

III 臨床研究としての創薬研究 「臨床研究法と創薬、利益相反」

井上悠輔（東京大学医科学研究所公共政策研究分野准教授）

はじめに

臨床研究法の成立の背景の一つには、医薬品試験をめぐる製薬企業と複数大学の研究者との不透明な役割分担およびデータ不正が問われた事件の存在がある。創薬研究において産学連携が不可欠であることは論を俟たないが、両者の関係のあり方を考えるうえで、「利益相反」をめぐる議論も回避しがたい課題である。

1. 創薬と利益相反

「利益相反」は *conflict of interest* に充てた訳語とされる。医療・医学の文脈では、医療者・研究者としての本来の責務の忠実な遂行（例えば患者の治療、公正な研究の推進と誠実な報告、将来を担う医療者の育成）に影響を及ぼす「利害関心」が存在する状況を指す。端的に言えば、こうした職務の遂行を脅かすような誘因や圧力が存在することであり、以下、医療者・研究者自身やその近親者の有する個人的な利害関係に起因して、研究活動の進行や結果に影響が生じる状況を中心に取り上げる（このほか、所属機関・団体自身が、外部との利害関係により意思決定やその運営方針に影響を受ける状況を指して、組織利益相反ということがある）。

典型的な影響の事例として、研究テーマの設定や優先付け、データ解析の実務、研究成果の公開の有無や時期などに、研究資金の提供を行った企業や団体が影響力を行使し、成果の中立性や客観性が歪められたり、被験者・患者保護が軽んじられたりする危険がある状況が指摘されている。例えば、科学的な仮説を検定するための研究・試験の体裁をとりつつ、製品の宣伝材料に有利なデータの取得に関する強い意図を有した寄付や研究連携の事例が報告されている（*seeding trial*、種まき試験と称される）。ここでは、テーマの設定や試験のデザイン、公表される内容や時期（そもそも公表されるかどうかも含め）に、資金や労務支援の提供者の意向が強く反映される危険が皆無ではない。

なお、「利益相反」というと、こと産学連携の文脈を念頭に議論されることが多い。ただ、研究者や研究機関の活動に影響を及ぼす要因は産業活動にとどまるものでは本来ない（たとえば、研究者間の利害関係が研究やその評価に影響することもあるだろうし、公費研究などにおいて資金提供元の省庁が研究者の判断に影響を及ぼすこともありうるだろう）。他にも製薬企業と患者団体との利益相反、研究計画を審査する倫理審査委員会委員の利益相反などが問題視されているが、本稿では詳述しない。

2. 日本における研究開発と利益相反管理

日本では、90年代後半より、アメリカの動向なども参考にしつつ、産学連携活動が国の政策として進められてきた。1998年には「大学等技術移転促進法」（いわゆる TLO 法）が成立し、大学などから生じた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することが示された。また、2000年の人事院規則改正によって、「研究成果活用企業役員兼業」が解禁された。これは当時、公務員であった国立大学研究者の企業役員兼業を可能とするものであった。ただ、その条件として「公務の公正性及び信頼性の確保に支障が生じないこと」「その職員の占めている官職と当該営利企業との間に特別な利害関係又はその発生のおそれがないこと」「職務の遂行に支障がないこと」が示されている点は、今日の利益相反の観点からも興味深い。この他にも、産業活力再生特別措置法（1999、「日本版バイ・ドール法」とも）、産業

技術力許可法（2000）、知的財産基本法（2002）と、産学連携の促進や研究機関による知的財産管理を後押しする施策が次々と打ち出された。これら一連の動きは、科学技術基本法を根拠として日本の科学技術振興の基本方針を示す「科学技術基本計画」にも如実に表れている。

一方、大学における不透明な資金管理に絡んだ報道を契機として、利益相反を管理するための具体的なルール作りの必要性の認識が広まった。各大学・教育研究機関の一部には利益相反を自主的に管理する動きがあったが、取り組みが本格化したのは、主に研究助成を行う省庁の主導によって利益相反の管理を促す諸文書が公表されてからである。2006年には、文部科学省より「研究者が安心して、自由に質の高い臨床研究を推進することのできる環境の醸成」を目的としてガイドライン（「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」モデル）が示された。2008年には、インフルエンザ治療薬をめぐる報道を契機に、「公的研究である厚生労働科学研究の公正性、信頼性を確保するためには、利害関係が想定される企業などとの関わり（利益相反）について適正に対応する」目的として、指針が示された（「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」）。各省庁より示される研究倫理指針にも、被験者保護の観点から利益相反に関する規定を示しているものがある。例えば、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（2014年、文部科学省・厚生労働省）は、研究計画に参加する研究者が有する利益相反についての研究責任者による把握、研究対象者への説明を求めている。薬機法に基づいて実施される治験では、治験審査委員会の委員構成への配慮が示されている。

各種研究者団体における動きもある。代表的なものが日本医学会のものであり、ここがその所属する日本の主要医学系学会に向けて、利益相反の管理に関する指針案モデルを提示している（「日本医学会 COI 管理ガイドライン」）。職業団体としては、日本医師会が、その指針（「医師の職業倫理指針」）において、従来の「医療関係業者との関係」についての規定（「医薬品などの医療資材購入の採否や使用については、業者との個人的利益関係を優先させてはならない」）に、2008年の改定で新たに「臨床研究に係る利益相反」を追加し、「金銭的な利益やその他の関連する利益（地位や利権など）の情報を自己申告により組織内で適切に開示し、臨床研究の実施やその成果の普及・提供を適正に行う」ことを求めている。

産業界側の動きも注目される。従来、日本の医薬品や医療機器の業界においては、今日的な利益相反としてというより、公正競争の規制の観点から排除すべき誘引を特定する趣旨で、国の監督のもと、各業界組織の取り組みが先行してきた。医薬品では、医療用医薬品製造販売業公正取引協議会による「医療用医薬品製造販売業公正競争規約」がある。規約はそれぞれの業界団体より策定されるが、一方で法的手順ののっとり国（公正取引委員会、後に消費者庁が加わる）の認定を受けるという特徴を有している。しかし、特定の医療品の使用に関係する景品の提供や、機器の購入に伴う「手術立ち会い」などの診療補助の問題は、こうした枠組みができた後も度々指摘されてきた。2011年には、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」を採択し、資金提供に関する情報公開を会員企業に呼びかけている。

3. 臨床研究法における「利益相反管理」

臨床研究法は、利益相反の管理の対象となる関係性は、「特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者及びその特殊関係者の当該特定臨床研究に対する関与」（以下、関与）と表現する。具体的には、「医薬品等製造販売業者等による研究資金等の提供その他の関与」「研究に従事する者（当該研究責任医師、研究分担医師及び統計的な解析を行うことに責任を有する者に限る。）及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者への寄附金、

原稿執筆及び講演その他の業務に対する報酬の提供その他の関与」がその内容とされる（同法の施行規則第21条）。「その他の関与」の範囲は明確でないが、例えば、厚生労働省が示す「臨床研究法における利益相反管理ガイドンス」によれば、こうした医薬品等製造販売業者等からデータ管理、モニタリング、統計・解析又は監査に関する役務の提供（無償の場合も含む）を受ける場合にも言及がある。

医薬品等製造販売業者等には、研究資金等の提供に関する情報等の公表が求められる（同法の33条）。一方、医師をはじめとする研究の実施者も多くの手順が求められる。

まず、特定臨床研究を実施する者は、当該特定臨床研究の対象者に対してあらかじめ行う説明において、「医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者から研究資金等の提供を受けて実施する場合」において、上記の「関与」に関する説明をすることが規定されている（同法の第9条、第32条、施行規則の第46条）。

ただ、こうした被験者の募集に至る前に、それぞれの計画における「関与」が適切に管理されているか、「臨床研究審査委員会」に先行して各医療機関（実施医療機関の管理者又は所属機関の長）が主体となって「確認」する段階が入る。ここでは、「利益相反管理基準」「利益相反管理計画」（以下、それぞれ「管理基準」「管理計画」）に特徴づけられる、一連の手続きが存在する（以下の①～④）。まず、「管理基準」は、研究責任医師が上記のような「関与」についての適切な取り扱いの基準を定めることとなっている（①）。このように研究責任医師が設定した「管理基準」を「実施医療機関の管理者又は所属機関の長」は「確認」して、その結果を記載した報告書（助言、勧告その他の措置が必要な場合にあつては、当該措置の内容を含む）を研究責任医師に戻す（②）。このように利益相反管理については、上記の臨床研究審査委員会の有り様とは対照的に、所属機関による管理が前面に出る点の特徴である。研究責任医師は、この報告書の内容も踏まえ、上記の「関与」についての適切な取扱いの方法を具体的に定めた「管理計画」を作成し（③）、「管理基準」と共に、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこととなっている（④）。なお、多施設共同研究として実施する場合には、「研究代表医師」が作成した実施基準をもとに、「関与」について各機関で「確認」がなされることになる。

研究の実施者が、医薬品等製造販売業者等と締結する特定臨床研究についての研究資金等の提供に関する契約においては、こうした「利益相反管理基準」「利益相反管理計画」が含まれる必要がある。研究開始後、研究責任医師は、これら「管理基準」「管理計画」に基づいて、「関与」を適切に管理しなければならない。

一方、こうした手続き面での議論とは別に、実務的には「適切な管理」（施行規則の第21条）の一環としての、利害関係者による研究への参画範囲のあり方が論点になりうる。この議論は、先述の「臨床研究法における利益相反管理ガイドンス」の中の「利益相反管理基準」において、以下のような「原則」と「例外」として示されている。まず、以下のような関係を医薬品等製造販売業者等との間で有している場合、その医師は研究責任医師から外れることが原則とされる。すなわち、研究対象の製品の製造販売元の企業との関係において、「その企業の寄附講座に属し、給与を得ている場合」「その企業から年間合計250万円以上の利益」「その企業の役員に就任」「その企業の一定割合以上の株式保有」の場合、あるいは、研究対象の製品との関係において、当該製品に関係する特許権を保有、あるいは出願中である場合が挙げられている。一方、これには例外もあり、研究期間中に監査を受けることで、一部（データ管理、モニタリング及び統計・解析に関与する業務）を除いて、これらの活動への参画が可能になる、ともされる。その他、近親者や研究分担医師についても原則と例外が示されている。

同様にこうした企業側の関係者が研究に参画する場合の制約も規定されている。本研究と関わりのある医薬品等製造販売業者等側の研究者が参画する場合、原則として被験者のリクルート及びデータ管理、モニタリング、統計解析に関与する業務から外れることが原則とされる。ただし、企業等の研究者をデータ管理、統計解

析に關与する業務に關与させる必要がある場合には、研究期間中に監査を受けることで例外が認められるともされる（その場合でも効果安全性評価委員会への参画は許されない）。

4. 「利益相反管理」の位置づけ

利益相反の存在自体は不正ではなく、既存のルールに触れない限り、利害關係自体が倫理的に認められることではない。ただ、不透明な關係や不正への懸念の高まり、そしてその一部が実際に不正の背景となりうる危険性があることを踏まえ、一定の基準に基づいて日常的に管理する必要性が近年強調されるようになった。一般的な措置は、研究者が自身の利益關係について、研究計畫書や研究対象者候補への説明段階で、自主的に説明し、また疑いへの反論をする機会を提供するというものである。これは、アメリカ医学校協會が示した「反証可能な推定」にもとづく措置を参考にしたものであり、外部との經濟的關係により研究が支配、影響されるとの「推定」に対して研究者に反論・反証の機会を提供するものである。この点のみを見れば、臨床研究法の上記の規定は基本に沿った動きにも見える。

一方、こうした自己申告は、問題を認識した研究者自身の主体的な取り組みを前提とするものであり、その効果の限界を指摘する声もある。例えば、情報源が自己申告だけでは、情報の透明性が確保されず、恣意的な隠ぺいを排除できないとする主張である。アメリカ法におけるサンシャイン条項は、医師や関連機關が業界から得た一定額以上の資金・物品の供与をほぼ自動的に公開する仕組みを規定する。また、上記の臨床研究の手續きは、あくまで形式基準であり、一人一人の判断や行為の抑止には限らない。一定の利害關係を有する者には特定の活動への参画を一律認めないとする（ゼロ・トレランス）、やや悲觀的ともいえる基準が現に一部の医学系雑誌の編集方針として採用される動きがあることにも注意が必要である。いずれにせよ、臨床研究法が、その目的と手段の適切なバランスのもとに創薬研究を律しているといえるか、継続的な検証が必要であるだろう。

参考文献

- 一家綱邦、高野忠夫、磯部哲、井上悠輔「ワークショップ臨床研究法」年報医事法学 33 号（2018 年 9 月）、85-94 頁。
- 井上悠輔・一家綱邦編著、医学研究・臨床試験の倫理 わが国の事例に学ぶ、日本評論社（2018 年 9 月）
- 井上悠輔 臨床現場での研究と被験者保護 近年の法制化と残された課題（医療と法の潮流を読む 10）病院 77 卷 3 号（2018 年 3 月）75-80 頁。
- 笹栗俊之、武藤香織編著、医学研究（シリーズ生命倫理学）、丸善出版（2012 年 11 月）。