

# 「研究者主導臨床試験の実施にかかるガイドライン」

## Guideline for investigator-initiated clinical trials

(平成27年2月18日)

### 目 次

- I. はじめに
- II. 医学系研究に関する用語の定義
- III. 臨床研究にかかる倫理指針、法制度、諸規則、関連ガイドラインについて
- IV. 本ガイドラインが適用される研究者主導臨床試験
- V. 臨床試験実施における研究責任者の責務と役割
- VI. 臨床試験実施における研究者等の責務と役割
- VII. 注意すべき一般的事項
- VIII. 研究者（責任者、分担者）が回避すべき事項
- IX. 研究機関の長の役割と責務
- X. 倫理審査委員会の役割と責務
- XI. COI マネージメント委員会の役割と責務
- XII. 外部への説明責任
- XIII. 指針違反者への措置対応
- XIV. 不服申し立て
- XV. 研究倫理の教育研修
- XVI. 臨床試験実施のガイダンス
  1. 一般的留意事項
  2. 基本的構成
  3. 基本的項目の記載法
  4. 試験の概要
  5. 背景・目的
  6. 試験の目的と必要性
  7. 試験薬の概要
  8. 研究対象者

9. 研究対象者に説明して同意（インフォームドコンセント）を得る方法
10. 試験の方法
11. 評価項目
12. 観察および検査項目
13. 中止基準
14. 有害事象発生時の取扱い
15. 実施計画書からの逸脱の取扱い
16. 試験の終了・中止・中断
17. 試験実施期間
18. 解析対象(有効性評価の部分集団)、および統計解析方法(主要解析・副次的解析)
19. 目標症例数および設定根拠
20. 臨床試験実施のための品質保証
21. 研究対象者の人権および安全性・不利益に対する配慮
22. 研究対象者の費用負担
23. 倫理指針およびヘルシンキ宣言等への対応
24. 記録文書等の保存
25. 研究計画の登録および研究結果の公表
26. 研究組織
27. 研究資金源および各研究者のCOI状態の開示
28. 実施計画書等の変更
29. 文献リスト・参考資料の記載法
30. 研究結果の公表

XVII. ガイドラインの改定

XVIII. 臨床試験実施ガイドラインにかかる参考資料

## I. はじめに

国民の健康を増進・維持させるためには、疾病に対する有効な診断法、治療法、予防法のシーズ探索から臨床開発に向けた臨床研究が極めて重要である。

現在、我が国における新しい医薬品の開発のための臨床試験は、薬事法およびICH (international consensus of Harmonisation)-GCP(good clinical practice)に基づいて、当該研究施設付設の治験審査委員会(IRB)での審査を経るという厳格な手続のもとに、企業主導あるいは医師主導の治験として実施され、これまでに数多くの新規医薬品が承認されてきた。さらに、新薬として承認された後も、同種同効医薬品との比較試験や異種同効医薬品との併用による比較試験等の臨床試験が行われてきた。これらの臨床試験は、根拠に基づく医療(evidence-based medicine、EBMと略す。)を構築する上で必須であり、医薬品の適正使用に向けた診療ガイドラインの策定にも大きく貢献してきた。

研究者自身が企画発案して実施する臨床試験(研究者主導臨床試験)(investigator-initiated trial)の実施においては、世界医師会によるヘルシンキ宣言に示された倫理規範や我が国における個人情報の保護に関する諸法令等を踏まえ、疫学研究に関する倫理指針(平成14年文部科学省・厚生労働省制定、平成19年全部改正)および臨床研究に関する倫理指針(平成15年厚生労働省制定、平成20年全部改正)の遵守が研究者に求められてきた。ところが、近年の産学連携の進展に伴って、両倫理指針は適用対象となる研究の多様化に対応しきれなくなったため、厚生労働省(以下、厚労省)は2014年12月に両指針を統合した新しい倫理指針として、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(「医学系研究の倫理指針」と略す。)を公表した。この新しい「医学系研究の倫理指針」では、研究機関の長の責任の所在が明確にされるとともに、研究者等および倫理審査委員を始めとする全ての関係者が高い倫理観を保持し、人間を対象とする医学系研究が社会の理解と信頼を得て社会的に有益なものとなるよう、当該原則を踏まえつつ、適切に対応することが強調されている。さらに、すべての関係者は、基本方針として下記の事項を遵守することが強く求められている。

- ① 社会的および学術的な意義を有する研究の実施
- ② 研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保
- ③ 研究対象者への負担ならびに予測されるリスクおよび利益の総合的評価
- ④ 独立かつ公正な立場に立った倫理審査委員会による審査
- ⑤ 事前の十分な説明と自由意思による同意
- ⑥ 社会的に弱い立場にある者への特別な配慮
- ⑦ 個人情報等の保護
- ⑧ 研究の質および透明性の確保

医学系研究は、今後この倫理指針に沿って適切に実施されなければならない。しかし、最近の降圧薬および慢性白血病治療薬の臨床研究にかかる疑惑問題の解明の過程で、医薬品、特に市販後医薬品を用いた医師主導の自主的な臨床研究に関して企業の販売促進と結びやすく、さまざまな問題点が露呈している。すなわち、企業関与(研究資金提供や役務提供の内容と役割)に関する研究者のCOI申告が不適

正で、当該研究機関での研究者主導臨床試験の管理の不適切さ（倫理審査が機能していない、記録保存が不十分等）や研究計画の立案から実施、データ管理と保存、統計解析、解釈、信頼性保証、研究対象者への配慮などに関して妥当性、適正さを欠いていること。一方、人為的なデータ操作により誤った結論が導かれたという研究不正の事実が明るみに出たことから、国際誌に公表された複数の論文が撤回される事態を招くに至ったなど、本邦における臨床研究を適切に実施する上で極めて大きな問題が明らかになっている。

このような状況を踏まえて、産学連携の在り方として、1) 研究機関および研究者は、産学連携にかかる医学研究の実施に関して医学性、倫理性、科学性の担保を前提に、利害関係にある企業、法人組織、団体からの外部資金（寄附金、研究助成金、契約による研究費等）、医薬品・機器、および役務等の提供を公正に受け入れる。2) 当該研究成果の質と信頼性を確保するために、提供された内容等の詳細情報を臨床研究実施計画書、COI 申告書および論文に適切に記載し公開する。3) 社会から疑義を指摘されれば、説明責任を果たすべきである。

全国医学部長病院長会議も、産学連携のもとに医系大学、研究機関、病院で実施される医学研究のCOIマネジメントのために参考となる基本的な考え方、問題解決のための取り組みについて、「医系大学・研究機関・病院のCOI(利益相反)マネジメントガイドライン」を2013年12月に公表し、研究者や研究施設の長が守るべきCOIマネジメントのあり方を示した。

一方、自主的な臨床研究、特に市販後医薬品の大規模比較臨床試験を適正に実施するためには、研究機関の長としての責任を明確化するとともに、臨床試験実施の手順や中立性を確保した結果公表を含めた各研究機関での臨床試験管理運営体制を見直し、早急に問題点を改善し、今後問題を発生させないための再発防止策を講じる必要があると結論した。そこで今回、全国医学部長病院長会議では「研究者主導臨床試験実施にかかるガイドライン」を策定し、我が国の臨床試験、特に承認薬を用いた侵襲性のある介入研究においては多様な形での産学連携活動が必須であることを踏まえて、研究者が企画立案し、実施し、公表する上での基本的な考え方と企業の関わりを可能とした臨床試験の質と信頼性を確保するためのマネジメントのあり方について具体例を挙げて示した。本ガイドラインが、各研究機関の置かれている様々な状況を踏まえて、倫理性、科学性を担保に研究者主導の臨床試験を適正に実施していく上での一助になれば幸いである。

## Ⅱ. 医学系研究に関する用語の定義

医学系研究にかかる用語の定義は、原則として「ヘルシンキ宣言」の日本医師会日本語訳ならびに厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（案）等を参考とし、本ガイドラインの内容についても出来る限りそれらとの整合性を図った。

### 1. 人間を対象とする医学系研究

人間(試料・情報を含む。)を対象として、疾病の成因の究明(健康に関する様々な事象の頻度および

分布ならびにそれらに影響を与える要因を含む。) および病態の理解や、疾病の予防や医療における診断方法および治療法の改善または有効性の検証を通じて、国民の健康の保持増進または患者の予後若しくは生活の質の向上に資する知識を得ることを目的として実施される活動をいう。世界医師会公表のヘルシンキ宣言で使用された「human subjects」は日本医師会の日本語訳「人間」を当ガイドラインに用いた。

## 2. 臨床研究

医療における疾病の予防方法、診断方法および治療法の改善、疾病原因および病態の理解ならびに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究であって、倫理審査の対象となるものをいう。

- ① 介入を伴う研究であって、医薬品または医療機器を用いた予防、診断または治療方法に関するもの。
- ② 介入を伴う研究（①に該当するものを除く。）
- ③ 介入を伴わず、試料等を用いた研究であって、疫学研究（明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度および分布ならびにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう。）を含まないもの（観察研究という。）

## 3. 臨床試験

医薬品（ワクチンや生物製剤を含む）、放射線療法、精神療法、手術、医療機器、代替療法等の臨床効果を評価する目的に人間を対象とし適切な科学的原則に従ってデザインされ、実施される介入を伴う研究をいう。目的による臨床試験の分類（臨床試験の一般指針）として、①臨床薬理試験、②探索的試験、③検証的試験（有効性確立のための比較試験、無作為化並行用量反応試験、安全性試験、死亡率／罹病率を評価項目(endpoint)とする試験、大規模臨床試験、比較試験）、④治療的使用（有効性比較試験、死亡率／罹病率を評価項目(endpoint)とする試験、付加的な評価項目(endpoint)の試験、大規模臨床試験、医療経済学的試験）がある。

## 4. 侵襲

研究目的で、穿刺、切開、投薬、放射線照射、心的外傷に触れる質問等、日常生活で被る範囲を超える刺激、研究対象者の身体または精神に対して与える行為をいう。侵襲のうち、研究対象者の身体および精神に及ぼす作用が少ないものを「軽微な侵襲」という。

## 5. 介入

研究目的で、人間の健康に関するさまざまな事象に影響を与える要因(健康の保持増進につながる行動、医療における傷病の予防、診断または治療のための投薬、検査等を含む。)の有無や程度を制御する行為（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を含む。）をいう。

## 6. 研究対象者

研究を実施される者(研究を実施されることを求められた者)および研究に用いられることとなる既存資料・情報を取得された者をいう。

## 7. 研究者等

研究責任者、および研究の実施（試料・情報の収集・分譲を行う機関における収集・分譲の実施を含む。）に携わるその他の関係者を指し、研究機関以外において既存試料・情報の提供のみを行う者およ

び他から委託を受けて研究に関する一部業務に従事する者を除く。

## 8. 研究責任者(principal investigator)

研究計画書を作成する等、研究の実施に携わるとともに、所属する研究機関において当該研究に係る業務を統括する者をいう。

## 9. 研究代表者

研究責任者として研究計画書の作成等、研究の実施に携わると共に、複数の施設との当該共同研究の実施に係る業務を統括する者をいう。

## 10. 研究機関の長

研究を実施する法人の代表者、行政機関の長または個人事業主であって、当該研究に関して最終的な責任を有する者をいう。

### 11. スポンサー(sponsor)

臨床研究の開始、運営、管理および資金等にかかる責任を持つ個人、企業、機関または団体をいう。

### 12. 資金提供者(funder, funding agency)

臨床研究の実施に必要な資金を提供する個人、企業、法人、機関または団体をいう。

### 13. 重篤な有害事象

① 死に至るもの、② 生命を脅かすもの、③ 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの、④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、⑤ 先天異常を来すものをいう。

### 14. 予測できない重篤な有害事象

重篤な有害事象のうち、研究計画書やインフォームド・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、あるい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いう。

### 15. 介入研究

人間を対象とした侵襲性のある臨床試験をいう。新しい医薬品の製造販売承認に際して申請に必要な資料収集のために行う臨床試験を「治験」といい、承認された医薬品の臨床上の有効性や安全性を研究者が企画発案し検証する介入研究を「研究者主導臨床試験」という。

### 16. ランダム化比較試験

恣意的な評価の偏りを排除して、客観的な治療効果の評価を可能にする大規模比較臨床試験の研究手法をいう。

### 17. 研究機関

研究を実施する法人、行政機関および個人事業主をいい、試料・情報の保管、統計処理その他の研究に関する業務の一部についてのみ委託を受けて行う場合を除く。

### 18. 共同研究機関

研究計画書に基づいて研究を共同で実施する研究機関をいい、当該研究のために研究対象者から新たに試料・情報を取得し、他の研究機関に提供を行う機関を含む。

### 19. インフォームド・アセント

インフォームド・コンセントを与える能力がないと客観的に判断される研究対象者が、実施または継続されようとする研究に関して、その理解力に応じた分かりやすい言葉で説明を受け、当該研究を実施または継続されることの決定を理解し、賛意を表することをいう。

## 20. インフォームド・コンセント

研究対象者またはその代諾者等(以下「研究対象者等」という。)が、実施または継続されようとする研究に関して、当該研究の目的および意義、方法、研究対象者に生じる負担、予測される結果(リスクおよび利益を含む。)等について十分な説明を受け、それらを理解した上で、自由意思に基づいて与える、当該研究(試料・情報の取扱いを含む。)を実施または継続されることに関する同意をいう。

### 21. 代諾者

研究対象者の意思および利益を代弁できると考えられる者であって、当該研究対象者にインフォームド・コンセントを与える能力がないと客観的に判断される場合に、当該研究対象者の代わりに、研究者等に対してインフォームド・コンセントを与えることができる者をいう。研究対象者が死者である場合を含めるときは、「代諾者等」という。

### 22. 産学連携活動

研究機関が医学研究に関して企業・法人組織、営利を目的とする団体(以下、企業等)と連携して行う。次の活動が含まれる。

研究機関が医学研究に関して企業・法人組織、営利を目的とする団体(以下、企業等)と連携して行う。次の活動が含まれる。

- 1) 共同研究：企業等と研究費、研究者を分担して実施する研究(有償無償を問わない)
- 2) 受託研究：企業等から療法・薬剤、機器等に関連して契約をもとに行う研究
- 3) 技術移転：大学・研究機関の研究成果や特許権等の権利を利用し、企業において実用化
- 4) 技術指導：大学・研究機関の研究者等が企業の研究開発・技術指導を実施
- 5) 大学発ベンチャー：大学・研究機関の研究成果をもとにベンチャー設立
- 6) 寄附金：企業等から大学・研究機関への制限を設けない研究助成のための寄附金
- 7) 寄附講座：企業等から大学への寄附金による研究推進のために設置された講座

### 23. Conflict of interests (COI；利益相反)

産学連携活動が盛んになればなるほど、研究者や公的な存在である研究機関は、特定の企業の活動に深く関与することになり、その結果、教育・研究・診療を担う研究者および研究機関としての責任と、産学連携活動によって得られる経済的な利益とが衝突・相反する状態が必然的・不可避免的に発生する。

こうした状態が Conflict of interests (COI と略す。)であり、日本語では利益相反と訳するのが一般的である。産学連携活動を実施する研究者および研究機関には不可避免的に COI 状態は発生する。

### 24. モニタリング

臨床試験が適正に行われることを確保するために、研究計画書にもとづく進捗状況ならびに倫理性、科学性を担保に行われているかについて、研究責任者(研究代表者)が指定したものに行わせる調査をいう。

### 25. 監査

臨床試験結果の信頼性確保のために、臨床試験が適正に行われたかについて研究責任者(研究代表

者)が指定したものに行わせる調査をいう。

### Ⅲ. 臨床研究にかかる倫理指針、法制度、諸規則、関連ガイドラインについて

医学系研究、特に臨床研究を行う場合、遵守すべき倫理指針、法制規則、ガイドライン等が公表されているが、実施する臨床試験の方法や対象により、研究者が遵守すべき法律や指針、ガイドラインが異なっている。以下にそれらを示す。なお、医師法、医療法、薬事法等の関連法規が存在するものの、これらの法規は、直接的にはこれらの指針との関連性は見られない。

1. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針  
(注：<http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/dl/130208sisin.pdf> )
  2. 遺伝子治療臨床研究に関する指針  
(注：<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/idenshi/0504sisin.html> )
  3. 疫学研究に関する倫理指針  
(注：[http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/old\\_rinrishishin/shishin-all.pdf](http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/old_rinrishishin/shishin-all.pdf) )
  4. 臨床研究に関する倫理指針(疫学研究と統合し、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に改訂)(注：[http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1333\\_01.pdf](http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1333_01.pdf) )
  5. 手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方  
(注：[http://www1.mhlw.go.jp/shingi/s9812/s1216-2\\_10.html](http://www1.mhlw.go.jp/shingi/s9812/s1216-2_10.html) )
  6. 再生医療等の安全性の確保等に関する法律  
(注：<http://law.e-gov.go.jp/announce/H25HO085.html>)
  7. 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  
(注：<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/doubutsu/0606sisin.html> )
  8. 異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針  
(注：<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/isyoku/sisin.html> )
  9. ヒト受精卵の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針  
(注：[http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/dl/9\\_01.pdf](http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/dl/9_01.pdf) )
  10. 国際製薬団体連合会(IFPMA)、欧州製薬団体連合会(EFPIA)、日本製薬工業協会および米国研究製薬工業協会(PhRMA)「臨床試験登録簿およびデータベースを介した臨床試験情報の開示に関する共同指針」(注：<http://www.jpma.or.jp/about/basis/rinsyo/shishin09.html> )、「臨床試験結果の医学雑誌における論文公表に関する共同指針」([http://www.jpma.or.jp/about/basis/rinsyo/pdf/100610\\_shishin\\_j.pdf](http://www.jpma.or.jp/about/basis/rinsyo/pdf/100610_shishin_j.pdf) )  
なお、製薬企業が医薬品を開発する場合は、薬事法にかかる施行令および施行規則、臨床研究実施にかかる省令(GCP: good clinical practice)にしたがって試験が実施されている。また、治験中および製造販売後の副作用報告等も薬事法に定められている。
- 1.1. 医薬品医療機器総合開発機構「臨床試験の一般指針」  
(注：[http://www.pmda.go.jp/ich/e/e8\\_98\\_4\\_21.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e8_98_4_21.pdf))



## Ⅳ. 本ガイドラインが適用される研究者主導臨床試験

本ガイドラインは、我が国の研究機関により実施される、人間を対象とした介入を伴う臨床研究で、研究者が企画発案し実施する、主に市販後医薬品を用いた臨床試験を適用対象としている。なお、企業等が関わる臨床試験（委託受託の臨床研究、共同研究等）および企業が一部関わる臨床試験（資金提供、薬剤・機器あるいは労務・役務提供等）も適用対象に含まれる。

## Ⅴ. 臨床試験実施における研究責任者の責務と役割

臨床試験の実施における研究責任者は、以下の 15 項目を遵守し、当該臨床試験の実施に携わる研究者をはじめとする関係者の指導・管理をしなければならない。

1. 研究責任者は、研究対象者に対する説明の内容、同意の確認方法、その他のインフォームド・コンセントの手続きに必要な事項、資金源と資金提供者の具体的な役割等を臨床研究計画書に記載しなければならない。
2. 研究責任者は、臨床研究に伴う危険が予測され、安全性を十分に確保できると判断できない場合には、原則として当該臨床研究を実施してはならない。
3. 研究責任者は、臨床研究を実施し、または継続するにあたり、研究機関の長の許可を受けなければならない。
4. 研究責任者は、臨床研究計画書において、臨床研究の実施計画および作業内容を明示しなければならない。
5. 研究責任者は、あらかじめ、登録された臨床研究計画書の内容が公開されているデータベース（国際的な登録システム [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) や国内では国立大学附属病院長会議、財団法人日本医薬情報センターおよび社団法人日本医師会）に、当該研究に係る臨床研究計画書を登録しなければならない。ただし、登録の必要のない場合もある。
6. 研究責任者は、臨床研究を適正に実行するために必要な専門的知識および臨床経験が十分にある者でなければならない。
7. 研究責任者は、臨床研究の適正性および信頼性を確保するために必要な情報を収集し、検討するとともに、臨床研究機関の長に対してこれを報告しなければならない。また、必要に応じて、臨床研究計画書を変更しなければならない。
8. 研究責任者は、臨床研究に関連する重篤な有害事象および不具合等の発生を知ったときは、直ちにその旨を臨床研究機関の長に通知しなければならない。
9. 研究責任者は、毎年一回、臨床研究の進捗状況ならびに有害事象および不具合等の発生状況を臨床研究機関の長に報告しなければならない。また、臨床研究を終了したときは、臨床研究機関の長

にその旨および結果の概要を文書により報告しなければならない。

10. 研究責任者は、他の臨床研究機関と共同で臨床研究を実施する場合には、研究代表者を通じて当該他の臨床研究機関の研究責任者に対し、臨床研究に関連する重篤な有害事象および不具合等を報告しなければならない。
11. 研究責任者・代表者は、医薬品または医療機器の有効性または安全性に関する研究を実施する場合、許可を受けた研究計画書に定めるところにより、必要に応じてモニタリングおよび監査を実施しなければならない。モニタリングに従事する者は、その結果を研究責任者・代表者に報告しなければならない。また、監査に従事する者は、その結果を研究責任者・代表者および研究機関の長に報告しなければならない。
12. 研究責任者は、臨床研究により期待される利益よりも起こり得る危険が高いと判断される場合、または臨床研究により十分な成果が得られた場合には、当該臨床研究を中止し、または終了しなければならない。
13. 研究責任者は個人情報の保護に努めなければならない。
14. 研究責任者は、臨床研究終了後においても、研究対象者が当該臨床研究の結果により得られた最善の予防、診断および治療を受けることができるよう努めなければならない。
15. 研究者（責任者、代表者）は、研究が終了したときは、遅滞なく、研究対象者の個人情報等の保護のために必要な措置を講じた上で、研究結果を公表しなければならない。

## VI. 臨床試験実施における研究者等の責務と役割

臨床試験を実施する研究者等は、関係する法令、指針等の遵守はもとより、以下の7項目を遵守しなければならない。

1. 研究対象者の生命、健康および人権を尊重し、研究機関の長の許可を受けた研究計画書のもとに、適正に研究を実施しなければならない。
2. 原則としてあらかじめ研究対象者等のインフォームド・コンセントを得なければならない。
3. 研究対象者等およびその関係者からの相談、問合せ、苦情等（以下「相談等」という。）に適切かつ迅速に対応しなければならない。
4. 業務上知り得た情報を当該業務に従事中もしくはしなくなった後も、正当な理由なく漏らしてはならない。
5. 臨床試験に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点または研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合、速やかに研究機関の長および研究責任者に報告しなければならない。
6. 臨床試験実施の適正性または研究結果の信頼を損なう事実や情報を損なうおそれのある情報を知った場合、速やかに研究責任者または研究機関の長に報告しなければならない。
7. 臨床試験に関する倫理ならびに当該研究の実施に必要な知識および技術に関する教育・研修

を適宜継続して受けなければならない。

## VII. 注意すべき一般的事項

研究者が自ら企画し実施する介入研究（研究者主導臨床試験）には多様な形態があるが、医薬品や医療機器類の有効性、副作用、および質に関する臨床試験、特に市販後医薬品の研究者主導臨床試験については当該企業の関心も高く、企業から研究資金、薬剤・機器あるいは役務提供の形で支援を受けることが多く、産学連携が欠かせない。そのような場合には、社会からその健全性に対する疑義を招かないよう企業との連携内容の透明化が重要である。研究者は、臨床試験の実施および結果の公表に際して科学的信頼性と国際標準の倫理性を確保し、中立的な立場で対応しなければならない。具体的には、企業の依頼、あるいは企業からの支援を受けて臨床試験を実施する研究者は、実施計画書や論文公表において下記の項目に留意し、適切に対応すべきである。

1. 臨床試験の立案、実施、集計、解析、発表、資金管理、執筆等に関する者の氏名および所属情報の開示
2. 企業の委託、共同研究等の契約による医学研究の場合は、該当企業名、出資額、研究への企業の関与の内容かつ関与方法と関与部門とのCOI、発表結果の帰属等の情報開示
3. 大規模臨床試験等で高額な研究費（契約による研究費、寄附金など）が提供される場合は、その内訳、支払時期、用途等の情報開示
4. 企業等からの支援（資金の提供かつ審査・モニタリング等の労務・役務の提供）が当該研究結果に影響を与うる可能性が指摘された場合の情報開示および説明責任
5. 当該研究の企画立案、デザイン作成、プロトコール作成、データ集計作業、データへのアクセス権、データの統計解析、各種委員会開催案内、企業会議室の無償利用、論文執筆、事務局作業、印刷業務等への企業等からの労務・役務提供は研究者主導の臨床試験の実施やその公表の中立性、信頼性において疑惑を招く可能性があるためにそれらの透明性確保のための関係文書類の保管と説明責任かつ、企業が臨床研究の際に関与するCRO等の関係企業へ関与した場合は、中立性、信頼性を確保するためにどのような役割を果たしたかの具体的な記載（データ記録、委員会・会議録等の保管）と説明責任

## VIII. 研究者（責任者、分担者）が回避すべき事項

企業等との契約または企業等の依頼を受けて臨床試験を実施する研究者は、当該研究に関わる資金提供者・企業との金銭的な関係を社会に対して適正に開示もしくは公開する義務があり、以下については回避すべきである。

1. 臨床試験研究対象者の仲介や紹介に係る報奨金の取得
2. ある特定期間内での症例集積に対する報奨金の取得

3. 特定の研究結果に対する成果報酬の取得
4. 研究結果の学会発表や論文発表の決定に関して、資金提供者・企業が影響力の行使を可能とする契約の締結
5. 研究機関へ派遣された企業所属の派遣研究者、非常勤講師および社会人大学院生について、実施計画書や結果の発表において当該企業名を隠ぺいするなどの不適切な表示

一方、下記に該当する研究者は、介入研究の計画・実施に決定権を持つ研究責任者、研究代表者への就任を原則として回避すべきである。

1. 当該研究の資金提供者・企業の株式の保有および当該企業の役員等
2. 研究課題の医薬品、治療法、検査法等に関する特許権および特許料を取得している者
3. 当該研究の資金提供者・企業からの学会参加に対する旅費・宿泊費等の受領者
4. 当該研究にかかる時間や労力に対する正当な報酬以外の金銭や贈与の取得者

以上の回避事項について、実施する介入研究の専門性や特殊性から回避できない場合も当然に発生する。当該の研究者が回避不可能と判断し、研究責任者あるいは研究代表者として臨床試験を実施した場合には、社会に対する説明責任を負わなければならない。

## IX. 研究機関の長の役割と責務

### 1. 研究に対する総合的な監督

研究機関の長は、実施を許可した臨床試験について、適正に実施されるよう必要な監督管理を行うとともに、最終的な責任を負わなければならない。

研究機関で実施される多くの介入研究は、公的登録、研究費の確保、データ収集・管理や統計解析、著者資格（貢献度）の評価等が実施する研究者個人の裁量に依存しており、臨床研究に係る基本的な指導・管理体制が整備されているとは言いがたい。特に、研究者主導臨床試験の実施に必要な資金の多くは製薬企業からの外部資金に大きく依存し、研究者個人あるいは講座レベルで管理されているケースが多く、臨床試験の実施や結果公表に際して利害関係にある企業等からの労務・役務提供が不透明な形でなされている場合もあり、研究機関が当該研究の質と信頼性を確保する体制にはなっていない。また、研究機関には企業等の外部資金による寄附講座が数多く設置されているが、それを原資に雇用される教職員は規定上の職名（特任教員など）を用い、医学研究活動において研究の質と信頼性を確保するための責務を果たさなければならない。もしも、研究の健全性にかかる疑義が発生すれば、研究機関の長および当該教職員は説明責任を果たさなければならない。

以上の諸点を踏まえて、研究機関の長は下記の項目について対応の義務と責任を負う。

- 1) 業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならないし、研究に従事する研究者とそ

の関係者に対しても個人情報の保護を遵守させなければならない。

- 2) 研究対象者に生じた健康被害への補償、保険への加入その他の必要な措置が適切に講じられることを確保しなければならない。
- 3) 研究倫理ならびに研究実施に必要な知識、技術に関する教育研修を当該機関の研究者等が受けることができる措置を取らなければならない。
- 4) 研究の実施または変更許可を求められた場合には、倫理審査委員会に意見を求め、その意見を尊重し、当該許可について検定する。同時に、当該委員会が行う調査に協力しなければならない。
- 5) 研究の継続に影響を与えると考えられる事実や情報を知った場合、必要に応じて倫理審査委員会に意見を求め、適切な対応（研究停止、原因究明等）を取らなければならない。
- 6) 研究実施の適正性または研究結果の信頼性を損なう事実や情報、またはこれらを損なう恐れのある情報を知った場合、速やかに必要な措置を講じなければならない。
- 7) 当該機関が実施している、または過去に実施した研究について、倫理指針等との不適合の程度が重大な場合や、予測できない重篤な有害事象が発生した場合、その対応の状況・結果を厚生労働大臣もしくは文部科学大臣に報告し、公表しなければならない。また、それに基づく調査には協力しなければならない。
- 8) 当該研究機関の研究の実施が医学系研究の倫理指針に適合していることを適宜検証し、適合していない場合には速やかに倫理審査委員会の意見を聞き、必要な対応措置を行わなければならない。
- 9) 研究機関の長（学長、理事長等）がその責務や役割、権限または事務作業を当該研究機関内の適任者に委任する場合、病院長、医学部長、研究科長等が適任候補者となりうる。しかし、そのような場合にも、最終的な責任が当該研究機関の長にあることは言うまでもない。
- 10) 研究機関の長は、研究責任者によるモニタリングおよび監査の実施に協力するとともに、当該実施に必要な措置を講じなければならない。

## 2. 大臣への報告等

- 1) 研究機関の長は、当該機関で実施しているまたは既に実施した研究が倫理指針に適合していないことが判明した場合、倫理審査委員会の意見を求めて必要な対応を行うとともに、不適合の程度が重篤であれば、その対応の状況、結果を厚生労働大臣に報告し、公表しなければならない。
- 2) 研究機関の長は、当該機関の研究が倫理指針に適合していることについて大臣またはその委託を受けた者が実施する調査に協力しなければならない。
- 3) 研究機関の長は、侵襲を伴う研究で介入を伴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も、当該研究との直接の因果関係が否定できない時は、必要に応じて対応し、その状況・結果を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。

## 3. 臨床研究管理センター（仮称）の整備

適正な臨床試験の実施には、多職種医療人（医師、看護師、薬剤師、栄養管理士等）によるチームワークの強化充実が適正な臨床試験の実施には欠かせない。通常の医療においてチーム医療が一般的であるように、臨床研究においてもその実施においては、多職種の医療スタッフが臨床管理センターの運営に積極的に関わることでできる環境を整える必要がある。研究対象者保護の面からも診療に関わるスタッフ全員がどのような臨床試験が実施されているのか十分理解できる環境を整備しなければならない。

適切に臨床研究が実施できる人材（研究者、データ管理者、統計解析者、臨床研究コーディネーター等）を育成することも重要な課題である。一方、適正な産学連携のもとに、研究資金の提供だけでなく、臨床試験に精通した専門家（企業等に所属）の支援を受け、臨床研究の推進に役立てる仕組み作りも重要である。このため、臨床研究、特に研究者主導臨床試験を適切に管理するための組織体制を早急に整備し、研究者主導臨床試験の登録、研究の質と信頼性を確保するための相談・指導等の支援に加えて、倫理審査、モニタリングおよび監査を含めた管理機能を充実させる仕組み作りが求められる。

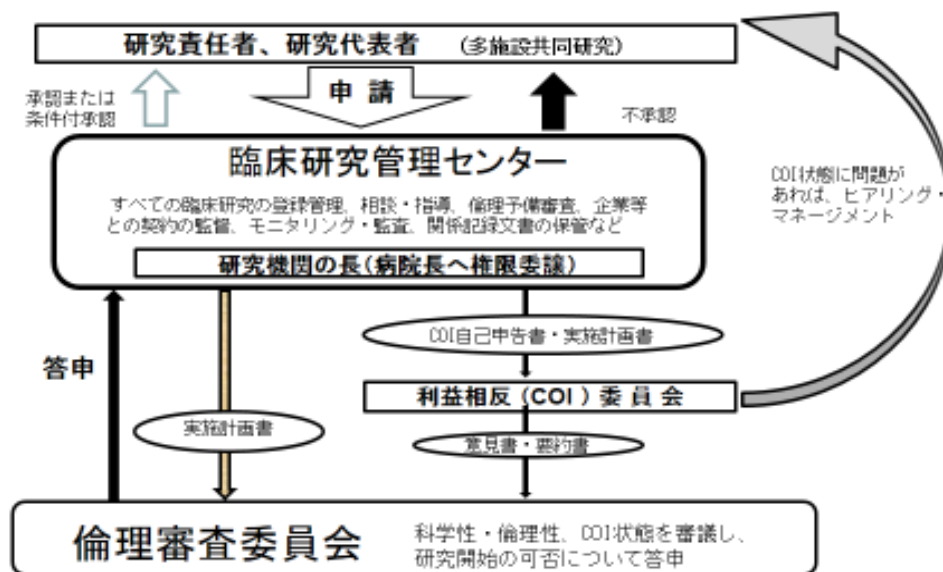
研究機関の長は、臨床研究の質と信頼性を確保するために既に設置運営している治験管理センター（或は治験管理部など）の管理運営システム、人材等を活用し、臨床研究（研究者主導臨床試験も含めて）も組織として支援し管理できる「臨床研究管理センター」（仮称）へと発展的に改組し、治験と同様に、研究者主導の臨床研究の活性化および健全化に向けた取り組みを可能とする環境基盤を整えなければならない。研究機関の長は、同センターの長として当研究機関内の適任者にその業務を委任すべきである。以下に、同センターの位置づけと備えるべき所掌事項案を具体的に掲げ、その概要を図に示す。

- 1) 多職種の医療専門職（医師、看護師、薬剤師、検査技師等）から構成し、臨床試験業務および人間を対象とする医学研究活動を支援する。
- 2) 治験審査(Internal Review Board, IRB)と同様に、倫理審査が必要な臨床研究に係る相談、要望、指導の窓口として機能させる。統計学や疫学等の他分野との連携、副作用情報との連結等を含め、臨床研究の質と信頼性を確保するための支援業務を行う。
- 3) 研究計画書・COI 自己申告書等の申請書、計画書内容の変更、終了報告書受付等の管理を行う。特に、研究実施に要する資金源と資金提供者の関与方法と役割に関する記載を確認する。
- 4) 各種倫理指針や法規制等から見た研究計画書の妥当性の予備審査を行う。特に、侵襲性を伴う介入研究の信頼性確保のために、ヘルシンキ宣言および医学系研究に関する倫理指針、COI 指針等の関連規制を遵守し、実施される研究計画書となっているかどうかの検証をしなければならない。
- 5) 多施設共同研究については、研究代表者が所属する研究機関の臨床研究管理センターが当該臨床試験の総括的な管理責任を負い、他機関での研究進捗状況を随時把握して研究代表者・研究責任者に対して必要な助言と指導を行う。
- 6) 倫理委員会、COI 委員会と有機的に連携して審査機能の充実強化を図る。
- 7) 研究代表者より終了報告書の提出があるまで臨床試験の進捗状況をモニタリングし、年度

ごとに COI 状態の確認と実施計画書更新の審査を委員会で行う。

- 8) 各種委員会等の報告書を含む、臨床試験の実施計画に対する審議内容記録等の文書全てを当該研究の終了が報告された日から少なくとも5年間は保管する。または当該研究結果の最終公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管されなければならない。
- 9) 企業依頼による臨床研究の実施計画については、当該企業との契約内容の妥当性について事前に確認および審査し、必要があれば助言・指導する。
- 10) 研究機関において倫理審査を受けて実施された臨床試験については、試験終了後の論文公表を義務づけるとともに、資金提供者の役割、著者資格の妥当性、著者名と所属、研究費の出資源、データの質等を含めて論文公表が適切に行われているかどうかの検証が求められる。
- 11) 所属研究者に臨床研究に係る倫理違反や研究不正の疑いの指摘や告発がなされた場合、研究機関の長の指示の下に関係資料の収集等の対応を速やかにかつ適切に行い、COI マネージメント委員会、倫理委員会および関係部署が行う事実関係の解明に向けた調査活動に協力する。
- 12) 臨床研究、臨床試験を実施しようとする研究者および実施している研究者を対象に、倫理指針、COI マネージメント指針、研究不正対応等ガイドライン、臨床研究方法論等の研修教育プログラムを企画し、その受講義務化を図る。
- 13) 臨床試験に係る不正行為は、それに関わった当事者からの通報や告発により発覚する事案が多いことから、研究機関の長は内部あるいは外部の告発者に対する保護につき、告発者が不利益な取扱いを受けることのないように特段の措置と配慮を行うべきである。また、不正行為に対しては、組織横断的にあるいは外部委員の参画を得て遅滞なく対応することが求められる。

## 臨床研究管理センターの位置づけと役割



### 4. 臨床研究管理センターの役割と責務

臨床研究管理センターは、倫理審査委員会の事務局として臨床研究の管理をする業務に加えて、臨床研究にかかる法令、指針等の規定の規定に従って実施される臨床研究を推進支援する役割と責務をスポンサーの立場で果たすべきである。臨床研究管理センターは、以下のような業務を行う。

- 1) 臨床研究を適正にかつ円滑に実施するための事務作業と関係記録文書の保管
- 2) 臨床研究を実施する者の教育・研修
- 3) 研究対象者を保護するための体制の整備
- 4) 臨床試験デザインの科学的倫理的検討
- 5) 臨床研究のための専門職（統計解析者、データマネージャー等）の確保
- 6) 臨床研究の実施のための外来、病棟における部屋の確保
- 7) 倫理審査、COI 審査の支援活動
- 8) 臨床研究終了後のフォロー

### 5. 臨床試験の質確保のための環境基盤整備

研究機関の長は臨床研究管理センターの整備に加えて、以下の諸点にも対応すべきである。

- 1) 臨床研究管理センターが果たす役割と機能が十分に発揮できる基盤・規定を整備する。そのために、安定した管理運営を可能にする財源と人材の確保に努めなければならない。
- 2) 倫理審査委員会の機能を強化充実させる。臨床試験の目的、データの集計管理や専門的な統計解析者の参加、研究者の関連組織との関わり、特に資金源と起こり得る利益相反状態、研究に参加することにより期待される研究対象者の利益および起こりうる有害事象を当該研究者



等に報告させる。

- 3) 深刻な COI 状態への対応等の研究実施体制や研究経費の妥当性について、COI マネージメント委員会からの意見書、要約書を基に第三者的な審査を行い、その結果を研究機関の長に答申する。
- 4) 社会からの信頼性確保に向け、研究機関の長は奨学寄附金の受入額、企業名、配分先、金額等に関する情報について、日本製薬工業協会（以下「製薬協」）が策定した「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」（以下「透明性ガイドライン」）との整合性を図りつつ、開示する。また、企業より、不適切な要求があった際には、企業名・内容を開示する。
- 5) 指針違反者に対する具体的な対応措置を、違反内容や当該研究機関への影響の度合いを考慮して判断し、懲罰に関する措置内容の決定事項についても明確化するとともに、適宜、関係学会との情報交換のための連携および協力体制を構築する。
- 6) 臨床試験に係る倫理違反、研究不正が生じた場合への適切な事後対応措置は、あらかじめ研究機関が策定した上で、再発防止に努めなければならない。
- 7) 研究機関の長は、当該機関の適任者を臨床研究管理センター長に就任させ、これらの権限と事務を委任し、管理する体制を整備すべきである。

## Ⅹ. 倫理審査委員会の役割と責務

1. 本ガイドラインでは、医学系研究の倫理指針に準拠し、倫理審査委員会をその設置者（主に病院長）の諮問を受けて独立した審査を行う機関と定義する。機関の長は倫理審査に委員として参加できないが、審査内容の把握のためにオブザーバーとしての参加は可能である。機関の長（通常、病院長）は、当該倫理審査委員会の委員およびその事務に従事する者が審査および関連する業務に関する教育・研修を受けることを確保するため必要な措置を講じなければならない。
2. 倫理審査委員会の構成として、医学・医療の専門家等、自然科学の有識者、倫理学・法律学の専門家等、人文・社会科学の有識者、研究対象者の観点も含めて一般の立場から意見を述べることのできる者、当該機関に所属しない者等が複数含まれ、男女両性で5名以上とするべきである。
3. 臨床研究の科学性および倫理性を審議するとともに、試験実施中の研究対象者保護についても十分配慮し、確保できるよう研究者に指示する責務を負う。また、必要な調査を行い、研究機関の長に対して研究計画書の変更等、研究に関し意見を述べることができる。特に、医薬品または医療機器の有効性または安全性に関する研究については、当該研究の実施の適正性および研究結果の信頼性を確保するために必要な調査を行い、研究機関の長に対して研究計画書の変更等について意見を述べるができる。そのような点を踏まえて、研究機関の長は、原則として倫理審査委員会の審議または意見の決定に参加すべきでない。
4. 研究倫理委員会は、企業が関わる臨床研究計画書の審査を行う場合、利益相反（COI）マネージメント委員会と連携し、医学研究の目的、データの集計管理かつ管理体制や専門的な統計解析へ

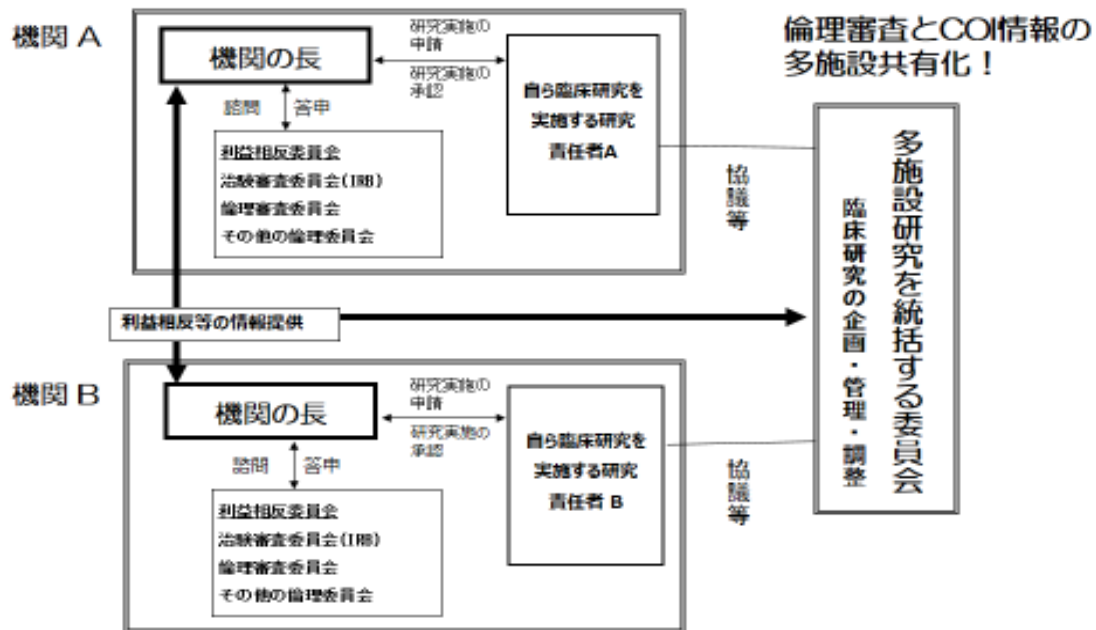
の参加、研究者の関連組織との関わり、特に資金源と起こり得る利益相反状態、起こり得る有害事象への対応、研究実施体制や研究経費の妥当性等について、COI マネージメント委員会からの意見書・要約書をもとに第三者的な審査を総合的に行い、その結果を機関の長に答申する。年度を超えた医学研究については、研究代表者より終了報告書の提出があるまで、年度ごとに COI 状態の把握と進捗状況に関する報告を義務化するとともに実施計画書更新のための審査を行うべきである。

5. 研究倫理委員会の審査結果には、「承認」、「修正」、「保留」、「不承認」の類型が用いられるが、それらの定義を明確にし、研究責任者もしくは研究代表者に対して研究の質と信頼性を確保するための対応についての的確に説明を求めるべきである。
6. 倫理審査委員会の委員およびその事務に従事する者は、審査および関連する業務に先立ち、倫理的観点および科学的観点からの審査等に必要な知識を習得するための教育・研修を受けなければならないし、その後も適宜継続して教育・研修を受けなければならない。
7. 倫理審査委員会は、指針違反者に対する具体的な対応措置を違反内容や当該研究機関への影響の度合いを考慮して判断し、懲罰に関する措置内容を決定するものであり、研究機関の長への答申が最終的になされる。
8. 多施設にまたがる共同研究の実施では、原則として研究機関ごとにプロトコルの倫理審査を行うが、多施設間の臨床研究を調整し統括する委員会設置により、研究代表者が研究者全員の COI 状態にかかる情報も含めて、当該研究の質と信頼性の確保が可能な実施体制になっているかどうかを確認し、倫理審査委員会に提出しなければならない。倫理審査については、研究代表者の所属研究機関において一括して多施設実施のプロトコルの審議を行い、承認後に各施設の倫理審査を受けることが望ましい。倫理審査委員会の委員およびその事務に従事する者は、その後従事しなくなった場合も、業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。

#### 〈多施設との共同研究に対する倫理審査の注意点〉

- 1) 研究機関の長が、自らの研究機関以外に設置された倫理審査委員会に審査を依頼する場合には、当該倫理審査委員会は、研究における実施体制について十分把握した上で審査を行わなければならない。
- 2) 倫理審査委員会は、他の研究機関が実施する研究について審査を行った後、継続して当該研究機関から審査を依頼された場合には、当該審査を行わなければならない。
- 3) 倫理審査委員会は、COI マネージメント委員会報告書を含む実施計画書に対する審議内容記録等の文書すべてを必要と思われる期間（例、研究終了後 5 年、論文発表後 3 年）において、これを保管する義務を負わなければならない。
- 4) 人間を対象とした臨床試験は実施計画書に基づいて行われるが、研究者個人はそれらの研究成果を結果のいかに問わず公表する義務を負う。研究機関として、倫理審査を受けて実施された医学研究については、著者名と所属、研究費の記録も作っておくべきである。

## 多施設での臨床研究実施にかかるCOIマネジメント例



### XI. COI マネージメント委員会の役割と責務

臨床研究に関する利益相反は、「患者」と「データの信頼性」という意味での二重のCOIにあたり、当該研究機関のCOI指針に基づくマネジメントが重要である。

介入研究は数年間にわたって実施されることが多いので、研究機関の長は、医学研究の実施を計画している研究者個人に対して、申請時から遡って過去複数年（例、2年か3年）を設定してCOI状態の開示を義務化すべきである。また、臨床研究は、通常、定められた産学連携の期間を超えて行われることが多いことから、年度ごとに新たなCOI状態を自己申告させるべきである。さらに、論文投稿時点において、学会や雑誌社のCOIマネジメント指針による所定の自己申告様式に従って記載することが求められることから、臨床試験の資金源とその額については常に自主的に記録・保管しておくように周知する。

COI マネージメント委員会とIRBや医学研究倫理審査委員会との役割分担を明確にし、両委員会が密に連携することは研究の信頼性確保のために必須である。

臨床研究、特に市販後医薬品を評価する臨床試験においては、実施する研究者個人を対象にCOI マネージメントが行われているが、研究機関そのものも企業との関わりが強くなるケースもあり、組織自体を対象としたCOI マネージメントが透明性確保の視点から求められる。

#### 1. 臨床試験を実施する研究者個人のCOI マネージメント

- 1) 研究実施計画書（プロトコール）に記載された研究内容を実施するために必要な研究資金、薬剤・機器や労務・役務提供が関係企業からあるかどうかの確認が求められる。特に、臨床研究の場合、資金提供の財源とその妥当性、多施設実施における研究費配分、関連組織（企

業、NPO等)との関わりおよび可能性のあるすべてのCOI状態がプロトコールに明記されているかどうかの確認

- 2) 深刻なCOI状態にある研究者個人からのあらゆる相談、要望への対応(説明、指導を含む。)と説明責任を果たすための適切なマネジメント
- 3) COI委員会見解の文書化、経済的なCOI状態の性質や金額等を記載している要約および委員会からの意見書等の作成と文書記録の保管管理、倫理審査委員会への提出
- 4) 深刻なCOI状態にある研究者個人が行う臨床研究を許可する場合の措置(定期的な報告、監視、モニタリング等による利益相反の管理のほか、場合によっては計画の変更等により当該研究者の臨床研究への直接の関与を最小限にする方法も必要)
- 5) 医学研究に関係する倫理委員会や機関の長等への報告義務
- 6) 疑義が発生した研究者個人のCOI状態にかかる調査、審議、違反者への改善措置の提案、勧告等
- 7) 学生、大学院生、研究者を対象とした倫理教育の一環として、COIマネジメント指針の周知とマネジメントに関する教育、研修企画と啓発活動
- 8) 提出されたCOI自己申告書の審査は通常書面審査で行われるが、実施する研究者のCOI状態が深刻と判断される場合には対面審査を行い、社会の疑惑が生じないようにアドバイスし、研究計画書の適正化を図る。
- 9) 当該研究機関のCOI指針の見直しを定期的に行い、社会の変化に対応させなければならない。

## 2. 研究機関自体のCOIマネジメント

医学研究を実施する研究機関自体が、利害関係にある企業等から経済的あるいは労務・役務提供等の支援を受けている場合、研究機関自体が潜在的なCOI状態にあることから、研究機関の長は公表を基本とした透明性確保に努めなければならない。たとえば、研究機関自体が特定企業からの多額の外部資金(助成金、奨学寄附金等)を受けている場合や、多くの未公開株、ロイヤルティー等のエクイティーを持っている場合に、当該企業の医薬品、医療機器を用いた医学研究が提供された資金あるいは労務提供のもとに実施されると、研究結果およびその解釈への影響が懸念され社会から疑惑を招きやすい。一方、このような潜在的なCOI状態で臨床研究が実施されると、当該研究機関によるCOIの評価や倫理面での公平性、客観性、独立性が担保しにくい状況が発生する。対応策として、他の研究機関のCOIマネジメント委員会に当該臨床研究実施の妥当性、正当性についての第三者的な審議を委託するとか、研究機関自体の営利企業等とのCOI状態をウェブ上で公表し、透明性を確保する等、研究機関の長は説明責任を果たさなければならない。

## XII. 外部への説明責任

研究機関の長は、当該機関および所属研究者等が実施する臨床研究にかかる疑惑が発生した場合には、これに的確に対応し、社会への説明責任を果たすことが求められている。特に、人間対象の研究に携わる研究者個人の経済的なCOI状態に関する当該委員会の意見書または要約した報告書の開示について、当該研究に参加する研究対象者から要求があれば、当該機関の長の責任のもとに開示・公開すべきである。

一方、研究者等のCOI状態が当該企業などの関わりのなかで深刻な事態に至った場合やCOI申告違反が疑われた場合、学術団体やマスコミ等からの当該機関に所属する研究者個人のCOI状態の開示請求や調査依頼があることが想定される。その場合、原則として迅速かつ的確に対応し、調査結果をもとに学術団体やマスコミ等へ適切に情報提供をし、個人情報およびプライバシーの保護に関して十分に配慮した上で説明責任を果たす義務がある。所属機関内での対応が困難と判断される場合には、機関の長は当該機関のCOIマネジメント委員会および倫理審査委員会に携わる者、他の研究機関に所属し、医学・医療に精通した研究者、社会の意見を代表する有識者等から構成される第三者的な調査委員会を設置し、真相解明、改善ならびに防止策に向けた取り組みをしなければならない。また、関係する学会等の学術団体と協力し調査できる体制も整備すべきである。臨床試験の結果に関する統計学的な調査については、外部の専門機関に委託することも考慮すべきである。

事務部門は、当該機関の長の業務を代行し、書類の作成や管理を行う。また、臨床研究に関連した契約についても、研究機関としての窓口業務や契約業務を行う等、研究の質および信頼性確保に向けた管理運営が関係する法律、倫理指針、諸規則に適合するべく事務作業を担う。

### XIII. 指針違反者への措置対応

研究者等が諸指針や関係する法・規則等を遵守することは、医学研究の質と信頼性を確保するために極めて重要である。しかし、倫理指針に違反したことが明らかな場合には、倫理審査委員会等がその内容の重大さに鑑みて措置内容を決定し、当該機関の長に答申しなければならない。同時に、その内容が深刻な事態に到ることを未然に防ぐためのマネージメントもなされなければならない。また、当該機関の長は、違反者への措置内容に対する不服申し立て等の機会を設けなければならない。

### XIV. 不服申し立て

研究機関の長から倫理指針違反に対する措置を受けた場合、当該研究者が結果通知を受けた日から短期間（例、7日以内）に、具体的な反論・反対意見を簡潔に記載した不服申し立て書を提出することにより、審査請求できることを明記しなければならない。当該研究者より不服申し立ての審査請求が出された場合、当該機関の長は速やかに外部委員を含めた不服申し立て審査委員会を設置し、審査請求書を受

領してから出来る限り速やかに審査委員会にてその審査を行い、答申書を研究機関の長に提出することが出来るためのルールを策定し、記載しておくべきである。

## XV. 研究倫理の教育研修

研究機関の長は、臨床試験を実施する研究者等や倫理委員会・COI委員会にかかわる委員等の関係者が生命倫理、研究倫理、出版倫理の教育・研修を継続して受ける機会を確保しなければならない。同時に、研究者等と関係者はそれらを受ける義務を負う。教育研修の成果を上げるためには、臨床研究管理センターが中心となって研究倫理教育・研修を企画し、あらかじめ知っておかなければならない研究倫理、出版倫理に関する知識、情報等を試験問題として作成し、自己採点による評価を行うのも一案である。

## XVI. 臨床試験実施のガイダンス<sup>1</sup>

承認薬を用いた研究者主導の臨床試験を適切に実施する上での留意点並びに具体的な手順等を示す。臨床試験の種類、介入の方法により研究者対象者も異なる事が想定されるとともに、各研究機関の置かれている実情や状況も多様であることから、そのような点を踏まえ、実施する臨床試験の質と信頼性確保に向けて役立てて頂きたい。

### 1. 一般的留意事項

- 1) 研究者主導臨床試験の実施計画書（プロトコール）作成にあたり最低限、盛り込まれるべき基本的事項をまとめている。医療機器等に関する試験を実施する場合は、本ガイダンス中「試験薬」とあるのを「試験機器」等に適宜読み替えること。また、試験の位置付けにより、品質管理や品質保証に関する事項、健康被害に関する補償、実施体制等、適宜追加する。
- 2) 試験実施計画書は、当該分野の専門家だけを対象に作成されるものではない。審査に関係する外部委員、専門外の臨床医、治験コーディネーター、薬剤師、生物統計家、事務職員等にもわかりやすく簡潔かつ明確に記述する。専門用語や略語を用いる場合には、初出時に簡単に解説を付すことが必要である。また、試験実施計画書は研究対象者の目に触れる可能性があり、読んでも不快に感じないように配慮する。
- 3) 臨床試験は多くの立場の人が長期に係わるため、安全かつ円滑に実施するためには、実施計画書のどこに何が記載されているか容易に参照できるように、できるだけ標準化された記載様式を採用すべきである。参照すべき様式には以下のもの（※1）がある。多くは報告書作成時

<sup>1</sup> 東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター「自主臨床試験の実施計画書作成の手引き」を参考とした。<http://www.cresc.h.u-tokyo.ac.jp/site/doctors/jishuirinsyousikenyoushikitokisoku.html>

の構成に関するものであるが、予め計画書の中に取り込んでおくべき事項でもある。また、研究内容に係る企業等との利益相反1（COI）状態の開示や管理、データ公表の有無等の項目は必須である。

※1：参照すべき様式

1) ICH-E3「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」

平成8年5月1日薬審第335号【各都道府県衛生主管部(局長)あて厚生省薬務局審査課長通知】<sup>2</sup>

2) 医学雑誌編集者国際会議（ICMJE）の統一投稿規定（2013年改訂）<sup>3</sup>

3) 「臨床研究に関する倫理指針」厚生労働省（平成20年7月31日全部改正）<sup>4</sup>

4) Consort2010 声明「ランダム化平行群間比較試験報告のためのガイドライン」（2010年版）<sup>5</sup>

5) SPIRIT checklist（2014年3月）<sup>6</sup>

## 2. プロトコルの基本的構成

順番等は多少前後してもよいが、以下の基本的要件を満たすべきである。ただし、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可した事項については、この限りでない。

- ① 表紙等：課題名・代表者名・緊急連絡先等、略号表（必要に応じて）
- ② 臨床試験の概要（必要に応じて）
- ③ 背景、目的
- ④ 実施計画
- ⑤ データの収集、解析計画
- ⑥ 倫理的事項（COI自己申告書）
- ⑦ 実施体制
- ⑧ 付録：診断・臨床評価基準、併用禁止療法等適宜追加

## 3. 基本的項目の記載法

1) 表紙等

・臨床試験課題名：「〇〇〇に対する△△△の□□□試験」等、対象疾患・試験薬名・

<sup>2</sup> [http://www.pmda.go.jp/ich/e/e3\\_96\\_5\\_1.pdf#search=治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e3_96_5_1.pdf#search=治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン)

<sup>3</sup> <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>

<sup>4</sup> <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf#search=臨床研究に関する倫理指針>

<sup>5</sup> [http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/Japanese\\_jp/Japanese%20CONSORT%20Statement.pdf#search=Consort 声明](http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/Japanese_jp/Japanese%20CONSORT%20Statement.pdf#search=Consort%20声明)

<sup>6</sup> <http://www.spirit-statement.org/wp-content/uploads/2013/01/SPIRIT-Checklist-download-8Jan13.pdf#search='SPIRIT+checklist'>

試験デザイン等を盛り込むことが望ましい。

- ・臨床試験の略称、識別コード名等（ある場合）
- ・研究責任者あるいは研究代表者(多施設共同試験の場合)：氏名、所属機関・診療科(部)、住所、電話番号(内線)、FAX 番号、E-mail アドレス
- ・緊急連絡先
- ・臨床試験実施予定期間
- ・作成日・承認日・改訂日

なお、必要に応じて、表紙裏等：略語および用語の定義の一覧表をつける。

## 2) 目次（必要に応じて）

- ① 試験の概要
- ② 背景および目的
- ③ 試験の目的と必要性
- ④ 試験薬の概要
- ⑤ 研究対象者
- ⑥ 研究対象者に説明し、同意を得る方法
- ⑦ 試験の方法
- ⑧ 評価項目
- ⑨ 観察および検査項目
- ⑩ 中止基準
- ⑪ 実施計画書からの逸脱の取扱い
- ⑫ 試験の終了・中止・中断
- ⑬ 試験実施期間
- ⑭ 解析対象(有効性評価の部分集団)、および統計解析方法(主要解析・副次的解析)
- ⑮ 目標症例数および設定根拠
- ⑯ 臨床試験実施のための品質保証
- ⑰ 研究対象者の人権および安全性・不利益に対する配慮
- ⑱ 研究対象者の費用負担
- ⑲ ヘルシンキ宣言および倫理指針等への対応
- ⑳ 記録文書等の保存
- ㉑ 研究計画書の登録および研究結果の公表
- ㉒ 研究組織
- ㉓ 研究資金および各研究者の COI 状態の開示

## 4. 試験の概要

本文が長文になる場合に作成する。



## 5. 背景・目的

試験の背景は、以下の項目を適宜記載する。

- ・対象疾患についての説明：発症年齢・発症頻度等の疫学的事項、海外との比較等
- ・対象疾患の従来の治療法とその問題点
- ・試験薬についての説明：先行研究があれば、その内容、類薬等がある中で特定の医薬品に限定する場合はその必要性と選定理由
- ・本試験を計画するに至った経緯と、本試験で解決しようとする問題点
- ・試験デザインの妥当性：プラセボまたは非治療群を対照とする場合はその必要性と妥当性、ヒストリカルコントロールを対照とする場合はその妥当性

注意：論文や学会抄録での報告内容を引用する場合には、単に「…との関連が報告されている」という曖昧な表現ではなく、報告されている内容を具体的に記載する。

## 6. 試験の目的と必要性

以下の項目を含めて簡潔かつ明確に記載する。

- ・対象疾患(研究対象者)、試験薬、評価項目、試験デザイン等を含むこと
- ・本試験により何をどのように明らかにしたいのか(目的)
- ・本試験の必要性、臨床上の意義

## 7. 試験薬の概要

以下の項目について記載する。

### 1) 試験薬情報

使用する試験薬の情報を記載する。

- ・試験薬・試験機器が市販薬・機器である場合：試験薬・機器の添付文書を添付する。
- ・試験薬が未承認薬である場合：別途「試験薬概要書」を作成して添付する。概要書には、以下の項目について可能な限り文献やその他の資料を調査して記載する。試験薬名、化学名、剤形・含量、貯法、薬効分類、作用機序、薬効薬理、一般薬理、毒性、薬物動態・代謝、今までの臨床成績、および本試験での試験薬の入手方法、保管管理方法等。

### 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。

## 8. 研究対象者

- ・対象疾患名に続き、選択基準、除外基準を具体的、定量的、客観的かつ明瞭に記載する。選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を試験登録適格例とする。
- ・研究対象者群：疾患名に以下の規定がある場合は、それらで規定される疾患の研究対象者群を端的に表現し、記載する。
- ・重症度、慢性・急性、再発の有無、他剤無効、合併症の有無、危険因子の有無等。

(例) 高血圧を合併するインスリン非依存性糖尿病患者

1) 選択基準：

試験の結果、治療の有効性が示された場合に、その治療法を適応することが妥当とみなされる対象集団を規定する。統計学的検出力、実施可能性、一般化可能性を考慮して設定する。

同意取得時の選択基準に加えて、試験薬投与開始前の追加基準がある場合には、そのように記載する。

各選択基準の設定根拠について適宜記載する。

2) 除外基準：

選択基準で示される対象集団には属するが、試験に組み入れることが倫理的でないか、有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される対象を除外する条件を具体的に規定する。

各項目の設定根拠は、試験の安全かつ適正な実施に重要な情報であるため、必ず記載する。

## 9. 研究対象者に説明して同意（インフォームドコンセント）を得る方法

以下の項目について記載する。

- 1) 各施設の倫理審査委員会等で承認の得られた説明文書・同意文書を研究対象者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で得る。
- 2) 研究対象者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られた時や、研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われる時は、速やかに研究対象者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に各施設の倫理審査委員会等の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得る。
- 3) 代諾者から同意（インフォームドアセント）を得る場合は、有効な同意が取れない研究対象者や未成年の参加が本試験の実施にあたり、必要不可欠である理由および代諾者の選定方針を記載する。
- 4) 説明文書・同意文書には、研究対象者が理解しやすい表現に配慮し、以下の説明事項を含めることを記載する。
  - ①はじめに：臨床試験についての説明、試験の実施主体、当該試験の意義、倫理審査委員会にて承認を受けていることとその名称等
  - ②この試験の目的
  - ③この試験の方法：研究対象者として選定された理由を含む。
  - ④この試験の予定参加期間
  - ⑤この試験への予定参加人数
  - ⑥この試験への参加により期待される利益および起こり得る危険、ならびに不快な状態、当該臨床研究終了後の対応
  - ⑦この試験に参加しない場合の、他の治療方法
  - ⑧この試験中に、研究対象者の健康に被害が生じた場合：補償の有無とその内容を含む。
  - ⑨この試験への参加は、研究対象者の自由意思によること：参加に同意しなくても不利益な対

応を受けないこと。

- ⑩この試験に関する情報は、随時連絡すること：研究対象者および代諾者等の希望により、他の研究対象者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画書および当該臨床研究の方法に関する資料を入手または閲覧することができること
- ⑪この試験を中止させていただく場合があること
- ⑫この試験に参加された場合、研究対象者のカルテ等が試験中あるいは試験終了後に調査されることがあること
- ⑬この試験結果が公表される場合でも、研究対象者の身元が明らかになることはないこと
- ⑭試料等の保存および使用方法ならびに保存期間：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、当該臨床研究の試料と結果を他の機関へ提供する可能性があることを含む。
- ⑮この試験への参加に同意された場合に守っていただくこと
- ⑯研究対象者の費用負担について
- ⑰知的財産権と COI 状態について：特許権等が生み出される可能性とその帰属先、臨床試験に係る資金源、起こり得る利益相反状態および研究者等の企業等の関連組織との関わりを含む。当該研究の実施主体が企業ではなく、財団や他施設の研究者等である場合、財団や他施設の研究者等についても COI 状態を開示する。
- ⑱担当医師：研究者の氏名・職名を含む
- ⑲相談窓口
- ⑳研究対象者が未成年の場合は、研究対象者にわかりやすい言葉で十分な説明を行い、本人の理解（インフォームドアセント）を得るように努めること。

## 10. 試験の方法

以下の項目について記載する。

### 1) 試験の種類・デザイン

- ①非対照・（プラセボ・実薬）対照、ランダム化、層別化、非盲検・単盲検・二重盲検、クロスオーバー・並行群間比較・漸増法・用量－反応比較、探索的臨床試験・検証的臨床試験等から選択する。
- ②設定根拠について適宜記載する。

注意：統計学的検出力が推定できない場合は、原則として探索的臨床試験とすること。

### 2) 試験のアウトライン（試験のフローチャート参照）

休薬期間、前観察期間、開始日、投薬期間、後観察期間、追跡期間も含む臨床試験の開始と終了の区切りについて記載し、個々の研究対象者が試験に参加する期間、日数、試験薬投与量および投与方法等図表を用いてわかりやすく記載する。

### 3) 研究対象者の試験参加予定期間

全期間における最短および最長期間を記載した後、観察期間、投薬期間等に分け、それぞれの最短および最長期間を記載する。

### 4) 試験薬の用法・用量、投与期間投与量・投与方法および投与期間等を記載する。

①投与量・投与方法および投与期間およびそれらの設定根拠を必ず記載する。

②休薬(wash-out)、前観察期間、後観察期間や追跡期間中に薬物投与等に規定があれば、期間ごとに分けて記載する。

注意：設定根拠を記載する。また、参照文献を記載する。

### 5) 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法

### 6) 併用薬(療法)に関する規定

以下の事項について該当する場合、研究対象者の安全性およびデータの品質に関わるため、必ずそれぞれに設定根拠を記載する。

①併用薬(療法)：実施計画上必ず併用する薬剤(療法)がある場合に、用法・用量等とともに記載する。併用療法として、「アウトライン/フローチャート」にも記載する。

②併用禁止薬(療法)：有効性・安全性の評価上あるいは試験の安全性の確保上重大な影響を及ぼすと考えられるものを記載する。

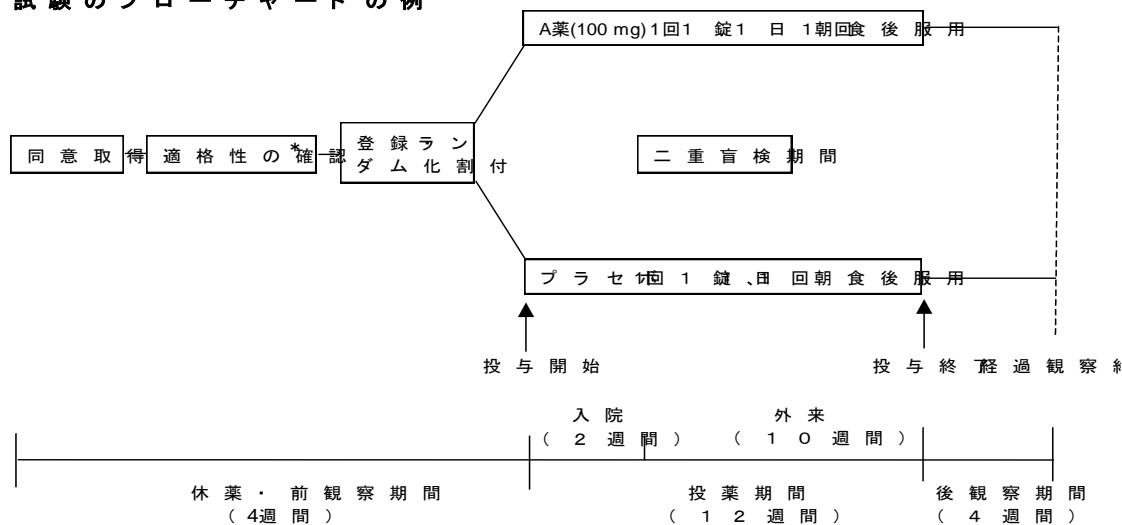
③併用制限薬(療法)：従来から服用している薬剤等で薬効等に影響を及ぼすと考えられる薬剤について、試験期間中は原則として投与量・投与方法を変更しないこと、あるいは短時間作用薬または弱作用薬剤の頓用は一定の回数まで可能であること等を記載する。

④併用注意薬(療法)：相互作用等で試験薬との服用間隔を置く必要のある薬剤等を記載する。

⑤併用可能薬(療法)：薬効分類上は同種同効薬であるが、効果が弱い等の理由により制限する必要がないもの等を記載する。

注意：本文中には薬効分類による記載にとどめ、具体的な薬剤のリストは別紙添付する。

## 試験のフローチャートの例



\*同意取得時に行う検査と投与開始直前に行う検査がある。  
登録割付後、投与開始直前の検査で基準を満たさない場合は中止と

### 7) 休薬の方法

- ①前観察期間において併用禁止薬等を休薬 (wash-out) する方法と期間、および休薬期間中の安全性に対する配慮を記載する。
- ②抗がん剤等で有害事象のためにプロトコル治療を一次中断(試験薬を休薬)する場合の規定を記載する(休薬する基準と期限)。

### 8) 試験薬の管理・交付手順

- ①試験薬の管理・交付手順について記載する。
- ②注射薬等で盲検性を保つために非盲検薬剤師や非盲検医師を置く場合、その手順を記載する。

### 9) 服薬指導情報

- ・服用時刻 (およびその許容範囲)、服用方法、飲み忘れた時の指導方法
- ・保管方法、残薬・容器の返却方法

### 10) 症例登録、割付方法

- ・症例登録簿(研究対象者識別コードリスト)の管理、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。
- ・並行群間比較の場合は各群への割付方法(ランダム化の手順等)

注意 1：封筒法（割付群を記載した割付書を入れた封筒を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、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・中央割付とすることが望ましい。

注意 2：ブロックランダム化や層別ランダム化等におけるブロックサイズや割付因子については、それを記載することで不要な予見性を生む場合があるため、概略のみを記載し、詳細は別途手順書を作成することでもよい。

- 二重盲検平行群間比較試験における有害事象や中間解析のために一部キーオープンする必要がある場合の手順（ブラインド化されていないデータを知りえる立場にある独立データモニタリング委員会の設置・運営、エマージェンシーキーの管理・開封手順、中間解析時のデータの取扱方法等）

#### 11) 試験終了後の対応

- 試験終了後の対応について記載する。

注意：研究対象者が試験終了後も試験の結果により得られた最善の予防、診断および治療を受けることができるよう努める。（ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針）

#### 12) 試料等の保存および他機関等の試料等の利用

- 試験に関する試料等を保存する場合、保存、使用方法、保存期間、管理者および廃棄方法等を記載する。
- 施設外者から既存試料等の提供を受けて試験を実施しようとする場合、提供を受ける試料等の内容および提供を受ける必要性を記載する。

注意：試料等とは臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物およびこれらから抽出した DNA 等の人体の一部ならびに研究対象者の診療情報（死者に係るものを含む）をいう。

### 11. 評価項目

1) 主要評価項目（Primary endpoint）：主要評価項目を試験の位置付けに合わせて設定する。

2) 副次的評価項目（Secondary endpoint）

有効性評価と安全性評価について記載すること。主要および副次的評価項目に安全性評価項目が含まれない場合は、安全性評価項目として別に設けることが望ましい。

3) 安全性評価項目として、懸念される特定の副作用があればそれを評価項目に加え、無い場合は単に有害事象とする。

臨床評価スケールを用いる場合、必要であれば、それらを適宜別紙または付表として添付する。

## 12. 観察および検査項目

(1) 試験実施中に収集予定の観察および検査項目について記載を行う。

本項目の記載においては、「同意取得」「休薬期間」「前観察期間」「投与開始日」「投与期間」「後観察期間」「試験終了(中止)日」の研究対象者の試験のための来院スケジュールに合わせ、具体的な項目を正確に記載すること。

これらの記載事項は症例報告書との整合性が求められるとともに、EDC などシステムを用いたデータ管理のためには、あらかじめ本計画書作成において詳細に定めておく必要がある。

例 12-1 同意取得時

背景：研究対象者識別コード、性別、生年月日、人種、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、原病歴、前治療の有無など

注意：患者 ID やイニシャル等は個人識別情報として、症例報告書等には記載しない等、個人情報保護に留意する。

12-2 スクリーニング検査

12-3 観察検査評価項目

12-4 0週 (Day 0)

12-5 2週 (Day14)

12-6 4週 (Day28)

(2) スケジュール表

観察および検査項目等についてスケジュール表を作成し、各項目の内容を別途本文等で補足説明する。「同意取得」「休薬期間」「前観察期間」「投与開始日」「投与期間」「後観察期間」「試験終了(中止)日」等期間ごとに分け、可能な限り患者来院毎に観察・検査項目等を記載する。項目の順は、患者基本情報、介入項目(処置、投薬等)、観察項目、検査項目の順とするか、あるいは患者基本情報、介入項目、有効性評価項目、安全性評価項目の順とする。

1) 背景：研究対象者識別コード、性別、生年月日、人種、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、原病歴、前治療等

注意：患者 ID やイニシャル等は個人識別情報として、症例報告書等には記載しない等、個人情報保護に留意する。

2) 試験薬投与

3) 試験薬および併用薬の服薬状況の確認：当該調査期間における服薬状況を「%」で評価し、症例報告書に記載する。

4) 自覚症状・他覚所見の確認：問診等にて確認する。症状日誌がある場合は参考にする。

5) 有害事象と副作用の確認：有害事象には、各種検査値異常も含める。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書に記載する。必要があれば追跡調査する。

有害事象の重症度評価は、①軽度：無処置で投与継続可能な状態、②中等度：何らかの処置

により投与継続可能な状態、③重度：投与中止あるいは試験を中止すべき状態等と定義して行うか、あるいは、米国 National Cancer Institute の有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)日本語版(※1)を用いるとよい。

※1：JCOG版 [http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J\\_20100911.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20100911.pdf)

重篤性評価は、ICH-E2A あるいは薬事法施行規則第 273 条（重篤な有害事象の報告）に準じて定義し、該当する場合は速やかに報告することを記載する。また、症例報告書（case report form: CRF）に有害事象の記載欄を設ける。

- 6) 血圧・脈拍数
- 7) 血液検査：検査項目を記載する。適宜、設定根拠を記載する。（スケジュール表では肩番号または記号を付し、具体的項目名を欄外に記載する=※2）
- 8) 血液生化学検査：検査項目を記載する。（※2）
- 9) 尿検査：検査項目を記載する。（※2）
- 10) その他の特殊検査

注意 1：有効性評価および安全性確保の点から、検査項目、受診期間・受診間隔を必要十分となるように設定すること。

注意 2：受診日に許容範囲を設けること：（例）投与開始日～投与 2 週後まで±1 日、その後は±3 日。

注意 3：受診日に食事や服薬等に制限等がある場合、その旨と理由を記載すること。

注意 4：外注する検査や特殊検査は、測定者(依頼先)等を記載すること。また、評価者が担当医師とは別にいる場合等(画像診断の評価を中央で行う場合等)は、その担当者と手順を記載する。

注意 5：追跡調査を行う場合、その期間と内容・手順を記載する。

注意 6：患者日誌の使用や QOL 調査等を行う場合、実施計画書に添付すること。

### スケジュール表の例

（研究対象者への説明文書中のスケジュール表と同一体裁であることが望ましい）

項目	休薬・前 観察期間	投与 開始日	投与期間					後観察期 間
			投与 1 週後	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 6 週後	投与 8 週後 (終了時)ま たは中止時	
時期	2~4 週前	0 週						終了(中 止) 4 週後
受診	受診 1	受診 2	受診 3	受診 4	受診 5	受診 6	受診 7	受診 8
同意取得	○							
患者背景の確認	○							



試験薬投与		←				→		
自覚症状・他覚所見	○	○	●	●	●	●	●	●
有害事象の観察 <sup>a</sup>								●
血圧（座・臥）測定	○	○		●	●		●	●
脈拍測定	○	○		●	●		●	●
体重測定	○	○					●	
臨床検査	血液学的検査 <sup>b</sup>	○	○		●	●		●
	血液生化学検査 <sup>c</sup>	○	○		●	●		●
	尿検査 <sup>d</sup>	○	○		●	●		●
胸部X線検査 <sup>e</sup>	○							
心電図検査 <sup>e</sup>	○			●	●		●	
△△△測定	○	○		●	●		●	●
□□□測定		○					●	

○印は試験薬投与開始前に行う項目、●印は試験薬投与開始後に行う項目

- a: 有害事象は、副作用等好ましくないすべての事象のことで、薬との因果関係は問わない。  
b: 血液学的検査としてXXX,YYY,ZZZを測定する。これらは試験の安全性を確認するために行う。  
c: 血液生化学検査としてXXX,YYY,ZZZを測定する。これらは試験の安全性を確認するために行う。  
d: 尿検査としてXXX,YYY,ZZZを測定する。これらは試験の安全性を確認するために行う。  
e: 投与開始前に一回測定する。

### 13. 中止基準

個々の症例の中止基準について記載する。

- 1) 中止基準、脱落基準を以下のような項目について具体的基準を箇条書きにする。

〈中止基準の例〉

- ① 研究対象者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- ③ 原疾患が完治し、継続投与の必要がなくなった場合
- ④ 原疾患の悪化のため、試験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
- ⑤ 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
- ⑥ 有害事象により試験の継続が困難な場合
- ⑦ 妊娠が判明した場合
- ⑧ 著しくコンプライアンス不良の場合（全予定投与回数の70%未満の服薬となると判断される場合、あるいは120%を越えると判断される場合）

#### ⑨試験全体が中止された場合

その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合

- 2) 研究者は何らかの理由で試験継続が不可能と判断した場合には、試験薬の投与を中止する。中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過をカルテならびに症例報告書に記載するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い、有効性・安全性の評価を行う。
- 3) 長期投与の試験で、有害事象や合併症のため試験薬の投与を一時休止(中断)する場合は、その最長期間と回数について規定する。
- 4) 中止後の対応(検査・処置や追跡期間等)について記載する。特に、有害事象発生により中止した場合は、可能なかぎり原状に回復するまでフォローすること等を記載する。

注意：試験薬投与開始後に同意の撤回があった場合は、試験薬の効果不発揮あるいは有害事象によるものか、あるいは偶発的事象(転居等)によるものかをできるだけ明らかにし、有効性・安全性評価の対象となる症例としての採否の参考となるように記録する。

#### 14. 有害事象発生時の取扱い

##### 1) 有害事象発生時の研究対象者への対応

- 「研究責任者または研究分担者は、有害事象を認めた時は、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、研究対象者にその旨を伝える。」ことを記載する。
- 二重盲検試験において、「緊急避難的に試験薬の識別を行う必要がある場合は、研究代表者等を通じて試験薬割付・コード化を担当者に依頼し、当該症例について開封結果の開示を受ける。」等を記載する。
- 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象の定義(薬事法施行規則第273条に準じて以下のように定義する)

- ① 死亡または死亡につながるおそれ
- ② 治療のための入院または入院期間の延長
- ③ 障害または障害につながるおそれ
- ④ 先天異常
- ⑤ 上記に準じて重篤なもの

2) 報告の対象となる有害事象：試験期間中の全ての重篤な有害事象および試験終了(中止)後に試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告する。

3) 重篤な有害事象の定義に該当するが高頻度に発現することが予測される事象については、報告しないことをあらかじめ実施計画書に規定し、IRBの承認を受けることにより報告を省略す

ることが可能である。

4) 研究責任者は、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、多施設共同試験において試験薬との因果関係を否定できない場合、所属研究機関の長から他の医療機関の研究責任者に研究代表者を通じて報告する。報告は第一報（緊急報告）および第二報（詳細報告）とする。

5) 研究責任者は、侵襲性を有するものにおいて、臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象および不具合等が発生した場合には、速やかに研究機関の長に報告するとともに、研究機関の長による厚生労働大臣への報告ならびに公表について協力する。

6) 「市販後の薬剤等においては、厚生労働省の医薬品等安全性情報報告制度により厚生労働省に報告する」と、記載することが望ましい。

注意：「臨床研究に関する倫理指針」では、臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象および不具合が発生した場合には、重篤な有害事象への対応状況、倫理委員会の審議結果等について公表し、厚生労働大臣またはその委託を受けた者に逐次報告しなければならないとされている（倫理指針 3 の (9)）。また、倫理指針の Q&A の Q2-6 には「予期しない有害事象」の判断基準が示されており、治験薬概要書、添付文書および実施計画書への記載の有無が挙げられている。したがって、「7. 試験薬の概要」に記載した「予期される有害反応（副作用）」を判断基準にして、研究機関の長から厚生労働省へ報告することとなる。

7) その他の有害事象

その他の有害事象については、本ガイドラインの「12. 観察および検査項目 5) 有害事象と副作用の確認」（26頁）に記載した手順により、症例報告書に記載することを規定する。

## 15. 実施計画書からの逸脱の取扱い

GCP に準じ、臨床研究に関する倫理指針を遵守して以下の事項について記載する。

〈単一施設の場合〉

- ・研究責任者または研究分担者は、倫理審査委員会の事前の審査に基づく研究機関の長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
- ・研究責任者または研究分担者は、緊急回避等のやむを得ない理由により、倫理審査委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任者または研究分担者は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに倫理審査委員会に提出し、倫理審査委員会および研究機関の長の承認を得るものとする。

・研究責任者または研究分担者は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録しなければならない。

・研究責任者または研究分担者は、当該臨床研究について、臨床研究に関する倫理指針に適合していないこと（適合していない程度が重大である場合に限る。）を知った場合には、速やかに研究機関の長（倫理審査委員会）に報告し、必要な対応をした上で、その対応の状況・結果についての研究機関の長による厚生労働大臣等への報告・公表に協力しなければならない。

#### 〈多施設の場合〉

・研究責任者または研究分担者は、研究代表者の事前の合意および倫理審査委員会等の事前の審査に基づく機関の長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

・研究責任者または研究分担者は、緊急回避等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および倫理委員会等の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任者または研究分担者は、逸脱または変更の内容・理由・試験実施計画書等の改訂が必要であれば、その案を速やかに研究代表者および倫理審査委員会等に提出し、研究代表者、倫理審査委員会等および機関の長の承認を得るものとする。

・研究責任者または研究分担者は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録しなければならない。

・研究責任者または研究分担者は、当該臨床研究について、臨床研究に関する倫理指針に適合していないこと（適合していない程度が重大である場合に限る。）を知った場合には、速やかに各研究機関の長（倫理審査委員会等）に報告し、必要な対応をした上で、その対応の状況・結果については研究代表者が所属する研究機関の長による厚生労働大臣等への報告・公表に協力しなければならない。

## 16. 試験の終了・中止・中断

### 1) 試験の終了

各施設での試験の終了時に研究責任者は、速やかに試験終了報告書を機関の長に提出する。多施設において実施する場合は、研究代表者にも終了報告書を提出させる。

### 2) 試験の中止・中断

以下の事項等について適宜記載する。

・研究責任者は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- ① 試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた時。
- ② 研究対象者のリクルートが困難で、予定症例を達成することが到底困難であると判断された時。
- ③ 予定症例数または予定期間に達する前に（中間解析等により）試験の目的が達成された時。
- ④ 倫理審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された時。

- ・倫理審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、試験を中止する。
- ・多施設で行う場合は、研究代表者あるいは実施計画書で規定する委員会等で、上記の事項を検討し、試験の継続の可否を検討する。
- ・試験の中止または中断を決定した時は、速やかに機関の長にその理由とともに文書で報告する。

## **17. 試験実施期間**

平成 年 月 日から平成 年 月 日（登録締切 年 月 日）

注意：最初の研究対象者の同意取得から最後に同意取得した研究対象者の最終観察日までを含む期間を記載する

## **18. 解析対象(有効性評価の部分集団)、および統計解析方法(主要解析・副次的解析)**

- ・有効性および安全性の解析の対象となる研究対象者(解析対象集団)について記載する。中止・脱落症例、欠測値等のデータの取扱いも含めて規定しておくこと。
- ・統計解析方法の概略について記載する。

注意 1：検証的試験の場合は、統計解析方法の概要を記載する必要がある。詳細に関しては、キーが開示される前に Statistical Analysis Plan (SAP) に記載しなければならない。

注意 2：比較試験の場合は、統計解析時に各群間(介入事項以外)に偏りがないこと(同等性)についても評価すること。

- ・データの収集・集計方法を記載する。また、症例報告書(CRF)に掲載されたデータとカルテ等原資料の記載との整合性を保証する方法(モニタリング等)についても記載することが望ましい。
- ・有効性および安全性の解析の対象となる研究対象者(解析対象集団)について、中止・脱落症例、欠測値等のデータの取扱いも含めて規定しておくこと。

## **19. 目標症例数および設定根拠**

- ・各群の目標対象者数と対象者数設定の根拠について記載する。探索的臨床試験の場合、設定根拠は、臨床的、実施可能な対象者数とすること。
- ・多施設共同研究の場合には、全体の目標対象者数と当施設の目標対象者数を記載する。

(例) 当院の申請目標対象者数 15 例

試験全体：参加施設数 8 施設、目標対象者数 120 例

## **20. 臨床試験実施のための品質保証**

臨床試験の品質管理・品質保証について、専門的知識を持つものがモニタリングおよび監査として行うことが、データの信頼性確保に重要である。研究機関、研究者および協力者は、試験薬、収集されたデータの確認等を行う必要がある。なお、実施時期や回数等については、試験の規模に応じて検証可能な範囲で実施すべきである。

## 21. 研究対象者の人権および安全性・不利益に対する配慮

### 1) 人権への配慮（個人情報保護の保護）

- ・試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮すること。病院外に提出する報告書等では、研究対象者識別コード等を用いて行うこと。試験の結果を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにすること。試験の目的以外に、試験で得られた研究対象者のデータを使用しないこと等を記載する。
- ・研究対象者の検体等を病院外に出して測定等を行う場合は、匿名化・保管・廃棄方法、閲覧者の範囲等について規定する。

注意：研究対象者にかかる報告書等における研究対象者のイニシャルの使用は、研究対象者を特定できる可能性があるため回避すべきである。

### 2) 安全性・不利益への配慮

- ・有害事象発生時の対処方法：速やかに適切な診察と処置を行うことを記載する。
- ・休薬期または非治療群における不利益・危険性への配慮について記載する。
- ・臨床研究を安全に実施する上で必要な情報を収集し検討する。また、必要に応じて研究計画書を変更することを記載する。

## 22. 研究対象者の費用負担

- ・試験に参加することで研究対象者の費用負担が増えないような対策を講じること。
- ・通常の検査の範囲を超える検査等や適応外で使用する薬剤がある場合には、それらが研究費等で賄われることを記載する。未承認薬等を使用する場合は、その入手方法と費用の支払いについて記載する。
- ・通常の診療の範囲内である場合には、そのように実施計画書に記すこと。

### 1) 健康被害の補償

- ・研究責任者はあらかじめ、保険その他の必要な措置を講じ、研究計画書に補償の有無とその内容を記載する。

（記載例）「補償責任に備え、当試験は臨床研究保険に加入する」等。

- ・施設ごとに取り決めがあれば、それに従う。
- ・健康被害の補償は「医師主導の治験ならびに自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領」等に従い、該当する補償の内容を具体的に規定すること。

### 2) 賠償責任保険への加入

「賠償責任に備え、研究責任者または研究分担者は賠償責任保険に加入する」旨を明記する。

コメント 1：「臨床研究に関する倫理指針」では、医薬品または侵襲性を有する医療機器を用いた介入研究において研究対象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、またその内容の研究対象者への説明が求められている。ここでいう措置は必ずしも金銭の支払いに限られるものではなく、医療給付等の手段も含まれる。

コメント 2：賠償責任保険は原則として研究者主導の臨床試験も担保している。一方、補償制度は、市販薬の適応内使用の場合に適用される医薬品機構の副作用救済制度を除いて、一般的には整備されていない。そのため研究実施者は賠償責任保険に加入していることを要件とする。

### **23. 倫理指針およびヘルシンキ宣言等への対応**

本試験は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（厚生労働省告示、平成 26 年 12 月）、およびヘルシンキ宣言、当該施設の COI マネージメント指針を遵守して実施する」等を記載する。

また、研究結果の質と信頼性を確保するため、研究責任者がモニタリングおよび監査にかかる調査を指定した者に行わせた場合には、その旨を記載する。

注意：倫理指針、ヘルシンキ宣言、COI 指針等は随時見直し改定が行われることから、最新の情報を収集し適切に対応すること。

### **24. 記録文書等の保存**

機関の長は、試験等の実施に係わる文書の保管責任者、保管場所、保管期間、匿名化の方法、保管期間終了後の廃棄方法等について明示する。

- ・機関の長は、試験等の実施に係わる文書(申請書類の控え、通知文書、各種申請書・報告書の控え、研究対象者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証する必要な書類または記録等)を保存し、所定の期間(例：研究終了後少なくとも 5 年間、研究結果公表後 3 年)を規定する。

注意：保存期間はデータの信頼性や研究対象者の安全性について倫理審査委員会やモニター等による調査を遡って受ける上で十分な期間とすること。「遺伝子治療の臨床研究に関する倫理指針」では、研究終了の報告の日から 5 年間保存することが義務づけられている。

### **25. 研究計画書の登録および研究結果の公表**

- ・研究対象者登録を開始する前に、試験計画の内容を公開登録システム(『大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)』、『財団法人日本医薬情報センター』または『社団法人日本医師会』が設置したシステムのいずれか)に登録することを記載する。ただし、知的財産等の問題により試験の実施に著しく支障が生じるものとして、倫理審査委員会等が承認し、実施機関の長が許可した登録内容については除外する。

- ・結果の公表については、作成(発表)者、作成(発表)時期、発表方法等の今後予定について記載する。

注意 1：国際的な登録システムとしては、clinicaltrials.gov

(<http://www.clinicaltrials.gov>)がある。また、International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE と略し、日本語訳は医学雑誌編集者国際委員会)は、臨床試験の論文公表条件として公的な登録システムにあらかじめ登録することを要求して

いる。(http://www.icmje.org/index.html#clin\_trials)

注意 2：試験が正しく行われたにも拘わらず結果が所期のものでない場合でも、研究対象者の協力を無駄にすることのないように、投稿論文等でデータを公表することが原則である。

注意 3：ランダム化並行群間試験の結果を投稿するには、

「CONSORT 声明」(http://www.consort-statement.org/)を参照すること。

注意 4：関係する指針の規定に従い、結果を総括報告書等にまとめて当該機関に提出する。

## 26. 研究組織

・研究組織構成者の氏名、所属機関、診療科(部)、職名、連絡先(内線番号を含む電話番号)を記載すること。単一施設で実施する場合は、研究責任者に、多施設で実施する場合は、研究代表者に○印をつける。

注意点として、研究者は自らの所属・部署・職名(正規職員)を適切に記載するが、所属部署が寄附講座の場合には寄附講座(〇〇企業の名称)とし、外部資金により雇用されている場合には当該施設・機関が使用している職名(例：特任教授、特任講師、特命教授、病院教授等)を記載すべきである。

・多施設共同研究の場合には、研究代表者が所属の研究倫理審査委員会で一括して承認を取り、それをもとに、共同研究者(各施設の研究責任者)は、各施設にて研究倫理審査委員会等の承認を得ることが必要である。また、各施設において審査申請する場合には、その施設での研究責任者、研究分担医師、試験協力者等のリストを添えて申請する。

多施設共同研究における研究組織構成者による委員会(〇〇〇研究班、△△△グループ、あるいは□□□委員会)を設置し、それを統括する研究代表者の役割と機能について定義する(例2)。例えば、試験全般の策定・実施・報告上の調整、施設間の調整、実施計画書の疑義解釈上の調整、効果・安全性評価委員会を設置しない場合は安全性の評価等。

・研究事務局、患者登録・割付センター(症例登録センター)、試験薬管理者、データマネジメントセンター、統計解析者、医学専門家(アドバイザー)、独立データモニタリング委員会または効果・安全性評価委員会等を設置する場合は、それらの名称・所在地・代表者・担当者・連絡先等も記載する。

### ●例 1：単一施設の場合

#### 1. 研究責任者および研究分担者

(氏名)	(所属機関)	(診療科)	(職名)	(連絡先)
○臨床太郎	□□大学	〇〇〇科	教授	XX-XXXX-XXXX (内線 XX)
臨床花子	□□大学	〇〇〇科	助教	XX-XXXX-XXXX (内線 XX)

(○印：研究責任者)

#### 2. プロトコール作成責任者および担当者



3. 試験事務局
4. 割り付け責任者
5. データ管理責任者および担当者
6. モニタリング責任者および担当者
7. 統計担当者（アドバイザー）
8. 監査責任者および担当者

●例2：多施設の場合

1. 研究代表者および担当者

<研究代表者>

臨床太郎 □□大学 ○○○科 特任教授 XX-XXXX-XXXX 内線 XX)

<実施施設・研究責任者>

(実施施設名)	(研究責任者名)	(職名)	(連絡先)
□□大学○○講座寄附講座(◇◇製薬)	臨床太郎	特任教授	xx-xxxx-xxxx (内線 xx)
△△病院 ○○○科	臨床花子	科 長	xx-xxxx-xx (内線 xx)
○△病院 ○○○科	臨床二郎	医 員	xx-xxxx-xx (内線 xx)

<研究事務局>

□□大学 ○○○科 医局

臨床三郎（研究事務局代表）、臨床四郎、臨床五郎

〒111-1111 東京都東京区東京 1-1-1

電話：XX-XXXX-XXXX（内線 XX）、FAX：XX-XXXX-XXXX

E-mail：XXXX-xxx@xxx.ne.jp（臨床三郎）

2. プロトコル作成責任者および担当者
3. 割り付け責任者
4. データ管理責任者および担当者
5. モニタリング責任者および担当者
6. 統計担当者（アドバイザー）
7. 監査責任者および担当者

注意 1：実施施設が予定である場合は<実施予定施設>とするか、施設名の末尾に（予定）と記載し、予定である旨を明記すること。実施施設・研究責任者を別紙参照とし、試験実施計画書末尾に添付することも可能。

注意 2：他に、試験調整委員会、効果安全性評価委員会、モニタリング担当者（モニター）、デー

タセンター、生物統計家、監査等を定める場合は、適宜実施体制が明らかとなるよう記載すること。

## 27. 研究資金源および各研究者のCOI状態の開示

臨床試験の実施・結果の公表における信頼性確保が第一である。特に、産学連携により実施される場合は企業からの資金提供に係る情報開示は透明性確保から必須であり、プロトコールへ下記を参照し、該当する情報を記載すべきである。

(例A1：公的研究費の場合) 本試験は、平成〇〇年度、□□□□の研究助成を得て実施する(助成番号△△△)。

(例A2：企業資金の場合) 本試験は、〇〇〇会社から(アカデミア主導型受託研究契約により)資金提供(および試験薬の提供)を受けて実施する。〇〇〇会社は、試験薬に関する情報は提供するが、試験の実施、解析、報告に係わることはない。

(例A3：財団、NPO、学会、研究会等が企業資金を得て実施する場合) 本試験は、実施主体である□□□□法人が、〇〇〇会社から寄附(または受託研究契約)により資金提供を受けて実施する。〇〇〇会社は、試験薬に関する情報は提供するが、試験の実施、解析、報告に係わることはない。

(例A4：財団、NPO、学会、研究会等が自己資金にて実施する場合) 本試験の実施主体である□□□□法人は、医学・薬学における学術の振興に寄与し、その成果を広く社会に還元することで、国民の健康と福祉に貢献することを目的とする。□□□□法人は、拠出金の運用収益、個人および企業からの寄附金等により運営している。その一部には、〇〇〇会社からの寄附金も含まれるが、本試験の実施を目的にしたものではなく、広く一般的な学術研究の振興を目的にしたものである。

(例A5a：診療科の研究費で実施するが、別途奨学寄附金等を受領している場合) 本試験は、□□□科の研究費(校費、奨学寄附金等)により実施する。その一部には、〇〇〇会社からの奨学寄附金も含まれるが、本試験を実施するためのものではなく、広く一般的な学術研究の振興のためのものである。

(例A5b：診療科の研究費で実施し、関連企業との係わりもない場合) 本試験は、□□□科の研究費(校費、奨学寄附金等)により実施する。試験薬△△△の製造販売元である〇〇〇会社からの資金や便益等の提供はなく、研究者が企業とは独立に計画し実施するものである。

研究代表者は、本試験の計画・実施・報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような新たなCOI状態が研究者に発生した場合には8週間以内に報告させ、当該研究機関の長にその旨を届け出る義務を負う。同時に、当該試験の実施が研究対象者の権利・利益をそこねることがないように対応しなければならない。

研究責任者・研究代表者は、申請時点より過去3年を対象に、西暦年度(1月から12月)ごとの利益相反状態について自己申告書を参加研究者全員から取りまとめ、一括して研究機関の長に提出す

る。COI 自己申告書の様式は、全国医学部長病院長会議公表のCOIガイドラインに準じるが、項目⑥と⑦については開示基準額をそれぞれ年間100万円と変更した。

以下に、全国医学部長病院長会議公表の「COI マネージメントのガイドライン」で提示したCOI 自己申告書への記載項目と基準額について、参考までに例示する。

- ① 企業・法人組織、営利目的とする団体(企業等)での役員・顧問職の有無[年間の合計収入が当該研究機関において設定された額(例：100万円)を超える場合]、収入の種類と額について記載する。なお、申告が必要な合計収入額下限は各研究機関が置かれている諸事情を勘案して設定する。
- ② 産学連携活動の相手先のエクイティー(株等)の種類(例：公開・未公開を問わず、株式、出資金、ストックオプション、受益権等)と数量を記載する。株式の保有については、1つの企業についての定められた年限内での株式による利益(配当・売却益の総和)が100万円以上の場合、あるいは当該全株式の5%以上を所有する場合に申告する。
- ③ 企業等からの特許権使用料については、1つの権利使用料が年間100万円以上とする。
- ④ 企業等から会議の出席(発表)に際して、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当(講演料等)については、1つの企業等からの年間講演料が合計50万円以上の研究対象者とする。
- ⑤ 企業等がパンフレット等の執筆に対して支払った原稿料については、1つの企業等からの年間の原稿料が合計50万円以上とする。
- ⑥ 企業等が提供する研究費については、1つの企業等から医学研究(受託研究費、共同研究費、臨床試験等)に対して支払われた総額が年間100万円以上とする。
- ⑦ 企業等が提供する奨学(奨励)寄附金については、1つの企業等から、申告者個人または申告者が所属する部局(講座・分野)、あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間100万円以上の場合とする。
- ⑧ 企業等が提供する寄附講座に申告者らが所属している場合とする。
- ⑨ その他、研究とは直接無関係な旅行、贈答品等の提供については、1つの企業等から受けた総額が年間5万円以上とする。

ただし、申請研究者の家族を対象にするかどうかも含め、その具体的な範囲については、各研究機関の諸事情を勘案して設定する。

※ COI 自己申告書(サンプル)例示を参照(44-48頁)

自己申告によるCOI開示には産学連携の活動内容や判断基準とする金額等は、各研究機関のCOI指針に基づいて社会への説明責任を果たすことのできる規範や評価基準に基づき設定されるべきであり、定期的に見直しを図っていくことが望ましい。現時点においては、ある一定の基準額以上であれば、項目ごとに金額等をCOI自己申告書に記載すべきである。



COI自己申告書(例)

別紙様式

受付番号：                      受付日：            年    月    日

「医学研究に係るCOI」自己申告書(西暦            年度)

(所属機関の長) 殿

研究題目	
------	--

研究題目 にかかる 研究費	資金源(公的助成金名、受託研究費、寄附金などの種類)：  企業名：  総額(年度)：
---------------------	--

申告者名： \_\_\_\_\_

所属(講座・分野、診療科/企業名・部署)： \_\_\_\_\_

職名(教授、特任教授など/部長、主任研究員など)： \_\_\_\_\_

企業等の正規職員であれば、企業名・職名： \_\_\_\_\_

電話番号： \_\_\_\_\_

## A 申告研究者

研究者ごとに当該研究に関係するものを洩れなく記載すること

### 1) 外部活動（診療活動を除く全てを記載）

外部活動の有無	有 ・ 無	該当に○印をつける
（有の場合のみ、企業等ごとに記載）		
企業等名		
役 割（役員・顧問等）		
活動内容		
活動時間（時間/月）		

### 2) 産学連携活動の相手先のエクイティ

I/行i equity とは、公開・未公開を問わず、株式、出資金、ストックオプション、受益権等をいう		
エクイティ保有の有無	有 ・ 無	（該当するものに○）
企 業 名		
I/行iの種類（数量）		

\*記載例、公開株（100株：時価430万円相当）、未公開株（発行株総数の8%）

### 3) 申告研究者の産学連携活動にかかる受け入れについて、有・無

申請研究に係るもので、申告者もしくは所属講座分野・診療科が過去1年間に関与した企業等との連携活動について、項目ごとに有の場合のみ記載してください。

受入の種類	活動内容（企業名・受入れ金額）	開示基準額
研究費開発費等	① 共同研究（           万円）	例、年間の合計受入れ額が同一企業等から100万円を超える場合、番号に○印をつけ、カッコ内に企業名と金額を記載
	② 受託研究（           万円）	
	③ 臨床試験（           万円）	
	④ 販売後調査費等（    万円）	
	⑤ その他（           万円）	
学術研究助成金	① 研究助成金（           万円）	例、年間の合計受入れ額が同一企業等から100万円を超える場合、番号に○印をつけ、カッコ内に企業名と金額を記載
	② 寄附金（           万円）	
	③ 寄附講座（           万円）	
	④ その他（           万円）	

【COI 自己申告書(サンプル)の例示3/5】

原稿執筆料等	① 講演料 (            万円) ② 原稿執筆料 (            万円) ③ 特許料等 (            万円) ④ その他 (            万円)	例、年間講演料あるいは原稿執筆料が合計50万円を超える場合、番号に○印をつけ、カッコ内に企業名と金額を記載
企業雇用者の受け入れ	① 社会人大学院生 (            ) ② ポスドク (            ) ③ 客員研究員 (            ) ④ その他 (            )	例、該当する場合、番号に○印をつけ、カッコ内に企業名を記載
企業からの労務・役務の提供	① 研究企画、プロトコール作成 ② データ収集と管理 ③ 統計解析 ④ 論文執筆	該当する項目に○印をつける
その他	① 贈答 (            万円) ② 接遇 (            万円) ③ その他 (            )	例、年間に5万円を超える場合、番号に○印をつけ、カッコ内に企業名を記載

**B 申告研究者の家族（一親等まで）**

当該研究に関係するものについて洩れなく記載すること

COI 状態の有無	有 ・ 無	(該当するものに○)
申告者1)、2)の項目に基づいて「有」の場合のみ詳細記載		
自己申告者との関係	配偶者、親、子供、その他：_____ (該当するものに○)	
関係ある外部活動		
関係する企業等からの収入		

## C インフォームドコンセント（IC）への上記情報の記載

利益相反に関するICへの記載説明文を添付すること。		
COI記載の有無	有・無	(該当するものに○)

私の医学研究に係る利益相反に関する状況は上記のとおりであることに間違いありません。

報告日 西暦 年 月 日

申告者署名

\_\_\_\_\_ 印

注：

- 1) 申告日より起算して、指定される年数を対象に西暦年度ごとに活動・報酬について記載する。
- 2) 研究継続については、毎年4月1日に申請書を更新した形で提出する。
- 3) 研究実施期間中に新しく利益相反状態が発生した場合には、その時点より6週間以内に修正した自己申告書を提出する。



## 自己申告書における用語説明

- ① 研究者とは、人間を対象とした臨床研究を行う個人が対象とみなされる。
- ② 研究者の家族とは、臨床研究に関わる研究者の配偶者、扶養が必要な未成年の子、資金提供者によって雇用されている成人した子、または、収入や財産を共有する立場にある親族（原則的には一親等まで）であり、これらは「研究者の家族」とみなされる。
- ③ 開示を必要とする経済的な利益相反または関係者とは、利益相反状態を発生する要因が多様であることから、個別に特別な判断を求められる場合もある。雇用または指導的な立場にある者は、常勤であろうと非常勤であろうと、投資事業、ライセンス活動、または営利を目的とした組織の幹部職員、または役員としての立場にある者も開示の対象と考えられる。
- ④ 顧問（またはコンサルタント）とは、顧問としてアドバイザーの役割を果たしている場合に相当する。例えば、投資事業、ライセンス活動、または営利を目的とした組織のためにコンサルタントや顧問をして、2年以内にそこからコンサルタント料などの収入があった場合が該当する。
- ⑤ 講演謝礼金とは、講演、セミナーでのプレゼンテーションや参加に対して支払われる正当な報酬のことである。謝礼、投資事業、ライセンス活動、または営利を目的とする組織によって当該者に直接支払われる場合が該当する。しかし、開示するための講演謝礼金総額の限度をどの程度にすべきかについては、他の名目での収入とも併せて施設・機関ごとに設定すべきである。
- ⑥ 産学連携活動にかかる受け入れ額とは、申請研究の実施に関連するすべての収入を意味しており、もしそれが臨床研究の資金提供者、または、研究費の提供者によって雇用されているエージェントによって支払われた研究費であっても該当する。また、臨床研究の資金提供者から用途を限定しない奨学寄附金であっても、ある一定以上の金額であれば申告の対象となる。しかし、開示するための収入総額をいくらにすべきか、どの位の期間かについては施設・機関ごとに設定することが適当である。
- ⑦ その他の贈与（贈答、便宜など）とは、研究活動に直接関連していない旅行費用、贈答品、現物支給等が、もし、投資事業、ライセンス活動、営利活動を目的とする組織から受け取ったものであるなら、また、研究活動を実施してから2年程度以内にそれらを受け取った場合には申告すべきである。
- ⑧ エクイティ保有とは、ベンチャー企業が、もし、投資事業、ライセンス活動、または営利を目的とする組織であるなら、そこで未公開株であろうと、公開株であろうと、その株を保有し、その保有から利益（該当者によって管理・制御できない多角的なファンドにおいて資金運用される場合を除いて）を得ている場合が該当する。

## 28. 実施計画書等の変更

- ・実施計画書や説明文書・同意文書の変更(改訂)を行う場合は、予め各医療機関の倫理委員会等の承認を必要とする。
- ・各医療機関に固有の変更：共同研究の実施において各医療機関で試験実施計画書の変更を求められた場合は、研究責任者は、研究代表者との合意の上、当該機関での試験実施計画書を変更することができる。
- (例)・各医療機関の倫理審査委員会等の審議に基づく機関の長の指示による変更
  - ・研究責任者の判断による検査・観察項目の追加で研究対象者の負担が大幅に増えないもの

## 29. 文献リスト・参考資料の記載法

- ・実施計画書に引用された参考資料・文献は、番号順にリストを作成する。
- ・引用の記載方法については特に指定はないが、学術雑誌の場合には全員の著者名・論文タイトル・雑誌名・巻・ページ・年号の情報を含むこと。
- ・リストの中からキーとなる参考文献または資料を 1~2 件選び、申請時にはコピーを申請書に添付すること。

## 30. 研究結果の公表

介入研究においては、その結果が肯定的なものであるか否定的なものであるかにかかわらず、ピアレビュー医学雑誌に論文投稿がなされるべきであり、公表されるべきである。これには開発中止された治験薬も含まれる。上述の臨床試験の結果は、可能な限り試験終了日より 12 カ月以内に論文公表するための投稿をすべきであり、18 カ月を越すべきでない。

論文の責任著者(corresponding author)が公表論文全体についての責任を負うが、すべての共著者が投稿論文内容に対する責任を負わなければならない(共著者責任)。また、企業が関わる臨床試験については当該企業が相応の責任を負うことは言うまでもない。

医学雑誌編集者国際委員会(ICMJE)は、従来、論文作成する研究者に対して統一規格 [ Uniform requirement ] のルールを課していたが、2013 年には [ Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals ] を公表した。公表論文への funding source (資金提供者) の役割、contributors の記載、著者資格(authorship) としての4つの規準 (①論文の構想、デザイン、データの収集、分析と解釈において相応の貢献をした。②論文作成または重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。③出版原稿の最終承認をした。④論文のいかなる部分においても、正確性あるいは公正性に関する疑問が適切に調査され、解決されることを保証する点において、論文の全側面について責任があることに同意する) とそれらを満たさない研究者等は Acknowledgement への記載などを推奨している。全著者の COI 状態の開示を義務付け、論文内容全体に関する責任ならびに説明責任は著者および当該の研究機関が負うべきとしており、世界の約 1900 雑誌から賛同を得ている。今後とも、最新の情報および内外の動向については常に留意して収集し、適切に対応すべきである。

## XVII. ガイドラインの改定

本ガイドラインは、社会的要因や産学連携や医学的研究に関する法令、倫理指針、諸規則等の改正、整備ならびに医療および臨床研究をめぐる諸条件の変化に適合させるために、原則として、数年ごとに見直しを行い改定する。

## XVIII. 臨床試験実施ガイドラインにかかる参考資料

- 1) 厚生労働省、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号、最終改正：平成 24 年 12 月 28 日厚生労働省令第 161 号）
- 2) 厚生労働省、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 16 年厚生労働省告示第 415 号、最終改正平成 20 年）
- 3) 厚生労働省 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会、「高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応および再発防止策について（中間とりまとめ）」平成 25 年 10 月 8 日  
<[http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000034\\_387.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000034_387.pdf)>（最終更新日時 平成 26 年 1 月 10 日）
- 4) 世界医師会、「Helsinki 宣言」、2000 年[5] 医薬産業政策研究所、政策研ニュース No.26、平成 20 年 12 月。日本医師会日本語訳 <<http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2008j.pdf>>
- 5) 新薬臨床評価ガイドライン 2006、日本公定書協会編、薬事日報社
- 6) 「CONSORT 声明」（2010 年改訂、<http://www.consort-statement.org/>または日本語訳：JAMA〈日本語版〉2002 年 6 月号，118-124
- 7) 文部科学省・厚生労働省、「疫学研究に関する倫理指針」（平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 2 号、最終改正平成 20 年）
- 8) 国立大学法人東京医科歯科大学産学連携推進本部、報告書「平成 23 年度文部科学省イノベーションシステム整備事業大学等産学官連携自立化促進プログラム（機能強化支援型）『臨床研究にかかる利益相反問題への対応について』」平成 24 年 3 月  
<[http://www.tmd.ac.jp/tlo/resources/img/information/news/index/coi\\_houkoku\\_2011.pdf](http://www.tmd.ac.jp/tlo/resources/img/information/news/index/coi_houkoku_2011.pdf)>（最終更新日時 平成 24 年 8 月 20 日）
- 9) McGauran N et al: Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials* 11:37 (2010)
- 10) 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」2011 年 1 月（2013 年 3 月改訂）
- 11) 日本医学会、「医学研究の COI マネージメントに関するガイドライン」平成 23 年 2 月 23 日
- 12) 国際製薬団体連合会・欧州製薬団体連合会・米国研究製薬協業協会・日本製薬工業協会、「臨床試験結果の医学雑誌における論文公表に関する共同指針」2010 年 6 月

- 13) 医学雑誌編集者国際委員会 (ICMJE : INTERNATIONAL COMMITTEE of MEDICAL JOURNAL EDITORS)、「生物医学雑誌への統一投稿規定：生物・医学研究論文の執筆および編集 (2010年4月改訂版)」2010年4月
- 14) 文部科学省・厚生労働省、「臨床研究・治験活性化5か年計画 2012」平成24年3月30日
- 15) 全国医学部長病院長会議、「医系大学・研究機関・病院のCOI (利益相反) マネージメントガイドライン」平成25年12月19日発表 (平成26年2月24日改訂)
- 16) 日本医師会、「医師の職業倫理指針 [改訂版]」平成20年6月
- 17) 日本学術会議臨床医学分科会、提言「臨床研究にかかる利益相反 (COI) マネージメントの意義と透明性確保について」平成25年12月20日
- 18) 日本学術会議科学研究における健全性の向上に関する検討委員会臨床試験制度検討分科会、提言「我が国の研究者主導臨床試験に係る問題点と今後の対応策」平成26年3月27日
- 19) 文部科学省「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」平成26年8月26日
- 20) 国立大学病院長会議「企業等からの資金提供状況の公表に関するガイドライン」平成26年9月改定

## 臨床試験実施にかかるガイドライン策定小委員会

- ◎ 苜原 稔 徳島大学医学部長（全国医学部長病院長会議 利益相反WG座長）
  - 宮坂信之 東京医科歯科大学名誉教授（日本学術会議臨床医学委員会臨床研究委員長）
  - 曾根三郎 徳島大学名誉教授（元医学部長）
  - 荒川義弘 東京大学病院・准教授（臨床研究支援センター）
  - 花岡英紀 千葉大学教授（医学部附属病院臨床試験部長）
  - 竹内正弘 北里大学薬学部教授（日本がん臨床試験推進機構理事）
  - 景山 茂 東京慈恵会医科大学特命教授（全国医学部長病院長会議 利益相反WG 委員）
  - 小山信彌 東邦大学特任教授（全国医学部長病院長会議 DPC に関するWG 座長）
- （◎委員長、○副委員長）