

[Original Article]

jRCT(Japan Registry of Clinical Trials)を用いた 特定臨床研究等の登録状況の実態調査



Analysis of the Status of Specified Clinical Trials Using jRCT (Japan Registry of Clinical Trials)



樽野 弘之^{*1} 大庭 真梨^{*2} 松井 一晃^{*3}
真野 泰成^{*4} 大橋 靖雄^{*5}

ABSTRACT

Objectives

Although the Clinical Trials Act (the Act) was enforced in April 2018, the exact number of clinical trials (CTs) registered in the Japan Registry of Clinical Trials (jRCT) is unknown. This study investigates the CTs published in the jRCT and reports the actual condition of the registration status that has not clarified before.

Methods

We identified the specified CTs, etc. submitted by principal investigators for registration in the jRCT between the enforcement date of the Act and March 31, 2019.

We extracted the data from jRCT at May 8, 2019 and used them for analysis of this study.

We also obtained and used the data of the CTs registered in the University Hospital Medical Information Network between January 2010 and March 2019 to know the actual condition of pre-enforcement and observation studies.

Results

The total number of CTs registered in the jRCT by principal investigators in the studied period was 1,145.

Of these, 1,093 (95.5%) were specified CTs, 38 (3.3%) were non-specified CTs, and 14 (1.2%) were registration-directed or other types of CTs. The number of studies registered as non-specified CTs was small.

Among the 1,145 trials, 855 (74.7%) were for drugs, 284 (24.8%) for medical devices, and 6 (0.5%) for regenerative medicine products.

Of the target diseases registered in the jRCT in FY2018, 510 (44.5%) were the oncology

^{*1}第一三共株式会社メディカルアフェアーズ企画部 ^{*2}東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野 ^{*3}第一三共 RD ノバーレ株式会社臨床開発部 ^{*4}東京理科大学薬学部臨床薬剤情報学研究室 ^{*5}中央大学理工学部人間総合理工学科

Hiroyuki Taruno: Medical Affairs Planning Department, Daiichi Sankyo Co., LTD.; Mari Oba: Department of Medical Statistics Faculty of Medicine, Toho University; Kazuaki Matsui: Clinical Development Department, Daiichi Sankyo RD Novare Co., Ltd.; Yasunari Mano: Faculty of Pharmaceutical Science, Tokyo University of Science; Yasuo Ohashi: Department of integrated Science and Engineering for Sustainable Society, Chuo University

area, 619 (54.1%) were the non-oncology area, and 16 (1.4%) were the CTs with healthy subjects.

Conclusions

The number of interventional studies decreased in the short term because the regulatory application procedures have become complicated and the application cost has increased due to the enforcement of the Act.

Non-oncology studies account for a larger portion of clinical trial registrations, and their study scales are smaller than those conducted during the transition period from the ethical guidelines.

(Jpn Pharmacol Ther 2019 ; 47 suppl 2 : s148-58)

KEY WORDS Clinical Trials Act, Japan Registry of Clinical Trials

はじめに

臨床研究に関しては数年にわたって不正事案が相次いで発覚し、多くの課題が顕在化した。その課題のなかには、研究不正、被験者保護、臨床研究に関する規制のあり方、データの信頼性確保および広告規制に関するものが含まれていた。

この不正事案の詳細な内容としては、「企業の研究者が統計解析者として臨床研究に関与していたこと、多額の寄付金が提供されていたこと、データの改ざんが行われたこと、および統計学的に誤解を招きかねない広告があったこと」などが明らかとなり、厚生労働省は事実関係を明らかにするとともに、その再発防止策について検討するために、2014年4月に「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」を立ち上げ、同年12月にその報告書を公表した¹⁾。

これらを受けて、さしたる議論もなく臨床研究法が2018年4月1日に施行された²⁾。また、これに合わせて、厚生労働省は研究過程の透明性確保および国民の臨床研究への参加の選択に資する情報について公開することを目的として、臨床研究実施計画・研究概要公開システム「(Japan Registry of Clinical Trials) jRCT (ジェイアールシーティー)」(以下、jRCT)を新設した。つまり、jRCTは厚生労働省が整備するデータベースであり、研究責任医師らが厚生労働大臣に対して、実施計画の提出などの届出手続を行うためのシステムでもある³⁾。

ICMJE (医学雑誌編集者国際委員会)⁴⁾では、医学雑誌におけるすべての臨床試験は一般にアクセス可能なレジストリ (WHO Primary Registry など) に登録することを求めているが、今般、jRCTは世界保健機関 (World Health Organization: WHO) の primary registry である Japan Primary Registries Network に2018年12月5日に追加されることとなり、WHOが最低限必要な登録項目と定め

ている24項目を満たすこととなった。

jRCTの利点としては、「承認結果をだれでも閲覧することができること」、「どこに情報があるのか、どのような試験ができるのか、研究対象者がどのような試験に参加できるか確認できること」、「臨床医にとって、実施中の臨床研究の情報を収集できること」、「多施設の参加施設、医師がすべて登録されていること」および「出版バイアスを防止することができるデータベースであること」である⁵⁾。

jRCTの欠点としては、「研究代表医師が作成し、厚生労働省 (地方厚生局) への報告も兼ねているので、研究計画の変更が頻繁な場合医師に負荷がかかること」⁶⁾、「検索機能が脆弱であり、最近まで50施設以下の実施医療機関の登録しかできなかったこと」および「試験の中味についての情報が完全に公開されていないこと」などがあげられる。

2018年4月から「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」を対象として臨床研究法が施行されたが、jRCTへの登録状況についての報告は、現在までのところない。特に、

①特定臨床研究の件数は臨床研究法施行前と比較して減っているのか。jRCTとUMINの臨床研究の数、分布に変化はあるのか。なお、University Hospital Medical Information Network (UMIN) は、国立大学附属病院長会議のもとで運用されている大学病院医療情報ネットワークサービスのことである。

②医療機器、再生医療等製品の特定臨床研究等が多いのか。

③臨床研究法で実施する研究は、Phase IV以降の臨床研究が多いのか。なお、特定臨床研究とは、医薬品等製造販売業者などから研究資金等の提供を受けて実施する臨床研究および未承認/適応外の医薬品等を用いる臨床

表 1 jRCTおよびUMINデータベースから抽出した項目と本研究における分類

抽出した項目 (jRCT)	本研究における分類
研究の種類	医師主導治験, 特定臨床研究, 非特定臨床研究
試験の種類	介入研究
特定臨床研究等の数	登録件数
月ごとの特定臨床研究等の数	登録件数
医薬品, 医療機器, 再生医療等製品などの製品の別	医薬品, 医療機器, 再生医療等製品
対象疾患	がん, 非がん
新規・経過措置*	登録件数
がんと非がんの新規・経過措置	登録件数
試験のPhase	1, 2 (1-2), (2-3), 4 (NA)
研究資金などの提供組織	なし, 医療機関, 国都道府県, 株式会社, 財団, 被験者
secondary sponsor の該当性	有無
他施設共同研究の該当の有無 (施設数)	施設数
実施予定被験者数	人数
研究責任医師 (代表医師) 所属機関	大学, 国公立機関, その他機関
認定臨床研究審査委員会の名称	代表者の所属機関と一致するか否か
研究・開発計画支援担当機関	有無
調整・管理実務担当機関	有無
研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者	有無
データマネジメント担当機関	有無
モニタリング担当機関	有無
統計解析担当機関	有無
監査担当機関	有無
薬剤等物品提供等提供者	有無
研究の進捗状況	募集前, 募集中, 募集終了, 募集中断
国際共同研究	有無
確認期間	届出から公表までの日数
臨床研究実施計画番号	使用せず
抽出した項目 (UMIN)	本研究における分類
臨床研究, 介入研究, 観察研究の数	登録件数
がんの介入研究の数	登録件数

*新規または経過措置の特定臨床研究等である。

研究である。

④臨床研究法で実施する体制は, どのような実施体制, 規模 (実施医療機関, 症例数) が多いか。また, 新規と経過措置の特定臨床研究等で変化があるのか。

⑤特定臨床研究等へ企業のかかわり (役務分担), 支援形態はどのようになっているか。

⑥jRCT 届出から公表までの日数はどのくらいか。などが明確となっていない。そこで, 本研究では, jRCT 内に公表されている各臨床研究を調査し, これまでに明らかになっていなかった登録状況の実態を報告する。なお, 本論文の内容は著者らの個人的見解に基づくものである。

対象と方法

1 対象となるデータ

研究責任医師らが登録申請する日 (届出日, 実施計画を地方厚生局へ郵送する日) が, 臨床研究法施行 (2018 年 4 月 1 日) 以降 2019 年 3 月 31 日までであった特定臨床研究等を特定した。jRCT の検索機能は未熟でありデータが日々変更となるため, 2019 年 5 月 8 日時点のデータをエクセルに転記・抽出し, 本研究の解析に使用した。また, 施行前, 観察研究および介入研究の実態を把握するため, UMIN も公開日が 2010 年 1 月~2019 年 3 月のデータを入手し, 本研究に使用した。

jRCT および UMIN データベースから抽出した項目と本研究における分類を表 1 に示す。表 1 で記載のある「新規」は新規の特定臨床研究等である (以下, 新規)。「経過措置」は, 経過措置中の特定臨床研究等のことであり, 法施行前から継続して実施している臨床研究を指す。2019 年 3 月末までに jRCT への入力および厚生労働省 (地方厚生局) への提出を行った特定臨床研究等である (以下, 経過措置)。

なお, 非特定臨床研究とは, 臨床研究法に規定する臨床研究に該当するもののうち, 企業からの支援がない適応内の臨床研究等で実施する臨床研究および製造販売業を持たない製薬企業が支援する臨床研究も含まれる。

2 解析項目

調査結果を以下の項目について解析した。

①jRCT に登録された臨床研究の概要について

②臨床研究の年次推移について

③がん領域における jRCT の登録状況について

④secondary sponsor, 参加施設と実施予定被験者数, 所属施設の分類および認定臨床研究審査委員会と研究代表医師の施設の関係, 業務分担について

なお、Secondary Sponsor とは、Primary Sponsor (研究責任医師) が負う研究の実施に係る責務のうち、研究の立案や研究資金の調達に係る責務について、Primary Sponsor (研究責任医師) と共同してその責務を負う者を言う。

3 解析方法

jRCT に登録された全研究を対象とした。カテゴリ変数は頻度と割合を算出し、連続変数は平均値と標準偏差および中央値と四分位範囲を計算した。研究数の時間的变化は、棒グラフと折れ線グラフで表示した。経過措置研究と新規研究の比較をする際は、カテゴリ変数はカイ 2 乗検定を行い、連続変数ではウィルコクソン検定を行った。

結 果

1 jRCT に登録された臨床研究の概要について

臨床研究法施行 (2019 年 4 月 1 日) 以降 2019 年 3 月 31 日までに研究責任医師らが登録申請した (実施計画を地方厚生局へ郵送する日) 臨床研究は、合計 1145 件であった。これらの登録概要を表 2 に示す。このうち、研究の種類に関しては特定臨床研究が 1093 件 (95.5%)、非特定臨床研究が 38 件 (3.3%) および治験等が 14 件 (1.2%) であり、非特定臨床研究で登録された研究は少なかった。また、登録された研究のうち、医薬品は 855 件 (74.7%)、医療機器は 284 件 (24.8%)、再生医療等製品 6 件 (0.5%) であった。新規は 217 件 (19.0%) であり、経過措置は 928 件 (81.0%) であった。臨床研究の Phase としては、Phase I から III までが多く、全体の 745 件 (65.1%) を占めた。

研究資金等の提供組織については、製薬企業等からの資金提供が 463 件 (40.4%)、国/都道府県からの資金が 151 件 (13.2%)、医療機関からの資金は 52 件 (4.5%)、財団等からの資金等は 33 件 (2.9%)、研究資金「なし」は 444 件 (38.8%) であった。なお、新規および経過措置で研究資金「なし」である研究がそれぞれ 36.4% (79 件)、39.3% (365 件) であった。

2 臨床研究の年次推移について

UMIN に登録されている介入研究および観察研究を合わせた臨床研究の年次件数の推移を図 1 に示す。介入研究および観察研究の定義は、「臨床研究法」と「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」において明確に定義されていないが、UMIN に登録されている臨床研究について、調査期間のどの時期においても、介入研究のほ

表 2 jRCT に登録されている臨床研究の概要 (全 1145 件)
(2018 年 4 月 1 日～2019 年 3 月 31 日に提出された特定臨床研究等)

試験数 %			試験数 %		
全体	1145	100.0	単施設	616	53.8
			多施設	516	45.1
			不明	13	1.1
特定臨床研究	1093	95.5	比較対照薬		
非特定臨床研究	38	3.3	あり	395	34.5
治験	14	1.2	なし	750	65.5
医薬品	855	74.7	薬剤等提供		
医療機器	284	24.8	あり	219	19.1
再生医療等製品	6	0.5	なし	926	80.9
進捗状況			研究資金などの		
募集前	45	3.9	提供組織		
募集中	905	79.0	国、都道府県	151	13.2
募集終了	190	16.6	財団等	33	2.9
募集中断	5	0.4	製薬企業等	463	40.4
新規	217	19.0	医療機関	52	4.5
経過措置	928	81.0	なし	444	38.8
Phase			国際共同研究		
Phase I, II, III	745	65.1	該当	12	1.0
Phase VI	84	7.3	非該当	1133	99.0
N/A	316	27.6			

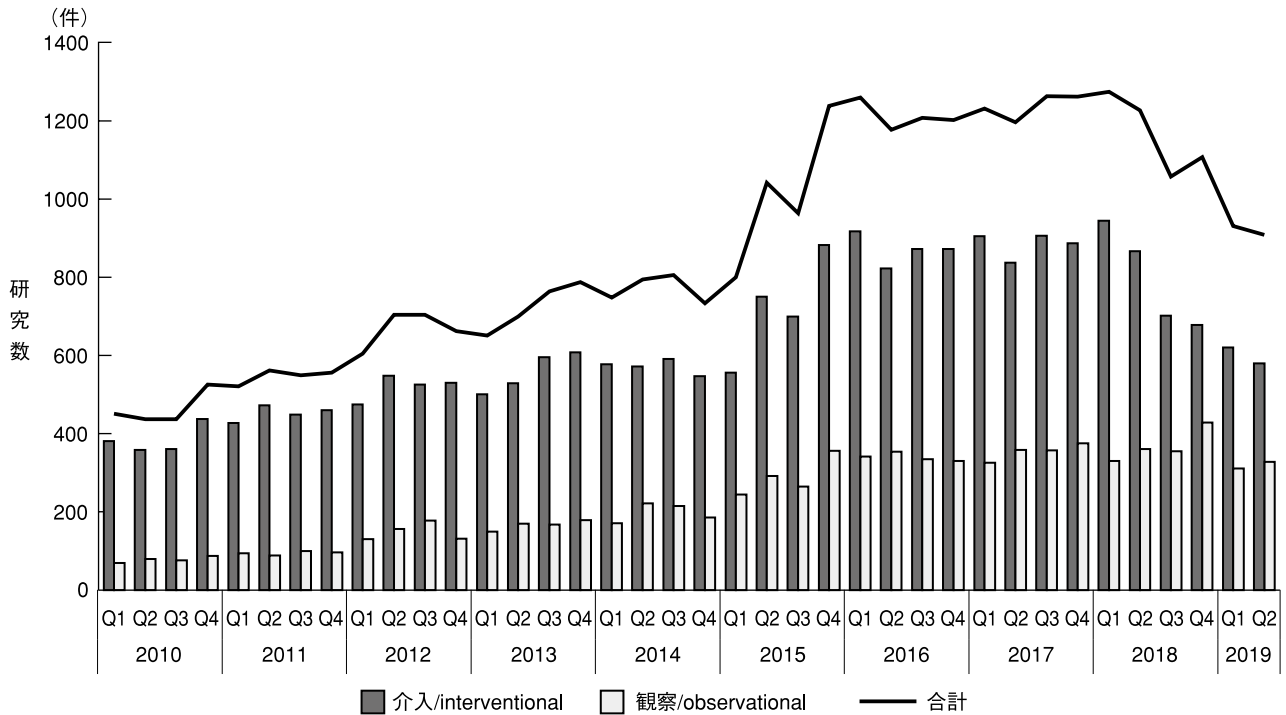
うが観察研究より多いことが認められた。なお、観察研究については、2018 年 Q1 (1～3 月) は 330 件、Q2 (4～6 月) は 361 件、Q3 (7～9 月) は 355 件、Q4 (10～12 月) は 429 件および 2019 年 Q1 (1～3 月) は 311 件であり、2018 年 Q4 の観察研究の件数に関しては増加傾向が認められた。

介入研究に関して、jRCT と UMIN のデータを加えた全体の推移を図 2 に示す。2018 年 Q1 (1～3 月) が 944 件、Q2 (4～6 月) は 869 件、Q3 (7～9 月) は 719 件、Q4 (10～12 月) は 726 件および 2019 年 Q1 (1～3 月) は 703 件であり、2018 年 Q3 まで減少しその後一定になっている傾向がみられた。

なお、厚生科学審議会臨床研究部会の「臨床研究法の施行状況について」の報告では、jRCT 登録件数において、2019 年度は 2018 年度 1 年間の約 3 倍近いペースで増加している⁷⁾。一方で、本研究における UMIN で公開された介入研究数は、2018 年に引き続き減少傾向にある。

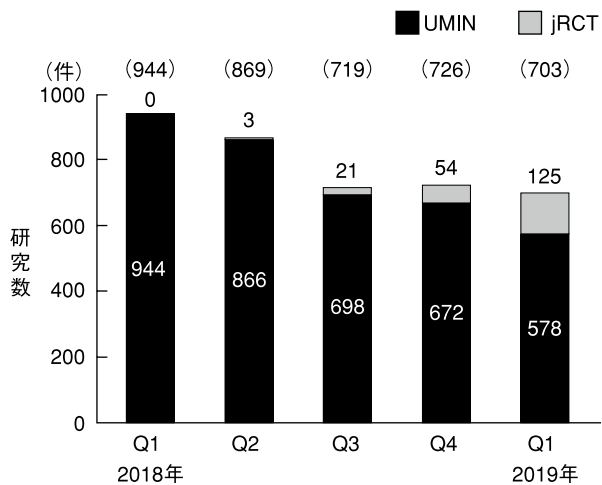
3 がん領域における jRCT の登録状況について

jRCT に登録されている臨床研究のうち、がん領域の登録状況について詳細に解析を行った。介入研究に関し



Q1: 1~3月, Q2: 4~6月, Q3: 7~9月, Q4: 10~12月

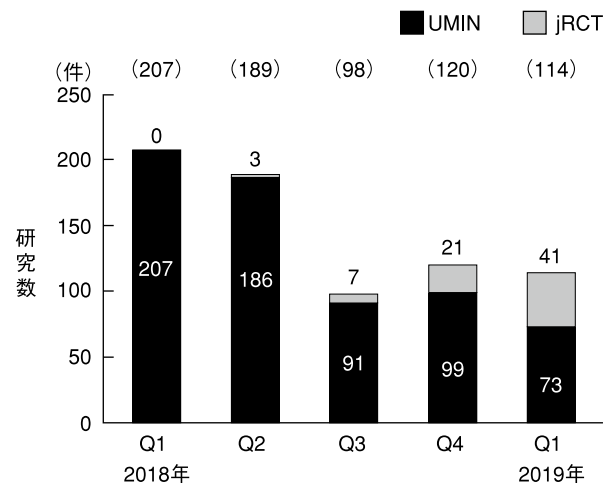
図 1 UMIN に登録されている臨床研究の推移



Q1: 1~3月, Q2: 4~6月, Q3: 7~9月, Q4: 10~12月

図 2 UMIN と jRCT に登録されている介入研究 (合計) の推移

※UMIN と jRCT 両方に登録されている場合は、UMIN の件数を減じた。



Q1: 1~3月, Q2: 4~6月, Q3: 7~9月, Q4: 10~12月

図 3 UMIN と jRCT に登録されているがん領域の介入研究の推移

※UMIN と jRCT 両方に登録されている場合は、UMIN の件数を減じた。

て jRCT と UMIN のデータを加えた全体の推移 (図 2) のうち、がん領域での推移を図 3 に示す。がん領域の推移については、2018 年 Q1 (1~3 月) の介入研究の合計は 207 件、Q2 (4~6 月) は 189 件、Q3 (7~9 月) は 98 件、Q4 (10~12 月) は 120 件および 2019 年 Q1 (1~3

月) は 114 件で、図 2 の介入研究の推移と同様であった。

また、2018 年度に jRCT に登録された対象疾患のうち、がん領域は 510 件 (44.5%)、非がんは 619 件 (54.1%) および健常人を対象とした臨床研究は 16 件 (1.4%) であった (表 3)。さらに、対象疾患の分布を新規/経過措

表 3 新規と経過措置の特定臨床研究等の比較

	あわせて N=1145	経過 N=928	新規 N=217	新規と経過の 比較 (Chi-squared test)
	Mean(SD), Median [Q1, Q3] Frequency (%)	Mean(SD), Median [Q1, Q3] Frequency (%)	Mean(SD), Median [Q1, Q3] Frequency (%)	
がん	510 (44.5)	436 (47.0)	74 (34.1)	0.002
非がん	619 (54.1)	481 (51.8)	138 (63.6)	
対象外	16 (1.4)	11 (1.2)	5 (2.3)	

置の特定臨床研究等別に解析した結果、新規のがん領域は74件(34.1%)、非がんは138件(63.6%)、経過措置のがん領域は436件(47.0%)、非がんは481件(51.8%)であった。経過措置においてはがん領域の割合が多かったが、新規は経過措置と比較して非がん領域の割合が多かった($P=0.002$) (表3)。

2018年度にjRCTに登録されたがん領域の研究510件のうち、臨床研究のPhaseについて解析した結果、Phase IIIまでの研究は456件(89.4%)であり、Phase IV, N/Aおよび不明の54件(10.6%)に比べ多かった(図4)。

4 Secondary Sponsor, 参加施設と実施予定被験者数, 所属施設の種類および認定臨床研究審査委員会と研究代表医師の施設の関係, 業務分担について

Secondary Sponsorの該当性を図5に示す。2018年度にjRCTに登録された臨床研究1145件のうち、Secondary Sponsorありは67件(5.9%)、Secondary Sponsorなしが1078件(94.1%)であった。このなかで、製薬企業等がSecondary Sponsorに該当する研究は59件であった。

参加施設数と実施予定被験者数を表4に示す。参加施設数については、全臨床研究1145例中、単施設研究は616件(53.8%)、参加施設が2施設以上である多施設研究(不明含む)が529件(46.2%)であり、参加施設数の平均は11.3(標準偏差24.3)、中央値は1施設(四分位範囲1~11)であった。実施予定被験者数については、平均(標準偏差)は194.9例(1223.1)、中央値(四分位範囲)は51例(30~120)であった。さらに、参加施設数および実施予定被験者数について、新規と経過措置に分類して解析した結果、経過措置の臨床研究の参加施設数の中央値は1施設(1~13)、実施予定被験者数の中央値は58.5(30~130)であった。新規の臨床研究の参加施設数の中央値は1施設(1~4)、実施予定被験者数の中央値は50例(22~100)であり、新規の特定臨床研究等の

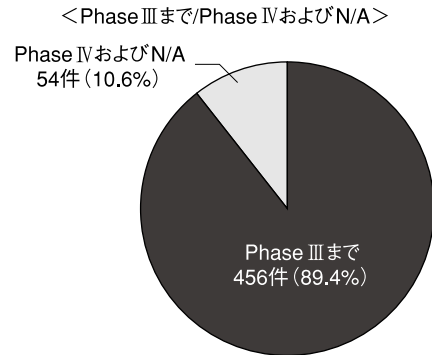


図4 jRCTに登録されているがん領域の臨床研究におけるPhase分類(がん全510件)

※2018年4月1日~2019年3月31日に提出された特定臨床研究等

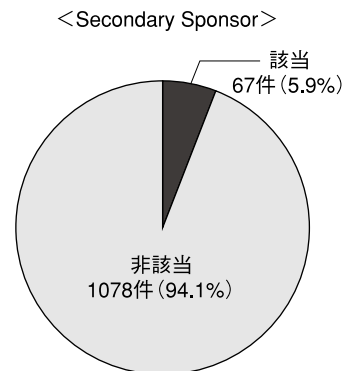


図5 jRCTに登録されている臨床研究におけるSecondary Sponsorの有無(全1145件)

※2018年4月1日~2019年3月31日に提出された特定臨床研究等

ほうが経過措置より規模として小さい臨床研究が多かった($P=0.002, 0.001$)。

研究代表医師の所属施設の種類を図6に示す。全臨床研究1145例中、研究代表医師の施設は大学が886件(77.4%)、国公立病院169件(14.8%)、その他90件(7.9%)であった。

認定臨床研究審査委員会と研究代表医師の施設の関係を図7に示す。全臨床研究1145例中、認定臨床研究審査委員会と研究代表医師の施設が同一の臨床研究は906件(79.1%)であり、特定臨床研究等の大部分は認定臨床研究審査委員会と研究代表医師の施設が同一であった。

特定臨床研究等の業務分担の現状を表5に示す。研究・開発計画支援担当者は臨床開発計画に基づく最も有効で効率的な(最適化された)臨床研究計画の基本骨格

表 4 新規と経過措置の参加施設数と実施予定被験者数

	あわせて	経過	新規	経過と新規の比較 (Wilcoxon test)
	N=1145	N=928	N=217	
	Mean (SD), Median [Q1, Q3] Frequency (%)	Mean (SD), Median [Q1, Q3] Frequency (%)	Mean (SD), Median [Q1, Q3] Frequency (%)	
参加施設数	11.3 (24.3), 1 [1, 11]	12.4 (25.9), 1 [1, 13]	6.3 (14.2), 1 [1, 4]	0.002
1	616 (53.8)	492 (53.0)	124 (57.1)	
2～5	147 (12.8)	113 (12.2)	34 (15.7)	
6～10	98 (8.6)	66 (7.1)	13 (6.0)	
11～20	60 (5.2)	84 (9.1)	14 (6.5)	
21～30	49 (4.3)	51 (5.5)	9 (4.1)	
31～40	41 (3.6)	42 (4.5)	7 (3.2)	
41～50	26 (2.3)	40 (4.3)	1 (0.5)	
51～100	79 (6.9)	25 (2.7)	1 (0.5)	
101 以上	16 (1.4)	15 (1.6)	1 (0.5)	
不明	13 (1.1)	0 (0.0)	13 (6.0)	
実施予定 被験者数	194.9 (1223.1), 51 [30, 120]	198.0 (1299.1), 58.5 [30, 130]	181.9 (824.5), 50 [22, 100]	0.001
1	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	
2～10	95 (8.3)	74 (8.0)	21 (9.7)	
11～50	475 (41.5)	374 (40.3)	101 (46.5)	
51～100	251 (21.9)	200 (21.6)	51 (23.5)	
101～200	160 (14.0)	139 (15.0)	21 (9.7)	
201～300	63 (5.5)	52 (5.6)	11 (5.1)	
301～500	53 (4.6)	51 (5.5)	2 (0.9)	
501 以上	47 (4.1)	38 (4.1)	9 (4.1)	

の作成を支援する者であるが、業務分担ありが342件 (29.9%)、なしが803件 (70.1%)であった。また、調整・管理実務は臨床研究の計画的かつ効率的な運営管理に関する知識および手法に基づき臨床研究を円滑に運営する者であるが、業務分担ありが504件 (44.0%)、なしが640 (55.9%)であった。また、研究代表医師以外の研究を統括する者は、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らであって研究を総括する者をいい、利益相反申告者

に相当するが、ありが371件 (32.4%)、なしが774件 (67.6%)であった。その他データマネジメント (DM) ありが933件 (81.5%)、なしが212件 (18.5%)、モニタリングありが1129件 (98.6%)、なしが16件 (1.4%)、統計解析ありが874件 (76.3%)、なしが271件 (23.7%)、監査ありが460件 (40.2%)、なしが685件 (59.8%)であった。

新規臨床研究の月ごとの登録件数および届出から公表までの期間を図8に示す。公表件数は2019年3月が最

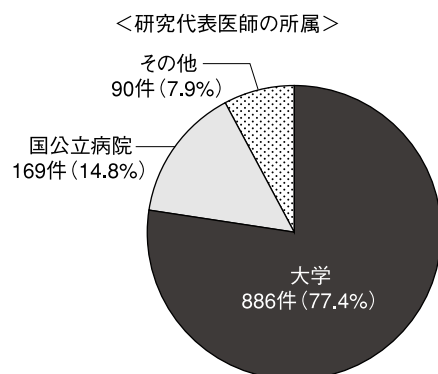


図 6 jRCTに登録されている臨床研究における研究代表医師の所属施設 (全 1145 件)

※2018 年 4 月 1 日～2019 年 3 月 31 日に提出された特定臨床研究等

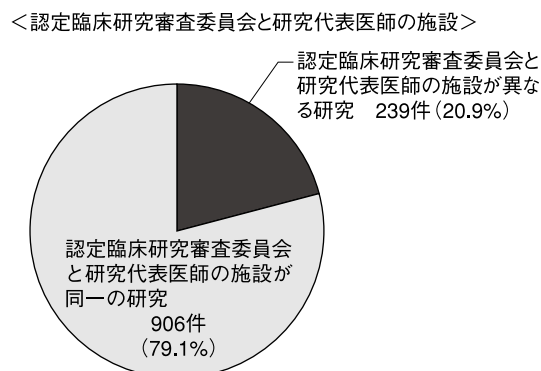


図 7 jRCTに登録されている臨床研究における認定研究審査委員会と研究代表医師の施設の関係 (全 1145 件)

※2018 年 4 月 1 日～2019 年 3 月 31 日に提出された特定臨床研究等

も多く 767 件であり、届出から公表までの期間は 11.3±19.4 日であった。

考 察

本研究では、2018 年 4 月に施行された臨床研究法に基づき、厚生労働省が整備した臨床研究データベースである jRCT への登録状況および実態を調査した。その結果、研究責任医師等が jRCT に登録した臨床研究は合計で 1145 件であり、そのうち、特定臨床研究は 1093 件 (95.5%) であった。また、その登録概要等から本調査結果は特定臨床研究の特徴を反映していると考えられた。

そこで、以下の 6 点について考察を行った。

第 1 に 2018 年度 jRCT に新規に登録された特定臨床研究等は 217 件であった。2018 年 Q1 に比べ、2019 年 Q1

表 5 業務分担の有無 (全 1145 件)

	あり	なし
研究開発支援担当者	342 件 (29.9%)	803 件 (70.1%)
調整管理実務	504 件 (44.0%)	640 件 (55.9%)
研究代表医師以外の研究を統括する者	371 件 (32.4%)	774 件 (67.6%)
データマネジメント(DM)	933 件 (81.5%)	212 件 (18.5%)
モニタリング	1129 件 (98.6%)	16 件 (2.4%)
統計解析	874 件 (76.3%)	271 件 (23.7%)
監査	480 件 (40.2%)	685 件 (59.8%)
		外部資金がない場合 444 件中 353 件 (79.5%)

の介入研究の数は大幅に減少した。特にながの介入研究は半減した。

国頭らは臨床研究法に関する実態調査における先行研究⁶⁾において、jRCT においてがんの介入研究が減少した理由について、研究代表医師が臨床研究法の厳しい規制および事務量の多さに対応できないと判断したこと、認定臨床研究審査委員会および臨床研究保険料等の費用増に対応できないこと、対応の不備から特定臨床研究を中止させられたこと、長期に塩漬けになった臨床研究を中止したこと、医師主導治験で実施されるようになったこと、一般診療に落とし込んだこと、臨床研究を終了させたこと、および観察研究に移行したことを報告している。

本研究においてもがんの介入研究が減少した理由については、臨床研究法の厳しい規制および事務量の多さが原因であり、特定臨床研究等を積極的に実施しようとする研究責任医師等が減少していると考えている。実施する価値の低い研究が減るのは、被験者保護の立場からは重要なことであるが、そうでない研究を中止するのは医学・科学の発展に非常に大きな影響がある。

なお、経過措置期間が終了してすでに半年が経過しているが、jRCT と UMIN の介入研究の合計件数から、2019 年 Q1 以降は 2018 年 Q1 と比較して介入研究が減少したままほぼ同じ傾向で推移している⁷⁾。経過措置対象研究は一時的なものであり、それらの研究から得られる情報の一般化は限定的で、臨床研究法の影響の記述にとどまるものである。一方で、新規に開始された研究は、体制を整えたうえで開始された研究であり、2019 年以降に開始される研究とも比較可能なものと考えられる。

第 2 に、現時点では、特定臨床研究等の Phase とし

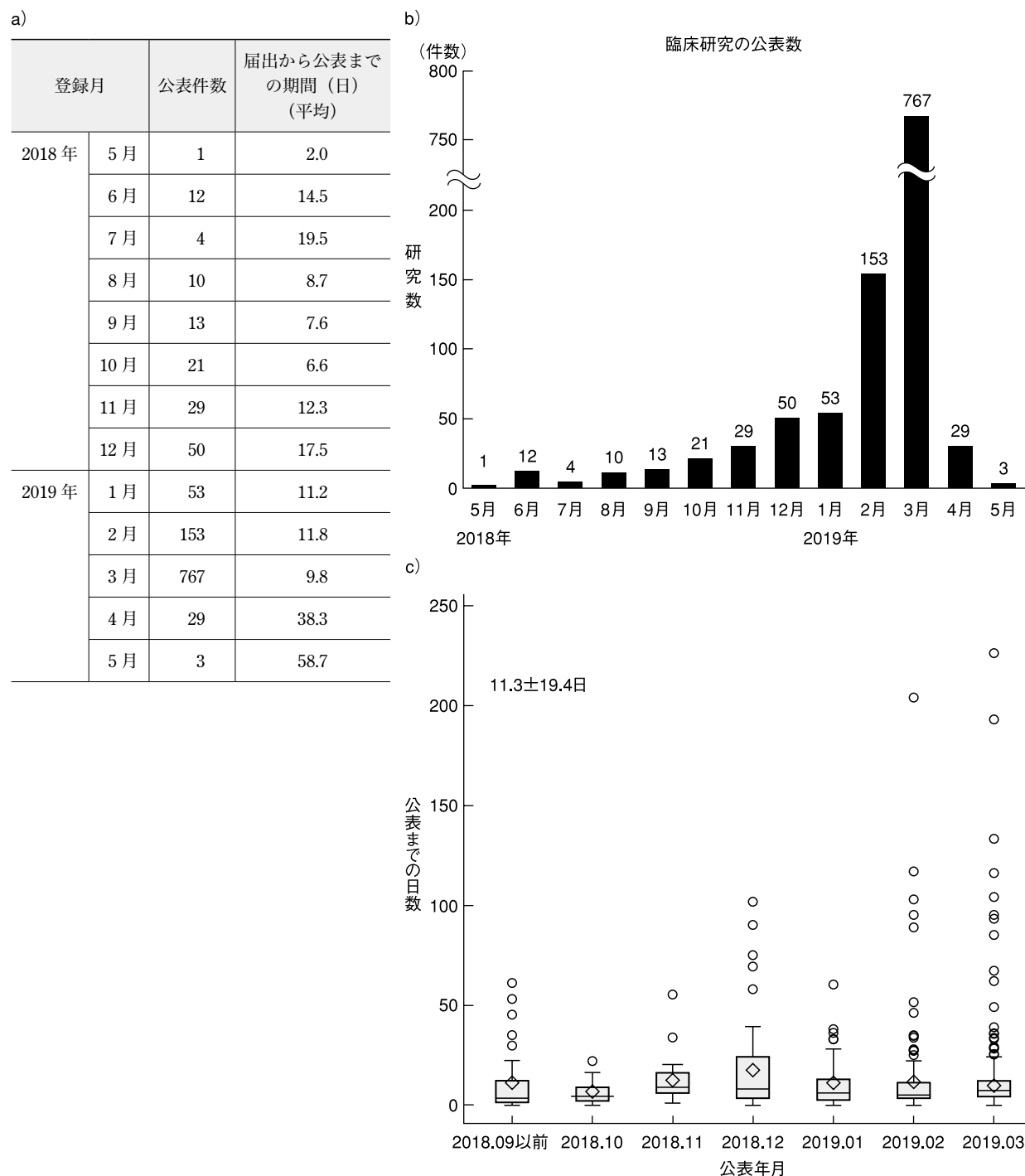


図 8 臨床研究の公表件数および公表までの日数（臨床研究法施行から 3 月 31 日までに登録申請された臨床研究）

a) 公表件数および届出から公表までの期間 (日), b) 公表件数の推移 c) 公表までの日数の推移を示す

て、Phase I から III までで実施している研究が多いことが明らかとなった。本件については、Phase I から Phase III までの特定臨床研究は、混合診療の問題および添付文書に反映できないという現状から、実施されなくなると考えていた。しかし、医師主導治験等を実施する前の探

索段階において、医師主導治験を実施することはハードルが高く、また製造販売業者の資金提供が得られる前の段階において、研究代表医師が特定臨床研究を選択せざるを得ない実情があると考えられた。

第 3 に、経過措置の特定臨床研究等はがん領域の割合

が多かったが、新規は経過措置と比較して非がん領域の割合が多かった ($P=0.002$)。経過措置のがんの特定臨床研究の数が多いのは、学会ガイドラインに明記されるような標準治療になったものであっても、用法・用量が添付文書と異なる臨床試験が「特定臨床研究」とみなされてしまうからである。日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group, 以下 JCOG) の報告でも、2018 年 4 月の臨床研究法施行時に調査したところ、この「用法・用量」規定によって、遂行中の研究 80 件のうち 49 件が特定臨床研究に該当すると判断された⁶⁾。

上記 3 つの項目については、今後臨床研究法については手続きの煩雑さおよび対象範囲の不明確さから、がん研究者の実態調査および改善要望により、また特定臨床研究の推進のため、今後実施計画と jRCT の分離、観察研究の位置付け、適応外の問題、研究を行う医師や支援する事務局に対する過大な事務負担等に関し見直しが検討される予定である。

第 4 として、臨床研究法で新規で実施する臨床研究の規模は、経過措置と比較して小さかった。これは、「特定臨床研究等」は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針で実施している研究」と比較して現状に合わない事務の煩雑さと費用が要求されていることから、臨床研究の規模が小さくなっていると考えられる ($P=0.002$, 0.001)。また、研究代表医師の施設は大部分が大学および国公立病院であり、研究代表医師が認定臨床研究審査委員会に所属する特定臨床研究が多く、体制が整っていない認定臨床研究審査委員会の存在しない一般病院や診療所の医師が特定臨床研究を実施することが難しい現状であった。

次に業務分担であるが、新規および経過措置で研究資金「なし」である研究がそれぞれ 36.4%, 39.3% を占め、研究資金「なし」で監査を実施していない特定臨床研究等は 353 件 (79.5%) となった (表 5)。

前述したように特定臨床研究等のデータは承認申請に係る資料として活用できないものの Phase III までの研究が多く、その質が担保できていないことはデータの信頼性確保に関しても懸念される。実際に本件について荒木らは、臨床研究法に基づき実施される研究成果の薬事申請への利用の可能性において、臨床研究法を最低限準拠しているだけでは、薬事申請が困難であることを報告している⁸⁾。

また、DM および統計解析も約 20% は施設内に支援組織がないまま、研究代表医師らが実施している状況であった。これは、臨床研究法の責任主体が「研究責任医師」になったことと併せて、研究者の負担をさらに大きくしており⁹⁾、手弁当で臨床研究を実施する時代が終焉

したことを示す可能性がある。

第 5 に、特定臨床研究へ企業のかかわり・支援形態であるが、臨床研究法施行後各製薬企業が連携し、臨床研究を発案者の視点でタイプ別に分類し、企業の特定臨床研究における役割および契約形態をすでに著者らが報告した¹⁰⁾が、企業関与の視点から大きく 2 つの形態 (研究者主導臨床研究、共同臨床研究) に分類されると考えられている。また、このような状況のなかで製薬企業が Secondary Sponsor に該当する研究が 59 件 (5.2%) と少なかった。

その原因として、Secondary Sponsor の概念がそこまで浸透していないこと、企業側のスタンスにおいて、企業発案によって研究責任医師の責任で実施する共同特定臨床研究に関して慎重な姿勢を示し、臨床研究法が適応されない観察研究またはデータベース研究等を検討していること、双方の要因が考えられた。前述したように、労務提供等および Secondary Sponsor に関しては研究責任医師ら、およびその支援組織に解釈の違いがあり、jRCT に正しく公表されていないと考えられる事例が一部認められた。

なお、現在のところ、企業が労務提供しうる業務の類型としては以下が事例としてあげられる。

例) 役務提供: 研究計画書 (案) の作成支援, 説明文書 (案) 作成支援, 研究薬剤の安全性等に関する情報提供。

以下の業務は第三者機関に委託する: 統計解析業務, 症例報告書様式 (案) の作成, データマネジメント業務。

最後に jRCT 届出から公表までの時間であるが、届出から公表までの期間は 11.3 ± 19.4 日であった。特に 2019 年 3 月は経過措置対応の最終期限であり 767 件が申請されていたが、登録から公表までの期間には変化がなく、特定臨床研究等の進捗に影響を与えていなかった。

結 論

jRCT を分析することで、特定臨床研究等の実態を明らかにした。

臨床研究法の第 1 条には「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」との記載があり、臨床研究法審査時の付帯決議には、「国際的な共同研究・共同治験の一層の推進、臨床研究の促進」¹¹⁾と明記されているが、臨床研究法施行による事務の煩雑さと費用増大から、短期的には介入研究が減少した。また、新規は経過措置と比較して非がん領域の割合が多く、研究の規模が小さかった。

2019年3月は経過措置対応の最終期限であり、届出が集中することによって、特定臨床研究等が遅延するのではないかと考えられていたが、登録から公表までの期間は、特に特定臨床研究等の進捗に影響を与えなかった。

【利益相反】

すべての著者について、公開すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 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
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000068380.html>
[Accessed June 27, 2019]
- 2) 臨床研究法 (関連法令など).
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html> [Accessed June 27, 2019]
- 3) International Committee of Medical Journal Editors Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of

Scholarly Work in Medical Journals

<http://www.icmje.org/> (Updated December 2017)

- 4) 藤原康弘ほか. 現場で使える臨床研究法. 南山堂: 2019.
- 5) 吉田淳. 臨床研究法について—認定臨床研究審査委員会を軸に俯瞰する—. RSMP vol. 8 no. 3, pp.165-77, Sep 2018.
- 6) 國頭秀夫, 有吉恵介ほか. 臨床試験法に関する研究者の実態調査. Jpn Pharmacol Ther 2019; 47 (s1): s59-66.
- 7) 厚生科学審議会臨床研究部会. 資料等[臨床研究法の施行状況について]
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_467561.html
[Accessed Oct 07, 2019]
- 8) 荒木康弘ほか. 臨床研究法に基づき実施される研究成果の薬事申請への利用の可能性. Clin Eval 2019; 47 (1).
- 9) 中村健一. 臨床研究法における研究者のあり方. Cancer Board of the Brest 2019; 5 (1): 54-8.
- 10) 野田靖男, 浅井洋ほか. 臨床研究法令を適切に運用するために (共同研究等の検討). Jpn Pharmacol Ther 2018; 46 (s2): s66-76.
- 11) 大津洋ほか. 臨床研究法の設立経緯とそのポイント. Jpn Pharmacol Ther 2018; 46 (s1): s6-8.