研究計画書（介入研究）

作成　テンプレート

＊対象：「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守する介入研究

国立成育医療研究センター

作成年月日　2.0版　2021年5月31日

国立成育医療研究センター　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。

**目的及び適用範囲**

本テンプレートは、臨床研究の品質を確保し、研究者による介入研究の研究計画書作成を支援することを目的とし、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年6月30日施行）」を遵守して行われるランダム化比較を行う介入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、公益財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センターが提案する臨床研究実施計画作成要領（https://www.tri-kobe.org/files/user/assets/docs/protocol\_summary.pdf）ならびにJCOGプロトコールマニュアルversion 3.3（www.jcog.jp/basic/policy/A\_020\_0010\_14.pdf）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、倫理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「または」「かつ」を用いて「○○または△△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。

**定義**

* 研究代表者：多機関共同研究において、研究全体を総括するものをいう。研究責任者の中より選出する。
* 研究責任者：多機関共同研究において、参加研究機関となる研究機関で当該研究を統括する者をいう。
* 研究分担者：研究責任者のもとで、当該研究に係る業務を実施する者をいう。

なお、介入、侵襲、個人情報等、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針で定義されているものは、指針に従う。研究責任者については、指針においても定義されているが、本テンプレートで若干定義を修正したため、上記に記載されている。

作成･改訂履歴

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 版番号 | 作成/改訂日 | 改訂理由／内容 |
| 1.0 | 2019年9月3日 | 新規作成 |
| 1.1 | 2019年11月5日 | 治療部会の指摘反映。表紙に対象とする研究について追記。 |
| 1.2 | 2021年3月26日 | 組織名変更に伴う改訂 |
| 2.0 | 2021年5月31日 | 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」から「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」へ改訂されたことに伴う見直しのため |

○○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）

研究責任者

　　○○○○

　　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倫理審査委員会承認

 20XX年XX月XX日 臨床研究登録（jRCTXXXXXXXXXXXX）

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 | ○○　○○ | 倫理審査部会での指摘をうけて修正 |
| 2.0 | 20XX年XX月XX日 | ○○　○○ | 倫理審査委員会での指摘をうけて修正 |
| 2.1 | 20XX年XX月XX日 | ○○　○○ | 研究参加研究機関3研究機関追加 |
| 3.0 | 20XX年XX月XX日 | ○○　○○ | 研究対象者選択基準改定 |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

* 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版以上のものを倫理審査委員会等に提出する。それ以降、倫理審査委員会等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。
* 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、研究計画書を修正または改訂する場合は、全て再度、倫理審査委員会に提出し、その都度、承認を受けること。

**目次**

[0. 概要 1](#_Toc72307888)

[1. 背景 3](#_Toc72307889)

[1-1. 対象疾患における背景情報 3](#_Toc72307890)

[1-2. 対象疾患に対する標準治療とその問題点 3](#_Toc72307891)

[1-3. プロトコル治療を提供する理論的根拠 3](#_Toc72307892)

[1-4. 本研究の結果が社会にもたらす利益 4](#_Toc72307893)

[2. 目的 4](#_Toc72307894)

[3. 医薬品・医療機器の概要 4](#_Toc72307895)

[4. 対象集団 5](#_Toc72307896)

[4-1. 適格基準 5](#_Toc72307897)

[4-2. 適格基準の設定根拠 6](#_Toc72307898)

[4-3. 除外基準 6](#_Toc72307899)

[4-4. 除外基準の設定根拠 7](#_Toc72307900)

[5. 同意取得 7](#_Toc72307901)

[5-1. 説明と同意取得の方法 7](#_Toc72307902)

[5-2. 同意の撤回 8](#_Toc72307903)

[5-3. 説明文書・同意書の作成と改訂 9](#_Toc72307904)

[6. 治療計画 11](#_Toc72307905)

[6-1. プロトコル治療 11](#_Toc72307906)

[6-2. プロトコル治療の変更基準 12](#_Toc72307907)

[6-3. プロトコル治療の中止基準 13](#_Toc72307908)

[6-4. 併用治療・支持療法 13](#_Toc72307909)

[6-4-1. 併用禁止治療 14](#_Toc72307910)

[6-4-2. 併用制限治療 14](#_Toc72307911)

[6-4-3. 支持療法 14](#_Toc72307912)

[6-5. 後治療 14](#_Toc72307913)

[7. 研究方法と手順 15](#_Toc72307914)

[7-1. 研究対象者の研究期間 15](#_Toc72307915)

[7-2. 症例登録・割付 15](#_Toc72307916)

[7-2-1. 症例登録 15](#_Toc72307917)

[7-2-2. 割付方法と割付調整因子 16](#_Toc72307918)

[7-3. 研究参加の手続き 17](#_Toc72307919)

[7-4. 観察・検査・報告項目とスケジュール 17](#_Toc72307920)

[7-4-1. 観察・検査・報告項目に関連する定義 17](#_Toc72307921)

[7-4-2. 研究スケジュール 18](#_Toc72307922)

[7-4-3. 観察・検査項目及び報告すべき情報 19](#_Toc72307923)

[8. 評価項目 21](#_Toc72307924)

[9. 有害事象の評価・報告 23](#_Toc72307925)

[9-1. 有害事象等の定義 23](#_Toc72307926)

[9-2. 有害事象の評価と報告 24](#_Toc72307927)

[9-3. 予測される有害事象等 24](#_Toc72307928)

[9-4. 有害事象の緊急報告とその後の対応 25](#_Toc72307929)

[10. 予測される利益・不利益及びリスクを最小化する方法 25](#_Toc72307930)

[10-1. 予測される利益 25](#_Toc72307931)

[10-2. 予測される不利益 26](#_Toc72307932)

[10-3. リスクを最小化する方法 26](#_Toc72307933)

[11. データ収集 26](#_Toc72307934)

[11-1. 様式・送付方法・提出期限 26](#_Toc72307935)

[11-2. 症例報告書内容の確認と問合せ 27](#_Toc72307936)

[12. 目標症例数と研究期間 28](#_Toc72307937)

[12-1. 目標登録症例数 28](#_Toc72307938)

[12-2. 研究期間 28](#_Toc72307939)

[13. 統計解析 29](#_Toc72307940)

[13-1. 解析対象集団 29](#_Toc72307941)

[13-2. 解析項目・方法 30](#_Toc72307942)

[13-3. 中間解析 30](#_Toc72307943)

[14. 倫理的事項 31](#_Toc72307944)

[14-1. 遵守すべき諸規則 31](#_Toc72307945)

[14-2. 研究機関における実施許可の取得 32](#_Toc72307946)

[14-3. 個人情報の保護 32](#_Toc72307947)

[14-4. 将来の研究のために用いられる試料・情報について 33](#_Toc72307948)

[14-5. 研究対象者の費用負担 34](#_Toc72307949)

[14-6. 健康被害に対する補償 34](#_Toc72307950)

[14-7. 資金源及び利益相反 35](#_Toc72307951)

[14-8. 研究により得られた結果等の説明 36](#_Toc72307952)

[15. 研究計画書の改訂 37](#_Toc72307953)

[16. 中止と終了 38](#_Toc72307954)

[16-1. 研究対象者の参加中止 38](#_Toc72307955)

[16-2. 研究の中止 38](#_Toc72307956)

[16-3. 研究の終了 39](#_Toc72307957)

[17. 品質管理及び品質保証 39](#_Toc72307958)

[17-1. モニタリング 39](#_Toc72307959)

[17-2. 監査 40](#_Toc72307960)

[18. 記録の保存 40](#_Toc72307961)

[19. 研究の登録と公表 41](#_Toc72307962)

[19-1. 臨床研究登録 41](#_Toc72307963)

[19-2. 結果の公表 41](#_Toc72307964)

[20. 各種委員会 42](#_Toc72307965)

[20-1. 効果安全性評価委員会 42](#_Toc72307966)

[21. 研究組織 43](#_Toc72307967)

[22. 文献 44](#_Toc72307968)

[23. 付録 44](#_Toc72307969)

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
（個々の研究対象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**

* 研究期間は最終報告書の作成までの期間を記載する。

研究期間：倫理審査委員会承認後～20XX年X月X日（最終報告書作成までの期間とする）

登録期間：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、「22. 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。
* 研究対象者の家族が見ても不快に感じない配慮をすること。
* 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研究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、利便性また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（患者）
	+ 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）
	+ 添付文書また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）
	+ 添付文書または概要書の要約を記載
		- 当該機器の使用目的・原理、効能または効果、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）
		- 直接研究対象者に適用しない（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、添付文書または概要書を添付し、「試験機器及び対照機器の情報は、添付文書また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

* 適格基準と除外基準に分けて、選択基準を規定する。
* 適格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、適格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。

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

## 適格基準

* 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
* 代諾者による同意を認める場合にはその旨記載すると共に、その適用及び選定条件を明記する。
* 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が2mg/dL以下の患者
7. 法的保護者である代諾者から同意が得られている患者（16 歳以上の場合は、患者本人からも文書による同意を取得する。又、患者が7 歳以上16 歳未満の場合は、アセント文書により説明し、文書によるアセントを取得することが好ましい。）

## 適格基準の設定根拠

適格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本治験を倫理的に遂行するため

## 除外基準

* 適格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. 適格基準」を参照のこと。

（例）

1. 川崎病の既往がある患者（再発例）
2. 診断病日が第9病日以降の患者（第1病日は発熱した日）
3. 冠動脈病変を合併している患者
4. 登録時に解熱している患者
5. 登録前1ヶ月以内に内服、静注、筋注、皮下注いずれかの経路でステロイド投与を受けた患者
6. 登録前6ヶ月以内にガンマグロブリン静注を受けた患者
7. 重篤な基礎疾患（免疫不全、染色体異常、先天性心疾患、代謝異常、腎炎、膠原病など）を合併している患者
8. 敗血症、化膿性髄膜炎、腹膜炎、細菌性肺炎といった活動性細菌感染症を合併している患者
9. その他、主治医が本研究の対象として不適当と判断した患者

## 除外基準の設定根拠

除外基準の設定根拠を記載する。

（例）

・①-④本試験薬による有効性と安全性を適切に評価するため

・⑤⑥本試験薬の薬効に影響があると考えられるため

・⑦⑧患者の安全性を確保するため、及び安全性を適切に評価するため

・⑨治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。
* 介入・侵襲がある臨床研究は文書を用いた説明と文書による同意が必須であるが、文書によるインフォームド・コンセントに代えて、電磁的方法（デジタルデバイスやネットワークを介する方法）によりインフォームド・コンセントを受けることができる。
* 電磁的方法によるインフォームド・コンセントの手順については、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」ガイダンス第8の2項「電磁的方法によるインフォームド・コンセント」を参照し、説明と同意取得の手順等について詳細を記載すること。
* 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。
* 小児の研究対象者からアセントを取得する年齢について、米国小児学会のガイドラインでは、おおむね７歳以上（文書によるアセントは、おおむね中学生以上）との目安を示している。研究の内容に応じて検討すること。

（例）

研究責任者または研究分担者は、研究の開始に先立ち、手順に従って作成された説明文書・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志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。

説明した研究責任者もしくは研究分担者ならびに研究対象者は、同意書に記名・捺印または署名し、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、同意書の原本は研究機関で保存する。

研究責任者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、研究対象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、その旨を速やかに研究対象者に説明し、プロトコル治療継続の意思を確認する。研究責任者または研究分担者は説明日、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。

また、必要に応じて研究責任者は説明文書・同意書を改訂し、研究機関の長に報告し、臨床研究倫理審査委員会で研究継続の承認を得る。既にプロトコル治療実施中の研究対象者が居る場合、研究対象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。

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。説明文書（大人用）と同意書は16歳程度の理解力を想定し、児用の説明文書及びアセント文書は7歳～12歳程度、及び12歳～15歳程度の理解力を想定した2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、アセント文書に署名し、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。

## 同意の撤回

* 研究対象者また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。
* 研究対象者等から、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、研究責任者は、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、研究対象者等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、研究対象者の病態の変化等により研究対象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、対応方法について記載する。

（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. 研究責任者もしくは研究分担者は、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。
2. 研究機関の研究責任者もしくは研究分担者は、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研究対象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研究機関の研究責任者に資料の破棄を電話もしく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（様式）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、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。
* 作成又は改訂された説明文書・同意書は、研究対象者から臨床研究への参加の同意を得る前、あらかじめ倫理審査委員会の承認を得る
* 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針第4章第8の5に記載されている21項目は以下の通り。

① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨

② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名（他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。）

③ 研究の目的及び意義

④ 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む。）及び期間

⑤ 研究対象者として選定された理由

⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

⑦ 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由）

⑧ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨

⑨ 研究に関する情報公開の方法

⑩ 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法

⑪ 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）

⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法

⑬ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

⑭ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

⑮ 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

⑯ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項

⑰ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

⑱ 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い

⑲ 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

⑳ 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

㉑ 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

（例）

本研究の研究責任者もしくは研究分担者は、研究対象者から臨床研究への参加の同意を得るために同意文書及び説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂するものとする。作成又は改訂された当該文書は、研究対象者から臨床研究への参加の同意を得る前、あらかじめ倫理審査委員会の承認を得るものとする。

【説明事項】

① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨

② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名

③ 研究の目的及び意義

④ 研究の方法及び期間

⑤ 研究対象者として選定された理由

⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

⑦ 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨

⑧ 同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨

⑨ 研究に関する情報公開の方法

⑩ 研究対象者等の求めに応じて研究計画書及び研究の方法に関する資料を閲覧できる旨並びに閲覧の方法

⑪ 個人情報等の取扱い

⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法

⑬ 利益相反に関する状況

⑭ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

⑮ 研究対象者への経済的負担と謝礼

⑯ 他の治療方法等

⑰ 研究実施後の医療の提供に関する対応

⑱ 遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合の研究結果の取扱い

⑲ 当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

⑳ 将来の研究のために用いられる可能性と、現時点で想定される内容

㉑ モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

# 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て以下の項目を記載する。
	+ 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。

（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ヶ月以降は各研究機関の方針に従う。

＜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ヶ月以降は各研究機関の方針に従う。

## 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：治療全体また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また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：延期また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研究対象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. 研究対象者の参加中止」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. 研究対象者の参加中止」との整合性を確保する。
* データの取り扱いは「13. 統計解析」または統計解析計画書に記載する。

（例）

1. 研究対象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

XXXが発症した場合

## 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、必要に応じで併用禁止、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、または研究対象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
* 支持療法は有害事象別に推奨される治療法を指示する。
* 全研究対象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」の項に記述する。

（例）

### 6-4-1. 併用禁止治療

前処置（化学療法）予定日の4週間前から●●投与4-6週後の効果判定までは、本治療以外のがんに対する治療(化学療法、放射線療法、手術、内分泌療法、免疫療法など)や本研究の安全性ならびに有効性の評価に影響を及ぼすその他の治療(免疫抑制療法など)＊を禁止する。

＊副腎皮質ステロイド剤については、アレルギー反応(発熱や皮疹など)や悪心嘔吐などに対する一時的な使用は許容する。

### 6-4-2. 併用制限治療

合併症として抗PD-1抗体、抗CTLA4抗体を用いた前治療などによる副腎不全があり、副腎皮質ステロイド維持投与が必要な場合は、前処置（化学療法）予定日の4週間前から●●投与4-6週後の効果判定までは、用法用量を変更せずに継続する。

### 6-4-3. 支持療法

血清クレアチニンキナーゼ（CK）が1,000 IU/l を超えた場合、副腎皮質ステロイドの使用を推奨する。

・ 開始時期：血清クレアチニンキナーゼ（CK）が1,000 IU/l を超えた時点。

・ 用法用量：デキサメサゾン4mg/6h（あるいは同換算の副腎皮質ステロイド）・静脈投与。

・ 中止時期：CK≧1000IU/lあるいは患肢の臨床所見がWieberdink toxicity gradingでGradeⅡ相当以下まで軽快し感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から研究対象者の安全が確保できると判断した場合。

## 後治療

* 後治療に関する規定を記載する（承認等を受けていない医薬品又は医療機器を使用する場合は必須）。
* 治療群によって後治療が異なる場合は治療群別に記載する。
* 治療効果を維持するために行う維持療法はプロトコル治療の一部であり、後治療には含めない。
* 後治療として、プロトコル治療と同じ薬剤を用いた治療は原則として行わない。

（例）

2年間の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研究対象者については、再発を認めるまで無治療で経過観察する。

プロトコル治療完了/中止後の再発などに対する治療は、担当医師が臨床的判断により決定する。○△症候群診療ガイドライン2013（付録5）を参考として示す。追跡期間中に行った治療の詳細（薬剤名、治療期間）は追跡調査書に報告する。

# 研究方法と手順

## 研究対象者の研究期間

* 研究全体の期間設定ではなく、研究対象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）

研究対象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は、当該治療が完了するまで追跡期間とする。

## 症例登録・割付

### 7-2-1. 症例登録

* 研究責任者または研究分担者が研究対象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、当該研究に研究対象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者・研究分担者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。

（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. 研究責任者及び研究分担者は、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者及び研究分担者のFAX番号宛にFAX送信する。適格であれば、研究対象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、研究責任者及び研究分担者にFAX送信する。
4. 研究責任者及び研究分担者は、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. 研究責任者及び研究分担者は登録確認書を受領したら研究対象者識別コードを確認する。
6. 研究対象者の登録後、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、当該研究対象者は登録後（留置術開始前）の除外（7.2.2）となる。研究責任者及び研究分担者は、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）の除外となった研究対象者の再登録を行う場合、研究責任者及び研究分担者は、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。

＜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また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）

* 新たに登録された研究対象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、研究機関や評価項目に影響を及ぼしうる因子を選択する（研究機関のみを層別また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研究機関毎に割付を行う。

（例2）

研究対象者は、データセンターにて登録時に、年齢と研究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群または治療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。

## 研究参加の手続き

* 研究事務局やデータセンター等が研究参加手続きを行う場合、適宜、研究機関登録・ユーザー登録の手順を記載する。
* 研究参加の手続きとは、研究機関の研究責任者が、所属する研究機関の長の許可後、研究事務局やデータセンター等に「研究機関登録依頼書」「新規ユーザー登録依頼書」を提出し、研究機関及び参加医師としての登録を受ける一連の手続きを指す。

（例）

研究参加希望機関は●●●ホームページより研究参加申込用紙をダウンロードして記入後、●●●研究事務局宛に電子媒体もしくはFAXにて提出する。

【研究機関登録に必要な申請事項】研究機関名、診療科名、研究機関電話番号、研究機関FAX番号、研究機関住所、各研究機関の責任者名、各研究機関の責任者E-mailアドレス、研究者の病院情報、診療科スタッフ内容、年間川崎病治療者数、心エコー施行者情報、追加治療の基本方針情報

## 観察・検査・報告項目とスケジュール

### 7-4-1. 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。

### 7-4-2. 研究スケジュール

* 「7-4-3. 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。「7-4-3.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・検査項目また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研究対象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(1年間) | 観察期間（1年間） | 中止時 | 追跡期間 |
| プロトコル治療開始後(月) | -1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 |  | 36 |
| 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 |  | ○\* |  |  |  |  |  |  |  | ○ | ○ |  |

### 7-4-3. 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。
	+ 研究対象者背景：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：血液学的検査、生化学検査、腫瘍マーカ一等
	+ 病理学的検査（組織診・細胞診）
	+ 画像診断：CT、X線、心エコー
* 「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・検査項目また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。
	+ 「○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。
	+ 自他覚所見また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研究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）

**7-4-3-1. 研究対象者背景情報の調査**

研究責任者もしくは研究分担者は、同意取得後、C1-Day 1治験薬投与前までの期間に以下の研究対象者背景を調査し、症例報告書へ記録する。なお、治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

・●●癌診断日

・●●癌診断時の病理所見・病期

・前治療歴（対象疾患に対する化学療法）

・既往・合併症

・前治療

**7-4-3-2. 併用薬・併用療法の調査**

研究責任者もしくは研究分担者は、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。

**7-4-3-3. 検査・観察**

・バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍数）

研究責任者もしくは研究分担者は、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。

・体重/ECOG PS

研究責任者もしくは研究分担者は、スクリーニング期、プロトコル治療開始後56日まで、14日毎に体重、ECOG PSを測定/評価し、症例報告書へ記録する。

・臨床検査

研究責任者もしくは研究分担者は、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、（ALPは血液マーカーとして推移を評価する） |
| 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・検査項目また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（致死的心筋梗塞または死亡複合などの）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、中央判定や研究対象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また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1）

**8-1. 主要評価項目**

研究対象者のRECIST Ver1.1に基づく最良総合効果率（best overall response rate：BORR）を主要エンドポイントとする。試験薬投与の前週を起点とする。

・試験薬投与8±1週後に初回評価する。その後は4週間後に2回目の評価を行う

・腫瘍の大きさは、原発巣及びその他の評価病変(治療開始前に規定したもの)、個々について画像診断(CTなど)により評価する。

**8-2. 副次的評価項目**

* + 1. 奏効期間
		2. 全生存期間

**8-3. 評価項目の定義**

**8-3-1. 主要評価項目の定義**

・本研究において最良総合効果とは、試験薬投与8±1週後、及びその4週後の評価を通しての最良の効果と定義する。但し、増悪前に後治療が開始された場合、2回目の評価の前であれば、初回評価のみで効果判定する。

**8-3-2. 副次的評価項目の定義**

・奏効期間(Duration of overall response：DOR)

DOR期間はCR/PRを確認した時から再発または増悪が認められた時までの期間を意味する。

・全生存率(Overall survival: OS)

生存期間は治療開始日から死亡までの期間とする。全ての登録症例を対象とし、すべての死亡をイベントとする。生存例、生存不明例については、生存が最終確認された時点を打ち切り時点とする。

（例2）

**8-1. 主要評価項目と副次評価項目**

主要評価項目は試験期間中の冠動脈病変合併頻度、副次評価項目は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、有害反応出現頻度とする。治療開始前、治療開始後1週、2週、4週後の4点における心エコーをDVDもしくはビデオテープ録画し、盲検化のためデータセンターにて 冠動脈病変の解析を行う。

**8-2. 評価項目の定義**

**8-2-1. 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

**8-2-2. 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

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、予測性の定義等を記載する。
* 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、試験薬が投与された研究対象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）、症状また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。

**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また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研究対象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．治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの

4．永続的または顕著な障害・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または反応

**9-1-3. 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、研究責任者及び研究分担者は、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

* 本研究の試験薬また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また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。

## 有害事象の緊急報告とその後の対応

* 各研究機関の研究責任者・研究分担者が、所属する研究機関の長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者等の対応手順を定める。
* 重篤な有害事象の報告は必須とし、それ以外の報告義務は研究毎に定める。
* 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別に定める。
* 研究責任者（多機関共同研究の場合：研究代表者）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。
* 研究責任者（多機関共同研究の場合：研究代表者）は、効果安全性評価委員や各研究機関の研究責任者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）重篤な有害事象が発生した場合の緊急報告

1. 緊急報告の対象となる重篤な有害事象が発生した場合、研究分担者は速やかに当該研究機関の研究責任者に伝える。当該研究機関の研究責任者に連絡が取れない場合、研究分担者は研究責任者の責務を代行しなければならない。
2. 研究機関の研究責任者は、直ちに当該研究機関の長に通知する。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。
3. データセンターは、重篤な有害事象の発生について研究責任者にFAXなどで緊急報告する。
4. 当該研究機関の研究責任者は、当該有害事象に関する詳細報告書を作成し、データセンターに10日以内にFAX送信を行う。
5. データセンターは詳細報告書を緊急報告と同様に、研究責任者に報告する。
6. 研究責任者は、当該有害事象に対する緊急性、重要性及び影響の程度等についての研究責任者の見解を添えて、研究グループ及び研究機関の研究責任者に文書で報告する。さらに効果安全性評価委員会に文書で報告し、必要に応じて審査を依頼する。
7. 効果安全性評価委員会は、研究責任者からの審査の依頼を受けた場合、研究の中止、研究計画書の改訂及び各研究機関への連絡の必要性について検討を行い、研究責任者に文書で勧告する。
8. 研究責任者は、未知の重篤な有害事象が発生した場合、研究機関の長に文書で報告する。

# 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研究対象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、研究対象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研究対象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、研究対象者が費やす労力、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。

（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。

（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、研究対象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の年齢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、その場合は研究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。研究責任者及び研究分担者は、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 | 研究機関へ予めEmailで配付 | 登録時にFAX送信 |
| 2 | 治療経過報告書 | 研究機関へ予め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 | 研究機関へ予め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 | 研究機関へ予め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 | 研究機関へ予め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者に直接照会する。照会事項を受け取った研究責任者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名の研究対象者が必要である。本研究ではおよそ半分の研究対象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名の研究対象者が必要となる。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、各研究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。
* 研究期間は最終報告書の作成までの期間を記載する。

（例）

研究期間：倫理審査委員会承認後～20XX年X月X日（最終報告書作成までの期間とする）

登録期間：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研究対象者から、以下に該当する研究対象者を除いた集団

* + プロトコル治療が一度も行われていない研究対象者
	+ プロトコル治療開始後のデータが得られていない研究対象者
	+ 適格性の基準に違反することが事後に判明した研究対象者
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研究対象者からなる集団

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研究対象者からなる集団

## 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。
* 研究対象者背景の解析、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。
* 研究対象者背景の解析方法では、研究対象者背景因子、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）

研究対象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研究対象者は、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研究対象者は、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）、研究開始また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（また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者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または 一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者は勧告内容を検討し、研究の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。研究を中止または研究の一部を変更して継続する場合には、研究代表者は効果・安全性評価委員会に「研究中止許可願い」または「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者は研究を中止また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・安全性による研究対象者の不利益を防ぐことを目的として、中間解析を行う。目標研究対象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

* 最新版の遵守すべき綱領、法律、規則、指針等を記載する。
* 「世界医師会へルシンンキ宣言」は必ず含める。
* 遵守する指針等について記載する。
	+ 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針
	+ 医薬品の臨床研究の実施の基準（GCP）

（例）

本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に則り研究を実施する。

##  研究機関における実施許可の取得

* 本研究の実施にあたっては、原則として研究代表者による一括した倫理審査委員会の承認が必要である。
* 倫理審査委員会の承認後、当該倫理審査委員会に申請した資料並びに研究機関の長が求める資料を提出し、各研究機関の長から研究実施の許可を得る必要がある。
* 各研究機関における申請から許可までの手順は原則として以下のとおりである。（多機関共同研究の場合）
1. 研究代表者から、原則として一括した倫理審査委員会への申請
2. 倫理審査委員会から研究代表者への審査結果報告
3. 研究代表者から各研究責任者へ倫理審査委員会申請資料と結果通知を提供
4. ②の結果をもとに、各研究責任者から研究機関の長への許可依頼
5. 研究機関の長から研究責任者への実施の許可
* 倫理審査委員会の審査対象資料は、倫理審査委員会の規定によるが、研究計画書のみならず、試験薬／試験機器概要書（すでに市販されている場合は添付文書）、研究対象者への説明文書・同意書（様式）及び重篤な有害事象発現時の報告・対応テンプレート等、研究にかかわるすべての資料が審査されることが望ましい。

（例1）

本研究実施前及び研究実施期間中を通じて、一括した倫理審査委員会において、研究の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から承認を行うものとする。研究代表者は、研究計画書、症例調査票の見本、説明文書・同意書など審査の対象となる文書を倫理審査委員会に提出し、承認を得る。各研究責任者は、倫理審査委員会に申請した資料並びに研究機関の長が求める資料を提出し、所属する研究機関の長から実施許可を得る。

## 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。
* 研究対象者の個人情報を当該研究機関外に提供する場合には、原則として研究責任者または研究分担者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または一部を取り除き、代わりにその個人とかかわりのない符号または番号を付すことをいう。

（例）

研究責任者及び研究分担者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研究対象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研究対象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（研究責任者）が、施錠された書庫にて厳重に保管する。研究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。

研究責任者、研究分担者、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研究対象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研究対象者からあった場合は、研究対象者または代諾者の生命、財産、研究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資料・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。

## 研究対象者の費用負担

* 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、研究対象者、研究者、研究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。
* 試験薬また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。
* 研究対象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）研究対象者が負担する費用

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、研究対象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研究対象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、研究対象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。そのため本研究の研究対象者やその代諾者に追加の費用負担は発生しない。

本研究は研究対象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、研究機関負担は◆◆円、企業負担は●●円、・・・（ その他具体的に明示）円となり、よって研究対象者負担額は＊＊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研究対象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・コンセントの不備また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、研究機関登録時に研究責任者及び研究分担者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また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、補償保険商品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、倫理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研究対象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、各研究機関の研究責任者及び研究分担者は、研究開始前に医師賠償責任保険に加入する。また研究対象者に生じた、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、研究責任者等、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年以内に研究対象者に健康被害（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、研究責任者等が負担する補償責任、又は本研究に起因して研究対象者に身体障害が生じた場合に研究責任者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

* 資金源及び利害の衝突（Conflict of Interest, COI）を起こしうる財政上の関係について明記する。
* 「利益相反ワーキング・グループ報告書」（平成14年11月1日文部科学省科学技術・学術審議会技術・研究基盤部会産学官連携推進委員会利益相反ワーキング・グループ）、「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」（平成18年3月文部科学省）、「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30年6月26.日科発第0331001号厚生科学課長決定）及び「医学系研究の利益相反（COI） に関する共通指針」（2020年4月13日施行：日本内科学会、日本肝臓学会、日本循環器学会、日本内分泌学会、日本糖尿病学会、日本呼吸器学会、日本血液学会、日本アレルギー学会、日本感染症学会）が参考となる。
* 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。
* 企業等から試験薬／試験機器の無償提供を受ける場合にはその旨記載する。
* 当該研究に係る資金源以外の経済的利益等については、各機関の利益相反審査委員会等が定めた基準に従って記載する。例えば、プロトコル治療で用いられる試験薬／試験機器を開発または製造・販売する企業と研究者等（研究代表者、研究責任者等）との間に以下の条件を満たす財政上の関係が存在する場合には、その内容を記載する。
	+ 経済的権利（株式、知的財産、金銭的収入、借入、役務提供等）
	+ 経営関与（役員、顧問等）

（例1）

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し、本研究に参加して実施する検査の費用は本助成金から支出される。また、試験薬は〇〇会社が無償で提供する。

本研究の計画、実施、解析、発表に関する意思決定は本研究の研究責任者及びプロトコル委員会が行う。試験薬を製造販売する企業等が、本研究の計画、実施、解析、発表のいずれにも関与することはなく、本研究の科学的な成果に影響するような利害関係は想定していない。各研究者は、各所属学会及び各所属研究機関の利益相反マネジメントポリシーに従うなど適切にこれを管理し、研究成果の発表を予定する学会や医学雑誌の求めに応じて適切に開示することとする。

（例2）

本研究は日本医療研究開発機構（AMED）●●●●○○○○を資金源として実施する。研究資金提供者は本研究の計画、実施、解析、発表のいずれにも関与しない。

本研究の計画、実施、解析、発表に関する意思決定は研究代表者及び運営委員会が行う。各研究者は、各所属学会及び各所属研究機関の利益相反マネジメントポリシーに従うなど適切にこれを管理し、研究成果の発表を予定する学会や医学雑誌の求めに応じて適切に開示することとする。

## 研究により得られた結果等の説明

* 研究責任者（多機関共同研究の場合：研究代表者）は、実施する研究及び当該研究により得られる結果等の特性を踏まえ、得られる結果等の研究対象者への説明方針を定め、研究計画書に明記すること。
* 研究対象者が得られた結果等の説明を希望しない場合には、その意思を尊重しなければならない。ただし、結果等が研究対象者、研究対象者の血縁者等の生命に重大な影響を与えることが判明した場合、かつ、有効な対処方法があるときは、研究対象者への説明に関して、説明の可否、方法及び内容について考慮し、倫理審査委員会の意見を求めること。
* 研究責任者（多機関共同研究の場合：研究代表者）は、特に遺伝情報を取り扱う場合にあっては、研究対象者が当該研究に係る相談を適宜行うことができる体制を整備すること。

（例1）

本研究の研究デザインが二重盲検試験であることから、研究が終了するまでの間、研究対象者に個別の結果を開示ことはしない。

（例2）

本研究は研究対象者から採取した採血より、遺伝子解析を行い、その結果において、研究対象者の血縁者の生命に重大な影響を与えることから、研究で得られた結果等については、研究対象者及び血縁者の同意を得た上で、十分な説明とともに結果を説明する。ただし、研究対象者及び血縁者が結果の説明を拒否する場合には、その限りではなく、研究対象者及び血縁者の意思を尊重するが、倫理委員会へ意見を求めることとする。

なお、以下の通り、研究対象者等が当該研究に係る相談を適宜行うことができるよう相談窓口を設置する。

＜相談窓口＞

成育次郎　国立成育医療研究センター　○○部　△△科　医員

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

Tel：03-3418-0181（XXXX）　　　　Fax：03-3418-2222　　　　E-mail：seiiku-j@ncchd.go.jp

# 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。
* 研究責任者（多機関共同研究の場合：研究代表者）は、改訂内容の重大性に拘らず、改訂した研究計画書及びその改訂履歴（改訂内容とその理由）を文書で作成し、倫理審査委員会規定に従い、一括の倫理審査委員会への報告あるいは審議を依頼する。
* 研究責任者（多機関共同研究の場合：研究代表者）は、研究計画書の改訂を実施した場合には、倫理審査委員会に意見を聴いた後に、その結果及び当該倫理審査委員会に提出した書類、その他研究機関の長が求める書類を研究機関の長に提出し、当該研究機関における当該研究の実施について、許可を受ける。
* 研究責任者（多機関共同研究の場合：研究代表者）は研究計画書の改訂内容に応じて説明文書の改訂が必要な場合には改訂する。
* 改訂内容が症例登録票または症例報告書の様式に影響する場合、研究責任者（多機関共同研究の場合：研究代表者）は症例登録票及び症例報告書の様式を改訂する

（例1）

研究計画書の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。

改正（Amendment）

研究対象者の危険（risk）を増大させる可能性のある、もしくは研究の主要評価項目に関連する研究計画書の部分的変更。変更に関して、効果安全性評価委員会、倫理審査委員会の審査承認及び、各研究機関の長の許可を要する。

改訂（Revision）

研究対象者の危険（risk）を増大させる可能性がなく、かつ研究の主要評価項目にも関連しない研究計画書の変更。効果安全性評価委員会の審査は不要だが、研究責任者の承認と効果安全性評価委員会への報告を要する。倫理審査委員会の審査・承認については倫理審査委員会の取り決めに従う。各研究機関の長の許可を要する。

(例2)

研究計画書の改訂を行う場合は、一括した倫理審査委員会の承認を必要とする。また、研究計画書の軽微な変更のうち、倫理審査委員会が認めたものは、報告事項として取り扱うことができる。

# 中止と終了

## 研究対象者の参加中止

* 個々の研究対象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
	+ 研究責任者または研究分担者の判断
	+ 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
	+ 転居等により研究対象者が来院しない場合
	+ 研究対象者（または代諾者）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」または統計解析計画書に記載する。

（例）

1. 研究対象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. 研究責任者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研究対象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

* 当該研究の中止の決定及びその後の手順について記載する。
* 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またはその一部（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。また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、プロトコル治療また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規則を設定しておく。

（例）

研究責任者は、以下の事項に該当する場合はプロトコル委員会と協議の上、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. 研究機関の倫理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

研究を早期に中止する場合、研究責任者は効果安全性評価委員会の承認を得るものとする。この場合、研究代表者は速やかに各研究責任者にその旨を文書で通知し、倫理審査委員会にその旨を文書で通知するとともに、各研究責任者より各研究機関の長へも報告する。同時に、研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

また、研究責任者又は研究機関の長は、倫理審査委員会が研究の中止又は中断を決定した場合、当該研究機関での研究を中止又は中断する。

## 研究の終了

* 本研究の終了の定義及び終了後の手順について記載する。

（例）

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を成し、研究機関の長ならびに倫理審査委員会へ報告する。また、公開データベースに遅滞なく、当該研究の結果を登録しなければならない。

# 品質管理及び品質保証

## モニタリング

* 研究代表者及び研究責任者は、研究の信頼性の確保に努めなければならず、侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、モニタリングを実施しなければならない。
* モニタリングの方法（内容及び手順）と項目について記載する。モニタリングは以下の2種類に大別される。臨床研究により、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研究機関を訪問し、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
* モニタリングの内容及び手順の詳細を、作業手順書に別途定める場合には、その旨を記載する。

（例1：多機関共同研究で中央モニタリングを行う場合）

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。データセンターが研究機関、研究責任者及び研究分担者に対して実施するモニタリングの内容及び手順は、作業手順書に別途定める。なお、施設訪問によるモニタリングは予定していない。中央モニタリングの結果に基づき作成されたモニタリング報告書は、研究責任者（研究事務局）、プロトコル委員会及び効果安全性評価委員会に提出する。

（例2：多機関共同研究で中央モニタリングと施設モニタリングを併用する場合）

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研究機関を訪問し、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、作業手順書に別途定める。モニタリング報告書は、研究責任者（研究事務局）、プロトコル委員会及び効果安全性評価委員会に提出する。

## 監査

* 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、必要に応じて監査を実施しなければならない。
* 監査を行う場合には、監査の方法（内容及び手順）について記載する。
* 監査の内容及び手順の詳細を作業手順書に別途定める場合にはその旨を記載する。
* 成育医療研究センターに所属する研究者が研究を計画する場合、以下に該当する研究については監査を実施する。

・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

　・その他研究責任者又は倫理審査委員会が必要と認める研究

（例）

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研究機関訪問監査を実施する。監査の内容及び手順は、作業手順書に別途定める。監査結果は、当該研究機関の長、研究責任者及びプロトコル委員会に報告される。

# 記録の保存

研究代表者、研究責任者または研究分担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。

（例1）

本研究に参加する研究機関は、研究責任者及び各研究機関の倫理審査委員会が保存すべきと規定した文書を研究終了後5年間又は研究結果の最終の公表後3年のいずれか遅い日まで保存する。

（例2）

研究対象者の同意に関する記録、対応表、電子症例報告書に入力するためのデータ（検査データ・治療日誌等）、倫理審査委員会の承認書、研究機関で作成された記録文書については、各研究機関の研究責任者が保管する。保管／保存期間は、本研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は本研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までとする。検査センターにて検査された試料の残はすべて適切な手段で破棄する。試料保存センターで保存する血清は別途定める研究計画に則って使用され、試料を使い切るまで保存する。

# 研究の登録と公表

## 臨床研究登録

* 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）。
* 侵襲性を有する介入研究を実施する場合には、予め厚生労働省が整備するデータベース（Japan Registry of Clinical Trials：jRCT）等の公開データベースに、当該研究の概要をその実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて更新しなければならない。
* 上記での公表に加えて海外の公開データベースへも登録するかどうかは、各研究機関において判断してよい。
* 研究責任者（多機関共同研究の場合：研究代表者）は当該研究開始前（症例登録開始前）に臨床研究登録を行う。

（例）

本研究は、jRCT（https://jrct.niph.go.jp/）に登録し、情報公開する。公開は、最初の患者の登録開始前までに行う。

## 結果の公表

* 公表の方法や時期、公表論文の著者決定方法等について記載する。
* 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）

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者が決定する。共著者は、International Committee of Medical Journal EditorsのUniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journalsに従い、研究責任者が決定する。

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、研究責任者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また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、研究代表者または研究事務局は、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）発表は研究代表者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、研究代表者、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研究機関の責任者または施設コーディネーターを研究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、研究代表者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、研究代表者、登録の多い研究機関の研究責任 者また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。発表者は研究代表者が 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。

# 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。

## 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、研究責任者（多機関共同研究の場合：研究代表者）に研究の変更また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。
	+ 研究責任者（多機関共同研究の場合：研究代表者）は、研究計画書を倫理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。
	+ 委員は研究代表者、研究責任者、研究分担者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。
* 研究責任者（多機関共同研究の場合：研究代表者）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、研究責任者（多機関共同研究の場合：研究代表者）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。

# 研究組織

* 当該研究に関連する組織及び個人を記載する。
	+ 研究代表者
	+ 研究事務局及び担当者
	+ 統計解析責任者
	+ データマネジメント責任者
	+ モニタリング責任者
	+ 効果安全性評価委員
	+ 研究機関
	+ 研究責任者
	+ 必要に応じ、研究支援機関、運営委員、イベン卜評価委員、画像評価委員、病理組織評価委員、試験薬／試験機器製造者、試験薬／試験機器提供者、症例登録センター、割付責任者、監査責任者、検査実施機関、データセンター等
* 多機関共同研究のように、研究実施後に追加や修正される事項が多いことが予想される場合は、各研究機関と各研究責任者、研究分担者は別紙としてもよい。これにより、研究計画書の改訂頻度を減らすことが可能となる。ただし、研究の実施体制についても倫理審査委員会の審査対象となるため、当該体制に係る情報に変更があった場合には倫理審査委員会へ報告すること。また、既に開始されている研究に後から共同研究機関として参画する場合には、別途、倫理審査委員会の審議が必要となる。
* 研究代表者、研究事務局及び担当者、データマネジメント責任者もしくはデータセンター等、本研究の関係者が連絡をとる必要性が高いものについては連絡先を明記する。
* 効果安全性評価委員は当該研究計画書に関して他の役割を担うことはできない。
* 研究に関する業務の一部を外部委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法を記載する。

（例）

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）各研究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。

# 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。

# 付録

* 必要に応じて付録や別紙を作成し、倫理審査委員会に提出する。

（例）

* + 研究機関登録依頼書
	+ 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
	+ 効果安全性評価委員会手順書
	+ モニタリング手順書
	+ 監査手順書