

治験審査委員・臨床研究倫理審査委員研修

GCP省令の改正とIRBの役割

平成21年2月27日

厚生労働省医薬食品局審査管理課
山脇 一浩

1

本日の内容

1. 平成20年2月のGCP省令等改正の経緯
2. GCP省令の主な改正内容について
3. GCP省令に係る留意事項(運用)の主な改正について
4. 薬事法施行規則の一部改正について一副作用等報告関係一
5. ゲノム薬理学を利用した治験について
6. 審査管理課からお願い

2

1. 平成20年2月のGCP省令等改正の経緯

- 治験に関する制度の見直しについて、「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」からの要請を受け、平成19年2月から、「治験のあり方に関する検討会」において検討を開始
- 「治験のあり方に関する検討会」において、ICH-GCPと我が国のGCPとの相違点やその他の円滑に治験を実施するために必要な事項について検討を行い、平成19年9月に報告書を取りまとめ
- 「治験のあり方に関する検討会報告書」を受けて、平成20年2月にGCP省令等を改正
 - 有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会とは
 - 医薬品の承認審査のあり方や実施体制、安全対策等に係る事項等について幅広く検討することを目的として平成18年10月に設置された検討会
 - 平成19年7月に報告書を取りまとめ
 - 治験のあり方に関する検討会とは
 - 治験の信頼性及び被験者の安全性を確保しつつ、円滑に治験を実施するために必要な方策について検討を行うことを目的に平成17年3月に設置された検討会

3

2. GCP省令の主な改正内容について

4

GCP省令の主な改正内容(1)

- 第1条(趣旨)

GCP省令が被験者の人権の保護等を目的とするものであることを再確認し、追加
- (留意事項)

治験に係わるすべての者は、GCP省令が被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保することを目的として制定されたものであることを改めて認識し、適切な治験の実施に努めること。

5

GCP省令の主な改正内容(2)

- 第17条(治験薬の交付)

治験依頼者の責任のもとで、治験薬の品質管理、運搬及び交付を確実にを行うことを前提に、医薬品の販売業者その他第三者を介した治験薬の交付を認める
- (留意事項)
 - 治験薬の品質管理、運搬及び交付を確実にを行うための手順書の作成
 - 治験薬の品質管理、運搬及び交付を確実にを行うために、当該運搬業者等と契約を締結するなど必要な措置を実施

6

GCP省令の主な改正内容(3)

- 第20条第2項(副作用情報等)
 - 国内・国外の重篤な副作用等症例の全てについて、半年ごとの定期報告を導入
 - 治験責任医師及び実施医療機関の長への定期報告の通知は、期間満了後2か月以内に実施
- 第20条第3項(副作用情報等)
 - 国内・国外の重篤な副作用等症例のうち、治験薬概要書から予測できないもの(未知の副作用等症例)については、直ちに治験責任医師及び実施医療機関の長へ症例ごとに通知
 - 既知の副作用等症例について症例ごとの通知を廃止
 - 既知の副作用等症例のうち、規制当局から要請があったものについては、直ちに治験責任医師及び実施医療機関の長への症例ごとに通知

7

治験に係る副作用等症例の実施医療機関への通知

製薬企業が実施医療機関へ通知する治験中の副作用等症例については、薬事法第80条の2の規定に基づくGCP省令第20条により規定されている。

予測性	重篤性	国内症例	外国症例
予測できない(未知)	死亡・死亡につながる恐れ	個別(直ちに) → 個別(直ちに)・定期(6か月毎)	個別(直ちに) → 個別(直ちに)・定期(6か月毎)
	その他重篤	個別(直ちに) → 個別(直ちに)・定期(6か月毎)	個別(直ちに) → 個別(直ちに)・定期(6か月毎)
予測できる(既知)	死亡・死亡につながる恐れ	なし → 定期(6か月毎)	なし → 定期(6か月毎)
	その他重篤	なし → 定期(6か月毎)	なし → 定期(6か月毎)

(注) ・(一)は、平成20年2月の省令改正後の制度
 ・6か月ごとに定期報告の導入、既知の個別症例の通知の廃止
 ・施行は、平成21年4月1日

8

(参考)平成21年2月5日付け事務連絡(抜粋)

第27条

治験中の副作用等症例の発生が重篤なものである場合には治験責任医師が実施医療機関の長への通知義務について

「重篤な副作用等症例」は、(一)死亡、(二)死亡につながる恐れ、(三)重篤な障害、(四)重篤な後遺症、(五)重篤な副作用等症例の発生を伴う場合と見做すこととする。

「重篤な副作用等症例」の発生が重篤なものである場合には、治験責任医師が実施医療機関の長への通知義務を負うこととする。

副作用	重篤性	国内症例(通知)	外国症例(通知)
死亡・死亡につながる恐れ	重篤	個別(直ちに)	個別(直ちに)
その他重篤	重篤	個別(直ちに)	個別(直ちに)
死亡・死亡につながる恐れ	軽微	なし	なし
その他重篤	軽微	なし	なし

注1 成分記号(一般名が付されている場合にはその名称を含む。)、治験依頼者名又は自ら治験を実施する者の氏名、開発の相及び対象疾患名(第Ⅲ相試験に限る。)を記載し、かつ、治験の進捗状況(治験の開始から終了までの経過)を記載することとする。

注2 単に審議結果のみを記載するのではなく、質疑、応答などの主な内容を簡潔に記載し、かつ、審議結果がなかった場合には、審議結果のみ記載することとする。

10

GCP省令の主な改正内容(4)

- 第27条第1項(治験審査委員会の設置)
 - 実施医療機関ごとに一の治験審査委員会を設置しなければならないという原則を廃止

(留意事項)

- 適切な治験審査委員会を選択するための手順書の作成
- 治験ごとに、十分な人員が確保され、かつ、倫理的、科学的及び医学的・薬学的観点から審議及び評価することができる治験審査委員会の選択、調査審議の依頼
- 治験の開始から終了まで一貫性のある調査審議を行える治験審査委員会の選択、調査審議の依頼

10

GCP省令の主な改正内容(5)

- 第28条第2項(治験審査委員会の構成等)
 - 会議の記録及びその概要の作成を義務化

(留意事項)

- 迅速審査については、その結果を治験審査委員会へ報告することが手順書で規定されている場合には、会議の記録の概要の作成の必要なし
- 開催日時、開催場所、出席委員名、議題^(注1)及び審議結果を含む主な議論の概要^(注2)が含まれる会議の記録の概要を作成

注1 成分記号(一般名が付されている場合にはその名称を含む。)、治験依頼者名又は自ら治験を実施する者の氏名、開発の相及び対象疾患名(第Ⅲ相試験に限る。)を記載し、かつ、治験の進捗状況(治験の開始から終了までの経過)を記載することとする。

注2 単に審議結果のみを記載するのではなく、質疑、応答などの主な内容を簡潔に記載し、かつ、審議結果がなかった場合には、審議結果のみ記載することとする。

11

GCP省令の主な改正内容(6)

- 第28条第3項(治験審査委員会の構成等)
 - 治験審査委員会の手順書、委員名簿、会議の記録の概要の公表を義務化

(留意事項)

- 治験審査委員会の手順書、委員名簿及び会議の記録の概要を公表するための手順書を作成
- 治験審査委員会の開催(生物学的同等性試験等の調査審議のために開催した場合を含む。)ごとに、その会議の記録の概要を公表
- 公表は、実施医療機関等のホームページで公表することが望ましいが、ホームページを有しない場合には、治験審査委員会の手順書等を事務所に備えて置くことなどにより一般の閲覧に供していることも可
- 職業、資格及び所属が含まれる委員名簿を作成。委員が資格等を特に有していない場合には、その部分について記載の必要なし

12

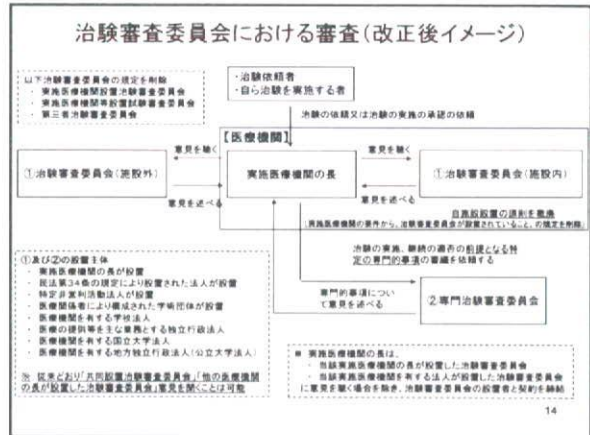
GCP省令の主な改正内容(6のつづき)

- 第28条第3項(治験審査委員会の構成等)
 治験審査委員会の手順書、委員名簿、会議の記録の概要の公表を義務化

(留意事項)

- 治験依頼者等より、会議の記録の概要に治験依頼者等の知的財産権を侵害する内容が含まれていないか事前に確認したい旨の求めがあった場合には、求めに応じるとともに、必要があればマスクングなどの措置を講じた上で公表
- 手順書及び委員名簿に変更があった場合には、直ちに、公表内容を更新するとともに、その履歴が確認できるよう記録を残す
 会議の記録の概要は、治験審査委員会の開催後2か月以内を目途に公表
- 治験審査委員会の開催予定日について公表することが望ましい旨を規定

13



3. GCP省令に係る留意事項(運用)の主な改正について (平成20年10月1日付付薬食審査発第1001001号)

15

GCP省令に係る留意事項(運用)の主な改正内容(1)

- 第7条及び第15条の4(治験実施計画書)
- 第10条(実施医療機関の長への文書の事前提出)
- 第32条(治験審査委員会の責務)

- 治験実施計画書の改訂にあつては、治験実施計画書の分冊を作成しており、当該分冊に記載された当該実施医療機関以外の実施医療機関に特有の情報を改訂する場合
- 症例報告書の見本の改訂にあつては、レイアウト(電子情報処理組織の利用による症例報告書にあつてはその仕様)の変更を行う場合

については、

- ・ 治験責任医師となるべき者の合意等
- ・ 実施医療機関の長への事前提出
- ・ 治験審査委員会における審議

がなくても差し支えないこととした。

16

GCP省令に係る留意事項(運用)の主な改正内容(2)

- 第7条及び第15条の4(治験実施計画書)
 治験実施計画書の作成及び改訂の日付並びに版表示の記載について解釈を追記

改正前は、作成及び改訂の日付並びに版表示の記載を求めていたが、

(例)
 平成18年10月1日 初版
 平成19年10月1日 改訂第1版
 平成20年10月1日 改訂第2版

改正後は、最新版の作成の日付及び版表示のみを記載することも可

(例)
 平成20年10月1日 改訂第2版

17

GCP省令に係る留意事項(運用)の主な改正内容(3)

- 第10条及び第15条の7(実施医療機関の長への文書の事前提出(等))
- 治験分担医師の履歴書については、求めがあった場合に治験の依頼をしようとする者(医師主導治験にあつては自ら治験を実施しようとする者)が実施医療機関の長に提出
- 第32条(治験審査委員会の責務)
- 治験分担医師の履歴書については、調査審議に必要な場合に治験審査委員会が実施医療機関の長から入手

18

GCP省令に係る留意事項(運用)の主な改正内容(4)

- 第15条の2(業務手順書等)
- 第15条の3(毒性試験等の実施)
- 第15条の5(治験薬概要書)
- 第15条の6(説明文書の作成)

自ら治験を実施しようとする者と治験薬提供者の間で行われる契約について解釈を追記

→ 自ら治験を実施しようとする者は、必要な資料又は情報の提供について、治験薬提供者と契約を締結するなど必要な措置を講じておく旨を規定

19

GCP省令に係る留意事項(運用)の主な改正内容(5)

- 第16条及び第26条の2(治験薬の管理)
 - 治験薬の容器又は被包に、治験依頼者の氏名及び住所などを邦文で記載することを規定しているが、
 - ・ 国際共同治験において複数の国や地域に英文で記載された共通の治験薬を用いる場合であって、
 - ・ 治験実施計画書にその旨を記載し、
 - ・ 治験審査委員会の承認を得たもの
 については、英文で記載することも可能

→ 英文で記載する場合には、別途、邦文で記載された治験薬の溶解方法その他の取扱方法を説明した文書(第16条第1項及び第26条の2第1項各号に掲げる事項を含むもの)を作成し、治験薬管理者に交付するなど治験薬を適切に管理するための必要な措置を実施

20

GCP省令に係る留意事項(運用)の主な改正内容(6)

- 第28条(治験審査委員会の構成等)
 - 迅速審査の対象となる事項の例示を削除
- 迅速審査の対象となる事項については、各治験審査委員会において、「治験の実施に影響を与えない範囲で、被験者に対する精神的及び身体的優遇の可能性がなく、被験者への危険を増大させない変更」の範囲を適切に判断し、規定
- 治験実施計画書からの逸脱が認められる事務的事項の変更について例示を追記
- 例として、治験依頼者の組織・体制の変更、実施医療機関の名称・診療科名の変更、実施医療機関及び治験依頼者の所在地又は電話番号の変更、治験責任医師の職名の変更、モニターの変更を明記(下線:今回追加)

21

GCP省令に係る留意事項(運用)の主な改正内容(7)

- 第29条(治験審査委員会の会議)
 - 治験審査委員会における審議品目の説明は、治験責任医師(治験責任医師の出席が困難な場合にあっては治験分担医師)が行うことが望ましい旨を規定
 - 必要がある場合には、治験依頼者が治験審査委員会に出席し、補足説明等を行うことも可能
 - 多施設共同治験において、各実施医療機関が一つの治験審査委員会(いわゆる「セントラルIRB」)に調査審議の依頼を行う場合には、当該治験に参加する実施医療機関より治験調整医師等の適切な治験責任医師を選出し、その者が各実施医療機関の治験責任医師を代表して治験審査委員会において説明することが可能

22

GCP省令に係る留意事項(運用)の主な改正内容(8)

- 第36条(実施医療機関の長)
 - 実施医療機関の長が講じる必要な措置の内容について追記
- 実施医療機関において人事異動等による治験責任医師等の変更がある場合には治験依頼者に連絡する旨を追記

23

GCP省令に係る留意事項(運用)の主な改正内容(9)

- 第46条(治験実施計画書からの逸脱)
 - 治験実施計画書から逸脱した際の取扱いを改正
- 治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施計画書から逸脱した行為を理由のいかんによらずすべて記録
- 治験責任医師は、逸脱した行為のうち被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に依りなかつたものについてのみ、その理由を記載した文書を作成し、直ちに治験依頼者及び実施医療機関の長に提出

24

GCP省令に係る留意事項(運用)の主な改正内容(10)

- 第51条(説明文書)
 - 治験審査委員会の手順書等を確認することができる旨を記載
 - 治験審査委員会の手順書等をホームページで、
 - ・ 公表している場合には、当該ホームページのアドレス
 - ・ 公表していない場合には、一般の閲覧に供している旨を記載
 - 治験審査委員会の手順書等を確認したい場合には申し出てほしい旨を記載

25

GCP省令に係る留意事項(運用)の主な改正内容(11)

- 第56条(再審査等の資料の基準)
 - 第20条の規定の改正に伴い、製造販売後臨床試験における副作用情報等の取扱いを改正
 - ① 当該製造販売後臨床試験において発生した被験薬について薬事法第77条の4の2に規定する事項を知ったときは、半年ごとに、その発現症例一覧等を、治験責任医師及び実施医療機関の長へ通知
 - 一 期間満了後2か月以内に通知
 - ② 上記①で規定する事項のうち、当該被験薬の添付文書又は容器若しくは被包に記載された使用上の注意から予測できないものについて、治験責任医師及び実施医療機関の長への症例ごとに通知

26

施行時期等について

- 改正GCP省令の施行は、平成20年4月1日
 - 経過措置として、
 - 改正GCP省令が施行される平成20年4月1日より前に実施された治験又は平成20年4月1日時点で実施されている治験については、なお従前の例による
 - 改正GCP省令が施行される平成20年4月1日より前に治験実施計画書(GCP省令第7条第1項から第3項まで又は第15条の4第1項から第3項までの規定に適合するものに限る。)等が作成された治験については、なお従前の例による
 - 一部の規定について、
 - 改正GCP省令の第20条第2項及び第3項の規定並びに第28条第3項の規定については、平成21年4月1日から施行
 - 第51条第1項第15号の規定については、平成21年4月1日以降治験審査委員会の会議の記録の概要を公表した後、被験者に交付する説明文書から適用
- GCP運用通知(GCP省令改正に係る規定を除く)は、平成20年10月1日から適用

27

治験副作用等の定期報告及び治験審査委員会の会議の記録の概要の作成等に関するQ&Aについて
(平成21年2月5日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

28

Q17

GCP省令第28条第3項において治験審査委員会の設置者が公表することとされている治験審査委員会の「会議の記録の概要」に記載すべき議題については、GCP運用通知の別添の第28条(第2項)の6(2)において、「治験成分記号(一般名が付されている場合にはその名称を含む。)、治験依頼者名又は自ら治験を実施する者の氏名、開発の相、対象疾患名(第Ⅲ相試験に限る。))が含まれること。」とされているが、第Ⅰ相試験に当たるような開発初期の探索的段階にある治験(例:マイクロドーズ臨床試験、臨床薬理試験)であっても、議題に治験成分記号(一般名が付されている場合にはその名称を含む。)を含める必要があるか。

A17

第Ⅰ相試験に当たるような開発初期の探索的段階にある治験(例:マイクロドーズ臨床試験、臨床薬理試験)については、治験審査委員会の「会議の記録の概要」の議題に治験成分記号(一般名が付されている場合にはその名称を含む。)を含まなくても差し支えない。

29

Q18

治験審査委員会の「会議の記録の概要」は、どの程度記載すべきか。

A18

厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「治験審査委員会のあるべき方向性に関する研究」(主任研究者 渡邊裕司 浜松医科大学教授)において、研究項目の一つとして治験審査委員会の会議の記録の概要のモデルについて研究がなされ、別紙のとおり、当該研究項目の報告書がとりまとめられたので参考にされたい。

30

5. ゲノム薬理学を利用した治験について

37

PGx 関連の通知

	通知名	通知日	
1	医薬品の臨床薬物動態試験について	H13.6.1	審査管理課長通知
2	薬物相互作用の検討方法について	H13.6.4	審査管理課長通知
3	医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提供等について	H17.3.18	審査管理課長通知
4	重篤な皮膚有害事象等に関する研究への協力について	H18.6.15	安全対策課長通知
5	ゲノム薬理学における用語集について (ICH-E15)	H20.1.9	審査管理課 安全対策課長通知
6	次世代医療機器評価指標の公表について (別添2 DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標)	H20.4.4	医療機器室長通知
7	ゲノム薬理学を利用した治験について	H20.9.30	審査管理課長通知

38

PMDAにおけるゲノム薬理学プロジェクトチーム

- ・ 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)において平成17年9月にゲノム薬理学プロジェクトチーム (PGx discussion group:PDG)を設置
- ・ 21名から構成 (新薬審査部、安全部、医療機器審査部、信頼性保証部等の各部門)
- ・ 目的
 - ゲノム薬理学に関するデータ、情報等の共有
 - ゲノム薬理学に関する規制のあり方について検討
 - PMDAにおける審査等での整合性確保、統一対応
 - ゲノム薬理学を利用した適切な治験の推進

39

ゲノム薬理学関連の今後の課題

- ・ ゲノム薬理学を利用した臨床試験に関する一般指針 **Q&Aを发出**
- ・ ゲノム薬理学データの承認申請時における取扱いの明確化 **ICH E16 でデータ提出時の記載方法を議論**
- ・ 医薬品と遺伝子診断薬との同時開発の必要性
- ・ ゲノムバイオマーカーの取扱いに関する一般指針
- ・ 薬理学と臨床試験デザインに関する一般指針

※「医薬品評価におけるファーマコゲノミクスの利用に関する現状と課題に関する報告書」
(平成19年3月 日本臨床薬理学会作成)
<http://www.pmda.go.jp/topics/file/h191113kojhyo.pdf>

40

ゲノム薬理学を利用した治験について
(平成20年9月30日付け薬食審査発第0930007号)

41

Q1

治験において、以下のような治験薬の評価(薬物動態、有効性、安全性等)に係るゲノム・遺伝子解析を実施するための試料について被験者から提供を受けることは可能か。

- ① 治験実施時にゲノム・遺伝子解析の対象や実施時期が具体的に特定されているもの。
- ② 治験実施時にゲノム・遺伝子解析の対象や実施時期が具体的に特定されておらず、将来的に当該治験薬の評価に係る解析を実施しようとしているもの。

A1

いずれの場合でも、当該治験薬の評価に係るゲノム・遺伝子解析を実施するための試料について、被験者から提供を受けることは可能である。
この場合、被験者に対しては、上記の目的で解析を予定していることや、その時点で想定される解析対象遺伝子の範囲等をわかりやすく文書で説明し、ゲノム・遺伝子解析の実施に関しての同意を文書で得おく必要がある。ゲノム・遺伝子解析の実施に関しての同意については、治験の実施に関する同意の中又は別に取得することのいずれも可能であるが、治験の目的を十分考慮した上で、適切な方法を選択する。なお、当該同意の範囲内であれば、解析時に改めて被験者の同意を得る必要はない。また、提供を受けた試料は適切な匿名化を行うことが必要である。
具体的な取扱いに当たってはQ3以降を参考にされたい。

42

Q2
治験において、当該治験薬の評価とは関係ない、疾患関連遺伝子の探索等を目的としたゲノム・遺伝子解析を実施するための試料について、被験者から提供を受けることは可能か。

A2
当該治験薬の評価とは関係ないゲノム・遺伝子解析を実施するための試料について、被験者から提供を受けることは可能である。
この場合、Q1と同様に、被験者に対しては、上記の目的で解析を予定していることや、その時点で想定される解析対象遺伝子の範囲等をわかりやすく文書で説明し、ゲノム・遺伝子解析の実施に関する同意を文書で得ておくことが必要である。同意に関しては、治験の実施に関する同意とは別に取得する。また、提供を受けた試料は適切な匿名化を行うことが必要である。
なお、解析自体は当該治験薬に係るものではなく、当該解析の実施は治験の枠組みではないことから、ゲノム倫理指針の遵守が求められる。

43

Q3
Q1及びQ2のような試料提供を含む治験の場合、当該治験を行うことの適否その他治験に関する調査審議は、治験審査委員会において行うことでよいか。

A3
治験に関する事項については、通常の治験と同様に、GCP省令に基づき治験審査委員会にて調査審議を行う。なお、当該委員会は、ゲノム薬理学を利用する治験に関して適正に調査審議ができるような配慮がなされるべきである。

Q7
ゲノム薬理学を利用する治験において、被験者が、当該治験薬に係る自らのゲノム・遺伝子解析結果の開示を希望した場合はどのようにすればよいか。

A7
治験の枠組みにおける遺伝情報の開示方法の適切性については、治験審査委員会において審議することとなるが、個々の被験者の遺伝情報が明らかとなる試験に関して、被験者が開示を希望している場合には、原則として開示するなど、ゲノム倫理指針に基づき開示方法を検討する。

44

6. 審査管理課からのお願い

45



今回改正した規定のうち、特に、治験審査委員会に関する情報の公表については、平成21年4月1日以降、すべての治験審査委員会の設置者にその対応が求められる。

↓

- 早期に十分な準備をしていただくために、厚生労働省においてポスターを作成
- 医療機関の団体に対して、事務連絡を发出し、早期の対応を依頼

46

治験審査委員会に関する情報の登録について (平成20年10月1日付付薬食審査発第1001013号)

- 目的
治験関係者等が治験審査委員会に関する情報を入手しやすい環境を充実するとともに、広く国民に周知されるよう実施
- 登録事項(①～④を機関HPで公表)
 - ① 治験審査委員会の名称
 - ② 治験審査委員会の設置者の名称
 - ③ 治験審査委員会の設置者の住所
 - ④ 治験審査委員会の手順書等を掲載したホームページアドレス。一般の閲覧に供している場合には、閲覧場所
 - ⑤ 登録依頼担当者の氏名、所属及び電話番号・FAX番号
 - ⑥ その他
- 登録方法
 - (1) 電子メールの場合 → info-rb@pmda.go.jp宛に送付
 - (2) 郵送の場合 → 〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル
(独)医薬品医療機器総合機構審査マネジメント部審査企画課宛

47

ご静聴ありがとうございました。



48

〈参考〉

49

報告書を受けての省令等の改正
(GCP関係)

- 平成19年10月2日
 - 治験に係る文書又は記録について(課長通知)
- 平成20年2月29日
 - 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令
 - 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について(局長通知)
- 平成20年3月26日
 - 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行等に関する留意事項について(課長通知)
- 平成20年10月1日
 - 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について(課長通知)
 - 治験審査委員会に関する情報の登録について(依頼)(課長通知)

50

報告書を受けての省令等の改正
(治験届出、副作用等報告関係)

- 平成20年2月29日
 - 薬事法施行規則の一部を改正する省令
 - 薬物に係る治験の計画の届出及び治験に関する副作用等の報告に係る薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行について(局長通知)
- 平成20年8月15日
 - 治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて(課長通知)
 - 自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて(課長通知)
- 平成20年10月1日
 - 薬物に係る治験に関する副作用等の報告に係る薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行等に関する留意事項について(課長通知)
 - 「市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」の一部改正について(課長通知)
- 平成21年2月5日
 - 治験副作用等の定期報告及び治験審査委員会の会議の記録の概要の作成等に関するQ&Aについて(事務連絡)

51

厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest: COI) の管理に関する指針について

厚生労働省大臣官房厚生科学課
研究企画官 坂本 純

厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest: COI) の管理に関する指針について
(科発第0331003号 平成20年3月31日)

(別添1) 厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest: COI) の管理に関する指針 (平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定)

厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest: COI) の管理に関する指針 概要

利益相反(*)は産学連携活動が盛んになれば、必然的・不可避免的に発生するもの。

利益相反を厳密に排除しようとする

- ・決着に研究を行っている研究者が排除される
- ・研究成果の社会還元を阻害
- ・応募する研究者の減少、研究の質の低下の懸念

→ などのデメリット

一方、利益相反の管理が不十分な場合

- ・受験者が不当な不利益を被る可能性
- ・厚生労働科学研究の信頼性の低下

→ などの問題

受験者が不当な不利益を被らないことをまず第一に考え、透明性の確保を基本として、科学的な客観性を保証するように利益相反を適切に管理する。

(*) 利益相反とは、外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が曇られる、又は曇られるのではないから第三者から厳重に監視されかねない事象
(例 製薬会社Aの製品の副作用調査をしている研究者が、A社からの研究に対して質問を心づけてもよい場合等)

厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest: COI) の管理に関する指針

厚生労働科学研究の公正性、信頼性を確保するために、厚生労働科学研究に関わる研究者の利益相反について、出願書類の裏の裏の了、第三者を含む利益相反委員会(COI委員会)を設け、透明性を確保して適切に管理する。

利益相反の管理

- ・各研究施設にCOI委員会を設置
- ・一定額を超える経済的な利益関係のCOI委員会への報告
- ・COI委員会はCOIの管理に関する審議及び検討を行い、機関の長に意見を提出する
- ・機関の長は、COI委員会の意見等に基づき、改善に向けて指導、管理
- ・厚生労働省等への報告
- ・厚生労働省等からの指導

* 平成20年度以降は厚生労働科学研究費補助金の中核事業等補助金(COI委員会が設置されず、あるいは付随COI委員会への報告がなされていない場合)は、本指針の対象外である。厚生労働科学研究費補助金の交付を受ける場合は、別途指針を定める。

厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest: COI) の管理に関する指針の概要

「目的」

公的研究である厚生労働科学研究の公正性、信頼性を確保するためには、利害関係が想定される企業等との関わり(利益相反)について適正に対応する必要がある。本指針は、利益相反について、透明性が確保され、適正に管理されることを目的とする。

「利益相反 (Conflict of Interest: COI)」

- ※ 利益相反 (広義の利益相反)
 - 「狭義の利益相反」
 - 「責務相反」
- ※ 狭義の利益相反
 - 「個人としての利益相反」
 - 「組織としての利益相反」
- ※ 本指針では、基本的に「狭義の利益相反」の中の「個人としての利益相反」(以下「COI」)を中心に扱う。

COIとは、具体的には、外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態をいう。

公正かつ適正な判断が妨げられた状態としては、データの改ざん、特定企業の優遇、研究を中止すべきであるのに継続する等の状態が考えられる。

(参考)

責務相反とは、兼業活動により複数の職務遂行責任が存在することにより、本務における判断が損なわれたり、本務を怠った状態になっている、又はそのような状態にあると第三者から懸念が表明されかねない事態をいう。

「経済的な利益関係」

「経済的な利益関係」とは、研究者が、自分が所属し研究を実施する機関以外の機関との間で給与等を受け取るなどの関係を持つことをいう。

「給与等」には、給与の他にサービス対価(コンサルタント料、謝金等)、産学連携活動に係る受入れ(受託研究、技術研修、客員研究員、研究助成金受入れ、依頼試験・分析、機器の提供等)、株式等(株式、ストックオプション等)、及び知的所有権(特許等)を含むが、それらに限定はされず、何らかの金銭的価値を持つものはこれに含まれる。

「本指針の対象」

基本的に、厚生労働科学研究を実施しようとする研究者(以下「研究者」)及び研究者が所属する機関(以下「所属機関」)。

なお、研究者と生計を一にする配偶者及び一親等の者(両親及び子ども)についても、厚生労働科学研究におけるCOIが想定される経済的な利益関係がある場合には、COI委員会等における検討の対象としなければならない。

「基本的な考え方」

我が国では、科学技術創造立国を目指した取組の一環として産学連携活動が推進されている。厚生労働科学研究においても、大学や公的研究機関等における研究成果を社会に還元するため、企業との共同研究や技術移転といった産学連携活動は適正に推進されるべきものである。

その一方で、複数の業務が実施される場合、関係する個人・機関それぞれの利益が衝突・相反する状態が生じ得る。これは、活発に研究活動が行われ、産学連携活動が盛んになれば、必然的・不可避免的に発生するものである。(続く)

厚生労働科学研究は、国民の保健医療、福祉、生活衛生、労働安全衛生等の課題を解決するための目的志向型の研究であり、産学連携活動が行われる可能性のある大学や公的研究機関等においても実施される。(続く)

いささかでもCOIが考えられる研究者をすべて排除するとすれば、厚生労働科学研究についてのCOIが問題になることはないが、その一方で、それは活発に研究を行っている研究者を排除することになり、また、各種研究事業を有機的に連携し、できるだけ早く研究成果を社会に還元しようとする動きをも阻害することになる上、厚生労働科学研究に応募する研究者の減少、研究の質の低下等も懸念され、適切ではないと考えられる。(続く)

ただし、公的研究である厚生労働科学研究の信頼性を確保していく上で、COIを適切に管理する必要があり、公共の利益及び厚生労働科学研究の信頼性を確保するために必要と判断されるような場合には、研究代表者の交代等の厳重な管理が必要な場合があり得る。(続く)

また、大学においては、教育・研究という学術機関としての責任と、産学連携活動に伴い生じる個人が得る利益との衝突・相反を管理するための取組が既に行われていることから、混乱や無用な重複を避けるため、既存の取組とできるだけ整合性のある方法で、厚生労働科学研究におけるCOIを管理すべきである。(続く)

COIの管理においては、被験者が不当な不利益を被らないことをまず第一に考え、インフォームド・コンセント等に十分留意した上で、公的研究である厚生労働科学研究と研究者・企業間のCOI(例えば、規制当局が利用するデータを供する研究について、研究者又はスポンサーとなる企業が自らに有利な結果を出すのではないかとの懸念)について、透明性の確保を基本として、科学的な客観性を保証するように管理を行うべきである。(続く)

(参考)

米国における検討においても、特定のCOIそのものが問題であることはまれであり、問題はむしろCOIへの対応であって、ほとんどの場合、COIが明らかにされないか、評価又は管理されない場合に問題が発生しているとされている。(続く)

米国の有力大学においてもCOIへの対応は様々。比較的厳しい対応を取っている大学においても、関係する企業等から年間1万ドルを超える収入等がある場合には、関係する臨床研究への参加を原則禁止しているが、その研究者でなければ当該研究が実施できない等の事情がある場合には、個別に判断し、臨床研究の実施計画の策定に携わらせない、データ分析などについては利害関係を持たない他の人に任せる、臨床研究に対する第三者の監査などといった対策を講じて実施を認めている。

本指針は、意欲ある研究者が安心して研究に取り組めるよう環境を整備する趣旨で策定するものであり、以下の事項を原則としている。

- ・ 研究をバイアスから保護すること。
- ・ ヒトを対象とした研究においては被験者が不当な不利益を被らないようにすること。
- ・ 外部委員をCOI委員会等に参加させる等、外部の意見を取り入れるシステムを取り入れること。(続く)

- ・ 法律問題ではなく、社会的規範による問題提起となることに留意し、個人情報の保護を図りつつ、透明性の確保を管理の基本とすること。
- ・ 研究者はCOIの管理に協力する責任があり、所属機関はCOIの管理責任と説明責任があることを認識し、管理を行うこと。
- ・ 客観性、公平性を損なうという印象を社会に与えることがないように管理を行うこと。(続く)

また、研究者と異なる機関から研究に参加する場合や、学会等が当該研究者をサポートする形で研究を実施する場合においても、関係者による適切なCOIの管理が必要であることに十分留意すべきである。

(注)利益相反には、実際に弊害が生じていなくとも、弊害が生じているかのごとく見られる状況が含まれる。このような状態であるとの指摘がなされても、的確に説明できるよう、研究者及び所属機関が適切な対応を行う必要がある(潜在的な可能性を適切に管理し、説明責任を果たす必要がある)。(続く)

なお、データの捏造や改ざん等の不正行為は別途の指針等で対応し、また、被験者の保護等に関し、「ヘルシンキ宣言」や「臨床研究に関する倫理指針」等の指針等を遵守することは当然である。

「所属機関の長の責務、研究者の責務」

「所属機関におけるCOIの管理に関する規定の策定」

所属機関の長(以下「機関の長」)は、予め当該機関におけるCOIの管理に関する規定を策定し、関連する規則等も含め、所属する研究者に周知するよう努めなければならない。

研究者は、所属機関のCOIの管理に誠実に協力しなければならない。また、研究者は、当該研究の研究分担者に本指針を遵守するよう求めなければならない。

「COI委員会」

機関の長は、原則として、当該機関における研究者のCOIを審査し、適当な管理措置について検討するための委員会(以下「COI委員会」)を設置しなければならない。また、機関の長は、COI委員会の設置が困難な場合には、COIに関する審査及び検討を適当な外部の機関に委託することができる。(続く)

COI委員会又は機関の長からの委託を受けてCOIに関する審査及び検討を行う委員会(以下、「COI委員会等」)には、当該機関の外部の者(注)が委員として参加していなければならない。なお、COI委員会等においては、個人情報を取り扱うため、外部委員には、研究者の個人情報を匿名化した上で情報を提示することとしても差し支えない。

(注)例えば、利益相反の管理に精通している者、関連する法律等に詳しい者、産学連携活動に詳しい者が考えられる。

「COI委員会等への報告等」

厚生労働科学研究費補助金の交付申請書提出時までに、各研究者は、COI委員会等に対して、「経済的な利益関係」について報告した上で、当該研究のCOIの審査について申し出なければならない。

なお、研究の期間中は、年度毎に、又は新しく報告すべき「経済的な利益関係」が発生する毎に、各研究者は、所属機関におけるCOI委員会等にその内容を報告しなければならない。

また、COIの管理については、各機関において、一定の基準を設定し、それを超える「経済的な利益関係」の報告を求めて管理することで差し支えない。(続く)

一定の基準の目安としては、例えば、産学連携活動の相手先との関係(株式(公開・未公開を問わない)、出資金、ストックオプション、受益権等)について報告を求める他、①企業・団体からの収入(診療報酬を除く)について、年間の合計金額が同一組織から100万円を超える場合、②産学連携活動にかかる受入れ額(申請研究に係るもので、申告者又は所属分野が関与した共同研究、受託研究、コンソーシアム、実施許諾・権利譲渡、技術研修、委員等の委嘱、客員研究員・ポストドクトラルフェローの受け入れ、研究助成金・奨学寄付金の受け入れ、依頼試験・分析、機器の提供等を含む)について、年間の合計受入れ額が同一組織から200万円を超える場合などが考えられるが、各所属機関の実情を踏まえて、一定の基準を設定して差し支えないものとする。

「COI委員会等の意見等」

COI委員会等は、研究者の経済的な利益関係、研究者が実施しようとしている研究及び講じられようとしているCOIの管理に関する措置等について、相談に応じ、必要に応じて指導を行う。また、ヒアリング、審査及び検討を行い、COIの管理に関する措置について、機関の長に対して文書をもって意見を述べる。また、COI委員会等は、その活動状況を機関の長に定期的に報告しなければならない。

「COIの管理」

機関の長は、COI委員会等の意見等に基づき、COIに関し、機関としての見解を提示して改善に向けた指導、管理を行う。指導、管理の内容は、案件に応じて、例えば、以下のようなものが考えられるが、これらに限られるものではなく、また、案件によって適・不適があるため、各COI委員会等において、個別の研究課題及びCOIの状況等を踏まえ、適切な管理の方法を検討し、それに基づき機関の長が適切な指導、管理を行う必要がある。なお、適切な情報の開示等透明性の確保には十分留意する必要がある。(続く)

- (1) 経済的な利益関係の一般への開示
- (2) 独立した評価者による研究のモニタリング
- (3) 研究計画の修正
- (4) COIの状態にある研究者の研究への参加形態の変更
- (5) 当該研究への参加の取りやめ
- (6) 経済的な利益の放棄
- (7) COIを生み出す関係の分離

「厚生労働省等への報告」

機関の長は、厚生労働科学研究に何らかの弊害が生じた、又は弊害が生じているとみなされる可能性があると判断した場合には、厚生労働省又は厚生労働省の委任を受けて厚生労働科学研究費補助金の交付の決定等を行う機関(以下「配分機関」)に速やかに報告し、その上で適切にCOIの管理を行うものとする。機関の長が、この指針に基づくCOIの管理がなされずに研究が実施されていたことを知った場合も同様とする。

「厚生労働省等からの指示」

機関の長からの報告を受けた場合、厚生労働省又は配分機関は、必要に応じ、当該所属機関に対し、厚生労働科学研究の公正性、客観性を維持するため、COIの管理に関して指導を行うことができる。

「関係書類の保存」

研究者及び所属機関は、COIに関係する書類を5年間保存しなければならない。

「個人情報、研究又は技術上の情報の保護」

個人情報、研究又は技術上の情報を適切に保護するため、COI委員会等の委員等の関係者は、正当な理由なく、COI委員会等における活動等によって知り得た情報を漏らしてはならない。

「COIに関する説明責任」

COIに関係する問題が指摘された場合等における説明責任は、各所属機関にあり、機関の長は、適切に説明責任を果たせるよう、予め、十分な検討を行い、必要な措置を講じなければならない。

「厚生労働省による調査等」

厚生労働省又は配分機関は、必要があると認める場合には、自らが交付を決定した厚生労働科学研究費補助金に係るCOIに関して、所属機関に対する調査を行うことができ、所属機関は、調査に必要な情報提供（COIに関する検討状況、COIの管理の方法等）、記録の提出、現地調査への協力などを行う。

調査は、関係者の個人情報等に十分留意して実施する。
(続く)

厚生労働省又は配分機関が調査を行った場合は、速やかに調査結果を調査が行われた所属機関に通知する。また、配分機関が調査を行った場合、当該配分機関は速やかに当該調査結果を厚生労働省に報告する。調査の結果、厚生労働科学研究費補助金に係る研究活動におけるCOIに対して適切に対応しておらず、改善が必要と認められた場合、厚生労働省又は配分機関は、当該所属機関に対し、改善の指導を行う。
(続く)

COIの管理が適正に実施されていない状況にあり、改善指導が行われたにもかかわらず、正当な理由なく改善が認められない場合には、厚生労働省又は配分機関は、資金提供の打ち切り、未使用研究費等の返還、研究費全額の返還、競争的資金等の交付制限等の措置を講じることができる。

「経過措置」

機関の長は、できるだけ早期にCOI委員会を設置するように努めなければならない。原則として、平成22年度以降の厚生労働科学研究費補助金の交付申請書提出前にCOI委員会が設置されず、あるいは外部のCOI委員会への委託がなされていない場合には、平成22年度以降の厚生労働科学研究費補助金の交付を受けることはできない。なお、詳細については、各年度の公募要項等を確認すること。

「指針の見直し」

本指針は策定から5年以内に、各所属機関におけるCOI委員会等の活動状況等を踏まえて、見直しを行うものとする。

「その他」

本指針では、組織としての利益相反に関しては、明示的な規定は設けていないが、研究者及び各機関においては、組織としての利益相反にも十分留意して、個々の研究における利益相反の管理を検討し、透明性を確保し、研究の客観性や公平性に関して、説明責任を果たせるように適切な管理措置を講じる必要がある。

Q&Aを公表。

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ricki/txt/qa.txt>

※ このQ&Aについては、現状に即したものとなるよう、追加、修正を含め適宜見直しを行っていく予定です。

御静聴ありがとうございました。

臨床研究に関する倫理指針について

厚生労働省 医政局 研究開発振興課

井本 昌克

「臨床研究に関する倫理指針」

I. 指針策定の背景

➢臨床研究については、近年の科学技術の進展に伴い、その重要性が一段と増しており、被験者の人間の尊厳及び人権を尊重しつつ、臨床研究の適正な推進を図るために、研究者等が遵守すべき規範の策定が求められてきた

II. 指針において定めた内容

➢ヘルシンキ宣言や我が国において個人情報保護に係る議論等を踏まえ、臨床研究全般を対象とする基本的な指針を策定

- ・ 被験者に対するインフォームド・コンセントの義務付け、説明事項の規定
- ・ 実施研究機関における被験者の人権保護[情報保護、等]
- ・ 倫理審査委員会の機能[臨床研究実施の適否・継続の審査、等]
- ・ 実施研究者、臨床研究機関の長等の遵守事項の規定

臨床研究に関する倫理指針の見直しについて

平成19年8月より厚生科学審議会科学技術部会(の下の専門委員会)にて「臨床研究に関する倫理指針」の見直しに向けた検討を開始。

見直しに向けた主要な論点

- 臨床研究の形態と倫理指針の範囲
- 倫理審査委員会の充実
- 被験者の健康被害の防止及び救済
- 公的研究費や他制度との関連



平成20年7月31日改正告示

指針の改正の要点

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等①

1. 倫理審査委員会

- ① 倫理審査委員会の設置者に、特定非営利法人、国立大学法人等を追加(第1の3(16))。
- ② 当該臨床研究機関の長が設置した倫理審査委員会以外の倫理審査委員会に審議を依頼することが出来る(第2の3(5))。
- ③ 軽微な事項の審査については迅速審査を付すことが出来る(第3の(9))。
- ④ 倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会の手順書を作成し、当該手順書、委員名簿及び会議の記録の概要を公開しなければならない(第3の(2)及び(3))。
- ⑤ 倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会の名簿、開催状況その他の事項を毎年一回厚生労働大臣等に報告しなければならない(第3の(4))。

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等②

2. 健康被害に対する補償、教育、臨床研究計画の事前登録

- <健康被害に対する補償>
- ① 医薬品・医療機器を用いた介入研究では、健康被害に対する補償のための保険その他の必要な措置を講じなければならない(第2の1(4)、第4の1(3))。
- <教育>
- ① 研究者等は、臨床研究に先立ち、臨床研究に関する倫理その他必要な知識についての講習等必要な教育を受けなければならない(第2の1(6))。
 - ② 臨床研究機関の長は、研究者等が必要な教育を受けることを確保するために必要な措置を講じなければならない(第2の3(12))。
 - ③ 倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会委員の教育及び研修に努めなければならない(第3の(8))。
- <臨床研究計画の事前登録>
- ① 研究責任者は、侵襲性を有する介入研究では、予め公開データベースに臨床研究計画を登録しなければならない(第2の2(5))。

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等③

3. 適切な実施体制の確保

- ① 臨床研究機関の長は、重篤な有害事象等に対して、研究者等が実施すべき事項の手続書を作成しなければならない(第2の3(3))。
- ② 重篤な有害事象等が発生した場合、研究責任者及び臨床研究機関の長がとるべき対応を明記(第2の2(8)、第2の3(8)(9))。
- ③ 侵襲性を有する介入研究に関連して、予期しない重篤な有害事象等が発生した場合の臨床研究機関の長がすべき行為を明記(第2の3(9))。
- ④ 臨床研究機関の長は、本指針に対する重大な不適合があると知った場合の措置を明記(第2の3(9))。
- ⑤ 研究責任者は、臨床研究の進捗状況及び終了時の結果等を文書により臨床研究機関の長に報告しなければならない(第2の2(9))。
- ⑥ 臨床研究機関の長は、必要に応じて自己点検をしなければならない(第2の3(10))。
- ⑦ 臨床研究機関の長及び倫理審査委員会の設置者は、厚生労働大臣等が実施する実地又は書面による調査に協力しなければならない(第2の3(11)、第3の(7))。

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等④

4. 観察研究、試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用

＜観察研究＞

- ① 介入研究とそれ以外の研究(観察研究)を定義(第1の3(1)及び(2))。

＜観察研究における試料等＞

- ① 観察研究について、人体から採取した試料等を用いる場合と用いない場合のインフォームドコンセントの手続きを明確化(第4の1(2))。

＜既存試料、他の機関等の試料等の利用＞

- ① 既存試料等、匿名化、連結可能匿名化等を定義(第1の3(5)(8)(9)(10))。
- ② 試料等の保存等、臨床研究開始前に人体から採取された試料等の利用に関し、研究者等、研究責任者等が遵守すべき手続きを明記(第5の1)。
- ③ 他の機関等の試料等の利用に関し、研究者等、研究責任者等が遵守すべき手続きを明記(第5の2)。

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等⑤

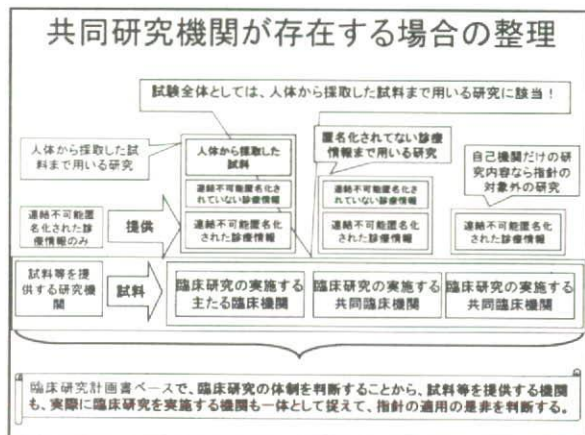
5. 指針の運用

- ① 平成21年4月1日から適用、同日以前に作成された臨床研究計画書に基づく研究は改正前の指針によることができる。
- ② 臨床研究機関の長は、指針の遵守を徹底し、必要に応じて研究者等に是正措置等を講じる。
- ③ 臨床研究機関の長は、臨床研究コーディネータ等の支援スタッフの活用を努める。
- ④ 公的資金(研究費)については当該指針の遵守が交付要件であること。
- ⑤ 臨床研究機関の長は、臨床研究の円滑な運行が出来るように体制確保に努めること。
- ⑥ e-learningについての情報を明示。
- ⑦ 倫理審査委員会を設置者は、補償等必要な措置の実施に際して、健康被害に関する審議の結果等を第三者に対して提供する等の協力を求めるよう努める。
- ⑧ 厚生労働大臣等への報告については本指針施行後に行う。
- ⑨ 補償保険の加入窓口等及びQ&Aについては後日通知。
- ⑩ 指針運用窓口を研究開発振興課とした。

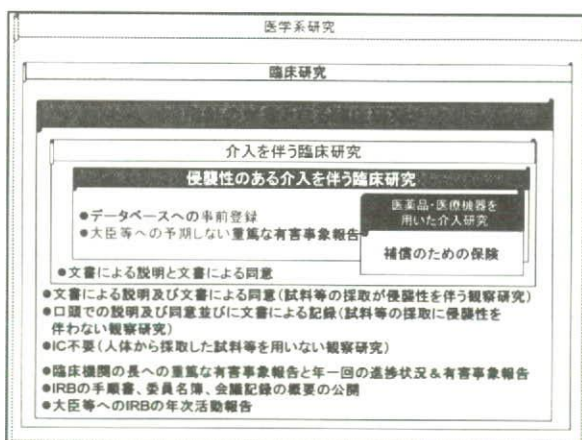
指針該当性のデジジョンツリー例



共同研究時のイメージ(案)



臨床研究に要求される事項



補償の考え方

臨床研究における補償(補償保険)

	臨床研究指針		
	医薬品・医療機器	侵襲性	補償
介入研究(補助的医療介入研究)	使用		補償のための措置
	使用せず		補償の有無の説明
観察研究		侵襲性を伴う	補償の有無の説明
		侵襲性を伴わない	

- ① 補償とは、過失責任がないものの、被験者保護の観点から一定の要件に該当した被験者を救済しようとするものであり、補償保険への加入が勧められるが、補償保険によらず自己資金での対応も可能であるため、必ずしも義務づけるものではない。
- ② 補償内容は、既に治療において実績があると考えられる「医薬研補償のガイドライン」程度の内容であれば差し支えない。
- ③ 補償は金銭的なものに限定されるものではなく、医療給付という形態のものもあり得る。
- ④ 重篤な副作用が高頻度で発現することが予想される抗がん剤等の薬剤については、補償保険の概念に必ずしも馴染まない場合も想定され、医療給付等の手段を講ずることにより実質的に補充可能と考えられ、実際の補償に係る方針や金銭的な事項について被験者に対して予め文書により説明し、同意を得ておくことが必要