

第7回 DIA 日本年会

グローバル開発における日本の役割・日本の貢献 大学・研究機関・企業での臨床試験の実際 企業側からの臨床研究支援のあり方

ヤンセンファーマ株式会社 事業開発部
サイエンティフィック・リレーションズ・オフィサー
一般財団法人日本製薬医学会 理事長 今村 恭子

私はヤンセンファーマの正社員ですが、本日は日本製薬医学会としてお話しさせていただくことを、あらかじめお断りしておきます。

会場の受付で日本製薬医学会のパンフレットと提言集をご覧になったかと思いますが、本日のお話は「臨床研究に関する提言」です。今回の提言の前提である、医師が主導して行う市販薬に関する臨床研究に対して、製薬企業が支援する際に気を付けたほうが良い点についてお話しさせていただきます。

この提言は——①提言を作成するに至った背景 ②現状 ③製薬医学会として推進するアクションプラン——の3つで構成しております。昨年の発表以来、いろいろなところでお話しをさせていただきました。提言は日本製薬医学会のウェブサイトにも掲載しておりますので、ぜひ一度読んでいただければ大変ありがたく思います（表1）。

図1に示した①背景 ②現状 ③アクションプランのうち、今回特にお話しするのは、図1の一番下に示される「製薬企業による経済的支援」についてです。

2009年12月の臨床薬理学会で発表された澤田らのデータを一部引用しますと（表2）、この研究では、循環器のエンドポイント（end point）を持つ試験研究119本に関するアンケート

表1 JAPhMed's Statement on Clinical Research

Scope : For clinical studies

- Using approved drug/therapeutics, AND
- Initiated by physician seeking for further evidence

Structure :

- Background
- Current status and issues
- Action plans promoted by JAPhMed

Publication and Presentation :

- Press released on Oct 16th, 2009^{*}
 - Homepage posted : <http://japhmed.jp/proposal/>
 - (http://japhmed.jp/english/whats_new/recommendations_on_clinical_research.html)
 - Published in medical journal 'Medicina' Feb 2010^{*} issue
 - Published in weekly medical newspaper 週刊医学界新聞 Feb 15th issue
 - Panel discussion at Japanese Society of Clinical Trial and Research (2010/1/22)
 - Presented at Japanese Hospital Pharmacists Association (2010/1/16 : Tokyo, 2010/2/13 : Osaka)
 - Presented at trial seminar 'J&T 治験塾' (2010/1/29)
-

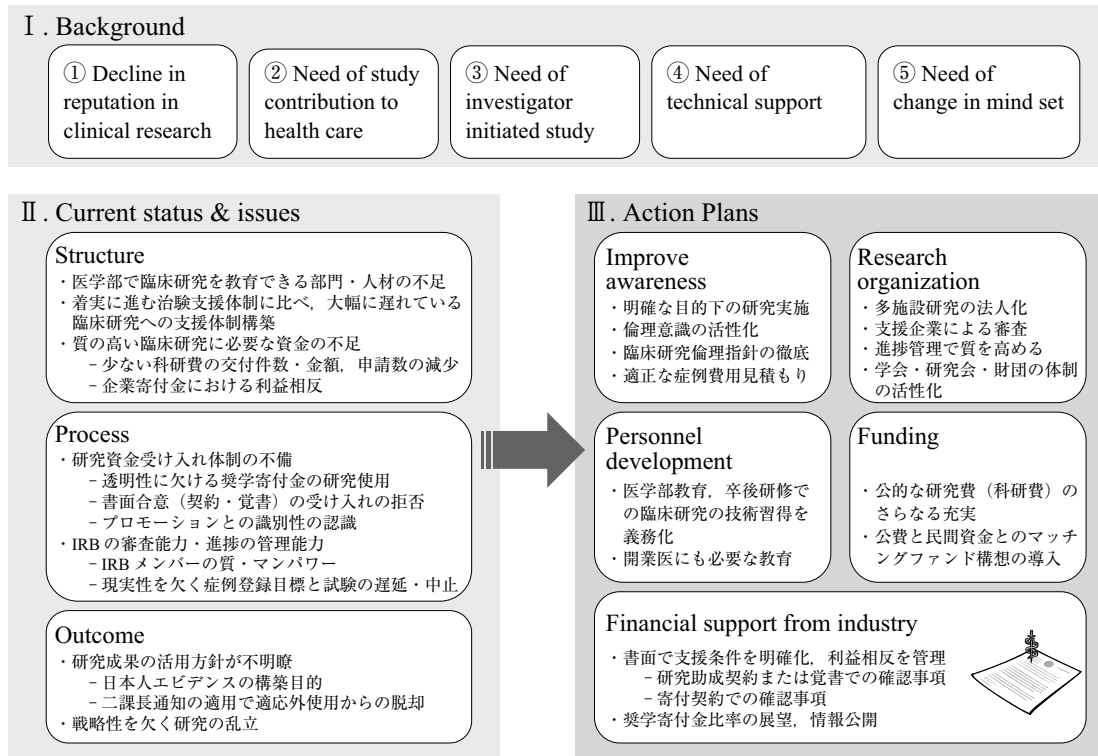


図 1 JAPhMed Statement on Clinical Research

表 2 Funding of mega study : Almost half of the studies funded by drug companies

30th Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics

(Dec 15th 2009')

Symposium-14 : Building infrastructure for mega study ; Rule, Fund, COI

- Questionnaires sent to investigators by Sawada et al (Tokyo Univ)
 - 119 studies with cardiovascular endpoint
 - 63 of them responded to survey
- Source of funding
 - 21 studies funded by public organization (33.3%)
 - 25 studies funded by foundation (39.7%)
 - 16 foundations agreed to disclose original source of funding
 - All of 16 foundations received funds from private organization
- In total, almost half of the studies were (directly and indirectly) funded by drug companies.

トを行い、約半数の63件について回答が得られました。詳しくは学会の研究発表をご覧いただくとして、研究資金源に関する質問に対しては、約1/3が科研費などの様々な公的資金、さらに1/3強は財団からの資金、との回答でした（このうち16の財団から得られた回答によると、その資金源はすべて民間からの資金でした）。残りの3割近くはセルフ・ファイナンス（self financing）というカテゴリーで、個人的な資金で臨床研究を賄うのは想定しにくい

め、こちらにも何らかの寄附金が入っているかと思われます。つまり、民間の資金援助なくして臨床研究を進めるのは難しい、というのが今日の実態です。

製薬企業と医師との関係については世間でもとかく話題になるところですが、医師主導といっても「本当に医師が主導しているのか?」「裏では製薬企業がいろいろやっているのではないか?」との疑惑も絶えません。いわゆる「スポンサーシップ (sponsorship)」の問題です。テレビコマーシャルのスポンサーとは違い、臨床研究試験のスポンサーシップでは、例えば医師主導治験であれば治験届の提出に関連する法的な責任が発生し、研究全体を賄う資金の調達管理能力が求められます。また臨床研究で入手するデータについて、今日の個人情報保護や被験者保護の観点に立ってきちんと管理することもスポンサーの役割です。つまり、こういう責務を果たしている人こそが臨床研究の実質的なスポンサーであるといえます。

それに対する支援のあり方ですが、寄附として行う場合と、日本製薬医学会が提唱する研究助成契約を通して行う場合の2つがあります(表3)。

現在の主な資金支援の流れとしては、まず企業から奨学寄附金として直接提供される場合があります。また、大手の製薬企業は多くが財団を設立しており、その財団経由で間接的に研究費が提供される場合もあります。対象は基礎研究であることも多いようですが、独自のサイエンティフィック・アドバイサリー・コミッティー (scientific advisory committee) の評価に基づいて支援されるようです。さらに、第三者的な財団を通しての一見すると迂回的な資金提供もあります。

一方、海外では書面でのファンディング・アグリーメント (funding agreement) に基づいて資金が提供されています。日本と同様に、寄附とは基本的にノー・リターン・オン・インベストメント (no return on investment), つまり見返りを期待しない行為とされています。しかし、ファンディング・アグリーメント (funding agreement) に基づく契約を通しての支援では、資金の提供に対してスタディ・レポート (study report: 研究報告書) とタイムリーな安全性情報の提出が要求されます。

どちらの場合でも、今日の社会の見方は厳しく、「利益相反」を無視できない世の中になってきています。製薬企業と医師は、処方によって売上が伸びるといって、商品(薬)の売り手と買い手の関係にあり、そこに寄付金が入れば何らかの口約束があるのではないかと疑われるのはやむを得ないところです。従って、寄附にしる、研究助成契約にしる、少なくとも説明責任を果たせるようにしておかなければならないと我々は考えています。もちろん寄附として提供する場合は何ら見返りを期待しないのが本来の姿であり、フィランソロピー (philanthropy: 社会貢献) の観点からの寄附が行われるのは国としても歓迎すべきことですが、臨床研究の実施に際しては、研究情報の共有、特に被験者保護の観点から情報共有できる環境を実現するためにも、何をやろうとしているのか、それに対してどういう支援をしようとしているの

表3 Question from the Public

-
- Who is 'initiating' the study?
 - Investigator or Company?
 - Who is 'sponsoring' the study?
 - Legal responsibility (in IND registered study)
 - Financial responsibility (public or private)
 - Data ownership (responsible for management)
 - How to support?
 - Donation
 - Grant upon funding agreement
-

かを文書化して、皆に分かりやすいようにすべき、というのが我々の主張です（表4）。

寄附の場合は使用用途が特定されないで、寄附金額の妥当性を保証するものもなく、プロモーション目的ではないかと思われても反論できる根拠が持てず、なにより研究の実施に対するアカウントビリティ（accountability：説明責任）もありません。一方、研究助成契約に基づく場合は、治験と同様にまず始めに研究計画があり、IRB（Institutional Review Board：治験審査委員会）で審査され、その承認に基づいて支援が提供されます。しかし、寄附の場合は研究計画を特定できず、責任も明確でないため、資金調達的手段として臨床研究に適用するのは非常に難しいと考えます（表5）。

日本製薬医学会の提言では、研究助成契約には表6のような条項を盛り込む必要があるとしています。治験契約を経験した方には容易に理解できると思いますが、ほとんど共通しています。違うのは、「企業が主導」して研究するのではなく、「医師が主導」して研究する点で、

表4 Social view on support provided by for-profit company

<ul style="list-style-type: none"> • Type of financial support <ul style="list-style-type: none"> – Donation (no return on investment) <ul style="list-style-type: none"> • Provided from company • Provided from adjunct foundation financed by company • Provided from 3rd party foundation converting money donated from company – Grant on funding agreement for specified purpose <ul style="list-style-type: none"> • Provided from company, requiring study report and safety information • COI seen by public today <ul style="list-style-type: none"> – There is no ‘safe harbor’ in supporting from for-profit company. <ul style="list-style-type: none"> • Anything may stimulate more prescription, call public scrutiny. – Critical, if unable to meet information disclosure <ul style="list-style-type: none"> • If not of philanthropic nature, better to specify in writing
--

表5 Donation vs Grant on Funding Agreement

	Donation	Grant on FA
Study specification	Implicit	Explicit
Progress/Milestone	Unknown	Known
Timely safety reporting	Impossible	Possible
Budget rationale	Unknown due to invisible planning	Fair market value upon visible planning
Differentiate from promotion	Unlimited potential for prescription	Self limiting use upon written protocol
Identification of study execution	Only brief report (for proof of execution)	Periodical report and final report
Amount, number of subjects	Usually inexpensive, numerous subjects	Reasonably expensive, limited number of subjects
Accountability	Irresponsible	Responsible

表 6 List of terms to be included in Funding Agreement – example –

<input type="checkbox"/> Name, Address of site & investigator <input type="checkbox"/> Name, Address of company <input type="checkbox"/> Preface <input type="checkbox"/> Subject matter of agreement <input checked="" type="checkbox"/> Accept sponsor legal responsibility <input checked="" type="checkbox"/> Exclude company responsibility (IRB・IC・monitoring・compliance・ registration, etc) <input type="checkbox"/> Obligation of sponsor <input type="checkbox"/> Status report and data exchange <input type="checkbox"/> Funding (milestone payment, return of fund) <input type="checkbox"/> Provision of investigational product <input type="checkbox"/> Pharmacovigilance, safety reporting	<input type="checkbox"/> Audit right by company <input type="checkbox"/> Authority inspection <input type="checkbox"/> Data ownership, publication right, review before submission <input type="checkbox"/> Results posting <input type="checkbox"/> Period of contract validity <input type="checkbox"/> Termination <input type="checkbox"/> Insurance/Indemnity and Damage Liability/ Litigation <input type="checkbox"/> Confidentiality <input type="checkbox"/> Conflict of interests <input type="checkbox"/> Assignments <input type="checkbox"/> Independent contractor <input type="checkbox"/> Amendments <input type="checkbox"/> Dispute resolution & Applicable Law <input type="checkbox"/> Severability <input type="checkbox"/> Waiver <input type="checkbox"/> Signatories
--	---

表 7 FAQ to support studies using marketed drug

-
1. Cannot develop agreement due to poor university acceptance. Is it true?
 大学の受入体制が整備されていないため、委受託契約が締結できない？
 2. We cannot pay Shogaku Kifukin to obtain evidence for company products (violation to promotion code). How to get around?
 自社製品の evidence を得るための臨床研究に奨学寄附金を払うことは、公正競争規約違反である？
-

スポンサーとしての責務は主導者側（つまり、企業側ではなく医師側）が担うことを明確にする必要があります。

本日は、テイク・ホーム・メッセージ（take home message：重要事項）としてご理解いただきたい点が2つあります。この提言活動を始めて約1年になりますが、その間によく受けた質問が次の2つです：第1は、「企業が提言どおりに契約しようとしても、大学側から『契約した前例がありません』といわれて拒否され、困っている」ということです。第2は、「公正競争規約規制のため、寄附金でないと資金を提供できないのでは？」と考える人が多いということです（表7）。いずれも誤った理解・認識だと思しますので、ご説明させていただきます。

第1の「大学側の受け皿がない」について、実際に製薬医学会のメンバーが東京・愛知・京都にある28大学に訪問調査したところ、基本的にすべての大学で「受託研究契約あるいは共同研究契約という契約を締結して、臨床研究を実施することは可能」との回答を得ました。ただし、確かに前例がないことなので相談窓口を探す苦労や、かなりの説明が必要となる施設も現実にはありますが、大学病院でも研究助成契約は実施可能であることを確認できています。治験を受託している以上、契約に基づく研究の実施ができないはずはないのですが、念のため確認した次第です（表8）。

実際に、UMIN（University Hospital Medical Information Network：大学病院医療情報ネットワーク）の臨床試験登録のレジストリをご覧いただくと、表9のように、各社の資金により、

表8 FAQ to support studies using marketed drug – Our understanding –

1. Cannot develop agreement due to poor university acceptance. Is it true?

大学の受入体制が整備されていないため、委受託契約が締結できない

Asked to 28 universities in Tokyo, Aichi, Kyoto
東京、愛知、京都の28大学に訪問・調査



All universities say it's possible to develop clinical research agreement either by consignment contract or co-development contract, although difficult in finding department in charge and require detailed explanation in some sites.

全大学で、委受託研究契約又は共同研究契約を締結して臨床研究の実施契約が可能、但し、担当窓口探しに苦慮したり、十分な説明が必要な施設もあった。

表9 Registered information in clinical study registry (UMIN)

Many companies funding study using their products

UMIN-CTR (Period : 2008/1/1 ~ 2009/1/19, all 680 studies)

試験名 Study Name	対象疾患 Target Disease	実施者 Principal Investigator	研究費提供 組織 Funded By	使用薬剤 Drug Used	使用薬剤 メーカー Manufacturer	再 査 Re- exam	
UMIN000 001080	J-NAVI	2型糖尿病	東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科	アステラス	Telmisartan	アステラス	未
UMIN000 001093	C型慢性肝炎患者の耐糖能におよぼす分岐鎖アミノ酸の効果	インスリン抵抗性を伴うC型慢性肝炎	金沢大学大学院医学系研究科恒常性制御学	味の素ファルマ	リーバクト	味の素ファルマ	未
UMIN000 001082	ステロイド誘発性骨粗鬆症に対するアレンドロネート週一回製剤と連日製剤との比較	ステロイド誘発性骨粗鬆症	慶應義塾大学	帝人	アレンドロネート	帝人	未
UMIN000 001114	アトルバスタチンによる積極的脂質低下療法が頸動脈プラークに及ぼす影響についての臨床研究	頸動脈狭窄症	岐阜大学大学院医学系研究科脳神経外科学分野	ファイザー	アトルバスタチン(リビトール)	ファイザー	未
UMIN000 001327	J-EVOLVE	2型糖尿病	東京慈恵会医科大学	寄付金(営利企業)	humalog mix	リリー	未
UMIN000 001321	IMAX	中等度リスク表在性膀胱癌	東京女子医科大学泌尿器科	日本化薬	イムシスト	日本化薬株式会社	未
UMIN000 001402	J-Collection	1型糖尿病	東京慈恵会医科大学	寄付金(営利企業)	インスリンデテミル及びインスリンラルギン	インスリンデテミル(ノボ)、インスリンラルギン(サノフィ)	未
UMIN000 001490	プロメテウス I	大腸癌	株式会社ヤクルト本社	ヤクルト本社	mFOLFOX6 (エルプラット + 5-FU/1-LV) + ペバシズマブ	エルプラット (ヤクルト本社)、ペバシズマブ (中外)	未
UMIN000 001574	アテローム血栓症における抗血小板剤クロピドグレル低反応性に関する研究 (McLORDD 試験)	安定期アテローム動脈硬化症患者	McLORDD 事務局	第一三共	クロピドグレル	サノフィベンティス	未
UMIN000 001644	スギ花粉症に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液の常用点鼻治療と頓用点鼻治療の比較	スギ花粉症	山梨大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	シェリング・プラウ	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液 (ナブネックス点鼻液)	シェリング・プラウ	未

それぞれの企業の市販薬を使った研究がたくさん行われています。ここでは再審査期間内の新薬に関する研究をリストアップしましたが、多くの研究がこのように製薬企業の援助のもとに計画されているのが実態です。恐らく、今の段階ではこれらはすべて寄附金として提供されていると思われませんが、製薬医学会としては今後このような研究は研究助成契約を結んだ上で進めていただきたいと考えています。

次に、医療用医薬品製造販売業公正取引協議会についてですが、「自社製品のエビデンス (evidence) を得るための臨床研究に寄附金を払うことは公正競争規約に違反している」というのは全くそのとおりです。寄附に見返りを期待してはいけない訳ですから、「希望するデータを出してもらおうお返しに寄附をする」のは違反であることは明白です。そもそも公正取引委員会が監視勧告しているのは、そのような寄附行為なのです。処方を増やすためや欲しいデー

タを出してもらうためにやる寄附行為は当然制限され、「公正取引委員会告示第 54 号 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」違反であるとして明確に戒めています。製薬企業と医師（処方者）の間にはいろいろなやりとりが発生しますが、公正取引委員会の制限を受けない事例は表 10 のとおりです。一方、規約に違反しないほうの景品類または経済上の利益の適用事例は表 11 に再掲するとおりで、医療機関等に依頼した医

表 10 FAQ to support studies using marketed drug – Our understanding –

2. We cannot pay Shogaku Kifukin to obtain evidence for company products (violation to promotion code). How to get around?

自社製品の evidence を得るための臨床研究に奨学寄附金を払うことは、公正競争規約違反である。



Restriction on donation
(Inducing prescription)
寄附に適用される制限
(取引誘引)

Research funding (not donation)
is out of scope (寄附ではない)
研究費の提供は規約の対象外

(提供が制限されない例)

第 5 条 この規約に違反しない景品類又は経済上の利益の提供を例示すると、次のとおりである。

- (1) 医療機関等における自社の医療用医薬品の使用に際して必要な物品若しくはサービス又はその効用、便益を高めるような物品若しくはサービスの提供
- (2) 医療用医薬品に関する医学・薬学的情報その他自社の医療用医薬品に関する資料、説明用資材等の提供
- (3) 施行規則で定める基準による試用医薬品の提供
- (4) 医療機関等に依頼した医療用医薬品の製造販売後の調査・試験等、治験その他医学、薬学的調査・研究の報酬及び費用の支払
- (5) 医療機関等を対象として行う自社医薬品の講演会等に際して提供する華美、過大にわたらない物品若しくはサービスの提供又は出席費用の負担

表 11 FAQ to support studies using marketed drug – Our understanding –

Research funding (not donation) is out of scope of code of practice
(寄附ではない) 研究費提供は規約の対象外

(提供が制限されない例)

第 5 条 この規約に違反しない景品類又は経済上の利益の提供を例示すると、次のとおりである

- (1) 医療機関等における自社の医療用医薬品の使用に際して必要な物品若しくはサービス又はその効用、便益を高めるような物品若しくはサービスの提供
- (2) 医療用医薬品に関する医学・薬学的情報その他自社の医療用医薬品に関する資料、説明用資材等の提供
- (3) 施行規則で定める基準による試用医薬品の提供
- (4) 医療機関等に依頼した医療用医薬品の製造販売後の調査・試験等、治験その他医学、薬学的調査・研究の報酬及び費用の支払い
- (5) 医療機関等を対象として行う自社医薬品の講演会等に際して提供する華美、過大にわたらない物品若しくはサービスの提供又は出席費用の負担

(Example of non-restriction)

Article 5 : Followings are the examples of non-restricted goods and monetary benefit

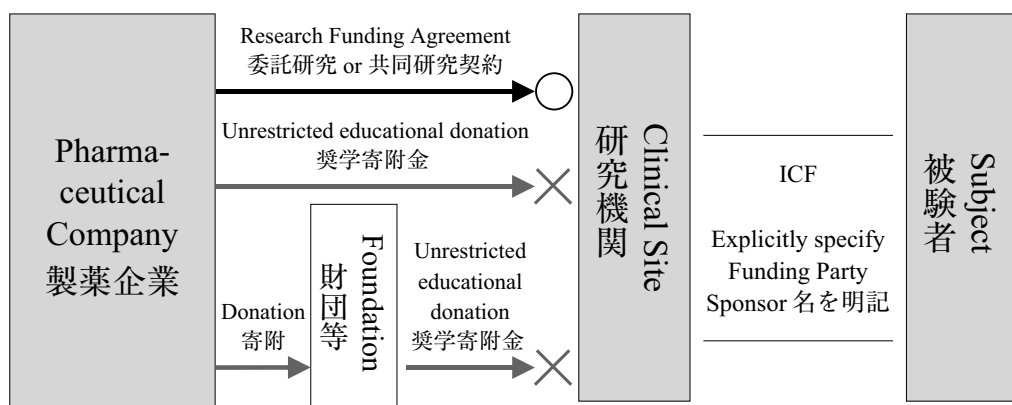
- (1) Goods or services upon use of products at sites, and those to improve their utility and benefit
- (2) Materials and medical information package regarding products
- (3) Drug sample compliant to implementing regulations
- (4) Payment of reward and cost of trials and other medical & pharmaceutical research/ investigation such as post-marketing surveillance/trial upon contract with sites
- (5) Providing goods and services or payment of attendance cost of not too generous amount upon promotional lecture of the products at sites

療用医薬品の製造販売後の調査試験等、治験、その他医学・薬学的調査研究の報酬および費用の支払いは、公正取引委員会の対象の範囲外です。こういう依頼に際しては、常識的に詳細な条件を明示しての合意が前提にあり、治験やPMS（post marketing surveillance：医薬品市販後監視）調査なども契約のうえで実施していることは周知のとおりです。つまり、このカテゴリーである臨床研究についても、合意のうえで契約を結んできちんと実施するのが公正競争規約の基本精神に則ることだと考えています。

図2に図式化したとおり、現在、製薬企業からは研究機関に対して奨学寄附金を直接提供するか、財団を経由して間接提供するかがほとんどですが、製薬医学会としては今後はファンディング・アグリーメント（funding agreement）に従って契約を締結し、資金を提供するのが一番望ましいと考えています。原理原則でいえば、医師主導活動を徹底して中立的に行うには、営利企業から一切お金を貰わずに公的資金のみで実施するのが一番です。しかし、公的資金は決して潤沢ではなく、事業仕分け次第ではさらに減ることもあるので、民間が戦略に適合した案件に対して提供できる資金を活用するのも必要かと思えます。ただし、資金の授受に際しては、曖昧な寄附ではなく文書で契約を明らかにしたうえで行うべきであろうと考えます。

まとめると、「大学側が契約締結を受け入れてくれないのではないか？」という疑問に対しては、「大学での受け入れは可能であるが、慣れていないため説明が必要」ということです。説明に際しては、日本製薬医学会の提言を引用するだけでなく、実際に「契約を締結して提供した」事例もいくつか発表されているので、これらを活用すると良いと思います。また、奨学寄附金の提供に見返りを期待してはならず、公正競争規約違反にもなります。今後は寄附ではなく契約を締結し、正々堂々と資金を提供して優れた研究を推進すべきです。少額の寄附金を多施設にばらまいて、何ひとつ実ることのない結果に終わってしまうのでは、やりがいがないだけでなく、研究に協力して下さる被験者の方々にも何も報いることができません。臨床研究をやるには非常に人手がかかるし、それを賄うには相当のお金が必要なのは当然で、これを正当に行うにはそれなりの手順を踏んでやるべきです（表12）。

こういった議論を今後もいろいろな場面で展開して、皆様に意識していただくよう、情報を2点、御案内します。まず、日本製薬医学会も参加して発足した日本臨床試験研究会で、11月23日午後に東大の薬学講堂でオープンディスカッションを実施します（表13）（2010.10.29



- Tip : 1. Public fund should be the best for neutral support of investigator initiated study.
中立な医師主導活動は公的資金に基づくべき。
2. Company support should be provided not as donation but as agreement.
企業助成金は寄附金としてではなく契約金として受け取るべき。

図2 How to support clinical study using company's product

表 12 SUMMARY of our understanding

-
1. Cannot develop agreement due to poor university acceptance.
Yes, we can!
Universities are ready. Simply not used to.
 2. We cannot pay Shogaku Kifukin to obtain evidence for company products (violation to code of practice).
No, we can not pay as donation (Kifukin).
We should develop research funding agreement instead.
-

表 13 For Your Information : 1

Japanese Society of Clinical Trial and Research (JSCTR) presents :
Open Discussion

- Date : Nov 23rd (Tue) 13:30-16:30
 - Topics : Developing guideline for clinical research
 - Speakers : K. Imamura (JAPhMed), Kitagawa (Acronet),
Dr Arakawa (Tokyo Univ),
Dr Yamamoto (NCVC), others TBD
 - Venue : Pharmaceutical Auditorium, Tokyo Univ
 - Contact : <http://www.j-sctr.org/index.html>
-

(2010. 10. 29 現在)

表 14 For Your Information : 2

JAPhMed Seminar ...coming soon

- Date : Nov 27th (Sat) 12:30-18:30
 - Lecturer : Prof. Sone, Tokushima Univ
 - Topics : COI guideline by Japanese
Assoc. of Medical Science
 - Venue : <http://www.asiacenter.or.jp/>
 - Contact : http://japhmed.jp/whats_new
-

(2010. 10. 29 現在)

現在)。また、基本は「利益相反」を意識した上での望ましい研究支援にあるので、このセミナーの4日後（11月27日）に製薬医学定例セミナーを開催し、徳島大学の曾根教授に利益相反ガイドラインの講演をお願いしています。既に日本内科学会では13学会を集約したガイドラインが出ていますが、今後は日本医学会として発行する準備が進んでおり、詳しくお伺いする予定です（表14）。

以上、ご清聴ありがとうございました。