

特集 臨床研究法への対応

臨床研究法令を適切に運用するために (共同臨床研究等の検討)

日本臨床試験学会, 臨床研究法を適切に運用するための検討会

野田康男 浅井 洋 須崎友紀 日原真弘
金子佳民 川平岳治 友平裕三 樽野弘之

はじめに

2013 から 2014 年にかけて相次いで明らかとなった臨床研究における不適正事案を機に, 臨床研究の研究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り, 保健衛生の向上に寄与することを目的として, 臨床研究法が 2017 年 4 月 14 日に公布された。臨床研究法は 2018 年 4 月 1 日に施行され, それに伴う臨床研究法施行規則 (平成 30 年厚生労働省令第 17 号), 臨床研究法施行規則の施行等について (いわゆる「運用通知」, 平成 30 年 2 月 28 日医政経発 0228 第 1 号厚生労働省医政局経済課長・医政研発 0228 第 1 号 同研究開発振興課長通知) および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, 医政局研究振興課事務連絡) などが, それぞれ発出された。この法律で規定された「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・安全性を明らかにする研究」と定義され, この法律で規定された「臨床研究」のみが, 臨床研究法による規制の対象となっている (表 1)。臨床研究法で規定された「臨床研究」のなかでも特に「医薬品等製造販売業者 (以下, 単に企業という場合がある) 又はその特殊関係者から研究資金等の提供を受けて実施する臨床研究」, 「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, 薬機法という) における未承認 (医療機器における認証・届出のなされていないものを含む)」および「適応外の医薬品

等」を用いる臨床研究は「特定臨床研究」と位置づけられており, 臨床研究法の遵守義務が課されている (表 1)。この法律で規定された「臨床研究」に該当する場合は, 特定臨床研究であるか否かを問わず, 臨床研究の実施に関する法的義務は研究責任医師が負う。また, 特定臨床研究の場合には医薬品等製造販売業者にも法的義務が課されている。具体的には, 研究責任医師に対しては, モニタリング (必要に応じて監査) の実施や, 利益相反管理などの実施基準の遵守のほか, インフォームドコンセント取得や個人情報の保護, 認定臨床研究審査委員会による審査, 臨床研究の実施と因果関係のある疾病等の報告, 厚生労働大臣への届出および記録保存等だけでなく研究の実施状況を定期的に厚生労働省に報告することも義務づけており, 医薬品等製造販売業者に対しては, 自社製品の臨床研究に対する資金提供時の契約締結, 資金提供情報等の公表を義務づけた。さらに, 研究責任医師が実施基準の遵守義務などに違反した場合, 厚生労働省は改善命令や研究の停止命令を出すことが可能となり, 最高で懲役 3 年, 罰金 300 万円の罰則も設けられている。

臨床研究に対して企業が経済的支援を行う場合, 一連の不適正な臨床研究事案が起こるまでは, 奨学寄附金や一般寄附金という名目で提供していたが, それらの不適正な臨床研究事案が相次いだことから日本製薬工業協会 (以下, 製薬協という) より, 「製薬企業による臨床研究支援の在り方に関する基本的考え方」(製薬協発第 241 号 2014 年 4 月 22 日) が発表され, 製薬企業の臨床研究への支援のあり方および奨学寄附金の提供についての方向性が示された。さらに製薬協より産学連携の際に生じう

To Operate the Clinical Trials Act Properly—Consideration of Collaborative Clinical Research

Yasuo Noda, Hiroshi Asai, Yuki Suzuki, Masamitsu Hihara, Yoshitami Kaneko, Gakuji Kawahira, Yuso Tomohira, Hiroyuki Taruno: Japan Society of Clinical Trials and Research, etc.

表 1 医療における規制の区分について

医薬品等*の臨床研究（介入研究）					手術・手技の 臨床研究	一般の医療 （観察研究）
治験 製造販売後 臨床試験	未承認薬・機器	既承認薬・機器 （適応外）	既承認薬・機器（適応内）			
			企業資金有	企業資金無		
GCP 省令	ICH-GCP		ICH-GCP	ICH-GCP 倫理指針	倫理指針	倫理指針
薬機法	臨床研究法 （遵守義務）			臨床研究法 （努力義務）	← 法令でいう「特定臨床研究」 → ← 法令でいう「臨床研究」 → □：臨床研究法（努力義務） ■：臨床研究法（遵守義務）	

* 医薬品等：医薬品，医療機器，再生医療等製品

(正式名称)

薬機法 ⇒ 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

倫理指針 ⇒ 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

(その他)

再生医療臨床試験（治験以外）⇒ 再生医療新法

先進医療制度 ⇒ 健康保険法

試料・情報の提供 ⇒ 個人情報保護法

< 厚生労働省 医政局 研究開発振興課資料改編 >

る利益相反を適切に管理し，透明性を確保することを目的として「医療用医薬品等を用いた研究者主導臨床研究の支援に関する指針」（制定：2016年1月21日）が発表された。この指針において，研究者主導臨床研究に対して企業が支援できる範囲がさらに明確化され，医薬品に関わる安全性情報の提供を除くプロトコル作成への関与，データマネジメント，統計解析などの研究内容および結果に影響を与える支援は留意すべき事項として提示された。

このように，過去の不適正事案の反省を踏まえて研究者主導臨床研究に対する企業の関与については，この数年間で急速に是正され，産学官での共通認識も芽生えつつあった。一方，医薬品の有効性と安全性を評価する企業主導臨床研究（当該医薬品を販売する医薬品等製造販売業者が主導で実施する臨床研究）については，研究実施の可否，企業の関与のあり方について，産学官のみならず企業間でも十分な統一見解が得られていなかった。臨床研究法施行下では，企業が発案した臨床研究であっても，特定臨床研究に該当する場合は研究責任医師があらゆる責任を負うことになるため，臨床研究法施行以前から人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（以下，統合指針という）に従い実施中の企業主導研究を継続する場合には，経過措置期間内に臨床研究法遵守の実施体

制に変更しなければならないため，産学の共通認識を構築する必要が生じている。

今回，われわれは臨床研究法が施行されたこの機会に，臨床研究を起案者の視点でタイプ分類し，それぞれの研究タイプに対して企業が関与できる範囲を臨床研究法と公正競争規約運用基準の両面から明確化しておく必要があると考え整理した。また併せて，臨床研究の実施形態と契約形態についても検討したので報告する。

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。

方 法

臨床研究法施行以前に統合倫理指針に従い実施されてきた臨床研究の分類および契約形態を整理し，臨床研究法下での対応，臨床研究法，臨床研究施行規則の定める臨床研究実施基準および厚生労働省発出の臨床研究法に関する通知等の内容を精査し，契約に影響を及ぼす内容を整理した。また，公正競争規約をもとに，臨床研究法施行後，企業が臨床研究に関与できる範囲についても整理し，今後の検討課題をまとめた。

表 2 臨床研究法および薬機法下で実施される臨床研究

	研究者主導臨床研究	共同臨床研究		企業主導臨床研究		
	(統合指針/ ICH-GCP)	研究者発案型 (ICH-GCP)	企業発案型 (ICH-GCP)	製造販売後 臨床試験 (GCP/GPSP)	使用成績調査 (GPSP)	データベース 調査 (GPSP)
Sponsor	Investigator	Investigator	Investigator	Company	Company	Company
Secondary Sponsor	—	Company	Company	—	—	—
RMP	—	—	—	記載	記載	記載
法規制	臨床研究法	臨床研究法	臨床研究法	薬機法	薬機法	薬機法
公正競争規約	Ⅲ-4 第 3-2	Ⅲ-4 第 3-2	Ⅲ-4 第 3-1, 2	Ⅲ-4 第 1	Ⅲ-4 第 1	規約外
テーマ立案	研究者	研究者	企業	企業	企業	企業
研究計画立案	研究者	研究者および企業	企業および研究者	企業	企業	企業
解析計画立案	研究者	研究者および企業	企業および研究者	企業	企業	企業
企業支援	研究費のみ	研究費および労務	研究費および労務	—	—	—
参加施設選定	研究者	研究者	研究者	企業	企業	企業
Feasibility 確認	研究者および企業	研究者および企業	研究者および企業	企業	企業	企業
審査依頼/届出 計画登録/公開	研究者	研究者	研究者	企業	企業	企業
モニタリング/監査※ 1	研究者	研究者	研究者	企業	企業	企業
DM/解析※ 1	研究者	研究者※ 2	研究者※ 2	企業	企業	企業
報告書作成※ 1	研究者	研究者	研究者	企業	企業	企業
論文作成	研究者	研究者	研究者および企業	企業	企業	企業
知財・データ使用权	研究者	研究者※ 3	企業※ 3	企業	企業	企業
契約形態	研究者主導 研究契約	共同研究契約	委受託契約※ 4	委受託契約	委受託契約	委受託契約

※ 1：モニタリング/監査・DM/解析・報告書作成については外部委託先の管理も含む

※ 2：企業の研究所等での特殊解析は事前に計画書に記載

※ 3：契約に基づく主たる権利保有者

※ 4：企業の依頼により実施されるため委受託契約を基本とするが、共同研究契約となる場合もある

結 果

1 従来の臨床研究の分類と臨床研究施行下での対応

臨床研究法施行以前に「統合指針」に従い実施していた臨床研究について、企業は、「研究者主導臨床研究」と「企業主導臨床研究」の大きく 2 つに分けてそれぞれ対応してきた。各大学や企業における呼称は異なる場合があるものの、実態としては、研究者主導臨床研究、研究者発案型共同臨床研究、企業発案型共同臨床研究、企業主

導臨床研究、委受託臨床研究の 5 種類に分類できる。改めて 5 種類の研究形態を整理し、今後、臨床研究法を遵守するうえで必要となる対応を示し、各臨床研究タイプにおける研究者と企業での役割分担について表 2 に記載した。また、研究者主導臨床研究、共同臨床研究（研究者発案型/企業発案型）における、企業が支援可能な役割と支援不可能な役割を表 3 に整理した。

1-1 研究者主導臨床研究

研究者主導臨床研究は、研究者が研究の企画、立案、

表 3 企業の関与に関する基本的な考え方

	研究者主導臨床研究	共同臨床研究	
	(統合指針/ICH-GCP)	研究者発案型 (ICH-GCP)	企業発案型 (ICH-GCP)
企業が実施可能	- Web 等での研究提案募集 - 契約に基づく研究資金の提供 - 資金提供の可否判断に必要な研究の feasibility check - 契約に基づく研究責任医師または研究代表医師に対する進捗報告および結果報告の依頼 - 研究進捗が遅れた場合の原因究明、対策立案の依頼 - 極端な研究進捗の遅れが生じた場合の契約解除、研究資金の返還依頼 - 公表予定物の事前レビュー	- 契約に基づく研究資金の提供 - 資金提供の可否判断に必要な研究の feasibility check - 研究計画立案への関与 - 解析計画立案への関与 - 研究所等で行う特殊な解析等、およびその結果報告 - 契約に基づく研究責任医師または研究代表医師に対する進捗報告および結果報告の依頼 - 研究進捗が遅れた場合の原因究明、対策立案の依頼 - 極端な研究進捗の遅れが生じた場合の契約解除、研究資金の返還依頼 - 研究者の会合への参加	- 契約に基づく研究資金の提供 - 資金提供の可否判断に必要な研究の feasibility check - 研究計画の立案 - 解析計画の立案 - 研究所等で行う特殊な解析等、およびその結果報告 - 契約に基づく研究責任医師または研究代表医師に対する進捗報告および結果報告の依頼 - 研究進捗の遅れに関する原因の究明、対策立案の依頼 - 極端な研究進捗の遅れが生じた場合の契約解除、研究資金の返還依頼 - 研究者の会合への参加 - 論文の作成
企業が実施不可	- 参加施設選定への関与 - すべての労務に関し、企業が行うことは不可（テーマ提案、研究所等での特殊解析も含む） - 個別の研究者に対する研究提案依頼 - 研究結果の解釈や考察への関与 - 研究者の会合への参加	- 参加施設の選定 - 認定臨床研究審査委員会への審査依頼 - 厚生労働大臣への実施計画提出 - モニタリング、監査 - データマネジメント - 統計解析（特殊な解析を除く） - 報告書の作成（企業が関与した部分を除く） - 論文作成（企業が関与した部分を除く）	- 参加施設の選定 - 認定臨床研究審査委員会への審査依頼 - 厚生労働大臣への実施計画提出 - モニタリング、監査 - データマネジメント - 統計解析（特殊な解析を除く）

共同臨床研究のモニタリング、監査、データマネジメントおよび統計解析は、臨床研究法の施行等に関する Q & A その 5 の発出により、合理的理由がある場合には企業による実施が可能であることが示されたが、著者らは、特殊な事情がないかぎり、企業は実施すべきではないと考える。

実施のすべてを行う研究であり、当該研究の責任は研究実施組織、研究責任医師（多施設共同研究の場合は研究代表医師）（以下、研究責任（代表）医師という）が負う臨床研究のことを指す。

臨床研究法施行以前から、「製薬企業による臨床研究支援の在り方に関する基本的考え方」に基づき、原則として、医薬品等製造販売業者が支援できる範囲は研究資金提供のみで、労務の提供は行わないこととなっていた。企業は研究者主導臨床研究であることの証として、研究者から研究提案があった事実を示す記録を残し、資金提供の契約書には研究者主導臨床研究であることを明記していた。

臨床研究法施行下では、研究責任（代表）医師は、医薬品等製造販売業者から資金提供を受ける事実を実施計画（施行規則第 39 条第 5 項 1 号）・研究計画書、関係企業等報告書（施行規則第 21 条第 1 項第 1 号）に漏れなく記載し、論文投稿・学会発表等においても当該事実を公表することが必要となるため、従来の契約内容に加え、

これらのことについても明記することが重要となる。

1-2 研究者発案型共同臨床研究

研究者発案型共同臨床研究は、研究者発案の研究計画（または概要）に医薬品等製造販売業者が賛同し、研究者の協力要請を受け、医薬品等製造販売業者が研究計画書、統計解析計画書等の作成に協力する臨床研究のことを指す。その他、研究者主導臨床研究として計画された研究であっても、合理的な理由（たとえば当該医薬品等製造販売業者でしか測定できない特殊検査、あるいは特殊解析など）により医薬品等製造販売業者が特殊検査、解析の役割を担った場合は、研究者発案型共同臨床研究として取り扱うべきである。

臨床研究法施行下では、当該研究の責任は、研究実施組織、研究責任（代表）医師が負う。医薬品等製造販売業者が関与できる範囲は、研究資金提供のほかに、研究計画書、説明文書、統計解析計画書などの作成といった研究開始前の労務のみと考えられる。この研究タイプには、研究者主導臨床研究として企業に提案（資金提供依

表 4 役割分担表の具体例 (企業発案型共同臨床研究)

役割	甲 (●●大学病院)	乙 (●●製薬)
研究提案		◎
研究事務局 (全体の進捗管理, 参加施設対象の研究会開催, 消耗品の管理を含む)	◎	○
研究計画書, 説明文書および同意文書, 症例報告書, 統計解析計画書などの立案	○	◎
研究計画書, 説明文書および同意文書, 症例報告書, 統計解析計画書などの承認	◎	○
EDC 構築	○	◎
参加施設 (候補) の提案	◎	○
研究代表医師・参加施設の選定	◎	○
各委員会 (研究運営委員会, アドバイザリーボード, 薬力学評価アドバイザ) の開催	◎	○
参加施設との契約 (契約手続きを含む)	◎	○
モニタリング	◎	
監査	◎	
安全性報告	◎	
データマネジメント	◎	
統計解析	◎	
総括報告書の作成	◎	
本研究論文の作成	◎	○
本研究論文の投稿	◎	○

◎: 責任者

○: 補助者

頼)したが, 提案を受けた企業が共同臨床研究としての実施を逆提案した場合や, 研究者発案で適応外・未承認の臨床研究を実施する場合 (保険外併用療養が適用されない場合, 未承認薬等の提供においては薬機法の適用¹⁾について十分に留意する必要がある) も考えられる (実施の判断は認定臨床研究審査委員会に委ねられる)。いずれにせよ研究責任 (代表) 医師は, 実施計画・研究計画書, 説明文書, 関係企業等報告書に企業が関与した役割 (労務) を漏れなく記載し, 論文投稿・学会発表など

においても公表することが必要となる。また, 研究者からの提案であること, 研究計画に関わる必要性を含めて共同臨床研究となった経緯の記録を残すことも重要となる。契約書には研究責任 (代表) 医師と医薬品等製造販売業者の役割分担についても明記する (表 4)。契約形態は, 共同研究契約とすることが望ましいと思われる。

1-3 企業発案型共同臨床研究

企業発案型共同臨床研究は, 企業発案の研究テーマ, 研究計画に研究責任 (代表) 医師が賛同し, 研究実施組織, 研究責任 (代表) 医師の責任のもとに実施する臨床研究のことを指す。

臨床研究法の施行後に運用基準が改定された「医療用医薬品製造販売業公正競争規約」の特定臨床研究の項に, 「症例報告の収集において, 自社医薬品の不当な取引誘引となる金品等の提供や施設選定は行わないこと」と規定されており, 製造販売業者の行為が厳しく制限されている。自社が関わっている臨床研究が Seeding Trial (= 処方拡大など販促目的で計画・実施される臨床研究・臨床試験) ではないか, という誤解を招かないためにも本規約の趣旨を十分理解して実施する必要がある。研究責任 (代表) 医師が施設選定を行う際, 医薬品等製造販売業者は研究責任 (代表) 医師の要請に基づき, 当該医薬品の採用の有無, 開発治験実施施設であることなどの情報提供は可能であり, また選定された施設の feasibility のチェック, 適格性についての助言, 症例報酬単価・症例数の割付の妥当性等の確認などを行うことはできると考える。当該臨床研究において, 企業が担える役割の範囲は, 上記 1-2 の研究者発案型共同臨床研究と同様である。

1-4 企業主導臨床研究

企業主導臨床研究は, 臨床研究法施行前は, 企業が臨床研究を計画し, 統合指針に則って, 企業が研究実施の全責任 (医行為を除く) を負う臨床研究を指していた。実際には企業が直接業務を担うわけではなく, 多くの場合, CRO (contract research organization) などの医薬品開発受託機関に業務 (実施医療機関との契約, モニタリング, 監査, データマネジメント, 統計解析など) を委託するかたちで研究が進められていた。一見, 企業が主体的に進める治験, 製造販売後臨床試験と似ているが, 遵守する基準が GCP (Good Clinical Practice) ではなく統合指針である点が大きな違いであった。

臨床研究法施行下では, 研究責任 (代表) 医師しか実施させることができない業務 (データ管理, モニタリング, 監査, 統計・解析などのデータ周辺の業務) があり, 医薬品等製造販売業者の責任下でこれらの業務を実施させることはできないため, これまでの研究実施体制では, 上記 1-3 の企業発案型共同臨床研究として実施せざ

るをえないだろう。契約形態としては、研究代表医師が所属する研究機関と企業との二者契約を締結したうえで、研究費の支払いに関して企業、研究機関、受託業者の三者契約を締結するべきであろう。この場合も、研究開始前、公表時における企業の関与に関する開示は1-3と同様である。

なお、臨床研究法施行前から実施中の特定臨床研究に該当する企業主導臨床研究が2019年4月1日以降(経過措置期間終了後)も継続する場合は、医薬品等製造販売業者が担っていたデータ管理、モニタリング、監査、統計・解析などのデータ関連の責任や、CROなどの委託先の指示・監督責任などを研究責任(代表)医師に移管する必要がある。また、利益相反の管理、各種手順書の整備も必要となり、これらの責任が移管された研究責任(代表)医師は、必要な書類・資料を整えたうえで、当該研究に関する認定臨床研究審査委員会の再審査を受け、Japan Registry of Clinical Trials(臨床研究実施計画・研究概要公開システム:jRCT)に当該研究を登録し、厚生労働大臣への届出を行わなければならない。

他方、特定臨床研究に該当しない企業主導臨床研究(たとえば観察研究)は、今後も従来と同じ形態で実施されていくことが想定される。

臨床研究法施行後の企業主導臨床研究は、薬機法の適用対象となる治験、製造販売後臨床試験、製造販売後調査、観察研究、データベース調査が該当することとなる。

1-5 委受託臨床研究

委受託臨床研究は、企業が研究テーマあるいは研究計画を立案し、研究機関等の受託研究契約に従い研究者に臨床研究を委託するもので、受託した研究機関、研究責任(代表)医師は契約に基づき自らの責任で実施し、企業に結果を提供するとともに自らの研究成果として公表する臨床研究のことである。産学連携の一環として、受託研究制度を導入している研究機関は多い。この場合、企業が担う役割は、研究テーマの提示(研究計画を企業が作成する場合もある)と研究資金の提供(合理的理由から特殊検査・解析を企業が担うこともありうる)のみである点は企業発案型共同臨床研究に類似しているが、委受託臨床研究(受託研究制度)は研究機関等が委託者である企業に、いくつかの条件を設定している点で異なる。たとえば、委受託研究に要する経費により取得した設備等は返還しない、やむをえない理由により委受託臨床研究を中止した場合においても(あるいは研究終了時に余剰金があったとしても)、すでに受領した経費は、原則として委託者に返還しない、研究で得られた特許権等の知的財産権の帰属は受託者側(研究機関側)にある、などである。仮に企業が、研究で得られた特許権等の知

的財産権を確保したい場合、受託臨床研究制度を利用すると知的財産権を巡って契約交渉が難航する可能性もありうる。

研究機関が受け付けている受託研究(制度)は表2の分類では企業発案型共同臨床研究に含まれると考える。今回、知的財産権の取り扱い、企業発案型共同臨床研究においては原則として企業側に帰属し、研究者発案型共同臨床研究においては研究者側に帰属するものとして分類した(表2)。企業発案型共同臨床研究の契約形式(委受託契約とするか共同研究契約とするか)、契約条件については、契約当事者どうしで事前に十分に話し合う必要があるだろう。

今回の検討では臨床研究法施行下における臨床研究の研究形態は大きく3つに分類されたが、これに対応する契約スキームの整備は今後の課題となっている。

2 臨床研究法と契約に関する記載

「臨床研究法施行規則の施行等について^{*1}」「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について^{*2}」「[施行規則]様式第一」(臨床研究実施基準(施行規則第9条から第38条)および厚生労働省医政局研究開発振興課からの通知等)の内容が契約に影響を及ぼす。

上記記載から、臨床研究法令においては次の3点について契約等研究形態が従来と大きく変わることが考えられる。

2-1 契約当事者と責任医師の責務

臨床研究法令が適用される「特定臨床研究」においては、臨床研究法第32条および臨床研究法施行規則第88条に基づく契約事項を盛り込んだ契約の締結が必要であり、製造販売事業者には当該事項の遵守が求められている。また、法令などの遵守のみならず、法令などにおいては研究責任医師の責務とされている事項においても、研究責任医師による法令遵守をより確固たるものにすべく、当該責務の性質に応じて、実施医療機関に対して契約上の義務として当該責務を負わせる必要のある事項がある。具体的には、研究責任医師の責務(法第3条ないし第20条および第25条の該当箇所、規則第10条ないし第62条の該当箇所)のなかでも、第三者の委託機関の管理監督、疾病・不具合等の報告、研究対象者に対する補

^{*1}平成30年2月28日付け医政経発0228第1号及び医政研発0228第1号厚生労働省医政局経済課長及び研究開発振興課長連名通知

^{*2}平成30年3月2日付け医政研発0302第2号厚生労働省研究開発振興課長通知

(※1) 効果安全性評価委員会への参画を含む。

(※2) 効果安全性評価委員会への参画を含まない。

償その他の措置、研究責任医師・研究契約書の変更、研究成果の取り扱い（データベースへの記録、研究成果の公表、特許権等の取り扱いなど）ならびに利益相反管理基準および利益相反管理計画の作成については、実際には契約当事者として大学法人などの団体組織が契約上の義務を負うことになるだろう。さらに、研究責任医師の責務または利益相反管理基準のなかで製造販売業者が行ってはならないとされている事項（データ入力、データ管理、モニタリング、統計・解析等）以外については、より具体的にいずれの当事者の権利・義務であるか、契約書に明確に書き分けておくことが重要である。表2に記載のように臨床研究の発案者が研究計画を立案するなかで、臨床研究の実施方法（データマネジメント、統計解析等の手法、CRO 選定）についても検討を行い、臨床研究を実施した結果として得られたアウトカムがどのような課題を解決することに役立つかという視点で考えると、発案者の考えに応じた役割についても契約上でも明確にしておく必要が生じるのではないかと考える。

研究費の提供や業務委託費の支払いが行われることによって、企業と研究機関（または研究者）の間での利益相反は不可避ではあるが、適正な契約締結、情報公開による透明性の確保などによる利益相反の開示が重要であり、社会一般から産学連携のあり方に疑念を持たれないような活動をする必要がある。

このように、研究責任医師は数多くの責務を負うこととなっているため、契約内容を研究責任医師が認識することが重要である。契約においては本来、研究責任医師、実施医療機関（または大学法人等の団体組織）および製造販売業者との三者契約とすることが望ましいと思われるが、大学法人等の団体組織においては、当該団体組織に所属する研究責任医師に対して、臨床研究に関する契約の締結権限を付与していないことが多く見受けられるため、実施医療機関（または大学法人等の団体組織）と、製造販売業者との二者契約が現実的だろう。この場合、研究責任医師が署名等を実施することで法令および契約に基づく自己の責務を認識し当該責務を遵守することができるよう、契約内容を確認したことが明確になるようなプロセスがあることが望ましいと考える。

2-2 研究成果の利用と特許権等の取り扱い

臨床研究の計画段階から結果の公表までの責任を研究責任医師に負わせている特定臨床研究に該当する研究者主導臨床研究においては、固定された統計解析データセットは研究責任医師に帰属することになる。この場合において、研究結果の公表後に企業が統計解析データセット（固定）を利用したい場合には、研究責任医師と企業間での利用許諾に関する事前合意が必要となるだろ

う。また、企業が発案、企画して実施する臨床研究においては、同様に両者の合意で帰属と利用権を規定する必要が生じるだろう。

近年、国際医学雑誌編集者委員会（ICMJE）は論文出版後6か月以内に個別データの data sharing²⁾を論文出版の条件とすることを提案しており、世界的にはデータセットを公開する方向となっている。なお、厚生労働省が新たに整備した jRCT でも、WHO の Primary Registry の基準に則って data sharing に関する方針を公開することになっているため、データセットの公開については、日本国内だけでなく世界的な動向についても留意しておく必要が生じている。

承認の範囲内の医薬品等を用いた臨床研究において、新たな特許権が発生する可能性は低いが、未承認・適応外の医薬品等や、医療機器の臨床研究においては特許権が発生する可能性が低い。特に、未承認・適応外の医薬品等を用いた臨床研究の場合には、新たな用途（適応）、用法・用量が発明として生じる可能性があり、また、医療機器においては、承認・認証・届出の有無に関わらず、製品そのものに電子・工学的な特性から、比較的小さな改良行為であっても発明になることも多い。このような場合、特許権等の取り扱いについては、事前の合意が必須であり、合意した内容を契約に盛り込んでおくことが必要となるだろう。

なお、新たな特許権等が研究責任（代表）医師または研究機関側に帰属することになる場合、研究責任（代表）医師と企業との間に新たな利益相反が生じるため、利益相反管理のあり方に注意が必要となる。

2-3 医薬品企業法務研究会の契約書雛型

臨床研究法（研究者主導臨床研究）に対応するための契約書の雛形は、医薬品企業法務研究会（以下、医法研という）が公表している。医法研が公表している契約書雛形は、上述の懸念等への解決策を盛り込んだ内容となっているため、契約書を作成する場合には当該雛形を参考にすることが推奨される。

3 臨床研究法令に関連する公正競争規約とその運用

医薬品製造販売業構成取引協議会では、医療用医薬品製造販売業における景品類の提供の制限に関する公正競争規約運用基準を定めている。製造販売業者が研究機関に臨床研究を依頼（委託）する場合（企業発案型共同臨床研究）、不当な利益供与、その他不当な取引誘引手段にならないよう、公正競争規約運用基準Ⅲ-4「調査・研究委託に関する基準」（平成30年5月改定）の「第3. その他医学、薬学的調査・研究等」の「1. 調査・研究等の委託」の項で、下記（1）から（4）の基準を定めている。ま

た、特定臨床研究に該当する場合はさらに「2. 特定臨床研究」の項目に下記 (5) (6) の基準が定められている。

- (1) 調査・研究等の成果物又はその使用权・利用権等を受領すること。
- (2) 調査・研究等の内容に照らし、報酬及び費用が社会通念上過大でないこと。
- (3) 調査・研究等の委託に際しては、書面による委託契約を締結すること。委託契約書には、委託する調査・研究等の内容・範囲を明確にし、報酬及び費用等の内訳・金額を詳細に記載すること。
- (4) 医療機関に勤務する医療担当者個人に対する調査・研究委託については、当該医療機関が医療担当者にそのような研究等の受託を許容していること。
- (5) 保険償還を伴う医療用医薬品や検査等費用の提供を行わないこと。
- (6) 症例報告の収集において、自社医薬品の不当な取引誘引となる金品等の提供や施設選定は行わないこと。

本基準に関する著者らの解釈と考え方については、以下のとおりである。研究者主導臨床研究に対して、企業が資金提供を行う場合、資金提供できる範囲は該当する研究に必要な経費に対してのみとなっているため、研究代表（責任）医師は、算定が過大にならないよう、また算定根拠が明確になるように努める必要がある。たとえば、正規職員が研究を実施するうえで必要となる業務を担う場合は、人件費として算定するのではなく、労務費として算定することが求められる。また、研究に必要な業務や保険外検査などを外部委託し、その費用を研究経費として算定する場合は、算定根拠を明確にするために外部委託業者より見積書を入手しておく必要がある。

3-1 会合

3-1-1 調査・研究に関わる会合

公正競争規約では、製造販売業者が調査・研究の計画および進捗の確認など、実施に関わる検討を行うために会合を開催する場合、「第4. 調査・研究に関わる会合」の「1. 会合開催に際しての留意事項」の項で、下記 (1) から (6) の基準を定めている。

- (1) 企画書を作成し、参加者名簿を保管すること。
- (2) 研究会等会合は、それにふさわしい場所で行うこと。
- (3) 会合に付随する懇親会等は、会合の目的に照らして常識的な範囲に止めること。
- (4) 調査・研究に伴う会合が予定されている場合には、契約締結の際、契約対象とする業務範囲（例

えば、会合も含めて契約したか。）を明確にしておくこと。

- (5) 会合が他の目的に流用されないこと。
- (6) 学会の開催時を利用して学会会場の近辺で会合を開催する場合は、学会参加者の費用肩代わりになるような名目的な会合でないこと

本基準に関する著者らの解釈と考え方については、以下のとおりである。会合等は、製造販売業者が調査・研究の計画、進捗の確認を行う場合に開催するため、対象となる研究は企業主導臨床研究（製造販売後臨床試験、製造販売後調査、データベース調査等）および企業発案型共同臨床研究が該当する。企業発案型共同臨床研究であっても特定臨床研究に該当する場合は、研究の責任が研究責任医師にあることから懇親会への製造販売業者の参加は避けたほうがよいだろう。また、製造販売業者が研究費の助成を行っている研究者主導臨床研究については、会合への企業の参加も避けるべきであると考えられる。

3-1-2 会合の開催に関わる費用

公正競争規約では、上記 3-1-1. (1) から (6) を満たす会合に伴う会場費、旅費（交通費、宿泊費）、茶菓・弁当等の提供および会合に付随する懇親会等の開催は、差し支えないとしている。また、「第4. 調査・研究に関わる会合」の「3. 会合の参加者に関わる報酬及び費用」の項で、下記の基準を定めている。

- (1) 医療機関及び医療担当者に委託して研究を実施する場合に、受委託契約の締結前に研究計画の検討のために行う会合に関連して、助力を得た医療担当者に相応の報酬及び費用を支払うことは、差し支えない。
- (2) 受委託契約の締結後に、その研究の実施のために会合を開催する場合において、その会合に関する報酬及び費用が契約の対価に含まれているときは、製造販売業者は、会合参加者に対する報酬及び費用を支払うことはできない。

本基準に関する著者らの解釈と考え方については、以下のとおりである。研究者主導臨床研究、特定臨床研究に該当する研究者/企業発案型共同臨床研究が該当し、研究者主導臨床研究では、会合に製造販売業者が参加することは基本的にはないと思われる。研究者主導臨床研究に関連して、研究責任医師（多施設共同臨床研究においては研究代表医師）が会合の開催を計画した場合には、会場費、旅費（交通費、宿泊費）、茶菓・弁当等、会合に必要な最小限の費用は必要経費として算定し、企業に支援要請できるが、懇親会費用を企業が支援することは難しい。

3-2 症例報告の報酬

公正競争規約では、症例報告の報酬に関する記載は、「第1. 製造販売後の調査・試験等」にその記載があり、抜粋すると下記のとおりである。

- (1) 使用成績調査（特定使用成績調査を除く。）、副作用・感染症報告

報酬の総額は1症例当たり1万円を超えない額を目安とする。調査内容が特に難しいことなどにより長時間の作業を要するものであっても、1症例当たり3万円を超えない額を目安とする。なお、長期観察又は特定期間ごとの報告が求められている場合は、1調査票当たりとすることができる。同一内容の調査票で、依頼先の医療機関及び医師により報酬額（調査票の作成費用）に差を付けてはならない。

- (2) 特定使用成績調査

社会通念に照らして過大にわたらない適正な報酬額（調査票の作成費用）を個々の調査ごとに判断するものとする。

- (3) 製造販売後臨床試験

依頼する試験の内容が個別に異なるので、報酬もそれに応じて個別に算定し、契約書に明記する。特に症例報告の報酬については、自社医薬品の不当な取引誘引に結び付くことのないよう、社会通念に照らして過大にわたらない適正な金額とする。

本基準に関する著者らの解釈と考え方については、以下のとおりである。企業発案型共同臨床研究における症例報告の報酬は、公正競争規約で示されている使用成績調査・製造販売後臨床試験の基準を参考に設定し、登録症例数に応じてその費用・報酬等を支払う場合には、研究者である医療担当者に自社医薬品の不当な処方動機を与えることがないよう、症例報酬単価および研究者（研究実施機関）当たりの症例数を適切に定めた試験計画になっている必要がある。研究者主導臨床研究/研究者発案型共同研究における症例報告の報酬の設定においても、不当な取引誘引に結び付くことのない適正な金額とすることがある。また、研究責任医師（多施設共同臨床研究においては研究代表医師）など、論文著者になる可能性のある研究者が所属する施設に対しての報酬の算定については、自社医薬品の不当な処方動機を与えることがないよう留意すべきである。

3-3 臨床研究に対する医療用医薬品の無償提供

公正競争規約では、自社医薬品の無償提供に関して、「第3. その他医学、薬学的調査・研究等」の「3. 臨床研究に対する医療用医薬品の無償提供」の項で、下記の基準が示されている。

- (1) 医療機関等が行う研究のうち、国が行う制度に基づいて認められた研究（例えば、科学研究費補助金による研究、先進医療Bによる研究）において、その研究を遂行するために自社医薬品の無償提供が必要な場合には、自社医薬品を無償で提供することは、規制で制限されない。
- (2) 特定臨床研究において、その研究を遂行するために自社医薬品の提供が必要な場合には、自社医薬品を無償で提供することは、規制で制限されない。
- (3) 上記以外の臨床研究に対して自社医薬品を無償で提供する場合は、事前相談すること。
- (4) (1) から (3) までの自社医薬品の無償提供に際しては、それが提供先の医療機関等において通常の診療に使用されることがないよう、厳格に管理されること。

公正競争規約解説によれば、ここでいう「国が行う制度に基づいて認められた研究」とは、国が認めた国民の健康のために優先的に行う先進的・高度の研究であり、科学研究費補助金による研究、先進医療Bによる研究以外にも、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の支援を受けて行われる研究や患者申出療養も該当する。

また、運用基準（1）、（2）における「その研究を遂行するために自社医薬品の提供が必要な場合」とは、当該自社医薬品を、保険償還を伴う医療で使用することができない合理的理由がある場合などが該当する。したがって、保険償還を伴う医療のために使用される自社医薬品を、研究を名目として無償で提供することはできない。なお、自社医薬品の無償提供に伴い、プラセボを提供することは差し支えない。

4 今後の検討課題

臨床研究法施行下、企業が臨床研究を支援する場合、いくつかの検討課題がある。

臨床研究の実施前の支援については、認定臨床研究審査委員会で審査を受けるための審査料、および academic research organization (ARO) 等が支援するに当たっての審査準備費用等の費用を企業側が支援するかを含めて契約時期についても、事前に決定される必要がある。また、認定臨床研究審査委員会の承認が得られなかった場合でも、審査前の準備段階への経済的支援を行った場合、この段階では特定臨床研究には該当しないため、資金等提供の公表については製薬協の透明性ガイドラインの範囲で公表することになると考えられる。

企業発案型共同臨床研究の研究成果の取り扱いについては、固定された統計解析用データセットの利用範囲に関しては、契約当事者双方の合意に基づき決定されるものであるが、当該研究結果への疑念が生じた場合、アカデミアだけでなく、企業側においても統計解析等が適切に実施されたかを検証することができるよう、製造販売業者側でも解析用データセットを保存しておくことも一案として考えられる。また、企業側で安全性に関する調査や、まったく新しい視点での解析を行うなどの利用目的で解析用データセットの受領を希望する場合もあるため、双方合意のうえでの決定が必要である。

研究費の管理については、企業から資金提供を受けて実施する臨床研究についても科研費等、公的研究資金を受けて実施する研究と同様に適切な管理を行い、収支報告が支援企業に提出されるよう、契約に盛り込むことも検討が必要である。

特定臨床研究へ資金提供した医薬品等製造販売業者は、研究費のみならず、研究責任医師らの講演料等の報酬も公表する義務がある。特に多施設共同研究においては、参加実施医療機関へ配分した研究費についてその詳細を事業年度ごとに公表する必要があるため、代表研究実施医療機関との契約のなかで、代表研究実施医療機関が参加実施医療機関への配分状況について定期的に取りまとめ、企業に報告することを規定しておくことが重要である。

考 察

臨床研究法を適切に運用するための研究実施形態と契約形態について検討した。検討に際し、著者らは臨床研究法施行下の臨床研究を、企業の関与（研究者と企業の役割分担）の視点から大きく3種類に分類（研究者主導臨床研究、共同臨床研究、企業主導臨床研究）し、共同臨床研究には研究者発案型、企業発案型の2タイプ、企業主導臨床研究には製造販売後臨床試験、製造販売後調査、データベース調査の3タイプに細分化し、研究者主導臨床研究と合わせた6つのタイプ（表2）に対し、企業が関与できる範囲について整理した。

研究者主導臨床研究については、近年製薬業界のルールが急速に整備され、臨床研究法施行以前から企業が提供した研究費の内容（提供先、金額）についても、製薬協の透明性ガイドラインに則り、各企業のホームページで公表されるようになっていた。しかし、この契約に関しては臨床研究法が施行されてからも、未解決の問題が残されている。そのひとつは、研究者主導臨床研究に対する契約が、実態とは異なる受託研究契約または共同研

究契約として締結されている点である。契約書の内容は研究者主導臨床研究に対する資金提供になっているものの、大学への申請書は受託研究または共同研究になっている場合がある。研究機関によっては、民間企業から研究資金を受け入れる場合の契約形態として、受託研究と共同研究の2種類しか持ち合わせていない場合がある。このような場合にはやむをえず受託研究として契約を締結せざるをえないことになるが、受託研究として契約した場合には研究資金を提供（助成）するだけでなく、研究機関が規定している間接費（間接費だけで数千万円になる場合もある）が必要となる場合がある。製薬協の研究者主導臨床研究に関する指針では、研究者主導臨床研究に対して研究費を助成する場合に認められる間接費は必要経費のみとなっているため、間接費であっても使途が明確になった費用のみが請求される必要が生じる。また、企業側は研究者主導臨床研究として支援した場合でも、研究機関が受託研究として契約を処理した場合には研究者が学術集会等で研究結果を公表する際に、聴講者は製薬企業が委託した研究と勘違いする可能性もあることから、実態に即した契約形態の新設が望まれる。一方、企業発案型臨床研究の契約形態についても、企業が研究代表医師・施設に臨床研究を依頼しているので委受託研究契約とも言えるが、企業が発案し研究責任（代表）医師と相談し準備を進め、企業が役割（研究計画書作成、説明文書作成、等々の支援）を担うという点では、共同研究契約とも言える。

企業主導臨床研究については、製薬企業が集まる各種団体でも繰り返し議論されているが、臨床研究法が適用される臨床研究は、企業が発案した臨床研究であっても研究の責任はすべて研究責任（代表）医師となるため、従来実施していた企業主導臨床研究（1-4）として行うことは現実的に困難になると考えられ、企業発案型共同臨床研究として実施することが現実的であると考えられる。今回、われわれは、企業発案型の臨床研究は研究の目的・内容について、研究代表医師との意見交換、合意なくしては研究が進められない点を考慮し、企業発案型共同臨床研究という呼称が妥当であると考えた。

臨床研究法が適用されない観察研究の定義については、平成30年5月17日に厚生労働省医政局研究開発振興課が発出した事務連絡「臨床研究法の施行等に関するQ & Aについて（その3）」の問51、52の回答は、観察研究として認められる臨床研究の範囲がかなり広がった（緩和された）ように読み取れ、その解釈を巡って現在も多くの議論を呼んでいる。観察研究は、表1に示すとおり臨床研究法の努力義務の対象にもならないため、企業が発案した場合は表2に分類したいずれの研究にも

該当せず、従来どおり統合指針に則り企業の責任（研究計画から実施施設の選定、結果の公表まで）で実施することが可能になる。公正競争規約でも特定臨床研究に該当しない観察研究に対しては記載がない。臨床研究法が施行されるに至った背景・目的を考えれば、企業が発案した臨床研究は例え観察研究であっても臨床研究法に近い手順および水準で実施すべきと考えるが、現時点は各企業の考えに委ねられている。

医薬品等製造販売業者は、自社が販売する医薬品の適正使用情報を創出し医療関係者に提供する義務がある。そのため、情報の創出手段として臨床研究は不可欠であるが、やり方を誤ると取引誘引、処方誘導にも繋がりがかねないという二律背反するリスクを抱えている。今後、企業が臨床研究法を遵守した臨床研究（特定臨床研究）を企画する場合は、研究代表医師の責任のもとに研究が進められることを念頭に置き、研究実施計画について研究代表医師と十分に話し合う必要がある。

臨床研究法の運用、臨床研究の実施形態、契約形態については、今後も研究機関、企業、学会、各団体等で、議論・検討が続くと思うが、その際、研究のタイプとその定義を統一化しておくことは極めて重要であることから、今回、われわれは臨床研究の分類を提言した。

臨床研究法を適正に運用していくための活動は始まったばかりである。この課題に対して今後も産官学連携して検討を続けていく必要がある。

ABSTRACT

Objectives This article aims to reveal actions and progress on the Clinical Trials Act in Japan. Especially we focused on research and configuration of contracts of clinical research for good operational procedures for medical institutions.

Methods We reviewed criteria and notification about the clinical research. We identified factors that may effect on each type of contract. In addition, we extracted configuration of contracts and reality of situations between in Japan and in other countries to examine the rules of legislation regarding the clinical research under the rule of pharmaceutical industry in Japan.

Results We focused on 4 points below, based on the patterns before the Clinical Trials Act coming into operation;

- 1, classified configuration of contracts,
- 2, identified factors that may effect on each research contract and compare how legislation changes from conventionally style,
- 3, detail of the envisioned legislation and rules,
- 4, analysis of characteristics and characteristics extraction.

We roughly grouped clinical research into two types, investigator-initiated and company-initiated. Role allotment between researchers and companies is summarized in Table1. Positive and negative lists along company's function are shown in Table2.

Conclusions We categorized the clinical research according to responsibilities, initiation and implementation.

We assumed that the coauthor of the study, the clinical research organization may be considered desirable under the Clinical Trials Act.

KEY WORDS: clinical research, configuration of contracts, research contracts

参考通知・参考文献

- 1) 医療用医薬品製造販売業公正取引協議会の公正競争規約「III-4 調査、研究委託に関する規準 調査・研究委託に関する基準」(平成 30 年 5 月 21 日公正取引委員会・消費者庁長官届出)
- 2) 「製薬企業による臨床研究支援の在り方に関する基本的な考え」について(製薬協発第 241 号 2014 年 4 月 22 日)。
- 3) 平成 30 年 2 月 28 日付け医政経発 0228 第 1 号及び医政研発 0228 第 1 号厚生労働省医政局経済課長及び研究開発振興課長連名通知。
- 4) 臨床研究において使用される未承認の医薬品、医療機器及び再生医療等製品の提供等に係る医薬品、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の適用について、薬生発 0406 第 3 号 平成 30 年 4 月 6 日 厚生労働省医薬・生活衛生局長
- 5) Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. ICMJE. Updated December 2017
<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>
- 6) Taichman DB, Sahni P, Pinborg A, Peiperl L, Laine C, James A, et al. Data Sharing Statements for Clinical Trials—A Requirement of the International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 2017; 376: 2277–9.
- 7) Weinmeyer R. New Developments in Human Subjects Protections: Proposed Updates to the Common Rule. AMA J Ethics 2015; 17: 1147–51.