

|              |                                                                                                                                             |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 国内大学の臨床試験に係る利益相反マネジメントの現状                                                                                                                   |
| Author(s)    | 早乙女, 周子; 吉田, 憲司; 寺西, 豊                                                                                                                      |
| Citation     | 年次学術大会講演要旨集, 24: 349-352                                                                                                                    |
| Issue Date   | 2009-10-24                                                                                                                                  |
| Type         | Conference Paper                                                                                                                            |
| Text version | publisher                                                                                                                                   |
| URL          | <a href="http://hdl.handle.net/10119/8645">http://hdl.handle.net/10119/8645</a>                                                             |
| Rights       | 本著作物は研究・技術計画学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Science Policy and Research Management. |
| Description  | 一般講演要旨                                                                                                                                      |

## 国内大学の臨床試験に係る利益相反マネジメントの現状

○早乙女 周子, 吉田 憲司, 寺西 豊 (京都大学)

## I. 背景と目的

1990年代から大学で生まれた研究成果の移転を促進する「大学等技術移転促進法 (TL0 法)」や、日本版バイ・ドール法と言われる「産業活力再生特別措置法」の策定等により、我が国における産学官連携が推進されるようになった。これに伴い大学教職員が営利機関との共同研究及び委託研究等の産学官連携活動を行うことによる利益相反の問題が生じるようになった。本稿において利益相反とは「教職員又は大学が産学官連携活動に伴って得る利益（実施料収入、兼業報酬、未公開株式等）と、教育・研究という大学における責任が衝突・相反している状況」<sup>\*1, 1)</sup>のことである。一方、2003年7月の薬事法改正に伴い医師主導の臨床研究が実施できる環境が整い、橋渡し研究等の大学における臨床試験がより多く計画・実施されようとしている。臨床研究に係る利益相反マネジメントは、患者の生命に関わるとともに、研究者自らが考案した治療法を商業化するベンチャー企業の事業に関わることが多いという特性があることから、通常の利益相反マネジメントシステムに加えて、さらに厳格な対応策をとることも考えられる<sup>2)</sup>とされている。産学連携活動で先行する米国において、利益相反が臨床試験の遂行及び患者の安全に悪影響を及ぼした事例として、1999年のゲルシンガー事件が有名である。また我が国においても2004年に臨床研究に係る研究者が治療薬を開発中の企業の未公開株を保有していたことが報道される等、臨床試験に係る利益相反の問題が度々生じている。このことから、臨床試験に係る利益相反マネジメントのルール策定のための基本的な指針、情報を提供することを目的に、2006年に文部科学省の臨床研究の倫理と利益相反に関する検討班によって「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン（以下「ガイドライン」という。）」<sup>2)</sup>が策定された。このガイドラインでは、臨床研究に係る利益相反マネジメントルールの必要性及びルールに記載すべき内容について説明されている。しかし平成20年度における文部科学省の調査<sup>3)</sup>によると、国内大学の一般的な利益相反ポリシーの策定率は51.4%、臨床研究の利益相反ポリシーの策定率は33.1%となっており、知的財産ポリシー等に比べて策定率は低い状態となっている。

今後産学連携活動を促進しつつ大学において臨床研究を行っていくためには、実施機関において臨床研究に対応した利益相反マネジメントシステムを整備しなければならない。そこで本研究では現在の国内大学における臨床研究に係る利益相反マネジメントのルールが十分な基準を満たしているかどうかを検証することを目的として、各大学の臨床研究に係る利益相反ポリシー及び規程の整備状況を調査することとした。更に現在策定されている規程の内容がどの程度ガイドラインに即しているかを比較、検討することとした。

## II. 方法

本研究では大学付属病院を有する総合大学 54 大学及び単科医科大学 25 大学を併せた 79 大学を調査対象とした。

総合大学については、産学連携活動一般の利益相反マネジメントに関する資料として、全学を対象とした利益相反ポリシー（以下「全学ポリシー」という）、利益相反マネジメント規程（以下「全学規程」という）、利益相反自己申告書（以下「全学自己申告書」という）を収集した。更に臨床研究に係る利益相反マネジメントに関する資料として、臨床研究又は医学研究に係る利益相反ポリシー（以下「臨床ポリシー」という）、利益相反マネジメント規程（以下「臨床規程」という）、利益相反自己申告書（以下「臨床自己申告書」という）を収集した。単科医科大学については、利益相反ポリシー（以下「単科ポリシー」という）、利益相反マネジメント規程（以下「単科規程」という）及び自己申告書（以下「単

\*1 なお責務相反を含む広義の利益相反という概念もある。

科自己申告書」という)を収集した。なお単科医科大学のポリシー及び規程に関して、総合大学の様に全学と臨床研究の2種類が策定されている大学はなかった。利益相反ポリシーとは利益相反マネジメントに関する大学としての基本的な方針を記載したものであり、名称にポリシーと記載のあるものを収集した。利益相反マネジメント規程とは利益相反マネジメントの具体的な方法を記載したものであり、その名称は規程の他、規則、要綱、要項、ガイドライン、指針、内規と記載されているものもあった。また「自己申告書」とは個々の教職員が産学連携活動の状況や利害関係を持つ企業の株式の保有等、利益相反に関する情報を大学に開示する際に用いられる申告書である。各資料は2008年の8月から12月までの間、各大学のホームページ又は知的財産部を中心とした産学連携活動を担う組織へメール及び電話による問い合わせにより収集した。

まず利益相反ポリシーと利益相反マネジメント規程の策定状況及びインターネット上での公開状況を調査した。次に具体的なマネジメントルールを検討するため、利益相反マネジメント規程の記載内容について、ガイドラインで記載すべきとされている項目の中から①審査組織、②自己申告書の提出時期及び提出対象者、③情報公開に関する項目について比較、検討した。自己申告書の記載内容については、経済的利益の申告基準に関する項目を比較、検討した。

### III. 結果

#### 1. 利益相反ポリシー及び利益相反マネジメント規程の策定状況の調査結果

全学ポリシーが策定済の総合大学は37大学(69%)であった。しかしその中で8大学(15%)は策定済にも関わらずインターネット上に公開されていなかった。全学規程が策定済の大学は20大学(37%)であったが、その中の4大学(7%)は策定済にも関わらず非公開であった。なお全学ポリシー、全学規程の両方が未策定の大学は10大学(19%)であった。

臨床ポリシーについては策定済の総合大学は10大学(19%)であったが、そのうち4大学(7%)はインターネット上に公開されていなかった。臨床規程については策定済の大学は14大学(26%)であったが、そのうち5大学(9%)は非公開としていた。なお臨床ポリシー、臨床規程の両方が未策定の大学は23大学(43%)であり、半数近い総合大学で臨床研究に特化した利益相反マネジメントシステムは構築されていなかった。なお4種のポリシー及び規程が全く無い総合大学は9大学(17%)あった。

単科ポリシーが策定済の単科医科大学は7大学(28%)であったが、その中の1大学(4%)はポリシーをインターネット上に公開されていなかった。単科規程が策定済の大学は5大学(20%)であり、これらは全てインターネット上に公開されていた。なお単科ポリシー、単科規程の両方が未策定の大学は8大学(32%)であった。

#### 2. 利益相反マネジメント規程における記載内容の比較結果

次に入手できた利益相反マネジメント規程(全学規程19大学、臨床規程13大学及び単科規程5大学)に記載されている内容に関しての調査結果について述べる。なお全学規程と臨床規程の両方を入手できた総合大学は9大学ある。

##### ①審査組織

利益相反マネジメントにおける審査組織とは、自己申告書の審査、審査結果に係る是正措置及びその他利益相反防止等に関する必要な事項を審議する利益相反委員会等の組織のことである。ガイドラインでは審査組織を設置すべきとした上で「臨床研究の際に、既に倫理委員会等の組織が関与しているためそれらの組織を活用することも考えられるが、自己申告書内容の特殊性や個人情報保護等を考慮すると、倫理委員会と独立した臨床研究利益相反委員会を設置し、利益相反に係る評価結果を倫理委員会へ報告し、最終判断を求めることが望ましい」としている。今回の調査では入手できた全ての利益相反マネジメント規程において審査組織に関する記載があった。全学規程では利益相反委員会が審査組織となっていた大学は18大学、委員会ではなく知的財産部で審査をしている大学が1大学あった。臨床規程では臨床研究に特化した利益相反委員会(臨床研究利益相反委員会)を設置しているものが最も多く9大学あった。全学規程で規定された全学の利益相反委員会が審査をしている大学は2大学、倫理委員会が審査をしている大学は2大学あった。また単科規程では、利益相反委員会と臨床研究利益相反委員会の両方で審査をしている大学が1大学、利益相反委員会が審査している大学が3大学、知的財産部が審査をしている大学は1大学であった。

## ②自己申告書の提出時期及び提出対象者

次に自己申告書の提出時期について述べる。ガイドラインでは「臨床研究の実施を計画する研究者は研究実施時に自己申告書を提出し、また当該研究が継続している期間においては決められた時期に、研究期間中に新たな利益相反状態が当該研究者に発生した場合は一定期限内に報告させるべきである」としている。すなわち臨床研究においては定期的な申告の他に研究開始時及び経済的利益の変更時に申告する必要がある。今回の調査結果では、全学規程及び単科規程では申告時期の記載がある場合でも定期的な時期又は審査組織が要求した時の申告のみで、研究開始時及び経済的利益等の変更時に申告させる大学はなかった。一方臨床規程では研究の開始時に申告させる大学が 12 大学、研究継続中の場合等に定期的に申告させる大学が 9 大学、経済的利益の変更時に申告させる大学が 8 大学であった。ガイドラインが要求している 3 つ全ての時期に提出させるとしている大学は 7 大学であった。またガイドラインは「臨床研究を実施する際には研究者全員が自己申告書を提出すべきである」としているが、研究開始時に自己申告書を提出させるとしている 12 大学の中で、全ての臨床研究実施者に提出を求めている大学が 9 大学あったものの、残る 3 大学は責任医師等の研究責任者のみの提出としていた。

## ③情報公開（情報公開請求に対する対応、被験者への情報公開）

次に利益相反に関する学外からの調査要求等に対する説明内容及び被験者への情報公開について述べる。学外への情報公開に関して、ガイドラインでは「公開の請求があれば情報を提供すべき」としている。今回の調査結果より、学外からの調査要求等に対する説明内容に関して記載が無い大学が多く、全学規程では 11 大学、臨床規程では 12 大学、単科規程では 3 大学において記載がなかった。また情報公開請求に関する記載があっても公開内容は「委員会が許可した教職員に関する情報」等、具体性に欠ける内容となっていた。なお、この項目を記載している大学は全て個人情報の保護に留意した上で情報公開、説明等を行う旨の記載があった。

被験者への利益相反情報の説明に関して、ガイドラインでは「当該臨床研究に参加する被験者からの要求があれば開示されるべきである」としている。今回の調査結果では、全学規程では被験者への利益相反情報の説明に関して記載のあるものはなかった。医科系の規程においても記載は少なく、記載があったのは臨床規程で 4 大学、単科規程で 1 大学であった。それらの内容は、インフォームド・コンセントに関して、被験者に利益相反状態を説明すべき旨が記載されたものが 4 大学（臨床規程 3 大学、単科規程 1 大学）、被験者からの要求があった際に情報開示をする旨が記載されたものが 1 大学（臨床規程）であった。

## 3.自己申告書における記載内容の比較結果

次に入手できた自己申告書（全学自己申告書 6 大学、臨床自己申告書 8 大学、単科自己申告書 2 大学）を対象として経済的利益の申告基準について調査した。ガイドラインでは「自己申告書には金銭収入、公開／未公開株の具体的内容を含むべきである」としている。ほとんどの自己申告書でガイドラインにあるように経済的利益の申告基準に関する具体的な記載があることが分かった。金銭収入に関して最も多かった基準は、全学、臨床、単科自己申告書ともに「1 企業あたり 100 万円以上」であった。公開株の取得に関して最も多い基準は、全学自己申告書では「5%以上」で 4 大学であった。一方、臨床自己申告書、単科自己申告書では「数量を問わず」に申告させるという基準が最も多く、それぞれ 5 大学、2 大学であった。未公開株に関して最も多い基準は全学、臨床、単科自己申告書ともに「数量を問わず」であり、公開株より厳しい基準が設けられていた。

## IV. 考察

臨床研究における利益相反マネジメントは、実際に起こった事件からも分かるように、試験の科学的客観性及び被験者の安全を守るために必要である。しかし今回の医学部を有する 79 大学を対象とした調査結果から、全学の利益相反マネジメント規程が策定されていない大学は、総合大学で 16 大学、単科医科大学で 11 大学あった。米国では NIH 研究資金受領上位 100 大学の約 90%が利益相反ポリシー<sup>\*2</sup>を策定しており<sup>4)</sup>、医学部を有する国内大学では一般的な利益相反マネジメントですら整備が進んでいないことが明らかとなった。更に臨床研究に特化した規程（臨床規程）を策定していない総合大学は、

<sup>\*2</sup> 米国の利益相反ポリシーは、日本の大学の利益相反ポリシーと利益相反規程を併せた内容となっており、利益相反状況の開示対象等について具体的に記載されている。

54 大学中 24 大学あった。また、単科医科大学における規程（単科規程）を策定していない大学が 25 大学中 11 大学もあったことから、臨床研究に対応した利益相反マネジメントの整備は全学に対するものより更に遅れていることが明らかとなった。また各種ポリシー、規程を策定済にも関わらずインターネット上で公開していない大学も少なくなかった。「利益相反への取組の透明性を示すために、各機関はルールを公開すべき」<sup>1) 2)</sup>とされており、大学の利益相反マネジメントに関する国民の理解を得るためにも、ルールを積極的に公開していくことが望ましいと考える。

次にガイドラインが要求している基準を策定された規程が満たしているかどうか確認するため、入手できた臨床規程、単科規程及び臨床自己申告書、単科自己申告書の内容について検討した。ガイドラインの基準と比較すると、審査組織、経済的利益の申告基準の項目に関しては概ね問題はなかった。しかし情報公開請求に対する対応に関しては、ガイドラインが要求している内容を満たしていない規程が多かった。すなわち学外からの調査要求等に対する説明に関して記載が無い大学が臨床規程、単科規程でそれぞれ 12 大学、3 大学もあった。また記載がある規程においても、その内容は具体性を欠いていた。また被験者への利益相反情報の説明に関しては、ガイドラインのみならずヒトを対象とする医学研究の倫理的原則であるヘルシンキ宣言<sup>5)</sup>においても重視されているにも関わらず、記載がある大学は臨床規程では 4 大学、単科規程では 1 大学のみであった。よってそれ以外の大学ではインフォームド・コンセントにおいて利益相反に関する情報開示が適切に行われていない可能性があると考えられる。これまで起こった臨床試験における利益相反の事件からも明らかのように、事前に利益相反に関して十分に説明を受けなかった被験者はその後利益相反状態が明らかになった場合、臨床研究を行った大学及び研究者に対して不信感を抱くであろう。ただし情報公開請求への対応や、被験者への情報開示については、学内の情報公開規程や倫理委員会規程等によって対応できる可能性があり、今回の調査研究ではこれらについては未調査であるため今後の調査が必要である。しかし利益相反の問題はアピアランスの視点も重要であり、情報を積極的に公開していないと思われるだけでも問題となりうる。したがって情報公開請求に対応する説明内容や、被験者への情報開示の項目を規程に記載するのが望ましいと考える。

次に、総合大学において全学の利益相反ポリシー／規程の他に臨床研究に特化した利益相反ポリシー／規程の策定が必要かどうかについて考察する。本調査結果では、全学規程と臨床規程において審査組織、自己申告書の提出時期に関する項目の内容に違いが見られた。審査組織に関しては、臨床規程において臨床研究に特化した利益相反委員会を設置している大学が多かった。臨床研究実施の審査を行う倫理委員会と連携を取る必要があることが、臨床研究に特化した利益相反委員会を設置した理由の一つであろう。また自己申告書の提出時期に関しては、臨床規程において定期的な時期だけでなく研究開始時や経済的利益等の変更時にも自己申告書を提出させる大学が多かった。ヘルシンキ宣言にも記載されている通り、臨床研究においては被験者に対して利益相反に関する十分な説明をしなければならないため、臨床規程では研究開始時及び経済的利益の変更時にも自己申告書を提出させているのであろう。この理由として、現在の全学規程では、十分に臨床研究に係る利益相反マネジメントを行うことができないと考えられる。よって、総合大学においては臨床研究に特化した規程を策定すべきであると考えられる。

## 謝辞

本研究において数多くの有用な助言をいただきました京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻知的財産経営学分野の皆様、利益相反に関する資料をご提供いただきました各大学の担当者の皆様に感謝申し上げます。

## 参考論文

- 1) 科学技術・学術審議会・技術・研究基盤部会・産学官連携推進委員会・利益相反ワーキング・グループ、「利益相反ワーキング・グループ報告書」（2002）
- 2) 臨床研究の倫理と利益相反に関する検討班、「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」（2006）
- 3) 文部科学省、「平成 20 年度 大学等における産学連携等実施状況について」（2009）
- 4) Cho M. K, Shohara R., Schissel A., Rennie M. D. Policies on Faculty Conflicts of Interest at US Universities. *JAMA* 2000 ; 284 : 2203-2208
- 5) World Medical Association, WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects