

原著

# 変革を迎えた臨床研究のこれからを考える

## — 臨床研究法の製薬企業への影響；アンケート調査より —\*

大島 裕之 青柳 充顕 田島 雅也 西村 信一  
 野村 貴久 加藤由紀子 小池 理恵 鈴木 良和  
 山下 晴司 池田 司 青木 寛 近藤 充弘

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

### — Impact of the Clinical Trials Act on Pharmaceutical Industries; Based on the results from the internal survey in JPMA —

Hiroyuki Ohshima Mitsuaki Aoyagi Masaya Tajima Shinichi Nishimura  
 Takahisa Nomura Yukiko Kato Rie Koike Yoshikazu Suzuki  
 Seiji Yamashita Tsukasa Ikeda Hiroshi Aoki Mitsuhiro Kondo  
 Clinical Evaluation Expert Committee, Drug Evaluation Committee  
 in Japan Pharmaceutical Manufacturers Association

#### Abstract

The Clinical Trials Act was enacted on April 14, 2017 and has been enforced since April 2018. The task force team of the Clinical Evaluation Expert Committee in JPMA (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association) conducted the internal survey in October 2018 in order to find out any issues on company-initiated trials in post approval after the enforcement of the Clinical Trials Act. Company-initiated clinical trials in post approval are very important to the life cycle management of new medicinal products. The following issues were pointed out through this survey.

- 1) Company-initiated clinical trials in post approval other than observational research are categorized to Specified clinical trials defined by the Clinical Trials Act.
- 2) Pharmaceutical companies have difficulties to manage Specified clinical trials as sponsors because physicians conducting Specified clinical trials have the responsibility of sponsor-investigator by the Clinical Trials Act.
- 3) Pharmaceutical companies can conduct Post-approval clinical studies defined by the Pharmaceutical and Medical Device Act (PMD Act) in addition to Specified clinical trials. However, Post-approval clinical studies should be agreed with PMDA (Pharmaceutical and Medical Device Agency) at the time of approval and additional Post-approval clinical studies after approval are quite difficult to be accepted by PMDA according to the current regulatory environment in Japan.
- 4) Company-initiated clinical trials in post approval have fallen into 'legal valley' between the PMD Act and the Clinical Trials Act. Consequently, clinical evidence of new medicinal products in Japanese post approval may be insufficient in comparison with global evidence.

The JPMA task force team discussed the current Japanese regulatory environment in regards to company-initiated trials in post approval and pointed out the necessity of early improvement of the current regulatory environment to avoid the concern of 'Evidence-lag' in post approval in Japan.

#### Key words

Clinical Trials Act, Specified clinical trials, Pharmaceutical and Medical Device Act (PMD Act), Post-approval clinical studies, company-initiated clinical trials in post approval

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2019 ; 47 : W1-W11. [Epub ahead of the issue publication]

\* 本稿は、本号刊行時に頁数変更の上で本誌に収録しホームページ掲載も継続する。

## 1. はじめに

臨床研究法<sup>1)</sup>は2017年4月14日に公布され、2018年4月1日に施行された。法の施行に合わせて臨床研究法施行規則<sup>2)</sup>をはじめとして関連する通知や具体的な運用に関するQ&A等<sup>3)</sup>も随時公開されている。

日本製薬工業協会（以下、製薬協）医薬品評価委員会臨床評価部会検討チーム（以下、臨床評価部会検討チーム）は、臨床研究法の施行によって「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」(以下、医薬品医療機器等法)<sup>4)</sup>下で製薬企業が実施する臨床試験、すなわち治験と製造販売後臨床試験がどのような影響を受けるのか、また、新しい法体系の中でどのように取り組んでいくべきかという点に注目している。

臨床研究法の施行から約10か月が経過した時点で、製薬企業が新医薬品の承認後に臨床データの構築を計画するときの規制上の対応に影響がみられ、承認後のデータ取得のための臨床試験計画を立案しにくいという課題が生じている。新医薬品の承認後に取得する臨床データは、承認事項である効能・効果、用法・用量の追加又は変更に関する一部変更承認申請のために実施する場合は治験として計画される。一方、承認の範囲内で実施する臨床試験は再審査のための製造販売後臨床試験に該当するが、医薬品医療機器等法では承認前に実施する治験には治験届制度を、また承認後に実施する製造販売後臨床試験には医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）<sup>5)</sup>をそれぞれ適用しており、承認前後で臨床試験の規制当局による管理制度が異なっている。欧米では臨床試験の実施に関する規制制度（欧州のCTA（Clinical Trial Application）<sup>6)</sup>、米国のIND（Investigational New Drug Application）<sup>7)</sup>）は、承認前、承認後のいずれにも適用される。承認後の実地医療における医療上の位置付けを示すための臨床試験の実施は、承認申請のための臨床試験と同じ規制

で管理され、新医薬品のLife Cycle Management（以下、LCM）として計画される。欧米のLCMでは、臨床試験で得られたエビデンス（以下、臨床エビデンス）に対する規制当局の審査を踏まえてタイムリーに添付文書を改訂していくことは重要な目的の一つであり、新医薬品の承認取得と一体化して承認後の臨床試験がLCMとして計画されている。日本では、承認前後の臨床試験の規制や添付文書の承認事項の範囲、さらにはRMPの規制上の運用に欧米と異なる環境があり、日本の状況に合わせたLCMへの取り組みがなされている。

医薬品医療機器等法と「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（以下、人対象医学系指針）<sup>8)</sup>を使い分けてきた従来の承認後の臨床エビデンスの構築は、臨床研究法を含めた新たな規制環境への対応を考慮する状況へと変化している。今後、日本でのLCMの取り組みを改めて考えるとともに、一部変更承認申請の対象外となる事項も含めて開発段階から承認後も見据えたシームレスな臨床試験計画が重要になってくる。本稿では製薬企業が承認後に新たに計画する臨床試験に対する臨床研究法の影響について、臨床評価部会内で実施した調査結果を踏まえて考察したい。

なお、臨床研究法における企業の資金提供や利益相反に関する事項は製薬企業にとって重要な課題ではあるが、本稿では対象外とする。

## 2. 承認後の臨床エビデンスの創出における臨床研究法の影響

承認時に再審査のためには計画していなかった臨床試験を承認後に新医薬品のLCMの一環として計画する場合がある。このような承認後の臨床エビデンスについて、臨床研究法の施行前は、再審査に関連しない臨床試験として人対象医学系指針に則って実施することが可能であった。人対象医学系指針はICH-GCP<sup>9)</sup>も参考にして改訂されているが、法的な規制ではなく、自主的に遵守する厚生労働省及び文部科学省の告示ガイドラインである。このような臨床試験によって、開発段階

の限られたデータに基づいて設定された医薬品の効能・効果や用法・用量について、治験とは異なる実地医療での使用状況を加味したエビデンスを新たに構築し、医療の現場に提供することは医薬品を処方する医師にとって有益である。新医薬品はその新規性の程度に応じて承認後に10年を越えない範囲で再審査期間が付与され、当該期間が終了するまでは後発医薬品の製造販売承認申請は規制当局には受け付けられないというインセンティブが与えられる。新有効成分含有医薬品の場合には8年の再審査期間があり、この間に新医薬品としての医療上の位置付けを構築することは製薬企業にとって重要なLCM戦略である。

一方、臨床研究法では、資金を提供する製薬企業が自社の医薬品等を用いて実施する臨床研究は特定臨床研究に該当する（観察研究の場合を除く）。したがって、臨床研究法施行前に再審査目的以外で実施していた臨床試験は、企業が資金提供をしていることから、臨床研究法施行後は特定臨床研究として実施することとなる。臨床研究法の運用通知<sup>10)</sup>では、製薬企業が立案する臨床研究を研究責任医師が受託する場合であっても臨床研究は医行為を前提として実施されることから、「責任の主体は研究責任医師にある」と規定している。製薬企業は「研究代表医師及び研究責任医師以外の研究を総括する者」として、臨床研究に用いる医薬品等の特許権を有し、研究資金等を調達する者という位置付けで実施することも可能である。この意味では製薬企業もスポンサーとしての一端を担う形も可能であるが、臨床研究法施行規則第14条では研究計画書（プロトコル）の作成責任を研究責任医師とし、さらに運用通知では研究の品質管理に係るモニタリングや監査は研究責任医師の監督責任で実施することとされている。臨床評価部会検討チームは、臨床研究法の研究責任医師はICH-GCPのsponsor-investigatorに相当すると考えている。ICH-GCPのスポンサーの定義は「試験を発案、運営し、資金に責任を負う者」であり、プロトコルの作成・改訂並びに研究全体の品質管理の責任を有する。企業が

LCMとして自主的に実施する臨床研究を臨床研究法の特定臨床研究とすると、企業の立案した研究の品質管理の責任やプロトコル改訂要否の最終的な判断の責任を研究責任医師が有し、研究の実質的な運営を企業が一義的なスポンサーとなって管理することが難しい状況になる。

製薬企業が特定臨床研究以外に承認後に実施する臨床試験には、医薬品医療機器等法の製造販売後臨床試験がある。ところが、医薬品医療機器等法では製造販売後臨床試験を再審査目的での実施に限定しており、承認時に規制当局と合意したRMPに記載されていない臨床試験を承認後に新たに製造販売後臨床試験として実施することが難しいという状況がある（「4. 考察」で後述）。

以上のように、承認後に製薬企業が実施する再審査に関連しない臨床試験は、観察研究に該当しない場合はこれまでのように人対象医学系指針では実施できなくなっている。一方で、臨床研究法下では、企業として試験の実施を運営管理しにくい状況があり、更に、医薬品医療機器等法の製造販売後臨床試験として承認後に追加して実施できるような柔軟な運用にはなっていない。

臨床研究法の施行により、承認後に製薬企業が自主的に企画立案した臨床試験の実施に際して、既存の医薬品医療機器等法と新しい臨床研究法の狭間で規制の違いによる課題がみられていることから、以下のとおり製薬企業の現状を調査した。

### 3. 承認後に製薬企業が自主的に企画立案する臨床試験に関するアンケート

製薬協の医薬品評価委員会臨床評価部会では2018年10月に承認後に製薬企業が自主的に企画立案する再審査に関連しない臨床試験の実施状況に関するアンケート調査を行い、23社から回答を得た（調査期間：2018年10月15日～10月19日）。結果の概要を以下に示す。

#### 3.1 回答者背景

臨床評価部会に加盟する製薬企業30社の主に

「安全性情報部門」及び「臨床開発部門」を対象にアンケートを送付し、23社24件の回答を入手した。1社は重複回答であったが、回答部門が異なっていたため、24社の回答として集計した。

製薬企業別では内資系14社、外資系10社、部門別では安全性情報部門15社、臨床開発部門7社、Medical Affairs部門2社であった。

### 3.2 質問事項

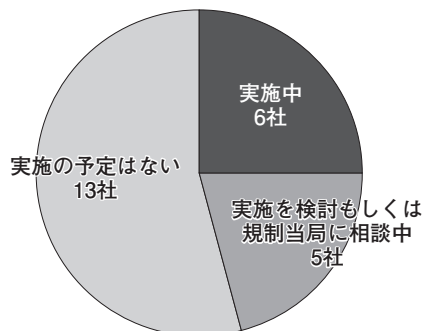
承認後に製薬企業が自主的に企画立案する臨床試験（以下、承認後の企業立案試験）について主に以下の質問を行った。

- 実施状況及び実施目的について
- 実施する際に遵守すべき制度について
- 臨床研究法で実施できない、もしくは実施しにくいケースの有無について

### 3.3 アンケート結果

1) 承認後の企業立案試験の実施状況について  
「実施中」は6社（内資5社、外資1社）、「実施を検討もしくは規制当局に相談中」が5社（内資2社、外資3社）、「実施の予定はない」が13社（内資7社、外資6社）であった（Fig. 1）。24社中11社（45.8%）が実施もしくは実施を検討していた。

Fig. 1 Current company plan regarding company-initiated trials in post approval

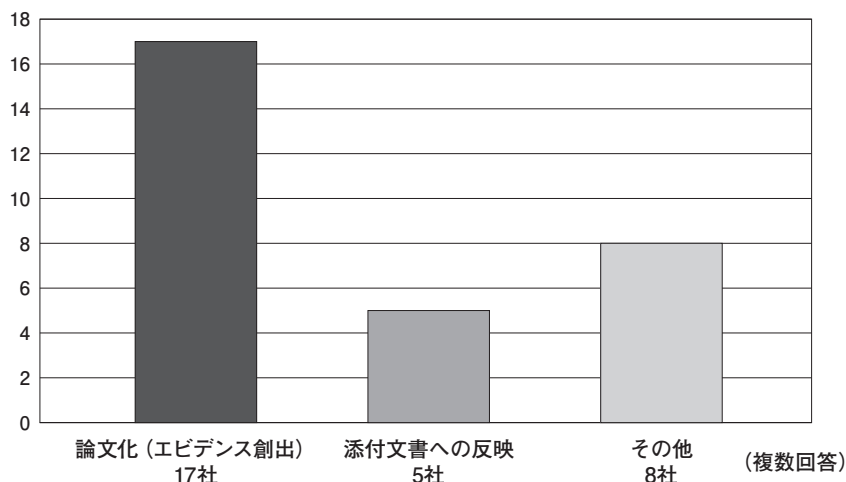


#### 2) 承認後の企業立案試験の実施目的（選択式複数回答可）について

「論文化（エビデンス創出）」、「添付文書への反映」、「その他（自由記載）」からの選択とした結果、「論文化（エビデンス創出）」が17社（70.8%）と最も多く、「添付文書への反映」が5社（20.8%）、「その他」が8社（33.3%）であった（Fig. 2）。

「その他」の理由としては、「治療ガイドラインの掲載」、「患者への倫理的配慮から承認まで医薬品を供給するため」、「承認後に実施する検証的試験として」、「治験と異なる医療現場での使用状況

Fig. 2 Purpose of company-initiated trials in post approval





による有効性を確認するため]、「添付文書の禁忌を外すため」等であった。

### 3) 承認後の企業立案試験を実施する際に遵守すべき制度（選択式）について

承認後の企業立案試験は、現状では臨床研究法で実施の建付けとなっているが、本来遵守すべきと考える制度について確認したところ、「薬機法（医薬品医療機器等法）」7社（29.2%）、「RMPに記載した上で薬機法（医薬品医療機器等法）」4社（16.7%）、「ICH-GCP」5社（20.8%）、「データ活用」の目的次第4社（16.7%）、「その他」3社（12.5%）、「未回答」1社（4.2%）であった（Fig. 3）。

\* 図中では「医薬品医療機器等法」を「薬機法」と表記している。

上記以外に「臨床研究法」を選択肢として設定したが、これを選択した企業はなく、ICH-GCPを含めたGCP下で実施すべきとの回答が16社（66.7%）を占めた。

本設問に対する回答の理由（自由記載）には、「薬機法（医薬品医療機器等法）」または「RMPに記載した上で薬機法（医薬品医療機器等法）」とした回答について「企業立案の試験であるため」や「信

頼性を確保するため]、「ICH-GCP」とした回答については「Global共通のエビデンスとするため」等のコメントがあった。例えば、GCPは企業による治験の実施基準であり、製造販売後臨床試験にGCPが治験の読み替えとして適用されているが、臨床研究法は「研究者主導の臨床試験」の実施基準として整備されたものであるため整合しない部分があるという意見、企業がLCMとして臨床試験によるエビデンス創出を計画するのであれば、RMPに含めるのが本来のRMPの在り方であるという意見などがあり、回答の背景として参考になる。

なお、製造販売後臨床試験の実施に際して、当局から臨床研究法での実施を推奨され、最終的に試験の実施を断念した企業が2社あった。以下に事例の概略を示す。

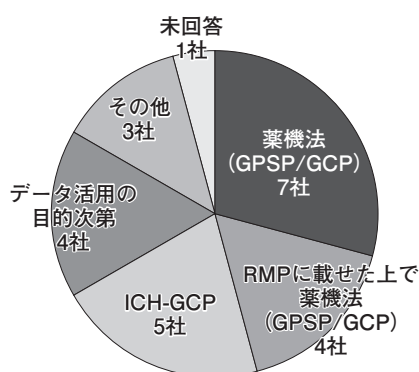
#### （事例1）

企業立案のPhase 4試験（介入試験）を計画し、RMPへ掲載してGPSP/GCPに基づいて実施することを計画した。医薬品医療機器総合機構（PMDA）とのRMP改訂の協議をしたところ、該当の試験は追加の安全性監視活動には該当しないと判断され、RMPへの記載は不要となった。この場合、どの法令に基づいて実施すべきかについて厚生労働省（MHLW）へ相談したところ、RMPに記載されない企業立案試験の取り扱いについては検討が必要であり、当面は臨床研究法による実施を推奨された。最終的に、臨床研究法で実施することは困難と判断し試験の中止を決定した。

#### （事例2）

企業立案の臨床試験をRMPに追加して実施しようとし、PMDAに相談した。その結果、企業が自主的に実施するもので、新たな安全性の懸念があっても行うものではないので、RMPの改訂は不要であり、臨床研究法の対象とコメントされた。PMDAとのRMP改訂

Fig. 3 Appropriate law for company-initiated trials in post approval



\* GPSP, GCPについて

GPSP (Good Post-marketing Study Practice) : 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令<sup>11)</sup>

GCP (Good Clinical Practice) : 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令<sup>12)</sup>

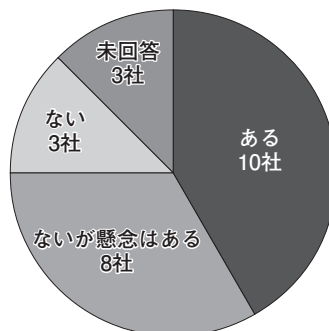
の相談結果を受けてMHLWに相談したところ、企業が自主的に実施する臨床試験のRMP上の取り扱いについて回答を得られなかった。このため、当該臨床試験の実施を断念した。

4) 承認後の企業立案の臨床試験を臨床研究法で実施できない、もしくは実施しにくいケースの有無について

該当するケースが「ある」という回答が10社(41.7%)、「ないが懸念はある」という回答が8社(33.3%)、該当するケースは「ない」という回答は3社(12.5%)、「未回答」は3社(12.5%)であった(Fig. 4)。

本設問に該当するケースが「ある」もしくは「ないが懸念はある」を選択した18社(75%)の回答理由(選択式 複数回答可)としては、「臨床研究法に基づいて実施される特定臨床研究はGCPで実施する場合より研究医師の責任が重くなり、企業立案の臨床試験を請け負ってくれない懸念がある」が9社(37.5%)、「国際共同試験で日本だけ企業立案で実施できない(企業が試験をコントロールできない)ことを理由に試験参加が認められない懸念がある」が7社(29.2%)、「臨床研究法で実施することで添付文書の改訂に活用できない可能

Fig. 4 Existence of difficult cases to conduct company-initiated trials in post approval based on the Clinical Trials Act



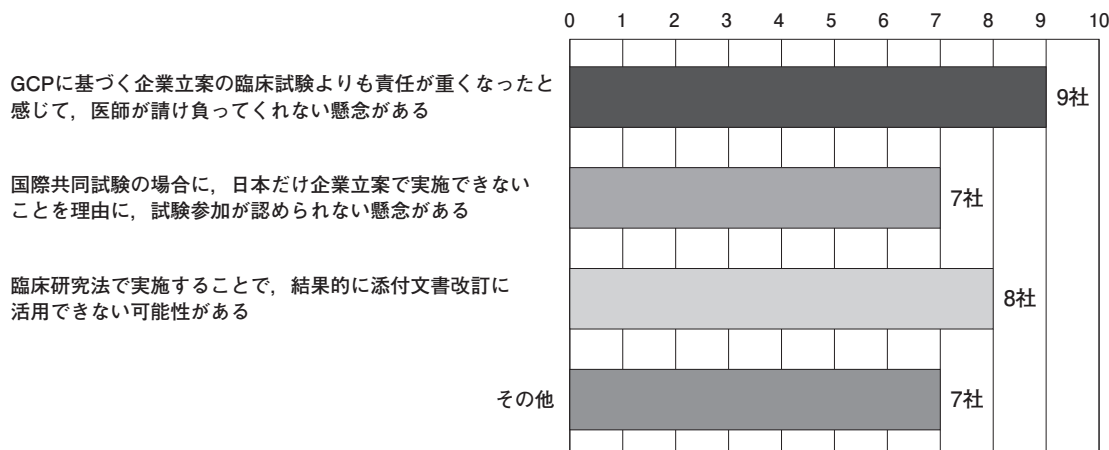
性がある」が8社(33.3%)、「その他」が7社(29.2%)であった(Fig. 5)。

「その他」の理由としては「品質確保が困難」、「(GCPと比較して)コストが増大」、「認定臨床研究審査委員会でGCP以上の対応を求められる」、「企業立案の臨床研究を(研究者主導を前提としている)臨床研究法に基づいて実施することは適切ではない」等であった。

3.4 調査結果の概略

本アンケート調査から、製薬企業が承認後に自主的に企画立案する臨床試験に関して以下の調査結果が得られた。

Fig. 5 Reasons of difficult cases to conduct company-initiated trials in post approval based on the Clinical Trials Act



- 承認後の企業立案試験の実施  
承認後の臨床エビデンスを論文公表する目的で実施されている。また、添付文書に反映する目的としても実施されている。
- 承認後の企業立案試験を実施する際に遵守すべき制度  
臨床研究法を選択した企業はなく、ICH-GCPを含めたGCP下で実施すべきとの回答が16社(66.7%)を占めた。
- 承認後の企業立案試験を臨床研究法で実施することについて  
「実施できない、または実施しにくいケースがある」及び「実例はないが懸念はある」という回答が18社(75%)であった。

#### 4. 考察

承認後に企業が実施する臨床試験は、医薬品医療機器等法に基づく製造販売後臨床試験があり、それ以外には臨床研究法施行前は企業立案の臨床研究を人対象医学系指針に則って実施する方法があった。

医薬品医療機器等法では製造販売後臨床試験をGPSP省令<sup>11)</sup>の中で再審査の申請資料を作成するために実施する臨床試験と定義している。再審査の目的は規定された再審査期間中に新医薬品の承認時の効能・効果やベネフィット・リスクバランスが実際の医療現場での使用においても維持されているかどうかを確認することであるが、特に承認時までの限られた情報で十分に評価できなかった安全性の検討に主眼が置かれている。再審査期間中に実施される製造販売後臨床試験は、新医薬品の承認審査の過程で承認後に継続して検討すべき安全性上の宿題に対応するための臨床試験とも言える。再審査期間中には製造販売後臨床試験の他に使用成績調査(特定使用成績調査を含む)が普遍的に行なわれており、製造販売後臨床試験は使用成績調査より精度の高い結果が期待される宿題についてGCP省令<sup>12)</sup>に基づいて実施される。このような再審査のために必要とされる臨

床データは審査過程を通して承認時にPMDAと合意されている。承認後に新たに製造販売後臨床試験を計画したとしても、製造販売後臨床試験はRMPで管理されているために、RMPの安全性検討事項に直結しない試験についてのRMP改訂をPMDAと合意することは難しい。このため、臨床研究法の施行前においては、LCMの観点から製造販売後臨床試験を選択できないときは、人対象医学系指針に則って企業立案の臨床試験が実施されていた。しかしながら、法規制ではない自主的な遵守基準である人対象医学系指針に則ることで、法規制のある治験や製造販売後臨床試験に比較して、臨床試験を研究者へ依頼し易かったのも事実である。結果として、多くの承認後の臨床試験が実施されたにもかかわらず、LCMに資する結果が十分に得られなかったことは大きな課題である。欧米のLCMと比べて発展途上とも言える日本では、ベネフィット・リスクバランスの観点から必要とされる承認後の臨床試験を実施し、LCMを充実させる必要があるだろう。

臨床研究法の施行によって、これまでのように人対象医学系指針による承認後の臨床試験に企業が資金を提供することはできなくなったが、LCMが重要であることに変わりはない。承認された効能・効果や用法・用量の範囲内で実際の医療現場での治療に即した使い方や有効性と安全性の面から最適な患者層を特定可能とするような臨床エビデンスは有益な情報である。

今回の調査では、再審査に関連しない臨床試験を企業が承認後に独自に立案するときに、臨床研究法の施行がどのような影響を及ぼしているかに焦点を当てた。臨床研究法の施行により、企業が自社製品の臨床試験に資金を提供して実施する場合は特定臨床研究に該当することになった。しかしながら、臨床研究法は企業がスポンサー(試験依頼者)となって運営管理する臨床試験にそのまま当てはめることは難しい。臨床研究法では、企業は「研究代表医師及び研究責任医師以外の研究を総括する者」と位置付けられることは可能であるものの、プロトコルの作成・改訂や品質管理

に責任を有する一義的なスポンサーとは位置付けられていない。今回の調査では、承認後に製薬企業が自主的に立案する臨床試験に臨床研究法を適用して実施することに対して、懸念を示す意見があった。

製造販売後臨床試験は承認審査の過程で承認後に持ち越される宿題であり、承認時のRMPに追加の安全性監視活動として記載される。承認後のRMPの改訂は事前に規制当局と相談することになっており、承認後の企業立案試験を製造販売後臨床試験として追記する場合も規制当局と相談する必要がある。ところが「医薬品リスク管理計画(RMP)に関する質疑応答集(Q&A)について」(2017年12月事務連絡)<sup>13)</sup>のQ&A 13では、「承認審査の過程または製造販売後に実施が必要」と規制当局が判断したものだけをRMPに記載するという運用をしており、承認後に企業が自主的に立案する臨床試験はRMPには含まれず、再審査の資料としても対象外の扱いとなっている。今回の調査では、承認後に企業が独自にベネフィット・リスクバランスの評価を計画し、これを製造販売後臨床試験として実施するためのRMP改訂を規制当局と相談した結果、上記Q&A 13の運用が適用され、RMPの改訂対象ではないという判断が示された事例が複数あった。これらの事例では、承認後の企業立案の臨床試験を断念することになった。

外資系企業を中心にグローバル展開している企業では、例えば検証的なエビデンスを得るための大規模な国際共同臨床試験を承認後に計画することがある。このような臨床試験が承認後の企業立案試験であるがために特定臨床研究となり、規制の違いから日本の参画が困難になる事態に直面している。製薬企業にとって、新医薬品の承認取得のための開発戦略だけでなく、承認後の新医薬品の付加価値を高めるためのLCMは極めて重要な戦略であり、欧米では承認後の臨床エビデンス創出は積極的に実施されている。グローバルで展開する新医薬品において、承認後の臨床データの情報量が国内外で異なることは、エビデンス・ラグ

とすることができる。規制によって臨床試験の計画がままならないこのような状況は、かつて新薬開発で日本が直面したドラッグ・ラグと似ているのではないだろうか。これは承認申請に際して日本で実施した治験の臨床データパッケージのみを規制当局が受け入れていたことが一因である。その後のICHにおける新薬開発のグローバル化により海外臨床データの受け入れが一気に加速し、今や国際同時開発が普遍化している状況である。

RMPは医薬品の開発段階から承認後の医療現場での使用状況を含めて継続的にベネフィット・リスクバランスを適正に管理することを目的に、2012年4月に「医薬品リスク管理計画指針」<sup>5)</sup>として導入された。これは、薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会の最終提言<sup>14)</sup>を受けて、同様の薬害を繰り返さないための新たなリスク管理手法の必要性が指摘されたことによる。薬害肝炎事件の検証および再発防止に関する研究班の最終報告書<sup>15)</sup>の「第3章(4)市販後安全性監視計画を十分に実施できるための体制：ICH-E2E<sup>16)</sup>の実装に向けて」の冒頭に以下の指摘がある。

「日本では、30年にもわたる再審査制度に行政も業界も安住し、一方でドラッグラグのために海外で検証済みの医薬品が承認されることが多かったため、ICH-E2Eで述べられている市販後安全性監視計画(Pharmacovigilance Plan: PVP、ここには薬剤疫学も含む)とリスク最小化策(Risk Minimization Activity Plan: RMAP)が組み合わせられた、リスクマネジメントプラン(Risk Management Plan: RMP)の必要性の認識がなかった。」

薬害肝炎関連のこれらの提言や報告がまとめられた2010年は既に国際同時開発が国内で行われ始めていたこと、そして現在では先駆け指定審査制度や条件付き早期承認による革新的な新薬を日本から創出するための医薬品医療機器等法の改正が検討されていることを考えると、薬害肝炎の経験を踏まえた本質的なRMPの意義を改めて理解する価値は大いにあるだろう。



承認後のベネフィット・リスクバランスを適切に評価するために企業が自主的に立案する臨床試験は、製造販売後臨床試験としての規制運用にそぐわず、製薬企業に対する今回の調査結果では特定臨床研究としての実施について懸念が示されている。いわば、臨床研究法と医薬品医療機器等法の規制の狭間に陥っているような状態とも言える。新薬の開発段階で得られる臨床データには限りがある。承認後に企業が自主的に立案する臨床試験が単なる市場競争のためではなく、新薬のベネフィット・リスクバランスを持続的に評価する上で必要かどうかを見極める規制の運用が必要と考える。承認後の臨床試験のうち、医薬品医療機器等法が対象にしていなかった部分に製薬企業が人対象医学系指針を利用して、多くの臨床試験を研究者へ依頼していた。これらはLCMに資する結果には至らないものも多かったのは事実であるが、一方で承認後のエビデンス構築のRMP以外の選択肢でもあった。ここに臨床研究法の特定臨床研究が適用され、RMPによる製造販売後臨床試験として実施できないときの選択肢が閉ざされたような状況に至っている。現在の医薬品医療機器等法と臨床研究法の中でLCMに資する承認後の臨床試験を実施するためには、医薬品医療機器等法下のRMPの規制運用を改善することが必要であると考えられる。

日本の承認後の臨床データ構築に係るエビデンス・ラグは、革新的な新医薬品の創出を目指している今後の医薬品医療機器等法の改正の方向性と整合するように早急な対策が必要である。承認を新薬開発のゴールとするのではなく、承認後の再審査期間中も規制当局による審査を通してデータに基づいた試験実施の要否の判断、得られた結果の一貫した審査が必要になってきていると考える。

臨床試験のうち、治験と製造販売後臨床試験については医薬品医療機器等法、これ以外の医薬品等の有効性、安全性を評価するための臨床試験は臨床研究法というような別建ての法規制の状態から、将来的には臨床試験に対する統一した法規制

にしていくことは、日本発の革新的な新医薬品の創出に向けて避けては通れない課題ではないだろうか。製薬企業が承認時に規制当局から課せられる宿題だけに粛々と取り組むのではなく、承認後に自発的に宿題を規制当局へ提示し、ベネフィット・リスクバランスを探索するためのLCMを実現していくことは新薬を世に送り出す製薬企業の使命と考える。

## 5. おわりに

臨床研究の一部である治験等に対して、医薬品医療機器等法による規制対応が国内では長い間定着していた。臨床研究法の施行により、治験以外の臨床研究のうち、医薬品等を用いて有効性、安全性を評価する臨床研究が新たに規制対象となった。このうち、企業が自社製品を用いた臨床研究を実施すると特定臨床研究となり、臨床研究法施行前に企業が承認後に実施していた再審査に関連しない臨床試験も特定臨床研究に含まれるようになった。企業が立案する臨床試験は特定臨床研究では企業がスポンサーとして管理しにくく、製造販売後臨床試験が承認時のRMPに記載された安全性監視活動としての臨床試験だけを対象にするという規制運用の境界で、新医薬品のベネフィット・リスクバランスとして必要な臨床試験が実施されず、承認後の臨床エビデンスが日本では得られないという事態は早急に改善されるべきである。

再審査のための製造販売後臨床試験が規制当局からの宿題という側面に対して、承認後の企業立案の臨床試験は自社製品の価値向上を目指す側面を持つ。製薬企業は自社製品の市場での優位性ばかりに傾倒して、真のベネフィット・リスクバランスの目的外に過剰な付加価値を求めるような過去の事例を繰り返してはならないことも肝に銘ずべきである。そのためにも、承認後の企業立案の臨床試験の必要性を適切な規制制度のもとで検討できるようにすべきと考える。

臨床研究法という新たな法規制が定義する臨床

研究のソフトランディングの成否は、今後の日本の革新的な医療の創出を推進していく上で、極めて重要な意義を持つと考えている。臨床評価部会検討チームは、臨床研究に対する別建て法規制の課題にこれまでも注目してきた<sup>17~19)</sup>。今後も臨床研究法の実装状況を製薬企業の立場から検討し、さらにその先の臨床研究に対する一貫した法規制の在り方を模索していきたい。

### 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) 臨床研究法（平成二十九年法律第十六号）。平成29年4月14日公布。平成30年4月1日施行。
- 2) 臨床研究法施行規則（平成三十年厚生労働省令第十七号）。平成30年2月28日公布。平成30年4月1日施行。
- 3) 厚生労働省医政局研究開発振興課。臨床研究法の施行等に関するQ&Aについて（その1）平成30年3月13日、（その2）平成30年4月9日、（その3）平成30年5月17日、（その4）平成30年7月30日、（その5）平成30年10月16日 事務連絡。
- 4) 薬事法等の一部を改正する法律。法律第八十四号。平成25年11月27日。
- 5) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長，厚生労働省医薬食品局審査管理課長。医薬品リスク管理計画指針について。平成24年4月11日 薬食安発0411第1号，薬食審査発0411第2号。
- 6) European Commission. Communication from the Commission – Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorization 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 ; 53 : C82/1-C82/19.
- 7) U.S. Title 21 of the Code of Federal Regulation, part 312 (21 CFR part 312).
- 8) 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。

- 9) International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Guideline Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2) Current Step 4 version ; 2016 Nov 9 [cited 2019 Feb 27]. Available from : <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>
- 10) 厚生労働省医政局経済課長，厚生労働省医政局研究開発振興課長。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 医政経発0228第1号，医政研発0228第1号。
- 11) 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令。厚生労働省令第百七十一号。平成16年12月20日。
- 12) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令。厚生労働省令第二十八号。平成9年3月27日。
- 13) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課，厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課。医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）について。平成29年12月5日 事務連絡。
- 14) 厚生労働省 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会。薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）。平成22年4月28日。
- 15) 厚生労働省 薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班。平成21年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究 最終報告書。2010年3月。
- 16) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長，厚生労働省医薬食品局安全対策課長。医薬品安全性監視の計画について。平成17年9月16日 薬食審査発第0916001号，薬食安発第0916001号。
- 17) 大島裕之，青柳充顕，小池理恵，鈴木木良和，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。変革を迎えた臨床研究のこれからのを考える－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.

- 18) 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. 変革を迎えた臨床研究のこれからを考えるー提言その2ー<臨床試験に関する新たな制度「iSACRA」>. 臨床評価. 2015 ; 43 (1) : W27-W36.
- 19) 大島裕之, 青柳充顕, 田島雅也, 西村信一, 野村貴

久, 石塚健二, 青木 寛, 近藤充弘. 変革を迎えた臨床研究のこれからを考えるー臨床研究法の施行にあたってー. 臨床評価. 2018 ; 46 (1) : 43-50.

(投稿日 : 2019年2月27日)

(受理日 : 2019年3月27日)

(公表日 : 2019年4月19日)

\* \* \*