

視 点

新しい倫理指針について

河 原 直 人

I. はじめに

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（以下、新指針）が公表されて、もうすぐ2年を迎えようとしている。新指針は、従前の「疫学研究に関する倫理指針」（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）と「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働

省告示第415号）について、文部科学省・厚生労働省の合同会議で一体的に見直され、両者が統合されるかたちで平成26年12月22日に策定されたものである。それは、通称「統合指針」とも呼ばれるものであり、その構成を目次から俯瞰すると、図1のようになる。

新指針のポイントとしては、特に、研究機関の長および研究責任者等の責務に関する規定の整備、バンク・

■前文

■第1章（総則） 第1：目的及び基本方針 第2：用語の定義 第3：適用範囲—1.適用される研究, 2.日本国外において実施される研究

■第2章（研究者等の責務等）

第4：研究者等の基本的責務

— 1.研究対象者等への配慮, 2.研究の倫理的妥当性及び科学的合理性の確保等, 3.教育・研修

第5：研究責任者の責務

— 1.研究計画書の作成及び研究者等に対する徹底遵守, 2.研究の進捗状況の管理・監督及び有害事象等の把握・警告, 3.研究実施後の研究対象者への対応

第6：研究機関の長の責務

— 1.研究に対する総括的な報告, 2.研究の実施のための体制・規程の整備等, 3.研究の許可等, 4.大臣への報告等

■第3章（研究計画書）

第7：研究計画書に関する手続 — 1.研究計画書の作成・変更, 2.倫理審査委員会への付議, 3.研究機関の長による許可, 4.研究終了後の対応

第8：研究計画書の記載事項

第9：研究に関する登録・公表 — 1.研究の概要及び結果の登録, 2.研究結果の公表

■第4章（倫理審査委員会）

第10：倫理審査委員会の設置等

— 1.倫理審査委員会の設置の要件, 2.倫理審査委員会の設置者の責務

第11：倫理審査委員会の役割・責務等

— 1.役割・責務, 2.構成及び会議の成立要件等, 3.迅速審査, 4.他の研究機関が実施する研究に関する審査

■第5章（インフォームド・コンセント等）

第12：インフォームド・コンセントを受ける手続等

— 1.インフォームド・コンセントを受ける手続等, 2.研究計画書の変更, 3.説明事項, 4.同意を受ける時点で特定されなかった研究への試料・情報の利用の手続, 5.研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い, 6.インフォームド・コンセントの手続の簡略化, 7.同意の撤回等

第13：代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続等—1.代諾の要件等, 2.インフォームド・アセントを得る場合の手続等

■第6章：個人情報等

第14：個人情報等に係る基本的責務

— 1.個人情報等の保護, 2.適正取得等

第15：安全管理

— 1.適正な取扱い, 2.安全管理のための体制整備, 監督等

第16：保有する個人情報の開示等

— 1.保有する個人情報に関する事項の公表等, 2.開示等の求めへの対応

■第7章（重篤な有害事象への対応） 第17：重篤な有害事象への対応 — 1.研究者等の対応, 2.研究責任者の対応, 3.研究機関の長の対応

■第8章（研究の信頼性確保） 第18：利益相反の管理 第19：研究に係る試料及び情報等の保管 第20：モニタリング及び監査

■第9章：その他 第21：施行期日 第22：経過措置 第23：見直し

図1 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の概観

Points to Consider on the New Japanese Ethical Guidelines for Medical Research Involving Human Subjects

Naoto KAWAHARA

九州大学病院臨床研究推進部門倫理担当特任講師

別刷請求先：河原直人 九州大学病院 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1

Tel : 092-642-5080 Fax : 092-642-5124

アーカイブに関する規定の新設、倫理審査委員会の機能強化と審査の透明性確保に関する規定、インフォームド・コンセントに係る規定の整備およびインフォームド・アセントの明文化、さらに、利益相反の管理、試料・情報等の保管、モニタリング・監査についてまとめた「研究の信頼性確保」の章が新設されたことなどが挙げられよう。

さて、新指針において、小児を対象とする研究の場合もさることながら、成人・小児、いずれを研究対象者にする場合であっても、共通して留意されるべき事項は当然のことながら多く存在する。

本稿では、研究者にとっての留意点に軸足を置きつつ、上記の共通的な事項を先に述べてみたい。そのうえで、小児を研究対象者にする場合の視点を示してみたい。

II. 新指針における「人を対象とする医学系研究」の定義

新指針は、従前の臨床研究のみならず、疫学研究の指針の要素も含めて検討されたものである。しかし、新指針において、その前文や最終章の経過措置の箇所以外、基本的に「臨床研究」と「疫学研究」という用語は一切出てこないことにも留意しておきたい。

そこで、「人を対象とする医学系研究」という新たな用語の定義が重要となる。すなわち、新指針が適用される研究とは、人（試料・情報を含む）を対象として、1) 傷病の成因および病態の理解、2) 傷病の予防、診断および治療方法の改善または有効性検証を通

表1 ガイダンスで例示される「人を対象とする医学系研究」に該当しない場合の例示¹⁾

- 1) 以後の医療における参考とするため、診療録を見返し、又は退院患者をフォローアップする等して検討する。
- 2) 他の医療従事者への情報共有を図るため、所属する機関内の症例検討会、機関外の医療従事者同士の勉強会や関係学会、医療従事者向け専門誌等で個別の症例を報告する(いわゆる症例報告)。
- 3) 既存の医学的知見等について患者その他一般の理解の普及を図るため、出版物・広報物等に掲載する。
- 4) 医療機関として、自らの施設における医療評価のため、一定期間内の診療実績(受診者数、処置数、治療成績等)を集計し、所属する医療従事者等に供覧し、又は事業報告等に掲載する。
- 5) 自らの施設において提供される医療の質の確保(標準的な診療が提供されていることの確認、院内感染や医療事故の防止、検査の精度管理等)のため、施設内のデータを集積・検討する。

じて、3) 国民の健康保持増進、または、患者の回復若しくはQOL向上に資する知識を得ることを目的として実施される活動、とされる。

もともと、新指針の公表後に示された「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」(以下、ガイダンス)において、特定の活動が「研究」に該当するか否かについては、一義的には当該活動を実施する法人等の責任で判断するものとし、その判断が困難な場合には倫理審査委員会の意見を聴く旨が推奨されていることは重要である。

なお、ガイダンス第2(1)の7において「人を対象とする医学系研究」に該当しないとされる場合における倫理審査の要否に係る価値判断も重要となる。ここでは、研究目的ではなく、あくまでも「医療」の一環とみなせることを前提として、新指針の適用外とされ、倫理審査も必要でないことになる(表1)。

ただし、表1の2)の価値判断は特に難しく、あくまで目の前の患者個人のための医療としての活動なのか、あるいは、一般化し得る新たな知の獲得を目指した研究としての活動なのか、慎重に見極める必要がある。

III. 新指針における「侵襲」と「介入」の捉え方

さて、前項では新指針の適用対象となる研究自体の留意事項について述べたが、特に留意されるべきポイントとして、「侵襲」(新指針第2(2))と「介入」(新指針第2(3))の捉え方についても触れておかなければならない。

まず、「侵襲」について、新指針の定義では「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、研究対象者の身体又は精神に傷害又は負担が生じること」とあり、(研究対象者への)「負担」という言葉が用いられていることに留意したい。

ここで、ガイダンス第1の4と5において、「負担」と「リスク」という用語が区別して述べられていることを思い起こしたい。つまり、ガイダンスでは「負担」について「研究の実施に伴って確定的に研究対象者に生じる好ましくない事象を指す」とある一方、「リスク」については「研究の実施に伴って、実際に生じるか否かが不確定な危害の可能性を指す」とされている。このことから、基本的に「侵襲」とは、<確定的>に生じる事象を指すと考えられる。例えば、研究実施に伴っ

て、終日にわたり研究対象者を拘束するような状況があるとすれば、それは明らかに身体的・精神的な苦痛を研究対象者に及ぼし得ると考えられるため、「侵襲」となり得るわけである。

なお、上述のように侵襲の定義に精神的負担も含まれることになり、ガイダンスで、「心的外傷に触れる質問等」（その人にとって思い起こしたくないつらい体験；災害、事故、虐待、過去の重病や重症等）も含まれる、と述べられていることに注意したい。

なお、新指針では、侵襲のうち、研究対象者の身体および精神に生じる障害および負担が小さいものを「軽微な侵襲」という用語で規定した。

ガイダンス第2(2)の6によれば、一般健康診断で行われる採血や胸部単純X線撮影等と同程度（対象者の年齢・状態、行われる頻度等を含む）であれば「軽微な侵襲」を伴うと判断することが可能であるとされている。また、研究目的でない診療において穿刺、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、採血を増やす等がなされる場合であっても、研究対象者の身体および精神に追加的に生じる傷害や負担が相対的にわずかである場合は「軽微な侵襲」と判断してよい旨が述べられている。

ところで、こうした「侵襲」の有無について、しばしば誤解を生じさせるものが、上述の定義中にある「薬物投与」と「放射線照射」である。

ガイダンス第2(2)の2によれば、「薬物投与」は、既承認医薬品を用いる場合であっても、それが研究目的ならば、「侵襲」とされる旨、ガイダンスで述べられていることに注意したい。ただし、その場合であっても、成分や用法・用量等によって研究対象者の身体および精神に生じる負担が極めて小さい場合は「侵襲」を伴わないとも述べられており、価値判断の整合性が問われる箇所といえよう。

一方、ガイダンス第2(2)の3によれば、「放射線照射」についても、診療上、同様の放射線照射が見込まれる場合も、それが研究目的で一定の条件を設定して行われるものならば、「侵襲」を伴うものとみなされる旨、述べられていることに注意しておきたい。

次に「介入」（新指針第2(3)）について確認しておきたい。新指針の定義で「介入」とは「研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因（健康の保持増進につながる行動、医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む）の有無又は程度を制御する行為（通常の診療を超える医療

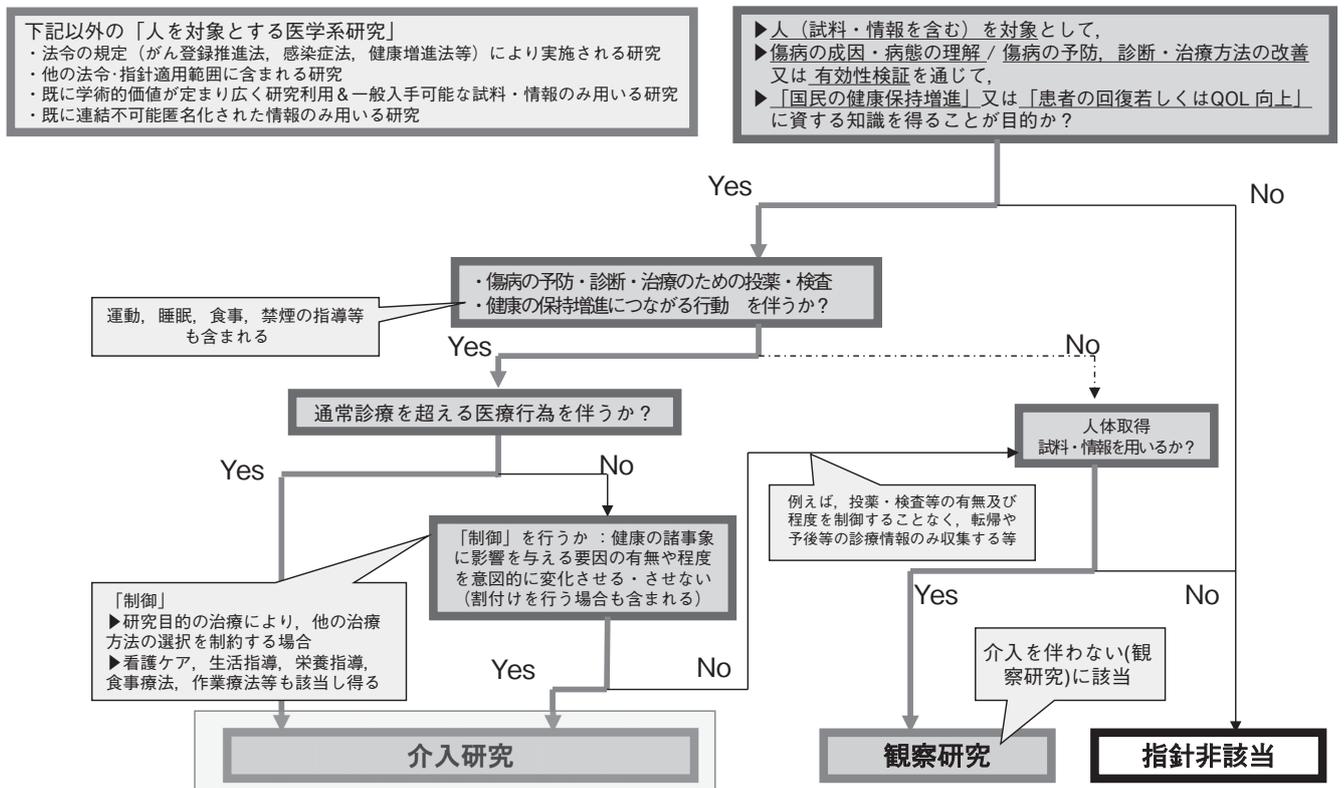


図2 統合新指針における「介入を伴う研究」と「介入を伴わない研究（観察研究）」²⁾

本図は、厚生労働省 医政研発第0612001号、「臨床研究に関する倫理指針質疑応答集(Q&A)の改正について」(2009)をベースとして、2014年4月施行の統合指針(第2用語の定義「(3)介入」)およびガイダンス(p9~10)を参照のうえ、作成したものである。

表2 新指針における「制御」の考え方³⁾

介入を伴う例：従前受けている治療方法を、研究目的で一定期間継続することとして、他の治療方法の選択を制約するような行為⇒人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因の有無又は程度を制御するとして「介入」に該当

介入を伴わない例：ある傷病に罹患した患者について、研究目的で、診断及び治療のための投薬、検査等の有無及び程度を制御することなく、その転帰や予後等の診療情報を収集⇒観察研究と判断

行為であって、研究目的で実施するものを含む)をいう」とある。

従前の「臨床研究に関する倫理指針」においては、「能動的な医療行為を伴う」ことを前提として、1) 通常の診療を超える場合、2) 通常の診療を超えない場合であっても、複数の群に分けて「割付け」を行う場合は、介入研究とみなされることが一般的な考え方であったといえよう。

しかし、新指針においては、上述の「能動的な医療行為を伴う」という前提がなくなり、「疾病の予防・診断・治療のための投薬・検査」の他、「健康の保持増進につながる行動（運動・睡眠・食事・禁煙の指導等も含まれる）」も前提とされるようになった(図2)。

これは、前述したように、臨床研究のみならず、疫学研究的要素も統合されて新指針が成立したことを考えれば合点のいくことであろう。

そのうえで、「制御」という概念が介入に係る価値判断に大きな意味を持つようになった(表2)。これらのことから、「介入」=「侵襲」ではないということにあらためて注意しておきたい。

特に、ガイドンス第2(3)の5で例示されるように、禁煙指導、食事療法等の新たな方法を前向きに実施し、従来の方法との差異を検証するような場合、「侵襲を伴わないが、介入には該当する」とされることになる。今後、こうした「侵襲を伴わない介入」と判断される案件についても、倫理審査が行われるうえで注意を要することになる。

IV. 新指針の適用範囲

一つの研究の中にゲノム・遺伝子治療等多様な部分を擁する場合、まず他の指針を適用し、いずれの指針の適用対象でもない部分につき、新指針が適用されることになる。例えば、ヒトゲノム・遺伝子解析を含む人を対象とする医学系研究の場合、まずは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の規定が適用

されたうえで、それらで規定しきれない事項(侵襲を伴う研究における健康被害に対する補償、介入を伴う研究に関する公開データベースへの登録等)については、新指針の規定が適用されることになる。

また、ガイドンス第3の3に明示されているように、ある事項が、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」と「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の両方で規定されている場合、両者の規定の間に厳格さの差異があっても、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の規定が優先して適用されることに留意したい。

なお、1) 法令の規定により実施される研究や法令の適用範囲に含まれる研究、2) 既に学術的価値が定まり研究用として広く利用されている試料・情報を用いる研究、3) 既に連結不可能匿名化されている情報のみを用いる研究に該当する場合は、新指針の対象外とされるが、上記3)については、後述するように、今般の個人情報保護法改正の動向に伴って来春改正される可能性が高く、注意を要するところである。

V. 新指針における個人情報の捉え方

「個人情報」(新指針 第2(20))は、「生存する個人に関する情報であって、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるものをいい、他の情報と容易に照合することができることとなるものを含む」とされている。ただし、「医療機関を特定するだけで被験者名が特定できるような稀少疾患である場合」や「院内カルテ番号を被験者識別番号として使用する場合」等は、上記の「容易に照合することができる」に該当すると考えられ、個人情報の範疇となり得るので要注意である。

また、「個人情報等」(新指針 第2(21))は「個人情報に加えて、死者について特定の個人を識別することができる情報を含めたものをいう」と定義される一方、別項「代諾者等」(新指針 第2(18))は「代諾者に加えて、研究対象者が死者である場合にインフォームド・コンセントを与えることができる者を含めたものをいう」とある。さらに、個人情報等に関する規定(第6章関係)では、特定の個人を識別することができる死者の情報も規定されていることに留意したい。

ちなみに、同指針では、研究対象者の個人情報に限

らず、研究の実施に伴って取得される個人情報等も対象とされていることにも留意しておきたい。

ところで、今般、個人情報保護法改正の動向に伴って、目下、行政の方でも指針の見直し作業が進められている。なお、本年8月29日に開催された行政側の研究指針の改正に関する説明会によれば、後述する「個人識別符号」等が新たに定義されたことに伴い、匿名化の定義の見直しが行われているとのことである。例えば、現行指針の「連結不可能匿名化」されている情報に、ゲノムデータ等の個人識別符号が含まれることになるため、個人情報でない情報になるとは限らないことになる。そのため、「連結可能匿名化」および「連結不可能匿名化」の用語の廃止が予定されている。これが実現すれば、研究実施に係る各種手順書、倫理審査に申請するための申請書等の各種書類から、これらの文言を削除し、改正後の指針に合わせた書き方に変更する必要が生じることになる。

いずれにしても、改正後、「匿名化」の定義自体に大きな変更はないものの、情報の取扱いについては、1)「匿名化されている情報(特定の個人を識別することができないものに限る)と、2)単なる「匿名化されている情報」とに大別されることが考えられる(上記、2)は、研究実施にあたり氏名等の特定個人を識別できる情報を可能な限り削除するが、識別性や照合性が残るため個人情報として扱う必要があるもの等が該当)。

さらに、個人情報の捉え方に関しては、1)「個人識別符号(ゲノムデータを含む)」、2)「要配慮個人情報(病歴等)」、3)「匿名加工情報(非識別加工情報:個人情報を特定の個人を識別することができないように加工し、かつ、復元できないようにしたもの)」といった定義が新たに追加されることになる。

また、上記の匿名化に係る情報の取扱いの変更に伴い、特にヒトゲノム・遺伝子解析研究に係る案件などで、これまで連結不可能匿名化とみなされ、倫理審査委員会に付議しなくてよいとされてきたものが、指針改正後は、倫理審査が必要になる場合が生じ得るため注意しておきたい。

なお、指針の改正後も、例外規程(公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって同意を受けることが困難な場合)により、ICに関するオプトアウト(研究参加を拒否できる機会の保障)の対応は可とされる見込みである。

VI. 新指針における研究計画書の記載事項と説明事項

新指針では、研究計画書の記載事項(第8(1))と説明事項(第12の3)が明示されている(表3)。研究実施計画の内容によって該当する項目を吟味する必要があるが、いずれも前半部分の多くは基本的に必須といえよう。

また、新指針では、バンク・アーカイブに関する規程も設けられている。すなわち、試料・情報(人体から取得された試料[死者に係るものを含む]および研究に用いられる情報)を収集し、他の研究機関に反復継続して研究用に提供する機関については、「試料・情報の収集・分譲を行う機関」として位置付けられている。こうした場合であっても、当該収集・分譲の実施体制、目的および意義、方法および期間、試料・情報の種類と取扱い、保管・品質管理の方法、資金源、当該研究者の収益や利益相反の状況、偶発的所見を含む、研究対象者やその家族にとっての重要な知見の取扱い、研究対象者から取得された試料・情報について他機関に提供する可能性がある場合の対応など、研究計画書の記載事項(新指針 第8(2))として別途定められているので注意しておきたい。

ただし、いずれの場合も、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可した事項については、この限りでない旨が規定されている。

ところで、意外とおろそかにされがちなのが、「試料・情報の保管および廃棄の方法」である。これについては、匿名化の方法や保管期間、二次利用の場合の対応も含めて、事前に手順を明文化しておくことが求められる。

また、「研究機関の長への報告内容や方法」についても、有害事象発生の他、「研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実」に係る報告体制(指針の逸脱の場合のみならず、いわゆる捏造や改ざんの事案も該当する)についても、あらかじめ策定する必要があるので注意しておきたい。

さらに、研究責任者は、介入を行う研究を実施する場合、あらかじめ研究の概要を、例えば、国立大学附属病院長会議によるUMIN(大学病院医療情報ネットワーク)の臨床試験登録システムなどの公開データベースに登録するとともに、研究計画書の変更および研究の進捗に応じて適宜登録内容を更新しなければならない。研究を終了したときも同様であり、これらの

表3 新指針における研究計画書の記載事項と説明事項

■研究計画書の記載事項 (第3章・第8(1)) ※ただし、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可した事項については、この限りでない。
① 研究の名称 ② 研究実施体制 ③ 研究の目的及び意義
④ 研究の方法及び期間 ⑤ 研究対象者の選定方針 ⑥ 研究の科学的合理性の根拠 ⑦ ICを受ける手続
⑧ 個人情報等の取扱い (匿名化する場合にはその方法を含む)
⑨ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、それらを最小化する対策
⑩ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
⑪ 研究機関の長への報告内容及び方法
⑫ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
⑬ 研究に関する情報公開の方法
⑭ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
⑮ 代諾者等からICを受ける場合の手続 (選定方針並びに説明・同意に関する事項を含む)
⑯ インフォームド・アセントを得る場合の手続 ⑰ 緊急時のIC
⑱ 研究対象者等に経済的負担又は謝礼の内容
⑲ 侵襲 (軽微な侵襲を除く) を伴う研究の場合、重篤な有害事象が発生した際の対応
⑳ 侵襲を伴う研究の場合、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
㉑ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合、研究実施後、研究対象者への医療提供に関する対応
㉒ 研究対象者の健康、遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合、研究結果 (偶発的所見を含む) の取扱い →※研究過程で偶発的所見 (ガイドンスの例示によれば、「がんや遺伝病への罹患」等) が見つかった場合の顕示方針
㉓ 研究に関する業務の一部を委託する場合、その方法
㉔ 取得試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
㉕ モニタリング及び監査を実施する場合の実施体制及び手順
■説明事項 (第5章・第12(3)) ※ただし、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可した事項については、この限りでない。
① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名 (多施設共同研究の場合は、共同研究機関の名称及び研究責任者の氏名を含む)
③ 研究の目的及び意義 ④ 研究の方法 (研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む) 及び期間
⑤ 研究対象者として選定された理由
⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
⑦ 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨 (研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由)
⑧ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
⑨ 研究に関する情報公開の方法
⑩ 研究対象者等の求めに応じて (中略) 研究計画書及び研究の方法に関する資料 入手又は閲覧できる旨、並びに、その入手又は閲覧の方法
⑪ 個人情報等の取扱い (匿名化する場合にはその方法を含む)
⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
⑬ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
⑭ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
⑮ 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
⑯ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項
⑰ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
⑱ 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果 (偶発的所見を含む) の取扱い
⑲ 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
㉑ 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
㉒ 侵襲 (軽微な侵襲を除く) & 介入を行う研究の場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

対応も意外と盲点となるので注意しておきたい。

なお、上記の事項と併せて、医学研究の方法に関する国際ガイドラインも参照することが望ましい。例えば、「CONSORT2010 声明」(Consolidated Standards of Reporting Trials: 臨床試験報告に関する統合基準ランダム化並行群間比較試験報告のための最新版ガイドライン)は重要であり、1) タイトル・抄録、2) はじめに (背景・目的)、3) 方法 (試験デザイン、参加者、介入・アウトカム、症例数、ランダム化、ブラインディング、統計学的手法)、4) 結果 (参加者の流れ、募集、ベースライン・データ、解析された人数、アウトカムと推定、補助的解析、害)、5) 考察 (限界、一般可能化、解釈)、6) その他の情報 (登録

番号と試験登録名・プロトコル入手方法・資金提供者)などの各項目は、研究実施計画を策定するうえで重要である。また、観察研究の場合は、「STROBE 声明」(Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration: 観察的疫学研究報告の質改善のための声明)が重要となることも覚えておきたい。

VII. 新指針におけるインフォームド・コンセントの捉え方

新指針では、研究対象者に生じる負担・リスクに応じて、文書または口頭による説明・同意等、インフォームド・コンセントの手続が整理された。既存試料・情報の提供・利用について詳細に規定されて

表4 新たに試料・情報を取得する場合のICの手続(第5章・第12の1(1))²⁾

研究対象者のリスク・負担			ICの手続	研究例
侵襲の有無	介入の有無	試料・情報の種類		
侵襲あり	—	—	文書で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 ・採血を行う研究等
侵襲なし	介入あり	—	文書でIC または 口頭IC+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
	介入なし	人体取得試料以外 (情報のみ使用)	文書でIC または 口頭IC+記録作成 または オプアウト (情報公開+拒否の機会)	・唾液の解析研究等 ・匿名のアンケートやインタビュー調査 ・診療記録のみを用いる研究等

本表は、「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」71頁の表を参照して作成したものである。

表5 既存試料・情報の提供・利用する場合のIC等の手続(第5章・第12の1(2)~(4))²⁾

既存資料・情報の種類		IC等の手続		
		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+記録作成 ・文書IC・口頭IC+記録作成が困難な場合はオプアウト(情報公開+拒否の機会) いずれも困難な場合の例外あり*	・文書IC・口頭IC+記録作成によらない場合はオプアウト(情報公開+拒否の機会) ※提供する側のICまたはオプ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+記録作成 ・文書IC・口頭IC+記録作成が困難な場合はオプアウト(情報公開+拒否の機会) いずれも困難な場合の例外あり*
	人体取得試料以外 (情報のみ使用)			・文書IC・口頭IC+記録作成によらない場合はオプアウト(情報公開+拒否の機会)
匿名化されている		手続不要**	手続不要**	手続不要**

*下記要件を満たしたうえで、倫理審査委員会の意見+提供機関の長の許可により対応可(第5章・第12の6「インフォームド・コンセントの手続等の簡略化」規程)。

①研究実施に侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴わないこと。②手続を簡略化することが、研究対象者の不利益とならないこと。③手続を簡略化しなければ、研究実施が困難または研究の価値を著しく損ねること。④社会的に重要性の高い研究と認められるものであること。

且つ、下記①~③のうち、適切な措置を講じること

①研究対象者等が含まれる集団に対し、試料・情報の収集・利用目的および内容(含・方法)の広報。②研究対象者等に対し、できるだけ早い時期に事後的説明(含・集団対象)を行うこと。③長期間継続的に収集または利用される場合、その実情(含・収集または利用目的および方法)の広報、社会周知に努める。

**

【他機関への提供】 連結不可能匿名化または連結可能匿名化であって対応表を提供しない場合に限る。これに該当しない場合はオプアウト等が必要。いずれもできないときは、指針第12の6(ICの手続等の簡略化)で規定される要件を満たしたうえで倫理審査委員会の意見+機関の長の許可を得ること。

【他機関から取得】 提供機関でICに係る適正な手続がとられていること、および、同意の内容等を確認。

【自機関で利用】 連結不可能匿名化または連結可能匿名化であって対応表を保有しない場合に限る。これに該当しない場合であって同意取得時の利用目的とは別の目的で使用する場合は情報公開および相当の関連性が合理的に認められること。いずれにも該当しない場合は、オプアウト+公衆衛生上の必要+同意取得が困難である場合に可能。

本表は、「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」75~80頁の表を参照して作成したものである。

いる(表4, 5)。また, 緊急状況下におけるICの取扱いについても, GCP省令を参考に整備された。さらに, 新しい要素として「インフォームド・アセント」(賛意)を得るよう努めることとなったが, これについては次項で述べたい。

なお, 「インフォームド・アセント」は, 基本的に「傷病等によりインフォームド・コンセントを与えることができないと客観的に判断される研究対象者」に対して考えられるものであるが, 未成年者のみならず, 認知症等の同意能力のない一般まで広げて用いられることも含意している。

VIII. 新指針における有害事象対応

「有害事象」について, 新指針の定義では「実施された研究との因果関係の有無を問わず, 研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候(臨床検査値の異常を含む)をいう」とある(新指針第2(25))。したがって, 「重篤な有害事象」も「予測できない重篤な有害事象」も, 新指針上, 因果関係の有無を問わないものとみなされることになる。これは, 有害事象報告のあり方を検討する際, 重要な論点であり, 一定の価値判断の基準を検討しておくことが課題となる。また, これについては, 必要に応じて機関内の安全管理部門との協調が重要となる場合もあろう。

いずれにしても, 侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴う試験の場合, 当該の対応に係る一定の手順を策定し, 研究計画書に明記することが求められていることに注意したい。①研究者等は重篤な有害事象の発生を知った場合, 別途定める手順書に従い, 研究対象者等への説明等, 必要な措置を講じるとともに, 速やかに研究責任者に報告すること, ②研究責任者は, 重篤な有害事象の発生を知った場合, 速やかに必要な措置を講じ, 適切な対応を図るとともに, 重篤な有害事象報告書を作成, 機関の長に報告するとともに, 当該研究実施に携わる研究者等と当該情報を共有すること, ③研究責任者は, 重篤な有害事象の発生を知った場合, 速やかに共同研究機関の研究責任者と当該情報を共有することが求められる。なお, 効果安全性評価委員会を設置する場合は, その構成, 機能および手続きについてあらかじめ適切に規定したうえで, 倫理審査委員会の審査を受け了承を得て, 報告等の連絡ができる体制を確保しておくことを忘れてはいけない。

表6 新指針における利益相反の管理(第8章・第18)

責任の所在	業務の内容
研究者等	<ul style="list-style-type: none"> 個人の収益等, 当該研究に係る利益相反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 研究計画書記載の利益相反に関する状況をICの手續において研究対象者等に説明しなければならない
研究責任者	<ul style="list-style-type: none"> 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
研究機関の長	—

表7 新指針における試料・情報の保管(第8章・第19)

責任の所在	業務の内容
研究者等	<ul style="list-style-type: none"> 研究に用いられる情報及びそれに係る資料を正確に作成しなければならない
研究責任者	<ul style="list-style-type: none"> 研究に用いる人由来試料及び情報等の保管方法について, 研究計画書にその方法を記載しなければならない 研究責任者は, 試料・情報の管理(漏えい, 混交, 盗難, 紛失等が起こらないために必要な管理)の状況について, 研究機関の長へ報告しなければならない これらは, 研究機関の長が作成した手順書に従って行わなければならない
研究機関の長	<ul style="list-style-type: none"> 人由来試料及び情報等の保管に関する手順書を作成し, 試料・情報等が適切に保管されるよう監督を行わなければならない 研究に係る情報等(連結可能匿名化の対応表を含む)は, 侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合, 研究終了後5年, 又は, 研究結果の最終公表後3年のいずれか遅い日までの保管・監督を求める 人由来試料及び情報等は匿名化して廃棄されるよう監督を行わなければならない

IX. 指針における信頼性確保に係る事項

本稿の冒頭でも述べたように, 新指針の一つの特徴として, 研究の信頼性確保に関する規程があることは重要である。すなわち, 1)「利益相反の管理」(第18), 2)「研究に係る試料および情報等の保管」(第19), 3)「モニタリング・監査」(第20)の3点セットである。

まず, 上記1)「利益相反の管理」について, 新指針では, 研究者等と研究責任者の責任の所在やその内容が規定されている(表6)。

利益相反管理委員会などを設置している場合は, 倫理審査委員会との連携も重要であり, 要約書や意見書を研究機関の長および倫理審査委員会に報告する体制

表8 新指針におけるモニタリング・監査 (第8章・第20)

責任の所在	業務の内容
研究責任者	<ul style="list-style-type: none"> ・研究計画書に定めるところにより、<u>モニタリング及び必要に応じて監査を実施しなければならない。</u> ・適切にモニタリング及び監査が行われるよう、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者に対して必要な指導・管理を行わなければならない。 ・<u>監査の対象となる研究の実施に携わる者及びそのモニタリングに従事する者に、監査を行わせてはならない。</u>
研究機関の長	<ul style="list-style-type: none"> ・モニタリング及び監査の実施に協力するとともに当該実施に必要な措置を講じなければならない。
責任の所在	業務の内容
モニタリングに従事する者	<ul style="list-style-type: none"> ・当該モニタリングの結果を<u>研究責任者に報告しなければならない。</u>
監査に従事する者	<ul style="list-style-type: none"> ・当該監査の結果を研究責任者及び研究機関の長に<u>報告しなければならない。</u>

を整備しておく必要がある。なお、ガイダンス第18の4で明示されているように、他機関と共同して研究を実施する場合、研究責任者が把握する利益相反状況とは、自らの研究機関の研究に係る利益相反状況を指すものであって、必ずしも共同研究機関における利益相反状況まで把握することを求めるものではないことに留意しておく必要もあろう。

次に、2)「研究に係る試料および情報等の保管」については、新指針において、個人情報等の章と別枠で設けられたことが重要である。それだけ試料・情報の追跡可能性(トレーサビリティ)に重点が置かれているとも捉えられ、詳細かつ厳格な保管・監督体制が求められている(表7)。既に各研究機関には、法人文書管理規定やデータの保管に係るガイドラインなどが整備されていると考えられるが、これらに併せて、研究に係る試料・情報の保管のための手順書を作成することも忘れてはいけない。

上記3)「モニタリング・監査」について、新指針では、研究責任者と機関の長の責任の所在や業務内容が規定されている(表8)。

モニタリング・監査の手法は状況に応じてさまざま

な対応が考えられ、本稿ではそれらの詳細を述べないが、参考となる雛形やモデルも公開されている。

ただ、ここで注意しておきたいのは、ガイダンス第20の2で、「研究責任者はモニタリングに関する手順書、監査に関する手順書を作成することで実施手順についてはこれに替えることができる」とされているものの、その際に「当該手順書も研究計画書と同様に、倫理審査委員会への付議等の手続を行う必要がある」とされている点である。

このように、ガイダンス上では、モニタリングや監査の手順書を作成したうえで、研究実施計画書とともに倫理審査委員会に審議されることが求められている点にも留意しておきたい。

X. 被験者の健康被害への補償

新指針 第5の1(3)では、「研究責任者は、侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴う研究であって通常の診療を超える医療行為を伴うものを実施しようとする場合には、当該研究に関連して研究対象者に生じた健康被害に対する補償を行うために、あらかじめ、保険への加入その他の必要な措置を適切に講じなければならない」とある(表9)。

基本的に医法研(医薬品企業法務研究会)「被験者の健康被害補償に関するガイドライン」に準拠した対応が検討されるが、補償の例として、死亡および重度障害(一級および二級)に対して補償金を準備する場合や、被験者の保険診療内で検査や治療等の必要な処置を講じる場合も考えられる。

また、保険会社による保険料の設定ができない場合や、抗がん剤を用いた臨床研究の場合など、補償について未だ議論の途上にあり、制度が未確定の分野があることにも注意が必要である。原則的に「医薬品副作用被害救済制度 対象除外医薬品」は保険対象外となるが、年数回更新される場合もあるので注意が必要であろう⁴⁾。

いずれにしても、ガイダンス第5の5で述べられているように、研究対象者への負担並びに予測されるり

表9 新指針における被験者の健康被害への補償 (第2章・第5および第6)

侵襲の有無	研究責任者の責務	研究機関の長の責務
侵襲あり (軽微な侵襲は除く) 通常の診療を超える医療行為を伴う	<ul style="list-style-type: none"> ・あらかじめ保険その他の必要な措置を講じて、研究計画書にも記載 	<ul style="list-style-type: none"> ・補償その他の必要な措置が講ぜられることを確保しなければならない
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・補償の有無を研究計画書に記載(ある場合は内容を記載) 	<ul style="list-style-type: none"> ・補償その他の必要な措置が講ぜられない

スクおよび利益等を研究責任者側で評価したうえで、倫理審査委員会での審査を経て、あらかじめ文書により説明するとともに、文書同意を得ておくことは最低限必要となる。

XI. おわりに 新指針における小児を対象とする研究の対応

これまで研究者にとっての留意点を中心に成人・小児に共通する事項について述べてきた。なお、新指針第11の4で、他の研究機関が実施する研究に関する審査についての規定が設けられており、今般、全国的に

注視されている中央倫理審査委員会の体制化に係る動向に照らして、重要な考え方が示されていることも付言しておきたい。今後、多施設共同研究における中央一括審査のあり方、特に倫理審査の受委託制度、当該審査のための施設要件のあり方なども各機関で検討されていくことになろう。

さて、ここで新指針における小児を対象とする場合の特異点について確認しておきたい。

そもそも新指針の第1「目的および基本方針」では、「社会的に弱い立場にある者への特別な配慮」が挙げられている^{注)}。

表10 新指針におけるインフォームド・コンセントおよびアセント（第5章・第13）²⁾

研究対象者が中学校等課程修了または16歳以上の未成年者であって「十分な判断能力を有する」と判断される場合				
侵襲の有無	研究対象者と代諾者	中学校等の課程を未修了であり、且つ16歳未満の未成年者*	中学校等の課程を修了しているまたは16歳以上の未成年者*	20歳以上
侵襲あり	研究対象者	インフォームド・アセント 自らの意向を表すことができると判断される場合(努力義務)	代諾者からのIC +研究対象者からのIC (研究対象者単独のICは不可)	IC
	代諾者***	IC		
侵襲なし	研究対象者	インフォームド・アセント 自らの意向を表すことができると判断される場合(努力義務)	研究対象者からのIC +親権者等へのオプトアウト	IC
	代諾者***	IC		

*「未成年者」は、民法の規定に準じて、満20歳未満であって婚姻したことがない者を指す(ガイダンス第13-1-7)。

**「代諾者」研究計画書に記載される代諾者等の選定方針については、研究対象者が未成年である場合は、親権者または未成年後見人が基本とされる(ガイダンス第13-1-2)。

研究対象者が中学校等課程修了または16歳以上の未成年者であって、研究を実施されることに関する「判断能力を欠く」と判断される場合⇒代諾者からインフォームド・コンセントを受ける。この場合も、研究対象者が「自らの意向を表すことができる」と判断される時は、研究対象者からインフォームド・アセントを得る《努力義務》。

アセント取得年齢の目安は、おおむね7歳以上《文書によるアセントはおおむね中学生以上》。

本表は、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ガイダンス」96頁の表を参照しつつ、本文の趣旨に沿って一部表現についてまとめ直したものである。

表11 小児臨床試験ガイダンスの質疑応答集（厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡）で示されるコンセントとアセントの関係⁵⁾

	対象	根拠
同意文書（コンセント）	代諾者（法的保護者）	GCP 省令 50 条
アセント文書	小児被験者（概ね中学生以上）*	法的根拠なし（IRB・責任医師の判断）
アセント***	小児被験者（概ね7歳以上）**	法的根拠なし（IRB・責任医師の判断）

*アセント文書あるいは同意文書に、同意の署名と年月日を小児被験者本人が記入すべきである。

**中学生未満の小児に対してもできる限り小児被験者本人が同意の署名と年月日をアセント文書に記入することが望ましい。本人からの署名が得られない場合、あるいは文書を用いずに口頭でアセントが取られた場合は、代諾者に署名された同意文書に、本人からアセントが取られたことを記載するべきである。

^{注)}日米 EU 医薬品規制調和国際会議で合意されている医薬品の臨床試験の実施に関する基準のガイドライン(ICH-GCP)では「Vulnerable Subjects」と示される。

ガイドランスでは、上記の「特別な配慮」について、1) 倫理審査委員会における有識者からの意見聴取、2) インフォームド・アセントの取得等、3) 必要に応じて、研究対象者の自由意思の確保に配慮した対応（公正な立会人の同席など）、4) 研究対象者の選定に際して、その必要性について十分に考慮すること、などが明示されていることは、小児を対象とする研究実施計画を策定するうえで、念頭に置いておきたいポイントである。

また、「インフォームド・アセント」（新指針 第2 (19)）について、「インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される研究対象者が、実施又は継続されようとする研究に関して、その理解力に応じた分かりやすい言葉で説明を受け、当該研究を実施又は継続されることを理解し、賛意を表することをいう」と定義づけられていることも重要である。

これらをふまえて、「代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続等」の規定（新指針 第13の1）では、当該の研究対象者が、未成年者（満20歳未満であって婚姻したことがない者）であって、且つ、中学校等の課程を修了しているまたは16歳以上であり、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断される場合、「侵襲」の有無に応じて、研究対象者本人・代諾者それぞれのインフォームド・コンセント、あるいは、オプトアウトの対応などが規定されている（表10）。

ここでは、研究者等がインフォームド・アセントを得る場合の遵守事項（新指針 第13の2）も定められているが、特に、研究対象者が拒否の意向を表した場合、その意向を尊重するよう努めなければならないものの、「当該研究を実施又は継続することにより研究対象者に直接の健康上の利益が期待され、且つ、代諾者がそれに同意するときは、この限りでない」と規定されている点も注意しておく必要がある。

なお、ガイドランスでは、インフォームド・アセントに関して、個々の研究対象者の知的成熟度に応じて対処することが望ましい旨が述べられるとともに、ICH

において合意されている「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドランス」に関する質疑応答集（Q & A）」（平成13年6月22日厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡）に言及されている。

特に、小児被験者からアセントを取得する年齢について、米國小児科学会のガイドラインを参考に、おおむね7歳以上（文書によるアセントは、おおむね中学生以上）との目安が脚注で示されている点は重要である（表11）。

上述のICHで合意されている「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドランス」は、医薬品医療機器等法の定める基準に沿って運用されるものであり、新指針の適用範囲外となり得るものである。しかしながら、昨今の臨床研究法案の動向もあり、法と倫理の接続し得る部分については、当該分野においても引き続き注視していくべきであろう。

文 献

- 1) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイドランス」第2 (1) の7.
- 2) 九州大学 ARO 次世代医療センター. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針について. <http://www.med.kyushu-u.ac.jp/crc/research/rinrishishin.html> (2016年9月7日アクセス)
- 3) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイドランス」第2 (3) の4.
- 4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. がんその他特殊疾病に使用されることが目的とされている医薬品であって厚生労働大臣の指定する医薬品. <https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0022.html> (2016年9月7日アクセス)
- 5) ICH-E11 臨床試験「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドランスに関する質疑応答集（Q & A）について」（平成13年6月22日 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡）. <https://www.pmda.go.jp/files/000156578.pdf> (2016年9月7日アクセス)