

全国医学部長病院長会議（AJMC）主催
臨床研究法施行とCOIマネージメントガイドライン改訂に関する説明会
2017年11月21日

医学系研究機関における 組織COIマネージメントの在り方

曾根三郎

日本医学会利益相反委員会委員長

徳島市病院事業管理者

徳島大学名誉教授

演者： 曾根 三郎

利益相反（COI）開示

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係
にある企業等はありません

ポイント:企業が関与すると、臨床研究のバイアスリスクが高まる

臨床研究のバイアス Bias (偏り)

◎ 出版バイアス (Publication bias)

- 米国FDA承認90新規医薬品、900臨床試験結果について、
論文発表率は43% ! ポジティブ結果は発表し、ネガティブは発表しない !

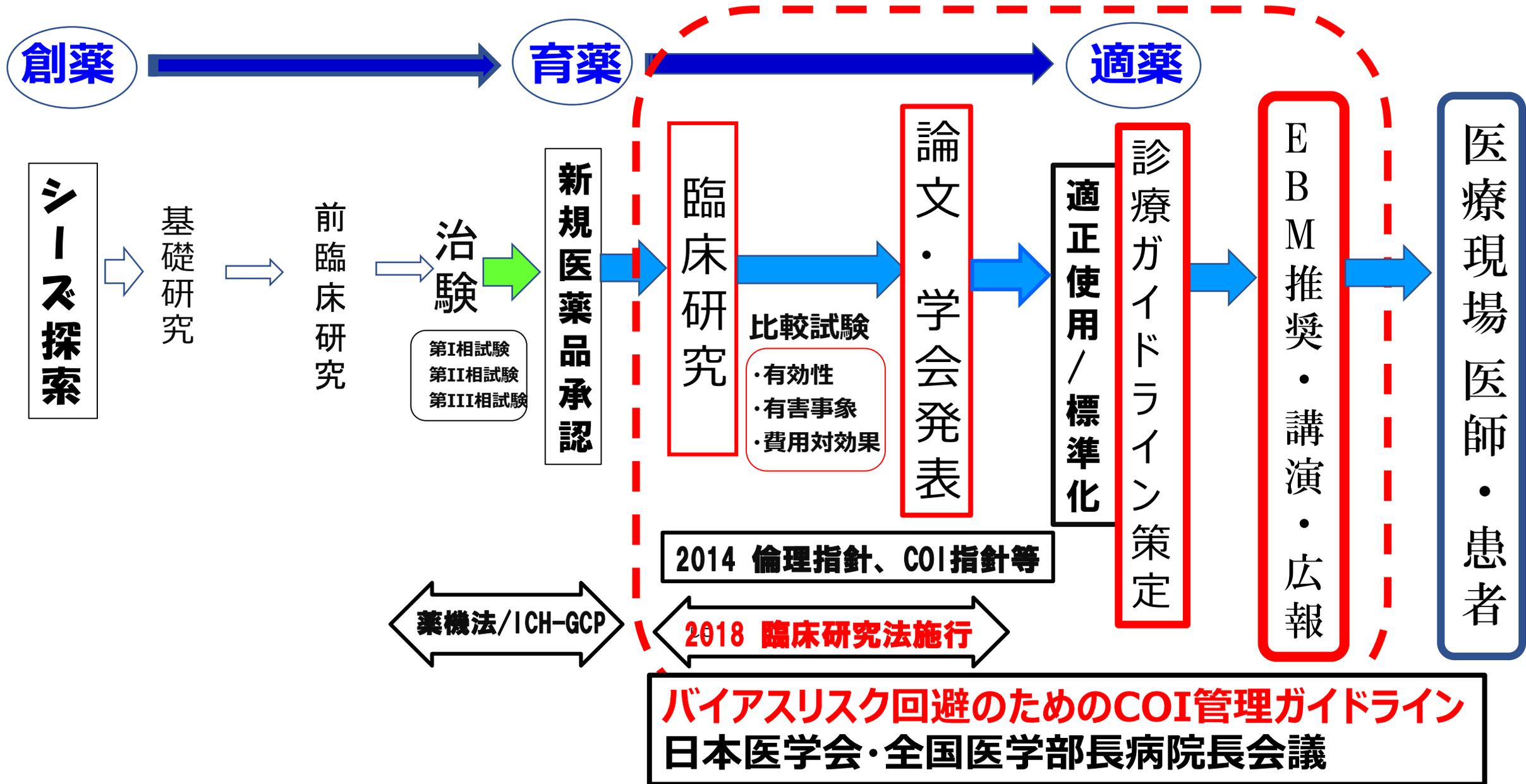
PLoS Med. 2008;5:e191. doi: 10.1371

◎ 報告バイアス (Reporting bias)

- RCT論文報告:50論文の内、**80%にバイアス!**
企業が関係すると、有効性は過大評価、有害事象は過小評価 !

McGauran et al. Trials. 2010 Apr 13;11:37.

ポイント：根拠に基づく医療とバイアスリスクとその回避

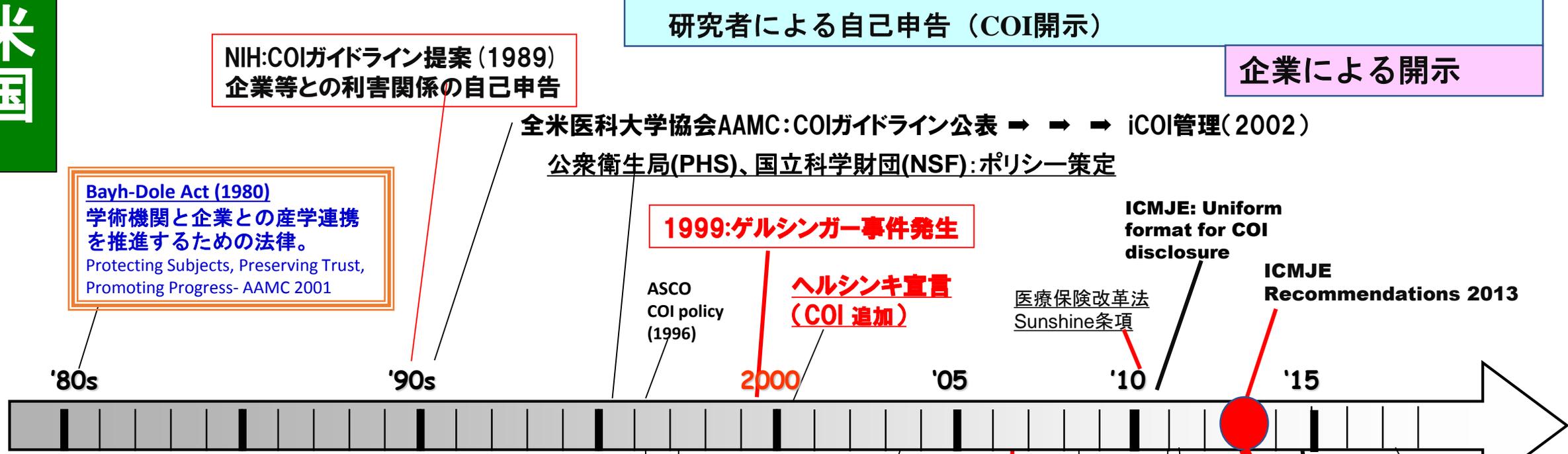


日米での臨床研究にかかる 研究者個人のCOI管理の経緯

米国

研究者による自己申告 (COI開示)

企業による開示



NIH:COIガイドライン提案 (1989)
企業等との利害関係の自己申告

Bayh-Dole Act (1980)
学術機関と企業との産学連携を推進するための法律。
Protecting Subjects, Preserving Trust, Promoting Progress- AAMC 2001

全米医科大学協会AAMC:COIガイドライン公表 → → → iCOI管理(2002)
公衆衛生局(PHS)、国立科学財団(NSF):ポリシー策定

1999:ゲルシンガー事件発生

ASCO COI policy (1996)
ヘルシンキ宣言 (COI追加)

医療保険改革法 Sunshine条項
ICMJE: Uniform format for COI disclosure

ICMJE Recommendations 2013

科学技術基本計画 (1996)

大学等技術移転促進法 (1998)

臨床研究の倫理指針 2003(COI開示)

文科省「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」(2006)



「厚生労働科学研究におけるCOIの管理に関する指針」(2008)

日本医学会 COI ガイドライン2011

製薬協:企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン発表、2013より公開

医学系研究倫理指針 2014

臨床研究法 2017

ディオバン臨床研究不正事件2012
倫理違反、COI開示不適正

日本

研究者が、患者保護のために
関係企業との利害関係の透明化
→→説明責任のための管理!!!

企業による開示

研究者による自己申告 (COI開示)

医療関係における産学連携の現状

製薬企業からアカデミアへの提供資金

2016年

A研究費開発費等：1,806億円

B学術研究助成費：392億円

C原稿執筆料等：275億円

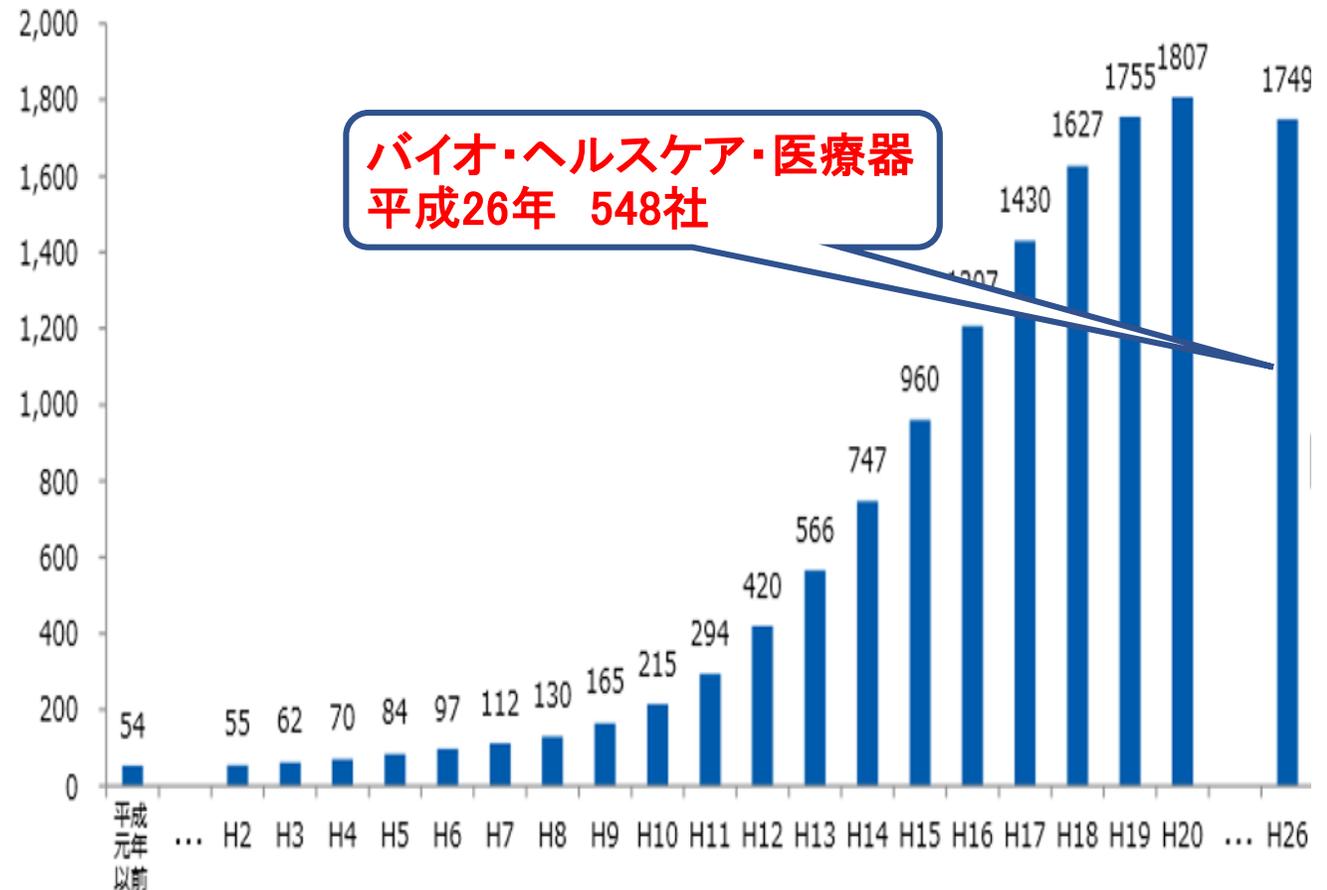
D情報提供関係費：1,300億円

Eその他の費用：52億円

3,824億円

製薬協資料より

大学発ベンチャー設立数の推移



iCOIの管理対象：大学発ベンチャーと臨床試験

- 大学発ベンチャー企業アンジェスが末梢血管疾患治療薬「HGF」の臨床試験企画
- 1998年遺伝子治療臨床研究審査委員会承認申請
- 2000年ヘルシンキ宣言改訂(COI追加)
- 2000年12月、臨床試験メンバー5人がアンジェス未公開株を数株～20株を取得
- 2001年6月—2002年11月、臨床試験を被験者22名を対象に実施
- 2002年9月、大学発ベンチャーとしては初めて東京証券取引所マザーズに上場
- 総括責任者(教授)は上場時、保有株の半数を約3200万円で売却



ヘルシンキ宣言2000に基づき、「研究責任者らが株の保有を被験者に説明せず、学内の審査委員会にも報告していなかった。」

⇒⇒宮原秀夫・大阪大学長「寝耳に水の話」

医療機器開発・販売を行う
ベンチャー企業



<役員>

代表取締役社長

原口大輔 [略歴](#)

取締役

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授

川嶋健嗣 [略歴](#)

取締役

坂田淳一

東京工業大学 精密工学研究所 准教授

取締役

只野耕太郎 [略歴](#)

株	東 京 都	EMARO（内視 鏡手術支援 ロボット）	内視鏡手術を実施 している病院（株式 会社ホギメディカ ルを經由して販売）	内視鏡の保持者を当製品 に置換することによる手 術の効率化。空気圧による 滑らかな動き。ヘッドセン
---	-------------	----------------------------	--	--

各関連学会による発表。JST
フェアへの展示。マスメディ
アによる報道対応（日刊工業
新聞等）。その他、ホギメデ
ィカル様との営業活動。

**もし、当該大学が、特許権と株保有しておれば、
組織COIの管理の対象では？**

ポイント：産学連携活動には、利益相反（COI）状態が不可避免的に発生する

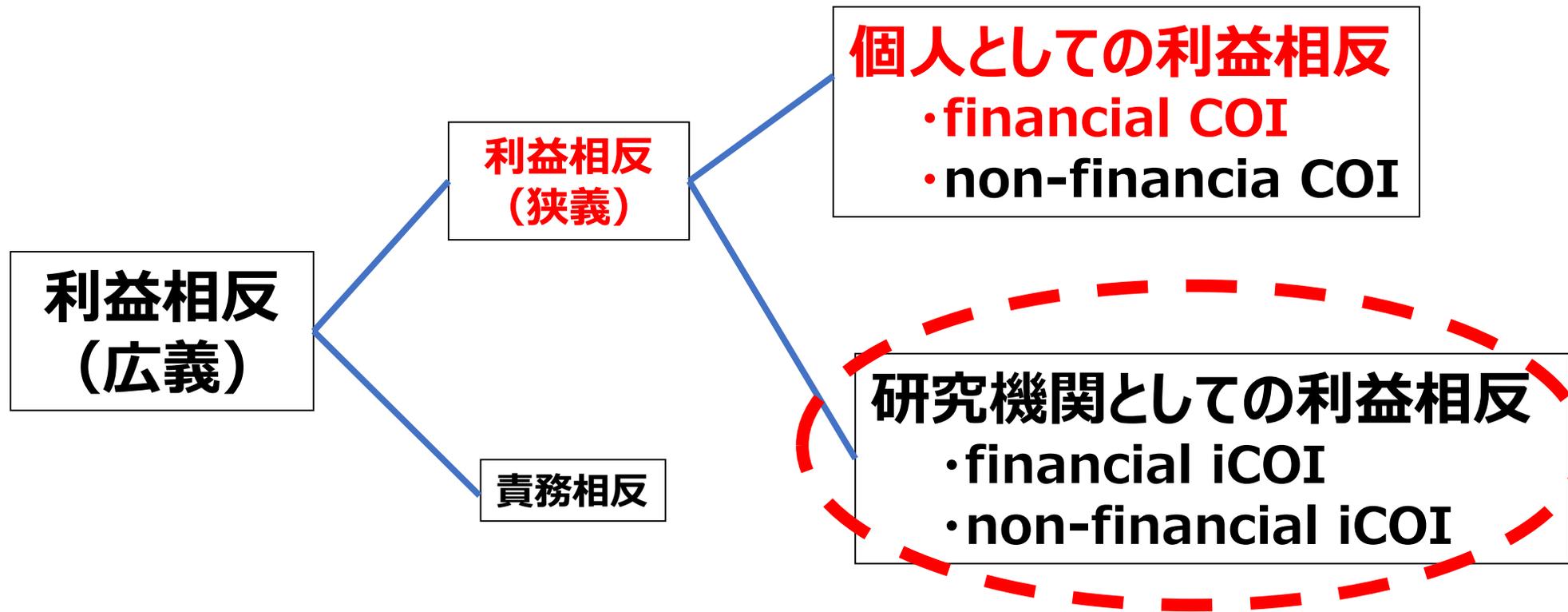
利益相反(狭義)

研究者又は研究機関が産学連携活動に伴って得る利益

× 衝突

教育・研究・診療という研究機関における責任・責務

Institutional COI (iCOI)管理が喫緊の課題！



医系大学・研究機関・病院の COI (利益相反) マネージメントガイドライン

一般社団法人全国医学部長病院長会会議 (平成25年11月)

15. 施設・機関としての COI 管理

製薬協の会員企業による透明性指針にもとづき、平成 25 年度から製薬協ガイドライン B項目(学術研究助成費)、C項目(原稿執筆料等)は施設・機関や所属教職員への提供金額の詳細が公表される。このため、産学連携にかかる経済的な関係については、施設・機関は社会貢献度の高いA項目(研究費開発費等)を含めて、研究助成金(特に、講座、研究室への奨学寄附金、件数と企業名等)の受け入れ状況を年度ごとに適切に公開することにより、説明責任を果たしていくことが求められる。

医学研究を実施する個人に関する経済的な COI 問題へのマネージメントは透明性の確保が基本であるが、**医学研究を行う施設・機関自体が経済的な COI 状態にある場合についても同様に公表を基本としたポリシーを策定しておくことが望ましい。**例えば、当該企業からの多額の寄附金を施設・機関が受けている場合や、未公開株、ロイヤルティ等のエクイティを施設・機関が持っている場合等に、当該施設内で医学研究を実施すると潜在的な COI 状態の発生が想定される。このような状況下での医学研究の実施については、当該施設・機関による COI の評価や倫理面での公平性、客観性、独立性が担保しにくい状況が想定される。対応策として、**施設・機関の COI 状態をウェブ上で公表し、説明責任を果たすことが求められる。**

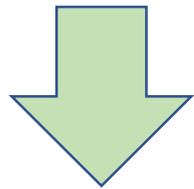
institutional Conflict of Interest (組織COI、iCOI)とは？



医学系における組織COI (iCOI)とは、研究機関自身を持つ企業・団体との経済的な関係だけでなく、個人的な利害関係を持つ上級職が自ら所属する研究機関の利益を優先した意思決定を行うと、バイアスが発生し、患者リスクが高まる状況が発生する。

何故、iCOIマネジメントが必要か？

- ・ 医科系大学の外部資金獲得競争の激化
- ・ 政策的な大学発ベンチャー起業の競争
- ・ 企業から研究機関への研究開発人材の受け入れ



- ・ 臨床研究対象者の人権保護・安全確保
- ・ 当該研究機関の社会的信頼性向上
- ・ 公的資金受ける研究機関が正当な利益追求
- ・ 論文発表にて、より一層の利益確保



組織COI (iCOI) に関係する者とは？

職位として、医科系研究機関の事業活動（教育、研究、診療）において決定権を持っている責任ある者、または特別な監査の役を担う者

- 学長、副学長、理事会メンバー
- 特別な職責を持ち指導的な立場の者
- 学部長／研究部長、研究科長
- 講座の主任教授
- 医学系研究審査委員および監事
- 局長、管理部長、調達責任者など

組織COI (iCOI) はどのような要因で起こるか？

◎研究機関そのものの利害関係

- 技術所有権や移転
- equity, royalty
- 研究機関のベンチャー起業
- 研究活動や他の事業活動にて利害関係にある企業・団体からの寄付・贈り物

◎研究機関所属役員の利害関係

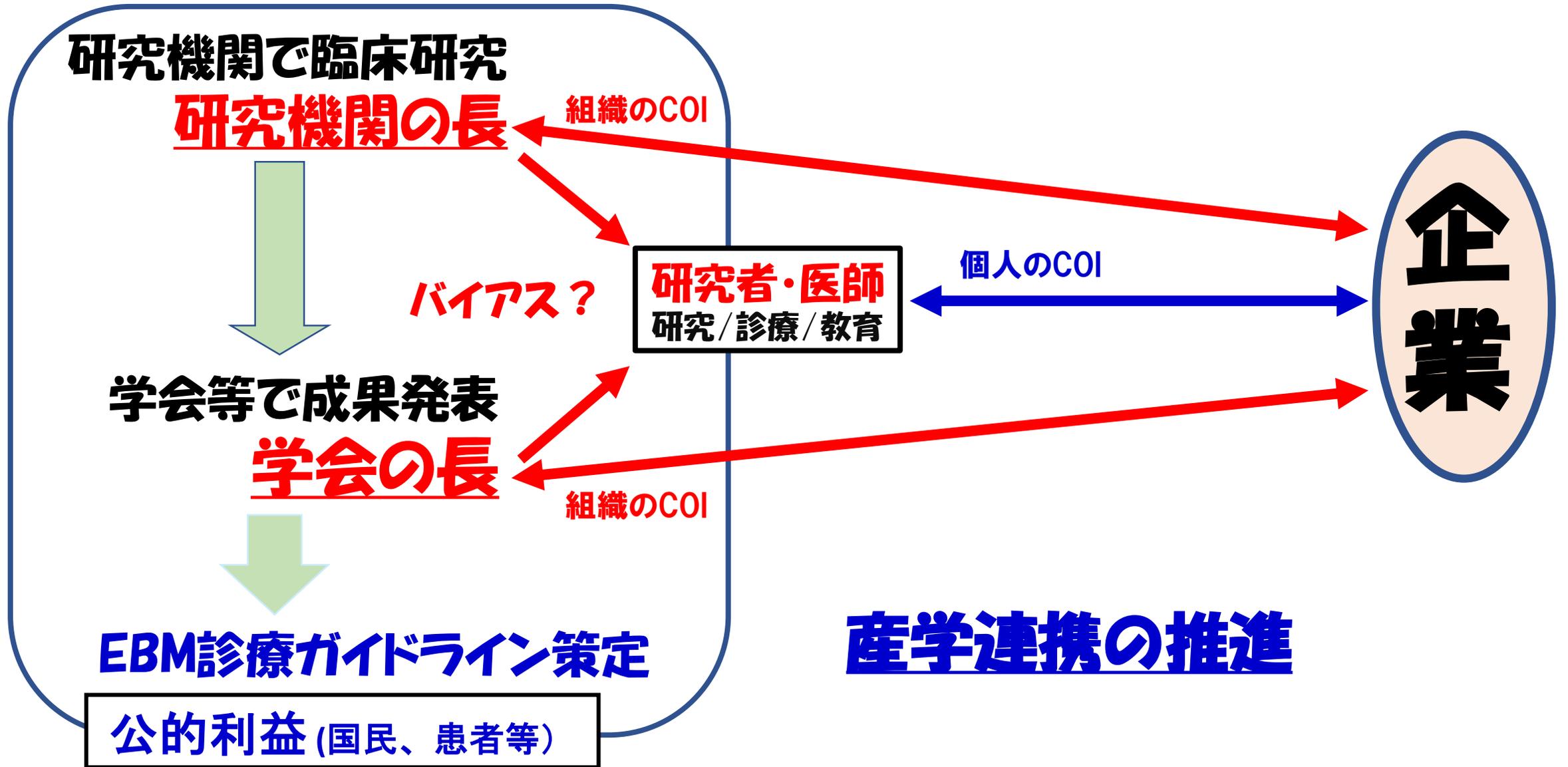
- 代償あるいは謝金の受け入れ
- 公的な立場の職責、Fiduciary
- 贈答の授受

組織COI (iCOI) 管理が必要となる主な活動は？

- ・ 人間を対象とした臨床研究（臨床試験）
- ・ 日常の診療活動
- ・ 医薬品、医療機器の購入



ポイント： バイアスリスクを回避するための組織COI管理？



人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

文部科学省・厚生労働省 2014年12月

第6 研究機関の長の責務

1 研究に対する総括的な監督

- (1) 研究機関の長は、実施を許可した研究について、適正に実施されるよう必要な監督を行うとともに、**最終的な責任を負うものとする。**
- (2) 研究機関の長は、研究の実施に携わる関係者に、**研究対象者の生命、健康及び人権を尊重して研究を実施**することを周知徹底しなければならない。
- (4) 研究機関の長は、研究に関する業務の一部を委託する場合には、**委託を受けた者が遵守すべき事項について、文書による契約**を締結するとともに、委託を受けた者に対する必要かつ**適切な監督**を行わなければならない。

研究機関の長にかかる組織COIを管理する仕組みがない！

組織COI (iCOI) の判断は？

研究機関、または研究機関の上級役員が得る利益が、人間を対象とした介入を伴う臨床研究（企画立案、実施、報告、レビュー或いは監査）、日常の診療、医薬品・機器購入において、影響（バイアス）を与えるか、または与えているように見えていないか？

- ・ 研究参加者への潜在的なリスクに対して、**研究対象者保護の視点**から特別な配慮が必要
- ・ 多くの研究機関では、当該臨床研究の実施が可能かどうか、また、どのような組織体制で実施されるのか、**組織COIの審査と連結**しているか？
- ・ 診療面で**iCOIにある特定企業**の医薬品・医療機器を優遇していないか？

iCOI管理対象：臨床試験

例、

- 1) A大学は、B社の医薬品Cについて1億円／年で10年間のロイヤルティを保有
⇒B社は、A大学に医薬品Cの臨床試験の実施を期待
- 2) X大学はB社の株6千万円相当額を保有している。
⇒B社はX大学での臨床試験の実施を希望
- 3) X大学のA理事は、B社の理事会メンバーである。
⇒B社はX大学での臨床試験を定期的に継続的な実施を希望
- 4) X大学外科部長Aは、B社とベースペーカー改良の顧問契約をしている。
⇒B社は、X大学でその臨床試験の実施を希望

iCOI管理対象：臨床試験

企業寄附金による大学と臨床試験

例、

1) K大学は、EBMセンターをT製薬の寄付金（7億円）で設置。T製薬は新規降圧薬Xの大規模比較臨床試験を企画し、EBMセンターで実施した。

→X販売のT企業はK大学にポジティブな試験結果を期待

2) 降圧薬Xの臨床開発者ABはT製薬企業を退職し、EBMセンター研究者（T製薬企業の寄附金にて雇用）として研究に参加し当該論文を発表

→T製薬は、論文公表による販売促進効果を期待

iCOIの管理対象：診療活動

・診療（Clinical Care）⇒根拠に基づく医療が基本

例、

1) X大学は、FDA承認のB社内視鏡装置にかかるロイヤルティを6千万円／年を10年間保有。

→ X大学の医師は90%以上、それを使って診断

2) 心臓外科医Aは、心カテーテルBの開発に関わった。

→ 自分の患者に手術前に同意を得てそれを優先使用

⇒ 根拠に基づく医療の推進！

iCOI管理対象:医薬品・医療機器購入

例、

1) X大学は、過去10年間貢献した前学長Aの寄附にて新しい研究センターを建設。Aがロイヤルティを持つ人工股関節Bは、整形外科医の評価は低い。

➡Bの販売会社はX大学での使用と購入を期待

2) X大学の救急医Aは、業者Bから新型人工呼吸器を使う資金として契約5千万円の研究助成金を授与された。

➡B社は販売促進のための宣伝効果を期待

組織COI (iCOI) 管理の方法は？

基本は、研究対象者の人権保護・安全性確保とiCOI状態の見える化

• iCOIの明確化

研究機関・役員等のiCOI状態の把握と開示・公開

• iCOI対象者の倫理研修

• iCOI管理のための戦略

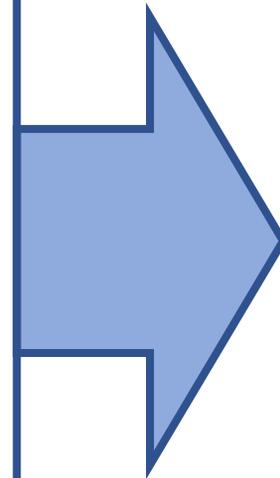
役員等の活動内容、スポンサー・企業連携でのリスク管理

• iCOI管理プランのIRBによる審査

iCOI内容(臨床試験、診療、医薬品・医療機器など)ごとに管理プラン作成

• 独立したiCOI委員会の設置

外部有識者(第三者)の評価、審査

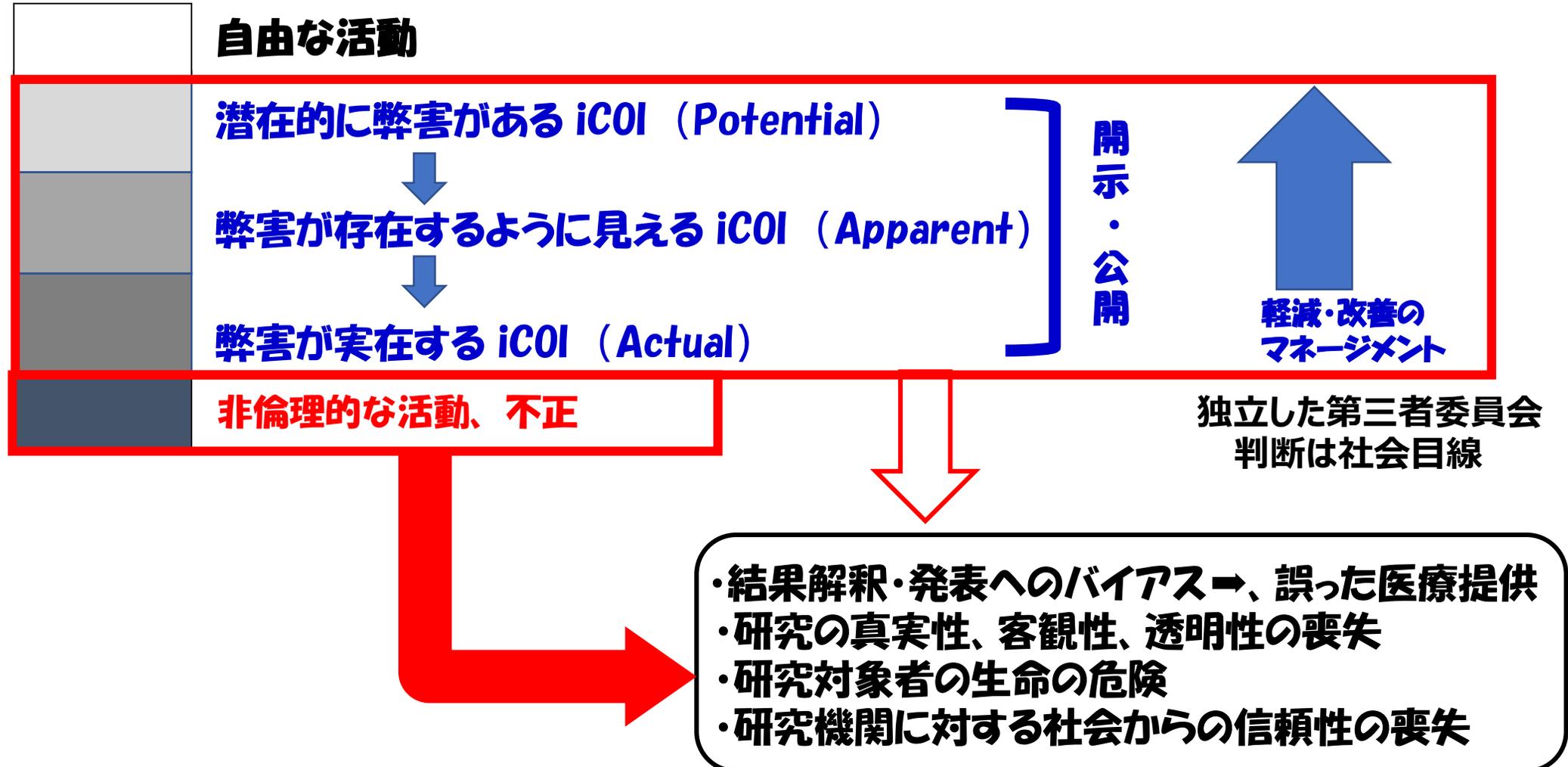


iCOI指針 の策定

iCOI管理の基本的な考え方

研究機関・役職者のiCOI開示・公開が基本

企業との関係



iCOI管理対象：臨床試験

ヘルシンキ宣言（2000年改訂）の遵守が基本原則！

－国際的な倫理規範－

13. 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。

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。

22. ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの**被験予定者**に対して、目的、方法、**資金源、起こり得る利害の衝突、研究者の関連組織との関わり**、研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態について**十分な説明**がなされなければならない

27. 著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。**この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。**この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のために受理されてはならない。

役員等の個人COIと組織COIにかかる自己申告書例

(1年ごとに、過去3年間)

氏名：_____ 職名 _____ 在職期間(年月)

項目	個人としてのCOI	組織としてのCOI
① 顧問	有、無	有、無
② 株保有(5%以上)・利益(100万円以上)	有、無	有、無
③ 特許使用料	有、無	有、無
④ 講演料：年間50万円以上	「有」であれば、 企業名(製品名)と受領総額を別紙に記載！	
⑤ 原稿料：年間50万円以上		
⑥ 受託研究・共同研究費：年間100万円以上	有、無	有、無
⑦ 寄付金：年間100万円以上	有、無	有、無
⑧ 寄附講座所属	有、無	
⑨ 贈答品などの報酬：年間5万円以上	有、無	有、無

⑩ 申告者がベンチャー企業・財団法人等の役員就任（有 ・ 無）

	ベンチャー企業・財団法人等名	役職の名称(理事長、理事など)	就任期間(年月～年月)
1			
2			

⑪ 申告者がCOI関係にある企業・団体などが実施している臨床研究（有 ・ 無）

	企業・営利団体名	臨床研究の課題	試験期間(年月～年月)
1			
2			

⑫ 申告者がCOI関係にある企業・団体からの転職者（有 ・ 無）

	企業・営利団体名	役職	就任期間(年月～年月)
1			
2			

研究機関としてのiCOI管理の例

◎ financial iCOI

◎ non-financial iCOI (intellectual iCOI)

Non-financial iCOの管理は極めて難しいが、自己申告制に頼ることが多い。例として、研究機関の長および役員等は、研究機関自身が持つ企業・団体との経済的な関係以外に、当該企業・団体と個人的に非経済的なCOI関係（師弟、共同研究歴、同級生など）を持つことから、所属する研究機関の利益を優先した意思決定を行うと、バイアスが発生し、患者リスクを高める状況を発生させると自ら判断した場合には、その決定プロセスには参加しないと署名文書で記録を残す選択肢も考えられる。

iCOIマネージメント委員会

- 1) 研究機関の長を中心とした役員等から影響力が及ばない、独立した委員会を設置する。
- 2) 委員会構成は、利害関係にない外部有識者とし、研究倫理、COI管理、産学連携関連、臨床研究開発に理解或いは専門的な知識・経験を有する者や市民代表等が望ましい。研究機関内の参加者は、出来る限り若干名とし、利害関係のない評議員等が推奨される。 社会目線での管理！

人材確保と養成についての議論が必要！

深刻な利益相反状態の管理例（NSF）

- ① 重要な金銭的利害関係の公開
- ② 独立の審査委員会による研究の監視
- ③ 研究計画の修正
- ④ 重要な金銭的利害関係によって影響を受けるようなNSFの助成研究への参加資格剥奪
- ⑤ 重要な金銭的利害関係の剥奪
- ⑥ 相反が生じる関係を断絶

* 条件や規制に効果がなく、または公正でなく、重要な金銭的利害関係から生じるマイナスの影響の可能性よりも、科学の進歩や技術移転、あるいは公衆衛生・福祉の利益の方が勝ると審査担当者が決定した場合には、そのような条件や規制を課さずに研究を進めることを許可してもよい。