

シンポジウム 3 ● アカデミアにおける COI と契約

4 企業とアカデミアの間で契約を取り結ぶ立場から 考慮すべき COI 管理の要件

公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター先端生命医科学研究所

臨床研究支援事業総括事業

宮崎 輝彦

はじめに

治験は製薬企業により製造販売承認申請を目指して実施されるので、その位置づけが明快である。一方、企業が関与する臨床研究（試験）は、企業の関わり方で、「企業主導の製造販売後臨床試験」から、研究資金以外はいっさい口や手を出さない「医師（研究者）主導型臨床研究（以下、医師主導研究）」ま

で、さまざまな形式がある。特に医師主導研究は定義や実態があいまいである（図 1）。

今回のテーマを言い換えると、アカデミアが企業から資金を提供されて行う「治験以外の臨床研究」は、すべて医師主導研究だといえるかどうかという議論である。臨床研究において、企画、実施、データ収集、解析、投稿、成果の利用に至るまで、一つ

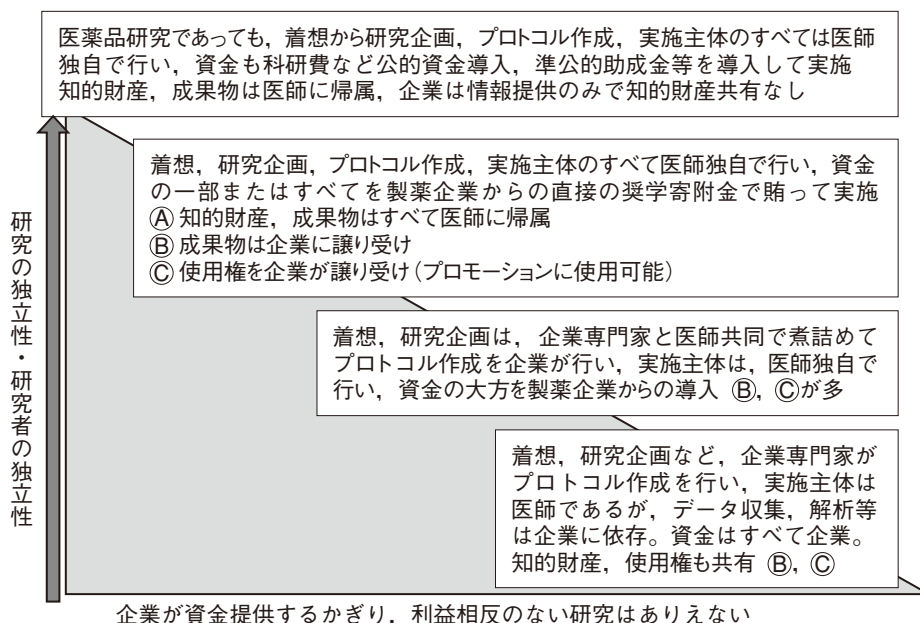


図 1 日本における医師主導型臨床研究の実態

ひとつ企業の関与の仕方を確認していかないと、COIの実態はなかなかみえてこない。

臨床研究実施契約書の作成にあたっては、特に医師主導研究では、その研究がいかなるプロフィールをもつものなのかを考察し、どのような内容の契約書を作成したなら、企業、アカデミア双方から、合意を取り付けられるかが重要になる。現状は、マニュアルがあるわけでもなく、手探りでそれぞれが実施している段階であろう。ここでは、当方が属する公益財団が、自らのポリシーで行う契約について、現状および展望を紹介したい。

委受託研究契約に対する企業側のスタンス

医師が主体的に企画した臨床研究に強い関心を示し資金提供をしたいとの考えに至る企業側の理由は、その研究成果が、処方される医薬品のプロフィールを拡大する、根拠不十分であったテーマにエビデンスを与えられる、直接、宣伝広告の目玉になるなど、処方を増加させる要因になるという期待からである。また、大きい影響力をもつ医師に、自社のオピニオンリーダーになってほしいと、医師独自の研究テーマの推進を支援する場合や、その強い影響力

を自社製品にもほしいと希望し、医師主導研究のかたちで自社製品の研究を依頼する場合などである。現在、自社製品の臨床研究に対して奨学寄附金を提供するといった不適切な事例が相次ぎ露見したことで、奨学寄附金のみならず、寄付研究自体の問題も取り沙汰されているが、実は典型的な寄付研究はそれほど多くはない(図2)。

このような背景をふまえ、臨床研究に対し金銭的にクリーンな資金提供(提供された経費の用途の詳細開示が契約の条件)を行う目的で、契約/委受託研究契約を交わして資金提供しようとする動きが徐々に定着してきている。

しかし、これでも手放しで安心というわけではない。なぜなら、企業が委受託で行う研究は、必ず自社の事業目的を達成するために必要な研究という意味になる。したがって、成果を100%相手の医師に供与する研究となると、委受託を装って見做し寄付をしたのと同類の行為とみられ、当局より委受託研究とはみなされない場合もある。それゆえ、委受託研究契約でも、共同研究契約でも、企業は自社の成果物を確保するように動くであろう。

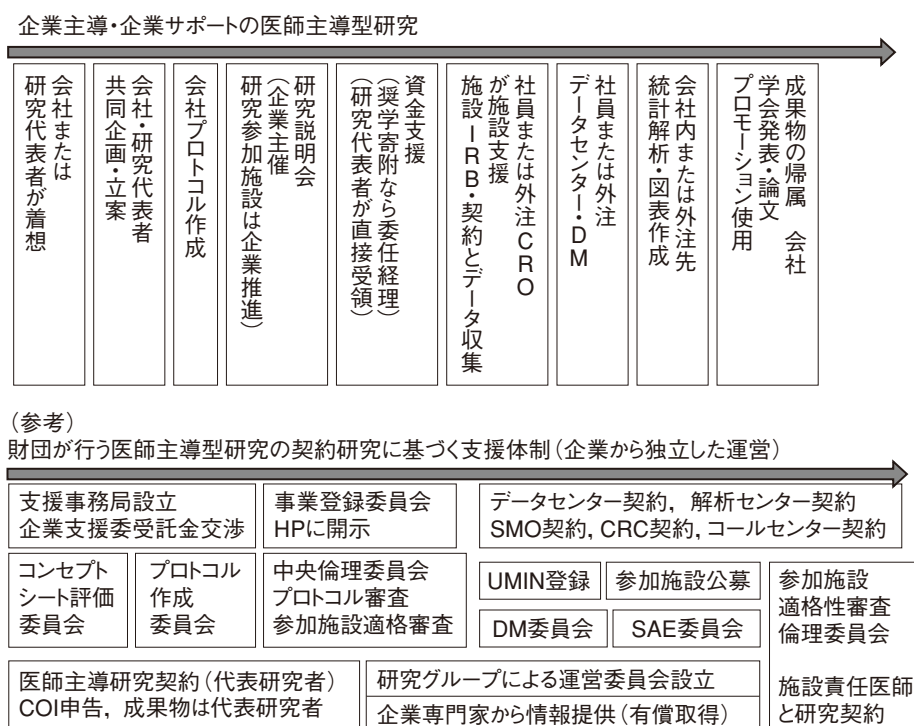


図2 企業で行う医師主導型研究でCOIが生じる部位

委受託研究契約とアカデミア・企業間の COI 問題

1) 倫理的原則と COI の指針

人間を対象とする医学研究の倫理的原則は、「ヘルシンキ宣言」や「臨床研究の倫理指針（厚生労働省告示第 255 号，2008 年度改訂）」の記述どおり，被験者の人権・生命を守り研究が安全に実施されるよう，より一層の配慮を求めたものである。

臨床研究活動においては，社会的責任と高度な倫理性が要求されており，「臨床研究の利益相反 (COI) に関する指針」をほとんどの学会やアカデミアが策定している。この指針の目的は，利益相反状態の適切なマネジメントによって，研究成果の発表やそれらの普及・啓発などの活動を，中立性と公明性を維持した状態で適正に推進させ，疾患の予防・診断・治療の進歩に貢献することで社会的責務を果たすことにあるとされている。臨床研究の成果の公表や診療ガイドラインの策定などは，純粋に科学的な根拠と判断，あるいは公共の利益に基づいて行われるべきものである。

そのため，COI の指針には，臨床研究の結果とその解釈といった公表内容や，臨床研究での科学的な根拠に基づく診療（診断，治療）ガイドライン・マニュアルなどの作成において，その臨床研究の資金提供者・企業の恣意的な意図に影響されてはならず，影響を避けられないような契約を締結してはならないと定められている。

2) COI と臨床研究総括責任者

COI の指針では，臨床研究の計画・実施に決定権をもつ総括責任者には，社会的にその研究と重大な利益相反状態にない（依頼者との関係が少ない）と評価される研究者が選出されるべきとされている。しかし，重大な利益相反がある総括責任者でも，この臨床研究を計画・実行するうえで必要不可欠の人材であり，かつ当該臨床研究が医学的に極めて重要な意義をもつ場合には，その判断と措置の公平性，公正性および透明性が明確に担保されるかぎり，当該臨床研究の試験責任医師に就任できるともされている。アカデミアには，試験責任医師にふさわしい研究者がいることから，どのような契約を結ぶことが，適切な COI 管理をすることになるのかを十分に考慮することが必要である。

一方，企業側が，単に資金提供者としてだけでな

く，臨床研究の諸相で介入してくることは，よく知られた事実である。すなわち，当該委受託研究契約に基づく研究費以外の会社経費で，研究計画書作成，研究委員会設置，プロトコール委員会開催，研究委員会開催，研究セットの参加施設設置，施設との研究契約締結への関与，参加施設説明会実施，参加施設倫理委員会申請準備支援，各集会における謝金，交通費等負担，データ収集支援，MR や学術員による EDC 入力支援およびデータ収集，データ保管，データ固定会，解析，論文ドラフト作成，投稿手続，掲載料の支払，別刷購入など，研究推進のほとんどの相で，資金提供企業による経費負担，労務提供支援に大きく依存している場合がいまだに多く存在するであろう。それらは，包括的に契約だけ交しておけば，COI 管理上，円滑に推進できるというようなものではない。

3) COI と clinical question

医師主導で行われる臨床研究の実施テーマは，なんらかの点で，日常臨床における clinical question (CQ) であるだろう。これは企業が同時に求めているものでもあり，互いに利益が重なり合う場合が多いので，利益は共有できる。当然，企業はプロモーション使用を念頭に入れて進めているので，日本製薬工業協会や日本臨床試験研究会のガイドラインで推奨する委受託研究であろうと共同研究であろうと，契約で研究が行われたとしても，結果を企業がプロモーションに使用するという流れがあるかぎり，当該研究を医師主導研究とするには疑問がある。

以上のことから，一本契約をすれば，独立的に COI 上も問題なく臨床研究を進めることができるという判断は間違いである。

ただ，日常臨床における重要な CQ に公平かつ適切なエビデンスを与えるには，関係者の英知を集約させることが望ましい。また，重複する研究を防ぐ意味もあり，その観点から企業が保有する膨大な情報を活用することには意義がある。

4) 委受託研究契約書の限界

企業の必要以上の介入や営業的な労務支援など，昨今，問題となっている臨床研究不正に共通する側面は，研究企画案の企業への丸投げ，臨床研究の推進におけるマンパワー不足，代表研究者による研究資金の独断的处理などが浮上してくる。

わが国では、臨床研究の独立的推進に必要な資金は、国家予算として明らかに不足し、また積極的に出そうという姿勢があるとも言いがたい。現状では、臨床研究分野への資金提供に関する企業の役割と貢献は大きい。さらに、当該疾患治療に供するものであるなら、臨床研究という公共的事業への投資という側面を無視できない。

以上の事情から、すべての COI の不適切さを指摘すると、企業が資金を提供しているほとんどの臨床研究が利益誘導行為にあたることになり、臨床研究推進を抑制してしまうことになる。国民のより効果的でより安全な治療を発見し健康増進に資するという重要な視点を放棄しかねない。

アカデミアと企業間の直接契約と COI 管理

最近、企業主導研究でさえ、企業の直接関与を避ける目的で、CRO に事務局を置き、CRO を委受託先にして資金管理と研究推進を依頼する形式がしばしばみられるようになった。これは一見、企業の直接関与を回避して、研究が中立的に実施されているようにみられるが、実態はそうではない。企業がその意志を強く反映できるようにするため、契約は企業から代表医師が請負う場合が多く、医師主導を担保するものではない。研究は企業従属的であり、企業の介入も入りやすい。

受委託研究契約を交わして行う研究が、企業が成果を取得しないものや、純粋に研究者支援だけを目的として委受託契約書や共同研究契約を作成すると、企業が自社の事業目的にそぐわない委託経費の出費となり、研究者への利益供与、すなわち、徴税当局より見做し寄付とみなされ、必要経費とならないため、高額であればあるほど、実質は企業からの研究請負契約としての内容となっている。すなわち、すでに契約時より、独立的な医師主導研究とはなっていないということになる。

アカデミアの事務当局は、これを十分に知悉していない場合があり、研究は受託すればよいと考える場合があるが、これでは、医師主導ではなく、企業と結ぶ治験受託研究契約の延長線にあり、企業からの資金の受け取りの流れでは透明性は確保されたが、医師主導とは言いがたい。そのうえ、資金管理、研究管理、データ管理面では、私企業から独立した

ところでマネジメントされていない場合が多く、十分かどうか疑問がある。

薬剤に関する臨床研究の依頼主が、当該薬剤の製造販売企業であることが専らであることから、その研究が市販後臨床試験のような企業主導臨床研究であろうと、医師主導臨床研究を装うものであろうと、委受託契約を結んで行う研究であれば、受託先である医療機関にまたはアカデミーへの請負契約として契約を結び、企業の意志が反映しやすいようになることになり、医師主導研究の独立性を担保しているとは言いがたい。

公益財団法人による資金管理の特長

このような状況において、医師主導臨床研究を実施する資金を企業から導入する際に、資金管理は、中立的かつ公益的に資金管理を行え、年 5 回数日にわたる定期的な外部監査が実施され、異常な金の使い方ができないシステムであり、かつ不正が起きにくい公益財団法人が望ましいと考える。また、当財団では、自ら臨床研究および臨床研究支援事業を行うものとの定款を内閣府に届けられて許可を得ており、常に適切な運営が指導されている。また、資金源の開示、研究者の COI 管理を行い、論文、学会等公表時にはこれらを開示するよう勧めている。

公益財団が医師主導臨床研究を委受託研究契約のかたちで資金導入する際の留意点

委任契約は、公益財団が行う医師主導研究の実施に当たって適切な契約の方式である。善管注意義務を果たした行為の提供が必須である。原則的に、善管注意義務を果たせば、結果的に受任者にとって不利益になったとしても責任を問われない。

受任者は、委任者に対して、報酬に加えて、費用請求もできる。委任者、受任者のいずれも、いつでも無条件で契約解除できる。契約解除に対し、対等契約の関係にある。

受任者は、突然契約打ち切りにあうリスクがあるので、このようリスクを常に伴う臨床研究の被験者保護の観点から考慮すると、好ましい契約方式であると言える。

他方、請負契約で行う研究は、治験などには適するが、なぜ医師主導研究に好ましくないかという点、

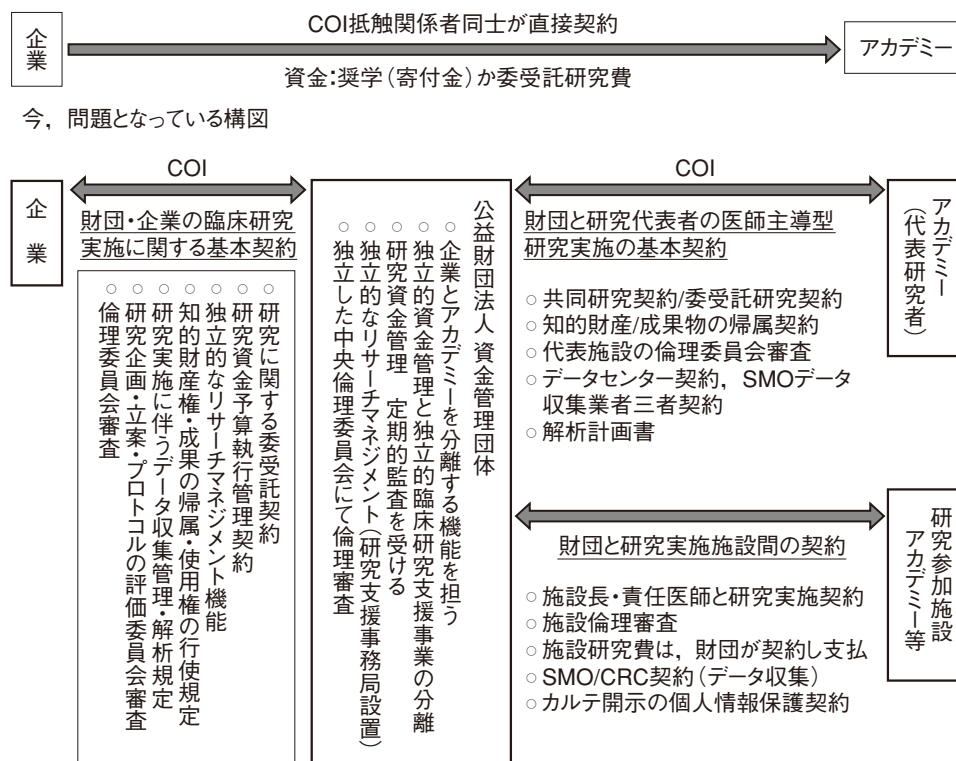


図 3 医師主導型研究として行う臨床研究契約では COI 抵触事案を減らすため、何を取り決めるのか

治験契約は、主に企業が CRO に対する契約に用いられるが、責任医師に対しても、このタイプで契約されているものをみる。

①注文どおりの完全な情報成果物を提供する義務がある。

②欠陥があると瑕疵担保責任が問われる。

③予定期日に間に合わない、報酬減額やマイルストーンペイメントで支払われることが多い。

④原則として、材料代、製作費、費用が報酬に含まれる。そのため、コストを抑えると利益が多くなることから、研究の品質に影響することがある。

⑤条件付きで、注文者は、請負人に対して、契約解除できる。途中であっても、仕事が気に食わない場合、仕事の目的物に重大な欠陥があった場合には、注文者に緩く、請負人には厳しい条件の契約である。

委受託研究契約における公益財団の役割

公益財団として、医師主導型臨床研究の運営原則ともいえる、下記のポイントを記載した委任契約の締結が、COI 管理上は必要であると考え (図 3)。

これにより、資金提供者からの COI 管理上の課題を減じている。

①医師主導型研究の研究テーマは、「clinical question」であること。

②clinical question の科学的妥当性評価を公正な検討会で検討し、倫理委員会で審査すること。

③企業との間で当該テーマを主とした委託契約で資金提供されること。

④研究計画策定後、ホームページ等で速やかに公表されること。

⑤研究計画のグランドデザインを「UMIN 登録」などに必ず事前登録する。「デザインペーパー」をしかるべき雑誌に投稿する。

⑥中間解析：試験の途中で倫理委員会を開催、試験継続の倫理的許容性評価討議。

⑦結果の解析：中立的なデータセンターにおいて生物統計家とのダブルチェックで解析。

⑧結果の如何にかかわらない研究成果の公表 (peer review journal への投稿)

⑨資金提供企業との委受託契約の締結。

- ・資金管理団体である公益財団が受託して、企業との間で委任契約を結ぶ。
- ・臨床研究に対して、公益財団が行う公共事業として事業登録する。
- ・研究代表者と公益財団は、医師主導研究契約を締結する。参加研究者もすべて公益財団と契約する。

⑩該当成果物を、出資企業が使用したい場合の取り決めを行う。

公益財団は、次のようなことが可能である(図3)。

①企業より研究資金を導入するにあたり、存在するCOIをできるかぎり回避する。そのために、COI抵触事項を可能なかぎり、企業とアカデミーから分別して切り分ける。

②資金管理できる団体として資金管理を行い、当該研究を医師主導臨床研究として公共事業に登録し、研究全体のマネジメントと進捗管理を行い、エビデンス構築に至る道筋を支援し続ける。

おわりに

現在、わが国の医師主導臨床研究の実施環境は、きわめて厳しいものがある。企業から資金提供をあおぎ、その資金で行われる臨床研究は、どう工夫しても、COIを適切に管理できると強弁しても、その

企業が特定の責任研究者を指定して提供された以上、COIは厳然として存在することを忘れてはならない。それだけに、COI管理として、資金提供以外、企業の関与を可能なかぎり減らすことと、COI管理の状況を逐次、適切に公表していくことが必須である。

今こそ、臨床研究に携わる者が、適切なCOI管理を行い、適宜公表し、厳格な被験者保護の精神を尊び、日本人のエビデンスを創出させて、国民の健康増進にさらなる貢献ができるよう、わが国の臨床研究が適切に進むことを期待している。

【謝 辞】本論文は、日本臨床試験研究会での発表をもとにしたものである。発表の機会をお与えいただいた中央大学理工学部大橋靖雄教授に、特別の謝辞を申し上げます。

【臨床研究に関するCOI, 最新の指針等】

1) 2014年2月19日

日本医学会利益相反委員会改訂ガイドライン

医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン

2) 2014年3月11日

米国研究製薬工業協会(PhRMA)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