

シンポジウム1 ●臨床研究法において製薬企業が留意すべき事項およびその関わり方

1 臨床研究法対応： 研究者主導臨床研究の契約サンプル（多施設型）に関する解説

協和キリン株式会社メディカルアフェアーズ部
川平 岳 治

医薬品企業法務研究会（以下、「医法研」）においては、2018年4月1日より施行された臨床研究法および施行規則（以下、「法令」）に対応するため、「医法研・JAPhMed 研究者主導臨床研究契約サンプル（単施設型）第3.0版」を作成し、同年5月に公開している¹⁾。

その後、多くの製薬企業から、多施設型の契約サンプルの作成要望があったことから、引き続き多施設型の契約サンプルの検討を行い、2019年5月に公開した²⁾。

これら契約サンプル（単施設型、多施設型）は、法第33条および施行規則第88条による契約締結の義務（企業の責務）に対応するため、契約に必要な事項をすべて盛り込み、さらに法第33条および施行規則第90条による研究資金等の提供に関する情報の公表に関係する事項を加えた構成としている。また、できるかぎり多くの注釈を採用し、臨床研究法の理解向上のための教育的ツールになるよう企図した。本稿では、契約サンプル作成にあたっての考え方や、実務で使いこなしていただく際の留意点について紹介する。さらに多施設型の臨床研究契約を進めるうえでの諸課題についても言及したい。

1 契約書サンプル作成にあたっての方針

2017年、医法研の検討チームでは、単施設型の契約書サンプルの作成にあたって、次のような作成方針で作業を進めた。

①法第32条および施行規則第88条に規定されている「契約に定めるべき事項」を、もれなく盛り込む。

②サンプルとしての使いやすさに配慮し、難解な表現

を避け、できるだけ簡潔な例文と文章構造とする。

③法令は、研究代表医師個人が多くの責務を負う建付けとされているが、具体的な責務が法令のいたるところに散在し、わかりづらい一面がある。研究代表者の責務を一覧表にまとめて、別紙とする。（ただし、この別紙は必ずしも契約書の一部にしなくても構わない。）

④厚生労働省をはじめ、アカデミア、業界関連団体等との意見交換を行い、サンプルに反映する。おおむね作成方針に沿って作業が行われ、単施設型サンプルの公開に至った。

2 契約書サンプルの作成

引き続き2018年、多施設型の契約書サンプルを作成した。以下、ポイントを解説する。

①契約スキーム

法令は、企業に対して契約義務を課しているが、契約スキームについてはなんら言及しておらず、実態に見合った適切な研究契約を締結すればよいと説明されている。しかし、施設数が増えれば増えるほど、各参加実施医療機関と企業が直接契約を締結するのは効率が悪いと考えられる。

したがって、今回、医法研で公表した多施設型サンプルは、代表実施医療機関と企業との二者契約（本研究の原契約）を想定した。この場合、代表実施医療機関と各参加実施医療機関との間で、分担実施契約（いわゆる親子契約）を締結していただくことになる。開発治験の契約をイメージしていただければ、ほぼ類似したスキーム

と言える。

ただし、企業の考え方しだい、医療機関の考え方しだい、CRO や SMO の関わり方しだいでは、さまざまな契約スキームを採択することができるため、当事者間でよくよく協議して決めていけばよい。

②研究代表医師の責務と、研究責任医師の責務

単施設型の契約サンプルでは主に研究代表医師の責務を一覧表としてまとめたが、今回の多施設型の契約サンプルにおいては研究責任医師の責務も一覧表(表 1)としてまとめ、差異を比較した。

表 1 多施設型の契約サンプルにおける研究責任医師の責務

研究代表医師の責務	研究責任医師の責務
1. 責務 … (前略) … (6) 実施医療機関の管理者の求めに応じ、当該管理者が求める資料の提出その他の必要な協力を行う。 [該当なし]	1. 責務 … (前略) … (6) 実施医療機関の管理者の求めに応じ、当該管理者が求める資料の提出その他の必要な協力を行う。 (7) 他の参加実施医療機関の本研究に従事する者に対し、本研究に関連する必要な情報を共有する。
3. 研究計画書の作成 本規則第 14 条第 1 号から第 18 号に掲げる事項を記載した本研究の研究計画書を作成する。	[該当なし]
4. 不適合の管理 (1) 本研究が適用法令等又は研究計画書に適合していない状態であると知った場合は、速やかに、代表実施医療機関の管理者に報告するとともに、他の研究責任医師に情報提供する。 (2) (1) の場合において、特に重大なものが判明したときは、速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。	3. 不適合の管理 本研究が適用法令等又は研究計画書に適合していない状態であると知った場合は、速やかに、参加実施医療機関の管理者に報告するとともに、これを研究代表医師に通知する [該当なし]
6. モニタリング … (前略) … (3) モニタリングに従事する者をして、当該モニタリングの結果を研究責任医師に報告させる。 (4) (3) のモニタリング結果について他の研究責任医師から通知を受けたときは、当該通知内容につき他の研究責任医師に情報提供する。	5. モニタリング … (前略) … (3) モニタリングに従事する者をして、当該モニタリングの結果を研究責任医師に報告させる。 (4) 必要に応じ、(3) の報告内容を研究代表医師に通知する。
7. 監査 … (前略) … (3) 監査に従事する者をして、当該監査の結果を研究責任医師に報告させる。 (4) (3) の監査結果について他の研究責任医師から通知を受けたときは、当該通知内容につき他の研究責任医師に情報提供する。	6. 監査 … (前略) … (3) 監査に従事する者をして、当該監査の結果を研究責任医師に報告させる。 (4) 必要に応じ、(3) の報告内容を研究代表医師に通知する。
9. 研究対象者への補償 本研究を実施するに当たっては、あらかじめ、本研究の実施に伴い本研究の対象者に生じた健康被害の補償及び医療の提供のために、保険への加入、医療を提供する体制の確保その他の必要な措置を講じる。	8. 研究対象者への補償 本研究を実施するに当たっては、あらかじめ、本研究の実施に伴い本研究の対象者に生じた健康被害の補償及び医療の提供のための体制の確保その他の必要な措置を講じる。補償の対象となる場合、研究代表医師または企業の求めに応じて必要な情報を提供する。
10. 利益相反管理計画の作成 (1) 次に掲げる関与についての適切な取扱いの基準(以下、「利益相反管理基準」という。)を定め、他の研究責任医師に通知する。 … (中略) … (2) 代表実施医療機関の管理者又は所属機関の長に前項の関与について意見を聴き、当該確認の結果を記載した報告書を受領する。 … (中略) … (4) 利益相反管理基準及び利益相反管理計画について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。	9. 利益相反管理計画の作成 (1) 研究代表医師が作成した利益相反管理基準に基づき、次に掲げる関与について参加実施医療機関の管理者又は所属機関の長に意見を聴き、当該確認の結果を記載した報告書を受領する。 … (中略) … [該当なし]

表 1 多施設型の契約サンプルにおける研究責任医師の責務 (つづき)

研究代表医師の責務	研究責任医師の責務
13. 情報の公表等 (1) 厚生労働省が整備するデータベース (Japan Registry of Clinical Trials : jRCT) に記録することにより、適用法令等で定める事項を公表する。これを変更したときも同様とする。 … (中略) … (3) (2) の規定により主要評価項目報告書又は総括報告書及びその概要を作成したときは、遅滞なく、代表実施医療機関の管理者に提出するとともに、… (後略) …。 (4) (3) の規定による提出をする場合、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、… (後略) …。	12. 情報の公表等 [該当なし] … (中略) … (2) 研究代表医師から、総括報告書の概要を厚生労働大臣に提出した旨の情報提供を受けたときは、速やかに、当該情報提供の内容を参加実施医療機関の管理者に報告する。 ※研究代表医師の責務 (3) ～ (5) をまとめた内容
15. 実施計画の提出 16. 実施計画を厚生労働大臣に提出する場合の手続き 17. 実施計画の変更の提出 18. 認定臨床研究審査委員会の変更の禁止 19. 本研究の中止の届出 … (中略) … 23. 厚生労働大臣への疾病等の報告 24. 認定臨床研究審査委員会への定期報告 25. 厚生労働大臣への定期報告	[変更・削除あり] ※研究代表医師は「手続等を行う者」という位置付けのため、いわゆる「手続関係」は、子施設の研究責任医師の責務からは外れる。

全体を通して研究代表医師の責務がより重たくなっていることがわかるが、契約サンプルにおいて重要なことは、法令に適應するために、それぞれの責務を抜けもれなく記載することである。われわれのチームでは、サンプルの公表前に専門家を交えたレビューを行っているが、なおかつ不明な点があればお知らせいただきたい。

③施設リスト

別紙として、代表および参加実施医療機関のリストを添付することとした。この施設リストは、法第33条および施行規則第88条に規定されている「契約に定めるべき事項」の一つであるため、必ず別紙として添付する必要がある。契約締結後、参加実施医療機関が増えた場合は、覚書で対応するのがよい。

④安全性情報の企業への報告

法令は、研究代表医師や研究責任医師は、「疾病等」の報告義務について細かく規定しているが、企業への報告義務については言及していないため、企業は研究契約のなかで積極的に明記し、安全性情報の企業への報告を求めていく必要がある。

そのほか、たとえば企業への研究進捗の報告・通知等についても、企業が法令で規定されている事柄以外の報告・通知を受けたい場合、医療機関と協議のうえ、研究契約の中に明記すべきである。

⑤情報公開

利益相反の管理と透明性の観点から、企業は情報公開のために必要な情報を、参加実施医療機関から確実に収

集する必要がある。

今回の契約サンプルでは、代表実施医療機関は、参加実施医療機関との研究実施契約（親子契約）のなかで、次の点を明記していただくこととした。

- ・企業が情報公開のために必要な情報を、代表実施医療機関の求めに応じ、速やかに提供する。
- ・代表実施医療機関が、当該情報を企業に提供することについて同意する。

3 その他の課題・論点

以下、個人的な見解であるが、多施設型の研究契約を進めるにあたっての課題や論点を示す。

①契約内容の相互確認

代表実施医療機関と企業との研究契約（原契約）の内容は、研究の透明性の観点からも、参加実施医療機関へ積極的に開示していくべきである。他企業とのライセンス等の特段の理由がないかぎり、契約書のマスキングも必要ないと考える。

一方、代表実施医療機関と参加実施医療機関との研究実施契約（親子契約）の内容は、研究の透明性や適正実施の観点から、企業が契約当事者に加わらない場合でも、企業も契約内容だけは確認したほうがよいと考える。

②研究成果や特許・発明・ノウハウの取扱い

「研究成果の取扱い」、「特許（権）、発明、ノウハウの取扱い」については、代表実施医療機関と企業との研究契約（原契約）の条件どおりに進めるべきである。参加

実施医療機関ごとに、契約条件に格差があってはならないと考える。反面、原契約の妥当性が求められることになる。

医療機関側、企業側に偏りすぎることなく、より公平で根拠のある契約条件を協議していければと考える。

【謝 辞】

今回の契約サンプルの検討にあたって、チームメンバーの方々には多大なご協力をいただいた。謹んで感謝の意を表する。

金子佳民（大塚製薬株式会社） 友平祐三（大塚製薬株式会社） 浅井 洋（アステラス製薬株式会社） 野田康男（アステラス製薬株式会社） 西尾 篤（武田薬品工業株式会社） 須崎友紀（武田薬品工業株式会社） 吉岡大輔（マルホ株式会社） 坂本亜矢子（MSD 株式会社） 竹内忠彦（MSD 株式会社） 榊 篤志（アボプラスステーション株式会社） 及川芳延（アボプラスステーション株式会社）

三村まり子（弁護士） 上崎貴史（弁護士） 葛西陽子（弁護士） 鶴瀬弘太郎（弁護士）

*敬称略。（ ）内は当時の所属先。

*本稿において、公表すべき COI はありません。筆者は、協和キリンの社員ですが、本稿の内容は会社の見解を示すものではありません。なお、今回の医法研の契約サンプルにつきましては、あくまで一つのひな型ですので、ご使用にあたっては、各社のご判断と責任のもと、ご使用ください。

文 献

- 1) JAPhMed (Japanese Association of Pharmaceutical Medicine: 日本製薬医学会)
- 2) 医薬品企業法務研究会 https://www.ihoken.or.jp/htdocs/index.php?page_id=136