

臨床研究法における利益相反管理ガイダンス

平成 30 年 3 月 2 日
一部改訂 平成 30 年 11 月 30 日

1. 利益相反管理の目的

本ガイダンスでいう利益相反 (Conflict of Interest: COI) とは、企業の研究への関与や、研究に関わる企業と研究者との間に経済的利益関係が存在することにより、研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれると第三者から懸念されかねない状態のことをいう。

すなわち、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、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。実際、臨床研究を適切に実施するためには一定の研究資金の確保は必要であり、そのために研究者が企業からの資金援助を受けることは否定されるものではない。また、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。

したがって、利益相反への対応は、研究者自身が潜在的な利益相反を適切に管理し、社会への説明責任を果たすことを主眼とするものである。これにより研究対象者及び国民の臨床研究に対する信頼を得る一助とすることが利益相反管理の目的である。

2. 本ガイダンスのねらい

本ガイダンスは、臨床研究法に基づき実施される臨床研究において適切な利益相反管理がなされるよう、推奨される利益相反管理基準及び各機関における運用のために利用可能な様式等を示すものである。作成に際しては、全国の医療機関における利益相反管理の実態調査を行い、国内外の利益相反に関する指針等を精査した上で、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、臨床研究法では従来の研究者からの自己申告に加え、所属機関での事実確認というプロセスが加味されている。これらの新たな手続が研究申請の手続を不合理に妨げないように、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。

また、臨床研究法においては、最終的な判断は認定臨床研究審査委員会で行われるものの、利益相反の管理プロセスの一部は研究実施機関内で完結する必要がある。とりわけ、利益相反申告者の個人収入等はプライバシーに関わる機微な情報であり、限定された範囲での閲覧となるよう配慮されるべきである。そのため、個人収入に関わる申告内容については、従前どおり所属機関内部での取扱いとした。多施設共同研究の場合、各機関の研究責任医師が最終的には利益相反管理計画を作成した上で、研究代表医師がそれらを取りまとめて認定臨床研究審査委員会に提出することになる。

なお、本ガイダンスでは臨床研究法施行規則 (平成 30 年厚生労働省令第 17 号。以下「規則」という。) に則して、個人収入に関わる研究者の自己申告に加え、研究に対する企業の関与についても申告を求め

ている。この点については従来から何をもって当該研究に係る企業と判断するか解釈には幅があり、狭くとれば研究対象となる製品を販売している企業のみが「関係する企業」となるが、広くとれば、研究対象となる製品の競合製品を販売している企業も「関係する企業」となる。本ガイダンスでは、研究者個人に対して関係する企業の範囲はあくまでも当該研究に対する直接的な関与に絞り、研究に対する関与としては研究資金、物品、役務等の提供がある場合には申告を求めることとした点に留意されたい。

以下ではまず、規則において研究責任医師等が作成を求められている「利益相反管理基準」、「関係企業等報告書」、「研究者利益相反自己申告書」、「利益相反状況確認報告書」及び「利益相反管理計画」について、それぞれに含めるべき内容を定めた上で、具体的な管理プロセスを示す。なお、実際の利益相反管理業務において使用する書式については別途参考資料として文末に付した。併せて参照されたい。

3. 研究責任医師等が作成を求められている文書について

A. 利益相反管理基準（様式A）

利益相反管理基準（様式A）は、以下の内容とすること。

(1) 研究責任医師は、次に掲げる事項について、研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示すること。研究責任医師以外の者が研究成果を公表する場合も、同様に開示すること。

規則第21条第1項第1号に規定する関与（研究に対する関与）として、次に掲げる関与が有る場合には、その内容

ア 医薬品等製造販売業者（臨床研究における医薬品等を製造販売し、又はしようとする医薬品等製造販売業者以外の医薬品等製造販売業者を含む。）又はその特殊関係者（以下「製薬企業等」という。）からの当該臨床研究に対する研究資金等の提供

イ 製薬企業等からの当該臨床研究に使用する物品（医薬品、医療機器、機材、試料等）施設等の無償又は相当程度に安価での提供・貸与

ウ 製薬企業等からの当該臨床研究に係る役務（データの生成・固定・解析に関する業務（データ入力、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、統計・解析等）研究計画書作成、発表資料作成協力（論文作成協力、予稿作成、報告書作成等）被験者リクルート、監査等）の無償又は相当程度に安価での提供

ただし、当該臨床研究に用いる医薬品等を製造販売し、若しくはしようとする医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者（以下「対象薬剤製薬企業等」という。）からの被験者リクルート、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、統計・解析又は監査に関する役務（以下「特定役務」という。）については、相当程度に安価ではない有償での提供を含む。

エ 製薬企業等に在籍している者及び過去2年間在籍していた者の当該臨床研究への従事

規則第21条第1項第2号に規定する関与（研究者等個人に対する関与）として、次に掲げる関与（利益相反の申告年度及びその前年度における関与に限る。）がある場合には、その内容

ア 研究責任医師、研究分担医師、統計解析担当責任者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（以下「利益相反申告者」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計200万円を超える寄附金（実質的に用途を決定し得るものに限り、間接経費を含む受入総額をいう。以下同じ。）

イ 利益相反申告者の対象薬剤製薬企業等が提供する寄附講座への所属

ウ 利益相反申告者又は利益相反申告者と生計を同じにする配偶者及びその一親等の親族（親・子）（以下「利益相反申告者等」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計 100 万円以上の個人的利益（給与・講演・原稿執筆・コンサルティング・知的所有権・贈答・接遇等による収入をいう。以下同じ。）

エ 利益相反申告者等の対象薬剤製薬企業等の役員（株式会社の代表取締役・取締役、合同会社の代表者等代表権限を有する者及び監査役をいう。以下同じ。）への就任。

オ 利益相反申告者等における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）の保有又は対象薬剤製薬企業等への出資

カ その他の利益相反申告者等に対する対象薬剤製薬企業等の関与

例えば、親講座として対象薬剤製薬企業等の寄附講座の受入れをしている場合や、利益相反申告者等が本研究に関する知的財産権に関与している場合等をいう。

（ 2 ）本研究について、対象薬剤製薬企業等から研究資金等の提供を受ける場合は、法第 32 条に基づき必要な契約を締結すること。

（ 3 ）研究責任医師（多施設共同研究にあっては、研究代表医師をいう。以下（ 3 ）において同じ。）は、研究開始後、新たに本研究に関与（（ 1 ） の関与をいう。）する企業が生じた場合には、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。また、利益相反申告者は、対象薬剤製薬企業等からの関与（（ 1 ） の関与をいう。）に変更があった場合には、研究者利益相反自己申告書（様式 C）を再度作成し、医療機関の管理者又は所属機関の長の確認を受けること。その際、当該確認の結果、申告内容が（ 4 ）～（ 8 ）に該当する場合には、研究責任医師は、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。

また、定期報告の際に最新の状況を適切に報告すること。

（ 4 ）利益相反の申告年度及びその前年度において、以下のいずれかに該当する者は、原則として、研究責任医師にならないこと。

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。

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。

対象薬剤製薬企業等の役員に就任している。

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。

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。

（ 5 ）（ 4 ）の ～ 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。

（ 6 ）研究責任医師は、生計を同じにする自身の配偶者及びその一親等の親族（親・子）が、（ 4 ）の ～ のいずれかに該当する場合、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。

- (7) 研究分担医師は、(4) の ~ のいずれかに該当する場合、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・解析に関する業務には従事しないこと。
- (8) 研究責任医師は、対象薬剤製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間に在籍していた者が研究に従事する場合、原則としてこれらの者に被験者のリクルート、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・解析に関する業務には従事させないこと。ただし、必要がある場合には、データ管理又は統計・解析に関する業務には従事させて差し支えないが、その場合、研究期間中に監査を受けること。

B . 関係企業等報告書 (様式 B)

関係企業等報告書 (様式 B) は、以下の内容とすること。

- (1) 医薬品等製造販売業者が製造販売をし、又はしようとする医薬品等の臨床研究での使用の有無。有りの場合には当該医薬品等製造販売業者及び当該医薬品等の名称。
- (2) 製薬企業等からの臨床研究に対する研究資金等の提供の有無。有りの場合には当該研究資金等の受入形態、受入方法、受入金額及び契約締結状況。
- (3) 製薬企業等からの臨床研究に使用する物品、施設等の無償又は相当程度に安価での提供・貸与の有無。有りの場合には、当該物品、施設等の内容。
- (4) 製薬企業等からの臨床研究に係る役務の提供 (対象薬剤製薬企業等からの特定役務以外の役務にあっては無償又は相当程度に安価での提供に限る。) の有無。有りの場合には、役務の内容及び対象薬剤製薬企業等の特定役務への関与の有無。
- (5) 製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間に在籍していた者の当該臨床研究への従事の有無。有りの場合には、従事により担う役割の内容及び対象薬剤製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間に在籍していた者の特定役務への関与の有無。

C . 研究者利益相反自己申告書 (様式 C)

研究者利益相反自己申告書 (様式 C) は、以下の内容とすること。(利益相反の申告年度及びその前年度における関与に限る。)

- (1) 利益相反申告者に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計 200 万円を超える寄附金の有無。有りの場合には、その金額。
- (2) 利益相反申告者の対象薬剤製薬企業が提供する寄附講座への所属の有無。有りの場合には、その期間及び給与の有無。
- (3) 利益相反申告者等に対する対象薬剤製薬企業からの年間合計 100 万円以上の個人的利益の有無。有りの場合には、その内容及び金額。
- (4) 利益相反申告者等の対象薬剤製薬企業の役員への就任の有無。有りの場合には、役職等の種類。
- (5) 利益相反申告者等における対象薬剤製薬企業の株式 (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) の保有又は対象薬剤製薬企業への出資の有無。有りの場合には、その内容。
- (6) 利益相反申告者等と対象薬剤製薬企業等とのその他の利益関係の有無。有りの場合には、その内容。

D．利益相反状況確認報告書（様式D）

利益相反状況確認報告書（様式D）は、実施医療機関の管理者又は所属機関の長が、利益相反申告者から申告された利益相反の内容についての事実関係を確認したものであること。なお、必要に応じて助言・勧告を付して差し支えない。

E．利益相反管理計画（様式E）

利益相反管理計画（様式E）は、研究責任医師が、関係企業等報告書（様式B）及び利益相反状況確認報告書（様式D）により把握した利益相反状況を踏まえた上で、個々の利益相反ごとに、利益相反管理基準を踏まえた具体的な管理の方法を定めたものであること。その際、利益相反状況確認報告書（様式D）において助言・勧告等が付された場合にあっては、その内容を利益相反管理計画（様式E）に記載すること。

4．利益相反管理のプロセス

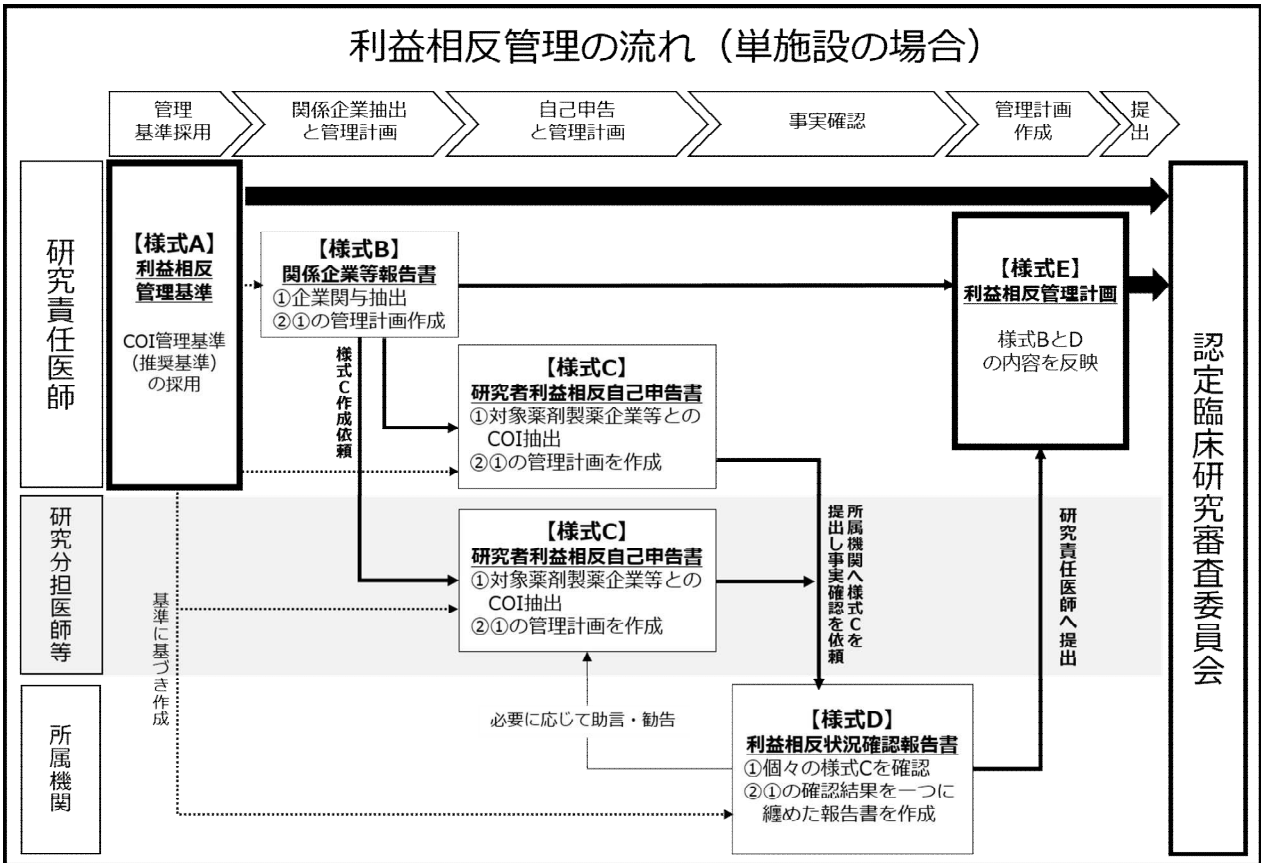
利益相反管理のプロセスは以下のように整理される（図1、図2参照）。

- （1）研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）は、利益相反管理基準（様式A）を策定する。
- （2）研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）は、研究への製薬企業等の関与を確定し、関係企業等報告書（様式B）を作成する。
- （3）研究責任医師（統計解析担当責任者が医療機関以外の機関に所属している場合など、研究責任医師のいない機関に所属する利益相反申告者については、当該機関における利益相反申告者の代表者をいう。以下（4）～（6）において同じ。）は、所属する実施医療機関又は所属機関における利益相反申告者を確定し、当該利益相反申告者に対して様式Bを提供するとともに研究者利益相反自己申告書（様式C）の作成を依頼する。多施設共同研究の場合は、これに先だって、研究代表医師は、各研究責任医師に様式A及び様式Bを提供する。
- （4）利益相反申告者は、様式Cを作成し、実施医療機関の管理者又は所属機関の長に提出する。その際、研究責任医師は併せて様式Aを提出する。
- （5）実施医療機関の管理者又は所属機関の長は、様式Cについて事実確認を行い、必要に応じて助言・勧告等を検討し（ ）、利益相反状況確認報告書（様式D）を作成する。様式Dは、研究責任医師に提出するとともに、その他の利益相反申告者に対してその写しを提供する。

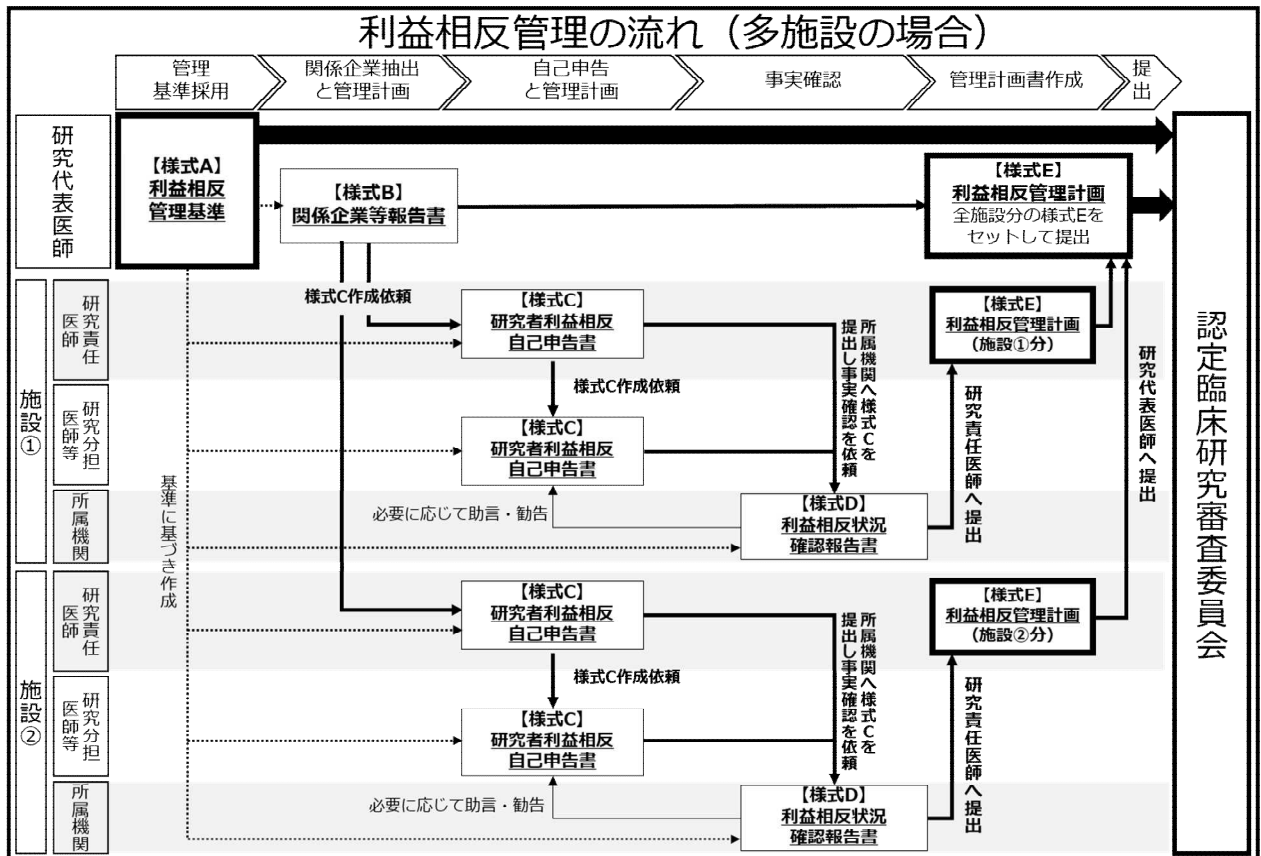
これまでこの過程は利益相反管理委員会が審議していた箇所であるが、本ガイダンスは必ずしも委員会審議を前提としていない。事実確認等については必要な情報を有している部署が対応し、助言・勧告等が必要な場合には利益相反委員会等の意見を聴くこととして差し支えない。

- （6）研究責任医師は、様式A、様式B及び様式Dの内容を踏まえ、利益相反管理計画（様式E）を作成する。多施設共同研究の場合は、研究責任医師は、様式Eを研究代表医師に提出する。研究責任医師（多施設共同研究の場合は研究代表医師）は、様式Eを踏まえ、説明文書の修正等の必要な措置を講じた上で、様式Eについて認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。

(図 1 : 単施設研究の場合)



(図 2 : 多施設共同研究の場合)



参考資料) 書式 A ~ E

ガイドンス作成

国立研究開発法人国立がん研究センター 社会と健康研究センター生命倫理研究室

室長 田代 志門

国立大学法人東京医科歯科大学 生命倫理研究センター

教授 吉田 雅幸

国立大学法人東京医科歯科大学 産学連携研究センター

教授 飯田香緒里

平成 29 年度 日本医療研究開発機構研究費 臨床研究・治験推進研究事業

課題名：研究規制環境の変化に対応した新たな研究倫理支援体制構築に関する研究

(分担課題名：臨床研究法下での利益相反管理体制の確立)