

臨床研究推進ガイドライン(案)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

一般社団法人日本臨床試験研究会
研究推進ワーキンググループ

目次

34	1. 背景	4
35	1 目的	6
36	2 臨床研究計画	7
37	2.1 臨床研究計画書に記載すべき事項.....	7
38	2.2 作成上の留意点.....	9
39	2.3 被験者への説明文書.....	11
40	2.4 試験薬剤	11
41	2.5 試験計画の審査.....	12
42	2.6 試験計画および結果の公開	14
43	3 実施体制	15
44	3.1 研究者の要件	15
45	3.2 実施医療機関の要件.....	15
46	4 利益相反（Conflict of Interest: COI）.....	16
47	5 委受託契約	19
48	6 健康被害に対する補償	21
49	7 健康保険上の取り扱い	23
50	8 試験管理	23
51	8.1 モニタリング	23
52	8.2 安全性情報.....	24

53	8.3	データマネジメント (DM)	24
54	8.4	監査	26
55	9	解析・報告	27
56	9.1	臨床試験の計画段階.....	27
57	9.2	解析段階	27
58	10	記録の保管	28
59	11	学会発表・論文投稿	28
60	12	後書き	28
61		臨床研究推進ワーキングメンバー	30
62			
63			

1. 背景

65 本邦では、臨床研究を実施する環境の整備は、欧米に比べ遅れており、特に医療用
66 医薬品として承認後に実施されるエビデンスレベルの高い多施設共同臨床研究（メタ
67 アナリシスや無作為化比較試験）の実施は困難な状況にある。また、臨床研究の論文
68 数を比較しても国際的に認められる日本の臨床研究は欧米に比較し非常に少ないこと
69 が報告¹⁾されている。

70 また、近年ではグローバル開発の推進により、海外の治験データとのブリッジング
71 を用いた製造販売承認申請が可能となり、治験段階における国内での臨床成績が少な
72 い状態で新薬が承認されるようになったため、製造販売後調査や臨床試験が課せられ
73 ることが多くなってきている²⁾。しかしながら、この方法はあくまでも承認審査にお
74 ける不足した臨床データの補完が目的であり、新薬の適正使用を普及させるための情
75 報としては必ずしも十分ではないと考えられる。一方で大規模な調査・研究の実施は
76 製薬企業の負荷を増大することにつながり、日本市場における新薬上市の魅力を損な
77 うことにもなり兼ねない状況が指摘されている²⁾。このような背景から新薬の適正な
78 使用方法を確立するための製造販売後臨床研究の重要性が高まっているものの、質の
79 高い臨床研究を効率的に進め、治療に役立つ情報を得るための環境が整っていない点
80 が課題となってきた。

81 この原因のひとつとして、医療用医薬品や医療機器の臨床研究に必要な資金提供に
82 関して、市販後調査を除き臨床研究の費用についての明確なルールがなく、企業から
83 の資金供与が販売促進費用と区別をつけにくいことから対応が難しいこと。さらに市
84 販後調査を臨床研究として位置付けるための柔軟な運用が難しいことが挙げられてい
85 る。

86 日本臨床試験研究会では質の高い臨床研究の推進のための具体的な方法の策定を目的
87 に **Working Team** を設置し、2010年6月から活動を開始した。本ガイドラインは
88 その中で討議された内容を基に、実際に臨床研究を実施する上での注意点等をまとめ
89 たものである。

90 チーム発足当初、方向性を定義するための討議の中で、「臨床研究」の定義がメンバ
91 ーそれぞれのもつ背景によってさまざまな解釈が存在することが判明した。すなわち、
92 「臨床研究」には領域、研究内容、実施手段、研究費用の支払い方法などによって多種
93 多様な形態があり、様々な前提条件を想定する必要があるため、最初から全ての「臨床
94 研究」を包括したガイドラインの策定は課題が大きすぎることを認識するに至った。

95 そこで、チームメンバーの間で、ある程度共通の臨床研究像を共有するために、今回
96 取り上げる「臨床研究」は「臨床研究に関する倫理指針」あるいは「疫学研究に関する
97 倫理指針」の適用範囲で、主に承認された医薬品や医療機器を用いて実施する研究を前
98 提とすることにした。その理由は、現在進行している医薬品や医療機器を用いた研究の
99 多くは企業が何らかの形で資金的な面からバックアップしているものが多く、「臨床研
100 究」を科学性、倫理性及び透明性を確保しながら進めていくために解決すべき課題が多
101 いからである。昨今、医薬品業界では医療機関等に対する資金提供の透明化を目指して、

102 資金提供情報を公表する方向にある³⁾ことから、時代の流れにも沿ったものと考え
 103 る。

104 そして「臨床研究」の中でも、治療方針やガイドライン等にインパクトを与えるよう
 105 なエビデンスを創生するための臨床研究は、規模が大きくなり多施設共同研究で実施す
 106 る必要があるため、研究資金の金額も大きくなることから、表 1.1 臨床研究分類で示し
 107 た大規模臨床試験ならびにそれに類する個別自主臨床研究の実施を前提とした。

108 以上の前提のもと、倫理性、科学性、透明性を確保しながら、国民の信頼を得て高
 109 いレベルのエビデンスを構築するために障害となっている課題を拾い出し、あるべき
 110 姿を実現するための方向性を示すためのたたき台を作ること为目标とした。

111 そのためガイドラインの作成にあたっては、理想像を見据えながら現状で実現でき
 112 ることを決定し、今後の継続的なディスカッションを経て、機会ごとに修正を加えな
 113 がら完成を目指すこととした。

114

115

<参考>

116 1) 高鳥登志郎，論文発表にみるわが国の臨床医学研究の現状，2006. 10. 医薬産業政
 117 策研究所

118 2) 笹林幹生ら，承認条件としての市販後臨床研究－2000～2005 年承認取得品目に
 119 関する調査－，2006. 8. 医薬産業政策研究所

120 3) 日本製薬工業協会 企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン，
 121 2011.1.19 <http://www.jpma.or.jp/about/basis/tomeisei/tomeiseigl.html>

122

123

表 1-1. 臨床研究分類

	Sponsor		Regulation (GXP)	Global (US/EU)
	資金提供者	Driver・主導者		
治験	製薬企業	製薬企業	GCP	ICH-GCP
医師主導治験	国・財団	医師	GCP	ICH-GCP
製造販売後 臨床試験	製薬企業	製薬企業	GCP/GPSP	ICH-GCP
使用成績調査 特定使用成績調査	製薬企業	製薬企業	GVP/GPSP	ICH-GCP
大規模臨床試験 個別自主臨床研究	国・財団・ 製薬企業	製薬企業・医師	倫理指針	ICH-GCP
疫学研究	国・財団・ 製薬企業	製薬企業・研究者 (医師)	倫理指針	ヘルシンキ宣言

124 GCP: Good Clinical Practice, ICH-GCP : International Conference on Harmonization - Good Clinical
 125 Practice , GVP : Good Vigilance Practice, GPSP: Good Post-marketing Study Practice

126

127

1 目的

128

129

130

131

132

本ガイドラインは、臨床研究のうち、エビデンス創出のため多施設共同で実施する前向き臨床研究を実施する際に注意すべき事項を指標としてまとめ提案することにより、本邦における臨床研究を科学性、倫理性、透明性を担保しながら推進するための方向性を示すことを目的とする。

133

2 臨床研究計画

134

2.1 臨床研究計画書に記載すべき事項

135

臨床研究計画書は、以下の観点から妥当なものでなければならない。

136

1) 科学的合理性：観察項目、評価方法が妥当であり、バイアスが可能な限り排除/最小化され、適切な統計解析により正しい結果を導けるものであること等

137

138

2) 倫理的妥当性：被験者に対する必要最低限の侵襲、適切なインフォームド・コンセントとその審査、補償、個人情報保護等

139

140

3) 社会的許容性：試験計画、資金源の公開、試験結果の公表、利益相反管理

141

142

これらは相補的關係にあり、被験者の侵襲性、補償対応等が十分であっても科学的合理性のない計画である場合には、倫理的に妥当とはみなせない。

143

144

臨床研究計画書に記載すべき事項としては、臨床研究に関する倫理指針（以下、倫理指針）では、上記 2) 及び 3) に関連する事項に重点をおいて記載項目が示されており（表 2.1-1）、一方、ICH-GCP では 1) に関する詳細な事項が挙げられている（表 2.1-2）。このように記載事項に濃淡はあるものの、両者に差はない。ただし、利益相反管理のみは、ICH-GCP にその記載が見られず、米国では別途 21CFR PART 54 Financial Disclosure にて補完されている。本邦の GCP（J-GCP）には当該記載はなく、改訂又は補完すべき通知が待たれる。

145

146

147

148

149

150

151

臨床研究計画書には 1) ～3) の観点から必要な内容が記載され、広く開示されたデータベースサイトに事前登録され公開されることにより試験の透明性が担保される。臨床研究計画書の事前登録については、「2.6 試験計画および結果の公開」を参照

152

153

154

155
156

表 2.1-1 臨床研究計画書に一般的に記載すべき事項
(臨床研究に関する倫理指針；一部条文引用箇所を読み替え)

- 1) 被験者の選定方針
- 2) 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間
期待される利益及び起こり得る危険
必然的に伴う心身に対する不快な状態
終了後の対応
個人情報の保護の方法（被験者を特定できる場合の取扱いを含む。）
- 3) 共同臨床研究機関の名称
- 4) 研究者等の氏名
- 5) インフォームド・コンセントのための手続
- 6) インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書（観察研究においても、試料等の採取に侵襲性を伴うものについては、介入研究と同様に十分な記載を行うよう留意すること。）
- 7) 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- 8) 医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関する研究（体外診断を目的とした研究を除く）にあつては、当該臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険等必要な措置（体外診断を目的とした研究及びその他の介入研究にあつては、補償の有無）
- 9) 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間
- 10) 代諾者を選定する場合はその考え方
- 11) 被験者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合
当該臨床研究の重要性、被験者の当該臨床研究への参加が当該臨床研究を実施するに当たり必要不可欠な理由

157
158

表 2.1-2 試験計画書記載項目 (ICH-GCP)

- | |
|--|
| 1. 概要 General Information |
| 2. 背景情報 Background Information |
| 3. 試験の目的 Trial Objectives and Purpose |
| 4. 試験デザイン Trial Design |
| 5. 被験者の選択・除外・中止基準 Selection and Withdrawal of Subjects |
| 6. 被験者の治療 Treatment of Subjects |
| 7. 有効性の評価 Assessment of Efficacy |
| 8. 安全性の評価 Assessment of Safety |
| 9. 統計解析 Statistics |
| 10. 原データ/原資料の直接閲覧 Direct Access to Source Data/Documents |
| 11. 品質管理及び品質保証 Quality Control and Quality Assurance |
| 12. 倫理 Ethics |
| 13. データの取扱い及び記録の保存 Data Handling and Record Keeping |
| 14. 報酬及び保険 Financing and Insurance |
| 15. 公表に関する取決め Publication Policy |
| 16. 添付資料 Supplements |

160

161

162

2.2 作成上の留意点

163

164

165

166

ヘルシンキ宣言^{注1)}を遵守し、臨床研究に関する倫理指針に従って行われる研究である旨の記載（他に該当する指針がある場合にはその旨）を行うが、規制で要求される事項が、臨床研究計画書中に盛り込まれていることはチェックシート等を利用して、確認することが望ましい。

167

168

169

170

重篤な有害事象が発生した場合、治験とは異なり、因果関係の有無、予測性に関わらず実施医療機関の長及び共同研究機関並びに規制当局に報告（予期しない重篤な有害事象が該当）が必要である。このため、重篤な有害事象発生時の手順（報告先、書式、期限等）を臨床研究計画書に定めておくことが望ましい。

171

172

173

174

175

臨床研究については、一般的に限られたリソース（資金、要員、ツール）で運営する場合が多い。研究目的（原則一計画あたり一目的）に応じて収集すべきデータを厳選し、『不要』、『念のため』、『前例踏襲』的なデータをあらかじめ排除することに留意すべきである。日本製薬工業協会『安全性データの収集と報告に関する提言』^{注2)}は、上記目的において有益である。

176

177

178

179

180

181

182

具体的には、成績評価（解析）及び被験者の安全性確保の観点で必要のない、検査、観察項目は収集しないことにより、症例報告書（CRF：Case Report Form）を簡素化し、データマネジメント量を大幅に削減することができる。

Ex)

無制限な既往歴の収集

解析に用いない併用薬剤（投与量、剤型、投与経路）、合併症の収集

不要な臨床検査項目

183 臨床的に意味のない臨床検査値変動の有害事象報告
184 因果関係の多段階カテゴリ分類
185 多すぎる Secondary Endpoint

186
187 予定期間内に目標症例数を確保するためには、対象患者の選択/除外基準、併用療法
188 (薬剤)、併用禁止薬剤を過剰に厳格にすべきではなく、研究目的の達成及び被験者安
189 全性確保の観点から必要なものに限定する。計画作成時には、これらの精査を行うこ
190 とが望ましく、その設定理由を明示することで、その必要性、妥当性を示すことがで
191 きる。特に、多施設共同研究においてすべての研究者が計画に合意する一助にもなる。

192
193 企業が依頼者となる場合においては、以下の点が推奨される。

- 194
- 195 ・ 最低限、倫理指針に原則として記載することが定められている事項が記載されて
196 いること。記載のない場合はその理由について確認すること。
197 (チェックリストの使用を推奨)
 - 198 ・ 臨床研究計画書及び同意説明文書案の科学的合理性及び倫理的妥当性について、
199 営業部門以外のレビューを行う手順を定めること。
 - 200 ・ 研究目的が **evidence** の取得等であって、『再審査、再評価、製造販売承認取得を
201 目的としたものでないこと』^{注3)}を確認する手続き及び担当部門を定める。
 - 202 ・ 上記担当部門は、研究費の額が妥当なものであり、透明性（研究計画書、同意説
203 明文書、研究計画の登録）が確保されていることを確認する。
 - 204 ・ 有害事象が適切な時期、方法でスポンサーに報告される手順を定めること。
 - 205 ・ モニターが直接閲覧及び原資料との照合・検証（SDV : Source Data / Document
206 Verification）を行う研究においては、その手順を定めること。^{注4)}

207 上記を網羅する実施手順書（実施体制を含む）を作成することが望ましい。

208
209 <注釈>

- 210 1) ヘルシンキ宣言 2008 年ソウル改訂の下記内容に留意する。
- 211 ● 同宣言が医師のみではなく、他の関係者の遵守も規定していること
 - 212 ● 同宣言の部分的採用を否定していること
 - 213 ● 研究の種類に係わらず公開データベースへの事前登録、結果公表を規定して
214 いること。
- 215 2) http://www.jpma.or.jp/jpmashop/order/search_list.php 参照
- 216 3) 再審査、再評価、製造販売承認取得を目的とする場合は、製造販売後臨床試験又
217 は治験として実施しなければならない（GPSP/GCP が適用される）。
- 218 4) モニターが被験者の個人情報にアクセスする場合には、同意説明文書、医療機関
219 との契約書にその旨の説明を記載し、各当事者と合意しなければならない。

220

221

2.3 被験者への説明文書

222

223

224

225

226

被験者への説明文書は基本的に治験と同様である。但し、記述及び表 2.3-1 に示す通り、利益相反や SDV に関する記載について若干の差異が見られるため、研究内容に応じて、倫理指針及び医療機関内ルールへの遵守に留意して作成すること。

表 2.3-1 インフォームド・コンセント説明事項（治験との主な差異）

臨床研究	治験
<ul style="list-style-type: none"> ・ 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること ・ 当該臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合のその権利等の帰属先 ・ 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり ・ 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 直接閲覧、SDV ・ IRB 情報の公開 ・ 被験者の費用負担又は被験者の費用の支払い

227

228

IRB：治験審査委員会（Institutional Review Board）

229

2.4 試験薬剤

230

231

232

233

234

倫理指針ではプラセボの利用可否について言及していないが、試験成績の客観性を向上するために、二重盲検法を用いる場合、プラセボの利用が必要となる。治験で行われるようなダブルダミー法を採用する場合、識別不能性を担保するためにプラセボのみならず被験薬（印字/刻印無し製剤）もあわせて製造企業から入手しなければならず、時間を要する。

235

236

237

238

カプセル充填被験薬を薬剤部にて調製する選択肢もあるが、その場合、以下の点に留意しなければならない。

- 製造記録を作成すること
- 被験薬の品質を保證すること(溶出試験等)

- 239 ● 多施設共同試験において、他の実施医療機関に被験薬を提供する場合において
240 は、薬事法上問題（未承認、無許可医薬品の譲渡）に抵触しない旨を事前に規制
241 当局と相談し確認すること

242 2.5 試験計画の審査

243 臨床研究を実施するにあたっては、以下に示す要件を満たす審査委員会が参加施設
244 に設置されていることを事前に確認した上で実施すべきである。

245 臨床研究において試験計画を事前に審査することは、その倫理性、科学性、公平性
246 を担保する上で非常に重要な事項であり、ヘルシンキ宣言にも研究者、スポンサー及
247 び関係者から独立した研究倫理委員会での審査が明記されている。また、事前の審査
248 のみではなく進行中の試験の監視も義務付けられていることも留意すべきである。

249 ICH-GCP においても施設審査委員会（IRB）／独立倫理委員会（IEC）での審査は
250 必須事項であり、その審査の責務としては、「全ての被験者の権利、安全及び福祉を保護
251 しなければならぬ。社会的に弱い立場にある者を被験者とする可能性のある試験
252 には特に注意を払う必要がある。」と記載されている。

253 また、臨床研究における審査においてその他重要な事項は、その臨床研究を行うこ
254 とによって得られる結果が社会的に意味あるものであり、個人的な興味やある製薬企
255 業の薬剤の偏った利益になっていないことである。

256 特に薬剤を使用しての比較試験の場合は、ある特定の薬剤に有利な結果がでるよう
257 設計されていないかを確認することは重要であり、その為には臨床統計専門家等の意
258 見を聞くことを考慮すべきである。また、主たる研究者、データマネジメント、モニ
259 タリング、解析担当者等と資金提供者との利益相反に関しても注意する必要がある（4
260 章 利益相反）。

261 262 263 審査委員会（要件、審査）

264 審査委員会は、原則 ICH-GCP の要件に従った委員会で審査されることが望まし
265 い。また、実施医療機関の審査委員会で審査する際には、試験全体を審査するため、
266 通常の委員に加え臨床研究の専門家あるいは臨床統計専門家を加える方が望まれ
267 る。

268 審査委員会は、参加する実施医療機関の一つの施設審査委員会で審査することも
269 可能であるが、厚生労働省の臨床研究倫理審査委員会報告システム
270 (<http://rinri.mhlw.go.jp/>) に登録されていることが倫理指針上必要である。

271 審査委員会の委員名簿及び審査結果等は、その審査内容の概略も含め一般にも公
272 表されることが望ましい。審査結果の通知に関しては、ICH-GCP に記載があるよ
273 うに決定に対する意義申し立て手続き方法も明記されるのが望ましい。

274 275 <参考>ICH-GCP における審査委員会の要件

276 治験審査委員会は、提案された試験について科学的、医学的、倫理的な観点から
277 審議及び評価するのに必要な資格及び経験を、委員会全体として保持できる適切な

278 数の委員で構成するものとする。治験審査委員会は次の要件を満たすことが望まし
279 い。
280 (a) 少なくとも5人の委員から成ること
281 (b) 少なくとも委員の1人は科学以外の分野を専門とすること
282 (c) 少なくとも委員の1人は実施医療機関／実施施設と無関係であること
283

2.6 試験計画および結果の公開

- 285 1) 臨床試験実施の透明性を確保するため、内容が公開されているデータベースに開示
 286 した上で試験は開始されるべきである。さらに、試験成績を学会発表・論文投稿等、
 287 公表する臨床試験にあつては、試験計画の事前登録が必要となる。なお、試験成績
 288 の公表については、本編「11章 学会発表・論文投稿」の項を参照されたい。
- 289 2) 事前登録を必要とすべき臨床試験は、本ガイドラインの主旨から、少なくとも介入
 290 研究であり侵襲性を有する試験の場合には言うまでもないが、その他の臨床研究に
 291 においても事前登録をすることが望ましい。
- 292 3) 臨床試験の事前登録は、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正）」、
 293 あるいは、試験のグローバル化を考慮し、幅広く利用可能で開示されたデータベー
 294 スへ実施する。以下に代表的なデータベースサイトを掲げる。
- 295 ① UMIN-CTR : <http://www.umin.ac.jp/ctr/>
 - 296 ② JAPIC-CTI : <http://www.clinicaltrials.jp/>
 - 297 ③ JMACCT-CTR : <https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/>
 - 298 ④ IFPMA : <http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/>
 - 299 ⑤ ICTRP : <http://www.who.int/ictrp/>
 - 300 ⑥ ClinicalTrials.gov : <http://www.clinicaltrials.gov/>
 - 301 ⑦ EudraCT : <https://eudract.ema.europa.eu/>
- 302 4) 臨床試験の事前登録は、図2.6-1に示すように、各実施医療機関の倫理審査委員会への
 303 申請要件かつ登録番号の報告をルール化することが望ましい。
- 304 5) 臨床試験の成果も、事前登録されたデータベース等へ、その要約が情報提供されなけ
 305 ればならない。

<参考>

308 「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正）」より「研究責任者は、介
 309 入研究であつて、侵襲性を有するものを実施する場合には、あらかじめ、登録され
 310 た臨床研究計画の内容が公開されているデータベース（国立大学附属病院長会議、
 311 財団法人日本医薬情報センター及び社団法人日本医師会が設置したものに限り）に
 312 当該研究に係る臨床研究計画を登録しなければならない。」

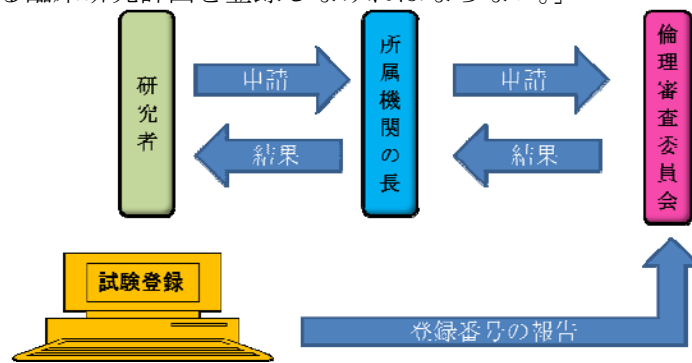


図 2.6-1

3 実施体制

臨床研究の実施にあたり、研究者ならびに実施医療機関は以下に示す要件を満たしていることを事前に確認し、要件を満たしている実施医療機関で実施することが望ましい。

3.1 研究者の要件

- 臨床研究を適正に行うことができる十分な教育及び訓練を受け、かつ、十分な臨床経験を有すること。
- 研究者は、臨床研究の実施に先立ち、臨床研究に関する倫理その他臨床研究の実施に必要な知識（GCP、倫理指針、規制要件等）についての講習その他必要な教育を受けなければならない。
（倫理指針においては研究者等の責務として、また、ICH-GCPにおいても治験責任医師の要件として、試験を適正に実施するために必要な知識・教育・訓練等を受けなければならないことが示されている。したがって、臨床研究を実施する各実施医療機関においては、試験を支援するスタッフ、研究者等の臨床研究実施に関する教育体制を整備し、その実施記録を保管することが望ましい。）
- 研究者は、臨床研究を適正かつ安全に実施するため、臨床研究の予定期間中に十分な数の適格なスタッフを確保でき、また適切な設備を利用できるものであること。
- これまでの研究経験を基に臨床研究を適切に実施出来ることを証明できること
- 利益相反委員会がある場合は、資金提供者との資金関係を明らかにして審査を受けること
- 研究者は、モニター、監査担当者、臨床研究倫理審査委員会又は規定当局の求めに応じて原資料等の全ての臨床試験関連記録を直接閲覧に供すること。
なお、直接閲覧に関する事項は、臨床研究計画書に記載されるべき事項である。
- 研究者は、予定された期間内に臨床研究を適正に実施し、終了するに足る時間を有していること。

3.2 実施医療機関の要件

実施医療機関は、次に掲げる要件を満たしていなければならない。

- 本研究を実施する上で、スタッフを含め機器等が整備されていること。
- 臨床研究実施に関する必要な手順書が作成され、運用されていること。
- 十分な臨床観察及び試験検査を行う設備及び人員を有していること。
- 緊急時に被験者に対して必要な措置を講ずることができること。

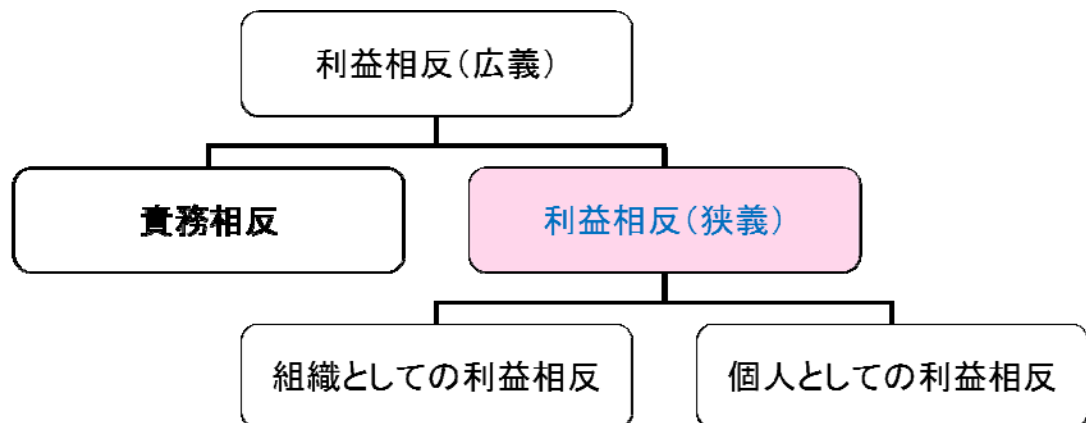
- 研究責任医師，薬剤師，看護婦その他臨床研究を適正かつ円滑に行うために必要な職員が十分に確保されていること。
- 臨床研究倫理指針に則って適正に運営されている臨床研究倫理委員会を有している、または当該臨床研究実施医療機関以外の適正に運営されている倫理審査委員会へ審査を依頼することができること。
- 記録等の保存を適切に行い得ること。

4 利益相反（Conflict of Interest: COI）

臨床研究の透明性を確保する上で、利益相反の概念を踏まえた計画立案が重要である。

利益相反とは、「責任ある地位に就いている者の個人的な利益と当該責任との間に生じる衝突」であり、特に、臨床研究における利益相反は、外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態、すなわち、実際に弊害が生じていなくても、障害が生じているかのごとく見られる状態をさす。

こうした利益相反は、産学連携活動に伴い必然的・不可避的に発生するが、経済的な利益相反状態が生じること自体が問題ではなく、実施医療機関が組織として適切に利益相反状態を管理し、臨床研究が適切に実施される仕組みを作ることが重要である。



「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」より

なお、ここで言う利益の対象は、企業・団体からのあらゆる収入を指し、金銭のみならず、研究活動に直接関連していない旅行費用、贈答品、現物支給等の贈答、便宜ならびに株式・出資金等のエクイティを含むとされる。

本ガイドラインで取り扱う利益相反への対応は、上図の狭義の利益相反であり、下記参考資料を基本に作成したが、詳細については、それぞれの資料を参考にされたい。

<参考>

- 377 ● 「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」臨床研究の倫理と利益相反に
- 378 関する検討班（平成 18 年 3 月）
- 379 ● 「利益相反ワーキング・グループ報告書」文部科学省（平成 14 年 11 月 1 日）
- 380 ● 厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest:COI）の管理に関する指針
- 381 （平成 20 年 3 月 31 日）
- 382 ● 「臨床研究の利益相反（COI）に関する共通指針」（日本内科学会，日本肝臓学会，日本循
- 383 環器学会，日本内分泌学会，日本糖尿病学会，日本呼吸器学会，日本血液学会，日本ア
- 384 レルギー学会，日本感染症学会）
- 385 ● 「医学研究の COI マネージメントに関するガイドライン」日本医学会臨床部会利益相反委
- 386 員会（平成 23 年 2 月）

387

388 利益相反への対応は、表 4-1 に示すように、法令違反が無い限り、実施医療機関の

389 社会に対する説明責任を示すものであり、その判断基準および最終判断は実施医療機

390 関自体に委ねられる。したがって、臨床研究を実施するにあたっての利益相反マネジ

391 メントとして、実施医療機関は、自らの判断基準を設定し、審査体制を構築すること

392 が求められる。そこで、本節では、臨床研究を実施するための利益相反マネジメントと

393 倫理審査との連携の一例を図 4-1 に提案する。

394

395

表 4-1 利益相反への対応

	法令違反への対応	利益相反への対応
責任の性質	法令上の責任（刑事罰、行政罰、民事上の損害賠償責任等）	社会に対する説明責任、社会的責任
責任の主体	規制に違反した個人・法人の責任者等	大学（組織）
違反・相反状態への対応方法	一律に回避されるべき状態	必ずしも回避する必要はなく、情報開示やモニタリング等、透明性を高めることによりマネジメント可能
判断基準	法令による一律のルール	各大学ごとのポリシーによるルール 利益相反委員会で個別に判断、多様な対応方法が可能
最終的な判断権者	裁判所	大学

396 利益相反マネジメントは、臨床研究の公正性・信頼性を確保するための経済的な利

397 益関係の透明性確保を目的として、各実施医療機関において実施されるものである。

398 前述したように、各実施医療機関において、利益相反に対する判断基準、それに基づ

399 いた自己申告書への記載内容、審査結果に対する異議申し立ての機会、等々を規定し

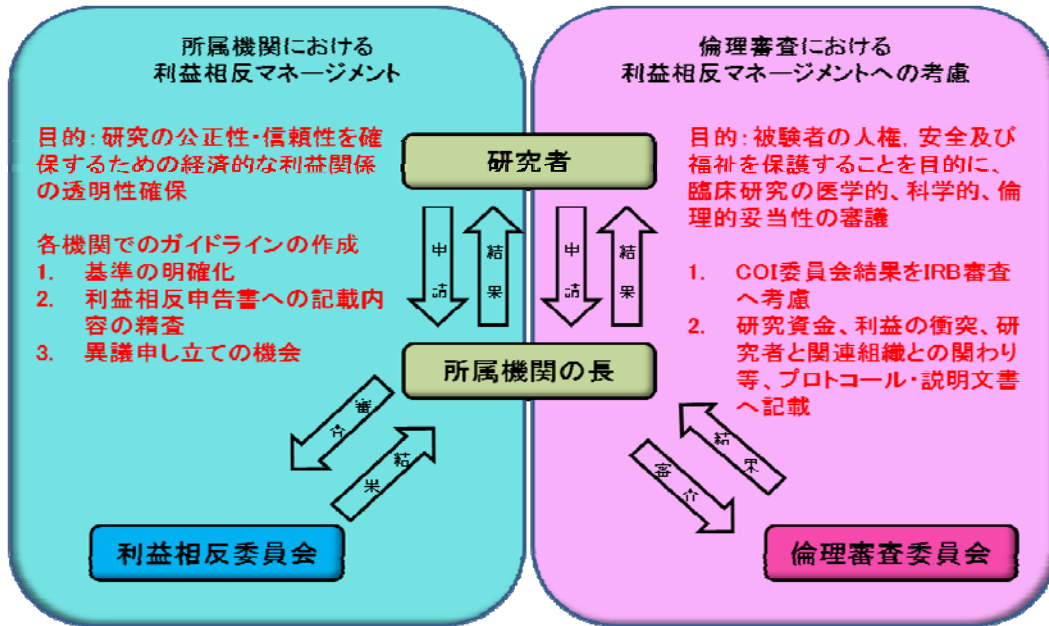
400 た利益相反マネジメントガイドラインを策定し、それに基づき、研究者から実施医療

401 機関の長を経由して申請のあった当該臨床研究における経済的な利益関係を利益相反

402 委員会において審査される。

403 一方、臨床研究の医学的、科学的、倫理的妥当性を審議する倫理審査委員会におい
 404 ては、前述の利益相反委員会での審査結果を考慮して臨床研究の実施を審議する。そ
 405 の際、研究者は、研究資金、利益相反に関する事項、研究者と関連組織との関わり等
 406 を試験実施計画書及び患者説明文書へ記載する必要がある。

407 なお、2つの独立した委員会による審査を同時に実施し、迅速な臨床研究の実施判
 408 断ができるような仕組みを作ることが望ましい。



409
410

図 4-1 臨床研究における利益相反申告と倫理審査との関わり案

5 委受託契約

臨床研究に関する資金については、使用用途を特定しない寄付金ではなく、対象とする研究を特定し、資金の使用条件や関連する責務を明確に定義した契約を締結することにより、透明性を確保することが望ましい。

寄付金による支援の場合、寄付行為が委託（研究成果の要求）ではないことや、情報開示の確実性、処方誘引性の否定等を確保するのが難しいため、社会に対する説明責任を果たすうえでも支援企業との契約締結は重要である。

書面で確認しておくポイント（表 5-1）

特に、研究の主導者が医師である場合は、医師が下記 3 点を含めた試験依頼者としての責任を負う（支援企業側にはない）ことを書面に定めておく：

1. 当該研究が「臨床研究に関する倫理指針」及び関係法令を順守して実施されること（医師主導治験のように治験届を提出する場合の届出者としての法的責任の明確化）
2. 有害事象の報告を遵守すること
3. 研究実施者が研究とその結果や成果物を、公開されているデータベースに公表すること（研究で取得するデータの管理責任）

表 5-1. 研究助成契約または研究支援に関する覚書で確認する内容（例）

<input type="checkbox"/> 施設・医師の名称・住所 <input type="checkbox"/> 企業の名称・住所 <input type="checkbox"/> 序文 <input type="checkbox"/> 合意事項 <input checked="" type="checkbox"/> 試験依頼者としての法的責務を果たすこと <input checked="" type="checkbox"/> 企業責任については特定責務以外免除すること（例：IRB・IC・モニタリング・法／指針の遵守・試験登録等） <input type="checkbox"/> 試験依頼者の責務 <input type="checkbox"/> 試験の進捗報告とデータの連絡（定期報告・結果報告書） <input type="checkbox"/> 助成金の拠出（マイルストーン・ペイメント、未使用金の返還） <input type="checkbox"/> 試験薬の拠出 <input type="checkbox"/> 安全性監視活動（ファーマコビジランス）、期限内の有害事象報告義務	<input type="checkbox"/> 企業による調査の権限 <input type="checkbox"/> 当局による調査への対応 <input type="checkbox"/> データ所有権と公表の権利、投稿前のレビュー <input type="checkbox"/> 試験結果の登録 <input type="checkbox"/> 契約の有効期間 <input type="checkbox"/> 契約の終了 <input type="checkbox"/> 保険・補償・賠償・訴訟 <input type="checkbox"/> 機密事項 <input type="checkbox"/> 利益相反 <input type="checkbox"/> 譲渡 <input type="checkbox"/> 第三者との契約 <input type="checkbox"/> 契約の変更 <input type="checkbox"/> 紛争解決・準拠法 <input type="checkbox"/> 契約の可分性 <input type="checkbox"/> 免責事項 <input type="checkbox"/> 署名
--	--

契約に関する担当部門の位置付けと責務

支援企業側で契約締結に関わる部門自体の利益相反管理や、全社的なリスク管理を確実に行うために、以下のような社内体制・プロセス構築にも配慮する：

- 435 1. 研究契約・資金提供を担当する部門は、営業・マーケティング部門等のように製
436 品売上を直接担当する営利部門から独立していること
437 2. 研究関連文書の社内審査と同様に、研究契約書についても社内で独立した法務・
438 コンプライアンス部門のレビューを受けること
439 3. 定期的な点検により、契約内容が確実に実行されていることを確認すること

440

441 多施設共同研究の場合の契約

442 臨床研究の場合、多くは複数の施設が協力しての共同研究となるので、研究契約に
443 際しては研究施設間での相互の合意に従って、支援企業が契約を締結する相手の特
444 定する。多くは下記のいずれかの形態をとる。:

- 445 1. 参加各施設と個別に研究契約を締結する
446 2. 中心的役割を担う基幹施設と支援企業との間で単独契約を締結し、その他の施設
447 は、この基幹施設との間で役割分担や責務に関する合意文書を別途作成する
448 3. NPO 法人等の独立した研究法人組織がある場合、この法人と支援企業との間で単
449 独契約を締結し、参加各施設はこの法人との間に役割分担や責務に関する合意文
450 書を別途作成する

451

452

6 健康被害に対する補償

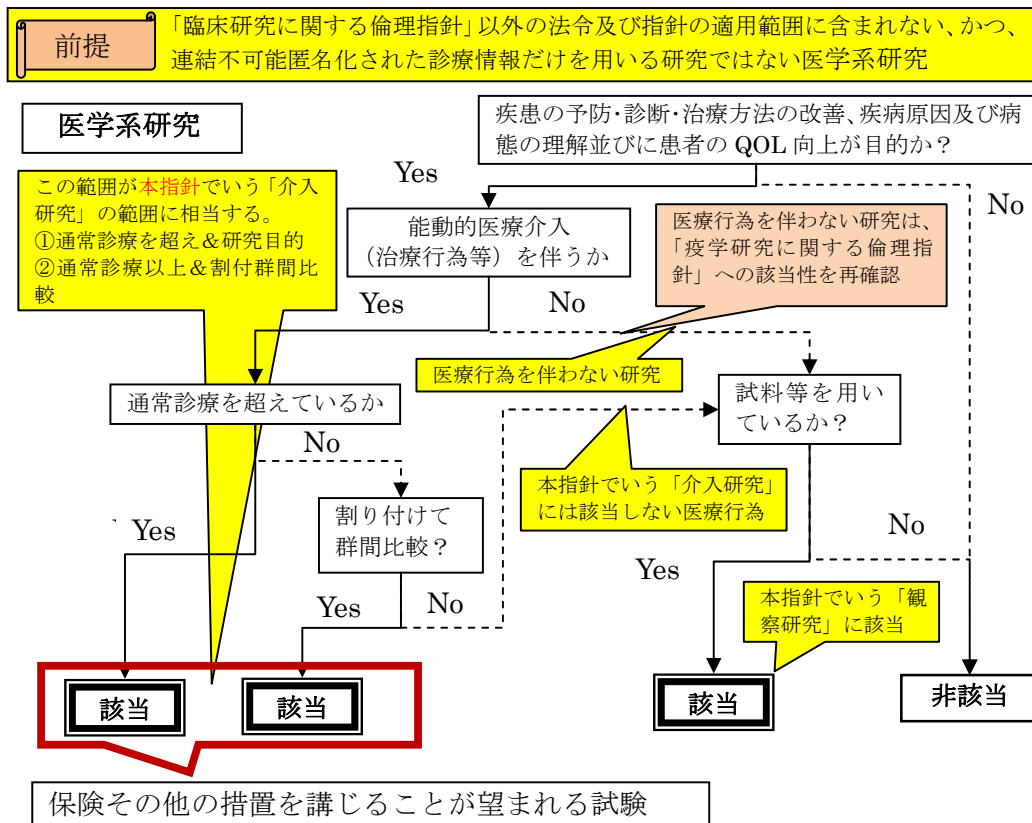
454 介入を伴い、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関する研究では
 455 被験者の健康被害の補償のために、保険その他の措置を講じておくこと。

456

457 介入とは：予防、診断、治療、看護ケアおよびリハビリテーション等について、次
 458 の行為を行うことをいう

- 459 ① 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
- 460 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
 461 上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、診断方法、予防方法その
 462 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無作為の割付
 463 を行ってその効果等をグループ間で比較するもの

464



465

466

467

468

<臨床研究に関する倫理指針質疑応答集（Q&A）の改正について 医政研発第 0612001 号より>

健康被害補償の注意点

- 医療行為に起因する賠償責任は臨床研究保険では担保されないため、責任医師・分担医師は医師賠償責任保険へ加入すること
- 既に市販されている医薬品の臨床研究については、医薬品副作用被害救済制度の適用が考えられるが、承認された範囲を超えた使用がある場合、支給の対象とはならない可能性があるため注意すること。また、支給される場合でも、健康被害の発生から時間をようする場合が多いことに注意すること
- 必ずしも、臨床研究保険への加入が必須としないが、その場合も必要とされる医療的措置を講じること
- 臨床研究計画に健康被害の補償のための措置を記載すること（体外診断を目的とした研究及びその他の介入研究にあつては、補償の有無）
- 説明文書に健康被害の補償のための措置を記載すること（体外診断を目的とした研究及びその他の介入研究にあつては、補償の有無）。その際、被験者の誤解を防ぐ目的で補償の範囲も記載することが望ましい。
- 健康被害の補償について十分に説明の上、同意を受けること。その際、臨床研究保険に加入している場合でも全ての健康被害について補償されるわけではないことも説明すること。

<参考>

- 被験者が患者の場合の補償内容：
医薬品副作用被害救済制度に定める後遺障害等級1級および2級に該当する健康被害や亡くなられた場合には、医薬品副作用被害救済制度を参考に障害補償金や遺族補償金が支払われる。
- 被験者が健常人の場合の補償内容：
政府労災給付を参考にして後遺障害等級1級から14級に該当する健康被害や亡くなられた場合には、障害補償金や遺族補償金が支払われる。
- 臨床研究のための保険を取り扱っている会社（平成23年2月現在）：
三井住友海上火災保険、損害保険ジャパン、東京海上日動火災保険、日本興亜損害保険

505

7 健康保険上の取り扱い

506

- 医薬品・医療機器について承認事項の範囲内で臨床研究を実施する場合は、保険診療の範囲であるが、その他の臨床研究における保険上の取り扱いについては、高度医療を除き、明確な通知や解釈は出されていない。
- 試験薬費用及び臨床研究で特別に実施する検査費用は保険は使用しない。

508

509

510

511

8 試験管理

512

8.1 モニタリング

513

本ガイドラインにおいては、試験開始前に規定した方法に基づき、モニタリングを実施しその記録を残すことを推奨する。しかしながら、モニタリングの方法は必ずしも治験におけるレベルで実施する必要はなく、その試験の特性に応じて検討することが重要である。検討した結果は、モニタリング計画書に記載し、実行した結果はモニタリング報告書に記載することを推奨する。

514

515

516

517

518

モニタリング方法は、次の事例を参考にされたい。

519

520

521

モニタリング方法の例

522

- CROに委託する方法（費用は掛かるが、質の確保は容易）

523

- 中央モニタリング（ICH-GCPに規定された方法）

524

モニタリングに必要な項目や内容を予め手順で定め、モニターが医療機関へ訪問することなく実施する方法

525

526

- 相互モニタリング

527

実施医療機関の研究者が他の実施医療機関のデータを確認する方法

528

529

モニタリング計画書の例

530

モニタリング計画書は、臨床試験の運営における品質を確保するために実施する品質管理計画に記載すべきである。

531

532

すなわち、次の項目を満たしている必要がある。

533

534

- モニタリングを実施する臨床試験名

535

- モニタリング委託者名

536

- モニタリング受託者名

537

- 指名されたモニターの所属と氏名

538

- モニターとして当該臨床試験の品質を確保するために実施する事項

- 539 ● 臨床試験に係る契約の有無とその内容
- 540 ➤ 契約内容の遵守状況
- 541 ➤ 臨床研究計画書の遵守状況
- 542 ➤ 進捗状況
- 543 ● CRF の品質確保の方法
- 544 ➤ SDV の頻度、実施方法、記録方法
- 545 ● モニタリング委託者への報告方法（モニタリング報告書）など
- 546

547 8.2 安全性情報

548 安全性情報は、基本的に薬事法に従い、発生した副作用に被疑薬がある場合には、
549 当該被疑薬を直接厚生労働省へ報告するか販売する製薬企業にその内容を報告する必
550 要がある。このため、当該試験を実施している医療機関で発現した有害事象は早急か
551 つ適切に報告する必要がある。臨床研究計画書にも重篤な有害事象とそれ以外の有害
552 事象とに分けて報告期限及び報告方法を明記する必要がある。

553 また、臨床研究において発生した重篤な有害事象は、因果関係の有無に関係なく、
554 研究責任者は他の共同臨床研究機関に報告することが倫理指針に定められている。
555

556 8.3 データマネジメント (DM)

557 データマネジメントの目的は、臨床試験によって収集されるデータの品質保証であ
558 り、①臨床試験の実施に際し、正確なデータを収集し、そのデータの品質を保証するこ
559 と、②正確なデータを迅速に統計解析者に引き渡し、品質の高い臨床試験成績の評価に
560 寄与することがポイントである。

561 そこで、本ガイドラインにおいては、試験開始前に規定した方法に基づき、データ
562 マネジメントを実施しその記録を残すことを推奨する。しかしながら、そのデータマ
563 ネジメントの方法は必ずしも治験におけるレベルで実施する必要はなく、その試験の
564 特性に応じて検討することが重要である。検討した結果は、データマネジメント計画
565 書に記載し、実行した結果はデータマネジメント報告書に記録することを推奨する。
566

567 データマネジメントの方法は、次の事例を参考にされたい。

568 データマネジメントの方法の例

569 臨床試験の規模、形態によって異なるが、概ね次の 2 つの機能を適切なバランスで
570 組み合わせることにより実施する。
571

572 ● セントラルデータマネジメント機能

573 主として、当該臨床試験を企画した実施医療機関が、参画する全医療機関で収
574 集されたすべてのデータを一元的に管理する方法。症例間のデータの質を均一
575

576 にするため、データの採否取り扱い等を決定する場合が多い。

577

578 ● ローカルデータマネジメント機能

579 各医療機関において、各症例の品質を確保するため、医療記録からの転記内容
580 の妥当性を中心に当該症例データが臨床研究計画書の要求に従って正しく CRF
581 に記載されていることを保証する。

582

583 データマネジメント計画書の例

584

585 データマネジメント計画書は、臨床試験により得られたデータの品質を確保する
586 ために実施するデータ管理の方法を記載すべきである。

587 すなわち、次の項目を満たしている必要がある。

588

589 ● データマネジメントを実施する臨床試験名

590 ● データマネジメント委託者名

591 ● データマネジメント受託者名

592 ● 指名されたデータマネージャの所属と氏名

593 ● データマネージャとして当該臨床試験の品質を確保するために実施する事

594 項

595 ● データの品質確保の方法

596 ➤ 登録手順（登録がある場合）

597 ➤ データ収集（CRF回収）手順

598 ➤ データチェック仕様

599 ◇ 目視チェック仕様

600 ◇ ロジカルチェック仕様

601 ➤ データベースシステム

602 ◇ データベース定義

603 ◇ データ入力手順

604 ◇ 電子データの入力手順

605 ➤ データの修正

606 ◇ DCF（Data Clarification Form）発行手順

607 ➤ CRFレビュー手順

608 ➤ プロトコル違反の分類

609 ➤ データベース固定手順

610 ◇ 固定の条件

611 ◇ 固定の解除手順

612 ➤ エラー率

613 ◇ プライマリエンドポイントとそれ以外に分けて設定する

614 ● データマネジメント委託者への報告方法（データマネジメント報告書）

615 など

616

617

8.4 監査

618

ICH-GCPにおいても監査（Audit）の実施が明記されているので、臨床研究を海外雑誌に投稿する場合には、実施しておく必要がある。

619

620

監査の目的は、モニタリング又は試験の品質管理業務とは独立して、試験の実施並びに臨床研究計画書、標準業務手順書、GCP及び適用される規制要件の遵守状況を評価することである。

621

622

試験を開始する前に監査担当者及び監査手順は決めておく必要があり、その方法は、試験の規模（例数、期間）に応じて実施する必要がある。

623

624

監査は、相互モニタリングのように、試験実施者が他の医療機関の監査をすることは出来ないので、第三者であるCRO（Contract Research Organization：医薬品開発業務受託機関）あるいはNPO法人等に依頼する必要がある。

625

626

また、倫理指針には、自己点検が定義されているが、第三者による品質保証であることを明確にしておく必要がある。

627

628

629

630

631

632

633

9 解析・報告

634 データ収集の段階からありとあらゆる段階において、GIGO (Gabarge in , gabarge
635 out.) という言葉が示すように、不正な入力があるとその結果も信頼性を持たせること
636 は難しいことから、生物統計専門家の積極的な関与が必要である。また、統計解析責
637 任者および担当者は、臨床試験の結果の如何において、スポンサー・研究代表者をは
638 じめとした意思決定者の行動を決定づけてしまうものであるため、臨床試験の各段階
639 において十分な倫理的配慮が強く求められることを意識しなければならず、常に説明
640 を求められることを想定しておくことが望ましい。

641

9.1 臨床試験の計画段階

642 試験の性質が検証的(Confirmatory)なものであれば、確固たる主張の裏付けとな
643 る証拠を提示することである。意図している患者集団への一般化の根拠が示され、
644 説明できることが重要である。一方、探索的(Exploratory)なものであれば、検証的
645 試験よりも柔軟な対応が求められる。ただし、検証的、探索的というのは明確に決
646 められないことも ICH-GCP E9「臨床試験のための統計的原則」にも記載されてい
647 るため、少なくとも計画時に十分に研究者と議論することが望ましい。

648 臨床試験の計画段階では、最低でもプライオリティエンドポイントについての解
649 析方針の記載は具体的に記述しなければならない。特に検証的試験においては、プ
650 ライオリティエンドポイントの解析は、臨床の問題設定を統計モデルに置き換えた
651 ものであるから、臨床研究計画書の査読でのチェックがなされていることが必須で
652 ある。

653 セカンダリエンドポイントを含むすべての解析を網羅した解析計画書について、
654 評価・分析開始前までに最終版を作成しておき、研究組織している責任者と共有し
655 ておくことが望ましい。

656 症例割り付けの仕様は、統計解析責任者が計画書を作成し検証を行うことが望ま
657 しい。特に割付をプログラムによって行う場合には、どういう挙動を示すのかは責
658 任をもってチェックしておくことが望ましい。

659

9.2 解析段階

660 (特に試験中に開鍵を伴う) 中間解析を行う場合には、統計解析責任者と別に中間解
661 析の担当者を置くことが望ましい。中間解析を行うことによって、その後の実施に偏
662 りが入る可能性があり、解析計画書などの変更に影響が入ることを避けるためである。

663 「統計的な有意差」が「臨床的な有意」と同じとは限らないため、検定論だけで安易
664 に判断を行うことは望ましくない。検定だけではなく、要約統計量やグラフ・図を伴
665 った判断も必要になることを認識したうえで解析を行うように努めること。

666 試験終了後に予め予定されていない(解析計画書に記載されていない) 解析などを
667 行う可能性は否定できない。しかしながら、試験結果を歪めて判断しているととらえ
668 られるので、記載には十分な配慮が求められる。

- 669 ● 解析プログラムは検証を行い、再現できるように保管しておくこと。また、解析
670 に用いたデータ、結果についても同様に可視化に努めることが望ましい。

671 10 記録の保管

672 ICH-GCP に定める記録の保管期間は、「当該治験薬の ICH 地域における最終の製
673 造（輸入）承認後最低2年間、かつ ICH 地域において当該治験薬に係る製造（輸入）
674 申請が審査中でなくなるまで、又は臨床開発の公式中止後最低2年間、保存するもの
675 とする。」となっているが、承認申請しないまたは承認後実施したものについては規定
676 がない。倫理指針にも記録の保管期限は規定がないが J-GCP において試験終了後3年
677 との規定がある。

678 海外の雑誌に投稿した際には、記録の提示やデータの確認も要求されることもある
679 ので、投稿を予定している場合には、レフリーチェック等が終了するまでは記録を保
680 管しておく必要があると考えられる。

681 11 学会発表・論文投稿

682 成績が期待するものでなかったとしても、公表することは重要である。良好な成績
683 ばかりが公表されるとパブリケーションバイアスの原因となり、メタアナリシス研究
684 においても誤った結果を導くことになるため、ネガティブデータであったとしても公
685 表には相応の意義が認められる。

686 尚、ICMJE（International Committee of Medical Journal Editors）ルール採用雑誌
687 への投稿は事前登録が必須となっている。

688 <http://www.toukougitei.net/i4aURMud.html>

689 公表にあたっては、特に利益相反（COI）マネジメントに留意しなければならない。
690 既に医療機関内の COI 管理のみならず、日本医学会、日本内科学会において学会発表、
691 学会雑誌への投稿時の COI マネジメントガイドラインが公表されている。特に、資金
692 源については研究助成、奨学寄付、財団、科研費などあらゆる場合においても研究に
693 供した資金がどこからのものによるものなのかを透明化することが必要である。
694

695 12 後書き

696 ある程度の規模の臨床研究を実施するには、研究資金の確保、組織的基盤整備、研
697 究者の技能向上、環境整備が必要で、個々の研究施設や行政当局、企業等の前向きな
698 協力と努力が不可欠であることから、臨床研究に関係する人々が互いの意識を高めあ
699 い、協力して制度を改革することによって初めて実現できるものであることをあらた
700 ためて強調したい。

701 この中でも研究資金は、公的資金以外に関連企業や財団等から支出されることが多
702 いため利益相反にかかわり、インフォームド・コンセント及び結果の公表の際にも情
703 報を開示する必要がある。そのため、その資金の支出に関与する企業や組織等は意思
704 決定の透明性と研究の科学性・倫理性を確保するため、あらかじめ支援する研究の内
705 容を中立的に審議決裁する手順や、営業部門のような利害当事者からは独立した組織
706 が整備されていることが、社会的な観点からも推奨される。

707

708 本ガイドライン作成に関して東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学
709 大津 洋先生に統計・解析につきまして御寄稿頂きましたことに篤く御礼申し上げま
710 す。

711

臨床研究推進ワーキングメンバー

飯泉 祐一	筑波大学大学院 人間総合科学研究科
今村 恭子	一般財団法人日本製薬医学会 理事長
岩崎 幸司	武田薬品工業株式会社
菊地 佳代子	慶應義塾大学医学部
北川 雅一	株式会社 ACRONET
小林 史明	株式会社 CTD
小林 慶彦	塩野義製薬株式会社
浜園 俊郎	第一三共株式会社
能登原 正一	塩野義製薬株式会社
松村 雅美	アステラス製薬株式会社
吉田 浩輔	アステラス製薬株式会社