

臨床研究・臨床試験における利益相反への対応

利益相反マネジメントを考える会

2004年8月3日

東北大学客員教授
レックスウェル法律特許事務所
所長 弁護士・弁理士 平井昭光

問題の所在 1-規範の調整

ヘルシンキ宣言



臨床研究に関する倫理指針

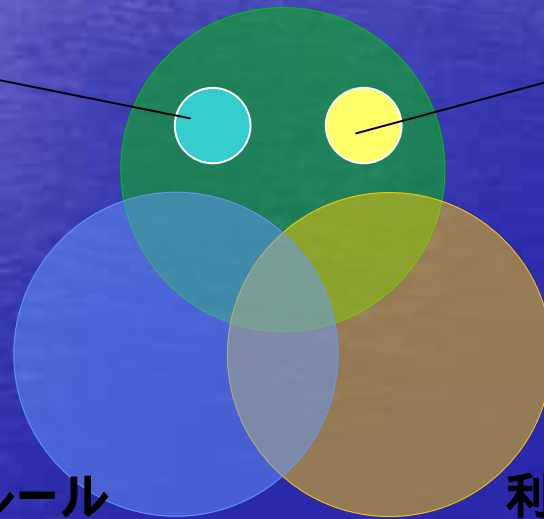
治験(医師主導、
企業主導)

インフォームド・コ
ンセント

被験者に対して起こり
うる利害の衝突を告知

アカデミアにおけるルール

利益相反マネジメント



ヘルシンキ宣言

日本医師会訳

- ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない。
- 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。経済的及び医学的に不利な立場の人々が有する特別のニーズを認識する必要がある。また、自ら同意することができないまたは拒否することができない人々、強制下で同意を求められるおそれのある人々、研究からは個人的に利益を得られない人々及びその研究が自分のケアと結びついている人々に対しても、特別な注意が必要である。

ヘルシンキ宣言2

- すべてヒトを対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論評、助言及び適切な場合には承認を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適当な影響を及ぼすすべてのものから独立していることを要する。この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターのための情報、特にすべての重篤な有害事象について情報を報告する義務がある。研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報奨についても、審査のために委員会に報告しなければならない。

臨床研究倫理指針 (H15.7.30)

- ヘルシンキ宣言に示された倫理規範や我が国の個人情報保護に関する議論を踏まえて、臨床研究の実施に当たって研究者等が遵守すべき事項を定めたもの。
- 臨床研究計画書に記載すべき事項
 - 当該臨床研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
 - 当該臨床研究に伴う補償の有無 (当該臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。)
- 研究責任者は、臨床研究により期待される利益よりも起こりうる危険が高いと判断される場合又は臨床研究により十分な成果が得られた場合には、当該臨床研究を中止し、又は終了しなければならない。

臨床研究倫理指針2

- 臨床研究機関の長は、倫理審査委員会の意見を尊重し、臨床研究の実施又は継続の許可又は不許可その他の臨床研究に関し必要な事項を決定しなければならない。
- 被験者又は代諾者等に対する説明事項
 - 当該臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先
 - 当該臨床研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

アカデミアのルール

- ジャーナルに論文を投稿する際には、当該研究に係る資金源、関連企業等の名称を明らかにする。
- 学会報告の際に、当該研究に係る資金源、関連企業等の名称を明らかにする。

利益相反マネジメント

- 臨床研究を問わず、広く研究者の利益相反(狭義)及び責務相反に及ぶ。
- 開示すべき情報の対象も、配偶者・生計を一にする親族等にも広げる。
- 利益相反委員会が継続的にモニタリングする。

問題の所在2-組織の調整

臨床試験のCOIの
最終的な監督機関は？

倫理審査委員会

利益相反委員会

勤労室

問題の所在3-ダブル・スタンダード

- 臨床試験・研究に関する利益相反の判断基準は、通常の利益相反のものより厳しくなる可能性が高い。 それでは、どの程度厳しくすれば良いのであろうか。

ダブル・スタンダード

臨床試験COIポリシー

汎用型利益相反ポリシー

- **ダブル・スタンダード採用の根拠:**
 - 対象が人間である(重要性)。
 - 緊急性(創薬の必要性)
 - 臨床試験ガイドライン等との整合性(外部条件)
 - IRBとの整合性

具体的な基準

- それでは、どこまで基準を厳しくできるのでしょうか。
 - (1)より厳しい開示基準、ヒヤリング措置、指導、モニタリングを行う。
 - (2)研究者による臨床試験への係わり合いを一切禁止する(ゼロ・トランス・ルール)。
- どこに答えがあるかは、日本社会の状況、日本の医師の状況、患者の同意の質(ICの状況)、創薬の緊急性・必要性、同一技術の研究者の数、発明者たる研究者の関与の必要性等を総合的に考慮して決定するしかないのではないだろうか。(利益衡量説)

米国における利益相反マネジメント

臨床試験と利益相反について

- 臨床試験においては、通常の利益相反問題に加え、弱い立場にある患者の生命と安全という要素が加わる。

- 1) 患者の安全
- 2) データの客観性
- 3) 私的な利益

・どのように調和を図るかが問題。

(基本的には、患者が関与するいかなる臨床試験の実施に際しても、研究者に全ての経済的な利益の開示を要求するという考え方であろう。「最小限の原則」)

- 組織(大学など)が大きなリスクと説明責任を負うことになる。
- ゲルシンガー事件^(注)

先端技術を利用した医療の発展と臨床試験における監督やマネージメントの問題について、大きな影響を与えた。

- 臨床試験と利益相反ポリシーの問題は、米国においても現在議論がなされているところであり、統一的な考え方は未だ形成されていない。

注) ジェシー・ゲルシンガーという少年がペンシルベニア大学における遺伝子治療の臨床試験中に死亡。同大学の科学者の原因調査では、臨床試験に問題はないとされが、FDAの調査では多数の欠陥が見つかったとして対立。訴訟に発展したが、和解により決着。

臨床試験に関する利益相反ルールの事例

スタンフォード大学医学部

(School of Medicine Guidance on Disclosure and Assessment of financial Interests in Research)

大学の利益相反とは別にガイドラインが作成されている。ガイドラインは、主に経済的利益の開示と評価方法について示されている。

1) 経済的利益の開示

- 教職員が受けるいかなる経済的利益(贈答品の接受だけでなく、研究受託やライセンス契約、共同研究契約など。)も、利益相反審査プログラム(the Conflict of Interest Review Program (COIRP))によって、重大な利益相反が生じていないか判断される。
- 臨床研究の際には、被験者に対し、いかなる経済的利益もコンセントフォームによって開示しなければならない。
- 一定条件以上の経済的利益を得た場合には、公開の場で議論を行う必要がある。 など

2) 利益相反を有する経済的利益や関係

- 公開対象となる経済的利益とは、1万ドル以上の金銭、株式など。
- 臨床研究において利益相反があるにもかかわらず、研究者が当該研究に関与しなければならない場合には、正当な理由が必要となる。 正当な理由や利益相反のある研究者の直接的な関与を防ぐ計画がない場合には、利益相反委員会(CoIc)は研究者から経済的な利益を放棄すること或いはスタンフォード大学での仕事を行わないことなどを要求する可能性がある。

3) 利益相反の評価

- 利益相反はCOICにより評価され、その程度によって4)の必要な対応をとることとなる。

4) 利益相反の解決、緩和及び管理

- 利益相反の管理には、経済的な利益の公開、独立の調査官による研究のモニター、研究計画の修正などがある。

臨床試験に関する利益相反ルールの事例(参考)

ペンシルベニア大学(2001年6月26日)^(注1)

[禁止及び臨床試験研究者の要件]

研究者または、その直近の家族は、当該研究者の臨床試験をサポートする企業の取締役または上級のマネジメントの地位についてはならない。

研究者は、研究者またはその直近の家族が

A 相当程度のエクイティを有している

B 企業から相当程度の支払を受けている

当該企業によってサポートされる臨床試験に参加してはならない。

研究者は、試験に使用される製品について研究者が財産的な利益^(注2)を有する臨床試験に参加してはならない。

研究者は、研究者の研究に資金提供している会社に関する経済的な利益の存在またはその会社との関係を、インフォームド・コンセント、発表物及び当該研究のプレゼンテーション中において開示しなければならない。

研究者は、本大学の関係する全ての利益相反ポリシーを遵守しなければならない。

注1) ペンシルベニア大学では、同大学で起きた「ジェーシー・ゲルシンガー事件」を踏まえ、臨床試験を担当する研究者に対しては、特別な利益相反ポリシーを定めている。

注2) 定義条項において、「特許、商標、著作権またはライセンス契約を含む財産的またはその他の経済的な利益」と定められている。

最近の米国の動き-ハーバード

National Association of Seed and Venture Fundsの記事から

- 最近、COIポリシーを変更した。
 - 技術移転先企業の株式\$10,000 \$30,000(但し、研究協力が進行中の場合はゼロ。未公開企業の場合もゼロ。)
 - 技術移転先企業からの報酬\$10,000 \$20,000
 - 就任できない上級役員の範囲をCSOへ拡張
- 全体として、責任感を持ってやっている研究者を正當に評価しつつ、バイアスの可能性を低める方向。
- ゼロ・トレランスではなく、バランス・ポイントを探っている状況

● 変更過程の議論

- ルールを緩和して、製薬企業等との相互交流を深めるべきとする者
- ヒトを対象にする研究であり、バイアスの可能性を排除するところから変更に賛成する者
- 株式や報酬から離れるべき。本当にお金が必要か？ (George Annas)

● 周囲の評価

- “Harvard is an important pace setter” Dr. Jordan Cohen
- “Harvard is moving in the right direction.” (Annas)
- ハーバードの変更は、The Association of American Medical Collegesの最近のモデルを反映したもの

● 日本が学べる点

- “What’s at play here is a very delicate balancing act.” Dr. Cohen
- 日本の現状を把握し、適切なbalancing pointを見つけるしかない。
- 経済的な利益については、全く禁じるのではなく、ある程度の許容度がある。
- マネジメントへの関与については、保守的に考える(但し、CSOについては、日本では認める可能性もあるのでは？)
- 臨床研究プログラムにおいて、研究責任者の地位ではなく、アドバイザー的に関与することも可能ではないか。

最近の米国の動き-NIH

Science p.25, Vol.305, 2 July 2004

- NIHのポリシーの変更は、"go far beyond those in academia"であり、"new rules could cause harm"であるにもかかわらず行われる予定
 - 給与外収入についての金銭的上限の設定(25%)
 - 金銭的awardの制限
 - バイオ企業・製薬企業の株式保有の禁止
 - 研究者の外部活動をインターネットで開示
- 理由:研究者による情報非開示の可能性、開示情報の不正確性
- 日本が学べる点:
 - 情報の非開示等に対するペナルティーの必要性について検討
 - NIHのポリシー変更は、通常のポリシーの外にあるということ

今後我が国の採るべき方策

- 我が国の国民の福利厚生のためにも、日本における臨床研究・臨床試験が発展・存続するように配慮すべきである。(日本における臨床研究等がなくなると、欧米人と異なる遺伝的バックグラウンドがある日本人にとって問題が起きる。)
 - 少ない被験者エントリーと少ない特定の専門家との出会いも活かさざるを得ない。
- しかしながら、臨床研究等にバイアスが介入する可能性は可能な限りゼロにしなければならない。
- 結論的には、ゼロ・トレランスではないものの、かなり厳しい基準及びシステムを採用すべきであろう。

ご静聴ありがとうございました。

2004年8月3日

東北大学客員教授
レックスウェル法律特許事務所
所長 弁護士・弁理士 平井昭光