計29例を事例集として取り纏めた。

なお、医療機器の適応外使用については、基準①又は②に該当すると判断できる事例は、見つけられなかった。

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 分担課題「適応外使用について」事例集

はじめに

本事例集は、以下の方法で医薬品および医療機器（以下、「医薬品等」）の適応外使用の事例を収集し、分組研究で、医薬品については臨床研究法施行規則第五条に該当する用法等であるか、医療機器については臨床研究法施行規則第六条に該当する使用方法であるかを検討の上、作成した。

- ・研究班の研究分組者及び研究協力者から出された適応外使用の事例
- ・臨床研究中核病院、国立高度専門医療研究センター、Japanese Cancer Trial Network (JCTN) に参加する9グループ、認定臨床研究審査委員会（86委員会）及び学会（日本小児科学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会）を対象とした、適応外使用の事例に係るアンケート（2024年7月2日～8月13日実施）の回答から得られた適応外事例

検討の結果、特定臨床研究から除外することが適切でないと判断された事例も事例集に含めなかった。適応外使用となる医薬品等について記載があっても当該医薬品の用法等が不明であるなどの理由から、さらなる検討が必要と判断した事例は含めなかった。

なお、医療機器の適応外使用については、臨床研究法施行規則第六条に該当する使用方法である、または明らかに該当しない使用方法であると判断できる事例がなかったため、事例集には含めなかった。

凡例

[No.] [疾患領域] [○：特定臨床研究から除外できる／×：特定臨床研究から除外できない]

項目名	説明
No.	整理番号
疾患領域	
参考とした臨床研究	JRCT 番号
対象疾患	対象疾患名
レジメン名	
医薬品名	医薬品名
添付文書	添付文書の抜粋
適応外使用の経緯	
ガイドライン名	診療ガイドライン等の名称 診療ガイドライン等を発行した団体名
URL	診療ガイドライン等の URL
該当箇所	該当する章、ページ数等
推奨度	推奨度およびその基準
記載内容	具体的な内容
用法・用量	記載の有無、記載がない場合引用文献から読み取れるか
施行規則 基準①該当性	臨床研究法施行規則第五条第一号 医学医術に関する学術団体が、適切な診療等の実施に係る指針の公表その他これに類する方法によりその実施を推奨するもの ○：該当する ×：該当しない
基準②該当性	臨床研究法施行規則第五条第二号 医薬品を法第二条第二項第二号ロ及びニに規定する効能及び効果で用いるものであって、臨床研究の対象者に対する有効性及び安全性が認められるもの ○：該当する ×：未検討
除外基準	臨床研究法施行規則第五条 日本国内において、診療等に用いられた薬物が新しい又は保護衛生上の危害が生じている用法等 ○：該当しない ×：未検討
備考	

目次

1. 頸部部癌 ○	5
2. 肺癌 ○	7
3. 肺癌 ○	10
4. 肺癌 ○/×	12
5. 乳癌 ○	14
6. 乳癌 ○	17
7. 乳癌 ○	19
8. 食道癌 ○	22
9. 食道癌 ○	25
10. 胃癌 ○	27
11. 大腸癌 ○	29
12. 大腸癌 ○	31
13. 大腸癌 ×	33

今後の課題

- ・ 診療ガイドラインにおいて、推奨される医薬品の用法・用量が記載されていないものが少なかった。
- ・ 診療ガイドラインの引用文献にも用法・用量が記載されていない事例については、基準①を満たすかどうか判断が困難であった（事例集からは除外）。
- ・ 診療ガイドラインに記載が困難な場合、Webなど別の手段で学会等の見解が公表されることが望まれる。

分担研究3 スポンサー概念について

【目的】

- 令和5年度厚生労働科学特別研究事業(沖田班)において臨床研究法改正におけるスポンサー概念の円滑な導入に向け、アンケート等によりスポンサー概念導入に係る課題を抽出した。
- 上記課題等も踏まえ、スポンサー概念の導入に伴い想定される実施体制の類型を整理し、臨床研究法・省令改正後の研究実施時の体制整備の手引きとなる資材を作成する。

【方法】

- 主な試験類型(単施設研究、多施設研究等)において“sponsor(=統括管理者)”になり得る者を検討。
- 臨床研究法・施行規則改正後の統括管理者と研究責任医師の責務に基づき、想定される主な実施体制を類型化し必要な対応を検討。

【研究3 分担研究者】

沖田南都子(国立がん研究センター)、中村健一(国立がん研究センター)
尾崎雅彦(国立がん研究センター)、山本晴子(国立循環器病研究センター)
武田晃司(西日本がん研究機構)、齋藤明子(国立病院機構本部)
横田崇(東北大学病院)、寺田・平嶋純子(国立国際医療研究センター)

改正臨床研究法施行規則における研究責任主体の概念の導入

- ・ 統括管理者とは、臨床研究全体を統括する者とする。
- ・ 一の臨床研究に、一の統括管理者を置くこととする。
- ・ 法人及び団体も統括管理者になれることとする。
- ・ 研究責任医師に課せられていた責務のうち、「研究の計画・運営の責任」に関する責務が課されることとする。
- ・ 統括管理者が医師又は歯科医師（医師等）の場合は、研究責任医師を兼ねることができることとする。
- ・ 統括管理者が医師等ではない場合は、「あらかじめ指名する医師等」に医学的見知からの助言を求めなければならないこととする。
- ・ 「あらかじめ指名する医師等」とは、当該研究に従事する研究責任医師、研究分担医師、統括管理者たる学術団体等に所属する医師等とする。
- ・ 有効性又は安全性を明らかにする医薬品等の製造販売業者等に所属する医師等を当該研究の「あらかじめ指名する医師等」に指名することはできないこととする。
- ・ 統括管理者及び「あらかじめ指名する医師等」は利益相反申告を行うこととする。

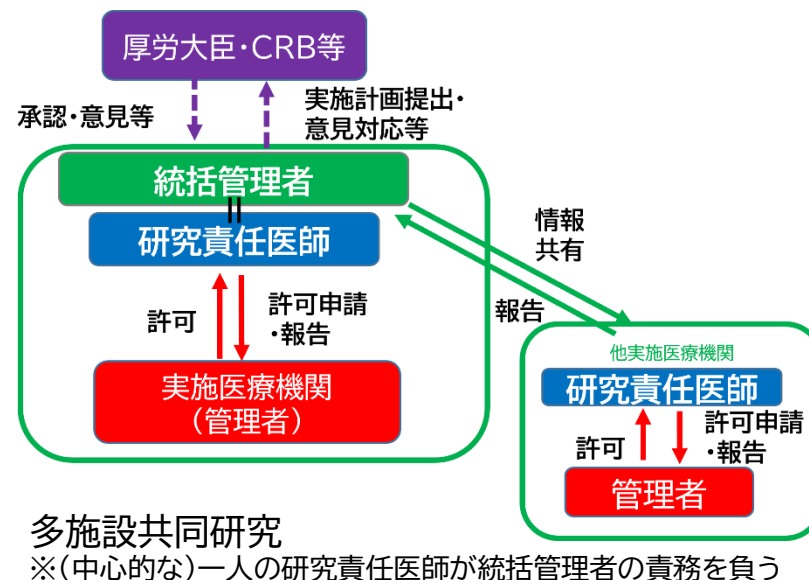
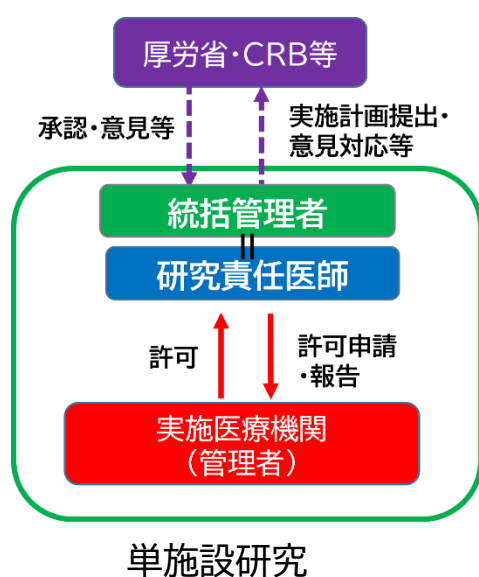
(参考) 責務の比較表

	現 行		改正案	(参考) ICH-GCP		現 行		改正案	(参考) ICH-GCP
	単施設	多施設				単施設	多施設		
疾病等発生時の対応等	研究責任医師	研究責任医師	統括管理者	Sponsor	情報の公開等	研究責任医師	研究代表医師	統括管理者	
研究計画書	研究責任医師	研究責任医師	統括管理者	Sponsor	医薬品等の品質の確保等	研究責任医師	研究責任医師	統括管理者	Sponsor
不適合の管理 (CRBの意見聴取)	研究責任医師	研究代表医師	統括管理者	Sponsor	環境への配慮	研究責任医師	研究責任医師	統括管理者	
構造設備等の確認	研究責任医師	研究責任医師	研究責任医師	Investigator	個人情報保護	研究に 従事する者全て	研究に 従事する者全て	研究に 従事する者全て	
モニタリング	研究責任医師	研究責任医師 (研究代表医師)	統括管理者	Sponsor	本人等の同意	研究責任医師	研究責任医師	研究責任医師	Investigator
監査	研究責任医師	研究責任医師 (研究代表医師)	統括管理者	Sponsor	記録の作成	研究責任医師	研究責任医師	統括管理者	
モニタリング及び監査に従事する者に対する指導等	研究責任医師	研究責任医師	統括管理者	Sponsor	実施計画の提出 (CRB意見対応)	研究責任医師	研究代表医師	統括管理者	Investigator
研究対象者への補償	研究責任医師	研究責任医師	統括管理者	Sponsor	記録の保存	研究責任医師	研究責任医師	統括管理者 研究責任医師	Sponsor Investigator
COI計画の作成等	研究責任医師	研究代表医師	統括管理者		疾病等報告 (因果関係の判断)	研究責任医師	(実務的には) 研究代表医師	統括管理者	Sponsor
CRBの意見への対応	研究責任医師	研究代表医師	統括管理者		特定臨床研究の中止の届出	研究責任医師	研究代表医師	統括管理者	Sponsor
苦情及び問合せへの対応	研究責任医師	研究責任医師	統括管理者		定期報告	研究責任医師	研究代表医師	統括管理者	Investigator

再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則等の一部を改正する省令の公布について(令和7年2月28日産情発0228第1号厚生労働省厚生労働大臣官房医薬産業振興・医療情報審議官通知)厚生労働省ホームページ
(<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/001427928.pdf>)

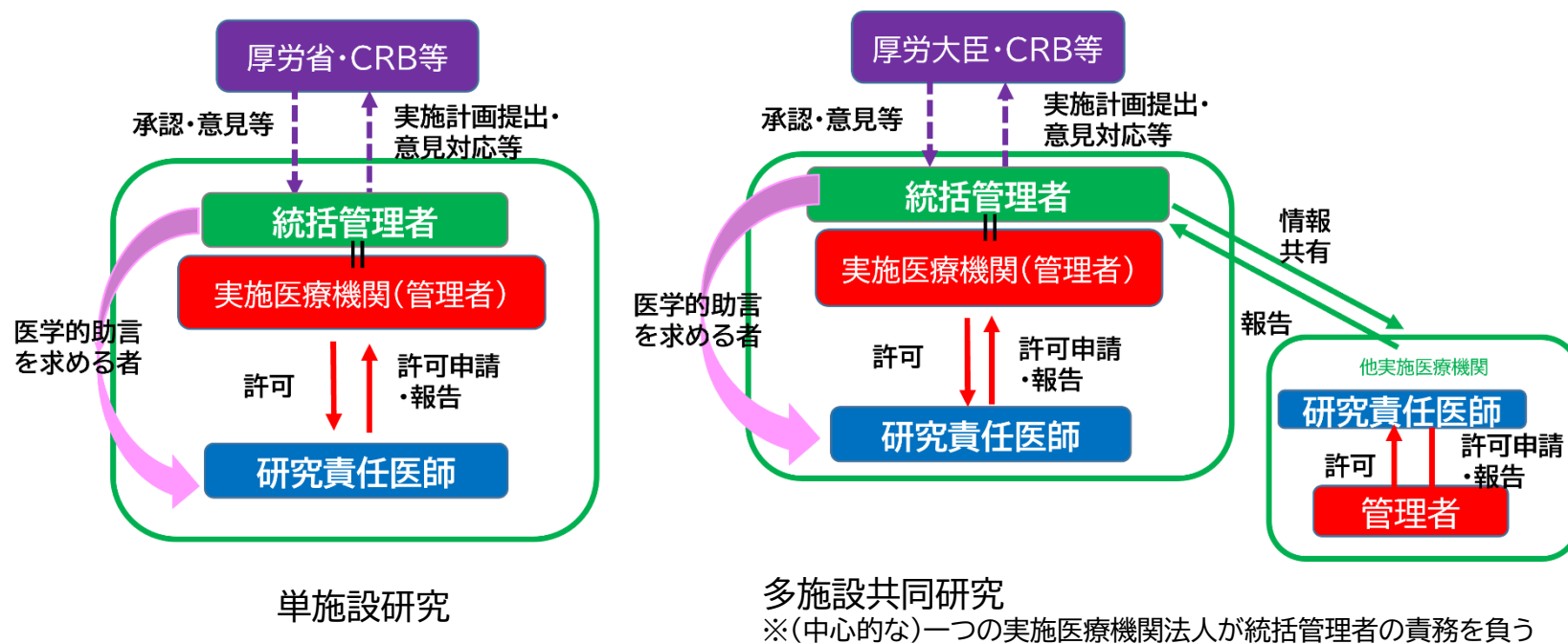
導入後に想定される主な体制①

- 研究責任医師(多施設共同研究の場合は研究責任医師のうちの一人)が統括管理者にもなり、その責務も負う。
 - 移行時はこの体制となる(施行規則附則第6条)。
 - 本体制は、研究責任医師は統括管理者としての責務と、実施医療機関の研究責任医師としての責務を別として考える必要があるが、改正前の体制と概ね同じである。
 - この場合、統括管理者は医師等であり医学的助言を求める者を定める必要はない。



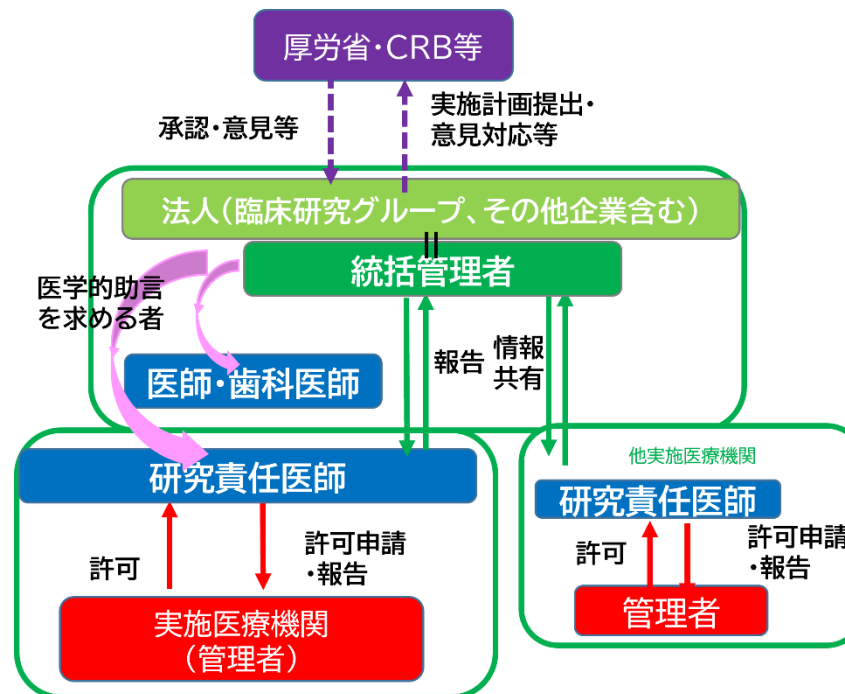
導入後に想定される主な体制②

- 実施医療機関法人が統括管理者になり、その責務を負う。
 - 多施設共同研究の場合はその一機関が統括管理者となる。
 - 医学的助言を求めるものとして研究責任医師(または法人に所属する医師)を定める。



導入後に想定される主な体制③

- 多施設研究グループなど実施医療機関以外の法人・団体が統括管理者になりその責務を負う。
 - 医学的助言を求めるものとして研究責任医師、または法人・団体に所属する医師を定める。(製薬企業等では研究責任医師に定める必要がある。)



統括管理者導入に向け法人内で検討する事項

- 研究責任医師が統括管理者を兼ねる場合は、研究実施体制自体は現行と大きく変わらず、法人内で研究責任医師の責務として規定している手順の一部を統括管理者に記載変更することで研究を進めることが可能と考えられる（移行時は施行規則附則第6条により読替対応となる）。
 - 現在、実施医療機関として臨床研究法に係る業務手順がある場合は、統括管理者と研究責任医師の責務（実施事項）を分けるよう改訂する。
- 法人・団体が統括管理者になることを可能とする場合は、利益相反管理基準に法人自体を含める他、法人が適切に統括管理者の責務を実施できる体制を構築する必要がある。
 - 法人の状況に合わせて必要な業務フローを検討し必要な実施手順を設定する（次頁）。
 - 現在、実施医療機関ではない法人で統括管理者（法人自体/所属個人）になり得る場合は、統括管理者としての実施手順を新たに設定する。

法人を統括管理者とする場合に法人内で規定する事項

- 法人を統括管理者とする場合には、法人内で下記の内容について検討することが推奨される。
 - 現行の臨床研究法に係る規程から、法人が統括管理者となる場合に新たに発生する業務を特定し、それぞれの法人において適切な業務フローを検討する。
 - 法人が統括管理者となる場合の必要な業務を代行する実務者(研究責任医師、ARO部門担当者等)や医学的助言する者(研究責任医師等)を選任する手順を決めておく。
 - 必要に応じて委任規程や決裁が必要な事項を設定する。
 - 研究者等が研究計画にあたって必要とされる情報(法人の寄付金等やそれにより利益相反管理が必要となった場合の手順を含む)が、あらかじめ確認できるようにしておく。
 - 研究者等が作成した実施計画等において、法人を統括管理者とすること、医学的助言をする者が適切に指定されているかの確認手順を設定する。
 - 例) 事前に法人を統括管理者とすることの申請手順を設ける
利益相反管理基準の確認時やCRB申請時等の機会と合わせて確認する、など

研究④【利益相反管理ガイダンス及び様式の改正】

論点

(1)臨床研究法の改正におけるスポンサー概念の導入に伴う見直しの必要性

(2)COI管理効率化に向けたCOIデータベース導入に伴う見直しの必要性

⇒臨床研究法COI管理ガイダンス・様式の見直し

■ 検討メンバー

飯田 香緒里 東京科学大学（研究分担者）

石黒 めぐみ 東京科学大学（研究分担者）

田代 志門 東北大学（研究分担者）

黒部 麻代 東京科学大学（研究協力者）

川澄 みゆり 東京科学大学（研究協力者）

オブザーバー：厚生労働省医政局研究開発政策課

班会議

第1回2024年6月18日

第2回2024年9月24日

第3回2024年12月11日

第4回2025年2月27日

研究④【利益相反管理ガイダンス及び様式の改正】

論点(1) 臨床研究法の改正におけるスポンサー概念の導入に伴う見直しの必要性 統括管理者の種別によるCOI管理の方向性

統括管理者の種類	COI管理計画	
	申告項目	管理基準
個人①（製販等※ ¹ 以外に所属） 例：アカデミア、団体等※ ²	研究責任医師・研究分担医師等の利益相反申告と同様に対応する （様式C 研究者利益相反自己申告書、 様式D利益相反状況確認報告書）	研究責任医師・研究分担医師等の利益相反申告と同様に対応する
個人② （有効性又は安全性を明らかにする医薬品等の製販等※ ¹ に所属）	—	対象医薬品の製造販売をしている製販等の役職員等であることを開示する 監査を受ける
法人① （有効性又は安全性を明らかにする医薬品等の製販等※ ¹ 以外） 例：アカデミア・団体等※ ²	対象医薬品等製造販売業者等からの寄附金・一般寄附金・学会等寄附金・学会等共済費の申告を行う （様式X 利益相反申告書）	対象薬剤製薬企業等からの寄附金、一般寄附金、学会等寄附金、学会等共済費の合計が年間合計1000万円以上の場合、開示をし、監査を受ける
法人② （有効性又は安全性を明らかにする医薬品等の製販等※ ¹ の法人）	—	対象医薬品の製造販売をしている製販等であることを開示する 監査を受ける

※¹ 製販等：医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者 ※²：他社製品を扱う医薬品製造販売業者又はその特殊関係者を含む

開示とは：研究計画書及び説明同意文書への記載、研究結果の公表時に開示

研究④【利益相反管理ガイダンス及び様式の改正】

論点(1) 臨床研究法の改正におけるスポンサー概念の導入に伴う見直しの必要性

COI管理計画の見直し（修正点：赤字）

	統括管理者は、次に掲げる事項について、研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示すること。統括管理者以外の者が研究成果を公表する場合も、同様に開示すること。 ① 規則第21条第1項第1号に規定する関与（研究に対する関与）として、次に掲げる関与が有る場合には、その内容 ア 医薬品等製造販売業者（臨床研究における医薬品等を製造販売し、又はしようとする医薬品等製造販売業者以外の医薬品等製造販売業者を含む。）又はその特殊関係者（以下「製薬企業等」という。）からの当該臨床研究に対する研究資金等の提供 イ 製薬企業等からの当該臨床研究に使用する物品（医薬品、医療機器、機材、試料等）、施設等の無償又は相当程度に安価での提供・貸与 ウ 製薬企業等からの当該臨床研究に係る役務（データの生成・固定・解析に関する業務（データ入力、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析等）、研究計画書作成、発表資料作成協力（論文作成協力、予稿作成、報告書作成等）、被験者リクルート、監査等）の無償又は相当程度に安価での提供 ただし、当該臨床研究に用いる医薬品等を製造販売し、若しくはしようとする医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者（以下「対象薬剤製薬企業等」という。）からの被験者リクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析又は監査に関する役務（以下「特定役務」という。）については、相当程度に安価ではない有償での提供を含む。 エ 製薬企業等に在籍している者及び過去2年間に在籍していた者の当該臨床研究への従事 オ 統括管理者が対象医薬品の製造販売をしている医薬品等製造販売業者等に所属する者である場合 ② 規則第21条第1項第2号に規定する関与（研究者等個人に対する関与）として、次に掲げる関与（利益相反の申告年度及びその前年度における関与に限る。）がある場合には、その内容。なお、統括管理者が法人又は団体である場合や当該臨床研究の対象医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者に属する研究者等の個人は、この限りではない。 ア 統括管理者（法人又は団体を除く。）、医学に関する知識に基づく必要な助言を求めることができる者、研究責任医師、研究分担医師、統計解析担当責任者及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者（以下「利益相反申告者」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計200万円を超える寄附金（実質的に使途を決定し得るものに限り、間接経費を含む受入総額をいう。以下同じ。） イ 利益相反申告者の対象薬剤製薬企業等が提供する寄附講座への所属 ウ 利益相反申告者又は利益相反申告者と生計を同じにする配偶者及びその一親等の親族（親・子）（以下「利益相反申告者等」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計100万円以上の個人的利益（給与・講演・原稿執筆・コンサルティング・知的所有権・贈答・接遇等による収入をいう。以下同じ。） エ 利益相反申告者等の対象薬剤製薬企業等の役員（株式会社の代表取締役・取締役、合同会社の代表者等代表権限を有する者及び監査役をいう。以下同じ。）への就任。 オ 利益相反申告者等における対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては5%以上、未公開株式にあっては1株以上、新株予約権にあっては1個以上）の保有又は対象薬剤製薬企業等への出資 カ その他の利益相反申告者等に対する対象薬剤製薬企業等の関与 例えば、親講座として対象薬剤製薬企業等の寄附講座の受入れをしている場合や、利益相反申告者等が本研究に関する知的財産権に関与している場合等をいう。 ③規則第21条第1項第3号に規定する関与として、次に掲げる関与が有る場合には、その内容 ア 統括管理者が対象医薬品の製造販売をしている医薬品等製造販売業者等である場合 イ 統括管理者が法人又は団体（他社製品を扱う医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者を含む）である場合には、対象薬剤製薬企業等からの寄附金、一般寄付金、学会等寄付金、学会等共済費の合計が年間合計1000万円以上の場合には、その内容。
--	---

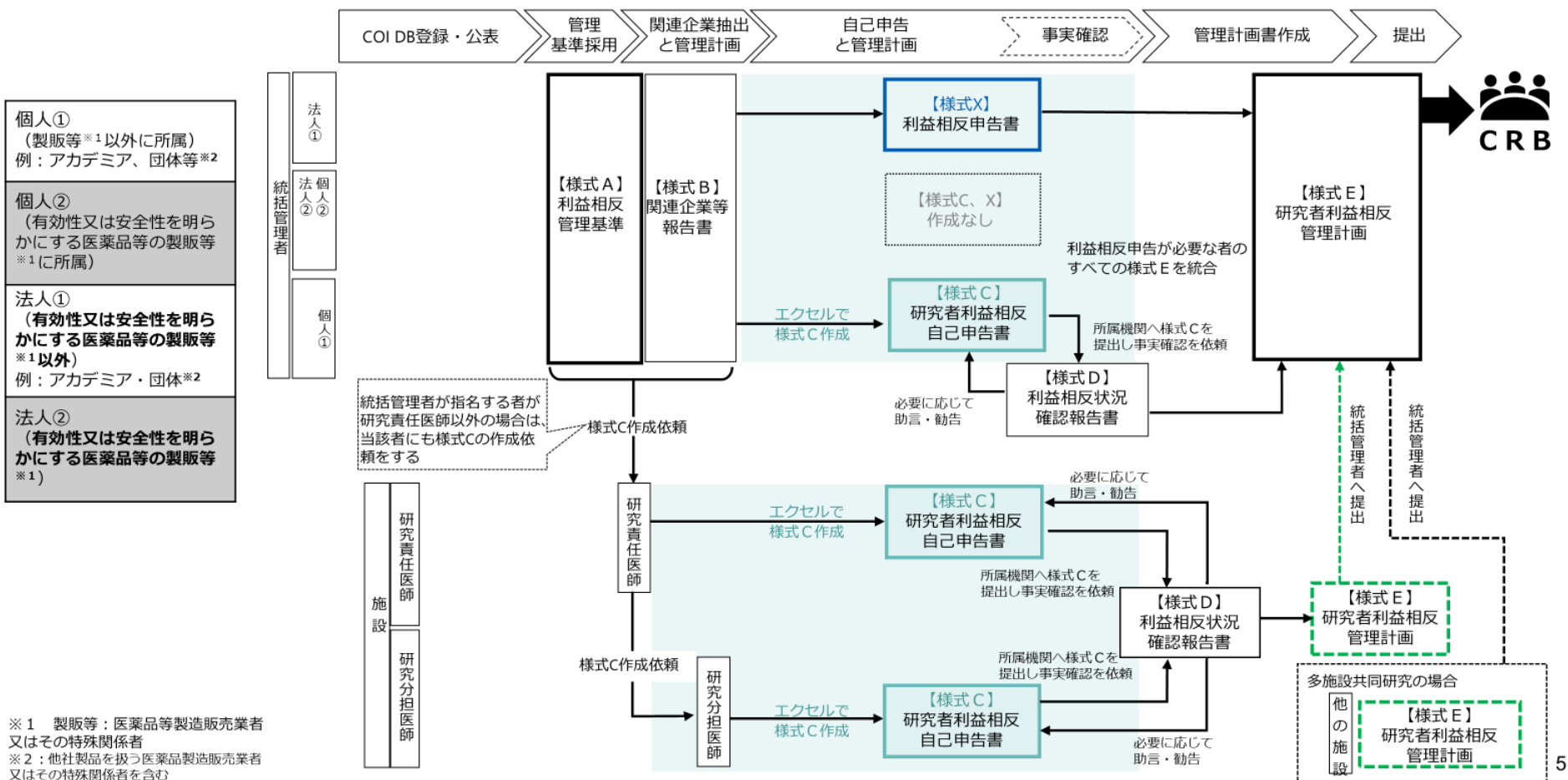
研究④【利益相反管理ガイダンス及び様式の改正】

論点(1) 臨床研究法の改正におけるスポンサー概念の導入に伴う見直しの必要性

COI管理計画の見直し（修正点：赤字）

基準 2	本研究について、対象薬剤製薬企業等から研究資金等の提供を受ける場合は、法第32条に基づき必要な契約を締結すること。
基準 3	統括管理者 は、研究開始後、新たに本研究に関与（基準 1 ①の関与をいう。）する企業が生じた場合には、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。また、利益相反申告者は、対象薬剤製薬企業等からの関与（基準 1 ②の関与をいう。）に変更があった場合には、研究者利益相反自己申告書（様式 C）を再度作成し、医療機関の管理者又は所属機関の長の確認を受けること。その際、当該確認の結果、申告内容が基準 4～基準 8 に該当する場合には、 統括管理者 は、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。 また、定期報告の際に最新の状況を適切に報告すること。
基準 4	利益相反の申告年度及びその前年度において、以下のいずれかに該当する者は、原則として、 統括管理者あるいは研究責任医師 にならないこと。 ① 対象薬剤製薬企業等の寄附講座に所属し、かつ当該対象薬剤製薬企業等が拠出した資金で給与を得ている。 ② 対象薬剤製薬企業等から、年間合計250万円以上の個人的利益を得ている。 ③ 対象薬剤製薬企業等の役員に就任している。 ④ 対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあつては 5 %以上、未公開株式にあつては 1 株以上、新株予約権にあつては 1 個以上）を保有している。 ⑤ 臨床研究に用いる医薬品等（医薬品等製造販売業者が製造販売し、又はしようとするものに限る。）に関する知的財産権に関与している。
基準 5	基準 4 の①～⑤の要件に該当する者が 統括管理者あるいは研究責任医師 となる場合には、研究期間中に監査を受けること。ただし、この場合であってもデータ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。また、基準 1 の①かあるいは③に該当する場合には、研究期間中に監査を受けること。
基準 6	統括管理者あるいは研究責任医師 は、生計を同じにする自身の配偶者及びその一親等の親族（親・子）が、基準 4 の②～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。
基準 7	研究分担医師は、基準 4 の①～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。
基準 8	統括管理者あるいは研究責任医師 は、対象薬剤製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間に在籍していた者が研究に従事する場合、原則としてこれらの者に被験者のリクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事させないこと。ただし、必要がある場合には、データ管理又は統計・解析に関与する業務には従事させて差し支えないが、その場合、研究期間中に監査を受けること。

研究④【利益相反管理ガイダンス及び様式の改正】



研究④【利益相反管理ガイダンス及び様式の改正】

論点(2) COI管理効率化に向けたCOIデータベース導入に伴う見直しの必要性

■ 背景①：課題認識

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、一部の事実確認が不十分と指摘されている。

引用 第34回 臨床研究部会 資料3 令和6年1月31日

- ・臨床研究法COI管理様式D(事実確認プロセス)についての意義を問う指摘や調査結果が示されていた。
 - ⇒所属機関が必ずしも所属医師等の全収入を把握できていない
 - ⇒機関によっては実質的な確認が困難である事情も存在
 - ⇒形式的な対応であるのにも関わらず、事務的な負担が多すぎる 等

■ 背景②：利益相反申告手続の適正化に向けた動き

- 医療機関における事実確認の手続を代替するための客観的かつ容易な確認や、臨床研究法における特定臨床研究のみならず国内の医学系研究に関するCOIの一元管理が可能となるようなデータベースを構築することが望ましい。
- 国がこのようなデータベースの構築に向けた取組に着手することが期待される。
- 研究における資金提供の取扱いの適切性についてはCRBの判断が重要であり、CRB審議の充実を求めていくべきである。

引用 第34回 臨床研究部会 資料3 令和6年1月31日

⇒現在：厚生労働省において、利益相反データベース構築事業が進行中

分担研究5 CRB審査の質向上について

- 平成30年度からCRBを対象とした模擬審査による審査の質の向上を図る事業が行われ一定の成果を上げている。一方で、多様な類型の研究を対象とした研修・教育の実施は困難を伴う。本研究では、研修・教育を支援し、その質を向上させるための資材作成に取り組む。
- 期待される効果：CRBの審査の質向上を目指した教育・研修資材を提供することにより、臨床研究の倫理性、科学性を担保できるCRBの標準化が達成される。
- 体制
 - 分担研究者 柴田大朗（国立がん研究センター／生物統計家）
 - 研究協力者 横山昌幸（同／医師・生物統計家）
 - 研究協力者 大藤弥生（同／CRB事務局）

計画・方法

- CRBの研修・教育を支援し、その質を上げるための資材作成に取り組む。
- 具体的には、厚生労働省で公開されている**先進医療、患者申出療養等**の研究の審査事例を題材とし、**審議に難航した事例等**を元に、**模擬審査のための研修・教育資材の作成を行う**。
- また、過去の模擬審査の事例を精査し、従来の模擬審査において取り組まれていない事案を選択する。
- これらの検討を踏まえ、研修・教育を実施する際に容易に活用できる資材一式を構築した上で、**北海道大学病院、国立がん研究センターにおいて研究立案経験を有する医師、臨床研究を支援する部門のスタッフ、CRB関係者に意見聴取**を行い、提供可能な形とする。

成果物（資料集）の概要

- **臨床試験の倫理的・科学的評価を行う際に論点の取りこぼしを避けるための事例集**
 - 審査実習のための仮想プロトコール等、既存の資材と相補的に使用できるものを目指す
 - 倫理・臨床・生物統計の各分野毎に10件ずつ、合計30件の論点を提示
 - **先進医療技術審査部会や患者申出療養評価会議等の公開の場で審議され、問題が指摘された事例をもとに論点を抽出**
 - 仮想シナリオと論点
 - もとの事例へのリンク集
 - 論点を議論する際に活用できる補足説明
- を1論点2～3ページにまとめたもの（各論点20～30分程で討論できる分量）

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3月31日

目次

1	はじめに	3
2	本文書の利用方法	5
3	関連する先行事業による質向上の取り組みについて	7
4	先進医療制度及びその評価の概要	9
5	倫理的事項	11
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	11
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	13
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	15
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	18
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	21
5.6	＜仮想シナリオ 倫理-05-②＞説明同意文書の不明確さ	23
5.7	＜仮想シナリオ 倫理-06＞説明同意文書の取り違え	25
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	27
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	29
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	31
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	33
6	臨床的事項	35
6.1	＜仮想シナリオ 臨床-01＞研究実施計画書の記載事項	37
6.2	＜仮想シナリオ 臨床-02＞研究実施計画書の作成	39
6.3	＜仮想シナリオ 臨床-03＞研究実施計画書の提出	41
6.4	＜仮想シナリオ 臨床-04＞研究実施計画書の審査	43
6.5	＜仮想シナリオ 臨床-05＞研究実施計画書の承認	45
6.6	＜仮想シナリオ 臨床-06＞研究実施計画書の改訂	47
6.7	＜仮想シナリオ 臨床-07＞研究実施計画書の撤回	49
6.8	＜仮想シナリオ 臨床-08＞研究実施計画書の再提出	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	52
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	54
7	生物統計的事項	56
7.1	＜仮想シナリオ 統計-01＞ランダム化の方法	57
7.2	＜仮想シナリオ 統計-02＞早期中止・中間解析の規定	59
7.3	＜仮想シナリオ 統計-03＞解析方法の規定	61
7.4	＜仮想シナリオ 統計-04＞解析計画の事前規定	63
7.5	＜仮想シナリオ 統計-05＞非ランダム化同時対照試験	65
7.6	＜仮想シナリオ 統計-06＞研究実施計画書の記載事項	67
7.7	＜仮想シナリオ 統計-07＞予後良好集団での非劣性試験	69
7.8	＜仮想シナリオ 統計-08＞同意撤回の定義・規定	71
7.9	＜仮想シナリオ 統計-09＞検定の有意水準、片側・両側の別	74
7.10	＜仮想シナリオ 統計-10＞統計解析計画書の作成	78
8	おわりに	82

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良いものとして、同一個人内での対照を取ることは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：本シナリオでは局所療法の特性から術者に盲検を書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 先進医療技術審査部会

資料 2-2

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

資料 2-3

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

その他の資料・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など。

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無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言えない。

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うるが、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。

資料集（案）のブラッシュアップ

- **実習の試行**

- 国立がん研究センター中央病院のCRB及び同事務局のご協力を頂き、本資料集内のひとつのトピックを用いた「30分の実習」を実施し、ご意見を頂いた
- 活用事例として、CRB事務局から委員への案内文書のサンプルと共に資料集に追加

- **資料集（案）への意見聴取**

- 研究班内の機関関係者、及び、研究班外部のCRB事務局へ資料集（案）を送付し、ご意見を伺った
- 合計10組織から、107件のご意見・コメント等を頂き、最終版へ反映

研修の進め方

2024/10/31
NCC CRBでの研修

- 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頂く（2～3分程）
- その後、ご意見を発表して頂き、討論（10～15分程）
- 配布した資料の補足説明部分のご説明（3～4分程）

※適宜お手元の配付資料をご参照下さい

※資料集より「統計-08 同意撤回の定義・規定」のPDFを事前配布し
当日は上記の流れで討論・解説を行った

ご清聴ありがとうございました