

別添

臨床研究法における利益相反管理ガイドンス

1. 利益相反管理の目的

本ガイド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。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. 本ガイドンスのねらい

本ガイドンスは、臨床研究法下で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、本ガイド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関係す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、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、研究費、物品、役務等の提供がある場合には申告を求める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. 利益相反管理基準

利益相反管理基準は、以下（１）～（８）の内容とすること。

- （１）臨床研究に従事する者等は、規則第 21 条第 1 項第 1 号及び第 2 号に規定する関与について、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。

なお、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を用いた臨床研究において、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。）からデータ管理、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。）の提供を受ける場合にあっては、その役務が有償か無償かにかかわらず、当該医薬品等製造販売業者等の関与について研究計画書及び説明同意文書に記載するとともに、研究結果の公表時（論文発表時を含む。）に開示すること。

- （２）臨床研究に従事する者等は、本研究について、医薬品等製造販売業者等から研究資金等の提供を受ける場合は、契約を締結すること。

- （３）研究責任医師（臨床研究を多施設共同研究として実施する場合にあっては、研究代表医師。以下（３）において同じ。）は、研究開始後、新たに本研究と関わりのある企業が生じた場合には、利益相反管理計画書（様式 E）を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（研究責任医師、分担研究医師、統計解析責任者、利益を得ることが明白な者）は、本研究と関わりのある企業との間に新たに報告すべき個人的利益関係が発

生した場合には、研究者利益相反自己申告書（様式 C）を再度作成し、所属機関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）を認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。それ以外の場合は定期報告時に報告すること。

- （4）研究責任医師は、以下に該当する場合、原則として研究責任医師から外れること。
- ① 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の寄附講座に所属し、かつ当該医薬品等製造販売業者等が拠出した資金で給与を得ている。
 - ② 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から、当該臨床研究を開始する年度及びその前年度に年間合計 250 万円以上の個人的な利益を得ている。なお、個人的利益とは、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。
 - ③ 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の役員に就任している。
 - ④ 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の株式（公開株式にあつては 5 % 以上、未公開株式にあつては 1 株以上、新株予約権にあつては 1 個以上）を保有している。
 - ⑤ 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の当該臨床研究の医薬品等に関する特許権を保有、あるいは特許の出願をしている（特許を受ける権利を所属機関に譲渡している場合（職務発明））であっても、当該特許に基づき相当の対価を受ける権利を有している場合には該当する）。
- （5）研究責任医師は、（4）の①～⑤の要件に該当するにもかかわらず、研究責任医師として研究に関与する場合には、研究期間中に監査を受けるものとする。ただし、この場合であってもデータ管理（※1）、モニタリング及び統計・解析に関与する業務に従事しないものとする。
- （6）研究責任医師は、生計を同じにする自身の配偶者や一親等の親族が、（4）の②～⑤に該当する場合、データ管理（※1）、モニタリング及び統計・解析に関与する業務に従事しないものとする。
- （7）研究分担医師は、（4）の①～⑤に該当する場合、データ管理（※1）、モニタリング及び統計・解析に関与する業務に従事しないものとする。
- （8）研究責任医師は、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の研究者が研究に関与する場合、原則として当該医薬品等製造販売業者等の研究者に被験者のリクルート、データ管理（※1）、モニタリング及び統計・解析に関与する業務に従事させないものとする。ただし、当該医薬品等製造販売業者等の研究

者をデータ管理(※2)又は統計・解析に関与する業務に従事させる必要がある場合には、研究期間中に監査を受けるものとする。

※1 効果安全性評価委員会への参画を含む。

※2 効果安全性評価委員会への参画を含まない。

効果安全性評価委員会とは、臨床研究の進行、安全性及び有効性について適当な間隔で評価し、臨床研究の継続、変更又は中止を提言することを目的として設置する委員会。

4. 臨床研究に対する医薬品等製造販売業者等による関与

研究責任医師は、関係企業等報告書を作成するに当たっては、以下に掲げる事項の該当の有無及び該当する場合は関与する医薬品等製造販売業者等を確認すること。

(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を用いる臨床研究
医薬品等製造販売業者が当該医薬品等の特許権を有しない場合であっても、臨床研究の結果によって、特許権の売却等を行う旨の契約等が締結されている場合等は、該当するものとする。

(2) 医薬品等製造販売業者等からの当該臨床研究に対する研究資金等の提供

なお、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を用いない臨床研究の場合も含む(以下(3)～(5)において同じ)。

(3) 医薬品等製造販売業者等からの当該臨床研究に使用する物品(医薬品等を含む。)、施設等の無償又は相当程度に安価での提供・貸与

(4) 医薬品等製造販売業者等からの無償又は相当程度に安価での役務提供

なお、役務については、データの生成・固定・解析に関与する業務(データ入力、データ管理、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)、被験者リクルート等に関与していれば、その対象となる。

※ 特定役務にあつては、有償(相当程度に安価な場合を除く。)での提供についても該当する。

(5) 医薬品等製造販売業者等に在籍している者(実施医療機関等が受け入れている研究員・社会人学生(博士研究員等を含む。))又は実施医療機関等への出向者等を含む。)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

5. 利益相反申告者に対する医薬品等製造販売業者による関与

利益相反申告者は、研究者利益相反自己申告書において研究を実施する当該年度及び前年度の状況について、以下に掲げる事項を確認すること。

(1) 当該医薬品等製造販売業者等から利益相反申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金の総額が、年間200万円を超えているか否か。なお、「実質的に用途を決定し得る」とは、

当該寄附金の管理をする場合を意味し、寄附金の額は、当該者が実質的に執行し得る額のみではなく受入総額を指すこと（所属機関におけるいわゆる間接経費を除き、直接経費のみを指すものではない。）。

- (2) 寄附講座の資金から給与を取得しているか否かにかかわらず、利益相反申告者の当該医薬品等製造販売業者等が提供する寄附講座への所属の有無。
- (3) 当該医薬品等製造販売業者等との間に、利益相反申告者本人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）が年間合計 100 万円以上の個人的な利益があるか。
- (4) 利益相反申告者本人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）の当該医薬品等製造販売業者等の役員への就任の有無。なお、「役員」とは、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。
- (5) 利益相反申告者本人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）が、当該医薬品等製造販売業者等における株式（公開株式にあつては 5 % 以上、未公開株式にあつては 1 株以上、新株予約権にあつては 1 個以上）の保有の有無又は当該企業への出資の有無。
- (6) 当該医薬品等製造販売業者等との上記（1）～（5）以外のその他利益関係の有無。
なお、その他とは親講座として寄附講座の受入れをしている場合や、本研究に関する知的財産権に関する持分を有している場合等をいう。

6. 利益相反管理計画

研究責任医師は、関係企業等報告書及び利益相反状況確認報告書により把握した利益相反状況を踏まえた上で、利益相反管理計画を作成すること。その際、利益相反確認報告書において特段の注意喚起が付された場合にあつては、その意見の内容を利益相反管理計画に必ず特記すること。

7. 利益相反管理のプロセス

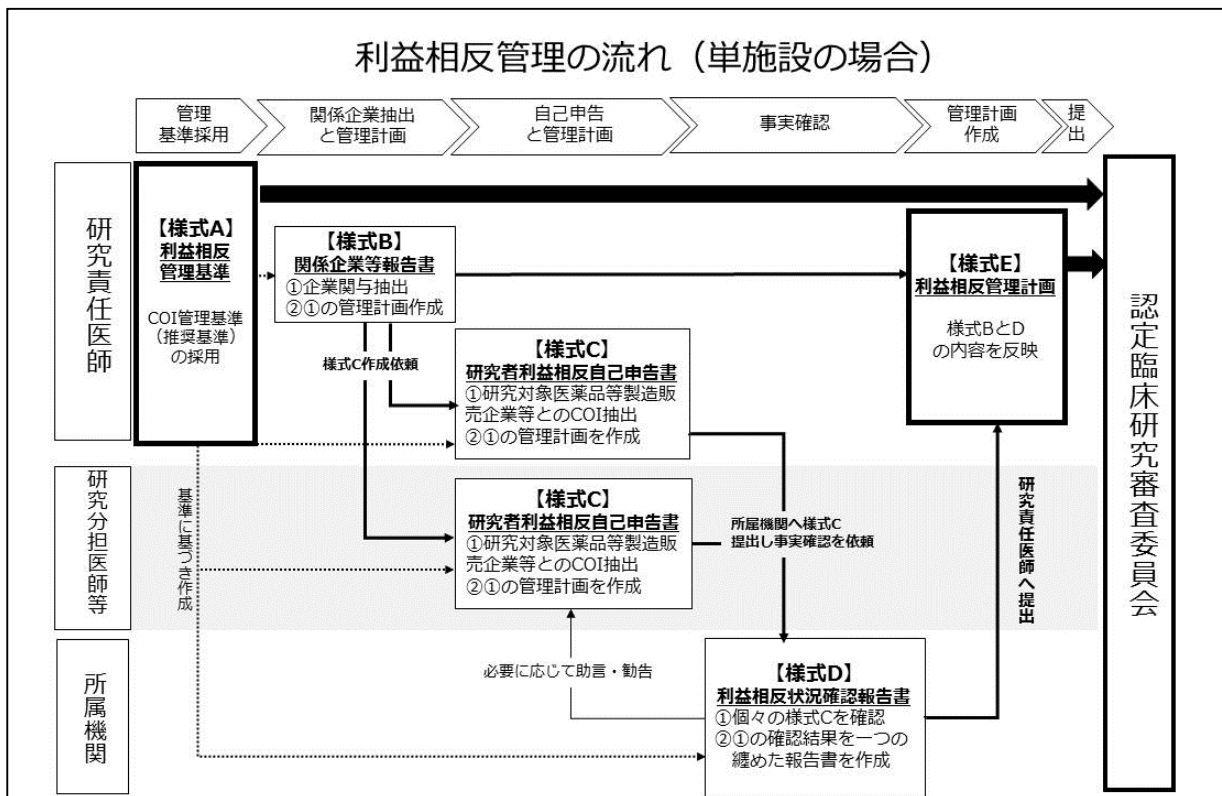
臨床研究法における標準的な利益相反管理のプロセスは以下のように整理される（図 1 参照）。

- (1) 研究責任医師は、本ガイドランスが推奨する利益相反管理基準を採用する（様式 A 利益相反管理基準）。
- (2) 研究責任医師は、研究への企業の関与の内容を確定し、利益相反管理基準に基づき、当該研究への企業の関与に関する利益相反管理計画を作成する（様式 B 関係企業等報告書）。
- (3) 研究責任医師は利益相反申告者を確定した上で、当該利益相反申告者に対して個人収入等の申告書の作成（様式 C 研究者利益相反自己申告書）を依頼する（通常は研究責任医師、

研究分担医師、統計解析責任者となる。)

- (4) 研究責任医師及び研究分担医師等の利益相反申告者は、様式Cに個人収入等を記入し、所属機関に様式Cを提出する。その際、研究責任医師は併せて様式Aを提出する。
- (5) 所属機関は、提出された申告内容に係る事実確認を行い、必要に応じて申告者に助言・指導を行った上で(※)、最終的な確認結果を研究責任医師に提供する(様式D利益相反状況確認報告書)。なお、様式Dの写しは申告者にも送付する。
- ※ 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、本ガイド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の内容を確認し、説明文書の修正等の必要な措置を講じた上で、認定臨床研究審査委員会に対して利益相反管理計画を提出する(様式E利益相反管理計画)。

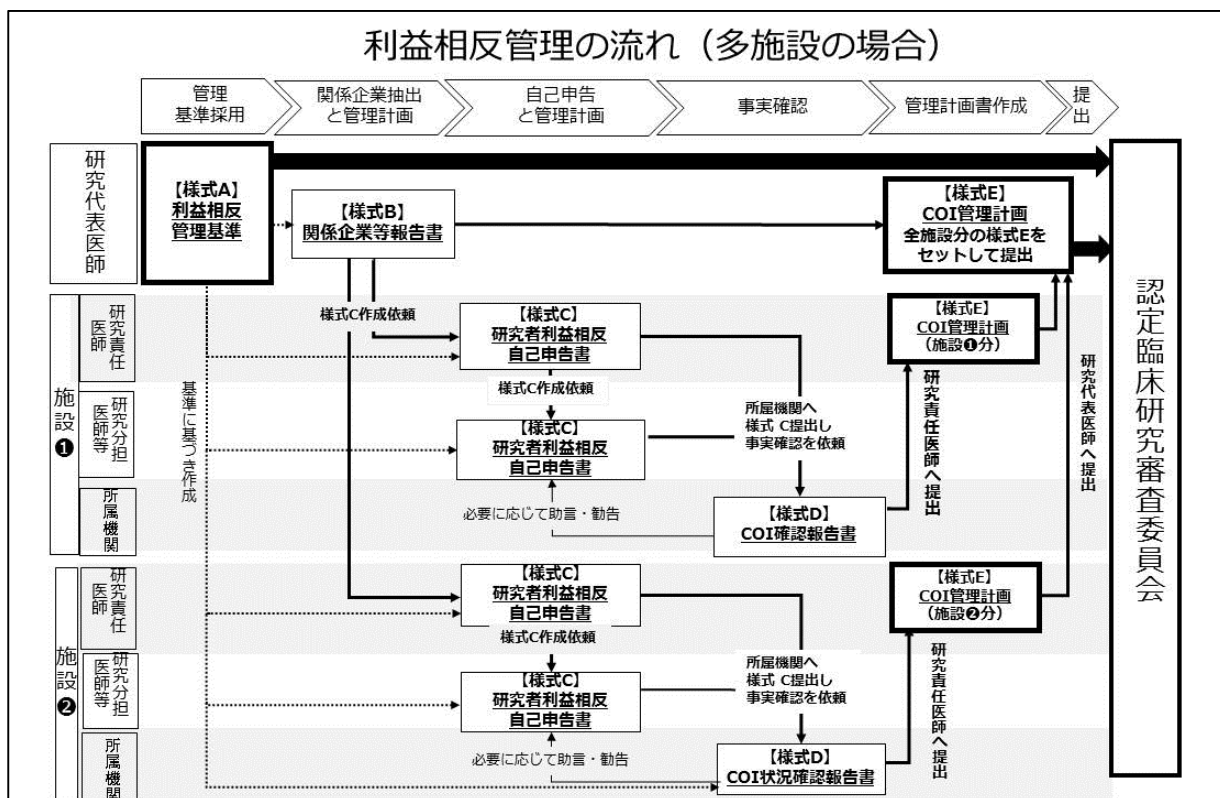
(図1)



なお、多施設共同研究の場合は多少異なるプロセスとなる(図2参照)。具体的には、利益相反管理基準の採用と企業関与の内容については研究代表医師が一括して担当するが((1)及び

(2))、その後の自己申告については各施設の研究責任医師を通じて研究分担医師等に依頼が行われ、施設ごとに利益相反管理計画書が作成されることになる((3)～(5))。その後、研究代表医師は作成された全施設分の利益相反管理計画書を取りまとめて認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける((6))。

(図2)



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)