

提言

臨床研究にかかる利益相反（COI）
マネージメントの意義と透明性確保について



平成25年（2013年）12月20日

日 本 学 術 会 議

臨床医学委員会

臨床研究分科会

この提言は、日本学術会議臨床医学委員会臨床研究分科会の審議結果を取りまとめ公表するものである。

日本学術会議臨床医学委員会臨床研究分科会

委員長	宮坂 信之（第二部会員）	東京医科歯科大学名誉教授
副委員長	曾根 三郎（連携会員）	JA 高知病院長、徳島大学名誉教授
幹事	児玉 浩子（連携会員）	帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科教授、 学科長
	金子 周一（連携会員）	金沢大学大学院医薬保健研究域医学系教授
	楠岡 英雄（連携会員）	国立病院機構大阪医療センター院長
	直江 知樹（連携会員）	国立病院機構名古屋医療センター院長
	貫和 敏博（連携会員）	みやぎ県南中核病院企業長
	堀田 知光（連携会員）	国立がん研究センター理事長
*	松尾 清一（連携会員）	名古屋大学副総長
	松澤 佑次（連携会員）	住友病院院長
	森 正樹（連携会員）	大阪大学大学院医学系研究科教授
*	吉川 敏一（連携会員）	京都府立医科大学学長
	和田 芳直（連携会員）	大阪府立母子保健総合医療センター研究所長
	平井 昭光（特任連携会員）	レックスウェル法律特許事務所弁護士・弁理士

本件の作成に当たっては、以下の職員が事務を担当した。

事務局	中澤 貴生	参事官（審議第一担当）
	伊澤 誠資	参事官（審議第一担当）付参事官補佐
	草野 千香	参事官（審議第一担当）付審議専門職

* これらの委員は、バルサルタン問題に係る組織の責任者として分科会からの意見聴取、状況確認に応じたが、本提言の作成には直接関与していない。

要 旨

1 提言作成の背景

人間を対象とする医学研究に関しては、「ヘルシンキ宣言」において被験者の人権・健康・福祉を守り、安全に実施することに格段の配慮が求められている。また、国民の健康を増進・維持させるためには、疾病に対してより有効な診断法、治療法、予防法に向けての新たな開発ならびにそれらの標準化に向けた臨床研究のエビデンス作りが必須であり、その進歩のために利害関係が想定される企業等との産学連携活動を推進することができる体制整備が必要である。しかし、産学連携による臨床研究が活発になると、研究者個人としての社会的責務と、産学連携活動に伴い生じる個人的利益（特に、金銭的な関係）との間で衝突・相反する状態（利益相反；Conflict of Interest；COI）が発生する。このため、研究者個人をめぐる金銭的な関係等によって当該研究の実施や結果の判断・公表に際して中立的な立場が損なわれたり、または損なわれるのではないかとの疑義が第三者から生じる事態が危惧される。臨床研究において、産と学との適正な連携活動を推進するためには、学術機関、学会、研究者組織が足並みを揃え、研究者との利害関係が想定される企業等との金銭的な関係の開示による透明性確保ならびに COI 状態にかかるマネージメントを適切に行う必要がある。そして、産学連携の必然性と重要性について、さらには COI マネージメントに対して国民から十分な理解を得ることがきわめて重要であると考えられる。

しかし、2013年に高血圧治療薬バルサルタンの臨床試験結果の人為的操作が指摘され、複数の論文撤回という事態が発生した。現在真相を解明中であるが、本事件では複数大学がそれぞれ個別に臨床研究者主導臨床試験を行った形となっており、当該企業の元社員がデータ管理と解析等に関わった可能性も出てきたことから、我が国の臨床研究の信頼性を著しく失墜させる大事件となっている。また本事件では、産学連携にかかる COI マネージメントおよび COI の開示についても大きな疑義があり、現在、調査が行われている。

以上より、日本学術会議臨床医学委員会臨床研究分科会では、研究者が産学連携にかかる臨床研究の遂行において果たすべき責務と役割を明確にするために、本提言を作成した。

2 産学連携における国内外の現状および問題点

1980年に米国で制定されたバイ・ドール法に代表される、法に基づく強力な産学連携推進政策は、画期的な治療法の開発研究成果をもたらした。しかし同時に、産学連携に伴う企業から研究者への研究費等を目的とした資金提供の額が多くなるにつれて、研究者が中立的な立場で科学性、倫理性を担保しつつ臨床研究を行おうのかという懸念が社会から提起されていた。1999年に米国で起こったゲルシンガー事件は、当該研究者が臨床研究にかかる倫理指針の遵守違反にと

どまらず、COI マネージメントの拙さから被験者（18 歳青年）の死亡という悲劇をもたらした。これによって、COI 状態を適切に開示し、マネージメントすることの重要性が改めて浮き彫りにされた。その後、医薬品および医療機器の臨床試験結果の公表論文が第三者的に解析された結果、企業がスポンサーとなった多くの報告は、臨床的有効性が過大に、有害事象が過小に評価されて結論付けられており、臨床研究には常にバイアスがかかりやすいという警告が出された。また、研究者の COI 状態が深刻化した場合、国民や患者の生命・身体の安全を危うくするという懸念から、米国の学術機関、学会等においては医学研究における COI マネージメントがより厳しく求められるようになった。さらに、2010 年 3 月に米国でヘルスケア改革法の一環として成立したサンシャイン条項では、製薬企業等が医師や学術機関に対して提供する物品や支払いのすべてについて公開することを法制化した。

我が国では、科学技術創造立国を目指して、1995 年に科学技術基本法、1996 年に科学技術基本計画、1999 年に日本版バイ・ドール法と称される産業活力再生特別措置法がそれぞれ制定され、国家戦略としての産学連携活動が推進されてきた。さらに、2006 年 3 月に文部科学省により「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」、2008 年には厚生労働省から「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」、2011 年には日本医学会より「医学研究の COI マネージメントに関するガイドライン」が公表された。また、日本製薬工業協会より「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」が示され、2013 年度から前年度分の研究開発費（年間総額）、学術研究助成費（大学講座名、学会名）、原稿執筆料（個人名）、情報提供関連費（年間の件数と総額）等が各製薬企業のホームページ等に公表されることとなった。

しかし、すでに述べたように、2013 年に高血圧治療薬バルサルタンの臨床試験成績の人為的操作および COI 開示違反が疑われる事態が発生し、現在真相解明が試みられている。本件は、複数大学によってそれぞれ個別の臨床研究者主導臨床試験として行われたが、当該企業の元社員がデータ管理と解析等に関わった可能性も出てきたことから、臨床研究の質と信頼性を著しく失墜させる大事件となった。バルサルタンは、我が国において 2000 年に承認された新規高血圧治療薬であり、2012 年までの売上高は 1 兆 2000 億円にも上る。当該製薬企業からは、大学や研究者に多額の研究費が主として奨学寄附金として提供されており、本研究結果がバルサルタンの宣伝資料にも用いられた。しかし、販売促進に寄与した複数の臨床研究のうち、Jikei Heart Study, Kyoto Heart Study に関しては論文撤回がなされた。これらは、被験薬を製造販売している製薬企業の職員が当該研究に関与したという倫理面の違反のみならず、臨床試験結果の人為的操作という不正研究行為の面からも、また COI の開示および COI マネージメントの面からも大きな問題を提起した。当該臨床研究は 2002 年ころから始まったものであるが、2000 年に改定されたヘルシンキ宣言には、臨床研究にかかる研究者の COI 状態の開示、被験者への説明、さらに刊行物の記載が明記されている。日本においては、2003 年の厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針、2006 年の文部科学省

検討班による COI 指針策定ガイドラインの公表後から COI の認識が広まった。当該研究が始まったのは COI マネージメントポリシーおよびシステムの整備がなされる以前のことではあったが、COI 自己申告も適切になされておらず、我が国の研究者のみならず、当時における製薬企業を含む関係者の研究倫理の欠如および COI マネージメントの立ち遅れが明らかとなった。しかも、当該研究に関する 6 論文が国際一流誌も含めて「データ上に問題がある」との理由で撤回され、我が国の臨床研究に対する国際的な信頼性が大きく揺らいでいる。このような現状に対して、日本学術会議は、平成 25 年 7 月 23 日付で「科学研究における不正行為の防止と利益相反への適切な対処について」という日本学術会議会長談話を発表するとともに、今後の対策について検討を開始した。また、同年 10 月には「科学研究における健全性の向上に関する検討委員会 臨床試験制度検討分科会」も発足している。

3 提言の内容

日本学術会議憲章には、第 3 項において「日本学術会議は、科学に基礎付けられた情報と見識ある勧告および見解を、慎重な審議過程を経て対外的に発信して、公共政策と社会制度の在り方に関する社会の選択に寄与する」とある。このため、日本学術会議臨床医学委員会臨床研究分科会は、国民の健康、生命の安全を擁護し疾病を克服するための医学の発展を、今日の最も重要な学術的課題の一つとして推進するべきと考える。同時に、医学の発展と医療の最適化には、国民・患者の理解と協力が得られることがきわめて重要であり、科学性と倫理性、さらには透明性に基づいた産学連携活動の推進と臨床研究の積み重ねが必要不可欠であると考えます。以上より、適正な臨床研究の推進を産学連携のもとに取り組むため、加えて昨今の研究不正および COI 開示違反等の事態を鑑みて臨床研究にかかる COI マネージメントと透明性の確保をするため、研究者の社会的な責務として以下を提言する。

- (1) 産学連携活動においては、国民の健康、福祉の向上に向けた医学研究を実施する社会的責務と産学連携活動に伴って生ずる研究者個人の利害とが衝突する、いわゆる利益相反状態が不可避免的に発生する。これに対して、当該機関・団体・組織は、社会と患者からの信頼を確保し、損なわないために、自ら COI 指針を策定し、説明責任を社会に果たし、透明性確保を基本にしながら適切な COI 状態のマネージメントを積極的に行うべきである。
- (2) 臨床研究の実施においては、医学的妥当性、科学性、倫理性を確保しつつ、個人情報保護を保護しながら、さまざまなバイアスを排除するように努めなければならない。薬事法に基づく治験では、ICH-GCP (International Conference of Harmonization-Good Clinical Practice) を遵守し、モニタリング、監査等によってデータの信頼性保証がなされているが、研究者が主導して行う臨床試験においても、各研究機関において、データの信頼性を保証できる体制（臨床試験支援センターの設置など）を早急に整備すべきである。ただし、臨床研究支援センタ

一の設置には多額の経費を要するため、人員、設備に関しては格別の対応が必要である。

- (3) 研究者は、臨床研究の実施やその成果発表に際して、関係する企業との利害関係に関する透明性を確保することによって、患者との信頼関係を維持するために、当該研究にかかわる経済的利害関係を適正に開示し、研究費の由来を明らかにしなければならない。
- (4) 研究者主導臨床試験は、原則として奨学寄附金ではなく、委託研究費、共同研究費などの形で受け入れなければならない。
- (5) 研究者は口頭、誌面のいかなる発表においても、利益相反指針を遵守し、バイアスに関する懸念を抱かせないように科学性、倫理性に基づいて研究成果を報告しなければならない。
- (6) 研究者は、研究費の受け入れのみならず、当該企業からの研究者の受け入れを含む労務の提供、研究設備の使用、原稿執筆料などについても、これらを正確に開示し、透明性を確保すべきである。

目 次

1	はじめに	1
2	我が国の臨床研究における産学連携の重要性と問題点	3
3	我が国の臨床研究における研究費の問題点、特に外部資金の企業依存 性が高い点について	6
4	研究者のCOI状態と発表バイアス	7
5	我が国のCOIマネジメントに関する最近の動向（学会、学術団体 等）	8
6	我が国の臨床研究におけるCOIマネジメント指針の策定と実施状況	10
7	我が国の委任経理金・奨学寄附金の役割と課題	10
8	欧米製薬企業の資金提供情報の公開に関する動向	12
9	我が国の製薬企業による透明性ガイドラインの内容と問題点	13
10	産学連携を推進する臨床研究者の責務	14
	<参考文献>	16
	<参考資料> 臨床医学委員会臨床研究分科会審議経過	18

1 はじめに

人間を対象とする医学研究に関しては、すでに「ヘルシンキ宣言」[1]において被験者の人権・生命を守り、安全に実施することに格段の配慮が求められている。

一方、国民の健康と福祉を増進・維持させるためには、臨床研究¹の遂行が必要不可欠である。しかし、基礎研究の目覚ましい発展に比較して、我が国における臨床研究の質と信頼性を確保するための取り組みは必ずしも十分とは言えない。また、臨床研究の進歩のために産学連携は避けて通れないが、我が国においては産学連携を推進するための基盤整備が十分に整っているとは言い難い状況にある。

米国では、学術機関と企業との産学連携を推進するために、1980年にバイ・ドール法が制定された。その結果、ベンチャー企業育成、研究成果の商品化が加速され、新規医薬品あるいは医療機器の開発が可能となり、新規診断法および治療法の開発に結びついている。同時に、産学連携は地域の経済成長や学術機関の財政的な基盤形成にも役立っている。しかし、産学連携による臨床研究が活発になればなるほど、公的な存在である大学、研究機関、学術団体等が特定の企業活動に深く関与することとなり、学術機関に所属する研究者としての責務と、産学連携活動に伴い生じる個人的利害関係とが衝突・相反する状態（利益相反；Conflict of Interest；COI）が生ずる。特に1999年に起こったゲルシンガー事件では、ペンシルベニア大学で遺伝子治療に参加した18歳の青年が多臓器不全で死亡し、倫理指針遵守違反だけでなくCOI開示違反が発覚したことから、COIマネジメント²の在り方が大きく注目されることとなった。そして、研究者のCOI状態が深刻化した場合、国民や患者の利益を損なう可能性が明らかとなったために、COIに対する適切かつ迅速な対応（COIマネジメント）がより厳しく求められるようになった。

我が国では、科学技術創造立国を目指して、1995年に科学技術基本法、1996年に科学技術基本計画がそれぞれ制定され、その後5年ごとに継続される中で国家戦略としての産学連携活動が推進されてきた。また、2003年には厚生労働省が「臨床研究に関する倫理指針」を策定した[2]。しかし、2004年6月、大阪大学医学部附属病院で遺伝子治療薬の臨床試験³に関する利益相反問題が世間の耳目を集めることとなり、我が国でもCOIマネジメントのための指針作りの必要性が指摘された。これを受けて、2004年8月に文部科学省主催のパネルディスカッション「臨床研究・臨床試験におけ

¹ 臨床研究とは、①本来的に臨床講座・学術機関が行うべきと考えられる患者・疾患研究等による病因・病態の解析研究、②治験に代表される臨床開発研究、③治療の効果を検証するような研究や臨床疫学研究を指す。

² COIマネジメントとは、研究者または組織と企業・法人組織、営利を目的とする団体との間における産学連携を適正に推進するための一連の方策であり、研究者または組織をあらぬ疑いから守り、説明責任を果たすための仕組みを指す。医学研究においては、さらに人の生命・身体という重要な問題が加わるため、より綿密なマネジメントが必要となる。具体的には、COI指針に基づき、当該機関・組織・団体に所属する職員・会員からCOIに関する自己申告書の提出を受け、その内容をCOI委員会で審査し、COI状態により国民（納税者）・患者からバイアスを掛けたと疑われかねない状況にある場合に必要措置を取ることにより、研究活動が適切に実施されていることを社会・国民に対して明らかにする、というものである。

³ 臨床試験とは、人を対象に介入を行う臨床研究を言う。

る利益相反への対応」が開催され、2004年に文部科学省「21世紀型産学官連携手法の構築に係るモデルプログラム」として「臨床研究の倫理と利益相反に関する検討班」が設置され、2006年に「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」[3]が公表された。その後、2008年には厚生労働省から「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」[4]も示された。

ライフサイエンスにかかる産学連携活動には、委託受託研究、共同研究、大学発ベンチャー、寄附講座、さらには奨学寄附金等さまざまな研究形態がある。また、我が国の医学研究費全体の約50%が産学連携に基づく外部資金に依存している。もともとCOIマネジメントは、公費を財源とする研究費に基づく研究がその他の利害関係によって影響を受けていないことを研究者に代わって代弁するシステムであったが、医学研究においては医師としての公共性が守るべき責務に加わることとなる。そしてこの公共性を担保するために、医学研究の倫理性、科学性のみならず、産学連携の透明性、公正性、さらには社会的信頼性を確保していくことは、「社会に開かれた透明性の高い医学研究」を推進する上においてきわめて重要である。そのために、医学研究に取り組む学術機関はCOIマネジメントポリシーを主体的かつ自律的に策定し、医学研究者が研究成果を発表する場合、自発的にCOI状態を自己申告し、マネジメントに服し、かつ必要な範囲で公開（学会発表等の場合）することを課すべきである。このような共通認識のもとに、2011年2月に日本医学会より「医学研究のCOIマネジメントに関するガイドライン」[5]が公表された。本ガイドラインは日本医学会に所属する各分科会の長および会員を対象に策定されたものであり、学会におけるさまざまなCOI状態に起因する問題をマネジメントし、適正かつ公明性の確保された開示を行う道筋を提示したものである。

一方、2010年3月に米国でヘルスケア改革法の一環として成立したサンシャイン条項には、製薬会社等が医師や大学に対して支払った金額の詳細を行政機関に報告させ、公開することを法制化した。これを受けて、日本製薬工業協会は「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」[6]を策定し、2013年度から前年度分の研究開発費（年間総額）、学術研究助成費（大学講座名、学会名）、原稿執筆料（個人名）、情報提供関連費（年間の件数と総額）等が各製薬会社のホームページ等に公表されることとなった⁴。

国内外において、企業サイドから研究者の経済的利害関係が公開される状況の中で、研究者は患者の信頼を維持するとともに、臨床研究の科学性と中立性を確保するために、産学連携にかかる経済的な関係の透明性を図ることが社会より強く求められている。そして、同時に産学連携活動を適正に推進するためのCOIマネジメントの在り方について推進・強化するとともに、学術機関、学会、研究者組織が足並みを揃え、国民社会のコンセンサスが形成されるように積極的に働きかける必要がある。

⁴ 2013年3月21日付で透明性ガイドラインにおける開示内容について一部変更がなされ、原稿執筆料等については、講師謝金、原稿執筆料・監修料、コンサルティング等業務委託費について年間総額が明らかにされるが、提供先の所属と氏名については列記する方式となった。

2 我が国の臨床研究における産学連携の重要性と問題点

我が国の国民の健康を増進させるためには、臨床研究の発展は不可欠である。たとえば、生活習慣病や難病の早期診断・早期治療のためには、新たな臨床検査や診断機器の開発が必要であると同時に、有効性が高くかつ安全性に優れた新薬の開発が求められる。特に新薬の開発には、ベンチャー企業を始めとする製薬企業の役割はきわめて重要であると同時に、治験⁵の実施にあたっては臨床研究者の果たす役割はきわめて大きい。一方、臨床研究の遂行にあたっては、被験者の人権擁護や生命にかかわる安全性の確保、データに対する信頼性の確保、被験者保護の観点からの情報提供の必要性等について細心の注意が払われなければならない。

我が国では、1995年に科学技術基本法、1996年に科学技術基本計画がそれぞれ制定され、さらには1998年に大学等技術移転促進法が制定されることにより、国家戦略としての産学連携活動が推進されてきた。その後、2001年には第2期科学技術基本計画が、そして2011年には第4期科学技術基本計画が策定され、産学連携のさらなる強化が図られている。

産学連携には、共同研究、受託研究、治験、技術移転、技術指導、大学発ベンチャー、奨学寄附金、寄附講座等、さまざまな形態で取り組みがなされている。このような産学連携を推し進める研究者には経済的な利益がもたらされることから、COI状態は日常的に発生する。しかし、研究費目的であっても、企業からの資金提供等、企業と研究者個人との関係が公表されることによって透明性が確保されなければ、研究結果の科学性や倫理性に疑義が生じやすい。特に、治験、臨床試験において産学連携が必須であり、COI状態は恒常的に発生する。そのため、新薬の臨床試験およびその実用化にあたっては、倫理性と科学性を十分に確保しつつ、その有効性と安全性をstep by stepで検証するという慎重な対応が必要とされる。このような臨床試験は、製薬企業等の企業主導で行われる場合が大半であるが、製薬企業が採算性の点から敬遠する希少難病の治療薬（オーファンドラッグ）、医療機器の開発研究、あるいは製薬企業の異なる薬剤の比較試験等に関しては、臨床研究者主導で行われる場合も増えてきている。さらには、降圧薬等の生活習慣病に対する薬剤等においては、製薬企業と臨床研究者が共同して、市販後に大規模臨床研究、いわゆるメガスタディを行うことも稀ではない。そして、その成果発表は当該の薬剤の販売高をも大きく左右するため、新薬開発において大規模な市販後臨床研究は常套的手法となりつつある。それとともに多額の研究費が必要となって企業支援を得ることが多く、透明性確保という視点でCOIに対する一層の配慮が求められる。また、治験においては、臨床データのモニタリング、監査等によってデータの信頼性保証が必須のプロセスとして義務付けられているが、新薬の市販後に行われる臨床研究者主導臨床試験においては、そのような義務付けは現時点ではなされていない。これらの臨床研究においても、データの信頼性を保証し、

⁵ 治験とは、製造販売承認の申請に必要な資料の収集のために行う臨床研究をいう。

検証できる体制の早急な整備が望まれる。たとえば、主要な大学あるいは研究機関に臨床研究支援センターを設置して適正な研究者主導臨床試験の企画や遂行を支援することも一つの方法であるが、人員や設備に対する経費の確保についての格別の配慮が必要と思われる。また、研究不正を監視する目的で、米国においては研究公正局 (Office of Research Integrity; ORI) が設置されているが、我が国においても日本版ORIの設置を検討したり、あるいは企業の出資のもとに臨床研究支援機構を設置することなども今後の検討の対象となろう。

COI に関する具体的な問題事例としては、ゲフィチニブおよびタミフルに関する例が挙げられる。肺癌の治療薬であるゲフィチニブを使用している患者に間質性肺炎による死亡例が多く発生した件に関連して、2004年に患者団体より「薬害イレッサ訴訟」が起こされた。これに関連して、日本肺癌学会のゲフィチニブ使用ガイドライン作成にあたった研究者が、当該製薬企業より奨学寄附金を受け入れていたことが問題視された。また2007年には、抗インフルエンザウイルス薬「タミフル」(一般名オセルタミビル)服用者において異常行動による死亡がみられることが報じられたが、これを調査した厚生労働省の調査研究班研究者が本薬剤を製造・販売する企業から奨学寄附金や寄附金(研究会宛)を受け入れていることが明らかになり、問題視された。いずれの例においても、我が国における当時の状況では、2000年に改定されたヘルシンキ宣言(COI記載)および2003年の厚生労働省からの「臨床研究に関する倫理指針」[2]を受けた形でのCOI指針が医療機関において策定されておらず、COIマネジメントも行われていなかったため、社会において大きな疑念を生ずることとなった。これを受けて、2008年に「厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest; COI) の管理に関する指針」[4]が策定された。このように、産学連携にかかわる研究者を対象に、企業との金銭関係にかかるCOI状態の開示を原則に、大学、研究機関、学術団体等がそれぞれCOI指針を策定し、マネジメントを迅速かつ適正に行うことが求められるようになった。同時に、定期的な研修会活動等を通じて、COIにかかわる知識の共有化も、併せてかつ早急に行われる必要がある。

さらに、ごく最近になって高血圧治療薬バルサルタンの臨床研究においても社会が強い疑念を抱く事件が生じた。バルサルタンは1996年にドイツ、米国で承認され、我が国においては2000年に承認をされた新規高血圧治療薬である。我が国における売上高は1兆2000億円にも上るが、その成功に寄与した複数の公表論文においてスポンサー記載等で明らかなCOI開示違反がみられた。さらにデータの不正操作の可能性が指摘されるとともに、統計解析に企業社員がその身分を開示せずに加わった点も問題視されており、研究の公正性や科学性をどう担保するかという観点からも解決すべき課題が多く残されている。このような現状に対して、日本学術会議は、平成25年7月23日付で「科学研究における不正行為の防止と利益相反への適切な対処について」という日本学術会議会長談話を発表するとともに、今後の対策について検討を開始した。[7] また、同年10月には「科学研究における健全性の向上に関する検討委員会 臨床

試験制度検討分科会」を発足させ、臨床試験における研究費の受け入れ方法や臨床研究者主導臨床試験の在り方等の検討を始めている。今後は、「研究者主導の臨床試験も含めた臨床研究の在り方にかかるガイドライン」を策定していくことも必要と思われる。

3 我が国の臨床研究における研究費の問題点、特に外部資金の企業依存性が高い点について

我が国の臨床研究において、研究費の民間への依存度はきわめて高く、欧米と比較して公的研究費の割合が著しく少ないことが指摘されている。文部科学省「平成 22 年度大学等における産学連携等実施状況について」[8]によれば、民間企業からの研究資金の受け入れは約 580 億円あるが、その内訳は共同研究費約 314 億円、受託研究費約 98 億円、治験等費約 147 億円、特許権実施料収入約 14 億円、その他知財実施料約 7 億円となっている。これは基礎医学をも包含する研究費であるが、その大半は臨床研究が対象であり、臨床研究に企業から多額の外部資金が投入されている現状にある。しかし、民間資金からの研究費の中に奨学寄附金が占める割合については明らかにされていない。

さらに、平成 23 年度文部科学省イノベーションシステム整備事業大学等産学官連携自立化促進プログラム「医学研究にかかる利益相反マネジメントへの対応について」報告書 [9]によれば、医学部を有する大学・医学系研究機関 86 機関に対するアンケートにおいて、医学研究に関する外部資金の内訳では民間企業からの資金が全体の 50% を占めることが明らかとなった(図 1)。さらにその内訳をみると、奨学寄附金が 62%、治験・臨床研究が 10%、共同研究が 8%、受託研究が 5%、その他 15%となっており(図 2)、奨学寄附金が大半を占めていた。



図 1 医学研究に関する外部資金の内訳(2010 年度医学系産学連携活動状況)

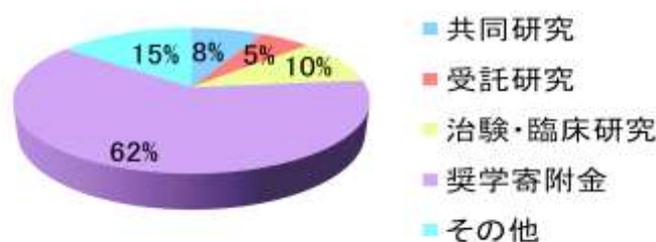


図 2 民間からの資金の内訳 (2010 年度医学系産学連携活動状況)

さらに、上記報告書では、代表的な国立大学の一つである東京医科歯科大学の医学部臨床系分野長を対象に実施された研究費獲得状況調査結果の内訳では公的研究費が

33%、産業界支援が 30%、大学運営費が 33%、その他 4%となっていることが示されている（図 3）。また、奨学寄附金を受け入れている分野は全体の 81%を占めていた。私立医科大学においての調査は未だ行われていないが、公的研究費の占める割合はさらに少なく、民間研究費に依存している可能性が高い。

このように、我が国の臨床研究は、製薬企業を中心とする民間企業からの外部資金が研究費として多く、特に奨学寄附金に依存していることが特徴である。しかし、奨学寄附金は単なる研究の奨励のみならず、販売促進効果を期待して支払われているという認識も必要であり、社会の疑惑を招かないためにもその受け入れの方法、適正使用、開示・公表については一層の慎重さが求められる。

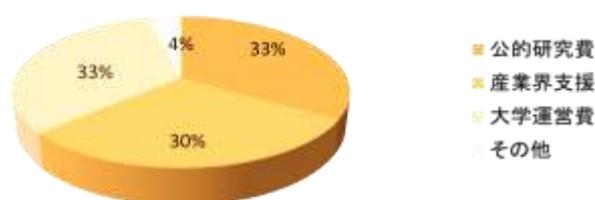


図 3 東京医科歯科大学医学部臨床系分野が受け入れている研究費の内訳

4 研究者の COI 状態と発表バイアス

産学連携活動は、研究の推進、研究成果の実用化を推進し、さらに臨床研究および研究者に対して経済的インセンティブをもたらすことから、今後より一層活性化すると考えられる。しかし一方で、企業がかかわる臨床研究の成果発表では、臨床効果が過大に、副作用が過少に評価される等、企業に有利なバイアスが生じやすいと指摘されており、企業からの資金の提供を受けて実施される産学連携活動と、研究者の責務を果たしながら臨床研究における「科学的知見の公明性、中立性」を維持して「患者の利益」を守ることは必ずしも両立するとは限らない。

科学的知見のバイアスが研究者に起こりうる場面としては、1) 臨床研究・臨床試験の実施時における被験者の選択、有効性および安全性の判断、2) 医薬品の承認申請・審査、3) 医薬品による有害事象調査、4) 医学研究成果の発表・報告、5) 診療ガイドラインの策定、6) 企業主催による講演会やセミナー、7) 臨床医による日常診療における薬剤選択、等が挙げられる。結果的に企業寄りにバイアスが起これば、最終的には研究者や学術機関に対する社会からの信頼性が失われることとなる。

昨今、臨床研究において注目されているバイアスに reporting bias（研究発表におけるバイアス）がある。新規医薬品の開発や標準的な治療法の確立のためには、公正

で中立性の高い論文が国際雑誌に発表されることが必要である。しかし、Lee らの報告によれば、連邦食品医薬品局（FDA）にて1999年から2000年の間に承認された909の臨床試験の中で90の新規医薬品が承認されたが、そのうち論文発表が行われたのは承認5年後においてもわずか43%に過ぎなかった（PLoS Med. 2008;5:e191）。すなわち、科学的成果のすべてが論文として公表されているのではなく、臨床試験のデザインや研究結果の良し悪し、インパクトの程度によって刊行されるか否かが決定されており、publication bias（出版におけるバイアス）が発生していることになる。また、McGauranらは、介入試験を報告した50論文において、有効性が過大評価され、有害事象が過小評価されて報告されており、このようなreporting biasが認められたのは80%と報じている（Trials. 2010;11:37）。したがって、reporting biasというのは決して稀な現象ではなく、むしろ臨床論文において広くみられる現象であると考えらるべきであろう。

したがって、学術機関等はこうしたCOI状態によるreporting biasを最小限にする仕組みを構築する必要に迫られている。そのためには、研究者の倫理性やモラル向上のための啓発活動が必要であり、また、バイアスという顕在化された問題を適切に処理するための不正研究行為対策が求められるところである。COI マネージメントは、真摯に研究をする研究者を、外部からのバイアスに対する圧力から守るためのシステムであるが、このようなCOI マネージメントが適切に行われることは、間接的に研究不正行為の防止に資するものと考えられる。そこで、COI 指針による適切な管理が、産学連携を推進していく上で最も重要な課題となっている。なお、最近、このようなreporting biasを減少させるために、世界保健機関（WHO）では臨床試験登録制度が設けられている。我が国でも、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN, University hospital Medical Information Network）等によって臨床試験登録システムが普及しつつあるが、知的財産の確保に留意しつつ、登録や公開を一層促進していく必要がある。

5 我が国のCOI マネージメントに関する最近の動向（学会、学術団体等）

COI マネージメントの検討は、2004年8月に文部科学省主催のパネルディスカッション「臨床研究・臨床試験における利益相反への対応」が開催された。次いで、2006年3月に文部科学省の「21世紀型産学官連携手法の構築に係るモデルプログラム」としての「臨床研究の倫理と利益相反に関する検討班」が「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」[3]を公表した。これにより、我が国の学術機関において臨床研究を進める上でのCOIポリシーが明確に提示され、COI マネージメントのルールが作られた。さらに、2008年には厚生労働省から「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」[4]も出され、厚生労働科学研究費の申請に際して当該学

術機関はCOI マネジメントを実施することが義務付けられた。

2010年4月には日本内科学会に属する9関連学会が、「医学研究の利益相反（COI）に関する共通指針」[10]を公表し、その中で自らのCOI状態を学会や雑誌での発表に際し、自己申告によって適切に開示し、本指針を遵守することを求めている。このような流れはさらに加速され、2011年2月には日本医学会より「医学研究のCOI マネジメントに関するガイドライン」[5]が公表された。本ガイドラインは、日本医学会の各分科会会員を対象に策定されたものであり、各分科会がCOI状態に起因する問題をいかにマネジメントし、医学研究成果を適正かつ公明性を確保して公表していくかという道筋を示したものである。また、全国医学部長病院長会議は、本年11月に「医系大学・研究機関・病院のCOI マネジメントにかかるガイドライン」を発表した[11]。本ガイドラインは、全国の国立・公立・私立医学部附属病院におけるCOI マネジメントの在り方を示しているものである。このため、日本学術会議としては、これら2つのガイドラインと整合性を保ちつつ、臨床研究に携わる研究者の責務を明らかにすることが必要であると思われる（図4）。

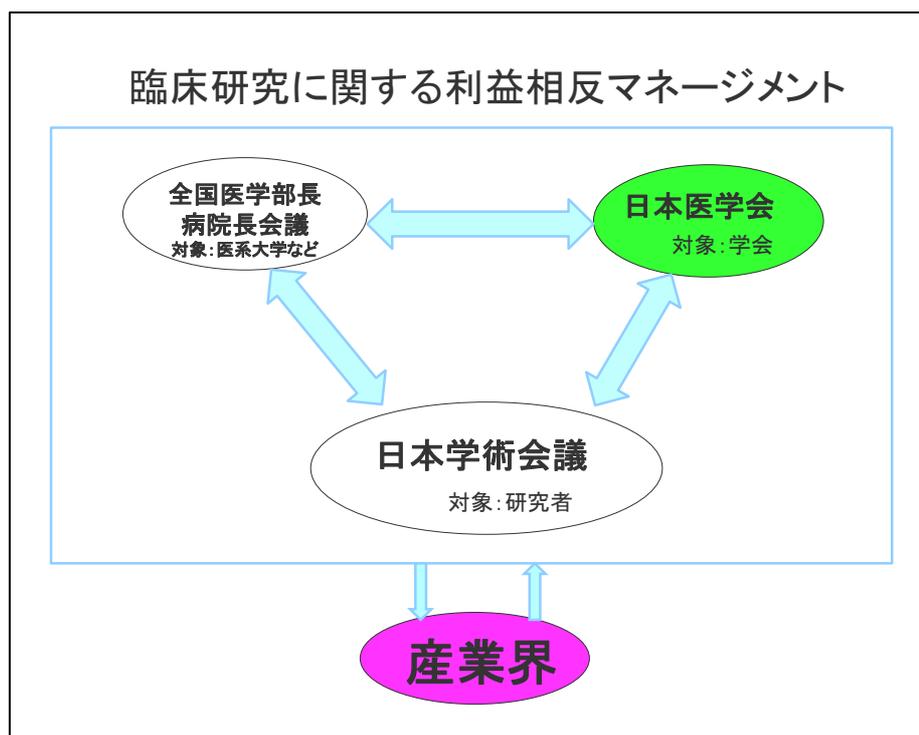


図4 COIにかかわる多様な学術団体・学会と相互関係

6 我が国の臨床研究における COI マネージメント指針の策定と実施状況

前述の平成 23 年度文部科学省イノベーションシステム整備事業大学等産学官連携自立化促進プログラム「医学研究にかかる利益相反マネージメントへの対応について」報告書 [9]によれば、医学部を有する大学・医学系研究機関 86 機関に対するアンケートにおいて、臨床研究 COI 指針の策定は 88%でなされており、12%でなされていなかった。2011 年度現在においても、医学部を有する大学・医学系研究機関の 12%において臨床研究 COI 指針が策定されていないという現実、産学連携推進という観点から直視する必要がある。

また、2011 年 8 月に行われた日本医学会に属する 109 分科会を対象にしたアンケート調査では、臨床研究の COI 指針を策定している学会は 41 学会 (38%) に過ぎず、策定していない学会が 67 学会 (62%) であった。2012 年 8 月には、策定している学会は 62 学会 (55%)、24 学会は 2011 年中に策定予定、18 学会は 2012 年内に策定予定との回答があり [11]、今後さらに COI マネージメントの普及が望まれる。

7 我が国の委任経理金・奨学寄附金の役割と課題

「委任経理金」とは、大学を含む研究機関に対して、国庫等よりその経理を委任された金銭のことを指す。「奨学寄附金」とは、教育および研究の奨励を目的とする寄附金であり、製薬企業等の民間からの受け入れ金であり、国立学校特別会計法施行令 (1964 年) に法令化されている。奨学寄附金は、国立大学においては一度国庫に納められた後、「委任経理金」として寄附を受けた講座・研究機関等で利用可能となる。私立大学では、理事長あるいは学長が受け入れた後、当該講座において研究費として使用される。「委任経理金」は公金にあたるが、その用途に関しては、医学研究振興という趣旨に依拠してある程度機動的に利用できる、という特徴がある。また、経理は大学経理事務が担当し、年度を越えて繰り越しをすることが可能である。このため、奨学寄附金は公的研究費の不足を補って臨床研究に使用されている。

現状では、臨床研究を行う講座の多くが奨学寄附金を受け入れており、研究費の中で奨学寄附金の占有率は高い。平成 23 年度文部科学省イノベーションシステム整備事業大学等産学官連携自立化促進プログラム「医学研究にかかる利益相反マネージメントへの対応について」報告書 [9]が、医学部を有する大学・医学系研究機関 86 機関にアンケート調査を行った結果では、医学研究全体および臨床研究に関する外部資金、研究費等について、公的資金および民間企業からの資金はそれぞれ 50%であり、民間企業からの資金の 62%が奨学寄附金であった。

このため、我が国における医学研究において大きな役割を果たす奨学寄附金については、その受け入れならびに用途に関しては透明性を基本とし、社会からの信頼を維

持していく必要がある。現時点では、研究者が所属する大学等の研究機関の長（理事長、学長、医学部長等）が奨学寄附金の受け入れ口となり、委任経理金として講座および診療科への配分経理がなされている。しかし、今後、学術機関にとっては、説明責任を高めるために奨学寄附金の適正な受け入れならびに配分体制や用途の開示・公表を含め、可能な研究については受託研究や共同研究等の契約形態へ移行する等、研究者の学術活動にかかる COI マネージメントを強化することが喫緊の課題となっている。

8 欧米製薬企業の資金提供情報の公開に関する動向

欧米製薬企業の学術機関、研究者への産学連携にかかる提供金額等の情報公開に関する動向は表1に示すとおりである。米国を除いて自主規制が主であるが、公開に強制力を持たせるものが多い。開示項目は国によって幅があり、企業活動に関連する支払い等、ほぼすべての対価の移動が対象となる米国のような厳しいものもみられる。また、多くの国で情報開示がすでに施行されている。

表1 COI 情報開示の国際比較（日本製薬工業協会提供）

	米国	EFPIA (欧州32カ国+40企業)	イギリス	オーストラリア	カナダ
規制のタイプ	公的規制 (米国医療保険改革法)	自主規制 (EFPIAコード)	自主規制 (ABPIコード)	自主規制 (オーストラリア製薬協 コード)	自主規制 (カナダ製薬協透明性 ガイドライン)
	強制力あり	強制力あり	強制力あり	強制力あり	
開示項目	コンサルティング料、謝礼、ギフト、接待、食事、旅費、教育、調査、寄附、助成、研究・開発に関連する支払い等、ほぼ全ての対価の移動	寄附 患者団体支援 (2010年6月、今後一層透明性を強化する方針を発表)	コンサルタント費(座長、講演アドバイザー等の謝礼)、学会等参加費用(登録費、旅費等)、寄附、患者団体支援、市販薬の非介入試験の結果	講演会、説明会、接待の参加人数、場所、時間、内容、食事費用、総額	患者団体等ステークホルダーに対するあらゆる金銭、サービス、現物等の支援
開示方式	政府へ報告し、報告内容が政府HPで公開される	寄附の開示は「推奨」 支援患者団体のリストおよび内容を開示	コンサルタント費、学会参加費用は年間総額の開示 寄附は個別開示 患者団体支援は250ポンド以上を個別開示 市販薬の非介入試験については試験概要と結果を開示	イベント毎の参加人数、会合目的、会合時間、会場費、食事代等の費用総額を開示 オーストラリア製薬協のHPへ掲載	各社がそれぞれ開示
施行年月日	2010年3月成立	2008年7月	2011年1月	2008年3月	2009年1月
開示開始年月	2012年分を2013年から開示	各社随時	2012年以降の支払を決算終了後3ヶ月以内に開示	2008年3月	各社随時
罰則	申告漏れ1件につき1千ドル～1万ドル、年間15万ドル以内の罰金。 最大10万ドル、年間最大100万ドル。	EFPIA: 社名公表 スペイン: 公表・最大€36万の罰金等	公表・製薬協会会員資格停止等	社名公表・最大\$20万豪の罰金等	開示に関する罰則は現時点ではない。(コード違反は公表・罰金・除名等あり)

9 我が国の製薬企業による透明性ガイドラインの内容と問題点

日本製薬工業協会では、2011年1月に「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」(以下「透明性ガイドライン」)[6]を策定し、医療機関等にかかわる企業活動の情報を公開することとした。それによれば、同会に所属する会員企業は、自社ウェブサイトを通じて、前年度分の資金提供について公開することとし、2012年度分を2013年度に公開することとした。公開対象は、A.研究費開発費等(共同研究費、委託研究費、臨床試験費、製造販売後臨床試験費、副作用・感染症症例報告費、製造販売後調査費)総額、B.学術研究助成費(奨学寄附金、一般寄附金、学会寄附金、学会共催費等)、C.原稿執筆料等(講師謝金、原稿執筆料・監修料、コンサルティング等業務委託費)、D.情報提供関連費(講演会費、説明会費、医学・薬学関連文献等提供費)、E.その他の費用(接遇等費用)である。しかし、このうち、産学連携の比率の大きいと思われる研究費・開発費、営業利益との関連が大きいと考えられる情報提供関連費、接遇等のその他費用に関しては、年間の件数および総額のみが公開の対象となっており、その詳細については公開対象外となっている。

また、透明性ガイドラインの公表にあたって、産学連携のパートナーである学術機関や医療機関等との意見交換が十分に行われたとは言い難く、学術機関や医療機関等への周知もなされていないことから、臨床研究者の透明性ガイドラインの認知度は決して十分とは言えない。事前の合意形成が十分でなかったとして、2013年3月21日付で透明性ガイドラインにおける開示内容について一部変更がなされ、原稿執筆料等に関し、講師謝金、原稿執筆料・監修料、コンサルティング等業務委託費については年間総額が開示され、提供先の所属と氏名については列記する方式となった。また、前述の報告書[9]では、73%は「透明性ガイドラインを知っていた」が27%は「知らない」と回答しており、臨床研究者自らが置かれている状況を必ずしも適切に把握していない現状が明らかとなっている。今後の課題として、関係する学術機関や医療機関等や製薬企業等の組織や団体が連携・協力し、相互理解のもと、透明性ガイドラインを有効に活用する必要がある。これにより、疾患に対する有効な診断法、治療法、予防法の開発ならびに実用化、標準的な診療の確立が可能となり、さらにEBM(Evidence-Based Medicine)に基づいた正確な診療情報を医療現場に伝達する仕組みが構築されることが期待される。同時に、研究者と製薬企業との間で透明性に関する問題点が共有され、それぞれの立場から解決策や改善策を協議し、社会の理解を得るべく対応して行くことが求められる。

10 産学連携を推進する臨床研究者の責務

日本学術会議憲章[12]には、第3項において「日本学術会議は、科学に基礎付けられた情報と見識ある勧告および見解を、慎重な審議過程を経て対外的に発信して、公共政策と社会制度の在り方に関する社会の選択に寄与する」とある。また、日本学術会議臨床医学委員会臨床研究分科会は、国民の健康、生命の安全を擁護し疾病を克服するための医学の発展を、今日の最も重要な学術的課題の一つとして推進するべきと考える。同時に、医学の発展と医療の最適化には、国民・患者の理解と協力が得られることがきわめて重要であり、科学性と倫理性、さらには透明性に基づいた産学連携活動の推進と臨床研究の積み重ねが必要不可欠であると考えられる。このため、日本学術会議臨床医学委員会臨床研究分科会は、産学連携を推進する研究者の社会的な責務として以下を提言する。

- (1) 産学連携活動においては、国民の健康、福祉の向上に向けた医学研究を実施する社会的責務と産学連携活動に伴って生ずる研究者個人の利害とが衝突する、いわゆる利益相反状態が不可避免的に発生する。これに対して、当該の機関・団体・組織は、社会と患者からの信頼を確保し、損なわないために、自ら COI 指針を策定し、透明性確保を基本にしながら適切な COI 状態のマネジメントを積極的に行うべきである。
- (2) 臨床研究の実施においては、医学的妥当性、科学性、倫理性、ならびに個人情報保護を確保しつつ、さまざまなバイアスを排除するように努めなければならない。治験では、ICH-GCP (International Conference of Harmonization-Good Clinical Practice) を遵守し、モニタリング、監査等によってデータの信頼性保証がなされているが、研究者が行う臨床試験においても、各研究機関においてデータの信頼性を保証できる体制(臨床研究支援センターなど)を早急に整備すべきである。ただし、臨床研究支援センターの設置には多額の経費を要するため、人員、設備に関しては格別の対応が必要である。
- (3) 研究者は、臨床研究の実施やその成果発表に際して、患者との信頼関係を維持し、関係する企業との利害関係に関する透明性を確保するために、当該研究にかかわる経済的利害関係を適正に開示し、研究費の由来を明らかにしなければならない。
- (4) 研究者主導臨床試験は、原則として奨学寄附金ではなく、委託研究費、共同研究費などの形で受け入れなければならない。
- (5) 研究者は口頭、誌面のいかなる発表においても、利益相反指針を遵守し、バイアスに関する懸念を抱かせないように科学性、中立性に基づいて研究成果を報告しなければならない。

- (6) 研究者は、研究費の受け入れのみならず、当該企業からの研究者の受け入れを含む労務の提供、研究設備の使用、原稿執筆料などについても、これらを正確に開示し、透明性を確保すべきである。

<参考文献>

- [1] ヘルシンキ宣言
(http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html)
- [2] 厚生労働省、「臨床研究に関する倫理指針」2003年7月.
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2b.html>)
- [3] 文部科学省、21世紀型産学官連携手法の構築に係るモデルプログラム「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年3月.
(http://www.tokushima-u.ac.jp/_files/00138000/riekisouhan_rinsyo.pdf)
- [4] 厚生労働省、「厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest:COI) の管理に関する指針」、2008年3月31日.
(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rieki/txt/sisin.txt>)
- [5] 日本医学会臨床部会利益相反委員会、「医学研究のCOIマネジメントに関するガイドライン」、委員長 曾根三郎、2011年2月.
(<http://jams.med.or.jp/guideline/coi-management.pdf>)
- [6] 日本製薬工業協会、「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1月19日策定、2013年3月21日改定.
(<http://www.jpma.or.jp/about/basis/tomeisei/>)
- [7] 日本学術会議、会長談話『科学研究における不正行為の防止と利益相反への適切な対処について』、2013年7月23日.
(<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-d4.pdf>)
- [8] 文部科学省、「平成22年度大学等における産学連携等実施状況について」、2011年11月30日.
(http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/sangaku/1313463.htm)
- [9] 文部科学省、平成23年度イノベーションシステム整備事業大学等産学官連携自立化促進プログラム報告書「医学研究にかかる利益相反マネジメントへの対応について」、2012年3月.
(http://www.tmd.ac.jp/tlo/resources/img/information/news/index/coi_houkoku_2011.pdf)
- [10] 内科系関連学会（日本内科学会、日本肝臓学会、日本循環器学会、日本内分泌学会、日本糖尿病学会、日本血液学会、日本アレルギー学会、日本感染症学会、日本老年医学会）、「医学研究の利益相反 (COI) に関する共通指針」、2010年4月12日.
(<http://www.naika.or.jp/coi/shishin.html>)
- [11] 全国医学部長病院長会議、2013年11月15日、「医系大学・研究機関・病院のCOIマネジメントにかかるガイドライン」.
(http://www.jshem.or.jp/common/date/coi_mgl131115.pdf)

- [12] 第3回日本医学会分科会利益相反会議、2012年11月22日.
(http://jams.med.or.jp/coi/coi003_02.html)
- [13] 日本学術会議、声明『日本学術会議憲章』、2008年4月8日.
(<http://www.scj.go.jp/ja/scj/charter.pdf>)

<参考資料 1> 臨床医学委員会臨床研究分科会審議経過

平成 23 年

11 月 16 日 日本学術会議幹事会（第 140 回）

○委員決定

12 月 21 日 日本学術会議幹事会（第 142 回）

○委員追加

平成 24 年

3 月 28 日 分科会（第 1 回）

○利益相反について

5 月 31 日 分科会（第 2 回）

○臨床医学における利益相反とそのマネージメントについて

平成 25 年

8 月 22 日 分科会（第 3 回）

○提言に関する検討

11 月 22 日 日本学術会議幹事会（第 183 回）

○臨床医学委員会臨床研究分科会提言「臨床研究にかかる利益相反（COI）マネージメントの意義と透明性確保について」について承認