

JCTN: Japanese Cancer Trials Network

臨床研究法の抜本的見直しに向けた提言



2019年5月28日

序文

臨床研究法は2018年4月1日に施行され、多くの通知や事務連絡が発出され、現場でも様々な運用上の工夫がなされているところである。一方で、臨床研究法や同施行規則で定められている事項については、法令としての拘束力が強いため、運用レベルでの工夫が困難な点も存在する。本提言は、今後の臨床研究法や同施行規則の改正に向け、現場で直面している問題点と、その解決のための改正案を示したものである。

臨床研究法の施行により、日本の研究者主導試験のアクティビティが、今後大幅に低下することが懸念されている。これらの懸念を払拭するためには、①コスト面での工夫(高額な認定臨床研究審査委員会の審査料や臨床研究保険の保険料への対策)、②運用面での工夫の双方が必要であるが、本提言は、これらのうち法改正、省令改正で期待される「②運用面での工夫」について、JCTNを構成する9グループから意見を収集し、取りまとめた。

Japanese Cancer Trial Network

JCTN(Japanese Cancer Trial Network)は、以下に示す9つの日本のがん領域の多施設共同臨床試験グループのネットワークである。

- 成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)
- 日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)
- 特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)
- 特定非営利活動法人日本小児がん研究グループ(JCCG)
- 西日本がん研究機構(WJOG)
- 北海道消化器癌化学療法研究会(HGCSG)
- 一般社団法人九州消化器癌化学療法研究会(KSCC)
- 九州肺癌研究機構(LOGIK)
- 特定非営利活動法人胸部腫瘍臨床研究機構(TORG)

JCTN ウェブサイト: www.jctn.jp

重点要望 1 臨床研究法 第 2 条第 2 項第 2 号口(適応外薬):再審査期間を過ぎた薬剤の特定臨床研究からの除外

<要望>

法第 2 条第 2 項第 2 号口に規定される「適応外」の適用範囲を再審査期間中の薬剤に限定し、特定臨床研究の範囲を見直すべきである。

<理由>

現行の医薬品審査管理課の解釈では、添付文書の用法・用量から少しでも外れた使い方をしているものは承認範囲外、つまり特定臨床研究扱いとなっている。しかし、特に抗がん薬においては、診療ガイドラインに掲載されている用量・用法が添付文書に反映されていないケースが多く、日常診療では保険診療として何の問題なく使われているレジメンが、厳格な添付文書の解釈により特定臨床研究扱いとなっている。

このことにより、例えば食道がんに対する 5-FU+シスプラチン療法や、非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ペメトレキセド療法といった使い古されたレジメンであっても、現場で用いられている用法・用量が添付文書と異なるため特定臨床研究扱いになってしまう。このことにより、例えば日本最大の多施設共同試験グループである日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)では法実施時点で実施中であった前向き介入研究 80 試験のうち、当初は 19 試験(24%)が特定臨床研究に該当する見込みであったが、この添付文書の厳密な解釈により 49 試験(61%)が特定臨床研究にカテゴライズされることになった。これは法成立時に現場の研究者が想定した特定臨床研究とはかけ離れた印象であり、予想以上に法移行が必要な試験が増えて現場を圧迫すると同時に、新規の研究者主導試験の数が激減している。

そのため、このまま医薬品審査管理課が現在の添付文書の解釈を変えないのであれば、法第 2 条第 2 項第 2 号口に規定される「適応外」の適用範囲を再審査期間中の薬剤に限定するなど、前向き介入研究の半分以上が特定臨床研究に分類される現状をあらためることを検討いただきたい。医療機器や再生等医療製品についても同様である。

なお、ドラッグリポジショニングの場合など、添付文書上の効能・効果と明らかに異なる使い方をする場合には、現行通り特定臨床研究と扱って差し支えない。

重点要望 2 施行規則 様式第一(実施計画)の簡略化と jRCT 登録内容との分離

<要望>

実施計画と jRCT 登録内容を分離し、前者は厚労大臣への報告が必要なほどの重要事項のみに絞るべきである。

<理由>

現行では、施行規則に定められ厚労大臣への届出事項となっている「実施計画」と、臨床試験登録システムである jRCT への登録内容を完全に一致させる運用となっている。まず、jRCT には患者に対する臨床試験の情報公開の意味合いがあり、臨床試験へのアクセスを良くするために、各参加施設の研究責任医師や問い合わせ窓口、管理者の氏名といった情報が含まれている。しかし、実施計画と jRCT の登録内容を完全一致させたがために、例えば 50 施設の多施設共同試験で、1 施設の管理者のみが交替になった場合であっても、実施計画の変更が必要となるため、CRB で審査を行い、厚労大臣へ実施計画の変更を届け出て、全 50 施設の管理者に承認を受けなければならない。この不合理さを解消するために、事務連絡で CRB 事務局決裁(問 70)や、管理者許可を事後的に得ることを許容する(問 71)など、現場の負担を減らす施策は講じられたが、特定臨床研究を支援する人材は慢性的に不足しており、この度重なる些末な変更申請に現場は疲弊している。

この問題の本質的な解決策は実施計画と jRCT の分離である。つまり、実施計画は厚労大臣への報告が必要なほどの重要事項に絞り、変更届も臨床試験に本質的な変更があった場合のみに留めるべきである。一方、jRCT は患者向けの情報公開の側面が強いことから、jRCT に含まれる情報は現在の実施計画に求められている広い内容とすればよい(実施計画を jRCT 登録事項の部分集合とするイメージ)。

なお、米国や欧州でも規制当局への届出と臨床試験登録システムは完全に分離されている。米国 FDA への IND 届と臨床試験登録システムである Clinicaltrials.gov は完全に別である。また、欧州 EMA への IMP 届と EudraCT も完全に別である。国際的な運用にあわせ、現場の負担を減らす意味でも実施計画と jRCT は分離すべきである。

なお、もし実施計画と jRCT の分離が叶わない場合には、現行の施行規則で定められている「軽微な変更」の範囲を拡大し、参加施設に関する情報や明らかな誤記、その他、臨床研究の実施に与える影響が乏しい事項を「軽微な変更」に含めるべきである(具体的な範囲は事務連絡で示すとともに、CRB の手順書で規定すればよい)。

重点要望 3 施行規則第 21 条第 2 項 利益相反の「医療機関における事実確認」の廃止

<要望>

研究責任医師や研究分担医師等によって申告された利益相反について、各医療機関の管理者が「事実関係についての確認」を行わなければならないとする施行規則第 21 条第 2 項の規定を廃止すべきである。

施行規則第 21 条第 2 項では、研究責任医師や研究分担医師等によって申告された利益相反について、各医療機関の管理者が「事実関係についての確認」を行わなければならないとされている。具体的には、医療機関が把握している研究責任医師や研究分担医師等の利益相反に関する情報と、提出された利益相反申告書の内容が一致しているかどうかを、医療機関の管理者の責任で「事実確認」することとなっている。この「事実確認」の仕組みは臨床研究法で初めて導入された仕組みであるが、各医療機関で多大な労力を要しており、現場が疲弊する大きな要因となっている。

一方、「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について(平成 11 月 30 日医政研発 1130 第 17 号)」の Q13 では、「実施医療機関等において把握している情報がない場合には、確認不能とすること。」とされている。実際、医療機関が十分な情報を持っていない場合や、配偶者や親族の情報まで把握していない場合も多く、多くの項目が「確認不能」となるケースもある。

この医療機関における事実確認の仕組みは、当該研究における利益相反の申告内容の正確性、完全性を高めようとする工夫と考えられるが、①当該研究における利益相反の申告内容が不正確な研究者は、そもそも医療機関に対する報告も不正確であり、医療機関による「事実確認」が正確性を高めることに必ずしも役立っていない、②「確認不能」のまま利益相反管理計画を作成することも認められているため、「事実確認」によって利益相反申告内容の完全性を高めることに必ずしも役立っていない、という問題がある。これら 2 点の問題により、この「事実確認」の仕組みは実効性が極めて乏しい仕組みになっているにもかかわらず、各医療機関に対する多大な負担を強いることになっており、極めてコスト・ベネフィットバランスが悪い状況に陥っている。

臨床研究法における利益相反申告も、「事実確認」の元となる医療機関に対する申告も、いずれも研究者の自己申告に基づくものであり、もとより 100%の正確性、完全性を担保することは困難である。臨床研究法における利益相反の虚偽申告に対しては、臨床研究法の中での罰則規定の対象とすることで正確性・完全性を上げることとし、実効性の乏しい医療機関における「事実確認」の仕組みは廃止すべきである。また、CRB 事務局への過大な負担を減らすために、CRB への提出書類は現行通り様式 A、E のみとし、様式 B、C は CRB からの求めがあった場合に限り提出する流れが望ましい。

ここまでの 3 点は特に現場に対する負担が大きい点であり、重点要望項目として検討をお願いしたい。

要望 4 施行通知(20)に記載された補償についての踏み込んだ記載の修正

<要望>

施行通知(20)①の「原則として適切な保険に加入すること」という、法や省令に書かれていない踏み込んだ記載を見直すべきである。

<理由>

施行規則第 20 条に定められた研究対象者に対する補償の記載は、これまでの倫理指針と同様である一方で、施行通知(20)①では「原則として適切な保険に加入すること」という踏み込んだ記載がされている。施行通知(20)の②には、補償を行わないことも CRB の承認を得れば許容される記載となっているが、この施行通知(20)①の踏み込んだ記載の影響で、多くの CRB で補償保険への加入を強く求める風潮にある。要望 1 で述べた用法・用量問題により、予想より多くの研究が特定臨床研究に分類され、日常診療で実施可能な治療どうしを比べるような研究であっても、補償保険への加入が求められる事態が生じている。

さらに、現在販売されている臨床研究はすべて、賠償保険をベースとして、それに補償特約が付加される型の保険商品となっている。このベースとなっている賠償保険は 2009 年から発売されているが、日本ではこれまでの支払い実績がほぼゼロである。臨床研究法で求められているのは補償であって賠償ではないが、この支払実績のほとんどない賠償保険に加入しなければ、法で求められている補償特約に加入できないといういびつな構造になっている。補償保険単独商品の開発を保険会社にも要望しているが、保険会社の動きは鈍い。加えて、大規模試験では補償特約部分の保険料がかなり高額で、研究費のほとんどが保険料の支払に消えるケースもある。

こうした不合理な実態を認識することなく、施行通知(20)①の踏み込んだ記載が巷間に流布し、賠償保険+補償特約への加入を多くの CRB で強く求めている風潮にある。補償保険への加入は被験者へ与えるリスクや、被験者が受ける潜在的なベネフィットも考慮した上で加入の是非を考えるべきであり、現在の施行通知(20)①の行きすぎた記載は改めるべきである。

なお、補償保険の加入の義務化と CRB 審査料により、一定の研究費の獲得なしには特定臨床研究の実施困難となった。AMED 研究費も限定的であり、特定臨床研究の多くは製薬企業からの資金提供に頼らざるを得ないのが現状である。そして製薬企業から研究費を獲得するには当然製薬企業に一定のベネフィットがなければならぬ。ディオバン事件の反省を受けて成立したはずの臨床研究法であるが、その結果として研究者の自由な発想に基づく臨床試験は激減し、製薬企業を資する臨床試験しか実施できないという極めて皮肉な結果となっている。

要望 5 研究全体の責任者(sponsor)の概念についての ICH-GCP との整合性

< 要望 >

試験全体の運営責任、いわゆる ICH-GCP 上の sponsor の概念を臨床研究法にも導入し、全参加医療機関の合意がなければ sponsor の責務を果たすことができない現行の規定をあらためるべきである。

< 理由 >

この点は日本の薬機法、GCP 省令の医師主導治験に関する規定とも共通する問題であるが、国内の臨床試験実施の際のコスト高の原因となり、国際共同試験の障壁となっている根本的な問題である。

例えば、50 施設で多施設共同試験を行う場合、現在の臨床研究法では 50 の参加施設それぞれに研究責任医師が存在し、均等に試験の実施責任を負う構造となっている(研究代表医師はあくまで業務上の代表であり責任を負うわけではない)。これは GCP 省令において「自ら治験を実施しようとするもの」が各参加施設に存在するのと同じ構造である。一方で、ICH-GCP には「sponsor(試験の計画、運営、資金に責任を負う個人、会社、研究機関、団体)」の概念が存在し、sponsor が試験全体の運営責任を負うと同時に、各参加施設の investigator が自施設での実施責任を負うという構造になっている。つまり、試験全体の運営責任が日本の特定臨床研究や医師主導治験では各参加施設に分散しているのに対して、ICH-GCP では 1 つの団体や医療機関が sponsor の役割を負っていることになる。そのため、例えば有害事象報告ひとつをとっても医師主導治験では PMDA へ報告する前に全参加施設の「自ら治験を実施しようとするもの」が合意しなければならない規定となっている(ICH-GCP では sponsor が判断すればよい)。そのため、品質管理(モニタリング)や安全性管理と最終的な管理・運営責任が一本化することにより、参加施設の負担が低下し(原則として品質管理や安全性管理の法的責任はなくなる)、試験実施を行う中央側でも効率的な運営が可能となる。

この乖離は国際共同試験を実施する際に特に顕著となり、10 か国でアカデミア主導の国際共同試験を実施する場合に、9 か国は ICH-GCP に基づいた手順書を作成すればよいが、日本だけ独自の手順書を作成しなければならないこととなっている(企業治験は GCP 省令で企業が sponsor の役割を果たして良いことになっているためこの問題は生じない)。

このことはアカデミア主導の国際共同試験を実施する際の大きな障害となっているため、この際、臨床研究法や GCP 省令の医師主導治験の規定、医学系指針も抜本的に見直して、sponsor の概念を ICH-GCP と整合させるべきである。

要望 6 施行規則第 13 条 疾病等報告に関する是正

<要望>

研究責任医師は、因果関係を問わず必要と思われる範囲のすべての有害事象を把握するよう、施行規則第 13 条の記載をあらためるべきである。さらに、リスクの低い、未承認・適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究よりも、それ以外の特定臨床研究や非特定臨床研究の方が、疾病等報告の範囲が広いという施行規則第 54 条の矛盾した規定をあらため、ICH-GCP にあわせ、因果関係があり、予測できない有害事象を CRB 報告対象とすべきである。

施行規則第 13 条には、研究責任医師は「臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病等」、つまり治療との因果関係のある有害事象に対応するよう規定されている。これは裏を返せば因果関係の「ない」有害事象には対応不要であるが、因果関係の判断は多施設共同試験の場合、往々にして研究者ごとに異なる。この場合、例えば治療関連死が疑われる有害事象が発生しても、当該施設の研究責任医師が「因果関係なし」と判断すれば、当該施設の管理者や研究代表医師、共同研究機関、CRB などのどこにも報告されないという安全管理上のリスクをはらんだ構造になっている。

この点は前項の ICH-GCP との sponsor の概念の違いも影響している。ICH-GCP では sponsor は因果関係を問わず必要と思われる範囲のすべての有害事象を把握し、因果関係があり、予測できない有害事象について規制当局に報告する規定となっている（つまり因果関係の有無の判断は sponsor に集約されている）。しかし、臨床研究法（や GCP 省令の医師主導治験の規定）では、研究責任医師が各施設に存在し、因果関係の判断も各施設で行うことになるため、上記に述べたような危険が生じる。

また、臨床研究法では CRB に対して報告すべき疾病等の範囲が薬機法に倣って定められているが、未承認・適応外の医薬品等を用いた特定臨床研究よりも、それ以外の特定臨床研究や努力義務範囲の研究の方が、報告範囲が広いという規定になっている。具体的には予測される疾病等により入院、障害、障害のおそれが生じた場合、リスクの高い前者では報告は「不要」だが、リスクの低い後者では報告が「必要」になっている。この点も ICH-GCP にあわせて、因果関係があり、予測できないもののみを CRB 報告対象にしてはどうか。

要望 7 臨床研究法かつ、先進医療として実施している臨床研究の総括報告書についての公表期限の見直し

<要望>

総括報告書の CRB 審査後 1 か月以内に公表しなければならないという施行規則第 24 条の規定は、先進医療の場合には実現困難であるため期限を見直すとともに、先進医療の実施にあたっての多重審査の体制をあらためていただきたい。

施行規則第 24 条第 5 項には、「(中略)特定臨床研究を実施する研究責任医師は、前項の規定による提出をしようとするときは、あらかじめ認定臨床研究審査委員会の意見を聴くとともに、当該認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して一月以内に第一項の規定による公表をしなければならない。」と規定されている。一方で、先進医療においては、「臨床研究法に規定する臨床研究にあつては、認定臨床研究審査委員会で「承認」とされた主要評価項目報告書又は総括報告書及びその概要を医政局研究開発振興課に提出すること。」と規定されている(「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う手続き等の取扱いについて」の一部改正について 医政研発 0329 第 2 号)。

CRB から結果通知書が届く期間(1~2 週間程度)や、先進医療技術審査部会への厚労省での事前チェックに要する期間(2~4 週間程度)、先進医療技術審査部会の開催頻度(月 1 回)を考慮すると、遅滞なく手続きを実施した場合でも CRB 審査後 1 か月以内に総括報告書を公表することは困難である。

なお、先進医療の実施にあたっては、CRB 審査後に先進医療技術審査部会に先立つ厚労省の事前チェック、先進医療技術審査部会、先進医療会議と複数のステップがあり、試験開始までに通常 6-12 か月かかっている。産学共同研究などでは試験開始までの期間が契約で縛られていることがあり、さらに、国際共同試験では日本でのみ試験開始までの期間が著しく遅延することも多い。Scientific review に関する機能は CRB へ一本化し、保険導入に向けた審議は先進医療会議に一本化することで、先進医療技術審査部会をなくす方向でご検討いただきたい。

要望 8 施行規則第 15 条 不適合の管理の見直し

<要望>

全ての不適合について速やかに実施医療機関の管理者に報告するよう定めた施行規則第 15 条の規定を見直し、GCP 省令と同様の運用とすべきである。

施行規則第 15 条では、全ての不適合に関して、速やかに、実施医療機関の管理者に報告し、その中で、特に重大なものにおいては、速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴くことになっている。「速やかに」を字義通り遵守すると、発生の都度対応することとなる。軽微な事例を含めた不適合の全てを速やかに実施医療機関の管理者に報告することは、その意義の理解も難しく、実務としても非常に煩雑になる。

この点は GCP 省令と運用を揃えることが望ましく、全ての不適合は GCP 省令のように理由と共に記録しておくことことに留め、重大な不適合について速やかに実施医療機関の管理者へ報告し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこととするよう見直していただきたい。