

欧米における利益相反の取り扱いに関する調査及び日本における 産学連携活動に対する医師及び薬剤師の意識調査に関する研究

齋藤充生[#], 林 讓, 長谷川隆一

Investigation of the handling of conflict of interest in the US and European countries and survey of the attitudes of physicians and pharmacists towards industry-academia cooperation in Japan

Mitsuo Saito[#], Yuzuru Hayashi, Ryuichi Hasegawa

Most clinical studies cannot be conducted without funding from pharmaceutical companies. To maintain the fairness of the study and protect the study subjects, management of the conflict of interest (COI) is an unavoidable issue. As the opinion of the advisory committee substantially guides the administrative activity, and as most of the committee members are researchers in biomedical fields, management of the COI of the members is important. Despite the COI issue becoming a great concern recently in Japan, numerous studies have been conducted over the years in western countries. Therefore, first, we examined the foreign COI management systems for clinical trials and advisory committees on the safety and efficacy of drugs and the pricing of drugs. We explored the website of the union of universities and the regulatory authorities, and make question if applicable. In the USA universities, establishment of a management policy for COI and evaluation of the COI by a university COI committee was required. For the advisory committee of drug reviews, both FDA and EMEA have established a rule for the management of the COI of committee members, such as employment relationship with the company, holding of stocks, contract studies, etc. Then, we conducted a survey of the attitudes of physician and the pharmacists toward industry-academia cooperation. Both physicians and pharmacists are beneficiaries of industry-academia cooperation, such as industry funding, despite being aware of the bias against the accuracy of the study. In general, physicians tended to view the industry-academia activity favorably as compared to pharmacists. This may be attributable to the difference of their situation such as the opportunity of cooperative study.

Keywords: conflict of interest, industry-academia cooperation, advisory committee, clinical trial

研究目的

産学連携活動は生物・医学系研究に欠かせないものである一方で、企業と研究者の間の利益相反についての問題も生じている。最近、特定の医薬品の安全性研究を公的資金で行う一方で、関係する企業からも研究資金の提供を受けた事例などが報道され、研究費の透明性についての議論がなされている。また、審議会での決定が政策

へ大きく影響することから、審議会委員が製薬企業から研究資金を受領することで、審議会の公平性、中立性に影響を与えるのではないかと議論もある。

このような問題は、利益相反問題と呼ばれ、海外、特にアメリカにおいては先行的な研究、規制が行われている¹⁾。利益相反については、これまで我が国ではあまり取り扱われていなかったが、昨今の状況を鑑みると、喫緊の課題と考えられる。

このため、本研究においては、利益相反問題についての対応が先行している欧米の状況についての情報を収集し、現状を明らかにすることとした。

また、研究資金を受け取る側の医師及び薬剤師を対象

[#] To whom correspondence should be addressed:
Mitsuo Saito; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo
158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.563; Fax:
03-3700-9788; E-mail: m-saito@nihs.go.jp

に、産学連携活動と利益相反に関する意識調査を行った。

研究方法

各国の規制当局等のwebsiteの検索または規制当局担当者への照会により、大学での医学的研究における利益相反の取り扱い及び医薬品の審査・評価に関する審議会、諮問委員会等の委員の利益相反の規定について調査を行った。

医師へのアンケートは(株)プラメドのwebアンケートを利用した。薬剤師へのアンケートは複数の調剤薬局チェーンの協力を得て、各薬局チェーンの代表者に質問紙を送付し、郵送法で行った。いずれも調査は匿名で行った。

研究結果

1. 臨床研究に関する利益相反指針 (米国)

1999年のゲルシンガー事件(ペンシルバニア大学でのオルニチントランスカルバモイラーゼ欠損症に関する遺伝子治療の臨床試験の実施中、被験者ゲルシンガーが死亡。インフォームドコンセントを取得する際の研究リスクの説明が不十分であり、また、試験責任者が臨床試験の資金提供を行った企業の株式と、臨床試験で使用されたウイルスについての特許を所有していたにもかかわらず、被験者には伝えられていなかった。)を契機に、2001年に米国保健省(HHS)の公衆衛生・科学局(PHS)は、HHSが実施又は助成する臨床研究に対して「臨床研究における金銭的關係：金銭的利益及び被験者保護の問題に対処するときに研究施設、臨床試験責任医師、IRBが検討すべき事項」²⁾のガイダンス草案を発表してパブリックコメントを求め、2004年には「被験者を対象とする研究における金銭的關係及び利益：被験者保護に関するガイダンス」³⁾として発表した。HHSのガイダンスでは、大学の研究施設に、金銭的な利益が存在するときに被験者の保護と監視を自機関の方針で強化する責任を持っていることを国民や政策立案者に示すように求めている。

一方、米国医科大学協会(AAMC)は、2000年10月に臨床研究における金銭的利益相反に関するタスクフォースを設置し、2001年12月に「被験者の保護、社会的信頼の確保、研究発展の推進：ヒトを対象とする研究における個人の金銭的利益の監視に関するポリシー及びガイドライン」⁴⁾を発表した。このガイドラインでは、「研究における著しい金銭的利益」として、コンサルティング、講演、出張等の名目で支払われ、かつ、合理的な研究費に直接関連しない研究費コンサルタント料、謝礼金の総額が年間1万ドルを超える場合、金銭的利益を有す

る会社が上場していない場合のストックオプションを含む株式保有、金銭的利益を有する会社が上場している場合の1万ドル又は全体の5%を超える株式の所有、特許料、企業の役員等(報酬の有無を問わない)を挙げている。ポリシーでは、利益相反委員会の設置、ポリシーの明文化、モニタリング、参加研究者による報告、監督者に対する報告、技術移転契約により生じる著しい金銭的利益の審査、著しい金銭的利益の開示、罰則などを定めている。

また、全米大学協会(AAU)は、2001年に「個人及び研究施設の金銭的利益相反に関する報告」⁵⁾を発表しており、個人の利益相反を管理するためのガイドラインとして、一般にヒトが関わる研究では関連の経済的利益を禁じる開示/審査プロセスを、研究施設の金銭的利益相反については常に開示する、大半の場合利益相反を管理する、公共利益又は大学の利益を保護するために必要な場合、当該活動を禁止するというアプローチを示した。

個々の大学における例として、スタンフォード大学では、「教員の利益相反開示」⁶⁾として、「本学の活動に関連した個人的な金銭的利益関係(コンサルタント料、株式、ストックオプション、営利企業との関係など)は、金額に関係なく報告すること、被験者研究に関連する全ての個人的な金銭的利益関係を同意書中で被験者に開示すること、研究成果の公表時には、利害関係を開示すること、を求めている。利益相反については、利益相反プログラムが審査し、利益相反の解消、管理に努めている。

2. 医薬品の審査・評価を行う審議会・諮問委員会について

米国食品医薬品庁(FDA)⁷⁾、欧州医薬品庁(EMA)⁸⁾及びカナダ保健省(Health Canada)⁹⁾について、主にwebsiteの検索により調査を行った。また、FDA及びEMAについては、担当者への電子メールによる照会により追加調査を行った。

1) FDA

経済的な利害の観点から、諮問委員会委員の収入や有価証券の所有について、委員がFDAに開示(届け出)することとされている。それにより、FDAが委員としての審議参加の妥当性を判断する。委員からの申し出内容は原則非公開とされるが、特定の利害については、諮問委員会の審議の際に述べられ、議事録に記録される。なお、委員の履歴書はFDAのwebsiteで公開されている。

2000年に制定された現行のガイダンス「諮問委員会メ

ンバー、コンサルタント、専門委員の利益相反に関するFDAガイダンス (Waiver Criteria 2000)¹⁰⁾では利害の種類として、委員自身、配偶者と扶養する子供等に対する個人的な関与及び個人的な経済的利益、委員が監督又は属する組織に関する組織的関与及び組織的な経済的利益について対象としている。申し出の内容は、株などの投資、当該品目及び競合品目に関する雇用関係、コンサルタント、委託研究費、保有する特許、専門家としての証言、講演・著作であり、金額について、数段階に規定されている。諮問委員会への参加の可否の判断は、FDAの倫理職員により、高度の関与、中等度の関与、低度の関与に分けられ、諮問委員会への参加の可否が決められる。例えば、株式価値が10万ドル以上（又は総資産の15%以上）の場合は、高度の関与として排除され、審議される品目へのコンサルタント料は金額にかかわらず排除とされる。学部・部門長としての契約金・補助金については、30万ドル以上を受け取り、運営管理を行う場合は、中～高度の関与として排除となる。

このように、現行ガイダンスでは、利害の程度とそれに応じて取るべき行動を一連のテーブルで示しているが、煩雑で分かりにくいと、2007年3月に諮問委員会参加の決定プロセスを簡略化したガイダンス案「一般市民、FDA諮問委員会メンバー、FDA職員のための、利益相反の有無とFDA諮問委員会への参加可否の決定に関するガイダンス草稿」¹¹⁾が示されている。ガイダンス案では、諮問委員会参加の決定プロセスを6段階のフローチャートで示しており、原則として、諮問委員会決定により影響を受ける企業から過去1年以内に5万ドル以上の不適格な経済的利益を受けている場合には諮問委員会に参加できないこと、5万ドル以下の場合、参加によるメリットが利益相反のリスクを上回る場合には参加できるが、議決権は与えられないこととなっている。配偶者と未成年の子供も経済的利益の検討の対象とされている。

なお、昨年10月より施行されたFDA改正法¹²⁾では、諮問委員会にFDAがどのように対処すべきかを定めた条項が新たに追加された。この条項では、FDA諮問委員会の委員またはその近親者が審議の結果によって影響を受け得る金銭的利益がある場合に、委員が諮問委員会の審議に参加することを禁じている。ただし、諮問委員会にとって重要な専門能力を確保するためにやむを得ない場合には、FDAはその禁止事項に対して適用免除を付与することが認められている。本法律では、一年間にFDAが発行できる適用免除の数に上限を設けている。また、追加された条項には、諮問委員会に任命する際にFDAが潜在的な利益相反を審査する義務、情報公開に関する規程などが記載されている。

米国科学アカデミー医学研究所 (IOM) による報告書「医薬品の安全性の将来 (The Future of Drug Safety)」^{13,14)}でも、諮問委員会の透明性、利益相反について触れられており、これも踏まえて2007年10月に出されたガイダンス草稿「諮問委員会メンバーの金銭的利益情報及び適用免除 (Waivers) の公開」¹⁵⁾では、諮問委員会委員が有する経済的利害関係のうち、利益相反をもたらすものについての公開方法の改善が提案されている。このガイダンス草稿では、全ての委員に対して適用免除を得た利害関係の公表を義務づけ、公開制度の透明性と一貫性を強化するよう提案している。

2) EMEA

審議会委員については、2005年に改訂された「EMEA行動規範」の付属書1で、「利益相反に関するEMEAのガイダンス」¹⁶⁾が示されている。ここでは、委員が公平に活動することを確保するため、委員に、自身の直接的、間接的な利害関係（金銭的利益、製薬企業での業務、製薬業界との関係）を、EMEAに自発的に申告するよう求めている。申告はEMEAの任命の前に行い、登録される必要がある。利害関係については、年次報告を行い、変化が生じた場合には速やかに申し出ることとされている。申告内容については、EMEAのwebsiteで公表され、また、利害について、審議の際に委員が申し出を行い、記録される。具体的な取り扱いについては、2006年に「管理委員会及び科学諮問委員会の委員、並びにEMEA専門委員のための利益相反に関する方針」¹⁷⁾及び「EMEA科学諮問委員会メンバー及びEMEA専門委員の利益相反の取り扱いに関する手続き」¹⁸⁾として示されている。EMEAは科学的専門職員からなる判定委員会 (DIAG) を設け、委員の出身、利害の種類（個人的利害、組織的利害）を勘案した利害関係のリスク分類に従って3段階に分類する。家族については報告対象とされていない。高度の利害関係レベルとしては、製薬企業と競合企業からの5万ユーロを超える経済的利害関係、過去1年以内の当該品目又は競合品目へのコンサルタント・雇用・治験責任医師としての関与、特許保有が、中等度のリスクレベルとしては、5万ユーロ以下の経済的利害、過去1～5年間の当該品目又は競合品目へのコンサルタント・雇用・治験責任医師としての関与、過去1年以内の当該品目又は競合品目への治験担当医師としての関与が、低度の利害関係レベルとしては、過去5年以上前の当該品目又は競合品目へのコンサルタント・雇用・治験責任医師としての関与、過去1年以上前の当該品目又は競合品目への治験担当医師としての関与などが挙げられている。審議会参加の可否の判断はリスクレベルに応じて3段階に分けられ、リスクレベル3では

EMAの活動に原則参加不可、リスクレベル2では特定の品目・薬効群に関する審議では質疑参加は認めるが最終報告書作成や採決には関与不可(ガイドライン等の一般的事項については可)、リスクレベル1では全ての活動に参加可能としている。

3) カナダ保健省 (Health Canada)

カナダ保健省は、諮問委員会に関する規程の中で「利害の対立に関するカナダ保健省の方針」¹⁹⁾を定めている。委員会コーディネーター (Committee Coordinator) は、利害の対立に関して一次レベルの意思決定権を有する者であり、さらに高いレベルでの決定がいつ必要であるかを判断することができる。委員の陳述書は、委員会コーディネーターに送付され、チェックされるが、秘密は保持される。陳述の際のチェックリストには、委員及び配偶者、近親者の活動として、企業投資 (自己決定型ではない投資信託または登録済みの退職貯蓄制度を除く)、過去、現在および潜在的な契約、助成金および/または献金、起こり得る契約に関する保留中の交渉、謝礼などの個人所得源、製造業者への助言または製造業者との密接な関係、高額な贈物および厚遇、旅費の提供、研究支援/資金援助、委員会の指令に関する臨床試験における治験責任医師としての参加、委員会の指令に関する製品のプロモーション、出版物、公式声明、ロビー活動、特別利益集団のメンバー資格、裁判所における専門家証言、機密情報の利用、偏見に関する妥当な懸念を生む利害関係または活動、が挙げられている。研究支援/資金援助についての明確な基準は、調査した範囲では明示されていなかったが、「高額な贈物」については、1,000ドルを超えたとの説明がなされていた。この陳述に基づき、カナダ保健省で、「利害の対立はない」、「軽微な利害の対立がある」、「利害の対立がある」に区分する。

3. 薬価決定に関与している海外の機関

公的保険制度のある国では、保険償還の際の薬価は企業の収益に直接大きな影響を与える因子であり、薬価の決定の際には、公平性、中立性が不可欠である。ここでは、薬価の決定に関する医薬品評価を外部委員会で行っているフランス及びドイツについて取り上げる。

フランスについては、高等保健機構 (HAS)²⁰⁾の専門委員会であるLa Commission de la transparence (透明性委員会)を、ドイツに対しては、保健医療における質と経済性研究所 (IQWiG)²¹⁾を対象に、担当者へ電子メールにより照会を行った。

1) フランス

透明性委員会は、保険償還医薬品の登録申請、登録更

新申請及び登録条件の修正について、意見具申を行う機関である²²⁾。委員会、作業部会の委員は、自身の独立性を危うくしうる利権を持つことは許されず、違反した場合には、刑法第432-12条による刑罰 (禁固5年及び罰金75,000ユーロ) に処されることになる。利益相反の防止のため、委員等は、審査対象となりうる医薬品の会社や業界団体等との関係を記載した申告書を、医薬品評価部に提出する。委員の関係する機関への間接的利権も対象となる。申告書はHASのwebsiteで公開される。評価中の製品の製造元もしくは競合企業の資本の5%以上または5,000ユーロ超の資本参加、これらの企業との雇用、コンサルタント、治験総括医師、専門家報告書や販促記事の執筆、販促目的での講演会での発言などの関係、所属機関の責任者として大量の資金供給を受けること、評価中又は競合する製品の製造元の責任ある被雇用者との近親関係、特許・著作権の所有は、重大な利権とされる。委員会の開催に先立ち、検査官が審査案件の利益相反について現状を調べ、委員長へ報告する。委員長は利益相反のある者の参加を制限又は除外するかを決める。恒常的に利益相反の状況にある委員は、HASの合議体により、「行政決定による解職」を宣告される。

照会した範囲では、「大量の資金供給」の具体的な基準は示されなかった。

2) ドイツ

IQWiGは、薬価そのものの算定ではなく、社会保険における予算編成についての規則に基づき、薬物療法や診断検査の有用性及び危険性を評価するための調査研究を行う独立非営利機関である²³⁾。外部専門家は、ドイツ社会法に基づき、潜在的利益相反をIQWiGに申告することとされている。申告が求められているのは、雇用関係、コンサルタントとしての役割、会議参加や専門家意見に対する支払い、研究活動に対する金銭的支援、旅費等の支援、株式の所有、個人的関係等である。透明性の確保のため、潜在的利益相反について、最終報告書の付属文書の表として公開されるが、支払いの総額については開示されない。照会した範囲では、潜在的利益相反の金額の上限に関する規程は示されなかった。

4. 医師及び薬剤師の意識調査

医師へのアンケートは、600名にアンケート調査の案内を行い、有効回答数は153であった。薬剤師は、6つの薬局チェーン内で周知を依頼し、150件の回答を得た。

医師の回答者の専門領域は、内科系の各領域に渡っていた。また所属は、民間医療機関が41.2%で一番多く、次いで、国公立医療機関 (23.5%)、国公立大学付属医療機関 (13.7%) であった。薬剤師は、34.0%が薬局管

理者で、58.7%が調剤担当者であった。

医学研究のための産学連携活動については、医師では50.6%が「是非必要である」、32.9%が「やや必要である」と、必要性を指摘する回答が多かった。薬剤師では、「是非必要である」、「やや必要である」が各々35.3%であり、是非必要であるとする回答がやや少なかった (Fig. 1)。

企業から大学などへの奨学寄付金の必要性については、医師では44.4%が「是非必要である」、37.1%が「やや必要である」との回答であった。薬剤師では「是非必要である」が18.0%、「やや必要である」が31.3%と医師よりも少なく、「どちらとも言えない」(39.3%)の意見が多かった (Fig. 2)。

企業から研究を実施する医師・薬剤師に研究資金提供があった場合に、研究結果に企業寄りのバイアスが生じると考えるかについては、医師では、「非常にバイアスが生じると思う」が24.2%、「ややバイアスが生じると

思う」が51.6%であったが、「どちらとも言えない」(17.9%)、「あまりバイアスは生じないと思う」(5.9%)との回答もあった。薬剤師では、「非常にバイアスが生じると思う」が13.3%、「ややバイアスが生じると思う」が50.0%あり、「どちらとも言えない」が27.3%、「あまりバイアスは生じないと思う」が2.7%であった (Fig. 3)。

企業から研究を実施する医師・薬剤師に研究資金提供があった場合に、審議会等で企業寄りの判断を行うバイアスが生じると考えるかとの設問について、医師では「非常にバイアスが生じると思う」が24.2%、「ややバイアスが生じると思う」が47.1%ある一方、「どちらとも言えない」(20.0%)、「あまりバイアスは生じないと思う」(6.5%)との回答もあった。薬剤師では、「非常にバイアスが生じると思う」が12.7%、「ややバイアスが生じると思う」が45.3%ある一方、「どちらとも言えない」(32.7%)、「あまりバイアスは生じないと思う」(1.3%)との回答もあった (Fig. 4)。

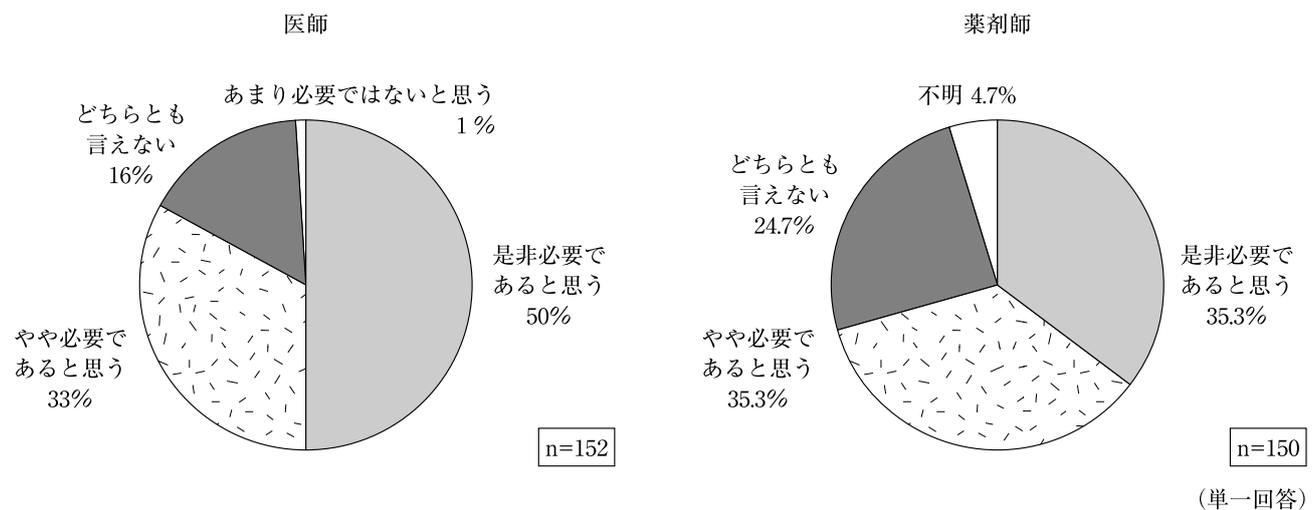


Fig. 1 Necessity for the industry-academia cooperation

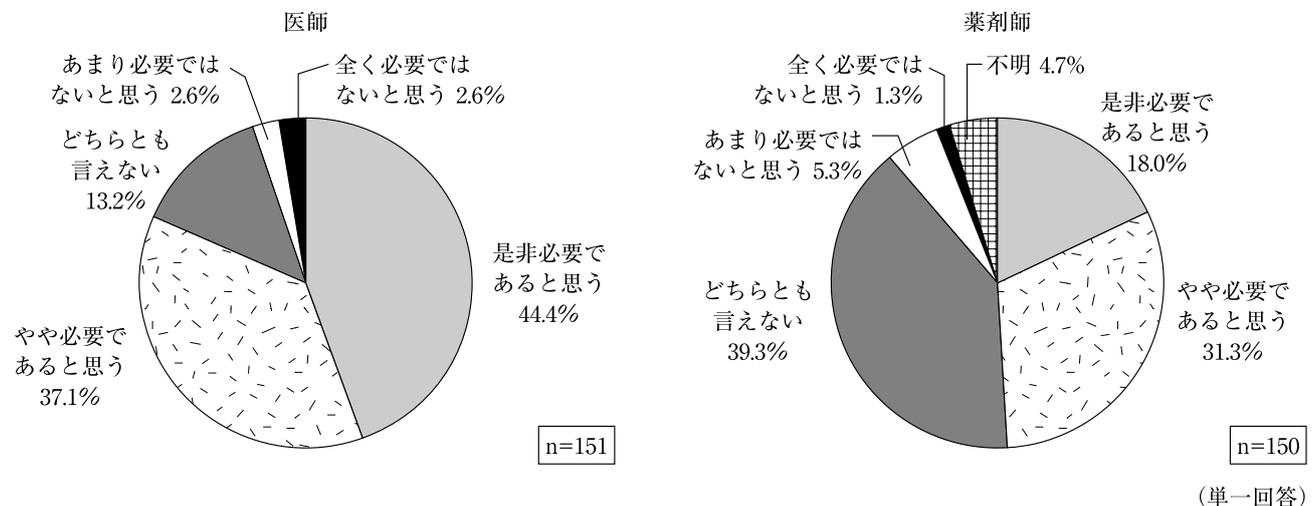


Fig. 2 Necessity for the endowments for research

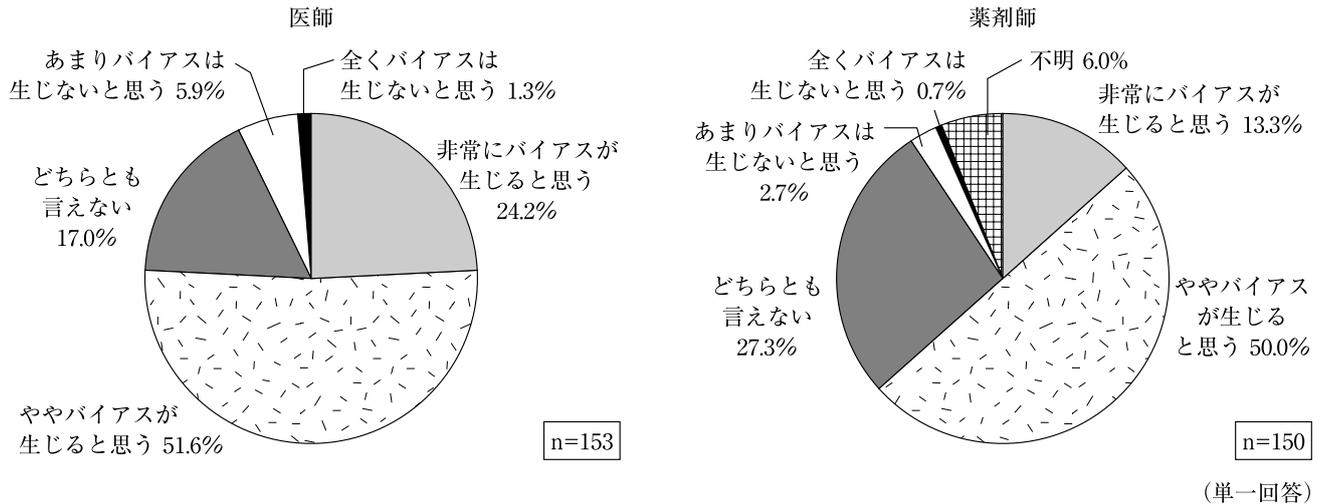


Fig. 3 Possibility of the bias for the funding company in the accuracy of study

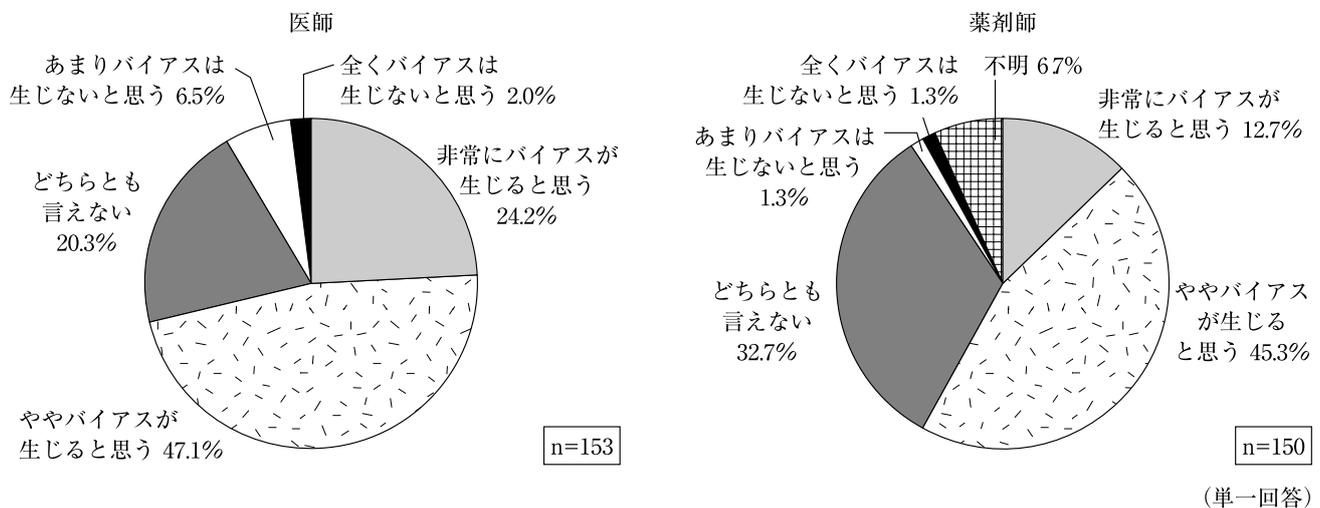


Fig. 4 Possibility of the bias for the funding company in the opinion of the advisory committee

企業から研究を実施する医師に研究資金提供があった場合に、いくら以上の金額で研究者の判断に影響が生じるかとの設問については、医師では「金額によらない」が31.5%ある一方で、100万円以上が21.7%、1,000万円以上が8.6%など、比較的高額の金額の回答も多かった。薬剤師では、「金額によらない」が36.0%で最も多く、次いで、100万円以上が14.7%あった (Fig. 5)。

企業から研究資金を受けた医師・薬剤師が判断の中立性を保つためにどのようなことが必要かとの設問 (複数回答可) に対しては、医師では、「第三者機関での審査」(79.1%) が多く、次いで、「企業からの資金額の公表」(32.0%)、「企業からの資金額に上限を設定」(18.3%)、「特に必要ない」(7.2%) であった。薬剤師においても同様に「第三者機関での審査」(73.3%)、「企業からの資金額の公表」(43.3%)、「企業からの資金額に上限を設定」(13.3%) の順であり、「特に必要ない」は3.3%であった (Fig. 6)。

考察

各国の規制に関する情報では、まず、米国での研究に関するガイドラインは、各大学がポリシーを定め、各大学に設置された利益相反委員会で研究者の利益相反の状態を把握し、管理するという姿勢で、個人の利益相反、立場 (株式、兼業、ストックオプションなど) については規制がされていたが、研究費として提供される資金については研究費の上限を決めるものではなかった。これは、個人の直接の利得となる株式や地位、権利とは異なり、研究費は、供給元を明らかにすれば、金額の多寡が問題になる性質のものではないとの考え方を示しているものと思われる。

一方、審議会等のガイドラインでは、本人及び配偶者等を対象とした雇用や株式所有などの立場の制限に加えて、研究資金の上限を何らかの形で定めるとともに、透明性の観点から審議の際又は事前にwebsiteで開示するというものが多かった。これは、独立して行う大学の研

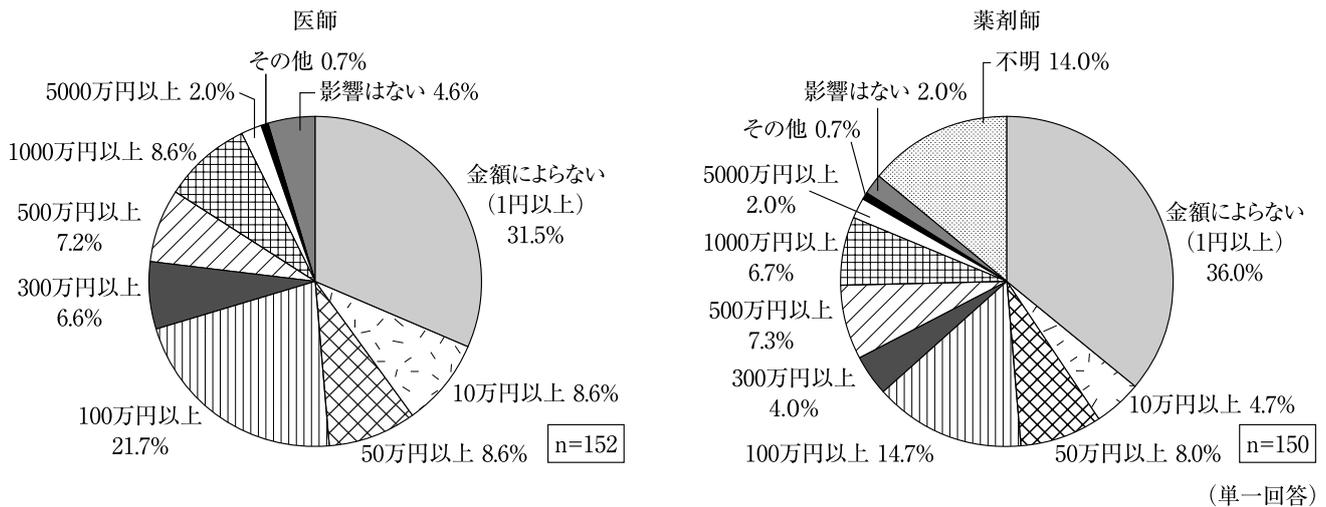


Fig. 5 The minimum amount of the industry funding that could influence the researchers decision making

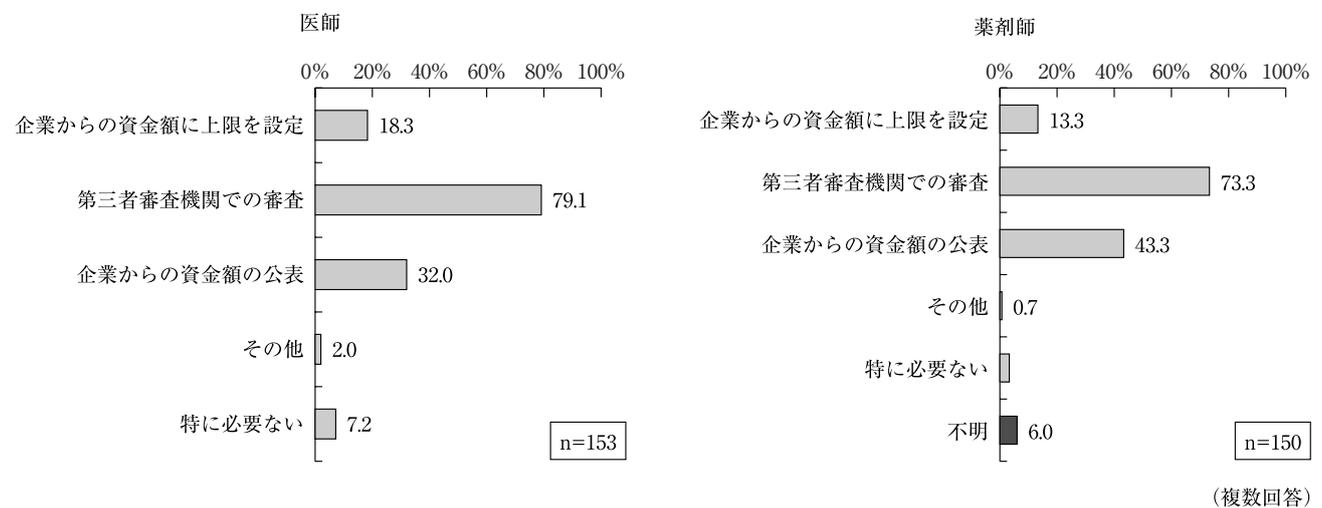


Fig. 5 Required rules to maintain the impartiality of industry - funded researchers

究とは異なり、審議会等では、限られた人数での審議での結論が承認可否などの行政決定に直接結びつくという、審議会委員の社会的立場を考慮したものと思われる。

医師、薬剤師ともに、産学連携活動や奨学寄付金の必要性については多くの支持を得ていたが、資金提供を受けている場合の研究結果や審議会判断については、バイアスを生じるのではないかと意見が多かった。一方、判断に影響を与える金額水準については、金額によらないとする意見が約3割ある一方で、1,000万円以上とする回答がみられるなど、まちまちであった。中立性を保つための手段としては、第三者機関での審査を挙げる意見が多い一方、企業からの資金額の公表、企業からの資金額に上限を設定するとの意見は少なかった。これは、海外の規制の、特に大学における規制と類似した結果であった。全般に、産学連携活動については、医師の方が受容する回答が多かったが、これは実際の産学連携活動

の経験等を反映している可能性が考えられた。ただし、この調査では、医師に対するアンケートでは回答率が25.5%と低く、薬剤師に対するアンケートは、アンケート配布数が不明である。このため、産学連携活動に特に関心の高い医師や薬剤師が中心に回答して、産学連携に対して好意的な回答となっている可能性についても考慮する必要がある。

謝辞

この研究は厚生労働科学研究費補助金により実施された。アンケート調査にご協力いただいた薬局チェーン(ピノキオ薬局、かもめ薬局北里健康館、コスモ調剤薬局、田無薬品(株)、かくの木薬局、(株)富士バイオメディックス)の皆様に感謝いたします。

引用文献

1) 三瀬朋子, “医学と利益相反”, 弘文堂, 2007, 東京.

- 2) Department of Health and Human Services, "Financial Relationships in Clinical Research: Issues for Institutions, Clinical Investigators, and IRBs to Consider when Dealing with Issues of Financial Interests and Human Subject Protection", USA, 2001.
(URL:http://ccnmtl.columbia.edu/projects/rcr/rcr_conflicts/misc/Ref/OHRP_CoI.pdf)
- 3) Department of Health and Human Services, "Financial Relationships and Interests in Research Involving Human Subjects: Guidance for Human Subject Protection", USA, 2004.
(URL:<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/finreltn/fguid.pdf>)
- 4) Task Force on Financial Conflicts of Interest in Clinical Research, "Protecting Subjects, Preserving Trust, Promoting Progress - Policy and Guidelines for the Oversight of Individual Financial Interests in Human Subjects Research", Association of American Medical Colleges, USA, 2001
(URL:<http://www.aamc.org/research/coi/firstreport.pdf>)
- 5) Task force on research accountability, "Report on Individual and Institutional Financial Conflict of Interest", Association of American Universities, USA, 2001
(URL:<http://www.aau.edu/research/COI01.pdf>)
- 6) Stanford University Medical Center, "Faculty Disclosure of Conflicts of Interest", Stanford School of Medicine, USA, 2006
(URL:<http://med.stanford.edu/coi/documents/coi2006.pdf>)
- 7) Homepage of the US Food and Drug Administration (FDA)
(URL:<http://www.fda.gov>)
- 8) Homepage of the European Medicines Agency (EMA)
(URL:<http://www.emea.europa.eu/>)
- 9) Homepage of the Health Canada
(URL:<http://www.hc-sc.gc.ca/>)
- 10) FDA, "FDA Guidance on Conflict of Interest for Advisory Committee Members, Consultants and Experts", USA, 2000
(URL:<http://www.fda.gov/oc/advisory/conflictinterest/guidance.html>)
- 11) FDA, "Draft 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", USA, 2007
(URL:<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/07d-0101-gdl0001.pdf>)
- 12) Public Law 110-85, "Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (FDAAA)", 110th Congress, USA, 2007
(URL:http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110_cong_public_laws&docid=fpubl085.110)
- 13) Committee on the Assessment of the US Drug Safety System, "The Future of Drug Safety: Promoting and protecting the health of the public" 1st ed., National Academies Press, 2007, Washington D.C.
- 14) 米国アカデミー・医学研究所 (著), 日本医学ジャーナリスト協会 (訳), "医薬品の安全確保システム FDA薬事規制改革への25の提言", じほう, 2008, 東京.
- 15) FDA, "Public Availability of Advisory Committee Members' Financial Interest Information and Waivers (Draft Guidance)", USA, 2007
(URL:<http://www.fda.gov/oc/advisory/waiver/ACdisclosure1007.pdf>)
- 16) EMA, "EMA Guidance on Conflicts of Interests" in "The EMA Code of Conduct (EMA/6470/03/2368)", London, 2005
(URL:<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/admin/Conduct/647003en.pdf>)
- 17) EMA, "Policy on the handling of conflicts of interests of Management Board and scientific committee members and EMA experts (EMA/H/31653/03/Rev2)", London, 2006
(URL:<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/conflicts/3165303en.pdf>)
- 18) EMA, "EMA Procedure on the Handling of Conflicts of Interests for EMA Scientific Committees Members and EMA Experts (EMA/H/5475/04/Rev1 Final)", London, 2006
(URL:<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/conflicts/ProcedureHandlingofConflictsOfInterests.pdf>)
- 19) Health Canada, "Health Canada Policy on Conflict of Interest", Canada, 2004
(URL:<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/activit/sci-consult/implant-breast-mammaire/confli-eng.php>)

- 20) Homepage of “Haute Autorité de santé (HAS)”
(URL:<http://www.has-sante.fr/>)
- 21) Homepage of “Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)”
(URL:<http://www.iqwig.de/>)
- 22) La Commission de la Transparence, “Règlement intérieur”, HAS, France, 2005
(URL:http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ri_ct_2005_v.04-10-06.pdf)
- 23) Institute’s Steering Committee, “Methods (Version 2.0)”, IQWiG, Germany, 2007
(URL:http://www.iqwig.de/download/Methods_a_second_Version_Produced_by_the_Institutes_Steering_Committee.pdf)