

企業のコンプライアンス：利益相反 ～医療分野の研究開発を事例として～

伊藤 裕子* (文部科学省 科学技術・学術政策研究所)

Compliance: A case study of conflict of interest for R&D in the medical field
Yuko Ito (National Institute of Science and Technology Policy)

1. はじめに

コンプライアンスとは、組織が法令や倫理（社会規範を含む）等を遵守することを指す。

近年、コンプライアンス違反として企業の不祥事が報道されることが多くなっている。なかでも、法令違反よりも、偽装や隠ぺい等の倫理に関する違反の方が社会的に糾弾される傾向にある。倫理違反は、たとえ法律に抵触していなくとも社会での信用を損ない、その結果として組織や個人は相応以上の制裁を受け、企業の場合は倒産に至ることもある。

研究開発においてもコンプライアンスは重視されるべきである。特に医療分野の研究開発には様々な法令や倫理が関係しているため、組織にはコンプライアンスの観点からの研究開発のマネジメントが必要になっている。

また、2011年3月に発生した東日本大震災を契機にして、科学者及び技術者に対する社会の信頼が揺らいでおり[1]、研究開発部門を持つ組織や学協会が社会に対する責務の示し方を考える時期に来ている（図1）。

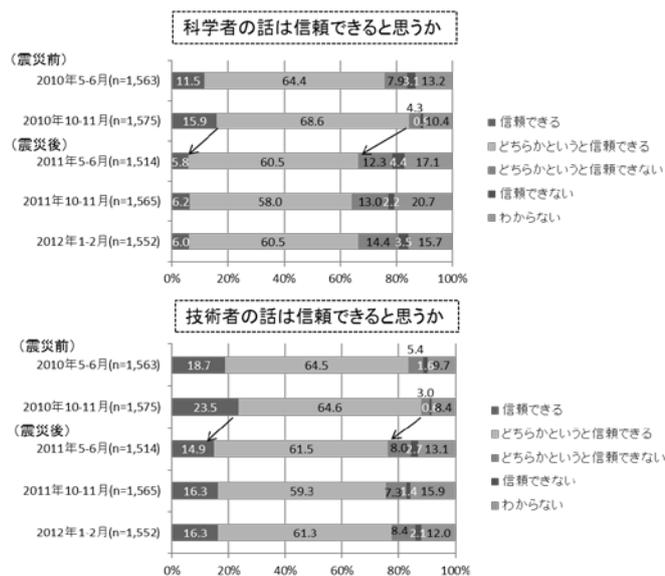


図1 科学者及び技術者への信頼性の低下

Fig.1 The decrease in credibility toward scientists and engineers

本稿では、コンプライアンスにおいて倫理の問題として捉えられる“利益相反”について、医療分野の研究開発を事例として、どういう状況で生じるのか、そのための対策はどうしているのか、科学者・技術者等への教育はどうしたら良いかについて検討した。

2. 利益相反とは

利益相反は、図2のように分類することができ、狭義の利益相反は「教職員又は大学が産学官連携活動に伴って得る利益（実施料収入、兼業報酬、未公開株式等）と、教育・研究という大学における責任が衝突・相反している状況」であり、責務相反は「教職員が主に兼業活動により企業等に職務遂行責任を負っていて、大学における職務遂行の責任と企業等に対する職務遂行責任が両立しえない状態」と定義される[2]。企業の研究者・技術者では、企業に身分を残しながら大学や大学院に籍を置いたり、大学との共同研究等において大学の研究室の研究生等の身分を得たりは、利益相反の状態と言える。

利益相反はその状態が違反ということではなく、利益相反の状態において、公正ではない行動をとっている、またはそのように周囲にみえることが問題とされる。

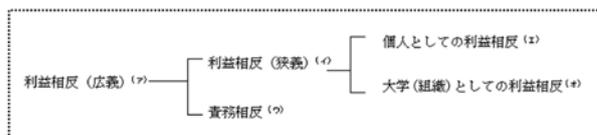


図2 利益相反の分類

Fig.2 Classification of COI (conflict of interest)

厚生労働科学研究の利益相反の定義[3]を示すと、「外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態をいう」であり、具体的には「データの改ざん、特定企業の優遇、研究を中止すべきであるのに継続する等」が挙げられている。

3. 医療分野の研究開発における利益相反

<3・1>医療分野の研究開発における利益相反事例 利益相反の事例としてゲルシンガー事件がある[4]。これは、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症（高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症）を患っていた Jesse Gelsinger（当時 18 才）が 1999 年に米国のペンシルベニア大学の遺伝子治療の臨床試験に参加して亡くなった事件である。問題とされたのは、臨床試験の責任者（医師）自身が治療用の遺伝子（アデノウイルスベクターに欠損遺伝子を入れたもの）を開発した研究者であり、その技術をライセンス化したベンチャー企業の株を所有していたことである。この事件は、研究上の金銭的な利益相反の問題として米国で大きく注目された。

日本の事例は次の通りである。肺がん治療薬「ゲフィチニブ」使用で副作用（間質性肺炎）による死亡例が多く発生した際に、日本肺癌学会において「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン(2005)」が作成されたが、作成に関わった研究者数名が製薬企業から奨学寄附金を受けていたことが判明した[5]。抗インフルエンザウイルス薬「オセルタミビル」服用者における異常行動について、薬との関連性を調べていた厚生労働省の調査研究班の研究者が製薬企業から奨学寄附金を受けていたことが判明した(2006)[5]。

<3・2>医療分野の研究開発の特徴 医療分野の研究開発における利益相反を考える上で、医療分野の研究開発から市場化までの規制を含めたプロセスについて理解することが必要と考えられる。ここでは、医薬品と医療機器の開発プロセスの特徴について示す。

医薬品開発のプロセスは、図 3 に示すように長く、基礎研究から市場に出るまでに 9-17 年かかり、1 新薬の開発に数百億円から一千億円ほどかかる。

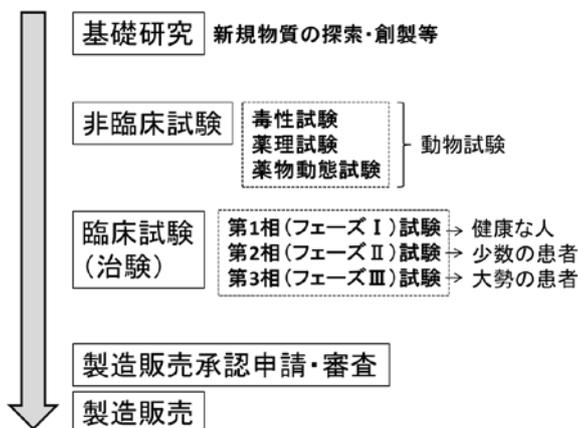


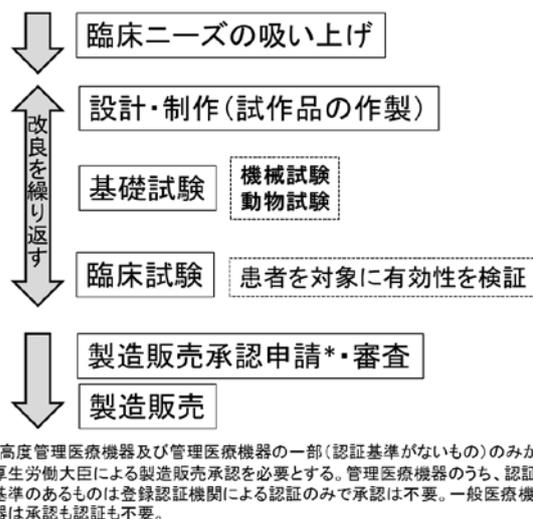
図3 医薬品の開発プロセス
Fig.3 Process of drug development

我が国で医薬品を製造販売するためには厚生労働大臣から製造販売の承認を得る必要があり、その審査の際には薬事法で規定された方法により実施した医薬品候補の安全性と有効性のデータを提出することになっている。

人に対して有効性等を検証する臨床試験（治験）を実施する際には、治験計画書を厚生労働大臣に提出しなければならない。医師（大学病院等）が治験実施計画書を作成して実施する医師主導治験の場合は医師が、企業が治験実施計画書を作成して実施する企業主導治験は企業が治験届を提出する。医師主導治験でも、治験に使用する医薬品候補は企業で製造され医師に提供される。企業主導治験では、医療機関（大学病院等）に治験を依頼する。治験が終了し、製造販売承認の申請をする際は、“製造販売”であるので申請者は企業である。このように医薬品開発において、企業と医師（大学病院等）は非常に近い関係にいる。

また、製造販売承認を目的としないが、医薬品候補の有効性を臨床の場で検証することを目的とする臨床試験がある。これは薬事法の下での治験ではなく、臨床研究であり、「臨床研究に関する倫理指針」[6]等の下で実施される。

さらに医薬品開発の特徴として「育薬」の考え方があり。製造販売がゴールではなく、「実際の治療を通して得られた情報をもとに、くすりの有効性や安全性の向上、使い方の改善、適応（症）の拡大、くすりの改良などを行い、より患者さんの治療の向上に役立つくすりへと育て上げていくこと」[7]であり、市販後の医薬品にも臨床研究が実施される。育薬の例として、解熱鎮痛薬のアスピリンが血栓等抑制薬としても使用されるようになった等がある。



*高度管理医療機器及び管理医療機器の一部(認証基準がないもの)のみが厚生労働大臣による製造販売承認を必要とする。管理医療機器のうち、認証基準のあるものは登録認証機関による認証のみで承認は不要。一般医療機器は承認も認証も不要。

図4 医療機器の開発プロセス
Fig.4 Process of medical equipment development

一方、医療機器の開発は、図 4 で示すように、試作品の作製から実際の患者で有効性を検証する段階を繰り返し、

試作品に改良を加えていくことで完成品に近づけていくというアプローチをとる[8]。また、医薬品の開発とは異なり、人に対するリスクが高い医療機器にのみ臨床試験が必要であり、臨床試験には第 1 相～第 3 相という区別はない。人に対するリスクが低い医療機器では、製造販売承認も必要ではない。

医療機器の開発のプロセスは医薬品開発とはやや異なるものの、医療機器の開発は臨床のニーズを吸い上げることからスタートし、開発の過程において臨床現場で試行を繰り返すことを必要とすることから、医薬品開発と同様に企業と医師との強い連携を伴うことが示唆される。

<3・3>医療分野における利益相反の特徴 前項で示したように、医療分野における研究開発は、企業と医師との連携で実施される。医師は、多くの場合、大学等の附属病院に所属する。

2010 年度の医学系産学連携活動状況調査[9]によると、医学部を有する大学・医学系研究機関 86 機関のうち 66 機関の医学研究に関する外部資金の内訳は、公的資金と民間企業からの資金が 50% ずつであり、民間からの資金の内訳でもっとも多いのは奨学寄附金(62%)であり、次いで共同研究(15%)、受託研究(8%)、治験・臨床研究(5%)であった。奨学寄附金は、学術研究や教育の充実の目的のために大学が個人や企業などから受け入れる寄附金であり、寄付の趣旨に沿って幅広い使用が認められるものであるため、とても使い勝手が良い資金と言える。

米国では大学等における医学生物学分野の研究開発の多くは、保健社会福祉省(HHS)に属する米国国立衛生研究所(NIH)からの競争的研究資金で実施される。NIH の予算総額約 300 億ドルの内、臨床研究には 3 億 7 千万ドル(2013 年)が支援されている。一方、日本では、医療分野の研究費の内でもっとも大きな割合を占める厚生労働科学研究費補助金の総額が 472 億円(2010 年度)である。この全額を臨床研究に使用すれば、米国と日本の臨床研究への支援は同程度ということになる。

医療分野の産学連携の場合、医師は研究者として、資金提供者や共同研究者に対する義務を履行する立場であり、一方で患者や被験者の生命の安全等を守るとしての職業上の義務を履行する立場でもある。このような 2 つの立場にあるということ自体が、利益相反の状態である。したがって、医療分野における研究開発のほとんどは利益相反の状態にある。

当然のことながら、医師などの医療専門職にある者は、患者や被験者の生命や安全性を最優先に考え、その利益のために最善をつくすべきであり、資金提供者の利益や自分の利益のために、研究手法やデータに人為的に手を加えることや、結果の解釈を曲げることは許されるものではない。

また、企業の研究者・技術者が、共同研究者の医師に対して企業への利益誘導を促すこと、社会に対して誤解を与えるような行動をとることは倫理上の問題となる。

大学や企業等の各組織においては、医療分野の研究開発において公正性が保たれているかどうかを適宜チェックできるような研究開発マネジメントを行うべきであり、そのための体制づくりが重要である。

<3・4>医療分野の利益相反に対する取組 国・大学・学協会・企業の各機関が作成してきた医療分野における利益相反に対するガイドラインを時系列で示す。

米国では 1980 年のバイ・ドール法(政府資金による研究開発の成果に対し大学や研究者が特許等を取得することを認めた)により産学連携が大きく進み、様々なガイドラインが作成された。1990 年に米国医科大学協会(AAMC)が「研究における責務相反と利益相反の取扱いのためのガイドライン」、1993 年に米国大学協会(AAU)が「金銭的利益相反のマネジメントのための枠組み文書」を発表した[10]。1995 年に保健社会福祉省(HHS)公衆衛生局(PHS)及び全米科学財団(NSF)が利益相反についての規則を作成し、大学等の研究機関に助成金を交付するにあたり、利益相反の管理システムを整備することを条件とし、機関長に重要な金銭的利益関係の情報開示を求めることを決めた[10]。

1999 年のゲルシンガー事件を契機に、2001 年に AAU が「個人及び組織の金銭的利益相反に関する報告書」を発表、2002-2008 年に被験者保護に関する提案やガイドラインが AAMC, HHS, AAU から相次いで発表された[10]。2009 年には、全米アカデミーが「医学研究・医学教育・医療行為における利益相反」を発表し、製薬企業等から医師に対する業務外の物品受領を禁じること、医師が製薬企業等の販売員には招待したか文書による約束なしには会うべきでないこと等を示した[10]。

2010 年にサンシャイン条項(Sunshine Act)[11]が米国の医療保険改革法(オバマケア)の一部として発表され、この中で、企業から医師や病院(大学病院等の教育機関)に支払われた費用を公開することが求められた。対象は保険収載医薬品等を製造している製薬企業や医療機器企業であり、10 ドル以上(10 ドル未満及び年間 100 ドル以下は免除)のすべての費用(研究助成金や投資利益等も)を申告する。各企業は、2013 年 8 月～12 月の期間分を 2014 年 3 月 31 日までに Center for Medicare and Medicaid Services (CMS)へ提出した。取りまとめ後、2014 年 9 月 30 日に結果が公表され、9 月 30 日公表分では企業から医師や病院に支払われた金額は 35 億ドルであり、1419 の企業等による 440 万件的報告書、54.6 万人の医師及び 1360 の大学病院(teaching hospital)についての情報を含むことが示された[12]。

日本における医療分野の利益相反のガイドラインの作成

は、2006 年の「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（臨床研究の倫理と利益相反に関する検討班：班長 曾根医学部長・徳島大）」（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より）からである。2008 年に厚生労働省が「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」、2010 年に日本内科学会に属する 9 学会が「医学研究の利益相反(COI)に関する共通指針」、2011 年に日本医学会が「医学研究の COI マネージメントに関するガイドライン」、2013 年に全国医学部長病院長会議が「医系大学・研究機関・病院の COI(利益相反) マネージメントガイドライン」を発表した[5]。

2011 年には、日本製薬工業協会が「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」[13]を発表した。その必要性として、「連携活動が盛んになればなるほど、医療機関・医療関係者が特定の企業・製品に深く関与する場面が生じることもあり、医療機関・医療関係者の判断に何らかの影響を及ぼしているのではないかと懸念を持たれる可能性も否定できません」とし、「他の産業以上にその活動の透明性が重要であること」を踏まえ策定したとしている。

ガイドラインによると、日本製薬工業協会の会員会社（72 社）は、各社の「透明性に関する指針」を策定してそれを行動基準とし、情報公開に関する医療機関等からの了解を得る手順の策定（委託・受託契約の締結の際など）、支払い情報等の集計・公開のための早期のシステムを構築・整備することとした。また、各社ウェブサイト等を通じ、前年度分の資金提供について各社の決算終了後公開するとし、公開対象は研究費開発費等、学術研究助成費（奨学寄附金等）、原稿執筆料、情報提供関連費等とした。

これは米国のサンシャイン条項に類似した取り組みであるが、民間企業の自主規制であるので、米国のような法的な強制力はない。また日本では対象は費用についてのみであるが、米国の場合は株などの知財や権利、物品までと広いといった違いがある。

さらに 2012 年には日本医療機器産業連合会が「医療機器業界における医療機関等との透明性ガイドライン」、2013 年に日本ジェネリック製薬協会等というように、相次いで医療分野の企業が自主規制のガイドラインを発表している。

4. 研究者・技術者への利益相反に関する教育

利益相反に関する問題についてのガイドラインを組織の内規として策定し、そのための研究マネジメント体制を整備し、情報の透明性を高めることは必須であるが、それだけでは十分ではない。利益相反による問題の発生は、個人の意識・認識・倫理観等に影響すると考えられる。そのため、医療分野の研究開発を実施する研究者・技術者に対して、あらかじめ利益相反についての教育を実施することが

問題発生の防止に効果的である。また、その際には研究倫理や技術者倫理といった倫理教育も併せて実施することで更に理解が深まると考えられる。

さらに、科学技術の進展に伴い、研究分野の学際性・複雑性・多様性により、医療分野の研究開発を保健医療系学部以外（たとえば工学部など）の出身の研究者・技術者が実施する機会が増えている。医療分野の産学連携では、研究開発のプロセスは細分化及び分業化されているため、研究者・技術者が担当している実験データ等が“人”に適用されるものであることを実感し難い面がある。このことから、医療分野以外の研究者・技術者には、「医療の倫理」の教育も必要かもしれない。大学教育として、工学部等における倫理教育の中にも含めることも効果的と考えられる。

文献

1. 文部科学省科学技術政策研究所「科学技術に対する国民意識の変化に関する調査－インターネットによる月次意識調査および面接調査の結果から－」調査資料-211, 2012.
2. 文部科学省「利益相反ワーキング・グループ報告書」,2002.
3. 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.
4. Sibbald, B. Death but one unintended consequence of gene-therapy trial, Canadian Medical Association Journal, 164(11):1612, 2001.
5. 日本学術会議 臨床医学委員会「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」, 2013.
6. 厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」,2003.
7. 日本製薬工業協会「第 5 回 育薬」
http://www.jpma.or.jp/event_media/campaign/campaign2004/5th_01.html (2014 年 12 月 4 日)
8. 独立行政法人医薬基盤研究所「医療機器ができるまで」
<http://www.nibio.go.jp/orphan/device.html> (2014 年 12 月 4 日)
9. 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事業「臨床研究にかかる利益相反問題への対応について」報告書, 2012.
10. 新谷由紀子、菊本虔「米国を中心とした欧米の大学及び学協会における利益相反マネジメント（組織としての利益相反を含む）の現状に関する調査研究」（平成 24-26 年度文部科学省科学研究費補助金 基盤研究費 C）,2014.
11. Agrawal, S., Brennan, N., and Budetti, P. The Sunshine Act – Effects on Physicians, New England Journal of Medicine, 368:2054-2057, 2013.
12. Centers for Medicare & Medicaid Services, Fact sheet on September 2014 publishes data, 2014.
13. 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.