

## COI Management from a Virtue Ethics Approach that Can Lead to Sustainable Clinical Research

Satoshi IMAIZUMI<sup>1)</sup> and Shin-ichiro MIURA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> *Clinical Research and Ethics Center, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

<sup>2)</sup> *Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

### Abstract

The development of new diagnostic, therapeutic, and preventive methods often requires enormous financial resources. Therefore, it can be difficult to conduct clinical research without funding from industry. On the other hand, as industry-academia collaboration has become more active, conflicts of interest (COI) have become a social problem. In particular, the Diovan scandal in 2013 highlighted the COI problem in industry-academia collaboration. There are still problematic research activities that allow funding companies to exert influence over the analysis and publication of research data, as well as research that is suspected to be conducted solely for the promotion of new drugs. Therefore, in this paper, after confirming the problem of COI from past cases, we examine the limitations of current COI management. In addition, we highlight the usefulness of COI management from a virtue ethics approach that can lead to sustainable clinical research.

**Key words:** Research integrity, Conflicts of interest, Clinical research, Virtue ethics

## 持続可能な臨床研究を導く利益相反管理における 徳倫理的アプローチの考察

今泉 聡<sup>1)</sup> 三浦伸一郎<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 福岡大学医学部医学系研究生命医療倫理部門

<sup>2)</sup> 福岡大学医学部心臓・血管内科学

**要旨:** 新規の診断法、治療法や予防法の開発には莫大な資金を要することが多く、企業等から研究費の提供がなければ臨床研究は成り立たない。一方で、産学連携活動が盛んになるにつれ、利益相反 (Conflict of Interest : COI) が社会問題化することが多くなってきた。特に2013年に起こったディオバン事件により、産学連携活動に潜むCOIの問題について大きな警鐘が鳴らされた。しかし、その後も資金提供企業が研究データの解析や発表に影響力を行使することを可能とする研究や、新薬の販売促進が目的ではないかと疑われる研究は行われている。そこで本稿では、過去の事例からCOIの問題を確認した上で、現在行われているCOI管理の限界を検討する。そのうえで、持続可能な臨床研究の推進において徳倫理的アプローチからCOI管理を行うことの有用性を明らかにする。

**キーワード:** 研究公正, 利益相反, 臨床研究, 徳倫理学

## I. はじめに

研究公正の問題、即ち、研究実施における研究者としての望ましいふるまい方を考える時には、利益相反 (Conflict of Interest : COI) の問題を避けることはできない。現在、人を対象とした臨床研究における COI の管理は、様々なガイドラインや指針、法律などにより、研究目的・手法に合わせて多方面から行われている。しかし、ディオバン事件を始めとする過去の事例を考えると、現在の COI 管理が必ずしも成功しているとは言い難い。本稿では、第一に COI の概念と企業からの資金提供が如何にして好ましくない研究行為へと繋がっていくかについて、事例を元に確認する。次に、COI の歴史や現在のガイドラインから COI 管理の考え方を概説する。さらに、その考え方から見た COI 管理の問題点について考察する。最後に、倫理的考察として徳倫理学によるアプローチを検討し、COI の管理改善に向けての徳倫理的アプローチの有用性を明らかにする。

## II. COI の概念

臨床研究の実施には多額の資金を要し、産学連携活動が必要となる。特に、診療ガイドラインの根拠となり得る大規模臨床研究の場合は、公的資金だけで補うことは難しく、企業からの資金提供に依存することが多い。その結果、研究者には、産学連携活動に伴う個人的利益と公的な利益のための社会的な責務が同時に存在し、衝突する。これが COI と呼ばれる状態である。「厚生労働科学研究における COI の管理に関する指針」<sup>1)</sup>によれば、COI とは、「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。またこの指針によれば、COI には「狭義の COI」と「責務相反」があり、「狭義の COI」には「個人としての COI」と「組織としての COI」が含まれる。「責務相反」とは、兼業活動などにより本務を怠った状態になっている、又は、その状態が疑われる場合である。

本稿では、特に「個人としての COI」を中心に考察する。COI にかかわる個人の利益には、研究にかかわる企業の株式保有や役員への就任、企業からの金銭 (寄附金、講演料) や薬剤、機器、物品、贈り物等の取得、役務の提供、特許の取得などが含まれる<sup>2)</sup>。このような研究者個人の COI により、研究の独立性や研究成果の信頼性・公正性が損なわれるとの懸念だけではなく、研究データの改ざん等の不正行為が生じる懸念が生じる。特に、臨床研究では、人を対象としない研究と違い病気の予防・診断・

治療法の開発を目的とすることが多いため、研究を実施できる最適な人物は、その研究者 (=医療従事者: 多くの場合は医師) 自身であることが多い<sup>3)</sup>。その場合、研究者は、資金提供を行った企業との関係のみならず、医療従事者と研究対象者との関係をも有することになる。臨床研究は、新しい治療法の開発などに必須ではあるが、特に、このような場合には、研究対象者の安全性や不利益にかかわる懸念もでてくる。

実際、COI の存在は、企業に有利な方へと研究結果へ影響を及ぼすとの報告は数多くある。例えば、Bekelman らのメタ解析の論文<sup>4)</sup>では、全部で 1140 の生物医学系論文を解析し、スポンサーがある場合は、スポンサーに有利な結論となるオッズ比は、3.60 であり、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) の論文だけでもオッズ比は、4.14 であった。RCT は、プラセボ (偽薬) の使用や二重盲検法により、研究者も研究対象者もどの群に属するか分からないようにランダムに割り付けされる等の方法がとられていることが多く、研究のエビデンスレベルは高いとされている。それでは、どのようにして、その状態でスポンサーに有利な結論に導かれるのだろうか。次に COI が研究に影響を及ぼした代表的な事例を取り上げて、現在のガイドラインによる COI 管理を概説した後、V. 以降で詳細を考察する。

## III. 事例<sup>5)</sup>

### ① ゲルシンガー事件<sup>6-8)</sup> (1999 年)

オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症患者のジェシー・ゲルシンガーさん (当時 18 歳) を対象として、ペンシルバニア大学で実施された遺伝子治療の臨床研究において、COI が問題となった。ゲルシンガーさんは、比較的軽い状態であったが、研究で使用されたウイルスベクターが引き起こした呼吸器不全と多臓器不全により死亡した。調査の結果、使用されたベクターは毒性が強く、過去の動物実験で死亡例があったことや、同様の臨床研究の参加者に重篤な有害事象を認めていたことが明らかとなった。しかし、これらのことは、ゲルシンガーさんに知らされていなかった。研究に携わっていた研究者の中には、臨床研究に出資していたジェノボ社の創業者がおり、同社の株式を 30% 保有していた。ペンシルバニア大学はジェノボ社の株式を 5% 保有しており、同大学の遺伝子治療研究所は、ジェノボ社から毎年 400 万ドル以上のお金を 5 年間受け取ることに合意していた。研究者らは、ジェノボ社の成長・保有株式の価値上昇のため、危険性を知りながら臨床研究を強行したとして COI の問題に問われた。

## ② ディオバン事件<sup>9),10)</sup> (2013年)

ノバルティスファーマ株式会社（以下、ノバルティス）社員（その後退職）が、所属する会社の降圧薬ディオバンを用いた5つの医師主導臨床研究に関与していた。ノバルティスから大学へ巨額の資金提供が行われており、元社員は、研究デザイン、統計解析、及び論文執筆に関与していた。論文には、元社員が研究デザイン、論文執筆などへ関与したことは開示されておらず、また、ノバルティスの社員であることも開示されていなかった。最終的に、研究データが人為的に操作されて事実と異なる結論が導きだされたことが明らかとなり、関連論文が撤回された。この事件により、日本の臨床研究に対する信頼性が大きく損なわれた。また、撤回された論文は「高血圧治療ガイドライン」にも引用されており、医療現場における医師の処方には大きな影響をもたらされた。

## ③ ネスプ事案<sup>11)</sup> (2014年)

協和発酵キリン株式会社（以下、KHK）が製造販売する持続型赤血球造血刺激因子製剤であるネスプの臨床研究では、社員が実施計画書の作成、データ入力代行、データ解析に関与していたことが明らかとなった。また、KHKの社員が患者の個人情報を保管していた。さらには、院内の倫理委員会の承認前及び、患者の同意取得前に研究が開始されていたことや実施計画書に沿った研究が行われていなかったこと、KHK社員の労務提供や研究者への奨学寄附金の提供がCOIとして実施計画書に記載されていなかったことなどが明らかとなった。

## ④ CASE-J 試験<sup>12)</sup> (2013年)

CASE-J 試験は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬のカンデサルタンとカルシウム拮抗薬のアムロジピンの有効性を比較した試験である。主要評価項目は、心血管系イベントであったが、両薬剤間で差はなかった。調査報告書では、Hypertension 誌に掲載された論文については、問題は認められないとなっている。しかし、企業のプロモーション活動に問題があり、プロモーションに用いられたグラフが実際のデータとは異なっており、それを使用した企業の誇大広告も指摘された。

## IV. ガイドラインによる COI の管理

人を対象とする臨床研究の倫理は、米国において1970年代以降に「生物医学行動科学研究における被験者保護のための全米委員会」の活動などを通じて発展した。この委員会が1979年に出した報告書、通称「ベルモントレポート」は、倫理原則を「人格の尊重（自立尊重）」「善行」「正義」へ集約したことが特徴である。「人格の尊重（自立尊重）」から、インフォームド・コンセ

ント及び、守秘義務やプライバシーの保護の概念が導きだされる。米国では、1989年にアメリカ国立衛生研究所（National Institutes of Health: NIH）がCOIガイドラインを公表しCOIの管理が本格的に行われ始めた。しかし、ガイドライン公表10年後の1999年に「ゲルシンガー事件」が起こっている。ヘルシンキ宣言は、2000年の改定時にCOIの開示や研究計画書へのCOI記載を求めるようになった。国内では、2006年文部科学省の検討班が「臨床研究のCOIポリシー策定に関するガイドライン」を公表し、COIのルール策定の参考となる基本的な情報の提供を行っている。

現在のCOIに対する倫理的な考察は、主に功利主義的アプローチと義務論的アプローチの二つから考えられるのが普通である<sup>13)</sup>。功利主義的アプローチは、COIのために研究対象者が最善の治療を受けられないことにより全体の効用が低下するなどの理由で、COIが問題となる。義務論的アプローチは、研究対象者に対する「自律尊重」や「無危害」の義務を侵害している、また、自律尊重から導き出される「知る権利」を侵害しているという観点などから、COIが問題となる。現在のガイドラインを中心としたCOIへの対処は、功利主義的アプローチの一種である規則功利主義的なアプローチということもできる。つまり、功利主義の原則を規則（ガイドライン）に当てはめ（どの規則が最大多数の最大幸福につながるか）、正しい行為かどうかは規則（ガイドライン）に従っているかで決まるという考え方である。

ガイドラインには、厚生労働省や国立研究開発法人日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development: AMED）などの公的な研究資金を配分する立場からのガイドライン、日本医学会など学術組織の立場からのガイドライン、大学や病院などの研究機関の立場からのガイドライン、製薬企業などの企業の立場からのガイドライン等、それぞれの組織の目的から作成されたガイドラインがある。また、世界医学会の「ヘルシンキ宣言」、文部科学省・厚生労働省・経済産業省の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」等の人を対象とする臨床研究のための指針もある。法律としては、2017年4月に「臨床研究法」が成立し、製薬企業等から資金提供を受けて実施する臨床研究等を「特定臨床研究」と定義し、COIに対する管理を定めている。

本稿では、法律ではなくガイドラインや指針（以下、ガイドライン等）の考え方を中心に検討していく。様々な立場からのガイドライン等がある一方、その基本的な考え方は同じである。つまり、研究には産学連携が不可欠であり、COIが生じることが問題ではなく、COIを放置することにより研究の信頼性・客観性や研究対象者の利益の保護が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」ため、「COIの適切な管理」を行うことが重要ということである。COIの管理には、学会発表や論文投稿、研究対象者への同意説明の際にCOIを開示すること、研究者の所属研究機関へCOIを申告し、研究機関が適切にチェックやアドバイスを行うこと、COIに関する疑義が起こった場合には、研究者が適切な説明責任を果たすこと、などが必要とされている(表1)。

表1 現在とられている主なCOI管理方法

<ul style="list-style-type: none"> <li>・学会発表・論文投稿、同意取得の際にCOIを開示</li> <li>・所属機関へCOIを申告</li> <li>・利益相反委員会・倫理委員会での評価</li> <li>・研究機関が確認・アドバイスを実施</li> <li>・疑義の際に研究者が説明</li> </ul>
---

## V. COI管理の問題点

COIは、Ⅲ.の事例より研究対象者の安全性(事例①)、研究の立案・実行・解析、学会や論文での発表(事例②、③)、企業のプロモーション(事例④)といったすべての段階に影響することが分かる。問題となりがちな、代表的な事項を表2に示す。研究活動の不正行為には、特定不正行為として指定されている3つの行為、「捏造」、「改ざん」、「盗用」がある。これらの不正行為は、COIとの関係で臨床研究の分野でも数多く報告されてきた。ディオバン事件では、COIの存在が研究結果の改ざんへと繋がり、実際の診療にまで影響を及ぼしている代表的な事例である。

表2 問題となりやすい事項

<ul style="list-style-type: none"> <li>・研究対象者への不適切な説明</li> <li>・COIの申告・開示違反</li> <li>・不当な役務の提供</li> <li>・データの収集・管理が杜撰</li> <li>・結果の解釈・統計解析の問題</li> <li>・研究データの改ざん・不正使用</li> </ul>
---

一方、COIの問題は、特定不正行為までいかなくとも、「好ましくない研究行為」と言われるものへと繋がっていく。「好ましくない研究行為」とは例えば<sup>14)</sup>、①不適切なオーサーシップ、②先行研究と矛盾するデータを示さない、③論文に方法や結果についての詳細を載せない、④不適切な研究デザインを用いる、⑤都合のよい情報だけを使用し、都合の悪い情報を隠す、⑥研究に関する記録を適切に保管しない、⑦二次エンドポイントの結果や後付け解析、ある特定のサブグループ解析の結果を誇張する、などである。④に関しては、研究デザイン次第で通常あり得ないような研究結果がでることを明らかにし

た研究を、次のV-1.で示す。

### V-1. 研究デザインが如何に研究結果へ影響を及ぼすか

研究デザインが如何に研究結果へ影響を及ぼすかを考えるときは、Yehらによって報告されたパラシュート研究<sup>15)</sup>が参考となる。パラシュートは、通常、飛行機から飛び降りる際などに使用するものである。しかし、パラシュートの予防効果に対するRCTは行われていない。そこで、この研究では、飛行機から飛び降りる際のパラシュートの使用が死亡や重篤な外傷を予防するかをRCTで検討した。しかし、その結果は常識とは異なり、「パラシュート使用による死亡や重篤な外傷の減少は認められなかった。」というものであった。その原因として、スクリーニング時に上空にいた対象者には同意を得られなかったため除外となり、研究に参加したのは地上の小さな飛行機の上にいる参加者だけであったこと、行われた介入もその地上の小さな飛行機から飛び降りることだったことが挙げられている。

この研究から明らかなように、結果は、RCTであっても研究対象者の選択方法や介入の方法(=研究デザイン)や対象者への説明方法等によってバイアスが発生し変わってしまう。例えば、Yamazakiが指摘しているように<sup>16)</sup>、プラセボを使用した降圧薬の二重盲検のRCTであっても、最初の同意説明の時に降圧効果が期待できる薬の試験であることを強調すると、血圧の下がり方で実薬かプラセボかを自覚する人がでてくる。最初の説明時に降圧効果が強調されているだけに、実薬群に割り当てられたと認識した人は、それだけで薬の効果が強くできる可能性がある。一方、プラセボ群は、自分がプラセボではないかと推察することによって、そのプラセボ効果も減少する。つまり、最初の同意説明の方法一つ取っても結果に影響する可能性がある。企業が資金提供をする場合は、最初の研究デザインの時点から企業に有利なバイアスが存在する可能性がある。一方で数多くの臨床研究がある中、資金提供企業が自社の製品に有利な研究デザインで研究を行う研究者を支援するのは当然あり得ることである。

### V-2. COIの研究結果の評価・発表に対する影響

⑤や⑦に関連するものとしては、Turnerらの報告がある<sup>17)</sup>。アメリカ食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)に登録された74の臨床研究のうち、FDAがポジティブと判定した38の試験は37(97%)が論文発表されたが、ネガティブか疑わしいと判定した36の試験のうち、22が発表されなかった。これは出版バイアス(否定的な結果の研究よりも肯定的な結果の研究の方が公表される傾向が高い)といえるだろう。一方で、ネガティブか疑わしいと判定された36の試験のう

ち、11の試験では逆にポジティブな結果が発表された。これは、研究者が都合のよい情報だけを使用する、後付けで統計解析を繰り返すことにより有利な結果を出す、もしくはある特定のサブグループ解析の結果を誇張するなどによる報告バイアス（好都合な情報のみを報告、不都合な情報は報告しない）の可能性がある。

### V-3. 行うべきでない研究

最初から倫理的に行わない方がよいと思われる研究もある。例えば、新薬の販売促進のために行われるのではないかと疑われるような研究である。筆者は、研究機関で研究倫理委員会の委員を務めておりその経験からの視点<sup>18)</sup>となるが、よくある研究としては、医師が通常診療で新薬を使うというような研究デザインで、すでに薬の承認時に確認されているデータを取得するだけで、新たな知見が得られる見込みが少ないような研究がある。COIとして特に問題なのは、医師が新薬を使用した患者を組み入れると、その例数に応じて医師に研究資金の名目でお金が支払われるような研究デザインである。前述のネスブ事案も、他社の薬剤からネスブへ切り替え後の観察の名目で薬を切り替えるデザインとなっており、研究実施計画書は製造販売企業の社員が作成していた<sup>11)</sup>。治療上は必要のない薬剤切り替えがある介入研究である。医師に対する臨床研究の提案は、ネスブの販売戦略の一つとして掲げられていた<sup>11)</sup>。企業が資金提供をして、医師の裁量で新薬へ切り替えていくような研究は、小規模な研究データがあるだけで副作用がはっきりしない場合や、大規模な試験での効果の検討が必要な場合など、研究結果が患者の福利に貢献するようなものでなければやってはいけない。

以上のように、COIの存在が研究のさまざまな段階へ影響し、バイアスリスクを上げて「好ましくない研究行為」へ繋がっていくと言える。社会の不利益や研究対象者の不利益となり得る、現在のCOI管理の問題点を表3に示す。特に、前述の研究デザインへのバイアスや、新薬の販売促進のための研究などを、現在のガイドライン等を基にしたCOI管理体制ですべて管理しようとしても不可能であろう。

表3 現在のCOI管理の問題点

・ 資金提供企業に有利なバイアスの評価・管理・是正が難しい。
・ 出版バイアスや報告バイアスの管理が十分にできない。
・ 研究の真の目的が薬の販売促進、プロモーションであっても、COIの申告をしていれば、研究を止めることは難しい。
・ データの収集・管理、統計解析、結果報告を十分に管理できない。
・ 研究結果や成果が不当に独占される可能性がある。
・ 企業のプロモーションを管理することができない。

## VI. COIにおける徳倫理的アプローチ

### VI-1. COI管理の目的とこれまでのアプローチ

COIを管理する「真の目的」は、資金や物品、機器、役務等の提供によって影響を受ける研究者を含む全ての利害関係者を、正しい行為へと導き、COIによって起こってくる社会の不利益や研究対象者の不利益をなくすことであろう。一方で、現在のガイドライン等によるCOIの管理で強調されているのは、研究活動における公正かつ適正な判断が損なわれているのではないかと「見られている」または「見られる可能性がある」ことを避けることである。しかし、第三者からの懸念を避けることを強調するあまり、実際に起こっているCOIによる問題に目を背けることになってはいないだろうか。

実際、臨床研究においては、研究計画書を作成し倫理審査を受けCOIの申告・開示をしているにもかかわらず、前節で述べたCOIによる問題以外にも、社会や研究対象者に不利益を及ぼす可能性のある研究は数多い。筆者が倫理審査に携わったものだけでも<sup>18)</sup>、資金提供企業への個人情報の提供、資金提供企業が統計解析に関与する、資金提供企業と研究結果の解釈や結論にかかわる意見交換を結果の発表前に行う、研究結果の学会発表や論文発表に関して資金提供企業が影響力を行使することを可能とする契約の締結などを認めている。また、研究者が深刻なCOI状態にある企業の臨床研究の代表者に就任する場合もある。研究結果の発表でなくとも、企業主催の講演会で研究者が講演料を得て発表するような場合も、企業に有利な情報が発表されるリスクは高くなる。資金提供を行う場合、当然企業も何の利益や見返りもなく資金をだすことは、通常はないであろう。意識的にせよ無意識的にせよ必然的に、資金提供企業にも研究者にも結果をださなければいけないという圧力がかかる。したがって、バイアスリスクの高い状況となる。ネスブ事案も同様に、市場における熾烈な競争環境の存在が一因と考えられている<sup>11)</sup>。ガイドライン等ですべてを解決できれば、COIの問題は起こらないだろうが、前述のように完全には管理できない問題が起こっている。すべての臨床研究を法律でしぼり、モニタリングや監査を必須にすればこのような問題は減るであろうが、研究実施の困難さから本邦で行われる臨床研究自体を減らし、研究を衰退させる可能性もある。

ネスブ事案では、社内ルールの「建前的・形式的」運用が一因として挙げられている<sup>11)</sup>。つまりルールがあったとしても、正しいCOI管理を実践するには、形式的な運用では網羅しきれない、個別の事例に即した判断が必要となってくる。これまでの事例でみたようにCOIの問題は、研究者個人や組織の利益、企業の利益、研究

対象者の利益、社会的利益などさまざまな利益が密接に関係し、同時に対立している。このような状況におけるCOIの管理は、単に情報を申告・公開して、説明責任を果たすだけではない。様々に関係してくる利益をいかに正しく評価し、バランスを取りながら正しく管理するかにもかかわってくるのである。現在行われている研究機関や利益相反委員会、研究倫理委員会でのCOIの確認や開示は必要であろう。しかし、ガイドラインを基にした功利主義的アプローチや義務論的アプローチでは、このようなCOIを取り巻く状況に完全には対処できない。この二つのアプローチでは、行為者の道徳的特性やガイドライン等で定められた手続きや義務を越える行為をうまく扱うことができないのである。

そこで新たなアプローチとして、徳倫理的アプローチを考えてみたい。現在の研究倫理の議論の中で明確に述べられることは少ないが、歴史的には徳倫理の考え方が重要な位置を占めていた。徳倫理は、有徳な方法で行動したくなるような性格・資質を持つこと（性格の卓越性）が重要であるという考え方である<sup>19)</sup>。徳倫理学において正しい行為を考える場合、有徳な行為者自身やその動機に基礎をおく考え方、目標という観点から正しい行為を考える考え方など<sup>20)</sup>、古代ギリシアから現代まで様々な考え方がある。

アリストテレスは「ニコマコス倫理学」で<sup>21)</sup>

「…徳に基づいて為される事柄のほうは、(中略)行為者が一定の性向の状態にあって為すということも、このことのために必要なのである。すなわち、第一に、行為者は何を為すべきかわかった上でその事柄を為さなくてはならない。第二に行為者は、その行為を選択して、しかもその行為そのもののゆえに選択して為しているものでなければならない。さらに第三には、行為者は確固として動じない性向を保ってその行為を為すのでなければならない。」

と述べている。

## VI-2. 有徳な行為者自身に基礎をおく考え方から正しいCOI管理を考える

有徳な行為者自身に基礎をおく考え方から言えば、研究資金をもらって研究を行う時、COIの影響を正しく理解している人が（美徳を備えて研究を行う人は、それを理解していなければならない）COIの管理をした場合に、その行為が正しいものとなる。一方でCOIの管理が不十分だと考えられるのは、研究者がその研究の意味、COIを管理することの意味を理解していない、COIが研究対象者や社会にどのような影響をもつかを認識していない、研究結果を正しく解析し、正しく報告することの重要性を認識できていないような場合である。また、有徳ではない人がCOIの管理をする場合、COIを（重

要でない事と考え）機械的に開示したり、利益を得ることを研究から得られる当然の権利の行使にすぎないと考えたりするような、好ましくない行為が入り込んでくるだろう。さらには、真実を語るなどのCOIに関係する美徳は、社会へ情報をただ開示するだけではなく、COIに関して社会が知ることを手助けすることを研究者に要求する。例えば、研究発表の際に聴衆へ一瞬だけCOIを開示するのではなく、聴衆が確認し理解できるように十分な時間をかけて開示する、または、発表中もCOIが見える場所へ表示しておくなどである。有徳な研究者は、研究の計画段階からCOIによる利害関係がどのように研究結果に影響するのか、データ管理がどのように行われて、誰がどのように解析すべきなのか、研究対象者の個人情報や研究結果、そこから発生する知的財産が企業などに不当に独占されることはないか等を理解している。つまり、有徳な研究者として必要なことは、機械的な管理や開示手続きでだけではない。責任のある研究とはどういうことであり、また、責任をもつことがなぜ重要なのかということをも自分自身で理解するための思慮（美徳）である。

## VI-3. 目標という観点から正しいCOI管理を考える

目標という観点から正しい行為を考える考え方では、美徳が目標とするところを目指すことにより、有徳に行為ができるということである。つまり、研究者がいかなる目的に導かれてその行為を選択したかということ、正しい行為をなしたかが決まる。研究対象者の利益や権利、社会的な利益に導かれたのか、もしくは自分自身や資金提供企業の利益に導かれたのかということである。営利目的の企業から研究資金をもらって研究を行うことが正当化されるのは、研究成果を社会に適切に還元していくことにより、社会の利益を増進するためであろう。他方、COIの管理をその目的（利益を社会に還元し、COIによって起こる社会や研究対象者の不利益をなくすこと）のために行わない場合や研究資金をもらうため、研究発表や論文に投稿するためだけの目的でCOIを開示することは、徳倫理学の観点からすると不十分である。当然、新薬の販売促進のために行われる臨床研究も正しい行為とはいえないことは、自明である。

同じようにCOIの管理をしても、有徳に振る舞う研究者もいれば、悪徳を示す研究者も存在する。自己の利益のために研究資金を使用し、自身の利益や業績のために研究結果を正しく報告しないことは、研究者として軽薄なことであり有徳な人物であれば決して行わない。ディオバン事件では、多くの医師が処方する薬の内容にまで影響が及んだ。それは、研究対象者や社会に対してだけではなく、その研究から利益を得る（もしくは害を被る）であろう未来の患者に対しても不正な態度を示す

ことなのである。

#### VI-4. 美徳を身に着けること

ディオバン事件の調査報告書からは、COIの問題が発生した原因として、COIや臨床研究に関する理解不足、COIに関する社内教育が十分に行われていなかったこと、会社による資金提供、もしくは社員の研究関与による潜在的COIをチェックする仕組みが不足したことなどが挙げられている<sup>9),10)</sup>。このうち、「COIや臨床研究に関する理解不足」「COIに関する社内教育が不十分」は、徳倫理的アプローチからも重要である。

アリストテレスによれば<sup>22)</sup>、

「行為にかかわる事項と、我々にとって何が善かという問題は絶えず変化する。(中略)行為者自身が、個々の場合に依じて、その場に何がふさわしいか考えなければならない。医術や航海術の場合と同じである」

たとえ適切なガイドライン等があったとしても、それをどのような状況において、どのように適用するか、適切な判断ができないことがある。倫理教育とその実践で重要な事は、研究者が状況に応じてこのガイドライン等をどのように適用するかを判断できるようにすることである。

ソクラテスの「知徳合一」の考え方によれば、人間は誰でもよく生きようと願うが、何が良い生き方かを知らないから、欲望に巻き込まれ不正を行ってしまう。研究者として様々な場面で良い行動をとるためには、まずはCOIとその管理に関して知る必要がある。その意味でも、すべての研究者にとって倫理教育は重要であろう。

さらに、アリストテレスによれば<sup>23)</sup>、

「道徳的な意味での美徳は習慣の結果として生まれる。」「美徳を身につける第一歩は、実行することだ。それは技能を身につけると同じことである。」「われわれは正しい行動をすることで正しくなり、節度ある行動をすることで節度を身につけ、勇敢な行動をすることで勇敢になる。」

つまり、教育を受けるだけではなく、教育を受けたものが実行することが必要なのである。その時に大切なことは、各々の研究者が自分自身で考えること、正しい行動をしようとすることである。考えること、行動することで、研究者は人格を形成し美徳を身に着けていくことになるのである。

#### VII. よりよいCOI管理をめざして

産学連携活動ではCOIの問題を避けることができない。企業からの資金提供を一切禁止してしまえば利益相反の問題はほぼ生じない。しかし、現実的には企業からの資金提供がなければ、臨床研究は成り立たない。COI

の問題を避けながら、我が国の臨床研究を活性化するためには、企業が直接的に関与しない公的な資金を増額し、また、資金を確保しやすい仕組みを構築することも必要であろう。それに加えて、徳倫理的アプローチを組み合わせることにより、ガイドライン等では網羅しきれない手続きや義務を越える行為に対して、新たな視点を導入することができると思われる。ここでの徳倫理的アプローチとは、第一に、美徳が研究を行う際の必要不可欠な性格的特性であることを提唱し、実際に研究者に美徳を身に着けてもらうことを目指すものである。COIの管理において、徳倫理的アプローチを応用する際のいくつかのスタンスを表4に示す。

表4 徳倫理的アプローチを応用する際の基本的なスタンス

・美徳が研究を行う際に必要不可欠な性格的特性であることを提唱・周知
・美徳を高く評価する組織（研究機関）の文化を形成
・徳の観点に基づく教育
・美徳を発揮・発達させる機会・実践の場を提供する研究の推進

研究活動において新しい状況は常にあらわれ、研究者はそれぞれの場面で、どのように行動するのが適切かを判断する必要がある。徳倫理学の観点から言えば、適切な時に、適切な動機から、適切な方法でCOIを管理しなければならない。アリストテレスによれば、その判断には「実践的な知恵」が必要である。実践的知恵のある人はCOIの管理に関して、資金提供が及ぼす影響から研究対象者の利益、研究から得られる社会的利益までさまざまな視点から熟慮できる。これは、研究に合わせたそれぞれの状況で、最高の善を追求することである。

ここでは、複雑かつ重大な研究資金管理の問題に対して、どのようにして徳倫理学は独自のアプローチをなしうるのかを考察した。徳倫理学の観点から言うと、どのような場面でも完璧に適用することができる行為原則やガイドライン、法律を定めることは非現実的である。COIに適切に対処するには、研究者としての美徳に沿った行動ができるようになることが必要である。

#### VIII. 結 論

本稿では、COIに関して問題となった過去の事例を通じて、COIがどのような問題を含んでいるかを確認し、現在のCOI管理の考え方がそれらの問題に十分な対応ができていないこと、また、徳倫理的アプローチが有効な可能性があることを明らかにした。古代ギリシア時代から受け入れられている徳倫理学の概念では、徳は充実した人生を送るために必要な性格的特性である。研究に関しても同様であり、徳は、充実した研究人生を送るための必要不可欠な性格的特性といえることができる。

う。COIの管理は、これまでのCOI管理の枠組みだけでは捉えきれない重大な問題を含んでいることから、今後、徳倫理学も含めた、より広い倫理的な視点からの検討が必要ではないだろうか。

## 謝 辞

本研究の遂行にあたり、福岡大学学長 朔啓二郎教授には終始適切なご指導を賜りました。ここに深謝の意を表します。福岡大学医学部再生・移植医学講座 小玉正太教授、福岡大学医学部消化器内科学講座 平井郁仁教授には、福岡大学医に関する倫理委員会において倫理的に適切なご助言を賜りました。深謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) 曾根三郎：臨床研究の倫理とCOI管理。 *Rinsho Byori*. 65: 790-800, 2017.
- 3) 日本医学会利益相反委員会：日本医学会COI管理ガイドライン。2017.
- 4) Bekelman JE, Li Y, Gross CP: Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *Jama*. 289(4): 454-465, 2003.
- 5) 本事例は、社会的に大きな問題となった事例のうち、内容が第三者機関から客観的に詳細に調査されており、調査報告書や記録が公開されて入手可能なものを選択した。
- 6) Somia N, Verma IM: Gene therapy: trials and tribulations. *Nature reviews Genetics*. 1(2): 91-99: 2000.
- 7) 日本医療研究開発機構：事例から学ぶ公正な研究活動～気づき、学びのためのケースブック～ 考え方例集。
- 8) Steinbrook R: The Gelsinger Case, The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. *Oxford University Press*. 110-120, 2008.
- 9) 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.
- 10) ノバルティスファーマ株式会社：バルサルタンを用いた5つの医師主導臨床研究におけるノバルティス

- ファーマ株式会社の関与に関する報告書。2013.
- 11) 腎性貧血治療剤「ネスプ注射液」に係る医師主導臨床研究に関する社外調査委員会：調査報告書。2014.
  - 12) 臨床研究 CASE-J 試験に関する調査委員会：臨床研究 CASE-J 試験に関する調査報告書。2015.
  - 13) ダニエル・C・ラッセル [編] 立花幸司 [監訳], 相澤康隆, 稲村一隆, 佐良土茂樹 [訳]: ケンブリッジ・コンパニオン 徳倫理学. 春秋社. 331-332: 2015.
  - 14) Martinson BC, Anderson MS, de Vries R: Scientists behaving badly. *Nature*. 435(7043): 737-738: 2005.
  - 15) Yeh RW, Valsdottir LR, Yeh MW, Shen C, Kramer DB, Strom JB, Secemsky EA, Healy JL, Domeier RM, Kazi DS, Nallamotheu BK: Parachute use to prevent death and major trauma when jumping from aircraft: randomized controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 363:k5094: 2018.
  - 16) 山崎力：医師もMRも幸せにする患者のための情報吟味 ディオバン事件以降の臨床研究リテラシー。株式会社 SCICUS. 100-102: 2014.
  - 17) Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R: Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *The New England journal of medicine*. 358(3): 252-260: 2008.
  - 18) 本稿で取り上げた例は、2015年10月から本稿執筆時点までの間に、福岡大学医に関する倫理委員会で審査したものである。倫理審査委員の守秘義務のため、個別のケースは提示していない。
  - 19) ダニエル・C・ラッセル [編] 立花幸司 [監訳], 相澤康隆, 稲村一隆, 佐良土茂樹 [訳]: ケンブリッジ・コンパニオン 徳倫理学. 春秋社. 3-12: 2015.
  - 20) ダニエル・C・ラッセル [編] 立花幸司 [監訳], 相澤康隆, 稲村一隆, 佐良土茂樹 [訳]: ケンブリッジ・コンパニオン 徳倫理学. 春秋社. 267-304: 2015.
  - 21) アリストテレス. 渡辺邦夫・立花幸司 [訳]: ニコマコス倫理学. 光文社. 第二巻四章 1105a-1105b: 2015.
  - 22) アリストテレス. 朴一功 [訳]: ニコマコス倫理学. 京都大学学術出版会. 第二巻, 第二章 1104a: 2002.
  - 23) アリストテレス. 朴一功 [訳]: ニコマコス倫理学. 京都大学学術出版会. 第二巻, 第一章 1103a-1103b: 2002.

(令和4.4.8受付, 令和4.5.12受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態：なし」