|  |
| --- |
|  |
| **特定臨床研究　研究計画書（単施設用）**  **課題名**  課題名は研究のタイプがわかるようにすること(例：○○に対する△△療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験など) |
| **jRCT登録番号：**  （jRCTに登録後に登録番号を記載すること/新規依頼時は、各書式のjRCT 番号は空欄で可）  ■赤字は記載時の注意点になります。一読の上、作成ください。作成後、本記載は削除ください。  ■青字は記載例です。そのまま使用する場合は、実際に運用可能か内容をご確認ください。 |
| **[研究責任医師]**  　[記載例]  和歌山太郎  　和歌山県立医科大学附属病院 △△科  　和歌山県和歌山市紀三井寺811－1  　連絡先：0×× - ×× - ×× |
| 第○○版  研究計画書改正(エンドポイントに大きな影響を及ぼす変更)の場合には版数を1増加させ，枝版を0に戻す．研究計画書改訂(エンドポイントに大きな影響を及ぼさない変更)の場合には版数を変化させず，枝番のみ1増加させる．  ．． |

変更履歴表

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 改訂番号 | 年月日 | 変更内容 | 変更理由 |
| 1.0 | 201X.0X.XX | 制定 | - |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

認定臨床研究審査委員会初回承認時には，1.0版になるようにすること．1.0版からは，研究計画書改正，改訂を問わず，認定臨床研究審査委員会に報告すること．

**0.　概要**

**0.1.　研究課題名**

課題名は研究のタイプがわかるようにすること(例：○○に対する無作為化比較第Ⅲ相試験など)

**0.2.　シェーマ**

（単アーム試験の場合の記載例）

説明・同意取得

・20歳以上の○○病患者

・ECOG PS： 0-2

・クレアチニンクリアランスが〇〇以上

登録

（試験治療の内容を記載）

××薬100mgを3日間経口投与

主要評価項目：

（主要評価項目の内容を記載）　用量制限毒性(DLT)の発現割合

スクリーニング検査

適格基準の確認

追跡調査：

（追跡調査の内容を記載）　転帰調査

（無作為化比較試験の場合の記載例）

スクリーニング検査

適格基準の確認

説明

同意取得

・20歳以上の○○病患者

・ECOG PS： 0-2

・クレアチニンクリアランスが〇〇以上

登録、無作為割付　〇：〇

調整因子：性別，年齢（○歳未満／○歳以上）

A群（新規治療群）：

（試験治療の内容を記載）

××薬100mgを3日間経口投与

B群（標準治療群）：

（標準治療の内容を記載）

○○薬50mgを1週間経口投与

主要評価項目：

（主要評価項目の内容を記載）　用量制限毒性(DLT)の発現割合

追跡調査：

（追跡調査の内容を記載）　転帰調査

**0.3.　目的**

主要評価項目：

副次評価項目：

**0.4.　対象**

**0.5.　研究デザイン**

【記載例】

単施設による無作為化比較第〇相試験

**0.6.　治療**

【記載例】

A群（新規治療群）：××薬100 mgを3日間経口投与

B群（標準治療群）：○○薬50 mgを1週間経口投与

**0.7.　適格基準**

**選択基準**

**除外基準**

**0.8.　スケジュール**

8.1でスケジュール表を作成し、確定した段階でこちらにも貼付する.

**0.9.　目標登録症例数と研究期間**

目標登録症例数：

登録期間：2020年1月1日～2020年12月31日（1年）

観察期間：2020年1月1日～2021年12月31日（2年）

総括報告書等作成期間：2022年1月1日～2022年12月31日（1年）

総研究期間：2020年1月1日～2022年12月31日（3年）

（各期間の詳細は、4.4項参照）

**0.10.　問い合わせ先（事務局）**

担当者：

所属：和歌山県立医科大学附属病院　××科（又は和歌山県立医科大学　××講座）

住所：和歌山県和歌山市紀三井寺811-1

TEL：

E-mail：

**目次**

[**1.　研究の目的** 10](#_Toc40778156)

[**1.1.　目的** 10](#_Toc40778157)

[**1.2.　評価項目** 10](#_Toc40778158)

[**1.2.1.　主要評価項目** 10](#_Toc40778159)

[**1.2.2.　副次評価項目** 10](#_Toc40778160)

[**1.2.3.　安全性評価項目（1.2.1.主要評価項目、1.2.2.副次評価項目に含まれている場合は削除する）** 10](#_Toc40778161)

[**1.2.4.　評価項目の設定根拠** 10](#_Toc40778162)

[**2.　研究の背景** 11](#_Toc40778163)

[**2.1.　本研究の背景** 11](#_Toc40778164)

[**2.2.**　**本研究の意義** 12](#_Toc40778165)

[**2.3.　試験薬等に関する情報** 12](#_Toc40778166)

[**2.3.1.　（試験薬等：医薬品／医療機器名を記載）（医薬品／医療機器が一つの場合は番号2.3.1.は記載不要のため、この項目を削除する）** 12](#_Toc40778167)

[**2.3.2.　（対照薬等：医薬品／医療機器名を記載）（不要であればこの項目を削除する）** 13](#_Toc40778168)

[**2.4.　医薬品等の管理及び品質の確保** 13](#_Toc40778169)

[**2.5.　本研究参加に伴って予想される利益** 16](#_Toc40778170)

[**2.6.　本研究参加に伴って予想される不利益** 16](#_Toc40778171)

[**3.　本研究で対象とする疾患の基準・定義** 17](#_Toc40778172)

[**3.1.　病期分類（例示のため、研究内容にあったタイトルに変更する。不要であれば項目を削除）** 17](#_Toc40778173)

[**3.2.　切除不能胃癌（例示のため研究内容にあったタイトルに変更する。不要であれば項目を削除）** 17](#_Toc40778174)

[**4.　研究の内容** 18](#_Toc40778175)

[**4.1.　研究デザイン** 18](#_Toc40778176)

[**4.2.　対象** 18](#_Toc40778177)

[**4.3.　目標登録症例数** 18](#_Toc40778178)

[**4.4.　研究期間** 19](#_Toc40778179)

[**5. 適格基準** 19](#_Toc40778180)

[**5.1. 選択基準** 19](#_Toc40778181)

[**5.2. 除外基準** 20](#_Toc40778182)

[**6. 登録の手順** 21](#_Toc40778183)

[**6.1. 症例登録の手順** 21](#_Toc40778184)

[**6.1.1.　症例登録の手順** 21](#_Toc40778185)

[**6.1.2.　登録事務局** 22](#_Toc40778186)

[**6.2. 症例登録の注意点** 22](#_Toc40778187)

[**6.3. 症例の割付（無作為化比較試験の場合に記載。それ以外の場合はこの項目を削除する）** 22](#_Toc40778188)

[**7.　試験治療** 23](#_Toc40778189)

[**7.1.　試験治療の流れ** 23](#_Toc40778190)

[**7.2.　試験治療の変更（必要時に記載する、該当しなければこの項目は削除する）** 24](#_Toc40778191)

[**7.2.1.　コース開始基準（必要時に記載する、該当しなければこの項目は削除する）** 24](#_Toc40778192)

[**7.2.2.　減量・休薬基準（必要時に記載する、該当しなければこの項目は削除する）** 24](#_Toc40778193)

[**7.2.3.　再開基準（必要時に記載する、該当しなければこの項目は削除する）** 24](#_Toc40778194)

[**7.3.　試験治療の中止基準** 24](#_Toc40778195)

[**7.4.　試験治療完了の定義** 25](#_Toc40778196)

[**7.5.　併用療法** 25](#_Toc40778197)

[**7.5.1.　許容・推奨される治療** 25](#_Toc40778198)

[**7.5.2.　併用禁止薬、併用禁止療法** 25](#_Toc40778199)

[**7.5.3.　併用制限薬、併用注意薬、併用注意療法　（必要時に記載する。不要であれば項目を削除。）** 25](#_Toc40778200)

[**7.6.　後治療 （必要時に記載する、不要であれば項目を削除。）** 25](#_Toc40778201)

[**8.　観察・検査項目とスケジュール** 25](#_Toc40778202)

[**8.1.　スケジュール** 25](#_Toc40778203)

[**8.2.　登録前の検査・観察・調査項目** 27](#_Toc40778204)

[**8.2.1.　患者基本情報** 27](#_Toc40778205)

[**8.2.2.　スクリーニング検査項目（登録前の観察・検査項目）** 27](#_Toc40778206)

[**8.3.　試験治療期間中の検査・観察・調査項目** 28](#_Toc40778207)

[**8.4.　試験治療終了・中止の検査・観察・調査項目** 28](#_Toc40778208)

[**8.5. 追跡期間における検査・観察・調査項目** 28](#_Toc40778209)

[**8.6.　検査の方法（必要時に記載する、不要であれば項目を削除する）** 29](#_Toc40778210)

[**8.7.　安全性情報の収集方法** 29](#_Toc40778211)

[**8.8.　データ収集** 29](#_Toc40778212)

[**9.　研究全体の中止** 30](#_Toc40778213)

[**9.1.　研究全体の中止基準** 30](#_Toc40778214)

[**9.2.　臨床研究の中止の手続き** 30](#_Toc40778215)

[**10.　評価項目の定義** 31](#_Toc40778216)

[**10.1.　主要評価項目の定義** 31](#_Toc40778217)

[**10.2.　副次評価項目の定義** 31](#_Toc40778218)

[**10.3.　安全性評価項目の定義（10.1.主要評価項目の定義、10.2.副次評価項目の定義に含まれている場合は削除する）** 31](#_Toc40778219)

[**11.　統計解析** 31](#_Toc40778220)

[**11.1.　解析対象集団** 31](#_Toc40778221)

[**11.2.　目標登録症例数の設定根拠** 32](#_Toc40778222)

[**11.3.　主要評価項目の評価** 33](#_Toc40778223)

[**11.4.　副次評価項目の評価** 33](#_Toc40778224)

[**11.5.　中間解析と早期中止に関する事項** 34](#_Toc40778225)

[**11.6.　欠測値及び異常値の取扱い** 34](#_Toc40778226)

[**11.7.　サブグループ解析** 34](#_Toc40778227)

[**11.8.　解析計画の変更** 34](#_Toc40778228)

[**12.　品質管理及び品質保証** 34](#_Toc40778229)

[**12.1.　モニタリング** 34](#_Toc40778230)

[**12.2.　監査** 36](#_Toc40778231)

[**13.　原資料等** 36](#_Toc40778232)

[**13.1.　症例報告書に直接記入され、かつ原資料と解すべき内容** 36](#_Toc40778233)

[**13.2.　原資料等の閲覧に関する事項** 37](#_Toc40778234)

[**14.　倫理的配慮** 37](#_Toc40778235)

[**14.1.　遵守すべき諸規則** 37](#_Toc40778236)

[**14.2.　個人情報の保護** 37](#_Toc40778237)

[**14.3.　 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の研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の取り扱い** 38](#_Toc40778238)

[**14.4.　研究対象者等からの情報の開示及び問い合わせへの対応** 38](#_Toc40778239)

[**14.4.1.　研究対象者等からの情報の開示への対応** 38](#_Toc40778240)

[**14.4.2.　研究対象者等からの苦情及び問い合わせへの対応** 39](#_Toc40778241)

[**15.　疾病等に関する事項** 40](#_Toc40778242)

[**15.1.　基本的事項** 40](#_Toc40778243)

[**15.2.　用語の定義** 40](#_Toc40778244)

[**15.3. 予測される疾病等** 41](#_Toc40778245)

[**15.4.　有害事象及び疾病等の評価** 42](#_Toc40778246)

[**15.4.1.　有害事象及び疾病等の程度** 42](#_Toc40778247)

[**15.4.2.　因果関係** 42](#_Toc40778248)

[**15.5.　有害事象又は疾病等が発生した場合の手順** 43](#_Toc40778249)

[**15.5.1.　本研究に従事する者の責務** 43](#_Toc40778250)

[**15.5.2.　研究責任医師の責務** 44](#_Toc40778251)

[**15.6.　不具合が発生した場合の手順（医療機器を使用する場合、記載が必要である。）** 47](#_Toc40778252)

[**16.　インフォームド・コンセントの手続き** 47](#_Toc40778253)

[**17.　認定臨床研究審査委員会への申請及び実施計画の届出** 49](#_Toc40778254)

[**17.1.　臨床研究の申請** 49](#_Toc40778255)

[**17.2.　実施計画の変更** 49](#_Toc40778256)

[**18.　不適合への対応** 50](#_Toc40778257)

[**19. 試料・情報の取り扱い及び保存** 51](#_Toc40778258)

[**19.1.　保存する情報** 51](#_Toc40778259)

[**19.1.1.　保存すべき記録** 51](#_Toc40778260)

[**19.1.2.　保存すべき書類** 52](#_Toc40778261)

[**19.2.　試料・情報の保存及び廃棄の方法** 52](#_Toc40778262)

[**19.3.　試料・情報の二次利用について** 53](#_Toc40778263)

[**20.　研究対象者の費用負担及び謝礼について** 54](#_Toc40778264)

[**21.　健康被害に対する補償** 54](#_Toc40778265)

[**22.　利益相反** 54](#_Toc40778266)

[**22.1.　利益相反の管理** 55](#_Toc40778267)

[**22.2.　本研究の資金源** 55](#_Toc40778268)

[**22.3.　本研究と関わりのある企業等との利益相反** 56](#_Toc40778269)

[**23.　定期報告** 56](#_Toc40778270)

[**24.　臨床研究に関する情報の公表** 57](#_Toc40778271)

[**24.1.　臨床研究の登録・変更の報告** 57](#_Toc40778272)

[**24.2.　主要評価項目報告** 58](#_Toc40778273)

[**24.3.　総括報告（研究の終了）** 58](#_Toc40778274)

[**24.4.　研究成果の公表（必要に応じて記載、不要であれば項目を削除する）** 59](#_Toc40778275)

[**25.　研究結果の帰属（知的財産権）（必要に応じて記載、不要であれば項目を削除する）** 60](#_Toc40778276)

[**26.　効果安全性評価委員会** 60](#_Toc40778277)

[**27.　実施体制** 61](#_Toc40778278)

[**28.　参考文献** 63](#_Toc40778279)

# **1.　研究の目的**

## **1.1.　目的**

　「2. 研究の背景」を踏まえ，当該臨床研究の技術的事項(デザイン)の適切性が判断できるよう，本特定臨床研究で明らかにしようとしている点(課題設定)（有効性、安全性等）についてわかりやすく簡潔に記載する．すなわち，①どのような患者に（Patient：対象患者），②どのような評価・治療をしたら(Intervention：介入方法)，③何と比較して(Comparison：比較対象・標準治療)，④どのような結果になるか(Outcome：評価項目)，を明確でかつ簡潔に述べること．

## **1.2.　評価項目**

ここでは，主要評価項目と副次評価項目を箇条書きで記載する．評価項目の定義については，「10.1主要評価項目の定義」，「10.2．副次評価項目の定義」に記載すること．このとき，以下に留意して記載すること．

* 評価項目は，対象疾患の評価においてエビデンスのあるものでなければならない．
* 主要評価項目については，「1. 研究の目的」におけるエンドポイントに対応するように記載すること．
* 「11.2. 目標登録症例数の設定根拠」は主要評価項目に基づいて設定されることに留意すること．
* 主要評価項目は原則として1つである．複数存在する(多重評価項目)の場合には，「1.2.4. 評価項目の設定根拠」において，その理由を記載しなければならない．
* 副次評価項目については，複数存在することが許容される．ただし，本臨床研究の治療法によるベネフィット／リスクを評価するものでなければならない．

### **1.2.1.　主要評価項目**

### **1.2.2.　副次評価項目**

### **1.2.3.　安全性評価項目（1.2.1.主要評価項目、1.2.2.副次評価項目に含まれている場合は削除する）**

主要及び副次評価項目に安全性評価項目が含まれる場合は、不要であるため削除すること。

### **1.2.4.　評価項目の設定根拠**

　評価項目の設定根拠について、評価項目毎に記載する．このとき，研究対象者に対するベネフィットについて留意すること．また，主要評価項目について、少なくとも評価指標、比較方法及び評価期間の妥当性を記載する．

［記載例］

　投与開始14週時における週平均疼痛スコア（NRS）のベースラインからの変化量のプラセボ群に対する優越性

* 評価指標：疼痛スコアの評価指標であるNRSは、診療ガイドライン等で疾患重症度判定に推奨される評価指標であり、試験薬の有効性を適切に評価可能と考え設定した。
* 比較方法：標準療法となる治療薬は存在するものの、高いプラセボ反応性が想定される疾患領域であることから、プラセボ群に対する優越性を確認する計画とした。
* 評価時期：慢性疾患に対する疼痛管理を目的としており、FDAのガイドラインにおいて投与後3カ月程度経過して以降の評価が適切とされていることから、14週後とした。また、1時点の測定結果を使用する場合、測定誤差が大きくなることから、1週間の平均値とした。

# **2.　研究の背景**

　「2.1. 本研究の背景」「2.2. 本研究の意義」「2.3. 試験薬等に関する情報」に、本特定臨床研究の必要性及び課題設定を明確にする観点から，以下に掲げる点について，参考文献，根拠データ等に基づき，具体的に記載すること．

(ア) 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)．

(イ) これまでに実施されてきた標準治療の経緯及び内容

(ウ) 現在の標準治療内容（用法、最小用量、最大用量、投与期間を含む）及び治療成績

(エ) 本特定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

(オ) 本特定臨床研究に用いる医薬品等に関する以下の情報

ⅰ) 当該医薬品等の名称(一般名及び販売名)

ⅱ) 投与経路，用法・用量及び投与期間

ⅲ) 対象集団(年齢層，性別，疾患等)

(カ) 本特定臨床研究で提案する試験治療の情報

i) 投与経路，用法・用量及び投与期間、並びに各設定根拠

ii) 対象集団(年齢層，性別，疾患等) 、及び設定根拠

iii) 当該医薬品等の有効性及び安全性に関して，非臨床試験，他の臨床研究等から得られている臨床的に重要な所見

ⅳ) 当該医薬品等の投与等による利益及び不利益(既知のもの及び可能性のあるもの)

※ⅳ）の「利益」については，「2.5.本研究参加に伴って予想される利益」，「不利益」については「2.6.本研究参加に伴って予想される不利益」,「15.3.予側される疾病等」に記載する

## **2.1.　本****研究の背景**

主に上記（ア）~（エ）について記載する。必要に応じ、背景・意義をまとめて記載してもよい。

[記載例]

＜対象疾患の説明＞

■■（疾患名）は、・・・（症状等）・・・を特徴とする～～な疾患である。

＜標準治療の経緯及び内容＞

これまで、■■（本疾患）に対する治療法として・・・（具体的な治療法）・・・が行われてきた。近年、・・・（治療法開発の経緯についての説明）・・・ことから、～～ガイドラインにおいて、・・・（治療法）・・・が標準治療とされている。

＜標準治療の内容＞

（標準治療の）具体的な治療法として、●●（医薬品等）を・・・（用量・用法・投与期間）・・・・が行われ、・・・（年齢、重症度等の対象範囲）・・・の患者において・・・（有効性及び安全性の結果）・・・という結果が得られている。

＜対象疾患の説明＞

　しかし、標準治療となる・・・では、・・・という問題点があり、メディカルニーズとなっている。

## **2.2.**　**本研究の意義**

主に上記 (カ) ⅰ）~ⅲ）について記載する。必要に応じ、背景・意義をまとめて記載してもよい。

研究により得られる知見の重要性を記述する。

試験治療の詳細については、「4.研究の内容」にも記載する。

[記載例]

▲▲（試験治療に使用する医薬品等）は、通常、・・・（疾患）・・・に対する治療薬として、・・・（対象患者、用法・用量等）・・・で投与されてる。近年、▲▲を用いた・・・（先行研究等）・・・おいて、良好な結果を示すことが報告されている。この結果は、・・・なことから、■■（試験の対象疾患）に適用することで・・・の向上が見込まれると考えられる。

そのため、本試験では、▲▲を使用し、・・・（設定根拠）・・・に基づき・・・（用量・用法・投与期間）・・・で治療を行い、その・・・・を評価することとする。

## **2.3.　試験薬等に関する情報**

主に上記（オ）ⅰ）~ⅲ）について記載する。

試験及び対照薬の概要や薬物動態について添付文書又は概要書の要約を記載する。

臨床研究に用いる医薬品等の用法・用量の説明

国内において製造販売承認を取得している医薬品等以外の場合は、臨床研究に用いる医薬品等の剤形及び表示に関して記載する。表示については，少なくとも，医薬品等の名称，製造番号又は製造記号，医薬品等の管理に係る事項(保管方法等)について記載すること．

医薬品等別の有害反応データの詳細は「15.3.予測される疾病等」で記述し、医薬品等の添付文書等を別紙として添付すること。

### **2.3.1.　（試験薬等：医薬品／医療機器名を記載）（医薬品／医療機器が一つの場合は番号2.3.1.は記載不要のため、この項目を削除する）**

[記載例]

［国内で承認されている医薬品／医療機器の場合］

一般名：

販売名：

製造販売元：

効能・効果： （医薬品の場合）

使用目的：（医療機器の場合）

用法・用量： ○○mg/day（○○mg/㎡/day）を△日△回、◇週間、××（投与経路）で投与する。

［未承認の医薬品／医療機器の場合］

一般名：

製造番号又は製造記号もしくは開発コード：（未承認のもので一般名がない場合にのみ記載）

製造元：（海外製品の場合は国名も記載すること）

投与経路：経口、静脈内注射、外用など

期待される効能・効果：（医薬品の場合）

使用目的：（医療機器の場合）

用法・用量：（例） ○○mg/day（○○mg/㎡/day

貯法：室温保存、遮光・凍結を避け2～8℃で保存など

### **2.3.2.　（対照薬等：医薬品／医療機器名を記載）（不要であればこの項目を削除する）**

（医薬品／医療機器が複数ある場合に番号を増やしていく。一つしかない場合はこの項目は記載不要）

## **2.4.　医薬品等の管理及び品質の確保**

臨床研究に用いる医薬品等に必要な品質の確保については，厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「臨床研究に用いる医薬品等の品質の確保のために必要な措置について」(http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html)のなかで詳細に記載されている．

　なお，医薬品等の管理の手順等については，

(1) 国内において製造販売されている医薬品等を用いる場合

(2) 国内未承認であるが，海外での承認がある医薬品等を用いる場合

(3) 国内・海外ともに未承認である医薬品等を用いる場合．

で取り扱いが異なるため，注意が必要である．

（以下は、厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「臨床研究に用いる医薬品等の品質の確保のために必要な措置について」と課長通知（30）規則第25条関係➀②から抜粋）

**[記載例]**

**基本的事項**

1. 研究責任医師は、臨床研究に用いる医薬品等の品質の確保のために必要な措置を適切に実施（委託を行う場合は管理監督）し、またその確認を行う。
2. 研究責任医師は、臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の情報を得たときには、その検証を行い、臨床研究の停止等の講ずる措置について、認定臨床研究審査委員会に報告する。また、その記録を作成する。
3. 研究責任医師は、臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の理由により、医薬品等の回収が必要と判断したときには、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、以下の業務を行う。
   1. 研究分担医師に対し、医薬品等の使用中止と回収の指示を速やかに行う。
   2. 回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保存する。

**［国内において製造販売されている医薬品等をそのまま対象者に用いる場合］**

研究責任医師及び研究分担医師は、医薬品等の製造販売業者が確保している品質を損なうことなく臨床研究に用いるため、医薬品等の承認事項に基づく適切な保管等の管理を行った上で用いる。

**［国内において製造販売されている医薬品等を加工して用いる場合］**

**加工等に係る事項**

国内において製造販売されている医薬品等を入手後、本研究に用いる試験薬として加工等を施すにあたり、以下の措置を講ずる。

1. 研究責任医師は加工等を施した医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保に関し、十分な科学的検討を行った上で、適切な使用方法、保管方法を設定する。
2. 研究責任医師は実際に施す加工等について、当該加工等の手順を定める。
3. 研究責任医師は、所属する施設において加工等を施した際には、当該加工等に係る記録を保存する。

**［国内未承認であるが、海外での承認がある医薬品等を、入手後そのまま用いる場合］**

**国内未承認かつ海外既承認の医薬品等の使用に係る事項**

研究責任医師は、海外事業者から得られる医薬品等に関する情報を適切に入手及び記録する。また研究責任医師は当該事業者が確保している品質を損なうことなく臨床研究に用いるため、以下の措置を講ずる。

1. 当該医薬品等の海外における承認等に基づく適切な保管の方法等を確認し、適切に保管した上で用いる。
2. 海外当局及び海外事業者等から得られる医薬品等に関する情報の収集に努め、対応が必要な情報を入手した場合には、速やかに対応する。
3. 臨床研究に用いた医薬品等の製造番号又は製造記号を記録する。

**［国内未承認であるが、海外での承認がある医薬品等を、入手後に加工して用いる場合］**

**国内未承認かつ海外既承認の医薬品等の加工等に係る事項**

海外で承認されている医薬品等を入手後、本研究に用いる試験薬として加工等を施すにあたり、研究責任医師は以下の措置を講ずる。

1. 加工等を施した医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保に関し、十分な科学的検討を行った上で、適切な使用方法、保管方法を設定すること。
2. 実施に施す加工等について、当該加工等の手順を定める。
3. 加工等を施した際には、加工等を施した医薬品等の製造番号又は製造記号の記録及び当該加工等に係る記録を保存する。

**［国内・海外ともに未承認である医薬品等を用いる場合］**

**国内及び海外ともに未承認である医薬品等の使用に係る事項**

研究責任医師は、以下の(1)から(6)の全ての事項について、適切に実施（委託を行う場合は管理監督）し、臨床研究に用いる医薬品等が(1)に定める文書に基づき適切な製造及び品質試験（以下「製造等」という。）が行われたかを確認する。

* 1. 臨床研究に用いる医薬品等に関する文書の作成及び保存

　ⅰ）臨床研究に用いる医薬品等の品目ごとに、以下の内容について記載した医薬品等に関する文書を作成し、保存する。（※研究計画書に記載することで当該文書の代わりとすることができる）

* + - 成分、分量、規格及び試験方法、性能並びに構造に関する事項
    - 製造等を行う方法に関する事項
    - 医薬品等の包装・表示に関する事項
    - 臨床研究における使用方法その他必要な事項

　ⅱ）ⅰ）の文書の作成に当たっては、毒性試験等を含めた適切な非臨床試験による検証により、適切な規格試験の設定を行う

* 1. 製造等の管理に関する事項

　製造等を行う際には、以下の対応が必要である。

　ⅰ）製造等における具体的手順、注意事項その他必要な事項を記載した製造等に係る文書を作成し、これを保存する。

　ⅱ）実際に製造等を行った際の記録を作成し、これを保存する。なお、製造等を行う際に用いた原料、資材等については、そのロット等についても適切に記録する。

　ⅲ）臨床研究に用いる医薬品等については、その使用が計画されている臨床研究で使用が終了するまで（埋植される医療機器等に関しては、その評価が完了するまで）の期間において、その品質を保証する。

　ⅳ）製造等を行った医薬品等については、後に検証を行う必要が生じた際に対応可能な数・量の参考品を採取し、臨床研究の記録の保存期限まで保管する。

* 1. 包装・表示に関する事項

　臨床研究に用いる医薬品等の包装・表示については、少なくとも以下の事項について記載する。

　ⅰ）医薬品等の名称

ⅱ）製造番号又は製造記号

ⅲ）医薬品等の管理に係る事項（保管方法など）

* 1. 製造等に係る文書及び実際に製造等を行った記録の作成に係る注意事項

　研究対象者の保護及び臨床研究の信頼性の確保のため、（イ）で示す臨床研究に用いる医薬品等の製造等に係る文書及び実際に製造等を行った記録について、後日確認が取れるように保存すること。

　具体的には以下のとおりとする。

　ⅰ）製造等に係る文書を作成し、又は改訂するときは、当該文書にその日付を記録するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保存する。

　ⅱ）製造等に係る文書及び実際に製造等を行った記録については、研究の終了後5年間保存する。

* 1. 製造等の外部委託

　ⅰ）臨床研究に用いる医薬品等の製造等について、外部に委託することができる。この場合、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について」（平成20年7月9日付け薬食発0709002号厚生労働省医薬食品局長通知）で求める委託製造の規定に準ずる形で委託先の製造施設と取り決めをすることが望ましい。

　ⅱ）臨床研究に用いる医薬品等の製造等に係る外部施設との取り決めにおいては、外部施設側で製造等に係る文書及び実際に製造等を行った記録の保存を行っても差し支えないこと。

　ⅲ）ⅰ）及びⅱ）に基づいて委託を行う場合には、研究責任医師は、委託先において製造等に係る文書及び実際に製造等を行った記録等の保存が適切に行われるよう管理監督を行うこと。

* 1. 構造設備

　ⅰ）臨床研究に用いる医薬品等の製造等を行う構造設備については、当該医薬品等の物性・特性に基づき、科学的観点から、適切に対応できる設備により製造等を行うこと。なお、必要に応じ「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（昭和35年法律145号。以下「医薬品医療機器等法」という。）及び医薬品医療機器等法関係法令を参考とすること。

　ⅱ）臨床研究に用いる医薬品等の製造等のみを行う場合にあっては、医薬品医療機器等法上の構造設備に係る要件を満たすことは必要とされないが、当該医薬品等の製造施設の構造設備について、遺伝子組み換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）等の法規制が係る場合においては、これらの法規制についても遵守する必要があること。

## **2.5.　本研究参加に伴って予想される利益**

・研究対象者に対する利益(ベネフィット)について記載する．

・ここでの利益とは金銭上の利益ではなく，健康上の利益を指す．例えば，抗がん剤治療に関する臨床研究において，本研究のレジメンを用いることで標準療法の○○レジメンに比べて，生存期間が伸びる可能性があるなど，具体的な内容を記載する．

・無作為化比較試験に至っては，それぞれの治療群における利益を記載する．対照群が標準治療の場合には，その旨を記載する．

・研究対象者にとって予期される利益がない場合には，その旨を記載する．

## **2.6.　本研究参加に伴って予想される不利益**

　ここでは、研究対象者が研究に参加することで予想される不利益とそのリスク（害を被る可能性/確率）を要約し、それに対して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。

まず本研究特有の工夫を示す。試験治療に伴う有害事象の詳細は「15.3.予測される疾病等」に記載してあるため、ここでは日常診療で標準治療を受ける場合に比して増大すると予想される不利益について記載する。日常診療では行われない検査を行う場合や日常診療よりも検査の頻度が高まる場合は不利益とみなして記載する。また、研究が実施されることで研究対象者が被る制約（労働や時間等）、経済的あるいは社会的な危害も不利益としてみなされる。

日常診療における危険と不利益と同等と予想されるのであれば、その旨記載する。

# **3.　本研究で対象とする疾患の基準・定義**

・研究中で用いる疾患や病態の診断基準、病期、病型分類等を記載する。

・研究で用いないstageの定義は省略してもよい。

・診断基準や規約の名称のみでなく、バージョンを明記すると共に、研究で用いる実際の定義の内容（要約・抜粋可）を文章又は表で記述する。

・国内あるいは国際学会発行のガイドラインや文献的に広く用いられているものが望ましい。

・効果判定規準はこの章ではなく「10.評価項目の定義」に記載する。

［記載例］

本研究では組織分類は「○○癌取扱い規約第X 版」に従う。病期分類は「UICC TNM 悪性腫瘍の分類 第8 版2016 年度版（UICC-TNM 第8 版）」に従う。

## **3.1.　病期分類（例示のため、研究内容にあったタイトルに変更する。不要であれば項目を削除）**

［記載例］

病期分類（staging）にはUICC TNM 悪性腫瘍の分類 第7 版 2009 年度版（UICC-TNM 第7 版）を用いる。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | N0 | N1 | M1 |
| T1 | Ⅰ | ⅡB | Ⅳ |
| T2 | ⅡA | ⅡB | Ⅳ |
| T3 | ⅡA | Ⅲ | Ⅳ |
| T4 | Ⅲ | Ⅲ | Ⅳ |

T1：腫瘍浸潤が粘膜固有層又は粘膜下層にとどまる

T2：腫瘍浸潤が固有筋層にとどまる

T3：腫瘍浸潤が食道外膜に及ぶ

T4：腫瘍浸潤が食道周囲臓器に及ぶ

N0：所属リンパ節転移なし

N1：所属リンパ節転移あり

M1：遠隔転移

ただし、主病巣が胸部下部食道の場合の腹腔リンパ節転移、主病巣が胸部上部食道の場合の頚部リンパ節転移はM1a（旧規約のM1 LYM）としてstage Ⅳに分類する。

## **3.2.　切除不能胃癌（例示のため研究内容にあったタイトルに変更する。不要であれば項目を削除）**

［記載例］

以下の(1)～(3)をすべて満たすものを「切除不能胃がん」とする。

1. 臨床所見又は手術所見によりstage Ⅳ と診断される。ただし、腹腔細胞診（CY1）のみによりstage Ⅳとなる場合は含まない。（3.1.の表の網掛け部分が該当）
2. 画像診断を含む臨床所見にて手術適応がないと判断された非手術例、又は胃切除術（試験開腹も含む）を行ったが根治度C に終わった手術例。
3. 胃原発巣からの内視鏡生検にて組織学的に腺癌と診断されている。

# **4.****研究の内容**

## **4.1.　研究デザイン**

　実施される特定臨床研究の種類及び手法の説明並びに臨床研究の手順を記載する．

　□ 研究のフェーズ(相)

　□ 研究デザイン：単群試験／無作為化比較試験(プラセボ対照試験・群間比較試験など)／クロスオーバー試験等

　□ 試験期間中の「スクリーニング期間」、「治療期間」、「追跡期間」の定義を明確にする。

　□ 盲検性の種類：非盲検／単盲検／二重盲検 (盲検化される対象集団も含む)

　□ 無作為化比較試験の場合には，各群の名称及び投与レジメン等の略説

　□ 無作為化比較試験の場合には，優越性，非劣性，同等性試験についての記載を明記する．

　□ 検証であるのか、評価、検討等であるのか明確にする。

[記載例(単施設第Ⅲ相試験の場合)]

1. 研究の種類

単施設による無作為化比較第Ⅲ相試験

1. 試験治療
   * 新規治療群：××療法（薬剤名，用法・用量，投与スケジュール）
   * 標準治療群：○○療法（薬剤名，用法・用量，投与スケジュール）
2. 研究デザインの説明

△△患者に対して，本人による文書での同意を得た後、スクリーニング期間に検査を行い、「標準治療群：〇〇療法」と「新規治療群：××療法」に無作為に割り付ける。その後、割り付けられた治療法を行い、治療期間終了後、□□(主要評価項目)を比較検討し，優越性(非劣性試験の場合は非劣性)を検証する．

* スクリーニング期間：同意取得後から登録までの期間
* 治療期間：登録後の試験治療開始日から最終治療日までの期間
* 追跡期間：最終投与日又は試験治療中止日から●カ月間

1. 臨床研究の手順(必要に応じ「概要」のシェーマをここにも記載する)

## **4.2.　対象**

・試験の対象集団の概略を記載する。

［記載例］

●●治療抵抗性の〇〇患者

## **4.3.　目標登録症例数**

・目標登録症例数の設定根拠は「11.2.目標登録症例数の設定根拠」の項に記載する。

［記載例］

〇〇例（無作為化比較試験の場合は内訳も記載する：新規治療群◇◇例、標準治療群△△例）

## **4.4.　研究期間**

ここでは，研究対象者の予定登録期間及び観察期間を含むすべての臨床研究の工程の期間を記載する．

* + - * 登録期間：最初に当該研究がjRCT上で公表された日又は募集を開始する日～最終症例の登録完了までの期間をいう。
      * 観察期間：最初の症例を登録したときから臨床研究の内容に関する事項として記載したすべ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するまでの期間をいう。
      * 総括報告書等作成期間：観察期間終了以降、データ固定、統計解析、総括報告書作成、総括報告書の概要をjRCTに記録するまでの期間をいう。観察期間終了後1年以内に実施する必要がある。）
      * 総研究期間とは最初に当該研究の実施計画をJRCTに記録した日から、総括報告書の概要をjRCTに記録した日までの期間をいう。

それぞれ、予定日を記載する。また、登録期間の設定根拠を記載する。

登録期間：2020年1月1日～2020年12月31日（1年）

観察期間：2020年1月1日～2021年12月31日（2年）

総括報告書等作成期間：2022年1月1日～2022年12月31日（1年）

総研究期間：2020年1月1日～2022年12月31日（3年）

**登録期間の設定根拠**

実施医療機関で年間●例の患者が受診し、そのうち●％の患者が本研究に参加することが見込まれ、年間●例が登録されることから、登録期間を●年とした。

# **5. 適格基準**

　研究対象者の選択及び除外並びに「7.3.試験治療の中止基準」に関する基準は，科学的根拠に基づき，研究対象者の人権保護の観点から臨床研究の目的に応じ，研究対象者を当該臨床研究の対象とすることの適否について慎重に検討し、記載すること．

## **5.1. 選択基準**

選択基準とは，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，臨床検査値による閾値，同意能力等を明確にすること．例えば，特定の遺伝子変異を有する者を研究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．このとき，以下の点に留意すること．

ア）箇条書きで記載する．

イ）「～と思われる」「～と判断される」のような主観的判断を要する基準は排除する．

ウ）「○○・△△」のように2つ以上の語句を並列表記する場合，「・」という記号を使用すると，「○○かつ(and)△△」なのか「○○あるいは(or)△△」なのか判断できないため使用不可とする．

エ）「原則として」「ただし・・・ならば」という例外事項は避ける．

オ）曖昧さを排除するため，「かつ(and)」と「あるいは(or)」は明確に分ける．

カ）不当で恣意的な基準にしないこと．

キ）各基準の設定根拠を記載すると望ましい．

箇条書きで列挙した上で、各基準に対する設定根拠を簡潔に記載すること。

［記載例］

以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。

* + - 1. 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
      2. 研究参加に対して同意が得られ、本研究の手順を理解でき、患者日記及び質問票を適切にすべて回答できる患者
      3. ・・・の患者
      4. ・・・の患者
      5. ●●の測定結果が●●～●●の患者

設定根拠

(1) ●●試験において、非高齢者と比較し高齢者の安全性、忍容性、及び薬物動態（pharmacokinetics: PK）に明らかな差が認められなかったため、年齢の上限は設けなかった。

(2) 倫理的配慮で設定した。

(3)、(4) ●●の疾患を対象とするため設定した。

(5) 試験薬の有効性を適切に評価するために、中等度以上の●●を有する患者のみを対象とした。

## **5.2. 除外基準**

　選択基準に示される対象集団には属するが，(1)治療のリスクが高い，(2)研究に組み入れることが医学的あるいは倫理的に合理性がない，(3)研究結果の評価に影響を及ぼす，と判断される対象を除外する基準が除外基準である．

ア）箇条書きで記載する．

イ）「～と思われる」「～と判断される」のような主観的判断を要する基準は排除する．

ウ）「○○・△△」のように2つ以上の語句を並列表記する場合，「・」という記号を使用すると，「○○かつ(and)△△」なのか「○○あるいは(or)△△」なのか判断できないため使用不可とする．

エ）「原則として」「ただし・・・ならば」という例外事項は避ける．

オ）曖昧さを排除するため，「かつ(and)」と「あるいは(or)」は明確に分ける．

カ）不当で恣意的な基準にしないこと．

キ）各基準の設定根拠を記載すると望ましい．

箇条書きで列挙した上で、各基準に対する設定根拠を簡潔に記載すること。

［記載例］

以下の基準のいずれかに該当する者は不適格とする。

* + - 1. 観察期中に、●●となった患者
      2. ・・・の患者
      3. ・・・の患者
      4. スクリーニング前1年以内に、重度の●●を有する患者
      5. スクリーニング時3カ月以内に●●の患者

設定根拠

(1) 研究対象者に対する試験薬の有効性を適切に評価できないと考えられるために設定した。

(2)、(3)　研究対象者の有効性の評価に影響を与えるために設定した。

(4)、(5)　研究対象者の安全性に配慮し設定した

# **6. 登録の手順**

## **6.1. 症例登録の手順**

　症例・割付の登録の手順とは，適格性の確認から症例の登録までを時系列に記載する．

### **6.1.1.　症例登録の手順**

以下の記載例において，症例登録担当者としているが，登録事務局，データセンターと読み替えても良い．いずれの場合においても担当責任者については「27. 実施体制」に担当責任者を明記しなければならない

［紙による対応・無作為化比較試験の場合の記載例］

　本研究における症例登録及び割付の流れを以下に示す。

1. 研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者が選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。
2. 研究責任医師又は研究分担医師は、「症例登録票」に必要事項を記載し、症例登録担当者にメール（又はFAX）で報告する。
3. 症例登録担当者は、受領した「症例登録票」により適格性を確認し、症例登録を完了する。
4. 症例登録担当者は、症例登録後、「症例登録通知書」に症例登録番号等を記載し、報告した研究責任医師又は研究分担医師に通知する。
5. 通知を受領した研究責任医師又は研究分担医師は、登録完了後に治療を開始する。登録日は症例登録通知書を受領した日と定義する。

［EDCを使用する場合の記載例］

EDCを使用する場合、EDCを使用するにあたっての施設登録が必要になることから、当該手順について記載すること。

1. 研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者から同意取得後選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、Electronic Data Capturing (EDC)　システム上で、必要事項を入力する。
2. （研究補助者がEDC上で登録作業を行う場合は追記）EDC上で入力する際は、本研究に従事する者が、研究責任医師、又は研究分担医師による管理のもと、症例登録の補助業務を行うことは認められる。
3. 登録画面上で適格基準を全て満たすことが確認されたのち、登録番号が発行され、この時点をもって「登録」完了となる。入力データが不十分な場合、又は適格基準を満たしていない場合は、登録番号が発行されず「登録」とはならない。

［症例登録票を使用しない場合の記載例］

　本研究における患者登録の流れを以下に示す。なお、患者登録は〇〇〇〇が行う。

（1）研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者から文書により同意を取得した上で、研究対象者が選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、〇〇〇〇に報告する。

（2）〇〇〇〇が患者登録番号を付与し、報告した研究責任医師又は研究分担医師に連絡する。この患者登録番号の付与をもって登録完了とする。

（3）通知を受領した研究責任医師又は研究分担医師は、登録完了後に治療を開始する。

### **6.1.2.　登録事務局**

症例登録の問い合わせ先は、登録事務局の連絡先を記載する。

担当者：

機関名：●●大学、〇〇大学附属病院、等

部署名：××科、臨床研究センターデータセンター部門、等

　　　　 　　 　　〒000-0000 （都道府県から記載）

　　　　　　　　　TEL：

　　　　　　　　　FAX：

　　　　　　　　　E-mail：

## **6.2. 症例登録の注意点**

　　症例登録において留意すべき項目について箇条書きで記載する．

[記載例]

* 1. 試験治療開始後の登録はいずれの場合も許容されない。
  2. 記載方法に関して疑問がある場合は、症例登録担当者に問い合わせること。
  3. データの研究利用の拒否を含めた同意撤回があった場合、同意撤回後に当該研究対象者の登録を取り消す（データベースからの抹消）が、データの研究利用を拒否しない同意撤回の場合、一度登録された研究対象者は取り消しされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報を採用する。
  4. 誤登録や重複登録が判明した際には、速やかに症例登録事務局に連絡すること。

## **6.3. 症例の割付（無作為化比較試験の場合に記載。それ以外の場合はこの項目を削除する）**

無作為化の方法(例：最小化法)，割付調整因子（因子，各因子のカットオフ値)について述べる．無作為化の方法には，静的割り付け(置換ブロック法等）及び，動的割り付け(最小化法等)が存在する．静的割り付け法では，割付表を事前に作成し，割付表に沿って治療群を選択する．そのため，割付表の保管に関する内容について記載することが必要である．動的割り付けでは，コンピュータ・プログラムを用いての割付を実施する．動的割り付けでは，割付プログラムの管理に関する記載が必要である．

　多施設共同試験で実施される無作為化比較第Ⅱ相試験あるいは無作為化比較第Ⅲ相試験については，動的割り付けが推奨される。

　割付調整因子とは，介入以外にアウトカムに影響を及ぼす要因を表しており，群間で割付調整因子に偏りが出ないようにする必要がある．

　割付調整因子は，多くても3個程度(割付調整因子が2値の場合)が推奨される．ただし，パイロット試験等，症例数が少ない場合には，1個～2個にすることが推奨される．なお，割付調整因子がない(完全無作為デザイン)は適切でない(したがって，封筒法等の古典的な無作為割付は用いるべきでない)．

[記載例(動的割り付け)]

　登録事務局は，割付調整因子を以下の３つとする最小化法を用い，A群，B群のそれぞれの症例数が１：１になるように無作為に割り付ける．また，登録センターは，割付を行うプログラムを外部に漏洩しないように厳重に管理する．

［記載例］

＜割付調整因子＞

　・年齢 (70歳未満70歳以上)

　・PS (0／1／2)

［記載例（静的割り付け）］

　無作為割付は登録事務局が保管する割付表を用いて無作為に割り付ける．割付表は，以下の割付調整因子に基づく置換ブロック法によってブロックサイズ〇○のもとで作成する．登録事務局は，割付表が外部に漏洩しないように施錠可能なキャビネット等で厳重に保管する．

＜割付調整因子＞

　・〇〇 (△△／××)

　・〇〇 (△△／××)

　・〇〇 (△△／××)

# **7.　試験治療**

## **7.1.　試験治療の流れ**

ここでは，試験治療の方法等を詳細に記載する．このとき，十分に合理性(当該分野において，一般的に受け入れられた科学的原則に従っている)がある研究計画であることを示さなければならない．そのために，以下の内容及びスケジュールの記載は必須である．

(ア) 用いられるすべての医薬品等の名称，用法・用量，投与経路，投与期間

(イ) 研究対象者に対する観察期間及びその後のフォローアップ

(ウ) 入院・通院，食事制限等のスケジュール

　必要時、プレメディケーションを含むレジメンを記載すること。

抗癌剤等で治療薬の減量・スキップがある場合には，減量・スキップの基準，決定の時期，減量の場合には減量時の用量に関して記載しなければならない．このとき，必要に応じて，節を追加すること．また，クロスオーバー試験などにおいて，前観察期間からの休薬を要する場合には，その期間を記載すること．

・治療変更規準

　・用量レベル

　・コース開始基準

　・減量基準

　・試験治療中止基準

## **7.2.　試験治療の変更（必要時に記載する、該当しなければこの項目は削除する）**

### **7.2.1.　コース開始基準（必要時に記載する、該当しなければこの項目は削除する）**

1. **1コース目**
2. **2コース目以降**

### **7.2.2.　減量・休薬基準（必要時に記載する、該当しなければこの項目は削除する）**

### **7.2.3.　再開基準（必要時に記載する、該当しなければこの項目は削除する）**

## **7.3.　試験治療の中止基準**

中止基準では，いつ，どのような研究対象者の参加を中止するのか，理由を含めて記載する．また，いつ研究対象者の参加を中止とするのか？（中止日の規定）、どのようにして臨床研究の参加を中止とするのか？についても記載する。このとき，中止基準については，以下の点に留意すること．

ア）箇条書きで記載する．

イ）「～と思われる」「～と判断される」のような主観的判断を要する基準は排除する．

ウ）「○○・△△」のように2つ以上の語句を並列表記する場合，「・」という記号を使用すると，「○○かつ(and)△△」なのか「○○あるいは(or)△△」なのか判断できないため使用不可とする．

エ）「原則として」「ただし・・・ならば」という例外事項は避ける．

オ）曖昧さを排除するため，「かつ(and)」と「あるいは(or)」は明確に分ける．

カ）不当で恣意的な基準にしないこと．

また，中止後に収集するデータに関しては，「8.観察・検査項目とスケジュール」の内容と齟齬がないようにしなければならない．

中止後、どのようなデータをいつ集めるかについては「8.5.追跡期間における検査・感圧・調査項目」に記載する。

［記載例］

　　以下の規準のいずれかに該当する場合は、研究対象者の試験治療を中止する。

1. 研究対象者（又は代諾者）が同意を撤回した場合
2. 登録後に選択基準に合致しない又は除外基準に抵触する不適格症例であることが判明した場合
3. 研究対象者が死亡した場合
4. 妊娠が判明した場合
5. 疾患の症状、所見の悪化により試験治療の継続が困難な場合
6. その他、研究責任医師又は研究分担医師が試験治療の継続が不可能と判断した場合

なお、試験治療中止日は、（3）の場合死亡日、それ以外の場合は試験治療中止と判断した日とする。

## **7.4.　試験治療完了の定義**

試験治療についての「完了」の定義を記載する。

［記載例］8コースの試験治療が終了した症例を試験治療完了と定義する。

疾患増悪や研究対象者が同意を撤回するまで試験治療を継続する場合は、完了という定義を用いることができないため以下のように記述する

**［記載例］試験治療の中止基準に該当するまで試験治療を継続するため、試験治療完了の定義は設けない。**

## **7.5.　併用療法**

### **7.5.1.　許容・推奨される治療**

　許容される併用療法・支持療法，あるいは推奨される併用療法・支持療法がある場合には，それぞれの内容，用いられる医薬品等の名称，用法・用量，投与経路，投与期間等を記載しなければならない．

　緊急時の治療があれば記載する。

### **7.5.2.　併用禁止薬、併用禁止療法**

　有効性・安全性の評価に影響を与えるあるいは安全性の理由で試験薬との併用が禁止される治療が存在する場合には，その治療の内容，医薬品等の名称について記載しなければならない．場合によって，新たな節を追加して記載する．

### **7.5.3.　併用制限薬、併用注意薬、併用注意療法　（必要時に記載する。不要であれば項目を削除。）**

## **7.6.　後治療 （必要時に記載する、不要であれば項目を削除。）**

　後治療を定める場合には，後治療のその治療の内容，医薬品等の名称及び観察期間を記載する．

[記載例]

　試験治療中止又は終了後の治療、増悪や再発後の治療は規定しない。

# **8.　観察・検査項目とスケジュール**

## **8.1.　スケジュール**

1. 背景因子，病理学的検査，臨床検査値を影響因子，予後因子として評価する場合には，取得するすべての項目を記載する必要がある．
2. その他，評価項目以外の項目を取得する場合においても記載が必要である．
3. 「可能ならば」あるいは「原則として」のような，全症例から必ずしも観察・検査しなくてもよいような記述は用いてはならない．
4. ベースライン値を取得する場合には，ベースラインデータ取得の範囲(いつからいつまでのデータなのか)を記載する．
5. ゲノム解析する等により個人識別符号に該当するゲノムデータを取得する場合には、その旨をあわせて記載する．
6. スクリーニング期間は，登録日より遡って何日以内までの検査を許容するかを明記すること．
7. 観察項目及び観察スケジュールは，表記することが望ましい．
8. 観察スケジュールが試験治療間隔と異なる場合（例：画像評価等）は注釈をつけて評価時期を明記すること．

[記載例：スケジュールの表現例]

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 同意日 | スクリーニング期間 | 登録日 | 試験治療期間 | | | | | 試験治療中止時 | 追跡期間 | |
| 時期 |  | 登録前〇×日以内 |  | 投与  開始日 | 投与1週後 | 投与2週後 | … | 治療終了時 |  |  |  |
| 許容範囲（日） |  |  |  | 0 | ±● | ±● |  | ±● | ＋● |  |  |
| 同意取得 | 〇 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 患者基本情報 |  | 〇 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| スクリーニング検査 |  | 〇 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 登録 |  |  | ○ |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 試験薬投与 |  |  |  | 〇 | 〇 | 〇 |  |  |  |  |  |
| バイタルサイン |  |  |  | 〇 | 〇 | 〇 |  |  |  |  |  |
| 自覚症状・他覚所見 |  |  |  | 〇 | 〇 | 〇 |  |  |  |  |  |
| 画像検査a） |  |  |  |  |  | ○ | … |  | ○ |  |  |
| 臨床検査b) |  |  |  |  | ○ |  | … |  | ○ |  |  |
| 併用薬の確認 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 服薬状況の確認 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  | ○ | … |  | ○ |  |  |

a)画像検査:CT、MRI・・・

b)臨床検査：血液学的検査、生化学的検査、尿検査、・・・

## **8.2.　登録前の検査・観察・調査項目**

検査日の規定については登録日より遡って何日以内までの検査を許容するかを明記すること。

画像診断や内視鏡検査などの期限は、臨床的な適切さや実施可能性を考慮して決定する。

### **8.2.1.　患者基本情報**

研究対象者の背景因子となる事項等を記載すること。

［記載例］

1. 患者識別コード
2. 性別
3. 生年月日
4. 同意取得日
5. EOCG PS
6. 身長、体重
7. 既往歴の有無
8. 合併症の有無
9. 手術歴の有無
10. 同意取得時に使用中の薬剤の有無
11. 薬剤アレルギーの有無

### **8.2.2.　スクリーニング検査項目（登録前の観察・検査項目）**

適格基準を確認するために必要となる事項を記載すること。

［記載例］

1. 自覚症状・他覚所見
2. バイタルサイン

血圧、脈拍数、体温、呼吸数、SpO2、・・・・・

1. 血液学的検査

白血球数、赤血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画、・・・・・

1. 生化学的検査

総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、Na、K、Cl、BUN、血清クレアチニン、・・・・・

1. 尿検査

尿定性、尿沈渣、・・・・・

1. 生理学的検査

心電図検査、脳波、・・・・・

1. 画像検査

CT、MRI、心エコー検査、・・・・・

## **8.3.　試験治療期間中の検査・観察・調査項目**

［記載例］

1. 自覚症状・他覚所見
2. バイタルサイン

血圧、脈拍数、体温、呼吸数、SpO2、・・・・・

1. 血液学的検査

白血球数、赤血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画、・・・・・

1. 生化学的検査

総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、Na、K、Cl、BUN、血清クレアチニン、・・・・・

1. 尿検査

尿定性、尿沈渣、・・・・・

1. 生理学的検査

心電図検査、脳波、・・・・・

1. 画像検査

CT、MRI、心エコー検査、・・・・・

## **8.4.　試験治療終了・中止の検査・観察・調査項目**

［記載例］

1. 試験治療完了

試験治療完了の有無、中止日、中止理由・・・・

1. バイタルサイン

血圧、脈拍数、体温、呼吸数、SpO2、・・・・・

1. 血液学的検査

白血球数、赤血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画、・・・・・

1. 生化学的検査

　　　 総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、Na、K、Cl、BUN、血清クレアチニン、・・・・・

1. 尿検査

尿定性、尿沈渣、・・・・・

## **8.5. 追跡期間における検査・観察・調査項目**

追跡期間を設ける場合は、追跡期間中の評価項目を記載する。

[記載例]

試験治療終了後、追跡調査に移行した研究対象者は、同意撤回、研究対象者の死亡、試験の終了のいずれかの早い時点まで3ヶ月ごとに以下の調査を行う。

・生存確認：最終生存確認日、死亡日、死亡

## **8.6.　検査の方法（必要時に記載する、不要であれば項目を削除する）**

撮影部位を規定し、撮影条件、登録時の造影剤の使用可否についての補足を追記する。

CT検査やMRI検査にあたって特別な条件設定が必要な場合はその内容を記載する。

［記載例］

造影CT検査の撮影条件は以下とする。

* 撮像範囲：胸部から骨盤までの範囲
* スライス厚：〇mm以下とする
* 造影剤の使用の可否：造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影CT が不可能な場合は単純CT もしくは単純MRI を許容する。

## **8.7.　安全性情報の収集方法**

安全性情報の収集にあたっては，情報収集の手順（誰がどのタイミグでどこまで詳しく情報を記録するか），報告の要件（評価指標、因果関係の有無、有害事象の重症度等）及び期限を規定する必要がある。また、発現した有害事象の追跡調査を行う期間を規定する必要がある。試験薬の半減期等も考慮し研究毎に適切に調査期間を設定する。

［記載例］

　本試験では、試験治療開始日から試験治療終了後●週までに生じた有害事象について、CTCAE v5.0に従い評価を行い、因果関係の有無に関わらずGrade ●以上を収集する。収集に際しては、発現日、有害事象名、重症度、因果関係の有無、転帰を記録する。また、発現した有害事象については、回復又は試験治療終了後●週間が経過した日のいずれか早い日まで可能な限り追跡調査を行う。

## **8.8.　データ収集**

ここでは症例報告書（Case Report Form：CRF）の種類および提出先、提出方法を記載する。

CRFの種類と提出期限については、試験ごとに設定すること。

CRF記載手引きまたはEDC入力マニュアルを作成する際は、参照することを明記する。

［記載例　紙CRFの場合］

本試験で規定された検査・観察・調査項目を紙CRFに記載する。本試験で用いるCRFと提出期限は以下の通りとする。

1.　CRF1：スクリーニング・・・・・・・・・登録後4週間以内

2.　CRF2：プロトコール治療期間中・・・・・コース終了より2週間以内

3.　CRF3：プロトコール治療終了/中止時・・・終了/中止時より2週間以内

4.　CRF4：効果判定・・・・・・・・・・・・効果判定より2週間以内

5.　CRF5：追跡調査・・・・・・・・・・・・データセンターから通知された期間内

CRFを提出する際は、コピーをとり写しを施設保管用とし、原本をデータセンターへ提出する。記載方法の詳細についてはCRF記載手引きを参照すること。

EDCの場合は、EDCのシステムより、「Visit」や「Form」等表記が異なることがあるため、システムに合わせた記載とする。

［記載例　EDCの場合］

本試験で規定された検査・観察・調査項目をElectronic Data Capture(EDC)で収集する。

本試験で規定するVisit名と入力期限は以下の通りとする。

* 1. Visit1：スクリーニング・・・・・・・・・登録後4週間以内
  2. Visit 2：プロトコール治療期間中・・・・・コース終了より2週間以内
  3. Visit 3：プロトコール治療終了/中止時・・・終了/中止時より2週間以内
  4. Visit4：効果判定・・・・・・・・・・・・効果判定より2週間以内
  5. Visit 5：追跡調査・・・・・・・・・・・・データセンターから通知された期間内

入力内容の詳細についてはEDC入力マニュアルを参照すること。

# **9.　研究全体の中止**

研究対象者の試験治療中止基準ではなく、研究全体の中止基準について記載すること。

## **9.1.　研究全体の中止基準**

［記載例］

1. 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場合
2. ベネフィットに対するリスクの割合が認容できないと判断された場合（本研究の安全性の知見、中間解析をおこなう場合はその結果等）
3. 論文や学会発表など、本研究以外から得られた関連情報を評価した結果、本研究の安全性に問題があると判断された場合、又は研究継続の意義がなくなったと判断された場合

## **9.2.　臨床研究の中止の手続き**

［記載例］

1. 研究責任医師は「9.1.研究全体の中止基準」に基づき臨床研究を中止する場合、研究分担医師とともに当該臨床研究の対象者に適切な措置を講じる。なお、必要に応じて研究対象者の措置に伴う研究終了時期やその方法について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。また、中止届を提出した場合であっても、臨床研究が終了するまでの間においては、疾病等報告、定期報告等を行う。
2. 研究責任医師は、臨床研究を中止した日から十日以内に、その旨を、当該特定臨床研究の実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会に通知するとともに、厚生労働大臣に届け出る。
3. 中止後の臨床研究の終了の時期は、研究対象者の措置を終え、研究が終了するときをいう。
4. 臨床研究を中止した場合であって、中止届を提出し研究対象者の措置を終えた場合においては、中止した日又は全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了した日のいずれか遅い日から原則一年以内に研究計画書につき一の総括報告書を提出する。
5. 中止届には、観察を要する対象者の有無を記載する。
6. 中止届の提出をした場合であっても、その後臨床研究が終了するまでの間において、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。

# **10.　評価項目の定義**

主要及び副次評価項目に安全性評価項目が含まれない場合は、安全性評価項目として別に設けること。

　有効性及び安全性を評価する指標を、評価時期を含め項目別に設定し記載する。

　有効性評価の場合、例えば，「○○の有効率」が評価項目の場合，分母が何であって，分子が何であるかを示す必要がある．つまり，「8.観察・検査項目とスケジュール」で得られた内容に基づき，有効性評価項目がどのように得られるかについて記載する．

　安全性を評価の場合、疾病等の記録に関してMedDRA，CTCAEなどを用いる場合には，そのバージョン等についても記載する必要がある．

## **10.1.　主要評価項目の定義**

## **10.2.　副次評価項目の定義**

## **10.3.　安全性評価項目の定義（10.1.主要評価項目の定義、10.2.副次評価項目の定義に含まれている場合は削除する）**

主要及び副次評価項目に安全性評価項目が含まれる場合は、不要であるため削除すること。

# **11.　統計解析**

統計的事項について記載する．なお，統計解析計画書を作成する場合には，作成する旨を記載する．

## **11.1.　解析対象集団**

ここでは，評価対象集団の定義を記載する．このとき，研究目的に関連する仮説を評価するために最も適切な集団を定義する．

[単群試験での記載例]

　本研究における解析対象集団の定義は以下のとおりとする。必要に応じて、データ固定前に研究責任医師、研究事務局、統計解析責任者及びデータマネジメント責任者が協議を行い決定する。

・全登録例

登録された研究対象者のうち、重複登録や誤登録を除いたすべての症例。

・全適格例

全登録例から不適格例を除いたすべての症例。

・有効性解析対象集団

　全適格例のうち、治療前中止症例を除く集団。

・安全性解析対象集団

　全登録例のうち、治療前中止症例を除く集団。

[無作為化比較試験での記載例]

　本研究における解析対象集団の定義は以下の通りとする。必要に応じて、データ固定前に研究責任医師、研究事務局、統計解析責任者及びデータマネジメント責任者が症例検討会において協議を行い決定する。

・全登録例(ITT集団)：本研究に登録された重複例や誤登録を除いたすべての症例。

・最大の解析対象集団(FAS)：全登録例のうち、登録後に本研究の適格性基準を満たしていないことが判明し、症例検討会において不適格と認められた症例、一度も試験薬を服薬していない症例及び有効性のデータを全く有しない症例を除いたすべての症例。

・研究計画書適合例(PPS)：最大の解析対象集団のうち、以下の基準を満たす症例を除いた集団。

1. 観測不備等により有効性が評価できない症例。

2. 投与量、投与スケジュール、併用療法などにおいて研究計画書の規定から重大な逸脱・違反をした症例。

・全治療例：全登録例のうち、試験治療の一部又は全部を受けたすべての症例。

・有効性解析対象集団

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

・安全性解析対象集団

　全治療例を対象に解析を行う。

## **11.2.　目標登録症例数の設定根拠**

　ここでは，目標登録症例数及びその根拠とした情報(論文等の情報)を記載する．そのもとで，統計学的に目標登録症例数を算定する．その折には，以下の点に留意する．

　(1) 目標登録症例数は，主要評価項目に基づいて設定されること．

　(2) 先行研究やヒストリカルデータを根拠として想定される対照群(あるいはヒストリカルコントロール)の結果．

　(3) 期待される試験治療による介入効果の大きさ(エフェクトサイズ)．

　(4) 目標登録症例数を計算する上で用いられる検定・推定の方法，帰無仮説及び対立仮説．

　(5) 有意水準α，検出力１－β

　(6) 予想される脱落率

　統計的に目標登録症例数を計算するには，統計ソフトウェア等を利用しなければならないが，以下のWebサイトあるいはフリーソフトウェアが参考になる．

　・SWOG(SouthWest Oncology Gorup)ホームページ：https://stattools.crab.org/

　・フリーソフトウェアEZR：http://www.jichi.ac.jp/saitama-sct/SaitamaHP.files/statmed.html

　・フリーソフトウェアPS(Power and Sampe size calculation)：

　　　　　　　　　　　　　http://biostat.mc.vanderbilt.edu/wiki/Main/PowerSampleSize

[統計的根拠に基づく記載例]

　○○治療における[主要エンドポイント]は[文献]によると[文献でのアウトカム]であると言われている。本研究治療は、既存治療に比して、□□[期待される効果]上回ることを期待する。そのため、本研究治療は、閾値を××とし、期待値を△△とした。このとき、「帰無仮説H0：[帰無仮説の内容]」に対して、「対立仮説H1：[帰無仮説の内容]」を有意水準α=▽▽のもとで、■■検定で評価するとき、検出力1-βが●●以上となる必要最小例数が▲▲である。10%の脱落例等を考慮して◆◆例とした。

## **11.3.　主要評価項目の評価**

　ここでは，主要評価項目を評価するための統計的方法について記述する．そこでは，「11.2. 目標登録症例数の設定根拠」で設定された帰無仮説及び対立仮説に基づいて，本研究における結果の解釈に関する判断基準(検定の結果，有意水準αのもとで有意である場合にどのように判断するのか，そうでない場合にどのように判断するのか)を明確にする．

　なお，無作為化比較試験の場合には，割付調整因子が存在することが想定されるが，割付調整因子による調整を行う場合には，検定方法とともに，調整を行う因子に関しても記載する．このような方法には，以下のようなものが考えられる．

　・量的変数：共分散分析(あるいは，重回帰分析)

　・質的変数：Mantel-Haentzel検定(あるいは，ロジスティック回帰分析)

　・生存時間：層別ログランク検定(あるいは，Cox比例ハザードモデル)

## **11.4.　副次評価項目の評価**

　ここでは，副次評価項目を評価するための統計的方法について記述する．このとき，エンドポイントに関して，すべての項目の評価方法を記載する．また，必要に応じて，有効性のエンドポイントと安全性のエンドポイントの節を分けて記載する．さらに，統計的手法を列挙するのではなく，副次評価項目別にどの統計的方法を用いるのかが分かるように記載するとともに，検定の場合には有意水準α，帰無仮説及び対立仮説を記載する．信頼区間の場合には信頼係数100(1-α)を記載する．なお，多変量解析を計画している場合には，調整因子を記載するとともに，必要に応じて節を追加する(統計解析計画書を作成する場合には，詳細を統計解析計画書に記載してもよい)．

　統計解析の方法に関して，以下に参考資料を付記する．

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | 単群 | 2群 | 3群以上 |
| 計量データ | 正規分布 | 母平均の検定 | 2標本t検定 | 1元配置分散分析 |
|  | 非正規分布 | 1標本Wilcoxon検定 | Wilcoxon検定 | Kruskal-Wallis検定 |
| 計量データ(対応) | 正規分布 | ‐ | 対応のあるt検定 | 反復測定分散分析 |
|  | 非正規分布 | ‐ | Wilcoxon符号付順位和検定 | Friedman検定 |
| 2値データ | 少数例 | 母比率の検定 | Fisherの正確検定 | |
|  | 非少数例 | 母比率の検定 | カイ2乗検定 | |
| 計量データ(対応) | ‐ | ‐ | McNemar検定 | |
| カテゴリカル | 通常 | 適合度検定 | カイ2乗検定 | |
|  | 傾向性 |  | コクランアミテージ検定 | |
| 生存期間 | ‐ | 1標本ログランク検定 | ログランク検定 | 一般化ログランク検定 |

## **11.5.　中間解析と早期中止に関する事項**

　中間解析を行う場合には，実施する目的と実施時期，及びその手法を記載する．また，中間解析の結果に基づいて早期中止(早期無効中止，早期有効中止)を実施する場合には，早期中止の基準及び手続きの方法について記載する．

中間解析を計画しない場合、「中間解析は実施しない」と記載すること。

## **11.6.　欠測値及び異常値の取扱い**

　欠測値及び異常値の取り扱いについて記載する．とくに欠測値を統計的手法で補間する場合には，その統計的手法について記載する．

［記載例］

必要に応じて、欠測値及び異常値の取扱いを検討する。取扱いを行った場合、内容を総括報告書に記載する。

## **11.7.　サブグループ解析**

　サブグループ解析について記載する．実施の予定がない場合も、原則、記載する．

［記載例］

主要評価項目に対するサブグループ解析を実施する。サブグループ因子及びその分類は統計解析計画書に記載する。分類のカットオフ値は医学的に根拠がある場合を除いて、原則として中央値を用いる。

## **11.8.　解析計画の変更**

　当初の統計的な解析計画からの変更がある場合は，研究計画書及び統計解析計画書を改訂する手順について記載する．また，改訂があった場合には，総括報告書に記載する旨を明記しなければならない．また，表紙の版数の管理及び，表紙裏の修正履歴を必ず明記しなければならない．

［記載例］

研究計画書において、統計解析の計画に変更がある場合には、直ちに研究計画書を改訂するとともに、認定臨床研究審査委員会に報告する。このとき、評価項目に関連する事項を含む場合には版数を増やすこととし、それ以外の場合には、枝番を増やすこととする。これらの改訂履歴は日時及び改訂の理由とともに記録する。これらの改訂履歴は、総括報告書に記載する。

# **12.　品質管理及び品質保証**

## **12.1.　モニタリング**

　モニタリングとは，臨床研究に対する信頼性の確保及び研究対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われていることを確保するため(品質管理)，当該臨床研究の進捗状況並びに当該臨床研究が臨床研究法施行規則，実施計画及び研究計画書に従って行われているかどうかについて研究責任医師が特定の者を指定して行わせる調査をいう．

特定臨床研究では，モニタリングが必須となっている．モニタリングは，モニタリング手順書を作成するとともに，当該計画書に基づいて実施しなければならない．

[記載例(施設訪問モニタリングの場合)]

研究責任医師は、臨床研究に対する信頼性の確保及び研究対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われていることを確保するため、モニタリング手順書を作成し、当該臨床研究の進捗状況並びに当該臨床研究が臨床研究法施行規則、実施計画及び研究計画書に従って行われているかどうかについて、モニタリング担当責任者を指名してモニタリングを行わせる。

モニタリング担当責任者は、下記の(1)～(4)に留意しモニタリングを実施する。

* 1. 研究対象者の人権の保護、安全性の確保が図られていること。
  2. 臨床研究が最新の実施計画、研究計画書及び臨床研究法施行規則を遵守して実施されていること。
  3. 臨床研究の実施について研究対象者から文書により同意を得ていること。
  4. 記録等が正確であることについて原資料等に照らして検証すること。

施設訪問モニタリングにおいては、モニタリング担当者は、原資料（同意書、電子カルテ、症例報告書等）等の直接閲覧を通じて、臨床研究が適正に実施されていることを点検するとともに、疾病等、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したモニタリング報告書を作成し、研究責任医師に報告する。

報告を受けた研究責任医師は、問題点を研究分担医師にフィードバックして早期に解決するように努める。

記載例(中央モニタリングの場合)]

研究責任医師は、臨床研究に対する信頼性の確保及び研究対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われていることを確保するため、モニタリング手順書を作成し、当該臨床研究の進捗状況並びに当該臨床研究が臨床研究法施行規則、実施計画及び研究計画書に従って行われているかどうかについて、モニタリング担当責任者を指名してモニタリングを行わせる。

モニタリング担当責任者は、下記の（ア）から（エ）に留意しモニタリングを実施する。

* 1. 研究対象者の人権の保護、安全性の確保が図られていること。
  2. 臨床研究が最新の実施計画、研究計画書及び臨床研究法施行規則を遵守して実施されていること。
  3. 臨床研究の実施について研究対象者から文書により同意を得ていること。
  4. 記録等が正確であることについて原資料等に照らして検証すること。

モニタリングは中央モニタリングを基本とし、データセンターが定期的に実施する。

中央モニタリングは、収集された症例報告書及びその他の報告事項に基づいて、研究が安全かつ本研究研究計画書に従って実施されていることを確認する。データセンターは、疾病等の重要な発見事項又は事実関係等の内容を要約したモニタリング報告書を、研究責任医師に報告する。中央モニタリングの結果により必要と判断された場合は、施設への電話や訪問等の手段による確認、及び他の研究責任医師への情報提供について考慮する。さらに、原資料等の直接閲覧を伴うモニタリングが必要だと判断された場合には、別途、モニタリング担当者を指名し、実施できるものとする。データセンター、研究責任医師は、問題点を研究分担医師にフィードバックして早期に解決するように努める。

## **12.2.　監査**

　監査とは，臨床研究に対する信頼性の確保及び研究対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料の信頼性を確保(品質保証)するため，当該臨床研究が臨床研究施行規則及び研究計画書に従って行われたかどうかについて研究責任医師が特定の者を指定して行わせる調査をいう．

特定臨床研究では，監査は必要に応じて※実施することになっている．監査を実施する場合には，監査を実施するための手順（監査の必要性，実施する場合の担当者，適切な実施時期等）を作成する。また，手順書に記載すべき事項を研究計画書に記載することで、監査手順書に代えることができる．

※必要に応じてとは・・・

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の意である。

[記載例：監査を実施する場合]

　研究責任医師は、本臨床研究に対する信頼性の確保及び研究対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料の信頼性を確保（品質保証）するため、監査手順書を作成し、当該臨床研究が臨床研究施行規則及び研究計画書に従って行われたかどうかについて、監査担当責任者を指名して監査を行わせる。

　研究責任医師は、監査の結果報告を受け、本研究に従事する者に通知された内容について情報共有する。

監査担当者は、当該臨床研究の実施及びモニタリングに従事していない独立した立場の者とする。なお、同一機関に所属する者が監査担当者であっても、独立性が担保されている場合は差し支えない。

[記載例：監査を実施しない場合]

本研究では監査は行わない。ただし、研究責任医師はモニタリング等の結果を考慮し、本研究に対する信頼性の確保及び研究対象者の保護の観点から必要と思われる場合には、監査の実施を検討する。

# **13.　原資料等**

## **13.1.　症例報告書に直接記入され、かつ原資料と解すべき内容**

原資料とは，臨床研究対象者に対する医薬品等の投与及び診療により得られた臨床所見，観察その他の活動に関する元の記録やデータをいう． 原則的に症例報告書は原資料から転記して作成するが，本項では，症例報告書内の情報のうち、診療録等に記載されず実施医療機関に元の記録やデータがないことが想定される情報を予め特定して，当該症例報告書の情報を原資料として取り扱う旨を明記しなければならない．

［記載例］

**＊以下はあくまでも例示です。各研究に応じて記載してください**

　診療録等、原資料で特定されたデータを補足説明するために症例報告書に記載された研究責任医師又は研究分担医師のコメント、研究責任医師又は研究分担医師による疾病の重症度、重篤・非重篤の別及び因果関係の判定とその根拠コメント（RECIST評価など）

## **13.2.　原資料等の閲覧に関する事項**

臨床研究に関連するモニタリング，監査，認定臨床研究審査委員会，及び規制当局の調査では，原資料等及び医薬品等製造販売業者との資金提供に関する契約書といった全ての臨床関連資料を直接閲覧に供すべき旨を記載しなければならない．

[記載例]

　本臨床研究では、モニタリング及び監査において、担当者は原資料等を直接閲覧する。また、必要に応じて認定臨床研究審査委員会及び規制当局等は、原資料等及び医薬品等製造販売業者との資金提供に関する契約書といった臨床研究関連記録を直接閲覧することがある。研究責任医師及び実施医療機関は、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等の調査の際に、原資料等全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

# **14.　倫理的配慮**

## **14.1.　遵守すべき諸規則**

[記載例]

本研究は、ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）、並びに臨床研究法（平成29年法律第16号）、臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）及び関連通知に従って実施する。

## **14.2.　個人情報の保護**

　研究責任医師は，個人情報保護法等を遵守するとともに個人情報の保護に関して，以下の点に留意しなければならない．

・個人情報の利用の目的に関して，可能な限り明確にしなければならない．

・臨床研究に従事する者は，偽りその他の不正な手段によって個人情報を入手してはならない．

・臨床研究に従事する者は，本人，配偶者，親権を行う者，後見人その他これらに準ずる者から同意を受けている範囲の情報を超えて，臨床研究の実施に伴い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．研究責任医師は，これら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．

［記載例］

個人情報を適切に扱うために、研究責任医師が責任者として本臨床研究の個人情報の管理を行う。研究責任医師及び研究分担医師は所属医療機関における個人情報の取り扱いに関する規定に従う。

　本研究に従事する者は、個人情報を取り扱うにあたり、その利用目的を出来る限り特定し、利用目的の達成に必要な範囲において、正確かつ最新な内容に保たなければならない。あらかじめ本人から同意を得た範囲を超えて本研究の実施に伴い取得した個人情報を取り扱ってはならない。また、個人情報及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ならない。関係者がその職を退いた後も同様とする。

研究対象者の同意取得後はデータ管理、症例の取り扱いにおいては、全て研究対象者識別コード又は登録番号により匿名化して管理され、第三者が直接研究対象者を識別できる情報は用いない。

また、公表に際しては個人情報が直接公表されることがない等、研究対象者の個人情報の保護については十分に配慮する。

（検査等の目的で実施医療機関外に試料等を提出する場合は以下を追記する）

[記載例]

研究責任医師は、以下に示す試料等を〇〇(検査等の理由)の目的のために提供する。

外部機関に提供する試料：〇〇、〇〇、〇〇

　　　　　　　提供機関名：〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇

　　　　　　　　　責任者：〇〇〇〇〇

　　　　　　　　　連絡先：

なお、試料の提供を行う研究責任医師は、研究対象者に割り当てられた研究対象者識別コードに基づいて提供を行うことで、個人情報及び要配慮個人情報が外部に漏えいしないように配慮する。また、提供された機関は、当該コードに基づいて試料等を管理する。

## **14.3.　 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の研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の取り扱い**

　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）の取扱いを記載する必要がある．研究対象者に研究目的で検査を行った場合の当該検査結果も含めて，研究対象者に係る研究結果の取扱い（当該研究対象者に開示するか否かを含む）をあらかじめ研究計画書に定めておく必要がある．

　なお，該当しない場合は，該当しない旨を記載する．

［記載例；可能性のない場合］

本研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性はない。

［記載例；可能性がある（偶発的所見を含む）場合］

　本研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性はないが、実施する検査等により、研究対象者の健康に重大な影響を与える情報（偶発的所見を含む。）を入手した場合は、研究責任医師又は研究分担医師が研究対象者に説明し、治療や処置を行う等の適切な措置を講じる。また、研究対象者個別における研究参加に伴う結果は診療の中で研究対象者本人に説明する。

## **14.4.　研究対象者等からの情報の開示及び問い合わせへの対応**

### **14.4.1.　研究対象者等からの情報の開示への対応**

　研究責任医師は，研究対象者等から情報の開示を求められた場合には，本人等に遅延なく開示しなければならない。ただし，以下の場合には，情報の一部あるいは全部を開示しない旨を決定するとともに，本人等に遅延なく連絡しなければならない．

１） 本人又は第三者の生命，身体，財産その他の権利利益を害するおそれがある場合

２） 臨床研究の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合

３） 他の法令に違反することとなる場合

　研究責任医師が，情報の一部あるいは全部を開示しない場合には，本人等に対して，その理由を説明するように努めなければならない．

　研究責任医師は，情報開示を求めた研究対象者等に情報を開示する際に，実費を勘案して合理的と認められる範囲において手数料を徴収することができる．

　研究責任医師は，以下に示す情報開示の求めに応じるための手続きを定めなければならない。なお，本人等が以下の手続きによらず手続きを行った場合には，研究責任医師は，本人等に情報開示に応じることが困難である旨を通知することができる．

１）開示等の求めの申出先

２）開示等の求めに際して提出すべき書面の様式その他の開示等の求めの方式

３）開示等の求めをする者が本人等であることの確認の方法

４）手数料を定めた場合には、その徴収方法

[記載例]

　研究対象者等から本臨床研究に関する情報の開示が求められた場合、研究責任医師は、以下の手順に従い、情報開示に関する手続きを行う。

1. 開示を請求する者が本人等であることを身分証明書等で確認する。また、本人確認ができない場合には、情報開示を行うことが困難である旨を通知する。
2. 研究対象者等からの開示の要求があった情報及びその理由に関して書面に記載する。
3. 研究対象者等からの開示請求があった情報が、以下の項目に該当しないことを確認した上で、開示を行う。
   * + 本人又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
     + 臨床研究の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
     + 他の法令に違反することとなる場合

なお、情報の一部あるいは全部を開示しない場合には、研究責任医師あるいは研究分担医師が、本人等に対して、その理由を説明するように努めなければならない。

### **14.4.2.　研究対象者等からの苦情及び問い合わせへの対応**

　研究責任医師は，研究対象者等からの苦情及び問合せに適切に対応するための窓口(問合せの連絡先を含む)を設置しなければならない．また，適切かつ迅速に対応するための手順を定めなければならない．なお，実施機関に臨床研究相談窓口等が設置されている場合には，当該窓口を利用しても差し支えない．

[記載例]

　研究責任医師は、研究対象者等からの苦情及び問合せへの対応のため、臨床研究相談窓口を設置する。　なお、本研究に関する事項については、研究責任医師、研究分担医師が適切に対応するが、本研究に関するその他の問い合わせについては、院内の関係部門へ連絡調整を行う。相談窓口の連絡先を説明同意文書に記載する。

# **15.　疾病等に関する事項**

研究責任医師は，疾病等が発生した場合の手順を記載（又は別途手順書を作成）しなければならない。

研究責任医師は，疾病等が発生した場合には疾病等が発生した場合の対応に関する手順（又は手順書）に記載された手順及び期限で実施医療機関の管理者に報告した上で，認定臨床研究審査委員会、及び必要に応じて独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告しなければならない。また同時に被験薬の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者に情報提供を行わなければならない。

なお，医療機器又は再生医療等製品の不具合の発生であって，当該不具合によって疾病等が発生した場合にも同様に対処する。

手順（又は手順書）には、疾病等を知り得た当該臨床研究に従事する者から研究責任医師への報告の流れ、重篤か否かの評価の方法等が含まれていること。

## **15.1.　基本的事項**

　［記載例］

研究対象者の安全性を確保するために、研究責任医師、又は研究分担医師は、以下の（ア）から（オ）の基本的事項を遵守した上で、「15.5. 有害事象又は疾病等が発生した場合の手順」を遵守する。

*※手順書を作成する場合は上記の下線部を*「疾病等が発生した場合の対応に関する手順書」*に変更する。*

1. 研究対象者の選択基準及び除外基準を遵守する。
2. 研究対象者が健康状態の異常を感じた場合には、直ちに当該施設の研究責任医師又は研究分担医師に連絡するよう、研究対象者に指導する。
3. 研究対象者が本研究の研究責任医師又は研究分担医師以外の医師の治療を受ける場合には、本研究に参加していること、及び本研究の内容を当該医師に通知するよう、研究対象者に指導する。
4. 研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者に疾病等が生じ、治療が必要であると認められたときは、その旨を研究対象者に伝え、適切な医療を提供する。
5. 本研究の完了・中止時に継続している疾病等については、消失もしくは軽快するまで、可能な限り追跡調査を行う。

【「疾病等が発生した場合の対応に関する手順書を作成しない場合」は、「15.2.用語の定義」「15.4.有害事象及び疾病等の評価」「15.5.有害事象又は疾病等が発生した場合の手順」を記載する】

**15.2.　用語の定義**

［記載例］

**有害事象**

有害事象は、本研究及び試験治療との因果関係の有無に関わらず、研究対象者に生じたすべての好ましくない又は意図しない傷病もしくはその兆候（臨床検査値の異常を含む。）と定義する。研究期間中に既存の疾患（原疾患は含まない。）が増悪した場合も含む。

本研究では、「8.7.　安全性情報の収集方法」に定める期間に発生した事象を有害事象として取り扱い、データの収集を行う。

**重篤な有害事象**

　　有害事象のうち、下記のいずれかに該当するものを「重篤な有害事象」とする。

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
6. (1)～(5)に準じて重篤なもの

**疾病等**

本研究との因果関係が否定できない有害事象をいう。

本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状を含む。

**感染症**

生物由来製品において、生物由来の原料又は材料から、当該医薬品等への病原体の混入が疑われる場合等を指す。また、HBV、HCV、HIV等のウイルスマーカーの陽性化についても、感染症報告の対象となる。

**重篤な疾病等**

疾病等のうち、下記のいずれかに該当するものを「重篤な疾病等」とする。

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なる疾病等
4. 障害
5. 障害につながるおそれのある疾病等
6. （1）から（5）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

## **15.3. 予測される疾病等**

＊添付文書に記載されており、本研究と関連のある内容、発生数や発生頻度、発生条件等の発生傾向について記載する。

＊通常の診療を超えない臨床試験の場合：医薬品・医療機器の添付文書に基づいて作成する。

＊通常の診療を超える臨床試験の場合：既存の臨床試験結果・論文に基づいて作成する。

［記載例］

予測される疾病等とは、当該臨床研究において起こり得ることが文書であらかじめ示されている疾病等を指し、文書としては添付文書及び研究計画書、説明同意文書等をいう。ただし、当該文書に記載されていても、その性質、重症度、特異性又は転帰が一致しないものは予測しない疾病等と判断される。

承認時迄の調査298例において、副作用は277例（93.0％）に認められた。主な副作用は、手足症候群176例（59.1％）、悪心99例（33.2％）、食欲不振91例（30.5％）、赤血球数減少78例（26.2％）、下痢76例（25.5％）、白血球数減少74例（24.8％）、血中ビリルビン増加72例（24.2％）、口内炎67例（22.5％）、リンパ球数減少64例（21.5％）等であった。

以下に添付文書の「重大な副作用」及び「その他の副作用」を抜粋して記載する。

重大な副作用：

その他の副作用：

なお、本研究で使用する薬剤の予測される疾病等は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の検索ページ（<https://www.pmda.go.jp/pnavi-02.html>）より入手し、最新の添付文書情報を把握するよう努める。

## **15.4.　有害事象及び疾病等の評価**

### **15.4.1.　有害事象及び疾病等の程度**

対象疾患等、研究内容によって用いる評価方法が異なるため、重症度を評価するため基準を定めておく。

　［記載例］

本研究では、Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0（CTCAEv5.0）、日本語訳 JCOG版のグレードに準じる。なお、実際に治療したかどうかではなく、観察された疾病等の程度に基づき判定する。有害事象及び疾病等の個別の重症度の説明はCTCAEを参照する。

Grade1：軽症（症状がない又は軽度の症状がある、臨床所見又は検査所見のみ、又は治療を要さない）

Grade2：中等症（最小限／局所的／非侵襲的治療を要する。年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限）

Grade3：重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない（入院又は入院期間の延長を要する。活動不能／動作不能、又は身の回りの日常生活動作の制限）

Grade4：生命を脅かす（緊急処置を要する）

Grade5：有害事象による死亡

### **15.4.2.　因果関係**

　［記載例➀（JCTNガイドライン2015年4月1日発行）］

試験治療との因果関係は下記の（1）（2）の2段階で判定する。

1. 因果関係が否定できない

「因果関係が否定できない」とは、下記（ア）（イ）（ウ）に該当するものをいう。

1. 有害事象が、試験治療により生じた／重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）による可能性がほとんどないと判断されるもの
2. 有害事象が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた／重症化した可能性はありそうになく、試験治療によると考えるほうが合理的と判断されるもの。
3. 有害事象が、試験治療により生じた／重症化したのか、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）によるのか、いずれとも決めがたいもの。
4. 因果関係が否定できる

「因果関係が否定できる」とは、下記（エ）（オ）に該当するものをいう。

1. 有害事象が、試験治療により生じた／重症化した可能性はありそうになく、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）によると考える方が合理的と判断されるもの
2. 有害事象が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた／重症化したことが明らかで、試験治療による可能性がほとんどないと判断されるもの。

［記載例②（JCOGで採用している定義2016年4月1日発行）］

試験治療との因果関係は下記の（1）（2）の2段階で判定する。

　（1）因果関係が否定できない

　　　「因果関係が否定できない」とは、下記（ア）（イ）（ウ）に該当するものをいう。

1. 有害事象が、試験治療により生じた／重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）による可能性がほとんどないと判断される。
2. 有害事象が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた／重症化した可能性はありそうになく、試験治療による可能性が高いと判断される。
3. 有害事象が、どちらかと言えば試験治療により生じた／重症化したと考える方がもっともらしく、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）による可能性は低いと判断される。

（2）因果関係が否定できる

　　　　「因果関係が否定できる」とは、下記の（エ）（オ）に該当するものをいう。

1. 有害事象が、試験治療により生じた／重症化したと考えるよりも、どちらかと言えば原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）によると考える方がもっともらしいと判断される。
2. 有害事象が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた／重症化したことが明らかで、試験治療による可能性がほとんどないと判断される。

**15.5.　有害事象又は疾病等が発生した場合の手順**

**15.5.1.　本研究に従事する者の責務**

［記載例］

本研究に従事する者は、重篤な有害事象を知り得た場合、本研究との因果関係の有無に関わらず、当該事象に関する情報を速やかに研究責任医師へ報告する。また、研究責任医師又は分担医師は、非重篤かつ本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等を知り得た場合、その疾病等に関する情報を遅滞なく症例報告書に記載する。

注1：因果関係のない重篤な有害事象の研究責任医師に対する報告について、臨床研究法上の報告義務はない。ただし、研究責任医師の管理下で全ての重篤な有害事象の因果関係評価がなされることが望ましいことから、本雛形においては、研究との因果関係に関わらず、全ての重篤な有害事象を研究責任医師へ報告する手順を記載している。因果関係の有無を研究分担医師が適切に判断することが可能な体制の場合、重篤な有害事象の報告を省略し、重篤な疾病等の報告のみとすることで差し支えない。

注2：非重篤な有害事象を収集する場合は、報告方法が分かるように記載すること。

**15.5.2.　研究責任医師の責務**

［記載例］（承認薬・適応内使用と未承認薬・適応外使用で記載内容が異なるため注意）

(1)重篤な有害事象が発生した場合の対応

　研究責任医師は、重篤な有害事象が発生した場合、本研究との因果関係を評価し、当該事象が重篤な疾病等と判断される場合、下記(3)に基づき必要な措置を講じる。

（15.5.1注1のとおり、研究分担医師が重篤な有害事象の因果関係評価を行うことは可能であり、その場合本項は削除すること。）

(2)重篤な疾病等が発生した場合の対応

**【未承認薬、適応外使用の場合】→適応内使用の研究の場合は次ページ参照。この項目を削除する（【適応内使用の場合】までを削除。）**

研究責任医師は、本研究の実施に起因するものと疑われる重篤な疾病等を知った場合、下表に記載された期間内に、病院長及び認定臨床研究審査委員会、PMDAへ報告する。病院長及び認定臨床研究審査委員会への報告の順番は前後してもよい。なお、疾病等の発生の要因等が明らかでない場合でも、それぞれの期間内に、それまでに判明している範囲で第1報として報告を行う。その後速やかに詳細な要因等について、続報として報告する。続報については必ずしも定める期間内でなくてもよい。

【医薬品の場合】

病院長、認定臨床研究審査委員会への報告には、臨床研究法で定める「医薬品の疾病等報告書（統一書式8）」（<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000495684.zip>）を用いる。PMDAへの報告が必要な疾病等をPMDAへ報告をしている場合、「疾病等報告（医薬品）（別紙様式2-1）」を添付することで、「疾病等発現者の情報」以下の記載は不要である。

PMDAへの報告は、臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT、<https://jrct.niph.go.jp/>）を用いて行う。jRCTに当該疾病等の情報を入力後、「疾病等報告書（医薬品）（別紙様式2-1）」が出力可能となる。

【医療機器の場合】

病院長、認定臨床研究審査委員会への報告には、臨床研究法で定める「医療機器の疾病等又は不具合報告書（統一書式9）」（<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000495684.zip>）を用いる。PMDAへの報告が必要な疾病等をPMDAへ報告をしている場合、「疾病等報告（医療機器）（別紙様式2-2）」を添付することで、「疾病等発現者の情報」以下の記載は不要である。

PMDAへの報告は、臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT、<https://jrct.niph.go.jp/>）を用いて行う。jRCTに当該疾病等の情報を入力後、「疾病等報告書（医療機器）（別紙様式2-2）」が出力可能となる。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| No. | 疾病等 | 予測可能性  （注1） | 病院長、及び認定臨床研究審査委員会への報告期限 | 厚生労働省への報告期限  \*PMDA経由 | 医薬品等製造販売業者への情報提供 |
| ① | 死亡 | 予測できない | 7日 | 7日\* | 要 |
| 予測できる | 15日 | 定期報告 |
| ② | 死亡につながるおそれのある疾病等 | 予測できない | 7日 | 7日\* |
| 予測できる | 15日 | 定期報告 |
| 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 | 予測できない | 15日 | 15日\* |
| ④ | 障害 |
| ⑤ | 障害につながるおそれのある疾病等 |
| ⑥ | 本表の①～⑤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 |

注1：予測される疾病等とは、当該臨床研究において起こり得ることが文書であらかじめ示されている疾病等を指し、文書としては添付文書及び研究計画書、説明同意文書等をいう。ただし、当該文書に記載されていても、その性質、重症度、特異性又は転帰が一致しないものは予測しない疾病等と判断される。

**【適応内使用の場合】→未承認・適応外使用の研究の場合はこの項目を削除する。（（3）定期報告の手前までを削除）**

研究責任医師は、本研究の実施に起因するものと疑われる重篤な疾病等を知った場合は、下表に記載された期間内に、病院長及び認定臨床研究審査委員会へ報告する。

なお、疾病等の発生の要因等が明らかでない場合でも、それぞれの期間内に、それまでに判明している範囲で第1報として報告を行う。その後速やかに詳細な要因等について、続報として報告する。続報については必ずしも定める期間内でなくてもよい。

報告には以下の書式を用いる。

【医薬品の場合】

統一書式8医薬品疾病等報告：<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000495684.zip>

【医療機器の場合】

統一書式9医療機器疾病等報告：<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000495684.zip>

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 区分 | No | 疾病等の種類 | 予測可能性等 | 病院長及び  認定臨床研究審査委員会への報告期限 | 医薬品等製造販売業者への情報提供 |
| 感染症以外 | ① | 死亡 | 不問 | 15日 | 要 |
| ② | 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 | 予測できない等  （注1） | 15日 |
| 上記以外 | 30日 |
| ③ | 障害 | 予測できない等  （注1） | 15日 |
| 上記以外 | 30日 |
| ④ | 死亡又は障害につながるおそれのある疾病等 | 予測できない等  （注1） | 15日 |
| 上記以外 | 30日 |
| ⑤ | ①～④までに揚げる疾病等に準じて重篤である疾病等 | 予測できない等  （注1） | 15日 |
| 上記以外 | 30日 |
| ⑥ | 後世代における先天性の疾病又は異常 | 予測できない等  （注1） | 15日 |
| 上記以外 | 30日 |
| 感染症 | ⑦ | 感染症による疾病等 | 予測できない  （注2） | 15日 |
| ⑧ | 感染症による本表の①～⑥までに揚げる疾病等（⑦を除く） | 上記以外 | 15日 |

注1：感染症以外の「予測できない等」の判断は、①本研究に用いた医薬品等の添付文書又は容器や被包に記載された使用上の注意（以下「使用上の注意等」という。）から予測することができないもの、②当該医薬品等の使用上の注意等から予測することができるものであって、その発生傾向を予測することができないもの、③その発生傾向の変化が保健衛生上の発生若しくは拡大のおそれを示すもの、とする。

注2：当該医薬品等の使用上の注意等から予測することができないもの

(3)定期報告

本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関して、1年ごとに定期報告を行う際に、統一書式5を用いて、病院長に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。

統一書式5：<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000495684.zip>

(4)医薬品等製造販売業者への情報提供

研究責任医師は、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等について、(2)に規定する報告を行う際は、同時に被験薬の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者に情報提供を行う。

医薬品等製造販売業者名：

連絡先：

**15.6.　不具合が発生した場合の手順（医療機器を使用する場合、記載が必要である。）**

【記載例】

研究に用いる●●の不具合が発生した場合、知り得た研究分担医師は、研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は、当該機関の医療機関の管理者に報告する。また、研究責任医師は、当該不具合によって15.5.2の(2)に記載の①～⑦に該当する疾病等が発生するおそれがあると判断した場合、知り得てから30日以内に当該内容を認定臨床研究審査委員会に報告する。

# **16.　インフォームド・コンセントの手続き**

[説明同意文書の記載及び変更に関する要点]

* 研究対象者に対する説明及びその同意（これらに用いる様式を含む。）に関する事項は研究計画書内に記載されていなければならない．ただし，別紙において説明及び同意文書を添付することは許容される．
* 特定臨床研究では，説明同意文書について認定臨床研究審査委員会の意見を聴くとともに，厚生労働大臣への新規特定臨床研究申請時に提出しなければならない．多施設共同研究において，実施医療機関毎での追記は当該実施医療機関の研究責任者の氏名や相談窓口の連絡先等のみである．
* 説明同意文書及び同意書の変更においても，研究計画書と同様の版管理を行うとともに，説明同意文書及び同意書の様式のトレーサビリティを確保しなければならない．
* jRCTへの公表をもって臨床研究の開始日となるため，それまでは同意説明・同意取得を開始してはならない．
* 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研究対象者とする場合には，その必然性を記載すること．

［代諾者の同意について］

　臨床研究法では，代諾者のいずれの者と定義されている．

1. 配偶者
2. 親権を行う者
3. 後見人
4. その他これに準ずる者

　特定臨床研究の対象者が16歳以上の未成年者である場合には，当該特定臨床研究の対象者の同意に加え，代諾者の同意を取る必要がある．

　特定臨床研究の対象者が16歳未満の場合，あるいは特定臨床研究の対象者となるべき者が本特定臨床研究の説明の内容及び同意を行うことが困難な場合には，代諾者の同意を得るとともに、当該対象者と代諾者との関係を示す記録を残す必要がある。また、代諾者から同意を得ている場合であっても、臨床研究の対象者が臨床研究に参加（継続の場合を含む。）することについて自らの意思を表することができると判断された場合は、インフォームド・アセントを得るよう努める必要がある。

[記載例] （代諾者から同意を得る場合は、対象者、代諾者から同意・アセントを得る手順を記載する）

研究責任医師あるいは研究分担医師は臨床研究の研究対象者への研究開始に先立ち、説明文書を用いて研究対象者にわかりやすく説明を行い、研究対象者には十分に考える時間を与え、研究対象者が研究の内容をよく理解したことを確認したもとで、臨床研究への参加について自由意思による同意を文書により得る。同意文書には、説明をした研究責任医師あるいは研究分担医師、研究対象者各々が署名及び同意を得た日付を記載する。同意文書は1部コピーし、1部は研究対象者本人に手渡し、同意文書の原本は研究責任医師の監督のもと、実施医療機関で定められた保管場所に保管する。

説明文書及び同意文書の様式を別紙に添付するが、それらの内容は以下の通りである。

1. 実施する特定臨床研究の名称、特定臨床研究の実施について実施医療機関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
2. 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名
3. 臨床研究対象者として選定された理由
4. 臨床研究の参加により予期される不利益
5. 臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
6. 同意の撤回に関する事項
7. 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り扱いを受けない旨
8. 特定臨床研究に関する情報公開の方法
9. 臨床研究対象者の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料又は閲覧できる旨及びその入手方法又は閲覧の方法
10. 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
11. 試料等の保管及び廃棄の方法
12. 本臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品の製造販売業者及びその特殊関係者の当該特定臨床研究に対する関与に関する状況
13. 苦情及び問い合わせへの対応に関する体制
14. 臨床研究の実施に係る費用に関する事項
15. 他の治療法の有無、内容、他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
16. 本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
17. 本臨床研究の適否等について審査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
18. 本臨床研究の対象者から取得された試料・情報について、当該対象者又はその代諾者から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の実施医療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
19. 臨床研究の参加を中止する場合の条件及び理由
20. 臨床研究への参加の継続について研究対象者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られたときには、速やかに説明し、参加の継続の意思を再度確認する旨
21. 対象者が守るべき事項
22. （該当する場合に記載）本臨床研究の実施に伴い、特定臨床研究の対象者の健康、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、当該対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い

なお、説明文書及び同意文書を変更する場合には、実施計画の変更として、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くとともに、厚生労働大臣に変更届を提出する。このとき、研究計画書と同様の版管理を徹底することで、説明文書及び同意文書の様式のトレーサビリティを確保する。また、説明文書及び同意文書を変更した場合は、研究対象者にその変更内容を説明した上で、臨床研究への参加継続について、自由意思による同意を文書により得る。

# **17.　認定臨床研究審査委員会への申請及び実施計画の届出**

## **17.1.　臨床研究の申請**

[記載例]

研究責任医師は、本研究計画書を用いて研究を実施することについて、認定臨床研究審査委員会の承認、及び病院長の研究実施許可を得る。また、研究責任医師は、厚生労働大臣への実施計画の提出、jRCT※への研究情報の公表を行う。

## **17.2.　実施計画の変更**

実施計画［臨床研究法施行規則様式第一（第三十九条関係）］中の記載事項に変更があった場合には，認定臨床研究審査委員会の意見を聴くとともに，厚生労働大臣に変更届を提出しなければならない．

実施計画の変更にあたり，軽微な変更に対しては厚生労働省「実施計画事項軽微変更届書」，通常の変更に対しては厚生労働省「実施計画事項変更届書」を提出しなければならない．軽微な変更とは，

(1) 特定臨床研究に従事する者の氏名の変更(特定臨床研究に従事する者の変更を伴わないものに限る)

(2) 地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更

が該当する．誤記等の変更であっても軽微な変更にならないので注意が必要である．認定臨床研究審査委員会の変更については，当該認定臨床研究審査委員会が廃止された場合その他やむを得ない事情がある場合を除き，変更できない．

　厚生労働大臣への報告期限は，特定臨床研究の進捗に関する事項は変更後遅延なく報告し，それ以外は変更前に提出しなければならない．また，軽微な変更にあたっては，当該変更の日から10日以内に届出ないといけない．

なお，研究計画書の変更にあたっては，認定臨床研究審査委員会の意見を聴かなければならない．その結果，実施計画の変更がない場合には，厚生労働大臣への届出は不要である．

［記載例]

1. 研究責任医師は、研究計画書の変更を行う場合には、「変更審査依頼書」（統一書式3）を認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を依頼する。特定臨床研究の進捗に関する事項は変更後遅延なく報告し、それ以外は変更前に提出することとする。
2. 研究計画書の変更内容により、実施計画に変更が生じた場合、軽微な変更に対しては「実施計画事項軽微変更届書」（様式第三）、通常の変更に対しては「実施計画事項変更届書」（様式第二）を厚生労働大臣に提出する。軽微な変更とは、特定臨床研究に従事する者の氏名の変更（特定臨床研究に従事する者の変更を伴わないものに限る）、地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更をいう。また、軽微な変更にあたっては、当該変更の日から10日以内に届出を行う。
3. 研究責任医師は、認定臨床研究審査委員会の審査により承認が得られた後、当該変更内容について医療機関の管理者の承認を得る。
4. 説明同意文書を変更する場合は、実施計画の変更として、認定臨床研究審査委員会の審査を受け、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。
5. 実施計画の変更があった場合には、認定臨床研究審査委員会の承認後、jRCTへ変更内容を登録した上で厚生労働大臣へ届け出る。jRCTへ変更内容を登録する際、説明同意文書を変更した場合はその最新版の添付を行う。
6. 研究責任医師は、研究責任医師及び研究分担医師の変更がある場合には、速やかに認定臨床研究審査委員会の審査、承認を受けた上で、病院長の承認を得る。研究責任医師は、変更となる研究責任医師及び研究分担医師の利益相反事項の有無等に関して確認し、新たに研究分担医師リストを作成する。研究責任医師は、研究計画の変更の手順に従い手続きを行う。
7. ただし、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において、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた結果、実施計画の変更がない場合は厚生労働大臣への届出は行わない。

# **18.　不適合への対応**

　「不適合」とは，臨床研究法施行規則，研究計画書，手順書等の不遵守及び研究データの改ざん，ねつ造等をいう．また，「重大な不適合」とは，研究対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう．例えば，選択・除外基準や中止基準，併用禁止薬等の不遵守をいい，研究対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わないものについては含まれない．

[記載例]

　本研究に従事する者は、不適合があると知ったとき、研究責任医師に速やかに報告する。研究責任医師は、当該不適合について速やかに病院長に報告する。当該不適合が研究対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものであることが判明した場合には、重大な不適合として、速やかに認定臨床研究審査委員会に「重大な不適合報告書」を提出し意見を求める。また、当該重大な不適合に関する再発防止策を講じ、研究分担医師及び当該臨床研究に従事する者に周知するとともに、再発防止の徹底を図る。重大な不適合には、研究対象者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものについては含まない。

　　重大な不適合の例を以下(1)～(3)に記す。

1. 適格性に関する重大な不適合

* 適格基準を満たさず登録した
* 必要なインフォームド・コンセントを行わずに患者登録をし、試験治療を実施した
* 適格性を判断するための原資料が確認できない（同意書の紛失も含む）

1. 研究計画書違反

* 登録患者のリスク増大に影響がある違反、又は研究結果の信頼性に影響を及ぼす違反
* 研究対象者の安全性を脅かす中止基準違反
* 重大な併用禁止薬違反・禁止併用療法等の不遵守
* 故意又は系統的な研究計画書規定の不遵守など

1. その他の重大な不適合

* 認定臨床研究審査委員会の承認前又は病院長の承認前に研究を実施した
* 臨床研究の継続意思に影響を及ぼす可能性がある情報を提供せずに研究を継続した
* 研究不正（データの捏造、データの改竄等）と判断されるもの
* 個人情報の漏洩又は人権侵害により登録患者への重大な影響が認められるもの

# **19. 試料・情報の取り扱い及び保存**

## **19.1.　保存する情報**

　保存すべき記録等には以下のようなものがある．ここでは，以下の内容のうち，臨床研究を実施するにあたり，必要になるものはすべて列挙すること．

　保管文書の特定，情報の保管方法，保管期間，廃棄の方法を記載する．

### **19.1.1.　保存すべき記録**

・特定臨床研究の対象者を特定する事項 (氏名，性別，カルテ番号等)

・研究計画書であらかじめ定められている評価項目について，臨床研究の実施により臨床研究の対象者から得た診療及び検査に関する記録．

・特定臨床研究の参加に関する事項(同意書等)

・その他特定臨床研究を実施するために必要な事項

上記に加えて，未承認薬等の場合には，製造番号又は製造記録を記録しなければならないため，それらの記録も保管しなければならない．なお，許認可を得た実績のない医薬品等を研究者自身が新たに製造する場合は，製造に係る全てを記録しなければならない．承認薬にあっても，粉砕等の加工等を施している場合には，その加工等に係る方法を記録しなければならない．

［記載例］

　本研究では、以下の事項を記録する

1. 研究対象者を特定する事項

氏名、性別、カルテ番号等

1. 研究対象者に対する診療及び検査に関する事項

研究対象者に対する医薬品等の投与に関する記録、研究計画書に定められている診療及び検査の実施により得た記録等

1. 本研究への参加に関する事項

同意に関する記録等

1. その他、本研究を実施するために必要な事項

記載に際しては、次に掲げる事項を満たす必要がある。なお、記録及び症例報告書を変更又は修正する場合は、その理由及び変更又は修正の履歴を記録すること。

* 当該記録に係る責任の所在が明確であること
* 読んで理解できること
* 実施した内容について速やかに記録が作成されること
* 原本性が担保されていること
* 正確なものであること
* 記録すべき内容が充足しており、完結性が担保されていること

### **19.1.2.　保存すべき書類**

・研究計画書，実施計画，説明同意文書及び同意に係る書類，総括報告書，その他臨床研究法施行規則の規定により作成した書類又はその写し（例：研究計画書の変更に係る書類等）．

・認定臨床研究審査委員会から受け取った書類．

・モニタリング，監査（実施した場合），及び臨床研究の管理に関する書類．例えば，モニタリング手順書及び報告書，監査計画書及び計画書等．

・特定臨床研究を行うことにより得られたデータ（症例報告書等）

・特定臨床研究実施に係る誓約書

・特定臨床研究に用いる医薬品等の概要を記録した文書

・その他特定臨床研究を実施するために必要な文書（例えば不適合報告に係る書類，疾病等報告に係る書類，主要評価項目に係る書類等）

［記載例］

1. 研究計画書、実施計画、研究対象者（及び代諾者）に対する説明及び同意に係る文書、総括報告書、その他臨床研究法施行規則の規定により作成した文書又はその写し
2. 認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る書類
3. モニタリング（及び監査（実施する場合））に関する文書
4. 原資料等
5. 本研究の実施に係る契約書
6. 本研究に用いる医薬品等の概要を記録した文書（、及び作成・入手した記録（未承認薬又は医薬品を加工して使用する場合））
7. その他、本研究を実施するために必要な文書

対応表、症例登録票、症例報告書、病院長の実施承認書（単施設の場合は、特定臨床研究に関する報告書）、不適合報告に係る文書、疾病等報告に係る文書、主要評価項目に係る文書等

## **19.2.　試料・情報の保存及び廃棄の方法**

研究に用いられた試料の保存の有無，保存する場合は保存方法，廃棄方法，管理者を記載する．

臨床研究の終了にあたっては，研究責任医師は，当該臨床研究の終了した日を起算日として5年間，以下に掲げる記録及び書類を保存しなければならない．5年間とは，最低限保存すべき期間を示したものである．例えば，生物由来製品であることが見込まれる臨床研究に用いる医薬品については，生物由来製品に係る薬機法の規定を踏まえ，適切な期間保管することが求められる．

ここで，臨床研究の終了とは，総括報告書の概要をjRCTに記録することにより公表した日である．

[記載例（試料の保存を行う場合）]

●●生検により得られた生体試料は、●●（プレパラート、プレパラート以外の残りの検体など）の状態で、●●（保管場所）において、本研究に係る論文等の発表5年後までの保管を行い、適切な方法で廃棄する。

研究対象者の同意取得後はデータ管理、症例の取り扱いにおいては全て研究対象者識別コード又は登録番号により管理する。研究により得られた情報を電子データで保管する場合は、外部記憶装置に記録し、実施医療機関で定めた施錠可能な保管庫で保管管理する。研究対象者識別コード及び登録番号と氏名の対応表、及び氏名が記載された同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。

　研究責任医師は、当該臨床研究の終了した日を起算日として5年間、「19.1.2. 保存すべき書類」に掲げる記録及び書類を保存する。その後、特定の個人を識別することができないような適切な方法で各所属の手順に従って廃棄する。ここで、臨床研究の終了とは、総括報告書の概要をjRCTに記録することにより公表した日である。

研究責任医師は、本研究が終了した日から5年を経る前に、実施医療機関に所属しなくなった場合には、当該実施医療機関に所属する者の中から、記録の保存を行うものを指名する。

[記載例(試料の保存を行わない場合)]

本研究では生体試料の保管は行わない。

研究対象者の同意取得後はデータ管理、症例の取り扱いにおいては全て研究対象者識別コード又は登録番号により管理する。研究により得られた情報を電子データで保管する場合は、外部記憶装置に記録し施錠可能な保管庫で保管管理する。研究対象者識別コード及び登録番号と氏名の対応表、及び氏名が記載された同意書は○○○科の施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。

　研究責任医師は、当該臨床研究の終了した日を起算日として5年間、「19.1.2. 保存すべき書類」に掲げる記録及び書類を保存する。その後、特定の個人を識別することができないような適切な方法で各所属の手順に従って廃棄する。ここで、臨床研究の終了とは、総括報告書の概要をjRCTに記録することにより公表した日である。

研究責任医師は、本研究が終了した日から5年を経る前に、実施医療機関に所属しなくなった場合には、当該実施医療機関に所属する者の中から、記録の保存を行うものを指名する。

## **19.3.　試料・情報の二次利用について**

　［記載例：ない場合］

研究対象者から取得された試料・情報について、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利用することは想定していない。

［記載例：可能性がある場合］

　　研究対象者から取得された試料・情報について、異なる研究目的で使用する可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある。その場合、新たに研究計画書を作成し、意見を聴くべき認定臨床研究審査委員会又は倫理審査委員会で承認を得て実施する。インフォームド・コンセントは、研究の内容にあわせて適切な方法で行う。

# **20.　研究対象者の費用負担及び謝礼について**

［記載例：保険診療内かつ負担軽減費等の支払いがない場合］

本研究に関する個々の研究対象者に要する医療費（診療費、検査費用、使用薬剤等にかかる費用など）はすべて通常の保険診療の範囲内で行われ、研究対象者の自己負担分は、研究対象者が支払うこととする。本研究へ参加することで研究対象者に別途費用負担が増えることはない。

また、本研究では、研究対象者に対して金銭的及びそれ以外による謝礼ならびに負担軽減費等の報酬の支払いはない。

［記載例：保険診療内かつ負担軽減費等の支払いがある場合］

本研究に関する個々の研究対象者に要する医療費（診療費、検査費用、使用薬剤等にかかる費用など）はすべて通常の保険診療の範囲内で行われ、研究対象者の自己負担分は、研究対象者が支払うこととする。本研究へ参加することで研究対象者に別途費用負担が増えることはない。

本研究に参加する研究対象者の負担軽減費として、1回の来院につき〇〇円を研究費から支払う。

# **21.　健康被害に対する補償**

　特定臨床研究では，あらかじめ，当該臨床研究に伴い生じた健康被害の補償のために，原則として適切な保険に加入しなければならない．もし，当該臨床研究に伴い生じた健康被害に対して医療の提供のみを行い，補償を行わない場合には，実施計画，研究計画書及び説明同意文書にその旨を記載しなければならない．臨床研究に対する保険に関しては，各保険会社あるいは代理店等に相談すること．

※当該研究において臨床研究保険を利用しない場合は、その妥当な理由を記載すること。

［記載例：保険加入がある場合（補償の内容に応じた記載をお願いします）］

本研究の参加に起因して研究対象者に健康被害が生じた場合、研究責任医師及び分担医師は、適切な治療及びその他必要な措置を行う。この場合の治療等は保険診療として行い、自己負担分の医療費を研究対象者が支払う。

なお、本研究に起因する健康被害が生じた場合に備えて臨床研究保険（賠償、補償金及び医療費・医療手当）に加入する。

［記載例：保険加入がない場合（保険に加入しなくても良いと考えた理由の記載をお願いします）］

本研究の参加に起因して研究対象者に健康被害が生じた場合、研究責任医師及び分担医師は、適切な治療及びその他必要な措置を行う。この場合の治療等は保険診療として行い、自己負担分の医療費を研究対象者が支払う。

　また、本研究は、医薬品の効能・効果、用法・用量、その他の注意事項等について添付文書に記載された範囲内で使用する。適正に使用することで医薬品副作用被害救済制度の対象となるため、臨床研究保険への加入は行わない。

# **22.　利益相反**

* 研究責任医師は，実施しようとする臨床研究に関する利益相反管理基準を作成しなければならない．
* 利益相反申告者は，実施医療機関の管理者に対して自らの利益相反状況について確認を依頼しなければならない．
* 研究責任医師は，利益相反管理基準に基づき研究資金提供を受ける医薬品等製造販売業者との関与の有無について確認の上，関与がある場合にあっては，その関与の状況について記載した書類（関係企業等報告書）を作成しなければならない．
* 利益相反申告者が当該臨床研究で用いる医薬品等に対する医薬品製造販売業者からの寄付金等の確認を行うにあたり，研究者利益相反自己申告書を研究責任医師に提出しなければならない．
* 研究責任医師は，確認された利益相反管理状況を踏まえ，利益相反管理基準に基づき，利益相反管理計画書を作成し，それらに従って適切に利益相反管理を行わなければならない．具体的には，研究責任医師が年に1度，利益相反状況について確認した上で，認定臨床研究審査委員会に提出しなければならない．

## **22.1.　利益相反の管理**

[記載例]

本臨床研究では、以下の手順で利益相反を管理する。

1. 研究責任医師は、本臨床研究の実施に先立ち、利益相反管理基準（様式A）を作成する。
2. 研究責任医師は、本研究において研究資金提供等を受ける企業の関与の内容を確認し、利益相反管理基準（様式A）に基づき、当該臨床研究への企業の関与に関する関係企業等報告書（様式B）を作成する。
3. 研究責任医師は、本臨床研究で対象となる利益相反申告者(研究責任医師、研究分担医師、統計解析担当者等)に対して研究者利益相反自己申告書（様式C）の作成を依頼する。
4. 利益相反申告者は、各々で研究者利益相反自己申告書（様式C）を実施医療機関に提出する。このとき、研究責任医師は、利益相反管理基準（様式A）も併せて提出する。
5. 研究責任医師は、病院長から提供された利益相反状況確認報告書（様式D）を受け取るとともに、その写しを利益相反申告者に提出する。
6. 研究責任医師は、利益相反管理基準（様式A）、関係企業等報告書（様式B）、利益相反状況確認報告書（様式D）に基づき利益相反管理計画（様式E）を作成し、利益相反管理基準（様式A）と利益相反管理計画（様式E）を認定臨床研究審査委員会に提出する。

　なお、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は、実施計画の変更の可能性があることから、変更時に認定臨床研究審査委員会の意見を聴くとともに、変更が必要な場合には「17.2. 実施計画の変更」の手続きを行う。

　また、臨床研究実施期間中、研究責任医師は利益相反管理計画書に基づいた利益相反管理を行うとともに、年に1度、利益相反状況について確認し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

利益相反マネジメントの流れ

<http://www1.wakayama-med.ac.jp/document/riekisouhan/tokutei/nagare.pdf>

## **22.2.　本研究の資金源**

［記載例：自施設の研究費等を使用する場合］

本研究は、〇〇大学附属病院〇〇講座の講座研究費を財源として実施する。

特定の企業・団体の利益や便宜をはかるものではない。また、特定の企業・団体から資金提供は受けていない。

［記載例：企業資金の場合］

　本研究は、〇〇株式会社から提供された研究費をもとに実施する。

〇〇会社は、この研究の実施、データマネジメント、統計解析及び公表には一切関与しない。

## **22.3.　本研究と関わりのある企業等との利益相反**

［記載例：特定の企業等から報酬を受けていない場合］

本研究と、試験治療として規定されている医薬品等を製造販売する企業との利益相反について開示すべき利益相反はない。

［記載例：特定の企業等から報酬を受けている場合］

研究責任医師である〇〇××（△△大学附属病院◇◇科）は本研究で使用する（医薬品／医療機器名）の製造販売元である●●株式会社より［報酬名を記載／原稿執筆料、講演料、奨学寄附金など］を受け取っている。研究責任医師は、利益相反管理基準を定め、病院長に事実確認を行い、利益相反管理計画を作成する。また、研究責任医師は、認定臨床研究審査委員会に意見を求め、利益相反管理基準及び利益相反管理計画に従って、適切な管理を行う。

# **23.　定期報告**

特定臨床研究では，実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して，1年ごとに，当該期間満了後2カ月以内に定期報告を行わなければならない．定期報告は，認定臨床研究審査委員会「定期報告書」に以下の内容を報告しなければならない． その際、定期報告書（統一書式5）を用いる.

(ア) 特定臨床研究に参加した研究対象者の数．定期報告書(別紙様式3)を用いて報告してもよい．

(イ) 特定臨床研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過．ここで，「特定臨床研究に係る疾病等」は，医薬品医療機関総合機構(PMDA)又は認定臨床研究審査委員会に疾病等報告を行ったものをいう(認定臨床研究審査委員会「定期報告書」に対応)．

(ウ) 特定臨床研究に係る省令又は研究計画書に対する不適合の発生状況及びその後の対応．ここでの「不適合」とは，重大な不適合と判断され(規則第条15第3項に基づく)，認定臨床研究審査委員会に意見を聴いた不適合を指す(認定臨床研究審査委員会「定期報告書」に対応)．

(エ) 特定臨床研究の安全性及び科学的妥当性についての評価．臨床研究の実施状況及び研究期間中に発表された研究報告等における当該臨床研究に関連する情報を踏まえた評価をいう(認定臨床研究審査委員会「定期報告書」に対応)．

(オ) 医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

認定臨床研究審査委員会後，研究責任医師は，認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して，1カ月以内に厚生労働大臣に報告しなければならない．厚生労働大臣への報告は，別紙様式3「定期報告書」に基づいて，以下を報告しなければならない．

(ア)実施計画の実施計画番号

(イ)研究名称

(ウ)平易な研究名称

(エ) 実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称．（認定番号）

(オ) 認定臨床研究オ審査委員会による当該特定臨床研究の継続の適否

(カ) 報告期間

(キ) 特定臨床研究に参加した研究対象者の数

［記載例］

　研究責任医師は、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1年ごと、当該期間満了後2カ月以内に認定臨床研究審査委員会に定期報告を実施する。定期報告では、「統一書式5：定期報告書」に下記 (1) から(5) の事項を簡潔に記載する。

* 1. 本研究に参加した対象者の数
  2. 本研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過
  3. 本研究に係る臨床研究施行規則又は研究計画書に対する不適合の発生状況及びその後の対応
  4. 本研究の安全性及び科学的妥当性についての評価
  5. 利益相反管理基準に定める医薬品等製造販売業者等との関与に関する事項

研究責任医師は、定期報告書を認定臨床研究審査委員会に提出するとともに、臨床研究の継続の適否について意見を伺う。認定臨床研究審査委員会の意見を得た後、一月以内に「別紙様式3：定期報告書」に必要事項を記載した上で、厚生労働大臣に報告する。

なお、上記 (4) に関して、本臨床研究の定期報告期間内に新たな情報がある場合には、論文又は文献等を添付する。また、上記 (5) に関して、利益相反に関して修正等がある場合には、修正後の様式を添付することとする。

# **24.　臨床研究に関する情報の公表**

## **24.1.　臨床研究の登録・変更の報告**

　研究責任医師は，臨床研究を実施するに先立って，臨床研究実施計画・研究概要公開システム(jRCT; Japan Registry of Clinical Trials)に登録しなければならない．また，変更時，主要評価項目報告書，総括報告書についても，同様の手続きを行わなければならない．

　なお，jRCTに登録した場合には，国内のその他の臨床研究登録機関のデータベース(UMIN等)に登録してはいけない．海外のデータベースは重複して登録可能である。

[記載例]

　本研究では、研究の実施に先立ち、jRCTに登録する。また、研究に変更があった場合、認定臨床研究審査委員会の承認後に速やかに変更内容をjRCTに登録する。

## **24.2.　主要評価項目報告**

　主たる評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了してから，原則1年以内に主要評価項目報告書を作成しければならない．研究責任医師は，主要評価項目報告書を認定臨床研究審査委員会に提出するとともに，意見を聴かなければならない．なお，主要評価項目報告書は，省令様式第一「実施計画」のなかの「特定臨床研究の進捗状況」に主たる評価項目に係る研究結果を記載した上で，省令様式第二「実施計画事項変更届書」を提出することで替えることができる．認定臨床研究審査委員会から意見が述べられた日から起算して1カ月以内に，厚生労働省に主要評価項目報告書を提出しなければならない．

研究成果を論文等で公表する場合には，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，当該論文の公表後としても良い．ただし，厚生労働省への届出・報告は期限内に行わなければならない．

［記載例］

　研究責任医師は、主たる評価項目に係るデータ収集を行うための期間が終了した日を起算日として、一年以内に主要評価項目報告書を作成する。主要評価項目報告書を作成したときは、遅滞なく、認定臨床研究審査委員会に提出し意見を聴いた上で、病院長に提出する。また、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して一月以内にjRCTに記録することで公表する。

主要評価項目報告書の作成及び提出は、実施計画の変更手続き（「様式第一：実施計画」の「評価項目に係る研究結果」を記載するとともに「様式第二：実施計画事項変更届書」を作成し提出すること。）により行う。

［先進医療に該当する臨床研究の場合は以下を追加］

　本研究は先進医療のため、厚生労働大臣への報告は以下の手順に従う。

1. 主要評価項目報告書の概要について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、承認の結論を得る。
2. 先進医療として求められる総括報告に、(1)を添付した上で厚生労働省に報告し、先進医療会議等の審査を受ける。
3. 上記(2)の審査で承認された後、認定臨床研究審査委員会に報告の上、jRCTに記録し公表する。(2)において修正があった場合には、その修正について再度認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、承認の結論を得る。

　　なお、この場合において、「認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日」とは、(3)の報告を行った日又は承認の結論を研究責任医師に通知した日である。

## **24.3.　総括報告（研究の終了）**

　研究計画書に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してから，原則1年以内に総括報告書，及び総括報告書の概要を作成しければならない．総括報告書では，少なくとも以下の事項を含めなければならない．

(ア) 研究対象者の背景情報(年齢，性別等)

(イ) 臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報(対象者数の推移等)

(ウ) 疾病等の発生状況のまとめ

(エ) 主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果

研究責任医師は，総括報告書及び総括報告書の概要を認定臨床研究審査委員会に提出するとともに，意見を聴かなければならない．認定臨床研究審査委員会から意見が述べられた日から起算して1カ月以内に，厚生労働大臣に以下の書類を提出しなければならない．

(1) 総括報告書

(2) 総括報告書の概要 (jRCTにおける研究結果の概要を登録したものでも可)

(3) 研究計画書の最終版

(4) (作成した場合) 統計解析計画書

研究成果を論文等で公表する場合には，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，当該論文の公表後としても良い．ただし，厚生労働省への届出・報告（jRCTに記録した上で公表）は期限内に行わなければならない．

[記載例]

　研究責任医師は、研究計画書に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日を起算日として、一年以内に総括報告書及び総括報告書の概要を作成し、遅滞なく、認定臨床研究審査委員会に提出し、当該委員会の意見を聴く。総括報告書の概要作成に際しては、「終了届書」（別紙様式1）を用いる。研究責任医師は、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いてから1カ月以内に、総括報告書及び総括報告書の概要を実施医療機関の責任者に報告するとともに、総括報告書の概要をjRCTに記録することで公表する。

その後、速やかに、総括報告書の概要に下記(1)及び(2)の書類を添えて、厚生労働大臣に提出する。

1. 研究計画書及び説明同意文書の最終版
2. 統計解析計画書を作成した場合には、当該統計解析計画書

なお、研究が終了した日とは、総括報告書の概要をjRCTに記録することにより公表した日となる。

［先進医療に該当する臨床研究の場合は以下を追加］

本研究は先進医療のため、厚生労働大臣への報告は以下の手順に従う。

1. 総括報告書の概要について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、承認の結論を得る。
2. 先進医療として求められる総括報告に、(1)を添付した上で厚生労働省に報告し、先進医療会議等の審査を受ける。
3. 上記(2)の審査で承認された後、認定臨床研究審査委員会に報告の上、jRCTに記録し公表する。(2)において修正があった場合には、その修正について再度認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、承認の結論を得る。

なお、この場合において、「認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日」とは、(3)の報告を行った日又は承認の結論を研究責任医師に通知した日である。

## **24.4.　研究成果の公表（必要に応じて記載、不要であれば項目を削除する）**

・資金提供を受けた医薬品等製造販売業者等と臨床研究の結果に関する公表内容及び時期に関する取り決めがある場合にはその内容を記載する．

・その他，結果の公表について，論文執筆者，作成(発表)時期，発表方法等の予定があれば，それを記載する．

# **25.　研究結果の帰属（知的財産権）（必要に応じて記載、不要であれば項目を削除する）**

［記載例］

本研究の結果として知的財産権が生じた場合、その権利は公立大学法人和歌山県立医科大学〇〇講座（附属病院〇〇科）に帰属する。

# **26.　効果安全性評価委員会**

設置する場合は、研究計画書に以下のことを記載する.

1. 設置の目的
2. 当該研究で果たすべき役割、職務、権限
3. 委員会メンバーとメンバー選択の根拠
4. 運営方法
5. 標準業務手順書の存在
6. 中間解析を実施する場合には、中間解析結果に基づいて研究の継続・中止を判断するための中止　規則

［記載例；設置しない場合］

　本研究では、効果安全性評価委員会は設置しない。

［記載例；設置する場合］

本研究では、効果安全性評価委員会を設置する。本委員会は、研究責任医師と独立した機関として設立され、本研究とは独立した立場である3人以上の専門家による委員で構成される。研究継続の可否等について、委員会内で意見が分かれた場合、合議の上裁決を行い、困難な場合には多数の意見をもって委員会の意見とする。

本委員会は、研究対象者の安全性を確保することを目的とし、必要に応じて、試験薬及び対照薬における疾病等発現率の比較、重篤な疾病等に関する詳細な検討等の安全性モニタリングを行う。また、その結果を踏まえて疾病等のリスクを軽減するために、適格基準の変更等の研究デザインの変更を勧告すること、あるいは研究の継続の可否を判断することもある。

# **27.　実施体制**

1. 研究責任医師

|  |  |
| --- | --- |
| 氏　名 | 研究機関名，部署・所属，役職，研究機関の所在地及び連絡先 |
|  |  |

　臨床研究法では，特定臨床研究を統括する医師を研究責任医師という．

1. 研究に関する問い合わせ先（研究事務局）

|  |  |
| --- | --- |
| 担当者氏名 | 研究機関名，部署・所属，役職，研究機関の所在地及び連絡先 |
|  |  |

1. 登録事務局

|  |  |
| --- | --- |
| 担当機関、又は担当者名 | 研究機関名，部署・所属，役職，研究機関の所在地及び連絡先 |
|  |  |

1. データマネジメント担当責任者

|  |  |
| --- | --- |
| 氏　名 | 研究機関名，部署・所属，役職，研究機関の所在地及び連絡先 |
|  |  |

　ARO等のデータセンターに業務を委託する場合，データマネジメント責任者が必ずしもデータセンター長であることはなく，当該臨床研究のデータマネジメントを管理する者が該当する．

1. モニタリング担当責任者

|  |  |
| --- | --- |
| 氏　名 | 研究機関名，部署・所属，役職，研究機関の所在地及び連絡先 |
|  |  |

　モニタリング担当責任者は，研究責任医師，研究分担医師がなってはいけない．ただし，別の研究分担医師が作成した症例報告書をモニタリングすることは可能．

　モニタリングを担当する者は，臨床研究施行規則，実施計画及び研究計画書，説明同意文書，モニタリング手順書を熟知していなければならない．

1. 監査担当責任者 (必要に応じて)

|  |  |
| --- | --- |
| 氏　名 | 研究機関名，部署・所属，役職，研究機関の所在地及び連絡先 |
|  |  |

　監査担当責任者は，当該臨床研究に携わる者及びモニタリングに従事する者がなってはいけない．また，監査を実施する者は，監査担当責任者以外についても同様である．

1. 統計解析担当責任者

|  |  |
| --- | --- |
| 氏　名 | 研究機関名，部署・所属，役職，研究機関の所在地及び連絡先 |
|  |  |

　特定臨床研究では，医学統計学の専門家が技術専門員として意見書を提出することになっている．また，必要に応じて統計解析計画書を作成することから，それに対応できる者が統計解析責任者になることが推奨される．

1. 臨床研究相談窓口

|  |  |
| --- | --- |
| 担 当 者 | 研究機関名，部署・所属，役職，連絡先 |
|  |  |

　連絡先には，住所，電話番号，FAX番号及びメールアドレス等を記すこと．

1. 研究・開発計画支援担当者 (必要に応じて)

|  |  |
| --- | --- |
| 氏　名 | 研究機関名，部署・所属，役職，研究機関の所在地及び連絡先 |
|  |  |

　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(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．例えば，以下の業務を行う者である．

・開発しようとする医薬品等の主な特徴(有効性，安全性，想定対象疾患，既存治療との相違点及び付加価値等)を踏まえ，必要な基礎研究及び臨床研究，開発の各段階での意思決定基準を提示する業務の支援

・医薬品等の開発に関する計画を時系列に作成する業務の支援

・医薬品等の開発に関する計画に基づく最も有効で効率的な研究計画書の基本骨格を作成する業務の支援

1. 調整管理実務担当者 (必要に応じて)

|  |  |
| --- | --- |
| 氏　名 | 研究機関名，部署・所属，役職，研究機関の所在地及び連絡先 |
|  |  |

　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．例えば，以下の業務を行う者である．

・臨床研究の進捗及び予算の管理．

・臨床研究に必要な手続の実施，文書の適切な管理及び収集データの信頼性確保

・臨床研究に関与する関係者との連絡調整及び情報交換

1. 研究を総括する者(必要に応じて)

|  |  |
| --- | --- |
| 氏　名 | 研究機関名，部署・所属，役職，研究機関の所在地及び連絡先 |
|  |  |

　研究を総括する者とは，当該臨床研究に用いる医薬品等の特許権を有する者や当該臨床研究の研究資金等を調達する者であって，研究を総括する者をいう．なお，研究を統括する者についても利益相反申告者に該当する．

　効果安全性評価委員会などの委員会を設置する場合には，委員の氏名，研究機関名，部署・所属，役職，研究機関の所属地及び連絡先についても記載する．

1. データセンター (業務委託をする場合)

|  |  |
| --- | --- |
| 業務受託機関 |  |
| 所在地及び連絡先 |  |
| 委託する業務内容 |  |
| 監督方法 |  |

1. モニタリング実施機関 (業務委託をする場合)

|  |  |
| --- | --- |
| 業務受託機関 |  |
| 所在地及び連絡先 |  |
| 委託する業務内容 |  |
| 監督方法 |  |

1. 監査実施機関 (業務委託をする場合)

|  |  |
| --- | --- |
| 業務受託機関 |  |
| 所在地及び連絡先 |  |
| 委託する業務内容 |  |
| 監督方法 |  |

　検査の外部委託など，その他の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がわかるように記載する．

# **28.　参考文献**

**別紙（必要に応じて、添付する）**