

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

3 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)

アステラス製薬株式会社メディカルアフェアーズ本部メディカル推進部

浅井 洋

はじめに

近年、相次いで発生した臨床研究の不適正事案を機に、再発防止、国民の臨床研究に対する信頼確保を目的として、臨床研究法が2018年4月1日より施行された。本法では「特定臨床研究」に該当する場合は、新たに実施されるものだけでなく、現在実施中の臨床研究においても、2019年3月31日までに法対応することが求められた。

そこで、製薬企業のメディカルアフェアーズ(MA)部門がとるべき本法の対応について検討した結果、

(1) 倫理指針に従い実施中の臨床研究では、どのように対処したらよいのか？

(2) 企業が臨床研究に対して資金提供を行う場合、適切な契約形態はどのようなになるのか？

(3) 臨床研究に対して企業が関与できる範囲はどのようなになるのか？

(4) 公正競争規約等の改訂も必要となるのではないのか？

などの疑問が顕在化し、これらを解決するために、製薬企業のMA部門や法務・コンプライアンス部門で臨床研究に携わる有志が集まり、既承認薬に対して企業が資金提供を行うケースを中心に検討を行った。

1 臨床研究の分類と臨床研究法施行下での対応

臨床研究法が施行される前から実施していた臨床研究を研究タイプ別に分類し、研究者と企業との役割分担について検討した(表1)。また、臨床研究における、企業が支援可能な役割等も整理した(表2)。

研究者主導臨床研究では、研究者が研究の企画、立案、

実施のすべてを行い、責任は研究実施組織、研究責任医師が負う。原則、企業は研究資金のみ支援し、労務提供は行わない。企業からの資金提供については、研究計画書等の文書に記載し、論文投稿、学会発表等でも公表する。

研究者発案型共同臨床研究では、研究者の研究計画に賛同した企業が研究者から協力要請を受け、研究計画書、統計解析計画書等の作成に協力する。その企業のみ実施可能な特殊検査、特殊解析等を行った場合も、このタイプの研究と考える。責任は研究実施組織、研究責任医師が負い、研究計画書等に企業の役割と資金提供について記載し、論文投稿、学会発表等でも公表する。契約書には両者の役割分担を明記する。

企業発案型共同臨床研究では、企業の研究計画に研究者が賛同し、研究実施組織、研究責任医師の責任のもとに実施する。企業は多施設共同研究の場合、実施医療機関の選定はできないが、研究代表医師の要請に基づき、当該医薬品の採用状況や治験実施施設の提供、施設の適格性等の助言は行える。企業が担える役割や開示の内容は、研究者発案型と同様である。

企業主導臨床研究では、企業が計画し、統合指針に則り、研究実施の全責任(医行為を除く)を企業が負う。特定臨床研究に該当する場合は、研究責任医師のみ実施できる業務(データ管理、モニタリング、監査、統計・解析等)があるため、企業発案型共同臨床研究として実施することになる。臨床研究法施行後の企業主導臨床研究は、薬機法の対象となる製造販売後臨床試験、製造販売後調査、データベース調査が該当する。

委受託臨床研究では、企業が研究計画等を立案し、研

表 1 臨床研究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

引用: Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2018; 46 (s2): s68.

究機関の受託研究制度に従い研究者に臨床研究を委託する。受託した研究機関、研究責任医師は、契約に基づき自らの責任で研究を実施し、企業に結果を報告するとともに、自らの研究成果として公表する。企業の担う役割が研究テーマの提示、研究計画の作成と研究資金の提供である点を考慮すると、委受託臨床研究は企業発案型共同臨床研究に含まれると考えられる。

2 臨床研究法に基づく契約の締結

特定臨床研究では、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、企業は当該事項を遵守しなければならない。加えて、その契約に研究責任医師の法令遵守と責務を含めることが必要である。

臨床研究法下では、認定臨床研究審査委員会の審査に係る費用等を、企業が契約に基づき提供するケースもあ

表 2 特定臨床研究に対する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。

引用：Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2018; 46 (s2): s69.

る。ただし、認定臨床研究審査委員会の承認が得られない場合には、研究が実施できなくなるため、それらを考慮した契約を締結する必要がある。医薬品企業法務研究会（医法研）の MA 部会が作成した研究者主導臨床研究の契約書雛型は、認定臨床研究審査委員会の承認時のマイルストーンが設定されており、準備に係る費用の提供が可能な雛型となっている。

研究成果の利用と特許権等の取扱いにおいて、研究者主導臨床研究および研究者発案型共同臨床研究では、企業が固定された統計解析データセットを研究結果の公表後に利用する場合、利用許諾に関する事前合意が必要となる。また、企業発案型共同臨床研究では、両者の事前合意で帰属と利用権を規定する。

承認を取得した用法、用量の範囲内で実施する臨床研究では、新たな特許権が発生する可能性は低いが、未承認・適応外の医薬品や、医療機器の臨床研究では特許権が発生する可能性がある。特許権等の取扱いについては、

事前の合意が必須であり、合意した内容で契約を締結しておく必要がある。

3 臨床研究法令に関連する公正競争規約とその運用

医薬品製造販売業公正取引協議会では、企業が研究機関に臨床研究を依頼する場合、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、公正競争規約に運用基準を定めている。特定臨床研究に該当する場合には、従来の基準に加えて、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、症例報告の収集において、自社医薬品の不当な取引誘因となる金品等の提供や施設選定は行わないこと、などの基準が定められている。

4 企業が抱える課題

国際共同の製造販売後臨床試験を日本で行うケースでは、その試験がリスクマネジメントプラン（RMP）に含

まれない場合、現状の枠組みでは企業発案型共同研究として実施せざるをえない。しかしながら、製造販売後臨床試験と比較して準備に時間を要すること、責任の所在の違いから日本のみ別試験とみなされるリスクなど、種々の課題が浮き彫りとなっている。RMPに含まれない製造販売後臨床試験の枠組みの検討が待たれる。

おわりに

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の形態について検討し、特定臨床研究を研究者主導臨床研究、研究者発案型共同臨床研究と企業発案型共同臨床研究の3タイプ、企業主導臨床研究を製造販売後臨床試験、製造販売後調査とデータベース調査の3タイプに分類し、適用される法令、企業が関与できる範囲や契約内容等について整理した。共同臨床研究では、企業は企画と計画の立案を研究者と共同で準備することは可能であるが、研究の実施においては、研究者主導臨床研究と同様に、研究の責任はすべて研究責任医師にあることに留意すべきである。今後、企業が企業発案型共同臨床研究を特定臨床研究として企画する場合には、研究責任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、研究計画等を十分に研究責任医師と企業で話し合う必要

がある。

今後も、企業は臨床研究の信頼確保に努め、研究者の支援を行う場合には透明性を確保する必要がある。このような基本的なことを忠実に守りながら、産学連携による共同臨床研究の推進により医療の発展に寄与し、それらを通じて保健衛生の向上に貢献することが求められる。

参考通知・参考文献

- 1) 「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)。
- 2) 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。
- 3) 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
- 4) 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規準」(平成30年5月)
- 5) 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)
薬理と治療 2018年12月25日発行 vol. 46 suppl. 2