

特集 臨床研究法への対応

アカデミアは臨床研究法をどう受け止めるべきか： 「暗闇の象」に光を

国立研究開発法人国立循環器病研究センター臨床試験推進センター

山本 晴子

臨床研究法成立の背景

臨床研究法（以下、「本法」という）が2018年4月より施行された。本法が成立した背景についてはすでにご存知の方が多いと思うが、厚生労働省は、ディオバン、タシグナ、CASE-Jといった製薬企業がスポンサーになった自主臨床試験でみられた種々の不適正な事案を挙げている¹⁾。特にディオバンを用いた臨床試験で起きたデータ改ざんの疑い、その他の不祥事については「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」²⁾が開催され、「臨床研究に関する倫理指針」の見直しがなされたうえで「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」³⁾（以下、「検討会」という）で法規制の範囲や内容が検討され、その検討結果⁴⁾をもとに本法がつけられた。

臨床研究法のポイント

1 特定臨床研究

「検討会」では、不適正事案の再発防止には従来の倫理指針のみでは不十分で法規制を導入する必要がある一方、過度の法規制は研究の萎縮をもたらす恐れがあるという議論がなされ、その結果、一定範囲の臨床研究にのみ法規制をかけることとなった。「検討会」における当初の法規制の範囲は、未承認・適応外の医薬品等を用いた臨床研究と医薬品等の広告に用いられることが想定される臨床研究とされたが、特に後者は臨床研究実施前に特定することが困難といったこともあり、最終的には、未承認・適応外の医薬品等を用いた臨床研究と製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該企業等の医薬品等の臨床研究という2種類が「特定臨床研究」とされた。

2 認定臨床研究倫理委員会

認定臨床研究倫理委員会の委員要件は「人を対象とする医学的研究に関する倫理指針」と大きくは変わらないが、事務局体制の強化（事務を行う者4名以上など）が求められることとなった。今回、多施設共同研究であっても、ひとつの認定臨床研究倫理委員会でまとめて審査可能という「中央倫理委員会」制度が明確になったことは評価できる。一方で、審査料が有料となることも明確になった。倫理審査に費用がかかることが社会的に認められることは長期的には良いことではある。現在公表されている認定臨床研究倫理委員会の審査料体系は大きく2種類に分けられ、1つは初回に全額支払うタイプでもう1つは審査実施ごとに支払うタイプである。初回全額タイプは、当然ながら比較的高額で、100万円という委員会もある。審査ごとのタイプは、初回が10万から20万円、継続審査が数万円というように1回ごとには低額だが、終了までにかかる費用を試算すると結局数十万円（100万円に近いほうの）になるようである。数年間にわたって安全性を調査するような研究期間が長期にわたる臨床研究では、審査費用が最後まで支払えるかどうかをあらかじめ考慮する必要があるだろう。また、移行期においては、研究費の時期等の関係で審査料が出せないために心ならずも途中で終了する研究もあるのではないかとと思われる。

3 研究期間の定義

臨床研究法では、臨床研究の開始日と終了日が定められた。これは、法の本文や施行規則ではなく、医政局経済課および研究開発振興課長通知（医政経発・医政研発0228第3号平成30年2月28日「臨床研究法施行規則の

How Do We Manage the Clinical Research Act as Academia? : Shine a Light on “the Elephant in the Dark”

Haruko Yamamoto: Center for Advancing Clinical and Translational Sciences, National Cerebral and Cardiovascular Center

施行等について」に記載されている。通知によれば、臨床研究の開始日は、厚生労働省が指定する臨床研究データベース (Japan Registry of Clinical Trials: <https://jrct.niph.go.jp>) に公表した日で、終了日は同データベースに総括報告書の概要を記録した日とされた。特に、終了日は治験や従来の臨床試験の慣行とは異なるため、治験に慣れた人ほど混乱する可能性があり、注意が必要である。臨床研究が終了するまで認定臨床研究審査委員会への報告義務が継続し、審査は有料であることを考えると、前述のような数年間にわたる安全性のフォローアップをする場合などは別の観察研究として実施するといった技術的な工夫が必要になるかもしれない。

アカデミアが直面している問題

1 「臨床研究」の定義

日本の法律の条文に「臨床研究」という用語が登場したのは、医療法の平成 27 年改正により「臨床研究中核病院」がつけられたのが初めてと思われる。しかし、医療法とその関連法令では臨床研究の定義の記載はなかったため、本法が日本国内における「臨床研究」の定義を記載した初めての法律となった。今後は法的文書の中に「臨床研究」と記載があれば本法における定義が適用されることになるため、法律における用語の定義は非常に重い。本法における「臨床研究」の定義は「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又は安全性を明らかにする研究をいう（治験を除く）」（注：医薬品等とは、医薬品、医療機器、再生医療等製品）である。これを素直に読むと、本法における「臨床研究」は介入研究（一般的な意味での臨床試験）の一部であって治験と類似の研究だが薬機法上の治験には該当しないものを指していると解してよいのではないかと思われる。わざわざ「一部」というのは、介入手技が医薬品、医療機器、再生医療等製品に限定されており、手術や放射線治療、リハビリテーションといった介入手技を含んでいないためである。これまでアカデミアでは臨床研究は clinical research、臨床試験は clinical trial とほぼ対応した用語として説明されてきており、clinical research は人間を対象としない basic research と対比する幅広い概念だったが、本法によって、国内の臨床研究関係用語は国際的コンセンサスとの整合性を失った。たかが用語と思われるかもしれないが、学問はその領域の専門用語を定義するところから始まる。今後、日本語で臨床研究関連の教科書を執筆するのは至難の技となることが予想される。実際、現在筆者は本稿において本法で定義される「臨床研究」と今まで一般的に呼称されてきた臨床研究をどのように書き分けるべきか悩んでいる。とりあえず、

次項からは一般的な用語のほうの臨床研究を clinical research と表記しようと思う。

2 「臨床研究」の範囲

前項に書いたように、本法の本文において「臨床研究」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又は安全性を明らかにする研究をいう（治験を除く）」なのだが、本法の施行直前に出された研究開発振興課長通知（「臨床研究法施行規則の施行等について」平成 30 年 2 月 28 日医政研発 0228 第 1 号）の記載がアカデミアに若干の混乱をもたらしているようである。この通知の中で、『「医薬品等を人に対して用いる」とは、医薬品、医療機器又は再生医療等製品を人に対して投与又は使用する行為のうち、医行為に該当するものを行うことをいう。なお、医行為とは、『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（通知）』（平成 17 年 7 月 16 日付け医政発第 0726005 号厚生労働省医政局長通知）における医行為をいう。』と、本法の本文の記載の解説がされている。ここで引いている平成 17 年医政局長通知自体は「医行為」を拡大解釈しないようにするという趣旨で記載されているのだが、皮肉にも、現在のアカデミアの反応はどちらかというと「臨床研究」を広めに解釈する方向に向かっている印象である。

3 薬事規制との乖離

前項に書いた「臨床研究」の範囲の解釈が最も困難なのが、医療機器を用いる clinical research である。医療機器は医薬品とは比較にならないくらい多種多様で、その特徴も医薬品と大きく異なるため、多くの国が医療機器の臨床開発の規制を医薬品と別立てにして、さまざまな工夫を凝らしている。日本では、GCP 自体が医薬品と医療機器で異なるなどある程度の差はあるものの、旧薬事法で医薬品と医療機器が同じ扱いとなっていたため、医療機器に関する規制が相対的に厳しく国内での開発の障害のひとつとなっていたが、2014 年の医薬品医療機器等法への改正の際に、医療機器関係者の長年の悲願だった医療機器を医薬品と別の章立てにする措置がなされた。また、医療機器審査管理室が医療機器審査管理課に昇格し、医療機器の開発を推進する施策が積極的に打ち出されるようになった。このように、医療機器の臨床開発の規制は医薬品よりも複雑で繊細なものなのだが、本法では、このような医療機器への配慮が全くなされておらず、規制関係のここ数年の進化と完全に逆行している印象を受ける。さらに「医行為」という、医療技術の臨床開発分野でこれまで判断基準として使われていない概

念が持ち込まれたため、特に医療機器では何が「臨床研究」にあたるのかが非常にわかりにくいことになってしまった。さらに、アカデミア内で医工連携が進んできているところに水を差すことにもなりかねない。後にも述べるが、本法の理念がより良い医療技術を国民に届けることになるのなら、薬事規制との整合性は重要であることを指摘しておきたい。

日本の Clinical Research は「暗闇の中の象」か

現在の混乱は、日本国内で clinical research の概念が根付いていない、さらにいうと観察研究と介入研究の違いをどのように考えるかといったコンセンサスが国内のアカデミアで共有できていないことを露呈しているように感じる。いわば、clinical research という象の巨体の違った部分を皆が暗闇の中で撫でながら、自分の触っているところだけでこれが何かを判断し、議論しているような状況ではないだろうか。例えて言えば、今回の「臨床研究」は象の右の前足の先のほうなのだが、後ろ足や、はたまた左側の前足を触って「ここも『臨床研究』なのではないか」と話し合っているようなイメージを、筆者は想起してしまう。

Clinical research は、疫学研究、観察研究、そして介入研究と、さまざまなカテゴリーの研究を含むが、これらは全く独立しているわけではなく、いわば象の胴体と足、尻尾のように、互いにつながっていてその境界線は曖昧である。しかし、それぞれの研究の主たる機能、方法論、技術面には違いがある。さらに、昨今の科学技術の急速な進歩により、臨床研究においても古典的なカテゴリーには分類できない研究が生まれている。遺伝子シーケンサーがどんどん新しくなり、さまざまな機能が追加・拡大されるように、臨床研究でも研究目的や手法の改良、改善がなされているのである。ビッグデータを用いる研究手法が今後ますます活用されることが予想されるし、今流行りの real world data 活用は、研究手法としては観察研究と介入研究を組み合わせたようなものといえる。また、clinical research で検討する医療技術自体が今までの古典的な研究手法で評価できなくなってくることも予想される。たとえば、AI を医療技術として評価するためには、今までとは異なった評価方法を編み出す必要が出てくるだろう。そう考えると「臨床研究」の範囲を行政が決めることの危険性を理解いただけるのではないだろうか。Clinical research 自体は研究の方法であって、今までも変化し続けてきたし、今後も変化していくものである。その中身の一部を行政用語で細かく定義づけることは困難だし、いったん決めたら変更できないのでは、研究はそこで進歩しなくなってしまう。そう

いう性質をアカデミアも行政も理解したうえで、本法を上手に運用することが重要なのではないだろうか。

「臨床研究法」を適切に運用するための基本理念はどうあるべきか

前項で、「臨床研究」の定義づけについては運用が重要と書いたが、ではどのように運用すべきなのだろうか。「臨床研究法」の第一条には「(前略) 国民の臨床研究に対する信頼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」とある。つまり、本法の最終目的は保健衛生の向上である。ならば、その最終目的を最も効果的に達成するように運用されるべきであろう。道路事情や交通機関の変遷を無視して、道路交通法を数十年前と全く同じように運用すれば、交通事情は混乱し、事故はかえって増えるだろう。そうではなく、交通事故を減らすような運用に変えていくのが、一般に法律の正しい運用であろう。保健衛生の向上を目指すのであれば、より効率的な医療技術が適切に評価され、より速く国民の手元に届ける（もしくは届けない）ことが重要である。そのために重要な基本理念はなんだろうか。ヘルシンキ宣言などの倫理的規範やデータの信頼性は当然のこととして（これらの達成が本法の目的としたら先進国として非常に恥ずかしいことになるので）、そのうえで最も重要なことは、研究参加者のリスクを最小限にすることだろう。次に重要なことは、可能な限り迅速に行うことだ。医療技術の評価している間は、その医療技術は国民の元には届かない。なので、評価期間の短縮は非常に重要なことである。評価期間には、研究実施期間だけでなく、準備期間、倫理審査にかかる期間、行政手続きにかかる期間も含めて考えるべきである。2017 年 12 月に米国食品医薬品局 (FDA) が “The Least burdensome Provisions: Concept and Principles”⁵⁾ というドラフトガイドラインを発出した。このガイドライン自体は医療機器の審査におけるポリシーを明確化したものだが、経緯として、1997 年に米国議会が FDA に対して、法令上の要件を重視することで新規医療機器の上市を無駄に遅れさせないために、“least burdensome approach” をとるよう指示したことが記載されている。日本でも、臨床研究法の運用においては least burdensome approach という概念を意識するべきだと思う。そのためには、「特定臨床研究」は「医行為」という漠然とした基準ではなく、被験者に一定以上のリスクを伴うかどうかで判断する、行政は研究者や認定臨床研究審査委員会事務局などの当事者のヒアリングを行い、課長通知を定期的に見直し、申請様式等も必要な項目を絞り込んでいくといった活動が必要である。

振り返ると、このような活動は、ICH-GCPが国内に導入された時、また2003年の薬事法改正によって医師主導治験が始まった時期に行われた。厚生労働省と規制当局、業界団体、アカデミアなどのステークホルダーが意見交換を行い、制度の運用を現実に合わせていく努力を続けた結果、治験については、現在は比較的リーズナブルな運用がなされていると感じている。筆者も、まだ制度が始まった直後に医師主導治験に携わったことから、企業治験との違いや法律運用上の問題点などについて機会を見つけては積極的に発言したし、また厚生労働省の担当課がそういった当事者の意見を積極的に収集し、課長通知の見直しなどを進め、医師主導治験が実施しやすい土壌に変えていった。本法でも同様の活動が行われれば、数年はかかるかもしれないが、本法の理念に向かって適切な運用がなされるのではないだろうか。アカデミアは重要なステークホルダーとして、行政にお伺いを立てるのではなく、主体的に意見を述べていかなければならない。そのためには、アカデミア自身が clinical

research という「象」の巨体に光を当ててその全体像を見渡す必要があるのではないだろうか。

文 献

- 1) 第1回厚生科学審議会 臨床研究部会 資料4「臨床研究法について」.
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000173648.pdf>
- 2) 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei.html?tid=148236>
- 3) 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei.html?tid=189231>
- 4) 臨床研究に係る制度の在り方に関する報告書.
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000068409.pdf>
- 5) The Least Burdensome Provisions: Concept and Principles. Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff.
<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM588914.pdf>