

シンポジウム 3 ● アカデミアにおける COI と契約

3 企業の立場から 企業が資金拠出/参画/主導する 臨床研究の実施に際する留意点 ——リスク回避のための社内/院内体制/手順の提案

株式会社 ACRONET

北川 雅一

1 これからの研究実施機関において望まれる

利益相反管理

わが国において、conflict of interest (COI) は、「利益相反」と邦訳、使用されていたためか、これまで研究者が保持する株式、研究費、講演料など金銭に関わる利害を中心に管理されてきた。ディオバン事件においては、統計解析への企業の関与も利益相反の範囲として問題視されている。本来、COI には、非金銭的、間接的要素も含まれ、当該事件においてその点が顕在化して認識されたものといえる。海外では、非金銭的 COI に関する statement も論文に記述されており、COI マネジメント、とくに研究実施施設の利益相反委員会や倫理審査委員会で、非金銭的 COI の把握、管理をどのように行うかが課題である。

今後、研究実施施設では、以下の観点からの COI マネジメントが望まれる。

1) 研究に関連する資金源

特定の製品（医薬品、医療機器等）を用いる臨床研究について、当該企業からの奨学寄附金、契約助成金、委託研究費等あらゆる名目での当該研究者への支払いの有無を透明化すること。当該研究に紐つかない金銭とする場合の立証責任は、当該研究者にある。また、財団等を資金源とする場合には、当該企業からその財団等への資金拠出の有無も申告すべ

きである。

2) 金銭的 COI

上記研究の資金源が当該企業によるものでない場合においても、研究者が所有する当該企業の株式、過去一定期間に受領した奨学寄附金、講演料などはプロトコル等倫理指針に規定される文書、情報、COI 委員会に適切に開示されなければならない。

3) 非金銭的 COI

これまで COI 対象として管理されていなかったものに、当該企業のプロトコル、同意説明文書等の作成支援、統計解析、データマネジメントへの関与、CRF の回収、研究会の運営、会場の貸与などがある。治験や企業主導臨床研究においては、一定の品質管理および品質保証プロセスの元で企業が実施している業務だが、医師主導臨床研究においては COI の管理対象となる。当該企業がこれらの労務、役務提供を CRO または SMO を介在して行うことも同様の管理対象である。このような非金銭的 COI についても申告され、管理されなければならない。未申告の内容があった場合には、その責任は当該研究者に課せられる。

4) 申告内容の確認

金銭的、非金銭的 COI については、通常、研究者による自己申告ベースでの審査が行われるが、申告

資金源記載は、倫理指針遵守事項

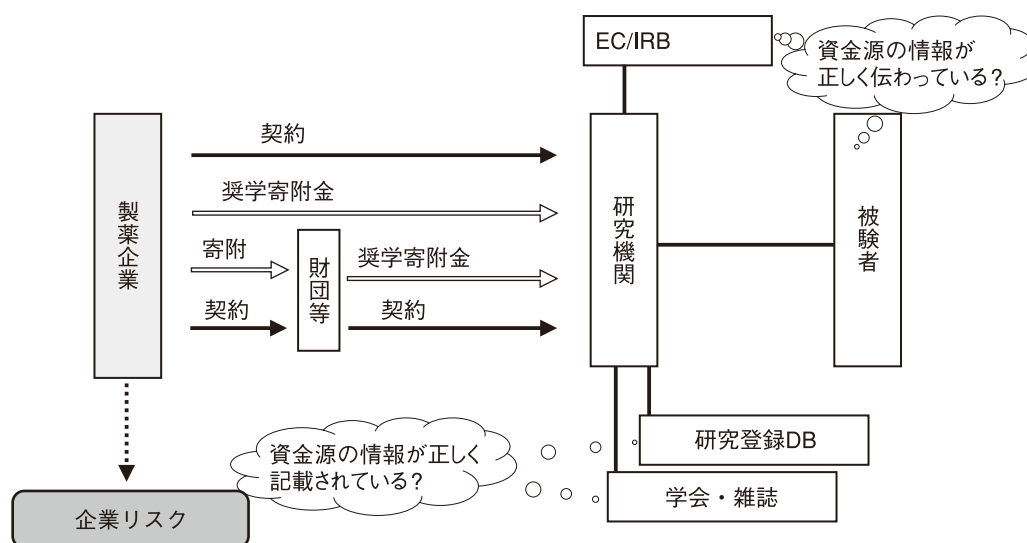


図 1 Transparency of funding sources in clinical documents

内容の適切性について評価、審査が必要である。とくに、奨学寄附金や研究費などは、研究実施施設の管理情報との照合は可能であり、または自己申告ではなく、施設管理情報を用いて審査することが望まれる。

5) プロトコル、同意説明文書、研究登録データベースとの整合

プロトコル、同意説明文書および研究登録データベースに開示される資金源および COI 情報の開示は、倫理指針に規定されているところである。事前審査のみならず、研究開始後においても申請時情報と実際に用いられる文書を定期的に確認すること、また、学会発表、論文投稿前の公表情報の適切性の確認も必要となる。金銭的 COI 情報は、研究終了後まで継続して管理されなければならない (図 1)。

6) 記録の保存、公表

研究成果の裏付け、再構成のために必要な原資料および原データの保管は研究責任者の責務であるが、転職、留学、異動の際の散逸防止策を研究実施施設として策定しておくことが望まれる。また、研究実施施設が保管すべき管理情報 (研究実施・継続申請書、倫理審査委員会、COI 委員会に関する手順書、審議の記録) は、管理の妥当性を裏付ける資料でもあり、10 年以上の保管期間を手順書に定めることが望まれる。

7) COI 委員会による審査は必須か

COI 委員会の設置およびその構成等については、全国医学部長病院長会議¹⁾や日本医学会²⁾がそれぞれガイドラインを策定、改定している。COI 情報は、研究者個人のプライバシーにかかる情報が含まれることから、委員会形式での審議が果たして必須なものであるか疑問も残る。また、小規模病院やクリニックなど、委員会設置が困難な場合の共同審査の規定は未整備である。適切な基準を定めることができれば、研究実施施設の長および倫理審査委員会にその適否を報告することで代替することを今後検討されることが期待される。ただし、一定金額を定めこれを超える場合に申告が必要とされる現状の公表基準は、さらに見直しが必要となっている。

注：札幌東徳洲会病院における協和発酵キリンの臨床研究事例では、50 万円の奨学寄附金が支払われていたが、これは公表されている COI ガイドラインの申告基準以下である。

2 企業ガバナンスの諸問題

一連の臨床研究に関する報道のなかで、企業ガバナンスの問題が顕在化した。社内ルールとその教育だけでは不十分であったことは、ディオバン事件の企業対応以降に発覚した Sign 研究の事例が証明した³⁾。研究実施施設が資金源の透明化、利益相反の監視を適切に実施していればこのようなプロトコル

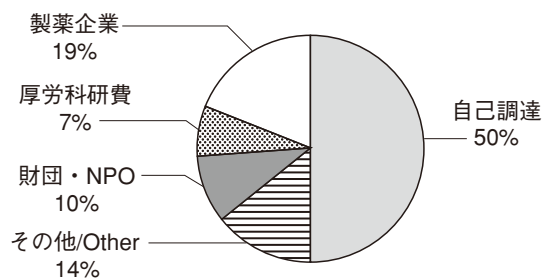


図 2 Funding sources of clinical researches using a specified product
(N=42 : May-June, 2014)

の承認を抑止できていたかもしれない。とくに、倫理指針に規定されている同意説明文書への資金源および COI の開示の記載が不適切であった場合、その同意自体が無効となる。重篤な有害事象が発生した場合には、民事上の損害賠償の責任が発生するであろうし、補償保険の不払いリスクもある。何より、『「虚偽」の説明文書』と報道されたように、当該企業のみならず、研究実施施設側の信頼性も揺らぐこととなる。

いったん承認した臨床研究に対する監視も、倫理審査委員会の責務であることを忘れてはならない。

臨床研究を支援する企業は、報道のたびに「医師主導臨床研究であり、関与はしていない」との回答を繰り返してきた。確かに、IIS (investigator initiated studies) と称した医師主導臨床研究に対し、適切な方法で資金拠出を行う研究支援体制をもつ企業もある。一方で、UMIN/CTR を閲覧すると特定の製品を用いた臨床研究であって、その資金源を「自己調達」、「その他」、「〇〇財団」などと記載した研究が過半数を占める (図 2)。もちろん、これらの研究すべてが企業からの資金により実施されているものではないであろうが、不適切な事例もあることが推定される。著者は、このような臨床研究を IILS (investigator initiated like studies) と称して紹介している。驚くべきことは、これだけ報道が続く現在においても、このような研究の登録が続いていることである。日本製薬工業協会の透明性ガイドラインに基づく資金拠出先の公表と UMIN/CTR に登録された研究を突合すれば、資金提供の有無は容易に確認できる。しかし、このような研究が実施されていることは、臨床研究に関するリテラシーの低さ以外の何物でもない。ま

た、これだけの不祥事が続くなかで、旧態依然とした臨床研究を実施することは、今後、「確信犯」とされても反論できないであろう。厚生労働省が 2013 年実施した、研究実施機関における臨床研究の自主点検報告⁴⁾においてもこれらの“IILS”が全く報告されていない。

そもそも、企業主導と医師主導を明確に区別することは難しく、無理に区別することで余計に不透明な運用が行われるという構造的な問題が背景にある。企業が関与する場合には、契約に基づいて双方が何を担当するか、責任と権限を明示することで双方のリスクを回避することが重要である。

日本製薬医学会では、ディオバンの報道を受けて 2013 年 7 月に「臨床研究の信頼性に関する緊急提言」⁵⁾を公表した。これは、研究機関、資金拠出企業に加えて、学会、規制当局の果たすべき役割を提言したものである。なかでも、営業およびマーケティング部門の臨床研究への関与の禁止は、すでに各社ルール化を進めているが、これまでの MR の仕事の一部としてきた臨床研究へのかかわりを禁止することは、現場に依存したガバナンスでの徹底は難しい。この変革をいかに行うかが、リスク回避のための重要な課題であろう。

文 献

- 1) 一般社団法人全国医学部長病院長会議, 医系大学・研究機関・病院の COI (利益相反) マネージメントガイドライン, 2013
<http://www.ajmc.jp/pdf/coi26-2-24.pdf>
- 2) 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, 2014
http://jams.med.or.jp/guideline/coi-management_201402.pdf
- 3) ノバルティスファーマ, 「慢性骨髄性白血病治療薬の医師主導臨床研究である SIGN 研究に関する社外調査委員会」のご報告を受けて, 2014
<http://www.novartis.co.jp/nilotinib/s/20140402.html>
- 4) 文部科学省, 厚生労働省, 「医療機関・研究機関による臨床研究の適切な実施に係る自主点検の実施及び報告のお願いについて (通知)」に基づく研究機関からの報告結果概要 (9 月 27 日時点), 2013, p.45-7.
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000024587.pdf>
- 5) 日本製薬医学会, 臨床研究の信頼性に関する緊急提言, 2013
<http://japhmed.jp/proposal20130718.pdf>