

[Review]

# 臨床研究法施行後の5年間における 製薬業界の取り組みと今後の展望



## Efforts and Future Prospects of the Pharmaceutical Industry Five Years after the Enforcement of the Clinical Trials Act



浅井 洋<sup>\*1</sup> 若林 由美<sup>\*2</sup> 樽野 弘之<sup>\*3</sup>

### ABSTRACT

**Objectives** The Clinical Trials Act (CTA) was enacted in 2017 and enforced on April 1, 2018, taking the opportunity of inappropriate cases in clinical research that occurred in recent years. With the enforcement of the CTA, pharmaceutical companies provided research funding under appropriate contracts and have been disclosing information on the provided research funds, donations, and rewards on their websites every fiscal year. In addition, the Fair Competition Code related to pharmaceutical companies was revised to in line with the CTA, and regulations related to specified clinical trials was added. As a result, the involvement of companies that provided research funding for specified clinical trials was partially restricted, and companies were required to respond to these restrictions. Following the enforcement of the CTA, the major issues related to clinical research and trial in pharmaceutical companies are: (1) decrease in the number of new specified clinical trials, (2) increase in expenses related to preparation and review of specified clinical trials, (3) increase in the time require to start specified clinical trials, and (4) differences in where responsibility lies in international joint clinical trials. Pharmaceutical companies have been able to gradually move toward solving issues (1), (2), and (3), as described below, by responding to these issues with the cooperation and support of related academic societies and academia. However, issue (4) was accompanied by revisions of ministerial ordinances related to the CTA and the Pharmaceuticals and Medical Devices Law, and the situation continued that it could not be solved by the efforts of pharmaceutical companies alone. The Enforcement Regulations of the Pharmaceuticals and Medical Devices Law and the CTA were partially revised in September 2022, and all post-marking clinical trials can now be implemented under the initiative of companies in accordance with the Pharmaceuticals and Medical Devices Law and GPSP standards.

**Conclusions** Five years have passed since the CTA was enforced, and the initial issues faced by companies related to the CTA seem to have been resolved with the 2022 amendments to the Pharmaceuticals and Medical Devices Law and the CTA. In addition, the establishment of a dedicated database may solve the problems related to conflict of interest management that

<sup>\*1</sup>アステラス製薬株式会社 <sup>\*2</sup>ヤンセンファーマ株式会社 <sup>\*3</sup>がん研究会有明病院

Hiroshi Asai: Astellas Pharma Inc.; Yumi Wakabayashi: Janssen Pharmaceutical K. K.; Hiroyuki Taruno: Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research

investigators have. We expect that by appropriately selecting post-marketing clinical trial and collaborative clinical research by companies, clinical trials and clinical researches with high social and academic significance will be conducted, and a lot of excellent evidence will be sent out from Japan to the world in the future.

(Jpn Pharmacol Ther 2023 ; 51 suppl 2 : s51–56)

**KEY WORDS** Clinical Trials Act, clinical research, post-marketing clinical trials

## はじめに

2014年に発生した臨床研究における不適正事案を機に、臨床研究法<sup>1)</sup>(平成29年法第16号、以下、本法)が2017年に成立し、2018年4月1日から施行された。本法の施行に伴い、製薬企業は、本法第32条に対応した適切な契約を行ったうえで研究資金を提供し、本法第33条に従って、その内容についての情報を、別途提供した寄附金や謝金などの情報も含めて、年度ごとに各企業の社外ホームページ等において公開する対応を行ってきた。また、製薬企業が関係する医療用医薬品製造販売業公正競争規約(以下、公正競争規約)も、本法対応のために改定がなされ、特定臨床研究に関連する規約が追加された。これらにより、研究資金を提供した企業の特定臨床研究への関与が、一部制限されることとなり、企業はそれらへの対応も行う必要があった。

本法の施行後、製薬企業における臨床研究や臨床試験に関連する主な課題としては、①新規特定臨床研究の減少<sup>2)</sup>、②研究の準備および審査に係る費用の増加、③実施決定から研究開始までの期間増大、④国際共同臨床試験における責任の所在の違い、が挙げられていた(表1)。特に製薬企業が企画・立案する臨床研究や臨床試験に関しては、関係学会やアカデミアなどの協力や支援も得ながら、これらの課題に対応することにより、後述のとおり①から③の課題については、徐々に解決の方向に進むことができた。しかし、④の課題については、本法および薬機法<sup>3)</sup>(正式名称：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、昭和35年法律第145号)の施行規則の規定により、再審査・再評価に係る製造販売後臨床試験以外の製造販売後臨床試験(以下、再審査・再評価外製販後試験)に該当する介入研究は、日本国内では臨床研究法下で実施すると規定されたことに基づくものであり、その解決には省令改正等が伴うことから、製薬企業の努力だけでは解決できない状況が続いた<sup>4)</sup>。

2022年6月、本法附則第2条の規定に基づく本法の見直しの検討結果が、厚生科学審議会の臨床研究部会(以下、臨床研究部会)にて取りまとめられた。その内容に

沿うかたちで、薬機法および本法の施行規則の一部が2022年9月30日に改正され、再審査・再評価外製販後試験については、薬機法およびGPSP基準に則り、企業が主導して実施することが可能となった。これにより、本法下では実施が困難であった国際共同臨床試験も実施が可能となり、本法施行後の課題がすべて解決されることとなった。

本法施行後の5年間に、筆者らが製薬企業において行ってきた本法への対応と、企業が企画・立案する臨床研究および臨床試験の今後の展望について、これまで数年にわたり日本臨床試験学会の学術集会等において発表した内容と併せて報告する。なお、本論文の内容は筆者らの個人的見解に基づくものである。

## 臨床研究法施行後の製薬企業等の課題と対応

### 1 新規特定臨床研究の減少

本法が施行された後、それまでの医学系倫理指針(現人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針<sup>5)</sup>、以下、生命・医学系指針)に則り実施されてきた研究と比較して、いわゆる介入研究に該当する研究の実施件数は減少する傾向が続いた。この課題の要因としては、利益相反管理に関連する文書の準備(手続きの煩雑さ)、財団、自治体や企業などから提供される研究資金の不足、認定臨床研究審査委員会(certified review board、以下、CRB)における審査および承認に加えて、企業から研究資金を提供する際には、実施医療機関と企業が本法に基づいて締結する契約の合意形成に時間を要することがあった。本法に基づき研究資金を提供する場合、企業は研究者および所属する医療機関などに対し、当然のこととして法令遵守を求めることとなり、それらを義務として課す内容の契約にアカデミア等からの反発も生じることとなった。

このような状況を解決するため、製薬企業の多くが加盟する医薬品企業法務研究会<sup>6)</sup>(以下、医法研)のメディカルアフェアーズ研究部会において、本法に対応した共同臨床研究契約書の雛型を、2018年から大阪大学医学部附属病院や日本製薬医学会などの、アカデミアや関係学

表 1 本法施行後の課題と製薬企業側の主な対応

| 課題                    | 主な対応                                                           |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------|
| ①新規特定臨床研究の減少          | ・産学連携による共同臨床研究の実施<br>・共同臨床研究契約書雛型の作成 (医法研)                     |
| ②研究の準備および審査に係る費用の増加   | ・研究準備, 審査費用を含む研究支援<br>・研究準備契約書の作成<br>・マイルストーンペイメントによる研究費の支払い管理 |
| ③実施決定から研究開始までの期間増大    | ・産学連携セミナー開催による研究準備, 契約締結等における know how 共有                      |
| ④国際共同臨床試験における責任の所在の違い | ・臨床研究部会での検討, とりまとめ<br>・薬機法および臨床研究法の施行規則改正                      |

注：④の課題については直接的な企業の関与はない

会にヒアリングを行いながら作成した。これにより、研究者および所属する医療機関などが法令を遵守したうえで、企業から資金提供を受け、産学連携で共同臨床研究を推進する枠組みが完成することとなった。この枠組みを製薬企業が活用することにより、再審査・再評価外製販後試験については、企業発案型の共同臨床研究として実施できることとなり、日本国内のみでのエビデンスジェネレーションについては、ある程度解決できることとなった。

## 2 研究の準備および審査に係る費用の増加

特定臨床研究に該当する研究については、CRB において研究計画書等の審査を受けることとなったが、その際に生じる審査費用や、文書類の作成等にかかる研究の準備費用が研究者の負担となっていた。一方で、企業側としては、契約締結前に使用された研究費を後から契約を締結して支払うことは、費用の肩代わりと誤解を受ける可能性もあり、研究計画書等の準備を開始する前に契約を締結する必要があった。先に述べた医法研の契約書では、この問題を解決するために、準備契約の要素を含んだ契約書雛型とし、研究準備や審査に係る費用の支払いも可能となる内容とした。具体的には、研究計画書等の作成前に契約を締結し、準備に係る費用やCRBの審査費用を支払うものの、万が一、実施計画がCRBで承認されなかった場合には、それ以降の研究費用の支払いは行わないマイルストーンペイメントを設定する契約内容とした。この契約内容では、CRBで実施計画が承認されなかった場合の準備に係る費用は企業の負担となるため、企業側も研究の実施や支援を決定する際にはこれらのリスクも加味しながら、従来にも増して慎重な審査や判断が求められることとなった。

また、この契約書雛型が作成された当時は、一部の大学法人等において、研究計画書が作成される前に研究契

約を締結することに対し、受け入れられないと回答するケースもあった。その場合には、準備契約部分のみを切り離して、研究準備契約として契約を締結する必要が生じた。その際の留意事項としては、準備契約と研究実施に係る契約が一体の契約であることを明確にするため、それぞれの契約書に2つの契約が結び付いていることを示す条文を記載することとした。この形式を用いることにより、準備契約部分が研究費として扱われるようにすることができた。このような場合、研究計画書が作成されCRBの承認を得た後に、研究実施に係る契約を締結し、研究計画書が契約書の別紙の扱いとなることを事前に示すことにより、大学法人側の理解も徐々に深まり、準備契約と研究実施契約が一体となった契約書雛型でも、契約締結が可能となるケースが増加した。

## 3 研究実施決定から研究開始までの期間の増大

本法の施行後、すでに述べた契約締結までの諸課題も、研究開始までに時間を要する原因のひとつではあったが、準備における最大の律速要因は、利益相反関連の文書類の作成にあった。これらの文書類はすべて研究者側で作成されるものであり、企業側では個別の研究者からの問い合わせに応じて、問い合わせがあった研究者に対してのみ、金銭提供の状況について回答をするため、時間的負担は多くない。時間を要するのは、多施設共同研究において、代表実施医療機関が各参加実施医療機関からの利益相反に関する文書を受領・集約するまでの作業であった。当初はこの作業に数か月を要することもあり、研究開始が遅延する最大の要因といわれていた。利益相反関連の文書作成については、現在も、研究者側に大きな負担がある課題は未解決の状態が続いている。厚生労働省医政局研究開発政策課（以下、研究開発政策課）はこれらの課題解決の方法として、利益相反に関連する情報を一元管理できるデータベースを作成する検討を進

表 2 再審査・再評価外製販後試験の枠組み

|         | 特定臨床研究       | 再審査・再評価外<br>製販後試験 | 再審査・再評価<br>製販後試験 |
|---------|--------------|-------------------|------------------|
| Sponsor | Investigator | Company           | Company          |
| 適用法令    | 臨床研究法        | 薬機法/GPSP          | 薬機法/GPSP         |
| RMP     | —            | —                 | 掲載               |

DIA Japan 2019 発表資料より一部抜粋。RMP: risk management plan

めており、それにより研究者側の負担が軽減されることに期待したい。

また、CRB の審査についても、生命・医学系指針では規定されている迅速審査や条件付き承認の区分がないことから、本法施行の直後は、簡単な誤字・脱字で次回の CRB で再審査となるケースも散見され、研究の本質にかかわらない部分で時間を要することから、関係者に不満が蓄積する要因となっていた。関係者のなかでは、これらの遠因として、CRB の更新要件に委員会の開催回数が設定されているため、要件をクリアするために再審査を繰り返すことが起きている、との印象を抱く場合もあった。更新要件は、その後一部が緩和されたものの、開催回数の要件（年 7 回）は残っているため、開催回数を増やすための再審査が起きないように、研究開発政策課が更新要件を再度見直すことに期待したい。

これら一連の課題については、契約書雛型の活用事例や、文書類準備における工夫に関する情報を、産学連携で開催するセミナーや関連学会の学術集会などで共有することにより、準備に要する期間も徐々に短縮される方向に進んできた。

#### 4 国際共同臨床試験における責任の所在の違い

先に述べたとおり、本法の施行により、再審査・再評価外製販後試験については、本法下で実施することと規定された。このことにより、再審査・再審査外製販後試験を国際共同臨床試験として実施しようとした場合、介入を伴う試験は、日本国内では特定臨床研究として研究責任医師の責任のもとで、企業発案型の共同臨床研究<sup>5)</sup>として実施することとなった。ところが、再審査・再評価外製販後試験については、海外では企業の責任のもとで実施する company initiated trial であるため、国内と海外では責任の所在 (sponsor) が異なることとなり、日本国内では安全性報告が複雑な流れになることも重なって、このような試験の実施が困難な状況に陥った。この結果、国際共同臨床試験には日本だけ参加できないケースが続出し、日本人におけるエビデンスジェネレーショ

ンの機会が失われることとなっていた。筆者が当時の研究開発振興課の担当者と学会シンポジウムで同席し、再審査・再評価外製販後試験を薬機法下で実施する枠組み(表 2)について検討を依頼した際には、本法の所管が当時の研究開発振興課、薬機法の所管は審査管理課であることから、両課が足並みを揃えて法令改正等の検討をする必要がある、とのコメントが担当者からあった。

その後も未解決の状態が続いていたものの、臨床研究部会ではこの課題について継続して検討がなされていた。施行後 5 年以内に必要に応じて法令の見直しを行う期限が迫るなか、2022 年 9 月 30 日に薬機法および本法の施行規則改正があり、再審査・再評価外製販後試験は、薬機法および GPSP 省令に則り企業が実施できることとなり、懸案となっていた課題が解決されることとなった。これに伴い、企業内では手順書の整備や社内の実施体制を構築し、国際共同臨床試験を含む試験計画の立案が進むこととなった。

#### エビデンスジェネレーションにおける今後の展望

製薬企業におけるエビデンスジェネレーションには、生命・医学系指針または本法に基づき実施される臨床研究や、薬機法に基づき実施される製造販売後臨床試験や使用成績調査などがある。薬機法で実施される試験や調査はすべて企業が主導して実施されるが、臨床研究については、研究者主導臨床研究、共同臨床研究、企業主導臨床研究と、それぞれ責任の主体が異なる研究が存在する<sup>7)</sup>。

研究者主導臨床研究は、研究の企画、立案および実施のすべてにおいて、研究者および研究者の所属機関が責任を負う臨床研究であり、多くの製薬企業は、これらの研究に対する資金提供等を行っている。日常臨床における薬剤の有効性や安全性の評価として、製造販売後臨床試験と比較して安価にエビデンスジェネレーションができるが、企業が研究内容に関与することは基本的にできないことや、症例登録の遅延、企業が期待する内容の研

表 3 臨床研究/製造販売後臨床試験の位置付け (企業側視点)

|         | 研究者主導臨床研究<br>(臨床研究法) | 共同臨床研究<br>(臨床研究法) | 製造販売後臨床試験<br>(薬機法) |
|---------|----------------------|-------------------|--------------------|
| 費用      | 低額                   | 低額                | 高額                 |
| 企業からの提案 | 不確実 (募集のみ)           | 確実                | 確実                 |
| 実施責任    | 研究者/医療機関             | 研究者/医療機関          | 企業                 |
| 医師評価    | 高                    | 高                 | 低                  |
| 準備期間    | 短                    | 長                 | 短                  |
| 研究進捗    | 遅                    | 速                 | 速                  |
| データの品質  | 普                    | 良                 | 優                  |
| 知的財産*   | 医療機関 (法人)            | 医療機関 (法人)/企業      | 企業                 |

\*知的財産の帰属については契約内容により異なる場合がある

究が提案されるか否か不確実な点において、企業としての課題があった。

共同臨床研究は本法の施行後、再審査・再評価外製販売後試験を実施する方法として、多くの製薬企業が取り入れてきた。企業から研究者へ研究の提案ができ、立案段階では研究内容に企業も関与することが可能である。一方、研究計画書や解析計画書は研究者と企業が検討を重ねながら作成するため、当初の想定よりも作成に時間を要する場合があった。また、知的財産が生じた場合においても、研究者が所属する医療機関または法人に、一定の割合で知的財産権が帰属することとなるため、それらが支障となる場合には、実施が困難となる課題があった。

企業主導研究は、医薬品製造販売業者等の企業の責任下において、企業が企画、立案して実施する研究であり、現在は生命・医学系指針下で実施される研究に限定され、介入研究については、製造販売後臨床試験として実施する必要がある。製造販売後臨床試験は臨床研究と比較して実施費用は高額であるが、薬機法および GPSP 省令に基づき実施されるため、品質は臨床研究と比較して高いとされ、さらに、知的財産権も原則として企業に帰属するため、共同臨床研究で生じる課題も克服できる (表 3)。一方で、医療関係者からは企業の都合で実施する試験との印象を受けることもあり、社会的・学術的な意義が高く、かつ、科学的な妥当性が担保されている試験でなければならない。そのためには、ペイシエントセントリシティの観点も含め、幅広く医療関係者の意見を取り入れた企画・立案が今後も求められることとなろう。

製薬企業においては、エビデンスジェネレーションの手法が1つ増えただけでなく、企業主導で国際共同臨床試験が実施できるようになったことは、グローバルで展

開している製品の付加価値向上につながる好機となる。特にオンコロジー領域では、各国ごとに承認される内容が微妙に異なる場合があるため、それらを補完するデータを取得することを目的として、国際共同臨床試験を実施することも想定される。また、添付文書改訂を目的とするエビデンスジェネレーションの場合においては、そのメリットを享受する企業が主導で実施する製造販売後臨床試験のほうが、医療関係者の理解を得やすい場合もあると思われる。

一方で、国内の診療ガイドライン等に引用されることを目的としたエビデンスジェネレーションにおいては、研究者や関連学会との共同臨床研究として実施するか、研究者や関連学会が主導で実施する臨床研究へ資金を提供する形式<sup>8)</sup>が相応しいと考えられる。

これまで述べたことも含め、製薬企業のエビデンスジェネレーションは、治験のデータだけでは不足している、日常臨床における薬剤の適正使用のための有効性・安全性に関するデータを取得することが第一義であり、seeding trial<sup>9)</sup>と誤解されるような臨床研究や臨床試験が企画・立案されることがあってはならない。また、本法が制定された経緯を踏まえれば、共同臨床研究においても、必要以上に企業がデータマネジメントおよび統計解析業務に関与することは避けるべきであると考えられる。また、企業が関与した内容は、登録データベースおよび公表論文などの記述において開示される必要がある。

## 考 察

本法が施行されて5年が経過し、企業が抱えていた本法に関連する当初の課題は、2022年の薬機法および本法

の施行規則改正で解決したと考えられる。また、利益相反管理等の研究者が抱えている課題も、専用データベースの構築等により、解決に向かう可能性が見え始めている。

言い換えれば、臨床研究を実施するためのインフラがこの5年で着実に整備されてきた。それらの臨床研究から得られた知見が、論文として公表されたり、臨床に活かされたり、場合によってはガイドライン策定時の重要な情報となるなど、一定の成果につながっていくと考えられる。

一方、薬事承認において活かされる可能性についてはどうであろうか。本法が制定される以前から、「公知申請」として、公的な研究事業の委託研究等により実施されるなど、その実施に係る倫理性、科学性および信頼性を確認する臨床試験の成績がある場合は、治験の全部または一部を省略しても薬事申請できるなど、医療上の必要性の高い医薬品等を対象に、薬事申請を円滑に行える制度が設けられていた。

本法が施行された当初から、特定臨床研究は承認申請に利用できる場合もあるとされていたが、実際に利用できたケースは極めて少なかった。この一因としては、多くの特定臨床研究において、実施計画やモニタリングの実施体制が、承認申請に利用できるレベルに達していなかったことが考えられる。また企業としては、承認申請には薬機法下で取得されたデータの信頼性に重きを置いていた背景もあると考えられる。もともとの建て付けとして、承認申請を主目的とするなら治験を実施してデータを得るという枠組みとなっているので、特定臨床研究が承認申請に利用できなくても不自然ではないが、臨床的に価値ある結果が特定臨床研究で得られたなら、それを薬事承認に結び付けて、より多くの患者が利益を享受できるように計らう道を確立する必要があるだろう。

このような状況を踏まえて、臨床研究部会および特定臨床研究の薬事利活用の指針策定に向けた研究班（令和4年度厚生労働省科学特別研究事業）では「臨床研究で得られた情報を薬事申請に利活用する仕組み」について、検討が続けられてきた。2023年3月31日に発出された、「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について」と題する厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡<sup>10)</sup>では、信頼性の水準として、

①承認申請における当該臨床研究の位置付け等を総合的に考慮したうえで求められる信頼性の水準が判断される

②研究責任医師は、根拠資料の保管を含め、当該臨床研究の適切な実施を担保するとともに、当該研究の信頼

性担保の状況について説明できることが必要

③申請者は研究責任医師との間で適合性調査に関する協力体制を構築していることが望ましい

とされた。これらの求められる信頼性の水準を満たす臨床研究については、薬事申請にすることができるとされたことを踏まえ、今後は特定臨床研究も薬事申請に利用される機会が増加すると考えられるが、モニタリングと監査の必要性については、製造販売後臨床試験と比較してやや曖昧な表現である。

再審査・再評価外製販後試験に該当する国際共同臨床試験を企業が実施できる環境も整ったが、試験を企画・立案する企業と、依頼を受ける医療機関や医療関係者が、本法下での共同臨床研究と薬機法下での製造販売後臨床試験との違いを十分に理解し、試験を進めていくことが重要である。

今後、製造販売後臨床試験と共同臨床研究を企業が適切に選択することにより、社会的・学術的意義の高い臨床試験や臨床研究が実施され、多くの秀逸なエビデンスが日本から世界に発信されていくことに期待したい。

## 参考通知・引用文献

- 1) 臨床研究法(平成29年法律第16号)。2017年4月14日公布。
- 2) Taruno H, Oba M, Matsui K, et al. 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. Jpn Pharmacol Ther 2019; 47 (s2): s148-58.
- 3) 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(昭和35年法律第145号)。1960年8月10日公布(最新改正2022年5月20日)
- 4) Taruno H, Oba MS, Takizawa O, et al. Impact of the Clinical Trials Act 2018 on clinical trial activity in Japan from 2018 to 2020: a retrospective database study using new and conventional Japanese registries. BMJ Open 2022; 12 (7): ea059092. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059092  
<https://bmjopen.bmj.com/content/12/7/e059092.full>
- 5) 文部科学省、厚生労働省、経済産業省。人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針。2021年3月23日制定(最新改正2023年3月27日)
- 6) 医薬品企業法務研究会  
<https://www.ihoken.or.jp/htdocs/index.php>
- 7) Asai H. 臨床研究法令を適切に運用するために. Jpn Pharmacol Ther 2019; 47 suppl 2: s122-5.
- 8) Asai H, Horimatsu T, Kawahara N, et al. リアルワールドデータを活用した臨床研究の推進に関する産学連携のあり方. Jpn Pharmacol Ther 2022; 50 suppl 2: s172-8.
- 9) Saio T. Seeding Trialの発見とPROBE試験の危うさ. Clin Eval 2010; 37 (2): 517-22.
- 10) 厚生労働省。特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について。(2023年3月31日発出)