

200705001 A

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

医薬品の市販後安全性研究等と利益相反の関係についての研究

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 長谷川 隆一

平成20（2008）年 4月

目 次

I. 総括研究報告書	
医薬品の市販後安全性研究等と利益相反の関係についての研究- -----	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	41

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

総括研究報告書

医薬品の市販後安全性研究等と利益相反の関係についての研究

主任研究者 長谷川隆一 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長

分担研究者 土屋文人 東京医科歯科大学歯学部附属病院 薬剤部長

協力研究者 齋藤充生 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部主任研究官

研究要旨

国公立・私立大学の医学及び薬学部の一部、それに所属する教授の一部、及び一部の製薬企業を対象に奨学寄附金等に関するアンケート調査を実施した。奨学寄附金、財団・社団等の団体からの研究助成金、臨床委託研究費については、1件当たりまたは1人の研究者当たりの金額は殆どが100万円以下であった。臨床研究を除く委託研究費については、50万円以下～100万円の件数が最大であるものの、200万円～400万円と広く分布し、1,000万円を超える場合も見られた。製薬企業からの講演料・原稿料は1人当たりそれぞれ100万円・50万円以下が殆どのである。また、各大学における利益相反ポリシーについては現在対応が始まったところであると考えられる。

一方、医師に対するアンケート調査では、産学連携活動や奨学寄附金の必要性を認める一方、研究成果や審議会活動への影響を懸念する意見も多かった。また、海外の利益相反の取り扱いについて、大学では、利益相反ポリシーの作成と各大学に設置された利益相反委員会での審議を求める一方、審議会等では、製薬企業との雇用等の関係、株式所有や委託研究を含めた経済的関係についての規程があり、利益相反関係については公表されているケースが多かった。

A. 研究目的

医薬品の安全性確保のために製薬企業は自主的に各種の安全性試験・研究を実施してきているが、一方で臨床安全性試験・研究は大学病院等で実施されており、そのための研究資金として、製薬企業による奨学寄附金等が活用されている。しかしながら、最近、奨学寄附金の活用と安全性試験の実施に関して、利益相反（conflict of interest）が指摘されるようになった。

金銭的な利益相反が存在することは、患

者の利益ならびに科学的客観性に対し一定の影響を及ぼす可能性があり、奨学寄附金以外には、株式の所有、臨床試験の被験者を集めた対価として研究者に支払われる被験者斡旋料、企業の顧問料や講演料、そして企業による研究費の提供などがあげられる。

金銭的な利益相反の問題は、1999年に米国で起きたゲルシンガー事件（ペンシルバニア大学でのオルニチントランスカルバモイラーゼ欠損症に関する臨床試験の実施中、被験者ゲルシンガーが死亡。インフォームドコ

ンセントを取得する際に研究のリスクの説明が不十分であり、また、試験責任者の医師が臨床試験の資金提供を行った企業の株式と、臨床試験で使用されたウイルスについての特許を所有していたにもかかわらず、被験者には伝えられていなかった。)以降急速にクローズアップされ、米国では活発に研究が行われている¹⁾。例えば、Bellらは、経済評価研究のバイアスに関するシステマティックレビュー研究の中で、研究結果にファンドの出所が及ぼす影響を解析するために、494編の経済評価研究を収集し、ICERの閾値を1QALY増加あたり2万ドル・5万ドル・10万ドルの3パターン設定して解析し、企業のファンドを受けた研究は「費用対効果に優れる」確率が有意に高いことを示した²⁾。

また、Lexchinらは研究のファンドの出所が結果に及ぼす影響を、複数のシステマティックレビュー文献をさらに統合することで分析し、製薬企業のファンドによって行われた研究(経済評価・臨床試験・臨床試験のシステマティックレビューを含む)は、それ以外のファンドによって行われた研究と比較して、その企業の製品に有利な結果が出る確率が有意に高くなることを示した(オッズ比4.05, 95%CI: 2.98 - 5.51, 18編の統合結果)³⁾。

このため、研究論文についての影響を最小限にするため、国際医学雑誌編集者委員会(International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE)は2006年版の

「生物医学雑誌への投稿のための統一規定: 生物医学の発表に関する執筆と編集

(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication)」

で、「論文であれレターであれ、著者が原稿を投稿する場合、彼らの研究を偏向したかも知れないすべての財政的個人的関係を開示する責任がある。曖昧さを避けるため、著者は潜在的衝突(potential conflicts)が存在するか否かを明記しなければならない。」としている⁴⁾。2002年のvan Kolfsootenのまとめによると、主要学術雑誌の執筆者、査読者、編集者の利益相反の取り扱いについては、表1のとおりであり⁵⁾、主要学術雑誌では比較的早い段階から既に利益相反についての開示を求めていることが分かる。

我が国においても、医学・薬学的研究の社会的信頼性を維持し、適正な研究環境を整備するためには、本問題に関し何らかのガイドラインが必要であり、行政が出来る限り早いタイミングで、それを策定するために奨学寄附金等の実態を調査し、現在のおおよその水準を早急に把握することが、喫緊の課題となっている。

本研究では、大学及び製薬企業に協力を依頼し、現時点における製薬企業の奨学寄附金等の態様、研究成果の開示状況や活用状況に関するアンケート調査、利益相反に関する施設ガイドラインの有無や内容等を調査し、解析して問題点を把握し、もって当該ガイドラインの早急な作成に資することを目的とする。

また、一般の医師に対して、産学連携活動とそれに伴う影響についての意識調査を行った。

更に、大学等における臨床研究、医薬品の審査・評価、薬価算定に関わる審議会・諮問委員会等における利益相反に関する海外の状況について調査を行い、関連資料を収集し、現状を明らかにすることとした。

B. 研究方法

1. 大学、研究者、製薬企業へのアンケート調査

厚生労働省及び文部科学省の協力を得て、医学部及び薬学部から無作為抽出した全国の約1/3に当たる43学部並びにそこに所属する教授から無作為抽出により1学部当たり5名の教授に対してアンケート調査を実施した。製薬企業については、日本製薬工業協会を通して協力の申し出があった14の製薬会社に対してアンケート調査を実施した。なお、アンケートの調査対象期間は、2005年及び2006年の2年とした。アンケート調査の実施及びデータの集計・解析等は株式会社リサーチワークスに委託して行った。アンケート調査の内容は以下の項目である。

1) 学部調査

- ・奨学寄附金等の受領に関する事項
- ・製薬企業からの奨学寄附金
- ・財団・社団等の団体からの研究助成金
- ・委託研究としての臨床研究（治験、市販後臨床研究を含む）
- ・委託研究費（治験等の臨床研究を除く）
- ・奨学寄附金等の受領に関する公表状況
- ・奨学寄附金等の受領の制限
- ・研究に係る利益相反ポリシー及びマネジメントルール

2) 教授調査

- ・製薬企業からの奨学寄附金
- ・財団・社団等の団体からの研究助成金
- ・委託研究としての臨床研究（治験、市販後臨床研究を含む）
- ・委託研究費（治験等の臨床研究を除く）
- ・製薬企業よりの講演料
- ・製薬企業よりの原稿料

- ・製薬企業よりの特許使用料

3) 製薬企業調査

（医学部及び薬学部の研究者を対象とした以下の事項に関する設問を各社の研究、開発、PMS 及び営業部門に分けて実施。なお、学部調査との大きな違いは、委託研究費以外の奨学寄附金、講演料、原稿料、特許使用料については各部門で研究者毎に名寄せして集計を依頼したことである。）

- ・奨学寄附金
- ・委託研究としての臨床研究（治験、製造販売後の調査・試験を含む）
- ・臨床研究以外の委託研究費
- ・講演料
- ・原稿料
- ・特許使用料

なお、すべての項目について、研究者1人当たりの1件当たりの金額とその件数の記載を求めたが、1人の研究者が特定の製薬企業から受けた奨学寄附金等の総額は求めなかった。

2. 医師に対するアンケート調査

（株）プラメドに委託して、内科系医師に対し、産学連携活動と利益相反に関するインターネットアンケート調査を行った。

3. 海外の利益相反に関する規制当局等の情報

各国の規制当局等の website の検索または規制当局担当官への照会により、大学における医学的研究における利益相反の取り扱い及び医薬品の審査・評価に関する審議会、諮問委員会等の委員の利益相反の規定について調査を行った。

(倫理面への配慮)

大学、研究者、製薬企業へのアンケート調査は匿名で実施し、回答用紙には大学名、企業名、記入者名の項はなく、さらにリサーチワークス(株)とは守秘義務契約を締結の上で実施したため、個人情報に関する問題は生じない。

(株)プラメドで実施した医師向けアンケート調査についても、当方には回答者が特定できない方法で実施しており、同様に個人情報に関する問題は生じない。

また、その他の情報収集に関しても、原則的には公開情報の調査・収集・解析を行うもので、非臨床あるいは臨床実験を行わないため、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1. 大学、研究者、製薬企業へのアンケート調査

アンケート調査の取りまとめ結果を資料1及び資料2として添付した。

1.1 学部調査

全国の国公立・私立大学の医学及び薬学から無作為抽出した計43学部にアンケート票を送付し、35通(有効回答率81.4%)の回答を得た。

奨学寄附金等の受領に関する事項では、奨学寄附金の受領方法として「大学側代表口座に入金」が32学部(91.4%)と多く、「本人の口座に入金」は1学部(2.9%)のみであった。財団・社団等からの研究助成金についても「大学側代表口座に入金」が26学部(74.3%)と多いが、その割合は製薬企業からの奨学寄附金の場合より少なく、「本人の口座に入金」が3学部(8.6%)あった。委託

研究費については「大学側代表口座に入金」が32学部(91.4%)で、「本人の口座に入金」は1学部(2.9%)のみであった。

製薬企業からの奨学寄附金は、2005年では金額の合計をみると、「3億円以上」が8学部で最も多いが、2千万円未満までを合計すると、12学部と1/3余り、5千万円未満までを合計すると、17学部と半数になる。総額をみると、薬学部が低い金額の回答が多い。1件当たりの金額では、「50万円以下」が合計で3,513件と最も多く、「51万~100万円」は1,905件である。この2つの金額帯が他の金額と比較して圧倒的に多く、100万円以下の割合が高いことがわかる。

財団・社団等の団体からの研究助成金は、2005年では金額の合計をみると、「500万円未満」、「1千万~5千万円未満」、「2千万~5千万円未満」がいずれも7学部で最も多い。2千万円未満までを合計すると、ほぼ半数となる。薬学部はいずれも5千万円未満となっている。1件当たりの金額は、「50万円以下」が875件、「51万~100万円」が567件で、他の金額帯と比較して多かった。

委託研究としての臨床研究は、2005年では金額の合計をみると、「5千万~1億円以内」が6学部で最も多いが、1億円以上を合計すると、9学部となり、その割合は小さくない。医学部で比較的金額が多く全て1千万円以上である。これに対し薬学部では全て500万円未満となっている。但し、1件当たりの件数は50万円以下が殆どである。

臨床研究を除く委託研究費は、2005年では金額の合計をみると、「5千万~1億円未満」が11学部で最も多い。これについて「3億円以上」が6学部である。薬学部と医学部は件数では大きな差はないものの、金額では

差があった。1件当たりの金額は「50万円以下」が252件で最も多く、「51～100万円」も136件と多い。また「101万～150万円」の91件、「151～200万円」も88件とやや多くなっており、比較的低い金額が多いがやや分散している。

2006年の集計結果についても、2005年とほぼ同じ結果であった。

奨学寄附金等の受領に関する公表は、ほぼ半数の学部が統一した実態はないとし、財務諸表として概要のみが25-35%、紀要・報告書が15-20%であった。

奨学寄附金等の受領の制限については回答しない学部が24学部(68.6%)、「奨学寄附金の総額を申告させている」のは、6学部(17.1%)で、「奨学寄附金の限度額を決めている」と「受領に関する規定がある」という回答はなかった。

研究に係る利益相反ポリシーについては、「策定している」が12学部(34.3%)で、「策定していない」が20学部(57.1%)であり、策定している12学部を対象とした利益相反報告書についての質問では、「年1回」提出を求めているのが5学部(41.7%)、「随時」求めているのが4学部(33.3%)であった。「報告を求めている」とする学部も4学部(33.3%)あった。利益相反に関する情報管理者については、「配置している」は12学部中4学部(33.3%)にとどまっており、「配置していない」が7学部(58.3%)となっている。利益相反アドバイザーについても、「配置している」は12学部中4学部(33.3%)で、「配置していない」が6学部(50.0%)となっており、情報管理者とほぼ同じ結果であった。利益相反についての委員会などを設置

して審査にあたっているかどうかについては、「配置している」は12学部中7学部(58.3%)となっており、情報管理者やアドバイザーより多くなっている。「配置していない」は4学部(33.3%)となっている。利益相反の評価基準についての一例としては、公開株式：同一生計の親族含めて5%以上、未公開株式：同一生計の親族含めて30%以上、特許権（個人発明）：年間100万円以上などの回答があった。利益相反ポリシーとマネージメントのルールについての公開では「公開している」が12学部中6学部(50.0%)、「公開していない」が5学部(41.7%)となっていた。

1.2 教授調査

上述した無作為抽出43学部にも所属する教授の中から、さらに無作為抽出により各5名（臨床系で当該調査に関係の深いと思われる講座の教授）の計215名を対象にアンケート票を送付し、91通（有効回答率42.3%）の回答を得た。

製薬企業からの奨学寄附金は、2005年では全体で70.3%が「受けている」とし、医学部では91.3%、薬学部では48.9%であった。受領した件数をみると「2～3件」が15人で最も多く、「11～15件」も13人で多い。薬学部では「2～3件」が多く、医学部では「11～15件」をピークに分布の幅が広がっている。受領した総額については「500万～1千万円未満」の割合が高く、医学部で比較的高い金額が多くなっており、薬学部では1千万円以上の金額はなかった。1件当たりの金額では、「50万円以下」が282件で最も多い。医学部、薬学部を問わずこの傾向は同じで、1件当たりの金額はかなり低い値である。

財団・社団等の団体からの研究助成金は、2005年では「受けている」が38.5%、「受けていない」が59.3%であるが、医学部では「受けている」が45.7%であった。件数については「1件」が18人、「2～3件」が10人で、件数の低い回答者が多いが、件数が多い回答者は医学部のみである。金額の合計をみると、「200万～500万円未満」が9件で最も多い。1件当たりの金額は、「51～100万円」が29人で最も多くなっている。多くは100万円以下であり、医学部・薬学部での大きな違いもみられない。

委託研究としての臨床研究は、2005年では全体では34.1%が実施している。しかし、薬学部で臨床研究をしているとの回答はなく、全て医学部の回答者によるものである。医学部の回答者は67.4%が臨床研究を行っていた。件数については、「2～3件」が11人で最も多い。「4～5件」「6～10件」も各5人と、殆どが10件以下であった。金額の合計をみると、「200万～500万円未満」が10件、「100万～200万円」も7人と、殆どが500万円未満であった。1件当たりの金額では「50万円以下」が70件と最も多く、「51万～100万円」では20件と著しく減少した。

臨床研究を除く委託研究費は、2005年では「受けている」が24.2%、「受けていない」が73.6%となっている。学部別では医学部で28.3%、薬学部で20.0%が受けており、医学部の割合が少し高い。金額の合計をみると、「100万～200万円未満」が6人で最も多く、「50万円未満」「200万～500万円未満」も5人ずつであった。1件当たりの金額は「50万円以下」が11件、「51～100万円」14件と大半を占めていたが、1,001万円以上も3件あった。

製薬企業よりの講演料については、2005年では全体で56.0%が「受け取っている」としている。受領の有無については、学部で差があり、医学部では80.4%が受け取っているが、薬学部では31.1%であった。件数については「2～3件」が14人、「6～10件」が13人でほぼ同じである。薬学部は3件以下が多いが、医学部では「6～10件」が最も数が多かった。総額については、「50万円未満」が22件で最も多く、100万円未満が15件で、全ての回答者が500万円未満であった。なお、1件当たりの金額はほぼ全てが「50万円以下」であった。

製薬企業よりの原稿料については、2005年では「受け取っている」が14.3%に過ぎず、医学部では21.7%、薬学部では6.7%であった。件数については「2～3件」が7人、全てが10件以下であった。総額については、「50万円未満」が9件、100万円以下が3件、101万円以上は1人のみであった。なお、1件当たりの金額はほぼ全てが「50万円以下」であった。

製薬企業よりの特許使用料は、2005年では、医学部の1人のみが受け取っており、件数は6～10件、総額は50～100万円、1件当たりの金額は50万円以下であった。

2006年の集計結果についても、2005年とほぼ同じ結果であったが、2006年の特許使用料の回答者はいなかった。

最後に、製薬企業から「奨学寄附金」「委託研究費」などで、教授1人が受領した金額を合計すると、2005年度、2006年度とも「500万円未満」の割合が最も多くなっているが、薬学部の教授は受領なしと「500万円未満」がほぼ同数、医薬部の教授の場合は、2005年では「500万～1,000万円未満」が最も多

く、2006年では「1,000万～1,500万円未満」が最も多いという結果であった。なお、医学部の場合は2～3名の教授が3,000万円を超えていた。

製薬企業からの教授1人当たりの総受領額の分布は、2005年では医学部の教授で500万円から1,000万円未満が3割強でピークを示し、2,500万円までに約9割程度が含まれたが、薬学部の教授では500万円未満が5割を超え、約4割の教授は未受理であった。この傾向は2006年もほぼ同様であった。

1.3 企業調査

製薬企業13社を対象として、研究部門、開発部門、PMS部門、営業部門のそれぞれに調査票を送付した。近年合併し、旧会社ごとに集計を行なっている場合には旧会社ごとに送付しているため、合計では60票を送付し、50通（有効回答率83.3%）の回答が得られた。

2005年度の奨学寄附金の交付については、全体で「交付している」が50件中35件（70.0%）となっており7割が交付していた。部門別では「研究部門」と「営業部門」で支給している割合が高い。奨学寄附金の交付総件数をみると、「50人未満」が15件で最も多い。しかしながら「500人以上」も9件と多く、部門別では「500人以上」は「営業部門」が多く、「50人未満」は「研究部門」と「開発部門」が多くなっている。総額についてみると、「5千万円未満」が15件で最も多い。交付人数同様、「研究部門」「開発部門」で金額が低く、「営業部門」で高い傾向となっている。1人当たりの金額と件数についてみると「51万円以下」が5672件と最も多く、「51万～100万円」が3627件、「151万～200万

円」が711件の順であった。

2005年度の臨床委託研究については、全体で「委託している」が50件中28件（56.0%）で、「開発部門」と「PMS部門」で委託している割合が高い。委託している対象の研究者数では「50人未満」が6件と多いが、「不明」が18件あった。総額についてみると、「5千万円未満」が4件と最も多いが、「不明」が18件あった。1課題当たりの金額と件数についてみると「50万円以下」が最も多い。回答件数が限られており、明確な傾向とはいえないものの「PMS部門」で比較的低い金額が多かった。

2005年度の委託研究（臨床研究を除く）については、全体で「交付している」が18件（36.0%）と、4割程度にとどまっている。研究者数は13件が50人未満で、金額についても「5千万円未満」が11件と多く、その他には「5千万～1億円未満」が2件のみとなっている。1課題当たりの金額と件数についてみると「51万～100万円」が19件と最も多いが、400万円以下に広く分布している。また、1001万円以上も4件あった。

2005年度の講演料の支払については、全体で「支払っている」が36件（72.0%）で約3/4、部門別では「PMS部門」で支払っている割合が低い。研究者数では、「50人未満」が16件でもっとも多く、「500人以上」が9件で2番目に多い。部門別では「500人以上」は「営業部門」が多く、「50人未満」は「研究部門」と「開発部門」が多くなっている。1人当たりの金額と件数についてみると「51万円以下」が最も多く、「51万～100万円」が312件あるが、101万円以上支払っているのは「営業部門」のみとなっている。

2005年度の前稿料の支払については、

全体で「支払っている」が15件(30.0%)で約1/3で、部門別では「営業部門」で支払っている割合が高い。他の部門はいずれも2割以下となっている。1人当たりの金額と件数についてみると「50万円未満」が384件で最も多くなっている。51万円以上支払っているのは「営業部門」のみの3件だけであった。

2005年度の特許使用料の支払については、全体で「支払っている」のはわずか4件(8.0%)であった。部門別では「営業部門」で2件支払っているが、その他の2件の部門は不明である。特許料を支払っている4件の金額は「5千万円未満」「1億～2億円未満」「2億～3億円未満」が1件ずつとなっており、残りの1件は不明である。1人当たりの金額と件数は、「501万円以上」が5件、「51万～100万円未満」が1件となっている。

2006年の集計結果についても、2005年とかなり類似していたが、以下の部分では差異が見られた。2006年の委託研究(臨床研究を除く)については、「51万円以下」が39件と最も多く、300万円までの間に広く分布し、1001万円以上も11件であった。2006年の特許料を支払っている6件のうち5件はいずれも「50人未満」で、残りの1件は不明である。特許料を支払っている6件の金額は「5千万円未満」が3件、「5千万円～1億円未満」「2億～3億円未満」が1件ずつ、残りの1件は「不明」である。1人当たりの金額と件数では、「501万円以上」が5件と多く、「50万円以下」、「301万～350万円未満」と「451万～500万円未満」が1件、「51万～100万円未満」が2件であった。

2. 医師に対する産学連携に対するアンケート調査

(株)プラメドのwebアンケートシステムを利用して、600名にアンケート調査の案内を行い、有効回答数は153であった。

回答者の専門領域は、内科系の各領域に渡っていた。また、回答者の所属は、民間医療機関が約4割で一番多く、次いで、国公立大学附属病院、公立・公的医療機関であった。

医学研究のための産学連携活動については、50.6%が「是非必要である」、32.9%が「やや必要である」と、必要性を指摘する回答が多かった(図1)。

企業から大学などへの奨学寄附金の必要性については、44.4%が「是非必要である」、37.1%が「やや必要である」との回答であった(図2)。

企業から研究を実施する医師に研究資金提供があった場合に、研究結果に企業寄りのバイアスが生じると考えるかとの設問については、「非常にバイアスが生じると思う」が24.2%、「ややバイアスが生じると思う」が51.6%であったが、「どちらとも言えない」(17.9%)、「あまりバイアスは生じないと思う」(5.9%)との回答もあった(図3)。

企業から研究を実施する医師に研究資金提供があった場合に、審議会などで企業寄りの判断を行うとのバイアスが生じると考えるかとの設問についても、「非常にバイアスが生じると思う」が24.2%、「ややバイアスが生じると思う」が47.1%であったが、「どちらとも言えない」(20.0%)、「あまりバイアスは生じないと思う」(6.5%)との回答であった(図4)。

企業から研究を実施する医師に研究資金提供があった場合、いくら以上の金額で研究者の判断に影響が生じるとの設問については、「金額によらない」が31.5%だった

一方で、100万円以上が21.7%、1000万円以上が8.6%など、比較的高額の金額の回答も多かった(図5)。

企業から研究資金を受けた医師が判断の中立性を保つためにどのようなことが必要かとの設問(複数回答可)に対しては、「第三者機関での審査」(79.1%)が多く、次いで、「企業からの資金額の公表」(32.0%)、「企業からの資金額に上限を設定」(18.3%)、「特に必要ない」(7.2%)であった(図6)。

3. 海外の利益相反に関する規制当局等の情報

3-1 臨床研究に関する利益相反指針(米国)

1999年のケルシンガー事件を契機に、米国保健省(HHS)の公衆衛生・科学局(PHS)は、2001年にHHSが実施又は助成する臨床研究に対して「臨床研究における金銭的關係：金銭的利益及び被験者保護の問題に対処するときに研究施設、臨床試験責任医師、IRBが検討すべき事項」のガイダンス草案を発表してパブリックコメントを求め、2004年には「被験者を対象とする研究における金銭的關係及び利益：被験者保護に関するガイダンス」として発表した。HHSのガイダンスでは、大学の研究施設に、金銭的な利益が存在するときに被験者の保護と監視を字機関の方針で強化する責任を持っていることを国民や政策立案者に示すように求めている。

一方、米国医科大学協会(AAMC)は、2000年10月に臨床研究における金銭的利益相反に関するタスクフォースを設置し、2001年12月に「被験者の保護、社会的信頼の確保、研究発展の推進：ヒトを対象とする研究における個人の金銭的利益の監視に関するポリシー及びガイドライン」を発表した。このガ

イドラインでは、「研究における著しい金銭的利益」として、コンサルティング、講演、出張等の名目で支払われ、かつ、合理的な研究費に直接関連しない研究費コンサルタント料、謝礼金の総額が年間1万ドルを超える場合、金銭的利益を有する会社が上場していない場合はストックオプションを含む株式保有、金銭的利益を有する会社が上場している場合、1万ドル又は全体の5%を超える株式の所有、特許料、企業の役員等(報酬の有無を問わない)を挙げている。ポリシーでは、利益相反委員会の設置、ポリシーの明文化、モニタリング、参加研究者による報告、監督者に対する報告、技術移転契約により生じる著しい金銭的利益の審査、著しい金銭的利益の開示、罰則などを定めている。

また、全米大学協会(AAU)は、2001年に「個人及び研究施設の金銭的利益相反に関する報告」を発表しており、個人の利益相反を管理するためのガイドラインとして、一般にヒトが関わる研究では関連の経済的利益を禁じる開示/審査プロセスを、研究施設の金銭的利益相反については常に開示する、大半の場合利益相反を管理する、公共利益又は大学の利益を保護するために必要な場合、当該活動を禁止するというアプローチを示した。

スタンフォード大学では、「教員の利益相反開示」として、「本学の活動に関連した個人的な金銭的利益関係(コンサルタント料、株式、ストックオプション、営利企業との関係など)は、金額に関係なく報告すること、被験者研究に関連する全ての個人的な金銭的利益関係を同意書中で被験者に開示すること、研究成果の公表時には、利害関係を開示すること、を求めている。利益相反については、利益相反プログラムが審査し、利益相

反の解消、管理に努めている。

3-2 医薬品の審査・評価を行う審議会・諮問委員会について

米国食品医薬品庁（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）及びカナダ保健省（Health Canada）について、主に website の検索により調査を行った。また、FDA 及び EMA については、担当官への電子メールによる照会により追加調査を行った。

1) FDA

経済的な利害の観点から、諮問委員会委員の収入や有価証券の所有について、委員が FDA に開示（届け出）することとされている。それにより、FDA が委員としての審議参加の妥当性を判断する。委員からの申し出内容は原則非公開とされるが、特定の利害については、諮問委員会の審議の際に述べられ、議事録に記録される。なお、委員の履歴書は FDA の website で公開されている。

2000 年に制定された現行のガイダンス「諮問委員会メンバー、コンサルタント、専門委員の利益相反に関する FDA ガイダンス（Waiver Criteria 2000）」では利害の種類として、委員自身、配偶者と扶養する子供等に対する個人的な関与及び個人的な経済的利益、委員が監督又は属する組織に関する組織的関与及び組織的な経済的利益について対象としている。申し出の内容は、株などの投資、当該品目及び競合品目に関する雇用関係、コンサルタント、委託研究費、保有する特許、専門家としての証言、講演・著作であり、金額について、数段階に規定されている。諮問委員会への参加の可否の判断は、FDA の倫理職員により、高度の関与、中等度の関与、低度の関与に分けられ、諮問委員会への参加の

可否が決められる。例えば、株式価値が 10 万ドル以上（又は総資産の 15%以上）の場合は、高度の関与として排除され、審議される品目へのコンサルタント料は金額にかかわらず排除とされる。学部・部門長としての契約金・補助金については、30 万ドル以上を受け取り、運営管理を行う場合は、中～高度の関与として排除となる。

このように、現行ガイダンスでは、利害の程度とそれに応じて取るべき行動を一連のテーブルで示していたが、煩雑で分かりにくいため、2007 年 3 月に諮問委員会参加の決定プロセスを簡略化したガイダンス案「一般市民、FDA 諮問委員会メンバー、FDA 職員のための、利益相反の有無と FDA 諮問委員会への参加可否の決定に関するガイダンス草稿」が示されている。ガイダンス案では、諮問委員会参加の決定プロセスを 6 段階のフローチャートで示しており、原則として、諮問委員会決定により影響を受ける企業から過去 1 年以内に 5 万ドル以上の不適格な経済的利益を受けている場合には諮問委員会に参加できないこと、5 万ドル以下の場合、参加によるメリットが利益相反のリスクを上回る場合には参加できるが、議決権は与えられないこととなっている。配偶者と未成年の子供も経済的利益の検討の対象とされている。

また、ガイダンスの適用範囲、用語の定義等でガイダンスからは不明確な点については、電子メールで照会した。ガイダンスの概要と照会事項の回答については、別添を参照されたい。

なお、昨年 10 月より施行された FDA 改正法（FDA Amendment Act: FDAAA）では、諮問委員会に FDA がどのように対処すべき

かを定めた条項が新たに追加された。この条項では、FDA 諮問委員会の委員またはその近親者が審議の結果によって影響を受け得る金銭的利益がある場合に、委員が諮問委員会の審議に参加することを禁じている。ただし、諮問委員会にとって重要な専門能力を確保するためにやむを得ない場合には、FDA はその禁止事項に対して適用免除を付与することが認められている。本法律では、一年間に FDA が発行できる適用免除の数に上限を設けている。また、追加された条項には、諮問委員会に任命する際に FDA が潜在的な利益相反を審査する義務、情報公開に関する規程、情報公開に関する規程などが記載されている。

米国科学アカデミー医学研究所 (IOM) による報告書「医薬品の安全性の将来 (The Future of Drug Safety)」^{6) 7)}でも、諮問委員会の透明性、利益相反について触れられており、これも踏まえて 2007 年 10 月に出されたガイダンス草稿「諮問委員会メンバーの金銭的利益情報及び適用免除 (Waivers) の公開」では、諮問委員会委員が有する経済的利害関係のうち、利益相反をもたらすものについての公開方法の改善が提案されている。このガイダンス草稿では、全ての委員に対して適用免除を得た利害関係の公表を義務づけ、公開制度の透明性と一貫性を強化するよう提案している。

2) EMEA

審議会委員については、2005 年に改訂された EMEA 行動規範 (EMEA/6470/03/2368) の付属書 1 で、「利益相反に関する EMEA のガイダンス」が示されている。ここでは、委員が公平に活動することを確保するため、委

員に、自身の直接的、間接的な利害関係 (金銭的利益、製薬企業での業務、製薬業界との関係) を、EMEA に自発的に申告するよう求めている。申告は EMEA の任命の前に行い、登録される必要がある。利害関係については、年次報告を行い、変化が生じた場合には速やかに申し出ることとされている。申告内容については、EMEA の website で公表され、また、利害について、審議の際に委員が申し出を行い、記録される。具体的な取り扱いについては、2006 年に「管理委員会及び科学諮問委員会の委員、並びに EMEA 専門委員のための利益相反に関する方針」(EMEA/H/3165/03/Rev2) 及び「EMEA 科学諮問委員会メンバー及び EMEA 専門委員の利益相反の取り扱いに関する手続き」(EMEA/H/5475/04/Rev1 Final) として示されている。EMEA は科学的専門職員からなる判定員会 (DIAG) を設け、委員の出身、利害の種類 (個人的利害、組織的利害) を勘案した利害関係のリスク分類に従って 3 段階に分類する。家族については報告対象とされていない。高度の利害関係レベルとしては、製薬企業と競合企業からの 5 万ユーロを超える経済的利害関係、過去 1 年以内の当該品目又は競合品目へのコンサルタント・雇用・治験責任医師としての関与、特許保有が、中等度のリスクレベルとしては、5 万ユーロ以下の経済的利害、過去 1～5 年間の当該品目又は競合品目へのコンサルタント・雇用・治験責任医師としての関与、過去 1 年以内の当該品目又は競合品目への治験担当医師としての関与が、低度の利害関係レベルとしては、過去 5 年以上前の当該品目又は競合品目へのコンサルタント・雇用・治験責任医師としての関与、過去 1 年以上前の当該品目又は競合品

目への治験担当医師としての関与などが挙げられている。審議会参加の可否の判断はリスクレベルに応じて3段階に分けられ、リスクレベル3では EMEA の活動に原則参加不可、リスクレベル2では特定の品目・薬効群に関する審議では質疑参加は認めるが最終報告書作成や採決には関与不可（ガイドライン等の一般事項については可）、リスクレベル1では全ての活動に参加可能としている。

ガイダンスの概要及び担当官への照会事項については別添を参照されたい。

3) カナダ保健省(Health Canada)

カナダ保健省は、諮問委員会規程の中で「利害の対立に関するカナダ保健省の方針」を定めている。委員会コーディネーター (Committee Coordinator) は、利害の対立に関して一次レベルの意思決定権を有する者であり、さらに高いレベルでの決定がいつ必要であるかを判断することができる。委員の陳述書は、委員会コーディネーターに送付され、チェックされるが、秘密は保持される。陳述の際のチェックリストには、委員及び配偶者、近親者の活動として、企業投資（自己決定型でない投資信託または登録済みの退職貯蓄制度を除く）、過去、現在および潜在的な契約、助成金および/または献金、起こり得る契約に関する保留中の交渉、謝礼などの個人所得源、製造業者への助言または製造業者との密接な関係、高額な贈物および厚遇、旅費の提供、研究支援/資金援助、委員会の指令に関する臨床試験における治験責任医師としての参加、委員会の指令に関する製品のプロモーション、出版物、公式声明、ロビー活動、特別利益集団のメンバー資格、裁判所における専門家証言、機密情報の利用、偏見に関する妥当

な懸念を生む利害関係または活動、が挙げられている。研究支援/資金援助についての明確な基準は、調査した範囲では明示されていないが、「高額な贈物」については、1000 カナダドルを超えるとの説明がなされていた。この陳述に基づき、カナダ保健省で、「利害の対立はない」、「軽微な利害の対立がある」、「利害の対立がある」に区分する。

3-3 薬価決定に関与している海外の機関

フランスについては、高等保健機構(HAS)の専門委員会である La Commission de la transparence (透明性委員会)を、ドイツに対しては、Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG: 保健医療における質と経済性研究所)を対象に、担当者へ電子メールにより照会を行った。

1) フランス

透明性委員会は、保険償還医薬品の登録申請、登録更新申請及び登録条件の修正について、意見具申を行う機関である。委員会、作業部会の委員は、自身の独立性を危うくする利権を持つことは許されず、違反した場合には、刑法第 432-12 条による刑罰（禁固5年及び罰金 75,000 ユーロ）に処されることになる。利益相反の防止のため、委員等は、審査対象となりうる医薬品の会社や業界団体等との関係を記載した申告書を、医薬品評価部に提出する。委員の関係する機関への間接的利権も対象となる。申告書は HAS の website で公開される。評価中の製品の製造元もしくは競合企業の資本の 5%以上または 5,000 ユーロ超の資本参加、これらの企業との雇用、コンサルタント、治験総括医師、専門家報告書や販促記事の執筆、販促目的での

講演会での発言などの関係、所属機関の責任者として大量の資金供給を受けること、評価中又は競合する製品の製造元の責任ある被雇用者との近親関係、特許・著作権の所有は、重大な利権とされる。委員会の開催に先立ち、検査官が審査案件の利益相反について現状を調べ、委員長へ報告する。委員長は利益相反のある者の参加を制限又は除外するかを決める。恒常的に利益相反の状況にある委員は、HASの合議体により、「行政決定による解職」を宣告される。

照会した範囲では、「大量の資金供給」の具体的な基準は示されなかった。

2) ドイツ

IQWiGは、薬価そのものの算定ではなく、「社会保険における予算編成についての規則」に基づき、薬物療法や診断検査の有用性及び危険性を評価するための調査研究を行う独立非営利機関である。外部専門家は、ドイツ社会法Vに基づき、潜在的利益相反をIQWiGに申告することとされている。申告が求められているのは、雇用関係、コンサルタントとしての役割、会議参加や専門家意見に対する支払い、研究活動に対する金銭的支援、旅費等の支援、株式の所有、個人的関係等である。透明性の確保のため、潜在的利益相反について、最終報告書の付属文書の表として公開されるが、支払いの総額については開示されない。照会した範囲では、潜在的利益相反の金額の上限に関する規程は示されなかった。

D. 考察

大学へのアンケート調査は国公立・私立大学の医学及び薬学部のおよそ3分の1を対象におこなったが、有効回答率が81.5%と大変

高い結果が得られた。これは文部科学省の協力の賜物と考えられる。教授調査についても42.3%と比較的良好な回収率であったと判断出来る。

学部調査による1件当たりの奨学寄附金額は、「50万円以下」が最も多く、100万円までに殆どが含まれ、この結果は教授調査並びに企業調査でも同じ結果であった。こうしたことから、1件当たりの奨学寄附金は殆どが100万円以下と考えられる。また、企業調査では部門単位で名寄せして集計しているが、結果は同じであり、1人の研究者が1つの企業から受けている奨学寄附金は100万円以下が殆どであることが確認されたと判断した。

学部・教授調査による1件当たりの財団・社団等の団体からの研究助成金額も、100万円までに殆どが含まれ、奨学寄附金の場合と同様に100万円以下が殆どであることが判明した。

一方、委託研究としての臨床研究費は殆どが医学部で、学部・教授調査による1件当たりの金額は50万円以下が圧倒的に多く、これは殆どが治験に関わる費用と推定される。名寄せ作業をしている企業調査でも同様の結果であった。

臨床研究を除く委託研究費については、学部・企業調査ではほぼ同様の結果であったものの、上述した他の研究費の1人当たり又は課題当たりの金額分布について、明確に異なったパターンを示した。すなわち、最大値は「50万円以下～100万円」であったが、200万円から400万円付近まで広く分布し、特に1,001万円以上のものも相当数あった。一方、教授調査の結果もかなり類似のパターンを示した。

製薬企業よりの講演料については、教授

調査では5割の教授が受け取っているものの、医学部では8割、薬学部で3割と大きな差があったが、1件当たりでは100万円以下が殆どで、企業調査でも1人当たり100万円以下との結果であった。また、製薬企業よりの原稿料については、受け取っている教授が14%と少なく、医学部が2割、薬学部が数%で、殆どが1件当たり、又は1人当たり50万円以下であった。特許使用料については、件数も少なく、個別で金額も大きくことなることが確認された。

試みに2005年の奨学寄附金、臨床委託研究費、非臨床委託研究費について、1人当たりの金額の75%タイル値を概算計算した。金額はそれぞれ53万円、86万円、267万円となった。原稿料と講演料は年間合計金額が殆ど50万円以下のため、合計で50万円とし、臨床研究費はほぼ医学部だけであるため、医学部教授のみに加算した。その結果、医学部教授1人が年間1製薬企業から受取する75%タイル相当額は約465万円、薬学部教授1人が年間1製薬企業から受取する75%タイル相当額は約370万円となった。

研究に係る利益相反ポリシーを策定している学部は約3割で、そのうち利益相反に関する情報管理者を配置しているのは約3割、利益相反アドバイザーを配置しているのも約3割であった。利益相反についての委員会などを設置して審査にあたっているのは約6割で、利益相反ポリシーとマネジメントのルールについて公開しているのは5割であり、現時点では利益相反に対する対応が始まったところであると考えられる。

医師に対するアンケートでは、産学連携活動や奨学寄附金の必要性については多くの支持を得ていたが、資金提供を受けている

場合の研究結果や審議会判断については、バイアスを生じるのではないかとの意見が多かった。一方、判断に影響を与える金額水準については、金額によらないとする意見が約3割ある一方で、1,000万円以上が8.6%、5,000万円以上が2.0%など、まちまちであった。中立性を保つための手段としては、第三者機関での審査が多い一方、企業からの資金額の公表、企業からの資金額に上限を設定するとの意見は少なかった。ただし、この調査では、回答率が25.5%と低く、産学連携活動に特に関心の高い医師が中心に回答している可能性についても考慮する必要がある。

各国の規制に関する情報では、まず、米国での研究に関するガイドラインは、各大学がポリシーを定め、各大学に設置された利益相反委員会で研究者の利益相反の状態を把握し、管理するという姿勢で、個人の利益相反、立場(株式、兼業、ストックオプションなど)については規制がされていたが、研究費として提供される資金については研究費の上限を決めるものではなかった。これは、個人の直接の利得となる株式や地位、権利とは異なり、研究費は、供給元を明らかにすれば、金額の多寡が問題になる性質のものではないとの考え方を示しているものと思われる。

一方、審議会等のガイドラインでは、本人及び配偶者等を対象とした雇用や株式所有などの立場の制限に加えて、研究資金の上限を何らかの形で定めるとともに、透明性の観点から審議の際又は事前にwebsiteで開示するというものが多かった。これは、独立して行う大学の研究と異なり、審議会等では、限られた人数での審議での結論が承認可否などの行政決定に直接結びつくという、審議会委員の社会的立場を考慮したものと思われる

る。

E. 結論

国公立・私立大学の医学及び薬学部の一部、それに所属する教授の一部、及び一部の製薬企業を対象に奨学寄附金等に関するアンケート調査を実施した。奨学寄附金、財団・社团等の団体からの研究助成金、臨床委託研究費については、1件当たりまたは1人の研究者当たりの金額は殆どが100万円以下であった。臨床研究を除く委託研究費については、50万円以下～100万円の件数が最大であるものの、200万円～400万円と広く分布し、1,000万円を超える場合も見られた。製薬企業からの講演料・原稿料は1人当たりそれぞれ100万円・50万円以下が殆どのである。1教授当たり1製薬企業からの年間総受領額を75%マイル値として試算すると医学部教授で約465万円、薬学部教授で約370万円となった。また、各大学における利益相反ポリシーについては現在対応が始まったところであると考えられる。

産学連携活動に関する医師に対する調査では、産学連携活動や奨学寄附金の必要性を認める意見が多い一方、研究結果や審議会活動への影響を危惧する意見が多かった。その対応策として、金額の公表や上限設定よりも、第三者委員会による審議をあげる意見が多かった。

海外の利益相反の取り扱いについて、大学では大学内の利益相反委員会での管理を行っていた。審議会等では、企業との雇用等の立場の制限に加えて、研究助成金の上限の設定、利益相反関係の公開などの措置を行っていた。

F 研究発表

なし。

G. 知的所有権の取得状況

なし。

H. 参考文献

1. 三瀬朋子.: 医学と利益相反. 弘文堂 (2007)
2. Bell CM, Urbach DR, Ray JG, Bayoumi A, Rosen AB, Greenberg D, Neumann PJ.: Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *BMJ*. (2006) 332: 699-703
3. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O.: Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. (2003) 326: 1167-70
4. International Committee of Medical Journal Editors: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication <http://www.icmje.org/>
5. van Kolschooten F.: Conflicts of interest: can you believe what you read? *Nature*. (2002) 416: 360-3
6. Committee on the Assessment of the US Drug Safety System (Author), Alina Baciuc, Kathleen Stratton, Sheila P. Burke (Editor): *The Future of Drug Safety: Promoting*

and protecting the health of the public.

National Academies Press; 1 edition:

(February 28, 2007)

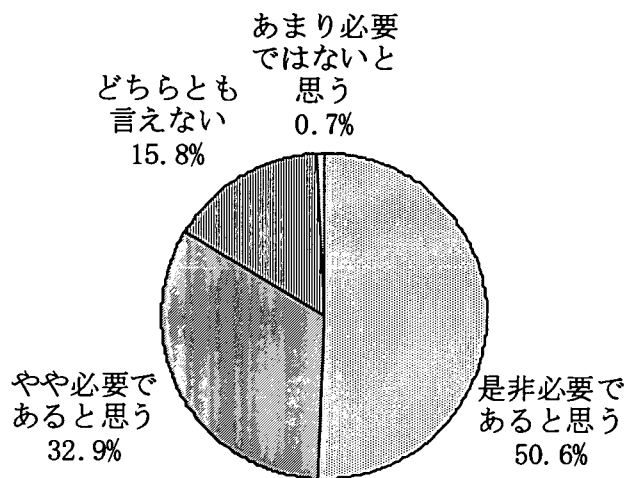
7. 米国アカデミー・医学研究所(著)、NPO
法人日本医学ジャーナリスト協会(監
訳): 医薬品の安全確保システム FDA
薬事規制改革への25の提言. じほう
(2008年2月)

表1 主要学術雑誌での利益相反ポリシーの例

雑誌名	著者は経済的利益を開示するよう求められているか	開示陳述書は査読者に示されているか	開示陳述書は公表されているか	査読者に対するポリシー	論説・総説に対するポリシー	編集者のルール
British Medical Journal	はい	論文が査読に回される前に受け取ってれば、はい	はい	相反する利益の宣告を求める。もし編集者が相反関係を認めた場合は他の査読者を探す	研究論文と同様	編集者は利益の宣告を求められる。利益関係のある論文の意志決定には加わらないよう求められる
Journal of the American Medical Association	はい	いいえ	はい	相反する利益の宣告を求め、バイアスを起こす可能性のある場合は、不適任とする	研究論文と同様	編集者と編集委員会のメンバーは経済関係の開示陳述書への署名を求められる。利益関係のある論文の意志決定には加わらないよう求められる
Lancet	はい	現在、執筆要項で求めているように原稿に陳述書があれば、はい	編集者が相反関係が存在する可能性を認めた場合は、はい	相反する利益の宣告を求める。編集者が相反関係を認めた場合は除外する	研究論文と同様。ただし、編集者は利益関係が申告された著者への依頼を行わない事がある。	スタッフは主任編集者に経済的利益を申告するよう勧奨する。経済的利益関係のある編集者は除外
Nature	はい	いいえ	はい	相反関係がある場合には除外するよう求める	現時点では公開ポリシーはなく、検討中である	スタッフは、潜在的利益をどのように処理すべきか判断する責任者に経済的利益を申告しなければならない
New England Journal of Medicines	はい	はい	はい	相反する利益の宣告を求める。この情報は編集者により考慮される。	利益相反のある著者は除外される	編集者には経済的利益があってはならない
Proceedings of the National Academy of Science	はい	はい	はい	相反関係がある場合には除外するよう求める	研究論文と同様	編集委員会のメンバーは、利害関係のある論文を取り扱わないよう求められる
Science	はい	いいえ	いいえ、ただしまれに編集者の裁量で例外	利害関係の開示を求められる。編集者は利害関係に気づいた場合には査読者を除外する場合がある	研究論文と同様	編集者は査読者と同じガイドラインに従うことを期待される

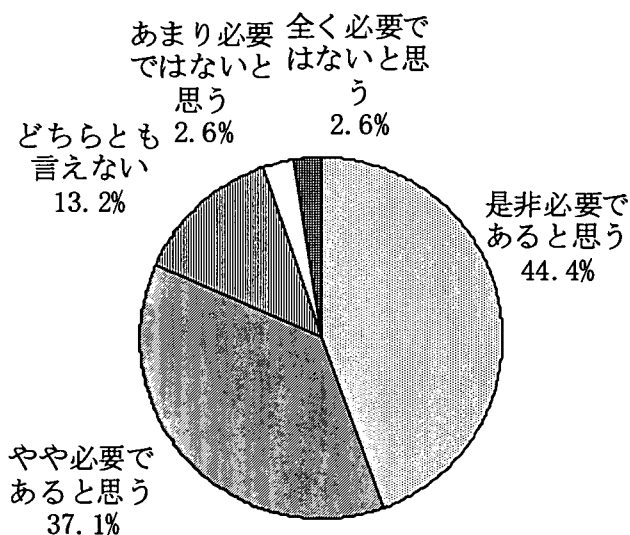
Nature 416:360-3.(2002) Can you believe what you read? Frank van Koffshooten (News feature)

図1 あなたは医学研究のために産学連携活動は必要と考えますか。(回答は1つ)



n=152

図2 企業から大学などへの奨学寄附金(研究、教育の目的のために特に用途を限定せずに教授等に対して行われる寄附による資金)は研究、教育活動に必要と考えていますか。(回答は1つ)



n=151