

9. 研究参加のメリット・デメリット

10. 説明と同意、個人識別情報の保護の方法

<例文>

「担当医は、患者ないし保護者に説明文書を用いて説明し、同意が得られた患者を対象とする。」

「当センターにおいて個人情報管理補助者が連結可能匿名化を行い、登録番号のついた検体とともに登録番号および性別・年齢・〇〇・△△の臨床情報シートが、□□に送付される。匿名化の対照表は、個人情報管理者が厳重に保管・管理する。」

11. 研究参加の自由と撤回権（治療研究の場合）本治療に変わる治療法

<例文>

「本研究への参加は、患者または保護者の自由意思により決定される。本研究に参加しない場合でも、通常の治療を行うので、診療上の不利益は生じない。」

「同意の撤回は、すでに論文などで公表されていた場合を除き、担当医に申し出れば、いつでもできる。」

12. 費用負担：研究参加者の費用負担、使用する研究費等

<例文>

「本研究で使用する薬剤は市販されており、本研究の治療にかかる費用は患者の健康保険が適応され、その自己負担分は患者負担とする。」

「本研究に用いる試験薬については、〇〇研究費で購入されるため、患者に費用負担はない。」

13. 研究成果の取扱い（公表方法、プライバシーの保護、知財の帰属）

<例文>

「研究成果は、学会や医学雑誌にて公表する予定であるが、その場合において研究対象者個人が特定できる情報は一切使用されない。」

「本研究によって知的財産権が生じる場合、〇〇〇〇〇に帰属し、研究対象者には帰属しない。」

14. 研究終了後の試料の取扱い（保存、廃棄等）

<例文>

「研究対象者から得た検体は、〇年間〇〇で保管され、その後破棄される。」

15. 資料及び情報の流れを示した図表

16. 医療情報シート（医療情報を併せて利用する場合）

《臨床試験等の同意説明文書作成の手引き》

一般的注意事項

- 1) 同意説明文書には●印の内容を適宜盛り込み、患者さんが理解できるよう平易な表現で作成し、用語等には必要に応じてルビや説明を加える。
- 2) 同意説明文書のフォントサイズや行間は以下に示す例を参考にし、患者さんが読みやすいように配慮すること。フォントは、見だし等はゴシック体とし本文は明朝体とするか、あるいは全体を丸ゴシック体とするとよい。本文をゴシック体とすると読みづらくなるので避ける。
- 3) 臨床試験ではなく、未承認薬等の臨床使用の場合は「試験」は「使用」に置き換え、また項目5の参加人数は削除し、番号を繰り上げる。

患者さんへ

臨床試験：「○○○の△△△を対象とした□□□試験」

についてのご説明

1. はじめに

- ・ 臨床試験についての説明：（1. はじめにの最初に記載する）

「臨床研究により新しい治療法を確立することはリサーチホスピタルである国立成育医療センターの使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。今回参加をお願いする臨床研究は、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる治験ではありません。この試験については当センターの倫理委員会の審議にもとづく病院長の許可を得ています。試験に参加されるかどうかはあなたの自由意思で決めて下さい。参加されなくてもあなたが不利益を被ることはありません。」などと記載すること。

- ・ 臨床使用についての説明：（1. はじめにの最後に記載する）

「この臨床使用については当センターの倫理委員会の審議にもとづく病院長の許可を得ています。使用するかどうかはあなたの自由意思で決めて下さい。使用されなくてもあなたが不利益を被ることはありません。」などと記載すること。

- ・ 患者さんの病気について
- ・ 従来の治療法とその問題点について
- ・ 試験薬についての説明
- ・ 試験薬は、本邦では承認されていないこと、あるいは他の適応で承認されていることなど。
- ・ 試験薬についてどのようなことがわかっており、患者さんの治療でどのようなことが期待できるか。
- ・ 試験薬による治療等ほどの程度確立されているか、あるいは何が明らかとなっていないか。
- ・ 試験薬による治療の期待される位置づけ

2. この試験の目的

- ・ 試験の目的と意義（試験を行う必要性）についての説明
- ・ プラセボを使用する際は、「プラセボとは、見た目は〇〇〇と同じですが、有効成分を含まない錠剤（カプセル）です。プラセボを使用するのは、お薬の効果を客観的に評価するためです。」などと説明する（方法の項で説明を加えてもよい）。

3. この試験の方法

- ・ 対象となる患者さんの簡単な説明
- ・ 休薬する場合には、その目的、方法、期間、休薬中の安全性に対する配慮など
- ・ 投与する薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間：複雑となる場合は適宜 図表（フローチャート等）を加える。
- ・ スケジュール表には休薬期間、観察期間、追跡期間等があれば記載すること。
- ・ 無作為割付等が行われる場合には、「無作為に割り付けられます。」などとはせず、「どちらになるかは担当医師にもわかりませんし、選べません。」などと表現する。また各方法に割付けられる確率を明記すること。
- ・ 観察項目・検査項目のスケジュール：スケジュール表を作成し、血液検査などの検査は表中の該当項目に肩番号（または記号）をふり、具体的項目と内容、目的について、適宜、表の下などに説明を加えること（原則として、試験実施計画書と同一の表を用いる）。
- ・ 同意取得前のデータを用いる場合にはその旨記載すること。
- ・ 併用療法（併用可能薬、併用制限薬）、併用禁止薬等を記載すること。
- ・ 追跡期間として、試験期間に含めない期間を設定する場合は、その目的と方法・期間について記載すること。
- ・ 他科・他院に通院している患者さんの場合の扱いについて記載すること。（例）「現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせ下さい。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは、試験を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この試験に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解下さい。」

スケジュール表の例

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									
自他覚症状の確認	○	○	●	●	●	●	●	●	
有害事象の観察 ^a								●	
血圧(座・臥)測定	○	○		●	●		●	●	
脈拍測定	○	○		●	●		●	●	
体重測定	○	○					●		
臨床検査	血液学的検査 ^b	○	○		●	●		●	●
	血液生化学検査 ^c	○	○		●	●		●	●
	尿検査 ^d	○	○		●	●		●	●
胸部X線検査 ^e	○								
心電図検査 ^e	○			●	●		●		
△△△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、副作用など好ましくないすべての事象のことで、お薬との因果関係は問いません。

b: 血液学的検査として XXX,YYY,ZZZ を測定します。これらは試験の安全性を確認するために行います。

c: 血液生化学検査として XXX,YYY,ZZZ を測定します。これらは試験の安全性を確認するために行います。

d: 尿検査として XXX,YYY,ZZZを測定します。これらは試験の安全性を確認するために行います。

e: 投与開始前に一回測定します。

4. この試験の予定参加期間

- ・ 「この試験に参加された場合の予定参加期間は、前観察期間2週間、試験薬 投与期間8週間、後観察期間4週間の計14週間となります。」などと記載する
- ・ 休業期間の有無により異なる場合は、両方記載すること。
- ・ 追跡期間を試験期間に含めない場合には、そのことを明記すること。

5. この試験への予定参加人数について

- ・ 多施設で実施する場合には施設数、全症例数および当院での症例数を記載すること。

6. この試験薬の予想される効果と起こるかもしれない副作用

- ・ 試験薬による治療についてこれまでに得られている知見（試験の内容と、対象患者数、有効率など）
- ・ 副作用については定量的に記載し、発生頻度をパーセンテージで示すとともに、母数（何名に投与した際の値か）を明記すること。表にすることが望ましい。

7. この試験に参加しない場合の、他の治療方法

- ・ 当該薬を使用しない場合の他の治療方法について代表的なものを例示し、予測される効果と副作用について可能な限り数字（有効率および副作用発現率など）を加えて具体的に記載し、患者さんが他の選択肢として比較考量できるようにすること。副作用等については表にすることが望ましい。

8. この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

- ・ <市販薬の適応内使用の試験（健康被害の治療に患者さんの健康保険を適用する）における文例>
「この臨床試験は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし臨床試験の期間中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。本試験は既に市販されているお薬をその適応内で使用して行いますので、そのお薬による健康被害の治療も通常の診療と同様に患者さんの健康保険を用いて行います。」などと記載する。

- ・ <未承認薬等の試験（健康被害の治療費を公費負担とする）における文例>

「この臨床試験は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし臨床試験の期間中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。もし試験への参加に起因してあなたの健康に被害が生じた場合、健康被害の治療に要する費用については病院が負担しますので患者さんの負担はありません。」などと記載する。

9. この試験への参加は、患者さんの自由意思によるものです

- ・ 試験への参加は患者さんの自由意思によるものであること。
- ・ 同意したあとでも、いつでも取り消すことができること。
- ・ 参加しない場合や同意を取り消した場合でも、患者さんに最も適した治療を行い、治療上の不利な扱いを受けたり、不利益を被ることはないこと。

<文例>

「この臨床研究は参加するかどうかは、あなた自身の意思で決めていただくことであり、あなたの自由です。また、参加に同意したあとや治療が始まってからでも、なんらかの事情でやめなくなったときはいつでもやめることができます。臨床研究への参加をはじめからお断りになる場合や、途中で参加をやめる場合でも、その後の診療において何ら不利益を受けることは一切ありません。」などと記載する。

10. 臨床研究に関する情報は、随時ご連絡します

- ・ この臨床研究に関して、患者さん（またはその代諾者）の臨床研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに伝えること。

<文例>

「この臨床研究が開始されると、新しいさまざまな情報が得られることになり、こうした情報により、あなたが臨床研究への参加を取りやめるという判断をするということも考えられます。この臨床研究に関する新しい重大な情報が得られた場合には、速やかにその内容をあなたに伝え、このまま臨床研究への参加を続けるのかどうか、もう一度あなたの自由な意思で決めていただきます。」などと記載する。

11. 患者さんのプライバシー保護および結果の公表について

- ・ 患者さんのプライバシー保護について記載すること。
- ・ 患者さんから得られたデータが、報告書等でその患者さんのものであると特定されることがないことを記載すること。

<文例>

「カルテなどの医療記録から得られる情報のプライバシーの保護には、十分配慮します。この臨床研究で得られる検査結果などの情報は、あなたのお名前は完全にわからない状態にされ、情報が個人毎に利用されることはありません。また情報が担当の医師、研究の管理者、専任のデータ管理者以外の目にふれることはありません。

この研究の結果は、学会発表や論文として報告されることがありますが、その時もあなたの名前などの個人を特定できる情報が使用されることは一切ありませんので、プライバシーは守られます。」などと記載する。

- ・ 目的外使用の禁止：

<文例> 「また、この試験で得られたデータが、本試験の目的以外に使用されることはありません。」等の表現で記載すること。

12. あなたの費用負担について

- ・ 通常の保険診療内で行われること。あるいは、試験のために特別に用いられる試験薬や検査等がある場合は、それらが研究費等より支払われ、患者さんの負担が増えることはないことを記載すること。

13. 研究組織と担当医師

- ・ 担当する臨床試験責任医師と分担医師の氏名、連絡先（臨床試験責任医師は試験責任医師であることが分るように記載すること）
- ・ 連絡先については、具体的に明記すること。（病院の代表番号だけでは不可。確実に連絡がとれる連絡先を記載すること）
- ・ 相談窓口についても具体的に記載すること。

<文例> 「あなたがこの臨床研究について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく担

当医師または〇〇〇〇にご相談下さい。」などと記載すること。

国立成育医療センター（代表電話 03-3416-0181）

担当医師 〇〇〇科 〇〇〇〇（臨床試験責任医師）（内線〇〇〇〇）

〇〇〇科 〇〇〇〇（内線〇〇〇〇）

同 意 書（見本）

国立成育医療センター総長殿

私は、「〇〇〇〇〇〇の研究」について、説明書に基づいて医師 _____ より説明を受け、納得しましたので、この研究に参加することに同意いたします。

- はじめに：臨床試験について
- 研究目的
- 研究方法
- 研究期間
- 参加予定人数
- 予想される効果と起こるかもしれない副作用
- この薬を使用しない場合の、他の治療方法
- 健康に被害が生じた場合
- 研究参加は自由意思であること、同意撤回の自由
- 臨床研究の情報提供
- プライバシーの保護と研究成果の公表
- 費用負担
- 研究組織と担当医師

<本人署名欄>

同意日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏 名： _____

<保護者署名欄>（本人が未成年の場合）

署名日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏 名： _____

本人との続柄： _____

<説明医師>

説明日：平成____年____月____日

医師名：_____

ご不明な点がございましたら、遠慮なく担当医師にお尋ねください。

倫理委員会個別審査判定表

判定： 承認 条件付き承認 継続審議

- 1) 本研究の目的、プロトコールは科学的に妥当であるか。
 はい
 いいえ→
- 2) 被験者への侵襲は許容範囲か。
 はい
 いいえ→
- 3) 薬物等を使用する場合、安全性は確立されているか。
 該当なし
 はい
 いいえ→
- 4) 対象の例数、研究期間の記載はあるか。
 はい
 いいえ→
- 5) 被験者への説明書、同意書の内容は整っているか。
 はい
 いいえ→
- 6) 被験者のプライバシーは守られているか。
 はい
 いいえ→
- 7) 試料、データの保管方法、期間は妥当であるか。
 はい
 いいえ→

<問題点と改善のための指示事項>

医療情報と保存検体を 医学研究・教育に利用させていただくことについてのご説明

国立成育医療センターは、小児の全ての病気に対する診療はもとより、不妊治療、おなかの中の胎児に対する医療、産科医療とそれに続く母子医療、思春期に特有な身体とところの問題に対する医療、小児期からの病気による問題を持つ成人に対する医療など、幅広い分野での診療（成育医療）を行っています。また、国立成育医療センターは、ナショナルセンターとして、この新しい医療を更に向上させ、より良い診療を行うための役割も担っており、診療・医療技術の向上を目指した医学研究や、更に若い医師の教育活動も精力的に行っています。

本書では、このような医学研究や教育のために、皆様の診療データ（カルテの記録）や保存されている検査検体を利用させていただくことについて、ご説明をいたします。本書をお読みいただき、当センターにおける医学研究・教育のために、ぜひともご協力いただきたいと思います。

● 医療情報や検査検体の保存について

医療情報は、患者さまの診療の目的で、診療中ならびに診療後一定期間（原則として5年）センターにて保管されています。これは、治療後の妊娠出産や、別の病気の診察、もしくは病気の再発などの際に患者様の医療情報が必要になるからです。

検査検体も、同様の理由から一定期間保管されています。通常、血液などの検査では、検査がうまくいかなかったときのためにすこし余裕をもって検体を採取し、検査がうまくいったときには、検体の残りを保管していることもあります。また、手術で切除した組織などは、病理診断など必要な検査に使用しますが、これも検査に用いるのは一部になります。したがって、病理検体の残りは、臨床検査部にて保管されています。これらの検査に使用しなかった保存検体は、将来の患者さまご本人の診断などのために必要となった場合に使用しますが、必要とならない場合がほとんどです。さらに、検体の保存には費用がかかることから（センター負担）、必ずしも検体の残りのすべてを保存しているわけではありません。

● 利用の対象となる医療情報・保存検体とは

患者さまの名前をはじめとする個人を特定できる情報を除いた「診療情報（遺伝子検査の情報は含みません）」を、必要に応じて利用させていただきたいと考えています。

具体的には、診断名、年齢、性別、家族歴、症状、皮膚等の写真、レントゲン検査などの画像、血液検査・細菌検査・生理検査等の検査結果、治療内容、さらに検査のために採取した検体（血液や組織）の残りなどです。なお、研究や教育に利用するために検査検体を多めに採取するようなことは絶対にありませんのでご安心ください。

● 想定される医学研究や教育とは

これらの医療情報や保存検体を用いた医学研究とは、たとえば、病気の特徴を調べたり、実際に行われた治療法での効果などを調べるために解析を行うことなどを考えています。また、病気の検査の目的で患者さまの体から採取された組織や細胞などは、新しい検査法や診断法の開発などの研究に使用したいと考えています。なお、このような研究の積み重ねにより、現在のレベルの医療を

皆様にご提供できているということをご理解いただければと思います。

教育への利用とは、医師や看護師、その他医療従事者の研修・教育の目的で、患者さまの医療情報や保管された検査検体を、診療のときと同様に使っていただくことを考えております。

● 利用の制限について

医学研究や教育への医療情報や保存検体の利用については、診療の中で保存されてきた医療情報や保存検体を使わなければならない行為に限定しており、以下の研究は含みません。

- ・ 親から子へと受け継がれる遺伝子の検査および遺伝子情報を用いた研究を行う場合には、この説明とは別に患者さまに詳しいご説明をし、ご同意いただけるかをうかがいます。これは、国の定める「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」にそって行われるもので、この同意の中には含まれません。
- ・ 今後新しく計画される前方視的な医学研究に関しても、研究の実施前に改めてご説明し、ご同意をいただけるかをうかがいます。これは国の定める「臨床研究に関する倫理指針」に従って行われるので、この同意の中には含まれません。
- ・ 症例報告の場合は、この説明とは別に患者さまに詳しいご説明をし、ご同意いただけるかをうかがいます。

● 患者さまの個人情報の保護について

- ・ 検査検体および医療情報についている個人を特定できる情報は、原則として削除され、関係の医療従事者以外には知られることはありません。
- ・ 医学研究・教育への利用の実施やその研究成果の発表に際しては、患者さま個人を特定できる情報は一切公表されず、ご本人およびそのご家族のプライバシーは完全に守られます。
- ・ 場合によっては、共同研究を行う他の施設にて検査検体が保存され、医学研究のために使用されることがあります。その場合は匿名化（誰のものであるかわからなく）して検体を送ることにより、患者さまご本人およびそのご家族のプライバシーは完全に守られます。

● 同意について

- ・ ご説明いたしました研究・教育への利用についてご同意いただけたかどうかは、患者さまの診療に何ら影響することなく、診療上の不利益をこうむることはありません。
- ・ いったんご同意いただいた後でも、お気持ちが変わられましたらいつでも同意の撤回ができます。（その際は、担当医師か医事課にお申し出ください。）
- ・ 患者さまが未成年である場合には、保護者の方にご判断いただいておりますが、のちに患者さまが成人された時点で改めてご本人の意思をお申し出いただければ、その意思を尊重させていただきます。

以上の内容をご理解いただけましたでしょうか？ ご不明な点がございましたら、担当医までお問合せください。また、ご協力いただけます場合には、別紙の意思確認書にご署名の上、1階医事会計窓口もしくは専用ポストにご提出ください。よろしく願い申し上げます。

医療情報と保存検体を
医学研究・教育に利用させていただくことについての意思確認書

私は、医療情報および保存された検査検体が医学研究や教育のために用いられることについて、説明を受けましたので、以下の通り判断いたしました。（以下のどちらかの口をチェックしてください。）

「医学研究・教育のための医療情報と保存検体の利用」について

- 同意します
- 同意しません

署名された日 平成_____年_____月_____日 ※必ずご記入ください。

患者さま氏名 _____ 患者さまの年齢（_____）才
※患者さまご自身でご判断できる場合には自署をお願いいたします。それ以外の場合は、保護者の方がご記入ください。

保護者ご署名 _____ 患者さまとの続柄（_____）
※患者さまが未成年である場合には、保護者のご署名が必要です。

※ 本紙は、意思確認のチェックに加え、日付など漏れなくご記入いただいた上で、1階医事会計窓口もしくは専用ポストにてご提出ください。

厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）
（分担）研究年度終了報告書

有害事象の報告体制の確立

分担研究者 櫛田 賢次 国立成育医療センター病院薬剤部長

研究要旨

臨床試験においても治験に準じた有害事象を適切に収集・管理し必要に応じて速やかかつ適切な措置を講ずる方法を標準化することは被験者の安全と研究の質を担保する意味からも重要である。18年度は国内外の先進的施設における状況調査及び臨床研究に関する倫理指針などを参考にして、「臨床研究における有害事象の報告及び評価に係る標準業務手順書（案）」及び「重篤な副作用（不具合）に関する報告様式（案）」を作成し、一部試行した。臨床研究における有害事象報告基準については、治験と同様の扱いをすることは現実的ではないことから、「有害事象報告対象基準」を作成し、研究者が効率良く報告でき、しかし重篤な有害事象は確実に収集できる仕組みを構築した。

共同研究者

田中 敏章（国立成育医療センター・臨床検査部長）
中村 秀文（国立成育医療センター・治験管理室長）

研究協力者

栗山 猛（国立成育医療センター・治験管理主任）

材育成などについて調査を行った。

(2) 臨床研究に関する倫理指針及び健康危険情報の取り扱いについて（事務連絡：平成18年3月31日）則り有害事象の収集・管理、報告体制の整備を行った。

(3) 院内・倫理審査等に関する改善ワーキンググループでの検討

（倫理面への配慮）

小児を対象とすることから倫理面への配慮は工夫が必要である。小児治験では理解可能な年齢以上の患児にはアセントを利用して説明を行っている。臨床研究においても小児特有の倫理面にも各種倫理指針やガイダンスを遵守することはもちろんのこと、欧米の最新の動向にも十分に配慮して行う。

A. 研究目的

臨床試験においても治験に準じた有害事象を適切に収集・管理し、必要に応じて速やかかつ適切な措置を講ずる方法を標準化することは被験者の安全と研究の質を担保する意味からも重要である。当院が小児領域の治験及び臨床研究のリーダーシップをとり、今後さらに研究の質を担保しつつ被験者にとって安全に進めるために、研究を進める中で発生する有害事象を効率良く確実に収集・評価し、措置を講ずることができる仕組みを構築する。

B. 研究方法

(1) 国内外の先進施設における状況調査

- ① 東京大学医学部臨床試験部
- ② 国立がんセンター中央病院（臨床研究管理・推進グループ）
- ③ 米国視察
 - ・ 米国国立小児保険人間発達研究所（NICHD）
 - ・ 小児国立医療センター（Children's National Medical Center）
 - ・ マーシー小児病院（Children's Mercy Hospital）

以上の施設における臨床研究実施体制、組織、人員配置、監査・有害事象報告体制、データ管理、教育・人

C. 研究結果

18年度は国内外の先進施設における状況調査を行い、国内施設では臨床研究のプロトコル作成段階から支援及び研修プログラムが整備されていること、米国ではさらに臨床研究の位置づけが施設全体に周知されているなど、徹底した有効性の確認、安全性の報告制度及び医師に対するトレーニングプログラムが構築されていることがわかった。

それら国内外における先進施設の臨床研究実施体制を踏まえ、「臨床研究に関する倫理指針」及び「健康危険情報の取り扱いについて」を参考にして「臨床試験における有害事象の報告及び評価に係る標準業務手順書（案）」（別添1）及び「重篤

な副作用（不具合）に関する報告書様式（案）」

（別添2）の整備を行った。

その中で特に、治験と同レベルの有害事象報告は、そのあり方が問題視されている上に、同じ作業を科することは現実的に不可能であることから、報告を必要とする有害事象の基準を以下に定め、一部の臨床試験に限定してこの作業を試行した。

なお、18年度に行われている臨床研究については、治験と同様に年度末時点での研究経過報告及び国内の研究報告における安全性上の新たな情報の有無の報告等を各研究者に徹底し、倫理委員会で審査を行う。

（1）有害事象報告対象基準

未知・重篤で当該臨床試験で使用された医薬品等との因果関係が否定できない有害事象については、試験責任医師がその事実を知り得た日を起算日として、2週間以内に総長及び規制当局へ報告する。

ただし、明らかに事故や疾病によるもので因果関係が否定できるものについては報告対象から外すものとする。

一次情報として、試験責任医師は重篤な有害事象の発生を知ってから72時間以内に倫理委員会事務局に報告する。（その時点で知り得ている情報のみでもかまわない）

（2）有害事象の評価

倫理委員会事務局は試験責任医師からの報告を入手次第、すみやかに倫理委員会の下部組織である倫理予備委員会（治療研究部会）を召集し、試験責任医師から直接状況等の説明を受け、その有害事象が報告対象に該当するか否かについて検討する。検討の結果、明らかにその対象となる場合は手順書とおり、規定様式（様式-1）にて総長に報告する。

（3）健康危険情報報告

研究の過程において、健康危険情報を把握した場合には、試験責任医師から速やかに厚生労働省健康危機管理調整官に報告（様式-2）する。

（4）有害事象に係る用語の定義

① 有害事象（Adverse Event：AE）

医薬品が投与された患者又は被験者に生じた好ましくない医療上の出来事であり必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。

つまり、有害事象とは、医薬品の使用と時間的に関連して起こった、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。

② 副作用（Adverse Drug Reaction：ADR）

投与量にかかわらず、病気の予防、診断、もしくは治療又は生理機能を変える目的で投与された医薬品に対するあらゆる有害で意図しない反応のうち、当該医薬品との因果関係が否定できない場合を指す。

③ 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、臨床試験期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下のいずれかに該当するものとする。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれがあるもの
3. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
（再検査、追跡調査のための入院又は入院期間の延長はこれに該当しない）
4. 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現）
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. ①～⑤に準ずるもの

④ 後世代における先天性の疾病又は異常

予測可能性について、当該症例等の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が被験薬の試験薬概要書（但し、既に各試験責任医師および規制当局へ報告した副作用を含む）から予測できないものを未知、予測できるものを既知とする。

規制当局への副作用報告と報告期限は薬事法施行規則第66条の7に規定され、以下の通りである。

なお、報告期限の起算日は、当該事象の発現を試験責任医師が知った日を0日とする。

- 1) 報告期限7日：死亡あるいは死亡につながるおそれがあるもので未知の場合
- 2) 報告期限15日：死亡あるいは死亡につながるおそれがあるもので既知の場合
- 3) 死亡あるいは死亡につながるおそれがあるもの以外の重篤で未知の場合

（4）因果関係の判断基準※

因果関係の程度を表す分類として統一されたもので、NCI-CTEP Investigator's Handbookに記載されている。なお、国内ではunrelated以外は副作用として扱うことになっている。

- ①. definite (clearly)：明らかに臨床試験治療との関連があるもの
- ②. probable (likely)：おそらく臨床試験治療との関連があるもの

- ③. possible (may be related) : 臨床試験治療との関連があるかもしれないもの
- ④. unlikely (doubtfully related) : おそらく臨床試験治療とは関連がないもの
- ⑤. unrelated (clearly not related) : 明らかに臨床試験治療と関連がないもの

※因果関係の判断は、被疑治療との時間的経緯、薬剤の薬理作用、非臨床試験データ、薬剤及び類薬の既知の副作用、併用薬の副作用、被験者の原疾患・合併症等を考慮して行うこと。

D. 考 察

臨床試験を実施するにあたって最も重要なことは患者の安全を守ることである。そのためにはプロトコールを十分に理解し、被験者として適合するか、被験薬又は医療機器を使用する場合の注意点は何か、それまでの試験で安全性上問題なかったかなどを確認することが重要である。有害事象が発現した場合、研究者個

人で対処するのではなく、病院組織として速やかに措置を講ずる必要がある。そのためには有害事象報告体制を標準化することが必要である。また、研究者及び審査委員など関係者に対する臨床研究に関する倫理・補償などの研修が必須である。

今後、小児科領域の臨床研究をより安全にまた効率的に進めることは、我が国のこども達が少しでも早く治療に有効医薬品を使用できることになる。さらに安全に考慮し効率的臨床研究を進めるために「重篤な有害事象」を速やかに情報を収集し、適正に対処することが患者の安全を確保する観点から重要なことである。

今後の課題として当該医薬品・医療機器に関する国内外の重篤な有害事象情報収集方法についても検討して行きたい。

(参考資料)

事 務 連 絡

平成18年3月31日

各主任研究者 殿

厚生労働省

大臣官房厚生科学課長

健康危険情報の取扱いについて

1. 趣旨

厚生労働省においては、平成9年1月に「厚生省健康危機管理基本指針」(平成13年～「厚生労働省健康危機管理基本指針」)を策定し、健康危機管理体制の強化を進めており、この一環として、国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報(以下、「健康危険情報」という。)については、厚生労働省が行う研究助成により研究を実施する研究者からも広く情報収集を図ることとしております。

具体的には以下の事項についてご協力をお願いしております。

2. 要請事項

- (1) 研究の過程において、健康危険情報を把握した場合には、各主任研究者から速やかに厚生労働省健康危機管理調整官(〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2 厚生労働省大臣官房厚生科学課内 FAX 03-3503-0183)までご連絡いただくこと。
- (2) 分担研究者、研究協力者に対して、健康危険情報を把握した場合には、速やかに主任研究者へ連絡するよう伝達していただくこと。

3. 健康危険情報連絡様式変更

今般、健康危険情報について厚生労働省にご連絡いただく際に使用する文書の様式を別添の通り変更しました。主な変更点は、報告事項に、主任研究者による健康危険情報の危険度についての評価が追加となったことです。今後、研究の過程において、健康危険情報を把握した場合は、別添様式を用いて厚生労働省健康危機管理調整官までファックスにてご連絡くださるようお願いいたします。

臨床試験における有害事象の報告及び
評価に係る標準業務手順書（案）

第1章 目的と適用範囲

(目的と適用範囲)

- 第1条 本手順書は、「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年厚生労働省告示第459号)に基づいて、国立成育医療センター(以下「センター」という。)におけるヒトを対象に医薬品並びに医療機器(以下「試験薬等」という。)を使用した医療行為及び医学研究(以下「臨床試験」という。)において発現した有害事象(副作用)の評価並びに対応に関する手順を定めたものである。
- 2 本手順書は、国立成育医療センター倫理委員会(以下「委員会」という。)の答申に基づいて、総長が実施を了承した臨床試験に対して適用する。
 - 3 医療機器の臨床試験に対しては、「副作用」とあるのを「不具合又は不具合による影響」と読み替えることにより、本手順書を適用する。

(有害事象、副作用の定義)

- 第2条 有害事象とは、臨床試験開始後に試験薬等を使用された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候(臨床検査値の異常を含む。)をいい、当該試験薬等との因果関係の有無は問わない。
- 2 有害事象のうち、他の理由により合理的な説明が成り立たない、あるいは時間的な関連性が高く示唆されるなど臨床的に試験薬等との因果関係が否定できないものを「副作用」として取扱う。
 - 3 有害事象又は副作用のうち、以下の(1)から(4)に該当する場合は、「重篤な有害事象」又は「重篤な副作用」として取扱う。
 - (1) 死亡または死亡につながるおそれ
 - (2) 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) 後世代における先天性の疾病または異常

第2章 総長及び試験責任医師の責務

(総長並びに試験責任医師の責務)

- 第3条 総長及び試験責任医師は、被験者の臨床試験参加期間中及びその後を通じ、臨床上問題となる全ての有害事象に対して、十分な医療が被験者に提供されることを保証するものとする。
- 2 総長は、試験責任医師及び試験分担医師(以下「試験責任医師等」という。)から、重篤な副作用(不具合)に関する報告書(様式1)が提出された場合には、倫理委員会の意見を聞いた上で、センターにおける当該臨床試験の継続の可否を試験責任医師等に通知するものとする。

(試験責任医師等の責務)

- 第4条 試験責任医師及び試験分担医師(以下「試験責任医師等」という。)は、有害事象の発

現を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、臨床試験の継続が困難と判断される場合は臨床試験を中止しなければならない。

- 2 試験責任医師等は、有害事象の発現を認めたときは、その旨を診療録に記載し、試験実施計画書の規定に従って、症例報告書にも記載することとする。
- 3 試験責任医師等は、有害事象の発現を認めたときは、重篤性並びに試験薬等との因果関係を特定し、重篤な副作用の場合は、速やかに第6条に規定する倫理委員会事務局（以下「事務局」という。）を通して、総長並びに倫理委員会に文書（重篤な副作用（不具合）に関する報告書：様式1）で報告し、臨床試験の継続の可否について倫理委員会並びに総長の指示を受けなければならない。また、重篤な副作用に該当しない場合であっても、試験薬の投与中止に至るような有害事象、試験実施計画書において報告義務が課せられている有害事象、その他試験責任医師等が報告の必要があると判断した有害事象の発現が認められた場合も報告することとする。なお、他の医療機関と共同で臨床試験を実施している場合には、当該他の医療機関の試験責任医師等に対しても報告することとする。
- 4 試験責任医師等は、臨床試験を終了するまでの間、臨床試験の実施又は継続の適否等の判断に影響を及ぼす可能性のある情報（臨床試験に関する国内外における学会発表、論文発表等）について把握しておくとともに、把握した情報について、事務局を通して、総長並びに倫理委員会に文書で報告し、臨床試験の継続の可否について倫理委員会並びに総長の指示を受けなければならない。なお、他の医療機関と共同で臨床試験を実施している場合には、当該他の医療機関の試験責任医師等に対しても把握した情報を報告することとする。
- 5 試験責任医師等は、試験薬等の使用を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝えなければならない。

（健康危険情報）

第5条 厚生労働省が行う研究助成により実施される臨床試験において、国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報（以下「健康危険情報」という。）を試験責任医師等が入手した場合には、事務局を通して、総長並びに倫理委員会に文書で報告し、臨床試験の継続の可否について倫理委員会並びに総長の指示を受けなければならない。また、試験責任医師等は当該臨床試験の主任研究者にも報告しなければならない。

- 2 試験責任医師等が主任研究者の場合は、分担研究者及び研究協力者に対して、健康危険情報を把握した場合に速やかに主任研究者へ連絡するよう伝達しなければならない。
- 3 試験責任医師等が主任研究者の場合は、「健康危険情報の取扱いについて（平成18年3月31日厚生労働省大臣官房厚生科学課事務連絡）」に基づいて、健康危険情報通報（様式△）に必要事項を記載し、厚生労働省健康危機管理調整官に報告しなければならない。

第3章 副作用情報等の評価並びに規制当局への報告

(重篤な副作用情報等の評価)

- 第6条 運営部政策医療企画課に置かれている倫理委員会事務局は、試験責任医師等より第4条3項及び第4項並びに前条第1項の規定に基づいて報告を受けた場合は、倫理委員会の下部組織である倫理予委員会（治療研究部会）を臨時招集する。
- 2 倫理予備委員会は、試験責任医師等から提出された報告書を精査し、センターにおける当該臨床試験の継続の可否などについて、倫理委員会に意見を述べることとする。なお、倫理予備委員会は、必要に応じて、試験責任医師等から説明を求めることができる。
 - 3 倫理予備委員会は、病院、研究所からの有識者6名で構成する。なお、委員会が特に必要と認める場合には、委員以外の職員又は有識者の意見を聴くことができる。

(薬剤部及び厚生労働省への報告)

- 第7条 試験責任医師等は、第4条第3項の規定により、重篤な副作用（不具合）に関する報告書（様式1）を提出した場合には、その写しを薬剤部に提出するものとする。
- 2 薬剤部は、前項の報告を受けた場合には、「院内で発生した医薬品・医療用具の副作用及び不具合の報告にかかる規定」に則り、手続きを履行するものとする。

附 則

(本手順書の遵守)

- 第9条 試験責任医師等は本手順書を遵守しなければならない。なお、本手順書に規定がなく、個々の試験実施計画書に規定されているものについては、この限りではない。

(改廃)

- 第10条 本手順書の改廃は、委員会の意見を参考にしてセンター運営会議の議を経て総長がこれを行う。

(施行期日)

- 第11条 この規定は平成19年〇月〇日から施行する。

以上