臨床研究（介入）

研究計画書　ひな型

第3.0版　2017年12月25日

|  |  |
| --- | --- |
| 共通の見出し | 見出し1と2に関して、見出しの改変や削除はしないで下さい。該当しない場合は「該当なし」と項目に記載して下さい |
| 推奨見出し | 見出し3以下は推奨であり、必要に応じて項目名変更・項目削除が可能です |
| 共通テキスト | 黒字の文章はそのまま使用して下さい |
| 変数テキスト | [カギカッコで括られた青字テキスト]はそれぞれの研究に応じて記載して下さい |
| 例文 | 緑文字の例文は削除して下さい |
| 注意事項 | 赤字は確認後に削除して下さい |

※ 研究計画書提出時は本ページを削除して下さい。

課題名

[課題名]

研究責任者：

高崎総合医療センター

〒370-0829　群馬県高崎市高松町36

Tel：027-322-5901（内線：　　　　）Fax：027-327-1826

E-mailアドレス：

Version 0.1 [年]年[月]月[日]日

初回提出する版をVersion 0.1とする。申請過程で修正版を提出する場合は、修正履歴を残す形で保存し、Version 0.2、0.3…と版数を更新する。

臨床研究倫理委員会初回承認版をVersion 1.0とし、Version 1.0の作成日は、臨床研究倫理委員会の承認日とする。その後の改訂・改正については各研究毎の手順書に従い版数管理を行う。

表紙には現在の版のみを記載する。

|  |
| --- |
| 本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者(実施医療機関の長、実施医療機関事務局、研究責任者、臨床研究協力者及び臨床研究倫理委員会等)に限定して提供しています。したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、研究責任者の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。 |

**改訂履歴**

Version 1.1　2016年1月15日

Version 1.0　2016年11月10日　臨床研究倫理委員会承認

Version 1.0以降の版では下記の1.0未満の履歴は削除する

Version 0.4　2016年10月15日　臨床研究倫理委員会 2回目提出

Version 0.3　2016年9月15日　臨床研究倫理委員会 初回提出

Version 0.2　2016年8月1日　2回目提出

Version 0.1　2016年7月1日　初回提出

Version 1.0以降の版改訂では変更内容の概略を記載する。

Version 1.1 変更内容の概略

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 変更箇所 | 変更内容 | 変更理由 |
| 6.1. 選択基準 | 年齢条件を削除 | 患者集団の年齢をよりよく反映するため |
|  |  |  |

**目次**

[1. 概要 8](#_Toc503431428)

[2. スケジュール 11](#_Toc503431429)

[3. 緒言 13](#_Toc503431430)

[3.1. 目的 13](#_Toc503431431)

[3.2. 背景 13](#_Toc503431432)

[3.2.1. 対象に関する背景 13](#_Toc503431433)

[3.2.2. 標準治療 13](#_Toc503431434)

[3.2.3. 先行研究 13](#_Toc503431435)

[3.3. ベネフィット・リスク評価 14](#_Toc503431436)

[4. 評価項目 14](#_Toc503431437)

[5. 研究デザイン 16](#_Toc503431438)

[5.1. デザイン概要 16](#_Toc503431439)

[5.2. 目標登録症例数 16](#_Toc503431440)

[5.3. 研究期間 16](#_Toc503431441)

[5.4. デザインの科学的根拠 17](#_Toc503431442)

[5.5. 用量の妥当性 17](#_Toc503431443)

[6. 対象 17](#_Toc503431444)

[6.1. 選択基準 17](#_Toc503431445)

[6.2. 除外基準 18](#_Toc503431446)

[7. 治療 18](#_Toc503431447)

[7.1. 試験治療 19](#_Toc503431448)

[7.1.1. 試験薬 19](#_Toc503431449)

[7.1.2. 投与スケジュール 19](#_Toc503431450)

[7.2. 試験治療変更基準 19](#_Toc503431451)

[7.3. 症例登録と割付 19](#_Toc503431452)

[7.4. 盲検化 20](#_Toc503431453)

[7.5. 試験薬準備 21](#_Toc503431454)

[7.6. 治療方法の遵守 21](#_Toc503431455)

[7.7. 併用療法 22](#_Toc503431456)

[7.8. 試験終了後の治療 22](#_Toc503431457)

[8. 中止基準 23](#_Toc503431458)

[8.1. 試験治療の中止 23](#_Toc503431459)

[8.2. 試験の中止 23](#_Toc503431460)

[8.3. 追跡不能 24](#_Toc503431461)

[9. 評価 25](#_Toc503431462)

[9.1. 有効性の評価 25](#_Toc503431463)

[9.2. 有害事象 25](#_Toc503431464)

[9.2.1. 有害事象の定義 25](#_Toc503431465)

[9.2.2. 重篤な有害事象の報告 26](#_Toc503431466)

[9.2.3. 予期される有害事象 27](#_Toc503431467)

[9.3. 安全性の評価 27](#_Toc503431468)

[9.4. ヒトゲノム・遺伝子解析研究 28](#_Toc503431469)

[9.5. バイオマーカー 29](#_Toc503431470)

[10. 統計 30](#_Toc503431471)

[10.1. 症例数設計 30](#_Toc503431472)

[10.2. 解析対象集団 30](#_Toc503431473)

[10.3. 統計解析 31](#_Toc503431474)

[10.3.1. 有効性解析 31](#_Toc503431475)

[10.3.2. 安全性解析 31](#_Toc503431476)

[10.3.3. その他の解析 31](#_Toc503431477)

[10.3.4. 中間解析 31](#_Toc503431478)

[11. 試験管理 32](#_Toc503431479)

[11.1. 規制要件と倫理 32](#_Toc503431480)

[11.2. 資金および利益相反 33](#_Toc503431481)

[11.3. 説明と同意 33](#_Toc503431482)

[11.4. 研究対象者データの保護 34](#_Toc503431483)

[11.5. 公表に関する取決め 34](#_Toc503431484)

[11.6. 試験データの提供 34](#_Toc503431485)

[11.7. データの品質保証 34](#_Toc503431486)

[11.7.1. データ管理 34](#_Toc503431487)

[11.7.2. モニタリング 35](#_Toc503431488)

[11.7.3. 監査 35](#_Toc503431489)

[11.7.4. 記録の保存 36](#_Toc503431490)

[11.8. 試験の早期中止 36](#_Toc503431491)

[11.9. 研究対象者に対する補償 36](#_Toc503431492)

[11.9.1. 健康被害に対する補償 36](#_Toc503431493)

[11.9.2. 研究対象者の負担 37](#_Toc503431494)

[11.9.3. 相談窓口 37](#_Toc503431495)

[11.10. ゲノム研究 37](#_Toc503431496)

[11.10.1. 遺伝情報の開示に関する考え方 38](#_Toc503431497)

[11.10.2. 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制 38](#_Toc503431498)

[11.10.3. 偶発的所見の取扱い 38](#_Toc503431499)

[11.11. 実施体制 38](#_Toc503431500)

[11.11.1. 研究責任者 38](#_Toc503431501)

[11.11.2. プロトコル作成委員会 39](#_Toc503431502)

[11.11.3. 研究事務局 39](#_Toc503431503)

[11.11.4. 統計解析 39](#_Toc503431504)

[11.11.5. データセンター 39](#_Toc503431505)

[11.11.6. モニタリング 39](#_Toc503431506)

[11.11.7. 効果安全性評価委員会 39](#_Toc503431507)

[11.11.8. 中央検査機関 39](#_Toc503431508)

[11.11.9. 中央判定機関 40](#_Toc503431509)

[11.11.10. 補償保険 40](#_Toc503431510)

[11.11.11. 予定実施医療機関および研究責任者 40](#_Toc503431511)

[11.11.12. 個人情報管理者 40](#_Toc503431512)

[12. 文献 40](#_Toc503431513)

[13. 付録 40](#_Toc503431514)

[13.1. 略語・用語 40](#_Toc503431515)

[14. 別添 40](#_Toc503431516)

[14.1. 試験薬の添付文書 40](#_Toc503431517)

目次とページ番号は必ず付けること。(このひな型の目次はWordの「参考資料」の機能で作成しています。Word「目次の更新」機能を使用して、目次を更新してください。)

# 1. 概要

研究計画書のキーポイントを短く(1〜2ページ)要約する。このセクションは、本文との一貫性を担保するため、本文の作成が終了した後に作成しなければならない。

**1.1. シェーマ**

試験全体の流れが分るようなシェーマを添付して下さい。

同意取得・登録

ランダム割付

A群：標準治療群

B群：試験治療群

観察期間：30日目（主要評価項目取得）

観察期間：6ヶ月

**1.2. 目的**

臨床試験の根拠と目的を簡潔に(1パラグラフ、2〜3行が目安)記載する。本文中の文章と一致させる。本文を修正したら必ずこちらも修正してください。研究の対象疾患(研究対象者)、試験薬、評価する特性(有効性、安全性、臨床効果等)、評価項目、研究デザイン等を含める。

HER2陰性の原発性乳癌を対象として、標準的な治療A単独に比べて、標準的な治療Aと試験薬Bを併用することにより、再発抑制効果が高まることをランダム化比較試験により検証する。

**1.3. 評価項目**

主要目的と副次的目的およびそれらに関連する評価項目について記述する。評価項目は詳細な項目名ではなく評価する内容を抽象化したレベルで記述する。主要評価項目は主目的に合った評価項目を1つ記載する。(4.評価項目　参照)

|  |  |
| --- | --- |
| **目的** | **評価項目** |
| 主要 |  |
| [主な]副次的 |  |

**1.4. 対象**

主な選択基準

主な除外基準

**1.5. 目標症例数**

**1.6. 研究期間**

研究対象者登録期間: 臨床研究倫理委員会(以下「倫理委員会」とする。)承認後から●年●ヵ月

観察(追跡)期間: 最終研究対象者登録から●年●ヵ月

総研究期間: ●年　(予定期間: 20●●年●月から20●●年●月)

**1.7. 研究デザイン**

多施設共同非盲検無対照試験

多施設共同非盲検ランダム化比較試験

介入研究(ランダム化、非盲検、並行群間比較)

介入研究(非盲検、非対照)

介入研究(クロスオーバー)

以下の該当する事項などを記載する。

非対照、プラセボ対照、実薬対照、用量漸増、用量-反応

探索的試験、検証的試験

ランダム化、非ランダム化、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

非劣性、同等性、優越性

**1.8. 研究責任者**

高崎総合医療センター　●●科　●●　●●

〒370-0829　群馬県高崎市高松町36

Tel：027-322-5901（内線：　　）Fax：027-327-1826

E-mailアドレス：

# 2. スケジュール

* 必要不可欠なデータのみを収集するようにする。スケジュールは臨床試験のそれぞれの段階での評価のタイミングを特定する主な記述場所である。本文にスケジュールの記述を繰り返さないこと。
* 有効性あるいは安全性に関するデータを収集するには、受診のタイミングを考慮した許容ウインドウを設定することが必要な場合がある。評価日の欄に±日を加えることで、許容ウインドウをスケジュールに明示することができる。
* 注/脚注はできるだけ少なく、簡潔なものにし、重要な情報を含めるようにする。詳しい説明が必要な場合には、注には、詳細が記述されている研究計画書本文のセクションを参照するようにする。時間ポイントとしてDay 0は使ってはならないことに注意。
* 評価の内容が同じであれば、連続する週の評価を一つにまとめ、異なる試験段階(例、スクリーニング、治療期間、追跡)については別々の表に分けることを検討する。複数のパートで構成される臨床試験については、試験のそれぞれのパートにつき1つのスケジュール表を作成することが望ましい。
* スケジュール表の例を示す。必要に応じて改変を行う。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | スクリーニング | 治療期間 | | | 追跡期間 |
| 評価日 | Day -28 - -1 | Day1 | Day2 - 30 | Day31 | Day32 - 60 |
| 同意取得 | X |  |  |  |  |
| 身体所見 | X |  |  |  |  |
| 適格基準確認 | X |  |  |  |  |
| 臨床検査 | X | X |  | X | X |
| バイタルサイン | X |  |  |  |  |
| 生理学的検査 | X |  |  |  |  |
| 画像検査 | X |  |  |  |  |
| 試料採取 | X |  |  |  |  |
| 症例登録[ランダム化] | X |  |  |  |  |
| 試験治療 |  | <-------- | --------- | -------> |  |
| AE確認 |  | <-------- | --------- | --------- | --------> |
| 併用薬確認 |  | <-------- | --------- | -------> |  |
| 最終観察 |  |  |  |  | X |

・患者背景: 生年月日、性別、既往歴、合併症、アレルギーの有無、PS(ECOG)

・身体所見: 身長、体重

・臨床検査:

血液学的検査項目: 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数

血液生化学的検査項目: 総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、BUN、Cr

・バイタルサイン: 血圧、脈拍、体温

・画像検査: 胸部X線写真

# 3. 緒言

3.1.〜3.3.に分け、1〜2ページを目安に、当該研究実施の妥当性を裏付けるための情報を要約して記載する。

## 3.1. 目的

試験の目的に関連して、臨床試験を行う根拠について2〜3センテンスで記述する。臨床試験を実施する理由(臨床試験の目的)ならびになぜこのタイミングで行うべきかを簡潔に述べ、一貫した科学的記述とする。この根拠は(関連するものがあれば)先行研究の結果や、疾病項目の特性に基づいたものでなければならず、科学的メリットのあるものでなければならない。

## 3.2. 背景

研究目的の根拠となる情報の大半は既存の文書から得られるため、このセクションは簡潔にする(半ページ〜1ページ)。このセクションを作成するのに、以下に示したアプローチが推奨できる。当該疾病のために当該試験治療が開発された理由について1〜2センテンスで記述する(例、医学的ニーズが満たされていない、投与がより容易に行える、より高い効能が期待される、副作用プロファイルが良好)。この試験薬が、治療に使われたことがあるかどうかについて記述する。臨床試験に関係のある文献やデータを簡潔に引用する。

### 3.2.1. 対象に関する背景

適格基準に該当する対象に関する疫学的事項等を記載する。

### 3.2.2. 標準治療

対象集団に対する現時点での標準的治療を治療成績と共に記載する。標準的治療が確立していない場合はその旨記載する。

### 3.2.3. 先行研究

標準治療以外の治療選択肢や本研究で行う試験治療に関連する研究や治療成績などについて記載する。既存治療の限界と、それを革新すべく試みられている新しい治療方法に関して国内外の最新情報を収集し評価し、いずれの治療法についても、まず、国内外の他の臨床試験又はメタアナリシスの報告があればそれを症例数や治療成績などとともに提示する。なお、臨床試験の報告がない場合、症例調査等の観察研究の提示を考慮する。全ての引用文献は、「12.文献」の項に記載する。

## 3.3. ベネフィット・リスク評価

標準的治療として認められたもととなった臨床研究の研究デザインとその有効性・安全性のデータなど、本試験治療で予想される有効性と安全性について述べる。安全性を含む研究対象者リスクについてはリスクの最小化について述べる。

(例)

作用機序及び評価可能な非臨床、臨床データから本試験治療は高い奏効率や長期間の奏効期間をもたらし、対象集団における新たな有効な治療法となる可能性があると考えられる。全体の安全性プロファイルから、有害事象は管理可能で許容範囲内であると考えられる。以上より、本試験治療はリスク・ベネフィットバランスが取れていると考えられる。

(例)

リスクとしての試験治療の安全性プロファイルは●●試験で明らかとなっている。本試験における安全性評価項目は、研究対象者において想定される試験治療の安全性プロファイルを考慮し設定した。試験治療の非臨床データ及び臨床データより、研究対象者は下記のベネフィットを得られる可能性がある。

予測される有害事象を最小化するために、適格基準、試験治療変更基準、試験治療の中止基準、安全性評価項目の評価スケジュールを慎重に定めた。

(例)

[対象の要約]の患者には、新たな治療選択肢に対する明らかなアンメットメディカルニーズが依然として存在する。本試験のデザインは潜在的リスクの最小化を目的としており、過去の知見に基いて最も可能性の高いそれらのリスクに対して、早期の安全性評価などの集中的なモニタリングを設定している。[既存の非臨床・臨床データの要約]を考慮すれば、本試験治療の安全性は管理可能であり、[予想される臨床効果の要約]により意味のある臨床的ベネフィットが提供される可能性がある。したがって、[対象の要約]の患者を対象に[目的]を検討することは許容可能であり、全般的なベネフィット・リスク評価は提案された試験デザインを裏付けるものである。

# 4. 評価項目

* 臨床試験の個別の科学的目的について明確かつ簡潔に列挙し、主要目的と副次的目的を区別する。目的は、臨床試験が答えを出すようにデザインされている疑問に答えるものにする。副次的目的は、臨床試験の副次的評価項目を単に繰り返したものであってはならない。
* 評価項目とは、研究仮説を検証するうえで臨床的に意味があり、客観的に評価できる観察・検査項目又はそれらの合成指標である。原則として定量的かつ科学的に評価可能なものを評価項目とする。研究対象者や研究責任者の主観的な感想や意見等の非科学的な評価項目を設定しない。
* 評価項目のうち、主目的に対応するものを主要評価項目とし、それ以外を副次評価項目とする。主要評価項目は1つが望ましい。副次評価項目は、主要評価項目によって得られる情報を補完するため、あるいは副次目的に対応して設定されるが、第一種の過誤の制御をしない場合は、検証的ではなく探索的な位置付けであることに留意する。副次評価項目の設定は必須ではなく、設定する項目は複数でもよい。
* 個別の目的の記載は「評価する」「検討する」という曖昧な用語を避け、「比較する」、「推定する」など統計学的な表現を用いるべきである。統計専門家のコンサルテーションもしくはレビューを受けることが望ましい。
* 探索的目的を含むそれぞれの試験の目的に評価項目があることを確認する。また、対応する目的を持っていない評価項目がないことも確認する。
* 評価項目に関する情報は抽象レベルの高い記述にとどめておき、詳細については、「9.評価」もしくは「10.統計」に記述する。
* 三次/探索的評価項目のために追加の試料を収集すれば、今後の研究に役立つその他の評価がされるであろうことを示す三次/探索的目的を追加することが出来る;そうしない場合には、統計解析計画書(SAP)に記載されているその他の評価項目リストを引用する。臨床試験が主要目的に集中できるよう、これらの目的は最小限に留めなければならない。探索的目的は、UMIN-CTRには記載されないことに注意する。
* 目的と評価項目を以下に示すような1つの表にまとめ、全ての評価項目が目的と対になっていることを示す。複数パートの臨床試験では、表の体裁をそれに合わせて変更しても良い。

|  |  |
| --- | --- |
| **目的** | **評価項目** |
| 主要   * [試験対象となる状態]の研究対象者の[試験治療名]の有効性を[対照]と比較すること | * [評価項目] |
| 副次的   * [試験対象となる状態]の研究対象者の[試験治療名]の安全性を[対照]と比較すること | * 有害事象(AE) |

# 5. 研究デザイン

## 5.1. デザイン概要

多施設共同非盲検無対照試験

多施設共同非盲検ランダム化比較試験

介入研究(ランダム化、非盲検、並行群間比較)

介入研究(非盲検、非対照)

介入研究(クロスオーバー)

以下の該当する事項などを記載する。

非対照、プラセボ対照、実薬対照、用量漸増、用量-反応

探索的試験、検証的試験

ランダム化、非ランダム化、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

非劣性、同等性、優越性

## 5.2. 目標登録症例数

●●例

## 5.3. 研究期間

倫理委員会承認をもって研究を開始し、最後の研究対象者が最終観察日を完了した時点、中止した時点、または研究対象者が来院しなくなった時点(すなわち、研究責任者または研究分担者が患者と連絡を取れなくなった時点)で終了する。

各研究対象者の研究期間は、同意取得日から最終観察日または中止判断日までとする。中止判断日とは研究責任者または研究分担者が、当該研究対象者での研究の中止を判断した日とする。

予定登録期間: 倫理委員会承認後から●●年●●ヵ月

予定観察期間: 最終研究対象者登録から●●年●●ヵ月

予定総研究期間: ●●年●●ヵ月　(予定期間: 倫理委員会承認後から●●年●●ヵ月)

## 5.4. デザインの科学的根拠

試験デザインならびに選択した対照についての科学的根拠があればそれを示す。科学的文献、科学に関する情報及び十分な実験に基づいていることを記載する。

## 5.5. 用量の妥当性

試験治療の全ての用量の選択について妥当性を示す記述を含める。「7.2. 試験治療変更基準」と相互参照する。

# 6. 対象

## 6.1. 選択基準

研究対象集団の選択基準を具体的かつ客観的に箇条書きで記載する。

1文に2つ以上の「かつ」でつながれた条件が含まれないように記述する。

「原則」や「・・・ならば可能」等の例外規定は設定しない。

文末の表現は統一する。(「〜である」ないし体言止め(「〜のもの」、「〜の患者」)

以下の基準を全て満たす患者とする。

(1) 組織診で●●と診断された患者

(2) ECOG PSが0〜2の患者

(3)

(4)

選択基準設定の根拠:

(1)

(2)

(3)

(4)

適格性の判断に必要となる基準、即ち研究の対象となる集団の疾患又は病態の診断基準及び病期・病型分類等を記述する。用いる基準及び分類の出典を明らかにし(ガイドライン等)、必要に応じて一部を抜粋し記載する。最大1ページ以内とし、当該基準の記載が冗長になる場合は付録に記載する。それぞれの選択基準に対する設定根拠を記載する。

## 6.2. 除外基準

除外基準とは「試験治療に対する安全上のリスクが高いと想定される集団」、「評価項目の評価に支障をきたす可能性のある集団」を除外するための条件である。

研究対象集団の除外基準を具体的かつ客観的に記載する。

1文に2つ以上の「または」でつながれた条件がなるべく含まれないように箇条書きする。

「原則」や「・・・ならば可能」等の例外規定は設定しない。

文末の表現は統一する。(「〜である」ないし体言止め(「〜のもの」、「〜の患者」)

可能な限り具体的な診断基準等を用い、客観的な表現に努めること。つまり「○○により悪化すると思われる心疾患」や「△△と判断される肺疾患」のような表現は避け、可能な限り具体的な疾患または病態を特定する。

以下のいずれかに該当する患者は本研究に組み入れないこととする。

(1) 不安定狭心症を合併、または6か月以内の心筋梗塞の既往を有する患者

(2) HIV抗体陽性

(3) HBs抗原陽性またはHCV抗体陽性

(4) ASTもしくはALTが100IU/L以上

(5) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性

(6) [併用禁止薬]を服用中の患者

(7) 研究責任者、研究分担者が本研究の参加について適切でないと判断した場合

除外基準設定の根拠:

(1)〜(5) 安全性への配慮のため

(6) 有効性評価への影響を低減するため

(7) 有効性評価への影響及び安全性への配慮のため

適格性の判断に必要となる基準を出典を明らかにしつつ記述する。最大1ページ以内とし、当該基準の記載が冗長になる場合は付録に記載する。

# 7. 治療

試験治療とは、研究計画書に従って、研究対象者に実施されることを意図した試験的な治療、市販薬、プラセボもしくは医療機器と定義される。

## 7.1. 試験治療

### 7.1.1. 試験薬

試験薬及び対照薬(もしくは医療機器)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。

試験治療に含まれる薬剤の作用機序や特徴、臨床試験の有効性データを中心に薬剤選択の根拠となった情報は「3.2. 背景」に記載する。

薬剤別の有害反応データの詳細は「9.2.3.予期される有害事象」で記述する。

試験薬が本邦で未承認の場合は、文献や海外の添付文書等を調査し記載する。

1薬剤(1機器)につき1ページ以内を目安にする。

### 7.1.2. 投与スケジュール

治療については表を使って記述し、テキストを最小限に抑えることが望ましい。

それぞれの試験群の治療ブロック毎に投与した正確な治療薬もしくは診断薬の内容を、投与経路、用量、用法を含めて記述しなければならない。

医療用デバイスに関しては、デバイスのセットアップと使用法についての詳細な説明を含む。デバイスのユーザーズマニュアルを付録に添付しても良い。

## 7.2. 試験治療変更基準

試験治療薬、対照薬のそれぞれについて用量を選択/変更するのに用いる手順について記述する。「5.5. 用量の妥当性」と相互参照し、そのセクションにすでに記述されている情報を繰り返し記述してはならない。

安全性/その他の理由で個々の研究対象者に対する試験治療を中止することに関する情報を含めない。この点については、「8.1. 試験治療の中止」に詳しく記述されるからである。

用量選択/変更の判断が委員会の審査によるものである場合には、詳細について付録に記述し、相互参照とする。

容易に理解できるよう、表形式で情報を示すことを検討する。

減量が必要な場合には、試験治療は以下のように実施する: [変更について記述する文章もしくは表を挿入]。

## 7.3. 症例登録と割付

症例登録について簡潔に記載を行う

研究対象者がすべての適格基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認した時点で、研究責任者又は研究分担者は電子データ収集システム(EDC:electronic data capturing)を用いて症例登録を行う。EDCより症例登録番号が発行される。

研究対象者がすべての適格基準を満たすと判断した時点で、試験責任医師又は試験分担医師は、登録適格性確認票を用いて登録センターにファクシミリにて登録する。登録センターは、登録票により適格性を確認し、試験責任医師または試験分担医師に、ファクシミリにて症例登録番号を記載した登録確認書をファクシミリにて送付する。

割付について誰が、いつ、どのようなシステムを用い(紙ベースか、もしくはEDCシステム等のWEB方式かを用いるかなど)、その割付結果情報は誰が、いつ、どのように研究責任者または研究分担者に連絡するかについて、記載する。

紙ベースの場合、情報の送信方法は何か(FAX、Eメール、郵送等)。

ランダム化比較臨床試験の場合、症例登録後、データセンターが割付を行うタイミング及び研究責任者または研究分担者への割付結果の連絡方法についても記載する。

WEB方式の場合、症例登録のURLについては研究計画書に掲載しない(セキュリティが甘くなるため)。

割付方法の概略と割付調整因子(層別ランダム化における層別因子又は最小化法におけるバランス因子等)について記載する。ただし、割付を行わない試験においては本節を省略する。

研究対象者の各群への割付けはEDCシステムで行う。

割付方法: 最小化法

割付調整因子: 施設、病期(I, II/III, Ⅳa, IVb)　)、年齢(〜69才/70才〜)

## 7.4. 盲検化

単盲検とは、研究対象者は治療法に関して盲検状態に置かれているが実施施設のスタッフ(例えば、試験モニターや担当医師)とスポンサースタッフは盲検状態に置かれていないことをさす。二重盲検とは、研究対象者および実施施設スタッフの両方が治療法に関して盲検状態におかれる臨床試験のことである。

臨床試験の実施に関与している誰かが盲検状態に置かれていない場合(例えば、実施施設の薬剤師や、スポンサーの臨床試験材料提供グループ)は、臨床試験を実施する他のスタッフの盲検状態を維持するのに用いた手段について記述する。

特定の研究対象者あるいは全ての研究対象者に対して開鍵を行う状況(例、SAEのため)、これを行う手順、研究対象者コードに誰がアクセスするかについて記述する。臨床試験で一部の担当医師が非盲検状態に置かれることが許されている場合(例、用量調節を行うため)、他の担当医師に割り付けがもれないようにする手段について記述しなければならない。

(例)

本臨床試験はオープンラベル試験であり、盲検化処置は適用されない。本臨床試験はオープンラベル試験であり、バイアスが生じる可能性については、以下のステップで低減させる: [中央一括ランダム割付、判定]

(例)

本臨床試験はオープンラベル試験である。しかし、参加者が受けるべき特定の治療法は、ランダム割り付け封筒によって割り付けられる。臨床試験実施施設は、盲検化されたランダム割り付け封筒を受け取り、それぞれの研究対象者に試験投与を開始する直前に、昇順に封筒を開封する。臨床試験実施施設では、開封した日時を記録する。

## 7.5. 試験薬準備

未承認薬など試験薬の準備、取扱、保管ならびに説明責任について記載が必要である場合、このセクションに記す。

## 7.6. 治療方法の遵守

治療への遵守を担保し記録するためにとる対策について記述する(例、服薬記録、日誌、薬剤濃度の測定、あるいは服薬事象モニタリング)。

## 7.7. 併用療法

臨床試験実施期間中にどのような治療もしくは処置が許容されるかについて記述し、許可された併用療法もしくは禁止された併用療法に関連するその他の具体的なルールや手順があれば、それも記述する。

併用療法の使用に関する記録について、期待していることの概要を示す。

背景治療あるいは救済治療などの臨床試験外の治療があれば、記述する。

臨床試験期間中に治療を受ける必要のある臨床試験に特有の状態(例、高カリウム血症、血圧コントロール、浮腫、血糖値コントロール)の管理に関してガイダンスがあれば、記述する。

試験治療後に予想される後治療についての制限があれば記載する。

(例)

試験治療終了後は、再発または再発以外の癌病変を認めない限り内分泌療法以外の抗癌治療は行わない。

(例)

試験治療終了後は、研究責任者の判断により適切な治療に切り替える。

## 7.8. 試験終了後の治療

通常の診療を超える医療行為を伴わない研究の場合: 通常診療に戻る。

(例)

試験終了後の治療は担当医の判断により適切な治療を行う。

通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合:

個々の研究対象者が通常の診療を超える医療行為、特に、未承認医薬品・医療機器の使用又は既承認医薬品・医療機器の承認等の範囲(効能・効果、用法・用量等)を超える使用を伴う研究を実施後に、当該治療等を継続することが可能か、可能な場合は、当該治療等を受けるか否かの判断を行うに当たっては、当該研究を実施した結果により得られた知見のほか、当該治療等を継続するために必要な経済的な負担等も含めて研究対象者等に説明する必要がある旨を記載する。

(例)

試験終了後は、保険適応内で使用できる適切な治療に切り替える。

(例)

試験終了後は、終了時に試験治療の有効性が認められ、研究対象者が希望した場合は研究責任者の判断により試験治療を継続する。[試験治療を継続する場合は、研究対象者の費用負担についても記載する]

# 8. 中止基準

## 8.1. 試験治療の中止

試験薬の研究対象者への投与を中止する判断基準について記述する。試験治療を中止した際に収集すべきデータについては「2. スケジュール」に記載する。

以下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

(例)

・有害事象により試験薬が休薬となってから28日を超えても再開できない場合

・有害事象により試験治療の継続が困難と判断された場合

・原疾患の再発を確認した場合

・原疾患の増悪を確認した場合

・再発以外の癌病変が認められた場合

・効果が不十分であった場合

・治療開始後登録後不適格症例であることが判明した場合

・その他の重大な研究計画書違反が判明した場合

・研究対象者より試験治療中止の申し出があった場合

・代諾者より試験治療中止の申し出があった場合

・研究対象者の試験が中止となった場合

・その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験治療中止が適切と判断された場合

試験治療中止例の研究期間中の観察は引き続き実施する。

## 8.2. 試験の中止

研究対象者が臨床試験を中止する判断基準について記述する。

以下のいずれかに該当する場合は、研究対象者の試験を中止する

・研究対象者が死亡した場合

・転居などにより研究対象者が追跡不能となった場合

・研究対象者による同意撤回の申し出があった場合

・代諾者による同意撤回の申し出があった場合

・試験全体が中止された場合

・その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験中止が適切と判断された場合

研究対象者は自らの求めによりいつでも同意撤回すなわち臨床試験を辞退することができ、また、安全性、行動、管理に関する理由で研究責任者または研究分担者が判断した場合には、いつでも研究対象者の臨床試験を終了させることができる。

研究対象者から同意撤回がなされる前に収集したデータについては引続き使用することが可能である。

研究対象者が試験中止を希望した場合には、採取したが検査を行っていない検体については、破棄を研究対象者が請求することができ、研究責任者はこのことを記録しておかなければならない。

## 8.3. 追跡不能

欠測データの量を少なくし、欠測データの影響を最小限に留められるよう、追跡不能研究対象者を臨床試験ではどのように定義し対処するかについて簡潔に記載する。

研究対象者が予定していた受診をせず、臨床試験実施施設による連絡がとれない場合に、その研究対象者を追跡不能とみなす。

必要な受診日に研究対象者が来診しなかった場合には、以下の対策をとる:

・ 実施医療機関では、研究対象者への接触を試み、可及的すみやかに再受診の調整を行い、研究対象者には、指定された受診を守ることの重要性を助言し、研究対象者が、臨床試験を継続する意思があるかどうかについて確認する。

・ 研究対象者が追跡不能と思われる場合には、研究責任者、研究分担者もしくはその代理人が研究対象者との連絡を再開するためのあらゆる努力を払う。これらの連絡の試みは記録されなければならない。

上記の試みに関わらず、研究対象者に連絡がつかない場合には、臨床試験を中止したものとみなし、主な理由は追跡不能とする。

# 9. 評価

## 9.1. 有効性の評価

・ 有効性データを評価するために必要な測定項目および評価する受診時点、評価方法、スコアリング方法を明確に列記し規定する。受診日については「2. スケジュール」に示す必要がある。

・ 有効性の評価に必要な基準を定義する。

・ 評価のために調査票(例えば、QOL(quality of life)質問票)を用いる場合には、妥当性及び信頼性がすでに検証されている調査票を用いるべきである。調査票について版権があるものについては、了解を得たうえで使用料等を支払い使用している旨を記載する。

・ 必要に応じて臨床試験実施試験施設間での一貫性を確保するための方法/トレーニング、およびこれらの評価を行うのに特定の資格を有する人物(例、医師、臨床心理士)が行うべきかについて記述する。

・盲検状態を維持するためなど中央判定を行う場合にはその手順について記述する。

## 9.2. 有害事象

### 9.2.1. 有害事象の定義

・有害事象:

実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候(臨床検査値の異常を含む。)をいう。

・重篤な有害事象:

有害事象のうち、以下のものを言う。

1) 死に至るもの

2) 生命を脅かすもの

3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの(有害事象の治療のための緊急入院であり、事前に予定されていた入院は除く)

4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの

5) 子孫に先天異常を来すもの

6) その他医学的に重要な状態と判断される事象(直ちに生命をおびやかしたり死や入院には至らなくとも、患者を危険にさらすおそれがあったり、又は上記の定義に挙げられているような結果に至らないように処置や治療が必要となるような重要な医学的事象。)

### 9.2.2. 重篤な有害事象の報告

SAEに関する情報を収集する期間について記載を行う。

試験治療開始から「2.スケジュール」に規定されている時点まで、全ての重篤な有害事象を収集する。

試験治療開始から試験治療終了30日時点までの全ての重篤な有害事象を収集する。

試験治療開始から最終観察日または中止日までの全ての重篤な有害事象を収集する。

初回の重篤な有害事象報告[及び「xxx」に定義されている重要な非重篤有害事象の報告]の後、研究責任者また研究分担者は事象が確定(死亡、回復、追跡不能)になるまで追跡する。報告手順は下記の通りである。

下記の手順の記載は原則として変更しない。変更する場合には修正履歴を付けること。

1. 緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合、研究責任者あるいは研究分担者は直ちに適切な処置、カルテ記載を行う。
2. 当該事象の発生を知り得てから速やかに、その旨を別に定める様式（重篤な有害事象に関する報告書（第1報））を提出するように努め、臨床研究部を通じて院長へ報告する。

報告書には、重篤な有害事象等の詳細、報告者の医学的判断（因果関係、重篤性、予測性等の判断）及び医学的考察（報告者の意見及び今後の対応）を記載する。

1. 研究責任者は予測できない重篤な有害事象であるかを研究計画書・試験薬概要書・添付文書により判断する。（予測できない重篤な有害事象とは試験薬概要書や添付文書等に記載されていないもの、または記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものをいう。）
2. 他の病院(以下病院等という。）と共同で実施する侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、当該他の病院等の研究責任者に対し、臨床研究に関連する重篤な有害事象等を報告すること（研究専用のウェブサイト上に掲載し、又はメールなどにより他の病院等の研究責任者等が臨床研究に関連する重篤な有害事象等を確認できる方法を利用しても良い。）。
3. 院長は緊急対策等必要な対応を行い倫理委員会委員長へ倫理審査を依頼する。
4. 当該研究との因果関係がある予測できない重篤な有害事象が発生した場合、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」の定める様式を作成し、臨床研究部を通じて院長に報告。院長より厚生労働大臣に報告する。
5. 研究責任者は発生後7日を目途に、重篤な有害事象に関する報告書（詳細報）を作成し、臨床研究部を通じて院長へ報告する。報告書提出後に報告すべき追加情報が得られた場合も、重篤な有害事象等に関する報告書（詳細報）により同様に報告する。この際、転帰が変更になる場合は、変更後の情報を記載し、それまでの情報は経過に含めて記載する。
6. 倫理委員会委員長より審査結果を院長へ報告する。
7. 院長より研究責任者へ審査結果を通知し、倫理委員会での結果および対応の状況を公表する。研究責任者は審査結果に対する措置として、研究計画書や説明・同意文書の変更を求められた場合は、速やかに変更を行い、変更申請を行うものとする。また、再同意の取得や説明の記録を求められた場合は、関係者に周知の上、被験者への説明を適切に行うものとする。

Grade4以上の有害事象の内、以下に該当しない重篤な有害事象を緊急報告の対象とする。

|  |  |
| --- | --- |
| SOC\*(CTCAE ver4.0) | AE term |
| 血液およびリンパ球障害 | 貧血、骨髄細胞減少 |
| 胃腸障害 | 便秘 |
| 全身障害および局所症状 | 発熱 |
| 感染症および寄生虫症 | ウィルス性肝炎 |
| 臨床検査 | アルカリホスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール増加、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少 |
| 代謝および栄養障害 | 肥満、食欲不振、高尿酸血症、低アルブミン血症 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 深部結合組織線維化、表在軟部組織線維化 |
| 腎および尿路障害 | 慢性腎臓病 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 副鼻腔障害、睡眠時無呼吸 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 乏汗症 |

\* SOC: System Organ Class(器官別大分類)

### 9.2.3. 予期される有害事象

予期される主な事象について1ページ以内に簡潔に記載し、詳細は添付文書への参照とする。

別添「試験薬の添付文書」を参照。

## 9.3. 安全性の評価

研究責任者または研究分担者は、研究対象者の有害事象を評価し、徴候(臨床検査値を含む)や症状が診断に含まれる場合は、可能な限り個々の徴候や症状ではなく診断名を症例報告書に記録する。有害事象の重症度評価は[Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE Ver.4.0)日本語訳JCOG版]を用いる。

全ての安全性評価について予定した実施時点を「2.スケジュール」に示す。研究責任者または研究分担者は安全性評価について「2.スケジュール」に従い行った[身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、画像検査、研究対象者への質問]についてカルテ等に原資料として記録が無ければならない。

また本試験にて注目すべき下記の特定の有害事象については発現頻度を評価するため試験治療開始から試験治療最終日から 30日以内、または最終観察日または中止日までの最悪グレードを症例報告書に記録する。発現しなかった有害事象についてはグレード0として記録する。

・発熱

・心筋梗塞、低血圧、心室性不整脈、洞性頻脈

・呼吸困難、低酸素症

・腹痛、結腸穿孔、直腸穿孔

・誤嚥、食欲不振、悪心、嘔吐

安全性の評価に必要な基準を必要に応じて定義する。

## 9.4. ヒトゲノム・遺伝子解析研究

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象となる解析が本研究に含まれていない場合には、その旨記述する。この見出しを削除してはならない。

(例)

本研究では、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象となる遺伝学的評価項目について評価しない。

(例)

DNAの単離を行うため、[X] mLの[血液または唾液]検体を、本臨床試験のヒトゲノム・遺伝子解析研究に参加することに同意した研究対象者から採取する。参加は自由選択である。遺伝子研究への参加を希望しない研究対象者であっても、臨床試験には参加することができる。

[遺伝子研究に関する情報については付録Xを参照のこと]。これらの検体の採取および発送プロセスについての詳細は、[記述箇所を指定]にある。

## 9.5. バイオマーカー

バイオマーカーについて評価しない場合には、その旨記述する。この見出しを削除してはならない。本研究では、バイオマーカーについて評価しない。

バイオマーカーについて評価する場合:

• 分析内容を含める(例、リボ核酸[RNA]、血清、血漿、その他の可溶性マーカー)。

• フローサイトメトリーや組織検査、血清検査、免疫原性、組織化学分析など追加の分析項目があれば示す。

• どの程度の期間検体を保管し、どのようにして廃棄するかについて記載する。ICFにも記載する。

• 検体採取に関する手順が複雑なものであれば、研究計画書の本文ではなく付録に記述することを検討する。

• オプションなのか必須なのかについて明らかにする(このセクションと「2.スケジュール」の両方で)。必須検体については、研究計画書の目的に基づくものでなければならない

• 様々なタイプのバイオマーカー検体を区別するため、それぞれの検体について、以下の内容の記述を含める。

　　残留検体があれば示す。

　　検体のタイプを示す(例、血清、血漿、組織、骨髄吸引液)。

　　検体の使用目的を示す(例、研究対象者適格性、探索的研究、RNA解析)。

　　検体採取のタイミングについて示す(例、スクリーニング時、疾病進行時);特定の時点(例、Week 4またはCycle 4)についてはSoAにこの情報を記載するため、このセクションには示さない。

　　調べるバイオマーカーについて示す。

バイオマーカー研究のための検体採取も本研究の一部である。バイオマーカー研究のために以下に示す検体が必要であり、「2.スケジュール」に示したように、研究対象者全員から採取する。

可能であれば、研究対象者から採取すべきオプションのバイオマーカー研究のための検体は以下のものである

* [血液/唾液]

○○を測定する中央検査機関は、○○を測定後、残余検体は速やかに廃棄する。

○○を測定する中央検査機関は、○○を測定後の残余検体を研究終了後に速やかに廃棄する。

○○を測定する中央検査機関は、○○を測定後の残余検体を保管期間は定めず保管する。この場合、本研究終了後、実施機関の長に、保管試料等の名称、試料等の保管場所、試料等の管理責任者、研究対象者から同意を得た同意の内容を報告する。内容に変更は生じた場合も同様に報告を行う。

# 10. 統計

## 10.1. 症例数設計

・統計学的な根拠によらず設定する場合も、その根拠を記載する。

A群の●年生存割合を○%と仮定し、B群のそれが▲%上回るかどうかを検出する優越性デザインとした場合、登録X年、追跡X年、α=5%(片側)、検出力80%として、Shoenfeld & Richterの方法を用いて必要症例数を求めると、1群XXX例、両群計XXX例が必要となる。若干の不適格例を見込んで、予定登録数;各群XXX例、合計XXX例と設定した。

## 10.2. 解析対象集団

解析対象集団とは、当該研究に登録された研究対象者のうち、統計解析の対象として、研究目的に関連する仮説を検証するために最も適切な研究対象者集団を指す。複数の解析対象集団を設定する場合はそれぞれについて定義する。

解析対象集団には以下のような集団がある

1)Intention-To-Treat(ITT):

臨床試験において、治療方針により得られる効果は、実際に受けた試験治療ではなく、研究対象者を治療しようとする意図(予定した試験治療規定)に基づくことにより最もよく評価できる、ということを主張する原則。

2)最大の解析対象集団　Full Analysis Set (FAS):

Intention-To-Treatの原則に可能な限り近づけた研究対象者集団。最大の解析対象集団は、ランダム化が行われた全研究対象者から、除くべき理由のある最低限の研究対象者を除外した集団である。

3)実施計画書に適合した対象集団　Per Protocol Set (PPS):

データの集合であり、そのデータは基礎となる科学的モデルに従い試験治療の効果をよく示すと十分考えられる程度に研究計画書を遵守した部分集団が得られる。遵守には、試験治療への暴露、測定値の利用可能性及び大きな研究計画書違反がないことが含まれる。

4)安全性解析対象集団　SAFety Analysis Set (SAF):

安全性の解析対象となる集団である。全登録例のうち、試験治療が1回以上投与された症例を対照とすることが多い。

(例)

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、参考として研究計画書に適合した対象集団(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。対象集団の定義は、以下に示す。

・最大の解析対象集団(FAS: Full Analysis Set)

全登録症例を最大の解析対象集団(FAS)とする。ただし、重大な研究計画書違反(同意未取得、試験手続き上の重大な違反)の症例については除外する。

・研究計画書に適合した対象集団(PPS:Per Protocol Set)

FASから試験治療や併用療法など研究計画書の規定に対して、適格・除外基準違反、併用禁止薬・併用禁止療法違反があった症例を除いた集団とする。

・安全性解析対象集団

全登録例のうち、試験治療を全く施行されなかった症例を除いた集団

## 10.3. 統計解析

データベースを締め切る前に、統計解析プランを構築し最終確定し、解析に含める研究対象者の選択、ならびに欠測データや使用しないデータ、異常値に対処する手順について記述する。以下に示したものは、主要評価項目ならびに副次的評価項目について予定した統計解析法のサマリーである。

### 10.3.1. 有効性解析

### 10.3.2. 安全性解析

全ての安全性解析は安全性評価対象集団に対して実施する。

### 10.3.3. その他の解析

### 10.3.4. 中間解析

・中間解析の目的、実施時期、方法及び結果の報告について記載する。中間解析を実施しない場合にはその旨を記載する。

・中間解析の実施時期は、登録症例数(例: 目標登録症例数のXX%が登録された時点からxx年後)、イベント数(例: 全体でM人の死亡があった時点)、研究開始又は最終症例登録からの経過時間(例: 研究開始t年後)等によって特定しておく。

・中間解析の手法については、解析対象集団、解析方法及び項目、多重性の調整方法等を記載する。

・中間解析の結果からとるべきアクション、臨床試験の停止ルールあるいは最終解析のための名目有意水準の調節を記載する。

・効果安全性評価委員会の役割についても記述する(例えば、臨床試験を継続、変更、あるいは中止するかについての勧告をスポンサーに対して行うなど)

[中間解析のサマリーを挿入]

予定している中間解析については統計解析計画書に詳述される。

# 11. 試験管理

## 11.1. 規制要件と倫理

本試験では研究計画書および以下のものに従って実施する:

・世界医師会ヘルシンキ宣言

・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

・個人情報の保護に関する法律

・独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律

・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

当該研究の実施、研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更にあたっては、倫理委員会での承認後、院長の許可を必要とする。なお、当院以外の施設が実施医療機関である場合は、各実施医療機関に設置する倫理審査委員会(もしくは審査を委託している倫理審査委員会)での承認を得るものとする。

研究責任者は、以下の点について責任を有する

・年に1回進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を、また研究が所属機関にて終了・中止した際にその旨を、倫理委員会での審議のため所属機関の長へ報告する。

・重篤な有害事象あるいはその他の、倫理委員会手順で必要とされる重大な安全性に関する知見が生じたら、倫理委員会での審議のため所属機関の長へ報告する。

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

・ 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合、所属機関の長へ報告する。

・研究計画書および全ての適用される規制要件に従って当該実施医療機関にて試験を遂行する。

## 11.2. 資金および利益相反

本研究は「●●科の研究費」により実施される。

●●薬品株式会社から試験薬「●●」の無償提供を受けている。

本研究において、記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。研究者の個人的な利益相反の管理については、当院の規定に従う。

## 11.3. 説明と同意

研究責任者または研究分担者は、「11.1.規制要件と倫理」に記載された規制要件が定めた要件を満たしており、倫理委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、研究についての説明を行う。十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究の参加について依頼する。患者本人[または代諾者]が研究参加に同意した場合、同意書に患者本人[または代諾者]による署名を得る。研究責任者または研究分担者は同意書に説明を行った研究者名と説明日、説明を受けた患者名、同意日の記載があることを確認する。同意文書の写しは患者本人[または代諾者]に手渡し、原本は診療録もしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

説明文書が改訂された場合は、改訂された説明文書を研究対象者に渡し、改訂についての説明を行い、研究参加の継続の意思を確認する。研究責任者または研究分担者は、研究の参加に同意した研究対象者から同意撤回書または口頭にて、同意の撤回の意思表示があった場合には、撤回の内容に従った必要な措置を講じる。

代諾者の設定が必要な場合はその旨を記載する

本研究では未成年者を研究対象者に加える。本研究の対象疾患の年齢構成を考えると、未成年者を研究対象者に加えなければ研究の遂行が困難であると判断されるためである。未成年患者が研究参加についての決定等についての意思を表すことが出来る場合は、法的な資格のある代諾者からの同意のほかにさらに未成年者である患者の意思を確認することを必要とする。患者が16歳以上の場合で本試験に参加する場合は患者本人も必ず自署をする。代諾者と患者の続柄、同意を得た日付、患者の同意取得時年齢も記載する。

## 11.4. 研究対象者データの保護

(例)

本研究ではプライバシーを保護するため、研究対象者の氏名、現住所の詳細、電話番号、Eメールアドレス、勤務先情報、通学先情報を症例データとして取得しない。医療情報は発番された症例登録番号を用いて同定され、研究の結果が公表される場合にも研究対象者の身元のプライバシー保護に配慮する。

## 11.5. 公表に関する取決め

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後2年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータは高崎総合医療センターに帰属し、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、研究責任者 の事前承諾が必要である。

## 11.6. 試験データの提供

介入研究を実施する場合には、予め登録された研究計画の内容が公開されているデータベースに研究内容を登録しなければならない。データベースの登録は、倫理委員会承認後に行うこと。当該研究の概要をその実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新しなければならず、また、研究を終了したときは、遅滞なく、当該研究の結果を登録しなければならない。研究内容の一部を、個人情報や知的財産の保護等の観点から非公開とする場合は、その内容と理由を記載する。

本研究の概要を大学病院医療情報ネットワーク研究センターの臨床試験登録システム(UMIN-CTR)に登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。

本試験終了後、得られた試料・情報を外部に提供する場合は、新たに試料・情報を利用する研究計画書等の倫理委員会承認を得ることが必要である。

## 11.7. データの品質保証

### 11.7.1. データ管理

本研究ではEDCを使用する。研究責任者または研究責任者に指名された者は厳重に管理された個別の電子署名(IDとパスワード)を用いてEDCにログインし、収集された症例情報を速やかにEDCに入力し、データセンターに送信する。送信された電子データが症例報告書とみなされる。研究責任者または研究責任者に指名された者が、入力・訂正の全てを実施し、必要に応じてEDC内で問合せを行い、また担当データマネージャ等が作成した問合せに対応する。研究責任者は全てのデータ入力が正確であることを確認する。

### 11.7.2. モニタリング

・ 別紙手順書作成し添付してもよい。

・ モニタリングの手法については、画一的なものではなく個々の研究の目的や性質等によって、適切かつ効率的に行われることが求められる。

・ 中央モニタリング: データセンターに収集される症例登録票、症例報告書等の記録に基づいてプロトコル・規制要件・SOP遵守を確認する活動。

・ 訪問モニタリング: モニタリング担当者が、実施医療機関を訪問して、保管書類のチェック、報告内容と原資料との照合(SDV)等を行い、プロトコル・規制要件・SOP遵守を確認する活動。

(例)

データセンターに所属する本研究担当データマネージャがEDCを用いて中央モニタリングの手法により疑義の生じた入力データについてモニタリングを随時施行する。担当データマネージャは疑義の生じた入力データについて適切な問い合わせを行う責務を有する。試験進捗に関する定期モニタリング報告を年1回行う

(例)

本研究が安全に、かつ規制要件ならびに実施計画書に従って遂行されているか、正しいデータが収集されているかを確認する目的で、下記の手順にて全登録例を対象としたモニタリングを行う。

・モニタリング責任者は下記を行う

モニタリング担当者を指名する

モニタリング報告書を確認し、研究責任者に報告する

・モニタリング担当者は施設訪問し下記を行い、モニタリング報告書を作成する

試験開始前に次の書類を確認する: 研究計画書、症例報告書見本、説明同意文書、中央倫理審査委員会承認書、研究責任者履歴書、研究者トレーニング記録(臨床試験ライセンス、またはCITI Japan)

試験開始後に次の書類を確認する: 改訂された研究計画書、改訂された説明同意文書、中央倫理審査委員会承認書、署名入りの同意書、症例報告書

SAEの発現を知り得た後、速やかにSAEの内容ならびに報告についての確認を行う

全登録例の主要評価項目に対する原資料照合を行う

### 11.7.3. 監査

必要に応じて実施する。第三者監査であり、当該研究の実施に携わる者及びそのモニタリングに従事する者に監査を行わせてはならないことに留意する。別紙手順書作成し添付してもよい。

本研究では第三者監査を実施しない。

### 11.7.4. 記録の保存

対応表および原資料等は実施医療機関にて、収集された情報等は研究責任者施設にて、研究終了後5年間以上保管する。記録を破棄する場合には研究対象者のプライバシー保護に配慮する。

## 11.8. 試験の早期中止

当該研究の早期中止の決定及びその後の手順について記載する。

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

(例)

研究責任者は倫理委員会などによる勧告があった場合を含み、研究対象者全体でのリスクと利益のバランスが許容しがたい場合、研究を中止することがある。また研究計画書、規制要件に対する不遵守、実施手順の問題、あるいは管理上の理由による研究の中止の研究対象者数が多い場合に、研究の組み入れまたは特定の施設の組入を中止する場合もある。

(例)

以下の場合に研究を早期中止する。

・有効性の中間解析により、試験治療あるいは対照治療のいずれかが優れていることが示された。

・有効性の中間解析により、当該研究の主たる仮説を証明する可能性が小さいと判断された。

・重篤な有害事象報告や当該試験以外の情報を含む安全性情報に基づき、試験治療又は対照治療の安全性に問題があると判断された。

・症例登録の遅れ、研究計画書逸脱の頻発等の理由により、研究の完遂が困難と判断された。

## 11.9. 研究対象者に対する補償

### 11.9.1. 健康被害に対する補償

(例)

本研究は、臨床研究補償保険に加入する予定である。なお、本研究の実施により研究対象者に対して健康被害が生じた場合は、各実施医療機関において責任を持って治療を行う。健康被害の治療に要する費用は、研究対象者の健康保険を用いる。臨床研究補償保険に加入しており、万が一、予期できない重篤な健康被害が生じた場合で、本研究との因果関係が明らかとなった場合には、損害の程度に応じ補償金が給付される場合がある。

(例)

本研究は●●保険株式会社の補償保険に加入する予定であり、補償内容は以下の予定である。　[具体的な補償内容]

(例)

本研究は抗がん剤を評価対象とした介入研究であるため、保険会社による補償保険が設定されていないことから補償保険に加入していない。なお、本研究の実施により研究対象者に対して健康被害が生じた場合は、各実施医療機関において責任を持って治療を行い、医療費又は医療手当を用いた補償措置を講じる。

(例)

本研究は抗がん剤を評価対象とした介入研究であるため、保険会社による補償保険が設定されていないことから補償保険に加入していない。なお、本研究の実施により研究対象者に対して健康被害が生じた場合は、各実施医療機関において責任を持って治療を行う。健康被害の治療に要する費用は、研究対象者の健康保険を用いる。

### 11.9.2. 研究対象者の負担

本研究はすべて保険診療の範囲内で行われ、医療費の自己負担分が発生する場合については研究対象者が負担をする。研究に参加することで日常診療に比べ、費用が増加することはない。

本研究に参加することによる研究対象者への謝礼はない。

本研究に参加した研究対象者に、謝礼としてクオカード●円を支払う。

試験薬又は試験機器が当該疾患に対して保険収載されていない場合、又は収載されている用法・用量と異なる治療計画になる場合は保険診療外となるため、保険診療と併用する場合は「医師主導治験」もしくは「先進医療」として関係機関(PMDA,厚生労働省など)への届出が必要となります。届出をしないで実施する場合は、本研究に係る費用だけでなく、当該研究対象者の診療に係るすべての費用については研究対象者負担もしくは実施医療機関の負担となります。

### 11.9.3. 相談窓口

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究責任者とし、連絡先を説明文書に記載する。

## 11.10. ゲノム研究

本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象とならない。

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象とならない場合、下記の記載を削除する。下記の記載内容は原則として変更しない。変更する場合には修正履歴を付けること。

### 11.10.1. 遺伝情報の開示に関する考え方

本研究で調べた遺伝情報については、研究対象者が開示を希望する場合に、研究対象者に対してのみ開示する。ただし、研究対象者が16歳未満の場合には、代諾者の意向も確認した上で、開示するかどうか決定する。

[または]

本研究では、多数の遺伝情報を集め、解析し結果を出すため、研究対象者個人の遺伝情報については、健康状態や病気を評価するための精度や確実性が十分ではなく、研究対象者及びその血縁者に精神的負担を与えたり、誤解を招く恐れがあるため、遺伝情報の開示は行わない。

### 11.10.2. 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

研究対象者やその血縁者に、遺伝情報の開示をする場合には、診療を担当する医師が十分に説明をするともに遺伝カウンセリングの希望の有無を確認する。研究対象者やその血縁者が遺伝カウンセリングを希望する場合には、適切なカウンセラーを紹介する。

### 11.10.3. 偶発的所見の取扱い

本研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合の研究対象者に係る研究結果(偶発所見等)の取扱いは、以下の通りとする。

研究対象者に、偶発所見等が得られる可能性があることを説明し、重要な知見が得られた場合に研究結果の開示を希望するか否かを説明同意文書で事前に確認する。研究対象者が結果の開示を希望している場合、重要な知見が得られたときには、研究責任者が十分説明を行った上で、研究結果を伝える。研究対象者が結果の開示を希望していない場合においても、重要な知見が得られたときには、有効な対処方法があり、研究対象者やその血縁者がその結果を知ることが有益であると判断される場合は、実施医療機関の院長に報告し、倫理委員会の意見を求め、その意見に基づき、研究責任者、該当実施医療機関の研究責任者、院長及び当該研究対象者の担当医師が協議する。その結果を踏まえ、研究責任者は、研究対象者に対し、十分な説明を行った上で、意向を確認し、なお開示を希望しない場合は、開示は行わない。

## 11.11. 実施体制

### 11.11.1. 研究責任者

高崎総合医療センター　●●科　●●　●●

〒370-0829　群馬県高崎市高松町36

Tel：027-322-5901（内線：　　）Fax：027-327-1826

E-mailアドレス：

業務: 研究計画書の最終承認を行い、研究全体を統括ならびに安全性管理を行う。

業務: 研究計画書の最終承認を行い、研究全体を統括する。

業務: 本研究全体を総括し、安全性情報管理を行う。

### 11.11.2. プロトコル作成委員会

業務: 研究計画書を作成する。

### 11.11.3. 研究事務局

高崎総合医療センター　●●科　●●　●●

〒370-0829　群馬県高崎市高松町36

Tel：027-322-5901（内線：　　）Fax：027-327-1826

E-mailアドレス：

業務:本研究全体の進捗管理、調整及び記録の保管を行う。

### 11.11.4. 統計解析

業務: 本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

### 11.11.5. データセンター

業務: 本研究における症例登録、データ管理、中央モニタリングを行う。

### 11.11.6. モニタリング

業務: 本研究における実地モニタリング業務を行う。

### 11.11.7. 効果安全性評価委員会

業務: 研究責任者からの諮問に応じて、効果ならびに安全性に関する検討を行い、勧告を行う。

### 11.11.8. 中央検査機関

業務: ◯◯の中央検査を行う。

### 11.11.9. 中央判定機関

業務: ◯◯の中央判定を行う。

### 11.11.10. 補償保険

業務: 本研究における賠償・補償保険を担当する。

### 11.11.11. 予定実施医療機関および研究責任者

### 11.11.12. 個人情報管理者

業務: ヒトゲノム・遺伝子解析研究に係る試料・情報の管理を担当する。

# 12. 文献

文献は引用順に番号をつける。

# 13. 付録

## 13.1. 略語・用語

研究計画書中で使用する略号、専門用語については、当該分野を専門としない人でも理解できるようにこちらに記載する。

AE: adverse event, 有害事象

# 14. 別添

研究計画書内の別紙、別添がある場合は一覧を作成し、研究計画書とともに提出すること。

## 14.1. 試験薬の添付文書