

省から、被験者の基本的権利を尊重して研究を実施することを提起した、ニュルンベルク綱領を出発点としつつ、その原則が、1964年ヘルシンキ宣言で世界的に確認され、1974年アメリカ国家研究法において、国家責任として法定された。アメリカ国家研究法の施行に向け、その実施原則が検討され、これを取り纏めたベルモント宣言(1979年)において、人格の尊重(Respect for Persons)、善行(Beneficence)、正義(Justice)として確立された。これにより、IRBに対する法的基盤と運用原則が明示されたのである。この原則に従い、IRBについては、「被験者保護」を定めた連邦行政令(45CFR46)のもと、その構成員、審査内容、審査手続などが決められた。今日では、法令で規律された「被験者保護」を確実に実施することが被験者保護局(Office for Human Research Protection, OHRP)<sup>2</sup>との契約事項とされ(Assurance)、契約通りに実施しているかについては、OHRPの査察を受けることが規律された。この査察において、不備があると判定されれば、その改善が確認されるまで、連邦資金による臨床研究は全て差し止められる。このように、アメリカにおいて、IRBは、過去の不祥事とそれを改善しようとする法的措置などを踏まえ、一定のルールと強制権を伴った制度として確立され、運用されてきたのである<sup>3</sup>。

これに対し COI は、アメリカにおいては、1980年のバイ・ドール法を契機として、産学連携が活発化されるなか、トランスレーショナル・リサーチが重視され、かつ、連邦政府を中心とした研究費の通減と民間企業からの研究費の急増が、大学の教員や研究者とこれら企業との利害関係を生じさせた。同時に、この変化が大学における研究や教育に弊害をもたらす可能性、即ち、COI が懸念され始めたのである。とはいえ、COI は、バイ・ドール法を制定し連邦政府の政策の成果であり、むしろ、この COI を是認しつつ、弊害の発生を防ぎ、新たな展開を見せる産学連携を如何に健全に推進させるかが課題とされた。これを実現するため、COI を前提とした、弊害回避のためのマネジメントが問題となった。

さらに、この間、遺伝子工学の急速な発展により、この成果をもとにしたバイオ産業が急成長を遂げ、医療や創薬における大学の役割が大きくなり始めていた。大学が、科学的研究を産業界に応用させる仲介者として、大学における臨床研究においても、産学連携を背景に持った研究が多くなり、これが臨床研究に何らかの弊害をもたらさないかが懸念され始めた。実際、1980年代には、血栓溶解剤について、ストレプトキナーゼ(SK)と新たにGenentech社がバイオ技術で実用化したティッシュ・プラスミノゲン・アクチベーター(TPA)の両者について、その効果が臨床研究の対象とされたが、第1段階におけるSKとの比較試験に関して、TPAが圧倒的であったため、第2段階の偽薬試験は不要とされた。だが、第1段階の比較試験にGenentech社の株式を保有する研究者が絡んでいることが報道され、議会でも問題にされた。これに対し、開示(Disclosure)方式と、禁止(Elimination)方式が提起され、*New England*

<sup>2</sup> OHRPは、ORI(Office of Research Integrity、研究公正局)とともに同一のビルに入り、ワシントン郊外のロックビルに本部がある。局長のもと、業務の中心となる査察部(Compliance Oversight)、教育広報部(Education Development)、政策契約部(Policy & Assurances)の3部門(Divisions)、及び管理部と国際部から構成され、40人程度の職員数であるが、ITを駆使し、優れたデータベースを活用することにより、かつ信頼に基づく契約(Assurance)を前提に、これに違反した場合は、直ちに大学、病院、研究機関における臨床研究を全て停止するといった強い権限を背景にして、極めて効率の良い運営を行っている。さらにNIHの研究費支出の22-24%は米国以外の大学などが対象となっており、米国以外での臨床研究についても、当該国の大学や研究機関などのIRBとは契約に基づき、その活動内容の継続的な情報収集を行っている。その対象国は162ヶ国に及んでおり、わが国の大学も対象になっている。東北大学の事例のみ閲覧しつつ、説明を受けたが、東北大学では、この事実について、十分な認識は無かったというのが現実であった。この点は、帰国後、関係する大学や政策担当者に聞いても殆ど認識は無かったようであり、このことが将来わが国の大学における臨床研究に如何なる効果と影響を持つかについては全く予測が立たない。

<sup>3</sup> IRB及び被験者保護に関しては、ロバート・J・アムダー編著、栗原千絵子・斉尾武郎訳『IRBハンドブック』(中山書店、2003年刊)、ニコラス・H・ステネック著、山崎茂明訳『ORI研究倫理入門』(丸善、2005年刊)、Leslie Francis, "IRB and Conflicts of Interest"(Roy G. Spece, David S. Shimm & Allen E. Buchanan edited, *Conflicts of Interest in Clinical Practice and Research*, Oxford University Press, 1996) 及びThe National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, *The Belmont Report* (OHRP, Commemorative Edition, 2004) を参照した。

*Journal of Medicine*は前者を志向し、NIHは禁止方式を採ろうとした。だが、禁止方式に対する大学・研究者の反発は大きく、結局、公衆衛生局(Public Health Service、以下PHSという)が、1995年、Significant Financial Interests概念を含む開示要件と、COIマネジメントの実施を法定したのである(42CFR50、94)<sup>4</sup>。

だが、現実には、PHSが法定した開示ベースのCOIマネジメントは、1990年代には機能しなかった。COIマネジメントとしては、Significant Financial Interestsを基準にした経済的利害関係を開示させても、IRBがそれを検討し、弊害回避措置を採るところまで関与しなかったためである。この状況を大きく変える事件が、1999年9月、ペンシルベニア大学で起こったゲルシンガー事件であった。これは、オルチニン・トランス・カルパミラーゼ欠損症という遺伝性の病気治療のため、ペンシルベニア大学ヒト遺伝子治療研究所のJ・ウィルソン所長が行っていた実験的治療に参加した、当時18歳のアリゾナ州出身のJ・ゲルシンガーが、その治療中に、重篤な感染症を併発し、死亡した事件であった。この遺伝子治療は、ウィルソンが設立したベンチャー企業Genovo社の研究資金により、実施され、Genovo社はこの研究成果を商業化する権利を保持していたのである。FDAの調査によって、この研究者達が、動物実験で類似の感染症の発症を知りながら、この事実を事前に被験者やFDAに知らせていないといった不法行為が明らかになった。

この事実を受けて、NIHが臨床研究について緊急調査を行ったところ、80大学から、652件の類似事例と7人の死亡が報告され、2001年8月7日に発生したジョンズ・ホプキンス大学において、24歳のE・ロッシュが臨床研究で亡くなった事例においても、FDAに対して必要な報告を行っていない事実が明らかになった。これらの事件に対する調査結果により、1999年から2001年にかけて、トップクラスの研究大学の研究をストップされる事態が生じた。この背景には、臨床研究をめぐる、大学と民間企業(これら民間企業は開発業務受託機関:Contract Research Organization、以下CROと呼ばれる)との競争激化があり、IRBは、大学の収入を考え、臨床研究に対し、規制を加えるのは極めて難しいという現実があった。ここでは、個人のCOIだけでなく、組織のCOIも絡む、複合的問題となっていたのである。実際、ペンシルベニア大学では、Conflict of Interest Standing Committee(以下CISCという)が設置され、Genovo社とウィルソン所長の臨床研究に対して、CISCでは強い懸念が示されていたが、長時間の検討が行われながら、この利益相反を的確にマネジメントできなかった。

これらの点は、ゲルシンガー一家の依頼を受けた弁護士A・ミルスタインが提訴した損害賠償訴訟において明らかになり、大学に対し、500万ドルから1,000万ドルとも言われる、多額の損害賠償が科されたのである。ミルスタインは、ゲルシンガー事件を契機に、類似の訴訟を提起し、大学におけるCOIマネジメントの不備を追及し始めた。同時に、議会による規制強化の方向が強まるなか、GAOのレポート、AAU、AAMCのガイドラインが定められ、各大学にその実施が強く求められたのである。また、2002年10月には、ヘルシンキ宣言に対し、COIの開示が追加されることになった<sup>5</sup>。

これらの事件や規制強化の流れのなか、各大学はCOIマネジメント制度の見直しや再構築を行うことになる。但し、マネジメントの具体的内容や運用方法などは、各大学の裁量に委ねられた。その結果、

<sup>4</sup> Baruch A. Brody, "Conflicts of Interests and the Validity of Clinical Trial" (Roy G. Spece, op. cit.)を参照。

<sup>5</sup> Jennifer Washburn, *University Inc.* (Basic Books, 2005)Chap. 5、AAU, *Report on Individual and Institutional Financial Conflict of Interest* (AAU, 2001)、AAMC, *Protecting Subjects, Preserving Trust, Promoting Progress* (AAMC, 2001)、GAO, *Biomedical Research: HHS Direction Needed to Address Financial Conflicts of Interest* (GAO, 2001)及びシエルドン・クリムスキー著、宮田由紀夫訳『産学連携と科学の墮落』(海鳴社、2006年刊、第8章、12章)を参照した。