

JAMS The Japanese Association of Medical Sciences

日本医学会連合・日本医学会 研究倫理教育研修会  
平成27年5月15日（金）

**「医学系研究に係る利益相反マネージメントの考え方とその実際」**

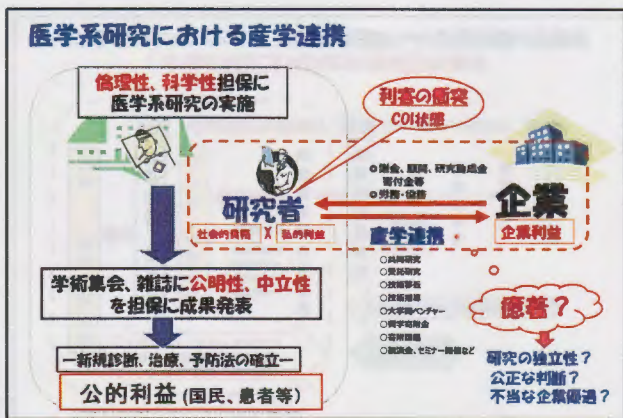
**曾根 三郎**

日本医学会利益相反委員会委員長  
徳島市病院事業管理者、徳島大学名誉教授

**COI 開示**

発表者： 曾根 三郎

私は今回の演題に関連して、  
開示すべきCOI はありません。



**産学連携に取り組む医師：バイアス発生が疑われやすい局面**  
(有害なバイアス：製薬企業にとって利益だが、患者にとって不利益)

- 侵襲性のある介入研究  
被験者の選択、有害事象判断、効果判定など
- 臨床医学研究成果の発表・報告  
講演、論文、冊子など (Reporting bias, Publication bias)
- 診療ガイドライン、治療指針の策定
- 講演会、セミナー（特に企業主催・共催）などの発表
- 薬事・食品衛生審議会、調査委員会など

**臨床研究発表とバイアス**

- ◎ **Publication bias**
  - FDA承認90新規医薬品、900臨床試験結果について、  
**論文発表率は43%!** PLOS Med. 2008;5:e191. doi: 10.1371/journal.pmed.0050191
- ◎ **Reporting bias**
  - 臨床研究論文、企業支援は発表バイアスかかり易い!  
Rochon et al. Arch Intern Med 1994. Lexchin et al. BMJ 2003
  - RCT論文報告: 50論文の内、80%にバイアス!  
有効性過大評価、有害事象過小評価)があり  
McGauran et al. Trials. 2010 Apr 13;11:37.

**⇒⇒⇒間違った根拠に基づく医療 (EBM)**

**Misconduct of research (研究不正)**

- ミスコンダクトの定義 (米国National Science Foundation)  
ねつ造、改ざん、盗用を意味する

Fang FC et al. PNAS 109:17028-17033, 2012

**医学系論文撤回の67%が研究不正!**  
国際一流雑誌で多く見られ、国別頻度は?  
1位 アメリカ、2位 ドイツ、3位 日本、4位 中国の順

**考えられる原因**

- ◎ 昇進への実績評価圧力、成果主義：一流誌への発表・特許取得
- ◎ 産学連携推進によるCOI状態の深刻化
- ◎ 研究予算減少、競争的資金の増加、国際競争の激化、
- ◎ 探索的研究から橋渡し研究推進、大規模の臨床研究・共同研究の増加
- ◎ 倫理観、特に生命倫理認識の低下など

**日本のライフサイエンス研究は外部資金に大きく依存！**

米国では、研究費の9割が国から提供され、日本はその10分の1！  
文科省ライフサイエンス関係の予算（2012） 約2300億円！

- 共同研究
- 受託研究
- 技術移転
- 技術指導
- 大学発ベンチャー
- 奨学寄附金
- 寄附講座
- 講演謝金（企業共催、主催）

2012年度透明性GL  
(70社公表HPまとめ)

A 研究員開発費等	2472億円(52%)
B 学術研究助成費	493億円(10%)
C 原稿執筆料等	260億円(6%)
D 情報提供関係費	1391億円(29%)
E その他の費用	110億円(2%)
<b>総額</b>	<b>4726億円</b>

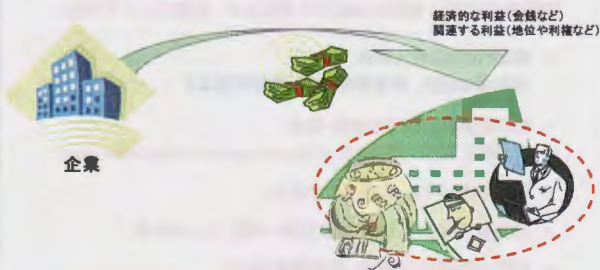
医科系大学研究費は、  
50%が外部資金に依存し、  
その60%余りが寄附金！

**我が国の臨床研究：COIマネジメントとCOI違反事案**

- 2000年 ヘルシンキ宣言（COI開示記載）
- 2003年 厚労省「臨床研究にかかる倫理指針」
- 2004年 バイオベンチャーアンジェス 株収入と臨床試験
- 2005年 イレッサ薬害 奨学寄附金と適正使用ガイドライン策定委員
- 2006年 文科省検討班：COI指針策定ガイドライン公表
- 2007年 タミフル薬害 奨学寄附金と調査研究助成委員
- 2008年 国研センター部長 高額講演料と監事委員
- 2008年 大学教授 奨学寄附金と診療指針策定委員
- 2008年 リウマチ学会 米国学会発表で企業資金の開示違反
- 2011年 日本医学会 COIマネジメントガイドライン公表
- 2013年 ティオパン臨床研究事業 奨学寄附金、不適な後援提供、COI申告違反  
+ 人為的なデータ操作による研究不正
- Case-J研究 論文公表にかかる著者のCOI開示漏れ
- 2014年 CML-SIGN研究 不当な労働提供、COI申告違反
- 真血治療薬スプ 不適切な労働提供と不正な介入

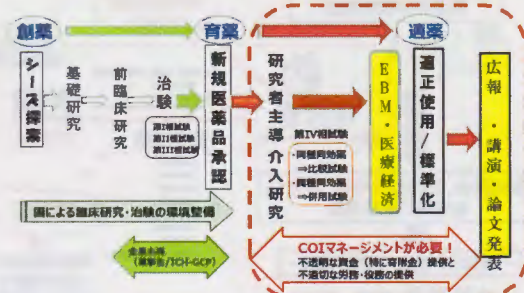
企業からの不透明な金銭提供⇒⇒労務・役務が社会問題化！

人間を対象とする医学系研究では、産学連携を行えば、研究者にとってCOI状態は不可避的に発生する！



→「殆どは、研究者のCOI状態に問題があるのではなく、  
研究機関、学会がCOI状態を管理していなかったことが問題」

医薬品の臨床開発から適正使用には、3つのステップが必要だが、  
市販後医薬品のEBM件に疑念が集中！



- ①市販後医薬品法による規制がある。
- ②新しい試験の空室、人材がある。

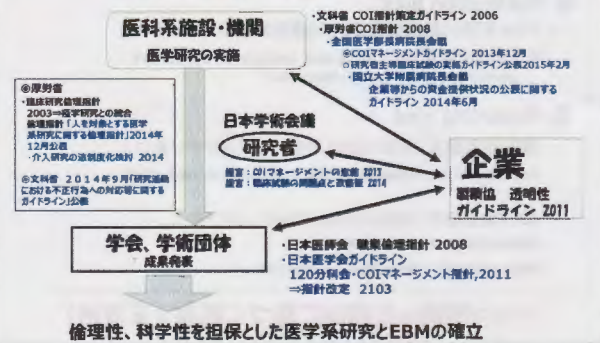
**ヘルシンキ宣言(2000年改訂)**

(人間を対象とする医学研究の倫理的原則)

- 13. すべて人間を対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。  
研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報復についても、審査のために委員会に報告しなければならない。
- 22. ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験者に対して、目的、方法、資金源、起こり得る利害の衝突、研究者の関連組織との関わり、研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない
- 27. 著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つ義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及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。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公開のために受理されてはならない。

**我が国の産学連携にかかる臨床研究健全化に向けた取り組み**

ティオパン臨床研究事業(2013)が大きな契機！



倫理性、科学性を担保とした医学系研究とEBMの確立





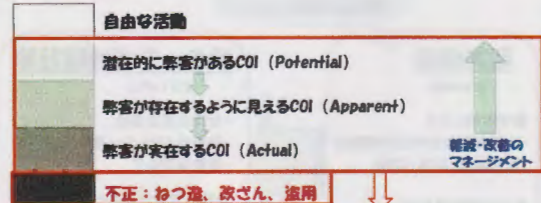
## 学会におけるCOI委員会の役割

- (1) COI状態にある会員個人からのあらゆる質問、要望への対応 (Q & A作成)
- (2) 役員および発表者 (非会員含む) の事業活動に係るCOI状態の判断ならびに助言、指導
- (3) 産学連携に係るCOIマネジメントの啓発活動および企画・広報に関すること
- (4) 会員個人のCOI申告に関する疑惑が生じた時の調査活動、関係する施設・機関との情報交換、改善措置の勧告など
- (5) COI指針・細則の見直し、改定に関すること

日本医学会 医学研究のCOIマネジメントに関するガイドライン

## 産学連携にかかるCOIマネジメントの考え方

### 企業との金銭関係



- ・研究結果隠蔽・発表へのバイアス
- ・被験者(ヒト)の生命の危険
- ・研究の真実性、客観性、透明性の喪失
- ・機関に対する社会からの信頼性の喪失

## COIマネジメントの具体例

### NPOや公益法人 (社団、財団) からの資金援助への対応

◎特定の製薬企業からの資金を基金として運営されている法人組織の場合、ある基準以上の研究助成金を受ければ、当該企業名を記載

### 寄附講座に所属する研究者の場合、COI開示への対応

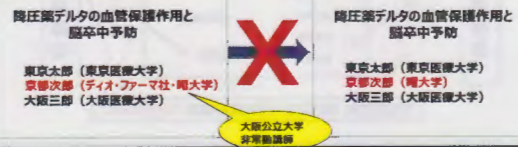
- ◎論文発表に際しての和文例は「謝辞:XXX寄附講座は、YYY製薬の寄附金にて支援されている。」、英文例は「Acknowledgement: Department of XXX is an endowment department, supported with an unrestricted grant from YYY.」などの記載で明記
- ◎発表時には、施設、機関で使用されている職名 (特任教授、特命教授など) を使用すべき

## COIマネジメントの具体例

### 企業所属の派遣研究者、社会人大学院生、非常勤講師への対応

◎派遣された企業所属の研究者が、派遣研究者、社会人大学院生、非常勤講師としてアカデミアに所属し、研究成果を講演あるいは論文発表する場合には、当該企業名を明記すべきである。

●企業所属の時にに行った研究成果を、アカデミアに転職した後(5年以内?)に発表する場合も、所属した企業名を明記すべきである。



## COIマネジメントのポイント

### 研究者は、企業との連携内容を文書で保管する!

- ◎利害関係にある企業等との契約等が必要
  - (1) 薬剤・機器、役務・労務提供の受け入れ
  - (2) 研究資金 (寄附金・研究助成金・共同研究費等) の役割
- ◎企業等との連携にかかる覚書、合意書、会議記録等
  - ・臨床研究にかかる各種委員会、会議での議事記録
  - ・企業等関係者の役割と貢献度
  - ・データ集計と管理、解析と評価、論文原稿作成への関与と貢献度の記載 (authorship, contributor, acknowledgementと関連)

注意: 研究者個人・所属講座と企業との交渉ではなく、  
研究機関の関係部署を介した交渉を!

### 質問:

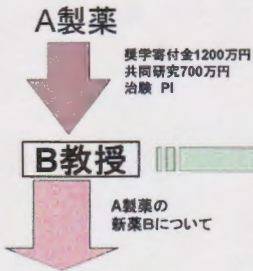
研究者は、企業とのCOI状態をすべて開示すれば、  
それですべてOKか?

### 回答: NO!

第三者から疑惑を招かないように、深刻なCOI状態であれば、  
問題とならない様に、自らおよび研究機関・学会がCOI状態を  
管理しなければならない。



### 委員長就任に関するCOIマネージメント例



#### 対応？

- ① 委員長には就任させない。
- ② 委員長に就任させるが、定期的にA製薬とのCOI状態について報告義務、委員会での発言の記録とwebsite公開

### 学会における倫理委員会の役割

COI管理に係る倫理委員会の役割と責務としては、理事長からの諮問を受けて、COI指針違反者に対する具体的な対応措置を違反内容や当該分科会への影響の度合いを考慮して判断し、決定することであり、理事長への答申がなされる。

◎会員に重大なCOI指針違反の疑惑が生じた場合には、当該医学研究実施計画書に関する施設・機関でのCOI自己申告書を含めた倫理委員会の審議結果に係る情報提供を求め、真相解明に向けて関係研究機関との連携・協力が望まれる。

◎会員が他の学術雑誌に公表した論文に関してCOI申告違反や研究不正が指摘され、懲罰措置を受けた場合、当該会員が関連研究課題を分科会発行の学術雑誌にも公表されている場合、速やかに情報の収集ないしは調査を行い、適切な措置対応がなされるべきである。

◎医学研究の健全化に向けた倫理教育研修の企画と再発活動

日本医学会 医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン

### 産学連携の推進を基本にCOIマネージメント:

#### ・研究者自らのマネージメント

研究者は倫理、COIの両指針に従い、企業からの経済的な提供、労務・役務提供等を自己申告し倫理審査⇒研究機関、学会へ説明責任を果たす。

⇒研究者を守る！

#### ・研究機関・学会としてのマネージメント

研究機関・学会の長は研究者が開示したCOI状態について説明責任を求め、COI状態が公開された時に、社会から問題ありと疑義が出ないように予め管理する。⇒疑義が出れば、研究機関としての説明責任を果たす⇒出来なければ、不適切とし改善・改革する。

⇒研究機関・学会を守る！