

# 臨床研究

平成28年7月27日(水)

JSGT 臨床試験トレーニングコース

厚生労働省 医政局 研究開発振興課

再生医療等研究推進室長補佐

虎島 泰洋

# 2016JSGT臨床試験トレーニングコース COI 開示

発表者名： 虎島 泰洋

演題発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある企業などはありません。

# 本日の内容

- 再生医療等安全性確保法について
  - 施行状況
  - 臨床研究をめぐる動き
    - 臨床研究中核病院
    - 臨床研究に関する倫理指針
    - 臨床研究の法制化
- 先進医療

# 再生医療等安全性確保法について

# 今後の再生医療の実用化を促進する制度的枠組み

再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律【議員立法】平成25年4月26日成立、5月10日公布・施行

再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図る

## 自由診療

## 臨床研究

### 再生医療等安全性確保法

【平成25年11月20日成立、11月27日公布】  
【平成26年11月25日施行】

再生医療等の安全性の確保等を図るため、再生医療等の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を新たに設ける。

迅速性

細胞培養加工について、医療機関から企業への外部委託を可能に

安全性

再生医療等のリスクに応じた三段階の提供基準と計画の届出等の手続、細胞培養加工施設の基準と許可等の手続を定める

## 製造販売

### 薬事法改正法

【平成25年11月20日成立、11月27日公布】  
【平成26年11月25日施行】

再生医療の実用化に対応できるよう、再生医療等製品の特性を踏まえた承認・許可制度を新設するため、改正を行う。

再生医療等製品の特性に応じた早期承認制度の導入

患者への説明と同意、使用の対象者に関する事項の記録・保存など市販後の安全対策

安全な再生医療を迅速かつ円滑に

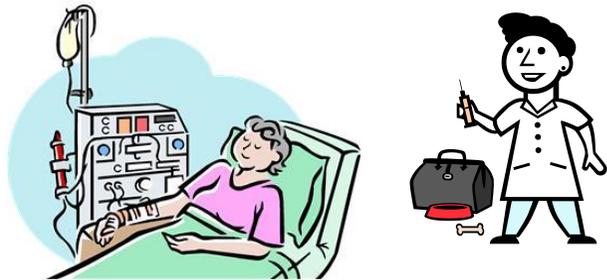
多くの製品を、より早く

# 再生医療等安全性確保法と医薬品医療機器等法

## 再生医療等

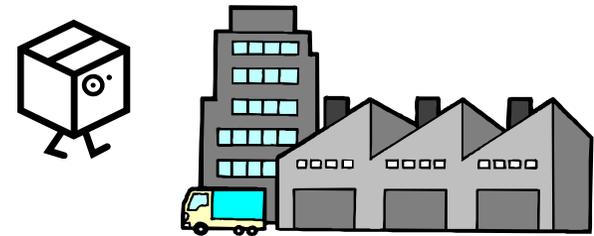
医療機関内で医療\*  
として提供される場合

(\*再生医療等製品や確立された医療技術を除く)



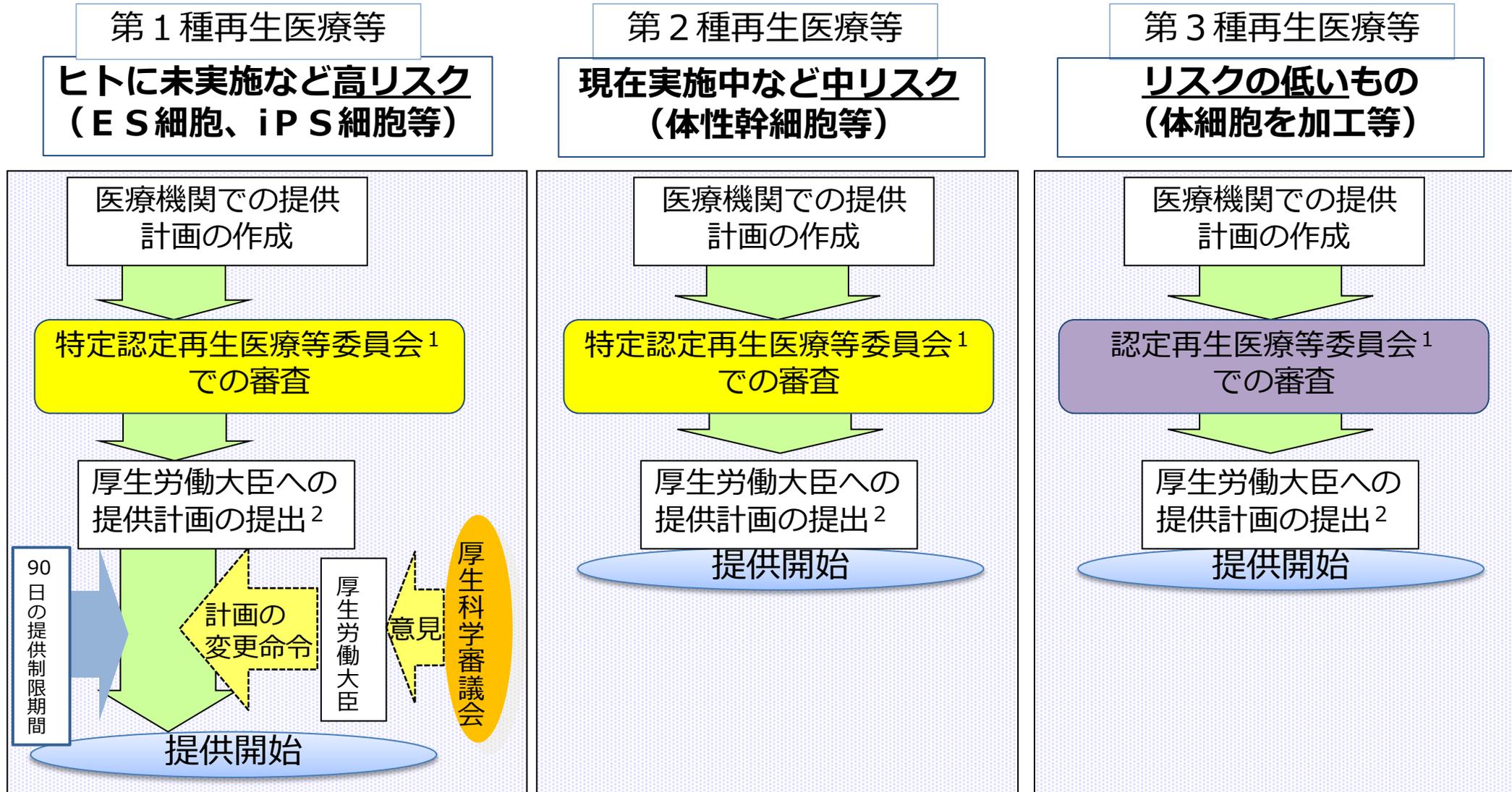
再生医療等安全性確保法

企業が再生医療等製品  
として製造する場合



医薬品医療機器法

# リスクに応じた再生医療等安全性確保法の手続き



(注1) 「認定再生医療等委員会」とは、再生医療等技術や法律の専門家等の有識者からなる合議制の委員会で、一定の手続により厚生労働大臣の認定を受けたものをいい、「特定認定再生医療等委員会」は、認定再生医療等委員会のうち、特に高度な審査能力、第三者性を有するもの。

(注2) 厚生労働大臣への提供計画の提出の手続を義務付ける。提供計画を提出せずに再生医療等を提供した場合は、罰則が適用される。

# 法の対象範囲 イメージ

## 要件 1

目的（以下のいずれか）

- ア 人の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成
- イ 人の疾病の治療又は予防

法の対象となるもの

法の対象とならない  
医療技術として  
政令で列挙するもの

## 要件 2

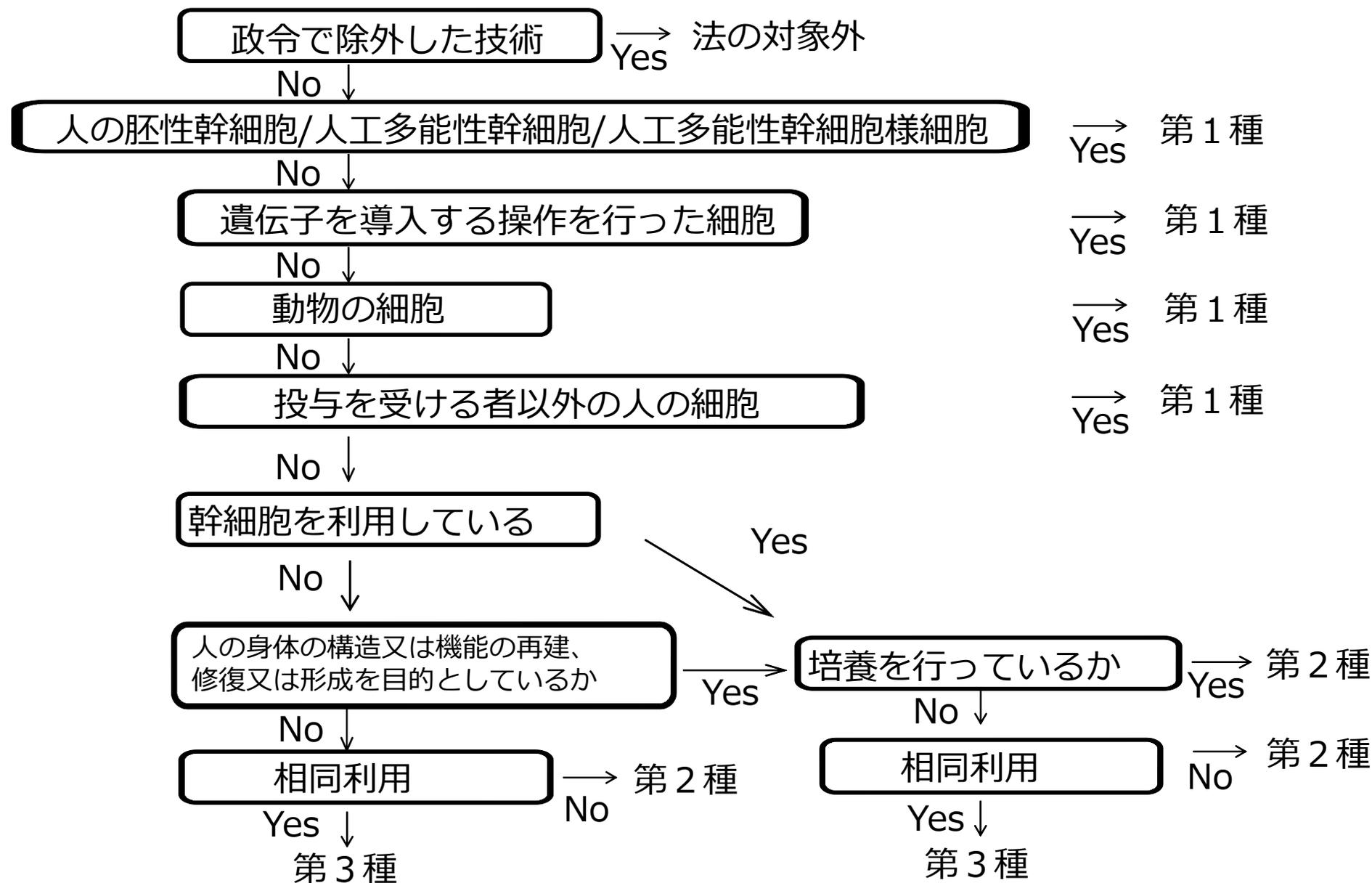
細胞加工物を用いるもの

政令

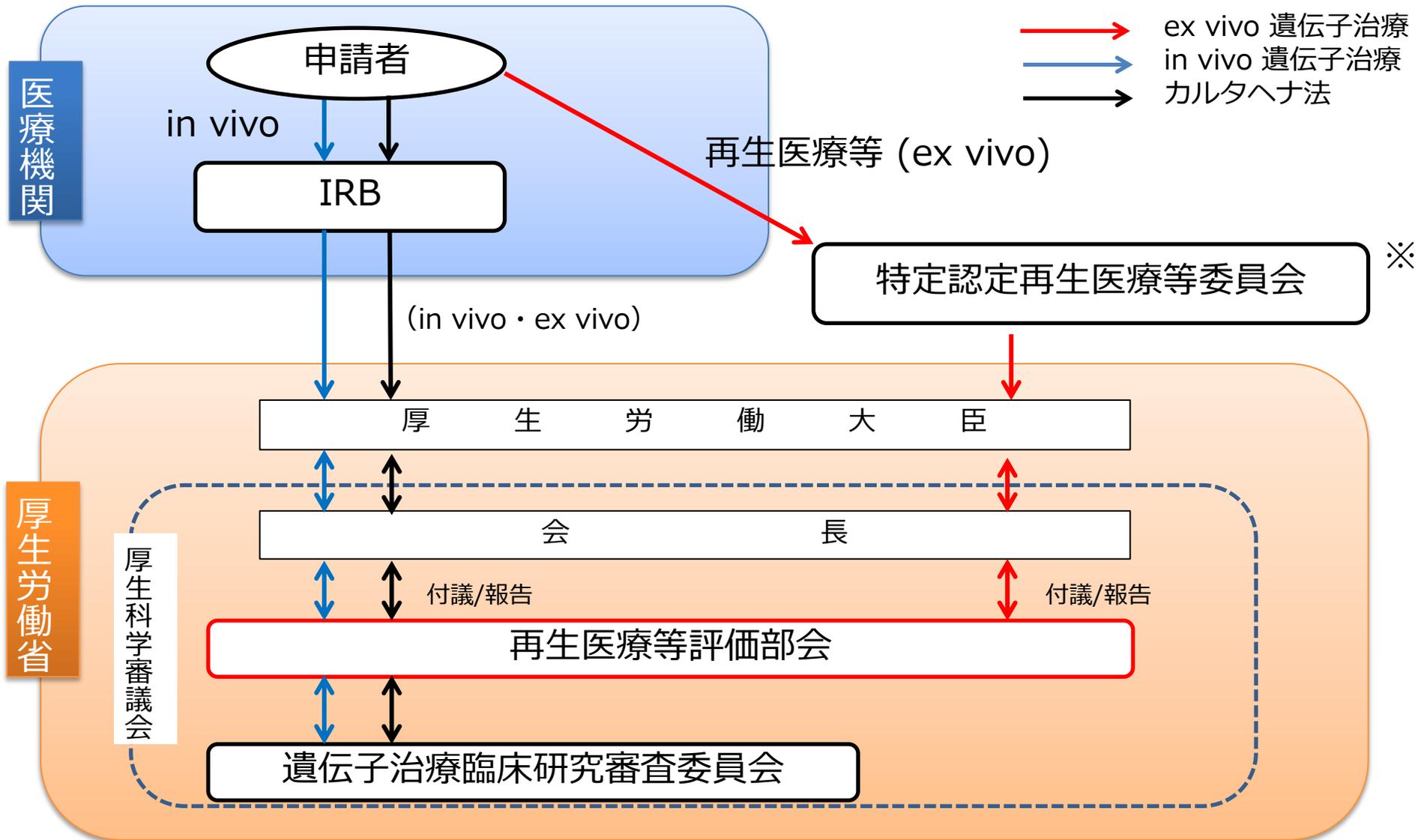
- ・ 輸血
- ・ 造血幹細胞移植
- ・ 生殖補助医療

「加工」とは、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。

# 第1種・第2種・第3種再生医療等技術のリスク分類



# 遺伝子治療臨床研究の申請及び審査イメージ



※ ex vivo遺伝子治療等について専門的な審査が可能な特定認定再生医療等委員会

# 遺伝子治療臨床研究指針と再生医療等安全性確保法

## 遺伝子治療等臨床研究に関する指針（抜粋）

**第3 1** 第12から第34までの規定は、遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与する遺伝子治療等臨床研究については、適用しない。

## 施行通知（平成27年 科発0812 第1号）

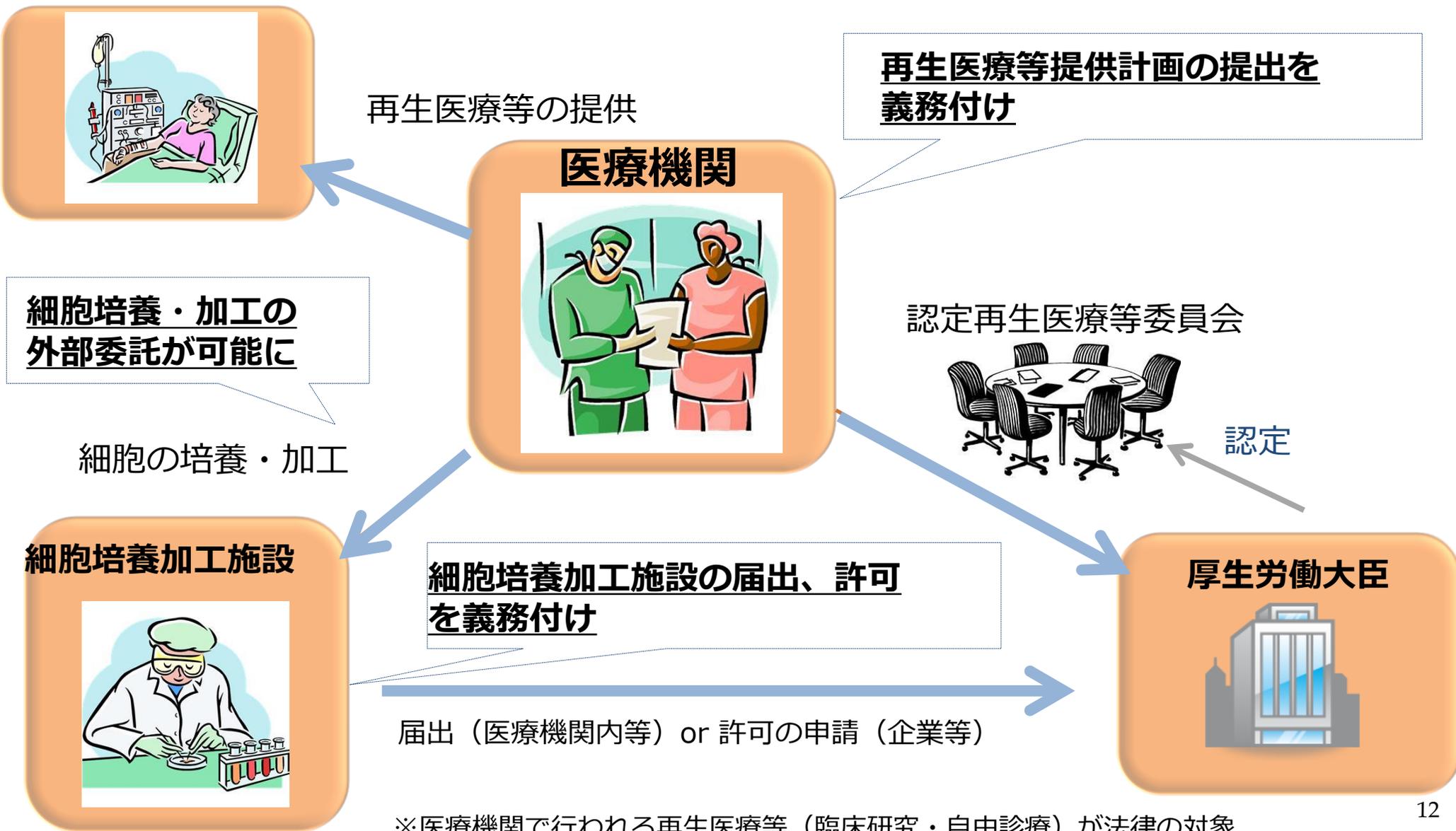
### 第4 研究計画書の記載事項等に関する事項

（1）指針第十八の一及び二の「研究計画書の記載事項」及び「研究計画書に添付しなければならない資料」の具体的な内容は、各々別表1及び別表2のとおりである。

（中略）

別表1の別添については、「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）に基づくex vivo遺伝子治療等臨床研究の提供計画に係る研究計画書の作成においても、準拠することが望ましい。

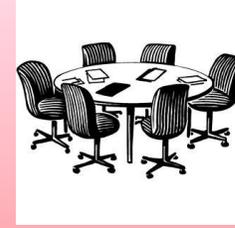
# 再生医療等安全性確保法の手続き等のイメージ



# 疾病等の報告

再生医療等の提供によるものと疑われる疾病、障害、死亡又は感染症の発生

認定再生医療等委員会



報告  
意見

報告

再生医療等の提供が  
適当でない旨の意見を  
述べた場合

再生医療等の提供によるものと疑われる疾病、障害、死亡又は感染症の発生

届出

必要書類

行政指導、改善命令、  
緊急命令

厚生労働大臣



特定細胞加工物の製造業務の安全性の確保に重大な支障を及ぼす事態が生じた場合、必要な措置を講じ、その旨を報告

報告

必要な措置

行政指導、改善命令、緊急命令、許可の取消し等

疾病等の発生

医療機関



発生した事態及び講じた  
措置について通知

細胞培養加工施設



重大事態の発生

届出

報告

# 定期報告

## 細胞培養加工施設



## 医療機関



## 認定再生医療等委員会



報告 ※

法第20条

- ・再生医療等を受けた者の数
- ・疾病等の発生状況及びその後の経過
- ・安全性及び科学的妥当性についての評価等

法第46条

- ・製造した特定細胞加工物の製造件数
- ・苦情の発生状況について
- ・製造した特定細胞加工物に係る疾病等の発生に係る情報（特定細胞加工物の提供先医療機関から情報提供のあったもの）

報告 \*

法第21条

- ・再生医療等を受けた者の数
- ・疾病等の発生状況及びその後の経過
- ・安全性及び科学的妥当性についての評価
- ・再生医療等の提供の状況に対し認定再生医療等委員会が述べた意見の内容等

報告 ※

意見

意見を述べた場合は、医療機関は必要な措置をとる

定期報告は1年ごと

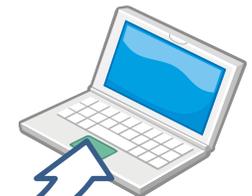
\* 60日以内

※ 90日以内（医療機関が厚生労働大臣に報告する際には認定再生医療等委員会の意見を添えて）



厚生労働大臣

概要を公表



# 罰則

## 【3年以下の懲役若しくは300万円以下の罰金】

緊急命令に違反した場合

## 【1年以下の懲役若しくは100万円以下の罰金】

- ① 第一種再生医療等提供計画の提出の規定に違反して、その提出をせず、又は記載すべき事項を記載せず、虚偽の記載をしてこれを提出して、第一種再生医療等を提供した場合
- ② 第一種再生医療等提供計画に変更が生じたときは、第一種再生医療等を提供する時と同様の手続を踏んで提出しなければならないにも関わらず、当該規定に違反して、病院又は診療所の管理者が、その提出をせず、又は記載すべき事項を記載せず、虚偽の記載をしてこれを提出して、第一種再生医療等を提供した場合
- ③ 病院又は診療所の管理者が、第一種再生医療等提供計画の変更命令に従わなかった場合
- ④ 病院又は診療所の管理者が提供制限期間の規定に違反して第一種再生医療等を提供した場合
- ⑤ 医師又は歯科医師が、提出された第一種再生医療等提供計画に記載された再生医療等であること及び提供制限期間が経過していることを確認せずに第一種再生医療等を行った場合
- ⑥ 第一種再生医療等提供計画の提出をした病院又は診療所の管理者が、医療の提供制限命令に従わなかった場合
- ⑦ 認定再生医療等委員会の委員若しくは認定再生医療等委員会の審査等業務に従事する者又はこれらの者であった者が、審査等業務に関して知り得た秘密を漏らした場合

# 罰則

## 【50万円以下の罰金】

- ① 病院又は診療所の管理者が、再生医療等提供計画の提出の規定に違反して、その提出をせず、又は記載すべき事項を記載せず、虚偽の記載をしてこれを提出して、第二種再生医療等又は第三種再生医療等を提供した場合
- ② 第二種再生医療等提供計画又は第三種再生医療等提供計画に変更が生じたとき（厚生労働省令で定める軽微な変更を除く。）は、第二種再生医療等又は第三種再生医療等を提供する時と同様の手続を踏んで提出しなければならないにも関わらず、当該規定に違反して、病院又は診療所の管理者が、その提出をせず、又は記載すべき事項を記載せず、虚偽の記載をしてこれを提出して、第二種再生医療等又は第三種再生医療等を提供した場合
- ③ 医師又は歯科医師が、提出された第二種再生医療等提供計画又は第三種再生医療等提供計画に記載された再生医療等であることを確認せずに、第二種再生医療等又は第三種再生医療等を行った場合
- ④ 医師又は歯科医師が、再生医療等に係る記録の作成をせず、又は虚偽の記録を作成した場合
- ⑤ 病院又は診療所の管理者が、再生医療等の記録の保存をしなかった場合
- ⑥ 第二種再生医療等提供計画又は第三種再生医療等提供計画を提出した者が、医療の提供制限命令に従わなかった場合
- ⑦ 再生医療等を提供する病院又は診療所の管理者が、厚生労働大臣から求められた報告をせず、若しくは虚偽の報告をし、立入検査を拒み、妨げ、若しくは忌避し、又は質問に対して、正当な理由なしに答弁せず、若しくは虚偽の答弁をした場合

# 罰則

## 【6月以下の懲役又は30万円以下の罰金】

- ① 許可を受けないで、特定細胞加工物の製造を行った場合
- ② 特定細胞加工物の製造をする者が、この法律の規定により緊急命令を受けた場合に、その命令に従わなかった場合
- ③ 許可事業者が細胞培養加工施設の使用禁止処分に違反した場合
- ④ 許可事業者が改善命令に違反した場合
- ⑤ 許可事業者が業務の停止命令に違反した場合

## 【20万円以下の罰金】

- ① 特定細胞加工物の製造の届出を行わないで、又は虚偽の届出をして、特定細胞加工物の製造をした場合
- ② 届出事業者が細胞培養加工施設の使用禁止処分に違反した場合
- ③ 届出事業者が改善命令に違反した場合
- ④ 特定細胞加工物の製造をする者が、厚生労働大臣から求められた報告をせず、若しくは虚偽の報告をし、立入検査（機構が行うものを含む。）を拒み、妨げ、若しくは忌避し、又は質問（機構が行うものを含む。）に対して、正当な理由なしに答弁せず、若しくは虚偽の答弁をした場合

# 施行状況

# 再生医療等安全性確保法の施行状況（1）

## 認定再生医療等委員会

（平成28年5月31日現在）

委員会の 分類	地方厚生局							合計
	北海道	東北	関東信越	東海北陸	近畿	中国四国	九州	
特定認定	2	1	18	3	9	3	2	38
認定	2	4	52	10	18	3	9	98
合計	4	5	70	13	27	6	11	136

# 再生医療等安全性確保法の施行状況（2）

## 細胞培養加工施設

（平成28年5月31日現在）

許可等の分類	地方厚生局							合計
	北海道	東北	関東信越	東海北陸	近畿	中国四国	九州	
許可	1	1	22	5	9	0	3	41
届出	81	110	1031	246	411	180	311	2,370
合計	82	111	1053	251	420	180	314	2,411

認定	—							1 (韓国)
----	---	--	--	--	--	--	--	-----------

# 再生医療等安全性確保法の施行状況（3）

## 再生医療等提供計画

（平成28年5月31日現在）

### 【研究】

分類	地方厚生局							合計
	北海道	東北	関東信越	東海北陸	近畿	中国	九州	
第1種	0	1	6	3	2	1	1	14
第2種	0	0	11	5	9	4	3	32
第3種	0	0	33	5	2	2	5	46
合計	0	1	50	13	13	7	9	93

### 【治療】

第1種	0	0	0	0	0	0	0	0
第2種	6	0	26	4	13	0	6	55
第3種	105	160	1,252	352	528	233	359	2,989
合計	111	160	1,278	356	541	233	365	3,044

# 臨床研究をめぐる動き

# 臨床研究・治験の現状・課題

- 日本は基礎研究のレベルは高いが、**応用研究、臨床研究などの基盤が脆弱**で、基礎研究の成果が**医薬品の実用化に結びついていない**。
- 難病など患者数が少なく企業が開発し難い病気の治験を実施できていない。
- 新しい医薬品・医療機器などの**質の高い臨床研究を国内で実施できる施設が少ない**。
- 病院の規模が小さく、大規模な臨床研究・治験を実施しづらい。

## 【論文数の国際比較】

基礎研究		海外の一流誌 3誌の合計(※1)
1	米	2,011
2	独	386
3	英	284
4	<b>日</b>	<b>266</b>

臨床研究		海外の一流誌 3誌の合計(※2)
1	米	2,105
2	英	685
3	カナダ	435
16	中国	97
25	<b>日</b>	<b>55</b>

※1 Nature Medicine (米)、Cell (米)、Journal of Experimental Medicine (米)

※2 New England Journal of Medicine (米)、Lancet (英)、JAMA (米)

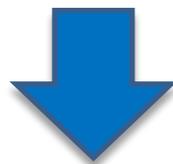
# 臨床研究・治験活性化5か年計画2012

平成24年 3月30日 文部科学省・厚生労働省

平成24年10月15日 アクションプラン策定

## 臨床研究・治験活性化5か年計画2012の目標

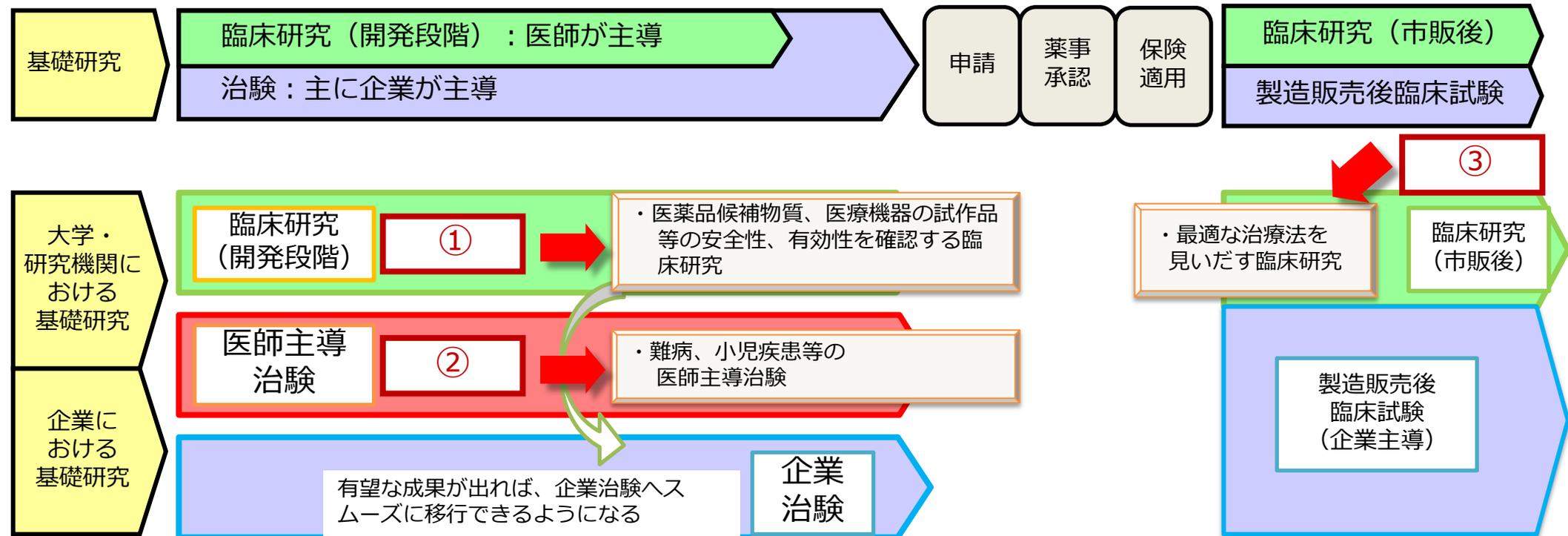
1. 日本の国民に医療上必要な医薬品、医療機器を迅速に届ける
2. 日本発のシーズによるイノベーションの進展、実用化につなげる
3. 市販後医薬品等の組み合わせにより、最適な治療法等を見出すためのエビデンスの構築を進める



日本の医療水準の向上

日本発のイノベーションを世界に発信

# 日本における臨床研究の課題



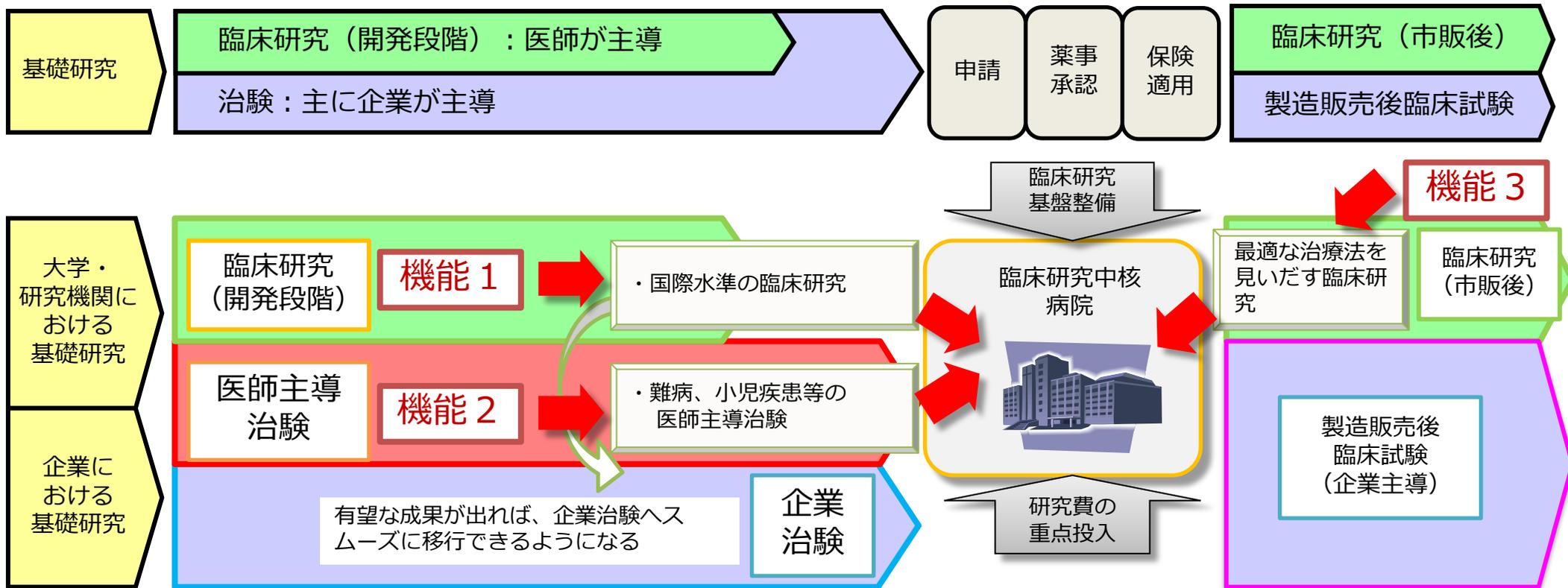
## 課題

- ① 基礎研究で得られた医薬品候補物質、医療機器等について臨床研究を行い、安全性、有効性を確認する段階  
臨床研究の質が薬事承認申請データとして利用可能な水準を満たしていない。
- ② 患者数の少ない難病・小児等の領域で、医師主導治験によりエビデンスを創出する段階  
難病など、医薬品等の開発には医師主導治験が必要とされる領域で、医師主導治験が実施できていない。
- ③ 市販後に、既存薬の組合せ等により最適な治療法を見いだす臨床研究を実施する段階  
臨床研究支援体制が不十分で市販されている医薬品・医療機器の効果を最適化する臨床研究が実施できていない。

# 国際水準で臨床研究を実施する「臨床研究中核病院」を整備する必要性

日本における臨床研究の課題を解決するため、重点疾患領域において、以下の機能を有する「臨床研究中核病院」の整備を進めるべきではないか。

- 機能 1** 大学等発の医薬品候補物質等を用いた**国際水準（ICH-GCP準拠）の臨床研究**を実施できる。
- 機能 2** 患者数の少ない難病・小児等の**医師主導治験**を実施できる。
- 機能 3** 市販後に既存薬の組合せ等により**最適な治療法を見いだす臨床研究**を実施できる



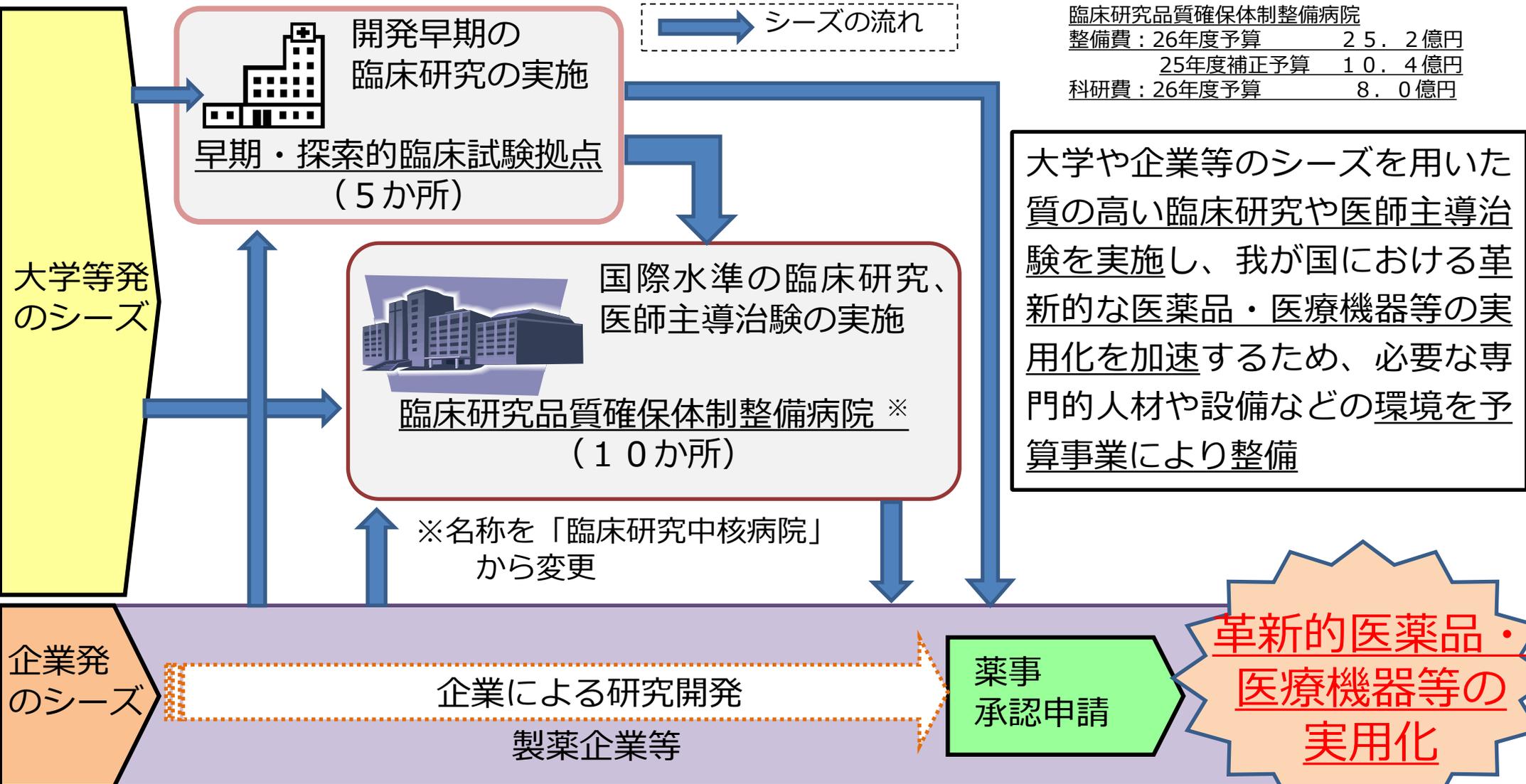
# 臨床研究中核病院

# 予算事業による臨床研究・治験の環境整備 (平成23年度～)



早期・探索的臨床試験拠点	
整備費：26年度予算	10.2億円
25年度補正予算	3.7億円
科研費：26年度予算	6.3億円

臨床研究品質確保体制整備病院	
整備費：26年度予算	25.2億円
25年度補正予算	10.4億円
科研費：26年度予算	8.0億円



# 予算事業による臨床研究拠点

## 早期・探索的臨床試験拠点（5か所）

\* ヒトに初めて新規薬物・機器を投与・使用する臨床研究を世界に先駆けて行う拠点

- 国立がん研究センター
- 大阪大学医学部附属病院
- 国立循環器病研究センター

- 東京大学医学部附属病院
- 慶應義塾大学病院

（平成23年7月採択）

## 臨床研究品質確保体制整備病院（10か所）

\* 国際水準（ICH-GCP準拠）の臨床研究や医師主導治験の中心的役割を担う拠点

- 北海道大学病院 （平成24年度選定施設）
- 千葉大学医学部附属病院
- 名古屋大学医学部附属病院
- 京都大学医学部附属病院
- 九州大学病院

（平成24年5月採択）

- 東北大学病院 （平成25年度選定施設）
- 群馬大学医学部附属病院
- 国立成育医療研究センター
- 国立病院機構 名古屋医療センター
- 岡山大学病院

（平成25年4月採択）

## 日本主導型グローバル臨床研究拠点（2か所）

\* 日本主導の国際共同臨床研究を実施するために必要な支援を行う拠点

- 先端医療振興財団

- 北里大学病院 （平成24年6月採択）

# 医療法に基づく臨床研究中核病院

日本発の革新的医薬品・医療機器等の開発を推進するため、国際水準の臨床研究等の中心的役割を担う病院を「臨床研究中核病院」として医療法上に位置づけ（平成27年4月施行）

医療法に基づく臨床研究中核病院になることで期待されること

- ①臨床研究・治験に参加したい被験者が集まり、症例が集積される
- ②臨床研究・治験を実施するための優れた研究者等の人材が集まってくる
- ③他の施設からの相談や研究の依頼が集まってくる



# 臨床研究中核病院の承認要件について

医療法第四条の三に規定されている臨床研究中核病院の承認要件について、「能力」、「施設」、「人員」の観点から検討。

能力要件 <small>(四条の三第一項第一号～第四号,第十号)</small>		施設要件 <small>(四条の三第一項第五号、 六号、八号、九号)</small>	人員要件 <small>(四条の三第一項第七号)</small>	
実施体制	実績 (別紙参照)	(参考) 法律上の規定		
<ul style="list-style-type: none"> <li>○不適正事案の防止等のための管理体制の整備                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・病院管理者の権限及び責任を明記した規程等の整備</li> <li>・病院管理者を補佐するための会議体の設置</li> <li>・取組状況を監査する委員会の設置</li> </ul> </li> <li>* 上記の他、申請時に過去の不適正事案の調査、再発防止策の策定等の義務づけ。</li> <li>○以下の体制について担当部門・責任者の設置、手順書の整備等を規定                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床研究支援体制</li> <li>・データ管理体制</li> <li>・安全管理体制</li> <li>・倫理審査体制</li> <li>・利益相反管理体制</li> <li>・知的財産管理・技術移転体制</li> <li>・国民への普及・啓発及び研究対象者への相談体制</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○自ら行う特定臨床研究の実施件数</li> <li>○論文数</li> </ul>	I 特定臨床研究に関する計画を立案し実施する能力	<ul style="list-style-type: none"> <li>○診療科                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・10以上</li> </ul> </li> <li>○病床数                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・400以上</li> </ul> </li> <li>○技術能力について外部評価を受けた臨床検査室</li> </ul> <p>※特定機能病院の要件を参考に設定。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○臨床研究支援・管理部門に所属する人員数                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・医師・歯科医師 5人</li> <li>・薬剤師 10人</li> <li>・看護師 15人</li> <li>・臨床研究コーディネーター 12人</li> <li>・データマネージャー 3人</li> <li>・生物統計家 2人</li> <li>・薬事承認審査機関経験者 1人</li> </ul> </li> </ul> <p>※平成23年度に選定された5拠点の整備状況を参考に設定。</p>
	○主導する多施設共同の特定臨床研究の実施件数	II 他の医療機関と共同して特定臨床研究を行う場合に主導的な役割を果たす能力		
	○他の医療機関が行う特定臨床研究に対する支援件数	III 他の医療機関が行う特定臨床研究の援助を行う能力		
	○特定臨床研究を行う者等への研修会の開催件数	IV 特定臨床研究に関する研修を行う能力		

# 特定臨床研究の実績要件について

## 1. 特定臨床研究を実施する能力（Ⅰ、Ⅱ）に関する基準値

- 特定臨床研究の実施件数は、基本的に医師主導治験について、①自ら実施した件数、②多施設共同研究を主導した新規件数について設定。併せて関連する論文数も設定。
- 基準値は「健康・医療戦略」の達成目標との整合を図りつつ、平成23年度に選定された5拠点の実績を参考に設定。

※ただし、特定疾病領域（医療上の必要性が高いものの企業による開発が進まない、難病・希少疾病、小児疾患、新興・再興感染症）を中心に行う病院については、要件を緩和。

特定臨床研究の新規実施件数(過去3年間)		特定臨床研究に関する論文数 (過去3年間)
①自ら実施した件数 (括弧内は特定疾病領域の場合)	②多施設共同研究を主導した件数 (括弧内は特定疾病領域の場合)	(括弧内は特定疾病領域の場合)
医師主導治験が4件(2件) 又は 臨床研究*が80件(40件) (ただし医師主導治験を1件以上実施)	医師主導治験が2件(1件) 又は 臨床研究*が30件(15件)	45件 (22件)
*医薬品・医療機器等を用い、介入・侵襲を伴うものに限る。	*医薬品・医療機器等を用い、介入・侵襲を伴うものに限る。	

## 2. 特定臨床研究を援助する能力（Ⅲ）・研修を行う能力（Ⅳ）に関する基準値

- 基準値は平成23年度に選定された5拠点の実績を参考に設定。

- ・ 他の医療機関が行う特定臨床研究に対する援助の件数 15件(過去1年間)
- ・ 特定臨床研究を実施する者を対象とする研修会の開催件数 6件(過去1年間)
- ・ 特定臨床研究を支援する者を対象とする研修会の開催件数 6件(過去1年間) 等

# 承認された臨床研究中核病院

- 承認年月日：平成28年3月25日
  - 国立大学法人 東京大学医学部附属病院
  - 学校法人 慶應義塾大学病院
- 承認年月日：平成28年1月27日
  - 国立大学法人 名古屋大学医学部附属病院
  - 国立大学法人 九州大学病院
- 承認年月日：平成27年9月29日
  - 国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院
- 承認年月日：平成27年8月7日
  - 国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院
  - 国立大学法人 東北大学病院
  - 国立大学法人 大阪大学医学部附属病院

# 臨床研究に関する倫理指針

# 臨床研究と治験の枠組み（イメージ）



## 学術目的

医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施されるヒトを対象とする研究  
○介入研究 ○観察研究 に分類される。

## 臨床研究に関する倫理指針等を遵守

被験者保護を重視する観点から研究者等が遵守すべき事項を規定。データの信頼性保証に関する規定がGCPほど厳格ではない。

## 薬機法の承認取得目的

医薬品・医療機器の開発のために薬機法の承認申請の際に提出すべき資料の収集を目的として実施される試験のうちヒトを対象とする研究

## 薬機法、GCP省令を遵守

被験者保護に関する規定のほか、モニタリング、監査、記録の保存など、データの信頼性保証に関する規定あり。

# 臨床研究に関する様々な規制

2002年改訂

No **医薬品・医療機器等の承認申請を  
目的としているか?** Yes

治験以外の臨床研究

治験※

ヒト幹細胞  
研究

遺伝子  
治療研究

遺伝子  
解析研究

疫学研究

左記指針及び他法  
令の適用範囲でない  
臨床研究

※  
医師が実施する  
ことも可能

ヒト幹細胞  
を用いる  
臨床研究に  
関する  
指針

遺伝子  
治療臨床研  
究に  
関する  
指針

ヒトゲノ  
ム・  
遺伝子解析  
研究に  
関する  
倫理指針

疫学研究に  
関する  
倫理指針

臨床研究に  
関する  
倫理指針

**薬事法**※  
医薬品GCP  
医療機器GCP

告示

省令

医師主導（主として 臨床研究）：  
医師が科学的・倫理的な計画立案～データの取りまとめ、  
信頼性、資金調達等に責任を持つ

企業主導（治験）：  
開発を行う企業が計画立案～データの取りまとめ等に  
責任を持つ  
医療機関は企業からの依頼を受けて、省令、計画を遵  
守して実施し、データを提供

# 臨床研究に関する様々な規制

2014年以降

No **医薬品・医療機器等の承認申請を目的としているか?** Yes

治験以外の臨床研究

治験※

再生医療等研究

In vivo 遺伝子治療研究

遺伝子解析研究

左記指針及び他法令の適用範囲でない臨床研究

※ 医師が実施することも可能

再生医療等の安全性の確保等に関する **法律**

遺伝子治療臨床研究に関する指針

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

**薬機法**※  
医薬品GCP  
医療機器GCP  
再生医療GCTP

告示

省令

医師主導（主として 臨床研究）：  
医師が科学的・倫理的な計画立案～データの取りまとめ、信頼性、資金調達等に責任を持つ

企業主導（治験）：  
開発を行う企業が計画立案～データの取りまとめ等に責任を持つ  
医療機関は企業からの依頼を受けて、省令、計画を遵守して実施し、データを提供

# 「疫学研究に関する倫理指針」及び 「臨床研究に関する倫理指針」の統合

疫学研究に関する倫理指針  
(以下「疫学指針」)

平成14年施行(平成19年全部改正)  
(文部科学省・厚生労働省告示)

臨床研究に関する倫理指針  
(以下「臨床指針」)

平成15年施行(平成20年全部改正)  
(厚生労働省告示)

人を対象とする  
医学系研究に関する  
倫理指針  
(以下「統合指針」)

平成25年2月～  
「疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究  
に関する倫理指針の見直しに係る合同委員  
会」(文部科学省・厚生労働省合同委員  
会)において検討  
平成27年4月 施行

# 指針統合の背景

どちらの指針を適用するか分かりにくいという現場の声



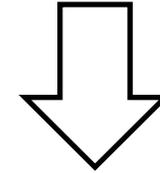
臨床指針の改正報告において  
両指針統合の検討要請  
(平成20年7月)



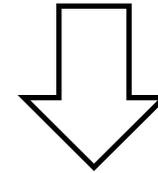
厚生科学審議会科学技術部会において  
両指針合同見直しの要請 (平成24年  
10月)



疫学指針及び臨床指針の見直しに係る合同委員会 (平成25年2月~)



「臨床研究・治験活性化5カ年計画  
2012」で両指針関係性見直しの要請  
(平成24年3月)



〔 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会報告書 (平成26年4月) により、臨床研究不正への対応を求められる。 〕

# 教育・研修

	疫学指針	臨床指針	統合指針（案）
研究者等	記載なし	研究に先立ち 教育・研修を受講	研究に先立ち、継続して 教育・研修を受講
研究機関の長	【指導者の責務】 学生等に対し指導・ 監督	教育・研修を受講の 確保	・教育・研修の受講確保 ・自らも教育・研修を受講
倫理審査委員会 委員等	記載なし	記載なし	審査等業務に先立ち、適宜継 続して教育・研修を受講
倫理審査委員会 の設置者	記載なし	教育・研修の受講確 保に努める	教育・研修の受講確保

# 倫理審査委員会の要件

	疫学指針	臨床指針	統合指針(案)
設置要件	研究機関内	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 臨床研究機関の長</li> <li>・ 一般社団法人又は一般財団法人</li> <li>・ 医療関係者により構成された学術団体 等</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 事務を的確に行う能力</li> <li>・ 継続的な運営能力</li> <li>・ 中立的かつ公正な運営能力</li> </ul>
委員構成	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 自然科学の有識者</li> <li>・ 人文・社会科学の有識者</li> <li>・ 一般の立場を代表する者</li> <li>・ 外部委員</li> <li>・ 男女両性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 自然科学の有識者</li> <li>・ 人文・社会科学の有識者</li> <li>・ 一般の立場を代表する者</li> <li>・ 外部委員</li> <li>・ 男女両性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>①自然科学の有識者</li> <li>②人文・社会科学の有識者</li> <li>③一般の立場を代表する者</li> <li>④外部委員</li> <li>⑤男女両性</li> <li>⑥5名以上</li> <li>※①～③は重複不可</li> <li>※必要に応じて追加</li> </ul>
審議又は採決要件	記載なし	人文・社会科学の有識者又は一般の立場を代表する有識者が1名以上出席	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 構成①～⑥と同様とする</li> <li>・ 原則全会一致</li> </ul>

# 倫理審査委員会の審査

	疫学指針	臨床指針	統合指針（案）
迅速審査	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究計画の軽微な変更</li> <li>共同研究であって、主たる研究機関で倫理審査委員会の承認を受けているもの</li> <li>研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まない研究計画</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>共同研究であって全体の審査を既に受けているもの</li> <li>研究計画書の軽微な変更</li> <li>侵襲及び介入を伴わない研究</li> <li>軽微な侵襲を伴う研究であって、介入を行わないもの</li> </ul>
付議不要	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下の要件を全て満たす               <ul style="list-style-type: none"> <li>ア 個人情報を取り扱わない</li> <li>イ 人体採取試料を用いない</li> <li>ウ 観察研究であり人体への負荷又は介入を伴わない</li> <li>エ 専ら集計、単純な統計処理等</li> </ul> </li> <li>データの集積又は統計処理のみの受託</li> </ul>		<p style="text-align: center; color: red;">＜付議不要を削除＞</p>

# 研究の信頼性の確保（1）

## ○利益相反の管理

研究者等	●自らの利益相反について適切に対応。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等に説明。
研究責任者	●商業活動に関連し得る研究を実施する場合には、当該研究に係る利益相反に関する状況を把握し、 <b>研究計画書に記載</b>

## ○モニタリング及び監査

【対象とする研究】 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を伴うもの

研究責任者	●研究計画書に定めるところにより、 <b>モニタリング及び監査を実施</b>
研究機関の長	●研究に関する情報等の閲覧その他 <b>モニタリング及び監査の実施に協力</b>

※ 監査は必要に応じて実施。

# 研究の信頼性の確保（2）

## ○研究に係る試料及び情報等の保管

研究者等	● 研究に用いられる情報等を正確に作成
研究責任者	● <b>研究計画書</b> に研究に関する試料・情報等の保管方法について記載 ● 試料・情報等の保管状況について、 <b>研究機関の長</b> へ報告
研究機関の長	● 試料・情報等の <b>保管に関する手順書</b> を作成の上、 <b>必要な体制を整備</b> し、適切に管理 ● 研究に係る情報等を <b>可能な限り長期間保存</b> するよう努め、侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を伴うものについては、以下の図のとおり保管 ● 試料・情報等を廃棄する際は、匿名化



# 臨床研究の法制化

# 臨床研究事案に関する主な報道

	概要
ディオバン事案	<p>ノバルティス社の高血圧症治療薬ディオバンに係る臨床研究において、データ操作等があり、研究結果の信頼性や研究者の利益相反行為等の観点から社会問題化（平成25年夏）。（東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学、滋賀医科大学、千葉大学、名古屋大学が関連）</p> <p>平成26年1月にノバルティス社を薬事法違反の疑いで刑事告発。また、厚生労働省検討委員会の検討結果について、報告書として公表（同年4月）。</p>
白血病治療薬タシグナ事案（SIGN試験）	<p>ノバルティス社の白血病治療薬タシグナに係る医師主導の臨床研究において、全ての患者データがノバルティス社に渡っていたことなど、実質的にノバルティス社が深く関与していたことが東大の中間報告（平成26年3月）及びノバルティス社の第三者委員会の報告書（同年4月）で明らかになった。</p>
CASE-J事案	<p>武田薬品工業の高血圧症治療薬プロプレスについて、既存の高血圧治療薬との比較で、心血管系疾患の発生に統計学的に有意差がないのに、一定期間経過後には差があるかのような誤解を招きかねない広告があったことが発覚（平成26年2月）。</p>
J-ADNI事案	<p>アルツハイマー病における、アミロイドPETを中心としたバイオマーカーの確立を目的とした臨床研究において、データ改ざん等の不正があるのではないかとの報道があった（平成26年1月）。</p>

# 臨床研究の不正事案に関する検討の経緯について

## 【高血圧症治療薬ディオバンの臨床研究事案・その他の臨床研究事案】

### 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会 (平成25年8月～平成26年3月)

ノバルティス社のディオバンに係る臨床研究事案について、事案の状況把握及び再発防止策等の具体的方策を検討。

#### 【報告書概要】 (平成26年4月)

- ・ 「臨床研究に関する倫理指針」の見直しの一環として必要な対応を図る
- ・ 国は、平成26年秋を目処に、臨床研究の信頼回復のための法制度の必要性について検討を進めるべき

### 健康・医療戦略

(平成26年7月22日閣議決定) (抄)

○2014年秋を目処に法制度を含めた臨床研究に係る制度の在り方について検討を進め結論を得、我が国の臨床研究の信頼回復を図る。

### 「臨床研究に関する倫理指針」の見直し 【平成26年12月22日に告示済み】

【新設された主な内容 等】

研究の質の確保・被験者保護、研究機関と製薬企業間の透明性確保のため、以下の規定を新設・充実する方向。

- ① 倫理審査委員会の機能強化と審査の透明性確保のための規定充実
- ② 研究責任者の責務の明確化、教育・研修の規定充実
- ③ データ改ざん防止のため、モニタリング・監査の規定新設
- ④ 資料の保存に関する規定新設
- ⑤ 利益相反に関する規定新設

### 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会

【平成26年12月11日にとりまとめ公表済み】

我が国の臨床研究の信頼を早急に回復するため、法制度を含めた臨床研究に係る制度の在り方について検討。

【主な検討項目】

- ① 臨床研究の質の確保
- ② 被験者の保護
- ③ 製薬企業等の資金提供・労務提供にあたっての透明性の確保及び臨床研究の実施機関における利益相反管理 他

# 「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」報告書（H26.12.11公表）の概要

## 報告書のポイント

### ○ 法規制の範囲

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の双方を勘案し、以下の範囲とすることが妥当。

- ・ **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
- ・ **医薬品・医療機器等の広告に用いられる**ことが想定される臨床研究

### ○ 具体的な規制や対策の内容について

#### (1) 倫理審査委員会

具備すべき委員構成等の要件を設定し、質を確保。

#### (2) 臨床研究に関する情報の公開等

情報公開は透明性確保、不適正事案への対応等に有効。一方で、知的財産権保護への配慮が必要。

研究者に対し、行政による研究計画の事前審査を受けることを求めることについては、学問の自由、医療現場の負担や当局の体制等を踏まえた実効性を考えると、慎重であるべき。

#### (3) 臨床研究の実施基準

モニタリングの実施、記録の保存等について、ICH-GCP等を踏まえた基準の策定・遵守が必要。

#### (4) 有害事象発生時の対応

予期しない重篤な有害事象の倫理審査委員会への報告。保健衛生上の必要性に応じて行政当局が把握。

#### (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

罰則は、改善命令に応じないなどの悪質な場合に限定。

### (6) 製薬企業等の透明性確保

業界の取組について、より一層の努力を求め、製薬企業等の取組状況も踏まえ、法的規制も視野に対応を検討。

### ○ 留意点

臨床研究の質の確保による信頼回復を図りつつ、法規制による研究の萎縮を防止するためには、法規制による対応のみならず、研究者等による自助努力や法規制によらない対応方策とのバランスを図ることが重要。

(参考) 日本と欧米の法的規制の現状（規制対象・内容の違い）

○ 各国が法的規制の対象とする臨床研究の範囲は異なるが、規制の内容についてはおおむね共通。

		日本		米国		欧州	
対象範囲		治験	臨床研究	治験	臨床研究 ・未承認・適応外の 医薬品・医療機器を 用いるもの ・広告に用いられる もの	治験	臨床研究 ・医薬品・ 医療機器を 用いるもの
規制内容	倫理審査委員会の審査	○	×		○		○
	当局への届出	○	×		○		○
	研究の実施基準（モニタリング、インフォームド・コンセント等）	○	×		○		○
	副作用等の報告	○	×		○		○
	製薬企業等の透明性確保	×	×		○		×

※1 公的研究費の対象となる研究については別途法的規制が存在する。

※2 モニタリングについては医療機器は対象外。

※3 フランス等、一部の国には法的規制が存在する。

臨床研究の実施の手続、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めることにより、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とする。

## 法案の内容

**1. 臨床研究の実施に関する手続****(1) 特定臨床研究(※)の実施に係る措置**

① 以下の特定臨床研究を実施する者に対して、モニタリング・監査の実施、利益相反の管理等の実施基準の遵守及びインフォームド・コンセントの取得、個人情報の保護、記録の保存等を義務付け。

※ 特定臨床研究とは

- ・ 薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究
- ・ 製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究

② 特定臨床研究を実施する者に対して、実施計画による実施の適否等について、厚生労働大臣の認定を受けた認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出することを義務付け。

③ 特定臨床研究以外の臨床研究を実施する者に対して、①の実施基準等の遵守及び②の認定臨床研究審査委員会への意見聴取に努めることを義務付け。

**(2) 重篤な疾病等が発生した場合の報告**

特定臨床研究を実施する者に対して、特定臨床研究に起因すると疑われる疾病等が発生した場合、認定臨床研究審査委員会に報告して意見を聴くとともに、厚生労働大臣にも報告することを義務付け。

**(3) 実施基準違反に対する指導・監督**

① 厚生労働大臣は改善命令を行い、これに従わない場合には特定臨床研究の中止等を命じることができる。

② 厚生労働大臣は、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のために必要な場合には、改善命令を経ることなく特定臨床研究の中止等を命じることができる。

**2. 製薬企業等の講ずべき措置**

① 製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に対して資金を提供する際の契約の締結を義務付け。

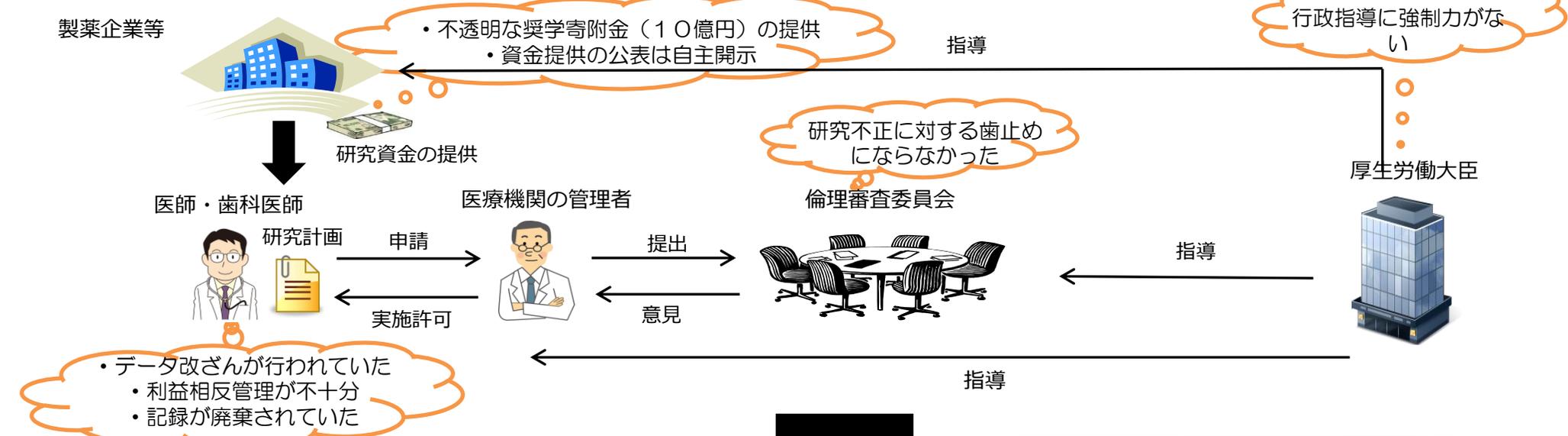
② 製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に関する資金提供の情報等(※詳細は厚生労働省令で規定)の公表を義務付け。

## 施行期日

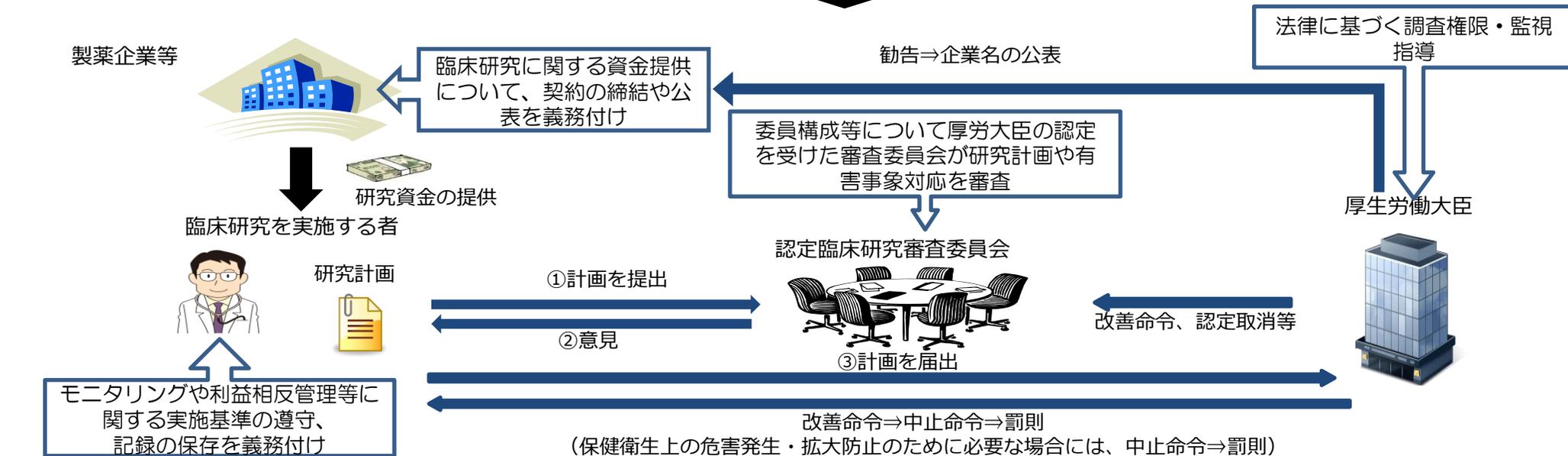
公布の日から起算して1年を超えない範囲内において政令で定める日

# 法制度による見直しの考え方（ポイント）

## 【見直し前】：倫理指針に基づく実施・指導体制



## 【見直し後】：法律に基づく実施・指導体制



# 先進医療制度

# 新しいシーズの臨床評価制度：保険外併用療養費制度

## 保険診療との併用が認められている療養

### ● 評価療養

(保険導入のための評価を行うもの)

- **先進医療**
- 医薬品・医療機器・再生医療等製品の**治験**に係る診療
- 薬機法承認後で**保険収載前**の医薬品・医療機器・再生医療等製品の使用
- 適応外の医薬品・医療機器・再生医療等製品の使用  
(**公知申請**されたもの)

### ● 患者申出療養 (平成28年4月1日施行)

### ● 選定療養

(保険導入を前提としないもの)

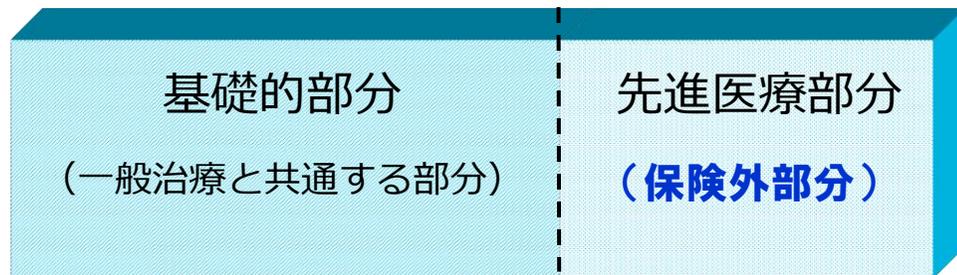
- 特別の療養環境 (差額ベッド)
- 歯科の金合金等
- 金属床総義歯
- 小児う触の指導管理
- 予約診療
- 時間外診療
- 大病院の初診
- 大病院の再診
- 180日以上入院
- 制限回数を超える医療行為

## 保険外併用療養費の仕組み

[先進医療の場合]

### 医療保険で読める部分

### 読めない部分



保険外併用療養費として  
医療保険で給付

医療保険給付無し  
(患者自己負担など)

※ 保険外併用療養費においては、患者から料金徴収する際の要件 (料金の掲示等) を明確に定めている。

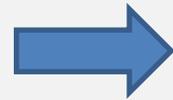
# 「治験」と「先進医療」との違い

- 治 験 = 薬事承認に向けて、  
薬機法の下に行われる  
臨床試験である
- 先進医療 = 保険収載に向けて、  
医学系研究に関する  
倫理指針の下に行われる  
臨床研究である

# 先進医療に求められる条件：『先進医療の3原則』

## ➤ それ自体が有効で安全か

(医療技術単独として有効性・安全性が示されているか。)



**治験(薬事承認)でも求められる概念**

## ➤ 既存標準治療と比較して有効で安全か

(既存の治療法との相対的な関係に基づいて、

医療として有用で

## あるか) **普及性があるか**

(広く日本全国で実施できるほど普及できるかどうか。)



**先進医療(保険収載)に独特の概念**

# 先進医療の審査フロー

保険医療機関

## 【先進医療会議】

- ・ 申請受付の報告
- ・ 審査方法の検討 (= 振り分け)

### (先進医療 A)

- ・ 未承認、適応外の医薬品、医療機器の使用を伴わない医療技術
- ・ 未承認、適応外の体外診断薬の使用を伴う医療技術等であって当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの

### (先進医療 B)

- ・ 未承認、適応外の医薬品、医療機器の使用を伴う医療技術
- ・ 未承認、適応外の医薬品、医療機器の使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの

【先進医療技術審査部会】 事前評価 ⇒ 本会合  
技術的妥当性、試験実施計画書、倫理性等の審査

## 【先進医療会議】 事前評価 ⇒ 本会合

- ・ 技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）の審査  
先進医療 B は部会の審査結果、外部機関で評価する技術は外部機関の評価結果を踏まえ検討
- ・ 社会的妥当性（倫理性、普及性、費用対効果）の審査 等

実施可能な医療機関の  
施設基準を設定

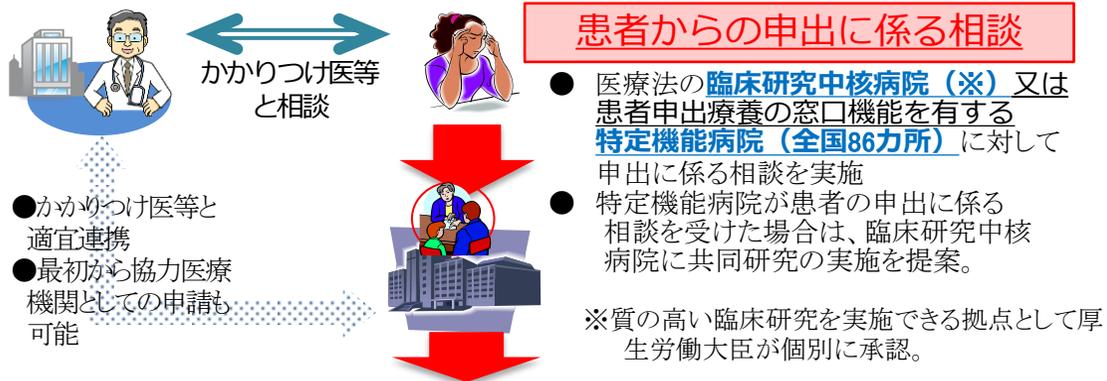
医療機関毎に個別に実施の可否を決定

先進医療の告示（保険診療との併用が可能）

# 患者申出療養の概要

○国内未承認の医薬品等を迅速に保険外併用療養として使用したいという患者の思いに応えるため、**患者からの申出を起点とする新たな保険外併用療養の仕組み**として、**患者申出療養を創設**（平成28年度から実施）

〈患者申出療養としては**初めての医療**を実施する場合〉



〈既に患者申出療養として**前例がある医療**を他の医療機関が実施する場合（共同研究の申請）〉



原則6週間

**患者から国に対して申出**  
（臨床研究中核病院が作成する書類を添えて行う）

- 臨床研究中核病院は、**特定機能病院**や**それ以外の身近な医療機関**を、**協力医療機関**として申請が可能

**患者申出療養評価会議（仮称）による審議**

- 安全性、有効性、実施計画の内容を審査
- 医学的判断が分かれるなど、6週間で判断できない場合は全体会議を開催して審議

**患者申出療養の実施**

- 申出を受けた**臨床研究中核病院**又は**特定機能病院**に加え、**患者に身近な医療機関**において患者申出療養が開始
- 対象となった医療及び当該医療を受けられる医療機関は国がホームページで公開する

原則2週間

**患者から臨床研究中核病院に対して申出**

前例を取り扱った**臨床研究中核病院**

- 臨床研究中核病院は国が示した考え方を参考に、患者に身近な医療機関の実施体制を個別に審査
- 臨床研究中核病院の判断後、速やかに地方厚生局に届出

**身近な医療機関で患者申出療養の実施**

既に実施している医療機関

