

原 著

臨床研究法の現状における 課題と運用改善に向けた提言： GCP・医学系指針及び海外制度との比較から — 第1報 医薬品等の品質・安全性の確保 —

栗原千絵子¹⁾ 鈴木千恵子²⁾ 小池 竜司³⁾ 佐藤 弥生⁴⁾ 渡邊 裕司⁵⁾

1) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子医学・医療部門 信頼性保証・監査室

2) 浜松医科大学医学部附属病院 臨床研究管理センター

3) 東京医科歯科大学 医療イノベーション推進センター

4) 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

5) 浜松医科大学 理事・副学長

A proposal to improve the implementation of the Clinical Trials Act,
based on the comparison of the three research regulations in Japan
— Report 1: the quality and safety assurance
of investigational medicinal products —

Chieko Kurihara¹⁾ Chieko Suzuki²⁾ Ryuji Koike³⁾ Yayoi Sato⁴⁾ Hiroshi Watanabe⁵⁾

1) Quality Assurance and Audit Office, Quantum Medical Science Directorate,
National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology

2) Center for Clinical Research, Hamamatsu University Hospital

3) Medical Innovation Promotion Center, Tokyo Medical and Dental University

4) Innovation Center for Clinical Research, National Center for Geriatrics and Gerontology

5) Hamamatsu University School of Medicine

Abstract

Background : The Clinical Trials Act came into force in April 2018, and it requires conduct of clinical trials of medicinal product at a higher level of control than clinical trials regulated by the Governmental Ethical Guidelines. However, this level does not reach the level of Good Clinical Practice (GCP), an international standard for clinical trials applied in Japan to the trials aiming at new drug applications. In addition, discussions and information sharing among stakeholders engaged in the operation of the Act are insufficient from the perspective of protecting research subjects and assuring the quality of the trials.

Objectives : This study aims to clarify the challenges in implementation of the Act and make proposals for improvement.

Method : This study uses a comparative analysis of the three regulations for clinical trials in Japan and a discussion based on the authors' practical experience. This first report focuses on the quality and safety assurance of medicinal products.

Results, Discussions, and Conclusions : We should conduct clinical trial under the Act, recognizing that the regulations under the Act define a policy of "Protection of subjects and quality assurance of the study," which is compatible with the GCP standard. Additionally, we need to improve the operation of the Act in terms of investigational brochures, non-clinical studies, manufacturing standards, and adverse event reporting to move closer to the level to GCP for the purposes of quality and safety assurance for investigational medicinal products. This should be done at the level of the management system for the research team and research institution. We will provide our additional analysis of quality control and assurance of the study and for research subject protection in the second and the third reports.

Key words

Clinical Trials Act, investigational brochure, non-clinical study, manufacturing standard, adverse event reporting

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2019 ; 47 : 127-52.

抄録

背景 : 臨床研究法が2018年4月より施行され、同法の適用される医薬品・医療機器・再生医療等製品（以下「医薬品等」）の臨床試験は、従来の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」による管理体制よりは一段高い管理水準で実施されるようになった。しかしながら、この管理水準は、日本では承認申請目的の治験に適用される、臨床試験の国際標準的基準であるGCPの水準には至らない。また、被験者の保護と信頼性の確保の観点から臨床研究法の運用を改善するための、関係者間での検討や情報共有は十分に行われていない。

目的 : 「臨床研究法」に基づく臨床研究の制度的課題を明らかにし、運用改善のための提言を行う。

方法 : 日本における臨床試験に関する三つの規制体系の比較と筆者らの実務経験に基づく議論による検討。本第1報では医薬品等の品質・安全性の確保に焦点を置く。

結果・考察・結論 : 臨床研究法に基づく臨床研究の実施においては、GCPの目的である「被験者の保護と信頼性の確保」に類する概念が理念規定として明記されていることを認識して実施すべきである。医薬品の品質・安全性確保のための、試験薬概要書、非臨床試験、製造基準、有害事象報告に関しては、GCPに近づける方向での運用を、研究チーム・実施機関での管理体制として構築していくことが望まれる。試験実施の品質管理・品質保証、対象者保護の観点の分析は第2報以降で行う。

キーワード

臨床研究法、試験薬概要書、非臨床試験、製造基準、有害事象報告

I. 背景

「臨床研究法」¹⁾が2018年4月より施行され、1年間の経過措置期間を経て本格施行の段階に入っている。筆者らは、施行前の準備段階から様々な立場で、体制整備・実務に携わってきた。また、臨床研究法以前にも、治験や、各種倫理指針に基づく研究に関する体制整備・実務に関わってきた。治験については、筆者らは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構医薬品等規制調和・評価研究事業「効率的な治験の実施に資するGCPの運用等に関する研究」班(研究代表者 渡邊裕司)分担研究において、特に被験者保護に関わる体制整備に焦点を置いた調査研究を実施してきた。本研究班は2002年に薬事法及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令²⁾(以下、「GCP省令」)が改正され「医師主導治験」が可能になった当時にこれに対応した省令改正に携わった研究班(研究代表者 上田慶二)より発足し、これを引き継いできている。その後、GCP省令における副作用報告に関する規定改正、治験審査委員会の設立要件・審査外部委託に関する規定改正に携わり(研究代表者 景山 茂)³⁾、その後渡邊が代表を引き継いでからも継続的に、信頼性保証⁴⁾、国際共同治験、文書の電磁的取り扱い⁵⁾、健康被害補償^{6~9)}、医師主導治験の運用改善¹⁰⁾、など様々な課題を扱ってきた。その成果は国内外で論文・口頭発表し、学術的根拠に基づく規制の改正や運用改善へと反映されてきた。

治験の運用を改善することにより、医師主導治験を活性化し、被験者の権利と安全を守り、結果の信頼性を保証しうる研究が薬事法制下で実施されるよう、国としての基盤を強化することを研究班活動の使命としてきた。その一方で、「臨床研究に関する倫理指針」と「疫学研究に関する倫理指針」が「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」¹¹⁾(以下「医学系指針」という。)に統合され、「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」に該当する研究にモニタリ

ングと必要に応じての監査を求める規定が入ったことにより、医学系指針に基づく研究の水準が一段階高まった。続いて臨床研究法が施行されたことにより、医薬品・医療機器・再生医療等製品(以下「医薬品等」という。)の有効性・安全性を明らかにしようとする研究が、さらに一段高い水準で実施されることになった。さらに、法律制定時の「附帯決議」^{12, 13)}に対応して、臨床研究の結果を承認申請資料に活用できるようにするための方法も検討されている¹⁴⁾。これらの制度は、日本の臨床研究における対象者の権利と安全を守り、結果の信頼性を高める上で寄与していることは確かである。しかしながらその一方で、「治験」の水準には至らないが、一定程度の水準を高めた研究についての、複数の異なる制度を整備し、理解し、運用することに多大な資源が投資されているという実情もある。いずれはこうした移行期に特有の問題は解消され運用が定着することが期待されるが、そのプロセスにおいて、事務手続き事項(例:「事前確認不要事項」^{15, 16)}に関する検討や申請書式¹⁷⁾の改訂¹⁸⁾など)に多くのリソースが割かれ、本質的な事項(研究対象者の権利・安全に直接かわる医薬品の安全性、インフォームド・コンセントのプロセス、補償に関する事項、及びデータの信頼性に関わる事項など)についての関係者間の協議、情報・方針の共有化が十分ではない状況がある。

II. 目的

以上のような状況に対応し、本稿では、治験の運用改善のための研究に携わってきた観点から、「臨床研究法」に基づき実施される臨床研究の制度的課題を明らかにし、治験・医学系指針に基づき実施される研究との比較において検討し、一部は国際的観点からも比較することによって、臨床研究法に基づく臨床研究の制度運用改善に資する情報の整理を行うとともに、望まれる対応についての提言を行うことを目的とする。

治験・医学系指針に基づき実施される研究に関

する運用改善については本稿の目的に含まない。

Ⅲ. 方法

「臨床研究法」に基づく「臨床研究」, 「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」¹⁹⁾ (以下「薬機法」という.) に基づく「治験」, 医学系指針に適用される研究 (以下「医学系研究」という. 実質的には「侵襲 (軽微な侵襲を除く) を伴う研究であって介入を行う」研究のうち医薬品・医療機器等を用いるものが比較の対象となり, 試料・情報のみを扱うものや侵襲及び/又は介入があっても医薬品等は用いない研究等は比較の対象とならない.), の三つの種別の研究 (以降, 必要に応じてこれら三種別の研究を「臨床研究」「治験」「医学系研究」の呼称とする. また, 制度枠組みについては法令・通知等・指針・ガイドランス^{1, 2, 11, 20~26)} を含めて「臨床研究法」「GCP」「医学系指針」の略称とする.) に関する制度の比較分析及び著者らの実務経験に基づく情報の整理・比較・議論検討に基づく提言の抽出を行う. 制度比較においては, 必要に応じて, 国際基準, 海外制度との比較も行う.

また, Table 1-1に示す観点から分析を行う.

本稿ではPart 1の結果のみ「第1報」として報告し, 「第2報」「第3報」は引き続き別稿として発表する. 臨床研究法に基づく臨床研究についての検討が目的の中心であるため, 結果の記述は, 基本的には, 臨床研究, 治験, 医学系研究の順とする. また, 本稿においてTable 1-2に示す略語を用いる (複数あるものは文脈により適宜使い分ける).

なお, GCP省令における医薬品・医療機器・再生医療等製品の間の違いに関しては, 必要に応じて言及するが, 本稿の中心ではない. また, 先進医療²⁷⁾として実施する臨床研究, 再生医療等の安全性の確保等に関する法律²⁸⁾に基づく臨床研究の検討やこれらも合わせた比較分析は非常に重要であるが煩雑になるため本稿では対象としない.

Ⅳ. 結果

1. 目的と適用範囲

1.1 目的規定 (Table 2)

「臨床研究法」の目的は, 「国民の臨床研究に対する信頼の確保」「実施の推進」「保健衛生の向上」である. この法律の目的は, 「保健衛生」につい

Table 1-1 Comparative viewpoints on the three categories of Japanese clinical trial regulations

臨床研究法・GCP・医学系指針の制度比較における観点

<ul style="list-style-type: none"> ● Part 1 : 医薬品の品質・安全性の確保 <ul style="list-style-type: none"> (1) 目的と適用範囲 (2) 責任主体・管理体制・実施手順 (3) 医薬品の品質・安全性の確保 (4) 重篤な有害事象等の報告 (5) 違反に対する罰則と不適合報告 ● Part 2 : 試験の品質管理・品質保証 <ul style="list-style-type: none"> (1) 利益相反管理 (2) モニタリングと監査 (3) データの信頼性 (4) 臨床試験登録公開とIPD共有 ● Part 3 : 倫理性と対象者の保護 <ul style="list-style-type: none"> (1) 研究審査体制 (2) インフォームド・コンセント (3) プライバシー保護 (4) 健康被害補償
--

Table 1-2 Abbreviations of the terms in the three categories of Japanese clinical trial regulations used in this article

臨床研究法・GCP・医学系指針の用語の本稿における略語

用語	略語
三種別共通	
厚生労働大臣	厚労大臣, 当局
厚生労働省	厚労省, 当局
医薬品医療機器総合機構	PMDA, 当局
臨床研究法	
厚生局	当局
実施医療機関の管理者	機関の長
認定臨床研究審査委員会	CRB (certified review board), 委員会
GCP	
治験実施医療機関の長	機関の長
治験審査委員会	IRB (institutional review board), 委員会
治験機器	治験薬等
再生医療等製品	治験薬等
治験機器提供者	治験薬提供者等
治験製品提供者	治験製品提供者等
医学系指針	
研究実施機関の長	機関の長
研究倫理審査委員会	EC (ethics committee), 委員会

ては薬機法と一致しているが、GCP省令における「被験者の保護と信頼性の確保」という概念構成とは異なる。その理由は、臨床研究法の成立背景に、製薬企業が研究者に資金提供する臨床研究において、企業の販売促進活動目的からデータ操作されたと疑われる、科学的真実とは異なる結果が論文発表され、医薬品の有効性に関する情報として広く宣伝に用いられたことが報道等で暴露され、社会問題化し、国民の信頼回復と、誤った情報の流布による保健衛生上の悪影響を防止することが必要とされた²⁹⁾、という事情がある。

「被験者の保護と信頼性の確保」という二本の柱は、1996年のICH-GCP三極合意³⁰⁾によって国際標準とされた臨床試験基準の中核的な概念であるが、臨床研究法では、法の目的規定ではなく、施行規則²⁰⁾で、「研究対象者の生命、健康、人権の尊重」という理念のもと、8つの基本理念が規定されており (Table 2)、この部分が、被験者の保護と信頼性の確保というGCP省令の「趣旨」に

示される目的に類するものとなっている。

この施行規則の理念規定は、法成立時の「附帯決議」¹³⁾ (Table 3) の第一に、本来中核的な概念であるはずの「対象者の保護」という概念が、「国際人権規約」³¹⁾ という国際条約に由来するものとして記載されたことにより重みづけされ、実施基準 (施行規則) への規定を求められたことによる。国会審議では、対象者の権利保護を確立することの重要性と並び、「ICH-GCP準拠」といえる国際標準に適う体制の整備、これにより結果を承認申請資料として利用できるようにすることへの要望が示され、附帯決議にもこの点は盛り込まれた (Table 3, 「五」)。これらすべての構成に鑑み、実務上の運用として、GCPという「被験者の保護と信頼性の確保」を基本骨格として本制度を理解することが重要である。

1.2 適用範囲

次に、臨床研究法の適用範囲について検討する

Table 2 Comparison of the objectives of the three Japanese clinical trial regulations

臨床研究法・治験・医学系指針の目的規定の比較

<p>【臨床研究法】¹⁾ 臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進し、もって保健衛生の向上に寄与することを目的(第一条)</p>
<p>【臨床研究法施行規則】²⁰⁾ (臨床研究の基本理念)「臨床研究の対象者の生命、健康及び人権を尊重し、次に掲げる事項を基本理念として実施しなければならない。</p> <p>一 社会的及び学術的意義を有する臨床研究を実施すること</p> <p>二 臨床研究の分野の特性に応じた科学的合理性を確保すること</p> <p>三 臨床研究により得られる利益及び臨床研究の対象者への負担その他の不利益を比較考量すること</p> <p>四 独立した公正な立場における審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の審査を受けていること</p> <p>五 臨床研究の対象者への事前の十分な説明を行うとともに、自由な意思に基づく同意を得ること</p> <p>六 社会的に特別な配慮を必要とする者について、必要かつ適切な措置を講ずること</p> <p>七 臨床研究に利用する個人情報²¹⁾を適正に管理すること</p> <p>八 臨床研究の質及び透明性を確保すること」(施行規則第9条)</p>
<p>【医薬品医療機器法】¹⁹⁾「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品(以下「医薬品等」という。)の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品、医療機器及び再生医療等製品の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。(法第1条)</p>
<p>【GCP省令】²⁾「被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保」(省令第1条)</p>
<p>【医学系指針】¹¹⁾「人間の尊厳及び人権が守られ、研究の適正な推進が図られるようにすることを目的」(中略)「次に掲げる事項を基本方針」(「臨床研究法施行規則」と同様の8つの方針)</p>
<p>【医学系指針ガイダンス】¹¹⁾「研究対象者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図りつつ、人を対象とする医学系研究の科学的な質及び結果の信頼性並びに倫理的妥当性を確保することを主な目的」</p>

Table 3 Supplementary resolution in the House of Councilors, the National Diet of Japan, for the Clinical Trials Act

「臨床研究法」成立時における附帯決議(参議院)¹³⁾からの抜粋

<p>一、何人も、その自由な同意なしに医学的又は科学的実験を受けないとする国際人権規約の規定の趣旨を尊重し、臨床研究の対象者の保護に万全を期すとともに、本法の対象とならない手術・手技の臨床研究等の対象者も含め、その尊厳と権利を保護するための対応について、本法附則第二条の規定に基づき検討すること。また、臨床研究実施基準等において、研究者等による臨床研究の対象者の尊厳と権利の尊重を明確に規定すること。</p>
<p>二、ICH-GCP・GMP準拠、国際的な規制との整合性</p> <p>三、データベースに登録</p> <p>四、臨床研究実施基準を速やかに公表</p> <p>五、臨床研究で得られた情報を申請資料として利活用できる仕組の検討</p> <p>六、認定臨床研究審査委員会の認定の更新の際に実績を検証・更新の判断に反映</p> <p>七、健康被害に対する適切な補償・医療の提供及び医薬品副作用被害救済制度の周知徹底、同制度の対象外であってもこれに準じた補償を受けられる措置を検討</p> <p>八、研究資金等の提供に関する情報等の公表制度、本法の公表の対象外の情報提供関連費・接遇費等についても検討</p>

※「政府は、本法の施行に当たり、次の事項について適切な措置を講ずるべきである。」として8項目が示されたうち、本稿の内容に必要な事項として、一のみ全文引用し必要箇所に下線を付した。二以下は、要約の上、実現に特に具体的な対応を要する箇所に下線を付した。

Table 4 An extract from the website of the Ministry of Health, Labour and Welfare on the Clinical Trials Act

厚生労働省 web-site 「臨床研究法について」³²⁾ より抜粋

「臨床研究は、医薬品・医療機器等の開発候補物質が実用化可能かといった開発の探索的研究手段として、重要なものです。また、同種同効薬同士の有効性に関する比較研究や、手術と抗がん剤の組み合わせとの関係で最も効果的な医薬品投与時期の研究など、様々な診療ガイドライン等の検討を行う場面においても臨床研究が実施されています。」

厚生労働省 web-site 「臨床研究法について」より（下線筆者）

が、その前に、厚生労働省が臨床研究法に基づき実施される研究として想定する類型の研究を示唆する一文が、臨床研究法に関する情報を発信する厚生労働省の web-site 「臨床研究法について」³²⁾ の冒頭部分に記述されている点に着目する (Table 4)。

Table 4 の下線部を具体的に記述すると、以下のような研究が例として考えられる。

- 「医薬品・医療機器等の開発候補物質の探索的臨床試験」:

例: 治験の第 I 相試験以前に行う first-in-human 試験, proof of concept 試験

- 「同種同効薬同士の有効性に関する比較研究」:

例: 既承認薬の true endpoint についての head to head 比較試験 (効果比較研究)

- 「手術と抗がん剤の組み合わせとの関係で最も効果的な医薬品投与時期の研究」:

例: 手術との組み合わせ及び新適応について保険診療化を目的とする研究

- 「診療ガイドライン等の検討」:

例: 国際的には標準であるが日本国内で適応外の医薬品使用・レジメン等についての研究

これらの医薬品等臨床試験は、本来、薬機法に基づく GCP の枠組みで実施することが国際標準であるが、現在の日本の制度下では、承認申請目的がない場合に GCP 適用で実施することが困難 (特に既承認薬の製造販売後臨床試験については新規適応を追加する目的で治験として実施するの

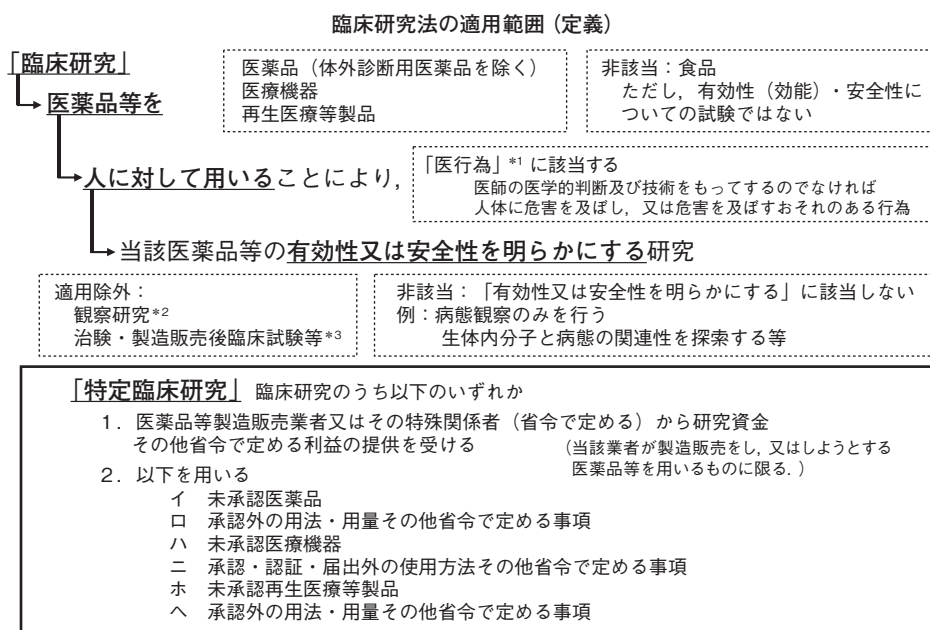
でない限り、承認時の要件とされていない試験を実施することが困難³³⁾ という問題があり、上述のような研究は「臨床研究法」が日本においてはより適した規制枠組みということになる。

法令上の適用範囲は、医薬品・医療機器・再生医療等製品 (以下「医薬品等」という。) を人に対して用いることにより (この場合の「人に対して用いる」とは「医行為」(医師の医学的判断及び技術をもってするのでなければ人体に危害を及ぼし、又は危害を及ぼすおそれのある行為)³⁴⁾ に該当することを意味する)、その有効性・安全性を明らかにしようとする研究である (「観察研究」「治験・製造販売後臨床試験等」を除く) (Fig. 1)。そのうち、未承認・適応外の医薬品等を使う場合、評価対象となる医薬品等 (対照薬を含む) の製造販売業者から資金提供を受けるものは、「特定臨床研究」に該当する。「特定臨床研究」は、施行規則で定められた実施基準を遵守することが義務付けられるが、「特定」ではない「臨床研究」は、実施基準については「努力義務」が課される。

臨床研究法適用の該当性、その中でも特定臨床研究への該当性については、多くの質問が厚生労働省に寄せられ、事務連絡としての Q&A^{15, 35~38)} 及び事例集³⁹⁾ により回答が示されている (なお Q&A (その6) は該当性に関する事項を含まない)。そのうち適用範囲の理解に資する考え方を Table 5 に要約の上まとめた。

臨床研究法の適用範囲は以上のものであるが、治験・臨床研究と比較、国際比較の観点から図示すると Fig. 2 のようになり、規制の厳格な順から

Fig. 1 Definition of a clinical trial to define the scope of the Clinical Trials Act



- *1 法第2条第1項に対する施行通知1(2) ①²¹⁾. (医行為)
- *2 法第2条第1項に対する施行規則第2条第1号²⁰⁾及びこれに対する施行通知1(3)²¹⁾. (観察研究)
- *3 法第2条第1項に対する施行規則第2条第2～6号²⁰⁾. (治験等)

Table 5 Examples to explain the scope of the Clinical Trials Act

臨床研究／特定臨床研究の該当性の考え方

【有効性・安全性】

- 薬物動態評価は「有効性・安全性を明らかにする研究」に該当する (Q&A その1問2-1)³⁵⁾.
- 医薬品 (承認の有無に関わらない) を投与し、遺伝子変異等のバイオマーカーを探索する研究 (事例集 3-7)³⁹⁾, 病態観察のみを行う研究 (事例集3-9)³⁹⁾ は、副次的評価項目も含んで有効性・安全性の評価を行わない場合には、法に規定する臨床研究に該当しない。

【被験薬・対照薬・併用薬／企業資金】

- 被験薬のみならず対照薬についても、未承認・適応外又は当該医薬品等の製造販売業者からの資金提供がある場合に特定臨床研究に該当する (Q&A その3問47-1)³⁷⁾. 一方、有効性・安全性評価の対象としない併用薬等については、未承認・適応外又は当該医薬品等の製造販売業者からの資金提供があっても特定臨床研究に該当しない (Q&A その3問47-2)³⁷⁾.
- 臨床研究に用いる医薬品等の製造販売業者とプロモーション提携等により当該医薬品の販売のみを行う他の医薬品製造販売業者のみが当該臨床研究に対し資金提供する場合は、特定臨床研究に該当しない (Q&A その4問55)³⁸⁾.

【観察研究】

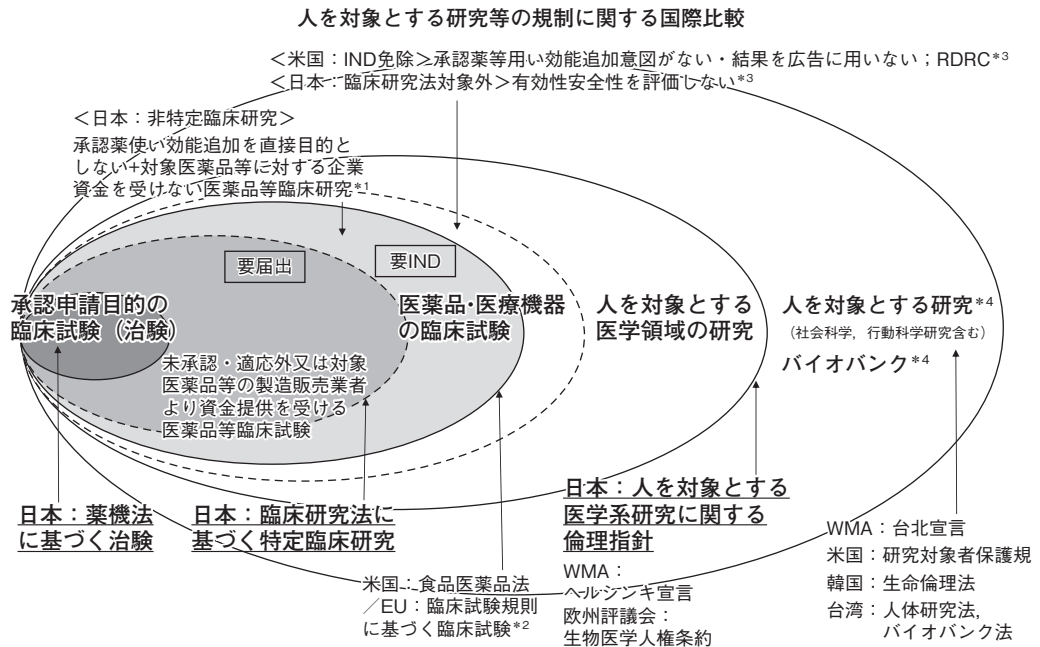
- 介入方法の決定が最適な医療を提供するとの医師の判断によるものであり、割付や他の治療方法の選択の制約等がなく、目標症例数の設定・診療の一環としての観察スケジュールの設定 (通常診療よりも検査等の回数が増える場合を含む) を行い、医薬品等の有効性・安全性評価を行うものは、法の適用を受けない観察研究として計画することが可能 (Q&A その3問51)³⁷⁾.

【使用方法】

- 医療機器等を薬事承認範囲で用いて、薬事承認範囲として規定されない使用方法の違いによる効果の違いを評価する研究は、法に規定する臨床研究に該当しない (事例集3-6)³⁹⁾.

※本表の記載は厚生労働省研究開発振興課事務連絡としてのQ&Aより、法該当性の考え方の理解に資する内容を抽出し要約したものであり、Q&Aのままの記載ではない。

Fig. 2 Comparison of international clinical research regulations



WMA = World Medical Association

- * 1 最も薄いグレーの領域・中間のグレーの外側にある領域は、医薬品・医療機器の臨床試験であって、薬事法制下の当局への届出等を要さない領域として、日本の「非特定臨床研究」の範囲を表す。
- * 2 国際標準的には、最も薄いグレーまでを包括する範囲が、医薬品・医療機器を用いる臨床試験として、薬事法制下のGCP規則が適用される。図には米国（*3の範囲の例外あり）⁴¹⁾、EU⁴²⁾について記載したが、他に韓国、台湾、南アフリカについて既に報告している⁴³⁾。
- * 3 最も薄いグレーの外側にある、点線で囲まれた楕円の領域は、医薬品・医療機器の臨床試験であって、米国においてFDA（食品医薬品局）へのIND（investigational new drug application）を要さない領域として、ここに記載したような臨床試験を表している。RDRCは放射性医薬品研究委員会の意味であり、定義された低線量放射性医薬品を用いる病態生理探索研究の枠組みを意味する⁴⁴⁾。日本では有効性安全性の評価を行わない病態生理探索研究等が同様の枠組みに該当する。
- * 4 最も外側の領域は、日本の医学系指針が対象としない社会科学・行動科学研究も含む範囲（米国で進邦助成金を受ける研究に適用されるコンモ・ルール⁴⁵⁾、韓国生命倫理安全法⁴⁶⁾、台湾人体研究法⁴⁷⁾、⁴⁸⁾の範囲）、日本の医学系指針の一部で規定されるWMA台北宣言（研究に用いるための人体試料・情報の蓄積に対する倫理原則）⁴⁹⁾の範囲（米国コモンルール、韓国生命倫理安全法、台湾バイオバンク法⁵⁰⁾の範囲）を表す。

は以下のように整理できる。

- 治験：承認申請を目的とする医薬品等臨床試験
- 臨床研究：医薬品等を用いてその有効性・安全性を明らかにする臨床試験
- 医学系研究：人を対象とする医学系の研究（個人特定可能な試料・情報を用いる研究を含む）

諸外国では、日本の治験・臨床研究を含み、医薬品等を用いる臨床試験は薬事法制度下のGCP規則（いずれも省令レベル）で規制されるが、一部例外がある。医学系研究は、世界医師会による

「ヘルシンキ宣言」⁴⁰⁾とほぼ同等の範囲に適用される（個人識別可能な情報・試料を利用するものを含む、人を対象とする医学系の研究）。

2. 責任主体・管理体制・実施手順

2.1 責任主体

次に、責任主体、管理体制、実施手順について検討する。

責任主体については、医薬品等を人に対して用いる研究の場合、当該医薬品等の製造販売業者である企業等（以下「企業等」という）、及び研究行

為を実施する研究者が行為の主体となりうるため、この二者の行為主体としてのあり方について、以下に三種別の相違点を検討する。

●臨床研究

施行規則で²⁰⁾「研究責任医師」とは、法に規定する臨床研究を実施する者をいい、一の実施医療機関において臨床研究に係る業務を統括する医師又は歯科医師をいう。」と定められている(第1条)。このため、臨床研究法では、医師又は歯科医師が医療機関内で行う行為を管理する体制となる。医師以外の者が実施医療機関内で研究に携わること、また、医療機関以外の場所で、試料・情報の分析等を行うこと等は可能であるが、医学系指針で規定されていた「研究者」の位置付けはない。

企業は臨床研究の実施主体となることはできないが、最大限に責任を担う形態として、「研究代表医師並びに研究責任医師以外の研究を総括する者」(実施計画書式に「secondary sponsor」とある。)となることが可能である。施行通知²¹⁾には「研究代表医師並びに研究責任医師以外の研究を総括する者」とは、当該臨床研究に用いる医薬品等の特許権を有する者や当該臨床研究の研究資金等を調達する者等であって、研究を総括する者という。」とある(2.(11)①(イ)の注3)。基本的には大学内の開発者や部門長などが想定されると考えられる。

ただし、臨床研究の対象となる薬剤の製造販売業者(過去2年間に在籍していた者を含む)は、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、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事できないが、研究期間中に監査を受ければ、データ管理又は統計・解析に関与する業務には従事できる。監査を受けても従事できないのは被験者リクルート、効果安全性評価委員会への参画、モニタリングのみとなるため、実質的には企業主導治験と大きく変わらない体制で実施できることになる(「利益相反通知」⁵¹⁾別添「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」3.A.利益相反管理基準(様式A)の(8))。

●治験

企業が治験依頼者として実施する企業治験の場合は、GCP省令に規定される被験者の保護・信頼性確保のための全責任を、治験実施医療機関における治験責任医師が担う責任が履行されるよう管理することも含めて、企業が担うことになる。

自ら治験を実施する者が実施する医師主導治験の場合には、同様の責任を自ら治験を実施する者が担うことになる。この場合に、企業が治験薬提供者等と位置付けられるならば、両者が治験薬等に関してGCPで定められる管理、及び情報の提供・入手の責任を担うことになる。

●医学系研究

医療機関、研究機関、又は特別な場合は企業を含め、機関として「研究実施機関」となり、研究者が「研究責任者」となって、それぞれ主体的に責任をもって研究を実施することは可能である。ただし、医療機関においてでなければ行えない医療行為を伴う臨床試験である場合には、医療機関で、また医行為を伴う場合には医師が実施しなければならない。このため企業が主導する医薬品等を人に投与して行う医学系研究では、大部分の場合に、医療機関が共同研究機関として参加することが必要となる。

2.2 管理体制

次に、管理体制として、医薬品等を管轄する規制当局、研究者を管理する実施機関の関与について、三種別について検討する。

●臨床研究

臨床研究法では、実施主体である研究責任医師(又は研究代表医師)は、厚労大臣が認定した臨床研究審査委員会(certified review board: CRB)に審査依頼し、承認が得られた後に、実施医療機関の管理者の「承認」を得て、厚労大臣(厚生局)に届出を行う、という手順となっていることが従来の医学系研究とは大きな違いである。このため、CRB審査が研究内容の適正性確保の主軸となる。CRBは、設置者の機関の内部・外部を問わず、研究責任医師から審査依頼を受けるにあつ

り、受付順・審査手数料等について公正な運用を求められ、「活動の自由及び独立が保障されていること」が施行規則²⁰⁾で求められている(第66条第4項)。また、多施設共同臨床研究においては1つのCRB審査のみが法的効力のある審査となる。しかしながら、医学系指針と比較して、CRBへの提出書類によって担保される医薬品等に関する安全性・信頼性の水準は大きく変わらず、実施機関の管理責任が医学系指針では研究機関の長(例：学長や理事長など法人の長)であったのが実施医療機関の管理者(例：病院や診療所の長)に替わった点を除いて、組織的な管理責任は大きく変化していない。むしろ、治験・医学系研究においてはIRB/ECの事務局が機関の長の事務局も兼ねる場合もあったが(治験では規定上兼ねることが想定されていた)、CRB事務局は機関の長の事務局の役割を制度上担わない(設置者以外の機関で実施される臨床研究と機関内の臨床研究に対し公平な審査を求められており、機関の長の事務局の役割を担うとしたら、法の規定によるCRB事務局業務外の業務として位置づける必要がある)ことから、研究支援部門が十分ではない機関にとっては、対象者保護・信頼性確保の基盤が弱まる可能性がある。その一方で、研究責任医師と、CRBが担う責任は重くなっている。

医薬品等を管轄する規制当局である厚労省の関与は、「実施計画」が届出され、重篤かつ未知の疾病等報告を受け、特に重大な不適合が研究責任医師からCRBに報告された場合に当該事象がCRBより厚生局に報告されればその報告を受けるのみであり、実質的に事前審査を行う機能を担ってはいない。罰則規定に該当する事象が明らかになった場合には、改善命令、中止命令、罰則(行政罰・刑事罰)の適用が可能である(罰則の適用については後述)。

● 治験

治験においては、治験責任医師は実施医療機関の長に申請し、実施医療機関の長からIRBに意見を聴き、その承認を得て、実施医療機関の長が治験責任医師に対し実施を「了承」する。医学系研

究と同様、IRBは実施医療機関の長の諮問機関である。多施設共同治験においてIRB審査は実施機関ごとに必要であるが、審査委託・共同設置IRBによって、1つのIRB審査で実施することは可能である。迅速審査は軽微な変更の場合に手順を定めて行うとされており、新規審査では適用できない。

企業主導治験であれば厚生労働省届出の後に実施医療機関に実施を依頼、その後にIRB審査となるが、医師主導治験であればIRB審査承認後に厚生労働省届出を行う。

治験は承認申請用の資料収集を目的として行うため、承認取得の可否という観点から治験開始前にPMDA相談により計画内容の吟味が行われる。このため多くの場合に承認可否という観点からの科学性・倫理性はPMDA相談によって一定程度担保される。

承認申請後に書面調査・実地調査が行われるため、この調査に耐える資料を保存するという目的意識が治験における適正性確保の最大のモチベーションとなる。多大な人的資源・費用と年月をかけて実施してきた治験の結果承認を取得できないということが最大の不利益処分であるが、薬機法で定める罰則(行政罰・刑事罰)も適用される。

● 医学系研究

医学系研究では、治験と同様に、研究責任医師が研究実施機関の長に申請し、機関の長からECに意見を聴き、その承認を得て、機関の長が研究責任者に対し実施を「許可」する。治験と同様、ECは機関の長の諮問機関である。多施設共同研究において実施機関ごとに必要なEC審査を、審査委託・共同審査で1審査により行えるのは治験と同様であるが、主たる機関の承認後に他の機関で迅速審査とする手順は新規であっても可能である。

管轄官庁は厚生労働省・文部科学省であり、重篤かつ未知の、因果関係を否定できない有害事象は厚労大臣に、重大な不適合は厚労大臣及び文部科学省管轄機関は同省大臣にも、報告される。必要に応じて行われる当局の調査に、機関は協力す

る。すなわち、管轄当局とインタラクションがあるのは重大な事象が発生した場合のみであるが、時折、アンケートなどの調査が行われることはある。罰則規定はないが、公的研究費助成の際に適用指針順守が求められ、違反があれば返還請求等の不利益処分がありうる（この点は臨床研究・治験も同様である）。

2.3 実施手順 (Table 6-1~2)

次に実施手順であるが、本稿では臨床研究法において、特に治験・医学系研究の手順と異なる特異的な手順を記述することとし、三種別の並列的な記載は記述量が膨大となるため行わない。

<利益相反管理計画の作成>

臨床研究を開始する前に、機関内での利益相反確認を終え、その後に新規臨床研究の審査依頼の際に提出すべき文書の一部として、「利益相反管理基準」(様式A)及び「利益相反管理計画」(様式E)を、他の必要書類と合わせて、CRBに提出する⁵¹⁾。

この手順は、治験・医学系指針とは異なるものであり、対象薬剤等の有効性・安全性評価に影響しうる製薬企業等からの個人的利益に狭く対象を限定し、臨床研究への関与の制限を通知で規定した点は、臨床研究法の成立背景、評価対象を事前に定義する臨床試験という営みの特性に合わせた制度設計である。また、学会発表や論文投稿時には各学会・専門誌が求める利益相反開示基準があるため、臨床研究法で定められる範囲のみを発表時に申告・開示すればよいとは限らず、各発表先の基準を守る必要がある。

また、治験・医学系研究におけるIRB・ECと機関の長との関係に比して機関管理の比重が手続的には弱まったが、利益相反管理については機関管理が強化された。機関による確認は、兼業や契約等を扱う部門により申告内容に虚偽がないことを確認する意図と（ただし確認不能な事項も含まれるため「確認不能」とすることも可能である）、機微な情報を機関外部の委員会に審査に必要とされる以上に提示することを回避する意図がある。

研究計画書・説明文書・結果公表時に開示する、及び行為の制限を受ける利益相反の範囲、管理方法は通知⁵¹⁾により定められている。

<新規審査依頼>

CRBへの新規審査依頼の必要事項をTable 6-1に示す。

研究責任医師（又は研究代表医師）は、厚労省が管理し、「臨床研究法について」web-site³²⁾で公開されるJapan Registry of Clinical Trial (JRCT)の「臨床研究実施計画・研究概要公開システム」で、法で定められる「実施計画」を作成し、研究計画書、説明文書・同意文書、利益相反管理基準及び管理計画、分担医師リスト、その他必要な書類を合わせて提出することにより審査依頼を行う。この場合に、各CRBで定めた審査料の支払いが必要となる（厚労省「臨床研究について」web-siteに各CRBの審査料やURLを含む情報一覧が公表されている。<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000496208.pdf>）。金銭支払いが発生するため、多くの場合に契約を要する。

CRB審査結果は、「承認」「不承認」「継続審査」のいずれかである。研究責任医師（又は研究代表医師）は、CRBの「承認」を得た後に、実施医療機関の管理者の承認を得て、厚労大臣（厚生局）に「実施計画」を届出、受理されると情報がJRCTに公表され、公表日が研究開始日となる。

<開始後より終了まで>

開始後、終了までの手順をTable 6-2に示す。

初回審査承認・実施医療機関の管理者の承認が得られ、届出の後、治験・医学系研究にはない要注意事項として、「第一症例登録日」「進捗状況」（申請後に対象者募集を開始した場合には「募集中」への変更が必要）の変更を、実施計画の変更として変更審査依頼の上、行う必要がある（CRBに規程等があれば「事前確認不要事項」として事務局による処理が可能）。

これ以外の変更審査依頼は、実施計画の項目の変更はすべて変更審査・届出の対象となり、実施計画以外でCRBの審査対象とされた書類に変更があれば変更審査の対象となる（審査対象資料は

Table 6-1 Procedures to start a study defined in the Clinical Trials Act

臨床研究法における開始手順

【新規申請】

- CRBに審査依頼。各CRBで定めた審査料の支払いが必要。多くの場合に契約を要する。
- 「審査依頼書」(統一書式2。厚労省による統一書式は、CRBごとに様式が修正されている場合がある。以下同。)に下記資料を添付して依頼する。

要提出資料 (■：施行規則第40条又は施行通知で必須とされる文書

□：必要事項が研究計画書に記載されればよいか、又はある場合に提出。)

■実施計画(省令様式第一(施行規則第39条関係))

*「臨床研究法について」web-siteにあるJapan Registry of Clinical Trial(jRCT)の「臨床研究実施計画・研究概要公開システム」で作成し、PDF化されたものを提出。調整事項が多い場合には、同web-siteにある省令様式第1のワード版で作成すると便利だが、必須/任意項目、選択肢等があるため、同web-site「実施計画の提出について」にある入力例を参考にす。ワード版で調整した後、最終的にはjRCTのweb-siteで作成する必要があり、入力情報が届出後に登録情報となる。

■研究計画書

□説明文書・同意文書

*説明文書・同意文書の様式は「研究計画書の本文に記載するのではなく、別紙として差し支えない」とされる。

□補償の概要

*説明文書に含むことも可。

*医療の提供以外の補償がない場合には、理由を記載、CRBの承認を得る必要がある。

■医薬品等の概要を記載した書類

□疾病等が発生した場合の対応に関する手順書

□モニタリングに関する手順書

□監査に関する手順書 ※作成した場合に限る。

*監査が必要な場合については利益相反基準に規定されるが、それ以外にも研究責任医師が必要性的について判断する。

■利益相反管理基準及び利益相反管理計画(COI様式A及びE)

■研究分担医師リスト(統一書式1)

□統計解析計画書 ※作成した場合に限る。

□その他CRBが求める書類

- CRB承認後、実施医療機関の管理者の承認を得る。
- 「実施計画」に、管理者承認、委員会承認日、審査結果、資金提供があり契約締結された場合には当該欄を追加入力の上、説明文書及び同意文書、結果通知書を添付し、出力した「実施計画」を、印刷・捺印し、厚労大臣に届出る(地方厚生局に郵送)。届出受理されると、jRCTで公表され、公表日が研究開始日となる。(非特定臨床研究の場合は郵送は不要、jRCTで「申請」することで情報公開される。)
- 実施計画の届出を行った旨をCRBに通知する。

CRBによって異なる場合がある)。

報告対象となる疾病等、医療機器・再生医療等製品の場合の報告対象となる不具合が発生した場合には、実施医療機関の管理者に報告の上、CRB及び厚労大臣(PMDA宛)に報告する。

不適合については、重大なものに限らず、知ったときには速やかに研究責任医師より実施医療機関の管理者に報告する。特に重大な場合には、速やかにCRBの意見を聴く。CRBは継続の適否に

ついて意見を述べる。

疾病等報告、不適合報告とも、CRBは研究中止等特記すべき意見を述べた場合には厚労大臣に報告する。

定期報告は、開始日から起算し1年ごとに、当該期間満了後2か月以内に行う。実施医療機関の管理者に報告の上、CRBに報告し、厚労大臣(厚生局)にも報告する。CRBは継続の適否について意見を述べる。定期疾病等報告書は、疾病等報告・

不具合等報告の対象とならなかった非重篤・因果関係が疑われるもの（高頻度に発生している疾病等や通常の診療に比べて特筆すべき事項などの報告として差し支えない。）についてまとめて報告する。

中止については、中止の日から10日以内に、CRBに通知するとともに、厚生労働大臣に届出る。

「主要評価項目報告書」は、研究計画書で定めた主要評価項目のデータ収集期間終了後1年以内に、主要評価項目に関する結果について簡潔に記載して作成し、実施医療機関の管理者に提出するとともに、CRBの意見を聴いた上、その概要をjRCTに登録し厚労大臣（厚生局）に届出た「実施計画」に記載し、公表する。論文投稿中の場合に

Table 6-2 Procedures after starting until closing a study defined in the Clinical Trials Act (cont'd)

臨床研究法における開始後より終了までの手順

<p>【変更申請】</p> <ul style="list-style-type: none"> 新規申請時に依頼したCRBに「変更審査依頼書」(統一書式3)に変更する書類を添付して、審査依頼する（以後、終了までCRB側が廃止されない限り変更しない）。審査料は、新規審査時に終了までを一括請求するCRB、年単位で請求するCRBなど様々である。 新規審査が承認された後、下記を変更申請として行う必要がある（CRBは規程等に定めることにより「事前確認不要事項」としての処理が可能）。 <ul style="list-style-type: none"> 「第一症例登録日」(実施計画2(1)) 「進捗状況」(募集前、募集中、募集終了、終了) (実施計画3(2)) <ul style="list-style-type: none"> * 公表と同時に募集中となる場合は「募集中」で申請することも可能。 CRB承認後、実施医療機関の管理者の承認を得る。 実施計画の変更があれば、下記書類のいずれかを厚労大臣（厚生局）に届出る。 <ul style="list-style-type: none"> 実施計画事項変更届書（省令様式第2） 実施計画事項軽微変更届書（省令様式第3） <p>（軽微変更届の対象：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 特定臨床研究に従事する者の氏名の変更であって、特定臨床研究に従事する者の変更を伴わないもの 2) 地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更）
<p>【重篤な疾病等・不具合等の報告】</p> <ul style="list-style-type: none"> 知ったとき所定の日数内に、研究責任医師より実施医療機関の管理者に報告した上で、CRB及び必要時（未承認・適応外の研究での重篤・未知の情報。以下同。）厚労大臣（PMDA宛）に報告 <ul style="list-style-type: none"> 医薬品 <ul style="list-style-type: none"> CRB：「医薬品疾病等報告書（第 報）」(統一書式8) （必要時）PMDA：「疾病等報告書（医薬品）」(通知別紙様式2-1) 医療機器 <ul style="list-style-type: none"> CRB：「医療機器疾病等又は不具合等報告書（第 報）」(統一書式9) （必要時）PMDA：「疾病等報告書（医療機器）」(通知別紙様式2-2) 再生医療等製品 <ul style="list-style-type: none"> CRB：「再生医療等製品疾病等又は不具合報告書（第 報）」(統一書式10) PMDA：様式なし CRBは継続の適否につき意見を述べる。 CRBは、対象者の安全性への影響等から研究中止等特記すべき意見を述べた場合には厚労大臣に報告。 研究責任医師は、CRBの意見を実施医療機関の管理者に報告。
<p>【重大な不適合の報告】</p> <ul style="list-style-type: none"> 重大な場合に限らず、不適合（規則・計画書・手順書等からの不適合）を知ったときは速やかに、研究責任医師より実施医療機関の管理者に報告（研究分担医師は研究責任医師に報告、懸念ある場合には実施医療機関の管理者に直接報告）。 特に重大な場合には、速やかに、CRBの意見を聴く：「重大な不適合報告書」(統一書式7)。 CRBは継続の適否につき意見を述べる。 CRBは、重大な不適合報告を受けた場合、研究中止等特記すべき意見を述べた場合には厚労大臣に報告。 研究責任医師は、CRBの意見を実施医療機関の管理者に報告。

は、公表は論文公表後でもよい。また、以下の「総括報告書」の作成時期と同じである場合には、総括報告書の作成をもって主要評価項目報告書の作成とみなされる。

すべての評価項目の収集期間終了後1年以内に、「総括報告書」を作成し、実施医療機関の管理者に提出するとともに、報告書及び「終了届出書」

に記載した総括報告書の概要について、CRBの意見を聴いた上、概要をjRCTに登録し厚労大臣（厚生局）に提出する。この場合に、研究計画書、作成した場合には統計解析計画書の添付が求められ、これらは公表対象となる（個人情報・知的財産の保護により公表留保すべき部分は黒塗り等行ってよい）。

Table 6-2 Procedures after starting until closing a study defined in the Clinical Trials Act

臨床研究法における開始後より終了までの手順

<p>【定期報告】</p> <ul style="list-style-type: none"> ●実施計画をjRCTで公表した日（開始日）から起算して、1年ごとに、当該期間満了後2月以内に行う。「定期報告書」（統一書式5）「定期疾病報告書」（統一書式6）により以下につき報告。 <ul style="list-style-type: none"> ●参加対象者数 ●疾病等発生状況・その後の経過 ●不適合の発生状況及・その後の対応 ●安全性及び科学的妥当性の評価 ●利益相反に関する事項 ●実施医療機関の管理者に報告した上で、CRBに報告、審査後CRBの意見を実施医療機関の管理者に報告。 ●「定期報告書」（通知別紙様式3）によりCRBの意見（継続の適否）を付して、CRBが意見を述べた日から起算して1か月以内に厚労大臣（厚生局）に届出。
<p>【中止】</p> <ul style="list-style-type: none"> ●中止の日から10日以内に、「中止通知書」（統一書式11）によりCRBに通知するとともに、「特定臨床研究中止届出書」（省令様式4）により厚労大臣（厚生局）に届出。 ●中止届の提出後も、終了までは該当する場合には疾病等報告、定期報告、変更申請を行う。対象者の措置を終え、中止届提出後又は全ての評価項目に係るデータ収集期間終了日のいずれか遅い日から1年以内に総括報告書を提出。
<p>【主要評価項目報告書】</p> <ul style="list-style-type: none"> ●主要評価項目のデータ収集期間終了後1年以内に作成し、CRBの意見を聴く。 ●実施中の場合は、「実施計画」の該当欄に概要を記載し実施計画の変更の手順に従い変更を行う。 ●主要評価項目報告書と総括報告書が同時期に作成される場合には、後者の作成を前者の作成とみなす。 ●論文投稿中の場合、CRBに論文投稿中の旨を報告していればjRCT公表は論文公表後でよい。この場合も、厚労大臣への届出・報告は期限内に行い、その際に論文公表時期につき申し出る。論文公表後にはjRCT記録により公表。jRCTの「結果に関する最初の出版物での発表日」及び「結果と出版物に関するURL」を記録。 ●作成したときには遅滞なく実施医療機関の管理者に提出するとともに、CRBが意見を述べた日から1か月以内にjRCT記録により公表。
<p>【総括報告書・終了報告】</p> <ul style="list-style-type: none"> ●すべての評価項目のデータ収集期間終了後1年以内に総括報告書、及び地方厚生局長宛の「終了届書」（通知様式1）を用いてその概要を作成し、「終了通知書」（統一書式12）によりCRBの意見を聴く。 ●主要評価項目報告書と総括報告書が同時期に作成される場合には、後者の作成を前者の作成とみなす。 ●論文投稿中の場合は、主要評価項目報告書に同じ。 ●作成したときには遅滞なく実施医療機関の管理者に提出するとともに、CRBが意見を述べた日から1か月以内にjRCT記録により公表。 ●実施医療機関の管理者に提出したときには、速やかに総括報告書の概要（地方厚生局長宛の終了届書）に以下を添えて厚労大臣（厚生局）に届出。 <ul style="list-style-type: none"> ●研究計画書（最終版。最終の説明文書を含む。） ●統計解析計画書（作成した場合） <p>*上記は公表対象となるが、研究計画書は個人情報保護や知的所有権の保護により公表を留保する必要がある部分は黒塗り等行ってよい。</p>

3. 医薬品の品質・安全性の確保

3.1 医薬品等概要情報

人体に新規の化合物を投与する場合の安全性の確保は、世界標準としては、ICH-GCP³⁰⁾に定められる試験薬概要書の記載項目に従って記述された情報を、医薬品等を管轄する規制当局が事前審査することによって履行される。そこに記載される非臨床試験の情報は、ICH-M3⁵²⁾で定められ、good laboratory practice (GLP) と呼ばれる信頼性の基準で実施される。米国における exploratory IND⁵³⁾ のように、探索段階の臨床試験においては承認申請段階の後期試験の場合に比して非臨床試験の要求事項が緩和される場合があるが、日本の臨床研究法・医学系指針では、以下のように、日本の治験、諸外国で標準的な試験薬概要書の記載事項について規定されていない。

●臨床研究

実施計画が厚労大臣に届出されるが、実施計画に記載される「医薬品等概要」の記載内容には、既承認製品であれば特定が可能である範囲の情報であり、新規化合物であれば、その内容を厚労大臣が知ることのできる記載内容は提出されない。CRBに研究対象となる「医薬品等の概要」が提出されるが、規定により提出が求められる情報はTable 7に記載した範囲である。概要を記した「文書」のCRB提出は求められるものの、ICH-GCP³⁰⁾で規定された試験薬概要書の範囲の情報の提出は求められていない。

●治験

厚労大臣が届出を受理する際に新規化合物については30日調査（既承認製剤についてのn回届の場合にはこれが緩和される）において、治験実施計画書、治験薬概要書等の文書に対する調査が行われる。これ以前に、必要に応じて治験相談を行うことによって、製造販売承認申請に向けた試験計画・開発計画としての妥当性につきPMDAと申請者との間で合意形成がなされる。

この場合に、「治験薬概要書」に、第5条（医師

主導では第15条の3) で定められた毒性試験の実施で得られた結果、及び被験薬の品質、有効性、安全性に関する所定の情報（「品質、毒性、薬理作用その他の被験薬に関する事項」とは、被験薬の物理的、化学的及び製剤学的性質、製剤組成、薬理、毒性、薬物動態、薬物代謝に関連する非臨床試験の成績）を含む）が記載されるよう、その項目については答申GCP⁵⁴⁾11に定められており（第5、8、15の3、15の5条）、これはICH-GCP³⁰⁾基準によるものである。非臨床安全性試験については、ICH-M3⁵²⁾に従って実施し、その信頼性レベルは信頼性基準（薬機法施行規則第43条に示すGLPその他の「申請資料の信頼性の基準」として、正確性、完全性・網羅性、保存性が確保される基準⁵⁵⁾）に従う。

●医学系指針

「医薬品等概要」の記載内容については言及がなく、厚労省の関与はない。既承認製品である場合には添付文書を研究計画書に添付することが求められ、機関の長に提出、ECの審査対象となる。有害事象報告の予測可能性の判断要素として、研究計画書、説明文書の他、医薬品等概要が挙げられている。

3.2 医薬品等の製造管理・品質管理基準

製造物の品質は、good manufacturing practice (GMP) と呼ばれる製造管理・品質管理基準によって管理されるのが世界標準である。GMPについても、米国のように探索段階において緩和される場合もあるが⁵⁶⁾、日本の臨床研究法・医学系指針の場合には、以下のように、日本の治験、諸外国で標準的なGMPと呼ぶことのできる体制についての要件が規定されていない。

●臨床研究

研究責任医師には施行規則により医薬品等の品質確保の措置（第25条第1項）、適切な記録の保存（同条第2項及び第53条第2項第6号）を求められ、通知⁵⁷⁾（以下「品質通知」という。）により医薬品等の品質確保に必要な措置が「参考として」示されている。これにおいては、国内・海外

Table 7 Description of the investigational drug information in the Clinical Trials Act

臨床研究法で求められる「医薬品等概要」の記載

<p>「実施計画」中の記載</p> <p>2 (2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 医薬品, 医療機器, 再生医療等製品の別 ● 未承認, 適応外, 承認内の別 ● 一般名称等 <ul style="list-style-type: none"> ● 医薬品 一般名称, 販売名称, 承認番号 ● 医療機器 類別, 一般名称, 承認・認証・届出番号 ● 再生医療等製品 類別, 一般名称, 承認番号 ● 被験薬提供者 名称, 所在地
<p>施行規則 (研究計画書)</p> <p>第14条 研究責任医師は, 次に掲げる事項を記載した研究計画書を作成しなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床研究の実施体制に関する事項 2) 臨床研究の背景に関する事項 (当該臨床研究に用いる医薬品等の概要に関する事項を含む。) 3) 臨床研究の目的に関する事項 4) 臨床研究の内容に関する事項 (以下略)
<p>施行規則第14条に対する施行通知のうち2. (11)②「臨床研究の背景」は, 当該臨床研究の必要性及び課題設定を明確化する観点から, 以下に掲げる点について, 参考文献, 根拠データ等に基づき, 分かりやすく簡潔に記載すること。</p> <p>(ア) 国内外における対象疾患の状況 (対象疾患に関する疫学データを含む。)</p> <p>(イ) これまでに実施されてきた標準治療の経緯及び内容</p> <p>(ウ) 現在の標準治療の内容及び治療成績</p> <p>(エ) 当該臨床研究の必要性につながる, 現在の標準治療の課題, 不明点等</p> <p>(オ) 当該臨床研究に用いる医薬品等に関する以下の情報</p> <ol style="list-style-type: none"> i) 当該医薬品等の名称 (一般名及び販売名) ii) 投与経路, 用法・用量及び投与期間 iii) 対象集団 (年齢層, 性別, 疾患等) iv) 当該医薬品等の有効性及び安全性に関して, 非臨床試験, 他の臨床研究等から得られている臨床的に重要な所見 v) 当該医薬品等の投与等による利益及び不利益 (既知のもの及び可能性のあるもの)

既承認製品である場合の有効性・安全性についての検討, 入手・保存・加工等の記録, 自ら製造する場合の製造記録, 参考品の保存 (臨床研究の記録保存期限まで) を求めている。しかしながら, 製造管理体制の内容や, 品質試験等の要件は定めておらず, いわゆる「バリデーション」「ペリフィケーション」の水準の規定はなく, 「クオリフィケーション」を推奨するレベルと言えるかどうかとも明確ではない (Table 8)。

製造を外部委託する場合には, 「治験薬GMP」⁵⁸⁾に準ずることを製造委託先と取り決めることが望ましいとされている。

● 治験

治験薬の製造, 取扱い, 保管及び管理は, 治験薬GMP⁵⁸⁾の遵守が求められる。

● 医学系研究

医薬品等の製造管理・品質管理基準については特段の規定はない。医学系研究は未承認医薬品等を使って行う侵襲性の高い研究は, 主として病態観察目的であるため, 既承認ではなくても既に人体に投与された経験のある化合物が用いられる場合が多いが, 例えば病態と受容体の関連性等を探索する新規化合物による場合もあり, また理論上は新規化合物に対する評価ではなく人体の反応をみるのが目的である場合に医学系指針での実施

Table 8 Definitions of validation, verification, and qualification in GMP Notification under the GCP Ordinance

治験薬GMP⁵⁸⁾におけるバリデーション、ベリフィケーション、クオリフィケーションの定義

<p>【バリデーション】 「治験薬製造施設の製造設備並びに手順、工程その他の治験薬の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。通常、製造方法や試験方法が確立し、再現性も考慮した繰り返しが必要な場合に行う。」(4.7)</p>
<p>【ベリフィケーション】 「当該治験薬に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認し、これを文書とすることをいう。通常、限定された状況、限定されたロットに対して、その妥当性や適切性の評価確認のために行う。」(4.8)</p>
<p>【クオリフィケーション】 「構造設備（例えば、設備・装置・機器・ユーティリティ等）について、計画・仕様・設計どおり適格であることを評価確認し、これを文書とすることをいう。」(4.9)</p>

が可能であり、問題となりうる。

4. 重篤な有害事象等の報告

4.1 報告対象と報告期限 (Table 8)

「有害事象」の定義は臨床研究法にはなく（用語としては施行通知²¹⁾中に存在する）、GCP省令・医学系指針では一致しており、被験者・研究対象者に生じた「すべての好ましくない又は意図しない疾病[著者注：医学系指針では「傷病」]又はその兆候（臨床検査値の異常を含む。）」である。

報告の主体と報告先については、臨床研究・治験・医学系研究とも、臨床研究責任医師・治験責任医師・研究責任者から機関の長・委員会（治験・医学系研究の場合は機関の長を経由して委員会）に報告すると同時に、臨床研究では「被験薬の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者への情報提供」、企業治験では治験責任医師から治験依頼者・医師主導治験では治験責任医師から治験依頼者・治験薬提供者等に、通知する。

機関の長及び委員会への報告対象となるのは、臨床研究法では有害事象のうち重篤であり、かつ特定臨床研究との因果関係が疑われる「疾病」であり、治験・医学系研究では重篤な有害事象は因果関係を問わず報告対象となる。

重篤性の定義は、臨床研究法では以下のようで

あり、①②により報告期限が異なる。

- ①死亡・死亡につながるおそれのある疾病等
- ②治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等／障害／障害につながるおそれのある疾病等／上記に準じて重篤

この重篤性の定義はGCP省令（薬機法施行規則による定義）・医学系指針でもほぼ同様であり、報告期限は臨床研究法・GCP省令（薬機法施行規則による）には存在するが医学系指針には存在しない。ただし、医学系指針では、「副作用」（因果関係を否定できないもの）の報告は、「医薬品医療機器等法の規定に留意し、適切に対応する必要がある」(第18の1ガイダンス4)。

当局報告は、臨床研究法ではこれら「重篤な疾病」のうち「未知」のみ、治験ではこれら「重篤な有害事象」のうち因果関係の否定できない「副作用」のみ、となる。外国での「措置報告」(当局の措置)、「研究報告」(論文等によるもの)は、治験のみに規定される。

報告期限については、各種別の各事象について、Table 9に示すような違いがある。

医療機器・再生医療等製品における「不具合」については、事象が発生した場合には医薬品の場合と同じであるが、「発生のおそれ」である場合には、臨床研究・治験にTable 9に示すような違

Table 9 Outline of the reporting requirements for serious adverse events or serious adverse reactions in clinical trials in the three regulatory categories

治験・臨床研究・医学系研究における重篤有害事象・疾病・副作用の報告対象と報告期限の概要*¹

事象種別* ²		規制種別	臨床研究* ³	治験* ³	臨床研究* ³		臨床研究	治験
予測性	重篤性		未承認・ 適応外	(必然的に未承認・ 適応外)	既承認 (感染症以外)	既承認 (感染症)	不具合* ⁴ (発生のおそれ)	不具合* ⁴ (発生のおそれ)
未知	死亡・死亡に つながるおそれ	7日以内	直ち/ 7日以内		15日以内	15日以内	30日以内	7日以内
	その他重篤	15日以内	直ち/ 15日以内					15日以内
既知	死亡・死亡に つながるおそれ	15日以内	直ち/ 15日以内	30日以内	定期報告時		15日以内	
上記以外		定期報告時	定期報告時	定期報告時	定期報告時		定期報告時	定期報告時

- *¹ 臨床研究・治験では、臨床研究責任医師・治験責任医師から機関の長・委員会（治験の場合は機関の長から委員会）に報告すると同時に、臨床研究では「被験薬の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者への情報提供」、企業治験では治験責任医師から治験依頼者・医師主導治験では治験責任医師から治験薬提供者等に、通知する。外国での「措置報告」(当局の措置)、「研究報告」は、治験のみ。
- *² 臨床研究では有害事象のうち特定臨床研究との因果関係が疑われる「疾病」に限る。治験・医学系研究では因果関係の有無を問わない「有害事象」。重篤性の定義はほぼ同様。
- *³ 臨床研究では機関の長・委員会報告と当局報告では因果関係については一致しているが、報告対象は「既知」は除かれる。治験では機関の長・委員会報告はこれらすべて、当局報告はこのうち因果関係の否定できない「副作用」のみ。また、報告期限は臨床研究では機関の長・委員会・当局で一致しているが、治験は、当局報告は表に示すような日数、治験責任医師・依頼者間、治験責任医師から機関の長、機関の長から委員会へは「直ちに」とされる。
- *⁴ 医療機器・再生医療等製品の場合に、不具合によりこれら事象が発生した場合には「疾病」「有害事象」とされるが、発生のおそれがある場合には、これらの事象は不具合として報告対象となる。

いがある。

4.2 因果関係有無と情報集積に関する課題

(Table 10)

ここで、治験においては一定程度整理されたが、臨床研究・医学系研究における課題として、因果関係の有無と情報集積に関する課題について検討する。

因果関係の判定については、GCP省令第2条解説15(10)で「副作用」に対する解説として整理された(投与後の消失・再開後の再発、当該薬又は類薬での因果関係の確立、交絡、などの判定の考え方)。GCP省令では因果関係の疑われる副作用を報告としているが、解説で「因果関係の有無にかかわらず」と補足している(第48条第2・3項解説)。このため、企業治験においては、因果関係が無いと判断された場合でも重篤なものは治験依頼者・治験責任医師間、また機関の長、委員

会に報告され、判定の適否が確認される。共同研究機関及び当局には、因果関係が否定できないもののみが報告されるので過剰なノイズとなることを避けられる。

GCP省令における判定の考え方は臨床研究・医学系研究でも応用できる。しかしながら、規定として、臨床研究では担当する研究責任医師のみが「因果関係なし」と判断した場合に、報告対象とならず、情報が表に出てこない可能性がある。このため、担当する医師のみならず、研究チーム内で、「疾病等」に限らず、「有害事象」について検討し、また明らかに因果関係なしと考えられるもの以外については「疑われる」との位置づけで機関の長に報告する等の対応により、因果関係の疑われる「疾病等」と位置付けることの適否を、研究チーム内、あるいは実施機関における組織体制の中で、判断する対応が必要であり、これによってGCP同様の運用となると考えられる。特に、

Table 10 Causality of a serious adverse event and information sharing in a clinical trial

重篤な有害事象 (SAE) 等の因果関係と情報共有

種別	依頼者 (代表医師)	機関の長	委員会	当局	共同研究機関
臨床研究	SAR等* ¹	SAR等* ¹	SAR等 (代表医師から)	未知のSAR等 (代表医師から)	SAR等 (代表医師から)
治験	SAE等* ²	SAE等* ²	SAE等 (機関の長から)	SAR等 (依頼者から)	SAR等 (依頼者から)
医学系研究	SAE等	SAE等	SAE等 (機関の長から)	未知のSAR等 (機関の長から)	SAE等 (責任医師または代表 医師から)* ³

SAR=serious adverse reaction (重篤な副作用等。臨床研究法においては重篤な「疾病等」。因果関係の疑われるもの。これに該当するカラムをグレーにしている。); SAE=serious adverse event (重篤な有害事象。因果関係の疑われるものに限定しない。); 「等」は、感染症、重篤なものを引き起こすおそれのある不具合を意味する。

*1 担当の責任医師が「因果関係なし」と判断すれば、情報が表に出ない。

*2 GCP省令では因果関係の疑われる副作用ベースで報告としているが、ガイドンスで「因果関係の有無にかかわらず」と補足。

*3 共同研究機関は、他施設の明らかに「因果関係なし」と思われる事象であっても、機関の長とECへの報告が必要となる。

情報が集積することによって因果関係の判定が可能となる場合もあることに留意が必要である。

CRBでは、因果関係の疑われるもののみが報告されるため、医学系研究のECで研究責任者の判定の適否を検討する責任があった状況から変化し、その責任は解除される一方で、当局に対して臨床研究の継続の適否を判断の上報告を行う責任は重くなる。

医学系研究では、因果関係が疑われるもの以外にも、共同研究機関において共有されることとなっているため、過剰なノイズとなる可能性がある。その一方で、報告期限が規定されないため、適切な時期に情報共有されない可能性がある。このため、上述の「医薬品医療機器等法の規定に留意し、適切に対応する必要がある」(第18の1ガイドンス4)を適用することが望まれる。

5. 違反に対する罰則と不適合報告

「臨床研究法」では、「学問の自由」が主張されてきた学術研究における違反に対して法による罰則が規定されたことが、従来の制度とは大きく異なる点である。ただし諸外国では医薬品等臨床試験については既に「学問の自由」を主張するよう

な類のものではなく薬事法制下で管理されているため、世界標準的な枠組みを薬事法制の外部につくったものとみなすこともできる。

臨床研究法における罰則は「第6章」にTable 11のように規定される(下線筆者。[]内は法の条文に対する説明。)

上記第41条の「次の各号」の第2号以下は省略しているが、その中には、計画変更の届出義務違反、記録作成・保存義務の違反なども含まれる。なお第43条は法人の両罰規定に関するものであり、実施医療機関の従業者等である研究責任医師が第39条又は第41条に違反する行為を行い罰則を受けた場合、当該実施医療機関にも各条項の罰金刑が科される場合があることを規定している。

「保健衛生上の危害防止のための大臣命令に違反した場合」「対象者の秘密保持・認定委員会委員の秘密保持義務に違反した場合」には、当然に罰則が適用されるべきものである。しかしながら、第41条については、以下のような懸念がある。悪意のない解釈の間違いによる場合には、罰則は適用されない可能性が高いが、注意が必要である。

- 実施計画の提出義務違反: 臨床研究法の適用範囲には、「有効性・安全性を明らかにする」

Table 11 An outline of the penal provisions of the Clinical Trials Act

臨床研究法における罰則規定の概要

<ul style="list-style-type: none"> • 第39条 第19条の規定による命令「<u>保健衛生上の危害防止のための大臣命令</u>」に違反した者は、三年以下の懲役若しくは三百万円以下の罰金に処し、又はこれを併科する。 • 第40条 第11条「<u>特定臨床研究に従事する者／従事する者であった者の対象者の秘密保持</u>」又は第28条の規定「<u>認定委員会委員の秘密保持</u>」に違反して秘密を漏らした者は、一年以下の懲役又は百万円以下の罰金に処する。 • 第41条 特定臨床研究を実施する者が次の各号のいずれかに該当するときは、五十万円以下の罰金に処する。 <ol style="list-style-type: none"> 1 第5条第1項の規定「<u>特定臨床研究の届出義務</u>」に違反して、正当な理由がなくて<u>実施計画を提出せず</u>、又はこれに<u>記載すべき事項を記載せず</u>、若しくは<u>虚偽の記載</u>をしてこれを提出して、特定臨床研究を実施した者 (以下略)
--

下線筆者。[]内は法の条文に対する説明。

目的の該当性など、解釈の分かれるものが多様に存在し、Q&A等が発出されているものの、該当するものが非該当と解されて医学系指針対応のまま実施される可能性がある。この場合に届出義務違反となる可能性がある。ただし医学系指針の適用のもと実施していれば、重大な問題が発生しない限りは罰則の適用は回避できると考えられる。

- 記載義務違反・虚偽の記載：「実施計画」の記載方法の解釈の誤りのために記載を誤った場合等にも罰則の対象となる可能性がある。このため「実施計画」作成のためのjRCT入力例（厚生労働省「臨床研究について」³²⁾の「3. 実施計画について」等を参照して作成する必要がある。これについても、悪意のないものについては、重大な問題が発生しない限りは罰則の適用は回避できると考えられる。
- 記録作成・保存義務違反：研究の原資料、対象者の同意文書、CRBの承認文書、など、終了から5年間保存すべき文書が法令で定められているため、紛失や異動後の対応等に注意が必要である。

一方、臨床研究法における「不適合」は施行通知²¹⁾に以下のように解説される。ルールに適合しない、という意味ではGCPの「逸脱」と同様だ

が、実施医療機関の管理者にはすべて報告、CRBには「重大」なものだけを報告、そのうちCRBが必要と判断した場合に厚労大臣に報告される。

- 不適合：規則、研究計画書、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等
- 重大な不適合：臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすもの。例：選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守。

臨床研究の対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものは「不適合」には含まれない。

医学系指針では、「研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報」が機関の長への報告対象とされ、機関の長は必要に応じてECに意見を聴くこととされている。重大な場合には、厚労大臣、大学等では文部科学大臣にも、報告し、公表することが求められている。これはGCPの「逸脱」臨床研究法の「不適合」に該当するものと解される。

以上のように、臨床研究法・GCP・医学系指針で、逸脱・不適合の報告手順が異なるが、GCPで逸脱の当局報告がない点を除いて、機関の長への報告、委員会への伝達の対象とするか否かの判

断が、三種別の制度間で不合理に異なることのないように運用されることが望ましいと考える。

6. 臨床研究法に基づく臨床研究に関する課題の抽出と提言

以上の比較分析により、以下のように「方法」において設定した各観点について、臨床研究法に基づく臨床研究の制度的課題を抽出の上、制度運用改善に向けて提言する。

(1) 目的と適用範囲

臨床研究法の目的は、その適用範囲が医薬品等の臨床試験であるが、医薬品等臨床試験の国際標準的な基準であるICH-GCPの示す「被験者の保護と信頼性の確保」という概念とは異なる概念構成により規定されている。しかしながら、法成立の際の附帯決議に鑑み、国際人権規約という国際条約の趣旨を尊重して、施行規則において対象者の生命、健康及び人権の尊重が規定され、「被験者の保護と信頼性の確保」に類する内容が基本理念として規定されていることを認識して、臨床研究を実施すべきである。

(2) 責任主体・管理体制・実施手順

責任主体、管理体制、実施手順については、臨床研究・治験・医学系研究において、詳細な手順は大きく異なるが、「被験者の保護と信頼性の確保」という目的や、個別研究における医薬品等の有効性・安全性を明らかにする目的を達成するためという意味では、手順の違いが実施側に与える影響は大きくはない。臨床研究法において、機関管理の比重が手順的な意味で利益相反管理以外は弱まり、CRBと研究責任医師の責任が比較的強化されたという変化はある。しかし、最大の課題は、臨床研究法における当局の管理責任は医学系研究よりは相当程度増したが、治験の水準には至らないということである。この点は(3)(4)と合わせて対応を検討する必要がある。

(3) 医薬品の品質・安全性の確保

医薬品の品質・安全性の確保の観点からは、試験薬等概要の記載内容、臨床試験実施の根拠とす

る非臨床試験、製造物の品質確保の観点から、臨床研究は医学系研究よりは水準が高まったものの、治験の水準とは大きな違いがある。

(4) 重篤な有害事象等の報告

重篤な有害事象の報告に関しては、臨床研究・治験・医学系研究において、大きな違いはないものの、詳細な点において様々な違いがある。特に、臨床研究法において研究責任医師が因果関係なしと判断した有害事象が第三者的な評価を得る仕組みがないことは課題であり、研究チーム内・実施機関の中で因果関係の判定を含めて発生した事象に対する検討を十分に行う体制を構築する必要がある。また、個別試験ごとの管理のみならず、情報を集積して、機関として安全性情報の管理をしていく体制の構築も必要である。

以上、(2)(3)(4)をあわせて、臨床研究法の適用される臨床研究は、医薬品等の有効性・安全性の評価を目的とする、国際標準的には薬事法制下のGCPの枠組みで実施されるべき試験であることから、医薬品の品質・安全性に関する事項については、治験の手順を参考に不足・不備を補う方向で実施されることが望ましい。ただし、この場合に、CRBは機関の長の諮問機関ではなく、独立・第三者的な審査機関として設計されていることから、CRBにおける法令解釈の裁量権は一定程度認められるものの、法令に規定されない要件を課すことでCRBの運用にばらつきが生じることは、要件水準の低いCRBに審査依頼が集中する等の不均衡をもたらす可能性があり、好ましくない。CRBが法令に規定されない事項を要件とする場合には協議会等によりCRB間で標準化するか、又は法令若しくは当局による行政指導として示される方向を目指すべきであろう。このため、現状においては、機関における管理、又は各研究チームにおける管理体制の中で、医薬品等の臨床試験基準であるGCPの枠組みに匹敵する体制が構築されることが望まれる。

(5) 違反に対する罰則と不適合報告

罰則規定に関しては、学術研究活動に対する法に基づく管理体制が構築されたという意味では従

来の研究環境とは大きな変化である。しかしこの点も、世界標準的なICH-GCP³⁰⁾体制としては当然のことと解すべきである。

V. 考察

本稿では、医薬品の品質・安全性の確保の観点から、試験薬等概要の記載内容、臨床試験実施の根拠とする非臨床試験、製造物の品質確保の観点から、臨床研究と治験では大きな違いがあることを明らかにし、有害事象報告も含めて、世界標準であるICH-GCP³⁰⁾に近づける方向での体制構築を、CRB管理というよりはむしろ機関管理の体制として補うことが望まれることを明らかにした。

しかしながら、これらの点について、被験者保護と信頼性確保の観点から、さらに掘り下げ、CRBの運用や品質管理・信頼性保証体制の具体的手順の中で対応すべきことはあり、これらについては、第二報、第三報において詳細を検討し、追加的な課題抽出と提言を行う。

VI. 結論

臨床研究法に基づく臨床研究の実施においては、医薬品等の臨床試験の実施の国際標準であるICH-GCP³⁰⁾の示す「被験者の保護と信頼性確保」に類する概念が理念規定として明記されていることを認識して実施すべきであり、医薬品の品質・安全性確保の観点からは、ICH-GCP³⁰⁾に近づける方向での運用を、研究チーム・実施機関での管理体制として構築していくことが望まれる。

利益相反

本研究と関連する利益相反は無い。

付記

本研究は、2018年度「効率的な治験の実施に資するGCPの運用等に関する研究」班(研究代表者:渡邊裕司)の分担研究(分担研究代表者:小池竜司)として行った。

参考文献・注

- 1) 臨床研究法. 平成29年法律第16号.
- 2) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令. 平成9年厚生省令第28号.
- 3) 景山 茂, 渡邊裕司, 栗原千絵子, 上田慶二. GCP研究班における治験審査委員会の国内外調査と今後の課題: 中央治験審査委員会の活用・安全性情報取扱いを中心に. 臨床評価. 2005; 33(1): 153-76. Available from: <http://cont.o.oo7.jp/33-1/p153-76.pdf>
- 4) 渡邊裕司, 景山 茂, 栗原千絵子. GCP調査の実情と今後の課題—「オーバー・クオリティ問題」解決に向けて: 日米欧制度比較を中心に—. 臨床評価. 2008; 35(3): 667-81. Available from: http://cont.o.oo7.jp/35_3/p667-81.pdf
- 5) 山口光峰, 近藤充弘, 山本 学, 星 順子, 清水亜紀, 近藤恵美子, 大澤智子, 田島康則, 高崎可奈子, 中村 悟, 城谷真理, 宇井英明, 瀬戸宏格, 青木孝仁, 藤岡慶壮, 若井修治, 渡邊裕司, 楠岡英雄. 治験関連文書における電磁的記録の活用について. 臨床評価. 2013; 41(1): 209-40.
- 6) 渡邊裕司, 景山 茂, 楠岡英雄, 小野俊介, 斉藤和幸, 磯部 哲, 掛江直子, 栗原千絵子, 作広卓哉, 青木 寛, 辻出清和, 鍋岡勇造, 森下典子, 鈴木千恵子, 可知茂男, 竹原健二, 辻本好子, 近藤恵美子, 小森有希子. 治験に係る健康被害発生時の被験者保護と補償—実態調査を踏まえた情報提供のあり方の提言—. 臨床評価. 2011; 39(1): 5-29.
- 7) Kurihara C, Kusuoka H, Ono S, Kakee N, Saito K, Takehara K, Tsujide K, Nabeoka Y, Sakuhiro T, Aoki H, Morishita N, Suzuki C, Kachi S, Kondo E, Komori Y, Isobe T, Kageyama S, Watanabe H. High rate of awarding compensation for claims of injuries related to clinical trials by pharmaceutical companies in Japan: a questionnaire survey. *PLoS One*. 2014 Jan 8; 9(1): e84998. doi: 10.1371/journal.pone.0084998. eCollection 2014.
- 8) 笠井宏委, 栗原千絵子, 鈴木千恵子, 森下典子, 星順子, 佐藤弥生, 渡邊裕司. 医療機関における被験者健康被害補償のあり方に関する研究. 一実施医療機関における補償体制の整備に関する検討—. 臨床評価. 2016; 44(2): 329-68.

- 9) 栗原千絵子, 小池竜司, 岡田 潔, 鈴木千恵子, 星順子, 佐藤弥生, 村山敏典, 山本 学, 渡邊裕司. 医薬品・医療機器・再生医療等製品の企業主導・医師主導治験における被験者健康被害補償: 共通点・相違点と医法研ガイドライン適用性. 臨床評価. 2018; 46(2): 335-83.
- 10) 渡邊裕司, 景山 茂, 楠岡英雄, 藤原康弘, 小野俊介, 斉藤和幸, 中村秀文, 山本晴子, 笠井宏委, 川島弓枝, 米盛 勸, 山本 学, 栗原千絵子, 中島唯善, 青木 寛, 可知茂男, 鈴木千恵子, 中山智紀, 近藤恵美子, 星 順子. 医師主導治験の現状と課題. 臨床評価. 2012; 40(1): 5-18.
- 11) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針. 平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号及びそのガイダンス.
- 12) 衆議院. 臨床研究法案に対する附帯決議. 平成29年3月23日 [cited 2019 Apr 20]. Available from: http://www.shugiin.go.jp/internet/itdb_rchome.nsf/html/rchome/Futai/kourouD6B161EFCDDA4238492580E600132493.htm
- 13) 参議院. 臨床研究法案に対する附帯決議. 平成29年4月6日 [cited 2019 Apr 20]. Available from: http://www.sangiin.go.jp/japanese/gianjoho/ketsugi/193/f069_04061.pdf
- 14) 厚生科学審議会 臨床研究部会. 臨床研究・治験の推進に関する今後の方向性について (2019年版) 中間とりまとめ. 平成31年3月29日 [cited 2019 Apr 20]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000495223.pdf>
- 15) 厚生労働省医政局研究開発振興課. 臨床研究法の施行等に関するQ&Aについて (その5). 平成30年10月16日 事務連絡. 問70に対する回答.
- 16) 厚生労働省医政局研究開発振興課. 認定臨床研究審査委員会業務規定モデル [cited 2019 Apr 20]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000496206.pdf>
- 17) 厚生労働省医政局研究開発振興課. 臨床研究法の統一書式について. 平成30年4月9日 事務連絡.
- 18) 厚生労働省医政局研究開発振興課. 臨床研究法の統一書式について. 平成31年3月28日 事務連絡.
- 19) 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35年8月10日法律第145号.
- 20) 臨床研究法施行規則. 平成30年厚生労働省令第17号.
- 21) 厚生労働省医政局経済課長 厚生労働省医政局研究開発振興課長. 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.
- 22) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「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. 平成24年12月28日 薬食審査発1228第7号.
- 23) 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令. 平成17年厚生労働省令第36号.
- 24) 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 医療機器審査管理室長. 「医療機器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. 平成25年2月8日 薬食機発0208第1号.
- 25) 再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令. 平成26年7月30日厚生労働省令第89号.
- 26) 厚生労働省医薬食品局長. 再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について. 平成26年8月12日 薬食発0812第16号.
- 27) 厚生労働省. 先進医療の概要について [cited 2019 Apr 20]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoken/sensiniryoo/index.html
- 28) 再生医療等の安全性の確保等に関する法律. 平成25年法律第85号.
- 29) 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会 厚生労働省. 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 [cited 2019 Apr 20]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000043426.pdf>
- 30) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH-Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for good clinical practice E6(R1). Current Step 4 version dated 10 June 1996.
- 31) 国際人権規約: 自由権規約 (市民的及び政治的権利に関する国際規約). 1966年第21回国際連合総会において採択, 1976年発効, 日本は1979年批准.
- 32) 厚生労働省. 臨床研究法について [cited 2019 Apr 20]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>
- 33) 大島裕之, 青柳充顕, 田島雅也, 西村信一, 野村貴久, 加藤由紀子, 小池理恵, 鈴木良和, 山下晴司, 池田 司, 青木 寛, 近藤充弘, 日本製薬工業協会

- 医薬品評価委員会 臨床評価部会. 変革を迎えた臨床研究のこれからを考える—臨床研究法の製薬企業への影響; アンケート調査より—. 臨床評価. 2019; 47(1): W1-11. [Epub ahead of the issue publication]
- 34) 医政発第0726005号厚生労働省医政局長通知. 医師法第17条, 歯科医師法第17条及び保健師助産師看護師法第31条の解釈について. 平成17年7月16日.
- 35) 厚生労働省医政局研究開発振興課. 臨床研究法の施行等に関するQ&Aについて (その1). 平成30年3月13日 事務連絡.
- 36) 厚生労働省医政局研究開発振興課. 臨床研究法の施行等に関するQ&Aについて (その2). 平成30年4月9日 事務連絡.
- 37) 厚生労働省医政局研究開発振興課. 臨床研究法の施行等に関するQ&Aについて (その3). 平成30年5月17日 事務連絡.
- 38) 厚生労働省医政局研究開発振興課 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課. 臨床研究法の施行等に関するQ&Aについて (その4). 平成30年7月30日 事務連絡.
- 39) 厚生労働省医政局研究開発振興課. 臨床研究法の対象となる臨床研究等の事例集等の一部改正について. 平成31年3月28日 事務連絡.
- 40) World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and last amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.
- 41) 栗原千絵子. 米国における臨床試験規則と研究対象者保護規制. 臨床評価. 2017; 45(2): 455-80.
- 42) 栗原千絵子. EU (欧州連合) における臨床試験制度の改革. 臨床評価. 2014; 42(2): 485-500.
- 43) 栗原千絵子. 臨床試験・研究対象者保護法制の国際比較—国際規範, 日本, 米国, 欧州, 韓国, 台湾, 南アフリカ—. 臨床評価. 2017; 45(3): 649-65.
- 44) U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21 Food and drugs, Part 361 Prescription drugs for human use generally recognized as safe and effective and not misbranded: drugs used in research, Sec. 361.1 Radioactive drugs for certain research uses; 1975 Jul 25.
- 45) Department of Homeland Security; Department of Agriculture; Department of Energy; National Aeronautics and Space Administration; Department of Commerce; Social Security Administration; Agency for International Development; Department of Housing and Urban Development; Department of Labor; Department of Defense; Department of Education; Department of Veterans Affairs; Environmental Protection Agency; Department of Health and Human Services; National Science Foundation; Department of Transportation. Federal Policy for the Protection of Human Subjects. Final rule. *Federal Register*. 2017; 82(12): 7149-274.
- 46) 栗原千絵子. 韓国における生命倫理安全法の改正—包括的な被験者保護と研究の質保証の体制, 日本との比較—. 臨床評価. 2012; 40(1): 79-90.
- 47) Laws & Regulations Database of The Republic of China. Ministry of Health and Welfare. Human Subjects Research Act. Announced date: 2011 Dec 28
- 48) Chen I. Challenges in regulating biomedical research: The Human Subject Research Act and the Human Biobank Management Act in Taiwan. *Clin Eval*. 2014; 42(2): 459-66.
- 49) World Medical Association. WMA Declaration of Taipei on ethical considerations regarding health databases and biobanks. Adopted by the 53rd WMA General Assembly, Washington, DC, USA, October 2002 and revised by the 67th WMA General Assembly, Taipei, Taiwan, October 2016.
- 50) Laws & Regulations Database of The Republic of China. Ministry of Health and Welfare. Human Biobank Management Act. Amended date: 2012 Aug 8.
- 51) 厚生労働省医政局研究開発振興課長. 臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について. 平成30年11月30日 医政研発1130第17号.
- 52) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH-Harmonised Tripartite Guideline: Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. M3(R2). Current Step 4 version, dated 11 June 2009. [厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について. 平成22年2月19日

薬食審査発0219第4号.]

- 53) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies. 2006 Jan 12.
- 54) 厚生省 中央薬事審議会答申. 医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の内容. 平成9年3月13日.
- 55) 深谷 愛, 吉谷隆志. 新医薬品の非臨床試験に対する適合性書面調査について. 第22回GLP研修会. 平成28年9月26日東京;平成28年9月30日大阪 [cited 2019 Apr 20]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000215168.pdf>
- 56) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); Office of Regulatory Affairs (ORA). Guidance for Industry: CGMP for Phase 1 Investigational Drugs. July 2008.
- 57) 厚生労働省医政局研究開発振興課長. 臨床研究に用いる医薬品等の品質の確保のために必要な措置について. 平成30年3月2日 医政研発0302第5号.
- 58) 厚生労働省医薬食品局長. 治験薬の製造管理, 品質管理等に関する基準 (治験薬GMP) について. 平成20年7月9日 薬食発0709002号.
- (投稿日: 2019年5月12日)
(受理日: 2019年5月21日)

* * *