

どこまでが介入なのか

介入研究と観察研究

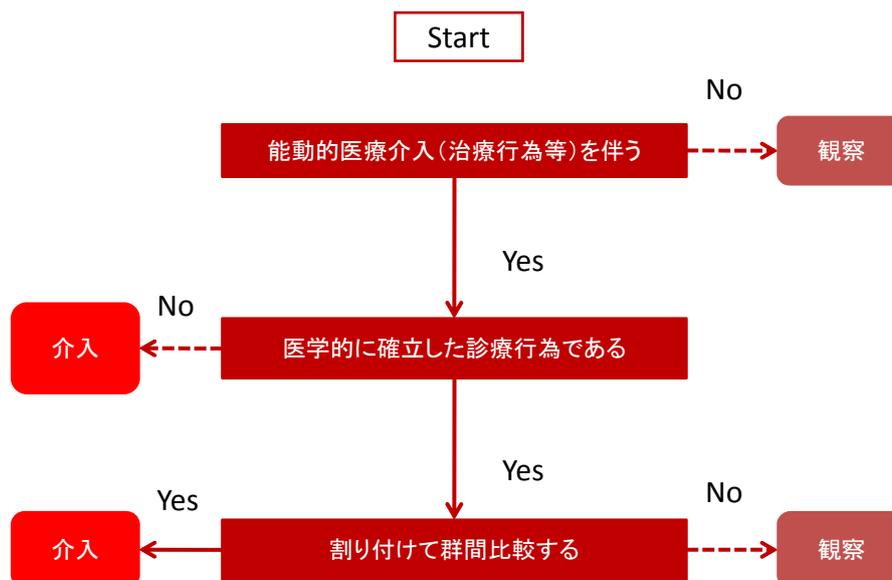
Q：現在、白血病に関する新しい研究を計画しており、そのさい、入院中の患者さんから血液を提供して頂く予定です。今回の研究には採血が含まれるのですが、臨床研究に関する倫理指針（以下「臨床指針」）上では、介入研究に分類されるのでしょうか。あわせて、指針では、「介入」についてどのように考えているのか教えてください。

A：介入研究ではなく、観察研究に分類されると考えられます。

現行の臨床指針においては、投薬や手術などの医療行為を伴う研究のなかでも、(1) 通常の診療を超えており、かつ研究目的で行われるもの、あるいは、(2) 通常の診療と同等であっても、割り付けて群間比較するもの、の2点を「介入研究」と定義し、それ以外の研究を「観察研究」としています。

今回の研究は、あくまでも血液を対象とするものであり、(1) と (2) のどちらにも該当しないため、観察研究として扱われると考えられます。なお、下記にフローチャートを作成したので、介入研究と観察研究との区別には参考にしてください（なお、研究と診療の区別については研究倫理ガイドのNo. 4を参照してください）。

図 臨床指針における介入研究と観察研究フローチャート



解説：2009年4月から施行された「臨床研究に関する倫理指針」（以下、臨床指針）改正の一つの狙いは、被験者リスクの高低に比例させる形で臨床研究を類型化し、その規制に強弱をつけることにありました¹。具体的には、医薬品や医療機器の臨床試験のように、一般的にリスクが高いと考えられるものには治験なみの厳しい規制を課し、診療情報の二次利用などの低リスク研究に対しては、インフォームド・コンセント要件免除規定などを設けたのです。

そのさい、新しい臨床指針においては、「介入研究と観察研究」と「侵襲性の有無」という2つの基準に従って、規制の強弱をつけています。なかでも、「介入か観察か」という区別は、あらゆる振り分けの出発点となっているため、研究者はまず自分の研究が介入研究なのか、観察研究なのかを判断する必要があります（なお、指針上では「介入」と「侵襲」は異なる意味で使用されています。詳しくは研究倫理ガイド No.3 を参考にしてください）。

もともと、この両者の区別は疫学指針作成のさいに導入されたものであり、疫学指針においては、「割り付けがあるかないか」という基準によって介入研究と観察研究の区別が行われていました²。これに対して、臨床指針は疫学指針の区別を受け継ぎつつも、そこに新しい要素を加味して介入研究と観察研究の定義を行っています。指針本文では、介入研究にあたるものとして、①「通常の診療を超えた医療行為³であって、研究目的で実施するもの」、と②「通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、……割り付けを行ってその効果等をグループ間で比較するもの」という2つの定義を示しています。このうち、後者の定義（介入②）は疫学指針とほぼ同じですが⁴、前者の定義（介入①）は臨床指針に特有のもので、そこで以下では介入①の定義について解説していきます。

介入①の定義を理解するポイントは2つあります。一つ目は、「通常の診療を超えた」という文言の意味です。これについては、臨床指針Q&Aの1-7が参考になります⁵。ここでは「通常の診療を超えた医療行為」は「一般的に広く行われている医療行為以外、例えば、医学的に効果が検証されていない新規の治療法のことなど」である、と規定されています。それゆえ、ここでいう「通常の診療」とは、医学的に安全性や有効性が検証されている医療行為のことを指しており、それを「超えた医療行為」とは、すなわちそうした検証を受けていない、という意味であると理解できます⁶。もう一つのポイントは、後半に「研究目的で実施するもの」という文言が追加されている点です。これは、たとえ「通常の診療を超えた医療行為」であっても、「研究目的で行わない」ものであれば、必ずしも介入研究、ひいては臨床指針の対象とはみなさない、という意味を含んでいます。それゆえ、たとえば、外科手術において新しい手技を導入することは、それ自体で「研究」となるわけではなく、あくまでも研究目的が含まれる場合には介入研究とみなす、ということになります。

なお、新しい臨床指針では、介入研究でも侵襲性を有しないものに関しては、規制上の規定は侵襲性を有する観察研究と同じになっています（文書による同意と同意書式への補償の有無の記載が必要ですが、公的データベースへの登録や厚生労働大臣への有害事象報告は必要ありません）。この点で、介入研究とみなされたからといっても、侵襲性を有しないものであれば、必ずしも厳しい規制を受けるわけではないことを知っておくと良いでしょう。

脚注

- ¹ この点については、指針本文には明示されていないものの、議論の経緯を丹念に追っていくと、実質的には被験者リスクの高低による類型化を意図していたことが理解できます。たとえば、第4回臨床研究の倫理指針に関する専門委員会（以下、専門委員会）における廣橋委員長代理の以下の発言には、この方向性が端的に表れています。「より危険の高い介入研究に関して、倫理審査の体制を厳しくして、フォローアップも十分に、補償の措置も付けられて、そういう研究がしっかり進められて、エビデンスが出ていくようにしていこうということだと思います。」（第4回専門委員会議事録<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/txt/s1213-2.txt>）
- ² 具体的には、日本疫学会が編集した『疫学——基礎から学ぶために』（南江堂、1996年）の記述を元に、介入研究を以下のように定義しています。「疫学研究のうち、研究対象者等が研究対象者の手段を原則として2群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、予防方法その他の健康に影響を与えると考えられる要因に関する作為又は不作為の割付けを行って、結果を比較する手法によるものをいう」（疫学指針の第5（2））。
- ³ なお、臨床指針 Q&A1-11 では、介入の定義における「医療行為」を以下のように規定しています。「（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」。
- ⁴ この点を臨床指針に盛り込むことで、たとえ既に効果の確立した治療法同士であっても、その両者についての臨床試験を行うならば、それは介入研究である、ということが明確に示されました。たとえば、すでに承認されている抗がん剤について、異なるレジメン同士を比較する研究などがこの対象となります。
- ⁵ なお、「通常の診療を超えた」という文言に関しては、臨床指針 Q&A の1-6にも記載があります。ここでは健康成人対象の臨床研究は治療目的ではないため、介入研究にはあたらないのではないかと、という問いに対して、「健康成人は治療を必要としないため、健康成人に対して行われる上述の医療行為〔医薬品の投与や医療機器の適用、手術等〕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」という回答が提示されています。ここでは、あくまでも健康成人に対する研究の文脈においてですが、「通常の診療を超えた」という文言の意味が、「治療を必要としないにもかかわらず、医療行為を行う」という意味で使用されていると考えられます。
- ⁶ なお、確立した医療であるかどうか、という基準をどこに置くかは議論の余地があり、その判断は、当該医療機関の性格や医療チームの力量によっても変化するため、研究計画ごとに倫理委員会が個別の判断を行う必要があると考えられます。

研究倫理ガイド No.2

2009（平成21）年10月

2010（平成22）年3月改訂

東京大学 生命・医療倫理教育研究センター（UT-CBEL）

研究倫理 部門

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 医学部 1号館3階

東京大学グローバル COE プログラム「次世代型生命・医療倫理の教育研究拠点創成」

Email: cbel-info@umin.net