

研究者主導臨床試験の実施計画書作成の手引き 新旧対照表

個人情報保護法等の改正に伴い「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が平成 29 年 2 月 28 日に一部改正されたため、研究者主導臨床試験の実施計画書作成の手引き Ver. 1.1 の一部を次のように改正する。

新版：v1.2 (平成 29 年 10 月 13 日一部改正)	旧版：v1.1 (平成 27 年 8 月 16 日作成) (平成 27 年 9 月 11 日一部改正)
(略)	(略)
<p>1 頁 8 行目 <一般的注意事項> 研究者主導臨床試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年修正）および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省および厚生労働省、平成 26 年 12 月 22 日、<u>平成 29 年 2 月 28 日一部改正</u>）（以下、「倫理指針」と略す。）に則り、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」（厚生省令第 28 号）に準じて試験を実施すべく実施計画書を作成すること。</p>	<p>研究者主導臨床試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年修正）および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省および厚生労働省、平成 26 年 12 月 22 日）（以下、「倫理指針」と略す。）に則り、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」（厚生省令第 28 号）に準じて試験を実施すべく実施計画書を作成すること。</p>
(略)	(略)
<p>3) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省および厚生労働省、平成 26 年 12 月 22 日、<u>平成 29 年 2 月 28 日一部改正</u>）</p>	<p>3) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省および厚生労働省、平成 26 年 12 月 22 日）</p>
(略)	(略)
<p>3 頁 37 行目 <目次> 19. <u>試料・情報の長期保存および廃棄の方法、および他の機関への提供の記録</u></p>	<p>19. 試料・情報の長期保存および廃棄の方法</p>
(略)	(略)
<p>5 頁 7 行目 3.2 予期される有害反応および（医療機器の場合は）予期される不具合 ● 試験薬・試験機器・試験治療について、予期される有害反応（副作用）および不具合を記載する。<u>ここでの記載の有無が、未知既知の判断の基準になる。</u></p>	<p>● 試験薬・試験機器・試験治療について、予期される有害反応（副作用）および不具合を記載する。</p>

<p>(略)</p> <p>コメント：<u>添付文書またはインタビューフォームに記載された内容のみで良い場合は、それぞれ、添付文書またはインタビューフォーム参照としてもよい。また、未承認薬・未承認機器を対象とする臨床試験の場合は、試験薬（試験機器）概要書を作成し、そちらの中の記載を参照することとしてもよい。</u></p>	<p>(略)</p> <p>コメント：添付文書に記載された内容のみで良い場合は、添付文書参照としてもよい。</p>
<p>(略)</p> <p>注意：「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」では、研究機関の長は、「侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴う研究であって介入を行うものの実施において、予測できない重篤な有害事象が発生した場合であって当該研究との直接の因果関係が否定できないときは、(その措置も含めて)速やかに厚生労働大臣に報告し、公表しなければならない。」とされている(倫理指針第6の4(3)、第18の3(3))。また、「予測できない重篤な有害事象」とは、重篤な有害事象のうち、研究計画書、インフォーム・コンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものをいう(倫理指針第2の(30))とされている。</p>	<p>(略)</p> <p>注意：「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」では、研究機関の長は、「侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴う研究であって介入を行うものの実施において、予測できない重篤な有害事象が発生した場合であって当該研究との直接の因果関係が否定できないときは、(その措置も含めて)速やかに厚生労働大臣に報告し、公表しなければならない。」とされている(倫理指針第6の4(3)、第17の3(3))。また、「予測できない重篤な有害事象」とは、重篤な有害事象のうち、研究計画書、インフォーム・コンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものをいう(倫理指針第2の(27))とされている。</p>
<p>(略)</p> <p>8頁 14行目</p> <p>5. 患者に説明し同意を得る方法 4)</p> <p>18. この研究の資金源と利益相反について：実施計画書に記載された内容に合わせ、この研究の実施主体と資金源、実施主体が財団、NPO や他大学等である場合は、財団、NPO あるいは他大学等と関連企業等との係わり、研究者等(研究代表者、試験責任医師等)の関連企業との係わりについて記載する。(倫理指針第19のガイダンス第3項)</p>	<p>(略)</p> <p>18. この研究の資金源と利益相反について：実施計画書に記載された内容に合わせ、この研究の実施主体と資金源、実施主体が財団、NPO や他大学等である場合は、財団、NPO あるいは他大学等と関連企業等との係わり、研究者等(研究代表者、試験責任医師等)の関連企業との係わりについて記載する。(倫理指針第18のガイダンス第3項)</p>
<p>(略)</p> <p>10頁 22行目</p> <p>6.10 症例登録、割付方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 症例登録簿(被験者識別コードリスト)の管理、 	<p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 症例登録簿(被験者識別コードリスト)の管理、

<p>症例登録の方法： 不都合な症例の削除防止や適切な割付を実施するため、症例登録簿は別の者が管理・運用する。あるいは、ログ管理のなされた電子的データ収集システム(Electric Data Capturing ,EDC：臨床研究支援システム)」の利用が推奨される。<u>関東甲信越の8 国立大学の臨床研究支援組織 (UHCT Alliance) で開発された EDC (ACReSS) は、上記 8 大学 9 病院の研究者であれば無料で使用でき、また、それ以外の研究者も 2017 年より設定時のサポート料金等の負担によりクラウドサービスが受けられるようになっている。</u></p>	<p>症例登録の方法： 不都合な症例の削除防止や適切な割付を実施するため、症例登録簿は別の者が管理・運用する。あるいは、ログ管理のなされた電子的データ収集システム(Electric Data Capturing ,EDC：臨床研究支援システム)」の利用が推奨される。</p>
<p>(略)</p>	<p>(略)</p>
<p>注意 1：封筒法（割付群を記載した割付書を封筒に入れ、試験担当医師に予め預けておき、症例登録ごとに順番に開封して割り付ける方法）によるランダム割付は、割付前に開封されてしまい、ランダム割付が崩れる可能性があるので<u>使用してはならない</u>。割付は中央登録・中央割付とし、やむを得ず封筒を使用する場合は、別の者が管理し、症例登録後に交付される手順を策定すること。</p>	<p>注意 1：封筒法（割付群を記載した割付書を封筒に入れ、試験担当医師に予め預けておき、症例登録ごとに順番に開封して割り付ける方法）によるランダム割付は、割付前に開封されてしまい、ランダム割付が崩れる可能性があるので使用せず、中央登録・中央割付とする。やむを得ず封筒法を使用する場合は、別の者が管理し、症例登録後に交付される手順を策定すること。</p>
<p>(略)</p>	<p>(略)</p>
<p>12 頁 34 行目 8. 観察および検査項目 コメント 2：治験では有害事象の用語集として MedDRA/J (Medical Dictionary for Regulatory Activities/J:ICH 国際医薬用語集日本語版 (有料) の使用が義務化されているが、現在は CTCAE との相互の整合性が図られている。<u>なお、筑波大学は、MedDRA/J の会員であり使用可能であるので、使用する際は T-CReDO 中央管理ユニットへ相談する。また、使用する際には、MedDRA/J の版数に注意する。</u></p>	<p>コメント 2：治験では有害事象の用語集として MedDRA/J (Medical Dictionary for Regulatory Activities/J:ICH 国際医薬用語集日本語版 (有料) の使用が義務化されているが、現在は CTCAE との相互の整合性が図られている。</p>
<p>(略)</p>	<p>(略)</p>
<p>14 頁 22 行目 10.2 重篤な有害事象の報告 試験責任医師または試験分担医師は、下記の (1) に規定する重篤な有害事象の発生を知った場合には、<u>倫理指針第18</u>および各研究機関で定めた手順書に従い、被験者等への説明等、必要な措置を講</p>	<p>10.2 重篤な有害事象の報告 試験責任医師または試験分担医師は、下記の (1) に規定する重篤な有害事象の発生を知った場合には、<u>倫理指針第17</u>および各研究機関で定めた手順書に従い、被験者等への説明等、必要な措置を</p>

<p>じるとともに、速やかに試験責任医師（および研究代表者）に報告しなければならない。</p>	<p>講じるとともに、速やかに試験責任医師（および研究代表者）に報告しなければならない。</p>
<p>(略)</p>	<p>(略)</p>
<p>14 頁 29 行目</p>	
<p>10.2 重篤な有害事象の報告</p>	
<p>(1) 重篤な有害事象の定義</p>	
<p>● <u>医薬品医療機器等法</u>施行規則（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則）第 273 条（薬物の場合）、第 274 条の二（機械器具の場合）<u>または第 275 条の三（加工細胞の場合）</u>に準じて以下のように定義する。</p>	<p>● 薬事法施行規則（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則）第 273 条（薬物の場合）または第 274 条の二（機械器具の場合）に準じて以下のように定義する。</p>
<p>(略)</p>	<p>(略)</p>
<p>6) <u>被験機器または被験製品等の不具合の発生</u>であって、その不具合によって1) - 5) に掲げる症例等が発生するおそれがあるもの（<u>機械器具または加工細胞の場合</u>）</p>	<p>6) <u>被験機器等の不具合の発生</u>であって、その不具合によって1) - 5) に掲げる症例等が発生するおそれがあるもの（<u>機械器具の場合</u>）</p>
<p>コメント：<u>倫理指針第 2(29)</u>では、<u>重篤有害事象</u>について次のように定義している。 有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。</p>	<p>コメント：<u>倫理指針第 2(26)</u>では、<u>重篤有害事象</u>について次のように定義している。 有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。</p>
<p>(略)</p>	<p>(略)</p>
<p><u>医薬品医療機器等法</u>施行規則での表現は、ICH-E2A の定義 1 から 6 を日本の規則に反映させる段階で表現等が多少異なったものであり、ICH-E2A と本質的な差はない。</p>	<p>薬事法施行規則での表現は、ICH-E2A の定義 1 から 6 を日本の規則に反映させる段階で表現等が多少異なったものであり、ICH-E2A と本質的な差はない。</p>
<p>本指針では、<u>倫理指針や国際的なガイドライン ICH-E2A</u> も満たし、日本の治験での運用との標準化の観点から、また、医療機器における不具合報告の定義があるという観点から、<u>医薬品医療機器等施行規則</u>の表現を準用している。</p>	<p>本指針では、<u>倫理指針や国際的なガイドライン ICH-E2A</u> も満たし、日本の治験での運用との標準化の観点から、また、医療機器における不具合報告の定義があるという観点から、<u>薬事法施行規則</u>の表現を準用している。</p>
<p>(略)</p>	<p>(略)</p>
<p>15 頁 33 行目</p>	
<p>10.2 重篤な有害事象の報告</p>	
<p>(3) 重篤な有害事象の報告手順</p>	
<p>● 試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めた時は、<u>当該研究との因果関係の有無に拘わらず速やかに研究機関の長に報告するとともに、試験の実施に係る試験分担医師等に対し、当該有害事</u></p>	<p>● 試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めた時は、速やかに研究機関の長に報告するとともに、試験の実施に係る試験分担医師等に対し、<u>当該有害事象の発生に係る情報を共有する。</u></p>

象の発生に係る情報を共有する。

(略)

● (先進医療の制度下で実施する場合の当局報告) 先進医療制度に基づく重篤な有害事象および不具合の報告については、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取り扱いについて (平成 28 年 3 月 4 日、医政発 0304 第 2 号、薬食発 0304 第 2 号、保発 0304 第 16 号)」第 5 の (3) (安全性報告等) に従い、当該通知の定める様式により地方厚生 (支) 局長および厚生労働大臣に以下の期日までに報告する。また、先進医療での当局への重篤有害事象の報告対象・期限は、倫理指針とは異なる下記の点に留意する。

- 1) 死に至るまたは生命を脅かす症例については、未知既知、因果関係を問わず、発生を知った日より 7 日以内
- 2) 前号 1) に掲げるものを除く重篤有害事象の症例であって、当該症例の発生または発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が実施計画書等から予測できないものについては、発生を知った日より 15 日以内 ⇒ 1) 以外の重篤有害事象であって未知のものは因果関係を問わず報告対象となる。

(略)

注意 1 : 倫理指針では、・・・(略)としている。・・・(略)。また、予測できない重篤な有害事象が発生し、当該研究との直接の因果関係が否定できない場合には、当該有害事象が発生した研究機関の長は、速やかに、厚生労働大臣に報告するとともに、対応状況、倫理審査委員会等の審議結果等について公表しなければならない、とされている (倫理指針第 7 章第 18 の 3 (3))。

(略)

19 頁 19 行目

15. データマネジメント、モニタリングと監査

倫理指針第 21 の (1) では、「研究責任者は、研究の信頼性の確保に努めなければならない、侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、研究機関の長の許可を受け

(略)

● (先進医療の制度下で実施する場合の当局報告) 先進医療制度に基づく重篤な有害事象および不具合の報告については、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取り扱いについて (平成 27 年 5 月 25 日、医政発 0525 第 4 号、薬食発 0525 第 9 号、保発 0525 第 3 号)」第 3 の 8 (3) (安全性報告) に従い、当該通知の定める様式により地方厚生 (支) 局長および厚生労働大臣に以下の期日までに報告する。

- 1) 死に至るまたは生命を脅かす症例については、発生を知った日より 7 日以内
- 2) 前号 1) に掲げるものを除く重篤有害事象の症例であって、当該症例の発生または発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が実施計画書等から予測できないものについては、発生を知った日より 15 日以内

(略)

注意 1 : 倫理指針では、・・・(略)としている。・・・(略)。また、予測できない重篤な有害事象が発生し、当該研究との直接の因果関係が否定できない場合には、当該有害事象が発生した研究機関の長は、速やかに、厚生労働大臣に報告するとともに、対応状況、倫理審査委員会等の審議結果等について公表しなければならない、とされている (倫理指針第 7 章第 17 の 3 (3))。

(略)

倫理指針第 20 の (1) では、「研究責任者は、研究の信頼性の確保に努めなければならない、侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、研究機関の長の許可を受け

<p>た研究計画書に定めるところにより、モニタリング及び必要に応じて監査を実施しなければならない。」としている。その実施の前提になるのが、適切な実施計画とデータマネジメント等の品質管理である。</p> <p>(略)</p>	<p>た研究計画書に定めるところにより、モニタリング及び必要に応じて監査を実施しなければならない。」としている。その実施の前提になるのが、適切な実施計画とデータマネジメント等の品質管理である。</p> <p>(略)</p>
<p>22 頁 27 行目</p> <p>16.1 人権への配慮（個人情報の保護、目的外使用の禁止等）</p> <p>注意：被験者の診療 ID やイニシャルは個人情報として被験者を特定できる可能性があるため、症例報告書やその他の報告書、メールのやりとり等、病院外に提出または送付する書類に記載してはならない。<u>その他、個人識別符号(倫理指針第 2(22))も同様に扱うこと。</u></p> <p>(略)</p>	<p>注意：被験者の診療 ID やイニシャルは個人識別情報として被験者を特定できる可能性があるため、症例報告書やその他の報告書、メールのやりとり等、病院外に提出または送付する書類に記載してはならない。</p> <p>(略)</p>
<p>23 頁 41 行目</p> <p>18.1 健康被害の補償</p> <p>コメント 3：一方、民間補償保険では、・・・(略)。<u>なお、民間補償保険でも、医療費・医療手当の支給（抗がん剤を含む）が可能なものが販売され始めている。</u></p> <p>(略)</p>	<p>コメント 3：一方、民間補償保険では、・・・(略)。</p> <p>(略)</p>
<p>24 頁 8 行目</p> <p><u>表. 健康被害の補償措置等と試験物との対応</u></p> <p><u>なお、医療費・医療手当を補償する民間補償保険もあるので、その適応範囲（医薬品・医療機器等）については、保険代理店に問い合わせること。</u></p> <p>(略)</p>	<p>表. 健康被害の補償措置等の対応</p> <p>(略)</p>
<p>25 頁 8 行目</p> <p>20. 試料・情報の長期保存および廃棄の方法、<u>および他の機関への提供の記録</u></p> <p>(略)</p>	<p>20. 試料・情報の長期保存および廃棄の方法</p> <p>(略)</p>
<p>25 頁 13 行目</p> <p>20.1 資料・情報の長期保存</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 保存すべき資料（原資料および必須文書等）・ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 保存すべき資料（原資料および必須文書等）・

情報等の特定:当該研究に係る資料(申請書類の控え、病院長からの申請結果に係る通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、同意書、診療録、ワークシート、バイタル等各種測定結果打ち出し、画像データ、患者日誌・患者アンケート、症例報告書等の控え、他の機関への試料・情報の提供に関する記録(実施計画書への記載で代用する場合を除く。)、その他データの信頼性を保証するために必要な文書または記録等)やそれらから得られた研究に使用される情報(データベース、クエリー、修正記録、解析結果、図表等)とする。

(略)

- 保存期間については、研究機関の長が定める手順書に従い、所定の期間(筑波大学においては、大学の規程により、当該論文の発表後原則として10年後までの期間とするが、多施設共同研究では、少なくとも研究終了報告後5年間もしくは研究結果最終公表後3年のどちらか遅い方までの期間とする。)とする。

注意1:保存期間について、「倫理指針」第20の(5)では、「侵襲的(軽微を除く。)介入研究にあつては、少なくとも、研究終了報告後5年間もしくは研究結果最終公表後3年のどちらか遅い方までの期間」と定めている。

(略)

26頁 28行目

20.3 試料・情報の提供に関する記録の作成・保管に代わる規定(試料・情報の提供・取得を行う場合に記載)

「本臨床試験では、倫理指針ガイダンス第8(1)の解説5に従い、以下の事項を本実施計画書に記載することで、「試料・情報の提供に関する記録」の作成に代えることとする。なお、試料・情報の送付の際は、個人を特定できないように症例識別コードを用いて匿名化し、送付する。」などと記載する。

(例)

<記載事項 A>本実施計画書は提供先にて研究終了報告後5年保管することとする。

1)提供先の研究機関の名称と研究責任者の氏名
検体送付先:〇〇大学〇〇センター 主任 〇〇
〇〇

情報等の特定:当該研究に係る資料(申請書類の控え、病院長からの申請結果に係る通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、同意書、診療録、ワークシート、バイタル等各種測定結果打ち出し、画像データ、患者日誌・患者アンケート、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するために必要な文書または記録等)やそれらから得られた研究に使用される情報(データベース、クエリー、修正記録、解析結果、図表等)とする。

- 保存期間については、研究機関の長が定める手順書に従い、所定の期間(当該論文の発表後原則として10年後までの期間とするが、少なくとも研究終了報告後5年間もしくは研究結果最終公表後3年のどちらか遅い方までの期間とする。)とする。

注意1:保存期間について、「倫理指針」第19の(5)では、「侵襲的(軽微を除く。)介入研究にあつては、少なくとも、研究終了報告後5年間もしくは研究結果最終公表後3年のどちらか遅い方までの期間」と定めている。

(略)

(新規)

データ送付先：〇〇大学〇〇センター 室長 〇〇〇〇

2) 提供元の研究機関の名称と研究責任者の名称等

試料およびデータの送付元：別添〇（実施医療機関と試験責任医師一覧）参照

3) 試料・情報の項目と取得の経緯

資料・情報の名称と採取時期については、本実施計画書「8. 観察および検査項目」を参照のこと。

これらは、被験者の適格性の確認時、研究の実施・経過観察時、有害事象の発生時等において、本研究の実施に伴って取得したものである。

<記載事項 B>以下の同意の記録は提供元にて提供後3年保存することとする。

1) 研究対象者等の氏名および当該対象者の同意文書

コメント：倫理指針ガイダンス第8(1)の解説5：「試料・情報の提供に関する記録」に係る必要事項を研究計画書に記載している場合は、当該研究計画書それ自体を保管することをもって当該記録に関する義務の一部を満たすことができる。この場合、研究計画の中で実施される全ての試料・情報の授受ごとに提供元の機関と提供先の機関を特定して研究計画書に記載する必要はなく、一連の試料・情報の授受の内容について、事後的に追跡できるように必要な範囲で記載されていればよい。詳細については倫理指針ガイダンス第8(1)の解説5および第12の1(1)の解説を参照のこと。

(略)

(略)

21.2 研究結果の公表

- 結果の公表については、公表時期、発表公表方法等の今後の予定について記載する。
- 予定する最終の公表を行ったときは、(その内容とともに)遅滞なく研究機関の長(提出先はT-CReDO)に報告することを記載する。
- また、投稿論文が掲載された時も(その写しとともに)研究機関の長(提出先はT-CReDO)に報告することを記載する。

21.2 研究結果の公表

- 結果の公表については、公表時期、発表公表方法等の今後の予定について記載する。
- 予定する最終の公表を行ったときは、(その内容とともに)遅滞なく研究機関の長(T-CReDO)に報告することを記載する。
- また、投稿論文が掲載された時も(その写しとともに)研究機関の長(T-CReDO)に報告することを記載する。