

生物医学分野における利益相反の  
学術研究に対する影響：文献レビュー  
The influence of the conflict  
of interest on clinical research: review

榑 原 真奈美\*

*Manami SAKAKIBARA*

**Abstract**

Conflict of interest (COI) is a situation in which professionals may personally benefit from their official or professional actions. It includes conflict between a person's private interests and official responsibilities in a position of trust. It is natural that people get a reward from their professional actions, after the Bayh-Dole Act of the U.S. was passed in 1980. This law has allowed attribution of the right of intellectual property which obtained by federally-funded research not only at government agencies but also at universities. The relations between industry and academia have become tighter than ever before. Because researchers, universities and industries were able to profit from their studies in this way, professional people (e.g. researchers and research institutes, research funding organizations, publishing companies and journal editors) often face conflicts of interest. If they are dealt with appropriately, a balance between duty and profit can be kept, and the problem is minimal. But if the balance crumbles, conflict of interest may bring losses to various parties. The effect of conflict of interest for clinical trials has been pointed out by many researchers who thought about integrity of the study before now.

This article has taken a bibliographic approach to the study of conflict of interest. In particular, comprehensive, panoramic views of relations with conflict of interest for the publication of research findings, and quality of clinical trials were conducted.

---

\* 愛知淑徳大学大学院文学研究科図書館情報学専攻博士後期課程

Graduate School of Library and Information Science, Aichi Shukutoku University  
JOURNAL OF LIBRARY AND INFORMATION SCIENCE. Vol. 21, p. 1 - 20 (2007)

1. 利益相反とは

1.1. 利益相反の定義と背景

利益相反 (Conflict of interest: COI) とは様々な分野の専門家が自らの専門的な活動における公正な責務の遂行と自身の各種利益の獲得との間に生じる状況を指す。利益相反は責務に対して相反する利益のタイプによって金銭的利益相反、知的利益相反、責務相反の3パターンに分類することができる (図1)<sup>1-3)</sup>。まず金銭的利益相反とは職務遂行上の責務と財政的な利益を得る状況との間に生じる状況であり、個人と企業との間の個人的利益相反と大学などの組織と企業との間の組織的利益相反に区別することができる。次に知的利益相反とはそれ以外の非金銭的な場合であり、職務遂行上の責務と出世や名声を得る状況との間に生じる状況を指す。また、責務相反とは兼業等における専門家の時間や人的エネルギー配分の際に生じる本来の職務とそれ以外の業務との相反という状況をいう。これらすべての利益相反は不正ではないが、責務と利益のバランスが崩れることで不正と思われる行為に結びつく可能性を持つため、法学分野をはじめ、会計、医療、教育、科学研究分野において近年とくに認識されている問題である<sup>4-6)</sup>。特に科学研究分野において利益相反の問題が浮上したのは米国における1980年のバイドール法 (Bayh-Dole Act) の制定後であった<sup>1-3),7)</sup>。この法律は公的資金によって行われた研究における結果の特許化と産業界への技術移転を可能としたものであり、学術研究の商業的側面を増加させた。バイドール法によって研究者は自ら

の研究によって利益を得ることができるようになり、また企業は研究資金提供や契約の締結によって新製品・新製法を生み出す大学の研究を莫大な収益に繋げることが可能となった。このように学术界と産業界との関係が深まることによって、利益相反は生じやすくなり、以下のような懸念が生まれた<sup>1),8)</sup>。

- 科学者や研究機関がより収益・報酬の多い研究を優先的に選び、重要な課題の研究を差し控える可能性が増加する。また明確な商業的目的がある、特許権取得の可能性を持った、利益に結びつきやすい応用研究が中心となり基礎研究の進歩へ歯止めをかける。
- 研究デザイン・結果・報告等を資金提供者に有利なように変更することで研究の質が低下する可能性が増加し、更に自由な意見交換の促進、守秘義務の制限による社会への専門技術の提供を妨げる。
- 大学研究者の場合、大学の職務に割り当てられた時間を自分の商業的事業に費やす、または、大学院生や助手を含めた大学の資源を財政的利得のために使う可能性が増加し 将来の科学者の養成を妨げる。

これらの懸念は最終的に、研究や科学の発展を妨げ、学術研究の透明性や公正さを損ない、更には社会からの研究への信頼性を喪失させることに繋がる可能性も持つと考えられる。

1.2. 利益相反と生物医学研究

生物医学分野の学術研究においては、バイオテクノロジー産業の誕生や、製薬産業の急成長

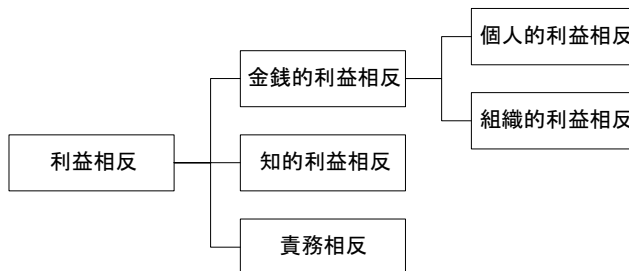


図1. 利益相反の分類

もあり、それらを要因とした研究の増大や競争の激化等の環境変化が利益相反の問題を顕在化させた。米国では産学官連携を推進させる政策により生物医学研究の中心である国立衛生研究所（National Institutes of Health: NIH）や製薬企業から莫大な資金が医学研究に費やされ<sup>9-11)</sup>、企業と研究者の関係が強くなったため利益相反の問題は非常に注目されている。2007年に公表されたCampbellらの医師と企業との関係に関する全国調査では、調査対象となった米国における3,167人の医師のうち94%が製薬企業との間に継続教育の費用負担やコンサルタント料の受領等を含む、何らかの関係を持っていることが明らかにされた<sup>12)</sup>。また彼らはその後、医学部と大学病院を対象に企業との関係を明らかにするため各学部長にアンケートを行った。その結果、回答を得られた459人の学部長のうち60%が個人的に、また67%が学部全体として企業との間に何らかの関係を持っていることが指摘された<sup>13)</sup>。

このように今や学術界と産業界のコラボレーションは一般的となり、研究成果を社会に還元するための手段として高く評価されている。しかし利益を追求する企業としての立場は、研究者との間に好ましくない関係を築く場合もある。米国のHealth Partners Research Foundationの研究者であるMartinsonらは2005年にNIHから研究助成を受けている生物医学分野の研究者である3,247人を対象に研究倫理に関する大規模なアンケート調査を行っている<sup>14)</sup>。その結果、調査が行われた2001年から過去3年間に15.5%の研究者が研究資金提供者からの圧力によって研究デザイン、方法、結果の変更に関わったと回答したことが明らかになった。このように少なからず製薬企業は研究デザインの決定、データの解析、研究結果を公表するかどうかといった判断等の研究プロセスや研究報告についてコントロールしている可能性がある<sup>15-17)</sup>。研究デザインの決定においては、被験者の選択や比較する薬の選択、使用する薬の量を操作すること

で自社の製品に都合の良い結果を得ていることもある。例えば比較対照となる医薬品を適正に服用させないという方法によって、自社製品である新薬が比較対照とした従来の薬より安全で有効なようにみせることができる。また有効性のみを論じ、副作用については公表しない等、データの結果の都合のいい部分だけをみせ、その他の部分は隠すことで臨床試験の結果を歪める場合もある。更に都合の悪い結果の出た臨床試験そのものを完全に公表しない場合もある。このように企業支援の研究は、スポンサーによって学術文献の内容を歪められ、研究の客観性が脅かされている可能性を持つ。

この影響は学術分野だけでなく一般社会にも及ぶことがある。米国では1999年にペンシルバニア大学で行われた遺伝子治療試験において、被験者の少年を死亡させるという事件（ゲルジンガー事件）が発生し、問題となった<sup>18)</sup>。この事件の調査を行った同大学の医学臨床研究について審査を行う施設内研究審査委員会（Institutional Review Board: IRB）は、実験を統括した責任者がこの研究のスポンサー企業の設立者であり大株主だったこと、また大学もその企業の株主だったことから研究の成功により莫大な利益を得る可能性があり、研究に対する影響の危険度が比較的高い利益相反が存在したことを指摘している。また、2004年には国際的な大手製薬企業であるグラクソ・スミスクライン社がSSRI（抗うつ薬パキシル）の臨床試験結果のうち、自社に有利なポジティブデータのみを公表し、服用することで自殺志向が高まるというリスクを隠したとして告訴された（パキシル事件）<sup>19),20)</sup>。

我が国においても利益相反は2004年に遺伝子治療薬の臨床試験を行った研究者が、その製品の商品化のためのベンチャー企業の未公開株を取得していたことで注目された<sup>21)</sup>。また2007年にインフルエンザ治療薬であるタミフルと副作用との因果関係を調査していた研究者らが販売元である製薬企業から多額の寄付金を受け取っ

ていることが判明し<sup>23)</sup>、研究の公正さや透明性が脅かされていることが明らかになった。このような利益相反の不一致によって一般市民の健康の安全性が損なわれるという事実が存在している。

これまでに研究の公正さを考える多くの研究者によって利益相反の研究に対する影響が調査され、その取り扱いについて警告されてきた。PitkinやWazanaらの調査から医学論文の著者と企業の間には何らかの経済的利害関係があることが明らかになっており<sup>24)</sup>、1986年にDavidsonらによって発表された資金源と臨床試験の結果との関連性の調査では、製薬企業をスポンサーとする研究は研究対象となった新しい治療について好意的に報告する傾向にあることを指摘した<sup>25)</sup>。これらの研究で明らかとなった臨床試験結果の公表の偏りを出版バイアス(Publication bias)といい<sup>27)</sup>、利益相反がもたらす出版バイアスの研究は、Davidsonの研究の後も資金源と研究の結果やアウトカム、結論との関連性を調査した多くの研究によって同様の結果が報告されている<sup>28-37)</sup>。またこれらの研究は各々の医学分野において行われ、例えば1999年に発表されたFriedbergらによる研究では、腫瘍学分野における新薬の経済分析論文を対象にした利益相反の評価を行った。その結果、研究結果の誇張について研究支援組織の違いによる統計的有意差はみられなかったが、製薬企業支援による研究は非営利組織に支援された研究に比べ好意的な結論を報告する傾向にあることを見出した<sup>37)</sup>。また研究結果が公表されるまでの時間に注目し、企業によって助成された研究が公表されるのに時間がかかることを明らかにした研究もある<sup>38)</sup>。

我が国においても日本版バイドール法といわれる産業活力再生特別措置法が1999年に制定され、利益相反は徐々に注目されつつある。企業が大学へ支出した研究費も年々増加傾向にあり、2005年度の統計によると企業が大学に対して支出している研究費は865億円であった<sup>39)</sup>。この

うち医薬品工業は39.7%を占めており、医学研究分野での利益相反は生じやすい状況にあるといえる。このため文部科学省や厚生労働省によって利益相反に関する研究グループが作られ、2007年には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が作成された<sup>41)</sup>。また日本癌治療学会と日本臨床腫瘍学会が共同で、我が国の学会において初めて研究と利益相反に関する指針を作成した<sup>42-44)</sup>。

本稿ではこのような利益相反の研究への影響を検証した代表的な研究について文献的に概観する。特に研究結果の公表、研究手法の質、利益相反開示の3つに焦点をあて利益相反との関連を分析した研究を整理・展望する。

## 2. 利益相反に関する文献

生物医学研究分野において利益相反がどの程度取り上げられているかを明らかにするため、米国国立医学図書館(National Library of Medicine: NLM)が作成する世界最大の医学文献データベースMEDLINEに蓄積されている利益相反に関する文献数を調べた。MEDLINEデータベースには1966年から現在までの文献データが約1,700万件の文献が蓄積されている。データベース中の各文献データには索引語とよばれる文献内容を表す10~20個のMeSH用語が付与されている。これらはMEDLINEのシソーラスであるMedical Subject Headings (MeSH)から選択され、付与される。MeSHに利益相反(conflict of interest)という用語は1991年に登録され、以下のように定義されている。

個人が(専門的)職務上の活動から個人的利益を得るかもしれない状況を指す。これは個人の私的な利益と責任ある地位における職務上の責務との間の相反を含む。この語は政府職員だけに制限されるものではない。この概念は実際の利益相反と相反の状況や認識の両者に言及される。

## 生物医学分野における利益相反の学術研究に対する影響：文献レビュー

利益相反に関する文献を把握するため、このMeSH用語が付与されている文献を検索した。MEDLINEデータベースに蓄積された利益相反に関する文献数は2007年11月現在で2,702件であった(図2)。1990年で20件であった文献は徐々に増加し、2002年で1,450件となった。また2003年以降、5年間で文献数は2倍となり急激な増加がみられた。

出版タイプ別にこれら2,702件の文献をみると、最も多い形式は原著論文(Journal Article)で40.2%を占めている(図3)。コメント(Comment)(15.0%)やレター(Letter)(15.4%)、論説(Editorial)(10.9%)、ニュー

ス(News)(9.4%)などの形式も多くみられた。同様の検索手法で「エイズ(HIV)」や「糖尿病(Diabetes Mellitus, Type 2)」等の医学的テーマで文献検索を行った場合の出版タイプは原著論文が約9割を占めるのに対して、利益相反はその大半が原著論文以外のコメント、レターや論説によって占められていることが大きな特徴といえる。

またこれらの文献が掲載されている雑誌の種類は709誌であり、掲載誌に広くばらつきがみられた(表1)。もっとも掲載の多かった雑誌はModern Healthcareというヘルスケア業界誌であった。この雑誌に掲載された文献116件

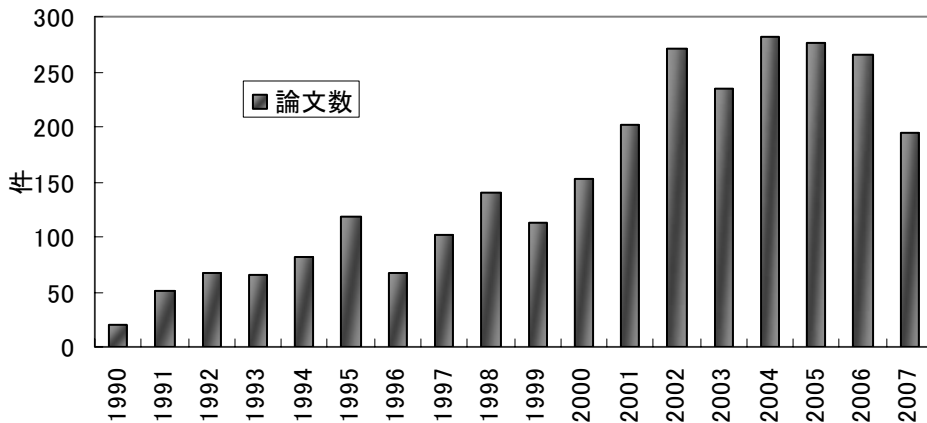


図2. MEDLINEに蓄積されている利用相反に関する文献数 (1990-2007.11) n=2,702

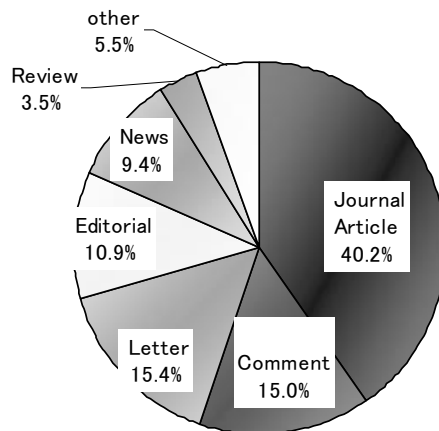


図3. 利益相反に関する文献の出版形式 n=3,477

表 1. 雑誌の掲載数別ランキング

	雑誌	分類	件
1	Modern Healthcare	業界誌	116
2	New England Journal of Medicine	臨床医学	102
3	BMJ	臨床医学	91
4	Lancet	臨床医学	79
5	JAMA	臨床医学	76
6	Nature	科学一般	71
7	CMAJ	臨床医学	55
8	NY Times (Print)	新聞	51
9	Science	科学一般	48
10	Science and Engineering Ethics	研究倫理	39

のうち18件のみが原著論文であり、残りはニュースや論説であった。世界的に著名な臨床医学雑誌であるNew England Journal of MedicineやBMJ（英国医師会雑誌）、Lancet、JAMA（米国医師会雑誌）、CMAJ（カナダ医師会雑誌）への掲載も多く、またNatureやScienceなどの科学一般を取り扱う雑誌でも多くの掲載がみられる。さらに米国の最も権威ある新聞New York Timesや研究倫理を主たるテーマとする学術雑誌 Science and Engineering Ethics 等にも比較的多くの記事が掲載されている。

### 3. 研究結果の報告に対する利益相反の影響： 出版バイアス

このように利益相反に関する調査は年々増加しており、特に利益相反と研究結果の報告との関連性について調査が行われている。利益相反と研究結果の報告との関連性を検証する研究では、研究支援や株式の所有、コンサルタント等の企業と研究者との関係が、関連する企業に有利な結果を公表する動機になりうることに焦点をあて検証が行われている。具体的には論文に記述されている利益相反情報と、論文において報告されている結果を抽出し、利益相反と研究結果の相関関係を検証している。これらの研究は医学分野全体としてだけでなく様々な個々の薬や病気、例えば腫瘍学や高脂血症治療薬、ス

テロイド薬などにおいて検証が行われている<sup>45-50</sup>。特にタバコ産業からの資金援助とタバコによる健康被害研究の関係を検証した研究では、106件中37%（39件）がタバコと健康被害との関連を否定する結論を公表しており、このうち74%（29件）の論文著者がタバコ産業から資金援助を受けていたという結果を公表した<sup>45</sup>。このことからタバコ産業と金銭的関係を持った著者はタバコの健康被害を否定する傾向にあることが明らかになっている。

#### 3.1. Davidon (1986) の研究<sup>26)</sup>

最も古く利益相反と研究結果の関係について調査が行われたのは1986年のDavidsonによる研究であった。この調査は資金源と新しい治療法を支持する結果との関係を明らかにすることを目的として行われた。

〔調査対象〕新しい治療法や医薬品が効果的かどうかの検証を行った107件の臨床試験論文。

〔方法〕まず臨床試験論文に記述されている結果が新しい治療法と従来の治療法のどちらを支持しているかによって論文を分類した。その後、それらの研究のサポート機関によって製薬企業サポートグループと、政府や財団、大学等の一般組織サポートグループに分類し、比較を行った。

〔結果〕107件の臨床試験論文のうち、新しい治療法を支持した研究は76件（71%）、従来の治

療を支持した研究は31件（29%）であった。従来の治療法を支持した研究のうち4件（13%）が製薬企業のサポートを受けていたのに対して、新しい治療法を支持した研究は33件（43%）が製薬企業のサポートを受けていたことが明らかになった。つまり製薬企業のサポートを受けていた研究の多くが新しい治療法に好意的な結果をより報告する傾向にあると指摘した。

### 3. 2. Stelfoxら（1998）の研究<sup>51)</sup>

1998年に発表されたStelfoxらの調査は世界的に著名なNew England Journal of Medicineに取り上げられたことにより注目を集め、この分野の研究の活性化を図ったといえる。この調査は高血圧の治療薬であるカルシウム拮抗薬の安全性の議論に関する研究者の立場と、研究者の持つ利益相反との関連を明らかにすることを目的とした。

〔調査対象〕1995年3月～1996年9月までに公表されたカルシウム拮抗薬について議論された医学論文70件（原著論文、5件：レビュー論文、32件：論説、33件）。これらの論文はMEDLINEデータベースでの検索と、公表された論文に添付されている参考文献リストから収集した。その結果77件の論文が識別され、うち7件は主にニュースに関連している、著者が不明、製薬企業に代わって公式に書いているという等の理由から分析対象論文から除外された。

〔方法〕分析対象論文（70件）における著者のカルシウム拮抗薬の安全性に対する評価を以下のように分類した。

- ・支持（安全性を強調する、継続的な服用を推薦する等）
- ・中立（薬の評価に対する情報が不十分である、薬の使用について推薦がない等）
- ・批判的（従来の薬の使用を推奨する、安全性について懸念を強調する等）

その後、論文の著者（89人中、住所が特定できた86人）に対してカルシウム拮抗薬を製造している製薬企業または競合製品を製造している製薬企業から過去5年間に金銭的關係（例えば、旅費等のシンポジウム参加支援、講演に対する謝礼金、教育プログラム支援、研究支援、雇用またはコンサルタント）を持ったかどうかアンケートを行った。アンケートは71人（83%）から返信され、アンケートを断った2人の著者を除く69人（80%）に対して分析を行った。結果はカイ2乗検定とP値の算出によって検証を行った。

〔結果〕論文著者のカルシウム拮抗薬の安全性に対する立場は、30件が支持、17件は中立、23件が批判的であった。これらの各々の立場のうち製薬企業との間に金銭的關係を持っていた著者は、支持の場合23人（96%）、中立の場合は9人（60%）、批判的の場合は11人（37%）であった（表2）。またカルシウム拮抗薬を支持した全ての著者はいずれかの製薬企業と関係を持っているのに対して、中立は67%、批判的は43%の著者がいずれかの製薬企業と関係を持っていた。この両者の関係に対してカイ2乗検定とP値の算出した結果、カルシウム拮抗薬を支持した著者は、製薬企業との間に金銭的關係を持つ確率が有意に高いことが明らかになった。つま

表2. カルシウム拮抗薬を議論する論文における著者の立場と製薬企業との金銭的關係（Stelfox, 1998 [51]）

著者が金銭的關係を持っている企業のタイプ	支持 (n=24)	中立 (n=15)	不支持 (n=30)	P 値
カルシウム拮抗薬の製薬企業	23(96)	9(60)	11(37)	P<0.001
競合製品の製薬企業	21(88)	8(53)	11(37)	P<0.001
両方	24(100)	10(67)	13(43)	P<0.001

りカルシウム拮抗薬の安全性に関する著者の論文での立場と、製薬企業との金銭的關係とは強い関連があることが報告された。

### 3. 3. Friedmanら (2004) の研究<sup>52)</sup>

Friedmanらの研究は利益相反と研究の報告との関係を検証するため、利益相反の開示レベルを分類した上で分析を行った。

〔調査対象〕ISI Journal Citation Reportsによる2000年のインパクトファクターのランク付けに基づいて著名な臨床医学雑誌2誌 (New England Journal of Medicine, JAMA) を選び、両雑誌において2001年に掲載された臨床試験論文398件 (New England Journal of Medicine: 193件, JAMA: 205件)。原著論文のみを対象とした。

〔方法〕まず論文に記述された利益相反の記述について、一般的な利益相反規準と医学雑誌編集者国際委員会 (International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE) の基準、またFriedman作成の基準の3つ基準によって評価した。一般的な利益相反基準として薬や医療機器のみの支援されている研究を除く、研究者が調査を行った製品の当該企業と金銭上の関係があるかどうかを論文において判断した。また、ICMJEの基準では助成金、一般的な資金支援、協力者、協力団体、薬や医療機器の無料提供、講演料に基づく関係を除く、臨床試験への影響が最も深刻と考えられるコンサルタント契約、雇用関係、株の所有、特許権の所有、謝礼金の受領の関係があるかどうかを判断した。さらにFriedman独自の基準として以下の4つのポイントにおいて判断を行った。

- 助成金等の資金援助、コンサルタント契約、雇用、株の所有、謝礼金という形式において民間会社と金銭上の関係を持つ。または、著述料や特許権など個人的な金銭上の利害がある。
- 著者によって研究された薬・治療・製品が資金提供した企業によって生産された、ま

たは後援企業の競争業者によって生産された薬である。

- 著者によって研究された製品が現在、または近い将来商業化される可能性がある。
- 主な研究成果の発表が市販用の製品を支持し、競争業者の製品を否定し、費用便益を強調する。または製品における商品価値 (需要、成長等) の可能性を表す。

これらの基準によって論文において報告された利益相反情報を評価した後、公表された研究のアウトカムについてポジティブ、ネガティブ、両方、その他に分類した。これらは以下の基準によって分類を行っている。

#### 1. ポジティブなアウトカム

- 治療に対して統計的有意差のある臨床上の有用性を表す
- 疑わしい副作用の可能性がないことを表す
- 競合品の副作用を指摘することによって、自らの製品を支援する

#### 2. ネガティブなアウトカム

- 臨床上の有用性が不足している
- 多数の副作用、または深刻な副作用が報告された

#### 3. 1と2の両方を含むアウトカム

- 治療に対して臨床上の有用性と副作用の存在の両方を言及した

#### 4. その他

- 観察的または断面的な研究であるということ頻りに強調し、両グループを比較するというより治療の普及を目的とした
- 医療サービスや製品の使用方法における傾向について
- 薬の中止手順について
- 予備的研究であるため統計的有意差が不明瞭である

統計的な分析はカイ2乗検定を行い、利益相反と研究の報告との関係について分析を行った。その後サンプルサイズ、研究デザイン、主任研究者の所属国の要因を調整後、ロジスティック回帰分析によってオッズ比を算出した。



〔結果〕 New England Journal of Medicine において39.4% (76件)、JAMAにおいて37.1% (76件) が1人以上の著者が論文において利益相反開示を行っていた。両雑誌において最も開示の多かった利益相反のタイプは助成金等の資金援助とコンサルタント契約であった (資金援助; New England Journal of Medicine: 56件, 29%, JAMA: 71件, 34.6%, コンサルタント契約; New England Journal of Medicine: 25件, 13%, JAMA: 22件, 10.7%)。利益相反をFriedmanの基準とICMJEの基準によって評価し、研究の報告との関連を分析した結果、どちらの基準においても、利益相反を持つ場合、全ての治療においてポジティブな研究アウトカムを報告する傾向が有意に高く、ネガティブな研究アウトカムを報告する傾向が有意に低かった (表3)。また、薬物治療のみにおいて同様の分析を行った場合も、ポジティブな研究アウトカムを報告する傾向が高く、ネガティブな研究アウトカムを報告する傾向が低かった。更にこれらの結果からICMJE基準に基づいたとき利益相反が書いてある著者は書いていない著者よりもネガティブな研究アウトカムを発表する可能性が10~20倍少ないことが明らかになった。またこの関係は薬物治療の調査研究の場合によく見られることが示唆された。

#### 4. 研究の質に対する利益相反の影響

研究結果の公表と同様に、研究の質に対する利益相反の影響も注目を集めつつある。これら

は論文に記述されている研究方法や統計解析を、記述項目の有無 (例えば、ランダム化や盲検化といった研究デザインが論文に記述されているか) から用いられた研究手法のエビデンスの高さを評価し、論文に公表されている利益相反情報との相関関係を検証した研究である。

#### 4.1. Bahandariらの研究<sup>53)</sup>

これまで利益相反と研究結果の公表との関連は内科学を中心に検証されてきた。Bahandariらの研究は、外科学雑誌と総合臨床雑誌に掲載された臨床試験論文について、資金提供者のタイプと研究結果の公表、また資金提供者のタイプと研究の質との関係を明らかにしようとした。〔調査対象〕 1999年1月から2001年6月の間に一流の外科学雑誌8誌 (Journal of Bone and Joint Surgery[American and British volumes], Clinical Orthopedics and Related Research, Acta Orthopaedica Scandinavica, Annals of Surgery, American Journal of Surgery, Plastic and Reconstructive Surgery, Journal of Neurosurgery) と著名な一般医学雑誌5誌 (Lancet, BMJ, JAMA, Annals of Internal Medicine, New England Journal of Medicine) に掲載された全てのランダム化比較試験論文332件。うち158件は薬物治療、87件は外科手術、87件はその他の治療のランダム化比較試験であった。対象となった論文は手作業とMEDLINE検索で識別を行った。〔方法〕 収集した論文からは資金源、アウトカ

表3. 基準別の利益相反と研究の報告との関連性 (Friedman, 2004[52])

基準	件	介入タイプ	件	利益相反開示	件	研究の報告(件)				
						ポジティブ	両方	ネガティブ	その他	P値
著者による基準	174	薬物治療のみ	119	あり	60	51	7	1	1	<.001
				なし	59	24	9	21	5	
		全ての治療	55	あり	13	61	10	1	1	<.001
				なし	42	53	14	28	6	
ICMJEによる基準	174	薬物治療のみ	119	あり	46	36	9	1	0	<.001
				なし	73	39	7	21	6	
		全ての治療	55	あり	11	45	10	2	0	<.01
				なし	44	65	14	27	7	

ムの統計的有意差、研究の質、サンプルサイズ（それらが推測的に計算された数なのか）、介入のタイプ（薬物治療、外科手術、非外科手術または非薬物治療）を抽出した。資金源は企業支援、政府支援、報告無しとの3つに分類した。また公表された研究結果についてはアウトカムを抽出し、それらの結果持つ統計的有意差の有無と、研究支援企業の製品に好意的かどうかを分類した。また研究手法の質を評価するため、ランダム化の方法、アウトカム指標、患者の除外規準、介入方法、統計解析方法の5つの領域における15のチェック項目を含む Detsky quality index を用いた。統計的分析はまず資金源や研究の質、サンプルサイズや介入のタイプ等の要因と結果の統計的有意差との関係に対してカイ2乗検定を用いて検証した。また、サンプルサイズや研究デザイン、介入方法の要因を調整した後、ロジスティック回帰分析において企業支援の影響を評価した。

〔結果〕332件中122件（37%）の論文は企業から支援を受けていた。また薬物治療は外科手術や他の臨床試験に比べて企業支援である傾向が有意に高かった（ $P < 0.01$ ）。企業支援研究である122件のうち48件（39%）は企業製品または新しい治療に好意的な結果を報告していた。新しい企業製品に好意的な結果を持つ論文において、企業支援と統計的有意差を持つ結果の公表とは関連がみられた（オッズ比[OR] 1.9, 95%[CI]1.3-3.5）。サンプルサイズや研究の質、介入方法の要因を調整した後、企業支援研究は企業を支持する統計的有意差のある結果を公表する傾向がみられた（調整後OR 1.8, 95%[CI]1.1-3.0）。

これらの結果から分析対象となった全ての企業支援研究は企業を支持する統計的有意差のある結果を公表することと強い関係を持っていることが明らかになった。よって研究支援が企業の場合、薬の臨床試験と外科の臨床試験の両方の結果の公表において重要な影響力を持っていたことが指摘された。

#### 4.2. Beroら（2007）の研究<sup>54</sup>

医学研究や学術論文の質を評価する方法を開発し、様々な要因の研究の質への影響の調査を行ってきたカルフォルニア大学サンフランシスコ校の薬理学者であり、利益相反委員会の議長を務めるBeroは、企業による資金提供が結果の公表に影響することを明らかにしたこれまでの研究において、研究デザインの特徴を加えた分析をしていないことを指摘した。Beroらは公表された結果と結論に対する研究資金源と研究デザインの影響を調査した。

〔調査対象〕1999年1月から2005年5月の間に公表されたスタチン対スタチン、またはスタチン対他の薬との比較を行った既存のランダム化比較試験論文192件。これらの論文は全てオリジナルデータが公表されているものとした。Beroらが調査対象としたスタチン系の薬剤は高脂血症治療薬として第一線で広く処方されており、年間250億ドル以上の利益をもたらしており、米国では7種類のスタチン系薬剤が販売されている競争市場である。また、スタチン系薬剤の副作用をめぐる、重要な副作用とされる筋肉の障害と肝臓障害が報告されているが、臨床試験論文において副作用について十分に報告された論文が全体の1/3にすぎないことなどの背景がある。更に2001年に循環器系疾患の予防に関するガイドライン（Adult Treatment Panel III）を改訂した（National Cholesterol Education Programメンバーの）9人のうち8人はスタチンのメーカーと金銭的なつながりがあったなどの要因はスタチンに関する研究者や企業等の間において利益相反を生みやすい状況であると考えられる。Beroらの調査ではこのような現状をふまえた上でスタチン系薬剤が研究対象として取り上げられることとなった。論文はMEDLINEデータベースでの検索と、検索された論文に添付されている参考文献リストのうち関連する論文を識別した。

〔方法〕分析対象論文において資金源の特徴（研究資金源、論文著者の金銭的關係、研究に

おけるスポンサーの役割)とこれまでに研究結果と関連していることが指摘されている臨床試験デザインの特徴(治療の割付に対する隠蔽方法、分析に臨床試験に登録した全ての被験者を含むITT解析方法の有無、盲検化の有無)を抽出し、論文の結果や結論の公表との関係を分析した。主な結果は以下のように分類を行った。

1. 好意的(試験薬が比較対照薬に比べ統計的有意差を持つ効果がある、または副作用が少ない等)
2. 決定的でない(効果はあるが統計的有意差を持たない等)
3. 不利(比較対照薬が試験薬に比べ統計的有意差を持つ効果がある、または副作用が少ない等)

また、結論の分類については試験薬が比較対象薬より推奨された場合の好意的と、比較対象薬が試験薬より推奨された場合の好意的でない、更に推奨度がほぼ同等の3タイプに分けた。分析は各論文から抽出した各特徴が好意的な結果または結論と関係しているかどうかを、単変量ロジスティック回帰、多変量ロジスティック回帰とオッズ比の算出を用いて分析した。

[結果] 企業から研究資金を得ていた研究95件のうち、試験薬を製造する製薬企業から支援された研究65件は、そのうち43件(66%)が好意的な結果を、51件(79%)が好意的な結論を公表していた(表4)。一方、競合企業から研究資金を得ていた研究30件のうち、好意的な結果を公表したのは3件(10%)、好意的な結論を公表したのは4件(13%)であった。単変量ロジスティック回帰分析の結果、試験薬を製造している企業からの資金援助は、好意的な結果と結論を報告する可能性が有意に高いことが明らか

かになった。また、これらの結果について、他の要因を調整した後の多変量ロジスティック回帰分析によって、試験薬を製造している企業から資金援助された論文が企業から資金援助されていない場合に比べて試験薬に統計的有意差のある好意的な結果を公表する傾向にあり(OR 20.16, 95%[CI]4.37-92.98, P<0.001)、試験薬に好意的な結論を公表する傾向にあること(OR 34.55, 95%[CI]7.09-168.4, P<0.001)を明らかにした。これらの結果によりスタチン系薬剤の比較を行った研究において、結果や結論を好意的に公表するということが影響する主な要因は企業研究支援であるということを指摘した。

#### 4.3. Jorgensenらの研究<sup>55)</sup>

英国国民保健サービス(National Health Service)の一環として発足した治療・予防に関する医療評価のための調査プロジェクトのコクラン協同計画(The Cochrane Collaboration)のメンバーであるJorgensenらは同一の疾患や薬に関して分析されたコクランレビューと同様のテーマについて医学雑誌に掲載されたメタアナリシス論文を対象に、分析方法の質と結論の違いについて比較した。

[調査対象] 2003年に公表されたコクランレビューと同一の疾患に対する同じ薬の評価を行った医学雑誌に掲載されたメタアナリシス論文24組(48件)。メタアナリシスとは過去に独立して行われた複数の研究データを統合する統計学的手法であり、根拠に基づく医療(Evidence Based Medicine: EBM)の立場からも個々の研究結果のみより総括的な評価を得られることから注目されている。コクランレビューは非営

表4. 資金源と試験薬に好意的な結果/結論との関係(Bero, 2007[54])

資金源	試験薬に好意的な結果を公表した件数	P値	試験薬に好意的な結論を公表した件数	P値
試験薬の製造企業	3/30 (10%)	P<0.001	4/30 (13%)	P<0.001
比較薬の製造企業	43/65 (66%)		51/65 (79%)	

利団体であるコクラン共同計画によって作成されているシステマティックレビューでありメタアナリシスの手法を含むものもある。コクランレビューはバイアスを最小限に抑え、利益相反を回避することを目的としており、医学雑誌に掲載されたメタアナリシス論文よりも厳しい基準を持つ方法論によって作成されている。また医学雑誌に掲載されたメタアナリシス論文は様々な研究機関で行われているため様々な組織（政府、大学、企業や非営利団体）から資金源を受けている場合がある。このような観点からこの両グループの比較を行った。論文の選択はまずコクランライブラリーにおいて薬の比較を行った論文を検索し、その後MEDLINEとEMBASEの2つのデータベースにおいて医学雑誌で発表された同一の疾患に対する同一の治療薬を評価したメタアナリシス論文を検索、照合した。論文の発表時期の差が2年以内でない、コクランレビューの著者と共通しているなどの理由で対象論文から除外を行っている。

〔方法〕コクランレビューグループと医学雑誌グループにおいて論文の質と著者の結論の比較を行う。論文の質の評価においてはOxmanとGuyattの指標を利用した。これは潜在的なバイアスを考慮した記述されるべき9つの項目を持ち、0～7の全体的評価を行うことが立証されているツールである。また著者の結論について調査対象となった薬が無条件で推奨された、推奨されなかった、条件付きで推奨されたという3パターンに分類している。

〔結果〕24組のメタアナリシス論文においてOxmanとGuyattの指標を用いて評価した論文の質は、コクランレビューの中央値が7であったのに対し、医学雑誌に掲載されたメタアナリシスは3であった ( $P < 0.001$ )。またコクランレビューは医学雑誌に公表された企業支援のメタアナリシスよりも、研究の評価に適切な基準を使用し、除外された患者と研究について記載し、研究の選択に関するバイアスを避け、研究の妥当性の評価基準を記載している割合が高かつ

たことを指摘した。更に企業支援によるメタアナリシスとコクランレビューの評価された治療効果は同様であったにも関わらず、企業支援によるメタアナリシスのうち7件は無条件で実験薬を推奨し、コクランレビューでは推奨されていなかった。これらことから企業支援によるメタアナリシスはコクランレビューよりも、分析方法の透明性が低く、無条件に実験薬を推奨する傾向にあることを指摘した。

## 5. 研究者が持つ利益相反の内容分析、 論文内での開示状況

3章や4章の利益相反と研究の報告や質との相関関係の検証において、分析に利用された利益相反情報は論文における記述をもとに行われている。これらの研究は医師や研究者が持つ利益相反を明らかにすることを目的に、論文における利益相反情報の開示状況やその開示内容についても多くの調査がなされている。また海外の主要医学雑誌を中心に利益相反開示が投稿規定などで義務付けられていることから論文内での利益相反開示状況を明らかにする研究もある。Krimskyによる研究では論文における利益相反開示内容が不十分であることや開示されていたとしても雑誌や著者によりその記述方法にばらつきがあることを指摘している<sup>56-58)</sup>。

### 5.1. Papanikolouら (2001) の研究<sup>59)</sup>

Papanikolouらは1990年代から次第に、より厳格な利益相反規律が医学雑誌の投稿規定に導入されたことをうけ、この変化が診療ガイドラインの中の利益相反の報告において反映しているかどうか、また利益相反開示に影響する要因を明らかにすることを目的とし、診療ガイドラインにおける利益相反開示状況調査を行った。診療ガイドラインとは特定の臨床状況のための、適切な診断、治療に関して、医療従事者が患者のケアの決定に際して助けとなる指示・原則である。近年、診療ガイドラインの開発・報告の

過程の標準化についての研究が行われている。その中でも企業と診療ガイドラインの著者との利益相反は診療ガイドラインの作成において、スポンサーの製品の記述に対して影響を与える可能性がある。そのため利益相反はガイドラインの信頼性、治療や予防の臨床ケアや全世界の公衆衛生を傷つける可能性があるため注目されている。

〔調査対象〕 総合臨床医学 (Annals of Internal Medicine, BMJ, JAMA, New England Journal of Medicine), 内科医学 (Lancet), 小児医学 (Pediatrics) 分野においてよく利用される一流雑誌に公表された診療ガイドライン191件。これらが掲載された雑誌は1999年のJournal Citation Reports<sup>®</sup>において高いインパクトファクターを持つ雑誌であるという理由から選択された。またそれらは年毎の変化を観察するため1979、1984、1989、1994、1999年に公表されたものとした。

〔方法〕 分析項目として掲載雑誌や利益相反規律の有無、出版年、診療ガイドラインの焦点(治療、予防)、資金源等の診療ガイドラインの特徴を抽出した。その後、利益相反開示の有無を調べ、ある場合には利益相反の開示内容と、開示にどの程度のスペースが与えられているかも記録した。更に20年に渡って、掲載された雑誌の投稿規定を調査した。ガイドラインの特徴と利益相反情報の開示との間に意味のある関係があるかどうか検証するためにフィッシャーの直接法を使った。

〔結果〕 診療ガイドラインを掲載した全雑誌は投稿規定において利益相反の開示を求めているが、それら全出版物に対して明確な開示規律を導入しているのはJAMA, New England Journal of Medicine, Pediatricsの3雑誌である。よって調査対象となった191件のガイドラインのうち、ガイドラインの掲載雑誌において明確な開示規律が存在し、利益相反開示をするべきであったガイドラインは115件であったが、実際に利益相反が開示されたガイドライン

は7件(3.7%)であった。フィッシャーの直接法によって分析を行った結果、雑誌に明確な開示規律が導入されている場合に開示される傾向が有意に高いことが明らかになった( $P<0.05$ )。また診療ガイドラインの特徴のうち、掲載雑誌や資金源や著者数においても利益相反開示に対して有意差がみられた。このことから利益相反の開示は特定の雑誌に偏っていることや、政府や大学によって資金援助を受けたガイドラインは利益相反開示する傾向が低い、更に複数の著者によって作成されたガイドラインは利益相反情報が開示される傾向にあることが指摘された。その後、全191件(242人)のガイドラインにおいて15件(18人)の著者によって開示された具体的な利益相反情報(24個)を調査した。開示内容が最も多かった項目は交通費(7件, 29%)であった。また講演料(3件, 13%)、シンポジウムの参加費(2件, 8%)等の比較的重要視されていない項目の開示が多く、株の保有等に関する公表はなされていないことが明らかになった。これらの利益相反情報開示のために使われたスペースは1ページの1/20に満たず、これは論文の長さの1/100にも満たないことを指摘した。

## 6. 利益相反研究のシステマティックレビュー

これまでの利益相反の研究に対する影響を検証した研究をもとに、それらによって指摘された結果のエビデンスを明らかにする研究も行われている。それらは関連する既存の研究を網羅的に収集し、系統的、明示的な方法によって批判的吟味を加えたシステマティックレビューも行われている。例えば2003年に公表されたBekelmanらのシステマティックレビューでは、生物医学研究における利益相反の影響力について、37件の研究と利益相反との関係を調査した研究の結果を分析した。その結果企業から資金援助された研究は、非企業助成研究に比べて研究の正確さは同じにも関わらず、スポンサー企業に有利な結果を公表する傾向があると指摘し

ている<sup>60)</sup>。

### 6. 1. Lexchinら (2003) の研究<sup>61)</sup>

同年に公表されたLexchinらのシステマティックレビューでは、資金源と研究結果の公表について検証を行った。この調査の焦点は「資金源と論文の出版状況」、「資金源と経済評価」、「資金源と研究のアウトカム、メタアナリシス」の3点であり、各々属性の相関関係を分析している。

〔調査対象〕MEDLINE (1966年1月から2002年12月まで)とEMBASE (1980年1月から2002年12月まで)に蓄積されている製薬企業からの資金援助と研究との関係を分析した研究論文30件を調査対象とした。またより多くの研究論文を探し出すため、The Cochrane Libraryのデータベースの1つであるCochrane methodology registerを検索し、更に電子メールディスカッショングループにメッセージを置くことで、このような研究テーマの専門家と接触し情報を得た。MEDLINEとEMBASEの検索においては製薬企業からの資金援助と研究との関係を分析していると考えられる全3,351件のうち、タイトルと抄録から、定量的な結果を報告していない、結果や方法論を調査していない、直接、企業支援研究と非企業支援研究を比較していない等の除外基準により分析対象論文から除外した。〔方法〕調査対象となった各論文から、研究デザイン、対象となった薬や病気、資金援助機関等の研究の特徴を抽出した。その後、対象論文の検証項目(アウトカム、出版状況、経済効果)によって論文を分類し分析を行った。またLexchinらの調査において、臨床試験論文や医薬品の経済評価分析の研究結果に対する資金源の影響を総合的に分析するため、分析対象となった論文の算出されたオッズ比をMantel-Haenszel法を用いて統合、構築しメタアナリシス分析を行った。

〔結果〕30件のうち、26件が研究のアウトカム等に対する資金源の影響を報告し、13件は方法

論的な質に対する資金源の影響を報告した。26件のうち、出版状況に対する資金源の影響を調査した6件の研究結果から、製薬企業によって資金援助された研究は、他の資金源によって助成された研究よりも出版、または発表される傾向が低いといえる。また経済効果に対する影響を調査した5件の研究結果から製薬会社から支援された研究はスポンサーの製品に有利な結果を報告する傾向が高いといえた。更に研究のアウトカムやメタアナリシスに対する資金源の影響を調査した16件のうち13件の論文は、統計的有意差のある結果を公表する(8件)、統計的有意差の傾向があると公表する(2件)等、製薬企業によって支援された研究は、スポンサーの製品に有利な結果を公表しているといえた。研究に対する資金源の影響を検証するために、各論文において算出されたオッズ比を統合したメタアナリシス分析によって、製薬企業に支援された研究は他の資金源によって支援された研究よりも、研究を支援している会社によって作られた製品に有利な結果をもたらす傾向があることを指摘した(OR 4.05, 95%[CI]2.98-5.51)。研究の方法論的質に対する資金源の影響を調査した論文(13件)のうち、9件は統計的分析方法によって、資金源と研究手法の質の相関関係はみられないことを報告した。また残りの4件は製薬企業支援による研究が他の資金源を受けた研究より研究手法の質の高いことを指摘していた。

### 7. 生物医学研究における利益相反問題の重要性

ここで取り上げた利益相反の研究に対する影響を検証した調査は全て海外における研究であった。利益相反に関する研究はピアレビューと生物医学出版に関する国際会議(International Congress on Peer Review and Biomedical Publication)等の国際学会のトピックとして取り上げられることも多くなり<sup>62,63)</sup>、年々増加している。それらの研究の中には統計的調査手法を用いることで利益相反と研究の相関、因果

関係を裏付ける成果を蓄積しつつある。それらの多様な手法は、現在、研究者の関心の範囲が広がりつつある研究費審査や<sup>64)</sup>、学術論文の審査（ピアレビュー）<sup>65)</sup>等における金銭的関係の影響にも応用されていくことが予想される。研究費審査プロセスにおける利益相反の影響を調査した研究はまだ行われていないが、NIHのグラント審査において審査委員等が審査する研究者や研究主題等に対して潜在的利益相反を持つ場合、その審議や議決に関与できないよう規律が制定されている。このように研究費やピアレビュー等の審査プロセスにおける専門家の不適切な利益相反は公正で中立な審査を妨げる可能性があるため注目されている。

また医学雑誌の収入の大部分は製薬企業からの広告収入であるため、製薬企業と医学雑誌の間における利益相反に対する懸念も高まりつつある<sup>66)</sup>。医薬品の広告は売り上げを伸ばすための宣伝効果と薬剤の適切使用を促すといった教育効果があるが、近年、頻繁に宣伝された薬剤において重篤な副作用が報告され市場から回収されている例もある。例えば2006年米国心臓学会誌（The American Journal of Cardiology）がファイザー社から55,800ドルの資金提供を受けて学会誌の増補版を出版したことが論争を招いた<sup>67)</sup>。医学雑誌にとって企業からの広告収入は必要不可欠だが、公平で偏りのない情報を提供するためにも企業との関係は対等であるべきであり、少なくとも企業が医学雑誌の内容に影響を及ぼすべきではない<sup>68)</sup>。

本論文では利益相反に関する研究のうち、研究結果の公表、研究手法の質、利益相反開示の3つに焦点をあて整理・展望することが目的であった。しかしそれらの研究に対する考察は十分とは言えなかった。それは各章で取り上げた同一のテーマ毎の研究手法や結果等の比較は行っていないためである。今後はそれらを系統的にレビューし、また今回取り上げなかった利益相反問題の対処等にも焦点を当て、利益相反問題の把握に努めたい。

利益相反問題に対する対応として、国や地方の政府、大学等の学術研究機関、学会、そして医学雑誌において利益相反規律が整備されてきた。米国では本論文で取り上げたような利益相反に関する研究や一般社会への影響に対する研究結果を受け、1990年中頃からNIH、国立科学財団（National Science Foundation; NSF）、食品医薬管理局（Food and Drug Administration; FDA）を中心として、個々の機関が金銭的関係を規制するための利益相反規律を整備している<sup>69)</sup>。また国際的には医学雑誌編集者国際委員会（ICMJE）が作成し、全世界の500誌以上の雑誌に採用されているグローバルスタンダードともいえる投稿規定、生物医学雑誌への統一投稿規定（Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication）にも利益相反の項目が加えられている<sup>70)</sup>。そのため多くの主要医学雑誌ではICMJEの声明や投稿規定に従い、論文内における「conflict of interest」の明記、すなわち誰とどのような利害関係があり、研究を行ったか、潜在的利益相反を論文内においてを明らかにすることを求めている。またJAMAやNew England Journal of Medicine、BMJ、Lancet、Annals of Internal Medicineの主要な医学雑誌は、原著論文に限定せず診療ガイドラインやレビュー、総説においても金銭的利害関係の公開を求め、レフェリーや編集者に対する利益相反ルールや厳格なガイドラインを作成している<sup>71-73)</sup>。

しかし日本においてここで展望してきたような利益相反に関する研究はまだ少ない。著者は我が国の医学雑誌投稿規定における利益相反規律の有無を調査した。そこでは日本医師会分科会である99学会から発行されている131誌を対象に調査を行った結果、利益相反の開示を求めている雑誌は19誌(14.5%)、財政定関係の開示のみを求めている雑誌は13誌(9.9%)、利益相反の開示について何も書かれていない雑誌は99誌

(75.6%)であった<sup>74)</sup>。このように日本の医学界において利益相反開示の意識はまだ低いと言える。

しかしながら我が国においても研究活動の公正さを保つためにICMJJEの方針に従って、研究者は利害関係が開示することはもちろん、編集者は研究者に対して利害関係の開示を要求することが求められる。現在では研究の透明性を確保するために様々な規律が整備され、1章でも述べたとおり学会の現状も少しずつ変わりつつある。日本癌治療学会と日本臨床腫瘍学会が共同で作成した「がん臨床研究の利益相反に関する指針」では、両学会員とその配偶者や一親等以内の親族に対する企業や営利目的の組織からの一定額以上の研究費、委員会等の顧問料、株の保有、特許権使用料、講演料、原稿料、その他の報酬について自己申告が求められるようになった。

また2004年にICMJJEによって臨床試験の登録公開制度に関する声明以降、我が国においても臨床試験の実施と報告の完全な透明性を確保するため、2005年4月から東京大学医学部付属病院医療情報ネットワーク (UMIN) センターによるUMIN臨床試験登録システム (UMIN Clinical Trials Registry; UMIN-CTR) が開始された<sup>75)</sup>。これは全ての臨床試験を事前登録することで研究の選択的報告やその原因となりうる研究者と研究のスポンサー等との利益相反排除を図っている。またICMJJEの声明では公的な登録システムに登録を行わなければ、主要医学雑誌はその論文を受理しないという方針も含まれている<sup>76)</sup>。

このような利益相反ルールによって研究の公正さは保たれつつあるが、更に厳格な利益相反に関する指針やルールの作成が求められる。利益相反を適切に対処するには利益相反を定義し、研究者等に潜在的利益相反情報の報告を促し、研究や審査等のプロセスにおける重要な段階から利害関係を持つ人物を除外する必要がある。利益相反の開示についてはルールが適応される対象者や、開示すべき項目、条件等を明確に定

めていく必要がある。また研究者側も一般社会から誤解を生じる行為がないように配慮し、他者が衝突の可能性に気づき、適切な対応ができるよう利益相反情報を公開するべきである。このように様々な対策を立てることによって研究に対する否定的な影響は抑制されなければならない。

#### 謝辞

本論文を作成するにあたり、ご指導、ご助言を頂きました愛知淑徳大学名誉教授野添篤毅先生に心より感謝致します。

#### Conflict of interest

本研究において研究結果の偏向を作り出すような財政的、組織的、個人的利益相反はみられなかった。

#### 参考文献

- 1). Bok, D. C. 商業化する大学. 宮田由紀夫訳, 東京, 玉川大学出版, 2003, 228p.
- 2). 科学技術・学術審議会, 技術・研究基盤部会, 産学官連携推進委員会, 利益相反ワーキング・グループ. “利益相反ワーキング・グループ報告書”. 文部科学省: 技術・研究基盤部会. 2002-11-01.  
[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu0/toushin/021102.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu0/toushin/021102.htm), (参照 2007-12-28).
- 3). Steneck, N. H. ORI研究倫理入門: 責任ある研究者になるために. 山崎茂明訳. 東京, 丸善, 2005, 163p.
- 4). Moore, D. A. et al. Conflicts of interest: Challenges and solutions in business, law, medicine, and public policy. New York, Cambridge University Press, 2005, 300p.
- 5). Stark, A. Conflict of interest in American public life. Cambridge, Harvard University Press, 2000, 331p.



- 6). Davis, M; Stark, A. Conflict of interest in the professions. New York, Oxford University Press, 2001, 355p.
- 7). Krimsky, S. 産学連携と科学の墮落. 宮田由紀夫訳, 東京, 海鳴社, 2006, 266p.
- 8). De Ville, Kenneth Allen. “科学研究における商業主義”. 栗山泰訳. 生命倫理百科事典. Stephen G. Post. eds., 生命倫理百科事典翻訳刊行委員会編, 東京, 丸善, 2007, p. 578-583, (Vol. 1: あふり-かれい).
- 9). 掛札堅. アメリカNIHの生命科学戦略: 全世界の研究の方向を左右する頭脳集団の素顔. 東京, 講談社, 2004, 270p. (ブルーバックス, B-1441)
- 10). Porter, R. J; Malone, Thomas E. Biomedical research: collaboration and conflict of interest. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1992, 230p.
- 11). Spece, R. G. et al. Conflict of interest in clinical practice and research. New York, Oxford University Press, 1996, 453p.
- 12). Campbell, E. G. et al. A national survey of physician-industry relationship. N Engl J Med. 2007, vol. 356, no. 17, p.1742-1750.
- 13). Campbell, E. G. et al. Institutional academic-industry relationships. JAMA. 2007, vol. 298, no. 15, p. 1779-1786.
- 14). Martinson, B.C. et al. Scientists behaving badly. Nature. 2005, vol. 435, no. 7043, p. 737-738.
- 15). Angell, M. ビックファーマ: 製薬企業の真実. 栗原千絵子[ほか]訳, 東京, 篠原出版新社, 2005, 335p.
- 16). Moynihan, R; Cassels, A. 怖くて飲めない: 薬を売るために病気はつくられる. 古川奈々子訳, 東京, ヴィレッジブックス, 2006, 317p.
- 17). Healy, D. 抗うつ薬の功罪: SSRI論争と訴訟. 谷垣暁美訳, 東京, みすず書房, 2005, 396p.
- 18). 三瀬朋子. 医学と利益相反. 東京, 弘文堂, 2007, 347p.
- 19). Wadman, M. Spitzer sues drug giant for deceiving doctors. Nature. 2004, vol. 429, no. 6992, p.589.
- 20). 沼田稔. 米国のパキシル告訴事件が提起するもの. 医薬ジャーナル. 2004, vol. 40, no. 7, p. 36-37.
- 21). 研究者の薬品株売買が問題に: 産学連携に冷や水浴びせる. 日経メディカル. 2004, vol.8, p. 22-23.
- 22). 朝日新聞. “タミフル研究者に寄付: 厚労省班所属, 中外製薬から1000万”. 2007-3-14, 夕刊.
- 23). 寺岡章雄. 「タミフル薬害」にみる市販後監視の問題点、利益相反と癒着の構造. 医学評論. 2007, vol. 107, p. 24-30.
- 24). Pitkin, R. M. Ethical and quasi-ethical issues in medical editing and publishing. Croat Med J. 1998, vol. 39, no. 2, p. 95-101.
- 25). Wazana A, Physicians and the pharmaceutical industry: Is a gift ever just a gift. JAMA. 2000, vol. 283, no. 3, p.373-380.
- 26). Davidson, R. A. Source of funding and outcome of clinical trials. J Gen Intern Med. 1986, vol. 1, no. 3, p. 155-158.
- 27). 津谷喜一郎ほか編. EBMのための情報戦略: エビデンスをつくる, つたえる, つかう. 東京, 中外医学社, 2000, 178p.
- 28). Dickersin, K. How important is publication bias? A synthesis of available data. AIDS Education and Prevention. vol. 9, (suppl 1), 1997, p.15-21.
- 29). Olson, C. M. et al. Publication bias in

- editorial decision making. JAMA. 2002, vol. 287, no. 21, p. 2825-2828.
- 30). Easterbrook, P. J. et al. Publication bias in clinical research. Lancet. 1991, vol. 337, no. 8746, p. 867-872.
- 31). Chan, A. W. et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: Comparison of protocols to published articles. JAMA. 2004, vol. 291, no. 20, p. 2457-2465.
- 32). Chan, A.W. et al. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. CMAJ. 2004, vol. 171, no. 7, p. 735-740.
- 33). Reidenberg, M. M. Conflict of interest and medical publication. Science and Engineering Ethics. 2002, vol. 8. no. 3, p. 455-457.
- 34). Yaphe, J. et al. The association between funding by commercial interests and study outcome in randomized controlled drug trials. Fam Pract. 2001, vol. 18, no. 6, p. 565-568.
- 35). Kjaergard, L. L.; Als-Nielsen, B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomized clinical trials published in the BMJ. BMJ. 2002, vol. 325, no. 7358, p. 249.
- 36). Ridker, P. M; Torres, J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. JAMA, 2006, vol. 295, no. 19, p. 2270-2274.
- 37). Friedberg, M. et al. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. JAMA. 1999, vol. 282, no. 15, p. 1453-1457.
- 38). Ioannidis, J. P. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. JAMA. 1998, vol. 279, no. 4, p. 281-286.
- 39). 平成15年科学技術研究調査 統計表. 統計局ホームページ.  
<http://www.stat.go.jp/data/kagaku/2003/index2.htm>, (参照 2008-12-28) .
- 40). 平成17年科学技術研究調査 統計表. 統計局ホームページ.  
<http://www.stat.go.jp/data/kagaku/2005/index2.htm>, (参照 2008-12-28) .
- 41). 国立大学法人徳島大学産学官連携プラザ.  
“臨床研究の倫理と利益相反”. 国立大学法人徳島大学知的財産本部知的財産部門.  
<http://www.wip.ccr.tokushima-u.ac.jp/servlet/default.asp?MNO=33>,  
(参照 2008-12-28).
- 42). 朝日新聞. “癌治療学会研究資金援助「公開を」: 透明性確保狙い指針案”. 2006-10-21, 朝刊.
- 43). 朝日新聞. “研究者の利益と公共性: 「利益相反」管理へ動き”. 2007-4-27, 朝刊.
- 44). 日経BP社. “「がん臨床研究の利益相反に関する指針」を作成: 日本初の学会による利益相反指針”. 日経メディカルオンライン. 2007-10-25.  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/pub/hotnews/int/200710/504485.html>,  
(参照 2007-12-28).
- 45). Barnes, D. E.; Bero, L. A. Why review articles on the health effects of passive smoking research different conclusions. JAMA. 1998, vol. 279, no. 19, p. 1566-1570.
- 46). Perlis, R. H. et al. Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. Am J Psychiatry. 2005,

- vol. 162, no. 10, p. 1957-1960.
- 47). Brown, A. et al. Association of industry sponsorship to published outcomes in gastrointestinal clinical research. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006, vol. 4, no. 12, p. 1445-1451.
- 48). Huss, A. et al. Source of funding and results of studies of health effects of mobile phone use: systematic review of experimental studies. *Environmental Health Perspectives.* 2007, vol. 115, no. 1, p. 1-4.
- 49). Nieto, A. et al. Adverse effects of inhaled corticosteroids in funded and nonfunded studies. *Arch Intern Med.* 2007, vol. 167, p. 2047-2053.
- 50). Yank, V. et al. Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ.* 2007, vol. 335, p. 1202-1205.
- 51). Stelfox, H. T. et al. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med.* 1998, vol. 338, no. 2, p. 101-106.
- 52). Friedman, L. S.; Richter, E. D. Relationship between conflicts of interest and research results. *J Gen Intern Med.* 2004, vol. 19, no. 1, p. 51-56.
- 53). Bhandari, M. et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ.* 2004, vol. 170, no. 4, p. 477-480.
- 54). Bero, L. et al. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med.* 2007, vol. 4, no. 6, e184. <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0040184>, (cited 2007-12-28).
- 55). Jorgensen, A. W. et al. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ.* 2006, vol. 333, no. 7572, p. 782-785.
- 56). Krimsky, S, et al. Scientific journals and their authors' financial interests: a pilot study. *Psychother Psychosom.* 1998, vol. 67, p. 194-201.
- 57). Angell, M. et al. Disclosure of authors' conflicts of interest: a follow-up. *N Engl J Med.* 2000, vol. 342, no. 8, p.586-587.
- 58). Boyd, E. A; Bero, L. A. Assessing faculty financial relationships with industry: a case study. *JAMA.* 2000, vol. 284, no. 17, p. 2209-2214.
- 59). Papanikolaou, G. N. et al. Reporting of conflicts of interest in guidelines of preventive and therapeutic interventions. *BMC Medical Research Methodology.* 2001, doi:10.1186/1471-2288-1-3, <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/1/3>, (cited 2008-12-28).
- 60). Bekelman, J. E. et al. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA.* 2003, vol. 289, no. 4, p. 454-465.
- 61). Lexchin, J. et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ.* 2003, vol. 326, no. 31, p. 1167-1170.
- 62). Special topic section, Peer Review

- Congress IV: A JAMA Theme Issues. JAMA. 2002, vol. 287, no. 21, p. 2749-2898.
- 63). JAMA & Archives, BMJ Publishing group. "Program: Sixth international congress on peer review and biomedical publication, September 10-12, 2009, Vancouver, BC, Canada". <http://www.ama-assn.org/public/peer/program.html>, (cited 2008-12-28).
- 64). 白楽ロックビル. ロックビルのバイオ政治学講座 アメリカの研究費とNIH. 東京, 共立出版, 1996, 196p.
- 65). Weller, A. C. Editorial Peer Review; its strengths and weaknesses, New Jersey, 2001, 342p.
- 66). 山崎茂明. "EBM時代の総合医学雑誌: 薬剤広告を中心に". くすりとエビデンス: 「つくる」+「つたえる」. 津谷喜一郎, 内田英二編. 中山書店, 2005, p. 244-254.
- 67). Charatan, F. US journal in row over sponsored supplement. BMJ. 2006, vol. 333, no. 7562, p. 277.
- 68). Donohue, J. M. et al. A decade of direct-to-consumer advertising of prescription drugs. N Engl J Med. 2007, vol. 357, no. 7, p. 673-681.
- 69). Lipton, Shira. et al. Conflict of Interest in Academic Research: Policies, Process, and Attitudes. Accountability in Research. 2004, vol. 11, p. 83-102.
- 70). ICMJE. "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication". ICMJE. <http://www.icmje.org/>, (cited 2008-12-28).
- 71). Kolschooten, F. V. Conflicts of interest: Can you believe what you read?. Nature. 2002, vol. 416, p. 360-363.
- 72). Krinsky, S; Rothenberg, L. S. Conflict of Interest Policies in Science and Medical Journals: Editorial Practices and Author Disclosures. Science and Engineering Ethics. 2001, vol. 7, no. 2, p. 205-218.
- 73). Lo B, Wolf LE, Berkeley A. Conflict-of-interest policies for investigators in clinical trials. N Engl J Med. 2000, vol. 343, no. 22, p. 1616-1620.
- 74). 榎原真奈美, 野添篤毅. 我が国の医学雑誌投稿規定における利害衝突規律. Journal of library and information science. 2005, vol. 19, p. 29-39.
- 75). "UMIN clinical trials registry". 医学情報 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN). <<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>>, (cited 2008-12-28).
- 76). Catherine De Angelis, et al. Clinical trial registration: A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. JAMA. 2004, vol. 292, no. 11, p.1363-1364.