

# 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」〉

青柳 充顕    大島 裕之    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 2 — iSACRA: New regulation of Clinical Trial Applications

Mitsuaki Aoyagi    Hiroyuki Ohshima    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

The task force team of JPMA (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association) is proposing a new regulatory system for application of clinical trials to replace the current CTN (Clinical Trial Notification). The task force team has named this proposal iSACRA (Interventional Study Application by Clinical Risk based Approach). As mentioned in the Proposal Part 1, separation of clinical research regulation based on the purpose of researches or the kind of investigational products should be improved in order to avoid any complications. The next step should be the unified legislation for clinical research, namely the Clinical Research Act. Based on the assumption of the unified legislation of clinical research, the task force team investigated how clinical research should be properly regulated by taking into account the OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) Recommendation on the Governance of Clinical Trials. In the proposed iSACRA, applications for clinical trials categorized as middle risk and high risk should be submitted to the regulatory authority and the Certified Review Committee in order to be reviewed from both the ethical and scientific aspects. Considering the authority's workload for a broad range of review and administration of clinical trials, the task force team also proposed a cooperative scheme by collaboration among AMED (Japan Agency for Medical Research and Development), PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) and the Core Institution of Clinical Research. Aiming for further improvement of Japanese legislation on clinical research, iSACRA, the proposal from the task force team can provide every clinical research stakeholder with some interesting insights and important options.

### Key words

iSACRA (Interventional Study Application by Clinical Risk based Approach), clinical trial, OECD Recommendation on the Governance of Clinical Trials, AMED (Japan Agency for Medical Research and Development), PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2015 ; 43 : W27-W36. [Epub ahead of the issue publication]

## 1. はじめに

日本の臨床研究の実施環境は、新しい法規制の導入により大きく変わろうとしている。これまで治験以外の臨床研究は法規制の対象ではなかったが、「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)は、治験以外の臨床研究のうち一定のリスクを伴うものについて新たな法規制を導入することを提言した<sup>1)</sup>。新たな法規制がどのような位置づけになるかは臨床研究の制度在り方検討会の最終報告書では明らかにはなっていないが、「変革を迎えた臨床研究のこれからを考える — 提言その1 —<sup>2)</sup>」でも述べたとおり、既存の「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<sup>3)</sup>」(以下、医薬品医療機器等法)や「再生医療等の安全性の確保等に関する法律<sup>4)</sup>」(以下、再生医療等安全確保法)と並列の別建ての法体系になる可能性が高いと考えられる。また国民、患者にとって、医療に寄与するために実施される臨床研究という観点では、治験もそれ以外の臨床研究も同様であり、これを研究目的や研究に使用する被験物(医薬品、医療機器、再生医療等製品)の違いで別建ての法規制とすることは、種々の課題が残されることを述べた。本稿では、日本の臨床研究の規制制度の更なる変革を目指して、臨床研究の一貫した法体系における新しい臨床試験制度について提案する。本提案は、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(以下、臨床評価部会検討チーム)が2012年度から検討してきたものである。

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<sup>5)</sup>、及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針<sup>6)</sup>」(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。詳しくは「変革を迎えた臨床研究のこれからを考える — 提言その1 —<sup>2)</sup>」のFig. 1を参照されたい。

## 2. 臨床研究に対する一貫した法規制の提案

臨床試験の規制制度は、「変革を迎えた臨床研究のこれからを考える — 提言その1 —<sup>2)</sup>」で述べたように、試験目的や試験に使用する被験物で区別することなく、現在ある関連法規(医薬品医療機器等法、再生医療等安全確保法、臨床研究の新法規制(現在検討中))を再整理し、人を対象とする臨床研究全体を包括する法律の下に構築する必要があると考える。治験とそれ以外の臨床研究を別建ての法体系にすると、治験以外から得られたエビデンスの製造販売承認への活用法的な垣根が生じてしまう。臨床研究を通じて革新的な医療の創出環境を強化するためには、臨床研究に対する一貫した法律が必要であり、臨床評価部会検討チームではこれを臨床研究基本法と呼ぶことにする。

臨床研究基本法では「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」や「医薬品・医療機器等の広告に用いることを目的とした臨床研究」だけでなく、欧米同様、臨床研究に参加する全ての被験者に対する法的な保護を図ることが重要である。このような法律としての臨床研究基本法の下に制定される省令や行政担当部局の通知等で示される規制として、被験物を使用する臨床試験を試験内容のリスクの程度に応じて規定する制度を検討した。これをiSACRA制度(Interventional Study Application by Clinical Risk based Approach)と呼ぶこととし、医薬品医療機器等法の下にある現行の治験届制度に代わる新しい臨床試験制度として提案する。3項以降ではその概要を示すとともに、iSACRA制度における審査の在り方、及びそれを実現するための規制当局の審査体制についても併せて言及する。

### 3. 新しい臨床試験制度 iSACRA 制度の提案

臨床評価部会検討チームは、革新的かつ最適な医療を日本国民がいち早く、かつ安心して受けられることを第一義に考え、そのためのエビデンスを創り出す臨床試験にはどのような制度が望まれるかを検討した。検討にあたっては主に以下の点を考慮した。

- ✓ 欧米の臨床試験に関する制度（欧州のCTA制度；Clinical Trial Application<sup>7)</sup>、米国のIND制度；Investigational New Drug Application<sup>8)</sup>）は、試験目的が販売承認申請か否かを問わずに規制対象としている。
- ✓ CTA/IND制度では試験デザインやその変更内容について科学的なレビューが行われ、これが販売承認申請後の審査へ切れ目なく継続している。
- ✓ 研究者主導の臨床試験で得られた結果の承認申請データへの効果的な活用が重要である。
- ✓ 一律に規制対象とするのではなく、研究内容のリスクを評価し一定のリスクを有するものを規制対象とする必要がある。

#### 3.1 臨床試験のリスクベースド・アプローチの考え方

研究者主導の臨床試験を規制当局への申請対象とする新しい臨床試験制度は、従来の治験届制度の対象よりも範囲が大きく広がることになり、その実現可能性を考慮する必要がある。臨床評価部会検討チームは、リスクの低い臨床研究などを含めて一律に規制当局への申請を求める必要はなく、臨床試験のリスクの程度に応じた臨床試験制度を導入することが重要であると考えた。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<sup>9)</sup>（以下、OECD勧告）はリスクベースド・アプローチの概念に基づいており、これを模範として目指すべき

新しい臨床試験制度を検討した。まず、OECD勧告によるリスクベースド・アプローチの概略をTable 1に示す。

なお、2014年5月にEUの官報で公表されたClinical Trial Regulation<sup>10)</sup>においては、OECDの層別化アプローチの概念が導入された。層別化アプローチのうち、カテゴリー A及びBaがLow-intervention Clinical Trialと定義され、モニタリングなどの簡略化が図られている。

#### 3.2 OECD勧告を取り入れたiSACRA制度の提案

OECDのリスクベースド・アプローチの概念を取り入れて検討したiSACRA制度の概要を以下にまとめる。iSACRA制度は、臨床試験をリスクの程度で分類し、そのリスク分類に基づいて審査の対応を振り分けている。

##### 3.2.1 臨床試験のリスク評価

OECDリスク分類（Table 1）は、医薬品の承認状況等に着目した層別化アプローチと、対象母集団の類型やインフォームド・コンセントなどを考慮する試験固有アプローチの2つのアプローチを総合して評価される。特に試験固有のアプローチを分析すると、臨床試験に参加する被験者のリスク（Ⅰ、Ⅱ）と、その試験結果を用いて医療を受ける国民のリスク（Ⅲ）に分類することができる。昨今の高血圧症治療薬の臨床研究事案<sup>11)</sup>においては、研究結果が世界的に権威のある医学誌に掲載されたり、治療ガイドラインに反映されるなどPublic Healthへの影響が大きかった。臨床研究の本来の目的が「国民の健康の保持増進又は患者の傷病からの回復若しくは生活の質の向上に資する知識を得ること」であることを考えると、被験者へのリスクと同様に医療へ及ぼす影響という観点でPublic Healthへのリスクの考慮は重要である。医薬品の承認状況等に着目した層別化アプローチのみでリスク分類を行うと、既承認成分の市販品を用いた臨床試験の影響を過小評価する懸念が考えられる。

そこで臨床評価部会検討チームでは、Public

Table 1 Summary of risk-based approach recommended by the OECD

<p>&lt;原則&gt;</p> <p>(A) 医薬品の承認状況等に着目した層別化アプローチと、(B) 対象母集団の類型やインフォームド・コンセントなど、他の点を考慮する試験固有アプローチを併用する。</p> <p>(A) 層別化アプローチのリスクカテゴリー</p> <p>Cat-A：既承認成分の医薬品を承認の範囲内で使用する臨床試験</p> <p>Cat-B：既承認成分の医薬品を承認外の投与レジメンで使用する臨床試験</p> <p>    Cat-Ba エビデンスまたは確立した医療慣行による裏付けがある</p> <p>    Cat-Bb エビデンスまたは確立した医療慣行による裏付けがない</p> <p>Cat-C：未承認成分の医薬品の臨床試験</p> <p>(B) 試験固有のアプローチのリスク評価</p> <p>層別化アプローチに加え、試験固有アプローチを補完的に導入すべきである。</p> <p>臨床試験におけるリスク評価は、動的プロセスとみなし、試験実施期間中は継続的にレビュー、更新すべきである。</p> <p>(試験固有アプローチにおける主なリスク決定因子)</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td> <p>I 患者の権利に関するリスク</p> <p>1. 情報提供とインフォームド・コンセント</p> <p>2. 個人情報保護</p> <p>II 患者の侵襲性・安全性に関するリスク</p> <p>1. 治療的介入の安全性</p> <p>2. 診断的介入の安全性</p> <p>3. 患者群の脆弱性</p> <p>III データの保全とPublic healthに関するリスク</p> <p>1. データの質、管理・解析、アクセスと公開</p> <p>2. 試験結果の信頼性</p> <p>3. Public healthに及ぼす影響</p> </td> </tr> </table>	<p>I 患者の権利に関するリスク</p> <p>1. 情報提供とインフォームド・コンセント</p> <p>2. 個人情報保護</p> <p>II 患者の侵襲性・安全性に関するリスク</p> <p>1. 治療的介入の安全性</p> <p>2. 診断的介入の安全性</p> <p>3. 患者群の脆弱性</p> <p>III データの保全とPublic healthに関するリスク</p> <p>1. データの質、管理・解析、アクセスと公開</p> <p>2. 試験結果の信頼性</p> <p>3. Public healthに及ぼす影響</p>
<p>I 患者の権利に関するリスク</p> <p>1. 情報提供とインフォームド・コンセント</p> <p>2. 個人情報保護</p> <p>II 患者の侵襲性・安全性に関するリスク</p> <p>1. 治療的介入の安全性</p> <p>2. 診断的介入の安全性</p> <p>3. 患者群の脆弱性</p> <p>III データの保全とPublic healthに関するリスク</p> <p>1. データの質、管理・解析、アクセスと公開</p> <p>2. 試験結果の信頼性</p> <p>3. Public healthに及ぼす影響</p>	

Healthと被験者へのリスクの2段階で、全ての臨床試験をリスク毎に分類することとした (Fig. 1).

<第1段階：Public HealthへのRisk評価>

第1段階としては、実施する臨床試験の目的によりPublic Healthへのリスクを評価する。

- 1) 試験の目的が製造販売承認申請を目指すものであればPublic Healthへの影響は大きく、High Riskとする。現行の治験が該当する。
- 2) 試験の目的が診療ガイドラインへの反映、世界へのエビデンス発信、世界的に権威のある医学誌への投稿、広告への利用の場合は、製造販売承認申請を目指すかどうかに関わらず、Public Healthへの影響の大きさを考慮してHigh Riskとする。

高血圧症治療薬の臨床研究事案での大規模臨床試験は、2)の分類でHigh Riskに評価される。

<第2段階：被験者へのRisk評価>

第2段階では、第1段階でHigh Riskに分類されなかった臨床試験について、その試験に参加する被験者へのリスクを評価する。ここでOECDのリスクベースド・アプローチの考え方にに基づき、横軸に層別化アプローチ（試験薬のリスク）、縦軸に試験固有アプローチ（試験計画のリスク）を設けたリスクマトリックスで、臨床試験をHigh Risk, Middle Risk, Low Riskの3つに分類する。

1) 層別化アプローチの評価

試験に用いる医薬品の承認状況、投与レジメンの承認状況、エビデンスの有無などによりCat-A, Cat-Ba, Cat-Bb, Cat-Cの4つに分類する。

- ✓ Cat-Ba及びCat-Bbはエビデンスまたは確立した医療慣行による裏付けがあるかどうかで分類されるが、エビデンスレベルの考え方を整理する必要がある。参考として、最も汎用

されているAHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality ; 米国医療政策研究局)のエビデンスレベル<sup>12)</sup>を以下に示す。例えば、ランダム化比較試験以上 (Ia, Ib) をエビデンス「あり」とする考えもある。

- Ia システマティックレビュー／メタアナリシス
- Ib ランダム化比較試験
- IIa 非ランダム化比較試験
- IIb その他の準実験的研究
- III 非実験的記述的研究 (比較研究, 相関研究, 症例対照研究など)
- IV 専門科委員会や権威者の意見

## 2) 試験固有アプローチの評価

試験固有アプローチに関しては、OECDではいくつもの項目が提案されているが、ここでは「個人情報保護など患者の権利」、「治療的・診断的介入の安全性」「患者群の脆弱性」の3つの観点を重要と捉える。

- ✓ 個人情報保護など患者の権利
    - 情報提供：試験／研究の実施に関する情報 (試験デザインの設定根拠等) の充分性、特に通常診療との相違の程度に応じて適切な情報量に基づいて説明できるかどうか
    - インフォームド・コンセント：被験者の理解に関するリスク (認知症, 小児等の理解力, 視覚障害等の生理的機能), 救急治療等の事後同意のリスク等が考えられる。これらは患者の脆弱性とも関連する。
    - 個人情報保護：遺伝子治療等で得られた試験／研究結果の個別被験者との連結性など
  - ✓ 治療的・診断的介入の安全性
    - 治療的・診断的介入：通常診療での治療, 診断との相違の程度 (類似の介入があるかどうかという新規性も考慮)。特に被験者への侵襲を伴う場合は非介入であってもリスクとして着目する必要あり。
  - ✓ 患者群の脆弱性
    - 年齢, 他の治療選択の余地の程度, 疾患の重篤性 (生命にかかわるかどうか)
- 試験固有のアプローチは、上記3要素の合致す

る数に応じて(+), (++) , (+++) で評価するが、全てに合致すれば一律に(+++)とすることが適切でない場合もあり、留意が必要である。試験デザインや対象集団, 疾患領域の特性や治療実態等を総合的に判断し、試験に参加する被験者のリスクとのバランスも考慮した上で最終的に判断する必要があると考える。

### 【リスク分類の考え方の補足】

- ✓ 例えば、Cat-Aに分類される医薬品を承認範囲内で用いる臨床試験において、小児が対象で遺伝子情報を取得し、侵襲的な検査を行うような臨床試験(+++)のリスクは、Middle Riskとなる。
- ✓ Cat-Ba, Cat-Bbに分類される医薬品は試験固有のアプローチ次第で、LowからHigh Riskの臨床試験と評価される。
- ✓ Cat-Cに分類される医薬品は未承認成分の医薬品であるため、いずれの試験固有のアプローチにおいても被験者に対するリスクは大きく、High Riskとなる。

Public Health及び被験者のリスクを考慮し、Middle Risk以上 (High Risk, Middle Risk) の臨床試験については事前に国への申請を要するプロセスとした。

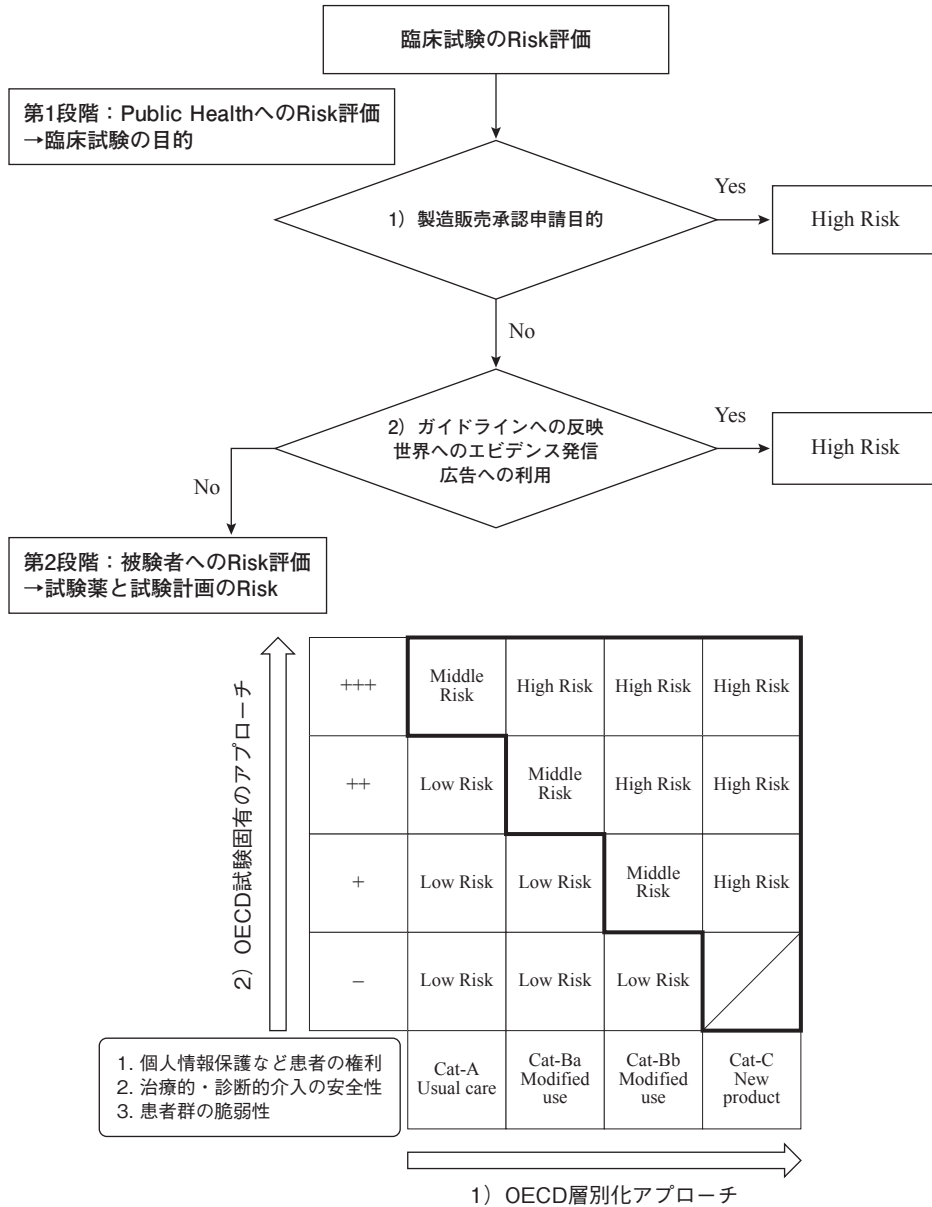
### 3.2.2 臨床試験の審査体制

iSACRA制度において、Middle Risk以上の臨床試験を国に申請する場合、数多くの臨床試験の申請が予想される。現行の治験届制度で審査を担当している独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA ; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) のみならず、審査対象の拡大に対応した体制を検討する必要がある。抜本的な体制の改編には時間を要するため、暫定的な提案ではあるが、現在、国が進めている医療分野や臨床研究の活性化に関する施策を勘案して、iSACRA制度の審査体制に当てはめて検討した。

- ✓ 臨床試験のリスクに応じて規制当局の関与の程度を変える。

【補足】再生医療等安全確保法においても、リスクに応じた規制当局の係わりが適用され

Fig. 1 Integrated risk assessment tool of clinical trials



ている。特にリスクが最も高い第一種再生医療等では、再生医療等の提供計画を国へ提出するだけでなく、提出後90日間の提供制限期間を設けて厚生科学審議会の意見を踏まえることとなっている。

- ✓ 申請制度の窓口機能を日本医療研究開発機構 (AMED ; Japan Agency for Medical Research

and Development) に置き、申請される臨床試験を一貫通貫で国のデータベースとして管理する。AMEDは審査タイムラインを管理するとともに、提出された試験計画、結果をデータベース化しRS (regulatory science) 研究の材料とするなど、国の財産として管理する。

- ✓ iSACRA制度での規制当局の審査体制とし

て、例えば臨床研究中核病院、及び領域に応じて国立高度専門医療研究センター（NC；National Center）などの倫理委員会を国の認定機関として活用する。臨床研究中核病院やNCの倫理委員会はHigh Riskの臨床試験においては医学専門的な観点から必要に応じPMDAと連携して審査をサポートし、相対的に申請対象の増加が考えられるMiddle Riskの臨床試験においては主体的な立場で審査を行う。

- ✓ リスクにかかわらず全ての臨床試験は、治験審査委員会（IRB；Institutional Review Board）と倫理委員会を統合した組織で審査される。この統合した組織は国の認定制度に基づく認定審査委員会とする。

上記を踏まえたリスク分類毎の新制度の申請プロセスについて、Fig. 2に示した。

1) High Riskの臨床試験

試験実施者はAMEDに資料を提出し、原則としてPMDAが科学的、倫理的妥当性の観点で審

査し薬事戦略などのアドバイスも行うが、専門性の観点で必要性がある場合には、国の認定機関（臨床研究中核病院、もしくはNC）との連携を図る。

2) Middle Riskの臨床試験

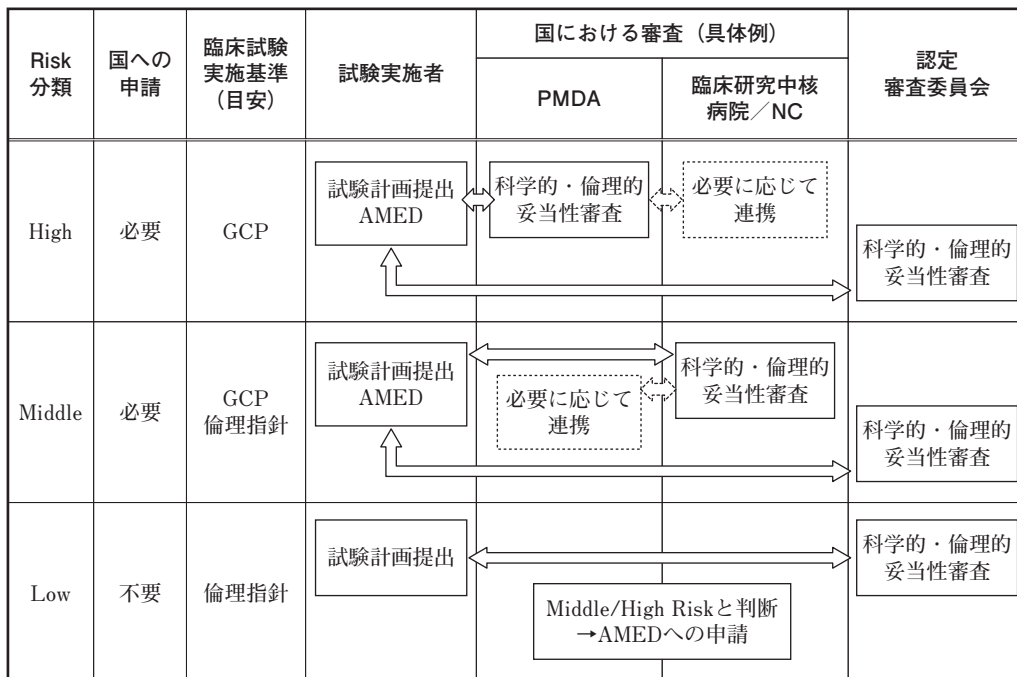
試験実施者はAMEDに資料を提出し、原則として臨床研究中核病院、もしくはNCの認定審査委員会が科学的、倫理的妥当性の観点で審査する。必要に応じてPMDAと連携する。臨床研究中核病院、NC自らが試験実施者となる臨床試験については、AMEDは当該試験の国の審査機能を当該医療機関とは別の臨床研究中核病院、NCの認定審査委員会へ依頼する。

3) Low Riskの臨床試験

試験実施者はAMEDに資料を提出せずに、科学的、倫理的妥当性の観点で審査するのは、認定審査委員会のみである。但し、認定審査委員会でMiddleもしくはHigh Riskと評価された場合は、改めてAMEDに必要な資料を提出する。

リスク評価は、まずは研究者の判断で行われる

Fig. 2 Image of clinical trials review flow by authorities and the Certified Review Committee



が、最終的な判断は認定審査委員会が行う。国は、判断の統一化、認定を維持管理するために、認定審査委員会全体の研修と定期的な要件維持の確認を行う。

上述のようにMiddle Risk以上の臨床試験を国に申請することで、国民、被験者のリスクを守るだけでなく、臨床研究の質が高まりGCP準拠の臨床研究データを薬事申請に用いることが可能になれば、研究結果の国民への速やかな還元につながると期待される。一方、Low Riskの臨床試験については、これまで同様に国への申請は不要とし、試験実施者は試験計画について認定審査委員会の審査を受けるような制度が妥当であると考えられる。

### 3.2.3 規制当局による審査の概略

ここで、iSACRA制度における審査の在り方について考慮点を記す。参考となるのは、2014年5月にEUの官報で公表されたClinical Trial Regulation<sup>10)</sup>であり、試験計画だけでなく、annual reportによる定期的な実施状況の把握やclinical study results summaryを試験終了後に提出することで、開発段階の臨床試験について継続的な審査が可能になる。

- ✓ 申請された全ての試験（Middle Risk以上の試験）について、規制当局による科学的、倫理的妥当性の観点での審査を義務化し、実施中の試験デザイン等の主要な変更事項も審査対象とする。これらの審査プロセスには所定の期間を設定する。
- ✓ 試験終了後、結果の概略（CSR；Clinical Study Reportのシノプシス）を提出し、その結果を踏まえた審査を行う。
- ✓ 治験相談や薬事戦略相談等の現行の相談区分を整理統合し、試験実施に係わる規制当局との協議はiSACRA制度とシームレスな協議プロセスとする。

## 4. iSACRA制度の実装に向けて

前項ではiSACRA制度の概略、審査の在り方、

及びそれを実現するための現在の国の施策を考慮した審査体制について提案した。iSACRA制度として着実に運用するためには、将来の規制当局の在り方や審査に要する予算についても中長期的な視点で考える必要がある。

### 4.1 審査体制

3.2項ではiSACRA制度における臨床試験の審査体制として、窓口機能としてのAMED、審査機能としてはPMDAに加えて臨床研究中核病院、NCを提案したが、将来的には、一貫性のある審査と行政判断ができる日本版FDA（Food and Drug Administration）ともいべき新たな規制組織の創設も視野に入れた抜本的な見直しも検討すべきと考える。以下に、一つの規制組織とする場合の考慮点を挙げておく。

- ✓ 厚生労働省とPMDAの医薬品・医療機器の承認審査業務、安全性対策に関する業務、及び臨床研究の推進並びに臨床開発を支援する業務を統合し、申請者から提出されたデータに基づき独自に分析・評価し、審査を完結させる。
- ✓ 医療関連産業の育成としての特色も併せ持つ組織として、臨床試験の進捗管理、RS研究を駆使した臨床試験の評価及び出口戦略のアドバイス、課題解決の支援など、新臨床試験申請制度の枠組みの中、開発者／研究者と協同して支援する組織が望ましい。
- ✓ 新たな規制組織を創設する際には、審査員に適切なキャリアパスを保証することも重要と考える。例えば、国の認定機関としての臨床研究中核病院、NCとの連携を強化し、審査経験者が中核的な立場で医療現場での規制の実践と検証を担うことなどを検討する。

### 4.2 財源の確保

日本版FDAのような規制組織を実現させるためには、国費の割合を増やし規制当局の財政基盤を強化することだけでなく、米国FDAのユーザーフィー法の導入が効果的と考えられる。米国の



Prescription Drug User Fee Act<sup>13)</sup> (PDUFA ; ユーザーフィー法) は、承認審査の円滑化と承認審査期間の短縮を目的として新薬承認申請 (NDA ; New Drug Application) の審査に充てる財源確保のための法律であり、承認申請時に手数料を支払う受益者負担の考え方となる。ユーザーフィー法は5年間の時限立法であり、審査業務の実績達成に時間的な制約を課すことで新薬開発の迅速化を短期間で実現してきた。また、定期的に見直すことにより、審査業務量の動向に応じた適正な手数料が算出されている。全体的な開発の迅速化を促すために、承認申請へのより早い到達によって規制当局の収入が確保されることを原則とする。

ユーザーフィー法の導入にあたり、考慮すべき事項を参考までに以下に挙げる。

- ✓ iSACRA 制度で規制当局が所定の期間内に行う審査に必要なリソースは、承認申請時の承認審査手数料に組み込んで設定する。
- ✓ 承認申請までの開発段階に設定されている相談区分を整理統合し、試験実施に係る必要な規制当局との協議は iSACRA 制度の一環で対応することとする。
- ✓ アカデミア／ベンチャーの手数を別枠にして減額した設定を考慮する。

## 5. おわりに

高血圧症治療薬の臨床研究事案に端を発した昨今の臨床研究の法制化の動きを含め、現在は今後の臨床研究がどのように進んでいくのかの岐路に立っていると見える。その中で、リスクの高い臨床研究に法制化を進める動きは、国民の信頼回復を早急に進めるための応急処置としてだけでなく国際調和の観点でも評価できるものであり、今後の臨床研究の新たな展開が注目されるところである。

臨床評価部会検討チームは、臨床研究データの有効活用という視点から、治験と臨床研究の垣根をなくした一貫した法規制（臨床研究基本法）を

前提とした臨床試験制度（iSACRA 制度）を提案した。医薬品医療機器等法で別枠となっている治験と臨床研究を一つの臨床研究基本法の下に組み換え、アカデミア発の臨床試験結果を円滑に国民に還元できる仕組みとして、iSACRA 制度の導入は重要な選択肢の一つになると考える。

## 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) 大島裕之、青柳充顕、他。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>。臨床評価。2015 ; 43(1) : W11-W25。
- 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) 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。
- 5) 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>
- 6) 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.

- 7) 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.
- 8) U.S. Title 21 of the Code of Federal Regulation, part 312 (21 CFR part 312).
- 9) Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD recommendation on the governance of clinical trials. 2012 Dec 10.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) U.S. Department of Health & Human Services, AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality. Chapter 3. Evidence-Based Review Methodology; 2001 Jul [cited 2015 Jan 6]. Available from : <http://archive.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/services/quality/er43/ptsafety/chapter3.html>
- 13) U.S. Food and Drug Administration. Prescription Drug User Fee Act (PDUFA); 2014 Dec 16 [cited 2015 Jan 6]. Available from : <http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM2005475.htm>

(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)

\* \* \*