

www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/

1回の包括同意と永続的な情報提供

One-time general consent + continued sharing of info.

- ◆ 包括同意は一度得られたならば、撤回されるまでは有効。
- General consent should be valid indefinitely unless revoked.
- ◆ 同意が形骸化しないために、情報を継続的に提供することと、撤回の自由をいつまでも保障することが必要。
- Lest general consent should lose its ethical justification, information about the researches using the samples based upon general consent should be continued to be given so long as the donors can exercise the right to revoke their general consent.

www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/

同意の撤回の保障と匿名化

Assuring the right to revoke consent and Anonymization

- ◆ 個人情報の保護のためには試料を匿名化することが望ましい。
- Anonymization of samples is necessary for protection of personal data of donors.
- ◆ 他方、包括同意の倫理的正当性を維持するためには撤回可能性を保持すべき。
- On the other hand, to maintain the ethical justification of general consent, donors should be assured of the right to revoke their consent.

www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/

同意の撤回の保障と匿名化

Assuring the right to revoke consent and Anonymization

- ◆ 試料匿名化と撤回可能性の保持には一方向の匿名化が有効。
- One-way anonymization of samples is appropriate to ensure both protection of personal data of donors and their right to revoke consent.
- ◆ 一方向の匿名化では、試料の提供を受ける診療機関で試料をコード化し、対応表は研究機関に渡さない。試料のコードが付されていることによって撤回の際には資料の破棄が可能になる。
- Under one-way anonymization, each sample is given a unique code of letters and numbers linked to the donor, but the linkage information is never given to research institutions, thus saving the possibility of discarding samples if the donor would revoke her or his consent and at the same time protecting their personal information.

www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/

生命科学・先端医療技術に関する政府指針

- ◆ 遺伝子治療臨床研究に関する指針(文科省・厚労省, 2002.3.27制定, 2004.12.28全部改正)(当初, 1994年, 各省)
- ◆ ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(いわゆる「遺伝子解析研究三省指針」, 文科省・厚労省・経産省, 2001.3.29制定, 2004.12.28全部改正, 2005.6.29改正)
- ◆ ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針(文科省, 2001.9.25)
- ◆ 特定胚の取扱いに関する指針(文科省, 2001.12.5)
- ◆ 疫学研究に関する倫理指針(文科省・厚労省, 2002.6.17制定, 2004.12.28全部改正, 2005.6.29改正, 2007.8.16全部改正)
- ◆ 臨床研究に関する倫理指針(厚労省, 2003.7.30制定, 2004.12.28全部改正, 改訂作業中)
- ◆ ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(厚労省, 2006.7.1)

www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/

各指針の共通点

◆インフォームド・コンセントの要件

試料の提供や同意をするかしないかが治療上の利益・不利益などに関わらないこと。

撤回可能な間は、いつでも撤回できること。

研究から得られた特許権等の知的財産権などの帰属先が説明されること(Cf. ES指針——提供者に帰属しないこと)。

◆倫理審査委員会の承認を得ること。

外部者・非科学者が入っていること、両性で構成されること。

研究の進行・結果を倫理審査委に報告すること。

◆個人情報の保護が図られていること。

www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/

疫学研究倫理指針改訂の経緯：厚労省・文科省

◆2002年6月17日「疫学研究に関する倫理指針」告示(7月1日施行)

◆2004年12月28日「疫学研究に関する倫理指針」など4指針の全部改正告示(2005年4月1日)

◆2007年8月16日「疫学研究に関する倫理指針」全部改正告示(11月1日施行)

www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/

疫学研究指針の見直しにあたり検討すべき事項

1. 多施設共同研究における倫理審査について
2. 資料提供機関における疫学研究指針の適用について
3. 国際共同研究における指針の運用の考え方について
4. 資料の保存及び廃棄について
5. 指針の遵守に関する点検及び評価について
6. インフォームド・コンセントの電子化
7. 未成年者のインフォームド・コンセント
8. 包括同意の取得について
9. 指針の適用範囲について
10. 倫理審査委員会への付議を必要としない疫学研究について
11. 教育を目的とした疫学研究について
12. 研究対象者の保護について

www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/

第4回疫学専門委員会(H18.12.27)資料1

疫学研究指針の見直しにあたり検討すべき事項

8. 包括同意の取得について

- ◆資料の利用について、あらかじめ同意を取得し、将来実施される研究に用いることができることについて規定すべきか。

www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/

第4回疫学専門委員会(H18.12.27)資料1
疫学研究指針の見直しにあたり検討すべき事項

<検討のポイント>

○ 疫学研究指針では、インフォームド・コンセントの簡略化若しくは免除について、一定の要件を定めて可能としている、また、過去に収集された資料(既存資料)を利用するにあたって…同意を受けることができない場合は一定の要件を定めた上で可能としている。

このように、必ずしも研究対象者の同意が得られない場合であっても、資料の利用が可能となるよう規定されているが、さらに、あらかじめ利用目的を特定しないで同意を得た上で資料が利用できるとする規定を設ける必要があるか。

○ 利用目的を明示しないまま得た同意に基づき、「同意が得られている」として資料を利用することに、社会からの是認を受けることは可能か。

<見直しの方向性>

疫学研究指針において、既存資料を利用することについては、一定の配慮がなされていることから、現行どおりとする。

www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/

生命科学・先端医療技術に関する政府指針

- ◆ 遺伝子治療臨床研究に関する指針(文科省・厚労省, 2002.3.27制定, 2004.12.28全部改正)(当初, 1994年, 各省)
- ◆ ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(いわゆる「遺伝子解析研究三省指針」, 文科省・厚労省・経産省, 2001.3.29制定, 2004.12.28全部改正, 2005.6.29改正)
- ◆ ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針(文科省, 2001.9.25)
- ◆ 特定胚の取扱いに関する指針(文科省, 2001.12.5)
- ◆ 疫学研究に関する倫理指針(文科省・厚労省, 2002.6.17制定, 2004.12.28全部改正, 2005.6.29改正, 2007.8.16全部改正)
- ◆ 臨床研究に関する倫理指針(厚労省, 2003.7.30制定, 2004.12.28全部改正, 改訂作業中)
- ◆ ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(厚労省, 2006.7.1)

www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/

臨床研究倫理指針(現行): インフォームド・コンセント

第4 1(3)研究者等は、被験者が[説明の]内容を理解したことを確認した上で、自由意思によるインフォームド・コンセントを文書で受けなければならない。

3 その他

試料等の提供時に、被験者又は代諾者から臨床研究に用いることについてのインフォームド・コンセントを受けていない試料等については、原則として、本指針において定める方法等に従って新たに被験者又は代諾者等からインフォームド・コンセントを受けない限り、臨床研究に用いてはならない(ただし、倫理審査委員会が承認した場合を除く。)

www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/

臨床研究倫理指針改訂の経緯: 厚労省

- ◆2007(平成19)年8月17日～ 厚生科学審議会科学技術部会「臨床研究の倫理指針に関する専門委員会」(2008年5月22日まで8回開催)
- ◆包括同意に関して当初は否定的であった。
- ◆2008(平成20)年5月30日「臨床研究に関する倫理指針」の改正案に関する意見募集「臨床研究に関する倫理指針」の改正案の概要
 - 1 臨床研究に関する倫理指針の改正の方向性について
 - (4) …観察研究及び侵襲性を有しない研究に関して疫学研究指針との整合性をとった見直し(疫学研究指針の観察研究に関する同意、保管資料の取扱い等)を行う。

www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/

問題は解決か——第4回専門委員会議事録

○丸山委員 …既存試料の利用の際に、特に同意の要件を緩和することを通して…試料を利用しやすく[するのと]、包括同意ですのどちらがいいかという、個人的には、私はあらかじめ患者、あるいは協力者から同意を得ておくほうが、説明という点でもよろしいのではないかと思うのです。

…診療申込時に自分から出た体液、臓器など、通常捨てられるものについて…研究上必要とされる場合については、治療に必要な摘除以外のものはされては困るのですが、治療に必要なものとしてなされた摘除によって生じたサンプルについては、研究利用を認めますという、いわゆる包括同意のシステムをとるほうが、そして包括同意を患者から得ておいて、あとは…、当該病院なり、当該大学で包括同意に得られた試料で、どういう研究がなされているか、情報公開をしていただいたら、そのほうが患者のほうとしても、自分の体から治療のために取られた臓器組織等が研究に活用されて、このように使われているのだなということ認識してもらえるので、システムとしたら臓器や組織などを取ってから倫理委員会の承認でOKとするよりもよいのではないかと思います。

www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/

包括同意の実例

◆国立がんセンター「検査試料、生検組織、摘出標本などのがん研究への利用に関するお願い」

「包括同意利用倫理審査承認課題一覧」(「このページでは、包括同意を頂いたご自身の試料等が研究に利用されたかの確認に役立つよう、包括同意を頂いた試料等を用いた研究について試料提供者の疾患名や試料等が採取された時期などを掲載させていただいております。これらの研究において、ご自身の提供された試料等について利用を拒否したいなどの場合には下記にご連絡ください。」)

◆——研究についての詳細な情報提供はない:研究の独創性・知的財産権の確保。

第2部 ワークショップ

「包括同意に関する国際調査」

松井 健志

(東京大学大学院医学系研究科)

For the Workshop in the 2008 International Symposium on Ethics for Clinical Research, Tokyo, June 20, 2008

Blanket Consent in Research: What do guidelines say? What do data show?

Kenji Matsui, MD, PhD
 Department of Biomedical Ethics,
 Graduate School of Medicine, the University of Tokyo

(松井 健志 東京大学・大学院医学系研究科・医療倫理学分野)

Today's Outline

- Backdrops of blanket consent to the use of stored samples for research:
 - ✓ Various views in guidelines
- Professionals' views: data from an international survey
- General/Donors' views:
 - (1) data from US
 - (2) data from Japan

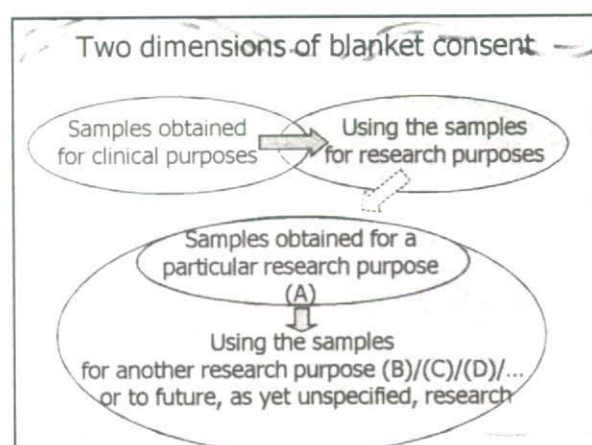
Circumstances of Blanket Consent (1)

- For research use of human biological samples in general,

- (1) individual informed consent is required,
- (2) IRBs/RECs oversight is required.

Circumstances of Blanket Consent (2)

- At the time that new sample collections are created, it is difficult to foresee all the potential uses of the samples for research.
- The *initial consent* signed at the time the samples were obtained may not always be adequate to satisfy the requirement of informed consent.



包括同意の問題

- ◆ 同意には、同意する対象に関する具体的なイメージが必要である。
- ◆ どの程度、具体的なイメージを求めるかは患者の希望に応じて決めて良いのではないか。
- ◆ すべての患者に概括的な説明をし、詳細な説明は個別の求めに応じて、という対応は、患者に意・患者の自己決定と、医学の必要性をか両立させるものではないか。
- ◆ 概括的な説明の内容としてどのようなものを求められるのか、の詰めが必要。

丸山英二(2003)「ヒト由来試料の研究利用に関する説明と同意」の発表スライドより

Various Views in Guidelines on Blanket Consent

NBAC's View*

- 'When research is contemplated using existing materials, the expressed wishes of the individuals...must be respected...[C]onsent documents...may indicate whether individuals wanted their samples to be used in future research, and in some instances they may specify the type of research.'
- 'It is not adequate simply to disclose to persons now that the material...may be used in the future for purposes of which they were unaware at the time of collection.'

*NBAC: US National Bioethics Advisory Commission

NBAC's View, *cont.*

- '[W]hether consent is new or renewed, efforts should be made to be as explicit as possible regarding the uses to which the material might be put...'
- 'Consent to future research is meaningful only if patients appreciate, as much as possible, the types of studies that may be conducted.'

NBAC Report (1999)

Cons

- American Society of Human Genetics (1996) insists that 'If the samples is to be used more generally, subjects should be given options regarding the scope of the subsequent investigations... It is inappropriate to ask a subject to grant blanket consent for all future unspecified genetic research projects...if the samples are identifiable...For research involving identifiable samples, the investigators should be required to recontact the subjects to obtain consent for new studies'.

Pros

- British Medical Research Council Working Group (1999) suggested that at the time of collection, a blanket consent should be obtained for future unforeseeable uses, without the need to recontact individuals.
- WHO (1997) said that 'a blanket consent ... for genetic research in general, including future, as yet unspecified projects, appears to be the most efficient and economical approach, avoiding costly recontact before new research project'.

In-between

- Council of Europe (2002) insists on the need to differentiate data according to their possibility of identification:

'Human biological materials and personal data shall only be stored for research purposes if the individual has not objected...Whether consent to the research project is explicit or implicit shall be determined by the risk to intrusion of private life and any previously expressed wishes of the individual'.

What Do Data Show? ~ professionals' views ~

Data from an international survey

- Surveying the professionals' views on consent to future research: researchers in medical science, ex-/current REC members, policy-makers (e.g. university presidents, national science/ethics committee members etc.).
- Japan, Egypt, India & China.
- A questionnaire study.
- Data collection between 2005-2007.

Should donors be provided with the option to consent to future research?

| | China | Egypt | India | Japan |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Should never provide the option | | | | |
| Should sometimes provide the option | | | | |
| DNK/No opinion | | | | |
| Missing | | | | |

Matsui et al. (In process. Do not cite.)

What should the option to consent to future research be like?

| | China | Egypt | India | Japan |
|----------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Multiple options (= as explicit as possible) | | | | |
| Binary options (= all or none) | | | | |
| DNK/No opinion | | | | |
| Missing | | | | |

Matsui et al. (In process. Do not cite.)

Possible conditions to allow blanket consent

| | China | Egypt | India | Japan |
|--------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Samples will be unlinkably anonymized. | | | | |
| Donors can withdraw later on. | | | | |
| Personal relevant health information will be returned. | | | | |
| No limitation if a REC approves it. | | | | |

Matsui et al. (In process. Do not cite.)

What Do Data Show? ~ General/Donors' views ~

Data from US (1)

Wendler & Emanuel (*Arch Intern Med* 2002):

- Scenario research via phone survey, accessing to (1) participants in ongoing clinical research on Alzheimer's disease, and (2) randomly selected persons from a Medicare beneficiaries.
- Majority of the respondents were White ((1) >94%; (2) >86%)

Views on using samples for research

| | Consent necessary for clinically derived samples? (N=504) | | Consent necessary for research-derived samples? | |
|------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------|-----------------|
| | When identified | When anonymized | When identified | When anonymized |
| Overall | 65.8% | 27.3% | 29.0% | 12.1% |
| In clinical research | 68.6% | 22.8% | 24.4% | 8.1% |
| Medicare beneficiaries | 63.1% | 29.8% | 33.5% | 15.1% |

Data from US (2)

Pentz et al. (*Am J Med Genet A* 2006):

- Cancer patients from two hospitals in Georgia (Winship Cancer Inst.'s clinic & Grady Memorial Hospital).
- Winship: non-Hispanic white
 Grady: African American.
- Asked if tissue leftover in standard practice may be stored and used for research purposes.

Types of research subjects are willing to contribute

| (N=315) | Research on cancer | Research on diabetes |
|-----------------|--------------------|----------------------|
| Overall | 95% | 94% |
| Winship (n=206) | 95% | 95% |
| Grady (n=109) | 95% | 92% |

How willing to donate for research on Alzheimer's compared to diabetes? (N=315)

| | Overall | Winship | Grady |
|-----------------|------------|---------|-------|
| Less willing | 3% | 3% | 5% |
| Equally willing | 82% | 85% | 76% |
| More willing | 15% | 13% | 19% |

When consent is needed?

| | When consent is needed? (N=315) | | |
|---------------------|---------------------------------|---------|-------|
| | Overall | Winship | Grady |
| A) No need | 14% | 12% | 18% |
| B) Only once | 56% | 65% | 38% |
| C) For each project | 11% | 9% | 16% |
| Either B) or C) | 19% | 14% | 28% |

Data from Japan

Takashima Study (2002-):

- General population in Shiga, who attended health checkup program.
- Asked to donate samples, including genetic research samples (since 2003).
- Collaborating with Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study which focuses on cancer, and Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) which focuses on cardiovascular diseases (CVD).

Consenting uses of samples for other studies

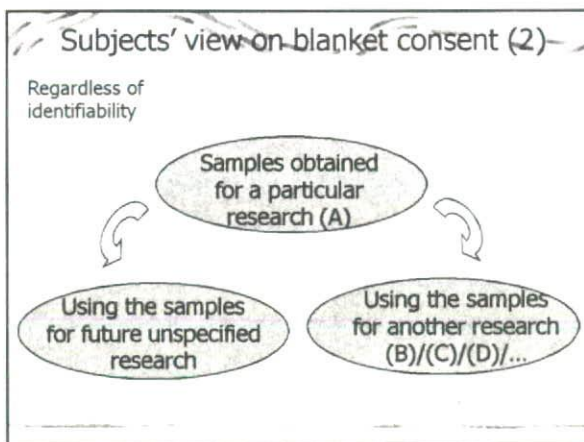
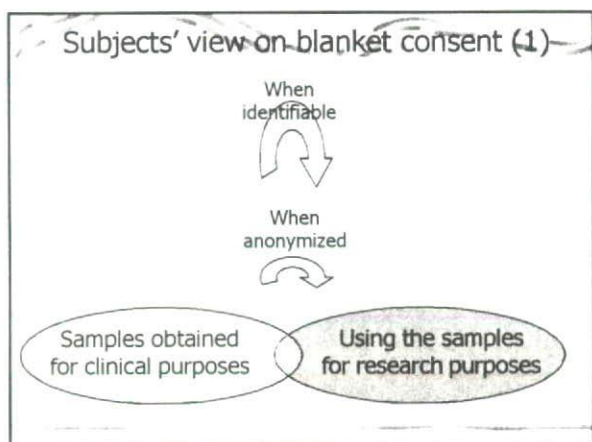
| | Consenters among Takashima Study's participants |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Permitting samples to be used for a collaborating cancer study (J-MICC) | |
| Permitting samples to be used for a collaborating CVD study (JALS) | |
| Permitting samples to be used for future, as yet unspecified, studies | |
| Permitting subsequent storage and use of the unlinkably anonymized materials for any future study after the completion of the Takashima Study | |

Matsui et al. (In process. Do not cite.)

Is a renewed consent needed for a new, as yet unspecified, study in the future?

| | Consenters of J-MICC (cancer) | Consenters of JALS (CVD) | Consenters of future unspecified study |
|--------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------------------------|
| OK with REC's approval only | | | |
| Need a renewed consent plus REC's approval | | | |
| DNK/No opinion | | | |

Matsui et al. (In process. Do not cite.)



- Summary/まとめ**
- 各国の指針等においても、包括同意に対する姿勢はさまざまに異なっている。
 - 研究者一般や倫理委員会などは概して、包括同意を認めることに対して消極的で、倫理委員会が承認するだけでは不足と捉えがち、また、使用目的を明確にすることを求める傾向が強い。
 - 一方、試料提供者の多くは、概して、包括同意に対して寛容である。
 - 最初に同意した研究の使用目的(対象疾患)とは異なるものに対して使用することについても、試料提供者のほとんどは抵抗がなさそう。

第3部 ラウンドテーブル討論

我が国における臨床研究倫理のありかたについて

ディスカッサント

掛江 直子（国立成育医療センター研究所）

丸山 英二（神戸大学大学院法学研究科）

山本 晴子（国立循環器病センター臨床研究開発部）

Ezekiel Emanuel（米国 NIH バイオエシックス部門）

David Wendler（米国 NIH バイオエシックス部門）

Seema Shah (シーマ・シャー)（米国 NIH バイオエシックス部門）