

臨床研究を実施する上での注意点

金沢大学附属病院
先端医療開発センター
長瀬 克彦

本日の内容

- はじめに
- 臨床研究に係る法令・指針
- 生命・医学系指針の改正
- 実施上の注意点

診療 (Medical Practice)

- ✓ 特定の個人や集団の疾病あるいは体の状態の診断、予防、治療、介護であり、個人や集団に利益をもたらすために行われる。
- ✓ 患者の福祉を増進するためにデザインされた活動であり、うまくいって当然と期待される。

臨床研究 (Clinical Research)

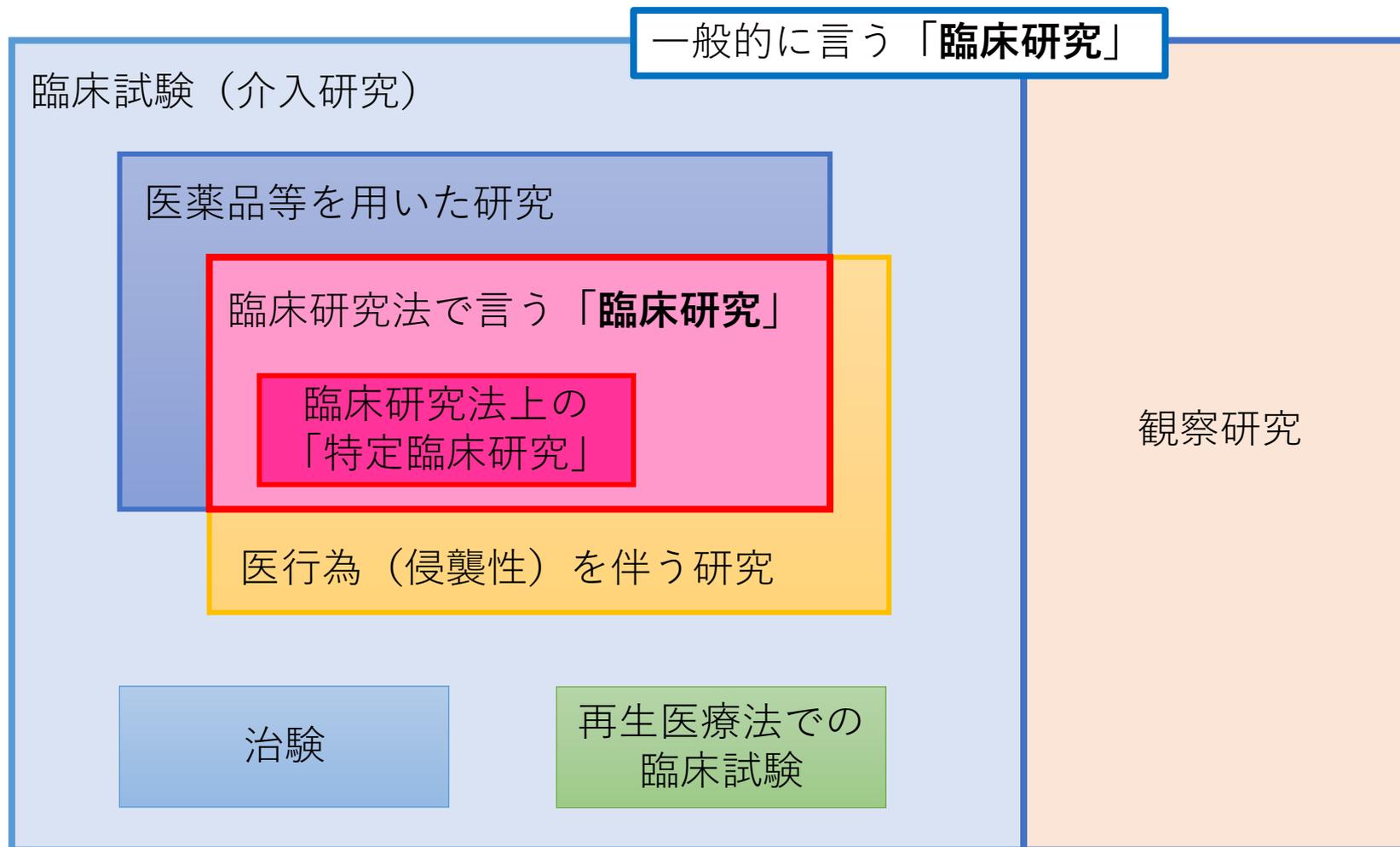
- ✓ 人間を対象として、生物学、健康、疾病について体系的に研究するものであり、普遍的な知識の増大あるいは知識への貢献のために計画される。
- ✓ 仮説を検証し結論を導き、それによって他の人に有用な普遍的知識を得るという一連の活動が含まれる。
- ✓ 個々の被験者は利益を受ける場合もそうでない場合もある。
- ✓ 目標は集団の利益に奉仕すること。

臨床研究---個人の利益と社会の利益

- ✓ 少数の個人が他人あるいは社会の利益のために、研究被験者として負担あるいはリスクを負わされる。
- ✓ 被験者は単に利用されているのではなく、社会の利益に貢献する一方で、大事に扱われてるということと、彼らの権利と福祉は守られることを保証する必要がある。

法令・指針

臨床研究



侵襲とは

研究目的で行われる、穿刺、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体又は精神に傷害又は負担が生じることをいう。

侵襲のうち、研究対象者の身体及び精神に生じる傷害及び負担が小さいものを「軽微な侵襲」という。

- 研究目的で行う承認範囲内の薬物投与も侵襲
- 精神的な侵襲：心的外傷に触れる質問（災害、事故、虐待等）や研究目的で意図的に緊張、不安を与える等、精神の恒常性を乱す行為

介入とは

研究目的で、人の健康に関する様々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及び医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む。）の有無又は程度を制御する行為（通常の診療を超える医療行為であって、研究目的で実施するものを含む。）をいう。

- 看護ケア、生活指導、栄養指導、食事療法、作業療法等も対象。
- 研究計画書に基づく群間比較のための割り付け、対照群を設けず単一群に特定の治療方法等の割り付けを行う場合も含まれる。
- 「制御する」とは、意図的に変化させ、又は変化しないようにすることを指す。

医学研究に関する法令・指針

- 実施したい研究の目的・内容
 - ✓ 研究対象は？（患者・健常者・試料・情報）
 - ✓ 何を使用する？（医薬品・既存資料・ゲノム）
 - ✓ 何をする？（介入・比較・観察）
 - ✓ 何を知りたい？（効果・安全性・優越性）
 - ✓ その他（承認・未承認・資金提供など）
- 研究に合致する法令・指針を選択

医学研究に関する指針一覧

厚生労働省においては、これまで関係省庁等とも連携し、適正に医学研究を実施するための指針の策定を進めてきました。また、平成17年度からは、新たに施行された「個人情報の保護に関する法律」（平成15年法律第57号）の趣旨を踏まえ、指針等の見直しを実施するとともに、指針等の遵守を厚生労働科学研究費補助金等の交付の条件とし、違反があった場合には補助金の返還、補助金の交付対象外（最大5年間）とする措置を講ずることがあり得るものとしております。

なお、国立の研究機関や独立行政法人、国立大学法人などにおける個人情報の保護に関しては、本ページで紹介している指針等以外に、個人情報の保護に関する法律（平成15年5月30日法律第57号）の適用を受けることとなりますので、ご注意ください（参照：[個人情報保護委員会のページ](#)）。

今後とも、指針等を遵守し、適正な研究の実施に努めて頂きますようお願いいたします。

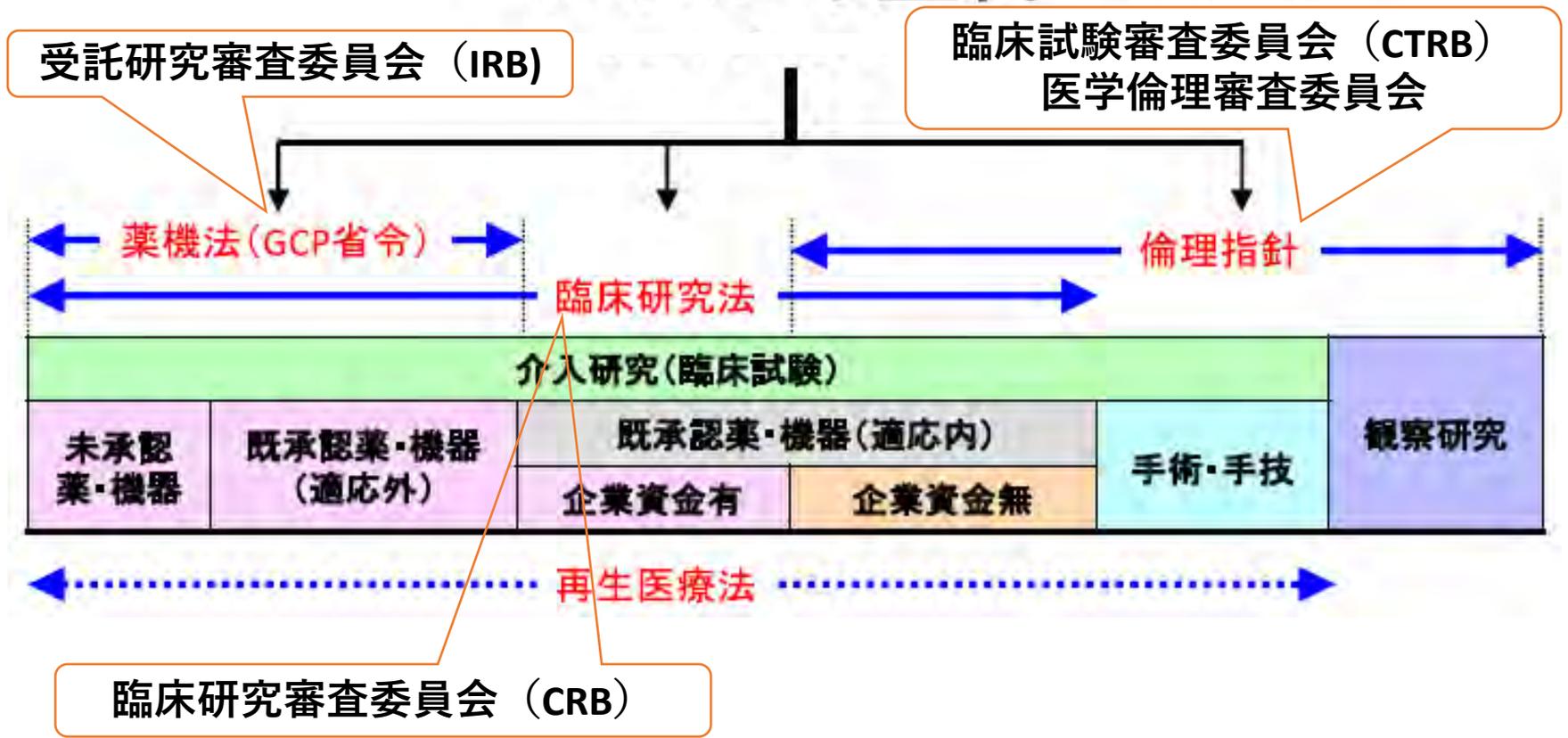
（以下に、交付の条件とされている指針等の一部やその他参考となる指針などを掲載しておりますので、ご参照ください。）

- ▼ [1 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針](#)
 - ▼ [2 遺伝子治療等臨床研究に関する指針](#)
 - ▼ [3 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](#)
 - ▼ [4 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](#)
 - ▼ [5 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](#)
 - ▼ [6 ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針](#)
 - ▼ [7 ヒト受精胚に遺伝情報改変技術等を用いる研究に関する倫理指針](#)
 - ▼ [8 廃止となった指針](#)
- R5.3.27 一部改正**
- R6.2.9 一部改正**

| 適用される法令 | 適用対象 |
|---------------------------|---|
| 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP) | 治験 （医薬品，医療機器，再生医療等製品などの製造販売承認申請をする際に提出する医薬品等の品質，有効性，安全性に関する資料を収集する目的で実施される臨床試験） |
| 再生医療等安全性確保法 | 再生医療等 （㊦人の身体の構造・機能の再建・修復・形成，又は㊩人の疾病の治療又は予防を目的とする医療技術で人又は動物の細胞加工物を用いるもの） |
| 臨床研究法 | 臨床研究 （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） 特定臨床研究 （①メーカーから研究資金等の提供を受けて実施する臨床研究，②未承認医薬品等又は適応外で医薬品等を使用する研究） |

研究倫理原則と日本のルール

ヘルシンキ宣言 精神/考え方



生命・医学系指針の改正

(令和5年3月27日 本文の一部改正)

(令和6年4月1日 ガイダンスの一部改訂)

基本方針

- ① 社会的及び学術的意義を有する研究を実施すること。
- ② 研究分野の特性に応じた科学的合理性を確保すること。
- ③ 研究により得られる利益及び研究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ある倫理審査委員会の審査を受けること。
- ⑤ 研究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 社会的に弱い立場にある者への特別な配慮をすること。
- ⑦ 研究に利用する個人情報等を適切に管理すること。
- ⑧ 研究の質及び透明性を確保すること。

臨床研究法における臨床研究の基本理念と
同じ内容

生命・医学系指針について

■ 指針の策定経緯

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」

(平成13年3月文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)

全部改正
平成17年4月施行

全部改正
平成25年4月施行

「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)

全部改正
平成17年4月施行

全部改正
平成19年11月施行

「臨床研究に関する倫理指針」

(平成15年厚生労働省告示第255号)

全部改正
平成17年4月施行

全部改正
平成21年4月施行

統合

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」

(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)

統合

現行指針

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」

(令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)

- 令和4年は、個人情報法の改正を踏まえて見直した指針の一部を改正。
- 令和5年は、デジタル社会の形成を図るための関係法律の整備に関する法律の一部施行及び「生命科学・医学系研究等における個人情報の取扱い等に関する合同会議」の議論を踏まえ、指針の一部を改訂（施行は令和5年7月1日）

生命・医学系指針の主な改正内容（目次）

1. 「適切な同意」の定義の適正化

通常診療のための取得した試料・情報を研究で使用する際は適切な同意が必要

2. 指針の適用範囲の明確化

- 日本国外にある研究者等に試料・情報の提供を行う場合

3. インフォームド・コンセント（IC）等手続の見直し

- 仮名加工情報の利用に係る手続
- 同意を受ける時点で特定されなかった研究の既存試料・情報の提供に係る手続
- オプトアウト※により、既存試料を自機関利用・他機関提供する場合の要件
- 既存試料・情報に係るIC手続の簡略化規定
- 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又は他の研究機関に提供する可能性がある場合の同意取得時の説明事項

4. オプトアウト手続の見直し

- 研究機関の長等の責務
- 研究対象者等への通知等事項の追加

※ 所定の事項を研究対象者等に通知又は容易に知り得る状態に置く+研究対象者等が拒否する機会を保障する

5. 外国の研究機関に提供する場合の情報提供等の見直し

海外提供は包括同意だけでは実施できず、その都度情報提供が必要

【本人の同意を得ている事例】

- 事例 1) 本人からの同意する旨の口頭による意思表示
- 事例 2) 本人からの同意する旨の書面（電磁的記録を含む。）の受領
- 事例 3) 本人からの同意する旨のメールの受信
- 事例 4) 本人による同意する旨の確認欄へのチェック
- 事例 5) 本人による同意する旨のホームページ上のボタンのクリック
- 事例 6) 本人による同意する旨の音声入力、タッチパネルへのタッチ、ボタンやスイッチ等による入力

生命・医学系指針

(9) 研究対象者

次に掲げるいずれかに該当する者（死者を含む。）をいう。

- ① 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を含む。）
- ② 研究に用いられることとなる既存試料・情報を取得された者

(10) 研究対象者等

研究対象者に加えて、代諾者等を含めたものをいう。

生命・医学系指針の主な改正内容

3. インフォームド・コンセント（IC）等手続の見直し

① 仮名加工情報の利用に係る手続【指針第8の1(2)】

- 自機関で保有している既存の情報から、新たに仮名加工情報を作成して研究に利用する場合は、オプトアウト手続によることも可能とする

仮名加工の意図をもって加工した場合

② 同意を受ける時点で特定されなかった研究の既存試料・情報の提供に係る手続【指針第8の1(3)】

- 包括的に同意を受けた既存試料・情報を用いて研究を実施する場合、その後、当該同意を受けた範囲内における研究の内容・提供先等が特定されたときは、当該研究の内容に係る研究計画書の作成又は変更を行い、オプトアウト手続を実施することを条件に、提供を可能とする

※ 補足）第8の7に規定していた自機関利用に係る同様の規定は第8の1(2)に移動。

計画書の変更

第6 研究計画書に関する手続

1 研究計画書の作成・変更

(1) 研究責任者は、研究を実施しようとするときは、あらかじめ研究計画書を作成しなければならない。また、研究計画書の**内容と異なる研究**を実施しようとするときは、あらかじめ**研究計画書を変更**しなければならない。なお、**第8の5⑳に掲げる事項について同意を受けた既存試料・情報を用いて研究を実施しようとする場合であって、当該同意を受けた範囲内における研究の内容（提供先等を含む。）が特定されたときは、当該研究の内容に係る研究計画書の作成又は変更を行わなければならない。**

生命・医学系指針の主な改正内容

3. インフォームド・コンセント（IC）等手続の見直し **-続き-**

③ オプトアウトにより、既存試料を自機関利用・他機関提供する場合の要件【指針第8の1(2)・(3)】

- オプトアウトにより、既存試料・情報を自機関利用するための要件として課されていた、「社会的に重要性の高い研究に当該既存試料・情報が利用される場合」という要件については、「当該既存試料を用いなければ研究の実施が困難である場合」という要件に改める
- オプトアウトにより、既存試料・情報を他機関提供する場合についても、上記要件を課すこととする

④ 既存試料・情報に係るIC手続の簡略化規定【指針第8の1(3)・(4)・(5)・(6)】

- 既存試料・情報の提供に係る簡略化規定は削除し、オプトアウト手続とする

⑤ 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又は他の研究機関に提供する可能性がある場合の同意取得時の説明事項【指針第8の5】

- 同意を受ける時点では特定されなかった研究を行うことが想定される場合の研究又は提供先の情報における確認方法を追加

試料・情報を、同意時点で決まってい
ない、将来の研究に使う場合

計画書、同意説明文書に以下を記載

- ① 将来の研究に使う（提供する）可能性がある
- ② 同意時点で想定される内容
- ③ （提供の場合）提供先を研究対象者が確認する
方法 ←新たに追加、

➤ 特定されたら計画書の作成または変更をする
（ただし、同意を受けた範囲内の場合のみ）

➡ オプトアウトで実施可能

同意の範囲外の場合は既存試料・情報を用いる研究としての対応が必要

「既存試料・情報」の考え方

既存試料・情報

試料・情報のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

- ① 研究計画書が作成されるまでに既に存在する試料・情報
- ② 研究計画書の作成以降に取得された試料・情報であって、取得の時点においては当該研究計画書の研究に用いられることを目的としていなかったもの

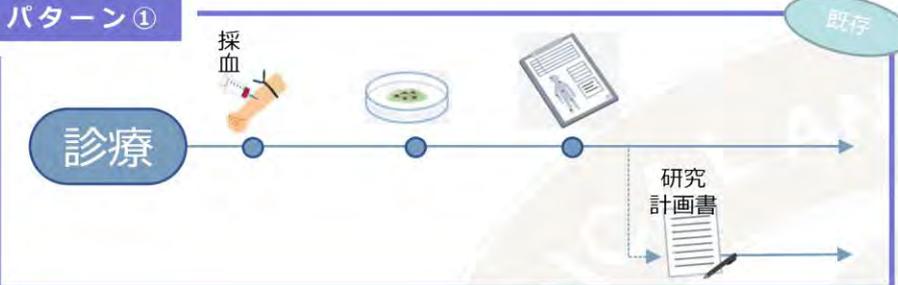
【②に関するガイダンス（一部抜粋）】

この指針にいう「既存試料・情報」には、研究計画書の作成以降に研究対象者から取得される試料・情報も含まれ得ることに留意すること。例えば、研究目的でない医療のため患者（研究対象者）から取得された試料（いわゆる残余検体）又は情報（診療記録に記録された診療情報や診療の過程で得られた検査データ等）は、患者（研究対象者）から取得した時期が研究計画書の作成以前であれば①に、研究計画書の作成以降であれば②に該当することになり、いずれにしてもこの指針で定める「既存試料・情報」に該当することになる。ただし、研究目的でない医療のため用いられる前に、残余部分相当という想定のもとに検体を分割して、その一部が研究に用いられる場合には、上乗せして研究目的で取得されたものとみなされる。研究目的でない医療の際に上乗せして、あらかじめ研究に用いられることを目的として患者（研究対象者）から試料・情報を取得する場合には、「既存試料・情報」に該当しない。

指針における「試料・情報」の分類

| | |
|------------------------------|--|
| 既存試料・情報 | 当該研究とは異なる目的で研究対象者から取得された試料・情報 (例) ○残余検体、診療記録 ○当該研究とは異なる研究の実施において研究対象者から取得された試料・情報 |
| 上記以外の試料・情報 (新たに取得する試料・情報) | 当該研究に用いるため研究対象者から取得する試料・情報 (例) ○研究目的でない医療の際に上乗せして、研究に用いられることを目的として患者（研究対象者）から取得する試料・情報 ○通常の診療において取得する試料・情報であって、取得する時点において、研究に用いることも目的として患者（研究対象者）から取得するもの |

(参考) 「既存試料・情報」の考え方



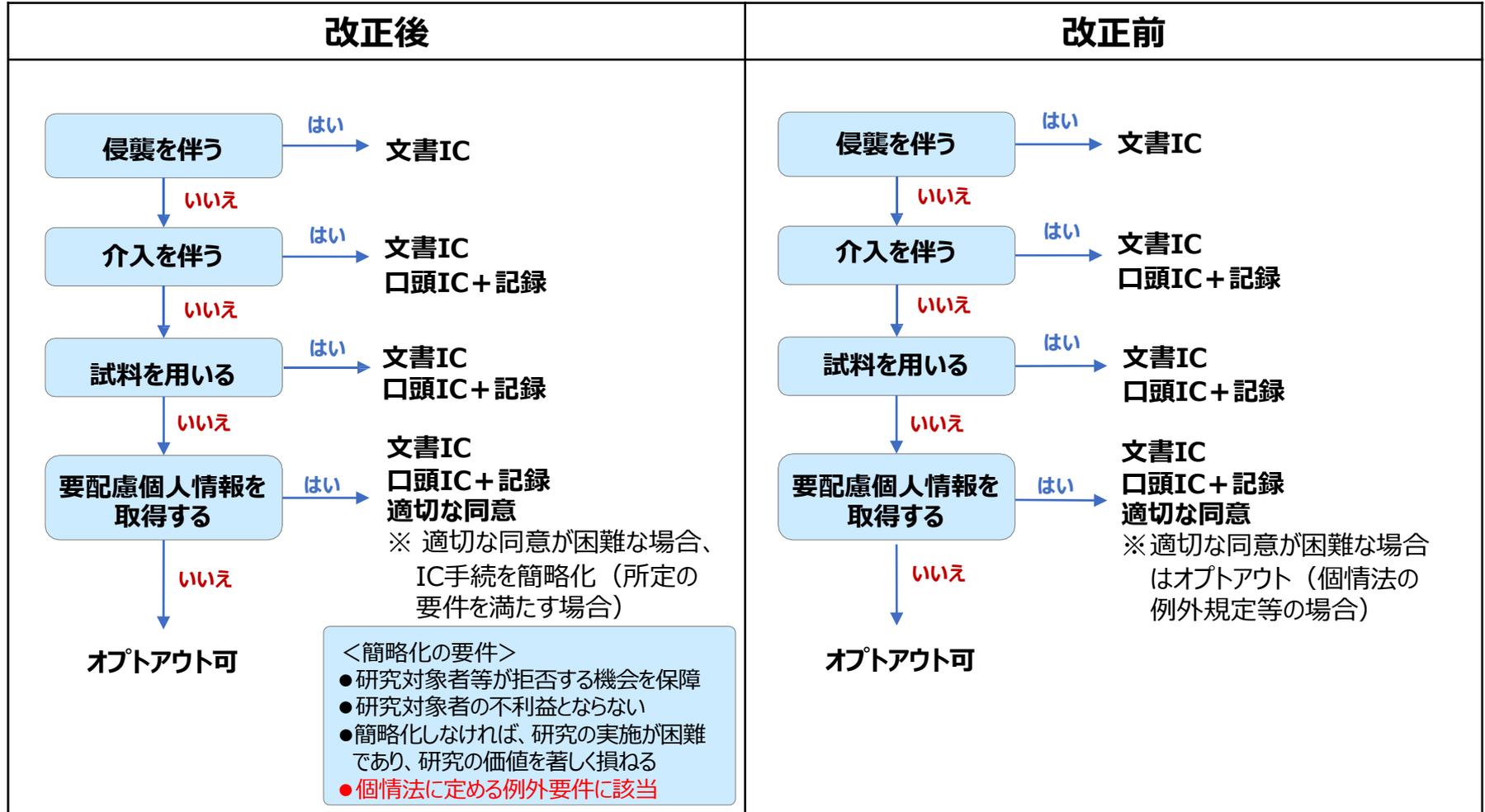
指針における「試料・情報」の分類

| | |
|--|---|
| 既存 試料・情報 | 当該研究とは異なる目的で研究対象者から取得された試料・情報 (例) ○ 残余検体、診療記録 ○ 当該研究とは異なる研究の実施において研究対象者から取得された試料・情報 |
| 上記以外の 試料・情報 (新たに取得 する試料・ 情報) | 当該研究に用いるため研究対象者から取得する試料・情報 (例) ○ 研究目的でない医療の際に上乗せして、研究に用いられることを目的として患者(研究対象者)から取得する試料・情報 ○ 通常の診療において取得する試料・情報であって、取得する時点において、研究に用いることも目的として患者(研究対象者)から取得するもの |



● 診療の一環として行われるもの ▲ 研究目的で行われるもの

IC手続① 新たに試料・情報を取得して研究を実施する場合



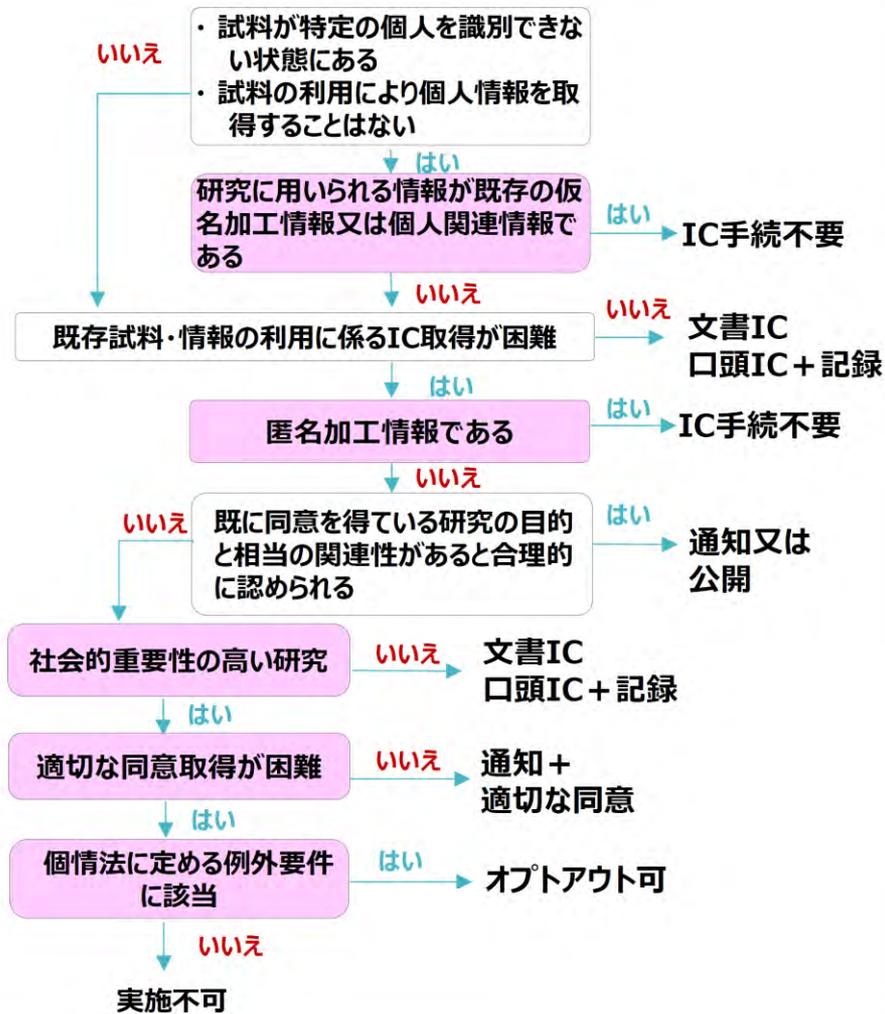
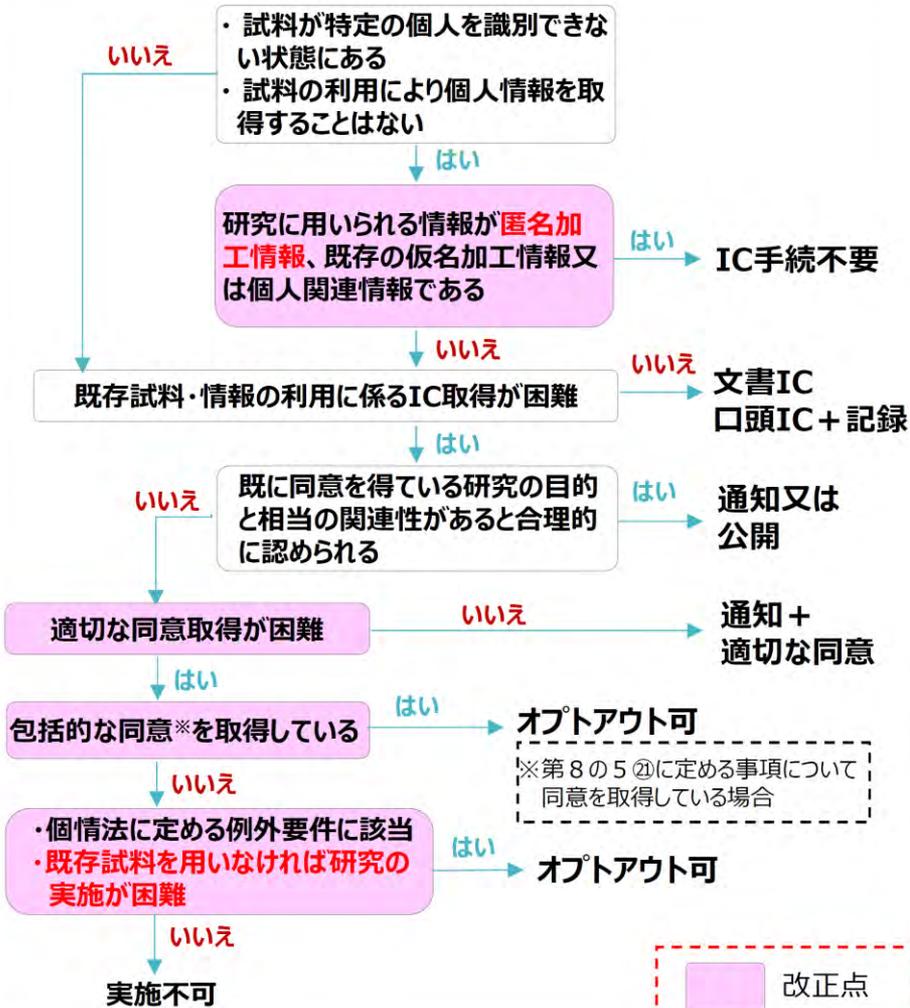
注：オプトアウト＝所定の事項を研究対象者等に通知又は容易に知り得る状態に置く＋研究対象者等が拒否する機会を保障する
※個人情報法上のオプトアウトとは異なり、個人情報保護委員会への届出等の手続は不要

フローチャートは、指針に規定される内容をわかりやすく示したものであり、指針の規定が網羅的に反映されているものではないため、研究を実施する際には指針本文及びガイダンスをご参照ください。

自らの研究機関において保有している既存試料・情報を研究に用いる（①試料を用いる）

改正後

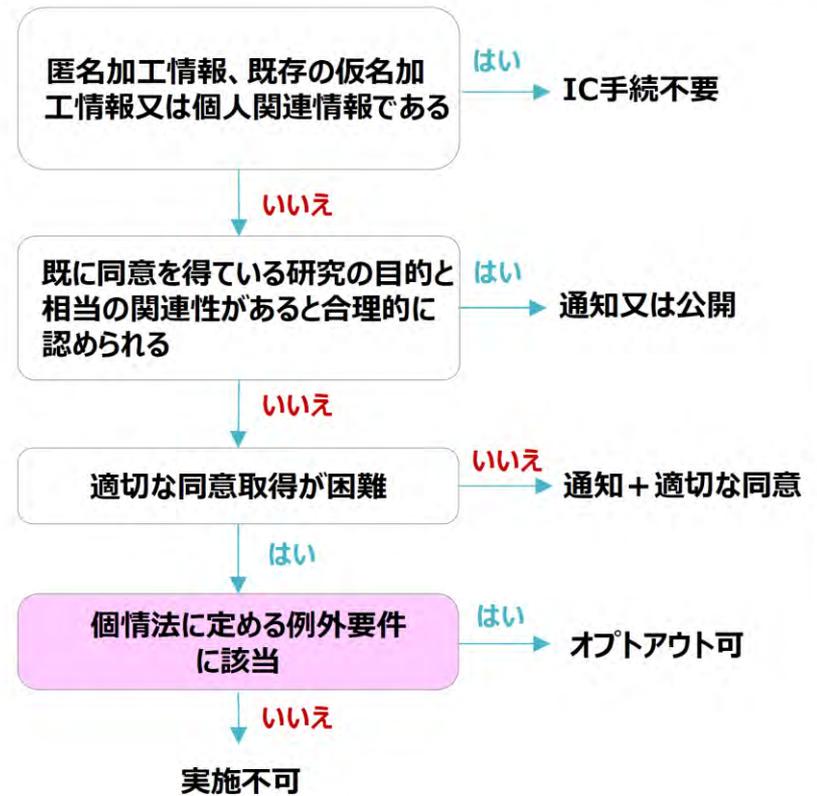
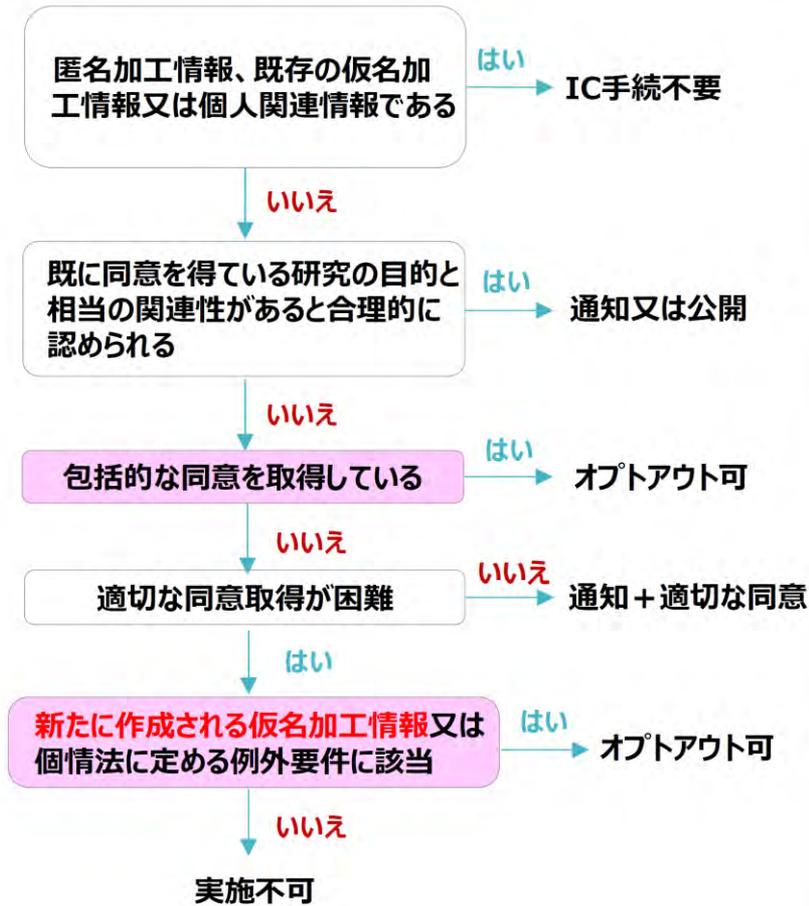
改正前



自らの研究機関において保有している既存試料・情報を研究に用いる (②試料を用いない)

改正後

改正前



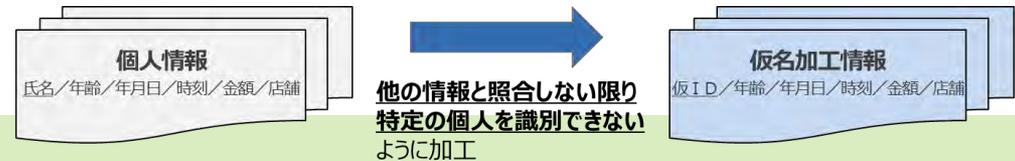
仮名加工情報、個人関連情報の創設

■ 仮名加工情報

- **他の情報と照合しない限り特定の個人を識別できないよう、個人情報保護委員会が定める基準に従い、個人情報を加工して得られる個人に関する情報。**

※一定の安全性を確保しつつ、データとしての有用性を、加工前の個人情報と同等程度に保つことにより、匿名加工情報よりも詳細な分析を比較的簡便な加工方法で実施し得るものとして、利活用しようとするニーズが高まっていることを背景として創設。

- 「仮名加工情報」の利用にあたり、**内部分析に限定する等を条件に、開示・利用停止請求への対応等の義務を緩和。**



(ご参考) 想定される活用例

1. **当初の利用目的には該当しない目的**や、該当するか**判断が難しい新たな目的**での内部分析
 - ① 医療・製薬分野等における研究
 - ② 不正検知・売上予測等の機械学習モデルの学習
2. 利用目的を達成した個人情報について、将来的に**統計分析に利用**する可能性があるため、**仮名加工情報として加工した上で保管**

■ 個人関連情報

- **個人情報、仮名加工情報、匿名加工情報のいずれにも該当しない生存する個人に関する情報。**

※ユーザーデータを大量に集積し、それを瞬時に突合して個人データとする技術が発展・普及したことにより、提供先において個人データとなることをあらかじめ知りながら非個人情報として第三者に提供するという、個人情報法第27条（第三者提供の制限）の規定の趣旨を潜脱するスキームが横行しつつあり、こうした本人関与のない個人情報の収集方法が広まることが懸念されることを背景として創設。

- 「個人関連情報」の第三者提供にあたり、**提供元では個人データに該当しないものの、提供先において個人データとなることが想定される情報の第三者提供について、本人同意が得られていること等の確認を義務付け。**

利用目的による制限の例外

法第18条（第3項）

3 前二項の規定は、次に掲げる場合については、適用しない。

- (1) 法令に基づく場合
- (2) 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。
- (3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。
- (4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

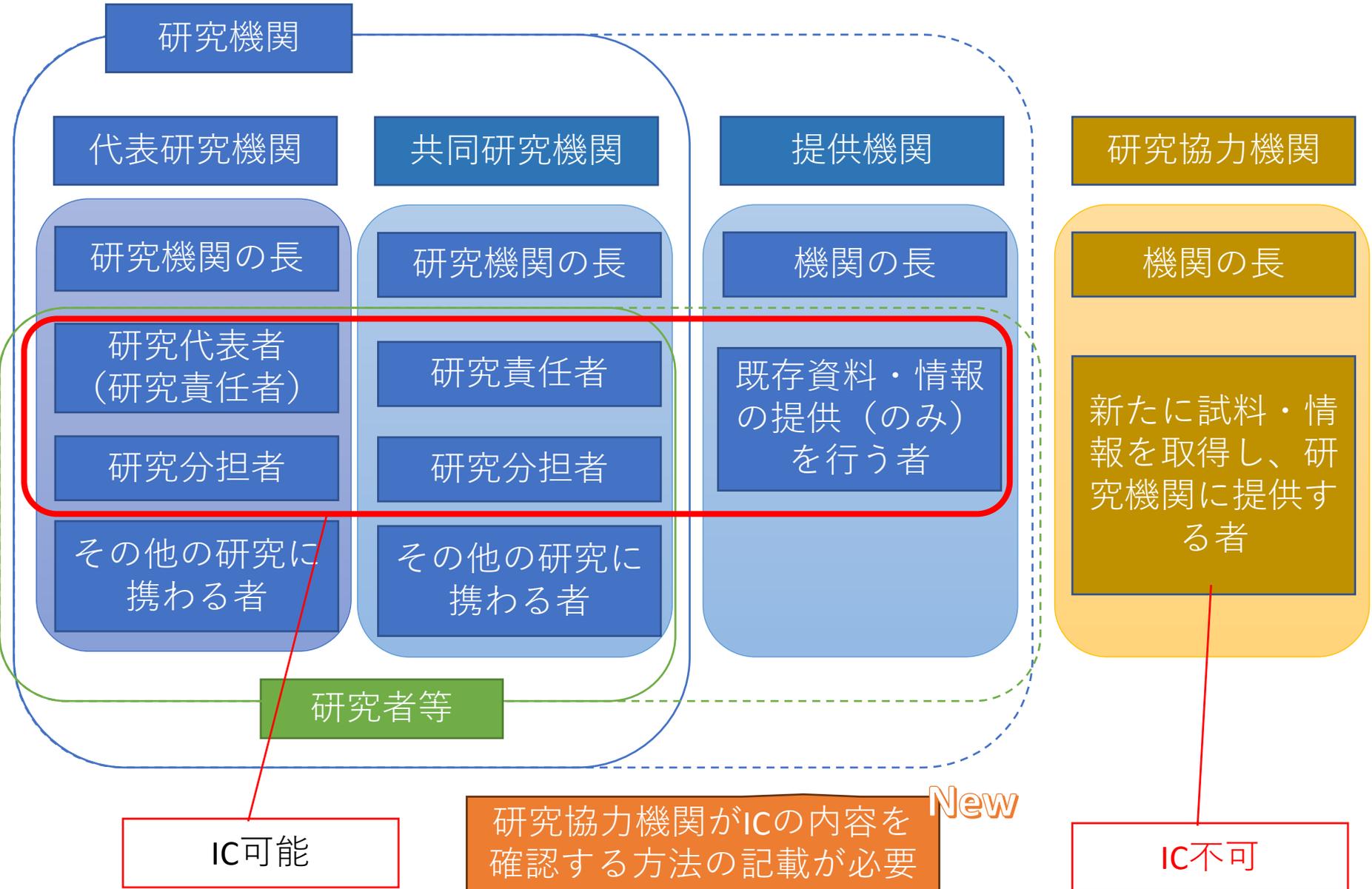
利用目的による制限の例外

- (5) 当該個人情報取扱事業者が学術研究機関等である場合であって、当該個人情報を学術研究の用に供する目的（以下この章において「学術研究目的」という。）で取り扱う必要があるとき（当該個人情報を取り扱う目的の一部が学術研究目的である場合を含み、個人の権利利益を不当に侵害するおそれがある場合を除く。）。
- (6) 学術研究機関等に個人データを提供する場合であって、当該学術研究機関等が当該個人データを学術研究目的で取り扱う必要があるとき（当該個人データを取り扱う目的の一部が学術研究目的である場合を含み、個人の権利利益を不当に侵害するおそれがある場合を除く。）。

ICを受けない場合の特段の理由

- a 学術研究機関等に該当する研究機関が学術研究目的で当該要配慮個人情報を取得する必要がある場合であって、研究対象者の権利利益を不当に侵害するおそれがない場合
- b 研究機関が当該要配慮個人情報を取得して研究を実施しようとすることに特段の理由がある場合で、研究対象者等からインフォームド・コンセント及び適切な同意を受けることが困難である場合

9 「学術研究の用に供するとき」について、例えば、純粋な製品開発のために利用する場合はここには含まれない。「その他の研究に用いられる情報を取得して研究を実施しようとすることに特段の理由があるとき」とは、学術研究の用に供する場合以外で法律・条例等に具体的な根拠がある場合を指しており、例えば、個人情報保護法で定められる「公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき」などが該当する。個人情報の保護に関して適用を受ける法令に従って、一義的には研究責任者が判断し、その理由を示して倫理審査委員会で審査の上、機関の長の許可を得る必要がある。



実施上の注意点

最近の不適合事案

O大病院（2023）

- 未成年者に対し、保護者の同意取得のないまま研究活動（アンケート調査等）を行った。

J大病院（2022）

- 研究計画書の変更申請をすることなく、研究内容の大幅な変更を行って研究を続行。
- 手続きが完了する前に研究が開始され、また、口頭のみによる説明・同意取得をした。

最近の不適合事案

J機構（2022）

- データの捏造、改ざん、科学的妥当性を未確認、モニタリング未実施、原資料の一部未保存、機関の長の許可なし、IC不備。

Jセンター（2019）

- 倫理審査委員会を未受審のまま観察研究を実施し、成果論文を投稿した。
- オプトアウト文書を未公開のまま観察研究を実施した。

研究するならまず同意

よくある(のではない)事例

New
不適合の程度が重大な場合は対応についてライフサイエンス課の指示を受けることが望ましい

- 症例数の超過
- 研究責任者不在での研究実施
- 研究期間を超えての研究実施（対象期間や観察期間）
- 選択基準を満たしていない対象者を含めての解析（対象期間のずれ等）
- 研究計画書に記載してあるもの以外の情報収集、検査の実施、研究介入
- 未申請（新規）
- 未申請（変更申請）※多機関共同研究（参加）
- ICの不備（研究者以外によるIC、最新版のICF以外でのIC、同意書の紛失など）
- 同意取得前の試料、情報の取得



気づいたらすぐ報告!!

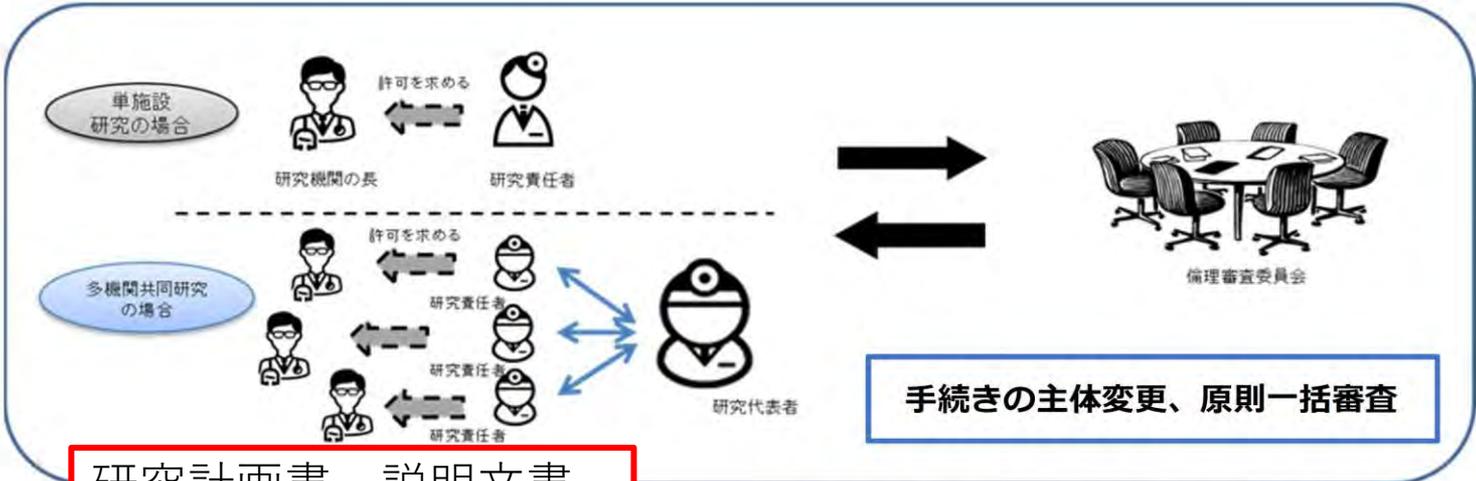
新設の項目（研究計画に関する手続き1/2）

- 研究計画の倫理審査委員会への付議やその他の研究実施に係る手続きが、「研究責任者」が主体となって行われるよう変更した。

研究責任者、研究機関の長の責務と必要な手続き

| 研究責任者（※） | 研究機関の長 |
|--------------------------------|--------------------|
| 研究計画書の作成（第6の1）及び 審査申請（第6の2） | 研究実施における監督責任（第5の1） |
| 重篤な有害事象発生時の大臣報告 （第15の2(5)） | 研究実施の許可（第6の3） |
| | 指針不適合の大臣報告（第11の3） |

（※）多機関共同研究の場合、研究責任者を研究代表者と読み替える



研究計画書、説明文書
は1つのものを使用

施設固有の情報は編集が必要

- 多機関共同研究では、原則として研究計画書、同意説明文書は1つのものを使用。
 - 機関の長の実施許可を申請するためには、上記のものを提出する必要がある。
 - しかし、本学の研究責任者、連絡先等、施設固有の情報は編集が必要。
 - これらの確認作業に時間と手間がかかり、手続きが滞ります。
- 必ず申請前に研究者が確認してください

情報を収集していますか？

第11研究に係る適切な対応と報告

1 研究の倫理的妥当性及び科学的合理性の確保等

(1) 研究者等は、**研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう**又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合（(2)に該当する場合を除く。）には、速やかに**研究責任者に報告**しなければならない。

(2) 研究者等は、研究の実施の**適正性又は研究結果の信頼を損なう**又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合には、速やかに**研究責任者又は研究機関の長に報告**しなければならない。

情報を収集していますか？

第6 研究計画書に関する手続

1 研究計画書の作成・変更

(2) 研究責任者は、(1)の研究計画書の作成又は変更に当たっては、**研究の倫理的妥当性及び科学的合理性が確保**されるよう考慮しなければならない。また、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益を総合的に評価するとともに、**負担及びリスクを最小化する対策**を講じなければならない。

情報を収集していますか？

「科学的合理性を損なう事実」とは、当該研究について、研究開始後に判明した新たな科学的な知見や内容、国内外の規制当局において実施された安全対策上の措置情報等により、研究開始前に研究責任者が研究計画に記載した、研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の総合的評価が変わり得るような事実を指す。

安全性速報

2015年2月
14-03号

重要

ラミクタール® 錠小児用 2mg、5mg、
ラミクタール® 錠 25mg、100mg による
重篤な皮膚障害について

2014年9月～2014年12月までの約4ヵ月の間に、本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し、死亡に至った症例が4例報告されました。これら4例はいずれも用法・用量が守られていない症例であり、皮膚障害の発現後、重篤化するまで本剤の投与が中止されていない症例でした。そこで、更なる適正使用の徹底を図るべく、本剤の「使用上の注意」の「警告」を改訂することに致しました。

なお、これらの症例を含めて、2008年12月12日の販売開始以降、2015年1月26日までの間に、本剤の投与により、重篤な皮膚障害が発現し死亡に至った症例が16例報告されております（推定使用患者約376,000人[※]）。

※ (注) 推定使用患者数は販売開始から2014年12月31日まで

本剤の使用にあたっては、以下の点につきましてご留意ください。

用法・用量を遵守してください。

用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高くなります。

- 投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと
- パルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始 2週間までは隔日投与にすること（成人のみ）
- 維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと
- 増量時期を早めないこと

皮膚障害の早期発見、早期治療に努めてください。

- 発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には、重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること

| | |
|--------------|-----------|
| ○発熱(38℃以上) | ○眼充血 |
| ○口唇・口腔粘膜のびらん | ○咽頭痛 |
| ○全身倦怠感 | ○リンパ節腫脹 等 |

- 処置が遅れると重篤な転帰をたどることがあるので、早い段階で、皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと
- 患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診し、医師・薬剤師に本剤を服用している旨を伝えるよう指導すること

お問い合わせ先につきましては4ページをご参照ください。

重要

2007年3月
No.06-01

緊急安全性情報

タミフル服用後の異常行動について

抗インフルエンザウイルス剤、タミフルカプセル75、タミフルドライシロップ3%につきましては、今年2月に入り、タミフルを服用したとみられる10代のインフルエンザ患者様が、自宅で療養中、自宅マンションから転落死するという痛ましい事例があったことから、2月28日、厚生労働省は、医療関係者に注意喚起を行ったところです。弊社におきましても、インフルエンザ治療開始後の注意事項についてご説明いただくようお願いして参りました。

しかしながら、3月20日、タミフルの服用後に10代の患者様が2階から転落して昏倒したとする症例が2例報告されたことから、本剤の使用に際しましては、特に下記の点に十分注意下さいますようお願い申し上げます。

10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。

また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

お問い合わせ先：中外製薬株式会社 医薬情報センター
TEL：0120-189706

変更申請を忘れていませんか

- 研究計画に変更がある場合には、変更申請が必要。
 - 研究責任者の変更
 - 研究手順の変更
 - 研究期間の延長
 - 研究実施体制の変更
- 同意説明文書の変更が必要な場合は、併せて申請が必要。
- 変更については、研究分担者への周知が必要。

定期報告

報告事項

- 臨床研究に参加した特定臨床研究の対象者の数
- 臨床研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過(統一書式6)
- 臨床研究に係る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
- 臨床研究の安全性及び科学的妥当性についての評価
- 臨床研究に対する資金提供を受けた医薬品等製造販売業者の関与に関する事項

他機関のCOIについて事実確認依頼は早めに
(2カ月以内の期限に間に合わない可能性あり)

同意説明文書は最新版を使用

- よくある事例

- 多施設（多機関）共同試験で、親施設の雛形が変更されていたが、本院では変更申請をしていなかった。
- 変更がなされていたが、医局にある旧版を使用した。
- 研究代表者（責任者）しか変更について把握していなかった。

⇒ 侵襲及び介入のある試験ではモニタリングでの確認事項です。

再同意を取得するには

- 最新版（審査済み）で再同意を取得する。
- 審査終了までは、口頭同意と記録。

研究対象者の意思決定に影響のある変更は特に注意

- もし、同意書が保存されていなかったら・・・
- 最新版で、同意を取得。
 - カルテには経緯を記録。

有害事象・副作用・疾病等

有害事象(Adverse Event)とは…

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)

偶発事象も原疾患の悪化も有害事象である。

研究との因果関係を否定できない有害事象を、
副作用あるいは有害反応と呼ぶ。
(Adverse Drug Reaction)

重篤な有害事象

(32) 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。

(33) 重篤な有害事象

有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

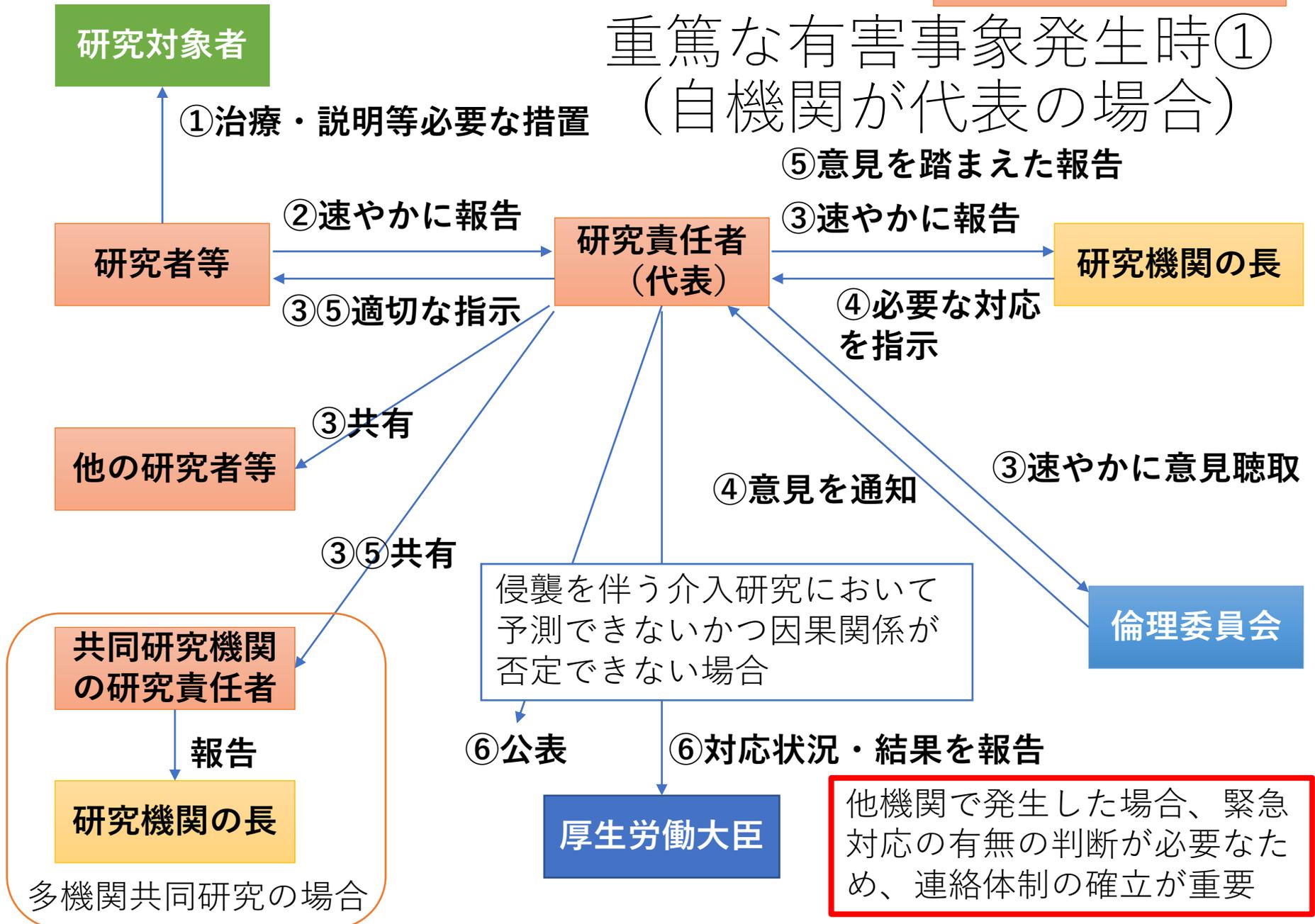
- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの

重篤 ≠ 重症

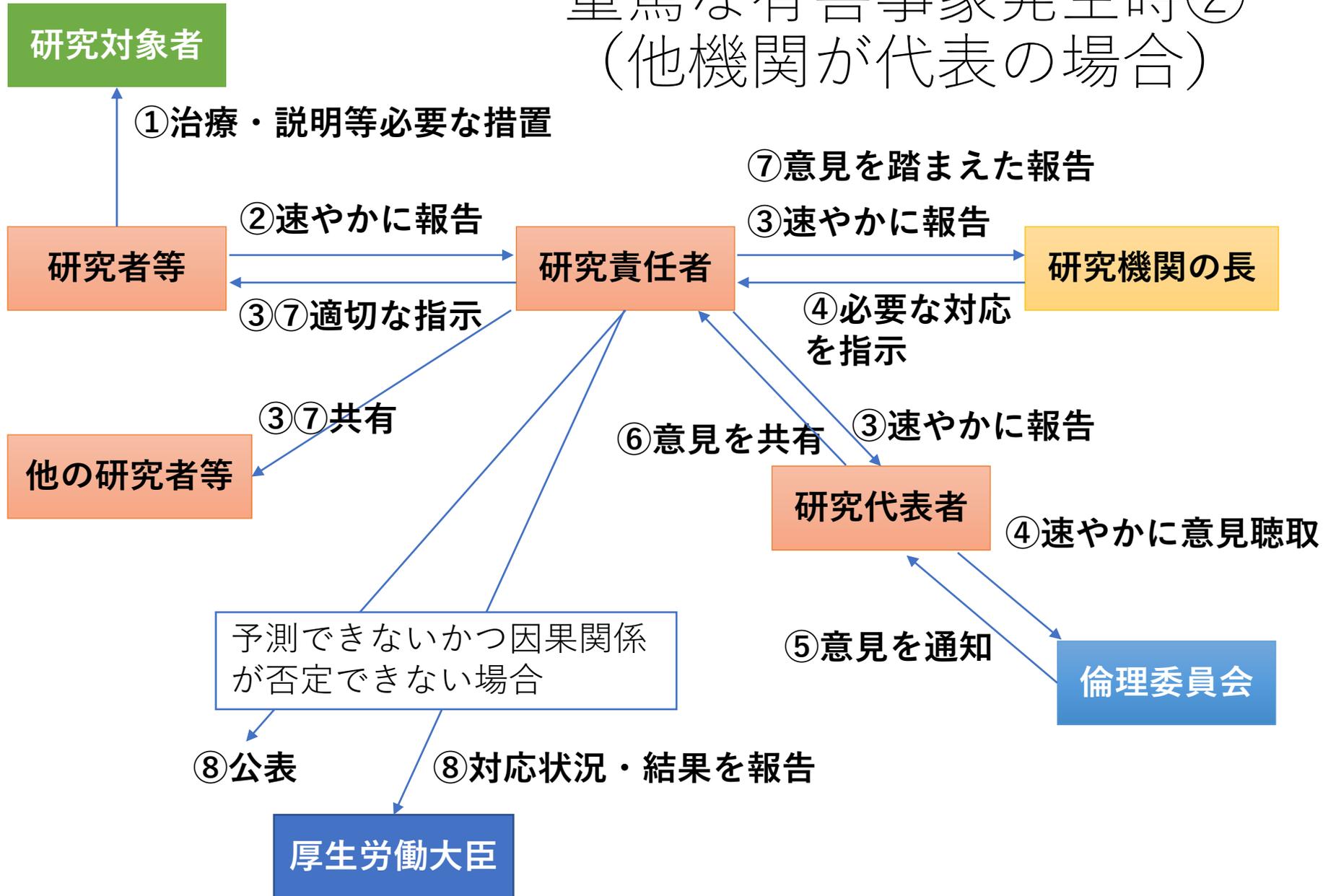
(34) 予測できない重篤な有害事象

重篤な有害事象のうち、研究計画書、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又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものをいう。

重篤な有害事象発生時① (自機関が代表の場合)



重篤な有害事象発生時② (他機関が代表の場合)



疾病等報告

医学系指針における
有害事象とは異なる
定義

疾病等

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

- 特定臨床研究に起因する予測できない重篤な疾病等は期限内に厚生労働大臣へ報告が必要
 - 死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等 **7日**
 - 上記以外の重篤な疾病等 **15日**
- 委員会が臨床研究を中止すべきとの意見を述べたときは厚生労働大臣へ報告が必要

疾病等報告の手順

自施設CRBで審査した場合（研究代表医師の場合）

- 統一様式 8 で実施医療機関の長とCRBへ報告
- 未知の場合は別紙様式2-1で厚生労働大臣に報告

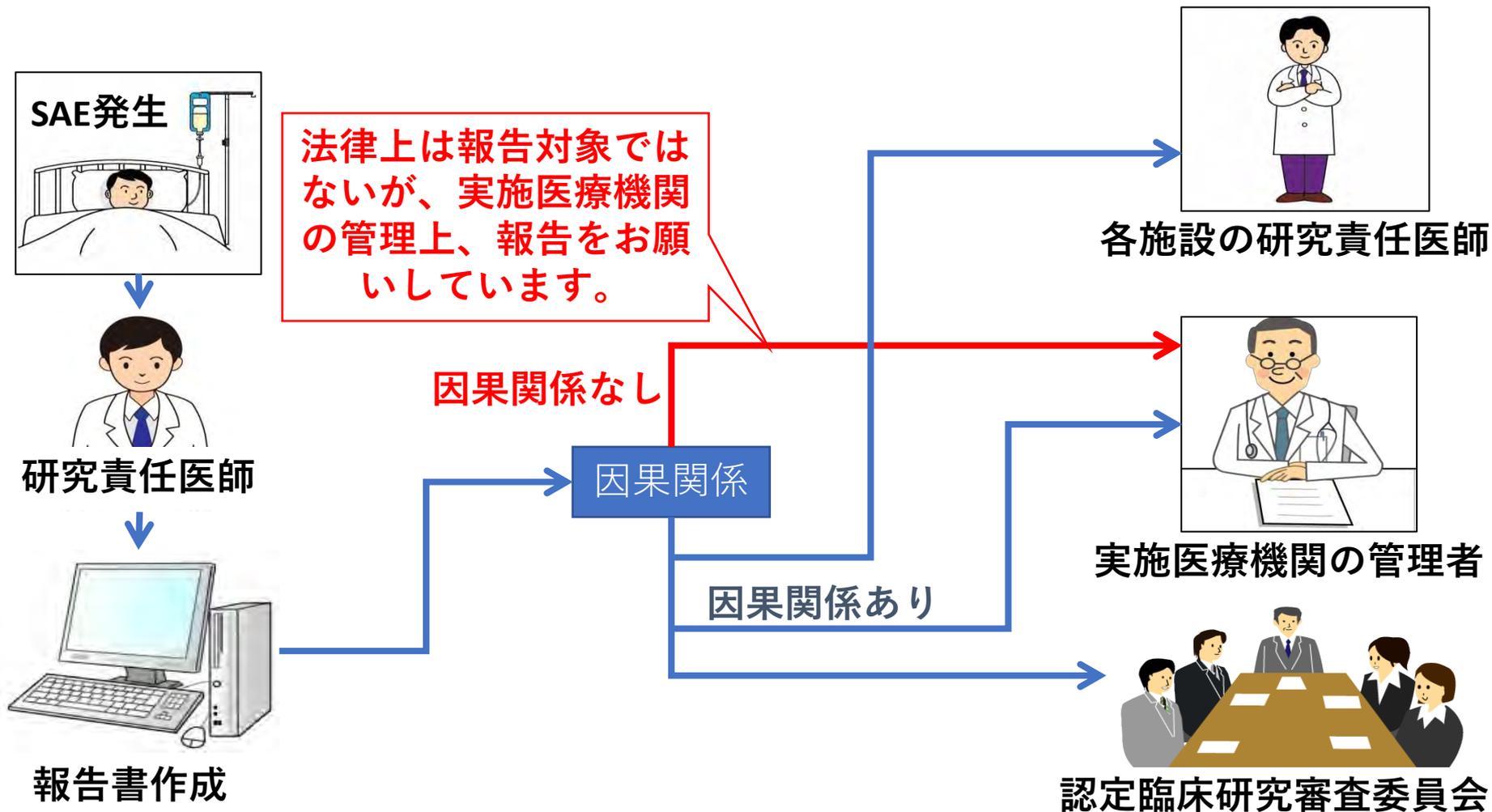
jRCTで報告

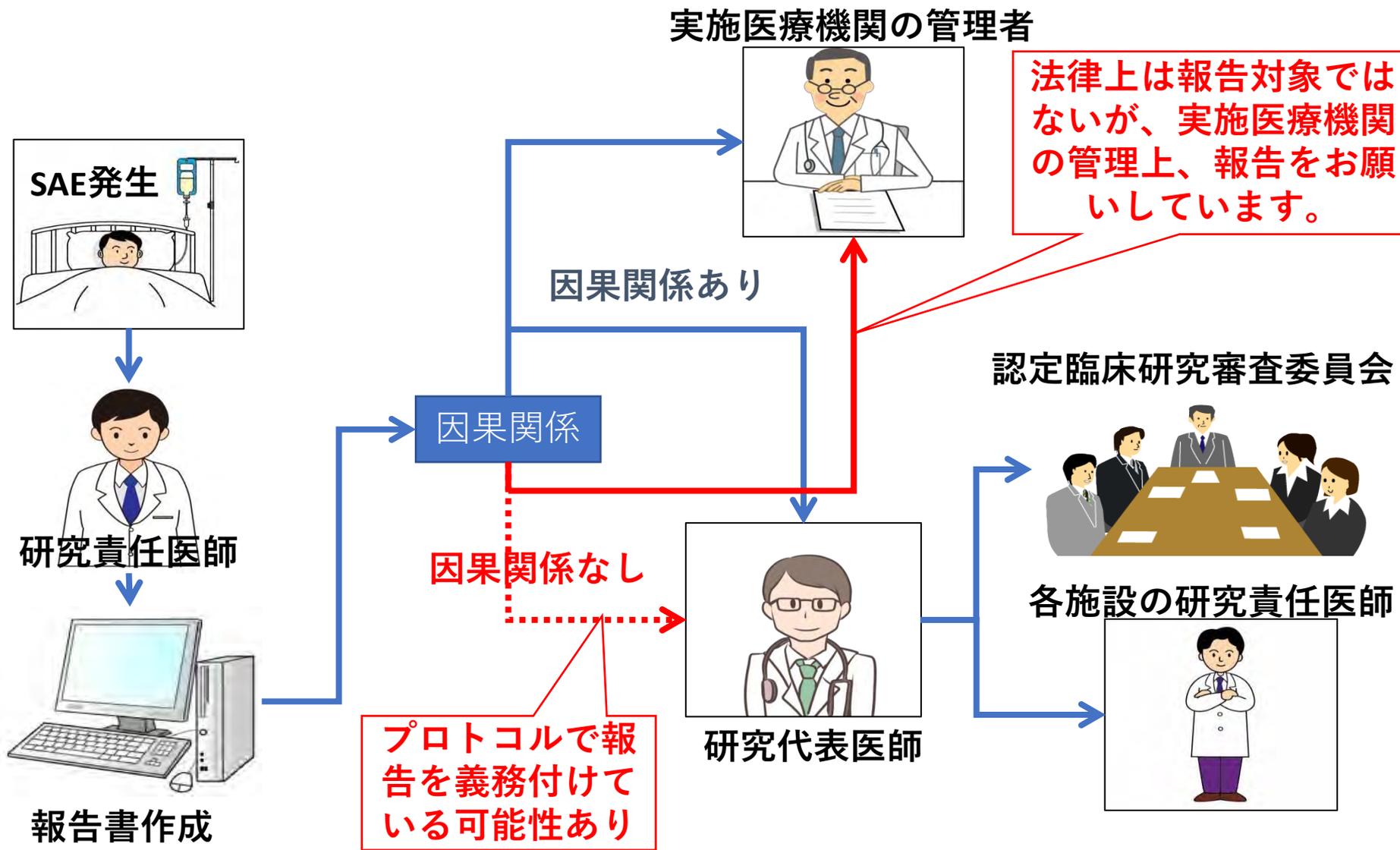
自施設以外のCRBで審査した場合

- 統一様式 8 で実施医療機関の長へ報告
- 別途、研究代表医師へ報告
- 研究代表医師からCRBへ報告
- 未知の場合、研究代表医師から厚生労働大臣に報告

→ CRB：当該報告に係る疾病等の原因の究明又は再発防止のために講ずべき措置について意見を述べる。（必要な場合）

疾病等報告の流れ





症例報告書を作成していますか

- 症例報告書：CRF（Case Report Form）
- 臨床試験を行った際の患者の検査データや、副作用などの情報を取りまとめた報告書
- 患者の基本属性、病歴、家族の病歴、薬物治療歴、各種検査データ、副作用、担当医師の所見、中止・脱落、総合評価など
- カルテに書いてあるので・・・は✕
 - どの記載で評価するのか不明

8つの基本方針から

- ① 研究の必要性を十分説明できますか？
- ② 研究の方法は科学的に妥当なものですか？
- ③ 研究の必要性は研究対象者のリスクや負担を上回るものですか？
- ④ 倫理審査を受けましたか？
- ⑤ インフォームド・コンセントを得ましたか？
- ⑥ 研究対象者の「弱さ」に配慮していますか？
- ⑦ プライバシーに十分配慮していますか？
- ⑧ 研究の結果に責任は持てますか？