

Congress Report

第1回 研究倫理を語る会 セッション1「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」 への対応状況

特定非営利活動法人がん臨床研究機構 JCOG 運営事務局 辻 典子

東京大学医科学研究所公共政策研究分野 井上 悠輔

宮崎大学医学部附属病院臨床研究支援センター 森田ひとみ

国立がん研究センター研究支援センター多施設研究支援室/中央病院 臨床研究支援室/JCOG 運営事務局
中村 健一

2015年12月12日、東京医科歯科大学にて「研究倫理を語る会」が開催された。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」¹⁾(統合指針)が2015年4月1日に施行されてから半年以上が経過し、2015年10月1日からはモニタリング及び監査に関する規定が施行された。統合指針の施行で、より重要な役割を担うことになった倫理審査の現場から、研究倫理に携わる人々300人以上が参集した。開催に至る経緯とセッション1の内容を報告する。

開催の経緯

まず、世話人代表の東京医科歯科大学生命倫理研究センター長・吉田雅幸教授から、以下のように本会開催の経緯の説明があった。

人を対象とする医学系研究の発展のためには、科学的側面と同時に、倫理的側面の妥当性が十分吟味される必要がある。そのためには、臨床研究および研究倫理審査の支援体制のさらなる充実が不可欠である。指針の改定や研究不正の問題など、さまざまな社会状況の変化において、臨床研究の支援を行う現場では多くの問題を抱えている。そこで、医学系研究を支えるさまざまなステークホルダーが一堂に会し、情報共有・意見交換の場となることを目的とし、本会を企画した。本会の開催にあたっては、3つのきっかけがあった。

1つ目は、全国80の医学系大学の倫理委員会から

表1 参加者数とその役割

・参加者数(一般参加, 演者, 世話人を含む総数) 約370名			
・参加者役割内訳(役割シールより。複数選択)			
研究支援者	134	行政・研究助成機関	22
研究者	133	研究参加者	15
倫理委員会事務局	127	SMO・CRO	8
倫理委員会委員	97	企業	24
倫理委員会委員長	29		

なる「医学系大学倫理委員会連絡会議」にて、医学部に限らず広く情報共有する場が必要であると声があったことである。2つ目は、米国には「Public Responsibility in Medicine and Research (PRIM & R)」という倫理審査に携わる種々の立場の人が参加する研究会があり、このような会が日本でも開催できないかと考えたことである。本会で使用するハガキ大の参加証には、参加者の役割(研究機関の長・研究者・医療者・研究支援者・研究倫理支援者・Clinical Research Coordinator (CRC)・倫理審査委員会委員・倫理審査委員会事務局員・患者・企業等)(表1)で色分けされたシールを貼ることにより参加者どうしの交流を促していたが、これもPRIM & Rで行われていたものを取り入れたものである。3つ目のきっかけは、世話人副代表、東京大学医科学研究所公共政策研究分野・武藤香織教授をはじめとした有志数名と東京医科歯科大学生命倫理研究セン

ターにより本会の実現に向けた機運が盛り上がったことであり、実際にこのメンバーが中心となって、1年近く本会の実現に向けて動いてきた。

本会を通じて、研究倫理に関連するさまざまな学協会が緩やかな連携を目指した協議会が発足し、研究倫理に関わる人材育成や生涯研修の場へと発展することを期待しているというメッセージで挨拶が締めくくられた。

セッション1「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」への対応状況

～モニタリング・監査はじめました～

セッション1は、統合指針に盛り込まれたモニタリングと監査にフォーカスが当てられ、統合指針にこれらの項が盛り込まれた概要と、研究機関によるモニタリングと監査体制の構築の実例が発表された。

●「医学系研究に関する倫理指針～事例検討のための基礎知識」(演者：井上悠輔)

医学系倫理指針(統合指針)では、第1章の冒頭に8つの基本方針が示されている。そのうち、本セッションのテーマと関連が深い③と⑧について概要を述べる。

「③研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益の総合的評価」は、研究倫理にとって特に重要な事項である。研究の成果と被験者の負担・リスクのつり合いはバランスがとられたものでなければならず、また予測されるリスクはできるかぎり回避し、負担のスケールはできるだけ小さくしなければならない。統合指針は、こうした研究に伴う負担やリスクについて、「侵襲」「介入」の観点から整理する。このうち、倫理審査委員会の委員や事務局にとって悩ましいのは、「軽微な侵襲」という新しいカテゴリーの考え方である。侵襲がある場合でも、それが「軽微」ととどまるか否かによって、倫理審査委員会の審査形態、同意取得方法、重篤な有害事象の報告方法などの要件が変わる。研究参加による負担が大きな研究において、被験者が一層厚く保護され、また機関や倫理審査委員会の労力が効率的、重点的に割かれることが目指される。ただ、侵襲の軽重は、施される措置や手段のみによって一律に決められるものではない。個々の被験者がこれらの経験

をする状況についても考慮されなければならない。つまり、被験者の実体験を重視し、年齢や生活に与える負担の大きさが通常の治療や生活活動とどの程度違うかを加味して判断することが必要となる。指針は、ある活動が軽微の侵襲にあたるかどうかについて、最終的には倫理審査委員会が研究計画書をもとに合議し、判断することとしている。つまり、倫理審査委員会はこの問題の検討に耐えうる陣容でなければならない。

次に、「⑧研究の質及び透明性の確保」とは、「研究の信頼性を確保する措置をとっているか?」ということである。今回の指針が策定される際の議論の最中に研究不正事案が相次いで表面化し、指針においても研究の規律に関する規定が盛り込まれることになった。具体的には、(1)研究計画書の位置づけの強化(第2章)、(2)研究者の利益相反の把握・管理と被験者への説明責任(第8章)、(3)試料及び情報等の保管(第8章)(4)軽微を超える侵襲を伴う介入研究の場合のモニタリングと必要に応じた監査の実施(第8章)である(表2)。

モニタリングと監査は、指針に新設された第8章「研究の信頼性確保」に規定されている。上記の「軽微な侵襲」を超える侵襲を伴う介入研究では、信頼性や研究の質を担保するべく、モニタリングの手法、監査の必要性について検討し、研究計画書中に明記する必要がある。モニタリングや監査は、研究の適切な運営を目指した共同作業であり、受動的に達成されるノルマに陥らないよう、研究者の前向きで主体的な取り組みの確保が課題となるだろう。また、モニタリングや監査の実施に関する負担や労苦は、こうした制度が導入された本来の目的の達成によってこそ報われる。採用する手法によって研究不正事案の予防や発生に効果があったか、検証し改善する視点も忘れてはならない。

●「モニタリング・監査体制 事例1：宮崎大学」 (演者：森田ひとみ)

地方国立大学の現状と試行錯誤の取り組みとして、宮崎大学医学部附属病院の実例を紹介する。宮崎大学医学部附属病院臨床研究支援センターは2014年4月に発足し、2015年6月より、監査・モニタリング部門の本格的な体制作りが始まった。監

表 2 研究の信頼性をめぐる懸念

指針統合の議論の最中、研究不正事案が表面化

「従来から疫学・臨床研究の規律は、『研究の自由』原則の下で、諸外国のように法律によらず、拘束力のない指針に依ってきた。いわば研究者性善説に基づく自主的な規範遵守意識に基づいてきた。しかし、ここに至っては、研究資金や利益相反の問題も併せて、一定の研究規律の強化が必要」とされた。

(位田. 京府医大誌 2014; 123 (8): 537-44.)



- ・計画書に沿った適正な実施、逸脱への対応 (第2章)
- ・利益相反の把握、管理、説明 (第8章)
- ・検証用の試料・情報等の保管 (同上)
- ・モニタリング・監査 (同上)

プロセスの
強化へ

査・モニタリング部門の主な業務は、モニタリング業務支援 (手順書作成支援、モニター業務)、モニタリングに関する教育、監査の実施などである。宮崎大学の臨床研究について過去2年の実施状況を確認したところ、モニタリング対象となる介入研究は60件であった。本部門の主な支援対象となる単施設研究または宮崎大学主管の多施設共同研究が約半数(32件)であり、その約9割は単施設研究であった。また、それらの研究は症例数が少ない小規模な研究がほとんどであることから、本部門での支援は、中央モニタリングを組み入れない従来型の施設モニタリングでも対応可能な研究が多いと考えられる。

本部門が取り組んだ2つの事例を紹介する。1つ目は、モニタリングの実施に関する標準業務手順書(SOP)を作成し、研究者に提供した。このSOPでは、研究をリスクに応じて3つに分類し、リスクの高い2つの群にはモニタリングと症例報告書(case report form: CRF)作成を義務付けた。そして、モニタリング項目を浅く広く網羅した共通のチェックシートの作成に力を注いだ。このSOPを9月にリリースしたが、残念ながらほとんど反応がなく、モニタリング計画を立ててもらえないという現状だ。原因はモニタリングについての周知徹底が不十分なことや、研究者の意識の低さが考えられる。

2つ目は、本大学に記録保存のあるすべての臨床研究について総点検を行った。点検リストに基づく研究者の自己点検の方法で、点検内容は、研究期間、進捗状況、重篤な有害事象の有無、介入の有無、未

表 3 今後の方向性 (改定中の SOP)

①モニタリング計画について

- ・提供するチェックシートを用いてモニタリングを実施する
本学の現状に合わせて工夫 (確実な実施、研究者への意識付け等)
→研究者自身が項目・内容を決めなくてもほぼカバーできるはず
- ・研究者は、モニター、実施時期を決める
- ・チェックシートはモニタリング報告書を兼ねる形式で簡素化
改定前の雛形はチェックシートとモニタリング報告書が別

②研究計画書への記載について

- ・チェックシートを申請時に添付させることで担保
詳細なモニタリング計画の記載を要求しない
研究者の負担を軽減するような記載方法に変更し、雛形を提供

承認薬の使用の有無、などとした。総点検の目的は、①手続きが遅れている研究の把握、②研究の分類 (介入研究であること) の研究者への意識付け、③適切な書類管理の意識付け、の3点である。

これらの取り組みより、宮崎大学の現在の状況を把握することができ、多忙な研究者にモニタリング計画を一から立てて実施させるのは現時点では難しいという結論に至った。そこで、チェックシートを中心にSOPを見直した。チェックシートでは、モニタリングを確実に実施してもらうため、さらには、研究の現状や不備などについて研究者に意識してもらうための策として、記載方法、モニタリング項目およびチェック方法などを工夫した。モニタリング計画については、この提供するチェックシートを用いれば、研究者が項目や内容を決めなくてもほぼカバーできるようなかたちにし、チェックシートはモニタリング報告書を兼ねる形で簡素化した。そのほか、研究計画書へのモニタリングに関する記載方法も研究者の負担を減らすよう工夫するなど、本大学の研究者の現状に合わせてSOPを改定中である(表3)。

今後の課題として、リスクに応じてモニタリングの必須項目を変えることを検討している。また、モニタリングに限らず、研究者のスキルアップのための講習会の実施は喫緊の課題である。CRF作成支援や研究計画書のひな形の改訂、EDCの導入の必要性

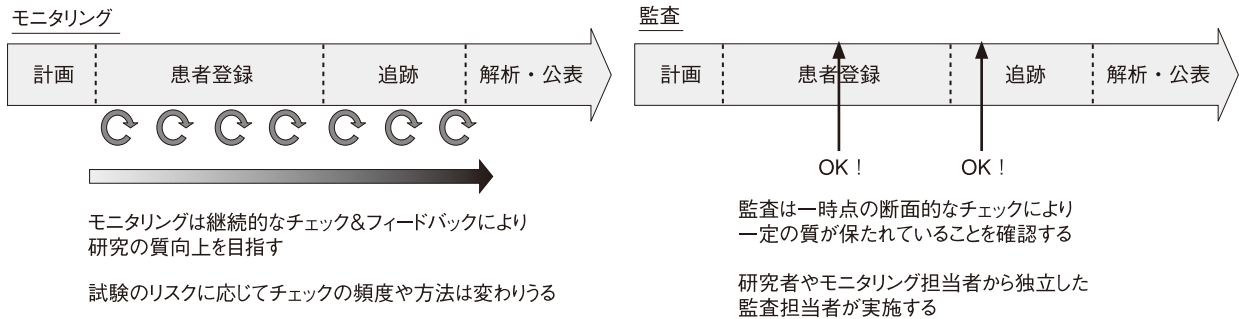


図 1 モニタリングと監査の違い

についても考えなければならない。課題は山積みといった状況である。

●「モニタリング・監査体制 事例 2：国立がん研究センター」(演者：中村健一)

国立がん研究センター中央病院および東病院における、多施設共同試験とインハウス研究の場合の事例を紹介する。

まずは、多施設共同試験の場合のモニタリングと監査についてである。JCOG (日本臨床腫瘍研究グループ) 試験のような大規模な多施設共同試験の場合は中央モニタリングが一般的である。中央のデータセンターで収集された症例報告書に基づきモニタリングを行い、半年に 1 回モニタリングレポートを作成する。そのレポートに基づき、研究事務局とデータマネージャーが問題点を抽出し、問題点を参加施設にフィードバックし、研究の質を上げていく。半年ごとに繰り返すことにより、継続的な質の向上を目指している。

一方、多施設共同試験の監査は、中央の監査事務局のスタッフと別の試験、別の施設の研究事務局が直接施設を訪れる peer review 方式をとっている。施設訪問モニタリングと施設訪問監査は何が違うのかという質問をよく耳にするが、モニタリングはチェックとフィードバックを繰り返す継続的なカイゼン活動であるのに対し、監査は一時点の断面的な確認により施設の体制を保証する行為のことである。また、監査は、モニタリングと違い独立した第三者が実施する点でも異なる (図 1)。

以上のとおり、JCOG のような多施設共同試験では中央モニタリングと施設訪問監査を標準的な手法として採用している。それと関連するが、2015 年

春、統合指針の施行を機に、JCOG を含む 6 つの多施設共同試験グループ (JALSG, JCOG, J-CRSU, JGOG, JPLSG, WJOG) が臨床試験実施手順の標準化に取り組むべく、JCTN (Japanese Cancer Trial Network) というネットワークを立ち上げ、JCTN 共通ガイドライン (中央モニタリング/施設訪問監査/有害事象報告)²⁾を作成した。ガイドライン本体とワード版の各種報告書ひな形をウェブサイトで公開しているので、自由にカスタマイズして利用できる。プロトコルへのモニタリングと監査の記載については、JCOG プロトコルマニュアル³⁾の記載が参考となるだろう。

次に、インハウス研究のモニタリングと監査の事例である。国立がん研究センターでは試験によってモニタリング手法を変えており、主に 3 パターンに分けられる。まず 1 つ目は治験と同様の体制で院内モニターがオンサイトモニタリングを行う方法である。緻密な SDV が可能でデータの正確性という点では利点が多いが、コストがかかるため、全試験にこの方式を適用することは現実的ではない。2 つ目は診療科ごとにチームを作り、他の診療科に対して peer review 方式でオンサイトモニタリングを実施する方法である。国立がん研究センター東病院ではこの方式をデフォルトとしており、医師、研究補助員で構成されたモニタリングチーム中から、医師と研究補助員 1 名ずつが 1 ユニットとなり、オンサイトモニタリングを実施している。3 つ目の最も簡単なやり方は、診療科内で自己点検し、モニタリングレポートを作成する方式である。統合指針では、モニタリング担当者は研究責任者が指定することになっているため、診療科内の研究者がモニタリング担当者となることを排除していない。いわば研究者自

表 4 プログラム

特別講演：座長 位田隆一
これからの研究機関ガバナンス～機関の長に求められること
(演者 末松 誠, 楠岡英雄)
海外招聘講演 1：座長 武藤香織
Ethical Review in the United Kingdom
(演者 Andrew George [NREAP, Brunel University])
海外招聘講演 2：座長 吉田雅幸
Making Ethical Scientific Progress
(演者 Jeremy Sugarman [PRIM & R, Johns Hopkins University])
セッション 1：座長 山下紀子, 森下典子
「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」への対応
状況：モニタリング・監査ははじめました
セッション 2：座長 田代志門, 武藤香織
動き始めた特定認定再生医療等委員会
セッション 3：座長 加藤和人
ヒトゲノム解析研究の倫理審査について：共同研究・偶発的所見どうしたらいい？
セッション 4：座長 松井健志, 笹栗俊之
臨床研究倫理教育のこれから
セッション 5：座長 神里彩子
拡大版・研究倫理支援者懇談会
セッション 6：座長 飯島祥彦
ディオバン事件後の利益相反への取り組みと対応

ら、中央モニタリングを実施し、レポートを作成し、年次報告で倫理審査委員会へ報告することになる。国立がん研究センター中央病院はこの方式をデフォルトとしている。なお、JCTN 中央モニタリングガイドラインを参考に、中央病院用の簡略化したモニタリングレポートのテンプレートを作成し配布している。中央病院と東病院でデフォルトの方法が異なるのは、中央病院では大規模な試験が多く、東病院では早期開発の小規模な試験が比較的多いという事情もある。

一方、監査については、中央病院、東病院ともに監査部門による院内監査の体制が整えられている。医師主導治験では試験単位で監査を実施するが、多くの研究者主導の臨床試験では試験単位ではなく診療科単位で監査を受けている。後者は、監査部門が定期的に各診療科に赴き、当該科で実施している試験をいくつかピックアップしチェックする方式がとられている。

モニタリングについては、オンサイトモニタリン

グと中央モニタリングのどちらにすべきか迷うところと思われるが、一律に決められるものではなく、試験の設定によって判断すべきである。たとえば患者登録数が少ない試験を考えると、1例1例直接カルテを見に行くオンサイトモニタリングがかえって簡便であることもある。一方、1000例を超えるような登録数の多い多施設共同試験の場合は、コストや効率性の点から中央モニタリングが適している。また、実施体制の観点からは、JCOGのように複数の試験を同じ施設で実施している場合には、参加施設に対する信頼があるため、定期的な監査で実施体制を確認すれば品質は確保される。一方、試験ごとに参加施設が変わるような場合は、参加施設の質を早めにチェックしたほうが良いため、オンサイトモニタリングが適している。データの質の要求水準から判断すると、治験の場合はより厳密な品質保証が求められ、早めにフィードバックする必要があるためオンサイトモニタリングが適しており、研究者主導の臨床試験の場合は、結論が変わらないレベルの正確性が求められると考えれば中央モニタリングで十分ともいえる。このように、試験の性質や設定によりモニタリングの手法を使い分けることが必要であろう。

最後に、海外の事例だが、Imperial College London の study risk assessment について少し触れる。ここでは、試験のリスクを、試験デザイン、参加施設数、対象（小児や高齢者を含むかどうか）、薬剤の種類（未承認薬、適応外薬）、などの項目に沿い 25 点満点でスコアリングし、低リスク、中リスク、高リスクに分けて、リスクに合わせてモニタリングの強度を変えている。日本においても参考になるやり方があるが、日本では医師主導治験や先進医療 B といった高リスクの試験と、それ以外の大部分の低リスクの試験に分けて考えることが現実的かもしれない。

おわりに

統合指針が施行された 2015 年、倫理審査の現場では対応に苦慮することも多く、課題が見えてきた頃合いに開催された第 1 回目の研究倫理を語る会は大盛況であった。研究倫理に携わるさまざまな立場の人に有用な、充実したプログラム（表 4）であった。セッションでの発表や質疑応答の内容から、現

場では新しい指針の規定へ対応するのが精一杯であることや、個々の研究者の研究倫理に関する意識改革の面で苦労している現状があらわとなった。多くの倫理審査委員会がそれぞれに対応に追われており、倫理審査委員会における手順の標準化と、集約化を進める重要性を改めて実感させられた。イギリス Brunel University London の Andrew JT George 博士の講演より、審査する側とされる側の対立について、どれだけ多くの悪をブロックしたかが注目され、どれだけ多くの良い研究を承認したかについては関心が低いとの言葉は深く印象に残った。本会は学術的な催しであったが、主催者の意図する学園祭のような雰囲気もあり、気軽に情報交換ができる貴重な場であった。研究が多様化していくなか、研究倫理に関する課題も累積しているため第2回の開催を待ちたい。

【謝 辞】

Congress Report の執筆にあたり、貴重な情報、ご助言をいただきました、東京医科歯科大学生命倫理研究センター吉田雅幸様、東京大学医科学研究所公共政策研究分野武藤香織様、国立がん研究センター研究支援センター被験者保護室山下紀子様に心から感謝申し上げます。

文 献

- 1) 文部科学省, 厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年 12 月 22 日).
http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1443_01.pdf
- 2) JCTN (Japanese Cancer Trial Network). JCTN 共通ガイドライン.
URL: <http://jctn.jp>
- 3) JCOG (日本臨床腫瘍研究グループ). JCOG プロトコルマニュアル.
URL: <http://www.jcog.jp>

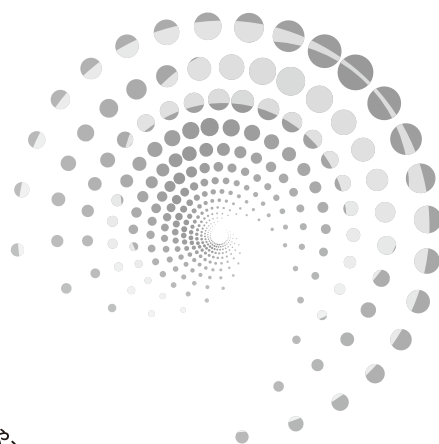
価値あるソリューションの創出を通じて、 健康産業の発展に貢献します。

イーピーエス株式会社は医薬品開発支援サービスとして、データマネジメント、統計解析をはじめ、モニタリング等の開発業務全般、更には製造販売後調査支援に至るまで、臨床試験における CRO 業務全てに対応しています。

・モニタリング	・症例登録	・データマネジメント	・統計解析
・メディカルライティング		・安全性情報対応	・GCP監査
・コンサルティング/薬事		・臨床開発関連システムとASPサービス	

このほかにも、経験豊富な専門スタッフの知識とノウハウを活かして、医療機器の薬事、臨床試験・製造販売後調査に関する業務を、幅広く支援する医療機器開発支援サービスや、CDISC 標準による承認申請に向けた積極的な「提案型」のサービス提供など、各種サービスを行っています。

Anniversary
25th
EPSGROUP



イーピーエス株式会社

〒162-0822 東京都新宿区下宮比町2-23 つるやビル
TEL 03-5684-7797 URL <http://www.eps.co.jp>