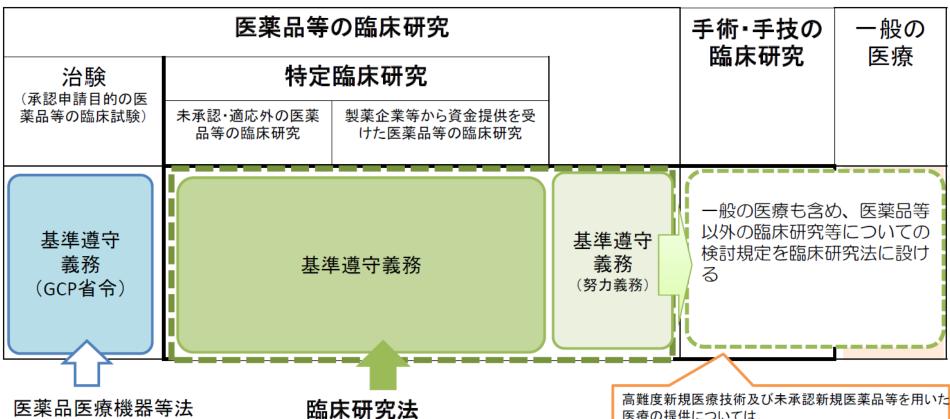
# 臨床研究法に基づく 特定臨床研究実施の留意点について

下川敏雄

和歌山県立医科大学附属病院 臨床研究センター

## 特定臨床研究とは何か



- 1. 医薬品等とは、医薬品、医療機器、再生医療等 製品を表す。
- 2. 特定臨床研究以外の医薬品等の臨床研究は努力 義務(ただし、jRCTへの登録は不要等異なる部 分はある.)

医療の提供については、

- ①各病院ごとに提供の適否等を判断する部門の設置
- ②当該部門を中心とした審査プロセスの遵守等を、
- 特定機能病院については承認要件として義務付け ・その他の病院については努力義務

とする。

(平成28年6月10日省令公布)

※平成29年4月以降適用

# 「未承認・適用外の医薬品等」の注意点 (1/2)

診療においては,「いわゆる55年通知」において,有効性・安全性が確立された医 薬品等は薬理作用が同じであれば適用外使用の医薬品であっても、保険給付の対象 とすることが可能、

#### 臨床研究法上は、適応外使用であればすべて、特定臨床研究に該当する

#### TS-1の添付文書

※※2017年 7月改訂(第30版) ※2014年12月改訂 法:カプセル剤:室温保存、気密容器 顆 粒 剤:室温保存 使用期限:外箱に表示(3年)

#### 代謝拮抗剤

\*\*劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

ティーエスワン。配合カプセルT20 ティーエスワン。配合カプセルT25 ティーエスワン。配合顆粒 T20 ティーエスワン。 配合顆粒 T25

TS-1 combination capsule T20 · T25, TS-1 combination granule T20 · T25

テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・顆粒剤

	日本標準商品分類	番号 87 4229
	ティーエスワン 配合カブセルT20	ティーエスワン 配合カブセルT25
承認番号	22100AMX00886000	22100AMX00887000
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	1999年3月	1999年3月
	ティーエスワン 配合顆粒T20	ティーエスワン 配合顆粒T25
承認番号	22100AMX00111000	22100AMX00112000
薬価収載	2009年5月	2009年5月
販売開始	2009年6月	2009年6月
効能追加	2007	年8月
国際誕生	1999	年1月

- ■4週投与2週休薬で承認されている.
- 体表面積当たりで初回投与量が決められて いる。

#### 【 用 法 ・ 用 量 】

通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合せて次 の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日 経口投与し、その後14日間休薬する。これを 1 クールとし て投与を繰り返す。

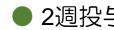
体 表 面 積	初回基準量(テガフール相当量)
1.25m <sup>2</sup> 未満	40mg/回
1.25m²以上 ~ 1.5 m²未満	50mg/回
1.5 m²以上	60mg/回

なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を40 mg、50mg、60mg、75mg/回とする。 増量は本剤の投 与によると判断される臨床検査値異常(血液検査、肝・腎機 能検査)及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、 増量できると判断される場合に初回基準量から一段階まで とし、75mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階 ずつ行い、最低投与量は40mg/回とする。

- 2週投与1週休薬にレジメンを変更する

適用外使用

多剤併用療法で行うため、初回投与量を少なくする ---適用外使用





# 「未承認・適用外の医薬品等」の注意点 (2/2)

#### サプリメント等の諸品として販売するものについて

「食品」として販売されている物又はその成分を含有する物であっても、疾病の治療等に使用されることが目的とされている場合には「医薬品」に該当する。このため、これを患者等に投与することにより、疾病の治療等に対する有効性や安全性を評価することを目的とした研究は、未承認の医薬品を用いた臨床研究として、法に規定する臨床研究に該当する可能性があるため、留意が必要である。

(Q&Aその4, 質問60)

つまり、食品として販売されるものであったとしても、その効果が疾病の治療等の 「医薬品」と同様の有効性・安全性を示すものであった場合には、未承認の医薬品 となり得る。

例:うつ病患者に対して,「セントジョーンズワース」のサプリメントを投与することで,治療に役立てる臨床試験を計画した場合



その他, 厚生労働省から出された事例集(その1)をバックアップに記載

## 試験の目標とは異なる薬剤に対する資金提供

#### 例示

「胃癌に対する抗癌剤Aと抗癌剤Bの有効性・安全性に対する無作為化比較第III相試験」



VS.



- いずれの抗癌剤も保険適用内使用である
- 試験の目標は、これらの抗癌剤を使用したときの 全生存期間にある。
- ・本試験では、補助療法として制吐剤Cが認められている。
- この試験は、制吐剤Cのメーカーが資金提供している。



特定臨床研究に該当しない

## いわゆる観察研究について

#### 臨床研究法 第2条第1項

この法律において「臨床研究」とは、医薬品等を人に対して用いることにより、 当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究をいう(治験を除く)。

#### 臨床研究法 第2条第1項 適用除外

研究の目的で検査,投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度 を制御することなく,患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療 情報又は試料を利用する研究

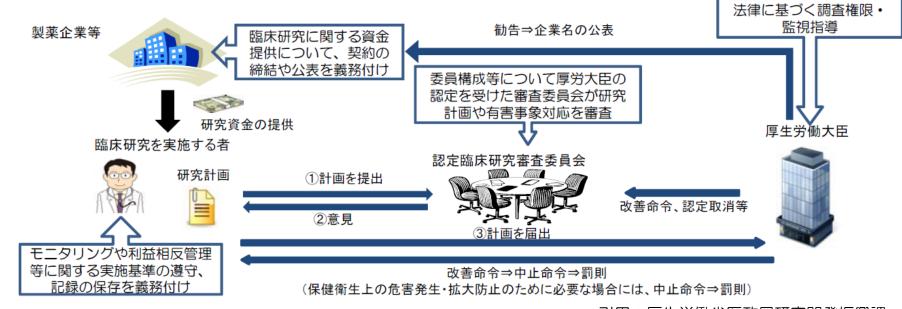
いわゆる「観察研究」は資金提供があった場合においても適用除外になる可能性がある。

- 後ろ向き研究:適応除外
- ・前向き研究:適応除外にならない場合もある(研究のための追加の採血・検査等を実施するなどの行為があると法の適用内になる可能性があるため個別に審議)。

なお、疾患レジストリ研究などの場合には、前向きに採取された場合であっても、いわゆる観察研究に該当する。ただし、医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする目的の一つに位置付けられた時点・当該システムを用いて明らかにする時点で、法の適用になるか否かを個別に判断する。

# 特定臨床研究における実施・指導体制

【見直し後】: 法律に基づく実施・指導体制



- 引用:厚生労働省医政局研究開発振興課
- モニタリング計画書の作成 (監査を行う場合は監査計画書)
- 利益相反の適切な管理及び記録の保存の義務付け(すべての研究者等に義務付け)
- 認定臨床研究倫理審査委員会における審査が必要
- 厚生労働省による監査(罰則規定がある. 統合倫理指針にはなし)
- UMINではなく、jRCTへの登録が必要
- 現在進行中の特定臨床研究についてもH30.4以降に試験途中の場合には適用対象

# 特定臨床研究の主な流れについて

# 実施前(申請)

# 実施期間中

## 終了後

#### 多施設共同研究の場合



各施設の研究責任医師に、利益相反管理計画(様式E) を依頼



各施設の研究責任医師は,管理者に特定臨床研究の実施の許可を得る.



認定臨床研究審査委員会に施審査資料一式を提出し、審査を依頼する(実施計画はjRCTを用いて作成してもよい)。

認定臨床研究審查委員会



iRCTに登録



厚生労働大臣 (近畿厚生局)

jRCTにより出力した紙媒体(実施計画)に押印し、 厚生労働大臣委提出

## 特定臨床研究の新規申請に必要な書類

## 申請に際して必ず必要な書類

- 新規申請依頼書
- 実施計画(省令様式第1):jRCTから作成可能
- 研究計画書(プロトコール)
- 同意説明文書
- 研究分担医師リスト (多施設共同研究の場合には,分担施設の医師を含めてすべて)
- 疾病等が発生した場合の手順書
- モニタリングに関する手順書
- 利益相反管理基準(様式A)及び利益相反管理計画(様式E)

## 必要に応じて提出する書類

- 監査に関する手順書 (監査を実施する場合)
- 統計解析計画書(作成した場合)
- 医薬品等の概要を記載した書類(ある場合)
- その他必要に応じて提出する書類(例:研究補償保険に関する書類,企業等との 契約に関する書類)

# 施行規則に定める実施計画書への記載事項 (施行規則14条)

- 1. 臨床研究の実施体制に関する事項
- 2. 臨床研究の背景に関する事項(当該臨床研究に用いる医薬品等の概要に関する事項を含む。)
- 3. 臨床研究の目的に関する事項
- 4. 臨床研究の内容に関する事項
- 5. 臨床研究の対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準
- 6. 臨床研究の対象者に対する治療に関する事項
- 7. 有効性の評価に関する事項
- 8. 安全性の評価に関する事項
- 9. 統計的な解析に関する事項
- 10. 原資料等の閲覧に関する事項
- 11. 品質管理及び品質保証に関する事項
- 12. 倫理的な配慮に関する事項
- 13. 記録(データを含む。)の取扱い及び保存に関する事項
- 14. 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償に関する事項
- 15. 臨床研究に関する情報の公表に関する事項
- 16. 臨床研究の実施期間
- 17. 臨床研究の対象者に対する説明及びその同意(これらに用いる様式を含む。)に関する 事項
- 18. 前各号に掲げるもののほか、臨床研究の適正な実施のために必要な事項

# 臨床研究の基本理念 (臨床研究法 第9条)

臨床研究は, 臨床研究の対象者の生命, 健康及び人権を尊重し, 次に掲げる 事項を基本理念として実施しなければならない.

- 1. 社会的及び学術的意義を有する臨床研究を実施すること
- 2. 臨床研究の分野の特性に応じた科学的合理性を確保すること
- 3. 臨床研究により得られる利益及び臨床研究の対象者への負担その他の不利益を比較考量すること
- 4. 独立した公正な立場における審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の審査を受けていること
- 5. 臨床研究の対象者への事前の十分な説明を行うとともに、自由な意思に基づく同意を得ること
- 6. 社会的に特別な配慮を必要とする者について、必要かつ適切な措置を講じること
- 7. 臨床研究に利用する個人情報を適正に管理すること
- 8. 臨床研究の質及び透明性を確保すること

## 1. 社会的及び学術的意義を有する臨床研究を実施すること

- □ 医療や公衆衛生の改善に資する研究成果が得られる見込みがある
- □ 先行研究との関係で新規性・独創性を有している

#### 「研究の背景」及び「研究の目的」を明確にする

- ・対象疾患の現況(疫学データを含む)
- ・ 既存の治療法(標準治療)の内容
  - → 標準治療における課題及び不明点



標準治療での治療方法、治療成績、課題及び不明点が明確に記載されているか?

当該研究の概要

当該研究の新規治療の概要,標準治療に対して優れていると期待すること,新規性に優れていることを明記する.

研究の動機, 目標が明確でなければならない (クリニカルクエスチョンの妥当性)

# 臨床研究の分野の特性に応じた科学的合理性を確保すること (1) 研究目的を達成するために、以下の妥当な方法がとられている □ ランダム化の有無、二重盲検の有無、エンドポイントの設定、対象集団の設定 など、研究デザインが適切である ロ サンプルサイズの設定根拠と設定方法が明確かつ適切で、研究の目的と対応し たものとなっている □ 対照群が設定されている場合、その設定が明確で適切である □ 医薬品の用量・用法の設定根拠が明確で適切である □ 医療機器の使用方法の設定根拠が明確で適切である □ 医薬品の粉砕や溶解等、医療機器の形状変更等がある場合、その設定等が妥当 である □ 測定項目や検査項目が適切である(必要以上に実施していない) (2) 実現可能性について以下の策が講じられている □ この研究を実施するための設備、人員、予算、研究期間などにおいて、当該臨 床研究の行可能性が高いことが明確である □ 研究責任医師・研究分担医師が、この研究を適正に実施するために必要な専門

▶続く

的知識と臨床経験を十分に有している

#### 「2. 臨床研究の分野の特性に応じた科学的合理性を確保すること」の補足

#### (1) 臨床研究の妥当性確認

#### 指針の研究内容に加えて

- ・試験薬(試験機器)の概要とともに、用法・用量をきちんと書くとともに、 その根拠の記載
- 医薬品等の管理に関する記述
- 対照群が設定されている場合の根拠

が必要になる.

## 臨床研究に係る医行為に関しては、根拠の記載が必要

#### (2) 実現可能性

「3.5 研究期間」

研究期間内に目標症例数が登録されるかなどの根拠が必要

「19. 研究の資金源」

当該研究を実施可能な資金があるかを確認

「20. 実施体制」

本研究を実施するうえでの実施体制になっているか。モニタリングあるいは監査実施体制,エンドポイントの取得を含めて検討する)

(3)	対象者の選択について以下の策が講じられている
	□ 対象者の適格基準は科学的根拠に基づいたものであり、不当で恣意的な基準ではない
	□ 臨床研究の目的を達成する上で、よりリスクの <del>低い</del> 集団を対象者にすることはできない(不必要にリスクの高い集団が含まれていない)

#### 「適格基準」の内容について

#### <u>臨床研究法 施行規則の施行等について(医政局 0228第1号) (P4~P5)</u>

選択基準は、臨床研究の有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなされる集団を規定する基準であること。対象疾患、年齢、性別、症状、既往疾患、併存疾患に関する制限、臨床検査値等による閾値、同意能力等を明確に記述すること。

除外基準は、選択基準で示される集団に属するが、特定の状況下でリスクが高くなり臨床研究への参加が倫理的でない、また、臨床研究の有効性・安全性評価に影響を及ぼすと判断されることを規定する基準であること。

#### 適格基準の文言で気を付けなければいけないところ

- 「~と思われる」,「~と判断される」のような主観的判断を要する基準はダメ。
- 「原則として」は基準が曖昧なのでダメ。
- 「かつ(and)」, 「あるいは(or)」が明確であるかを確認する.

## 適格性基準に列挙した理由として同意できるものなのかどうか?

# 3. 臨床研究により得られる利益及び臨床研究の対象者への負担その他の不利益を比較考量すること

- □ 対象者が被る可能性のある身体的・心理的リスクや負担(可能な範囲でその頻度、 程度、持続期間などの詳細を含む。)が研究計画において適切に把握されている
- □ 対象者が被る可能性のある社会的・経済的リスクや負担(研究参加に伴い生じる 社会的差別やプライバシー侵害、経済的損失など)が研究計画において適切に把 握されている
- □ 対象者の被るリスクや負担が可能な限り小さくされている(実施体制の整備、医療スタッフの配置、適格基準や中止基準の適切な設定などの対策を含む。)
- □ 全体として、対象者の被るリスクや負担は、期待される利益(臨床研究の対象者への治療上の利益及び研究が社会にもたらす社会的利益)に照らして適切である

「本研究参加に伴って予想される利益」,「本研究に伴って予想されるリスクと不利益」の内容について明確に記載する.

#### 対象者のリスク・負担

- 身体的なリスク小理的なリスク
- 経済的なリスク様々な負担

記載された内容は適切か? 対象者のリスクを小さくする可能な 努力はされているか?



#### 対象者・社会的な利益

- 対象者の治療上の利益
- 研究が社会にもたらす社会的利益

リスクベネフィットを考えても本研究 は必要なものであるか?

## 4. 臨床研究の対象者への事前の十分な説明を行うとともに、自由な意思に <u>基づく同意を得ること</u>

(1)	理解できるか
-----	--------

- □ 説明文書において、説明項目に過不足はなく、可能な限りわかりやく記載されている
- □ 臨床研究の対象者の年齢等にも配慮されている

#### (2) 項目の妥当性

- □ 臨床研究と日常診療との違い(研究参加には社会貢献の要素が含まれること)
- □ 何を目指した研究なのか(研究の必要性や背景)
- □ どのような研究方法なのか(特にランダム化やプラセボの使用など)
- □ 研究に参加した場合、どのような利益や不利益があるのか
- □ 健康被害が生じた場合、どのように対処するのか(補償の内容も含む)
- □ 来院や検査のスケジュール
- □ 研究に参加しない場合の選択肢(具体的な治療法など)
- □ 研究者や研究組織について(特に企業が関与している場合には明確に)
- □ 研究についての質問や相談ができる機会や場所、連絡先



- (3) 自発性が担保されているか
  - □ 研究参加に関して、強制力が働いていない、又は強制力が働くことを取り除くような配慮がなされている
  - □研究参加に対する不当な誘因がない(対象者の判断を狂わせるような過剰な医療サービスや物品・金銭等の提供は無い)

#### 同意説明文書を参照する.

#### 臨床研究法

(特定臨床研究の対象者等の同意)

第九条 特定臨床研究を実施する者は、当該特定臨床研究の対象者に対し、あらかじめ、当該特定臨床研究の目的及び内容並びにこれに用いる医薬品等の概要、当該医薬品等の製造販売をし、若しくはしようとする医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者から研究資金等の提供を受けて実施する場合においては第三十二条に規定する契約の内容その他厚生労働省令で定める事項について、厚生労働省令で定めるところにより説明を行い、その同意を得なければならない。ただし、疾病その他厚生労働省令で定める事由により特定臨床研究の対象者の同意を得ることが困難な場合であって、当該対象者の配偶者、親権を行う者その他厚生労働省令で定める者のうちいずれかの者に対し、説明を行い、その同意を得たとき、その他厚生労働省令で定めるときは、この限りでない。

基本的には、統合倫理指針と同じ内容であるが、口頭同意やオプトアウト は存在せず、文章による説明及び同意をえることが必須

## 同意説明文書の内容:省令で規定

- ① 特定臨床研究の名称及び当該研究の実施について、実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に法第5条第1項に規定する実施計画の提出を行っている旨
- ② 実施医療機関の名称及び研究責任者の氏名及び職名(他の実施医療機関と共同して研究を実施する場合には、代表責任者の氏名及び職名並びに共同実施医療機関の名称及び共同実施医療機関の研究責任者の氏名及び職名を含む。)
- ③ 特定臨床研究の対象者として選定された理由
- ④ 当該特定臨床研究の実施により予期される効果及び危険
- ⑤ 特定臨床研究の参加を拒否することは任意であること。
- ⑥ 同意の撤回に関する事項
- ⑦ 特定臨床研究の参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと。
- ⑧ 特定臨床研究に関する情報公開の方法
- ⑨ 特定臨床研究の対象者又はその代諾者の求めに応じて、他の特定臨床研究の対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑩ 当該特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項



- ⑪ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- 12 特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品の製造販売業者及びその特殊関係者の当該特定臨床研究に対する関与に関する状況
- ③ 苦情及び問い合わせへの対応に関する体制
- 14 当該特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- 15 他の治療法の有無、内容、他の治療法により予期される効果及び危険との比較
- (16) 特定臨床研究の実施に伴い、特定臨床研究の対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、当該対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の取扱い
- ① 当該特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- (18) 特定臨床研究の対象者から取得された試料・情報について、当該対象者又はその代諾者から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の実施医療機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- (19) 当該特定臨床研究の適否等について審査を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
- ② その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項
- (1) 対象者が理解できるような内容で記載されているか?
- (2) 同意説明文書と研究計画書に齟齬がないかどうか?

5.	社会的に特別な配慮を必要とする者について、必要かつ適切な措置を講
	じること(社会的に特別な配慮を必要とする者が含まれる場合に限
	る。)

- □ 社会的に特別な配慮を必要とする者(同意能力を欠く者など)を研究対象とする 理由が明確である(それ以外の対象者では達成できない重要な研究目的がある)
- □ 臨床研究の対象者の特徴に応じた適切な支援体制が用意されている

必要に応じて、「インフォームド・コンセントの手続き」に記載しなければならない.

#### 同意を得ることが困難な場合の定義

- 特定臨床研究の対象者が、単独で説明を受け、同意を与えることが困難な場合
- 特定臨床研究の対象者が、16歳未満である場合
  - 一 代諾者(配偶者, 親権を行う者, 後見人, それに準ずる者)の同意を取得する必要がある(同意を得ることが困難な者を研究対象者とする理由及び手続に関する記述が必要).
- •16歳以上の未成年については、本人及び代諾者の同意を取得しなければならない。
- ・同意をえることが困難であっても、対象者の理解度に応じた平易な表現で理解し理解を得るように努める必要がある(インフォームド・アセント)。

インフォームド・アセントの手続きは、統合倫理指針とほぼ同じだが、未成年に関する年齢の明確化、代諾者に関する定義がより明確になっている.

## 6. 臨床研究に利用する個人情報を適正に管理すること

- □ 個人情報取得のための手続きが明確で適切である
- □ 個人情報の管理体制は十分である
- □ 臨床研究の対象者から個人情報開示等の求めに応じる体制が整備されている

「個人情報の保護」,「研究対象者等からの情報の開示及び問い合わせへの対応」について明確に記載する.

#### 個人情報保護に関する記載の留意点

- 個人情報の利用の目的に関して、可能な限り明確にしなければならない。
- ・臨床研究に従事する者は、偽りその他の不正な手段によって個人情報を入手してはならない。
- ・臨床研究に従事する者は、本人、配偶者、親権を行う者、後見人その他これらに 準ずる者から同意を受けている範囲の情報を超えて、臨床研究の実施に伴い取得 した個人情報を取り扱ってはならない。
- 研究責任医師は、利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確かつ 最新の内容に保たないといけない。
- 研究責任医師は、個人情報の漏えい、滅失又は毀損の防止その他の個人情報の適切な管理のために必要な措置を講じなければならない。研究責任医師は、これらの措置の方法を具体的に定めた実施規程を定めなければならない。

7	<ul><li>・臨床研究の質及び透明性を確保すること</li></ul>
	利益相反の可能性がない、又は情報開示等によって適切に管理されている
	試料・情報の保管体制及び保管期間は適切である
	当該臨床研究に合わせたモニタリングの体制がとられ、明確に計画されている
	当該臨床研究の監査の必要性が明確にされ、実施する場合には適切に計画されている

臨床研究法では利益相反及び試料・情報の管理に関して厳格化

## 8. その他

- □ 臨床研究に関連する重篤な疾病等及び不具合の対処方法が具体的に定められ、適切である
- □ 研究内容に照らして健康被害に対する補償の内容(医療費、医療手当、補償金) は妥当である

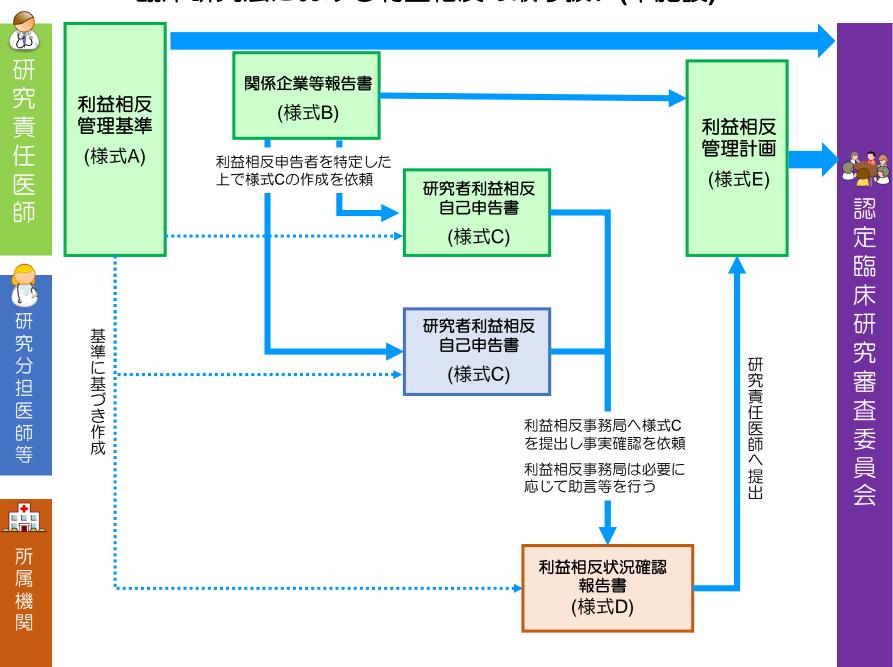
#### 疾病等報告

「疾病等に関する事項」及び「疾病等が発生した場合に関する手順書」に基づいて確認する。

#### 補償

「臨床研究の実施に係る金銭の支払い及び補償」に基づいて確認する。

## 臨床研究法における利益相反の取り扱い(単施設)



# 臨床試験の登録



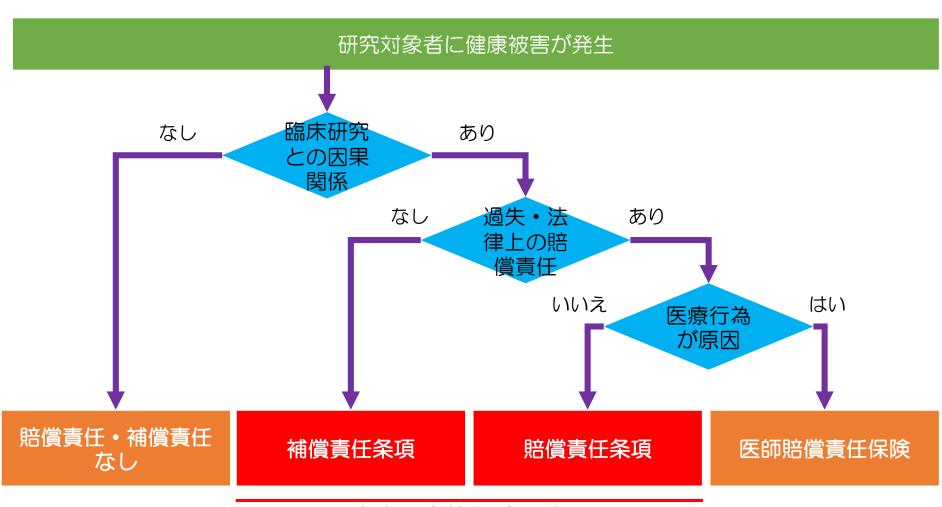
- 特定臨床研究を登録 (UMIN等には登録してはいけない)
- H30.4以前に開始された特定臨床研究は、既にUMIN等に登録されているが、その場合にあってもjRCTに登録するとともに、jRCTにUMIN番号を記載



- 介入を伴う特定臨床研究以外の研究を登録
- 特定臨床研究以外であって, 医薬品等を用いた臨床研究 を認定臨床研究審査委員会で審査した場合(臨床研究法上 で実施される臨床研究)も, UMIN等に登録すること(jRCT に登録してはいけない).

## 臨床研究等保険

研究責任医師は、臨床研究を実施するに当たっては、あらかじめ、当該臨床研究の実施に伴い生じた健康被害の補償のために、原則として適切な保険に加入すること。また、保険に加入した場合であっても、当該臨床研究の実施に伴い生じた健康被害に対する 医療の提供については、適切な措置を講じること(科長通知, 2(2) 規則第20条関係)



臨床研究等保険の範囲

## 特定臨床研究の主な流れについて

# 実施前(申請)

## 実施期間中

## 終了後

#### ■ 定期報告

実施計画を厚生労働省に提出してから1年ごとに2カ月以内に認定臨床研究審査委員会に報告。継続の判断が認定臨床研究審査委員会から連絡後に1カ月以内に厚生労働大臣に報告

#### ■ 疾病等(因果関係が否定できない有害事象)が起きた場合

Case.1:管理者に報告する.認定臨床研究審査委員会,厚生労働大臣に期限内に報告する.

Case.2:管理者に報告する。また、認定臨床研究審査委員会に期限内に報告する。

Case.3: 定期報告時に報告する.

#### ■ 重大な不適合が起きた場合

重大な不適合が起きた場合には、認定臨床研究審査委員会に報告する.

#### ■ 研究計画書(プロトコル)の変更が生じた場合

変更が生じた場合には、認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、実施計画に変更が生じた場合には、厚生労働省に報告しなければならない.

- 軽微な変更の場合には、「実施計画事項軽微変更届出書」を提出
- ・変更があった場合には、「実施計画事項変更届出書」を提出

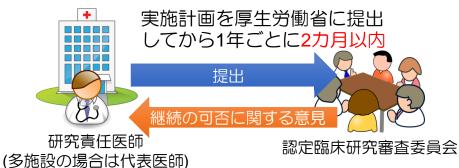
#### ■特定臨床研究を中止する場合

試験を中止する場合には、認定臨床研究審査委員会に中止の報告を行った後に、厚生労働大臣に「特定臨床研究中止届」を提出する.

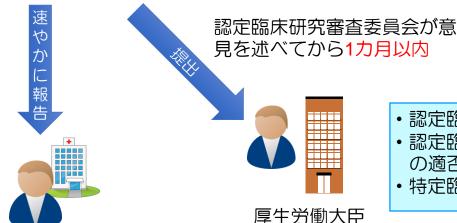
- モニタリング
- ■監査

#### 定期報告 (臨床研究法59条:認定臨床研究審査委員会への報告, 60条:厚生労働大臣への報告)

#### 多施設共同研究の場合



- 特定臨床研究に参加した対象者\*1の数
- 疾病等の発生状況及びその後の経過\*2
- 省令又は研究計画書に対する不適合の発生状況及び その後の対応
- •安全性及び科学的妥当性についての評価\*3
- 管理が必要な利益相反に関する事項



・ 認定臨床研究審査委員会の名称

- ・認定臨床研究審査委員会による当該臨床研究の継続 の適否
- 特定臨床研究に参加した対象者の数

実施医療機関の管理者

認定臨床研究審査委員会に報告した 旨を報告. 多施設の場合は、研究代 表医師が各施設の研究責任医師に速 やかに報告、研究責任医師は自施設 の管理者に速やかに報告

iRCTを用いて報告する (書類の提出は不要)

- \*1:「対象者の数」については、研究実施期間における実施予定症例数、同意取得症例数、 実施症例数、完了症例数、中止症例数及び補償を行った件数を記載
- \*2:「疾病等の発生状況及びその後の経過」について、既に報告及び審査されているもの も含め、臨床研究全体としての疾病等の発生状況を要約して簡潔に記載
- \*3:「安全性及び科学的妥当性についての評価」とは、疾病等の発生状況及びその後の経 過、不適合事案の発生状況及びその後の対応等を含む臨床研究の実施状況並びに当該 期間中に発表された研究報告等における当該臨床研究に用いる医薬品等に関連する有 効又は無効の情報を踏まえ、当該臨床研究の安全性及び科学的妥当性についての評価 について記載

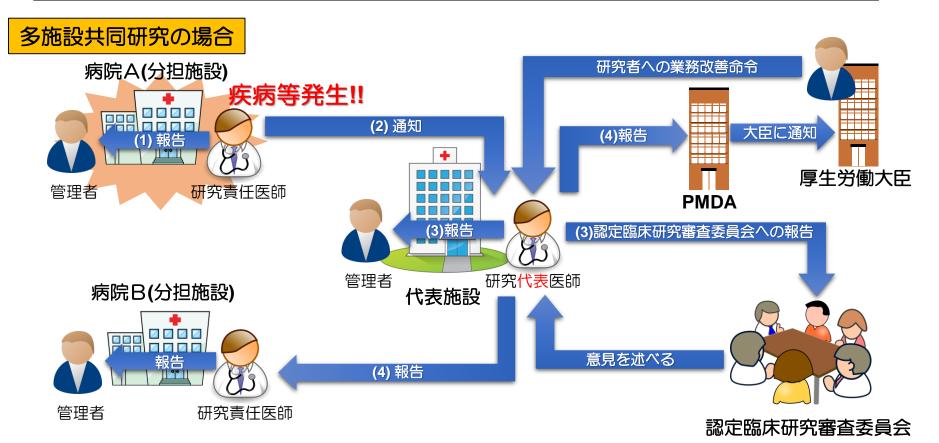
## 疾病等が発生した場合の対応

「疾病等」とは、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若 しくは死亡又は感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状を含む。

#### 人対象指針における「有害事象」

実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候(臨床検査値の異常を含む。)をいう。

すなわち、臨床研究法上の疾病等は、因果関係が否定できない有害事象を指す



#### 医薬品の特定臨床研究における認定臨床研究審査委員会への報告期限

研究責任医師は、特定臨床研究の実施について、重篤な疾病等を知ったときは、 それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で,認定臨床研 究審査委員会に報告しなければならないこと.

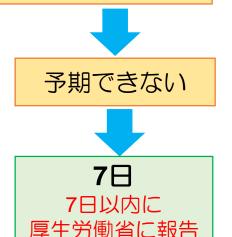
多施設共同研究の場合は、認定臨床研究審査委員会への報告は、研究代表医師 が行うこと.

## 未承認又は適応外の医薬品等を用いる研究で治療関連が疑われるもの

- 死亡
- 死亡につながるおそれ

- 入院又は入院の延長
- 障害に繋がるおそれ
- ・上記に準じて重篤な疾患
- 後世代における先天性の疾患











15日以内に

# 医薬品の特定臨床研究における認定臨床研究審査委員会への報告期限

既に承認されている医薬品等を用いる研究

(未承認又は適応外の医薬品等を用いる研究以外の特定臨床研究)

死亡(感染症を除く) Yes **15**日



感染症を除く以下の事象で添付文書等では予期できないもの

- 入院又は入院の延長
- 障害
- 死亡又は障害に繋がるおそれ
- ・上記に準じて重篤な疾患
- ・後世代における先天性の疾患



感染症による疾病等で予期できないもの



15⊟



以下の事象のうちで予期できるもの

- ・感染症による死亡
- 入院又は入院の延長
- ・死亡又は障害に繋がるおそれ
- ・上記に準じて重篤な疾病
- 後世代における先天性の疾患



定期報告



15⊟

Yes

補足説明:疾病等報告

#### 報告期限内に疾病等の因果関係が判断できない場合

判明している範囲で第1報を報告期限内に報告したうえで、その後に続報を報告する。この場合、続報が報告期限内でなくてもよい。

#### 認定臨床研究審査委員会と実施医療機関の管理者への報告の順番

実施医療機関の管理者に報告したうえで、認定臨床研究審査委員会に報告することになっているが、状況に応じて、報告が前後することは問題ない

#### 既に承認されている医薬品等の疾病等における「感染症」とは

生物由来製品において、生物由来の原料又は材料から、当該医薬品等への病原体の混入が疑われる場合等を指すこと、また、HBV、HCV、HIV等のウイルスマーカーの陽性化についても、感染症報告の対象となる(臨床研究法施行規則の施工法について (66))

## 厚生労働大臣(実際にはPMDA)への報告

- ・厚生労働大臣への疾病等報告は、別紙様式2-1(医薬品)または2-2(医療機器・再生医療等製品) を用いる(実際の入力は厚生労働省のHPの入力フォームを利用する)。
- 疾病等報告には、PDFファイルとXMLファイルが必要になる。これらの作成は、 https://mh.cr-adr.com/adr/v1/
  を用いることができる。
- 作成後にPMDA宛(trk-shippeitouhoukoku@pmda.go.jp)にメールにて報告する

医療機器・再生医療等製品の特定臨床研究において,不具合の発生によって生じた疾病等の認定臨床研究審査委員会への報告期限

- 死亡
- 死亡に繋がるおそれのある疾病等
- 入院又は入院の延長
- 障害
- 障害に繋がるおそれのある疾病等
- ・死亡又は障害に繋がるおそれ
- ・上記に準じて重篤な疾患
- ・後世代における先天性の疾患



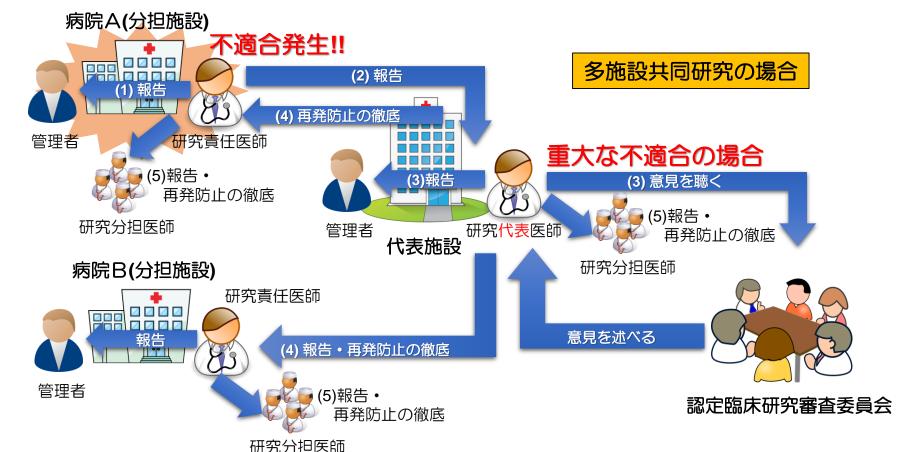
## 「不適合」とは

「不適合」とは、規則・研究計画書・手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等をいう(施行規則 第15条第1項)。

「重大な不適合」とは、臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう(施行規則 第15条第3項)。

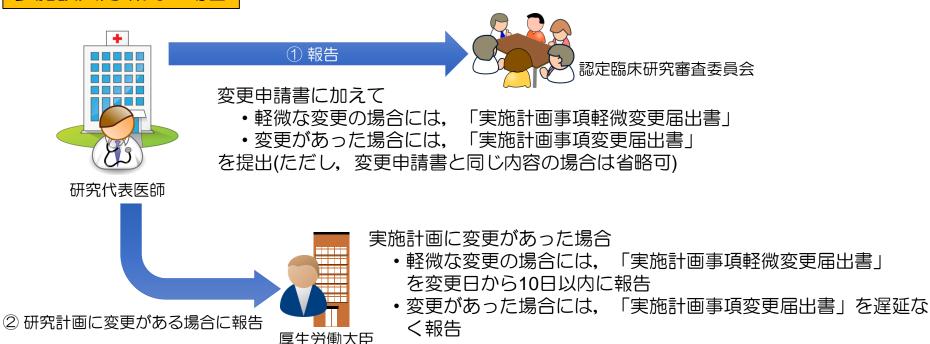
重大な不適合の例:

選択・除外基準や中止基準、併用禁止薬等の不遵守(医療上やむを得ない場合を除く)



# 研究計画書の変更の届出について

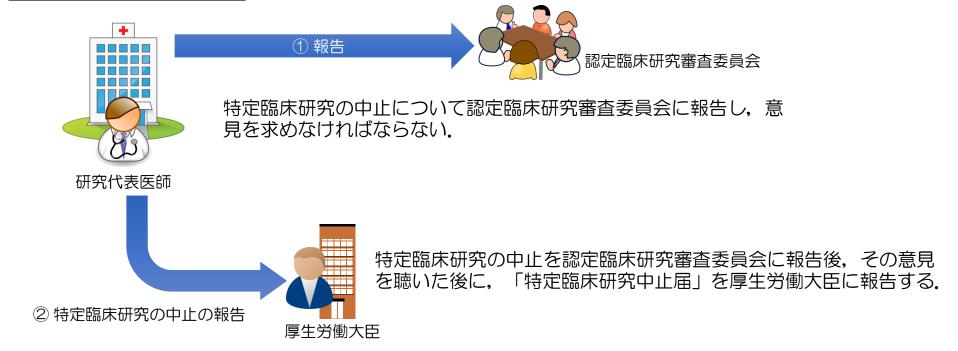
## 多施設共同研究の場合



- 軽微な変更とは、
  - (1) 特定臨床研究に従事する者の氏名の変更(特定臨床研究に従事する者の変更を伴わないものに限る)
  - (2) 地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更が該当する。誤記の修正等については軽微な変更にならない。
- 認定臨床研究審査委員会の変更については、当該認定臨床研究審査委員会が廃止された場合を除き、変更できない。
- 多施設共同研究において、研究を継続しなくなった参加医療機関が生じた場合には、当該医療機関における研究対象者に対する観察期間が終了した後に、研究代表医師が実施計画の変更を提出。

# 研究計画書の中止の届出について

## 多施設共同研究の場合



- 臨床研究を中止した場合にあっても、臨床研究終了(例えば、がん臨床研究において、試験を中止しても、中止前の最終登録症例がフォローアップ期間終了になるまでは臨床研究期間となる)になるまでは、疾病等報告、定期報告は実施しなければならない。変更があった場合には、変更届を提出することも同様である。
- 臨床研究を中止した場合にあっても、中止した日又は全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了した日のいずれか遅い日から原則一年以内に総括報告書を提出しないといけない。

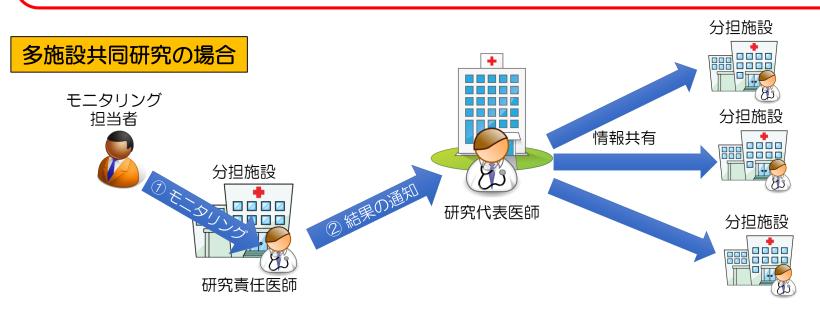
# モニタリングについて

「モニタリング」とは、臨床研究に対する信頼性の確保及び臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われていることを確保するため、当該臨床研究の進捗状況並びに当該臨床研究がこの省令(臨床研究法・臨床研究施行規則)及び研究計画書に従って行われているかどうかについて研究責任医師が特定の者を指定して行わせる調査をいう。

- モニタリング担当責任者は、当該モニタリングの対象となる臨床研究に従事する者がなってはならない。 がなってはいけない。ただし、別の研究分担医師が作成した症例報告書をモニタリングすることは可能。
- 研究実施に先立ち、モニタリング計画書の作成が必要(ただし、研究計画書に記載しても可能)。
- 施設訪問モニタリングが必須ではなく、中央モニタリングでも可能である.

### モニタリングの留意点

- (ア)研究対象者の人権の保護、安全性の確保が図られていること。
- (イ) 臨床研究が最新の実施計画, 研究計画書及び臨床研究法施行規則を遵守して実施されていること.
- (ウ) 臨床研究の実施について研究対象者から文書により同意を得ていること.
- (工) 記録等が正確であることについて原資料等に照らして検証すること.

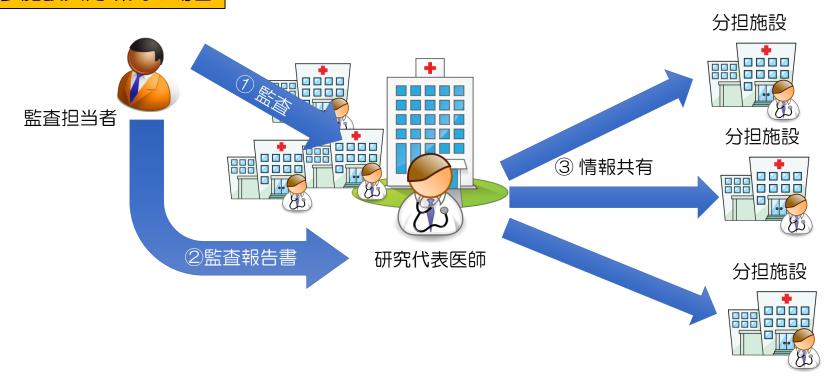


# 監査について

「監査」とは、臨床研究に対する信頼性の確保及び臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料の信頼性を確保するため、当該臨床研究がこの省令(臨床研究法・臨床研究施行規則)及び研究計画書に従って行われたかどうかについて研究責任医師が特定の者を指定して行わせる調査をいう。

- ■監査に従事する者は、当該監査の対象となる臨床研究に従事する者及びモニタリングを実施する者がなってはならない。
- ■監査手順書の作成が必要。ただし、監査手順を研究計画書に記載することも可能

## 多施設共同研究の場合



# 特定臨床研究の主な流れについて

実施前(申請)

実施期間中

終了後

### ■ 主要評価項目報告

研究責任医師(代表医師)は、主たる評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了してから原則1年以内に主要評価項目報告を提出しなければならない。

### ■ 総括報告書

研究責任医師(代表医師)は、全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了してから原則1年以内に総括報告書を提出しなければならない。

## 主要評価項目報告

研究責任医師(代表医師)は、主たる評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了して から原則1年以内に主要評価項目報告を提出しなければならない.

3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項 (1)監査の実施予定							
監査の実施予定の有無		ロ あり			なし		
(2)特定臨床研究の進捗状況							
特定臨床研究の	進捗状況						
進捗状況	況 Recruitment Status						
	主たる評価項目に係る研究結果						
	Summary Results						
	(Primary Outo	ome					
	Results)						

実施計画の「特定臨床研究の進捗状況」の記載欄のなかの「主 たる評価項目に係る研究結果」に記載する.

主要評価項目報告書の概要の公表については、当該研究成果を 論文等で公表する場合においては、認定臨床研究審査委員会に 論文投稿中の旨を報告した上で、当該論文等の公表後としても 差し支えない.

主要評価項目報告書及び総括報告書を作成しなければならない 時期が同時期の場合は、総括報告書の作成により主要評価項目 報告書の作成をしたものとみなすことができる。

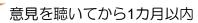


データ収集後 原則1年以内に主要評価項目報告を作成する(研究計画に記載する).





認定臨床研究審査委員会の意見を聴く





表医師

iRCTを用いて主要評価項目報告を公表







主要評価項目報告を実施医療機関の管理者に報告



速やかに



表医師



厚生労

主要評価項目報告について、実施計画の変更手続きと同様の手続きを行う(「実施計画事 項変更届出書」を遅延なく報告)





研究責 仟医師

主要評価項目報告についての研究責任医師に情報提供、各施設の研究責任医師は自施設の実 施両機関の管理者へ報告

# 総括報告書

研究責任医師(代表医師)は、全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了して から原則1年以内に総括報告書を提出しなければならない.

#### 総括報告書に含むべき事項

- (ア) 臨床研究の対象者の背景情報(年齢、性別等)
- 臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報(対象者数の推移等)
- (ウ)疾病等の発生状況のまとめ
- (工) 主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果



総括報告書

総括報告 書の概要

データ収集後 原則1年以内に作成 (RCTにおける研究結果の概要を登録したもの でも可)



速やかに





総括報告書

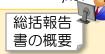
認定臨床研究審査委員会の意見を聴く



意見を聴いてから1カ月以内



研究代 表医師



iRCTを用いて総括報告書の概要を公表





総括報告書

総括報告 書の概要

総括報告書・総括報告書の概要を実施医療機関の管理者に報告



速やかに



研究代 表医師



総括報告 書の概要

研究 統計解析 計画書。 計画書

総括報告書の概要・研究計画書(最新版)・統計解析計画書 (作成した場合)を厚生労働大臣(近畿厚生局)に提出





総括報告 研究責 書の概要 任医師

iRCTに公表した内容を各施設の研究責任医師に情報提供、各施設の研究責任 医師は自施設の実施両機関の管理者へ報告

## 特定臨床研究における記録(臨床研究法 第12条/施行規則第53条)

## 臨床研究法

(特定臨床研究に関する記録)

第十二条 特定臨床研究を実施する者は、当該特定臨床研究の対象者ごとに、医薬品等を用いた日時及び場所その他厚生労働省令で定める事項に関する記録を作成し厚生労働省令で定めるところにより、これを保存しなければならない。

## (1) 保管すべき記録

- ・特定臨床研究の対象者を特定する事項(氏名,性別,カルテ番号等)
- 研究計画書であらかじめ定められている評価項目について、臨床研究の実施により臨床研究の対象者から得た診療及び検査に関する記録。
- ・特定臨床研究の参加に関する事項(同意書等)
- その他特定臨床研究を実施するために必要な事項

## (2) 保管すべき書類

- ・研究計画書,研究計画,説明同意文書及び同意に係る書類,総括報告書,その他臨床研究 法施行規則の規定により作成した書類またはその写し(例:研究計画書の変更に係る書類等)。
- 認定臨床研究審査委員会から受け取った書類。
- ・モニタリング,監査(実施した場合),及び臨床研究の管理に関する書類.例えば,モニタリング手順書及び報告書,監査計画書及び計画書等.
- ・特定臨床研究を行うことにより得られたデータ(症例報告書等)
- 特定臨床研究実施に係る誓約書
- 特定臨床研究に用いる医薬品等の概要を記録した文書
- その他特定臨床研究を実施するために必要な文書(例えば不適合報告に係る書類,疾病等報告に係る書類,主要評価項目に係る書類等)

記録・書類等の保管期間は、当該臨床研究の終了した日を起算日として5年間である。

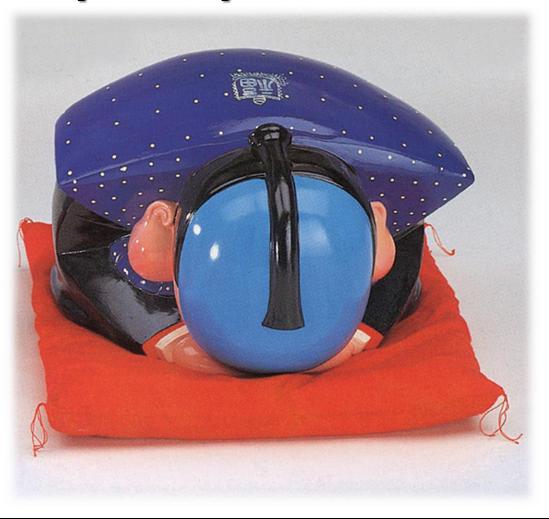
# 特定臨床研究における移行措置について

H29年までに試験が開始されている特定臨床研究については、 H31年3月31日までに臨床研究 法を遵守した記載・運用を行わなければならない

研究開始							
	平究 症例登録 症例 開始 開始 終 ■ 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		察期間 デー を				
実施計画の記載事項・審査項目	①の期間	②の期間	③の期間	④の期間			
臨床研究実施体制	0	0	0	0			
臨床研究実施計画の背景と根拠	_	-	_	_			
臨床研究の目的	_	_	_	_			
臨床研究のデザイン	-	_	_	_			
臨床研究の対象者の選択基準等	0	_	_	_			
臨床研究の対象者に対する治療	0	0	_	_			
有効性の評価	_	_	_	_			
安全性の評価	0	0	_	_			
統計解析	0	0	0	0			
臨床研究の品質管理及び品質保証	0	0	0	_			
倫理的配慮	0	0		_			
データの取扱い及び記録の保存	_	_	_	_			
補償及び医療の提供	_	_	_	_			
研究期間	0	_	_	_			
利益相反管理	0	0	0	0			
インフォームド・コンセント	0	_	_	_			

<sup>※</sup> 人を対象とした医学系研究に関する倫理指針等に基づく倫理審査委員会の承認を得て実施している研究について、臨床研究法の施行後に 再度確認すべき事項の整理。また、審査については書類による審査でも構わない。

# Thank you for your kind attention



# 臨床研究法と人対象指針での用語の違い

人対象指針	臨床研究法		
研究代表者,研究代表医師等	研究代表医師		
研究責任者,研究責任医師等	研究責任医師		
研究分担者,研究分担医師等	研究分担医師		
有害事象	疾病等(因果関係がある場合)		
プロトコル逸脱・違反	不適合		
倫理審查委員会	認定臨床研究審查委員会		
研究機関	実施医療機関		
研究機関の長	実施医療機関の管理者		
被験者	(研究)対象者		

# 臨床研究の基本理念 (臨床研究法 第9条)

臨床研究は, 臨床研究の対象者の生命, 健康及び人権を尊重し, 次に掲げる 事項を基本理念として実施しなければならない.

- 1. 社会的及び学術的意義を有する臨床研究を実施すること
- 2. 臨床研究の分野の特性に応じた科学的合理性を確保すること
- 3. 臨床研究により得られる利益及び臨床研究の対象者への負担その他の不利益を比較考量すること
- 4. 独立した公正な立場における審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の審査を受けていること
- 5. 臨床研究の対象者への事前の十分な説明を行うとともに、自由な意思に基づく同意を得ること
- 6. 社会的に特別な配慮を必要とする者について、必要かつ適切な措置を講じること
- 7. 臨床研究に利用する個人情報を適正に管理すること
- 8. 臨床研究の質及び透明性を確保すること

## 「臨床研究法の対象となる臨床研究等の事例集について(その1)」より一部抜粋

## 1. 法に規定する臨床研究のうち、特定臨床研究に該当する事例

- (1) 臨床研究を行う際に、国内の医薬品等製造販売業者の海外子会社から研究資金等の提供 を受ける研究
- (2)被験薬は適応内使用かつ当該被験薬の医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者から研 究資金等の提供を受けていないが、対照薬が適応外使用である又は対照薬の医薬品等製造 販売業者若しくはその特殊関係者から研究資金等の提供を受けている研究

## 2. 法に規定する臨床研究に該当する事例(特定臨床研究又は特定臨床研究以外の臨床研究)

(3) 体外診断薬と医療機器が一体化している体外診断薬を人に対して用いる研究 \*体外診断薬のみを用いる研究は法に規定する臨床研究に該当しないが、体外診断薬と医療機器とが 一体化しているものを人に用いる研究は、該当する場合がある。

## 3. 法に規定する臨床研究に該当しない事例(観察研究等)

- (1) 医療機器を用いて体温の計測のみを行う研究
- (2) 医療機器の性能の評価を伴わない手術や手技に関する研究
- (3) 有効性や安全性の評価を目的とせず、医師又は患者から、いわゆる「医療機器の使用感」について意見を聴く調査
- (4) 医療機器であるマッサージチェアの心地良さのみに関する調査
- (5)有効性や安全性の評価を目的とせず、要指導医薬品又は一般用医薬品の使用者からその「使用感」(飲みやすさ、塗りやすさ等)について意見を聴く調査

- (6) 放射線治療装置について、承認された範囲内において、さらに詳細な使用方法(照射線量、照射回数等) の違いによる治療効果の違いを評価することを目的とした研究
- (7) 医薬品の有効性を評価することを目的とした治験に付随して、当該治験の被験者から血液、組織等の検体を採取し、当該検体における特定の遺伝子変異の有無と、当該治験における有効性の程度を比較することにより、当該医薬品の有効性に影響を与える遺伝子変異を探索的に検討する臨床研究(治験の付随研究)など、いわゆるバイオマーカーの探索的な検討に係る研究
  - ※ 医薬品の有効性・安全性を明らかにしようとするものではないため
- (8) PET検査用放射性医薬品(承認の有無にかかわらない)を投与し、アルツハイマー型認知症にかかる画像検査を経年的に行うことにより、アルツハイマー型認知症の自然経過を観察する研究など、疾病の病態解明に係る研究
- (9) 人に対して単に電極を装着して電位を測定するなど、医療機器を非侵襲的に人に対して 使用し、その結果を研究の目的で診断や治療方針の決定には使用せず、他の検査結果と数 値の比較のみ行うなどにより当該医療機器の性能を評価する研究
- (10) 患者から血液、組織等の検体を採取し、又はCT等の画像検査を行い、その結果を独立した別の医療機器により測定・分析することにより、当該医療機器の性能を評価する研究※その結果を研究の目的で診断や治療方針の決定に使用する場合を含めて、当該医療機器自体を直接患者に対して使用していないため。