**金沢大学附属病院臨床研究**

**研究計画書作成要領**

**目的**

本作成要領は、金沢大学附属病院において、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に準拠した質の高い臨床介入研究を行うための研究計画書の作成を支援するためのツールである。本作成要領の各項目を埋めることで、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に準拠するように作成されている。これにより研究計画書を標準化し、研究者による研究計画書作成の迅速化を図ることを目的としている。

**適用試験**

本作成要領中の記述は、癌手術療法の第Ⅲ相臨床試験、すなわち対照治療（標準治療）群と試験治療（新規治療）群の2群間のランダム化並行群間比較試験を想定している（一部の項目の記載例については、この種類の試験以外の試験を想定した記載例も併せて掲載している。）。ただし、適切な修正を行うことにより他疾患、他の臨床研究/試験デザインにも広く適応されることを意図している。

**文章表現について**

研究計画書は作成したグループのみで使用されるものではない。専門外の臨床医（倫理審査委員会委員）、他施設の共同研究者、生物統計家、データマネージャー、臨床研究コーディネーター（CRC）、検査技師など、研究に携わる協力者にとって非常に重要なものである。また、倫理委員会での審議において、一般の方の倫理委員も参加しており、わかりやすい内容でなければならない。専門家である研究者にとって自明のことであっても、非専門家にとって自明でないものは記述すべきである。当該専門領域の専門用語は極力用いず、用いる場合には初出時に簡単な解説を付記すること。研究計画書は研究対象者や一般の方にも公開することがあるので、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。

適格基準、診断基準、治療変更基準などの記載において、「または」や「かつ」を複数回用いることはしないこと。短文で明確に記載すること。

（わかりにくい表現）　○○または××かつ△△である。→使用しない！

（明確な表現）　以下のすべてを満たす場合

　　　　　　　　　　　①○○または××である。

　　　　　　　　　　　②△△である。

　　　　　　　　　　以下のいずれかを満たす場合

　　　　　　　　　　　①○○である。

　　　　　　　　　　　②××かつ△△である。

一つの文に肯定条件と否定条件が含まれないように注意すること。

二重否定表現（否定の否定）は用いないようにすること。

「、」「・」「/」などは「and」や「or」いずれにも解釈できるので極力避けること。

**章、節、項番号**

章、節、項番号は第3 レベル（1.1.1、2.3.1 など）までとし、すべての章、節、項にタイトル（｢ 1.目的｣、｢ 5.1.選択基準｣など）をつける。第4 レベルは1)、2)など、第5 レベルは①、②などとする。

章は、Wordの「ホーム」→「スタイル」の「見出し 1」を、節は同様に「見出し 2,見出し1.1」を、項番号は同様に「見出し 3,見出し1.1.1」を使用する。

**計量単位**

計量単位は国際単位系（System International d’Unites、SI 単位)を推奨する。SI 単位は基礎単位（m、Kg、s、A、K、mol、cd）、誘導単位（代表例にm2、m3、m/s）、併用単位（min、h、d、L、℃）で構成される。mEq/dL、IU/L、mmHg などの一般的に広く用いられている慣用単位は使用を認める。10nのファクターに相当する接頭語は、1012=T、109=G、106=M、103=K、102=h、101=da、10-1=d、10-2=c、10-3=m、10-6=μ、10-9=n、10-12＝p を用いる。体積の単位にはm3ではなくL を推奨する。ただし、cc を用いてはならない（例：dm3→L、mm3→μL、cc→mL）。濃度の単位には、mg/dL、g/dL、g/L、mmol/L、mol/L などを用いる。

臨床検査値等の単位は、極力金沢大学附属病院の電子カルテに合わせる。

**登録商標**

商品名を記載する際には、最後に® (registered trademark; 登録商標)を付記する。

**ヘッダーとフッター**

研究計画書中のヘッダーには略称（研究計画書コード）を右寄せで入れる。（略称がある場合。）

フッターにはページ番号を中央に入れる。「表紙」「目次」はページ数を入れず、｢0. シェーマ」を1ページ目とする。

**記載・取扱い方法**

なお、本作成要領14ページ表紙例以降そのまま使用することを前提に作成してあるが、文章等を貼付する際にはテキスト形式で貼付を行うこと。これはスタイルが増えることによりファイルが壊れやすくなるのを防ぐためである。

字の色により使用法が変わるので、下記にその内訳を記す。

黒字：テンプレートとしてそのまま利用するもの

茶字：解説（研究計画書完成時には削除するもの）

青字：記載例（例であり、修飾して使用する可能性があるもの）

参考文献

1. 世界医師会ヘルシンキ宣言　2013年フォルタレザ修正　http://www.med.or.jp/wma/helsinki.html
2. 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針　文部科学省・厚生労働省・経済産業省<https://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/mext_00525.html>　（文部科学省HP）

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>　（厚生労働省HP）

<https://www.meti.go.jp/press/2020/03/20210323004/20210323004.html（経済産業省>　HP）

**作成・改訂**

Ver. 1.0　2016年4月20日作成

Ver. 2.0　2022年12月1日作成

**表紙**

研究のタイトル「○○○に対する△△△と□□□のランダム化比較第III相試験」

　○○○には、対象疾患

　△△△には、現在の標準治療

　□□□には、新規治療を記載する。

　第I相試験、第II相試験・・・などを入れる。

略称（ある場合）：研究計画書コード（研究組織が定めたコード）。ヘッダーにも右詰めで記載する。

（多機関共同研究の場合）

研究代表者の所属機関名、氏名

研究事務局名、所在地、担当、連絡先など

（単機関の研究の場合）

研究責任者（医師）の所属部署名、氏名、連絡先など

研究事務局名、所在地、担当、連絡先など

研究計画書のversionおよび作成日を記載する。初版作成案をVer. 0.1、臨床試験審査委員会承認時をVer.1.0とし、その後の改訂があれば追加する。

（表紙例）

**○○○に対する△△△と□□□の**

**ランダム化比較第III相試験**

**研究計画書**

略称：　●●

多機関共同研究の場合：研究代表者：〇〇大学附属病院○○科

△△　△△

単機関研究の場合：研究責任者：〇〇大学附属病院〇〇科

△△　△△

　　　住所：

　　　　　電話：

　 E-mail：

※住所などの連絡先が研究事務局と同じ場合は省略

研究事務局：〇〇大学附属病院○○科△△

　　　　　　　　○○　○○

　　　　　　　　住所：

電話：

E-mail：

200X年4月1日　計画書案　Ver. 0.0

200X年5月30日　計画書案　Ver.0.1

200X年7月16日　　Ver.1.0

200X年12月1日　改訂 Ver.2.0

**目次**

[0. 研究の概要 1](#_Toc120614195)

[0.1.　シェーマ 1](#_Toc120614196)

[0.2. 研究デザインの要約 1](#_Toc120614197)

[1. 目的 2](#_Toc120614198)

[2. 背景及び科学的合理性の根拠 2](#_Toc120614199)

[2.1. 背景 2](#_Toc120614200)

[2.2. 研究の科学的合理性の根拠 2](#_Toc120614201)

[3. 試験治療に用いる介入手段の情報 3](#_Toc120614202)

[4. 適格基準 4](#_Toc120614203)

[4.1. 選択基準 4](#_Toc120614204)

[4.2. 除外基準 4](#_Toc120614205)

[5. 登録・割付 5](#_Toc120614206)

[5.1. 症例登録の手順 5](#_Toc120614207)

[5.2. 割付方法と割付調整因子 7](#_Toc120614208)

[6. 研究計画 8](#_Toc120614209)

[6.1. プロトコール治療 8](#_Toc120614210)

[6.2. 用量・スケジュール変更基準 8](#_Toc120614211)

[6.3. 治療の中止 10](#_Toc120614212)

[6.4. 併用治療・支持療法 11](#_Toc120614213)

[6.5. 後治療 12](#_Toc120614214)

[7. 観察・検査・報告項目とスケジュール 12](#_Toc120614215)

[7.1. 観察・検査項目および報告すべき治療情報 12](#_Toc120614216)

[7.2. 観察・検査・報告スケジュール 13](#_Toc120614217)

[7.3. 試料等の保存等および他の機関等の試料等の利用等 14](#_Toc120614218)

[8. 目標症例数と研究期間 15](#_Toc120614219)

[8.1. 目標症例数 15](#_Toc120614220)

[8.2. 研究期間 16](#_Toc120614221)

[9. 有害事象の評価・報告 16](#_Toc120614222)

[9.1. 有害事象の定義 16](#_Toc120614223)

[9.2. 有害事象の評価と報告 16](#_Toc120614224)

[9.3. 予期される有害事象 18](#_Toc120614225)

[9.4. 重篤な有害事象の報告と対応 18](#_Toc120614226)

[9.4.1. 重篤な有害事象の報告 18](#_Toc120614227)

[9.4.2. 厚生労働大臣等への報告が必要な有害事象と報告 19](#_Toc120614228)

[9.4.3 詳細報告および追加報告 19](#_Toc120614229)

[9.5. 効果安全性評価委員会（←設置しない場合は削除） 19](#_Toc120614230)

[10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益 19](#_Toc120614231)

[10.1. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク 19](#_Toc120614232)

[10.2. 研究対象者に予想される利益 20](#_Toc120614233)

[10.3. これらの総合評価並びに負担及びリスクを最小化する対策 20](#_Toc120614234)

[11. 研究機関の長への報告内容及び方法 20](#_Toc120614235)

[11.1. 研究者等からの報告 21](#_Toc120614236)

[11.2. 研究責任者からの報告 22](#_Toc120614237)

[11.3. （必要な場合）監査担当者からの報告（←不要な場合は、削除すること。） 22](#_Toc120614238)

[12. エンドポイントの定義 22](#_Toc120614239)

[12.1. 主要エンドポイント 23](#_Toc120614240)

[12.2. 副次エンドポイント 23](#_Toc120614241)

[13. 統計学的考察 23](#_Toc120614242)

[13.1. 目標症例数の設定根拠 23](#_Toc120614243)

[13.2. 解析対象集団 24](#_Toc120614244)

[13.3 解析項目・方法 24](#_Toc120614245)

[13.4. 中間解析 24](#_Toc120614246)

[14. 症例報告書の記入と提出 24](#_Toc120614247)

[14.1. 種類と提出期限 25](#_Toc120614248)

[14.2. 記入・入力方法 25](#_Toc120614249)

[14.3. 送付方法（EDCシステムの場合は削除） 25](#_Toc120614250)

[15. モニタリング及び監査（←監査は必要に応じて） 25](#_Toc120614251)

[15.1. モニタリング 25](#_Toc120614252)

[15.2 監査（←実施しない場合は削除） 26](#_Toc120614253)

[16. 倫理的事項 27](#_Toc120614254)

[16.1. 遵守すべき諸規則 27](#_Toc120614255)

[16.2. 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂 27](#_Toc120614256)

[16.3. インフォームド・コンセント 28](#_Toc120614257)

[16.4. （必要な場合） 代諾者による同意 30](#_Toc120614258)

[16.5. （必要な場合）インフォームド・アセント 30](#_Toc120614259)

[16.6.（必要な場合）緊急な状況における研究に関する説明 30](#_Toc120614260)

[16.7　研究により得られた結果等の取り扱い 31](#_Toc120614261)

[17. 個人情報の取扱い 32](#_Toc120614262)

[18. 研究の費用負担 33](#_Toc120614263)

[18.1. 資金源および財政上の関係 33](#_Toc120614264)

[18.2. 研究に関する費用 33](#_Toc120614265)

[18.3. 健康被害に対する補償 34](#_Toc120614266)

[19. 研究計画書の逸脱・変更・改訂 34](#_Toc120614267)

[19.1. 研究計画書の逸脱または変更 34](#_Toc120614268)

[19.2. 研究計画書の改訂 35](#_Toc120614269)

[20. 研究の終了と早期中止 35](#_Toc120614270)

[20.1. 研究の終了 35](#_Toc120614271)

[20.2. 研究の早期中止 35](#_Toc120614272)

[21. 研究に関する資料の取り扱い 36](#_Toc120614273)

[22. 研究成果の帰属と結果の公表 37](#_Toc120614274)

[23. 研究組織 38](#_Toc120614275)

[23.1. 研究代表者 38](#_Toc120614276)

[23.2.研究事務局 38](#_Toc120614277)

[23.3. 研究分担者 38](#_Toc120614278)

[23.4. 研究協力施設および責任者 38](#_Toc120614279)

[23.5. 統計解析責任者 39](#_Toc120614280)

[23.6. データセンターならびにデータマネジメント責任者 39](#_Toc120614281)

[23.7. 症例登録センター（データセンターと同じ場合およびEDCシステム上で症例登録を行う場合は不要） 39](#_Toc120614282)

[23.8. モニタリング責任者 39](#_Toc120614283)

[23.9. 監査責任者 39](#_Toc120614284)

[23.10. 効果安全性評価委員（データモニタリング委員。必要な場合） 39](#_Toc120614285)

[23.11. 使用薬（使用機器等）提供者 39](#_Toc120614286)

[23.12. 業務委託先（必要な場合） 40](#_Toc120614287)

[23.1. 研究責任者 40](#_Toc120614288)

[23.2. 研究分担者 40](#_Toc120614289)

[23.3. 研究事務局 40](#_Toc120614290)

[23.4. 統計解析責任者 40](#_Toc120614291)

[23.5. データセンターならびにデータマネジメント責任者 40](#_Toc120614292)

[23.6. 症例登録センター（データセンターと同じ場合は不要） 41](#_Toc120614293)

[23.7. モニタリング担当者 41](#_Toc120614294)

[23.8. 効果安全性評価委員（データモニタリング委員。必要な場合） 41](#_Toc120614295)

[23.9. 業務委託先（必要な場合） 41](#_Toc120614296)

[24. 相談窓口 41](#_Toc120614297)

[25. 文献 41](#_Toc120614298)

[26. 付録 42](#_Toc120614299)

　注）この目次上で、「右クリック」→「フィールド更新」をすることにより、ページ数等が更新できる。(目次更新の際には一時的に変更履歴の記録を中止する)

# 0. 研究の概要

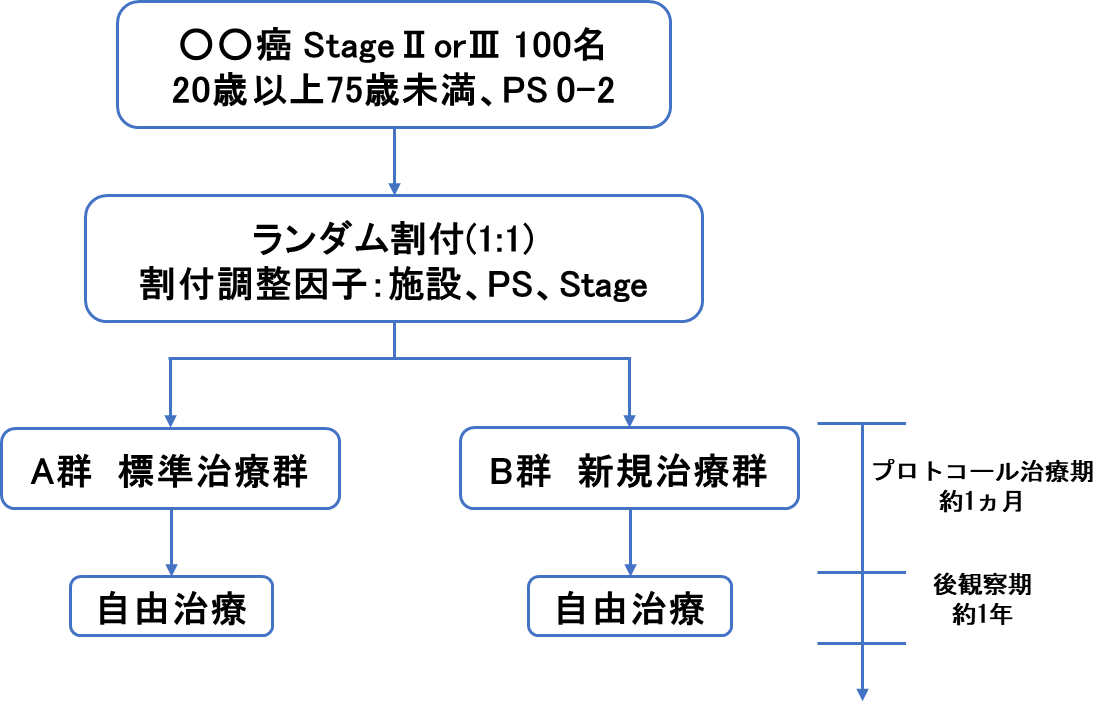
本章では、研究の概要を把握するための図（シェーマ）および研究デザインの要約を記載する。

未承認の医薬品等を用いる場合や市販薬等の適応外使用の場合、および承認された用法・用量以外を用いる場合は、臨床研究法における特定臨床研究の該当性について確認を行うこと。（参照：https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000429043.pdf（厚生労働省HP））

## 0.1.　シェーマ

シェーマには以下の内容を含める。

* 主な適格基準
* 登録・ランダム化のタイミング
* 目標症例数および登録期間
* 治療内容の概略および治療期間
* 効果判定時期および／または追跡期間



## 0.2. 研究デザインの要約

研究デザインの要約には以下の内容を含める。

* 前向きか後向きか
* 介入研究か観察研究か
* 試験の相：第I 相～第Ⅳ相
* デザインの特徴：並行デザイン、クロスオーバーデザイン、要因デザイン、用量漸増デザインなど
* 対照の種類：プラセボ対照、実薬対照、用量反応対照、無治療対照など
* ランダム化：有無。有の場合はランダム化の方法の概略（例：最小化法、層別ブロック法など）
* 盲検化のレベル：非盲検、単盲検、二重盲検など

（例）　前向き、介入研究、第III相試験、並行デザイン、実薬対照、ランダム化（最小化法）、非盲検

# 1. 目的

本章では、2～3 行を目安に研究目的を記述する。

対象集団、試験治療（新規治療）および対照治療（標準治療）、評価する特性（有効性、安全性、臨床効果など）、エンドポイントを含める。

目的が複数ある場合は、それらを１つの主要目的とその他の目的（副次目的）に分けて、すべて記載する。

（例）○○癌患者に対する○○療法の臨床的有用性を、標準治療である○○療法とのランダム化比較試験で評価する。

Primary endpointは全生存期間、secondary endpointsは無増悪生存期間、有害事象発現割合とする。

# 2. 背景及び科学的合理性の根拠

## 2.1. 背景

本章では、当該臨床研究の正当性を裏付けるための情報を要約して記載する。

内容には、対象疾患（病期・病型）、現在の標準治療、試験治療（食品、サプリメント、手術手技、保健指導、リハビリテーションなど）の根拠などが含まれる。

対象疾患（病期・病型）については、病因、病態、合併症、予後、有病割合と罹患率、増加または減少のトレンドなど当該臨床研究に特に関わる最新情報について述べる。

現在の標準治療については、治療の内容およびコンセプト、標準治療として確立される根拠となった臨床試験の結果について述べる。

対照群を設定する場合、対照治療の選択根拠について述べる。既存治療の限界と、それを革新すべく試みられている新しい治療方法に関して国内外の最新情報を収集し、評価する。既存治療と試験治療についての対比表を作成することが望ましい。

## 2.2. 研究の科学的合理性の根拠

試験治療の根拠については、治療の内容およびコンセプト、臨床試験の結果、標準治療に対して有効性、安全性、利便性または経済性などにおいて勝ると考えられる根拠などについて述べる。

文献などを引用して、報告されている数値（点推定値・区間推定値）も記載し、すべての情報源を明らかにする。

手術・手技などの先端的な科学技術を用いる医療行為、その他の必ずしも十分な科学的知見が得られていない医療行為について、その必要性、科学性及び倫理的妥当性についても述べること。

# 3. 試験治療に用いる介入手段の情報

本章では、試験治療に用いる食品、サプリメント、手術手技、保健指導、リハビリテーションなどの概要、効果や作用機序、薬物動態などについて添付文書の要約を記載する。手術療法を対象とする研究の場合には、手術療法の概要、術式の定義、臨床病期分類、解剖学的事項、リンパ節の番号および R分類及び病理組織分類等で参考とする規準・定義を記載する。

試験治療に用いる介入手段の有害事象については、本章ではなく、｢9.3.予期される有害事象」に記載する。

薬品名（機器名）は一般名をカタカナで、（ ）内に（商品名®、略称）を記載する。

関連する薬剤（機器）の添付文書を研究計画書の付録として添付する。添付文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構「安全性情報・回収情報・添付文書等（医薬品・医療機器等の情報を調べる）http://www.pmda.go.jp/search\_index.html」からダウンロード可能である。添付文書がある場合は、「添付文書参照」と記載してもよいが、当該臨床研究に重要な所見があれば簡潔に記載する。

（例）

使用薬物/使用食品・サプリメント/使用機器名（該当するもの以外は消去する）：○○（商品名○○注®、○○）

製造元（又は販売元）：

薬効分類：（該当する場合）

作用機序：

適応症：

用法・用量、使用方法（添付文書上のものを記載する）：

禁忌：

主な臨床使用成績：

副作用・不具合：

相互作用：

使用上の注意事項：

「26. 付録」の添付文書参照

（例）

術式

解剖学的事項

病期分類基準

病理組織分類

“画像検査”に関する定義

術式の定義

“手術”高リスクの定義

# 4. 適格基準

## 4.1. 選択基準

本節では、試験対象の選択基準を具体的かつ客観的に箇条書きで記載する。

選択基準とは、試験治療の有効性が示された場合にその治療を適用できる対象集団を規定するものである（外的妥当性）。

以下の項目について記載する。

* 疾患名および診断方法（診療ガイドライン第〇版など診断根拠も記載する。）
* 病期・病型
* 年齢
* 性別
* 全身状態の指標（例：PS など）
* 関連する主要臓器機能
* 文書による患者の同意

必要な場合には各項目の設定根拠を記載する。

（例）

1. 組織学的に腺癌と診断された胃癌の患者
2. 「胃癌治療ガイドライン 第6版」にてStage Ⅱ or Ⅲと診断された患者
3. 年齢が20歳以上、75歳未満の患者
4. Performance Status (ECOG)が2以下の患者
5. 本研究への参加にあたり十分なインフォームド・コンセントの後に、患者本人の自由意思による文書同意が得られている患者

## 4.2. 除外基準

本節では、研究対象の除外基準を具体的かつ客観的に箇条書きで記載する。

除外基準とは以下のような対象を除外するための条件である。

* プロトコール治療に対する安全性上のリスクが高いと想定される者
* エンドポイントの評価に支障をきたす可能性のある者

以下の項目について基準を設定する。

* 前治療
* 既往歴
* 依存疾患・合併症
* アレルギー歴
* 併用薬・併用療法
* 妊娠および授乳に関する事項

各項目の設定根拠を記載する。

（例）

1. 観察期に測定した●●値が500mg/dLを超える患者
2. HBs抗原が陽性の患者
3. ●●（同効薬で併用禁止とする薬剤）を服用中の患者
4. 使用薬にアレルギーを有する患者
5. 不安定狭心症を合併する患者
6. 重篤な肝疾患を有する患者（AST(GOT)もしくはALT(GPT)が100 IU/L以上）
7. 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある患者
8. 介入手段（手術等）開始前3か月以内に他の臨床試験（治験）に参加した患者
9. 研究責任者または研究分担者が研究対象者として不適当と判断した患者

[設定根拠]　1)有効性評価への影響および安全性への配慮のため、2)-3)有効性評価への影響のため、4)-9)安全性への配慮のため

# 5. 登録・割付

## 5.1. 症例登録の手順

本節では、研究責任者または研究分担者およびデータセンターが行う症例登録の手順を記載する。症例登録とは、研究責任者または研究分担者が、候補となる研究対象者の適格性判断に必要な情報をデータセンターに連絡し、データセンターが適格性を確認して当該研究の研究対象者として登録する手続きである。

症例登録を2段階（仮登録・本登録）で行う場合、段階ごとに手順を記載する。

ランダム化試験の場合、症例登録後、データセンターが各治療群への割付を行うタイミングおよび研究責任者または研究分担者への割付結果の連絡方法について記載する。

症例登録は連絡方法（FAX方式またはWEB方式）により手順が異なるため、方式に合わせて記載する。

登録の手順が複雑な場合には、図を用いて説明する。

（例１）　ランダム化比較試験（研究）＜Web登録＞

本研究の症例登録は症例登録センターが管理するWeb登録システムを利用する。この登録方法は研究責任者あるいは研究分担者が自らWeb登録システムのURLへアクセスして登録を行う。

1. 研究責任者あるいは研究分担者は対象患者より文書にて同意を取得する。
2. 研究責任者あるいは研究分担者は同意取得後、研究責任者（責任者ではなく個人情報管理責任者がいる場合は個人情報管理責任者とする）が保管する研究対象者識別コードリスト（名称は特に指定がありません、「研究対象者リスト」あるいは「研究対象者登録名簿」等でも結構です）に研究対象者と研究対象者識別コードを対応させる必要事項（同意取得日、研究対象者識別コード、研究対象者名、カルテ番号、等）を記載し、研究責任者（または個人情報管理責任者）は研究対象者識別コードリスト（又は研究対象者リスト、研究対象者登録名簿）を自らの管理下で施錠可能な場所にて保管する。
3. 研究責任者あるいは研究分担者はすべての適格基準を満たし、且つ除外基準のいずれにも抵触しないことを確認した後、Web登録システムのURLへアクセスし、必要項目をチェックして症例登録を行う。
4. 研究責任者あるいは研究分担者はWeb登録システム画面上に表示されている登録番号および割付結果（割付群など）を確認し、上記２）の研究対象者識別コードリスト等に症例登録番号および割付結果等を記載の上、研究を開始する。
5. 同意撤回、中止、脱落等が生じたときは、速やかに研究責任者に報告する。

（例２）ランダム化比較試験（研究）、つまり「割付」が発生する場合＜FAXでの登録＞

本研究での症例登録は症例登録センターが実施する中央登録方式をとる。

1. 研究責任者あるいは研究分担者は対象患者より文書にて同意を取得する。
2. 研究責任者あるいは研究分担者は同意取得後、研究責任者（責任者ではなく個人情報管理責任者がいる場合は個人情報管理責任者とする）が保管する研究対象者識別コードリスト（名称は特に指定がありません、「研究対象者リスト」あるいは「研究対象者登録名簿」等でも結構です）に研究対象者と研究対象者識別コードを対応させる必要事項（同意取得日、研究対象者識別コード、研究対象者名、カルテ番号、等）を記載し、研究責任者（または個人情報管理責任者）は研究対象者識別コードリスト（又は研究対象者リスト、研究対象者登録名簿）を自らの管理下で施錠可能な場所にて保管する。
3. 研究責任者あるいは研究分担者はすべての適格基準を満たし、且つ除外基準のいずれにも抵触しないことを確認して、症例登録票に研究対象者識別コードを含む必要事項を記載した後、症例登録センターにFAXで送付する。
4. 症例登録センターは適格性の確認を行い、適格性に問題がなければ研究対象者登録番号と割り付けられた群（あるいは薬剤名、二重盲検比較試験の場合は試験薬識別コード名）などが記載された登録確認票を作成し、研究責任者または研究担当者へFAXで送付する。
5. 研究責任者あるいは研究分担者は登録確認票を受領し、内容を確認した後、上記２）の研究対象者識別コードリスト等に症例登録番号および割付結果等を記載の上、研究を開始する。
6. 同意撤回、中止、脱落等が生じたときは、速やかに研究責任者に報告する。

（例３）　非ランダム化試験、つまり割付を行わず、登録のみの場合

1. 研究責任者あるいは研究分担者は対象患者より文書にて同意を取得する。
2. 研究責任者あるいは研究分担者は同意取得後、研究責任者（責任者ではなく個人情報管理責任者がいる場合は個人情報管理責任者とする）が保管する研究対象者識別コードリスト（名称は特に指定がありません、「研究対象者リスト」あるいは「研究対象者登録名簿」等でも結構です）に研究対象者と研究対象者識別コードを対応させる必要事項（同意取得日、研究対象者識別コード、研究対象者名、カルテ番号、等）を記載し、研究責任者（または個人情報管理責任者）は研究対象者識別コードリスト（又は研究対象者リスト、研究対象者登録名簿）を自らの管理下で施錠可能な場所にて保管する。
3. 研究責任者あるいは研究分担者はすべての適格基準を満たし、且つ除外基準のいずれにも抵触しないことを確認して、症例登録票に研究対象者識別コードを含む必要事項を記載した後、症例登録センターにFAXで送付する。
4. 症例登録センターは適格性の確認を行い、適格性に問題がなければ研究対象者登録番号が記載された登録確認票を作成し、研究責任者または研究担当者へFAXで送付する。
5. 研究責任者あるいは研究分担者は登録確認票を受領し、内容を確認した後、上記２）の研究対象者識別コードリスト等に症例登録番号等を記載の上、研究を開始する。

６）　同意撤回、中止、脱落等が生じたときは、速やかに研究責任者に報告する。

## 5.2. 割付方法と割付調整因子

本節では、割付方法の概略と割付調整因子（層別ブロック法における層別因子または最小化法におけるバランス因子など）について記載する。ただし、割付を行わない研究においては本節を省略する。

割付とは、各研究対象者の受けるプロトコール治療を決定することである。

割付にはランダム割付と非ランダム割付がある。非ランダム割付には研究対象者が自分の受けるプロトコール治療を選択する方法やコホート単位で用量を漸増する方法などがある。

代表的なランダム割付の方法は、以下の通りである。

* 層別ブロックランダム化法
* 最小化法

ランダム割付の場合、以下の点に注意する。

* 割付責任者を置き、割付責任者はランダム化の方法を決定する。層別ブロック法の場合は割付表の作成、割付プログラムの作成、割付コードの管理などを行う。
* 次の研究対象者の割付結果を予見できないようにするため、層別ブロック法におけるブロックサイズなどの割付方法の詳細は研究計画書中に記載しない。
* 治療群間の比較可能性を高めるために、割付調整因子を設定する場合がある。その際、割付調整因子としては、方よりが生じた場合にエンドポイントに多大な影響を及ぼしうる因子を選択する（症例数の多い研究で最大4個、症例数の少ない研究では1ないし2個を目安に）。
* 割付調整因子が連続値の場合は、カットオフ値を明確にする。例えば、年齢（60歳未満/60歳以上）など。

（例１）多機関、非盲検、最小化法、ランダム化試験の場合

症例登録センターにて研究対象者登録時に治療群へランダムに割り付けられる。ランダム割付に際しては①施設、②PS（0 or 1 or 2）、③Stage（II or III）で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者には知らせない。

（例２）多機関、非盲検（または単盲検）・ランダム化試験の場合

研究対象者の各治療群への割付は、中央登録方式にて行う。予め作成したランダム割付表に従って割付け、研究対象者登録番号と治療群名を記載した登録確認書を発行する。割付表は中央で保管し、研究担当者には開示しない。

# 6. 研究計画

## 6.1. プロトコール治療

本節では、プロトコール治療の詳細を治療群別に記載する。

症例登録から治療開始までの期間を規定する。

プロトコール治療開始後の治療スケジュールは、原則として日単位で表記する。

前治療（制吐薬の予防投薬などを含む）に関する規定やウォッシュアウト期間は本節に明記する。

プロトコール治療中の入院、外来の別を明記する。

プロトコール治療

* 比較試験の場合、治療群別に記載する。
* 術式など介入手段の設定根拠を記載する。
* 介入期間（治療期間）およびそれらの設定根拠を記載する。
* 体重による投与量計算が必要な場合、いつの時点の体重で計算するかを明記する。同意時の体重、投与開始時の体重、毎投与日に測定した体重など。治療開始後の体重変動による投与量補正が必要な場合は、そのルールを記載する。
* 治療スケジュールが複雑な場合は、図を用いて説明する。

## 6.2. 用量・スケジュール変更基準

本節では、「6.1. プロトコール治療」に定められた用量・スケジュールを変更する基準を記載する。

治療効果を損なうことなく安全性を確保するために用量およびスケジュールの変更基準を定める。

延期、減量、休止、スキップ、中止の定義

* 延期：規定の日時に本研究に使用する薬剤投与（手術等）せず、それを遅らせること。
* 減量：規定の用量未満に減じて投与すること。
* 休止：治療全体または使用薬の投与（手術）を再開条件が揃うまで一時的に休むこと。再開時には、休止時点のスケジュールに戻って治療を再開する。
* スキップ：治療レジメン中の一部の薬剤を投与せず次の投与スケジュールに進むこと。
* 中止：治療全体または使用薬（手術等）を永久的・継続的に取り止めること。再開しないことが前提である。

延期、減量、休止、スキップを行う根拠となる基準は数値などを用いて客観的に定義する。

延期、減量、休止、スキップのいずれか、またはその組み合わせについて下記項目が明らかになるように規定する。

* 用量の変更（基準となる投与量からの減量の割合、減量回数）
* 使用薬の毒性から回復した後の再投与や増量の可否
* 使用薬の減量後にも規定の毒性が継続または再出現する場合の投与量
* 次コースの開始条件・投与可能条件
* 体重変動による投与量変更

延期･減量･スキップを行う根拠となる基準は数値などを用いて客観的に定義する。

延期に関する規定

* 前コースにおける毒性のため次コース投与の延期が必要な場合はその延期期間の許容日数を定める。
* 次コースを開始するのに安全と判断できる程度に回復していることを確認するための条件を明記する。
* 次コースを開始するにあたっては、適格基準に定める臓器機能条件（通常は第１コースの開始基準）との整合性を確保する。

減量に関する規定

*  前コースで観察された有害事象がある条件を満たす場合に、次のコースの投与量を減量するための基準。
* すべての薬剤を減量する場合と使用薬のみを減量する場合がある。
* 毒性の種類により減量規定が異なる場合、毒性別に記載する。
* 減量レベルが明確にわかるように表にまとめる。

　休止に関する規定

* コース中に観察された有害事象がある条件を満たす場合に、それ以降の投与を休止するための基準。
* すべての薬剤を休止する場合と使用薬のみを休止する場合がある。
* 毒性の種類により休止する薬剤を特定する。

スキップに関する規定

* コース中に観察された有害事象がある条件を満たす場合に、それ以降の投与をスキップするための基準。
* すべての薬剤をスキップする場合と使用薬のみをスキップする場合がある。
*  毒性の種類によりスキップする薬剤を特定する。

用量・スケジュールの変更と同時に支持療法が必要となる場合は、その支持療法の内容を本節に記載する。支持療法の詳細については、「6.4. 併用治療・支持療法」に記載する。

（例）

○△□（薬剤名）投与による副作用が発現した場合、下記の基準に準じて休薬・減量を実施する。

なお副作用の程度については、□□□□の判定基準に従い判定する。薬剤投与中の有害事象発現による休薬減量は、より重症と判断できる△△△を採用し、下記の表に従い実施する。

以下に薬剤投与中の有害事象が発現した場合の休薬減量規定を示す

1. Ｇｒａｄｅ　１の有害事象が発現した場合

同一用量にて投与を継続することが可能

1. Ｇｒａｄｅ　２以上の有害事象が発現した場合

　 Ｇｒａｄｅ０～１に戻るまで休薬した後可能な限り当該事象に対する予防的・治療措置を講じた上で以下の表-Ａに従い休薬・減量を行う。　減量時の１日用量と1日の服薬錠数は表-Ｂに従うこととする。

表-Ａ

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 初回の発現 | | 2回目の発現 | | 3回目の発現 | | 4回目の発現 | |
| Ｇｒａｄｅ | 休薬・回復後の  投与量 | Ｇｒａｄｅ | 休薬・回復後の投与量 | Ｇｒａｄｅ | 休薬・回復後の投与量 | Ｇｒａｄｅ | 休薬・回復後の投与量 |
|  |  |  |  | 2 | 本来用量の  50%に減量 | ２以上 | 投与中止　● |
|  |  | 2 | 本来用量の  80%に減量 | 3 | 本来用量の  50%に減量 |  |  |
|  |  |  |  | 4 | 投与中止　● |  |  |
| 2 | 同量にて投与 |  |  | 2 | 本来用量の  50%に減量 | ２以上 | 投与中止　● |
|  |  | 3 | 本来用量の  80%に減量 | 3 | 本来用量の  50%に減量 |  |  |
|  |  |  | 4 | 投与中止　● |  |  |
|  |  | 4 | 投与中止　● |  |  |  |  |
|  |  | 2 | 本来用量の  50%に減量 | ２以上 | 投与中止　● |  |  |
| 3 | 本来用量の | 3 | 本来用量の  50%に減量 | ２以上 | 投与中止　● |  |  |
|  | 80%に減量 | 4 | 投与中止　● |  |  |  |  |
| 4 | 投与中止　● |  |  |  |  |  |  |

●：原則として投与を中止する。　ただし、研究担当医師が、投与継続が患者の利益に最善であると判断した場合は　Ｇｒａｄｅ０～１に戻るまで休薬したのち本来用量の50％で再開できるが、事前に研究事務局にて確認する事。

表-Ｂ

|  |  |
| --- | --- |
| 80％投与時（基準投与量；○○○mg） | 50％投与時（基準投与量；△△△mg） |
| １日投与量/錠数 | １日投与量/錠数 |
| ●●●mg/day　　　　　　　■　錠 | ▲▲▲mg/　　　　　　　□　錠 |

## 6.3. 治療の中止

本節では、プロトコール治療の中止基準を記載する。

以下の項目について、最低限記載する。

* 研究対象者（または代諾者）の同意撤回
* 研究対象者（または代諾者）の治療中止の申し出
* 原疾患の増悪・再発
* 治療を中止すべき有害事象
* 併存疾患・合併症の増悪
* プロトコール治療全体の許容範囲
* 薬剤投与量の減量に関する許容範囲
* プロトコール治療開始後、不適格症例であると判明した場合
* 転居等により研究対象者が来院しない場合
* 研究責任者または研究分担者の判断

中止基準が治療群によって異なる場合は治療群別に明記する。

「6.2. 用量・スケジュール変更基準」との整合性を確保する。

治療中止例の取り扱い（検査・処置や追跡期間等）について記載する。特に有害事象発生により中止した場合は、可能な限り原状に回復するまでフォローアップすること等を記載する。

いずれの場合も、中止の理由をカルテおよび症例報告書に記載すること。

（例）研究責任者または研究分担者は、以下の理由で研究の継続が不可能と判断した場合には、試験食品の投与を中止する。中止の日付、理由、経過をカルテならびに症例報告書（CRF）に記載するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い、有効性・安全性の評価を行う。

有害事象発生により中止した場合には、可能な限り現状に回復するまでフォローアップする。

1）研究対象者からの研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合

2）登録後に適格性を満足しないことが判明した場合

3）原疾患が完治し、継続投与の必要がなくなった場合

4）原疾患の悪化のため、試験食品の投与継続が好ましくないと判断された場合

5）合併症の増悪により研究の継続が困難な場合

6）有害事象により研究の継続が困難な場合

7）研究計画書により使用薬を減量してきたが、下限に達しても使用薬の投与が困難な場合

8）妊娠が判明した場合

9）著しくコンプライアンスが不良の場合（全予定投与回数の70%未満の服用となると判断される場合、あるいは120%を越えると判断される場合

10）転居等により研究対象者が来院しない場合

11）研究全体が中止された場合

12）その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

## 6.4. 併用治療・支持療法

本節では、併用治療および支持療法の詳細を記載する。

併用治療については、併用禁止、併用制限および併用注意治療について記載する。

* 併用禁止治療：有効性／安全性評価が困難となる、または研究対象者の安全性確保のため、併用してはいけない治療（例：適応症あるいは作用機序が同じ薬剤、プロトコール治療に用いられる薬剤の添付文書において併用禁忌と記載されている薬剤）。
* 併用制限治療：用法・用量などの変更があると、有効性／安全性評価に影響を及ぼすと考えられるため、併用を継続すべき治療（例：適応症が同じで作用機序が異なる薬剤、または他の治療法（運動療法など））。
* 併用注意治療：ある基準を満たした場合のみ、新たに併用してもよい治療（例：試験食品とのキレート形成などのため、一定時間以上間隔をあければ併用可とする薬剤）。

支持療法については、有害事象別に推奨される治療法を指示する。

全研究対象者に必須の治療は、プロトコール治療として記載する。

治療群によって異なる場合は治療群別に記載する。

前投薬については「6.1. プロトコール治療」の項に記述する。

（例）併用禁止薬剤：適応症あるいは作用機序が同じ薬剤、プロトコール治療に用いられている薬剤の添付文書において併用禁忌と記載されている薬剤

併用制限薬剤：適応症が同じで作用機序が異なる薬剤、または他の治療法（運動療法など）

併用注意薬剤：試験食品とのキレート形成などのため、一定時間以上間隔を空ければ併用可とする薬剤

## 6.5. 後治療

本節では、後治療に関する規定を記載する。

治療効果を維持するために行う維持療法は、プロトコール治療の一部であり、後治療には含めない。

通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応を記載する。

（例1）後治療は規定しない。

（例2）（通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合）本研究終了後の後治療としては、●●療法、●●療法などがある。研究責任者及び研究分担者は、研究対象者と相談し、次の治療を決めることとする。

# 7. 観察・検査・報告項目とスケジュール

## 7.1. 観察・検査項目および報告すべき治療情報

本節では、適格性判断や安全性・有効性評価のために最低限必要な観察・検査項目および報告すべき治療情報（投与日、投与量など）を規定する。

本節で規定された観察･検査項目の結果はすべて症例報告書に記載され、データとして収集される。症例報告書に結果を記載する必要のない観察･検査項目がある場合は、その旨明記する。

自他覚所見または検査所見に応じて追加する検査項目についてはその条件を明記する。「必要に応じて」や「可能ならば」という表現は用いない。

「登録前」「治療開始前」「治療期間中」「治療終了後」など、時系列に沿って、観察・検査・報告項目とその実施時期を明記する。ただし、実施時期に許容範囲がある場合は併記する；例 Day 15（許容範囲：Day 13～15）。

* 「登録時」には、患者背景情報および適格性判定に必要な観察・検査項目を規定する。
* 「治療開始前」には、エンドポイントの評価に関わる項目のベースライン値を得るための観察・検査項目を規定する。ただし、登録前値で代用できる場合には「治療開始前」を規定する必要はない。
* 「治療期間中」には、安全性・有効性評価のために必要な、プロトコール治療の期間中に観察・検査する項目を規定する。
* 「治療終了後」には、安全性・有効性評価のために必要な、プロトコール治療終了後の追跡期間中に観察検査する項目を規定する。「9.2. 有害事象の評価と報告」で規定した有害事象の報告範囲（例：プロトコール治療終了後30日以内など）の情報を収集できるようにする。

一般的でない検査項目については想定される実施医療機関で規定通りに実施可能であることを確認する。

判定法や測定法が複数あり、それらの間で精度が異なる場合、または、換算が必要な場合は、一意的に特定できるように記載する。例えば、CT の場合は、単純CT、造影CT、単純または造影CT を区別する。クレアチニンクリアランスの場合は、計算法の短時間法（1 回法、2 回法）、24 時間法を区別する。

以下に代表的な検査・観察項目を示す。

* 患者背景情報
* 生年月日、性別、既往歴、併存症、薬剤アレルギーの有無
* 画像診断
* 胸部造影CT、腹部造影CT、脳造影CT、胸部単純Ｘ線 心エコー
* 身体所見
* 身長、体重、血圧、脈拍、体温
* 血液検査、尿検査（用語、順序は極力電子カルテ表記に合わせてください）
* 病理組織検査
* 細胞診検査

治療群によって観察・検査項目またはその実施時期が異なる場合は治療群ごとに明記する。

患者日誌の使用やQOL調査等を行う場合には、研究計画書に添付すること。

（例）研究開始前（以下のサンプルから適宜　修正、削除、追加してください）

研究対象者情報：識別コード、性別、生年月日、身長、体重、合併症、既往症、現病歴、前治療、薬剤アレルギーの有無、PS(ECOG)

血液一般検査：WBC、RBC、Hb、Ht、血小板、Neutrophil、Eosinophil、Basophil、Lymphocyte、Monocyte、網状赤血球数

血液凝固検査：PT-INR、SPTT、フィブリノゲン、D-ダイマー

血液生化学検査：UN、クレアチニン、UA、Na、K、Cl、Ca、Mg、IP、ALP、γ-GTP、AST、ALT、

LDH、LAP、アミラーゼ、CK、T-Bil、D-Bil、TP、Alb、血糖、HbA1c、T-cho、

TG、HDL-Cho、CRP

感染症検査：HBsAg、HCV-Ab

腫瘍マーカー：CEA、AFP

動脈血ガス分析：PaO2、SaO2

尿検査（随時尿）：尿糖定性、尿蛋白定性

24時間クレアチニン-クリアランス（体表面積補正なし）

胸部CT

呼吸機能検査：FEV1.0%、％VC

病理組織所見

## 7.2. 観察・検査・報告スケジュール

本節では、｢7.1. 観察・検査項目および報告すべき治療情報」で規定した項目の内容と実施時期および治療スケジュールを１ページに収まる表形式で示す。

１項目を１行とし、上から治療スケジュール、治療情報、患者背景情報、全身状態、臨床検査、自他覚所見、病理組織診断、画像検査、後治療、転帰とする。

１時点を１列とし、左から時系列に並べる。

症例報告書に結果を記載する必要のない観察･検査項目がある場合は、その旨明記する。

治療群によって観察・検査項目またはその実施時期が異なる場合は治療群ごとに作成する。

（例）スケジュール表の例

※同意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

（手術の場合）

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **項目** | | **前観察期間** | **手術日** | **後観察期間** | | | |
| **時期**  **Visit** | | **Day -28～-1**  **Visit1** | **Day0**  **Visit２** | **Day30以内**  **Visit3** | **Week12**  **Visit4** | **Week 24**  **Visit5** | **Week48**  **Visit6** |
| 同意取得 | | ○ |  |  |  |  |  |
| 患者背景の確認 | | ○ |  |  |  |  |  |
| 自他覚症状の確認 | | ○ |  | 〇 | ○ | ○ | ○ |
| 有害事象 | | ○ | →→→→→→→→→→→→→→→→→→→→→→→→→→→→→→ | | | | |
| 血圧（臥位）測定 | | ○ |  | 〇 | ○ | ○ | ○ |
| 体重 | | ○ |  | 〇 | ○ | ○ | ○ |
| PS | | ○ |  | 〇 | ○ | ○ | ○ |
| 血液検査 | 血液学的検査  血液生化学検査  腫瘍マーカー  HBs抗原・HCV抗体 | 〇  〇  〇  ○ | 〇  〇 | 〇  〇  〇 | ○  ○  ○ | 〇  〇  〇 | 〇  〇  〇 |
| 安静時心電図 | | 〇 |  |  |  |  |  |
| 心臓超音波検査 | | 〇 |  |  |  |  |  |
| 呼吸機能検査 | | 〇 |  |  |  |  |  |
| 胸部レントゲン検査 | | ○ |  |  | ○ | 〇 | 〇 |
| 胸部単純CT | | ○ |  |  | ○ | 〇 | 〇 |
| 手術所見 | |  | 〇 |  |  |  |  |
| 病理学的所見 | |  | 〇 | 〇 |  |  |  |

## 7.3. 試料等の保存等および他の機関等の試料等の利用等

本節では、研究に関する試料等の保存等および他の機関等の試料等の利用等する場合の管理・廃棄方法や二次利用等について記載する。

（１）試料の保管及び廃棄の方法

（例）研究責任者は、研究計画書に定められた保管方法に従って研究担当者等が適切に保管するよう指導し、試料の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。採取した血液は、研究終了後○○年まで○○医局にて冷凍保管する。廃棄する際は、特定の個人を識別することができないよう加工し、個人情報に注意して行う。

（２）試料及び情報の二次利用について

（例１）本研究で得られた研究対象者の試料・情報は、本研究目的以外に使用しない。

（例２）本研究で得られた研究対象者の試料・情報は、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る可能性がある。その場合には、別途研究対象者に説明した上で実施する。

（例３）本研究で得られた研究対象者の試料・情報は、○○○○の研究に用いる可能性がある。その場合には、別途研究対象者に説明した上で実施する。

施設外の者から既存試料等の提供を受けて研究を実施しようとするときには、提供を受ける試料等の内容および提供を受ける必要性を記載する。

試料・情報を研究対象者から取得し、又は他の機関から提供を受けて保管し、反復継続して他の研究機関に提供を行う業務（以下「収集・分譲」という。）を実施する場合には、以下の項目を記載する。

①試料・情報の収集・分譲の実施体制（試料・情報の収集・分譲を行う機関の名称及び研究者等の氏名を含む。）

②試料・情報の収集・分譲の目的及び意義

③試料・情報の収集・分譲の方法及び期間

④収集・分譲を行う試料・情報の種類

⑤第 12 の規定によるインフォームド・コンセントを受ける手続等（インフォームド・コンセントを受ける場合には、同規定による説明及び同意に関する事項を含む。）

⑥個人情報等の取扱い（加工する場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名加工情報を作成る場合にはその旨を含む。）

⑦研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

⑧試料・情報の保管及び品質管理の方法

⑨収集・分譲終了後の試料・情報の取扱い

⑩試料・情報の収集・分譲の資金源等、試料・情報の収集・分譲を行う機関の収集・分譲に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の収集・分譲に係る利益相反に関する状況

⑪研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

⑫研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

⑬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

⑭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他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

# 8. 目標症例数と研究期間

## 8.1. 目標症例数

本節では、各群の目標登録症例数を記載する。ただし、設定根拠は「13.1. 目標症例数の設定根拠」に記述する。

（例）当院の申請目標症例数　●●例

研究全体：参加施設数　●施設、目標症例数　●●例

## 8.2. 研究期間

本節では、研究期間（登録期間、研究実施期間）を記載する。

登録期間は、各実施医療機関の年間予定登録症例数に基づいて設定する。

研究実施期間とは、当該研究の概要をjRCTに公表した日から、その結果をjRCTに公開するまでとする。（注）必ず、解析期間も含めた研究実施期間を設定すること。

（例）登録期間　ｊRCT初回公表日から20●●年●月●日

研究実施期間　●年●か月（20●●年●月●日まで）

# 9. 有害事象の評価・報告

## 9.1. 有害事象の定義

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全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいう。

「重篤な有害事象」とは、有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

1)　死に至るもの

2)　生命を脅かすもの

3)　治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの

4)　永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

5)　子孫に先天異常を来すもの

「予測できない重篤な有害事象」とは、重篤な有害事象のうち、研究計画書、インフォームド・コンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものをいう。

必要ならば副作用（薬物有害反応）および予測できない薬物有害反応の定義も加える。

（例）副作用（薬物有害反応 ADR: adverse drug reaction）とは、有害事象のうち、当該医薬品の使用との因果関係が否定できないもの（医薬品の使用との因果関係で「否定できない」と判定されたもの）をいう。

予測できない薬物有害反応とは、薬物有害反応のうち、試験薬概要書または添付文書に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものをいう。

## 9.2. 有害事象の評価と報告

本節では、「9.1. 有害事象の定義」に定義された有害事象の症例報告書への記載内容を明記する。

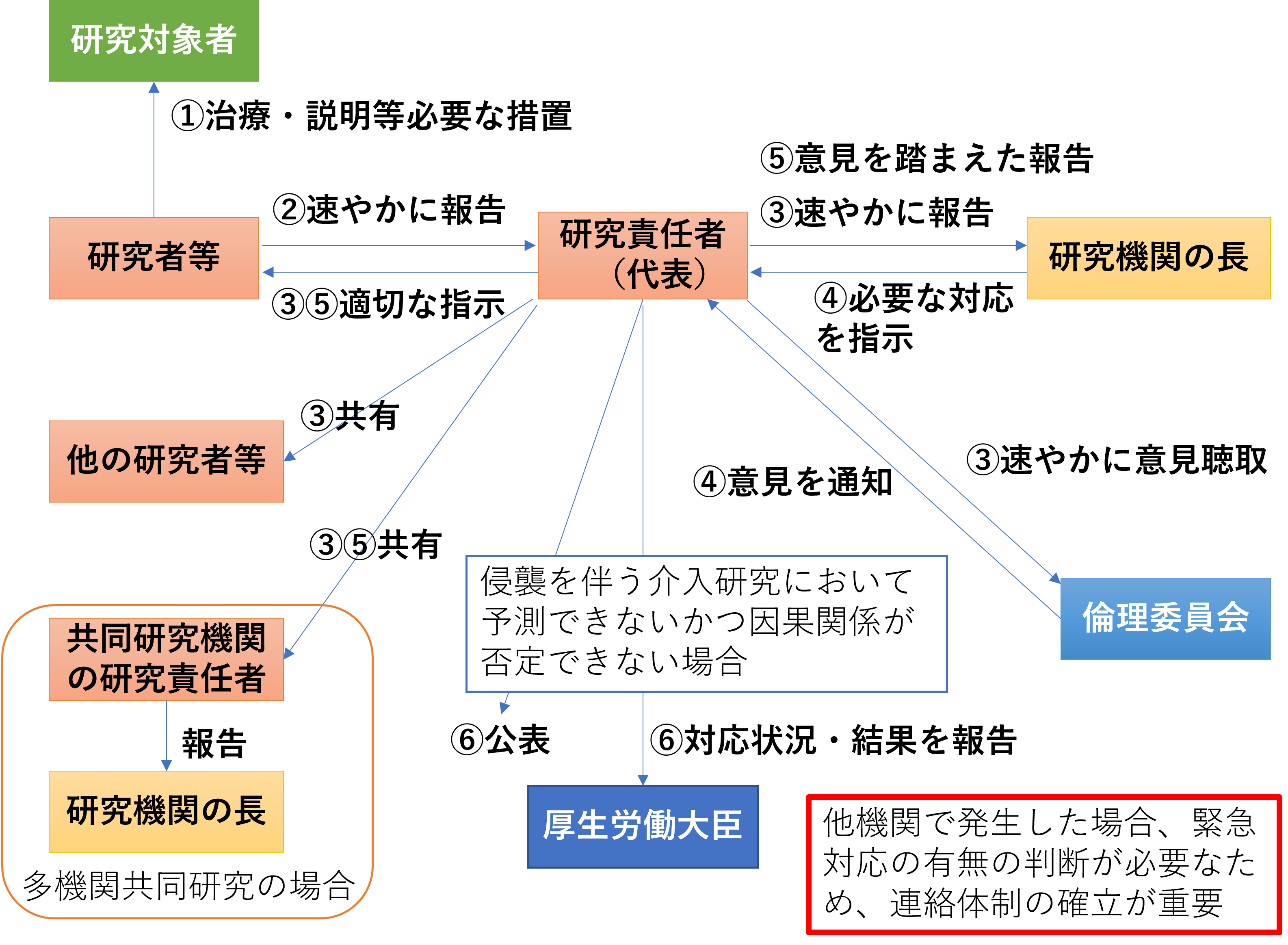
有害事象の評価には、MedDRA/J (Medical Dictionary for Regulatory Activities/J: ICH国際医薬用語集日本語版)や、特に癌領域においては米国National Cancer Instituteの有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）もしくはCTCAE日本語訳JCOG/JSCO版を用いる。

プロトコール治療終了後に発生した有害事象については、プロトコール治療の特性などを考慮して報告すべき範囲を研究ごとに定める（例：プロトコール治療終了後30日以内に発症した有害事象については、その有害事象が改善するまで経過観察を行う。）。

研究責任者は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、研究機関の手順書に従い速やかに研究機関の長に報告するとともに、多施設共同研究の場合は、その研究機関の研究責任者に報告すること。

研究責任者は毎年1回、研究の進捗状況ならびに研究の実施に伴う有害事象の発生状況等を研究機関の長に報告することを記載する。

（参考）



※医薬品・医療機器の介入試験の場合、重篤な有害事象の因果関係の判定など、必要に応じて倫理審査委員会と独立した効果安全評価委員会の設置を検討すること。

（例１）

有害事象の評価にはCTCAE v4.0-JCOGに準じて判断する。有害事象のgradingに際しては、それぞれGrade１～４の定義内容にもっとも近いものにgradingする。また、Gradeに具体的な処置が記載されている場合には、その臨床的な必要性からgradingする。

研究責任者または担当医師は、有害事象の発現を認めた場合、適切な処置を行い、症例報告書により報告するとともに、因果関係の有無にかかわらず、研究期間終了まで観察し、可能な限り回復するまでその後も追跡観察する。プロトコール治療終了または中止後○○週（又は○○日など）以内までに研究対象者に発現した有害事象は、因果関係の有無に関わりなくすべて観察対象とする。ただし、後治療開始後に発現または悪化した有害事象については、本研究の評価対象としない。また、プロトコール治療終了または中止後○○週（又は○○日など）以降に発生した有害事象については、介入手段（手術等）による影響と疑われるものについて、可能な限り観察する。ただし、研究対象者の原疾患の悪化や合併症に伴い発現した症状が慢性化している場合、転院や後治療の開始等で継続的な観察が困難な場合は、この限りでない。

研究責任者は、毎年1回、研究の進捗状況ならびに研究の実施に伴う有害事象等の発生状況等を病院長に報告する。

## 9.3. 予期される有害事象

本節では、使用薬または手術等の治療法ごとに、重大な有害事象名とそれらの発生割合を記載する。その他の有害事象については、当該研究上特に注意を要すると考えられる事象名とそれらの発生割合を記載する。

本節で重大な有害事象とは添付文書に記載された重大な副作用のことを指す。添付文書に記載がない、または添付文書がない場合、例えば併用によって初めて起こるまたは増強される有害事象については、先行研究のデータを参照し、研究上特に注意を要するものを記載する。

文献や添付文書に発生割合が記載されていない場合は、「頻度不明」と明記する。

比較試験の場合、試験治療群だけでなく対照治療群についても予期される有害事象を記述する。

## 9.4. 重篤な有害事象の報告と対応

本節では、各研究機関の研究責任者が、研究代表者、研究機関の長などへ報告する義務のある有害事象の範囲、報告手順および研究代表者などの対応手順を定める。

重篤な有害事象の報告は必須とし、それ以外の有害事象についての報告義務は研究ごとに定める。

研究代表者は、介入手段提供者（食品企業など）と有害事象の報告手順および報告内容について、研究開始前に契約/覚書を含む取り決めを行っておく。

研究代表者は、効果安全性評価委員会や各研究機関の研究責任者などとの連絡に用いる書式を研究開始前に準備しておく。

### 9.4.1. 重篤な有害事象の報告

各研究機関が定めた手順書に沿って行う。

（例）

1) 研究分担者は、重篤な有害事象が発生した場合、適切な処置を行うとともに、使用薬（手術等）との因果関係を問わず、直ちに研究責任者に報告する。

2) 研究責任者は、当該重篤な有害事象について、速やかに研究機関の長に報告するとともに、共同研究機関の研究責任者または研究代表者と介入手段提供者に通知する。また、必要に応じて効果安全性評価委員会に報告する。

3) 研究機関の長は当該有害事象について倫理審査委員会の意見を聴き、必要な措置を講じる。

4) 有害事象に関する報告書式および手順は各研究機関が定めた「重篤な有害事象に関する手順書」に従う。

＜緊急時の連絡先＞

研究責任者：●●　●●

〇〇大学附属病院 ●●科

住所

電話： XXX -XXX-XXXX （内線XXXX）

FAX ：XXX -XXX-XXXX

＜休日・夜間＞

〇〇大学附属病院　●●病棟

電話： FAX ：

二重盲検試験の場合、緊急用キーを開く条件と報告手順について記載する。

（例）二重盲検試験において、緊急避難的に使用薬の識別を行う必要があるときには、研究責任者は研究代表者を通じて使用薬割付・コード化担当者に依頼し、当該症例について開封結果の開示を受ける。

### 9.4.2. 厚生労働大臣等への報告が必要な有害事象と報告

(例)重篤な有害事象が発生した場合、研究責任者は、速やかに予測性および研究との因果関係について検討する。予測できない重篤な有害事象が発生し、当該研究との直接の因果関係が否定できないと研究責任者が判断する場合には、部局長及び学長に報告した上で，研究責任者は速やかに、倫理指針に定める書式「予測できない重篤な有害事象報告（様式３）」を用いて厚生労働大臣に報告するとともに、対応の状況及び結果を公表する。

### 9.4.3 詳細報告および追加報告

(例)研究責任者は、重篤な有害事象の詳細について、研究機関の長に報告する。また、使用薬提供者にも通知する。報告書式および手順は、各研究機関が定めた「重篤な有害事象に関する手順書」に従う。

## 9.5. 効果安全性評価委員会（←設置しない場合は削除）

本節では、効果安全性評価委員会の役割を記載する。

（例）効果安全性評価委員会は、研究の進行、安全性データ及び重要な評価項目を評価し、当該研究の継続、停止や中止、研究計画の変更等について提言することを目的として、研究責任者が設置する。

効果安全性評価委員会は、下記に該当する事項が発生した場合、必要に応じて研究責任者の依頼により開催される。

* 研究計画書の重大な変更
* 重篤な有害事象の発現
* モニタリング等で重大な問題が認められた
* その他、研究責任者が効果安全性評価委員会による審議が必要と判断した

効果安全性評価委員会の評価結果は、研究責任者、研究機関の長、倫理審査委員会に報告される。研究責任者と研究機関の長は評価結果に基づいて対応する。

# 10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

## 10.1. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク

本研究に参加することで予想される負担とそのリスク（害を被る可能性/確率）を要約する。

## 10.2. 研究対象者に予想される利益

本研究に参加することで、研究対象者が得られると予想される利益（benefit）について記述する。

（例）直接の利益が想定されない場合

本研究へ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。研究成果により医療の進歩に貢献できる可能性がある

## 10.3. これらの総合評価並びに負担及びリスクを最小化する対策

予想された負担やリスクに対して適宜評価を行うこと、並びにリスクを最小化するために取られたデザイン上の工夫や有害事象に対する対策の主なものを示す。

# 11. 研究機関の長への報告内容及び方法

本章では、研究機関の長への報告すべき内容と方法を記載する。

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」における、研究機関の長への報告すべき内容（「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」より）

■研究に係る適切な対応と報告（第６章　第１１）

１．研究の倫理的妥当性及び科学的合理性の確保等

⑴ 研究者等は、研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合（⑵に該当する場合を除く。）には、速やかに研究責任者に報告しなければならない。

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

(3) 研究者等は、研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合には、速やかに研究機関の長及び研究責任者に報告しなければならない。

２．研究の進捗状況の管理・監督及び有害事象等の把握・報告

(2) １⑴による報告を受けた場合であって、研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合（⑶に該当する場合を除く。）には、遅滞なく、研究機関の長に報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更しなければならない。

(3) 研究責任者は、１⑵又は⑶による報告を受けた場合には、速やかに研究機関の長に報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更しなければならない。

■重篤な有害事象について（第７章　第１５　２ 研究責任者の対応））

(3) 侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに、当該重篤な有害事象や研究の継続等について倫理審査委員会に意見を聴いた上で、その旨を研究機関の長に報告する

(5) 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものの実施において予測できない重篤な有害事象が発生し、当該研究との直接の因果関係が否定できない場合には、当該有害事象が発生した研究機関の研究責任者は、研究機関の長に報告した上で、速やかに、⑵及び⑶の規定による対応の状況及び結果を大臣（厚生労働大臣に限る。）に報告し、公表しなければならない。

■安全性情報（第６章　第１１　２　研究の進捗状況の管理・監督及び有害事象等の把握・報告）

⑴ 研究責任者は、研究の実施に係る必要な情報を収集するなど、研究の適正な実施及び研究結果の信頼性の確保に努めなければならない。（(1)の規定に関して、研究責任者は研究を終了するまでの間、当該研究の実施に伴うリスクの予測や安全性の確保に必要な情報について、当該研究に関連する国内外における学会発表、論文発表等の情報（以下「発表情報等」という。）の把握に努めるとともに、把握した当該発表情報等が⑵の規定に該当する場合には、研究機関の長に対し報告することが必要である。）

■研究の進捗状況（第６章　第１１　２　研究の進捗状況の管理・監督及び有害事象等の把握・報告）

　（５）研究責任者は、研究計画書に定めるところにより、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を倫理審査委員会及び研究機関の長に報告しなければならない。

■モニタリング・監査（第６章　第１４　（４））

モニタリングに従事する者は、当該モニタリングの結果を研究責任者に報告しなければならない。また、監査に従事する者は、当該監査の結果を研究責任者及び研究機関の長に報告しなければならない。

■研究終了（第３章　第６ ６　研究終了後の対応）

(1)研究を終了（中止の場合を含む。以下同じ。）したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく（３ヶ月以内）倫理審査委員会及び研究機関の長に報告しなければならない。

(2)研究責任者は、研究を終了したときは、遅滞なく、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で、当該研究の結果を公表しなければならない。また、侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものについて、結果の最終の公表を行ったときは、遅滞なく研究機関の長へ報告しなければならない。

■試料・情報の保管に関する管理状況（第１３　（２）（３）（４））

(2) 研究責任者は、人体から取得された試料及び情報等を保管するときは、⑶の規定による手順書に基づき、研究計画書にその方法を記載するとともに、研究者等が情報等を正確なものにするよう指導・管理し、人体から取得された試料及び情報等の漏えい、混交、盗難又は紛失等が起こらないよう必要な管理を行わなければならない。

(3) 研究機関の長は、人体から取得された試料及び情報等の保管に関する手順書を作成し、当該手順書に従って、当該研究機関が実施する研究に係る人体から取得された試料及び情報等が適切に保管されるよう必要な監督を行わなければならない。

(4) 研究責任者は、⑶の規定による手順書に従って、⑵の規定による管理の状況について研究機関の長に報告しなければならない。

（例）本研究において、研究機関の長へ報告内容は以下の項目とする。方法は各施設の規定により行う。

## 11.1. 研究者等からの報告

（例）研究者等は以下の場合、研究機関の長に報告をする。

* 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
* 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合

## 11.2. 研究責任者からの報告

（例）研究責任者は以下の場合、研究機関の長に報告をする。また、これに合わせて必要に応じて、研究の停止もしくは中止、および研究計画書の変更を検討する。

* 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
* 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
* 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合
* 当該研究の実施に伴うリスクの予測や安全性の確保に必要な情報で、研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
* 研究の進捗状況
* 研究の実施に伴う有害事象の発生状況
* 人体から取得された試料及び情報等の管理の状況
* （侵襲を伴う研究）重篤な有害事象が発生した場合
* 研究を終了（中止の場合を含む。）した場合。研究終了報告書及び試料及び情報等の管理状況報告を作成し、報告する
* （侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う介入研究の場合）結果の最終の公表を行った場合

## 11.3. （必要な場合）監査担当者からの報告（←不要な場合は、削除すること。）

* 監査結果

# 12. エンドポイントの定義

本章では、エンドポイントの定義を記載する。

エンドポイントとは、研究の目的に関連する仮説を検証するうえで臨床的に意味があり、客観的に評価できる観察･検査項目またはそれらの合成指標である。エンドポイントは、各研究対象者について定義されるものであり、発生割合や有効割合など、集団について定義される指標ではない。

エンドポイントのうち、研究の目的に最も合致したものを主要エンドポイントとし、それ以外を副次エンドポイントとする。

エンドポイントの測定の評価者間での信頼性が疑われる場合には、中央判定や複数の評価者による画像読影などの対応策を実施すべきである。

エンドポイントに腫瘍縮小効果を設定する場合は、以下の事項を明記する。

* 腫瘍の測定方法
* 測定可能病変の定義、その際用いるべき測定機器
* 標的病変と非標的病変の定義、標的病変の選択基準および個数

一般的でないエンドポイントの場合、その設定根拠を明記する。

## 12.1. 主要エンドポイント

主要エンドポイントは１つが望ましい。複数設定する場合は多重性の問題への対処方法を「13. 統計学的考察」の章に記載する。

（例）全生存期間（Overall survival; OS）

全生存期間の定義：登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

## 12.2. 副次エンドポイント

副次エンドポイントは必須ではなく、設定する場合は複数でもよい。

（例）無増悪生存期間、Grade3以上の有害事象の発現頻度、手術時間、出血量、手術合併症発生数、早期死亡数など

# 13. 統計学的考察

## 13.1. 目標症例数の設定根拠

本節では、目標登録症例数の設定根拠となった臨床的仮説、エンドポイント、統計手法および用いた仮定とその根拠を記述する。

検定に基づく場合は有意水準、検出力を設定して記載する。

区間推定に基づく場合は信頼係数と許容される信頼区間の幅を設定して記載する。

予測される不適格例および解析除外例の割合を考慮し、登録すべき目標症例数を設定する。

症例設定数がわからない場合は、先端医療開発センター生物統計部門に相談すること。

（例1）群間比較試験の場合

○○らの報告によると、△△群においては本研究の主要評価項目である○○の平均値が○○、××群では○○と予想される。主要評価項目である○○において○○治療の優越性を示すためには、両側有意水準（αエラー）を○○、検出力を○%、共通な標準偏差を○○と設定して必要症例数は一群あたり○○例となる。脱落例、不適格例の発生を見込んで、目標症例数を各群○○例、合計○○例とした。

（例2）単群試験の場合

○○の報告では、○○の改善割合は○○%という報告がある。この結果を参考に、○○の改善割合を○○と仮定した。○○法による95%信頼区間の信頼区間幅が○○%となれば精度として十分と考える。そのために必要な症例数を求めると○○例となる。脱落例、不適格例の発生を見込んで、目標症例数を○○例とした。

（例3）実施可能性ベースの試験の場合

上記の研究期間内での実施可能数として設定した。この例数のもとでは、主要評価項目である○○の違いを検討する場合、エフェクトサイズ○○程度の違いであれば、両側有意水準○%の下、検出力○%を維持することができる。

（例4）実施可能症例数であり、統計学的根拠がない場合

当院では○○疾患患者数が年間○人以上であり、本研究の研究期間内では○人が見込まれる。本研究は日常診療実態下の研究であり、研究期間内での実施可能症例数として設定した。

## 13.2. 解析対象集団

本節では、解析対象集団を定義する。

解析対象集団とは、当該研究に登録された研究対象者のうち、統計解析の対象として、研究目的に関連する仮説を検証するために最も適切な研究対象者集団を指す。

解析対象集団は単一であることが望ましいが、エンドポイントごとに解析対象集団を設定する場合、それぞれについて定義する（例：有効性解析対象集団と安全性解析対象集団）。

（例）主要エンドポイントおよび副次エンドポイントの解析は、Full Analysis Set (FAS)を対象としたものを主解析とする。また、Per Protocol Set (PPS)を対象とした解析も実施し、解析結果の安定性を確認する。

## 13.3 解析項目・方法

本節では、解析対象集団の構成、患者背景およびベースライン測定値、治療情報、有効性・安全性エンドポイントなどについて、統計解析を行う項目およびその方法を記載する。

研究対象者情報には、性別、年齢、既往歴、病期・病型などが含まれる。ベースライン測定値には、治療または観察開始前の臨床症状・徴候および臨床検査値などが含まれる。

統計的検定を用いる場合は、検定手法、帰無仮説および有意水準を明記する。

サブグループ解析を行う場合には、サブグループを規定する因子を明記する。

統計解析責任者は統計解析計画書を別途作成し、解析方法の詳細を規定する。

## 13.4. 中間解析

本節では、中間解析の実施時期と手法および結果の報告について記載する。中間解析を実施しない場合にはその旨を記載する。

中間解析とは、プロトコール治療の有効性・安全性の観点から研究の早期中止の必要性を判断する際に、その根拠を得るために実施する統計解析を指す。

中間解析の実施時期は、登録症例数（例：目標例数の●●％が登録された時点から●●年後）、イベント数（例：全体で●●の死亡があった時点）、研究開始または最終症例登録からの経過時間（例：研究開始●●年後）などによって特定する。

中間解析の手法については、解析対象集団、解析方法および項目、多重性の調整方法を記載する。

中間解析の結果は、データモニタリング委員会（データモニタリング委員会を設置する場合。）に報告する。研究実施および評価に影響を及ぼす可能性があるため、データモニタリング委員会以外の組織および個人には中間解析の結果を知らせてはならない。

症例登録期間中に中間解析を実施する場合は、中間解析実施中および結果の審議中における登録一時中断の必要性についても記載する。

# 14. 症例報告書の記入と提出

## 14.1. 種類と提出期限

本節では、症例報告書の種類（EDC、Excel、冊子、分冊型冊子など）を記載する。

分冊型の場合、各分冊のタイトルを記載する。

非盲検試験で治療群が複数あり、報告内容や提出時期が異なる場合、治療群ごとに記載する。

（例１）EDCシステムの場合

本研究に関するデータは、本研究用に構築されたEDCシステムに、web上から入力する。

（例２）Excelファイルで収集する場合

本研究に関するデータは、研究事務局より配布されるExcelファイルに入力する。

（例３）分冊型冊子の場合

本研究で用いるCRFの種類は以下の通り

１）登録適格性確認票

２）治療前報告書

３）経過記録

４）治療終了報告

５）追跡調査

## 14.2. 記入・入力方法

本節では、症例報告書記入の際の遵守事項を記載する。

（例1）冊子型の場合

黒または青のボールペンを用い、症例報告書の形式通りに記載する。

（例2）EDCの場合

配布される入力マニュアルに従って入力する。

## 14.3. 送付方法（EDCシステムの場合は削除）

本節では、症例報告書の送付手段（郵送、FAX など）と送付先を記載する。

# 15. モニタリング及び監査（←監査は必要に応じて）

## 15.1. モニタリング

侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う介入を行う研究ではモニタリングは必須である。

研究責任者は研究計画書毎にモニタリング手順書を作成しなければならないが、研究計画書にモニタリングの手順を記載する場合には、研究計画書の記載をもって手順書の代わりとすることができる。また、研究従事者にモニタリングを実施させてはならないが、研究対象者への研究実施が適切に実施されているかダブルチェックが働くよう担保できれば、同じ研究に従事する他の研究分担者がモニタリングを行っても差し支えない。

（例１ モニタリング手順を研究計画書に記載）

研究責任者はモニタリングに従事する者を指名する。モニタリング従事者は以下の観点から原資料を直接閲覧することによりモニタリングを実施する。

* 研究の対象者の人権の保護、安全の確保が図られているか
* 研究が最新の研究計画書及び本規則を遵守して実施されているか
* 研究の実施について研究の対象者から文書により同意を得ているか
* 記録等が正確であるか

モニタリングする頻度としては、1例目の登録後、1例目のプロトコール治療終了後及び最終登録者のプロトコール治療終了後に速やかに実施する。なにか問題が見つかった場合には更にモニタリング頻度を増やす。モニタリング従事者は、モニタリング実施後速やかにモニタリング報告書を作成し、研究責任者に提出する。なお、モニタリング報告書には、モニタリング実施日、確認した原資料、モニタリング実施者、疾病等や不適合等の重要な発見事項又は事実関係等の内容を要約、を含むものとする。（多機関共同研究の場合、以下を追記）研究責任者は必要に応じてモニタリング結果を研究代表者に通知する（疾病等や不適合等の重要な発見事項が報告された場合は、研究代表者への通知を必須とする）。通知を受けた研究代表者は他の研究責任者に通知内容を情報提供する。

（例２ モニタリング手順を研究計画書に記載 中央モニタリング）

研究責任者はモニタリングに従事する者を指名する。モニタリング従事者は以下の観点から中央モニタリングによりモニタリングを実施する。

* 研究の対象者の人権の保護、安全の確保が図られているか
* 研究が最新の研究計画書及び当局規制を遵守して実施されているか
* 研究の実施について研究の対象者から文書により同意を得ているか
* 記録等が正確であるか

モニタリングする頻度としては、1例目の登録後、6ヵ月毎に最終登録者のCRFが回収されるまで実施する。モニタリング従事者は、モニタリング実施後速やかにモニタリング報告書を作成し、研究責任者に提出する。なお、モニタリング報告書には、モニタリング実施日、確認した資料、モニタリング実施者、疾病等や不適合等の重要な発見事項又は事実関係等の内容の要約、を含むものとする。（多施設共同研究の場合、以下を追記）研究責任者は必要に応じてモニタリング結果を研究代表者に通知する（疾病等や不適合等の重要な発見事項が報告された場合は、研究代表者への通知を必須とする）。通知を受けた研究代表者は他の研究責任者に通知内容を情報提供する。

## 15.2 監査（←実施しない場合は削除）

監査は必要に応じて実施する。「必要に応じて」は、当該研究の対象者数、対象者への不利益の程度、モニタリング等で見出された問題点、利益相反管理計画を考慮して検討する旨である。監査の目的は、研究の品質保証のために、研究の実施並びに研究計画書、標準業務手順書、及び適用される規制要件等の遵守状況を客観的な立場から評価することである。\* 研究従事者又はモニタリング従事者が監査従事者となることはできない。

\* 臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン. 『臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン』作成委員会. 臨床薬理2015; 46(3): 133-178

（例１ 監査手順を研究計画書に記載 全ての機関で監査実施）

研究責任者は監査に従事する者を指名する。監査従事者は以下の観点から原資料を直接閲覧することにより監査を実施する。

 研究が最新の研究計画書、手順書（疾病等の報告やモニタリングを含む）及び当局規制を遵守して実施されているか

 記録等が正確であるか

監査を実施する頻度としては、最終登録者のCRF回収後に速やかに実施する。監査従事者は、監査実施後速やかに監査報告書を作成し、研究責任者に提出する。なお、監査報告書には、監査実施日、確認した原資料、監査実施者、疾病等や不適合等の重要な発見事項又は事実関係等の内容を要約、を含むものとする。（多施設共同研究の場合、以下を追記）研究責任者は必要に応じて監査結果を研究代表者に通知する（疾病等や不適合等の重要な発見事項が報告された場合は、研究代表者への通知を必須とする）。通知を受けた研究代表者は他の研究責任者に通知内容を情報提供する。

（例2 監査手順を研究計画書に記載 機関を選択して監査を実施）

研究代表者は監査に従事する者を指名する。監査従事者は以下の観点から原資料を直接閲覧することにより監査を実施する。

 研究が最新の研究計画書、手順書（疾病等の報告やモニタリングを含む）及び本規則を遵守して実施されているか

 記録等が正確であるか

監査を実施する頻度としては、臨床試験審査委員会承認後、プロトコール治療終了後、最終登録者のCRF回収後にそれぞれ1医療機関ずつ速やかに実施する。臨床試験審査委員会終了後の監査施設は研究代表者の在籍する実施医療機関とするが、プロトコール治療終了後及び最終登録者のCRF回収後に監査する実施医療機関は、研究対象者登録者数や重篤な有害事象発生状況、モニタリング報告による逸脱状況等を勘案して研究代表者が指定する。監査従事者は、監査実施後速やかに監査報告書を作成し、研究代表者に提出する。また、監査報告書の写しを監査対象実施医療機関の研究責任者に提出する。なお、監査報告書には、監査実施日、確認した原資料、監査実施者、疾病等や不適合等の重要な発見事項又は事実関係等の内容の要約、を含むものとする。

# 16. 倫理的事項

## 16.1. 遵守すべき諸規則

本研究に携わるすべての者は、人を対象とする全ての医学研究が準拠すべき「世界医師会ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）の内容を熟読し理解した上で遵守し、研究を施行する。

## 16.2. 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂

本節では、説明文書・同意書（様式）の作成主体、承認の手続き、改訂の手続きなどを記載する。

説明文書とは、研究の意義、目的、方法などを分かりやすく記述した文書であり、研究対象者にそれらを説明する際に用いられる。

同意書とは、研究対象者が研究への参加の意思を表明する文書である。

必要項目については、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」やGCP 省令第51条に従う。

（例）

説明文書・同意文書は、研究責任者が作成し、必要に応じてこれを改訂する。また、作成あるいは改訂した説明文書・同意文書は、あらかじめ倫理審査委員会の承認を得、研究機関の長の実施許可を得る。

　説明文書には、少なくとも「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に定められた事項を掲載しなければならない。ただし、研究対象者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

　研究開始後に研究責任者が患者の同意に関連する新たな知見を得て、説明文書・同意文書の変更が必要と判断した場合には、それを改訂し、倫理審査委員会の承認を得、研究機関の長の実施許可を得る。なお、新たな知見とは、新たな安全性の情報又は当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報等を指す。

## 16.3. インフォームド・コンセント

本節では、説明と同意取得の手順、同意説明文書・同意書（様式）の交付・保管、説明文書改訂時の手順、同意撤回時の手順を記載する。

代諾者から同意を取得する必要がある場合には、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針やGCP 省令第50条に従い、その手続きを記載する。

侵襲を伴う研究では文書を用いた説明と文書による同意が必須である。

　　　研究についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究への参加について依頼する。患者本人が研究参加に同意した場合、同意文書を用い、患者本人による署名を得る。担当医は同意文書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。\*、\*\*

　　　同意文書は2部コピーし、１部は患者本人に手渡し、１部は研究責任者が保管する。原本はカルテ若しくは研究機関で定められた保管場所に保管する。

\*説明文書には、研究対象者となるべき者に権利を放棄させる旨又はそれを疑わせる記載並びに治験依頼者、自ら治験を実施する者、実施医療機関、治験責任者等の責任を免除し若しくは軽減させる旨又はそれを疑わせる記載をしてはならない。

\*\*　説明文書には、できる限り平易な表現を用いなければならない。

（参考）インフォームド･コンセントのまとめ（人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針　ガイダンスを改変）

＜新たに試料・情報を取得する際のICの手続き＞

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 研究対象者のリスク・負担 | | | IC等の手続 | 研究の例 |
| 侵襲 | 介入 | 試料・情報の種類 |
| あり |  |  | 文書IC | 未承認の医薬品・医療機器を用いる研究、既承認薬等を用いる研究、終日行動規制を伴う研究、採血を行う研究　等 |
| （軽微あり） | （なし） |
| なし | あり |  | 文書IC or 口頭IC＋記録作成 | 食品を用いる研究、うがい効果の有無の検証等の生活習慣に係る研究、日常生活レベルの運動負荷をかける研究　等 |
| なし | 人体取得試料あり | 唾液の解析研究　等 |
| 人体取得試料以外（要配慮個人情報取得） | 文書IC or 口頭IC＋記録作成 or 適切な同意 | 診療記録のみを用いる研究　等 |
| 人体取得試料以外（要配慮個人情報取得なし） | オプトアウト | 匿名のアンケートやインタビュー調査等 |

オプトアウト：あらかじめ情報を公開・通知し、拒否できる機会を保障する方法

ピンク背景は迅速審査対象

既存試料・情報を提供・利用する際のICの手続き

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 既存試料・情報の種類 | | IC等の手続 | | |
| 他機関への提供 （提供する側） | 他機関から取得 （提供される側） | 自機関での利用 |
| 特定の個人を識別することができる | 人体取得試料 | ●文書ICによらない場合は口頭IC ●文書IC・口頭ICが困難な場合はオプトアウト  ※いずれも困難な場合の例外あり | ●文書IC・口頭ICによらない場合はオプトアウト  ※提供する側のIC又はオプトアウトの手続きが行われていることの確認が必要 | ●文書ICによらない場合は口頭IC ●文書IC・口頭ICが困難な場合はオプトアウト  ※いずれも困難な場合の例外あり |
| 人体取得試料以外 | ●文書IC・口頭ICによらない場合はオプトアウト |
| 特定の個人を識別することができない | | 手続不要 | 手続不要 | 手続不要 |

## 16.4. （必要な場合） 代諾者による同意

代諾者から同意を取得する必要がある場合には、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従い、その手続きを記載する。

（例1）本研究では未成年者を対象に加える。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自体の遂行が困難であると判断されるためである。

尚、代諾者としては、研究対象者の家族構成等を勘案して、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。

研究対象者の配偶者、成人の子、成人の兄弟姉妹、若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの親近者と考えられるもの（未成年者を除く。）。

（例2）本研究では有効なインフォームド・コンセントを与えることが困難であると考えられる研究対象者を対象に加える。本研究の対象疾患の特性から、このような研究対象者を対象に加えなければ研究自体の遂行が困難であると判断されるためである。

尚、代諾者としては、研究対象者の家族構成等を勘案して、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。

研究対象者の配偶者、成人の子、成人の兄弟姉妹、若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの親近者と考えられるもの（未成年者を除く。）。

## 16.5. （必要な場合）インフォームド・アセント

代諾同意が必要な研究であって、研究対象者からインフォームド・アセントを取得する場合のみ記載する。

インフォームド・アセントとは、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される研究対象者が、実施又は継続されようとする研究に関して、その理解力に応じた分かりやすい言葉で説明を受け、当該研究を実施又は継続されることを理解し、賛意を表することをいう。

インフォームド・アセントを得る場合には記載する。

（例1）本研究では、16歳未満の者を研究対象者とすることから、その理解度に応じ、研究の目的及び方法を説明したインフォームド・アセント文書を作成し、研究対象者の研究参加の意向を確認する。

(例2)本研究では、代諾者の同意によって研究を行うため、インフォームド・アセントを取得する事が好ましいと考えるが、本研究の対象疾患では、自らの意思を表することが困難であると思われるため、代諾者の同意のみにおいて研究を行う。

## 16.6.（必要な場合）緊急な状況における研究に関する説明

緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究においては次の要件を満たす必要がある。

①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。

②介入を行う研究の場合には、通常の診療では十分な効果が期待できず、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。

③研究の実施に伴って研究対象者に生じる負担及びリスクが必要最小限のものであること。

④代諾者又は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。

この要件を満たせば研究対象者等の同意を受けずに研究を実施することができる。ただし、当該研究を実施した場合には、速やかに、文書によりインフォームド・コンセントの手続を行わなければならない。

## 16.7　研究により得られた結果等の取り扱い

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」における、研究により得られた結果等の取扱いについて（「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」より）

研究対象者への結果の開示について、記載する。このとき、①開示あるいは非開示、②非開示の場合はその理由、③開示する場合はその対象と方法を記載する。

研究責任者は、実施しようとする研究及び当該研究により得られる結果等の特性を踏まえ、当該研究により得られる結果等の研究対象者への説明方針を定め、研究計画書に記載しなければならない。当該方針を定める際には、次に掲げる事項について考慮すること。

ア 当該結果等が研究対象者の健康状態等を評価するための情報として、その精度や確実性が十分であるか

イ 当該結果等が研究対象者の健康等にとって重要な事実であるか

ウ 当該結果等の説明が研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼす可能性があるか

研究者等は、研究対象者等からインフォームド・コンセントを受ける際には、研究により得られた結果等の説明に関する方針を説明し、理解を得ること。その上で、研究対象者等が当該研究により得られた結果等の説明を希望しない場合には、その意思を尊重しなければならない。

研究者等は、研究対象者等が研究により得られた結果等の説明を希望していない場合であっても、その結果等が研究対象者、研究対象者の血縁者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な対処方法があるときは、研究責任者に報告しなければならない。この場合、研究対象者等への説明に関して、説明の可否、方法及び内容について次の観点を含めて考慮し、倫理審査委員会の意見を求めなければならない。

① 研究対象者及び研究対象者の血縁者等の生命に及ぼす影響

② 有効な治療法の有無と研究対象者の健康状態

③ 研究対象者の血縁者等が同一の疾患等に罹患している可能性

④ インフォームド・コンセントに際しての研究結果等の説明に関する内容

　研究者等は、倫理審査委員会の意見を踏まえ、研究対象者等に対し、十分な説明を行った上で、当該研究対象者等の意向を確認し、なお説明を希望しない場合には、説明してはならない。

（例1）研究者等は、原則として研究対象者に対し、研究により得られた結果等の説明を行う。研究対象者が結果等の説明を希望しない場合には、その意思を尊重する。その場合であっても、その結果等が研究対象者、研究対象者の血縁者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な対処方法があるときは、研究責任者に報告し、倫理審査委員会の意見を聞いた上で適切に対応する。

（例2）本研究の研究対象者に対し、本研究の結果は非開示とする。これは本研究結果の意義が十分に定まっておらず、研究対象者への影響が不明であるためである。

※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る可能性がある場合、その対応についても記載する。

（例3）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る可能性がある場合には、研究対象者対して研究結果と合わせて説明を行う。その際、必要に応じて遺伝カウンセリングを受けられるよう配慮する。

# 17. 個人情報の取扱い

本節では、研究対象者の個人情報保護に関する留意点を記載する。

研究対象者の個人情報とは、診察、検査などにより実施医療機関が知りうるすべての情報のことである。例えば、氏名、生年月日、診断名、臨床検査値、画像所見、遺伝子情報などが含まれる。

個人情報を加工する場合、仮名加工情報又は匿名加工情報を作成する場合には、その時期と方法を含めて記載する必要がある。

* 仮名加工情報：個人情報保護法が規定する方法で、他の情報と照合しない限り特定の個人を識別することができないように個人情報を加工して得られる個人に関する情報

※仮名加工情報には、他の情報と容易に照会することができ、それにより特定の個人を識別することができる状態にある場合とない場合があり、特定の個人を識別することができる状態にある場合は、個人情報の扱いとなる。

（注）当該研究計画書において、仮名加工情報を作成する場合は、特定の個人を識別することができる状態にあるため、個人情報の扱いとなる。

* 匿名加工情報：個人情報保護法が規定する方法で、特定の個人を識別することができないように個人情報を加工して得られる個人に関する情報であって、当該個人情報を復元することができないようにしたもの

研究対象者の個人情報を医療機関外に提供する場合には、研究責任者または研究分担者が特定の個人を識別できない状態にする。特定の個人を識別できる状態で他施設へ提供する場合には、研究対象者本人の同意が必須であり、説明・同意文書にも記載しなければならない。

（例1）当院外にデータを送付しない場合

研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。 また関係者は、研究対象者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはいけない。関係者がその職を退いた後も同様とする。

研究実施に係る資料等を取り扱う際は、研究対象者の個人情報等は無関係の番号を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。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。また、研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料等を使用しない。

（例２）当院外にデータを送付する場合

研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。 また関係者は、研究対象者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはいけない。関係者がその職を退いた後も同様とする。

研究実施に係る試料等を取り扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。試料等を研究事務局等の関連機関に送付する場合は、番号を使用し、研究対象者の個人情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また、研究の結果を公表する際は、研究対象者と特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料等を使用しない。

# 18. 研究の費用負担

## 18.1. 資金源および財政上の関係

本節では、研究の主たる資金源を記載する。

研究代表者、研究責任者あるいは研究分担者と、主たる資金提供者あるいは介入手段提供者との間に開示すべき重要な財政上の関係がある場合は、その旨を記載する。

（例１）本研究は、令和●●年度、●●の研究助成を得て実施する（助成番号●●）。本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益相反」は存在しないこと、および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。また、本研究の研究担当者は、「金沢大学臨床研究利益相反マネージメントポリシー」に従い、金沢大学臨床研究利益相反マネージメント委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

（例２）本研究は●●科が管理する研究経費を用いて実施する。本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益相反」は存在しないこと、および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。また、本研究の研究担当者は、「金沢大学臨床研究利益相反マネージメントポリシー」に従い、金沢大学臨床研究利益相反マネージメント委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

（例３）本研究は、●●製薬からの資金援助にて行う。本研究の実施および発表に際しては、利益相反関係を適切に管理し、中立性と公明性を維持して適正に研究を維持させる。また、本研究の研究担当者は、「金沢大学臨床研究利益相反マネージメントポリシー」に従い、金沢大学臨床研究利益相反マネージメント委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。研究結果の公表に際しては、結果を発表する学会および雑誌の指針を遵守し、自己申告によって正確な状況を開示するものとする。

## 18.2. 研究に関する費用

本節では、研究期間中の医療費の負担について記載する。

研究期間を明確に定義する。特に登録前検査を研究期間に含めるかどうかを明らかにする。

研究に関する保険外併用療養費制度を利用する場合、同種同効薬（使用薬・対照薬以外に研究代表者または企業などが費用負担する薬剤）の範囲を定め、その一覧表を作成しておく。

研究参加に伴う被保険者負担の軽減を図るために、研究対象者に交通費等の費用負担および補填を行う場合には、その旨を説明同意文書、および研究計画書または別の合意文書に記載する。

（例1）本研究における使用薬AおよびBに関しては本研究グループから負担する。それ以外の保険診療分に関しては研究対象者の健康保険を用いて行う。

（例2）本研究で用いる医薬品・医療機器及び実施する検査は保険診療範囲内で行われるため、研究に参加することによる患者の費用負担は発生しない。

（例３）本研究に参加することにより、交通費等の経済的な負担を軽減するため、患者に通院１回あたり3,000円のクオカードを支給する。

## 18.3. 健康被害に対する補償

本節では、補償内容を具体的に記載する。

補償とは、違法性の有無に関わらず研究対象者の被った損失を填補することをいう。

賠償とは、製造物の欠陥、研究計画の欠陥、説明と同意取得の不備または医療者の過失などに対する損害賠償請求に応じて責任を負う者が損害を填補することである。

補償保険に加入する場合は、その旨を記載して補償内容を明記する。

コメント1：「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」では、侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって通常の診療を超える医療行為を伴うものを実施しようとする場合、研究対象者に生じた健康被害の補償のために保険その他の必要な措置を講じることおよびその内容の研究対象者への説明が求められている。ここでいう措置は必ずしも金銭の支払いに限られるものではなく、医療給付等の手段も含まれる。

コメント2：賠償責任保険は原則として自主臨床研究も担保している。一方、補償制度は市販薬の適応内使用の場合に適用される医薬品医療機器総合機構の副作用救済制度を除いて、一般的には整備されていない。そのため医師は賠償責任保険に加入していることを要件とする。

（例１）補償保険に加入する研究

当該研究に起因した健康被害が発生した場合には適切な治療を行う。医薬品副作用被害救済制度でいう死亡・後遺障害1級及び2級に該当する健康被害が発生した場合は、病院が加入している「臨床研究に係る補償責任保険」にて対応する。

（例2）補償責任保険に加入できない場合

当該研究の実施に伴い、研究対象者に健康被害が発生した場合は、適切な処置を講じる。その際、治療又は検査等が必要となった場合は、研究対象者の通常の保険診療内で実施する。この点を研究対象者に説明し、理解を得ることとする。

# 19. 研究計画書の逸脱・変更・改訂

## 19.1. 研究計画書の逸脱または変更

研究計画書からの逸脱または変更は通常では許されない旨と、逸脱または変更が許される場合の条件を記載する。また、逸脱又は変更があった際の対応を記載する。

本項の「変更」と次項の「改訂」の定義が明確な記載とすべきである。例えば、「改訂」とは全ての実施医療機関に適用される計画の変更であり、一部の実施医療機関に対する計画の変更は「変更」である。

（例）研究責任者または研究分担者は、研究代表者の事前の合意および臨床試験審査委員会の承認及び病院長の実施許可を得る前に、研究計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

研究責任者または研究分担者は、緊急回避等のやむ得ない理由により、研究代表者との事前の合意および臨床試験審査委員会の承認を得る前に、研究計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任者または研究分担者は、逸脱または変更の内容および理由ならびに研究計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および臨床試験審査委員会に提出し、研究代表者、臨床試験審査委員会の承認および病院長の実施許可を得るものとする。

研究責任者または研究分担者は、研究計画書からの逸脱があった場合には逸脱事項をその理由とともにすべて記録しなければならない。

## 19.2. 研究計画書の改訂

本章では、研究計画書の改訂手順について記載する。

研究計画書を改訂する場合、研究責任者は臨床試験審査委員会の承認を得、研究機関の長の実施許可を得る。

研究計画書が改訂された場合、研究責任者はそれに応じて研究対象者への説明文書を改訂し、臨床試験審査委員会の承認を得、研究機関の長の実施許可を得る。

改訂内容が症例登録票または症例報告書の様式に影響する場合、研究代表者はデータマネジメント責任者に症例登録票または症例報告書の様式の改訂を依頼する。

（例）研究責任者は、研究開始前に研究計画書を臨床試験審査委員会へ提出し、研究の実施に関して臨床試験審査委員会の承認を得、実施医療機関の長の実施許可を得る。

研究計画書の改訂を行う場合、研究責任者は、変更の妥当性および研究の評価への影響について、必要に応じて統計解析責任者等と協議した上で改訂を決定する。改訂の際には改訂した研究計画書を臨床試験審査委員会に提出し、臨床試験審査委員会の承認を得、実施医療機関の長の実施許可を得なければならない。重大な変更の場合は、研究対象者保護の観点から症例登録の一時中止を検討し、事前にデータモニタリング委員会の審議を受ける。

改訂の承認を得た後、延久責任者は、改訂内容を研究分担者やデータセンター等、研究関係者に速やかに伝達する。

# 20. 研究の終了と早期中止

## 20.1. 研究の終了

本節では、研究の終了の定義および終了後の手順について記載する。

（例）各施設での研究終了時には、研究責任者は、遅滞なく研究終了報告書を臨床試験審査委員会及び病院長に提出し、当該研究について登録した公開データベースに遅滞なく当該研究の結果を公表する。また、最終の公表を行った場合は、研究機関の長へ報告する。

多機関において共同研究機関として実施する場合は、研究代表者および研究事務局にも終了報告書を提出する。（個別審査の場合）

## 20.2. 研究の早期中止

本節では、研究の早期中止の決定およびその後の手順について記載する。

研究の早期中止とは、以下のいずれかの理由により予定より早く研究全体または一部（例：3治療群のうちの1群）が中止されることを指す。

* 中間解析により使用薬の有効性における優位性または劣性が確認された。
* 中間解析により使用薬の優位性を証明できる確率が小さいことが判明した。
* 中間解析の結果、重篤な有害事象報告または当該研究以外の情報に基づき、使用薬または対照薬の安全性に問題があると判定された。
* その他、症例登録の遅れ、研究計画書逸脱の頻発などの理由により、研究の完遂が困難と判断された。

重篤な有害事象の観察数に基づいて研究の早期中止を行う場合には、あらかじめその中止規則を設定しておく。

以下の事項等について適宜記載する。

（例）研究責任者は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

・使用薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき

・研究対象者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき

・予定症例数または予定期間に達する前に、（中間解析等により）研究の目的が達成されたとき

・臨床試験審査委員会により、研究計画書等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき

臨床試験審査委員会（もしくはIRB）により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

多施設で行う場合は、研究代表者あるいは研究計画書で規定する委員会（研究計画書検討委員会）等で、上記の事項を検討し、研究の継続の可否を検討する。

研究の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長（あるいは各医療機関の長）にその理由とともに文書で報告する。

# 21. 研究に関する資料の取り扱い

研究の実施に係わる文書の保管責任者、保管場所、保管機関、特定の個人を識別することができないよう個人情報を加工する方法、保管機関終了後の廃棄方法等について記載する。

血液、組織、細胞、体液などの試料（いわゆるサンプル）の保存等に関しては、「8.3. 試料等の保存等および他の機関等の試料等の利用」に記載する。

（例）研究責任者は、研究の実施に係わる文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、研究対象者識別コードリスト、症例報告書等の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を研究の終了について報告された日又はこの研究の結果の最終の公表について報告された日のいずれか遅い時期から電子データ及び実験・観察ノートは１０年を経過した日、その他の文書については５年を経過した日までの期間、適切に保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

診療録については、当院の規定に基づき、保管・廃棄を行う。

注意：　保存の期間はデータの信頼性や研究対象者の安全性について倫理委員会やモニター等による調査を遡って受ける上で十分な期間とすること。

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」においては、「第 13研究に係る試料及び情報等の保管　(5) 研究機関の長は、当該研究機関の情報等について、可能な限り長期間保管されるよう努めなければならず、侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から５年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から３年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管されるよう必要な監督を行わなければならない。また、仮名加工情報及び削除情報等（\*1）並びに匿名加工情報及び加工方法等情報の保管（\*2）についても同様とする。」と規定されている。

（\*1）個人情報保護法第41 条第１項の規定により行われた加工の方法に関する情報にあっては、その情報を用いて仮名加工情報の作成に用いられた個人情報を復元できるものに限る。

(\*2) 削除情報等又は加工方法等情報については、これらの情報を破棄する場合を除く。

金沢大学研究活動不正行為等防止規程においては、「第8条　本学研究者は，研究によって生じた生データ，実験・観察ノート，実験試料・試薬等の研究データ等を研究が終了若しくは中止したとき又は研究に基づく論文等が公表されたときのいずれか遅い時期から，電子データ及び実験・観察ノートは10年間，その他の研究データ等は5年間，善良なる管理者の注意義務をもって保存し，開示の必要性及び相当性が認められる場合は，これを開示しなければならない。 」と規定されている。

# 22. 研究成果の帰属と結果の公表

本章では、本研究で得られた研究成果の帰属と公表論文の著者決定方法について記載する。トラブルを未然に防ぐため、研究結果を発表・出版する際の著者などについて予め具体的に決めておくべきである。

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」において、介入研究では、研究開始前に、厚生労働省が整備するデータベース（Japan Registry of Clinical Trials: jRCT）等の公開データベースに、当該研究の概要をその実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて更新しなければならない。ただし、個人情報や知的財産の保護等の観点から非公開とすることが妥当であると倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可した一部の内容については、倫理審査委員会の意見を受けて実施機関の長が許可した一部の内容についてはこの限りではない。また国際的な登録システムとしてはclinicaltrails.gov（http://www.clinicaltrials.gov）がある。

臨床研究登録を行った際にはその旨を記載する。

世界医師会ヘルシンキ宣言（フォルタレザ改訂）でも 研究登録と結果の刊行および普及　第36項「否定的結果および結論に達しない結果も肯定的結果と同様に、刊行または他の方法で公表 されなければならない。」とされており、結果が如何であれ、研究対象者の協力を無駄にすることのないように、投稿論文等でデータを公表することが原則である。

ランダム化並行群間試験の結果を投稿する際には、「CONSORT声明」(http://www.consort-statement.org/)を参照すること。

（例1）本研究は研究開始前に、jRCTに登録を行う。

本研究の成果は、研究グループに帰属するものとする。研究責任者（研究代表者）、および統計解析責任者が協議して著者を選出し、学会または論文にて報告する。

（例2）本研究の対象者に対し、本研究の結果の開示を希望された場合には、結果を報告する。対象は研究対象者本人で、発表した論文の要約を文書（あるいは口頭）にて説明する。

# 23. 研究組織

本章には、研究に関連する組織および個人（氏名・職名）を記載する。

少なくとも、「研究代表者」、「研究責任者」、「統計解析責任者」、「データセンターおよびデータマネジメント責任者」、「モニタリング責任者」、「使用薬提供者」を含め、必要に応じて「割付責任者」、「監査責任者」、「効果安全性評価委員（データモニタリング委員）」、、「各種委員会の委員」などを追加する。

実施医療機関については｢所在地および電話番号」、モニタリング責任者および監査責任者については「電話番号」を記載する。

必要に応じて、研究に関連する臨床検査施設およびその他の医学的および技術的部門・機関の名称および所在地を記載する。

開発業務受託機関に業務を委託する場合には、開発業務受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を記載する。

**（例１：多施設共同**研究**の場合）**

## 23.1. 研究代表者

〇〇大学附属病院　●●科　教授　●●●●

住所：〒

電話：XXX -XXX-XXXX （内線XXXX）

## 23.2.研究事務局

〇〇大学附属病院　〇〇センター　担当　●●●●

住所：〒

電話：XXX -XXX-XXXX （内線XXXX）

FAX：XXX -XXX-XXXX

E-mail：

## 23.3. 研究分担者

〇〇大学附属病院　●●科　講師　●●●●

〇〇大学附属病院　●●科　助教　●●●●

〇〇大学附属病院　●●科　助教　●●●●

## 23.4. 研究協力施設および責任者

（付録の共同研究機関リストに記載してもよい）

●●病院　●●科　●●●●

住所：〒

電話：（代表）XXX -XXX-XXXX

●●病院　●●科　●●●●

住所：〒

電話：（代表）XXX -XXX-XXXX

●●病院　●●科　●●●●

住所：〒

電話：（代表）XXX -XXX-XXXX

## 23.5. 統計解析責任者

〇〇大学附属病院　臨床研究開発センター　●●●●

## 23.6. データセンターならびにデータマネジメント責任者

データセンター

〇〇大学附属病院　臨床研究開発センター　担当　●●●●

住所：〒

電話：XXX -XXX-XXXX （内線XXXX）

FAX：XXX -XXX-XXXX

データマネジメント責任者

〇〇大学附属病院　臨床研究開発センター　●●●●

## 23.7. 症例登録センター（データセンターと同じ場合およびEDCシステム上で症例登録を行う場合は不要）

〇〇大学附属病院　臨床研究開発センター　●●●●

## 23.8. モニタリング責任者

〇〇大学附属病院　臨床研究開発センター　●●●●

## 23.9. 監査責任者

外部機関など　●●●●

## 23.10. 効果安全性評価委員（データモニタリング委員。必要な場合）

●●病院　●●科　●●●●

●●病院　●●科　●●●●

●●病院　●●科　●●●●

## 23.11. 使用薬（使用機器等）提供者

株式会社●●

## 23.12. 業務委託先（必要な場合）

業務委託を行う場合は記載する。

本研究の●●業務に関しては、下記に委託する。

社名：

担当者：

住所：

電話：

FAX：

委託する業務内容：

委託先の監督方法：

**（例2：単施設の場合）**

## 23.1. 研究責任者

○○大学附属病院　●●科　教授　●●●●

住所：〒

　　　　　　電話：XXX -XXX-XXXX （内線XXXX）

## 23.2. 研究分担者

〇〇大学附属病院　●●科　教授　●●●●

〇〇大学附属病院　●●科　講師　●●●●

〇〇大学附属病院　●●科　助教　●●●●

## 23.3. 研究事務局

〇〇大学附属病院　●●センター　　担当　●●●●

住所：〒

　　　　　電話：XXX -XXX-XXXX （ （内線XXXX）

FAX：XXX -XXX-XXXX

E-mail：XXXX@

## 23.4. 統計解析責任者

〇〇大学附属病院　臨床研究開発センター　●●●●

## 23.5. データセンターならびにデータマネジメント責任者

データセンター

〇〇大学附属病院　臨床研究開発センター　　担当　●●●●

住所：〒

　　　　　　　　電話：XXX -XXX-XXXX （内線XXXX）

FAX：XXX -XXX-XXXX

データマネジメント責任者

〇〇大学附属病院　臨床研究開発センター　●●●●

## 23.6. 症例登録センター（データセンターと同じ場合は不要）

〇〇大学附属病院　臨床研究開発センター　●●●●

## 23.7. モニタリング担当者

〇〇大学附属病院　●●科　●●●●

## 23.8. 効果安全性評価委員（データモニタリング委員。必要な場合）

●●病院　●●科　●●●●

●●病院　●●科　●●●●

●●病院　●●科　●●●●

## 23.9. 業務委託先（必要な場合）

業務委託を行う場合は記載する。

本研究の●●業務に関しては、下記に委託する。

社名：

担当者：

住所：

電話：

FAX：

委託する業務内容：

委託先の監督方法：

# 24. 相談窓口

研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応するための窓口を記載する。

（例）研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応窓口として、研究事務局が対応する。

〇〇大学附属病院　〇〇科　　担当　●●●●

住所：〒

電話：XXX -XXX-XXXX （内線XXXX）

FAX： XXX -XXX-XXXX

# 25. 文献

文献は引用順に番号をつける。

本文中の引用箇所に文献番号を上付き文字で示す。

例1：・・・が示された1)。

例2：・・・が示された1,2,5)。

例3：・・・が示された1-5)。

書式は『生物医学雑誌への統一投稿規定』（バンクーバー・スタイル日本語訳; 2001年10月改訂版）に従う（http://www.ishiyaku.co.jp/magazines/URM.pdf からダウンロード可能）。

1. ●●
2. ●●

# 26. 付録

1. 添付文書（関連する薬剤、必要な場合）

2.　補償制度の説明文書（臨床介入研究で必要な場合）

3.　共同研究機関リスト（多施設共同研究では、付録に共同研究機関を記載してもよい）