

特集 臨床研究・臨床試験の信頼性確保への取り組み

疫学の立場から： 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の 概要と論点整理

北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野

玉 腰 暁 子

はじめに——7つの倫理要件

医学・医療の発展のためには、人を対象とした研究が欠かせない。分子・細胞・動物レベルの実験はもちろん必要であるが、実際に人で何が起こるのかは、人を対象に行われる研究からのみ明らかにされる。ヘルシンキ宣言（2013年修正）では、このことを一般原則において「医学の進歩は人間を対象とする諸試験を要する研究に根本的に基づくものである」と表現している¹⁾。人を対象とした研究を行う際、必要な情報の発生源である人は、人としての尊厳を持ち、尊重されるべき存在であり、倫理的配慮が求められるのは、当然である。ヘルシンキ宣言やベルモントレポートなど、臨床研究を実施する場合の倫理原則としてそれまでに提示されてきたものを整理するかたちで、2000年にエマニュエルらが示した7つの倫理要件は、①社会的・科学的価値、②科学的妥当性、③適正な被験者選択、④適切なりスク・ベネフィットバランス、⑤第三者による独立した審査、⑥インフォームド・コンセント、⑦候補者および被験者の尊重、である²⁾。

疫学研究および臨床研究に関する倫理指針を統合

日本では、人を対象とした研究を規制する法は存在せず、国レベルでは、各種指針で対応されている。そのひとつである「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年策定）と「臨床研究に関する倫理指針」（平

成15年策定）は、それぞれ疫学研究と臨床研究に関して定められたものであった。しかし、両指針における用語の定義をみると、疫学研究とは「明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究」、臨床研究とは「医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究であって、人を対象とするもの」となっており、臨床研究に関する倫理指針の適用範囲として、「他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究を除く」となっていたものの、そのすみ分けは必ずしも明確ではなかった。そこで、それぞれの5年の見直しのタイミングを機に統合が図られ、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（以下、統合指針）として2014年12月22日に告示され、2015年4月1日に施行された（モニタリング・監査に関しては2015年10月1日施行）³⁾。指針が統合されたことにより、研究に際し、どちらの指針を参照してよいかわかりづらいという事態は解消される。また、理解を助けるため、ガイダンスが作成され、HP上で公表された⁴⁾。

この指針統合作業では、ディオバン事案など、近年指摘された研究不正への対応も求められた。そのため、上記7要件で示されるような、本来、被験者

From the Point of Epidemiology, Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects

Akiko Tamakoshi : Department of Public Health, Hokkaido University Graduate School of Medicine

保護の観点から人を対象とした研究を行う際に配慮すべき倫理事項とは異なる利益相反管理などの研究結果の信頼性確保に関する項目が追加された。なお、ディオバン事案等の不適切な臨床研究事案を受け、臨床研究の信頼を回復するために設置された「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」において、国内外の制度についても整理されたうえで、2014年12月、未承認または適応外の医薬品・医療機器等を用いた臨床研究、医薬品・医療機器等の広告に用いる予定の臨床研究を対象に法規制を行うよう提言があった⁵⁾。

今回統合された指針が対象とする「医学系研究」には、医科学、臨床医学、公衆衛生学、予防医学、歯学、薬学、看護学、リハビリテーション学、検査学、医工学のほか、介護・福祉分野、食品衛生・栄養分野、環境衛生分野、労働安全衛生分野等で、個人の健康に関する情報を用いた疫学的手法による研究および質的研究が含まれている。指針統合作業過程で議論があったものの、今回の指針は、医療、介護・福祉等に関するものであっても、医事法や社会福祉学など、人文・社会科学分野の研究のなかには「医学系研究」に含まれないものもあると整理された⁴⁾。

侵襲あるいは介入の有無により整理

新たな指針では、今までの指針と研究の類型方法が変更され、侵襲（あるいは軽微な侵襲）ならびに介入の有無により整理された。ここでいう侵襲とは、研究目的で行われる、穿刺、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体または精神に傷害または負担が生じることである。研究を目的とせずに診療で採取された血液、体液、組織、細胞、分娩後の胎盤・臍帯等（いわゆる残余検体）を既存試料・情報として研究に用いる場合には、研究対象者の身体に傷害および負担を生じない（つまり、「侵襲」を伴わない）と判断できる⁴⁾。また、侵襲のうち、研究対象者の身体および精神に生じる傷害および負担が小さいものは「軽微な侵襲」とされ、その具体例として、一般健康診断において行われる程度の採血や胸部単純 X 線撮影、造影剤を用いない MRI 撮像のほか、研究を目的としない予防、診断、治療のために行われる医療行

為において、穿刺、切開、採血等が行われる際に、上乗せして研究目的で穿刺、切開、採血量を増やすなどの場合が示された。ただし、軽微な侵襲とすることができるかどうかは、対象者の年齢や状態等も考慮して総合的な判断が必要とされたため、第三者の意見も参考に検討することが求められよう。

被験者が被るリスクが大きいと考えられる侵襲（軽微な侵襲を除く）ならびに介入を行う研究に関しては、文書でのインフォームド・コンセント、予測できない重篤な有害事象発生時の対応、倫理審査資料の保管期間、研究に係る試料および情報等や対応表の保管期間、モニタリングや監査に関する規定が盛り込まれた。また、介入を行うすべての研究は、事前に研究計画を登録することとなった。このことにより、無駄に重複する研究を避けることが意図されている。登録先としては、国立大学附属病院長会議、一般財団法人日本医薬情報センターまたは公益社団法人日本医師会が設置している公開データベースが指定された。

なお、研究結果の公表についても今回の指針では規定がおかれ、こちらは介入研究であるか否かと関係なく「しなければならない」とされているが、結果が意図したものであるかどうかにかかわらず公表されることが重要であるとの認識に基づいている。ただし、必ずしも論文や学会発表による公表にこだわる必要はないと思われる。

研究機関の長に対する義務を追加

研究に関する倫理ならびに研究の実施に必要な知識や技術に関する教育・研修に関しては、研究前に研究者らが受けることだけでなく、研究機関の長に対して研究者が受けられるような措置を講じることが義務化された。研究開始時はもちろん、年1回程度は教育・研修を受けることが望ましいとされている⁴⁾。

受ける内容は、倫理指針等の研究に関して一般的に遵守すべき各種規則に加え、研究活動における不正行為や、研究活動に係る利益相反等とされている。2013年にわれわれが実施した疫学研究を中心に審査していると考えられる倫理審査委員会に関する調査結果では、研究者に対する教育研修が行われている機関は、全体の54%であり実施率は高くなかつ

た⁶⁾。したがって、受けやすい環境や使いやすいツールを整備しなくては、各研究機関が今回の規定に対応することは困難と考えられる。

ガイダンスでは、受講方法として、研究機関で開催される研修会や、学会などを含む他の機関で開催される研修会の受講、e-learning〔例えば、CITI Japan (文部科学省大学間連携共同教育推進事業)、臨床試験のための e-Training center (日本医師会治験促進センター)、ICR 臨床研究入門等〕などが例示された⁴⁾。

倫理審査委員会の設置者に対する義務を追加

倫理審査は、その研究に直接関与しない第三者により、被験者保護を中心に研究の倫理的観点について審査をする重要なプロセスである。多くの研究機関は、独立したピアレビューの仕組みを持たず、倫理審査委員会が併せて科学的観点についても審査しており、統合指針でも研究の実施または継続の適否その他研究に関し必要な事項について、倫理的および科学的な観点から調査審議するために設置された合議制の機関である、と倫理審査委員会を定義している。

この倫理審査委員会の設置者には、倫理審査委員会の組織、運営に関する規程、委員名簿を倫理審査委員会報告システムにおいて公表することが義務付けられた。また、倫理審査委員会の開催状況および審査の概要についても、年1回以上、倫理審査委員会報告システムにおいて公表しなければならない。しかし、今までも臨床研究に関する倫理指針に基づいた審査を行う倫理審査委員会では、臨床研究倫理審査委員会報告システムへの登録が義務付けられていたものの、この登録の有無により、指針の遵守状況をみたところ、委員構成（外部委員の参加、両性での構成）が不適切な委員会や定められている情報公開がなされていない委員会が散見された⁶⁾。したがって、指針に沿わない内容では登録できないようなシステムや年に1回の情報更新がされていない場合には、アラートを出せるような仕組み作りが必要と思われる。

今までの指針では、審査は自施設で行うことが原則であったことから、多施設共同研究の場合には、主機関で承認された結果を添えて各施設で迅速審査

表 1 研究参加を要請する際、説明する事項

- | | |
|----|------------------------------|
| 1 | 研究機関の長の許可を受けていること |
| 2 | 研究機関の名称と研究責任者の名前 |
| 3 | 研究の目的、意義 |
| 4 | 研究の方法と期間 |
| 5 | 被験者に選ばれた理由 |
| 6 | 対象者に生じる負担、予測されるリスクと利益 |
| 7 | 同意を撤回できること |
| 8 | 研究に参加しなくても/同意撤回しても不利益を被らないこと |
| 9 | 情報公開の方法 |
| 10 | 希望すれば研究計画をみることができると |
| 11 | 個人情報の取り扱い |
| 12 | 試料・情報の保管と破棄に関すること |
| 13 | 研究の資金源、利益相反 |
| 14 | 相談への対応 |
| 15 | 研究対象者の経済的負担または謝礼に関すること |
| 16 | 他の治療方法等に関すること |
| 17 | 研究実施後の医療提供に関する対応 |
| 18 | 対象者に関する研究結果の取り扱い |
| 19 | 必要な場合は生じた健康被害の補償のための措置 |
| 20 | 将来の研究の可能性、他研究機関への提供の可能性 |
| 21 | モニタリング・監査に関すること |

を行うことが通例であった。今回の指針では、「研究機関の長は、他の研究機関と共同して実施する研究に係る研究計画書について、ひとつの倫理審査委員会による一括した審査を求めることができる。」と明示され、複数の機関で審査を受けることにより、指摘事項がばらばらになるという事態を避けられることとなった。

研究対象者に説明すべき事項と手続き

統合指針では、研究対象者に対し説明すべき事項が表1のように示された。また、手続きに関しては、侵襲の有無、介入の有無、人体から採取された試料利用の有無により、場合分けされた(表2)。ただし、侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴わないこと、研究対象者の不利益にならないこと、簡略化によらなければ研究実施が困難または研究の価値を著しく損ねること、社会的に重要性が高い研究であること、の4要件に該当する研究で研究機関の長から認められた場合には、手続きの一部、または全部を簡略化できる。その例として、ガイダンスには、無記名アンケートが示されている(研究目的を事前に伝え

表 2 新たに試料・情報を取得する場合の同意取得方法 (文献 4)

研究対象者のリスク・負担			IC の手順	研究の例
侵襲	介入	試料・情報の種類		
あり	—	—	文書での IC	・未承認の医薬品・医療機器を用いる研究 ・既承認薬等を用いる研究 ・終日行動規制を伴う研究 ・採血を行う研究
なし	あり	—	文書での IC を要しない (口頭の場合は記録作成)	・食品を用いる研究 ・うがい効果の有無の検証等の生活習慣に係る研究 ・日常生活レベルの運動負荷をかける研究
	なし	人体から採取された試料を用いる		・唾液の解析研究
		人体から採取された試料以外の試料・情報を用いる	必ずしも IC を要しない	・匿名のアンケートやインタビュー調査

表 3 既存試料・情報を提供・利用する際の IC の手続 (文献 4)

既存試料・情報の種類		IC 等の手続き		
		他機関への提供 (提供する側)	他機関から取得 (提供される側)	自機関で利用
匿名化されていない	人体取得試料	・文書 IC によらない場合は口頭 IC ・文書 IC・口頭 IC が困難な場合はオプトアウト ➤いずれも困難な場合の例外あり	・文書 IC・口頭 IC によらない場合はオプトアウト ➤提供する側の IC またはオプトアウトの手続きが行われていることの確認が必要	・文書 IC によらない場合は口頭 IC ・文書 IC・口頭 IC が困難な場合はオプトアウト ➤いずれも困難な場合の例外あり
	人体取得試料以外			・文書 IC・口頭 IC によらない場合はオプトアウト
匿名化されている		手続き不要	手続き不要	手続き不要

IC: インフォームド・コンセント

ると研究結果にバイアスが生じるおそれがある)⁴⁾。

既存試料・情報を提供・利用する場合のあり方については表 3 に示すように整理された。新たに開始する研究では、今後、試料・情報の他機関への提供や共同研究への発展等について、あらかじめ対象者に説明しておくことが望ましいとはいえ、すでに行われている (あるいは終了している) 研究では、そのような同意を得ていないことが多く、その場合には、匿名化などの手続きを経て、利用可能とされた。

冒頭で述べたように、統合指針では、研究不正に対応して研究の信頼性確保の観点からいくつかの規定が設けられた。利益相反の管理、研究に係る試料および情報等の保存、モニタリングおよび監査である。研究で収集した試料・情報に関しては、漏えい、混交、盗難、紛失等が起らないよう必要な管理を

行うことのみならず、今までは研究終了後は適切な方法でできるだけ早く廃棄することがよいように扱われていたが、可能なかぎり長期間保管することが努力義務とされた。この期間について、侵襲かつ介入を行う研究の場合には、少なくとも、当該研究の終了報告日から 5 年または結果の最終公表日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間と示されている⁴⁾。

おわりに

対象者に対するリスクの大きい研究が不適切に行われることのないよう、適切なルールを設けることは重要である。一方で、人を対象とした医学系研究といっても、さまざまな方法、バリエーションがあり、一律にルールを設け、それに従ってさえいれば

よいというものでもないだろう。研究者としては、自身の頭で何が倫理的かを常に考える努力と、第三者の意見にも耳を傾ける謙虚さが必要と思われる。

文 献

- 1) 日本医師会訳、ヘルシンキ宣言 ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則、(2013 年 10 月フォルタレザ総会修正 日本医師会訳) <http://www.med.or.jp/wma/helsinki.html>
- 2) Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA 2000 ; 283 (20) : 2701-11.
- 3) 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.mext.go.jp/b_menu/houdou/26/12/_icsFiles/afieldfile/2014/12/22/1354186_1.pdf
- 4) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス (平成 27 年 2 月 9 日) http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1455_01.pdf
- 5) 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会、臨床研究に係る制度の在り方に関する報告書 (平成 26 年 12 月 11 日) <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000068409.pdf>
- 6) 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業、疫学研究に係る倫理審査委員会の実態把握と臨床研究に係る倫理審査委員会等との比較研究 (研究代表者：玉腰暁子)。2014 年 3 月。