

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23613002

研究課題名(和文) 橋渡し研究被験者の理解度・心理状況の解析に基づく説明文書作成ルールの策定

研究課題名(英文) Determination of the method for Informed Consent Form preparation based on understanding and mental status of patients in Translational Research

研究代表者

長村 文孝 (Nagamura, Fumitaka)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：90282491

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円、(間接経費) 660,000円

研究成果の概要(和文)：臨床試験の被験者への説明事項は、利益相反、研究資金源、知的財産権の帰属先等増えている。基礎研究の成果を臨床試験に導入する橋渡し研究では、実際の対象は他に確立された治療法がない状況の患者で、多くは生命予後やQuality of Lifeが脅かされている。このような状況では、被験者の理解度や心理状況に応じた説明同意文書の作成が重要である。

被験者の心理状態あるいは理解状況をの調査票を基に傾向を解析し、文献等の報告との整合性を確認した。これを基に説明文書の作成時および口頭での説明の注意点を記載した雛形を作成した。これにより、より実行性のあるインフォームドコンセントの取得ができると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The required content of Informed Consent Form (ICF) on clinical trial has been increased, such as information on Conflict of Interest, source of research money, and anticipated belongingness of Intellectual Property. Patients on Translational Research, which applies the results of basic research for medical applications, are with life-threatening diseases and under status of non-existing standard therapy, and their anticipated life is limited and Quality of Life is deteriorated. Under such circumstances, to provide the ICF considered patients' understandings and mental status is important. We analysed the reports from clinical psychologist on participants' mental status and understandings. From the result, we made the sample ICF including the points of making ICF and considering points of explanations to patients. This sample will enable investigators to obtain appropriate IC from patients.

研究分野：生命倫理

科研費の分科・細目：生命倫理学

キーワード：橋渡し研究 被験者 説明同意文書 心理状況 理解度

## 1. 研究開始当初の背景

人間を対象とし、医薬品の投与あるいは医療機器の使用等の介入行為を行う臨床試験においては、被験者への十分な情報提供と説明、及びそれらの理解による自発的な同意、すなわちインフォームド・コンセント (IC) が必須である。その必要性和内容に関してはヘルシンキ宣言を憲法的存在とし、治験においては「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」が、遺伝子治療においては「遺伝子治療臨床研究に関する指針」が、ヒト幹細胞臨床試験は「ヒト幹細胞臨床研究に関する指針」が、その他の臨床試験は「臨床研究に関する倫理指針」が説明すべき事項、ICの手続きを詳細に定めているが、説明すべき事項については若干の差異がある。一方、説明すべき内容は、研究の資金源、利益相反、知的財産権の帰属等、増加傾向にあり、被験者にとっては理解すべき内容が増え、理解するのに困難を感じることもあるとの意見も実際に医療者に寄せられている。また、研究代表者の過去の研究では、被験者の半数は金銭的利益相反には関心は無く、必要に感じたら責任医師に問えば十分であると考えており、研究の資金源も公的資金であれば詳細な説明は不要と考えており、記載内容と被験者が求める情報と乖離が生じていることを明らかにしている (大木、長村。人間科学研究 30:115, 2008)。また、記載の順番は該当する法規・指針の提示している順番であることが多く、被験者に説明してはいるものの、実際には理解の得られていない説明はむしろ倫理的ではなく、被験者保護とは言えない。

## 2. 研究の目的

被験者への説明に関して困難が伴うのは、他に標準療法の無い段階であり、生存・QOL に直接影響のある患者を対象とした

早期試験である。アカデミア発の橋渡し研究 (「トランスレーショナル・リサーチ: TR」あるいは「探索型臨床研究」) 推進の重要性は言うまでもないが、被験者保護と倫理的施行は最大の遵守事項である。TR では、遺伝子治療、細胞療法、免疫療法、再生療法等の新しい概念の治療法が多く、被験者はそれ故に治療に対して過剰に期待する傾向にある。このような TR と類似しているのは悪性腫瘍を対象とした抗がん剤の第一相試験である。対象は他に生存期間を延長するか QOL を向上する標準療法の無い段階の患者である。この段階では第一相試験での臨床的有用性は通常期待できず、説明文書には「有効性は不明である」旨が記載されている。Daugherty らは抗がん剤第一相試験の 85% の被験者は臨床的な利益を得られることを期待していると報告し (J Clin Oncol 13:1062, 1995)、Cohen らは抗がん剤第一相試験被験者の 87% は治癒の可能性があると信じていると報告している (Cancer 91:1949, 2001)。このような過剰期待は当院の TR の被験者も示しており、国を問わず普遍的な患者の心理と考えられる。しかし、この過剰期待は、一方で臨床経過が悪化した場合には怒りや絶望となり、臨床試験あるいは医療者への不信に繋がる恐れがある (大木 人間科学研究 26:127, 2004)。これの対策として東京大学医科学研究所附属病院では外部より臨床心理士を招聘し候補の患者と面談し、理解度・心理状況に関する項目を評価することで、医療者の被験者への対応に役立ててきた。この報告書は TR の被験者 80 例について蓄積しており、全ての被験者ががん免疫療法か細胞療法、もしくは再生療法の被験者であり、この症例数は全国でも有数といえ、貴重な資料である。それに加え、専門医療職の視線ではない、患者にも判りやすい説明文書の作成を目指してコーディネーターが素人

の視点から医師の作成した説明文書を共通の基準を基に添削・運用してきた。しかし、当院を始め、本邦では被験者が本当に理解し得ていたのかについては被験者の心理状況・理解度および身体的特性、説明文書の記載内容・方法、原病の状況の経時的変化との関連性の研究あるいはそれを基にした説明文書の作成手法とその評価については確固たる成果が示されていない。

本研究では、特に TR における説明文書の理解に及ぼす因子とその影響度を科学的に検討し、それを基にした説明文書の作成のためのテンプレート及び作成要領の作成と広く使用することができるように公開することを目的とする。

### 3. 研究の方法

東京大学医科学研究所附属病院では、「2 研究の目的」で述べたように、臨床心理士による被験者の心理状態・理解度について評価表が存在している(大木 人間科学研究 26:127, 2004)。この評価表は知的側面、意思的側面、性格的側面、情緒状態の 13 項目を 5 段階で評価し、さらにコメントを記載している。また、コーピングスタイル、本 TR への理解、家族関係、医療者に対する態度、全体的コメントに関しては記述として構成されている。また、TRC による面談、報告を重視しており、心理状態や注目すべき発現に関しては記録を保存している。2004 年 10 月から 2009 年 3 月までの間に、がん免疫療法・樹状細胞や HLA 拘束性がんペプチドワクチン療法などのがん TR に参加した患者 92 名(男性 51 名・女性 41 名, 26 歳~85 歳, 平均 57.2 歳)を対象とした。報告書の知的側面は、理解力・冷静さ・セルフコントロール能力の 3 項目、意思的側面は情報希求度・治療への期待度・参加意思の 3 項目、情緒的側面は、不安・抑うつ・混乱・怒りの 4 項目であった(各

5 段階評定)。また、報告書には医療者に対する態度などの、他 6 項目から成り立っていた。これらをデータベースとしてまとめ、既存の説明文書の雛形と対比させ、記述の分量・内容と被験者の理解がどのようになっていたかを検討し、実際の投与時に問題となった事項と照らし合わせる。どのような項目に対して留意するのか、また、留意点は何であるのかを明らかにし、説明文書の雛形等だけではなく、説明時の留意点を注釈的に記載し実行性のある説明ができるようにした。なお、本研究は東京大学医科学研究所倫理審査委員会の承認を得て実施した。

### 4. 研究成果

評価表を基に作成したデータベースの集計の概略は以下の通りであった。

「知的水準・理解力」

2-5, 平均:3.7, 中央値:4, 95%CI: 3.4-3.9

「冷静さ・疾病の理解」

2-5, 平均:3.7, 中央値:4, 95%CI: 3.5-3.9

「セルフコントロール能力」

1-5, 平均:3.5, 中央値:4, 95%CI: 3.3-3.7

「情報希求度」

1-5, 平均:4.0, 中央値:4, 95%CI: 3.8-4.3

「TR への期待」

3-5, 平均:4.0, 中央値:4, 95%CI: 3.9-4.2

「研究への参加意思」

3-5, 平均:4.8, 中央値:5, 95%CI: 4.7-4.9

「対人能力」

2-5, 平均:3.9, 中央値:4, 95%CI: 3.6-4.1

「ストレス耐性」

1-5, 平均:3.4, 中央値:4, 95%CI: 3.2-3.6

「サポート状況」

1-5, 平均:4.1, 中央値:4, 95%CI: 3.8-4.3

「不安」

1-5, 平均:3.0, 中央値:4, 95%CI: 2.7-3.2

「抑鬱」

1-4, 平均:1.6, 中央値:1, 95%CI: 1.4-1.8

「混乱」

1-4, 平均:1.6, 中央値:1, 95%CI: 1.4-1.8

「怒り・敵意」

1-4, 平均:1.3, 中央値:1, 95%CI: 1.2-1.5

これから、TR については効果が不明であると説明しており、知的水準や疾病の理解が対にも係わらず「TR への期待」が非常に公知であることがわかる。被験者がいかに理解していると医療者が判断しても、期待が高いことに常に配慮する必要があることがわかる。ただし、理解度が高いのは、説明を文書を用いて行い、実自発的意思により参加を表明できる患者に限られていることから、高い値になっている可能性に留意する必要がある。

不安に関して「5」の被験者は 31.5%であった。がんと告知され標準療法の無くなった段階となり、有効性あるいは危険性の情報の無い臨床試験に参加を希望する状態であるため、「不安」を感じると考えられるが、疾患への「不安」と TR への「不安」を完全に分離して評価することは困難であると考えられた。「抑鬱」に関しては「5」は 3 名であり、「混乱」は 4 名であった。これらは「理解」と関連して低値の被験者が少なかったものと考えられるが、不安が抑鬱や混乱とは関連しないと考えられた。

また、被験者を性別と年齢別に分けて検討すると、「TR への期待」と「混乱」では女性と高年齢層高く、「冷静さ・疾病の理解」と「セルフコントロール能力」が男性で高かった。

これらの情報を基に、医科学研究所附属病院使用してきた説明文書作成の手引き及び説明同意文書の見本の記載項目と記載内容を見直しを検討した。当院では被験者の心理状態・理解度について臨床心理士が評価表としてまとめている。上記の情報を基に説明時の注意事項を注釈として加え、特に理解が困難であった事項の解説に配慮した説明文書の雛形を作成し、運用を開始しており、ホームページにて公開を行う。

## 5 . 主な発表論文等

( 研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 6 件 )

1. Mae H, Ooi J, Takahashi S, Kato S, Kawakita T, Ebihara Y, Tsuji K, Nagamura F, Echizen H, Tojo A. Acute kidney injury after myeloablative cord blood transplantation in adults: the efficacy of strict monitoring of vancomycin serum trough concentrations. *Transplant Infect Dis* 15:181-6, 2013
2. Ebihara Y, Takahashi S, Mochizuki S, Kato S, Kawakita T, Ooi J, Yokoyama K, Nagamura F, Tojo A, Asano S, Tsuji K. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning regimen in adolescent patients with hematologic malignancies: a single institute analysis. *Leukemia Res* 36(2):128-31, 2012
3. Matsumoto K, Sumino K, Fukahori H, Kitaoka K, Kamibeppu K, Nagamura F, Stressor Scale for Clinical Research Coordinators: development and psychometric testing. *J Advan Nursing* 68(7): 1636-45, 2012
4. Matsumoto K, Nagamura F, Ogami Y, Yamashita N, Kamibeppu K. Difficulties of Nursing Staff Involved in Phase 1 Oncology Trials in Japan. *Cancer Nursing* 34(5):369-75, 2011
5. Sato A, Ooi J, Takahashi S, Tsukada N, Kato S, Kawakita T, Yagyu T, Nagamura F, Iseki T, Tojo A, Asano S. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in adults

with advanced myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant* 46(2):257-61, 2011

6. 田嶋麻紀子、長村文孝 倫理審査委員研修におけるeラーニングの位置づけ 臨床評価 38:839-853, 2011.

〔学会発表〕(計 10件)

1. 長村文孝 細胞療法への臨床試験支援組織の取り組み～細胞療法を中心として 造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会 2013年8月24日 名古屋
2. 藤田由利子、小野敏明、落合央、Ann Lee、長村文孝、高橋聡、森尾友宏 実臨床応用に向けたウイルス特異的細胞障害性T細胞療法の開発 造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会 2013年8月24日 名古屋
3. Nojima M, Aoki Y, Yasui H, Maruyama R, Yamamoto E, Asaoku H, Tokino T, Nagamura F, Ishida T, Imai K, Shinomura Y, Suzuki H. 多発性骨髄腫におけるLINE-1異常低メチル化と臨床遺伝学的特徴の相関 日本癌学会学術総会 2013年10月3日～5日 横浜
4. 大木桃代、長村文孝、佐田礼子 臨床研究参加患者の心理状態と対応策の検討 (1) 日本健康心理学会年次大会 2012年9月1日～2日 東京
5. 小室美子、黒川峰夫、齊藤延人、長村文孝、藤堂具紀、山下直秀、今井浩三、門脇孝 東京大学におけるトランスレーショナルリサーチの支援強化領域の検討と支援強化に向けた体制整備 レギュラトリーサイエンス学会 2012年9月2日～3日 東京
6. 加藤直也、長村文孝、狩野徹、井上和明、戸田剛太郎、与芝真彰、小池和彦、今井浩三、山下直秀 日本人を被験者とした肝障害患者薬物動態試験 レギュラト

リーサイエンス学会 2012年9月2日～3日 東京

7. Matsumoto K, Sumino K, Fukahori H, Kamibeppu K, Nagamura F. Impact of exposure to work-related stress on psychological distress among clinical research coordinators in Japan. The 8<sup>th</sup> International Nursing Conference. 2011年10月27日 韓国
8. Fujiwara N, Ochiai R, Shirai Y, Saito Y, Matsumoto K, Nagamura F, Kazuma K. Clinical practice provided by vclinical research coordinators in phase I cancer research. International Association of Clinical Research Nurses. 2011年11月16日 米国
9. 松本和史、角野久美子、深堀浩樹、北岡和代、上別府圭子、長村文孝 CRCの職業ストレスに関する全国調査(1)CRC ストレッサー尺度の開発と妥当性。信頼性の検証 CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2011年9月24日 岡山
10. 松本和史、角野久美子、深堀浩樹、北岡和代、上別府圭子、長村文孝 CRCの職業ストレスに関する全国調査(2)CRCのバーンアウトおよび離職意思に関連する要因の検討 CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2011年9月24日 岡山

〔図書〕(計 11件)

1. 長村文孝 米国FDAにおける抗がん剤の審査 医薬品・医療機器承認取得のためのデータ・情報の取得とまとめ方 技術情報協会 印刷中
2. 長村文孝 がん患者のところに寄り添うために サイコオンコロジーの基礎と実践 サイコロジスト編 大木桃代編 92-95, 114-117, 2014
3. 長村文孝 国内副作用情報報告から

FDA への英文副作用報告書を作成する  
世界の薬事規制対応 技術情報協会  
525-536, 2012

4. 長村文孝 FDAにおける治験・承認審査  
の要点と傾向 稀少疾患/難病の診断・治  
療と製品開発 技術情報協会 255-260,  
2012
5. 長村文孝 国内外のがんワクチンの開  
発動向と臨床からの期待 ワクチンの  
市場動向と開発・製造実務集 技術情報  
協会 673-689, 2012
6. 長村文孝 FDA の今後の展開 医薬  
品・医療機器 FDA 申請・査察対応集 情  
報機構 391-400, 2011
7. 長村文孝 NICEにおける抗がん剤およ  
び抗体技術の価値評価動向 がんの新  
しいバイオマーカー/予測因子による個  
別化医療時代に求められる抗がん剤開  
発 技術情報協会 31-38, 2011.
8. 長村文孝 FDA の今後の展開 医薬  
品・医療機器 FDA 申請・査察対応集 情  
報機構 391-400, 2011
9. 長村文孝 FDA 対応における Q&A 解説  
集 情報機構 9-10, 11-13, 15-20, 2011
10. 長村文孝 トランスレーショナルリサ  
ーチにおける医学と心理学の連携 心  
理学ワールド 50 回記念誌 215-220,  
2011
11. 長村文孝 日本ストレス学会監修 ス  
トレス科学事典 408、647、695、984-85、  
1035-36 2011

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

長村 文孝 (NAGAMURA FUMITAKA)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号: 90282491

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし