

(仮訳)

利益相反および FDA 諮問委員会への参加の適格性を判断するための
手順に関する国民、FDA 諮問委員会メンバーおよび
FDA スタッフ向けガイダンス

本ガイダンスのコピーは以下より入手可能である：

食品医薬品庁
コミッショナー事務局
消費者・有権者事務局
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857

<http://www/fda/gov/ohrms/dockets>

米国保健福祉省
食品医薬品庁

2008 年 8 月

利益相反および FDA 諮問委員会への参加の適格性を判断するための 手順に関する国民、FDA 諮問委員会メンバーおよび FDA スタッフ向けガイダンス¹

本ガイダンスは、この問題に関する食品医薬品庁（FDA）の現在の考え方を示すものである。誰に対してもいかなる権利を創出または付与するものでもなければ、FDA や国民を拘束するものでもない。適切な法令および規則を満たす場合は、このガイダンス以外のアプローチを用いることができる。他のアプローチについての検討を希望する場合は、本ガイダンスの実施に責任を負う FDA スタッフに連絡すること。適切な FDA スタッフがわからない場合は、本ガイダンスのタイトルページに記載された適切な番号に電話すること。

I. 序 文

本ガイダンス文書の目的は、諮問委員会の問題に関与する FDA スタッフ、FDA 諮問委員会メンバー、国民に対し、諮問委員会メンバーに潜在的な利益相反があるかどうか、諮問委員会会議への参加が適切かどうかを判断するために適用される法律、規則、方針についての理解を促進することである。FDA は、さらに本ガイダンスに準拠したスタッフ向け指示書を作成し、スタッフによるガイダンスのより円滑に施行することを計画している。本ガイダンスは、18 U.S.C.208 (b)（合衆国法典第 18 編 208 条(b)）、21 U.S.C.379d-1、5 CFR 2640（連邦規則集第 5 編パート 2640）に記載された法的および規制要求事項の適用に対する FDA の方針を示す。本ガイダンスは、連邦諮問委員会法（FACA）（5 U.S.C.App.2）の対象となる FDA 諮問委員会への参加を要請された特別公務員および一般公務員に適用される。ガイダンスでは、このような特別公務員および一般公務員を諮問委員会の「メンバー」と称する。

本文書を含む FDA のガイダンス文書は、法的強制力のある責任を定めるものではない。その代わりに、ガイダンスは議題に関する当局の現在の考え方を説明するもので、具体的な規制または法的要求事項が引用されていない限り、ただの勧告と見なされるべきものである。当局のガイダンスで使用されている用語「should（すべき）」は、何かに対する要求ではなく、提案または推奨を意味する。

本ガイダンス文書は、「FDA 特例許可基準 2000」ガイダンス文書に代わるものである。

¹ 本ガイダンスは、コミッショナー事務局内の Office of Policy, Planning, and Preparedness が、コミッショナー事務局内の当局科学室、医薬品評価研究センター（CDER）、動物用医薬品センター（CVM）、医療機器・放射線保健センター（CDRH）、生物製剤評価研究センター（CBER）、食品安全・応用栄養センター（CFSAN）と協力して作成した。

II. FDA が利益相反および FDA 諮問委員会への参加に関するガイダンスを改訂しているのはなぜか？

FDA 諮問委員会は、FDA が行うヒトおよび動物用医薬品、生物製剤、医療機器、食品の規制を通じて国民衛生を保護および促進する活動において、極めて重要な役割を果たしている。FDA 諮問委員会は当局に対し、FDA の規制下にある製品の開発および評価に関連する科学的、技術的、政策的問題について、独立した立場から専門的な助言を行う。FDA が、現行法規の範囲内でこのような助言を確実に利用できるようにすることで、諮問委員会は FDA が国民衛生を保護および促進する能力を高める。諮問委員会は FDA に勧告を行うが、最終的な決断は FDA が下す。

FDA は、諮問委員会メンバー選定のためのプロセスを管理する法律および規則を厳格に遵守している。FDA は長年にわたり、金銭的な利益相反が存在する可能性の有無を明らかにするため、各会議の前に特別公務員または一般公務員である参加者候補全員を選別してきた。何らかの金銭的相反が存在しても、法的基準が満たされている場合、例えば、個人のサービスに対する必要性が、関与する金銭的利益によって生じる利益相反の可能性を上回る場合（18 U.S.C.208 (b) (3)）などには、当局は諮問委員会会議への参加を認める特例を措置することができる。しかし、FDA の利益相反スクリーニングプロセスは複雑で、理解しにくいものであったため、当局は法的枠組みの適用に問題があると批判されてきた。また、連邦政府全体の諮問委員会には利益相反に関する多くの法律および規則が適用されているが、国民は FDA のプロセスに特に強い関心および高い期待を寄せている。

FDA は利益相反に関する決定を管理するいくつかの法律および規則を適用しているが、最近、法的状況に変化が見えてきた。現行法では、諮問委員会会議への参加を認めうるかどうかを判断するための様々な基準が設定されている。例えば、金銭的利益を理由にこのガイダンスの対象となる特別公務員および一般公務員の諮問委員会会議への参加を禁じるかどうかを決定するにあたって、現在2つの異なる法令が適用されている。まず、1つめの 18.U.S.C. § 208 では、特例が措置されていない限り、不適格な金銭的利益を有する特別公務員または一般公務員（5 CFR 2640.103 (b) を参照）が諮問委員会会議に参加することを禁じている。18.U.S.C. § 208 においては、特定の人物および組織の金銭的利益についても、個人の金銭的利益に加えて検討されなければならない。また、2つめとして、以前の 21 U.S.C. § 355 (n) (4) に代わるもので、その適用性が拡大された連邦食品医薬品化粧品法（以下 Act とする）のセクション

712 (c) (2) ²は、特例が措置されていない限り、諮問委員会メンバー（またはその近親者）に不適格な金銭的利益がある場合に、会議への参加を禁じている。

いずれの法令も、FDA が特定の会議への参加を許可するための特例を措置できる条件について定めている。Act のセクション 712 (c) (2) (B) は FDA に対し、「そのメンバーの持つ専門知識が委員会にとって不可欠である」場合に、（投票権を持つメンバーまたは投票権を持たないメンバーとして参加するための）特例を措置する権限を与えている。FDA はまた、これらの同じ諮問委員会会議に 18 U.S.C.208 (b) (1) または 208 (b) (3) の条項も適用しなければならない。一般公務員に関して、諮問委員会会議への参加を求める基準は、金銭的利益が、その職員に対し「政府がそのメンバーに求める信頼性に影響を及ぼしうると見られるほど深刻ではない」かどうかである（18 U.S.C.208 (b) (1)）。しかし、特別公務員が諮問委員会会議への参加の可否の基準は、その人物の参加の必要性が、関与する金銭的利益によって生じる利益相反の可能性を上回るかどうかである（18 U.S.C.208 (b) (3)）。18 U.S.C.208 (b) に基づいていくつかの規則が公布されており、これらは、法令の要素を詳細に説明し、利益相反の制限に対する特定の免除規程について詳述している（5 CFR パート 2640 を参照）。

FDAAA による最近の改正（Act のセクション 712）の前に発行された FDA の特例許可基準 2000 ガイダンスは、利害関係の程度と、それに応じて FDA 諮問委員会スタッフが講じるべき措置を示す表を設定することで、一連の複雑な条件に対処しようと試みた。表は、利益の種類（株式および投資、第一次雇用、コンサルティング業務、契約および助成金、特許権/印税収入/商標権、専門家証人、授業/講演/執筆、研究機関の幹部等との契約/助成金、組織の重役など）、関与のレベル（低い、中程度、高い）、会議の種類（特定の関係者が関与する特定の事項か、一般的に適用される特定の事項か）のほか、他の多数の要因によって様々に異なった。表を適用するにあたり、FDA スタッフはメンバーの参加の根拠となる一連の状況およびメンバーを除外する場合の基準も検討した。

特例許可基準 2000 ガイダンスは、個々の諮問委員会メンバーの参加について判断を下す際に適用されうる複数の条件に総合的に対処することを試みた。しかし、その複雑性および自由裁量的な要素のため、FDA の各センターおよび事務局は時として、国民が容易に理解しうる一貫した結果を得ることが困難であった。

² 連邦食品医薬品化粧品法のセクション 712 (21 U.S.C.379d-1) は、2007 年の食品医薬品局法令改正 (FDAAA)、Pub. L. No. 110-85、セクション 701 によって追加された。セクション 712 は、2007 年 10 月 1 日に発効した。

最近、議会は FDAAA のセクション 701 (Act のセクション 712) を制定し、新たな利益相反の制限および特例措置を評価するための基準の確立に加えて、潜在的な利益相反が少ない諮問委員会メンバーの募集に努力を集中するよう FDA を促すとともに、当局が所定の年に付与しうる特例措置の数の上限を定めた。セクション 712 (c) (2) (C) は FDA に対し、2008 年度より、当局が毎年出す特例措置の率 (諮問委員会会議への出席メンバー総数あたりに出される特例措置の総数) を 5% 減らすよう求めている。2012 年までに、当局が出す特例措置は、2007 年に出された率の最大 75% となりうる。

FDA による最近の諮問委員会プロセスの内部評価においては、当局は潜在的な利益相反の評価および特例措置を、改善が必要な領域の対象としてきた。本ガイダンスは、FDAAA による法律の変更内容を組み入れ、会議参加者を決定するプロセスを大幅に簡略化および合理化している。FDA は、本ガイダンスによって諮問委員会プロセスの透明性、明確性、一貫性が高まり、この重要な機能に対する国民の信用が増大することを目指している。

III. 本ガイダンスの目的および原則は何か？

本ガイダンスには、誰が諮問委員会に出席しうるかを検討するための明確かつ合理的なアプローチが示されている。FDA は、方針として、現在の法的枠組みの下で求められるよりも厳格な政策を実行して参加者の適格性を検討することを選択している。このアプローチの下では、通常、潜在的な相反が僅少で、不可欠な専門知識を委員会に提供するためにメンバーの専門知識が必要であるという限られた状況下のみで、潜在的な利益相反を有するメンバーは諮問委員会に参加できる。諮問委員会への参加を検討する際の主な手段は、問題および検討事項を設定し、段階的に対処するフローチャートまたはアルゴリズムである。このアルゴリズムについては、本ガイダンスのパート IV で詳しく説明しており、付録 1 として別添されている。

アルゴリズムは、該当する法令にある様々な基準および評価項目を、会議の議題または種類とは無関係に、またメンバーが有する金銭的利益の種類にかかわらず、通常すべての会議に適用される一連の簡単なステップに統合している。この統合された、より簡単なアプローチによって諮問委員会への出席検討における当局内の一貫性を高め、FDA がどのようにメンバーを選定するかをさらに明確に国民に示すことができる。

特例を措置すべきかどうかを評価するための FDA の方針は、主に 4 つの点で (本ガイダンスに取って代わられる) 特例許可基準 2000 ガイダンスよりも厳しくなっている。第一に、FDA は個人の金銭的利益および近親者の金銭的利益が特定のレベルを上回る人物に対する特例措

置に関して、より厳格な方針を適用する。本ガイダンスのもとでは、特定の個人またはその配偶者または未成年の子供に総額5万ドルを上回る不適格な金銭的利益がある場合、その個人は通常、専門知識の必要性にかかわらず、会議には出席しない。

第二に、利益相反が顕著であると当局が判断された状況ではFDAは特例を措置することはない。このような状況については、本ガイダンスのセクションH（ステップ7）に列挙し、説明する。

第三に、FDAはすべての特例措置に対し、当局が運用する関連法規で定められているよりも厳しい水準を適用する。FDAは当局が付与する特例措置の上限を定め、時として求められるよりも厳格な水準の適用によって、様々な法的条項の施行を調和することとしている。18.U.S.C.208（b）（3）は当局に対し、バランス水準を満たす場合、すなわち「その人物の参加の必要性が、関与する金銭的利益によって生じる利益相反の可能性を上回る」場合に特別公務員に特例を措置する権限を認めているが、FDAは特別公務員に対するすべての特例措置に、Actのセクション712（c）（2）（B）によって確立された、一般的により厳格な基準を適用し、特例措置が「不可欠な専門知識が委員会にとって不可欠である」ことを示すよう求めている。同様に、一般公務員については、18 U.S.C.208（b）（1）に基づく水準が「金銭的利益がそのメンバーに求められる信頼性に影響を及ぼしうると見られるほど深刻ではない」場合、あわせてFDAは不可欠な専門知識を有していることの提示を求める。「不可欠な専門知識」の基準を満たすため、当局は会議のニーズの分析を実施し、多くの場合は同等に適格かつ利益相反の少ない、または全くない専門家の探求の過程・結果について文書化するようスタッフに求めている。利益相反のない、適格な専門家の選定を拡大することは、FDAAAが利益相反のない諮問委員会メンバーの募集を重視していることと一致し、必要な特例措置数を最小化するために役立つ可能性がある。

第四に、セクションIIで述べたように、FDAは今後、Actのセクション712（c）（2）（C）に従って、当局が毎年付与する特例措置数を制限する。個人の金銭的利益に対する5万ドルの制限および厳しい「不可欠な専門知識」の水準を適用することにより、FDAはFDAAAに規定された特例措置の制限を満たすことを目指す。さらに、当局はFDAAAの特例措置の上限が確実に満たされるようにするため、たとえ職員の個人的な金銭的利益が5万ドル以下であり、「不可欠な専門知識」の水準を満たす場合でも、必要に応じて特例措置の数をさらに制限する予定である。

IV. アルゴリズムをどのように運用するか？

A. 序 文

ガイダンスのこの部分では、アルゴリズムの各段階について検討する。アルゴリズムは 10 段階から構成され、ここでは各段階を順番に検討する。

B. ステップ 1—会議の議題は「特定の事項」か？

第一段階は、「会議自体または会議がその一部を成す行政措置に『特定の事項』が関与するか？」を問うものである。「特定の事項」という用語には、特定の人物または個別的で識別が可能な集団の利益に焦点を当てた審議、決定、措置が関与する問題のみが含まれる。これには、全ての企業または経済全般に影響を及ぼす措置のような、大規模かつ様々な人物のグループの利益を対象とした広範な政策選択肢の考慮または採用は含まれない (5 CFR 2640.103 (a) (1))。FDA 諮問委員会会議の議題は、そのほとんどが「特定の事項」に関与するが、中には本質的に極めて範囲が広く、多数の人物または組織に影響を及ぼす可能性があるために「特定の事項」と見なされないものもある。

FDA 諮問委員会会議の目的が教育的なもので、当局が規制判断または措置に関する助言を求めている場合には、「特定の事項」の定義に当てはまらないことがある。例えば、FDA のリスクコミュニケーション諮問委員会の会議は、会議の議論の本質が、リスクコミュニケーションに関して想定される広範な問題や、FDA 規制対象製品のリコールに関するプレスリリースのテンプレート案の内容であったため、「特定の事項」には関与しないと判断された。これらの審議は多数の企業および組織に関連することから、個別的で識別が可能な分野に影響するとは見なされない。

「特定の事項」ではない FDA 諮問委員会会議の議題の他の例は、以下のとおりである：

- 議題の焦点が諮問委員会の実務および手順に関する委員会メンバーの研修に絞られている。
- 議題の焦点が、特定の製品またはある製品群に関するガイダンスではなく、一般の科学的プレゼンテーションおよび協議に絞られている。例えば、統計データの解析方法のみについてのプレゼンテーションは、一般の科学的プレゼンテーションと考えられる。
- 内部で調査した研究結果が外部の金銭的利益に影響を及ぼさない場合であって、議題の焦点がその研究のレビューに絞られている。

この問いに対する答えが「いいえ」の場合は、利益相反の有無を判断するための追加的な問いは不要である。すべてのメンバーは完全な形で会議に参加することができる³。

問いに対する答えが「はい」の場合は、ステップ2に進む。

C. ステップ2—特定の事項は、組織の金銭的利益に予測可能な直接的影響を及ぼすか？

ステップ2における問いは、「会議が組織の金銭的利益に予測可能な直接的影響を及ぼすか？」である。このステップの目的は、各会議の利益相反スクリーニングに先立って、当該会議に関して予想される金銭的利益が予測可能な直接的影響を及ぼさないようなものかどうかについて、当局が判断するための機会を早期に提供することである。潜在的な金銭的利益への予測可能な直接的影響がないと判断するためには、会議の議題および諮問委員会の助言の結果として予想されるFDAの措置を十分理解しなければならない。多くの場合、スタッフはこの時点で、会議の議題に潜在的な金銭的利益に対する予測可能な直接的影響がないと結論付けることはできず、ステップ3およびその後の段階に進む必要がある。本ガイダンスのステップ3以降において、スタッフは報告された金銭的利益を分析し、特定の個人について、報告された利益は会議の結果による予測可能な直接的影響を受けないと判断することができるようになるだろう。

5 CFR 2640.103 (a) (3) (i) における特定の事項は、その問題に下される決定または講じられる措置とそれが金銭的利益に及ぼすと予測される影響との間に密接な因果関係がある場合に、金銭的利益に対して「直接的な」影響を及ぼすとされる。この直接的な影響はすぐに生じるものとは限らない。しかし、因果関係が明確ではない場合、推測に基づいている場合または問題とは無関係の事実に基づく場合には、特定の事項は金銭的利益に直接的な影響を及ぼさないとされる。その問題が金銭的利益に影響を及ぼすという、推測ではない現実的な可能性がある場合、特定の事項には「予測可能な」影響がある。しかし、その場合損益の程度を認識する必要はなく、その金額は重要ではない(5 CFR 2640.103 (a) (3) (ii))。

例えば、市場動向、表示、市販後の要求事項、医療機器の分類または再分類に関連する大部分の諮問委員会勧告のように、既知の特定の組織の法的権利または責任に影響を及ぼす会議には通常、金銭的利益への「予測可能な直接的影響」がある。しかし、会議の議題が一般的である場合、組織の金銭的利益に対する影響の明確化が推測の域を出ないこともある。このような場合は、特定の事項が組織の金銭的利益に予測可能な直接的影響を及ぼさないと結論付けることができる。

³ 完全な参加には投票が含まれる。

この問いに対する答えが「いいえ」の場合は、利益相反の有無を判断するための追加的な問いは不要で、すべてのメンバーは完全な形で会議に参加することができる。

この問いに対する答えが「はい」の場合、またはこの時点で、会議の議題が潜在的な金銭的利益に予測可能な直接的影響を及ぼさないとスタッフが判断できない場合は、ステップ3に進む。

D. ステップ3—影響を受ける可能性がある製品/組織を特定し、職員に金銭的情報の開示フォームへの記入を求める

会議が特定の組織の金銭的利益に予測可能な直接的影響を及ぼすと判断された段階で、スタッフは影響を受ける可能性がある製品および/または組織を特定し、メンバーにFDA フォーム3410「金銭的情報の開示フォーム」への記入を求める⁴。

影響を受ける可能性がある組織とは、通常、諮問委員会の手順の結果および委員会の勧告に基づくFDAの決定によって影響されうる企業または団体をいう。例えば、諮問委員会に提出中である新薬申請の治験依頼者および被験薬と密接に競合する薬剤の治験依頼者はすべて、「影響を受ける可能性がある」組織で、そのために組織における特別公務員または一般公務員の金銭的利益を潜在的な利益相反と見なす必要がある。

影響を受ける可能性がある製品および/または組織のリストは、メンバーがそのリストを参照して当局に対する金銭的な開示を記入できるよう、FDA フォーム3410と共にメンバーに送付する。

E. ステップ4—職員またはその利益が職員に帰属する人物/組織は、影響を受ける可能性がある製品/組織に関して金銭的利益を有するか？

ステップ4では、スタッフはメンバーの金銭的公開フォームを検討し、メンバーまたはその利益がメンバーに帰属する人物または組織が、影響を受ける可能性がある製品または組織に金銭的利益を有するかどうかを明らかにする⁵。「金銭的利益」という用語は、特定の事項に対する政府の措置の結果として、職員（または、その利益が職員に帰属する人物/組織）に生じる

⁴ 一部の会議については、当局が、職員に広範な領域におけるすべての金銭的利益の記載を求めるOGEフォーム450のレビューによって、潜在的な利益相反のレビューの完全かつ効率的な遂行を決定する可能性があることに留意する。現OGEフォーム450のレビューを実施する場合、それはFDAフォーム3410に基づく、より具体的なレビューに取って代わることがある。

⁵ 時として、諮問委員会メンバーは、影響を受ける可能性がある製品および/または組織の当局リストに記載されていない関連金銭的利益を特定する。そのようなメンバーに適切な残りの段階を通じて作業する際、スタッフはこの利益を組み入れ、他のメンバーについて検討するため、影響を受ける可能性がある製品および/または組織のリストにその団体を追加する。

損益の可能性を意味する (5 CFR 2640.103 (b))。不適格とみなされる金銭的利益は、現在保有されているものだけに限られる⁶。通常、スタッフは以下の金銭的利益 (あれば) について検討する：

- メンバー
- メンバーの配偶者および未成年の子供
- メンバーの無限責任社員
- メンバーの将来的な雇用者⁷
- メンバーがオフィサー、ディレクター、理事、従業員、無限責任社員として働く組織。

このような金銭的利益については、その特性および額をも明らかにする必要がある。

メンバーまたはその利益がメンバーに帰属する人物または組織が、影響を受ける可能性がある製品または組織に金銭的利益を有していない場合、その個人は完全な形で会議に参加することができる⁸。そうではなく、メンバーまたはその利益がメンバーに帰属する人物、組織が、影響を受ける可能性がある製品および/または組織に金銭的利益を有している場合、スタッフはステップ5に進む。

F. ステップ5—特定の事項は、職員およびその利益が職員に帰属する人物/組織の金銭的利益に予測可能な直接的影響を及ぼすか？

ステップ5では、スタッフは職員が自らの金銭的情報の開示フォームで報告した金銭的利益を評価し、会議で検討される特定の事項が、職員の現在の金銭的利益またはその利益が職員に帰属する人物または組織の金銭的利益に予測可能な直接的影響を及ぼすかどうかを明らかにする。「予測可能な直接的影響」についての問いは、ステップ2で会議全体の影響がすでに評価されているが、ここではメンバーが保持している、またはメンバーに帰属する具体的な金銭的利益を個別にみていく。それぞれの利益について、スタッフはその問題に下される決定または講じられる措置とその問題が金銭的利益に及ぼすと予測される影響との間に密接な因果関係があるかどうか、およびその問題が金銭的利益に影響を及ぼすという、推測ではない現実的

⁶ 時として、職員は、不適格な金銭的利益ではないが、関連する事実についての知識を持つ妥当な人物に問題の公平性に疑問を抱かせうる金銭的利益または関係を有する。5 CFR 2635.502 を参照。このような問題は、本規制基準に基づいて評価し、適切であれば公平性の判定を要請する。

⁷ 将来的な雇用者は、職員が将来的な雇用に関する協定を結んでいる相手、または職員が雇用を要請または交渉している相手となる。

⁸ 注6を参照。

な可能性があるかどうかを問う。「予測可能な直接的影響」の意味の詳細な検討については、本文書のセクションIV Cを参照のこと。

通常は直接的かつ予測可能な形での影響を受けない金銭的利益には、例えばある企業が諮問委員会の審議対象となっていない製品またはその競合製品に関する研究のために、メンバーの所属組織と契約する、または助成金を提供する場合である（5 CFR 2640.103 (a) (3)、例2を参照）。

この問いに対する答えが「いいえ」の場合は、利益相反の有無を判断するための追加的な問いは不要で、メンバーは完全な形で会議に参加することができる⁹。

この問いに対する答えが「はい」の場合は、ステップ6に進む。

G. ステップ6—該当する規制の適用免除の適用後、職員またはその利益が職員に帰属する人物/組織に不適格な金銭的利益があるか？

ステップ6では、ステップ5で特定された金銭的利益に規制の適用免除が適用されるかどうかを検討する。

特定の金銭的利益は、政府倫理室長によって、公務との関連が少なく重要性も低いことから公務員の信頼性に影響を及ぼさないと見なされている（18 U.S.C.208 (b) (2)を参照）。連邦倫理局（OGE）の規程において、このような金銭的利益を特別に考慮事項から除外している（5 CFR 2640.201-206を参照）。同様に、Actのセクション712 (c) (2) (A)は、OGE規則で適用免除されたものと同じ利益について、規制を適用免除とするよう定めている。

スタッフは、以下の適用免除のいずれかが適用されるかどうかを検討する。各適用免除の詳細については、5 CFR 2640、サブパートBの該当する条項を参照のこと。

- 分散型基金およびユニット型投資信託（5 CFR 2640.201 (a)）。
- 特定のセクターの基金（5 CFR 2640.201 (b)）。
- 特定の職員福利制度（5 CFR 2640.201 (c)）。
- 基金およびユニット型投資信託に影響を及ぼす事項（5 CFR 2640.201 (d)）。
- 一定限度までの有価証券の保有に関する除外規定（5 CFR 2640.202）。

⁹ 注6を参照。

- 高等教育機関を退職し、他の雇用関係を有した場合、個人に生じうる特定の金銭的利益 (CFR 2640.203 (b))。
- 複数のキャンパスを持つ州の高等教育機関のうちの 1 つのキャンパスとの雇用関係により個人に生じうる特定の金銭的利益 (5 CFR 2640.203 (c))。
- その金銭的利益が連邦政府役人、または社会保証給付金や退役軍人給付金に起因する個人に生じうる特定の金銭的利益 (5 CFR 2640.203 (d))。
- 諮問委員会の一員として働く特別公務員の特定の雇用利益 (5 CFR 2640.203 (g))。
- 諮問委員会で審議される製品の患者への使用/処方を行う病院での雇用 (5 CFR 2640.203 (i))。
- FDA 常任技術諮問委員会の投票権を持たない特定のメンバー (5 CFR 2640.203 (j))。

規制の適用免除後に不適格な金銭的利益がない場合、メンバーは完全な形で諮問委員会会議に参加することができる¹⁰。

職員またはその利益が職員に帰属する人物/組織に不適格な金銭的利益がある場合、スタッフはステップ 7 に進む。

H. ステップ 7—特例措置が検討されない不適格な金銭的利益があるか？

ステップ 7 で、スタッフは不適格な金銭的利益をレビューし、特例措置が不可能であるような検討されない重大な利益相反があるかどうかを明らかにする。

以下のリストには、重大であるために特例措置が付与されない不適格な金銭的利益が含まれる：

- 特別公務員またはその勤務先組織が、諮問委員会会議で議論される予定の製品の申請企業から、契約、助成金、共同研究開発協定 (CRADA) を受けており (または交渉中で)、当該特別公務員が会議の議題と同じ製品/適応に関する治験総括医師もしくは治験分担医師を務めている/今後務める場合。
- 特別公務員またはその勤務先組織が、諮問委員会会議で議論される予定の製品と同じ適応でラベル表示された製品 (または、治験薬である場合は同じ使用適応を有するもの) の企業から、契約、助成金、CRADA を受けており (または交渉中で)、特別公務員が競合製品に関する治験総括医師か治験分担医師を務めている/今後務める場合。

¹⁰ 注 6 を参照。

- 特別公務員またはその勤務先組織が、諮問委員会会議で議論される予定の製品の申請企業から、契約、助成金、CRADA を受けており（または交渉中で）、特別公務員が会議の議題と同じ製品/適応に関する試験を現在実施中、または将来的に実施する部門の長で、さらに特別公務員が以下のいずれかである場合：
 - 人的または給与支援を受けている、または今後受ける。
 - 臨床試験のあらゆる側面について、デザインまたは助言を行っているまたは今後行う。
 - 臨床試験データまたは報告をレビューしている、または今後レビューする。
- 特別公務員またはその勤務先組織が、諮問委員会会議で議論される予定の製品と同じ適応でラベル表示された製品（または、治験薬である場合は同じ使用適応を有するもの）の企業から、契約、助成金、CRADA を受けており（または交渉中で）、特別公務員が競合製品に関する試験を現在実施中、または将来的に実施する部門の長で、さらに特別公務員が以下のいずれかである場合：
 - 人的または給与支援を受けている、または今後受ける。
 - 臨床試験のあらゆる側面について、デザインまたは助言を行っている/今後行う。
 - 臨床試験データまたは報告をレビューしている、または今後レビューする。

上述の利害関係が1つ以上あるとスタッフが判断した場合、そのメンバーは特例措置の検討対象とはならず、諮問委員会会議には参加しない。

そうではなく、この問いに対する答えが「いいえ」の場合、スタッフはステップ8に進む。

I. ステップ8—職員本人、その配偶者および未成年の子供が有する不適格な金銭的利益の総額が5万ドル以下であるか？

ステップ8で、スタッフは個人的な利益に相当する不適格な金銭的利益、配偶者および未成年の子供の不適格な金銭的利益の総額を算定する。不適格な金銭的利益には、現在保有されている金銭的利益のみが含まれる。職員の個人的な金銭的利益の例としては、自らが所有する株式または投資金、第一次雇用関係、コンサルティング業務、自らが所有する特許権/印税収入/商標権、専門家証人、授業/講演/執筆業務がある。職員の配偶者および/または未成年の子供に不適格な個人的利益がある場合は、これらを総額に含める。契約や雇用など、将来にわたって続く金銭的利益に起因する職員の不適格な金銭的利益の額を算定する場合、そのうち1年間分の金銭的利益を対象とする。例えば、職員に5年間で10万ドルの個人的なコンサルティング契約がある場合は、そのコンサルティング契約は年間2万ドルの金銭的利益があると見なす。

職員の関係が継続中ではあるが、将来発生する利益が明らかではない場合、過去 12 カ月分の金銭的利益の金額を算定する。

このような不適格な金銭的利益の総額が 5 万ドルを超える場合、そのメンバーは通常、特例措置の検討対象とはならず、諮問委員会会議には参加しない¹¹。

問いに対する答えが「はい」である場合、スタッフはステップ 9 に進む¹²。

J. ステップ 9—諮問委員会へ不可欠な専門知識を提供するためにその個人の参加が必要か？

ステップ 9 では、スタッフはメンバーが諮問委員会に参加するための特例措置を検討しうるかどうかを判断する。FDA はその方針として付与する特例措置の上限を定め、より厳格な基準の適用によって、様々な法的事項の施行を調和することとしている。FDA が特例を措置する前に、諮問委員会へ不可欠な専門知識を提供するためにその個人の参加が必要であることを明らかにしなければならない。

本文書のセクション II で検討したように、3 つの法的条項、すなわち Act のセクション 712 (c) (2)、18 U.S.C.208 (b) (1)、18 U.S.C.208 (b) (3) に基づいて、FDA は利益相反の可能性を評価した上で、特例を措置することができる。「不可欠な専門知識」の審査は、会合での提言に影響されうる個人的な金銭的利益を有する（またはその配偶者または未成年の子供が金銭的利益を有する）メンバーに、セクション 712 (c) (2) (B) による特例を措置するための基準である。これは通常、18 U.S.C.208 (b) (3) で特別公務員に考慮されるバランス水準、すなわち「その人物の参加の必要性が、関与する金銭的利益によって生じる利益相反の可能性を上回る」かどうかよりも厳格であるため、特別公務員が Act のセクション 712 (c) (2) (B) 下での特例措置に適格であると FDA が認識している場合、その特別公務員は通常、18 U.S.C.208 (b) (3) 下でも特例措置に適格である。

諮問委員会へ不可欠な専門知識を提供するためにその職員の参加が必要かどうかを判断するため、スタッフは会合のニーズ分析を行って、代替的な手段では獲得できそうにない重要な

¹¹ 限られた場合に、関連する法的および規制基準が満たされているという条件で、FDA は利害相反の特例が適切と判断することがある。このような場合には、FDA のコミッショナーが要請をレビューし、特例の適切性を決定する。

¹² メンバー個人および近親者の不適格な金銭的利益が 0 ドルであっても、他の転嫁された金銭的利益に特例を措置しうるかどうかの評価が必要であるため、スタッフはやはりステップ 8 に進むことに留意する。

専門知識がそのメンバーによって提供されることを立証する。水準は必要不可欠性、すなわちメンバーの専門知識がなければ委員会が業務を遂行できないという証明の基準を課すものではない。しかし、メンバーの欠席が、委員会またはFDAにとって不都合だということを示す以上のことが求められる。「不可欠な専門知識」の水準を満たすかどうかを明らかにするため、FDAは判断に際して18 U.S.C.208 (b) (3) に準じて特例を措置するための要求事項を説明する5 CFR 2640.302 (b) の政府倫理室 (OGE) 規則からの情報提供を受けることがある。

検討されうる要因の例は、以下のとおりである：

- 個人の適格性の独自性がある場合 (5 U.S.C.2640.302 (b) (3))。
- 不適格な金銭的利益がなく、委員会の一員として働くために同様に適格とされた個人を特定することが困難である場合 (5 U.S.C.2640.302 (b) (4))。
- 議題となっている問題に必要で、それ以外では入手できない専門知識を特別公務員が提供する場合。通常、他の常任委員会または既存のメンバーからは同様の専門知識を得られず、その分野の専門家を相応の努力をして探しても見つからない場合に、同じ専門知識を持つ人はいないとみなされる。
- 議題が製品に固有の会議の場合、その問題の製品が広く検討され、少なくとも製品または競合製品に対する関与/相反がなかった適格な特別公務員を見出すことは困難である場合。

通常、スタッフは同様に適格かつ利益相反の少ない人物がいるかどうかの調査を実施してきたこと、およびその結果を文書化しなければならない。

諮問委員会へ不可欠な専門知識を提供するためにその個人の参加が必要でないとスタッフが結論付けた場合、その個人は会議に出席することができない。

そうではなく、諮問委員会へ不可欠な専門知識を提供するためにその個人の参加が必要であるとスタッフが結論付けた場合、スタッフはその個人が特別公務員であればステップ 10a に、一般公務員であればステップ 10b に進む。

K. ステップ 10a—その個人が特別公務員である場合、その人物の参加の必要性が、関与する金銭的利益によって生じる利益相反の可能性を上回るか？

特別公務員である諮問委員会メンバーに適用される条項の 18 U.S.C.208 (b) (3) によると、特例措置が付与されるかどうかを評価するための基準は、その人物の参加の必要性が、関与する金銭的利益によって生じる利益相反の可能性を上回るかどうかである。

その人物の参加の必要性が利益相反の可能性を上回るかどうかを明らかにする際は、不適格性を生み出す利益の種類、その金銭的利益に関与する人物とメンバーとの関係、個人の適格性の独自性、不適格な金銭的利益がなく、同様に適格とされた個人を特定することの困難さ、不適格な金銭的利益の金額、不適格な金銭的利益が諮問委員会の措置によって影響されうる程度など、多数の要因が検討されうる。(5 CFR 2640.302 (b) を参照)。

スタッフはすでにステップ9で、諮問委員会へ不可欠な専門知識を提供するためにその個人の参加が必要であると判断しているため、ほとんどの場合、その個人はすでに 18 U.S.C.208 (b) (3) で求められたバランス水準を満たしている。

FDA は、アルゴリズムのこの段階まできている（すなわち、ステップ9に概説した「不可欠な専門知識」の水準を満たしている）特別公務員は、ほとんどの場合、18 U.S.C.208 (b) (3) による特例措置にも適切であると考えられる。しかし、当局は該当するすべての法的条項による特例措置の適格者のみに特例措置が付与されることを確実にするため、18 U.S.C.208 (b) (3) 下で十分に問題を分析する。

その人物の参加の必要性が利益相反の可能性を上回らないとスタッフが結論付けた場合、その個人は特例措置の適格者とはされず、会議に参加することはできない。

そうではなく、その人物の参加の必要性が利益相反の可能性を上回るとスタッフが結論付けた場合、スタッフはステップ11に進む。

L. ステップ 10b—その個人が一般公務員である場合、金銭的利益はその職員に求められる信頼性に影響を及ぼしうるほど深刻なものではないか？

一般公務員である諮問委員会メンバーに適用される条項の 18 U.S.C.208 (b) (1) によると、特例措置が付与されるかどうかを評価するための基準は、メンバーの金銭的利益がその職員に求められる信頼性に影響を及ぼしうると思われるほど深刻なものかどうかである。

メンバーの金銭的利益がその職員に求められる信頼性に影響を及ぼしうると思われるほど大きくないかどうかを明らかにする際には、不適格性を生み出す金銭的利益の種類、その金銭

的利益が関与する人物とメンバーとの関係、不適格な金銭的利益の金額、その問題で職員が果たす役割の特性および重要性、問題の感度、当該事項の職員の参加の必要性など、多数の要因が検討されうる。(5 CFR 2640.301 (b) を参照)。

この基準が満たされていない、すなわちメンバーの金銭的利益がその個人によって提供されるサービスの完全性に影響を及ぼしうると見られるほど大きいとスタッフが判断した場合、その個人は特例措置の適格者とはされず、諮問委員会会議に出席することはできない。

そうではなく、メンバーの金銭的利益がその個人によって提供されるサービスの完全性に影響を及ぼしうると見られるほど大きくないとスタッフが判断した場合、スタッフはステップ 11 に進む。

M. ステップ 11—特例措置の上限と矛盾しない場合に、特例措置は推奨されうる。

ステップ 11 に至るまでに、特例措置が法的基準および FDA のより厳格な政策検討事項を満たすという結論を得ている。ステップ 11 では、その個人に特例措置を推奨することにより、Act のセクション 712 (c) (2) (C) の下で出される、現会計年度の特例措置について確立された目標率を超えないかどうかを評価する。該当する特例措置の上限を超えなければ、スタッフはその個人に対する特例措置を推奨することができる。FDA は投票権の無い参加に制限するなど、18 U.S.C.208 および Act のセクション 712 (c) (2) (C) の下で限られた特例を措置するための裁量を有する。スタッフが特例措置を推奨することを決定した場合は、どのような種類の特例措置（上限の推奨を含む）が FDA 当局者への提案として適切かを判断し、FDA 当局者はそれをレビューして特例措置を承認するかどうかを決定する¹³。

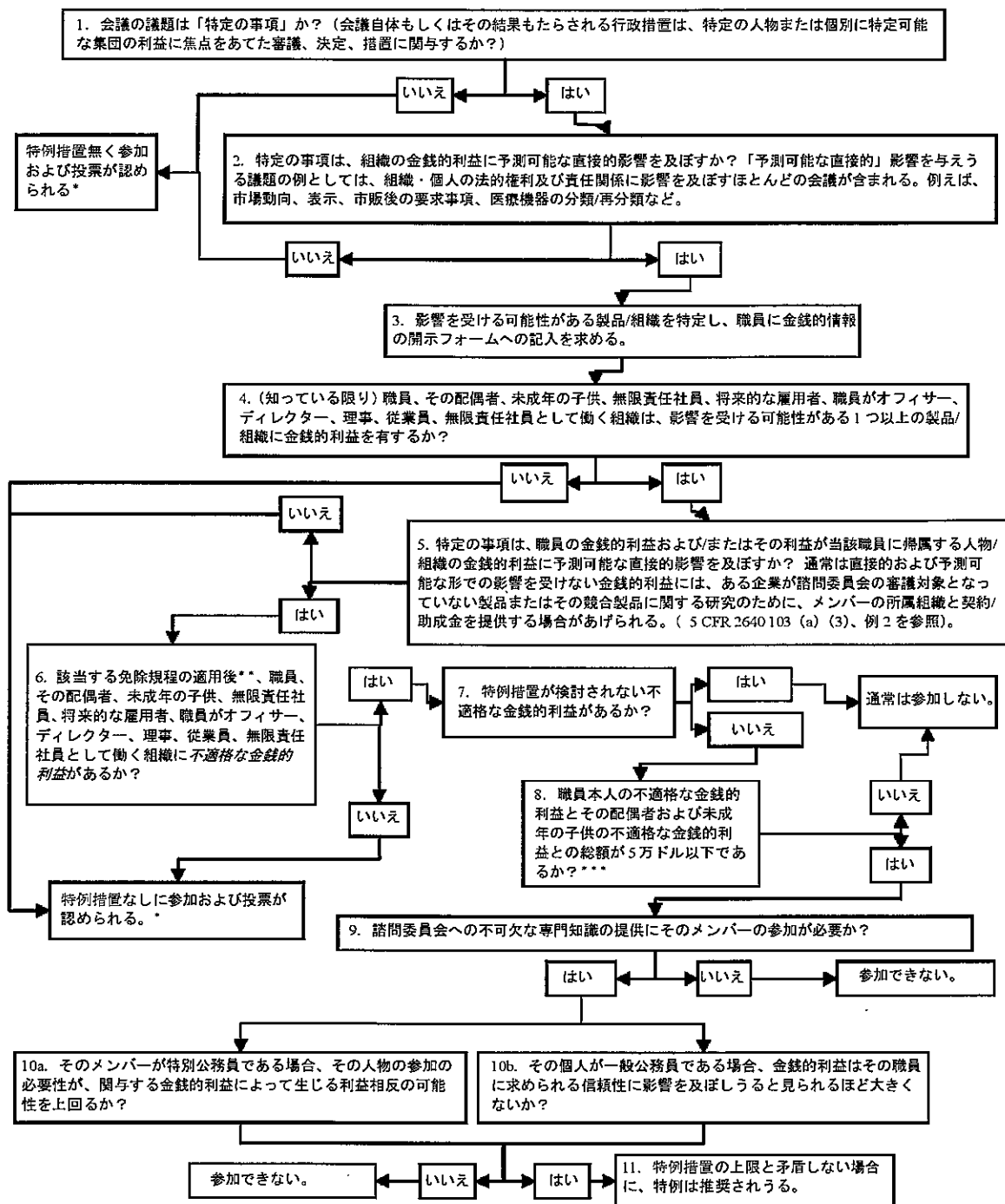
本人、その配偶者または未成年の子供に不適格な金銭的利益がある場合は、Act のセクション 712 による特例措置を準備する。このような場合は、18 U.S.C.208 をも適用して、208 による特例措置を準備する。その個人が一般公務員である場合は、208 (b) (1) による特例措置を推奨する。その個人が特別公務員である場合は、208 (b) (3) による特例措置を推奨する。

本人、その配偶者または未成年の子供に不適格な個人的利益はないが、他の人物または組織（配偶者および未成年の子供以外）の金銭的利益がその個人に帰属する場合、Act のセクション 712 (c) (2) (A) は適用されず、スタッフは 712 による特例措置を準備しない。しかし、こ

¹³ 実際問題として、スタッフはその個人について、該当するすべての法的権限に必要な情報を含む単一の特例を準備する。

のような場合には、18 U.S.C.208 が必ず適用され、208 による特例措置を準備する。その個人が一般公務員である場合は、208 (b) (1) による特例措置を推奨する。その個人が特別公務員である場合は、208 (b) (3) による特例措置を推奨する。

付録1



* 時として、職員は、不適格な金銭的利益ではないが、関連する事実についての知識を持つ妥当な人物に問題の公平性に疑問を抱かせうる金銭的利益または関係を有する。5 CFR 2635.502 を参照。このような問題は、規制基準に基づいて評価し、適切であれば公平性の判定を要請する。

** 該当する免除規程は5 CFR 2640.201-206に記載されている。

*** 稀に、職員個人、その配偶者、未成年子供が有する不適格な利害関係の合計がたとえ5万ドル以上であっても、特例措置を検討してもよい場合も稀にある。

Guidance for the Public, FDA Advisory Committee Members, and FDA Staff on Procedures for Determining Conflict of Interest and Eligibility for Participation in FDA Advisory Committees

Additional copies of this guidance are available from:

*Office of Consumer and Constituent Relations
Office of the Commissioner
Food and Drug Administration
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857*

<http://www/fda.gov/ohrms/dockets>

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration**

August 2008

Guidance for the Public, FDA Advisory Committee Members, and FDA Staff on Procedures for Determining Conflict of Interest and Eligibility for Participation in FDA Advisory Committees¹

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

I. INTRODUCTION

This guidance document is intended for FDA staff involved with advisory committee matters, FDA advisory committee members, and the public to help describe the applicable laws, regulations, and policies for determining whether an advisory committee member has a potential conflict of interest and whether participation in an advisory committee meeting is appropriate. FDA plans to develop further staff instructions consistent with this guidance to assist staff in implementing the guidance. This guidance describes FDA's policy in applying the statutory and regulatory requirements found in 18 U.S.C. 208(b), 21 U.S.C. 379d-1, and 5 CFR 2640. This guidance applies to special Government employees (SGEs) and regular Government employees invited to participate in FDA advisory committees subject to the Federal Advisory Committee Act (FACA) (5 U.S.C. App. 2). For purposes of the guidance, we refer to such SGEs and regular Government employees as advisory committee "members."

¹ This guidance has been prepared by the Office of Policy, Planning, and Preparedness in the Office of the Commissioner in conjunction with the Agency's Office of Science in the Office of the Commissioner, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), Center for Devices and Radiological Health (CDRH), Center for Biologic Evaluation and Research (CBER), and Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN).

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

This guidance document replaces the "FDA Waiver Criteria 2000" guidance document.

II. WHY IS FDA REVISING ITS GUIDANCE ON CONFLICTS OF INTEREST AND PARTICIPATION IN FDA ADVISORY COMMITTEE MEETINGS?

FDA's advisory committees play an essential role in FDA's activities to protect and promote public health through the regulation of human and animal drugs, biological products, medical devices, and foods. FDA's advisory committees provide independent expert advice to the agency on scientific, technical, and policy matters related to the development and evaluation of FDA-regulated products. Advisory committees enhance FDA's ability to protect and promote public health by ensuring FDA has access to such advice in a manner as public as permitted by existing laws and regulations. Although advisory committees provide recommendations to FDA, FDA makes the final decisions.

FDA is committed to strictly adhering to the laws and regulations governing the process for selecting advisory committee members. FDA for many years has screened, prior to each meeting, all potential participants who are SGEs or regular Government employees, to determine whether the potential for a financial conflict of interest exists. Where such a conflict exists, the agency may grant a waiver allowing participation in an advisory committee meeting when statutory criteria are met; for example, when the need for the individual's services outweighs the potential for a conflict of interest created by the financial interest involved (18 U.S.C. 208(b)(3)). However, because FDA's conflict of interest screening process is complex and has been poorly understood, the agency has been criticized in its application of the legal framework. Moreover, while many

conflict of interest laws and regulations apply to advisory committees across the federal government, the public has a particular interest in and high expectations for FDA's process.

FDA administers several laws and regulations that govern conflict of interest determinations -- and the legal landscape has changed in recent years. The current laws set forth different standards for determining whether participation in advisory committee meetings may be permitted. For example, two separate statutes govern whether the SGEs and regular Government employees subject to this guidance are prohibited from participating in advisory committee meetings because of financial interests that may be affected by the work the committee is to perform. First, 18 U.S.C. § 208 prohibits an SGE or regular Government employee with disqualifying financial interests (see 5 CFR 2640.103(b)) from participating in an advisory committee meeting unless a waiver is granted. Under 18 U.S.C. 208, the financial interests of certain persons and organizations are imputed to the employee, and must be considered in addition to his personal financial interests. Second, section 712(c)(2)² of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act), which replaces former 21 U.S.C. § 355(n)(4) and expands its applicability, prohibits advisory committee members from participating in a meeting if they (or any immediate family member) have a disqualifying financial interest, unless a waiver is granted.

Both statutes specify the circumstances under which FDA may grant waivers to permit participation in specific meetings. Section 712 (c)(2)(B) authorizes FDA to grant a waiver (to participate as a voting member or as a non-voting member) if "it is necessary to afford the committee essential expertise." FDA must also apply the provisions of 18 U.S.C. 208(b)(1) or 208(b)(3) to these same advisory committee meetings. The test for a regular Government employee who seeks to participate in an advisory committee meeting is whether the financial interest is "not so substantial as to be deemed likely to affect the integrity of the services which the

² Section 712 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 379d-1) was added by the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (FDAAA), Pub. L. No. 110-85, sec. 701. Section 712 became effective October 1, 2007.

Government may expect” from the employee (18 U.S.C. 208(b)(1)). However, in the case of an SGE seeking to participate in an advisory committee meeting, the test is whether the “need for the individual’s services outweighs the potential for a conflict of interest created by the financial interest involved” (18 U.S.C. 208(b)(3)). Several regulations promulgated pursuant to 18 U.S.C. 208(b) further explain and delineate the parameters of the statutes and detail certain exemptions to the conflict of interest prohibitions (see 5 CFR Part 2640).

Issued before recent changes in the applicable law under FDAAA (section 712 of the Act), FDA’s Waiver Criteria 2000 guidance attempted to address a complex set of variables by setting out a series of tables indicating involvement levels and expected action that FDA advisory committee staff would take. The tables varied depending on the type of interest (e.g., stocks and investments, primary employment, consulting work, contracts and grants, patents/royalties/trademarks, expert witness work, teaching/speaking/writing, contracts/grants for department heads, and institutional directors), level of involvement (low, medium, or high), type of meeting (particular matters involving specific parties or particular matters of general applicability), as well as a number of other factors. In applying the tables, FDA staff also considered enumerated circumstances favoring the use of the member and additional criteria that would exclude a member.

The Waiver Criteria 2000 guidance was an attempt to address comprehensively the multiple variables that can be applied in reaching a determination about an individual advisory committee member. However, because of its complexity and discretionary elements, Centers and offices sometimes found it difficult to achieve consistent results that the public could readily understand.

Most recently, Congress enacted section 701 of FDAAA (section 712 of the Act), which, in addition to establishing a new conflict of interest prohibition and standard for assessing waivers, encourages FDA to focus efforts on recruitment of advisory committee members with fewer potential conflicts of interest and caps the numbers of waivers that the agency may grant in a given year. Section 712(c)(2)(C) requires that FDA reduce

the rate of waivers the agency issues each year (total number of waivers issued per total number of members attending advisory committee meetings) by 5 percent, beginning with fiscal year 2008. By 2012, the agency may issue waivers at a maximum rate of 75 percent of the rate issued in 2007.

As part of FDA's recent internal assessment of its advisory committee process, the agency has targeted its assessment of potential conflicts of interest and granting of waivers as an area that needs improvement. This guidance incorporates the changes in the applicable law made by FDAAA and greatly simplifies and streamlines the process by which we determine meeting participation. FDA intends that this guidance increase the transparency, clarity, and consistency of the advisory committee process and enhance public trust in this important function.

III. WHAT ARE THE GOALS AND PRINCIPLES OF THIS GUIDANCE?

This guidance sets out a clear, streamlined approach for considering who may participate in an advisory committee meeting. As a policy matter, FDA is choosing to implement a more stringent policy for considering eligibility for participation than is required under the current legal framework. Under this approach, participation of members with potential conflicts of interest generally would occur under narrow circumstances where the potential conflict is minimal and the member's expertise is necessary to afford the committee essential expertise. The principal tool in considering advisory committee participation is a flowchart, or algorithm, that sets out the questions and considerations to address in a step-wise manner. This algorithm is discussed in detail in Part IV of this guidance, and is attached as Appendix 1.

The algorithm consolidates the various standards and tests found in the applicable statutes into a series of straightforward steps that generally apply to all meetings, regardless of the subject matter or type of meeting and irrespective of the type of financial interest(s) held by the member. This unified, simpler approach will

improve consistency within the agency in considering advisory committee participation and will provide greater clarity to the public regarding how FDA selects members.

FDA's policy for evaluating whether a waiver should be issued is more stringent than the Waiver Criteria 2000 Guidance (that this guidance replaces) in four major ways. First, FDA intends to apply a stricter policy with respect to granting waivers for those whose personal financial interests and those of their immediate family exceed certain levels. Under this guidance, if an individual or her spouse or minor child has disqualifying financial interests whose combined value exceeds \$50,000, she generally would not participate in the meeting, regardless of the need for her expertise.

Second, FDA does not intend to issue a waiver in certain circumstances where the agency has determined that the conflict of interest is significant. These circumstances are enumerated and described in Section H (Step 7) of this guidance.

Third, FDA will apply a more stringent test to all waivers than is contemplated by some of the laws that the agency administers. FDA is choosing to limit the waivers the agency grants and harmonize our implementation of the various statutory provisions by applying a stricter test than would be required in some cases. Although 18 U.S.C. 208(b)(3) authorizes the agency to grant a waiver to an SGE where a balancing test is met -- "the need for the individual's services outweighs the potential for a conflict of interest created by the financial interest involved"-- FDA will also apply to all waivers for SGEs the generally stricter standard established by section 712 (c)(2)(B) of the Act, requiring a showing that the waiver "is necessary to afford the committee essential expertise." Similarly, for regular Government employees, where the test under 18 U.S.C. 208(b)(1) is whether the "financial interest is not so substantial as to be deemed likely to affect the integrity of the services provided by that individual," FDA will also require a showing of essential expertise. In order to meet the "essential expertise" standard, the agency will conduct a needs analysis -- recommending in most cases that

staff document their search for an equally qualified expert with few or no conflicts of interest. An expanded search for unconflicted, qualified experts is consistent with FDAAA's focus on recruitment of advisory committee members with no conflicts of interest and may assist in minimizing the numbers of waivers needed.

Fourth, as discussed in Section II, FDA will limit the number of waivers the agency grants each year, in accordance with section 712(c)(2)(C) of the Act. By applying the \$50,000 limit for personal financial interests and the strict "essential expertise" test, FDA intends that the agency will meet the waiver limits incorporated in FDAAA. However, the agency intends to further limit numbers of waivers if necessary to assure that the FDAAA waiver caps are met, even if an employee's personal financial interests are at or below \$50,000, and the "essential expertise" test is met.

IV. HOW DOES THE ALGORITHM OPERATE?

A. Introduction

This part of the guidance discusses each step in the algorithm. The algorithm consists of ten steps, and we will discuss each step sequentially.

B. Step 1 – Is the Subject Matter of the Meeting a "Particular Matter?"

The first step is to ask, "Will the meeting itself or a governmental action of which it is a part involve a 'particular matter'?" The term "particular matter" includes only matters that involve deliberation, decision, or action that is focused upon the interests of specific persons, or a discrete and identifiable class of persons. It does not cover consideration or adoption of broad policy options directed to the interests of a large and diverse group of persons such as actions that will affect all companies or the economy in general (5 CFR 2640.103(a)(1)). While most FDA advisory committee meeting topics will involve "particular matters," some

topics are so wide-ranging in nature and could potentially affect such a large number of persons or organizations, that they would not be considered a "particular matter."

When an FDA advisory committee meeting is educational in purpose and the agency is not seeking advice on a regulatory decision or action, it may not meet the definition of "particular matter." For example, a meeting of FDA's Risk Communication Advisory Committee was determined not to involve a "particular matter" because the meeting focused on a broad discussion of hypothetical communication problems and the pros and cons of different components of a draft template for press releases about recalls of all FDA-regulated products. The discussion pertained to such a large number of firms and organizations that it would not be considered to have an effect on a discrete and identifiable class.

Other examples of FDA advisory committee meeting topics that are not "particular matters" include:

- The agenda topic is devoted to committee member training on advisory committee practices and procedures.
- The agenda topic is devoted to general scientific presentations and discussions exclusive of particular products or guidance for a class of products. For example, a presentation solely on methodology for analyzing statistical data may be a general scientific presentation.
- The agenda topic is devoted to a review of intramural research, where the research would have no impact on an outside financial interest.

If the answer to this question is "no," no further inquiry is necessary to determine whether there is a conflict of interest. All members may fully participate³ in the meeting.

If your answer to the question is "yes," then proceed to step 2.

³ Full participation includes voting.

C. Step 2 – Will the particular matter have a direct and predictable effect on the financial interest(s) of any organization?

Under step 2, the question is, “Will the meeting have a direct and predictable effect on the financial interests of any organization?” This step is intended to provide an early opportunity for the agency to determine, before meeting-specific conflict of interest screening, whether the meeting is of the type that would not have a direct and predictable effect on any financial interest that could be anticipated. In order to determine that there is no direct and predictable effect on any potential financial interest, the meeting topic and any anticipated FDA actions as a result of the advisory committee’s advice would need to be well understood. In many cases, staff will be unable to conclude at this stage that the meeting topic will not have a direct and predictable effect on any potential financial interest and will need to proceed to Step 3 and subsequent steps. Nevertheless, in proceeding through the subsequent steps in this guidance, staff will analyze reported financial interests and may determine for an individual that the outcome of the meeting will not have a direct and predictable effect on his or her reported interest(s).

Under 5 CFR 2640.103(a)(3)(i), a particular matter will have a "direct" effect on a financial interest if there is a close causal link between any decision or action to be taken in the matter and any expected effect of the matter on the financial interest. An effect may be direct even though it does not occur immediately. A particular matter will not have a direct effect on a financial interest, however, if the chain of causation is attenuated or is contingent upon the occurrence of events that are speculative or that are independent of, and unrelated to, the matter. A particular matter will have a "predictable" effect if there is a real, as opposed to a speculative, possibility that the matter will affect the financial interest. It is not necessary, however, that the magnitude of the gain or loss be known, and the dollar amount of the gain or loss is immaterial (5 CFR 2640.103(a)(3)(ii)).

For example, a meeting that will affect the legal rights or responsibilities of a known organization or organizations, such as most potential advisory committee recommendations pertaining to marketing status, labeling, post-marketing requirements, and device classification or reclassification, would ordinarily have a "direct and predictable effect" on financial interests. In some cases, however, the meeting topic will be so general that to determine any effect on any organization's financial interests would be speculative. In these cases, it may be concluded that the particular matter will not have a direct and predictable effect on the financial interests of any organization.

If the answer to this question is "no," no further inquiry is necessary to determine whether there is a conflict of interest, and all members may fully participate in the meeting.

If the answer to this question is "yes," or staff cannot determine at this stage that the meeting topic will not have a direct and predictable effect on any potential financial interest, proceed to step 3.

D. Step 3 – Identify Potentially Affected Products/Organizations and Request that the Employee Complete the Financial Disclosure Form

Once it is determined that the meeting will likely have a direct and predictable effect on the financial interests of an organization or organizations, staff will need to identify potentially affected products and/or organizations and request that the member complete FDA Form 3410, a financial disclosure form.⁴

Potentially affected organizations generally include companies or entities that could be affected by the outcome of the advisory committee proceedings and any FDA decision based on the committee's recommendations. For example, the sponsor of a new drug application that is being presented to an advisory

⁴ Note that for some meetings, the agency may determine that a complete and efficient review of potential conflicts of interest may be accomplished by reviewing OGE Form 450, which requires the employee to list all financial interests in a broad range of areas. If review of a current OGE Form 450 is conducted, it can replace the more specific review under FDA Form 3410.

committee and sponsors of drugs that closely compete with the subject drug would all be "potentially affected organizations" for which the financial interest of the SGE or regular Government employee in the organization would need to be considered for potential conflict of interest.

The list of potentially affected products and/or organizations should be transmitted to the member with the FDA Form 3410 so that the member can complete his financial disclosure to the agency, referring to the list.

E. Step 4 -- Does the employee, or persons/organizations whose interests are imputed to him, have a financial interest in one or more of the potentially affected products and/or organizations?

Under Step 4, staff should examine the member's financial disclosure form and determine whether the member or the persons or organizations whose interests are imputed to him have financial interests in the potentially affected products or organizations.⁵ The term "financial interest" means the potential for gain or loss to the employee (or persons/organizations whose interests are imputed to him) as a result of governmental action on the particular matter (5 CFR 2640.103(b)). Disqualifying financial interests include only financial interests that are currently held.⁶ In general, staff should consider the financial interests (if any) of:

- The member;
- The member's spouse and minor children;
- The member's general partner(s);

⁵ In some cases, an advisory committee member will identify a relevant financial interest that is not included in the agency's list of potentially affected products and/or organizations. Staff should include this interest when working through the remaining applicable steps for that member, and add the entity to the list of potentially affected products and/or organizations to consider for other members.

⁶ In some cases, an employee will have a financial interest or relationship that, while not a disqualifying financial interest, may cause a reasonable person with knowledge of the relevant facts to question his impartiality in the matter. See 5 CFR 2635.502. Such matters should be evaluated under this regulatory standard and, if appropriate, an impartiality determination should be requested.

- Prospective employers of the member⁷; and
- Any organization in which the member serves as an officer, director, trustee, employee, or general partner.

The nature and amount of those financial interests also needs to be determined.

If the member and the persons or organizations whose interests are imputed to him do not have any financial interests in the potentially affected products or organizations, then that individual may fully participate in the meeting.⁸ Alternatively, if the member or persons or organizations whose interests are imputed to him has financial interests in the potentially affected products and/or organizations, staff should proceed to step 5.

F. Step 5 – Will the Particular Matter Have a Direct and Predictable Effect on the Financial Interest of the Employee and/or Persons/Organizations Whose Interests are Imputed to Him?

Under Step 5, staff should examine the financial interest(s) that the employee has reported on his financial disclosure form and determine whether the particular matter to be discussed at the meeting will have a direct and predictable effect on any current financial interest of the employee or the financial interest of a person or organization whose interests are imputed to him. Although the question of “direct and predictable effect” has been examined in Step 2 for the effect of the meeting as a whole, here the question is individualized to the particular financial interests held by, or imputed to, the member. For each interest, staff should ask if there is a close causal link between any decision or action to be taken in the matter and any expected effect of the matter on the financial interest, and if there is a real, as opposed to a speculative, possibility that the matter

⁷ A prospective employer would be anyone with whom the employee has any arrangement concerning future employment or with whom he/she is seeking or negotiating for employment.

⁸ See note 6.

will affect the financial interest. For further discussion about the meaning of “direct and predictable effect,” refer back to Section IV C of this document.

Financial interests that ordinarily will not be affected in a direct and predictable manner include a grant or contract between an organization and the employee's university to conduct research on a product that is not the subject of the particular matter before the advisory committee or a competitor product (see 5 CFR 2640.103(a)(3), example 2).

If the answer to this question is “no,” no further inquiry is necessary to determine whether there is a conflict of interest, and the member may fully participate in the meeting.⁹

If the answer to this question is “yes,” you should proceed to Step 6.

G. Step 6 – After Applying Applicable Regulatory Exemptions, Does the Employee or Persons/Organizations Whose Interests are Imputed to Him Have a Disqualifying Financial Interest?

Under Step 6, staff should consider whether regulatory exemptions apply to the financial interests identified under Step 5.

Certain financial interests have been determined by the Director of the Office of Government Ethics to be too remote or too inconsequential to affect the integrity of the services of the Government officers or employees (see 18 U.S.C. 208(b)(2)). The regulations issued by the Office of Government Ethics (OGE) expressly exempt these financial interests from consideration (see 5 CFR 2640.201-206). Likewise, section 712(c)(2)(A) of the Act excludes from consideration those same interests exempted in the OGE regulations.

⁹ See note 6.

Staff should consider whether any of the following exemptions apply. For further description of each exemption, see the applicable provision in 5 CFR 2640, Subpart B.

- Diversified mutual funds and unit investment trusts (5 CFR 2640.201(a)).
- Certain sector mutual funds (see 5 CFR 2640.201(b)).
- Certain employee benefit plans (5 CFR 2640.201(c)).
- Certain matters affecting mutual funds and unit investment trusts (5 CFR 2640.201(d)).
- *De minimis* exemptions for interests in securities (5 CFR 2640.202).
- Certain financial interests that may arise for individuals on a leave of absence from an institution of higher education (see 5 CFR 2640.203(b)).
- Certain financial interests that may arise for individuals employed by one campus of a multi-campus State institution of higher education (see 5 CFR 2640.203(c)).
- Certain financial interests that may arise for individuals whose financial interests arise from Federal Government employment or from Social Security or veterans benefits (see 5 CFR 2640.203(d)).
- Certain employment interests of SGEs serving on advisory committees (5 CFR 2640.203(g)).
- Hospital employment and use/prescription of medical products for patients for advisory committee matters concerning medical products (5 CFR 2640.203(i)).
- Certain non-voting representative members of FDA standing technical advisory committees (5 CFR 2640.203(j)).

If, after applying the regulatory exemptions, there are no disqualifying financial interests, the member may fully participate in the advisory committee meeting.¹⁰

If the employee or those persons or organizations whose interests are imputed to him have disqualifying financial interests, staff should proceed to Step 7.

H. Step 7 – Are There Disqualifying Financial Interests For Which a Waiver Would Not Be Considered?

Under Step 7, staff should review the disqualifying financial interests and determine whether any is such a significant conflict of interest that a waiver would not be considered.

The following list includes the disqualifying financial interests that are considered so significant that a waiver would not be issued:

- The SGE or his/her employing institution receives (or is negotiating) a contract, grant, or Cooperative Research and Development Agreement (CRADA) from a firm that is the sponsor of the product application that is the subject of the particular matter involving specific parties to be discussed at the advisory committee meeting, and the SGE is or will be the principal investigator or co-principle investigator on the same product/indication that is the subject of the meeting.
- The SGE or his/her employing institution receives (or is negotiating) a contract, grant, or CRADA from a firm that is the sponsor of a product labeled for the same indication (or, if an investigational product, that has the same indication for use) as the product that is the subject of the particular matter involving specific parties to be discussed at the advisory committee

¹⁰ See note 6.

meeting, and the SGE is or will be the principal investigator or co-principle investigator on the competing product.

- The SGE or his/her employing institution receives (or is negotiating) a contract, grant, or CRADA from a firm that is the sponsor of the product that is the subject of the particular matter involving specific parties to be discussed at the advisory committee meeting, and the SGE is the head of the department that is conducting or will conduct the studies on the same product/indication that is the subject of the meeting, and the SGE:
 - Receives or will receive personnel or salary support; or
 - Designs/will design or advises/will advise on any aspect of the clinical trial(s); or
 - Reviews or will review data or reports from the clinical trial(s).
- The SGE or his/her employing institution receives (or is negotiating) a contract, grant, or CRADA from a firm that is the sponsor of a product labeled for the same indication (or, if an investigational product, that has the same indication for use) as the product that is the subject of the particular matter involving specific parties to be discussed at the advisory committee meeting, and the SGE is the head of the department that is conducting or will conduct the studies on the competing product, and the SGE:
 - Receives or will receive personnel or salary support; or
 - Designs/will design or advises/will advise on any aspect of the clinical trial(s); or
 - Reviews or will review data or reports from the clinical trial(s).

If staff determines that the individual has one or more of the above listed financial interests, the member should not be considered for a waiver and would not participate in the advisory committee meeting.

Alternatively, if the answer to the question is “no,” staff should proceed to Step 8.

I. Step 8 – Is the Combined Value of the Employee’s Personal Disqualifying Financial Interests and Those of His Spouse and Minor Children \$50,000 or Less?

Under Step 8, staff should calculate the total value of the disqualifying financial interests that are his personal interests, those of his spouse, and those of his minor children. Disqualifying financial interests include only financial interests that are currently held. Some examples of an employee’s personal financial interests would be stocks or investments that he owns, his primary employment relationship, his consulting work, patents/royalties/trademarks owned by him, his work as an expert witness, and his teaching/speaking/writing work. If the employee’s spouse and/or minor children have personal disqualifying interests, these should be included in the total value. In calculating the value of an employee’s disqualifying financial interests attributed to a financial interest that extends into the future, such as a contract or employment, staff should include current financial interests over a one year period of time. For example, if the employee has a \$100,000 personal consulting contract that covers a five year period of work, he would be deemed to have a financial interest in the consulting contract of \$20,000 per year. If the employee’s relationship is ongoing but there is no specified dollar amount for future work, staff should calculate the amount of the financial interest over the previous 12 months.

If the combined value of these disqualifying financial interests is greater than \$50,000, the member would not ordinarily be considered for a waiver and would not participate in the advisory committee meeting.¹¹

If the answer to the question is “yes,” staff should proceed to Step 9.¹²

¹¹ In limited cases, FDA may determine that a conflict of interest waiver is appropriate, provided that the relevant statutory and regulatory standards are met. In such cases, the Commissioner of FDA will review the request and make a determination on the appropriateness of a waiver.

J. Step 9 – Is the Individual’s Participation Necessary to Afford the Advisory Committee Essential Expertise?

Under Step 9, staff will determine whether a waiver may be considered to permit the member to participate in the advisory committee meeting. As a policy matter, FDA is choosing to limit the waivers the agency grants and harmonize our implementation of the various statutory provisions by applying a more stringent test than would be required in some cases. Before FDA grants a waiver, we will determine that the individual’s participation is necessary to afford the advisory committee essential expertise.

As discussed in Section II of this document, FDA must evaluate the potential for conflict of interest, and may grant waivers, under three statutory provisions: section 712(c)(2) of the Act, 18 U.S.C. 208(b)(1), and 18 U.S.C. 208(b)(3). The “essential expertise” test is the standard for granting a waiver under section 712(c)(2)(B) of the Act for a member who has a personal financial interest (or whose spouse or minor child has a financial interest) that could be affected by the advice given with respect to the matter. Because this is generally a stricter test than the balancing test contemplated in 18 U.S.C. 208(b)(3) for an SGE -- whether the “need for the individual’s services outweighs the potential for a conflict of interest created by the financial interest involved” -- when FDA finds that an SGE qualifies for a waiver under section 712(c)(2)(B) of the Act, the SGE would ordinarily also qualify for a waiver under 18 U.S.C. 208(b)(3).

In order to determine that the employee’s participation is necessary to afford the committee essential expertise, staff should perform a needs analysis that demonstrates that the member provides important expertise that may not be feasibly acquired through alternative means. The test does not impose a standard of indispensability or demonstration that it would be impossible for the committee to accomplish its work without

¹² Note that, even if the member has \$0 personal and immediate family disqualifying financial interests, staff should still proceed to Step 8, as other imputed financial interests will require evaluation as to whether a waiver may be granted.

the member's expertise; however, it requires more than a showing of inconvenience to the committee or FDA from the loss of the member. To determine whether the "essential expertise" test is met, FDA's judgment may be informed by Office of Government Ethics (OGE) regulations at 5 CFR 2640.302(b) that interpret the requirements for issuing a waiver pursuant to 18 U.S.C. 208(b)(3).

Some factors that may be considered include:

- The uniqueness of the individual's qualifications (5 U.S.C. 2640.302(b)(3));
- The difficulty of locating a similarly qualified individual without a disqualifying financial interest to serve on the committee (5 U.S.C. 2640.302(b)(4));
- The SGE will provide expertise that is necessary to the issues on the agenda and that would otherwise be unavailable. Expertise may ordinarily be considered unavailable if staff has failed to find similar expertise on other standing committees or among existing consultants, and has made reasonable efforts to survey the field;
- For a product-specific meeting, the product in question is studied widely and it would be difficult to find a qualified SGE who was not at least as involved/conflicted with the product or a competing product.

In most cases, staff should document that a search for an equally qualified, less conflicted individual has been conducted and the results of that search.

If staff concludes that the individual's participation is not necessary to afford the advisory committee essential expertise, the individual may not participate in the meeting.

Alternatively, if staff concludes that the individual's participation is necessary to afford the advisory committee essential expertise, staff should proceed to Step 10a, if the individual is an SGE, or Step 10b, if the individual is a regular Government employee.

K. Step 10a – If the Individual is a Special Government Employee, Does the Need for the Individual's Services Outweigh the Potential for a Conflict of Interest Created by the Financial Interest Involved?

Under 18 U.S.C. 208(b)(3), a provision that applies to advisory committee members who are SGEs, the standard for evaluating whether a waiver may be granted is whether the need for the individual's services outweighs the potential for a conflict of interest created by the financial interest involved.

In determining whether the need for the individual's services outweighs the potential for a conflict of interest, we may consider a number of factors, including the type of interest that is creating the disqualification, the relationship of the person whose financial interest is involved to the member, the uniqueness of the individual's qualifications, the difficulty of locating a similarly qualified individual without a disqualifying financial interest, the dollar value of the disqualifying financial interest, and the extent to which the disqualifying financial interest could be affected by the actions of the advisory committee. (see 5 CFR 2640.302(b)).

Because staff has already determined in Step 9 that the individual's participation is necessary to afford the advisory committee essential expertise, in most cases, the individual will already have met the balancing test required under 18 U.S.C. 208(b)(3).

FDA expects that an SGE who has reached this stage in the algorithm (i.e., met the "essential expertise" test outlined in Step 9) would, in most cases, also qualify for a waiver under 18 U.S.C. 208(b)(3). However, the

agency will ensure that waivers will be issued to only those individuals who qualify for a waiver under all applicable statutory provisions and will fully analyze the matter under 18 U.S.C. 208(b)(3).

If staff concludes that the need for the individual's services does not outweigh the potential for a conflict of interest, the individual does not qualify for a waiver and may not participate in the meeting.

Alternatively, if staff concludes that the need for the individual's services outweighs the potential for a conflict of interest, staff should proceed to Step 11.

L. Step 10b – If the Individual is a Regular Government Employee, Is the Financial Interest Not So Substantial as to be Deemed Likely to Affect the Integrity of the Services Provided by that Individual?

Under 18 U.S.C. 208(b)(1), a provision that applies to advisory committee members who are regular Government employees, the standard for evaluating whether a waiver may be granted is whether the member's financial interest is not so substantial as to be deemed likely to affect the integrity of the services provided by that individual.

In determining whether the member's financial interest is not so substantial as to be deemed likely to affect the integrity of the services provided by that individual, we may consider a number of factors, including the type of financial interest that is creating the disqualification, the relationship of the person whose financial interest is involved to the member, the dollar value of the disqualifying financial interest, the nature and importance of the employee's role in the matter, the sensitivity of the matter, and the need for the employee's services in the particular matter (see 5 CFR 2640.301(b)).

If staff determines that this standard is not met – that the member’s financial interest is so substantial as to be deemed likely to affect the integrity of the services provided by that individual, the individual does not qualify for a waiver and he may not participate in the advisory committee meeting.

Alternatively, if staff concludes that the member’s financial interest is not so substantial as to be deemed likely to affect the integrity of the services provided by that individual, staff should proceed to Step 11.

M. Step 11 – Waiver May Be Recommended If Consistent With Waiver Cap.

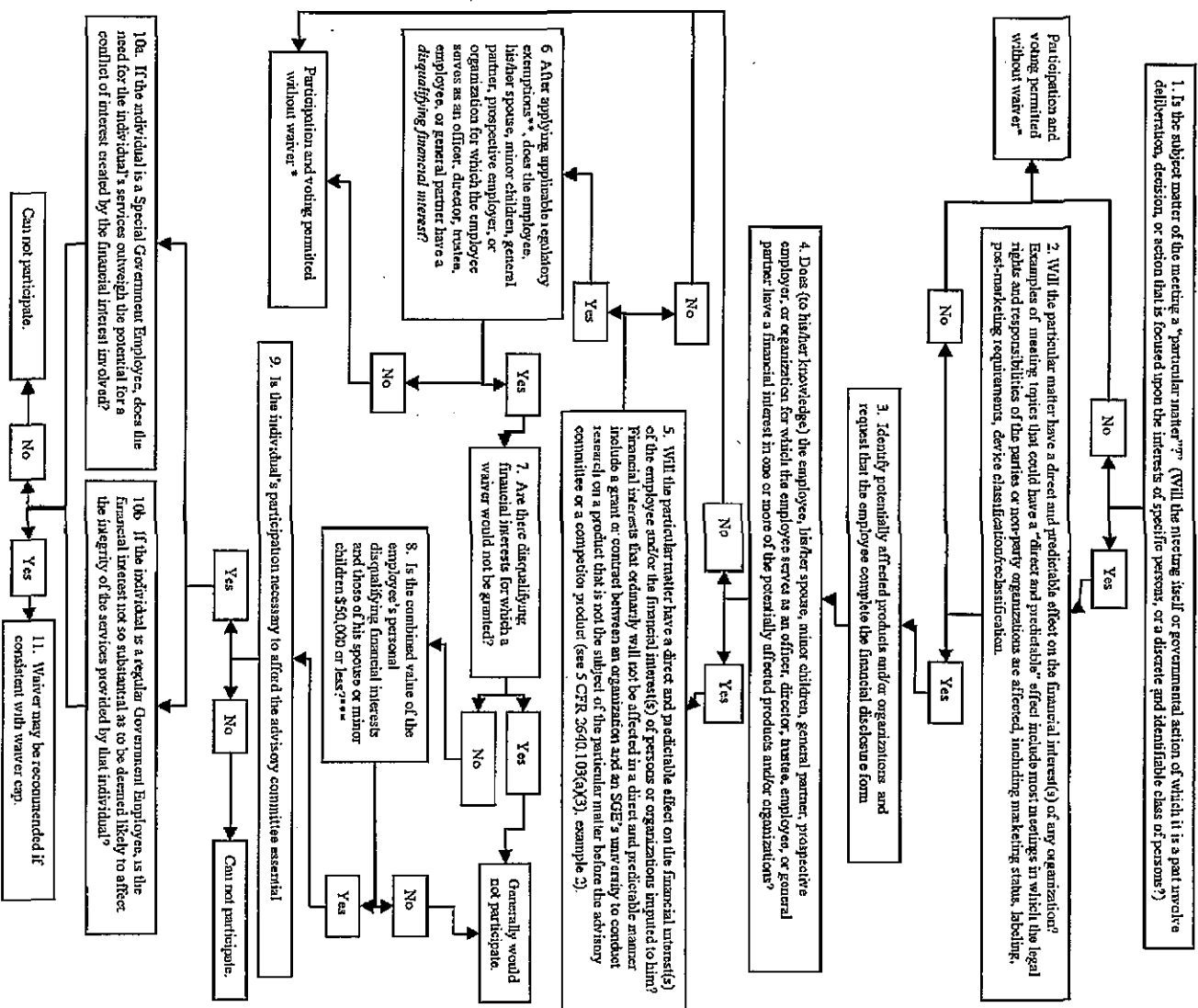
In reaching Step 11, staff has concluded that a waiver would meet the statutory standards and FDA’s more stringent policy considerations. Under Step 11, staff should evaluate whether recommending a waiver for the individual would be consistent with the target rate established for the current fiscal year for issuing waivers under section 712(c)(2)(C) of the Act. Provided that the applicable waiver cap would not be exceeded, staff may recommend that a waiver for the individual be granted. FDA has discretion to issue limited waivers under 18 U.S.C. 208 and under section 712(c)(2)(C) of the Act; e.g., by limiting participation to non-voting. If staff decides to recommend that a waiver be granted, they should determine which type of waiver(s) (including any recommended limitations) is appropriate to recommend to FDA officials who will review and decide whether to approve the waiver.¹³

If the individual, his spouse, or minor child has personal disqualifying financial interests, a waiver under section 712 of the Act should be prepared. In such cases, 18 U.S.C. 208 also applies and a 208 waiver should be prepared. If the individual is a regular Government employee, a 208(b)(1) waiver should be recommended. If the individual is an SGE, a 208(b)(3) waiver should be recommended.

¹³ As a practical matter, staff may prepare a single waiver for an individual that includes the necessary information for all applicable statutory authorities.

If the individual, his spouse, and minor children do not have personal disqualifying interests, but the financial interests of other persons or organizations (other than those of his spouse and minor children) have been imputed to him, section 712(c)(2)(A) of the Act does not apply, and staff should not prepare a 712 waiver. However, 18 U.S.C. 208 does apply in such cases, and a 208 waiver should be prepared. If the individual is a regular Government employee, a 208(b)(1) waiver should be recommended. If the individual is an SGE, a 208(b)(3) waiver should be recommended.

Appendix 1



*In some cases, an employee will have a financial interest or relationship that, without a disqualifying financial interest, may cause a reasonable person with knowledge of the relevant facts to question his impartiality in the matter. See 5 CFR 2633.502. Such matter should be evaluated under the regulatory standard and, if appropriate, an impartiality determination should be requested.

**The applicable regulatory exemptions are found in 5 CFR 2640.201-206.

***In rare cases, SGEs may pursue whether a conflict of interest waiver is appropriate where the combined value of the employee's personal disqualifying financial interests and those of his