

[Case Report]

臨床研究法に基づいた事務局運用上の留意点 —本学での取り組みを通して—

Points to Consider for Implementation of Clinical Trials Act: A Case Study at Shiga University of Medical Science Research Ethics Committee



倉田真由美^{*1,*2}

前川 由美^{*2}

長野 郁子^{*2}

矢野 郁^{*2}

樋野村亜希子^{*2}

背景・本稿の目的

2007年、降圧薬バルサルタンに関する研究論文が発表され、結果について血圧値にかかる疑義が指摘され、掲載した学会誌等が相次ぎ関係論文を撤回した。同じ時期に研究にかかる不祥事が相次ぎ、厚生労働省は「臨床研究の制度の在り方に関する検討会」を設置、検討会は臨床研究の信頼回復のために、臨床研究の質の確保、被験者の保護、製薬企業の資金提供等にわたる透明性確保などの観点から法制度の必要性を提言し、平成29年4月14日「臨床研究法」(平成29年法律第16号)が公布された。

同法は平成30年(2018年)4月1日から施行され1年が経過し、2019年8月末の時点で92の臨床研究審査委員会が認定を受けている。滋賀医科大学においても2018年5月9日臨床研究審査委員会を設置し、2019年9月までに20回の委員会を開催した。

そこで本稿では、これまで主として遵守してきた「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成29年2月28日一部改正)」(以下、医学系指針)と臨床研究法とを比較し、相違点から共有すべき留意点について集約するとともに、本学における臨床研究審査委員会事務局の運用を振り返り課題を提起する。

本学における審査件数と実施体制

国立大学法人滋賀医科大学臨床研究審査委員会(CRB5180008)は2018年4月に申請サイトが公開されてから即座に認定申請を行い、同年5月9日に認定された。委員会の概要は表1のとおりである。

審査費用について2019年3月厚生労働省の臨床研究法のサイトに「認定臨床研究審査委員会手数料一覧」が公開されたが、高額設定の施設が散見されるなか、本学では学内外ともに比較的安価に設定している。しかしながら、審査費用のみでの事務局運用は不可能であり、今後見直す予定である。

1 臨床研究審査委員会設置以降の本学における審査依頼件数

2019年3月末までの経過措置が切れるまでの期間において、14回の委員会を開催し、学内外の9件の経過措置案件(すでに医学系指針で承認され実施中の臨床研究)の審査を行い承認に至った(表2)。

表1で述べたとおり、月1回の開催を原則としているが、経過措置の期間においては4回臨時で委員会を開催した。2019年4月以降は月1回のペースで開催し、学内外からの新規の案件を4件審査し9月までにいずれも承

^{*1}国立大学法人滋賀医科大学医学部附属病院臨床研究開発センター

^{*2}滋賀医科大学研究活動統括本部倫理審査室

Kurata Mayumi^{*1,*2}, Maekawa Yumi^{*2}, Nagano Ikuko^{*2}, Yano Iku^{*2}, Hinomura Akiko^{*2}: ^{*1}Shiga University of Medical Science hospital Clinical Research and Medical Innovation Center, ^{*2}Shiga University of Medical Science Research Ethics Committee

表 1 臨床研究審査委員会概要

滋賀医科大学臨床研究審査委員会
名称；国立大学法人 滋賀医科大学 臨床研究審査委員会
設置名称；国立大学法人 滋賀医科大学
設置者；塩田 浩平
認定番号；CRB5180008
認定日；平成 30 年 5 月 9 日
事務局人員配置；専従 (3.60 人)・専従以外 (0.40 人)＝合計 4 人
開催頻度；原則月 1 回 (第 2 週木曜日 15 時から)
開催場所；滋賀医科大学
委員構成；医学又は医療の専門家 4 名・臨床研究の対象者の保護及び医学又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家 1 名・生命倫理に関する識見を有する者 3 名・一般の立場の者 3 名＝合計 11 名
審査費用；(アカデミアの場合)
【学内】新規 9 万円/継続 6 万円
【学外】新規 15 万円/継続 10 万円

認に至っている。4 件すべての申請について 1 回での審査で承認されることはなく、いずれも継続審査となり数回の審査を経たのちに承認されている。このため、承認までに要する期間は最短でも申請資料の提出から 2 か月以上要し、その後の厚生局への届出から臨床研究データベース (Japan Registry of Clinical Trials: jRCT) での公開までの期間を合わせると、研究の開始までには 3～4 か月が必要な状況にある。

このほか、学外からの申請については 9 件審査委託契約をしたが、そのうち 3 件は取下げとなった。学外からの申請については現行の体制では利益相反の確認が難しい側面があり、利益相反の審査についても受託契約を締結する方向で検討中である。

2 本学における実施体制

臨床研究審査委員会における事務の所掌は医学系指針の申請と同様に研究活動統括本部・倫理審査室が担っている。倫理審査室には現在 8 名が在籍しており、加えて出向の 1 名と合計 9 名が業務にあたっている。

医学系指針での審査までの流れは図 1 のとおりで、指針に基づき申請資料および記載の不備を事務担当の者がチェックし、次いで教員による倫理的妥当性の確認を経たのち、下部の「専門小委員会」に回付し、科学的妥当性を担保してから倫理審査委員会において審査している。

一方、臨床研究審査委員会での審議案件については、まずは教員が申請者と面談し、当該法の適用か否かについて聞き取りを行い、申請が必要と判断されたものについては手続きを説明し対応している。また、申請資料の

表 2 2018～2019 年の審査依頼件数

審査案件	学内外	件数
経過措置	学内	5
	学外	4
新規申請	学内	2
	学外	2

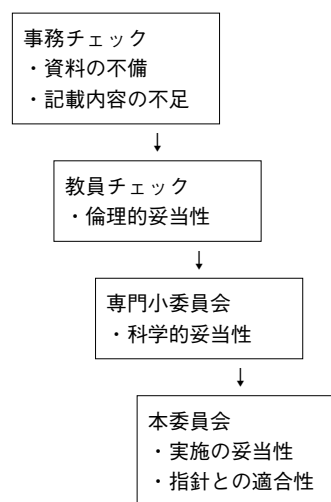


図 1 医学系指針での審査依頼から承認までの流れ

作成の過程において、サンプルサイズや解析の方法については生物統計の専門家に必ず助言を受けるよう勧めている。

本学では利益相反にかかる審査は医学管理室において並行して審査を行い、審査までに確認書（様式 D）が発出できるよう足並みをそろえて進めている。前項で述べたとおり、最初の申請から実際に研究を開始するまでに数か月は要する状況が続いており、どの段階において時間を削ることが可能かが今後の検討課題である。

臨床研究審査委員会運用上の留意点

臨床研究法と従来の医学系指針とは異なる点がある点があり、特に運用において留意すべき事項について以下に概説する。

1 法適用の判断

まずは臨床研究法の適用となるか否かの判断に迷うことが多々ある。臨床研究法では「臨床研究」とは医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性または安全性を明らかにする研究と定義され、医薬品

表 3 罰則規定

条文	事項	刑罰
法第 39 条	緊急命令違反	「3 年以下の懲役もしくは 300 万円以下の罰金」
法第 40 条	情報漏洩	「1 年以下の懲役もしくは 100 万円以下の罰金」
法第 41 条 1 項 1・2 号	実施計画の未提出	「50 万円以下の罰金」
法第 41 条 1 項 3 号	記録・保存不遵守	「50 万円以下の罰金」

等には医薬品のほか医療機器、再生医療等製品も含まれる。この臨床研究法第 2 条第 1 項の医薬品医療機器等の判断について、臨床研究に用いようとする医薬品、医療機器が既承認のものであれば迷うことはないが、承認されていない場合、当該プロトコル治療が医行為に相当するかなどについて、目的や対象者から判断することになる。この判断が難しい場合は、各都道府県の業務担当課に、計画書を持参し相談のうえ判断を仰ぐよう Q & A 問 61 で指示されている。

本学においてもこれまで何件か業務課に照会したところ、市販されている医療機器や健康食品でも臨床研究法適用と判断されたものもあり、慎重な検討が必要である。

2 臨床研究の実施における責任の主体

医学系指針では第 2 章各者の責務等の項で、実施を許可した研究の最終的な責任を負うのは研究機関の長と明記されている。一方、臨床研究法では研究責任医師および研究分担医師は臨床研究の実施にあたっては臨床研究法を遵守することが義務づけられ、医薬品等製造販売業者等から受託して行う場合であっても責任の主体は研究責任医師にあると言及されており、不遵守の場合は表 3 のとおり罰則が課せられることとなる。

このほか医学系指針では実施医療機関の管理者の責務(第 11 条関係)に該当する記載はないが、臨床研究法では実施しようとする特定臨床研究の実施の可否について、実施医療機関の管理者の承認を受けなければならないことが義務づけられた。ただし、この場合の判断については「倫理的及び科学的観点から研究内容の妥当性を判断するのではなく、当該臨床研究を適切に実施する実施体制を備えているか等の観点から承認を検討すること」と「臨床研究法施行規則の施行等について(平成 30 年 2 月 28 日付け医政経発 0228 第 1 号・医政経発 0228 第 1 号厚生労働省医政局経済課長・研究開発振興課長通

表 4 不適合の定義

【医学系指針】不適合とは、医学系指針に適していないときで、「不適合の程度が重大なとき」とは、許可を受けずに、研究を実施した場合・インフォームド・コンセント未取得・研究結果のねつ造や改ざんが該当する

【臨床研究法】「不適合」とは規則、研究計画書、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等をいう。「重大な不適合」とは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(選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守)

知)」(以下、通知)のなかで言及されている。

また、実施医療機関の管理者による適正実施の確認のタイミングについて「随時確認」と具体的な時期についての設定がなく、各機関での適宜実施と裁量が任されている。そこで問題なのが多施設共同研究などにおいてどのように確認作業を行うか、各機関に一任するのか、研究班全体である程度足並みをそろえるため、時期等も含め手順書などを取り決め運用するのか、調整が必要と考える。

3 不適合の定義

重大な不適合の定義が臨床研究法と医学系指針では異なっており、医学系指針では重大な不適合と整理されている研究データの改ざん・ねつ造などが「臨床研究法施行規則(平成 30 年厚生労働省省令第 17 号)」(以下、規則)では表 4 のとおり重大な不適合には相当しない。他方、選択・除外基準や中止基準の不遵守など計画書の逸脱と思われる事項が臨床研究法では重大な不適合と整理されている。

また、不適合の管理(第 15 条関係)についても、医学系指針では不適合の程度が重大であるときは対応の状況・結果を厚生労働大臣に報告し、公表しなければならないとされているが、臨床研究法では、研究責任医師は速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴くことと定められている。しかし、厚生労働大臣への報告(臨床研究法第 14 条)に不適合にかかる報告は義務づけられていない。報告は義務づけられてはいないが、臨床研究法では多施設共同研究を実施する場合、研究代表医師は他の研究責任医師に情報提供することが義務づけられており、加えて通知で研究責任医師は実施医療機関の管理者に報告しなければならないと定められていることから、多施設共同研究に参画するすべての実施医療機関の管理者は、当該臨床研究の実施において発生した不適合を把握していなければならない。

そこで多施設共同研究を実施する場合、特に他機関で

表 5 大臣報告について

【医学系指針】侵襲を伴う研究を実施している間に重篤な有害事象の発生を認めたときは、当該研究との因果関係の有無にかかわらず、全ての重篤な有害事象を報告するという趣旨である。重篤まで至らない有害事象の発生における対応等の手順書の作成や発生時の報告の手順等については、各研究機関の判断により対応する。

【臨床研究法】特定臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの

発生した不適合の報告について、実施医療機関の管理者の適正実施の確認同様、研究参加機関全体にどのように、どのタイミングで不適合を報告するのか、主幹機関の手順に準じて各機関においても準用するのか、各実施医療機関の不適合の報告にかかる手順書に準じて行うのであれば事前に入手し把握しておく必要があり、研究に着手する前の事前調整が必要である。

4 厚生労働大臣への報告（重大な有害事象・疾病等報告）

前項で記載したとおり、医学系指針では求められている重大な不適合の大臣報告は臨床研究法では求められていない。また、重篤な有害事象にかかる大臣報告についても医学系指針では必要だが臨床研究法には有害事象にかかる記述はなく、医学系指針と臨床研究法で大きく異なる点である。医学系指針では因果関係を問わず有害事象については報告を求めており、なかでも予測できない重篤な有害事象が発生した場合であって当該研究との直接の因果関係が否定できないときは、大臣への報告が義務づけられていた。

一方、臨床研究法では「特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病等」と因果関係のある場合についてのみ、あらかじめ作成している報告にかかる手順書に順じて報告・対応することが義務づけられているものの、有害事象の取扱いについては個別臨床研究においてどのように把握・管理するか研究責任医師に一任されている（表 5）。

本学では、臨床研究法適用の臨床研究および特定臨床研究においても、医学系指針と同様に因果関係の有無を問わず、有害事象については従前どおりの医学系指針と同じ手順で、疾病報告とは別途報告をするように研究責任医師に申請の際に依頼し対応を求めている。また、その旨を研究計画書に記載するよう申し入れている。

5 教育・研修

医学系指針では、研究者は研究の実施に必要な知識および技術に関する教育・研修の受講を、倫理審査委員会

表 6 研究責任医師・分担医師の教育・研修シラバス

- ①臨床研究法の概説
- ②臨床研究総論
 - ・リサーチクエッションの立て方
 - ・研究の種類と実施方法
 - ・研究実施体制の構築
 - ・研究計画書の作成時の留意点
 - ・有害事象と補償制度
- ③生物統計学
 - ・生物統計とは
 - ・臨床研究デザイン設計
 - ・サンプルサイズの立て方
 - ・エンドポイントの設定
 - ・解析方法概説
- ④品質管理・品質保証
 - ・品質管理・品質保証とは
 - ・モニタリング・監査の対象研究
 - ・モニタリングとは
 - ・監査とは
 - ・症例報告書の作成

の委員およびその事務に従事する者に対しては、遵守すべき各種規則をはじめとして、研究実施の適否等について審査する際に必要な知識の習得を目的とした教育・研修の受講を義務づけ、その機会を設けることを研究機関の長ならびに委員会の設置者の責務として求めている。また、教育・研修の受講間隔について、研究者等も委員ならびに事務局員についても年 1 回以上と決められている。

一方、臨床研究法では研究責任医師・分担医師について、研究に関する倫理ならびに研究の実施に必要な研究手法等の知識および技術に関して、実施医療機関の管理者は教育または研修の機会を確保しなければならないと定められているが、教育・研修の回数等にかかる記載はない。ただし、委員については年に 1 回以上の教育・研修の機会を臨床研究審査委員会設置者の責務として求めており、委員に向けての教育内容としては、研究倫理、臨床研究法の理解、研究方法等が習得できる教育を受けさせることを義務づけている。

本学でも、2019 年 3 月に臨床研究法で定められている研究責任医師・分担医師の教育・研修を表 6 の内容で実施した。

質疑応答が可能な講義形式での教育研修を義務づけることが望ましいが、やはり 1 年に複数回の開催が必要なことからも e-learning などの早期導入が必至である。

6 記録の保存

研究にかかる記録の保存について、表 7 のとおり、医

表 7 資料の保存について

【医学系指針】少なくとも当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで

【臨床研究法】当該特定臨床研究が終了した日から5年間

【日本学術会議】研究成果のもととなった実験データ等の研究資料は、当該論文等の発表から10年間の保存

表 8 保存すべき資料

- ・研究計画書
- ・実施計画
- ・説明同意文書
- ・主要評価項目報告書/総括報告書
- ・その他省令の規定により作成した文書または写し
- ・認定臨床研究審査委員会の審査意見業務にかかる文書
- ・モニタリング・監査に関する文書
- ・原資料等
- ・契約書
- ・医薬品等概要を記載した文書
- ・臨床研究実施のために必要な文書

学系指針では終了から5年または結果の公表から3年のいずれかと定められているが、「科学研究における健全性の向上について」のなかで提言された発表から10年間の保存の遵守を求めている機関も少なくない。

一方、臨床研究法では表7のとおり5年と定められていることから、2015年日本学術会議の提言よりも臨床研究法の保存期間が短期間となるため、再考のうえ適正な保管期間の見直しと改訂が必要である。

このほか特定臨床研究に関する記録について、当初のQ & Aでは「同意文書以外については、電子的な保存でも差し支えない」と同意書については紙媒体での保存とされていたが、2019年3月28日の事務連絡で「同意文書以外については、」が削られ、すべての資料について電子媒体での保存が認められた。表8が臨床研究法で定められている5年保存対象の資料である。

本学が主幹の臨床研究および特定臨床研究については、倫理審査室において保存が義務づけられている資料および同意書を暫定的に預かり保管している。また、他の機関が主幹の臨床研究についても実施医療機関の許可証の発出にかかる手続き上、申請にかかる資料一式を同じく倫理審査室においてファイリングし保管している。

規則では、研究責任医師が移動するときについて「5年を経る前に自らの所属機関の異動が生じた場合、その機関に所属する者の中から記録の保存を行う者を指名する」ことを義務づけているが、人の出入りが激しい医局

表 9 審査業務への関与について

【医学系指針】審査を依頼した研究機関の長、当該研究を実施する当事者

【法】①審査意見業務の対象の研究責任医師・分担医師、②同一の医療機関の診療科に属する者又は過去1年以内に多施設で実施する共同研究を実施していた者、③審査意見業務を依頼した研究責任医師が属する医療機関の管理者

④ ①から③までのほか、審査意見業務の対象となる特定臨床研究に関与する医薬品等製造販売業者等と密接な関係を有している者であって、当該審査意見業務に参加することが適切でない者

においては義務づけられている関係資料を5年間どのように適切に保管するかについて、研究責任医師と連携して実施機関においても、支援を検討し体制を整備する必要がある。

7 審査意見業務への関与

医学系指針では審査業務への関与について、審査を依頼した機関の長ならびに当該研究の実施者に制限が限られていたが、臨床研究法では制限の範囲が拡大され、同一診療科の者や過去に共同研究として参画したものについても関与が制限された(表9)。

本学では臨床研究審査委員会の委員の委嘱については可能なかぎり学外からリクルートするように努め、現在では11名中3名のみ学内の教職員に委嘱をしている。また、学内で委嘱した委員に関しても、基礎講座ならびに医学教育にかかる講座の教職員に委嘱し、臨床系講座については極力外すようにした経緯がある。

ま と め

2018年4月1日臨床研究法が施行され2019年で2年目を迎えた。2018年は経過措置の案件を諮りなおすことに終始していたが、2019年から新規申請を受け付けるようになり、臨床研究法で定められた各様式での申請資料での審査を行うにあたり、改めて従前の医学系指針での手続きとの違いが浮き彫りになってきた。本稿で示したものは一部であり、今後も追加および改訂が想定されるため、随時同法に関連し発出される情報をアップデートし対応を検討する必要がある。

これまでの運用から、臨床研究法適用か否かの判断が、特に留意すべき事項としてあげられる。前項で記載したとおり、判断に迷う場合は都道府県の薬務課やQ & A 31にあるように、既承認で臨床研究法第2条第2項第2号ロへの該当性については厚生労働省医政局研究開発

振興課へ照会し、指示を仰ぐことが望ましく、各臨床研究審査委員会において臨床研究法適用にかかる判断が異なることのないように慎重に対応する必要がある。

委員会の運用もさることながら承認した臨床研究について、研究責任医師らが同法に準じて適切に運用できるのかについても大きな課題である。多くの臨床研究、特定臨床研究において、コーディネーターの配置などの支援を受けることができないことから、どのように実施医療機関として支援するかが喫緊の課題であり、体制の整備が急務である。

参考資料

- 1) 臨床研究法（平成二十九年法律第十六号）
- 2) 臨床研究法施行規則（平成30年厚生労働省令第17号）
- 3) 臨床研究法の施行に伴う政省令の制定について（平成30年2月28日医政発0228第10号厚生労働省医政局長通知）
- 4) 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日厚生労働省医政局研究振興課事務連絡）
- 5) 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日厚生労働省医政局研究振興課事務連絡）
- 6) 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日厚生労働省医政局研究振興課事務連絡）
- 7) 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日厚生労働省医政局研究振興課/医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）
- 8) 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日厚生労働省医政局研究振興課事務連絡）
- 9) 臨床研究法の施行等に関するQ & Aについて（その6）（平成31年3月28日厚生労働省医政局研究振興課事務連絡）
- 10) 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日厚生労働省医政局研究振興課事務連絡）
- 11) 認定臨床研究審査委員会手数料一覧（平成31年3月）
- 12) 「厚生労働省」「臨床研究法について <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>」（2019年8月20日）