自主臨床試験の実施計画書作成のガイドライン

Ver.3.1

平成28年12月1日

千葉大学医学部附属病院

臨床研究倫理審査委員会

臨床試験部

* 本手引きには、千葉大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会において審査を受ける自主臨床試験の実施計画書（プロトコル）作成にあたり最低限、盛り込まれるべき基本的事項がまとめられている。
* 本院臨床研究倫理審査委員会で審査する自主臨床試験は、医学部附属病院で行われるすべての介入研究および試験薬について既に安全性等のデータがあり、ヒトでの使用経験が十分にある未承認薬等の臨床使用を対象とする。それ以外の非侵襲的な介入研究、観察研究、トランスレーショナルリサーチ（ヒトでの使用経験がないものまたは極めて限定的なもの）およびヒト幹細胞移植、再生医療および遺伝子治療については医学部倫理委員会事務局に相談すること。不明の場合は、医師（研究者）は臨床試験部に問い合わせを行う。臨床試験部では臨床研究倫理審査委員会および倫理委員会委員長と調整を行う。
* ヘルシンキ宣言および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して試験を実施すべく実施計画書を作成すること。なお、「医師主導の治験」として実施する場合は、「医薬品の臨床試験の実施の基準」あるいは「医療機器の臨床試験の実施の基準」に従い、モニタリング・監査の手順、症例報告書の修正手順、安全性情報の入手等さらに規定する必要がある。
* 本手引きにて足りないところは、以下に例示するものを参照すること

１）「医師のための治験ハンドブック」改訂第6版(2005年)エルゼビア・ジャパン：臨床試験全般、初心者向け

２）「新薬臨床評価ガイドライン2006」日本公定書協会編、薬事日報社：疾患別ガイドラインも記載されているので臨床試験のデザインや選択・除外基準等を設定する上で参考となる。

３）「JCOG プロトコールマニュアル第3.0版」（JCOGデータセンター、2015年4月28日、http://www.jcog.jp/basic/policy/A\_020\_0010\_14.pdf）：がん領域の臨床試験の詳細な指針

４）「CONSORT声明」(2010年改訂、http://www.consort-statement.org/または日本語訳：JAMA〈日本語版〉2002年6月号，118-124：ランダム化並行群間比較試験の報告書作成指針

５）「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて」（薬審第335号、平成8年、http://www.pmda.go.jp/ich/e/e3\_96\_5\_1.pdf）：臨床試験の総括報告書作成指針

６）「臨床試験の一般的指針」（医薬審　第380号　平成10年4月21年、ICH-E8、http://www.pmda.go.jp/ich/e/e8\_98\_4\_21.pdf)

７）「臨床試験のための統計的原則」（医薬審　第1047号、平成10年11月30日、ICH-E9、http://www.pmda.go.jp/ich/e/e9\_98\_11\_30.pdf）：試験実施計画作成およびデータ解析時に考慮すべき事項が記載されている。

８）「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」（医薬審　第136号、平成13年2月27日、ICH-E10、<http://www.pmda.go.jp/ich/e/e10_01_2_27.pdf>）

９）「医学的研究のデザイン」（第3版）木原雅子・木原正博訳（2009年）、メディカル・サイエンス・インターナショナル：臨床研究のデザインや症例数の決め方について記載されている。

* 本手引きを編集して試験実施計画書を作成する場合は、本手引き中の下記のような『記載事項』や『注意』のボックスは削除して使用すること。

記載事項

注意：

＜表紙＞

記載事項

* 自主臨床試験課題名：「○○○患者を対象とした△△療法の□□□試験」など試験薬名、対象疾患、試験デザイン(盲検の有無、ランダム化の有無)等を盛り込むことが望ましい。
* 臨床試験の識別コード名または番号（ある場合）
* 作成日・版数・改訂日

（例）

試験実施計画書

○○○患者を対象とした△△療法の□□□試験

第○相試験

版数：2.1版

作成日：2014年5月20日

改訂履歴

|  |  |
| --- | --- |
| 作成日 | 版数 |
| 2013年10月 1日 | 1.0版（初版） |
| 2013年12月15日 | 1.1版 |
| 2014年 4月20日 | 2.0版 |
| 2014年 5月20日 | 2.1版 |

注意１：試験責任医師とは各施設での試験の実施にあたって、試験分担医師、試験分担研究者（診療行為以外で業務を分担する研究者。）および試験協力者を監督し、被験者に対する医療行為について責任を負う医師である。

注意２：千葉大学医学部附属病院では、試験責任医師は本学の助教以上の教官で当該分野での十分な臨床経験を有することが要件である。

注意３：試験責任医師・試験分担医師は臨床研究従事者研修記録制度（臨床研究マイスター制度）の受講を終了している者でなければならない。

＜表紙裏等＞

記載事項

* 略語および用語の定義の一覧を記載する。（必要に応じて）

(例)

本試験実施計画書における略語および用語の定義

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 略号・略記 | 英語表記 | 日本語表記、説明など |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology / J | ICH国際医薬用語集日本語版 |
| ○○○ | ○○○ | ○○○ |
| ○○○ | ○○○ | ○○○ |

＜目次＞

記載事項

* 目次を記載すること

目次

[**0.** **試験の概要** 8](#_Toc430855253)

[**1.** **緒言** 10](#_Toc430855254)

[**1.1.** **試験の背景** 10](#_Toc430855255)

[**1.2.** **○○に対する標準治療** 10](#_Toc430855256)

[**1.3.** **試験薬について** 10](#_Toc430855257)

[**1.4.** **試験薬の対象疾患に対する治療効果・試験成績** 11](#_Toc430855258)

[**2.** **試験の目的と必要性** 11](#_Toc430855259)

[**3.** **対象患者** 11](#_Toc430855260)

[**3.1.** **選択基準** 12](#_Toc430855261)

[**3.2.** **除外基準** 13](#_Toc430855262)

[**4.** **被験者の同意** 14](#_Toc430855263)

[**4.1.** **同意文書及びその他の説明文書の作成並びに改訂** 14](#_Toc430855264)

[**4.2.** **同意取得の時期と方法** 14](#_Toc430855265)

[**4.3.** **被験者およびその代諾者に対する説明事項** 15](#_Toc430855266)

[**5.** **試験の方法** 16](#_Toc430855267)

[**5.1.** **試験のデザイン** 16](#_Toc430855268)

[**5.2.** **試験のアウトライン** 17](#_Toc430855269)

[**5.3.** **目標被験者数と試験実施期間** 17](#_Toc430855270)

[**5.4.** **施設登録および症例登録・割付方法** 18](#_Toc430855271)

[**5.4.1.** **施設登録** 18](#_Toc430855272)

[**5.4.2.** **症例登録・割付方法** 18](#_Toc430855273)

[**5.4.3.** **割付調整因子** 19](#_Toc430855274)

[**5.4.4.** **症例登録先** 19](#_Toc430855275)

[**5.5.** **登録されなかった被験者の取り扱い** 19](#_Toc430855276)

[**5.6.** **投与スケジュールおよび投与量・投与方法** 19](#_Toc430855277)

[**5.7.** **減量基準** 20](#_Toc430855278)

[**5.8.** **休薬の基準** 20](#_Toc430855279)

[**5.9.** **個々の症例の中止基準** 21](#_Toc430855280)

[**5.10.** **併用薬** 21](#_Toc430855281)

[**5.11.** **併用禁止薬** 21](#_Toc430855282)

[**5.12.** **併用禁止療法** 22](#_Toc430855283)

[**5.13.** **後治療** 22](#_Toc430855284)

[**5.14.** **試験終了後の対応** 22](#_Toc430855285)

[**6.** **試験薬** 22](#_Toc430855286)

[**6.1.** **試験薬の概要** 22](#_Toc430855287)

[**6.2.** **試験薬の管理方法** 23](#_Toc430855288)

[**7.** **観察・検査・評価項目、方法及び実施時期** 24](#_Toc430855289)

[**7.1.** **実施スケジュールと手順** 24](#_Toc430855290)

[**7.1.1.** **スクリーニング検査** 25](#_Toc430855291)

[**7.1.2.** **被験者の情報** 25](#_Toc430855292)

[**7.1.3.** **観察・検査・評価項目** 26](#_Toc430855293)

[**7.1.3.1.** **0週（Day0）** 26](#_Toc430855294)

[**7.1.3.2.** **2週（Day14）** 26](#_Toc430855295)

[**7.1.3.3.** **4週（Day 28）** 26](#_Toc430855296)

[**7.1.3.4.** **8週（Day32）** 26](#_Toc430855297)

[**7.1.3.5.** **12週（Day84）** 27](#_Toc430855298)

[**7.1.3.6.** **24週（Day168）** 27](#_Toc430855299)

[**7.1.3.7.** **中止時** 27](#_Toc430855300)

[**7.2.** **評価の方法** 27](#_Toc430855301)

[**8.** **有害事象発生時の取扱い** 28](#_Toc430855302)

[**8.1.** **有害事象の定義** 28](#_Toc430855303)

[**8.2.** **有害事象発生時の被験者への対応** 28](#_Toc430855304)

[**8.3.** **報告の対象となる有害事象** 28](#_Toc430855305)

[**8.4.** **有害事象発生時の報告手順** 28](#_Toc430855306)

[**8.5.** **有害事象の評価に必要な記載内容** 28](#_Toc430855307)

[**8.5.1.** **有害事象の回復性と試験薬との因果関係** 28](#_Toc430855308)

[**8.6.** **重篤な有害事象発生時の取り扱い** 29](#_Toc430855309)

[**8.6.1.** **重篤な有害事象の定義** 29](#_Toc430855310)

[**8.6.2.** **報告の対象となる重篤な有害事象** 29](#_Toc430855311)

[**8.6.3.** **重篤な有害事象の報告手順** 30](#_Toc430855312)

[**9.** **評価項目** 31](#_Toc430855313)

[**9.1.** **主要評価項目** 31](#_Toc430855314)

[**9.2.** **副次評価項目** 31](#_Toc430855315)

[**9.3.** **探索的評価項目** 32](#_Toc430855316)

[**10.** **統計学的事項** 32](#_Toc430855317)

[**10.1.** **解析対象集団** 32](#_Toc430855318)

[**10.1.1.** **最大の解析対象集団** **(full analysis set：FAS)** 32](#_Toc430855319)

[**10.1.2.** **試験実施計画書に適合した対象集団 (per protocol set：PPS)** 33](#_Toc430855320)

[**10.1.3.** **安全性解析対象集団** 33](#_Toc430855321)

[**10.2.** **目標症例数と設定根拠** 34](#_Toc430855322)

[**10.3.** **症例の取り扱い** 34](#_Toc430855323)

[**10.4.** **データの取り扱い** 35](#_Toc430855324)

[**10.5.** **統計解析項目および解析計画** 35](#_Toc430855325)

[**10.5.1.** **被験者背景の解析** 36](#_Toc430855326)

[**10.5.2.** **有効性の解析** 36](#_Toc430855327)

[**10.5.2.1.** **主たる解析** 36](#_Toc430855328)

[**10.5.2.2.** **副次解析** 36](#_Toc430855329)

[**10.5.3.** **安全性の解析** 37](#_Toc430855330)

[**10.5.4.** **中間解析** 37](#_Toc430855331)

[**10.6.** **独立データモニタリング委員会** 38](#_Toc430855332)

[**10.7.** **最終解析** 38](#_Toc430855333)

[**11.** **試験実施計画書の遵守および逸脱** 39](#_Toc430855334)

[**12.** **試験実施計画書、症例報告書又は解析計画に関する変更** 39](#_Toc430855335)

[**12.1.** **試験実施計画書および症例報告書の改訂** 39](#_Toc430855336)

[**12.2.** **統計解析計画の変更** 39](#_Toc430855337)

[**13.** **試験の中止、中断または終了** 40](#_Toc430855338)

[**13.1.** **試験全体での中止または中断の基準** 40](#_Toc430855339)

[**13.2.** **試験全体での中止又は中断する場合の手続き** 40](#_Toc430855340)

[**13.3.** **個々の実施医療機関での試験を中止または中断する場合の手続き** 40](#_Toc430855341)

[**13.4.** **試験の終了** 40](#_Toc430855342)

[**14.** **データマネジメント** 41](#_Toc430855343)

[**14.1.** **データ登録の方法及び管理方法** 41](#_Toc430855344)

[**14.2.** **症例報告書に直接記載され、かつ原資料(原データ)と解すべき資料の特定** 41](#_Toc430855345)

[**15.** **原資料及びその他の記録の保存** 42](#_Toc430855346)

[**16.** **試料等の保存及び他機関等の試料等の利用** 42](#_Toc430855347)

[**17.** **原資料の直接閲覧** 42](#_Toc430855348)

[**18.** **試験の品質管理及び品質保証** 43](#_Toc430855349)

[**18.1.** **品質管理** 43](#_Toc430855350)

[**18.2.** **品質保証** 43](#_Toc430855351)

[**19.** **倫理** 44](#_Toc430855352)

[**20.** **治験審査委員会** 44](#_Toc430855353)

[**21.** **健康被害補償及び保険** 44](#_Toc430855354)

[**21.1.** **健康被害の補償** 44](#_Toc430855355)

[**21.2.** **臨床研究保険（補償保険）への加入** 45](#_Toc430855356)

[**21.3.** **賠償保険への加入** 45](#_Toc430855357)

[**22.** **金銭の支払い** 45](#_Toc430855358)

[**23.** **研究資金および利益の衝突** 46](#_Toc430855359)

[**24.** **試験実施体制** 50](#_Toc430855360)

[**25.** **参考資料・文献リスト** 53](#_Toc430855361)

# **試験の概要**

（例）

|  |  |
| --- | --- |
| **試験課題名** | ○○○患者を対象とした△△療法の□□□試験 |
| **試験の目的** | ○○○患者に対する○○治療として○○薬と○○療法の併用が、標準的治療である○○療法よりも効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証することである。 |
| **試験デザイン** | 多施設共同、ランダム化、非盲検比較対照試験 |
| **フェーズ** | 第○相試験 |
| **被験薬** | 一般名：△△△  剤型：○○○  保存条件：○○○ |
| **選択基準** | 以下のすべての条件に該当する患者を対象とする。   1. 血清中C型肝炎ウイルス抗体陽性の患者 2. 試験薬投与前4週間のうちに少なくとも2週以上間隔をおいて2回測定したGPTの値が2回とも正常上限値を超える患者 3. 同意取得時において年齢が20歳以上80歳未満の患者 4. 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患 5. リスクスコア5点以上の○○患者   ○○ガイドラインのリスクスコア(5項目の血液検査結果、2項目の被験者背景) の各項目の総和をリスクスコアの点数とする。   |  |  |  | | --- | --- | --- | | 項目 | 閾値 | 点数 | | Na | 133 mmol/L以下 | 2点 | | GOT | 100 IU/L以上 | 2点 | | 治療開始(診断)病日 | 4病日以前 | 2点 | | 好中球％ | 80 ％以上 | 2点 | | CRP | 10 mg/dL以上 | 1点 | | 血小板数 | 30万/mm3以下 | 1点 | |
| **除外基準** | 以下のいずれかの条件に該当する者は対象としない。   1. ○○疾患の既往がある患者(再発例) 2. 登録前に冠動脈病変を合併している患者 3. 登録前に解熱している患者 4. ○○類似疾患である、○○感染症、○○感染症、○○症、○○症候群の疑いがある患者 5. 180日以内に○○剤の投与を受けた患者 6. 30日以内に、ステロイド(外用剤を除く)、ステロイドパルス、免疫抑制剤または血漿交換による治療を受けた患者 7. X薬、Y薬に対し、過去に過敏症を有する患者 8. ○○○(外用剤を除く)、○○スタチン、○○スタチン、○○○○、○○キレンを投与中の患者 9. GOT値およびGPT値が500 IU/L以上の患者 10. 試験薬の投与開始前12週以内に他のX薬（試験薬）の投与を受けた患者 11. 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後28日以内、授乳中のいずれかに該当する患者 12. その他、試験責任医師又は、試験分担医師が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した患者 |
| **評価項目** | **主要評価項目**  ＜主要評価項目を記入してください＞  **副次評価項目**  【有効性の副次評価項目】  ＜有効性の副次評価項目を記入してください＞  【安全性の副次評価項目】  ＜安全性の副次評価項目を記入してください＞  **探索的評価項目**  ＜探索的評価項目を記入してください＞ |
| **試験方法** | 【試験治療群(Y薬+X薬)】  Y薬：  50mg（１錠）を朝食後に経口投与する。  X薬（試験薬）：  X薬は１日500㎎より投与開始とし、2回に分けて朝・夕食後に経口投与する。  【対照群(Y薬)】  Y薬：  50mg（１錠）を朝食後に経口投与する。 |
| **追加治療：治療不応例に対する治療選択** | 1. □□の2g/kg追加   ※投与2日後も症状改善が得られない患者には、追加治療を実施する。追加治療開始前に××検査を実施し、××異常が認められた場合においては、試験を中止する。 |
| **目標被験者数** | 200名 (各群100名) |
| **試験実施期間** | 試験実施期間： 3年 (2014年4月1日 - 2017年3月30日)  症例登録期間： 2.5年 (2014年4月1日 - 2016年9月31日) |
| **試験施設数** | 10施設 |
| **倫理指針** | 本試験の実施に際しては「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則、及びその他の関連する規制要件を遵守するものとする。 |
| **臨床研究倫理審査委員会** | 本試験の実施に先立ち、実施医療機関の臨床研究倫理審査委員会は、本試験の倫理的、科学的及び医学的妥当性を審査する。本試験は、臨床研究倫理審査委員会の承認を得た後に実施する。臨床研究倫理審査委員会の審議結果が「修正の上で承認する」であった場合には、審議結果に基づいて実施計画書又は症例報告書、同意説明文書等を修正した後、本試験を実施する。また、臨床研究倫理審査委員会は少なくとも1年に1回以上の頻度で本試験が適切に実施されているか否かを継続的に審査する。 |

# **緒言**

## **試験の背景**

記載事項

* 対象疾患についての説明：発症年齢・発症頻度等の疫学的事項や、海外の疫学データ等があれば適宜含め詳細に説明すること。
* 試験薬についての説明(作用機序・非臨床データからの予測される効果)
* 本試験を計画するに至った経緯と、本試験で解決しようとする問題点
* プラセボまたは標準治療を対照とする場合はその必要性及び根拠
* 非対照試験(シングルアーム)とする場合はその根拠(倫理的側面や実施できない理由)

＜本文を記入してください＞

注意１：論文や学会抄録での報告内容を引用する場合には、単に「…との関連が報告されている」というあいまいな表現ではなく、報告されている内容をできるだけ具体的に記載する。該当箇所に肩番号をふり、実施計画書の項目29に参考資料・文献リストとして記載する。なお、審査申請にあたってはリストの中からキーとなる参考文献または資料を2件選び、申請書にコピーを添付すること。

注意２：試験実施計画書は当該分野の専門家だけを対象に作成されるものではない。非医療系臨床研究倫理審査委員会委員、専門外の臨床医、コーデイネーター、薬剤師、生物統計家、被験者などにもわかりやすく簡潔かつ明確に記述する。専門用語や略語を用いる場合には初出時に簡単に解説を付すこと。また、試験実施計画書は患者さんの目に触れる可能性があるため、患者さんが読んでも不快に感じないような配慮が必要である。

注意３：未承認薬を用いる場合や市販薬の適応外使用の場合、および承認された用法・用量以外を用いる場合にはその旨明記する。

## **○○に対する標準治療**

記載事項

* 治療ガイドラインに基づき標準治療の現状や問題点など記載すべきことがあれば記載

＜本文を記入してください＞

## **試験薬について**

記載事項

* 非臨床試験(薬効薬理・毒性試験)などから期待される効果と安全性
* 試験薬の有効性や作用機序など
* 試験薬の安全性(海外及び製販後の安全性データがあれば記載)

＜本文を記入してください＞

## **試験薬の対象疾患に対する治療効果・試験成績**

記載事項

* 国内外の先行試験の結果や当該試験で対象とする疾患以外の試験成績などがあれば記載すること

＜本文を記入してください＞

# **試験の目的と必要性**

記載事項

* 対象疾患（被験者）、試験薬、評価項目、試験デザイン等を含むこと
* 本試験により何をどのように明らかとしたいのか（目的と研究仮説）
* 本試験の必要性、臨床上の意義

＜本文を記入してください＞

# **対象患者**

記載事項

* 対象疾患名に続き『選択基準』、『除外基準』に分けて具体的、定量的、客観的かつ明瞭に記載する。
* 学会等で標準的に用いられている基準であっても、他分野の者が理解できるように適宜説明を加えること。
* 選択基準は、試験の結果、治療法の有効性が示された場合に、その治療法を適応することが妥当とみなされる対象集団を規定するものであり、実施可能性、一般化可能性を考慮して設定すること。
* 除外基準は、選択規準で示される対象集団には属するが、試験に組み入れることが倫理的でないか(e.g, 妊婦等)、有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される対象(e.g., 重度の合併症を有するなど)を除外する条件を規定するもの。
* 選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を試験登録適格例とする。

## **選択基準**

記載事項

* + - * 対象患者の年齢、性別、詳細な疾患分類（検査値や評価スケールの範囲、罹患期間等）、前治療の規定等について連番を付けて箇条書きにする。
      * 数値等をできるだけ用いて客観的な基準により必要十分な対象患者の選択基準を記載する。学会等で標準的に使用されている評価基準を用いる場合は、それらを別紙または付表として添付する。
* 各選択基準の設定根拠について適宜記載する。

(例)

1. 血清中C型肝炎ウイルス抗体陽性の患者
2. 試験薬投与前4週間のうちに少なくとも2週以上間隔をおいて2回測定したGPTの値が2回とも正常上限値を超える患者
3. 同意取得時において年齢が20歳以上80歳未満の患者
4. 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患
5. リスクスコア5点以上の○○患者

○○ガイドラインのリスクスコア（5項目の血液検査結果、2項目の被験者背景） の各項目の総和をリスクスコアの点数とする。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 項目 | 閾値 | 点数 |
| Na | 133 mmol/L以下 | 2点 |
| GOT | 100 IU/L以上 | 2点 |
| 治療開始(診断)病日 | 4病日以前 | 2点 |
| 好中球％ | 80 ％以上 | 2点 |
| CRP | 10 mg/dL以上 | 1点 |
| 血小板数 | 30万/mm3以下 | 1点 |

【設定の根拠】

（例）

1)-5)：対象患者の安全性及び倫理性を考慮し、信頼性のあるデータを得るために設定した。

注意１：試験の目的である治療効果の評価に適切な集団を選択する基準を設定することが重要。

注意２：生化学検査については絶対値または施設基準値との比で規定する。

注意３：同意取得時の選択基準に加えて、試験薬投与開始前の追加基準（スクリーニング）がある場合にはスクリーニングに関する項目を別途もうけること。

## **除外基準**

記載事項

* 以下の事項について可能な限り具体的に表現し、連番を付ける。また、各条件は、有効性評価に及ぼす因子や安全性上問題となる因子毎に整理して記載する。
* 治療歴、既往歴、合併症、臨床検査値等に関しての制限事項。
* 併用薬・併用療法に関する制限事項。（注意参照）
* 各条件の設定根拠について記載する。

(例)

* 1. ○○疾患の既往がある患者(再発例)
  2. 登録前に冠動脈病変を合併している患者
  3. 登録前に解熱している患者
  4. ○○類似疾患である、○○感染症、○○感染症、○○症、○○症候群の疑いがある患者
  5. 180日以内に○○剤の投与を受けた患者
  6. 30日以内に、ステロイド(外用剤を除く)、ステロイドパルス、免疫抑制剤または血漿交換による治療を受けた患者
  7. X薬、Y薬に対し、過去に過敏症を有する患者
  8. ○○○(外用剤を除く)、○○スタチン、○○スタチン、○○○○、○○キレンを投与中の患者
  9. GOT値およびGPT値が500 IU/L以上の患者
  10. 試験薬の投与開始前12週以内に他のX薬（試験薬）の投与を受けた患者
  11. 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後28日以内、授乳中のいずれかに該当する患者
  12. その他、試験責任医師又は、試験分担医師が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した患者

【設定根拠】

（例）

1)-8)：本試験の有効性の評価に影響を与えると考えられるため、設定した。

10)-12)：対象患者の安全性を考慮し、設定した。

注意：以下に該当する薬剤で休薬することが被験者の安全性やQOLを著しく損ない不適当と考えられる薬剤の投与を受けている患者は除外すること。

a) 試験薬と同様の効果を有し、有効性の評価に影響を及ぼす薬剤（同効薬）

b) 試験薬と同様の副作用を有し、併用することが安全性上問題となる薬剤

c) 相互作用により有効性・安全性に影響を及ぼすと考えられる薬剤

なお、a)の同効薬については、短時間作用型のものについて、評価直前を除いて頓用可とする場合、あるいは試験期間中用量を変更しないことを条件に可とする場合がある。また、「試験薬投与前3ヶ月以内に○○の投与を受けた患者」など、除外基準に期間を規定する場合もある。

# **被験者の同意**

記載事項

* 「（各施設の）臨床研究倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を患者さんに渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者さんの自由意思による同意を文書で得る」こと。
* 「患者さんの同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者さんの同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者さんに情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者さんの意思を予め確認するとともに、事前に臨床研究倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者さんの再同意を得る」こと

## **同意文書及びその他の説明文書の作成並びに改訂**

　(例)

　試験責任医師は、被験者及び被験者の代諾者から試験参加の同意を得るために用いる同意文書及びその他の説明文書、被験者から試験参加のアセントを得るためのアセント文書を可能な限り平易な表現で作成する。また、同意文書及びその他の説明文書、アセント文書を改訂する必要があると認めた場合は、これらを改訂する。

　試験責任医師は、作成又は改訂された同意文書及びその他の説明文書、アセント文書を臨床研究倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

注意1：未成年者の場合はアセントの取得が必要

注意2：未成年の患者さんが対象となる試験はアセント文書を作成すること。

## **同意取得の時期と方法**

1. **同意の取得**

　試験責任医師又は試験分担医師は、同意文書及びその他の説明文書を被験者及び被験者の代諾者に手渡し、「4.3被験者及びその代諾者に対する説明事項」に示す内容について十分な説明を行う。また、必要な場合には、試験協力者も被験者及び被験者の代諾者に補足的な説明を行う。被験者及び被験者の代諾者が試験の内容を良く理解したことを確認した上で、試験開始前(スクリーニング)検査を実施するまでに文書で自由意思による同意を取得する。

＜コーディネーターがつく場合は緑字部分を追加＞

＜未成年者も対象患者になっている場合以下の青字部分を追加＞

1. **アセントの取得**

　試験責任医師又は試験分担医師は、アセント文書を被験者に手渡し、その内容について十分な説明を行う。また、必要な場合には、試験協力者も被験者に補足的な説明を行う。被験者が試験の内容を良く理解したことを確認した上で、スクリーニング検査を実施するまでに口頭又は文書にてアセントを取得する。

1. **説明時の被験者および代諾者への対応**

　試験責任医師又は試験分担医師は、同意を得る前に被験者及び被験者の代諾者が質問をする機会と当該試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与え、被験者及び被験者の代諾者の質問に対しては、被験者及び被験者の代諾者が満足するように回答する。

アセントについても同様に、アセントを得る前に被験者が質問をする機会と治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与え、被験者の質問に対しては、被験者が満足するように回答する。

1. **同意書への記入方法および説明文書の交付**

　被験者及び被験者の代諾者の同意に際しては、説明を行った試験責任医師又は試験分担医師が記名捺印又は署名し、説明した日付を記入する。被験者及び被験者の代諾者は同意書に署名し、同意した日付を記入する。なお、試験協力者が補足的な説明を行った場合は、当該試験協力者も記名捺印又は署名し、説明した日付を記入する。同意を得た後、説明文書及び同意書の写しを被験者及び被験者の代諾者に交付する。

　被験者からアセントを文書で取得する場合、アセント文書には説明を行った試験責任医師又は試験分担医師が記名捺印又は署名し、説明した日付を記入する。被験者はアセント文書に署名し、同意した日付を記入する。なお、試験協力者が補足的な説明を行った場合は、当該試験協力者も記名捺印又は署名し、説明した日付を記入する。アセントを得た後、アセント文書の写しを被験者に交付する。なお、中学生以上の被験者については、文書でアセントを取得することを必須とする。

1. **説明文書改訂時**

　試験責任医師又は試験分担医師は、被験者及び被験者の代諾者の同意及び被験者のアセントに関連し得る新たな情報の入手などにより同意文書及びその他の説明文書、アセント文書を改訂した場合、被験者及び被験者の代諾者に対して改訂された同意文書及びその他の説明文書を用いて改めて説明し、治験への参加継続について文書で同意を取得する。

## **被験者およびその代諾者に対する説明事項**

記載事項

* 同意説明文書はGCPおよび「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」で必要とされる本院自主臨床試験取扱手順書に規定した第28条の24項目の説明事項を含めて作成すること（「自主臨床試験等の同意説明文書作成のガイドライン」参照）。

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

1) 臨床試験が研究を伴うこと

2) 臨床試験の目的

3) 臨床試験の方法(臨床試験の試験的側面、被験者の選択基準及び各投与群に割付られる確率を含む)

4) 被験者の臨床試験への参加予定期間

5) 臨床試験に参加する予定の被験者数

6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便

7) 被験者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性

8) 臨床試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療

9) 臨床試験への参加は被験者及びその代諾者の自由意思によるものであり、被験者及びその代諾者は臨床試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けること、臨床試験に参加しない場合にうけるべき利益を失うことはないこと

10) 臨床試験への参加継続について被験者及びその代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者及びその代諾者に伝えられること

11) 臨床試験への参加を中止させる場合の条件又は理由

12) モニター、監査担当者、臨床研究倫理審査委員会及び規制当局が医療に係る原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者の代諾者が署名することによって閲覧を認めたことになること

13) 臨床試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること

14) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容

15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容(支払額算定の取決め等)

16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名及び連絡先

17) 被験者又はその代諾者が試験及び被験者の権利に関してさらに情報がほしい場合又は臨床に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき医療機関の相談窓口

18) 被験者が守るべき事項

19) 当該臨床の適否等について調査審議を行う臨床研究倫理審査委員会の種類、各臨床研究倫理審査委員会において調査審議を行う事項その他当該試験に係る臨床研究倫理審査委員会に関する事項

20) 知的財産

21) 利益相反

# **試験の方法**

## **試験のデザイン**

記載事項

* 試験の性質：探索的、検証的
* 試験デザイン：並行群間比較、クロスオーバー、単一群(シングルアーム)、要因デザイン、単群、継続・拡大投与(長期投与)
* ランダム化の有無
* 盲検の種類：二重盲検、単盲検、PROBE、非盲検
* 対照の種類：プラセボ/シャム対照、実薬/標準治療対照、用量対照、ヒストリカル、無治療対照、無対照
* 設定根拠について適宜記載する。

（例）

本試験は検証的、並行群間、ランダム化、非盲検、実薬対照試験である。

注意：事前に定めた医学仮説を検証したい試験は、検証的試験であり、仮説を立てるために行う試験は探索的試験である。

## **試験のアウトライン**

記載事項

* 休薬期間、スクリーニング期間、開始日、投薬期間（治療期間）、フォローアップ期間、追跡期間も含む臨床試験の開始と終了の区切りについて記載し、個々の被験者が試験に参加する期間、日数、試験薬投与量および投与方法など図表を用いてわかりやすく記載する。
* 試験を中止した場合に追跡期間を置く場合は、試験期間に含めるか否かを定める。

(例)

4週

**スクリーニング期間（1日間）**

**治療期間（24週間）**

**フォローアップ期間（4週間）**

**適格性の確認**

**Y薬 50 mg＋X薬 500 ㎎**

**Y薬 50 mg**

ランダム化割付

-1週

0

2週

4週

8週

16週

24週

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

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

## **目標被験者数と試験実施期間**

(例)

目標被験者数：200例(各群100例)

試験実施期間： 3年 (2014年4月1日 -2017年3月31日)

症例登録期間： 2.5年 (2014年4月1日- 2016年9月30日)

注意１：1症例目の同意取得から最終症例の最終観察日までを含む期間が試験実施期間である。

## **施設登録および症例登録・割付方法**

記載事項

* 被験者識別コードリストの作成、症例登録の方法ならびに群間比較の場合は各群への割付方法（ランダム化の手順等）およびブラインド化の方法
* 盲検性を保つための製剤学的な工夫（着色等）等があればその内容
* 二重盲検試験注意において、有害事象や中間解析のために一部キーオープンする必要がある場合の手順（ブラインド化されていないデータを知りえる立場にある独立データモニタリング委員会の設置・運営、エマージェンシーキーの管理・開封手順、中間解析時のデータの取扱方法等）
* 千葉大学医学部附属病院　臨床研究データセンターを利用する場合は施設登録、症例登録・割付方法、症例登録先は下記のように記載する。

(例) ＜黄色文字は多施設共同試験の場合＞

　施設登録および症例登録は、臨床研究データセンター（千葉大学医学部附属病院 臨床試験部）における中央登録制とする。施設登録および症例登録は以下の手順で行なう。なお、症例登録について臨床試験システムを用いて電子カルテ内で被験者識別コードを発番し対応表を作成し、連結可能匿名化を行う。(なお、症例登録については、被験者識別コードを発番し対応表を作成し、連結可能匿名化を行う)

### **施設登録**

1) 各参加施設の試験責任医師は、当該の施設の臨床研究倫理審査委員会等での承認が得られた後、臨床研究倫理審査委員会の承認通知書の写し、臨床研究倫理審査委員会委員名簿と当日の参加者リスト、病院長から責任医師への試験許可書、施設登録依頼書を臨床研究データセンターにFAXもしくは持参する。

2) 臨床研究データセンターは施設登録を行い、施設登録完了通知書の写しを試験責任医師に送付する。

### **症例登録・割付方法**

1. 登録は、原則として同意取得後○○日以内に行うこととする。
2. 試験責任医師または試験分担医師は、文書による同意を取得し、スクリーニング検査の結果、被験者が選択基準を満たし、除外基準に抵触していないことを確認する。試験責任医師または試験分担医師が「適格」と判断した被験者について、試験薬投与開始前に症例登録を行う。本試験での被験者の登録は、「症例登録票」をFAXもしくは持参により行う。
3. 試験責任医師、試験分担医師は、症例登録票に必要事項をすべて記入の上、千葉大学医学部附属病院データセンター（以下、データセンター）にFAX送信または持参する。データセンターで、データシステム上で症例登録に必要な情報を入力する。データセンターは適格性判定及び割付の結果を画面上で確認し、適格と判定された場合、割付結果を医療機関にFAXにて返送する。責任医師または分担医師は割付結果に従ってプロトコル治療を開始する。

　　一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）はされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号）を採用する。

　　誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

＊ 試験責任医師又は試験分担医師は、被験者の登録・割付がなされるまで試験薬を投与してはならない。

注意　：二重盲検試験の場合、当院の臨床研究データセンターのACRESSを使用することはできない。そのため、症例登録・割付については別システムを利用すること。

### **割付調整因子**

記載事項

* 予後因子や効果予測因子などが明らかな場合は、それらの因子が一方の群に偏ることで結果に影響を与える可能性があるので割付調整因子とすることが望ましい。

割付調整因子及び割付方法は統計専門家と相談の上、決定すること。

（例）

　割付調整因子は、登録時のリスクスコア（7点以上、6点以下）、年齢（65歳未満、65歳以上）、性別（男性、女性）とする。

### **症例登録先**

千葉大学医学部附属病院 臨床研究データセンター

受付時間：午前9時～午後5時

TEL：043-221-7171（内線：6593）

FAX：043-226-2644

注意　：封筒法によるランダム割付は、封筒法の投与指示違反が結果に影響を与える可能性があるので、封筒法を採用することは勧められず、中央登録・中央割付とすることが望ましい。

## **登録されなかった被験者の取り扱い**

記載事項

* スクリーニング検査などが設けられている場合に、スクリーニング検査により不適格になった場合などの被験者の取り扱いや対応について記載する。

(例)

　登録において、割付前に不適格などの何らかの理由で割付が行われなかった場合は、登録されなかった被験者となり、試験の登録症例には含めない。試験責任医師又は試験分担医師は、当該被験者に本試験への登録が不可である旨を説明する。

## **投与スケジュールおよび投与量・投与方法**

記載事項

* 複数の群(2群以上)がある場合は試験治療群と対照群に分けて手順を記載する。

(例)

【試験治療群(Y薬+X薬)】

Y薬

50mg（１錠）を朝食後に経口投与する。

X薬（試験薬）

X薬は１日500㎎より投与開始とし、2回に分けて朝・夕食後に経口投与する。

【対照群(Y薬)】

Y薬

50mg（１錠）を朝食後に経口投与する。

## **減量基準**

記載事項

* 試験薬を減量する場合の条件や基準などがある場合は記載する。

(例)

　試験責任医師又は試験分担医師は有害事象の発現状況により減量の必要性を判断し、適宜減量を行うことができるものとする。

## **休薬の基準**

記載事項

* 試験薬を休薬する場合の条件や基準について記載する。

(例)

　以下の基準に該当した場合、試験責任医師又は試験分担医師は試験薬投与を一旦中止する。ただし、検査スケジュールに沿った検査・評価は継続して実施する。

1. 試験責任医師又は試験分担医師が試験薬の投与を不適当と認めた場合。
2. 試験責任医師又は試験分担医師が試験薬の投与中止を必要と認めた場合。
3. ○○値が ○○以下の場合。
4. 感染症が発現した場合。
5. 血圧上昇が現れ、試験責任医師又は試験分担医師が試験薬の投与中止を必要と認めた場合。

注意1：長期投与の試験で、有害事象や合併症のため試験薬の投与を一時休止(中断)する場合は、その最長期間と回数について規定する。

## **個々の症例の中止基準**

記載事項

* 個々の症例の中止基準について記載する
* 試験担当医師は何らかの理由で試験継続が不可能と判断した場合には、試験薬の投与を中止し、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過をカルテならびにCRFに明記するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。
* 中止基準、脱落基準を以下のような項目について具体的基準を箇条書きにする。

　以下の基準に該当した場合、試験責任医師又は試験分担医師は試験薬投与を中止する。ただし、検査スケジュールに沿った検査・評価は継続して実施する。

1. 試験薬を最終段階まで減量しても有害事象が発現し、かつ試験責任医師又は試験分担医師が中止を必要と認めた場合。
2. 試験薬の投与継続が困難な有害事象が発現し、かつ試験責任医師又は試験分担医師が中止を必要と認めた場合。
3. 被験者又は代諾者からの中止の申し出があった場合。
4. その他、試験責任医師又は試験分担医師が被験者の試験継続が不可能と判断した場合。
5. 研究代表者または試験調整委員会が中止の決定を判断した場合。

1)以外は試験が中止された場合の「中止日」は、中止の理由となる事象が発現した日ではなく、試験責任医師又は試験分担医師が中止を判断した日とする。

注意1：試験担当医師は何らかの理由で試験継続が不可能と判断した場合には、試験薬の投与を中止する。中止･脱落の日付･時期、中止･脱落の理由、経過をカルテならびに症例報告書に記載するとともに、中止･脱落時点で必要な検査を行い、有効性･安全性の評価を行う。

注意2：試験薬投与開始後に同意の撤回があった場合は、試験薬の効果不発揮あるいは有害事象によるものか、あるいは偶発的事象（転居等）によるものかをできるだけ明らかにし、有効性・安全性評価の対象となる症例としての採否の参考となるように記録する。

## **併用薬**

記載事項

* 併用薬がある場合記載する。

＜本文を記入してください＞

## **併用禁止薬**

記載事項

* 試験の有効性および安全性に影響のある薬剤を記載する。

1. ○○○
2. ○○○

## **併用禁止療法**

記載事項

* 試験の有効性および安全性に影響のある療法を記載する。

1. ○○○
2. ○○○

## **後治療**

記載事項

* 試験終了後の治療方法に規制を設ける場合に記載。

＜本文を記入してください＞

## **試験終了後の対応**

記載事項

* 被験者に対する試験終了後の対応について記載する。

＜本文を記入してください＞

注意　：被験者が試験終了後においても試験の結果により得られた最善の予防、診断及び治療を受けることができるよう努める。（ヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針）

# **試験薬**

## **試験薬の概要**

記載事項

* 試験薬の添付文書（国内外で医薬品として発売されている場合は、その添付文書またはそれと同等のもの。試薬の場合は、純度等を記載した情報紙をメーカーより取り寄せる）がある場合にはコピーを試験実施計画書に添付すること。
* 試験薬が市販薬である場合は、その商品名、一般名、略号、剤形・含量、貯法、製造元、販売元、薬効分類、作用機序、同効薬、適応症、用法・用量、禁忌、臨床使用成績（適応外使用の場合は当該疾患での臨床成績）、副作用、相互作用・使用上の注意事項、および本試験での試験薬の入手方法、保管管理方法などにつき記載する。添付文書のすべての情報を網羅する必要はない。
* 試験薬が未承認薬であり、添付文書等が入手困難である場合は、以下の項目について可能な限り文献やその他の資料を調査して記載すること。試験薬名、化学名、剤形・含量、貯法、薬効分類、作用機序、薬効薬理、一般薬理、毒性、薬物動態・代謝、今までの臨床成績、および本試験での試験薬の入手方法、保管管理方法など。

(例)

　試験薬の詳細及び取り扱いに関しては、添付文書参照。本試験で使用する試験薬は以下のとおりである。

一般名：○○○○○

剤形： 内用剤

保存条件：室温保存

コメント：試験薬が市販薬である場合は、添付文書あるいはインタビューフォームを添付し、それらを参照することとしてもよい。また、未承認薬等の場合は別途「試験薬概要書」を作成して添付し、それを参照することとしてもよい。

## **試験薬の管理方法**

記載事項

* 試験薬の保存条件、使用期限等取り扱い方法について記載すること。
* 試験薬が製造会社より提供される場合やプラセボを使用する場合はその旨を記載すること。
* プラセボを院内で調整する場合、院内製剤を使用する場合には、その手順を記載すること。

# **観察・検査・評価項目、方法及び実施時期**

## **実施スケジュールと手順**

（例）

　観察・検査・評価の実施スケジュールを以下の表に示す。試験責任医師又は試験分担医師は、スケジュールに従って観察・検査等を実施する。なお、被験者背景の調査や臨床検査など、試験協力者が実施可能な項目については、試験責任医師の管理下で試験協力者が実施してもよい。

＜コーディネーターがつく場合は緑字部分を追加＞

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

なお、本試験に関わるデータは、同意取得前のデータも使用する場合がある。

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

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

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

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

注意　：主要評価項目・副次評価項目をスケジュールに明記すること。

### **スクリーニング検査**

記載事項

* 試験登録前にスクリーニング検査がある場合に記載する。スクリーニング検査がない場合は項目を削除。

　同意取得後、スクリーニング検査を開始する。試験責任医師又は試験分担医師は以下のスクリーニング検査を行い、選択基準を満たし、除外基準に抵触しない患者を被験者とする。検査項目は以下に記載の通りとする。

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

### **被験者の情報**

同意取得時又はスクリーニング検査時に、以下の被験者情報を記録する。

　1) 同意取得日

　2) 被験者識別コード

　3) 被験者背景

　　・性別

　　・生年月

　　・年齢

　　・身長

　　・体重

　　・診断病日

　　・既往歴

　　・合併症(併存症)

　4) 現病歴

　　・診断日

　　・リスクスコア

　　・家族歴

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

### **観察・検査・評価項目**

Visitごとの検査項目を以下に記す。

### **0週（Day0）**

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

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

### **2週（Day14）**

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

(Y薬+X薬群において、朝のX薬内服直前に測定する。やむを得ない場合は、±1日の範囲で測定可能とする。Y薬群では、血中濃度を測定しない。)

1. 併用薬、併用療法の調査

### **4週（Day 28）**

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

### **8週（Day32）**

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

### **12週（Day84）**

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

### **24週（Day168）**

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

### **中止時**

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

(Y薬+X薬群において、朝のX薬内服直前に測定する。やむを得ない場合は、±1日の範囲で測定可能とする。Y薬群では、血中濃度を測定しない。)

1. 心電図
2. 併用薬、併用療法の調査

## **評価の方法**

記載事項

* MRIやCTなど検査方法に、特別な条件設定が必要な場合に記載する。

＜本文を記入してください＞

# **有害事象発生時の取扱い**

## **有害事象の定義**

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

## **有害事象発生時の被験者への対応**

　試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

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

## **報告の対象となる有害事象**

記載事項

* 報告すべき有害事象と、報告すべき期間を明記すること

（例）

試験薬が投与されてから試験薬投与終了後XX日（Day○）までに発生したすべての有害事象は試験薬との因果関係の有無に関わらず報告し、有害事象が消失するか試験期間終了後（中止後）4週まで観察する。また、試験薬との因果関係があると判断された有害事象については試験期間終了時まですべて報告する。

## **有害事象発生時の報告手順**

上記期間に発生したすべての有害事象について、試験責任医師または試験分担医師は、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。

## **有害事象の評価に必要な記載内容**

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

### **有害事象の回復性と試験薬との因果関係**

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

注意1：

GCP条文第2条 ガイダンス15（10）「副作用」とは、

治験薬（対照薬として用いられる市販薬を除く。）については以下のとおり：

投与量にかかわらず、投与された治験薬に対するあらゆる有害で意図しない反応（臨床検査値の異常を含む。）。すなわち、当該治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。因果関係の判定を行う際には、投与中止後の消失、投与再開後の再発、既に当該被験薬又は類薬において因果関係が確立、交絡するリスク因子がない、曝露量・曝露期間との整合性がある、正確な既往歴の裏付けにより被験薬の関与がほぼ間違いなく説明可能、併用治療が原因である合理的な可能性がみられない等を参考にすることができる。

市販薬については以下のとおり：

疾病の予防、診断、治療又は生理機能の調整のために用いられる通常の投与量範囲で投与された医薬品に対するあらゆる有害で意図しない反応（臨床検査値の異常を含む。）。すなわち、当該医薬品と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。

# **重篤な有害事象発生時の取り扱い**

## **重篤な有害事象の定義**

重篤な有害事象とは、次のいずれかに該当するものとする。

（1） 死亡

（2） 死亡につながるおそれのあるもの

（3） 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現）

（4） 障害につながるおそれのあるもの

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

（6） （1）～（5）までに掲げる症例に準じて重篤であるもの

（7） 後世代における先天性の疾病又は異常

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

## **報告の対象となる重篤な有害事象**

記載事項

* 報告すべき有害事象と、報告すべき期間を明記すること

（例）

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

注意1：試験期間中に発生した重篤な有害事象については、因果関係に関わらず実施医療機関の長に報告しなければならない。

## **重篤な有害事象の報告手順**

　有害事象が発生し、試験責任医師等が重篤と判断した場合、次の手順に従い当該有害事象情報を取り扱う。＜多施設共同研究の場合は黄色文字も追記＞

（1）試験責任医師から臨床研究機関の長及び研究代表者への報告

　試験責任医師は、因果関係に関わらず、当該有害事象情報を可能な限り速やかに実施医療機関の長及び研究代表者に報告する。報告は第1報（緊急報告）および第2報（詳細報告）とする。

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

（2）研究代表者による各共同実施医療機関への通知

研究代表者は、試験責任医師から入手した有害事象報告の内容を確認し、他の共同実施医療機関の試験責任医師に当該有害事象情報を通知する。

（3）厚生労働大臣への報告

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、実施医療機関の長が、厚生労働大臣への報告が必要と判断した場合には、実施医療機関の長は、「予期しない重篤な有害事象報告」（厚生労働省指定の別添の様式に準ずる）を作成し、厚生労働大臣に報告する。原則として当該事象が発生した臨床研究機関のみならず、その臨床研究機関から情報提供を受けた他の共同実施医療機関各々からも厚生労働大臣に報告しなければならない。ただし、報告内容が同一の場合は連名で報告してもよい。

（4）追加情報の入手時の対応

当該有害事象が発生した臨床研究機関の臨床試験責任医師は、当該事象に関する追加情報が得られた場合には、可能な限り速やかに臨床研究機関の長に追加報告を行う。当該追加情報の取扱いは、(2)、（3）の手順に準ずる。

（5）医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づく対応

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

注意１：報告の期限については、薬事法施行規則第273条に従い、重篤性および未知・既知等の分類に従い、７日以内および１５日以内等の規定を設けることが望ましい。他施設で臨床試験を行う場合は施設ごとの様式・規定があれば、それにも従うことを明記する。

注意２：市販後の薬剤等においては、厚生労働省の「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」によりPMDA（厚生労働省）に報告することを記載することが義務づけられている。

# **評価項目**

記載事項

* 9.1主要評価項目（Primary endpoint）および9.2副次的評価項目（Secondary endpoint）について、医学的仮説を定量化し評価する方法を具体的に記載する。
* 有効性評価と安全性評価について記載すること。主要および副次的評価項目に安全性評価項目が含まれない場合は、安全性評価項目として別に設けることが望ましい。
* 安全性の評価項目としては危惧される特定の副作用があればそれを評価項目に加え、ない場合は単に有害事象とする。
* 学会等で標準的に使用されている評価スケールを用いる場合は、それらを別紙または付表として添付する。
* 設定根拠を記載する。

## **主要評価項目**

　＜評価項目を記入してください＞

【主要評価項目の設定根拠】

注意：検証試験においては、主要評価項目は通常１つが望ましい。主要評価項目を複数設定する必要がある場合は、その根拠を記載すること。

## **副次評価項目**

**【有効性の副次評価項目】**

＜評価項目を記入してください＞

**【安全性の副次評価項目】**

（例）

有害事象の発生頻度

有害事象の評価には「有害事象共通用語規準v4.0日本語訳JCOG版（NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0（CTCAE v4.0）の日本語訳）」を用いる。

【有効性の副次評価項目の設定根拠】

【安全性の副次評価項目の設定根拠】

注意１：検証試験においては、主要評価項目は通常１つが望ましい。主要評価項目を複数設定する必要がある場合は、その根拠を記載すること。

注意２：有害事象の評価について、CTCAEやMedDRAを用いて用語の統一を行う場合は、それについて記載すること。

## **探索的評価項目**

記載事項

* 探索的に評価を行いたい検査項目や評価を行いたいバイオマーカ等について記載する。

＜探索的評価項目を記入してください＞

【探索的評価項目の設定根拠】

# **統計学的事項**

記載事項

* 試験で実施する統計解析に関連する事項 (解析対象集団、被験者数、症例・データの取り扱い、解析計画など) を記載する。

（例）

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

注意：後知恵解析を防止するため、最終解析でどのような統計解析を実施するかを簡潔に試験実施計画書に記載する必要がある。統計解析の詳細は、別途統計解析計画書を作成し、データ固定前までに統計解析計画書を固定しなければならない

## **解析対象集団**

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

記載事項

* Intention-to-treat 原則に可能な限り近づけた解析対象集団について記載する。

（例）

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

注意1：基本的には同意が取られ登録(ランダム化)されたすべての被験者を解析対象集団(ITT)に含めることが望ましい。しかしながら、「同意撤回」、「服薬を1回もしない」、「ランダム化後のデータがない」などが起こりうることもある。そのため、それらの被験者を解析対象集団から除外したものをFASと定義し、この集団で統計解析を実施することが望ましい。

注意2：被験者を FAS から除外する理由を示すこと。

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

記載事項

* FAS の被験者のうち、以下の基準により特徴付けられる対象集団について記載する。  
  (1) 事前に定められた最低限の試験治療規定を完了していること、(2) 主要変数の測定値が利用可能であること、(3) 登録基準違反などの重大な試験実施計画書違反がないこと。

（例）

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

選択基準違反

除外基準違反

併用禁止薬違反

併用禁止療法違反

注意1：試験実施計画書の基礎となる科学的なモデルを反映する集団は、新しい試験治療の効果をよく示すと考えられる。そのため、「試験治療の割付間違い」、「禁止薬剤の使用」、「低い服薬遵守状況」、「追跡不能及び欠測値」などの試験実施計画書違反をFASから除外した集団をPPSと定義し、FASの結果と変わらないことを確認することが望ましい。

注意2：必要に応じて、除外基準にコンプライアンス不良 (XX% 未満) などを記載。

### **安全性解析対象集団**

記載事項

* 試験薬の安全性を評価することを目的として用いられる被験者集団について記載する。

（例）

　本試験に登録され、少なくとも 1 度は試験薬を投与された症例を解析の対象とし、実際に投与された試験治療を群とする。

注意：試験薬の安全性を評価することを目的としているため、その解析対象となる集団は、試験薬を少なくとも1回服用した被験者の集団である。

## **目標症例数と設定根拠**

記載事項

* 試験治療の有効性を検証するために必要な被験者数とその根拠を記載する。
* 被験者数を計算する際には、主要評価項目の見積値 (分散、平均値、反応割合、イベント発生率、検出すべき差) と有意水準および検出力とともに、用いた方法を示すこと。
* 見積値を決定する上で参考となる公表されたデータまたは先行する試験の結果、文献等がある場合は適宜引用すること。

（例）

解析対象例数：200名(試験治療群：100例、対照群：100例)

【設定根拠】

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

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

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

注意 1：適切な被験者数を決定するためには、主要評価項目、検定統計量、帰無仮説、対立仮説、有意水準 (両側または片側)、検出力を定めておくこと。

注意 2：被験者数は主要評価項目とその解析方法に対応する方法に基づいて算出すること。

注意 3：脱落・中止例を考慮に入れること。

注意 4：探索的臨床試験の場合、実施可能性及び次の臨床試験を実施するにあたり必要な情報を十分に集められるように設定すること

## **症例の取り扱い**

記載事項

* 症例に重大な試験実施計画書違反や選択基準違反、除外規準違反等の疑義が生じた場合における対応について記載する。

（例）

　原則として登録された症例については、試験調整医師および統計専門家が協議の上、症例の取り扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取り扱いについても、試験調整医師および統計専門家が、協議の上、決定する。

注意：登録された症例をどの解析対象集団に含めるのか、その取り扱いについて、誰が、どのように決定するかを記載しなければならない。

## **データの取り扱い**

記載事項

* データに外れ値や異常値、欠測値等がある場合における対応について記載する。

（例）

　データ集計・解析時におけるデータの取り扱いについては、原則として以下に示す通りとする。疑義が生じた場合は、統計専門家と試験調整医師が協議の上決定する。

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

注意：外れ値や異常値の影響を評価なしに除外して統計解析を実施してならない。また、欠測の影響も評価した上で統計解析を実施なければならない。そのため、これらのデータの取り扱いを統計解析計画書に明記しておかなければならない。

## **統計解析項目および解析計画**

記載事項

* 主要評価項目、副次評価項目及び安全性の評価項目に対する統計解析法について記載する。

（例）

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

　統計解析の詳細はデータ固定前に別途作成する統計解析計画書に規定する。

注意：必要な場合は別途統計解析計画書を作成する旨を記載すること。

補足： 有効性評価において、解析に用いる被験者集団の選択の変更を行っても、主要な試験結果が変わらないことを確認することは有益である。そのため、FASとPPSの両方の解析を事前に計画することが望ましい。

### **被験者背景の解析**

記載事項

* 被験者背景についての要約統計量(平均・標準偏差、中央値、四分位等)を算出する。
* 名義変数及び連続変数それぞれに対する要約方法を記載する。

（例）

　各解析対象集団における被験者背景データの分布及び要約統計量を群ごとに算出する。名義変数については、カテゴリの頻度及び割合を群ごとに示す。連続変数については要約統計量 (例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値) を群ごとに算出する。群間の比較には、名義変数については、Pearson のカイ 2 乗検定、ただし期待度数が 5 未満のセルが 20% 以上の場合は Fisher の直接確率計算法、連続変数については t 検定を用いる。有意水準は両側 5% とする。

注意１：比較試験の場合は群ごとに要約統計量を算出すること。

注意２：測定値の分布が、正規分布しているか確認した上で、パラメトリック法、ノンパラメトリック法を使い分けることが重要である。必要に応じて変数変換を実施することも望ましい。

### **有効性の解析**

### **主たる解析**

記載事項

* 検証的試験においては、主要評価項目について計画した解析の主要な特徴の全てと、予想される解析上の問題に対処する方法を含めて記載する。
* 解析に用いる有意水準は両側または片側を含めて記載する。

（例）

＜本文を記入してください＞

注意：ICH E9 では「検証的試験においては、優越性試験、非劣性試験のいずれにおいても、片側 2.5% または両側 5% とすることを原則とする」と記載されており、そのように設定することが望ましい。

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

### **副次解析**

記載事項

* 有効性の副次評価項目の解析方法について記載する。
* 探索的な解析であることを記載する。

（例）

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

注意：統計解析計画書を作成する場合は、副次評価項目に対する詳細な解析計画の記載は必須ではないが、予め具体的な仮説を明示しておくことが望ましい。

### **安全性の解析**

記載事項

* 安全性の評価項目の解析方法について記載する。

（例）

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

注意：副作用・有害事象の種類及び重症度を集計すること。群間比較試験の場合は、群ごとに集計する。

### **中間解析**

記載事項

* 中間解析について記載する。
* 中間解析を実施する場合は、どのような組織で、いつ、どのように実施するか具体的に記載すること。

（例１）中間解析を行わない場合

　本試験において中間解析は行わない。

（例２）中間解析を行う場合

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

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

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

注意２：安全性及び倫理的問題がない場合に計画外の中間解析を実施することは、試験の信頼性を損なう可能性があるので、実施すべきではない。

注意３：中間解析を行う場合は、非盲検下で得られる情報の漏洩などの悪影響を排除するため、独立データモニタリング委員会とその事務局、中間解析担当者は試験実施に関連する組織から独立して設置しなければならない。

## **独立データモニタリング委員会**

記載事項

* 設置する場合は、試験実施計画書に以下のことを記載する。

(1) 設置の目的、(2) 当該試験で果たすべき役割、職務、権限、(3) メンバー選択の根拠、(4) 運営方法、(5) 標準業務手順書の存在、(6) 中間解析を実施する場合には、中間解析結果に基づいて試験の継続・中止を判断するための中止規則。

（例）

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

　（中間解析を行う場合に追記）

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

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

## **最終解析**

記載事項

* 最終的な解析の時期および得られた結果の報告に関して記載する。

（例）

　　追跡期間終了後、データが得られ症例が固定された後に解析を行う。統計解析責任者が「解析報告書」をまとめ、試験調整医師及び試験責任医師に提出する。

注意：最終解析までにデータ及び統計解析計画書を固定しなければならない。

# **試験実施計画書の遵守および逸脱**

1. 試験責任医師又は試験分担医師は、試験実施計画書から逸脱した行為を理由のいかんによらずすべて記録する。
2. 被験者の緊急の危機を回避するためその他医療上やむを得ない理由により実施計画書から逸脱した場合、試験責任医師は、逸脱の内容及びその理由を記載した文書を実施医療機関の長に直ちに提出するとともに、当該文書の内容を実施医療機関の長を経由して臨床研究倫理審査委員会に速やかに報告する。

# **試験実施計画書、症例報告書又は解析計画に関する変更**

## **試験実施計画書および症例報告書の改訂**

試験実施計画書及び症例報告書を改訂する場合には、以下の手順により行う。

1. 試験責任医師は試験実施計画書改訂版及び症例報告書改訂版を速やかに実施医療機関の長に提出し、実施医療機関の長を経由して速やかに臨床研究倫理審査委員会の承認を得る。
2. 臨床研究倫理審査委員会の意見に基づく実施医療機関の長の指示が研究代表者および試験調整委員会の許容できる範囲内で、試験実施計画書及び症例報告書用紙を修正する場合も同様の手順とする。

＜多施設共同試験の場合＞

1. 研究代表者および試験調整委員会は、改訂が必要と認めた場合には、試験責任医師に試験実施計画書改訂案、症例報告書改訂案及び、最新の添付文書、その他必要な資料・情報を提供する。
2. 研究代表者および試験調整委員会は、試験責任医師が前項により提供された試験実施計画書改訂案等の資料・情報を十分検討し、研究代表者および試験調整委員会と協議するのに必要な時間を試験責任医師に与える。
3. 研究代表者および試験調整委員会と協議した後、試験責任医師は試験実施計画書改訂版及び症例報告書用紙改訂を速やかに実施医療機関の長に提出し、実施医療機関の長を経由して速やかに臨床研究倫理審査委員会の承認を得る。
4. 臨床研究倫理審査委員会の意見に基づく実施医療機関の長の指示が研究代表者および試験調整委員会の許容できる範囲内で、試験実施計画書及び症例報告書用紙を修正する場合も同様の手順とする。

## **統計解析計画の変更**

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

# **試験の中止、中断または終了**

## **試験全体での中止または中断の基準**

研究代表者および試験調整委員会は、以下の情報が得られ、試験全体の続行が困難であると考えられる時には、試験責任医師と試験全体の中止又は中断について協議のうえ、決定する。

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

注意：多施設で行う場合は、研究代表者あるいは研究計画書で規定する委員会等で、上記の事項を検討し、試験の継続の可否を検討する。

## **試験全体での中止又は中断する場合の手続き**

　試験責任医師は試験全体を中止又は中断する場合には、実施医療機関の長にその旨とその理由を詳細に速やかに文書で通知する。また、投与中の被験者に対して速やかにその旨を伝え、適切な治療への変更等の適切な処理を行うものとする。

＜多施設共同試験の場合＞

　研究代表者または試験調整委員会は、他の試験責任医師と協議のうえ試験全体を中止又は中断する場合には、実施医療機関の長にその旨とその理由を詳細に速やかに文書で通知する。また、投与中の被験者に対して速やかにその旨を伝え、適切な治療への変更等の適切な処理を行うものとする。

## **個々の実施医療機関での試験を中止または中断する場合の手続き**

　試験責任医師は、試験を中止又は中断した場合には、実施医療機関の長に速やかにその旨を文書で通知するとともに、中止又は中断について文書で詳細に説明する。

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

## **試験の終了**

　試験責任医師は、試験終了後、実施医療機関の長に試験が終了した旨を文書で通知し、試験結果の概要を文書で報告する。

# **データマネジメント**

記載事項

* 千葉大学医学部附属病院 臨床研究データセンターを利用する場合は下記のように記載する。
* それ以外のデータセンターを利用する場合は、そのデータセンターの方法に沿って記載すること。

## **データ登録の方法及び管理方法**

1. 症例報告書（Case Report Form ; CRF）の提出

症例報告書はすべて臨床研究データセンターに提出する。

1. 症例報告書からシステムへの入力

臨床研究データセンターは、アクセスログを取得可能かつバリデーションの取れるデータシステムを用いて各施設からの全データを入力し、データセットの作成を行う。

1. 症例報告書の保管

症例報告書の原本は、臨床研究データセンターに保管する。

1. データ固定

試験責任医師が確認後、データ固定を行う。

## **症例報告書に直接記載され、かつ原資料(原データ)と解すべき資料の特定**

本試験においては、以下の文書などを原資料(原データ)とする。

1. 被験者の同意及び被験者への情報提供に関する記録

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

1. 試験薬投与に関する記録
2. 本試験に関連する指針上必要な試験に係る文書又は記録

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

1. 併用薬・併用療法の目的
2. 有害事象の程度、転帰(追跡調査時の結果を含む)、重篤度、本試験薬との因果関係の判定及び判定根拠
3. 被験者の試験中止理由
4. 試験責任医師又は試験分担医師のコメント

注意：千葉大学附属病院の医師が研究責任者の場合は、原則として千葉大学医学部附属病院 臨床研究データセンターを利用すること。

# **原資料及びその他の記録の保存**

　研究機関の長および試験責任医師は、当該研究に係る情報等について、少なくとも当該研究の終了後5年を経過した日または当該研究の結果公表後3年を経過した日のいずれか遅い日まで、適切に保存しなければならない。

注意１：保存の期間はデータの信頼性や被験者の安全性について臨床研究倫理審査委員会やモニター等による調査を遡って受ける上で十分な期間とすること。「遺伝子治療臨床研究に関する指針」では、研究終了後少なくとも5年間保存することが義務づけられている。

注意２：連結可能匿名化された情報について、当該研究機関が対応表を保有する場合には、対応表の保存も同様とする。

# **試料等の保存及び他機関等の試料等の利用**

記載事項

* 試験に関する試料等を保存する場合には、保存、使用方法、保存期間、管理者及び廃棄方法等を記載する。
* 施設外者から既存試料等の提供を受けて試験を実施しようとするときは、提供を受ける試料等の手続きの内容及びインフォームドコンセントの内容等の提供を受ける必要性を記載する。

＜本文を記入してください＞

注意：試料等とは臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物及びこれらから抽出したDNA等の人体の一部ならびに被験者の診療情報（死者に係るものを含む）をいう。

# **原資料の直接閲覧**

　試験実施医療機関の長及び試験責任医師は、モニタリング、監査及び臨床研究倫理審査委員会又は規制当局による調査の際に、原資料等すべての記録を閲覧できることを保証する。試験が適切に実施されていること及びデータの信頼性が十分に確保されていることを確認する。

# **試験の品質管理及び品質保証**

## **品質管理**

記載事項

* モニタリング方法について記載する。
* モニタリング担当者が決定していない場合で、本院の臨床研究データセンターを利用する場合は下記例のように記載する。

(例)

本試験が安全に、かつ実施計画書に従って実施されているか、データが正確に集積されているかを確認する目的でモニタリングを行う。モニタリングは、「臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン」に基づいて行う。定期的に臨床試験データセンターに集積される症例報告書の記入データに基づいて中央モニタリングを実施する。また、リスクに基づき、施設における品質管理（オンサイト・オフサイトモニタリング）を別途定めるモニタリング手順書に従って行う。

モニタリングに従事する者は、当該モニタリングの結果を研究責任者に報告しなければならない。また、業務上知りえた情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その業務に従事しなくなった後も同様とする。

## **品質保証**

記載事項

* 監査方法について記載する。

（例１）

研究代表者は本試験の品質保証の為に、必要に応じて監査を実施する。

（例２）

　本試験の品質保証のために、試験が実施計画書および手順書を遵守して行われているか否かを通常のモニタリング及び品質管理業務とは独立・分離して評価する。研究代表者は、許可を受けた手順により監査を実施する。監査に従事する者に対しては必要な指導・管理を行う。監査に従事する者は当該監査の結果を研究責任者及び研究機関の長に報告しなければならない。また、その業務上知りえた情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その業務に従事しなくなった後も同様とする。

注意１：監査方法について手順を定め、監査手順書または試験実施計画書に定める方法により、適切に監査を行うこと。

注意２：臨床試験の品質管理および品質保証について、第三者の専門的知識を持つものがモニタリング及び監査として行うことが、データの信頼性確保に重要である。研究機関、研究者及び協力者は、試験薬、収集されたデータの確認等を行う必要がある。なお、実施時期や回数等については、試験の規模に応じて検証可能な範囲で実施すべきである。

# **倫理**

　本試験は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針およびヘルシンキ宣言を遵守して実施する。

# 被験者の秘密の保全

試験責任医師は被験者の個人情報が守られていることを確認しなければならない。

1. 症例報告書では被験者の識別は固有の被験者識別番号のみで行う。
2. 被験者の個人情報が記載された同意文書などの書類は試験担当医師が機密文書として扱う。

# **臨床研究倫理審査委員会**

　本試験の実施に先立ち、実施医療機関の臨床研究倫理審査委員会は、本試験の倫理的、科学的及び医学的妥当性を審査する。本試験は、臨床研究倫理審査委員会の承認を得た後に実施する。臨床研究倫理審査委員会の審議結果が「修正の上で承認する」であった場合には、審議結果に基づいて実施計画書又は症例報告書、同意説明文書等を修正し承認した後、本試験を実施する。また、臨床研究倫理審査委員会は少なくとも1年に1回以上の頻度で本試験が適切に実施されているか否かを継続的に審査する。

# **健康被害補償及び保険**

## **健康被害の補償**

記載事項

* 施設ごとの取り決めがあればそれに従う。
* 千葉大学医学部附属病院においては、健康被害の治療費は「自主臨床試験等における患者」の費用負担の取扱要領」により取り扱うので、それに準拠して規定すること。

（例）

　健康被害については、責任医師等はその回復に努め適切な医療を提供するものとする。健康被害の治療費は「自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領」により取り扱うので、これに準拠する。

## **臨床研究保険（補償保険）への加入**

記載事項

* 「被験者の健康被害への補償責任に備え、試験責任医師および試験分担医師は臨床研究保険（補償保険）に加入する」ことを明記する。

（例）

　被験者の健康被害への補償責任に備え、試験責任医師および試験分担医師は臨床研究保険（補償保険）に加入する。

注意1：介入試験のうち群間割付試験においては補償保険に加入すること。ただし、保険適応外（通常診療を超えたもの）は群間割付の有無に関わらず加入すること。また、抗がん剤、免疫抑制剤、血液製剤を使用する試験は補償保険の対象外である。

注意2：副作用救済基金の活用を前提とすることは認めない。

保険加入の手順：

1．見積依頼書・補償手順書・研究計画書を作成し附属病院経営企画課研究推進係に提出する。国大協サービスを経て保険会社へ見積もり依頼となる。

2．臨床研究倫理審査委員会の開催後、最終版の研究計画書と見積依頼書、補償手順書を併せて附属病院経営企画課に再度提出する。

注意3：補償保険の加入については臨床研究実施（経過・終了）報告書に記載すること。（この報告書は研究の継続審議を行うために毎年提出が必要です。）

## **賠償保険への加入**

（例）

　賠償責任に備え、試験責任医師および試験分担医師は賠償責任保険に加入する。

注意：賠償責任保険は原則として自主臨床試験も担保している。一方、補償制度は市販薬の適応内使用の場合に適用される医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用被害救済制度を除いて、一般的には整備されていない。そのため医師は賠償責任保険に加入していることを要件とする。

# **金銭の支払い**

記載事項

* 試験に参加することで被験者の費用負担が増えないような対策を講じること。
* 通常の検査の範囲を超える検査等や適応外で使用する薬剤がある場合には、それらが研究費等で賄われることを記載する。未承認薬等を使用する場合は、その入手方法と費用の支払いについて記載する。
* 通常の診療の範囲内である場合にはそのように実施計画書に記すこと。

（例）

　試験薬（X薬）および○○検査の費用は研究費により賄われる。試験参加に伴って特別に費用負担が増加することはなく、原疾患、他の合併症に対する検査・処置・治療は健康保険の範囲内で行われる。

注意：千葉大学医学部附属病院においては、「自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領」により取り扱うため、それに準拠して規定すること。

# **研究資金および利益の衝突**

記載事項

* 研究資金および利益相反について記載する。
* [①]および[②]に1）・2）の青字の例文を入れる。

　［①　本研究(試験)計画は、国から交付された研究費(XXXXXXX)、民間機関(YYYYYYYY)との契約による研究費で行われる。］本研究(試験)は千葉大学の主任研究者(試験責任医師)と分担研究者(試験分担医師)により公正に行われる。また、研究資金については、資金計画書に基づいて運用される。本研究の利害関係については、千葉大学医学部附属病院利益相反委員会の承認を得た上で、本学附属病院「臨床研究に関する利益相反ポリシー」に従い、適切に利益相反のマネジメントを行い、また、当該研究(試験)の経過を定期的に利益相反委員会へ報告等行うことにより、本研究の利害関係についての公正性を保つ。

［　　　　　　　　②　　　　　　　　］

1）上記の［①］内に下記のうち該当する文例を入れてください。

（例A1:公的研究費の場合）

本試験は、平成○○年度、□□□□の研究助成を得て実施する(助成番号△△△)。

（例A2：企業資金の場合）

本試験は、○○○会社から（アカデミア主導型受託研究契約により）資金提供（および試験薬の提供）を受けて実施する。○○○会社は、試験薬に関する情報は提供するが、試験の実施、解析、報告に係わることはない。

（例A3：財団、NPO、学会、研究会等が企業資金を得て実施する場合）

本試験は、実施主体である□□□□法人が、○○○会社から寄付（または受託研究契約）により資金提供を受けて実施する。○○○会社は、試験薬に関する情報は提供するが、試験の実施、解析、報告に係わることはない。

（例A4：財団、NPO、学会、研究会等が自己資金にて実施する場合）

本試験の実施主体である□□□□法人は、医学・薬学における学術の振興に寄与し、その成果を広く社会に還元することで、国民の健康と福祉に貢献することを目的とする。□□□□法人は、拠出金の運用収益、個人及び企業からの寄付金等により運営している。その一部には、○○○会社からの寄付金も含まれるが、本試験の実施を目的にしたものではなく、広く一般的な学術研究の振興を目的にしたものである。

（例A5a：診療科の研究費で実施するが、別途奨学寄付金等を受領している場合）

本試験は、□□□科の研究費（校費、奨学寄付金等）により実施する。その一部には、○○○会社からの奨学寄付金も含まれるが、本試験を実施するためのものではなく、広く一般的な学術研究の振興のためのものである。

（例A5b：診療科の研究費で実施し、関連企業との係わりもない場合）

本試験は、□□□科の研究費（校費、奨学寄付金等）により実施する。試験薬△△△の製造販売元である○○○会社からの資金や便益等の提供はなく、研究者が企業とは独立に計画し実施するものである。

2）上の[②]に該当する研究者の利益相反を選んで入れてください。

＜研究者の利益相反＞

（例B1：利益相反に該当する事項がない場合）

本試験の研究代表者（および各施設の試験責任医師ならびに試験分担医師）には開示すべき利益相反はない。

（例B2：報酬や寄付金受領などの利益相反がある場合）

本試験の研究代表者である△△は、○○○会社の顧問を務めている。（また、試験責任医師である▲▲は、○○○会社より奨学寄付金を受領している。）

（例B3：関連する会社の役員、株主等である場合）

本試験の研究代表者は、本試験機器を開発（または販売）している○○○会社の代表取締役を務め、発行済み株式の５％以上の株式を保有している。なお、研究代表者は責任医師または分担医師として試験の実施に参加することはない。

（例B4：知財等を有している場合）

研究代表者の△△は、本試験で使用する医薬品（機器）の発明者として特許を所有しており、将来、報酬を得る可能性がある。

（例B5：共同研究契約を別途契約し、臨床開発を行う場合）

試験責任医師の△△は、本試験の対象である□□□□の臨床開発を行うため、別途、○○○会社と共同研究契約を締結している。

注意1：利益相反の審査について

千葉大学医学部附属病院においては、臨床研究倫理審査委員会で利益相反の審査を行っています。試験責任医師および分担医師は申請時に「臨床研究に係る利益相反自己申告書」を提出する必要があります。

注意2：交付された研究費を利用する場合には、具体的な研究採択名称や提供者名称を記載すること。なお、研究結果の公表時に開示の対象となります。

参考資料：

・ 千葉大学医学部付属病院における臨床研究に係る利益相反ポリシー

・ 千葉大学医学部付属病院における臨床研究に係る利益相反マネジメント規定

（臨床試験部HP内：http://www.chiba-crc.jp/info/crc/download.html）

・ 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（http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html）

1） 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（別添１）

2） 厚生労働科学研究における指定型研究の利益相反（Conflict of Interest: COI）の管理について（別添２）

3） 「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」についてのＱ＆Ａ

・ 米国NIHのFinancial Conflict of Interestの条項

(http://grants1.nih.gov/grants/policy/coi/)

・ 米国FDA のGuidance: Financial Disclosure by Clinical Investigators

(http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126832.htm)

# 研究に関する情報公開

記載事項

* 臨床試験の進捗や結果の情報公開の方法を記載する。
* ※の例のうち、登録するデータベースを選び〔１〕に記入すること。

　試験責任医師は、当該臨床試験について、〔１〕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、実施計画書の変更及び試験の進捗に応じて適宜更新する。また、臨床試験を終了したときは、遅滞なく、当該臨床試験の結果を登録する。

※上記の〔１〕内に該当する文例を記入してください。

例1）大学病院医療情報ネットワーク研究センター 臨床試験登録システム（UMIN-CTR）

例2）一般財団法人日本医薬情報センター iyaku Search（医薬品データベース）

例3）公益社団法人日本医師会 治験促進センター臨床試験登録システム（JMA CCT）

例4）国立保健医療科学院のホームページ

注意1： 研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、臨床研究倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可したものについては、この限りでない。

注意2：公開データベースについて、さらに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。

参考：

○大学病院医療情報ネットワーク研究センター 臨床試験登録システム（UMIN-CTR）

http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm

○一般財団法人日本医薬情報センター iyaku Search（医薬品データベース）

http://database.japic.or.jp/is/top/index.jsp

○公益社団法人日本医師会 治験促進センター臨床試験登録システム（JMA CCT）

https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/

○国立保健医療科学院のホームページ

http://www.niph.go.jp/entrance/index1.html

# 結果の公表

## 公表の方法

試験責任医師は、試験を終了したときは、遅滞なく、被験者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で、当該試験の結果を公表する。結果の公表方法としては、学会発表や論文掲載、公開データベースへの登録等を含む。

## 公表についての取り決め

記載事項

* 学会や論文で、試験について結果を公表する場合の、発表者や著者についての取り決めを記載する。

（例：単施設の臨床試験の場合）

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

研究代表者または試験責任医師等による、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）発表や、登録終了後の、患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表は研究代表者の了承を得て行うことができる。これらに該当しない、主たる解析と最終解析以外の発表については、事前に独立データモニタリング委員会の承認を得た場合を除いて行わない。原則として、研究結果の主たる公表論文（primary endpointの結果を初めて公表する論文）の著者は筆頭を試験責任医師とし、以下、研究代表者、統計解析担当（公表のための解析を行った時点での担当者 1 名）する。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、貢献度の高い者を選んで共著者とし、最終著者は研究グループ代表（又は研究代表者）とする。試験事務局の担当者を著者に含めるかどうかは、貢献度に応じて研究代表者が決定する。主たる公表論文以外の論文（Secondary endpoints に関する論文、副次的解析の論文など）の著者は、研究代表者が決定する。

すべての共著者は、投稿前に論文内容をレビューし、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。

主たる学会発表（primary endpoint の結果の初めての学会発表）の筆頭演者は原則として試験責任医師とする。その他の学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、試験分担医師、研究代表者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の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について試験責任医師が責任を持ち、原則として統計解析担当者との連絡は試験責任医師または試験事務局が行う。試験責任医師以外の発表者が、試験責任医師と統計解析責任者、データセンターの了承なく、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。

（例：多施設共同臨床試験の場合）

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

研究代表者または試験調整医師による、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）発表や、登録終了後の、患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表は試験調整員会の了承を得て行うことができる。これらに該当しない、主たる解析と最終解析以外の発表については、事前に独立データモニタリング委員会の承認を得た場合を除いて行わない。原則として、研究結果の主たる公表論文（primary endpointの結果を初めて公表する論文）の著者は筆頭を試験調整医師とし、以下、研究代表者、統計解析担当（公表のための解析を行った時点での担当者 1 名）する。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に貢献度の高かった施設研究者を施設毎に選んで共著者とし、最終著者は研究グループ代表（又は研究代表者）とする。試験調整事務局の担当者を著者に含めるかどうかは、貢献度に応じて研究代表者が決定する。主たる公表論文以外の論文（Secondary endpoints に関する論文、副次的解析の論文など）の著者は、研究代表者が試験調整委員会の了承を得て決定する。

すべての共著者は、投稿前に論文内容をレビューし、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、研究代表者は試験調整委員会の了承を得て、その研究者を共著者に含めないことができる。

主たる学会発表（primary endpoint の結果の初めての学会発表）の筆頭演者は原則として試験調整医師とする。その他の学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、試験調整医師、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。

発表者は研究代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について試験調整委員会が責任を持ち、原則として統計解析担当者との連絡は試験調整事務局が行う。試験調整委員会以外の発表者が、試験調整委員会と統計解析責任者、データセンターの了承なく、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。

# **試験実施体制**

記載事項

* 研究組織構成者の所属機関、診療科（部）、職名、氏名、を記載。試験調整委員会事務局や外部機関は連絡先（内線番号を含む電話番号）を記載。
* 多施設共同研究の場合には研究代表者および共同研究者（各施設の試験責任医師）とし、各施設にて臨床研究倫理審査委員会または倫理委員会の承認を得ることが必要である。また、各施設において審査申請する場合には、その施設での試験責任医師、試験分担医師、試験協力者などのリストを添えて申請すること。
* 試験薬製造者、医学専門家（アドバイザー）、独立データモニタリング委員会等を設置する場合は、それらの名称、所在地、代表者、担当者、連絡先等も記載する。
* 独立データモニタリング委員会について　研究組織内に、被験者の安全性を確保することを目的として、委員を指名すること。指名にあたっては、第三者的な立場となる者を指名すること。なお、臨床研究倫理審査委員会の委員を指名することは避けること。
* プロトコル評価専門部会は当院で行う臨床試験の計画書や同意説明文書、症例報告書などの作成及び試験の実施に関して科学的および倫理的観点から専門的な評価を行うために組織される。このため、担当となった「臨床試験企画専門家」、「医学専門家」の担当者を必ず記載する。

（例）

1. **研究代表者**

○○○○○○○○○病院　○○○科 ○○ ○○　○○（代表）

1. **試験調整委員会**

○○○○○○○○○病院　○○○科　　　　　　 ○○ ○○　○○

○○○○○○○○○病院　○○○科　 ○○ ○○　○○

○○○○○○○○○病院　○○○科 ○○ ○○　○○

○○○○○○○○○病院　○○○科 ○○ ○○　○○

1. **試験調整委員会事務局（注意1）**

○○○○○○○○○病院　○○○科 ○○ ○○　○○

〒XXX-XXXX　住所記載 Tel: **XX-XXXX-XXXX**

1. **モニタリング責任者（注意2）**

千葉大学医学部附属病院 臨床研究データセンター 責任者 菅原　岳史

1. **臨床研究品質管理委員（注意3）**

○○○○○○○○○○○　○○○科 ○◯ ○○　○○

1. **監査（注意2）**

○○○○○○○○○○○　○○○○ 責任者 ○○　○○

1. **症例登録・割付**

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 臨床研究データセンター 担当者 ○○　○○

受付FAX番号：043-226-2644　　問合せ番号（電話番号）：043-222-7171（内線 6593）

1. **データマネジメント・中央モニタリング（ 注意4）**

○○○○○○○○○○○　○○○○ 責任者 ○○　○○

○○○○○○○○○○○　○○○○ 担当者 ○○　○○

担当者 ○○　○○

1. **統計解析責任者／統計解析アドバイザー**

○○○○○○○○○○○　○○○○　 ○○　○○

1. **独立データモニタリング委員会**

○○○○○○○○○病院　○○○科　 ○○ ○○　○○

○○○○○○○○○病院　○○○科　 ○○ ○○　○○

○○○○○○○○○病院　○○○科　 ○○ ○○　○○

1. **検査実施機関（検査項目：○○・○○・○○）（注意5）**

株式会社△△△△

〒XXX-XXXX　住所記載 Tel: **XX-XXXX-XXXX**

1. **プロトコル評価専門部会**

【臨床試験企画専門家】

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 ○○　○○

【医学専門家】

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 ○○　○○

1. **その他**

○○○○○○○○○○○ ○○○○ ○○ ○○　○○

注意１：「試験調整委員会」がない場合は「試験調整委員会事務局」ではなく「試験事務局」と記載する。

注意2： モニタリングおよび監査における研究責任者の責務は以下の通りである。

（1）研究責任者は研究の信頼性確保に努めなければならず、侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴うものを実施する場合には、研究機関の長の許可を受けた研究計画に定めるところにより、モニタリング及び監査を実施しなければならない。

（2）研究責任者は、研究機関の長の許可を受けた研究計画に定めるところにより適切にモニタリング及び監査が行われるよう、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者に対して必要な指導・管理を行わせてはならない。

（3）研究責任者は、監査の対象となる研究の実施に携わる者及びそのモニタリングに従事する者に監査を行わせてはならない。

注意 3：診療科の品質管理委員より一名臨床研究品質管理責任者を決め、5の項目に追記する。なお、当該試験の責任医師・分担医師になっている場合は兼任できません。

注意3：「モニタリング」担当者が決まっていない場合は、「データマネジメント」ではなく「データマネジメント・中央モニタリング」と記載する。

注意4：検査を外注する場合は記載する。

# **参考資料・文献リスト**

記載事項

* 実施計画書に引用された参考資料・文献はふられた番号順にリストを作成する。
* 引用の記載方法についてはバンクーバー方式で記載すること。（Citing Medicine参照）学術雑誌の場合には著者名、論文タイトル、雑誌名、巻、ページ、年号の情報を含む。
* リストの中からキーとなる参考文献または資料を2件程度選び、申請時にコピーを申請書に添付すること。

＜参考資料・引用文献を記入してください＞

（例）

1) Santos C, Munoz N, Klug S, Almonte M, Guerrero I, Alvarez M, et al. HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. Br J Cancer. 2001;85(7):966-971.