

3. 介入研究の例

1) 傷病の予防法、診断法、治療法、その他の研究対象者の健康に影響を与える要因に関して、作為又は無作為の割付けを行うこと（盲検化を行う場合を含む）は、研究目的で人の健康に関する事象に影響を与える要因を制御する行為であり、「介入」に該当する。割付けには、研究対象者の集団を複数の群に分けて行う場合のほか、対照群を設けず単一群（シングルアーム）に特定の治療法、予防法、その他、研究対象者の健康に影響を与える要因に関する事項を制限する場合も含まれる。

これらのうち、医薬品、医療機器に関して、未承認あるいは適応外で使用する研究は「特定臨床研究」であり、「臨床研究法」の遵守義務対象となる。また、既承認、承認範囲内のものであっても、医薬品や医療機器等の有効性や安全性を評価する場合は本指針ではなく「臨床研究法」の遵守努力義務対象となる。なお、企業等から資金提供を受けた医薬品や医療機器等の研究は、対象となる医薬品や医療機器等の承認の有無や適応範囲に関わらず、「特定臨床研究」であり、「臨床研究法」の遵守義務対象となる。

介入研究の具体例、その 1. 承認範囲の医療行為であってもランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial : RCT）のように対象者の集団を 2 群以上のグループに割付けを行ってその効果等をグループ間で比較するもの。この場合、盲検化の有無は問わない。また、割付けを作為的に行ったり、診療方法を制限するような前向きシングルアーム試験も介入に含まれる。

- ① DAA 治療無効例を対象とした新規 DAA 薬による再治療において、リバビリンを前投与する群としない群の 2 群に無作為に割付けし、SVR 率を前向きに検討する。
→ 保険適応外の使用＝「臨床研究法」の遵守義務対象。
- ② 内視鏡下に切除されて病理組織学的に断端陰性と評価された pSM 胃癌症例を、外科的に胃切除を行う群と経過観察する群に無作為あるいは作為的に割付けし、その後の生命予後を前向きに評価する。
→ 手術・手技の臨床研究＝「医学系指針」の対象。
- ③ 大腸がん検診において、便潜血反応陽性例を対象に、大腸内視鏡あるいは大腸 CT で精密検査を行う群の 2 群に分けて、大腸腺腫や癌発見率などの検診精度を前向きに評価する。
→ 手術・手技の臨床研究＝「医学系指針」の対象。
- ④ 3 cm 以下かつ 3 個以下の初発肝細胞癌に対して、肝切除を行う群とラジオ波焼灼療法を実施する 2 群に無作為あるいは作為的に割付けし、再発率や生存率などを前向きに比較検討する。
→ 手術・手技の臨床研究＝「医学系指針」の対象。
但し、既承認の RFA の電極の有効性を評価する研究と判断される場合は「臨床研究法」の遵守努力義務対象（企業から資金提供を受けている研究は「特定臨床研究」であり、遵守義務）となる。
- ⑤ 重症急性膵炎に対して、蛋白分解酵素阻害薬と抗菌薬の腓脛所動注療法を行う群と経静脈投与を行う 2 群に無作為あるいは作為的に割付けし、その後の生命予後や ICU 滞在期間などを前向きに評価する。
→ 適応外の薬剤の使用＝「臨床研究法」の遵守義務対象。
- ⑥ 寛解導入療法を開始する活動期クローン病の研究対象者に対して、経静脈栄養療法のみで栄養管理をする群と経腸栄養療法を主体とした栄養管理を行う 2 群に無作為あるいは作為的に割付けし、合併症発生率や寛解までにかかる期間を前向きに比較検討する。
→ 栄養管理あるいは医療手技の臨床研究＝「医学系指針」の対象。

2) 研究目的で通常の診療を超える医療行為を実施するもの

介入研究の具体例、その 2.

- ① 標準治療の確立されていない外科的切除不能な悪性腫瘍の研究対象者に対して、分子標的治療薬を含めた抗がん薬の適応外使用を研究目的で実施する。
→ 適応外の薬剤の使用＝「臨床研究法」の遵守義務対象。
但し、救命のために本人の同意（IC）のもとでやむを得ず実施された症例に関しての報告は、必ずしも介入研究とはみなされず、観察研究とみなされる場合もある。
- ② 胆管消化管吻合部狭窄や消化管吻合部狭窄、食道閉鎖症に対して研究目的で磁石圧迫吻合法を試みる。
→ 未承認医療機器使用＝「臨床研究法」の遵守義務対象。
- ③ 既承認の血液浄化器（カラム）よりも優れた効果が期待される保険適用外のカラムを用いて、研究目的で血液浄化療法を実施し有効性・安全性を評価する。
→ 未承認医療機器使用＝「臨床研究法」の遵守義務対象。

であっても、通常の診療行為や医療判断に何ら影響を与えない（＝介入を伴わない）研究は「観察研究」である。観察研究には研究目的に採血や画像検査を付加するものも含まれる。

2. 観察研究の具体例

- 1) 腸閉塞や閉塞性腸炎を伴う直腸癌の研究対象者に対して、経肛門的に減圧チューブやステントを挿入したり人工肛門を造設したりして、イレウス解除を行った後に根治手術を行った群と、緊急で根治的直腸切除と人工肛門造設術を行った群とに分けて、術後の合併症や入院期間、生命予後などを後ろ向きに検証する。その際に、腫瘍組織の K-ras 遺伝子変異の有無や、VEGF 蛋白発現状況も検討項目に加える。
- 2) 直腸癌の研究対象者の遺伝子多型 (SNP) を、保存血を用いて網羅的に解析し、抗がん薬への感受性や生命予後との関係について後ろ向きの解析を行う。(本研究は、遺伝子多型を解析するため、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針も遵守する必要があるが介入研究ではなく観察研究の範疇に入る。)

3. 補足・注意事項：「介入研究」も「観察研究」も、各施設の倫理審査委員会やそれに準じた諮問委員会での審査と、それに基づく施設長の許可が必要です。同意 (IC) に関しては、「観察研究」であっても侵襲・軽微な侵襲を伴う場合は、文書による同意 (IC)が必要である。「観察研究」であって侵襲は伴わないが生体試料を用いる研究で前向きに採取する場合は文書又は口頭による同意が必要である。それ以外の「観察研究」で、同意 (IC) を得ることが実質的に困難な場合は、「オプトアウト (Opt-out)」により対象者への同意 (IC) を省略することも可能である。なお、既に匿名化されている試料・情報 (特定の個人を識別できない状態に加工され、対応表がどこにも存在しないもの) (#) を用いる研究は、倫理審査委員会の申請も同意(IC)の取得も必要ない。
#：自他問わず、どこかに対応表などがあり照合することで個人情報復元できるものは含まれない。

4. 「オプトアウト (Opt-out)」とは：当該研究について情報を研究対象者等に直接通知するか、又は当該施設の掲示板やホームページ上で公開し、研究対象者等が研究への参加を拒否する機会を保障することであり、同時に拒否の意思表示を受け付ける窓口 (連絡先) を明示する必要がある。

5. 人体から採取した試料を将来の「観察研究」において使用するために推奨される方法：通常診療や他の臨床研究において採取される検体 (試料) の余剰分を、将来の研究に利用 (二次利用) する可能性がある場合は、診療や研究参加に関する同意 (IC) 取得の際に、対象者や代諾者に対して、「採取された検体 (試料) の余剰分を、将来にわたって様々な研究に利用させていただく」ことに関する説明も同時に行い、二次利用に関して書面で同意 (IC) をいただく。その際に、医学の発展とともに今後明らかにされる疾病関連遺伝子群の発現を遺伝子レベルや蛋白レベルで検証したり、その遺伝子の変異や多形性を評価したりすること、あるいはチップを用いて網羅的な遺伝子解析を行うことなど、将来研究課題として取り組む可能性のある研究内容を網羅的に説明しておく。さらに、医学の発展のために、遺伝子解析、蛋白の発現解析結果をはじめ、予後を含めた対象者の様々な臨床データを、多施設共同研究に利用させていただく可能性があることについても同意 (IC) を得ておく。その上で、それらを利用した研究を実施する際には、研究毎に倫理審査委員会の審査とそれに基づく施設の長の許可を受け、オプトアウトにより研究を実施する。その際に、対象者や代諾者が臨床研究への臨床データや検体 (試料) の提供を拒否する意思を表明された場合は、その意思を尊重し研究には使用しない。

(注記) 症例報告等の可能性がある場合は、診療に関する同意取得の際に、「手術や処置の撮影動画を、個人が特定されない形で、学会等で映写させていただく可能性がある」ことも説明し同意 (IC) いただいくことが望ましい。その際に、対象者や代諾者が画像の使用を拒否する意思を表明された場合は、その意思を尊重し、画像は使用してはいけない。

6. 観察研究に対する第8回肝臓と糖尿病・代謝研究会の倫理指針

1) 既存の試料・情報を用いる観察研究

- ①既存試料・情報を用いる観察研究：通常診療や他の研究において得られた情報のみを用いる研究において、同意 (IC) を得ることが実質的に不可能な場合は、拒否できる機会の保障のもと、オプトアウトを利用することで、同意 (IC) の取得を省略できる。また、研究対象者から診療の一環もしくは他の研究用として採取された試料 (採血、生検や手術切除で採取された試料) の余剰分を用いて各種解析 (遺伝子解析や蛋白発現解析を含む) を行う研究であって、解析内容に個人識別符号が含まれる場合は、原則文書による同意 (IC) が必要である。その他の場合は、口頭による同意が原則であるが、同意 (IC) を得ることが実質的に不可能な

2. 症例報告の具体例

8 例の単発肝癌症例に対して診療として陽子線もしくは重粒子線療法を実施し、その治療経験を報告するのは症例報告である。但し、先進医療を実施する場合は、臨床研究として倫理審査委員会の承認を受けておく必要がある。

3. 注意喚起：次の事例は症例報告としてみなすことはできず、観察研究となることに留意されたい。

例：「研究目的ではなく診療として8症例に対して新しい穿刺針を用いて肝細胞癌に対する RFA 治療を実施した。この8例とそれ以前の旧タイプの穿刺針を用いた RFA 治療例とを後ろ向きに比較解析する」。これは観察研究に該当する。

4. 「症例報告に対する 第8回肝臓と糖尿病・代謝研究会の倫理指針」：「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針 (<https://www.jssoc.or.jp/other/info/privacy.html>)」および「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス」(厚生労働省、平成29年4月14日通知、同年5月30日適用)を遵守し、プライバシー保護に配慮して研究対象者が特定されないよう留意しなければならない。倫理審査委員会やそれに準じた諮問委員会での審査は不要であるが、個人特定につながる可能性が否定できない場合は対象者の同意を取得する必要がある。

症例報告の内容に、「通常の診療を超える医療行為」が含まれる場合であっても、純粹に診療として実施されたものであれば症例報告とみなされる。しかし、未承認薬や未承認医療機器の使用、適応外使用は、各施設の適応外医療、高難度医療等の実施規則に則ったうえで十分な同意 (IC) を得て実施されている必要がある。

【ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針】(厚生労働省ホームページ参照：<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>)

1. 解析結果が提供者及びその血縁者の診療に直接生かされることが医学的に確立されている臨床検査 (K-ras 遺伝子変異, HER2 遺伝子増幅, c-kit 遺伝子変異など) や、それに準ずるヒトゲノム・遺伝子解析は、医療に関する事項として扱われるので、この倫理指針の対象とはならない。がん等の疾病において、病変部位に後天的に出現し、次世代には受け継がれない遺伝子の変異や遺伝子発現、及び蛋白質の構造又は機能に関する研究についても、この倫理指針の対象とはならない。この倫理指針は、あくまで子孫に受け継がれていく生殖細胞系列変異又は多型性 (germline mutation or polymorphism) を解析する研究のみに適用される倫理指針である。しかし、この倫理指針の対象とならない体細胞変異、遺伝子発現および蛋白質の構造・機能に関する研究においても、診療を行う医師は自らの責任において、個人情報の保護を遵守し、本指針の趣旨を踏まえた適切な対応が望まれる。

以下に、遺伝子解析が通常診療として既に認められ、「人体から採取した試料を用いる研究」や「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」とはならず、通常の診療情報と同等に扱える解析項目の具体例を示す。

- 1) 大腸癌における K-ras 遺伝子変異, VEGF 蛋白発現評価, HNPCC 関連遺伝子評価, APC 遺伝子評価.
- 2) 乳癌における HER2 遺伝子増幅や遺伝子変異の評価, BRCA1・BRCA2 遺伝子変異の評価.
- 3) 胃癌における HER2 遺伝子増幅や遺伝子変異の評価.
- 4) GIST における c-kit 遺伝子変異の評価.
- 5) ワルファリンの投与量予測のための CYP2C9 遺伝子多型の評価.

その他にも薬物動態関連遺伝子多型として CYP2C19, MDR1, NAT2 などの遺伝子が知られている。

疾病に関与する遺伝子群が新たに同定されても、その遺伝子が生殖細胞系列変異・多型性などの子孫に受け継がれるものでない限り、この倫理指針の適用とはならない。遺伝子解析結果と他の臨床データを組み合わせた研究を行う際には、「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」が適用される。

2. 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に対する JDDW の倫理指針」：生殖細胞系列変異又は多型性 (germline mutation or polymorphism) を解析するヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理指針が適用される研究においては、事前に各施設の倫理審査委員会あるいはそれに準じた諮問委員会の審査に基づく施設長の許可と研究対象者あ

るいはその代諾者への同意（IC）が必須である。

【倫理審査や施設長の許可，研究対象らの同意（IC）が不要な研究】

次に掲げるいずれかに該当する研究

1. 法令の規定により実施される研究：都道府県単位や全国規模の「がん登録事業」，「感染症発生動向調査」，「国民健康・栄養調査」。
2. 法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究（臨床研究法，再生医療等安全性確保法は除く）。
3. 試料・情報のうち，次に掲げるもののみを用いる研究。
 - 1) 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や情報（論文，データベースとして広く公表されているデータやガイドライン等）を用いた研究。研究用として広く出回っている各種培養細胞（ヒト ES 細胞，ヒト iPS 細胞，ヒト組織幹細胞を含む）を用いた研究。但し，ヒト iPS 細胞，ヒト ES 細胞，ヒト組織幹細胞のヒトへの臨床応用を行う研究は「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年法律第 85 号）」を遵守する必要がある。
 - 2) 既に匿名化されている試料・情報（特定の個人を識別できない状態に加工され，対応表がどこにも存在しないもの）（#），あるいは既に作成されている匿名加工情報又は非識別加工情報を用いた研究。
#：自他問わず，どこかに対応表などがあり照合することで個人情報に復元できるものは含まれない。
※匿名加工情報：
個人情報保護法で規定される個人情報の記述等の一部（個人識別符号に関しては全部）を削除する（当該一部の記述等を復元することのできる規則性を有しない方法により他の記述等に置き換えることを含む）ことにより，特定の個人を識別することができないように匿名加工基準に従って加工して得られる個人に関する情報であって，当該個人情報を復元することができないようにしたものをいう。
（例）民間事業者等が保有している個人にヒモづいた情報を加工して他の事業者提供の際の情報。
※非識別加工情報：
行政機関又は独立行政法人等の保有する個人情報で，非識別加工情報に係る加工対象とされる個人情報の記述等の一部（個人識別符号に関しては全部）を削除する（当該一部の記述等を復元することのできる規則性を有しない方法により他の記述等に置き換えることを含む）ことにより，特定の個人を識別することができないように匿名加工基準に従って加工して得られる個人に関する情報であって，当該個人情報を復元することができないようにしたものをいう。
（例）非識別加工情報：行政機関等に請求して取得する情報。
 - ・住民台帳を基にして，個人情報が加工された地域の家族構成の情報を取得。
 - ・介護保険情報を基にして，個人情報が加工された地域の介護状況の情報を取得。※レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）のデータを利用する際は，倫理審査委員会の承認が必要です。ただし，NDB オープンデータを用いた研究は，公開されているデータを用いた研究であり，倫理審査委員会の審査は不要です。
4. 傷病の成因・病態の理解，傷病の予防・診断・治療方法の改善，有効性・安全性の検証を通じて，人の健康の保持増進または傷病からの回復・生活の質の向上に資する知識を得ることを目的としない報告等※。
※（例）：①単に治療方法の紹介，教育・トレーニング方法の紹介②施設の医療体制や受診率向上の取り組みに関する紹介
5. 海外で実施された研究（研究対象となった試料・情報が日本のものは除く）。但し，実施した国の規定は遵守していることが必要。
6. 人体から分離した細菌，カビ，ウイルス等の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対象としない研究。

【研究の種別を判断するためのアルゴリズム】

医学系研究における「侵襲」を伴う研究，「介入研究」，「観察研究」，「症例報告」に関するアルゴリズムを図に示す。

なお，

- ① 法令の規定により実施される研究（自治体のがん登録事業など）.
- ② 既に発表された論文や著書，ガイドラインや WEB 上で公開されている情報や，研究用として一般に広く利用されている培養細胞のみを用いた研究.
- ③ 匿名化されている試料・情報（特定の個人を識別できない状態に加工され，対応表がどこにも存在しないもの）（#）だけを用いた医学系研究.
#：自他問わず，どこかに対応表などがあり照合することで個人情報復元できるものは含まれない.
については，倫理審査委員会もしくはそれに準じた諮問委員会の審査と施設長の許可や研究対象者の同意（IC）を得る必要がない.

☒ **JDDW 応募演題のカテゴリーを判断するためのフローチャート** （別紙参照）

☒ **JDDW JDDW 応募演題のカテゴリー分類** （別紙参照）

【医学系研究における補償（臨床研究保険について）】

研究の種類		補償について
「侵襲」を伴う研究	通常診療を超える医療行為を伴うもの	補償のための措置を講じる
	通常診療の範囲内	補償の有無を被験者に説明
「侵襲」を伴わない研究か「軽微な侵襲」を伴う研究		規定なし

「補償について厚生労働省の具体的な提言」

1. 補償とは，過失責任がなくても対象者保護の観点から一定の要件に該当した対象者を救済しようとするものであり，補償保険への加入が勧められる．しかし，補償保険によらなくても各施設の自己資金での対応も可能なため，必ずしも加入を義務づけるものではない．
2. 補償内容は，既に治験において実績がある「医薬品企業法務研究会の補償ガイドライン：https://www.ihoken.or.jp/htdocs/index.php?page_id=137」程度の内容であれば差し支えない．
3. 補償は金銭的なものに限定されるものではなく，各施設での医療給付という形態もあり得る．
4. 重篤な副作用が高頻度で発現することが予想される抗がん薬（分子標的薬を含む）や免疫抑制薬等の薬剤については，補償保険の対象外である．医療給付等の手段を講じることにより実質的に補完可能と考えられる．実際の補償の方針や金銭的な事項については，対象者に予め文書で説明し，同意（IC）を得ておく必要がある．

本指針は，平成 28 年 12 月 22 日より施行する．

本指針は，平成 29 年 9 月 27 日に改定し，平成 30 年 1 月 1 日より施行する．

本指針は，平成 30 年 10 月 18 日に改定し，平成 31 年 1 月 1 日より施行する．

本指針は，令和元年 11 月 5 日に改定し，令和 2 年 1 月 1 日より施行する．

本指針は，令和 2 年 10 月 9 日に改定し，令和 3 年 1 月 1 日より施行する．

医療における規制の区分について

医薬品等[*]の臨床研究 <small>※医薬品等：医薬品、医療機器、再生医療等製品</small>			手術・手技 の臨床研究	一般の 医療
治験 <small>(承認申請目的の医薬品等の臨床試験)</small>	特定臨床研究			
	<small>未承認・適応外の医薬品等の臨床研究</small>	<small>製薬企業等から資金提供を受けた医薬品等の臨床研究</small>		
基準遵守 義務 (GCP省令)	基準遵守義務		基準遵守 努力義務	<small>先端的な科学技術を用いる医療行為その他の必ずしも十分な科学的知見が得られていない医療行為についてその有効性及び安全性を検証するための措置について検討</small>

医薬品医療機器等法

臨床研究法

- 薬物動態に係る評価を行う臨床研究
- 既承認の医療機器の性能を評価する臨床研究
- 人体への侵襲性が低いと考えられる場合であっても、医行為を伴い承認範囲内の医薬品等の有効性(性能を含む)又は安全性について試験を実施する場合
- あらかじめ研究のために既承認医薬品の投与等の有無、頻度又は用量などを割り付けて治療法を比較する研究

高難度新規医療技術及び未承認新規医薬品等を用いた医療の提供については、

- ①各病院ごとに提供の適否等を判断する部門の設置
- ②当該部門を中心とした審査プロセスの遵守等を、
 - ・特定機能病院については承認要件として義務付け
 - ・その他の病院については努力義務とする。

(医療法施行規則改正：平成28年6月10日省令公布)
 ※平成29年4月以降適用