

シンポジウム 3 ● アカデミアにおける COI と契約

1 研究者主導の臨床研究における利益相反の管理：
東大病院での取組を通じて

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター
荒川 義弘

1 東京大学医学部附属病院における取組

1) 自主臨床試験の実施計画書等作成の指導

東京大学医学部附属病院（東大病院）では、2006 年に自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の指針・手順書・手引きなどを作成している（表 1）。これらは、ICH-GCP を準用したものである。ただ、品質管理に関しては試験の位置づけに合わせて任意としている。実施する場合には、臨床研究支援センターで必ず申請前にコンサルテーションを受けていただくことにしている（図 1）。また、利益相反自己申告書（表 2）も 2006 年から提出していただいている。さらに、教育・研修活動として、東大研究倫理セミナーを 2003 年から年 3 回開催している。2014 年 7 月 2 日の倫理セミナーでは、信頼性確保および利益相反管理に重点を置いた。2013 年の受講者数は 1624 人であった。

倫理セミナーでは、品質管理について表 3 のようなワンポイントアドバイスを行っている。「被験者登録」、「データ管理」、「モニタリング」などの具体的なやり方を示している。また、大学病院臨床試験アライアンスに加盟の 8 大学は無料で使える被験者登録・割付・データ収集システム（臨床研究支援システム「UHCT ACRess」）の利用を勧めている。また、「臨床研究支援センター中央管理ユニット」とは、品質管理の支援を行っている部署で、受益者負担で相談に応じている。

表 1 東京大学医学部附属病院の自主臨床試験の指針・手順書・手引き

- | |
|---|
| 1) 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の指針
(2013 年 4 月改訂), 50 条, 14 ページ |
| 2) 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の手順書
(2013 年 4 月改訂), 14 ページ |
| 3) 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き
(2011 年 4 月改訂), 15 ページ |
| 4) 自主臨床試験等の同意説明文書作成の手引き
(2011 年 4 月改訂), 18 項目, 12 ページ |

ICH-GCP を準用するかたちで、平成 14 年度（2006 年度）に策定、公開。品質管理については試験の位置づけに合わせて任意とした。

東大病院臨床研究支援センターのホームページに掲載
(<http://www.cresc.h.u-tokyo.ac.jp/site/doctors/index.html>)

臨床研究支援システム (UHCT ACRess) の説明をすると、最大のメリットは自分たちでシステムのカスタム化ができるということである（表 4）。

2) 全教職員に対する e-learning

東大病院では、降圧薬の臨床試験事案の報道を受け、従来の倫理セミナーだけでは不十分と考え、臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する e-learning を急遽開始した。2 つに分け、全教職員約 4400 人を対象にした Step 1 では利益相反の管理について、教員および関係部署職員を対象にした Step 2 では信頼性確保の方法について、講習を行った。

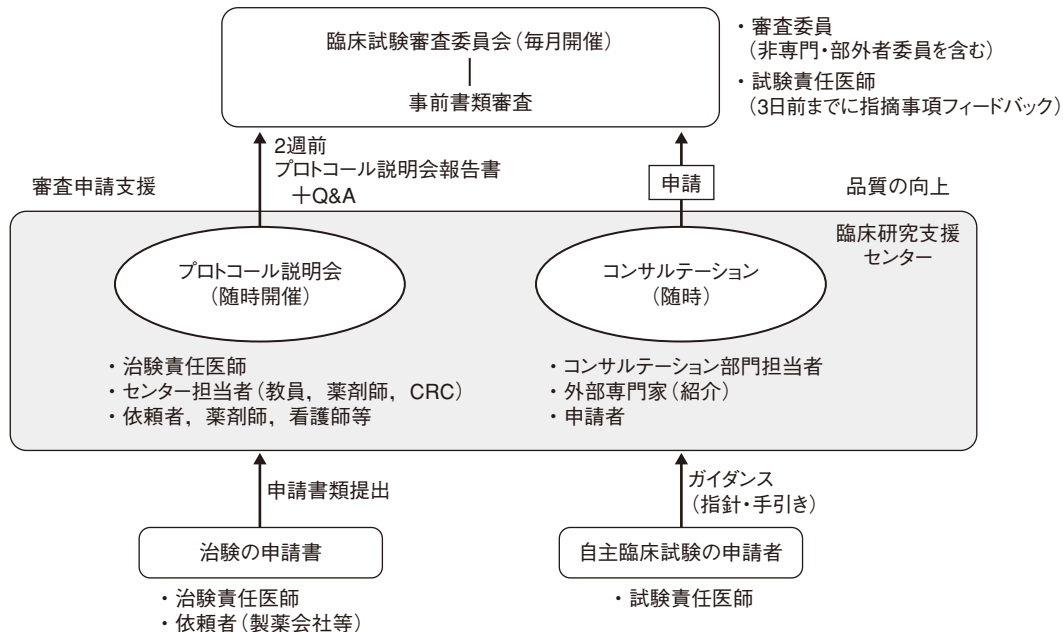


図 1 臨床試験審査委員会への申請手順

表 2 東京大学大学院医学系研究科・医学部および医学部附属病院における利益相反自己申告書の提出 (2006 年 1 月運用開始) (※)

臨床研究に関わる「利益相反自己申告書」の提出の範囲

- ・ 治験等の受託・共同研究は責任・分担医師 (研究者) 全員が提出。
- ・ それ以外の自主臨床研究は責任医師/申請者のみ提出
- ・ 厚生労働科学研究費申請に係わる研究である場合は, すべての臨床研究の責任・分担医師 (研究者) 全員が提出。

※現在は, すべての研究に対し, 責任医師・分担医師全員が提出することを求めている。

2014 年 2 月 18 日に開始し, 3 月 14 日現在 91.5% が受講している。

Step 1 を例に示すと, 不祥事を報道した新聞記事をもとに, 奨学寄附金とその研究に支払われた際の問題点を提示し, 次のような Q & A で解説を行った。

1) 自社製品に対する臨床研究に奨学寄附金を企業が支払うことについて, 何が問題?

①寄付: 使途の特定が曖昧なため, 自社製品に対する取引誘引とみなされる可能性がある。

②寄付による研究助成: 業界の公正競争規約では「自社製品を指定することは, 寄付金が研究の対価と誤解を受けるので避けるべき」とあり, (寄付金の性

表 3 品質管理に関するワンポイントアドバイス (東大研究倫理セミナーの配布資料から)

- ・ 被験者登録: 登録台帳を作成し第三者が管理する。
- ・ データ管理: 臨床評価する研究者とデータ管理者を分け, データの改ざんを防止する。
- ・ モニタリング: 原データの直接閲覧のほか, 適切な場合は中央モニタリングでも可能である。
- ・ 試験薬の管理: 研究費で購入したものは臨床研究支援センターに管理の依頼をする。
- ・ 記録の保存とトレーサビリティ: 原資料 (生データ) を保存し, その結論がどのデータに基づくかを明らかにできるようにする。
- ・ 臨床研究支援システム (ACReSS) の利用: 東京大学医学部附属病院にて無料で使用可能な Web ベースの登録・割付・データ収集システム, log 管理もされている。
- ・ 臨床研究支援センター中央管理ユニットへの支援依頼: 原則受益者負担にて相談に応じている (開発型は優遇処置がある)。

格上適切でないとして,) 2012 年に禁止されている。

2) 社員の身分を隠していたことと, 社員が関与することがなぜ問題?

①製薬企業等の社員が研究に関与することは, 研究になんらかのバイアスが誘導されているとみなされる。そのため, 研究者の利益相反状態の開示が倫理指針や学会, 投稿論文等では求められている。

表 4 大学病院臨床試験アライアンス 臨床研究支援システム (UHCT ACRess) の特徴

- ・草の根の臨床研究の支援 (登録・割付, データ収集, 進捗管理, 品質管理)。
- ・医師主導の治験にも使用可能。
- ・システムのカスタム化が容易 (研究者による各種設定)。試用データベースも用意され, 設定の確認や教育研修用に演習が可能。
- ・Web ベースで症例登録・割付, データ収集。
- ・アクセス権限に合わせた画面構成。
- ・来院スケジュールをカレンダー上で自動的に展開。
- ・進捗管理機能 (症例登録/症例報告/データ固定状況の確認)。
- ・内蔵メール機能による query やリマインダーメールの送付。
- ・文書管理。
- ・ログ管理, バックアップ (サーバーは病院のサーバー室)。
- ・ER/ES 指針, CDISC 対応仕様。

富士通アドバンスドエンジニアリング(株)と共同開発し, 実用化。大学病院臨床試験アライアンス加盟大学の研究者は無償で利用可 (2011 年運用開始)

医学雑誌編集者国際委員会 (ICMJE) の統一規定では, 研究資金提供者の研究への関わりを (具体的に) 記載することとしている。

②特に営業社員が関与することは, 実施計画や統計解析, 研究報告などで自社製品に有利になるように組まれるなど, 利益誘導のインセンティブが強く働いているとみなされるので, 避けること。

3) データ操作をなぜ防げなかったのか?

次の 3 つの要因が考えられる。

①研究者の臨床研究の方法論に関する知識不足。

②臨床研究の専門家の関与・支援がなかった。

③監視するシステムがなかった。

実際の e-learning では, 具体的な対処法まで説明しているが, ここでは省略する。

研究者を守るために重要なプロセスとして, 企業からの研究資金で臨床研究を実施する場合をまとめると, 次の 4 つが柱となる。

①受託研究契約による資金受領と適切な資金管理。

②利益相反に配慮した実施体制 (企業とは独立した実施体制, グループによるデータ管理)。

③利益相反の開示 (実施計画書, 説明文書, 結果

の公表時)。

④利益相反委員会への自己申告と倫理委員会による審査。

Step 2 では, GCP と「臨床研究に関する倫理指針の違い」から始まり, 科学性, 倫理性, 信頼性に関する項目をあげ, 具体的にどういふことをすべきかを示し, データ管理とモニタリングについて, 実際の意味をきちんと提示している。

2 東大病院臨床研究支援センター中央管理ユニットの取組

東大病院では, 実際に臨床研究を行う研究者への支援のため, 2010 年に中央管理ユニットを設立した。中央管理ユニットによる支援の流れを図 2 に示す。私たちと研究者のあいだでまず企画立案し, それから, 特に利益相反に配慮し, 外部委員を入れたプロトコル検討委員会, 財務委員会などで検討する。その後, 東大の臨床試験審査委員会 (IRB) で承認を得たあと, 他施設に依頼するというかたちで, 実施主体が東大病院であることを明らかにしている。企業や公的団体からの資金の受入れ体制も同様に規定している。

実際, アカデミア主導型受託研究契約というかたちで企業から研究資金を受入れ, さらに 46 施設との契約のもとで, 東大病院から各施設に資金を提供するという臨床試験も進行している。実施主体は病院または研究者という場合もあるが, 基本的に病院である。受託研究という形式をとるため, 研究の特定, 研究資金の用途の特定も行い, なんらかの形式上の見返りを設定する必要がある場合もあるが, そのような場合でも独立性, 中立性を損なわないことが条件になっている。データは当然, 研究者に帰属している。

アカデミア主導型の受託研究契約に関するメリット, デメリットを表 5 に示す。メリットとしては, 双方の立場を明確化でき, 実施主体は大学であること, 資金提供者とは独立して実施すること, データや成果の帰属などに関して明示されている。経費算定に基づく適正金額および資金の管理, 適正かつ確実な試験の実施を行い, 必要に応じマイルストーン契約の分割納入も受け付けている。進捗等の報告もきちんと行われる。デメリットとしては, 受託研究

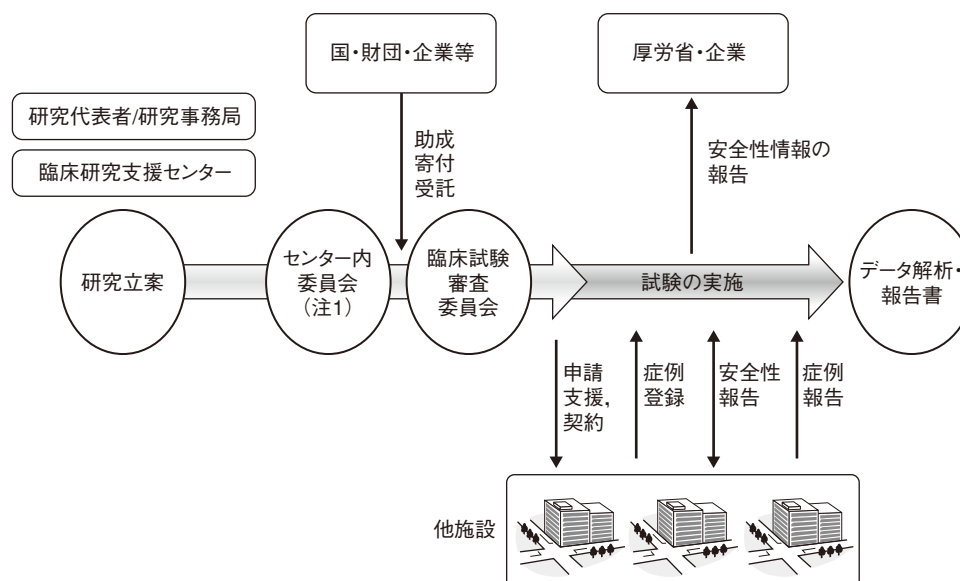


図 2 中央管理ユニットで支援する多施設共同臨床試験の流れ——アカデミア主導の臨床試験による信頼性の確保

注 1: センター内にはプロジェクトの採否（支援の可否）とプロトコルの内容を検討するプロトコル検討委員会、および研究経費の妥当性を検討する財務委員会を設置している。各委員会には外部委員も参加し、利益相反にも配慮している。

表 5 (アカデミア主導型) 受託研究契約による資金導入のメリット・デメリット

■メリット（＝契約書の記載内容） - 双方の立場の明確化： 実施主体、資金提供者とは独立して実施すること、データや成果の帰属先、発表の権利・手順等を記載 - 適正な経費算定（説明可能性）および資金管理（変動時への対応も可能となる） - 適正かつ確実な試験の実施：（企業側のメリット） 倫理指針や法令遵守 必要であればマイルストーンに基づく分割納入 - 報告事項（安全性、進捗、成果）等責務の明確化：（企業側のメリット） ■デメリット - 期間・用途の制限：人材の安定雇用や弾力的運用に支障 →料金収入化による運用を検討中

契約で受領した資金は、大学側の都合であるが、期間や用途が制限されてしまうので、人件費等に当てることが安定雇用の面で困難であることがあげられる。

企業から研究資金を受領する場合の利益相反管理を表 6 にまとめた。表 7 は、資金提供者側の利益相反管理についての提言である。現在、メディカルサ

表 6 企業から研究資金の導入における利益相反管理（まとめ）

- 利益相反に配慮した実施体制（企業から独立して実施。グループによる品質管理） - 利益相反開示（プロトコル、説明文書、公表時） - 利益相反委員会および倫理委員会への申告 - 受託研究契約（説明可能性のある契約額）、適切な資金管理

表 7 資金・試験薬提供者への提言（資金提供者側の利益相反管理）

- 営業部門からの窓口の分離（メディカルサイエンス部門等） - 研究資金助成ポリシー（基準）の策定 企業の利益よりもエビデンス形成における社会的責任を重視。ネガティブデータも公表。 - 外部評価委員に加えた委員会（社内 IRB 等）にて検討 （必要に応じて）公正取引協議会に諮る
--

イエンスやメディカルアフェアーズなどに、名称が変更されたが、営業出身の方が担当するなど、実態は変わっていない会社もいまだ見受けられる。さらに、研究資金助成ポリシーを策定する、外部評価委

員を加えた社内 IRB 的なことをきちんと実施する、公正取引協議会を随時利用するなど、検討していたきたいと考えている。

【利益相反の開示（個人および組織）】

- ・荒川個人には開示すべき利益相反はない。
- ・東大病院が契約し、東大病院臨床研究支援センターが実施を支援する企業主導の治験は新規治験で年間約 50 件ある（平成 25 年度 62 件）。

- ・東大病院が契約をもとに企業から資金または試験薬の提供を受け、臨床研究支援センターが支援して実施中の医師主導の臨床試験には、以下のものがある（医師主導の臨床試験名/提供物/提供元）。

Phoenix/試験薬（提供契約）/日本化薬，沢井製薬

Ariskiren/研究資金（受託契約）/ノバルティスファーマ

CHAT-Study/研究資金（受託契約）/帝人ファーマ

P0CY1/試験薬（提供契約）/日本化薬，沢井製薬