

第10章 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の解説



Introduction to Clinical Research

1

本講義では、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の概要の解説を行います。
本講義は、同タイトルで配信されている2016年版の田代志門先生(国立がん研究センター)の講義内容を書き起こしたものです。

日本における医学系研究のルール

- 法律によるもの
 - 治験(医師主導治験含む):GCP省令
 - 治験以外:再生医療等の安全性確保等に関する法律
- 行政指導によるもの
 - 研究の種類ごとに各種指針が存在
 - 最も基本的なものが「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(医学系指針)



まず初めに日本における医学系研究のルールについて、大まかに概要を見ておきましょう。

大きくは、法律によるものと行政指導によるものに分かれます。法律によるものは、まずは治験があります。治験の中には当然、企業主導のものもありますが、医師主導のものもあります。これらはGCP省令によって規制されています。治験以外には、今のところ「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」によって、再生医療が含まれます。この後にまた、ほかの法制化も現在検討されています。

これに対して行政指導によるものに関しては、研究の種類ごとにさまざまな指針が存在しています。その中でも最も基本的なものが、今回のテーマである「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、通称、医学系指針になります。

医学系指針について

- まずは指針本文を入手
 - 厚生労働省HP「研究に関する指針について」
 - 文部科学省HP「ライフサイエンスの広場」
- 指針本文の他に、詳細な「ガイダンス」がある
 - 必要に応じて参照することが可能

ICRwebの「規制ガイドライン」ページにもまとめて掲載あり



医学系指針についてはまず指針本文を入手し、読んでいただく必要があります。

厚生労働省のホームページの「研究に関する指針について」、または文部科学省のホームページの「ライフサイエンスの広場」から、これらの指針を入手することができます。指針本文のほかには詳細なガイダンス、以前はQ&Aと呼ばれていたものがあります。これは、本文の内容についてよく分からないところがあるときには参照することが可能です。

講義の目的

- 「人を対象とする医学系研究に関する倫理 指針」の要点を以下の4点から解説
 1. 鍵となる概念(「介入」と「侵襲」)
 2. インフォームド・コンセント
 3. 倫理審査
 4. その他重要な上乗せ規定
- 2017年改訂の内容は指針の大きな構造には影響しないため、詳細については触れない



今回の講義では、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(医学系指針)」の要点を、以下の4点から解説します。

まず初めに鍵となる概念、「介入」と「侵襲」という言葉について説明し、次にインフォームドコンセント、そして倫理審査について解説します。最後にその他重要な上乗せ規定として、特に医薬品や医療機器を用いた臨床試験を行う場合に、さまざまに係ってくる規定について概要を確認しておきたいと思います。なお、2017年に行われた一部改訂については指針の大きな構造には影響しませんので、その詳細についてはこの講義では触れていません。2017年改訂についての講義をご参照ください。

1 鍵となる概念 「介入」と「侵襲」



まず初めに鍵となる概念、具体的には介入のある研究なのかどうか、侵襲の程度はどの程度なのかといったことについて説明します。

医学系指針の基本構造

- 「介入」の有無と「侵襲」の程度(3段階)によって規制要件が異なる
 - 医薬品・医療機器の臨床試験は通常「介入あり」「侵襲あり」に分類
 - 臨床試験登録や補償対応、有害事象報告、モニタリング・監査等の要件が加わる
- 診療情報や残余検体を用いた研究では、**情報のみか否かで同意の要件が異なる**
 - 生体試料は原則同意が必要



侵襲については、侵襲がないもの、軽微な侵襲にとどまっているもの、軽微な侵襲を超える侵襲があるものという3段階によって、さまざまな要件が異なっています。

医薬品や医療機器を用いた臨床試験は通常、介入あり・侵襲ありに分類されます。介入あり、侵襲ありに分類されると、臨床試験登録や補償対応、有害事象報告、モニタリング・監査等の要件が加わることとなります(後述)。

もう1点注意していただきたいのは、診療情報や残余検体を用いた研究では、情報のみか否か、すなわちそこに生体試料が入っていないかどうかといったことで同意の要件が異なっている点です。生体試料、例えば血液や細胞を研究に用いる場合には、原則的に同意が必要になります。

介入の定義

予防のための検診
治療薬の投与
診断のための検査
保健指導・看護ケア
etc.

(3) 介入

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及び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行為であって、研究目的で実施するものを含む。）をいう。

- 一番わかりやすいのは「ランダム割り付け」
– 研究対象者が治療法等を「選べなくなる」
- 研究対象者の負うリスクや負担の増減とは直接関係せず、主に治療法等の選択・行動の制限に関わる（侵襲概念との混同に注意）



介入とは、研究目的で人の健康に関するさまざまな事象に影響を与えることをいいます。これは、予防のために検診を受けること、あるいは治療薬を投与すること、診断のための検査、保健指導や看護ケアといったものが該当します。指針本文では、こうした健康関連要因を研究目的で制御する行為、人の健康に関するさまざまな事象に影響を与える要因の有無、または程度、どのぐらいやるかといったことを制御する行為のことを介入と呼んでいます。

これは極めて抽象的な定義でなかなかわかりにくいと思いますが、一番わかりやすいのはランダム割り付けです。通常診療では、例えばAという薬とBという薬のどちらを選ぶかということを患者さんが医師と相談して決められますが、A薬とB薬を比較するランダム化比較試験では、どちらのお薬を選ぶかということは選択できなくなり、研究側でそれをコントロールすることになります。

すなわち、研究対象者が治療法等を選べなくなるという状況が生まれるわけです。これが典型的な介入です。すなわち、研究対象者のリスクや負担の増減と直接関係せず、主に治療法等の選択行動の制限に関わるという点に注意が必要です。この点で、後に述べる侵襲概念との混同がしばしば生じますのでご注意ください。

侵襲の定義

(2) 侵襲

研究目的で行われる、^{せん}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をいう。

侵襲のうち、研究対象者の身体及び精神に生じる傷害及び負担が小さいものを「軽微な侵襲」という。

- 基本的には「例示」による
- 「リスク」を含まない(ガイダンス)

5 (2)の「研究対象者の身体又は精神に傷害又は負担」とは、平常時に被る範囲を超える恒常性の変化、健康上の影響（自覚されないものを含む。）等であって、確定的に研究対象者の身体又は精神に生じるものを指し、実際に生じるか否かが不確定な危害の可能性（例えば、研究目的の薬物投与によって有害事象を生じるリスクなど）は含まない。



侵襲の定義については、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、いわゆるトラウマに触れる質問等によって、研究対象者の身体または精神に傷害または負担が生じることをいう、と定義されています。中でも、侵襲のうち、研究対象者の身体および精神に生じる傷害および負担が小さいものを「軽微な侵襲」と定義されています。

このように概念的には侵襲が定義されておらず、むしろ穿刺、切開、薬物投与等々を研究目的で行うという例示による定義となっています。さらに重要なこととして、ガイダンスには、侵襲にはリスクを含まないということが記載されています。ガイダンスでは、研究対象者の身体または精神に傷害または負担として、平常時に被る範囲を超える恒常性の変化、健康上の影響等であって、確定的に研究対象者の身体または精神に生じるものを指し、実際に生じるか否かが不確定な危害の可能性は含まない、と記載されています。これは、日常的な侵襲という言葉の使い方とはかなり異なっていますので、指針上の定義として十分に理解していただく必要があります。

「侵襲無し」と見なせる範囲 ガイダンス

1. 食品・栄養成分の摂取(食経験のあるもの)
2. 尿・便・喀痰、唾液・汗等の分泌物、抜け落ちた毛髪・体毛の採取
3. 表面筋電図や心電図の測定、超音波画像の撮像(長時間のものを除く)
4. 短期間で回復するような運動負荷
 - 文科省の新体力テストと同程度のもの
 - 診療上の必要性があって実施する検査等は「侵襲」とは見なさない(あくまでも研究実施に伴い追加されるものに限る)



前述のように、侵襲は基本的に例示による類推という方法を取っているため、ガイダンスでどのような具体例が挙げられているかということが、判断の際に重要になります。具体的には、侵襲のない研究として扱ってよいと示されているものは、スライドの4つです。1つ目は食品や栄養成分の摂取、例えばよく行われている食品の臨床試験などがこれに該当します。2つ目は、尿・便・喀痰、唾液・汗等の分泌物、抜けた毛髪・体毛の採取といったように、人の体の一部を得て行う研究のうち、それを提供いただく際にとりわけ体に何の負担もかからないといったものです。

3つ目は、表面筋電図や心電図の測定、超音波画像の撮影に関しては、長時間のものを除き、侵襲なしと見なして構わないとされていますが、グレーゾーンと感じられるかもしれません。4つ目の運動介入に関しても、短期間で回復するような運動負荷に関しては侵襲なしと見なして構わないとされています。

なお、特に医療系の研究者に注意していただきたいのは、指針上の侵襲があるかないかの判断は、あくまでも研究目的で何が追加されているかということに着目しているということです。実際の診療では侵襲のある行為というのはさまざまに行われていますが、診療上の必要性があって実施する検査等は、指針では侵襲とは見なさないとされています。あくまでも、研究に伴って患者さんに何が追加されているのかという視点で、侵襲の有無を判断してください。

「軽微な侵襲」と見なせる範囲 ガイダンス

1. 一般健康診断において行われる程度の採血
や胸部単純X線撮影
 2. 造影剤を用いないMRI撮像
 3. 上乗せの(少量の)穿刺・採血・組織切除
- 原則として、「投薬」や「CT・PET検査」は「軽微な侵襲」とは考えられていない



次に、軽微な侵襲と見なせる範囲について解説します。

まずわかりやすい例として、一般健康診断において行われる程度の採血や、胸部単純X線撮影が軽微な侵襲の基準として挙げられています。ボランティアで血液を提供するときにはもっと多くの血液が提供されているので、それくらいでも軽微な侵襲なのではないかという意見もありますが、ガイダンスにおいては一般健康診断というのが一つの基準になっています。

もう1つはMRIの撮像です。これまで、MRIを研究目的で追加することが侵襲に当たるのかどうかといったことが明確ではありませんでしたが、現在のガイダンスでは侵襲行為として位置づけられています。3つ目は、上乗せの少量の穿刺・採血・組織切除です。通常の治療上の必要性があって採血を行う際に、研究目的で例えば5ml、10mlといったような血液を追加でいただくといったような場合が(針刺しの回数は変わらなくとも)上乗せに該当します。逆に、原則として、研究目的で薬を投与することや研究目的でCT検査やPET検査を追加することは、軽微な侵襲とは考えられていないという点に注意が必要です。

軽微な侵襲を 超える侵襲	身体	<ul style="list-style-type: none"> • 穿刺、切開、薬物投与、放射線照射のうち、軽微な侵襲に含まれないもの【例：投薬、CT・PET検査、腰椎穿刺】
	精神	<ul style="list-style-type: none"> • 心的外傷に触れる質問（災害、事故、虐待、過去の重病や重症等の当人にとって思い起こしたくない辛い体験に関する質問） • 研究目的で意図的に緊張、不安等を与えるもの
軽微な侵襲	身体	<ul style="list-style-type: none"> • 一般健康診断において行われる程度の採血や胸部単純X線撮影 • 造影剤を用いないMRI撮像（長時間の行動の制約を伴わない） • 上乘せの（少量の）穿刺・採血・組織切除
	精神	<ul style="list-style-type: none"> • 【心的外傷に触れる質問等により】精神的苦痛が生じると考えられるが、回答の自由が十分に担保されているような質問紙調査
侵襲なし	身体	<ul style="list-style-type: none"> • 食品・栄養成分の摂取（食経験のあるもの） • 尿・便・喀痰、唾液・汗等の分泌物、抜け落ちた毛髪・体毛の採取 • 表面筋電図や心電図の測定、超音波画像の撮像（長時間のものを除く） • 短期間で回復するような運動負荷（文科省の新体力テストと同程度のもの）
	精神	<ul style="list-style-type: none"> • 具体例無し 【例：心的外傷に触れる質問等を含まない質問紙調査】

- 診療上の必要性があって実施される検査・投薬等は考慮しない（研究目的のもののみ）
- 侵襲概念には「実際に生じるか不確定な危害の可能性（＝リスク）」は含まれない
- 研究対象者の年齢や状態等も考慮する（例：16歳未満の未成年者）
- 【 】内は作成者による補足



この表は、指針のガイダンスの中で書かれている侵襲の例示を一覧表にまとめたものです。ご自身の研究の中で、研究目的で行うさまざまな行為の侵襲の程度を判断するために利用していただければと思います。

具体的な研究で考えると

1. 個々の患者の状態に応じて診療上必要な検査や投薬を行い、その結果を記録
– 侵襲のない非介入研究
2. 個々の患者の状態に応じて検査や投薬を行うが、研究用に少量の採血を追加
– 軽微な侵襲を伴う非介入研究(追加の採血)
3. 患者を二群に分け、それぞれに別の既承認の医薬品を投与し、結果を比較
– 侵襲を伴う介入研究(投薬×割付)



具体的な研究で、介入の有無と侵襲の程度を見ていきましょう。

まず1つ目は、個々の患者さんの状態に応じて診療上必要な検査や投薬を行い、その結果を記録し、後から解析するといったような研究で、後ろ向きの観察研究といわれることがあります。これは言うまでもなく、侵襲のない非介入研究です。すなわち、この研究に入ったからといって患者さんの治療上の意思決定は全く変わりませんし、さらに患者さんに何か特別な負担がかかることも全くありません。したがって、迷うことなく、侵襲のない非介入研究として判断することができると思います。

次に、個々の患者の状態に応じて診療として検査や投薬を行うが、研究用にも少量の採血を追加するといったような研究です。こういった研究も多くありますが、これは軽微な侵襲を伴う非介入研究の典型といえます。すなわち、研究用に少量の採血を追加するという部分は、仮にそれが健康診断程度の採血であったり、あるいは上乘せの採血であっても少量のものであれば、軽微な侵襲に該当するわけです。ただその一方で、この研究に参加したからといってこの患者さんの治療選択に影響があるわけではありませんから、介入研究ではないということです。

最後に、患者さんを2群に分けて、それぞれに既に承認されている別のお薬を投与して、結果を比較するというような研究を考えてみたいと思います。この研究は、指針上は侵襲を伴う介入研究に該当します。すなわちこの場合、投薬自体が研究目的になっていますので侵襲に該当し、さらにこの研究に参加することによって、患者さんはいずれの薬を使うかといったような治療選択権を奪われることとなりますので、これは介入研究と考えることとなります。

介入・侵襲の有無で何が変わるか

- インフォームド・コンセント
 - 「侵襲なし」: 文書同意は必須ではない
- 倫理審査
 - 「侵襲なし」「軽微な侵襲」で非介入: 迅速審査
- 公開データベース(UMIN-CTR等)への登録
 - 非介入研究: 必要ない(侵襲の有無を問わない)
- 記録の保存やモニタリング・監査
 - 「侵襲なし」「軽微な侵襲」: 必要ない(介入研究も)



重要なことは、介入や侵襲の有無や程度の判断そのものではなく、むしろそれによって、規制要件として何が変わっているのかということです。

具体的には、インフォームドコンセントについては、侵襲なしの場合、文書同意は必須ではありません。倫理審査に関しては、侵襲なし・軽微な侵襲で非介入研究の場合、迅速審査といわれる手続きが利用できます(後述)。

また、公開データベースへの登録、具体的には特にアカデミアで行われている研究の場合、通常UMIN-CTRへの登録と思われませんが、非介入研究の場合はこれも必要がないということになります。記録の保存やモニタリング・監査に関しても、侵襲なし・軽微な侵襲の研究の場合は、必要がないという扱いになっています。

ただ、繰り返しになりますが、これはあくまでも指針としては必須としていないというだけであって、研究計画全体を見たときに、例えば倫理審査委員会であったり研究責任者の目線を見たときに、やはりこれは同意を取ったほうがいい、あるいはこれはやはりモニタリングが必要であるという判断をした場合には、当然それを課して行うことは可能ですので、あまりこのカテゴリー分けにこだわる必要はないでしょう。

	侵襲あり (軽微な侵襲を除く)	軽微な侵襲	侵襲なし
	投薬・治療医療機器・手術等	(採血等を伴う検査等の臨床試験)	食品・運動負荷・保健指導等
介入研究	同意◎(文書) 審査○(本審査) 登録○ 補償○(一部保険加入) 有害事象◎ モニタリング・監査等○	同意◎(文書) 審査○(本審査) 登録○ 補償△(有無の記載) 有害事象△ モニタリング・監査等×	同意○(口頭+記録可) 審査○(本審査) 登録○ 補償× 有害事象× モニタリング・監査等×
	CT・PET等による検査	少量の採血や被ばく・MRI等	尿・唾液等の採取 (残余検体の二次利用も同じ)
非介入研究① 生体試料あり	同意◎(文書) 審査○(本審査) 登録× 補償△(有無の記載) 有害事象○ モニタリング・監査等×	同意◎(文書) 審査△(迅速審査) 登録× 補償△(有無の記載) 有害事象△ モニタリング・監査等×	同意○(口頭+記録可) 審査△(迅速審査) 登録× 補償× 有害事象× モニタリング・監査等×
	(ほぼ想定されない)	(精神的苦痛を伴うアンケート等)	無記名アンケート等 (診療情報の二次利用も同じ)
非介入研究② 生体試料なし	同上	同上	同意△(オプトアウト可) 審査△(迅速審査) 登録× 補償× 有害事象× モニタリング・監査等 ¹⁴

有害事象対応の違い

- 重篤未知の場合に厚労大臣報告: ◎のみ
- 研究計画書に対応を予め記載: ◎と○のみ
- 生じた場合に研究チーム・施設内で情報共有: ◎○△

ここまでの話を一覧表にまとめました。

侵襲に関しては、軽微な侵襲を超える侵襲・軽微な侵襲・侵襲なしという3つの種類、さらに縦軸のほうでは、介入か非介入かということで大きく変わってきます。また、非介入研究であっても、生体試料を使うのか、それとも情報だけなのかといったところで若干規制が変わってきます。この指針が作られた際、特に重視されていたのは、特に侵襲ありの介入研究、とりわけ医薬品や医療機器を用いる臨床試験であり、このような研究をしっかりと適切に行うようにすることが、当初作られた際の目標でした。したがって、少なくともその趣旨を生かした形でこの指針を運用していく必要といえるでしょう。

2 インフォームド・コンセント



次に、インフォームドコンセントについて説明をします。

インフォームド・コンセントに関する 規定の要点

- ① 研究類型に応じた同意のあり方
 - 「文書同意」「口頭同意＋記録作成」「情報公開＋拒否権の保障(オプトアウト)」の3パターン
- ② 説明項目
 - 文書又は口頭で個別に同意を取得する場合
- ③ 通常の同意が得られない特殊なケース
 - バイオバンク等の広い範囲の同意の場合
 - 救急医療における同意免除規定
 - 悉皆調査等を念頭に置いた簡略化規定
 - 代諾の場合



インフォームドコンセントに関する規定の要点としては、次の3つです。

1つ目は、研究のタイプに応じて同意のあり方が異なるという点です。日本の医学系指針のカバーする範囲にはさまざまなタイプの研究が含まれています。その中には、単にごくごく簡単なアンケート調査を行うといったような研究から、まだ確立していないような治療法を患者さんに試すといったような研究まで、相当幅がある研究が含まれていますので、全てに対して一つのルールを適用するということではなく、さまざまな多様性を許容しています。

その1つが同意のあり方です。一番厳しいものは文書で説明をして文書で同意を取るというものです。次に口頭で説明をして口頭で同意を得て、その記録を残しておくというもの、そして、個々の患者さんや健康な人から同意を取る際には、情報公開をして拒否権を保障する、すなわち「研究に参加したくない」と言う機会を担保した上で、「参加したくない」と言わなかった人は同意したと見なして研究を進める、いわゆるオプトアウトといわれる3つのパターンを許容しています。

2つの規定の要点として、説明項目を定めていることが挙げられます。特に、文書または口頭で個別に同意を取得する場合の説明項目がこれにあたります。

3つ目の要点として、1つめの研究類型に応じた多様な同意のあり方でも吸収できないような、特殊ケースについても定められています。1つは、例えばバイオバンクやデータベースのように、将来にわたってさまざまな目的で試料や情報が研究に使われるといった場合に、広い同意を得るような場合の規定が定められています。もう1つは救急医療のように、本人からその場で同意を得ることができない場合の同意免除規定です。もう1つは、悉皆(しっかい)調査などを念頭に置いた簡略化規定、さらに本人に同意能力がない場合の代諾の規定といったものがあります。本講義ではこの①と②について内容を確認します。③については特殊なケースに限られますので、それぞれ必要に応じて指針を見てください。

① 研究類型に応じた同意

1. 文書同意が必須の研究(侵襲あり)
 - (診療上の必然性の無い)投薬やCT・PET検査、採血等を伴う研究
2. 口頭同意＋記録作成でも実施可能な研究
 - 保健指導や食品等に関する介入研究
 - 唾液や尿の解析研究(採取の際に侵襲がない)
 - 手術等の残余検体を利用した研究(既存試料)
3. 情報公開＋拒否権の保障(オプトアウト)でも実施可能な研究(侵襲も介入もないもの)
 - 無記名のアンケート調査
 - 自機関の診療情報を利用した研究(カルテや画像)



①研究類型に応じた同意の説明をします。

1つめ、文書同意が必須となるのは、侵襲ありの研究です。診療上必然性のない投薬やCT・PET検査、採血等を伴う研究は、当然ながら文書で同意をいただくことが必要です。

2つめは、口頭の同意と記録作成でも実施可能な研究です。例えば、保健指導や食品等に関する介入研究がこれに該当します。また、唾液や尿の解析研究、すなわち試料採取の際に侵襲がないものもこれに該当します。さらに、手術等の残余検体を利用した研究もこれに該当します。ただ現実には、口頭で説明を行って同意を得て記録を作るということ、説明の際に必要な項目は1つめと共通になっていますので、そこまでするのであれば、文書で同意を取ろうという判断をされる研究も多いようです。

3つめは、1と2とはかなり異なるオプトアウトといわれる考え方です。これは侵襲も介入もない研究に限定されていますが、前述のように、情報公開と拒否権の保障で実施が可能となっています。例えば無記名調査、あるいは自機関の診療情報を利用した研究といったものは、このオプトアウトの利用が認められています。

【参考】2017年改訂の影響 「要配慮個人情報」の新規取得

- 研究目的で**新たに**研究対象者から「要配慮個人情報」を取得する場合にはオプトアウトは不可(カルテ情報の二次利用は可)
 - 要配慮個人情報の定義:「本人の人種、信条、社会的身分、病歴、犯罪の経歴、犯罪により害を被った事実その他本人に対する不当な差別、偏見その他の不利益が生じないようにその取扱いに特に配慮を要する記述が含まれる個人情報」



なお、2017年改訂の影響について、一つだけお伝えしておきます。

要配慮個人情報といわれる特殊な情報、あるいは機微な情報を新たに研究目的で得る場合には、オプトアウトではなく同意を得る必要があるという規定が入っています。研究対象者から新たに要配慮個人情報を取得する場合には、オプトアウトは不可であると定められています。

ただ、ここで注意しておきたいのは、カルテ情報は新たに取得するものではなく、研究目的とは別に診療目的で蓄積されていくものですので、ここには該当しません。なお、要配慮個人情報とは、本人の人種、信条、社会的身分、病歴、犯罪の経歴、犯罪により害を被った事実、その他本人に対する不当な差別、偏見その他の不利益が生じないように、その取り扱いに特に配慮を要する記述が含まれるもの、と定義されています。

「オプトアウト」の意味

- 個別にICを得る代わりに、研究の概要を知らせ、協力したくない人に手を挙げてもらう（拒否が無いことをもって同意と見なす）
 - ほとんどの研究対象者が同意するであろうと考えられる場合には効果的な方法
- 知らせる方法としては、個別配布、院内掲示、ホームページ上の公開などがある
 - 研究対象者が最も目にしやすい場所はどこか、という視点から検討されるべき



これまで何度か出てきたオプトアウトといわれるものの意味について、一度確認しておきましょう。

繰り返しになりますが、これは個別にインフォームドコンセント、同意を得る代わりに、研究の概要を知らせた上で、研究に協力したくない人に手を挙げてもらうという方式です。すなわち、拒否がないことをもって同意と見なすという方法です。これは、おそらくほとんどの研究対象者が同意するであろうと考えられる場合には効果的な方法であり、かつ、効率的な方法と言えるでしょう。

知らせる方法としては、個別に文書を配布する、あるいは院内に掲示をしておく、ホームページ上で研究の概要を公開しておく、などが考えられます。どのような方法を用いるかという判断は、研究対象者が最も目にしやすい場所はどこかという視点から検討されるべきであり、研究機関において、どういったところでこの情報公開を行うのかといったことをまとめて決めておくことが望ましいと考えられます。

よくある誤解

- 「病院のホームページや院内掲示で様々な研究に利用することを明示しているので、同意を得ていると考えて良い」(黙示の同意)
 - 倫理指針で求められているのは個々の研究計画ごとのオプトアウトであり、一般的な研究利用(「医学研究に用います」等)についての情報公開では不十分
- 診療での個人情報ルールとの混同がある
 - 「黙示の同意」はあくまでも本人への医療提供に必要な範囲に限られ、研究利用は含まれない



なお、よくある誤解についてここで少し説明しておきます。

病院のホームページや院内掲示でさまざまな研究に利用することを明示しているので、同意を得ていると考えてよいといった指摘をされる場合があります。これは通常、「黙示の同意」といわれる考え方です。ただ、倫理指針で求められているのはこうした大まかな情報公開ではなく、あくまでも一つひとつの研究計画ごとのオプトアウト、つまり、どういった目的に使うのかといったことについて、それぞれ研究ごとに情報公開することが求められています。

したがって、一般的な研究利用、例えば、「当院では、皆さまのカルテ情報を医学研究に用いています」といったようなことについて情報公開しても、指針上の要件を満たしたことはありません。こうした考え方は、診療の場面における個人情報のルールです。あくまでも本人への医療提供に必要な範囲に限られており、研究利用は含まれていないということについて、再度ガイドライン等を確認していただければと思います。

② 説明項目

- 21項目あるが、すべての研究に該当する 項目はこのうち14項目に留まる
 - その他の項目は必要に応じて: 個別の結果の 取扱い(偶発的所見含む)や将来の研究利用に関する同意、モニタリング・監査に関する記載等
- ただし倫理審査委員会が認めた場合、項目の省略も可能(「説明すべき事項は原則として 以下のとおりとする」)



インフォームドコンセントに関する2つ目の規定として、説明項目について説明します。

説明項目は、指針の本文に21項目羅列されており、さまざまな項目が入っていますので、研究者の方は戸惑われるかもしれません。注意しておきたいのは、全ての研究に該当するのは最初から14番目までであり、その他の項目は必要に応じて追加するということです。また、倫理審査委員会が認めた場合には項目の省略も可能となっていますので、必ずしも自分の研究には該当しないという場合には、ここは該当しないということを主張して、記載しないということもあり得ます。

【参考】説明文書に記載する項目

- | | |
|--------------------|-----------------|
| 1. 研究の名称・施設長の許可 | 以下は該当する場合のみ記載 |
| 2. 研究機関の名称・研究者の氏名 | |
| 3. 研究の目的・意義 | 15. 経済的負担・謝礼 |
| 4. 研究の方法・期間 | 16. 他の治療法 |
| 5. 研究対象者に選定された理由 | 17. 研究実施後の医療の提供 |
| 6. リスク・負担と利益 | 18. 個別結果の取扱いの方針 |
| 7. 同意が撤回できること | 19. 健康被害の補償 |
| 8. 同意せずとも不利益がないこと | 20. 不特定の将来の研究利用 |
| 9. 研究に関する情報公開の方法 | 21. モニタリング・監査 |
| 10. 研究計画書の閲覧が可能なこと | |
| 11. 個人情報の取扱い | |
| 12. 試料・情報の保管・廃棄 | |
| 13. 資金源・利益相反 | |
| 14. 研究対象者からの相談対応 | |



少し省略した形ですが、指針本文の中に定められている21項目を1枚にまとめました。

1から14がすべての研究に必須とされている内容ですが、「研究の名称・施設長の許可」から始まり、「研究対象者からの相談対応」で終わっています。すなわち、研究の名前から始まって相談対応窓口で終わるといふ、比較的一般的な説明文書をモデルとしたものですので、1から14に関しては比較的書きやすいのではないかと思います。

3 倫理審査



続いて、倫理審査について解説します。

必ずしも倫理審査が要らないもの

- ①「研究」ではないもの(学会報告や論文化のために行われるものではない行為)
 - 特定の患者の治療やケアのために実施されるもの
- ②「研究」ではあるが、指針の対象外のもの
 - 「非個人情報」のみを用いた研究
 - 一般に入手可能な試料・情報(市販の細胞等)
- ③「研究」ではあるが、「医学系」に該当しないもの
 - 健康増進や治癒・QOLの向上に関する知見を得ることを目的としないもの(いわゆる「文系」の研究含む)



倫理審査に関して研究者からの問い合わせで最も多いものは、「自分がこれから行う研究は、倫理審査が必要か否か」という質問です。したがって、ここではまず指針上倫理審査が必ずしも必要でないとされているものについて、簡単に解説しておきたいと思います。

1つ目は、当然ですが研究ではないものです。学会報告や論文化のために行われるものではない行為、すなわち特定の患者さんの治療やケアのために実施されるものは、指針上倫理審査が必須とはなっていません。2つ目は、研究ではあるが指針の対象外のものです。具体的には、非個人情報のみを用いた研究、あるいは一般に入手可能な試料や情報といったものがこれに該当します。3つ目はさらに判断が難しくなりますが、研究ではあるが、医学系の研究ではないといものです。後述しますが、健康増進や治癒・QOLの向上に直接資する知見を得ることを目的としないような研究、いわゆる文系の研究を含む、そのような研究は今のところ指針の対象外となっています。

①「研究」ではないもの

- 「研究」と「診療(practice)」の区別に関する一般的な考え方→主として「目的」で区別
- 診療の目的は目の前の個人の福利増進にあるが、研究の目的は主に一般化可能な知識を得ること
 - 研究には、知識の獲得のために他者を「道具」として使う側面があるため、第三者のチェック(倫理審査)が必要
- 臨床以外の場面でもこの区別は有効
 - 保健事業や教育実践も「研究」には該当しない



必ずしも倫理審査が必要でないとして挙げた1つ目の項目である、研究ではないものについて説明します。

これは古くから議論されている、研究と診療、ケアの区別に関する一般的な考え方を踏襲しています。主として、目的、すなわち、何のために行われるのかといったことで区別がされています。診療の目的は目の前の患者さんの福利増進にあります。研究の目的は一般化可能な知識を得ることです。知識の獲得のために他者を道具として使うという側面があるため、第三者のチェックが必要であるというのが倫理審査が必要とされている大きな理由となります。

したがって、専ら目の前の人のために行うものを第三者にチェックさせるということは、あまり意味がないと考えて良いと思います。実際、診療以外の場面でもこの区別は有効であり、公衆衛生研究ではなくて保健事業として行われるもの、あるいは教育の研究ではなくて教育実践として行われるもの、研究には該当しないということになります。

【参考】ガイダンス

- 7 傷病の予防、診断又は治療を専ら目的とする医療は、この指針でいう「研究」に該当しない。医療従事者が、そうした医療で自ら行ったものにおける患者の転帰や予後等について、例えば
- 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
 - 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）
 - 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
 - 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
 - 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

等、研究目的でない医療の一環とみなすことができる場合には、この指針でいう「研究」に該当しないものと判断してよい。



指針のガイダンスの関係箇所を転記します。

傷病の予防、診断または治療を専ら目的とする医療は研究には該当しません。むしろそれは医療としての適切さを十分に担保して実施する、ということになります。

②指針対象外の「研究」:適用除外

- 別に法律がある研究や非個人情報のみを扱う研究に加えて、いわゆる「一般試料・情報」を扱う研究を除外している
- 「既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報」のみを用いる研究



必ずしも倫理審査が必要でないとした2つ目のものは、指針対象外の研究です。

これは別に法律がある研究、例えば治験や再生医療は、該当する法律がありますので指針の適用を受けません。あるいは非個人情報のみを扱う研究もここに該当します。最も判断が分かれるのは、いわゆる一般試料・情報を扱う研究でしょう。

一般試料・情報を行う研究とは、指針では、既に学術的な価値が定まり研究用として広く利用され、かつ一般に入手可能な試料・情報のみを用いる研究と定義されています。一番わかりやすいのは、公開データベースや市販の細胞といったものを購入して行われるような研究です。

【参考】ガイダンス

7 ウ①の「既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報」の「既に学術的な価値が定まり」とは、査読された学術論文や関係学会等において一定の評価がなされており、主要ジャーナルにおいて注釈なしに汎用されているようなもの、一般的なものとして価値の定まったものを指す。

「研究用として広く利用され」に関しては、例えば、米国の疾病対策センター（CDC）が研究用としてウェブ上にダウンロード可能な状態で公開している情報のほか、査読された学術論文に掲載されている情報及び当該論文の著者等が公開している原資料で研究用として広く利用可能となっている情報などが該当する。

「一般に入手可能な試料・情報」としては、必ずしも販売されているものに限らず、提供機関に依頼すれば研究者等が入手可能なもので、例えば、HeLa 細胞や、ヒト由来細胞から樹立した iPS 細胞のうち研究材料として提供されているものなどが該当するが、一般的に入手可能か否かは、国内の法令等に準拠して判断する。

・ 以上の記述を参考に、研究機関ごとに判断



詳細については、ガイダンスを参考にしてください。

「学術的な価値が定まり」や「研究用として広く利用され」といった文言が何を指すかについて注釈が記載されています。これらの記述を参考に、研究機関ごとに非該当かどうかといったことを判断していくこととなります。

③指針対象外の「研究」: 非「医学系」

第2 用語の定義

この指針における用語の定義は、次のとおりとする。

(1) 人を対象とする医学系研究

人（試料・情報を含む。）を対象として、傷病の成因（健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を含む。）及び病態の理解並びに傷病の予防方法並びに医療における診断方法及び治療方法の改善又は有効性の検証を通じて、国民の健康の保持増進又は患者の傷病からの回復若しくは生活の質の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をいう。この指針において単に「研究」という場合、人を対象とする医学系研究のことをいう。

- 日本の指針は、基本的には「目的定義」
- 病院や医学部の研究者が実施する研究がすべて指針の適用を受けるわけではない



3つ目は指針対象外の研究として、非医学系の研究があります。

指針本文に、人を対象とする医学系研究の定義が記載されています。赤線部分のように「国民の健康の保持増進または患者の傷病からの回復もしくは生活の質の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をいう」と定義されています。

日本の指針は基本的には目的で定義されていますので、国民の健康の保持増進や生活の質の向上に直接資する知見を得るのではない研究、例えば一般市民の意識調査といったものは、仮に病院や医学部の研究者が実施したとしても、指針の適用を受けることにはならないと考えられます。

【参考】ガイダンス

3 医学系研究には、例えば、医科学、臨床医学、公衆衛生学、予防医学、歯学、薬学、看護学、リハビリテーション学、検査学、医工学のほか、介護・福祉分野、食品衛生・栄養分野、環境衛生分野、労働安全衛生分野等で、個人の健康に関する情報を用いた疫学的手法による研究及び質的研究が含まれる。医療、介護・福祉等に関するものであっても、医事法や社会福祉学など人文・社会科学分野の研究の中には「医学系研究」に含まれないものもある。

- ただし、研究機関の方針によってこの範囲を変更することはあり得る(より広い範囲に審査を拡大する)
- また、学会や学術雑誌は指針とは関係なく独自の方針を採用しうる



ガイダンスでは、「医療、介護・福祉等に関するものであっても、医事法や社会福祉学など人文・社会科学分野の研究の中には、医学系研究に含まれないものもある」と明記されています(赤線部分)。

ただし、研究機関の方針によってこの範囲を変更することはありますので、皆さんの所属されている研究機関で、どの範囲まで倫理審査を求めているのかについて確認する必要があります。

また、学会や学術雑誌は、指針とは関係なく独自の方針を採用している場合がありますので、「うちの学会では人を対象とする研究に関しては、全て倫理指針に基づく審査が必要である」というスタンスを取っている場合には、倫理審査が必要になってくることがあるでしょう。

迅速審査が可能な場合

1. 他の倫理審査委員会で既に承認済みの施設共同研究 多施
 2. 研究計画書の「軽微な変更」
 3. 侵襲なしの非介入研究
 4. 軽微な侵襲ありの非介入研究
- いずれも、ローカルルールがありうるので、まずは申請予定の委員会に確認を

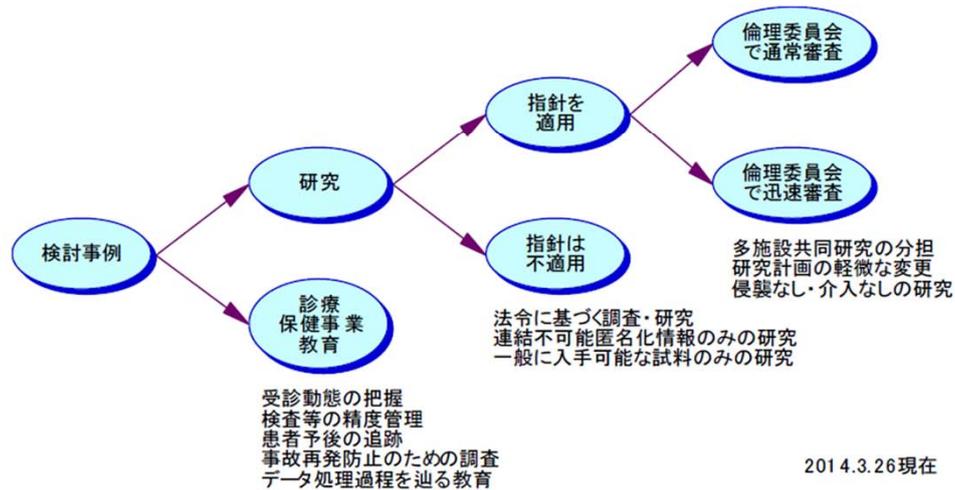


なお、実際の倫理審査には、いわゆる迅速審査といわれるものがあります。

これは通常の倫理審査委員会での審査のように、例えば10人、20人といった審査員の人たちが集まり、みんなで合議で決めるというのではなく、1人や2人といった限られた倫理審査委員会委員が判断するという仕組みです。これが許容される場合として、指針では4つのケースを定めています。

1つは、ほかの倫理審査委員会で既に承認済みの多施設共同研究です。2つ目は研究計画書の軽微な変更です。3つ目は侵襲なしの非介入研究、4つ目は軽微な侵襲ありの非介入研究となっています。ただこれも、ローカルルールがあり得ます。「うちの施設では、他施設で承認していても、もう一度本審査を受ける必要がある」という場合もありますし、軽微な変更の範囲をどのように解釈しているのかということは機関によって差がある可能性がありますので、まずは申請予定の委員会に確認するのがよいでしょう。

倫理指針の適用と審査のまとめ



2014.3.26現在



第10回疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針の見直しに係る合同会議 資料4-1

Introduction to Clinical Research

ここではまとめとして倫理審査の必要性について、指針の検討会で川村委員より提出された図を使って説明します。

これからあなたが行おうとしている活動に関してまず出発点になるのは、それが研究なのかそれとも研究ではなく診療や保健事業や教育の一環なのかということです。さらに研究の中にも、指針が適用にならない研究であるかどうかです。一般試料を用いた研究あるいは非医学系の研究は、必ずしもこの指針は適用になりません。その上で指針が適用となった場合には、通常の倫理審査委員会で審査を受けるのか、それとも迅速審査を受けるのかといった枝分かれが存在します。

繰り返しになりますが、この判断については、所属する研究機関や申請する倫理審査委員会によって、同じ考え方を取っていない場合がありますので、実際にはそれぞれ研究者が申請する倫理審査委員会に確認して行っていただく必要があります。

4 その他の重要な上乗せ規程



最後に、その他重要な上乗せ規定について説明します。

特に侵襲を伴う介入研究の場合

- ① 利益相反管理
 - ② 研究データの保存
 - ③ モニタリングと監査
 - ④ 研究の登録・公開
 - ⑤ 健康被害への補償
 - ⑥ 有害事象報告(略)
- 対応の違いについては一覧表を確認



すでに説明したように、特に侵襲を伴う介入研究、具体的には医薬品や医療機器を用いてその有効性や安全性を検証しようとするような研究においては、スライドのような項目が必須になりますので、これらについてそれぞれ順番に説明します。なお、6番目の有害事象報告については、対応の違いがありますので、14ページの一覧表をご覧ください。

① 利益相反管理

- 利益相反管理の徹底
 - 研究チーム内で研究者の利益相反に関する情報を集約し、透明性を保つ
 - 「商業活動に関連し得る研究」の場合には、利益相反に関する情報について、**研究計画書と説明同意文書に必ず明記**
- 通常は営利企業が資金提供して行われる研究を念頭に置いている(企業に有利な結果を出すのではないかという疑念)



まず最初に利益相反管理について説明します。

利益相反管理については、まずは研究チーム内で、参加している各研究者の利益相反に関する情報を集約して透明性を保つ、ということが基本になります。さらに商業活動に関連し得る研究の場合、特定の製品を用いた研究がこれに該当しますが、その場合には、利益相反に関する情報を研究計画書と説明同意文書に明記することが必要になります。営利企業が資金提供して行われる研究の場合、企業に有利な結果を出すのではないかという疑念があるために、こうした形で透明性を担保することが必要となります。

② 研究データの保存

- 研究に使用した試料・データは原則として「可能な限り長期間保管」に
 - 研究の「検証可能性」という観点からも重要
- 軽微な侵襲を超える侵襲を伴う介入研究の場合には保存は必須
 - 保存期間は終了報告提出から5年間又は最終の研究成果公表から3年間の遅い方



2つ目に必要なこととして、研究データの保存が挙げられます。

指針では、研究に使用した試料・データは、原則として可能な限り長期間保管すると規定されています。これらの試料・データは、その研究が適切に実施されたのかといった疑義が生じた場合に非常に重要になります。試料やデータが保管されていなければ、その研究が本当に適切に行われたのかどうかといったことも検証できなくなってしまうからです。とりわけ軽微な侵襲を超える侵襲を伴う介入研究については保存義務は必須となっており、終了報告提出から5年間、または最終の研究成果公表から3年間の遅い方を義務として定めています。

③ モニタリングと監査

- 全ての研究において、データの信頼性を確保することは重要(努力義務)
 - 特に検証的な研究の場合、研究成果が社会に与える影響を考慮すべき
- 軽微な侵襲を超える侵襲を伴う介入研究の場合には**モニタリングが必須**
 - 監査は「必要に応じて」実施
 - モニタリング・監査の詳細は指針では規定されていない



続いて、モニタリングと監査です。

モニタリングと監査についても、具体的な内容は研究機関ごとにより変わってくるので、ご自身の所属機関での考え方をまず確認してください。指針の中では、全ての研究においてデータの信頼性を確保することは重要であるということが努力義務として定められています。とりわけ、ある医薬品や医療機器の有効性や安全性を検証する研究の場合、もしその研究成果が社会的に発表されると、非常に多くの医療者や患者がその影響を受けることになります。そのため、データの信頼性を確保することが非常に重要になってきます。

指針の中では、軽微な侵襲を超える侵襲を伴う介入研究の場合には、モニタリングは必須であると規定されています。監査は必要に応じて実施となっていますが、実際には、その研究計画の内容や研究機関の考え方によってさまざまかと思えます。モニタリングとして何をすべきか、監査として何をすべきかといったことは指針では規定されていないので、それぞれの研究グループや研究機関の中で十分検討していただければと思います。

④ 研究の事前登録・公開

- 介入研究の場合、**研究開始前**にすべて概要を公開データベース(UMIN-CTR等)に登録
- 研究開始前の概要登録に加えて、**研究結果**についても登録・公開
- 研究活動の透明性を担保するとともに、仮に研究者にとって望ましくない結果が出た場合にも結果が公表される仕組み



4点目が研究の事前登録・公開です。

介入研究に関しては、研究開始前に全ての概要を公開データベース、UMIN-CTR等に登録しておくことというのが以前から定められていました。現在の指針では、その範囲が少し拡大しつつあります。研究開始前の概要登録に加えて、研究結果についても登録・公開をすることが求められています。これは研究活動の透明性を担保するとともに、仮に研究者にとって望ましくない結果が出た場合にも結果が公表され、社会的にそれが追跡できるという仕組みが必要であるということから設けられたルールです。

⑤ 健康被害への補償

- 研究目的での採血等を伴う研究はすべて研究計画書と同意説明文書に**有無を記載**
- 軽微な侵襲を超える侵襲を伴う介入研究であり、通常の診療を超える医療行為を実施する場合には、**臨床研究保険の購入**を検討
 - 具体的には、未承認・適用外の医薬品や医療機器などの臨床試験が想定される
 - 保険の設定が困難な場合には、医療の提供等の金銭以外の補償も認める



5番目は、健康被害への補償です。

研究目的での採血等を伴う研究、これは相手にボランティアとしてある種の侵襲を引き受けてもらうということになりますので、この場合は研究計画書と同意説明文書に、健康被害が生じた場合に何らかの保障手続きがあるのかないのかといったことを記載することになります。特に軽微な侵襲を超える侵襲を伴う介入研究であり、通常の診療を超える医療行為を実施する場合には、臨床研究保険の購入を検討する必要があります。

ここでいう通常の診療を超える医療行為は、ガイダンスで規定されており、未承認・適用外の医薬品や医療機器などの臨床試験を想定しています。なお、抗がん剤や一部の医薬品に関しては、補償保険を購入しようと思ってもそういったものが用意されていないという場合があります。そうした場合には、医療の提供等の金銭以外の補償も認めるといったことがガイダンスに記載されています。

Take home message

- 医学系指針の概要を以下の4点から捉える
 1. 「介入」「侵襲」の定義
 2. インフォームド・コンセント
 3. 倫理審査
 4. その他重要な上乗せ規定
- 指針で明確に定められている点と判断を委ねられている点を区別したうえで、後者については申請予定の委員会の方針を確認



以上、指針について、概要を4点から解説してきました。

まず最初に、この指針全体が、介入があるのかないのか、また侵襲がどの程度なのかといったことによって適用されるルールが変わってきますので、これをまず理解する必要があります。

次に研究者にとって非常に大きなポイントとして、インフォームドコンセントをどのように取得するかといったことが挙げられます。これについても、文書による説明同意に加えて口頭による説明同意、記録保存といったものと、オプトアウトといわれる3つを使い分けるといったことを説明しました。

3つ目は倫理審査です。倫理審査に関しては指針上、倫理審査が必ずしも必要ないものとして、3つのものを説明しました。1つ目は研究ではないもの。2つ目は研究ではあるが、必ずしも審査が必要でないもの。3つ目は医学系の研究ではない研究です。これらは必ずしも倫理審査が必須とはなっていません。ただ、繰り返しになりますが、倫理審査の必要性は所属する研究機関の考え方、申請先の倫理審査委員会の考え方によってかなり多様性がありますので、まずはそれを確認してください。

最後にその他重要な上乗せ規定として、特に医薬品や医療機器の臨床試験を念頭に置いたさまざまな規定を説明しました。

指針で明確に定められている点と判断を委ねられている点を区別した上で、後者については申請予定の委員会の方針を確認した上で、指針を適切に利用してください。