研究計画書（臨床研究法）

作成　テンプレート

＊対象：臨床研究法を遵守する臨床研究

国立成育医療研究センター

作成年月日　1.0版　2021年　1月12日

国立成育医療研究センター　病院臨床研究センター　研究推進部門　プロジェクトマネジメントユニット

**はじめに**

本テンプレートは、研究者が研究計画書の作成及び改訂を適切に行うための手順その他必要な事項を示すものである。国立成育医療研究センターに所属する研究者が臨床研究法でいう特定臨床研究を実施する際には、「国立研究開発法人国立成育医療研究センター　特定臨床研究の実施に関する業務手順書」に従うこと。

**目的及び適用範囲**

本テンプレートは、研究者による臨床研究の研究計画書作成を支援することを目的とし、臨床研究法（2018年4月1日施行）を遵守して行われるランダム化比較を行う臨床研究を想定して作成した。尚、研究の目的やデザインに応じて章立てや記載内容を適切に修正することで、単群の臨床研究等に活用可能である。

作成にあたり、臨床研究法及び関連通知の他、「現場で使える臨床研究法」　南山堂　著　藤原康弘を参考とした。さらに本テンプレートでは、特に小児・周産期領域を対象とした臨床研究の研究計画書作成に役立つよう、代諾者からの同意取得の手順等も明記した。

**注意事項**

1. テンプレート使用に当たっての一般原則

テンプレートの記載は以下のように文字色別で区分されている。

1. テンプレート部分（そのまま使用するもの） ：黒字 MS明朝
2. 解説部分（説明であり、研究計画書完成時には削除する） ：赤字 MS明朝
3. 記載例（文章や表の例であり、変更して使用できるもの） ：青字 MS明朝

研究により、不要な項目、不足している項目もあるため、適宜、取捨選択し、臨床研究審査委員会に申請をする際には必要部分のみを残し、目次を更新して提出すること。

（目次の更新方法については右記URLを参照：<http://hamachan.info/win7/word/mokuji1.html>）

使用者が最新の指針等に準じたものに修正して使用する。

1. 文章表現について

研究計画書に記載する文章を作成する際には、あいまいな文学的表現ではなく意味明瞭な科学的表現を用いることが重要である。論理展開が明確になるよう冗長な表現は避け、極力簡潔明瞭な記載を心がける。

* 研究タイトルは一目して研究の骨格がわかるように対象疾患、介入、研究デザインが含まれていることが望ましい。
* 基準、診断基準、治療変更基準などの記載において「又は」「かつ」を用いて「○○又は△△であり、かつ□□である」のように一文内に複数の基準を組み込むと論理が不明瞭になり誤った理解の原因となる。そのため極力箇条書きを用いて記載することが望ましい。
* ひとつの文に肯定条件と否定条件が含まれないように注意すること。
* 二重否定表現(否定の否定)は避けること。
* 「、」「・」「/」などは「and」「or」いずれにも解釈されるので極力使用を避けること。
* 解釈のバラツキを避けるため、同じ意味のものには同じ言葉を用いることを原則とする。

**用語の定義**

|  |  |
| --- | --- |
| 実施医療機関 | 臨床研究が実施される医療機関 |
| 研究責任医師 | 法に規定する臨床研究を実施する者をいい、実施医療機関において臨床研究に係る業務を統括する医師又は歯科医師 |
| 多施設共同研究 | 一つの研究計画書に基づき複数の実施医療機関において実施される臨床研究 |
| 研究代表医師 | 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 |
| 研究分担医師 | 実施医療機関において、研究責任医師の指導の下に臨床研究に係る業務を分担する医師又は歯科医師 |
| モニタリング | 臨床研究の適正な実施を確保するため、当該臨床研究の進捗状況並びに当該臨床研究が省令及び研究計画書に従って行われているかどうかについて調査すること。 |
| 監査 | 臨床研究の適正な実施を確保するため、当該臨床研究が省令及び研究計画書に従って行われたかどうかについて調査すること。 |
| 代諾者 | 臨床研究の対象者の配偶者、親権を行う者、後見人その他これらに準ずる者 |
| 臨床研究審査委員会 | 臨床研究法に基づき、厚生労働大臣が認定し、臨床研究に関する審査意見業務を行う審査委員会。認定臨床研究審査委員会（CRB）と表現することもあるが、本テンプレートでは、臨床研究審査委員会と記載している。 |
| 研究対象者 | 適格基準などから研究の対象と考えられる者 |
| 被験者 | 同意を取得し、適格基準を満たし研究に参加している者 |

作成･改訂履歴

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 版番号 | 作成/改訂日 | 改訂理由／内容 |
| 1.0 | 年　　月　　日 | 新規作成 |
|  |  |  |

**＊使用時には、ここまでのページは削除すること。**

○○に対する△△治療に関する第Ⅲ相ランダム化比較試験

研究計画書（XX版）

（必要に応じて英語の試験名を記載）

（必要に応じて略称を記載）

研究代表医師

　　○○○○

　　国立成育医療研究センター　○○科

　　〒

　　電話　　　　　　　　　　FAX

E-mail

研究事務局

　　○○○○

　　国立成育医療研究センター　○○科

　　〒

　　電話　　　　　　　　　　FAX

E-mail

 20XX年XX月XX日 国立成育医療研究センター臨床研究審査委員会承認

 20XX年XX月XX日 jRCT登録

制定・改訂履歴

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 版番号 | 制定・改訂日 | 作成者 | 改訂内容 |
| 0.1 | 20XX年XX月XX日 | ○○　○○ | 研究計画書初案 |
| 0.2 | 20XX年XX月XX日 | ○○　○○ | 班会議にて、選択基準・除外基準が追加 |
| 1.0 | 20XX年XX月XX日 | ○○　○○ |  |
| 1.1 | 20XX年XX月XX日 | ○○　○○ | 予備審査委員会での指摘をうけて修正 |
| 2.0 | 20XX年XX月XX日 | ○○　○○ | 臨床研究審査委員会での指摘をうけて修正 |
| 2.1 | 20XX年XX月XX日 | ○○　○○ | 実施医療機関追加 |
| 3.0 | 20XX年XX月XX日 | ○○　○○ | 選択基準改定 |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

* いつ、誰が、どのような改訂を行ったかを時系列で確認できるよう記載すること。
* 1.0版前（Draft版）をどこまで詳細に管理するかは研究毎にルールを決めること。
* 改訂に際しては必ず版番号を付与することとし、電子ファイルのタイトルにも版番号をつけること（例：○○●● Protocol (1.0版).docx）。
* 研究班として完成させた1.0版以上のものを認定臨床研究審査委員会に提出する。それ以降、部会、委員会からの修正指示にあわせて修正した場合、版番号を更新すること。
* 軽微な研究計画書変更は小数点一桁を更新し（例　1.0→1.1）、大きな研究計画書変更は整数桁を更新すること（例　1.0→2.0）。
* 承認後、研究計画書を修正又は改訂する場合は、全て再度、認定臨床研究審査委員会に提出し、その都度、承認を受け、さらに、実施医療機関の管理者の承認を得ること。
* 規則14条関係　課長通知により、「改訂する際、当該改訂後の研究計画書を施行する日を指定し、認定臨床研究審査委員会の承認を受けることとし、全ての実施医療機関において当該施行日以降、改訂後の研究計画書に基づき研究を実施すること」とある。施行日を予め記載するのは実施に難しため、「15．研究計画書の改訂」の項に、どういった手続き後に施行とするかの取り決めを記載すること。

**目次**

[0. 概要 1](#_Toc61339522)

[1. 背景 3](#_Toc61339523)

[1-1. 対象疾患における背景情報 3](#_Toc61339524)

[1-2. 対象疾患に対する標準治療とその問題点 3](#_Toc61339525)

[1-3. プロトコル治療を提供する理論的根拠 3](#_Toc61339526)

[1-4. 本研究の結果が社会にもたらす利益 4](#_Toc61339527)

[2. 目的 4](#_Toc61339528)

[3. 医薬品・医療機器の概要 4](#_Toc61339529)

[4. 対象集団 5](#_Toc61339530)

[4-1. 選択基準 5](#_Toc61339531)

[4-2. 選択基準の設定根拠 6](#_Toc61339532)

[4-3. 除外基準 6](#_Toc61339533)

[4-4. 除外基準の設定根拠 7](#_Toc61339534)

[5. 同意取得 7](#_Toc61339535)

[5-1. 説明と同意取得の方法 7](#_Toc61339536)

[5-2. 同意の撤回 8](#_Toc61339537)

[5-3. 説明文書・同意書の作成と改訂 9](#_Toc61339538)

[6. 治療計画 11](#_Toc61339539)

[6-1. プロトコル治療 11](#_Toc61339540)

[6-2. プロトコル治療の変更基準 12](#_Toc61339541)

[6-3. プロトコル治療の中止基準 13](#_Toc61339542)

[6-4. 併用治療・支持療法 13](#_Toc61339543)

[6-4-1. 併用禁止治療 13](#_Toc61339544)

[6-4-2. 併用制限治療 14](#_Toc61339545)

[6-4-3. 支持療法 14](#_Toc61339546)

[6-5. 研究終了後における医療の提供 14](#_Toc61339547)

[7. 研究方法と手順 14](#_Toc61339548)

[7-1. 被験者の研究期間 14](#_Toc61339549)

[7-2. 症例登録・割付 15](#_Toc61339550)

[7-2-1. 症例登録 15](#_Toc61339551)

[7-2-2. 割付方法と割付調整因子 16](#_Toc61339552)

[7-3. 観察・検査・報告項目とスケジュール 17](#_Toc61339553)

[7-3-1. 観察・検査・報告項目に関連する定義 17](#_Toc61339554)

[7-3-2. 研究スケジュール 17](#_Toc61339555)

[7-3-3. 観察・検査項目及び報告すべき情報 18](#_Toc61339556)

[8. 評価項目 20](#_Toc61339557)

[9. 有害事象の評価・報告 22](#_Toc61339558)

[9-1. 有害事象等の定義 22](#_Toc61339559)

[9-2. 有害事象の評価と報告 23](#_Toc61339560)

[9-3. 予測される有害事象等 23](#_Toc61339561)

[9-4. 有害事象・疾病等の緊急報告 23](#_Toc61339562)

[10. 予測される利益・不利益及びリスクを最小化する方法 24](#_Toc61339563)

[10-1. 予測される利益 24](#_Toc61339564)

[10-2. 予測される不利益 24](#_Toc61339565)

[10-3. リスクを最小化する方法 25](#_Toc61339566)

[11. データ収集 25](#_Toc61339567)

[11-1. 様式・送付方法・提出期限 25](#_Toc61339568)

[11-2. 症例報告書内容の確認と問合せ 26](#_Toc61339569)

[12. 目標症例数と研究期間 26](#_Toc61339570)

[12-1. 目標登録症例数 26](#_Toc61339571)

[12-2. 研究期間 27](#_Toc61339572)

[13. 統計解析 28](#_Toc61339573)

[13-1. 解析対象集団 28](#_Toc61339574)

[13-2. 解析項目・方法 28](#_Toc61339575)

[13-3. 中間解析 29](#_Toc61339576)

[14. 倫理的事項 30](#_Toc61339577)

[14-1. 遵守すべき諸規則 30](#_Toc61339578)

[14-2. 臨床研究審査委員会及び実施医療機関における実施許可の取得 31](#_Toc61339579)

[14-3. 個人情報の保護 31](#_Toc61339580)

[14-4. 将来の研究のために用いられる試料・情報について 32](#_Toc61339581)

[14-5. 被験者の費用負担 32](#_Toc61339582)

[14-6. 健康被害に対する補償 33](#_Toc61339583)

[14-7. 資金源及び利益相反 34](#_Toc61339584)

[15. 研究計画書の改訂 34](#_Toc61339585)

[16. 中止と終了 35](#_Toc61339586)

[16-1. 被験者の参加中止 35](#_Toc61339587)

[16-2. 研究の中止 36](#_Toc61339588)

[16-3. 研究の終了 37](#_Toc61339589)

[17. 品質管理及び品質保証 37](#_Toc61339590)

[17-1. モニタリング 37](#_Toc61339591)

[17-2. 監査 38](#_Toc61339592)

[18. 臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣並びに実施医療機関の管理者への報告 39](#_Toc61339593)

[18-1. 定期報告 39](#_Toc61339594)

[18-2. 不適合報告 39](#_Toc61339595)

[19. 記録の保存 40](#_Toc61339596)

[20. 研究の公表と成果の帰属 41](#_Toc61339597)

[20-1. 臨床研究の登録 41](#_Toc61339598)

[20-2. 結果の公表 41](#_Toc61339599)

[20-3. 成果の帰属 41](#_Toc61339600)

[21. 各種委員会 42](#_Toc61339601)

[21-1.効果安全性評価委員会 42](#_Toc61339602)

[22. 実施体制 43](#_Toc61339603)

[23. 文献 44](#_Toc61339604)

[24. 付録 44](#_Toc61339605)

1. **概要**
* 本研究の概要を把握するための図（シェーマ）及び研究計画の要約を、2ページ以内を目処として記載する。

**0-1. シェーマ**

* 必要最低限の研究の概要をわかりやすく図示する。

（例1）

リスクスコア

（例2）

先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄患者
適格性の確認
（詳細は「4-1. 適格基準、4-3.除外基準」を参照）

説明と同意

留置術後52週（1年）まで観察・検査・評価
（個々の被験者の研究中止又は完了後、研究全体の実施期間終了まで追跡調査）

登録

CPステント留置術

登録後（留置術開始前）の除外（7.2.2）

**0-2. 目的**

* 本文の目的と同文とし、原則としてエンドポイントも記述する。

**0-3. 主要評価項目**

* 主要評価項目を記載する。

**0-4. 対象**

* 基準を記載する。除外基準は研究特異的で特に重要な事項を4-2から抜粋して記載する。

**0-5. 研究デザイン**

* 研究デザイン、プロトコル治療の全体像、使用薬剤/機器と用法用量/使用方法を示す。

**0-6. 目標登録症例数**

目標登録症例数：XXX人

**0-7. 研究期間**

* 臨床研究法上、研究期間は総括報告書の概要がjRCTに公表されるまでの期間を示す。

研究期間：jRCT公表後～20XX年X月X日

登録期間：20XX年XX月～20XX年XX月

観察期間：20XX年XX月～20XX年XX月

**0-8.連絡先**

基準・治療変更基準など臨床的判断を要するもの：研究事務局（連絡先：XX）

有害事象報告：研究事務局（連絡先：XX）

登録手順・CRF入力など：データセンター（連絡先：XX）

# 背景

* 研究の背景、本研究の正当性を裏付けるための情報・意義・必要性を記載する。研究によっては現在の項立てにとらわれず変更することも可能である。
* 参考資料、文献は該当箇所に肩番号をふり、「23. 文献」に参考資料・文献リストとして記載すること。
* 非医療系の臨床研究審査委員、専門外の臨床医、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こと。
* 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つけること。
* 研究対象者家族が見ても不快に感じない配慮をすること（×症例 ○患者など）。
* 論文や学会抄録での報告内容を引用する場合には、報告されている内容をできるだけ具体的に記載すること。「○○の抑制に有効であった」ではなく、「○○の発生割合はA群において50％（40例中20例）、B群において25%（40例中10例）であり、リスク差は25％（95%信頼区間：0. 045-0. 445）であった。」のように実数や信頼区間を記載することが好ましい。

## 対象疾患における背景情報

* + 対象疾患についてその病因、病態、予後、疫学データ（発症年齢、発症頻度/罹患率、有病割合）、海外疫学データとの比較（必要に応じて）等を記載する。

## 対象疾患に対する標準治療とその問題点

* + 以下の項目につき、必要に応じ項立てして記載する。系統的レビューの結果が既に存在している場合は記載することが望ましい。
	+ 治療の内容とコンセプト
	+ 従来治療・標準治療として確立される根拠となった研究結果
	+ 臨床研究の報告がない場合は症例調査等観察研究結果
	+ 従来治療・標準治療の問題点

## プロトコル治療を提供する理論的根拠

* + 以下の項目につき、必要に応じ項立てして記載する。
	+ 治療の内容とコンセプト
	+ メカニズム等の基礎研究、非臨床研究結果（必要に応じて）
	+ プロトコル治療に関する国内外の最新情報
	+ 可能であれば先行臨床研究結果
	+ 可能であれば本研究の実施医療機関における標準治療の成績、臨床研究の結果
	+ 標準治療に対して有効性、安全性、利便性又は経済性等で勝ると考えられる根拠
	+ 対照群を設定する場合は対照治療の設定根拠、プラセボ・非治療を対照とする場合はその必要性

## 本研究の結果が社会にもたらす利益

* + 研究に参加する研究対象者の立場ではなく、未来の患者集団に対して具体的にどのような利益があり、該当臨床研究の実施によって社会にどのような良い影響が生じるかについて記載する。

# 目的

* 2～3行を目安に簡潔に研究目的を記述する。対象、介入、評価項目を含め、本研究で評価・検証したいことを記載する。具体的には以下の内容を含めること。
	+ 対象疾患
	+ プロトコル治療・対照治療
	+ 研究デザイン
	+ 評価項目
* 目的が複数ある場合は、1つの主要目的とその他の副次目的に分けて記載すること。

（例1）

重症川崎病患者（リスクスコア5点以上）に対する免疫グロブリン超大量＋プレドニゾロン初期併用療法が、標準的治療である免疫グロブリン超大量療法よりも冠動脈病変形成阻止効果に優れていることをランダム比較にて検証すること。

（例2）

先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄に対するCPステント留置の有効性と安全性を評価することを目的とする。

# 医薬品・医療機器の概要

* 医薬品を用いる場合
	+ 薬剤名は一般名と商品名（商品名には「®」を記載）を記載
	+ 試験薬及び対照薬の添付文書を付録として添付（添付文書は医薬品医療機器情報提供ホームベージ「医療用医薬品の添付文書情報」から入手可能）
	+ 添付文書又は概要書の要約を記載
		- 当該薬剤の成分、作用機序を含む特徴
		- 剤形、投与経路、適応症、用法・用量、貯法（保管方法）
		- 適応症、用法・用量は保険収載された内容を記載

プロトコル治療及び対照治療が市販薬の場合は、添付文書を添付し、「プロトコル治療及び対照治療の情報は、添付文書を参照すること」と記載することでもよい。

本邦未承認である場合は、可能な限り文献や海外の添付文書等を調査して記載すること。

* + 毒性は主要なもののみ記載し、「9. 有害事象の評価・報告」に詳細を記載する。
* 機器を用いる場合：
	+ 機器名は一般的名称と販売名と（販売名には「®」を記載）を記載
	+ 試験機器及び対照機器の添付文書を付録として添付（添付文書は医薬品医療機器情報提供ホームページ「医療機器の添付文書情報」から入手可能）
	+ 添付文書又は概要書の要約を記載
		- 当該機器の使用目的・原理、効能又は効果、構成等
		- 適応症、使用方法、貯法・保管方法（保険収載された内容を記載）
		- 直接被験者に適用しない（Preparationのみで使用する等）場合も記載
		- 不具合・有害事象は「9. 有害事象の評価・報告」に記載

試験機器及び対照機器が市販されている場合は、添付文書又は概要書を添付し、「試験機器及び対照機器の情報は、添付文書又は概要書を参照すること」と記載することでもよい。

本邦未承認である場合は、可能な限り文献や海外の添付文書等を調査して記載すること。

# 対象集団

* 選択基準と除外基準に分けて、選択基準を規定する。
* 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研究対象者を適格例とする。
* 研究の結果、**治療法の有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当と見なすことができる対象集団を規定**するものが**適格基準**である。
* 一方、選択基準で示される対象集団には属するものの**治療のリスクが高いために研究に組み入れることが倫理的でないか、研究で必要な有効性・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規定**するものが**除外基準**である。

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない研究対象者を登録適格例とする。

## 選択基準

* 研究結果を反映させることができる集団（目標集団）を規定する条件を記載する。具体的には以下の項目を記載する。
	+ 疾患名と診断方法
	+ 病期・病型・病態の規定
	+ 性別・年齢
	+ 前治療
	+ 全身状態の指標
	+ 関連する主要臓器機能
	+ 文書による研究対象者の同意
* その他注意事項
	+ 1文に2つ以上の条件が含まれないように記述する。
	+ 「原則」や「…ならば可能」等の例外規定は用いない。
	+ 数値等を用いて客観的な基準で記載する。
	+ 数値の上限あるいは下限を基準する場合、「以上」「≧」「以下」「≦」を優先的に使用する。「を超える」「＞」「未満」「＜」を使用する場合には対象範囲を明確にする。
	+ 文末の表現は統一する（「~である」ないし体言止め）。
	+ 適格基準と除外基準で重複もしくは不整合がないように留意する。
	+ 「同意取得の時点で・・・」「登録前28日以内に・・」など起点を明確にする。

（例）

1. スクリーニング開始日より少なくとも12ヶ月前に厚生労働省特発性造血障害調査研究班の診断基準（1990年改訂）に基づき●●と診断された患者
2. スクリーニング期間の規定日に測定した計2回（-4週及び-2週）の血小板数がいずれも30,000/μL以下の患者
3. Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) Performance Status Scaleによる一般状態が0、1、2の患者
4. 同意取得時点の年齢が7歳以上20歳未満の患者
5. スクリーニング期間の規定日(-4週)に測定したヘモグロビン値の最小値が10g/dL以上の患者
6. スクリーニング期間の規定日(-4週)に測定した血清クレアチニン値の最大値が2mg/dL以下の患者

法的保護者である代諾者から同意が得られている患者

## 選択基準の設定根拠

選択基準の設定根拠を記載する。

（例）

・①-⑥ 本試験薬の治療対象となる患者を選択するため

・⑦ 本試験を倫理的に遂行するため

## 除外基準

* 選択基準の集団には属するものの、研究に組み入れることが倫理的でないか、有効性・安全性の評価に支障をきたす可能性があると判断される対象を除外する条件を記載する。具体的には以下の項目を記載する。
	+ 前治療
	+ 既往歴
	+ 併存疾患・合併症
	+ アレルギー歴
	+ 併用薬・併用療法
	+ 妊娠・授乳に関する事項
* 対象疾患に関連するもの、安全性に関連するもの、その他の順に記載する。
* 設定根拠が明らかでない項目については、その設定根拠を付記する。
* その他注意事項は「4-1. 選択基準」を参照のこと。

（例）

1. ●●●の成分またはマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症またはアナフィラキシー反応の既往歴のある患者
2. 慢性ITP疾患以外の重度の身体症状を有する患者

■ 重度については「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成4年薬安第80号）」

に準じグレードⅢを目安とする。

1. スクリーニング開始前1週間以内に血小板輸血の投与を受けた患者
2. スクリーニング開始前2週間以内に静注用人免疫グロブリン製剤、抗D人免疫グロブリン製

剤、血小板増加作用を有する薬剤（例：アザチオプリン、シクロスポリンAまたはミコフェ

ノール酸モフェチルを除く免疫抑制薬）の投与を受けた患者

1. 現在、他の臨床試験に参加している患者。または、過去に臨床試験に参加し、その治験薬の最終服薬日から1ヶ月以上経過していない患者
2. 研究責任医師または研究分担医師が、対象として不適切であると判断した患者

## 除外基準の設定根拠

除外基準の設定根拠を記載する。

（例）

・①-⑤本試験薬による有効性と安全性を適切に評価するため

・⑥試験の対象として適当でない患者を除外するため

# 同意取得

## 説明と同意取得の方法

* 説明と同意取得の手順、説明文書・同意書（様式）の交付・保管、説明文書改訂時の手順を記載する。
* 代諾者から同意を取得する必要がある場合には、代諾者等の選定方針、代諾者等への説明事項、当該者を研究対象者とすることが必要な理由を記載すること。
* 研究対象者が未成年の場合、研究対象者にわかりやすい言葉で十分な説明を行い、本人の理解を得るように努めること。
* インフォームド・アセントを得る場合、その手順、年齢区分、取得方法（文書・口頭）を記載する。
* 研究対象者が16歳以上の未成年者で十分な判断力がある場合は代諾者とともに研究対象者からも同意を得なければならない。（省令第47条）
* 小児研究対象者からアセントを取得する年齢について、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス関する質疑応答集（Q&A）」では、概ね７歳以上が口頭によるアセント、概ね中学生以上が文書によるアセント、16歳以上が文書によるコンセントとの目安を示している。研究対象者の年齢、理解力に応じて検討すること。

（例）

研究責任医師又は研究分担医師は、研究の開始に先立ち、臨床研究法に準じて作成され、臨床研究審査委員会で承認された説明文書・同意書を用いて、研究対象者にわかりやすく説明し、研究参加について自由意思による同意を文書で得る。同意を得る際には、研究対象者に研究に参加するか否を判断するのに十分な時間と質問する機会を設け、質問には十分に答える。

説明した研究責任医師もしくは研究分担医師ならびに研究対象者は、同意書に記名・捺印又は署名し、各自日付を記入する。同意書の写し及び説明文書は研究対象者に渡し、同意書の原本は実施医療機関で保存する。

研究対象者が20歳以上の場合は研究対象者本人に対して説明と文書による同意取得を行う。研究対象者が20歳未満の場合は、代諾者（法的保護者）から文書による同意を取得する。ただし研究対象者が16歳以上20歳未満の場合は、研究対象者本人からも文書による同意を取得する。大人用の説明文書と同意書は16歳程度の理解力を想定し、アセント文書は小学校低学年程度、小学校高学年程度、及び中学生程度の理解力を想定した3種類を作成する。7歳以上16歳未満の研究対象者の場合は、アセント文書の内容を十分に理解した上、署名し、日付を記入することによりアセント取得とする。但し、研究対象者が7歳以上12歳未満の場合は、口頭でアセントを取得することも可能とし、代諾者（法的保護者）が署名した同意書に本人から了解が取れたことを記載する。

研究責任医師は当該試験薬の安全性などに関する新たな重要な情報を得た場合や、被験者の同意の意思に影響を及ぼす可能性のある重要な情報が得られた場合には、その旨を速やかに被験者に説明し、プロトコル治療継続の意思を確認する。研究責任医師又は研究分担医師は説明日、説明者、説明内容、継続の意思及び確認日をカルテなどの文書に記録する。さらに、研究責任医師は説明文書・同意書及びアセント文書を改訂し、臨床研究審査委員会と実施医療機関の管理者の承認後に、被験者に変更の内容を説明し、参加の継続について改めて同意を取得する。

## 同意の撤回

* 被験者又は代諾者が同意撤回を行う場合の手続きについて記載する。
* 被験者又は代諾者から、研究を実施又は継続されることについて同意の撤回又は拒否がなされる場合は、その旨が文書により研究者等に表明されることが望ましい。一方で、文書が求められることにより、研究対象者等が同意の撤回又は拒否を行うことを躊躇することがないよう、研究責任医師は、あらかじめ撤回又は拒否の文書様式を用意するなどの配慮をすることが適当である。
* ただし、被験者又は代諾者から口頭で同意の撤回又は拒否がなされた場合には、文書による意思表示を待つことなく、速やかに必要な措置を取るなど、柔軟に対応することが望ましい。
* 同意の撤回又は拒否の申出に際して理由の提示を求めることは、当該申出を萎縮させることにつながるおそれがあるため、有害事象の発生が疑われる場合など必要な場合を除き、適切ではない。
* 代諾者が同意を与えた研究であって、その後、被験者の病態の変化等により被験者本人からの意思確認が可能になることが見込まれる場合は、被験者本人の意思確認を試みること。

（例）

代諾者より研究への協力に対する同意の撤回の申し出があった場合には、以下に従って対応する。

1. 研究責任医師もしくは研究分担医師は、別紙XXを用いて代諾者の研究参加への同意撤回を文書で確認する。ただし、可能な範囲で被験者本人の同意撤回の意思も確認する。
2. 実施医療機関の研究責任医師もしくは研究分担医師は、研究事務局に研究参加への同意撤回ならびに該当する試料の破棄を依頼する。
3. 研究事務局は該当する被験者の試料の破棄を試料保存センターに依頼し、試料保存センターは試料（血清）を破棄する。
4. 試料保存センターは試料の破棄を研究事務局に別紙XXを用いて連絡する。研究事務局は同意撤回の申し出があった実施医療機関の研究責任医師に資料の破棄をFAXまたは電子メールにより通知する。

## 説明文書・同意書の作成と改訂

* 説明文書・同意書の必要項目を記載する。
	+ 説明文書：臨床研究の意義、目的、方法等を分かりやすく記述した文書であり、研究対象者にそれらを説明する際に用いられる。
	+ 同意書：研究対象者が当該研究への参加の意思を表明する文書
* 必要項目については、臨床研究法　省令第46条を遵守する。
1. 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
2. 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名
3. 特定臨床研究の対象者として選定された理由
4. 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
5. 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
6. 同意の撤回に関する事項
7. 特定臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
8. 特定臨床研究に関する情報公開の方法
9. 特定臨床研究の対象者又はその代諾者（以下「特定臨床研究の対象者等」という。）の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
10. 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
11. 試料等の保管及び廃棄の方法
12. 本臨床研究及び臨床研究に従事する者（当該研究責任医師、研究分担医師及び統計的な解析を行うことに責任を有する者に限る。）及び研究計画書に記載されている者であって、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に対する医薬品等製造販売業者等からの資金提供、その他報酬などに関する利益相反の状況
13. 苦情及び問合せへの対応に関する体制
14. 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
15. 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
16. 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
17. 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
18. その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項
19. 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実施医療機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を得る時点において想定される内容（課長通知2（11）より）
* 多施設共同研究の場合、各実施医療機関が説明文書・同意書を作成するのではなく、全実施医療機関が同じ文書（１つの研究計画書につき、１つの説明文書・同意書を作成する）を作成する。ただし、各実施医療機関によって異なる情報（研究分担医師名等）については、空欄としておき、実施医療機関毎に記載する。
* 被験者の本研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報を得たり研究計画に変更が生じたりした場合には、説明文書・同意書の改訂を行い、臨床研究審査委員会の承認をとる。さらに、被験者から再度、同意を得る。

（例）

本研究の研究責任医師もしくは研究分担医師は、研究対象者から臨床研究への参加の同意を得るために臨床研究法に準じて以下の項目について記載された説明文書・同意書を用いて、分かりやすい言葉で説明し、文書による同意を取得する。説明文書・同意書が改訂された場合には、再度、説明を行い、文書による同意を取得する。なお、作成又は改訂された当該文書は、被験者から臨床研究への参加の同意を得る前、あらかじめ臨床研究審査委員会の承認を得るものとする。

【説明事項】

1. 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
2. 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名
3. 対象者として選定された理由
4. 予期される利益及び不利益
5. 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. 参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
8. 特定臨床研究に関する情報公開の方法
9. 特定臨床研究の対象者又はその代諾者（以下「特定臨床研究の対象者等」という。）の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
10. 個人情報の保護に関する事項
11. 試料等の保管及び廃棄の方法
12. 医薬品等製造販売業者等からの資金提供、その他報酬などに関する利益相反の状況
13. 苦情及び問合せへの対応に関する体制
14. 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
15. 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
16. 健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
17. 臨床研究審査委員会における審査事項、その他臨床研究審査委員会に関する事項
18. 取得された試料・情報について、将来の研究のために用いられる可能性と現時点において想定される内容

# 治療計画

## プロトコル治療

* プロトコル治療の詳細を治療群別に記載する。具体的には必要に応じ、以下の項目について記載する。
	+ 登録症例から治療開始までの期間、治療開始が遅れた場合の規定
	+ プロトコル治療の定義、基準日、後治療との区別
	+ 前・後観察がある場合はその期間
	+ 前治療に関する規定
	+ ウォッシュアウト期間
	+ プロトコル治療中の入院、外来の別
	+ 薬剤名、用法・用量、投与期間（がん臨床研究の場合は治療レジメン）
* プロトコル治療のスケジュールが複雑な場合は、図を用いて説明することが望ましい。

（例）

＜A群：IVIG療法＞



IVIG 2g/kg　24時間かけて点滴静注。製剤、ロットナンバーを統一する必要はない。

初期治療としてASA 30mg/kg/day分3を併用し、解熱確認後は5mg/kg/day分1に減量してよい。ASAは発症後1ヶ月以上の期間投与することし、1ヶ月以降は各実施医療機関の方針に従う。

＜B群：IVIG+PSL療法＞



IVIG 2g/kg　24時間かけて点滴静注。製剤、ロットナンバーを統一する必要はない。

PSL 2mg/kg/day静注を初期治療として併用する。原則として投与開始後5日間PSLは経静脈的に投与する。PSL投与開始6日後以降、解熱しているようであれば投与方法を経口に変更してもよい。ただし経口不可の際は静注の投与を続ける。CRP 0.5mg/dL以下になった時点を１日目として5日目まで2mg/kg/dayの投与を継続する。6～10日目まで1mg/kg/day、11～15日目まで0.5mg/kg/dayと漸減中止する。ステロイド減量中の再燃は1mg/kg/dayに減量したあたりで多く認められる。PSL投与中はファモチジン0.5mg/kg/dayを併用する。

初期治療としてASA 30mg/kg/day分3を併用し、解熱確認後は5mg/kg/day分1に減量しても可とする。ASAは発症後1ヶ月以上の期間投与することとし、1ヶ月以降は各実施医療機関の方針に従う。

## プロトコル治療の変更基準

* 「6-1. プロトコル治療」に定められた用法・用量を変更する基準を記載する。治療効果を損なうことなく安全性を確保することを目的として定める。
* 増量、減量、延期、休止、再開、スキップ、中止の定義及び基準を明確にすること。以下は定義の例であるので参考とし、必要に応じて研究毎に定めること。
	+ 延期：規定の治療コース開始時に投与せず、それを遅らせること。
	+ 休止：治療全体又は特定薬剤の投与を再開条件が揃うまで一時的に休むこと。（「休薬」はプロトコル治療中、あらかじめ規定された薬剤を投与しない期間であり、ここで定義した「休止」と厳密に使い分ける）
	+ スキップ：一部の薬剤を投与せず次の投与スケジュールに進むこと。
	+ 中止：プロトコル治療全体又は特定薬剤の投与をプロトコル治療期間中は取り止めること。再開しないことが前提である。
	+ 再開：延期又は休止した治療について条件が揃ってから再度開始すること。
	+ 延期、休止規準を設けた場合は、必ず再開の条件を明示すること。
* 増量、減量、延期、休止、スキップ、再開の基準は数値等を用いてできるだけ客観的に定義する。
* 用法・用量等の変更と同時に支持療法が必要となる場合は、その支持療法の内容を本節に記載する。支持療法の詳細は、「6-4. 併用治療・支持療法」に記載する。

（例）

【減量基準】

〇〇〇が● g/dL以上▲ g/dL未満の場合は下表に従って翌日より減量する。なお、〇〇〇が● g/dL以上に回復した場合は翌日の朝食後分より変更前の投与量にて投与を継続する。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1日投与量（変更前） |  | 1日投与量（変更後） |
| 600 mg/日 | → | 400 mg/日（朝食後 200 mg、夕食後 200 mg） |
| 800 mg/日 | → | 600 mg/日（朝食後 200 mg、夕食後 400 mg） |

【休薬基準】

〇〇〇が● g/dL未満の場合は休薬する。〇〇〇が● g/dL以上▲ g/dL未満に回復した場合、翌日より減量基準に従って投与を行う。さらに、〇〇〇が▲ g/dL以上に回復した場合、翌日より通常用量で投与を行う。

## プロトコル治療の中止基準

* プロトコル治療の中止基準と被験者の研究参加の中止基準が異なる場合のみ、この項を記載する。プロトコル治療を中止した場合に、研究が中止となる研究は、本項は削除し、「16-1.被験者の参加中止」のみに、中止基準を記載することで構わない。
* プロトコル治療の中止基準が治療群によって異なる場合は治療群別に明記する。
* 「6-2. プロトコル治療の変更基準」「16-1. 被験者の参加中止」との整合性を確保する。
* データの取り扱いは「13. 統計解析」又は統計解析計画書に記載する。

（例）

1. 被験者本人ないしは代諾者からプロトコル治療中止の申し出がある場合
2. XXX発症した場合

## 併用治療・支持療法

* 併用治療及び支持療法の詳細を記載する。
* 治療群によって併用治療及び支持療法が異なる場合は治療群別に記載する。
* 併用治療については、必要に応じて併用禁止、併用制限について記載する。
	+ 併用禁止治療：有効性／安全性評価が困難となる、又は被験者の安全性確保のため、併用してはいけない治療
	+ 併用制限治療・用法・用量等の変更があると、有効性／安全性評価に影響を及ぼすと考えられるため、併用を同量で継続するなど制限すべき治療
* 全被験者に必須の治療はプロトコル治療として記載する。
* 前治療については「6-1. プロトコル治療」の項に記載する。

（例）

### 6-4-1. 併用禁止治療

プロトコル治療中は以下の薬剤の併用を禁止する。

1）生ワクチン（BCG、麻疹風疹混合ワクチン等）、

2）抗てんかん薬（CYP3A4活性に影響を与える薬剤に限る）

3）ステロイドパルス療法

禁止理由

1）2）●●薬の血中濃度に影響を及ぼす可能性があるため

3）有効性に影響を及ぼす可能性があるため

### 6-4-2. 併用制限治療

本研究の開始前から使用している●●薬の使用は可能とするが、同意取得後から試験終了まで用法用量を変更せずに継続する。

### 6-4-3. 支持療法

XXXが発症した場合には●●薬を〇〇㎎/kg/day を分2で投与する。▲▲の予防に関しては施設の方針に従う。

## 研究終了後における医療の提供

* 研究終了後の治療方法について記載する。
* 特に未承認や適応外の医薬品又は医療機器を使用する研究の場合は、研究中と同じ治療は提供できないため、想定される治療の選択肢を記載する。

（例）

プロトコル治療完了後、試験薬を漸減中止時に寛解している被験者については、研究終了後、再発を認めるまで無治療で経過観察する。

再発した場合の治療は、担当医師が臨床的判断により決定する。

# 研究方法と手順

## 被験者の研究期間

* 研究全体の期間設定ではなく、被験者別の研究期間について記載する。
* 安全性情報の報告期間や観察対象となる期間、費用負担の対象期間等を明確にするため、研究期間、治療期間、観察期間等を記載する。
* 「6. 治療計画」に記載した治療期間と整合性がとれた記述となるように注意する。
* 追跡を行う場合は「観察期間」と「追跡期間」を分ける。追跡期間は安全性の確認等のために観察期間終了後から研究計画書で規定する期間までとする。

（例）

被験者の研究期間は同意取得後から追跡期間の終了までとする。試験薬を4回投与後7日間までを治療期間とする。治療期間終了後28日間を観察期間とする。有害事象等の理由によって観察期間終了後も有害事象に対する治療が継続された場合には、当該治療が完了するまでを追跡期間とする。

## 症例登録・割付

### 7-2-1. 症例登録

* 研究責任医師又は研究分担医師が被験者の適格性に関わる必要事項を登録・割付センター等へ報告し、登録・割付センター等による適格性の確認を経たのちに、当該研究に被験者として登録されるまでの一連の手続きを指す。
* 症例登録を行う部門は研究体制により異なるため、事前に対応部門（登録・割付センター、データセンター、研究事務局など）を検討し、手順を決定する。
* 症例登録を2段階登録（一次登録・二次登録）で行う場合、段階ごとの適格基準や登録の具体的な手順等を記載する。
* ランダム化比較試験の場合、症例登録後、登録・割付センター等が割付を行うタイミング及び研究責任医師・研究分担医師への割付結果の連絡方法について記載する。
* 症例登録は連絡方法（FAX・WEB・Email）により手順が異なるため、方式に合わせて記載する。
* 登録手順が複雑な場合には図を用いて説明することが望ましい。

（例1）

ランダム割付は、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)のインターネット医学研究データセンター（INDICE）のサポートを受けて、24時間体制で オンラインで行う。適格基準に合致し、不適格基準に該当しないと判断された研究対象者に対して、研究対象者家族もしくは本人に治療計画に関する説明を行う。臨床研究参加の承諾を得られた研究対象者に対しては、ホームページ上で無作為割付に進み、必要項目（治療開始病日、各種血液検査項目、冠動脈病変の有無）を記入後、割付登録を行う。症例登録・割付はすべてAllocation centerへインターネットでアクセスして行なう。電話や電子メール等での登録・割付は緊急時以外行わない。Allocation centerの症例登録・割付用画面はインターネット医学研究データセンターのサーバー上に設置されており、オンラインアクセスは●●研究者用サイトからのみ可能である（セキュリティ上の理由にて)。●●研究者用サイトへのアクセスはUMIN IDと一般用パスワードが必要で、さらに症例登録用画面へのアクセスには、UMIN IDとそのIDに発行されたインターネットデータセンター用パスワードが必要となる。

（例2）

1. 研究責任医師及び研究分担医師は、研究参加に対する同意を取得した研究対象者について、選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、「症例登録票」に必要事項を全て記入の上、登録センターに「症例登録票」をFAX送信する。
2. 登録センターは、症例登録票の内容及び適格性を確認し、不備があればその内容を確認の上、全ての基準が満たされていることを確認した後、登録を受け付ける。
3. 登録センターは、適格・不適格の結果を「症例登録票」に記載された研究責任医師及び研究分担医師のFAX番号宛にFAX送信する。適格であれば、被験者識別コードが記載された「登録確認書」を発行する。登録確認書のFAX送信をもって「登録完了」とする。不適格であれば、「不適格通知書」を発行し、研究責任医師及び研究分担医師にFAX送信する。
4. 研究責任医師及び研究分担医師は、症例登録票の原本及び登録確認書を保管する。登録センターはFAXで送付された症例登録票を写しとして保管する。
5. 研究責任医師及び研究分担医師は登録確認書を受領したら被験者識別コードを確認する。
6. 患者の登録後、試験機器（CPステント）留置術開始前に適格性を満たさないことが確認された場合は、当該患者は登録後（留置術開始前）の除外（7.2.2）となる。研究責任医師及び研究分担医師は、登録後の除外と判断した場合は可能な限り速やかに「登録後の除外報告書」を登録センターにFAX送信する。
7. 登録後（留置術開始前）の除外となった患者の再登録を行う場合、研究責任医師及び研究分担医師は、研究参加の同意を再度取得した後に改めて適格性を満たすことを確認の上、登録を行う。

＜患者登録及び研究に関する問い合わせの連絡先と受付時間＞

登録センター名

FAX：03-〇〇〇〇-●●●●（24時間受信可）、TEL：03-〇〇〇〇-●●●●

受付時間：月曜日～金曜日　9：30～17：00　（祝祭日及び12月29日～1月3日を除く）

### 7-2-2. 割付方法と割付調整因子

* 割付方法の概略と割付調整因子（層別ブロック法の層別因子又は最小化法の予後因子等）について記載する。割付を行わない研究では省略する。
* ランダム割付には以下の方法がある。ランダム割付の方法は生物統計家と相談のうえ決定することが望ましい。

・静的割付（単純、ブロック、層別ブロック等）

・動的割付（最小化法、アダプティブ等）

* 新たに登録された被験者の割付結果を予見できないようにするため、割付方法の詳細（層別ブロック割付のブロックサイズ等）は研究計画書に記載しない。
* 群間の比較可能性を高めるために、割付調整因子を設定する場合がある。割付調整因子としては、実施医療機関や評価項目に影響を及ぼしうる因子を選択する（実施医療機関のみを層別又は調整因子とすることは割付群の予見性を高めるため望ましくない）。割付調整因子、及びその因子数については生物統計家と相談のうえ決定することが望ましい。
* ランダム割付に盲検化を伴う場合、割付法の検討、割付表の作成、割付コードの管理を行う割付責任者を置くことが望ましい。

（例1）

ランダム割付は最小化法を用いた動的割付（割付比1：1）とし、割付調整因子として性別、月齢を用いる。また、追加治療の方針別にグループ化した実施医療機関毎に割付を行う。

（例2）

被験者は、データセンターにて登録時に、年齢と実施医療機関を層別因子とした層別ブロックランダム化により、治療A群又は治療B群に1：1の比で割り付けられる。ランダム化の手順の決定と割付コード表の管理は、データセンターが行う。

## 観察・検査・報告項目とスケジュール

### 7-3-1. 観察・検査・報告項目に関連する定義

* 観察・検査・報告項目に関連する定義を記載する。
* 評価項目（エンドポイント）の定義は「8. 評価項目」に記載する。
* 観察・検査・報告項目が必ずしも一般的でない可能性がある場合、その設定根拠を記載する。

（例1）

体温は電子体温計を用いて腋下で測定することとし、以下の定義に基づいて発熱・解熱を判断する。また、解熱が確認できるまでは原則として1日6回以上体温を測定する。

発熱：37.5℃以上

解熱：37.5℃未満が24時間以上継続した場合。解熱ポイントは解熱したと判断しえた24時間前の時点とする。解熱までの日数は治療開始時間を0時間目とし、そこから24時間以内に解熱ポイントがあった場合を1日、48時間以内を2日、以下24時間おきに1日増えることとする。





（例2）

ネフローゼ再発の判定

本研究では、再発を試験紙法で早朝尿蛋白2＋以上を3日間以上連続して確認したもの又は試験紙法で尿蛋白2＋以上かつ血清アルブミン2.5 g/dL以下をしめすもので、プレドニゾロンによる再発時治療を要したものとする。

### 7-3-2. 研究スケジュール

* 「7-3-3. 観察・検査項目及び報告すべき情報」で規定した項目の内容と実施時期及び治療スケジュールを1ページに収まる表形式で示す。
* ○日後（○週後）、day○（week○）という表現を使う場合は、基準日をday0にするかday1にするかを明示する。
* 1項目あるいは一つの分類を1行とし、時期を見出し行とする。「7-3-3.観察・検査項目及び報告すべき情報」で規定した項目を見出し列とするとわかりやすい。
* 1時点を1列とし、左から時系列に記載する。
* 治療群によって観察・検査項目又はその実施時期が異なる場合は治療群別に票を作成する。

追跡を行う場合は「観察期間」と「追跡期間」を分ける。追跡期間は観察期間終了後から当該研究全体の終了ないし被験者ごとに研究計画書で規定する期間までとする。

（例）

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | スクリーニング期 | 登録 | 治療期間(24週間) | 観察期間（16週間） | 中止時 | 追跡期間 |
| プロトコル治療開始後(週) | -1 | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 |  | 44 |
| 来院許容範囲（日） |  |  | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 |  |  |
| 同意取得 | ○ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 登録 |  | ○ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 身長・体重・血圧 |  | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |  |
| 試験薬剤投与状況 |  | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |  |  |  |  | ○ |  |
| 有害事象の評価 |  |  | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 再発の評価 |  |  | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 尿検査 |  |  |  | (再発診断時にも実施) |
| 早朝尿蛋白定性 |  | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |  |
| 早朝尿蛋白定量 |  | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |  |
| 早朝尿Cr定量 |  | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |  |
| 血液検査 |  |  |  | (再発診断時にも実施) |
| TP,Alb,Cr,BUN |  | ○ | ○ | ○ |  | ○ |  | ○ |  |  |  | ○ | ○ |  |
| GOT,GPT,Amy,BS |  | ○ | ○ | ○ |  | ○ |  | ○ |  |  |  | ○ | ○ |  |
| 骨密度 |  | ○\* |  |  |  |  |  |  |  | ○ | ○ |  |

### 7-3-3. 観察・検査項目及び報告すべき情報

* 適格性判断や安全性・有効性評価のために最低限必要な観察・検査項目及び報告すべき情報を規定する。
* 代表的な検査・観察項目は以下のとおりである。
	+ 被験者背景：生年月日、性別、既往歴、合併症、アレルギー
	+ 身体所見：身長、体重、血圧、脈拍、体温
	+ 臨床検査：血液検査、尿検査、細菌検査等
	+ 画像診断：CT、X線、心エコー
	+ 病理学的検査（組織診・細胞診）
* 「スクリーニング期」「登録時」「治療期間」「観察期間」「追跡期間」「中止時」等、時系列に観察・検査・報告項目とその実施時期を明記する。実施時期に許容範囲がある場合はそれを併記する。（例：day15（許容範囲day13～15））
	+ スクリーニング期：適格性を確認する検査などを行う期間。研究のための検査などを行う前に必ず同意を取得すること。
	+ 症例登録の判断に必要な検査項目にもれがないように注意する。ただし、同意取得前の値で代用できる場合には、いつまでさかのぼったデータを用いることができるか等、条件を記載すること。
* 治療群によって観察・検査項目又はその実施時期が異なる場合は治療群別に明記する。
* その他の注意事項
	+ 実施日で「day○」を使う場合、基準日を明確にするための説明（例：投与開始日をday○とする。手術日をday○とする。）を加えること。
	+ 「○日目に」は起算する日を含める。
	+ 実施期間を○日目（day○）のような時点ではなく、○週（day○～day○）のような期間として指定した場合は、各時点の許容期間が重複しないよう留意する。
	+ ベースラインデータはプロトコル治療開始前の最新のものとすることが多いが、研究毎に異なるので定義しておくこと。
	+ 観察・検査項目の実施時期は、薬物治療や放射線治療のようにある一定期間におよぶ治療を対象とする場合、治療期間は原則として規定する基本のコース単位で記載する。外科治療のように単発の治療の場合は、前・中・後等に大きく分けて日として表記する。
	+ 同じ治療や検査の繰り返しの場合、何度も同じことを列記せず、繰り返しであることがわかるようにまとめて簡潔に表現する。
	+ 自他覚所見又は検査所見に応じて追加する検査項目についてはその実施条件を明記する。「必要に応じて」という表現は用いない。
	+ 一般的でない検査項目は、参加を予定している実施医療機関において当該研究で規定したとおりに検査を実施可能であることを事前に確認する。また、実施不可の場合は、別途対策を検討し明示する。
	+ 測定法が複数あり、それらの間で換算が必要な場合は、一意に特定できるように記載する。

(例）

**7-3-3-1. 被験者背景情報の調査**

研究責任医師もしくは研究分担医師は、同意取得後、試験薬投与前までの期間に以下の被験者背景を調査し、症例報告書へ記録する。なお、試験薬投与前までに治癒していない疾病を合併症、治癒している疾病を既往症と定義する。

・生年月日

・身長・体重

・●●診断日

・●●診断時の病理所見・病期

・前治療歴

・既往・合併症

・前治療

**7-3-3-2. 併用薬・併用療法の調査**

研究責任医師もしくは研究分担医師は、スクリーニング期開始より観察期間終了日までの併用薬ならびに対象疾患に対する併用療法について調査し、症例報告書へ記録する。

**7-3-3-3. 検査・観察**

・バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍数）

研究責任医師もしくは研究分担医師は、スクリーニング期、プロトコル治療開始後56日まで、14日毎に以下のバイタルサインを測定し、症例報告書へ記録する。

・臨床検査

研究責任医師もしくは研究分担医師は、スクリーニング期、プロトコル治療開始後まで、4週毎に以下の臨床検査を実施し、症例報告書へ記録する（尿検査はスクリーニング期のみ実施）。

| 検査項目 | 内　容 |
| --- | --- |
| 血液学的検査 | 赤血球数、ヘモグロビン、網状赤血球、白血球数、血小板数、リンパ球数、好中球数 |
| 血液生化学検査 | クレアチニン、ALP、総ビリルビン、AST、LDH、ALT、BUN、アルブミン、CRP、総コレステロール、LDL-コレステロール、尿酸、Na、K、Ca、P、Cl |
| 尿検査 | pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血 |

# 評価項目

* 評価項目とは研究の目的に関連する仮説を検証するうえで臨床的に意味があり、客観的に評価できる観察・検査項目又はそれらの合成指標である。
* 評価項目のうち、研究の目的に最も合致した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。複数設定する場合は、本節において複数設定することの根拠及び意義を記載した上で、多重性の問題への対処方法を「13. 統計解析」の章に記載する。
* 複数の評価項目を組み合わせた（致死的心筋梗塞又は死亡複合などの）複合評価項目（Composite Endpoint）を設定する場合は、医学的な意義と解釈について十分検討した上で設定する。
* 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、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。
* 評価項目の測定について評価者間での信頼性が疑われる場合には、中央判定や被験者に対して複数の評価者を設定する等の対応策を実施すべきである。また、信頼性が強く疑われる場合には、評価者間での信頼性を評価する研究を当該研究内又は当該研究外において計画することが好ましい。
* 評価項目に特定のイベン卜が発生するまでの時間を設定する場合には、以下の項目を明記する。イベントと中途打ち切りの定義が複雑な場合には、表等を用いてわかりやすく記載する。
	+ 時間の起点（origin）
	+ イベントの定義（複数ある場合にはそのすべて）
	+ 中途打ち切り（censoring）の定義
* 評価項目が一般的でない場合、その設定被拠を明記する。
* 評価項目の評価方法や定義を記載する。

（例）

**8-1．主要評価項目**

　　試験期間中の冠動脈病変合併頻度

**8-2．副次評価項目**

・4週時の冠動脈病変

・合併頻度

・右冠動脈、左冠動脈主幹部・前下行枝のZ Score

・治療抵抗例の頻度

・治療開始後解熱するまでの日数

・治療開始1週・2週後のCRP値

・有害反応出現頻度

**8-3. 評価項目の定義**

**8-3-1. 冠動脈病変の定義**

心エコー法を用いて計測し、治療開始前、治療開始後1週、2週、4週の4点を評価の対象とする。測定部位はAHA分類31）の1番、2番、5番、6番、11番とし、可能であれば3番、7番も測定する。収縮期左室後壁に1mm以上の心嚢液貯留があるか否かも評価する。心エコーはDVDもしくはビデオテープに録画し、データセンターにて盲検化を行った後に3名の小児循環器専門医が解析を行う。冠動脈病変の定義は以下の通りとする。

1. 最大径が5歳未満3mm以上

2. 冠動脈が治療開始前の1.5倍以上に拡大

3. 内腔が明らかに不整

**8-3-2. 治療抵抗の定義**

治療抵抗例は初期治療不応、再燃の二種類に分類する。

1. 初期治療不応：初回IVIG終了時点から24～36 時間後に解熱が得られないこと

2. 再燃：一旦解熱した後、再度川崎病主要症状の再出現と共に発熱し、他の発熱性疾患（細菌感染、 ウイルス感染等）が否定的であること

# 有害事象の評価・報告

## 有害事象等の定義

* 有害事象及び重篤な有害事象、疾病等、予測性の定義等を記載する。
* 臨床研究法では「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。つまり、特定臨床研究との因果関係が否定できない有害事象をいう。
* 医療機器を用いたプロトコル治療を評価する場合は不具合に関する定義を記載する。

（例）

**9-1-1. 有害事象の定義**

有害事象とは、被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、必ずしも試験薬との因果関係があるもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、試験薬の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（例えば臨床検査値の異常）、症状又は疾病のことであり、試験薬との因果関係の有無は問わない。<登録日/投与開始日/同意日などから選択>を基点として、それ以降に発現したものを有害事象とする。

**9-1-2. 重篤な有害事象の定義**

重篤な有害事象の定義は下記の6分類に従うが、有害事象の発現を伴わない検査のための入院又は入院期間の延長は重篤な有害事象としては取り扱わないこととする。

【重篤な有害事象の定義】

1．死に至るもの

2．生命を脅かすもの

（ここでいう「生命を脅かすもの」とは、その事象の発現時点において被験者が死の危険にさらされている場合をいい、仮にもっと重度であれば死を招いたかもしれないという意味ではない。）

3．治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの

4．永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

5．先天異常を来すもの

6．その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

**9-1-3. 疾病等の定義**

本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症。つまり、本研究との因果関係が否定できない有害事象をいう。

**9-1-4. 予測性の定義**

当該事象の発生又は発生数、発生頻度、発生条件などの発生傾向が添付文書から予測できないものを未知、予測できるものを既知の有害事象とする。

## 有害事象の評価と報告

* 定義された有害事象について、症例報告書への記入事項及び重症度評価規準、因果関係の判断方法を記載する。
* プロトコル治療終了後に発現した有害事象については、プロトコル治療の特性等を考慮して報告すべき範囲を研究毎に定める。

（例）

本研究ではプロトコル治療期間中に発現したすべての有害事象（但し、発熱は抗生物質/抗ウイルス剤の経口/静注投与を5日間以上要したもののみ）を調査対象とする。

プロトコル治療期間中に有害事象が発現した場合、研究責任医師及び研究分担医師は、有害事象の重症度（Grade）と重篤度を判定し、診断名、重症度、重篤度、発現日、消失日、転帰、試験薬剤との因果関係を治療経過報告書（別添資料）に記入する。

## 予測される有害事象等

* 本研究の試験薬又は治療法別に副作用名とそれらの発現割合をすべて記載する。その他の有害事象については、当該研究上特に注意を要すると考えられる事象名と発現割合を記載する。
* 添付文書に記載がないか添付文書がない場合、例えば併用によって初めて起こる又は増強される可能性のある有害事象については、先行研究のデータを参照し、研究上特に注意を要するものを記載する。
* 文献や添付文書に発現割合が記載されていない場合は「頻度不明」と明記する。
* 比較試験の場合、プロトコル治療群だけでなく対照治療群についても予測される有害事象等を記述する。

## 有害事象・疾病等の緊急報告

* 各実施医療機関の研究責任医師・研究分担医師が、所属する実施医療機関の管理者等へ緊急に報告する義務のある有害事象の範囲、報告手順及び研究責任医師等の対応手順を定める。
* 疾病等に関する手順書を作成する場合は、この項には概要のみを記載。なお、疾病等に関する手順書のテンプレートは以下を参照する。

（参照；<https://www.ncchd.go.jp/center/information/committee/rinken/form.html>）

* プロトコル治療終了後に発現した有害事象については、プロトコル治療の特性等を考慮して報告すべき範囲を研究別に定める。
* 研究責任医師（多施設共同研究の場合：研究代表医師）は、関連する企業と有害事象の報告手順及び報告内容について、当該研究開始前に契約を含む取り決めを行っておく。
* 研究責任医師（多施設共同研究の場合：研究代表医師）は、効果安全性評価委員や各実施医療機関の研究責任医師等との連絡に用いる書式を当該研究開始前に準備しておく。

（例）重篤な有害事象及び疾病等が発生した場合の緊急報告

緊急報告の対象となる重篤な有害事象が発生した場合、研究分担医師は速やかに当該実施医療機関の研究責任医師に伝える。当該実施医療機関の研究責任医師に連絡が取れない場合、研究分担医師は研究責任医師の責務を代行しなければならない。

実施医療機関の研究責任医師は、直ちに研究代表医師及び当該実施医療機関の管理者に通知する。また重篤な有害事象緊急報告書（別紙●）に所定事項を記入し、速やかにデータセンターにFAX送信を行う。

その他詳細は別途定める「疾病等に関する手順書」に従う。

# 予測される利益・不利益及びリスクを最小化する方法

##  予測される利益

* 研究に参加することにより被験者に直接的な健康上の利益が期待される場合には、予測される利益を予め記載しておく。将来の患者集団に間接的な利益が期待される場合は、併せて記載する。

（例）

本研究に参加することにより、被験者は日本で現在先進医療制度Bに指定されているICT血糖自己管理システムを使用した糖尿病の血糖コントロールを受けることが可能になる。本医療機器による検査データの取得と評価が可能になることにより、将来の患者集団に通院の負担軽減という利益が期待される。

## 予測される不利益

* 研究に参加することにより被験者に生じる好ましくない事象（例えば研究の「侵襲」に関連する身体的・精神的な苦痛、健康上の不利益、等）や、被験者が費やす労力、時間、経済的出費について、予測される不利益として予め記載しておく。
* 予測される有害事象等を本項に記載することも可能である。その場合、「9-3予測される有害事象等」は削除する。

（例1）

本研究の参加中は月に1度の外来受診が必要になり、受診の際は学校を休む可能性が発生する。なお、予測される有害事象については、「9-3予測される有害事象等」の項を参照する。

（例2）

免疫抑制剤であるミコフェノール酸モフェチルの投薬中は感染症への感染リスクが高まる可能性がある。

（例3）

本研究の参加中は月に1度の外来受診が必要になり、本研究に参加しない場合と比べて受診回数が増えるが、研究参加の交通費は自己負担とする。

## リスクを最小化する方法

* 研究を実施する際に、被験者への負担を最小化する方法を予め記載しておく。

（例）

研究計画時は十分検討し、統計的な有意差が出せ、かつ臨床的に実施可能な症例数を設定する。研究実施中は来院日程、検査スケジュールを病院内各部門と事前に調整し、画像検査、検体の保管温度、輸送方法、薬剤の受け渡し方法、盲検担当者等を事前に確認し、ミスコンダクトによる再来院を事前に防ぐ手立てを講じておく。

研究の実施で予測される「侵襲」「経済的負担」「研究参加を取りやめた際の治療継続に伴う不利益」「研究参加時と結果公表時の個人情報の保護」に関連した説明を研究対象者と代諾者が理解できるよう充分に配慮した説明文書・同意書を作成し、同意取得の際は説明文書・同意書の内容を充分に説明した後に同意を取得する。

# データ収集

##  様式・送付方法・提出期限

* 症例報告書（CRF）を紙で作成する場合、紙CRF様式の説明（分冊型、単票型、ブック型）と提出期限、送付手段（郵送、FAX等）、送付先を記載する。
* 紙CRFを分冊型で作成する場合は、分冊の表紙に各分冊のタイトルを明示し、分冊毎の提出時期を明確にする。
* 電子症例報告書（eCRF）の場合（システムを用いて電子的に臨床研究データを収集する場合）、入力期限を記載する。
* 非盲検試験で治療群が複数あり、報告内容や提出時期が異なる場合、治療群別に記載する。
* 紙CRFの記入、もしくはeCRF入力の際の遵守事項を記載する。（別途、記入／入力の手引きを作成してもよい。）

（例1）

症例報告書（CRF）は電子媒体もしくは紙媒体に入力後、データセンターへ電子メール（○○＠ncchd.go.jp）、FAX（03-XXXX-XXXX）で提出する。郵送も可とするが、その場合は実施医療機関に原本を保管する。CRFは観察期間終了後28日以内にデータセンターに提出することとする。書類の提出にあたっては、割付番号の記入を確実に行う。

（例2）

本研究では、症例登録票、治療経過報告書（別添資料）等の報告書類は、すべてFAX送信によりデータセンターに提出する。研究責任医師及び研究分担医師は、研究に登録された全ての症例を対象として研究の進捗にあわせてデータを提出する。提出するデータの内容、提出の手段及び提出時期を以下に示す。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 種類 | 配布手段・時期 | 提出手段・時期 |
| 1 | 症例登録票 | 実施医療機関へ予めEmailで配付 | 登録時にFAX送信 |
| 2 | 治療経過報告書 | 実施医療機関へ予めEmailで配付 | 各調査時点から1ヶ月以内にFAX送信 |
| 3 | 有害事象緊急報告書 | 実施医療機関へ予めEmailで配付院内書式の使用も可 | 緊急報告対象の有害事象の発現を知ってから速やかにFAX送信 |
| 4 | プロトコル治療中止緊急報告書 | 実施医療機関へ予めEmailで配付 | プロトコル治療中止後速やかにFAX送信 |
| 5 | 追跡報告書 | 実施医療機関へ予めEmailで配付 | 12ヶ月毎の調査時点から1ヶ月以内にFAX送信 |

##  症例報告書内容の確認と問合せ

* 症例報告書内容の確認、問い合わせ及び回答の方法を記載する。

（例）

データセンターに送付された紙CRFの内容に疑義があるときは、データセンターから電子メールを用いて研究責任医師に直接照会する。照会事項を受け取った研究責任医師はメールで回答する。

# 目標症例数と研究期間

##  目標登録症例数

* 当該研究に登録すべき症例数の目標値を記載する。複数の群・層を設定する場合には各群・各層の内訳も記載する。
* 生物統計家と相談の上、目標登録症例数の設定根拠を記述する。根拠となった臨床的仮説、評価項目、統計的方法及びすべての仮定を記載する。
* 優越性を示す検証的試験では、主要評価項目、検定手法、帰無仮説、エフェクトサイズの見積もり値（対立仮説）、有意水準、検出力を記載する。エフェクトサイズの見積もり値については、その設定根拠も記載する。
* 非劣性を示す検証的試験では、主要評価項目、検定手法、帰無仮説（臨床的に許容できる差を超えて劣っている）、対立仮説（臨床的に許容できる差を超えて劣っていない）、有意水準、検出力を記載する。臨床的に許容できる差の設定根拠も記載する。
* 探索的試験では、事前情報が少ない場合、実施可能性から少数例に設定されることがあるかもしれない。その際は、計画した少数例でどういうことが結論できるか、推定精度をもとに検討しておく。予測される不適格症例、解析除外症例、脱落割合を考慮し、登録すべき目標登録症例数を設定する。
* いくつかの仮定の下に計算された複数のサンプルサイズを考慮し、かつ集積可能な最大の症例数も踏まえて、総合的に判断することを推奨する。

（例1）

「 10．臨床的仮説と登録数設定根拠 」で示した背景に基づき、IVIG療法の冠動脈病変合併頻度を 18%と仮定し、IVIG＋PSL療法のそれが10%下回るかどうかを検出するデザインとした。登録3年、 追跡1ヶ月、有意水準を両側5%、検出力を80%として必要登録数を求めると、1群176例、両群352例が必要となる。若干の不適格例を見込んで下記のように設定した。

目標登録症例数：各群196例、両群計392例 登録期間：3年、追跡期間：登録終了後1ヶ月

（例2）

目標登録症例数：650名

設定根拠：

先行研究の結果に基づき、生後25週時点のIgE依存性鶏卵アレルギー（アレルギー）の割合を、早期積極的治療群と標準治療群でそれぞれ20%、30%と見積もった。有意水準を0.05（両側）としたカイ二乗検定で検出力80%を達成するためには、587名の参加者が必要である。本研究ではおよそ半分の参加者のアレルギー有無が判明した時点で中間解析を計画している。中間解析を考慮すると、589名の研究参加者が必要となる。10%程度の脱落を見込み、目標とする登録症例数を650名とする。

## 研究期間

* 研究期間と登録期間、観察期間を記載する。
* 登録期間は、新たな被験者を研究に組み入れ可能な期間（登録開始日～終了日）を示す。

登録開始日は、jRCT登録以降であれば被験者登録を開始できるが、各実施医療機関において、実施医療機関の管理者が研究の実施を許可した後でなければならない。

登録期間は、各実施医療機関の年間予定登録症例数に基づいて見積もる。その際には年間予定登録症例数の妥当性を十分考慮すべきである。診療実態に基づいて見積もられた数は、研究の適格基準及び同意取得割合が考慮されていないことが多く、過大推定の可能性が高いことに留意する。

* 観察期間は、研究で必要な被験者の情報収集を行う全ての期間（登録開始日～研究での来院完了日）を示す。
* 研究期間は、臨床研究法上、総括報告書の概要がjRCTに公表されるまでの期間を示す。開始日は、”jRCT登録日”とするか、jRCT登録(予定)日以降の具体的な日付とする。終了日は、総括報告書の概要がjRCTに公表される予定の時期をとする。

（例）

研究期間：jRCT公表後～20XX年X月X日（総括報告書の概要が公表されるまでの期間とする）

登録期間：20XX年XX月～20XX年XX月

観察期間：20XX年XX月～20XX年XX月

# 統計解析

## 解析対象集団

* 解析対象集団を定義する。
* 評価項目ごとに解析対象集団を設定する場合は、それぞれについて以下のように定義する。
	+ 有効性解析対象集団と安全性解析対象集団
	+ 最大の解析対象集団（Full Analysis Set, FAS）、研究計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set, PPS）、安全性解析対象集団
* 症例の取り扱い（適格症例、登録症例、不適格症例、プロトコル治療前中止・脱落症例、プロトコル治療後中止・脱落症例、研究計画書不遵守症例（用法・用量違反、併用薬違反、評価違反、データ不完備））に関する定義を記述しておくことが望ましい。

（例）

解析には以下のデータセットを用いる。有効性評価項目の主たる解析の対象集団はFull Analysis Set（FAS）とし、副次的にPer Protocol Set (PPS)でも解析を行う。安全性評価項目の解析対象集団は、安全性の解析対象集団とする。

1. Full Analysis Set（FAS）

無作為化が行われたすべての参加者から、以下に該当する参加者を除いた集団

* + プロトコル治療が一度も行われていない参加者
	+ プロトコル治療開始後のデータが得られていない参加者
	+ 適格性の基準に違反することが事後に判明した参加者
1. Per Protocol Set（PPS）

FASのうち、研究計画書からの重要な逸脱がない参加者からなる集団

1. 安全性の解析対象集団

プロトコル治療が一度でも行われたすべての参加者からなる集団

## 解析項目・方法

* 研究計画書には、主要な統計解析計画の概要を記述する。統計解析責任者は、統計解析計画書を別途作成し、解析方法の詳細を規定する。原則として、統計解析計画書は、データ固定前に作成する。
* 被験者背景の解析、主要評価項目の解析、副次評価項目の解析、安全性評価項目の解析、のように区別して、各々の解析の概要を記載する。
* 被験者背景の解析方法では、被験者背景因子、治療情報等に関する要約方法を記載する。
* 主要評価項目の解析方法では、主要評価項目に関する仮説とそれに対応する統計手法、その結果に関する判断基準について記載する。
* 統計的仮説検定を用いる場合は、検定手法、帰無仮説、有意水準を記載する。
* 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。
* 研究計画書に規定した評価日と実際の評価日の差を許容する場合、その許容範囲を明記しておくことが望ましい。

（例）

研究参加者の背景情報について、離散型データ（性別、病歴、既往歴等）に関しては群別に各カテゴリーの頻度及び割合を、連続型データ（年齢、身長、体重等）に関しては群別に記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、4分位範囲、最小値、最大値）をそれぞれ算出する。

主要評価項目の解析はIntention-to-Treatの原理に従い、実際に行われた治療ではなく、割り付けられた治療に基づいて解析を行う。主としてFASで解析を行い、副次的にPPSでも解析を行う。FASを用いた解析において、アレルギーの有無が欠測している参加者は、理由を問わずすべて「アレルギーあり」として扱う。PPSを用いた解析でアレルギーの有無が欠測している参加者は、解析から除外する。

研究仮説「アレルギーの割合が標準治療群に対してプロトコル治療群で低いこと」を検証するために、主たる比較は、「プロトコル治療群と標準治療群のアレルギーの割合が等しい」を帰無仮説、「プロトコル治療群と標準治療群のアレルギーの割合が異なる」を対立仮説とした両側検定とし、カイ二乗検定でp値を算出する。連続性の補正は行わない。有意水準は0.05とする。プロトコル治療群と標準治療群のそれぞれでアレルギーの割合とその95%信頼区間を算出する。各群の割合の差と比を算出し、その95%信頼区間を算出する。

副次的評価項目の解析は主としてFASで解析を行い、副次的にPPSでも解析を行う。解析方法の詳細は統計解析計画書に記載する。

## 中間解析

* 中間解析を行う場合は、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（目標登録症例数の○%が登録された時点からt年後）、イベント数（全体で○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（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。
* 中間解析の結果は効果安全性評価委員会（又はそれに準ずる組織）に報告する。研究の継続及び評価に影響を及ぼす可能性があるため、効果安全性評価委員会以外の組織・個人に中間解析の結果を知らせてはならない。
* 症例登録期間中に中間解析を実施する場合は、中間解析実施中及び結果の審議中における登録一時中断の有無についても記載する。

（例1）

本研究においては中間解析を実施しない。

（例2）

研究全体のαエラーを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をLan & DeMetsのα消費関数を用いて調整し、群間の比率の差について統計学的有意性を調べる。α消費関数として、O’Brien & Flemingタイプを用いる。中間解析の詳細については統計解析責任者が中間解析の時点までに統計解析計画書を作成し、200例登録時点で1回実施することとする。中間解析においてIVIG＋PSL療法の冠動脈病変合併頻度がIVIG療法のそれを下回り、Fisherの直接法のP値が上記方法によって規定された水準を下回った場合、統計学的に有意と判断する。中間解析結果は、中間解析の統計解析担当者より効果・安全性評価委員会に提出され、研究継続の可否及び結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は研究継続の可否を検討し、研究結果に基づいて研究代表医師に研究継続の可否及び結果公表の可否を勧告する。審議中は症例登録を継続する。効果・安全性評価委員会より研究の全部又は一部について中止又は変更の勧告がなされた場合、研究代表医師は勧告内容を検討し、研究の中止又は一部の変更を行うか否かを決定する。研究を中止又は研究の一部を変更して継続する場合には、研究代表医師は効果・安全性評価委員会に「研究中止許可願い」又は「研究計画書改正願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表医師は研究を中止又は研究の一部を変更することが出来る。

（例3）

プロトコル治療の意図しない過度な有効性・安全性による研究参加者の不利益を防ぐことを目的として、中間解析を行う。目標参加者数のおよそ半数で主要評価項目が測定されたときに行う。

主要評価項目の解析は「9.3.2 主要評価項目の解析方法」に沿って行う。比較に用いる棄却限界はO’Brien-Fleming型Lan-DeMetsのα消費関数をもとに算出する。検定統計量が棄却限界を超えたときに有効性による早期中止を検討する。本検討及び中間解析結果の評価は効果安全性評価委員会において非盲検下で行うこととする。

# 倫理的事項

## 遵守すべき諸規則

* 臨床研究法及びへルシンンキ宣言を遵守することを記載する。
* 臨床研究法の特定臨床研究に該当する理由について記載する。
* 臨床研究法の特定臨床研究に該当するか否かは厚生労働省の臨床研究法に関するHPを参照する。

臨床研究法の概要やQ&A、「臨床研究法の対象となる臨床研究等の事例集について」等が参考となる。

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html

（例）

本研究は、成人に対して承認されているものの、小児への適応は有していない医薬品を試験薬とし、その有効性を評価する臨床研究のため、臨床研究法における特定臨床研究に該当する。そのため、本研究に関係するすべての研究者は臨床研究法を遵守して研究を実施する。さらに、本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に則り研究を実施する。

##  臨床研究審査委員会及び実施医療機関における実施許可の取得

* 本臨床研究の実施にあたっては、臨床研究審査委員会の承認後、各実施医療機関の研究責任医師は、所属する実施医療機関の管理者の承認を受けなくてはならない。

（例）

本臨床研究の実施について臨床研究審査委員会で審査し承認を得る。その後、各研究責任医師は実施医療機関の管理者による承認を得る。

## 個人情報の保護

* 個人情報保護に関する留意点、匿名化の方法、匿名化にともない対応表を作成する場合には、その管理責任者、保管方法などについて記載する。
* 個人情報とは、氏名、生年月日等、特定の個人を識別することができるもの。なお、個人識別符号が含まれる情報も個人情報となる。
* 代諾者等からインフォームド･コンセントを受けた場合における当該代諾者等の氏名、続柄、連絡先等のように「研究に用いられる情報」でない場合も個人情報となるので留意する。
* 個人情報等には「個人情報」に加え、死者について特定の個人を識別することができる情報を含めたものを指す。
* 個人識別符号とは、DNA塩基配列や声帯の振動など、個人を特定できる文字、番号、記号その他の符号として、個人情報に関する法に定められたものを指す。
* 被験者の個人情報を当該医療機関外に提供する場合には、原則として研究責任医師又は研究分担医師が対応表を用いて匿名化を行う。
* 匿名化とは、個人情報から個人を識別する情報の全部又は一部を取り除き、代わりにその個人とかかわりのない符号又は番号を付すことをいう。

（例）

研究責任医師及び研究分担医師と研究協力者は研究の実施に当たっては不正や強制により個人情報等を取得してはならない。また、本研究で収集したデータは被験者から同意を受けている範囲内で個人情報等を取り扱う。研究の結果の公表時も同様である。

研究実施中は診療データや同意書の取り扱いのプライバシー保護に十分配慮し、研究の範囲においては被験者識別コードを付与し、対応表を作成することで匿名化する。対応表は、個人情報管理者（研究責任医師）が、施錠された書庫にて厳重に保管する。実施医療機関外に提出する症例報告書や画像データ、検体スピッツに氏名、診察券IDなどの個人を特定する情報は記載しない。

研究責任医師、研究分担医師、データマネージャー、研究コーディネーター等の協力者は、研究計画時、実施時、終了後も原資料の閲覧によって知り得た被験者の個人情報を研究関係者以外の第三者に漏洩しない。

研究実施中、終了後に保有する個人情報の開示の求めが被験者からあった場合は、被験者又は代諾者の生命、財産、実施医療機関の権利や正当な利益を害する恐れがある場合を除き、開示の求めに応じる。

## 将来の研究のために用いられる試料・情報について

* 将来の研究のために用いられる試料・情報の有無について記載する。
* 試料・情報を将来の研究に用いる場合は、別途研究計画書を作成し、新たに倫理審査委員会・臨床研究審査委員会等での申請承認の上、適正に使用することを記載する。

（例1）

本研究では将来の研究のために試料・情報を用いない。

（例2）

本研究で取得した試料・情報を将来の研究に用いる場合は、別途研究計画書を作成して新たに倫理審査委員会での承認申請の上、適正に使用する。

## 被験者の費用負担

* 研究期間中の医療費の負担者について記載する。
* 当該研究期間を明確に定義する。特に登録前検査がある場合には、当該検査の費用負担について明らかにする。
* 当該研究の内容によっては健康保険が適用できないことを考慮する。
* 先進医療に関しては、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正について（平成27年5月25日医政発0525第4号、薬食発0525第9号、保発0525第3号。）の別添「先進医療に係る届出書等の記載要領等について」「（11）患者負担について」を参照し、誤解の無いような記載を心がける。
* 保険診療による自己負担分や保険外診療負担分について、被験者、研究者、実施医療機関による分担の項目、割合等を可能な限り記載し、当該研究に係る費用について明確にすることが望ましい。
* 試験薬又は試験機器を研究費の利用により配布する場合、保険請求を行わない旨記載する。
* 被験者に支払われる謝礼がある場合は、謝礼の種類や金額、支払われる時期などについて記載する。

（例1）

本研究では試験薬のうち△△は〇◆製薬株式会社より無償提供され、プラセボは本研究の研究資金で購入するため、被験者の自己負担とならない。本研究参加中に行われるその他の治療費と検査費はすべて被験者の保険及び自己負担によって支払われる。

（例2）

本研究で実施する通常診療範囲内の検査や外用薬の処方は全て保険診療範囲内で行い、参加者が加入する健康保険及び自己負担により支払われる。通常診療範囲外である唾液コルチゾール検査とDCP法による抗原特異的IgE及びIgG4抗体検査に関連する検査費用、検体輸送費用は研究資金源から拠出する。そのため本研究の参加者やその代諾者に追加の費用負担は発生しない。

本研究は参加者及びその代諾者の本研究への協力に対して参加協力費として、登録後8週時にQuoカード1000円分、生後25週時のvisit時にQuoカード2000円分を代諾者に提供する。

（例3：先進医療の場合の例）

本技術に係る総費用は○○○円である。先進医療に係る費用は△△△円で、このうち研究者負担（研究費等）は■■円、実施医療機関負担は◆◆円、企業負担は●●円、・・・（ その他具体的に明示）円となり、よって被験者負担額は＊＊円である

## 健康被害に対する補償

* 補償内容を具体的に記載する。
	+ 補償とは、違法性の有無に関わらず被験者の被った損失を填補することをいう。
	+ 賠償とは、製造物の欠陥、研究計画の欠陥、インフォームド・コンセントの不備又は医療者の過失等に対する損害賠償請求に応じて責任を負う者が損害を填補することである。本節では記載しないが、実施医療機関登録時に研究責任医師及び研究分担医師が医師賠償責任保険に加入していることを確認する。
* 補償保険に加入している場合は、その旨を記載して補償内容を明記する。
* 補償保険が設定できず医療費又は医療手当を用いた補償措置を講ずる場合には、その内容を明記する。
* 補償保険が設定できず、医療費あるいは医療手当の支給も困難である場合には、補償保険の設定できないことを確認した上で、次善策である医療費あるいは医療手当の支給も困難である理由について、臨床研究審査委員会で審査を受けた上で、研究対象者から同意を得ることが必要である。

（例）

本研究で有害事象が発現した場合は適切な治療を行い、その費用は通常の診療と同様に被験者の保険及び自己負担によって支払われる。

本研究の実施に伴い、各実施医療機関の研究責任医師及び研究分担医師は、研究開始前に医師賠償責任保険に加入する。また被験者に生じた、本研究と因果関係を否定できない健康被害の補償に備えて、研究責任医師等、本研究に携わるすべての者を被保険者として臨床研究保険に加入する。この保険は、本研究に起因して、研究期間中又は終了後1年以内に被験者に健康被害（死亡又は医薬品副作用被害救済制度基準の後遺障害1級又は2級）が生じた場合に、研究責任医師等が負担する補償責任、又は本研究に起因して被験者に身体障害が生じた場合に研究責任医師等が法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものである。

## 資金源及び利益相反

**14-7-1. 資金源**

* 研究に係わる資金源（公的な研究助成金、研究／研究支援機関からの研究費、企業からの研究費等）を明記する。
* 研究に係わる資金源がない場合には、その旨を記載する。
* 企業等から試験薬／試験機器の無償提供や労務提供を受ける場合にはその旨記載する。

（例）

本研究は日本医療研究開発機構の臨床研究・治験推進研究事業の助成金を用いて実施する。また、試験薬は〇〇会社から無償で提供される。

**14-7-2. 利益相反の状況**

* 本研究の利益相反に関する取扱いについて記載する。
* 臨床研究法成立の契機となった事案において不十分な利益相反管理が問題となったため、臨床研究法では、以下のような細かい手順が定められている。
	+ - 本研究に関わる利益相反及び研究責任医師・研究分担医師・統計的な解析を行うことに責任を有する者・特許権を有する者等の個人の利益相反について各実施医療機関による事実確認が必要となる。
		- 研究責任医師（多施設共同試験については、研究代表医師）は、「利益相反管理基準」を定める。
		- 各実施医療機関の研究責任医師は、利益相反に関する適切な取扱いの方法を具体的に定めた「利益相反管理計画」を作成する。
		- 特定臨床研究を実施する研究責任医師（多施設共同試験については、研究代表医師）は、利益相反管理基準及び利益相反管理計画について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。
		- 研究責任医師は、利益相反管理基準及び利益相反管理計画に基づき、適切な管理を行う。

（例）

本研究に関する利益相反及び研究責任医師・研究分担医師の個人の利益相反は、研究開始前に各々の所属機関に利益相反状況を申告し事実確認を行う。

各実施医療機関の研究責任医師は実施医療機関ごとに利益相反管理計画書を作成する。

研究代表医師は利益相反管理基準及び利益相反管理計画書について、臨床研究審査委員会の承認を得たうえで利益相反の管理・公表を行う。

研究実施中に利益相反状態に変更が生じた場合には、利益相反状況・利益相反管理計画等について見直しを行い、各実施医療機関に再申告した上で再度、臨床研究審査委員会の承認を得る。

# 研究計画書の改訂

* 研究計画書の改訂方法について記載する。
* 研究責任医師（多施設共同研究の場合：研究代表医師）は、改訂した研究計画書に改訂番号及び改訂日を記載して、改訂後の研究計画書を施行する日を指定したうえで臨床研究審査員会の意見を聴き、承認を得る。具体的な施行日を予め指定するのは現実には難しいと考えられるため、jRCTでの公表後に施行する、などの基準を本項に記載する。
* 臨床研究審査委員会の承認後、各研究責任医師は、所属する実施医療機関の管理者の承認を得る。
* 本研究が特定臨床研究であり、実施計画の変更を伴う場合には、実施医療機関の管理者の承認後、jRCTに申請し、その後、厚生労働大臣へ変更後の実施計画を提出する。
* 改訂内容が説明文書・同意書及びアセント文書に影響する場合、研究責任医師（多施設共同研究の場合：研究代表医師）は説明文書・同意書及びアセント文書を改訂する
* 改訂内容が症例登録票又は症例報告書の様式に影響する場合、研究責任医師（多施設共同研究の場合：研究代表医師）は症例登録票及び症例報告書の様式を改訂する

（例)

研究計画書の改訂を行う場合は予め臨床研究審査委員会の承認を得る。その後、各研究責任医師は実施医療機関の管理者の承認を得る。実施計画の変更を伴わない変更の場合には、実施医療機関の管理者の承認後、変更を発効する。

実施計画の変更を伴う場合には、臨床研究審査委員会と実施医療機関の管理者の承認後、臨床研究法に準じて、jRCTへの申請及び厚生労働大臣への届け出を行う。この場合には、jRCTでの公表をもって変更を発効する。

# 中止と終了

## 被験者の参加中止

* 個々の被験者の研究への参加中止に関する基準を記載する。
* 中止基準として設定することが多い項目を以下に示すが、研究毎によく検討して記載する。
	+ 原疾患の増悪・再発
	+ 有害事象
	+ 研究責任医師又は研究分担医師の判断
	+ 死亡
	+ プロトコル治療開始後、不適格であると判明した場合
	+ 転居等により被験者が来院しない場合
	+ 被験者（又は代諾者）の同意・撤回
* 「6-2. プロトコル治療の変更基準」「6-3.プロトコル治療の中止基準」との整合性を確保する。
* データの取り扱いは「13. 統計解析」又は統計解析計画書に記載する。

（例）

研究責任医師又は研究分担医師は、以下の事項に該当することが判明した場合、当該被験者の研究への参加を中止する。

1. 被験者本人ないしは代諾者から同意撤回の申し出があった場合
2. 原疾患の増悪・再発によって継続が困難である場合
3. 研究責任医師が中止する必要があると判断した場合
4. 併存疾患・合併症の増悪によって継続が困難である場合
5. 登録後、診断・重症度分類の誤り等被験者の不適格性が判明した場合
6. 転居により来院が困難である場合
7. 効果・安全性評価委員会から中止の指示があった場合

## 研究の中止

* 研究全体の中止の決定及びその後の手順について記載する。
* 研究中止後の治療や中止時検査、観察期間など、被験者に対する対応についても記載する。
* 研究の中止とは、以下のいずれかの理由により当該研究全体又はその一部（例：3治療群のうちの1群）が中止されることを指す。以下はその例である。
	+ 有効性の中間解析により、プロトコル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。又は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研究以外の情報を含む安全性情報に基づき、プロトコル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。
* 重篤な有害事象の報告数に基づいて当該研究の中止を行う場合にはその中止基準を設定しておく。
* 中止届を提出した場合であっても、臨床研究が終了するまでの間においては、疾病等報告、定期報告等を行うこと。
* 臨床研究を中止した場合であって、中止した日又は全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了した日のいずれか遅い日から原則一年以内に研究計画書につき総括報告書を提出すること。

（例）

研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は効果安全性評価委員会と協議の上、研究継続の可否（継続･中止･中断）を検討する。

1. 試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合
2. 規制当局から中止の勧告があった場合
3. 実施医療機関の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
4. その他、研究の一部又は全体の中止又は中断を必要とする状況が発生した場合

協議の結果、研究を早期に中止する場合、研究代表医師は速やかに各研究責任医師、実施医療機関の管理者及び臨床研究審査委員会に報告する。中止の報告を受けた研究責任医師と研究分担医師は速やかに被験者に連絡して次回来院時に中止時検査を行う。

研究代表医師は中止日より10日以内に、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。研究を中止した場合であっても、総括報告書及びその概要については適切に作成し、研究終了の手続きが終わるまでは、定期報告等を行う。

## 研究の終了

* 本研究の終了の定義及び終了時の手順について記載する。
* 主要評価項目報告書：研究計画書につき当該収集の結果等を取りまとめた概要。主たる評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了してから原則１年以内に報告する。“実施計画”に記載欄があるため、本報告は、実施計画の変更として手続きを行う。
* 総括報告書：臨床研究の結果等を取りまとめた文書。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てから原則１年以内に報告する。
* 総括報告書概要：臨床研究の結果等の概要。終了届書に該当する。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てから原則１年以内に報告する。
* 主要評価項目報告書と総括報告書及び総括報告書の概要（終了届書）が同時期の作成の場合は、総括報告書及び総括報告書の概要（終了届書）の作成だけでよい。
* 総括報告書の作成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てから原則１年以内であるが、１年を超える妥当な理由があり、時間を要することが見込まれる場合は、あらかじめ、研究計画書に予定作成時期を記して認定委員会の承認をえておけば延長することが可能である。なお、妥当な理由とは、実施医療機関や症例数が多い場合、評価項目が多くデータ数が膨大な場合、海外からのデータ収集を要する場合等が考えられる。（Q&A　問3-18）
* 主要評価項目報告書（実施計画に記載）又は総括報告書の概要（終了届に記載）の公表については、当該研究成果を論文等で公表する場合においては、認定臨床研究審査委員会に論文投稿中の旨を報告した上で、当該論文等の公表後としても差し支えない。
* jRCTに研究内容の公表を行った日を当該臨床研究の開始日とし、総括報告書の概要を公表した日を当該臨床研究の終了日とする。

（例）

研究代表医師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てから1年以内に総括報告書及びその概要（別紙様式１　終了届出書）を作成し、臨床研究審査委員会の意見を聴く。臨床研究審査委員会の意見を聴いた後、すみやかに研究代表医師は研究責任医師にその旨を伝え、研究責任医師は、各実施医療機関の管理者に総括報告書とその概要を提出する。また、研究代表医師は臨床研究審査委員会が意見を述べてから1か月以下に総括報告書の概要を厚生労働大臣（厚生局）へ提出する。これにより、総括報告書の概要がjRCTに公表される。jRCTにおいて公表された日を本研究の終了日とする。

なお、研究代表医師は総括報告書がjRCTに公表されたことを研究責任医師へ伝え、研究責任医師は、その旨を実施医療機関の管理者に報告する。

# 品質管理及び品質保証

## モニタリング

* モニタリングの方法（モニタリング担当者の要件、モニタリング担当者、モニタリングの種類、実施範囲、頻度など）について記載する。
* モニタリングに関する手順書を作成する場合は、その旨を記載し、この項には概要のみを記載すればよい。なお、モニタリングに関する手順書のテンプレートは以下を参照する。

（参照；<https://www.ncchd.go.jp/center/information/committee/rinken/form.html>）

* モニタリングは以下の2種類に大別される。どちらか一方を選択して実施する場合もあれば、併用する場合もある。
	+ 中央モニタリング：収集される症例登録票、症例報告書等の記録に基づいて研究計画書遵守を確認する活動
	+ 施設モニタリング（オンサイトモニタリング）：モニタリング担当者が実施医療機関を訪問し、報告内容と原資料との照合等を行い、研究計画書遵守を確認する活動

（例：別途、モニタリングに関する手順書を作成する場合）

被験者の人権が保護されているか、研究が安全にかつ研究計画書を遵守して実施されているか、データが正確に収集されているかを確認するために、本研究では中央モニタリング及び施設モニタリングを行う。中央モニタリングは、データセンターに収集された症例報告書のデータを対象として行う。施設モニタリングはモニタリング担当者が実施医療機関を訪問し、臨床研究データが正確であることについて、症例報告書と原資料等（診療録、臨床研究関連記録等）を対象として行う。モニタリングの内容及び手順は、モニタリングに関する手順書に別途定める。モニタリング報告書は、研究代表医師、モニタリングを実施した実施医療機関の研究責任医師、研究事務局に提出する。

## 監査

* 臨床研究法において、監査は必須とはなっていない。必要に応じて監査を実施する。必要性については、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。
* 監査を行う場合には、本項に監査の方法（担当部署、監査する対象、実施時期、報告書の提出先等）について記載する。
* 監査に関する手順書を作成する場合は、その旨を記載し、この項には概要のみを記載すればよい。なお、監査に関する手順書のテンプレートは以下を参照する。

（参照；<https://www.ncchd.go.jp/center/information/committee/rinken/form.html>）

* 監査の対象となる臨床研究に従事する者及びそのモニタリングに従事する者は監査担当者にはなれない。
* 侵襲性や研究結果の使用目的を考慮して監査の必要性を検討する。なお、成育医療研究センターに所属する研究者が計画する「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の研究においては、以下に該当する研究について監査を実施することになっている。

・先進医療として実施する研究

　・侵襲性の高い治療法を用いる研究

　・その他研究責任医師又は臨床研究審査委員会が必要と認める研究

（例：別途、監査に関する手順書を作成する場合）

研究の科学的･倫理的信頼性、研究の管理体制を評価するために監査を実施する。監査の内容及び手順は、監査に関する手順書に別途定める。監査結果は、研究代表医師及び監査を実施した実施医療機関の研究責任医師に報告される。

# 臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣並びに実施医療機関の管理者への報告

## 定期報告

* 定期報告の方法や時期について記載する。
* 認定臨床研究審査委員会への定期報告は、原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、１年ごとに、当該期間満了後２月以内に行う。
* 厚生労働大臣への定期報告は、臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して、１月以内に行う
* 定期報告は実施医療機関の管理者に報告の上、臨床研究審査委員会に報告する。さらに、研究責任医師は、臨床研究審査委員会へ定期報告を行ったことを、実施医療機関の管理者に報告する。（規則第59条）

（例）

研究代表医師及び研究責任医師は、実施計画を厚生労働大臣（厚生局）へ提出した日を基点として1年毎、当該期間満了後2か月以内に、実施医療機関の管理者に報告したうえで、臨床研究審査委員会へ定期報告を行う。臨床研究審査委員会に報告後、研究代表医師は各研究責任医師へ情報提供し、各研究責任医師は、研究代表医師からの情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。

また、研究代表医師は、臨床研究審査委員会から意見を聴いた日から1ヵ月以内に厚生労働大臣（厚生局）に対して定期報告書を提出する。

## 不適合報告

* 不適合が発生した場合の手順を記載する。
* 「不適合」とは、規則、研究計画書、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等をいう。
* 「重大な不適合」とは、臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。（例：選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守）
* 臨床研究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 「重大な不適合」には含まない。

（例）

本研究が規制、研究計画書又は手順書等に適合していないことや研究データの改ざん、ねつ造が明らかとなった場合、知り得た研究分担医師は、研究責任医師に報告し、研究責任医師は実施医療機関の管理者及び研究代表医師に報告する。研究代表医師は、全ての研究責任医師に情報提供する。

研究代表医師が重大な不適合であると判断した場合、研究代表医師は速やかに臨床研究審査委員会の意見を聴く。

不適合のうち、被験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関しては、重篤な不適合には含まない。

以下の場合を重大な不適合と判断する。

・重大な適格基準・除外基準違反

・被験者の安全性を脅かすおそれのある中止基準違反

・データのねつ造、改ざん

・同意を得ない状態での被験者登録（同意書の紛失含む）

・研究代表医師が重大と判断したもの

# 19. 記録の保存

* 研究代表医師、研究責任医師又は研究分担医師実施医療機関の保存責任者及びデータセンター等が保存すべき記録の種類と保存期間を記載する。
* 臨床研究法に従い、研究責任医師は、当該特定臨床研究が終了した日から5年間、特定臨床研究の対象者を特定する事項、対象者に対する診療及び検査に関する事項、特定臨床研究を実施するために必要な事項に関する記録を保存する。
* 保存する記録には以下のものが含まれる。詳細は研究ごとに定める。
1. 研究計画書、実施計画、説明文書・同意書、総括報告書その他のこの省令の規定により研究責任医師が作成した文書又はその写し
2. 認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
3. モニタリング及び監査に関する文書
4. 原資料等
5. 特定臨床研究の実施に係る契約書
6. 特定臨床研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書及臨床研究に用いる医薬品等を入手した場合には、その数量及び年月日の記録
7. 特定臨床研究を実施するために必要な文書

（例）

研究代表医師、実施医療機関の研究責任医師又は保存責任者は以下の記録を研究の中止もしくは終了後5年間保存する。研究実施中及び研究終了後の保管期間中に紛失又は破棄されることがないように、また、求めに応じて提示できるよう措置を講じる。

①研究計画書、実施計画、説明文書・同意書、総括報告書、

②その他のこの省令の規定により研究責任医師が作成した文書

③臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書

④モニタリング及び監査に関する文書

⑤原資料等

⑥特定臨床研究の実施に係る契約書

⑦試験薬概要書及び試験薬の管理に関する記録（入手数量及び年月日の記録など）

⑧本研究に関する重要な文書として研究代表医師が指定した文書

# 20. 研究の公表と成果の帰属

## 20-1. 臨床研究の登録

* 臨床研究を登録するデータベースとその方法について記載する。
* 臨床研究法に準じて行われる臨床研究は厚生労働省が整備するデータベースjRCT（Japan Registry of Clinical Trials）に登録することで、研究情報を公開する。
* jRCT以外の国内の他の臨床研究登録機関のデータベースに重複して登録しないこと。ただし、海外との多施設共同研究を行う場合等であって、他の国の法令等において必要がある場合には、国外の臨床研究登録機関のデータベースに登録することは差し支えない。その場合には、本項にその旨を記載する。
* 臨床研究登録とは、医学雑誌編集者国際委員会（International Committee of Medical Journal Editors : ICMJE）の勧告に基づくものである。 （JAMA 2004; 292:1 363-4）。

（例）

臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT：https://jrct.niph.go.jp/）に登録し、厚生労働大臣（厚生局）に実施計画を提出する。実施計画が厚生労働大臣（厚生局）に受理されるとjRCTで公表される。実施計画に変更が生じた場合には情報を更新する。

## 20-2. 結果の公表

* 本臨床研究の結果の公表方法について記載する。
* 結果の公表に関して、資金提供を受けた企業との取り決めがある場合には本項に記載する。
* 主要評価項目報告書及び総括報告書の概要の報告期限等については16.3「研究の終了」の項を参照すること。

（例1：主要評価項目報告書と総括報告書の作成時期が同時期になる場合）

全ての評価項目に係るデータの収集終了後1年以内に研究結果等をまとめた総括報告書の概要を作成し、厚生労働大臣（厚生局）へ提出する。これにより、総括報告書の概要がjRCTで公表される。

（例2：主要評価項目報告書と総括報告書の作成時期が異なる場合）

本研究は安全性情報のみを追跡する観察期間が1年間に及ぶため、主要データの収集終了後1年以内に主要評価項目報告書（実施計画）を作成する。本報告は、実施計画の変更として手続きを行うことで、主要評価項目の結果が公表される。

全被験者の観察期間が終了し、全ての評価項目に係るデータの収集が終了した後、1年以内に研究結果等をまとめた総括報告書の概要を作成し、厚生労働大臣（厚生局）へ提出する。これにより、総括報告書の概要がjRCTで公表される。

## 20-3. 成果の帰属

* 当該研究で得られた成果の帰属と公表論文の著者決定方法について記載する。
* トラブルを未然に防ぐため、当該研究結果を発表・出版する際の著者等について予め具体的に決めておくべきである。

データを別の目的で解析する可能性がある場合はその手続きについて記載する。

（例1）

本研究で得られた成果は国立成育医療研究センターに帰属する。主たる研究結果は、最終解析終了後に学術雑誌に投稿する。原則として、研究結果の主たる論文の筆頭著者は研究責任医師が決定する。共著者は、International Committee of Medical Journal EditorsのUniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journalsに従い、研究責任医師が決定する。

全ての共著者は投稿前に論文内容を確認し、発表内容に合意するものとする。内容に関して異議のある研究者とは議論を行い、それでも合意が得られない場合、研究責任医師はその研究者を共著者に含めないことができる。

（例2）

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。研究計画書で規定された最終解析又は公表目的での中間解析が研究計画書に明記されている以外は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。ただし、研究代表医師又は研究事務局は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表は研究代表医師及びデータセンター長の了承を経て行うことができる。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とし、以下、研究代表医師、データセンターの統計担当（公表のための解析を行った時点での担当者1名）、データセンター長とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、運営委員、登録数の多い順に各実施医療機関の責任者又は施設コーディネーターを実施医療機関毎に選び共著者とする。

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、研究代表医師は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、研究代表医師、登録の多い実施医療機関の研究責任医師又は施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表医師が 決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備及び発表内容について研究事務局が責任を持ち、 原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と データセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

# 21. 各種委員会

* 介入のリスクが大きいものは効果安全性評価委員会を設置することを推奨する。
* 画像判定の結果等を評価項目とする場合には、画像評価を実施する機能を有する委員会を設置する。
* その他、必要に応じて委員会を設置する。

## 21-1.効果安全性評価委員会

* 効果安全性評価委員会の役割と手順を記載する。別に委員会の手順書を作成してもよい。
* 効果安全性評価委員会とは、研究の進行状況、安全性データ及び重要な有効性評価項目を適切な間隔で評価し、研究責任医師（多施設共同研究の場合：研究代表医師）に研究の変更又は中止等を提言することを目的とした委員会である。独立データモニタリング委員会とも呼ばれる。
	+ 研究責任医師（多施設共同研究の場合：研究代表医師）は、研究計画書を臨床研究審査委員会に提出するまでに3名以上の委員（うち1名は委員長）を任命すること。
	+ 委員は適切な学識を持った臨床研究の専門家から選出すること。関係領域の臨床医を少なくとも1名、中間解析を行う場合は生物統計学の専門家を1名含めなければならない。
	+ 委員は研究代表医師、研究責任医師、研究分担医師から独立していなければならない。
* 委員会は適切な間隔で定期的に開催し、当該研究の進行、安全性に関するデータ及び重要な有効性に関する評価項目の評価を行う。
* 委員会の審議形式については、委員の招集による会議の開催のほかに、審議内容の重要度に応じて審議、電話・メール等による意見の聴取、効果安全性評価委員長決済等の形式についても記載しておく。
* 研究責任医師（多施設共同研究の場合：研究代表医師）は、委員会の了承のもとにすべての審議及び会合の記録を作成し、研究責任医師（多施設共同研究の場合：研究代表医師）がこれを保存する。

（例）

本研究の安全性と有効性を適切に評価するため、効果安全性評価委員会を設置する。効果安全性評価委員会の役割と手順は別途定める。

# 22. 実施体制

* 実施体制を記載する。実施体制には以下のものを含めること。
	+ - 研究代表医師（多施設共同試験の場合）及び研究責任医師の氏名及び職名、並びに実施医療機関の所在地及び連絡先
		- データマネジメント、統計解析、モニタリング及び監査に関する責任者、研究・開発計画支援担当者、調整管理実務担当者、研究代表医師並びに研究責任医師以外の研究を総括する者の氏名、職名及び連絡先
		- その他臨床研究に関連する臨床検査施設並びに医学的及び技術的部門・機関の名称及び所在地
		- 開発業務受託機関に業務を委託する場合には、開発業務受託機関の名称及び所在地並びに委託する業務の内容及び監督方法
* 未承認又は適応外の医薬品等を用いた臨床研究において、実施医療機関が追加される可能性がある場合には、当該臨床研究を実施できる実施医療機関の要件も記載することが望ましい

（例：参加する実施医療機関の要件）

研究責任医師及び実施医療機関は、参考書式２－１（実施医療機関の要件）に記載のある要件を満たしていること。

（例：モニタリング責任者）

モニタリング責任者

●●●株式会社　　モニタリング部門　　XXXXXX

（業務委託内容及び監督方法）各実施医療機関でのモニタリング業務を○○○株式会社に委託する。個人情報等への配慮や知り得た情報の取り扱い等については委託契約書において規定する。委託業務の実施状況等は、委受託契約書に基づいて監督する。

# 23. 文献

* 引用順に番号をつける。
* 本文中の引用箇所に文献番号を上付き文字で示す。

# 24. 付録

* 必要に応じて付録や別紙を作成し、臨床研究審査委員会に提出する。

（例）

* + 実施医療機関登録依頼書
	+ 新規ユーザー登録依頼書
	+ 症例登録票
	+ 対応表
	+ 重篤な有害事象発現時の報告・対応マニュアル
	+ 説明文書・同意書