研究計画書（特定臨床研究）作成の手引き

Ver1.0 　　2015年12月22日

Ver4.4　　 2021年　１月 1日

Ver5.0　　 2022年10月18日

医療イノベーション推進センター

* 本手引きには、認定臨床研究審査委員会おいて審査を受ける臨床研究（特定臨床研究／努力義務研究）の研究計画書（プロトコール）作成にあたり、原則的に盛り込まれるべき基本事項がまとめられています。

研究計画書は研究内容によって多様性がありますが、臨床研究という観点から必要事項を示したガイドラインとして参考にしてください。

＜留意事項＞

* + - 本手引きを用いて研究計画書を作成する場合においては、本手引きの各項の四角で囲った“●記載上の注意●”および文中の”◆記載例◆”を参考としながら作成すること。
    - 本手引きの記載例は、標準療法A療法に対するB療法の比較を行う多施設共同無作為化比較研究を想定して記載している。
    - 本手引きの”◆記載例◆”に研究内容に合致する例文がない、若しくは不足している等により、研究者自ら文書を作成する場合においても、各項の四角で囲った“●記載上の注意●”に留意して作成すること。
    - 本手引きの”◆記載例◆”を基に研究計画書を作成した場合であっても、臨床研究審査委員会より修正等の指示があれば、その指示に従い適切に修正すること。
* “網掛け青字部分”は、表示に従い対応すること。
* 研究計画書の作成が完了した後は、目次を更新して本文の項目と対応させること。
* 研究計画書の作成が完了した後は、各項の四角とその四角で囲った“●記載上の注意●”、”◆記載例◆”および網掛け青字部分は不要な記載となるため、必ず削除すること。
* 他の施設にて研究計画書がすでに作成されている場合には、文中に示す必要項目が基本的に盛り込まれていれば形式を問いません。
* 本手引きにて不足するところは、以下に例示するものを参照してください。

１）「臨床研究法（平成29年法律第16号）」、「臨床研究法施行規則（平成30年厚生労働省令第17号）」

２）臨床研究法に関連する各種通知（厚生労働省ホームページ：

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>）

３）「医師のための治験ハンドブック」改訂第6版（2005年）エルゼビア・ジャパン：臨床試験全般

４）「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：疾患別ガイドラインも記載

されているので、臨床研究のデザインや、選択・除外基準等を設定する上で参考となる。

５）「JCOGプロトコールマニュアル第3.6版」JCOGデータセンター（2021年）

（<http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_14.pdf>）：がん領域の臨床試験の詳細な指針

６）「臨床試験のための統計的原則」（医薬審第1047号　平成10年11月30日、ICH-E9）

　 「臨床験のための統計的原則補遺　臨床試験におけるestimandと感度分析（案）」PC募集

　（2017年9月13日）

　　（<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0031.html>）

：試験実施計画作成およびデータ解析時に考慮すべき事項が記載されている。

７）「臨床研究法対応の臨床研究の研究計画書作成の手引き」東京大学医学部附属病院　第2.0版（2019年12月1日）

https://www.ut-crescent.jp/cms/wp-content/uploads/2020/09/01\_protocol\_format.docx

本手引きへのご意見、ご質問等がある場合は、下記にご一報ください。

医療イノベーション推進センター　　E-mail：[office.innv@tmd.ac.jp](mailto:office.innv@tmd.ac.jp)

**全体の形式について**

　 研究計画書内における「研究」ないし「試験」の用語については、混在させず統一して用いること。

**＜表紙＞**：**表紙には以下の情報を記載する**

◆臨床研究課題名

「○○○患者を対象とした標準療法A療法に対するB療法の無作為化比較研究」など、研究薬・研究機器名、対象疾患、研究デザイン等を盛り込むことが望ましい。

◆臨床研究の識別コード名または番号（例：研究計画書番号、ｊRCT登録番号）

◆研究責任医師※、または多施設共同研究の場合は研究代表医師：

氏名、所属機関・診療科（部）、職名、所在地、電話番号、FAX番号、E-mailアドレス

◆ 承認日・改訂日（ある場合のみ）

　 （例）

　　　　 202X年7月28日　東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会承認　第1版

　　　　 202X年1月20日　第1回改訂　東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会承認　第2版

※注意１：　研究責任医師とは、各施設での研究の実施にあたって、研究分担医師、および研究協力者を監督し、研究対象者に対する医療行為について責任を持つ研究担当医師である。

研究代表医師とは、多施設共同研究で全体を統括する責任医師の代表を呼ぶ

　　※注意２：\*東京医科歯科大学病院では、研究責任医師は、本学の助教以上の常勤の教官で、当該分野での十分な臨床経験を有することが要件である。また研究倫理講習会の毎年の受講を義務とする。

研究分担医師は、教務職員および助教以上の十分な臨床経験を有することが基本であるが、当該診療科長および研究責任医師の監督のもとで、必要に応じて非常勤医員または大学院生を加えることもできる。

◆記載例◆

切除不能・再発○○癌患者を対象とした標準療法A療法に対するB療法の

無作為化比較研究

臨床研究計画書

研究計画書番号： TR20XX-000X

jRCT登録番号：　　jRCTsOOOXXXOOO

本手引きの記載例は、標準療法A療法に対するB療法の比較を行う

多施設共同無作為化比較研究を想定して記載しています。

研究代表医師（本学が単施設で実施する場合は「研究責任医師」）：

湯島　一郎

東京医科歯科大学病院　○○科

所在地：〒113-851●　東京都文京区湯島1-5-45

TEL：03-5803-○○○○

FAX：03-5803-○○○○

e-mail: yushima@tmd.ac.jp

　　 202X年●月●日　東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会承認　第1版

　　 202X年●月●日　第１回改訂　東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会承認　第2版

**略語一覧〔必要に応じて〕**

◆記載例◆

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 略語 | 説明 | |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノ酸転移酵素 |
| BUN | Blood Urea Nitrogen | 尿素窒素 |
| CRF | Case Report Form | 症例報告書 |
| CT | Computed Tomography | コンピュータ断層撮影 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events | 有害事象 共通用語規準 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | 米国東海岸癌臨床試験グループ |
| EDC | Electric Data Capture | 電子的臨床検査情報収集 |
| FAS | Full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| ・・・ | ・・・ | ・・・ |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging | 磁気共鳴画像診断 |
| NRS | Numeric Rating Scale | 数値的評価尺度 |
| ・・・ | ・・・ | ・・・ |
| PPS | Per protocol set | 研究計画書に適合した対象集団 |
| PS | Performance Status | パフォーマンスステータス（全身状態） |
| WBC | White Blood Cell (count) | 白血球（数） |

目次

[１．概要 11](#_Toc116898586)

[２．臨床研究の実施体制 14](#_Toc116898587)

[３．臨床研究の背景 17](#_Toc116898588)

[3.1 対象疾患について 18](#_Toc116898589)

[3.2 対象疾患に対する標準治療 18](#_Toc116898590)

[3.3 研究デザイン、研究計画設定の根拠 18](#_Toc116898591)

[3.4 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約 18](#_Toc116898592)

[3.5 本研究の意義 18](#_Toc116898593)

[４．臨床研究の目的 18](#_Toc116898594)

[５．臨床研究の内容に関する事項 19](#_Toc116898595)

[5.1　主要評価項目および副次評価項目 19](#_Toc116898596)

[5.2　臨床研究のデザインおよびアウトライン 20](#_Toc116898597)

[5.2.1　臨床研究のデザイン 20](#_Toc116898598)

[5.2.2　臨床研究のアウトライン 21](#_Toc116898599)

[5.3　症例登録・割付方法　 22](#_Toc116898600)

[5.4　医薬品等の概要 23](#_Toc116898601)

[5.5　医薬品等の管理の手順 28](#_Toc116898602)

[5.6　研究対象者の参加予定期間 30](#_Toc116898603)

[5.7　臨床研究全体の中止基準 30](#_Toc116898604)

[5.8　症例報告書に直接記載され原資料と解すべき事項 31](#_Toc116898605)

[６．研究対象者の選択および除外関する基準 31](#_Toc116898606)

[6.1　研究対象者（対象疾患） 31](#_Toc116898607)

[6.2　選択基準 32](#_Toc116898608)

[6.3　除外基準 34](#_Toc116898609)

[７．研究対象者に対する治療に関する事項 35](#_Toc116898610)

[7.1　医薬品等の名称、用法・用量、投与期間（機器等の場合は使用方法、使用期間） 35](#_Toc116898611)

[7.1.1　研究薬の投与量・投与方法・投与スケジュール 36](#_Toc116898612)

[7.1.2　コース開始基準 37](#_Toc116898613)

[7.1.3　コース内の投与継続基準および次コース再開基準 38](#_Toc116898614)

[7.1.4　減量基準 39](#_Toc116898615)

[7.1.5　投与中止基準 39](#_Toc116898616)

[7.1.6　後治療 40](#_Toc116898617)

[7.2　観察・検査項目およびスケジュール 41](#_Toc116898618)

[7.2.1　観察・検査項目 41](#_Toc116898619)

[7.2.2　スケジュール 45](#_Toc116898620)

[7.3　併用薬（療法）に関する規定 48](#_Toc116898621)

[7.4　研究対象者への指導事項 49](#_Toc116898622)

[7.5　研究終了後の対応 50](#_Toc116898623)

[7.6　研究対象者ごとの中止基準 50](#_Toc116898624)

[８．有効性の評価に関する事項 51](#_Toc116898625)

[8.1　有効性の評価指標 51](#_Toc116898626)

[8.1.1　主要評価項目（Primary endpoint） 51](#_Toc116898627)

[8.1.2　副次評価項目（Secondary endpoint） 51](#_Toc116898628)

[8.2　有効性評価指標に関する評価、記録 51](#_Toc116898629)

[8.3　有効性評価指標に関する解析の方法ならびに時期 54](#_Toc116898630)

[９．安全性の評価に関する事項 55](#_Toc116898631)

[9.1　安全性の評価指標 55](#_Toc116898632)

[9.2　安全性評価指標に関する評価、記録、解析の方法ならびに実施時期 55](#_Toc116898633)

[9.3　安全性評価指標に関する解析の方法ならびに実施時期 56](#_Toc116898634)

[9.4　疾病等の情報収集、記録および報告に関する手順 56](#_Toc116898635)

[9.4.1　疾病等に関する定義 56](#_Toc116898636)

[9.4.2　疾病等報告の対象および報告期間 57](#_Toc116898637)

[9.4.3　疾病等報告に関する手順 60](#_Toc116898638)

[9.5　疾病等発生後の研究対象者の観察 63](#_Toc116898639)

[10．統計的な解析に関する事項 64](#_Toc116898640)

[10.1　解析対象集団 64](#_Toc116898641)

[10.1.1　最大の解析対象集団 (Full Analysis Set, FAS) 64](#_Toc116898642)

[10.1.2　研究計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set, PPS) 64](#_Toc116898643)

[10.1.3　安全性解析対象集団 65](#_Toc116898644)

[10.2　目標登録数と設定根拠 65](#_Toc116898645)

[10.3　症例の取扱い 66](#_Toc116898646)

[10.4　データの取扱い 66](#_Toc116898647)

[10.5　統計解析項目および解析計画 67](#_Toc116898648)

[10.5.1　研究対象者の背景の要約 67](#_Toc116898649)

[10.5.2　主要評価項目の解析 67](#_Toc116898650)

[10.5.3　副次評価項目の解析 67](#_Toc116898651)

[10.5.4　安全性評価項目の解析 68](#_Toc116898652)

[10.5.5　中間解析 68](#_Toc116898653)

[10.6　最終解析 69](#_Toc116898654)

[11．原資料等の閲覧に関する事項 70](#_Toc116898655)

[12．品質管理および品質保証に関する事項 70](#_Toc116898656)

[12.1　モニタリング 70](#_Toc116898657)

[12.2　監査 71](#_Toc116898658)

[13．倫理的な配慮に関する事項 72](#_Toc116898659)

[13.1　法令等の遵守 72](#_Toc116898660)

[13.2　予期される利益、負担および不利益 72](#_Toc116898661)

[13.3　研究対象者に係わる遺伝的特徴等に関する研究結果や偶発的初見の取扱い 74](#_Toc116898662)

[14．記録（データを含む）・試料の取扱いおよび保存に関する事項 76](#_Toc116898663)

[14.1　データ収集の方法 76](#_Toc116898664)

[14.2　記録の保存 77](#_Toc116898665)

[14.3　試料の保管等 78](#_Toc116898666)

[14.4　情報の保管と廃棄 78](#_Toc116898667)

[14.5　外国の研究機関と試料・情報の授受　←（該当しない場合は14.5の項目全体を削除する） 79](#_Toc116898668)

[15．金銭の支払いおよび補償に関する事項 80](#_Toc116898669)

[15.1　金銭の支払い（研究対象者の費用負担） 80](#_Toc116898670)

[15.2　補償に関する事項 81](#_Toc116898671)

[16．情報の公表 82](#_Toc116898672)

[17．実施期間 82](#_Toc116898673)

[18．研究対象者に対する説明および同意 83](#_Toc116898674)

[18.1　説明文書および同意文書の作成 83](#_Toc116898675)

[18.2　同意取得（インフォームド・コンセント） 84](#_Toc116898676)

[19．利益相反に関する事項 86](#_Toc116898677)

[19.1　利益相反状況の管理 86](#_Toc116898678)

[19.2　研究資金および研究組織の利益相反 86](#_Toc116898679)

[19.3　研究者の利益相反 87](#_Toc116898680)

[19.4　開示事項の更新 88](#_Toc116898681)

[20．知的財産権 88](#_Toc116898682)

[21．個人情報等の取扱い 89](#_Toc116898683)

[21.1　個人情報の保護 89](#_Toc116898684)

[21.2　データの二次利用 89](#_Toc116898685)

[22．研究計画書の遵守および研究計画書の変更 90](#_Toc116898686)

[22.1　研究計画書の遵守 90](#_Toc116898687)

[22.2　研究計画書の変更 90](#_Toc116898688)

[23．不適合の管理 90](#_Toc116898689)

[24．定期報告 91](#_Toc116898690)

[25．研究の中止 91](#_Toc116898691)

[26．研究の終了 92](#_Toc116898692)

[26.1　総括報告書の作成 92](#_Toc116898693)

[26.2　総括報告書の届出 92](#_Toc116898694)

[27．参考資料・引用文献 94](#_Toc116898695)

別紙●　実施医療機関の要件　←（該当しない場合は項目を削除する）

別紙●　共同研究実施医療機関一覧　←（該当しない場合は項目を削除する）

１．概要

◆記載例◆

|  |  |
| --- | --- |
| **研究課題名** | 切除不能・再発○○癌患者を対象とした標準療法A療法に対するB療法の無作為化比較研究 |
| **研究の目的** | 切除不能・再発○○癌患者を対象に、標準療法A療法と比較してB療法の全生存期間（OS）が優れていること（優越性）を、無作為化比較研究にて検証することである。  切除不能・再発○○癌患者を対象に、標準療法A療法を対照としてB療法の有効性・安全性を無作為化比較研究にて評価する。 |
| **研究デザイン** | 多施設共同、無作為化、非盲検比較対照研究 |
| **研究の性質** | 検証的研究 |
| **研究対象者に対する治療（医薬品、医療機器等）** | A療法  一般名：△△△  B療法  一般名：□□□ |
| **対象** | 切除不能・再発○○癌患者 |
| **選択基準** | 以下の基準に該当する患者を、本臨床研究に組み入れる。  1)　病理組織学的に腺癌と確認されている〇〇癌患者  2)　切除不能・再発○○癌に対して、薬物療法・放射線療法を受けていない患者（術後補助化学療法を受けている場合は、治療終了後6ヶ月以上経過している場合は登録可）  3)　ECOGのPerformance Status（PS）が0-2の患者  4)　登録前2週間以内の検査値が、以下の基準を満たしている患者  ①白血球数が3,500/mm3以上  ②好中球数が2,000/mm3以上  ③ヘモグロビン量が10.0g/dL以上  ④血小板数が100,000/mm3以上  ⑤総ビリルビン値が2.0 mg/dL以下（但し、閉塞性黄疸に対する減黄術を受けている患者は3.0mg/dL以下とする）  ⑥ASTおよびALT値が150U/L以下  ⑦血清クレアチニン値が1.5mg/dL以下  ⑧クレアチニンクリアランスが50mL/min以上（Cockcroft-Gault法の推定式を用いる。実測値がある場合は実測値を優先する）推定式＝体重（kg）×（140－年齢）／72×血清クレアチニン値（mg/dL）  女性の場合は、さらに得られた値を0.85倍する。  5)　同意取得時の年齢が20歳以上80歳以下の患者  6)　本臨床研究の参加に関して患者本人から文書で同意の得られた患者 |

|  |  |
| --- | --- |
| **除外基準** | 以下の基準のいずれかに該当する患者は、本臨床研究に組み入れない。  1) 重篤な合併症を有する患者  2) 全身的治療を要する活動性の感染症を有する患者  3) 中等度以上（穿刺が必要など）の腹水、胸水を認める患者  4) 中枢神経系への転移を有する患者  5) 活動性の重複癌（同時性の重複癌、多発癌および無病期間が5年以内の異時性重複癌）を有する患者（但し、局所治療により治癒したと判断されるCarcinoma in situ（上皮内癌）相当の病変は活動性重複癌に含めない）  6) 重度の精神障害を有する患者  7）　登録前4週間以内の心電図で臨床的に問題となる異常所見のある患者  8）　不安定狭心症（最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または6ヶ月以内の心筋梗塞の既往歴を有する患者  9）　コントロール不良の高血圧症を合併している患者  10）コントロール不良の糖尿病を合併している患者  11) △△△（A療法）および□□□（B療法）の成分に対して、重篤な過敏症の既往歴のある患者  12) 妊婦または妊娠している可能性のある患者  13) その他、研究責任（分担）医師が本研究への参加が不適当であると判断した患者 |
| **評価項目** | **主要評価項目**  ＜主要評価項目を記入してください＞  全生存期間（OS）  **副次評価項目**  ＜副次評価項目を記入してください＞   1. 無増悪生存期間（PFS） 2. 奏効率（RR） 3. QOL（EQ-SD）   **安全性の評価項目**  ＜安全性の評価項目を記入してください＞  有害事象発生割合 |
| **プロトコール治療** | 研究責任（分担）医師は、割付結果に従って研究薬（A薬またはB薬）を処方する。投与量、投与方法、投与スケジュールは以下のとおりとする。   1. 1コース目の投与開始日   ①登録日より14日以内に開始する。  ②14日以内に1コース目の投与が開始できない場合は、さらに14日延期することを可とするが、登録日から28日を超えても投与出来ない場合は研究薬の投与を中止する。   1. 投与スケジュール   研究薬投与はday 1、day 8およびday 15に行い、day 22は休薬する。28日（4 週）を1コースとして、研究薬投与の中止基準のいずれかに該当するまで繰り返す。    1コース 2コース  day1 8 15 22 29 36 43 50 57  研究薬（A薬　または　B薬）  3) 投与量・投与方法  ①A療法群：A薬を1回1,000mg/m2を末梢静脈または中心静脈より30分間かけて点滴静注する。  　B療法群：B薬を1回200mg/m2を末梢静脈または中心静脈より30分間かけて点滴静注する。  ②研究薬投与開始後の体重変動による投与量の補正は、各研究実施医療機関で判断する。 |
| **目標研究対象者数** | ○○○名（各群○○○名） |
| **研究実施期間** | 総研究期間：実施計画のjRCT公表日～20××年○月○日（XX年）  （予定登録期間：△年、追跡期間：登録終了後▲年、解析期間：□年） |
| **研究施設数** | 〇施設 |
| **試料・情報** | ・研究目的で新たに試料・情報を採取する：□はい □いいえ  ・診療等で得られる試料・情報を使用する：□はい □いいえ  ・遺伝情報を使用する：□はい □いいえ  ・割付：□あり □なし  ・試料・情報・記録等の保管場所：○○分野にある鍵のかかるパソコンで保存する  ・保管責任者（常勤教職員）：○○○○  ・保管期間：本学規定 10 年  ・廃棄方法：データは復元不可能な状態に処理して廃棄する。  ・二次利用の可能性： □あり □なし  ・他の機関への提供（データベース登録含む）の可能性： □あり □なし  （「あり」の場合、具体的に： ）  ・提供の記録に関する保管：□計画書に記載 □別紙に記載 □MTA □該当なし  ・海外への試料・情報の提供： □あり（委託による提供を含む） □なし  →「あり」の場合、具体的に記載：（国名、機関名、目的等） |

**２．臨床研究の実施体制**

|  |
| --- |
| 2.　●記載上の注意●  「臨床研究の実施体制」は、次に掲げるものを含むこと。  ✔　研究責任医師の氏名、所属機関・診療科（部）、職名、ならびに医療機関の所在地および連絡先。  ✔　データマネジメント、統計解析、モニタリングおよび監査に関する責任者、研究・開発計画支援担当者、調整管理実務担当者、研究代表医師ならびに研究責任医師以外の研究を総括する者の氏名、所属機関、職名および連絡先。   * 「研究・開発計画支援担当者」とは、研究全体の方向性を明確にし、着想から戦略策定、成果の公表（または実用化）までの一連のプロセスの効率的な計画・運営と、必要な複数の臨床研究および基礎研究等の最適化を支援する者であって、臨床薬理学（特に薬効評価、研究倫理）、一般的臨床診療あるいは臨床研究関連法令に関する見地から臨床研究計画（または開発戦略）に批判的評価を加え、臨床開発計画に基づく最も有効で効率的な（最適化された）臨床研究計画の基本骨格の作成を支援する者をいう。 * 「調整管理実務担当者」とは、臨床研究の計画的かつ効率的な運営管理に関する知識および手法に基づき、臨床研究を円滑に運営する者をいう。 * 「研究代表医師ならびに研究責任医師以外の研究を総括する者」とは、本研究に用いる医薬品等の特許権を有する者や本研究の研究資金等を調達する者等であって、研究を総括する者をいう。   ✔　臨床研究に関連する中央測定検査機関ならびに医学的および技術的部門・機関の名称および所在地。  ✔　業務を外部に委託する場合には、外部委託機関の名称および所在地ならびに委託する業務の内容および監督方法。  留意点：  ✔　「責任者」は、基本的に、組織上の責任者ではなく当該業務を主に行う責任者を記載する。  ✔　多施設共同研究であって、共同研究実施医療機関が多数の場合は、巻末の別紙「共同研究実施医療機関一覧」を作成することを推奨する。  ✔　多施設共同研究であって、未承認または適応外の医薬品等を用いる研究の場合は、巻末の別紙「実施医療機関の要件」に当直体制、救急体制、緊急時の手術体制、院内検査体制（24時間実施体制）、遺伝カウンセリング体制 等を明記する。 |

◆記載例◆

＜研究代表医師＞　単施設の場合は＜研究責任医師＞

東京医科歯科大学病院　○○科　教授

湯島 一郎

〒113-851●　東京都文京区湯島1-5-45

TEL：03-5803-○○○○

FAX：03-5803-○○○○

e-mail: yushima@tmd.ac.jp

＜研究実施医療機関＞　この項は単施設の場合は不要

◆記載例◆

（例１）施設数が多い（目安として２桁）場合：別紙「共同研究実施医療機関一覧」に記載。

（例２）施設数が少数（目安として1桁）の場合

１）東京医科歯科大学病院　〇〇科（研究責任医師：湯島 一郎（教授））

〒113-851●　東京都文京区湯島1-5-45

TEL：03-5803-○○○○

２）□□大学医学部附属病院　XXXX科　（研究責任医師：○○ ○○（教授））

〒123-4567　東京都○○○区○○１－１

TEL：012-345-6789

３）□□病院　XXXX科　（研究責任医師：○○ ○○（科長））

〒123-4567　○○府○○市○○１－１

TEL：012-345-6789

４）□□県立医療センター　XXXX部　（研究責任医師：○○ ○○（部長））〒123-4567　○○県○○○区○○１－１

TEL：012-345-6789

＜データマネジメント責任者＞

○○ ○○□□　〇〇〇〇部（室）職位

○○ ○○

〒123-4567　東京都○○○区○○１－１

TEL：012-345-6789

業務内容：被験者登録業務およびデータマネジメント業務を行う。←（外部機関に委託しない場合は削除可）

＜モニタリング責任者＞

○○ ○○□□　〇〇〇〇部（室）職位

○○ ○○

〒123-4567　東京都○○○区○○１－１

TEL：012-345-6789

業務内容：モニタリング手順書に従ってモニタリングを実施し、本研究が研究計画書、各種手順書、適応される規制要件に従って実施、記録および報告されていることを確認する。←（外部機関に委託しない場合は削除可）

＜統計解析責任者＞

□□大学医学部附属病院　XXXX科　職位

○○ ○○

〒123-4567　東京都○○○区○○１－１

TEL：012-345-6789

＜監査担当責任者＞　←（実施しない場合は削除）

○○ ○○□□　〇〇〇〇部（室）　職位

○○ ○○

〒123-4567　東京都○○○区○○１－１

TEL：012-345-6789

業務内容：手順書に基づき監査を行い、本研究が適切に実施されていることおよび記録の信頼性が十分に保たれていることを確認する。本研究の関係者からは独立した立場で評価を行う。←（外部機関に委託しない場合は削除可）

＜研究・開発計画支援担当者＞　←（該当者がいない場合は削除）

□□大学医学部附属病院　XXXX科　職位

○○ ○○

〒123-4567　東京都○○○区○○１－１

TEL：012-345-6789

＜調整管理実務担当者＞　←（該当者がいない場合は削除）

□□大学医学部附属病院　XXXX科　職位

○○ ○○

〒123-4567　東京都○○○区○○１－１

TEL：012-345-6789

＜効果安全性評価委員会＞　←（設置しない場合は削除）

委員長　○○大学　○○○科　職位 ○○　○○

委員　　 ○○大学　○○○科　職位 △△　△△

委員　　 ○○大学　○○○科　職位 ▲▲　▲▲

委員会の役割・業務内容：当該試験の継続、変更、および中止または中断等の提言を行う。

＜データモニタリング委員会＞　←（設置しない場合は削除）

委員長　○○大学　○○○科　職位 ○○　○○

委員　 ○○大学　○○○科　職位 △△　△△

委員　 ○○大学　○○○科　職位 ▲▲　▲▲

委員会の役割・業務内容：

試験実施中の中間データについて中立的な評価および研究対象者の安全性の確保ならびに当該試験実施の倫理的および科学的妥当性の確保のために適切な助言・勧告を行う。

＜■■■（←検査名）測定機関＞　←（外部（他研究機関含む）委託しない場合は削除）

株式会社○○○　部署名・職位

○○　○○

〒123-4567　東京都○○○区○○１－１

TEL012-345-6789

業務内容および監督方法：

本研究における■■■（検査名称）を測定する。当該業務の実施の適切性については、委受託契約書に基づいて確認・監督する。

**３．臨床研究の背景**

|  |
| --- |
| 3.　●記載上の注意●  「臨床研究の背景」は、本研究の必要性および課題設定を明確化する観点から、参考文献、根拠データ等に基づき、以下の項目を参考に分かりやすく簡潔に記載すること。  ■国内外における対象疾患の状況（対象疾患に関する疫学データを含む）  　■現在の標準治療の内容および治療成績  　■現在の標準治療の問題点、課題等　→　当該臨床研究の必要性、立案の経緯  　■当該臨床研究に用いる医薬品等に関する以下の情報  1)当該医薬品等の名称（一般名および販売名）  2)投与経路、用法・用量および投与期間  3)対象集団（年齢層、性別、疾患等）  4)当該医薬品等の有効性および安全性に関して、これまでに実施された非臨床試験、他の臨床研究等から得られている臨床的に重要な所見  5)当該医薬品等の投与等による利益および不利益（既知のものおよび可能性のあるもの）  6)当該医薬品等が国内未承認薬・未承認機器の場合や適応外使用の場合は、その旨  ■当該臨床研究の仮説と、実施する意義（当該研究治療の新規性や標準治療に対して有効性、  安全性、医療経済においてどのように優れているおり、この研究の結果、対象集団にどのようなメリットを  もたらすことが期待できるか等）。  また、以下の点に留意する。  ✔　参考資料・文献は該当箇所に肩番号をふり、「27．参考資料・引用文献」に参考資料・文献リストとして記載する。また、先行研究がある場合は、その結果についても記載すること。  ✔　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」というあいまいな表現ではなく、報告されている内容をできるだけ具体的に記載すること（主要な結果についてはなるべく具体的なデータを記載するのが望ましい）。  ✔　研究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ことから、非医療系の認定臨床研究審査委員会委員、専門外の臨床医、臨床研究コーディネーター、薬剤師、生物統計家などにもわかりやすく、簡潔かつ明確に記載すること。  ✔　略語を用いる場合には初出時にfull spellingを付すこと（「略語一覧」を本研究計画書に掲載する場合を除く）。また、研究計画書は研究対象者の目に触れる可能性もあることから、研究対象者が読んでも不快に感じないような配慮が必要である。  ✔　国内未承認薬・未承認機器を用いる場合や適応外使用の場合には、海外での承認状況なども含め、その旨がわかるよう明記すること。  ✔　国内未承認薬・未承認機器を用いる場合には、安全性の担保に関する背景情報の記載を詳述すること。 |

◆記載例◆

以下のような項目を参考に分かりやすく簡潔に記載する。

## **3.1 対象疾患について**

・・・疫学（患者数、患者数の年次推移）、予後等

## **3.2 対象疾患に対する標準治療**

・・・現在の標準治療の内容とその治療成績、診療ガイドライン等における記載、当該治療の問題点・課題等

## **3.3 研究デザイン、研究計画設定の根拠**

　　　・・・研究デザイン・研究仮説の概要、本臨床研究を計画するに至った経緯（本研究治療を選択した根拠、研究治療について現在までに得られているデータ等）

## **3.4 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約**

　　　・・・期待される利益と予想される不利益、それらを踏まえたベネフィット・リスクバランスについて等

## **3.5 本研究の意義**

　　　・・・この研究の結果により、対象集団にどのようなメリットをもたらすことが期待できるか等

# **４．臨床研究の目的**

|  |
| --- |
| 4.　●記載上の注意●  「臨床研究の目的」は、臨床研究の背景を踏まえ、本研究の技術的事項（デザイン）の適切性が判断できるよう、本研究で明らかにしようとしている点（目的・研究仮説）について、分かりやすく簡潔に記載すること。 |

◆記載例◆

切除不能・再発○○癌患者を対象に、標準療法A療法と比較してB療法の全生存期間（OS）が優れていること（優越性）を、無作為化比較研究にて検証する。

切除不能・再発○○癌患者を対象に、標準療法A療法を対照としてB療法の有効性・安全性を無作為化比較研究にて評価する。

５．臨床研究の内容に関する事項

**5.1　主要評価項目および副次評価項目**

|  |
| --- |
| 5.1　●記載上の注意●  ✔　研究仮説を検証するために最も適切な評価項目を「１）主要評価項目」とし、それ以外を「２）副次評価項目」として具体的に記載すること。  ✔　有効性評価と安全性評価について記載すること。主要および副次評価項目に安全性評価項目が含まれない場合は、「３）安全性評価項目」として別に設けることが望ましい。安全性の評価項目としては危惧される／注目する特定の副作用があればそれを具体的に評価項目に加え、ない場合は単に有害事象（または疾病等）とする。  ✔　学会等で標準的に使用されている評価スケールを用いる場合は、それらを別紙または付表として添付すること。なお、その際は出典（論文、診療ガイドライン、学会ホームページ等）を明記すること。  ✔　検証的研究においては、通常、主要評価項目は一つとすることが望ましいが、やむを得ず複数とする場合は、その根拠を記載するとともに、多重性の問題への対処方法を統計解析の項で記載すること。  ✔　変化量や変化率、イベントなどは定義（算出方法）を明確にすること。なお、評価にあたって、どの時点をベースラインとするかも明記しておく。  ✔　主要評価項目および副次評価項目について、設定根拠を記載することが望ましい。  ✔　探索的研究では、どのような結果が得られるかを調査し、その結果に基づいて次段階の研究の仮説を組み立てることが目的となるが、探索的研究とはいえ、具体的に予想している（または期待している）結果があるはずなので、何を探索しているのかを明確にし、その上で主要評価項目および副次評価項目を決定する。 |

◆記載例◆

１）主要評価項目

全生存期間（OS）

【設定根拠】

切除不能・再発〇〇癌に対する治療の目的はOSの延長であり、OSは当該患者における真のエンドポイントであること、また、担当医師によって評価バイアスが生じない客観的な指標であることから、主要評価項目に設定した。

２）副次評価項目

①無増悪生存期間（PFS）

②奏効率（RR）

③QOL（EQ-5D9）

【設定根拠】

①, ②：切除不能・再発〇〇癌に対する治療において、PFS・RRが改善することは臨床的意義があると考えられること、また、抗悪性腫瘍治療の臨床的有用性を評価する指標として一般的な指標であることから、副次評価項目に設定した。

③：切除不能・再発〇〇癌に対する治療において、QOLが改善または維持されることは臨床的意義があると考えられること、また、QOLの指標として国際的にひろく用いられている指標であることから、副次評価項目に設定した。

３）安全性評価項目

　　有害事象（または疾病等）の発現頻度・割合

【設定根拠】

安全性を評価する一般的な項目として設定した。

5.2　臨床研究のデザインおよびアウトライン

**5.2.1　臨床研究のデザイン**

◆記載例◆　⇒（以下の各事項において適切な内容を選択する）

１）研究の性質：ここをクリックし、ドロップダウンリストから選択

２）無作為化：ここをクリックし、ドロップダウンリストから選択

３）盲検化：ここをクリックし、ドロップダウンリストから選択

４）対照：ここをクリックし、ドロップダウンリストから選択

５）割付：ここをクリックし、ドロップダウンリストから選択

**5.2.2　臨床研究のアウトライン**

|  |
| --- |
| 5.2.2　●記載上の注意●  ✔　開始日、投薬（機器の使用）期間、休薬期間、追跡期間も含む臨床研究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研究に参加する期間、研究薬投与量（試験機器使用回数）および投与方法などを、図表を用いてわかりやすく記載すること。  ✔　どの数値を用いて統計解析を行うのかをよく考慮して、評価項目、期間、検査等のスケジュールを設定すること。 |

◆記載例◆

（下図を参考に同意取得から研究終了までのシェーマを作成してください）

試験のシェーマの例

切除不能進行○○癌または再発○○癌

・病理学的に腺癌または腺扁平上皮癌と診断

文書同意

登録・割付（無作為化）

割付調整因子

（施設/転移臓器数、）

B療法群

1コース28日間（4週）

day1, day8, day15

1回200mg/m2点滴静注

A療法群

1コース28日間（4週）

day1, day8, day15

1回1000mg/m2点滴静注

1コース 2コース

day1 8 15 22 29 36 43 50 57

研究薬（A薬　または　B薬）

**5.3　症例登録・割付方法**

|  |
| --- |
| 5.3　●記載上の注意●  ✔　研究対象者の登録について、仮登録（研究デザインによって）、本登録・割付（割付がある場合）までの手順が明確になるように記載すること。  ✔　研究対象者と登録番号との対応表の作成、症例登録の方法ならびに群間比較の場合は各群への割付方法（無作為化の手順等）および盲検化の方法を記載すること。  ✔　割付をする際には、割付設定として無作為割付/非無作為割付の別、無作為割付する場合にはその割付方法（例：層別ブロックランダム化、最小化法）および割付調整因子を記載すること。ただし、ブロックランダム化を用いる際、ブロックサイズは研究計画書に記載しないこと。  ✔　無作為化比較試験の場合、割付責任者、登録後割付を担当する者、割付を行うタイミング、割付方法・結果を研究責任医師あるいは研究分担医師に連絡する方法等を可能な範囲で記載すること。EDCシステム上で登録・割付が行われる場合はその旨を明記すること。  ✔　二重盲検研究においては、有害事象（または疾病等）や中間解析のためにキーオープンする必要がある場合の手順について定めておくこと。緊急的なキーオープンについては、二重盲検の割付手順の管理・開封手順について、割付責任者が手順を定め本項に記載するか、別途手順書を作成すること。  ✔　症例登録・割付を外部に委託する場合は、委託先の手順に従って記載すること。 |

割付を実施する場合、症例割付後に重要な患者背景について群間に偏りを生じないように割付因子を設定するなど配慮する。

◆記載例◆

１）症例登録方法

研究責任（分担）医師は、研究対象者として文書同意を取得した患者が全ての選択基準を満たし、全ての除外基準に抵触しないことを確認する。その後、本臨床研究に従事する者は、EDCシステムに患者情報を入力し、研究対象者の登録および割付を行う。

研究対象者の登録番号および研究薬の種類（A療法群群またはB療法群薬群）は、EDCシステムに表示されると共に、印刷・ダウンロード可能なPDFファイルにも記録される。研究に従事する者は、研究対象者の登録番号および割り付けられた研究薬の種類（A療法群またはB療法群）を確認し、研究対象者名簿などに記録またはPDF割付調整因子のファイルを印刷・保管する。

２）割付方法

（例１－１）割付を実施しない研究の場合

本研究では割付を実施しない。

（例１－２）割付を実施する研究の場合

（例１－２－１）非盲検または単盲検研究の場合

* 割付方法：最小化法
* 割付調整因子：施設、転移臓器数（１臓器／２臓器以上）

【設定根拠】

1）施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差が存在する可能性があるため。

2）転移臓器数（１臓器／２臓器以上）

転移臓器数は切除不能・再発〇〇癌の予後因子であることが知られているため（参考文献）。

非盲検研究の場合

登録にあたって、治療群はデータセンターで（またはEDCシステムにより）無作為に割り付けられる。割付結果は、研究実施関係者および研究対象者に開示される。

単盲検研究の場合

登録にあたって、治療群はデータセンターで（またはEDCシステムにより）無作為に割り付けられる。割付結果は、研究実施関係者に開示されるが、研究対象者には開示されない。

（例１－２－２）二重盲検研究の場合

* 割付方法：層別ブロックランダム化
* 割付調整因子：○○、××

【設定根拠】

各割付調整因子の設定根拠をここに記載する（例１－２－１参照）。

本研究では二重盲検法を採用し、研究薬を準備する薬剤師及び割付責任者以外の研究関係者及び対象者は盲検化される。

1) 研究薬の識別不能性を確認する。

2) 割付群（○または△）及び薬剤番号からなる対応表を作成する。

3) 対応表に基づき研究薬に薬剤番号を付す。

4) 対応表を割付システム管理者へ提供する。

5) 対応表は開鍵時まで保管し、他の者には開示しないようにする。開鍵は、緊急時を除き、研究が終了し各対象者の採否が固定するまで行わない。

**5.4　医薬品等の概要**

|  |
| --- |
| 5.4　●記載上の注意●  臨床研究に用いる医薬品等（医薬品、医療機器、再生医療等製品）の用法・用量あるいは使用方法の説明について記載すること。国内未承認の医薬品等の場合は、臨床研究に用いる医薬品等の剤形および表示に関する記載表示については、少なくとも、医薬品等の名称、製造番号または製造記号、医薬品等の管理に係る事項（保管方法等）について記載すること。  未承認の医薬品である場合は、別途「研究薬概要書」を作成し、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こと。  ＜研究薬概要書記載事項＞  研究薬名、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、および本研究での研究薬の入手方法、保管管理方法など。  試薬の場合は、純度等を記載した情報紙をメーカーより取り寄せ、研究計画書に添付すること。  未承認の研究機器である場合は、別途「研究機器概要書」を作成し、適宜写真やイラスト、構成図、操作フロー等を用いて、研究機器の特徴、原理、構造、操作等の理解が容易になるように可能な限り文献やその他資料を調査して記載すること。  研究機器概要書の記載に際しては、適宜写真やイラスト、構成図、操作フロー等を用いて、研究機器の特徴、原理、構造、操作等の理解が容易になるように留意すること。  医薬品等に加工（医薬品等に、粉砕、脱カプセル、溶解、軽微な形状の変更など）する場合は、加工等の手順（手順書作成しても良い。加工の記録を残す手順とすること）、使用方法とその根拠、保管方法とその根拠（加工等を施した医薬品等の品質、有効性および安全性の確保に関し、十分な 科学的検討を行った上で記載すること）を記載すること。  ✔　盲検性を保つための製剤学的な工夫（着色等）等があればその内容について記載すること。 |

◆記載例＜選択＞◆

以下のようにいくつかのパターンがあるが、ここでは記載例として、例１，2，3について記載する。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 承認状況 | 本研究での使用方法 | 記載例 |
| 国内で既に承認されている | 承認範囲内（適応内） | 例１ |
| 国内で既に承認されている | 承認範囲外（適応外） | ― |
| 国内未承認だが、海外では承認されている | 海外の承認範囲内 | ― |
| 国内未承認だが、海外では承認されている | 海外の承認範囲外 | 例２ |
| 国内・海外のいずれにおいても未承認 |  | 例３ |

（例１）国内において製造販売されている医薬品等の場合（承認範囲内の使用の場合は以下の情報を記載する。添付文書は別添とする。概要書の新たな作成は原則不要である）

（例１－１）医薬品の場合

※一つの一般名称に対し、使用する製品が複数存在する場合、使用される可能性のある全ての医薬品を記載すること。複数存在する場合は、別紙扱いとしても良い。

一般名：〇〇

販売名（国名）：△△△（日本）

承認番号：1XXXXABC2XXXX

（例１－２）医療機器の場合

類別：機械器具07

一般名：〇〇システム

承認･認証･届出番号：1XXXXABC2XXXXXXX

（例１－３）再生医療の場合

類別：02ヒト体性幹細胞加工製品

一般名：ヒト（自己）〇〇由来〇〇細胞

承認番号：1XXXXABC2XXXXXXX

（例２）国内未承認であるが、海外での承認がある医薬品等を用いる場合で、海外における承認範囲外の使用の場合

（例２－１）医薬品の場合

|  |  |
| --- | --- |
| 一般名 |  |
| 販売名（国名）： |  |
| 承認番号 |  |
| 禁忌 |  |
| 組成・性状 |  |
| 効能・効果 |  |
| 用法・用量 |  |
| 使用上の注意 |  |
| 薬物動態 | 概要書参照でも可 |
| 臨床成績 | 概要書参照でも可 |
| 薬理作用 | 概要書参照でも可 |
| 有効成分に関する理化学的知見 | 概要書参照でも可 |
| その他 | 概要書参照でも可 |

（例２－２）医療機器の場合

|  |  |
| --- | --- |
| 類別 |  |
| 一般的名称 |  |
| 承認･認証･届出番号 |  |
| 警告 |  |
| 禁忌・禁止 |  |
| 形状・構造および原理等 |  |
| 使用目的または効果 |  |
| 使用方法等に関連する使用上の注意 |  |
| 使用上の注意 |  |
| 臨床成績 | 概要書参照でも可 |
| その他 | 必要に応じて記載 |

（例２－３）再生医療の場合

|  |  |
| --- | --- |
| 類別 |  |
| 一般的名称 |  |
| 承認番号 |  |
| 警告 |  |
| 禁忌・禁止 |  |
| 形状、構造、成分、分量または本質 |  |
| 効能、効果または性能 |  |
| 用法および用量または使用方法 |  |
| 使用上の注意 |  |
| 臨床成績 | 概要書参照でも可 |
| 原理・メカニズム | 概要書参照でも可 |
| 体内動態 | 概要書参照でも可 |
| その他 | 概要書参照でも可 |

* 本研究における使用方法（投与対象または用法・用量）が国内における承認範囲外の場合はその旨を記載し、本研究において当該使用方法を選択した根拠（非臨床研究、他疾患を対象とした臨床研究の結果等）について説明すること。
* 医薬品等の添付文書は、別添として研究計画書に添付すること。
* 概要書（医薬品等の組成や海外で承認されているものはその承認の内容（適応、使用上の注意など）。や各種成績をまとめた文書）の作成は研究毎に要否を判断する

〇〇（医薬品等名称）は、△△（承認されている疾患名）の治療薬として××（承認されている国名）で製造販売承認を受けているが、▲▲（本研究で対象とする疾患名）については未承認である。××（承認されている国名）以外の国での承認状況は・・・である。

〇〇は、基礎研究では・・・、臨床研究では・・・の報告がある。

（例３）国内と海外いずれも未承認である医薬品等（研究用試薬を含む）の場合

※ 概要書を作成する。その中からプロトコールに記載する項目は以下の例を参考にする。また、研究代表医師は、本研究に用いる医薬品等が、適切に製造され、適切に品質試験が行われたかを確認する責務を有していることを明記すること。

（例３－１）医薬品の場合

|  |  |
| --- | --- |
| 名称 | 〇〇 |
| 製造等を行う方法／製造の外部委託先 | □□社に委託して製造する |
| 物理化学的特性 |  |
| 薬理学的特性 | 〇〇は、〇〇は神経において補助的な役割をなすユニットとの結合を介して、〇〇等の伝達物質遊離を抑制することが示唆されている。さらに、〇〇の鎮痛作用には疼痛調節系の〇〇経路および〇〇経路に対する作用も関与していることが示唆されている。 |
| 毒性 |  |
| 薬物動態・代謝および相互作用 |  |
| 臨床成績 |  |
| その他 |  |

（例３－２）医療機器の場合

|  |  |
| --- | --- |
| 名称 | ABCDシステム |
| 構造・原理に関する概要（適宜図表を挿入するか、あるいは補助資料を添付する） | １）形状および構造  ２）原材料または成分および含量（医療材料の場合）  ３）原理、仕様、性能、使用方法等  ４）本治験機器と類似の医療機器の名称と適応疾患、および本治療機器との比較 |
| 品質、安全性、性能等 | １）電気的安全性  ２）生物学的安全性  ３）放射線に関する安全性  ４）その他の安全性 |
| 臨床成績 |  |
| その他 |  |

（例３－３）再生医療の場合

|  |  |
| --- | --- |
| 一般的名称 | ○○由来細胞シート |
| 形状、構造、成分、分量または本質 | １）形状  ２）構造  ３）成分  ４）分量  ５）本質 |
| 臨床成績 |  |
| 原理・メカニズム | ミニブタ慢性心不全モデルにおいて、ブタ骨格筋芽細胞シート移植による左室収縮機能の改善が示されているが、有効性のメカニズムの詳細に関しては未解明である。 |
| 体内動態 | ○○モデルにおいて、投与後2週間は投与部位での存在を確認したが、投与3ヵ月後には検出されなかった。 |
| その他 |  |

**5.5　医薬品等の管理の手順**

|  |
| --- |
| 5.5　●記載上の注意●  ✔　プラセボおよび対照薬（臨床研究において評価の対象となる医薬品等と比較する目的で用いられる医薬品をいう）を含む臨床研究に用いる医薬品等の管理の手順を記載すること。  ✔　臨床研究に用いる未承認の医薬品等を診療に用いる医薬品等と別に管理する必要がある場合には、その管理場所および数量、据付け型医療機器の研究終了後の取扱い等について記載すること。  ✔　管理責任者、管理場所、ロット・数量等の管理、品質不良への対応の方法などを記載すること。 また、「臨床研究に用いる医薬品等の品質の確保のために必要な措置について（平成30年3月2日　医政研発0302第5号）」を参照し、研究に用いる医薬品等の２つの入手方法（国内において製造販売されている医薬品等を用いる場合、国内未承認（海外での承認ありとなしを含む）の医薬品等を用いる場合）に応じて、医薬品等の品質の確保のために必要な措置を記載すること。  ✔　研究計画書ではなく、別途医薬品等の管理手順を作成する場合は、薬剤部に相談のうえ作成すること。 |

◆記載例◆

（例１）国内において製造販売されている医薬品等

（例１－１）医薬品の場合

|  |  |
| --- | --- |
| 研究薬管理者 | 例）病院長の指名する薬剤部担当者（指名書は臨床試験管理センターで保管）  例）本研究では研究薬管理者は置かない |
| 包装仕様 | 例）○○錠／箱、外箱に研究用の医薬品と判別できるラベルを貼付する  例）規定無し |
| 保存条件 | 例）室温、冷所 |

指名された研究薬管理者は、事前に当日配布予定数量と薬剤番号を確認し準備する。研究者は使用する薬剤番号をカルテに記録し受領の記録を記載ないしは薬剤シートをノートに貼り日付、時間などの記載をして保管する。

研究者は各症例の処方日・その他薬剤番号についてよく記録しておくこと

（例１－２）医療機器の場合

|  |  |
| --- | --- |
| 研究機器管理者 | 例）研究機器の保管、管理の責任を有するものをいう。本研究では、研究責任医師が担当する。 |
| 包装仕様または表示 | 例）研究機器に以下の「研究専用」ラベル表示がされている  例）包装形態：150個（3個入り×50袋） |
| 保存条件 | 例）周囲温度：  相対湿度：  例）気圧：  例）高温になる場所や直射日光は避け、なるべく湿気のない涼しいところに保管する。  例）耐用年数： |

（例１－３）再生医療の場合

|  |  |
| --- | --- |
| 研究製品管理者 | 例）研究製品の保管、管理の責任を有するものをいう。本研究では、研究責任医師が担当する。 |
| 包装仕様 | 例）1箱に1バイアルが保管されている。  例）本品は以下の構成体よりなる。  　（１）凍結保存細胞、　（２）培地  　（３）調整器具、　　　（４）容器 |
| 保存条件 | 例）凍結（-35℃～-15℃）保存、遮光  例）（１）凍結保存細胞：-150℃以下、　 （２）培地：2～8℃  　 （３）調整器具：室温、　　 　（４）容器：2～8℃ |

（例２）国内未承認（海外での承認ありとなしを含む）の医薬品等を用いる場合

医薬品等の管理は、別途定める手順書に従う。

※未承認医薬品等の研究薬、適応外使用の薬剤・機器の管理・交付手順については、別途定めることを記載する。

※東京医科歯科大学病院におけるこれらの管理・交付手順については、申請者が薬剤部担当者と事前に相談する。薬剤部の相談先については、臨床試験管理センターWEBサイトを参照のこと。

**5.6　研究対象者の参加予定期間**

|  |
| --- |
| 5.6　●記載上の注意●  ✔　個々の研究対象者の参加予定期間（最初の症例を登録したときから臨床研究の内容に関する事項として記載した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ときまでの期間をいう。以下同じ）を含む全ての臨床研究の工程と期間の説明。埋込み型医療機器等研究終了後にも配慮が必要なものに関しては、研究終了後のフォローアップの内容を明らかにすること。  ✔　追跡期間を研究期間に含めない場合には、そのことを明記すること。 |

◆記載例◆

参加予定期間：同意取得後○ヵ月

（プロトコール治療期間○ヵ月、追跡期間○ヵ月）

◆記載例◆

参加予定期間終了後、研究の実施に起因すると疑われる有害事象等が認められた場合、研究対象者の安全が確保されたと研究責任（分担）医師が判断するまでフォローアップを行う。なお、当該フォローアップ期間に関しては、研究期間には含まないものとする。

**5.7　臨床研究全体の中止基準**

|  |
| --- |
| 5.7　●記載上の注意●  ✔　臨床研究の一部および全体の中止規定または中止基準について記載すること |

◆記載例◆

研究代表医師（←単施設研究の場合は「研究代表医師」を「研究責任医師」に変更）は次の事例があった場合、研究実施継続の可否を検討する。

1. 試験薬の品質、有効性および安全性に関する事項、研究の実施または継続に影響を及ぼすような重要な情報、その他研究を適正に行うために重要な情報を知った場合。
2. 研究に関連した重篤な有害事象が○件以上発現した場合。

３）研究対象者の組入れが困難で、予定症例数を達成することが困難であると判断されたとき。

４）予定症例数または予定期間終了に達する前に、中間解析等により（←中間解析がない場合には、**「中間解析等により」を削除**）研究の目的が達成されたとき。

５）認定臨床研究審査委員会の意見として研究計画書等に対する修正の指示があり、これを受け入れることが困難な場合。

６）認定臨床研究審査委員会が中止の判断をした場合。

７）臨床研究法、施行規則または本研究計画書に重大なまたは継続的な違反が生じた場合。

**5.8　症例報告書に直接記載され原資料と解すべき事項**

|  |
| --- |
| 5.8　●記載上の注意●  症例報告書の記載を原資料とみなすのは、通常、診療記録には記載しないことが多いが、研究においては収集する項目であって、研究者が判断し、直接、症例報告書に記載するものに限る。なお、「原資料」とは、研究対象者に対する医薬品等の使用および診療により得られたデータが記録されている資料をいう。具体的には診療記録、検査記録、試験薬等の投与記録等の臨床研究の事実経過の再現と評価に必要な記録を指し、certified copyも含まれる。 |

◆記載例◆

診療記録に記載が無く症例報告書に記載されたデータのうち、以下に示す記載項目は、症例報告書の記載を原資料とする。

１）併用薬（または療法）の使用目的、併用療法の実施目的

２）有害事象（または疾病等）の重篤度、程度、転帰、転帰日、試験薬との因果関係、試験薬との因果関係を判定した理由

３）中止日、中止理由、中止の原因となった有害事象（または疾病等）、中止後の経過および追跡調査の結果

４）研究責任（分担）医師コメント

**６．研究対象者の選択および除外関する基準**

研究対象者の選択および除外ならびに中止に関する基準は、科学的根拠に基づき、研究対象者の人権保護の観点から、臨床研究の目的に応じ、研究対象者を当該臨床研究の対象とすることの適否について慎重に検討されなければならないことを明らかにすること。

**6.1　研究対象者（対象疾患）**

|  |
| --- |
| 6.1　●記載上の注意●  ✔　疾患名に重症度、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て記載すること。  ✔　やむを得ず、同意の能力を欠く者、同意の任意性が損なわれるおそれのある者（例：緊急状況下における救命的な研究、認知症患者など）を研究対象者とする場合には、その必然性を記載すること。 |

◆記載例◆

（例１）□□□を合併する慢性○○病患者

（例２）切除不能・再発○○がん患者

（例3）◇◇◇療法に不応・不耐な○○症患者

◆記載例＜条件＞◆　⇒（条件：同意の能力を欠く者または同意の任意性が損なわれるおそれのある者を研究対象者とする場合は以下の例文を参考に記載する。）

（例１）緊急状況下の救命的な研究の場合

本研究は、研究対象者となるべき者に緊急かつ明白な生命の危機が生じており、その他の治療法では十分な効果が期待できないが、本研究治療を実施することで生命の危機が回避できる可能性が十分に認められ、研究対象者となるべき者に対する予期される不利益は必要最小限のものである。また、研究対象者となるべき者の救急搬送状況から、代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができないことが容易に想定されるため、やむを得ず、同意の能力を欠く者、同意の任意性が損なわれるおそれのある者を本研究の研究対象者とする。

（例２）未成年者や重度の認知症患者などを研究対象者とする場合

当該治験の目的上 、研究対象者として（例：未成年者や重度の認知症患者など）を対象に本研究を実施することがやむを得ない。よって、代諾者の同意を得るとともに、当該対象者と代諾者との関係を記録し、また、代諾者から同意を得ている場合であっても、当該対象者が本研究に参加することについて自らの意思を表わすことができると判断された場合は、インフォームド・アセントを得るように努め、本研究を実施する。

**6.2　選択基準**

|  |
| --- |
| 6.2　●記載上の注意●  ✔　選択基準とは、研究対象として適切と考えられる集団を規定する条件である。  ✔　研究対象者の年齢、性別、対象とする病態の詳細な規定（病期（Stage）、検査値や評価スケールの範囲、罹患期間等）、前治療の規定等を箇条書きにすること。  ✔　数値等をできるだけ用いて、客観的な基準により必要十分な研究対象者の選択基準を記載すること。  ✔　学会等で標準的に使用されている評価基準を用いる場合は、出典を明記するとともに、それらを別紙または付表として添付すること。  ✔　臨床検査値（血液学的検査、生化学検査等）については、絶対値または施設基準値との比較で規定すること。  ✔　特定の遺伝子変異等を有する者を研究対象者とする場合は、当該遺伝子変異等の有無に関する基準を明記すること。  ✔　各選択基準の設定根拠について記載すること。  ✔　研究の目的である治療効果の評価に適切な集団を選択する基準を設定すること。不当で恣意的な基準としないこと。  ✔　客観的で明快な表現を用いる。１文をなるべく短くすること。  ✔　同意取得時の選択基準に加えて、介入開始前に追加の選択規準を設けている場合には、その旨を記載した上で、当該基準についても明記すること。 |

◆記載例◆

以下の基準のすべてに該当する患者を、本臨床研究に組み入れる。

1)　腺癌または腺扁平上皮癌と病理学的に確認されている、切除不能・再発〇〇癌患者

2)　切除不能・再発○○癌に対して、薬物療法・放射線療法を受けていない患者（術後補助化学療法を受けている場合は、治療終了後6ヶ月以上経過している場合は登録可）

3)　ECOGのPerformance Status（PS）が0-2の患者

4)　登録前2週間以内の検査値が、以下の基準を満たしている患者

①白血球数：3,500/mm3以上

②好中球数：2,000/mm3以上

③ヘモグロビン：10.0g/dL以上

④血小板数：100,000/mm3以上

⑤総ビリルビン：2.0 mg/dL以下（但し、閉塞性黄疸に対する減黄術を受けている患者は 3.0 mg/dL 以下とする）

⑥ASTおよびALT：150U/L以下

⑦血清クレアチニン：1.5mg/dL以下

⑧クレアチニンクリアランス：50mL/min以上

（Cockcroft-Gault法の推定式を用いる。実測値がある場合は実測値を優先する）

推定式＝体重（kg）×（140－年齢）／72×血清クレアチニン値（mg/dL）

女性の場合は、さらに得られた値を0.85倍する。

5)　同意取得時の年齢が20歳以上80歳以下の患者

6)　本臨床研究の参加に関して患者本人から文書で同意の得られた患者

【設定根拠】

1）研究対象者の病理学的な特徴を統一する観点から設定した。

2）切除不能・再発〇〇癌の一次治療として、標準治療であるA療法とB療法を比較する本研究の目的に合致する対象を選択するために設定した。術後補助化学療法終了後6ヶ月以内に再発を認めた場合は、次に実施する治療を二次療法とみなすことが一般的であるため、術後補助化学療法終了後6か月以内の患者は対象から除外した。

3）外来通院による治療を想定し、歩行可能である患者を研究対象者として選択する観点から設定した。

4）研究治療（A療法、B療法）による骨髄抑制などの血液障害、肝機能障害および腎機能障害などが生じる恐れがより低い患者を研究対象者として選択するために設定した。

5）個人の同意が成立する年齢および能力を考慮して、20歳以上と設定した。また、研究治療を安全に行える対象を選択する観点から、80歳以下と設定した。

6）倫理的配慮の観点から設定した。

6.3　除外基準

|  |
| --- |
| 6.3　●記載上の注意●  ✔　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患者、また、臨床研究の有効性・安全性評価に影響を及ぼす患者を研究の対象から適切に除外する基準であること。  ✔　不当で恣意的な基準としないこと。  ✔　以下の事項について可能な限り具体的に表現する。また、各条件の設定根拠について記載すること。  ▼治療歴、既往歴、合併症、臨床検査値等に関する規定。臨床検査値については、具体的に数値で表現すること。  ▼  ▼併用薬・併用療法に関する制限事項：以下に該当する薬剤で休薬することが研究対象者の 安全性やQOLを著しく損ない不適当と考えられる薬剤の投与を受けている研究対象者を除外するよう、適切に規定すること。  ・添付文書上、使用禁忌となる薬剤、治療法など（説明文書も含め、記載を確認すること）  ・試験薬と同様の効果を有し、有効性の評価に影響を及ぼす薬剤（同効薬）  ・試験薬と同様の副作用を有し、併用することが安全性上問題となる薬剤  ・相互作用により有効性・安全性に影響を及ぼすと考えられる薬剤 |

◆記載例◆

以下の基準のいずれかに該当する患者は、本臨床研究に組み入れない。

1) 重篤な合併症を有する患者

2) 全身的治療を要する活動性の感染症を有する患者

3) 中等度以上（穿刺が必要など）の腹水、胸水を認める患者

4) 中枢神経系への転移を有する患者

5) 活動性の重複癌（同時性の重複癌、多発癌および無病期間が5年以内の異時性重複癌）を有する患者（但し、局所治療により治癒したと判断されるCarcinoma in situ（上皮内癌）相当の病変は活動性重複癌に含めない）

6) 重度の精神障害を有する患者

7) 登録前4週間以内の心電図で臨床的に問題となる異常所見のある患者

8）不安定狭心症（最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または6ヶ月以内の心筋梗塞の既往歴を有する患者

9）コントロール不良の高血圧症を合併している患者

10）コントロール不良の糖尿病を合併している患者

11）△△△（A療法）および□□□（B療法）の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

12) 妊婦または妊娠している可能性のある患者

13) その他、研究責任（分担）医師が不適当であると判断した患者

【設定根拠】

1） 本臨床研究への参加より重篤な合併症に対する治療を優先させるべきであり、研究治療（A療法、B療法）により合併症の悪化の可能性もあると想定し設定した。

2） 本臨床研究における研究治療（A療法、B療法）開始後に骨髄抑制および他の感染症などが生じる可能性が高いため設定した。

3） 安全性の観点から、本臨床研究における研究治療（A療法、B療法）の適応外と考えられるため設定した。

4） QOL調査や外来通院自体が困難となる可能性があるため、設定した。

5） 他臓器の癌の影響を受けないように設定した。

6） 本臨床研究への参加より重度な精神障害に対する治療を優先させるべきであり、本臨床研究のQOL調査などが困難となる可能性や本臨床研究期間中に精神疾患の悪化の可能性があるため設定した。

7）～8） 添付文書において禁忌とされているため、設定した。

9）～10）安全性の観点から、本臨床研究における研究治療（A療法、B療法）の適応外と考えられるため設定した。

11） 本臨床研究実施期間中に重篤な過敏症が再発する恐れがあり、添付文書において禁忌として設定されている添付文書において禁忌として設定されている。

12）

13）研究責任（分担）医師が、他の全般的要因も勘案して判断するために設定した。

# **７．研究対象者に対する治療に関する事項**

◆記載例◆

本臨床研究において、治療（研究薬投与）の変更に関しては、以下の用語を用いる。

延期：コース開始および研究薬投与を標準スケジュールより遅らせること。

休薬：コース内で治療の再開がある研究薬投与の一時的な中断。

休止：コース内で治療の再開は行わず、次コースとして開始する一時的な中断。（当該コース終了）

中止：研究薬での治療の途中終了。再開の可能性はないもの。

**7.1　医薬品等の名称、用法・用量、投与期間（機器等の場合は使用方法、使用期間）**

|  |
| --- |
| 7.1　●記載上の注意●  ✔　研究で使用する全ての医薬品等（研究対象薬（機器）だけでなく、対照または併用する医薬品等も含む）の名称、投与量・投与方法および投与期間等（機器等の場合は、使用方法および使用期間）を記載すること。なお、投与量・投与方法および投与期間（機器等の場合は、使用方法および使用期間）の設定根拠を必ず記載すること。  ✔　図などを用いて、投与スケジュールをわかりやすく提示すること。特に医療機器の使用方法など、複雑な場合は必要に応じて図や画像を挿入すること。  ✔　治療変更基準（休薬、減量基準）、投与完了基準／中止基準、後治療に関する規定があればこの項に記載すること。具体的には、次コース開始の延期、減量、および休止、次コースのスキップ等、中止が想定される場合にはその基準を定義する。基準については、数値等を用いて可能な限り具体的に規定すること。  ✔　研究と通常診療の範囲を明確に定め、その別が明確になるように記載すること。 |

◆記載例◆

研究責任（分担）医師は、割付結果に従って研究薬（A薬またはB薬）を処方する。投与量、投与方法、投与スケジュールは以下のとおりとする。

**7.1.1　研究薬の投与量・投与方法・投与スケジュール**

◆記載例◆

7.1.1.1　A療法

・1コース目の研究薬投与は、登録日から14日以内に開始する。14日以内に1コース目の投与が開始できない場合は、さらに14日間の延期を可とするが、登録日から28日を超えても研究薬投与が開始できない場合は研究薬投与を中止する。

・研究薬投与開始後の体重変動による投与量の補正は、各研究実施医療機関において判断する。なお、研究薬減量後の再増量は行わない（「7.1.4）減量基準」参照）。

【投与量・投与方法】

・登録時の身長・体重を基に投与量を決定する。

・A薬1回1,000mg/m2を末梢静脈または中心静脈より30分間かけて点滴静注する。

・実投与量は、算出した投与量から10mg未満を切り捨てた量とすることを許容する。

【投与スケジュール】

・投与はday1、day8およびday15に行い、day22は休薬する。28日（4週）を1コースとして、「7.1.5　研究薬投与の中止基準」のいずれかに該当するまで投与を繰り返す。

・研究対象者の自己都合などにより標準スケジュール通りに研究薬を投与できない場合、前後1日の範囲内で研究薬投与日の変更を許容とする。その場合でも、次回の研究薬投与日は当初の計画通りとし、変更や延期は行わない。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1コース | | | | 2コース | | | | 3コース |
| Day | 1 | 8 | 15 | 22 | 29 | 36 | 43 | 50 | 57 |
| A薬投与 | **↑** | **↑** | **↑** |  | **↑** | **↑** | **↑** |  | **↑** |

【投与量・スケジュールの設定根拠】

「〇〇癌診療ガイドライン」で切除不能・再発〇〇癌の一次治療の標準治療として推奨され、日常診療として広く行われている、添付文書における用法・用量を設定した。

7.1.1.2　B療法

・1コース目の研究薬投与は、登録日から14日以内に開始する。14日以内に1コース目の投与が開始できない場合は、さらに14日間の延期を可とするが、登録日から28日を超えても研究薬投与が開始できない場合は研究薬投与を中止する。

・研究薬投与開始後の体重変動による投与量の補正は、各研究実施医療機関において判断する。なお、研究薬減量後の再増量は行わない（「7.1.4）減量基準」参照）。

【投与量・投与方法】

・登録時の身長・体重を基に投与量を決定する。

・B薬1回200mg/m2を末梢静脈または中心静脈より30分間かけて点滴静注する。

・実投与量は、算出した投与量から10mg未満を切り捨てた量とすることを許容する。

【投与スケジュール】

・投与はday1、day8およびday15に行い、day22は休薬する。28日（4週）を1コースとして、「7.1.5　研究薬投与の中止基準」のいずれかに該当するまで投与を繰り返す。

・研究対象者の自己都合などにより標準スケジュール通りに研究薬を投与できない場合、前後1日の範囲内で研究薬投与日の変更を許容とする。その場合でも、次回の研究薬投与日は当初の計画通りとし、変更や延期は行わない。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1コース | | | | 2コース | | | | 3コース |
| Day | 1 | 8 | 15 | 22 | 29 | 36 | 43 | 50 | 57 |
| B薬投与 | **↑** | **↑** | **↑** |  | **↑** | **↑** | **↑** |  | **↑** |

【投与量・スケジュールの設定根拠】

▼▼癌に対して承認され安全性情報が集積されている、添付文書における用法・用量（〇法）を設定した。

**7.1.2　コース開始基準**

**◆記載例◆**

・各コースの開始前日または当日（研究薬投与前）に、「表7-1 コース開始基準」の全てを満たしていることを確認した上で、day1の研究薬を投与する。なお、1コース目は、登録に用いた検査データの測定日がday1前日であれば、その検査データをコース開始基準の判定に用いることを可とする。

・コース開始基準を満たさない場合、当該コースの研究薬投与開始を延期し、該当する項目が「表7-1 コース開始基準」を満たしたことを確認後に研究薬投与を開始する。

・1コース目の研究薬投与は、登録日から14日以内に開始する。14日以内に1コース目の投与が開始できない場合は、さらに14日間の延期を可とするが、登録日から28日を超えても研究薬投与が開始できない場合は研究薬投与を中止する（「7.1.1　研究薬の投与量・投与方法・投与スケジュール」参照）。

・研究薬投与開始を延期した場合は、当該コースの研究薬投与を開始した日をday1としてカウントする。

・2コース目以降において、前コースの研究薬投与最終日から35日（コース開始予定日から21日）を超えても、「表7-1　コース開始基準」を満たさず研究薬投与を開始できない場合は、研究薬投与を中止する。（研究薬の最終投与翌日を1日目としてカウントする。前コースの研究薬最終投与日の5週間後の同じ曜日の研究薬投与は可とする。）

表7-1　コース開始基準（各コースのday1に確認する）（A療法・B療法共通）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 項目 | 1コース目 | 2コース目以降 |
| 白血球数 | 3,500/mm3以上 | 3,000/mm3以上 |
| 好中球数 | 2,000/mm3以上※1 | 1,500/mm3以上※2 |
| 血小板数 | 100,000/mm3以上 | 100,000/mm3以上 |
| AST | 150U/L以下 | 150U/L以下 |
| ALT | 15 U/L以下 | 150U/L以下 |
| 総ビリルビン | 2.0mg/dL以下※3 | 3.0mg/dL以下 |
| 皮疹 | Grade1以下 | Grade2以下 |

※3：閉塞性黄疸に対する減黄術を受けた研究対象者においては、3.0mg/dL以下とする。

・2コース目以降に上記以外の有害事象が発生した場合に、研究責任（分担）医師の判断により研究薬投与開始を延期することは可とする。

**7.1.3　コース内の投与継続基準および次コース再開基準**

◆記載例◆

・day8、day15の研究薬投与にあたっては、研究薬投与前日または当日（研究薬投与前）に、「表7-2 コース内の投与継続基準」を満たしていることを確認した上で、研究薬を投与する。コース内の投与継続基準を満たしていない場合、研究薬を投与してはならない。

・コース内の投与継続基準に規定されていない有害事象の発生により、研究責任（分担）医師が研究対象者の安全確保のため研究薬投与が不適切と判断した場合、研究薬の投与を行わないことを可とする。

・研究薬投与が実施できなかった場合（研究対象者の都合による未投与も含む）、その時点で当該コースの研究薬投与は休止する。（当該コースの研究薬投与を終了とし、次コース開始前日までを1コースとみなす。）

表7-2 コース内の投与継続基準（各コースのday8、day15に確認する）（A療法・B療法共通）

|  |  |
| --- | --- |
| 項目 | コース継続基準 |
| 白血球数 | 2,000/mm3以上 |
| 好中球数 | 1,000/mm3以上※ |
| 血小板数 | 70,000/mm3以上 |
| 皮疹 | Grade2以下 |

・day8またはday15の研究薬投与が実施できなかった研究対象者においては、各コース終了後（研究薬最終投与日から14日以上経過した後）に「表8-3 次コース再開基準」を満たした場合、研究薬投与の再開（次コースの再開）を可とする。ただし、「表8-4 研究薬（A薬またはB薬）の減量基準」に該当する場合は、次コースから研究薬の投与量を減量しなければならない。

表7-3 次コース再開基準（A療法・B療法共通）

|  |
| --- |
| 1）コース開始基準（表10-1）が満たされている。 |
| 2）前コースの研究薬最終投与日から14日間以上経過（休薬）している。（前コースの研  究薬最終投与日の2週間後の同じ曜日から次コース開始を可とする。） |
| 3）コース継続基準（表10-2）以外の有害事象により研究薬投与を休止した場合、原因となった有害事象がGrade1段階以上改善し、研究薬再投与が可能と研究責任（分担）医  師が判断している。 |

**7.1.4　減量基準**

◆記載例◆

・「表7-4 研究薬（A薬またはB薬）の減量基準」に該当する有害事象を認めた研究対象者では、次コースの研究薬投与を再開する際には、「表7-5 研究薬（A薬またはB薬）減量方法」に従って、研究薬を1段階（-1レベル）減量しなければならない。・研究薬減量後の再増量は行わない。

・研究薬の減量は、2段階（-2レベル）までとする。2段階（-2レベル）以上の減量を要する場合は、研究薬の投与を中止する。

・「表7-4 研究薬（A薬またはB薬）の減量基準」に該当する以外の有害事象に関しても、研究責任（分担）医師の判断により研究薬の減量を可とするが、その際も研究薬減量は2段階までとする。

表7-4減量基準（A療法・B療法共通）

|  |  |
| --- | --- |
| 項目 | 減量基準 |
| 白血球数 | 1,000/mm3未満（Grade4）※ |
| 好中球数 | 500/mm3未満（Grade4）※ |
| 発熱性好中球減少  （Febrile neutropenia） | Grade3-4の好中球減少を伴う感染（38.5℃以上の発熱を伴う）が発現 |
| Grade3-4の好中球減少を伴う感染（Infection with G3 or G4 neutrophils） | Grade3-4の好中球減少を伴う感染（臨床的または微生物学的に確認）が発現 |
| 血小板数 | 25,000/mm3未満（Grade4）  血小板輸血を行ったGrade3の血小板減少 |
| 皮疹 | Grade3以上 |
| 研究薬の未投与 | 研究薬またはとの因果関係が否定できない有害事象により、2週  連続して研究薬を投与できなかった場合※ |

表7-5減量レベル

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 初回投与量 | 減量レベル | |
| 1,000mg/m2 | －1 | －2 |
| 800mg/m2 | 600mg/m2 |

**7.1.5　投与中止基準**

◆記載例◆

以下の基準のいずれかに該当した場合、研究責任（分担）医師は研究薬の投与を中止する。

1. 原疾患の悪化が認められ、研究責任（分担）医師が研究薬の投与中止が必要と判断した場合

② 研究薬を2段階減量しても、「表7-4 研究薬（A薬またはB薬）の減量基準」に該当する有害事象が継続または新たに発現し、かつ研究責任（分担）医師が研究薬投与を中止が必要と判断した場合

③ 「表7-4 研究薬（A薬またはB薬）の減量基準」に該当する有害事象以外を含め、研究薬投与の継続が困難な有害事象が発現した場合

④ 登録日から28日を超えても1コース目の研究薬の投与を開始できなかった場合（登録翌日を1日目としてカウントする。登録日の4週間後の同じ曜日の研究薬投与は可とする。）

⑤ 2コース目以降において、前コースの研究薬最終投与日から35日を超えても次コースの研究薬投与を開始できなかった場合（前コースの研究薬最終投与翌日を1日目とする。前コースの研究薬最終投与日の4週間後の同じ曜日の投与は可とする。）

⑥ 本臨床研究の研究対象者として除外すべき事項が登録後に判明した場合

⑦ 研究対象者からの中止の申し出があった場合

⑧ 研究対象者の転居、転院、多忙などにより、継続的な診察が困難となった場合

⑨ その他、研究責任（分担）医師が研究薬投与中止を必要と認めた場合

なお、研究薬投与が中止された場合の「中止日」は、中止の理由となる事象が発現した日ではなく、研究責任（分担）医師が中止を判断した日とする。

**7.1.6　後治療**

◆記載例◆

プロトコール治療中止後の治療は規定しない。

なお、プロトコール治療中止後に実施した治療については、その内容（治療開始日、投与レジメン等）について、症例報告書に記載する。

**7.2　観察・検査項目およびスケジュール**

**7.2.1　観察・検査項目**

|  |
| --- |
| 7.2.1　●記載上の注意●  ✔　プロトコールとCRFの間に齟齬がないようにすること。  ✔　研究対象者の選択・除外基準、治療中の治療変更基準、中止基準等と評価項目との整合性が取れるように、また、研究対象者の安全性確保が可能となるように項目を選択し、必要十分となるように設定すること。  ✔　各項目（特に主要評価項目や副次評価項目に関わる検査）について、評価手順を可能な限り明確化すること（例：多施設研究の場合は中央測定とするか、各施設測定とするかについて）。  ✔　予め特定の疾病等について、チェックリストにより調査する場合と自発報告では、前者の方が発現率が高くなることに留意すること。また、投与期間が長くなれば累積発症率は高くなる。  ✔　検体検査は、具体的な検査項目の名称を記載する。外注する検査や特殊検査は、測定者（依頼先）等を記載し、検体処理は委託業者が定める手順で行うことを記載すること。  ✔　画像検査や生理機能検査は、具体的な検査の名称と、測定内容と手順の概要を記載する。また、画像診断の評価を中央で行う場合など、担当医師とは別の評価者が評価する場合は、その担当者と手順の概要を記載すること。  ✔　主観的評価項目や画像診断等では、判定方法について、判定者、数値化・スコア化の方法について、具体的に記載すること。学会等で標準的に使用されている評価基準やスコアリング方法を用いる場合は、出典を明記するとともに、それらを別紙または付表として添付すること。  ✔　患者日誌の使用やQOL調査等を行う場合は、日誌や調査票を原則として研究計画書に添付すること。  ✔　通常診療で採取する血液、組織などを本研究で研究用検体として利用する場合は、以下の事項を明確にし、研究計画書に明記すること。  ・既存検体（余剰検体を含む）を使用する。  ・試料の種類（　　　　　　　　　　　　　　　　　　　）  ・取得の経緯（　　　　　　　　　　　　　　 　　　　 ）  ・研究用に新たな試料を採取する。 または　通常診療内での採取に上乗せ  ・研究目的のみで採取する場合、  血液 採取回数：期間中 回 １回当りの量： ml  骨髄 採取回数：期間中 回 １回当りの量： ml  組織 採取回数：期間中 回 １回当りの量： mg  その他（ ）採取回数：期間中 回 １回当りの量： ml |

◆記載例◆

本研究における調査、観察および評価項目ならびに来院スケジュールは以下の通りとする。

1コースから研究薬最終投与日までを研究薬投与期間と定義する。また、各規定日の許容範囲は、基準来院日の前後1週間とする。研究を中止する際には、可能な限り中止時に規定されている調査、観察および検査を実施する。なお、1コースの測定に関しては、登録前4週間以内に測定した検査値がある場合は、その直近の検査値を用いてもよい。調査・観察・検査および投与スケジュールは研究スケジュールを参照する。調査結果は原資料に記録するとともに、EDCシステムに入力する。

１）研究対象者背景

【観察・検査項目】

(1) 同意取得

文書による同意取得日

(2) 研究対象者情報

症例番号、登録日、研究対象者識別コード、生年月日、身長、体重、性別、人種、規定の投与量、既往歴（同意取得前5 年間）、合併症

(3) 膵臓がんの背景

初発診断日、病理組織学的分類、臨床病期、再発診断日、腫瘍マーカー

(4) 膵臓がんの治療歴

手術療法（術式、手術日）、放射線療法（照射部位、最終照射日）、化学療法（薬剤名、最終投与日、使用目的）、その他の治療（薬剤名・療法名、治療終了日）

【観察・検査時期】

登録時

２）研究薬投与状況

【観察・検査項目】

投与開始日、投与終了日、1日投与量、用量変更理由

【観察・検査時期】

1コース以降の各投与時

３）自他覚所見、血圧・脈拍数・呼吸数・体温等バイタルサイン

以下の項目について観察・検査を行う。

(1) 自他覚所見

【観察・検査項目】

研究対象者の症状に応じて、研究責任（分担）医師の判断に従い、他の臨床検査、観察を実施

【観察・検査時期】

登録前14日以内、投与期間中

(2) バイタルサイン、PS

【観察・検査項目】

身長、体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重、PS

【観察・検査時期】

身長、体重：登録時は必須。その他のVisitについては、他の観察・検査によって異常が示唆される場合に実施する。

体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数：他の観察・検査によって異常が示唆される場合に実施する。

PS：登録時および中止時は必須。その他のVisitについては、他の観察・検査によって異常が示唆される場合に実施する。

【設定根拠】

研究薬の投与が安全に実施できているかを確認するとともに、研究薬の効果を確認する

ために設定した。

４）臨床検査

以下の項目について観察・検査を行う。

(1) 血液学検査

【観察・検査項目】

白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、血小板数

【観察・検査時期】

登録前14日以内、投与期間中の各Visit、投与中止時

(2) 血液生化学検査

【観察・検査項目】

クレアチニン、総ビリルビン、AST、ALT

【観察・検査時期】

登録前14日以内、投与期間中の各Visit、投与中止時

【観察・検査項目】

LDH

【観察・検査時期】

登録前14日以内、投与期間中の各Visit

(3) 腫瘍マーカー

【観察・検査項目】

CA19-9、CEA

【観察・検査時期】

登録前14日以内、研究薬投与開始後6週ごとに実施。ただし、前後2週間を許容範囲とする。

(4) 血清検査

【観察・検査項目】

CRP

【観察・検査時期】

登録前14日以内、登録時

【観察・検査項目】

HBV検査（HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBV-DNA定量）、HCV検査（HCV抗体）

HIV検査

【観察・検査時期】

登録前14日以内

※HBV-DNA定量

（登録以前のHBs 抗体またはHBc抗体検査が陽性の場合、研究薬投与開始日から4週毎に検査）

(5) クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 法の推定式を用いる。実測値がある場合は実測値を優先する）

【観察・検査時期】

登録前14日以内、登録時

(6) 心電図検査（安静時12誘導）

【観察・検査項目】

心拍数、PQ（PR）、QRS、QT、QTcB、QTcF、異常所見の有無、所見内容、検査日、検査時刻

【観察・検査時期】

登録前28 日以内、投与期間中（他の検査などによって異常が認められる場合）

【設定根拠】

研究薬の投与が安全に実施できているかを確認するとともに、研究薬の効果を確認するために設定した。

５）その他特殊評価

(1) QOL（EQ-5D）調査

【観察・検査時期】

投与期間中、投与中止時（可能な場合）、追跡期間中（進行膵癌の増悪後は可能な場合）

(2) 病変の測定

【観察・検査項目】

CT、MRI、X-Pなどの画像検査、病変部位と大きさ（RECISTv1.1における標的病変・非標的病変）、腫瘍縮小効果（診断日、診断方法、腫瘍径、総合効果、最良総合効果）

【観察・検査時期】

投与前28日以内、投与時、投与期間中、投与中止時

※副次的評価として無増悪生存期間を観察するため、RECISTv1.1よる腫瘍縮小効果判定の対象かどうかに関わらず、全ての研究対象者に対して進行膵癌の増悪（新病変の出現を含む）が判定されるまで画像検査を行う。

【RECISTv1.1による測定可能病変】

RECISTv1.1に従い、以下のいずれかに該当する病変を「測定可能病変」とする。なお、膵原発巣も研究責任（分担）医師が測定可能であると判断した場合は、測定可能病変として扱う。

① CT（ヘリカルCTを含む）またはMRIで、スライス厚の2倍以上の長径をもつ病変（例：スライス厚5mmの場合は長径10mm以上の病変）。ただし、長径10mm未満の小病変は、スライス厚に関わらず測定可能病変とはしない。

② 胸部単純X-Pにおいて、最大径20mm以上かつ周囲が肺野で囲まれている病変（縦隔や胸壁に接していない）。

③ 5mm以下のスライス厚のCTにて短径15mm以上のリンパ節病変

④ 定規を写し込んだカラー写真撮影ができる最大径20mm以上の表在性病変（皮膚転移など）。

６）試料の採取および測定

本研究に参加する研究対象者から採取される血液および尿は表7-6のとおりである。ただし、院内検査については医療機関により採取量が異なることがある。

表 7-6 採血量

|  |  |
| --- | --- |
| 検査項目 | 採血量 |
| 血液学的検査 | 約2.0mL |
| 血液生化学検査 | 約2.0mL |
| B型およびC型肝炎ウイルス検査 | 約5.0mL |
| HIV検査 | 約1.0mL |
| 腫瘍マーカー | 約3.0mL |

７）中止時

研究薬投与中止時は、以下の項目を検査、観察、調査する。なお、中止時に行う検査、観察、調査項目については、「19.1 研究対象者の参加中止」の通り、全て実施する必要はなく、研究対象者の意思を確認のうえ実施する。

・血液学的検査（白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、血小板数）

・血液生化学的検査（クレアチニン、総ビリルビン、AST、ALT）

・有害事象

研究薬投与中止後は、研究薬との因果関係の有無に関わらず、研究薬最終投与日の2週間後まで観察、調査する。有害事象が継続している研究対象者は、研究薬最終投与日の3週目以降も可能な限り有害事象が回復するまで追跡観察、調査する。

有害事象のうち研究薬との因果関係がある「副作用」は、研究薬最終投与2週目以降に出現した場合でも可能な限り観察、調査する。ただし、原疾患の悪化や合併症の悪化などにより症状が慢性化している場合、転院や後治療の開始などで観察が困難な場合は、この限りではない。

・病変の測定

副次的評価として無増悪生存期間を観察するため、RECISTv1.1による腫瘍縮小効果判定の対象かどうかに関わらず、全ての研究対象者に対して進行膵癌の増悪（新病変の出現を含む）が判定されるまで画像検査を行う。

・QOL（EQ-5D）調査（可能な場合）

・PS

・経口摂取の可否

８）追跡期間中の検査、観察、調査項目

追跡期間中は、以下の項目を追跡、調査する。なお、進行膵癌の転帰に関する追跡期間は、登録から1年とする。

・転帰

・後治療の有無と内容

・QOL（EQ-5D）調査（進行膵癌の増悪後は可能な場合）

**7.2.2　スケジュール**

|  |
| --- |
| 7.2.2　●記載上の注意●  以下の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こと。  ✔　｢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」「研究終了(中止)日」など期間ごとに分け、研究対象者の来院毎に観察・検査項目等を記載すること。  ✔　入院、通院、食事制限等のスケジュールの内容項目の順は研究対象者の基本情報、介入項目（処置、投薬など）、観察項目、検査項目の順とするか、あるいは研究対象者の基本情報、介入項目、有効性評価項目、安全性評価項目の順とすること。  ✔　疾病等の集積開始と終了期間を明確に記載すること。  ✔　未承認薬を用いた研究では、安全性確保に重点を置いた受診間隔を設定すること。  ✔　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。  ✔　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。 |

◆記載例◆

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **スケジュール表**   |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | 観察検査項目 | スクリーニング期間 | | 投与期間  (1サイクル=28日間) | | | | 投与期間  終了後 | | | 登録前  28日以内 | 登録前  14日以内 | Day1 | Day8 | Day15 | Day22 | 中止時 | 追跡 期間 | |  |  | 登録  /Visit | Visit | Visit | Visit | Visit |  | | 同意取得 | ◎※1 |  |  |  |  |  |  |  | | 研究対象者背景 | ◎※2 |  |  |  |  |  |  |  | | 無作為化 |  | ◎※2 |  |  |  |  |  |  | | 研究薬投与 |  |  | Day1 | Day8 | Day15 |  |  |  | | 病変の測定 | ◎※3 |  | ●※4 | | | | | | | 腫瘍マーカー |  | ◎ | ●※4 | | | | | | | 血液学的検査 |  | ◎ | ◎※5 | ◎※5 | ◎※5 | ◎※6 | ◎ |  | | 血液生化学検査 |  | ◎ | ◎※5 | ◎※5 | ◎※5 | ◎※6 | ◎ |  | | CRP |  | ◎,◎※2 |  |  |  |  |  |  | | B型肝炎血清検査 |  | ◎ | ４週間ごとに実施  （投与前検査が陽性だった方） | | | |  |  | | C型肝炎血清検査、HIV検査 |  | ◎ |  |  |  |  |  |  | | クレアチニンクリアランス |  | ◎ |  |  |  |  |  |  | | 心電図 | ◎ |  | ◇ | | | | |  | | 胸部単純X線など | ◎ |  | ● | | | |  |  | | 診察 |  | ◎ | ◎※5 | ◎※5 | ◎※5 | ◎※6 | ◎ |  | | 身長、体重、体温、血圧 |  | ▲※2 | ◇ | | | | |  | | PS |  | ◎※2 | ◇ | | | | ◎ |  | | QOL(EQ-5D)9) |  |  | ◎※5, 7 | | | | | | | 併用薬、併用療法の確認 |  |  |  |  |  |  |  |  | | 有害事象 |  |  |  |  |  |  | ※8 |  |   ◎ ：必須  ● ：研究薬投与開始後、6週毎に実施する。ただし、前後2週間を許容範囲とする。  ◇ ：他の観察・検査によって異常が示唆される場合に実施する。  ▲ ：身長および体重は必須とする。  ※1 ：本臨床研究に関する全ての調査・観察・検査は、研究対象者から文書による同意を得た後に実施する。  ※2 ：登録時に実施する。  ※3：測定可能病変を有する研究対象者においては、登録前28日以内に実施する。  ※4 ：副次評価として無増悪生存期間を観察するため、RECISTv1.1基準による腫瘍縮小効果判定の対象かどうかにかかわらず、全症例とも画像検査および腫瘍マーカーを、増悪（新病変の出現を含む）が判定されるまで行う。  ※5 ：研究薬投与前日または当日（研究薬投与前）に実施する。当該コース終了などにより研究薬投与スケジュールにずれが生じた場合でも、研究薬投与前日または当日（研究薬投与前）に実施する。  ※6 ：2コース目以降は、day22を実施（来院）しなくても良い。  ※7 ：膵癌の増悪が認められるまでは必須とする。研究薬投与中止時、膵癌増悪後も可能な限り実施する。研究薬投与開始前は登録時～研究薬投与開始前、研究薬投与期間中は前後2週間、研究薬投与終了（中止）時は終了（中止）後2週間以内（後治療の開始前）、進行膵癌増悪後は前後1ヶ月の範囲で調査する。  ※8 ：研究薬投与中止後は、研究薬との因果関係の有無に関わらず、研究薬最終投与日の2週間後まで観察、調査する。有害事象が継続している研究対象者は、研究薬最終投与日の3週目以降も可能な限り有害事象が回復するまで追跡観察、調査する。  有害事象のうち研究薬との因果関係がある「副作用」は、研究薬最終投与2週目以降に出現した場合でも可能な限り観察、調査する。ただし、原疾患の悪化や合併症の悪化などにより  症状が慢性化している場合、転院や後治療の開始などで観察が困難な場合は、この限りではない。  \* 研究薬投与中止時は、臨床検査、PS、経口摂取の可否、QOLを可能な限り調査する。  QOLは当該研究対象者における研究中止後も、治療開始日（1コース目のDay1）を起点として、6週後、12週後、24週後、以降24週毎に調査する。ただし、膵癌増悪後は必須としない。 |

**7.3　併用薬（療法）に関する規定**

|  |
| --- |
| 7.3　●記載上の注意●  ✔　臨床研究実施前および臨床研究実施中に許容される治療法（緊急時の治療を含む）および禁止される治療法について、以下の事項について該当するものを記載すること。研究対象者の安全性およびデータの品質に関わることであるので、必ずそれぞれに設定根拠を記載すること。  ▼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。  ▼併用禁止薬（療法）：有効性・安全性の評価上あるいは研究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。  ▼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、研究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などを記載する。  ▼併用注意薬（療法）：相互作用などで試験薬との投与間隔を置く必要のある薬剤などを記載する。  ▼併用可能薬（療法）：薬効分類上は同種同効薬であるが、効果が弱いなどの理由により制限する必要がないものなどを記載する。  ✔　該当する薬剤が多数ある場合は、本文中には薬効分類による記載にとどめ、具体的な薬剤リストを別紙として添付してもよい。 |

**◆記載例◆**

**7.3.1　併用可能・制限薬（療法）**

以下の薬剤は、研究薬投与期間中、併用を制限とする。

(1) 核酸アナログ（エンテカビル、テノホビルなど）：

化学療法やステロイド投与により、急激なB型肝炎ウィルス増殖を経て致死的な重症肝炎が発生することが知られている。

登録以前のHBV検査によりHBs抗原陽性と判明している場合、研究薬（A療法またはB療法）投与開始1週間以上前から予防投与し、研究薬投与期間中は4週間ごとにHBV-DNA定量を実施する。研究薬投与終了後も原則として12ヶ月以上継続する。

(2) 抗生剤：

発熱性好中球減少が認められた場合およびその他の感染症に対して、症状に応じて適宜使用し、症状の重篤化を予防する。

(3) G-CSF（サイトカイン製剤）：

好中球減少などが認められた場合、保険適応内で適切に使用し、研究対象者の安全を確保する。

(4) 5HT3拮抗剤、ステロイド：悪心・嘔吐の軽減を目的とした予防的投与は可とする。

(5) ステロイド：皮疹やアレルギー反応に対する投与および予防的投与は可とする。

(6) オピオイド製剤（モルヒネ、フェンタニルパッチなど）：癌疼痛の緩和を目的とした使用は可とする。

(7) 合併症および有害事象の対症療法を目的とした薬剤：使用は可とする。

【設定根拠】

被験者の安全性確保に必要であるため、対症療法あるいは副作用に対する処置として使

用可能とした。

**7.3.2　併用禁止薬（療法）**

以下の薬剤および療法は、研究薬投与期間中、併用を禁止する。

(1) 研究薬以外の抗悪性腫瘍剤：化学療法、ホルモン療法、免疫療法、抗体療法

(2) 抗悪性腫瘍療法：放射線療法、温熱療法、手術療法など

(3) G-CSF（サイトカイン製剤）：予防的投与の場合

【設定根拠】

(1)(2) 有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと考えられるため。

(3) 安全性の評価に影響を及ぼすと考えられるため。

**7.4　研究対象者への指導事項**

|  |
| --- |
| 7.4　●記載上の注意●  以下のような指導事項がある場合は、研究計画書に明記すること。  ▼　試験薬の服薬方法、保管方法、残薬・容器回収に関する注意事項  ▼　患者日誌・アンケート等の記載方法に関する注意事項  ▼　日常生活に関する制限事項　等 |

◆記載例◆

研究責任（分担）医師は、研究開始前に研究対象者に対して以下の指導を行う。

１）他科・他院を受診する際や薬局等で薬を購入する際は、必ず研究に参加していることを当該医師または薬剤師に告げるとともに、可能な限り事前に研究責任（分担）医師に相談するよう指導する。

なお、事前に相談ができなかった場合は、事後に必ず研究責任（分担）医師に報告するよう指導する。

２）体調不良が認められた場合は速やかに研究責任（分担）医師に報告し、受診の必要性について相談するよう指導する。

３）本研究参加期間中に〇〇〇〇を行わないよう指導する。

４）嗜好品や運動については研究責任（分担）医師の指示に従うよう指導する。

５）他の研究対象者への影響が懸念されるような情報を、SNS等に公開しないよう、指導する

６）本研究に参加している期間中に研究対象者本人またはそのパートナーが妊娠した場合、ただちに研究責任（分担）医師に報告するよう指導する。

７）患者日誌は記載例に従って記載し、来院時に持参するよう指導する。

８）使用済みの〇〇〇〇の廃棄については、研究責任（分担）医師または研究分担医師の指示に従うよう指導する。

**7.5　研究終了後の対応**

|  |
| --- |
| 7.5　●記載上の注意●  研究対象者の研究参加終了後の対応について記載すること。 |

◆記載例◆

研究対象者が、研究参加終了後においても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に努める。

# **7.6　研究対象者ごとの中止基準**

|  |
| --- |
| 6.4　●記載上の注意●  ✔　中止基準は、いつ、どのようにして研究対象者の参加を中止とするか、理由を含めて規定すること。また、中止後、どのようなデータをいつ集めるかも含めて記載すること。  ✔　治療の中止基準と研究の中止基準が異なる場合はそれを記載のこと。  「治療の中止」：研究の中止基準に該当しない限り当該研究対象者の研究は継続するもの 　　　　　　　　とし、研究スケジュールに従い観察、検査、調査を継続する。  「研究の中止」：研究対象者が研究試験治療の中止のみならず、有効性および安全性評価を含む 　　　　　　　　全ての研究スケジュールを遵守できなくなった場合。  ✔　長期投与の研究で、有害事象（または疾病等）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こと。  ✔　中止後の対応（検査・処置や追跡期間等、中止後の治療）について記載すること。  ✔　中止したことで主要評価項目が測定されず欠測となる場合、欠測値を解析でどのように取り扱うかを「統計的な解析に関する事項」の項で記載することが望ましい。 |

◆記載例◆

以下の中止基準に該当する場合は、研究を中止する。

１）研究対象者、代諾者のいずれか（←代諾者がいない場合は**「、代諾者のいずれか」を削除**）の自由意思による同意撤回の申し入れがあった場合

２）研究責任医師または研究分担医師により、原疾患あるいは合併症の悪化または重篤な有害事象（または疾病等）の発生のため研究の継続が困難と判断された場合

３）併用禁止薬を投与する必要性が生じた場合または投与した場合

４）臨床研究法および施行規則違反、選択基準違反または除外基準違反など、研究計画書からの重大な逸脱が判明した場合

５）○○○などの臨床症状があり、○○○値が○○以上となった場合

６）研究計画書の遵守が不可能になった場合

７）研究対象者の妊娠が判明した場合

８）研究全体が中止された場合

９）その他、研究責任医師または研究分担医師により研究の継続が困難と判断された場合

【設定根拠】

研究を倫理的に実施するため、また、研究対象者の安全性に配慮して設定した。

【中止時の対応方法】

研究責任医師および研究分担医師は、中止基準に該当するため研究を中止した場合には、当該研究対象者に対し適切な措置を講じ、中止の日付・時期、理由、経過等を診療記録等に明記する。

また、研究責任医師および研究分担医師は、可能な限り中止時に実施すると規定された検査、観察（7.2.2項を参照）を行う。↑（中止時検査を設定していない場合は**下線の例文を削除**）

なお、研究治療開始後に同意の撤回があった場合は、その原因が医薬品等の効果不発揮または有害事象（または疾病等）によるものか、あるいは偶発的事象（転居など）によるものかをできるだけ明らかにする。

臨床的に意義のある異常（臨床検査値を含む）が認められる場合は、適切な検査を行い、医学的に許容できる範囲に戻るまで、あるいは研究責任医師および研究分担医師が追跡調査の必要がないと判断するまで、追跡調査を行う。研究中止後も持続する有害事象（または疾病等）については、事象が消失するか、研究責任医師および研究分担医師が追跡調査の必要がないと判断するまで、追跡調査を実施する。

**８．有効性の評価に関する事項**

**8.1　有効性の評価指標**

|  |
| --- |
| 8.1　●記載上の注意●  「5.1主要評価項目および副次評価項目」の項で挙げた有効性の指標を記載すること。 |

**◆記載例◆**

# **8.1.1　主要評価項目（Primary endpoint）**

全生存期間（OS）

# **8.1.2　副次評価項目（Secondary endpoint）**

無増悪生存期間（PFS）、奏効率、QOL（EQ-5D）

**8.2　有効性評価指標に関する評価、記録**

|  |
| --- |
| 8.2　●記載上の注意●  ✔　有効性指標の評価について数値化・スコア化などを行う場合は、その方法を記載すること。  ✔　記録については、通常は「診療記録および症例報告書に記載する。」との記載となるが、診療記録には記載しない（またはされない）指標がある場合は、その記録の方法を明記すること。 |

◆記載例◆

1）全生存期間（OS：Overall survival）

登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡日までの期間をOSと定義する。最終追跡調査時の生存者は、最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能な研究対象者においては、生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

2）無増悪生存期間（PFS：Progression-free survival）

無増悪生存期間のイベントとしての「増悪（Progression）」には、RECISTv1.1（New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1)）ガイドラインによる画像上のPD（Progressive Disease：進行）と、RECISTv1.1によらない原疾患の悪化と新病変の出現（臨床診断による明らかな増悪診断）の両者を含み、いずれか早い方をもって増悪判定日とする。

最初に画像診断により増悪が診断された場合、増悪の確定診断が得られた画像検査の検査日をもって増悪判定日とする。

最初に臨床症状から増悪と判断した場合、その後に画像検査を行ったとしても、最初に増悪と判断した日をもって増悪判定日とする。

登録日を起算日として、上記の増悪判定日までの期間をPFSと定義する。最終追跡調査時までに増悪が確認されていない者は、無増悪を確認した最終の検査日をもって打ち切りとする。追跡不能な研究対象者においては、無増悪を確認した最終の検査日をもって打ち切りとする。

なお、本臨床研究における増悪の判定は研究責任（分担）医師が行い、中央判定は実施しない。

3）奏効率

全登録例のうち、以下を満たす測定可能病変を有する症例について、RECISTv1.1に従い腫瘍縮小効果を評価し、奏効率（CRまたはPRと判定された患者の割合）を算出する。

①測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を「測定可能病変」とする。なお、原発巣も研究責任（担当）医師が、測定可能であると判断した場合は測定可能病変として扱う。

(ア)CTまたはMRIにおけるスライス厚の2倍以上の最大径をもつ病変。例えば、5mmスライスCT（ヘリカルCT）やMRIの場合では、最大径10mm以上の病変。ただし、長径10mm未満の小病変は、スライス厚に関わらず測定可能病変とはしない。

(イ)胸部単純X-Pにおいて、最大径20mm以上でかつ周囲が肺野で囲まれている（縦隔や胸壁に接していない）。

(ウ) 5mm以下のスライス厚のCTにて短径15mm以上のリンパ節病変

(エ)定規を写し込んだカラー写真撮影ができる最大径20mm以上の表在性病変（皮膚転移など）。

上記以外の全ての病変を「測定不能病変」とする。ただし、以下の病変などは検査法や病変の大きさによらず、測定不能病変とする。

・骨病変

・腹水、胸水、心膜液

・画像診断により確認できない腹部腫瘤

・嚢胞性病変

②標的病変の選択とベースライン評価

登録時に認められた測定可能病変のうち、最大径（以下、長径とする）の大きい順に5つまでを選択して「標的病変」とする。なお、1臓器は最大3か所まで選択可能とする。

③非標的病変の選択とベースライン評価

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わず、全て「非標的病変」として評価する。

④腫瘍縮小効果の判定

研究薬投与開始後6週間毎に、ベースラインと同じ検査（造影、スライス幅などの撮影条件も同様とする）を用いて標的病変および非標的病変を評価し、標的病変の長径の測定、非標的病変の消失または増悪、新病変の有無を評価する。

【標的病変の効果判定】

1) CR（Complete Response）

全ての標的病変が腫瘍による二次的変化を含めて消失した場合リンパ節病変は、短径で10mm未満に縮小しなくてはならない

2) PR（Partial Response）

標的病変の径和が、治療開始前の径和に比し30%以上小さくなった場合

3) SD（Stable Disease）

PRに相当する腫瘍縮小やPDに該当する腫瘍増大を認めない場合

4) PD（Progressive Disease）

標的病変の径和が、それまでの最も小さい径和に比して、20%以上大きくなった場合。かつ、径和が絶対値でも5mm以上増加した場合

5) NE（Not Evaluable）

何らかの理由で検査が行えない場合、またはCR、PR、SD、PDいずれとも判定できない場合

総径和の縮小率＝（治療前の総径和－評価時の総径和）/（治療前の総径和）×100% 総径和の増大率＝（評価時の総径和－最小の総径和）/（最小の総径和）×100%

【非標的病変の効果判定】

1) CR（Complete Response）

全ての非標的病変が消失し、腫瘍マーカーが全て研究実施医療機関の基準値上限以下となった場合

すべてのリンパ節は病的腫大とみなされないサイズ（短径10mm未満）とならなければならない

2) PD（Progressive Disease）

非標的病変が明らかに増大（再発を含む）した場合

3) Non-CR/Non-PD

一つ以上の非標的病変が残存した場合

腫瘍マーカー値が基準値上限を超える場合

【総合効果】

総合効果は、標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせから、以下の表に従って判定する。ただし、標的病変、非標的病変のいずれかでもNEの場合は、総合効果はNEとする。ただし、評価されなかった病変を考慮しても、その時点の判定された効果が変わらないことが、論理的に明らかな場合はこの限りではない。なお、本臨床研究では、腫瘍縮小効果の総合効果の判定には4週間の持続期間によるCR、PRの確定は不要である。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 標的病変 | 非標的病変 | 新病変 | 総合効果 |
| CR | CR | No | CR |
| CR | Non-CR/Non-PD | No | PR |
| PR | Non-PD | No | PR |
| SD | Non-PD | No | SD |
| PD | Any | Yes or No | PD |
| Any | PD | Yes or No | PD |
| Any | Any | Yes | PD |

【最良総合効果】

総合効果は、CR＞PR＞SD＞PDの順に良好であるとし、全ての効果判定から以下の基準に従って最良総合効果を判定する。複数の区分の定義に該当する場合は、CR＞PR＞SD＞PDの順に、より良好なものに区分する。

ただし、最良総合効果のSDの判定においては、登録日から起算して6（±2）週後にSDの基準を満たしていればSDと判定してよい。1回目の効果判定以前に明らかな原病の悪化

（増悪）が認められ、画像による判定が一度も行われなかった場合はPDとし、有害事象や研究対象者拒否による治療中止のために判定が行われなかった場合はNEとする。

なお、本臨床研究における腫瘍縮小効果、総合効果、最良総合効果の判定は研究責任（分担）医師が行い、中央判定は実施しない。

4）QOL（EQ-５D）

EuroQol Groupが開発したEQ-5Dの日本語版（5項目）を使用して評価する。公開されている換算表（<https://c2h.niph.go.jp/tools/pbm/eq-5d-5l/>）を用いて、研究対象者のQOLをスコアリングする。

**8.3　有効性評価指標に関する解析の方法ならびに時期**

◆記載例◆

「10．統計的な解析に関する事項」参照。

**９．安全性の評価に関する事項**

**9.1　安全性の評価指標**

|  |
| --- |
| 9.1　●記載上の注意●  「5.1主要評価項目および副次評価項目」の「安全性評価項目」として挙げた事項を記載すること。 |

◆記載例◆

有害事象発生割合

有害事象とは、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すべての好ましくないまた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。

**9.2　安全性評価指標に関する評価、記録、解析の方法ならびに実施時期**

◆記載例◆

１）有害事象発生割合

研究薬が1回以上投与されたすべての研究対象者のうち、臨床検査値および生理機能検査（心電図検査）の異常変動も含めた有害事象（または疾病等）が認められた者の割合と定義する。評価の対象とする期間は、研究薬投与開始日から、研究薬投与終了後30日までとする。

有害事象（または疾病等）の事象名、発現時期・消失時期、程度（Grade）、処置、転帰、重篤性（重篤／非重篤）、医薬品等との関連性、予測可能性（予期される／予期されない、既知／未知）等を、診療記録および症例報告書に記載する。

２）程度の判定基準

◆記載例◆

（例１）

程度は、以下の基準で判定する。

（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：投与を中止あるいは中止すべき状態

（例２）

程度は、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）version5.0に基づき判定する。

Grade 1：軽症、無症状または軽度の症状がある、臨床所見または検査所見のみ、治療不要

Grade 2：中等症、最小限・局所的・非侵襲的治療を要する、年齢相応の身の回り以外の日常動作の制限

Grade 3：重症または医学的に重大であるが直ちに生命を脅かすものではない、入院または入院期間の延長を要する、活動不能・動作不能、身の回りの日常生活動作の制限

Grade 4：生命を脅かす、緊急処置を要する

Grade 5：有害事象による死亡

３）重篤性の判定基準

◆記載例◆

重篤性は以下の基準で判定する。

（１）重篤

①　死亡

②　死亡につながるおそれのあるもの

③　治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされるもの

④　障害

⑤　障害につながるおそれのあるもの

⑥ ①から⑤に準じて重篤であるもの

⑦ 後世代における先天性の疾病または異常

（２）非重篤

上記の「重篤」以外のもの

**9.3　安全性評価指標に関する解析の方法ならびに実施時期**

◆記載例◆

　「10．統計的な解析に関する事項」参照。

**9.4　疾病等の情報収集、記録および報告に関する手順**

|  |
| --- |
| 9.4　●記載上の注意●  臨床研究法施行規則第54条を基に、報告手順・期限を明記すること。 |

**※**　発生した重篤な疾病等が市販後の医薬品等の使用による副作用・感染症・不具合の発生に関する「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」に基づく報告の対象と考えられる場合には、同制度に則り報告を行うこと。

◆記載例◆

　　本研究における疾病等が発生した場合の対応に関する手順は、以下の通りとする。

**9.4.1　疾病等に関する定義**

◆記載例◆

１）疾病等

疾病等とは、臨床研究の実施に起因すると疑われる疾病、障害若しくは死亡または感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状を含む。本研究では、研究との因果関係を問わず、被験者に生じた全ての好ましくないまたは意図しない疾病等を含む。有害事象と同義である。

２）予測可能性（未承認・適応外の場合）

疾病等報告に際し、研究対象の医薬品における疾病等の発生あるいは発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が、研究計画書、医薬品等の概要を記載した書類、同意説明文書、添付文書の該当箇所等から予測できるものを「既知」、予測できないものを「未知」とする。

２）予測可能性（適応内（既承認）の場合）

研究対象薬等の添付文書（容器・被包）に記載された使用上の注意から予測等\*することが出来ないもの（\*予測できるが発生傾向を予測できず、若しくは発生頻度の傾向の変化が保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれを示すものを含む）を「未知」、予測等できるものを「既知」とする。

３）因果関係

GCP省令のガイダンスを参考に、少なくとも合理的な可能性について研究対象の医薬品との関連性を判定する。本研究との因果関係が否定できない場合は「因果関係あり」とする。

４）不具合（医療機器の場合）

不具合とは、機器の破損、作動不良等広く品質、安全性、性能等に関する機器の具合がよくないことをいい、設計、交付、保管、使用のいずれの段階によるものであるかを問わない。

**9.4.2　疾病等報告の対象および報告期間**

◆記載例◆

例として多施設共同研究の場合を記載している。単施設研究の場合は適宜記載を変更するとともに、「研究代表医師」は「研究責任医師」に読み替えること。

（例1）：“未承認・適応外の医薬品”の場合

（例2）：“未承認・適応外の医薬機器”の場合

（例3）：“適応内（既承認）の医薬品”の場合

（例4）：“適応内（既承認）の医療機器”の場合

（例１）医薬品等が“未承認・適応外の医薬品”の場合

各研究実施機関の研究責任医師は、本研究の実施について、下表に掲げる緊急報告が必要な疾病等の発生を知ったときは、それぞれに定める期間内にその旨を実施医療機関の管理者および研究代表医師に報告する。研究代表医師は、報告を受けた疾病等を認定臨床研究審査委員会に報告し、また、当該疾病等が厚生労働大臣への報告を要するする事象である場合は、あわせて厚生労働大臣にも定める期間内に報告する。さらに、研究対象医薬品等を製造販売しようとする企業（医薬品等製造販売業者）にも情報提供を行う。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 疾病等報告の報告対象と報告期限 | | | | | | | | |
| 因果関係 | | | 因果関係あり | | | | 因果関係なし | |
| 報告先 | | | 厚生労働大臣 | | CRB（認定臨床研究審査委員会）  （規則第54・55条による） | | CRB  （※2） | |
| （PMDA） | (地方厚生局) |
| 報告の種類 | | | 期限内報告 | 定期報告 | 期限内報告 | 定期報告 | 期限内報告 | 定期報告 |
| 医薬品等 | 未知 | 死亡・死亡のおそれ | 7日 | ○ | 7日 | ○ |  | ○ |
| その他重篤※1 | 15日 | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| 非重篤 |  | ○ |  | ○ |  | ○ |
| 既知 | 死亡・死亡のおそれ |  | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| その他重篤※1 |  | ○ | 30日(※2) | ○ |  | ○ |
| 非重篤 |  | ○ |  | ○ |  | ○ |

※1：「その他重篤」とは、９．２　２）重篤性の判定基準(1)の③～⑦である。

※2：本研究では、東京医科歯科大学臨床研究審査委員会が承認した疾病等・不具合報告の取扱いに関する標準業務手順書に定める運用に従う。

（例２）医薬品等が“未承認・適応外の医薬機器”の場合

各研究実施機関の研究責任医師は、本研究の実施について、下表に掲げる緊急報告が必要な疾病等または不具合の発生を知ったときは、それぞれに定める期間内にその旨を実施医療機関の管理者および研究代表医師に報告する。研究代表医師は、報告を受けた疾病等または不具合を認定臨床研究審査委員会に報告し、また、当該疾病等が厚生労働大臣への報告を要する事象である場合は、あわせて厚生労働大臣にも定める期間内に報告する。さらに、研究対象医薬品等を製造販売しようとする企業（医薬品等製造販売業者）にも情報提供を行う。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 疾病等報告の報告対象と報告期限 | | | | | | | | |
| 因果関係 | | | 因果関係あり | | | | 因果関係なし | |
| 報告先 | | | 厚生労働大臣 | | CRB（認定臨床研究審査委員会）  （規則第54・55条による） | | CRB  （※2） | |
| （PMDA） | (地方厚生局) |
| 報告の種類 | | | 期限内報告 | 定期報告 | 期限内報告 | 定期報告 | 期限内報告 | 定期報告 |
| 医薬品等 | 未知 | 死亡・死亡のおそれ |  | ○ | 7日 | ○ |  | ○ |
| その他重篤※1 |  | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| 非重篤 |  | ○ |  | ○ |  | ○ |
| 既知 | 死亡・死亡のおそれ |  | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| その他重篤※1 |  | ○ | 30日(※2) | ○ |  | ○ |
| 非重篤 |  | ○ |  | ○ |  | ○ |
| 不具合 | 未知 | 死亡のおそれ |  |  | 30日 |  |  |  |
| 重篤のおそれ |  |  | 30日 |  |  |  |
| 非重篤のおそれ |  |  |  |  |  |  |
| 既知 | 死亡のおそれ |  |  | 30日 |  |  |  |
| 重篤のおそれ |  |  | 30日 |  |  |  |
| 非重篤のおそれ |  |  |  |  |  |  |

※1：「その他重篤」とは、９．２　２）重篤性の判定基準(1)の③～⑦である。

※2：本研究では、東京医科歯科大学臨床研究審査委員会が承認した疾病等・不具合報告の取扱いに関する標準業務手順書に定める運用に従う。

（例３）医薬品等が“適応内（既承認）の医薬品”の場合

各研究実施機関の研究責任医師は、本研究の実施について、下表に掲げる緊急報告が必要な疾病等の発生を知ったときは、それぞれに定める期間内にその旨を実施医療機関の管理者および研究代表医師に報告する。研究代表医師は、報告を受けた疾病等を認定臨床研究審査委員会に報告する。さらに、研究対象医薬品等を製造販売しようとする企業（医薬品等製造販売業者）にも情報提供を行う。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 疾病等報告の報告対象と報告期限 | | | | | | | | |
| 因果関係 | | | 因果関係あり | | | | 因果関係なし | |
| 報告先 | | | 厚生労働大臣 | | CRB（認定臨床研究審査委員会）  （規則第54・55条による） | | CRB  （※2） | |
| （PMDA） | (地方厚生局) |
| 報告の種類 | | | 期限内報告 | 定期報告 | 期限内報告 | 定期報告 | 期限内報告 | 定期報告 |
| 医薬品等 | 未知 | 死亡 |  | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| 死亡以外の重篤※1 |  | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| 非重篤 |  | ○ |  | ○ |  | ○ |
| 既知 | 死亡 |  | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| 死亡以外の重篤※1 |  | ○ | 30日 | ○ |  | ○ |
| 非重篤 |  | ○ |  | ○ |  | ○ |
| 感染症  (※3) | 未知 | 死亡・重篤 |  | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| 非重篤 |  | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| 既知 | 死亡・重篤 |  | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| 非重篤 |  | ○ |  | ○ |  | ○ |

※1：「死亡以外の重篤」とは、９．２　２）重篤性の判定基準(1)の②～⑦である。

※2：本研究では、東京医科歯科大学臨床研究審査委員会が承認した疾病等・不具合報告の取扱いに関する標準業務手順書に定める運用に従う。

※3：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、当該医薬品等に病原体の混入が疑われる場合等を指す。また、HBV、HCV、HIV等のウイルスマーカー陽性化についても感染症報告の対象とすること。

（例４）医薬品等が“適応内（既承認）の医薬機器”の場合

各研究実施機関の研究責任医師は、本研究の実施について、下表に掲げる緊急報告が必要な疾病等または不具合の発生を知ったときは、それぞれに定める期間内にその旨を実施医療機関の管理者および研究代表医師に報告する。研究代表医師は、報告を受けた疾病等または不具合を認定臨床研究審査委員会に報告する。さらに、研究対象医薬品等を製造販売しようとする企業（医薬品等製造販売業者）にも情報提供を行う。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 疾病等報告の報告対象と報告期限 | | | | | | | | |
| 因果関係 | | | 因果関係あり | | | | 因果関係なし | |
| 報告先 | | | 厚生労働大臣 | | CRB（認定臨床研究審査委員会）  （規則第54・55条による） | | CRB  （※2） | |
| （PMDA） | (地方厚生局) |
| 報告の種類 | | | 期限内報告 | 定期報告 | 期限内報告 | 定期報告 | 期限内報告 | 定期報告 |
| 医薬品等 | 未知 | 死亡 |  | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| 死亡以外の重篤※1 |  | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| 非重篤 |  | ○ |  | ○ |  | ○ |
| 既知 | 死亡 |  | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| 死亡以外の重篤※1 |  | ○ | 30日 | ○ |  | ○ |
| 非重篤 |  | ○ |  | ○ |  | ○ |
| 感染症  (※3) | 未知 | 死亡・重篤 |  | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| 非重篤 |  | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| 既知 | 死亡・重篤 |  | ○ | 15日 | ○ |  | ○ |
| 非重篤 |  | ○ |  | ○ |  | ○ |
| 不具合 | 重篤（死亡を含む）のおそれ | |  |  | 30日 |  |  |  |
| 未知 | 非重篤のおそれ |  |  |  |  |  |  |
| 既知 | 非重篤のおそれ |  |  |  |  |  |  |

※1：「死亡以外の重篤」とは、９．２　２）重篤性の判定基準(1)の②～⑦である。

※2：本研究では、東京医科歯科大学臨床研究審査委員会が承認した疾病等・不具合報告の取扱いに関する標準業務手順書に定める運用に従う。

※3：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、当該医薬品等に病原体の混入が疑われる場合等を指す。また、HBV、HCV、HIV等のウイルスマーカー陽性化についても感染症報告の対象とすること。

**9.4.3　疾病等報告に関する手順**

◆記載例◆

例として多施設共同研究の場合を記載。単施設研究の場合は「研究代表医師」は「研究責任医師」に読み替えるなど適宜単施設としての記載内容に変更する。

（例1）： “未承認・適応外の医薬品・医療機器”の場合

（例2）：“適応内（既承認）の医薬品・医療機器”の場合

（例１）医薬品等が未承認・適応外の医薬品・医療機器の場合

１）疾病等発生時の手順

（１）本研究に従事する者および研究分担医師（以下「研究分担医師等」という。）は、疾病等の発生を知り得たら、研究対象者に適切な処置を施し、最善の策を講じると共に、診療記録やCRFに記載する。

（２）当該研究責任医師は、知り得た疾病等が９．４．２の表に掲げる疾病等報告のうち緊急報告の対象となる場合には、施設の手順に従って実施医療機関の管理者へ報告すると共に、研究代表医師に報告をする。まず、当該事象の発生につき、電話やEメール等を用い、当該研究責任医師が当該事象を知り得てから速やかに報告（第一報）をする。

① 認定臨床研究審査委員会への緊急報告の対象となる場合

（ⅰ）臨床研究法施行規則第54・55条に該当する場合

研究責任医師は、「医薬品の疾病等報告書　統一書式8」（←医療機器の場合は、「医薬品の疾病等報告書　統一書式8」を「医療機器の疾病等または不具合報告書　統一書式9」と記載する）および「統一書式 詳細記載用書式」を作成する。なお、上記①で厚生労働大臣に報告を行う場合には、「疾病等報告書（医薬品）別紙様式2-1」を添付することでもよい。研究代表医師は、定められた報告期限内に、「臨床研究審査委員会　申請システム」を用いて認定臨床研究審査委員会に報告を行う。

（ⅱ）（ⅰ）以外（東京医科歯科大学臨床研究審査委員会が承認した疾病等・不具合報告の取扱いに関する標準業務手順書による報告対象の事項）に該当する場合

　　（ⅰ）と同様の手順で報告を行う。

② 厚生労働大臣への緊急報告の対象となる場合

研究責任医師の協力の下、研究代表医師は「jRCT臨床研究等提出・公開システム」上の「疾病等報告書（医薬品）別紙様式2-1」（←医療機器の場合は、「疾病等報告書（医薬品）別紙様式2-1」を「疾病等報告書（医療機器）別紙様式2-2」と記載する）に入力を行い、十分確認を行ったうえで、定められた報告期限内に「jRCT臨床研究等提出・公開システム」を用いてPMDAに送信をする。

（３）研究代表医師は、「臨床研究審査委員会　申請システム」を用いて実施医療機関の管理者に報告を行うとともに、すべての研究責任医師に当該疾病等についての情報を提供する。情報提供を受けた研究責任医師は当該実施医療機関の規則に従い、実施医療機関の管理者に当該疾病等を報告する。また、上記（２）②（ⅰ）に該当する場合には、研究代表医師は当該疾病等を医薬品等製造販売業者にも情報提供を行う。

（４）発生した疾病等の追加報告を実施する場合には、上記（１）～（３）と同様の手順にて対応をする。第1報では、認定臨床研究審査委員会への報告期間内に、それまでに判明している範囲内で報告することとし、その後続報として速やかに詳細な要因等を報告する。なお、当該続報については必ずしも報告期限内でなくとも差し支えない。

２）定期報告の手順

　（１）研究代表医師は、臨床研究法施行規則第60条に従い、本研究における臨床研究法第13条に基づく疾病等の報告件数を定期報告として厚生労働大臣に報告するために、「jRCT臨床研究等提出・公開システム」を用いて「定期報告書　別紙様式3」を作成する。なお、当該疾病等の報告件数は、本研究の対象者の症例数ではなく、事象の件数を記入する。

（２）研究代表医師は、臨床研究法施行規則第59条に従い、本研究に係る疾病等の発生状況およびその後の経過を報告するために「定期報告書　統一書式5」を作成し、上記（１）の「定期報告書　別紙様式3」を添付して、実施医療機関の管理者に報告するとともに、「24.定期報告」の項で定めた期間内に認定臨床研究審査委員会へ報告を行う。また、認定臨床研究審査委員会に報告した場合には、すべての研究責任医師にも定期報告の内容を情報提供する。情報提供を受けた研究責任医師は当該実施医療機関の管理者に定期報告の内容を報告する。９．４．２の表に掲げる定期報告に該当する疾病等が複数ある場合は、必要に応じて一覧表を作成し、「定期報告書　統一書式5」に添付する。なお、非重篤な疾病等については、高頻度に発生している疾病等や通常の診療に比べて特筆すべき事項などを報告対象とすることで差し支えない。

（３）研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会の承認を得て、「24.定期報告」の項で定めた期間内に「jRCT臨床研究等提出・公開システム」を用いて地方厚生局に定期報告を届け出る。その他、定期報告に関する事項は「24.定期報告」の項に従い対応する。

（例２）医薬品等が適応内（既承認）の場合

１）疾病等発生時の手順

（１）本研究に従事する者および研究分担医師（以下「研究分担医師等」という。）は、疾病等の発生を知り得たら、研究対象者に適切な処置を施し、最善の策を講じると共に、診療記録やCRFに記載する。

（２）当該研究責任医師は、施設の手順に従って実施医療機関の管理者へ報告すると共に、知り得た疾病等が９．４．２の表に掲げる疾病等報告のうち期限内報告の対象となる場合には、「医薬品の疾病等報告書　統一書式8」（←医療機器の場合は、「医薬品の疾病等報告書　統一書式8」を「医療機器の疾病等または不具合報告書　統一書式9」と記載する）および「統一書式 詳細記載用書式」を作成し、研究代表医師に報告をする。まず、当該事象の発生につき、電話やEメール等を用い、当該研究責任医師が当該事象を知り得てから速やかに報告をする。

研究代表医師は、定められた報告期限内に、当該疾病等「臨床研究審査委員会　申請システム」を用いて認定臨床研究審査委員会に報告を行う。

（３）研究代表医師は、「臨床研究審査委員会　申請システム」を用いて実施医療機関の管理者に報告を行うとともに、すべての研究責任医師にも当該疾病等についての情報を提供する。情報提供を受けた研究責任医師は当該実施医療機関の管理者に当該疾病等を報告する。また、上記（２）②（ⅰ）に該当する場合には、研究代表医師は当該疾病等を医薬品等製造販売業者にも情報提供を行う。

（４）発生した疾病等の追加報告を実施する場合には、上記（１）～（３）と同様の手順にて対応をする。第1報では、認定臨床研究審査委員会への報告期間内に、それまでに判明している範囲内で報告することとし、その後続報として速やかに詳細な要因等を報告する。なお、当該続報については必ずしも報告期限内でなくとも差し支えない。

２）定期報告の手順

（１）研究代表医師は、臨床研究法施行規則第60条に従い、本研究における臨床研究法第13条に基づく疾病等の報告件数を定期報告として厚生労働大臣に定期報告するために、「jRCT臨床研究等提出・公開システム」を用いて「定期報告書　別紙様式3」を作成する。なお、当該疾病等の報告件数は、臨床研究の対象者の症例数ではなく、事象の件数を記入する。

（２）研究代表医師は、臨床研究法施行規則第59条に従い、本研究に係る疾病等の発生状況およびその後の経過を報告するために「定期報告書　統一書式5」を作成し、上記（１）の「定期報告書　別紙様式3」を添付して、実施医療機関の管理者に報告するとともに、「24.定期報告」の項で定めた期間内に認定臨床研究審査委員会へ報告を行う。９．４．２の表に掲げる定期報告に該当する疾病等が複数ある場合は、必要に応じて一覧表を作成し、「定期報告書　統一書式5」に添付する。なお、非重篤な疾病等については、高頻度に発生している疾病等や通常の診療に比べて特筆すべき事項などを報告対象とすることで差し支えない。

（３）研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会の承認を得て、「24.定期報告」の項で定めた期間内に「jRCT臨床研究等提出・公開システム」を用いて地方厚生局に定期報告を届け出る。その他、定期報告に関する事項は「24.定期報告」の項に従い対応する。

**9.5　疾病等発生後の研究対象者の観察**

◆記載例◆

有害事象（または疾病等）発生後の研究対象者の観察については、有害事象（または疾病等）が消失・回復するまで、あるいは研究責任医師または研究分担医師が追跡の必要がないと判断するまで、追跡調査を行う。

**10．統計的な解析に関する事項**

|  |
| --- |
| 10　●記載上の注意●  「統計的な解析」は、結果の解釈に関わる主たる解析方法について、統計解析計画書を別途作成する場合であっても、次の内容を研究計画書にも記載すること。  ✔　当初の統計的な解析計画を変更する場合の手順｡  ✔　解析対象集団（無作為割り付けを受けた全症例、被験薬投与を受けた全症例、全適格例、評価可能症例等）｡ |

◆記載例◆

本研究の統計解析計画の概要を以下に示す。なお、統計解析計画の詳細は、別途、統計解析計画書に定める。統計解析計画書において、解析方法等について本研究計画書の概要から変更する場合があるが、主要評価項目の定義や解析方法等、本臨床研究の結果解釈に大きく影響する内容が変更される場合には、本研究計画書を改訂する。

**10.1　解析対象集団**

解析に使用する対象集団について以下の記載例を参考に記載する。

**10.1.1　最大の解析対象集団 (Full Analysis Set, FAS)**

|  |
| --- |
| 10.1.1　●記載上の注意●  ✔　Intention-to-treat の原則に可能な限り近づけた解析対象集団について記載すること。 |

◆記載例◆

本研究に登録されランダム化されたすべての症例から最小限の除外可能な症例を除いた集団。最小限の除外可能な症例とは「研究対象集団の条件を満たさない症例（確定診断で対象外疾患と判定された症例、明確に定義され客観的に判定可能な重要な選択・除外基準に抵触する症例）」、「ランダム化後プロトコール治療を一度も受けていない症例」および「ランダム化後のデータが全くない症例」に限定される。

**10.1.2　研究計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set, PPS)**

|  |
| --- |
| 10.1.2　●記載上の注意●  ✔　FASの研究対象者のうち、以下の基準により特徴づけられる対象集団について記載すること。  ▼事前に定められた最低限の研究治療規定を完了していること  ▼主要評価項目の測定値が利用可能であること  ▼登録基準違反などの重大な研究計画書違反などがないこと |

◆記載例◆

FASから、研究方法や併用療法など研究計画書の規定に対して、以下に示すような重大な違反があった症例を除いた研究対象者の集団と定義する。

* 選択基準違反
* 除外基準違反
* 併用禁止薬違反←（不要な場合は削除）
* 併用禁止療法違反←（不要な場合は削除）
* 服薬遵守率XX%未満←（不要な場合は削除）

**10.1.3　安全性解析対象集団**

|  |
| --- |
| 10.1.3　●記載上の注意●  試験薬の安全性を評価することを目的として用いられる研究対象者集団について記載すること。 |

◆記載例◆

本研究に登録され、少なくとも1回以上研究薬（研究対象薬または対照薬）を投与された研究対象者の集団と定義する。

**10.2　目標登録数と設定根拠**

|  |
| --- |
| 10.2　●記載上の注意●  ✔　以下を参考に、症例数設定の根拠を記載すること｡  ▼目標症例数を算出する際には、主要評価項目の見積もり値（生存割合、イベント発生割合など）、有意水準（両側または片側も記載）および検出力とともに、算出に用いた方法を示す。  ▼見積もり値を決定する上で参考とした、公表されたデータまたは先行研究の結果、文献などがある場合は、可能な限り出典を明記し、当該研究の結果等を具体的に記載して、見積もり値の根拠を説明する。  ▼脱落などを考慮して若干多めに見積もるとよい。  ✔　設定した目標登録数の集積が達成可能とする根拠を記載することが望ましい。  ✔　多施設共同研究の場合には、各施設の見込み登録数を「研究実施医療機関一覧」に記載すること。 |

◆記載例◆

目標登録数：○○○例

（A療法群［薬剤名：△△△］：○○例、B療法群［薬剤名：□□□］：○○例）

【設定根拠】

本研究の主たる仮説は、〇○患者に対して、A療法群（薬剤名：△△△）に対するB療法群（薬剤名：□□□）のOSにおける優越性を検証することである。これまでの報告により、（ここに文献や疫学データなどを示し、見積値が妥当な設定であることを説明する。）。これらに基づき、A療法群の生存期間中央値（MST）を□ヶ月、B療法群のMSTを■ヶ月（ハザード比0.75に相当）と仮定し、有意水準を両側5%、検出力を80%としたときに、必要な1群あたりの症例数は○○○例となる。約5%の脱落を見込んで、1群あたり○○○例、2群合わせて合計○○○例を目標登録数として設定した。

また、当該目標登録数を達成可能とする根拠として、別紙「共同研究実施医療機関一覧」に本研究に参加する実施医療機関毎に目標登録数を記載するが、当該目標登録数は見込み登録数として取り扱い、当該見込み登録数を超過することを許容する。ただし、研究代表医師は、本研究における各実施医療機関の実登録数を積算した症例数が本研究の目標登録数を超過しないように管理する。研究全体の目標登録数を追加する必要がある場合は、事前に認定臨床研究審査委員会の承認および厚生労働大臣への届け出を行う。

**10.3　症例の取扱い**

|  |
| --- |
| 10.3　●記載上の注意●  症例に重大な研究計画書違反や選択基準違反、除外基準違反などの疑義が生じた場合における対応について記載すること。 |

**◆記載例◆**

原則として登録された症例については、研究代表医師（単施設研究の場合は研究責任医師）と統計解析責任者等が協議の上、症例の取扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取扱いについても、研究代表医師（単施設研究の場合は研究責任医師）および統計解析責任者等が協議の上決定し、いずれの場合も、症例取扱いの決定内容について記録に残す。

**10.4　データの取扱い**

|  |
| --- |
| 10.4　●記載上の注意●  データに外れ値や異常値、欠測値などがある場合における対応について記載すること。 |

◆記載例◆

データ集計・解析時におけるデータの取扱いについては、原則として以下に示す通りとする。疑義が生じた場合は、研究代表医師（単施設研究の場合は研究責任医師）および統計解析責任者が協議の上、決定する。欠測値に対しては、必要に応じて補完を行う。詳細については、別途、統計解析計画書に記載する。

**10.5　統計解析項目および解析計画**

|  |
| --- |
| 10.5　●記載上の注意●  研究対象者の背景、主要評価項目、副次評価項目および安全性評価項目に対する統計解析方法について記載すること。 |

◆記載例◆

全ての症例においてプロトコール治療が終了し、データが固定された後に解析を行う。

全ての有効性評価において、FASにおける解析を主たる解析とし、参考としてPPSにおける解析を行う。

安全性の解析は、安全性解析対象集団における解析を実施する。

統計解析の詳細はデータ固定前に別途作成する統計解析計画書に規定する。

**10.5.1　研究対象者の背景の要約**

◆記載例◆

（例１）単群研究の場合

各解析対象集団における研究対象者の背景データの分布および要約統計量を算出する。名義変数および順序変数については、カテゴリの頻度および割合を群ごとに示す。連続変数については要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を群ごとに算出する。

（例２）群間比較研究の場合

各解析対象集団における研究対象者の背景データの分布および要約統計量を、割付群ごとに算出する。名義変数および順序変数については、カテゴリの頻度および割合を割付群ごとに示す。連続変数については要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を割付群ごとに算出する。

群間の比較には、名義変数については、Pearsonのカイ2乗検定、ただし期待度数が5未満のセルが20%以上の場合はFisherの直接確率検定を用いる。順序変数についてはWilcoxonの順位和検定、連続変数についてはStudentのt検定を用いる。有意水準は両側5%とする。

**10.5.2　主要評価項目の解析**

◆記載例◆

・全生存期間（OS）

主たる解析はFASで行い、割付調整因子を層別因子とし、割付群のみを共変量として層別ログランク検定を行う。

割付調整因子を層別因子とし、割付群のみを共変量として含めたCox比例ハザードモデルをあてはめ、A療法群に対するB療法群のハザード比の両側95%信頼区間を算出する。

各割付群について、累積生存割合、生存期間中央値（MST）、年次生存割合等の推定は Kaplan-Meier法を用いて行う。生存期間中央値の両側95%信頼区間をBrookmeyer and Crowleyの方法を用いて算出する。さらに、Greenwoodの公式を用いて累積生存割合等の両側95%信頼区間を求める。

**10.5.3　副次評価項目の解析**

◆記載例◆

副次評価項目の解析では多重性の調整は行わない。

１）無増悪生存期間（PFS）

全生存期間（OS）と同様の解析を実施する。

２）奏効率（RR）

測定可能病変を有する研究対象者の集団における、奏効率およびその両側95%信頼区間を割付群毎に算出する。さらに、A療法群に対するB療法群の奏効率のオッズ比およびその95%信頼区間も算出する。また、割付群毎に、最良総合評価の分布の集計を行う。

３）QOL（EQ-5D）

解析変数について割付群別、時点別の平均と標準誤差を時系列的に算出する。

**10.5.4　安全性評価項目の解析**

◆記載例◆

有害事象の評価の対象症例はSASとし、

研究薬の投与開始後に新たに発現した有害事象、または、初回投与前から発現し、初回投与後に悪化した有害事象をTEAE（Treatment-emergent adverse event）とする。有害事象の読み替えには、ICH国際医薬用語集（MedDRA）を用い、器官分類にはMedDRAの system organ class（SOC:器官別大分類）を、有害事象名にはpreferred term（PT:基本語）を用いる。因果関係が否定できないTEAEについてSOC、PT別に発現頻度と発現率を集計する。

◆記載例◆

（例１）単群研究の場合

安全性評価項目の解析では多重性の調整は行わない。発現例数および発現の有無などに対する割合の推定には2項分布の正確な95%信頼区間を算出する。

（例２）群間比較研究の場合

安全性評価項目の解析では多重性の調整は行わない。発現例数および発現の有無などに対する割合の推定には2項分布の正確な95%信頼区間を割付群ごとに算出する。群間の比較には、Pearsonのカイ2乗検定（期待度数が5未満セルが20%以上の場合はFisherの直接確率検定）を用いて群間比較を行うが、有意水準は配分せず、検定結果は参考値とする。

**10.5.5　中間解析**

|  |
| --- |
| 10.5.5　●記載上の注意●  中間解析を行う場合には実施される統計解析手法の説明（計画された中間解析の時期を含む）  と実施手順を具体的に記載すること。 |

◆記載例◆

（例１）中間解析を行わない場合

本研究では中間解析を実施しない。

（例２）中間解析を行う場合

* 中間解析の担当者

本研究の研究組織と独立した委員により構成されるデータモニタリング委員会

* 実施する目的

想定よりも著しく効果が大きいことが判明した場合に、早期中止をするため

* 実施時期および回数

目標症例数の50％が登録された時点で1度のみ中間解析を行う

* 中間解析作業期間中の症例登録の継続/中断

中間解析作業期間中は症例登録を中断する。

* 統計的手法およびその基準

O’Brien-Flemingタイプのα消費関数を用いて検定の多重性を調整する、中間解析後に治療効果がゼロのまま維持された場合の条件付き検出力が10％を下回る場合に無効性中止を行う等。

50例が登録された時点で登録を中断して中間解析を実施する。主要エンドポイントについて、群ごとに平均値と標準偏差を算出するとともに、有意水準両側2%でStudent’s t-testを行う。中間解析の結果は効果安全性委員会のみに報告されて、有意差が認められた場合、試験群の平均値が対照群の平均値より大きければ有効中止、試験群の平均値が対照群の平均値より小さければ無効中止と判定する。有意差が認められなかった場合は、試験の継続と判断する。効果安全性評価委員会は研究代表医師/研究責任医師に試験の継続又は中止のみを通告し、中間解析結果の詳細は通告しない。主要エンドポイントについて、中間解析で有意水準両側2%としているため、最終解析は有意水準両側3%としてStudent’s t-testを行う。

**10.6　最終解析**

|  |
| --- |
| 10.6　●記載上の注意●  最終的な解析の時期および得られた結果の報告に関して記載すること。 |

◆記載例◆

最終登録症例の登録日から〇年後を以て追跡期間終了とする。追跡期間終了後、データが得られた症例が固定された後に、主たる解析を行う。統計解析責任者が「解析報告書」をまとめ、研究代表医師（単施設研究の場合は研究責任医師）に提出する。

**11．原資料等の閲覧に関する事項**

|  |
| --- |
| 11　●記載上の注意●  「原資料等（臨床研究により得られたデータその他の記録であって、臨床研究法第32条の規定により締結した契約の内容を含む）の閲覧」について、研究責任医師は、研究計画書または別の合意文書中に、研究責任医師および実施医療機関が、臨床研究に関連するモニタリング、監査ならびに認定臨床研究審査委員会および規制当局の調査の際に、原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供すべき旨を記載すること。 |

◆記載例◆

本研究における原資料とは、診療録、各種検査データ、投薬記録、患者日誌もしくは患者評価シートとする。

研究責任医師および実施医療機関の管理者は、本研究に関するモニタリングおよび監査ならびに認定臨床研究審査委員会および規制当局による調査を受け入れ、その際に、本研究に関する原資料等の全ての資料を直接閲覧に供することを保証する。

**12．品質管理および品質保証に関する事項**

**12.1　モニタリング**

|  |
| --- |
| 12.1　●記載上の注意●  ✔　以下の記載例は別途手順書がある場合であり、研究計画書に記載する場合はモニタリング責任者と相談して記載すること。  ✔　手順書に記載すべき内容を研究計画書に記載する場合は、当該研究計画書の記載をもって手順書とみなすことができる。その場合は当該研究のリスクに応じて重点的に確認する事項を定めるなど、当該研究におけるモニタリングの方法や関係者の責務についてあらかじめ計画を立て、計画されたモニタリングが適切に行われるよう具体的な手順をこの研究計画書に記載すること。 |

**◆記載例＜条件＞◆　⇒**（条件：中央モニタリングをしない場合は**以下の例文を削除**）

本研究では中央モニタリングを実施する。モニタリングの項目や方法の詳細については、別途作成する「〇〇〇〇計画書」に定める。

◆記載例◆

（例１）当院の医師若しくは職員が実施する場合

※注意：本学のモニタリング担当者は、モニタリングセミナーを受講していること。

研究代表医師は、研究の品質管理を目的に、本研究のモニタリングに関する手順書を作成し、研究計画書とともに認定臨床研究審査委員会の審議、承認を受ける。また、モニタリングを担当するモニタリング担当者を指名する。モニタリング担当者はモニタリング手順書に従い、研究期間を通じて本研究が最新の研究計画書および規制要件（臨床研究法、施行規則等）を遵守して実施されていることを確認し、その確認した結果をモニタリング手順書に従いモニタリングを実施した施設の研究責任医師に報告する。モニタリング結果の報告を受けた研究責任医師は、必要に応じて当該報告内容を研究代表医師に通知する。また、モニタリング担当者は、モニタリングの際に得た研究対象者の個人情報を漏らしてはならない。

（例２）外部の者がモニタリングを行う場合

本研究のモニタリングは、○○○（会社名や大学名・所属を記載）が実施する。モニタリング担当者は、研究代表医師が作成し、認定臨床研究審査委員会が承認したモニタリングに関する手順書等に従い、研究期間を通じて本研究が最新の研究計画書および規制要件（臨床研究法、施行規則等）を遵守して実施されていることを確認し、その確認した結果をモニタリング手順書に従い研究責任医師に報告する。モニタリング結果の報告を受けた研究責任医師は、必要に応じて当該報告内容を研究代表医師に通知する。また、モニタリング担当者は、「臨床研究法、施行規則」に従って、モニタリングの際に得た研究対象者の秘密、身元に関する情報その他の個人情報を漏らしてはならない。

**12.2　監査**

|  |
| --- |
| 12.2　●記載上の注意●  ✔　以下の記載例は別途手順書がある場合であり、研究計画書に記載する場合は監査責任者と相談して記載すること。  ✔　手順書に記載すべき内容を研究計画書に記載する場合は、当該研究計画書の記載をもって手順書とみなすことができる。その場合は当該研究における監査の必要性、実施する場合の担当者や適切な実施時期を計画し、計画された監査が適切に行われるよう具体的な手順をこの研究計画書に記載すること。 |

◆記載例◆

（例１）監査を実施しない場合

本研究では、独立した立場で信頼性を確認する必要性が高い要因（利益相反等）が無く、研究者等が品質を確保することとし、監査は実施しない。ただし、モニタリング等で重大な問題が認められた場合、研究対象者の安全性に重大な影響を与える事象等が発生した場合等は、必要に応じて監査の実施を検討する。

**（例２）**監査を実施する場合

本研究の監査は、○○○（会社名や大学名・所属を記載）が実施する。

研究代表医師は、臨床研究法および施行規則等の適用されるすべての規制要件、研究計画書および研究の実施に係る手順書を遵守して、研究の実施ならびにデータの作成、記録および報告が行われていることを保証するために、モニタリングを含む研究に関する業務を担当する部門から独立した立場の者に監査を行わせる。

監査の具体的な方法等については、別途定める監査手順書に従うものとする。

# **13．倫理的な配慮に関する事項**

**13.1　法令等の遵守**

◆記載例◆

本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」（日本医師会訳）1）および「臨床研究法」（平成29年法律第16号）2）「臨床研究法施行規則」（平成30年厚生労働省令第17号）ならびに関連通知に従って本試験を実施する。

1） <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>

2） <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

**13.2　予期される利益、負担および不利益**

|  |
| --- |
| 13.2　●記載上の注意●  ✔　本研究において、研究対象者に生じる利益および負担ならびに予期される不利益、これらの総合的評価ならびに当該負担および不利益を最小化するための対策について記載すること。  ▼「利益」：研究から得られる成果や期待される恩恵を指す。研究が実施されることによって研究対象者に健康上の利益が期待される場合には、当該研究対象者個人に生じる具体的な恩恵となる。また、研究の成果は、社会的および学術的な価値という一般的かつ無形の利益となる。  ▼「負担」：研究の実施に伴って確定的に研究対象者に生じる好ましくない事象を指し、例えば、身体的または精神的な苦痛、健康上の不利益（自覚されないものを含む。）、不快な状態等のように「侵襲」に関連するもののほか、研究が実施されるために研究対象者が費やす手間（来院回数の増加および診察時間の延長）や経済的出費等も含まれる。  ▼「不利益」：研究の実施に伴って生じる危害の可能性を指し、例えば、身体的・精神的な危害（有害事象・副作用）のほか、研究が実施されたために被る経済的・社会的な危害も含まれる。 |

◆記載例◆

（例１―１）研究対象者に直接的な利益がない場合

１）予期される利益

本研究に参加することにより研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

（例１－２）研究対象者に直接的な利益が生じる可能性がある場合

１）予期される利益

本研究に参加し○○○錠を投与した結果、期待する効果が得られれば、○○○症に伴う○○が改善する可能性がある。

◆記載例◆

（例２－１）既承認の薬剤の場合

２）予期される不利益

A療法：

本研究で使用する○○○は、○○○年から○○○錠として、○○○の治療薬として市販されている。

○○○錠の承認時の臨床試験および市販後の使用成績調査により報告された症例○○○例中、○○○例（○.○％）に○○件の副作用が認められている。

その主なものは○○○　▲ 件（○.○％）、○○○　▲ 件（○.○％）、○○○　▲ 件（○.○％）等であった。

発現頻度が高い「○○○」、「○○○」は、○○○錠の代表的な副作用であり、添付文書において重大な副作用として注意換起されている。

その他、頻度は不明であるが重大な副作用として、○○○、○○○、○○○、○○○が報告され添付文書において注意喚起されている。

また、その他の副作用としては、以下のものが報告されている。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 0.1～5％未満 | 0.1％未満 | 頻度不明 |
| 精神神経系 | ○○、・・・ | ― | ○○、・・・ |
| 消化器 | ○○、・・・ | ○○、・・・ | ○○、・・・ |
| 血液 | ○○、・・・ | ○○、・・・ | ― |
| 過敏症 | ○○、・・・ | ― | ○○、・・・ |
| その他 | ○○、・・・ | ○○、・・・ | ○○、・・・ |

これらの症状が発現した場合には、速やかに適切な診察および処置を行い、必要に応じて投与の中止・休薬等の措置を行う。

B療法：

（A療法と同様に予想される不利益について記載する）

（例２－２）既承認であるが適応外の薬剤の場合

２）予期される不利益

A療法：

本研究で使用する○○○は、本研究の対象においては適応外であるが、○○○年から○○○錠として、○○○の治療薬として市販されている。

○○○錠の承認時の臨床試験および市販後の使用成績調査により報告された症例○○○例中、○○○例（○.○％）に○○件の副作用が認められている。

その主なものは○○○　▲ 件（○.○％）、○○○　▲ 件（○.○％）、○○○　▲ 件（○.○％）等であった。

発現頻度が高い「○○○」、「○○○」は、○○○錠の代表的な副作用であり、添付文書において重大な副作用として注意換起されている。

その他、頻度は不明であるが重大な副作用として、○○○、○○○、○○○、○○○が報告され添付文書において注意喚起されている。

また、その他の副作用としては、以下のものが報告されている。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 0.1～5％未満 | 0.1％未満 | 頻度不明 |
| 精神神経系 | ○○、・・・ | ― | ○○、・・・ |
| 消化器 | ○○、・・・ | ○○、・・・ | ○○、・・・ |
| 血液 | ○○、・・・ | ○○、・・・ | ― |
| 過敏症 | ○○、・・・ | ― | ○○、・・・ |
| その他 | ○○、・・・ | ○○、・・・ | ○○、・・・ |

本臨床研究において、研究薬の投与により、既知の副作用のほかに未知のものが発生する可能性がある。

これらの症状が発現した場合には、速やかに適切な診察および処置を行い、必要に応じて投与の中止・休薬等の措置を行う。

B療法：

（A療法と同様に予想される不利益について記載する）

（例２―３）未承認で他試験等の成績を提示する場合

２）予期される不利益

研究対象薬○○〇は、本邦において未承認の医薬品であり、日本人に対する投与経験は限られている。▲▲らの□□□の患者●●例を対象に〇〇〇（用法・用量：・・・）を投与した報告では、有害事象として、○○○　▲ 件（○.○％）、○○○　▲ 件（○.○％）、○○○　▲ 件（○.○％）等が報告されているが、日本人を対象とした本臨床研究において、研究薬の投与により、未知および既知の副作用が発生する可能性がある。副作用の発生が認められた場合は、研究に従事する者は適切な処置を行うと共に、最善の治療を尽くす。研究代表医師は、安全性に関する情報を収集し、必要に応じて研究計画書を改訂する等の適切な対応を行う。

◆記載例◆

（例３）

３）予期される負担

本研究に参加することにより、通常診療に比べて来院回数の増加、検査回数の増加、診察・検査時間の延長などが予想される。　なお、本研究において○○○を使用することによる研究対象者の費用負担は発生しない（「15.　金銭の支払いおよび補償に関する事項」参照）。

**13.3　研究対象者に係わる遺伝的特徴等に関する研究結果や偶発的初見の取扱い**

|  |
| --- |
| 13.3　●記載上の注意●  ✔　研究の実施に伴い、研究対象者の健康または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、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱いを記載すること。  ✔　研究の実施に伴い、研究対象者の健康に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、開示し、その手順を研究計画書等に記載すること。  ✔　遺伝情報以外の偶発的所見についても、開示に関する考え方（研究対象者の希望により開示する、あるいは開示しないなど）およびその取扱いを予め検討し、研究計画書に明記すること。 |

◆記載例◆

（例１）遺伝情報を探索する場合の偶発的所見の取扱い

（例１－１）

本研究の実施に伴い、研究対象者の健康、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た場合の研究対象者に係る研究結果（偶発所見等）の取扱いは、以下の通りとする。

研究対象者に、偶発所見等が得られる可能性があることを説明し、重要な知見が得られた場合に研究結果の開示を希望するか否かを説明同意文書で事前に確認する。研究対象者が結果の開示を希望している場合、重要な知見が得られたときには、研究責任医師が十分説明を行った上で、研究結果を伝える。開示は研究対象者本人に対してのみ行われるが、研究対象者が希望する血縁者、配偶者又は代理人に開示を行うことも可能である。血縁者、配偶者又は代理人に開示を予定する際は、必ず開示対象者に対し生殖細胞系列変異の意義について説明の上、その希望の有無を確認し、希望がない場合は開示は行わない。研究対象者が結果の開示を希望していない場合においても、重要な知見が得られたときには、有効な対処方法があり、研究対象者やその血縁者がその結果を知ることが有益であると判断される場合は、実施医療機関の病院管理者に報告し、認定臨床研究審査委員会の意見を求め、その意見に基づき、研究代表医師、該当実施医療機関の研究責任医師、管理者及び当該研究対象者の担当医師が協議する。その結果を踏まえ、研究責任医師は、研究対象者に対し、十分な説明を行った上で、意向を確認し、なお開示を希望しない場合は、開示は行わない。

（例１－２）

本研究で行う解析は、体細胞遺伝子情報の解析である。本研究のように、基礎的な検討を目的として行われた研究では、個別の診断を目的としていないため、解析結果はマクロ的に判断され、個別データをその診断に使うための精度管理は行わない。従って、結果を開示することが、患者やその家族等に有益となることは少なく、かえって誤解や不安をまねくことが懸念される。このため、本研究では原則として患者に遺伝子解析の結果を開示しない。しかし、偶発的に、生殖細胞系列遺伝子変異の可能性が判明し、その遺伝情報が患者及び血縁者の生命に重大な影響を与える場合は、次の手順で情報を開示する。

①同意取得時に、判明した遺伝子変異について有効な対処法がある場合、ない場合、不明な場合の開示について、患者の意向を確認する。

②患者が開示を希望する場合は、○○大学で再度、別の方法で生殖細胞系列遺伝子変異を確認する。（検査費用は研究グループが負担する。）

③患者の施設の遺伝カウンセリング部署で、検査結果について説明を行う。

（カウンセリング費用は医療機関の規定に従って、患者が負担する）

（例２）遺伝情報を探索しない場合の偶発的所見の取扱い

研究実施中に、当初想定していなかった研究対象者への重大な影響を及ぼす偶発的所見が発見された場合には、研究対象者本人に情報開示を行う。

◆記載例＜条件＞◆　⇒（条件：未承認試験機器による診断結果などの取り扱いの場合に追加、該当しない場合は削除）

本研究において○○○○←（未承認医療機器名）により得られた結果については、当該試験機器の有効性が明らかになっていないため、原則として研究対象者には報告しない。ただし、当該結果を報告しないことが研究対象者にとって不利益になると研究責任医師が判断した場合は、可能な限り他の診断方法とも併用し、研究対象者に当該結果の精度の限界を十分に説明した上で報告することも可能とする。

**14．記録（データを含む）・試料の取扱いおよび保存に関する事項**

|  |
| --- |
| 14.　●記載上の注意●  「記録（データを含む）の取扱いおよび保存に関する事項」は、次に掲げるものを含むこと。  ▼利用目的に、他機関に試料・情報を提供することが含まれる場合にはその旨（ゲノムデータを取得する場合はその旨）  ▼試料・情報の保管および廃棄の方法  ▼情報とは、研究対象者の診断および治療を通じて得られた傷病名、投薬内容、検査または測定の結果等、人の健康に関する情報その他の情報であって研究に用いられるもの（死者に係るものを含む） |

**14.1　データ収集の方法**

|  |
| --- |
| 14.1　●記載上の注意●  症例報告書（またはEDC）を使用するかなど、データをどのように収集するか明記すること。また、症例報告書の提出時期も記載することが望ましい。 |

◆記載例◆

症例報告書は以下の時期に提出する。

|  |  |
| --- | --- |
| 症例報告書名 | 提出時期 |
| 登録票 | 登録時 |
| 登録前評価 | 登録後28日以内 |
| 治療：1コース | コース終了後28日以内 |
| 治療：〇コース | 各コース終了後28日以内 |
| 治療中止時 | 治療中止後14日以内 |
| 後治療 | 後治療の終了後28日以内 |
| 追跡調査（6か月毎） | 所定の追跡調査の指示後28日以内 |

（例１）EDCを使用する場合

症例報告書へのデータの入力および問い合わせに対する回答は、EDCシステム（システム名称：〇〇〇System）を介して行う。なお、入力方法、入力期限等の詳細は別途入力マニュアルを作成する。

（例２）紙媒体の症例報告書の場合

本研究で用いる症例報告書は、研究責任医師および研究分担医師が作成し、作成日を記載の上、研究責任医師が署名または記名・押印し、○○○に提出する。

研究責任医師および研究分担医師は、症例報告書を以下の規定に従って作成する。

* + - 症例報告書は登録された全ての症例について作成する。
    - 症例報告書への記載は、黒系または青系ボールペン等の容易に消せない筆記用具を用いる。
    - 研究責任医師または研究分担医師以外（研究協力者等）の者が症例報告書を記載できる項目は、診療記録からの転記等、医学的判断を伴わない項目のみとする。
    - 症例報告書等の記載内容を変更または修正する場合は、訂正を行う者が、訂正前の記載内容が判読できるよう訂正箇所に二重線を引き、訂正した日付を記載し、これに署名または訂正印を残す。なお、重大な変更または修正（同意に関する事項、有効性評価に係る事項、安全性評価に係る事項等）については、訂正理由の説明も記入する。

**14.2　記録の保存**

◆記載例◆

１）本研究に関する保存すべき記録は、次に掲げる事項とする。

（１）研究対象者ごとに医薬品等を用いた日時および場所

（２）研究対象者を特定する事項

（３）研究対象者に対する診療および検査に関する事項

（４）本研究への参加に関する事項

（５）前各号のほか、本研究を実施するために必要な事項

２）研究責任医師は、本研究が終了した日から10年間、本研究に関する保存すべき記録を次に掲げる書類とともに保存する。

（１）研究計画書、実施計画、研究対象者に対する説明およびその同意に係る文書、総括報告書その他の臨床研究法、施行規則の規定により研究責任医師が作成した文書またはその写し

（２）認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書

（３）モニタリングおよび監査（監査を実施する場合）に関する文書

（４）原資料等

（５）本研究の実施に係る契約書（医薬品等製造販売業者またはその特殊関係者との契約の締結の規定（臨床研究法第三十二条）により締結した契約に係るものを除く）

（６）本研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書、および本研究に用いる医薬品等の製造・入手・処分に関する文書等

（７）前各号のほか、本研究を実施するために必要な文書

３）研究責任医師は、本研究に関する保存すべき記録の事項（１）～（５）の修正を行う場合は、修正者の氏名および修正を行った年月日を記録し、修正した記録とともに保存する。

**14.3　試料の保管等**

|  |
| --- |
| 14.3　●記載上の注意●  ✔　研究に用いる試料（ヒトから採取したもの、以下同様）を保管する場合には、保管する試料、保管方法、保管期間、廃棄方法等について明記すること。  ✔　研究に用いる試料・情報等を共同研究機関へ提供する場合は、当該試料・情報の提供に関する記録を作成する旨を明記すること。  ✔　他の研究機関から研究に用いられる試料・情報の提供を受ける場合は、研究責任医師は当該試料・情報の提供を行う者によって適切な手続きがとられていること等を確認するとともに、当該試料・情報の提供に関する記録を作成する旨を記載すること。  ✔　保管した試料を用いた付随研究が行われる可能性がある場合は、その旨を記載すること。 |

◆記載例◆

（例１）保管試料がある場合

本研究では、○○○の検討などの将来の研究のために、本研究に登録された研究対象者から同意を取得した上で、△△を採取し保存する。これらの将来の研究を実施する場合には、別途研究計画書を作成し、改めて倫理審査委員会等で審査を受けた上で実施する。また、その際は研究の内容に応じて研究対象者から都度同意を得る等、適切な対応を行う。

１）保管試料：例）血清、血漿、尿、培養後の菌株、DNA、RNA、手術時により採取された腫瘍組織の残余検体、腫瘍組織標本等

２）保管方法：

（１）血清、血漿、RNA、DNA：-80℃以下の冷凍庫に保存する。

（２）腫瘍組織（未染色標本）：冷蔵（2～8℃）保存

３）保管期間：本研究が終了した日から5年間

４）廃棄方法：感染性廃棄物として施設マニュアルに従い適切に処理する。

（例２）保管する試料がない場合

本研究では保管する試料はない。

**14.4　情報の保管と廃棄**

|  |
| --- |
| 14.4　●記載上の注意●  研究等の実施に係わる文書の保管責任者、保管場所、保管期間、個人が特定できないよう加工する方法、保管期間終了後の廃棄方法等について記載すること。 |

◆記載例◆

研究等の実施に係わる文書の保存は、○○分野の施錠可能な保管庫で行うものとし、その他事項は各実施医療機関の手順に従い適切に保存する。

また、本研究で収集する情報やデータは、氏名、イニシャル、患者IDなどの個人情報をはずし、新たな符号をつけて個人が識別できないようにした上で、各実施医療機関の記録保管責任者が適切に保管する。

保存期間終了後に廃棄する場合は、パソコン内のデータについては消去ソフトを使用して消去し、また紙資料については個人情報に注意しシュレッダーで裁断する他、別途各実施医療機関に手順がある場合はその手順に従い適切に廃棄する。

**14.5　外国の研究機関と試料・情報の授受　←（該当しない場合は14.5の項目全体を削除する）**

|  |
| --- |
| 14.5　●記載上の注意●  ✔　研究責任医師は、外国にある者と共同して臨床研究を実施する場合であって、外国にある者に個人情報を含む試料等を提供するとき（他の法令の規定により当該外国にある者に当該試料等を提供する場合を除く）は、次に掲げる事項に関する記録を作成しなければならない。  　▼当該個人情報を含む試料等を提供した年月日  　▼当該外国にある者の名称および所在地  　▼法第九条に規定する同意を得ている旨または前条に規定する手続を行っている旨  　▼当該個人情報によって識別される本人氏名その他の当該本人を特定するに足りる事項  　▼当該外国にある者に提供した個人情報の項目  ✔ 外国にある者から個人情報を含む試料等の提供を受ける場合（他の法令の規定により外国にある者から試料等の提供を受ける場合を除く）には、研究責任医師は、次に掲げる事項の確認を行い、当該確認に係る事項に関する記録を作成しなければならない。  ▼当該個人情報を含む試料等の提供を受けた年月日  ▼当該試料等の提供を行った外国にある者の名称および所在地  ▼当該試料等が適切に取得されたことを記載した書類  ▼当該外国にある者から提供を受けた個人情報の項目  ✔　臨床研究を多施設共同研究として実施する研究責任医師は、他の研究責任医師に対し試料・情報等を提供する場合にあっては、個人情報の保護の観点から、個人情報の全部または一部を削除（当該個人情報の全部または一部を特定の個人と関わりのない情報に置き換えることを含む）するための措置をとるよう努めなければならない。 |

◆記載例◆

本研究は、他の外国研究機関と試料・情報の授受があるため、試料・情報の授受に関する記録の作成および保管は以下の通りとする。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 記録事項 | 提供元 | 提供先 |
| 提供先の研究機関の名称 |  |  |
| 提供先の機関の研究責任者（医師）の氏名 |  |  |
| 提供元の機関の名称 |  |  |
| 提供元の機関の研究責任者（医師）の氏名 |  |  |
| 情報の項目 |  |  |
| 情報取得の経緯 |  |  |
|  |  |  |

**15．金銭の支払いおよび補償に関する事項**

**15.1****金銭の支払い（研究対象者の費用負担）**

|  |
| --- |
| 15.1　●記載上の注意●  ✔　研究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こと。  ✔　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こと。  ✔　通常の診療の範囲内である場合にはそのように研究計画書に記し、保険診療による自己負担分が発生することを記載すること。  ✔　謝金等の謝礼がある場合には、その内容について記載すること。 |

◆記載例◆

本研究において○○○を使用することによる研究対象者の費用負担は発生しないため、研究対象者の費用負担は通常診療で発生する費用の範囲内である。

◆記載例＜条件＞◆　⇒（条件：謝金等の支払いがない場合は以下の例文を削除）

本研究の参加により、通院回数および検査数が増加するため、研究対象者の費用負担が発生することから、研究対象者への謝礼として1回の来院につき○○円を支給することとし、予め研究対象者に説明した上で、研究への参加の判断を求める。

**15.2　補償に関する事項**

|  |
| --- |
| 15.2　●記載上の注意●  ✔　補償の有無とその内容について、保険証券の内容に合わせて記載すること。  ✔　研究責任医師は原則として適切な保険に加入することが施行規則でも明記されているが、諸事情で加入しない場合は、研究計画書および説明文書にその旨を記載し、その理由について認定臨床研究審査委員会の承認を得る必要がある。 |

◆記載例◆

（例１）臨床研究保険へ加入する場合

研究責任医師、研究分担医師および実施医療機関は、本研究の実施に起因して研究対象者に健康被害が発生した場合には、研究対象者がただちに適切な診断、治療および必要な措置を受けることができるよう医療の提供その他の必要な措置を講ずる。

研究代表医師←（単施設研究の場合は、「研究代表医師」を「研究責任医師」と記載する）は、当該健康被害によって研究対象者が被った損失を補うために、以下の補償内容を有する臨床研究保険に加入し、臨床研究保険の支払条件に従って補償を行う。

・ 研究対象者の死亡または後遺障害に対する補償金←保険証券の内容を確認し、補償対象でない場合は削除する

・ 研究対象者の健康被害の治療のために要する医療費・医療手当←保険証券の内容を確認し、補償対象でない場合は削除する

また、研究責任医師および研究分担医師は、本研究における通常範囲の医療行為に起因する研究対象者の健康被害に備えて医師賠償責任保険にも必ず加入する。

（例２）臨床研究保険に加入しない場合

（例２－１）既承認医薬品の場合

本研究は、既承認医薬品を承認範囲内で使用し、また通常の医療の範囲を超える医療行為を行わないことから、本研究において発生する健康被害は医薬品副作用被害救済制度の範囲内で補償を行うため、臨床研究保険には加入しない。ただし、本研究の実施に伴い生じた健康被害に対しては医療の提供等により適切な措置を講じる他、本研究における通常の医療行為に起因する研究対象者の健康被害に備えて研究責任医師および研究分担医師は医師賠償責任保険には必ず加入する。

（例２－２）低侵襲の医療機器の場合

本研究の実施に伴い生じた健康被害に対しては医療の提供等により適切な措置を講じるが、本研究で使用する医療機器は低侵襲であり、また通常の医療の範囲と同等の医療行為であることから本研究に起因する健康被害の発生はほとんどないと判断できるため、臨床研究保険には加入しない。ただし、本研究における通常の医療行為に起因する研究対象者の健康被害に備えて研究責任医師および研究分担医師は医師賠償責任保険には必ず加入する。

**16．情報の公表**

|  |
| --- |
| 16　●記載上の注意●  ✔「情報の公表」は、次に掲げるものを含むこと。  ▼厚生労働省が整備する臨床研究データベース（以下Japan Registry of Clinical Trials［jRCT］という）に記録し、公表する旨。  ▼資金提供を受けた医薬品等製造販売業者等と臨床研究の結果に関する公表内容および時期に関する取り決めがある場合にはその内容。 |

◆記載例◆

本研究を実施する場合には、あらかじめ、本研究を実施するに当たり世界保健機関が公表を求める事項その他の臨床研究の過程の透明性の確保および国民の臨床研究への参加の選択に資する事項をjRCTに記録し、当該事項を公表するものとする。jRCT公表後に研究を開始するが、実施計画の変更、研究の進捗に応じて適宜情報を更新し、また、主要評価項目報告書または総括報告書を作成した場合は、主要評価項目報告書または総括報告書の概要も公表する。

**17．実施期間**

|  |
| --- |
| 17　●記載上の注意●  ✔　本研究の開始から終了の予定日を記載すること。  ✔　臨床研究法では、研究開始は実施計画をjRCTに登録・公表した日であり、研究終了は総括報告書の概要をjRCTに記録することにより公表した日となるので、それぞれの予定年月日を明記する。なお、症例登録期間と研究実施期間を分けて記載することが望ましい。  ✔　各期間の終了日は以下の通り  ▼登録期間：症例登録完了予定日  ▼観察期間：全ての評価項目の確認が終了する予定日（最後の研究対象者の最終観察日）  ▼実施期間：総括報告書を作成し、jRCTに総括報告書の概要を公表する予定日  ✔　jRCTで実施計画を公表後は、次に研究計画書を改訂するタイミングで、「実施計画の公表日」を具体的な日付に改訂すること。 |

◆記載例◆

総研究期間：実施計画のjRCT公表日～20××年○月○日（XX年）

（予定登録期間：△年、追跡期間：登録終了後▲年、解析期間：□年）

**18．研究対象者に対する説明および同意**

**18.1　説明文書および同意文書の作成**

|  |
| --- |
| 18.1　●記載上の注意●  ✔　説明文書および同意文書は基本として研究計画書の一部とするが、研究計画書の本文に記載するのではなく、別紙として差し支えない。  ✔　説明文書および同意文書の様式は、一の研究計画書について一の様式とし、多施設共同研究の場合にあっては、各実施医療機関の研究対象者に対する説明およびその同意に関する記載内容が一致するよう実施医療機関ごとに固有の事項（研究責任医師名や相談窓口の連絡先等）以外の共通する事項を記載すること。  ✔　説明文書および同意文書の改訂が行われた場合には、研究計画書の改訂番号とは別の改訂番号および改訂日を記載すること。  ✔　説明文書および同意文書を作成する場合には、「臨床研究法対象の臨床研究の説明文書・同意文書作成の手引き」を参照して作成すること。 |

◆記載例◆

本研究に参加する研究対象者から同意を取得するために、本研究の内容を説明する文書（説明文書）と同意の証となる文書（同意文書）を、研究計画書とは別の様式として作成する。説明文書および同意文書の作成においては、研究対象者が理解しやすいよう平易な表現となるよう配慮し、以下の説明事項を記載する。

１）本研究の名称、本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および厚生労働大臣に実施計画を届け出している旨

２）研究代表医師の氏名および職名ならびに他の実施医療機関の名称ならびに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名および職名を含む。）

３）研究対象者として選定された理由

４）本研究の実施により予期される利益および不利益

５）本研究への参加を拒否することは任意である旨

６）同意の撤回に関する事項

７）本研究への参加を拒否することまた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旨

８）本研究に関する情報公開の方法

９）研究対象者（またはその代諾者）の求めに応じて、研究計画書その他の本研究の実施に関する資料を入手または閲覧できる旨およびその入手または閲覧の方法

10）研究対象者の個人情報の保護に関する事項

11）試料等の保管および廃棄の方法

12）本研究に対する利益相反管理に関する状況

13）苦情および問合せへの対応に関する体制

14）本研究の実施に係る費用に関する事項

15）他の治療法の有無および内容ならびに他の治療法により予期される利益および不利益との比較

16）本研究の実施による健康被害に対する補償および医療の提供に関する事項

17）本研究の審査意見業務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本研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項

18）その他本研究の実施に関し必要な事項

研究代表医師は、説明文書および同意文書を認定臨床研究審査委員会による承認を受けた後に厚生労働大臣に届け出る。また、研究対象者から同意取得後、研究への参加の継続について研究対象者の意思に影響を与える可能性がある情報が得られたときは、速やかに説明文書を改訂し、認定臨床研究審査委員会の承認後に厚生労働大臣に届け出る。

説明文書および同意文書の様式は、各実施医療機関の研究対象者に対する説明およびその同意に関する記載内容が一致するよう実施医療機関ごとの固有の事項（研究責任医師名や相談窓口の連絡先等）以外は、研究代表医師の合意なしに変更してはならない。

**18.2　同意取得（インフォームド・コンセント）**

|  |
| --- |
| 18.2　●記載上の注意●  ✔　代諾者から同意を得る場合は、有効な同意が取れない研究対象者の参加が本研究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こと。  ✔　以下の場合に代諾者等からの同意を有効とできるとされている。  ▼研究対象者となるべき者が、単独で説明を受け、同意を与えることが困難な者であること  ▼研究対象者が16歳未満の場合  ✔　16歳未満の未成年者である場合は可能な限りインフォームド・アセントを得る必要がある。また、その後研究対象者が満16歳に達し、判断能力を有するに至った場合には研究対象者本人から同意を得ること。  ✔　視力障害などで文書を読むことはできないが口頭の説明によりその内容を理解することができる者や、四肢障害などで署名することはできないが文書を読みその内容を理解することができる者の場合は、立会人（本研究に従事する者以外の者）を立ち会わせた上で行うことを記載すること。  ✔　以下に挙げる要件の全てに該当する場合には研究対象者の同意を受けずに研究を実施することができる。ただし、研究の開始後に同意取得が可能な状況となり次第、本人若しくは代諾者より同意取得を行うこと。  ▼研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じていること  ▼その他の治療方法では十分な効果が期待できないこと  ▼研究の実施により研究対象者の生命の危機が回避できる可能性が十分にあると認められること  ▼研究の実施により研究対象者になるべき者に対する予期される不利益が必要最小限のものであること  ▼代諾者または代諾者となるべきものと直ちに連絡を取ることができないこと  ✔　上記の者を研究対象者とする他、「研究対象者となるべき者が、単独で説明を受け、同意を与えることが困難な者」「16歳以上の未成年」の場合の記載例については生命倫理研究センターに相談すること。 |

◆記載例◆

（例１）研究対象者本人から同意取得する場合（代諾者が不要な場合）

認定臨床研究審査委員会で承認され、厚生労働大臣に届け出た説明文書および同意文書を研究対象者に渡し、同意を強制したり不当な影響を及ぼさないように文書および口頭による十分な説明を行い、研究対象者本人が同意文書に署名と日付を記入することにより、研究対象者の自由意思による同意を得る。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ときや、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ときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究への参加を継続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、当該情報が反映され認定臨床研究審査委員会による承認および厚生労働大臣に届け出た説明文書および同意文書を用いて、研究対象者の再同意を得る。

（例２）代諾者が必要（研究対象者が16歳未満）の場合

本研究の対象疾患の年齢構成を考えると、未成年者を研究対象者に加えなければ研究の遂行が困難であると判断されるため、本研究においては、研究対象者の代諾者からも同意を取得する。代諾者は、研究対象者の親権を行う者、後見人その他研究対象者の父母、兄姉、祖父母、同居の親族またはそれら近親者に準ずる者のうち成人の者から選定し、同意文書に研究対象者と代諾者との関係を記録する。

研究責任医師および研究分担医師は、認定臨床研究審査委員会で承認され、厚生労働大臣に届け出たアセント文書を含む説明文書および同意文書を研究対象者および代諾者に渡し、同意を強制したり不当な影響を及ぼさないように口頭および文書による十分な説明を行い、代諾者が同意文書に署名と日付を記入することにより、研究対象者および代諾者の自由意思による同意を得る。また、研究対象者が研究内容を理解できるだけの知能を持っていると判断される場合には研究対象者からも可能な限りインフォームド・アセントを得る。

研究責任医師および研究分担医師は、研究対象者および代諾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ときや、研究対象者および代諾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ときは、速やかに研究対象者および代諾者に情報提供し、研究への参加を継続するか否かについて研究対象者および代諾者の意思を予め確認するとともに、当該情報が反映され、認定臨床研究審査委員会による承認および厚生労働大臣に届け出たアセント文書を含む説明文書および同意文書を用いて、代諾者の再同意を得る。また、16歳未満の研究対象者の代諾者に同意を得て本研究を実施した場合にあって、当該研究対象者が満16歳に達し、判断能力を有するに至った場合には研究対象者本人から同意を得る。

**19．利益相反に関する事項**

|  |
| --- |
| 19　●記載上の注意●  ✔　利益相反に関する記載内容は、産学連携係に相談すること。  ✔　本研究に利用する試験薬・機器等が企業から提供される場合は「試験薬・機器等の提供に関する契約」を締結すること。ただし、本研究全体について、提供元の企業と契約（共同研究契約・医師主導試験契約等）を締結している場合は、その契約のなかに試験薬・機器等の提供について約されていれば、差し支えない。  ✔ 記載例（例４）で、無償「等」と記載している理由は、臨床研究法では、無償提供とともに、特別に安価な価格での提供についても、開示の必要があるため。  ✔ 公的研究費の場合は、公的研究費の種類、課題名と代表者名を記載すること |

**19.1　利益相反状況の管理**

◆記載例◆

研究責任医師は、本研究に関する利益相反管理基準に基づき以下の関与の有無を確認し、その内容を実施医療機関の管理者等の確認を受けた上で利益相反管理計画を作成し、研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会に提出する。

１）本研究に対する医薬品等製造販売業者等による研究資金等の提供その他の関与

２）本研究に従事する者（研究責任医師、研究分担医師、統計的な解析を行うことに責任を有する者等）および研究計画書に記載されている者であって、本研究を実施することによって利益を得ることが明白な者に対する本研究に用いる医薬品等の製造販売をし、またはしようとする医薬品等製造販売業者等による寄附金、原稿執筆および講演その他の業務に対する報酬の提供その他の関与

**19.2　研究資金および研究組織の利益相反**

◆記載例◆　⇒（例１）～（例８）の例文を参考に記載

（例１）公的研究費の場合

本研究は、平成○○年度、□□□□（課題名：＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊　代表者名◯◯◯◯）の研究助成を得て実施する(助成番号△△△)。

（例２）企業資金の場合（受託研究の場合）

本研究は、○○○会社から（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。○○○会社は、試験薬に関する情報は提供するが、研究計画の立案、実施、解析、報告に係わることはない。

（例３）企業資金の場合（共同研究の場合）

本研究は、○○○会社との共同研究契約に基づき、資金提供を受けて実施する。○○○会社は、本学と当該企業との間で締結された共同研究契約で定められた範囲において、その役割を担うものとする。

（例４）試験薬・機器・サービスの(無償等)提供を受ける場合 （特に共同研究・医師主導試験の場合）

本研究は、○○〇社から、試験薬・機器・サービス等（試験薬・機器・サービス等の具体名を記載すること）の無償等の提供を受けて実施する。

（例５）財団、NPO、学会、研究会等が主体となり、企業からの資金提供を受けて実施する場合

本研究は、実施主体である□□□□法人が、○○○会社からの資金提供（寄附・委託等、資金提供内容を記載すること）を受けて実施する。○○○会社は、試験薬に関する情報は提供するが、研究計画の立案、研究の実施、解析、報告に係わることはない。

（例６）財団、NPO、学会、研究会等が主体となり、自己資金にて実施する場合

本研究の実施主体である□□□□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されている。その一部には、○○○会社からの寄附金も含まれるが、本研究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７）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

本研究は、□□□科の研究費（運営費、奨学寄附金等）により実施する。その一部には、○○○会社からの奨学寄附金も含まれるが、本研究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８）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

本研究は、□□□科の研究費（運営費、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○○○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、研究計画立案・実施・結果の解析・結果の公表を行うものである。

**19.3　研究者の利益相反**

|  |
| --- |
| 19.2　●記載上の注意●  ✔　利益相反に関する記載内容は、必要に応じて産学連携係に相談すること。  ✔　以下に該当する場合は、研究者個人の利益相反として開示が必要となるため、（例２）の記載例を参考に研究計画書に記載すること。  （※個人の利益相反管理計画(厚労省様式E COI状況欄の選択肢)を参考にする。）  ▼寄附金の総額が年間200万円以上、  ▼（本人）または（家族）寄附講座に所属  ▼（本人）または（家族）年間100万円以上の個人的利益関係  ▼（本人）または（家族）役員等への就任  ▼（本人）または（家族）株式の保有  ▼（本人）または（家族）その他利益関係 |

◆記載例◆

(例１)　利益相反に該当する事項がない場合

本研究の研究責任医師および各施設の研究責任医師ならびに研究分担医師（←単施設の場合は**「および各施設の研究責任医師ならびに研究分担医師」の例文を削除**）には開示すべき利益相反はない。ただし、開示内容の変更があれば認定臨床研究審査委員会に申告を行い、定期的に認定臨床研究審査委員会の審査を受けることとする。

(例２)　利益相反に該当する事項がある場合

（例２－１）研究責任医師（または分担医師）が、本研究の関係企業から出資を受けた寄附講座に所属している場合

研究責任医師（または分担医師）である△△は、○○社との社会連携講座・○○社の寄附講座に所属している。その場合において、△△は、定期的に利益相反申告を行い、認定臨床研究審査委員会の審査を受けている。

（例２－２）研究責任医師（または分担医師）が、本研究の関係企業から寄附金を受領している場合

研究責任医師（または分担医師）である△△は、○○社から寄附金を受領している。その場合において、△△は、定期的に利益相反申告を行い、認定臨床研究審査委員会の審査を受けている。

（例２－３） 研究責任医師（または分担医師)が、関係企業から講演謝金を受領している場合

研究責任医師（または分担医師）である△△は、○○社から講演謝金を受領している。その場合において、△△は、定期的に利益相反申告を行い、認定臨床研究審査委員会の審査を受けている。

**19.4　開示事項の更新**

◆記載例◆

研究責任医師は、本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような新たな利益相反状況が生じていないか本研究に従事する者に継続的に確認し、研究の実施が研究対象者の権利・利益を損ねることがないことを確認する。確認の結果、新たに利益相反状況が生じた場合にあっては、研究責任医師は利益相反管理計画を変更し、研究代表医師を介して認定臨床研究審査委員会に提出する。なお、本研究の期間中は年に一度、利益相反状況について確認の上、本研究の定期報告の際に研究代表医師が認定臨床研究審査委員会に報告する。

**20．知的財産権**

本項の記載内容は本研究の実施体制や資金提供を受けた医薬品等製造販売業者等と取り決めがある場合にはその内容に応じて記載する。記載内容は必要に応じて産学連携研究センターに相談すること。

◆記載例◆

（例1）

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究責任医師（または本研究の実施医療機関）に帰属する。具体的な取扱いや配分については協議して決定するものとする。

（例2）

本研究から特許権、またそれを基として経済的利益が生じる可能性があるが、その権利は研究を実施する実施医療機関の研究に従事する者や研究対象者になく、△□製薬株式会社に帰属する。

**21．個人情報等の取扱い**

**21.1　個人情報の保護**

|  |
| --- |
| 21.1　●記載上の注意●  ✔　本研究に係わる研究対象者の特定の個人を識別できる情報を他の機関と共有する場合は、共有する情報を研究計画書に明記すること。  ✔　氏名の他、複数の情報で個人を特定できる情報（生年月日、患者ID、住所）は原則として外部への提供は不可とする。 |

◆記載例◆

本研究の実施に係るデータ類および同意文書等を取扱う際は、研究対象者の個人情報保護に十分配慮する。症例報告書等の記載は識別コードを用いて行う。本研究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。本研究で収集する情報やデータは、氏名、イニシャル、患者IDなどの個人情報をはずし、新たな符号をつけて加工して個人が識別できないようにする。また、これらの情報の管理は、「14.4 情報の保管と廃棄」の項に従い適切に対応するほか、個人情報保護に関して実施医療機関内に別途規程や手順がある場合はその規程や手順に従い適切に対応する。

**21.2　データの二次利用**

|  |
| --- |
| 21.2　●記載上の注意●  研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等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について明記し、用いられる可能性がある場合はその際の対応等についても記載すること。 |

◆記載例◆

（例１）二次利用を行う可能性がない場合

本研究の目的以外に、本研究で得られた研究対象者のデータを使用しない。

（例２）二次利用を行う可能性がある場合

本研究で得られたデータは改めて認定臨床研究審査委員会または倫理審査委員会等の承認を経て二次利用される可能性があり、記録の保存に記載された期間を超えて保存される可能性があるが、その場合も研究対象者の個人情報は「21.1 個人情報の保護」の項と同様の方法で保護される。

**22．研究計画書の遵守および研究計画書の変更**

**22.1　研究計画書の遵守**

◆記載例◆

研究責任医師および研究分担医師は、研究対象者の安全と人権を損なわない限り、研究計画書を遵守して本研究を実施する。

**22.2　研究計画書の変更**

|  |
| --- |
| 22.2　●記載上の注意●  研究計画変更に関する実施医療機関の管理者への対応は、本学では通知を行い許可を得ることになっているが、承認までは必要ではない。多施設共同研究の場合に他の実施医療機関では管理者の承認まで規定していることがあるので留意すること。 |

◆記載例◆

１）研究代表医師は、研究計画書（説明文書および同意文書を含む）を変更する場合は、当該変更前に認定臨床研究審査委員会の審査を受け、その変更内容を実施医療機関の定める手順に従い管理者に通知するとともに、他の実施医療機関の研究責任医師にその旨を情報提供する。情報提供を受けた研究責任医師は、当該実施医療機関の手順に従いその変更内容を実施医療機関の管理者に報告または管理者の承認を得る。全ての実施医療機関の研究責任医師または研究分担医師は、認定臨床研究審査委員会の承認または実施医療機関の管理者の承認を得る前に、変更した研究計画書（説明文書および同意文書）にて研究を実施してはならない。

２）研究計画書の変更が実施計画の変更を伴う場合には、研究代表医師は当該変更について認定臨床研究審査委員会の承認を受けた後、厚生労働大臣へ実施計画の変更届を提出しなければならない。全ての実施医療機関の研究責任医師または研究分担医師は、研究代表医師が厚生労働大臣へ実施計画の変更届を提出し、当該変更内容がjRCTで公表される前に、変更した研究計画書（説明文書および同意文書）にて研究を実施してはならない。

**23．不適合の管理**

◆記載例◆

１）研究責任医師は、本研究が臨床研究法、施行規則または研究計画書に適合していない状態（以下「不適合」という。）であると知ったときは、速やかに、実施医療機関の管理者に報告するとともに、これを研究代表医師に通知する。また、研究分担医師は不適合であると知ったときは、速やかに研究責任医師に報告する。研究代表医師は、当該研究責任医師から通知を受けた不適合の内容を、速やかに他の研究責任医師に情報提供する。

２）研究代表医師は、不適合のうち特に重大なものが判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会へ報告する。

**24．定期報告**

|  |
| --- |
| 24　●記載上の注意●  実施医療機関への管理者、認定臨床研究審査委員会および厚生労働大臣への定期的な実施状況の報告方法について法令に基づき明記すること。 |

◆記載例◆

１）研究代表医師は、本研究の実施計画がjRCTで公表された日から起算して１年ごとに、当該期間満了後の2ヶ月以内に次に掲げる本研究の実施状況について、実施医療機関の管理者に報告した上で、本研究の継続の適否について意見を聴くために認定臨床研究審査委員会に報告するとともに他の実施医療機関の研究責任医師にも情報提供する。情報提供を受けた研究責任医師は当該実施医療機関の管理者に報告する。

（１）本研究に参加した研究対象者の数

（２）本研究に係る疾病等の発生状況およびその後の経過

（３）本研究に係る不適合の発生状況およびその後の対応

（４）本研究の安全性および科学的妥当性についての評価

（５）本研究に対する利益相反管理に関する事項

２）研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から１ヶ月以内に、厚生労働大臣に以下の事項を報告する。

（１）認定臨床研究審査委員会の名称

（２）当該認定臨床研究審査委員会による当該特定臨床研究の継続の適否

（３）本研究に参加した研究対象者の数

**25．研究の中止**

◆記載例◆

研究代表医師は、本研究を中止する場合は、以下の通り対応する。

１）本研究の研究対象者に適切な措置を講ずる。また、他の実施医療機関の研究責任医師に研究の中止を通知するともに、当該実施医療機関の研究対象者に適切な措置を講ずるよう指示をする。

２）研究の中止日から10日以内に、研究を中止する旨を認定臨床研究審査委員会に通知するとともに、厚生労働大臣に届け出る。なお、必要に応じて研究対象者の措置に伴う研究終了時期やその方法について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。

３）厚生労働大臣に届け出た後も本研究が終了するまでの間は、疾病等報告、定期報告等を行う他、本研究の進捗状況に関する事項の変更に該当する場合には、実施計画の変更も届け出る。

**26．研究の終了**

**26.1　総括報告書の作成**

|  |
| --- |
| 26.1　●記載上の注意●  主要評価項目報告書の作成をする場合は、臨床研究の内容に関する事項として記載した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たときは、原則としてその日から1年以内に主要評価項目報告書を作成することを追記すること。 |

◆記載例◆

研究代表医師は、本研究の内容に関する事項として記載した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ときは、原則としてその日から１年以内に以下の事項を含めた総括報告書（臨床研究の結果等を取りまとめた文書）およびその概要を作成する。なお、研究を中止した場合であって中止届を厚生労働大臣に届け出し研究対象者の措置を終えた場合においては、中止した日また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１年以内に作成する。

（１）研究対象者の背景情報（年齢、性別等）

（２）本研究のデザインに応じた進行状況に関する情報（研究対象者数の推移等）

（３）疾病等の発生状況のまとめ

（４）主要評価項目および副次評価項目のデータ解析および結果

また、当初の統計的な解析計画からの変更が発生した場合には、その変更内容等を総括報告書に記載する。

**26.2　総括報告書の届出**

|  |
| --- |
| 26.2　●記載上の注意●  当該研究成果を論文等で公表する場合は以下の内容を記載すること。  ✔　主要評価項目報告書または総括報告書の概要の公表については、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こと。  ✔　この場合であっても厚生労働大臣への届出・報告は期限内に提出し、届出・報告時に公表時期について申し出ること。  ✔　ただし、研究論文等が公表された場合は、直ちに主要評価項目報告書または総括報告書の概要を公表することとし、総括報告書の概要の公表にあたっては、厚生労働大臣への届出の際に未記入で提出した項目（「結果に関する最初の出版物での発表日」および「結果と出版物に関するURL」）についてjRCTに記録した上で公表すること。 |

◆記載例◆

１）研究代表医師は、総括報告書およびその概要を作成したときは、認定臨床研究審査委員会に意見を聴き、遅滞なく実施医療機関の管理者に提出するとともに他の実施医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報提供を受けた研究責任医師は提供を受けた情報を当該実施医療機関の管理者に報告する。

２）研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会が総括報告書およびその概要に関する意見を述べた日から起算して１ヶ月以内に、総括報告書の概要を厚生労働大臣に以下の書類を添えて届け出る。

・最新版の研究計画書（説明文書および同意文書を含む）

・統計解析計画書（←作成していない場合は削除）

３）研究代表医師は、総括報告書の概要を厚生労働大臣に提出し、jRCTで公表した時は、実施医療機関の管理者に報告するとともに他の実施医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報提供を受けた研究責任医師は提供を受けた情報を当該実施医療機関の管理者に報告する。

**2７．参考資料・引用文献**

|  |
| --- |
| 27　●記載上の注意●  ✔　研究計画書に引用された参考資料・文献はふられた番号順にリストを作成すること。  ✔　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（号）、ページ、年号の情報を含むこと。  ✔　オンライン文献（URLの情報等）を用いる場合は、URLとともに著者名、ページタイトル（ヘッダ名）、引用者のアクセス年月日を表記すること。 |

◆記載例◆

・ 引用文献の書式は、the International Committee of Medical Journal Editors （ICMJE）による“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”（Vancouver Style：http://www.icmje.org/）を参考に記載。以下主な例を挙げる。

**Articles in Journals**：

1. Standard journal article

List the first six authors followed by et al.

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996 Jun 1;124 （11）:980-3.

More than six authors:

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. Br J Cancer 1996;73:1006- 12.

2. Organization as author

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 164: 282-4.

**Books and Other Monographs**：

16. Personal author（s）

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany （NY）: Delmar Publishers; 1996.

17. Editor（s）, compiler（s） as author

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

18. Organization as author and publisher

Institute of Medicine （US）. Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

19. Chapter in a book

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

20. Conference proceedings

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

**Electronic Material**：

33. Journal article in electronic format

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1（1）:[24 screens]. Available from: URL: http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm

★医療機器に係る臨床研究のうち、以下の全ての事項を満たす臨床研究については、厳格には被験医療機器が変化しており、同一の医療機器とはいえないものの、一連の医療機器として一つの研究計画書に以下に掲げる全ての事項が記載されていることをもって、一連の医療機器の評価を行う臨床研究として、一つの研究計画書により研究を実施して差し支えない。このような研究を実施する場合には、研究計画中に以下の事項の全てを満たすように記載すること。

　(ア) 対象となる医療機器の構造・原材料またはその両方を変化させることにより、構造・原材料の最適化を図ることを目的とする研究デザインとなっていること。

　(イ) 最適化を行うに際し変化させる範囲（変更範囲：design space）については、その変化の意図に応じた適切な範囲を設定し、当該範囲内における変化が臨床研究の対象者に対する安全性に明らかな変化を生じないことが科学的に検証されていること

　(ウ) 一連の変更した医療機器を臨床研究の対象者に適用する際には、よりリスクが小さいと考えられる順に適用し、適用の都度、安全性を順次検証した上で次の構造・原材料の医療機器を適用する研究デザインになっていること。なお、変更範囲に含まれる医療機器によって、臨床試験の対象者に対するリスクが大きく異なる場合には一つの臨床研究の研究計画書として評価することはできないため、別の臨床試験計画とすること。

（**未承認または適応外医薬品等を用いる多施設共同研究において、実施医療機関が追加される可能性がある場合のみ必要**。該当しない場合はこの別紙は削除し、目次下の記載も削除する）

本別紙は別ファイルとして別途作成してもよい。

別紙●　実施医療機関の要件

|  |  |
| --- | --- |
| Ⅰ研究責任医師の要件 | |
| 診療科 | 要（　　○○○科　　　　）・不要 |
| 資格 | 要（　　○○○専門医　　）・不要 |
| 当該診療科経験年数 | 要（　　）年以上・不要 |
| 当該研究の技術の経験年数 | 要（　　）年以上・不要 |
| 当該研究の技術の経験症例数\*1 |  |
| 臨床研究法の教育履歴 | 要 |
| その他 |  |
| Ⅱ医療機関の要件 | |
| 診療科 | 要（　○○○科　　　　　　　　）・不要 |
| 実施診療科の医師数\*2 | 要（内容：　経験年数○年以上の医師2名以上　）・不要 |
| 他診療科の医師数\*2 | 要（内容：麻酔科医師１名、放射線科医師１名、病理医１名）・不要 |
| その他医療従事者の配置 | 要（職種：　薬剤師、心理士　　）・不要 |
| 病床数 | 要（　　　　　　　床以上）・不要 |
| 看護配置 | 要（必要な看護体制：　　　　　　　　　　　　　）・不要 |
| 当直体制 | 要（　　　　　　　　　　）・不要 |
| 緊急手術の実施体制 | 要・不要 |
| 院内検査（24時間実施体制） | 要・不要 |
| 救急体制 | 要（自施設・他施設との連携：施設名　　　　　　　　　　　　） |
| 他医療機関との連携体制 | 要（連携の内容：　　　　　　　　　　　　　　　）・不要 |
| 医療機器の保守管理体制 | 要・不要 |
| 医療機関の当該臨床研究の実施症例数 | 要（　　　　　　症例以上）・不要 |
| 当該研究者等の利益相反状況の事実確認を行う体制がある | 要 |
| 臨床研究の相談窓口 | 要 |
| その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要　等） |  |

\*1：当該技術の経験について経験症例数を求める場合に記載すること。

\*2：医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数および当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

（「**10．２　目標症例数と設定根拠」で（例２－２）を選択した場合のみ必要**。該当しない場合はこの別紙は削除し、目次下の記載も削除する）

別紙●．共同研究実施医療機関一覧

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| No | 氏名・所属・職名 | 連絡先 | 目標  症例数 |
| 1 | □□大学医学部附属病院  XXXX科　教授  ○○ ○○ | 〒123-4567  東京都○○○区○○１－１  TEL 012—345-6789 | 3例 |
| 2 | □□病院  XXXX科　科長  ○○ ○○ | 〒123-4567  ○○府○○○市○○１－１  TEL 012—345-6789 | 4例 |
| 3 | □□県立医療センター  XXXX部　部長  ○○ ○○ | 〒123-4567  ○○県○○○区○○１－１  TEL 012—345-6789 | 5例 |
| 4 |  |  |  |
| 5 |  |  |  |
| 6 |  |  |  |
| 7 |  |  |  |
| 8 |  |  |  |
| 9 |  |  |  |
| 10 |  |  |  |
| 11 |  |  |  |
| 12 |  |  |  |
| 13 |  |  |  |
| 14 |  |  |  |
| 15 |  |  |  |
| 16 |  |  |  |
| 17 |  |  |  |
| 18 |  |  |  |
| 19 |  |  |  |
| 20 |  |  |  |
| 21 |  |  |  |
| 22 |  |  |  |
| 23 |  |  |  |
| 24 |  |  |  |
| 25 |  |  |  |