

## 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) (案)

日本臨床試験学会

今後、研究者主導臨床研究の一部法制化に伴い、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が予想されている。

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自ら実施する場合には、法制化に鑑み、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。

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

本来研究責任者等が行わなければならない研究業務を、無償で企業等に行ってもらふ行為のこと。(企業等が提供する無償の労働行為)

### ・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、研究参加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りすることから、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、研究協力者には含めない。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自社医薬品の研究を指定しないこととしている。

---

## 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し、予防、診断ならびに治療（手法、手順、処置）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は、研究責任者等から提案された研究趣旨に企業等が合意して資金提供するものであり、使用目的を明確にすることが必要である。
- ・ 研究組織及び研究責任者（医師）等への謝礼は禁止しなければならない<sup>1)</sup>。
- ・ 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、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<sup>2)</sup>違反となる。ただし、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、興味の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。
- ・ 研究支援に係る業務活動を第三者に説明できるよう、医療機関側及び企業側でそれぞれ業務記録(書)を保存する。
- ・ 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HP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、予め手順書等を定めておく。

(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、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、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を誰が担うのか検討し、想定される実施体制を明確にする。
- ・ 企業等からの臨床研究の提案は、マーケティング的な企業活動の一つであり、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・独立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は、上記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・独立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、委員会の運営手順と委員長を定めること。また、審議記録を作成し、保管・管理する。
- ・ 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。

## 4 企業等による労務提供

・企業等は臨床研究への労務提供を行わない。

(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)

- ・研究の主体性に疑念を生じさせないよう、計画書作成、関連する文書、各種手順書作成、データモニタリング、統計解析及び論文執筆等の作業を企業等が自ら実施しない。
- ・試験薬の提供、自社のみで測定できる特殊検査、レセプトで除外される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、これを行わない。

## 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、その他必要な手順書は研究責任者等が作成し、企業側はこれらの書類作成に関わってはいけない。
- ・企業等が主体となって実施する臨床研究や販売促進の臨床研究と誤解されないように、企業等が研究の提案やデザインの根幹部分に原則として関わってはいけない。

(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(実施計画書製造作成の記録を残す)。
- ・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。
- ・各企業は、各企業の委員会による指摘(研究の根幹に係らない部分)、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、研究の根幹に関わる部分について研

究責任者等に示唆を与えると、研究の独立性に疑念を生じる。

- ・ 研究責任者等は、企業への安全性情報の提供等、必要な情報(安全性情報の企業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、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。

(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。
- ・ 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、又は実費の請求支払のいずれかとする。
- ・ 医療機関は、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。
- ・ 医療機関は企業等が提供した費用の残りを利益供与とならないように、返還しなければならない
- ・ 医療機関等および企業等は、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。
- ・ 研究責任者等の責務として、間接経費の用途について合理的な説明が必要である。



## 7 臨床研究の登録

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>・ 研究責任者等は、臨床研究とその結果や成果物を、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。</li></ul> |
|---|

(理由)

- ・ 臨床研究の計画概要及び研究結果は、データベース及び論文等にて適切に公表することが重要である。

(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する必要がある。

## 8 臨床研究の開始と安全性報告

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>・ 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。</li></ul> |
|--|

(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)

- ・ 倫理委員会が承認した実施計画書(版管理)を保存する。
- ・ 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ておくことが望ましい。

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>・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。</li></ul> |
|---|

(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、倫理指針等に従っての報告に加え、必要に応じて、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ておくことが重要である。

## 9 医療機関側及び企業側の臨床研究データの取り扱い

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>・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。</li></ul> |
|---|

(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。
- ・予想に反する結果が出た場合、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企業が介入することはできない。
- ・統計解析するデータは、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。
- ・研究組織はデータの取り扱いについて予め手順を定めておくことが重要である。
- ・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。

- ・ 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。
- ・ 研究責任者等及び企業等のデータ固定前のデータベースへのアクセスを禁止する。また、企業等による統計解析を禁止する。

## 10 臨床研究の終了

・医療側は、資金提供を受けた企業に対して、成果物として臨床研究実施報告書(可能であれば決算報告書を含む)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(可能であれば決算報告書を含む)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)
- ・ 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、研究責任者等の中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。

## 11 文書の保管

・医療機関側および企業側は、各種文書及びデータ等については、臨床研究の質の担保及び税務対応のため、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研究に関する倫理指針または ICH-GCP に従って、研究実施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する。  
また、企業等も税務調査のため、企業が保有する関連資料等を保存する義務がある。

## 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2版(JAPhMed版)医師主導臨床研究に関する契約(サンプル)」一般財団法人日本製薬医学会ホームページ(JAPhMed): <http://japhmed.jp/>
- ・ 「臨床研究に関する倫理指針」厚生労働省(平成20年7月31日全部改正)
- ・ “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

2014年11月7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