（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：　●●

統括管理者：金沢大学附属病院○○科△△

□□　□□

住所〒 電話 FAX E-mail（研究事務局と同じ場合は省略）

研究事務局：金沢大学附属病院○○科△△

○○　○○

住所〒　電話FAX E-mail

200X　年4月1日　計画書案　Ver. 0.0

雛形作成日2018年12月25日

改訂日2025年5月31日

（研究計画書作成時は削除願います。

200X年5月30日　計画書案　Ver.0.1

200X年7月16日　Ver.1.0　（200X年X月XX日CRB承認）

200X年12月1日　改訂 Ver.2.0

臨床研究のタイトル「○○○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。

統括管理者（研究責任医師）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及び作成日を記載する。初版作成案をVer. 0.１、臨床研究審査委員会提出時をVer.1.0とし、その後の改訂があれば追加する。

**目次**

[0. 研究の概要 1](#_Toc195269124)

[0.1. シェーマ 1](#_Toc195269125)

[0.2. 臨床研究デザインの要約 1](#_Toc195269126)

[0.3. 臨床研究の種類 2](#_Toc195269127)

[1. 目的 2](#_Toc195269128)

[2. 背景 2](#_Toc195269129)

[2.1. 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） 2](#_Toc195269130)

[2.2. これまでに実施されてきた標準治療の経緯及び内容 2](#_Toc195269131)

[2.3. 現在の標準治療及び治療成績 2](#_Toc195269132)

[2.4．当該臨床研究の必要性につながる、現在の標準治療の課題、不明点等 2](#_Toc195269133)

[2.5．プロトコール治療による利益と不利益 3](#_Toc195269134)

[2.5.1. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク 3](#_Toc195269135)

[2.5.2. 研究対象者に予想される利益 3](#_Toc195269136)

[2.5.3. 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 3](#_Toc195269137)

[2.6. 研究デザイン 3](#_Toc195269138)

[2.7. 被験薬、医療機器、医療材料等の概要 7](#_Toc195269139)

[3. 適格基準 8](#_Toc195269140)

[3.1. 選択基準 8](#_Toc195269141)

[3.2. 除外基準 9](#_Toc195269142)

[4. 登録・割付 10](#_Toc195269143)

[4.1. 症例登録の手順 10](#_Toc195269144)

[4.2. 割付方法と割付調整因子 12](#_Toc195269145)

[5. 臨床研究計画 13](#_Toc195269146)

[5.1. プロトコール治療 13](#_Toc195269147)

[5.1.1. 投薬群・手術群・検査群等 13](#_Toc195269148)

[5.1.2. 投薬・手術・検査等の介入を行う手順と経時的なスケジュール 13](#_Toc195269149)

[5.1.2.1. 投薬部位・手術部位・検査部位等 13](#_Toc195269150)

[5.1.2.2. 投薬・手術・検査等の介入を行う時期・期間 13](#_Toc195269151)

[5.1.2.3. 用法・用量、回数、所要時間等 14](#_Toc195269152)

[5.2. 用量・スケジュール変更基準 14](#_Toc195269153)

[5.3. 併用治療・支持療法 17](#_Toc195269154)

[5.4. プロトコール治療の中止 17](#_Toc195269155)

[5.5. 後治療 18](#_Toc195269156)

[5.6. 被験薬等の管理の手順 19](#_Toc195269157)

[5.7. 試料・情報等の保存及び他の機関等の試料・情報等の利用 19](#_Toc195269158)

[6. 観察・検査・報告項目とスケジュール 20](#_Toc195269159)

[6.1. 観察・検査項目及び報告すべき治療情報 20](#_Toc195269160)

[6.2. 観察・検査・報告スケジュール 21](#_Toc195269161)

[7. 目標症例数と臨床研究期間 22](#_Toc195269162)

[7.1. 目標症例数 22](#_Toc195269163)

[7.2. 臨床研究期間 22](#_Toc195269164)

[8. 有害事象（疾病等）の評価・報告 23](#_Toc195269165)

[8.1. 有害事象（疾病等）の定義 23](#_Toc195269166)

[8.2. 有害事象の評価と報告 24](#_Toc195269167)

[8.3. 予期される有害事象 26](#_Toc195269168)

[8.4. 重篤な有害事象の報告と対応 26](#_Toc195269169)

[8.4.1. 当該臨床研究の実施で発生した重篤な有害事象の報告（不具合の発生に伴う重篤な有害事象を含む） 27](#_Toc195269170)

[8.4.2. 厚生労働大臣等への報告（←未承認薬又は適応外使用を含まない特定臨床研究の場合は不要） 29](#_Toc195269171)

[8.4.3 詳細報告及び追加報告 29](#_Toc195269172)

[8.5. 効果安全性評価委員会（←設置しない場合は削除） 29](#_Toc195269173)

[9. エンドポイントの定義 30](#_Toc195269174)

[9.1. 主要エンドポイント 30](#_Toc195269175)

[9.2. 副次エンドポイント 30](#_Toc195269176)

[10. 統計学的考察 31](#_Toc195269177)

[10.1. 目標症例数の設定根拠 31](#_Toc195269178)

[10.2. 解析対象集団 32](#_Toc195269179)

[10.3. 解析項目・方法 33](#_Toc195269180)

[10.3.1. 主要エンドポイントの主たる解析方法 33](#_Toc195269181)

[10.3.2. 主要エンドポイントの副次解析方法 33](#_Toc195269182)

[10.3.3. 副次エンドポイントの解析方法 34](#_Toc195269183)

[10.3.4. サブグループ解析（←実施する場合） 34](#_Toc195269184)

[10.3.5. 有意水準 34](#_Toc195269185)

[10.3.6. 欠測データの取扱い等 34](#_Toc195269186)

[10.4. 中間解析 35](#_Toc195269187)

[10.5. 統計解析計画の変更に関する手順 36](#_Toc195269188)

[10.6. 症例検討会（←設置しない場合は削除） 36](#_Toc195269189)

[11. 症例報告書の記入と提出 36](#_Toc195269190)

[11.1. 種類と提出期限 36](#_Toc195269191)

[11.2. 記入方法 37](#_Toc195269192)

[11.3. 送付方法 37](#_Toc195269193)

[12. 原資料等の閲覧と品質管理及び品質保証 37](#_Toc195269194)

[12.1. 直接閲覧の受入れと協力 37](#_Toc195269195)

[12.2. モニタリング 38](#_Toc195269196)

[12.3 監査（←実施しない場合は削除） 39](#_Toc195269197)

[13. 倫理的事項 41](#_Toc195269198)

[13.1. 遵守すべき諸規則 41](#_Toc195269199)

[13.2. 研究開始に係る認定臨床研究審査委員会による審査と実施医療機関の管理者、厚生労働大臣への届出 41](#_Toc195269200)

[13.3. 説明文書・同意文書（様式）の作成と改訂 42](#_Toc195269201)

[13.4. インフォームド・コンセント 43](#_Toc195269202)

[13.5. （必要な場合） 代諾者による同意 45](#_Toc195269203)

[13.6. （必要な場合）インフォームド・アセント 46](#_Toc195269204)

[13.7. 試料・情報の二次利用 46](#_Toc195269205)

[13.8.（必要な場合）緊急な状況における臨床研究に関する説明 47](#_Toc195269206)

[13.9. 研究対象者の健康又は子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重大な知見が得られる可能性がある場合の対応（←非該当研究の場合は削除） 47](#_Toc195269207)

[14. 個人情報の取扱い 47](#_Toc195269208)

[15. 研究計画書の逸脱・変更・改訂 48](#_Toc195269209)

[15.1. 研究計画書の逸脱又は変更 48](#_Toc195269210)

[15.2. 研究計画書の改訂 49](#_Toc195269211)

[16. 臨床研究の終了と早期中止 49](#_Toc195269212)

[16.1. 臨床研究の終了 49](#_Toc195269213)

[16.2. 臨床研究の早期中止 50](#_Toc195269214)

[17. 実施医療機関の管理者等への報告 51](#_Toc195269215)

[17.1. 実施医療機関の管理者への報告事項 52](#_Toc195269216)

[17.2. 認定臨床研究審査委員会への報告事項 53](#_Toc195269217)

[17.3. 厚生労働大臣への報告事項 53](#_Toc195269218)

[18. 臨床研究に関する記録の取り扱い 54](#_Toc195269219)

[19. 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償 55](#_Toc195269220)

[19.1. 臨床研究に関する費用 55](#_Toc195269221)

[19.2. 健康被害に対する補償 55](#_Toc195269222)

[20. 研究資金及び利益相反管理 55](#_Toc195269223)

[20.1. 利益相反管理 55](#_Toc195269224)

[20.2. 研究資金源 56](#_Toc195269225)

[21. 研究成果の帰属と結果の公表 56](#_Toc195269226)

[22. 研究組織 57](#_Toc195269227)

[22.1. 統括管理者 57](#_Toc195269228)

[22.2. 研究責任医師 58](#_Toc195269229)

[22.3. 研究事務局（調整管理実務担当者） 58](#_Toc195269230)

[22.4. データマネジメント責任者 58](#_Toc195269231)

[22.5. 統計解析責任者 58](#_Toc195269232)

[22.6. モニタリング責任者 58](#_Toc195269233)

[22.7. 監査責任者 58](#_Toc195269234)

[22.8. 臨床検査中央測定センター 59](#_Toc195269235)

[22.9. 症例登録センター 59](#_Toc195269236)

[22.10. 医学に関する知識に基づく必要な助言を求めることができる者（統括管理者が医師又は歯科医師でない者である場合） 59](#_Toc195269237)

[23. 苦情及び相談窓口 59](#_Toc195269238)

[24. 文献 59](#_Toc195269239)

[25. 付録 60](#_Toc195269240)

　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。

# 0. 研究の概要

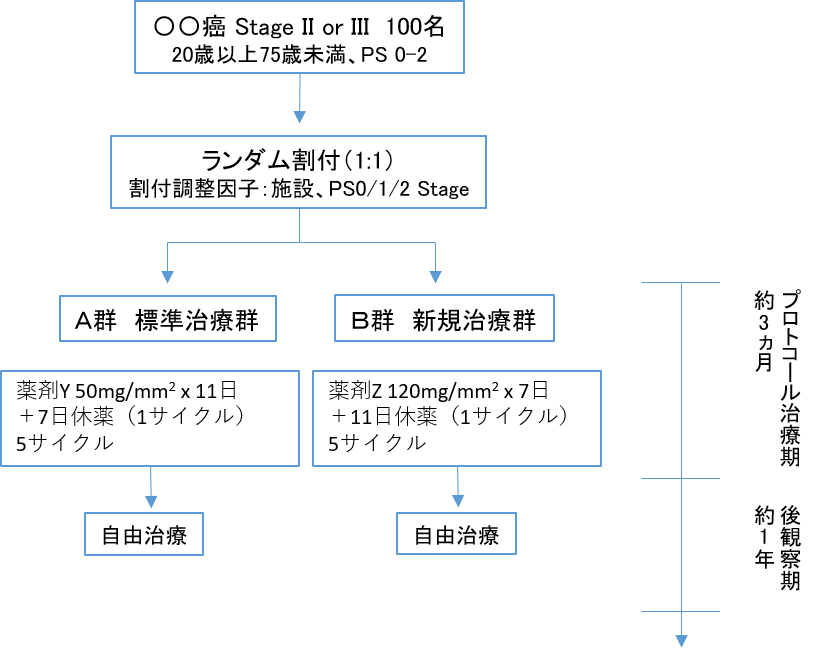
本章では、臨床研究の概要を把握するための図（シェーマ）及び臨床研究デザインの要約を記載する。

## 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（3.1 適格基準を記載）
* 治療内容の概略
* 登録・ランダム化のタイミング
* 目標症例数
* 臨床研究実施期間（7.2　臨床研究期間を記載）

**（例）シェーマ**

****

## 0.2. 臨床研究デザインの要約

以下について記載する。（2.6 研究デザイン　記載の要約）

* 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）　臨床研究デザイン：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、多施設共同

## 0.3. 臨床研究の種類

以下について記載する。

* 特定臨床研究か非特定臨床研究か
* （特定臨床研究の場合）企業等からの資金提供はあるか
* （特定臨床研究の場合）未承認・適応外使用はあるか

（例）　臨床研究の種類：特定臨床研究（企業等からの資金提供あり、未承認・適応外使用あり）

# 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、被験薬（新規治療）及び対照治療（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）遠隔臓器転移を有する○○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。

主要エンドポイントは全生存期間、副次エンドポイントは無増悪生存期間、有害事象発現割合とする。

# 2. 背景

本章では、今回の臨床研究の背景を記載する。国内、国外における臨床エビデンスの状況や診断方法、治療方法等について、現段階に至るまでを経時的に記述するなどして、今回の臨床研究を行う意義、必要性、正当性を記載する（1～2頁が目安。）

## 2.1. 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）

## 2.2. これまでに実施されてきた標準治療の経緯及び内容

## 2.3. 現在の標準治療及び治療成績

## 2.4．当該臨床研究の必要性につながる、現在の標準治療の課題、不明点等

当該臨床研究の評価目的である被験薬（新規治療）に係る内容、コンセプト、臨床研究の結果、標準治療（又は／及び対照群に設定する未承認薬、適応外使用）に対して有効性、安全性、利便性又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。

## 2.5．プロトコール治療による利益と不利益

有効性や安全性、利便性、QOL、患者の金銭的負担、医療経済的な観点等から被験薬（新規治療：プロトコール治療）を使用することによる既存治療（又は／及び対照群に設定する未承認薬、適応外使用）に対する利益と不利益について述べる。可能であれば、対比表を別途作成することが望ましい。

### 2.5.1. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク

当該臨床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）を要約する。

### 2.5.2. 研究対象者に予想される利益

当該臨床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

当該臨床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。

### 2.5.3. 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。

## 2.6. 研究デザイン

以下に研究デザインに関する主な検討項目と選択肢を参考までに記載する。研究立案の手助けとして利用することも可能である。

研究デザインの項目と選択肢

対照群の設定の有無

対照群の種類（プラセボ又はシュードプラセボ、実薬、プロトコール治療の用法・用量の異なる群、等）

対照群を設置する場合の群間比較の時系列（並行群間比較か交差比較か）

対照群を設置する場合のランダム化の有無

対照群を設置する場合の盲検化の有無とその種類（非盲検、単盲検、二重盲検）

単独療法か併用療法（上乗せ療法）か

前観察期の設置の有無とその種類（治療なし、プラセボ服用、標準治療、等）

後観察期間の目的（有害事象の確認のみか、有効性評価も含まれているか）

多施設共同か単施設か等について、設定根拠があれば述べる。

用量設定根拠やプロトコール治療期間の設定根拠等はプロトコール治療の中で述べてもよい。

安全性に配慮した研究対象者中止基準等があれば、記載してもよい。

（参考）試験デザインの項目、選択肢と想定される選択根拠

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 項目 | 選択肢 | 想定されるメリット・選択根拠 | 選択不可の試験 |
| 対照群 | 非対照 | ・探索的試験等、投与前後で比較してもある程度試験目的が達成できる  ・安全性や有効性に関して背景データがあり、比較が可能  ・薬物動態試験 |  |
|  | 無治療群 | ・群間比較の中で一番観察者の業務が少ない（試験のエンドポイントが客観的で、研究対象者や観察者のバイアスを受けないことが前提） | 盲検試験 |
|  | プラセボ群 | ・有効性や安全性の評価を正確に行う | ・病態、長期投与、盲検性の困難等の課題により設定が困難 |
|  | シュードプラセボ | ・実薬群と差は期待できないが、プラセボ群を設定するのは倫理的に問題がある場合、倫理的問題を回避する |  |
|  | 実薬群 | ・既存治療等との比較ができる  ・参照薬として使用する場合、試験系の妥当性が確認できる |  |
|  | 用法・用量の異なる群 | ・異なる用法間の比較又は異なる用量間の有効性又は安全性の比較ができる |  |
| 群間比較の時系列 | 並行群間比較 | ・実施時期の違いによるバイアスを除外できる  ・ランダム化も可能である  ・クロスオーバーよりも研究期間が短い |  |
|  | 交差比較（クロスオーバー） | ・同一研究対象者で反応差が確認できる  ・ランダム化も可能である  ・（それぞれの時期内で割付を行うことにより）実施時期の違いによるバイアスも除外できる  ・同等性を確認したい | ・長期投与試験  ・根治を目的とした試験  ・急速に病態が進行・改善する |
|  | （用量間比較時）同一研究対象者による漸増、漸減 | ・前用量の反応性を見極めてから次用量の実施の可否を判断できる  ・同一研究対象者で反応差が確認できる  ・総症例数を少なくする事ができる | ・盲検性が必要  ・有効性や安全性の感受性の低下・増加が起こると思われる  ・長期投与試験 |
|  | （用量間比較時）異なる研究対象者による漸増、漸減 | ・前用量の反応性を見極めてから次用量の実施の可否を判断できる  ・前用量投与時からの血中濃度残余の影響がない  ・反応の感受性の低下・増加の影響がない | ・盲検性が必要  ・長期投与試験 |
| ランダム化 | ランダム化なし | ・単群試験（漸増、漸減試験を含む）である  ・研究対象者背景がそろっていれば、盲検性が担保できなくてもある程度試験目的が達成できる |  |
|  | ランダム化あり | ・バイアスを少なくして評価できる  ・未知の背景因子の偏りも抑制  （単純、ブロック、層別ランダム化等の選択については別途専門家に相談） |  |
| 盲検下 | 非盲検 | ・投与前後の比較を目的としている探索的検討  ・薬剤の有効性や安全性を文献又は院内背景データと比較可能  ・倫理面でプラセボ投与や偽手術等が困難（長期投与試験を含む）  ・（有味や着色尿等で）盲検性を担保するのが困難  ・主要評価項目として（血中濃度やバイオマーカー等）プラセボ効果や心理的影響を受け難いものを設定している |  |
|  | 単盲検 | ・プラセボ効果を抑制したいため前観察期等でプラセボを投与する  ・バイアスの研究 |  |
|  | 二重盲検 | ・バイアスを最小にして評価できる |  |
| 単独/併用（上乗せ）療法 | 単独療法 | ・薬剤単独の作用を評価する | ・重篤な疾患且つ標準療法があり、仮説レベルの薬効根拠では倫理的に困難 |
|  | 併用（上乗せ）療法 | ・標準治療で効果不十分な患者を対象とする  ・倫理的にプロトコール治療の単独治療が困難 |  |
| 前観察期 | 前観察期なし | ・速やかな治療開始が必要  ・プラセボ効果のバイアスが小さいと思われる  ・既存一般治療からの切り替え試験  ・長期投与試験（安全性確認試験） |  |
|  | 前観察期あり（無投与） | ・検査項目、症状等が安定していることを確認 | 検査項目、症状等が安定していること登録条件にすれば前観察期不要 |
|  | 前観察期あり（プラセボ投与） | ・検査項目、症状等が安定していることを確認  ・プラセボ効果を抑制したい |  |
|  | 前観察期あり（標準治療実施） | ・標準治療からの切り替え試験 |  |
| 後観察期 | 有害事象の確認のみ（後観察期1ヵ月程度） | ・有効性評価試験はプロトコール治療時のみ（又はプロトコール治療終了後1ヵ月以内程度） | ・生存率や再発率等、長期間の観察が必要なものを評価項目に設定 |
|  | 有効性評価も含まれる（数ヶ月から数年） | ・生存率や再発率等、長期間の観察が必要なものを評価項目にしている |  |
| 施設数 | 多施設 | ・多くの症例数が必要  ・施設特異的なバイアスを小さくしたい  ・施設間の結果傾向の違いも確認したい |  |
|  | 単施設 | ・１施設で十分症例数を確保できる又は少数症例試験  ・他の医療機関では困難な技術、レジメンを用いる  ・試験管理しやすい |  |
| 検証／非劣性 | 検証 | ・研究目的が達成できた場合、対照と比較して（有効性や安全性）で優ることを示すことができる |  |
|  | 非劣性 | ・研究目的が達成できた場合、対照と比較して（有効性や安全性）で劣らないことを示すことができる | 対照と比較して望ましい方向に変動していても対照に優るとは言えない |
|  | 同等性 | ・研究目的が達成できた場合、対照と比較して同等性を示すことができる（後発品の先発品に対する同等性等） | 対照と比較して優れた方向に変動していても研究目的未達成 |

（例）

当該対象疾患は致死性なものであり、標準治療を対照群に設定する。スクリーニング時のMRI上の〇〇の長さを割付調整因子として、研究対象者をプロトコール治療群又は標準治療群に1：1でランダムに割り付ける。割付後は速やかにプロトコール治療を開始する。プロトコール治療は標準治療と投与方法が異なる為、非盲検下で実施する。プロトコール治療終了後の平均生存期間を主要評価項目に設定しているため、観察期間を最終登録者のプロトコール治療終了後3年までを後観察期間とする。検討症例数を増やし、また実施機関によるバイアスを少なくする為に多施設共同で実施する。

（癌以外の一例）

当該臨床研究は、肝機能障害を有した標準薬A効果不十分症例における標準薬Aに対する優越性検証試験である。外観では識別不能な試験薬及び標準薬A（ともにオーバーカプセル）を用いる。登録後、標準薬を3ヵ月服用し（前観察期）、前観察期終了時のHbA1c値及びBMIを割付調整因子として、研究対象者をプロトコール治療群又は標準薬A群に1：1にランダムに割り付ける。割付後、試験薬又は標準薬Aを「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に従って12週間服用し（プロトコール治療期）、HbA1c値の変化量を評価する。なお、前観察期は単盲検下で実施し、プロトコール治療期は二重盲検下で実施する。研究対象者への安全性の配慮として、患者日誌の配布と自己血糖測定器の貸与を行い、低血糖症状と思われたもの及びそのときの血糖値を日誌に記載してもらう。研究責任医師は患者日誌の内容をみて、研究対象者の服用継続判断を行う。また、プロトコール治療終了後は1ヵ月の後観察期をおいて、有害事象の有無を確認する。

以上、研究対象者の安全性に考慮しつつ、バイアスを最小限にする工夫した上で、ガイドラインに従って研究を実施する。

## 2.7. 被験薬、医療機器、医療材料等の概要

薬剤や医療機器を用いた臨床研究を行う場合に、その名称、剤形、含有量、性能等を記載する。既に保険適応がある場合には、承認内容等について記載する。薬剤の添付文書、医療機器のパンフレットや取扱説明書がある場合には補足資料として提出する。国内未承認（適応、剤形、用法、用量が未承認の場合も含む）の薬物や医療機器の場合には、名前、化合物の一般的な性質や機器の性能、過去の使用成績などを記載する。

新規の手術や治療手技の介入研究を行う場合には、術式や治療手技の詳細を記載する。保険適応外の手技等が含まれる場合には明記する。新規の手術や治療手技で用いる医療機器、医用材料がある場合には、医療機器、医用材料のパンフレットや取扱説明書、添付文書などを補足資料として提出する。

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、一の研究計画書により研究を実施して差し支えないと通知されている。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（医政経発0228 第1号、医政研発0228 第1号　平成30 年2月28 日　（11）規則第14条第１号から第18号まで関係）。

（ア）対象となる医療機器の構造・原材料又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、臨床研究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、別の臨床研究計画とする。

（例）

被験薬/被験食品/医療機器名（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：

投与経路、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：

「25. 付録」の添付文書参照

# 3. 適格基準

下記の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない「臨床研究の対象者」を対象とする。

## 3.1. 選択基準

「臨床研究の対象者」の年齢、性別、疾患分類等を具体的に箇条書きにして記載する。研究者の裁量で無制限に対象者を拡げることができないように、客観的な基準により、必要十分な「臨床研究の対象者」の設定基準を記載する。

臨床研究の対象者の選択及び除外並びに中止に関する基準は、科学的根拠に基づき、臨床研究の対象者の人権保護の観点から臨床研究の目的に応じ、臨床研究の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（医政経発0228 第1号、医政研発0228 第1号　平成30 年2月28 日　（11）規則第14条第１号から第18号まで関係）。

（ア）選択基準は、臨床研究の有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなされる集団を規定する基準であること。対象疾患、年齢、性別、症状、既往疾患、併存疾患に関する制限、臨床検査値等による閾値、同意能力等を明確に記述すること。例えば、特定の遺伝子変異を有する者を臨床研究の対象者として選択する場合にあっては、当該遺伝子変異の有無を明記すること。

（イ）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、また、臨床研究の有効性・安全性評価に影響を及ぼすと判断されることを規定する基準であること。

（ウ）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臨床研究の対象者とする場合には、その必然性を記載すること。

（エ）不当で恣意的な基準としないこと。

（例）

1. 胃癌
2. Stage III
3. 組織学的に腺癌
4. 年齢が20歳以上
5. Performance Status (ECOG)が0又は1
6. 当該臨床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

* （研究対象者が16歳以上の未成年者の場合）当該臨床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、患者本人及び代諾者\*の自由意思による文書同意が得られている
* （研究対象者が16歳未満の場合）当該臨床研究への参加にあたり代諾者への十分なインフォームド・コンセント及び患者本人へのインフォームド・アセントの後に、代諾者の自由意思による文書同意が得られている
* （研究対象者が16歳未満の未成年以外で本人単独で説明を受け、同意を与えることが困難な場合）当該臨床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、代諾者の自由意思による文書同意が得られている

\* 説明及び同意の文書を読むことができない研究対象者に対してインフォームド・コンセントを受ける場合又は麻痺等により同意の署名ができない研究対象者から文書によるインフォームド・コンセントを受けるために、立会人を立ち会わせ代筆を行う場合の「立会人」は代諾者には該当せず、「立会人」の自由意思による文書同意は必要ない。

## 3.2. 除外基準

本節では、臨床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。

対象から除外する条件を具体的に箇条書きにして記載する。適格基準で示される対象集団には属するが、治療のリスクが高いために臨床研究に組み入れることが倫理的でない、臨床研究を実施することが不可能である、研究を実施しても結果の評価が不可能であるなどの治療歴、既往歴、合併症などがその内容となる。

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、また、臨床研究の有効性・安全性評価に影響を及ぼすと判断されることを規定する基準として記載する（医政経発0228 第1号、医政研発0228 第1号　平成30 年2月28 日　（11）規則第14条第１号から第18号まで関係）。

（例）

1) ・・・・・・・・の患者

2) 過去・・週間以内に・・・・・・・・・・のある患者

3) ・・・・・・・・を有する患者

4) その他、医師の判断により対象として不適当と判断された患者

その他、研究から除外する必要のある項目を漏れなく記載する。

選択基準に記載した内容については重複して記載しない。

1文に2つ以上の条件が含まれないように記載する。

各項目について設定根拠を示す。

（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. 治療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. 被験薬投与開始前3か月以内に他の臨床研究（治験）に参加した患者
9. 研究責任医師又は研究分担医師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及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

# 4. 登録・割付

## 4.1. 症例登録の手順

本節では、研究責任医師又は研究分担医師及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、研究責任医師又は研究分担医師が、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臨床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及び研究責任医師又は研究分担医師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方式又は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）、つまり「割付」が発生する場合＜FAXでの登録＞

当該臨床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. 研究責任医師あるいは研究分担医師は対象患者（代諾者が必要な場合は代諾者）より文書にて同意を取得する。
2. 研究責任医師あるいは研究分担医師は同意取得後、研究責任医師（別途個人情報管理責任者を設置す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、研究責任医師（又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. 研究責任医師あるいは研究分担医師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、研究責任医師又は研究担当者へFAXで送付する。
5. 研究責任医師あるいは研究分担医師は登録確認票を受領し、内容を確認した後、臨床研究を開始する。
6. 同意撤回、中止、脱落等が生じたときは、速やかに研究責任医師に報告する。

（例2）　ランダム化比較試験（研究）＜Web登録＞

当該臨床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医師あるいは研究分担医師が自らWeb登録システムのURLへアクセスして登録を行う。

1. 研究責任医師あるいは研究分担医師は対象患者（代諾者が必要な場合は代諾者）より文書にて同意を取得する。
2. 研究責任医師あるいは研究分担医師は同意取得後、研究責任医師（別途個人情報管理責任者を設置す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、研究責任医師（又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. 研究責任医師あるいは研究分担医師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. 研究責任医師あるいは研究分担医師はWeb登録システム画面上の症例登録通知票に表示されている登録番号及び割付結果（割付群など）を確認してから臨床研究を開始する。
5. 同意撤回、中止、脱落等が生じたときは、速やかに研究責任医師に報告する。

（例3）　ランダム化比較試験（研究）で登録センターを設置しない場合

当該臨床研究での症例登録は研究責任医師あるいは研究分担医師が行う。

1. 研究責任医師あるいは研究分担医師は対象患者（代諾者が必要な場合は代諾者）より文書にて同意を取得する。
2. 研究責任医師あるいは研究分担医師は同意取得後、研究責任医師（別途個人情報管理責任者を設置す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、研究責任医師（又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. 研究責任医師あるいは研究分担医師は、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、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て研究事務局へ提出する。
4. 研究事務局で適格性の確認を受けた後、研究責任医師あるいは研究分担医師は研究事務局より登録番号及び割付結果が記載されている登録確認表を受領する。
5. 研究責任医師あるいは研究分担医師は登録確認票を確認し、臨床研究を開始する。
6. 同意撤回、中止、脱落等が生じたときは、速やかに研究責任医師に報告する。

（例4）　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. 研究責任医師あるいは研究分担医師は対象患者（代諾者が必要な場合は代諾者）より文書にて同意を取得する。
2. 研究責任医師あるいは研究分担医師は同意取得後、研究責任医師（別途個人情報管理責任者を設置す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、研究責任医師（又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. 研究責任医師あるいは研究分担医師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、研究責任医師又は研究担当者へFAXで送付する。
5. 研究責任医師あるいは研究分担医師は登録確認票を受領し、内容を確認した後、臨床研究を開始する。
6. 同意撤回、中止、脱落等が生じたときは、速やかに研究責任医師に報告する。

## 4.2. 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又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、割付を行わない試験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し、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、実施医療機関及びエンドポイントに影響を及ぼしうる因子を選択する（最大5個を目安に）。

（例1）多施設、非盲検、最小化法、ランダム化研究の場合

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）多施設、非盲検（又は単盲検）・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。

（例3）単施設、二重盲検試験の場合

研究対象者への薬剤の割付は、試験薬管理者が行う。研究対象者が登録されるごとに、試験薬の記号・番号順に割付け、試験薬を交付する。試験薬のラベル名は、予めランダムな順序で試験薬を割付配置しコード（記号・番号）化したものとする。

（例4）盲検・ランダム化試験（動的割付け）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。なお、年齢、性別、医療機関等について各群間で可能なかぎり均一とするため、動的割付を行う。

# 5. 臨床研究計画

## 5.1. プロトコール治療

## 5.1.1. 投薬群・手術群・検査群等

治療等の介入を設定する群を全て記載して下さい。

(例)

|  |  |
| --- | --- |
| 投与群 | 症例数 |
| ○○ | ・・・・症例 |
| △△ | ・・・・症例 |
| □□ | ・・・・症例 |

(例)

|  |  |
| --- | --- |
| 群の名称 | 症例数 |
| 24時間持続血糖測定群 | ・・・・症例 |
| 頻回血糖測定群 | ・・・・症例 |
| □□ | ・・・・症例 |

## 5.1.2. 投薬・手術・検査等の介入を行う手順と経時的なスケジュール

## 5.1.2.1. 投薬部位・手術部位・検査部位等

（例）　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　（例）

試験薬投与部位　　　　　　　　　　　　　　　　　口腔内に貼付する。

　　　　　　顔面、頭部の病変部位

## 5.1.2.2. 投薬・手術・検査等の介入を行う時期・期間

試験薬投与、手術手技、検査手技等の実施時期・実施期間について記載する。

前後の観察期間がある場合は明示する。

（例）

同意取得後、試験薬を1日2回、朝食後と夕食後、○週間、内服する。

（例）

観察期間

仮登録後、2週間、観察期間用被験薬を1日2回、塗布する。

治療介入期間

本登録後、4週間、治療介入期間用被験薬を1日2回、塗布する。

## 5.1.2.3. 用法・用量、回数、所要時間等

研究期間中に使用する試験薬の含有量及び用法・用量を記載する。用量が未知の場合は考えられる用量設定の根拠を示す。

群分けや段階的投与で用法・用量が変わる場合は、各々に簡潔にわかりやすく記載する。

治療手技や検査手技を繰り返して実施する場合には、頻度や回数、1回当たりの所要時間等も記載する。

「臨床研究の対象者に対する治療」は、次に掲げるものを含める（医政経発0228 第1号、医政研発0228 第1号　平成30 年2月28 日　（11）規則第14条第１号から第18号まで関係）。

（ア）用いられる全ての医薬品等の名称、用法・用量、投与経路、投与期間等の内容（臨床研究の対象者に対する観察期間及びその後のフォローアップを含む。）及び入院、通院、食事制限等のスケジュールの内容

（イ）臨床研究実施前及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。）及び禁止される治療法

（ウ）臨床研究の対象者への医薬品の投与等、その他の取り決め事項の遵守状況を確認する手順

(例)

以下のレジメンを4週1コースとして最大4コース繰り返す。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 薬剤 | 投与量 | 投与法 | 投与日 |
| CDDP | 80 mg/m2 | civ | day1-5 |
| 5-FU | 800mg/m2 | div | day1 |

## 5.2. 用量・スケジュール変更基準

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及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：規定の日時に投与せず、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：治療全体又は特定薬剤の投与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：治療全体又は特定の薬剤を永久的・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、又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）
* 毒性から回復した後の再投与や増量の可否
* 減量後にも規定の毒性が継続又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特定の薬剤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特定の薬剤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特定の薬剤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、「5.3. 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、研究分担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 |

## 5.3. 併用治療・支持療法

本節では、併用治療及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、併用制限及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、又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、又は他の治療法（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：試験薬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「5.1. プロトコール治療」の項に記述する。

適格基準に記載した併用禁止薬・併用禁止療法を登録後も禁止する場合は、再度本節で禁止する。

（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、又は他の治療法（運動療法など）

併用注意薬剤：試験薬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

## 5.4. プロトコール治療の中止

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。登録後に適格基準中の選択基準から外れたら中止対象とする場合又は登録後に除外基準に抵触したら中止対象とする場合は、再度その基準を本節に記載する。

* 研究対象者（又は代諾者）の同意撤回
* 研究対象者（又は代諾者）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
* 法規制や当該研究計画書からの重大な逸脱及び被験薬等に係る新たな安全性情報、有害事象の発生等により認定臨床研究審査委員会が研究を中止すべきと意見された場合
* 研究責任医師又は研究分担医師の判断

その他、研究内容によっては中止基準として設定すべきものを以下に記す。なお、以下の項目について中止基準の対象としない場合は、その対処方法を別途記載する。（例えば、逸脱対象としてプロトコール治療は継続するが、有効性評価の対象集団には含めない）

* 登録後、規定の範囲内でプロトコール治療が開始できない場合
* 併用禁止治療を施行した場合
* 併用制限治療において、制限範囲を逸脱して施行した場合
* 併用注意治療において、基準を逸脱して施行した場合

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及び症例報告書に記載すること。

（例）研究責任医師又は研究分担医師は、以下の理由で臨床研究の継続が不可能と判断した場合には、被験薬の投与を中止する。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. 研究対象者からの臨床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、被験薬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臨床研究の継続が困難な場合
6. 有害事象により臨床研究の継続が困難な場合
7. プロトコールにより被験薬を減量してきたが、下限に達しても被験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. 臨床研究全体が中止された場合
12. その他の理由により、研究責任医師が臨床研究を中止することが適当と判断した場合

## 5.5. 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臨床研究の場合には、研究対象者への臨床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臨床研究の場合）当該臨床研究終了後の後治療としては、●●療法、●●療法などがある。研究責任医師及び研究分担医師は、研究協力者と相談し、次の治療を決めることとする。

## 5.6. 被験薬等の管理の手順

本節では、被験薬、プラセボ対照薬、実薬対照薬の管理について記載する。

（例　多施設共同二重盲検試験）統括管理者は被験薬の管理に関する代表責任者を指名し各実施医療機関への払出し前の被験薬及び、払出し状況（組箱の番号、払出し日、払出し先、払出し日等）、（未使用組箱の回収状況）の管理を行わせる。研究責任医師は被験薬の管理責任者を指名し、当該臨床研究用であることがわかるようにした上で、各施設における被験薬の入庫状況（組箱の番号、入庫数、入庫日等）、処方状況（処方した研究対象者の識別番号、処方量、処方日等）、廃棄又は払出し元への返却状況（組箱の番号、返却日等）を管理させる。なお、被験薬は●●（温度等の条件）で保管する。

（例　市販から購入して被験薬又は標準薬として使用）統括管理者は被験薬の管理責任者を指名し、各施設における被験薬の購入状況（購入数、購入日等）、処方状況（処方した研究対象者の識別番号、処方量、処方日等）、未使用品の扱い等の状況を管理させる。なお、被験薬及び標準薬は添付文書に記載のある条件で保存する。

## 5.7. 試料・情報等の保存及び他の機関等の試料・情報等の利用

本節では、臨床研究に関する試料（血液、組織、細胞、体液などいわゆるサンプル）・情報等を保存する場合の、保存、使用方法、保存期間、管理者及び廃棄方法等を記載する。

（例）研究責任医師は、定められた保管方法に従って研究分担医師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、臨床研究終了後○○年まで○○医局にて冷凍保管する。廃棄する際は、匿名化し個人情報に注意して行う。

施設外の者から既存試料等の提供を受けて臨床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及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責任医師等の氏名を含む。）

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インフォームド・コンセントを受ける手続等

⑥個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）

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、研究責任医師等の収集・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臨床研究の実施に伴い、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

# 6. 観察・検査・報告項目とスケジュール

## 6.1. 観察・検査項目及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・検査項目及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。

自他覚所見又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　±2日：Day 13～17）

* 「登録時」には、研究対象者情報及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、又は、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、単純又は造影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。

* 研究対象者情報（生年月日、性別、既往歴、併存症、アレルギーの有無等）
* 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
* 病理組織検査
* 細胞診検査

治療群によって観察・検査項目又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）プロトコール治療開始前

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、アレルギーの有無、PS(ECOG)

血液検査：白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、ヘモグロビン量、血小板数、網赤血球数

血液生化学検査：TP、Alb、T-Bil、D-Bil、GOT、GPT、LDH、ALP、BUN、Cre、Na、K、Ca、CRP

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

## 6.2. 観察・検査・報告スケジュール

本節では、｢6.1 観察・検査項目及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及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・検査項目又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

（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）

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 項目 | | 同意・スクリーニング |  | プロトコール治療 | | | | | 後観察期間 | 中止時 |
| Visit  時期  （許容範囲）  入院期間 | | Visit 1  Day -28  （-28～-14） | Visit 2  Day -1  （±0） | Visit3  Day0  （±0） | Visit4  Day3  （±0） | Visit5  Day7  （±1） | Visit6  Day14  （±3） | Visit7  Day28  （±7） | Visit 8  Day 56  （±14） | （中止判断日）  （0～7） |
| 同意取得 | | ○ |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 背景の確認 | | ○ |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 手術 | |  |  | ○ |  |  |  |  |  |  |
| 試験薬投与 | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 自他覚症状の確認 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 有害事象の観察 | | ○ |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 血圧（臥位）測定 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 体重 | | ○ | ○ | ○ |  |  |  | ○ | ○ | ○ |
| PS | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 臨床検査 | 血液学  血液生化学  腫瘍マーカー  尿検査 | ○  ○  ○  ○ |  | ○  ○  ○  ○ | ○  ○  ○  ○ | ○  ○  ○  ○ | ○  ○  ○  ○ | ○  ○  ○  ○ | ○  ○  ○  ○ | ○  ○  ○  ○ |
| 胸部レントゲン検査 | | ○ |  |  |  |  |  |  | ○ | ○ |
| CT | | ○ |  |  |  |  |  |  | ○ | ○ |

# 7. 目標症例数と臨床研究期間

## 7.1. 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「10.1. 目標症例数の設定根拠」に記述する。

（例）

臨床研究全体：参加施設数　●施設、目標症例数　●●例（A群：●●例、Ｂ群：●●例）

|  |  |
| --- | --- |
| 実施医療機関名 | 目標症例数 |
| 実施医療機関Ａ | ● |
| 実施医療機関Ｂ | ● |
| 実施医療機関Ｃ | ● |
| 実施医療機関Ｄ | ● |

## 7.2. 臨床研究期間

本節では、臨床研究期間（登録期間、観察期間、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。

観察期間とは、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とする。

研究実施期間とは、実施計画をJapan Registry of Clinical trials　（jRCT）に公表してから総括報告書の概要をjRCTに登録、公表するまでとする。（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

観察期間　jRCT初回公表日から20●●年●月●日（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）

研究実施期間　jRCT初回公表日から20●●年●月●日（実施計画をJapan Registry of Clinical trials　（jRCT）に登録してから総括報告書の概要をjRCTに登録するまでの期間）

# 8. 有害事象（疾病等）の評価・報告

## 8.1. 有害事象（疾病等）の定義

有害事象（疾病等）の時間的な定義は研究デザインによって異なるため、可能であれば本節に記載する事が望ましい。例えば、有害事象の観察開始のタイミングとしては、登録後、前観察期開始後、プロトコール治療開始後（試験薬投与や手術の開始等）が挙げられる。

有害事象（疾病等）とは、実施された臨床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。当該臨床研究では〇〇の投与を開始した後に発生した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。）を有害事象とする。

「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）死亡

2）死亡につながるおそれのある疾病等

3）治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等

4）障害

5）障害につながるおそれのある疾病等

6）上記に準じて重篤である疾病等

7）後世代における先天性の疾病又は異常

「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。

必要ならば当該臨床研究実施によるものと疑われる有害事象（副作用、薬物有害反応）及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。因果関係が不明なものも含む）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、被験薬概要書又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。

\*：因果関係が否定できないものの中に因果関係が不明なものを含んでいるか否かに関して通知等による記載はないが、第6回臨床研究部会の議事録に薬機法と同じ解釈（「因果関係不明」は「因果関係が否定できない」に含まれる）が継続されることを期待しているとのMHLW出席者のコメントがあることから、当該計画書では「因果関係が否定できない」には「因果関係不明」が含まれているという解釈をデフォルトとする。

## 8.2. 有害事象の評価と報告

本節では、「8.1. 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。

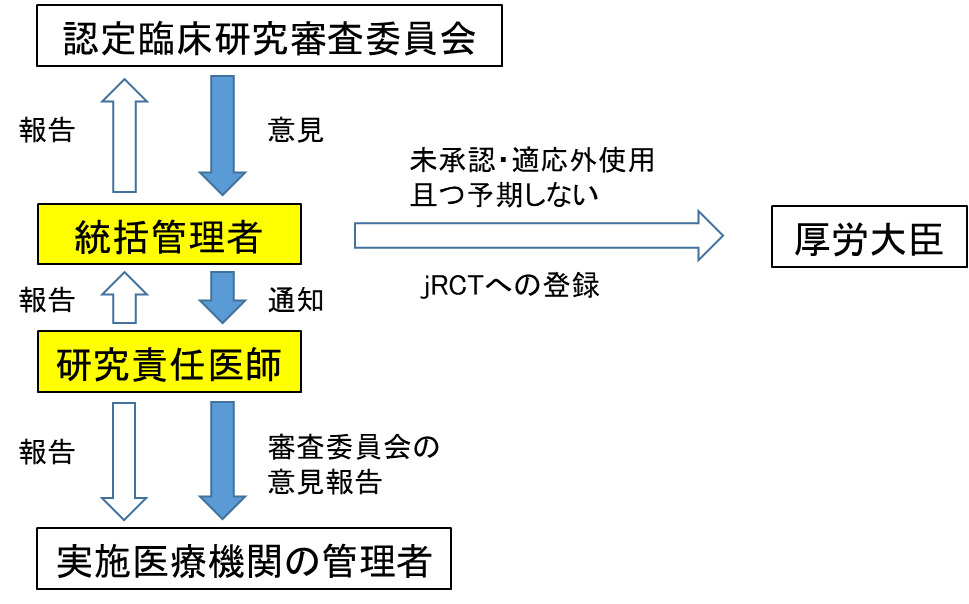
プロトコール治療終了後に発生した有害事象については、プロトコール治療の特性（試験薬の薬物動態や遅延性症状・徴候の発生の可能性、等）などを考慮して報告すべき範囲を臨床研究ごとに定める。

（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。

研究責任医師は、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統括管理者及び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、統括管理者は、他の研究機関の研究責任医師に報告すること。

研究責任医師は毎年1回、臨床研究の進捗状況ならびに臨床研究の実施に伴う有害事象の発生状況等を研究機関の管理者に報告することを記載する。

（参考）臨床研究法施行規則上の、特定臨床研究実施に起因すると疑われる重篤な有害事象（疾病等）に係る実施医療機関の管理者、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への報告



（例1）

　　有害事象の評価にはCTCAE v5.0-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。

研究責任医師又は研究分担医師は、有害事象の発現を認めた場合、適切な処置を行い、カルテにその内容を記録するとともに、因果関係の有無にかかわらず、臨床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又は中止後○○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又は悪化した有害事象については、当該臨床研究の評価対象としない。また、プロトコール治療終了又は中止後○○週（又は○○日など）以降に発生した有害事象については、被験薬の使用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。

（例2）

統括管理者は実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算日して1年毎に、当該期間満了後2ヵ月以内に臨床研究の進捗状況ならびに臨床研究の実施に伴う有害事象の発生状況等を記載した「定期報告書」（統一書式5）を認定臨床研究審査委員会に提出して意見聴取を行う。研究責任医師は、同一の「定期報告書」を実施医療機関の管理者に提出し、認定臨床研究審査委員会の意見を報告する。

## 8.3. 予期される有害事象

本節では、薬剤又は治療法ごとに、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、当該臨床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、又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又は増強される有害事象については、先行臨床研究のデータを参照し、臨床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、プロトコール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。

## 8.4. 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医師が、統括管理者、研究機関の管理者、効果安全性評価委員会などへ報告する義務のある有害事象の範囲、報告手順及び統括管理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。

統括管理者は、被験薬提供者（製薬企業など）と有害事象の報告手順及び報告内容について、臨床研究開始前に契約/覚書を含む取り決めを行っておく。

統括管理者は、効果安全性評価委員会や各研究機関の研究責任医師などとの連絡に用いる書式を臨床研究開始前に準備しておく。

### 8.4.1. 当該臨床研究の実施で発生した重篤な有害事象の報告（不具合の発生に伴う重篤な有害事象を含む）

報告は「金沢大学における臨床研究法上の臨床研究における疾病等及び不具合等報告に関する手順書」に沿って行う。

（例）

1) 研究分担医師は、重篤な有害事象（不具合によって発生する恐れのある重篤な有害事象を含む）が発生した場合、適切な処置を行うとともに、試験薬との因果関係を問わず、直ちに研究責任医師に報告する。

2) 研究責任医師は、「金沢大学における臨床研究法上の臨床研究における疾病等及び不具合等報告に関する手順書」に従い対応する。即ち、重篤な有害事象が発生したときは、速やかに統括管理者に報告すると共に、因果関係を問わず、知ったときから起算して72時間以内に「医薬品疾病等報告書（第1報）」（統一書式8）及び詳細記載用書式を用いて、金沢大学臨床研究電子申請システムにて病院長に報告する。当該臨床研究との因果関係が疑われる事象に関しては認定臨床研究審査委員会の事務局にも提出される。統括管理者が医師又は歯科医師でない者である場合には、省令第12条第3項の規定により定める医師又は歯科医師の意見を聴いた上で当該委員会に報告する。

3) 金沢大学臨床研究電子申請システムにて報告された内容を、統括管理者は、他の研究責任医師及び試験薬製造販売業者に報告するとともに、必要に応じて効果安全性評価委員会に報告する。

4) 他の研究責任医師は自らが所属する実施医療機関の管理者に報告する。

5) 実施医療機関の管理者は当該有害事象について必要な措置を講じる。

6) 認定臨床研究審査委員会の事務局は、認定臨床研究審査委員会の意見を統括管理者に報告する。統括管理者はその報告内容を、研究責任医師及び被験薬製造販売業者に報告するとともに、必要に応じて効果安全性評価委員会に報告する。研究責任医師は実施医療機関の管理者に報告する。

7) 有害事象に関する更なる手順の詳細は各実施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＞

研究責任医師：●●　●●

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、緊急避難的に被験薬の識別を行う必要があるときには、研究責任医師は統括管理者を通じて被験薬割付・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。開示を受けた場合、その結果を「医薬品疾病等報告書」（及び必要な場合は「疾病等報告書」の続報）に記載する。

### 8.4.2. 厚生労働大臣等への報告（←未承認薬又は適応外使用を含まない特定臨床研究の場合は不要）

(例）当該臨床研究の実施に起因すると疑われる予測できない重篤な有害事象が発生したときは、統括管理者は、その発生を知った日から死亡又は死亡のおそれに関しては7日以内、それ以外は15日以内に「疾病等報告書（医薬品）」（別紙様式2-1）を厚生労働大臣に提出する。

### 8.4.3 詳細報告及び追加報告

(例1) 認定臨床研究審査委員会に報告した重篤な有害事象について追加の情報が得られた場合、研究責任医師は「医薬品疾病等報告書」の続報（及び必要な場合は「疾病等報告書」の続報を添付）を統括管理者に報告する。統括管理者は、認定臨床研究審査委員会に提出し、8.4.1. 3)～7)を行う。

当該有害事象の転帰が「未回復」又は「不明」である場合、できる限り追跡観察を行う。

(例2) 認定臨床研究審査委員会に報告した重篤な有害事象について追加の情報が得られた場合、研究責任医師は「医薬品疾病等報告書」の続報及び「疾病等報告書」の続報を統括管理者に報告する。統括管理者は、認定臨床研究審査委員会に提出し、8.4.1. 3)～7)を行う。また、「疾病等報告書」の続報を厚生労働大臣に提出する。

当該有害事象の転帰が「未回復」又は「不明」である場合、できる限り追跡観察を行う。

## 8.5. 効果安全性評価委員会（←設置しない場合は削除）

効果安全性評価委員会は、総括管理者が必要に応じて設置することとし、評価委員については、中立的意見を述べることができる者を置く（有効性又は安全性を明らかにする医薬品等の製造販売業者等と密接な関係を有している者は除く）。

総括管理者は、モニタリングや監査における手続と同様に、対象疾患の特性や研究の内容等を踏まえ、開催頻度や実施手順等について手順書を作成し、その内容についてあらかじめ認定臨床研究審査委員会の承認を得る。

総括管理者は、該当する疾病等が発生した場合には、効果安全性評価委員会には速やかに報告する。効果安全性評価委員会が、定期報告の期日到来までの間に認定臨床研究審査委員会への報告が必要であると判断した場合には、その旨を総括管理者に伝え、速やかに報告される取扱いとする。

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

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、必要に応じて統括管理者の依頼により開催される。統括管理者は、効果安全性評価委員会の委員の選出方法や委員会の審査方法等について手順書を作成し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。

* 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、統括管理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、統括管理者、研究責任医師、研究機関の長、認定臨床研究審査委員会に報告される。研究責任医師と研究機関の長は評価結果に基づいて対応する。

# 9. 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、臨床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･検査項目又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、臨床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する。主要エンドポイントは、当該治療・疾患における評価ガイドラインや他の学術論文における使用等も考慮し、科学的妥当性が説明できるものを選択する。臨床研究の相（例えば検証試験）によってはバリデーションのとれた指標か否かも考慮の対象の一つとする。主要エンドポイント以外は副次エンドポイントとする。

なお、検証試験の成否は、次章の「統計的考察」も踏まえ、主要エンドポイントを主要解析方法で解析を行ったときの結果に基づくものである。

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及び個数

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。

## 9.1. 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「10. 統計学的考察」の章に記載する。設定根拠も記載する。

（例）主要エンドポイント：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。

設定根拠：ｘｘｘ評価ガイドラインで主要エンドポイントに設定することが推奨されているため。

## 9.2. 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。設定根拠も記載する。

（例）副次エンドポイント：無増悪生存期間、●●の発現、臨床検査値●●、安全性

設定根拠：ｘｘｘ評価ガイドラインで副次エンドポイントに設定することが推奨されているため、△△を副次エンドポイントとして設定した。標準治療の主な副作用として■■が知られているが、試験薬では■■の発現はあまり報告がない。被験薬を使用することのメリットを評価するため、副次エンドポイントに設定した。

# 10. 統計学的考察

課長通知2.（11）⑨で定められている研究計画書に記載が必須な統計解析に関する事項は以下の通りである（別途統計解析計画書を作成する場合でも記載が必要）。

* 中間解析を行う場合、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）
* 計画された登録症例数並びに臨床研究の検出力及び臨床上の理由からの考察を含む症例数設定の根拠
* 有意水準
* 早期臨床研究終了する場合の中止水準
* 欠落、不採用、異常データの取り扱い手順
* 当初の統計解析計画を変更する場合の手順
* 解析対象集団の特定

## 10.1. 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、統計手法及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及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、△△群においては当該臨床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

上記の臨床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

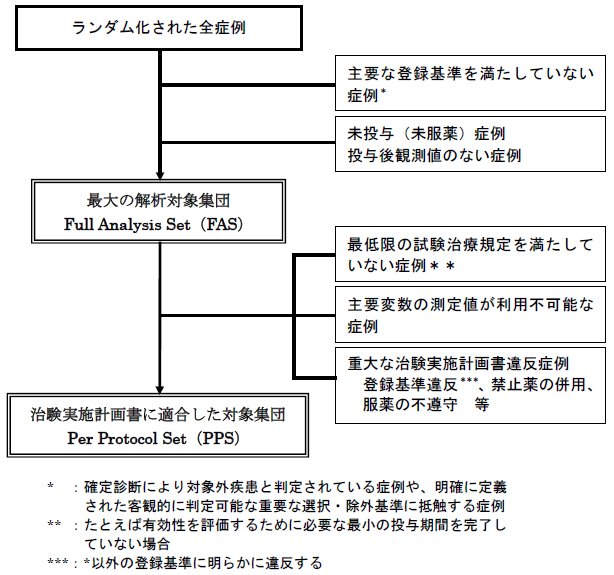
当院では○○疾患患者数が年間○人以上であり、当該臨床研究の研究期間内では○人が見込まれる。当該臨床研究は日常診療実態下の臨床研究であり、研究期間内での実施可能症例数として設定した。

## 10.2. 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、当該臨床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、臨床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。

（参考）基本的なFASとPPSの構成（「臨床試験のための統計的原則」に関する問題点の解説　日本製薬工業協会）



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及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。

FASは、全てのランダム化（登録）された症例から、①確定診断により対象外疾患と判定されている症例、②明確に定義された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）、③ランダム化（登録）以降臨床研究治療を一度も受けていない症例、④ランダム化（登録）以降のデータが全くない症例、いずれかに該当する症例を除いた集団と定義する。

PPSは、研究計画書の主要変数に関する最低限の規定を満たす症例で、プロトコール治療を終了し、適格性基準やプロトコール治療、併用禁止薬等に関する重大な研究計画書違反が認められない症例と定義する。

## 10.3. 解析項目・方法

本節では、解析対象集団の構成、研究対象者情報及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及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、治療又は観察開始前の臨床症状・徴候及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、帰無仮説及び有意水準を明記する。

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。

### 10.3.1. 主要エンドポイントの主たる解析方法

（例1）開鍵するまでに統計解析計画書を作成し、統計学的な解析方法を統計解析報告書に記載する。

（例2）1例目の研究対象者が登録されるまでに統計解析計画書を作成し、統計学的な解析方法を統計解析報告書に記載する。

（例3）FASを対象とし、臨床研究治療群と標準治療群の全生存曲線をKaplan-Meier法によって推定し、全生存期間中央値及び両側95%信頼区間を治療群別に算出する。割付調整因子を層とした層別ログランク検定を用いて、群間比較を行う。

（例4）FASを対象とし、プロトコール治療終了時点（投与開始24週後）のベースラインからのHbA1cの変化量について、臨床研究治療群と標準治療群が等しいという帰無仮説に対し、Studentの*t*-検定を行う（欠落値はLOCFで代入）。

主要エンドポイントの主要解析に対し、感度分析を行う場合も記載する。

（例）プロトコール治療終了時点（投与開始24週後）のベースラインからのHbA1cの変化量について、mixed model repeated measure (MMRM)による感度分析を行う。

### 10.3.2. 主要エンドポイントの副次解析方法

主要エンドポイントの副次的解析方法を記載する。

### 10.3.3. 副次エンドポイントの解析方法

副次エンドポイントの解析方法を記載する。

### 10.3.4. サブグループ解析（←実施する場合）

サブグループ解析を行う場合は、サブグループを規定する因子を明記する。

### 10.3.5. 有意水準

片側か両側かわかるように有意水準を記載する。

（例1）有意水準は両側5%とする

（例2）両側95%信頼区間が0を含まないとき有意とする。

### 10.3.6. 欠測データの取扱い等

本項では欠落、不採用及び異常データの取扱い手順について記載する。

欠落値について少なくとも補填・代入を行う予定か否かを記載する。

不採用及び異常データの取扱いについて、別途症例検討会を開催する、理由が明らかなものはその理由を症例報告書に記載の上使用しない、等を記載する。

欠落値が生じる理由としては3つ考えられる。一つは測定忘れや研究対象者の未受診等による未測定、二つ目は乳びや溶血、塗血による血球サンプルにおける血球破壊等による測定不能、三つ目はプロトコール治療の中止等による中止である。また、通常ではありえないと思われる値をとる理由としては、本当にそのようなデータである以外に、測定機器の異常や不適切な検体保管、輸送の可能性、研究対象者の研究計画書不遵守（例えば空腹時で来院すべきところ食後に来院したため血糖値異常が認められた等）も考えられる。

欠落値の取り扱いに関しては、主要エンドポイントの主要評価方法（測定時点等）に使用するデータとそれ以外で異なる可能性が考えられる。

データの欠落値に関する取扱いとしては概ね以下の四つが考えられる

|  |  |
| --- | --- |
| 欠落値の補填・補正は行わない | ・解析に使用できるデータが少なくなるので検出力の低下に繋がりえる  ・例えば状態が悪くなると臨床研究を中止する傾向が存在する等、欠落がランダムに発生するわけではない場合、バイアスが発生する |
| 単純な代入  EX) Last Observation Carried Forward （LOCF）によって欠落値を補填する  （似たような語句にBaseline Observation Carried Forward (BOCF)がある） | ・欠落値の直前データやベースラインの値を代入することで対応方法が簡単  ・中止後も中止前直近の状況と変わらないことを前提にしており、前提が適当か不明  ・バイアスが保守的（検証したい差が出難い方向）であるとは限らない |
| 重みつき推定方程式を用いる  （個々の対象者に重み（寄与率）を調整する） | ・例えば欠落を起こし易い集団（A集団）とそうでない集団（B集団）に分け、A集団のデータは0.5掛け、B集団のデータは0.8掛けのようにして、推定精度を上げる  ・一定の理論的仮定のもとで解析するので、LOCFよりも解析の妥当性を説明し易い  ・複雑な計算が必要  ・重みの根拠が必要（欠測メカニズムや関心のあるアウトカムに関連すると思われる補助的な情報を収集） |
| モデルに基づく方法  （最尤法，ベイズ推測，多重代入法、等） | ・例えば欠測を起こした変数の分布にパラメトリックな確率分布モデルを仮定し、関心のあるパラメータの周辺事後分布を求める等を行うことで一定の理論的仮定のもとで解析するので、LOCFよりも解析の妥当性を説明し易い  ・複雑な計算が必要 |

LOCFに関し、FDAからの要請によって2010年にNRC (National Research Council)が発表した「The prevention and treatment of missing data in clinical trials」 (以下，NASレポート)では、科学的に正当化できるとき以外は否定的であり、EMAのCHMPから発表された「Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trial」（以下、EMAガイドライン）では、保守的であれば受け入れることもあり得るとしており、いずれも推奨していない。

近年、医薬品開発の臨床研究において、時系列データ等の連続変数に関して線形混合モデルを用いたMMRM (mixed model repeated measure)なるモデルが普及、使用されている。

（例1）欠落値は補填せず、欠落のまま解析を行う。

（例2）主要エンドポイントの主たる解析項目である投与後xx時点の●●に関し、欠落の場合は直近直前の測定値を代入する（Last Observation Carried Forward）。主要エンドポイントのその他の時点のデータ及び副次エンドポイントは補填を行わず、欠測のまま解析を行う。

（例3）測定値の収集に問題があったと思われることがあれば、その内容を症例報告書に記載する。測定方法等に異常が疑われるデータや研究計画書から逸脱が認められた症例のデータ採否は症例検討会（又は安全性評価検討会）にて決定する。

## 10.4. 中間解析

本節では、中間解析の実施時期と手法及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、臨床研究治療の有効性・安全性の観点から臨床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）、臨床研究開始又は最終症例登録からの経過時間（例：臨床研究開始●●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、解析方法及び項目、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。臨床研究実施及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及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、中間解析実施中及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。

（例）当該臨床研究では、被験薬に有効性及び安全性の観点から早期に研究を中断する必要性を判断するため、中間解析を実施する。中間解析の実施時期は、目標症例数の1/3の症例がプロトコール治療開始から3年を経過した時点のデータが得られた日から2週間以内とする。中間解析の結果は「データ安全性モニタリング委員会」（Data and Safety Monitaring Board, DSMB）に報告し、試験薬群の●●が標準治療群のそれと比較してxx%以上上回っていた場合、DSMBは研究代表者に対して当該臨床研究の中止を勧告する。統括管理者はDSMB開催3ヵ月前までにDSMBの手順書を作成する。

## 10.5. 統計解析計画の変更に関する手順

（例）「9. エンドポイントの定義」及び「10. 統計学的考察」に記載された内容を変更する場合は、「15.2. 研究計画書の改訂」に従い変更する。それ以外の統計解析計画の変更については、統計解析計画書に従って変更する。

## 10.6. 症例検討会（←設置しない場合は削除）

本節では症例検討会の役割を記載する。

（例）症例検討会は、データ採否等を考える上で疑義がある場合、その取扱いを決定するためにデータ固定前に開催する。主な検討内容は以下の通りである。

研究計画書や当局規制からの逸脱等が認められた研究対象者のデータの採否

測定機器の異常や測定条件の異常等が疑われる個々のデータの採否

個々の研究対象者の属性（解析対象集団）

データ採否等で更なる情報が必要な場合、疑義照会の発出

研究対象者の全データが収集される前までに手順書を作成し、これに従って、検討会を開催する。検討会の会議録を作成し、当該臨床研究に係る資料とする。

# 11. 症例報告書の記入と提出

## 11.1. 種類と提出期限

本節では、症例報告書（Case Report Form, CRF）の種類と提出期限を表形式でわかりやすく記載する。

分冊型の場合、各分冊のタイトルとその提出時期がわかるようにする。本節における各分冊のタイトルをCRFの表紙に記載する。

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。

カルテ等からの転帰ではなく、CRFの記載が原資料となる項目を特定し、記載する。

（例）当該臨床研究で用いるCRFの種類と提出期限は以下の通り

|  |  |
| --- | --- |
| １）登録適格性確認票 | 登録時 |
| ２）治療前報告書 | 登録後2週間以内 |
| ３）経過記録 | プロトコール治療中止／終了後2週間以内 |
| ４）治療終了報告 | プロトコール治療中止／終了後2週間以内 |
| ５）追跡調査 | 追跡調査用紙に記載された期限内 |

（例）症例報告書には以下の記載を含む

* 同意取得
* 研究対象者の背景
* 手術や病理検体入手情報
* 検査結果
* 試験薬投与等の情報
* 併用治療の情報
* 有害事象の情報

（例）症例報告書の記載が原資料となる項目は以下の通りである。

* 臨床検査値に関し、基準値から外れているが臨床的に問題のある事象とは扱わない場合、その判断と理由
* 有害事象に関し、追跡調査不要と判断した理由

## 11.2. 記入方法

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紙媒体の症例報告書）黒又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。修正する場合は、修正者、修正日、修正理由がわかるようにする。

（例2　EDCを使用）当該臨床研究に関するデータは、●●大学が所有するEDCシステム●●に、web上から入力する。なお、EDCシステム●●は、EDCへの入力情報を修正した場合に、修正者、修正日、修正理由が履歴として追跡可能なシステムである。

## 11.3. 送付方法

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。

# 12. 原資料等の閲覧と品質管理及び品質保証

本章ではモニタリング従事者および監査従事者、認定臨床研究審査委員会、規制当局による原資料等の直接閲覧と品質管理（モニタリング）、品質保証（監査）に関して記載する。

## 12.1. 直接閲覧の受入れと協力

研究責任医師及び実施医療機関は、当該臨床研究に関連するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査に関し、原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供し、また協力する。

## 12.2. モニタリング

特定臨床研究ではモニタリングは必須である。統括管理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、臨床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、同じ臨床研究に従事する他の研究分担医師がモニタリングを行っても差し支えない。

（例1 モニタリング手順書とチェックリスト作成）

統括管理者はモニタリング手順書を作成する。統括管理者はモニタリングに従事する者を指名する。統括管理者又はモニタリング従事者はモニタリングチェックリストを作成する。モニタリング従事者はモニタリング手順書及びモニタリングチェックリストを基に、当局規制及び当該研究計画書に従って当該臨床研究が実施されているか原資料を直接閲覧することによりモニタリングする。モニタリング従事者はモニタリングの結果をチェックリストに記載し、統括管理者へ速やかに提出する。本チェックリストの提出をもって、モニタリング結果の報告に替える。統括管理者はモニタリング結果を研究責任医師に通知する。多施設共同研究の場合、統括管理者は、他の研究責任医師に通知内容を情報提供する。

（例2 モニタリング手順書と計画書作成）

統括管理者はモニタリング手順書を作成する。統括管理者はモニタリングに従事する者を指名する。統括管理者又はモニタリング従事者はモニタリング計画書を作成する。モニタリング従事者はモニタリング手順書及びモニタリング計画書を基に、当局規制及び当該研究計画書に従って当該臨床研究が実施されているか原資料を直接閲覧することによりモニタリングする。モニタリング従事者はモニタリング実施後にモニタリング報告書を作成し、速やかに統括管理者へ提出する。統括管理者はモニタリング結果を研究責任医師に通知する。多施設共同研究の場合、統括管理者は、他の研究責任医師に通知内容を情報提供する。

（例3 モニタリング手順書作成 中央モニタリング）

統括管理者はモニタリング手順書を作成する。統括管理者はモニタリングに従事する者を指名する。統括管理者又はモニタリング従事者はモニタリング計画書を作成する。モニタリング従事者はモニタリング手順書及びモニタリング計画書を基に、当局規制及び当該研究計画書に従って当該臨床研究が実施されているか中央モニタリングによりモニタリングする。モニタリング従事者はモニタリング実施後にモニタリング報告書を作成し、速やかに統括管理者へ提出する。統括管理者は他の研究責任医師に報告内容を情報提供する。

（例4 モニタリング手順を研究計画書に記載）

統括管理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。

* 臨床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
* 臨床研究が最新の実施計画、研究計画書及び本規則を遵守して実施されているか
* 臨床研究の実施について臨床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、統括管理者に提出する。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。統括管理者はモニタリング結果を研究責任医師に通知する。多施設共同研究の場合、統括管理者は、他の研究責任医師に通知内容を情報提供する。

（例5 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）

統括管理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。

* 臨床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
* 臨床研究が最新の実施計画、研究計画書及び当局規制を遵守して実施されているか
* 臨床研究の実施について臨床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、統括管理者に提出する。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。統括管理者はモニタリング結果を研究責任医師に通知する。多施設共同研究の場合、統括管理者は、他の研究責任医師に通知内容を情報提供する。

## 12.3 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、当該臨床研究の対象者数、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。\* 臨床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 監査手順書とチェックリストを作成）

統括管理者は監査手順書を作成する。統括管理者は監査に従事する者を指名する。統括管理者又は監査従事者は監査チェックリストを作成する。監査従事者は監査手順書及び監査チェックリストを基に、当局規制及び当該研究計画書に従って当該臨床研究が実施されているか原資料を直接閲覧することにより監査する。監査従事者は監査の結果をチェックリストに記載し、統括管理者へ速やかに提出する。本チェックリストの提出をもって、監査結果の報告に替える。統括管理者は監査結果を研究責任医師に通知する。多施設共同研究の場合、統括管理者は、他の研究責任医師に通知内容を情報提供する。

（例2 監査手順書と計画書を作成）

統括管理者は監査手順書を作成する。統括管理者は監査に従事する者を指名する。統括管理者又は監査従事者は監査計画書を作成する。監査従事者は、監査手順書及び監査計画書を基に、当局規制及び当該研究計画書に従って当該臨床研究が実施されているか原資料を直接閲覧することにより監査する。監査後は監査報告書を作成し、速やかに統括管理者に提出する。統括管理者は監査結果を研究責任医師に通知する。多施設共同研究の場合、統括管理者は、他の研究責任医師に通知内容を情報提供する。

（例3 監査手順を研究計画書に記載 全ての施設で監査実施）

統括管理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。

* 臨床研究が最新の実施計画、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、統括管理者に提出する。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。統括管理者は監査結果を研究責任医師に通知する。多施設共同研究の場合、統括管理者は、他の研究責任医師に通知内容を情報提供する。

（例4 監査手順を研究計画書に記載 施設を選択して監査を実施）

統括管理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。

* 臨床研究が最新の実施計画、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、認定臨床研究審査委員会承認後、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。認定臨床研究審査委員会終了後の監査施設は統括管理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統括管理者が指定する。監査従事者は、監査実施後速やかに監査報告書を作成し、統括管理者に提出する。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医師に提出する。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。

# 13. 倫理的事項

## 13.1. 遵守すべき諸規則

当該臨床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」及び臨床研究法と関連する省令・通知等の内容を熟読し理解した上で遵守し、臨床研究を施行する。

## 13.2. 研究開始に係る認定臨床研究審査委員会による審査と実施医療機関の管理者、厚生労働大臣への届出

本節では、新規研究計画に関する承認、届出手続きについて記載する。統括管理者は「臨床研究法」第5条第1項を満たす「実施計画」（臨床研究法施行規則様式１）を作成する。なお、研究開始時点では、「実施計画」中３．（２）特定臨床研究の進捗状況の主たる評価項目に係る研究結果は空欄とする。「臨床研究法施行規則」第40条に記載のある文書を認定臨床研究審査委員会に提出し、意見を聴取する必要がある。認定臨床研究審査委員会に提出した文書及び認定臨床研究審査委員会の意見を実施医療機関の管理者に報告するとともに、「実施計画」について厚生労働大臣に提出する。

（例）当該臨床研究を実施する前に、統括管理者は当該研究計画書及び実施計画（様式第一）、説明文書・同意文書、医薬品等の概要を記載した書類、当該臨床研究の実施に起因すると疑われる疾病等が発生したときの対応に関する手順書、モニタリング手順書（研究計画書に手順を記載している場合は不要）、監査手順書（監査を実施する場合、研究計画書に手順を記載している場合は不要）、利益相反管理基準及び利益相反管理計画、研究責任医師及び研究分担医師の氏名を記載した文書（統一書式１）、統計解析計画書を作成した場合にあっては、当該統計解析計画書、その他認定臨床研究審査委員会が求める書類を認定臨床研究審査委員会に提出し、意見を聴取する。統括管理者は認定臨床研究審査員会に提出した文書の写し及び認定臨床研究審査委員会の意見を研究責任医師に送付する。研究責任医師は、実施医療機関の管理者に提出して臨床研究実施の承認を得る。統括管理者及び研究責任医師は、認定臨床研究審査委員会の意見を反映した「実施計画」（様式第一）を厚生労働大臣に提出した後、臨床研究を開始する。

## 13.3. 説明文書・同意文書（様式）の作成と改訂

本節では、説明文書・同意文書（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、臨床研究の意義、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。

同意文書とは、研究対象者が臨床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、「臨床研究法施行規則」第46条に従う。

（例）

説明文書・同意文書は、統括管理者が作成し、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、あらかじめ認定臨床研究審査委員会に提出する。研究責任医師は、実施医療機関の管理者に認定臨床研究審査委員会の意見とともに報告し、承認を得る。

説明文書には、少なくとも以下に示す「臨床研究法施行規則」に定められた事項を掲載しなければならない。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。多施設共同の様式にあっては、認定臨床研究審査委員会に提出する際、各実施医療機関の臨床研究の対象者に対する説明及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。

* 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床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及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
* 統括管理者の氏名又は名称、研究責任医師の氏名及び職名並びに実施医療機関の名称（特定臨床研究を多施設共同研究として実施する場合にあっては、他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を含む。）
* 特定臨床研究の対象者として選定された理由
* 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
* 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
* 同意の撤回に関する事項
* 特定臨床研究への参加を拒否すること又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
* 特定臨床研究に関する情報公開の方法
* 特定臨床研究の対象者又はその代諾者の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
* 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
* 試料等の保管及び廃棄の方法
* 特定臨床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の状況、及び臨床研究に従事する者及び研究計画書に記載されている者に関する当該医薬品等製造販売業者等による寄附金、原稿執筆及び講演その他の業務に対する報酬の提供その他の関与の状況
* 苦情及び問合せへの対応に関する体制
* 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
* 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
* 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
* 特定臨床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当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
* その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

臨床研究開始後に統括管理者が研究対象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、統括管理者はそれを改訂し、認定臨床研究審査委員会に提出する。研究責任医師は、実施医療機関の管理者に認定臨床研究審査委員会の意見とともに報告し、承認を得る。

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。

## 13.4. 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、説明文書・同意文書（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、「臨床研究法」第9条や「臨床研究法施行規則」第46条～第51条に従い、その手続きを記載する。

（例1）臨床研究についての説明を行い、十分に考える時間を与え、研究対象者が臨床研究の内容をよく理解したことを確認した上で、臨床研究への参加について依頼する。研究対象者本人が臨床研究参加に同意した場合、同意文書を用い、研究対象者本人による署名を得る。研究責任医師又は研究分担医師は同意文書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した研究対象者名、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部は研究対象者本人に手渡し、１部は研究責任医師が保管する。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、治験責任医師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。

（例2）当該臨床研究は、別途実施された臨床研究「●●」で採取された既存試料を基に実施する。「●●」を実施するに当たっては、取得した試料・情報を別の臨床研究で使用することについて同意を取得していた。当該臨床研究の情報（利用目的及び利用方法、既存試料の項目、利用者の範囲、既存試料等の管理について責任を有する者の氏名又は名称）を採取した本人又は代諾者に準ずる者に通知、公表した上で、臨床研究を開始する。

（例3）当該臨床研究は、別途実施された臨床研究「●●」で採取された既存試料を基に実施する。当該臨床研究の情報（利用目的及び利用方法、既存試料等の項目、利用者の範囲、既存試料等の管理について責任を有する者の氏名又は名称、利用される者等の求めに応じて利用又は他の研究責任医師への提供を停止、利用される者等の求めを受け付ける方法）を採取した本人又は代諾者に準ずる者に通知、公表する。既存試料等の当該臨床研究への参加に関し、採取した本人又は代諾者に準ずる者が拒否できる機会を保障した上で臨床研究を開始する。

（例4）当該臨床研究において取得された個人情報は同意取得時点では特定されていない、将来の研究のために用いられる可能性があるため、その旨に関する同意を取得するとともに、将来の臨床研究実施の際には倫理審査委員会に研究計画書を提出して審査を受け、同意に関する再確認を行う。

（参考）インフォームド･コンセントのまとめ（臨床研究法施行規則及び臨床研究法施行規則の施行等について）

新たに試料・情報を取得する際のICの手続き

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 条件 | 研究対象者本人 | 代諾者 |
| 研究対象者の年齢：16歳未満 | △ | ◎ |
| 研究対象者の年齢：16歳以上20歳未満 | 〇（説明を十分理解できる場合） | ◎ |
| △（研究に参加することについて自らの意思を表することができる） | ◎ |
| ◎（以下を全て満たす）  ・本人が説明を十分理解できる  ・計画書記載あり  ・認定臨床研究審査委員会承認、身体又は精神に障害又は負担が生じない  ・研究の目的及び個人情報の取扱いその他の特定臨床研究の実施に係る情報を公表し、研究の対象者が当該特定臨床研究に参加することについてその代諾者が拒否できる機会を保障する | 不要 |
| 研究対象者の年齢：20歳以上  研究対象者の年齢：20歳以上 | ◎（同意能力あり） | 不要 |
| 不要（同意能力なし、且つ研究に参加することについて自らの意思を表することができない） | ◎ |
| △（同意能力なし、ただし研究に参加することについて自らの意思を表することはできる） | ◎ |
| 以下を全て満たす場合  ・研究対象者となるべき者に緊急かつ明白な生命の危険が生じている  ・その他の治療方法では十分な効果が期待できない  ・研究を実施することにより生命の危険が回避できる可能性が十分にあると認められる  ・研究の対象者となるべき者に対する予測される不利益が必要な最小限度のものである  ・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 | ☐（その時は不要、後日速やかに他の項目に従って同意取得） | ☐（その時は不要、後日速やかに他の項目に従って同意取得） |

◎：必要

〇：条件付必要

△：インフォームドアセント（可能であれば）

☐：その他

既存試料・情報（個人情報）を用いて臨床研究を実施する場合の同意

|  |  |
| --- | --- |
| 条件 | 同意方法 |
| 以下を全て満たす  ・既存試料取得時に、別の研究での利用について同意を得ている  ・当該臨床研究の必要情報（利用目的及び利用方法、既存試料等の項目、利用者の範囲、既存試料等の管理について責任を有する者の氏名又は名称）を本人又は代諾者に準ずる者に通知、公表  ・その同意が当該臨床研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められる | 同意不要 |
| ・当該臨床研究の必要情報（利用目的及び利用方法、既存試料等の項目、利用者の範囲、既存試料等の管理について責任を有する者の氏名又は名称、利用される者等の求めに応じて利用又は他の研究責任医師への提供を停止、利用される者等の求めを受け付ける方法）を本人又は代諾者に準ずる者に通知、公表  ・既存試料等の当該臨床研究への参加に関し、利用される者等が拒否できる機会を保障 | 同意不要 |
| 上記2項目に該当しないもの | 本人の同意が必要 |

## 13.5. （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、「臨床研究法施行規則」及び「臨床研究法施行規則の施行等について」に従い、その手続きを記載する。

（例1）当該臨床研究では未成年者を対象に加える。当該臨床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臨床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。

研究対象者の父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者を除く。）、又は研究対象者の代理人（代理権を付与された任意後見人を含む。）。

代諾者から同意を取得した場合、同意文書に研究対象者との続柄を記載する。

研究対象者が16歳以上の未成年で、且つ説明を十分理解できる場合、代諾者に加え、研究対象者本人からも同意を取得する。

（例2）当該臨床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。当該臨床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臨床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。

研究対象者の父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者を除く。）、又は研究対象者の代理人（代理権を付与された任意後見人を含む。）。

代諾者から同意を取得した場合、同意文書に研究対象者との続柄を記載する。

## 13.6. （必要な場合）インフォームド・アセント

代諾同意が必要な臨床研究であって、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臨床研究に関して、その理解力に応じた分かりやすい言葉で説明を受け、当該臨床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）当該臨床研究では、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、臨床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、研究対象者の臨床研究参加の意向を確認する。

(例2)当該臨床研究では、代諾者の同意によって臨床研究を行うため、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、当該臨床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臨床研究を行う。

(例3)当該臨床研究の対象疾患では本人が同意を与えることが困難であると思われるため、当該臨床研究では代諾者の同意によって臨床研究を行う。ただし、代諾者の補助等によって説明内容を理解し、自らの臨床研究参加の意向を示すことが可能と思われる場合はインフォームド・アセントを取得する。尚、代諾者と研究対象者本人の臨床研究参加への意向が異なる場合は、代諾者の意見に従うものとする。

## 13.7. 試料・情報の二次利用

研究対象者より取得した試料や各種データが将来の別研究のために用いられる可能性がある場合、または他の研究機関に提供する可能性がある場合は、その旨、および同意を受ける時点において想定される内容を記載する。

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

（例2）当該臨床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、当該臨床研究で得られた試料をもとに研究を実施することに関して、研究内容に即した倫理審査委員会で審査を受けるとともに、別途研究対象者に説明した上で実施する。

（例3）当該臨床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、当該臨床研究で得られた試料をもとに〇〇〇の研究を実施することに関して、研究内容に即した倫理審査委員会で審査を受けるとともに、別途研究対象者に説明した上で実施する。

## 13.8.（必要な場合）緊急な状況における臨床研究に関する説明

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

* 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。
* 介入を行う臨床研究の場合には、通常の診療では十分な効果が期待できず、臨床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。
* 臨床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。
* 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臨床研究を実施することができる。ただし、当該臨床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。また、上記の状況である確認方法を研究計画書に記載する必要がある。

## 13.9. 研究対象者の健康又は子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重大な知見が得られる可能性がある場合の対応（←非該当研究の場合は削除）

本節では遺伝子検査等の実施により、研究対象者の健康又は子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重大な知見が得られる可能性がある場合の本人への告知等を含めた研究結果の取扱いについて記載する。

（例）遺伝子検査によって研究対象者の健康又は子孫に受け継がれ得る遺伝的な特徴に関する重大な知見が得られた場合、研究対象者からの希望がない限り告知しない。

# 14. 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。「臨床研究法施行規則」に定められている個人情報の取扱いに関する規定は以下の通りである。

* 研究責任医師及び研究分担医師は、個人情報を取り扱うに当たっては、その利用目的をできる限り特定（多施設共同研究において、他の研究責任医師への提供を含む）
* 研究従事する者は、偽りその他不正の手段により個人情報を取得してはならない
* 研究に従事する者は、原則として、あらかじめ、個人情報対象本人又は代諾者に準ずる者からの同意範囲又は公表範囲を超えて取得した個人情報を取り扱ってはならない
* 研究責任医師及び研究分担医師は、利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確かつ最新の内容に保たなければならない
* 研究責任医師及び研究分担医師は、個人情報の漏えい、滅失又は毀損の防止その他の個人情報の適切な管理のために必要な措置を講じなければならない
* 研究責任医師及び研究分担医師は、前項の措置の方法を具体的に定めた実施規程を定めなければならない

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。

匿名化とは、個人情報から個人を識別する情報の全部又は一部を取り除き、代わりにその個人とかかわりのない符号又は番号を付すことをいう。

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、研究責任医師又は研究分担医師が暗号化（できれば匿名化）を行う。暗号化（匿名化）後の研究対象者識別の方法（研究対象者識別コードの付与など）についても記載する。匿名化せずに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。

当該臨床研究に関わる関係者（モニタリング従事者、監査従事者、認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査担当者等を含む）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及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、当該臨床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。

（例1）当院外にデータを送付しない場合

臨床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。臨床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、臨床研究の目的以外に、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

臨床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、臨床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。臨床研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料等を使用しない。

# 15. 研究計画書の逸脱・変更・改訂

## 15.1. 研究計画書の逸脱又は変更

研究計画書からの逸脱又は変更は通常では許されない旨と、逸脱又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。

（例）研究責任医師又は研究分担医師は、統括管理者の事前の合意及び認定臨床研究審査委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、研究計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

研究責任医師又は研究分担医師は、緊急回避等のやむ得ない理由により、統括管理者との事前の合意及び認定臨床研究審査委員会の事前の承認を得る前に、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、研究責任医師又は研究分担医師は、逸脱又は変更の内容及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、統括管理者及び認定臨床研究審査委員会に提出し、統括管理者、認定臨床研究審査委員会及び病院長の承認を得るものとする。

研究責任医師又は研究分担医師は、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。

## 15.2. 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、新規作成時と同様、統括管理者は認定臨床研究審査委員会に改訂案を提出する。研究責任医師は、改訂案と認定臨床研究審査委員会の意見を実施医療機関の管理者に報告する。

研究計画書が改訂された場合、統括管理者はそれに応じて研究対象者への説明文書を改訂し、認定臨床研究審査委員会に改訂案を提出する。研究責任医師は研究機関の長の承認を得る。

改訂内容が症例登録票又は症例報告書の様式に影響する場合、統括管理者はデータマネジメント責任者に症例登録票又は症例報告書の様式の改訂を依頼する。

（例）研究計画書の改訂を行う場合、統括管理者は、変更の妥当性及び臨床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及び必要に応じて改訂した説明文書・同意文書を認定臨床研究審査委員会に提出し、意見を聴取する。研究責任医師は、改訂した研究計画書及び説明文書・同意文書と認定臨床研究審査委員会の意見を実施医療機関の管理者に報告して承認を得る。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。利益相反管理基準又は利益相反管理計画を変更する場合も研究計画書を改訂する場合と同様に認定臨床研究審査委員会の意見聴取と実施医療機関の管理者の承認を得る。

改訂の承認を得た後、統括管理者は、改訂内容を研究責任医師、研究分担医師及びデータセンター等に速やかに伝達するとともに研究計画書の変更を伴う場合は厚生労働大臣に実施計画事項変更届書（様式第二）を提出する。研究計画書の改訂に伴い、症例登録票や症例報告書の内容に影響がある場合は、速やかに当該箇所を改訂する。

尚、実施計画の軽微な変更に該当する場合は、認定臨床研究審査委員会及び実施医療機関の管理者にその内容を通知するとともに、変更日から10日以内に厚生労働大臣に実施計画事項軽微変更届書（様式第三）を提出する。

# 16. 臨床研究の終了と早期中止

## 16.1. 臨床研究の終了

本節では、主要評価項目報告書、総括報告書の作成から公表について記載する。なお、主要評価項目報告書及び総括報告書を作成しなければならない時期が同時期の場合は、総括報告書の作成により主要評価項目報告書の作成をしたものとみなす。

■主要評価項目報告書について

統括管理者は研究計画書に記載した主たる評価項目に係る全てのデータの収集が終了してから原則1年以内に主要評価項目報告書を作成し、「実施計画（臨床研究法施行規則様式第一）３．（２）特定臨床研究の進捗状況の主たる評価項目に係る研究結果」を埋めて「実施計画」の変更手続きを行う。認定臨床研究審査委員会に主要評価項目報告書と変更した「実施計画」を提出し、意見を聴取する。また実施医療機関の管理者に主要評価項目報告書及び変更した「実施計画」、認定臨床研究審査委員会の意見を報告して承認を得る。統括管理者は、「実施計画事項変更届書」（様式第二）を厚生労働大臣に提出し、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から1ヵ月以内にjRCTに主要評価項目報告書を公表する。jRCTによる主要評価項目報告書の公表に関し、当該臨床研究成果を論文等で公表する場合は、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にjRCTによる公表を行う。

■総括報告書について

統括管理者は研究計画書に記載した全ての評価項目に係る全てのデータの収集が終了してから原則1年以内に総括報告書及びその概要を作成し、認定臨床研究審査委員会に提出して意見を聴取する。研究責任医師は、実施医療機関の管理者に総括報告書及びその概要、認定臨床研究審査委員会の意見を報告して承認を得る。統括管理者は、「終了届書」（別紙様式1）を厚生労働大臣に提出し、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から1ヵ月以内にjRCTに総括報告書の概要を公表する。jRCTによる総括報告書の概要の発表に関し、当該臨床研究成果を論文等で公表する場合は、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にjRCTによる公表を行う。

## 16.2. 臨床研究の早期中止

本節では、臨床研究全体の早期中止の決定及びその後の手順について記載する。研究対象者単位の中止に関しては「5.4. プロトコール治療の中止」に記載する。

臨床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臨床研究全体又は一部（例：3治療群のうちの1群）が中止されることを指す。

（例）以下のいずれかが認められた場合は当該臨床研究を中止する

* 中間解析により被験薬の有効性における優位性又は劣性が確認された。
* 中間解析により被験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又は当該臨床研究以外の情報に基づき、被験薬又は対照薬の安全性に問題があると判定された。
* 当該臨床研究の安全性及び当局規制や研究計画書からの逸脱状況を鑑み、認定臨床研究審査委員会から中止の勧告又は指示があった、又は統括管理者及び研究責任医師が中止すべきと判断した。
* 当該臨床研究以外の情報に基づき、被験薬又は対照薬の安全性に問題があると考えられたことから、認定臨床研究審査委員会から中止の勧告又は指示があった、又は統括管理者及び研究責任医師が中止すべきと判断した。
* その他、症例登録の遅れ、研究計画書からの逸脱の頻発などの理由により、臨床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臨床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）統括管理者及び研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は臨床研究実施継続の可否を検討する。

* 被験薬の品質、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
* 予定症例数又は予定期間に達する前に、（中間解析等により）臨床研究の目的が達成されたとき
* 認定臨床研究審査委員会により、実施計画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

多施設で行う場合は、統括管理者あるいは研究計画書で規定する委員会（プロトコール検討委員会）等で、上記の事項を検討し、臨床研究の継続の可否を検討する。

（例）統括管理者及び研究責任医師は当該臨床研究を中止すべきと考えた場合、研究対象者に必要な処置を講じる。統括管理者は、必要に応じて研究対象者の措置に伴う臨床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取する。統括管理者は、認定臨床研究審査委員会に「中止通知書」（統一書式11）を、厚生労働大臣に「特定臨床研究中止届書」（様式第四）をそれぞれ提出する。なお「特定臨床研究中止届書」を厚生労働大臣に提出後も臨床研究が終了するまでは定期報告を継続的に提出し、当該臨床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、実施計画の変更の届出を行う。

# 17. 実施医療機関の管理者等への報告

本章では統括管理者及び研究責任医師から実施医療機関の管理者又は認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣へ報告が発生するイベントを記載する。

## 17.1. 実施医療機関の管理者への報告事項

（例）研究責任医師は、以下の事象について自らが所属する実施医療機関の管理者へ報告しなければならない。

* + 不適合（研究責任医師から実施医療機関の管理者に報告されない懸念があるときは研究分担医師から実施医療機関の管理者に報告）
  + 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
  + 認定臨床研究審査委員会の意見
  + 主要評価項目報告書及び総括報告書の概要
  + 主要評価項目報告書及び総括報告書の概要を公表したこと
  + 実施計画を提出したこと
  + 臨床研究実施によるものと思われる重篤な有害事象の発現及びその後
  + 不具合
  + 疾病等報告
  + 定期報告

研究責任医師は、以下の事象について自らが所属する実施医療機関の管理者の報告に加え、承認を得なければならない。

* + 臨床研究実施の可否
  + 特定の条件を満たした16歳以上の未成年から同意を取得（代諾者なし）

なお、研究分担医師等は不適合を知った場合は速やかに研究責任医師に報告する。

## 17.2. 認定臨床研究審査委員会への報告事項

（例）統括管理者は、以下の事象について認定臨床研究審査委員会意見を求める又は報告しなければならない。

* 研究開始
* 臨床研究実施によるものと思われる重篤な有害事象の発現及びその後
* 疾病等報告
* 定期報告
* 実施計画の変更
* 研究計画書、利益相反管理基準、利益相反管理計画の変更
* 臨床研究の中止（必要に応じて）
* 重大な不適合
* 主要評価項目報告書と総括報告書の概要、公表（jRCT登録）
* 特定の条件を満たした16歳以上の未成年から同意を取得（代諾者なし）

統括管理者は、以下の事象について認定臨床研究審査委員会に通知しなければならない。

* 実施計画を厚労大臣へ提出したこと

## 17.3. 厚生労働大臣への報告事項

（例）統括管理者は、以下の事象を厚生労働大臣（地方厚生労働局長）に報告しなければならない。

* + 実施計画（研究開始）
  + 実施計画の変更
  + 実施計画の軽微変更
  + 臨床研究の中止
  + 臨床研究の終了
  + 定期報告

　　統括管理者は、以下の事象を厚生労働大臣（独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長）に報告しなければならない。

* 疾病等報告（未承認薬・適用外使用を含む特定臨床研究で臨床研究実施に起因すると思われる予測されない重篤な有害事象の情報）

# 18. 臨床研究に関する記録の取り扱い

臨床研究等の実施に係わる文書の保管責任者、保管場所、保管機関、匿名化の方法、保管期間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、「5.7. 試料・情報等の保存及び他の機関等の試料・情報等の利用」に記載する。

（例）統括管理者は、臨床研究等の実施に係わる文書（申請書類の控え、認定臨床研究審査委員会からの通知文書、実施医療機関の管理者からの通知文書、各種申請書・報告書の控、研究対象者識別コードリスト、（スクリーニング名簿）、同意に係る文書、登録に係る文書、疾病等の対応に係る文書、症例報告書等の控え、臨床研究実施に係る契約書、被験薬、被験医療機器、被験再生医療製品の入手及び使用、廃棄等の処分に関する記録、各種手順書、モニタリング報告書、監査報告書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録など）をjRCTに総括報告書の概要が公表された日又は当該臨床研究の結果の最終公表（論文等）がな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認定臨床研究審査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。

「臨床研究法施行規則」においては、第 ５３条２に、特定臨床研究が終了した日から五年間、以下の文書を保管するように規定されている。

* 研究計画書、実施計画、特定臨床研究の対象者に対する説明及びその同意に係る文書、総括報告書その他のこの省令の規定により統括管理者が作成した文書又はその写し
* 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
* モニタリング及び監査に関する文書（監査に関しては実施する場合）
* 原資料等
* 特定臨床研究の実施に係る契約書
* 特定臨床研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書及び医薬品等の入手と処分の記録

「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。

# 19. 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償

## 19.1. 臨床研究に関する費用

本節では、臨床研究期間中の医療費の負担について記載する。

臨床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及び補填を行う場合には、その旨を説明文書及び研究計画書又は別の合意文書に記載する。

（例1）当該臨床研究における試験薬A及びBに関しては当該臨床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）当該臨床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研究対象者の費用負担は発生しない。

## 19.2. 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。

保険への加入の有無とその内容、保険以外の補償の有無とその内容について含めること。

なお、保険への加入は研究費で賄うことを基本とする。

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。

（例1）医薬品を用いる臨床研究

当該臨床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、統括管理者が加入する「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

当該臨床研究の実施に伴い、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。

# 20. 研究資金及び利益相反管理

## 20.1. 利益相反管理

本節では、利益相反基準と利益相反計画について記載する。

「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」（平成 30 年 11 月 30 日医政発 1130 第 17 号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）※（以下、ガイダンス）に従い、統括管理者は、利益相反管理基準及び利益相反管理計画に基づき、適切な管理を行う。

（例）

統括管理者、研究責任医師、研究分担医師、統計解析責任者及び医学に関する知識に基づく必要な助言を求めることができる者は、本臨床研究に用いる医薬品等の製造販売業者から寄附金や原稿料・講演料などの提供を受けており、生じうる利益相反状態を、統括管理者が定め認定臨床研究審査委員会が審査した、利益相反管理基準および管理計画によって適切に管理する。

## 20.2. 研究資金源

本節では、臨床研究の主たる資金源と利益相反を記載する。

（例1）当該臨床研究は、国立研究開発法人　日本臨床研究開発機構からの助成を受けて実施する。

（例2）当該臨床研究は、当該臨床研究の試験薬の製造販売業者である●●からの資金を受けて実施する。

（例3）当該臨床研究は、当該臨床研究の試験薬の製造販売業者である●●及び△△、☐☐が出資している財団◆◆からの資金を受けて実施する。

# 21. 研究成果の帰属と結果の公表

本章では、当該臨床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。

「臨床研究法」に従った臨床研究においては、jRCTに臨床研究情報を登録・公表し、国内の他の臨床研究登録機関のデータベースに重複して登録してはならない。本邦以外の国と多施設共同研究を行う場合等であって、当該国の法令等において、当該国の臨床研究登録機関のデータベースへの登録が義務づけられている場合は、当該データベースに登録することは差し支えない。

臨床研究の結果に関し、16.1 臨床研究の終了で記載の通り、主要評価項目報告書及び総括報告書の概要をjRCTに登録し、公表する必要がある。なお、被験薬提供者や資金提供者との契約書に結果の公表時期に関する条項が含まれている場合は、その内容を記載する。

研究協力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。）の取扱いについて記載する。

（例1）当該臨床研究は臨床研究開始前に、jRCTに研究内容を登録し、公表する。また、主要評価項目報告書及び総括報告書の概要に関し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴取した日から1ヵ月以内にjRCTに登録し、公表する。jRCTによる主要評価項目報告書及び総括報告書の概要の公表に関し、当該臨床研究成果を論文等で公表する場合は、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にjRCTによる公表を行う。

当該臨床研究の成果は、研究グループに帰属するものとする。統括管理者及び統計解析責任者が協議して著者を選出し、学会又は論文にて報告する。

（例2）当該臨床研究の研究対象者に対し、当該臨床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。

（例3）当該臨床研究の協力者に対し、jRCTで公表された内容以外は当該臨床研究の結果は非開示とする。これは当該臨床研究結果の意義が不明であるためである。

# 22. 研究組織

本章には、臨床研究に関連する組織及び個人（氏名・職名）を記載する。

少なくとも、以下を含む

* 統括管理者及び研究責任医師の氏名及び職名、並びに医療機関の所在地及び連絡先
* データマネジメント、統計解析、モニタリング及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\*\*、医学に関する知識に基づく必要な助言を求めることができる者（統括管理者が医師又は歯科医師でない者である場合）の氏名、職名及び連絡先

\* 「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（又は実用化）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及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（又は開発戦略）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及び手法に基づき、臨床研究を円滑に運営する者をいう。

* その他臨床研究に関連する臨床検査施設並びに医学的及び技術的部門・機関の名称及び所在地
* 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及び所在地並びに委託する業務の内容及び監督方法

必要に応じて「試験薬提供者」、「割付責任者」、「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。

**（例）**

## 22.1. 統括管理者

〇〇医学部附属病院　●●科　教授　　●●●●

住所〒

電話：（代表）XXX -XXX-XXXX

## 22.2. 研究責任医師

〇〇医学部附属病院　●●科　教授　　●●●●

住所〒

電話：（代表）XXX -XXX-XXXX

〇〇医学部附属病院　●●科　教授　　●●●●

住所〒

電話：（代表）XXX -XXX-XXXX

〇〇医学部附属病院　●●科　教授　　●●●●

住所〒

電話：（代表）XXX -XXX-XXXX

〇〇医学部附属病院　●●科　教授　　●●●●

住所〒

電話：（代表）XXX -XXX-XXXX

〇〇医学部附属病院　●●科　教授　　●●●●

住所〒

電話：（代表）XXX -XXX-XXXX

## 22.3. 研究事務局（調整管理実務担当者）

〇〇大学医学部附属病院　臨床研究開発センター

担当　●●●●

　　　　　　　　　電話：XXX -XXX-XXXX （内線XXXX）

FAX： XXX -XXX-XXXX

## 22.4. データマネジメント責任者

〇〇大学医学部附属病院　臨床研究開発センター　　●●●●

　　　　　　　　　電話：XXX -XXX-XXXX （内線XXXX）

## 22.5. 統計解析責任者

〇〇大学医学部附属病院　臨床研究開発センター　　●●●●

　　　　　　　　　電話：XXX -XXX-XXXX （内線XXXX）

## 22.6. モニタリング責任者

〇〇大学医学部附属病院　臨床研究開発センター　　●●●●

　　　　　　　　　電話：XXX -XXX-XXXX （内線XXXX）

## 22.7. 監査責任者

株式会社○○○○　　●●●●

住所〒

電話：XXX -XXX-XXXX

委託業務内容：監査

監督方法：1年に1回、監査責任者による監査、監査結果を統括管理者に報告

## 22.8. 臨床検査中央測定センター

株式会社○○○○

住所〒

電話：XXX -XXX-XXXX

委託業務内容：●●の測定

## 22.9. 症例登録センター

株式会社○○○○

住所〒

電話：XXX -XXX-XXXX

Fax：XXX -XXX-XXXX

委託業務内容：●●の登録票の受領と内容確認、登録番号の付与と内容確認票の発行、登録情報の管理

監督方法：半年に1回業務報告書を統括管理者に提出

## 22.10. 医学に関する知識に基づく必要な助言を求めることができる者（統括管理者が医師又は歯科医師でない者である場合）

〇〇医学部附属病院　●●科　教授　　●●●●

住所〒

電話：（代表）XXX -XXX-XXXX

# 23. 苦情及び相談窓口

研究対象者等及びその関係者からの苦情及び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苦情及び相談等への対応窓口として、研究調整事務局が対応する。

住所　〒　　担当　●●●●

　　　　　　　　　電話：XXX -XXX-XXXX （内線XXXX）

FAX： XXX -XXX-XXXX

# 24. 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. ●●

# 25. 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（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）