

再生医療臨床研究における 感染症検査結果の取扱いに関する方針策定のためのガイドライン

1 背景

現在、研究倫理において研究結果の返却に関する議論、なかでも個別の結果の返却に関する議論が国際的に注目されている。従来、研究結果に関して研究者が負う倫理的義務としては、第一に学術コミュニティや社会に対して研究成果を公表することだと考えられてきた。しかし近年では、研究者には社会に対する結果説明のみならず、研究対象者¹に対する結果説明、特に研究対象者から得られた個々の結果（individual research results）に関する説明義務があるのではないか、という指摘がなされている（Bookman et al. 2006; Wolf et al. 2009, 2012; 松井・喜多 2005）。特にゲノム解析研究や脳科学研究の分野においては、本来の研究目的である検査結果（「本来的所見（pertinent findings）」）の返却に加えて、研究の過程で当初は意図していなかったり、予期していなかったりするような所見（「偶発的所見²（incidental findings）」）が得られた場合に、研究者がその所見を研究対象者に返却すべきか否か、という問題が熱心に議論されてきた³。

日本においても、2000年の「ヒトゲノム研究に関する基本原則について」（総合科学技術会議生命倫理委員会）の策定以来、主に解析結果の含意がある程度固まっている情報遺伝を念頭に置いて、個別結果の返却に関する議論が積み重ねられてきた⁴。また、2013年の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省・経済産業省）改正の際には、「偶発的所見」の取扱いについての明示的な方針も定められている（「第3 提供者に対する基本姿勢」の「8 遺伝情報の開示」（2）細則）。さらに、2014年に策定され

¹ 本ガイドラインにおいては、「背景」では一般的な議論をするため「研究対象者」という用語を使うが、2節以下では文脈明確化のため「細胞由来者」という用語を使用する。

² Wolfらは「偶発的所見」を「研究を実施する過程で偶然に発見されるものの、当該研究の目的からは外れるような、研究参加者の健康上・生殖上の重要性を示す可能性のある所見」と定義している（Wolf et al. 2009）。概念の整理については、高島（2014）を参照。

³ 国内では、日本神経科学学会の「「ヒト脳機能の非侵襲的研究」の倫理問題等に関する指針」（2009年）がいち早く脳画像研究における偶発的所見の扱いについて規定を設けている。

⁴ なお主にこの問題が議論されてきた「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」では、「返却」を意味する用語について、「開示（disclosure）」を使用しているが、本ガイドラインでは一貫して「返却（feedback/return）」という用語を使用する。

た「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）においては、研究計画書及び説明同意文書への必須記載事項の1つとして、偶発的所見を含む個別の研究結果の取扱いに関する項目が盛り込まれている⁵。

しかしその一方で、再生医療の分野においては、関連する行政指針や学会指針の中に個別の研究結果の返却に関する明示的な規定はなく、これまで専ら個々の研究機関や研究者の判断に委ねられてきた。もちろん、すでに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」において定められているように、個別結果の取扱いに関する方針を事前に定め、その方針を予め研究対象者に説明しておくことは、今後とも研究分野を問わず基本的な対応となる。しかし再生医療の分野においては、研究者が個別結果の取扱い方針を定める際に、手がかかりとなるような指針は国際的にも存在していない。

そこで以下、本ガイドラインでは、独立行政法人科学技術振興機構再生医療実現拠点ネットワークプログラム「再生医療の実現化ハイウェイ」課題D倫理担当者会議における議論に基づき、再生医療臨床研究における個別結果の取扱いに関する方針策定の際に参照しうる基本原則を示すことにしたい。

2 目的と範囲

本ガイドラインの対象とする範囲：

再生医療臨床研究において、細胞由来者（自己由来、同種由来を問わない）の適格性判断のために実施した感染症検査において陽性反応が得られた場合の結果の取扱い（細胞調製段階での品質管理のための検査や移植手術前の検査を含まない）

本ガイドラインの目的は、再生医療臨床研究において、細胞由来者の適格性判断のために実施する感染症検査において陽性反応が得られた場合の結果の取扱いに関する基本的な考え方を示すことである（自家移植であるか同種移植であるかを問わない）。そのため、本ガイドラインでは適格性判断のための検査時以降の、細胞の調製段階で実施する品質管理

⁵ 具体的には、研究計画書の記載事項（第8（1）の㉔）及び研究対象者への説明事項（第12の3の㉔）の1つとして、「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」という項目が設けられている。

のための検査結果や移植手術前の検査結果の取扱いについては明示的には扱わない。特に品質管理のための検査については、検査結果が細胞由来者によるものとはかぎらないこと、細胞調製作業を通じたコンタミネーションの検査が含まれ、結果を返却することが必ずしも細胞由来者に健康上の利益をもたらすとは言えない場合があること、また、実施する検査項目が臨床研究によって大きく異なるのが現状である。そのため、これらの検査結果の取扱いについては今後別途検討することとしたい（ただし、これは本ガイドラインの示す原則を適用して判断可能な場合があることを否定するものではない）。

また、細胞由来者の位置づけについては、同種移植の場合は細胞由来者は他者であるが、自家移植の場合は細胞由来者が自己であるという違いが生じる。しかし感染症の結果返却の方針を策定する際には、返却方法に柔軟性を持たせるという点を除いて、基本原則に大きな変更が生じるとは考えられないため、ここでは一括して扱うことにしたい。

なお、個別の研究結果の返却に関する方針は、実施する検査項目のみならず、研究者の所属する診療科や研究機関の方針、あるいは研究者と研究対象者との関係性に応じて多様であり、マニュアル的なガイドラインを定めることは困難である。そのため、本ガイドラインでは個別結果の取扱いに関する具体的な判断基準を示すのではなく、研究者が個々の研究計画に応じて方針を策定する際に依拠することのできる基本原則を示すにとどめる。

3 対象となる感染症検査の特徴

再生医療の臨床研究においては、細胞に対して様々な検査が実施されるが、そのなかでも基本的な検査の1つが、細胞の採取段階において、細胞由来者の適格性判断のために実施される各種の感染症検査である。具体的に言えば、2013年に制定された「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に関する通知⁶において明示されている「B型肝炎ウイルス（HBV）」、「C型肝炎ウイルス（HCV）」、「ヒト免疫不全ウイルス（HIV）」、「ヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）」及び「パルボウイルス B19」に関する検査がその代表例である。

⁶ 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて（平成26年10月31日医政研発1031第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）

いうまでもなく、上記の検査はいずれもすでに確立した検査であり、その多くは結果を返却することによって、細胞由来者に健康上の利益をもたらす可能性が高いものである。また、自家移植であれ同種移植であれ、これらの検査は細胞由来者の適格性判断のための検査段階で実施されることから、通常は研究者から細胞由来者に対して結果を伝える機会が確保されている（例えば、同種移植のための細胞採取であっても、提供された細胞が研究に使用できないことを細胞由来者に説明する機会があり、その理由の1つとして感染症検査の結果についても説明しうると考えられる）。

しかしその一方で、適格性判断のための検査段階での検査結果は、確定のための検査が別途必要となることがあり、必ずしも確定的な結果が得られるわけではない。また、先に挙げた5つの感染症検査の結果のなかには、明らかに返却すべきと考えられる結果がある一方で、細胞由来者にとっての健康上の利益が明確ではなく、直ちに返却すべいかどうか判断に迷うような結果もある。くわえて、仮に結果を返却するとしても、誰がどのように返却すべきか、また、返却後の医療に対して研究者がどの程度の義務を負うかについては現在のところ参考になるようなガイドラインは存在していない。そこで以下では日本における再生医療臨床研究の実施状況を考慮したうえで、依拠すべき基本的な考え方を示すことにしたい。

4 感染症検査結果の取扱いに関する基本原則

4-1 返却すべき結果の判断基準

原則1

感染症検査の結果のうち、細胞由来者がその結果を知ることにより、現在又は将来の本人又は家族等の健康上の重大な問題に対処することができる可能性が高いものについては、返却することが望ましい。

研究における個別の結果返却をめぐる議論においては、特にゲノム解析研究を念頭に置いて、いくつかの判断基準が示されてきた。例えばその代表例の1つとして、ゲノム疫学研究における遺伝情報の結果返却に関する米国国立心肺血液研究所（NHLBI）のワーキング・グループによる勧告がある（Bookman et al. 2006）。具体的には、NHLBI 勧告は返却

の条件として以下の4つの基準を挙げている。

- 1) 判明した遺伝情報に係る疾患リスクが重大である
- 2) 当該疾患は被験者の健康上重要な意味を持つ
- 3) 確立した治療法又は予防法が存在する
- 4) 確立した分析精度を有する検査室で測定が実施される

現在ではこの NHLBI 勧告以外にも返却の基準として様々な返却条件の定式化が存在するが、いずれにせよその核となるのは、検査結果の正確さに関する科学的妥当性（上記の4）に対応）と結果が研究対象者にもたらす臨床的有用性（clinical utility）（上記の1）～3）に対応）とに大別される（Knoppers & Dam 2011）。この点で、本ガイドラインが対象とする感染症検査についていえば、検査そのものの科学的妥当性はすでに担保されているため、主に考慮すべきなのは後者の臨床的有用性である（ただし偽陽性例は存在するため、科学的妥当性の担保については各研究機関の方針に従い慎重に対応する必要がある）。よって、検査結果を知ることが細胞由来者の健康上の問題への対処へとつながるかどうか、という基準をここでは採用することにしたい（なお、この基準は現在しばしば「対処可能性（actionability）」とも呼ばれる）。

また、本ガイドラインで扱う検査結果の特質から、考慮すべき健康上の利益については、本人のみならず、家族等の利益も含めて考えることとする。

4-2 返却の方法

原則2

感染症検査の結果返却の方法としては、原則として当該臨床研究に関与している医師から対面により伝えられることが望ましい。その際、必要に応じて専門的なカウンセラー等の協力を得ることも検討されるべきである。

原則1に従って結果を返却することが望ましいと判断された場合には、次にそれを細胞由来者に伝えるというプロセスがくる。自家移植の場合、通常は研究者が主治医であり、細胞採取後に細胞由来者を診察する機会が確保されているため、結果返却の方法に特段の問題は生じないと考えられる。このような場合には、原則として当該臨床研究に関与して

いる医師のうち、患者との関係性において最も適切だと思われる医師から対面で結果が伝えられることが望ましい。ただし、結果の内容によっては当該医師の専門性の範囲を超える内容が含まれる可能性もあるため、必要に応じて専門的なカウンセラー等の協力を得ることも考慮されるべきであろう。

しかしその一方で、同種移植の場合には、細胞由来者と研究者との間に継続的な治療関係が存在しないため、細胞由来者への対面による結果の返却が困難となる場合もあると考えられる。また、細胞由来者との関係性においても、細胞の採取を行った医師以外に細胞由来者と信頼関係を構築している関係者（コーディネーターなどの研究支援者や医療資格を有さない研究者など）が存在する場合がある。そのため、原則としては当該臨床研究に関与している医師が対面で結果を伝えることが望ましいものの、同種移植の細胞由来者に対する結果返却の方法については、ある程度の柔軟性が許容されてよい。ただし、返却する情報の中には、細胞由来者の健康にとって重大な意味を持つ情報が含まれるため、情報共有の範囲は慎重に検討されるべきである。

なお、検査の実施と結果の返却が異なる研究機関や医療機関で行われる場合や研究用の記録と診療用の記録が分かれている場合には、研究の一環として実施した感染症検査の結果を医師から細胞由来者に伝えた旨が診療録に記録されるよう留意すべきである。

4-3 返却後の対応

原則 3

感染症検査の結果返却後の対応としては、専門的な医療機関の受診を薦めることを基本とする。ただし、結果を返却した研究者が当該感染症に関する専門的知識を有する場合には、さらなる診断や治療を自ら提供することもありえる。

個別結果の返却の後に、細胞由来者の医療に対して研究者がどこまで義務を負うべきかについては、必ずしもコンセンサスはない。しかし、少なくとも原則 1 の判断基準に従って結果を伝えた以上、その後、細胞由来者は何らかの対応をとれるようにする必要があると考えられる。特に、何らかの対応が必要だと考えられる検査結果については、少なくとも細胞由来者に専門的な医療機関の受診を推奨すべきである。

ただしこれら感染症検査の結果は、あくまでも再生医療臨床研究の細胞由来者の適格性判断の際に実施された項目であり、また必ずしも当該臨床研究に関与している医師がさら

なる診断や治療に関して専門的な知識を有していない場合もある。そのため、自家移植であれ、同種移植であれ、研究者には発見された感染症の診断や治療自体に深く関与する義務は生じないと考えられる。こうした対応は、研究者が当該感染症の専門家である場合に限られる。

4-4 事前の意思確認

原則 4

研究者は事前に細胞由来者に意思確認を行い、感染症検査の結果返却の判断の際にその内容を参考にすることができる。ただし事前に意思確認を行う場合には、合わせてその意思にかかわらず結果を伝える場合があることを明記しておくことが望ましい。

個別結果の取扱いに関する方針策定には、説明同意文書において、結果返却の方針を細胞由来者に伝えるだけでなく、さらに踏み込んで細胞由来者から事前に結果返却の希望を聞くべきかどうか、という点が含まれる（例えば、同意文書に「あなたは検査結果について知りたいですか」という一文を加え、「はい」か「いいえ」を選択させる等）。一般論としては、細胞由来者の意思を尊重して研究を進めるべきであり、その意味で感染症検査の結果返却についても事前に意思確認を実施することはそれに沿うものである。

しかしその一方で、事前の意思確認の際に、細胞由来者に対して個々の感染症について詳細に説明し、その検査結果の有する意味についての正確な理解を求めることは困難である。例えば、基本となる 5 つの検査についてもその結果の解釈は多様であり、これらすべての検査結果の持つ含意について十分に説明しないまま返却に関する意思確認を行ったとしても、それが本当に細胞由来者の意思を尊重しているかどうかは疑問が残る。また仮に事前の意思確認において、結果の返却を希望しなかったとしても、後に研究者側が明らかに本人にとって直ちに健康上の利益がある結果を得た場合、それを本人に一切伝えないということは難しい。この点で、遺伝子検査等の文脈で指摘されている「知らないでいる権利 (right not to know)」という議論は、通常は治療法や予防法が存在しない場合（対処可能性がない場合）を念頭に置いて議論されている点に留意すべきであろう。そのため、本ガイドラインでは、事前に細胞由来者から感染症検査の返却に関する意思確認を実施することを必須とは考えず、研究者の判断で必要に応じて追加できる項目として位置づける（なお、事前の意思確認を行わない場合にも、結果の返却方針を事前に被験者に伝えておくこ

とは重要である。この場合、通常は健康上の利益が明らかである場合には結果を通知することに同意する被験者のみを研究対象者とする、という方針を採用することになると考えられる)。

なお、事前の意思確認を実施した場合に特に判断に迷うと考えられるのは、細胞由来者が結果を返却してほしくないという意思を示している場合に、本人の健康に深刻な影響を与える結果が得られた場合である。このような場合については、倫理審査委員会等の意見も踏まえて、細胞由来者に改めて意思確認を行う可能性を検討することができる⁷。そのためにも、意思確認を行う場合には、合わせて返却を希望しない場合でも結果を伝える場合がありえることを明記しておくことが望ましい（例えば、「検査結果は、あなたからご希望がある場合、あるいはあなたにとって健康上の利益が明らかである場合には、担当医師からお知らせすることがあります」等の記載）。

いずれにしても、事前に返却の意思確認を行った場合であっても、研究者側が同意文書の記載に即して機械的に返却の意思決定を行うことは避けるべきであり、研究者が結果返却の判断を下す際の1つの手がかりとして活用されるべきである。

補論 感染症検査結果の返却に際しての判断基準の例

以下の表では代表的な5つの感染症を取りあげ、細胞由来者に対して適格性判断のための検査を実施し、何らかの陽性反応が得られた場合の判断基準の一例を示す。具体的には5つの感染症に関する適格性判断のための検査についての留意事項と臨床上の必要性を示した上で、1) 返却することが望ましいもの、2) 返却を考慮すべきもの、3) 必ずしも返却する必要はないもの、という3種類に分けて対応を考える、というのがそれである（なお、これはあくまでも現時点での情報に基づくものであり、今後の医学の発展とともに変容するものである。特にここでは当該感染症の専門家ではない研究者が何らかの陽性反応を得た場合を念頭に置いたものであり、専門的な知見を有する場合にはさらに踏み込んだ対応が可能となると考えられる）。

⁷ この点について、現在明示的に具体的な手続きを示しているのは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」のみである。具体的には、「第3 提供者に対する基本姿勢」の「8 遺伝情報の開示」（4）細則に記載されている内容がそれである。

表：感染症検査結果に関する返却必要性の強さ

適格性判断のための検査	留意事項	臨床上の必要性	返却の必要性
HIV	一般に HIV 抗体が適格性判断のための検査項目である。HIV 抗体陽性の場合ウエスタンブロット法あるいは PCR 法が行われるが、これらの検査で陰性である偽陽性例も存在する。	確認検査が必要であり、専門家による治療および心理的ケアが必要となるため、専門家への紹介が勧められる。	返却することが望ましい
HCV	一般に HCV 抗体が適格性判断のための検査項目である。PCR 法により HCV-RNA 陰性である偽陽性例、あるいは一過性感染が疑われる例も存在する。	確認検査が必要であり、専門家による判断が必要となるため、専門家への紹介が勧められる。	返却することが望ましい
HBV	多くの場合、HBs 抗原が適格性判断のための検査項目として用いられる。HBs 抗体陽性、HBs 抗原陰性は、HBV-DNA 陽性例やワクチン接種後の場合もある（なお、HBs 抗体、HBc 抗体は、「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」にて、治療前にチェックすべき項目となっている点に留意が必要である）。	HBs 抗原陽性では精査の上、専門家による治療または経過観察を行う必要がある。また、免疫抑制剤等を使用する場合には、HBs 抗体、HBc 抗体等の精査が必要となるため、専門家への紹介が勧められる。	返却することが望ましい
HTLV-1	一般に HTLV-1 抗体が適格性判断のための検査項目として用い	妊娠可能性のある女性では断乳による母子感染予防が有効	妊娠可能性のある女性では返却

	られる。ウエスタンブロット法で陰性である偽陽性例も存在する。	とされており、専門家への受診が勧められる。妊娠可能性のある女性以外については、発症予防法が確立されておらず、発症の頻度が低いため、本人の直接的な臨床的有用性乏しいが、感染の確認と他者への感染防止の有用性があり専門家への紹介を考慮することが勧められる。	することが望ましい。それ以外はコンセンサスが明確に形成されていないため、返却を考慮することを勧める。
パルボウイルス B19	一般にパルボウイルス B19 ペア血清、あるいは PCR 法が適格性判断のための検査項目として用いられる。	伝染性紅斑（リンゴ病）としての感染が多いが、感染時に対処療法であり、ウイルスに対する治療法はなく、発症時以外は家族等への感染もない。不顕性感染も多く、検査時感染状態であった場合には、後日再検査が考えられる。	必ずしも返却する必要はない（ただし、再検査を実施する場合には説明のため返却を考慮することを勧める）。

文献

Bookman, EB, Langehorne, AA, Eckfeldt, JH, Glass, KC, Jarvik, GP, Klag, M, et al., 2006, “Reporting genetic results in research studies: summary and recommendations of an NHLBI working group”, *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140: 1033-1040.

Knoppers BM, Dam A, 2011, “Return of results: towards a lexicon?” *Journal of Law Medicine & Ethics*, 39(4): 577-582.

松井健志, 喜多義邦, 2005, 「ゲノムコホート研究における個別遺伝子解析結果の原則「非」開示に関する考察」『生命倫理』15(1): 210-217.

高島響子, 2014, 「臨床研究における偶発的所見に関する倫理的課題」『医薬ジャーナル』
50(8): 101-105.

Wolf SM, Lawrenz FP, Nelson CA, Kahn JP, Cho MK, Clayton EW, et al. 2009,
“Managing incidental findings in human subjects research: analysis and
recommendations”, *Journal of Law Medicine & Ethics*, 36(2):219-248.