

利益相反の開示と管理

<教材提供>

AMED 支援「国際誌プロジェクト」 提供

無断転載を禁じます

無断転載禁止

目次

はじめに

国内ガイドラインと国際誌投稿規程

利益相反ポリシーの原則

国際誌上での開示の限度について

ICMJE ポリシーが採用する広義の利益相反

主要臨床系国際誌に見られる傾向

まとめ

参考文献

はじめに

医生命科学研究領域において、資金提供者の目的と科学的・学術的研究の目的とが必ずしも合致しない場合もあります。とりわけ、利益を追求しなければならない一般企業からの資金によって得られた研究成果を発表する際には、その企業の利益のみに偏っていない、客観的かつ公平な記述が求められます。



本單元では、医生命科学研究者の主要な研究成果発表先である国際的な学術雑誌が論文投稿時に求める**利益相反**（Conflicts of Interest: COI）に関するさまざまな事項を説明します。

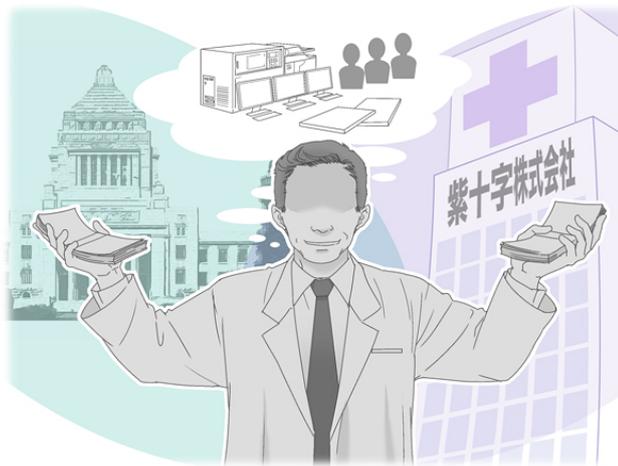
*海外学術誌への投稿経験が少ない、研究歴の浅い研究者の理解の助けとなるように、基本的な語句については日英併記をしています。

学習目標

- ・ 医生命科学研究成果の発表の信頼性に COI の扱いがクリティカルである理由を述べることができる。
- ・ 研究者の研究成果にバイアスリスクが発生し、ゆがめられて発表される原因となる経済的 COI（financial COI）／非経済的 COI（non-financial COI）について、その要因や背景、例を説明できる。
- ・ 医生命科学研究における企業等との COI について、医学雑誌編集者国際委員会（ICMJE）が推奨する COI 開示様式（COI disclosure form）に適切に記載することができる。
- ・ COI の開示に関してコレスポンディングオーサー（責任著者）に課せられている責務を説明できる。

国内ガイドラインと国際誌投稿規程

各種の規程やガイドラインそして倫理教本等が研究者に対して示す利益相反（Conflicts of Interest: COI）の定義には、狭義なものから広義なものまであります。それらのいずれもが「研究者が、それに伴う社会的責務と矛盾して個人的利益を持ち、利害が衝突する状態」という点で共通しています。日本では、2006年3月に「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」の



公表を皮切りに、2008年3月には厚生労働省から「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」が、日本医学会からは2011年2月に「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」が公表されました。前者は2015年4月、2017年2月、2018年6月に一部改正、後者は2014年2月、2015年3月、続いて2017年3月に改定が行われ「日本医学会 COI 管理ガイドライン」として公表され、研究の信頼性確保に役立てられようとしています。

一方、ディオバン臨床研究不正事件を契機に、臨床研究法が2018年4月に施行されるに伴い、研究責任者や多施設共同研究の研究代表者はCOI管理基準と管理計画の作成が求められ、関係企業とのCOIの把握と開示とそれに対する適切な対処が義務化されています。

これらはいずれも研究に直接関わる企業と研究者との経済的な関係のために研究結果が読者に歪められて伝わらぬよう、その経済的COI（financial COI）の開示を前提に、バイアスリスクの回避ないしは軽減に向けた管理を求めています。特定企業から研究者自身およびその親族が、役員・顧問職に関わる場合の報酬、株保有とそこから得られる利益、特許権使用料、執筆・講演に対する謝金などの個人収入、研究費、奨学寄付金、寄付講座の提供やその他の報酬などを受けている場合、当該企業の製品を対象にした研究の実施や発表においては、COIを開示する必要があります。重大な利益相反が存在する場合には、内容によっては研究を行わない、または企業との契約の見直しが要求されます。



一方、最近の医生命科学系国際誌が投稿規程を通じて著者に遵守を求めるポリシーでは個人のCOIだけでなく、個人が所属する機関の立場で研究機関が受け入れている研究費や寄付金に関するCOIも開示対象となるなど、COIの定義はより広い傾向があります。国際誌投稿を目指す研究者は研究計画の立案に先立ってそうしたポリシーを予め理解し、開示するための情報整理をしておく必要があります。国際的に、医学誌(The New England

Journal of Medicine、The Lancet など)を含む多くの科学誌が賛同し、採用しているのが、医学雑誌編集者国際委員会(International Committee of Medical Journal Editors、ICMJE)が公表する推奨項目(recommendations)です。そこでは、このrecommendationsに用意されたCOI開示様式(COI disclosure form)にある6項目の質問を理解し、投稿論文に直接・間接を問わず影響を及ぼしたと想定される要因を適切に記載し、開示することが求められています。もし、論文投稿者が、COI申告を必要かどうか迷うような場合には、開示しないよりは読者に判断をゆだねるべく開示すべきだと述べられています。

利益相反ポリシーの原則

公的資金提供機関、日本医学会、大学、研究機関は科学技術の推進における産学連携の重要な役割を認めつつも、COI管理ガイドラインを出し、COIが研究の客観性や中立性を損ない、企業寄りのバイアスがかかった結論や情報が拡散するのを極力抑えようとしています。そうしたガイドラインの中には一企業からの年間の受け取り総額に下限を提示して開示させているものも多く見られます。その際、利害関係者を、著者本人とその配偶者、およびこれに一親等の親族を含めるのが一般的ですが、二親等まで含めているものもあります。そうした経済的関係については、研究の進行中のものばかりではなく、将来の経済支援、雇用の約束といったものにも目を向けるようになっています。

こうした規程では、深刻なCOIが存在する場合には、その完全な回避や軽減のための管理(例えば、契約内容の変更)が求められます。一方、その要求が限度を超え、意義ある研究成果の発表を著者から奪うようなことになれば、必ずしも好ましいものではありません。COIに関するルールは、著者に対して発表時にCOIを開示させ、情報を受け取る読者側がバイアスの有無を含めた発表の科学的価値を独立して判断できるようにするためのものであり、**発表を阻害するものではない**のです。

そうした中、学術誌に投稿されてくる論文には、「所属機関で規定する COI に当たるものはない」といった表現が時折見られますが、読者にその規定がどのようなものであるかを提示しない限り、読者は確実に判断できません。これは、臨床試験においてインフォームド・コンセントを得る際の COI の手続きについても同様で、被験者は、「大学病院の医師たちにとってどの程度の金額まで利害を感じないのか」については知る由もありません。



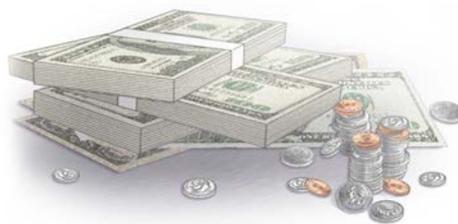
したがって、医生命科学系の学術誌の中には、企業との経済的な関係がある場合はすべて開示することを投稿規程に設けているものもあります[1]。一方、研究者間には経済的な格差もあれば、経済的志向の違いもありますから、COI 開示の限度を設けず、「後日、公になった場合には、恥をかき(embarrassed)ことになるようなものについては開示しておくこと」といった理念的なものもあります[2, 3]。

COI の開示は自己申告が原則です。これは、開示を本人の自主性に徹底的に委ねたものですが、読者自身がこの学術誌の方針を知らない限り、客観性の判断はできません。たとえ、研究者が利害と感ぜず、また経済的支援に左右されていないとしても、読者に「この論文は、企業の影響を受けているのでは」といった疑心暗鬼を抱かせれば、科学の進歩に向けてのその論文の価値は下落します。こうしたことを理由として、実際に利害が存在する場合だけでなく、その可能性があると見られる場合にも、COI を開示する義務があるのです。

さらに、学術誌の規程を広くカバーするとすれば、額の多寡にかかわらず COI をすべて開示しておくことが安全です。製薬企業ではボールペンなどを配布して、大学病院の医師と親しい関係を持つとしますが、国際誌によっては、そうした関係についても開示を求めているものがあります[4]。

国際誌上での開示の限度について

COI の開示は発表内容の客観性や中立性についての判断を読者に委ねることを目的としています。その一方、いずれの学術誌においても自己申告を原則としています。COI の内容を読者が知った場合、研究発表の客観性に関する解釈に影響を与えるのでは、と思われそうな個人の収入、雇用契約、研究支援の形で存在する経済的 COI はすべて開示することとしているのが一般的です[2, 4, 5]。多くの米国研究機関が採用している年間 1 万ドル、あるいは株券等を通じた企業の所有権の 5%といった最低額を参考値として示しているものもあります[5]。問題とされる企業との経済的 COI は研究者個人に関わるものはもちろんですが、研究者が所属する施設への研究費を含むものも多くあります[2, 5]。また、実際に誌上に掲載するか否かは編集者が最終的に判断するものの、関連する特許登録の有無も COI 開示事項に含む学術誌もあります[6]。こうした COI の開示は一般的に論文中の謝辞(Acknowledgements)の項に、すべての研究資金源とともに記載することになりますが、投稿の際の編集者への通信文にも記載が要求されることがあります[1, 5]。COI の開示義務は共著者すべてが負うものですが、コレスポンディングオーサー(責任著者)はそれを取りまとめる立場にあります[1, 2, 5]。COI がある場合の開示義務とは別に、それが無い場合も、「なし」と記載することが求められるのが一般的です。



ICMJE ポリシーが採用する広義の利益相反

多くの医系学雑誌は、発表に際しての手順として ICMJE の推奨項目(recommendations)を採用しています。特に、臨床系トップ学術誌(The New England Journal of Medicine、The Lancet、JAMA)は人を対象とした臨床試験、介入研究の論文発表に際し、「B. Author Responsibilities - Conflicts of Interest」に基づいて COI 開示様式(COI disclosure form)の提出を求めています。著者らはこれを精読しておく必要があります。



その中で注目すべき内容に以下の 3 点があります。

- 1) 研究発表者がある企業の製品に関する研究内容を発表する場合、それと競合する製品を出す企業と経済的関係がある場合も、その経済的関係を開示する必要がある。The New England Journal of Medicine はこの点に殊に注目しています。
- 2) そうした競合は、経済的なものばかりでなく、学説上、思想信条上さらには敵対・友情関係にある non-financial COI も含む。
- 3) 企業との間の、研究成果の発表に関して制限のかかる契約は、その企業が営利・非営利のいかんにかかわらず避けるべきである。

上記 1) に準ずれば、例えば、漢方薬を製造販売する企業の支援で設置される東洋医学の寄付講座の教授は、化学療法の副作用に関する論文を発表する際には、寄付講座に関する情報を開示する必要があります。臨床医学の領域における総説論文については、とかく多くの医薬品・医療器具に言及する一方、その領域で権威と見なされる研究者ほど、企業とのつながりが多い傾向にあるため、編集者は COI の存在についてさらに慎重を期す傾向にあります。



上記 2) に準ずれば、例えば、企業資金あるいは公的資金によって降圧薬治療の研究を続けてきた研究者が、高血圧治療に関する総説論文を発表する場合、その経歴を開示すべきこととなります^[7]。この著者は高血圧に関して、食事療法よりも薬物治療に強い思い入れを持ちうるからです。また、臨床研究に関わる場合、企業は MR (Medical Representative) といわれるマーケティング部門の社員を派遣

して、各種の情報提供や便宜(例えば、研究会会場までのエスコート)を図ることを通じて、自企業への好意的姿勢を獲得しようとするため、こういった点も開示の対象となり得ます。こうした状況を背景に米国の大学では MR のキャンパス内への立ち入りを禁止しているところもあります。ICMJE ではこれらを含めて、読者が研究成果の客観性に疑問を抱き得る事項のすべてを投稿時に開示するよう求める一方、実際の掲載に当たっては、編集者がそうした個々の COI について開示の必要性を判断するとしています。

上記 3) に準ずれば、研究者が研究成果の発表に関して制限がかかった契約を締結することは望ましくありません。そうした制限のもとで発表された内容は、企業にとって都合の良いもの

だけが発表されるというバイアスリスクがあるからです。この点は企業倫理と研究倫理のそれぞれが是とする行動は必ずしも一致しない一例でしょう。

これらの点を含め、COI に関する必要な条項に論文が準拠するよう、ICMJE は COI 開示様式 (COI disclosure form) を用意し、ICMJE 会員の学術誌へ投稿する著者に対し、Web 上からダウンロードして書き込んだ上、論文に添えて提出することを求めています。

主要臨床系国際誌に見られる傾向

臨床研究、あるいは人を対象とした介入研究を主に掲載する学術誌も他の医生命科学雑誌とほぼ同様な COI に関するルールを提示していますが、相違点も散見されます。まず、注目度の高い学術誌では発表内容が直接臨床応用されることもありうるため、COI に関して不適切な処理が認められた場合には、訂正記事の掲載にとどまらず、論文の撤回を要求される場合があります[4]。The New England Journal of Medicine では、投稿に当たっては COI を申告する必要はありませんが、掲載時には著者らが所定の COI disclosure form にて自己申告した内容がそのまま公開されるルールとなっています。また、COI の申告内容をその後変更した場合、その履歴を読者が理解できるように、変更日と更新内容を時系列で公開しています。論文の内容を解釈する上で、著者らの COI の存在の意味合いを編集者や査読者だけではなく、読者に判断させようというものです。



また雇用関係については、専任あるいは常勤に限らず、報酬の有無にかかわらず、非常勤ないし客員としての資格での所属機関名も記入を求めるものがあります[1]。経済的な関係も、現在および将来におけるものだけでなく、過去、具体的には投稿日から遡ること3年間の利害関係についてもバイアスリスクの要因と想定されれば自己申告が求められます[1]。

臨床研究に関わる研究者の中には、企業との金銭的つながりが種々の形をとって深くなることがあるため、JAMA 誌は開示額に限度を設けず、すべての経済的な関係の開示を求めており、研

究論文中で言及する医薬品・医療機器とは一見直接関連のない企業との経済的関係の開示を求められています。今日では、きわめて多くの医療関連製品のある中で、それらの相補的あるいは競合的關係を含めて読者がバイアスリスクの有無について判断できるあらゆる情報を提供しています。

臨床研究成果の論文公表においては、資金提供者からの寄贈、委託受託を問わず、何らかの関与があれば、読者がそれらを理解してバイアスリスクの有無を判断できる情報を提供することが基本となっています。そのためには、発表論文内に下記のごとく具体的に所属と名前を明示することが原則です。

1) 貢献者(Contributors)として、研究実施から論文作成までに著者と研究協力者がどのような役割を果たしたかを明確に開示する。

例えば、臨床研究の場合には、

- ① 誰が研究企画(trial design)・実施計画書(protocol)を担当したか
- ② 資金提供者は研究実施に参画したか
- ③ 誰がデータ集計(data collection)、保管管理(management)、解析(analysis)を行ったか
- ④ 誰がデータ解釈(interpretation)・論文の準備(preparation)・レビュー(review)・最終承認(approval)を行ったか
- ⑤ 論文の主たる責任著者はコレスポンディングオーサー(責任著者)か、あるいは、研究責任者(代表者)(principal investigator)か、または両者か(通常は、論文内容に関する質問等に対する回答や説明はコレスポンディングオーサーが行う)



2) 研究資金提供者の役割(Role of funding sources)についても明確に記載する。

- ① 投稿論文の研究について、誰が資金提供者(funder)であったのか
- ② 資金提供者が研究の解釈、投稿論文のレビューを行ったか
- ③ 研究機関が資金提供している場合、関係企業の附属施設であるのかどうか
- ④ 関係企業から資金管理団体または研究支援財団等を介して資金提供があったのかどうか

これらの記載は、資金提供者が研究の実施や論文発表に関わっているか、独立しているか

の判断基準となり、正確な情報の開示が信頼性の視点からも重要である。

3) 謝辞(Acknowledgements)として、次のことを記載する。

- ① 誰が資金提供者(例:公的機関、慈善団体や公益財団、企業等)か
- ② 著者以外に、論文内容の討議に誰が参加したか
- ③ 誰が論文執筆、あるいは編集を支援したか。該当者があれば、名前を記載する。論文執筆に関しては、論文執筆業者(writer)以外にも、企業所属社員もしくは元社員(former employee)が担当することもあり、それらの記載は正確になされなければならない。

まとめ

利益相反について、研究者は関連する法律、政令・省令・指針および通知等、所属機関・学協会の規定、学術誌のルールなどのすべてにおいて、適切な理解をしておくことが重要です。近年、利益相反に関するルールの周知が進みつつあるとはいえ、国際的な基準は変化を続けているため、研究室内部もしくは共同研究者同士で注意し合うなど、常に最新の動向に目を向けながら研究の客観性を確保することが望ましいといえます。

本単元は、日本医療研究開発機構(AMED)が実施する研究公正高度化モデル開発支援事業(第一期)の「医系国際誌が規範とする研究の信頼性にかかる倫理教育プログラム」(略称:AMED支援国際誌プロジェクト、信州大学・大阪市立大学)によって作成された教材です。作成および査読等に参加した専門家の方々の氏名は、[こちら](#)に掲載されています。

参考文献

- [1] [The Journal of American Medical Association \(JAMA\)](#)
- [2] [Nature](#)
- [3] [The European Molecular Biology Organization \(EMBO\) Journal](#)
- [4] [The Lancet](#)
- [5] [Cell](#)
- [6] [Science](#)
- [7] [The New England Journal of Medicine](#)

無断転載禁止