

特集 臨床研究・臨床試験の信頼性確保への取り組み

企業等が資金提供する研究者主導臨床研究における留意点（第一版）について

日本臨床試験学会 第二次臨床研究推進ワーキンググループ

樽野弘之 荒谷秀和 石田英子 池上智子 板谷由紀子 岩崎幸司 小居秀紀
大平直行 沖田成基 菊田貞雄 北川雅一 桐木英之 清水秀史 高野忠夫
田尻賢 友平裕三 野田康男 松村雅美 向出智美 毛利光子 村山敏典
山上柳太郎 山本洋一 吉田義一 吉田浩輔

JSCTR では、臨床研究に係る活動の一環として 2010 年 6 月から臨床研究推進ワーキンググループ (WG) を結成し、2012 年 6 月に「臨床研究推進ガイドライン」を作成し、研究会ホームページで公開している。しかし、その後、臨床研究に係わるガバナンスに関する多数の事件が明るみに出るに至り、そのような事件を再び起こさないためには、より質が高く、透明性を確保した臨床研究の推進のための規範が必要との考えに至った。そこで、2013 年 4 月から、第二次臨床研究推進ワーキンググループ (WG) を結成し、3 班に分かれて臨床研究の資金問題（企業、研究組織）、労務提供の問題、モニタリング・監査の問題について議論した。

各班のテーマを下記に示す。

①第一班：研究者主導臨床研究において、データの信頼性を確保するための具体的な方策について提言する。②第二班：WHO のガイドラインのフローの項目と Q & Aなどを参考にして、それぞれの項目で、注意する点などをまとめたものを検討する。③第三班：医師主導試験として企業および医師が遵守すべき規程を臨床試験推進ガイドラインで提言する（海外雑誌の投稿規程、各種規制）。

この活動を通して得られた結果を「企業等が資金提供する研究者主導臨床研究における留意点（第一版）」としてまとめた。

本留意点は、JSCTR のホームページにて広く意見を募集し、その対応も含め検討した。この留意点の特徴は、従来からも研究者主導臨床研究に関しては

多くの指針等が提言されているところであるが、企業等は資金の支援はするが、研究者主導臨床研究への労務提供を一切行わないということである。むしろ企業が資金の支援を行うにあたり、科学性、倫理性、透明性を担保するために各企業内の委員会に諮問し確認を得る手順が必要である。その際にいくつかの指摘を受ける可能性があり、安全性に関する指摘および利益相反・コンプライアンス上の指摘に関しては、研究責任者等に報告し対応を依頼することになるが、研究デザイン、評価項目、目的、解析方法及び試験体制にあたる部分に企業が意見を述べることは研究の独立性に疑念を生じる可能性があるので、企業はいつさい係わってはならないとした。また、データマネジメント及び統計・解析は、企業等や研究責任者等から独立した組織であることを証明できる手順が完備した組織で実施することとした。

なお、本留意点は、医薬品を主眼におき、研究者主導臨床研究を対象としたものである。医療機器が資金提供する研究者主導臨床研究における留意点および企業主導臨床研究（委託、共同研究）についてはさらなる検討が必要であると考え。また、本稿のパブリックコメントおよび留意点に付随している図表は、日本臨床試験学会のサイト (<http://www.j-sctr.org/>) をご参照いただきたい。

【謝 辞】本留意点にご意見をいただきました国立国際医療研究センター臨床研究センター 大津洋先生、日本臨床試験学会代表理事 大橋靖雄先生ならびに日本臨床試験学会事務局に感謝いたします。

企業等が資金提供する研究者主導臨床研究に おける留意点 (第一版)

日本臨床試験学会

今後、企業が支援を行って実施される研究者主導臨床研究の実施基準が一部法制化されるに伴い、研究計画の事前登録、事前審査、モニタリング・監査及び問題発生時の立入検査・改善命令等、臨床研究のルールが厳格化することとなった。

このため、研究責任者（研究代表者）等（以下研究責任者等）が研究者主導臨床研究を実施する場合には、予め臨床研究の質を確保するための手順書を整備しておくことが重要である。

なお、本留意点は医薬品を主眼として記載されている。

本ガイダンスは日本国内において実施される研究者主導臨床研究のうち、企業等が支援する場合の、企業および研究責任者等の留意事項をまとめたものである。

(用語の定義)

・研究者主導臨床研究（医師主導臨床研究）

研究責任者等が発案し、研究責任者等及び医療機関（研究組織）の法的責任及び倫理的責任の下に、研究責任者等が責任をもって実施する臨床研究をいう。ただし、承認申請を目的とする医師主導治験は含まない。

・研究責任者等（研究代表者）

研究者主導臨床研究の実施に関して責任を有する研究者（医師等）。

・提案書

研究責任者等が研究者主導臨床研究の支援を企業等に依頼する場合、製品（試験薬/試験機器）名、研究テーマ、研究の背景及び本研究を実施することの意義、研究デザイン、発表・論文化予定、連絡担当者及び必要研究経費等を記載し、企業等に提出する書類。

・労務提供

研究者が行わなければならない業務を肩代わりして労務を提供することであり、成果物の有無を問わない。

・謝礼

研究者主導臨床研究を実施するために企業等から実費以外の費用として、研究に参加する研究者等が受け取る費用のこと。

・患者負担軽減費

患者は臨床研究に参加することで、通常よりも来院回数が増えたり、検査等で拘束時間が長くなったことから、患者の負担を減らすために、患者に対して支払われるお金のこと。図書カードやカタログギフト等のこともある。

・研究協力者

医療機関において、研究責任者等に協力し臨床研究に係る業務を行う薬剤師、看護師その他の医療関係者のこと。外部より派遣される場合もある。通常の診療業務にのみ係る場合は、研究協力者には含まれない。例：採血・放射線撮影（臨床研究のために行われる撮影を除く）

・奨学寄附金

奨学寄附金とは大学等における教育や研究に対して、企業から資金面で支援する寄附金制度のこと。教育・学術研究の振興や活性化に重要な役割を果たす。学術研究目的の寄附をする場合には、具体的な研究目的を指定することとしており、その目的指定をする際には公競規で定める不当な取引誘引に繋がるため、自社医薬品の研究を指定しないこととしている。

・アカデミック臨床研究機関（Academic Research Organization）

研究組織で研究者主導臨床研究に係る業務の一部を研究責任医師等から受託する者。

企業等が資金提供する研究者主導臨床研究に関する基本的原則

- ・臨床研究は、ヘルシンキ宣言の倫理的原則及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守しており、疾病の原因、発症及び影響を理解するため、又は予防、診断ならびに治療（手法、手順、処置）等を改善することを目的とするものであること。
- ・研究者主導臨床研究の中には、研究責任者等から提案された研究趣旨に企業等が賛同して資金提供するものもあり、使用目的を明確にすることが必要である。
- ・企業より資金的支援を受ける場合には、その資金を研究組織及び研究責任者（医師）等に対する謝礼に充ててはならない¹⁾。
- ・研究者側と企業側の役割分担をあらかじめ契約書に規定しなければならない。
- ・契約による研究費の提供であっても、提案された臨床研究が実施されることで、支援企業等が製造または販売権を有する医薬品等（医薬品及び医療機器）の販売促進または対抗品の販売減少に明らかに繋がる臨床研究への資金提供は、公競規²⁾違反となる。ただし、臨床研究の必要性が科学的・倫理的に明確であり、得られた研究結果（エビデンス）によって自社製品の販売促進につながることは問題ない。

- 1) 契約書等に明記された各作業の労力に関する適正な人件費（Fair Market Value）は必要経費であり、「謝礼」として扱わない。ただし、研究支援を申請した研究代表者（研究責任者）の人件費は、利益相反の観点から支援できない。医療機関側で本来負うべき作業のうち、企業が資金提供する範囲を慎重に吟味すべきである
- 2) 「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」医療用医薬品製造販売業公正取引協議会、「医療機器業における景品類の提供の制限に関する公正競争規約」医療機器業公正取引協議会

1 資金提供者（企業等）としての準備

- ・企業等は企業戦略、関心ある領域及び製品に関し、あらかじめ公表することも考慮すべきである。

(理由)

- ・販売促進等に明らかに繋がる特定の研究責任者等への研究支援の偏りを避け、提案された臨床研究の評価を透明化するために、企業等は研究支援を実施する根拠を説明できるようにしておくことが重要である。

(具体例)

- ・企業等は研究費提供にあたり、研究の受付から契約までの手続き、及び契約書で規定する研究の実施、結果の公表及び資料保存までの研究者側の標準的な責務を予め規定しておくこと。
- ・企業は、医療機関側の責務が果たされていることを確認する手順書（SOP）を作成しておくこと。
- ・研究支援に係る業務活動を第三者に説明できるよう、研究責任者側及び企業側でそれぞれ業務記録

(書)を保存すること。

- ・公平に研究を募集し評価するため、可能であれば研究責任者等が直接応募できるように、企業 Home Page を使用した web での公募方法を採用することも考慮すべきである。

2 提案書を用いた、研究責任者等から企業等への説明

- ・研究責任者等は自ら提案書を作成し、企業等に対して提案を行わなければならない。
- ・研究責任者および医療機関側は、予め研究提案を行う際の手順書等を定めておくこと。

(理由)

- ・研究責任者等は、企業等からの提案でなく自らの提案であることを明示するために、自らが提案書を作成しなければならない。
- ・研究責任者等は、自ら提案した臨床研究を確実に実施できるよう手順書（SOP）等を定めておくこと。

(具体例)

- ・提案書は、研究者一人ではなく、質の高い臨床研究を実施するためには、できるだけ研究チーム全体で作成することが望ましい。
- ・研究責任者等は、あらかじめ研究全体のスケジュールを立て、計画した臨床研究が実施可能かどうか検討する。
- ・研究責任者等および医療機関等は、臨床研究を確実に実施できるようあらかじめ研究体制を構築し、手順書 (SOP) を定めておくこと。
- ・研究責任者等は、医療機関等 (例えば ARO) と協働して、研究実施に係る必要作業と必要経費を見積り、企業等に研究費提供を依頼する費用の内容と金額を検討する。ただし、研究責任者自身の研究にかかる人件費を必要経費に含めない。
- ・研究責任者等は、支払い依頼金額の見積書を企業等が設置した委員会又は第三者委員会前に提出しなければならない。
- ・研究責任者等は、研究事務局業務、研究資料作成、登録、モニタリング業務、監査業務、データマネジメント業務、有害事象報告、統計解析及び論文作成までの業務担当を明確にし、想定される実施体制を明確にすること。
- ・企業等からの臨床研究の要請に応える形で行う臨床研究は、マーケティング的な企業活動の一つとみなされており、研究の中立性が損なわれることとなるため、研究者主導臨床研究とはならない。
- ・医療機関側は、モニタリング、監査の方法も含めて手順が定められていることを確認する。

3 企業等による提案書の評価

- ・企業等が設置した委員会又は第三者委員会には、科学性・倫理性・正当な手続き・独立性の観点と資金計画に見合った提供額の妥当性を社会通念に照らし合わせて評価し、資金提供の可否を検討しなければならない。

(理由)

- ・研究者主導臨床研究に科学的根拠があり、倫理性・正当な手続き・独立性・透明性の観点および資金計画の妥当性を担保した臨床研究を支援することを示すためには、企業等が設置した委員会又は

第三者委員会に諮る必要がある。

(具体例)

- ・委員会は、提出された提案書を、倫理性・正当な手続き・独立性・透明性の観点及び実施する上で生じるリスクの観点から評価し、研究責任者等の要件も確認しなければならない。
- ・企業等は、委員会の運営手順を定めること。また、審議記録を作成し、保管・管理すること。
- ・研究責任者等からの提案から評価までの過程におけるやりとり (面談等) の記録についても、企業等が設置した委員会又は第三者委員会に提出することが望ましい。
- ・企業等は、提案書より想定される実施体制及び利益相反について確認すること。
- ・企業等が設置した委員会又は第三者委員会には、プロモーションに携わる関係者 (営業・マーケティング部門等) の一切関与を禁止すること。

4 企業等による労務提供

- ・企業等は研究者主導臨床研究への労務提供を一切行わない。

(理由)

- ・企業等の関係者が労務提供をした場合、研究者主導臨床研究結果の信頼性や中立性が損なわれることになる。

(具体例)

- ・企業等自らは、研究の主体性に疑念を生じさせないように、計画書作成、関連する文書、各種手順書作成、データマネジメント、モニタリング、統計解析及び論文執筆等の作業を一切実施しない。
- ・試験薬の提供、自社のみで測定できる特殊検査、健康保険適応にならない検査類の提供などの協力は、契約下で企業等が実施、提供することは可能である (高額な場合は検討を要する)。
- ・企業等の関係者が、症例選択、データ回収及び統計解析に係ることは、臨床研究の信頼性を損なう行為であるため、一切関わらない。

5 研究者主導臨床研究の実施計画書等の作成及び審査

- ・実施計画書，説明文書及び同意書は研究責任者等が自ら作成しなければならない。
- ・研究責任者等は，倫理審査委員会及び利益相反委員会の規定に従い，審査書類を提出し審査を受ける。

(理由)

- ・実施計画書，説明文書，その他必要な手続書は研究責任者等が作成すべきで，企業側は一切関わらない。

(具体例)

- ・研究責任者等との面談，会合があればその記録を保存する（実施計画書作成経緯を残す）。
- ・企業側は，倫理審査委員会で審議された完成版，修正版等を含めて全ての版（作成途中は除く）の実施計画書の複写を入手すること。
- ・各企業は，各企業の委員会による指摘（研究デザイン，評価項目，目的，解析方法及び試験体制などに係らない部分），安全性に関する指摘および利益相反・コンプライアンス上の指摘に関しては，研究責任者等に報告する義務がある。ただし，委員会等により否認された場合，研究の独立性に疑念を生じる可能性があるため，研究デザイン，評価項目，目的，解析方法及び試験体制にあたる部分への示唆となる報告は行ってはならない。
- ・研究責任者等は，企業等への安全性情報の提供等，必要な情報（安全性情報の企業等への報告手順を含む）の提供義務がある。

6 研究者主導臨床研究の契約形態

- ・研究者主導臨床研究への企業等の研究支援は，契約に基づき実施しなければならない。

(理由)

- ・医療用医薬品製造販売業公正競争規約運用基準「寄附に関する基準」及び製薬協通知平成 26 年 4 月 22 日付けで示され，企業等の研究支援は奨学寄附金によるものではなく，契約に基づき実施しなければならない。このため，奨学寄附金を研究者主導臨床研究運用の費用として支払うのは不適

切である。

(具体例)

- ・契約形態は，研究支援契約，共同研究契約等幾つかの形態はあるが，契約の名称にとわられず，役割分担等を定めた契約内容が重要である。具体的には，医薬品企業法務研究会（経済法研究部会）・日本製薬医学会が作成した研究者主導臨床研究契約（サンプル）を参考にすること。
- ・臨床研究を企業等が支援する場合，研究者主導臨床研究のコストを適正化するために，研究組織への費用支払はマイルストーン支払，又は実費支払いのいずれかとする。
- ・医療組織は，希望する研究費が妥当な金額であることを説明できるよう，研究実施の各工程に要するリソースとして，単価を示した費用項目リストを作成すること。
- ・医療組織は企業等が提供した費用の残りを不当な金銭の受領とならないように，返還しなければならない。
- ・医療組織等および企業等は，従来の寄附金との違いを明確にするため，提供する研究費が寄附金と受け取られないよう，事務手続き等の経費も含め可能な限り直接経費として計上すべきであること。
- ・研究責任者等の責務として，間接経費の根拠及びその用途について合理的な説明が必要であること。
- ・企業等は，支払う費用に見合った対価を研究責任者等より入手しなければならない。
- ・医療組織等は，研究責任者等が本研究の責務を継続できなくなった場合，直ちに企業に書面で通知のうえ，遅滞なく倫理審査委員会および企業の承認を得て，後任の研究責任者等を決定する。研究責任者等が不在の場合は，本研究を中止する。

7 臨床研究の登録

- ・研究責任者等は，臨床研究及びその計画と結果や成果物を，公開されているデータベースに登録しなければならない。

(理由)

- ・研究責任者等は，臨床研究及びその計画と結果や

成果物をデータベース及び論文等にて適切に公表しなければならない。また、公表については企業等が確認しなければならない。

(具体例)

- ・研究責任者等は、ヘルシンキ宣言に従い、臨床研究の計画概要を、最初の被験者を募集する前に一般的にアクセス可能なデータベースに登録しなければならない。企業等は、データベースの資金源に名称が記載されていることを確認しなければならない。
- ・予想に反する結果が出た場合も、その結果は、データベース等に公表しなければならない。
- ・研究責任者等の異動による変更および中断・中止等を届けなければならない。

8 臨床研究の開始と安全性報告

- ・研究責任者等および企業等は、倫理委員会の審議結果及び利益相反委員会の意見を確認しなければならない。

(理由)

- ・研究責任者等が臨床研究を適切に実施することを確認するために、企業等は倫理委員会の審議結果及び利益相反委員会の意見を確認しなければならない。

(具体例)

- ・研究責任者等および企業等は、倫理委員会が承認した実施計画書（版管理）を保存すること。
- ・臨床研究推進の責任は研究責任者等にあり、進捗状況、並びに契約書、倫理指針遵守状況について企業等に適切に継続して報告する必要がある旨を契約書に定めなければならない。

- ・研究者側は、重篤な有害事象等の報告に関し、法規制および契約を遵守して行う義務がある。企業等は、遵守状況を確認しなければならない。

(理由)

- ・研究責任者等には、医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 2 項における厚生労働大臣への副作用等の報告義務、および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針における重篤な有害事象等の発生について医療機関の長、共同医療機関、厚生労働

大臣等への報告義務が課されている。

(具体例)

- ・臨床研究実施中に生じた重篤な副作用に関しては、人を対象とした医学系研究に関する医学研究に従っての報告に加え、企業等（あるいは当該医薬品等の製造販売業者）に報告する必要がある旨を契約書に定めなければならない。

9 医療機関側及び企業側の臨床研究データの取り扱い

- ・データマネジメント及び統計・解析は、企業等や研究責任者等から独立した組織であることを証明できる手順が完備した組織で実施すること。

(理由)

- ・データ改竄、捏造を避け、不正のない統計解析を実施するために、データへのアクセス権について明確にするなど、データマネジメント及び統計解析を研究責任者、企業等から独立して実施すべきである。

(具体例)

- ・データマネジメント等を外部に委託する場合を除き、研究者側がデータマネジメント等を独立させる場合、その責任範囲及びデータへのアクセス権を明確にし、倫理審査委員会においてその研究体制を確認する必要がある。
- ・企業は研究結果及び結果の解釈に対し、バイアスの入らない科学的な見地以外で介入することはできない。
- ・統計解析するデータは、モニター等によって直接閲覧または間接閲覧により資料が確認されたものであることが極めて重要であること。
- ・臨床研究は、事前に実施計画書に記載された方法に基づき解析が実施される必要があり、終了後あるいは実施中の解析方法の変更は、予め定めた手順に従って対応することが必要であること。
- ・企業等が、データマネジメント及び統計解析及びそれらをまとめた学会発表や論文投稿に係ることは研究結果にバイアスを生ずる可能性があり、これらの行為を厳に慎むべきであるが、企業等は、論文等に資金提供者として名称が記載されている

ことを確認しなければならない。また、未承認薬の場合は、企業等が事前確認を実施することは許容される。

10 臨床研究の終了

- ・医療機関側は、研究資金を受けた企業に対して、成果物（臨床研究実施報告書他、可能であれば会計報告書を含む）を提出しなければならない。また、企業側は、その内容を確認することが必要である。

(理由)

- ・研究責任者等は、企業等に成果物として臨床研究実施報告書（可能であれば会計報告書を含む）を提供しなければならない（論文には対価性がなく、報告書が必要である）。
- ・結果の如何によらず企業は必須であり、企業等は、研究責任者等が結果を公表することについて、正当な理由もなく差し止めることは出来ない。
- ・企業等は、論文公表に際して、知的財産保護の理由を除き、正当な理由なく内容の修正、公表時期の変更を要請してはならない。
- ・企業等が知財権保護のため研究発表を一時的に保留する場合、研究責任者等の間で発表できる時期を協議し、無期限に保留することは避けること。
- ・試験を登録した IRB への結果の記入を忘れずにを行い、試験を完了させなければならない。

11 文書の保管

- ・医療機関側および企業側は、各種指針、規定等に従って必ず保存する。

(理由)

- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針または ICH-GCP に従って、医療機関側の説明責任を果たすための資料等の保存義務があり、医療機関は各種文書及びデータ等を必ず保存しなければならない。また、企業は保有する関連資料等を保存すること。

参考資料

- ・「ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫

理的原則」WORLD MEDICAL ASSOCIATION (2013 年 10 月フォルタレザ総会 (ブラジル) で修正)

- ・“Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP) Guidance for Implementation” World Health Organization 2002
- ・「臨床研究推進ガイドライン Ver.1.0 (1 July 2012)」日本臨床試験研究会 臨床研究推進ワーキンググループ
- ・「第 3 版医法研・JAPhMed 研究者主導臨床研究契約 (サンプル)」
医薬品企業法務研究会ホームページ：
http://www.ihoken.or.jp/whats_new/detail.php?div=in&wno=71
一般財団法人 日本製薬医学会ホームページ：
http://japhmed.jp/notice/thesis/_3japhmed.html
- ・“Best Practices Guideline” Initiated-Sponsored Research Association (IISRA) ACRP (May 2010)
- ・「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」日本製薬工業協会 2011.1.19
<http://www.jpma.or.jp/about/basis/tomeisei/tomeiseigl.html>
- ・「製薬企業等による臨床研究支援のあり方に関する基本的考え方」日本製薬工業協会 2014 年 4 月 22 日
- ・「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」米国研究製薬工業協会 (PhRMA) 平成 26 年 3 月 11 日
- ・「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」：欧州製薬団体連合会 (EFPIA Japan) 2014 年 4 月
- ・「日本医学会 医学研究の COI マネージメントに関するガイドライン」日本医学会 利益相反委員会
- ・2014 年 2 月改訂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」平成 26 年 12 月 11 日
- ・文部科学省、厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」平成 26 年 12 月 22 日
- ・文部科学省、厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ガイダンス 平成 27 年 2 月 9 日

西暦 20 年 月 日

殿

印

臨床研究提案書

下記の臨床研究について、研究支援の検討を依頼致します。

製品名		
研究テーマ		
研究責任者		
研究の背景及び 本研究を実施すること の意義		
研究目的		
試験 デ ザ イ ン	対象患者	
	デザイン	☐ 介入研究（他の治療法との比較研究 ☐ あり ☐ なし） ☐ 観察研究〔コホート（ ☐ 前向き ☐ 後向き）、 ☐ ケースコントロール〕 ☐ データベース研究、 ☐ 医療経済評価 ☐ その他（ ）
	主要評価項目	
	副次評価項目	
	症例数	例
	研究期間	年 月～ 年 月（ ヶ月）
研究費		提供依頼する研究費でカバーされる作業内容 費用総額 例） CRC 費用、事務局費用、DM 費用、モニタリング費用、解析費用等
結果の公表		【目標としている学会・雑誌等】有 （英文・和文）・未 定
備考		研究解析責任者（予定） データセンター（予定） 研究事務局（予定） AOR/CRO/SMO 等の利用（予定） その他

予算書案

項目	単価 (円)	個数(回、人、例)	金額(円)
人件費(事務局)			0
〇〇業務			0
△△業務			0
消耗品費			0
印刷費			0
通信費・送料			0
会合費(研究会)			0
プロトコル検討会			0
中間報告会			0
〇〇会			0
交通費			0
検査費			0
〇〇			0
× ×			0
材料費			0
△△			0
登録時			0
イベント調査時			0
〇週時フォロー			0
データマネジメント(外注)			0
統計解析(外注)			0
投稿関連費			0
〇〇大学間接費(〇〇の総額の xx%)			0
			0
総合計	0	0	0