

# 「臨床研究に関する倫理指針」(改訂)についてのQ&A

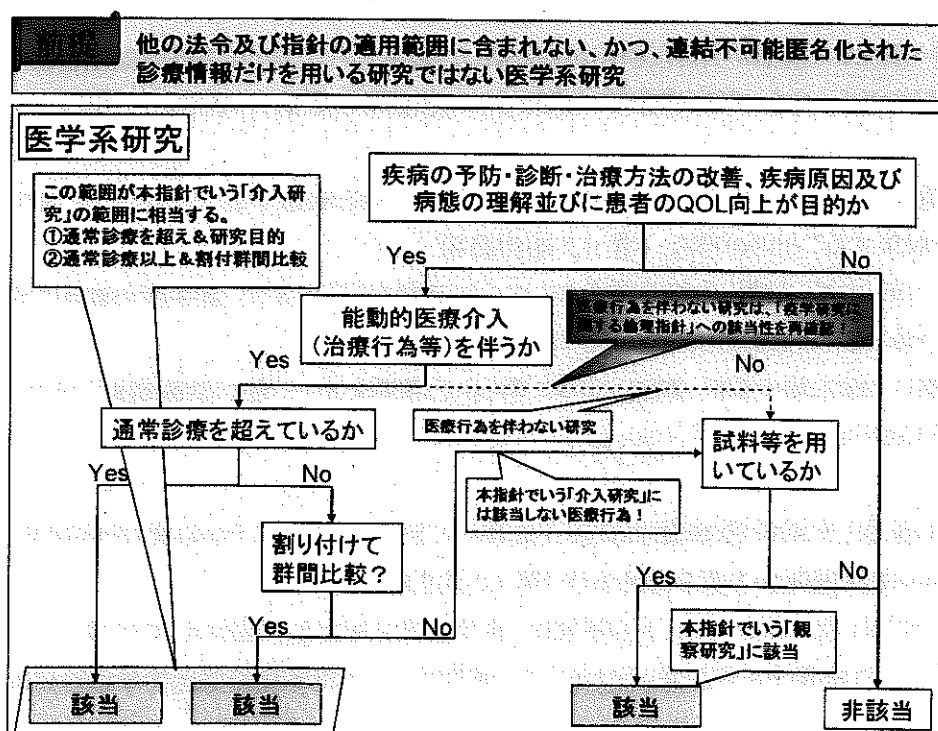
平成 21 年 6 月 12 日版

※このQ&Aについては、今後とも現状に即したものとなるよう、追加、修正を含め適宜見直しを行っていく予定です。

## 第1 基本的考え方

Q1-1 疫学研究との違いを明確にして欲しい。対象の数、対象の範囲、研究方法、収集物などバンキングを目的とした試料の収集は、臨床研究に含まれるか？(第 1.2 適用範囲)

A1-1 「疫学研究に関する倫理指針」(以下、「疫学指針」という。)が対象となる研究は、本指針の適用外です。本指針に該当するかどうかを確認するためには、他の法令やガイドラインに該当しないことを前提に本指針の対象範囲について、各条項の該当性を一つ一つ確認することが必要ですが、簡便に判断するために、デシジョンツリーを作成しておくと考えられますので、参考までに例を示します。



Q1-2 病院内で、診療(手術、投薬を含む)で得られた患者の診療情報等を用いる臨床研究は本指針の適用範囲に該当するか。(第 1.2 適用範囲)

A1-2 まず、疫学指針に該当する研究は、本指針の適用外です。以降、疫学指針に非該当のいわゆる症例報告について整理します。プロスペクティブに治療法や医薬品・医療機器の有効性や安全性を確認することを意図した場合には、一般に本指針の適用範囲に該当すると考えられます。一方、症例報告やレトロスペクティブに患者の診療情報だけを用いて行う研究については、収集する情報が個々の患者の診療の一環で得られた情報の範囲内であれば、以下の考えに基づいて整理されると考えられます。いずれの研究においても、そ

の規模(症例数の多寡)、処理内容(単純な集計にとどまるか、複雑な統計処理を行う研究か)、公表の場(自施設内報告のみか学会等の報告か)、公表対象(患者・関係医療従事者等内部に限定されるか、一般国民・他の研究者等広く公表されるのか)といった観点で判断されることとなります。

**Q1-3** 診療目的で収集したデータを診療の質向上のために検討した結果、学会等で研究発表する価値があるとして発表する場合、すでにデータは集計済みであるが、遡って研究計画書を作成して研究許可申請を行い、倫理審査委員会の審査を受ける必要があるか？(第 1.2 適用範囲, 第 2.2 研究責任者の責務等, 第 2.3 臨床研究機関の長の責務等)

**A1-3** A1-1 のとおり、疫学指針に該当する研究は、本指針の適用外です。ご質問の例では、診療目的で収集されたデータを事後に検討を行った形ですので、レトロスペクティブな研究に該当すると考えられます。従って、症例数や処理内容、公表の場、公表対象といった観点で判断されることとなります(Q1-3 参照)。ご質問の件では、学会等公開の研究発表を意図していることから、単なる個別の症例を紹介する症例報告といった特殊な場合を除き、本指針の適用範囲と解され、臨床研究計画書の作成、倫理審査委員会の承認といった指針の該当規定の充足が必要であると考えられます。また、小規模に(少数症例で)単純な集計を行っただけのデータを自施設内で報告するような場合には、本指針の適用外だと思われれます。なお、個別の事例において判断に迷う場合には、本指針に該当するものと推定して対応することが適当だと考えられます。

**Q1-4** 診療の一環として患者から得た検体から分離した細菌、カビ、ウイルス等の微生物についての研究は本指針が適用となるか。また、医療機関等で採取された細菌等を収集し、研究を行う場合、本指針が適用されるか。

なお、細菌・微生物学分野では、細菌等とともに診療情報を収集することはないが、感染症学分野では、診療情報を収集することはあり得る。(第 1.2 適用範囲)

**A1-4** 診療の一環として、分離した微生物そのものの分析等を行うのみで、提供者の健康に関する事象を研究対象としない場合は、本指針の適用外となります。

また、分離した微生物の分析・調査によって得られた情報を用い、他の診療情報と合わせて行う研究については、疫学指針 Q1-1 をご参照下さい。

**Q1-5** 人体から採取した試料(幹細胞ではない)を用いて実験系を作るような研究(診療情報は用いない)に適用となる指針は臨床指針か？疫学指針か？(第 1.2 適用範囲)

**A1-5** 人体から採取した試料を対象とする研究は、医学研究にあたりと判断されます(第 1 の 3(1))。医学研究には GCP あるいは各種指針が適用となりますが、質問のケースは本指針又は疫学指針が適用となると考えられます。

疫学指針に非該当の場合には、以下の理由から本指針に該当すると考えられます。人体から採取した試料(幹細胞ではない)を用いた研究であって、「学術的な価値が定まり、研究実績として十分認められ、研究用に広く一般的に利用され、かつ一般的に入手可能な組織、細胞、体液及び排泄物並びにこれらから抽出した DNA 等」に該当しない場合には、第 1.3(1)③に該当し、本指針の適用範囲であると考えられます。

**Q1-6** 健康成人を対象とした臨床研究においては、健康であるために疾病の治療目的ではないと考えられるため、健康成人を対象とした臨床研究は、本指針の介入研究に該当せず、観察研究と考えてよいか？(第 1.3(2)介入)

A1-6 本指針の第 1.3(2)における「医療行為」とは、疾病の診断・治療・予防のための治療行為だけでなく、例えば、美容整形や豊胸手術等の人体の構造機能に影響を与える行為も含まれると考えられます。従って、健康成人に対して医薬品を投与したり、医療機器を適用したり、あるいは手術等は、本指針の第 1.3(2)でいう「医療行為」に該当します。

健康成人を対象とした研究として、具体的に何を行うかによって回答は異なってくると思いますが、ご指摘の通り健康成人は治療を必要としていないため、健康成人に対して行われる上述の医療行為は第 1.3(2)①の「通常の診療を超えた医療行為」に該当し、本指針の介入研究に該当すると考えられます。

なお、上述のような医療行為を行わない健康成人を対象とした研究は、主として疫学研究に該当する可能性があるため、まずは疫学指針の適用となるかどうかをご確認下さい。

Q1-7 臨床研究の倫理指針の対象となる行為として、「通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの」が掲げられているが、「通常の診療を超えた医療行為」とは何か。具体的にはどのようなものが該当するのか。(第 1.3(2)介入)

A1-7 「通常の診療を超えた医療行為」とは一般的に広く行われている医療行為以外、例えば、医学的に効果などが検証されていない新規の治療法のことなどを指します。

Q1-8 介入研究にあたるものの範囲は、治療、診断、予防等の医療行為として行われるものをいうとされているが、看護や栄養指導等については、どのように考えればよいのか。(第 1.3(2)介入)

A1-8 臨床研究の例としては、看護ケア、生活指導、栄養指導、食事療法、理学療法、作業療法、地域保健サービス、国際保健サービス等が挙げられます。これらの中でも、既に実施された内容の比較ではなく、プロスペクティブに異なるケアを実施して、その方法を比較するような研究は介入にあたる考えられます(生活習慣病の治療等において、行動科学的な医学研究として、禁煙指導、血糖自己測定、食事療法等の新たな方法を実施して、従来の方法との差異を検証するようなランダム化、割付を行った研究等)。

Q1-9 用語の定義(4) 試料等の項にある「学術的な価値が定まり、研究実績として十分認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般に入手可能な組織・・・」とは、具体的にどのようなことか？ 研究所などで確立されて汎用されている Cell line などはこれに値するか？ (第 1.3(4)試料等)

A1-9 「学術的な価値が定まり」とは、すでにその結果が論文などとして公表されており、主要ジャーナルにおいて注釈なしに使用されているようなもの、連結不可能匿名化され一般的なものとして価値の定まったもの(線維芽細胞等)を指します。「一般に入手可能」とは、必ずしも売ってなくてもよく、作成者に依頼すれば手に入るものを指します。具体例としては、研究用に市販される、もしくは研究所等の研究用「細胞バンク」事業等により提供されるヒト正常細胞やヒト由来株化細胞等があげられます。

なお、当該臨床研究機関における診療行為によって生じた患者の血液、細胞、組織等を専ら当該臨床研究機関における臨床研究に用いることを目的として、保存しておく行為は、ここでいう「細胞バンク等」には該当しません。ここでいう「細胞バンク等」とは、細胞、組織等の試料を採取した臨床研究機関に限定せず、広くアクセスを公平に確保することを予め明確化されて運用されている公益性の高いと考えられるものを想定しています。

Q1-10 診療録番号は、当該医療機関でしか患者を特定できない番号であり、しかも診療録番号と患者を結びつける情報にアクセス制限をしている場合、被験者の氏名等直接的に被験者を特定することが出来ない内

容であれば、当該試料等は連結不可能匿名化試料等として取り扱ってよいか？(第 1.3(10)連結不可能匿名化)

A1-10 この場合、当該試料等は連結可能匿名化された試料等であると考えられます。特定の個人を識別することができる状態であれば、特定できる者が限定されている場合であっても、また、特定できる者が誰であるかは問題となりません。

Q1-11 健康成人に対して、手術・投薬等の医療行為を行わず、単に細胞・組織等を採取し、その試料を用いる研究は、医療行為を伴っていないと考えることが出来るので観察研究に該当するのではないか。  
(第 1.3(2)介入)

A1-11 本指針の介入の定義(第 1.3(2))における「予防、診断、治療、看護ケア及びリハビリテーション等についての医療行為」は、(健康成人、患者を問わず)有効性・安全性等を評価するために、評価目的の医薬品を人体に投与し若しくは医療機器又は手技等を人体に適用し構造又は機能に影響を及ぼす行為を意味します。このため、医薬品等を人体に投与又は適用せず、人体の一部を採取し試料として研究に用いる場合(体外診断用医薬品を用いた性能確認の研究等)は介入には該当しないと考えられることから、観察研究に該当すると整理して差し支えありません。

なお、尿や便のようなものを採取する場合には、採取行為に伴う被験者の受ける侵襲がほとんどないと考えられることから、残余検体と同様に扱うことが適当であると考えられ、残余検体を用いる研究と同様に「侵襲性を有しない観察研究」に該当すると考えられます。

Q1-12 第2項先進医療や第3項先進医療(高度医療)として行われているものは、本指針の対象となるか。  
(第 1.2 適用範囲)

A1-12 第2項先進医療及び第3項先進医療(高度医療)自体は、評価療養として位置づけられたものであり、この制度自体が本指針の適用範囲かどうかを一義的に示すものではないため、具体的な計画をみて判断することになりますが、これらの評価療養において研究性を帯びているものであれば、本指針の対象となるものは存在すると考えられます。

Q1-13 臨床研究に関する倫理指針は、他の法令等に基づく試験・研究は対象外とされているが、承認された効能以外の対象疾患に研究者が自主的に臨床研究を行う場合には、本指針の適用となるか。また、この場合、製造販売業者が作成する製造販売後調査等実施基本計画書に記載する必要はないと考えてよいか。  
(第 1.2 適用範囲)

A1-13 承認された効能・効果、用法用量等に係る調査ではないため、薬事法に定める治験でないのであれば、本指針第1の 2(1)②「他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究」に該当しないと考えられることから、本指針の適用対象となると考えられます。このため、当該臨床研究は、研究者自ら実施するものであることから、製造販売後調査等基本計画書への記載及び製造販売後調査実施計画書の作成の必要ないものと考えられます。判断に迷う場合には薬事担当部局にも相談してください。

Q1-14 試薬として販売されている人体由来のタンパク質や核酸等を研究に用いる場合、臨床研究に関する倫理指針の試料等を用いる研究とされるのか。(第 1.3(4)試料等)

A1-14 本指針第 1 の 3(4)の「試料等」において、「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(死者に係るものを含む)をいう」と定義されており、一義

的には、「試料等」に該当すると考えられます。しかし、同項における但し書きにおいて「学術的な価値が定まり、研究実績として十分認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般に入手可能な組織、細胞、体液及び排泄物並びにこれらから抽出したDNA等は、含まれない」とされています。一般に試薬として販売されている製品については、製品の内容によって異なるとは考えられるものの、「学術的な価値が定まり、研究実績として十分認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般に入手可能なものと解してよいと考えます。

なお、「一般的に入手可能な組織、細胞、体液及び排泄物並びにこれらから抽出したDNA等」とは、組織、細胞、体液及び排泄物等が試薬等として一般的に入手可能な状態のものであり、そこから抽出したDNA等の核酸やタンパク質を用いた研究は、同様に但し書きに含まれると解して差し支えないとするものです。このような組織、細胞、体液及び排泄物等が、一般的に入手可能かどうかは、国内の法令等に準拠して判断されるものです。

## 第2 研究者等の責務等

Q2-1 「侵襲を伴わない介入」という分類がなされていますが、何を指すのかわかりにくいので、「侵襲」とは何かを定義すべきではないか。(第2.2 研究責任者の責務等, 第2.3 臨床研究機関の長, 第3.倫理審査委員会, 第4.インフォームド・コンセント)

A2-1 「侵襲」については次のような考え方で整理をしています。①被験者に対する危険性の水準が一定程度以上の医療行為を行うものとして、投薬、医療機器の埋込み、穿刺、外科的な治療、手術等を「侵襲」としています。したがって、Q2-2 に示すような研究事例(治療行為の結果として随伴して発生した試料)については、「侵襲」を伴うものとは考えていません。②被験者から試料等の採取のために行われる採血や穿刺を伴う行為であれば、「侵襲」を伴うと考えられます。一方、採尿、唾液等による検査は「侵襲」を伴うものにはあたらないと考えられます。

なお、看護研究等は、採血等の検査を行う場合等医療行為による一定程度以上の「侵襲」がなければ、「侵襲」を伴わない研究と解することができます。

Q2-2 観察研究を行う場合、試料の採取が侵襲性を有しない場合と考えられるのは具体的にはどのような試料か。手術等で切除された標本(パラフィンブロック等)、毛髪・つめ、咽頭うがい液、胎盤は全てこれに該当し、採取に侵襲性を有しない試料と判断してよいか。(第2.2 研究責任者の責務等, 第2.3 臨床研究機関の長, 第3.倫理審査委員会, 第4.インフォームド・コンセント)

A2-2 試料の採取における「侵襲性」の有無の判断は、当該試料の採取を主目的として単独で実施されるものか、あるいは、治療行為の結果として随伴して発生するかどうかで異なります。したがって、『手術等で切除された標本、毛髪・つめ、咽頭うがい液、胎盤』は、患者の治療のための治療行為に随伴して切除されたものとして試料が採取されたものと考えられることから、「試料の採取が侵襲性を有しない場合」に該当すると考えられます。

なお、手術の目的が試料の採取の為であれば、被験者に対する危険性の水準が一定程度以上の医療行為の介入が認められる「侵襲性を有する場合」と考えられます。

Q2-3 医薬品・医療機器を用いた介入研究を行う場合に、保険等の補償措置を講ずることとされたが、従来から治験においても保険等に補償特約が付かないがん等の臨床研究の場合はどうに対応すればよいのか。(第2.2 研究責任者の責務等)

A2-3 指針の細則において、「被験者に健康被害が生じた場合でも、研究者等に故意・過失がない場合には、研究者等は必ずしも金銭的な補償を行う義務が生ずるものではない。ただし、補償金が保険により填補される場合や、当該臨床研究において被験者の受ける便益及び被験者の負担するリスク等を評価し被験者の負担するリスクの程度に応じ補償する場合には、研究者等の意思・判断として、その内容や程度について被験者に対しあらかじめ文書により具体的に説明するとともに、文書により同意を得ておく必要がある。」とされており、金銭その他の補償を行うか否か及び行う場合に許容される程度については、使用する医薬品・医療機器の種類、対象疾患の特性、被験者の便益、リスク等を評価し、個別に考慮されるべきものであると考えられます。当該規定は、被験者に対して予め文書により説明し、同意を得ておくことは最低限必要という趣旨のものです。

Q2-4 臨床研究のうち、医薬品・医療機器を用いる介入研究については、被験者に生じた健康被害の補償のために保険その他の必要な措置を講じることとされているが、具体的にどのような補償内容にすればよいのか、また、保険があるのであれば、加入方法について教えてほしい。(第 2.2 研究責任者の責務等)

A2-4 補償内容としては、既に治験において実績があると考えられる医薬品企業法務研究会(医法研)が平成 11 年 3 月 16 日に公開した「医法研補償のガイドライン」程度の内容であれば問題ないと考えられます。なお、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剤等の薬剤については、補償保険の概念に必ずしも馴染まない場合も想定されます。このような場合には、臨床研究で使用される薬剤の特性に応じて、補償保険に限らず医療給付等の手段を講じることにより実質的に補完できると考えられますので、実際の補償に係る方針や金銭的な事項について被験者に対して予め文書により説明し、同意を得ておくことが必要だと考えます。

臨床研究補償保険の具体的な取扱い企業等については Q&A2-14 参照。

Q2-5 第 2 の 2(7)において規定されている“臨床研究の適正性と信頼性を確保するために必要な情報”とは、具体的に何を想定しているのか?(第 2.2 研究責任者の責務等)

A2-5 当該臨床研究において用いる医薬品・医療機器等に関して、国内外で公表された研究発表の内容、国内外規制当局において実施された安全対策上の措置情報の他、臨床研究計画からの逸脱例報告その他不適切な事例についての報告等、当該臨床研究を安全に実施する上で必要な情報を意味しています。

Q2-6 重篤な有害事象の定義は何か。また、予期しない重篤な有害事象について、何を基準に予期しないと判断すべきか。(第 2.3 研究責任者の責務等、第 2.3 臨床研究機関の長の責務等)

A2-6 以下の通りです。

① 重篤な有害事象

有害事象の定義については、治験に関するICHのガイドラインにおける次のような定義を参考にします。「医薬品が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状、または病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。」(「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」平成7年3月20日薬審227号厚生省薬務局審査課長通知)ただし、薬物等を投与しない介入研究の場合には、「医薬品」を「介入」に読み替えて対応いただきたいと思います。

ICH のガイドラインの定義においても、重篤な有害事象または副作用とは、医薬品が投与された(投与量に

かかわらない)際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものを言うと定義されています。

- a. 死に至るもの
- b. 生命を脅かすもの
- c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- e. 先天異常を来すもの

この他、特定の疾患領域において、国際的に標準化されている有害事象評価規準等がある場合においては、臨床研究計画書に記載した上で、その基準を参考として運用することも考えられます。

重篤度の評価においては、以上の考え方が参考になると考えられます。

## ② 予期しない重篤な有害事象の考え方

ICHのガイドラインにおいては、次のように定義されており、この考え方が参考になると考えられます。

「「予測できない」副作用とは、副作用のうち、治験薬概要書に記載されていないもの、または記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものを言う。ある有害事象または副作用が予測できるか否かの判断は、次のような資料または状況に基づいて行われる。

- ・ 世界中のいかなる国においても市販されていない医薬品については、治験薬概要書が基本的な資料となる。
- ・ 既知で治験薬概要にも記載されている重篤な副作用でも、その特殊性や重症度に関して必要な情報が加わるような報告は予測できない事象とみなす。例えば、治験薬概要書に記載されている以上に特定されている(限定的)か、または重症である事象は予測できないものとする。例えば、急性腎不全に対する間質性腎炎の追加報告や、肝炎に対する劇症肝炎の追加などである。」

既承認の医薬品等に係わる臨床研究の場合は、治験薬等概要書の代わりに、添付文書等の情報を参考にすることができると考えられます。また、その他の手術手技・放射線治療等に係わる臨床研究で治験薬等概要書・添付文書に相当するものが存在しない場合には、危険及び必然的に伴う心身に対する不快な状態として臨床研究計画書に記載された情報に基づき判断することになると考えられます(第2(1)<細則>参照)。

**Q2-7** 複数の共同臨床研究機関で実施する臨床研究において、予期しない重篤な有害事象等が発生した場合、どの臨床研究機関が厚生労働大臣に報告するのか？当該事象が発生した臨床研究機関からか、又は全ての共同臨床研究機関からか。また、報告する際に用いる様式はどのようなものか。(第2.3 臨床研究機関の長の責務等)

**A2-7** 本指針においては、各臨床研究機関における予期しない重篤な有害事象に対する措置を含めた報告を求めるものであり、原則として当該事象が発生した臨床研究機関のみならず、その臨床研究機関から情報提供を受けた他の共同臨床研究機関各々からも厚生労働大臣に報告する必要があります。ただし、報告内容が同一である場合には、複数の共同臨床研究機関の報告を取りまとめて一つの報告として連名で報告することは可能です。

なお、厚生労働大臣への報告の際には、以下の様式を使用してください。

また、短期間に発生した複数の症例を報告する場合は、1 通の報告書にまとめ、第 2 項以降を繰り返し使用することも可能です。

本報告を厚生労働大臣へ提出した後、共同臨床研究機関との間でも本報告書の内容を共有すること。

FAX:03-3503-0595

予期しない重篤な有害事象報告

平成 年 月 日

厚生労働大臣 殿

以下の臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象について、下記の通り報告する。

1. 報告者情報

(1) 臨床研究機関名・その長の職名及び氏名:

(2) 研究責任者名:

(3) 臨床研究課題名:

(4) 臨床研究登録 ID:

(※あらかじめ登録した臨床研究計画公開データベースより付与された登録ID等、臨床研究を特定するための固有な番号等を記載する。当該臨床研究に係る報告は、関係する全ての研究機関において同じ番号を用いること。)

(5) 連絡先: TEL: FAX:  
e-mail:

2. 報告内容

(1) 発生機関: 自施設 他の共同臨床研究機関(機関名: )

(2) 重篤な有害事象名・経過  
(発生日、重篤と判断した理由、介入の内容と因果関係、経過、転帰等を簡潔に記入)

(3) 重篤な有害事象に対する措置  
(新規登録の中断、説明同意文書の改訂、他の被験者への再同意等)

(4) 倫理審査委員会における審査日、審査内容の概要、結果、必要な措置等

(5) 共同臨床研究機関への周知等:

共同臨床研究機関  無し  有り(総機関数(自施設含む) \_\_\_\_機関)  
当該情報周知の有無  無し  有り

以上