

Title	利益相反のマネジメントの現状と課題：米国の動向からの検討
Author(s)	西尾, 好司
Citation	年次学術大会講演要旨集, 25: 176-179
Issue Date	2010-10-09
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/9271
Rights	本著作物は研究・技術計画学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Science Policy and Research Management.
Description	一般講演要旨



1 F O 4

利益相反のマネジメントの現状と課題—米国の動向からの検討

○西尾好司（(株) 富士通総研）

1. はじめに

米国では、2010 年 3 月に Patient Protection Affordable Care Act が成立した。この法律の中には、Physician Payment Sunshine Provision と呼ばれる企業等が医師等への支払った内容を報告することを求める条項が含まれている（本稿ではこの条項を Sunshine 条項と呼ぶ）。Sunshine 条項は、これまでの臨床研究等での利益相反のマネジメントが、利益(Interest)の受け手からの情報の開示(Disclose)を基本としていたのに対して、提供側が情報を開示するという点で大きく異なるものであり、企業と医師の関係に大きな影響を与えることが予想される。

本稿では、最初に NIH や FDA の利益相反マネジメント規程（2 章）、両者の利益相反のマネジメントに関する監査結果（3 章）や Sunshine 条項（4 章）を概説する。これらの米国の利益相反のマネジメントの現状や課題、筆者が外部から関わってきた日本のマネジメント現場での感想を踏まえ、日本の利益相反のマネジメントの課題を検討する（5 章）。

2. 米国の NIH と FDA における規程の概要

米国の臨床研究の利益相反マネジメント規程には、Department of Health and Human Service(DHHS)傘下の National Institute of Health(NIH)では 42CFR50 - Grant programs-health; Conflict of interest; Medical research; Behavioral, biological, biochemical, psychological and psychiatric research (2010 年 5 月 21 日に改正案を公開) や Food and Drug Administration(FDA)の 21CFR54 Financial Disclosure by Clinical Investigators がある。

これらの規程では、金銭的な利益相反 (Financial Conflict of Interest : FCOI) を対象に、Significant Financial Interest(SFI)の額（両者の金額は異なる）を規定し、この額を超える場合に、研究者等が大学等に開示し、FCOI の状況のレビューを受けて、必要な処置がとられる。この一連のマネジメントについて、グラント獲得機関は NIH に、販売申請を行う企業は FDA に報告することになる。利益相反のマネジメントは、大学や企業等の現場に任されていた。

しかし、ゲルシンガー事件や NIH 参加の研究所の研究員やグラントを受ける大学研究者の申告が不十分な例が色々と明らかになった。同時に、次章のよ

うな NIH や FDA のマネジメントについての監査結果が公表され、マネジメントの問題が明らかにされた。

3. NIH や FDA に対する監査結果

3-1 NIH によるグラント獲得機関の現地監査

(1) 現地監査の概要

NIH では 2006 年度に、NIH からグラントを獲得している機関に対して、利益相反規程を遵守しているかどうか、主要なグラント獲得機関を訪問して監査 (Targeted Site Review(TSR))を実施した。この結果として、Targeted Site Reviews on Financial Conflict of Interest : Observations を公表した。

(2) TSR の結果

グラント獲得機関が利益相反規程を故意に遵守しない事例はなかったが、Investigator (研究者) の定義と所属組織への開示の問題を指摘している。

研究者の定義に関して、規程上は本来の役割で FCOI の報告の対象者を決めるべきであるが、研究者の肩書きや資格等、狭く捉えている機関があった。また、所属組織への開示に関して、新しい FCOI の特定やプロジェクトの開始後に参加する研究者からの開示に難しい点があることが明らかになった。

その他に、再契約先との契約に、利益相反のモニタリング条項がないこと、研究者からの開示前にグラントの申請が出されることなどが指摘された。

(3) 提言

この結果を受けて、NIH では次の提言を行った。

- ① 金銭的な利益やその開示の手続きを明確にすべきである。具体的には、用語の定義、遵守しない場合のエンフォースメントの実施、報告や情報収集やレビュー、記録保管などの遵守に関する行動、再契約先の監督など役割や責任を明確にすべきとした。
- ② 教職員に対して利益相反に関する教育機会や教材を提供することで彼らの役割や報告の責任の理解を深めるような行動を行うべきである。
- ③ 開示フォームを分かりやすくすべきである。
- ④ フォローアップのプロセスを導入すべきである。

3-2 NIH への監査結果

(1) 監査の概要

2008 年 1 月に DHHS の Office of Inspector

General(OIG)により、NIH が大学等の外部機関にグラント等の研究費を提供する活動 (Extramural Research:ER)における利益相反マネジメントについての監査報告書が発表された(DHHS OIG (2008))。この報告書は、2004 年から 2006 年にかけて、グラント提供権限を有する NIH 傘下の 24 の研究所(Institutes)を対象に、NIH に報告されたグラント獲得機関からの FCOI の報告件数やその内容の把握、さらに NIH がどの程度監督しているかを把握するために実施した監査の結果である。

(2) 監査結果

① データの管理

監査に当たって OIG は、NIH の研究所(グラントの担当としてグラント獲得機関から報告される FCOI のレポートのレビューを担当)、または ER を担当する Office of Extramural Research(OER)にグラント獲得機関から提供されたレポートの提出を求めた。OIG に提出されたレポート数は 438 件であったが、これは、グラント獲得機関から NIH に報告された全レポート数ではなかった。しかも、いくつかの研究所はグラント獲得機関から提出されたレポートの正確な数を把握しておらず、11 の研究所は、レポートを OIG に提出できなかった。

OER は FCOI のデータベースを構築していたが、各研究所にデータを OER に転送するように義務付けていなかったため、NIH の外部研究費を総括する OER が全件を把握できていなかった。あるいは、研究所では OER に転送したとしているレポートの中には OER から提出されないものもあった。このように、OER のデータベースは不完全なことが指摘された。

以上、報告された利益相反のレポートの管理という、FCOI のマネジメントの最初の段階ですら不十分であったことが明らかになったのである。

② 利益相反のマネジメント状況の把握

さらに、NIH は提出されたレポートから FCOI の内容を把握できていないことを指摘された。NIH は、詳細な FCOI の報告をグラント獲得機関に対して要求していなかったのである。例えば、OIG が独自に調査したレポートの内、99 件は主任研究者に、51 件がその他の研究者に FCOI が存在していた。

また、50 件のレポートに管理についての記載があったが、残りの 388 件のレポートにはどのような利益相反の状態を管理するかが記載されていなかった。50 件の内の 15 件のみに、どのような利益相反を管理するかが詳細に記載されていただけであった。

このように、NIH に提出されたレポートには、NIH として利益相反の状況を把握するだけの情報が盛り込まれていないことが明らかになった。

③ NIH によるマネジメントの対応

OIG がレビューしたレポートの中で、5 件はグラ

ント獲得機関からのレポートが詳細すぎると NIH の assistant grants compliance officer から指摘され、簡略版を提出したことも明らかにされた。

NIH の各研究所による監督は、基本的にグラント獲得機関が規程に従っているというグラント獲得機関による保証(assurance)に依存しており、予防的な方法を持っていないことが指摘された。中には、ある研究所の内部文書として、利益相反がプロジェクトを害することは大変稀な状況であること、別の研究所では、利益相反の状況についての追加の詳細、どのように管理されているかを追及すべきではないことが記載されていたことも明らかにされた。

3 つの研究所では規程が実効的であることを確かにするために、現地を訪問し、研修セミナーを開催するなど、現地監査を実施していた。ところが、ほとんどの研究所では、マネジメントをしていなかったことが明らかになったのである。

(3) OIG による提言

利益相反規程が遵守されていることを確実にするように監督を強化すること、FCOI の本質、どのように管理し、FCOI を縮減・停止するか等詳細な情報を提供するように求めること、各研究所に対して FCOI のレポートを全て OER に転送し、OER の COI データベースに全ての情報が格納されることが提言された。

3-3 FDA の監査結果

(1) 監査の概要

2009 年 1 月に DHHS の OIG が、FDA による臨床研究者の金銭的な情報の監督に関する報告書を発表した(DHHS OIG(2009))。この報告書は、2007 年に FDA に販売申請された 118 件(全数)を対象に、FDA に報告された臨床研究者の FCOI の報告件数やその内容など、FDA がどの程度利益相反を監督しているかを把握するために実施した監査の結果である。

(2) 監査結果

① FCOI の状況

販売申請の 42%に FCOI に関する情報開示がなされたが、FCOI を報告した臨床研究者は 1 % (29,691 人中 206 人)であった。開示された FCOI の多くがコンサルティング活動や謝礼であった。なお、開示された金額を集計すると、金銭的な利益の額の間値は 4.7 万ドル、19%がエクイティ保有していた。

FDA は、臨床研究者のリストをアップデートしておらず、現地調査(Bioresearch Monitoring Program)という制度を活用していなかったことなど、FDA は企業が全ての臨床研究者金銭的な情報を提出しているかどうかを把握できていなかった。

② 販売申請の内容

販売申請の 23%に必要な書類が付けられておらず、28%に申請企業が臨床研究者から情報を取るこ

とが出来なかった due diligence exemption を使っていたなど、42%に金銭的な情報の漏れがあった。

また、金銭的な利益を有する販売申請の73%は文書化されていたが、販売申請の31%の金銭的な情報のレビュー結果を文書化していなかった。

金銭的な利益を有する販売申請の20%で、FDA または企業が、金銭的な利益への対処をしていなかった。なお、バイアスを最小化する企業の対処としては、独立したオブザーバーを雇う場合や金銭的な利益を有する研究者に研究対象が実験グループか対照グループかを知らせないようにした場合があった。

FDA は、金銭的な利益を有する販売申請の12%に対してアクションを起こしただけで、そのほかの申請には対処せず、一貫性がないと指摘されている。

(3) 提言

FDAは企業から臨床研究者に関する完全なFCOIの情報が提出されたかどうかを確認すべきであり、そのためには、チェック用の臨床研究者の完全なリストの活用、金銭的な情報記載用のフォームの添付の確認、免責に関するガイダンスの改正、現地での監査のプロトコルを追加すべきであると指摘された。

また、レビューは、金銭的な情報のレビュー用のテンプレートを活用して一貫性を持って開示された情報に対処すべきであり、FDA は、レビューのための追加的なガイダンスを作成し研修の機会を提供すべきと指摘された。

FDA は、申請準備段階に金銭的な情報を提出するように申請企業に要求するよう求められた。例えば、臨床試験前にFDAが情報を入手していれば、企業が試験前に金銭的な情報を収集していることが確かめられるし、金銭的な利益が被験者に危害を及ぼさないようにし、データのインテグリティを確保できるとしている。なお、この情報の開示を現在の販売申請時ではなく、それ以前に提出するように要求すべきという点について、FDAは臨床試験の実施企業の責任であること、FCOIは1つのバイアス要因にすぎないこと、臨床試験の全てが販売申請につながるわけではないことなどを挙げて反対をしている。

4. Patient Protection Affordable Care Act

本法のSunshine条項は、企業等から医師等への支配の公開を義務付けるものであり、これまでの利益相反マネジメントの基本であったInterestの保有者からの申告ではなく、提供者からの報告を求め、公開するよう義務付けたものである。既にいくつかの州は、医師への支払いを公開することを義務付けてはいたが、全米レベルで義務化されることになる。

また、製薬企業側でも、例えばイーライ・リリー、メルク、ファイザーなどは、企業独自の判断で自社のホームページ上で支払いを開示していたが、企業は本項の枠組みで開示をしなければならなくなる。

4-1 報告する内容

報告する内容として、名前、専門、支払い等の価値、関連する医薬品・医療機器等、支払い方法（金銭、物品等）、医薬品のサンプルなどが挙げられている。また、支払いの内容については、ギフト、食事、娯楽、旅行、謝礼、研究費、コンサルティング料、出資、ロイヤルティ、ライセンス料、講演料、株式・ストックオプション（未公開企業）などが含まれる。

医師個人だけでなくTeaching Hospitalへの支払いも対象となり、1回当たり10ドル以上、または年間合計100ドル以上の支払いが報告の対象となる。

4-2 実施日

2012年1月1日より記録すること、2012年の記録は2013年3月末までに報告し、2013年9月末（次年度は6月末）までに公開することが決められた。

5. 日本の利益相反マネジメントの課題

5-1 日本の現状

文部科学省の調査（新木（2008））によると、倫理委員会等で審査された臨床研究の件数は2002年3,775件から2006年7,503件と倍増し、臨床研究の研究体制の充実のためには、利益相反のマネジメントが不可欠となっている。厚生労働省は、2008年3月31日に、『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について』を出し、ようやく国レベルでの利益相反マネジメントが始まった。

この厚生労働省の指針は、厚生労働科研費という特定の研究プログラムを対象とし、公的機関だけでなく、企業も対象となりうる。伊地知（2007）が指摘するように、日本での利益相反のマネジメントが「公的機関」に焦点を置いているのに対して、米国や英国では公費の適切な使用という視点でマネジメントが行われている。この指針は、「公費」に着目したマネジメントへの一歩とみなすことができる。

日本の大学等での臨床研究や医学部に焦点を当てた実態調査には、曾根（2008）や早乙女（2009）がある。例えば曾根（2008）は、国立大学では80%以上が大学としての利益相反ポリシーを作成しているのに対して、公立・私立大学では3分の1に留まっている。一方臨床研究（大学全体として対処している場合も含め）では、国立大学では約半数、私立大学では1割強、公立大学では無いことを報告している。

5-2 日本の課題

本節では、3で挙げた米国の監査結果や5-1で挙げた調査結果及び筆者が現場で感じたことを含め、日本の利益相反のマネジメントの課題を指摘する。

(1) 開示の対象

曾根（2008）では、臨床研究の利益相反に関する自己申告の対象者として、分担研究者や家族を含め

ている大学は国立大学が4分の3であるが、一方私立大学や公立大学は3分の1程度となっている。

また、『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』(臨床研究における倫理と利益相反に関する検討班(2006)や厚生労働省の通知で例示されているような寄附金・寄附講座・研究部門を対象に含めない場合もある。

マネジメントのスタート段階であることから、開示対象や企業との関係を狭く規定する大学等も多いが、これからは広く規定していくことが必要である。

(2) マネジメント体制

現在のCOIマネジメントは、特定の教員に依存している。臨床研究のような場合には、研究内容の理解は専門家でないと難しいこと、スタート段階では、マネジメントを推進する教員に依存しなければならない状況は理解できる。しかし、厚生労働省の通知により、大学等という組織として対応しなければならず、特定の教員に依存する体制から脱却しなければならない。

利益相反のマネジメント委員会の事務局としてのスタッフを置く場合でも、専任のスタッフを置く機関は少ない。利益相反の情報は、プロジェクト前に開示するだけでなく、経過情報(経緯)を収集することも必要となる。また、教員等からの開示情報だけで利益相反の状況を把握することは難しい場合もあり、その場合に、教員等から話を聞く必要も出てくる。利益相反マネジメントでは、学外のメンバーが参加する委員会が設置されることが多い。ところが、特に外部委員は、開示情報だけでは利益相反の状況を理解することが難しく、利益相反マネジメントの担当者の説明が必要となる。このように、一連の利益相反のマネジメントを行うためには、専任のスタッフを置く必要がある。

(3) エンフォースメントの実施

教職員から報告される個人の利益の状態について、研究内容、研究参加、個人的な利益の状況の修正のような、実際のマネジメントの実施に移せるかが問題となる。伊地知(2007)が示したように、マネジメント事例が増えるにつれて、慎重なマネジメントが、特定の利害関係のパターンで行われるようになることがはっきりしてくる。このような特定のパターンに着目したマネジメントは、現在のような、スタート段階で、体制も不十分な場合に効率的ではある。しかし、特定のパターンに特化すると形式的になる懸念もあり、それ以外の組み合わせ事例についてもレビューすることが必要である。

(4) 学外や被験者への情報の開示

早乙女(2009)は、日本の大学の臨床研究の規程に関する調査の中で、利益相反のマネジメントで重要な学外からの情報開示請求や被験者への開示を入

れた規程が少ないことを明らかにし、学外や被験者への情報の開示への対応が不十分であることを指摘している。これらの開示は、利益相反のマネジメントの基本的な事項であり、早急に対応が必要である。

(5) 製薬企業との意見交換

臨床研究における利益相反のマネジメントは、大学等の重要事項として議論されることが多く、一方の当事者である製薬企業の意見が聞かれることは少ない。日本の製薬企業は、米国を主要な市場として活動しており、日本での適切なマネジメントを構築するためにも、製薬企業も交えた検討が必要である。

6. 最後に

2010年5月21日発行の42CFR50の改正案では、開示するSFIの額を下げ、開示するFCOIの範囲を広げるなど、一層広いFCOIの開示を目指している。Sunshine条項とこの改正案は、新しい動きと当然注目すべきである。しかし、紹介した米国の監査結果は、現場でのマネジメントや官庁の状況把握の難しさだけでなく、日本の利益相反マネジメントでの具体的な対応でも多くのことを教えてくれる。

日本での利益相反の議論は、公的機関と企業との関係に着目され、産学官連携の文脈で語られることが殆どであった。米国のような、専門家集団としての大学等という組織、大学等での(公的な)研究のIntegrityを確保する手段としての利益相反のマネジメントという視点が強調されてもよいと思う。

<参考文献>

DHHS OIG(2008) National Institute of Health: Conflicts of Interest in Extramural Research.
DHHS OIG (2009) The Food and Drug Administration's Oversight of Clinical Investigators' Financial Information.

伊地知寛博(2007)「産学連携等に係る利益相反マネジメント: 調査結果から見える日本の現状・特徴・課題」研究・技術計画学会第22年次学術大会

臨床研究における倫理と利益相反に関する検討班(2006)『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』

早乙女周子・吉田憲司・寺西豊(2009)「国内大学の臨床研究に係る利益相反マネジメントの現状」研究・技術計画学会第24年次学術大会

曾根三郎(2008)「パネルディスカッション 臨床研究推進と利益相反審査の在り方 「アンケート調査報告」」、第三回「臨床研究の倫理と利益相反に関するワークショップ」2008年12月16日。