



福岡医治発第8号

平成21年7月9日

各医師会長 殿

福岡県医師会

会長 横倉 義武

(公印省略)

臨床研究に関する倫理指針質疑応答集（Q&A）の周知について

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、臨床研究に関する倫理指針の改正等につきましては、平成21年1月16日付をもって貴会宛にお送りいたしました。今般、平成21年4月に施行されました「臨床研究に関する倫理指針」（改訂）についての質疑応答集（Q&A）がとりまとめられ、本会に対しましても周知方依頼がありました。

本Q&Aは、厚生労働省に設置した倫理指針の運用窓口に寄せられた疑義照会等を検討し、適切な運用に資する目的でとりまとめられたものであります。

つきましては、貴会におかれましても本件につきましてご了知いただきますとともに、臨床研究に携わる会員等へ周知いただきますようご高配のほどお願い申し上げます。

小郡三井医師会より

学術担当理事 永田正和
会長 丸山 泉

日医発第 321 号 (地 I 80)

平成 21 年 7 月 6 日

都道府県医師会会長 殿

日本医師会会長

唐 澤

祥 人



臨床研究に関する倫理指針質疑応答集 (Q&A) の周知について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、臨床研究に関する倫理指針の改正等につきましては、平成 20 年 11 月 19 日付 (地 I 162) をもって貴会宛にお送りいたしました。今般、平成 21 年 4 月に施行されました「臨床研究に関する倫理指針」(改訂) についての質疑応答集 (Q&A) がとりまとめられ、本会に対しましても周知方依頼がありました。

本 Q&A は、厚生労働省に設置した倫理指針の運用窓口に寄せられた疑義照会等を検討し、適切な運用に資する目的でとりまとめられたものであります。

つきましては、貴会におかれましても本件に関してご了知いただき、よろしくご高配のほどお願い申し上げます。



平成 21 年 6 月 17 日

社団法人日本医師会長 殿

厚生労働省医政局研究開発振興課長

臨床研究に関する倫理指針質疑応答集(Q&A)の周知について

厚生労働省では、昨今の臨床研究を取り巻く環境の変化に対応し、研究倫理や被験者保護の一層の向上を図るために、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 15 年厚生労働省告示第 255 号)(以下、「本指針」という。)を全般的に見直し、平成 20 年 7 月 31 日付厚生労働省告示第 415 号において告示し、本年 4 月に施行いたしました。また、「臨床研究に関する倫理指針の改正等について」(平成 20 年 7 月 31 日付医政発第 0731001 号厚生労働省医政局長通知)において改正告示の周知徹底及び遵守を臨床研究に携わる皆様へ対し要請したところです。

今般、告示改正時に設置した本指針の運用窓口に寄せられた疑義照会等を検討し、「臨床研究に関する倫理指針」(改訂)についての Q&A をとりまとめました。当該 Q&A に記載されている事項は、本指針の適切な運用に資するものですので、貴職管内の臨床研究に携わる方々に対し、広くご周知いただきますよう、よろしくご高配いただきますようお願いいたします。

「臨床研究に関する倫理指針」(改訂)についてのQ&A

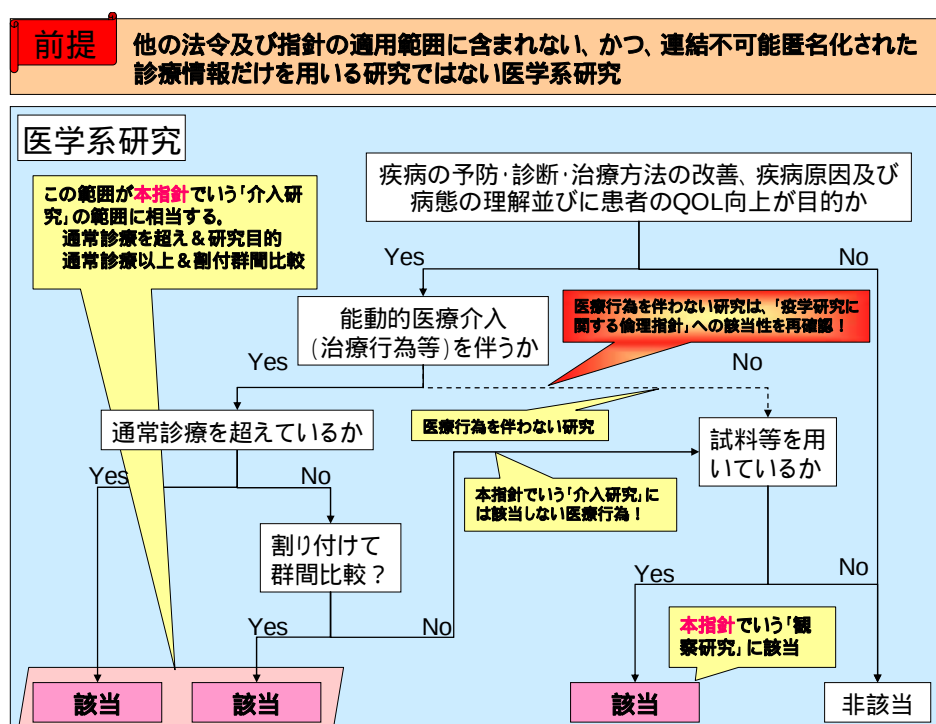
平成 21 年 6 月 12 日版

※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必要がありますが、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になります。

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になります(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)という「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ので、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と考えられます(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、必ずしも売っていないくてもよく、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のよ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して定義されています。

- 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

Q2-8 公開されたデータを用いた研究においては、研究を行うことによる対象者に対する新たなリスクはないが、本指針においても、倫理審査を受ける必要があるのか。例えば、インターネットホームページ上に公開されているデータを集めてきた研究などである。これらについては、個人情報（病院ホームページに載せられた医療スタッフの名前など）が付いたデータであっても、自由に研究すること何ら問題ないと考えられる。（例えば公開されたページの医療スタッフの特徴に関する研究など）。国際誌の論文にも、明示的に「公開データのため倫理審査を要しない」との記述が見られる。（例 *New England Journal of Medicine* 2006, 355 巻:379）。（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,）

A2-8 公開データについては、その性格上、連結不可能匿名化された情報となっているか、又は保護すべき個人情報が含まれていないデータとして公開されているものと考えられることから、Q5-2 と同様にデータを取得して研究する者も、データを提供する者も本指針の対象外と考えられます。

Q2-9 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、医薬品・医療機器を用いない治療はほとんど限られており、事実上、全ての臨床研究が対象となると考えてよいのか。（第 1.3 用語の定義, 第 2.2 研究責任者の責務等）

A2-9 本指針でいう「医薬品・医療機器を用いる」とは、有効性・安全性等を評価しようとする対象物として「医薬品・医療機器を用いる」ことを意味しています。したがって、医薬品・医療機器を用いても、評価対象として用いないのであれば、当該臨床研究は「医薬品・医療機器を用いる」介入研究とは解されません。

Q2-10 第 2 の 3(8)の有害事象等への対応において、「効果安全性評価委員会を設置することができる」としているが、この委員会の権限範囲はどの程度なのか、また、この委員会の行った行為は倫理審査委員会の行うべき行為を代替できるのか。（第 2.3(8) 有害事象等への対応）

A2-10 当該効果安全性評価委員会は、倫理審査委員会の行うべき行為のうち、有害事象等の評価に伴う①臨床研究の継続の適否、②有害事象等の評価、又は③計画の変更について、以下の条件を全て満たした場合、研究責任者は、効果安全性評価委員会を設置し、その評価結果を倫理審査委員会の評価に代えることができるものと考えています。

- ・ 臨床研究計画書に効果安全性評価委員会の構成、機能及びその手続きについて適切に規定されており、当該内容について倫理審査委員会の審査を受け了承を得ていること。
- ・ 効果安全性評価委員会の評価結果に基づいて対応を行い、その結果も含めて当該効果安全性評価委員会から倫理審査委員会に当該評価内容について報告すること。

Q2-11 第 2 の 2(5)におけるデータベースの登録について、該当する研究についてはあらかじめ登録することとされているが、事前に対象薬物名や対象疾患名を公開した場合、当該研究に関する競合研究相手に情報を開示することとなり、研究が不利になることが懸念されるような場合には、登録する時期を遅くすることは可能か。（第 2.2 研究責任者の責務等）

A2-11 「あらかじめ登録すること」というのは、当該臨床研究に対する臨床研究機関の長から実施の許可を得て、当該臨床研究に着手する前に登録することと解されます。

しかし、本指針第 2 の 2(5)において、「知的財産等の問題により臨床研究の実施に著しく支障を生じるものとして、倫理審査委員会が承認し、臨床研究機関の長が許可した登録内容については、この限りではない。」としているところです。具体的にどのような場合に、この規定に該当するかは、個別に判断することになります

が、ご質問のような場合において、知的財産等の問題として事前に公開することが出来ない情報については、その理由について明らかにし、倫理審査委員会の承認及び臨床研究機関の長の許可を得た場合には、データベースへの登録事項の一部の情報について、公開可能な範囲での記載に留めることもやむを得ないものと考えます。

Q2-12 臨床研究であっても、既承認薬を承認の範囲で使用した場合に発生した副作用等は、医薬品医療機器総合機構の副作用被害救済制度により救済される可能性があるため、別途臨床研究補償保険に加入しなくても、そのような臨床研究の計画においては、補償の措置が講じられていると考えてよいか。（第 2.2 研究責任者の責務等）

A2-12 医薬品副作用被害救済制度においては、効能・効果、用法・用量等につき、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生じた健康被害については、救済制度の対象となり得るものです。臨床研究計画書の内容によって、承認薬を使用しても承認された範囲を超える場合には、不適正使用と判断され、支給の対象とはならない恐れがあるため、補償保険の加入等の措置を講ずることが適当だと考えられます。不適正使用として支給の対象とならない場合としては、適応外使用のみならず、添付文書に記載してある注意事項等を遵守していないことなども挙げられます。なお、当該救済制度は、被害者が給付を医薬品医療機器総合機構に請求したのち、厚生労働省の判定部会での審議結果を基に支給の可否が判断されること、抗がん剤のように制度の対象除外医薬品として指定されている品目もあることに、注意が必要です。

Q2-13 A2-4 において「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」と示された。当該ガイドライン 1-5 には「補償内容は「医療費」「医療手当」及び「補償金」とする」と規定されているが、保険会社が新しく開発した臨床研究保険においては「医療費」「医療手当」は支払われないと聞いている。臨床研究であっても、「医療費」「医療手当」及び「補償金」のすべてを用意する必要があるか。（第 2.2 研究責任者の責務等）

A2-13 ご指摘のように、医法研ガイドラインには 3 種類の補償内容が規定されていますが、本指針が求めている補償内容は「一定水準を超える健康被害（死亡又は重度障害）について救済を行う」ための補償金です。しかし、医薬品副作用被害救済制度における対象除外医薬品のように、抗がん剤、免疫抑制剤等補償保険が設定できないような特殊な事例も想定されることから、このような場合については次善策として医療費あるいは医療手当を用いることも適当であると考えます。具体的に補償保険が設定できるかは補償保険を取り扱っている保険会社に御照会ください。補償保険が設定できない場合に、医療費又は医療手当を用いた補償措置を検討する際には医法研の給付水準を参考にさせていただきたいと考えています。なお、研究の内容によっては、補償保険が設定できず、さらに医療費あるいは医療手当の支給も困難である場合もあり得ると考えますが、そのような場合には、補償保険商品の設定できないことを確認した上で、次善策である医療費あるいは医療手当の支給も困難である理由について、倫理審査委員会で審査を受けた上で、被験者にインフォームド・コンセントを得ることが必要だと考えます。

Q2-14 利用できる補償保険を取り扱っている保険会社はありますか。

A2-14 平成 21 年 6 月 1 日現在、大手保険会社数社より臨床研究の補償保険を取り扱っているとのこと。具体的な内容については各社にお問い合わせください。

第3 倫理審査委員会

Q3-1 本指針第3の(3)細則にある「厚生労働大臣又はその委託を受けた者」とは具体的に誰のことを意味するのか。また、本指針第3の(4)にある「厚生労働大臣等」との違いは何か。(第3.(3))

A3-1 本指針第3.(3)細則にある「厚生労働大臣又はその委託を受けた者」と本指針第3.(4)にある「厚生労働大臣等」の意味は同義ですが、具体的に各業務を受託する者が異なる場合もあり得ます。現在、本指針第3.(3)及び(4)について調整中ですので、決まり次第追ってお知らせします。

Q3-2 第3の(4)における厚生労働大臣等への報告の時期は、いつか・また、報告先はどこに報告するのか。(第3.(4))

A3-2 毎年1回報告する必要があります。報告の時期及び報告先等については現在調整中ですので、具体的な報告方法も含めて、決まり次第追ってお知らせします。

Q3-3 倫理審査委員会の構成について、「医学・医療の専門家、法律学の専門家等人文・社会科学の有識者及び一般の立場を代表する者から構成され、外部委員を含まなければならない。また、男女両性で構成されなければならない。」とあるが、それぞれの立場の兼務は可能か。

また、「一般の立場を代表する者」の条件とはどのようなものか？また、「一般の立場を代表する者」の条件とはどのようなものか。(第3.(5))

A3-3 倫理審査委員会においては、単にその構成員の有する専門性だけでなく、異なる立場の委員の意見を聞いた上で、自分の考え方を見つめ直し、意見を交わすことが期待されており、このような異なる立場、異なる個人の意見の交換により、公正かつバランスのとれた審議結果となることが期待されています。従って、異なる立場の専門性を有することをもって、構成員を兼務することは望ましくありません。

また、「一般の立場を代表する者」とは、当該臨床研究やそれを実施する医療機関等と関係がない者であって、客観的な意見が言える立場の者であれば、特段の要件はありません。なお、議決においては全ての分野の立場の賛同を得ることが望ましいと考えます。

なお、どの委員が、外部委員、一般の立場を代表する者に該当すると整理したのかわかるように、各委員の位置づけを明確にすることが必要だと考えます。

Q3-4 本指針第3の(9)細則②に記載されている研究計画の迅速審査に際し、共同臨床研究機関の倫理審査委員会が、主たる研究機関の倫理審査委員会で承認された審査結果通知書や議事要旨等の写しを確認しなくてよい。また、主たる研究機関の倫理審査委員会が承認した研究計画及びその経緯を把握しないまま、迅速審査として、当該臨床研究計画を了承してよい。(第3.(9))

A3-4 迅速審査を行う場合であっても、通常の審査を行う場合であっても、倫理審査委員会の責任に変わりはありません。適切に審査が行われるためには、必要な情報をもとに評価することが求められます。委員長が指名する者による迅速審査を行う場合には、主たる研究機関の倫理審査委員会が承認した事実とその審査経緯等も含めて確認することが適当だと考えます。なお、具体的な審査に必要な資料としてどのようなものを要件とするかについては、本指針の第3.(9)に定めるとおり、必要な事項として倫理審査委員会において予め定めるのが適当だと考えます。

また、通常審査、迅速審査に拘わらず、倫理審査委員会として臨床研究の内容を把握していないということとは不適当であると考えます。仮に内容を把握せずに倫理審査委員会として了承しているような場合には、例えば、臨床研究を実施中に問題が起きた際に、被験者への対応等適切な対応がなされないことが危惧される

とともに、倫理審査委員会の委員として適切に審査を実施したかどうか等が問われることになると考えられます。

Q3-5 当該臨床研究を実施する臨床研究機関の病院長等、当該臨床研究を実施する当事者(研究者、研究責任者、研究機関の長及び組織の代表者等)に該当する者でも、「医学・医療の専門家」という立場で倫理審査委員会の委員となることは可能か？(第 3.(5))

A3-5 倫理審査委員会は、臨床研究の妥当性について当該臨床研究を実施する臨床研究機関の長に対して、意見を述べるための組織であることから、当該臨床研究に関与する立場の者である当該臨床研究機関の病院長や当該臨床研究を実施する当事者等が委員として参画することは適当ではないと考えます。

従って、倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会の設置・運営に当たって、審査する臨床研究に関与する立場の当該臨床研究機関の病院長や当該臨床研究を実施する当事者等が委員として参画することのないように人選、審査時の退席等の配慮をすることが必要だと考えます。

なお、病院長等の医療機関 A の長 a が、自分の職責を有していない医療機関 B が設置する倫理審査委員会の医学・医療の専門委員となること自体は差し支えありません。しかし、この場合には、委員を務める医療機関 B の倫理審査委員会において、専門委員である病院長 a が勤める医療機関 A が参加する臨床研究計画を審査する場合等には、当該審査には参画しない等の対応をとるよう、予め倫理審査委員会の手順書等に明記され、運用されることが必要だと考えます。

第4 インフォームド・コンセント

Q4-1 「臨床研究に関する倫理指針」においては、観察研究に協力する被験者の同意について、16 歳以上の未成年者の取扱いが、疫学研究に関する倫理指針と異なっているが、観察研究についてはどのように取り扱えばよいのか。(第 4.2 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続)

A4-1 本指針では、第 4.2 細則 1 ロにおいて、「被験者が 16 歳以上の未成年者である場合には、代諾者とともに被験者からもインフォームド・コンセントを受けなければならない」とされています。一方、疫学指針においては、第 3.2 細則において、「研究対象者本人からのインフォームド・コンセントを受けることが困難であり、代諾者等からのインフォームド・コンセントによることができる場合及びその取り扱い」として「研究対象者が未成年者の場合」をあげており、被験者が未成年の場合には代諾者のみのインフォームド・コンセントを受けることで可とされています(被験者が 16 歳以上の未成年者であって、有効なインフォームド・コンセントを与えることができることについて、倫理審査委員会の承認を得て、研究を行う機関の長の許可を得た場合に限り、研究対象者のインフォームド・コンセントを受けることで足りるとし、また、研究を開始した時に研究対象者が 16 歳未満であって、満 16 歳に達した以降も研究を継続する場合には、研究対象者が有効なインフォームド・コンセントを与えることができると客観的に判断された時点において、被験者のインフォームド・コンセントを受けることが必要であるとしています)。

以上の通り、16 歳以上の未成年者に対する取扱いは、異なっているため、それぞれの該当する指針の規定に従い対応することが必要です。

第5 試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用

Q5-1 入院時や手術時に、具体的な研究内容を記載しないまま、「診療データや摘出した臓器、検体などを今後の研究に用いる場合があります」と説明し、同意を得た試料の研究に利用することは可能か。(第 5.1 試料等の保存等)

A5-1 本指針第 5.1(2)において、研究開始前に人体から採取された試料等を利用した研究については、原則として研究開始時までに被験者等から試料等の利用に係る同意を受け、記録を作成することになっています。また、同意を受けることができない場合には、3 つの特例に該当することについて倫理審査委員会で承認を得て、組織の代表者等の許可を受けたときに限り、当該試料等を利用することができるとされています。3 つの特例は以下の通りです。

なお、具体的な研究内容を記載しないままでの同意(包括同意)については、以下の①に該当しない場合には、先行する臨床研究に対する同意が形成されておらず、かつそれ以降実施する臨床研究との相当の関連性があるとは考えられないので、②には該当しないと考えられます。従って、このような場合には事実上、③に該当すると考えられます。

- ① 当該試料等が匿名化(連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を有していない場合、以下、A5-1 において「匿名化」という)されている場合
- ② 当該試料等が匿名化されていない場合であって、当該臨床研究の目的と相当の関連性がある合理的に認められるような同意を研究開始前に受けており、当該臨床研究の実施について試料等の利用目的を含む情報を公開している場合
- ③ 当該試料等が匿名化されていない場合であって、研究開始前に同意を受けていない場合には、当該臨床研究の実施について試料等の利用目的を含む情報を公開していることに加え、当該研究の対象となる者(被験者)が当該試料等の利用を拒否できることを担保する必要があり、さらに、公衆衛生の向上のために特に必要がある場合

Q5-2 連結不可能匿名化試料等の取扱いとして、人体から採取された試料を取扱わないデータのみでの研究の場合は倫理審査等の本指針に従わなければならないのか。また、対応表を自施設又は研究者が有していない場合の匿名化試料等については、連結不可能匿名化試料等として取り扱ってもよいのではないのか。(第 5.2 他の機関等の試料等の利用)

A5-2 連結不可能匿名化された試料等のうち、診療情報のみを用いる研究は、本指針第 1.2(1)③に該当すると考えられるため、本指針の対象とはなりません。しかし、連結可能匿名化された診療情報のみを用いる研究については対応表を自施設又は研究者が有していない場合であっても、本指針における観察研究に該当(疫学指針に該当しない場合に限る)することになります。なお、試料等を提供する機関における取扱いについては、原則として試料等を提供するまでに被験者等から試料等の提供及び当該臨床研究における利用に係る同意を受け、記録を残すこととされていますが、当該同意を受けることができない場合には、匿名化された(連結不可能匿名化又は連結可能匿名化され、対応表を提供しない場合)試料等の提供は可能とされています(ただし、人体から採取された試料等が含まれる場合には所属する組織の代表者等に対し報告する必要があります)(第 5.2(2)参照)。

Q5-3 既存試料等を他の機関から提供を受けて臨床研究を実施する場合、当該試料等を提供する機関と提供を受けて臨床研究を実施する機関について、それぞれ別々の研究(提供行為と研究行為)として本指針が適用されるのか、あるいは一連の研究として一体として捉えるべきか。また、それぞれの機関に適用される指針

の規定について教えてください。(第 5.2 他の機関等の試料等の利用)

A5-3 本指針第 1.2(1)③の規定の通り、連結不可能匿名化された診療情報のみを用いる臨床研究は、本指針の適用外です。一方、本指針における臨床研究機関には、第 1.3(14)の規定のとおり、「臨床研究を実施する機関」だけでなく、「試料等の提供を行う機関」も含まれます。従って、本指針の対象となる臨床研究においては、当該試料等を提供する機関と提供を受けて臨床研究を実施する機関は、当該臨床研究に関して一体的に捉えています。従って、当該臨床研究全体として、上記の適用除外とならない場合、つまり、連結不可能匿名化された診療情報以外も取り扱う臨床研究の場合には、試料等の提供を受けて研究する機関の他に試料等を提供する機関についても必要な手続きが発生します。「試料等の提供を行う機関」に要求される事項は、当該臨床研究における役割に応じて、原則として以下のような取扱いとなります(第 5.2(2))。

<既存試料等を他の機関から提供を受けて臨床研究を実施する場合>

匿名化	試料等を提供する機関
連結不可能匿名化あるいは連結可能匿名化であって対応表を有していない※	主として第 5.2(2)①
連結不可能匿名化されていない試料等を含む	主として第 5.2(2)②又は③

※診療情報以外の試料等を含む場合には、所属する組織の代表者等への報告が必要。

Q5-4 外来患者採血の大部分は中央臨床検査部の採血室で行っており、多くの臨床研究に用いられる検体についても、通常診療に使用される検体と同様に、採取、分離及び研究者に引き渡すまでの保存を全て当該検査部で行っているのが一般的であると考えられる。

通常診療のための検体の保存、廃棄等の管理責任は当検査部に帰属すると理解されるものの、当該検体を臨床研究に用いることとした場合、当該臨床研究の研究責任者についても管理責任が生じるように解されるが、研究用に用いる検体以外の検体(残存検体)に関しては当検査部の取決めに則って一時保存、廃棄してしまっても良いか。(第5.1(1)試料等の保存等)

A5-4 通常診療のために採取された血液等の検体の保存、処分については、各医療機関の規定に基づき適切に管理されるべきものと考えます。通常診療目的で採取された検体を診療目的で使用した結果生じた残りの部分(以下、Q5-4及びQ5-5において「余剰検体」という)を臨床研究に使用することを意図している場合には、当該余剰検体についての管理責任は研究責任者にあると考えられます。しかし、通常診療目的と臨床研究目的の両方を含む検体(つまり、診療目的で検体を使用されるまでの状態)については、本来の通常診療目的の検体の使用・保存が終了するまでは、通常診療における追加検査・再検査なども想定されることから、余剰検体部分が明確になっていないため、研究責任者が管理すべき客体である余剰検体は存在しないと考えられることから、通常管理体制での管理で差し支えありません。

一方、臨床研究目的の検体部分が他の通常診療目的での検体から分離され、明確に余剰検体が区別できる状態になった場合については、当該余剰検体の管理責任は研究責任者にあると考えられます。

なお、上記の考え方は、通常診療目的で採取された検体を診療目的で使用した後に余った部分を研究目的で使用することを前提としています。したがって、診療目的で採取しているにも拘わらず、当該検体を診療目的使用する前に、(余剰部分相当という想定のもとに)当該検体を分割し、研究に当該検体の一部を使用する場合には、当該検体の主たる目的が診療目的であると言い難く、余剰検体(主要目的のための利用後

の余剰部分)という考え方も適用されないことから、当該研究の目的のための採取、使用の性格を併せ持つと見なされるので注意する必要があります。

Q5-5 残存検体の二次利用に関しては、検査室内の測定器械の精度管理等の業務に関するものは研究とは考えず無条件利用できると考えている。一方、異常値を呈した症例の残存検体を用いた病態理解のためのさらなる他の方法を用いた精査を行うことは、今回の考え方からは臨床研究に入ると考えている。このような研究は臨床研究に関する倫理指針の適用範囲なのか、また、倫理審査委員会に付議すべき内容であるのか。
(第1.2適応範囲、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、第5(2)人体から採取された試料等の利用)

A5-5 検体の位置づけとしてはQ5-4と同様に、余剰検体であることを前提に整理します。患者から採取した試料を用いた医学系研究であって、「疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解等」(第1の3(1))を目的としている研究については、本指針臨床研究に該当する可能性があります。無条件で利用できると指摘している「測定機器の精度管理等」であっても、診断精度向上を目指す等、研究性を帯びている場合には、本指針に該当する可能性がありますので、本指針への該当性について本指針の関係各項を確認する必要があります(A1-2参照)。

次に、病態理解のための更なる他の方法を用いた精査を行うことは、本指針の臨床研究に該当することが想定されるため、本指針への該当性について関係各項を確認する必要があります(A1-2参照)。

なお、当該研究が本指針の対象と判断された場合には、本指針第2の3(4)の規定に鑑み、本件のような人体から採取された試料を用いた研究については、本指針第2の3(4)①～③のいずれにも該当しないことから、倫理審査委員会での審査は必要となります。

第6 その他

Q6-1 改正された臨床研究指針が平成21年4月1日より施行され、施行日以前に作成された臨床研究計画に基づいて実施される臨床研究については、改正前の倫理指針に基づき実施可能とされているが、臨床研究計画の作成とは、臨床研究計画書を起草者が起草した段階か、あるいは倫理審査委員会が承認した段階か、さらにはその計画に基づいて初めての症例あるいは試料を用いた当該研究に着手した時点をいうのか。

A6-1 臨床研究計画書が作成された時点とは、当該臨床研究を実施しようと考えた主体(研究責任者)が、臨床研究計画書を完成させた時点だと考えています。ここでいう完成時とは、臨床研究が実施出来る状態の臨床研究計画書になったことを意味するのではなく、臨床研究計画書の作成者にとって「完成(作成行為を終了)した」と考えられる時期であると整理しています。

従って、研究責任者が倫理審査委員会に提出前に、臨床研究計画書の内容や記載を修正している間は未完成(作成中)であると考えられます。一方、臨床研究機関の長や倫理審査委員会に臨床研究計画書を提出した後、倫理審査委員会等からの指摘に基づいて、当該臨床研究計画書の内容や記載の修正を行っている間は、既に作成した臨床研究計画書の変更(修正)を行っている状態であると整理しています。

なお、臨床研究計画書の完成時期が作成者の主観に依存し、不明確になるおそれがあることから、臨床研究計画書の作成日を臨床研究機関の長への提出日と決めておく等、客観的に完成時期を推定できる(確認できる)ようにしておくことが勧められます。