研究者の利益相反管理

国立がん研究センター
研究支援センター生命倫理部COI管理室
中田はる佳（なかだ・はるか）

2021/4/10
日本臨床試験学会 教育セミナー
第6回 倫理審査委員会を考える！～研究者の利益相反管理を考える！～

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

本日の内容

1.利益相反の基本的な考え方

2.臨床研究法に基づく利益相反管理の成り立ち

3.臨床研究法に基づく利益相反管理の悩ましいポイント

4.利益相反の審査

www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

「利益相反」は様々な場面で登場する

1. 研究費の申請・使用
   - 公的研究費の適正使用のため

2. 臨床研究の立案・実施
   - 研究対象者保護のため

3. 研究成果の発表
   - 研究の中立性、透明性の確保のため

※学会の役員や審議会委員への就任時などにも

www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

利益相反の定義

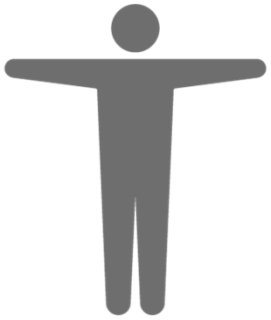
- 利益相反（conflict of interest: COI）とは
  ある行動の中で複数の利益や立場が対立する状態
  例：臨床研究を行う研究者ー診療に携わる医療者

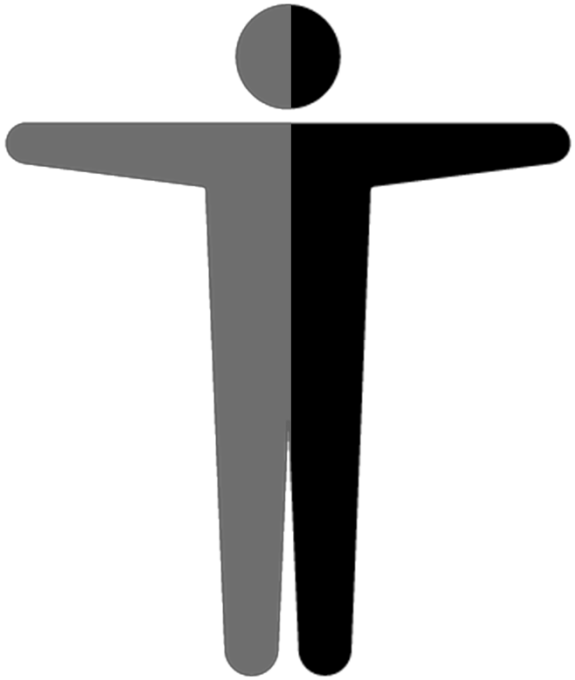
- 狭義の利益相反と責務相反
  - 狭義の利益相反：外部との経済的関係により研究の公正性が客観的に疑われかねない状況
  - 責務相反：複数の職務上の責任が衝突することにより本務が十分果たされていないと客観的に疑われかねない状況

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

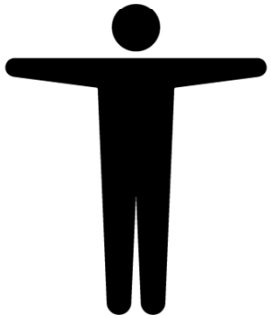
複数の「立場」が並存している状態

医療者





医療機器メーカーの
アドバイザー
製薬企業での講演
企業からの研究費
など



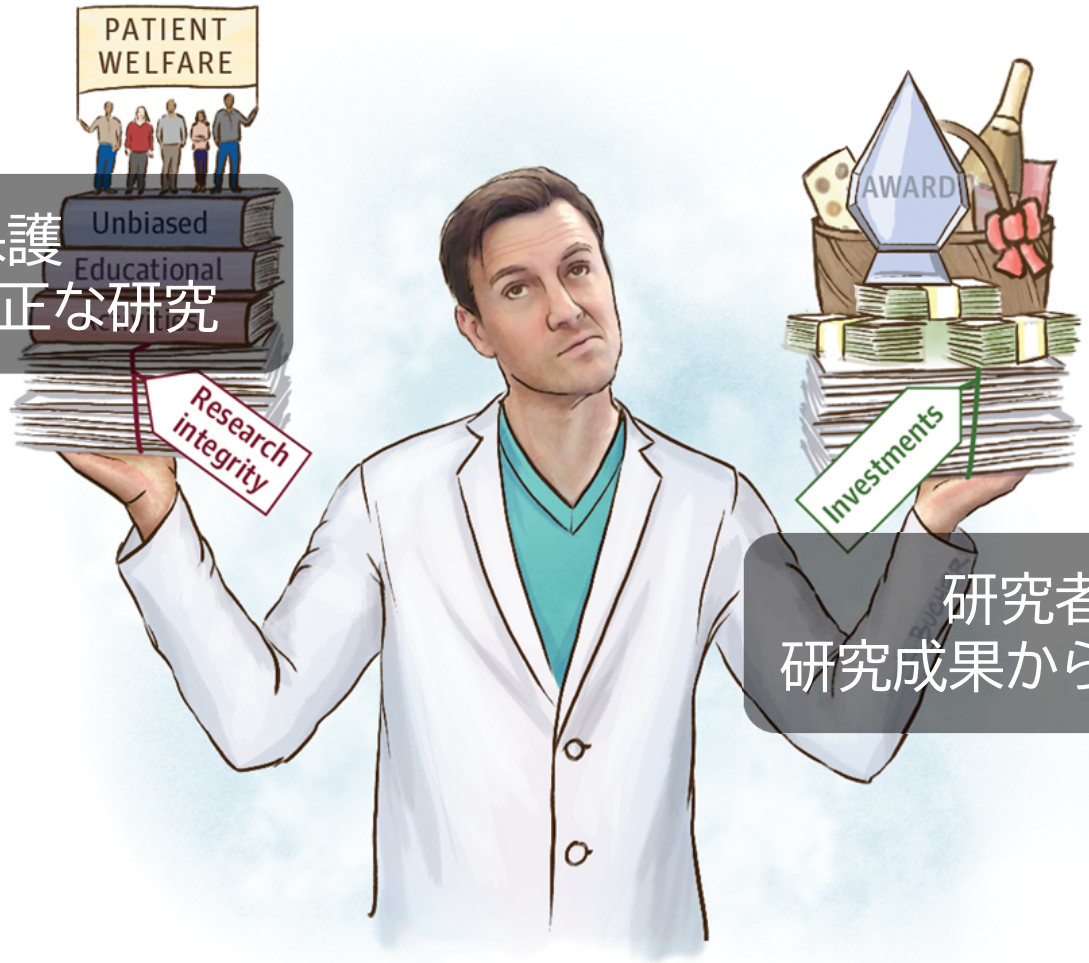
立場が異なると優先する利益も異なる

黒木登志夫. 研究不正（中公新書）第四章6

www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

臨床研究に関わる2つの利益



被験者の保護
バイアスのない公正な研究

研究者個人への謝礼
研究成果から得られる経済的利益

https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2623608

営利目的でのご利用はご遠慮ください。
www.icrweb.jp

臨床研究で利益相反管理が重視される理由

- 人の身体・健康に影響を与える可能性があるから
  - 研究対象者
  - 臨床研究の結果をもとにした医療を受ける患者

- 近年では基礎研究、前臨床研究の利益相反にも目が向けられている
  - 医薬品開発などの基盤になる
  - 研究成果の発表時に経済的関係・非経済的関係を含めて開示を求める*

*Nature journals tighten rules on non-financial conflicts. Nature. 2018 Feb 1;554(7690):6. doi: 10.1038/d41586-018-01420-8. PMID: 29388964.

www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

【参考】組織COIという考え方

- 研究機関自体、あるいは上級役職者と企業との関係
  - 重大なCOI状態にあると教育・研究・診療などにかかる判断や決定に不適切なバイアスを生じさせうる

- 申告・第三者による審査・公表
  - 研究機関、上級役職者と特定企業との関係の透明化
  - 信頼性や公正性を確保するためウェブサイトで公表

全国医学部長病院長会議「医学系研究機関における組織COI管理ガイダンス」
https://ajmc.jp/pdf/university_of_medicine20180525_jp.pdf

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

「利益相反あり＝不正」ではない

- 利益相反は「客観的にどう見えるか（外観）」
  不正は「起こった結果」

- 産学連携活動の推進
  - 研究者が「外部との経済的関係」を
    もっているのは当然の状態ともいえる

「利益相反」を目の敵にしたり
過度におびえなくてよい

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

【参考】利益相反が研究不正につながった事例

- ゲルジンガー事件（1999年、アメリカ）
  - 遺伝子治療の臨床試験で18歳の被験者死亡
  - 研究者(PI)が設立したベンチャー企業が研究資金提供、同社は研究成果を実用化する権利を有していた
  - PIと大学が同社の株式を保有し、PIは臨床試験に関する特許も申請していた
  - これらの利害関係が適切に開示・管理されず

利益相反の適切な管理が
被験者保護につながると認識される端緒に

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

【参考】日本の事例

- ディオバン事件（2013年、日本）
  - 高血圧治療薬の5つの臨床研究で製薬企業の社員が身分を開示せず統計解析に関与
  - 一部、不適切なデータ操作があったことが明らかになり5つの臨床研究の論文が撤回された
  - 直接的な健康被害にはないが、臨床研究に対する信頼を揺るがせた

臨床研究法の立法につながった

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

本日の内容

1.利益相反の基本的な考え方

2.臨床研究法に基づく利益相反管理の成り立ち

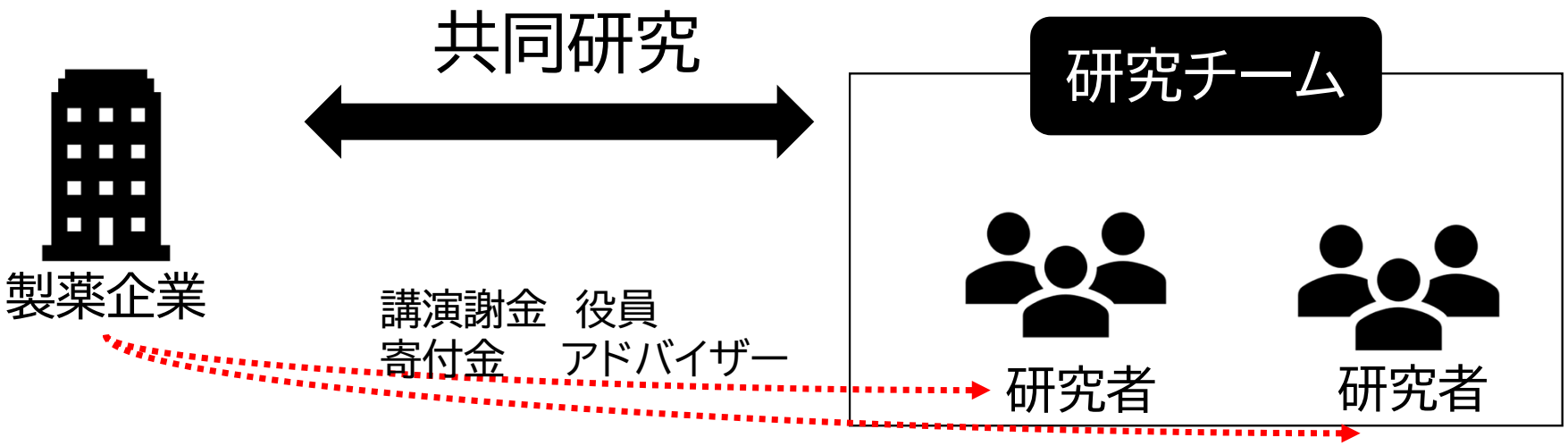
3.臨床研究法に基づく利益相反管理の悩ましいポイント

4.利益相反の審査

www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

臨床研究における利益相反の考え方



研究の枠外での企業ー研究者の関係が
研究に影響を与えそうに見えるか

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

利益相反を適切に管理する

- 管理の目的：
  研究の公正性や中立性を担保する（≒「外観」を整える）
- 管理対象者：
  研究活動の方向を決定する権限をもつ人
  （研究責任者、研究分担者など）
- 管理主体：各研究者の所属機関が原則
- 管理のタイミング：研究開始前、研究実施中、成果発表時

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

自己申告による「開示」が原則

- 関連企業等との連携活動・経済的関係を自ら申告
- 必要に応じてその内容を開示
  - 研究計画書、説明同意文書、成果物など
- 第三者が申告内容に基づいて「外観」を審査する
  （例：利益相反委員会）

利益相反関係は研究者の「業績」でもある

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

「外観」に問題がある場合はそれを直す

- 厚生労働科学研究における利益相反（COI）の管理に関する指針（2008年, 2018年6月一部改正）

1. 経済的な利益関係の一般への開示
2. 独立した評価者による研究のモニタリング
3. 研究計画の修正
4. COIの状態にある研究者の研究への参加形態の変更
5. COIを生み出す関係の分離

※極めて重大なCOIが存在する場合であって、上記の対応では解決が難しい場合には、当該研究への参加取りやめや経済的な利益の放棄を検討することも

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

臨床研究の過程と各ルールの位置づけ

立案 → 実施 → 発表

- 特定臨床研究、「臨床研究」
臨床研究法による**厚生労働省推奨基準**

- 指針対象の研究
厚労省COI管理指針、医学系指針をふまえた
機関内COI管理基準

- 国内での発表
日本医学会基準をふまえた各学会、雑誌の基準

- 海外での発表
ICMJE基準*をふまえた各学会、雑誌の基準

*医学雑誌編集者国際委員会

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

施設内COI管理主体はいろいろ

N=190（回収率32%）

機関の種類（複数回答）	n
臨床研修病院	147
特定機能病院	74
臨床研究中核病院	10
国立高度医療研究センター	4
COI委員会設置状況	
独立した委員会が設置されている	100
他の委員会が兼ねている	61
利益相反を審査・管理する委員会はない	29

中田はる佳, 飯田香緒里, 川澄みゆり, 他. 利益相反管理に関する全国医療機関調査—臨床研究法施行前の実態把握. 臨床薬理48(2):31-39

www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

施設内COI管理基準もいろいろ

n=100, 複数回答		n
COI申告対象者の範囲	研究代表者・主任研究者相当	97
	分担研究者相当	89
	研究協力者相当	21
	研究補助者相当（テクニシャンなど）	13
	研究支援スタッフ相当（CRCなど）	10
	他施設の共同研究者	5
	その他	15
COI管理対象となる「当該研究と関係のある企業」の範囲	研究費等の金銭を提供している企業	97
	物品を提供している企業	87
	役務等を提供している企業	80
	研究対象薬剤・機器等を製造販売する企業	69
	研究対象の薬剤・機器等と競合する製品を製造販売する企業	26
	その他	6
「当該研究と関係のある企業」について開示すべき関係性	共同研究費や受託研究費の受入	95
	研究助成金の受入	95
	奨学寄附金の受入	86
	寄附講座への所属	56
	寄附講座の受入れ責任者*	34
	研究対象である薬剤や機器等の無償受領	72
	その他研究で使用する物品の無償受領	66
	研究に関連する役務の無償受領	64
	その他	2

中田はる佳, 飯田香緒里, 川澄みゆり, 他. 利益相反管理に関する全国医療機関調査—臨床研究法施行前の実態把握. 臨床薬理48(2):31-39

www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

臨床研究法で「外観」の直し方が標準化された

利益相反管理の必要性

多施設共同研究の増加

施設内COI管理の多様性

- いわゆる厚生労働省「推奨」利益相反管理基準・利益相反管理計画と様式が作られた

作成に際しては、…、必要最低限の基準を定め、可能な限り簡便化された標準的な手続を提示することとした。多施設共同研究が増大している現在、どの施設でも対応可能な基準及び手続を示し、一定の質を担保した利益相反管理の在り方を示すことが適切な研究実施には不可欠であるためである。とりわけ、…所属機関での事実確認というプロセスが…。…研究申請の手続を不合理に妨げないよう、本ガイダンスに沿った標準的な利益相反管理の手続が全国的に普及することが期待される。

臨床研究法における利益相反管理ガイダンス（平成30年11月30日一部改訂）

www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

本日の内容

1.利益相反の基本的な考え方

2.臨床研究法に基づく利益相反管理の成り立ち

3.臨床研究法に基づく利益相反管理の悩ましいポイント

4.利益相反の審査

www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

臨床研究法で導入された「事実確認」

臨床研究法施行規則
（利益相反管理計画の作成等）
第二十一条　研究責任医師は、次に掲げる関与についての適切な取扱いの基準（以下「利益相反管理基準」という。）を定めなければならない。
一　当該研究責任医師が実施する臨床研究に対する医薬品等製造販売業者等（医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者をいう。以下同じ。）による研究資金等の提供その他の関与　研究全体への企業の関与
二　当該研究責任医師が実施する臨床研究に従事する者（当該研究責任医師、研究分担医師及び統計的な解析を行うことに責任を有する者に限る。）及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者に対する当該臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等による寄附金、原稿執筆及び講演その他の業務に対する報酬の提供その他の関与　個人COI
２　実施医療機関の管理者又は所属機関の長は、前項の関与が確認された場合には、利益相反管理基準の確認及び当該利益相反管理基準に基づく前項の関与の事実関係についての確認を行い、当該確認の結果（助言、勧告その他の措置が必要な場合にあっては、当該措置の内容を含む。）を記載した報告書を研究責任医師に提出しなければならない。

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

【当センターの運用】

研究者からの確認依頼　：約300件
様式D作成　：約10件
回答にかかる時間　：即日～10日程度
（2020年度実績整理中）

様式C記載漏れの確認

↓

開示基準を超える利益相反状況の確認

なし → **様式D作成なし**
研究者に事実確認項目がないことを伝え、様式Eの作成に進んでもらう

あり ↓

事実確認対象の項目があるか確認(※)

なし → **様式D作成あり**
すべての項目について「確認不能」

あり ↓

人事に照会

→ **様式D作成あり**
人事で確認できた項目は「確認済」
人事で確認できなかった項目は「確認不能」

※寄附講座への所属、講演・執筆などの個人収入（本人分）、企業の役員等への就任（本人分）

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

「事実確認」の悩ましさ：何をどこまでやるか

Q13　実施医療機関の管理者又は所属機関の長は、事実関係の確認について、どの程度詳細に行う必要があるか。

A13　様式Cの各設問について、実施医療機関等において必要な情報を把握している部署や担当者等が確認することを想定している。実施医療機関等において把握している情報がない場合には、確認不能とすること。

（利益相反管理に係るQ&A）

- 申告「なし」は確認し(ようが)ない
- 人事に登録された情報と申告内容に開示基準をまたぐような大きな齟齬がないか確認

例）人事に記録された講演料と申告された講演料が異なる

✓ 開示基準をまたいでいる場合（例：人事登録50万円、申告120万円）
研究者に確認→齟齬が解消されれば「確認済」、解消されなければ「確認不能」

✓ 開示基準をまたいでいない場合（例：人事登録120万円、申告150万円）
人事に登録された金額と異なる旨を伝えて「確認済」

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

多施設共同研究と「事実確認」

- 施設によって「事実確認」の程度が異なる
  - COI管理計画は標準化されたが、COI管理計画作成に到達するまでの過程が施設によってさまざま
  - 研究者にとってはCOI管理計画作成までにかかる時間の見積りが難しい
- 事実確認方法を適宜見直す
  - 事実確認担当部署では、他機関の状況もみながら事実確認方法が過剰になっていないか適宜見直す
    - ✓COI委員会の「審査」不要
    - ✓機関が持っていない情報は「確認不能」でOK
    - ✓施設にとってやりやすい方法を探す

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

主な論点①-2「事務手続き負担の軽減（COI管理の施設負担軽減）」

課題として挙げられている論点

研究の本質にかかわらない、煩雑な手続やCRBの頻回審査（費用増の要因）を見直すべきか

背景

利益相反（COI）管理の合理化

- COIに関する現行の手続は、概ね以下のとおり：
  - 研究責任医師（多施設共同研究では研究代表医師）は、自ら利益相反管理基準を定め、各施設の研究責任医師が、当該基準に基づきCOIに関する書類を作成
  - 当該書類に基づき実施医療機関の管理者又は所属機関の長が事実関係を確認し、報告書を研究責任医師に提出
  - 研究責任医師（研究代表医師）は、研究全体のCOIの状況をまとめた「利益相反管理計画」を作成し、この管理計画と管理基準をCRBに審査申請
- 医療機関は必ずしも所属医師の全ての収入を把握しておらず自己申告によらざるを得ない場合があり、医療機関によっては実質的な確認が困難となるなど、医療機関毎に事実確認の程度が異なるとの指摘や、医療機関の管理者等による確認の意義を問う指摘がある
- 個人情報の問題を解決した上で、製薬企業等が公開する資金提供情報を活用した合理的な確認の仕組みを構築できないかとの意見がある

研究班における議論（例）

COIについて透明性を確保した上で手続きを合理化できないか。

◆あくまで研究者が自己責任で管理すべきであり、実施医療機関等の確認は不要とした上で、虚偽申告等した場合の個人の罰則を強化してはどうか。

◆「COIあり」の場合の管理は継続した上で、「COIなし」と申告された場合には、確認に手間を要する一方で「ない」ことの確認は非常に困難であることから、「COIなし」として管理（申告後の確認に係る手続は省略）してはどうか。

◆研究者のCOI開示の体制を整えた上で、製薬企業等により公開された資金提供情報が活用可能な場合には、実施医療機関等の確認を不要とできるのではないか。

www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

COI管理基準の悩ましさ：PIを外れる要件

- 重大なCOIがある研究者は、原則として「研究責任医師」を外れる（様式A利益相反管理基準4）
  - 「重大なCOI」は下記のいずれか

① 対象薬剤製薬企業等の寄附講座に所属し、かつ当該対象薬剤製薬企業等が拠出した資金で給与を得ている。

② 対象薬剤製薬企業等から、年間合計250万円以上の個人的利益を得ている。

③ 対象薬剤製薬企業等の役員に就任している。

④ 対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては5％以上、未公開株式にあっては1株以上、新株予約権にあっては1個以上）を保有している。

⑤ 臨床研究に用いる医薬品等（医薬品等製造販売業者が製造販売し、又はしようとするものに限る。）に関する知的財産権に関与している。

www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

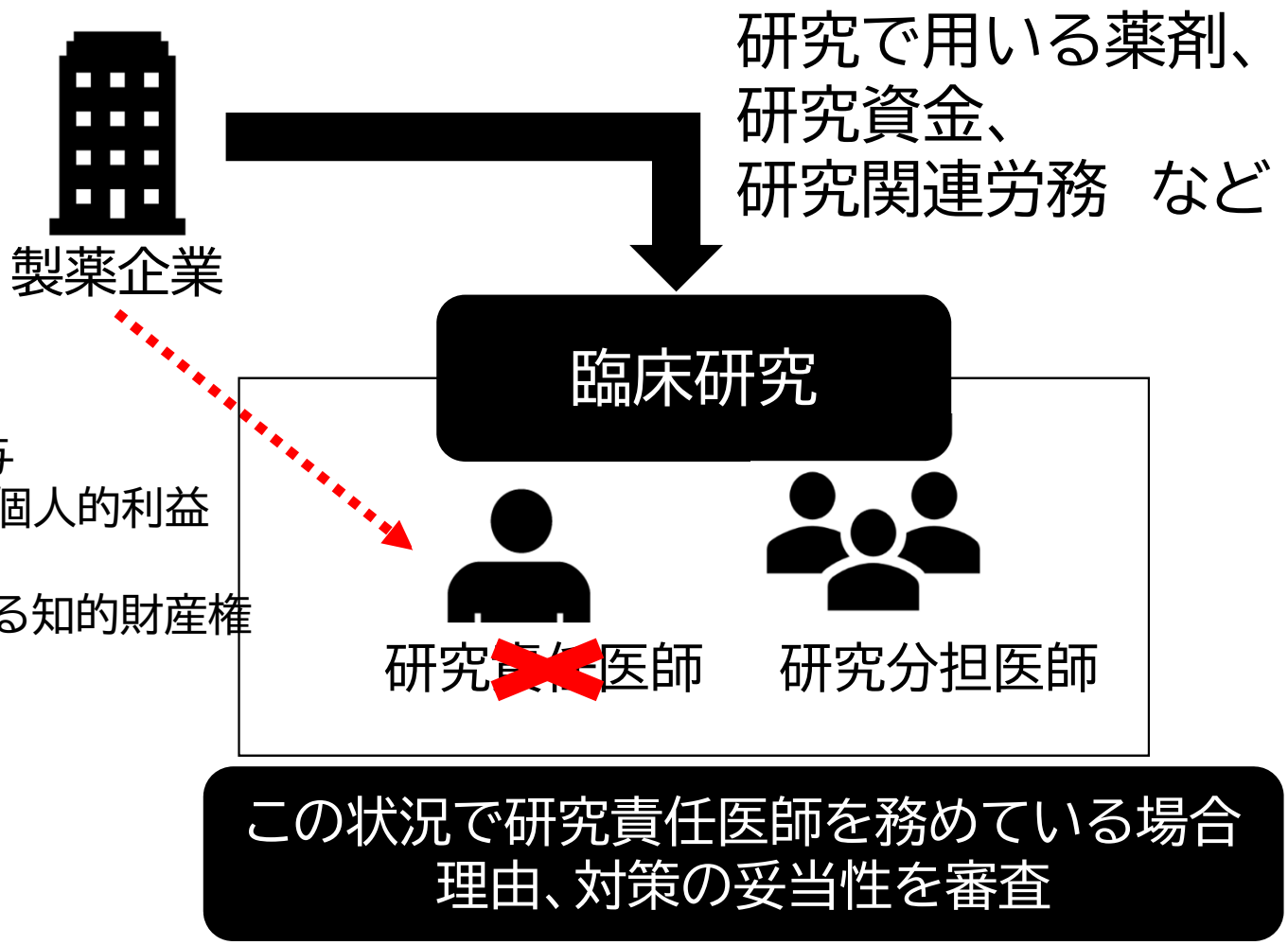
PIを外れない場合は

- 一定の条件下で、重大なCOIがある研究者が研究責任医師になれる（様式A利益相反管理基準5）
  - 「一定の条件」

基準4の①～⑤の要件に該当する者が研究責任医師となる場合には、研究期間中に監査を受けること。ただし、この場合であってもデータ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。

- 「監査」は「必要に応じて」行われる（臨床研究法施行規則第18条）
  - 基準5を採用していることが、監査の必要性の判断要素の一つ
- 基準5を採用する理由を説明する
  - 基準4が原則なので妥当な理由がなければ基準5は採用すべきでない
  - 研究責任医師はCRBに理由を説明し、妥当性について審査を受ける

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。



① 一定数以上の株式
② 寄附講座所属+給与
③ 250万円/年以上の個人的利益
④ 役員就任
⑤ 研究対象物に対する知的財産権

営利目的でのご利用はご遠慮ください。
www.icrweb.jp

COI管理基準の悩ましさ：開示の程度

- 研究に対する企業の関わり、個人COIは研究計画書・説明文書で開示する（様式A利益相反管理基準1）
  - 実質的な悩ましさ：研究対象者の意思決定に必要な範囲
  - 手続的な悩ましさ：研究計画書・説明文書に細かく書くと頻回の変更申請が生じる（特に個人COI）
- 開示方法の工夫
  - COIがある研究者が含まれる可能性がある研究であることを記載する
  - 研究グループのウェブサイトで個人COI詳細を開示し、研究計画書・説明文書にはURLを記載する
- CRB委員や研究対象者などから詳細を聞かれたときには説明できるようにしておく

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

本日の内容

1.利益相反の基本的な考え方

2.臨床研究法に基づく利益相反管理の成り立ち

3.臨床研究法に基づく利益相反管理の悩ましいポイント

4.利益相反の審査

www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

利益相反に関する審査の視点

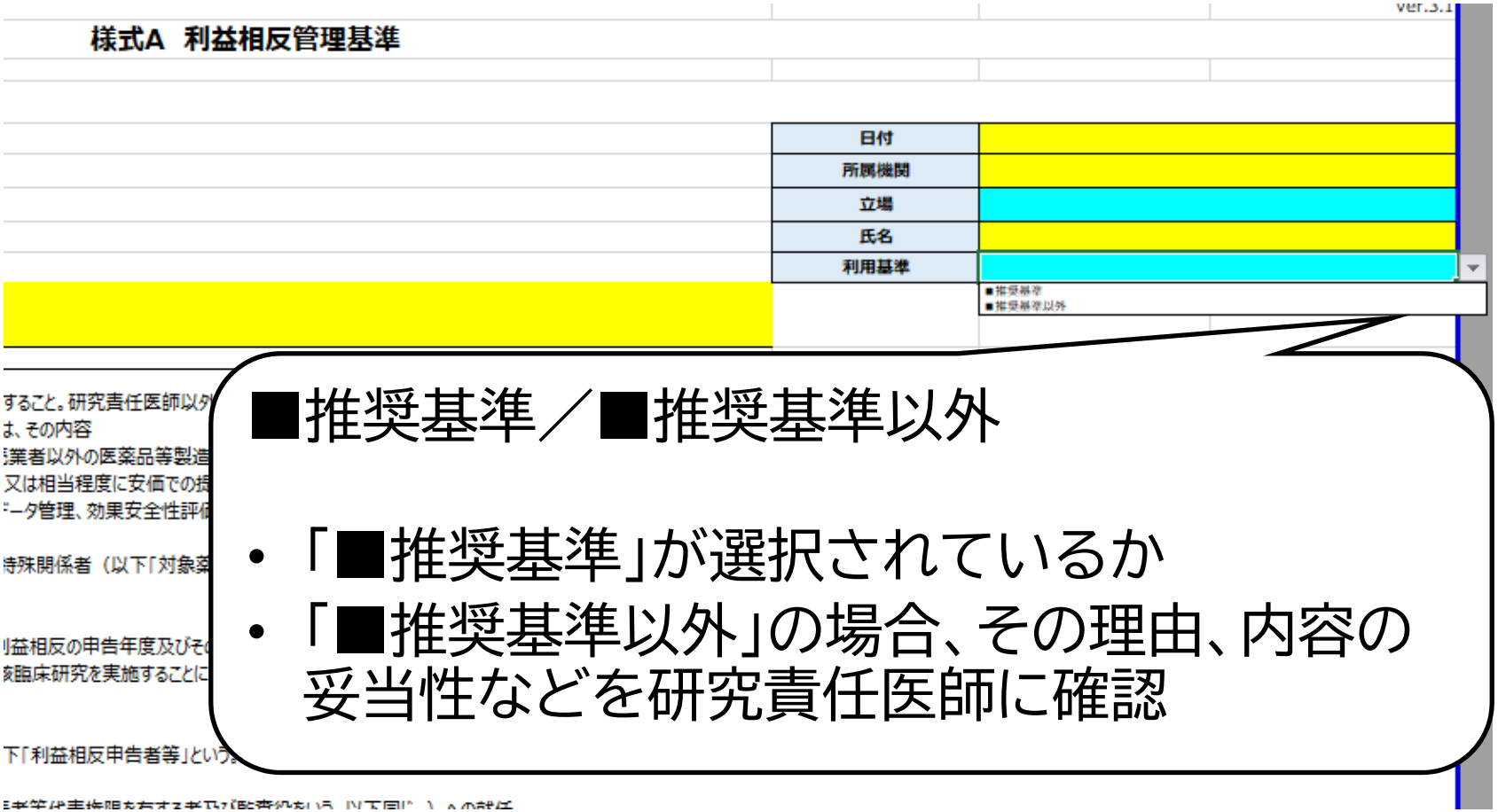
1. **不明瞭な点がないか**
   - 企業の関与
   - 研究資金の流れ
   - 研究以外での研究者と企業との関係

2. **研究活動にバイアスがかかる可能性がないか**
   - 可能性がある場合どんな対策がとられているか
   - その対策で十分か

www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

利益相反管理基準の審査（様式A）



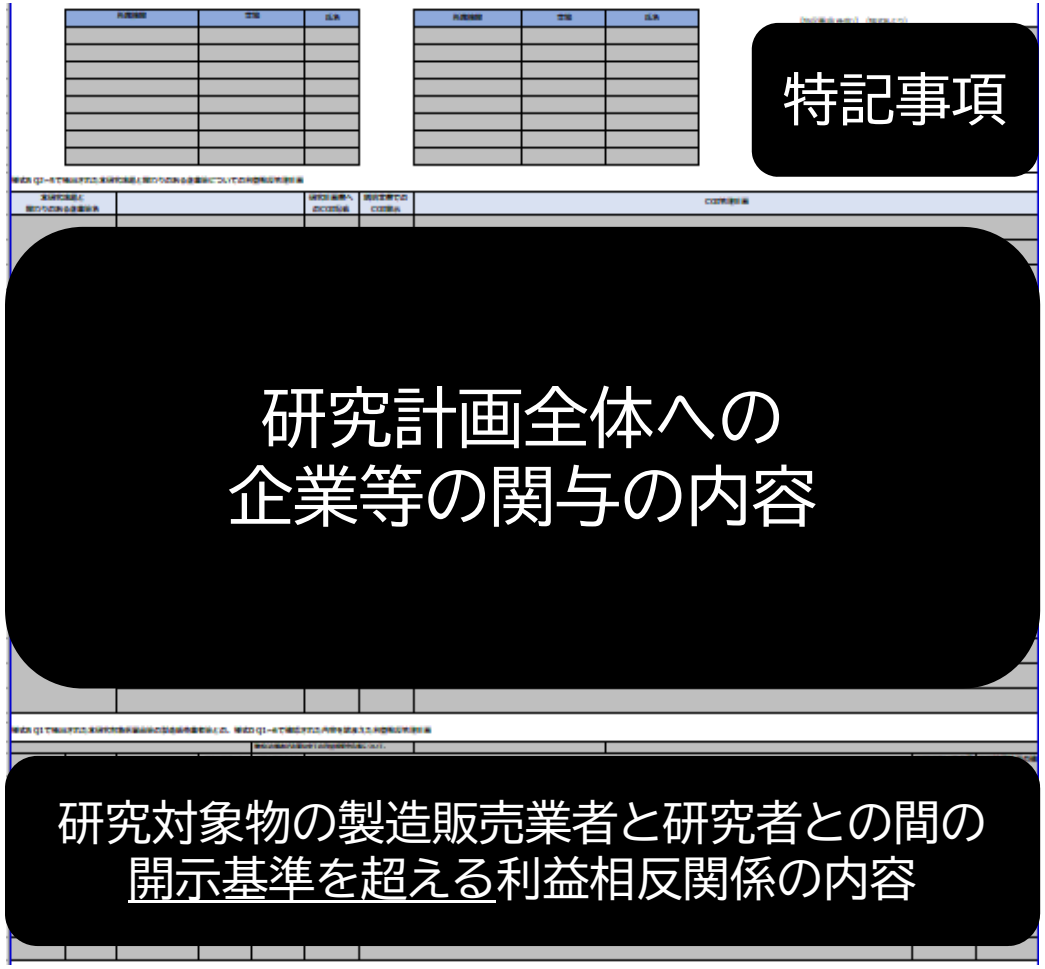
■推奨基準／■推奨基準以外

- 「■推奨基準」が選択されているか
- 「■推奨基準以外」の場合、その理由、内容の妥当性などを研究責任医師に確認

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

利益相反管理計画の審査（様式E）

- 3箇所を確認
  - 管理基準に対応した管理計画か
  - 研究計画書と矛盾がないか
- 該当する内容がなければ空欄でよい



www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

改めて、利益相反管理の考え方

…利益相反に対する懸念は、企業の関与や経済的利益の存在そのものに対するものではなく、これら利益の存在によって、研究の信頼性が損なわれたり、研究対象者の保護がおろそかになる可能性に対するものである。[…]利益相反の問題は「事実」としての不当な影響ではなく、あくまでも 周囲からそのように見えるという「見え方」を問題にしている点にも留意する必要がある。そもそも研究者の判断が経済的利益によって歪められていることを証明することは困難であり、仮にそれが明確な場合は別種の問題となる。

予防的な対策であることを忘れずに

「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」(COI管理ガイダンス)p.1

www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

まとめ

- 産学連携が進む中、研究者が企業等と経済的関係をもつのは当然ともいえる（業績ともいえる）
- 利益相反があること自体が問題なのではなく、それに起因する不正が問題である
- 「外観」を整えて不正を予防する考え方で管理する
- 臨床研究法では「外観」の整え方が標準化された
- 運用で悩ましい点は事例を積み重ねながら考える

ご清聴ありがとうございました

www.icrweb.jp
営利目的でのご利用はご遠慮ください。