

社会技術研究開発事業
2023(令和5)年度採択 プロジェクト企画調査
終了報告書

科学技術の倫理的・法制度的・社会的課題（ELSI）への
包括的実践研究開発プログラム

プロジェクト企画調査

「創薬・健康寿命延伸に向けたトライアル・レディコホート展
開のための ELSI 課題の企画調査」

Investigation of ELSI issues for trial-ready cohort evolvement for drug discovery
and healthy life expectancy

企画調査期間

2023(令和5)年10月～2024(令和6)年3月

調査代表者／Principal Investigator

長神 風二

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

広報・企画部門 教授

NAGAMI, Fuji

Professor, Department of Public Relations and Planning,
Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University

1. 企画調査の概要

■概要：我が国には多様なコホート調査、バイオバンクが多数存在し、健康関連情報・生体試料・ゲノム等の解析情報が蓄積されている。近年増加傾向にある企業等による利活用の更なる促進にあたって、トライアル・レディ(Trial-ready)の仕組みの導入への議論が望まれる。即ち、既存のコホート調査・バイオバンクの参加者に対して、属性や解析情報の特性等に応じて、更なる情報等の提供や、新規の研究等への参画を依頼する仕組みであり、海外での先進的な取組や国内の少数の実施例が知られている。トライアル・レディのコホートは、介入を前提とするため従来の観察研究と反する側面がある一方で、研究過程が参加者自身の健康に直結し、時に大きく裨益する可能性もあり、また、ゲノム解析情報を参加者に知らしめることにもつながりえる。本調査では、トライアル・レディの仕組みが持つ倫理的法的社会的な課題に関する現状把握と抽出を行い、求められるルールの方向性を明らかにする。

■参画・協力機関：東京大学、国立精神・神経医療研究センター

■キーワード：トライアル・レディコホート、予防医学、バイオバンク、バイオエシックス

■ Summary: In Japan, there are many kinds of cohorts and biobanks, which have accumulated various types of biospecimen and information (e.g., clinical information, genomic data, etc.). The use of cohorts and biobanks by companies has been on the rise in recent years, and to further promote their use, a promising approach is explored to enable recruitment and preselection of individuals from existing cohorts for participation in other studies, which is called “trial-ready cohort.” This approach is different from traditional observational studies in that the trial-ready cohort comprises of individuals who will have clinical interventions in the future. Participants in the trial-ready cohort studies may have benefits of early interventions as well as gain the results of genomic analyses. To date, some trial-ready cohort programs have already been conducted in Europe, and only a few programs have been launched in Japan. In this study, we aim to explore ethical, legal and social challenges experienced by the trial-ready cohort programs and conduct a preliminary investigation for rule making.

■ Joint R&D Organizations: The University of Tokyo, National Center of Neurology and Psychiatry

■ Key words: trial-ready cohort, preventive medicine, biobank, bioethics

2. 企画調査の目標

2-1. 企画調査の目標

既存のコホート調査・バイオバンクを利用しトライアル・レディコホートを構築するための倫理的法的社会的課題を抽出し、問題解決につながる方策を見出す。

3. 企画調査の内容と結果

本企画調査を通じて、トライアル・レディコホート[※]の導入及びその検討に関する国内外の特徴的なコホート調査における多くの実践事例を調査し、ELSI 課題の検討を行うことができた。これまで必ずしも概念整理が進んでいるとは言えない臨床研究の在り方について一定の整理を行いそれぞれの ELSI 課題を精緻に検討するための基礎的な知見を得ることができた。本企画調査によりトライアル・レディコホートの導入にはリクルート対象者の効率的なスクリーニングのための効率性のみならず、必要とするより多くの人々に臨床試験参加の機会を提供する可能性があるという観点を得ると共に、一次コホート^{※※}の価値と導入される臨床試験の価値との比較など、今後より詳細に検討していくための端緒を得ることができた。

※トライアル・レディコホート：臨床試験（トライアル）に対応可能な人々をプールするためのコホート。臨床試験の適正な対象者の効率的な選定と迅速化を促進することを目的としている。

※※一次コホート：ここでは、臨床試験（トライアル）をはじめとした他の研究を行うためのプールとしての役割を果たし、参加者候補を提供するコホートと呼ぶ。一次コホートから参加者候補の提供を受けて、行われる研究を二次的な研究と以下で呼んでいる。

3-1. 実施項目

- 項目 1：既存のトライアル・レディコホートの運用状況と規定・倫理的配慮の調査
- 項目 2：トライアル・レディの仕組みを新たに導入するための課題調査
- 項目 3：トライアル・レディコホート参加に関する調査

3-2. 実施内容と結果

■項目 1：既存のトライアル・レディコホートの運用状況と規定・倫理的配慮の調査

本項目の調査では、国内外におけるトライアル・レディコホートの運用状況、規定、倫理的配慮等について調査し、同コホートの“登録された人々から収集した背景情報を二次的な研究のスクリーニングに利用する”というスキームが多様な研究に応用可能で、二次的な研究への参加の際には改めて対象者から同意をとる方式がとられていることなどが明らかになった。

トライアル・レディコホートの運営者、利活用またはその検討経験のある企業関係者を対象とし、インタビュー等による調査を行った。インタビュー調査は、研究目的や成果取扱い等に関する書面によるインフォームド・コンセントの取得の後、対面もしくはオンラインで行われ、録音・書き起こしを行った。2024年2月までに、国内のトライアル・レディコホート運営者3組、海外の運営者3組、企業関係者2組からインタビュー調査を行った。また、それぞれのコホート運営母体等から発行されている文献・ウェブサイトなどについても調査の対象とした。

(1) 国内で運用されているトライアル・レディコホートへの調査

日本国内では、①認知症を主たる対象とし、コホート参加者を臨床試験に紹介した実績のある研究の責任者、②地域の一般住民を対象としたコホート調査を行いつつ、その一部について①のコホートへの組み入れを実施したり別途レジストリ研究を主導したりするなどした研究者、③地域の一般住民に登録を促し、複数の企業・アカデミア等から提案を受けて（特に食品関係の）介入研究を実施するプラットフォームを主導する研究者、の3組にインタビュー調査を実施した。また、トライアル・レディコホートの利活用について検討・実施の経験のある企業関係者2組へのインタビューを実施した。

a. コホート運営者インタビューから共通して見えたこと

認知症の臨床研究、特に症状の進行を遅らせる薬剤開発の研究では、プレクリニカル期（ほとんど無症状ながら詳細な検査により特徴が検出可能）の人々をスクリーニングしてリクルートを行いたいという、トライアル・レディ導入に対する強い必要性がある¹。また、その際の“登録された人々から収集した背景情報を二次的な研究のスクリーニングに利用する”というスキームが、薬剤開発以外のものを含む多様な研究に応用可能であることから、当初報告者が想定していたよりもトライアル・レディコホートの概念を広げて捉えることができることがわかった。トライアル・レディ導入の経緯において、観察研究としてのコホートとの対立を最初に挙げた研究者があった通り、介入研究を導入することによるコホートへの影響（例えば、未承認薬の投与などが、観察研究で取得する予定だった特定の疾患の発症率や増悪率などのアウトカムを左右するような介入となることなど）には、いずれの研究者も強く留意していた。

こうした影響に対応するために、二次的な研究へと紹介され編入された間は、当該参加者が観察研究から抜ける扱いとするなどの措置が取られていた。（なお、一時的に抜けることを許容することも、影響の一つであることも一種のジレンマとして検討されていた。）

b. インタビューそれぞれで特徴的だったこと

介入研究が行われる場合に、一次コホート*側がその介入研究のデザイン等に深く関わるか否かにおいて、各コホートで大きな違いが見られた。二次的な研究として食品の介入研究を掲げるコホートでは、二次的な研究で得られる成果が適切な科学的なエビデンスになるように設計するために、二次的な研究を主導する企業等からの依頼を受けて、対照の設定などの研究デザインに関わるケースが多いことが窺えた。

また、企業関係者側のインタビューにおいては、当該企業関係者は自らの目的のために一次コホートが利活用可能であるかどうかという観点で捉えるために、二次利用となる介入研究等によって一次コホート側がどういう状態になるかを懸念するコメントは特になかった。一方で、利益相反審査や倫理審査が一次コホート側の体制の中で受審可能であることをメリットと捉える意見もあった。

*本報告書では、トライアルに対して候補者を提供する側のコホートを一次コホートと呼ぶ。

c. その他、倫理面・COI面などでの配慮として特徴的だったこと

トライアルへの編入においては、その紹介のために一次コホート参加者から追加の同意を取得する可能性について、一次コホート参加時点の同意に含んだ上で、その参加者への連絡はコホートから行い、新規同意を取得するというパターンが徹底されていた。一種のダイナミックコンセンツの形態をとることで追加研究を実施している。一次コホート参加時点の同意において、一次コホートの情報を利用して二次的な研究（介入研究）への勧誘が行われることが明確になっており、またその最初の声かけが一次コホート側から行われるために、個人情報目的外利用にあたるような問題の発生は回避されていた。なお、一次コホートから二次的な研究への勧誘にあたって行われる選定において、遺伝情報が利用されている例はなかった。

(2) 国外で運用されているトライアル・レディコホートへの調査

国外ではトライアル・レディコホートが世界的に見ても早くから導入されていた欧州で、中心的な存在である European Prevention of Alzheimer's Dementia Consortium (EPAD)、臨床研究はじめ多様な二次的な研究のプラットフォームとして運用されている The Scottish

¹ 佐藤 謙一郎, 岩坪 威. 本邦におけるトライアルレディコホートの構築と研究推進に向けた取組み. 老年精神医学雑誌 2021.11. 32, 11, 1184-1190.

Health Research Register & Biobank (SHARE)、及び EPAD への参加者の紹介を行った経験のある一般住民対象のコホート調査 Generation Scotland について、3 組の研究者からインタビューを行った。

【EPAD とは】アルツハイマー型認知症に対するトライアル・レディコホート。汎欧州的な仕組みで、Innovative Medicines Initiative (IMI)の支援を受けて 2015 年に開始され、登録者 2000 名以上を得て半年ごとの来所による検査情報の蓄積を行い、各種臨床研究への紹介に備える仕組みを構築した²。

<https://ep-ad.org/>

【SHARE とは】英国の Dundee 大学を中心とした仕組みで、スコットランド地域において病院等で臨床検査を受診した人々を主な対象に、同意を取得して残余検体の提供を受けると共にその検査情報等を蓄積し、それらの情報をもとに二次的な臨床研究への加入依頼等を行っている³。

<https://www.registerforshare.org/>

【Generation Scotland とは】英国の Edinburgh 大学を中心に 2006 年から行われている一般住民コホート調査⁴。EPAD に対する一次コホートの一つにもなった。

<https://www.ed.ac.uk/generation-scotland>

a. 導入に向けた意識

トライアル・レディの導入に至る経緯についてインタビューした結果、国内での調査結果と異なり、一次コホートの観察研究としての価値を毀損する可能性についての視点が提示されることはほとんどなかった。寧ろ、重要な背景として、特に臨床試験に対する参加者選定を適正に行うことが難しく、結果として欧州、また特にインタビュー対象者の関係する地域において臨床試験が十分に行われていないことが大きな問題として捉えられていた。その状況に対して何ができるのか、という視点から EPAD や SHARE が立案・設計されてきたことが明らかになった。

b. 導入にあたって認識されていた倫理等の課題

上述のようにトライアル・レディ化における一次コホートへの影響については、導入されるトライアルへの編入数が一次コホート全体に対して大きな割合を占めないこと、また、トライアル・レディ化をしなかったところで一次コホートの参加者がトライアルに参加しないか否か、についてコントロールできるわけではないことを挙げて問題視しない姿勢が明確であった。

一方で、トライアル・レディ化にあたってリクルートを行う上での倫理課題については敏感に措置がされていた。まず、二次的研究が提案されたとして、その参加の諾否はすべて事前の同意 (opt-in) で行われていること、そしてそのアプローチはすべて一次コホート側で行われていることに特徴がある。SHARE では、二次的研究へのリクルート及び適格基準への該当者の有無や人数を確認する作業を有償化して、二次的研究の運営者側に課金するなどのフレームが作られていた。

² Saunders S et al. The European Prevention of Alzheimer's Dementia Programme: An Innovative Medicines Initiative-funded partnership to facilitate secondary prevention of Alzheimer's disease dementia. *Front Neurol.* 2022 Nov 22;13:1051543.

³ McKinstry B et al. Cohort profile: the Scottish Research register SHARE. A register of people interested in research participation linked to NHS data sets. *BMJ Open.* 2017 Feb 1;7(2):e013351.

⁴ Smith BH et al. Cohort Profile: Generation Scotland: Scottish Family Health Study (GS:SFHS). The study, its participants and their potential for genetic research on health and illness. *Int J Epidemiol.* 2013 Jun;42(3):689-700.

また、参加者の「知らないでいる権利」の担保への言及も多く見られた⁵。特に、アルツハイマー型認知症研究においては、認知症の発症リスクを上げることが知られる *ApoE4* 遺伝子の変異の有無などによって適格基準などを設ける例もある。その場合にリクルートのための働きかけによって、意図せずにその特異な遺伝情報を持つことを伝達してしまうことに至らないかが問題になると考えられた。EPAD 等の場合に、実際に臨床研究に従事する研究者とは独立した立場で、参加者選定のためのセクションが存在し、そのセクションが特定の変異の陽性群と陰性群をミックスして同時に選定し、それを誰が陽性で誰が陰性かリクルートの現場に立ち会う人には知らせない、いわゆるブラインドの形で臨床研究の現場に伝達する形をとっていた。つまり、*ApoE4* 遺伝子の病的変異の陽性者を 50 人リクルート対象としたい場合には、陰性者 50 人を合わせた 100 人が混合された形でリクルート対象となっている。これは、“カモフラージュ”アプローチなどと、研究者の間では呼ばれていた。一方で、この例であれば、リクルート対象者とされた 100 人においては、50% が *ApoE4* 遺伝子の病的変異陽性者となり、それは自然な人口の状態において 10~15% 程度とされる変異の陽性率を大きく上回る。選定基準の詳細は、二次的研究へのリクルート対象者に対して明らかにしないことから、EPAD の関係者の間では、倫理的に問題はないとしている。しかしながら、EPAD に対して一次コホートとして参画することを検討したコホート研究の中には、この状況を倫理的な問題が解消されていないと考えて加入できない、としたところもあったことがインタビューでは示唆された。

(ほかに、血中のリン酸化タウタンパク質の割合や、PET 撮像によるアミロイドβタンパク質の蓄積の状態などを参加基準の一部に用いる場合には、それらの測定結果を参加候補者に伝達することなしにリクルートを完遂することはさらに困難となる。そこで、そうした測定が必要な場合には、一般住民対象のコホート調査を一次コホートとせず、メモリークリニック（認知症外来等）の患者群からのリクルートを中心に据えるようにした、という発言も一部であった。)

c. その他、倫理面・COI 面などでの配慮として特徴的だったこと

EPAD、SHARE 共に参加者とのコミュニケーションには非常に気を遣って運用されていた。EPAD は研究の進捗を説明する集会を数か月に一度のペースで開催し、追跡調査への参加率も驚異的なほど高い数字（90%以上）で推移させ、関係者を EPADista と称して一体感を高める工夫を凝らしている。SHARE は既に 30 万人の登録者を得る一方で、実際に臨床研究に誘われる数が一定数に留まることを最大の課題と捉えて、登録者をつなぎとめるためのニュースレターの発行などに留意している。

(3) 項目 1 のまとめ

本項目の調査において、日欧の既存のトライアル・レディコホートの運用状況と規定・倫理的配慮の調査を行うことができた。トライアル・レディコホートは、アルツハイマー型認知症研究においてプレクリニカル期から介入のある臨床研究への参加者募集を効率的に実施することを主眼に発展してきたが、その仕組みは他疾患や健常人を対象とした研究まで含めて拡大している。一次コホートにおいて、二次的な研究への参加勧誘を受けることを前提とした同意を得た上で、一次コホートの従事者が二次研究の参加に関する最初のアプローチを行う仕組みを構築することで、個人情報等の目的外利用等の懸念を排除していた。一方で、二次的研究へのリクルートの際の適格基準に、本人が容易には知り得ない解析結果等の情報が含まれる場合に、その情報を本人に知られることについては、大きな ELSI 課題として認識されていた。ゲノム解析結果における病的変異の有無の場合には、当

⁵ Milne R. et al. Ethical Issues in the Development of Readiness Cohorts in Alzheimer's Disease Research. *J Prev Alz Dis* 2017;4(2):125-131.

該の変異の陰性者も共にリクルートするなどの工夫を行ったアプローチがされていた。我が国で問題とされている観察研究への影響については、欧州での調査対象者の間では問題視されていなかったが、項目 2 と併せて検討を行う。

なお、本項の項目 1 と項目 2 に共通する事項については、項目 2 の後に記載する。

■項目 2：トライアル・レディの仕組みを新たに導入するための課題調査

本項目の調査では、トライアル・レディの仕組みの導入についての検討の有無やその際の基準、具体的な障壁と解決の試みについて調査し、コホート調査への影響から一律に介入を伴う二次的研究を排除するのではなく、それぞれの現場で影響の程度を吟味しながら二次的研究の受容が図られていることが明らかになった。

国内において運用されているコホート調査の運営者並びにトライアル・レディに関心を持つ企業関係者を対象とし、インタビュー等による調査を行った。インタビュー調査は、項目 1 と同様にインフォームド・コンセント取得後に、対面もしくはオンラインで行われ、録音・書き起こしを行った。2024 年 2 月までに、報告者らは国内のコホート調査運営者 4 組と企業関係者 2 組からインタビュー調査を行った。また、それぞれのコホート調査等から発行されている文献・ウェブサイトなども調査した。

(1) 国内で運用されているコホートへの調査

インタビューに先立つ調査から、トライアル・レディの仕組みの導入を希望する企業から打診を受けたり、実際にトライアル・レディの導入を検討したりした経験があるコホート調査・バイオバンクが国内において複数存在することが予想されるに至った。そのため、報告者らは 1 次コホートとして様々なトライアル・レディコホートに対応しうる一般の地域住民を対象としたコホートを中心に、該当するコホート調査やバイオバンク施設を選定し、個々における現在までの経験や検討の経緯についてインタビューを実施した。

調査対象は、A) コホート調査・バイオバンク運営者、B) 利活用する側の企業関係者からなり、A) として、①長年に渡り、地域の一般住民を対象としたコホート調査を行う研究責任者、②認知症を主たる対象としたコホート研究を実施している研究の責任者、③地域の一般住民を対象としたコホート調査とゲノム解析を統合的に実施しているコホート研究の責任者、④同じく地域の一般住民を対象としたコホート調査とゲノム・メタボローム解析などを統合的に実施し、かつ、バイオバンクを運営している機関のコホート研究の責任者の合計 4 組にインタビュー調査を実施した。また、B) として、トライアル・レディコホートの利活用について検討・実施の経験のある合計 2 組の企業関係者へのインタビューを実施した。

a. コホート運営者インタビューから共通して見えたこと

項目 1 での調査結果と同様に、観察研究としてのコホートの位置付けにより、介入研究を導入することによるコホートへの影響について、どの研究者も非常に留意していた。しかしながら、個々の参加者の健康を第一に考える姿勢は共通であり、症状改善につながるのであれば、少なくとも割付を行わない一定程度の介入までは許容しうるとの考えを持っていることが分かった。

b. インタビューそれぞれで特徴的だったこと

介入によるコホートの影響を強く懸念するコホート調査関係者と、コホートに影響するとしてもあくまで介入対象はコホート全体から見ればごく少ない割合であり、調査参加者の健康のために、強度が一定範囲に留まるならば介入は許容しうると考えるコホート調査関係者、さらに臨床医学の発展のために、侵襲性のある介入も一定の条件をもとに可能であると考えるコホート調査関係者に分かれた。許容可能な介入の度合いは、コホート調査の規模（コホート運営年数、コホート参加者数、自治体との連携体制）や当該コホート調

査の研究責任者の認識・考え方によって形作られていた。

c.利活用に関する企業関係者へのインタビューから共通して見えたこと・特徴的なこと

項目1とも共通するが、一次コホート側が膨大な過去データを有していて背景の明らかな人にアプローチできることをメリットと考えると共に、学術研究者との協業の可能性をメリットとして捉えているところが挙げられた。

d.その他、倫理面・COI面などでの配慮として特徴的だったこと

一般住民対象のコホート及びバイオバンクを運用する側のインタビューにおいても、二次的な研究を行う属性としてアカデミアに限るなど営利企業であるか否かを問うているところは存在しなかった。国内のコホート調査では、血液検査等の結果を参加者に返却することやその結果に基づいて受診勧奨などを行うことは一般的であり、軽微なものまで含めた広義の「介入」を一律に否定しているところはなかった。一方で二次的な研究の側の視点のみで割付を行うなどの形で、一次コホートの参加者に対して影響が及ぶことに対しては強く留意されていた。また、二次的な研究に対して、一次コホートにおける遺伝情報解析の結果を用いているところはなかった。

(2) 項目2のまとめ

本項目の調査において、インタビュー前は、介入によるコホートへの影響を強く懸念するコホート調査関係者が大半を占めると予想していたが、実際は調査参加者の健康のためにはある程度の介入は許容しうるとの共通点がみられ、その介入の程度がコホート調査ごとに異なることが明らかになった。また、個別化医療や個別化予防の発展に伴い、調査参加者への得られた成果のフィードバックが盛んに行われていた。

■項目1-2を通じて

調査項目1・2を通じた検討から、報告者らはトライアル・レディコホートの概念をまとめた整理図(図1)を作成するに至った。また、一次コホートに対して二次的な研究が導入されるにあたっての具体的なステップを図示し(図2)、それぞれのステップにおけるELSI面を中心とした課題を検討・整理することができた。以下、詳述する。

報告者らは、トライアル・レディコホートの概念自体が関係者全体に浸透しておらず、それぞれの研究者のイメージで語られているところがあり、議論の明確化のために、そもそもトライアル・レディコホートとは何かを改めて検討する必要があることを見出した。そして、一次コホートに対して二次的な研究として介入研究を導入することについて整理する必要性から、概念図としてまとめることを検討し、案を作成するに至った(図1)。

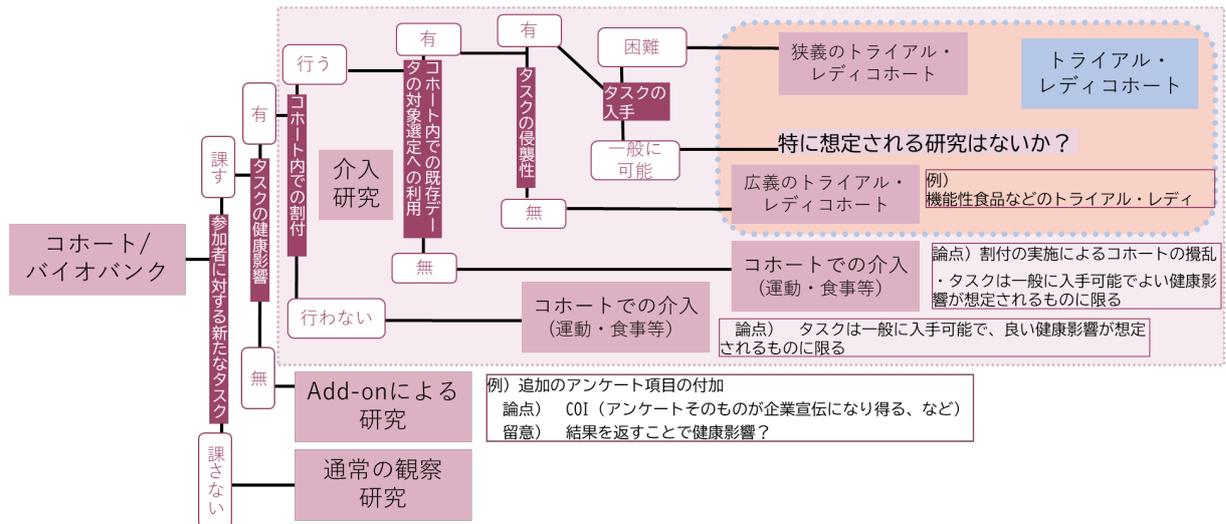


図1 トライアル・レディコホートの定義に関する概念図

図1では、最初の分岐として、既存の（一次）コホート調査の参加者に対して新たなタスクを課すか否か、を設けた。ここで言う「タスク」とは、観察研究として始められたコホートに対して参加者自らが何らかの行動をとることを求められるものだけではなく、何らかの情報を与えられるといった形式のものなど広く含む。我が国のコホート研究では、行った調査についてのフィードバックは極めて広く行われており、この意味においては、何らかのタスクを課しているところは多い。フィードバックを行うことはコホート調査への影響があり、純粋な意味での観察研究から外れるとする議論もあるが、我が国の多くの疫学研究者は影響の程度を鑑みて許容範囲としている。世界で最も著名なバイオバンクである UK Biobank を形成するコホートにおいてはフィードバックがほとんど行われていないことが特徴だが、英国のコホートにおいても必ずしも主流ではない。

課されるタスクに健康影響があることで広義の介入につながり、更はその介入に際して割付を行うことで臨床研究としての色彩が濃くなる。また、この対象となった集団はコホート内におけるサブコホートを形成していると言える。そして、その割付において一次コホートで取得されたデータを用いるか否か、また更にタスクに侵襲性があるかないか、一般的な入手可能性があるかどうかで分岐していく整理を考え本図を制作した。

インタビュー調査をもとにした上図の作成では、疫学系の専門性を持つ研究協力者の監修などを経て、今後更に多数の監修を得たり意見聴取を行ったりすることで、改訂していきたい。

本図には反映されていない論点としては、介入研究によって得られたデータを一次コホート側に戻すかどうか、という点がある。それぞれのコホートで判断が分かれた点であるが、利益相反等にも関わることから明確化が必要である。その点も含めて、トライアル・レディコホートの導入に至る検討のフロー図を作成し、各ステップでの検討すべき点をまとめた(図2)。

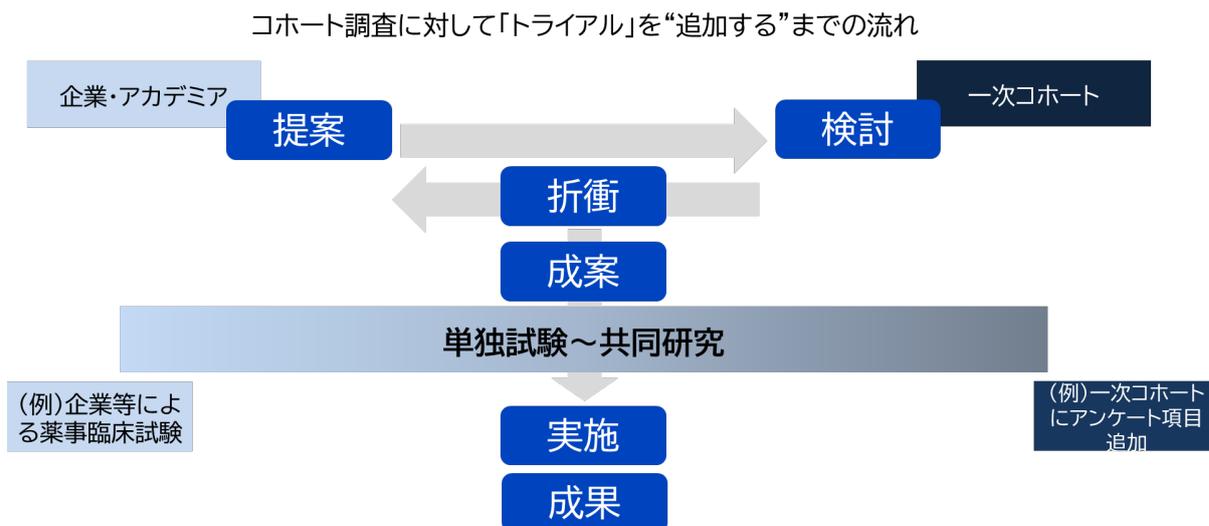


図2 コホート調査に対して「トライアル」を追加するまでの流れ

最初のステップは、企業・アカデミアから、一次コホートへの【提案】の段階である。インタビューした企業関係者側からは、一次コホートが“過去データを有していて、介入対象の背景情報がある”ことが重要であり、“学術関係者から学びがある”ことも挙げられていた。一方で“知財に関する考え方が不一致なところを避ける”との指摘もあり、また、成果公開の定義や、公開が義務とされるか否かは大きなポイントとなっていた。

一方で、提案を受けた一次コホート側の【検討】が次の段階となるが、内容を精査の上で“コホートの当初目的と整合するか否か”、“一次コホートへの影響”や“参加者への配慮”の有無、そして当然ながら“資金・期間・手続き・提案元の信頼性”などが項目として挙げられている。

その後、折衝等を経た【実施・成果創出】段階での検討ポイントとしては、一次コホートにおいてトライアル参加期間中をどう扱うかや、いわゆるウォッシュアウト期間*の設定、参加者への情報のフィードバック、提案側に不利な結果が出た場合の公表義務、トライアルで得られた成果を一次コホート側に戻して第三者利用するか否か、などがあげられた。

※ウォッシュアウト期間：参加者が摂取する薬・食品など、介入の影響が時間の経過によって薄れて無視できるようになるまでの経過期間。

日欧を比較すると、日本側において一次コホートへの影響に関する懸念が多く挙げられたことに対して、欧州では一次コホートへの影響を懸念する声はほとんど訊かれなかった。もちろん、既にトライアル・レディコホートが導入されているところにのみ調査を行ったことの影響もあるが、大きな検討ポイントに挙げられた形跡も感じられなかった。調査の中心であったスコットランド地域の事情も反映されていると思われるが、そもそも臨床試験が行われる率が少ない、臨床試験の初期のスクリーニングに失敗している事例が多い、という事実の方を重く見る傾向が強かった。

■3：トライアル・レディコホート参加に関する調査

本項目の調査では、東北大学東北メディカル・メガバンク機構のコホート調査の参加者を対象に、トライアル・レディコホート参加に関する意識を問う調査を実施した。スマートフォンアプリを通じてオンラインでアンケートを行い回答を得る仕組みを構築し、2月半ばから2月末までを調査期間として設定し、69名から回答を得た。設問は概ね以下の通りである。

- ・既に参加しているコホート調査からどのような連絡が来ることを歓迎するかしらないか
- ・自分自身の調査結果をもとにして、次の研究に誘われる案内を受けた場合に感じるこ

と

- ・上記のうちどのような研究になら協力できるか
- ・実際に次の研究等に参加したことはあるか

本アンケート調査は、東北大学東北メディカル・メガバンク機構のコホート調査の参加者の一部が既に導入しているスマートフォンアプリ「マイ ToMMo」を通じて行われた。制作した実際の画面の一例を図 3 に示す。アプリ上の「お知らせ」からアンケート調査の案内に進み、チェックボックスによるインフォームド・コンセントの後に、実際の設問に進む設計である。本アンケート調査そのものが、一次コホート調査の参加者に対する別の調査のお誘いになっていることから、その回答動向そのものも一種の調査結果として考慮することができる。

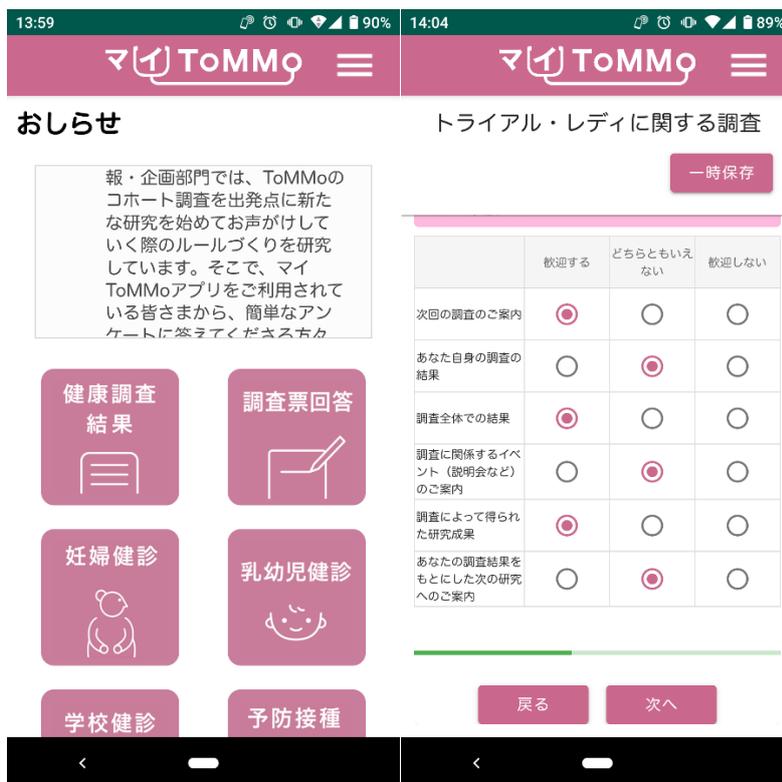


図 3 アンケート調査の画面例

本アンケートの結果の解析は初期的な段階にあるが、「調査結果をもとにした次の研究へのご案内」について有効回答の 8 割近くが「歓迎する」とし、また、「“解析された遺伝情報に基づく” 次の研究へのお誘い」についても、概ね半数程度が「歓迎する」としていた。コホート参加者からの視点によるトライアル・レディコホートを考える上で、本調査を基盤として規模や対象を拡大するなどしてより詳細な調査を進めることが望まれる。

■企画調査全体を通じて

本企画調査を通じて、特徴的な国内外の多くの事例を調査することができ、コホート調査に対する臨床研究、特に介入研究の導入の在り方について一定の知見を得ることができた。改めて「トライアル・レディコホートは何故必要なのか」「トライアル・レディコホートの導入可能性」「更にもどのような調査・研究が行われると社会に裨益するか」の 3 つを主な視点として、成果を総括したい。

トライアル・レディコホートは何故必要なのか

各コホートの運営者等にさまざまな形を取りながら、この質問を投げかけたことで共通して得られたことは、「社会への貢献」だと言える。インタビュー対象者の一人で EPAD を創設した研究者はスコットランド地域における臨床試験の実施率が低い現状を“Scandal!”と表現し、改善のための最善の道としてトライアル・レディコホートの導入を挙げていた。つまりトライアル・レディコホートは臨床試験を必要とする人たちに届ける一手段として考えられていた。

本企画調査の立案時に、トライアル・レディコホートによって、例えば予め遺伝型によってスクリーニングをすることができれば、トライアルに対するリクルートの効率が格段に上がることから、経済的に合理的である、それが必要性の第一の理由である、として報告者らは考えていた。しかしながら、特に欧州での調査を通じて研究者が一様に強調したことは、スクリーニングが最適化されることは必要な人に必要なことを最短で届けることに通じることである。また、国内の研究者らも、多くの疫学者が一次コホートの目的との整合性を強く意識しながらも、総体として二次的な研究に介入が伴う場合であっても患者・社会に貢献するならば導入の検討はあり得る、としていた。

トライアル・レディコホートは、単純にトライアルを実施したい製薬等の企業の経済合理性に沿うだけではなく、トライアル実施によって早期に治療法等にたどり着く患者・市民が存在する可能性があることに、大きな意義があると言える。

トライアル・レディコホートの導入可能性

トライアル・レディコホートの定義において、トライアルを未承認薬の臨床試験のみに限定せず広く介入を伴う研究として定義し直せば、トライアル・レディコホートは既に我が国においても多く存在している、と言える。それらを性格ごとに場合分けしながら、ELSI 面等における留意点を列挙し整理していくことに着手することができた。既に欧州において、トライアル・レディコホート導入における ELSI 面の検討を行った論文は存在するが、アルツハイマー型認知症に対する未承認薬の治験への導入の想定のみを行ったもので、限定的なものである。報告者らが本調査で着手できたことは、観察研究と介入研究の間にグラデーションをもって広がっている多様な研究の在り方に対する ELSI 面の整理の第一歩である。今後、これを更に精緻なものにしていくことができれば、我が国において、課題が整理された形で各種コホート調査へのトライアル・レディの仕組みの導入を検討することが可能になっていくと考えている。

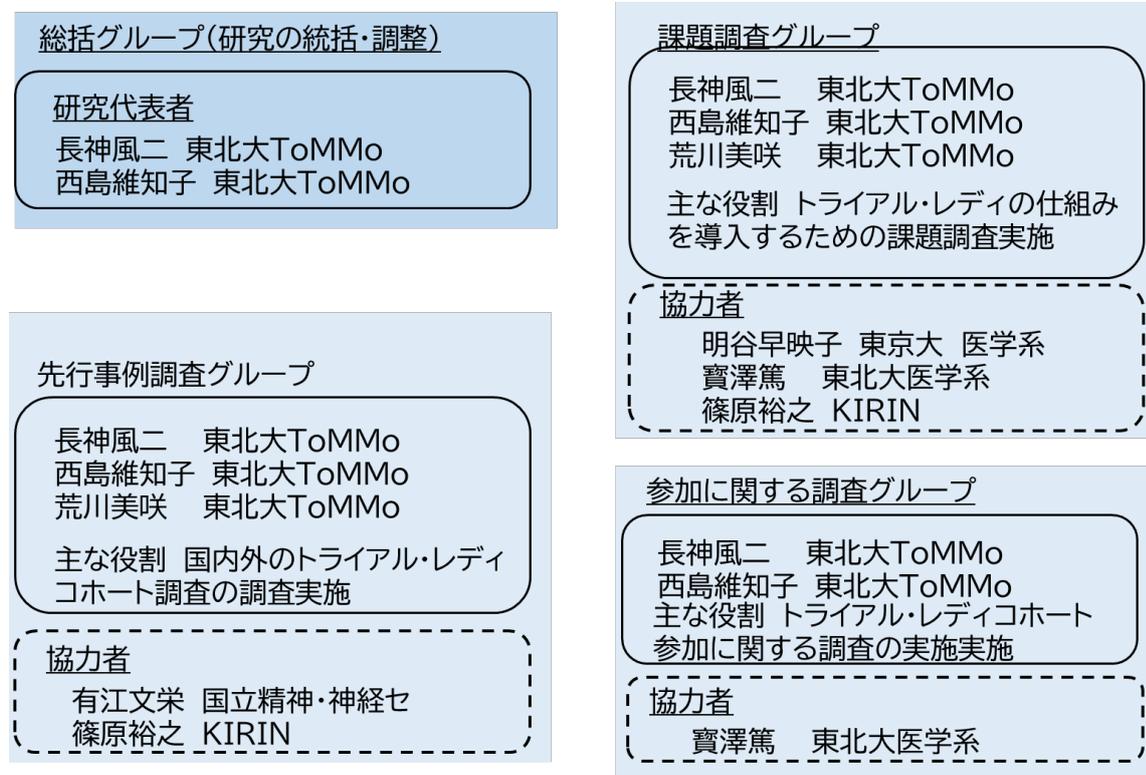
更にどのような調査・研究が行われると社会に裨益するか

本報告書執筆時点において、トライアル・レディ導入における ELSI 面等の課題の検討は、コホート調査運営側の視点に主によって立っている。本調査の【項目 3】で開始した「トライアル・レディコホート参加に関する調査」等によって、一次コホート参加者である一般住民の立場から見て二次的研究等への勧誘がどう映るか、研究者側の調査では挙げられなかった検討点が挙げられるかを、きちんと検証していくことを進めていきたい。

更にトライアル・レディコホートの必要性について本調査で明らかにしたことを明確に言語化し、観察研究に対する軽微な介入等の導入における検討を助けるためのフロー図を精緻化し ELSI 面での検討事項を整理していくことができれば、多くの医科学研究の推進側・利活用側双方にとって有益な成果につなげることができる。更に上述のように参加者側の視点を導入しながら、追加で取得するインフォームド・コンセントのあり方について検討し、社会において一般の住民の方々がどのように研究に参画し、またその参画の様態を深めていくことができるのか、全体像を描いていきたい。

4. 企画調査実施体制

4-1. 企画調査実施体制（全体）



〈実施体制図〉

4-2. 企画調査実施体制（グループ別）

(1) 総括グループ（リーダー氏名：長神 風二）

〈企画調査全体における本グループの位置づけ〉

本グループが、主体となって企画調査全体を統括し、グループ間の調整と進捗管理を行う。

| 氏名 | フリガナ | 所属機関 | 所属部署 | 役職（身分） |
|--------|----------|------------------------------|----------|--------|
| 長神 風二 | ナガミ フウジ | 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) | 広報・企画部門 | 教授 |
| 西島 維知子 | ニシジマ イチコ | 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) | バイオバンク部門 | 講師 |

(2) 先行事例調査グループ（リーダー氏名：長神 風二）

〈企画調査全体における本グループの位置づけ〉

本グループが、国内外の先行事例を調査し、検討課題についてまとめる。

| 氏名 | フリガナ | 所属機関 | 所属部署 | 役職（身分） |
|--------|----------|------------------------------|----------|--------|
| 長神 風二 | ナガミ フウジ | 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) | 広報・企画部門 | 教授 |
| 西島 維知子 | ニシジマ イチコ | 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) | バイオバンク部門 | 講師 |
| 荒川 美咲 | アラカワ ミサキ | 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) | 広報・企画部門 | 学術研究員 |

(3) 課題調査グループ（リーダー氏名：西島 維知子）

〈企画調査全体における本グループの位置づけ〉

本グループが、これまでの我が国のコホート調査等のトライアル・レディ化への対応や、法令上・倫理上の課題について調査する。

| 氏名 | フリガナ | 所属機関 | 所属部署 | 役職（身分） |
|--------|----------|------------------------------|----------|--------|
| 西島 維知子 | ニシジマ イチコ | 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) | バイオバンク部門 | 講師 |
| 長神 風二 | ナガミ フウジ | 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) | 広報・企画部門 | 教授 |
| 荒川 美咲 | アラカワ ミサキ | 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) | 広報・企画部門 | 学術研究員 |

(4) 参加に関する調査グループ（リーダー氏名：長神 風二）

〈企画調査全体における本グループの位置づけ〉

本グループが、既存のコホート調査等の協力を得て、参加者に対する調査を行う。

| 氏名 | フリガナ | 所属機関 | 所属部署 | 役職（身分） |
|--------|----------|------------------------------|----------|--------|
| 長神 風二 | ナガミ フウジ | 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) | 広報・企画部門 | 教授 |
| 西島 維知子 | ニシジマ イチコ | 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) | バイオバンク部門 | 講師 |

(5) 研究開発の協力者

| 氏名 | フリガナ | 所属 | 役職(身分) | 協力内容 |
|--------|-----------|-----------------------------|---------------|-----------------------------------|
| 有江 文栄 | アリエ フミエ | 国立精神・神経医療研究センター臨床研究支援部生命倫理室 | 室長 | トライアル・レディコホートの運用・倫理的配慮の調査への助言、協力 |
| 篠原 裕之 | シノハラ ヒロユキ | キリンホールディングス株式会社 R&D 本部 | キリン中央研究所主査 | トライアル・レディコホートに対するニーズ等についての助言 |
| 寶澤 篤 | ホウザワ アツシ | 東北大学大学院医学系研究科 | 教授 | 国内の既存のコホートに対する調査・参加者に関する調査への助言 |
| 明谷 早映子 | アケタニ サエコ | 東京大学大学院医学系研究科 | 利益相反アドバイザリー室長 | 国内の既存のコホートに対する調査に関する助言、法令面の調査への助言 |

5. 主な活動実績

1) 口頭発表： Fuji Nagami, Tohoku Medical Megabank project A large-scale Japanese genome cohort and biobank project, Professor Nagami and Dr Nishijima VISIT AND SEMINAR, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, Scotland, UK, Jan 31, 2024