

利益相反問題の位置づけと最近のルールの変遷

CONFLICT OF INTEREST (COI)

東京大学医科学研究所 公共政策研究分野
研究倫理支援室/利益相反アドバイザー室
井上 悠輔

2012年6月5日 TMCORT倫理講座

産学連携と臨床研究

- 現代の医学研究の形態は、一つのラボ内で完結する活動から、**外部の多様なパートナー**との関係の中で展開されるものまで幅広い
 - 国を資金源とするものに限られない、企業をスポンサーとして展開されるものも多々ある
 - 医学・医療に関する研究の成果が、世の中に広く普及する過程では、産業活動との連携が重要
- 医師・研究者が有する使命と**異なる目的を有する外部のパートナー**とどう接していくべきか？
- 学術研究をこうした多様な関係の中でどのように運営していくのか？

「産学連携」研究活動の推進施策

- 産学連携の推進
 - 科学技術基本計画
 - 「産業を通じた科学技術の**成果の社会への還元**」(第二期、2000年)、「産学官連携を含めた社会貢献を教育や研究とともに**重要な使命**として捉え、産学官連携活動をそれぞれの運営方針の中に適切に位置付けるとともに、**自ら主体的に連携活動に取り組むこと**が望まれる」(第三期、2006年)
 - 大学等技術移転促進法(TLO法、1998年)
 - 研究成果の産業界への移転を促進するために、技術移転に関する各種事業の展開を国が支援
 - 人事院規則改正(2000年)
 - 研究成果活用企業役員兼業
- 研究活動の事業的性格の高まり
 - 研究への**投資**に見合った成果を求める論調の高まり
 - 外部資金の獲得が重要な問題として浮上

利益相反とは

- 利害の衝突とも
- 「守るべき主たる利益」「副次的利益」との相反
 - 研究活動における利益相反への問題意識は、活動の**主たる利益(primary interest)**が、その個人、組織的な副次的利益(secondary interest)によって**不当に**影響を受ける状況
- 研究者として目指すべき利益
- 医師として目指すべき利益
- ナショセンとして目指すべき利益
- 国立大学として目指すべき利益・・・

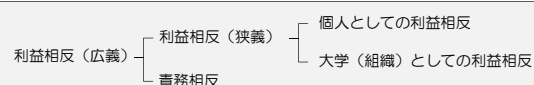


- 試験成果の公表の有無や内容が、**資金源**によって影響する可能性
- 全米試験データベースClinicalTrials.govに登録された546件の臨床試験の成果報告をレビュー(うち、346件(63%)が企業の助成)
 - 試験の結果: 企業が資金提供した試験成果の85.4%が(試験した医薬品が)「有効」と報告(こうした助成を受けていない試験では50.0%)、ネガティブデータが隠ぺいされている可能性
 - 結果の報告時期: 結果が2年以内に発表される割合が、企業が助成した試験の場合には32.4%(企業の助成を受けていない場合は56.2%)
- 「成果の発表のあり方について出資した企業側が何らかの発言権を行使している可能性」、結果以外のファクターの影響

本日の骨子

- 医学研究における利益相反とは
- 実際のガイドラインの紹介
 - 厚生労働省ガイドライン
 - 日本医学会ガイドライン ほか
- 利益相反の管理をめぐる議論

利益相反の分類



- **利益相反（狭義）**
 - 個人または組織が行う活動と対立するような、外部活動による利益
 - 例：「研究室における研究」と「資金提供源への配慮」
- **責務相反**
 - 職務遂行責任と外部活動における業務遂行責任との対立（二重忠誠）
 - 例：「患者に対する医師としての責務」と「探究する学術研究者としての責務」

7

利益相反とは

- 利害の衝突とも
- 「守るべき主たる利益」「副次的利益」との相反
 - 研究活動における利益相反への問題意識は、活動の**主たる利益(primary interest)**が、その個人、組織的な副次的利益(secondary interest)によって「不当に影響を受ける状況」
- 研究者として目指すべき利益
- 医師として目指すべき利益
- ナショセンとして目指すべき利益
- 国立大学として目指すべき利益・・・

8

「主たる利益」：研究機関の使命

- 「高度専門医療に関する研究等を行う独立行政法人」（国立高度専門医療研究センター、いわゆる「ナショセン」）
 - 「国民の健康に重大な影響のある特定の疾患等に係る医療に関し、**調査、研究及び技術の開発**並びにこれらの業務に密接に関連する**医療の提供、技術者の研修等**を行う独立行政法人」（高度専門医療に関する研究等を行う独立行政法人に関する法律、第一条）



- 参考：国立大学の位置づけ
 - 「大学の教育研究に対する国民の要請にこたえとともに、我が国の高等教育及び学術研究の水準の向上と均衡ある発展を図る」（国立大学法人法、第一条）

9

「主たる利益」：研究機関の使命

- NCNPの位置づけ
 - 「精神疾患、神経疾患、筋疾患及び知的障害その他の発達の障害に係る医療並びに精神保健に関し、**調査、研究及び技術の開発**並びにこれらの業務に**密接に関連する医療の提供、技術者の研修等**を行うことにより、**国の医療政策**として、精神・神経疾患等に関する高度かつ専門的な医療及び精神保健の向上を図り、もって公衆衛生の向上及び増進に寄与する」（同、第三条）

10

利益同士の「相反」

- 「副次的な利益」の存在がすべて問題視されるわけではない
 - それが主たる利益への影響を及ぼさない範囲では、むしろこれらが**正当な報酬**である場合も
- 本来的には、副次的な利益の多寡や、当事者が意識しているか否かによって判断されるものではなく、**判断や行動に影響力を有し、主たる利益の追求を歪めるもの**であれば、副次的な利益が不当な影響力を有していると判断される
- では、こうした影響をどう把握し、検証するのか
 - 自己管理？ 自己責任？
 - 一つ一つ第三者が調査？

11

利益相反の管理の仕方

- 「他律」と「自律」のバランス
 - 個人の判断・回避能力を高めるか、外部による規制に拠るべきか
- 現状は**折衷案**
 - 因果関係の評価が困難、無意識のうちに利益関係が研究活動の方向性やテーマ選択に影響している可能性などから、当事者による判断では万能でないとの問題意識、利益関係の評価や判断に第三者が関与
 - 自主的な申告により、自身の利益関係を明らかにし、またこうした関係の正当性を主張できる場を与える
- 但し、こうした報告や申告を拒めば、利益相反の存在について不利な推定がなされることも考えられることから、事実上の報告・申告義務になりうる

12

nature.com
The world's best science and medicine at your disposal

Competing financial interests

The policy outlined on this page applies to Nature journals (those with the word "Nature" in their title). NRC publishes many other journals, each of which has separate publication policies described on its website. A current list of these journals, with links to each journal's homepage is available.

Nature journals' competing financial interests policy

In the interests of transparency and to help readers to form their own judgements of potential bias, Nature journals require authors to declare to the editors any competing financial interests in relation to the work described. The corresponding author is responsible for submitting a competing financial interests statement on behalf of all authors of the paper. Authors submitting their manuscripts using the journal's online manuscript tracking system are required to make their declaration as part of this process and to specify the competing interests in cases where they exist. In other cases, usually for articles that have been commissioned by an editor, the journal office will send the author a form to complete and sign before publication of the article. A sample of the form sent to authors by the journal office is available. Authors who have made a competing financial interest declaration as part of the online manuscript submission process do not need to complete and send a separate form.

Authors are required to include a statement at the end of their article to declare whether or not they have any competing financial interests. If the statement is more than a few lines long, the details will be made available in the online version of the article.

<http://www.nature.com/authors/policies/competing.html>

13

nature.com
The world's best science and medicine at your disposal

例：ネイチャー編集部の方針

- 投稿に当たって「資金助成」「雇用関係」「個人的な資金利得」開示を求める（投稿規程より）
- 「利益相反の存在自体によって、研究活動の公正さが直ちに阻害されるとは考えていない」
- 「しかし、次の3点の懸念から、開示を求めたい」
 - 「科学自体は価値観フリーでなければならないが、科学者は不完全で主観的存在たりうる」(scientists can be imperfect and subjective)
 - 「産業界との利益相反を有する研究者が発表に際してここの影響を受けやすい」とする過去の研究にも言及
 - 透明性の確保、読者による評価の素材を提供
 - 「産業界との連携やその影響力が増大」する中、科学の公正さが犠牲になることへの懸念増大
 - 各機関における利益相反への取り組みを支援

「副次的な利益相反」

- 「利益」の内容
 - 特に金銭的な利益について検討される
 - 例えば、謝礼や株保有、顧問料などによって専門職としての本来の職務が影響を受ける場合、あるいは影響を受ける可能性がある場合を想定（金銭的利益相反：Financial CoI）
 - 金銭的利益が、他の種の利益に比べて高度の問題性を有しているわけではない
 - 金銭のやり取りは客観的に把握可能、多様な交換価値を有するなどの特徴、利益相反の指標として広く利用されている
 - 例：厚生労働科研「100万円以上の収入」「200万円以上の企業経費受入れ」の報告

15

臨床研究に関する倫理指針Q&A（厚労）Q3.8より抜粋

A3.8 利害の衝突は、金銭的な利害の衝突とそれ以外の利害の衝突に分類できる。

金銭的な利害の衝突とは、研究者等が資金提供や研究依頼のあった者・団体（政府、財団、企業等）から、臨床研究に係る資金源の他に機器や消耗品等の提供を受けること、実施料を受け取ること、その株式を所有（未公開株やストックオプションを含む）すること、特許権を共有・譲渡されること、講演料や著述料の支払いを受けていること等である。

それ以外の利害の衝突とは、研究者等が資金提供や研究依頼のあった者・団体との間に顧問等の非常勤を含む雇用関係があることや、親族や師弟関係等の個人的関係があることなど、研究者等の関連組織との関わりについての問題などが考えられる。

・・・あらかじめ想定されうる事項については、その基準を各倫理審査委員会で決定しておくことが望ましいが、上記の様な利害の中でも、明示的に確認することができる①資金源等の金銭上の利害の衝突、②研究者等の関連組織との関わりについては少なくとも記載するべきである。

16

現在の利益相反の管理制度

教職員の金銭的情報の学内での開示（報告）

↓

利益相反アドバイザーが具体的な事実関係を調査・検討

↓

必要がある場合には利益相反委員会が審議、適切な対応方法を提案

↓

定期的なフォローアップ

（文部科学省科学技術・学術審議会 技術・研究基盤部会・産学官連携推進委員会 利益相反ワーキング・グループ 2002年）

- 所属機関の長は、予め当該機関におけるCOIの管理に関する規定を策定し、関連する規則等も含め、所属する研究者に周知するよう努めなければならない。
- 機関の長は、原則として、当該機関における研究者のCOIを審査し、適当な管理措置について検討するための委員会（以下「COI委員会」）を設置しなければならない。COI委員会又は機関の長からの委託を受けてCOIに関する審査及び検討を行う委員会（以下「COI委員会等」という。）には、当該機関の外部の者が委員として参加しなければならない。

（厚生労働省「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」（2008））

利益相反と倫理審査

- 倫理審査
 - 被験者の保護
 - 科学的妥当性、倫理的諸手順
- 利益相反
 - 信頼（個人、機関、仕組み・体制・・・）
 - 「表見」(appearance)
 - 主観的側面、種々の暫定基準
 - 研究者の自主的な申告で得られた情報に基づき、時として個人の内面段階での思考や判断までもも射程に入れて第三者が因果関係を推定
 - 制度としては不安定

18

関連ルールの主たる目的

1. 発表の質の管理、ピアレビューや研究の公正性
 - 各ジャーナルの投稿規程
 - 日本医学会、各学会のガイドライン
2. 被験者保護、倫理審査
 - 各省庁による研究倫理指針
 - 世界医学会ヘルシンキ宣言
3. 公的研究費の適正な使用
 - 厚生労働科研に関する利益相反
4. その他
 - 兼業・副業の届け出（機関単位）
 - 業界の取り組み

19

例1 厚労科研を受ける際の申告

- 「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」(2008)
- 「**公的研究に**従事する者としての社会的な説明責任と透明性を重視したもの
 - 「タミフル」服用後の副作用を調べていた厚生労働省研究班関係者の講座が、関連企業から多額の寄付金を得ていたことについての報道が契機
 - 厚労科研を受ける研究者は「経済的な利益関係」について各機関の**委員会**における審査を受けることが求められる

20

報告する「経済的な利益関係」の内容

（厚労指針「3 COI委員会等への報告等」より）

- 例示されているもの
 - 産学連携活動の相手先との関係
 - 株式(公開・未公開を問わず)、出資金、ストックオプション、受益権等
 - 企業・団体からの収入について、年間の合計金額が同一組織から**100万円を超える**場合
 - 産学連携活動にかかる受入れ額について、年間の合計受入れ額が同一組織から**200万円を超える**場合
 - 申請研究に係るもので、関与した共同研究、受託研究、コンソーシアム、実施許諾・権利譲渡、技術研修、委員等の委嘱、客員研究員・ポストドクトラルフェローの受入れ、研究助成金・奨学寄付金の受入れ、依頼試験・分析、機器の提供 等を含む
- このほか、外部から産学連携による弊害が生じているのか、よく見られる可能性が懸念される場合には、「委員会」に積極的に相談すること
- 指針のQ&Aも公開されている

21

例2 研究倫理指針による「開示」

- 被験者や研究参加者に対して、研究活動自体の性格を知ってもらうための**開示**
 - 世界医師会のヘルシンキ宣言(2000年改訂)が求める「3つの開示」
 - 「研究計画(プロトコル)への明記」「被験者への説明」「研究成果での言及」
- 省庁による研究倫理指針
 - 宣言を踏襲：研究計画書への記載、**インフォームド・コンセント**時の説明において「当該研究に係る**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**」について開示することを求める
 - 「臨床研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」に加え、「ゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」にも追加の見直し(2012年改正)

22

例3. 日本医学会ガイドライン

（「医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン」2008）

- **回避すべき事項**
 - 特定の研究に関する報奨金の取得、成果報酬の取得、成果の発表の内容への影響力の行使を認める契約等
- **申告すべき事項**
 - **役員**(査読者を含む)・**発表者**(集会・雑誌)が対象
 - 申告対象の「産学連携活動」：**共同研究、受託研究、技術移転、技術指導、大学発ベンチャー、寄付金、寄付講座**
 - 活動(例)：学術集会の開催、機関誌・図書の発行、研究・調査の実施、表彰、認定医・施設の認定、生涯学習活動、国際協力推進ほか
 - 特に、学術集会や雑誌での発表、診療ガイドラインやマニュアルの策定、調査や諮問の委員会、講演会やセミナー等について特段の遵守を求める
- 国内主要112学会がこのガイドラインを参考に個別に指針を作成(→参加学会要確認)

23

23

大学医学部の動向

- 2010年調査が最新
 - 国公私79大学医学部
 - 同様の調査2008年、第2回日本医学会分科会利益相反会議にて統報として発表(2011年11月)
- マネージメント・ルールの策定
 - **大幅に増加**(厚労科研のルールが影響?)
 - 3割(2008)→74校が策定(94%)
- 利益相反に関する独立委員会の設置
 - 60校
 - うち44校が医学部単独、14校は大学単位で設置
 - 委員数：5～9名が大半(41校)
 - 外部委員は1～2名(46校)

24

例：東京大学医科学研究所での取り組み

- 利益相反アドバイザー室
 - ・ アドバイザー委員会（月例、2011年度より）
- やっていること
 - ・ 各研究計画に関連する研究者の利益相反情報の把握・審査、相反の管理状況に関する確認・問い合わせ
 - 倫理審査、治験審査の対象となる案件、厚生労働科研での採用予定計画に関する審査が対象
 - ・ 利益相反に関する所内講習
 - ・ 研究者個人が有する兼業の申告の確認（人事管理業務）
- 構成
 - ・ 副所長（総務系）、治験審査委員会委員長、ヒトゲノム倫理審査委員会委員長、倫理審査委員会委員長（各1名）、所内有識者としての教員（2名）、事務部長
 - ・ 顧問弁護士との連携



25

最近の動向（1）

- 日本製薬工業協会（製薬協）
 - ・ 製薬企業69社が加盟
 - ・ 「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」（2011年）
 - ・ 資金提供に関する情報公開（主たる公開内容）
 - A：研究費開発費等（対象となる機関）
 - ・ 共同研究費、委託研究費など
 - B：研究助成費等（対象となる機関・部局）
 - ・ 寄附金、共催費など
 - C：原稿執筆料等（対象となる個人）
 - D：情報提供関連費等（行事や文献提供費など）
 - E：その他
 - ・ 2012年度決算終了後（2013年度）から各社ウェブサイトにて公開予定



製薬協の記者会見（2011年3月）

26

最近の動向（2）

- アメリカの法・規則改正
 - ・ 「サン・シャイン法」
 - 医師への資金の授受に関する情報公開を企業側に求める
 - 原則として10ドル以上
 - ・ 連邦規則改正（連邦厚生省）
 - NIH助成を受ける研究者、研究機関による情報公開・報告義務の強化
 - 利益相反研修の必修化
 - ・ いずれも日本人医師・研究者で該当する者も対象になる可能性が濃厚

27

「利益相反」をめぐる議論と課題

- 利益相反制度における「研究」の位置づけ
- 研究活動における「主たる利益」

28

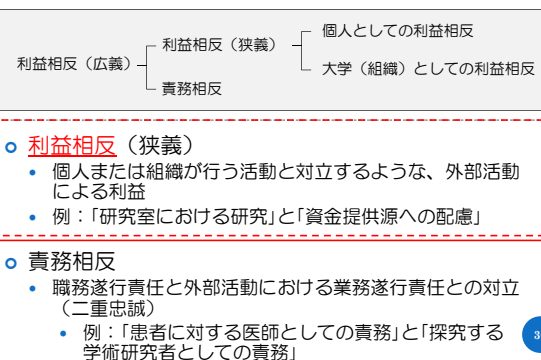
「研究」に関する問題意識

- 本来、利益相反についての問題意識の中で「研究」に特化した議論が特に大きいわけではない
- 研究活動における利益相反のほか
 - ・ 医学教育における利益相反
 - ・ 医療行為に影響する利益相反
 - ・ 診療ガイドライン策定をめぐる利益相反
 - ・ 組織利益相反
 - ・ 医療機関の評価や認定に関する第三者組織をめぐる利益相反
 - ・ 特に「教育」「診療ガイドライン」の比重大
 - 医学、医療（者）が自身の責務に忠実であること



29

利益相反の分類



30

研究活動において考慮すべき責任、利益とは？

- 守ろうとしている「利益」とは何なのか？
 - 研究活動は**新しい知識の探究**
 - 眼前の患者への利益供与を直接には目指さない活動
- 一方、医師の責務:「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」(世界医師会、ジュネーブ宣言)、被験者保護
- 「研究の利益」と「医師としての職務」「クライアントへの誠実さ」との間で役割・責務上の対立
 - **職務・責務の相反関係**
 - 患者や被験者、一般市民が、こうした相反の存在自体について、どのように理解や認識を得ていくのが、利益相反対応の出発点
 - 研究活動そのものが理解され、支持されているか否かがますます重要（特に日本において）

31

「主たる利益」に影響する外的要因

- 「主たる利益」への圧力は産学連携にとどまらない
- 官事業としての「研究」
 - 現在、巨額の国費が「ナショナル・プロジェクト」のもとに医学研究に投じられている
 - ビッグ・サイエンス
 - 日本の国際競争力を高める「イノベーション事業」
 - 明確な目標、成果、効果（経済効果を含め）
 - 医療が広い意味で研究事業の一環に位置付けられる？
- 「研究」「医療」本来の使命を守り切れるか
 - テーマの選定、結果の取り扱いへの影響
 - 「政府・行政機関が臨床上の独立性へ不合理な制約を課すことは、患者の最善の利益にならず、とりわけ患者と医師との関係に不可欠な信頼性を損なう恐れがある」(世界医師会、プロフェッショナル・オートノミーと臨床上の独立性に関するWMAソウル宣言、2008年)

32

現在の利益相反の管理制度

- 主に問題発生の**予防**の視点(開示、申告)
- 但し、「主たる利益」への影響の可能性やそのを考慮して、研究者の関与する範囲や計画への介入が検討される場合も
 - たとえば、
 - 「金銭的利益の公開、被験者への直接の開示」
 - 「利益相反によるバイアスから研究デザイン、計画の進行、および成果の報告を守るための独立したモニターの任命」
 - 「研究計画の変更」「研究関係者の役割や責任の変更、または当該研究計画からの一部／全面的除外」
 - 「金銭的利益の削減または無益化」
 - 「当該関係の解消」など（米国連邦厚生省による解説）

33

現在の利益相反の管理制度

- 特定の利益相反を有していることを根拠として、研究者の行動を制限できるのだろうか？
- 利益相反の制度運用の中心的な課題
 - 利益相反自体が表見により判断されること、優先すべき利益を定義することの困難など、利益相反をめぐる根源的な問いにもつながり、容易に決着しない
- 初期の議論に比べるとこうした制限には慎重な方針が多数派を占める
 - 特定の営利活動との**関係性の固定化**を問題視してきたが、関係の大きさや規模の限界には触れず（例 世界医師会「医師と営利事業との関係に関する声明」2004年、2009年）
- しかし近年、営利事業と研究活動との関係をめぐる社会の懸念が高まる中、**特定の利益相反関係の排除の必要性**を強調する論調が再浮上

34

利益相反が問うもの

- 科学研究と社会との関係性を映す鏡
 - スポンサー、パトロン、庇護者・・・と研究者、研究活動との関係
- 手段
 - 他律か？自律か？
 - 利益相反情報の申告、開示
 - 管理の手段が有効に機能しうるか否かまで評価する必要（例：被験者は開示された情報を有効に理解しているか？開示自体が害になっていないか）
- 審査、助言
 - 評価し、助言できるピアの役割の重要性

35

まとめ

- (1) 短期的な課題
- 現行の各種基準の周知徹底
 - 基準の理解
 - 受け皿となる機関側の対応
 - 報告、審査の手順
 - 教育・研修環境の整備
- これらが利益関係についての気づきの機会となることに期待

36

まとめ

(2) 研究者、研究機関への課題

- 研究と臨床活動とが複合して展開している状況について社会の理解や支持の向上にいかに取り組むべきか
 - 各研究者による患者への説明
 - 各機関による患者、市民への説明
- 各機関の中で利益相反をはじめとして、第三者的なピア・レビューをどう育成すべきか
 - 機密性と客観性をどう両立させるか

37