

INFORMATION

新しい生命科学・医学系研究に関する倫理指針の運用

中村健一 (国立がん研究センター中央病院 国際開発部門/臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局)

はじめに

2021年6月30日に新しい「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」¹⁾(新統合指針)が施行となった。この新統合指針は、従来の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(旧医学系指針)と、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(ヒトゲノム指針)を統合したものであり、大雑把に言えば後者に設けられていた多くの特殊規定が廃止され、基本的には前者に吸収されるかたちでの改変が加えられたものである。本稿では、これら2つの倫理指針が統合された背景に簡単に触れた後、新統合指針を実践するにあたってのポイントを概説する。

新統合指針策定の背景

まず、2つの倫理指針が統合された背景としては、これまでのヒトゲノム指針が時代にそぐわなくなったという点が挙げられる。ヒトゲノム指針が策定されたのは2001年3月29日、つまり今から20年以上前であり、ヒトゲノム研究は文字どおり探索的な「研究」として行われ、その結果が患者へ還元されることはきわめて稀であった。当時、遺伝子そのもののセンシティブな情報を扱う研究として、生殖細胞系変異(germline変異)を扱う研究がヒトゲノム指針の対象とされ、とくに取り扱いに注意を要するものとして別カテゴリに扱われたという経緯がある。しかし近年、たとえばがん細胞に生じた後天的な体細胞変異(somatic変異)を検出するために、がん組織のDNA配列と、血液由来のgermlineのDNA配列を比較する手法が頻用されている。この場合、実質的にgermlineを読むという行為を行っているものの、研究の目的としてはsomatic変異の検出であり、この際の指針の該当性を「行為」か「目的」かどちらで判断するのか、という問題が生じうる。このように単純に生殖細胞系変異か、体細胞変異か、という区分けで、扱う遺伝情報の機微がクリアに分類できなくなりつつある。

それに加えて生殖細胞系変異のみを特例扱いし、特殊かつ複雑な手続きを求めることに対する批判もある。つまり、診療情報のなかには生殖細胞系変異以外にもセンシティブに取り扱うべき情報があり、遺伝情報のみを特別扱いすべきではないという考え方が一般的になってきた。加えて、BRCA遺伝子変異検査が保険診療内で実施できるようになったことに代表されるように、生殖細胞系変異の検査結果を診療の一環として患者へ返却する時代となっている。しかし、ヒトゲノム指針下の研究のなかで検査結果を患者へ返却しようとする、まずはゲノム解析に際して研究者から独立した個人情報管理者を通して匿名化を行い、実際に解析が行われた結果を患者へ返却する際には再度この個人情報管理者を介して対応表から元のIDへ戻すという、きわめて煩雑な手順を取らなければならなかった。

ヒトゲノム指針独特の規定としては、この①研究者から独立した個人情報管理者の設置が必要というほかにも、②既存試料・情報を外部機関へ提供するだけでも倫理審査が必要(医学系指針では機関長への届出のみ)、③年1回の外部有識者による実地調査が必要、④同意撤回も文書で行う必要がある、といったルールが存在していた。今回の新統合指針ではこれらの①～④が基本的には廃止され、医学系指針のルールに合わせた運用を行うこととなり、ある意味ヒトゲノム研究が「普通の」研究と位置づけられたともいえる。

新統合指針のポイントと実運用

今回の新統合指針は、基本的に研究をやりやすくする方向での変更がほとんどであるといえるが、研究者にとって影響の大きな実運用上のポイントとしては、①中央一括審査の原則義務化、②研究協力機関の新設、③電磁的同意の解禁、の3点に集約される。ただし、これらは6月30日の施行日から絶対に取り入れなければならないわけではなく、研究者としてはしっかり運用を固めてから自分たちの研究へ取り入れるという姿勢で差し支え

ない。

なお、文部科学省・厚生労働省・経済産業省からも、新統合指針に関する説明資料が公開されており、章構成の見直しなど細かな点についてはそちらも参照されたい²⁾。

1 中央一括審査の原則義務化

1) 中央一括審査の流れと研究代表者の役割

新統合指針 第6研究計画書に関する手続

2 倫理審査委員会への付議

(2) 研究代表者は、原則として、多機関共同研究に係る研究計画書について、一の倫理審査委員会による一括した審査を求めなければならない。

今回の新統合指針で最も研究者に大きな影響を与えるのが、この中央一括審査の原則義務化であろう。旧医学系指針でも、他機関の倫理審査委員会へ「依頼審査」を行うことはできたが、その際にはたとえば50機関の多施設共同試験であれば、一部の機関（たとえば10施設のみ）が機関外の倫理審査委員会へ依頼審査を行う形式であった。今回の新統合指針で想定されているのは、このような依頼審査ではなく、臨床研究法と同様の、50機関すべてが中央倫理審査委員会で審査を行うような「中央一括審査」である。

また、旧医学系指針では、倫理審査委員会は機関長の諮問機関と位置づけられていたが、新統合指針では研究代表者（単施設の場合には研究責任者）が、直接倫理審査委員会へ意見を聴くかたちとなった。つまり、旧医学系指針では、各施設の研究責任者がまず機関長へ研究申請を行い、機関長は倫理審査委員会へ諮問し、倫理審査委員会は意見を機関長へ返し、それをみて機関長は研究責任者へ研究許可を与えるという手順であった。一方、新統合指針では、研究代表者が直接倫理審査委員会へ一括して意見を聴き、出された審査結果に基づき各施設の研究責任者が各機関長から研究許可を得るという手順となる。つまりは臨床研究法での審査手順と同じ流れになったということである。このように新統合指針では、研究代表者の権限が強化されており、これまで機関長の責務であった倫理審査委員会への付議のほか、重篤な有害事象の厚生労働大臣への報告も研究代表者から直接行うことになった（ただし、組織ガバナンスが問われる不適切事案の厚生労働大臣報告の報告主体は機関長のまま）。

ひとつ注意を要するのは、この中央一括審査の原則義務化は、あくまで「原則」であるという点である。新統合指針のガイダンス³⁾には、「各研究機関の状況等を踏ま

え、共同研究機関と一括した倫理審査委員会の審査を受けず、個別の倫理審査委員会の意見を聴くことを妨げるものではない」との記載があり、旧医学系指針で行われていたような機関別の審査も許容されている。さらにガイダンスには『多機関共同研究として倫理審査委員会に審査を求める場合、「一の倫理審査委員会による場合」、「個別の倫理審査委員会による場合」が混在することを妨げるものではない』との記載もあり、中央一括審査と機関別審査の混在も許容されている。つまり、中央一括審査はあくまで「原則」であって、各機関や研究ごとの事情によって多様な運用が許容されている。とはいえ、中央一括審査を行う場合にはすべての機関が参加しないことには著しい運用の非効率が生じるため、実際には全機関が中央一括審査か、全機関がこれまでどおりの機関別審査を行うか、という二択に集約されていくことが予想される。

2) 中央一括審査の審査書類

旧医学系指針の委託審査が広がらなかった原因のひとつに、審査に当たっての書類の多さがあった。具体的には、審査を委託する元となっている研究機関の長と倫理審査委員会（もしくはその所属する機関）の間での「契約書」の締結や、その施設での研究遂行能力を確認するための「施設要件確認書」の提出が多くケースで必要であった。一方、今回の新統合指針では、前述のように倫理審査委員会は研究機関の長の諮問機関ではなく、研究代表者から直接審査依頼を行うかたちとなったため、旧医学系指針で必要であった（かつ面倒であった）施設ごとの「契約書」は不要となった。審査料という金銭のやりとりが発生するために研究としての契約書を求める倫理審査委員会もあるかもしれないが、審査料については規程で定め、規程に従うことに同意して審査依頼を行うかたちとすれば、必ずしも研究としての契約書も必須とはいえず、この点での手続きの簡略化は大いに期待できる。

また、「施設要件確認書」についても、たとえば研究計画書に施設要件を記載し、それに合致する施設のみを参加可能とすることで、各施設からの提出を求めないという運用も考えられる。このあたりの中央一括審査における書類は完全に現場の運用に任されているが、とにかく中央一括審査を円滑に運用するコツは書類を少なくすることにほかならず、書類が多くなればなるほど審査料の高騰に跳ね返ってくるため、できるだけ書類を少なくすることで効率的な運用とする知恵が現場には求められている。

この点は「研究者リスト」についても同じことがいえ

る。旧医学系指針では、各施設の研究責任者が施設内の研究者等のリストを管理しているという建前であったが、中央一括審査に際して、各施設における研究者リストを倫理審査資料の審査資料とすべきかどうかは全国の倫理審査委員会で意見が分かれる点であろう。提出すべしという根拠としては、新統合指針第7の研究計画書の記載事項に「研究者等の氏名」を原則含めることとあり、研究実施体制の管理、利益相反確認の範囲の同定のためには研究リストの提出は必要という考え方である。一方で提出不要という根拠としては、新統合指針で定義される「研究者等」の定義は臨床研究法より広く、定義が曖昧で、研修医や技術補助員、事務補助まで広く含まれること、研究者リストの管理責任は倫理審査委員会ではなく研究代表者（あるいは各施設の研究責任者）が負うべきであること、倫理審査委員会へはリストが提出されるのみで研究者の適切性等について審査しようがないこと、研究計画書の記載事項はあくまで原則であること、などが挙げられる。実務的な観点でも、多施設共同試験だと「研究者等」が数百人から数千人にのぼり、異動等に伴い頻回の変更が発生するため膨大な変更手続きの労力がかかることが容易に想像されよう。そもそも ICH-GCP の文脈でいえば、倫理審査委員会は第三者的な審査機関であって、関与する研究者を含めた研究管理の責任はいわゆる sponsor が担うべきであるが、臨床研究法の影響で日本の規制要件では倫理審査委員会に過剰な管理責任を負わせようとする傾向がある。このような背景から、筆者が事務局長を務める日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) では、データセンター/運営事務局で研究者リストを管理し、倫理審査委員会への提出資料とするべきではないという立場をとっている。

3) 中央一括審査の際の利益相反の確認

新統合指針 第12 利益相反の管理（下線部、筆者）
 (1) 研究者等は、研究を実施するときは、個人の収益等、当該研究に係る利益相反に関する状況について、その状況を研究責任者に報告し、透明性を確保するよう適切に対応しなければならない。
 (2) 研究責任者は、医薬品又は医療機器の有効性又は安全性に関する研究等、商業活動に関連し得る研究を実施する場合には、当該研究に係る利益相反に関する状況を把握し、研究計画書に記載しなければならない。
 (3) 研究者等は、(2) の規定により研究計画書に記載された利益相反に関する状況を、第8に規定するインフォームド・コンセントを受ける手続において

研究対象者等に説明しなければならない。

もうひとつ、中央一括審査に附随する問題点として、中央一括審査のプロセスのなかでどのように利益相反 (conflict of interest: COI) を管理するべきかという問題である。利益相反の手続きに関する規程は上記の第12に示されたとおりで、さらに細かな推奨がガイダンスに示されている。これによると、新統合指針で求められているのは、各研究機関の規程に従って研究者らは利益相反を研究責任者へ報告し、研究計画書に記載し、研究対象者らに説明するということであり、逆にいえば、これ以外の手順については細かく書かれておらず現場での運用に任されているといえる。

実際の運用で難所となるのは、多施設共同試験の際にどうやって利益相反の情報を集約し研究計画書に記載するかという点である。研究開始時点で研究に本質的な影響を与えうる利益相反が存在する場合には研究計画書に記載する必要がある以上、各施設の研究者等の個人 COI の情報を集めざるをえないが、たとえば 50 施設が参加し、1000 人の研究者らが関与する多施設共同研究で全員の個人 COI を集約することの困難さは想像に難くない。さらに年 1 回の定期報告時など、定期的に個人 COI の情報を更新することも考えると、かなりの手間がかかることが予想される。このため、JCOG では COI 管理を必要としない研究からまずは中央一括審査を開始する方針としている。

ここで、COI 管理を必要とする研究とは、新統合指針第12の原文に下線を引いた「商業活動に関連し得る研究を実施する場合」が該当し、具体的には JCOG では表1のように整理している。

つまり、COI 管理を必要としない①、④の研究での中央一括審査を JCOG では優先し、中央支援機構、参加施設、治験審査委員会 (IRB) が手順にある程度慣れた段階で③の研究にも中央一括審査を拡大する方針である。効率的な個人 COI 情報の集約についての具体的な方策は検討中であるが、臨床研究法も含め、研究者情報、個人 COI、教育履歴を一括で管理するようなシステムがなければ、大規模な多施設共同試験での運用は困難ではないかと考えている。

4) 審査料問題

新統合指針の中央一括審査で研究者が最も気になっている点のひとつは、中央一括審査にかかる審査料であろう。今回の中央一括審査はあくまで原則であるため、審査料が高額であったり、手間が煩雑すぎたりする場合にはまったく中央一括審査が広まらないという事態も生じ

表 1 COI 管理の対象となる倫理指針下の研究の種別

研究の種別		研究の事例	COI 管理の要/不要
① 介入研究	医薬品や医療機器による治療介入なし	手術手技の介入研究	不要
②	医薬品や医療機器による治療介入あり	いわゆる努力義務研究	要 (ただし JCOG ではすべて法対応で実施しているため該当する研究なし)
③ 観察研究	特定の医薬品または医療機器を用い、当該医薬品/医療機器の有効性・安全性の評価を行う… (※)	特定の医薬品の効果予測のバイオマーカー研究, 医療機器の臨床性能試験	要
④	上記 (※) に該当しない	商業活動に関連しない観察研究, JCOG バイオバンクプロトコル	不要

うる。この点、比較的中央一括審査に先進的に取り組んでいる 6 つの倫理審査委員会の公開されている審査料規定をみてみたところ、20 施設の多施設共同試験だと中央値 17 万円 (最安 4.5 万円～最高 40 万円)、50 施設だと中央値 23 万円 (最安 13.5 万円～最高 100 万円) という結果であった。観察研究が中心となる新統合指針としてはそれなりの費用と解釈することもできるが、少なくとも臨床研究法における中央一括審査よりはリーズナブルな値付けであるともいえる。また、自機関主導の多施設共同研究については無料としている倫理審査委員会も少なくないため、詳細はそれぞれの倫理審査委員会事務局に確認されたい。

ここで、どの倫理審査委員会に中央一括審査を依頼するか、という問題については、現状では、研究者が自由に選ぶことができる仕組みであるため、各委員会の審査料の規定を確認し、さらに、中央一括審査に必要な書類を確認して必要以上の手間が求められないことを確認して、倫理審査委員会を選ぶべきであろう。なお、新統合指針の審査を行う倫理審査委員会に対して審査の質に関する規定は課されていないが、研究機関によっては自機関の研究者が中央一括審査を依頼できる倫理審査委員会を限定しているケースもある (いわゆるホワイトリスト)⁴⁾。倫理審査委員会の選択が市場原理に任されている以上、「安くて、速くて、緩い」倫理審査委員会が流行ることになりかねないため、倫理審査の本来の目的に立ち返れば、こうした自主的なホワイトリストの提示は望ましい流れであるといえる。

2 研究協力機関

第 2 (12) 研究協力機関

研究計画書に基づいて研究が実施される研究機関以外であって、当該研究のために研究対象者から新た

に試料・情報を取得し (侵襲 (軽微な侵襲を除く。)) を伴う試料の取得は除く。), 研究機関に提供のみを行う機関をいう。

新統合指針では、新たに「研究協力機関」が導入された。つまり、侵襲なし、あるいは軽微な侵襲にとどまる新規の試料・情報を提供するだけの施設は、(研究機関ではなく)「研究協力機関」と位置づけられ、倫理審査や研究者の教育の責務が免除されるという仕組みである。旧医学系指針では、既存の試料・情報の提供のみであれば、機関長への届出のみで可能であり、倫理審査が免除されていたが、今回この規定が侵襲なし、あるいは軽微な侵襲にとどまる新規の試料・情報の提供にも拡大されたと考えるとわかりやすい。

注意を要するのは、研究協力機関に存在する者は新統合指針における「研究者等」にはあてはまらないため、患者からの同意を得ることができないという点である。つまり典型的には、当該研究に参加するいずれかの研究機関に存在する「研究者等」が、後述する電磁的な方法により、研究協力機関に存在する患者に対して「遠隔」で同意を得る必要がある。実際に電磁的方法は、多くの領域において手探り状態で試みられているところであるため、研究協力機関を全面的に活用するには次項の電磁的方法による同意取得プロセスの成熟を待つ必要がある。

1 点、現実的な研究協力機関の活用法として考えられるのは、研究への同意は当該研究の「研究機関」で行い、その後に軽微な侵襲以下の検査のみ、あるいは経過観察のみを外部の研究協力機関に依頼するような場合である。たとえば、患者同意取得後に研究計画書で定められた検査のうち MRI のみを外部機関に依頼する場合や、手術手技の試験で定期的な採血を含むフォローアップのみを近医に依頼するような場合は、特段煩雑な手続きなしに研究協力機関の規定が活用可能である。

ただし、現場で要望の多いPET検査の外部機関への依頼については、軽微を超える侵襲となるため、研究協力機関の仕組みは使えないことに注意が必要である。研究計画書上、必須の検査としてPET検査が位置づけられていて、PET検査を外部機関に依頼したい場合には、研究協力機関の規定は使えないため、新統合指針第6(5)に定められている「委託」の規定が活用できるかどうかを検討する必要がある。なぜなら、この研究に関する業務の「委託」については、あらゆる業務で可能とされているわけではなく、委託しようとしている業務の内容が適切か否か、研究ごとに判断し、必要に応じて研究計画書に記載して倫理審査委員会の承認を得る必要があるからである。PET検査の外部委託が不可欠な場合には、素直に依頼先の外部機関でも倫理審査を行うか、あるいはこの「委託」の規定が活用できるかどうかを検討いただきたい。

なお、外部機関への試料・情報の提供に際しては、今回の新統合指針とともに、「他の研究機関への試料・情報の提供に関する届出書」や、「他の研究機関への試料・情報の提供に関する記録」に関する標準的な様式が厚生労働省から公開されているため、参照いただきたい²⁾。

3 電磁的同意の全面解禁

新統合指針ではこれまで禁止されていた電磁的同意(いわゆるeConsent)が全面解禁となった。コロナ禍で、decentralized clinical trial,あるいは、virtual clinical trialとよばれる患者が来院しないかたちでの臨床試験が注目を集めているが、デジタルデバイスの発達により、臨床試験の同意プロセスにおいても進むデジタル化が新統合指針にも取り入れられたかたちである。

具体的な電磁的同意の方法としては、動画を用いて研究の説明を行い、タブレットへの電子署名により同意を受ける方法や、説明サイトのリンクを被験者へ送付し、説明コンテンツを用いてオンラインで説明して、同意ボタンを押すことで同意を受けるといった方法が、新統合指針の策定過程では例示されている。こうした電磁的同意のプロセスで重要となるのは、研究対象者の本人確認、理解度の把握、質問のしにくさの解消といった点である。旧医学系指針では本人確認の難しさをおもな理由として電磁的同意は禁止されていたが、新統合指針のガイダンスでは、非対面であってもたとえば本人の自己申告や身分証明書の提示で身元確認を行う手法が本人確認の方法として示されている。本人確認も含め、電磁的同意

の具体的な手法はまだまだ成熟していないが、臨床研究にもデジタルトランスフォーメーションの波は押し寄せており、今後各方面で事例が積み重ねられることで、こうした懸念点が解消されていくことが期待される。

おわりに

2021年6月30日に施行された新統合指針において、研究者にとって影響の大きなポイントとして、①中央一括審査の原則義務化、②研究協力機関の新設、③電磁的同意の解禁、の3点を概説した。いずれの規定もうまく活用すれば、研究はやりやすくなるが、実運用上の課題も多い。急いで取り入れる必要はなく、メリット、デメリットを吟味したうえで、効率化が進むと判断できた時点で取り入れるのもひとつの手であろう。

なお、臨床研究における個人情報の扱いについて、現在別途検討が進められており、数年以内にあらためて個人情報に関する新統合指針の改正が行われる見通しである。臨床研究の多様化に伴い、臨床研究に関する規制要件も絶えず進化を遂げているため、つねに最新の情報に基づき研究を実施するよう留意されたい。

【資金源】

本稿の執筆にあたっては、国立研究開発法人国立がん研究センター研究開発費2020-A-13「共同研究グループ間の連携によるがん治療開発研究の効率化と質的向上のための研究」の助成を受けた。

文 献

- 1) 令和3年文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省 告示第一号 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針, 令和3年3月23日.
- 2) 厚生労働省, 研究に関する指針について, 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 様式集, (accessed July 15, 2021)
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>
- 3) 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス, 令和3年4月16日.
- 4) 京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会, 京大病院で実施予定の臨床研究の倫理審査を行う委員会の指定について〜特定臨床研究実施管理委員会が指定した倫理審査委員会リスト, (accessed July 15, 2021)
https://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/information/pdf/20210625_rinri-iinkai_list.pdf