**試験実施計画書**

 **○○○○を対象とした△△△の□□□試験**

＊タイトルは、試験の目的や内容（試験薬品・試験機器名、対象者や疾患名を含む）がある程度明確となるように付けてください。

＊試験デザインを、非対照・（プラセボ・実薬）対照、ランダム化、層別化、非盲検・単盲検・二重盲検、クロスオーバー・並行群間比較・漸増法・用量－反応比較、探索的臨床試験・検証的臨床試験等から選択して付けることが望ましいです。

第1.0版　　20XX年XX月XX日

|  |
| --- |
| 研究責任者または研究代表者（多機関共同試験の場合） |
| 氏名：所属：　神戸大学大学院　医学研究科　○○講座　○○○○分野TEL：FAX：E-mail： |

|  |
| --- |
| 研究事務局 |
| 事務局名：担当者氏名：事務局住所：TEL：FAX：E-mail： |

|  |
| --- |
| 機密保持のお願い本試験実施計画書に記載の情報は、神戸大学医学部附属病院 診療科名　研究代表者もしくは神戸大学大学院　医学研究科　○○講座　○○○○分野　所有の機密情報であり、本臨床研究の関係者（研究責任者及び研究分担者並びにその指名者、倫理審査委員会等）に、本試験に関連する目的に限定して提供しています。本文書の提供を受けた者は、本試験に参加する研究対象者の同意を取得するために必要な場合を除き、研究代表者の文書による事前の同意を得ずに第三者に開示することはできません。本文書は、倫理審査委員会等が内容を審査し、試験を実施する目的以外には使用できません。 |

本テンプレート中の緑文字：作成時の留意事項（作成時に削除ください）

本テンプレート中の青文字：例文（研究内容に沿うよう適宜変更ください）

（このボックスは提出時には削除してください。）

**一般的留意事項**

1. 本テンプレートの内容は試験実施計画書を標準化しその迅速な作成を支援するためのものですが、あくまで参考例であるため、試験の目的や状況に応じて適宜修正してください。
2. 研究者主導臨床試験の実施計画書（プロトコール）作成にあたり最低限、盛り込まれるべき基本的事項をまとめています。医療機器等に関する試験を実施する場合は、本ガイダンス中「試験薬」とあるのを「試験機器」等に適宜読み替えてください。また、試験の位置付けにより、品質管理や品質保証に関する事項、健康被害に関する補償、実施体制等は、適宜追加してください。
3. 試験実施計画書は、当該分野の専門家だけを対象に作成されるものではありません。審査に関係する外部委員、専門外の臨床医、試験コーディネーター、薬剤師、生物統計家、事務職員等にもわかりやすく簡潔かつ明確に記述する必要があります。専門用語や略語を用いる場合には、初出時に簡単に解説を付してください。また、試験実施計画書は研究対象者の目に触れる可能性があり、読んでも不快に感じないように配慮するようにしてください。
4. 臨床試験は多くの立場の人が長期に係わるため、安全かつ円滑に実施するためには、実施計画書のどこに何が記載されているか容易に参照できるように、できるだけ標準化された記載様式を採用すべきです。参照すべき様式には以下のもの(※１)があります。多くは報告書作成時の構成に関するものですが、予め計画書の中に取り込んでおくべき事項でもあります。また、試験内容に関係する企業等との利益相反（COI）状態の開示や管理、データ公表の有無等の項目は必須です。

　　※１：参照すべき様式

1. ICH-E3「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」

平成8年5月1日薬審第335号【各都道府県衛生主管部(局長)あて厚生省薬務局審査課長通知】http://www.pmda.go.jp/ich/e/e3\_96\_5\_1.pdf#search='治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン'

1. 医学雑誌編集者国際会議（ICMJE）の統一投稿規定（2022年改訂）

https://www.icmje.org/news-and-editorials/icmje-recommendations\_annotated\_may22.pdf

1. 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和5年3月27日一部改正）

https://www.mhlw.go.jp/content/001077424.pdf

1. 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」（令和5年4月17日一部改正）

https://www.mhlw.go.jp/content/001087864.pdf

1. Consort2010声明

https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/

1. SPIRIT checklist

https://www.spirit-statement.org/wp-content/uploads/2013/08/SPIRIT-Checklist-download-8Jan13.doc

目次

[**1．試験の概要** 4](#_Toc494287713)

[**2．背景・目的** 5](#_Toc494287714)

「目次」　：　右クリック　→　フィールド更新　→　目次の自動更新

**研究計画書を初めて作成する際にはPICOを意識して、**

2．背景・目的

4．研究対象者

5．試験の方法

6．評価項目

**から作成することをお勧めします。**

リサーチ・クエスチョンのPICO

**Patients**（どんな患者が対象か）、**Intervention**（どんな介入をするか）、

**Comparison**（何と比較するか）、**Outcome**（何をどう評価するか）

（このボックスは提出時には削除してください。）

[**3．試験薬の概要（または試験機器の概要）** 6](#_Toc494287715)

[**4．研究対象者** 7](#_Toc494287716)

[**5．試験の方法** 8](#_Toc494287717)

[**6．評価項目** 14](#_Toc494287718)

[**7．観察および検査項目** 17](#_Toc494287719)

[**8．中止基準** 23](#_Toc494287720)

[**9．有害事象発生時の取扱い** 23](#_Toc494287721)

[**10．試験の中止、中断または終了** 26](#_Toc494287722)

[**11．試験実施期間** 27](#_Toc494287723)

[**12．解析対象、および統計解析方法(主要解析・副次的解析）** 27](#_Toc494287724)

[**13．試験実施計画書、症例報告書又は解析計画に関する変更** 33](#_Toc494287725)

[**14．データマネジメント** 33](#_Toc494287726)

[**15．臨床試験実施のための品質保証** 34](#_Toc494287727)

[**16．倫理指針およびヘルシンキ宣言等への対応** 41](#_Toc494287728)

[**17．研究対象者の人権および安全性・不利益に対する配慮** 41](#_Toc494287729)

[**18．研究対象者に説明して同意（インフォームドコンセント）を得る方法** 44](#_Toc494287730)

[**19．研究対象者の費用負担** 46](#_Toc494287731)

[**20．記録文書等の保存** 47](#_Toc494287732)

[**21．研究計画の登録** 48](#_Toc494287733)

[**22．研究資金源および各研究者のCOI状態の開示** 48](#_Toc494287734)

[**23．研究成果の帰属と研究結果の公表** 50](#_Toc494287735)

[**24．研究組織** 50](#_Toc494287736)

[**25．文献リスト・参考資料** 53](#_Toc494287737)

# **1．試験の概要**

**1.1　タイトル**

○○○○に対する△△△の□□□試験

**1.2　目的**

○○○○に対する△△△と▽▽▽▽併用療法（以下△＋▽療法）の有効性と安全性を第II相試験により検討する。

主要評価項目（Primary endpoint）

・3年無増悪生存期間 (3y-PFS)

副次評価項目（Secondary endpoint）

・全生存期間

・腫瘍縮小効果

安全性評価項目

・有害事象発生割合

**1.3　対象**

以下の適格基準を全て満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を、本試験の研究対象者とする。

**1.3.1 選択基準：**

1.

2.

**1.3.2.除外基準：**

1.

2.

**1.4 プロトコール治療**

1) △△△と▽▽▽▽併用療法（△＋▽療法）

△△△:xxx mg/m2

▽▽▽▽: xxx mg/m2

 合計xx回投与を行う。

2) 手術療法

△＋▽療法終了日より15日以降、56日以内に外科切除を実施する。

**1.5 症例数**

登録予定数:　xx例

試験実施期間：研究機関の長による研究実施許可日　から　20xx年○月○日

**1.6　問い合わせ先**

氏名：　○○○○

所属：　神戸大学医学部附属病院　○○○○科

研究事務局住所　兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5-2

TEL：078-382-○○○○、FAX：078-382-○○○○

E-mail：xxxxxx@med.kobe-u.ac.jp

# **2．背景・目的**

**2.1　背景**

試験の背景は、以下の項目をみたすように記載します。

* 対象疾患についての説明：発症年齢･発症頻度等の疫学的事項、海外との比較等
* 対象疾患の従来の治療法とその問題点
* 試験薬についての説明：先行研究があれば、その内容、類薬等がある中で特定の医薬品に限定する場合はその必要性と選定理由
* 本試験を計画するに至った経緯と、本試験で解決しようとする問題点

論文や学会抄録での報告内容を引用する場合には、単に「・・と報告されている」という解釈のみ述べた曖昧な表現ではなく、報告されている対象、患者数、数値（点推定値・区間推定値）も記載するなど、報告されている内容を具体的に記載します。

**2.2　試験の目的**

以下の項目を含めて簡潔かつ明確に記載します。

* 本試験により何をどのように明らかにしたいのか(目的)
* 本試験の必要性、臨床上の意義
* 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しましょう。

**2.2.1　主要目的**

Week●時点における●●療法の治療効果について、20%改善を達成した割合を評価する。

**2.2.2　副次目的**

副次目的があれば、箇条書き等ですべて記載ください。なければ該当しないと記載ください。

・重症度の指標である●●や■■の改善度を経時的に測定し、●●療法の臨床的有効性を評価する。

・●●療法の安全性および忍容性を評価する。

・●●療法によるQOL改善度を評価する。

**2.2.3　探索的目的**

探索的な目的があれば、箇条書き等ですべて記載ください。なければ該当しないと記載ください。

・PDバイオマーカーを評価する。

# **3．試験薬の概要（または試験機器の概要）**

以下の内容に従って本試験で評価対象とする試験薬又は試験機器の概要を記載してください。また、試験薬又は試験機器の評価を行わない場合には「該当せず」と記載してください。

市販薬又は市販品で添付文書がある場合は、あまり詳しく書かず、「詳細は添付文書を参照のこと」で結構です。

＊試験薬が複数ある場合は、（1）・・・　（2）・・・　としてすべて記載してください。

**3.1 試験薬の情報（または試験機器の概要）**

使用する試験薬（試験機器）の情報を記載します。薬剤を用いる場合は名称、剤型、含量、製薬企業名を記載してください。また、薬剤部ではなく医局等で試験薬を管理する場合は、管理方法も記載してください。薬効分類、作用機序、適応症、用量・用法、禁忌、臨床使用成績、副作用、相互作用、使用上の注意事項などについては、添付文書あるいはインタビューフォームを添付してください。医療機器の場合も、名称、使用方法、性能、企業名などを記載し、取り扱い説明書を添付してください。

また、当該の試験における薬剤、医療機器の使用が保険適応の範囲内か否かについて記載してください。保険適応の範囲を超えた投与量を用いる場合や、保険適応となっていない疾患に用いるなど、保険適応外の使用を行う場合は、その科学的妥当性、および研究対象者の安全性確保に関して説明を追加することが必須です。保険適応外での用量や適応外疾患で既に論文等が報告されている場合は（海外からの報告を含む）、その写しを添付してください。

* + 試験薬･試験機器が市販薬･機器である場合：試験薬･機器の添付文書を参考にしてください。
	+ 試験薬等が未承認薬である場合：試験薬等が未承認薬で、添付文書等が入手困難な場合、以下の項目について可能な限り文献などを調査して「試験薬概要書」を作成して添付してください。概要書には、以下の項目について可能な限り文献やその他の資料を調査して記載します。

1）試験薬名

2）化学名

3）剤型・含量

4）貯法

5）薬効分類

6）作用機序

7）薬効薬理

8）一般薬理

9）毒性

10）薬物動態

11）これまでの臨床成績

12）本試験での試験薬の入手方法、保存管理方法

試験薬剤：○○○ 15mg を含有する錠剤：○○○®（○○○製薬）。本試験の対象は本薬の適応症を有する患者であり、使用量も保険適応の範囲内である。

保管方法（医局等で管理する場合）：○○の所定の保存場所に向精神薬・麻薬取締法に則って厳重に保管する。室温にて保存する。

**3.2 予期される有害反応（医療機器の場合は予期される不具合）**

試験薬･試験機器･試験治療について、予期される有害反応(副作用)および不具合を記載します。

# **4．研究対象者**

選択基準、除外基準を具体的、定量的、客観的かつ明瞭に記載します。選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を試験登録適格例とします。

研究対象者群：疾患名に以下の規定がある場合は、それらで規定される疾患の研究対象者群を端的に表現し、記載してください。

重症度、慢性･急性、再発の有無、他剤無効、合併症の有無、危険因子の有無等。

以下の適格基準を全て満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を、本試験の研究対象患者とする。

**4.1 選択基準：**

試験の結果、治療法の有効性が示された場合に、その治療法を適応することが妥当とみなされる対象集団を規定します。実施可能性、一般化可能性を考慮して設定しましょう。

同意取得時の選択基準に加えて、試験薬投与開始前の追加基準がある場合には、その旨も記載します。各選択基準の設定根拠について適宜記載しましょう。

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

1. 同意取得時に、年齢が18歳以上80歳未満の患者
2. 血圧：収縮期血圧140mmHg以上あるいは拡張期血圧90mmHg以上が持続している患者
3. 試験薬投与開始前（緊急PCI 施行患者はPCI 施行前）72 時間以内に安静時10 分以上持続する胸部不快感又は虚血症状を有し、PCI の施行を予定している患者
4. 試験薬投与開始前（緊急PCI 施行患者はPCI 施行前）72 時間以内に以下のi)～iii)のうちいずれか1つ以上を認める患者
i) 標準12誘導心電図（ECG）の1つ以上の誘導で新規又は新規と推測される1 mm 以上のST上昇又は低下
ii) 標準12誘導心電図（ECG）の1つ以上の誘導で新規又は新規と推測される3　mm 以上のT波の陰転
iii) クレアチンキナーゼ心筋型（CK-MB）、トロポニンT、トロポニンI のうち少なくとも1 項目が正常上限を上回る。
CK-MB 又はトロポニンのデータが無い場合は、CPK が基準値上限の2 倍を超える
5. ○○○○
6. 本試験への参加について、本人の自由意思による文書同意が得られた患者

設定理由

（1） 本試験薬は未成年では安全性が検証されていないため18歳以上とした。また、80歳以上の患者では○○の発症リスクが大きいため安全性確保のために設定した。

（2） 本試験は軽症〜中等症の患者を対象とするため設定した。

（3）（4） 本試験は急性冠症候群のうち、中等度～高度リスクの不安定狭心症、非ST 上昇型心筋梗塞、及びST上昇型心筋梗塞を有する患者を選択するため設定した。

（5） ○○○

**4.2 除外基準：**

選択基準で示される対象集団には属するが、試験に組み入れることが倫理的でないか、有効性･安全性の評価に影響を及ぼすと判断される対象を除外する条件を具体的に規定します。

各項目の設定根拠は、試験の安全かつ適正な実施に重要な情報であるため、必ず記載しましょう。

以下のうち１つでも該当する患者は対象として除外する。

1. 拡張期血圧が120mmHg以上の重症高血圧症患者
2. 二次性高血圧症患者
3. 重篤な肝および腎機能障害のある患者
4. アレルギー等薬剤過敏体質の患者
5. 妊婦および妊娠している可能性のある患者、または授乳中の患者
6. 4ヶ月以内に他の臨床試験に参加した患者
7. ○○
8. その他、本試験の担当者が不適当と判断した患者

設定理由

1. 本試験は軽症〜中等症の患者を対象とするため設定した。
2. 本試験は本態性高血圧症を対象とするため設定した。
3. 研究対象者の安全性を確保するために設定した。
4. 研究対象者の安全性を確保するために設定した。
5. 本試験薬の妊婦および胎児への安全性が確認されていないために設定した。また、薬物の乳汁移行および乳児への安全性が確認されていないために授乳中の患者は除外することとした。
6. 倫理性を考慮し設定した。
7. ○○
8. 研究対象者の安全性を確保する上で、また適正に試験を実施する上で、不適格な患者を担当医が除外できる余地を残すために設定した。

# **5．試験の方法**

**5.1 試験の種類・デザイン**

①　非対照・（プラセボ・実薬）対照ランダム化比較試験、非盲検･単盲検･二重盲検ランダム化比較試験、クロスオーバー・並行群間比較試験、漸増試験、用量－反応比較試験、外部対照試験等の試験デザインがわかるようなデザインの名称を記載します。
探索的な位置づけの試験は、原則として「探索的～試験」などと明記しましょう。

② 設定根拠について適宜記載します。

試験デザインの妥当性：プラセボまたは非治療群を対照とする場合はその必要性と妥当性、ヒストリカルコントロールを対照とする場合はその妥当性を記載してください。

**5.2 試験のアウトライン（試験のフローチャート参照）**

休薬期間、前観察期間、開始日、投薬期間、後観察期間、追跡期間も含む臨床試験の開始と終了の区切りについて記載し、個々の研究対象者が試験に参加する期間、日数、試験薬投与量および投与方法等図表を用いてわかりやすく記載するとよいでしょう。

本試験は、XXを有する患者を対象に、XXの有効性を検討するための多機関共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験である。

XX名の研究対象者を、XX群、XX群のいずれかに無作為に割付ける（割付け比率1：1）。

試験期間は、観察期X週間、試験薬投与期（or 治療期など）XX週間、後観察期X週間及び追跡期XX週間の計XX週間からなり、研究対象者は4週ごとに来院する。

試験薬投与期には、試験薬（XX-X）XXmg、又は〇〇 XXmgを、いずれも1日1回、XX週間経口投与する。

試験スケジュールの概略を示す。

****＜試験のアウトライン図例示＞

**5.3 症例登録、割付方法**

研究対象者識別コードリストの管理、症例登録の方法：不都合な症例の削除防止や適切な割付を実施するため、症例登録簿は別の者が管理･運用してください。あるいは、ログ管理のなされた電子的データ収集システム(Electric Data Capturing ,EDC：臨床研究支援システム)」の利用が推奨されています。

神戸大学ではREDCapの使用が可能です。

（<http://www.hosp.kobe-u.ac.jp/ctrc//researcher/koberedcap.html>）

ランダム化を伴う割付を行う場合、厳格にランダム化を行う第三者的な割付を行う担当者や組織（割付センター）を設置することをお勧めします。これは医師等の研究者自身がランダム化を乱す原因になることがあるからです。例えば、プラセボとの比較試験で、患者の状態によってはプラセボ群よりも実薬群に割り付けたい誘惑が生じる可能性があります。研究者自身あるいは同僚の研究者が割付を行う場合は、割付表の内容がわかりますので、その研究者は複数いる患者から別の患者を選び、研究者の意思でプラセボ群に別の患者を割り付けることも可能になってしまいます（ランダム化は無作為化とも言われますが、この場合は作為割付になってしまいます）。

置換ブロックを用いたランダム化では、ブロックサイズを記載することで不要な予見性を生む場合があるため、概略のみを記載し、詳細は別途手順書を作成することが望まれています。

二重盲検並行群間比較試験における重篤な有害事象発現時や中間解析実施のために一部キーオープンする必要がある場合にはその手順（ブラインド化されていないデータを知りえる立場にある独立データモニタリング委員会の設置･運営、エマージェンシーキーの管理･開封手順、中間解析時のデータの取扱方法等）を定めておく必要があります。

（例1　単機関・FAX登録の場合）

研究責任者または研究分担者は、研究対象者からの同意取得後、試験治療開始に至るまでを以下の手順に従う。

1. 研究責任者または研究分担者は、研究対象者からの同意取得後、スクリーニング検査を行い、研究対象者の適格性を判定する。なお、研究対象者の同意が得られた場合、同意取得〇日前の検査結果を用いてもよい。
2. 研究責任者または研究分担者は、研究対象者が適格基準を確認した上で、「症例登録票」に必要事項をすべて記入し、症例登録票提出先に提出する。研究対象者識別コードリストを作成する。

＜症例登録票提出先＞

研究事務局　担当者氏名：○○○

神戸大学医学部附属病院　〇〇科

〒650-0017 神戸市中央区楠町○○○

TEL：078-XXX-XXXX

FAX：078-XXX-XXXX

E-mail： xxxxx@ med.kobe-u.ac.jp

受付時間：〇〇：〇〇-〇〇：〇〇（土日祝日はのぞく）

1. 研究事務局は、適格性を確認し、判定結果及び登録番号を記した「症例登録確認書」を発行する。研究事務局と研究責任者または研究分担者が同一となる場合には、「登録の連絡をする者」と「その適格性を確認する者」は同一にならないよう、別の研究分担者等が確認を行う。
2. 研究責任者または研究分担者は、「症例登録確認書」の判定結果を確認し、試験治療を開始する。「症例登録確認書」を受領するまで試験治療を開始してはならない。
3. 「症例登録票」及び「症例登録確認書」は、原資料として適切に保管する。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 同意取得 | ⇨ | スクリーニング検査 | ⇨ | 適格性の確認 | ⇨ | 症例登録票の記入 | ⇨ | 症例登録 | ⇨ | 症例登録確認書の受領 | ⇨ | 試験治療開始 |

（例2　多機関・FAX登録の場合）

研究責任者または研究分担者は、研究対象者からの同意取得後、試験治療開始に至るまでを以下の手順に従う。

1. 研究責任者または研究分担者は、研究対象者からの同意取得後、スクリーニング検査を行い、研究対象者の適格性を判定する。なお、研究対象者の同意が得られた場合、同意取得〇日前の検査結果を用いてもよい。
2. 研究責任者または研究分担者は、被験者が適格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た上で、「症例登録票」に必要事項をすべて記入し、登録センターにFAXする。
3. 研究対象者識別番号リストを作成する。

＜症例登録票提出先＞

登録センター　担当者氏名：○○○

神戸大学医学部附属病院　〇〇科

〒650-0017 神戸市中央区楠町○○○

TEL：078-XXX-XXXX

FAX：078-XXX-XXXX

E-mail： xxxxx@med.kobe-u.ac.jp

受付時間：〇〇：〇〇-〇〇：〇〇（土日祝日はのぞく）

1. 登録センターでは適格性を確認し、判定結果及び登録番号を記した「症例登録確認書」を発行する。登録センターと研究責任者または研究分担者が同一となる場合には、「登録の連絡をする者」と「その適格性を確認する者」は同一にならないよう、別の研究分担者等が確認を行う。
2. 研究責任者または研究分担者は、「症例登録確認書」の判定結果を確認し、試験治療を開始する。「症例登録確認書」を受領するまで試験治療を開始してはならない。
3. 「症例登録票」及び「症例登録確認書」は、原資料として適切に保管する。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 同意取得 | ⇨ | スクリーニング検査 | ⇨ | 適格性の確認 | ⇨ | 症例登録票の記入 | ⇨ | 症例登録 | ⇨ | 症例登録確認書の受領 | ⇨ | 試験治療開始 |

（例3　Web登録の場合）

研究責任者または研究分担者は、研究対象者からの同意取得後、試験治療開始に至るまで以下の手順に従う。

1. 研究責任者または研究分担者は、研究対象者からの同意取得後、スクリーニング検査を行い、研究対象者の適格性を判定する。なお、研究対象者の同意が得られた場合、同意取得〇日前の検査結果を用いてもよい。
2. 研究責任者または研究分担者は、研究対象者が適格基準を確認した上で、予め発行されたユーザID及びパスワードを用いてWeb登録システムにアクセスし、症例登録に必要な情報を入力する。研究対象者識別コードリストを作成する。
3. 研究責任者または研究分担者は、Web登録システムにて適格と判定されたことを確認の上、研究を開始する。判定結果を確認するまで研究を開始してはならない。不適格の場合は、当該患者については試験治療を行わず、試験を中止する。

【割付ありの場合は下記を追加】

1. 割付結果を確認し、表示された割付結果に従って試験治療を開始する。Web登録システムにて適格と判定された場合、あわせて研究責任者または研究分担者は、割付結果を確認するまで試験治療を開始してはならない。

【割付なしの場合】

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 同意取得 | ⇨ | スクリーニング検査 | ⇨ | 適格性の確認 | ⇨ | Web登録システムへの入力 | ⇨ | 症例登録結果（適格）の表示 | ⇨ | 試験治療開始 |

【割付ありの場合】

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 同意取得 | ⇨ | スクリーニング検査 | ⇨ | 適格性の確認 | ⇨ | Web登録システムへの入力 | ⇨ | 症例登録・割付結果の表示 | ⇨ | 試験治療開始 |

**5.4試験治療**

試験薬を使用する場合は、試験薬の用法・用量、投与期間投与量・投与方法および投与期間試験治療について記載してください。試験機器を使用する場合は、使用方法等を記載してください。

* + 1. 投与量・投与方法および投与期間を必ず記載します。
		2. 休薬(wash-out)、前観察期間、後観察期間や追跡期間中に薬物投与等に規定があれば、期間ごとに分けて記載します。

①、②の設定根拠も記載します。また、参照文献がある場合は参考文献も記載しましょう。

・**使用薬剤**

薬剤投与に関しては、添付文書に準拠して行う。

●●●●（●●●●®）

なお、本試験で使用する薬剤は、医療機関において使用されている市販品を使用するものとする。

**・プロトコール治療**

登録後、14日以内（同一曜日は可）にプロトコール治療を開始し、4週1コースとして、プロトコール中止基準に該当するまで繰り返す。15日を経過しても第1コースを開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告用紙」に詳細を記載する。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 薬剤 | 投与量 | 投与時間、方法 | 投与日 |
| ●●●● | 100 mg/日 | 1日1回朝に内服 | 連日 |

【●●●●投与用量について】

開始容量は全例で100mg/日とするが、休薬・減量基準に従い、50mg/日への減量は許容する。ただし、休薬・減量した場合は、症例報告書に詳細に記載すること。

なお、十分な休薬または減量により、毒性が消失した場合は再増量を考慮してもよい。

1.

**・プロトコール治療の開始基準**

第2コース以降、開始前日または当日に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、治療を開始する。ただし、第１コースについては登録前の検査がDay1の14日以内に　4.1選択基準の●を満たしていれば、Day1の血液、生化学は必須としない。

基準を満たしていない場合は投与を行わず、投与基準を満たすまで投与を延期し、回復し次第投与を開始する。

**■第2コース目以降開始基準**

|  |  |
| --- | --- |
| 項目 | 開始基準 |
| PS | 0-2 |
| 好中球数 | 1,000/μL以上 |
| 血小板数 | 50,000/μL以上 |
| AST、ALT | 各機関の基準値上限の3.0倍以下 |
| 総ビリルビン | 各機関の基準値上限の1.5倍以下 |
| SpO2 | SpO2が90％以上かつ登録時より明らかな呼吸状態の悪化が認められないこと。 |
| その他 | 研究責任者または研究分担者が、投与を安全に開始できると判断できること。 |

**・休薬・減量基準**

以下の基準に該当する毒性（プロトコール治療との因果関係が否定できない有害事象）が認められた場合、下記のように減量し投与する。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 標的臓器 | 有害事象の種類とグレード | 再開計画 |
| 肺 | G1以上のILD/肺臓炎 | 中止。 |
| 心臓 | 12週ごとの心電図で同一日で２回以上のQTc＞500msecまたはベースラインからQTc＞60msecの延長 | QTc＜481msecまたはベースラインに回復するまで休薬する。21日以内に回復後は同量での再開、もしくは50mg/日投与に減量して投与する。休薬して21日以内に回復しない場合はプロトコールを中止する。 |
| 角膜 | G1以上の角膜潰瘍 | 中止。 |
| その他 | CTCAEグレード3以上の非血液毒性 | 休薬して21日以内に回復しない場合はプロトコール治療を中止する。 |
| CTCAEグレード3以上の非血液毒性（低ナトリウム血症は除く）がCTCAEグレード2またはベースラインに21日以内に回復 | 回復後は同量での再開、もしくは50mg/日投与に減量して投与する。なお、減量により、毒性が消失した場合は再増量を考慮してもよい。 |

**5.5 併用薬(療法)に関する規定**

以下の事項について該当する場合、研究対象者の安全性およびデータの品質に関わるため、必ずそれぞれに設定根拠を記載しましょう。

1. 併用薬(療法)：実施計画上必ず併用する薬剤(療法)がある場合に、用法・用量等とともに記載します。併用療法として、「アウトライン／フローチャート」にも記載します。
2. 併用禁止薬(療法)：有効性･安全性の評価上あるいは試験の安全性の確保上重大な影響を及ぼすと考えられるものを記載します。
3. 併用制限薬(療法)：従来から服用している薬剤等で薬効等に影響を及ぼすと考えられる薬剤について、試験期間中は原則として投与量・投与方法を変更しないこと、あるいは短時間作用薬または弱作用薬剤の頓用は一定の回数まで可能であること等を記載します。
4. 併用注意薬(療法)：相互作用等で試験薬との服用間隔を置く必要のある薬剤等を記載します。
5. 併用可能薬(療法)：薬効分類上は同種同効薬であるが、効果が弱い等の理由により制限する必要がないもの等を記載します。

本文中には薬効分類による記載にとどめ、具体的な薬剤のリストは別紙添付します。

**5.6 休薬の方法**

1. 前観察期間において併用禁止薬等を休薬 (wash-out) する方法と期間、および休薬期間中の安全性に対する配慮を記載します。
2. 抗がん剤等で有害事象のためにプロトコル治療を一次中断(試験薬を休薬)する場合の規定を記載します (休薬する基準と期限）。

**5.7 試験薬の管理・交付手順（または試験機器の管理・交付手順）**

1. 試験薬の管理・交付手順について記載します。
2. 注射薬等で盲検性を保つために非盲検薬剤師や非盲検担当者を置く場合、その手順を記載します。

**5.8 服薬指導情報**

服用時刻（およびその許容範囲）、服用方法、飲み忘れた時の指導方法、保管方法、残薬･容器の返却方法等を記載します。

**5.9 後治療**

試験終了後の治療方法に規制を設ける場合に記載してください。

**5.10 試験終了後の対応**

試験終了後の対応について記載します。研究対象者が試験終了後も試験の結果により得られた最善の予防、診断および治療を受けることができるよう努めましょう。

# **6．評価項目**

評価項目には、試験の目的に関連する仮説を検討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を記載します。また、項目の記載には、各研究対象者について定義されるものを記載し、集団について定義される指標を記載しないようにしてください。具体例としては、「イベント発生割合」を評価する場合、発生割合は集団に対する指標なので、各研究対象者について定義されるものは、「イベント発生の有無」と記載します。（ただし、研究領域での慣習などから、集団について定義される指標を評価項目として記載する方が好ましいと考える場合は、集団について定義される指標を記載することも可能ですが、その際には、当該指標が集団について定義されるものである旨を注釈として記載してください。）

主要目的と整合させて主要評価項目（Primary endpoint）を記載します。該当する場合には、副次評価項目（Secondary endpoint）を区別して記載します。安全性の評価が主要目的の場合には安全性の評価項目を主要評価項目として記載します。

学会等で標準的に使用されている評価スケールを用いる場合は、それらを別紙または付表として添付してください。

**6.1 主要評価項目（Primary endpoint）**

主要評価項目を試験の位置付けに合わせて設定します。試験の目的に則り、目的を最もよく表現できる項目として、通常、主要評価項目は1つに限定してください。

特定のイベントが発生するまでの時間を設定する場合には、時間の起点、イベントの定義、中途打ち切りの定義も併せて記載しましょう。

必要に応じて設定根拠を記載しましょう。

評価項目が一般的なものでない場合は、詳細な定義をあわせて記載してください。

（例1　連続量 等）

* 試験終了時における〔有効性評価指標〕のベースラインからの変化量

（例2　二値　等）

* 心筋梗塞の発生の有無

（例3　特定イベント発生までの時間(生存時間 等)）

* 治療成功期間
* 全生存期間

（例4　複合エンドポイント）

* 脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、血行再建術を必要とする不安定狭心症、心血管死のいずれかのイベント発生

**6.2 副次評価項目（Secondary endpoint）**

有効性評価と安全性評価について記載します。主要および副次的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が望ましいです。

必要に応じて設定根拠を記載しましょう。

評価項目が一般的なものでない場合は、詳細な定義をあわせて記載してください。

安全性評価項目として、懸念される特定の副作用があればそれを評価項目にすることも考えられます。そうした評価項目が無い場合は単に有害事象とするとよいでしょう。

**6.2.1　有効性評価項目**

（例）

無再発期間

定義：登録日を起算日として、試験治療開始後1回目の再発発生日までの寛解期間。無再発症例では、無再発が確認された最終日、再発と診断されていない追跡不能例及び死亡例については、追跡不能となる以前で無再発が確認された最終日をもって打ち切りとする。観察期間中に併用禁止薬が使用された場合は開始日をもってイベントとする。

3年全生存率

定義：全生存期間(overall survival)は、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である。Kaplan-Meier 法を用いて推定した3年時点（365.25×3日時点）の全生存率を、3年全生存率とする。

・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ていた最終日をもって打ち切りとする。

**6.2.2　安全性評価項目**

（例）

観察期間中の有害事象

定義：全登録患者のうち試験治療が一度も行われなかった研究対象者を除いた研究対象者数のうち、有害事象を認めた研究対象者数の割合。観察された有害事象の重症度（Grade）については、それぞれ観察期間中の最悪Grade を用いる。

合併症発生割合

定義：●年間の追跡期間中における合併症（肺障害、心障害、成長障害、甲状腺機能低下症、性腺機能障害、二次がん）発生割合

# **7****．観察および検査項目**

**7.1 実施スケジュールと手順**

観察・検査・評価の実施スケジュールを以下の表に示す。研究責任者又は研究分担者は、スケジュールに従って観察・検査等を実施する。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 　　時期項目 | スクリーニング検査 | 治療期間 | 中止時 |
| 0週Day0 | 2週Day14 | 4週Day28 | 8週後Day56 | 16週Day112 | 24週Day168 |  |
| 許容範囲(日) | -7 | 0 | ±2 | ±7 | ±14 | ±14 | ±14 |  |
| 同意取得 | ● |  |  |  |  |  |  |  |
| 研究対象者背景 | ● |  |  |  |  |  |  |  |
| ○○○○○（主要評価項目） | ● | ● |  |  |  |  | ● |  |
| ○○○○○（副次評価項目） | ● | ● |  |  |  |  | ● |  |
| ○○○○（探索的評価項目） | ● | ● | ● |  |  |  | ● |  |
| 有害事象の観察a（副次評価項目） |  | ● | ○ | ● |
| 自他覚症状観察 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| バイタルサイン | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 体重測定 | ● | ●c | ● |  | ● |  | ● | ● |
| 採血b | ● | ●c | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 心電図 | ● | ● |  |  |  |  |  | ● |
| 血中濃度 |  | ● | ● |  |  |  |  | ● |
| 試験薬投与状況 |  |  | ● | ● | ● | ● | ● |  |
| 併用薬の調査 | ● |

なお、本試験に関わるデータは、同意取得前のデータも使用する場合があるが、予め研究対象者に同意を取得した上で採用する。

a：有害事象は、試験薬投与後から発現した事象を確認する。後観察期間は治療期間に発生した有害事象の追跡を行う。詳細は「8．有害事象発生時の取り扱い」を参照する。

b：血液学的検査：WBC、RBC、Hb、Hct、Plt、白血球分画(好中球、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球)

生化学検査：AST、ALT、T-BIL、TP、ALB、BUN、CRP、Na、K、Mg、Crを測定する。

c：0週の体重、採血については、スクリーニング検査時のデータを使用してもよい。

**7.1.1 スクリーニング検査**

同意取得後、スクリーニング検査を開始する。研究責任者又は研究分担者は以下のスクリーニング検査を行い、選択基準を満たし、除外基準に抵触しない患者を研究対象者とする。検査項目は以下に記載の通りとする。

1. 研究対象者背景の調査
2. 自他覚症状(○○病主要症状を中心に身体所見をとる)
3. バイタルサイン(心拍数・血圧・体温・呼吸数)
4. 血液学的検査(WBC、RBC、Hb、Hct、Plt、白血球分画：好中球、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球)
5. 生化学検査(AST、ALT、T-BIL、TP、ALB、BUN、CRP、Na、K、Mg、Cr)
6. 心電図
7. 併用薬、併用療法

**7.1.2 研究対象者の情報**

生年月日のうち月までを症例報告書に記録し、生まれた日については個人の特定にあたるため症例報告書には記録しないようにしましょう。

同意取得時又はスクリーニング検査時に、以下の研究対象者情報を記録する。

　1) 同意取得日

　2) 研究対象者識別コード

　3) 研究対象者背景

・性別

・生年月

・同意取得時年齢

・身長

・体重

・既往歴

・合併症(併存症)

　4) 現病歴

・確定診断日

・リスクスコア

・家族歴

**7.1.3 観察・検査・評価項目**

試験実施中に収集予定の観察および検査項目について記載します。

本項目の記載においては、研究対象者の試験のための来院スケジュールにあわせ、具体的な項目を正確に記載してください。

主要評価項目及び副次評価項目を評価するために必要なデータが取得できているか確認し、かつ症例報告書との整合性がとれるように作成してください。また、EDCなどシステムを用いたデータ管理を行う際には、あらかじめこれらの項目について詳細に定めておく必要があります。

* 有効性評価および安全性確保の点から、検査項目、受診期間･受診間隔を必要十分となるように設定しましょう。
* 受診日に許容範囲を設けるようにしましょう：（例）投与開始日～投与2週後まで±1日、その後は±3日。
* 受診日に食事や服薬等に制限等がある場合、その旨と理由を記載するようにしましょう。
* 追跡調査を行う場合、その期間と内容･手順を記載してください。
* 患者日誌の使用やQOL調査等を行う場合、実施計画書に添付するようにしてください。

Visitごとの検査項目を以下に記す。

**0週（Day0）**

1. 自他覚症状(○○病主要症状を中心に身体所見をとる)
2. バイタルサイン(心拍数・血圧・体温・呼吸数)
3. 体重測定
4. 血液学的検査(WBC、RBC、Hb、Hct、Plt、白血球分画：好中球、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球)
5. 生化学検査(AST、ALT、T-BIL、TP、ALB、BUN、CRP、Na、K、Mg、Cr)
6. 心電図
7. 併用薬、併用療法
8. 血中濃度

＊体重、血液検査、心電図についてはスクリーニング時の検査値を利用してもよい。

**2週（Day14）**

1. 有害事象の観察
2. 自他覚症状(○○病主要症状を中心に身体所見をとる)
3. バイタルサイン(心拍数・血圧・体温・呼吸数)
4. 体重測定
5. 血液学的検査(WBC、RBC、Hb、Hct、Plt、白血球分画：好中球、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球)
6. 生化学検査(AST、ALT、T-BIL、TP、ALB、BUN、CRP、Na、K、Mg、Cr)
7. 血中濃度
(Y薬+X薬群において、朝のX薬内服直前に測定する。やむを得ない場合は、±1日の範囲で測定可能とする。Y薬群では、血中濃度を測定しない。)
8. 試験薬投与状況：試験薬名、投与開始日、投与量、投与期間、休薬の有無（有の場合、休薬期間）、減量の有無（有の場合、減量開始日）
9. 併用薬、併用療法

**4週（Day 28）**

1. 有害事象の観察
2. 自他覚症状(○○病主要症状を中心に身体所見をとる)
3. バイタルサイン(心拍数・血圧・体温・呼吸数)
4. 血液学的検査(WBC、RBC、Hb、Hct、Plt、白血球分画：好中球、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球)
5. 生化学検査(AST、ALT、T-BIL、TP、ALB、BUN、CRP、Na、K、Mg、Cr)
6. 試験薬投与状況：試験薬名、投与量、投与期間、休薬の有無（有の場合、休薬期間）、減量の有無（有の場合、減量開始日）
7. 併用薬、併用療法

**8週（Day 32）**

1. 有害事象の観察
2. 自他覚症状(○○病主要症状を中心に身体所見をとる)
3. バイタルサイン(心拍数・血圧・体温・呼吸数)
4. 体重
5. 血液学的検査(WBC、RBC、Hb、Hct、Plt、白血球分画：好中球、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球)
6. 生化学検査(AST、ALT、T-BIL、TP、ALB、BUN、CRP、Na、K、Mg、Cr)
7. 試験薬投与状況：試験薬名、投与量、投与期間、休薬の有無（有の場合、休薬期間）、減量の有無（有の場合、減量開始日）
8. 併用薬、併用療法

**12週（Day 48）**

1. 有害事象の観察
2. 自他覚症状(○○病主要症状を中心に身体所見をとる)
3. バイタルサイン(心拍数・血圧・体温・呼吸数)
4. 血液学的検査(WBC、RBC、Hb、Hct、Plt、白血球分画：好中球、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球)
5. 生化学検査(AST、ALT、T-BIL、TP、ALB、BUN、CRP、Na、K、Mg、Cr)
6. 試験薬投与状況：試験薬名、投与量、投与期間、休薬の有無（有の場合、休薬期間）、減量の有無（有の場合、減量開始日）
7. 併用薬、併用療法

**24週（Day 96）**

1. 有害事象の観察
2. 自他覚症状(○○病主要症状を中心に身体所見をとる)
3. バイタルサイン(心拍数・血圧・体温・呼吸数)
4. 体重
5. 血液学的検査(WBC、RBC、Hb、Hct、Plt、白血球分画：好中球、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球)
6. 生化学検査(AST、ALT、T-BIL、TP、ALB、BUN、CRP、Na、K、Mg、Cr)
7. 試験薬投与状況：試験薬名、投与量、投与期間、投与終了日、休薬の有無（有の場合、休薬期間）、減量の有無（有の場合、減量開始日）
8. 併用薬、併用療法

**中止時**

1. 有害事象の観察
2. 自他覚症状(○○病主要症状を中心に身体所見をとる)
3. バイタルサイン(心拍数・血圧・体温・呼吸数)
4. 体重測定
5. 血液学的検査(WBC、RBC、Hb、Hct、Plt、白血球分画：好中球、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球)
6. 生化学検査(AST、ALT、T-BIL、TP、ALB、BUN、CRP、Na、K、Mg、Cr)
7. 血中濃度
(Y薬+X薬群において、朝のX薬内服直前に測定する。やむを得ない場合は、±1日の範囲で測定可能とする。Y薬群では、血中濃度を測定しない。)
8. 心電図
9. 試験薬投与状況：試験薬名、投与量、投与期間、投与終了日、休薬の有無（有の場合、休薬期間）、減量の有無（有の場合、減量開始日）
10. 併用薬、併用療法

**7.2他機関への試料・情報の提供**

神戸大学医学部附属病院単独試験の場合で他の研究機関等への提供の予定がなければ、「提供は行わない」の記載のみで結構です。

（例1：試料・情報の提供や取得がある場合）

本試験では、Day●、●に採取する血液検査を、以下に示す共同研究機関（および委託機関）で測定する。参加機関で採取した血液検体は、神戸大学医学部附属病院○○科へ送付され、XXXを測定する。神戸大学医学部附属病院○○科はYYY、ZZZの測定に必要な血液検体を、□□大学および△△研究所に送付する。神戸大学医学部附属病院○○科は、aaa、bbb、ccc、ddd、eee、fffの測定について株式会社●●に委託する。

（測定項目と測定先）

神戸大学医学部附属病院○○科：XXX

□□大学○○研究室：YYY

△△研究所：ZZZ

株式会社●●（委託機関）：aaa、bbb、ccc、ddd、eee、fff

（神戸市中央区○○町XX丁目△番地□号　TEL：078-XXX-XXXX）

本試験においては、本計画書及び「表　情報の提供に関する事項」をもって、情報の提供に関する記録の代用とする。また、本試験では、研究代表者が当該記録を紙媒体で神戸大学医学部附属病院●●科に保管することにより、各実施医療機関による記録の作成・保管の義務を代行する。さらに、研究代表者は、各実施医療機関の求めに応じて、記録の確認をできる体制を構築する。また、試料・情報を提供する機関において、同意文書を各研究機関で定められた期間、保管する。

表　情報の提供に関する事項（多機関共同研究の場合）

|  |  |
| --- | --- |
| 提供先の研究機関の名称（研究代表機関） | 神戸大学医学部附属病院●●科 |
| 提供先の研究機関の研究責任者の氏名（研究代表者） | 神戸　太郎 |
| 提供元の研究機関の研究責任者の氏名 | 「24.1研究機関」の実施機関を参照 |
| 情報の項目 | 「7．観察および検査項目」 |
| 情報取得の経緯 | 各実施医療機関で試験の過程で取得（例：○○の機関において診療の過程で取得、○○試験を実施する過程で取得　等） |
| 情報の提供方法 | ●●で提供（郵送、メール、EDC システムを介して、提供　等）【EDCの場合】EDCにより提供 |
| 研究対象者の同意の取得状況 | 文書による説明と同意 |

（例2：試料・情報を他機関へ提供（国内、海外問わず）試験の場合（上記以外の方法例））

研究責任者は、試料・情報の不適切な流通が発生した場合に備え、「（様式）他の研究機関への試料・情報の提供に関する記録」（もしくは「共同研究機関の名称・研究責任者の氏名等、試料・情報の項目、研究対象者の氏名等、研究対象者等の同意を受けている旨の内容が記載された記録文書」）を作成し、提供元（神戸大学医学部附属病院）と提供先（具体的に記載）の各共同研究機関においてそれぞれ保管する。神戸大学医学部附属病院では「20.記録文書等保存」の項で定めた期間、保管する。（※上記の様式の他に、いつ、誰に、どのような情報を提供したのかがわかるように電子カルテに記録する方法も可能です）

（例3：試料・情報を他機関から取得する場合（上記以外の方法例））

研究責任者は、試料・情報を提供する研究機関において試験の実施に関するインフォームド・コンセントその他の措置が適切にとられていることを確認するために、提供元の研究機関（具体的に記載）から「（様式）他の研究機関への試料・情報の提供に関する記録」（もしくは「共同研究機関の名称・研究責任者の氏名等、提供元の機関における取得の経緯、試料・情報の項目、研究対象者の氏名等、研究対象者等の同意を受けている旨、共同研究機関の所在地等の内容が記載された記録文書」）の提出あるいは申告を受ける。この内容は「20.記録文書等保存」で定めた期間保管する。

**7.3 実施計画書からの逸脱の取扱い**

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守して以下の事項について記載します。

（例１：神戸大学医学部附属病院単独試験の場合）

研究責任者または研究分担者は、倫理審査委員会の事前の審査に基づく研究機関の長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行わない。

研究責任者または研究分担者は、緊急回避等のやむを得ない理由により、倫理審査委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任者または研究分担者は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに倫理審査委員会に提出し、倫理審査委員会および研究機関の長の承認を得る。

研究責任者または研究分担者は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録する。

研究責任者または研究分担者は、本試験について人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に適合していないこと（適合していない程度が重大である場合に限る。）を知った場合には、速やかに研究機関の長に報告し、必要な対応をした上で、その対応の状況･結果についての研究機関の長による厚生労働大臣等への報告･公表に協力する。

（例2　多機関共同試験の場合）

研究責任者または研究分担者は、研究代表者の事前の合意および倫理審査委員会等の事前の審査に基づく研究機関の長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行わない。

研究責任者または研究分担者は、緊急回避等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および倫理審査委員会等の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任者または研究分担者は、逸脱または変更の内容･理由･試験実施計画書等の改訂が必要であれば、その案を速やかに研究代表者および倫理審査委員会等に提出し、研究代表者、倫理審査委員会等および研究機関の長の承認を得る。

研究責任者または研究分担者は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録する。

研究責任者または研究分担者は、本試験について人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に適合していないこと（適合していない程度が重大である場合に限る。）を知った場合には、速やかに研究機関の長に報告し、必要な対応をした上で、その対応の状況･結果についての研究機関の長による厚生労働大臣等への報告･公表に協力する。

# **8****．中止基準**

個々の症例の中止基準について記載します。

1) 中止基準、脱落基準を以下のような項目について具体的基準を箇条書きにします。

研究責任者または研究分担者は、以下に示す理由で試験継続が不可能と判断した場合には、試験を中止し、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過をカルテならびにCRFに明記するとともに、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。

〈 中止基準の例 〉

* + 1. 研究対象者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
		2. 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
		3. 原疾患が完治し、継続投与の必要がなくなった場合
		4. 原疾患の悪化のため、試験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試験の継続が困難な場合
		6. 有害事象により試験の継続が困難な場合
		7. 妊娠が判明した場合
		8. 著しくコンプライアンス不良の場合（全予定投与回数の70％未満の服薬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）
		9. 試験全体が中止された場合
		10. その他の理由により、研究責任者または研究分担者が試験を中止することが適当と判断した場合

2） 研究者が何らかの理由で試験継続が不可能と判断した場合には、試験薬の投与を中止します。その場合、中止･脱落の日付･時期、中止･脱落の理由、経過をカルテならびに症例報告書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ようにしましょう。

3）長期投与が必要な試験で、有害事象や合併症のため試験薬の投与を一時休止(中断)する場合には、その期間と回数について規定するようにします。

4）中止後の対応（検査・処置や追跡期間等）について記載します。特に、有害事象発生により中止した場合は、可能なかぎり原状に回復するまでフォローすること等を記載するようにしましょう。

5)試験薬投与開始後に同意の撤回があった場合は、試験薬の効果不発揮あるいは有害事象によるものか、あるいは偶発的事象（転居等）によるものかをできるだけ明らかにし、有効性・安全性評価の対象となる症例としての採否の参考となるように記録します。

# **9．有害事象発生時の取扱い**

**9.1 有害事象の定義**

有害事象とは試験薬が投与されたのちに生じる、好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状または疾病のことであり、試験薬との因果関係を問わない。

**9.2 有害事象発生時の研究対象者への対応**

二重盲検試験において、「緊急避難的に試験薬の識別を行う必要がある場合は、研究代表者等を通じて試験薬割付・コード化を担当者に依頼し、当該症例について開封結果の開示を受ける。」等を記載します。

研究責任者または研究分担者は、有害事象を認めた時は、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、研究対象者にその旨を伝える。

**9.3 報告の対象となる有害事象**

試験薬が投与されてから試験薬投与終了後XX日（Day○）までに発生したすべての有害事象は試験薬との因果関係の有無に関わらず報告し、有害事象が消失するか試験期間終了後（中止後）○週まで観察する。また、試験薬との因果関係があると判断された有害事象については試験期間終了時まですべて報告する。

**9.4 有害事象発生時の報告手順**

上記期間に発生したすべての有害事象について、研究責任者または研究分担者は、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。研究対象者が有害事象発現前の状態に回復するか追跡不要と判断するまで、可能な限り追跡する。

**9.5 有害事象の評価に必要な記載内容**

有害事象の重症度評価は、①軽度：無処置で投与継続可能な状態、②中等度：何らかの処置により投与継続可能な状態、③重度：投与中止あるいは試験を中止すべき状態等と定義して行うか、あるいは、米国National Cancer Institute の有害事象共通用語基準(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)日本語版(※1)が参考になります。

※1：JCOG版<http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20100911.pdf>

重篤性評価は、ICH-E2Aあるいは薬機法施行規則第273条（重篤な有害事象の報告）に準じて定義し、該当する場合は速やかに報告することを記載します。また、症例報告書に有害事象の記載欄を設けるようにしましょう。

1. 有害事象の名称
2. 発現日
3. 転帰日
4. 転帰：回復、軽快、後遺症あり、未回復、死亡、不明
5. 処置（試験薬の投与）：変更なし、中止、休薬、減量、増量、該当せず
6. その他の処置：なし、薬物治療、その他
7. 重篤度：非重篤、重篤
8. 重症度：軽度、中等度、重度
9. 試験薬との因果関係：関連あり、関連なし

**9.5.1 有害事象の回復性と試験薬との因果関係**

有害事象の回復とは、有害事象がない状態、又は投与前の状態への改善とする。有害事象における試験薬との因果関係の判定に際しては、研究対象者の全身状態、合併症、併用薬・併用療法、時間的関係を勘案して判断する。

【参考】GCP条文第2条 ガイダンス15（10）「副作用」

**9.6 重篤な有害事象発生時の取り扱い**

**9.6.1 重篤な有害事象の定義**

重篤な有害事象とは、次のいずれかに該当するものとする。

（1） 死亡

（2） 死亡につながるおそれのあるもの

（3） 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現）

（4） 障害につながるおそれのあるもの

（5） 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされるもの

（6） （1）～（5）までに掲げる症例に準じて重篤であるもの

（7） 後世代における先天性の疾病又は異常

なお、（5）の「入院」には、再検査、追跡調査のための入院又は入院期間の延長、及び試験前より予定していた療法又は検査を試験中に実施することのみを目的とした入院（予定手術や検査等）は含まれない。（ただし、その入院中に新たに発生したものは有害事象として取扱う。）

**9.6.2 報告の対象となる重篤な有害事象**

試験期間中に発生した重篤な有害事象については、因果関係に関わらず研究機関の長に報告しなければなりません。

試験期間中の全ての重篤な有害事象、および試験終了（中止）後●●日に試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告する。

**9.6.3 重篤な有害事象の報告手順**

有害事象が発生し、研究責任者等が重篤と判断した場合、次の手順に従い当該有害事象情報を取り扱う。

(2)の研究代表者による各共同実施医療機関への通知は、多機関共同研究の場合に記載が必要な項目となります。

(3)の厚生労働大臣への報告は、原則として当該事象が発生した臨床研究機関のみならず、その研究機関から情報提供を受けた他の共同研究機関各々からも厚生労働大臣に報告しなければなりません。ただし、報告内容が同一の場合は連名で報告でもかまいません。

報告の期限については、薬機法施行規則第273条に従い、重篤性および未知・既知等の分類に従い、７日以内および１５日以内等の規定を設けることが望ましい。多機関で臨床試験を行う場合は機関ごとの様式・規定があれば、それにも従うことを明記する。

市販後の薬剤等においては、厚生労働省の「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」によりPMDA（厚生労働省）に報告することを記載することが義務づけられている。

1. 研究責任者から研究機関の長及び研究代表者への報告

研究責任者は、因果関係に関わらず、当該有害事象情報を可能な限り速やかに倫理審査委員会及び実施研究機関の長及び研究代表者に報告する。報告は第1報（緊急報告）および第2報（詳細報告）とする。

（先進医療の場合は以下も追記：先進医療通知に基づいて当該通知添付の別紙7の様式第2号「先進医療に係る重篤な有害事象報告書」により厚生労働大臣および地方厚生（支）局長に報告する。）

1. 研究代表者による各共同実施医療機関への通知

研究代表者は、研究責任者から入手した有害事象報告の内容を確認し、他の共同実施医療機関の研究責任者に当該有害事象情報を通知する。

1. 厚生労働大臣への報告

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づき、研究責任者が、厚生労働大臣への報告が必要と判断した場合には、研究責任者は「予期しない重篤な有害事象報告」（厚生労働省指定の別添の様式に準ずる）を作成し、厚生労働大臣に報告する。

1. 追加情報の入手時の対応

当該有害事象が発生した研究機関の研究責任者は、当該事象に関する追加情報が得られた場合には、可能な限り速やかに倫理審査委員会及び研究機関の長に追加報告を行う。当該追加情報の取扱いは、(2)、（3）の手順に準ずる。

1. 医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づく対応

市販後の薬剤については医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づいて対応し、必要に応じて厚生労働省に報告する。

# **10．試験の中止、中断または終了**

**10.1 試験全体での中止または中断の基準**

多機関で行う場合は、研究代表者あるいは研究計画書で規定する委員会等で、下記の例に記載されている事項等を検討し、必要に応じて試験の継続の可否を検討してください。

研究代表者は、以下の情報が得られ、試験全体の続行が困難であると考えられる時には、研究責任者と試験全体の中止又は中断について協議のうえ、決定する。

* 1. 予期できない重篤な副作用の発生
	2. 予期できる重篤な副作用の発生件数、発生頻度、発生条件等の発生傾向がインタビューフォーム・添付文書から予測できないことを示す情報
	3. 重篤な有害事象のうち因果関係がないと判断されていたが、その後発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向から因果関係が否定できないと判断される情報
	4. 副作用の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が著しく変化したことを示す研究報告
	5. がんその他の重大な疾病、障害もしくは死亡が発生するおそれがあることを示す研究報告
	6. 当該試験で有効性が認められないことを示唆する情報
	7. 試験の対象となる疾患に対して効能もしくは効果を有していないことを示す情報
	8. 試験薬と同一成分を含む市販医薬品について、製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他の保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置の実施の情報

**10.2 試験全体での中止又は中断する場合の手続き**

研究責任者は試験全体を中止又は中断する場合には、倫理審査委員会及び研究機関の長にその旨とその理由を詳細に速やかに文書で通知する。また、投与中の研究対象者に対して速やかにその旨を伝え、適切な治療への変更等の適切な処理を行うものとする。

＜多機関共同試験の場合＞

研究代表者は、他の研究責任者と協議のうえ試験全体を中止又は中断する場合には、倫理審査委員会及び研究機関の長にその旨とその理由を詳細に速やかに文書で通知する。また、投与中の研究対象者に対して速やかにその旨を伝え、適切な治療への変更等の適切な処理を行うものとする。

**10.3 個々の実施医療機関での試験を中止または中断する場合の手続き**

研究責任者は、試験を中止又は中断した場合には、倫理審査委員会及び研究機関の長に速やかにその旨を文書で通知するとともに、中止又は中断について文書で詳細に説明する。

研究代表者は、研究責任者が試験を中止又は中断した旨を通知してきた場合には、中止又は中断について詳細に説明された文書により当該試験に関与するすべての研究責任者に速やかに文書で通知する。

**10.4 試験の終了**

研究責任者は、試験終了後、倫理審査委員会及び研究機関の長に試験が終了した旨を文書で通知し、試験結果の概要を文書で報告する。

# **11．試験実施期間**

最初の研究対象者の同意取得から最後に同意取得した研究対象者の最終観察日までを含む期間を記載します。

研究機関の長による研究実施許可日　から　20xx年○月○日

（登録期間：○年、追跡期間：最終登録日より○年（、解析期間：追跡期間終了後○年））

# **12．解析対象、および統計解析方法(主要解析・副次的解析）**

後知恵解析を防止するためにも、最終解析でどのような統計解析を実施するかを簡潔に試験実施計画書に記載します。

統計解析の詳細は、別途統計解析計画書を作成するとよいでしょう。統計解析計画書はデータ固定前までに固定するべきです。

本試験の統計解析計画の概要を以下にまとめた。なお、統計解析計画の詳細は、統計解析計画書に記載する。統計解析計画書において本試験実施計画書の概要を修正することがあるが、主要評価項目の定義や解析方法が変更される場合には、本試験実施計画書を改訂する。

**12.1 解析対象集団**

**12.1.1 最大の解析対象集団 (full analysis set：FAS)**

ランダム化比較試験の場合には、基本的には同意が取られ登録(ランダム化)されたすべての研究対象者を解析の対象とする集団に含めることが望ましい解析対象集団となります。しかしながら、実際の研究では、「同意撤回」、「服薬を1回もしない」、「ランダム化後のデータがない」などが起こりうることもあります。それらの研究対象者を解析対象集団から除外したものをFASと定義し、この集団で統計解析を実施することも行われています。FASを用いる場合、FAS から除外する項目の設定理由を示すとよいでしょう。

本試験に登録され、ランダム化後に 1 回以上試験薬を投与され、有効性データがあるすべての研究対象者を最大の解析対象集団 (FAS) とする。ただし、ベースラインのデータが取得できない研究対象者及び、重大な試験実施計画書違反(同意未取得、研究期間外の登録等)の研究対象者については除外する。

**12.1.2 試験実施計画書に適合した対象集団 (per protocol set：PPS)**

試験実施計画書に適合した対象集団（PPS）は、「試験治療の割付間違い」、「禁止薬剤の使用」、「低い服薬遵守状況」、「追跡不能及び欠測値」などの試験実施計画書違反をFASから除外した解析対照集団です。

FAS から、試験方法や併用療法など試験実施計画書の規定に対して、以下の重大な違反があった症例を除いた研究対象者とする。

選択基準違反

除外基準違反

併用禁止薬違反

併用禁止療法違反

**12.1.3 安全性解析対象集団**

安全性評価のための解析対照集団は、試験薬の安全性を評価することを目的としているため、試験薬を少なくとも1回服用した研究対象者の集団とすべきでしょう。

本試験に登録され、少なくとも 1 度は試験薬を投与された症例を解析の対象とする。

**12.2 目標症例数と設定根拠**

目標症例数の設定は、主要評価項目に対する統計解析と関係する統計的検定に依存しています。適切な目標症例数を決定するためには、多くの場合、主要評価項目、統計的検定を行うために必要となる統計量の見積もり値、統計的検定で設定される帰無仮説、研究者が考えている対立仮説、有意水準 (両側または片側)、検出力を定める必要があります。非劣性試験や同等性を示すための試験ではさらにマージンと呼ばれる同等とみなされる範囲の設定が必要となります。

統計的検定を行うために必要となる統計量は、主要評価項目が連続値の場合には平均値に基づいた統計量（例えば平均値の差）が、二値の場合には割合に基づいた統計量（例えばリスク差）が、イベントまでの時間の場合の場合には生存割合やハザードに基づいた統計量（例えばハザード比）が用いられます。

　脱落や中止例が見込まれる場合には、これらが何例くらいになるかも見積もり、それらを計算された目標症例数に加えることで設定することがよく行われています。

探索的な臨床試験の場合や実施可能性の観点から、上記に示したような統計的検定に基づき算出される症例数では非現実的な数となることあるかもしれません。そのような場合であっても、次の臨床試験を実施するにあたり必要な情報を十分に集められるように目標症例数を設定することは重要です。そのための目標症例数の設定の根拠は精度に基づいた計算することや、検出力を低くても、そのことを分かった上で実施することを伝えることができるので、統計的検定に基づいた設定方法を記載すべきでしょう。

目標症例数：200名(試験薬群：100例、対照群：100例)

【設定根拠】

本試験の主たる仮説は、○○病患者を対象に標準治療（X薬）に対して試験治療（X薬+Z薬）の冠動脈病変合併症抑制効果の優越性を検証することである。

　○○病患者に対するX薬＋Y薬群とX薬とのランダム化比較試験（R試験）の結果より、冠動脈病変発生頻度は、X薬群で28人（23％）、X薬＋Y薬群が10人（8％）であった。○○病患者を対象にX薬+Z薬併用治療を行い冠動脈病変発生頻度を調査した報告はこれまでにないが、冠動脈病変合併症抑制効果は、X薬＋Y薬併用治療と同程度の抑制効果が期待される。

したがって、○○病患者に試験治療を行った場合の冠動脈病変発生割合を8%、標準治療を23%と仮定し、Pearsonのカイ2乗検定において有意水準両側5%、検出力80%の条件下で、1群あたり必要な研究対象者数は91例となり、脱落等を考慮して各群100例、合計200例と設定した。

（例：対応のない2群比較[連続量]の記載例）

本試験の主要評価項目である収縮期血圧の変化量に関して、先行研究では、新薬群の変化量は平均値●●mmHg、標準偏差▲▲mmHg、プラセボ群は、平均値○○mmHg、標準偏差△△mmHgであった。先行研究の結果から、新薬の有効性を考慮して収縮期血圧の新薬群とプラセボ群の変化量の平均値の差を■■mmHg、標準偏差を両群同程度の□□mmHgと見積もった。この主要評価項目の解析について、両側有意水準5％、検出力80％の条件でt検定をおこなう場合、必要な対象者数は1群当たり★★人となる。脱落例を∇∇例程度と見込み、本試験での目標症例数を各群◆◆人、2群合計◇◇人とした。

（例：対応のある2群比較[連続量]の記載例：同一被検者の前後の測定値を比較する場合）

本試験の主要評価項目である、試験薬投与前後の空腹時血糖値の変化量に関して、先行研究では、投与後から投与前の空腹時血糖値の差の平均値は-●●mg/dL、標準偏差は▲▲mg/dLであった。先行研究の結果から試験薬の効果を考慮し、投与前後の空腹時血糖値の差(投与後-投与前)の平均値を-●●mg/dL、標準偏差を▲▲mg/dLと見積もった。

　この主要評価項目の解析について、投与前後の空腹時血糖値の差の平均値に差はないという帰無仮説について、両側有意水準5％、検出力を80%の条件で対応のあるt検定をおこなう場合、必要な対象者数は■■人となる。脱落例を△△例程度と見込み、本試験での目標症例数を◆◆人とした。

（例）

●●を対象とした■■の臨床試験(XXX)登録例中、CAD合併例における心血管イベント（脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、不安定狭心症、心血管死）の発症率は、XX群でXX%/年であった。本試験で、XX群における有効性主要評価（脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、血行再建術を必要とする不安定狭心症、心血管死の複合）の発症率をXX%/年とした場合、有効性主要評価項目におけるWW群のXX群に対する非劣性を検証するためには、登録期間XX年間、最大観察期間XX年間、脱落率をXX%、非劣性マージンをXXとした場合、少なくともXXイベント、1群XX例が必要であると考えられた。

以上のことから、若干の不適格例を見込んで本試験の目標症例数を1群XX例と設定した。

（例：phase II（探索的試験））

●●らからの試験における試験薬（A）群の●●発現の患者割合はXX.X%であった。一方、●●らからの試験における試験薬(A)群の●●発現の患者割合はYY.Y%であった。これらの数値を用いて、2試験の結果から試験薬(A)群の●●発現について各試験の症例数で重み付けした加重平均を算出したところZZ.Z%であった。先行試験の結果に基づき、閾値奏効割合をXX%、期待奏効割合を○○待、αエラー0.1、βエラー0.1 とすると、二項分布に基づく必要適格例数は○○例となるため、約△%の不適格例を見込んで予定登録数を○○例とする。

年間登録数は〇例と見込まれるため、登録期間は△ 年とする。

（例：phase III（優越性試験））

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群であるA群（○○療法）に対し、試験治療群であるB群が、primary endpointである全生存期間において有意に上回るかどうかを検証することである。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療である○○療法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療である××療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

本試験では、試験治療群が標準治療群に劣っている場合にそれが統計的に有意かどうかは関心事ではない（有意か否かによって「標準治療である○○療法が引き続き有用な治療法である」という結論は変わらない）ため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準はICH-E9に従い、片側2.5%とする。主たる仮説の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。

**12.3 症例の取り扱い**

登録された症例をどの解析対象集団に含めるのか、その取り扱いについて、誰が、どのように決定するかを記載します。

（例1　神戸大学医学部附属病院単独試験の場合）

原則として登録された症例については、研究責任者が協議の上、症例の取り扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取り扱いについても、研究責任者および統計解析責任者が、協議の上、決定する。

（例2　多機関共同試験の場合）

原則として登録された症例については、研究代表者および統計解析責任者が協議の上、症例の取り扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取り扱いについても、研究代表者および統計解析責任者が、協議の上、決定する。

**12.4 データの取り扱い**

外れ値や異常値の影響の評価を行うことなしに、除外して統計解析を実施してなりません。また、欠測が生じている場合、その影響も評価した上で統計解析を実施すべきです。そのためにも、これらのデータの取り扱いを統計解析計画書に事前に明記しておくとよいでしょう。

（例：多機関共同試験の場合を想定しています）

データ集計・解析時におけるデータの取り扱いについては、原則として以下に示す通りとする。疑義が生じた場合は、統計解析責任者と研究代表者が協議の上決定する。

欠測値に対しては、必要に応じて補完を行う。詳細については、統計解析計画書に記載する。

**12.5 統計解析項目および解析計画**

必要な場合は別途統計解析計画書を作成する旨を記載します。

（有効性評価において、解析対象集団の選択の変更を行っても、主要な試験結果が変わらないことを確認することは有益です。そのため、FASとPPSのどちらか一方ではなく、両方の解析対象集団に対する解析を行うことを事前に計画することが望ましいとされています。）

全ての症例において試験薬の投与が終了し、データが固定された後に解析を行う。全ての有効性評価において、最大の解析対象集団 (FAS) における解析を主解析とし、参考として試験実施計画書に合致した解析対象集団 (PPS) における解析を行う。安全性の解析は、安全性解析対象集団における解析を実施する。

統計解析の詳細はデータ固定前に別途作成する統計解析計画書に規定する。

**12.5.1 研究対象者背景の集計**

研究対象者背景の集計は、解析の対象となる集団がどのような集団であったのかを示すことや、比較試験の場合には比較する群の間での患者背景がどの程度異なるのかを把握すること、が目的となります。このため、適切な要約統計量を算出すべきです。

測定値の分布が歪んでいる場合等は、変数変換を実施することが望ましい場合もあります。

各解析対象集団における研究対象者背景データの分布及び要約統計量を群ごとに算出する。

名義変数については、カテゴリの頻度及び割合を群ごとに示す。

連続変数については要約統計量 (例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値) を群ごとに算出する。

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

**12.5.2 有効性の解析**

**12.5.2.1 主たる解析**

試験の仮説を検証するために設定された主要変数の解析であるため、その解析方法の詳細を記載します。

ICH E9 では「検証的試験においては、優越性試験、非劣性試験のいずれにおいても、片側 2.5% または両側 5% とすることを原則とする」と記載されています。これは、両側95％信頼区間とも対応しているので、有意水準はそのように設定するとよいでしょう。

本試験においては、●●●に対して、●●療法の有効性の評価を本試験のPrimary endpointである3年無増悪生存率において行うことを主たる目的とする。同時対照は設定しない。

3年無増悪生存率は、全適格例を対象としてKaplan-Meier 法を用い、その点推定値の95 %信頼区間はGreenwood の公式を用いて算出する。群間の比較にはlogrank 検定を用いる。

**12.5.2.2 副次解析**

統計解析計画書を作成する場合は、副次評価項目に対する詳細な解析計画の記載は必須ではありませんが、予め具体的な仮説を明示しておくとよいでしょう。

主たる解析結果を補足する考察を行う目的で有効性の副次評価項目の解析を行う。有効性の副次評価項目の解析では多重性の調整は行わない。仮説検定の有意水準は両側5%とし、信頼区間は両側95%信頼区間を算出する。

**12.5.3 安全性の解析**

副作用・有害事象の種類及び重症度を集計します。群間比較試験の場合は、群ごとに集計すべきです。

安全性の評価項目は、有害事象の発生頻度であり、評価項目について集計表を作成し、割合の推定には 2 項分布の正確な両側 95% 信頼区間を群ごとに算出する。必要に応じて Fisherの直接確率計算法を用いて群間比較を行う。

**12.5.4 中間解析**

中間解析を行う場合は手順書を作成すべきです。また、中間解析を行う目的は、(1) 試験治療の優越性が疑いなく立証された場合、(2) 適切な試験治療の差を示す見込みのないことが判明した場合、(3) 試験治療が原因となる許容できない有害事象が明らかとなった場合に、試験を早期に中止すること、です。

安全性及び倫理的問題がない場合に計画外の中間解析を実施することは、試験の信頼性を損なう可能性があるため、実施すべきではありません。

中間解析を行う場合は、非盲検下で得られる情報の漏洩などの悪影響を排除するため、独立データモニタリング委員会とその事務局、中間解析担当者は試験実施に関連する組織から独立して設置しなければなりません。

（例1：中間解析を行わない場合）

本試験において中間解析は行わない。

（例2：中間解析を行う場合）

本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で1回の中間解析を行う。中間解析は、予定された必要研究対象者数の半数が登録された時点で行う。ただし、原則として中間解析中も症例登録を継続する。試験の主たる目的が達成されたと判断された場合は試験を中止する。

試験全体のタイプIエラーを両側5%に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性に対してLan-DeMetsによる調整法 (Lan and DeMets, 1983) を用いる。また、O'Brien-Fleming型のα消費関数 (O'Brien and Fleming, 1979) を用いる。

**12.6 独立データモニタリング委員会**

独立データモニタリング委員会は試験を実施する者と独立した機関として設立します。

独立データモニタリング委員会を設置しない場合には、設置しないことを記載してください。

本試験では独立データモニタリング委員会を設置する。独立データモニタリング委員会は自ら試験を実施する者と独立した機関として設立され、本試験とは独立した立場である ○ 人以上の専門家による委員で構成される。独立データモニタリング委員会は、患者の安全性を確保することを目的に、必要に応じて、被験治療及び対照における有害事象発現率の比較、重篤な有害事象に関する詳細な検討等の安全性モニタリングを行う。ときにその結果を踏まえて有害事象のリスクを軽減する為に、組入れ基準の変更等の試験デザインの変更を勧告すること、あるいは試験の継続の可否を判断することもある。

（中間解析を行う場合に追記）

独立データモニタリング委員会は、提出された中間解析の報告書に基づき試験継続の可否を検討する。その結果を踏まえて、自ら試験を実施する者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

**12.7 最終解析**

最終解析までにデータ及び統計解析計画書を固定する必要があります。

追跡期間終了後、データが得られ症例が固定された後に解析を行う。統計解析責任者が「統計解析報告書」をまとめ、研究責任者に提出する。

# **13．試験実施計画書、症例報告書又は解析計画に関する変更**

**13.1. 試験実施計画書および症例報告書の改訂**

（例1　神戸大学医学部附属病院単独試験の場合）

試験実施計画書及び症例報告書を改訂する場合には、以下の手順により行う。

1. 研究責任者は試験実施計画書改訂版及び症例報告書改訂版を速やかに倫理審査委員会に提出し、承認を得たのち、研究機関の長研究機関の許可を得る。
2. 倫理審査委員会の意見に基づく研究機関の長の指示が研究代表者の許容できる範囲内で、試験実施計画書及び症例報告書用紙を修正する場合も同様の手順とする。

（例2　多機関共同試験の場合）

1. 研究代表者は、改訂が必要と認めた場合には、研究責任者に試験実施計画書改訂案、症例報告書改訂案及び、最新の添付文書、その他必要な資料・情報を提供する。
2. 研究代表者は、研究責任者が前項により提供された試験実施計画書改訂案等の資料・情報を十分検討し、研究代表者と協議するのに必要な時間を研究責任者に与える。
3. 研究代表者と協議した後、研究責任者は試験実施計画書改訂版及び症例報告書用紙改訂を速やかに倫理審査委員会に提出し、承認を得たのち、研究機関の長研究機関の許可を得る。
4. 倫理審査委員会の意見に基づく実施研究機関の長の指示が研究代表者の許容できる範囲内で、試験実施計画書及び症例報告書用紙を修正する場合も同様の手順とする。

**13.2. 統計解析計画の変更**

統計解析責任者は、統計解析計画書の内容を変更した場合、変更内容をすべて本試験の統計解析報告書に記載する。なお、統計解析計画書の変更は、その経緯を記録に残す。

# **14．データマネジメント**

**14.1** **症例報告書（Case Report Form：CRF）の作成**

以下について記載します。

①CRFの作成に関する留意事項

②データ収集のために用いるツール（調査票、症例報告書、質問票等）、収集時期と内容

③調査票、症例報告書等の送付手段（郵送、FAXなど）と送付先

（例1　紙CRFを用いる場合）

研究責任者または研究分担者は、研究対象者ごとに症例報告書（CRF）を作成する。

一度記入したCRFを修正する場合は、元の記載が読めるように二重線で訂正した上で修正内容及び修正日を記入し、修正者の署名または押印を残す。また、誤記訂正等の軽微な修正に該当しない場合は、修正理由をあわせて記入する。

作成したCRFに誤りがないことを確認した上で研究責任者が署名を行い、提出前に保管用として写しを作成する。保管用CRFは、カルテ等とともに適切に保管する。

CRF原本は、下記に提出する。

＜CRF提出先＞

○○○○

〒650-0017 神戸市中央区楠町○○○

研究事務局等よりCRFの記入内容に関して問い合わせがあった場合は、速やかに対応する。研究事務局等より発行された問い合わせ票等についても、適切に保管する。

（例2　EDCを用いる場合）

研究責任者または研究分担者は、研究対象者ごとの症例報告データをEDC（Electronic Data Capture：電子的データ収集）に入力する。

入力に際し、予め発行されたユーザID及びパスワードを用いてEDCにアクセスし、EDCの操作説明書を参照しながら、入力または修正を行う。

作成したCRFに誤りがないことを確認した上で研究責任者がEDC上で電子署名を行う。

研究事務局等からEDCの入力内容に関して問い合わせがあった場合は、速やかに対応する。

**14.2 症例報告書に直接記載され、かつ原資料(原データ)とする資料の特定**

本試験においては、以下の文書などを原資料(原データ)とする。

1) 研究対象者の同意及び研究対象者への情報提供に関する記録

診療録、看護記録、臨床検査データ及び画像検査フィルム等症例報告書作成の基となった記録。なお、電子カルテに格納されたデータも原資料とみなす。

2) 試験薬投与に関する記録

3) 本試験に関連する指針上必要な試験に係る文書又は記録

症例報告書に記載されたデータのうち、以下に示す項目は症例報告書の記載をもって原資料(原データ)とする。ただし、診療録等に記載のある場合は、当該診療録等を原資料(原データ)とみなす。

(1) 併用薬・併用療法の目的

(2) 有害事象の重症度、転帰(追跡調査時の結果を含む)、重篤度、本試験薬との因果関係の判定及び判定根拠

(3) 研究対象者の試験中止理由

(4) 研究責任者または研究分担者のコメント

# **15．臨床試験実施のための品質保証**

**15.1 品質管理**

本試験が安全に、かつ実施計画書に従って実施されているか、データが正確に集積されているかを定期的に確認する目的でモニタリングを行う。

**15.1.1 モニタリング責任者及びモニターの指名**

研究責任者は、当該研究のモニタリング責任者及びモニターを指名する。なお、モニタリング責任者及びモニターは、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」等の規制要件に関する教育履歴を有し、本研究の試験実施計画書、研究対象者の同意説明文書及びモニタリング手順書の内容を十分に理解している者から指名する。

**15.1.2 モニタリングの実施**

研究の内容や実施体制に応じた手順を選択してください。複数の方法を併用する場合もあります。

**15.1.2.1 症例に関するモニタリング**

（例1　On Siteモニタリングをメインとする場合）

モニターは、研究実施中に、原資料等（同意書・診療録・症例報告書等）の直接閲覧を行う。モニタリングで確認する項目は「モニタリングの実施に関する手順書」に定める。

（例2　データセンターによる中央モニタリングを実施する場合）

研究データをデータセンターで一括管理・分析・評価し、その情報を基に確認を行うことでモニタリングを実施する。中央モニタリングでは、研究を実施している期間を通して、データセンターに提出され資料について確認を行う。また、必要に応じて、原資料等（同意書・診療録・症例報告書等）の直接閲覧やOff Siteモニタリングを行う。確認する項目は「モニタリングの実施に関する手順書」に定める。

**15.1.2.2 症例以外のモニタリング**

モニターは開始前、実施中、試験終了（中止・中断）後にモニタリングを実施する。モニタリングで確認する項目は「モニタリングの実施に関する手順書」に定める。

**15.2. 品質保証**

監査を行う場合には、監査方法について手順を定め、監査手順書または試験実施計画書に定める方法により、適切に行うことが必要です。

臨床試験の品質管理および品質保証について、第三者の専門的知識を持つものがモニタリング及び監査として行うことが、データの信頼性確保の上で重要となります。研究機関、研究者及び協力者は、試験薬、収集されたデータの確認等を行う必要があります。なお、実施時期や回数等については、試験の規模に応じて検討可能な範囲で実施すべきです。

（例1）

本試験は少数例で実施する探索的な試験であることから、監査は実施しない予定である。

（例2）

本試験の品質保証のために、試験が実施計画書および手順書を遵守して行われているか否かを通常のモニタリング及び品質管理業務とは独立・分離して評価する。研究代表者は、許可を受けた「監査手順書」により監査を実施する。監査する者は当該監査の結果を研究責任者及び実施研究機関の長に報告する。

# **16．倫理指針およびヘルシンキ宣言等への対応**

本試験は、ヘルシンキ宣言、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針および神戸大学の利益相反マネジメント指針を遵守して実施する。

# **17．研究対象者の人権および安全性・不利益に対する配慮**

**17.1 人権への配慮（個人情報の保護）**

試験実施に係る原資料および同意書等を取扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮しなくてはなりません。病院外に提出する報告書等は、研究対象者識別コード等を用いて行う必要があります。試験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べきです。試験の目的以外に、試験で得られた研究対象者のデータを使用しないこと等を記載します。

研究対象者の検体等を病院外に出して測定等を行う場合は、コード化･保管･廃棄方法、閲覧者の範囲等について規定します。

研究対象者にかかる報告書等における研究対象者のイニシャルの使用は、研究対象者を特定できる可能性があるので、好ましくないとされています。

研究責任者または研究分担者は、プライバシーの侵害に対する研究対象者の権利保護の原則を遵守する。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、本試験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。本試験では、研究対象者識別番号リストにより本試験データベース及び試験関連文書と研究対象者の原データを関連付ける。研究対象者の特定及び研究対象者識別番号リストの正確性確認のため、すべての適用される法令及び規則の範囲内で、性別、生年月日等の限定的な研究対象者の情報を用いることができる。

研究責任者または研究分担者は、データ管理を行う際、特定の個人を識別しうる記述等（氏名、イニシャル、住所、電話番号、カルテ番号等）を削除し、コード化を行う。症例登録及び症例報告書等の作成の際には、研究対象者識別番号を用いる。なお、コード化する際の研究対象者識別番号リストは、研究責任者が「20.記録文書等の保存」に従い保管・管理する。研究対象者識別番号リストについて、外部への提供は行わない。

研究責任者等が試験で得られた情報を公表する際には、研究対象者が特定できないよう十分に配慮する。

**17.2研究対象者に生じる負担、予測されるリスク（起こりうる有害事象を含む）**

**17.2.1　予測される利益**

①試験に参加することで研究対象者が得られると予測される利益を記載ください。

②参加することで特別な診療上の利益が生じない場合、この旨を記載ください。

利益の定義：試験から得られる成果や期待される恩恵を指す。試験が実施されることによって研究対象者に健康上の利益が期待される場合には、当該研究対象者個人に生じる具体的な恩恵となります。また、試験の成果は、社会的及び学術的な価値という一般的かつ無形の利益となります。

（例1）

本試験で実施する○○の検査は、その結果により○○という利益が生じることが期待される。また、試験成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

（例2）

本試験で用いる薬剤はいずれも本試験の対象に対して適応が承認され保険適用され、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、研究対象者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて研究対象者の保険および研究対象者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、研究対象者が本試験に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はない。

**17.2.2　予測される不利益（負担及びリスク）**

①試験に参加することで研究対象者が得られると予測される不利益を記載ください。

②試験に参加することで予測される不利益とそのリスク（害を被る可能性／確率）、リスクを最小化するためのデザインの工夫や有害事象への対策を記載ください。

③日常診療における危険と不利益と同等と予測される場合、その旨記載ください。

負担の定義：試験の実施に伴って確定的に研究対象者に生じる好ましくない事象を指し、例えば、身体的又は精神的な苦痛、健康上の不利益（自覚されないものを含む。）、不快な状態等のように「侵襲」に関連するもののほか、試験が実施されるために研究対象者が費やす手間（労力及び時間）や経済的出費等も含まれます。

リスクの定義：試験の実施に伴って、実際に生じるか否かが不確定な危害の可能性を指します。その危害としては、身体的・精神的な危害のほか、試験が実施されたために被るおそれがある経済的・社会的な危害が考えられるます

（例）

本試験に参加することで、通常診療に比べ検査回数や採血回数、採血量が増加する可能性がある。また、｢3.2 予期される有害反応（医療機器の場合は予期される不具合）｣で述べるような有害反応の発現が予想される。

**17.3 安全性・不利益への配慮**

有害事象発生時の対処方法：速やかに適切な診察と処置を行うことを記載します。

休薬期または非治療群における不利益･危険性への配慮について記載します。

臨床研究を安全に実施する上で必要な情報を収集し検討します。また、必要に応じて試験計画を変更することを記載します。

（例）

本試験で被る有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「選択基準」、「●●●●」、「●●●●」について慎重に検討されている。発生した有害事象が予期された範囲内であるか否かをモニタリングするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる。本試験による健康被害に対して行われた治療に対する費用は、原則として健康保険と患者負担により支払われる。また、本試験に参加することで、通常診療と比較し、通院回数、検査回数、採血量が増加する可能性がある。（抗がん剤の術前介入の場合）術前治療中もしくは外科切除の待機期間中に腫瘍増悪、高度な臓器機能低下/体力低下等が認められた場合外科切除及び引き続く術後補助療法が受けられない可能性がある。

**17.4　研究機関の長への報告**

研究責任者は以下について文書により倫理審査委員会および研究機関の長に報告する。なお、①については、年1回の報告を行い、②以降の項目は、適宜報告する。

① 研究の進捗状況

② 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合

③ 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合

④ 研究が終了(停止・中止)した場合

⑤ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合

⑥　その他

**17.5　研究により得られた結果等の説明**

研究対象者へ研究にて得られた結果等を説明する方針について、下記を考慮して記載ください。

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

イ 当該結果等が研究対象者の健康等にとって重要な事実か

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

〈結果を開示しないことを基本とする場合〉

　本試験で得られた臨床上必要と判断される情報については、原則として研究対象者にお伝えする。ただし、本試験の一部の評価、解析により、何らかの成果が得られたとしても、これは探索的あるいは研究の初期段階のものであり、その精度や確実性などの科学的信頼性がまだ十分に確立されたものであるとは言いきれない。研究対象者には本試験で得られた結果を知る権利も、知らないでいる権利もあるが、科学的な信頼性が十分に確立していない結果や情報をお知らせすることは、場合によっては研究対象者とって不利益にもなりかねないため、結果は開示しない。

〈研究対象者の血縁者への対応も必要な場合〉

また、同じ理由により、研究対象者の血縁者にもこの結果をお知らせすることはない。

〈結果を開示することを基本とする場合〉

本試験で得られた臨床上必要と判断される情報については、原則として研究対象者にお伝えする。ただし、本試験の一部の評価、解析により、何らかの成果が得られたとしても、これは探索的あるいは研究の初期段階のものであり、その精度や確実性などの科学的信頼性がまだ十分に確立されたものであるとは言いきれない。研究対象者には本試験で得られた結果を知る権利も、知らないでいる権利もあるが、科学的な信頼性が十分に確立していない結果や情報をお知らせすることは、場合によっては研究対象者とって不利益にもなりかねないため、結果は原則として開示しない。しかし、医学的に開示することが有益と判断される結果が得られた場合は、研究対象者の意思を確認のうえ結果を開示することがある。

研究対象者が開示を希望するかどうか意向を確認し、開示を希望した研究対象者に対してのみ知らせることとする。研究対象者自身が情報開示を希望しない場合には原則として開示を行わない。開示を行う場合には、医学的または精神的影響等を十分に考慮し、診療を担当する医師との密接な連携のもとに開示する。

〈研究対象者の血縁者への対応も必要な場合〉

研究対象者の血縁者にも開示するかについては、蓋然性を考慮するとともに研究対象者にも照会しながら対応する。

**17.6　遺伝子変異に関する情報の開示に関する考え方と偶発的所見（Incidental Findings）**

ヒトゲノム・遺伝子解析を実施する場合

本試験における遺伝子解析について、将来の患者にとっての治療効果や有害事象発生の予測を目的としているため、登録された研究対象者に対する遺伝情報の開示により研究対象者が得られるメリットはない。従って、原則として、1人1人の試料提供者に個人の遺伝情報は開示しないこととする。

ただし、遺伝子解析結果が、当初は想定していなかった研究対象者やその血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見（Incidental Findings）が発見され、かつ、それに対する有効な対処方法がある場合に限り、研究対象者への情報の開示を検討する。具体的には、試験関係者で開示するべきかどうか協議し、倫理委員会に諮ることを決定する。Incidental finding を開示することとなった場合には、誰がどのようにして伝えるのかについて試料提供者が受診する当該医療機関の研究責任者と研究代表者（←多機関共同研究の場合の例）で協議する。

研究対象者が開示を希望するかどうか意向を確認し、開示を希望した研究対象者に対してのみ知らせることとする。研究対象者自身が情報開示を希望しない場合には開示を行わない。開示を行う場合には、医学的または精神的影響等を十分に考慮し、診療を担当する医師との密接な連携のもとに開示する他、必要に応じて遺伝カウンセリングの機会を与える。

ヒトゲノム・遺伝子解析を実施しない場合

本研究からは、研究対象者やその血縁者の生命に重大な影響を与えうる遺伝的特徴に関する重要な知見が得られる可能性は無い。

**17.7 遺伝カウンセリングについて**

ヒトゲノム・遺伝子解析を実施する場合

研究対象者や家族などから求めがあった場合、偶発的所見が認められ、かつ医学的に必要と判断された場合には、倫理的、法的、社会的または精神心理的諸問題の解消または緩和を目指して、援助や支援をするための遺伝カウンセリングを参加機関の遺伝相談外来（神戸大学医学部附属病院は遺伝子診療部）にて行う。

（多機関共同研究の場合）参加機関に遺伝相談外来がない場合には、他の機関の適切な窓口を紹介して対応する。

ヒトゲノム・遺伝子解析を実施しない場合

　本試験は、遺伝カウンセリングは実施しない。

**17.8 データ・試料の二次利用について**

該当する場合に記載してください。

研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は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を記載してください。

将来用いられる可能性のある研究の概括的な目的及び内容、他の研究機関への提供の目的及び提供する可能性がある研究機関の名称などを記載してください。

本試験で得られた研究対象者のデータはデータベース化される。また（血清、○○、○○、○○など、具体的に試料名を明示）の試料は厳重に保管され、今後、他の研究に用いる可能性がある。研究対象者へのインフォームド・コンセントの手続きにおいて、将来の研究への利用の可能性も含め、少なくとも以下の内容について、想定される内容を可能な限り説明する。

1. 当該研究対象者に係る研究協力機関の名称、既存試料・情報の提供のみを行う者の氏名及び所属する機関の名称並びに全ての研究責任者の氏名及び研究機関の名称
2. 研究の目的及び意義
3. 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的及び取扱いを含む。）及び期間
4. 研究対象者として選定された理由
5. 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
6. 試料・情報の保管及び廃棄の方法
7. 研究の資金源その他の研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

他の研究を行う際は、新たに研究計画をたて、倫理審査委員会の承認を得て実施する。その際も個々の研究対象者に対し文書による同意を求めることは行わないが、研究に関する情報公開を適切に行う。

2次利用しない場合

本試験で得られた研究対象者のデータについて、二次利用は行わない。

# **18．研究対象者に説明して同意（インフォームドコンセント）を得る方法**

研究対象者に対して、何をどのように説明するかを記載します。

代諾者からインフォームド・コンセントを受けた場合であっても、研究対象者が中学校等の課程を終了し、又は16歳に達し、研究実施について自らの意向を表することができると判断されるときには、インフォームド・コンセントが必要です。また、インフォームド・コンセントを受けていない場合の研究対象者についても、研究対象者が研究を実施されることについて自らの意向を表することができると判断されるときには、インフォームド・アセントを得るよう努めてください。

研究参加期間内に研究対象者が中学校等の課程を終了し、又は16歳に達し、研究を実施されることに十分な判断能力を有すると判断された以降は、インフォームド・コンセントを取得してください。

**18.1同意文書及びその他の説明文書の作成並びに改訂**

研究責任者または研究分担者は、研究対象者及び研究対象者の代諾者から試験参加の同意を得るために用いる同意文書及びその他の説明文書、研究対象者から試験参加のアセントを得るためのアセント文書を可能な限り平易な表現で作成する。また、同意説明文書及びその他の説明文書、アセント文書を改訂する必要があると認めた場合は、これらを改訂する。研究責任者または研究分担者は、研究対象者候補には質問する機会、および同意するかどうかを判断するための十分な時間を与え、本試験の内容を良く理解したことを確認した上で、自由意思による同意を得る。

研究責任者または研究分担者は、作成又は改訂された同意説明文書及びその他の説明文書、アセント文書を介入倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

なお、共同研究機関の研究責任者の変更など、研究対象者の参加意思に影響を与えない内容の変更については、再同意を不要とする。

**18.2　代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き**

①代諾者等の選定方針を記載ください。

②代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の説明、同意に関する事項を記載ください。

研究対象者個々からインフォームド・コンセントを得ない場合において、当該試験の実施について公開すべき事項を記載ください。

研究対象者に死者を含む場合は、「代諾者等」とするほか、必要な追記を行ってください。

人体から採取された試料を用いない場合には、研究対象者からインフォームド・コンセントを得ることを必ずしも要しません。

（例1）

本試験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試験自体の遂行が困難であると判断されるため、本試験では未成年者を対象に加える。

（例2）

本試験の対象疾患の特性から、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なければ試験自体の遂行が困難であると判断されるため、本試験では研究対象者の代諾者からも同意を取得する。

**18.3　インフォームド・アセントを受ける場合の手続き**

インフォームド・アセントを得る場合の条件を記載ください。

インフォームド・アセントを得る場合の説明、同意に関する事項を記載ください。16歳未満の小児の研究対象者からアセントを取得する場合は研究対象者の知的成熟度に応じて対応することが望ましいが、米国小児科学会のガイドラインを参考に、おおむね7歳以上（文書によるアセントはおおむね中学生以上）が目安と考えられています。

（例）

研究責任者または研究分担者は、アセント文書を研究対象者に手渡し、その内容について十分な説明を行う。研究対象者が試験の内容を良く理解したことを確認した上で、スクリーニング検査を実施するまでに口頭又は文書にてアセントを取得する。

**18.4　研究対象者およびその代諾者に対する説明事項**

研究責任者が作成する説明文書には、以下の事項を記載する。（研究責任者が作成するアセント文書については、被験者が理解できるように平易な表現を用い、可能な限り以下の事項に準じて記載する。）

1.はじめに（この試験が研究を伴うこと）

2.この臨床試験の目的

3.あなたに試験参加をお願いする理由

4.この臨床試験の方法（治療内容）や期間について

5.この試験の参加予定者数

6.臨床試験終了後の対応について

7.この試験に参加することで予測される利益について

8.この試験に参加することで生じる負担ならびに予測されるリスクについて

9.この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

10.試験により得られた結果等の取扱いについて

11.この試験に関わる費用や謝礼について

12.この他の治療について

13.同意しない場合でも不利益は受けないこと

14.同意後の撤回について

15.試料等の保存及び使用方法並びに保存期間

16.治療計画書等の開示について

17.プライバシーの保護について

18.カルテなどの閲覧について

19.知的財産権の帰属について

20.当該試験に係る資金源、利益相反について

21.あなたに守っていただきたいこと

22.問い合わせ窓口

23.研究機関、研究責任者について

# **19．研究対象者の費用負担**

試験に参加することで研究対象者の費用負担が増えないような対策を講じてください。

通常の検査の範囲を超える検査等や適応外で使用する薬剤がある場合には、それらが研究費等で賄われることを記載します。未承認薬等を使用する場合は、その入手方法と費用の支払いについて記載します。

通常の診療の範囲内である場合には、そのように実施計画書に記してください。

**19.1 健康被害の補償**

研究責任者はあらかじめ、保険その他の必要な措置を講じ、試験計画に補償の有無とその内容を記載します。

健康被害の補償は「神戸大学医学部附属病院で実施される自主臨床試験における補償に関する手順書」等に従い、該当する補償の内容を具体的に規定してください。

（例1-1 研究対象者が患者の場合）

本試験の実施に伴い、研究対象者に健康被害が発生した場合は、研究分担者は適切な処置と治療をもって対応する。また、健康被害に対する補償は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って行う。すなわち本試験に起因して発生した死亡又は後遺障害（障害等級一級から三級）に対応するために、臨床研究に係る損害保険に加入する。これ以外の健康被害に対しては、検査や治療等、必要な処置を行う。

（例1-2 研究対象者が健常者の場合）

本試験の実施に伴い、研究対象者に健康被害が発生した場合は、研究分担者は適切な処置と治療をもって対応する。また、健康被害に対する補償は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って行う。すなわち、本試験に起因して発生した死亡又は後遺障害（障害等級一級から十四級）に対応するために、臨床研究に係る損害保険に加入する。これ以外の健康被害に対しては、検査や治療等、必要な処置を行う。

（例2）

本試験の実施に伴い、研究対象者に健康被害が発生した場合は、研究分担者は適切な処置と治療をもって対応する。また、健康被害に対する補償は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って行う。研究対象者の一定水準を超える健康被害（死亡又は重度障害）に対して補償金を検討したが、損害保険会社による保険の設定は不可であった。さらに、本試験は医薬品副作用被害救済制度の対象外医薬品である抗癌剤（薬剤の種類に応じて「免疫抑制剤」等に書き換える）を使用するため、それによる有害事象の発生は不可避であり、医療費又は医療手当の支給は困難である。以上のことから、本試験では研究対象者の健康被害に対する金銭的な補償は準備しない。この点を倫理審査員会の承認を得るとともに、研究対象者に十分説明し、理解と同意の上で本研究への参加を求めることとする。

（金銭的補償がない場合）

本臨床試験は、すでに厚生労働省により認められた薬剤を使用する。したがって、本臨床試験に係る治療が原因で健康被害が生じた際は、本臨床試験の研究責任者もしくは研究分担者が責任をもって治療にあたるため、それに対する金銭的補償は行われない。何らかの障害が起きた場合にはすみやかに適切な処置と治療をもって対応する。なお、試験薬の副作用による健康被害に対しては、医薬品副作用被害救済制度による救済給付の請求が可能である。

**19.2費用負担の概要**

（例1）

本試験で用いる医薬品の投与及び実施する検査は保険診療内で行われるため、試験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。

（例2）

本試験のうち、○○と○○は研究責任者が所属する診療科の研究費で賄う。それ以外は通常の保険診療内で行われるため、試験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。

（例3）

本試験への参加により、通院回数及び検査数が増加するため（＊増加する負担に応じて適宜記載）、研究対象者への費用負担が発生する。そのため、研究対象者への負担軽減費を支給することとし、このことを研究対象者に十分説明した上で、試験への参加の判断を求める。

# **20．記録文書等の保存**

（例1神戸大学医学部附属病院単独試験の場合）

研究責任者は、「神戸大学大学院医学研究科等における研究データ等の保存期間等に関するガイドライン」に基づき、研究実施に係わる重要な文書（倫理審査委員会への申請書類の控え、研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、情報公開文書、その他、データ修正履歴、ノートへの記載など試験に用いられる情報の裏付けとなる資料または記録等）を、試験の中止または終了後10年間、論文等の試験結果の公表日から10年間のいずれか遅い期日まで施錠可能な場所で保存し、その後は個人を特定できない状態にして廃棄する。

（試料がある場合）本試験に係る試料（実験試料、標本）や装置等は、本試験の結果の最終の公表について報告された日から5年間(原則)保存し、その後は個人を特定できない状態にして廃棄する。

（例2多機関共同試験の場合）

研究代表者は、「神戸大学大学院医学研究科等における試験データ等の保存期間等に関するガイドライン」に基づき、試験実施に係わる重要な文書（倫理審査委員会への申請書類の控え、研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、情報公開文書、その他、データ修正履歴、ノートへの記載など試験に用いられる情報の裏付けとなる資料または記録等）を、試験の中止または終了後10年間、論文等の試験結果の公表日から10年間のいずれか遅い期日まで施錠可能な場所で保存し、その後は個人を特定できない状態にして廃棄する。

（試料がある場合）本試験に係る試料（実験試料、標本）や装置等は、本試験の結果の最終の公表について報告された日から5年間(原則)保存し、その後は個人を特定できない状態にして廃棄する。

各共同研究機関においては試験データ等の保管期間は各共同研究機関の取り決めに従い、適切に保管する。

# **21．研究計画の登録**

研究対象者登録を開始する前に、試験計画の内容を公開登録システム(『大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)』、『財団法人日本医薬情報センター』または『社団法人日本医師会』が設置したシステムのいずれか）に登録することを記載します。ただし、知的財産等の問題により試験の実施に著しく支障が生じるものとして、倫理審査委員会等が承認し、研究機関の長が許可した登録内容については除外するようにします。

国際的な登録システムとしては、clinicaltrails.gov（http://www.clinicaltrials.gov）がある。また、International Committee of Medical Journal Editors (ICMJEと略し、日本語訳は医学雑誌編集者国際委員会)は、臨床試験の論文公表条件として公的な登録システムにあらかじめ登録することを要求しています。（http://www.icmje.org/index.html#clin\_trials）

試験が正しく行われたにも拘わらず結果が所期のものでない場合でも、研究対象者の協力を無駄にすることのないように、投稿論文等でデータを公表することが原則です。

本試験は医学雑誌編集者会議国際委員会（International Committee of Medical Journal Editors :ICMJE）の勧告に基づき、大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム（University hospital Medical Information Network-Clinical Trial Registry: UMIN-CTR）、米国医学図書館運営臨床試験登録公開Webサイト clinical trials.govなど臨床試験登録システムへ研究概要を登録を行う。本試験ではXXXX（公開データベース名）に登録（登録番号：XXXX）し、試験計画書変更、研究進捗に応じて適宜更新する。を行う。

# **22．研究資金源および各研究者のCOI状態の開示**

**22.1研究の資金源**

研究の主たる資金源と発生する研究に際して必要となる経費について記載ください。

（例）

研究代表者が所属する診療科の研究費にて行う。

（例）

△△株式会社との受託研究契約に基づく研究費にて行う。

（例）

研究代表者○○を主任研究者とする厚生労働省科学研究費補助金○○医療開発研究事業「●●に関する基礎及び臨床研究」の研究費にて行う。

**22.2研究に関する利益相反**

臨床試験の実施・結果の公表においても信頼性の確保が必要です。特に、産学連携により実施される場合は企業からの資金提供や労務･役務提供に係る情報開示は透明性確保からも必須となります。

研究代表者は、本試験の計画・実施・報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような新たなCOI状態が研究者に発生した場合には8週間以内に報告させ、当該研究機関の長にその旨を届け出る義務を負う。同時に、当該試験の実施が研究対象者の権利・利益をそこねることがないように対応しなければならない。

　「利益相反状態」の申告については、研究責任者・研究代表者は参加研究者全員の自己申告書を一括して提出する。

以下に、全国医学部長病院長会議公表の「COIマネジメントのガイドライン」で提示したCOI自己申告書への記載項目と基準額について、参考までに例示する。

【参考】

1. 企業･法人組織、営利目的とする団体(企業等)での役員･顧問職の有無[年間の合計収入が当該研究機関において設定された額(例：100万円)を超える場合]、収入の種類と額について記載する。なお、申告が必要な合計収入額下限は各研究機関が置かれている諸事情を勘案して設定する。
2. 産学連携活動の相手先のエクイティー(株等)の種類(例：公開･未公開を問わず、株式、出資金、ストックオプション、受益権等)と数量を記載する。株式の保有については、1つの企業についての定められた年限内での株式による利益(配当･売却益の総和)が100万円以上の場合、あるいは当該全株式の5％以上を所有する場合に申告する。
3. 企業等からの特許権使用料については、1つの権利使用料が年間100万円以上とする。
4. 企業等から会議の出席(発表)に際して、研究者を拘束した時間･労力に対して支払われた日当(講演料等)については、1つの企業等からの年間講演料が合計50万円以上の研究対象者とする。
5. 企業等がパンフレット等の執筆に対して支払った原稿料については、1つの企業等からの年間の原稿料が合計50万円以上とする。
6. 企業等が提供する研究費については、1つの企業等から医学研究(受託研究費、共同研究費、臨床試験等)に対して支払われた総額が年間200万円以上とする。
7. 企業等が提供する奨学(奨励)寄附金については、1つの企業等から、申告者個人または申告者が所属する部局(講座･分野)、あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間200万円以上の場合とする。
8. 企業等が提供する寄附講座に申告者らが所属している場合とする。
9. その他、研究とは直接無関係な旅行、贈答品等の提供については、1つの企業等から受けた総額が年間5万円以上とする。ただし、申請研究者の家族を対象にするかどうかも含め、その具体的な範囲については、各研究機関の諸事情を勘案して設定する。

自己申告によるCOI開示には産学連携の活動内容や判断基準とする金額等は、各研究機関のCOI指針に基づいて社会への説明責任を果たすことのできる規範や評価基準に基づき設定されるべきであり、定期的に見直しを図っていくことが望ましい。現時点においては、ある一定の基準額以上かどうかで申告の有無を決めて開示すべきである。

（例）

研究代表者□□は、本試験に用いる試験薬▲▲を製造販売している株式会社○○から平成○年度に○○万円の奨学寄付金を受けている。本試験の利害関係については、神戸大学大学院医学研究科等臨床研究利益相反マネジメント委員会の承認を得て行ない、本試験の利害関係についての公正性を保つ。

（例）

研究責任者は、本試験で実施する●●検査を受託する株式会社○○から受託研究契約金○○○万円を受けている。本試験の利害関係については、神戸大学大学院医学研究科等臨床研究利益相反マネジメント委員会の承認を得て行ない、本試験の利害関係についての公正性を保つ。

（例）

本試験に用いる医療機器●●は株式会社△△より無償提供される。本試験の利害関係については、神戸大学大学院医学研究科等臨床研究利益相反マネジメント委員会の承認を得て行ない、本試験の利害関係についての公正性を保つ。

# **23．研究成果の帰属と研究結果の公表**

臨床試験は、その結果が肯定的なものであるか否定的なものであるかにかかわらず、ピアレビュー医学雑誌に論文投稿がなされるべきであり、公表されるべきです。これには中止された試験も含まれます。

（例：多機関共同試験の場合を想定しています）

本試験により得られた結果やデータ、知的財産権は、神戸大学医学部附属病院、○○に帰属する。具体的な取扱いや配分は協議して決定する。研究責任者、研究機関の研究責任者、○○の知的財産の帰属先を個人とするか研究機関とするかは、所属研究機関の取り決めに従う。

本試験の結果は、学会にて発表の後、英文専門誌に論文として投稿する。国内での学会での発表も必要に応じて行うこととする。原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局担当者とし、以下、研究代表者、○○の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に研究機関の研究責任者を選び共著者とする。最終著者は○○とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容をreview し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表者は[○○ or 最終著者]の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局担当者、研究代表者、登録の多い機関の研究責任者または研究責任者が指名した者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者が[○○ or最終著者]の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局がその責任を有する。

# **24．研究組織**

**24.1研究機関**

研究組織構成者の氏名、所属機関、診療科(部)、職名、連絡先(内線番号を含む電話番号)を記載してください。単一機関で実施する場合は、研究責任者に○印をつけます。

注意点として、研究者は自らの所属･部署･職名(正規職員)を適切に記載すべきですが、所属部署が寄附講座の場合には寄附講座(○○企業の名称)とし、外部資金により雇用されている場合には当該機関・機関が使用している職名(例：特任教授、特任講師、特命教授、病院教授等)を記載すべきです。

多機関共同研究の場合には、研究代表者および共同研究者(各機関の研究責任者)等とし、各機関にて研究倫理委員会等の承認を得ることが必要です。また、各機関において審査申請する場合には、その機関での研究責任者、研究分担者、研究協力者等のリストを添えて申請します。

多機関共同研究における研究組織構成者による委員会(○○○研究班、△△△グループ、あるいは□□□委員会)を設置し、それを統括する研究代表者の役割と機能について定義します（例２）。例えば、試験全般の策定・実施・報告上の調整、機関間の調整、実施計画書の疑義解釈上の調整、効果・安全性評価委員会を設置しない場合は安全性の評価等です。

研究事務局、患者登録･割付センター(症例登録センター）、試験薬管理者、データマネジメントセンター、統計解析者、医学専門家(アドバイザー)、独立データモニタリング委員会または効果・安全性評価委員会等を設置する場合は、それらの名称･所在地･代表者･担当者･連絡先等も記載してください。

（例１：神戸大学医学部附属病院単独試験の場合）

１．研究責任者

（氏名） （診療科） （連絡先）

臨床　太郎 ○○○科 XX-XXXX-XXXX（内線XX）

２．研究事務局

３．割り付け責任者

４．データ管理責任者

５．モニタリング責任者（1.2.3.4.6.7以外の者）

６．監査責任者（1.2.3.4.5.7以外の者）

７．統計解析責任者

（例2：多機関共同試験の場合）

１．研究代表者および共同研究機関の研究責任者

＜研究代表者＞

神戸大学医学部附属病院 ○○科　　臨床　太郎 078-382-XXXX（医局）

＜実施機関・研究責任者＞

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 研究機関名 | 所属部署名（診療科） | 研究責任者　氏名 | 連絡先 |
| □□大学△△大学大学院○△病院 | ○○○科○○研究科○○分野○○○科 | XXXX　XXXXXXX　XXXXXXX　XXX | XXX-XXX-XXXXXXX-XXX-XXXXXXX-XXX-XXXX |

＜研究事務局＞

□□大学　　○○○科　医局

臨床三郎（研究事務局代表）、臨床四郎、臨床五郎

〒XXX-XXXX 兵庫県神戸市XXXXXX　X-X-XX

電話：XX-XXXX-XXXX（内線XX）、FAX：XX-XXXX-XXXX

E-mail：XXXX-xxx@xxx.ne.jp（臨床三郎）

２．割り付け責任者

３．データ管理責任者

４．モニタリング責任者

５．監査責任者

６．統計解析責任者

７．独立データモニタリング委員会

**24.2研究協力機関**

研究協力機関がある場合、記載ください。なければ該当なしと記載ください。

○△病院○○○科 ○○　○○ xx-xxxx-xx（内線xx）

○△病院○○○科 ○○　○○ xx-xxxx-xx（内線xx）

**24.3既存試料・情報の提供のみを行う機関**

既存試料・情報の提供のみを行う機関がある場合、記載ください。なければ該当なしと記載ください。

○△病院○○○科 ○○　○○ xx-xxxx-xx（内線xx）

**24.4研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応方法**

相談窓口を設置する場合には、次のような事項を記載してください。相談窓口の責任者氏名・所属・職名・連絡先(平日昼間・平日夜間・祝祭日の時間帯別)

相談窓口の連絡先と受付時間

○○○○大学医学部附属病院　　　担当者：○○

〒650-0017 神戸市中央区楠町○○○

TEL：078-XXX-XXXX

FAX：078-XXX-XXXX

E-mail： xxxxx@med.kobe-u.ac.jp

受付時間：　10：00 - 17：00　（土日祝日はのぞく）

**24.5委託業務内容及び委託先**

委託先がない場合には、本項目は記載不要です。なければ該当なしと記載ください。

委託契約書において委託者が定める予定の安全管理措置の内容を示すとともに当該内容が遵守されている方法（定期的な実地調査等）、当該内容が遵守されていない場合の対応等を記載してください。

＜委託機関＞

　【免疫染色実施機関】

株式会社○○○○○○

神戸市中央区○○町XX丁目△番地□号

TEL：078-XXX-XXXX

【エクソンシーケンス実施機関】

株式会社○○○○○○

神戸市中央区○○町XX丁目△番地□号

TEL：078-XXX-XXXX

【検体運搬・保管機関】

株式会社○○○○○○

神戸市中央区○○町XX丁目△番地□号

TEL：078-XXX-XXXX

株式会社○○○○○○

神戸市中央区○○町XX丁目△番地□号

TEL：078-XXX-XXXX

# **25．文献リスト・参考資料**

実施計画書に引用された参考資料･文献は、番号順にリストを作成します。

引用の記載方法については特に指定はないが、学術雑誌の場合には全員の著者名･論文タイトル･雑誌名･巻･ページ･年号の情報を含むようにしてください。

改訂履歴

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 版番号 | 作成・改訂日 | 改訂理由／内容 |
| 第1.0版 | 20　　年 月 日 | 新規制定 |
| 第　　版 |  |  |

**症例登録票**：1.0版

**症例登録票送付先：**FAX番号またはメールアドレス

**送付先：**登録センター名

**受付時間**： 平日 10:00～17:00 （土・日・祝祭日、時間外の登録手続きは翌受付日以降となります。）

症例登録票

**研究課題名**：　○○○○を対象とした～　（研究課題名は計画書と齟齬のないよう注意ください。）

|  |  |
| --- | --- |
| 医療機関名 | **割り付け因子がある場合**生年月日の下に欄を追加し、因子ごとにチェックボックスをいれてください例）割り付け因子□術前化学療法あり　□術前化学療法なし□～スコア〇点以上　□～スコア△点未満（このボックスは提出時には削除してください。） |
| 研究責任（分担）者 |  |
| 研究対象者識別コード | ※カルテIDではない固有の番号 | 文書同意取得日 | 西暦　　　　　年　　　月　　　日 |
| 生年月日 | 西暦　　　　　年　　　月　　　日 | 性別 | 　□ 男性　　　□ 女性 |
| 結果送付問合せ先 | FAX又はメールアドレス：　FAX番号またはメールアドレス |
| **選択基準（□欄をチェックしてください）**　　　　　　　　**＊網掛けの「いいえ」部分に該当する場合は登録できません** |
| 1.  | □ はい | □ いいえ |
| 2.  | □ はい | □ いいえ |
| 3.  | □ はい | □ いいえ |
| 4.  | □ はい | □ いいえ |
| 5.  | □ はい | □ いいえ |
| 6.  | □ はい | □ いいえ |
| 7.  | □ はい | □ いいえ |
| **除外基準（□欄をチェックしてください）**　　　　　　　　　**＊網掛けの「はい」部分に該当する場合は登録できません** |
| 1.  | □ いいえ | □ はい |
| 2.  | □ いいえ | □ はい |
| 3. **留意事項*** プロトコルの基準と同様の文言を記載する。
* 基準に検査データの値を規定している場合、検査データを記入できるよう工夫してください。また、検査日の許容範囲がある場合、検査日の記入欄を作成してください。

例）登録前〇週以内の検査値が以下をすべて満たす。血液学検査（検査日 \_\_\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日）　・白血球数>=3000/uL 検査値：\_\_\_\_\_\_\_\_/uL ・血小板数>=10×104/uL検査値：\_\_\_\_\_\_\_\_×104/uL（このボックスは提出時には削除してください。） | □ いいえ | □ はい |
| 4.  | □ いいえ | □ はい |
| 5.  | □ いいえ | □ はい |
| 6.  | □ いいえ | □ はい |
| 7.  | □ いいえ | □ はい |

**症例登録確認書**

**※研究事務局記入欄**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 判定結果 | 適格 ・ 不適格 | 登録番号 |  |
| 割付結果※１ |  | 登録日 | 年 　　　　月 　　　　日 |
| 備考 |

※1 割付のない試験の場合、該当箇所に「斜線又は該当せず」と記載する。

※研究責任（分担）者は、「症例登録確認書」の判定結果を確認したのち、研究を開始する。

※研究責任（分担）者は、「症例登録票」及び「症例登録確認書」を保管する。

Appendix：モニタリングの手順書案

（このボックスは提出時には削除してください。）

**モニタリングの実施に関する手順書**

研究課題名

**○○○○に対する**

**△△△の□□□試験**

本手順書の雛形は神戸大学医学部附属病院の研究者が研究責任者や研究代表者となって、当院や他の医療機関と共同して行う臨床試験において、モニタリングの実施手順を検討、作成するためのものです。試験の位置づけ等により多様なモニタリング方法が考えられるため、必要に応じて臨床研究推進センターに相談することを推奨します。

なお、本手順書テンプレートはモニタリングの方法等について複数の記載をしていますので、研究実施計画書に合わせて、不要な記載を削除又は必要な記載を追加して作成ください。（この記載は提出時には削除ください）。

第○版　　20○○年○○月○○日

# **目的と適用範囲**

本手順書は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（以下「倫理指針」という。）に従って行う侵襲のある介入研究である本研究「○○○○に対する△△△の□□□試験」において、研究責任者及びモニタリングに従事する者（以下「モニター」という。）が、モニタリングを適切に実施するための手順その他必要な事項を定めるものである。

# **モニターの要件**

モニターは、以下の要件を満たした者とする。

1. 研究に関する倫理的原則を理解していること
2. モニタリング業務に必要な科学的、臨床的知識を有していること
3. 倫理指針、関連法規に関する教育・研修等を継続的に行っていること
4. 当該研究の研究実施計画書、同意説明文書、各種手順書等の内容を十分に理解していること
5. モニターとして、当該研究の研究責任者から指名を受けていること
6. モニタリング教育を受講していること

# **モニタリング実施の手順**

## **3.1　症例に関するモニタリング**

以下では、On Siteモニタリング（診療録等の閲覧）をメインとする場合（神大単独試験の場合、多機関共同試験の場合）やデータセンターによる中央モニタリングを実施する場合の3つの案を提示しています。研究の内容や実施体制に応じた手順を選択してください。複数の方法を併用する場合もあります。

（例1　神戸大学医学部附属病院単独試験の場合）

モニターは、試験実施中に神戸大学医学部附属病院で、原資料等（同意書・診療録・報告書等）の直接閲覧を行う。モニタリングで確認する項目は下記とし、チェックリストに基づいて実施する。

1. 同意取得手順

同意取得が適切に行われていること（試験治療が開始される前に、研究対象者本人（または代諾者等）より文書にて同意を取得していること 等）を確認する。また、同意文書が適切に保管されていることを確認する。

1. 適格性の確認（登録）

研究対象者が試験実施計画書に規定されている選択基準に合致し、また除外基準に抵触していないことを確認する。

1. 研究対象者の進捗及びCRF作成状況の確認

試験実施計画書で規定された検査・観察・評価が試験スケジュールどおりに実施されていることを確認する。試験治療を中止した場合は、研究対象者の安全性確認が適切に行われていることを確認する。また、CRFが原資料に照らして正しくかつ矛盾無く記載されていることを確認する。

1. 有害事象の対応

臨床検査値の異常を含めた有害事象の発現有無の確認を行うとともに、発現した有害事象がCRFに有害事象として正しく取り扱われているか確認する。重篤な有害事象が発現している場合には、必要な手続き（研究機関の長への報告、規制当局への報告等）が行われていることをあわせて確認する。

1. 逸脱の確認

試験実施計画書、標準業務手順書からの逸脱が発生したことを確認した場合は、逸脱に対する対応、措置、再発防止策が講じられていることを確認する。また、必要な手続き（研究機関の長への報告 等）が行われていることをあわせて確認する。

モニタリングの頻度は、以下のとおりとする。

a.は、半年に1度、その期間に登録された全症例に対してモニタリングを実施する。

b.及びc.は、半年に1度、その期間に登録された症例から1例以上抽出してモニタリングを実施する。なお、抽出した症例は、観察終了まで継続してモニタリングを実施する。

d.及びe.は、半年に1度確認し、重篤な有害事象または重大な逸脱が発生している場合は当該事象についてモニタリングを実施する。

（例2　神戸大学医学部附属病院が多機関共同研究の代表で、協力機関にモニターを設置する場合）

各機関のモニターは、試験実施中に当該機関における原資料等（同意書・診療録・報告書等）の直接閲覧を行う。モニタリングで確認する項目は下記とし、チェックリストに基づいて実施する。

1. 同意取得手順

同意取得が適切に行われていること（試験治療が開始される前に、研究対象者本人（または代諾者等）より文書にて同意を取得していること 等）を確認する。また、同意文書が適切に保管されていることを確認する。

1. 適格性の確認（登録）

研究対象者が試験実施計画書に規定されている選択基準に合致し、また除外基準に抵触していないことを確認する。

1. 研究対象者の進捗及びCRF作成状況の確認

試験実施計画書で規定された検査・観察・評価が試験スケジュールどおりに実施されていることを確認する。試験治療を中止した場合は、研究対象者の安全性確認が適切に行われていることを確認する。また、CRFが原資料に照らして正しくかつ矛盾無く記載されていることを確認する。

1. 有害事象の対応

臨床検査値の異常を含めた有害事象の発現有無の確認を行うとともに、発現した有害事象がCRFに有害事象として正しく取り扱われているか確認する。重篤な有害事象が発現している場合には、必要な手続き（研究機関の長への報告、研究代表者への報告、多機関の研究責任者への報告、規制当局への報告等）が行われていることをあわせて確認する。

1. 逸脱の確認

試験実施計画書、標準業務手順書からの逸脱が発生したことを確認した場合は、逸脱に対する対応、措置、再発防止策が講じられていることを確認する。また、必要な手続き（研究機関の長への報告 等）が行われていることをあわせて確認する。

モニタリングの頻度は、以下のとおりとする。

a.は、半年に1度、その期間に登録された全症例に対してモニタリングを実施する。

b.及びc.は、半年に1度、その期間に登録された症例から1例抽出してモニタリングを実施する。なお、抽出した症例は、観察終了まで継続してモニタリングを実施する。

d.及びe.は、半年に1度確認し、重篤な有害事象または重大な逸脱が発生している場合は当該症例・当該事象についてモニタリングを実施する。

（例3　神戸大学医学部附属病院が多機関共同研究の代表でデータセンター等による中央モニタリングを実施する場合）

中央モニタリングを実施するモニターは、原則年2回、研究事務局（あるいはデータセンター）で収集している試験データを基に、以下の内容をモニタリングする（中央モニタリング）。但し、研究代表者または研究責任者が必要と判断した場合は、当該機関の機関訪問モニタリング（原資料の直接閲覧 等）を実施する。

* + 1. 症例登録状況
		2. 症例登録時の適格性
		3. 症例報告書提出状況/EDC入力状況
		4. 未入力、外れ値データの確認
		5. 有害事象の発現の有無
		6. 試験実施計画書からの逸脱
		7. 試験実施計画書等の不遵守
		8. その他試験の実施に影響を与える事項

なお、同意取得状況に限っては、中央でモニタリングを実施するモニターが研究責任者に以下の内容を確認する。

* 同意取得が適切に行われていること（試験治療が開始される前に、研究対象者本人（または代諾者等）より文書にて同意を取得していること 等）
* 同意文書が適切に保管されていること

## **3.2 症例以外のモニタリング**

（例1　神戸大学医学部附属病院単独試験の場合）

モニターは、以下に示した時期に、チェックリストに基づきモニタリングを実施する。なお、試験開始前は倫理委員会承認後に、試験実施中は年2回（原則）、試験終了（中止・中断）後は終了報告書提出時に実施する。

* 1. 試験開始前
		1. 倫理審査委員会 承認状況の確認

試験開始前に必要な手続きについて、倫理審査委員会の承認を受けていることを確認する。

* + 1. 公開データベースへの登録の確認

当該試験が臨床試験登録システムのデータベースに登録されていることを確認する。

* + 1. 利益相反の確認

研究者の利益相反が倫理審査委員会等で審査されていることを確認する。

* + 1. 実施体制の要件の確認

神戸大学医学部附属病院の標準業務手順書を確認する。また、当該試験に関与する研究者を特定した研究者リストを確認し、当該研究者が教育研修を受講していることを確認する。

* + 1. 文書の作成・保存状況の確認

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針及び標準業務手順書等で規定された文書が作成され、適切に保存されていることを確認する。

* 1. 試験実施中
		1. 安全性情報に関する確認

研究対象者の安全又は当該試験の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な新たな安全性に関する情報を収集・入手しているかを研究責任者等に確認する。入手している場合は、研究者及び研究機関の長へ報告されていることを確認する。

* + 1. 倫理審査委員会の手続き等の確認

少なくとも1年に1回以上、研究実施状況報告書が研究責任者より研究機関の長に提出され、倫理審査委員会による審査が行われていることを確認する。また、重篤な有害事象について必要な手続き（研究機関の長への報告、規制当局への報告等）が行われていることを確認する。その他、試験期間中を通じて倫理審査委員会へ報告すべき事項が生じた場合（変更申請、逸脱報告 等）、適切に倫理審査委員会に報告されていることを確認する。

* + 1. 文書の作成・保存状況の確認

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針及び標準業務手順書等で規定された文書が適切な時期に作成され、適切に保存されていることを確認する。

* 1. 試験終了（中止・中断）後
		1. 終了（中止・中断）報告提出の確認

研究対象者全例の症例報告書が確定したことを確認し、研究責任者が研究機関の長に試験終了（中止・中断）に伴う報告を行っていることを確認する。

* + 1. 文書の保存状況の確認

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針及び標準業務手順書等で規定された文書が適切な時期に作成され、適切に保存されていることを確認する。

（例2　神戸大学医学部附属病院が多機関共同研究の代表で協力機関にモニターを設置する場合）

中央モニタリングを実施するモニターは、原則年2回、以下の内容をモニタリングする（中央モニタリング）。

* + 1. 公開データベースへの登録の確認

試験開始前に、臨床研究登録データベースに試験計画が登録されていることを確認する。また、試験実施中には当該試験計画の変更内容が、試験終了時には当該試験が終了したことが反映されていることを確認する。

* + 1. 倫理審査委員会 手続き等の確認

試験開始前に倫理審査委員会の承認を受けていることを確認する。また、試験実施中及び試験終了時は、各種手続きが適切に行われていることを確認する。

* + 1. 利益相反の確認

各機関において研究者の利益相反が倫理審査委員会等で審査されていることを確認する。

* + 1. 文書の作成・保存状況の確認

試験開始前に、各機関の研究責任者に文書リストを提供し、研究関連文書の保管を依頼する。また、試験実施中及び試験終了時に、研究関連文書が適切に保管されていることを研究責任者に確認する。

* + 1. 安全性情報に関する確認

試験実施中に研究対象者の安全又は当該試験の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な新たな安全性に関する情報を収集・入手しているかを研究代表者及び研究責任者に確認する。入手している場合は、研究共同機関の研究者及び研究機関の長へ報告されていることを確認する。

* + 1. 各機関のモニタリング実施状況の確認

研究実施計画書からの逸脱、不遵守、その他試験の実施に影響を与える事項が発生していないかを、各機関から報告されたモニタリング報告書で確認する。

（例3　神戸大学医学部附属病院が多機関共同研究の代表でデータセンター等による中央モニタリングを実施する場合）

中央モニタリングを実施するモニターは、原則年2回、以下の内容をモニタリングする（中央モニタリング）。

1. 公開データベースへの登録の確認

試験開始前は、臨床研究登録データベースに試験計画が登録されていることを確認する。また、試験実施中は当該試験計画の変更内容が、試験終了時は当該試験が終了したことが反映されていることを確認する。

1. 倫理審査委員会 手続き等の確認

試験開始前に倫理審査委員会の承認を受けていることを確認する。また、試験実施中及び試験終了時は、各種手続きが適切に行われていることを確認する。

1. 利益相反の確認

各機関において研究者の利益相反が倫理審査委員会等で審査されていることを確認する。

1. 文書の作成・保存状況の確認

試験開始前に、文書リストを提供し、研究関連文書の保管を依頼する。また、試験実施中及び試験終了時に、研究関連文書が適切に保管されていることを研究責任者に確認する。

1. 安全性情報に関する確認

試験実施中に研究対象者の安全又は当該試験の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な新たな安全性に関する情報を収集・入手しているかを研究代表者及び研究責任者に確認する。入手している場合は、研究共同機関の研究者及び研究機関の長へ報告されていることを確認する。

## **3.3モニタリング報告書**

**3.3.1モニタリング報告書の作成**

（例1　神戸大学医学部附属病院単独試験の場合）

（例2　神戸大学医学部附属病院が多機関共同研究の代表で協力機関にモニターを設置する場合）

モニターは、以下の事項を記載したモニタリング報告書を作成する。

1. モニタリングを行った日時、実施場所
2. モニターの氏名、所属
3. モニタリング結果の概要

（例3　神戸大学医学部附属病院が多機関共同研究の代表でデータセンター等による中央モニタリングを実施する場合）

中央でモニタリングを実施するモニターは、以下の事項を記載したモニタリング報告書を作成する。

1. モニタリングを行った日時、実施場所
2. モニターの氏名、所属
3. モニタリング結果の概要

**3.3.2モニタリング報告書の提出**

（例1　神戸大学医学部附属病院単独試験の場合）

モニタリング実施後に、モニターは研究責任者にモニタリング報告書を提出する。

（例2　神戸大学医学部附属病院が多機関共同研究の代表で協力機関にモニターを設置する場合）

各機関のモニターは、モニタリング実施後に、当該研究機関の研究責任者、研究事務局及び中央モニタリングを実施するモニターにモニタリング報告書を提出する。また、中央モニタリングを実施したモニターは、研究代表者及び共同研究機関の研究責任者にモニタリング報告書を提出する。

（例3　神戸大学医学部附属病院が多機関共同研究の代表でデータセンター等による中央モニタリングを実施する場合）

モニタリング実施後に、中央でモニタリングを実施するモニターは研究代表者及び当該研究機関の研究責任者にモニタリング報告書を提出する。

# **守秘義務**

モニターは、その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その業務に従事しなくなった後も同様とする。

# **資料等の保存**

研究責任者は、本手順書及び本手順書に規定された手順に係る様式及び関連資料を資料保管庫で施錠し保存する。保存期間は研究実施計画書に定めた期間とする。

（参考様式）

　　　　　西暦　　　　年　　月　　日

モニタリング責任者/モニター指名書

研究代表者（研究責任者）

神戸大学医学部附属病院

（所属・職名）

（署名又は記名捺印）　　　　　　　　　　印

【研究課題名】

下記の者を、当該研究のモニターとして指名します。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 所属 | 職名 | 氏名 |
|  |  |  |

※）氏名に「＊」を付記している者は、当該研究のモニタリング責任者とする。

以上

（参考様式１－１）

試料・情報を他機関へ提供（国内、海外問わず）研究の場合

試料・情報を他機関から取得する場合、の記録案

（使用しない場合、以降のページを削除ください）

     年     月     日

**他の研究機関への試料・情報の提供に関する（申請・報告）書**

（提供元の機関の長の氏名）　殿

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 報　告　者 | 所属組織: |  |
|  | 職　　名: |       |
|  | 氏　　名: |       |  |

当機関における「人を対象とした生命科学・医学系研究の実施に関する規程」に基づき、当機関で保有する試料・情報を、他の研究機関へ（第三者提供・共同利用に伴う提供）をいたしますので、指針第８の１⑴⑶の規定への適合性について、以下のとおり（申請・報告）します。

|  |  |
| --- | --- |
| 添付資料 | [ ] 　提供先の機関における研究計画書[ ] 　提供先の機関における倫理審査委員会承認の証書[ ] 　その他（　     　） |

|  |
| --- |
| **１. 研究に関する事項** |
| **研究課題** |       |
| **研究代表者** | **氏名：**     **所属研究機関：**      |
| **研究計画書に記載の****ある予定研究期間** | 　     年     月     日　～　     年     月     日 |
| **提供する試料・情報の項目** | どのような試料・情報を提供したかが分かるように必要な範囲で記載（例：検査データ、診療記録、血液、毛髪 等） |
| [ ]  試料　[ ]  要配慮個人情報　[ ]  個人関連情報　[ ]  その他　　を含む |
| **提供する試料・情報の取得の経緯** | 当該試料・情報が適正な手続により取得されたものであることを必要な範囲で記載（例：診療の過程で取得された、○○研究を実施する過程で取得された　等） |
| **研究対象者の情報*** 匿名加工情報・個人関連情報の提供、仮名加工情報の共同利用に伴う提供の場合は不要
 | 誰の試料・情報を提供したかが分かるように記載（例：氏名、研究用ＩＤ） |
| **提供方法** |  |
| **提供先の機関*** 共同研究機関の名称・各研究機関の研究責任者を含む
 | **研究機関の名称：**     **責任者の職名：**     **責任者の氏名：**      |
| **２. 確認事項** |
| **研究対象者等の同意の取得状況等*** 研究対象者等ごとに、提供に関するインフォームド・コンセント又は適切な同意を受けている旨がわかるように記載
 | [ ]  インフォームド・コンセントを受けている✧　（[ ] 文書　　[ ] 口頭　　[ ] 電磁的記録）[ ]  適切な同意を受けている✧[ ]  簡略化による場合[ ]  オプトアウトによる場合（通知等の方法（例：通知、書面掲示（掲示場所）、ウェブページへの掲載（URL）等）：                ）[ ]  上記手続が不要な場合[ ]  特定の個人を識別することができない試料（提供先において個人情報が取得されることがない場合に限る。）を提供する場合[ ]  匿名加工情報を提供する場合[ ]  個人関連情報（提供先が個人関連情報を個人情報として取得することが想定されない場合に限る。）を提供する場合[ ]  委託・共同利用に伴い提供する場合 |
| **加工の方法、削除した情報の有無** | いわゆる対応表の有無や管理者等の情報を記載する。 |
| [ ]  あり（管理者：      　）（管理部署：　　　　）[ ]  なし |
| **試料・情報の提供に関する記録の作成・保管方法** | [ ]  この申請書を記録として保管する（管理者：      　）（管理部署：　　　　）[ ]  別途書式を提供先の機関に送付し、提供先の機関で記録を保管する[ ]  その他（　     　　） |

|  |
| --- |
| * **（機関管理用）**
 |
| **倫理審査委員会における審査** | [ ] 　不要[ ] 　要（承認日：     年     月     日） |
| **提供の可否** | [ ] 　研究機関の長の許可（     年     月     日）[ ] 　研究協力機関の長への報告（     年     月     日）[ ] 　既存試料・情報の提供のみを行う機関の長への報告（第８の１⑷イに規定する場合に限る。）（     年     月     日）[ ] 　既存試料・情報の提供のみを行う機関の長の許可（第８の１⑷ウに規定する場合に限る。）（     年     月     日）[ ] 　不許可（     年     月     日） |

（参考様式１-２）

     年     月     日

**日本国外にある機関への試料・情報の提供に関する（申請・報告）書**

（提供元の機関の長の氏名）　殿

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 報　告　者 | 所属組織: |  |
|  | 職　　名: |       |
|  | 氏　　名: |       |  |

当機関における「人を対象とした生命科学・医学系研究の実施に関する規程」に基づき、当機関で保有する試料・情報を日本国外にある〔研究機関へ提供・機関へ委託に伴う提供〕をいたしますので、参考様式１－１に加え、指針第８の１⑹の規定への適合性について、以下のとおり〔申請・報告〕します。

|  |  |
| --- | --- |
| 内容 | 詳細 |
| 日本国外にある者へ試料・情報を提供することについての研究対象者等の同意の取得状況等 | [ ]  情報提供※１を行った上で、インフォームド・コンセント又は適切な同意を受けている場合[ ]  手続を簡略化し、情報提供※１を行う場合[ ]  情報提供※１を行った上で、オプトアウトによる場合（通知等の方法（例：通知、書面掲示（掲示場所）、ウェブページへの掲載（URL）等）：                ）[ ]  上記手続が不要な場合[ ]  第三者が、我が国と同等の水準にあると認められる個人情報保護制度を有している国として個人情報保護法施行規則で定める国※２にある場合[ ]  第三者が、個人情報保護法施行規則第16条に定める基準に適合する体制を整備している場合[ ]  特定の個人を識別することができない試料（提供先において個人情報が取得されることがない場合に限る。）を提供する場合[ ]  匿名加工情報を提供する場合[ ]  個人関連情報（提供先が個人関連情報を個人情報として取得することが想定されない場合に限る。）を提供する場合 |
| 提供先の国名 |  |

※１ ①　当該外国の名称

②　適切かつ合理的な方法により得られた当該外国における個人情報の保護に関する制度に関する情報

③　当該者が講ずる個人情報の保護のための措置に関する情報

　 ※２ 「個人情報保護法施行規則で定める国」は、EU及び英国をいう。

（参考様式２）

     年     月     日

**他の研究機関への試料・情報の提供に関する報告書**

提供先の研究機関の長　殿

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 提供元の機関 | 名　称： |       |
|  | 住　所： |       |
|  | 機関の長　氏　名： |       |
|  | 責任者　　職　名: |       |
|  | 氏　名： |       |  |
| 提供先の研究機関 | 名　称： |       |
|  | 研究責任者　氏　名： |       |

研究課題「○○○○」のため、研究に用いる試料・情報を貴機関へ（第三者提供・共同利用に伴う提供）をいたします。内容は以下のとおりです。

|  |  |
| --- | --- |
| 内容 | 詳細 |
| 提供する試料・情報の項目 | どのような試料・情報の提供を受けたかが分かるように必要な範囲で記載（例：検査データ、診療記録、血液、毛髪 等） |
| 取得の経緯 | 当該試料・情報が適正な手続により取得されたものであるかについて確認した内容（例：診療の過程で得られた試料の残余検体　等） |
| 研究対象者の情報* 匿名加工情報・個人関連情報の提供、仮名加工情報の共同利用に伴う提供の場合は不要
 | 誰の試料・情報を提供したかが分かるように記載※（例：氏名、研究用ＩＤ） |
| 同意の取得状況 | □あり（方法：　　　　　）□なし |
| 加工の方法、削除した情報の有無 | □あり（対応表の作成の有無　□あり　□なし　）□なし |

* 提供先は、個人関連情報を個人情報として取得した場合には、研究対象者の情報を別途記録することが必要となる。

以上