自主臨床研究の研究計画書作成の手引き（指針侵襲介入研究用）

Ver1.0　　2015 年 12 月 22 日
Ver2.0　　2017 年　8 月　1 日
Ver.3.0　　2021 年　8 月　3 日
Ver.4.0　　2022 年　8 月　1 日

医療イノベーション推進センター

◆ 本手引きには、東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会において審査を受ける自主臨床研究（介入研究・侵襲あり）の研究計画書（プロトコール）作成にあたり、原則的に盛り込まれるべき基本事項がまとめられています。
研究計画書は研究内容によって当然多様性がありますが、臨床研究という観点から必要事項を示したガイドラインとして参考にしてください。
本手引きに該当する自主臨床研究は、手術・手技に関する研究　もしくは承認ずみ治療薬・医療機器に関する臨床研究のみです。（後者は臨床研究法の非特定臨床研究に該当し原則認定委員会での審査ですが、指針研究を審査する東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会で審査する場合もあります）
※東京医科歯科大学病院での臨床研究については、詳しくは臨床試験管理センターウェブサイト「職員の方へ」を参照してください。

◆ すべての計画書に必ず含まれるべき項目には〔★〕がつけてあります。

◆ 多機関共同で行う臨床研究で、研究計画書がすでに作成されている場合には、以下に示す必要項目が基本的に盛り込まれていれば形式を問いません。また、実施期間・当院での実施症例数・薬剤費などを、適宜別紙で追加することも可能です。

◆ すべての自主臨床研究は、ヘルシンキ宣言（最新版）に則り、「人を対象とする生命科学・人研究に関する倫理指針（2021 年 6 月 30 日施行 2022 年 4 月 1 日一部改正）（以後改正版）」（以下「人倫理指針」という。）を遵守することが原則的に求められています。

◆ 本手引きにて不足するところは、以下に例示するものを参照してください。

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
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、臨床研究のデザインや、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 3.5 版」JCOG データセンター（2020 年）
（http://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、
http://www.sphere.ad.jp/cont/CONSORT_Statement/menu.html）
：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 5 月 1 日）（http://www.pmda.go.jp/files/000156923.pdf）
：臨床試験の総括報告書作成指針
6）「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）
（https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0031.html）
：試験実施計画作成及びデータ解析時に考慮すべき事項が記載されている。

本手引きは、東京大学自主臨床試験・実施計画書作成の手引き、群馬大学医学部附属病院臨床研究実施計画書作成指針等を参考に作成しました。
本手引きへのご意見等がある場合は、下記にご一報ください。
〔　医療イノベーション推進センターセンター　（E-mail：office.innv@tmd.ac.jp 〕

全体の形式について

研究計画書内における「研究」ないし「試験」の用語については、混在させず統一して用いること。なお、本院における自主臨床研究ついては、基本的に「試験」ではなく、「研究」を用いる。

＜表紙＞：表紙には以下の情報を記載する〔★〕

◆ 自主臨床研究課題名：「〇〇〇患者を対象とした△△療法の□□□研究」など、研究薬・研究機器名、対象疾患、研究デザイン等を盛り込むことが望ましい。
〇「人倫理指針」記載必要事項①研究名称

◆ 臨床研究の識別コード名または番号（ある場合のみ）(UMIN 登録番号)

◆ 当院における研究責任者（本学常勤教職員）および多機関共同研究の場合は研究代表者（主施設の研究責任者氏名、所属機関・診療科（部）、所在地、電話番号（直通）、FAX 番号、E-mail アドレス等）
〇「人倫理指針」記載必要事項：②研究の実施体制

◆ 作成日・承認日・改定日（ある場合のみ）
（例）202X 年 6 月 15 日計画書案第 1 版作成
202X 年 6 月 30 日計画書案第 2 版作成
202X 年 7 月 28 日東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会承認
202X 年 12 月 1 日第 1 回改定　東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会承認

※注意１：研究責任者とは、各施設での研究の実施にあたって、分担研究者、及び研究協力者を監督し、研究対象者に対する医療行為について責任を持つ医師である。
研究代表者とは、多機関共同研究の主施設として行う研究責任者のこと。
これまでの本学の教室代表者ではない旨注意のこと。

※注意２：*東京医科歯科大学病院では、研究責任者は、本学の助教以上の常勤の教官または各部署責任者で、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。分担研究者は、教務職員及び助教以上の十分な臨床経験を有することが基本であるが、当該診療科長及び研究責任者の監督のもとで、必要に応じて非常勤職員または大学院生を加えることもできる。また研究倫理講習会の受講を義務とする

※注意３：研究責任者・研究分担者は医師の場合全員、医師賠償責任保険に研究開始前までに加入している必要がある。医師以外は適切な補償保険に加入するなど対応する。（第１８項（２）参照）

※注意４：本学のモニタリング担当者は、モニタリングセミナーを受講していること

＊病院以外については各部署の要件に合わせて対応する
例示についても各部署の要件に合わせて変更使用する

（例★）

○○○患者を対象とした△△療法の□□□研究

臨床研究計画書

研究計画書番号：　R20XX-000X
UMIN 登録番号：　0000X0000X or
jRCT 登録番号：　OOOXXXOO

◆ 当院における研究責任者
研究責任者　：　湯島　一郎
東京医科歯科大学病院　○○科
所在地：東京都文京区湯島 1-5-45
電話番号（直通）：03-5803-0000
FAX：03-5803-0001
e-mail: yushima@tmd.ac.jp

◆多機関共同研究の研究代表者
研究代表者　：　湯島　一郎
東京医科歯科大学病院　○○科（本学主施設の時）
所在地：東京都文京区湯島 1-5-45
電話番号（直通）：03-5803-0000
FAX：03-5803-0001
e-mail: yushima@tmd.ac.jp

◆作成日・承認日・改定日
202X 年 6 月 15 日計画書案第 1 版作成
202X 年 6 月 30 日計画書案第 2 版作成
202X 年 7 月 28 日東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会承認
202X 年 12 月 1 日第 1 回改訂東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会承認

＜表紙裏等＞：略語及び用語の定義一覧〔必要に応じて〕

（例）

略語	説明
AST	Aspartate aminotransferase:アスパラギン酸アミノ酸転移酵素
BUN	Blood urea nitrogen：尿素窒素
ECG	Electrocardiogram:　心電図
・・・	・・・
・・・	・・・
NRS	Numeric Rating Scale
PS	Performance　status
WBC	White blood cell (count)：白血球（数）

＜目次＞：目次の作成〔必要に応じて〕

（例）手術・手技研究では緑字の部分は削除可能

〈概要〉……7
1. 研究の背景と実施の意義・必要性……11
2. 研究の目的……11
3. 研究薬・研究機器の概要……11
4. 研究対象者（対象患者）……12
4-1.選択基準……12
4-2.除外基準……13
5. 研究対象者に同意を得る方法……14
6. 研究の方法……16
6-1. 研究の種類・デザイン……16
6-2. 研究のアウトライン……17
6-3.研究実施期間……18
6-4. 研究薬の用法・用量、投与期間・（医療機器の使用内容・期間）/介入期間……18
6-5. 併用薬（療法）に関する規定/手術・手技について……18
6-6. 休薬の方法（医療機器使用保留）……18
6-7. 研究薬（医療機器）の管理・交付手順……19
6-8. 服薬指導情報(医療機器使用指導)……19
6-9. 症例登録、割付方法……19
6-10. 研究終了後の対応……20
6-11. 試料・情報等の保存及び他の機関等での試料・情報等の利用……20
7. 評価項目……21
7-1. 有効性の評価に関する事項（主評価項目、副次評価項目）……21
7-2. 安全性の評価に関する事項……21
8. 観察及び検査項目……22
8-1. 患者背景……22
8-2. 研究薬投与(医療機器適用)……22
8-3. 研究薬及び併用薬の服薬状況(医療機器使用状況)の確認……22
8-4. 自他覚症状の確認……22
8-5. 有害事象と副作用の確認……22
8-6. 血圧・脈拍数・呼吸数・体温等バイタルサイン……23
8-7. 血液検査……23
8-8. 血液生化学検査……23
8-9. 尿検査……23
8-10.その他の特殊検査……23
9. 症例の中止基準……25
10. 有害事象発生時の取扱……25
10-1. 有害事象発生時の研究対象者への対応……25
10-2. 重篤な有害事象発生時の研究対象者への対応……26
10-3. 予測できない重篤な有害事象……26
10-4. 重要な有害事象……26

10-5. その他の有害事象……27
11. 研究計画書からの逸脱の取扱い……27
11-1. 単一施設の場合……27
11-2. 多機関の場合……27
12.研究機関の長への報告と方法……28
13.研究の終了、中止、中断……28
13-1. 研究の終了……28
13-2. 研究の中止、中断……28
14. 統計解析事項……29
14-1. 解析対象集団……29
14-2. 目標症例数及び設定根拠……29
14-3. 統計解析方法……30
15. モニタリングと監査……31
16. 倫理……33
16-1.「ヘルシンキ宣言（最新版）」……33
16-2.「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（人倫理指針）……33
16-3. 人権への配慮（プライバシーの保護）……34
16-4. 安全性・不利益への配慮……34
17. 研究対象者の費用負担……34
18. 健康被害の補償及び保険への加入……35
18-1. 健康被害の補償……35
18-2. 賠償保険への加入……35
19.個人情報の取扱い……35
20. 記録の保存……36
21. 研究計画の登録と研究結果の公表……36
22. 研究の実施体制……37
23. 研究資金及び利益相反……38
24. 研究計画書等の変更……39
25. 参考資料・文献リスト……39

＜概要＞

本文が 10 頁程度以上になる場合には作成する。

（例）事例は医薬品を使用する研究で非特定臨床研究を想定しています

<table>
<tr><td>研究課題名</td><td>〇〇〇患者を対象とした△△療法の□□□研究</td></tr>
<tr><td>研究の目的及び意義</td><td>【研究の意義・必要性】
◆研究の背景、新規性・科学的合理性の根拠を記載
【研究の目的】
〇〇〇患者に対する〇〇治療として〇〇薬と〇〇療法の併用（適応内）が、標準的治療である〇〇療法よりも効果が優れていることをランダム化比較研究にて検証することである。</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>多機関共同、ランダム化、非盲検比較対照研究</td></tr>
<tr><td>フェーズ</td><td>検証的研究</td></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>一般名：△△△
剤型：〇〇〇
保存条件：〇〇〇</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>以下のすべての条件に該当する患者を対象とする。
【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 ALT 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） 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者
5） リスクスコア５点以上の〇〇患者
〇〇ガイドラインのリスクスコア（5 項目の血液検査結果、２項目の研究対象者背景） の各項目の総和をリスクスコアの点数とする。

<table>
<tr><th>項目</th><th>閾値</th><th>点数</th></tr>
<tr><td>Na</td><td>133 mmol/L 以下</td><td>２点</td></tr>
<tr><td>AST</td><td>100 IU/L 以上</td><td>２点</td></tr>
<tr><td>治療開始（診断）病日</td><td>4 病日以前</td><td>２点</td></tr>
<tr><td>好中球%</td><td>80 %以上</td><td>２点</td></tr>
<tr><td>CRP</td><td>10 mg/dL 以上</td><td>１点</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>30 万/mm^3 以下</td><td>１点</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>以下のいずれかの条件に該当する者は対象としない。
1）〇〇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）〇〇類似疾患である、〇〇感染症、〇〇感染症、〇〇症、〇〇症候群の疑い</td></tr>
</table>

	がある患者 5) 180 日以内に〇〇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) 〇〇〇（外用剤を除く）、〇〇スタチン、〇〇スタチン、〇〇〇〇、〇〇キレンを投与中の患者 9) AST 値及び ALT 値が 500 IU/L 以上の患者 10) eGFR 値が 50 mL/min/1.73m^2 以下の患者 11）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 12) 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 13) その他、研究責任者又は、研究者が本研究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　多重性考慮し一つに絞る＞ **副次評価項目** 【有効性の副次評価項目】 ＜副次評価項目を記入してください＞ **安全性評価項目** ＜安全性の副次評価項目を記入してください＞
研究方法	【研究薬群（Y 薬+X 薬)】 Y 薬：(併用薬) 50mg（1 錠）を朝食後に経口投与する。 X 薬（研究薬）: 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。 4 週後に副作用がないことを確認後 1000 ㎎に増量とする。 【対照群（Y 薬のみ)】 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	□□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、研究を中止する。
目標研究対象者数	200 名　（各群 100 名）

研究実施期間	研究実施期間： ３年 （2021 年４月１日 - 2024 年３月 30 日） 症例登録期間： 2.5 年 （2021 年４月１日 - 2023 年９月 31 日）
研究施設数	５施設
試料・情報の管理	【本学】試料・情報は保管責任者：湯島一郎が〇〇科の鍵付き保管庫に 10 年間保管し、その後個人情報が判別できないよう溶解廃棄する。
倫理指針	本研究の実施に際しては「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。
臨床研究審査委員会（倫理審査委員会）	本研究の実施に先立ち、実施医療機関の臨床研究審査委員会は、本研究の倫理的、科学的及び医学的妥当性を審査する。本研究は、臨床研究審査委員会の承認を得た後に実施する。臨床研究審査委員会は少なくとも１年に１回以上の頻度で本研究が適切に実施されているか否かを継続的に審査する。
研究ポイント まとめ	・人体試料を採取するか　□する　□しない ・モニタリング　□する　（モニター：　　） ・監査　□する　□しない ・侵襲はあるか　□あり　□軽微な侵襲あり ・研究協力機関か　□はい　□いいえ ・多機関共同研究か　□本学のみ　□多機関本学主　□多機関参加 ・他機関から試料・情報の授受あるか　□あり　□なし ◆［他の機関から試料・情報の提供を受ける場合には、提供元のインフォームド・コンセントの内容等を確認し、記載すること］ ・海外へ試料・情報の提供の予定あるか □あり（国名:　施設：　）□なし ◆［海外に試料・情報の提供を行う場合にはその旨と手続きの内容を記載すること］ ①新たに試料・情報を取得する場合の IC（インフォームド・コンセント）の手続き ・侵襲介入研究では：　□文書 IC　□電磁的 IC ・研究協力機関からの新規試料・情報の提供：□なし　□あり ◆研究協力機関では同意取得ができないため、同意は研究者が取得しなければならない点に注意すること） ・IC 取得の具体的な方法： ◆［IC を受ける場合には、IC 取得者、場所、タイミング、記録方法などについて具体的に記載すること） ◆［電磁的方法による IC を実施する場合には、本人確認の方法（非対面の場合）、質問の機会を提供する方法、同意事項を閲覧する方法などについてもあわせて記載すること］ ◆［研究情報の通知または公開を行う場合には、通知方法または公開（掲示）場所を明記すること。］（UMIN or jRCT） ・代諾者の必要性：　□なし　□　あり ◆［代諾者を要する研究対象者の場合には、代諾者の選定方針もあわせて記載す

	ること] ・インフォームド・アセント：　□なし　　□あり ◆［インフォームド・アセントを得る場合には、手続き（説明事項、説明内容含む）についても記載すること］ ・試料・情報・記録等の保管場所:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ ・保管責任者（教員）:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ ・保存期間:＿＿＿＿＿年間＿ ・廃棄方法:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ ・二次利用の可能性　　□あり　　□なし ・提供の記録に関する保管　□計画書に記載　□別紙記載　□MTA　□該当無 ・謝礼　　□あり　　□なし ・個人情報等の加工の方法：□対照表あり 対照表なし □特定個人の識別可能 □特定個人の識別不可能 ・補償保険の加入　　□あり　　□なし（対応法：） ・研究資金：□運営費 □科研費 □科研費外補助金 □寄付金 □受託・共同研究 （企業・団体名）

＜本文＞：ページ中央下に、ページ番号を振る〔★〕

1.研究の背景と実施の意義・必要性〔★〕

○「人倫理指針」記載必要事項：③研究の目的及び意義、⑥研究の科学的合理性の根拠

以下の項目等を適宜含め記載すること。

- ◆ 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、その海外の比較等があれば適宜含める。
- ◆ 対象疾患の従来の治療法とその問題点
- ◆ 研究薬・研究機器についての簡単な説明
- ◆ 本研究を計画するに至った経緯と、本研究で解決しようとする問題点
- ◆ 本研究の必要性、臨床上の意義
- ◆ 科学的合理性の根拠
- ◆ プラセボまたは非治療群を対照とする場合にはその必要性

※注意１：参考資料・文献等は該当箇所に肩番号を振り、研究計画書の最後に参考資料・文献リストとして記載する。（第２４項参照）

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

※注意３：論文や学会抄録での報告内容を引用する場合には、単に「…との関連が報告されている」という曖昧な表現ではなく、報告されている内容をできるだけ具体的に記載する。

※注意４：承認された用法・用量以外で用いる場合には、臨床研究法に該当するので医療イノベーション推進センターウェブサイト「臨床研究法関連(認定委員会手続き)」を参照のこと。（臨床研究法関連(認定委員会手続き等)：臨床研究マネジメントラボ ｜ 東京医科歯科大学　医療イノベーション推進センター（tmd.ac.jp））

2.研究の目的〔★〕

○「人倫理指針」記載必要項目：③研究の目的及び意義

以下の項目を含めて簡潔かつ明確に記載すること。

- ◆ 対象疾患(研究対象者)、研究薬･研究機器、評価項目、研究デザイン等を含むこと
- ◆ 本研究により、何をどう明らかにしたいのか（目的）

3. 研究薬・研究機器の概要〔★〕

○「人倫理指針」記載必須項目：④研究の方法及び期間

以下の項目について記載し、研究薬・研究機器等の添付文書（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研究計画書に添付すること。

- ◆ 研究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、及び本研究での研究薬の入手方法、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く、申請者が適宜取捨選択して記載してよい

◆ 研究薬が未承認薬の場合は臨床研究法に該当する。
医療イノベーション推進センターウェブサイト「臨床研究法関連(認定委員会手続き)」を参照のこと。(臨床研究法関連(認定委員会手続き等)：臨床研究マネジメントラボ ｜ 東京医科歯科大学　医療イノベーション推進センター (tmd.ac.jp)

※注意　：＊東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会で審査する侵襲介入臨床研究は、原則手術・手技に係る場合を対象とする。医薬品・医療機器の有用性、安全性を評価する研究は臨床研究法に該当するので原則認定臨床研究審査委員会で審査する。（承認済み医薬品・医療機器の研究は非特定臨床研究であるが認定委員会での審査は努力義務であり東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会で行う事もある）　詳しくは、臨床試験管理センターウェブサイトも参照のこと。

（例）
医薬品・医療機器　添付文書内容抜粋

4.　研究対象者（対象患者）〔★〕

○「人倫理指針」記載必要項目：⑤研究対象者の選定方針

対象疾患名に続き、（１）選択基準　（２）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。

※注意１：選択基準…研究の結果、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。統計学的検出力、実施可能性、一般化可能性を考慮して設定すること。

※注意２：除外基準…選択基準で示される対象集団には属するが、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。

※注意３：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研究登録適格例とする。

4-1. 選択基準〔★〕

◆ 研究対象者の年齢、性別、詳細な疾患分類（検査値や評価スケールの範囲、罹患期間等）、前治療の規定等を箇条書きにする。

◆ 数値等をできるだけ用いて客観的な基準により必要十分な研究対象者の選択基準を記載する。選択基準として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。

※注意１：研究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：客観的で明快な表現を用いる。１文をなるべく短くすること。

※注意３：生化学検査については、絶対値または施設基準値との比較で規定する。

※注意４：各条件には、１）からの連番を付ける。

※注意５：同意取得時の選択基準に加えて、研究薬投与開始前の追加基準がある場合には、そのように記載すること。

（例）以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

1） 血清中のＣ型肝炎ウイルス抗体陽性の患者
2） 研究薬投与前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ALT 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 歳以上の患者
4） 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者
5） 外来患者

4-2. 除外基準〔★〕

以下の項目について可能な限り具体的に数値で表現する。また、各条件の設定根拠について記載する。

◆ 治療歴、既往歴、合併症、臨床検査数値等による関する事項。

◆ 併用薬・併用療法に関する制限事項：以下に該当する薬剤で休薬することが研究対象者の安全性や 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

a） 研究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） 研究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、短期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、あるいは研究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、「研究薬投与前３ヶ月以内に〇〇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がある。ただし、休薬することで研究対象者とすることができる場合は、通常除外基準には入れず、「休薬の方法」を設けて記載する。（第７項（２）参照）

※注意 ：各条件には、１）からの連番を付ける。各条件は、有効性評価に及ぼす因子や安全性上問題となる因子毎に整理されていることが望ましい。

（例）

以下のいずれかに抵触する患者は本研究に組み入れないこととする。

1） 観察期に測定した XXX 値が 500mg/dL を超える患者
2） HBs 抗原陽性の患者
3） 〇〇〇〇（同効薬で併用禁止とする薬剤）を服用中の患者
4） コントロール不良な糖尿病患者
5） 心筋梗塞の既往を有する患者
6） 不安定狭心症を合併する患者
7） 重篤な肝疾患を有する患者（AST(GOT)もしくは ALT(GTP)が 100U 以上）
8） 重篤な腎疾患を有する患者(BUN25mg/dL 以上もしくは血清クレアチニン 2.0mg/dL 以上)
9） 〇〇〇〇（併用禁忌の薬剤）を服用中の患者
10） 妊娠中あるいは妊娠の可能性がある女性
11） 授乳中の女性
12） 研究薬の投与開始３ヶ月前以内に他の研究薬または治験薬の投与を受けた患者
13） その他、研究責任(分担)医師が研究対象者として不適当と判断した患者

［設定根拠］1）有効性評価への影響及び安全性への配慮のため
2)～3）有効性評価への影響
4)～13 安全性への配慮のため

5. 研究対象者に同意を得る方法〔★〕

以下の項目について記載すること

○「人倫理指針」　記載必要項目：⑦インフォームド・コンセントを受ける手続き等

◆「臨床研究参加登録前に臨床研究審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で得る」こと。

◆「研究対象者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて、研究対象者の同意を予め確認するとともに、事前に本学病院臨床研究審査委員会の承認を得て同意説明文書の改定を行い、研究対象者の再同意を得る」こと。
*本学病院臨床研究審査委員会：東京医科歯科大学病院で実施の侵襲介入研究の場合は東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会が侵襲介入研究を審査する。

◆ 立会人
説明及び同意の文書を読むことができない研究対象者に対してインフォームド・コンセント（正しい情報を得た上での合意あるいは拒否）を受ける場合又は麻痺等により同意の署名ができない研究対象者から文書によるインフォームド・コンセント（IC）を受ける場合は、立会人を立ち会わせ代筆も認める等の配慮を行う。ここでいう「立会人」については、研究者等から不当に影響を受けることがないよう、当該研究の実施に携わらない者とする。

◆ 代諾者から IC を受ける場合　以下「」内を計画書に記載する。

○「人倫理指針」　記載必要項目：⑯代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

「代諾者は研究対象者が未成年者*、成年でもICを与える能力を欠くと客観的に判断される者、死者である場合」に該当するが、

(1)選定方針として
①親権者または未成年後見人（未成年者*の場合）
②研究対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者*を除く）
③研究対象者の代理人（代理権を付与された任意後見人を含む）を基準に選定するが、研究対象者の状態と研究内容に応じて判断する
(2)代諾者への説明事項は、同意説明文書に記載された内容と同じものとする
(3)未成年者*や成人でICを与える能力を欠くと客観的に判断される者　これらを研究対象者とすることが必要な理由

未成年者*:ここでは中学校等の課程が修了している又は16歳以上の未成年者でかつ研究実施に関する十分な判断能力がると判断される場合で、研究実施について*臨床研究審査員会等*の意見をきいて研究機関の長（以後　病院長）が許可したときは、代諾者でなくとも当該研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることが

できる。

◆ インフォームド・アセント（IA）について　（未成年者等が研究対象者のとき、代諾者の他に本人へ説明を行い、賛意を得ること）

○「人倫理指針」記載必須項目：⑰インフォームド・アセントを得る場合

研究者等又は既存試料・情報を提供するものが代諾者から IC を受けた場合、研究対象者が研究実施されることにみずから意向を表せると判断できるとき、IC を受けるようにする。またそれを予測される研究を行う場合にはあらかじめ説明事項等を計画書に記載しておく。研究対象者が研究実施、継続の全部または一部に対して拒否の意向を示したときにはその意向を尊重するように努める。ただ実施、継続で研究対象者に健康上の利益が期待され、かつ代諾者が同意する場合はこの限りではない。

◆ 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況で研究対象者等の同意を受けずに行う場合は４要件（・緊急明白な生命の危機、・通常診療では効果期待できず生命の危機が回避できる可能性がある事、・負担リスクが必要最小限、・代諾者等とすぐに連絡取れない場合）全てに該当すると研究責任者、研究者が判断した場合実施できることとする。

○「人倫理指針」記載必須項目：⑱第８の８（緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況）で研究対象者の同意を受けずに行う場合の要件を満たすことを判断する方法

（例）

研究責任者及び研究者が次に掲げる要件の全てに該当すると判断したときは研究対象者の同意を受けずに研究を継続することができる。但し、実施した場合には速やかに同意説明文書によりインフォームド・コンセントの手続きを行う。

①研究対象者に緊急かつ明白な生命の危険が生じていること

②介入を行う研究で通常の診療では十分な効果が期待できず、研究の実施により研究対象者の生命の危機が回避できる可能性が十分にあると認められること。

③研究の実施に伴って研究対象者に生じる負担及びリスクが必要最小限のものであること

④代諾者または代諾者となるべき者と直ちに連絡をとることができないこと

◆ 説明事項

IC を受ける場合に説明すべき事項は、以下 21 項目が含まれることを記入する。

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（多機関共同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・情報の利用目的及び取扱いを含む。）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を含む。）

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（個人が特定できないような措置を行う場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名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 研究の資金源その他の研究機関の研究に係る利益相反、及び個人の収益その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

⑭ 研究により得られた結果等の取扱い

⑮ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応（遺伝カウンセリングを含む。）

⑯ 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

⑰ 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

⑱ 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

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

※注意１：同意説明文書は人倫理指針で必要とされる２１項目の説明事項（研究対象者への金銭等の支払いが該当しない場合は、その項目を除く２０項目）を含めて作成すること。（「自主臨床研究等の同意説明文書作成の手引き」参照）

※注意２：未成年者を対象とする場合、あるいは研究対象者となるべき患者が同意能力を欠き代諾者をおく場合等の同意取得方法は答申 GCP に準じて規定すること。

6. 研究の方法〔★〕

以下の項目について記載すること。

○「人倫理指針」記載必要項目：④研究の方法及び期間

6-1. 研究の種類・デザイン

◆ 非対照・（プラセボ・実薬）対照、ランダム化、層別化、非盲検・単盲検・二重盲検、クロスオーバー・並行群間比較・漸増法・用量ー反応比較、探索的臨床研究・検証的臨床研究などから選択する。

- 人体試料を採取するか？　□採取する　□採取しない
- 介入研究か観察研究か？　□観察研究　□介入研究(UMIN 試験 ID：　　)
- 侵襲はあるか？　□侵襲あり　□軽微な侵襲あり　□侵襲なし
- 多機関共同研究か？　□本学のみ　□多機関（本学が主）□多機関（本学分担）
- 倫理委員会審査　□本学委員会　□他施設委員会
- 他施設から試料・情報の提供を行う予定はあるか？　□あり　□なし
- 海外へ試料・情報の提供を行う予定はあるか？　□あり（国名：　　施設名：　　）　□なし
- 研究協力機関からの新規試料・情報の提供：□なし　□あり

・侵襲介入研究では：　　□文書 IC　　□電磁的 IC
・代諾者の必要性：　□なし　　□　あり
・インフォームド・アセント：　□なし　　□あり
・二次利用の可能性　　□あり　　□なし
・提供の記録に関する保管　　□計画書に記載　□別紙記載　□MTA　□該当無
・謝礼　　□あり　　□なし
・個人情報等の加工の方法：□対照表あり
　　対照表なし □特定個人の識別可能 □特定個人の識別不可能
・補償保険の加入　　□あり　　□なし（対応法：）
・研究資金：□運営費 □科研費 □科研費外補助金 □寄付金 □受託・共同研究
　　（企業・団体名）

◆ 設定根拠について適宜記載する。

※注意　：統計学的検出力が推定できない場合は、原則として探索的臨床研究とすること。

6-2. 研究のアウトライン（研究のフローチャート参照）〔★〕

◆ 休薬期間、前観察期間、開始日、投薬期間、後観察期間、追跡期間も含む臨床研究の開始と終了の区切りについて記載し、個々の研究対象者が研究に参加する期間、日数、研究薬投与量及び投与方法など図表を用いてわかりやすく記載する。

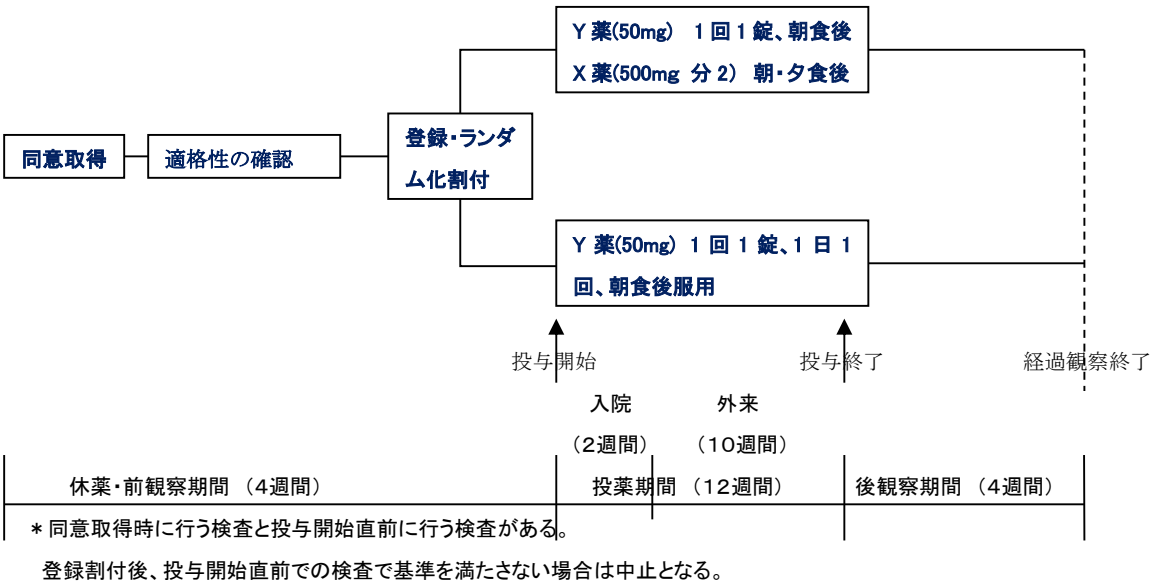
◆ 研究を中止した場合に追跡期間を置く場合は、研究期間に含めるか否かを定める。

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

※注意２：症例割付後に群間に偏りを生じないように配慮する。研究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(複数可)を決めておくことが望ましい。

（例）

試験のフローチャートの例



6-3. 研究実施期間　〔★〕

◆ 研究実施期間、登録期間、（投薬期間、観察期間）等に分け記載する。

研究実施期間：研究機関の長の許可後～　〇〇〇〇年　〇月　〇日
研究対象者登録期間：研究機関の長の許可後～〇〇〇△年　□月　□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含む期間が研究実施期間である。
実施期間≧登録期間

※注意２：*東京医科歯科大学病院での申請は原則として無制限

6-4. 研究薬の用法・用量、投与期間（医療機器の使用内容・期間）〔★〕（介入期間）

◆ 投与量、投与方法及び投与期間等を記載する。

◆ 投与量、投与方法及び投与期間の設定根拠を可能な限り記載する。

※注意　：設定根拠については、有効性、安全性、統計学的検出力等を考慮して記載する。また、キーとなる参考文献があれば添付する。

（例）

同意取得・割付後、研究薬群では　研究薬（X）を１日１回朝食後（50mg）とＹ薬を１日２回朝食、夕食後に分けて１日 500mg を内服する。対照群ではＹ薬を１日２回朝食、夕食後に分けて１日 500mg を内服する。投薬期間は 12 週間とする。

6-5. 併用薬（療法）に関する規定〔★〕

以下の事項について該当するものを記載する。研究対象者の安全性及びデータの品質に関わることであるので、必要に応じて設定根拠を記載する。

1）併用薬（療法）〔★〕：実施計画上、必ず併用する薬剤(療法)がある場合に、用法・用量等とともに記載する。併用療法として、前述の第６項（２）研究のアウトライン（研究のフローチャート参照）にも記載する。

2）併用禁止薬（療法）〔★〕：有効性、安全性の評価上あるいは研究の安全性の確保上重大な影響を及ぼすと考えられるものを記載する。

3）併用制限薬（療法）〔★〕：従来から服用している薬剤等で薬効等に影響を及ぼすと考えられる薬剤について、研究期間中は原則として投与量・投与方法を変更しないこと、あるいは短時間作用薬または弱作用薬剤の頓用は一定の回数まで可能であることなどを記載する。

4）併用注意薬（療法）：相互作用などで研究薬との投与間隔を置く必要のある薬剤などを記載する。

5）併用可能薬（療法）：薬効上は同種同効薬であるが、効果が弱いなどの理由により制限する必要がないものなどを記載する。

※注意　：本文中には薬効分類による記載にとどめ、具体的な薬剤のリストを別紙として添付してもよい。

（例）

投与４週前からのＺ薬の併用は禁止とする

6-6. 休薬の方法（医療機器使用保留）

◆ 併用禁止薬等を休薬する方法と期間及び休薬期間中の安全性に対する配慮を記載する。

◆ 抗がん剤等で有害事象のため一時中断（試験薬を休薬）する場合の規定を示す（休薬基準と期限）。

（例）

○△（薬剤）投与による副作用が発現した場合には下記の基準により、休薬・減量を実施する。副作用の程度は□△△□の判定基準にしたがい実施する。

①Grade1 の有害事象が発現した場合：同一用量にて投与を継続すること可能

②Grade2 以上の有害事象が発現した場合：Grade0～1 に戻るまで休薬、予防的･治療措置を講じたのち別表に従い休薬･減量を行う

6-7. 研究薬（医療機器）の管理・交付手順

◆ 未承認医薬品等の研究薬、適応外使用の薬剤の管理・交付手順については、別途定めることを記載する。

※注意　：＊東京医科歯科大学病院におけるこれらの管理・交付手順については、申請者が薬剤部担当者と事前に相談する。薬剤部の相談先については、臨床試験管理センターウェブサイトを参照のこと。

（例）

研究薬管理については、別途他の手順書にて定める

6-8. 服薬指導情報　(医療機器使用指導)

◆ 服用時刻（許容範囲）、服用方法、忘れた場合の指導内容。

◆ 保管方法、残薬・容器の返却方法。

6-9. 症例登録、割付方法〔★〕

◆ 研究対象者識別コードリストの作成、症例登録の方法並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)及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。

◆ 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得る立場にある独立データモニタリング委員会の設置・運営、エマージェンシーキーの管理・開封手順、中間解析時のデータの取扱方法等)。

※注意　：封筒法におけるランダム割付は、割付前に開封される等、ランダム割付が崩れる可能性が
あるので使用せず、中央登録・中央割付とすることが望ましい。

（例）

研究薬の割付・コード化：二重盲検研究の場合

研究薬の割付・コード化担当者は、

1）　研究薬の識別不能性を確認する

2）　研究薬割付コード表：通し番号、ランダムな順序のプラセボ及び実薬名（○○錠）及び研究薬割付コード（起動・番号）からなる対応表を作成する

3）　対応表に基づき研究薬に研究薬割付コード名を付す

4）　研究薬割付コード表は、開鍵時まで研究薬割付・コード化担当者が保管し、他の者には開示しない。開鍵は、緊急避難的に該当症例について行う場合を除いて、研究

が終了し、各症例の採否が固定するまで行わない。なお、研究薬は１症例分を１単位（１セット）とする

（例）

研究対象者の登録方法：ランダム化研究の場合

研究責任者（医師）あるいは研究分担者（医師）は、

1） 文書による同意を取得する

2） 研究責任者が保管する研究対象者識別コードリストに、同意取得日及び研究対象者と研究対象者識別コードを対応するために必要な事項を記載する

3） 研究対象者識別コードを用いた症例登録書を、研究事務局（あるいは症例登録センター）に提出する

4） 適格性の確認を受け、研究対象者登録番号と割付けられた薬剤名（二重盲検の場合は研究薬割付コード名）等が記載された登録確認書を受領する

5） 同意撤回、中止、脱落等が生じた時は、速やかに報告する

（例）

研究対象者の割付方法１：多機関・非盲検（または単盲検）・ランダム化研究の場合

1） 研究対象者の各治療群への割付は、中央登録方式にて行う

2） 予め作成したランダム割付表に従い、症例登録順に順次各治療群に割付け、研究対象者登録番号と治療群名を記載した登録確認書を発行する。割付表は中央で保管し、研究責任者及び研究分担者は開示しない

（例）

研究対象者の割付方法２：単施設・二重盲検研究の場合

1） 研究対象者への薬剤の割付は、研究責任者・分担研究者以外の割付担当者（所属、氏名）が行う

2） 研究対象者が登録されるごとに、研究薬の記号・番号順に割付け、研究薬を交付する。研究薬のラベル名は、予めランダムな順序で研究薬を割付配置し、コード（記号・番号）化したものとする

（例）

研究対象者の割付方法３：盲検・ランダム化（動的割付け）の場合

1） 研究対象者の各治療群への割付は、中央登録方式にて行う。なお、年齢、性別、医療機関について各群間で可能な限り均一とするため、動的割付を行う

6-10. 研究終了後の対応

◆ 研究終了後の対応について記載する

注意：研究対象者が研究終了後においても研究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・人倫理指針）

○「人倫理指針」に記載必要項目：㉒通常診療を超える医療行為を伴う研究で、実施後における医療の提供に関する対応

（例）

研究終了後は通常の保険診療での治療を継続する

6-11. 試料・情報等の保存及び他の機関等での試料･情報等の利用

◆ 研究に関する試料・情報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。

◆ 外部の者から既存試料・情報等の提供を受けて研究を実施しようとするときは、提供を受ける試料・情報等の内容及び提供うける必要性を記載する。

注意１：試料・情報等とは臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物及びこれらがから抽出した DNA 等の人の体の一部ならびに研究対象者の診療情報（死者に係るものを含む）をいう。

注意２：将来にわたり、試料･情報等を使用する研究が合意時に想定される場合には、同意説明文書にその研究について説明し、同意を得ることが必要である

○「人倫理指針」の記載必要項目：⑩試料・情報の保管、廃棄の方法、㉔研究対象者から取得された試料・情報について同意時に特定されていない将来の研究のために用いられる可能性　他研究機関に提供する可能性のある場合、その旨と同意を受ける時点で想定される内容

（例）

【本学】

- 試料・情報・記録等の保管場所：〇〇科の冷凍庫に施錠保管、外部接続不可鍵付き PC
- 保管責任者（教員）：
- 保存期間：本学規定　10 年
- 廃棄方法：試料等は個人情報等を加工し、データは復元不可能な状態に処理して廃棄する
- 二次利用の可能性　□あり　　□なし

【他の機関】

- 〇△大学附属病院〇〇科
- 保管場所：〇〇科保管庫で施錠保管、〇〇科内 PC にて PW 管理
- 保管責任者
- 保管期間
- 廃棄方法
- 二次利用の可能性　□あり　　□なし

【提供の記録に関する保管】（多機関共同研究や授受のみの場合も含む）

- □計画書に記載　□別紙に記載　□MTA、DTA　□該当なし

7. 評価項目〔★〕

以下の項目について記載すること。

7-1. 有効性の評価に関する事項（主評価項目、副次評価項目）

◆ ①主要評価項目（Primary endpoint）について、統計学的解析の方法と期待される効果を想定して具体的に設定する。〔★〕

（例）

治癒率の比較：A 群による平均治癒率と B 群の平均治癒率の比較で有意差を求める

（例）

無病生存期間：登録日を起算日とし、再発と判断された日、二次がんの診断、あらゆる原因による死亡日のうち、いずれか最も早いものまでの期間

◆②副次的評価項目（Secondary endpoint）その他有効性が期待される項目

（例）

腫瘍縮小効果：投薬終了時点における両群の平均腫瘍縮小効果の差を求める

7-2. 安全性の評価に関する事項

◆安全性評価について記載すること。主要及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 として設ける。〔★〕

（例）

安全性評価として　副作用発生率、有害事象発生率

（例）

術後合併症の両群における頻度の比較

◆ 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ここに記載する。

◆ 設定根拠を記載する。

8. 観察及び検査項目〔★〕

以下の項目等を必要に応じて適宜取捨選択し、可能な限りスケジュール表を作成し、各項目の内容を別途本文等で補足説明する。例えば、「同意取得」「休薬期間」「前観察期間」「投与開始日」「投与期間」「後観察期間」「研究終了（中止）日」など期間ごとに分け、可能な限り患者来院毎の観察・検査項目等を記載する。当該研究に特別な観察・検査項目があれば適宜加える。

観察日（採取日）など期間の許容範囲を示し、また採取試料量（ex 1 回採血量等）・頻度などがわかるように記載する

8-1. 患者背景

◆ カルテ番号、ID 番号、患者イニシャル、性別、生年月日、人種、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、原病歴、前治療など

8-2. 研究薬投与(医療機器適用)

◆ 計画書にある用法用量にて割り付けられた研究対象者に処方を行う。

8-3. 研究薬及び併用薬の服薬状況(医療機器使用状況)の確認

◆ 当該調査期間における服薬状況を%で評価し、症例報告書に記載する。

8-4. 自他覚症状の確認

◆ 問診等により確認する。症状日誌がある場合は参考にする。

8-5. 有害事象と副作用の確認

◆ 有害事象には各種検査値異常も含める。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、研究薬との関連性等をカルテ及び症例報告書(case report form, 以後、CRF）または電子症例報告書(eCRF)に記載する。（以後 CRF は eCRF を含む）

◆ 必要があれば追跡調査をする。

◆ 程度については、副作用評価基準によるグレード１～４によるか、あるいは、

①軽度：無処置で投与継続可能な状態

②中等度：何らかの処置により投与継続可能な状態
③重度：投与を中止あるいは中止すべき状態　　などと定義する。

重篤性評価は、後述の第１２項「重篤な有害事象の報告」で定義し、該当する場合は、有害事象発生時の研究対象者への対応に従って、速やかに報告することを記載する。（第１２項参照）

CRF に有害事象の記載欄を設けること。特定の有害事象について予めチェックリストにより調査する場合と自発報告により集積する場合では、前者の方が発現率が高くなることに留意すること。また、投与期間が長くなれば累積発症率は高くなる。

8-6. 血圧・脈拍数・呼吸数・体温等バイタルサイン

◆ 検査項目を記載する。
◆ 適宜設定根拠を記載する（スケジュール表では肩番号または記号を付し、具体的項目名を欄外に記載する。

8-7. 血液検査

◆ 検査項目を記載する。
◆ 適宜設定根拠を記載する（スケジュール表では肩番号または記号を付し、具体的項目名を欄外に記載する）。

8-8. 血液生化学検査

◆ 検査項目を記載する。
◆ 適宜設定根拠を記載する（スケジュール表では肩番号または記号を付し、具体的項目名を欄外に記載する）。

8-9. 尿検査

◆ 検査項目を記載する。
◆ 適宜設定根拠を記載する（スケジュール表では肩番号または記号を付し、具体的項目名を欄外に記載する）。

8-10. その他の特殊検査

※注意１：目的、患者選択・除外基準、中止基準、評価項目との整合性及び患者さんの安全性確保の点から項目を選択し、必要十分となるように設定すること。
※注意２：主観的評価項目や画像診断等では、数値化・スコア化の方法についても記載すること。
※注意３：未承認薬を用いた研究では、安全性確保に重点を置いた受診期間を設定すること（投与開始後少なくとも２～３ヶ月は２週間以内毎の受診が望ましい）。
※注意４：必要であれば受診日に許容範囲を設けること。
（例）
投与開始日～投与２週間後まで±３日、その後は±７日
※注意５：受診日に食事や服薬等に制限がある場合には、その旨と理由を記載すること。
※注意６：外注する検査や特殊検査は、測定者（依頼先）等を記載すること。また、評価者が担当医師とは別にいる場合など（画像診断の評価を中央で行う場合など）は、その担当者名と手順を記載すること。
※注意７：追跡調査を行う場合は、その期間と内容・手順を記載すること。

※注意８：患者日誌の使用や QOL 調査等を行う場合は、研究計画書に添付すること。

スケジュール表の例

（患者さんへの同意説明文書中のスケジュール表と同一体裁であることが望ましい）

項　目		休薬・前観察期間	投与開始日	投与期間					後観察期間
時　期		２～４週前	０週	投与１週後	投与２週後	投与４週後	投与６週後	投与８週後（終了時）または中止時	終了（中止）４週後
受　診		受診１	受診２	受診３	受診４	受診５	受診６	受診７	受診８
同意取得		○							
患者背景の確認		○							
研究薬投与			←―	―	―	―	―	―→	
自他覚症状の確認		○	○	●	●	●	●	●	●
有害事象の観察ａ			←―	―	―	―	―	―→	●
血圧(座・臥)測定		○	○		●	●		●	●
脈拍測定		○	○		●	●		●	●
体重測定		○	○					●	
臨床検査	血液学的検査ｂ	○	○		●	●		●	●
	血液生化学検査ｃ	○	○					●	●
	尿検査ｄ	○	○					●	●
胸部Ｘ線検査ｅ		○							
心電図検査ｅ		○			●	●		●	
△△△測定		○	○		●	●		●	●
□□□測定			○					●	

- ○印は研究薬投与開始前に行う項目、●印は研究薬投与開始後に行う項目
- ａ：有害事象は、副作用など好ましくないすべての事象のことで、お薬との因果関係を問いません。
- ｂ：血液学検査として、XXX,YYY,ZZZ を測定します。これらは研究の安全性を確認するために行います。
- ｃ：血液生化学検査として、XXX,YYY,ZZZ を測定します。これらは研究の安全性を確認するために行います。
- ｄ：尿検査として、XXX,YYY,ZZZ を測定します。これらは研究の安全性を確認するために行います。
- ｅ：投与開始前に一回測定します。
- ｆ：受診３、４は±３日間、受診５、６、７、８は±７日間を許容期間とします。
- ｇ：採血量は　受診１、２で各○ml、受診４，５，７では　△ml とします

9. 症例の中止基準〔★〕

個々の症例の中止基準について記載すること。

◆ 研究担当医師は、何らかの理由で研究継続が不可能と判断した場合には、研究薬の投与を中止し、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。

（例）

中止基準

1） 研究対象者から研究参加辞退の申し出や同意の撤回があった場合
2） 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
3） 原疾患が完治し、継続投与の必要性がなくなった場合
4） 原疾患の悪化のため、研究薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
5） 合併症の増悪により、研究の継続が困難な場合
6） 有害事象により、研究の継続が困難な場合
7） 妊娠が判明した場合
8） 著しくコンプライアンス不良の場合（全予定投与回数の 70%未満の服薬となると判断される場合、あるいは 120%を超えると判断される場合）
9） 研究全体が中止された場合
10） その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

◆ 長期投与の研究で、有害事象や合併症のため研究薬の投与を一時休止（中段）する場合は、その最長期間と回数について規定する。

◆ 中止後の対応（検査・処置や追跡期間等）について記載する。特に、有害事象発生により中止した場合は、可能な限り原状に回復するまでフォローすること等を記載する。

※注意１：いずれの場合も、中止の理由をカルテ及び CRF に記載すること。

※注意２：研究薬投与開始後に同意の撤回があった場合は、研究薬の効果不発揮あるいは有害事象によるものか、あるいは偶発的事故(転居など)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こと。

10. 有害事象発生時の取扱〔★〕

○「人倫理指針」記載必要項目：⑳侵襲を伴う研究で重篤な有害事象が発生した際の対応　㉑侵襲を伴う研究の場合、健康被害に対する補償の有無と内容

10-1. 有害事象発生時の研究対象者への対応〔★〕

◆ 「研究責任者または研究分担者は、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、カルテならびに CRF に齟齬なく記載する。また、研究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、研究対象者にその旨を伝える」ことを記載する補償等がある場合にはその旨研究対象者等に伝える

◆ 二重盲検研究において、「緊急避難的に研究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研究薬割付・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。

10-2. 重篤な有害事象発生時の研究対象者への対応〔★〕

○「人倫理指針」記載必要項目：⑪研究機関長への報告内容及び方法

◆ 重篤な有害事象の定義（人倫理指針研究に関する倫理指針に準じて定義する）

（例）

1） 死に至るもの
2） 生命を脅かすもの
3） 治療のための入院又は入院期間の延長が必要になるもの
4） 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5） 子孫に先天異常を来たすもの

◆ 「人倫理指針」に従って、報告の対象となる有害事象：研究期間中のすべての重篤な有害事象、研究終了(中止)後に研究薬との関連性が疑われる重篤な有害事象については、速やかに適切な処置を研究対象者に施し。研究責任者に報告すること。

◆ 「研究責任者は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、所定の書式を用いて速やかに（原則速報２週間以内）臨床試験管理センターを通じて、研究機関の長（病院長）に報告するとともに、臨床研究審査委員会、臨床研究監視委員会に報告する。多機関で研究を実施している場合は、その実施機関の長に通知する」ことを記載する。

◆ 「市販後の薬剤等においては、厚生労働省の医薬品等安全性情報報告制度により厚生労働省に報告する」ことを記載することが望ましい。

10-3. 予測できない重篤な有害事象

○「人倫理指針」記載必要項目：⑲侵襲を伴う研究で重篤な有害事象が発生した際の対応

◆ 予測できない重篤な有害事象とは重篤な有害事象のうち、研究計画書、IC の説明文書等に記載されていないもの又は記載されていてもその性質もしくは重症度が記載内容と一致しないものをいう。

◆ 侵襲（軽微な侵襲は除く）を伴う研究で介入を行うものの実施で予測できない重篤な有害事象が発生し、当該研究との直接の因果関係が否定できない場合には、上述 10 項 2）で述べた重篤な有害事象の対応を行った後、速やかに研究機関長（研究機関の長（病院長））から厚生労働大臣に指針にある様式に従って報告する。

（例）

侵襲を伴う介入研究で予測できない重篤な有害事象が発生した場合には、研究対象者に適切な処置を施し、研究責任者を通じて研究機関の長（病院長）・臨床研究審査委員会・臨床研究監視委員会に報告する。

研究機関の長（病院長）は、所定の書式によって、厚生労働大臣に報告する。

目安として事象発生後２週ごろまでに速報を行い、1 ヶ月以内で文書報告を行うこととする。

（例） 別途さだめる安全性情報の取扱いに関する標準業務手順書に従い報告する

10-4. 重要な有害事象

◆ 重要な有害事象について、必要があれば研究計画書の中で定義しておく。
研究対象者に適切な処置を施した後、所定の様式で研究者等は研究機関の長（病院

長）に提出する。

（例）

・感染症（抗生物質等の薬物の投与を必要とする場合）

・腎障害（血清クレアチニン値が施設基準上限度の 1.5 倍以上）

・その他研究薬を投与中止することに至った有害事象

※重要な有害事象は、重篤分類に当てはまらなくても、重篤につながる副作用を早期に検出するうえで重要である。

10-5. その他の有害事象

◆ その他の有害事象については、研究対象者に適切な処置を施した後、前述の第８項「観察及び検査項目」の（５）有害事象と副作用の確認に記載した手順により、CRF に記載することを規定する。

11．研究計画書からの逸脱の取扱い

◆ 人倫理指針を遵守して以下事項について記載する。

○「人倫理指針」記載必要項目：⑪研究機関長への報告内容及び方法

11-1. 単一（自）施設の場合

（例）

・「研究責任者または分担研究者は臨床研究審査委員会の事前の審査に基づく研究機関の長（病院長）の承認を得る前に研究計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない」

・「研究責任者または分担研究者は緊急回避等のやむをえない理由により、臨床研究審査委員会の事前の承認を得る前に研究計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には研究責任者または分担研究者は、逸脱または変更の内容及び理由ならびに研究計画書等の改定が必要であればその案を速やかに、臨床研究審査委員会等に提出し、*臨床研究審査委員会*及び研究機関の長（病院長）の承認を得るものとする」

・「研究責任者または分担研究者は、研究計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともにすべて記録しなければならない」

・「研究責任者または分担研究者は、当該臨床研究について、人倫理指針に適合していないこと（適合していない程度が重大である場合に限る）を知った場合には、速やかに*研究機関の長（病院長）・臨床研究審査委員会・臨床研究監視委員会*　に報告し、必要な対応をした上で、その対応の状況結果についての研究機関の長（病院長）による厚生労働大臣等への報告・公表に協力しなければならない」

（例）別途定める手順書（例）モニタリングの実施に関する標準業務手順書に従って報告する

11-2. 多機関の場合

（例）

・「研究責任者または分担研究者は、研究代表者の事前の合意及び倫理委員会等の事前の審査に基づく研究機関の長（病院長）の承認を得る前に、試験研究計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない」

・「研究責任者または分担研究者は、緊急回避等やむをえない理由により、研究代表者との事前の合意及び倫理委員会等の事前の承認を得る前に、研究計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任者または分担研究者は、逸脱または変更の内容及び理由ならびに研究計画書等の改定が必要であればその案を速やかに、研究代表者及び倫理委員会等

に提出し、研究代表者、倫理委員会等及び研究機関の長（病院長）の承認を得るものとする」
・「研究責任者または分担研究者は、研究計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともにすべて記録しなければならない」
・「研究責任者または分担研究者は、当該臨床研究について、人倫理指針に適合していないこと（適合していない程度が重大である場合に限る。）を知った場合には、速やかに各施設の研究機関の長（病院長、倫理委員会等）に報告し、必要な対応を行う。
例）別途定める手順書（例）モニタリングの実施に関する標準業務手順書に従って報告する

12. 研究機関の長への報告と方法

○「人倫理指針」記載必要項目：⑪研究機関長への報告内容及び方法

◆ 以下の内容は研究責任者から研究機関の長（病院長）・臨床研究審査委員会・臨床研究監視委員会に文書にて報告する

（例）

以下の項目に該当する内容は研究責任者から研究機関の長（病院長）に文書で報告する。
・研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実、情報または損なうおそれのある情報で研究継続に影響を与えると考えられるもの
・研究の実施の適正性もしくは研究結果の信頼を損なう事実、情報または損なう恐れの有る情報
・侵襲を伴う研究の実施で重篤な有害事象の発生があるときには速やかに報告する
・研究の進捗状況や有害事象の発生状況及び研究の終了（中止含む）した場合
・他の研究機関と共同で研究を実施するとき情報の共有方法について
・研究に関する業務を委託している場合にはその業務委託内応と契約内容
研究機関の長はこれらの業務について監督する必要があるため定期的に報告を受けるなどする。
例）別途定める手順書（例）モニタリングの実施に関する標準業務手順書に従って報告する

13. 研究の終了、中止、中断〔★〕

13-1. 研究の終了〔★〕

◆ 以下の事項について記載すること。

（例）

・ 各施設での研究の終了・中止・中断時には、研究責任者は、研究終了・中止・中断報告書を、臨床試験管理センターを通じて研究機関の長（病院長）に提出する。多機関において実施する場合には、必要があれば多機関の研究代表者にも終了・中止・中断報告書を提出する。院内においては、各年度末の実施状況調査時の報告を以って、終了・中止・中断報告とする。
・ 終了・中止・中断が報告された後、UMIN 登録システムにもその旨状況を登録する。

13-2. 研究の中止、中断〔★〕

◆ 以下の事項等について適宜記載すること。

（例）

・ 研究責任者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。
1）研究薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき
2）研究対象者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき
3）予定症例数または予定期間に達する前に、（中間解析等により）研究の目的が達成されたとき

4）臨床研究審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき

- 臨床研究審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。
- 多機関で行う場合は、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、研究の継続の可否を検討する。
- 研究の中止または中断を決定した時は、速やかに臨床研究審査委員会と同時に研究機関の長（病院長）にその理由とともに文書で報告する。人研究指針に不適合の程度が重大で中止とされた場合には、研究機関の長（病院長）は厚生労働大臣への報告をおこなう。

14. 統計解析事項〔★〕

探索的試験か検証的試験かによりデザインや評価項目などが異なり、統計解析方法も異なってくる

14-1. 解析対象集団

◆ ランダム化された全症例（Intention To Treat: ITT）

◆ 最大の解析集団（Full Analysis Set:FAS）：「すべてのランダム化された症例」から最小限の除外可能な症例を除いた集団；最小限の除外可能な症例とは「研究対象集団の条件を満たさない症例（確定診断で対象外疾患と判定された症例、明確に定義され、客観的に判定可能な重要な選択・除外基準に抵触する症例）」、「ランダム化後研究治療を一度も受けていない症例」及び「ランダム化後のデータがまったく無い症例」に限定される。

◆ 研究計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set: PPS）：研究計画書の主要変数に関する最低限の規定を満たす症例；科学的にはもっとも良く反映された集団だが、比較試験で 1 群のみ脱落が多いなどでバイアスを生じる可能性がある。

◆ 安全性解析集団：一度でも医薬品・医療機器を使用した症例の集団。

（例）

本研究における主要評価項目は　FAS にて解析を行う。頑健性（ロバスト）を確認する目的で PPS 解析を行う。

安全性評価項目は安全性評価解析集団として一度でも研究薬・医療機器を用いた症例を対象に解析を行う。

14-2. 目標症例数及び設定根拠〔★〕

◆ 各群の目標症例数と症例数設定の根拠について記載する。

検証的研究の場合には、統計学的手法に基づき、症例数の設定根拠を示すこと。

探索的臨床研究の場合には、実施可能性や、実施する研究の位置付け及び目的を考慮した上で、症例数の設定根拠を示すこと。

なお、症例数は、脱落率も考慮した上で設定すること。

◆ 多機関共同研究の場合には、全体の目標症例数と当施設の目標症例数を記載する。

（例）　当院の申請目標例数 15 例

（研究全体：参加施設 8 施設、目標症例数 120 例）

（例）

本研究計画で必要となるサンプルサイズの算出は Sezai, et al.(2011)の解析結果を参考にしている。彼らの研究では hANP 群とプラセボ群を合わせて 303 例で比較しており、高度な有意差を得た。このデータを利用して δ=74.25、SD=196 とし、有意水準を 5%、検出力を 80%とおき、n を算出したところ 55 例ずつ、計 110 例あれば良いと得た(t 検定)。また母集団の分布を仮定しないノンパラメトリックな検定を行うとした場合、π/3 倍した 115 例あれば良いと算出できた。多機関ならびに脱落するサンプルを考えても 200 例あれば十分であると考えられる。

（例）

目標登録症例数として、300 例を予定している。その算出根拠は以下のとおりである。登録日から２年後のイベント発生率の点推定値の95%信頼区間を示すことができる症例数を算出する。Anavekar(N Engl J Med 351: 1285-1295, 2004)らの報告によると、心筋梗塞後の GFR 45.0-59.9ml/min/1.73m^2 である患者の 24 ヶ月後全死亡は、おおよそ 26%である。今回の研究においては、GFR　60ml/min/1.73m^2 未満の虚血性心疾患患者の 2 年後全死亡の点推定値を 25%とし、区間推定幅が点推定値の±5%とすると、288 症例が必要となる。脱落例を見込んで 300 例を必要症例数とする。

$N = 4z_{\alpha}^2 P(1-P) \div W^2$

$288 = 4 \times 1.96 \times 1.96 \times 0.25 \times (1-0.25) \div (0.05+0.05) \div (0.05+0.05)$

ここで z_{α}=信頼水準が(1-α)のときの両側 α に対する標準正規偏差(例:信頼水準が95%　［α=0.05］のとき、z_{α}=1.96、90%のとき z_{α}=1.65、95%のとき z_{α}=2.58)。W は信頼区間の幅。

（例）

＊　２群間の平均値の比較の場合

n＝（Z（1-α/2）＋Z（1-β））^2 ・（σ ^ 2/δ ^ 2）

により症例数を算出する

・Z（1-α/2）:　αエラーから得られる値、（有意水準：α（=0.05）

・Z（1-β）: βエラーから得られる値、　（検出力　：1-β（=0.8　or 0.9）

・σ ^ 2：データのばらつき　（標準偏差：σ）

・δ ^ 2：臨床的に意味の有る群間差

http://biostat.mc.vanderbilt.edu/wiki/Main/PowerSampleSize

＊　２群間の比率の差

＊　２ 群間の差の検定

14-3. 統計解析方法

◆ データの収集・集計方法を記載する。また、CRF に掲載されたデータとカルテ等原資料の記載との整合性を保証する方法（モニタリング等）についても記載することが望ましい。

◆ 統計解析方法について記載する〔★〕。有効性及び安全性の解析の対象となる集団、解析項目について、中止・脱落症例、欠測値などのデータの取扱いも含めて規定しておくこと。

仮説検定を用いる場合は、検定方法、帰無仮説及び有意水準（α）を示す区間推定を行う場合は、推定方法、信頼水準（1-α）を記載するなど、予定する統計解析方法を記載する。

◆ 解析対象集団については FAS（Full Analysis Set）と PPS(Per Protocol Set)を区別して記載する。（主解析を FAS とするなど）

◆ 中間解析を行う場合は、その時期、方法、解析結果に基づく研究継続の判断等を記載する。多重性を考慮するなど注意が必要。

※注意１：検証的研究の場合は、統計解析方法を予め決めておくことが必要である。
※注意２：比較研究の場合は、統計解析時に各群間に（介入事項以外に）偏りがないこと（同等性）についても評価すること。

（例）
グレード 3/4 あるいはグレード 4 の重篤副作用（好中球減少、下痢、血液毒性、非血液毒性）の発現についてロジスティック回帰モデルによる単変量解析及び調査票に記入された各背景因子に加え、1st /2 nd 及びレジメンを説明変数とした多変量解析を用いて、重篤副作用の発現に関わる危険因子を検索する。
（例）
試験の途中で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 2 回の中間解析を行う。1 回目の中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、2 回目の中間解析は登録終了後早期に、予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止する。

15. モニタリングと監査〔侵襲性ある介入研究★〕

研究の信頼性確保のため、医学的研究倫理指針によって　侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行う研究においては、モニタリング及び必要に応じて監査を実施する必要がある。本研究におけるモニタリングと必要時の監査について記載する。なお、詳細に規定する場合はモニタリング計画書を作成し、審査資料として臨床研究審査委員会に提出し審査を受ける。（モニタリング計画書作成手引きは医療イノベーション推進センターウェブサイト　学内専用）

○「人倫理指針」記載必要項目：㉕モニタリング、監査を実施する場合にその実施体制と実施手順

◆ モニタリング

モニターは当該研究に直接研究者として携わるもの以外で、指針を遵守し要件を備えた者を研究責任者が指名する。モニターは事前にモニターリストを臨床試験管理センターに提出し、必要によって研究責任者がモニタリング手順書を作成に協力する。あるいは本計画書に記載する。方法はテーマにより目的・性質に合わせて行う。
研究の目的別に、モニタリングの担当者と対応の目安を分類した以下の表を参考にモニタリング担当者を選定する。

研究目的・方法に基づく モニタリングレベルの目安

クラス	品質水準例	実施者	具体的手法	実施時期・頻度	確認項目
I	・医師主導治験 ・先進医療B ・高インパクトファクター雑誌 ・診療ガイドライン元データ ・広告利用	CRO/AROモニター イノベ担当者(モニター) モニター経験研究者 研究者相互モニタリング	オフサイト* オンサイト セントラル	・開始前(施設・体制) ・登録時(始め数例は必須) ・試験中(内容に応じて) ・SAE/重大逸脱発生時 ・終了時	・IRB審議・要件 ・施設体制 ・適格性・同意書 ・手順 ・CRF記載内容 ・資料保管状況
II	・既承認薬の承認外投与 ・エビデンスがない	研究者相互モニタリング モニター経験研究者 イノベ担当者協力/助言 (CRO/AROモニター)	オフサイト 中心 オンサイト セントラル	・開始前(施設・体制) ・登録時(始め数例は必須) ・試験中(内容に応じて) ・SAE/重大逸脱発生時 ・終了時	・研究者要件・体制 ・適格性・同意書 ・手順 ・CRF記載内容 ・資料保管状況
III	・承認薬を承認内投与で使用(割付ある) ・エビデンスがある	イノベ担当者助言 医局モニター(研究者)	オフサイト自主点検	・開始前 ・登録時(研究者毎1例目) ・SAE/重大逸脱発生時 ・終了時	・研究者要件・体制 ・適格性・同意書 ・手順 ・CRF記載内容 ・資料保管状況

*・オフサイトモニタリング:主に外部のモニターが施設を訪問せずに　電話・メール・FAXで研究者等にモニタリングする
・オンサイトモニタリング:モニターが施設にて原資料の直接閲覧など行いモニタリングする
・セントラルモニタリング:EDCをもちいデータセンターなどでデータを一括管理し、その情報から確認を行う
・自主点検:医局にて指名されたもの(直接研究に関与しない研究者がのぞましい)
**・クラスI:DM、監査をおこなう　II:研究に応じDM、監査を行う　III:基本的に監査は行わない

6

（例）

リスクに基づいたモニタリング

「研究に応じて、リスクと思われるところを考慮し、人倫理指針研究に関する倫理指針、研究計画書に逸脱なく研究が行われているか、研究対象者の安全、権利が守られているか、データが正確に収集されているか等を同意書の確認や CRF と原資料（カルテ等）を照合して行うなどを実施する。

本学症例についてモニターは、はじめに登録された●例について開始前の同意説明、同意書内容確認、適格性、研究手順など逸脱がないことを確認する。逸脱については速やかに責任研究者に知らせ、これを是正するように図る。あわせてモニタリング報告書に記載を行う。投与中についても研究対象者の状況を検査値や自他覚症状で確認し、有害事象の有無についてその頻度などをモニタリングする。

はじめの●例において、手順等の逸脱が複数例で認められるときには、その旨研究者等に伝え、さらに程度に応じて追加して（たとえば逸脱例数×2）症例のモニタリングを行うこととする。

モニターはモニタリング毎にモニタリング報告書を作成し、研究責任者及び臨床監視委員会に提出する。各施設からのデータについては、送付 CRF と eCRF (ACReSS) 入力内容についてモニタリングを行うこととする。」

（例）

モニタリング

本研究では、モニターは研究のすべての段階で訪問や電話などによるモニタリングを実施し、本研究が計画書、「人倫理指針研究に関する倫理指針」を遵守して実施されていることを確認する。直接閲覧では、それぞれの研究対象者の原資料と CRF に記載されている内容の完全性、正確性及び一貫性を確認する。

(例)

定期モニタリング

研究が安全に、かつプロトコールに従っ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目的で、原則として年２回定期モニタリングを行う。モニタリングはデータセンターに収集される CRF の記入データに基づいて、データセンター、研究事務局、研究代表者が主体となって行う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。データセンターは作成した定期モニタリング報告書を、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会に提出する。定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、研究代表者は定期モニタリング報告書を検討し、問題点を参加施設の研究者と情報共有し、その改善に努める。

モニタリングの項目

① 登録状況：登録数ー累積/期間別、群/施設別、同意書の確認（署名、日付、保管状況）
② 適格性：不適格例/不適格の可能性のある患者：群/施設
③ 治療前背景因子：群
④ プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由：群/施設
⑤ プロトコール逸脱：群/施設
⑥ 重篤な有害事象：群/施設
⑦ 有害反応/有害事象：群
⑧ 全生存期間、無増悪生存期間（または無再発生存期間等）：全登録例
⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

◆監査について

モニター以外の研究に関与しないものが監査手順書に基づき実施する。
監査実施判断は、研究目的・内容によるが、上述の表のクラスⅠに該当する研究や検証的研究などを目安に実施するのが望ましい。

（例）

臨床研究責任医師が指名する監査担当者は、「監査の実施に関する手順書」に従って監査を実施し、臨床研究のシステムが適正に構築され、適切にデータの品質管理が実施されていることを確認・評価する。

（例）

監査

本研究では監査担当者により、実施医療機関において監査を行う。監査の際には、臨床研究責任医師は求めに応じ、研究対象者のすべての臨床研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。このことへの同意も臨床研究参加への行為に含まれることを研究対象者、代諾者及びに介護者に説明しておく。臨床研究責任医師が研究計画書の合意書に署名又は記名押印することにより、監査担当者による実施医療機関での監査の受け入れについて合意したとみなす。

16 倫理〔★〕

以下の項目について記載すること。

16-1. 「ヘルシンキ宣言（最新版）」を遵守して実施することを記載する〔★〕

16-2. 「人を対象とする人研究に関する倫理指針」（人倫理指針）を遵守して実施することを記載する〔★〕

（例）

「本試験はヘルシンキ宣言（2013 年 10 月）を遵守し、人を対象とする人研究に関する倫理指針」（2014 年 12 月 22 日）を遵守して実施する」

16-3. 人権への配慮（プライバシーの保護）〔★〕

○「人倫理指針」記載必要項目：⑧個人情報等の取扱い

◆ 研究実施に係る生データ類及び同意書等を取扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮すること。

①病院外に提出する CRF 等では研究対象者識別コード等を用いて行うこと、②研究の結果を公表する際は研究対象者を特定できる情報を含まないようにすること、③研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者のデータを使用しないこと、④研究対象者から得られた試料・情報について、同意時に特定されていない症例の研究に用いられる可能性、他研究機関に提供する可能性がある場合には、同意を受ける時点で想定される内容などを記載する。

◆ 研究対象者の検体等を病院外に出して測定等を行う場合は、匿名化・保管・廃棄方法、閲覧者の範囲について規定する。

※注意：CRF 等における研究対象者のイニシャルの使用は、研究対象者を特定できる可能性があるので、原則的には好ましくないとされている。

（例）

研究対象者のプライバシー保護のため、個々の研究対象者の識別には個人情報の要素が含まれない識別コードを用い、個人情報を保護する、研究結果の公表においても、身元を特定できる情報は一切公表せず保護される。

16-4. 安全性・不利益への配慮

○「人倫理指針」記載必要項目：⑨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、総合的評価ならびに当該負担及びリスクを最小化する対策

◆ 休薬期または非治療群における不利益・危険性への配慮について必要に応じて記載する。

（例）

本研究中に生じた有害事象等に対しては適切な処置を行い、その費用負担などはあらかじめ補償保険に加入あるいは研究費でこれを補償する。

本研究では休薬期、非治療群に該当する場合でも既存治療において行われる処置と同程度、またより不利にならないような倫理的判断によって研究対象者の症状等を考慮して設定されている。疑問点はいつでも相談可能であり、また、研究の継続を望まない場合にはいつでも中止を申し出ることは可能である。また本研究中止、終了後でも本研究によると思われる副作用が生じた場合には適切な対応を行う。

17. 研究対象者の費用負担〔★〕

○「人倫理指針」記載必要項目：⑲研究対象者等に経済的負担または謝礼が有る場合、その内容

◆ 研究に参加することで研究対象者の費用負担が増えないような対策を講じること。

◆ 通常の診療の範囲内である場合には、保険診療分の医療費負担が研究対象者に発生するこ

とを研究計画書に記すこと。

◆ 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。

◆ *東京医科歯科大学病院*における規則・手順については、臨床試験管理センターウェブサイトより確認のこと。　＊医療イノベーション推進センターウェブサイトも参照のこと　https://www1.tmd.ac.jp/kenkyuu/innv/

18. 健康被害の補償及び保険への加入〔★〕

○「人倫理指針」記載必要項目：⑳侵襲を伴う研究で生じた健康被害に対する補償の有無

18-1. 健康被害の補償〔★〕

◆ 東京医科歯科大学病院における、健康被害の治療費については、臨床試験管理センターウェブサイトに掲載の「自主臨床研究、未承認医薬品の申請における費用負担の原則」を参考とすること。

18-2. 賠償保険への加入〔★〕

◆ 研究責任者及び研究分担者が医師の場合、賠償責任保険に加入し、賠償責任保険に加入していることを明記すること。

（例）「賠償責任に備え、研究責任医師及び研究分担医師は賠償責任保険に加入する」

※賠償責任保険は原則として自主臨床研究も担保している。一方、補償制度（医師・病院に違法性がない場合の患者救済制度）は市販薬の適応内使用の場合に適用される独立行政法人医薬品医療機器総合機構の健康被害救済制度（http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html）を除いて、一般的には整備されていない。そのため、東京医科歯科大学病院では、臨床研究を行おうとする医師・歯科医師は、賠償責任保険に加入していることを用件とする。

19. 個人情報の取扱い〔★〕

○「人倫理指針」記載必要項目：⑧個人情報等の取扱い

◆ 研究対象者の個人情報保護に関する留意点を記載する。

個人情報等の加工の手順や加工後の識別方法などをしめす。

個人が特定できないような措置（対照表あり）,(対照表なし)

（直ちに判別は不可)、(特定個人を識別できない）

仮名加工情報、匿名加工情報　など

要配慮個人情報、個人識別符号、個人情報など

（例）

研究対象者のプライバシー保護のため、個々の研究対象者の識別には研究対象者識別コードを用い、被験者の個人情報を保護する。研究結果を公表する場合であっても、研究対象者の身元を特定できる情報は保護する。

（例）

研究対象者の人権及びプライバシーを保護するため、本研究では以下を遵守する。

①本研究に関与する者はすべて、同意文書、CRF、原資料等の取り扱い及び研究結果の公表に際し、研究対象者の人権及びプライバシーの保護について十分配慮する。

②個々の研究対象者の識別・特定は研究対象者識別コードを用いる。
③研究対象者の身元を明らかにする可能性のある記録の取り扱いについては、研究対象者の秘密保全に配慮する。

20. 記録の保存〔★〕

○「人倫理指針」記載必要項目：⑭研究により得られた結果等の取扱い㉔ 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

研究等の実施に係る必須文書の保管責任者、保管場所、保管期間、個人情報等の加工の方法、保管期間終了後の破棄方法等について、適宜記載すること。

◆ 研究責任医師は、研究等の実施に係る必須文書(申請書類の控、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、研究対象者識別コードリスト、同意書、CRF 等の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など)を保存し、所定の期間（例：研究発表後 10 年）後に廃棄することなどを規定する。

※保存の期間はデータの信頼性や研究対象者の安全性について臨床研究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。「遺伝子治療の臨床研究に関する倫理指針」では、研究終了後少なくとも５年間保存することが義務付けられている。

21. 研究計画の登録と研究結果の取扱いおよび公表〔★〕

○「人倫理指針」記載必要項目：⑬研究に関する情報公開の方法⑭研究により得られた結果等の取扱い

◆研究により得られた結果は同意書にある範囲内で個人情報等がわからないように削除または加工し公表する。

◆ 作成(発表)者、作成(発表)時期、発表方法等について記載する。

※注意１：研究が正しく行われたのにも拘らず、結果が予期したものでない場合でも、患者さんの協力を無駄にすることのないように、投稿論文等でデータを公表することが原則である。ヘルシンキ宣言では「ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない」とされている。

※注意２：ランダム化並行群間研究の結果を投稿する際には、「CONSORT 声明」を参照すること。
(http://www.consort-statement.org/)

※注意３：臨床研究の事前登録制度に配慮し、jRCT, UMIN などの登録制度を利用して、原則的に臨床研究内容を登録すること。「人倫理指針」で、すべての介入のある臨床研究において事前登録が求められている

※注意 ４：研究対象者の健康、子孫に受け継がれ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研究結果の取り扱いを研究計画書に記載しておく。

（例）

・研究の概要
・研究機関の名称及び研究責任者の氏名
・研究計画書及び試験の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨（他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。）並びにその入手・閲覧の方法
・研究対象者等の個人情報の開示に係る手続（手数料の額を定めたときは、その手数料の額を含む。）
・研究対象者等の個人情報について、その利用目的の通知を求められた場合には、研究対象者等に対し、遅滞なく通知されること
・研究対象者等の個人情報について、開示（保有する個人情報にその研究対象者が識別されるものが存在しない場合に、その旨を通知することを含む。）を求められた場合には、研究対象者等に対し、遅滞なく、該当する個人情報が開示されること
・研究対象者等の個人情報の開示、訂正等、利用停止等について、求められる措置の全部又は一部について、当該措置をとらない旨を通知する場合には、その理由を説明すること
・研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応に関する情報
・研究対象者の健康、子孫に受け継がれ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、研究結果を当該研究対象者本人にのみ開示することとする。

22. 研究の実施体制〔★〕

○「人倫理指針」記載必要項目：②研究の実施体制、㉓研究に関する業務の一部を委託する場合の業務内容と監督方法

◆ 研究組織構成者の氏名、所属機関、診療科（部）、職名、連絡先（直通電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）を記載。研究責任者または研究代表者には、○印を付ける。

◆ 多機関共同研究の場合には、研究代表者及び共同研究者（各施設の研究責任者）とし、原則主施設による倫理委員会で集中審査の承認を得ることとする。
また、必要であれば、多機関共同研究における研究組織構成者による委員会（○○○研究班、△△グループ、□□□委員会）の機能について定義することが望ましい。

（例）
研究全般の策定・実施・報告上の調整、施設間の調整、研究計画書の疑義解釈上の調整、効果安全性評価委員会を設置しない場合は安全性の評価、…など

◆ 研究協力機関に試料・情報の提供を受ける場合には、実施体制に記載し、委託する業務内容　手順について記載すること

◆ その他業務の一部を委託する場合についても委託先を記載し、当該業務内容および委託先の監督方法を記載する

◆ 研究事務局、患者登録・割付センター（症例登録センター）、研究薬管理者、データマネジメントセンター、統計解析者、医学専門家(アドバイザー)、モニター、CRC、独立データモニタリング委員会または効果・安全性評価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。

◆ 研究に関する業務の一部を外部に委託す場合には、契約を取り交わし、研究機関の長にもその業務内容を定期的に報告することが必要で、研究機関の長はこれを監督する。

（例）

役割	氏名	所属機関	診療科	職名	連絡先
研究代表者	御茶ノ水華	□□□大学	△△△科	教授	03-XXXX-XXXX （内線XXXX）
研究責任者	湯島一郎	□□□大学	△△△科	准教授	03-XXXX-XXXX （内線XXX1）
研究者	神田太郎	□□□大学	△△△科	助教	03-XXXX-XXXX （内線XXX1）
研究責任者	難波次郎	○○○病院	□□□科	部長	06-XXXX-XXXX （内線XXX2）
研究事務局	本郷Ａ子	□□□大学	△△△科	事務	03-XXXX-XXXX （内線XXXX）
症例登録センター					
研究薬管理者					
データマネジャー					
統計専門家					
医学専門家					
モニター					
CRC					
効果安全性評価委員会					

○「人倫理指針」記載必要項目：⑮研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談窓口（遺伝カウンセリングを含む。）

（例）

相談窓口

研究責任者　湯島一郎　まで　平日 10:00～16:00　　土日は大学病院まで

23. 研究資金及び利益相反〔★〕

○「人倫理指針」記載必要項目：⑫研究の資金源等研究機関に係る利益相反及び個人の収益等研究者に係る利益相反に関する状況

◆ 「起こりうる利益相反」が存在しないことを記載すること。

（例）

本研究は、平成○○年度、□□□の研究助成を得て実施する（助成番号△△△）。本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しないこと、及び研究の実施が研究対象者の権利・利益を損ねることがないことを確認する。…など

◆ 「起こりえる利益相反」が存在しないことを確認するために、各研究者は誓約書を提出するか、あるいは研究者間の研究合意書の中に誓約事項として記載することが望ましい。

◆ 「起こりえる利益相反」の例として、研究者個人の利益・立場等が研究の公平・公

正な計画・実施・報告に影響を及ぼす可能性をあげることができる。さらに規定する必要がある場合は、米国 NIH の Conflict of interest の条項（※１）や、米国 FDA の Guidance：Financial disclosure by clinical investigators（※２）を参照するようにしてもよい。

（※１）http://grants.nih.gov/grants/policy/coi/

（※２）http://www.fda.gov/oc/guidance/financialdis.html

◆ 東京医科歯科大学の利益相反マネジメント規則は、平成 19 年に定められている。http://www.tmd.ac.jp/tmd-research/artis-cms/cms-files/20140215-233853-9218.pdf

（例）

研究代表者□□は、本研究に用いる試験薬▲▲を製造販売している株式会社〇〇から平成〇年度に〇〇万円の奨学寄付金を受けている。本研究の利害関係については、東京医科歯科大学の各利益相反マネジメント委員会の承認を得て行なう。また、当該研究経過を定期的に当該利益相反マネジメント委員会へ報告等を行うことにより、本研究の利害関係についての公正性を保つ。

24. 研究計画書等の変更〔★〕

◆ 研究計画書や同意説明文書の変更(改定)を行う場合は、予め治験審査等委員会に「自主臨床研究変更申込書」を提出し、承認を得ることを記載する。

（例）

研究代表者は、本研究開始後に研究計画書の改定が必要になった場合、研究調整委員会の承認を得てから、プロトコール改定を行う。軽微な場合を除き、改定の場合には、臨床試験審査委員会で改定内容とその理由等について、再度審査を受け、承認を得る。

（例）

以下に研究グループの承認が必要な重大と判断されるプロトコールの改定内容を示す。改定後、研究代表者は改定内容を研究責任医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者に送付する。

１）研究デザイン

２）研究対象（適格基準）

３）プロトコール治療計画

４）エンドポイント

５）目標症例数

25. 参考資料・文献リスト

◆ 研究計画書に引用された参考資料・文献は、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特に指定はないが、学術雑誌の場合には、著者名（筆頭著者のみでも可)、論文タイトル、雑誌名、巻、ページ、年号の情報を含むこと。

◆ リストの中からキーとなる参考文献または資料を（もしあれば）１～２件選び、申請時にコピーを申請書に添付すること。