

Ⅱ 好ましくない研究事例

1. 利益相反とは何か、どのように対処すればよいのか
2. 臨床研究にかかる倫理的な問題 被験者保護や
インフォームド・コンセント等
3. 研究データの信頼性、研究の再現性等に関する問題
4. 画像改ざんに関する問題

1. 利益相反とは何か、どのように対処すればよいのか

現在大学や研究機関で問題となっている「利益相反」は、基本的には英語の‘Conflict of Interest’を訳した意味で使用されている。‘Conflict of Interest’の文言をそのまま解釈すれば利益が衝突している状況であり、大学や研究機関の活動においてのみならず、企業の活動や私たちの社会生活の中でも生じ得る。また、生じる利益相反の問題の軽重も様々である。

では、今なぜ大学等で利益相反がたびたびクローズアップされているのか。実は1985～2000年には、利益相反は金融・証券関係で問題視されることが多く、しかもそれほど頻繁に社会問題化されることはなかった。ところが、2001年以降、大学における利益相反問題がたびたび指摘されるようになった。この背景としては、1990年代初頭のバブル景気崩壊後、長期にわたる経済の低迷からの脱却の一手段として国を挙げて産学連携推進のための体制を整えてきたことがある。その結果、民間企業の資金が大学に大量に流れ込み、公的存在である大学における研究の公正性や客観性に疑念が生じかねない事態となってきた。

それではここではいったい何の利益が衝突するのか。「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」(平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定)(平成27年4月1日一部改正)では、「利益相反 (Conflict of Interest : COI)」を次のように定義する。

COIとは、具体的には、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。

つまり、これは何らかの利益関係によって一定の職務にある者の公正な判断が歪められ、その結果本来当該職務の遂行によって得られるはずの第三者又は広く市民の利益が損なわれる可能性のある状態を意味しており、ここに利益の衝突が生じている。特に、この渦中にある者が公職者や企業幹部などの責任ある地位に就いていたり、医師、弁護士、銀行家など信頼性が強く求められる者で権限が大きい場合には、公平な判断や決定に疑念が生じることにより、重大な問題につながっていくおそれがある。

そもそも大学や研究機関に所属する科学者は、当然のこととして客観的で公

正な研究成果を期待されている。しかし、研究の過程で金銭的な利益関係が生じていると、その成果に対して疑念が生じるばかりでなく、実際に研究者自身の判断に金銭等の提供元が有利になるようなバイアス（偏り）が生じるという研究結果も多数報告されている。

公的機関の研究には公平性に疑念をもたらすような一切の金銭的利益関係を断絶するというにすれば利益相反問題はほぼ生じないといえるが、そう一筋縄ではいかない。国の財政はひっ迫し、大学等の基盤的研究を支える資金が年々減少の一途をたどっている。また、特に医学研究においては製薬企業等からの受託研究費等の資金提供がなければ大学での臨床研究は成立しないのが現状である。さらには大学等で生じた知的財産を利用する側の一定の受益者負担は当然であるという考え方も成り立つ。

国の政策としては産学連携にブレーキをかけたいわけではない。だから、「研究に関連した〇〇円以上の企業からの資金提供は禁止する」というような禁止規定は作らない。金銭的利益関係（＝資金提供）に最初から制限をかけるのではなく、そのような関係があったとしても適切な管理を求めることで対処する。では適切な管理とはどういうことなのか。

それは第一歩として利益関係を開示するということから始まる。透明性を確保するということである。各大学等の機関で開示された利益関係について検討し、利益関係者が研究に携わることが適切かどうかを判断して結論を出すことが求められる。場合によってはモニタリングや利益関係の放棄、研究代表者の交代といった措置を求めることもあり得る。また、管理の一手段として利益関係をインターネット上等で公開するという手法がとられることもある。公開によってもたらされるのは、過剰な利益供与を抑制する効果や利益関係を知ることによってその上で出された研究成果について第三者が判断するための材料の提供である。

通常、利益関係が後から判明したときに大きな社会問題となるケースが多い。研究者の側からみれば、事前に利益関係を開示し、第三者に管理してもらうことによって安心して研究を遂行する環境条件が整うことになる。

事例Ⅱ-1 教授からバイオ企業にライセンスされた技術による臨床試験 —所属大学と教授がともに同社の株式を保有していたケース—

1999年9月、米国A大学Z研究所で実施されていた遺伝子導入実験に被験者として参加していたXが死亡した。Xは新生児死亡も稀ではない遺伝子疾患を患っていたが、彼の場合は軽症型で、食事と薬によりコントロールされていた。Xの死因は、Xに注入された、正常な遺伝子を運ぶためのアデノウィルスベクターが引き起こした急性呼吸器不全と多臓器不全によるものであった。

Xの遺族は、A大学、Y教授ら関係教員等、Z研究所の当該研究のスポンサーであったB社を相手に損害賠償を求める民事訴訟を起こした。原告によれば、被告の使用した遺伝子導入のためのベクターは、他のベクターより毒性が強いことが知られており、猿への実験では病気になったり死に至ったりしたものもあり、また、以前に同様の臨床試験に参加した患者が重篤な副作用に苦しんだこともあったが、これらのことはXには知らされていなかったという。

また、B社とY教授・Z研究所・A大学との間には多くの金銭的なつながりがあった。B社は1992年にY教授が旧所属のC大学時代に設立したバイオ企業で、同社には遺伝子導入のためのアデノウィルスに由来するベクターの使用に関連したY教授保有の特許がライセンスされていた。また、Y教授とその肉親はB社の議決権のない株式を30%保有していた。1993年、Y教授はA大学Z研究所長に就任し、1995年、Z研究所の臨床試験計画が承認され、1997年に患者登録が開始される。研究代表者はA大学の外科医で、共同研究代表者は別組織のD医療センターの研究者である。Y教授はこの臨床試験の共同研究者であった。B社は遺伝子の研究や実験を行うためにZ研究所に毎年400万ドル以上を5年間1999年まで提供することに合意しており、A大学は前払い分の代わりに5%のB社の株式を保有していた。Xには、この研究により得られる成果について、A大学、Y教授及びB社が金銭的利害関係を持っていることのみが伝えられ、その具体的内容及び大きさは伝えられなかった。1990年代後半には、A大学は研究に携わる教授たちの発見から生み出される利益を積極的に追求していた。

事実の説明不足や不適切な情報開示のため、Xやその遺族は、臨床試験のり

スクは最小であって、Xの研究への参加によって同じ遺伝子疾患の患者たちの将来の治療に与える恩恵は甚大であると信じた。

この事件は、教授や大学自体がB社の株式を保有していたり、ベクターの特許を持っていたことが臨床試験に影響を与えたのではないかという報道がなされ、非常にショッキングな事件として扱われた。2002年、Y教授はZ研究所の所長を辞任し、かつ、Z研究所も閉鎖に追い込まれた。事件自体は2000年11月に和解で処理され、裁判所の見解が出ることはなかった。

【設問】

1. この事例ではインフォームド・コンセントを受ける手続きが不十分であったとされるが、特にどのような点が不十分だったと考えるか。
2. この事例で利益相反状況にあるのはだれか。
3. A大学はこの臨床試験の実施に当たり利益相反に関してどのような対応をとるべきだったと思うか。特に金銭的利益関係に注目して考えてみる。
4. 利益相反に伴う問題点としては、被験者が受けるリスク以外にどのようなことが考えられるか。

参考文献

- 1) Gelsinger v. Trustees of the University of Pennsylvania. (Phila. Cnty. Ct. of CP filed September 18, 2000)
- 2) Steinbrook, R.: The Gelsinger Case, The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, pp. 110-120, Oxford University Press, 2008
- 3) 三瀬朋子『医学と利益相反』、pp. 42-53、弘文堂、2007
- 4) シェルドン・クリムスキー『産学連携と科学の墮落 (宮田由紀夫訳)』、pp. 136-139、海鳴社、2006

事例Ⅱ-2 製薬会社からの寄附と寄附を受けた研究者自身による関係医薬品の安全審査

インフルエンザ治療薬 X 剤を服用すると「突然走り出す」、「飛び降り」など重度の異常行動を引き起こすという報告が相次ぎ、問題となった。一方、X 剤服用と異常行動の関連性を調べていた厚生労働省の研究班は、2006 年 10 月に、X 剤使用者と未使用者の間で異常行動を起こす割合に違いがみられないとする報告書をまとめた。ところが、同研究班の主任研究者で市立大学の A 教授の講座宛に、X 剤の輸入販売元である製薬会社から、2001 年度から 6 年間で寄附金計 1,000 万円が支払われていたことが 2007 年 3 月に報道され社会問題化した⁵⁾。A 教授以外にも同研究班員では国立大学 B 教授（2003、2004、2006 年で計 600 万円）、大学共同利用機関 C 教授（2006 年度、6,000 万円）へ同様に寄附金が渡っていた^{6,7)}。当時の厚生労働相は、X 剤の輸入販売元企業から寄附金を受けていた研究者（8 人中 3 人）について、異常行動との因果関係などを調べる厚生労働省研究班から除外する方針を衆議院厚生労働委員会で明らかにした。厚生労働相は、「（寄附を受けていた研究者については）当然、除外して、新しい体制の機関にして、いささかも公正性を疑われることのない体制を構築する⁸⁾」と答弁している。

新聞には各関係者の以下のようなコメントが掲載された。

- A 教授：「誤解を招いたのは遺憾だが研究は公平性が保たれている。研究を完成させるためにも続けたかった⁷⁾」
- B 教授：「中立の立場を貫いているので利益誘導などはない⁹⁾」
- 厚生労働省：昨年から、C 教授らの相談を受けて把握していたと説明。研究の信頼性が損なわれないように寄附を受け入れないなどの指導を怠っていたとし、「責任の過半は厚労省にある」と謝罪した⁷⁾。

【設問】

1. この事例はなぜ国会でも取り上げられるほど大きな問題に発展したのだろうか。
2. この事例で利益相反状況にあるのはだけか。
3. A教授とB教授のコメントについてどのように判断するか。
4. この事例では、厚労省の調査会がX剤について再度調査・審議を行ったが、2009年6月には「X剤服用の有無にかかわらず、異常行動はインフルエンザ自体に伴って発現する可能性があることが明確となった¹⁰⁾」などとされ、以後10代の服用には慎重な対応がされてきたものの、基本的には2006年の研究班の報告書と同様となった。この問題が起こる前に厚労省にとっては具体的にどのような対処が必要であったと考えるか。

参考文献

- 5)朝日新聞 2007-03-14 朝刊
- 6)朝日新聞 2007-03-14 夕刊
- 7)朝日新聞 2007-03-31 朝刊
- 8)第166回国会 厚生労働委員会 第7号(平成19年3月23日)会議録
- 9)朝日新聞 2007-03-24 朝刊
- 10)厚生労働省「インフルエンザQ&A(Q.14)」
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou01/qa.html> (2017.1.17 参照)

事例Ⅱ-3 大学発ベンチャーの未公開株式保有者が実施する臨床試験

A 大学発ベンチャーB 社が開発した遺伝子治療薬の臨床試験を担当した A 大学医学部附属病院の教授ら 5 人が、B 社の上場前に同社の未公開株式を取得していたことが明らかになった。報道から主要な出来事を時系列に従ってまとめると次表のとおりである。

年月	出来事
1998	A 大学 X 教授らが臨床試験を大学側に申請
1999. 12	A 大学発ベンチャーB 社創業（主要特許を持つ A 大学 Y 助教授が中心）
2000. 12	臨床試験メンバーだった約 10 人のうち総括責任者を含む教授 2 人と医師 3 人が、B 社の第三者割当増資に応じて 1 株 5 万円で数株から 20 株を取得（その後の株主割当増資で保有株数が増え、教授 2 人は各 320 株を保有。医師も各数十株になった）
2001. 1	B 社遺伝子治療薬の開発に関して大手製薬会社との提携発表
2001. 5	臨床試験承認
2001. 6～ 2003. 3	臨床試験（患者 22 人）実施
2002. 9	B 社上場（株価は一時 1 株 100 万円を突破）、上場時に X 教授が半数の 160 株を B 社の求めに応じて同社に売却、約 3, 200 万円を取得

【事案のポイント】

新聞¹¹⁾には、文部科学省研究環境・産業連携課の「現段階で、問題があるとは認識していない」、「大学発のベンチャー企業では、その利益配分について、大学の中立性と公平性に疑いがもたれないよう、どう分配するか、どこから収入を得ているのかを、きちんと外部に公開することが重要だ」といったコメントや、医薬品の評価に詳しい NPO 法人 Z 理事長の「大型の新薬になれば、莫大な利益を上げることになるわけだから、研究者も力が入る。今回の場合、取得した未公開株が上場されれば一気に上がることがわかっただけに大きな問題だ。関連企業の株の保有は禁止すべきだ。新薬の臨床試験は、会社や個人の利益ではなく、それが薬として使えるかどうかを試験するもので人々の公的な利益のためのものだ」といった意見が掲載された。利益相反管理では法令には違反しなくとも、倫理上の問題が俎上に上る。

参考文献

11) 朝日新聞 2004-06-12 夕刊

12) 日本経済新聞 2004-06-12 夕刊

事例Ⅱ-4 製薬会社からの寄附金と臨床研究—利益相反委員会に持ち込まれた案件

A 大学附属病院に設置されている利益相反委員会に、次のような臨床研究計画が提出された。

臨床研究で、B 製薬会社が製造販売している 2 種類の高血圧症治療薬を患者に投与することを計画している。この 2 種類の治療薬は、それぞれ薬効のメカニズムが異なっている。研究の目的は、高血圧症を基礎疾患として発症すると考えられている腎臓病の一種に罹患した高血圧症患者に対して、これら 2 種の薬剤の用法、用量の最適値を確立しようとするものである。このため、臨床研究では、この腎臓病に罹患するリスクが高いと考えられる高血圧症患者に当該薬剤を投与する計画である。また、この臨床研究は、保険診療の範囲で行われるので、薬代については、患者自身が自費で支払う。この臨床研究の研究責任者は、昨年度 B 製薬会社から 1,000 万円の寄附金を受領した。

【事案のポイント】

寄附金 1,000 万円が臨床研究に与える影響について、特に次のような観点を踏まえて判断することが求められる。

1. 金額の多寡、寄附金の使途・時期等
2. 仮にこの事例で科学的客観性に影響が生じ得る可能性は極めて小さいと判断した場合には、被験者に対してはどのようにすればよいのか、臨床研究の結果を論文や学会で発表する際にはどのようにすればよいのか、といった点について対応が求められる。
3. 仮にこの事例で科学的客観性に影響が生じ得る可能性を否定できないと判断した場合には、利益相反委員会として、臨床研究を実施する意義が極めて高いかどうか、今回の研究責任者が実施しなければならない必要性が高いかどうかといった点について検討する。また、検討結果に応じて今後の手続きを考える必要がある。

参考文献

- 13) 筑波大学利益相反・輸出管理マネジメント室「利益相反事例とその対応に関する Q&A 増改訂第二版」、p. 44、2014

事例Ⅱ-5 製薬会社からの寄附金により実施された臨床研究と論文発表

A 製薬会社が 2000 年 11 月から日本で販売を開始した高血圧症治療薬 X 剤についての効果を調べた 2002 年以降に実施された臨床研究に関する論文に不正があったことが発覚した¹⁴⁾。この臨床研究は国公立 5 大学で総計 8,000 人以上の患者を対象に行われたもので、発表された論文では、X 剤が血圧を下げるだけではなく、他の降圧剤と比較して脳卒中や狭心症を減らすなどといった効果があるとされた¹⁵⁾。その効果を示した論文を宣伝材料にして、X 剤は 2012 年度には国内売上高 1,000 億円超を記録し、A 製薬会社の看板商品となった¹⁶⁾。

ところが、2007～2012 年に発表された論文に対し、英医学雑誌などに 4 大学の論文の結果を疑問視する意見が掲載された¹⁴⁾。2013 年 7 月には 2 大学が脳卒中中の発症率を改変したり血圧値データを操作したりするなど、論文のデータ操作をしたことを認め謝罪^{15,16)}、その他 2 大学を含め、2012 年 12 月～2016 年 8 月までに複数の関係論文が撤回されるなどした^{14,17-21)}。

調査の過程では次のような事実が明らかになった。

〔事実 1〕 調査により、当該製薬会社から 5 大学には、2002～2012 年の間に総額 11 億円を超える寄附金が渡っていたことが判明した²²⁾。

〔事実 2〕 論文作成にあたり、A 製薬会社の社員 Y が統計解析や図表類の作製のほか、実施計画を定める検討会議や医師の診断が適切かどうかを学外の医師が判断する第三者委員会「エンドポイント委員会」にも出席していた^{22,23)}。

また、この製薬会社の社員は 2002 年 4 月から年度更新で 2013 年 3 月まで B 市立大学の非常勤講師の肩書を持っており、論文は社名を伏せて同大非常勤講師として発表された^{14,24,25)}。

【事案のポイント】

〔事実 1〕については、各大学で臨床研究計画が提出され、その時に行われる利益相反マネジメント（金銭的利害関係に関する自己申告書の提出に基づく審議）において、利害関係を持つ企業から多額の寄附金が供与されていることについて事実関係の詳細を検討し、何らかの措置が取れたのではないかという

指摘ができる。また、なぜ受託研究契約ではなく研究資金として寄附金が提供されていたのかという点も考える必要がある。[事実2]については、社員Yのこの臨床研究への関与の是非を考えること、また、仮に社員Yが臨床研究に関与することが必要であったと判断された場合、その関与の内容や対応の検討、さらには論文発表時等の利害関係の開示が必要となる。

参考文献

- 14) 毎日新聞 2013-07-30 朝刊
- 15) 毎日新聞 2013-07-31 朝刊
- 16) 毎日新聞 2013-07-12 朝刊
- 17) 京都市立医科大学『「Kyoto Heart Study」臨床研究に係る調査報告』、p. 1、2013. 7. 11
- 18) 厚生労働省高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会「高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について（報告書）」、2014. 4. 11
- 19) 一般社団法人日本循環器学会「Kyoto Heart Study のデータ操作について」、2013. 7. 12
- 20) 特定非営利活動法人日本高血圧学会『「VART Study」臨床研究に関する研究不正行為疑惑に関する当学会の対応について』、2015. 3. 27
- 21) 特定非営利活動法人日本高血圧学会「Hypertension Research 誌の論文の取り下げについて」、2016. 8. 15
- 22) 朝日新聞 2013-08-10 朝刊
- 23) 毎日新聞 2014-06-15 朝刊
- 24) 毎日新聞 2013-07-12 夕刊
- 25) 朝日新聞 2013-08-08 朝刊
- 26) 新谷由紀子『利益相反とは何かーどうすれば科学研究に対する信頼を取り戻せるのかー』、pp. 64-69、筑波大学出版会、2015

事例Ⅱ-6 大学と大学発ベンチャーとの共同研究契約と物品購入契約

A大学の保有特許Pを基に、当該発明をしたA大学のX教授が医療機器の開発・販売を行う大学発ベンチャーB社を設立し、代表取締役役に就任した。B社が設立されたばかりであるため、特許Pのさらなる研究に必要な設備はX教授の研究室にしかなく、関係するノウハウについても同研究室で保有されている。したがって、B社はA大学と共同研究契約を締結してさらに研究開発を行いたいと考えている。

また、その後B社に研究開発設備が整備され、医療機器Zが製造されるようになった。医療機器Zはこれまでにない新しい治療機器で、医療機関や患者から高い評価を受けた。X教授は大学の研究費でB社から医療機器Zを購入し、さらに研究を行いたいと考えている。

【事案のポイント】

大学から産業界への技術移転は「死の谷」と称されることもあるほど困難な場合も少なくない。したがって、大学と大学発ベンチャーとの共同研究をすべて否定してしまうと大学発ベンチャーの存立・発展が危ぶまれる可能性もある。共同研究を認める場合には、第三者からみてやむを得ない事情があると判断できるような状況である必要がある。また、契約手続き上の条件や、場合によっては研究遂行上の条件を付けることも必要になるだろう。X教授がA大学でB社の医療機器Zを購入するという場合も、同様にやむを得ない事情があるかどうかといった検討や契約手続き上の条件付けなどの対応が必要である。すなわち、X教授が利害関係者としてどこまで関与できるのか、ということが問題点となる。いずれにしても、このようなケースは、当該共同研究の医学的・社会的意義が極めて大きく、しかも当該教員がこの共同研究に参加することが不可欠である場合に例外的に認められるといえる。また、兼業全般に言えることであるが、X教授の活動がA大学とB社のどちらの側で行われたものであるか、という点は、後々のトラブルを避けるためにも明確な峻別が求められる。

参考文献

27)筑波大学利益相反・輸出管理マネジメント室「利益相反事例とその対応に関するQ&A増補改訂第二版」、pp.1,9、2014

事例Ⅱ-7 大学と企業の共同研究成果に関する大学名称等の使用

A 大学の共同研究の相手方企業 B 社が、共同研究成果にかかわる商品に A 大学の名称や A 大学の写真を使用したり、共同研究にかかわった教員のコメントを公表したいとってきているが、制限をかけるべきか。制限をかけるとしたらどのような条件が必要か。次の二つのケースに分けて考える。

〔ケース 1〕 A 大学の教員が実質的に共同研究開発に携わった場合→ (例) A 大学が保有する特許権を使用して B 社と医療機器 X を共同開発

〔ケース 2〕 製品に対する A 大学の関与が単なる効果検証（計測・測定及び分析・検証等）である場合→ (例) B 社が製造した健康食品の効果を A 大学が検証

【事案のポイント】

〔ケース 1〕 で、例えば B 社が販売促進のために医療機器 X の梱包箱に「この製品は、A 大学と共同で開発してつくられた」という趣旨の記載を希望した場合、それが事実であれば秘匿しなければならない合理的理由はほとんどないだろう。ただし、名称使用の態様によっては A 大学や関係教員に対する社会的信頼が損なわれるおそれがあることに留意する必要がある。特に単なる効果検証である〔ケース 2〕 の場合は、新たな発明等によるイノベーションを期待されている大学が実施しなくとも一般企業で行えるケースも多く、大学のブランド力を利用して売上を伸ばそうという意図をもって大学に共同研究が持ち込まれるケースも少なくない。こうした場合にはより慎重な対応が必要であり、表記されたものや使用態様について十分検討するべきである。いずれにしても大学の名称などの記載が大学で責任を負うことのできる範囲内の事実であるかどうかのポイントである。

参考文献

28) 筑波大学利益相反・輸出管理マネジメント室「利益相反事例とその対応に関する Q&A 増補改訂第二版」、pp. 14-15、2014

事例Ⅱ-8 利害関係者による国家プロジェクトの審査

X病研究の国家事業Z（2007年度から6年間実施、厚生労働省・経済産業省・文部科学省で計24億円・製薬会社11社で9億円支出）を所管する厚労省が、同事業の最高顧問として研究を指導するA大学Y教授（B大学を2007年退職・名誉教授）を、同事業への補助金の支出を審査する評価委員に選任していた。Y教授は2007年度の国家事業Zの立ち上げに尽力し、当初から最高顧問を務め、B大学で代表研究者のW教授を指導してきた。2007年度に国家事業Zの研究者では唯一人、「指導料」として厚労省から200万円を、2007～2012年度にA大学のY教授の研究室が「関連技術開発費」として経産省から約1億2,000万円を受領した。

厚労省は2010年度に国家事業Zの後半3年の補助金の支出を審査する評価委員（11人）にY教授を選任した。各委員の点数は非公表だが、報道によると国家事業ZにY教授は10点満点中9点台の高得点をつけたという。国家事業Zは続行が決定され、引き続き補助金が支出された。

【事案のポイント】

国家事業Zに関連した補助金等を受領している者が当該事業の評価をすることについて、Y教授は評価委員を依頼されたときにどうするべきだったか、また、厚労省や経産省はどのような対策を取るべきかという点が問題となる。Y教授が受領した金額や時期、また、国家事業Zの代表研究者との関係等についても検討して具体的に対策を考える必要がある。

参考文献

29)朝日新聞 2014-01-10 朝刊

30)朝日新聞 2014-08-20 朝刊

