

変革を迎えた臨床研究のこれからを考える — 提言その1 — ＜臨床研究に対する 新たな法規制と既存の法規制の関係＞

大島 裕之 青柳 充顕 小池 理恵 鈴木 良和
大竹奈緒子 野村 貴久 西村 信一 田島 雅也
山下 晴司 工藤 勝康 青木 寛 中島 唯善

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会

Considering the future of clinical research at the turning point of implementation of the new legislation in Japan — Proposal Part 1 — Relationship between the new legislation for clinical research and the existing regulatory system

Hiroyuki Ohshima Mitsuaki Aoyagi Rie Koike Yoshikazu Suzuki
Naoko Ohtake Takahisa Nomura Shinichi Nishimura Masaya Tajima
Seiji Yamashita Katsuyasu Kudo Hiroshi Aoki Tadayoshi Nakashima
Clinical Evaluation Expert Committee, Drug Evaluation Committee
in Japan Pharmaceutical Manufacturers Association

Abstract

Implementation of a new legislation for clinical research in Japan has been recommended by the Commission on Clinical Research Regulatory Systems set by MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare) on December 11, 2014. With regard to clinical research not for JNDA (Japanese New Drug Application for authorization of manufacturing and marketing), there is no legal system in Japan. However, the clinical research using valsartan (Diovan[®]) for hypertension treatment recently developed critical scientific misconduct problems. In the case that new legislation for clinical research not for JNDA is implemented according to the recommendation by the MHLW Commission and legally separated from the revision of the Pharmaceutical Affairs Law, we would face a very complicated regulatory system on clinical research. Such a complicated regulatory system would not be preferable for stakeholders from the viewpoint of proper understanding and excellent regulation of the legislation. A rigid and comprehensive regulatory system for all clinical research including clinical trials for JNDA should be established as the next step for improvement of the clinical research regulatory environment.

Key words

The Commission on Clinical Research Regulatory Systems (MHLW Commission), clinical research, a new legislation for clinical research not for JNDA, clinical trial for JNDA, the revision of the Pharmaceutical Affairs Law

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2015 ; 43 : W11-W25. [Epub ahead of the issue publication]

1. はじめに

平成26年12月11日に「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」(以下、臨床研究の制度在り方検討会)の最終報告書¹⁾が取りまとめられた。これまで法規制の対象になっていなかった臨床研究について、一定のリスクを伴うものに新たな法規制を課すことが提言されている。臨床研究の制度在り方検討会は、高血圧症治療薬ディオバン[®]の臨床研究データ不正に対して平成25年8月に厚生労働大臣の下に設置された「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」が平成26年4月にまとめた再発防止策に関する提言²⁾に基づいて設置された。新たな法規制の具体的な法体系は今後の検討を待つ必要があるが、医薬品、医療機器及び再生医療等製品(以下、医薬品等)の製造販売業を規制対象とする改正薬事法(「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³⁾」(以下、医薬品医療機器等法))は、臨床研究のうち、製造販売承認に必要な臨床試験(治験)を対象としており、製造販売承認を目的としない臨床研究は医薬品医療機器等法の規制対象にはならないことから、提言された臨床研究に対する新たな法規制はこれとは別の法体系に位置づけられると考えられる。

高血圧症治療薬の臨床研究事案をはじめとして日本の臨床研究の質の確保が急務となった中で、これまで規制対象にはなっていた治験以外の臨床研究に新たな法規制が整備されることは、日本の臨床研究の環境改善として大きな一歩を踏み出したと言える。一方で、医薬品医療機器等法の中に製造販売承認目的の治験を位置づけ、治験以外の臨床研究を別建ての法規制とする場合に、臨床研究を実施する医療機関、臨床研究に参画する患者/被験者にとって、現場での運用に差異を生じさせることはないのかという点は重要であり、十分な検討が必要と考える。

本稿では、臨床研究に対する別建ての法規制について、現場での実施体制や手続き等へ与える影

響を考察し、今後の更なる取り組みを考えてみたい。

本稿における臨床研究、臨床試験、治験の用語について

臨床研究はヘルシンキ宣言⁴⁾、及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針⁵⁾」(平成26年12月22日公布)(以下、統合倫理指針)に基づくものである。臨床試験は臨床研究のうち、介入(統合倫理指針に基づく)を伴うものであり、治験は医薬品医療機器等法の製造販売承認を目的とする臨床試験である。臨床研究の制度在り方検討会の提言の反映前の状況下でこれらの関係をFig. 1に示す。

2. 「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」の提言概略

臨床研究の制度在り方検討会の最終報告書に示された提言の概略をTable 1に示す。Table 1は本最終報告書の内容に著者らの解釈を加えてまとめたものであり、臨床研究の新たな法規制に直接関連すると考えられる事項を「法規制に関する提言の概要」欄に記載し、当該法規制に付随する間接的な事項や他の関連規制に係わると考えられる事項を「法規制の付随事項/考慮点」欄に記載している。

3. 臨床研究をめぐる最近の動向

3.1 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(統合倫理指針)

平成25年2月から厚生労働省・文部科学省の合同委員会として疫学研究、臨床研究のそれぞれの指針を統合することで見直しを検討された。これらの研究は時代とともに多様化し、適用範囲が複雑となっている状況を調整する必要が指摘されていた。統合倫理指針(平成26年12月22日公布)の検討中に、前述の高血圧症治療薬の臨床研究事案が平成25年8月から検討され、臨床研究データの信頼性確保という視点から統合倫理指針にも

Fig. 1 Relationship among clinical research, clinical trial and clinical trial for JNDA before implementation of the proposal dated Dec 11, 2014 by the MHLW Commission

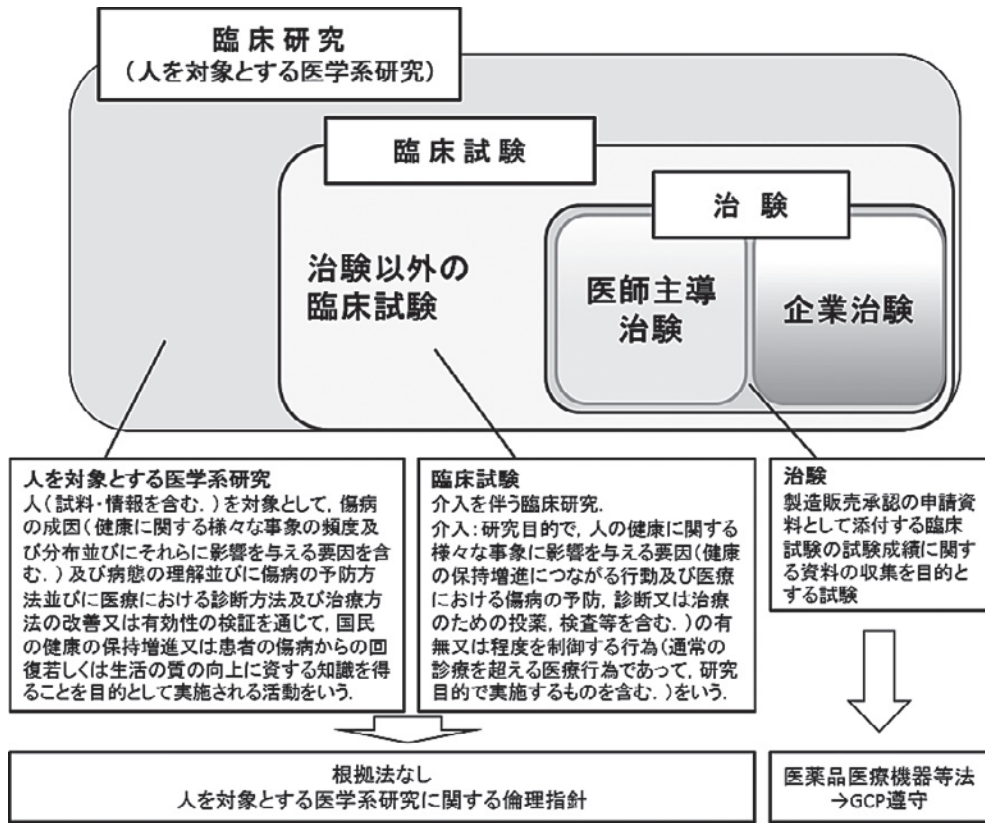


Table 1 Proposal of clinical research legislation -Summary including authors' interpretation-

法規制に関する提言の概要	法規制の付随事項/考慮点
1. 法規制の必要性 ▶ 一定の範囲の臨床研究に法規制が必要 ▶ 法規制の導入は研究現場への影響を考慮した適切なタイミングを図る。	✓ 欧米では治験であるか否かにかかわらず、法律に基づく規制を行っている。 ✓ 様々な臨床研究の不適正事を踏まえると、倫理指針の遵守だけの現状では十分とはいえない。 ✓ 法規制による研究の委縮を防止する必要もある。
2. 法規制の範囲 ▶ 未承認又は適応外の医薬品・医療機器等 ^{*1} を用いた臨床研究 ▶ 医薬品・医療機器等 ^{*1} の広告に用いられることが想定される臨床研究	✓ 研究者の自助努力と法規制のバランスを図る。 ✓ 欧米の制度を参考に、臨床研究に参加する被験者に対するリスクと、研究結果が医療現場の治療方針に与える影響の度合い等の社会的リスクを勘案した範囲
3. 具体的な規制や対策 (1) 倫理審査委員会 ▶ 倫理審査委員会が具備すべき委員構成等の要件を設定 → 責務と役割も明記する必要性 ▶ 研究開始時点だけでなく、途中段階でも関与することを規定	✓ 国内の治験に対する規制や欧米の規制内容を踏まえ、実効性のある制度とすべき。 ✓ 研究の倫理的妥当性だけでなく、科学的妥当性についても十分審査できる能力を有することが必要 ✓ 将来的には、地域や専門領域等に応じた倫理審査委員会の集約化を図ることが必要 ✓ 倫理審査委員会の事務局機能を含めたシステムとしての適切な機能への配慮が必要

<p>(2) 臨床研究の情報公開</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 臨床研究の実施状況の公開が必要 ➢ 国立保健医療科学院のポータルサイト等、既存のデータベースの利便性を改善する必要がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 公開により、透明性確保を通じた研究の質の確保と被験者保護を図る。 ✓ 行政当局による臨床研究の情報入手を可能とし、不適正事案への迅速な対応に有効 ✓ 研究者の知的財産権保護への配慮も必要 ✓ 行政当局による研究計画の事前審査は、学問の自由、医療現場の負担、及び当局体制を踏まえた実効性の観点から慎重であるべき。 ✓ データベースへの登録に加えて、行政当局による実施状況の把握方法は今後検討予定
<p>(3) 臨床研究の実施基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ ICH-GCPの遵守を求める。 ➢ モニタリング及び必要に応じて実施する監査は、臨床研究のリスクや規模等に応じて適切な方法・頻度とする。 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ モニタリングや監査に係る研究者の負担や費用の増加による研究数の減少に配慮すべき。 ✓ 製薬企業の治験におけるモニタリング等の手法をそのまま踏襲する必要はない。
<p>(4) 有害事象発生時の対応</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 予期しない重篤な有害事象は速やかに倫理審査委員会へ報告する。 ➢ 倫理審査委員会は研究継続の可否を検討し、必要な措置を講じることを研究者に求める。 ➢ 保健衛生上の危害発生や拡大の防止が必要な場合は、倫理審査委員会の検討結果と講じた措置の概要について行政当局が把握する仕組みとする。 	<p>該当せず</p>
<p>(5) 行政当局による監視指導及び研究者等へのペナルティー</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 研究機関に不適正事案等の情報受付窓口の設置 ➢ 行政当局の不適正事案に対する関係者への調査、指導権限の確保 ➢ 行政指導、改善命令による是正を図り、直罰規定は限定的とする。 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 研究機関の情報受付窓口による迅速な調査の必要性 ✓ 該当する研究者に対する研究機関、学会の自主的な取り組み（厳しい姿勢）
<p>(6) 製薬企業等の透明性確保</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 製薬業界、製薬企業は資金提供の開示を進め、透明性の確保に努力する。 ✓ 製薬業界による労務提供の行動指針の策定が必要 ✓ 行政当局は製薬業界、製薬企業の自主的な取組状況を踏まえて、法的規制について検討 ✓ 利益相反に関する国民の理解浸透への取り組み
<p>4. その他</p>	<p>*臨床研究に対する新たな法規制の付帯的事項</p>
<p>(1) 人材育成</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 生物統計専門家の人材不足への取り組み ✓ 研究倫理に関する専門家の不足への取り組み
<p>(2) 医療用医薬品の広告の適正化</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 製薬業界団体の透明性を確保した審査組織による広告審査の更なる適正化 ✓ 医療従事者による広告監視モニター制度の構築 ✓ 行政当局による監視・指導体制の強化

*1：医薬品、医療機器、再生医療等製品

モニタリングや監査の対応が反映された。統合倫理指針の主な点を著者らの解釈も含めてTable 2に示す。

3.2 再生医療等の安全性の確保等に関する法律 平成26年11月25日より、改正薬事法である医

薬品医療機器等法が施行され、医薬品・医療機器の他に新たに再生医療等製品が定義された。再生医療等製品を用いて製造販売承認を目的として実施する臨床研究は治験に該当し、医薬品医療機器等法の規制対象となり、製造販売承認目的以外で未承認又は適応外の再生医療等製品を用いる臨床

Table 2 Main revision points of the integrated ethics guidance (統合倫理指針)

教育・研修	<ul style="list-style-type: none"> ● 研究者へ開始前だけでなく、継続した教育研修を規定 ● 研究機関の長自らの教育研修を規定 ● 倫理審査委員会委員の開始前及び継続した教育研修を規定
倫理審査委員会	<ul style="list-style-type: none"> ● 継続的な運営のための事務局機能を要件として明記 ● 委員構成に「5名以上」を規定 ● 採決は全会一致に努めることを規定 ● 倫理審査委員会への「付議不要」の規定を削除
利益相反の管理	<ul style="list-style-type: none"> ● 研究者自らの適切な対応を規定 ● 研究者に対して、研究計画書に記載された利益相反の状況をインフォームド・コンセントにおいて研究対象者へ説明することを規定 ● 研究責任者に対して、商業活動に関連し得る研究の利益相反の状況把握と、研究計画書への記載を規定
モニタリング・監査	<ul style="list-style-type: none"> ● 対象となる研究：侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行うもの ● 研究計画書の規定に基づく 研究計画書にモニタリング、必要に応じて実施する監査に関する実施体制及び手順を示す ● 研究責任者はモニタリング実施者を指導・管理 ● モニタリング／監査実施者は結果を研究責任者へ報告（監査結果は研究機関の長にも報告） ● モニタリング／監査実施者に対する守秘義務（業務終了後も含む） ● 研究機関の長の実施に関する協力と必要な措置
研究試料及び情報の保管	<ul style="list-style-type: none"> ● 研究責任者は研究計画書に保管方法を記載し、保管状況を研究機関の長へ報告することを規定 ● 研究機関の長は研究に係る情報等を可能な限り長期間保管するように努める。 侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、研究の終了後5年又は結果の公表後3年のいずれか遅い日まで保管することを規定

研究は、医薬品医療機器等法と同時に制定された「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（以下、再生医療等安全確保法）⁶⁾の規制対象となる。これらの法律による再生医療に関する法体系をFig. 2に示す⁷⁾。

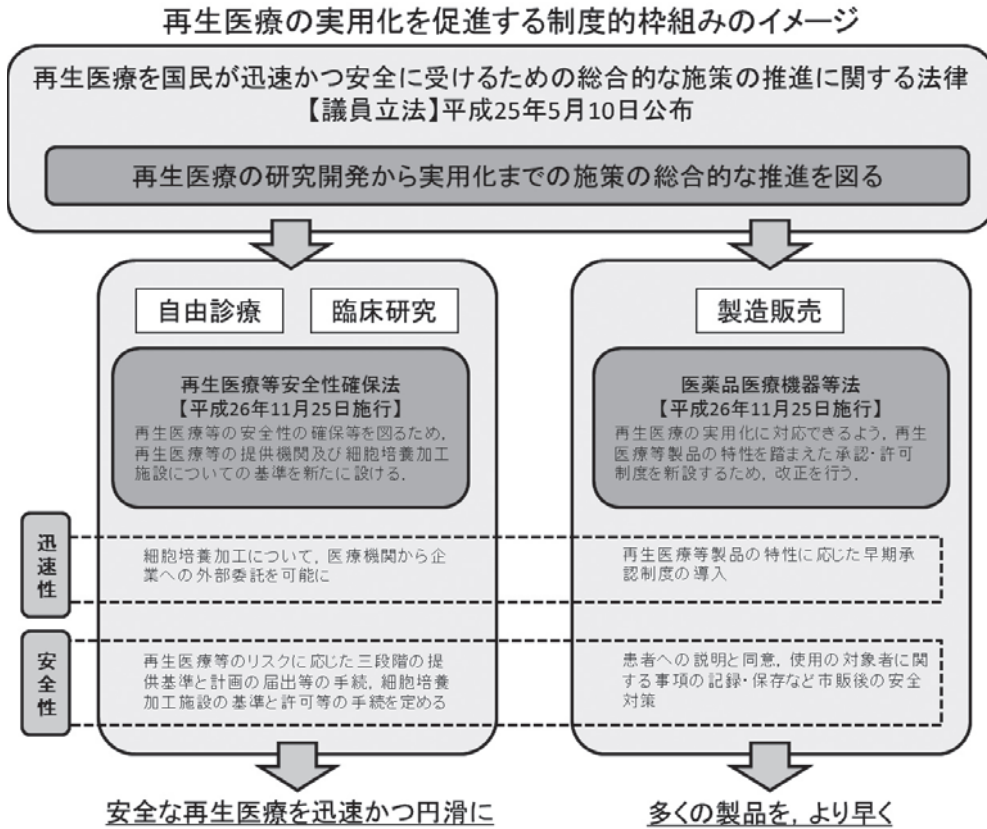
3.3 日本再興戦略 改訂2014

平成26年6月24日付で閣議決定された「日本再興戦略—改訂2014」⁸⁾では、戦略市場創造プランのテーマに国民の健康寿命の延伸を掲げ、このための医療の充実、革新的医療の創出を重要課題として取り上げている。本稿では、臨床研究の実施や得られた結果の医療への還元に係る事項として、独立行政法人日本医療研究開発機構の創設と新たな保険外併用療養費の枠組みとしての患者申出療養（仮称）に着目した。

独立行政法人日本医療研究開発機構は、医療分野の研究開発の司令塔として平成27年度から始動する予定であり、各省連携を推進し、研究開発から実用化までを加速していく役割を担う。厚生労働省、文部科学省、経済産業省の各省がそれぞれで管轄していた研究開発の計画の重複を調整し、かつ、基礎から実用化への一貫通貫の管理が実現すれば、日本の医療分野全体の計画的な推進に大きく寄与すると考える。

患者申出療養（仮称）は、最先端の医療技術・医薬品等への迅速なアクセスを確保するために国内未承認薬や既承認薬の適応外使用を保険外併用療養費として使用可能にする制度を目指している。制度の概要については、規制改革会議の提案を受けて平成26年11月の中央社会保険医療協議会⁹⁾で検討された。その結果、臨床研究中核病院

Fig. 2 Systematic diagram of the legislation regarding regenerative medicine



が患者からの申出を受け、治療の安全性・有効性のエビデンスと診療の実施計画を国に申請し、これを「患者申出療養（仮称）に関する会議」で迅速に審議する体制が合意されている。従来の評価療養は保険導入を前提としているのに対して、直接的な保険導入にはならない患者の治療選択肢を増やすことを目的とした治療に混合診療を拡大する点は、製造販売承認を目的としない臨床研究にも保険外併用療養費が適用される可能性に通じる概念とも受け止められる。現在、保険導入は製造販売承認と一元的に結びついており、製造販売承認を目指していない臨床研究は評価療養の対象外となり、混合診療は認められていない。

また、日本再興戦略に基づく健康・医療戦略（平成26年7月22日付閣議決定）¹⁰⁾では、倫理審

査委員会の国等による認定制度を平成26年度中に導入することが明記されている。これは臨床研究・治験活性化5か年計画2012¹¹⁾が「質の高い臨床研究の実施促進と被験者保護のあり方」という課題に対して提案している内容でもある。倫理審査委員会は、計画された臨床研究が参加する患者／被験者にとって不利益にならないかという観点に加え、研究計画の科学的な妥当性を専門的に評価することも求められており、一定の基準を国が公的に確認することはヘルシンキ宣言に基づいた臨床研究の適正な実施にも合致している。

3.4 医療法における臨床研究中核病院の位置づけ

臨床研究の実施環境を整備し、基礎研究で見い

だされたシーズをいち早く臨床応用へつなげるためには、十分な人材や設備等を有する拠点整備が不可欠であり、厚生労働省医政局は中核病院・拠点医療機関、グローバル臨床研究拠点等の種々の整備事業を進めてきた。これらを平成23年度より臨床研究拠点等整備事業としてとりまとめ早期・探索的臨床試験拠点、平成24年度からは臨床研究中核病院をはじめとする整備事業¹²⁾を推進している。このような選択と集中により、臨床研究の企画・立案とその適正な実施体制、充実した倫理審査の体制、GCP準拠のデータの信頼性を保証する体制、更にはARO (Academic Research Organization) 機能として他医療機関との共同研究や支援を行う体制を築くために国費を投入して整備している。国費による短期集中支援を5年間と定め、その後は医療機関による自立した臨床研究の中核機能を独立採算で推進することになっている。

これが改正医療法¹³⁾に基づく臨床研究中核病院として位置づけられ、平成27年度より施行される予定である。現在、医療法の臨床研究中核病院の承認要件の検討が進められており、臨床研究拠点等整備事業で指定された医療機関は、医療法の臨床研究中核病院の承認要件で改めて評価される予定である。臨床研究中核病院は、高度かつ専門的な臨床研究の実施体制を整備し、自ら実施する臨床研究だけでなく、関連する医療機関と連携した臨床研究の協力実施体制も大きな役割になると考えられる。

3.5 欧米の動向

欧州、米国のいずれにおいても、医薬品の臨床試験は販売承認目的か否かを問わず、臨床試験に対する一貫した規制制度で管理されている。欧州では臨床試験を実施する加盟各国の規制当局に届け出るCTA制度 (Clinical Trial Application)¹⁴⁾、米国では食品医薬品局 (FDA ; Food and Drug Administration) へ届け出るIND制度 (Investigational New Drug Application)¹⁵⁾ がそれぞれであり、これらの制度の対象となる試験は開始前にGCP

に基づく倫理審査委員会 (EC ; Ethics Committee, IRB ; Institutional Review Board) の承認に加えて、規制当局による科学的な審査が必須となっている。

欧州では、Directive 2001/20/ECに基づいて臨床研究のうち介入を行う全ての臨床試験を一律にCTA制度で運用しているが、細部の運用は加盟各国 (MS ; Member State) の裁量に任せられ、必ずしも統一されていないという実態がある。また、試験内容の多様性を考慮せずに同様な規制対応を必要とし、実施上の管理的事項の負担増加、結果的に試験実施に係る費用の増大や実施に至るまでの時間的な遅延が問題視されてきた。このような状況を打開するため、Directive 2001/20/ECを改正し、MSへの統制力を高めたClinical Trial Regulation (CTR)¹⁶⁾ が2014年4月の欧州議会を通過し、2016年5月に適用開始となる予定である。CTRでは経済協力開発機構 (OECD ; Organisation for Economic Co-operation and Development) が2012年12月に示した臨床試験の管理に関する勧告¹⁷⁾を採用して全ての臨床試験への一律の規制適用ではなく、臨床試験に用いる医薬品が未承認成分か否か、既承認成分の承認範囲内か否かという点を中心としたリスク分類に基づいて適用レベルを分けるというリスクベースド・アプローチの概念が取り入れられている。リスクが比較的軽度のlow interventionalの場合は、試験実施に係る記録 (trial master file) の軽減やモニタリングの簡略化等を可能としており、従来よりも柔軟な実施環境が実現される。

米国では、新有効成分の臨床試験及び既承認成分の新たな適応症や用法用量等に対する臨床試験にIND制度が適用される。また、企業主導のcommercial INDの他に、アカデミアの臨床試験もnon-commercial INDとして規制対象になっている。一方で、臨床試験へのIND制度の適用可否に関する考え方をまとめたガイダンス¹⁸⁾が示されており、試験目的と使用医薬品に伴うリスクの程度でIND制度の免除が個別に判断される。試験目的としては、新たな適応症や用法用量等の

承認取得の目的がなく、当該医薬品の重大な labeling change (添付文書；使用上の注意及び臨床成績の項等も含む) の目的もないこと、更に医薬品の広告に関する重大な変更も目的としないことのいずれにも該当する必要がある。使用医薬品のリスクの程度としては、承認範囲の投与経路を含む用法用量や対象集団と著しく異なることがIND免除の要件となる。実際のIND免除の判断はそう単純ではなく、上記のガイダンスでの詳細な補足を要するが、試験内容を考慮したリスクベースド・アプローチの概念を取り入れている点は注目に値する。また、連邦省庁の公的助成を受けた人を対象とする臨床研究については、被験者保護に関する行政規則としてコモンルール¹⁹⁾が適用され、インフォームド・コンセントと倫理審査についてはIND適用の試験と同様の規制となっている。コモンルールは2011年に新たな改訂²⁰⁾が提案され、現在、検討中である。主な改訂事項は、研究内容のリスクの程度に応じてlow riskの場合は迅速審査と審査免除の範囲を拡大したり、多施設共同研究について各施設のIRB審査から中央IRBでの1回審査へ切り替えたりすることなどである。

4. 臨床研究の法制化による状況変化

臨床研究の制度在り方検討会が提言する新たな法規制によって今後どのように変わるのかを、上記の最近の動向も踏まえて整理してみたい。

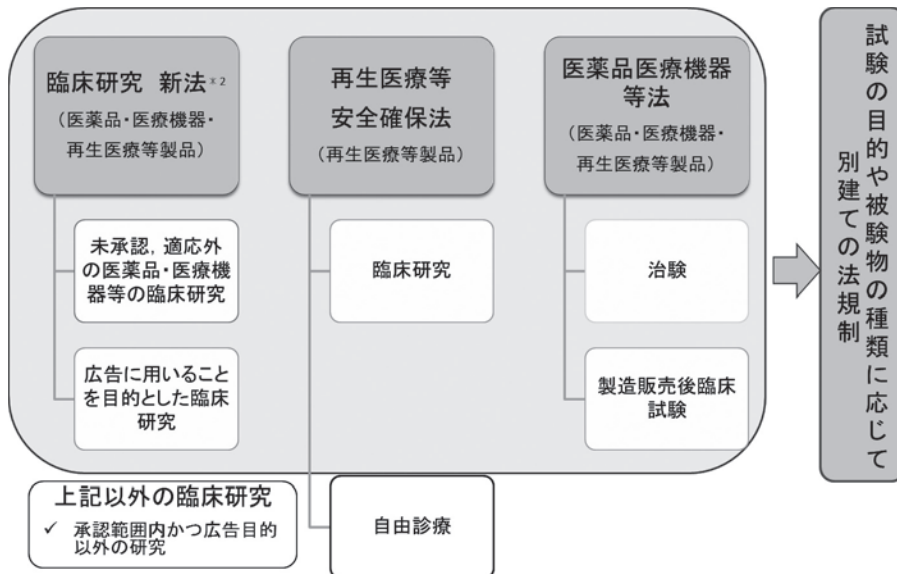
日本再興戦略では戦略的な市場として医療の活性化を目指しており、医療分野の研究開発の司令塔を機能させて革新的医療の創出を重要課題としている。革新的医療とは、もちろん、国際的にも通じるものであり、世界の医療をリードすることが戦略的市場の真価と考えられる。そのために選択と集中による基盤整備を医療法改正による臨床研究中核病院として推進することは、管轄省庁の年度ごとの整備事業を恒久的な国の医療システムに組み込むことであり、臨床研究中核病院が日本の医療の発展に果たす役割は重大である。

臨床研究の制度在り方検討会の最終報告書¹⁾では、新たな法規制を必要とする背景に、欧米の臨床研究に対する法規制との国際的な整合性や、医薬品等の開発の国際化を取り上げている。しかしながら、治験とそれ以外の臨床研究を別建ての法規制にすると、治験以外の試験から得られたエビデンスを製造販売承認に用いるにあたり、国際的な整合性の観点からみても、臨床研究と治験の間に法的な垣根が生じることになる。保険適用は製造販売承認と硬直的に紐付けられているため、臨床研究と治験の法的な垣根は結果的に最新の医療の提供にも影響してくる。

このような臨床研究に対する別建ての法規制の状況を改めて整理すると (Fig. 3)、治験については医薬品医療機器等法、治験以外の臨床研究で医薬品等を承認範囲外で用いる場合及び承認範囲内の医薬品等の使用であっても広告目的で実施する場合は臨床研究の新法規制、再生医療等製品の臨床研究は再生医療等安全確保法がそれぞれ適用される。再生医療等製品の臨床研究でのモニタリングについては再生医療等安全確保法には含まれていないため、臨床研究の新法規制が同様に適用されると考えられる。また、医薬品等を承認範囲内で用いて広告目的以外で実施する臨床研究はいずれの法規制にも対象とはならない。

前項の最近の動向に取り上げた事項の一部は、厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会が平成24年1月に示した「薬事法等制度改正についてのとりまとめ」²¹⁾の中でも既に述べられている。平成23年2月から医薬品・医療機器等の安全対策の強化ならびに医療上の必要性の高い医薬品・医療機器等を速やかに使用できるようにするための必要な制度改正事項が議論された。臨床研究については戦略的な推進が必要であり、ICH-GCP水準の臨床研究を実施する臨床研究中核病院の創設が提唱されている。更に、法制化のあり方として、臨床研究指針全般の見直し議論を経て、薬害肝炎の検証委員会によってまとめられた「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて (最終提言)」(平成22年4月)²²⁾が求めた被験者の権利

Fig. 3 Systematic regulation for the clinical research dependent on the purpose of researches and the kind of investigational products based on the assumption of the stand-alone legislation on clinical research



*2: 臨床研究の新法規制が既存法とは別の新法になるという前提

の確立、治験以外の臨床研究と治験を一貫して管理する法制度の整備の必要性を指摘している点は、当時より課題として認識されていたことを示している。

高血圧症治療薬の臨床研究事案に対する再発防止策としての法の制定にとどまることなく、臨床研究の真の目的、患者・国民が最新のエビデンスを速やかに享受できる環境整備という視点で治験とそれ以外の臨床研究に対する別建て法規制の課題を次項で考えてみる。

5. 別建て法規制の課題検討

臨床研究の目的（販売承認目的の治験か、あるいはそれ以外の臨床研究か）や研究に使用される被験物（医薬品、医療機器、再生医療等製品の別）によって適用される規制が異なることが、臨床研究の実施上と与える課題を抽出してみた。なお、臨床研究には被験物を使用しない研究（手技・手術に関する研究等）も含まれるが、本稿では主に

被験物を使用する場合を取り上げて検討しており、臨床研究の網羅的な課題抽出とはなっていない点をご留意願いたい。

課題を簡潔にまとめると、以下の3点になると考えられた。

- 1) 保険外併用療養費の適用可否
医薬品等の承認範囲外の使用や承認範囲内であっても研究目的の検査等を実施する治験以外の臨床研究での費用負担
- 2) 臨床研究計画の規制当局の科学的な審査の係わり方
臨床研究の制度在り方検討会の提言では治験以外の臨床研究に対する規制当局の事前審査は対象外
- 3) 医療機関の治験と臨床研究の実施体制
研究目的と使用する被験物に対する異なる法規制に対応した複数の審査委員会の運営、及びそれぞれの標準業務手順書（SOP；Standard Operational Procedure）管理と教育体制の必要性

各課題の詳細を以下に示す。

5.1 保険外併用療養費の適用可否

医薬品等の承認範囲外の使用や承認範囲内であっても研究目的の検査等は保険給付の対象外であり、保険外併用療養費が適用されないと混合診療は認められない。3.3項で取り上げた患者申出療養（仮称）は新しい混合診療の枠組みであり、評価療養と同様に保険収載を目指すことを前提としている。臨床研究での保険給付上の課題については、更なる混合診療の拡大ではなく、評価療養の運用として考えてみた。

治験は評価療養であることから、保険外併用療養費による混合診療が可能となっている。一方で、治験以外の臨床研究は評価療養ではないため、混合診療が認められず、医薬品等の承認範囲外の使用や研究目的の検査を必要とする臨床研究では、研究に係る当該医薬品等の使用や検査以外の一般診療に係る費用も全額自由診療となり、研究者と被験者の双方の費用負担が治験よりも重くなる。研究者・医師主導の臨床研究では、研究費の制限が最大の障壁と言っても過言ではない。先進的な医療のエビデンス構築のために実施される臨床研究は、医薬品等を承認範囲外で使用することも必然であり、そのような場合に現実的には承認範囲の拡大解釈を招かざるを得ないとすれば看過できる課題ではないと考える。医薬品等を承認範囲外で使用し、製造販売承認を目的としない臨床研究では、被験者の負担が臨床研究に参加しない一般診療よりも高くなり、これが同意取得に影響して目標症例数を期間内に集めにくい要因になる可能性も考えられる。また、研究者にとって医学的な課題解明の必要性があっても臨床研究の実施に要する費用の全額が患者の自己負担になり、患者の負担軽減を研究費に求めると費用が増大し、研究の実施可能性に重大な影響を及ぼすことにもなりかねない。臨床研究の質の確保だけでなく、保険外併用療養費の柔軟な解釈と併せた規制改革で自由な研究環境を確保する必要がある。

5.2 臨床研究計画の規制当局の科学的な審査の係わり方

治験では開始前に治験計画届を規制当局へ提出し、事前の当局確認のプロセスがある。特に、日本人に初めて使用する新有効成分の初回の治験計画届書は医薬品医療機器等法に基づく30日間の安全性の確認を主とした調査期間が規定されており、それ以降のn回の治験計画届書は2週間を目安とする期間が行政通知で規定されている。これに対して、臨床研究の新法規制では、開始前に研究計画を所定の公的データベースへ登録することが規定され、規制当局による計画内容の審査は設定されていない。研究計画の科学的な評価は倫理審査委員会に一任した形となる。これは、欧米の臨床試験では販売承認目的外であってもCTA制度、IND制度で規制当局の審査プロセスを必須としていることに対して（Table 3）、日本の医薬品・医療機器の治験以外の臨床研究は規制当局の審査対象外となり、法規制として明らかに異なっている。一方、再生医療等製品の臨床研究は開始前に研究計画を厚生労働大臣へ提出することが義務付けられており、臨床研究の被験物によって規制当局の係わりが異なることになる。

なお、治験計画届の規制当局の審査についても、欧米のCTA制度、IND制度と同様の審査プロセスとは言えず、特にn回目となる治験計画届の試験デザインの科学的な妥当性については、欧米では薬事相談と連動してCTA/INDのプロセスと切れ目なくフォローアップされるのに対して、治験計画届では試験デザインについては治験相談の対象であって、治験計画届のプロセスとの連動はみられない（Table 3）。治験開始後の変更事項の届出対象をみると、CTA/INDは試験デザインの変更や治験薬概要書、同意説明文書の重要な変更を事前の報告事項としているのに対して、治験計画届ではこれらは変更届の対象外であり、医療機関の実施体制（医師名等）等の管理的な項目のみを対象としている。

臨床研究の計画内容を倫理審査委員会のみでなく、規制当局としても科学的に審査することは、

Table 3 Comparison table between CTA/IND and CTN (Clinical Trial Notification)

分類	CTA制度 (欧州)	IND制度 (米国)	治験届制度 (日本)
対象範囲	販売承認目的か否かにかかわらず、すべての介入試験	販売承認目的か否かにかかわらず、承認範囲(成分、適応症、用量等)を超えた使用による試験。承認範囲内でも広告目的の試験は対象	製造販売承認目的の治験のみ
試験内容に対する当局の審査	安全性に係わる事項が中心。試験デザインの妥当性もレビューする。	試験デザインの妥当性、有効性、安全性をレビューする。	国内の初回届出に対して主に安全性の観点でレビューする。初回以降のn回届に対しては必要に応じてレビューする。
治験相談と臨床試験制度との関係	規制当局との相談結果をIND/CTAプロセスでもフォローアップし、開発段階から承認申請後の審査へ切れ目のない科学的なレビューが継続される。		治験相談での科学的なレビューと治験届の規制手続きが異なり連動性が不十分 開発経緯の全体像は承認申請時に規制当局と共有する。
実施中の試験内容の変更対応	試験計画の重大な変更を事前に当局へ提出し、科学的なレビューに基づいて変更内容が合意されれば、当該試験として継続可能		試験内容の変更を科学的にレビューするプロセスがない。

適正な臨床研究の推進と参加する被験者の安全性を確保する上でも今後の課題と考える。現行の治験届制度の見直しも含めて、国際的なレベルの臨床試験制度として取り組んでいくことが重要であると考えられる。

5.3 医療機関の治験と臨床研究の実施体制

治験と臨床研究で根拠法規が異なることで、医療機関の実施体制に影響する可能性のある主な事項を製薬企業の立場から以下に整理してみた。

(1) 治験審査委員会と倫理審査委員会

多くの医療機関では、治験に対しては治験審査委員会 (IRB ; Institutional Review Board)、臨床研究に対しては倫理審査委員会をそれぞれ別々に組織している。IRBは医薬品医療機器等法下のGCPに基づき、倫理審査委員会は今後の新法規制に基づくことになる。倫理審査委員会の具体的な要件は今後の展開を待つ必要があるが、GCP

と統合倫理指針を比較すると、例えば、構成メンバーを規定するそれぞれの該当条項の表現をみても必ずしも治験と同一ではない。更に、再生医療等製品の臨床研究では再生医療等安全確保法に基づく特定認定再生医療等委員会又は認定再生医療等委員会が必要であり、これらも設置する医療機関では、研究目的と被験物に応じてIRB、倫理審査委員会、特定認定／認定再生医療等委員会を運営することになる。

根拠法規が異なることで各委員会の手順も別々になり、委員会を運営する事務局の負担も増大する。それぞれの委員会事務局を設置する場合はリソース配分も課題と考えられる。

また、本来は治験も臨床研究も人を対象とした研究であり、共通した課題がそれぞれの委員会で検討されることは、医療機関全体の実施体制の底上げには効果的とは言

えない。

(2) 臨床研究の全般的業務の統括機能

各医療機関には臨床研究や治験を推進する部門（例えば、臨床研究センター、治験管理センターなど）が設置されている場合が多い。このような臨床研究の全般的な業務を統括する部門が中心となり、実施のためのSOPを根拠法規に基づいて整備したり、規制の見直しに合わせてSOPを適時改訂したりすることは臨床研究の適正な実施に重要である。実施手続きに基づく書式の維持管理、実施に伴う記録保管は、治験、臨床研究の質の確保に不可欠である。根拠となる法規制が別建ての場合、これらを治験と臨床研究、再生医療等製品の臨床研究のそれぞれで対応していくことになり、各規制が別々のタイミングで見直されると維持管理の負担は低減されない。記録の保管は特に臨床研究の質と信頼性の確保に重要であり、保管期限に対応したハード（保管庫）の確保も異なる法規制に基づいた対応が求められる。

このような対応には治験／臨床研究の推進部門のリソースを確保する必要がある。

(3) 教育研修の体制

本件は上記(2)の全般的業務に含まれると考えるが、実施医療機関の医師をはじめとする治験／臨床研究の実施チームへの法規制の教育研修を充実させることは極めて重要と考え、単独の項とした。

治験と臨床研究の別建て法規制では、本質的に両者は同様であってもそれぞれの規制に対する教育研修が必要になると考える。規制間での相違点と、それを踏まえた実施上の対応の要否がポイントになると考えるが、このような教育研修を行う指導者の確保、教育研修を受ける側の理解の整理のいずれからみても複雑さを避けられない。

6. 更なる改善に向けた臨床研究の法規制のあり方

第5項で取り上げた課題は、いずれも臨床研究が製造販売承認を目的とするかどうかという目的の違い、及び研究に使用するものが医薬品・医療機器・再生医療等製品かという被験物の違いによって、適用される法規制が異なることに起因する問題点である。研究に参加する被験者・患者にとっては、適切なベネフィット・リスク評価に基づいて研究が適正に実施されることが重要である。研究を実施する医師・医療機関にとっても類似する複数の規制に対応することは決して効率的とは言えない。目的と被験物で区別することなく、臨床研究に対する一貫した法規制とする抜本的な見直しが必要である²³⁾。

臨床研究に対する一貫した法規制を考える場合、第4項のFig. 3で法規制の対象外となる臨床研究については参加する被験者に対する法的保護がない点を考慮する必要があると考える。全ての臨床研究に対して被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を含む原則的事項を法令で規定し、統合倫理指針を省庁告示から規制の中のガイドダンスに位置づけ、これを柔軟に運用する対応も考えられる。

治験以外の臨床研究に対する新たな法規制では「臨床研究に参加する被験者に対するリスク」と「研究結果が医療現場の治療方針に与える影響度等の社会的リスク」を勘案して、①未承認又は適応外の医薬品・医療機器等を用いた臨床研究、②医薬品・医療機器等の広告利用を目的とした臨床研究が規制対象となる。このようなリスクを考慮した規制の概念は、欧米の法規制と同様であり、合理的な考え方である。一方で、結果の与える社会的リスクを広告目的のみとするのであれば、高血圧症治療薬の臨床研究事案でみられた診療ガイドラインへの影響がどのように扱われるか等の課題もあると考える。

臨床研究の目的や被験物による法的垣根を取り

払って、一貫した法律のもとにOECDの臨床試験の管理に関する勧告が示すリスクベースド・アプローチの概念を広く取り入れた一定の介入リスクと社会的影響度（Public Healthへのインパクト）を伴う臨床試験に対する新規の統一的な臨床試験制度を考える価値は十分にある。本稿の続編「変革を迎えた臨床研究のこれからを考える ― 提言その2 ―」²⁴⁾では、OECDの臨床試験の管理に関する勧告を参照し、日本製薬工業協会医薬品評価委員会の臨床評価部会検討チームが提案する新しい臨床試験制度（iSACRA；Interventional Study Application by Clinical Risk based Approach）を紹介したい。

臨床研究に対する一貫した法規制とすることで、治験とそれ以外の臨床研究という区別なく保険外併用療養費による混合診療を可能とすれば、医学的課題の解明に医薬品等の承認範囲外での使用や研究目的の検査等を追加しても全額自己負担による研究費の増大を回避できる。日本再興戦略に取り上げられている患者申出療養（仮称）がそれ自体は直接的な保険導入につながらなくとも、将来的な保険導入に向けて実施計画の作成・報告を行うことで評価療養と同様に保険外併用療養費の適用を可能とする考え方を、臨床研究にも当てはめることは検討する価値がある。例えば、臨床研究全体に対して一定のリスクを伴う臨床試験を新しい臨床試験制度（iSACRA）として規制当局へ申請し、これらを評価療養とすれば、現行の治験の置き換えとして保険外併用療養費の適用が可能になると考える。

医薬品医療機器等法の下にある治験届制度を、臨床研究に対する一貫した法規制に基づく新しい臨床試験制度（iSACRA）に置き換え、一定のリスクを伴う試験は規制当局が科学的に審査し、安全性確保の側面から被験者保護の適切性を評価することは国際的にも整合した制度である。このような欧米のCTA/IND制度と同水準の規制当局の係わりを実現するためには、現行の体制を見直して統一的な省庁に改編する必要性も考えられる。先進的な臨床研究の専門分野を補うため、当面は

臨床研究中核病院等と連携した審査体制を構築し、将来的に規制当局として独立した審査組織にしていくことも考えられる。

医療機関の審査組織は、IRBとそれ以外の審査委員会の二重又は三重構造をなくして国による認定審査委員会に統一し、認定にあたり、研究内容のリスクに応じて認定要件を変えることも考えられる。これにより、複数の審査委員会の運営という負担をなくし、効率的な事務局機能を推進できると考える。併せて、医療機関内の臨床研究の一般的な業務統括も集約し、教育研修も一貫した法規制を対象に浸透を図ることが可能になる。

7. おわりに

人を対象とする臨床研究に関する法規制を別建ての状態から一つに統合していくことは、臨床研究を底上げして革新的な医療の創出環境を強化するためには避けては通れない課題である。医薬品医療機器等法による製造販売承認を目的とした治験に対する規制は、主に製造販売業者（企業）を管理することで安全と質を確保することを目的としている。しかしながら、企業主導の治験だけでなく、医師主導治験という枠組みも医薬品医療機器等法には含まれており、見方を変えて、本来は治験も臨床研究の一部という考え方で法規制の位置づけを考えることも可能である。改正医療法により臨床研究中核病院が法的な位置づけとなり、臨床研究の実施体制が一段と拡充することから、研究者主導の臨床研究からのエビデンスを革新的な医療の開発に繋げていく重要性が今後更に高まると考えられる。臨床研究に係る法規制として、医薬品医療機器等法、再生医療等安全確保法、臨床研究に対する新法、更には保険適用に係る法規制等も含めて、被験者・国民、及び臨床研究を実施する現場に分かりやすい法体系を目指していくことは、今後も継続して取り組むべき課題である。

謝 辞

本稿の検討に際して、臨床研究の最前線でご活躍の医師、クリニカル・リサーチ・コーディネーターの先生方から臨床研究の実施上の課題や臨床評価部会検討チームの提案内容に様々な角度から貴重なご助言を賜りました。ここに深く、感謝を申し上げます。

利益相反

本稿の検討，作成に関して開示すべき利益相反はない。また，本稿の内容は臨床評価部会検討チームの意見であり，所属する企業とは関係ない。

文 献

- 1) 厚生労働省医政局 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会。臨床研究に係る制度の在り方に関する報告書。平成26年12月11日。
- 2) 厚生労働省 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会。高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について（報告書）。平成26年4月11日。
- 3) 薬事法等の一部を改正する法律。平成25年11月27日法律第84号。
- 4) World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki—Ethical principles for medical research involving human subjects; First adopted in 1964 Jun, last amended in 2013 Oct [cited 2015 Jan 6]. Available from : <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
- 5) 文部科学省科学技術・学術審議会疫学研究に関する倫理指針の見直しに関する専門委員会，厚生労働省厚生科学審議会疫学研究／臨床研究に関する倫理指針の見直しに関する専門委員会。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針。平成26年12月22日。
- 6) 再生医療等の安全性の確保等に関する法律。平成25年11月27日法律第85号。
- 7) 厚生労働省。第8回厚生科学審議会科学技術部会再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会資料；平成25年7月26日 [cited 2015 Jan 6]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002x9j2.html>
- 8) 日本再興戦略改訂2014－未来への挑戦－。平成26年6月24日。
- 9) 厚生労働省。中央社会保険医療協議会総会（第285回）議事次第；平成26年11月5日 [cited 2015 Jan 6]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000063842.html>
- 10) 健康・医療戦略。平成26年7月22日。
- 11) 厚生労働省医政局長。臨床研究・治験活性化5か年計画2012について。平成24年3月30日 医政発0330第33号。
- 12) 厚生労働省医政局長。臨床研究拠点等の整備事業について。平成24年4月5日 医政発0405第4号。
- 13) 地域における医療及び介護の総合的な確保を推進するための関係法律の整備等に関する法律。平成26年6月25日法律第83号。
- 14) European Commission. Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (CT-1). *Official Journal of the European Union*. 2010 Mar 30 : C 82/1-C 82/19.
- 15) U.S. Title 21 of the Code of Federal Regulation, part 312 (21 CFR part 312).
- 16) European Commission. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. *Official Journal of the European Union*. 2014 May 27 : L 158/1-L 158/76.
- 17) Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD recommendation on the governance of clinical trials. 2012 Dec 10.
- 18) U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Clinical investigators, Sponsors, and IRBs, Investigational New Drug Applications (INDs)—Determining whether human research studies can be conducted without an IND. 2013 Sep.
- 19) U.S. Title 45 of the Code of Federal Regulation, part 46 (45 CFR part 46). Federal Policy for the protection of human subjects (Common Rule).
- 20) U.S. Department Health and Human Service. Advance Notice of Proposed Rulemaking (ANPRM) for Revision to Common Rule [Proposed Rules]. 2011 Jul.
- 21) 厚生労働省 厚生科学審議会医薬品等制度改正検討

- 部会. 薬事法等制度改正についてのとりまとめ. 平成24年1月24日.
- 22) 厚生労働省 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会. 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて (最終提言). 平成22年4月28日.
- 23) 青木 寛, 大島裕之. 薬事法等の改正 (2014年11月施行予定) の運用に関する製薬業界の期待. レギュラトリーサイエンス学会誌. 2014 ; 4 (3) : 223-30.
- 24) 青柳充顕, 大島裕之, 他. 変革を迎えた臨床研究のこれからを考える — 提言その2 — <臨床試験に関する新たな制度「iSACRA」>. 臨床評価. 2015 ; 43 (1) : W27-W36.
- (投稿日 : 2015年1月 7日)
(受理日 : 2015年2月17日)
(公表日 : 2015年3月16日)

* * *