

特集 精神科日常臨床における利益相反——医師と企業のつきあい方——

臨床研究における利益相反 ——国内外の研究倫理ガイドラインの動向——

田代 志門

1980年代以降、産学連携の推進にともない、利益相反の問題が注目されるようになってきた。その根底にあるのは、研究者や研究機関に、「医師と研究者」という従来からの役割に加え、「企業家」という第3の役割が期待されるようになったことである。なかでも、特に懸念されているのが、金銭的利益によって、研究の信頼性が損なわれ、被験者保護がおろそかにされるような事態である。

利益相反の概念は、「第一義的な利益に関する専門家としての判断が、副次的な利益によって、不当な影響を受けるような一連の状況」と定義される。利益相反への対応とは、副次的利益の存在を否定することではなく、副次的利益に対する「社会の視点」を専門家が内面化することにある。実際の対応として、国内外の倫理指針では、概ね「情報開示」を定めているが、被験者への開示に関しては異論もある。今後日本においても、開示のみに頼らない利益相反への対応を考えていく必要がある。

<索引用語：研究倫理，利益相反，産学連携，情報開示>

1. はじめに

本稿の目的は、国内外の研究倫理ガイドラインの動向を手がかりとして、臨床研究における利益相反に関する議論状況を概観し、今後検討すべき課題を明らかにすることにある。日本においては、2004年の大阪大学のアンジェスMG事件報道以降、メディアでも利益相反の問題が取り上げられるようになり、関係省庁や各種学会によるガイドラインの制定が進められてきた。この意味において、臨床医であっても利益相反問題に関して一定の理解が求められる状況になりつつある。

歴史的に見れば、医療における利益相反とは、必ずしも製薬企業と医師との関係に固有の問題ではなく、主に「研究者としての医師」と「治療者としての医師」という2つの役割 (dual role)

の「相反」として議論されてきた。しかし近年注目されているのは、専ら医学研究者に対する経済的インセンティブがもたらす利益相反である。この背景にあるのは、日本においてもここ10年の間に国をあげて取り組まれてきた産学連携の推進であり、その結果生じている、研究者と企業との新たな関係である。

本稿では、以上のような社会的背景を踏まえたうえで、国内外の議論状況を概観し、今後、臨床研究における利益相反問題を考える際に留意すべき点について一定の見通しを得ることにしたい。そこでまず、次節では利益相反問題の背景にある社会的変化について、ごく簡単に確認しておくことにしよう。

2. 産学連携の推進と臨床研究の商業化

利益相反の問題が社会的に注目されるようになった一つのきっかけは、1999年にアメリカで起きたゲルジンガー事件である。これは、先天的代謝異常を持つ18歳の青年ゲルジンガーが、ペンシルバニア大学での遺伝子治療の臨床研究に参加し、その結果死亡したという事件である。この臨床研究では、研究責任者の医師は、研究の成功から莫大な金銭的利益を得られる立場にあり、それによって、被験者保護や科学的客観性がおろそかにされたのではないかと、という強い疑いをもたれた。この背景には、1980年代を通じて形成された、臨床研究の成果から研究者や研究機関が莫大な富を得ることを正当化するシステムの存在がある^{6,8)}。

その契機となったのは、連邦政府の資金による研究成果の私有化を承認したバイ・ドール法の成立である。1980年以前は、大学で生まれる知的財産は、原則国有であった。しかし、バイ・ドール法成立以降、研究成果を研究機関や研究者個人の知的財産とすることが可能となった。その結果、産学連携が活発になり、アメリカの大学が得る技術移転収入は急増した。大学や研究者による特許出願が増大し、各研究機関に技術移転部門が設置され、大学から続々とベンチャー企業が誕生するようになったのである。

また同時期に、新たな医薬品への需要が増大し、製薬業界やバイオ技術産業が急成長した。企業からの医学研究の需要の急増は、営利目的の研究機関を生み、結果として大学や研究所などの公的研究機関は、製薬企業からの研究依頼と研究費をめぐる激しい競争をせまられた。事実、1991年から1998年にかけて、大学や研究所などへ渡った民間資金は半減し、巨額の資金が営利目的の研究機関に流れ込んだ。

こうした状況の変化に伴い、研究者と企業との密接な関係が生まれ、臨床研究に携わる医師には、新しい金銭的インセンティブがもたらされた。具体的には、株式の所有、被験者幹旋料、企業の顧問料その他の講演料、企業による研究費の提供が

それである。利益相反が問題化してきた背景には、以上のような産学連携の推進に伴う、研究環境の劇的な変化が存在している。

3. 利益相反の概念

では、そもそも利益相反とは、いったいどのような状況を指すのだろうか。この点に関して、ここでは政治学者デニス・トンプソンによる、よく知られた定義を紹介しておく。トンプソンは1993年の論文において、利益相反を「第一義的な利益（患者の福利や研究の妥当性など）に関する専門家としての判断が、副次的な利益（金銭的利益など）によって、不当な影響を受けるような一連の状況」と定義した¹²⁾。これは臨床研究の文脈で言えば、金銭的利益という副次的利益によって、第一義的な利益である研究の信頼性が損なわれたり、被験者保護がおろそかになったりするような状況を指す。

トンプソンの定義の第一の要点は、問題は副次的な利益の存在ではなく、それが第一義的な利益に関連した判断を歪めることにある、という指摘にある。事実、副次的な利益は、場合によっては必要不可欠なことさえある。例えば、大規模臨床試験を行う場合に、研究者が企業から資金援助の約束を取り付けてくることは、それ自体としては非難されるべきものではない。問題になるのは、あくまでもそれが研究成果や被験者保護といった本来の目的に悪影響をもたらす場合である。

もう一つの要点は、それが「事実」としての「不当な影響」ではなく、あくまでも周囲からはそう見えるという「映り方 (appearance)」を問題にしているという点にある。かつて利益相反の議論においては、「実際の利益相反 (actual conflicts of interest)」と「潜在的ないしは認知的な利益相反 (potential or perceived conflicts of interest)」との区別が提唱されたことがあった。しかし、トンプソンの定義はこの区別を否定している。彼の定義によれば、利益相反はそもそも「事実」の問題ではなく、すべて「潜在的」なものである。実際、研究者の判断が金銭的利益に

よって「現実に」歪められていることを証明するのは困難であるし、仮にもし明らかな「歪み」があるとするれば、それはもはや別種の問題となる¹⁾。それゆえ、利益相反への対応においては、潜在的な利益相反を適切に管理することが現実的な課題となる。

では実際には、利益相反管理の問題は国内においてどのように議論され、どのような方針が現在とられているのだろうか。次節では国内の議論動向を簡単に振り返っておきたい。

4. 国内ガイドラインの動向

アメリカから遅れること約20年、日本でも1990年代後半から産学連携による国際競争力の強化が国策として推進されることとなった。1998年に大学等技術移転措置法（通称TLO法）が制定されたのを皮切りに、1999年には日本版バイ・ドール条項を含む産業活力再生特別法が、2000年には産業技術力強化法が制定された。これら法整備に伴い、2001年の「平沼プラン」では、「大学発ベンチャー3年1000社計画」が発表され、日本でも数多くのベンチャー企業が大学から誕生した。

以上のような状況の中で、日本においても利益相反問題への対応が2000年前後から開始された。2004年の国立大学の独立行政法人化を前にして、利益相反に関するワーキング・グループが文部科学省に設置され、2002年には「利益相反ワーキング・グループ報告書」を公表した²⁾。報告書は、アメリカでの議論状況を詳細に紹介するとともに、各機関での体制整備の進め方についても、具体的な手順を示している。ただしこの時点では、臨床研究における利益相反に関しては特別な議論が必要だとして、先送りにされた。

これを受ける形で、臨床研究における利益相反については、文部科学省に別の研究班が設置された。研究班は議論を続け、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」（以下、ポリシー策定ガイドライン）を公表した³⁾。ポリシー策定ガイドラインは、その名の通

り、具体的なルールをトップダウンで定めたものではなく、各施設・団体などの自主ルール策定を促すためのモデルを提示したものであった。具体的な管理体制としては、研究者が自己申告書を所属機関の長に提出し、所属機関の長が利益相反委員会などの答申を受けて研究実施の承認を行う、という仕組みが提示された。

これ以降、多くの施設や団体が、ポリシー策定ガイドラインを雛形として、自前の利益相反ポリシーを策定するようになった。さらに、2008年には厚生労働省が「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」を公表した⁴⁾。これにより、厚生労働科学研究費補助金の交付申請書提出時までには、研究者は利益相反審査を申し出ることとされた。その結果、各施設での利益相反委員会の形成が促され、ここ数年で急速に体制整備が進んだ。

他方、各種の研究倫理ガイドラインにおいても、2000年前後から利益相反に関係した項目が指針に組み込まれるようになってきた。まず、2001年に制定された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（以下、ヒトゲノム指針）においては、研究計画書と同意説明文書の1項目として、「研究資金の調達方法」に関する記載が要請された⁵⁾。さらに、2003年に制定された「臨床研究に関する倫理指針」では、研究倫理指針としてははじめて「利益相反」という表現が本文に登場した⁶⁾。具体的には、ヒトゲノム指針において定められた研究資金源に加え、「起こりうる利害の衝突〔＝利益相反〕及び研究者等の関連組織との関わり」についても、研究計画書と同意説明文書に記載するよう要請したのである。その後、「疫学研究に関する倫理指針」も2004年の改訂時に同じ文言を採用するなど、現在多くの研究倫理ガイドラインにおいて、研究計画書および同意説明文書への利益相反関係の項目の記載が要請されるようになっている。

5. 国際的ガイドラインの動向

では、国際的な研究倫理ガイドラインでは利益

相反の問題はどのように扱われているのだろうか。ここではヘルシンキ宣言と CIOMS ガイドラインをとりあげて、その動向を確認しておきたい。世界医師会のヘルシンキ宣言は、いうまでもなく世界で最も影響力のある研究倫理ガイドラインである。初版は 1964 年に公表され、現在までに 6 度の改訂が行われている。利益相反に関する規定は 2000 年のエジンバラ改訂の際に導入されており、先述した日本の研究倫理ガイドラインも、この改訂を受けて利益相反に関する規定を導入した、という経緯がある。

2000 年版のヘルシンキ宣言においては、第 13 項、第 22 項、第 27 項の 3 項が利益相反に関する規定を含んでいる¹⁰⁾。第 13 項では研究計画への記載事項として「資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こりうる利害の衝突〔＝利益相反〕」が明記され、第 22 項では被験者への説明事項として「資金源、起こりうる利害の衝突、研究者の関連組織との関わり」が挙げられている。また、27 項は主に研究成果の公表に関わる項目であり、「刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わりおよ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」との記載がある。このように、利益相反に関するヘルシンキ宣言の基本的な要請は、1) 研究計画への記載、2) 被験者への説明、3) 研究成果を公表する際の明示、という 3 点である（なおこの点は、2008 年のソウル改訂においても基本的に変化していない）。

次に、CIOMS ガイドラインを見てみよう。国際医学団体協議会 (CIOMS) は、開発途上国へのヘルシンキ宣言の適用を目的として、1993 年に「人を対象とする生物医学研究の国際的倫理指針」(以下、生物医学ガイドライン) を公表し、2002 年に大幅改訂を行った³⁾。CIOMS ガイドラインには、生物医学ガイドラインとは別に疫学ガイドラインが存在しており、こちらは 1991 年に初版が公刊され、2009 年に大幅改訂されている¹¹⁾。いずれにしても、CIOMS ガイドラインはヘルシンキ宣言よりも詳細な規定を含んでおり、

先進国における臨床研究においても参考になる点が多い。

ただし近年まで、CIOMS ガイドラインには利益相反関係の規定はほとんど存在していなかった。実際、2002 年版の生物医学ガイドラインでは、指針 5 において、被験者に伝えるべき情報の一つとして「研究資金の性質と資金源」が挙げられていたものの、「利益相反」という表現は本文には含まれていなかった（ただし、補遺 1 において研究計画に含まれるべき項目の一つとして利益相反への言及がある）。しかし、2009 年版の疫学ガイドラインでは、新たに利益相反に関する指針が追加され、詳細なコメントリーが追加されている。

2009 年版の疫学ガイドラインは、指針 22「潜在的な利益相反についての情報開示と審査」において、以下のような規定を設けている。

研究者は、倫理審査委員会に提出する資料において、研究に影響するいかなる潜在的な利益相反についても言明する必要がある。倫理審査委員会は、そうした潜在的な利益相反を報告するための書式、およびその使い方を研究者に説明するための資料を開発しなければならない。倫理審査委員会は、申告された利益相反に照らして、それぞれの研究を評価し、その利益相反を軽減するための適切な方法がとられていることを確認しなければならない。潜在的には重大な利益相反を適切に軽減することができない場合、委員会はプロジェクトを認可すべきではない。

ここでは、「倫理審査委員会への情報開示、およびそのための具体的な手続きの確立」に加えて、「利益相反の軽減」が求められていることがわかる。実際、続くコメントリーでは具体的な軽減方法についても言及されており、研究計画の立案やデータの分析についてのピアレビューや、データの使用などに関する研究者の権利の保障、および研究に対する複数の資金源の存在などが挙げられている。くわえて、適切な場合には説明同意文書にも利益相反について明記することも推奨されて

いる。

6. 論点としての「被験者への開示」

ところで、CIOMS 疫学ガイドラインをヘルシンキ宣言と比べた場合、被験者への開示については、前者の方がより慎重な姿勢をとっていることがわかる。すなわち、ヘルシンキ宣言では、原則として、研究者が被験者に対して利益相反に関する情報開示を行うべきだとされているのに対し、CIOMS 疫学ガイドラインではこの開示は選択的なものとなっているのである。この背景には、被験者への開示をめぐる論争がある⁶⁾。

通常、被験者への開示を支持する立場からは、利益相反に関する情報開示は被験者の知る権利に含まれる、という主張が行われる。たとえば、その一つの根拠として挙げられるのが、アメリカのムーア判決である。ヒト組織研究がもたらす利益の分配をめぐる争われたこの裁判では、インフォームド・コンセントにおける情報開示義務には、患者に対する医師の経済上・研究上の利益が含まれるという解釈が提示された。

しかし他方で、医師や研究者の経済的利益は必ずしも開示されるべき情報とはいえない、という立場を支持する研究者も少なくない。事実、ヘルシンキ宣言とは異なり、アメリカの国立衛生研究所 (NIH) や食品医薬品局 (FDA) の規則は被験者への利益相反情報についての開示を義務付けていない。後者の立場からは、利益相反はあくまでも「状況」であり、患者に具体的な損害を与えるわけではないので、必ずしもそれは「患者の知る権利」に含まれるとはいえない、と主張されるからである。確かに、もし経済的な利益相反に関する被験者からの開示要求を正当なものだと認めてしまえば、研究者側は際限なくその要求に応じなければいけなくなってしまう。この点で、研究者の側の経済的利益が被験者の知る権利に含まれるべきか否か、という論点は、より一般的な医師の情報開示義務の問題とも関わっているのである。

また別の論点として、被験者への情報開示の慣行によって、現実には軽減すべき利益相反が管理

されないまま、被験者に過度な責任を押し付けているのではないか、という指摘がある。開示の慣行によって、情報開示すればどのような利益相反でも許されるという誤った考え方が流布し、倫理委員会や施設が責任ある行動をとらないことを助長してしまう、というわけである。たしかに、情報開示はそれ自体としては問題解決の手段ではないにもかかわらず、利益相反への対応においては、開示によって問題が解決されたかのような錯覚に陥ってしまう場合が往々にしてある⁷⁾。この点に関して、今後日本でも議論を進めていく中で、どのようなスタンスをとるべきかが問われることになるだろう。

7. 結びに代えて

以上ここまで、国内外の研究倫理ガイドラインの動向に即して、研究倫理における利益相反問題の扱いを確認してきた。1980年代以降、産学連携の推進にともない、利益相反問題が注目されるようになってきた。その根底にあるのは、研究者や研究機関に、「医師と研究者」という従来からの役割に加え、「企業家」という第3の役割が期待されるようになったことである。なかでも、特に懸念されているのが、金銭的利益によって、研究の信頼性が損なわれ、被験者保護がおろそかにされるような事態である。

利益相反の概念を理解するポイントは、「第一義的な利益」と「副次的な利益」との区別、および「事実」ではなく「映り方」という点にある。利益相反への対応は、副次的利益の存在を否定するものではなく、副次的利益に関する「社会の視点」を研究者が内面化することを要請している。利益相反に対する実際の対応として、国内外の倫理指針では、概ね「情報開示」を定めているが、被験者への開示に関しては異論もあり、具体的な管理について考えるべきとの指摘もある。

いずれにせよ、利益相反の議論に特有の難しさの一つは、事実ではなく「状況」を問題にするところに起因している。これは、基本的には専門職が社会的信頼を得るために、予防的にリスク管理

を行う，という発想である。しかしその一方で，利益相反は「状況」に過ぎないがゆえに，その管理対象は無制限に拡大していく危険性がある。この点で，対象と目的を明確化しないままに利益相反問題に取り組むことは，逆に医療への不信をあとたてるという「意図せざる結果」を生み出しかねない。そうした事態を防ぐためにも，利益相反問題に取り組む際には，繰り返し基本的な概念を確認し，何のために，どのような手段をとることが有効なのかを議論しておく必要がある。

付 記

本稿は，2010年度科学研究費補助金（研究活動スタート支援）による研究助成の成果の一部である。

文 献

- 1) Emanuel, E.J., Thompson, D.F.: The concept of conflicts of interest. *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (ed. by Emanuel, E.J., Grady, C., Crouch, R.A., et al.). Oxford University Press, New York, p. 747-757, 2008
- 2) 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：利益相反ワーキング・グループ報告書，2002 (http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu8/toushin/021102.htm)
- 3) 国際医学団体協議会 (CIOMS)，光石忠敬訳・監訳，栗原千絵子，内山雄一，齊尾武郎訳：人を対象とする生物医学研究の国際的倫理指針。臨床評価，34 (1)；7-74，2007 (http://homepage3.nifty.com/cont/34_1/p7-74.pdf)
- 4) 厚生労働省：臨床研究に関する倫理指針，2003 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/dl/tp0730-2b.pdf>)
- 5) 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 (<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rieki/txt/sisin.txt>)
- 6) 三瀬朋子：医学と利益相反—アメリカから学ぶ。弘文堂，東京，2007
- 7) 文部科学省，厚生労働省，経済産業省：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針，2001 (http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/40_211.pdf)
- 8) 小山田朋子：医学と利益相反—近年のアメリカ法の動向。薬学図書館，54 (3)；183-188，2009
- 9) 臨床研究の倫理と利益相反に関する検討班：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
- 10) 世界医師会 (WMA)，日本医師会訳：ヘルシンキ宣言—ヒトを対象とする医学研究の倫理原則。資料集生命倫理と法 (生命倫理と法編集委員会編)。太陽出版，東京，p. 28-34，2003
- 11) The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)：International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies, Geneva, 2009
- 12) Thompson, D.F.: Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med*, 329; 573-576, 1993