

特集 臨床研究・臨床試験の信頼性確保への取り組み

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (疫学・臨床研究統合指針) の概要

京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター早期臨床試験部
猪原登志子

はじめに

人を対象とする医学系研究は、医学の発展と医療の向上に大きく貢献してきた。学問の自由の下に、研究者が適正かつ円滑に研究を行うことのできる制度的枠組みの構築が求められる一方、研究対象者(被験者)の福利は科学的/社会的成果よりも優先されなければならない。このため、世界医師会によるヘルシンキ宣言に示された倫理規範も踏まえ、わが国における研究に対する主な指針として、厚生労働省・文部科学省・厚生労働省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(以下、ゲノム指針)、厚生労働省・文部科学省「疫学研究に関する倫理指針」(以下、疫学指針)、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」(以下、臨床指針)において、試料利用研究と疫学研究、治験、遺伝子治療、ヒト幹細胞を用いる臨床研究以外の臨床研究について、実施の規定が定められてきた。しかしながら、近年、これらの指針の適用対象となる研究の多様化により、その目的・方法について共通するものが多くなり、これらの指針の適用範囲がわかりにくくなってきた。このため、平成 24 年 12 月より臨床指針と疫学指針の統合議論が開始され、平成 26 年 12 月 22 日に、臨床指針と疫学指針が統合され、「人を対象とする医学系研究指針」(以下、医学系研究指針)として公布されるに至った(図 1)。医学系指針のガイダンスは平成 26 年 2 月 9 日に発出されたのち、これまで平成 27 年 3 月 31 日に一部改正されている。

これまでヒト試料を用いる研究においては、ゲノム指針と臨床指針/疫学指針が密接に関係していたが、今後はゲノム指針と、医学系研究指針を見比べながら、お互いの指針にない部分を補い合うように計画書を作成する必要がある。試料利用研究に特化して考えれば、試料・情報の利用として、ゲノム指針と旧疫学指針を統合して考えた方がわかりやすく、また、介入試験に特化した規制を考えるならば、旧臨床指針と ICH-GCP を統合して考えるほうがわかりやすいが、将来のゲノム指針との統合も視野に入れ、4 つの指針について、制定時期(図 1)、内容(表 1)について比較した。

「ゲノム指針」は平成 13 年 3 月 29 日に制定され、平成 16 年 12 月 28 日全部改正され、平成 17 年 6 月 29 日と平成 20 年 12 月 1 日に一部改正された。ゲノム指針は遺伝病遺伝子のヒト試料を用いた研究を想定してカウンセリングの必要性など、厳格な手続きが規定されている。平成 25 年 2 月 8 日に全部改正が行われ、既存試料の定義や利用方法等、疫学指針臨床指針との整合性が図られてきていた。平成 26 年 11 月 25 日には薬事法(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律)の改正にあわせ一部改正された。「疫学指針」は平成 14 年 6 月 17 日に制定され、平成 16 年 12 月 28 日(全部改正)、平成 17 年 6 月 29 日(一部改正)を経て平成 19 年 8 月 16 日に全部改正され、平成 20 年 12 月 1 日と平成 25 年 4 月 1 日に一部改正された。

指針	ゲノム指針	疫学指針	臨床指針	医学系研究指針
作成省	文部科学省・厚生労働省 ・経済産業省	文部科学省	文部科学省・厚生労働省	文部科学省・厚生労働省

	2001 H13	2002 H14	2003 H15	2004 H16	2005 H17	2006 H18	2007 H19	2008 H20	2009 H21	2010 H22	2011 H23	2012 H24	2013 H25	2014 H26	2015 H27	2016 H28
ゲノム指針	▲ 施行			▲ 全部改正	△ 一部改正			△ 一部改正					▲ H25/2/8公布 H25/4/1施行	△ 一部改正		
疫学指針		▲ 施行		▲ 全部改正	△ 一部改正		▲ 全部改正	△ 一部改正					△ 一部改正			
臨床指針			▲ 施行	▲ 全部改正				▲ 全部改正								
																医学系研究指針

図 1 臨床指針，疫学指針，ゲノム指針，医学系研究指針の制定経緯

「臨床指針」は平成 15 年 7 月 30 日に制定され、平成 16 年 12 月 28 日（全部改正）を経て平成 20 年 7 月 31 日に全部改正され、平成 21 年 4 月 1 日から施行された。平成 20 年時点の改正「臨床指針」での改正の主なポイントは研究等の教育の確保、介入研究の実施基準（研究開始前の登録の義務化、補償措置を講じること等）、ヒト試料を用いる観察研究についても定義されこの部分においては疫学研究との整合性が図られていた（図 1）。

医学系研究指針のポイント

医学系研究指針は、科学技術・学術審査会生命倫理・安全部会と厚生科学審議会科学技術部会による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かかる合同会議において、平成 25 年 2 月から平成 26 年 10 月まで合計 12 回の会議、2 回のパブリックコメントを経て、平成 26 年 12 月に公布、平成 27 年 4 月 1 日より施行されることとなった。見直しにかかる会議での議論の論点は、疫学指針と臨床指針の統合、指針の適用範囲、用語の整理、個人情報の取り扱い、インフォームド・コンセント（IC）とインフォームド・アセントについて、研究の質ならびに倫理審査委員会の審査の質を担保する仕組みについてなどであった。公布された医学系研究指針の構成を表 2 に示す。

1) 第 1 章 総則

第 1 章総則では、目的および基本方針、用語の定義、指針の適用範囲が示されている。これまで、ゲノム指針が先に制定され、次に制定された疫学指針ではその適用範囲外として「ゲノム指針に基づき実施される研究」、臨床指針では「他の法令・指針での研究」との記載があったため、ゲノム指針で実施される研究について、基本的に疫学指針や臨床指針の規定を受けないことになっていたが、医学系研究指針においては、「他の指針の適用範囲に含まれる研究にあつては、当該指針に規定されていない事項についてはこの指針の規定により行うものとする。」とされた（第 3 の 1）。このため、ヒトゲノム・遺伝子解析を含む研究はゲノム指針の適用範囲に含まれ、まずはゲノム指針の規定が適用されたうえで、ゲノム指針に規定されていない事項（例えば、侵襲を伴う研究における健康被害に対する補償措置、介入を伴う研究に関する公開データベースへの登録等）については、医学系研究指針の規定を適用しなければならない。ガイダンスによると、ゲノム指針と医学系研究指針の両方に規定されている事項については、ゲノム指針の規定が優先して適用されるとあり、解釈は複雑であるが、従来のゲノム指針ありきではなくなった。また、用語の定義（第 2）の（1）に、「人を対象とする医学系研究」の定義が示されているが、この部分のガイダンスで、医療と教育目的で実

表 1 臨床指針, 疫学指針, ゲノム指針, 医学系研究指針の内容比較

	臨床指針	疫学指針	ゲノム指針 (H25)	医学系研究指針 (H27)
研究対象者	被験者	研究対象者	提供者	研究対象者
指針の適用範囲	臨床研究 医療における疾病の予防, 診断, 治療方法の改善, 疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって人を対象とするもの	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明らかにする科学研究	ヒトゲノム・遺伝子解析研究 提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し, その子孫に受け継がれ得るヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能を, 試料・情報を用いて明らかにしようとする研究 本研究に用いる試料・情報の提供又は分譲が行われる場合も含まれる。	医学系研究 人を対象として, 疾病の成因及び病態の理解並びに疾病の予防, 診断, 治療方法の改善を通じて, 国民の健康の保持増進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。
介入研究	1. 通常の診療を超えた医療行為で研究目的で実施するもの 2. 被験者の集団を 2 群以上の割り付けを行ってその効果を群間で比較するもの	疫学研究のうち研究対象者の集団を要因により 2 群以上の割り付けを行って結果を比較するもの	記載なし	介入を行う研究: 研究目的で人の健康に関する事象に影響を与える要因の有無又は程度を制御する行為 (介入) を行う研究 ①人の健康に影響を与える要因: 看護ケア, 生活指導, 栄養指導, 作業療法を含む。 ②制御する行為: 割り付けを行うこと (対照群を設けない単群試験でも治療法の選択を制約する場合等を含む) ③通常の診療を超える医療行為: 未承認/適応外医薬品機器, その他新規医療技術であって研究目的で実施するもの 介入を行わない研究: (従来の観察研究の定義)
観察研究	介入を伴わず, 試料等を用いた研究 医薬品・医療機器の承認事項の範囲の使用で, 割付・ランダム化を行わないものに付随する研究	疫学研究のうち介入研究以外のもの		
指針の適用範囲外	1. 医療行為 2. 他の法令・指針での研究 3. 連結不可能匿名化された診療情報のみを用いる研究	1. 法律の規定に基づき実施される調査 2. ゲノム指針に基づき実施される研究 3. 資料として既に連結不可能匿名化されている情報のみを用いる研究 4. 医療行為を伴う介入研究	1. 診療において実施され, 医学的に確立されている臨床検査及びそれに準ずるヒトゲノム・遺伝子解析 2. 体細胞変異, 遺伝子発現及びたんぱく質の構造又は機能に関する研究 *ただし, これらの体細胞変異, 遺伝子発現及びたんぱく質の構造又は機能に関する研究においても, 本指針の趣旨を踏まえた適切な対応が望まれる。 3. 教育目的で行う実習等で, 実習目的以外には試料等や解析結果の利用が行われないもの	●法令の規定により実施される研究 ●法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究 ●試料・情報のうち, 次に掲げるもののみを用いる研究 ①すでに学術的な価値が広まり, 研究用として広く利用され, かつ, 一般に入手可能な資料・情報 ②既に連結不可能匿名化されている情報 <ガイダンス> ・医療行為 ・他の医療従事者への情報共有目的での症例検討会, 症例報告 ・既存の医学的知見の出版物への掲載 ・自らの施設における医療評価のための診療実績の集計 ・自らの施設における医療の質の確保目的でのデータ収集 (例: 院内感染, 医療事故, 検査の精度管理等) ・人体から分離した微生物の分析等を行うのみで人の健康に関する事象を研究の多少としない場合 ・教育目的で行う実習等 等
教育・研修	・研究者 研究に先立ち教育・研修を受講	記載なし	・すべての研究者 ゲノム研究の実施に先立ち, 教育及び研修を受講	・研究者 研究に先立ち教育・研修を受講, その後も継続して受講 (年 1 回)

表 1 臨床指針, 疫学指針, ゲノム指針, 医学系研究指針の内容比較 (つづき)

	臨床指針	疫学指針	ゲノム指針 (H25)	医学系研究指針 (H27)
教育・研修 (つづき)	- 研究機関の長 教育研修の受講確保 自らも教育・研修を 受講 - 倫理委員会設置者 倫理委員の教育研修 の確保に努める。		- 研究を行う機関の長 教育研修の受講確保 - 倫理委員会設置者 倫理委員の教育研修の確保 に努める。	- 研究機関の長 教育研修の受講確保 自らも教育・研修を受講、 その後も継続して受講(年1回) - 倫理委員会委員 業務に先立ち教育・研修受 講、その後も継続して受講 (年1回) - 倫理委員会設置者 教育研修の受講確保
データベース 登録義務	対象：介入研究であっ て侵襲性を有するもの 登録内容：研究計画前 に臨床研究計画を登録 登録サイト：UMIN, JAPIC, 日医	規定なし	規定なし	対象：介入研究 登録内容：研究の実施に先立っ て概要を登録、変更・進捗に応 じて更新、終了時研究結果 登録サイト：UMIN, JAPIC, 日 医
健康被害 補償	●医薬品・医療機器を 用いる介入研究 →保険その他の必要 な措置、研究計画 に記載 ●その他介入研究 →補償の有無を研究 計画に記載 ●観察研究 →規定なし	補償等の対応を研究計 画に記載	規定なし	●侵襲を伴う研究のうち通常の 診療を超える医療行為を伴う もの →必要な措置を講じ、研究計 画書に記載 ●その他侵襲を伴う研究 →補償の有無(有る場合はそ の内容)を研究計画書に記載 ●侵襲を伴わない研究 →規定なし
有害事象 報告	・臨床研究に関連する 重篤な有害事象およ び不具合の報告義務 ・直ちに：研究者→臨 床研究機関の長→倫 理委員会の意見をき く。 ・あらかじめ手順書の 作成 ・共同研究機関への周 知 ・医薬品医療機器を用 いる介入研究(侵襲 性を有するもの)に おいて、臨床研究に 関連する予期しない 重篤な有害事象及び 不具合等が発生→厚 生労働大臣に報告	・研究対象者に危険又 は不利益が生じたと き：直ちに、研究者 →研究機関の長→倫 理審査委員会に報告	規定なし	・侵襲を伴う研究の実施におい て重篤な有害事象の発生を 知った場合 ・速やかに必要な措置、研究者 →研究責任者→研究機関の長 →倫理委員会の意見をきく。 ・あらかじめ手順書の作成 ・研究者、共同研究機関への周 知 ・侵襲(軽微な侵襲を除く)を 伴う研究であって介入を行う ものの実施において因果関係 の否定できない予測できない 重篤な有害事象が発生→厚生 労働大臣に報告、データベース 登録
試(資)料	試料等	資料等	試料・情報	試料・情報
	臨床研究に用いる血 液、組織、細胞、体液、 排泄物及びこれらから 抽出した DNA 等の人の 体の一部並びに被験 者の診療情報をいう。	疫学研究に用いよう とする血液、組織、細胞、 体液、排泄物及びこれ らから抽出した人の DNA 等の人体から採 取された試料並びに診 断及び治療を通じて得 られた疾患名、投薬名、 検査結果等の人の健康 に関する情報その他の 研究に用いられる情報	ゲノム研究に用いようとする 血液、組織、細胞、体液、排 泄物及びこれらから抽出した 人の DNA 等の人の体の一部 並びに提供者の診療情報、遺 伝情報その他の研究に用いら れる情報(死者に係るものを 含む)をいう。	人体から採取された試料及び研 究に用いられる情報
診療情報	診断及び治療を通じて得られた疾病名、投薬名、検査結果等の情報			「研究に用いられる情報」
遺伝情報	記載なし		試料・情報を用いて実施され るゲノム研究の過程を通じて 得られ、又は既に試料・情報 に付随している子孫に受け継 がれ得る情報で、個人の遺伝 的特徴及び体質を示すもの	記載なし

表 1 (つづき)

	臨床指針	疫学指針	ゲノム指針（H25）	医学系研究指針（H27）
	既存試料等	既存資料等	既存試料・情報	既存試料・情報
既存 試（資）料	1. 臨床研究計画書の作成時までに既に存在する試料 2. 臨床研究計画書の作成以降に収集した試料であって、収集の時点においては当該臨床研究に用いることを目的としていなかったもの	1. 疫学研究計画書の作成時までに既に存在する資料 2. 疫学研究計画書の作成時以降に収集した資料であって、収集の時点においては当該疫学研究に用いることを目的としていなかったもの	1. <u>ゲノム研究の研究計画書の作成時までに既に存在する試料・情報</u> 2. <u>ゲノム研究の研究計画書の作成時以降に収集した試料・情報であって収集の時点においては当該ゲノム研究に用いることを目的としていなかったもの</u>	①研究計画書が作成されるまでに既に存在する試料・情報 ②研究計画書の作成以降に取得された試料・情報であって、取得の時期においては当該研究計画書の研究に用いられることを目的としていなかったもの
既存試（資）料の利用： いずれも倫理委承認と長の許可が必要 それ以外の要件を→で示す	既存試料（資料）の状態で分類 ＊原則再同意。再同意不可の場合、以下の手続き ●匿名化されている既存試（資）料 [連結不可能匿名化, または連結可能匿名化で対応表なし] →（倫理委承認と長の許可以外の要件なし） ●匿名化されていない既存試（資）料 [連結可能匿名化で対応表あり, または匿名化されていない] ・利用目的を明示しない研究利用への同意あり →同意と研究との関連性 →試（資）料の利用目的の公開 ・同意なし →公衆衛生向上に必要 →試（資）料の利用目的の公開 →被験者（対象者）へ拒否の機会を提供		既存試料・情報の状態で分類 ＊原則再同意。再同意不可の場合、以下の手続き ● <u>連結不可能匿名化</u> →（倫理委承認と長の許可以外の要件なし） ● <u>連結可能匿名化で対応表なし</u> →研究実施につき利用目的を含む情報の通知/公開 ● <u>連結可能匿名化で対応表ありあるいは匿名化なし</u> ・ <u>利用目的を明示しない研究同意あり</u> →同意と研究との合理的関連性 →研究実施につき利用目的を含む情報の通知/公開 ・同意なし →提供者の危険/不利益なし →公衆衛生向上に必要 →他の方法では研究実施不可能 →研究の実施状況の公表と拒否の機会を提供 →提供者/代諾者同意困難	人体試料の有無で分類 ＊ <u>原則的な文書による再同意の規定なし</u> ● <u>人体から取得された試料以外</u> ＊必ずしも IC を受けることを要しない。 ➢匿名化診療情報 →研究計画書に従う以外の手続き不要 ➢匿名化されていない診療情報 →情報の公開 →研究対象者の拒否の機会を確保 ● <u>人体から取得された試料</u> ＊ <u>文書同意、または口頭同意+記録あり</u> →長の許可を受けた研究計画書に従う。 ＊ <u>文書同意も口頭同意も取得困難な場合</u> ➢ <u>連結不可能匿名化試料</u> →長の許可を受けた研究計画書に従う。 ➢ <u>連結可能匿名化で対応表ありあるいは匿名化なし</u> ・ <u>利用目的を明示しない研究同意あり</u> →同意と研究との合理的関連性 →試料の利用目的を含む情報の通知/公開 ・同意なし →公衆衛生向上に必要 →情報の公開 →研究対象者の拒否の機会を確保
	試（資）料提供機関	研究機関に含める。	研究機関に <u>含めない</u> 。	研究機関に含める。
試料（資料）の外部機関への提供	1. 同意あり：同意と同意の記録 2. 同意なし： ● <u>連結不可能匿名化診療情報のみの提供可</u> 人体試料は所属機関長の許可が必要 ● <u>連結可能匿名化資料は研究の実施と資料の提供について公開と拒否の機会の確保の上で倫理委の許可と長の許可</u>		1. 原則：試料・情報の匿名化 2. 匿名化しない場合： ●同意がある または ●倫理委の承認と長の許可 ＜既存試料・情報＞ 1. 同意あり：同意と同意の記録	<u>原則的な文書による再同意の規定なし</u> <u>既存試料の規定のみ</u> ＊ <u>文書同意、または口頭同意+記録あり</u> →研究計画書に従う ＊ <u>文書同意も口頭同意も取得困難な場合</u> ● <u>匿名化既存試料・情報</u> →提供可能、ただし <u>長が内容把握</u>

表 1 臨床指針, 疫学指針, ゲノム指針, 医学系研究指針の内容比較 (つづき)

	臨床指針	疫学指針	ゲノム指針 (H25)	医学系研究指針 (H27)
試料(資料)の外部機関への提供 (つづき)			2. 同意なし: ● 既存試料・情報が連結不可能匿名化→提供可 ● 連結可能匿名化既存試料・情報で対応表を提供しない→研究の実施及び提供について、既存試料・情報の利用目的を含む情報の通知/公開し、倫理委の承認長の許可で提供可	● 非匿名化既存試料・情報 → 倫理委の承認と長の許可 → 情報の公開 → 研究対象者の拒否機会確保 ● 社会的重要性の高い研究への非匿名化既存試料・情報の提供で情報公開も拒否機会の確保もできない場合 → IC 手続きの簡略化について倫理委の承認と長の許可
将来の研究利用に関する IC 手続き	記載なし	記載なし	● 試料・情報の提供を受ける時点では特定されない将来のゲノム研究利用の可能性がある場合その旨 ● 試料・情報を他の研究を行う機関に提供し、提供者から試料・情報の提供を受ける時点では特定されない将来ゲノム研究に利用される可能性がある場合その旨	同意を受ける時点で特定されない将来の研究への試料・情報の利用が見込まれる場合 ● 同意を受ける時点で想定される内容を可能な限り説明 (白紙委任は不可) ● 特に、以下の事項は、可能な限り具体的な説明が必要 ✓ 利用する研究者・研究機関 ✓ 試料・情報の利用方法 ✓ 研究の方法・期間
将来の研究利用に関する同意を受けた後の対応			既存試料・情報の利用の規定、外部の機関の既存試料・情報の利用の規定に従う。	新たに特定された利用目的等についての情報を、研究対象者等に通知又は公開し、研究が実施されることについて撤回できる機会を保障
試料バンク	記載なし	記載なし	試料・情報の収集・分譲を行う機関(定義): 研究を行う機関のうち、他の機関から試料・情報の提供を受け、提供された試料・情報について、ヒトゲノム・遺伝子解析研究用の資源として品質管理を実施して、他の研究を行う機関に分譲する機関をいう。	試料・情報の収集・分譲を行う機関(定義): 研究機関のうち、試料・情報を研究対象者から取得し、又は他の機関から提供を受けて保管し、反復継続して他の研究機関に提供を行う業務を実施する機関をいう。 <ガイダンス>いわゆるバンクやアーカイブを指しているが、医療機関において研究目的でない診療に伴って得られた人体試料を、当該医療機関を有する法人等が実施する研究のみに用いることを目的として保管しておく場合は含まれない。ゲノム指針と異なり、試料・情報を研究対象者から直接取得する場合も含め規定
報告義務	● 直ちに: 重篤な有害事象 ● 知ったとき: 臨床研究の適正性・信頼性を確保する情報 ● 決定したとき: 研究計画の変更・中止 ● 年次報告(進捗状況, 有害事象発生状況) ● 終了報告(結果の概要, 保存期間が定められていない試料の保存 [名称・保管場所・管理責任者・同意の内容]) ● 厚生労働大臣への報告: 予期しない重篤な副作用と重大な指針違反	● 直ちに: 研究対象者に危険または不利益が生じたとき ● 決定したとき: 研究計画の変更・中止 ● 定期報告: 3 年ごと(実施状況) ● 終了報告(結果の概要, 保存期間が定められていない資料の保存 [名称・保管場所・管理責任者・同意の内容])	● 年次報告: 1 年に 1 回以上定期的な報告	● 速やかに: 重篤な有害事象 ● 得たとき速やかに: 研究の倫理的妥当性/科学的合理性を損なう事実, 研究の実施の適正性/研究結果の信頼を損なう事実およびその事実 ● 定期報告: 介入研究→1 年 1 回 観察研究→3 年ごと ● 終了報告: おおむね 3 か月以内 ● 厚生労働大臣への報告: 予期しない重篤な副作用, 重大な指針不適合
外部の実地調査	指針適合性について、厚生労働大臣等の調査への協力	記載なし	外部の有識者による定期的な実地調査: 1 年に 1 回以上	指針適合性について、大臣等が実施する調査に協力

表 1 (つづき)

臨床指針		疫学指針	ゲノム指針 (H25)	医学系研究指針 (H27)
IC： 未成年 (16歳未満)	代諾者から	代諾者からの同意 (研究対象者が16を超えたら本人から改めて同意を得る)	代諾者から	代諾者から： インフォームド・コンセント 研究対象者から： インフォームド・アセント
IC： 16歳以上の未成年	代諾者とともに 被験者本人の同意	- 有効なICを与えることにつき、倫理委の承認と長の許可があれば、研究対象者本人同意 - 代諾者同意とともに研究対象者本人の理解も得る。	代諾者ととともに 提供者本人の同意	代諾者から： ・侵襲を伴う研究→インフォームド・コンセント ・侵襲を伴わない研究→親権者等に対するオプトアウト(対象者が十分判断能力有の場合) 研究対象者から： インフォームド・コンセント (対象者が十分判断能力有の場合)
偶発的所見の開示の方針			<細則>研究の過程において当初は想定していなかった提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見が発見された場合における遺伝情報の開示に関する方針についても検討を行い、提供者又は代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける際には、その方針を説明し、理解を得るように努めることとする。	

表 2 医学系研究指針の構成

第1章 総則	第6章 個人情報等
第1 目的及び基本方針	第14 個人情報等に係る基本的責務
第2 用語の定義	第15 安全管理
第3 適用範囲	第16 保有する個人情報の開示等
第2章 研究者等の責務等	第7章 重篤な有害事象への対応
第4 研究者等の基本的責務	第17 重篤な有害事象への対応
第5 研究責任者の責務	第8章 研究の信頼性確保
第6 研究機関の長の責務	第18 利益相反の管理
第3章 研究計画書	第19 研究に係る試料及び情報等の保管
第7 研究計画書に関する手続き	第20 モニタリング及び監査
第8 研究計画書の記載事項	第9章 その他
第9 研究に関する登録・公表	第21 施行日時
第4章 倫理審査委員会	第22 経過措置
第10 倫理審査委員会の設置等	第23 見直し
第11 倫理審査委員会の役割・責務等	
第5章 インフォームド・コンセント等	
第12 インフォームド・コンセント等を受ける手続き等	
第13 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き等	

施される実習等は「人を対象とする医学系研究」ではなく、指針の適用範囲に含まれないことが示されている。研究目的でない医療の一環とみなすことができるものとして、他の医療従事者への情報共有のための症例検討会、学会や専門誌等での個別の症例

の報告(いわゆる症例報告)や、自らの施設における医療評価のために行う診療実績の集計や供覧・事業報告書等への掲載、医療の質の確保のために院内感染や医療事故の防止、検査の精度管理目的での院内データ集計・検討などがあげられている。ただし、

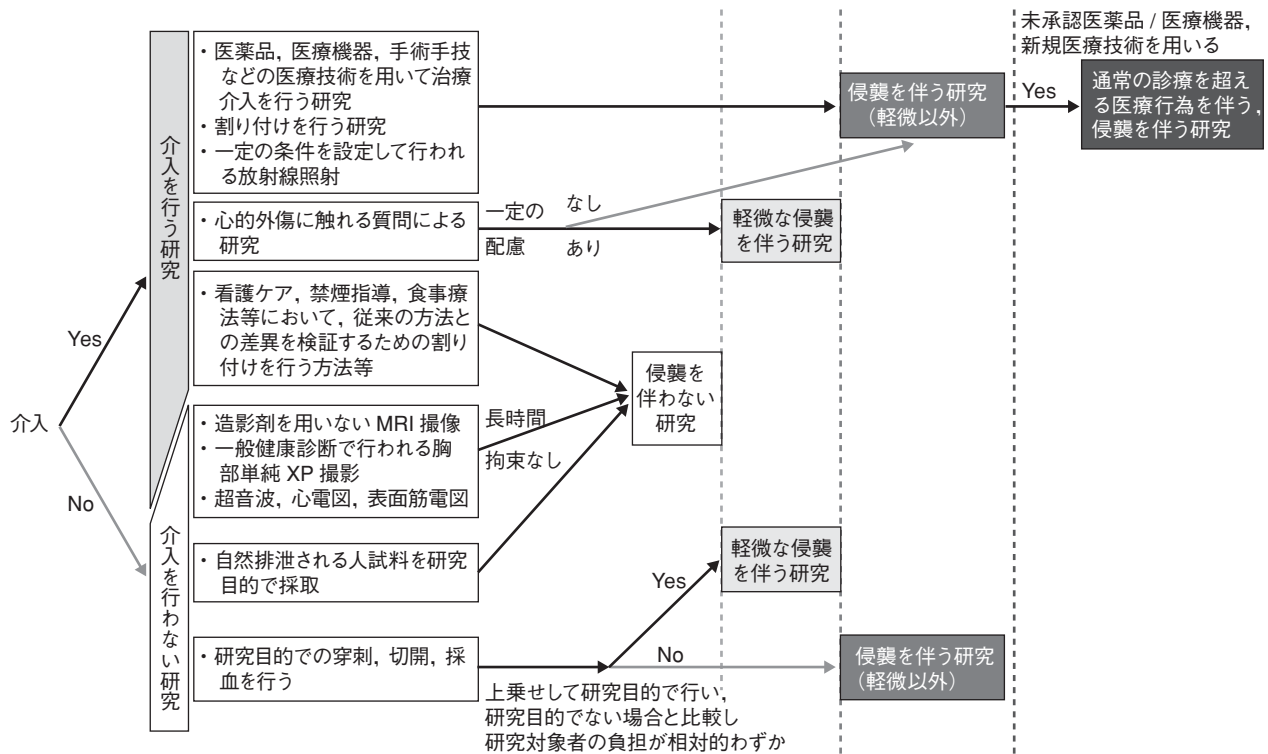


図 2 研究の形態による分類

特定の活動が研究に該当するかどうかについて判断が困難な場合には倫理委員会の意見を聴くことが推奨される。

用語の定義においては介入と侵襲の定義が拡大されており、また臨床指針とは介入と侵襲の関係が若干異なるため、注意が必要である。医学系研究指針では、「介入とは研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える因子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。」とされている。これは主には割付を行う研究と通常の診療を超える医療行為の研究目的での実施を指すが、看護ケア、生活指導、栄養指導、作業療法など人の健康に影響を与える要因を含む。「制御する」とは、意図的に変化させ、又は変化しないようにすることを指し、割り付けには群間比較のため研究対象者の集団を群間比較する場合のほか、対照群を設けず単一群に特定の治療方法等を割り付ける場合も含まれる。通常の診療を超える医療行為を伴う研究とは、未承認/適応外医薬品・医療機器使用研究その他新規の医療技術に医療行為であって研究目的で実施するものをいう。

また、「侵襲とは、研究目的で行われる、穿刺、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体又は精神に障害又は負担が生じることをいう。」とされ、「軽微な侵襲」とは、侵襲のうち、研究対象者の身体/精神に生じる障害/負担が小さいものとされた。「軽微な侵襲」とは、疫学指針及び臨床指針の各細則において「最小限の危険」(日常生活や日常的な医学検査で被る身体的、心理的、社会的危害の可能性の限度を超えない研究であって、社会的に許容される種類のもの)と規定していたものに対応するが、医学系研究指針では、実際に生じるか否かが不確定な危害の可能性は含めず、確定的に研究対象者の身体/精神に生じる障害/負担のうち、その程度が小さいものとして規定している。例示として、質問紙による調査で研究対象者に精神的苦痛が生じる内容を含むことを明示したうえで拒否の機会を与える等十分な配慮がなされている場合、診療行為で行われる穿刺、切開、採血等に上乗せして研究目的で採血量を増やすなどの場合診療行為と比較して研究対象者に追加的に生じる障害や負担が相対的にわずかである場合などが軽微な

表 3 侵襲の程度による異なる要求事項

侵襲の程度	介入		観察
	通常の診療を超える医療行為	割付 (治療方法の選択を制約)	
侵襲あり (軽微な侵襲を除く)	・補償保険等の措置 ・データベース登録 ・モニタリング・監査 ・重篤有害事象報告 ・研究実施後医療の提供	・補償の有無の記載 ・データベース登録 ・モニタリング・監査 ・重篤有害事象報告	・重篤有害事象報告
軽微な侵襲	・補償の有無の記載 ・データベース登録 ・重篤有害事象報告 ・研究実施後医療の提供	・補償の有無の記載 ・データベース登録 ・重篤有害事象報告	・重篤有害事象報告
侵襲なし	・データベース登録	・データベース登録	

表 4 インフォームド・コンセント (IC) を受ける手順 (1) 新たに試料・情報を取得する場合

侵襲	介入	試料・情報の種類	研究の例	IC 手続き
研究対象者のリスク・負担 ↓	侵襲を伴う (場合分けなし)		●医薬品等を用いる研究 ●終日行動規制を伴う研究 ●採血を行う研究	文書
	介入を行う	(場合分けなし)	●食品を用いる研究 ●うがい効果の有無の検証等の生活習慣に係る研究 ●日常生活レベルの運動負荷をかける研究等	文書 or 口頭+記録作成
	侵襲を伴わない	人体から取得された試料を用いる	●唾液の解析研究	
	介入を行わない	人体から取得された試料を用いない (人体から採取された試料以外の試料・情報を用いる)	●匿名のアンケートやインタビューの調査 ●診療録のみを用いる研究等	文書 or 口頭+記録作成 or 情報公開+拒否機会確保

侵襲としてよいことがガイドンスで示された。しかし、軽微な侵襲とすることができるか否かは、研究対象者の年齢や状態も考慮して総合的に判断する必要があり、一義的には研究計画書の作成に際して研究責任者が判断し、その妥当性を含めて倫理審査委員会で審査するものとされている。

介入試験の場合、侵襲の程度により、補償措置や予期せぬ副作用の報告、モニタリングと必要に応じた監査などの要求される事項が異なるため、介入→侵襲 (程度の判断) と考えたほうがわかりやすい (図 2, 表 3)。しかし、特に観察研究で新たに試料・情報を取得する場合においては、侵襲と介入の関係

は、侵襲→介入の順で考える。研究対象者へのリスク・負担に応じて、まず侵襲を伴う研究か否かを考え、侵襲を伴わない研究の場合に介入を行うか否か、介入を行わない研究の場合、人体から取得された試料が取得されるか否かで、インフォームド・コンセントを受ける手続きが異なる (表 4, 5)。

2) 第 2 章 研究者等の責務

第 2 章では、研究者等の責務のうち、教育・研修と、研究の信頼性確保の項が追記された。

教育・研修については研究者等のみならず研究機関の長、倫理審査委員にも研究/業務に先立ち研究に関する倫理講習が義務化され、さらにその後も年 1

表 5 インフォームド・コンセント (IC) を受ける手順 (2) 既存試料・情報を利用する場合

既存試料・情報の種類		IC 手続		
		自機関で利用	他機関へ提供 (提供する側)	他機関から取得 (提供される側)
匿名化されていない	人体から取得された 試料	● 文書 IC または口頭 IC+記録作成 ● 文書 IC, 口頭 IC が困難な場合は情報公開+拒否機会確保	● 文書 IC または口頭 IC+記録作成 ● 文書 IC, 口頭 IC が困難な場合は情報公開+拒否機会確保	● 提供側の IC 手続+情報公開+拒否機会確保
	人体から取得された 試料以外	● 情報公開+拒否機会確保		
匿名化されている		手続き不要		

回程度継続して受講することが求められている。

研究責任者の責務として、侵襲を伴う研究のうち通常の診療を超える医療行為を伴うものについては、補償措置を講じ、研究計画書に記載することが、それ以外の侵襲を伴う研究では、補償の有無を研究計画書に記載することが示されているが、この部分については旧臨床指針における、「医薬品医療機器を用いる介入研究」と「それ以外の介入研究」に該当する。健康被害が生じた場合の補償措置については、必ずしも保険への加入に基づく金銭の支払に限られるものではないことについては、旧臨床指針の細則でも記載されていたが、医学系研究指針ガイダンスにおいて、「既承認医薬品を承認の範囲で使用した場合に発生した副作用については、医薬品副作用被害救済制度において、添付文書等に照らし合わせ適正に使用されている場合には当該救済制度の対象となり得るものであるため、既に補償の措置が講じられているものと考えられる。」との踏み込んだ内容が記載された。

また、研究者の責務に、研究の倫理的妥当性/科学的合理性を損なう事実、研究結果の実施の適正性/研究血管の信頼を損なう事実・情報を得た場合の報告先と報告義務が追記された。

3) 第3章 研究計画書

第3章では研究計画書に関する手続き、記載事項、研究に関する登録・公表について記載されている。第3章第7で記載される手続きについては、他施設と共同して実施する研究についての項目が充実した。第3章第8では研究計画書に記載すべき事項が25項目にわたって列挙された。研究計画書には

①から⑳までの全ての事項(⑮から㉑までは該当する場合のみ)について記載することを原則とする。内容によっては必ずしも記載を要しない項目もありうるが、特定の項目を省略するかどうかは、倫理委員会で審査のうえ、妥当であるとの意見を受けて研究機関の長の許可を得る必要がある。

4) 第4章 倫理審査委員会

第4章では、倫理委員会の設置等、役割責務についての記載がなされているが、これまでの臨床指針・疫学指針で示された、審査の付議不要の規定がなくなった。

5) 第5章 インフォームド・コンセント

観察研究において試料利用研究の場合、新たに試料・情報を取得する研究なのか、既存試料・情報を用いる研究であるのかにより、同意の要件が異なるため注意が必要である。第5章の第12においては、「1. インフォームド・コンセントを受ける手続き等」で、新たに試料・情報を取得する場合の同意の要件を表4に、既存試料・情報を利用する場合の同意の要件を表5に示す。医学系研究指針では、臨床指針、疫学指針、ゲノム指針と比較し、既存試料・試料の利用において、原則的な文書による再同意の要件がなくなった。

第12の3には、説明同意文書に記載すべき説明事項が21項目あげられている。研究計画書の時と同様、説明すべき内容は①から㉑までの全ての事項(⑮から㉑までは該当する場合のみ)とすることを原則としている。研究の内容等によっては必ずしも説明を要しない項目もありうるため、特定の事項を省略するかどうかは倫理審査委員会が妥当であるとの

判断を受けて研究機関の長の許可を得る必要がある。

6) 第7章 重篤な有害事象への対応

重篤な有害事象への対応については、これまで研究者等の責務に記載されていたものが、今回はじめて独立して章立てされ、第1章で定義づけもなされた。記載内容はほぼこれまで同様ではあるが、臨床指針では、報告すべき重篤有害事象が「臨床研究に関連する重篤な有害事象および不具合」であったのが、医学系研究指針では、「侵襲を伴う研究の実施における重篤な有害事象」との記載に変更となった。よって、指針だけをみれば、旧臨床指針では、研究との関連性のあるもののみを報告することでよかったが、今回の指針では因果関係によらず報告対象となることから、報告の範囲は広がっている。もっとも、多くの実施医療機関においても、ほとんどが内部規定やプロトコル上、因果関係の有無によらず報告を行っていることが多いと思われるため、影響は少ないと考えられる。厚生労働大臣への報告に関しては、侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行うものの実施において、予測できない重篤副作用が発生した場合には速やかに報告が求められる点は旧臨床指針と同様である。

7) 第8章 研究の信頼性確保

第8章では、昨今のわが国における研究不正事案を受け、第18の利益相反の管理と、第20章のモニタリング及び監査の項目が新たに章立てされた。第19の研究に係る試料及び情報の保管について、特に、研究に用いられる情報及び資料（情報等）につき、可能なかぎり長期間保管されるよう努めなければならず、侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合は、研究終了から5年、あるいは研究の結果の最終の公表から3年を経過した日のいずれか遅い日までとされた。侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行うものの場合、第8章第20に規定するモニタリングおよび必要に応じて監査の実施が求められている。ガイドンスにおいて「研究責任者はモニタリングに従事する者及び監査に従事する者について、研究に関する倫理並びにモニタリング、監査の実施に必要な知識等を有している者を指定することが適当であること」、「監査に従事する者は当該研究に携わる者及びモニタリングに従事する者以外であれば、

当該研究機関内の者でもよい。」と記載された。治験の場合、省令 GCP ガイドンスではモニターの指名についても第三者性が厳格に示されているが、医学系研究指針下で行う臨床試験の場合のモニタリングについては当該研究に携わる者が実施してもよいと解釈できる点が治験と異なる点である。医学系研究指針は平成27年4月1日より施行されたが、第20のモニタリングおよび監査の規定は平成27年10月1日から施行されるため、今後、臨床研究の実施に応じたモニタリングのあり方が検討されるべきと考える。

おわりに

昨今、わが国での研究不正事案により、臨床研究に関する規制は厳格化されつつある。厚生労働省、臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会においても、平成26年12月11日の報告書で一定の範囲の臨床研究について法規制が必要との結論に至った。倫理的で、質の担保された臨床研究の実施においては、一人ひとりの研究者の、倫理指針の十分な理解が必要であり、今後一層指針を通じて有効な臨床研究の方法の議論が深まることが期待される。

【本研究は、科学研究費助成事業 平成25年度～平成27年度 基盤研究 (C) 25500003「医学研究に関する各種指針の統合を目指す包括的研究 (被験者保護と公益性) (研究代表者 村山敏典, 研究分担者 猪原登志子)」の助成を受けた。】

参考文献

- 1) 文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1443_01.pdf
- 2) 文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ガイドンス (平成27年3月31日改訂 http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1500_02.pdf)
- 3) 厚生労働省「研究に関する指針について」<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyoku/i-kenkyu/>
- 4) 文部科学省「ライフサイエンスの広場, 生命倫理・安全に対する取組, 人を対象とする医学系研究 (疫学研究を含む。)」<http://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/ekigaku.html>
- 5) 京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院 医の倫理委員会 <http://www.ec.med.kyoto-u.ac.jp/>