

倫理審査委員会申請にあたって

Applying IRB Review

○ 山内繁 (特定非営利活動法人支援技術開発機構)

Shigeru YAMAUCHI, Assistive Technology Development Organization

Abstract: This tutorial lecture aims at helping engineers who apply IRB review for the first time. Emphasis is placed on drafting research protocols. IRB review system is briefly described and guidelines of Japanese government are introduced. Scientific aspects and ethical aspects in IRB review are discussed. Scientific review includes hypotheses and end-points, research design and inclusion/exclusion criteria. Ethical aspects include informed consent, recruitment of participants and protection of participant's privacy.

Key Words: IRB, protocol, research ethics

1 倫理審査とは

1-1 はじめに

このチュートリアルでは倫理審査を初めて申請する理工系の研究者を対象として、基本的な事柄をまとめて解説します。理工系の研究者の方にはまず理解いただきたいことは、人を対象とした研究においては、物理・化学に基礎をおいた伝統的な工学における決定論的アプローチがそのままでは適用できないこと、工学分野ではエキスパートであっても人を対象とした研究においては初心者であり、初めて倫理審査を申請するに当たってはそれなりの準備が必要であることです。倫理審査では特有の用語が使われ、考え方も慣れる必要があります。今では倫理審査の参考書^(1,2)が日本語で入手できるようになっていますので、是非一読されるようお願いいたします。

はじめに、研究に関わる様々な倫理問題に関する以下の区別について指摘しておきます。

- ・違法行為 (Illegal Act) : カラ出張や預けなど会計上の違法行為など
- ・研究不正 (Scientific Misconduct) : ねつ造, 改ざん, 盗用などの研究上の不正行為
- ・生命倫理 (Bio-ethics) : ライフサイエンスの発展によって引き起こされた医療と道徳とのジレンマ
- ・研究倫理 (Research Ethics) : 人を対象とした研究において引き起こされる倫理的ジレンマ

倫理審査は最後の研究倫理に関わるものであり、研究によって引き起こされるかも知れない倫理問題をあらかじめ点検するための仕組みと解釈できます。

1-2 倫理審査のはじまりと発展

人を対象とした研究における倫理問題が大きく取り上げられたのはニュルンベルク裁判に際してナチスの人体実験を裁くために策定されたニュルンベルク綱領です。それに続いて、1964年には世界医師会によってヘルシンキ宣言が採択されました。その後も研究において倫理上の様々な事件が発生し、アメリカでは1974年に国家研究法を制定し、人を対象とする研究は倫理審査による承認を必要とする連邦規則を制定しました。

1975年世界医師会東京大会における改訂において、ヘルシンキ宣言に倫理審査の要件が取り入れられました。なお、ヘルシンキ宣言はその後も改訂作業が続けられており、最新のものは2008年ソウル大会において採択されたものです。ヘルシンキ宣言を使うときは最新のものを使うようにしてください。

1-3 倫理審査の枠組み

日本においては上記より遅れて2001年に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、2002年に「疫学研究に関する倫理指針」、2003年に「臨床研究に関する倫理指針」がそれぞれ制定され、倫理審査が規定されました。これらは数回の改訂を経っていますが、最新版はいずれも2008年版になります。

理工系の研究においては疫学研究(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事象の頻度および分布なら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)を取り扱う事はあまりないと思われ、ほとんどは「臨床研究に関する倫理指針」(以下「臨床研究指針」)を想定することになります。

上記指針のいずれにおいても、人を対象とする研究は研究機関の機関長(学部長, 研究科長, 研究所長, 病院長など)は、倫理審査委員会を設置し、研究計画をあらかじめ審査の上で、その意見を尊重して研究の実施を許可することとされています。従って、それぞれの機関の規定に基づいた倫理審査に従うことになります。このとき、臨床研究指針の対象とする研究計画については、臨床研究指針を厳密に守った審査が行われることになります。

理工系の研究機関においては臨床研究指針が厳密には適用されない場合が多いと思われ、たとえば電動車椅子の実証試験の場合などです。この場合、臨床研究指針を厳密に適用する必要はありませんが、「侵襲のない介入研究」の規定を準用すべきであると考えます。指針を厳密に適用する必要のない場合に研究機関としての規則があれば、そちらを優先した審査が行われることになります。

倫理審査の申請書の様式はそれぞれの審査委員会が審査をやりやすいように決めており、その審査委員会が欲しい情報が得られるように作られています。従って、様式の注意書きをよく読んで申請書を作成することが大切です。

2 審査のプロセス

2-1 倫理審査委員会

倫理審査委員会の構成は自然科学分野の専門家だけではなく、人文・社会科学の有識者、一般の代表者からなるとともに外部委員を含むこと、男女両性からなることが規定されています。アメリカでは5名以上で構成するとされています。

実際の倫理審査のプロセスは委員会によって異なりますので、申請先の審査委員会の状況を知っておくことが必要です。審査会の開催日、締め切り日時が公開されています。

ば締め切りに間に合うように申請書を提出してください。審査に要する期間についても、提出する審査委員会の事務局に様子を聞いておくことが勧められます。生活支援工学会の倫理審査委員会では4-5週間程度を基準にしていますが、おそらくこれが最短期間かと思われます。

委員会によっては担当委員が調査をして委員会で報告する場合、委員全員で意見を出す場合などプロセスは違っていますが、審査委員会までに疑義照会によって申請者の意図を明確に理解すること、問題点を解決しておく事につとめるのが普通です。また、審査委員会でのヒアリングを原則とする場合もあれば、書面審議を原則とする場合もあります。これらについても事務局に問い合わせると良いでしょう。

2-2 倫理審査における判断基準

倫理審査における判断基準はリスクをベネフィットが上回ることとされています。このことは我が国の指針では明示的に記述されてはいませんが、ベルモントレポートで善行の原則の下に発展されてきた考え方で、ヘルシンキ宣言にも採用されています。

ベネフィットといっても被験者が直接的に受ける利益を指すわけではなく、それによって社会の受ける便益を重視します。申請書の中の便益の欄には個人的な利益については触れる必要がなく、その研究によって社会の受ける利益が注目されます。個人的な利益がある場合には、当然記載すべきです。なお、被験者謝金がベネフィットであるとする考え方もありますが、ベネフィットとは考えないのが我が国の一般的な考え方です。

2-3 科学面と倫理面

臨床研究倫理指針には倫理審査委員会の任務として「倫理的観点および科学的観点から審査し・・・」と規定しています。倫理審査に当たっては倫理面のみならず科学面からの審査が必要であると規定しています。ヘルシンキ宣言でも、「・・・一般的に受け入れられた科学的原則に従わなければならない。」と記されています。

「倫理審査」でありながら「科学面」からも審査すべきであるというのは奇異に感じられるかも知れません。しかし、科学的に基礎づけられない研究計画はそれ自身倫理的ではありません。リスクと衡量されるべきベネフィットの根拠となるのが研究計画の科学面です。科学面に根拠がなければ、ベネフィットも根拠がないわけですから、ベネフィットがリスクを上回ることはいずれもあり得ない訳です。リスクがほとんどなかったとしても被験者の時間を無意味に浪費する点で倫理的ではありません。

審査の手続き上は、最初に科学面の検討を行い、科学面で問題がないことを確認した後で倫理面の審査に入るのが一般的です。

3 プロトコル審査のポイント

倫理審査の申請のためのプロトコル(研究計画書)の作成のために、主要な要素について審査のポイントについて述べることにします。

3-1 科学面の審査

科学面の審査とは、人を対象とする研究が科学的に十分な根拠のあるものであるかどうかを審査するものです。何よりも研究の結果得られる結論が十分に一般化できるエビデンスになるかどうかという点が問題になります。

3-1.1 仮説とエンドポイント

ここで注意したいことは「科学性」が問われているのは工学に関する部分、すなわち開発した支援機器の動作原理

や開発している医療関連機器の原理には限らない点です。理工系の研究者にとって最大の困難は人を対象とした観測・測定とその解釈にあります。

最初に述べたように、人を対象とする研究においては決定論的アプローチによることはできません。介入に対する人間の反応に影響を与える要素があまりに多いために、そのすべてを制御することは不可能であるためです。

そこで生物学領域において20世紀半ばから発展してきたのが推測統計学に基づいた仮説検証型の方法です。ベルモントレポートは診療とは区別された研究の定義として「仮説の検証によって一般化できる知見を導き出す」行為であると定義しています。すなわち、研究の中心課題を仮説の形で表現し、仮説を検証するための鍵となるアウトカム変数(現象の結果を表現するものとして観測するパラメータ)をエンドポイントとして定義します。アウトカム変数の組み合わせによってエンドポイントを定義することもあります。次に、エンドポイントを用いた統計的仮説として仮説を表現し、観測されたエンドポイントについて推測統計学に基づいた検証を行います。

これが生物学領域における統計的手法の意義で、対馬先生のチュートリアルはこのための手続きをお話しいただいたものです。

ここで重要なことは、エンドポイントが客観的に観測できるように定義されていることです。支援機器の開発における実証試験などで、「使い勝手が・良い/悪い」の2択などの主観評価に頼りがちです。このような素朴な主観評価の場合、研究者と被験者の関係が問題となります。研究者が大学や国立研究機関である場合にこれら機関の権威のために研究者に都合の良い返事をしがちです。また、研究者が主治医である場合、信頼関係のために主治医に都合の良い返事をしがちです。このようなバイアスを排除するためには、エンドポイントを客観的に評価する事が必要です。

3-1.2 研究デザイン

科学性の話題の中で理工系の研究者にとって奇異に写るものの一つが研究デザインです。生物学系の研究においては、事実の記載による記述的観察研究にはじまり、一般化できる知見として確立する一連の流れの中で、統計的手法に適した手続きとして研究デザインを選択します。

研究デザインは大きく観察研究と介入研究とに分けられます。観察研究は研究者が現実に介入することなく観察し、予測因子(時間的あるいは生物学的に先行しているパラメータ)とアウトカム変数を記録します。介入研究は、特別の予測因子として研究者による操作を定義し、アウトカムへの帰結を記録します。介入は被験者を2群に分けて別の予測因子の元におく場合や平常とは異なる操作、たとえば開発した支援機器を試用したりする場合などがあります。

生物学領域では最も信頼の置ける研究デザインはマスキングしたランダム化臨床研究(RCT: Randomized Clinical Test)であるとされています。しかし、場合によってはRCTによることが困難であったり不可能であったりするため、他の研究モデルも使われます。

研究モデルの選択が重要であるのは、観測値の系統誤差であるバイアスや真の因果関係を隠して研究結果の解釈に誤りをもたらす交絡因子の影響を排除するために、様々な工夫が求められるためです。研究モデルの詳細については教科書⁽⁴⁻⁶⁾を参考にしてください。

3-1.3 被験者の選択/除外基準

理工系の研究者にとって容易ではないのが選択/除外基準です。選択基準というのは被験者として対象とするグル

ープの定義であり、除外基準というのは被験者から除外するグループの定義です。重要なことは、選択/除外基準が生物学的に明確に定義されていることです。選択/除外基準というのは、理工系の研究における材料の組成や熱処理、形状の定義に相当しており、被験者の属性を定義するものです。このために、選択/除外基準がしっかりしていないと研究の科学性が担保されないこととなります。

医学の素養のない理工系の研究者にとっては選択/除外基準を定義するのは実際には容易ではありません。理工系の研究者で選択/除外基準の設定にあまり慣れていない場合は、医学の専門家に相談する事を勧めます。なお、「理学療法士に選択を依頼する」といった記載を見かけることもありますが、選択/除外基準をきちんと定義しないままでそのような依頼をすることは、研究の結論に都合の良い被験者を集める「被験者バイアス」の疑いをかけられる原因となるので極力避けるべきです。

3-2 倫理面の審査

倫理面の審査は、研究が人を対象とするときに引き起こされる倫理的問題を回避するためのものです。人を対象とするための特有の考え方が含まれますのでこれらをよく理解することが求められます。

3-2.1 インフォームドコンセント

インフォームドコンセントは十分な説明のもとに研究への参加を被験者が自発的に同意する事を意味しています。ニュルンベルク綱領第1項で規定されて以来、人を対象とした研究の倫理面における最も重要な要素であると位置づけられています。

プロトコルにはインフォームドコンセントの取得の方法、説明事項などについての記載が求められます。被験者に文書で説明する場合は説明文書を添付し、審査の対象とすることが一般的です。インフォームドコンセントの取得の方法としては、威圧や誘因のないことを明確にする必要があります。

特に重要なのは、インフォームドコンセントの取得を担当するのが主治医、施設管理者、医療関連職の担当者、教育機関の教師など被験者候補と何らかの依存関係にある場合で、そのような場合には他の研究者に担当してもらう等の工夫が必要になります。

説明文書については、実験の手順、被験者の負担とリスク、社会に対するベネフィット等が被験者候補に誤解なく伝わる書き方が求められます。倫理審査委員会が説明文書のひな形を用意している場合には、それを利用するのが良いでしょう。

特別な場合として、無記名の質問紙調査の場合について言及しておきます。調査の内容が個人情報を含まず、フェースシートに「調査紙の提出をもって研究への参加に同意されたものとさせていただきます。」等の記載により、同意書への署名を省略することもできます。

3-2.2 被験者の募集

被験者の募集手続きも倫理面の重要な要素です。倫理審査において点検するポイントは威圧や誘因、欺瞞など倫理的でない要因がどれだけ排除できているかという点にあります。

被験者を公募する場合は、公募広告の原稿を添付する必要があります。公募のためには、研究者、研究機関、研究の目的、応募の条件、被験者の選択・除外基準、実験の手続きの簡単な説明と被験者の負担、実験場所、被験者謝金等の情報を明らかにする必要があります。

機縁募集の場合、研究者との個人的関係に依拠するとこ

ろが大きく、威圧や誘因を伴いやすいので、それらを避けるための配慮を記載しておくことが必要です。

3-2.3 個人情報の保護

個人情報の保護が倫理審査の倫理面で取り上げられたのはそう早いことではなく、ヘルシンキ宣言では2008年版で初めて取り入れられています。

個人情報の保護とは、個人を同定できる情報を適切に利用するための配慮のことで、不用意に第三者に渡ることのないように管理することを指します。

通常は紙ベースのデータは鍵のかかるキャビネットに保管します。電子データは外部記憶装置に格納し、使用するときPCに接続するなどの手段が採用されます。電子ファイルにパスワードをかけたり暗号化したりするなどの対策が取られることもあります。

個人情報を簡単かつ確実に保護する方法は匿名化することです。データの記録後直ちに個人情報とデータを切り離して連結不可能匿名化すれば、データから個人を特定することはできませんのでデータは個人情報ではなくなり、個人情報としての取り扱いをする必要はありません。

実験の期間が数日から数ヶ月にわたるときは連結不可能匿名化してしまうと前回のデータとの連結が不可能になります。そこで、氏名の代わりにコードを付与し、氏名とコードの対応表を作り、対応表を安全に保管する方法が連結可能匿名化です。必要があれば、対応表を用いて個人を特定した処理を行うことができますが、データにはコードしか記載されていないのでデータを個人情報として取り扱う必要はありません。

このような場合、研究の終了までは連結可能匿名化としておき、終了時に対応表を破棄し、連結不可能匿名化とすることが勧められます。

4 おわりに

倫理審査のためのプロトコルについて概略をみてきました。時間の制限もあり、これだけでは十分とは云えません。倫理審査のためには慣れていただくのが一番ですが、同時に、参考書によって学習されることを期待します

参考文献

- (1) ロバート・J・アムダー, エリザベス・A・バンカート, (栗原千絵子, 斉尾武郎訳) “IRBハンドブック” 第2版, 中山書店, 2009.
- (2) 尾藤 誠司, “いざ, 倫理審査委員会へ”, 健康医療評価研究機構, 2008.
- (3) The Belmont Report, 1979, <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>. [津谷喜一郎, 光石忠敬, 栗原千絵子による日本語訳は <http://homepage3.nifty.com/cont/28-3/p559-68.html>]
- (4) John I. Gallin, ed., (井村裕夫, 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺亨監訳), “NIH 臨床研究の基本と実際”, 丸善, 2004. .
- (5) Stephen B. Hulley 他, (木原雅子, 木原正博訳), “医学的研究のデザイン第3版”. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2009.
- (6) 折笠秀樹, “臨床研究デザイン”, 真興交易医書出版部, 1995.