研究計画書作成の手引き（臨床研究法対応版）

（臨床研究法対応版）第4.1版（2024年12月24日）

 筑波大学臨床研究審査委員会

 　つくば臨床医学研究開発機構

本手引きは、筑波大学臨床研究審査委員会（CRB）で審議され、臨床研究法上の臨床研究（以下、試験という）において、研究計画書が具備すべき事項（臨床研究法施行規則第14条の各号および課長通知2.（11）の項目を含む。）を記載するとともに、テンプレートとしても利用可能な形で作成している。多施設共同研究で、他の施設が作成した研究計画書がすでにある場合では、本手引きに示す基本的項目が盛り込まれていれば形式を問わない。記載項目が不足する場合は、適宜項目を追加する。

なお、臨床研究法を「法」、臨床研究法施行規則を「規則」、臨床研究法課長通知を「課長通知」等と省略している。

目次（p.10）以降の文書については、以下のとおり色分けしている。

赤字・・・内容確認後、削除する（規則・通知等に関する脚注を含む）。

青字・・・例示が不要なら削除する。研究内容に応じて修正・追記すること。

黒字・・・原則そのままで使用できる文章である。

＜一般的注意事項＞

* 研究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ない。非医療系臨床研究審査委員会委員、専門外の臨床医、臨床研究コーディネーター、薬剤師、生物統計家などにもわかりやすく簡潔かつ明確に記述する。
* 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すこと。また、研究計画書は患者さんの目に触れる可能性があるため、患者さんが読んでも不快に感じないような配慮が必要である。
* 本手引きは、研究計画書（プロトコル）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る。医療機器等あるいは再生医療等製品に関する試験を実施する場合は、本手引き中「試験薬」とあるのを「試験機器」あるいは「試験製品」に適宜置き替える。また、試験の位置付けにより、モニタリングや監査に関する事項、健康被害に関する補償等適宜追加する。
* 健常人等のボランティアを対象とする場合は、「患者」とあるのを「研究対象者」等に適宜置き換える。
* モニタリングや監査は試験の信頼性を確保する上で重要である。臨床研究法施行規則第17条および第18条において「研究責任者は、研究計画書ごとにモニタリングに関する一の手順書を作成し、当該手順書および研究計画書に定めるところにより、モニタリングを実施させなければならない。」および「研究責任者は、必要に応じて、研究計画書ごとに監査に関する一の手順書を作成し、当該手順書および研究計画書に定めるところにより、監査を実施させなければならない。」とされていることに留意し、適切な実施体制を構築する。研究計画書にはその体制と手順の概要を記載し、別途手順書を作成する。
* 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、研究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ある。また、試験に関係する企業等との利益相反（COI）状態の開示を詳細に記載することが求められ、さらに、将来のデータ公表の有無等についても記載することが推奨されている。

●●●に対する▲▲▲の

ランダム化並行群間比較試験

研究計画書

（略称：■■■ Study）

研究課題名には、対象疾患・試験薬名（試験機器名）・試験デザイン等を盛り込むことが望ましい。

研究責任医師（研究代表医師）（問合せ先）

氏名：

所属医療機関・診療科（部）：附属病院の所属を記載する。

住所：

TEL：　　　　　　　　　、Fax

e-mail：

問合せ先 研究責任医師（研究代表医師）と問合せ先が異なる場合に記載する

氏名：

TEL：　　　　　　　　　、Fax

e-mail：

実施予定期間

実施計画のjRCT公表日～　　　年　　月　　日

作成日

第1.0版　　　　年　　月　　日　研究計画書作成

版数は、新規申請時に1.0版として提出する。改訂時は、版数を1.0→2.0と更新し、軽微な変更（試験デザインや評価に変更がない）の場合は、1.0 → 1.1と枝番で更新する。

改訂履歴

第1.0版　研究計画書作成

＜表紙裏等＞

　必要に応じて、略語および用語の定義の一覧表をつける。

概要（任意）

プロトコル本文の内容をコピーして齟齬が生じないよう確認する

|  |  |
| --- | --- |
| 課題名： |  |
| 臨床研究法上の研究区分（特定臨床研究または努力義務対象臨床研究）とその根拠： |  |
| 目的： |  |
| 対象患者： |  |
| 症例数： |  |
| 選択基準・除外基準、中止基準： |  |
| 用法・用量（医療機器の場合、使用内容・期間）： |  |
| 併用禁止薬： |  |
| 試験期間、被験者登録期間： | 試験期間：実施計画の公表日～被験者登録期間：実施計画の公表日～ |
| 主要評価項目、副次評価項目： |  |
| フローチャート：後観察期間（４週間）休薬・前観察期間（4週間）治療期間（１２週間）入院（２週間）外来（１０週間）同意取得適格性の確認登録・ランダム化割付治療開始治療終了二重盲検期間A薬1回１錠、１日１回 朝食後服用プラセボ　1回１錠、１日１回　朝食後服用経過観察終了**試験のフローチャートの例**＊＊同意取得時に行う検査と治療開始直前に行う検査がある。登録割付後、治療開始直前の検査で基準を満たさない場合は中止となる。 |
| スケジュール表 |

スケジュール表をコピーして貼り付ける場合、文字切れなどレイアウトに問題がないことを確認する。

目次

[1．背景 7](#_Toc146275793)

[2．目的と必要性 7](#_Toc146275794)

[3．試験薬（試験機器）の概要 8](#_Toc146275795)

[4．対象患者 8](#_Toc146275796)

[5．患者に説明し同意を得る方法 10](#_Toc146275797)

[6．試験の方法 11](#_Toc146275798)

[7．評価項目 14](#_Toc146275799)

[8．観察および検査項目 15](#_Toc146275800)

[9．脱落基準・中止基準 17](#_Toc146275801)

[10．疾病等発生時の取扱い 18](#_Toc146275802)

[11．研究計画書からの不適合の取扱い 19](#_Toc146275803)

[12．試験の終了・中止・中断 19](#_Toc146275804)

[13．試験実施期間 21](#_Toc146275805)

[14．統計学的事項 21](#_Toc146275806)

[15．原資料の閲覧に関する事項（規則第14条、課長通知2.（11）⑩参照） 23](#_Toc146275807)

[16.　モニタリングと監査 23](#_Toc146275808)

[17．被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮 25](#_Toc146275809)

[18．被験者の費用負担（および謝金等の支払い） 27](#_Toc146275810)

[19．健康被害の補償および保険への加入 27](#_Toc146275811)

[20．関連規制への対応 29](#_Toc146275812)

[21．試料・情報の長期保存および廃棄の方法、および他の機関への提供の記録 29](#_Toc146275813)

[22．研究計画の登録および研究結果の公表 31](#_Toc146275814)

[23．実施体制 31](#_Toc146275815)

[24．研究資金および利益相反 33](#_Toc146275816)

[25. 研究計画書等の変更 34](#_Toc146275817)

[26．参考資料・文献リスト 35](#_Toc146275818)

[27．付録（必要に応じて） 35](#_Toc146275819)

# 1．背景

* 1. 背景

試験の背景は、以下の項目を適宜記載する。

1. 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

1）-1　国内外における対象疾患の状況（対象疾患に関する疫学データを含む）

1. 対象疾患の従来の治療法とその問題点

2）-1　これまでに実施されてきた標準治療の経緯および内容

2）-2　現在の標準治療の内容および治療成績

2）-3　本試験の必要性につながる、現在の標準治療の課題、不明点等

1. 本試験に関する説明

3）-1　試験薬（試験機器）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（医療機器）に限定する場合はその必要性と選定理由

3）-2　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

3）-3　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（比較可能性等）

* 論文や学会抄録での報告内容を引用する場合には、単に「…との関連が報告されている」という曖昧な表現ではなく、報告されている内容を、数値等を用いて具体的に記載する。
* 参考資料・文献は該当箇所に肩番号をふり、研究計画書の項目26に参考資料・文献リストとして記載する。
	1. 臨床研究法上における、特定臨床研究あるいは努力義務対象臨床研究の該当性
1. 本試験は、既承認医療機器の適応外使用として実施する介入研究であるため、特定臨床研究に該当する。
2. 本試験は、製薬企業から資金提供を受けて、当該企業の医薬品（医療機器）を評価対象として用いる介入研究であるため、特定臨床研究に該当する。
3. 本試験は、既承認医薬品（医療機器）の適応内の使用として実施する介入研究であるため、努力義務対象臨床研究に該当する。

＜参考＞製薬企業からの資金提供を受ける場合の特定臨床研究該当性の整理表



# 2．目的と必要性

* 背景を踏まえ、デザインの適切性が判断できるよう、本試験で明らかにしようとしている点（課題設定）について、以下の項目を含めて分かりやすく簡潔に記載する。
* 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、開発上の位置づけ（出口戦略等）
1. ●●癌の治癒切除患者を対象とし、術後補助療法として▲▲薬を併用することが、プラセボに対して、無病生存期間において優れていることを検証する。
2. ●●被験者を対象に、投与〇週後における■■をエンドポイントとして、▲▲の●●に対する優越性を検討する。
3. ▲▲はその作用機序および症例報告等で有効性が示唆されているが、十分なエビデンスがないため、本試験を企画した。有効性・安全性が示されれば、治療上の新たな選択肢となりうる。

# 3．試験薬（試験機器）の概要

* 以下の項目について、本試験ではなく従来の適応・使用方法等を記載する。既承認医薬品・医療機器の場合、「添付文書参照」と記載し、省略して問題ない。
	1. 試験薬（試験機器）情報

1）当該医薬品等（当該医療機器等）の名称（一般名および販売名）

2）投与経路、用法・用量および治療期間（医療機器の使用内容・期間）

3）対象集団（年齢層、性別、疾患等）

4）当該医薬品等（当該医療機器等）の有効性および安全性に関して、非臨床試験、他の臨床研究等から得られている臨床的に重要な所見

* 試験薬が未承認薬である場合：別途「試験薬（機器）概要書」を作成して提出する。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する。試験薬名、化学名、剤形･含量、貯法、薬効分類、作用機序、薬効薬理、一般薬理、毒性、薬物動態･代謝、今までの臨床成績、および本試験での試験薬の入手方法、保存管理方法等。試薬の場合は、純度等を記載した情報紙をメーカーより取り寄せ提出する。
	1. 当該医薬品等の投与（当該医療機器等の使用）等による利益および不利益（既知のものおよび可能性のあるもの）
* 試験薬･試験機器･試験治療について、予期される有害反応(疾病等)および不具合を記載する。特に添付文書に記載されていない事象については、全て記載すること。
* 特に、機器や術式、再生医療等に関する試験では、リスクマネジメント計画の観点から、機器や細胞加工物等に起因する直接的リスクだけでなく、それらを適用するプロシージャーにおいて起こりうるリスク（出血、血栓や感染症等）とその対応も含めて記載する。
* 医薬品の場合も、臨床上特に注意すべき事項があれば、その対策（観察、治療等）も含めて記載する。
* 既承認医薬品・医療機器で、添付文書に記載されている疾患に対する適応内の使用で、添付文書の記載内容に追加がなければ、「添付文書参照」と記載して問題ない。必要があれば最新の診療ガイドラインの内容を記載する。

注意1：ここでの記載の有無が、疾病等（10.1「疾病等」の定義 参照 ）の未知既知の判断になるため、留意して必要十分となるように記載する。

注意2：本試験の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、「10. 疾病等発生時の取扱いを参照」とする。

# 4．対象患者[[1]](#endnote-2)

* 対象疾患名に続き、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する。

対象患者：

* 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患者群を端的に表現して記載する。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

（例）高血圧を合併する2型糖尿病患者

注意：これらの規定因子の具体的基準は選択基準に記載する。

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する。

* 1. 選択基準
* **選択基準は、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する。**
* 統計学的検出力、実施可能性、一般化可能性を考慮して設定する。
	+ - * 対象患者の年齢、性別、詳細な疾患分類（検査値や評価スケールの範囲、罹患期間等）、前治療の規定等を箇条書きにする。
			* 数値等をできるだけ用いて客観的な基準により必要十分な対象患者の選択基準を記載する。学会等で標準的に使用されている評価基準を用いる場合は、それらを付表または参考資料として添付する。
			* 学会等で標準的に用いられている基準であっても、他分野の者が理解できるように適宜説明を加える。
			* 客観的で明快な表現を用いる。被験者登録票のチェックリストにそのまま利用可能なように、１文をなるべく短くする。
			* 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ように記載する。
			* 各条件には１）からの連番をつける。
			* 各選択基準の設定根拠について適宜記載する。

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

1. 血清中C型肝炎ウイルス抗体陽性の患者
2. 試験薬投与前4週間のうちに少なくとも2週以上間隔をおいて2回測定したGPTの値が2回とも基準値上限を超える患者
3. 同意取得時の年齢が18歳以上80歳未満の患者
4. 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者
	1. 除外基準
* **除外基準は、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する。**
* 治療歴、既往歴、合併症、臨床検査値等に関する事項。
* 可能な限り具体的に数値で表現する。
* 各条件には１）からの連番をつける。各条件は、有効性評価に及ぼす因子や安全性上問題となる因子毎に整理されていることが望ましい。
* 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、必ず記載する。
	+ - * 併用薬・併用療法に関する制限事項：以下に該当する薬剤で休薬することが被験者の安全性やQOLを著しく損ない不適当と考えられる薬剤の投与を受けている患者
1. 試験薬と同様の効果を有し、有効性の評価に影響を及ぼす薬剤（同効薬）
2. 試験薬と同様の疾病等を有し、併用することが安全性上問題となる薬剤
3. 相互作用により有効性・安全性に影響を及ぼすと考えられる薬剤
	* + - なお、1)の同効薬は、短時間作用型のものでは評価直前を除いて頓用可とする場合、あるいは試験期間中用量を変更しないことを条件に可とする場合がある。また、「試験薬投与前3ヶ月以内に●●の投与を受けた患者」など、除外基準に期間を規定する場合もある。ただし、休薬（wash-out）することで対象患者とすることができる場合は、通常除外基準には入れず、「6.7 休薬の方法」に記載する。

以下のいずれかに抵触する患者は本試験に組み入れないこととする。

* + - * 1. 観察期に測定したＸＸＸ値が 500 mg/dlを超える患者
				2. HBs抗原陽性の患者
				3. ●●●●（同効薬で併用禁止とする薬剤）を服用中の患者
				4. コントロール不良な糖尿病患者
				5. 心筋梗塞の既往を有する患者
				6. 不安定狭心症を合併する患者
				7. 重篤な肝疾患を有する患者（AST(GOT)もしくはALT(GPT)が100 U/L以上）
				8. 重篤な腎疾患を有する患者（BUN 25 mg/dL 以上もしくは血清クレアチニン2.0 mg/dL以上）
				9. ●●●●（併用禁忌の薬剤）を服用中の患者
				10. 妊娠中あるいは妊娠の可能性がある女性
				11. 授乳中の女性
				12. 試験薬の投与開始前3ヶ月以内に他の試験薬または治験薬の投与を受けた患者
				13. その他、研究責任(分担)医師が被験者として不適当と判断した患者

［設定根拠］1)有効性評価への影響および安全性への配慮のため、2)〜3)有効性評価への影響、4)〜12)安全性への配慮のため

# 5．患者に説明し同意を得る方法[[2]](#endnote-3)

* 1. インフォームド・コンセントを得る手続等

1） 認定臨床研究審査委員会で承認の得られた説明文書･同意書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。

2） 被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られた時や、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われる時は、速やかに被験者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に認定臨床研究審査委員会等の承認を得て説明文書・同意書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

3） 説明文書・同意書には、患者が理解しやすい表現に配慮し、以下の説明事項を含めて記載する。

① 実施する臨床研究の名称、臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨および厚生労働大臣に実施計画を提出している旨

② 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名および職名

③ 対象者として選定された理由

④ 予期される利益および不利益

※不利益のうち疾病等の種類が多い場合、別紙可

⑤ 試験への参加を拒否することは任意である旨

⑥ 同意の撤回に関する事項

⑦ 試験への参加を拒否することまたは同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨

⑧ 試験に関する情報公開の方法

⑨ 対象者またはその代諾者（対象者等）の求めに応じて、研究計画書その他の試験の実施に関する資料を入手または閲覧できる旨およびその入手または閲覧の方法

⑩ 対象者の個人情報の保護に関する事項

* + - * 対象者から取得された試料・情報について、対象者等から同意を得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または他の研究機関に提供する可能性がある場合、その旨と同意を得る時点において想定される内容を含む

⑪ 試料等の保管および廃棄の方法

⑫ 医薬品（医療機器）等製造販売業者等の関与に関する状況

⑬ 苦情および問合せへの対応に関する体制

⑭ 試験の実施に係る費用に関する事項

⑮ 他の治療法の有無および内容並びに他の治療法により予期される利益および不利益との比較

⑯ 試験の実施による健康被害に対する補償および医療の提供に関する事項

⑰ 試験の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項

⑱ その他試験の実施に関し必要な事項

* 1. 代諾者の特定や選定方針等（必要時）
* 代諾者から同意を得る場合は、有効な同意が取れない患者の参加が、本試験の実施にあたり必要不可欠である理由および代諾者の選定方針を記載する。

（代筆者を設定する場合の記載例）

麻痺等などで署名することができない場合には、本人の同意の下で立会人（代筆者）からの署名を得ることを可とする。

* 1. インフォームド・アセントを得る場合の手続 （必要時）

患者が16歳未満の場合は、代諾者の同意を文書で得るとともに、患者にわかりやすい言葉で十分な説明を行い、本人の賛意（インフォームドアセント）を得るように努める。

16歳以上の未成年者（説明を十分に理解できる能力を有する場合に限る）である場合には、当該特定臨床研究の対象者の同意に加え、当該対象者の代諾者の同意も得る。

* 1. 被験者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の実施（必要時）[[3]](#endnote-4)

研究責任医師および研究分担医師は、次に掲げる要件の全てに該当すると判断したときは、被験者の同意を受けずに試験を実施することができる。ただし、試験の対象者又は代諾者から同意取得が可能となった場合においては、速やかに本試験の説明を行い、文書にて同意を得ること。

* 1. 対象者となるべき者に緊急かつ明白な生命の危険が生じていて、対象者/代諾者から事前の同意を得ることが不可能である。
	2. その他の治療方法では十分な効果が期待できない（通常の診療、救命処置等と同等程度の効果が期待できる場合でも、治療期間が短縮できる場合等、対象者にとって有益と考えられるものがある場合を含む）。
	3. 試験を実施することにより生命の危険が回避できる可能性が十分にあると認められる。
	4. 対象者となるべき者に対する予測される不利益が必要な最小限度のものである。
	5. 代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができない。

# 6.56．試験の方法[[4]](#endnote-5)

* 1. 試験の種類・デザイン
* 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、単施設・多施設、探索的試験・検証的試験等から選択する。
* 設定根拠について適宜記載する。

注意：統計学的検出力が推定できない場合は、原則として探索的臨床試験とする。

* 1. 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、治療期間、後観察期間、追跡期間を含む試験の開始と終了の区切りについて記載し、個々の被験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。



注意1：どの数値を用いて統計解析を行うのかをよく考慮して、評価項目、期間、検査等のスケジュールを設定する。特に治療前の数値と比較する場合は、前観察期間中の値が再現性のあること、および対照群を置かない場合は治療期間中の値が治療を行わなければ変動しないこと、あるいは改善しないことが前提となる。

注意2：症例割付後に群間に偏りを生じないように配慮する。試験薬や評価に影響を及ぼす併用薬の用量を症状等により可変とする場合は、予め基準を設定する。手術等を伴う場合は、割付前に術者・術式等の条件を定めておく。

* 1. 被験者の試験参加予定期間
* 全期間における最短および最長期間を記載した後、観察期間、投与期間等に分け、それぞれの最短および最長期間を記載する。

同意取得から登録までの前観察期間：●週間

治療期間：●～●週間

後観察期間：●週間

全期間：●～●週間

注意：「臨床研究の対象者の参加予定期間および観察期間（最初の症例を登録したときから臨床研究の内容に関する事項として記載した全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したときまでの期間をいう）を含む全ての臨床研究の工程と期間の説明埋込み型医療機器等研究終了後にも配慮が必要なものに関しては、研究終了後のフォローアップの内容を明らかにする。

* 1. 試験薬の用法・用量、投与期間（試験機器の使用内容・期間）
* 使用する全ての医薬品（医療機器）の名称、投与量・投与方法および投与期間を記載する。
* 併用禁止薬等の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する。
* 治療については、「通常診療での治療」と「プロトコル治療」の違いを明確にし、どちらの治療に関する内容なのかをわかりやすく記載する。
* 国内未承認の場合は、少なくとも医薬品等の名称、製造番号又は製造記号について記載する。

【設定根拠】

* 用法・用量・投与期間の設定根拠は参照文献を含めて必ず記載する。
	1. 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法（試験機器情報）
	2. 併用薬(療法)に関する規定
* 以下の事項について該当するものを記載する。被験者の安全性およびデータの品質に関わることであるため、必ずそれぞれに設定根拠を記載する。
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する。併用療法として、「アウトライン／フローチャート」にも適宜記載する。
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する。
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する。
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する。
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する。また、試験実施中に許容される治療法（緊急時の治療を含む）について記載する。

注意：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する。

* 1. 休薬の方法（試験機器使用保留の方法）
* 前観察期間において併用禁止薬等を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する。
* 抗がん剤等の治療で疾病等のためにプロトコル治療を一次中断(試験薬を休薬)または減量する場合の具体的規定を記載する(休薬・減量する基準(重症度等；本手引き8の4)参照)、方法と期限、再開する場合の基準と方法)。
	1. 試験薬の管理・交付手順（試験機器の管理）
* 試験薬の管理・交付手順の概略
* 注射薬等で盲検性を保つために非盲検薬剤師や非盲検医師を置く場合、その手順の概略
* 国内未承認の場合は、必ず保管方法等について記載する。
	1. 服薬指導情報（医療機器使用情報）
* 服薬時刻（およびその許容範囲）、服薬方法、飲み忘れた時の指導方法
* 保存方法、残薬･容器の返却方法
* 服薬、服薬時の取り決め事項の順守状況を確認する手順
	1. 症例登録、割付方法
* 症例登録簿(被験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･運用する。あるいは、監査証跡を記録する電子的データ収集システム(Electric Data Capturing , EDC)の利用が推奨される。本システムは、データ入力だけでなく、割付・登録作業も行うことができる。一般社団法人大学病院臨床試験アライアンスにより提供される臨床研究支援システム(UHCT ACReSS、以下ACReSS) は、本学を含む同法人の会員校の研究者であれば一般よりも安い価格で利用できる。
* ACReSSで登録を行う場合、登録日はACReSSにて選択基準、除外基準を確認した日とする。
* 並行群間比較の場合は各群への割付方法(割付割合など)
* 二重盲検並行群間比較試験における疾病等や中間解析のために一部キーオープンする必要がある場合の手順（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）

注意1：封筒法（割付群を記載した割付書を封筒に入れ、試験担当医師に予め預けておき、症例登録ごとに順番に開封して割り付ける方法）によるランダム割付は、割付前に開封されてしまい、ランダム割付が崩れる可能性があるので使用してはならない。割付は中央登録・中央割付とし、やむを得ず封筒を使用する場合は、別の者が管理し、症例登録後に交付される手順を策定する。

注意2：ブロックランダム化や層別ランダム化等におけるブロックサイズや割付因子については、それを記載することで不要な予見性を生む場合があるため、生物統計家と相談した上で概略のみを記載し、詳細は別途手順書を作成することでもよい。

1. 臨床研究支援システム（ACReSS）を用いて症例登録を行う。症例はACReSSによりプロトコル治療群または対照群に自動的に割付される。登録日は選択基準、除外基準を確認した日とする。
2. 臨床研究支援システム（ACReSS）を使用する。割付方法には、●●を割付因子として、ブロック化ランダム法（or 最小化法）を用いて割付る。登録日は選択基準、除外基準を確認した日とする。
3. ●●（EDC）を用いて症例登録、割付を行う。割付方法には、●●を割付因子として、ブロック化ランダム法（or 最小化法）を用いて割付る。
4. 電子ファイルないし紙媒体で症例登録を行う。同意取得後、適格性を確認し登録票を用いて登録する。登録票には被験者識別コード・同意取得日・適格性を判断したチェックリストおよび確認した研究責任医師もしくは分担医師の名前・登録日を記載する。研究責任医師（研究代表医師）は登録票を速やかに回収し、登録数を把握し必要に応じ分担医師に情報共有する。
	1. 試料等の採取と取扱い
* 試験に関連して試料等※を採取し検査等に使用する場合の取扱い方法について以下の事項等を含めた概略を記載する：試料名、採取・処理・保存方法、送付先等。
* 将来の研究のために試料を採取し長期に保存する場合は、ここでは採取と処理方法の記載にとどめ、長期の保存方法については、21.2（試料等の長期保存）に記載する。

※試料等とは試験に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物およびこれらから抽出したDNA等の検体をいう。

# 7．評価項目

* 1. 主要評価項目（Primary endpoint）
* ひとつの研究に主要評価項目はひとつ、が基本である。
* 誰が読んでも解釈がひとつに定まるように記載する。

悪い例①：機器Xの診断性能　→診断性能の定義が不明（感度？特異度？一致率？）

悪い例②：介入前からの血清XXの変化　→評価する時点が定まらない，変化量？変化率？

* 主要評価項目を試験の目的と統計学的検出力を考慮して設定する。検査名ではなく、数値で表される指標名で記載する。

（例1）血清XXの12週後の変化量

（例2）3年無増悪生存率

（例3）主要評価項目はOSとする。

* 1. 副次評価項目（Secondary endpoint）
* 主要評価項目以外の指標について、下記を参考に、有効性評価項目と安全性評価項目について記載する。主要および副次評価項目に安全性評価項目が含まれない場合は、安全性評価項目として別に設けることが望ましい。
* 主要評価項目に関連する別の指標（例：変化量vs.変化率、異なる時点での評価、部分集団での解析）：有効性の頑健性の確認や臨床応用に際しての適応情報を入手するものなど
* 別の評価指標：別の機能評価指標、バイオマーカー等作用機序や特性を評価するものなど
* 別のカテゴリー（例：QOL調査など）
	1. 安全性評価項目（主要および副次評価項目に安全性評価項目が含まれない場合）
* 懸念される特定の疾病等があればそれを評価項目に加え、無い場合は単に疾病等とする。

（例1）安全性の評価項目は、試験薬投与（試験機器使用）開始後に発現した全ての疾病等を対象とする。

（例2）試験薬投与（試験機器使用）開始後に発現した全ての疾病等を対象として、内容別の発現割合を集計する。

注意：臨床評価スケールを用いる場合、それらを適宜別紙または付表として添付する。まれに著作権がある場合があるので、その場合は著作権者と交渉する。また、自作の場合にはCRB審査資料として、学会等で標準的に使用されているものを用いる場合は、参考資料として申請時に提出する。

# 8．観察および検査項目

* 以下の項目等についてスケジュール表を作成し、各項目の内容を別途本文で補足説明する。スケジュール表は、｢同意取得｣「休薬期間」「前観察期間」「投与開始日」「治療期間」「後観察期間」「試験終了(中止)日」など期間ごとに分け、来院毎に観察・検査項目等を記載する。
* 主要評価項目および副次評価項目の解析に必要な項目がもれなく収集されるよう留意する。項目の順は患者基本情報、介入項目（処置、投薬など）、観察項目、検査項目の順とするか、あるいは患者基本情報、介入項目、有効性評価項目、安全性評価項目の順とする。
* 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する。
* 受診日に許容範囲を設ける：（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。
* 外注する検査や特殊検査は、測定者(依頼先)等を記載する。また、評価者が試験担当医師とは別にいる場合等(画像診断の評価を中央で行う場合等）は、その担当者と手順を記載する。
* 追跡調査を行う場合、その期間と内容･手順を記載する。
1. 患者背景：被験者識別コード（患者IDが推定できないよう符番する）、性別、生年月、人種、入院･外来の別、身長、体重、現病歴、合併症、既往歴、前治療等

注意：患者IDやイニシャル等は個人識別情報として、症例報告書等には記載しない等、個人情報保護に留意する。

1. 試験薬および併用薬の服薬状況の確認（試験機器の使用状況の確認）：当該調査期間における服薬状況をvisit毎に症例報告書に記載する。服薬アドヒアランスやdose intensityは解析時に計算する。
2. 自覚症状・他覚所見の確認：問診等にて確認する。症状日誌を使用する場合は参考にする。
3. 疾病等の確認：本研究で収集したい有害事象がある場合には明記する。
4. 疾病等には、各種検査値異常も含める。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書に記載する。必要があれば追跡調査する。
5. 疾病等の重症度評価は、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規準(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)日本語版(※1)を用いるとよい。

※1：JCOG版https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J\_20220901\_v25\_1.pdf

1. 疾病等の重篤性評価は、10.3（疾病等の評価）で定義し、該当する場合は速やかに報告することを記載する。
2. 症例報告書（case report form; CRF）に疾病等の記載欄または記載様式を設ける。
3. 疾病等のみでなく、有害事象(※2)をデータ収集する場合には、それを明記する。

※2　有害事象とは、臨床試験に登録された患者に生じた好ましくない医療上のあらゆる出来事であり、必ずしも当該治療との因果関係があるもののみを指すわけではない。

コメント1：予め特定の疾病等についてチェックリストにより調査する場合と特定しない報告では、前者の方が発現率が高くなることに留意する。また、投与・観察期間が長くなれば累積発症率は高くなる。

1. バイタルサイン：血圧・脈拍数（必要に応じて体位を記載）
2. 血液検査：検査項目をすべて記載する。適宜、設定根拠を記載する（スケジュール表では肩番号または記号を付し、具体的項目名を欄外に記載する）。
3. 尿検査：検査項目を記載する(同上) 。
4. その他の特殊検査：
5. 試験機器の不具合（必要時）：試験機器の不具合（破損、動作不良等）を記載する。

注意1：服薬日誌や症状日誌等の患者日誌、アンケートの使用、QOL調査等を行う場合、CRB申請資料として提出する。

注意2：評価指標やスケールを使用する場合、付表とするか別途添付する。また、自作の場合にはCRB審査資料として、学会等で標準的に使用されているものを用いる場合は、参考資料として申請時に提出する。

スケジュール表（例）

* 「７．評価項目」「8．観察および検査項目」で記載した項目との整合性に留意する。患者への説明文書中のスケジュール表と同一体裁であることが望ましい。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 項　目 | 休薬・前観察期間 | 投与開始日 | 治療期間 | 後観察期間 |
| 時　期 | 2～4週前 | 0週 | 投与1週後±1日 | 投与2週後±1日 | 投与4週後±3日 | 投与6週後±3日 | 投与8週後±7日 (終了時)または中止時 | 終了(中止)4週後 |
| 受　診 | 受診1 | 受診2 | 受診3 | 受診4 | 受診5 | 受診6 | 受診7 | 受診8 |
| 同意取得 | ○ |  |  |  |  |  |  |  |
| 患者背景の確認 | ○ |  |  |  |  |  |  |  |
| 試験薬投与（試験機器使用） |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 自覚症状・他覚所見 | ○ | ○ | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 疾病等の観察a |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 併用薬 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 血圧・脈拍測定 | ○ | ○ |  | ● | ● |  | ● | ● |
| 体重測定 | ○ | ○ |  |  |  |  | ● |  |
| 血液検査b | ○ | ○ |  | ● | ● |  | ● | ● |
| 尿検査e | ○ | ○ |  | ● | ● |  | ● | ● |
| 胸部X線検査 | ○ |  |  |  |  |  |  |
| 心電図検査 | ○ |  | ● | ● |  | ● |  |
| △△△測定 | ○ | ○ |  | ● | ● |  | ● | ● |
| □□□測定 |  | ○ |  |  |  |  | ● |  |

○印は試験薬投与（試験機器使用）開始前に行う項目、●印は試験薬投与（試験機器使用）開始後に行う項目

a: 試験薬（試験機器）の有効性または安全性に関連する併用薬剤等の情報を収集する。

b: 血液検査としてXXX,YYY,ZZZを測定する。これらは試験の安全性を確認するために行う。

c: 尿検査としてXXX,YYY,ZZZを測定する。これらは試験の安全性を確認するために行う。

# 9．脱落基準・中止基準

1. 脱落基準・中止基準（プロトコル治療の中止）、
* 以下のような項目について具体的基準を箇条書きにする。同意取得後から介入前までを脱落、介入後は中止と判断する。
1. 被験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. 登録後に適格性基準を満たさ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（試験機器の使用）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. 疾病等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、医師が試験を中止することが適当と判断した場合
11. 研究責任医師または研究分担医師は、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（試験機器の使用）を中止する。中止･脱落の日付･時期、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。
12. 中止後の対応（検査・処置や追跡期間等）：疾病等の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。患者の申出により中止した場合でも、最善の治療の機会を提供する。
13. 長期投与の試験で、疾病等や合併症のため試験薬の投与（試験機器の使用）を一時休止(中断)する場合、その最長期間と回数について規定する。

注意：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する。

# 10．疾病等発生時の取扱い

* 1. 「疾病等」の定義

「疾病等」とは、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状を含む（研究との因果関係が否定できない有害事象）（課長通知2.(9）①および（64）参照）。

* 1. 疾病等発生時の被験者への対応

研究責任医師または研究分担医師は、疾病等を認めた時は、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（試験機器の使用）を中止した場合や、疾病等に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

* 1. 疾病等の評価

研究責任医師は、疾病等について重篤度、予測性、因果関係を評価する。特に未承認・適応外の特定臨床研究の場合、既知/未知、因果関係あり/なしの判断によっては当局報告が必要となる。評価に迷う場合は、T-CReDOコンサルテーション室 安全管理・指導部門に相談する。

1. 因果関係の評価

発生した有害事象と試験との因果関係は、現在までに得られている知見や臨床経過、症状、所見等と照らし合わせて判断する。

* 判断する研究者により評価がばらつかないよう、対象となる疾患や医薬品（医療機器）等により判断基準を規定し、明記する。

（例1：既承認の医薬品や医療機器等を対象とする等、安全性が確認されている試験）

因果関係の程度については、definite（明確に）、probable（おそらく）、possible（ありうる）、unlikely（ありそうにない）、not related（関係ない） の5段階で評価し、「definite、probable、possible」と判断した場合は「因果関係あり」として扱い、疾病に該当する。possibleとunlikelyの範囲については、「reasonable possibility」の考え方に基づき、以下のように定義する。

・possible：有害事象が、どちらかと言えばプロトコル治療により生じた/重症化したと考える方がもっともらしく（plausible）、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）による可能性は低いと判断される。

・unlikely：有害事象が、プロトコル治療により生じた/重症化したと考えるよりも、どちらかと言えば原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）によると考える方がもっともらしい（plausible）と判断される。

（例2：未承認の医薬品や医療機器等を対象とする等、安全性が確認されていない試験）

因果関係の程度については、definite（明確に）、probable（おそらく）、possible（ありうる）、unlikely（ありそうにない）、not related（関係ない） の5段階で評価し、「definite、probable、possible」と判断した場合は「因果関係あり」として扱い、疾病に該当する。possibleとunlikelyの範囲については、「cannot be ruled out」の考え方に基づき、以下のように定義する。

・possible：有害事象が、プロトコル治療により生じた/重症化したのか、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）によるのかいずれとも決めがたい。

・unlikely：有害事象が、プロトコル治療により生じた/重症化した可能性はありそうになく、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）によると考える方が合理的（plausible）と判断される。

1. 重篤度の評価

発生した疾病等が、次に掲げるいずれかに該当する場合は、報告対象として取り扱う。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのある疾病等
3. 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等
4. 障害
5. 障害につながるおそれのある疾病等
6. 3）から5）まで並びに死亡および死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等
7. 後世代における先天性の疾病又は異常
8. 予測性の評価

発生した疾病等について、次に掲げる文書等に記載されておらず、予測することができない場合は「予測できない」ものとして扱う。また、研究に適用可能な情報から予測可能であっても、その発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生もしくは拡大のおそれを示すものは、「予測できない」ものとして扱う。

1. 研究計画書・同意説明文書
2. 試験薬概要書（試験機器概要）
3. 添付文書（既承認医薬品・医療機器を用いる場合）
	1. 重篤な「疾病等」への対応

詳細は別紙１「疾病等の発生に対する対応手順」に従って対応する。

* 本研究計画書に「別紙１ 疾病等の発生に対する対応手順」を添付している場合、別途「疾病等が発生した場合の対応に関する手順書」の作成は必要ない（課長通知2（9）②参照）。
	1. 疾病等発生後の臨床研究の対象者の観察期間

（例）疾病等発生後の研究対象者の観察については、疾病等の事象が消失または安定するまで、追跡調査を行う。

# 11．研究計画書からの不適合の取扱い

1. 研究責任医師は、臨床研究が臨床研究法又は研究計画書に適合していない状態（不適合）であると知ったときは、速やかに実施医療機関の管理者（および研究代表医師）に報告する。
2. 研究分担医師は、臨床研究が不適合であると知ったときは、速やかに研究責任医師に報告する。
3. 研究責任医師（研究代表医師）は、不適合であって、特に重大なもの※が判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。
4. （多施設共同研究の場合）研究代表医師は、不適合であることを知ったときはその旨を、速やかに他の研究責任医師に情報提供する。この場合において、他の研究責任医師は、速やかにその内容を実施医療機関の管理者に報告する。

※「重大な不適合」とは、試験の対象者の人権や安全性および研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいい、試験の対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものについては含まない。

# 12．試験の終了・中止・中断

* 1. 試験の中止・中断
		1. 研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。
			1. 試験薬（試験機器）の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた時
			2. 試験の実施の適正性や信頼性を損なう事実または情報等が得られた場合
			3. 被験者のリクルートが困難で、予定症例数を達成することが困難であると判断された時
			4. 予定症例数または予定期間に達する前に(中間解析等により)試験の目的が達成された時、または期待する結果が得られないと判断された時
			5. 認定臨床研究審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された時
		2. 研究責任医師は、上記1）に該当する場合は、速やかに実施医療機関の管理者に報告し、必要に応じて研究計画書を変更する。
		3. 認定臨床研究審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、試験を中止する。
		4. （多施設共同研究の場合）研究代表医師あるいは研究計画書で規定する委員会等で、上記の事項を検討し、試験の継続の可否を検討する。
		5. 試験の中止または中断を決定した時は、速やかに実施医療機関の管理者（および各施設の研究責任医師）にその理由とともに文書で報告する。
	2. 試験中止後の対応手順

研究責任医師（研究代表医師）は、試験を中止する場合、以下の対応を行う。特定臨床研究中止届書は、厚生労働省のホームページ掲載「様式第四 特定臨床研究中止届書」を用いて作成する。

中止日から10日以内に、認定臨床研究審査委員会に通知するとともに、厚生労働大臣に届け出る。

対象者に適切な措置を講じる。必要に応じて対象者の措置に伴う研究終了時期やその方法について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。中止届を提出した場合も、試験が終了するまでの間、疾病等報告、定期報告等を行う。

中止後の試験の終了時期は、対象者の措置を終え、試験が終了するときをいう。

中止届を提出し対象者の措置を終えた場合、中止日または全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了した日のいずれか遅い日から、原則1年以内に研究計画書につき一の総括報告書を提出する。

中止届には、観察を要する対象者の有無を記載する。

中止届の提出をした場合も、その後臨床研究が終了するまでの間、臨床研究の進捗状況に関する事項の変更に該当する場合、実施計画の変更の届出を行う。

* 1. 試験の終了後の対応手順

試験の終了時に研究責任医師（研究代表医師）は、速やかに終了届書を厚生労働大臣に提出する。提出後、jRCTに結果を公表する（規則第24条第2項～第4項）。終了届書は、厚生労働省のホームページ掲載「別紙様式１ 終了届書」を用いて作成する（課長通知2.（27））。

* 1. 試験中止・終了後の被験者への対応

被験者が試験を中止・終了することになった場合には、その後、最善の治療を提供する。なお、中止（同意の撤回を除く）した場合、その後の経過観察については継続して行う。

* 試験全体の中止・終了後の治療機会について具体的に記載する。
* 機器の試験においては、試験の参加を取りやめる場合の機器の取扱いに関する事項を記載すること。例えば、植込み型の機器であって、参加を取りやめる場合に取り出すことができないものにあっては、その旨とともに試験の参加を取りやめた後の機器に係る保守管理に関する取扱い、参加を取りやめた後に発生した当該機器に関連する不具合などに関する取扱い等を記載する。

注意：被験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る（ヘルシンキ宣言、倫理指針第5の3）。

# 13．試験実施期間

実施計画の公表日から西暦　　年　　月　　日（登録締切　　　年　　　月　　　日）

注意1：研究計画書の試験実施期間は、jRCTへ登録する試験実施期間と合わせる。

注意2：jRCTの公表を行った日を「本試験を開始した日」とし、総括報告書の概要をjRCTに記録することにより公表した日を「本試験が終了した日」とする（規則第14条、課長通知2.（11）⑯参照）。

# 14．統計学的事項[[5]](#endnote-6)

* 1. 目標症例数および設定根拠
* 臨床的仮説、評価項目などの設定根拠を記載する。先行研究の症例数は直接の根拠とはならないため、試験目的に対応する効果サイズや精度などの情報を、適宜文献等を引用しながら明記する。
* 検定に基づく場合は設定した有意水準と検出力、治療群間の効果の大きさの見積もりを記載する。
* 精度に基づく場合は信頼係数と許容される信頼区間の幅を設定して記載する。
* 予測される不適格例や脱落例を考慮し、目標症例数を設定する。
* 可能であれば、計画された登録症例数並びに試験の検出力および臨床上の理由からの考察を含む症例数設定の根拠を記載する。なお、実施医療機関別の予定症例数については、「23.実施体制」に記載する。
* 探索的な研究のため事前情報が乏しく、検出力等を計算する根拠となる効果量や精度を設定できない場合には、侵襲がないあるいは軽微な侵襲のみを伴う試験の場合に限り、実施可能性による症例数設計も可とする。その場合は実施可能性について可能な限り具体的に記載する。

コメント：試験のデザイン、症例数の算出や統計解析方法については、生物統計の専門家に相談する。筑波大学では、T-CReDO臨床研究推進センター中央管理ユニットでも相談を受けている。

統計相談窓口URL：https://www.hosp.tsukuba.ac.jp/t-credo/rinsho/chuou/biostat/toukeisoudan.html

* 1. 解析対象集団
* 試験目的に関連する仮説を検証するために最も適切な集団を定義する。
* 有効性に関連する評価項目と安全性評項目で解析対象集団が異なる場合、それぞれについて定義する。
* 結果の頑健性を保証するための複数の解析対象集団の定義があれば明記する。

（例1）

解析対象集団は以下のとおりとする。主要評価項目の解析対象は、「対象集団」とする。

* 1. Full Analysis Set(FAS)

無作為化が行った全ての被験者から、以下に該当する者を除外した被験者集団

・プロトコル治療を一度も実施していない被験者

・プロトコル治療を1回以上実施したが、実施後のデータが得られていない被験者

・適格基準を満たさない被験者

* 1. Per Protocol Set(PPS)

FASのうち、併用禁止薬に関する逸脱および被験者のコンプライアンス不良（80％未満）の被験者を除外した被験者集団

* 1. 安全性解析対象集団

プロトコル治療を1回以上実施した全ての被験者集団

（例2）

　　解析対象集団を以下に定義する。また、＜対象集団の説明＞を主要な解析の解析対象集団とする。

　　・割付例：無作為化を行った全ての被験者集団

　　・投与例：無作為化後、少なくとも1回の試験薬が投与（試験機器が使用）された被験者集団

　　・Full Analysis Set(FAS)：投与例のうち、適格性基準をすべて満たし、投与後の＜評価項目名＞の測定が一度でも実施された被験者集団

　　・Per Protocol Set(PPS)：FASのうち、投与期間を完了し、併用禁止薬に関する逸脱がない被験者集団

（例3）

　　本試験の主要有効性解析は、各コホートにおける全無作為化被験者を含めたintent-to-treat(ITT)集団に基づいて実施する。

* 1. 解析項目、方法[[6]](#endnote-7)
* 評価項目別に用いる解析方法を記載する。データの欠落・不採用および異常データの取扱い方法についても記載する。評価項目の定義は、本項でなく7.評価項目に記載する。
* 「７．評価項目」で記載した項目との整合性に留意する。
* 統計的仮説検定を行う場合は、検定手法、帰無仮説および有意水準を明記する。
* サブグループ解析を行う場合は、サブグループを規定する因子を明記する。
* 主要評価項目を2つ以上設定する場合は、原則として多重性の調整方法を記載する。
* 検証的な試験で主要評価項目に対して複数の統計学的仮説検定を行う際には、多重性の観点から主解析を特定するか多重性の調整方法を記載する。探索的な試験であれば必ずしも検定の多重性を調整する必要はないが、探索的であるため調整しない旨を明記する。その場合、統計的仮説検定の証拠能力が下がることに留意する。

（例）

・主要評価項目はOSとする。本試験の主要有効性解析は、Kaplan-Meier法を用いて、各コホート内の投与群ごとにOSの生存曲線を推定する。

・試験薬投与（試験機器使用）開始後に発現した全ての疾病等を対象として、疾病等の有無および内容別の発現割合を集計する。また、重症度別、発現時期別の集計も同様に実施する。

・試験薬投与（試験機器使用）開始後に発現した全ての疾病等を対象とする。疾病等は投与群ごとにNCI CTCAE第5版　を用いてグレードを分類する。最悪グレードの疾病等、投与中止に至った疾病等および重篤な疾病等の発現頻度およびパーセンテージを、原因および試験薬（試験機器）との因果関係を問わず器官別大分類および基本語別に示す。試験期間中の血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、肝機能検査および腎機能検査などの臨床検査項目については、NCI CTCAE第4版による最悪グレードを用いて要約する。

・Kaplan-Meier法を用いて、各コホート内の投与群ごとにOSの生存曲線を推定する。

* 1. 中間解析
* 中間解析を実施する場合には、実施する目的と実施時期、およびその手法を記載する。
	1. 当初の統計的な解析計画を変更する場合の手順

当初の統計的な解析計画からの変更がある場合は、研究計画書又は統計解析計画書を改訂し、試験の総括報告書においても説明する。

* 実際に集積された症例、データの分布状況又は安全性データ集積が当初予定と乖離する場合等により当初の解析を変更する場合等が考えられる。

# 15．原資料の閲覧に関する事項（規則第14条、課長通知2.（11）⑩参照）

* 1. 「原資料」（臨床研究により得られたデータその他の記録で、締結した契約の内容を含む）の閲覧について

研究責任医師（研究代表医師、研究責任医師）および実施医療機関は、試験に関連するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会および規制当局の調査の際に、原資料等の全ての試験関連記録の直接閲覧に協力する。

* 1. 「原資料」および「症例報告書に直接記入され、かつ原資料と解すべき内容」の特定[[7]](#endnote-8)
* 診療録に記載された内容を転記するのではなく、試験の実施により対象者から得た情報を症例報告書に直接記入する場合は、当該症例報告書が原資料となるため、あらかじめ研究計画書にその旨を記載して、原資料を特定しておく（QA8-5）

注意1：「原資料」とは、試験の対象者に対する医薬品等の投与および診療により得られた臨床所見、観察その他の活動に関する元の記録やデータ、研究資金等の提供に係る契約書をいう。

注意2：「原資料」の例として、例えば、診療記録、検査記録、臨床研究の対象者の服薬日誌、投与記録、エックス線写真が該当する（QA1-3）

本試験における原資料とは、以下のものとする。

1. 被験者の同意に関する記録（原本はカルテにスキャン）
2. 適格基準に関する記録
3. 診療録およびこれに貼付された記録類など症例報告書の元となった記録
4. 試験薬等の投与（試験機器等の使用）に関する記録
5. 臨床評価の根拠となる記録（服薬日誌、エックス線写真、●●　等）
6. 本試験に関連する文書又は記録（登録票、検査伝票、▲▲　等）
7. CRB関連文書、実施許可書（CRB申請システム）
8. 研究に関する契約書

なお、下記のデータについては、症例報告書の記載内容を原資料とする。

1. 疾病等の試験薬（試験機器）との因果関係の判定およびコメント
2. 疾病等の重症度および重篤度
3. 中止の理由、内容およびコメント
4. 上記以外の特記事項、医師による判断およびコメント等

# 16.　モニタリングと監査

* 1. モニタリング[[8]](#endnote-9)
1. モニタリング担当者

23「実施体制」に記載

注意：筑波大学附属病院単施設で探索的試験を実施する場合等は、T-CReDOサイト管理ユニット（無料）にモニタリングを委託可能である。多施設共同の探索的試験では、他施設の研究者同士の相互訪問により、手順書に従いモニタリングを実施することでもよい。一方、大規模試験や検証的試験、先進医療Bの場合等、高い信頼性が要求される試験では、T-CReDO臨床研究推進センター中央管理ユニット（有料）あるいは外部の専門機関に業務委託し、専門教育を受けたモニタリング担当者が必ず担当する。

1. モニタリングの手順
* モニタリングの手順（時期、対象症例・対象項目、方法、頻度等）について概略を記載する。別途作成する「モニタリングの手順書と計画書を参照」としてもよい。その場合は、認定臨床研究審査委員会申請時にそれを添付して提出する。モニタリングの手順書と計画書は、T-CReDOで作成する標準手順書（ひな形）を利用して作成する。

(例)

研究責任医師は、以下手順により、モニタリング従事者にモニタリングを実施させる。

1. 研究計画書ごとに、モニタリング手順書を作成する。
2. モニタリング手順書、研究計画書に従い、モニタリング従事者にモニタリングを実施させる。
3. モニタリングの対象となる試験に従事する者には、当該モニタリングを担当させない。
4. モニタリング従事者より、モニタリング結果の報告を受ける。
5. モニタリング従事者が行うモニタリングに関し、必要な指導・管理\*1を行う。

\*1必要な指導・管理：モニタリング計画通りに適切に履行されていることを確認する。

モニタリングを実施する場合にあっては、次に掲げる事項について留意する。

* 1. 試験の対象者の人権の保護、安全の確保が図られていること。
	2. 試験が最新の実施計画、研究計画書および本規則を遵守して実施されていること。
	3. 試験の実施について試験の対象者から文書により同意を得ていること。
	4. 記録等が正確であることについて原資料等に照らして検証すること。

コメント：Risk-based approachの手法を取り入れた効率的なモニタリングと監査の手法の導入が推奨されている。それぞれの試験におけるリスクを予め特定し対策を施すとともに、試験中もプロセス管理をし、中央モニタリング等により新たに特定されたリスクに対処する一方、エラー等が少ない施設においてはモニタリングの対象項目や頻度を削減するなどして、期待する品質を確保する手法である。一般的なリスク要因として、開発早期の試験（予期しない事象の発生リスク）、複雑な実施計画（逸脱のリスク）、多施設共同試験（情報伝達と共有におけるエラーのリスク）、経験の浅い施設・研究者等が挙げられる。これらに対し、試験開始前の研究会等での講習や試験開始直後のモニタリングを重点強化するなどして対応する。また、限られた人的リソースの中で効率的に実施するためには、EDC等の利用によりon-siteとoff-siteのモニタリングを組み合わせ、重要な項目を中心にメリハリのあるモニタリングを行うことが肝要である。そこで、例えば、重要な項目を中心にモニタリングを開始し、EDCを用いたプロセス管理の中でエラーの発生状況等を勘案して施設ごとのモニタリングの対象症例や対象項目の範囲、頻度を調整するなどの方法が考えられる。重要な項目の例として、各施設の実施体制、試験薬の管理等状況、同意説明・同意取得、被験者の適格性、主要評価項目、重要な副次項目、安全性評価項目、研究計画書の遵守状況などが挙げられる。Risk-based approachを取り入れた手法に関して、より詳しくは「臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン」[[9]](#footnote-2) を参照のこと。

1. モニタリングの結果の報告

モニタリング担当者は、モニタリングの結果を当該研究機関の研究責任医師（研究代表医師および研究責任医師）に提出する。

* 1. 監査（監査を実施する場合）[[10]](#endnote-10)
1. 監査担当者

23「実施体制」に記載

注意1：監査は、治験や先進医療Ｂ等、特に高い信頼性を必要とする場合や被験者に対するリスクが高いなど特別な配慮が必要な場合に実施する。監査を実施する場合は、外部の専門機関またはT-CReDO監査・信頼性保証室に監査を委託する。

注意2：監査担当者は、試験に係わらない第三者で、監査に関して専門の教育を受けた者とする。当該試験のモニタリング担当者は監査担当者にはなれない。

1. 監査の方法
* 監査の手順の概略を記載する。

研究責任医師（研究代表医師）は、以下により、監査従事者に監査を実施させる。

監査手順書\*1、研究計画書に従い、監査従事者に監査を実施させる。

監査の対象となる試験に従事する者・モニタリング従事者には、当該監査を担当させない。

監査従事者より、監査結果の報告を受ける。

監査従事者が行う監査に関し、必要な指導・管理（監査計画通りに適切に履行されていることを確認する）を行う。

注意：別途作成する「監査の手順書と計画書を参照」としてもよい。その場合は、倫理審査申請時にそれを添付して提出する。監査の手順書と計画書は、T-CReDO監査・信頼性保証室で作成する標準手順書を利用して作成する。

1. 監査の結果の報告

監査担当者は、監査の結果を当該研究機関の研究責任医師（研究代表医師および研究責任医師）に提出する。

注意：どのようなデータ収集方法でも、試験で発生する原データおよび原資料については、研究開始前に特定し、試験関係者で情報を共有すること。

# 17．被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮[[11]](#endnote-11)

* 1. 人権への配慮（個人情報の保護、目的外使用の禁止等）
* 試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮すること。病院外に提出する報告書等では、個人を特定できるID、氏名等を削除し被験者識別コード等を用いる。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにすること、等を記載する。
* 被験者の検体等を病院外に送付して測定等を行う場合は、個人情報の管理方法、保存･廃棄方法、閲覧者の範囲等について規定する。画像データから個人情報を削除することに留意する。
* 試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しないこと等を記載する。データを二次利用する場合は、利用の範囲を特定して文書同意を得る。

注意：被験者の患者IDやイニシャルは被験者を特定できる可能性があるので、症例報告書やその他の報告書、メールのやりとり等、病院外に提出または送付する書類に記載してはならない。

1. 試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、患者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する報告書等では、被験者識別コード等を用いる。試験の結果を公表する際は、氏名、診療ID、および●●等の直接的に個人を特定できる情報を削除し、患者を特定できる情報を含めない。
2. インターネットに接続しない状態でパソコンを用い、パソコン外の記録媒体（HDD、USBメモリ等）にパスワードでロックをかけた上で電子ファイルとして記録する。
3. 試験の目的以外に、試験で得られた患者のデータを使用しない。将来、データを二次利用する場合は、文書同意を得た患者のみのデータを用いる。
	1. 試験全体における安全性・不利益及びその配慮
4. 安全性及びその配慮
* 3.2（当該医薬品等の投与等による利益および不利益）に記載した起こりうるリスク、１（背景）に記載した試験デザインの妥当性、特にプラセボまたは非治療群を対照とする場合の必要性と妥当性に配慮し、リスクを最小限にすることを記載する。
* 疾病等の発生時は、速やかに適切な診察と処置を行うことを記載する。
* 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する。
* 試験を安全に実施する上で必要な情報を収集し検討する。また、必要に応じて研究計画書を変更すること、また、12.1（試験の中止・中断）に該当する場合は、試験の継続の可否について検討することを記載する。

（例）

* 試験薬▲▲▲の副作用（3.2参照）発現の可能性がある。特に、〇〇、□□は、添付文書において試験薬▲▲▲の重大な副作用として注意換起されている。これらの症状が発現した場合には、速やかに適切な診察及び処置を行い、必要に応じて投与の中止・休薬等の措置を行う。
* 試験薬▲▲▲の副作用△△は、対象が××の場合に発生しやすいため、安全性の観点から××を除外基準として本試験への登録は行わない。
* 試験を安全に実施する上で重要な情報を収集し、必要に応じて研究計画書を変更する。
* 「試験の中止・中断」に該当する場合は、試験の継続の可否について検討する。
* 本研究に参加することにより研究対象者に不利益が生じる可能性は極めて低いと考えられる。 研究対象者の受けるリスクは一般診療で試験薬▲▲▲を使用されるときと同等である。万が一、疾病等が発生した場合は、医師が速やかに適切な診察と処置を行う。
1. 不利益及びその配慮

（例）

* 本研究に参加することにより、通常診療に比べて来院回数の増加、検査回数の増加、診察・検査時間の延長などが予想される。これについて十分に説明を行い、理解いただいたうえで同意いただける患者を対象とする。
* 採血回数や採取量が通常診療より大きく増えないよう必要最低限とする。
* プラセボへの割付を減らすため、プロトコル治療群：プラセボ群を2：1割付とする。
	1. 対象者の健康又は子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合、対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い（可能性がある場合）

（例）

1. 当初は想定していなかった、患者および患者の家族の生命に重大な影響を与える偶発的所見が発見された場合には、研究責任医師等（多施設共同研究の場合には研究代表医師および研究責任医師等）で説明すべきかどうかを協議して決定する。
2. 偶発的所見を説明することとなった場合には、説明を希望した患者に対してのみ知らせることとする。研究責任医師および研究分担医師（多施設共同研究の場合には研究代表医師、研究責任医師および研究分担医師）は、説明にあたって遺伝相談外来を紹介するなど適切に対応する。

# 18．被験者の費用負担（および謝金等の支払い）

* 試験に参加することで被験者の費用負担が増えないような対策を講じる。
* 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する。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する。
* 通常の診療の範囲内である場合には、そのように研究計画書に記し、保険診療による自己負担があることを記載する。
* 疾病等の治療を、患者の健康保険を使用して行うことで、自己負担が発生することを記載する。
* 被験者に対する謝金等の支払いがある場合は、その内容を記載する。

（例）

* 当試験において●●●の費用は研究費で賄われるため，患者の費用負担は発生しない。
	+ 当試験において、●●●以外の行為は、通常の診療の範囲内であるため、保険診療による自己負担が発生する。
	+ 疾病等の治療を患者の健康保険を使用して行うことにより、自己負担が発生する可能性がある。
	+ 被験者に対する謝金等の支払いはない。

# 19．健康被害の補償および保険への加入

* 1. 健康被害の補償
* 補償の内容を、以下を含めて記載する。
* 保険以外の補償の有無とその内容
* 保険への加入の有無とその内容
* 研究機関ごとに健康被害に係る医療費等の負担について取り決めがあれば、それに従う。

本試験への参加に起因して健康被害が生じた場合には、最善の治療を行い、その他必要な措置を講じる。

1. 臨床研究保険に加入しない場合

本試験は通常の診療の範囲を超える医療行為には該当しないため、臨床研究保険には加入しない。本試験参加により生じた健康被害については、患者の健康保険を使用して治療を行う。

1. 臨床研究保険に加入する場合

補償責任に備え、臨床研究保険に加入する。本試験参加による健康被害が生じた場合には、患者の健康保険を使用して治療を行い、（加入する保険内容により選択：医療費/医療手当/死亡・後遺障害（障害等級1級および2級））を補償する。

コメント1：臨床研究法施行規則第20条では、「研究責任医師は、試験を実施するに当たっては、あらかじめ、当該試験の実施に伴い生じた健康被害の補償および医療の提供のために、保険への加入、医療を提供する体制の確保その他の必要な措置を講じておかなければならない。」としている。

コメント2：医薬品副作用被害救済基金制度は、医薬品や再生医療等製品を適正に使用したにも拘わらず、疾病等により入院治療が必要になるなどの重篤な健康被害が生じた場合の医療費や、死亡、障害1級および2級という重度の健康被害の場合に定額の年金給付が受けられる制度で、給付には請求に基づく審査があること、および医療機器、抗がん剤や免疫抑制剤等は除外されることに留意が必要である。また、生物由来製品感染症等被害救済制度は、医薬品、医療機器および再生医療等製品のうち、ヒトや動物等、生物に由来するものを原料または材料とする製品が原因で感染症にかかった場合に、同様の補償が受けられる制度である。

コメント3：一方、民間補償保険では、適応の有無に拘わらず適用され、患者を対象とする場合、死亡、障害1級および2級という重度の健康被害の場合にのみ定額の補償金が支払われること、および抗がん剤や免疫抑制剤等は除外されることがあることに留意する必要がある。「倫理指針」ガイダンスでは、「補償措置については、必ずしも保険への加入に基づく金銭の支払に限られるものではない。重篤な疾病等が高頻度で発生することが予測される薬剤等、補償保険の概念に必ずしも馴染まず、補償保険商品の設定がない場合には、研究で使用される薬剤の特性に応じて、補償保険に限らず医療の提供等の手段を講じることにより実質的に補完できると考えられる。」としている。これらを踏まえ金銭的な補償の有無も含めて検討し、倫理委員会の承認を得て、患者にあらかじめよく説明し同意を得ておく必要がある。なお、民間補償保険でも、医療費・医療手当の支給（抗がん剤を含む）が可能なものが販売され始めている。

コメント4：治療費の補填について、研究機関ごとに医療費等の負担について取り決めがあれば、それに従うこととする。なお、健康被害に対しては、原則保険病名の範囲内で健康保険が使用できるため、患者負担分を後日研究費等で補填することも可能である。

以上をまとめると以下の表の様な対応が必要である。

表．健康被害の補償措置等と試験物との対応

なお、医療費・医療手当を補償する民間補償保険もあるので、その適応範囲（医薬品・医療機器等）については、保険代理店に問い合わせること。

※1健康被害が生じたときは、保険傷病名の範囲において患者の健康保険が適用できる。患者一部負担金を後日研究費や病院で補填するかは、患者さんの受ける利益との関係で検討する。

※2医薬品：医薬品副作用被害救済基金制度の補償対象、当該医薬品または再生医療等製品の副作用と疑われる場合のみ適用される。

生物製剤：生物由来製品感染症等被害救済制度の補償対象、ヒトや動物等の原材料を用いた生物製剤による感染症のみ適用される。

※3 民間の補償保険では、抗がん剤や免疫抑制剤等を使用する試験を対象から除外している場合があるので、保険会社または代理店に確認する。

※4 細胞提供者に対する健康被害の補償も義務であるので、詳しくは保険会社または代理店に確認する。（再生医療等安全性確保法施行規則第7条の六）

* 1. 賠償責任保険への加入

賠償責任に備え、研究責任医師または研究分担医師は医師賠償責任保険に加入する。

コメント：医師や薬剤師等医療従事者を被保険者とする賠償責任保険は原則として研究者主導の試験に係る医療も担保している[[12]](#footnote-3)。一方、健康被害の補償の保険は、医療上の過失等に対しては、一部の保険を除き、担保していない。そのため研究実施者は研究協力者も含めて賠償責任保険に加入していることを要件とする。

# 20．関連規制への対応

本試験は「臨床研究法」、「個人情報の保護に関する法律」（個人情報保護法）」、ヘルシンキ宣言および各実施医療機関の規則等を遵守して実施する。

# 21．試料・情報の長期保存および廃棄の方法、および他の機関への提供の記録[[13]](#endnote-12)

* 試料（人体から採取されたもの）・情報の長期保存については、日本学術会議のガイドラインならびに実施医療機関の管理者が定める規則・手順書等[[14]](#footnote-4)に従い、記載する。別途手順書を作成し、それを参照することでもよい。

研究の公正さを証明するため、および将来の研究への利用のため、必要な試料・情報を以下のように保存する。

* 1. 情報の長期保存

本試験に関する資料・情報は、氏名、診療ID等、および●●等の直接的に個人を特定できる情報を削除した上で、被験者識別コードを付与することで管理する（容易照合性のある仮名加工情報）。これは個人情報に該当するため、削除情報や被験者識別コード表は別のファイルに保管する。データへのアクセスは■■■（例えばwindowsの監査機能など）にてログを残す。記録媒体は、施錠可能な部屋（医学系学系棟　▲▲▲）で施錠可能な棚に保管し、常に施錠を行う。保管期間は研究終了後10年間とする。保管期間終了後は当院規定に基づいて廃棄する。

* 保存すべき資料（原資料および必須文書等）・情報等の特定：当該研究に係る資料(申請書類の控え、病院長からの申請結果に係る通知文書、各種申請書･報告書の控、被験者識別コードリスト、同意書、診療録、ワークシート、バイタル等各種測定結果打ち出し、画像データ、患者日誌・患者アンケート、症例報告書等の控、他の機関への試料・情報の提供に関する記録（研究計画書への記載で代用する場合を除く。）、その他データの信頼性を保証するに必要な文書または記録等)やそれらから得られた研究に使用される情報（データベース、クエリー、修正記録、解析結果、図表等）とする。
* 紙媒体と電子データに分けて保存方法を記載する。患者アンケート等、紙媒体については、保存スペースの制約等でやむを得ない場合は、画像スキャニングによるpdfファイル化等の対策により、信頼性を担保する上で合理的な範囲で廃棄することも可能とする。
* 保存する資料や情報の名称・形態（ファイル形式等）、保存期間、保存管理体制（保存責任者、保存場所・方法、個人情報保護の方法、保存期間終了後の廃棄方法等）について表形式等で記載する。
* 保存期間については、実施医療機関の管理者が定める手順書に従い、所定の期間(筑波大学においては、大学の規程により、当該論文の発表後原則として10年後までの期間とするが、多施設共同研究では、少なくとも研究終了報告後5年間もしくは研究結果最終公表後3年のどちらか遅い方までの期間)とする。

注意1：保存期間について、「倫理指針」第20の(5)では、「侵襲的（軽微を除く。）介入研究にあっては、少なくとも、研究終了報告後5年間もしくは研究結果最終公表後3年のどちらか遅い方までの期間」と定めている。一方、筑波大学では全学の規則にて、日本学術会議の研究資料の保存に関するガイドライン[[15]](#footnote-5)に従い、侵襲的試験か否かに拘わらず「原則として、当該論文の発表後10年間」と定めている。そこで、上記表現の規定としている。他の施設で作成された研究計画書で当院が参加して実施する場合、これより長い期間の保存を定めている場合はそれに従い、これより短い期間を定めている場合は、本院にて保存する資料等についてのみ、この規定を適用することで差し支えない。

注意2：ヒト由来の血液製剤等特定生物由来製品を使用した研究では、医療機関での使用記録（血液製剤の管理簿）については20年、製造業者等では提供者・製造記録については30年の保存が義務づけられている。再生医療では省令により、一部の（動物由来生細胞等を使用する）再生医療等製品または特定細胞加工物にあっては30年間、それ以外の再生医療等製品または特定細胞加工物にあっては10年間の記録の保存が義務づけられている。さらに、「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」（厚生労働省、2015年8月）第32では、「最終産物を一定期間保存するとともに、当該被験者に最終産物を投与する前後の血清等の試料及び情報等について、総括報告書を実施医療機関の管理者及び総括責任者に提出した日から少なくとも10年以上の必要とされる期間保存する。」 としていることに留意する。

* 1. 試料等の長期保存
* 保存する試料の名称および付随する情報の範囲、個人情報保護の方法、利用条件（利用制限や再同意等）、保存期間、保存管理体制（保存責任者、保存場所・方法、個人情報保護の方法、保存期間終了後の廃棄方法等）について記載する。適当であれば表形式にて記載する。
* 保存期間は、日本学術会議のガイドラインならびに実施医療機関の管理者が定める規則・手順書等に従い、「原則として、当該論文の発表後5年間」とするが、長期保存に耐えられないものは、別途期限を定めて保存し、期限後は廃棄する。
	1. 試料・情報の提供に関する記録の作成・保管に代わる規定（試料・情報の提供・取得を行う場合）
* 本試験では、倫理指針ガイダンス第8（1）の解説5に従い、以下の事項を本研究計画書に記載することで、「試料・情報の提供に関する記録」の作成に代えることとする。なお、試料・情報の送付の際は、被験者識別コードを用いて個人を特定できないようにする。

（例）

試料・情報等の提供に関する記録の保管については以下対応をもって対応する。

・筑波大学(提供元)において、同意文書を提供終了後3年以上保管する。

・●●株式会社(提供先)において、研究計画書を研究終了後5年以上保管する。

□  提供先の研究機関の名称：●●株式会社

 □  提供先の研究機関の研究責任者の氏名：●●●●

 □  提供元の機関の名称等：筑波大学附属病院

 □  提供元の機関の研究責任者の名称等：▲▲▲▲

 □  試料・情報の項目：血液、検査データ、診療記録、■■■

 □  試料・情報の取得の経緯：筑波大学附属病院において本試験を実施する過程で取得された。

 □  提供元の機関の住所：茨城県つくば市天久保２−１−１

 □  提供元の機関の長の氏名：原　晃

コメント：倫理指針ガイダンス第8（1）の解説5：「試料・情報の提供に関する記録」に係る必要事項を研究計画書に記載している 場合は、当該研究計画書それ自体を保管することをもって当該記録に関する義務の一部を満たすことができる。この場合、研究計画の中で実施される全ての試料・情報の授受ごとに提供元の機関と提供先の機関を特定して研究計画書に記載する必要はなく、一連の試料・情報の授受の内容について、事後的に追跡できるように必要な範囲で記載されていればよい。詳細については倫理指針ガイダンス第8（1）の解説5および第 12 の1(1)の解説を参照のこと。

# 22．研究計画の登録および研究結果の公表

* 1. 研究の概要および結果の登録

研究責任医師は、厚生労働省が整備するデータベース（jRCT：Japan Registry of Clinical Trials）に記録することにより、当該事項を公表する（変更時も同様）。 特定臨床研究以外の法対応の試験を実施する場合も、jRCTに当該事項を公表する（変更時も同様）。

* 1. 研究結果の公表

（例）

本試験終了後、研究結果は学会発表、投稿論文の形で公表する。予定する最終の公表を行ったときは、その内容とともに遅滞なく研究機関の長（提出先はT-CReDO）に報告する。また、投稿論文が掲載された時も（その写しとともに）研究機関の長（提出先はT-CReDO）に報告する。

* 資金提供を受けた医薬品等製造販売業者等と試験の結果に関する公表内容および時期に関する取り決めがある場合にはその内容。
* 結果の公表については、公表時期、公表方法等の今後の予定について記載する。
* 予定する最終の公表を行ったときは、（その内容とともに）遅滞なく実施医療機関の管理者（提出先はT-CReDO）に報告することを記載する。
* また、投稿論文が掲載された時も（その写しとともに）実施医療機関の管理者（提出先はT-CReDO）に報告することを記載する。

注意1：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、被験者の協力を無駄にすることのないように、投稿論文等でデータを公表することが原則である(倫理指針第9の2ガイダンス第2項)。

注意2：ランダム化並行群間試験の結果を投稿するには、「CONSORT声明」(http://www.consort-statement.org/)を参照する。

# 23．実施体制

* 1. 研究代表医師[[16]](#endnote-13)（当院単独試験の場合には削除する）

□□大学 　○○○科・職名

臨床三郎

〒111-1111 東京都東京区東京1－1－1

TEL：XX-XXXX-XXXX（内線XX）、FAX：XX-XXXX-XXXX、E-mail：XXXX-xxx@xxx.ne.jp

* 1. 研究責任医師

①　A大学 　●●●科・職名　臨床四郎

〒111-1111 東京都東京区東京1－1－1

TEL：XX-XXXX-XXXX（内線XX）、FAX：XX-XXXX-XXXX、E-mail：XXXX-xxx@xxx.ne.jp

②　B大学 　●●●科・職名　臨床五郎

〒111-1111 東京都東京区東京2－2－2

TEL：XX-XXXX-XXXX（内線XX）、FAX：XX-XXXX-XXXX、E-mail：XXXX-xxx@xxx.ne.jp

* 1. データマネジメント責任者

所属・職名・氏名

住所：〒（筑波大の場合、郵便番号は記載不要）

TEL：XX-XXXX-XXXX（内線XX）、FAX：XX-XXXX-XXXX、E-mail：XXXX-xxx@xxx.ne.jp

* 1. 統計解析責任者

所属・職名・氏名

住所：〒（筑波大の場合、郵便番号は記載不要）

TEL：XX-XXXX-XXXX（内線XX）、FAX：XX-XXXX-XXXX、E-mail：XXXX-xxx@xxx.ne.jp

* 1. モニタリング責任者

所属・職名・氏名

住所：〒（筑波大の場合、郵便番号は記載不要）

TEL：XX-XXXX-XXXX（内線XX）、FAX：XX-XXXX-XXXX、E-mail：XXXX-xxx@xxx.ne.jp

* 1. 監査責任者（実施する場合）

所属・職名・氏名

住所：〒（筑波大の場合、郵便番号は記載不要）

TEL：XX-XXXX-XXXX（内線XX）、FAX：XX-XXXX-XXXX、E-mail：XXXX-xxx@xxx.ne.jp

* 1. 研究・開発支援担当者[[17]](#endnote-14)（プロジェクトマネージャー又はスタディーマネージャー）（設置する場合）

所属・職名・氏名

住所：〒（筑波大の場合、郵便番号は記載不要）

TEL：XX-XXXX-XXXX（内線XX）、FAX：XX-XXXX-XXXX、E-mail：XXXX-xxx@xxx.ne.jp

* 1. 調整・管理実務担当者[[18]](#endnote-15)（調整事務局又は研究事務局）（設置する場合）

所属・職名・氏名

住所：〒（筑波大の場合、郵便番号は記載不要）

TEL：XX-XXXX-XXXX（内線XX）、FAX：XX-XXXX-XXXX、E-mail：XXXX-xxx@xxx.ne.jp

* 1. 研究代表医師・研究責任者以外の研究を統括する者[[19]](#endnote-16)（設置する場合）

所属・職名・氏名

住所：〒（筑波大の場合、郵便番号は記載不要）

TEL：XX-XXXX-XXXX（内線XX）、FAX：XX-XXXX-XXXX、E-mail：XXXX-xxx@xxx.ne.jp

* 1. 効果安全性評価委員会（設置する場合）
* 設置する場合は、設置目的と役割を記載する。
	1. その他試験に関連する臨床検査施設並びに医学的および技術的部門・機関の名称および所在地（設置する場合）
	2. 開発業務受託機関（業務を委託する場合）
* 業務を委託する場合には、開発業務受託機関の名称および所在地並びに委託する業務の内容および監督方法を記載する。

# 24．研究資金および利益相反

* 1. 本試験に関わる利益相反管理について

本試験に関わる利益相反は「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について」」（平成30年11月30日医政研発1130第17号　厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）（以下、利益相反管理通知）に従い、別紙3のとおり手続きを進める。

* 1. 本試験と関わりのある企業等との利益相反について
* 研究責任医師（研究代表医師）は、本試験と関わりのある企業等との利益相反について、研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。
1. 研究資金および研究組織の利益相反

（例A1:公的研究費の場合） 本試験は、令和●年度、■■■■の研究助成を得て実施する(助成番号▲▲▲)。

（例A2：企業資金の場合） 本試験は、●●●会社から共同研究契約により資金提供（および試験薬（試験機器）の提供）を受けて実施する。●●●会社は、試験薬（試験機器）に関する情報は提供するが、試験の実施、解析、報告に係わることはない。（注意1参照）

（例A3：財団、NPO、学会、研究会等が企業資金を得て実施する場合）　本試験は、実施主体である■■■■法人が、●●●会社から寄付（または受託研究契約）により資金提供を受けて実施する。●●●会社は、試験薬（試験機器）に関する情報は提供するが、試験の実施、解析、報告に係わることはない。

（例A4：財団、NPO、学会、研究会等が自己資金にて実施する場合）　本試験の実施主体である■■■■法人は、医学・薬学における学術の振興に寄与し、その成果を広く社会に還元することで、国民の健康と福祉に貢献することを目的とする。■■■■法人は、拠出金の運用収益、個人および企業からの寄付金等により運営している。その一部には、●●●会社からの寄付金も含まれるが、本試験の実施を目的にしたものではなく、広く一般的な学術研究の振興を目的にしたものである。

（例A5a：診療科の研究費で実施するが、別途奨学寄付金等を受領している場合）　本試験は、■■■科の研究費（校費、奨学寄付金等）により実施する。その一部には、●●●会社からの奨学寄付金も含まれるが、本試験を実施するためのものではなく、広く一般的な学術研究の振興のためのものである。なお、当該企業からの寄付金も含まれるため、本試験は、「特定臨床研究」に該当する。

（例A5b：診療科の研究費で実施し、関連企業との係わりもない場合）　本試験は、■■■科の研究費（校費、奨学寄付金等）により実施する。試験薬（試験機器）▲▲▲の製造販売元である●●●会社からの資金や寄付金、便益等の提供はなく、研究者が企業とは独立に計画し実施するものである。

1. 研究者の利益相反（注意2参照）

（例B1：利益相反に該当する事項がない場合）　本試験の研究責任医師（研究代表医師および各施設の研究責任医師）ならびに研究分担医師には開示すべき利益相反はない。

（例B2：報酬や寄付金受領などの利益相反がある場合）　本試験の研究責任医師（研究代表医師）は、●●●会社の顧問を務めている。（また、研究責任医師は、●●●会社より奨学寄付金を受領している。）

（例B3：関連する会社の役員、株主等である場合）　本試験の研究代表医師は、本試験機器を開発（または販売）している●●●会社の代表取締役を務め、発行済み株式の５％以上の株式を保有している。なお、研究代表医師は責任医師または分担医師として試験の実施に参加することはない。

（例B4：知財等を有している場合）　研究代表医師は、本試験で使用する医薬品（機器）の発明者として特許を所有しており、将来、報酬を得る可能性がある。

（例B5：共同研究契約を別途契約し、臨床開発を行う場合）　研究責任医師は、本試験の対象である■■■■の臨床開発を行うため、別途、●●●会社と共同研究契約を締結している。

1. 開示事項の更新

研究代表医師は、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「利益相反」が生じていないか研究者に継続的に（1年に1度）確認し、試験の実施が被験者の権利・利益をそこねることがないことを確認する。

【利益相反管理の概要】

1. 研究責任医師（研究代表医師）は、実施しようとする臨床研究に関する利益相反管理基準（COI様式A）を作成し、当該臨床研究に用いる医薬品等製造販売業者による研究資金等の提供その他の関与を確認した上で（COI様式B）、利益相反申告者（研究責任医師、研究分担医師、利益を得ることが明白な者及び統計解析責任者）で、当該臨床研究に用いる医薬品等の製造販売業者等の寄附金、原稿執筆及び講演その他の業務に対する報酬の提供その他の関与の確認を依頼する（COI様式C）。
2. 利益相反申告者は、実施医療機関の管理者又は所属機関の長に対して自らの利益相反状況について確認を依頼する（筑波大学附属病院はCRB委員会事務局が窓口）。
3. 研究責任医師は、これらの確認結果（COI様式D）により把握した利益相反状況を踏まえ、利益相反管理基準に基づき、利益相反管理計画（COI様式E）を作成し、それらに従って適切に利益相反管理を行う。

注意1：試験薬だけの提供の場合は、「試験薬の提供に関する契約書」等の契約を交わし、責任の所在と権利・義務について予め明確にしておく。

注意2：原則として、研究責任医師にならないこと。研究責任医師となる場合には、研究期間中に監査を受けること。ただし、この場合であってもデータ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しない。

* + 多施設共同研究における他施設の管理者への利益相反実施状況確認依頼について不明な場合、T-CReDOコンサルテーション室（consultcredo@md.tsukuba.ac.jp）に支援依頼可能である。

コメント：「利益相反」の例として、研究者個人の利益・立場等が研究の公平・公正な計画・実施・報告に影響を及ぼす可能性をあげることができる。さらに規定する必要がある場合は、以下を参照する。

* 1. 日本学術会議「臨床研究にかかる利益相反（COI）マネージメントの意義と透明性確保について」2013年12月20日

2）全国医学部長病院長会議「研究者主導臨床試験の実施にかかるガイドライン」2015年3月18日

3）厚生労働省「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest：COI）の管理に関する指針」（平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定、平成30年6月26日一部改正）

4）医学雑誌編集者国際委員会（ICMJE）の統一投稿規定（2017年改訂版）「Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and　Publication of Scholarly Work in Medical Journals (Updated December 2017)」

# 25. 研究計画書等の変更

本試験中に研究計画書の変更の必要性が生じた場合は､研究責任医師（研究代表医師）は変更内容を決定し、認定臨床研究審査委員会の承認、実施医療機関の管理者の許可を得て、変更後の実施計画を厚生労働大臣に提出する。（また、速やかに変更内容とその理由を参加施設研究責任医師に文書により報告する。）

注意1：研究計画書、利益相反管理基準又は利益相反管理計画を変更する場合においては、実施計画の変更の可能性があることから、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。その結果、実施計画の変更がない場合は厚生労働大臣への届出は不要とする。

注意2：多施設共同研究の継続中に、一の実施医療機関において研究を継続しなくなった場合は、当該実施医療機関における対象者に対する観察期間が終了した後に、研究代表医師が実施計画の変更を提出する。

# 26．参考資料・文献リスト

* 研究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する。
* 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。
* リストの中からキーとなる参考文献または資料を1～2件選び、申請時にはコピーを申請書に添付する。

# 27．付録（必要に応じて）

（例）

付録１：評価スケール

付録２：患者日誌・患者アンケート（添付資料としてもよい。）

付録３：併用禁止薬一覧

付録４：その他

注意：付録として掲載することは必須ではないが、患者日誌あるいは患者アンケートは審査対象資料であるため、CRB申請時に提出する。なお、付録とした場合、付録の変更をした際には研究計画書の変更申請が必要となる。

＜添付資料（必須）＞

別紙１　疾病等の発生に対する対応手順

別紙２　定期報告に関する対応手順

別紙３　利益相反管理の手順

注意：添付資料の変更をした際には研究計画書の変更申請が必要となる。

別紙１

**疾病等の発生に対する対応手順**

（法第13条、規則第54条、課長通知2.（64）-（66）参照）

１）疾病等発生時の必要な措置

研究責任医師等は、研究計画書の規定に従い、研究対象者の安全を優先し必要な処置を行う。研究責任医師へ疾病等の発現を報告する。また、試験の中止その他の必要な措置を講じる。

２）実施医療機関の管理者への疾病等報告

① 研究責任医師は、疾病等（不具合も含む）の発生を知った場合、表１「認定臨床研究審査委員会への疾病等報告対象と報告期限」に定める期限内に、疾病等報告書（報告内容に応じて以下書式のいずれかを使用）を作成し、実施医療機関の管理者に報告する。

* + - 筑波大書式１　医薬品の疾病等報告書
		- 筑波大書式２　医療機器の疾病等の不具合報告書
		- 筑波大書式３　再生医療等製品の疾病等又は不具合報告書

② （多施設共同研究の場合）研究責任医師は、上記①の報告を行った後、その旨を研究代表医師に通知する。報告を受けた研究代表医師は、自施設の実施医療機関の管理者に報告する。

③ （多施設共同研究の場合）研究責任医師は、他の実施医療機関で発生した疾病等（不具合を含む）について、研究代表医師より認定臨床研究審査委員会に報告を行った旨の連絡を受けた場合、速やかに、当該情報提供の内容を自施設の実施医療機関の管理者に報告する。

３）認定臨床研究審査委員会への疾病等報告

① 研究責任医師は、疾病等（不具合を含む）の発生を知った場合、上記２）①の実施医療機関の管理者へ報告を行った上で、以下の期限内に認定臨床研究審査委員会に報告する（表１、表２）。多施設共同研究を実施する場合は、上記２）②の実施医療機関の管理者へ報告を行った上で、研究責任医師から報告された疾病等（不具合も含む）報告を研究代表医師が認定臨床研究審査委員会に報告する。

② 認定臨床研究審査委員会へ提出する疾病等報告書は、上記２）①で作成した報告書とする。表３に記載された厚生労働大臣への疾病等の報告対象に該当する場合は、厚生労働省のホームページ掲載「別紙様式２－１ 疾病等報告書（医薬品）」「別紙様式２－２ 疾病等報告書（医療機器）」を作成し、併せて提出する。

③ 疾病等の発生の要因等が明らかではない場合でも、期間内にそれまでに判明している範囲で第１報として報告を行う。この場合、その後速やかに詳細な要因等について続報として報告を行い、続報は必ずしも定める期間内でなくてもよい。

④ 報告を受けた認定臨床研究審査委員会が研究責任医師に対し意見を述べた場合、研究責任医師は、意見を尊重して必要な措置をとる。

４）厚生労働大臣への疾病等報告

① 研究責任医師は、疾病等の発生を知った場合、表３に記載された期限内に、厚生労働大臣に報告する。

② 提出する疾病等報告書は、３）②で作成した厚生労働省のホームページ掲載「別紙様式２－１ 疾病等報告書（医薬品）」「別紙様式２－２ 疾病等報告書（医療機器）」を用いる。

③ 上記②の疾病等報告書を作成する際、厚生労働省のホームページに掲載されているjRCT（臨床研究実施計画・研究概要公開システム）にログイン後、ページ下部の疾病等報告より報告書を作成しPMDAに送信する。

送信先：医薬品医療機器総合機構安全性情報・企画管理部 情報管理課宛（trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp）

５）記録の保存

研究責任医師は、研究計画書に定める原資料の特定および記録の保存に関する事項に従い、この手順書、疾病等報告書（写）および委員会からの意見書その他必要な書類を保存する。

**表1　認定臨床研究審査委員会への疾病等の報告対象と報告期限**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 研究分類 | 報告対象 | 報告期限 |
| （ⅰ）未承認・適応外 医薬品等を用いる特定臨床研究  | ア 以下の疾病等の発生のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの ① 死亡 ② 死亡につながるおそれのある疾病等  | ７日 |
| イ 以下の疾病等の発生のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるもの（アを除く） ① 死亡 ② 死亡につながるおそれのある疾病等  | 15日 |
| ウ 以下の疾病等の発生のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの（アを除く） ① 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等 ② 障害 ③ 障害につながるおそれのある疾病等 ④ ①から③並びに死亡および死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等 ⑤ 後世代における先天性の疾病または異常  | 15日 |
| （ⅱ）（ⅰ）以外の 特定臨床研究  | ア 死亡（感染症\*1によるものを除く）の発生のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるもの | 15日 |
| イ 　イ 以下の疾病等（感染症\*1を除く）の発生のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるものであって、かつ、臨床研究に用いた医薬品等の添付文書または容器若しくは被包に記載された使用上の注意（使用上の注意等）から予測することができないものまたは医薬品等の使用上の注意等から予測することができるものであって、その発生傾向を予測することができないもの若しくはその発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれを示すもの ① 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等 ② 障害 ③ 死亡または障害につながるおそれのある疾病等 ④ 死亡または①から③の疾病等に準じて重篤である疾病等 ⑤ 後世代における先天性の疾病または異常  | 15日 |
| ウ 臨床研究の実施によるものと疑われる感染症\*1による疾病等の発生のうち、医薬品等の使用上の注意等から予測することができないもの エ 臨床研究の実施によるものと疑われる感染症\*1による死亡またはイ①から⑤の疾病等の発生（ウを除く）  | 15日 |
| オ オ　イ①から⑤の疾病等のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるもの（イを除く）  | 30日 |
| （ⅲ）臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生 ：　　　　：（ⅰ）（ⅱ）のすべてを除いたもの  | 定期報告時※2 |

※1　感染症

生物由来製品の生物由来原料／材料から、当該医薬品等への病原体の混入が疑われる場合等。HBV、HCV、HIV等のウイルスマーカーの陽性化も感染症報告対象となる。

※2　定期報告時

認定臨床研究審査委員会への定期報告時

**表２　認定臨床研究審査委員会への不具合の報告対象と報告期限**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 研究分類 | 報告対象 | 報告期限 |
| 医療機器・ 再生医療等製品を用いる臨床研究  | 不具合によって以下の疾病等が発生するおそれのあるもの * + 1. 死亡

② 死亡につながるおそれのある疾病等 ③ 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等 ④ 障害 ⑤ 障害につながるおそれのある疾病等 ⑥ ③から⑤並びに死亡および死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等 ⑦ 後世代における先天性の疾病または異常  | 30日 |

**表３　厚生労働大臣への疾病等の報告対象と報告期限**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 研究分類 | 報告対象 | 報告期限 |
| 未承認・適応外 医薬品等を用いる 臨床研究  | ア 以下の疾病等の発生のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの ① 死亡 ② 死亡につながるおそれのある疾病等  | 7日 |
| イ 以下の疾病等の発生のうち、臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの ① 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等 ② 障害 ③ 障害につながるおそれのある疾病等 ④ ①から③並びに死亡および死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等 ⑤ 後世代における先天性の疾病または異常  | 15日 |

（参考）

疾病等が発生した場合の報告の流れ図

別紙２

**定期報告に関する対応手順**

（法第17条、規則第59条、課長通知2.（68）（69）参照）

１）認定臨床研究審査委員会への定期報告 （表４、表５）

① 研究責任医師（多施設共同研究の場合は研究代表医師）は、定期的に臨床研究の実施状況について、以下の期限内に、認定臨床研究審査委員会に報告する。多施設共同研究を実施する場合、研究代表医師が行う。

② 定期報告書は、厚生労働省のホームページ掲載「統一書式５ 定期報告書」を用いて作成する。

③ 定期疾病等報告書は、厚生労働省のホームページ掲載「統一書式６ 定期疾病等報告書」を用いて作成する。

④ 報告を受けた認定臨床研究審査委員会が研究責任医師（多施設共同研究の場合は研究代表医師）に対し意見を述べた場合、研究責任医師は、意見を尊重して必要な措置をとる。

２）厚生労働大臣への定期報告 （表６）

① 研究責任医師（多施設共同研究の場合は研究代表医師）は、定期的に臨床研究の実施状況について、以下の期限内に、厚生労働大臣に報告する。

② 定期報告書は、厚生労働省のホームページ掲載「別紙様式３ 定期報告書」を用いて作成する。

③ jRCTへの記録により報告したものとみなす。 厚生労働大臣への報告概要は公表される。

**表４　認定臨床研究審査委員会への定期報告事項と報告期限**

|  |  |
| --- | --- |
| 報告事項 | 報告期限 |
| ① 参加した対象者数\*1 ② 疾病等の発生状況、その後の経過\*2 ③ 規則、研究計画書に対する不適合の発生状況、その後の対応 ④ 安全性・科学的妥当性についての評価\*3 ⑤ 医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項\*4  | 実施計画を厚生労働大臣に 提出した日から起算して、 １年ごとに、期間満了後2月以内 （原則として）  |

\*1参加した対象者数

予定症例数、同意取得症例数、実施症例数、完了症例数、中止症例数、補償を行った件数

\*2疾病等の発生状況、その後の経過

既に報告・審査されているものも含め、研究全体の疾病等の発生状況の要約（簡潔に記載）

\*3安全性・科学的妥当性についての評価

疾病等の発生状況・その後の経過、不適合事案の発生状況・その後の対応等を含む臨床研究の実施状況、当該期間中に発表された研究報告等における臨床研究に用いる医薬品等に関連する有効／無効の情報を踏まえ、臨床研究の安全性・科学的妥当性の評価を記載する。

\*4医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

当該研究責任医師が実施する臨床研究に従事する者（研究責任医師・研究分担医師、統計的解析責任者）、研究計画書に記載されている者で当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者は、報告を行う時点における関与に関する事項を再度確認し、利益相反管理基準・利益相反管理計画を提出する。

確認の結果、利益相反管理基準・利益相反管理計画に変更がない場合、その旨を認定臨床研究審査委員会に報告する。 経過措置が適用された臨床研究について初めて報告する場合、関与に関する事項についての利益相反管理基準および関与に関する事項についての利益相反管理計画を含む。なお、実施状況に係る②~⑤の事項については、別紙（形式は問わない）の添付も差し支えない 。

**表５　認定臨床研究審査委員会への定期疾病等報告事項と報告期限**

|  |  |
| --- | --- |
| 報告事項 | 報告期限 |
| ① 参加した対象者数\*1 ② 疾病等\*2  | 実施計画を厚生労働大臣に 提出した日から起算して、 １年ごとに、期間満了後2月以内 （原則として）  |

\*1参加した対象者数

予定症例数、同意取得症例数、実施症例数、完了症例数、中止症例数、補償を行った件数

\*2疾病等

「統一書式５ 定期報告書」で報告している疾病等以外の疾病等（すなわち、単位期間内に発生した疾病等のうち認定臨床研究審査委員会に報告していない非重篤な疾病等）を記載する。

高頻度に発生している疾病等や通常診療に比べて特筆すべき事項を簡潔に記載することで差し支えない。

**表６　厚生労働大臣への定期報告事項と報告期限**

|  |  |
| --- | --- |
| 報告事項 | 報告期限\*1 |
| * + 1. 認定臨床研究審査委員会の名称
		2. 認定臨床研究審査委員会による臨床研究の継続の適否
		3. 参加した対象者数
 | 認定臨床研究審査委員会が意見を 述べた日から起算して、 １月以内  |

\*1報告期限

国際共同研究の場合、他国と定期報告の時期を合わせるため、認定臨床研究審査委員会が認めた場合に限り、実施計画を厚生労働大臣に提出した１年以内の他国の起算日を起算日とすることを可とする。その際、初回報告は、実施計画提出日から当該起算日までの内容を取りまとめて報告する。

別紙３

**利益相反管理の手順**

（規則第21条、臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について（医政研発1130第17号）参照）

研究責任医師、実施医療機関の管理者／所属機関の長は、以下により、利益相反を管理する。 必要に応じて、「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について（平成30年11月30日、医政研発1130第17号）」を参照する。

1. 研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）は、当該臨床研究の「利益相反管理基準（様式A）」を策定する。
2. 研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）は、研究への製薬企業等の関与を確定し、関係企業等報告書（様式B）を作成する。
3. 研究責任医師は、所属する実施医療機関又は所属機関における利益相反申告者を確定し、当該利益相反申告者に対して様式Bを提供するとともに研究者利益相反自己申告書（様式C）の作成を依頼する。多施設共同研究の場合は、これに先だって、研究代表医師は、各研究責任医師に様式Aおよび様式Bを提供する。
4. 利益相反申告者は、様式Cを作成し、実施医療機関の管理者または所属機関の長に提出する。その際、研究責任医師は併せて様式Aを提出する。
5. 実施医療機関の管理者又は所属機関の長は、様式Cについて事実確認を行い、必要に応じて助言・勧告等を検討し、利益相反状況確認報告書（様式D）を作成する。様式Dは、研究責任医師に提出するとともに、その他の利益相反申告者に提出するとともに、その他の利益相反申告者に対してその写しを提供する。
6. 研究責任医師は、様式A、様式Bおよび様式Dの内容を踏まえ、利益相反管理計画（様式E）を作成する。多施設共同研究の場合は、研究責任医師は、様式Eを研究代表医師に提出する。研究責任医師（多施設共同研究の場合は研究代表医師）は、様式Eを踏まえ、説明文書の修正等の必要な措置を講じた上で、様式Eについて認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。

利益相反管理基準とは臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について（医政研発1130第17号）別添1「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」（ガイダンス）に以下のように規定されている。

（１）研究責任医師は、本試験と関わりのある企業とのCOI（詳細は、ガイダンス参照）について、研究計画書および説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。研究責任医師以外の者が研究成果を公表する場合も、同様に開示する。

（２）本試験について、当該臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等（対象薬剤製薬企業等）から研究資金等の提供を受ける場合は、臨床研究法第32条に基づき必要な契約を締結する。

（３）研究責任医師・研究代表医師は、研究開始後、新たに本試験に関与する企業が生じた場合には、利益相反管理計画書（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。また、利益相反申告者（研究責任医師、分担研究医師、統計解析責任者、利益を得ることが明白な者）は、対象薬剤製薬企業等からの関与に変更があった場合には、研究者利益相反自己申告書（様式 C）を再度作成し、所属機関の確認を受ける。その際、当該確認の結果、申告内容が（４）～（８）に該当する場合には、研究責任医師は、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。また、定期報告の際に最新の状況を適切に報告する。

（４）研究責任医師は、利益相反の申告年度およびその前年度において、以下に該当する場合、原則として研究責任医師から外れる。

① 対象薬剤製薬企業等の寄附講座に所属し、かつ当該医薬品等製造販売業者等が拠出した資金で給与を得ている。

② 対象薬剤製薬企業等から、年間合計 250 万円以上の個人的な利益を得ている。

③ 対象薬剤製薬企業等の役員に就任している。

* + 1. 対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては５％以上、未公開株式にあっては１株以上、新株予約権にあっては１個以上）を保有している。

⑤ 臨床研究に用いる医薬品等（医薬品等製造販売業者が製造販売し、又はしようとするものに限る。）に関する知的財産権に関与している。

（５）（４）の①〜⑤の要件に該当する者が研究責任医師となる場合には、研究期間中に監査を受けるものとする。ただし、この場合であってもデータ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリングおよび統計・解析に関与する業務に従事しないものとする。

（６）研究責任医師は、生計を同じにする自身の配偶者や一親等の親族（親・子）が、 （４）の②～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリングおよび統計・解析に関与する業務に従事しないものとする。

（７）研究分担医師は、（４）の①～⑤に該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリングおよび統計・解析に関与する業務に従事しないものとする。

（８）研究責任医師は、対象薬剤製薬企業等に在籍している者および過去2年間在籍していた者が研究に従事する場合、原則としてこれらの者に被験者のリクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリングおよび統計・解析に関与する業務に従事させないものとする。ただし、必要がある場合には、データ管理又は統計・解析に関与する業務には従事させて差し支えないが、その場合、研究期間中に監査を受けるものとする。

様式Aから様式Eのひな形については、以下厚労省HPより最新版を入手すること。

HPアドレス　<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

利益相反関係「参考資料：ガイダンス様式部分のみ」参照

1. 【臨床研究法】臨床研究の対象者の選択および除外並びに中止に関する基準は、科学的根拠に基づき、臨床研究の対象者の人権保護の観点から臨床研究の目的に応じ、臨床研究の対象者を当該臨床研究の対象とすることの適否について慎重に検討されなければならないことを明らかにすること（課長通知2.（11）⑤参照）。 [↑](#endnote-ref-2)
2. 【臨床研究法】「臨床研究の対象者に対する説明およびその同意（これらに用いる様式を含む。）」の記載に当たっては、次に掲げる事項に留意すること（法第9条、規則第46条～第52条、課長通知2.（44）-（59）、規則第14条、課長通知2.（11）⑰参照）。

（ア）説明文書および同意文書の様式は、一の研究計画書について一の様式とすること。なお、多施設共同研究の様式にあっては、各実施医療機関の臨床研究の対象者に対する説明およびその同意に関する記載内容が一致するよう実施医療機関ごとに固有の事項（研究責任医師名や相談窓口の連絡先等）以外の共通する事項を記載すること。

（イ）様式は、研究計画書の本文に記載するのではなく、別紙として差し支えない。

（ウ）説明文書および同意文書の様式には、規則第46条に規定する事項を含むこと。

（エ）様式の改訂が行われた場合には、研究計画書の改訂番号とは別の改訂番号および改訂日を記載すること。

（オ）（ウ）以外に、次に掲げる事項を含むこと。

ⅰ）インフォームド・コンセントを得る手続等

ⅱ）代諾者の特定や選定方針等（必要時）

ⅲ）インフォームド・アセントを得る場合の手続

ⅳ）予期される全ての利益と不利益の記載

不利益のうち疾病等の種類が多い場合には、様式の別紙として差し支えない。

ⅴ）臨床研究の対象者から取得された試料・情報について、臨床研究の対象者等から同意を得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、その旨と同意を得る時点において想定される内容

（カ）臨床研究の対象者となるべき者又は代諾者となるべき者および立会人が理解できるよう、平易な言葉を用いること。

（キ）説明文書およびその同意文書は一体化した文書又は一式の文書とすることが望ましい

（ク）説明文書およびその同意文書の版管理を適切に行うこと。

（ケ）研究への参加の継続について臨床研究の対象者又は代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られたときは、速やかに説明文書を改訂すること。 [↑](#endnote-ref-3)
3. 【臨床研究法】

法第九条の厚生労働省令で定めるときは、研究計画書に定めるところにより、次に掲げる事項のいずれも満たすと判断した場合とする。ただし、当該特定臨床研究を実施した場合には、速やかに、法第九条の規定に基づく手続を行わなければならない（規則第50条）。

一　当該特定臨床研究の対象者となるべき者に緊急かつ明白な生命の危険が生じていること。

二　その他の治療方法では十分な効果が期待できないこと。

三　当該特定臨床研究を実施することにより生命の危険が回避できる可能性が十分にあると認められること。

四　当該特定臨床研究の対象者となるべき者に対する予測される不利益が必要な最小限度のものであること。

五　代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができないこと。

２ 研究責任医師は、特定臨床研究の対象者の同意を得ることが困難な場合であっても、当該対象者の理解力に応じた平易な表現で説明を行い、当該対象者の賛意を得るよう努めなければならない。

① 規則第50条に該当する場合としては、以下に掲げるものが考えられる（課長通知2.（58））。

（ア）緊急状況下における救命的な内容の臨床研究において、臨床研究の対象者となる者又は臨床研究の対象者となる者の代諾者から事前の同意を得ることが不可能な場合であること。

（イ）研究計画書において、臨床研究の対象者および代諾者の同意を得ることなく臨床研究を実施する場合における人権の保護と安全の確保を図るための方法が明記されていること。

（ウ）「その他の治療方法では十分な効果が期待できないこと」には、通常の診療若しくは救命処置等と同等程度の効果が期待できる場合であっても、治療期間が短縮できる場合など、臨床研究の対象者にとって有益と考えられるものがある場合も含まれる。

② 臨床研究の対象者又は代諾者から同意取得が可能となった場合においては、速やかに当該臨床研究の説明を行い、文書にて同意を得ること。 [↑](#endnote-ref-4)
4. 【臨床研究法】【医療機器に係る臨床研究の場合】

医療機器に係る臨床研究のうち、以下の全ての事項を満たす臨床研究については、厳格には被験医療機器が変化しており、同一の医療機器とはいえないものの、一連の医療機器として一の研究計画書に以下に掲げる全ての事項が記載されていることをもって、一連の医療機器の評価を行う臨床研究として、一の研究計画書により研究を実施して差し支えない。このような研究を実施する場合には、研究計画中に以下の事項の全てを満たすように記載すること（課長通知2.（11）⑲）。

（ア）対象となる医療機器の構造・原材料又はその両方を変化させることにより、構造・原材料の最適化を図ることを目的とする研究デザインとなっていること。

（イ）最適化を行うに際し変化させる範囲（変更範囲：design space）については、その変化の意図に応じた適切な範囲を設定し、当該範囲内における変化が臨床研究の対象者に対する安全性に明らかな変化を生じないことが科学的に検証されていること。

（ウ）一連の変更した医療機器を臨床研究の対象者に適用する際には、よりリスクが小さいと考えられる順に適用し、適用の都度、安全性を順次検証した上で次の構造・原材料の医療機器を適用する研究デザインになっていること。なお、変更範囲に含まれる医療機器によって、臨床試験の対象者に対するリスクが大きく異なる場合には一つの臨床研究の研究計画書として評価することはできないため、別の臨床試験計画とすること。 [↑](#endnote-ref-5)
5. 【臨床研究法】「統計的な解析」は、結果の解釈に関わる主たる解析方法について、統計解析計画書を作成した場合であっても、次に掲げるものを記載すること（規則第14条、課長通知2.（11）⑨参照）。

（ア）中間解析を行う場合には実施される統計解析手法の説明（計画された中間解析の時期を含む。）

（イ）計画された登録症例数並びに臨床研究の検出力および臨床上の理由からの考察を含む症例数設定の根拠。なお、多施設共同研究においては、各実施医療機関の登録症例数を特定すること。

（ウ）用いられる有意水準

（エ）臨床研究の中止基準（登録症例数が実施予定症例数に達しない時点で、臨床研究の目的、内容等に鑑み、明らかに有効又は無効であることが判定できる場合等）

（オ）欠落、不採用および異常データの取扱いの手順

（カ）当初の統計的な解析計画を変更する場合の手順

当初の統計的な解析計画からの変更がある場合は、研究計画書又は統計解析計画書を改訂し、臨床研究の総括報告書においても説明すること。

（キ）解析の対象となる臨床研究の対象者の選択（無作為割り付けを受けた全症例、被験薬投与を受けた全症例、全適格例、評価可能症例等） [↑](#endnote-ref-6)
6. 【臨床研究法】「有効性の評価」は、次に掲げるものを含めること（規則第14条、課長通知2.（11）⑦参照）。

（ア）有効性評価指標の特定

（イ）有効性評価指標に関する評価、記録および解析の方法並びにそれらの実施時期

「安全性の評価」は、次に掲げるものを含めて下さい（規則第14条、課長通知2.（11）⑧参照）。

（ア）安全性評価指標の特定

（イ）安全性評価指標に関する評価、記録および解析の方法並びにそれらの実施時期 [↑](#endnote-ref-7)
7. 【臨床研究法】当該臨床研究の技術的事項（デザイン）として、「（ケ）症例報告書に直接記入され、かつ原資料と解すべき内容の特定」について、分かりやすく簡潔に記載して下さい（規則第14条、課長通知2.（11）④参照）。 [↑](#endnote-ref-8)
8. 【臨床研究法】「品質管理および品質保証」は、次に掲げるものを含めること。

	1. モニタリングの方法（規則第14条、課長通知2.（11）⑪、規則第17条、課長通知2.（17）参照）① モニタリングを実施する場合にあっては、次に掲げる事項について留意すること。

ⅰ）臨床研究の対象者の人権の保護、安全の確保が図られていること。

ⅱ）臨床研究が最新の実施計画、研究計画書および本規則を遵守して実施されていること。

ⅲ）臨床研究の実施について臨床研究の対象者から文書により同意を得ていること。

ⅳ）記録等が正確であることについて原資料等に照らして検証すること。

② 手順書においては、当該研究のリスクに応じて重点的に確認する事項を定めるなど、当該研究におけるモニタリングの方法や関係者の責務についてあらかじめ計画を立て、計画されたモニタリングが適切に行われるよう具体的な手順を定めること。なお、手順書に記載すべき内容を研究計画書に記載する場合は、当該研究計画書の記載をもって手順書とみなすことができる。

③ モニタリングを担当する者は、規則、実施計画および研究計画書、説明同意文書、手順書を熟知していること。

④ モニタリングの結果は、疾病等、不適合等の重要な発見事項又は事実関係等の内容を要約した報告書によって取りまとめること。

⑤ 対象者への研究実施が適切に実施されているかダブルチェックが働くよう担保できれば、同じ臨床研究に従事する他の研究分担医師がモニタリングを行っても差し支えない。 [↑](#endnote-ref-9)
9. 臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 2015; 46(3): 133-178．http://www.jscpt.jp/press/2015/pdf/150601\_all.pdf [↑](#footnote-ref-2)
10. 【臨床研究法】「品質管理および品質保証」は、次に掲げるものを含めること。

（イ）監査の方法（監査を実施する場合）（規則第14条、課長通知2.（11）⑪、規則第18条、課長通知2.（18）参照）

監査の実施の必要性および方法については、次に掲げる事項について留意すること。

① 手順書においては、臨床研究の品質保証のために、通常のモニタリングなどの品質管理業務とは独立・分離して評価を行い、原資料を直接閲覧することにより臨床研究が適切に実施されていることおよび記録の信頼性が十分に保たれていることを確認するため、当該研究における監査の必要性、実施する場合の担当者や適切な実施時期を計画し、計画された監査が適切に行われるよう具体的な手順を定めること。なお、手順書に記載すべき内容を研究計画書に記載する場合は、当該研究計画書の記載をもって手順書とみなすことができる。

②「必要に応じて」は、当該臨床研究の対象者数、対象者への不利益の程度、モニタリング等で見出された問題点、利益相反管理計画を考慮して検討する旨である。研究責任医師は、監査担当者から監査の結果報告を受けること。 [↑](#endnote-ref-10)
11. 【臨床研究法】「倫理的な配慮」は、次に掲げるものを含むこと（規則第14条、課長通知2.（11）⑫参照）。

（ア）当該臨床研究において、臨床研究の対象者に生じる利益および負担並びに予測される不利益、これらの総合的評価並びに当該負担および不利益を最小化する対策の倫理的背景や理由

（イ）研究の実施に伴い、臨床研究の対象者の健康又は子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、臨床研究の対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い [↑](#endnote-ref-11)
12. 美容等を主な目的としている医療は、もともと賠償保険の適応がないため、注意が必要である。 [↑](#footnote-ref-3)
13. 【臨床研究法】【21.1-21.3共通】「記録（データを含む。）の取扱いおよび保存に関する事項」は、次に掲げるものを含めること（規則第14条、課長通知2.（11）⑬参照）。

（ア） 利用目的に、他機関に試料・情報を提供することが含まれる場合にはその旨（ゲノムデータを取得する場合はその旨）

（イ） 試料・情報（臨床研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管および廃棄の方法 [↑](#endnote-ref-12)
14. 筑波大学研究公正規則（平成27年6月改訂）、筑波大学研究試料等の保存に関するガイドライン（平成27年6月現在、日本学術会議の答申を基に策定中）を参照のこと。 [↑](#footnote-ref-4)
15. 日本学術会議「科学研究の健全性の向上について」（平成27年3月6日）p.7.

http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-k150306.pdf [↑](#footnote-ref-5)
16. 【臨床研究法】多施設共同研究の場合に該当します。「研究代表医師」とは、多施設共同研究を実施する場合に、複数の実施医療機関の研究責任医師を代表する研究責任医師をいいます（臨床研究法施行規則　第一条）。 [↑](#endnote-ref-13)
17. 【臨床研究法】「研究・開発計画支援担当者」とは、研究全体の方向性を明確にし、着想から戦略策定、成果の公表（又は実用化）までの一連のプロセスの効率的な計画・運営と、必要な複数の臨床研究および基礎研究等の最適化を支援する者であって、臨床薬理学（特に薬効評価、研究倫理）、一般的臨床診療あるいは臨床研究関連法令に関する見地から臨床研究計画（又は開発戦略）に批判的評価を加え、臨床開発計画に基づく最も有効で効率的な（最適化された）臨床研究計画の基本骨格の作成を支援する者をいう。 [↑](#endnote-ref-14)
18. 【臨床研究法】「調整管理実務担当者」とは、臨床研究の計画的かつ効率的な運営管理に関する知識および手法に基づき、臨床研究を円滑に運営する者をいう。 [↑](#endnote-ref-15)
19. 【臨床研究法】「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者（研究代表者）」とは、当該臨床研究に用いる医薬品等の特許権を有する者や当該臨床研究の研究資金等を調達する者等であって、研究を総括する者をいう。 [↑](#endnote-ref-16)