

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

2 臨床研究法における製薬企業等の関わり方 (RACI の作成)

日本製薬医学会メディカルアフェアーズ部会／エーザイ株式会社メディカル本部

森 雅彦

はじめに

臨床研究法（以下、CTA）が2018年4月より施行された。CTAにおいて製薬企業（以下、企業）に課せられた義務は、研究資金の提供に関する「契約締結」と「情報公開」のみであり、利益相反を適切に管理すれば、臨床研究に対する企業の関与は基本的に制限されていない。しかし、実務的には特定臨床研究に関して企業がどのプロセスに対してどの程度まで関与できるのか判断に困ることが多い。

そこで日本製薬医学会（以下、JAPhMed）メディカルアフェアーズ部会（以下、MA部会）では、臨床研究の計画立案から結果の公表に至るまでのプロセス（業務項目）における研究者と企業の役割をRACIチャートにまとめ、その使用感についてアンケートを実施した。

1 RACIチャートの検討

RACIチャートの対象は、特定臨床研究のうち、企業から資金提供を受けて実施される研究とし、その多くが多施設研究であることから、多施設研究を前提として検討した。特定臨床研究を研究者主導臨床研究（以下、IIS）と共同臨床研究の2つに分類し、研究代表医師（以下、L-PI）、ARO/CROおよび企業の役割についてRACIチャートにまとめた。

研究者が発案し、計画、実施、結果のまとめを実施する研究のうち、企業から資金提供を受けて実施する特定臨床研究を本チャートにおけるIISと定義し、日本製薬工業協会の指針¹⁾に従い、当該企業でなければ実施できない業務を除き労務提供はしない方針で企業の役割を判定した。

一方、発案者が研究者か企業にかかわらず、L-PIと

企業が役割と責任を分担し、それに基づき共同研究契約を締結して実施する特定臨床研究を共同臨床研究とした。企業は、研究の計画および終了プロセスの一部に関与できるが、実行プロセスでは原則として関与すべきではないとの方針で設定した。なお、CTAではL-PIの監督下で企業が役務提供を行うことが認められていることから、JAPhMedとして役務提供可能と判断した役割は備考に記載した。

RACIの定義は以下のとおりである。

R：実行責任者 業務を実行する者

A：説明責任者 業務の方針、手順、進捗、結果を説明できる者で、業務の最終責任者

C：協議先 決定前に相談、意見を求められる者

I：報告先 決定にかかわらず情報が提供される者

すべての業務項目には必ずRとAを割当て、Aは項目ごとに1当事者のみに割当て、CとIは必要に応じて割当てた。RACIは、標準的と考える役割分担を示したものであり、標準的な範囲を超えて役割分担が可能と判断した項目は備考に記載した。なお、すべての項目でL-PIが実行責任者となることを否定するものではない。

JAPhMedでは臨床研究の計画立案から結果の公表に至るまでの主な業務を以下の16項目に分類した。

1. 研究の計画
2. 症例報告書
3. 臨床研究法に準拠した研究責任医師および実施医療機関の適格性確認
4. 研究実施前の準備
5. 臨床研究で用いる医薬品
6. 研究開始時の業務
7. 研究開始後の進捗管理

8. モニタリング (RBM を含む)
 9. 品質管理
 10. 実施医療機関での臨床研究の終了手続
 11. データマネジメント
 12. 統計解析
 13. 監査
 14. 研究終了／中止時の手順
 15. Pharmacovigilance
 16. Publication
- 今回は、その一部を紹介する。

① 1. 研究の計画

研究計画の段階は、臨床的な疑問 (clinical question) を research question として構造化する段階で、研究コンセプトを考えた発案者に A を割り振った。IIS では L-PI、共同臨床研究では企業に A を割り振ったが、発案が L-PI の場合は L-PI に A を割り振った。なお、発案者を A としたが、研究計画書および同意説明文書の作成について、CTA 上の最終責任は L-PI にあることから、共同臨床研究でも L-PI を A、企業を R とした。また、研究計画書および同意説明文書の改訂の業務も計画のプロセスの一環であるものの、業務の行われる時期が症例登録開始以降となることから、企業の関与は C を基本とした (表 1)。

研究実施前の準備に関し、資金提供に関する契約締結は CTA で企業に課せられた数少ない責務であり、どちらのカテゴリーも企業が説明責任を果たす必要があることから、企業の役割を R/A とし、L-PI は R とした。

研究開始時の業務は、実行プロセスの業務となるため、共同臨床研究でも企業は報告を受けることのみとした。

② 8. モニタリング (RBM を含む)

モニタリングは両カテゴリーとも、手順書、原資料の直接閲覧 (以下、SDV) マニュアル、チェックリストの作成は ARO/CRO が実施し (R)、L-PI が承認する (A) とした。共同臨床研究では、企業が手順書を作成することや SDV マニュアル／チェックリストの作成に際して協議することは可能とした。一方、症例登録後に実施される SDV の実施や CTA 遵守状況の確認、モニタリング報告書の作成といったモニタリング実務は L-PI の管理・監督 (A) のもと、ARO/CRO が実施し (R)、企業は関与しないことを基本とした (表 2)。

データマネジメント (以下、DM) 業務は、データベース作成や DM 計画の作成までは計画プロセスの業務となるため、共同臨床研究では企業が実施することも可能とした。その後は、実行プロセスの業務となり、一部業務

の情報共有を除いて企業は関与しないことを基本とした。

研究終了／中止時の手順では、企業は IIS の報告書固定の連絡を受け、その提出を受けることとした。共同臨床研究では集計解析された結果に基づき、報告書作成に際して L-PI との協議は可能とした。さらに、必要に応じて社内で報告書の固定手続を行うことも可能とした。

2 アンケートの実施

作成した RACI チャートについて JAPhMed MA 部会メンバーを対象に受け入れ可能か否かを大項目ごとに「5: 受け入れ可能である」から「1: 受け入れることはできない」の 5 段階でアンケート調査を行った。

「研究の計画」では研究形態にかかわらず 8 割近くが 5 または 4 の回答が得られたが、「研究実施前の準備」では 5 または 4 との回答の割合が 7 割程度と低く「JRCT 登録は入力ミスもあるので企業の事前確認が必要」との指摘があった。「研究開始時の業務」、「モニタリング」および「DM」はいずれも 5 または 4 とされた割合が 86% 以上と高い支持が得られた。「研究終了／中止時の手順」も 8 割程度が 5 または 4 の回答であった。

おわりに

JAPhMed MA 部会では CTA に対応した RACI チャートを作成した。部会内アンケートではおおむね妥当との評価であったが、修正が必要な箇所もあった。今後、修正した RACI チャートを論文投稿し、JAPhMed の web サイトへ掲載する予定である。

これによりアカデミアと企業で協力して研究を実施する場合に、双方で協議する際のベースができ、研究の速やかな立ち上げに繋がることを期待している。

【謝 辞】

本 RACI チャートは JAPhMed MA 部会の CTA Task Force で議論を進めてきたものである。Task Force メンバーに感謝の意を表す。〔JAPhMed MA 部会 CTA Task Force メンバー (順不同・敬称略): 岩崎幸司 (大阪大学), 小居秀紀 (国立精神・神経医療研究センター), 河田陽子 (バイエル薬品 (株)), 須江由美子 (ビオフェルミン製薬 (株)), 樽野弘之 (第一三共 (株)), 友平裕三 (大塚製薬 (株)), 富安美千子 (サノフィ (株)), 仁田正弘 (大日本住友製薬 (株)), 松山琴音 (日本医科大学), 宮本郁夫 (アステラス製薬 (株)) (所属は 2018 年 12 月当時)]

文 献

- 1) 日本製薬工業協会「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」
http://www.jpma.or.jp/about/basis/clinical_research/

表 1 RACI チャート——研究の計画

		カテゴリー 1：研究者主導臨床研究					カテゴリー 2：共同臨床研究			
		業務内容	研究代表 医師	ARO/ CRO	製薬企業 等	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	製薬企業 等	備考
1	0	研究の計画								
1	1	CDP の作成	R/A	R	—		R	R	R/A	発案が研究代表医師の場合は研究代表医師が「R/A」となり、企業が「R」となる。
1	2	研究資金確保	A	—	R		—	—	R/A	発案が研究代表医師の場合は研究代表医師が「A」となり、企業が「R」となる。
1	3	ARO/CRO 選定	R/A	—	I	CRO 選定を ARO が行う (R) ことやアドバイスする (C) こともある。また、企業が選定を支援 (R) することも可能である。	R/A	—	C	
1	4	研究組織（各種委員会等）選定	R/A	C	I		R/A	C	C	
1	5	研究計画書のシノプシスの作成	R/A	R	I		R	R	R/A	発案が研究代表医師の場合は研究代表医師が「R/A」となり、企業が「R」となる。
1	6	研究計画書の作成	R/A	R	I	当該企業にのみ存在する情報がある場合は企業が C の場合もある	A	R	R	
1	7	研究計画書の改訂	R/A	R	I	同上	A	R	C	COI を適切に開示し、契約書に役割分担を明示したうえで、研究代表医師の監督下で製薬企業等が実施する (R) ことも可能であるが、その場合は改訂プロセスの適切性を監査すべきである。
1	8	同意説明文書の作成	R/A	R	I	資金提供の記載等の必要事項の記載もれは企業が指摘できる	R/A	R	R	
1	9	同意説明文書の改訂	R/A	R	I	同上	R/A	R	C	COI を適切に開示し、契約書に役割分担を明示したうえで、研究代表医師の監督下で製薬企業等が実施する (R) ことも可能であるが、その場合は改訂プロセスの適切性を監査すべきである。
1	10	研究の対象となる医薬品等の当該企業にのみ存在する情報がある場合の既存の概要書最新版の研究代表医師への提供	I	I	R/A		I	I	R/A	
1	11	未承認・適応外等の当該研究に特有の研究の対象となる医薬品等の概要書の作成	R/A	I	I	当該企業にのみ存在する情報がある場合は企業が C の場合もある				臨床研究法に基づいた未承認・適応外の医薬品を用いた研究は研究者主導研究としてのみ実施可能である。

表 2 RACI チャート——モニタリング

No.	業務内容	カテゴリー 1：研究者主導臨床研究				カテゴリー 2：共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	製薬企業 等	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	製薬企業 等	備考
8 0	モニタリング (RBM を含む)								
8 1	モニタリング手順書の作成	A	R	—		A	R	R	COI を適切に開示し、契約書に役割分担を明示したうえで、研究代表医師の監督の下で製薬企業等が実施する (R) ことも可能であるが、その場合はモニタリングプロセスの適切性を監査すべきである。
8 2	直接閲覧 (SDV) マニュアル/チェックリストの作成	A	R	—		A	R	C	
8 3	SDV (原資料と CRF の照合による確認) の実施	A	R	—		A	R	—	同上
8 4	研究対象薬管理記録の確認	A	R	—		A	R	—	同上
8 5	研究責任医師の臨床研究法遵守、研究計画書遵守の確認 (SDV なし)	A	R	—		A	R	—	同上
8 6	臨床研究関連記録の確認 (IC, 安全性情報, IRB 承認書, 契約書等)	A	R	—		A	R	—	同上
8 7	モニタリング報告書の作成	A	R	—		A	R	—	同上
8 8	モニタリング報告書の確認	R/A	C	—	本項では「研究代表医師」を各実施医療機関の研究責任医師と読み換える。研究責任医師はモニタリングの結果を必要に応じて研究代表医師に報告する。	R/A	C	I	本項では「研究代表医師」を各実施医療機関の研究責任医師と読み換える。研究責任医師はモニタリングの結果を必要に応じて研究代表医師に報告する。
8 9	クエリー対応	R/A	I	—	本項では「研究代表医師」を各医療機関の研究責任医師と読み換える。	R/A	I	—	本項では「研究代表医師」を各医療機関の研究責任医師と読み換える。
8 10	CAPA (是正処置および予防処置) に基づく研究計画の見直し	R/A	R	I		R/A	R	C	COI を適切に開示し、契約書に役割分担を明示したうえで、研究代表医師の監督の下で製薬企業等が実施する (R) ことも可能であるが、その場合は企業間との適切性を監査すべきである。
8 11	CRB への定期報告	R/A	R	I		R/A	R	C	
8 12	厚生労働大臣 (地方厚生局) への定期報告	R/A	R	I		R/A	R	C	