

# 臨床研究での利益相反管理 ～特に企業支援を受ける場合の留意事項～

2011年9月29日

一般財団法人 日本製薬医学会 Medical Affairs部会

The Japanese Association of Pharmaceutical Medicine

北川 雅一

## はじめに

- ・ 演者は、株式会社ACRONETの従業員です。
- ・ 本発表は、日本製薬医学会Medical Affairs部会にて協議、作成したものであり、ACRONETの意見・意向を反映又は主張するものではないことを予めお断り申し上げます。
- ・ 本発表にあたり、日本臨床試験研究会 臨床研究推進WGメンバーの方々のご協力もいただきました。この場をお借りして御礼申し上げます。

# 臨床研究に関する倫理指針のCOIに関する要求事項

## 2 研究責任者の責務等(1)〈細則〉

臨床研究計画書に記載すべき事項は、一般的に以下のとおりとする。ただし、臨床研究の内容に応じて変更できるものとする。

**ト 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり**

## 第4 インフォームド・コンセント〈細則〉

被験者又は代諾者等に対する説明事項は、一般的に以下のとおりとする。ただし、臨床研究の内容に応じて変更できるものとする。

**ヲ 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり**

### 1 被験者からインフォームド・コンセントを受ける手続〈細則〉

本項及び細則の「**起こり得る利害の衝突**」とは、いわゆる**利益相反 (Conflict of Interest: COI) のことをいうものである**。利益相反 (Conflict of Interest: COI) については、「利益相反ワーキング・グループ報告書」(平成14年11月1日文部科学省科学技術・学術審議会技術・研究基盤部会産学官連携推進委員会利益相反ワーキンググループ)、「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」(平成18年3月文部科学省)及び「厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest: COI) の管理に関する指針」(平成20年3月

31日科発第0331001号厚生科学課長決定)が参考になるため、利益相反 (Conflict of Interest: COI) の管理については、当該報告書、ガイドライン及び指針に留意すること。

## ヘルシンキ宣言のCOIに関する要求事項

14. 人間を対象とする各研究の計画と作業内容は、研究計画書の中に明示されていなければならない。（略） 計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、その他起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究に参加した結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。
24. 判断能力のある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こりうる利益相反、研究者の関連組織との関わり、研究によって期待される利益と起こりうるリスク、ならびに研究に伴いうる不快な状態、その他研究に関するすべての側面について、十分に説明されなければならない。
30. 著者、編集者および発行者は（略） 刊行物の中には、資金源、組織との関わりおよび利益相反が明示される必要がある。この宣言の原則に反する研究報告は、公刊のために受理されるべきではない。

# 治験（製造販売後臨床試験） under GCP では？

利益相反に関する記載なし

但し、**21 CFR PART 54** FINANCIAL DISCLOSURE BY CLINICAL INVESTIGATORS に基づき、FDAは

Form 3454 **CERTIFICATION**: FINANCIAL INTERESTS AND ARRANGEMENTS OF CLINICAL INVESTIGATORS

又は

Form 3455 **DISCLOSURE (statement)**: FINANCIAL INTERESTS AND ARRANGEMENTS OF CLINICAL INVESTIGATORS

を申請者に要求するため、日本においても、米国申請データパッケージに含まれる可能性のある治験については、従前よりFINANCIAL DISCLOSURE を治験責任医師から取得

TITLE 21--FOOD AND DRUGS  
CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION  
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES  
SUBCHAPTER A--GENERAL  
PART 54 FINANCIAL DISCLOSURE BY CLINICAL INVESTIGATORS

Sec. 54.1 Purpose. (b)

One potential source of bias in clinical studies is a financial interest of the clinical investigator in the outcome of the study because of the way payment is arranged (e.g., a royalty) or because the investigator has a proprietary interest in the product (e.g., a patent) or because the investigator has an equity interest in the sponsor of the covered study. This section and conforming regulations require an applicant whose submission relies in part on clinical data to disclose certain financial arrangements between sponsor(s) of the covered studies and the clinical investigators and certain interests of the clinical investigators in the product under study or in the sponsor of the covered studies. FDA will use this information, in conjunction with information about the design and purpose of the study, as well as information obtained through on-site inspections, in the agency's assessment of the reliability of the data.

Sec. 54.1 Purpose. (b)

～略～ 臨床試験における**バイアスの大きな原因**は、研究結果における**Investigatorの資産関係** (Financial interest) である。なぜなら支払い方法 (例えばロイヤルティ) が定められていたり、Investigatorが製品の独占権 (例えば特許) を所有していたり、Sponsorの株式の利害を持つ場合があるからである。このセクション及び従うべき規則は、試験に取り組むSponsorとInvestigator間の特定の資金の流れや試験に用いる製品又は試験に取り組むSponsorに対するInvestigatorの特定の利益を公開することにより、**提出資料が臨床データのパートにおいて信頼できるものであること**を申請者に求めるものである。FDAは、この情報を、施設監査を通して得た情報と同様に、試験デザインと目的に関する情報とをあわせて、データの信頼性に関する当局の評価に用いる。

# Form3454

# Form3455

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Food and Drug Administration <b>CERTIFICATION: FINANCIAL INTERESTS AND ARRANGEMENTS OF CLINICAL INVESTIGATORS</b>	Form Approved: OMB No. 0910-0396 Expiration Date: August 31, 2012						
<i>TO BE COMPLETED BY APPLICANT</i>							
With respect to all covered clinical studies (or specific clinical studies listed below (if appropriate)) submitted in support of this application, I certify to one of the statements below as appropriate. I understand that this certification is made in compliance with 21 CFR part 54 and that for the purposes of this statement, a clinical investigator includes the spouse and each dependent child of the investigator as defined in 21 CFR 54.2(d).							
Please mark the applicable checkbox.							
<input type="checkbox"/> (1) As the sponsor of the submitted studies, I certify that I have not entered into any financial arrangement with the listed clinical investigators (enter names of clinical investigators below or attach list of names to this form) whereby the value of compensation to the investigator could be affected by the outcome of the study as defined in 21 CFR 54.2(a). I also certify that each listed clinical investigator required to disclose to the sponsor whether the investigator had a proprietary interest in this product or a significant equity in the sponsor as defined in 21 CFR 54.2(b) did not disclose any such interests. I further certify that no listed investigator was the recipient of significant payments of other sorts as defined in 21 CFR 54.2(f).							
Clinical Investigator	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="height: 20px;"></td><td style="width: 20%;"></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td><td></td></tr> </table>						
<input type="checkbox"/> (2) As the applicant who is submitting a study or studies sponsored by a firm or party other than the applicant, I certify that based on information obtained from the sponsor or from participating clinical investigators, the listed clinical investigators (attach list of names to this form) did not participate in any financial arrangement with the sponsor of a covered study whereby the value of compensation to the investigator for conducting the study could be affected by the outcome of the study (as defined in 21 CFR 54.2(a)); had no proprietary interest in this product or significant equity interest in the sponsor of the covered study (as defined in 21 CFR 54.2(b)); and was not the recipient of significant payments of other sorts (as defined in 21 CFR 54.2(f)).							
<input type="checkbox"/> (3) As the applicant who is submitting a study or studies sponsored by a firm or party other than the applicant, I certify that I have acted with due diligence to obtain from the listed clinical investigators (attach list of names) or from the sponsor the information required under 54.4 and it was not possible to do so. The reason why this information could not be obtained is attached.							
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:70%; padding: 2px;">NAME</td> <td style="width:30%; padding: 2px;">TITLE</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">FIRM/ORGANIZATION</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">SIGNATURE</td> <td style="padding: 2px;">DATE (mm/dd/yyyy)</td> </tr> </table>	NAME	TITLE	FIRM/ORGANIZATION		SIGNATURE	DATE (mm/dd/yyyy)	
NAME	TITLE						
FIRM/ORGANIZATION							
SIGNATURE	DATE (mm/dd/yyyy)						
<b>Paperwork Reduction Act Statement</b> An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number. Public reporting burden for this collection of information is estimated to average 1 hour per response, including time for reviewing instructions, searching existing data sources, gathering and maintaining the necessary data, and completing and reviewing the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this collection of information to the address to the right:							
Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Office of Chief Information Officer 1350 Piccard Drive, 420A Rockville, MD 20850							

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Food and Drug Administration <b>DISCLOSURE: FINANCIAL INTERESTS AND ARRANGEMENTS OF CLINICAL INVESTIGATORS</b>	Form Approved: OMB No. 0910-0396 Expiration Date: August 31, 2012						
<i>TO BE COMPLETED BY APPLICANT</i>							
The following information concerning _____, who participated as a clinical investigator in the submitted study _____ is submitted in accordance with 21 CFR part 54. The named individual has participated in financial arrangements or holds financial interests that are required to be disclosed as follows:							
Please mark the applicable check boxes.							
<input type="checkbox"/> any financial arrangement entered into between the sponsor of the covered study and the clinical investigator involved in the conduct of the covered study, whereby the value of the compensation to the clinical investigator for conducting the study could be influenced by the outcome of the study;							
<input type="checkbox"/> any significant payments of other sorts made on or after February 2, 1999, from the sponsor of the covered study, such as a grant to fund ongoing research, compensation in the form of equipment, retainer for ongoing consultation, or honoraria;							
<input type="checkbox"/> any proprietary interest in the product tested in the covered study held by the clinical investigator;							
<input type="checkbox"/> any significant equity interest, as defined in 21 CFR 54.2(b), held by the clinical investigator in the sponsor of the covered study.							
Details of the individual's disclosable financial arrangements and interests are attached, along with a description of steps taken to minimize the potential bias of clinical study results by any of the disclosed arrangements or interests.							
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:70%; padding: 2px;">NAME</td> <td style="width:30%; padding: 2px;">TITLE</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">FIRM/ORGANIZATION</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">SIGNATURE</td> <td style="padding: 2px;">Date (mm/dd/yyyy)</td> </tr> </table>	NAME	TITLE	FIRM/ORGANIZATION		SIGNATURE	Date (mm/dd/yyyy)	
NAME	TITLE						
FIRM/ORGANIZATION							
SIGNATURE	Date (mm/dd/yyyy)						
<b>Paperwork Reduction Act Statement</b> An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number. Public reporting burden for this collection of information is estimated to average 4 hours per response, including time for reviewing instructions, searching existing data sources, gathering and maintaining the necessary data, and completing and reviewing the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this collection of information to:							
Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Office of Chief Information Officer 1350 Piccard Drive, 420A Rockville, MD 20850							

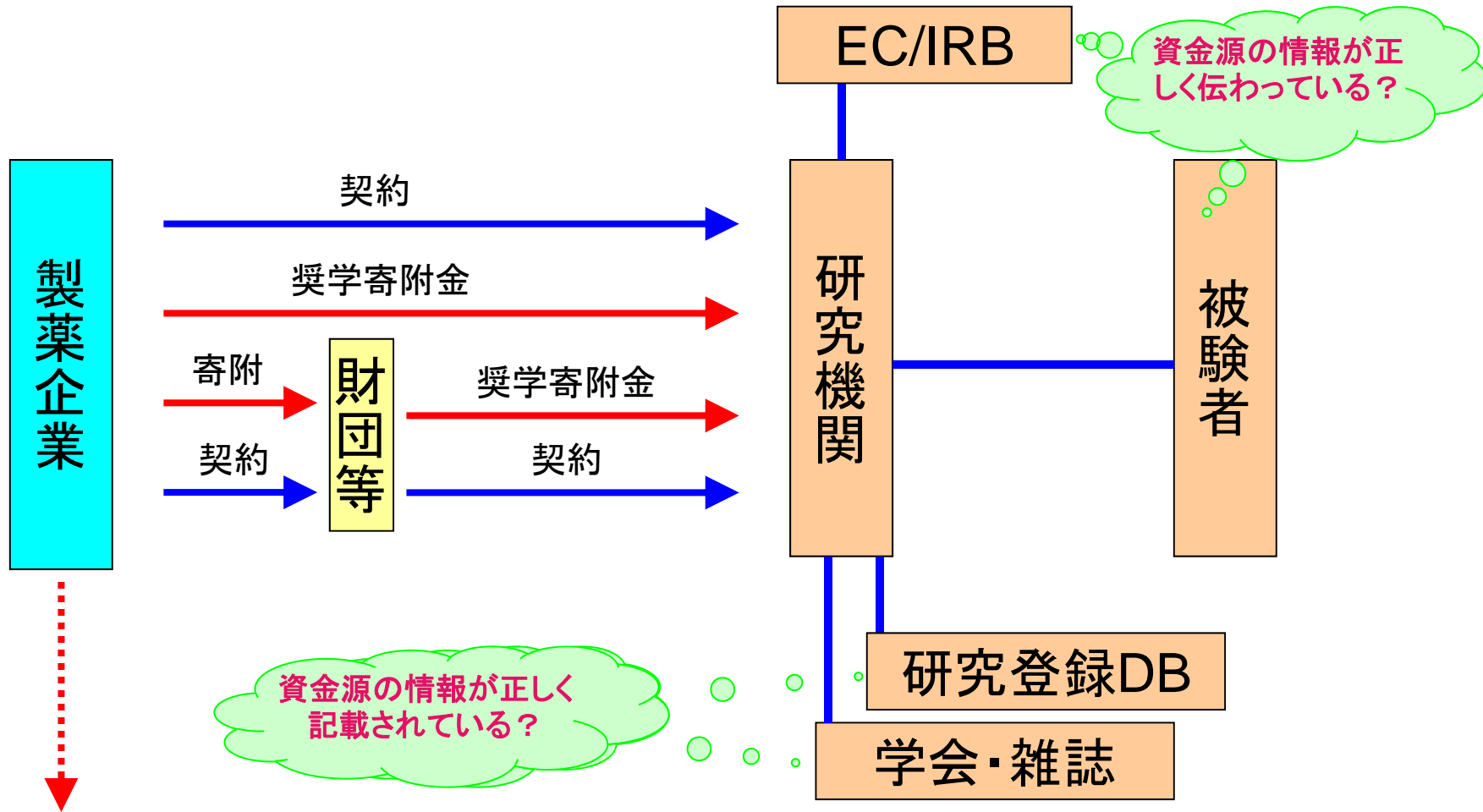
## 製造販売後調査 under GPSP では？

利益相反に関する記載なし

- ～ 使用実態下での調査であり、研究ではない  
従って、IRB/EC、ICも要求されない ～



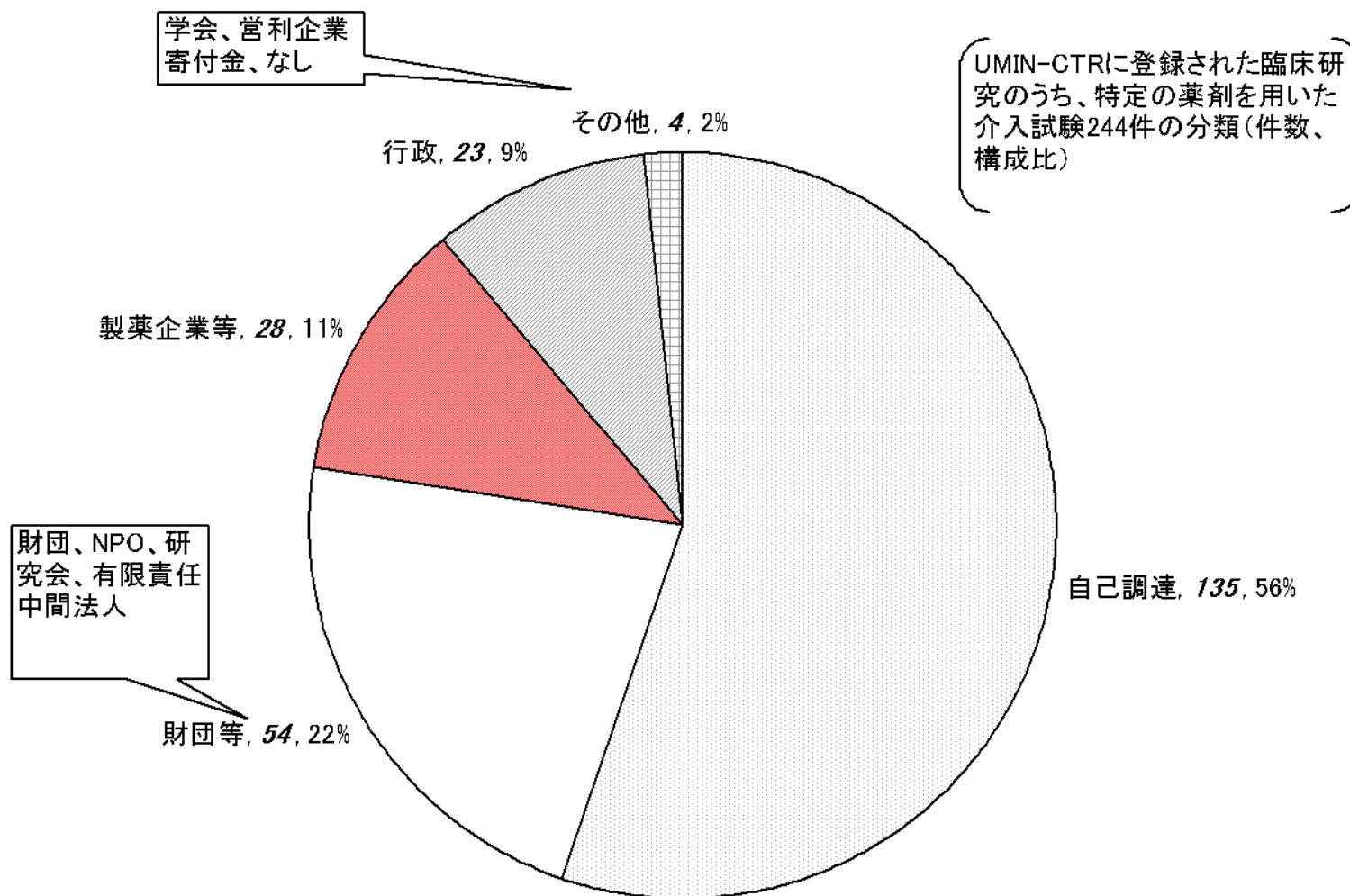
# 研究費の流れを透明化することが重要



企業リスクにも..

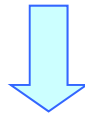
# 資金源記載の現状

## 特定の薬剤を用いた臨床研究の研究費提供組織一覧



## 本当は？

- ・医師のClinical Questionのために医師自ら計画した臨床研究
- ・企業が委託又は共同研究として契約下で行う臨床研究
- ・(医師主導研究の体裁をとった企業依頼の臨床研究)



### そもそも、なぜ？

- ・再審査期間中の臨床研究はできない(という誤解)
- ・取引誘引性: 公取協(自社製品の研究に対する寄付は望ましくない)
- ・奨学寄附金の使い勝手のよさ
- ・倫理指針では企業の関わりが明記されておらず、どうやっていいのかわからない

# 再審査期間中は、臨床研究はできない？

## 薬事法施行規則

誤解のもと？

(薬物に係る治験の届出を要する場合)

第二百六十八条 法第八十条の二第二項(治験の取扱い)に規定する薬物は、次に掲げるものとする。ただし、第二号から第六号までに掲げる薬物にあっては、生物学的な同等性を確認する試験を行うものを除く。

一 (未承認成分)

二 (新投与経路)

三 (配合割合又はその効能、効果、用法若しくは用量が異なるもの)

四 日本薬局方に収められている医薬品及び既に製造販売の承認を与えられている医薬品と有効成分が異なる医薬品として製造販売の承認を与えられた医薬品であってその製造販売の承認のあつた日後法第十四条の四第一項第一号(再審査)に規定する調査期間(同条第二項の規定による延長が行われたときは、その延長後の期間)を経過していないものと有効成分が同一の薬物

治験(製造販売後臨床試験)は、製造販売承認申請、再評価、再審査を目的として実施するもの。即ち、再審査或いは再評価を目的としない臨床研究(承認範囲)は適用されない

# GPSP一部改正のパブコメでは・・・

＜医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準＞		
13	再審査・再評価の資料作成を目的としない企業が自主的に行う調査及び試験は、GPSPの対象外であることを確認したい。	そのとおりです。ただし、基準対象外であっても当該基準を参考にして調査、試験を行うことが望ましいです。
19	～略～ 日本発のEBMの創生が難しい状態である。以上の理由から製造販売後臨床試験の範囲を限定的にするか、製造販売後臨床試験に適応するGCPの範囲を限定するなどの方策をとっていただきたい。	ご質問の点は製造販売後の調査・試験に関するものではないと思われま す。 なお、本基準は再審査、再評価における製造販売後の「調査・試験」のため基準であり、ご指摘のようなEvidence Based Medicineの確立のための基準ではないことをご確認していただきたい。

当局は、再審査・再評価以外の調査、研究を禁止していません。

## 「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令に係る質疑応答集(Q&A)について」(事務連絡平成17年3月25日厚生労働省医薬食品局審査管理課)

### Q1 GPSP省令第1条関係

再審査や再評価に関係なく、企業が自主的に実施する調査や試験についてもGPSP省令の規定の対象となるのか。

A1

GPSP省令は再審査及び再評価に係る調査等が対象である。ただし、対象ではない調査等であっても、この省令に準じて、あるいは、臨床研究に関する倫理指針など現在一般的に用いられているガイドライン等に従って実施することが望ましい。

倫理指針を遵守すれば実施可能

# 「臨床研究に関する倫理」に改正案に関する意見募集の結果について

(平成20年9月8日厚生労働省研究開発振興課)

意見要旨	行政回答
<p>最後に、Q&amp;Aとして検討していただきたいと考えますが、</p> <p>Q1)医師主導型臨床研究を計画する際に、限られた製薬企業から経済的支援を受けることは問題ありませんか？</p> <p>Q2)医師主導型臨床研究を計画する際に、研究グループや施設への寄付金を受けて実施することは問題があるのでしょうか？</p> <p>Q3)再審査期間中に、製薬企業が製造販売後臨床試験以外の臨床試験を実施することは問題ありますか？</p>	<p>Q1、Q2につきましては、実施する際は、適切な利益相反管理を行ってください。利益相反管理については、本指針「第4の1(1)細則」に記載されている文部科学省及び厚生労働省の利益相反管理についての報告や指針に留意してください。</p> <p>Q3薬事法のもとで実施される治験や製造販売後臨床試験は本指針の対象とはなりません。また、<b>再審査期間中でもあっても臨床研究を実施することは可能です。</b></p>

# 規制当局による明示が 一番の解決策



# 製造販売後調査としての実施

再審査期間中は臨床研究はできない

製造販売後臨床試験はGCPベースのため多大なコストが

製造販売後調査として実施

IRB/ECなし、被験者同意なし、治験並のCRF、(介入も)

製造販売後調査でもIRB/EC、被験者同意取得へ

全ての製造販売後調査のコスト増

## 取引誘引性：公取協（自社製品の研究に対する**寄付**は望ましくない）

自社製品のみを用いた研究に対して、奨学寄附金を支払うことは、取引誘因性を疑われるため、のぞましくありません(Q&A)

～規約上で明文化されているわけではありませんが・・・



中外製薬の抗インフルエンザ薬の調査(実質的にタミフルが大部分)を奨学寄附金で行った(国の研究費の補填)ことが社会問題に・・・

### (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

一方、(寄付ではない)研究費の提供は制限ない

## 資料 1-5

平成 19 年 3 月 30 日  
厚生労働省医薬食品局

## 「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」に関する調査結果

### はじめに

- 平成 17 年度及び平成 18 年度、厚生労働科学研究費により「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」が行われているが、この調査研究に関し、研究内容の対象の一部となる医薬品を製造する製薬企業（（株）中外製薬）より、調査研究を行っている研究班の研究者等に寄付が行われていることが、一部報道により明らかになった。このため、医薬食品局においては、これらの事実関係の有無等について調査を行った。調査結果については、以下のとおりであった。

# 奨学寄附金による臨床研究の費用提供について

自社製品の研究への寄付は公取上問題

では、研究費で！

研究費よりも奨学寄附金のほうが使い勝手がよい

- ・ 自社製品の研究に対する寄付ではないことにする(他の名目)
- ・ 研究の対象薬剤を自社製品名から「〇〇系薬剤」とする
- ・ 一旦、財団、NPOなどに研究費を支払い、そこから各施設に寄付で支払う

プロトコル、同意説明文書、研究登録DBに資金源を書けない

自己調達/財団、NPOが資金源

# 研究費と奨学寄附金の使い勝手 を同レベルに……

昔は治験費用も奨学寄附金だった……

## 医師と医療機関/製薬企業の透明性に関する動向

	サンシャイン法案 Physician Payment Sunshine Act US	企業活動と医療機関等の 関係の透明性ガイドライン 製薬協	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
施行	2013年	2012年度分を2013年度か ら公表	傘下学会毎に規定
公開	website		学会発表:スライドに記載 論文投稿:論文中に記載
報告 事項	氏名、住所、支払い金額、支払い日、 支払い内容	報告対象参照	非該当
罰則	意図的でない場合は、各々の支払い につき千~1万\$、年間15万\$の罰金 意図的な場合は、1万~10万、年間百 万\$の罰金	該当なし	COI 指針・細則または投 稿規定に明文化を求める
備考	別に、Patient Protection Affordable Care Act もあり、これは医者側の公開規定	本ガイドラインに基づき、各 社個別の規定を作成、運用 する。	本ガイドラインに基づき、 傘下の分科会にて規定を 作成・運用する。

# 報告対象

	サンシャイン法案 Physician Payment Sunshine Act US	企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン 製薬協	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
報告対象	<p>コンサルタント料 コンサルティング以外のサービス費用 謝礼/ギフト/エンターテイメント(宴会、遊興)/ 食事/旅行/教育/研究/寄付 ロイヤルティ、ライセンス 所有権又は投資物品 教員もしくは医学教育プログラムの講師としての地位供与 その他当局によって規定されるあらゆる支払い又は委譲 (プライベートカンパニーに関する医師の所有権)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投資金額</li> <li>現在価値、及び</li> <li>すべての所有者に対する支払い又は委譲額 (配当その他の支払い)</li> </ul> <p>(報告対象外) 合計\$100以下の支払い 製品サンプル 患者教育資材 90日未満の機器のローン 保証交換(機器) 患者として使用するための物品 割引及びリベート 慈善医療に用いる物品、及び、 公的機関からの配当又は配給</p>	<p><b>A.研究費開発費等(年間の総額)</b> 共同研究費、委託研究費、臨床試験費、製造販売後臨床試験費、副作用・感染症症例報告費、製造販売後調査費</p> <p><b>B.学術研究助成費</b> <b>奨学寄附金</b>、一般寄附金、および学会等の会合開催費用の支援としての学会寄附金、学会共催費。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•奨学寄附金: ○大学○教室: ○件○円</li> <li>•一般寄附金: ○大学/財団: ○件○円</li> <li>•学会寄附金: ○学会/地方会研究会: ○円</li> <li>•学会共催費: ○学会/セミナー: ○円</li> </ul> <p><b>C.原稿執筆料等</b> 講師謝金/原稿執筆料/監修料/コンサルティング等業務委託費 ○大学/病院○科○○教授/部長: ○件○円</p> <p><b>D.情報提供関連費(年間の件数・総額)</b> 講演会費/説明会費/医学・薬学関連文献等提供費</p> <p><b>E.その他の費用</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•接遇等費用: 年間の総額</li> </ul>	<p>(学会発表者の例)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•顧問職報酬: 100万円/年以上</li> <li>•株式, 出資金, ストックオプション, 受益権など: 株式による利益100万円/年以上, あるいは全株式の5%以上の所有</li> <li>•特許権使用料: 100万円/年以上</li> <li>•講演料: 50万円/年以上</li> <li>•原稿料: 50万円/年以上</li> <li>•研究費: 200万円/年以上</li> <li>•奨学寄附金: 200万円/年以上(申告者の所属、代表者への支払いを含む)</li> <li>•寄附講座に申告者らが所属している場合</li> <li>•その他, 研究とは直接無関係な旅行、贈答品: 年間5万円以上</li> </ul>

時代は「透明化」!



## 同意説明文書への記載例

### 委受託/助成契約を締結して実施される場合

本研究は、本研究の被験薬を販売している〇〇ファーマ株式会社の資金により実施されます。しかし、意図的に〇〇ファーマ株式会社に都合のよい成績となるよう導いたりすることはけしてありません。

そのため、実施にあたっては、事前に当院の利益相反委員会にて審議を受け、承認を受けている他、公的なデータベースに事前登録をし、成績も必ず公表することとしています。

学会発表や論文公表に際しても、資金に関して公表し、透明化を図ることとしています。

## 同意説明文書への記載例

### 奨学寄附金の場合

本研究は、当院に寄せられた寄付金により実施されますが、この寄付金には、本研究の被験薬を販売している〇〇ファーマ株式会社からの寄付金も含まれます。しかし、意図的に〇〇ファーマ株式会社に都合のよい成績となるよう導いたりすることはけしてありません。

そのため、実施にあたっては、事前に当院の利益相反委員会にて審議を受け、承認を受けている他、公的なデータベースに事前登録をし、成績も必ず公表することとしています。

学会発表や論文公表に際しても、資金に関して公表し、透明化を図ることとしています。

## 同意説明文書への記載例

### 財団/NPO経由の奨学寄附金の場合

本研究は、「〇〇財団/NPO」からの寄付金により実施されますが、この寄付金には、本研究の被験薬を販売している〇〇ファーマ株式会社から「〇〇財団/NPO」に提供された研究費も含まれます。しかし、意図的に〇〇ファーマ株式会社に都合のよい成績となるよう導いたりすることはありません。

そのため、実施にあたっては、事前に当院の利益相反委員会にて審議を受け、承認を受けている他、公的なデータベースに事前登録をし、成績も必ず公表することとしています。学会発表や論文公表に際しても、資金に関して公表し、透明化を図ることとしています。

## 同意説明文書への記載例

### 報酬がある場合

本研究の責任者は、本研究の被験薬を販売している〇〇ファーマ株式会社より(講演料、コンサルタント料・・・etc.)を受領しています。しかし、これは正当な業務報酬であり、これにより意図的に〇〇ファーマ株式会社に都合のよい成績となるよう導いたりすることはしてありません。

そのため、実施にあたっては、事前に当院の利益相反委員会にて審議を受け、承認を受けている他、公的なデータベースに事前登録をし、成績も必ず公表することとしています。

学会発表や論文公表に際しても、資金に関して公表し、透明化を図ることとしています。

## 同意説明文書への記載例

### 株式を所有する場合

本研究の責任者は、本研究の被験薬を販売している〇〇ファーマ株式会社の株式を報告義務のある一定数保有しています。しかし、これにより意図的に〇〇ファーマ株式会社に都合のよい成績となるよう導いたりすることはけしてありません。

そのため、実施にあたっては、事前に当院の利益相反委員会にて審議を受け、承認を受けている他、公的なデータベースに事前登録をし、成績も必ず公表することとしています。

学会発表や論文公表に際しても、資金に関して公表し、透明化を図ることとしています。

# 各社の現状アンケート

## 【設問】

1. 自社製品を用いた臨床研究を国内で実施/助成していますか？
2. 再審査期間中の自社製品については臨床研究を行わないルールがありますか？ある場合には、その根拠は？
3. 企業側でその臨床研究に係わる社員の所属は？（医療機関とのコンタクトパーソンは？）
4. その臨床研究が、臨床研究に関する倫理指針を遵守しているかどうか、その研究計画が妥当かどうか、進捗、結果報告などを何らかの方法でコントロールしていますか？している場合、その手法は？（例えばモニタリングを行う、医療機関との契約で担保している・・・など）
5. 4についてそれを監督する部門がありますか？ある場合、その部署名は？
6. 4について実施を審査、評価するための委員会などの設置を行っていますか？

## 各社の現状アンケート

7. 直接、間接的に臨床研究に係わる社員に対して、倫理指針、利益相反やコンプライアンスに関する社内教育を実施していますか、その履歴管理をしていますか？
8. 企業職員が臨床研究について病院職員と意見交換する場には、営業社員は同席しないことがルール化されていますか？
9. 臨床研究に資金提供するときは研究契約書に詳細を明記して、院内・社内の審査を受けることを条件にしていますか？（奨学寄付金での提供はしないこと）
10. 直接、間接（財団経由）をとわず、資金提供を行う場合、プロトコル及び被験者同意説明文書に（真の）資金源（貴社名）を明記することを求めていますか？また、それを確認していますか？
11. その他、臨床研究のマネジメントで困っている点、要望したい点についてご意見をお聞かせください。

12社より回答入手（内資系6社 外資系6社）

## 1. 自社製品を用いた臨床研究を国内で実施/助成していますか？

12社すべてが何らかの形で実施

- ・ 自社製品を特定して実施はしていない(薬剤種類を規程)
- ・ 契約研究を除いて直接的な財政的な支援は行っておらず、意見交換、情報提供という形でサポート
- ・ 製品の提供はしていない

## 2. 再審査期間中の自社製品については臨床研究を行わないルールがありますか？

12社すべてなし

- ・ 製造販売承認申請中は実施しない
- ・ 暗黙のルールがあるが、明文化されたルールはない
- ・ 聞いたことがない



### 3. 企業側でその臨床研究に係わる社員の所属は？（医療機関との のコンタクトパーソンは？）

#### 内資

R&D 2社、学術、営業のPM、営業のMRや学術、  
営業のMR、学術及びR&D

#### 外資

Medical Affairs・・・5社

Medical Affairs及びMarketing/Sales・・・1社

4.その臨床研究が、臨床研究に関する倫理指針を遵守しているかどうか、その研究計画が妥当かどうか、進捗、結果報告などを何らかの方法でコントロールしていますか？している場合、その手法は？（例えばモニタリングを行う、医療機関との契約で担保している・・・など）

内資	外資
<ul style="list-style-type: none"> <li>・なし 4社</li> <li>・契約 1社</li> <li>・社内委員会、モニタリング 1社</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・計画審査 2社</li> <li>・契約審査と契約 1社</li> <li>・IRB審査結果確認 1社</li> <li>・契約で担保 1社</li> <li>・倫理指針遵守の合意書取得、進捗確認、結果報告義務を契約で合意 1社</li> </ul>

5. 4についてそれを監督する部門がありますか？ある場合、その部署名は？

Medical Affairs (及びR&D等) ..... 4社 (外資)

準備中 ..... 1社 (内資)

なし ..... 3社 (内資2社 外資1社)

各種審査会/委員会 ..... 2社 (内資1社 外資1社)

実施部門の自己点検  
と定期的な監査 ..... 1社 (内資)

6. 4について実施を審査、評価するための委員会などの設置を行っていますか？

あり: 8社 (外資6内資2)

なし: 4社 (内資)

7. 直接、間接的に臨床研究に係わる社員に対して、倫理指針、利益相反やコンプライアンスに関する社内教育を実施していますか、その履歴管理をしていますか？

	内資	外資
している	2	6
していない	4	0

8. 企業職員が臨床研究について病院職員と意見交換する場には、営業社員は同席しないことがルール化されていますか？

	内資	外資
している	0	4
していない	6	2

(一部不徹底を含む)

9. 臨床研究に資金提供するときは研究契約書に詳細を明記して、院内・社内の審査を受けることを条件にしていますか？(奨学寄付金での提供はしないこと)

	内資	外資
している	2	4
していない	3	2
不明	1	0

10. 直接、間接(財団経由)をとわず、資金提供を行う場合、プロトコル及び被験者同意説明文書に(真の)資金源(貴社名)を明記することを求めていますか？また、それを確認していますか？

	内資	外資
はい	3	2
いいえ	2	3
不明	1	1

- ・医療機関様式がある場合には、通常求められている。ない場合には調整
- ・求めているが最終的には研究者の責任で記載
- ・契約研究では確認
- ・求めているが契約書には記載なし

## 11.その他、臨床研究のマネージメントで困っている点、要望したい点についてご意見をお聞かせください。(一部抜粋)

- ・委受託研究契約で臨床研究をサポートする体制の構築を開始しましたが、臨床研究の企業によるサポートに関する当局の見解がはっきりしないので、困っています。(内資)
- ・臨床研究のbudget holderが Marketingであるため、実質上のSeeding trialが数多く行われています。(外資)
- ・営業およびマーケティングサイドの意識改革が進まない点。処方誘因目的の医師主導研究のサポートを自分たちの重要な業務だと思っているところでしょうか・・・(外資)
- ・臨床研究に関する倫理指針の社内における理解が不十分(内資)
- ・研究費は治験に比べて安価になりやすく、CRC費用の折り合いがつきにくい。また治験に比べ満足のいく施設feasibility調査が実施されていない施設があるため契約例数に対する実施率が低い。(内資)
- ・企業は、医師が自発的に「臨床研究倫理指針に基づいた臨床研究」を行う際、研究契約を結ぶことができるのでしょうか？また、その責任部所として、どのような機能を有する部所が研究締結するのでしょうか？ (内資)

## 11. その他、臨床研究のマネージメントで困っている点、要望したい点についてご意見をお聞かせください。(一部抜粋)

- ・臨床研究もGCP並みのルールのもと、社内・医療機関でお互いに公にして進めるのが理想です。しかし、GCP適応になることは求めています。それは市販された薬剤であるため有効性や安全性がほぼ確立されたものであるからでこそ言えることで、むやみに資金が高くなったり、手順が煩雑になるような法制化は避けるべきだと思います。(内資)
- ・弊社の医師主導研究に対するかかわり方は極めて受動的であり、マネジメントという発想は出てきません。しかし、会社として必要なデータが存在するのは事実であり、どうやってスケジュール化してかかわって行くのかが現在の課題。能動的に医師主導研究に参与するための体制がないことが悩みです。(内資)
- ・プロトコルについて製薬企業に期待するMDが多い。(外資)
- ・外部環境の整備や奨学寄付や研究助成とのすみ分けなどが難しいと感じる。(外資)
- ・医療機関が、このような形態の契約になれておらず、非常に時間がかかる。(外資)
- ・既存の契約形態を求められ、表題が「共同研究」などになってしまうことがある。このようなコンセプトを理解する必要がある。医師主導臨床研究を企業としてサポートする場合、あくまでも主体は医師または研究会であるわけですが、それらの個人／組織には臨床研究を遂行するのに十分なスタッフ／ノウハウがない場合があります。企業としてサポートできる業務には限界があるので、日本での臨床研究を発展させるためには、それをサポートするうまい仕組みができるようになる必要があると考えています。(外資)



## 企業に関わる臨床研究の実施方法

### 日本臨床試験研究会

#### 臨床研究推進ガイドライン

- ・WGにて2010/11 オープンディスカッション
- ・草案を近日HPにUP予定;意見募集

### 日本製薬医学会

臨床研究に関する提言:2009年10月16日

臨床研究契約テンプレート:JAPhMed HPに公開

# 臨床研究推進ガイドライン(案)

	背景		
1	目的	6	健康被害に対する補償
2	臨床研究計画	7	健康保険上の取り扱い
2.1	臨床研究計画書に記載すべき事項	8	試験管理
2.2	作成上の留意点	8.1	モニタリング
2.3	被験者への説明文書	8.2	安全性情報
2.4	試験薬剤	8.3	データマネージメント(DM)
2.5	試験計画の審査	8.4	監査
2.6	試験計画および結果の公開	9	解析・報告
3	実施体制	9.1	臨床試験の計画段階
3.1	研究者の要件	9.2	解析段階
3.2	実施医療機関の要件	10	記録の保管
4	利益相反 (Conflict of Interest: COI)	11	学会発表・論文投稿
5	委受託契約	12	後書き
6	健康被害に対する補償		

# ガイドラインにおける企業側の管理体制

## 契約に関する担当部門の位置付けと責務

支援企業側で契約締結に関わる部門自体の利益相反管理や、全社的リスク管理を確実に行うために、以下のような社内体制・プロセス構築にも配慮する：

1. 研究契約・資金提供を担当する部門は、営業・マーケティング部門等のように製品売上を直接担当する営利部門から独立していること
2. 研究関連文書の社内審査と同様に、研究契約書についても社内で独立した法務・コンプライアンス部門のレビューを受けること
3. 定期的な点検により、契約内容が確実に実行されていることを確認すること

# 企業がSponsorの場合の研究計画書作成上の推奨事項

- ・倫理指針に原則として記載することが定められている事項が記載されていること、記載のない場合はその理由について確認すること
- ・研究計画書及び同意説明文書案の科学的合理性及び倫理的妥当性について、営業部門以外のレビューを行う手順を定める。
- ・研究目的がevidenceの取得等、『再審査、再評価、製造販売承認取得を目的としたものでないこと』を確認する手続き及び担当部門を定める。
- ・上記担当部門は、研究費の額が妥当なものであり、透明性(研究計画書、同意説明文書、研究計画の登録)が確保されていることを確認する。
- ・有害事象の対応手順
- ・登録と公表

上記を網羅する臨床研究実施手順書(実施体制を含む)を作成することが望ましい。

# 臨床研究に関する提言

## II. 現状と課題

### 人材・組織

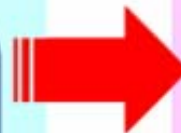
- ・医学部で臨床研究を教育できる部門・人材の不足
- ・着実に進む治験支援体制に比べ、大幅に遅れている臨床研究への支援体制構築
- ・質の高い臨床研究に必要な資金の不足
  - 少ない科研費の交付件数・金額、申請数の減少
  - 企業寄付金における利益相反

### プロセス

- ・研究資金受け入れ体制の不備
  - 透明性に欠ける奨学寄付金の研究使用
  - 書面合意(契約・覚書)の受け入れの拒否
  - プロモーションとの識別性の認識
- ・IRBの審査能力・進捗の管理能力
  - IRBメンバーの質・マンパワー
  - 現実性を欠く症例登録目標と試験の遅延・中止

### 戦略・成果

- ・研究成果の活用方針が不明瞭
  - 日本人エビデンスの構築目的
  - 二課長通知の適用で適応外使用からの脱却
- ・戦略性を欠く研究の乱立



## III. 考えられる解決策

### 医療機関の意識改革と研究施行団体の整備

- ・明確な目的下の研究実施
- ・倫理意識の活性化
- ・臨床研究倫理指針の徹底
- ・適正な症例費用見積もり

### 臨床研究組織の整備

- ・多施設研究の法人化
- ・支援企業による審査
- ・進捗管理で質を高める
- ・学会・研究会・財団の体制の活性化

### 臨床研究に関わる医師など人材の育成

- ・医学部教育、卒後研修での臨床研究の技術習得を義務化
- ・開業医にも必要な教育

### 資金の問題

- ・公的な研究費(科研費)のさらなる充実
- ・公費と民間資金とのマッチングファンド構想の導入

### 製薬企業による経済的支援

- ・書面で支援条件を明確化、利益相反を管理
  - 研究助成契約または覚書での確認事項
  - 寄付契約での確認事項
- ・奨学寄付金比率の展望、情報公開



# 臨床研究契約テンプレート

## JAPhMed 版 臨床研究契約テンプレート (案)

□□【医療機関を記載】（以下「研究組織」という）、●●（以下「研究責任者」という。）、○○【会社名を記載】（以下「○○」という）とは、△△の臨床研究【研究タイトルを記載】（以下「本研究」という）の実施に関し、20\*\*年\*\*月\*\*日付で、次のとおり契約（以下「本契約」という）を締結する。

### 第1条（本契約の前提）

研究組織、研究責任者、○○（以下「各当事者」という。）は、研究組織および●●が法律上の研究主導者として、自らの主導権と責任において本研究を行うことを確認する。

2. ○○は本研究が臨床研究として医学的に重要であると考え、本契約に定める条件に基づき研究費および試験薬等（以下「研究費等」という）を提供する。

3. 各当事者は、○○の研究費等の提供は、研究組織、研究責任者、本研究に参加する研究実施施設（以下「参加施設」という）または研究参加医師に対し、○○製品の購入、使用、推薦あるいは使用の手配の義務を負わせるものではない。

4. 各当事者は、○○は本研究の責任者ではなく、したがって「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年厚生労働省告示第255号、平成16年12月28日全部改正、平成20年7月31日全部改正）および関連する指針・規制により義務付けられている研究責任者の責任を遂行する責任を負っておらず、本契約

## 本日のまとめ

- 資金の流れの透明化。
  - ～被験者、EB/IRB、登録DB、学会、論文
- 奨学寄附金から研究費、契約へ
  - ～研究費の使いやすさが求められる。
- 再審査期間中の臨床研究に関し、規制当局による明示を期待
  - ～次回倫理指針改訂(H25/7/30)に
- 企業内の臨床研究実施への体制整備
  - ～企業リスクになることも

患者さん、社会からみて透明な実施体制、  
リスクのない資金の拠出と利益相反管理へ！

ご清聴ありがとうございました。