

[Original Article]

臨床研究法下での臨床研究への企業関与にかかる RACI チャート構築の試み



Development of RACI Charts for Involvement of Pharmaceutical Companies in Clinical Trials under the Clinical Trials Act



森 雅彦 ^{*1,*2}	岩崎 幸司 ^{*1,*3}	小居 秀紀 ^{*1,*4}	河田 陽子 ^{*1,*5}
須江由美子 ^{*1,*6}	樽野 弘之 ^{*1,*7}	富安美千子 ^{*1}	仁田 正弘 ^{*1,*8}
松山 琴音 ^{*1,*9}	宮本 郁夫 ^{*1,*10}		

ABSTRACT

For clinical trials conducted under the Clinical Trials Act (CTA), a physician or dentist belonging to the research institution is basically responsible for conducting the study. The Conflict of Interest (COI) guidance issued under CTA requires that COI in a clinical trial must be properly managed and disclosed. However, if COI are properly managed, the involvement of pharmaceutical companies in clinical trials is not restricted under CTA. When conducting an actual clinical trial, it is often difficult in practice to determine the extent to which a company can be involved in each trial process. In addition, CTA does not distinguish between investigator-initiated clinical trials, which are initiated and performed by investigators at their own risk, and collaborative clinical trials, in which investigators and companies share roles and responsibilities. Therefore, we created a chart showing the responsibility assignment matrix according to the degree of involvement of the company as Responsible, Accountable, Consulted, Informed (RACI), and confirmed its feasibility. This study was conducted by a research group belonging to the Medical Affairs Committee, the Japanese Association of Pharmaceutical Medicine.

(Jpn Pharmacol Ther 2020 ; 48 suppl 1 : s39-56)

^{*1}一般財団法人日本製薬医学会メディカルアフェアーズ部会 ^{*2}エーザイ株式会社メディカル本部 ^{*3}大阪大学医学部附属病院未
来医療開発部臨床研究センター ^{*4}国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター ^{*5}バイエル薬
品株式会社メディカルアフェアーズ本部 ^{*6}ピオフェルミン製薬株式会社メディカルアフェアーズ室 ^{*7}第一三共株式会社メディ
カルアフェアーズ企画部 ^{*8}大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部 ^{*9}日本医科大学医療管理学 ^{*10}慶應義塾大
学病院臨床研究推進センター

Masahiko Mori^{*1,*2}, Koji Iwasaki^{*1,*3}, Hideki Oi^{*1,*4}, Yoko Kawata^{*1,*5}, Yumiko Sue^{*1,*6}, Hiroyuki Taruno^{*1,*7}, Michiko Tomiyasu^{*1},
Masahiro Nitta^{*1,*8}, Kotone Matsuyama^{*1,*9}, Ikuo Miyamoto^{*1,*10}. ^{*1}Medical Affairs Committee, The Japanese Association of Pharmaceuti-
cal Medicine; ^{*2}Medical Headquarters, Eisai Co., Ltd.; ^{*3}Academic Clinical Research Center, Department of Medical Innovation, Osaka Uni-
versity Hospital; ^{*4}Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry; ^{*5}Medical Affairs, Bayer Yakuhin, Ltd.;
^{*6}Medical Affairs, Biofermin Pharmaceutical Co., Ltd.; ^{*7}Medical Affairs Planning Department, Daiichi Sankyo Co., Ltd.; ^{*8}Medical Affairs,
Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.; ^{*9}Department of Health Policy and Management, Nippon Medical School; ^{*10}Clinical and Transla-
tional Research Center, Keio University Hospital

KEY WORDS Clinical Trials Act (CTA), conflict of interest (COI), pharmaceutical company, RACI chart

はじめに

臨床研究は、医薬品のエビデンス創出に重要な役割を果たしており、医薬品の開発や臨床的な課題の解明に不可欠な手段である。日本国内では、承認申請を目的とした治験や再審査申請を目的とした製造販売後調査等は医薬品、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（医薬品医療機器等法）において法的根拠をもって規制されており、その他の臨床研究は、従来、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）」に基づき実施されていたが、その規制には法的根拠はなく罰則規定もなかった。一方、欧米では治験か否かにかかわらず、原則としてすべての臨床研究を対象とした法規制が存在する^{1,2)}。このようななか、日本国内の臨床研究に関して複数の不適正事案が発生し、国際的医学雑誌から論文が撤回されるとの事態に陥った。これを踏まえ、臨床研究に対する信頼の確保を図ることを目的に、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）が 2017 年 4 月に公布され、翌 2018 年 4 月より施行された。

臨床研究法では「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及び安全性を明らかにする研究」を法における臨床研究と定義し、利益相反（以下、COI）管理を含めた臨床研究実施基準の遵守を求めている。臨床研究法に基づき発出された COI ガイダンスでは、臨床研究における COI を適切に管理・開示することが求められているが、COI を適切に管理すれば、臨床研究に対する製薬企業（以下、企業）の関与は基本的には制限されていない。しかし、実際の臨床研究の実施に際しては、実務的には企業が研究の各プロセスに対してどの程度まで関与できるのかの判断に困ることが少なくな。また、臨床研究法では研究者が発案し自らの責任で実施する研究者主導臨床研究と、研究者と企業とが役割と責任を分担して実施する共同臨床研究とを区別していない。

日本製薬医学会（The Japanese Association of Pharmaceutical Medicine: JAPhMed）は、これまでに「臨床研究に関する提言³⁾」、「研究者主導臨床研究契約（サンプル）⁴⁾」、「臨床研究の信頼性に関する緊急提言⁵⁾」、「倫理指針改訂に関する提言⁶⁾」等を公表し、臨床研究に企業が関与する場合の透明性、信頼性の確保に努めてきた。

今回、JAPhMed メディカルアフェアーズ部会（以下、

MA 部会）では、信頼性を確保したうえで研究者と企業とが産学連携できるよう、臨床研究法に基づき実施される臨床研究を 2 つのタイプに大きく分け、臨床研究の計画から公表に至るまでの主な業務項目における研究者と企業の役割について検討して、その違いを RACI チャートの形でまとめたので報告する。

方 法

JAPhMed MA 部会のなかにタスクフォースを立ち上げ、臨床研究法のもとで実施される臨床研究を企業関与の側面から分類し、臨床研究の計画立案から結果公表に至るまでのプロセスについて業務項目ごとに整理を行った。そのうえで臨床研究法や関連通知、さらには各種団体から発出されている指針やガイダンス等を精査し、臨床研究における研究者と企業の役割について検討し、RACI 案を作成した。RACI は業務内容における役割ごとの責任を可視化する概念であり、責任範囲を Responsible, Accountable, Consulted, Informed で定義することから RACI とよばれる。

作成した RACI 案は、JAPhMed MA 部会に参加する企業およびアカデミアに対して、その使用感についてのアンケート調査を実施し、その結果をもとにさらに検討を行い、JAPhMed が考える役割分担のあるべき姿を RACI チャートとしてまとめた。

1 研究区分

臨床研究法のもとで実施される臨床研究のうち、企業から資金提供を受けて実施される研究を検討の対象とし、企業関与の側面から臨床研究の区分を検討した。

企業から資金提供を受けて実施される研究であっても、企業が資金提供以外は研究には基本的に関与せず、研究者が発案から計画、実施、結果のまとめまでのすべてを研究者自らが実施する研究を研究者主導臨床研究（以下、IIS）として分類した。

一方、企業が資金提供に加え、研究の発案や計画に関与する研究は共同臨床研究として分類した。この共同臨床研究には、研究者が発案する研究と企業が発案する研究が存在するが、研究によっては発案者がどちらであるかを明確にすることができない研究も存在する。このため、研究を発案者により区分することはせずに、発案者が研究者か企業かにかかわらず研究者と企業が役割と責

任を分担し、分担に基づき共同研究契約を締結して実施する研究を共同臨床研究として取り扱うこととした。

2 RACIの定義

RACIは以下のように定義した。

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、さらにAは項目ごとに1当事者のみに割当てた。CとIは必要に応じて割当てた。

結 果

IISについては、日本製薬工業協会の「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⁷⁾」に従い、企業は契約により資金を提供するが、臨床研究の独立性を確保するために、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との方針で企業の役割（関与の度合い）を設定した。

一方、共同臨床研究については、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とした。実行プロセスでは企業は原則として関与すべきではないとの方針で設定した。臨床研究法では研究責任医師の監督下で企業が役務提供を行うことも認められていることから、実行プロセスであっても役務提供可能と判断した役割は備考にその旨を記載することとした。この場合、COIを適切に開示し、役割分担を契約書に明示することを必須とした。

なお、臨床研究法では研究責任医師を中心として規定されているが、企業が資金提供を行う臨床研究はその多くが多施設研究であることから、検討に際し多施設研究を前提に、主な業務項目における研究代表医師と企業との役割分担についてRACIチャートにまとめた。

また、多施設研究を実施するに際しては、academic research organization (ARO) や contract research organization (CRO) の存在は欠かせないことから、RACIチャートの検討に際しては、研究代表医師と企業に加え、ARO/CROの役割分担についても検討した。

さらに、本RACIチャートでは、臨床研究法で定義される「医薬品等」のうち、医療用医薬品（またはその候補化合物）のみを対象とし、医療機器および再生医療等製品は除外して検討した。

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、すべての項目で研究代表医師が実行責任者となることを否定するものではない。

以下に検討結果を示す。

1 研究の計画

臨床研究の実施にあたり、臨床的な疑問 (clinical question: CQ) を研究上の疑問 (research question: RQ) として構造化し、臨床研究によりその疑問が解決できるような形にすることが必要であり、臨床研究のコンセプトを考えた者、すなわち当該臨床研究の発案者がその責任を果たさなければならない。「1.1 Clinical Development Plan (CDP) の作成」は、当該臨床研究を実施するための全体的な計画（予算、実施期間、人的資源）を立案し、臨床研究を実施するための全体像を描くことを想定している。IISでは企業はCDPの作成に関与できず、研究代表医師の責務である (R/A) とし、ARO/CRO は実行可能 (R) とした。一方、共同臨床研究ではCDPは発案者が作成するため、発案者に実行責任 (R) と説明責任 (A) がある。チャートでは企業が発案する場合を想定し、企業の役割を「R/A」、研究代表医師の役割を「R」としたが、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」は、IISでは当該臨床研究の発案者である研究代表医師に資金確保の責任 (A) があり、契約に基づいて支援する企業が資金を拠出 (R) する。一方、共同臨床研究では、資金確保は発案者である企業の責務 (A) であることから企業の役割を「R/A」とした。

「1.3 ARO/CRO 選定」は、どちらの研究区分でも研究代表医師の責務 (R/A) であるが、企業の関与は研究区分によって異なる。IISでは、企業は選定には関与すべきではなく決定後の情報入手 (I) にとどめるとした。共同臨床研究では、企業は選定に際して研究代表医師から相談を受ける (C) ことが可能である。

「1.4 研究組織（各種委員会等）選定」は、臨床研究法のもとではどちらの研究区分でも研究代表医師の責務 (R/A) であり、選定に際してARO/CROの協力を仰ぐことが可能である (C)。一方、企業の関与は研究区分によって異なる。IISでは企業は選定には関与すべきではなく、決定後の情報入手 (I) にとどめるとした。共同臨床研究では、企業はARO/CRO同様に研究組織選定に際し相談を受ける (C) ことは可能である。

「1.5 研究計画書のシノプシスの作成」は、臨床研究を成功させ、CQを解決するために最も重要な業務であり、当該臨床研究の発案者が責任を果たさなければなら

ないプロセスである。そのため、発案者に業務の説明責任 (A) があるとした。

「1.6 研究計画書の作成」、「1.7 研究計画書の改訂」、「1.8 同意説明文書の作成」および「1.9 同意説明文書の改訂」は、IIS では研究代表医師による研究発案、遂行、結果取得、考察等に関する企業からの独立性を担保するために、企業の関与は情報提供を受けるのみ (I) とした。資金提供の可否の審査に必要な場合にも、研究計画書 (案を含む) 等の提供を受けることはできるが、研究計画書に関して協議等を行うことはできない。ただし、当該企業にのみ存在する情報がある場合は、安全性情報を中心に企業が情報提供する (C) ことは認められる。共同臨床研究では、研究計画書および同意説明文書の作成を企業が実行することは可能としたが (R)、臨床研究法における最終責任 (A) は研究代表医師にある。一方、研究計画書および同意説明文書の改訂への企業の

関与は協議 (C) とした。これは、改訂業務も計画プロセスの一環ではあるものの、その業務が行われる時期が症例登録の開始以降になることから、企業の関与は協議にとどめるのが望ましいと考えた。なお、企業の研究計画書等の作成や改訂への関与について、COI 管理計画、研究計画書および同意説明文書に適切に開示し、契約書に役割分担を明記したうえで、論文等の結果公表時にも適切に開示される必要がある。また、研究代表医師の監督下で企業が改訂を実施することもできるが、その場合には改訂プロセスの適切性を監査するとした。

「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」は、どちらの研究区分でも企業の責任 (R/A) とした。

「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」は、IIS では研究代表

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考
1	研究の計画								
1.1	CDP の作成	R/A	R	—		R	R	R/A	a)
1.2	研究資金確保	A	—	R		—	—	R/A	a)
1.3	ARO/CRO 選定	R/A	—	I	b)	R/A	—	C	b),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	a)
1.6	研究計画書の作成	R/A	R	I	d)	A	R	R	
1.7	研究計画書の改訂	R/A	R	I	d)	A	R	C	e)
1.8	同意説明文書の作成	R/A	R	I	f)	R/A	R	R	
1.9	同意説明文書の改訂	R/A	R	I	f)	R/A	R	C	e)
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	g)				h)

a) 発案が研究代表医師の場合は研究代表医師が「R/A」(1.2 は「A」) となり、企業が「R」となる。

b) 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。

c) 企業が選定を支援 (R) することも可能である。

d) 当該企業にのみ存在する情報がある場合は、安全性情報を中心に企業が情報提供する (C) 場合もある。

e) 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企業が実施する (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る。

f) 資金提供の記載等の必要事項の記載漏れは企業が指摘できる。

g) 当該企業にのみ存在する情報がある場合は企業が情報提供する (C) 場合もある。

h) 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の実施を想定している。

医師が作成することとした (R/A)。一方、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、IIS としてのみ実施可能 (平成 30 年 4 月 6 日付薬生発 0406

第 3 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知) であることから、共同臨床研究での実施は想定していない。

2 症例報告書

症例報告書 (CRF) は、「1. 研究の計画」が固まっていく時期に着手、検討されることが一般的である。本プロセスでは研究にとって必要なデータの精査、解析方法等を並行して検討することが必要である。

IIS では、研究代表医師による研究発案、遂行、結果取得、考察等に対する企業からの独立性を担保するために、企業は「2.1 CRF の作成 (Form のデザイン)」に関して、情報提供を受けるのみ (I) とし、「2.2 EDC の

構築」および「2.3 CRF 関連文書 (記入の手順等) の作成」に関しては関与しない (－) とした。

共同臨床研究では、研究計画書作成と同様に「2.1 CRF の作成 (Form のデザイン)」、「2.2 EDC の構築」および「2.3 CRF 関連文書 (記入の手順等) の作成」において企業が実行可能 (R) とした。

なお、「2.1 CRF の作成」は、あくまでも計画プロセスでの RACI に関して示しており、実行プロセスでのデータの取得に関する責任は含まれていない。

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考
2	CRF								
2.1	CRF の作成 (Form のデザイン)	A	R	I		A	R	R	
2.2	EDC の構築	A	R	—	ⁱ⁾	A	R	R	
2.3	CRF 関連文書 (記入の手順等) の作成	A	R	—		A	R	R	

ⁱ⁾ 企業は EDC 構築完了報告を受領することが可能である。

3 臨床研究法に準拠した研究責任医師及び実施医療機関の適格性確認

研究計画の立案の段階では、研究代表医師はその実施体制を確定する必要がある。その際に研究代表医師を含む研究の実施グループにおいて、研究責任医師候補および実施医療機関候補の適格性を確認し、研究計画書ごとに研究実施体制を明確にしなければならない。

これらのプロセスは、すでに実施プロセスに移行しており、研究代表医師の責任 (A) のもとで実施しなければならない。IIS では企業の関与は「3.4 研究責任医師と実施医療機関の選定」の報告を受ける (I) にとどめとした。一方、共同臨床研究では、「3.1 候補研究責任医師及び実施医療機関に対する研究実施可能性調査表様式の作成」について、企業による協議 (C) は可能とした。しかし、「3.2 研究実施可能性調査のための訪問」およ

び「3.3 適格性確認レポートの研究代表医師への提出」は報告 (I) を受けるのみとした。「3.4 研究責任医師と実施医療機関の選定」に関して、研究代表医師からの助言を求められた場合、既に対象となる医薬品等が採用されている医療機関の選定は協議可能 (C) としたが、採用されていない医療機関を含む場合は協議不可とした。また、対象となる医薬品の採用状況の確認には各医療機関へ問合せが必要であるため、研究代表医師において容易には把握できないことが予想される。このため、研究代表医師から企業に対して採用状況に関する問合せがあれば、企業は選定に関する助言の一環として情報提供に応じるとした。

なお、これらの業務を企業は、公正取引規約を遵守して対応しなければならない。

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考
3	臨床研究法に準拠した研究責任医師及び実施医療機関の適格性確認								
3.1	候補研究責任医師及び実施医療機関に対する研究実施可能性調査表様式の作成	A	R	—		A	R	C	j)
3.2	研究実施可能性調査のための訪問	A	R	—		A	R	I	k)
3.3	適格性確認レポートの研究代表医師への提出	A	R	—		A	R	I	k)
3.4	研究責任医師と実施医療機関の選定	R/A	C	I	l)	R/A	C	C	m)

j) 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企業が実施する (R) ことも可能である。

k) COIを適切に開示し、契約書に役割分担を明示したうえで、採用されている医療機関の調査を研究代表医師の監督下で企業が実施する (R) ことも可能であるが、その場合は選定プロセスの適切性を監査する。

l) 研究代表医師からの求めに応じて、企業は納入先や治験実施先などの情報提供はできるが、基本的に医療機関の選定に関与はできない。企業は選定後に選定結果を受領 (I) することは可能である。

m) 選定の責任は研究代表医師にあるが、対象となる医薬品等が採用されている医療機関の選定について企業は研究代表医師と協議 (C) を行うことが可能である。

4 研究実施前の準備

研究実施体制が確定し、臨床研究の計画がおおむね固まった段階で、研究代表医師は概算見積を更新して詳細見積を作成することが可能となり、当該臨床研究における予算計画を確定できる。この段階で、臨床研究法で定められた資金提供契約を締結することができる。本 RACI チャートでは、研究代表医師が所属する実施医療機関と企業との二者契約を想定した役割分担を「4.1 資金提供に関する企業との契約」として提示した。資金提供に関する契約締結は臨床研究法における企業に課せられた数少ない責務であり、どちらの研究区分も企業が説明責任 (A) を果たす必要があると考え、企業の役割を「R/A」とし、研究代表医師は「R」(実行責任)とした。

「4.2 補償に関する付保証明書の準備と提供」は、研究代表医師の責務であり、どちらの研究区分でも研究代表医師の役割を「R/A」とした。企業の役割は、IIS では情報提供を受けるのみ (I) とし、共同臨床研究では協議可能 (C) としたが、企業が加入する補償保険を利用する方が研究対象者にメリットがある場合には、その利用 (R) も検討することとした。

4.3~4.12のプロセスは認定臨床研究審査委員会 (以下、CRB) における審査の準備として、COI 管理に関する書類の整備、CRB での審査の対応、各地方厚生局を通

じた厚生労働大臣への届出等について記載した。本プロセスにおける業務は、一部業務では ARO/CRO が支援 (R) することも可能であるが、基本的にすべての業務の実務は研究代表医師または各実施医療機関の研究責任医師が実施 (R) するとした。IIS では 4.11 を除き、企業は関与せず (—) または情報提供を受けるのみ (I) とした。臨床研究法の対象となる臨床研究では、その研究概要を厚生労働省が整備するデータベース (Japan Registry of Clinical Trials; 以下、jRCT) に公開することが義務付けられているが、「4.11 jRCT への実施計画の登録」は、登録内容の企業が関与する部分を事前に企業が確認することは可能とした。共同臨床研究では 4.11 を含め一部業務について協議可能 (C) としたが、どちらの研究区分でも企業が実行 (R) することはない。

「4.13 研究責任医師用ファイルと実施医療機関用資料の準備」および「4.14 研究開始時の実施医療機関における臨床研究法遵守状況の評価」は、研究代表医師の管理・監督 (A) のもと、ARO/CRO が実行 (R) する。企業は、IIS では「4.14 研究開始時の実施医療機関における臨床研究法遵守状況の評価」について情報提供を受ける (I) ことは可能とし、共同臨床研究ではどちらの業務についても協議可能 (C) とした。

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考
4	研究実施前の準備								
4.1	資金提供に関する企業との契約（CRO なし）	R	I	R/A	ⁿ⁾	R	I	R/A	ⁿ⁾
4.2	補償に関する付保証明書の準備と提供	R/A	R	I		R/A	R	C	^{o)}
4.3	COI 管理基準（様式 A）の作成	R/A	C	I		R/A	C	C	
4.4	所属機関への COI 報告	R/A	—	—	^{p)}	R/A	—	—	
4.5	COI 管理計画書（様式 E）の作成	R/A	R	I	^{p)}	R/A	R	C	
4.6	実施計画（様式 1）の作成	R/A	R	I		R/A	R	C	
4.7	認定臨床研究審査委員会（CRB）の資料（研究計画書、研究 薬概要書、同意説明文書、調査表等）の申請	R/A	R	I	^{q)}	R/A	R	I	
4.8	CRB での審査対応	R/A	R	—		R/A	R	C	
4.9	CRB 承認書の入手	R/A	I	I		R/A	I	I	
4.10	医療機関の長の承認の取得	R/A	I	I	^{p)}	R/A	I	I	
4.11	jRCT への実施計画の登録	R/A	R	C	^{r)}	R/A	R	C	^{r)}
4.12	厚生労働大臣（地方厚生局）への届出	R/A	R	I		R/A	R	I	
4.13	研究責任医師用ファイルと実施医療機関用資料の準備	A	R	—		A	R	C	
4.14	研究開始時の実施医療機関における臨床研究法遵守状況の 評価	A	R	I		A	R	C	

ⁿ⁾CRO が介在する複数のパターンについては個別に検討する必要があるが、今回は最も単純な企業との二者契約を示した。ARO/CRO の「I」は ARO への情報提供を示す。

^{o)}企業が加入する補償保険を利用する方が研究対象者にメリットがある場合は、契約書に役割分担を明示したうえで、その利用（R）も検討する。

^{p)}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。

^{q)}申請したことを企業に連絡するのみ。提出資料は確定した資料であれば企業には提出してもよい（支援の可否を判断するために案を提出した場合はこの限りではない）。

^{r)}企業が関与する部分については、事前に企業が確認することができる。

5 臨床研究で用いる医薬品

臨床研究法の対象となる臨床研究において、研究で用いられる医薬品は、国内で製造販売承認を取得している場合は、承認事項に基づく適切な保管等の管理を行ったうえで用いなければならない。一方、国内において製造販売承認を取得していない医薬品等は、研究代表医師等が自ら製造する場合を含めて製造や品質の管理について適切に検討したうえで、必要な措置を講じることが求められている。

「5.1 臨床研究で用いる試験薬の確保」について、IIS では研究代表医師の責務（R/A）とし、共同臨床研究では企業の責務（R/A）としたが、研究者発案の共同臨床

研究の場合は研究代表医師が「A」となり、企業が「R」となる。

5.2～5.4 の試験薬の製造から送付について、企業が製造した場合は、研究区分に関係なく製造者である企業が責任を果たさなければならないことから、企業の役割を「R/A」とした。ただし、研究代表医師が自ら製造する場合は、研究代表医師が「R/A」となり、企業は関与しない（—）となる。

「5.5 試験薬の製造年月日及び製造番号等の記録（未承認薬の場合）」および「5.6 試験薬の入手（試験薬を提供する場合）及び処分の記録」は、研究区分に関係なく研究代表医師が自らの責任（A）で実行（R）するもの

であり、企業は関与しない（－）とした。

なお、施行規則において製造年月日および製造番号等の管理が求められているのは未承認薬の場合であること

から、5.3 および 5.5 は未承認薬の場合に限定した。また、薬生発 0406 第 3 号に従い、未承認薬を用いた共同臨床研究の実施は想定していない。

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考
5	臨床研究で用いる医薬品								
5.1	臨床研究で用いる試験薬の確保	R/A	—	—		—	—	R/A	s)
5.2	試験薬の製造と研究実施のための試験薬関連情報の提供（試験薬を提供する場合）	—	—	R/A	t)	—	—	R/A	t)
5.3	試験薬の製造年月日及び製造番号等の提供（未承認薬の場合）	—	—	R/A	t)				u)
5.4	実施医療機関への試験薬の送付（試験薬を提供する場合）	—	—	R/A	t)	—	—	R/A	t)
5.5	試験薬の製造年月日及び製造番号等の記録（未承認薬の場合）	R/A	—	—					u)
5.6	試験薬の入手（試験薬を提供する場合）及び処分の記録	R/A	—	—		R/A	—	—	

s) 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。

t) 企業が製造した場合。研究代表医師等が自ら製造する場合は研究代表医師が「R/A」、企業は「—」となる。

u) 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の実施を想定している。

6 研究開始時の業務

「6.1 研究開始のための実施医療機関訪問」、「6.2 各実施医療機関への研究対象薬管理記録表の提供（試験薬を提供する場合）」、「6.3 各実施医療機関の関係者に対する研究計画書・実施手順等の説明（施設キックオフ会議を含む）」および「6.4 全体スタートアップ会議の実施」に関し、IIS では企業は関与せず（－）とし、共同臨

床研究では企業は報告を受けることができる（I）とした。

どちらの研究区分でも「6.4 全体スタートアップ会議の実施」は、複数の研究責任医師を集めて研究代表医師が実施する（R/A）ものとし、他の項目は、研究代表医師の責任（A）のもと、委託を受けた ARO/CRO が実行（R）するとした。

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考
6	研究開始時の業務								
6.1	研究開始のための実施医療機関訪問	A	R	—		A	R	I	v)
6.2	各実施医療機関への研究対象薬管理記録表の提供（試験薬を提供する場合）	A	R	—		A	R	I	v)
6.3	各実施医療機関の関係者に対する研究計画書・実施手順等の説明（施設キックオフ会議を含む）	A	R	—		A	R	I	v)
6.4	全体スタートアップ会議の実施	R/A	R	—	w)	R/A	R	I	v)

v) 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企業が実施する（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る。

w) 契約に基づき企業が報告を受ける（I）ことは可能である。

7 研究開始後の推進管理

「7.1 研究進捗管理」および「7.2 登録推進策の検討」とともに、どちらの研究区分でも研究代表医師が自らの責任で実行 (R/A) するものであるが、ARO/CRO が支援

(R) することが一般的である。企業の関与は IIS では報告を受ける (I) のみにとどめるべきであるが、共同臨床研究では協議 (C) も可能とした。

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表医師	ARO/CRO	企業	備考	研究代表医師	ARO/CRO	企業	備考
7	研究開始後の進捗管理								
7.1	研究進捗管理	R/A	R	I		R/A	R	C	x)
7.2	登録推進策の検討	R/A	R	I		R/A	R	C	x)

x) 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企業が実施する (R) ことも可能であるが、その場合は企業関与の適切性を監査する。

8 モニタリング

どちらの研究区分においても、「8.1 モニタリング手順書の作成」および「8.2 直接閲覧マニュアル/チェックリストの作成」は ARO/CRO が実施し (R)、研究代表医師が確認・承認する (A) とした。共同臨床研究では、企業が「8.1 モニタリング手順書の作成」を実行 (R) し、「8.2 直接閲覧マニュアル/チェックリストの作成」について協議 (C) することは可能とした。

一方、症例登録後に実施される「8.3 直接閲覧 (原資料と CRF の照合による確認) の実施」や「8.4 研究対象薬管理記録の確認」、「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 (直接閲覧なし)」、「8.6 臨床研究関連記録の確認 (同意書、安全性情報、CRB 承認書、契約書等)」および「8.7 モニタリング報告書の作成」のモニタリング実務は研究代表医師の管理・監督 (A)のもと、ARO/CRO の担当者が実施 (R) し、企業は関与しない (ー) ことを基本とした。ただし、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

医師の監督下で企業が実施 (R) する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るとした。

「8.8 モニタリング報告書の確認」は、各実施医療機関の研究責任医師の責務 (R/A) である。研究責任医師はモニタリング報告書の内容を必要に応じて研究代表医師に通知しなければならない。

また、臨床研究データへの直接アクセスとなる「8.9 クエリー対応」は、企業は関与できず (ー)、各実施医療機関の研究責任医師が実施 (R/A) するとした。

さらに、症例登録後の「8.10 是正処置及び予防処置 (CAPA) に基づく研究計画の見直し」、「8.11 CRB への定期報告」や「8.12 厚生労働大臣 (地方厚生局) への定期報告」は、研究代表医師が実施し (R/A)、ARO/CRO による支援 (R) は可能であるとした。これらの項目について、IIS では企業への情報提供 (I) は可能であり、共同臨床研究では企業との協議 (C) は可能であるとした。

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考
8	モニタリング								
8.1	モニタリング手順書の作成	A	R	—		A	R	R	
8.2	直接閲覧マニュアル/チェックリストの作成	A	R	—		A	R	C	y)
8.3	直接閲覧（原資料とCRFの照合による確認）の実施	A	R	—		A	R	—	y)
8.4	研究対象薬管理記録の確認	A	R	—		A	R	—	y)
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（直接閲覧なし）	A	R	—		A	R	—	y)
8.6	臨床研究関連記録の確認（同意書、安全性情報、CRB承認書、契約書等）	A	R	—		A	R	—	y)
8.7	モニタリング報告書の作成	A	R	—	z)	A	R	—	y), z)
8.8	モニタリング報告書の確認	R/A	C	—	z), aa)	R/A	C	I	z), aa)
8.9	クエリー対応	R/A	I	—	z)	R/A	I	—	z)
8.10	是正処置及び予防処置（CAPA）に基づく研究計画の見直し	R/A	R	I		R/A	R	C	bb)
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	

y) 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企業が実施する（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る。

z) 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。

aa) 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通知する。

bb) 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企業が実施する（R）ことも可能であるが、その場合は企業関与の適切性を監査する。

9 品質管理

品質管理（quality management: QM）は、当該臨床研究の目標に応じ、その実施や手順、規制要件に基づき、求められる臨床研究の質についてマネジメントすることを目的とする。臨床研究の品質管理方針は、品質管理計画書（quality management plan: QMP）または研究計画書に規定される。QMPはquality management system (QMS)の一部であり、臨床研究の品質管理方針および目標が、計画に基づき適切に担保されていることを定期的に監視しなければならない。したがって、特定のリスク事象が発生した場合には是正措置を、発生が予想される場合には予防措置を講じて、QMPを更新することで

臨床研究の質を確保することが可能になる。

品質管理は臨床研究の達成目標に直結するため、共同臨床研究の場合には企業と研究代表医師とで研究開始前に「9.1 品質方針と品質目標（研究計画書作成時）の設定」を実行（R）しておくことが重要である。「9.2 品質管理計画書（QMP）の作成」や「9.3 教育訓練の適切性確認」、臨床研究開始後の「9.4 定期的な品質の監視及びCAPAによるQMP更新」についても研究代表医師が実施（R/A）するとしたが、共同臨床研究の場合にはリスク回避のための適切な助言（C）を企業が実施することは差し支えないとした。

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考
9	品質管理								
9.1	品質方針と品質目標（研究計画書作成時）の設定	R/A	R	I		R/A	R	R	
9.2	品質管理計画書（QMP）の作成	R/A	R	—		R/A	R	C	
9.3	教育訓練の適切性確認	R/A	R	—		R/A	R	C	
9.4	定期的な品質の監視及び CAPA による QMP 更新	R/A	R	—		R/A	R	C	

10 実施医療機関での臨床研究の終了手続

臨床研究終了時の「10.1 研究終了のための訪問/モニタリング」は研究代表医師の責任（A）のもと、ARO/CRO が実施（R）するとした。「10.2 研究終了時の研究対象薬使用量確認」、「10.3 研究終了に伴う実施医療機関保有資料の保管」および「10.4 実施医療機関の長へ

の終了報告」は各実施医療機関の研究責任医師が実施し（R/A）、必要に応じて ARO/CRO がそれらの業務を支援（R）するとした。これらの業務に、企業が関与することはないが、企業が試験薬を提供している場合には、残薬廃棄・返却に関する情報（I）を受領するとした。

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考
10	実施医療機関での臨床研究の終了手続								
10.1	研究終了のための訪問/モニタリング	A	R	—		A	R	—	cc)
10.2	研究終了時の研究対象薬使用量確認（試験薬を使用する場合）	R/A	R	—	dd), ee)	R/A	R	—	dd), ee)
10.3	研究終了に伴う実施医療機関保有資料の保管	R/A	R	—	dd)	R/A	R	—	dd)
10.4	実施医療機関の長への終了報告	R/A	R	—	dd)	R/A	R	—	dd)

cc) 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企業が実施する（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る。

dd) 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。

ee) 企業から試験薬の提供を受けている場合は、企業に残薬廃棄に関する情報提供（I）を行う。

11 データマネジメント

データマネジメント業務について、「11.1 データベース（フォーマット）の作成、データベース定義書（以下、DB 定義書）の作成」および「11.2 データマネジメント計画書の作成」までは計画プロセスの業務となる。このため、共同臨床研究では企業が協議（C）または実行（R）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るため、研究代表医師と ARO/CRO によって実施されることになり、共同臨床研究の「11.9 CRF データの固定」においてデータ

が固定された旨の情報共有（I）を除き企業は関与しない（—）ことを基本とした。ただし、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企業が実施する（R）ことも可能であるが、その場合はデータマネジメントプロセスの適切性を監査するとした。

「11.1 データベース（フォーマット）の作成、DB 定義書の作成」、「11.2 データマネジメント計画書の作成」、「11.3 クエリーの作成、トラッキング、解決、管理・保管」、「11.4 データセットの作成」、「11.5 コー

ディング辞書 (MedDRA, WHO-DD), 「11.7 DB 定義書/データベースの改訂 (研究計画書の修正があった場合等)」および「11.8 データベース, 研究関連書類の保管」は, 基本的には研究代表医師が説明責任 (A) を有し,

ARO/CRO が実施 (R) する業務に整理される。ただし, 「11.6 データレビュー」および「11.9 CRF データの固定」は, 研究代表医師は実務を担う (R) こととした。これらについて, 研究区分による違いはない。

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考
11	データマネジメント								
11.1	データベース (フォーマット) の作成, DB 定義書の作成	A	R	—		A	R	C	ff)
11.2	データマネジメント計画書の作成	A	R	—		A	R	C	ff)
11.3	クエリーの作成, トラッキング, 解決, 管理・保管	A	R	—	gg)	A	R	—	hh)
11.4	データセットの作成	A	R	—	gg)	A	R	—	hh)
11.5	コーディング辞書 (MedDRA, WHO-DD)	A	R	—	gg)	A	R	—	hh)
11.6	データレビュー	R/A	R	—	gg)	R/A	R	—	hh)
11.7	DB 定義書/データベースの改訂 (研究計画書の修正があった場合等)	A	R	—	gg)	A	R	—	hh)
11.8	データベース, 研究関連書類の保管	A	R	—	gg)	A	R	—	hh)
11.9	CRF データの固定	R/A	R	—	gg)	R/A	R	I	hh), ii)

ff) 企業が作成する (R) ことも可能である。

gg) 研究代表医師が寄付講座に所属する場合等の COI がある場合は担当できない。

hh) 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企業が実施する (R) ことも可能であるが, その場合はデータマネジメントプロセスの適切性を監査する。

ii) データ固定されたことについては企業にも情報共有 (I) される。

12 統計解析

統計解析に関して, IIS では企業が直接関与することはないが, 共同臨床研究では企業が関与できる範囲は, 研究計画書の作成段階までとそれ以降で大きく異なることに注意が必要である。

「12.1 統計解析に関する研究計画書固定前の連絡/協議」は, 研究代表医師の責任 (R/A) であるが, 研究代表医師の監督下で ARO/CRO が実施可能 (R) とした。さらに共同臨床研究では企業も実施可能 (R) とした。

「12.2 統計解析計画書 (SAP: 表, リスト, 図を含む)/薬物動態解析計画書 (PKSAP: 表, リスト, 図を含む) の作成」は, どちらの研究区分でも, 研究代表医師の監督下 (A) で, ARO/CRO が実施可能 (R) とした。企業は, IIS ではその作成に関与できないとしたが, 企業でなければ解析できない項目に限定して, 企業が実施可能 (R) とした。この場合, 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実施する必要がある, 解析プロセスの適切性を監査すると

した。一方, 共同臨床研究ではその作成に際して企業と協議 (C) することは可能とした。

「12.3 SAP (表, リスト, 図を含む)/PKSAP (表, リスト, 図を含む) の固定」は, いずれも研究代表医師が実施する行為 (R/A) であるが, 解析責任者を ARO/CRO が担当の場合は ARO/CRO も実行責任者 (R) となる。また, IIS では企業は固定のプロセスには関与しないが, 共同臨床研究では企業が SAP/PKSAP の固定を実施することも可能 (R) とした。

「12.4 統計解析報告書 (SAR)/薬物動態解析報告書 (PKSAR) の作成」は, 12.2 と同様にどちらの研究区分でも, 研究代表医師の監督下 (A) で, ARO/CRO が実施可能 (R) とした。一方, 企業はその作成に関与できないとしたが, IIS においても企業でなければ解析できない項目に限定して企業が実施可能 (R) とした。この場合, 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実施する必要がある, 解析プロセスの適切性を監査する。

「12.5 SAR/PKSARの固定」は、SAP/PKSAPの固定と同様、研究代表医師が実施する(R/A)業務であり、解析責任者をARO/CROが担う場合はARO/CROも実行責任者(R)となる。12.3と同様、IISでは企業は固定には関与せず(―)、共同臨床研究では企業へSAR/PKSAR

を固定した旨の情報提供(I)を行うことは可能とした。

なお、共同臨床研究では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企業が解析業務を実施する(R)ことも可能であるが、その場合は解析プロセスの適切性を監査するとした。

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考
12	統計解析								
12.1	統計解析に関する研究計画書固定前の連絡/協議	R/A	R	I	ij)	R/A	R	R	
12.2	統計解析計画書(SAP:表, リスト, 図を含む)/薬物動態解析計画書(PKSAP:表, リスト, 図を含む)の作成	A	R	―	kk)	A	R	C	ll)
12.3	SAP(表, リスト, 図を含む)/PKSAP(表, リスト, 図を含む)の固定	R/A	R	―		R/A	R	R	
12.4	統計解析報告書(SAR)/薬物動態解析報告書(PKSAR)の作成	A	R	―	kk)	A	R	―	ll)
12.5	SAR/PKSARの固定	R/A	R	―		R/A	R	I	ll),mm)

ij) 企業内で資金提供の可否に関する審査用に必要であれば情報提供を受ける。

kk) 企業でなければ解析できない項目(特殊な画像解析等)については、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企業が役割提供(R)を行うことは可能である。その場合は解析プロセスの適切性を監査する。

ll) 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企業が実施する(R)ことも可能であるが、その場合は解析プロセスの適切性を監査する。

mm) 企業は承認したとの報告を受ける。

13 監査

どちらの研究区分においても、企業は実施プロセスにはいっさい関わらないという方針であり、「13.1 監査計画書の作成」から「13.3 監査報告書の作成」まで、いずれも研究代表医師の責任(A)のもと、ARO/CROが実施(R)し、企業は監査終了の報告(I)を受けることを除き関与しない(―)とした。なお、研究に関与しない

医師が監査を実施する(R)ことも可能である。

共同臨床研究に分類される臨床研究の場合も、基本的には企業は実施プロセスには関わらないとの方針であるが、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企業が自社の監査部門で監査を実施することも可能である。

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考
13	監査								
13.1	監査計画書の作成	A	R	―	nn)	A	R	―	oo)
13.2	監査実施	A	R	―	nn)	A	R	―	oo)
13.3	監査報告書の作成	A	R	I	nn)	A	R	I	oo)

nn) 研究に関与しない医師が監査を実施する(R)ことは可能である。

oo) 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企業が自社の監査部門で監査を実施する(R)ことも可能である。

14 研究終了/中止時の手順

研究終了あるいは中止時には、集計解析された結果に基づき、主要評価項目報告書/総括報告書の作成が必要となる。研究代表医師による承認後、CRBへ報告し、研究の終了・中止届を厚生労働大臣（地方厚生局）へ提出するとともに、jRCTに研究結果の概要を登録することで一連の研究活動が終了する。

「14.1 主要評価項目報告書/総括報告書の作成」から「14.5 jRCTへの主要評価項目報告書/総括報告書の概要の登録」までの業務はいずれも研究代表医師が実施（R/A）するが、「14.2 主要評価項目報告書/総括報告書の固定」を除きARO/CROに支援（R）を委託することが可能とした。企業は、IISでは「14.2 主要評価項目報告書/総括報告書の固定」、「14.3 研究終了/中止のCRBへの報告」、「14.4 厚生労働大臣（地方厚生局）への研究終了/中止届の提出」および「14.5 jRCTへの主要評価項目報告書/総括報告書の概要の登録」について完了報告を受け、主要評価項目報告書あるいは総括報告書の提

供を受ける（I）のみとした。一方、共同臨床研究では、企業は「14.1 主要評価項目報告書/総括報告書の作成」に際し、集計解析された結果に基づき、研究代表医師と協議（C）することが可能である。要件を満たす企業担当者が論文著者になる場合には、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企業担当者が報告書を作成（R）することも可能とした。その場合は報告書作成プロセスの適切性を監査する。また、「14.2 主要評価項目報告書/総括報告書の固定」、「14.3 研究終了/中止のCRBへの報告」、「14.4 厚生労働大臣（地方厚生局）への研究終了/中止届の提出」および「14.5 jRCTへの主要評価項目報告書/総括報告書の概要の登録」について、企業はIIS同様に完了報告を受け、主要評価項目報告書あるいは総括報告書の提供を受ける（I）ことが可能である。さらに、必要に応じて「14.2 主要評価項目報告書/総括報告書の固定」の手続きを行う（R）ことも可能とした。

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考
14	研究終了/中止時の手順								
14.1	主要評価項目報告書/総括報告書の作成	R/A	R	—		R/A	R	C	pp)
14.2	主要評価項目報告書/総括報告書の固定	R/A	—	I	qq)	R/A	—	I	qq),rr)
14.3	研究終了/中止のCRBへの報告	R/A	R	I		R/A	R	I	
14.4	厚生労働大臣（地方厚生局）への研究終了/中止届の提出	R/A	R	I		R/A	R	I	
14.5	jRCTへの主要評価項目報告書/総括報告書の概要の登録	R/A	R	I		R/A	R	I	

pp) 要件を満たす企業担当者が論文著者になる場合には、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企業担当者が報告書を作成する（R）ことも可能である。その場合は報告書作成プロセスの適切性を監査する。

qq) 企業は固定の報告を受けるとともに主要評価項目報告書/総括報告書の提供を受ける。

rr) 企業は必要に応じて固定の手続きを行う（R）ことができる。

15 ファーマコビジランス

「15.1 重篤な疾病等（SADR）報告書の作成」および「15.2 当該SADR報告書の実施医療機関の長への提出」は、どちらの研究区分でも、当該SADRが発現した実施医療機関の研究責任医師が実施（R/A）する業務である。なお、共同臨床研究では、研究計画書および契約書の規定に基づき研究責任医師が感知した段階で、企業に報告（I）することとした。

「15.3 当該SADR報告書のCRBへの提出」は、どちらの研究区分でも、研究代表医師が実施（R/A）する。

ただし、ARO/CROが研究代表医師の業務を支援（R）することは可能である。また、研究代表医師がCRBにSADR報告書を提出する際は、施行通知に基づき企業にも報告（I）することとした。

未承認・適応外の場合はCRBへの提出に加え、「15.4 当該SADR報告書の当局への提出（未承認・適応外の場合）」が必要となるが、これも研究代表医師の責務（R/A）である。なお、CRB提出時に企業に報告（I）していることから、本項の企業の関与は「—」とした。

「15.5 当該SADRの他の実施医療機関への報告」は、

どちらの研究区分でも研究代表医師の責任 (A) であるが、ARO/CRO に委託して実施 (R) する場合が多い。

「15.6 企業による SADR 情報に関する確認事項とクエリーの提供」について、15.3 項に基づき報告を受けた企業は当該 SADR 情報を評価し、必要に応じてクエリーを発行する (R/A) とした。

「15.7 各実施医療機関の研究責任医師による SADR 情報に関する確認事項とクエリーの対応」について、研究責任医師には企業に対して確認事項およびクエリーへ対応する義務がある (R/A)。

「15.8 企業による当該 SADR の PMDA への報告 (適応内の場合)」に関しては、適応内の臨床研究の場合、臨床研究法上、研究責任医師には当局へ SADR を報告する義務はない。15.3 に基づき研究責任医師より情報提供を受けた企業は GVP に基づき、当該 SADR を PMDA へ報

告する義務を有する (R/A)。

「15.9 試験薬の安全性情報に関する研究代表医師への提供」は、どちらの研究区分でも企業の責務 (R/A) とした。

「15.10 CRB 及び実施医療機関に対する定期安全性報告の準備」は、どちらの研究区分でも研究代表医師の監督下 (A) で、ARO/CRO が実施 (R) し、企業は報告を受ける立場 (I) とした。

「15.11 CRB への定期安全性報告の提出」は、どちらの研究区分でも研究代表医師の責務 (R/A) であるが、ARO/CRO が研究代表医師の業務を支援 (R) することは可能とした。

「15.12 実施医療機関への SADR 報告及び定期安全性報告の提出」は、どちらの研究区分でも各実施医療機関の研究責任医師の責務 (R/A) である。

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考
15	ファーマコビジランス								
15.1	重篤な疾病等 (SADR) 報告書の作成	R/A	—	—	ss)	R/A	—	I	ss)
15.2	当該 SADR 報告書の実施医療機関の長への提出	R/A	—	—	ss)	R/A	—	—	ss)
15.3	当該 SADR 報告書の CRB への提出	R/A	R	I	tt)	R/A	R	I	tt)
15.4	当該 SADR 報告書の当局への提出 (未承認・適応外の場合)	R/A	R	—	tt)	R/A	R	—	tt)
15.5	当該 SADR の他の実施医療機関への報告	A	R	—		A	R	—	
15.6	企業による SADR 情報に関する確認事項とクエリーの提供	—	—	R/A		—	—	R/A	
15.7	各実施医療機関の研究責任医師による SADR 情報に関する確認事項とクエリーの対応	R/A	—	—	ss)	R/A	—	—	ss)
15.8	企業による当該 SADR の PMDA への報告 (適応内の場合)	—	—	R/A		—	—	R/A	
15.9	試験薬の安全性情報に関する研究代表医師への提供	—	—	R/A		—	—	R/A	
15.10	CRB 及び実施医療機関に対する定期安全性報告の準備	A	R	I		A	R	I	
15.11	CRB への定期安全性報告の提出	R/A	R	I		R/A	R	I	
15.12	実施医療機関への SADR 報告及び定期安全性報告の提出	R/A	—	—	ss)	R/A	—	—	ss)

ss) 本項では「研究代表医師」を SADR が発生した実施医療機関の研究責任医師と読み換える。

tt) ARO/CRO が研究代表医師の業務を支援することは可能である。

16 パブリケーション

パブリケーションは臨床研究の最終段階にあたる業務であるが、結果を正しく公表していく観点からは、その計画立案が重要である。また、結果の公表に際し、論文

化は義務ではないものの、論文公表が望ましいことは明らかである。パブリケーション計画は基本的に臨床研究の計画段階で立案することが望ましい。医学雑誌編集者国際委員会 (ICMJE) が推奨 (Recommend) する 4 つの

著者 (Authorship) 要件にしたがって、著者を決めパブリケーションのプロセスを進める。原稿の作成はプロフェッショナルメディカルライター (専門ライター) が実施してもよいが、原稿の骨子、具体的な内容の検討は著者の責務である。原稿のレビューはあらかじめ決められたレビューワーにより実施し、加筆修正を経て最終案について著者全員の承認を得てから投稿する。査読結果に対応し、原稿の掲載決定後に出版結果が jRCT に登録される。

IIS に分類される臨床研究では研究代表医師が「16.1 パブリケーション計画、著者ポリシーの決定」、16.2 原稿の作成」および「16.3 原稿のレビュー」を実施 (R/A) するとした。パブリケーション計画および著者ポリシーの決定後、企業は報告を受けることは可能 (I) とした。「16.2 原稿の作成」には研究代表医師とは別に専門ライターや ARO/CRO が契約のもとで作業を実施 (R) することは許容されるが、「16.3 原稿のレビュー」にはかわらない (—) とした。基本的には謝辞 (Acknowledgement) にその役割が明確に記載される。「16.2 原稿の作成」および「16.3 原稿のレビュー」のプロセスには企業は関与しない (—) が、契約に基づき事実確認 (fact check: COIを含めた記載の正確性の観点や知的財産保護

の観点での確認) を行う (C) ことは可能とした。「16.5 投稿」の段階で企業は資金を提供しているという観点から、報告 (I) を受けることは許容される。「16.5 投稿」から「16.6 査読結果に対する対応」、「16.7 出版結果の jRCT への登録」までは、研究代表医師の責務 (R/A) であるが、「16.6 査読結果への対応」および「16.7 出版結果の jRCT への登録」については、研究代表医師の監督下での専門ライターや ARO/CRO も実施可能 (R) とした。これらの専門ライターや ARO/CRO の役割は研究区分を問わず同様である。なお、企業担当者が IIS の著者になることはありえない。

共同臨床研究に分類される臨床研究でも「16.1 パブリケーション計画、著者ポリシーの決定」や「16.2 原稿の作成」は研究代表医師の責務 (R/A) であるが、その作成に当たり企業が協議を行うことは可能 (C) とした。なお、共同臨床研究の場合、著者の要件を満たす場合は企業担当者も著者となりうるので、企業担当者が著者に含まれる場合は、パブリケーションにかかる著者としての業務を実施することが可能である。

どちらの研究区分においても採択結果を企業に通知 (I) するとした。

No.	業務内容	IIS				共同臨床研究			
		研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考	研究代表 医師	ARO/ CRO	企業	備考
16	パブリケーション								
16.1	パブリケーション計画、著者ポリシーの決定	R/A	—	I	uu),vv)	R/A	—	C	uu),ww)
16.2	原稿の作成	R/A	R	—		R/A	R	C	xx)
16.3	原稿のレビュー	R/A	—	C	yy)	R/A	—	C	zz)
16.4	原稿の承認	R/A	—	—		R/A	—	—	xx)
16.5	投稿	R/A	—	I		R/A	—	I	xx)
16.6	査読結果に対する対応	R/A	R	I	aaa)	R/A	R	I	xx),aaa)
16.7	出版結果の jRCT への登録	R/A	R	I		R/A	R	I	

uu) 研究者のなかであらかじめ著者要件を満たす者を決め、著者とする。その際に筆頭著者と問い合わせ窓口著者 (同じでもよい) を決めておくこと。ICMJE の推奨に沿っていることを確認すること。

vv) 企業担当者が著者になることはありえない。

ww) 著者要件を満たす場合は企業担当者も著者になるべきである (R)。

xx) 企業担当者が著者に含まれる場合は「R」としてよい。

yy) 契約に基づく企業のレビュー (事実確認: fact check に限る) の範囲は医薬品企業法務研究会 (医法研) の契約書を参照する。

zz) 企業担当者が著者に含まれる場合は「R」としてよい。著者に含まれない場合の契約に基づく企業のレビュー (事実確認: fact check に限る) の範囲は医法研の契約書を参照する。

aaa) 企業は採択結果の通知 (I) を受ける。

考 察

従来、治験や製造販売後調査等を除く臨床研究は、「臨床研究に関する倫理指針（平成 15 年 7 月 30 日）」に従い実施されてきたが、この倫理指針は法律に基づく基準ではなかった。そのようななかで、臨床研究に関する不適正事案が発生し、日本における臨床研究を取り巻く環境は大きく変化した。各種製薬団体からは IIS 支援に関する指針等^{7~9)}が発出され、「臨床研究に関する倫理指針」も「疫学研究に関する倫理指針（平成 14 年 6 月 17 日）」と統合のうで見直しが行われ、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」として生まれ変わった。さらに一定の範囲の臨床研究については法規制が必要との提言¹⁰⁾が提出され、臨床研究法が制定された。

医薬品医療機器等法に基づき実施される治験や製造販売後調査等は企業が責任主体となって実施し、倫理指針下で実施されていた臨床研究の一部も企業が責任主体となって実施されることがあったが、臨床研究法では研究者である医師や歯科医師が責任主体となって実施することが規定されたため、企業が責任主体となって研究を実施することはできなくなった。一方で、臨床研究法に基づく臨床研究においても、企業は責任主体になれないものの、資金提供を含めて臨床研究に関与することを完全に否定されたわけではない。臨床研究法では研究者に対して COI 管理を求めているが、COI を適切に管理することにより、企業の関与は基本的に制限を受けていない。しかし、研究者と企業の両者に対する具体的な基準が存在しないなか、研究者も企業も、企業の関与に関して手探りで対応しているのが現状である。各種製薬団体から発出された IIS 支援に関する指針等では、企業の研究への関与を制限しているが、原則や基本的な考え方にとどまり、業務項目ごとに企業の関与がどこまで認められるか具体的に示していない。また、臨床研究法施行に伴い増えると想定されている¹¹⁾共同臨床研究に関しては指針さえも存在していない。そこで、JAPhMed MA 部会は信頼性を確保したうえで研究者と企業との協業を進めるべく RACI チャートを作成し、提示することとした。

今回の検討を通じて、IIS については資金提供や安全性情報の対応等を除き、企業が実行責任者 (R) や説明責任者 (A)、協議先 (I) となることはほとんどないことが確認された。共同臨床研究においても、臨床研究法のもとでは企業が説明責任者 (A) となることのできる業務は、研究コンセプトの立案や資金確保、安全性情報の対応等の一部の業務に限られると考えられた。しかし、企業がそれ以外の業務においても実行責任者 (R) となることは可能である。とくに計画段階の業務について

は、共同研究契約書や実施計画書、同意説明文書、COI 管理基準等に企業の役割を明示することで、研究者の責任のもと、企業が実行することは可能と考える。適切な産学連携は医学系研究の発展や医薬品のエビデンス創出に欠かすことができないものであり、推奨されるべきものである。臨床研究法には、臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進することがうたわれている。臨床研究法によって臨床研究が萎縮するようなことがあってはならない。一方で、研究の実行段階の業務については、「臨床研究法の施行等に関する Q & A (統合版)」について（令和元年 11 月 13 日）の Q & A 6-13 において「(企業が) 提供することが認められない役割はない」とされているものの、治験や製造販売後調査等とは異なり試験結果への規制当局による調査がないことや臨床研究法の制定経緯をふまえば、現時点では企業が実行責任者 (R) となり実行段階の業務を実施することは慎むべきと考える。

役割分担が明確になっていないことが共同臨床研究の普及を阻害している側面があることは否定できない。本 RACI チャートを参考に研究者と企業の役割を明確にして、COI を的確に開示し、臨床研究が適切に実行されることにより、わが国の臨床研究が早期に信頼回復することを切望する。臨床研究に対する信頼回復が図れた暁には、COI を明確にし、監査を実施することを前提に企業が実行責任者 (R) となる日が来ることを期待する。

おわりに

臨床研究法の施行により、臨床研究に関する研究者の負担が増加し、臨床研究法の対象となる臨床研究の数が減少しているとの指摘もある。臨床研究は根拠に基づく医療を行ううえでも重要な役割を果たしており、臨床研究の減少は結果として医療を受ける患者の不利益にもつながる。JAPhMed MA 部会では臨床研究法に対応した RACI チャートを作成した。臨床研究法の対象となる臨床研究の実施に際して、本 RACI チャートが研究者と企業との協議のベースとなって臨床研究の速やかな立ち上げの一助となるとともに、研究者と企業の役割を明確にして COI を的確に開示することで臨床研究の信頼回復につながることを期待している。

本 RACI チャートは作成時点で JAPhMed が考える役割分担を示したものである。しかし、臨床研究を取り巻く環境は日々変化しており、臨床研究法に基づき実施される臨床研究における企業の役割も変わっていくと考えられる。引き続き、規制当局から発出される通知や各種団体から発出される指針、ガイダンス等を注視し、必要

に応じて RACI チャートを見直す予定である。

【利益相反】

すべての筆者において、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) U. S. Title 21 of the Code of Federal Regulation, part 312 (21 CFR part 312).
- 2) 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; 53: C82/1-C82/19.
- 3) 一般財団法人日本製薬医学会「臨床研究に関する提言(2009年10月16日)」
<https://japhmed.jp/%e6%8f%90%e8%a8%8020091016.pdf>
- 4) 第3.1版医法研・JAPhMed研究者主導臨床研究契約(サンプル) https://japhmed.jp/notice/thesis/_3japhmed.html
- 5) 一般財団法人日本製薬医学会「臨床研究の信頼性に関する緊急提言(2013年7月18日)」
<https://japhmed.jp/proposal20130718.pdf>
- 6) 北川雅一, 岩崎幸司, 岩本和也ほか. 日本製薬医学会における臨床研究推進と適正化を目的とした活動と, 倫理指針改正に関する提言. 臨床評価 2014; 41: 575-9.
- 7) 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(2016年1月21日)」
http://www.jpma.or.jp/about/basis/clinical_research/
- 8) 米国研究製薬工業協会「意見書: 医師主導型研究に対する製薬会社による支援の規制に関する PhRMA 原則(2014年3月11日)」
<http://www.phrma-jp.org/library/other/140311-1530/>
- 9) 欧州製薬団体連合会「契約締結による医師主導研究(ISS)への資金等提供に関する指針(2014年4月15日)」
http://efpia.jp/committee-governance/legal_comi/index.html
- 10) 厚生労働省 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会「臨床研究に係る制度の在り方に関する報告書(2014年12月11日)」
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei_189231.html
- 11) 中村健一. 臨床研究法の施行で産学連携活動はどのように変わるか?. 医療機器学 2019; 89: 396-402.