

【共同研究】

探索型臨床研究において利益相反問題が参加者の意思決定と 人権に及ぼす影響の予備的検討

大木 桃代* 長村 文孝**

Preliminary Results in Translational Researches on Conflict of Interest —Results Regarding Patients Participating in Translational Researches on the Influence of Conflict of Interest Factors in Their Decision-making Process—

Momoyo OHKI, Fumitaka NAGAMURA

We analyzed preliminary results of the research stage for patients participating in Translational Research (TR) on the influence of Conflict of Interest (COI) factors in their decision-making. Analysis revealed the following tendencies: (1) patients participating in TR paid more heed to intrinsic COIs, which are ubiquitous to research and include an investigator's perceived need to engage in and publish research to achieve career advancement, to receive accolades from peers and professional societies, and to be competitive for grant funding, rather than financial COIs; (2) Information on COI has little effect on decision-making as a part of TR participation; (3) Desired methods of specifically describing COIs differ among participants; (4) Opinions on the relationship to the company also differed among participants; (5) The efforts of the Institute of Medical Science at the University of Tokyo, along with the activities of Translational Research Coordinators, in dealing with COI problems have been recognized from the perspective of compliance with ethics.

Key words: Influence of Conflict of Interest, Translational Research, Translational Research Coordinator, cancer

利益相反 探索型臨床研究 トランスレーショナルリサーチ・コーディネーター がん

目 的

探索型臨床研究（トランスレーショナルリサーチ:TR）とは、基礎研究で得られた成果に立脚し、現在の医学においては治療法のない患者のために新しい治療法を開発するものである。特にがんのTRは安全性の確認や薬物動態解析が主目的であるPhase I / II aが大部分であり、医療行為とし

てその有効性は確認されていない段階である。したがってその実施においては、倫理性と科学性の遵守が必須である。東京大学医科学研究所附属病院（東大医科研病院）において施行されるTRでは、薬剤師・看護師・心理士・管理栄養士・臨床検査技師で組織されるトランスレーショナルリサーチ・コーディネーター（TRC）を配備し、倫理監視および研究参加者の人権安全保護などの生命倫理遵守活動を行っている（大木・福田・小瀧・長村，2004）。とくに心理士により、参加者の理解度や不安などを早期から把握し、TRを施行する医師サイドと参加者との間に齟齬がないように配慮して、人権保護・生命倫理の尊重に最大限の努力を

* おおき ももよ 文教大学人間科学部心理学科

** ながむら ふみたか 東京大学医科学研究所附属病院
医療安全管理部

行ってきたことは、日本では他に例がなく、特筆すべきであろう。

近年、この臨床研究に関して、教育・研究を担う学術機関としての責任と、産学連携活動等により生じる研究者が得る利益とが衝突・相反する状態の発生、すなわち利益相反 (conflict of interest : COI) の問題にどのように対処するかが大きな問題となっている。特に人間に対して初めて施行されるPhase I 試験においては、特許権の帰属、試験遂行に関わる資金の出所、そしてこれらによる利益相反を、参加者へどのように開示・説明するのか、あるいは臨床試験の実施計画書にどのように反映させるのかということとは大きな課題である。しかし、当該の臨床試験が、利益を有する可能性のある医師が責任医師を務めることは可能なのか、可能ならばどの程度の関係まで認められるのかも、現況ではコンセンサスが得られているとはいえない。研究開発のための特許の取得や産学連携、またベンチャーの設立が推奨されているにも関わらず、責任医師の利益関係が臨床試験に及ぼす影響、特に参加者の意思決定に及ぼす影響や情報開示のあり方については、具体的な記載方法や許容される数値が定まっていなまま、現況の進捗との乖離が増大している。

東大医科研では2005年に「東京大学医科学研究所利益相反ガイドライン」を全国に先駆けて制定・公表し（東京大学利益相反委員会・東京大学医科学研究所利益相反アドバイザー室、2005）、TRにおいては、臨床導入への熱意を有し、また当該の研究の危険性を含めた特性を最も理解しているのは開発者であることから、一定の条件を満たせば、開発者が関連企業の株式保有や役員兼業を行っている場合でも、責任医師を務めることができ、利益相反にあたらぬものとしている。その条件とは、(1)中立の立場の者が、同意取得のための説明に立ち会うこと、(2)責任医師と関連企業との関連を説明文書に記載すること、(3)厚生労働省医薬食品局の「医薬品の臨床試験の実施の基準 (Good Clinical Practice:GCP) に規定された、中立者よりなるモニタリング、監査、効果安全性評価委員会の設置、(4)当該の臨床研究が治験ではなく第一相試験 (Phase I) もしく

は早期第二相試験 (Phase IIa) の自主臨床試験であること、(5)TRC活動が従来通り行われること、などである。とくに(2)の説明文書への記載に関しては、責任医師の研究への株式保有等の利害関係、特許の帰属等に関して記載し、開示を行うことなどを定めている。しかし記載する情報の種類や方法、および内容に関しては、まだ参加者の観点からの情報が十分ではなく、さらなる検討が必要とされている。

そこで本研究においては、その情報収集の予備的研究として、少人数のTR参加者を対象とし、(1)利益相反に関する情報への関心、(2)利益相反の情報がTRへの参加における意思決定に及ぼす影響、(3)企業からのTR実施に関わる資金提供およびベンチャー企業との関連に対する見解、(4)必要とされる利益相反情報、(5)利益相反に対する東大医科研病院の取り組みとTRCの関与の評価、という5点の傾向を把握し、説明文書における利益相反に関する表記について検討することを目的とした。

方 法

調査協力者は、東大医科研病院において、2007年12月から2008年3月までの間に、樹状細胞やHLA拘束性ペプチド療法などのがん免疫療法等、6種類のがんTRに参加している患者のうち、40歳代から60歳代の8名（男性6名、女性2名）であった。調査者が文書と口頭で本調査の趣旨と内容を説明した上で、後日直接または郵送で回収した。なお、調査用紙への回答は匿名であることから、通常の同意文書の作成は不可能であり、回答をもって調査への同意表明とみなされるものとした。

調査用紙は、(1)TRにおける資金源や特許の帰属、研究的利益など、利益相反の情報への関心、(2) (1)の情報が当該のTRに参加する上での重要度、(3)企業からのTR資金提供およびベンチャー企業との連携に対する見解とその理由、(4)必要とされる利益相反情報、(5)利益相反に対する東大医科研病院の取り組みとTRCの関与の評価、などの30項目から構成されていた。

対象者が少人数であるため、統計的検定は行わず、回答の度数を算出し、傾向を把握することとした。

結果と考察

(1) 利益相反に関する情報への関心

利益相反に関する情報への関心については、TRにおける資金源、既存の薬剤の特許帰属先および新規に発生する可能性のある特許の帰属先という経済的利益、およびより良い結果を得て、学会や専門誌に発表するために不適格な患者を試験に参加させたり、データを捏造したりする不正行為の可能性である研究的利益という観点から検討した(表1)。

TRにおける資金源に関しては、1名を除きほぼ全員が「あまり気にならない」と回答した。特許については、既存の薬剤の特許帰属先および新規に発生する可能性のある特許の帰属先いずれにおいても、「少々気になる」「あまり気にならない」「気にならない」がほぼ同数であり、経済的利益に対する関心はあまり高くないことが示された。しかし研究的利益については、75%が「とても気になる」ないし「少々気になる」と回答しており、高い関心が認められた。この結果は、初期臨床試験の参加者にとって、研究業績に関連するintrinsic COIの方が研究資金に関連する

extrinsic COIよりも関心があるという報告(Gray, Hlubocky, Ratain, & Daugherty, 2007)と一致していた。すなわち国内外を問わず、TR参加者はTRやその責任医師に対して、学術臨床的利益を気にしていることが明らかになった。

(2) 利益相反の情報がTRへの参加における意思決定に及ぼす影響

(1)と同様の観点から、これらの情報がTRへ参加する上での意思決定に重要な要素であったかどうかを検討した(表2)。

その結果、経済的利益に関する情報は、TRに参加する上での意思決定には「あまり関係なかった」ないし「関係なかった」と全員が回答していた。すなわち経済的利益に関する利益相反の情報は、TR参加における意思決定にはほとんど影響していなかったといえる。ただし、今回の調査協力者が参加しているTRはすべて公的資金であるとの説明がなされていることも影響していると考えられるため、慎重に解釈する必要がある。

これに対して研究的利益に関しては、75%が「とても重要であった」ないし「ある程度重要であった」と回答しており、(1)と同様に強い影響力が認められた。TRは医師による自主臨床研究という性質上、とくに研究的な側面が強調されて参加者に受け止められていると考えられる。したがって、参加者の関心という観点から利益相反の問題を検討する際には学術的側面を重視すべきで

表1 利益相反情報に関する意識

内 容	非常に気になる		少々気になる		あまり気にならない		気にならない		知りたくない	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
資金の出所先	0	0.0	1	12.5	7	87.5	0	0.0	0	0.0
取得済特許の帰属先	0	0.0	2	25.0	3	37.5	3	37.5	0	0.0
新たな特許の帰属先	0	0.0	2	25.0	4	50.0	2	25.0	0	0.0
研究的利益	3	37.5	3	37.5	2	25.0	0	0.0	0	0.0

表2 利益相反情報の研究参加の意思決定における重要度

内 容	とても重要		ある程度重要		あまり関係なし		関係なし		気づかない・不明	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
資金の出所先	0	0.0	0	0.0	5	62.5	3	37.5	0	0.0
取得済特許の帰属先	0	0.0	0	0.0	3	37.5	5	62.5	0	0.0
新たな特許の帰属先	3	37.5	3	37.5	2	25.0	0	0.0	0	0.0
研究的利益	1	12.5	1	12.5	2	25.0	4	50.0	0	0.0

あることが示唆されたといえる。

(3) 企業からのTR資金提供およびベンチャー企業との関連に対する見解

企業からの研究資金提供および、自分の研究を進展させ、臨床試験を実施するためにベンチャー企業を設立したり役員を兼ねたりする医師が臨床試験を実施することに関して、賛否およびその理由を尋ねた。

企業からの資金提供に対しては、「好ましくない」3名、「問題ない」3名、「わからない」2名と回答が3等分された。好ましくない理由としては、試験の結果が歪められる可能性や、不当に試験に参加させられる可能性などが選択された。一方問題ないとする理由としては、全員、臨床試験実施には資金が必要であるとする現実的意見を選択していた。ベンチャー企業との関連を有する医師が臨床試験を実施することに関しても、賛否の比率や理由は資金提供とほぼ同じ意見であった。このように企業との関連に関しては参加者の意見が分かれており、参加者に不安の生じることのないよ

う、人権保護および医療倫理の尊重に慎重かつ十分な対応が望まれることが一層明らかになった。

(4) 必要とされる利益相反情報

臨床試験の資金源、特許の帰属先の情報に関して、どのような情報が知りたいか(表3) および説明同意文書においてどのように記載すべきか(表4) という点に関する見解を検討した。企業からの資金提供および医師とベンチャー企業との

表3 知りたい情報(複数回答)

内 容		人数	%
資金源	出所	2	25.0
	額	2	25.0
	公的資金か否か	4	50.0
	その他	0	0.0
	知りたくない 知らない	1 1	12.5 12.5
特許	帰属先	4	50.0
	内容	2	25.0
	利益との関係	0	0.0
	責任医師との関係	1	12.5
	その他	0	0.0
	知りたくない 知らない	2 2	25.0 25.0

表4 記載すべき情報(複数回答)

内 容		人数	%
資金源	資金提供先の名称・金額等詳細に	1	12.5
	金額が条件を超える等、条件を定めて	0	0.0
	国・財団からの資金であればその旨のみ	4	50.0
	「詳しく知りたい場合には主治医に尋ねて」程度	1	12.5
	知らない	1	12.5
	考えたくない・わからない	1	12.5
特許	特許の帰属先・内容に関して詳細に	2	25.0
	帰属先のみ	3	37.5
	内容のみ	0	0.0
	「詳しく知りたい場合には主治医に尋ねて」程度	2	25.0
	知らない	1	12.5
	考えたくない・わからない	0	0.0
企業の資金提供	記載する必要はない	0	0.0
	「情報を知りたい場合は責任医師に尋ねて」程度	3	37.5
	「情報を知りたい場合は患者相談窓口等に尋ねて」程度	4	50.0
	提供先のみ	2	25.0
	資金の金額のみ	0	0.0
	提供先と金額の両方	0	0.0
	その他	0	0.0
ベンチャー企業との関連	記載する必要はない	1	12.5
	「情報を知りたい場合は責任医師に尋ねて」程度	1	12.5
	「情報を知りたい場合は患者相談窓口等に尋ねて」程度	3	37.5
	ベンチャー企業名のみ	0	0.0
	ベンチャー企業との関連のみ	0	0.0
	ベンチャー企業名と関連の両方	4	50.0
その他	0	0.0	

関連性についても、説明同意文書への記載方法について検討した（表4）。

資金源に関しては、半数が公的資金であるか否かの記載が必要であると述べていた。自由記述の中には、民間の製薬会社が実施する場合であれば、ある程度詳細な記述も必要であるが、国などの公的資金であれば、その旨だけでよいという意見も見られた。特許の帰属先に関しては、詳細に記載すべきとする意見がある一方、「詳しく知りたい場合には主治医にお尋ね下さい」程度でよいとする意見もあった。このように少数の対象者間であっても、記載ないし必要と考える情報は異なっており、具体的な記載方法を決定する困難さを示しているといえる。

企業からの資金提供に関しては、情報を知りたい場合には「責任医師に」または「患者相談窓口など」にお尋ね下さい程度でよいとする意見が大多数であり、金額まで記載すべきとする意見は見られなかった。したがって、大部分の参加者たちは、資金提供に関する詳しい情報を説明文書に記載する必要性は感じておらず、情報を知りたい場合の連絡先がわかればよいという傾向が示された。

一方、ベンチャー企業との関連に関しては、「責任医師に尋ねる」ことは1名しか選択されず、第三者である相談窓口等の記載、およびベンチャー企業名と関連の両方を記載すべきという意見が多かった。したがって、臨床試験を実施するために医師自らがベンチャー企業を設立したり役員を兼ねたりすることに対しては、より詳細で積極的な開示を求めていることが明らかになった。

(5) 利益相反に対する東大医科研病院の取り組みとTRCの関与の評価

利益相反に対する東大医科研病院の取り組みと

TRCの関与について具体的観点から評価を求めた（表5）。

TRCの関与による利益相反の不正行為防止は、経済的利益に関しては1名のみが「心配だと思う」と評価していたが、他は「大丈夫」3名、「たぶん大丈夫」4名と回答していた。研究的利益については、「大丈夫」4名、「たぶん大丈夫」4名との回答があり、基本的にはTRCの関与によって、利益相反による不正行為は防止できると全員が評価していることが示された。

具体的取り組みに関しても、「TRCによる医師の説明の立会いと内容確認」、「TRC会議による参加者の心理状況や理解度の確認」、「症例検討会議の開催と他の診療科の医師等による参加の適格性判定」、「モニタリング、監査、効果安全性評価委員会の実施」、「利益相反情報の説明同意文書への記載」のすべてにおいて、いずれもほとんど「有効」ないし「やや有効」との評価を得ていた（表5）。したがって、現段階での東大医科研病院の活動は、倫理遵守という観点から一定の評価を得ているといえる。ただし、「わからない・考えたくない」という回答も見られており、参加者に理解していただくために一層の努力が必要であることも指摘された。

本研究の結果から、東大医科研が2005年に制定した「利益相反に関するガイドライン」における説明文書の記載に関しては、このガイドラインの方針が適切であることが示された。また少数の対象者ではあったが、企業との関連内容によって参加者から求められる説明文書内容が異なる傾向も認められた。今回は少数の協力者を対象に、利益相反に対する意識の傾向を把握するにとどまったが、わが国において、実際のTR参加者から利

表5 利益相反情報の研究参加の意思決定における重要度

内 容	有効		やや有効		あまり有効でない		無効		不明	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
医師の説明立会い・内容確認	4	50.0	2	25.0	0	0.0	0	0.0	2	25.0
心理状況・理解度の確認	3	37.5	3	37.5	1	12.5	0	0.0	1	12.5
症例検討会議の開催	5	62.5	1	12.5	0	0.0	0	0.0	2	25.0
モニタリング・監査	5	62.5	2	25.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5
説明同意文書への記載	4	50.0	2	25.0	0	0.0	0	0.0	2	25.0

益相反に関する見解を尋ねた研究は他に見られず、貴重な示唆が得られたといえよう。今後さらに多数の協力者からの意見を得ることにより、より倫理的な説明文書作成の手がかりになると思われる。

引用文献

Gray,S.W., Hlubocky,F.J., Ratain,M.J., & Daugherty,C.K. (2007). Attitudes Toward Research Participation and Investigator Conflicts of Interest Among Advanced Cancer Patients Participating in Early Phase Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 25(23),3488-3494.

大木桃代・福田直子・小瀧一・長村文孝(2004). トランスレーショナルリサーチにおけるトランスレーショナルリサーチ・コーディネーターの役割と医療倫理遵守の取り組み 臨床薬理,

35(2),111-117.

東京大学利益相反委員会・東京大学医科学研究所利益相反アドバイザー室(2005). 東京大学医科学研究所利益相反ガイドライン

注釈

本研究は平成18-19年度文部科学省科学研究費補助金（基盤研究(C)1課題番号18612002）（研究代表者：長村文孝）の助成を受けた。

本研究の一部は日本心理学会第68回大会（2008）および日本健康心理学会第21回大会（2008）において発表された。

[要旨]

少数のがんTR参加者を対象として、利益相反の問題が、がんTR参加者の意思決定に及ぼす影響を検討するための予備的研究を行った。その結果、以下の傾向が示された。(1)TR参加者は金銭的利益よりも学術臨床的利益を気にしている。(2)利益相反の情報はTR参加における意思決定にはほとんど影響していない。(3)利益相反情報に関する具体的な記載方法は個人によって希望が異なる。(4)企業との関連については、見解が分かれる。(5)利益相反に対する東大医科研病院の取り組みは、トランスレーショナルリサーチ・コーディネーター（TRC）活動を含め、倫理遵守という観点から一定の評価を得ている。
