岩手医科大学プロトコールテンプレート

version 0.1　2014年 8月29日 草稿

version 0.2　2014年10月29日 草稿

version 1.0　2015年 1月 15日 作成

岩手医科大学医学部倫理委員会の審査を受けるプロトコールは、このテンプレートを参考にして作成してください。

テンプレートご使用に際しては以下の注意事項を確認すること。

1）このテンプレートのご使用について

・黒字部分：基本的に、そのまま使用する。

　・赤字部分：説明書きであり、プロトコール作成時には削除すること。

　・青字部分：記載例であり、参照の上、プロトコール作成時には適宜修飾し記述すること。

また、切り分けが容易ではない箇所については必ずしもこの限りではない。適宜修飾すること。

　　不明な点は、岩手医大産婦人科　竹内　聡（stakeuch@iwate-med.ac.jp）まで、または、臨床試験支援ユニット（IMUCTC）（imuctc@iwate-med.ac.jp） までご連絡ください。（8:30am-5:00pm）

2）カバーページ（表紙）を作成し、以下の情報を記載する。

・研究機関名：臨床試験実施組織の名称

・実施主体の研究班名称：研究費の資金源などを記載

・試験プロトコール番号：該当する場合のみ記載

・プロトコール名：必須

・研究代表者：必須・臨床試験の遂行に関して全責任を持つ研究者。各試験に1人とする。

氏名、所属機関、住所、電話番号（内線）、FAX番号、E-mailアドレス

・施設研究責任者：臨床試験が多施設で行われる場合、各参加施設における臨床試験の遂行に関して全ての責任を持つ研究者。各施設に1人とする。

氏名、所属機関、住所、電話番号（内線）、FAX番号、E-mailアドレス

・研究事務局：臨床試験の遂行に必要な事務業務の実務を担当する研究者。具体的な業務としてプロトコール作成（改訂を含む）。参加施設/担当医との連絡、参加施設/担当医からの問い合わせに対する対応などが挙げられる。各試験に最低1人は必要で、研究代表者との兼務可能。

氏名、所属機関、住所、電話番号（内線）、FAX番号、E-mailアドレス

・プロトコール作成日、版番号、改正・改訂：必須

例：20XX年XX月XX日　Version 1.0　作成

20XX年XX月XX日　Version 1.1　改正

20XX年XX月XX日　Version 2.0　改訂

3）プロトコールの内容変更について

　倫理委員会承認後のプロトコール内容の変更を、改正・改訂の二種類に分けて取り扱う。また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加を、メモランダムとして区別する。定義と取扱いは以下の通りとする。

**改正（Amendment）**

　試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、もしくは試験のprimary endpointに関連するプロトコールの部分的変更。倫理委員会の審査承認を要する（full review）。カバーページに倫理委員会の承認日を記載する。

　「改正」に相当すると判断された時点で患者登録を一時停止し(通常：プロトコールに記載されていれば登録を継続してもよい)、倫理委員会の承認が得られた場合に患者登録を再開する。通常は、説明・同意書の変更も要するため、すでに登録された被験者には個々に新プロトコールの変更についての報告をし、新説明・同意書にての再同意を要する。

改訂（Revision）

　試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験のprimary endpointにも関連しないプロトコールの変更。程度により、研究代表者と倫理委員会の承認を要する（迅速審査でも可）。原則として「改訂」の際には患者登録の一時中止は行わない。

プロトコールのカバーページに発行日を記載する。また、倫理委員会承認前であっても改訂内容に従って試験を実施する。

メモランダム／覚え書き（Memorandum）

　プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。配布前もしくは配布後すみやかに倫理委員会への報告を要する（迅速審査で可）。

　カバーページへの記載は不要である。

安全性情報報告　（国内、国外の知見）

　ICH-GCPにもとづき、介入薬の国、内外の副作用報告を2週間に一度程度行うことが必要である。（すべての関係者に周知する（周知したという証拠が必要）とともに、倫理委員会への報告義務がある。重篤なものに関しては、上位の責任者に報告する必要がある：院長、規制当局、厚生労働大臣など）。ラインリストにして倫理委員会へ提出する（迅速審査）。

4）文章表現について

・冗長な表現は極力避け、簡潔明瞭な記載を心がけること。

・適格基準、診断基準、治療変更基準などの記載において、「または」や「かつ」を用いて、「○○または××であり、かつ△△である」などのように一文内に複数の基準を組み込むと、論理が不明確または非論理的となることが多い。下記のような表現を用いる方がよい。

例：以下のすべてを満たす場合…

①○○または××である

②△△である

③◎◎である

以下のいずれかを満たす場合…

①○○である

②××かつ△△である

・ひとつの文に肯定条件と否定条件を含まれないように注意すること。

・二重否定表現（否定の否定）は避ける。

・「、」「・」「／」などは、「and」「or」いずれにも解釈されるので、極力避けること。

・プロトコールでは解釈のバラツキを避けるために、「同じ意味のものには同じ言葉を用いる」原則を重視し、「異なる意味のものに同じ言葉は用いない」ことが重要である。

5）章構成にについて

・プロトコール検討や審査、試験実施中の参照を効率化するため、少なくとも最上位レベル、できればレベル2までの章番号はテンプレートの記載に従う（例：1.目的、2.1.対象）。

・原則として章番号はレベル3まで（例：1.1.1.）とし、すべての章に章タイトルを付ける。レベル4に相当する章立てや、章タイトルが不適切だと思われる項目については1）、2）や①、②などとする。

　　　章立てに用いる項目の種類は、レベル4は1）のような片カッコつきの数字にし、レベル5は①のような囲み数字とする、のように統一するとよい。

・本テンプレートの構成に従って必要な記述をし、該当しない項目がある場合には「該当しない」と記載するか、その項目を削除して章番号を繰り上げて作成すること。

・ヘッダーに試験プロトコール番号またはプロトコール名と、バージョンを入れる。

例：IMUCTC-001　version 1.0

例：岩手医科大学プロトコールテンプレート　version 1.0

・フッダーにページ番号を入れる。

6）用語について

　　・「症例」か「患者」か？

　　　　プロトコールは患者からの要望があった際には提示するものであり、患者が読んで不愉快に感じる可能性を最小にする目的で、「症例」は用いず「患者」「～例」などを用いた方が望ましい。「症例報告」、（解析における）「症例の取り扱い」など、「患者」とすると意味が違ってしまう場合はこの限りではない。

7）バージョンについて

　　・プロトコールの内容に「改正」「改訂」などの大きな変更があった場合のバージョンアップはversion 2.0、version 3.0のように1の位で示す。字句の修正・追記など「メモランダム」による内容変更はversion 1.1、version 1.2のように小数第一位以下で示す。

カバーページレイアウト例

IMU-15XX

XXXXを対象としたXXXX療法に関する第Ⅱ相臨床試験

研究実施計画書

研究代表者：XXXX

岩手医科大学医学部XXXX講座

〒020-8505　岩手県盛岡市内丸19-1

TEL：019-651-5111（内線XXXX）

FAX：019-XXX-XXXX

E-mail：XXXX@iwate-med.ac.jp

研究事務局：XXXX

岩手医科大学医学部XXXX講座

〒020-8505　岩手県盛岡市内丸19-1

TEL：019-651-5111（内線XXXX）

FAX：019-XXX-XXXX

E-mail：XXXX@iwate-med.ac.jp

20XX年XX月XX日　version 0　　草稿

20XX年XX月XX日　version 1.0　作成

20XX年XX月XX日　version 1.1　改正

20XX年XX月XX日　version 2.0　改訂

# 0. 概要

・2ページ以内（見開きで一読できるよう）で試験の概要を記載する。

## 0.1. シェーマ

例：対象患者

同意取得・登録

例：プロトコール治療

## 0.2. 目的

・本文の目的と同文にする。2～3行を目安に簡潔に試験目的を記述する。

・エンドポイントも記述する。

## 0.3. 対象

### 0.3.1. 適格規準

### ・箇条書きで対象を示す。

例：1）XXXXの患者

　　　　　2）…

### 0.3.2. 除外規準

・箇条書きで対象を示す。

例：1）XXXXの患者

2）…

## 0.4. 治療

・プロトコール治療の全体像、使用薬剤と用量・投与法を示す。

## 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数：XXX人

登録期間：○年（20XX年XX月XX日～20XX年XX月XX日）

追跡期間：登録終了後△年。総研究期間：○＋△年

ただし、患者の登録状況により期間の延長もしくは短縮をすることもある。

## 0.6. 問い合わせ先

研究事務局：XXXX

岩手医科大学医学部XXXX講座

〒020-8505　岩手県盛岡市内丸19-1

TEL：019-651-5111（内線XXXX）

FAX：019-XXX-XXXX

E-mail：XXXX@iwate-med.ac.jp

・または、下記カッコ内のXX.Xには、対応する章番号を記入する。

　　　適格規準、治療変更規準など臨床的判断を要するもの：研究事務局（表紙、XX.X）

　　　登録手順、記録用紙（CRF）記入など：データセンター（XX.X）

　　　有害事象報告：効果・安全性評価委員会事務局（XX.X）

**目次**

原則としてレベル2（例：1.1.）までの目次を作成する。ワープロソフトの目次機能使用推奨。

「0. 概要」と「1. 目的」の間に設ける

内容

[0. 概要 6](#_Toc409686175)

[0.1. シェーマ 6](#_Toc409686176)

[0.2. 目的 6](#_Toc409686177)

[0.3. 対象 6](#_Toc409686178)

[0.4. 治療 6](#_Toc409686182)

[0.5. 予定登録数と研究期間 6](#_Toc409686183)

[0.6. 問い合わせ先 7](#_Toc409686184)

[1. 目的 12](#_Toc409686185)

[2. 背景と試験計画の根拠 12](#_Toc409686186)

[2.1. 背景 12](#_Toc409686187)

[2.2. 対象 12](#_Toc409686189)

[2.3. 対象に対する標準治療 12](#_Toc409686190)

[2.4. 治療計画設定の根拠 12](#_Toc409686191)

[2.5. 試験デザイン 12](#_Toc409686192)

[2.6. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約 12](#_Toc409686193)

[2.7. 本試験の意義 12](#_Toc409686195)

[2.8. 付随研究 12](#_Toc409686196)

[2.9. QOL調査 12](#_Toc409686198)

[3. 本試験で用いる規準・定義、診断規準 12](#_Toc409686200)

[3.1. 例：XXXXがん 12](#_Toc409686201)

[3.2. 例：病期分類 12](#_Toc409686202)

[3.3. 例：組織型分類 12](#_Toc409686203)

[3.4. 例：用語の定義 12](#_Toc409686204)

[4. 患者選択規準 13](#_Toc409686205)

[4.1. 適格規準 13](#_Toc409686206)

[4.2. 除外規準 13](#_Toc409686207)

[5. 登録 13](#_Toc409686208)

[5.1. 登録の手順 13](#_Toc409686209)

[5.2. 登録に際しての注意事項 13](#_Toc409686210)

[5.3. 登録先 13](#_Toc409686211)

[6. 治療計画と治療変更規準 13](#_Toc409686212)

[6.1. プロトコール治療 13](#_Toc409686213)

[6.2. プロトコール治療中止・完了規準 13](#_Toc409686214)

[6.3. 治療変更規準 13](#_Toc409686215)

[6.4. 併用療法・支持療法 13](#_Toc409686216)

[6.5. 後治療 13](#_Toc409686217)

[7. 予期される有害事象 13](#_Toc409686218)

[7.1. 薬剤で予期される薬物有害反応 13](#_Toc409686219)

[7.2. 予期される有害反応 13](#_Toc409686220)

[7.3. 有害事象／有害反応の評価 13](#_Toc409686221)

[8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール 13](#_Toc409686222)

[8.1. 登録前評価項目 13](#_Toc409686223)

[8.2. 治療期間中の検査と評価 13](#_Toc409686224)

[8.3. 治療終了後の検査と評価項目 13](#_Toc409686225)

[8.4. スタディーカレンダー 13](#_Toc409686226)

[9. データ収集 13](#_Toc409686227)

[9.1. 記録用紙　(CRF: Case Report Form) 13](#_Toc409686228)

[10. 有害事象の報告 14](#_Toc409686230)

[10.1. 報告対象と有害事象 14](#_Toc409686231)

[10.2. 報告期限 14](#_Toc409686235)

[10.3. 報告期間 15](#_Toc409686236)

[10.4. 重篤な有害事象報告の手順 15](#_Toc409686237)

[10.5. 重篤な有害事象等の規制当局への報告 17](#_Toc409686246)

[10.6. 健康被害の補償について 18](#_Toc409686249)

[10.7. 臨床試験賠償保険について 18](#_Toc409686250)

[11. 効果判定とエンドポイントの定義 19](#_Toc409686251)

[11.1. 効果判定 19](#_Toc409686252)

[11.2. 解析対象集団の定義 19](#_Toc409686253)

[11.3. エンドポイントの定義 19](#_Toc409686254)

[12. 統計的事項 19](#_Toc409686255)

[12.1. 主たる解析と判断規準 19](#_Toc409686256)

[12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間 19](#_Toc409686257)

[12.3. 中間解析と試験の早期中止 19](#_Toc409686258)

[12.4. Secondary endpointsの解析 19](#_Toc409686259)

[12.5. 最終解析 19](#_Toc409686260)

[13. 倫理的事項 19](#_Toc409686261)

[13.1. 患者の保護 19](#_Toc409686262)

[13.2. インフォームド・コンセント 19](#_Toc409686263)

[13.3. 個人情報の保護と患者識別 20](#_Toc409686266)

[13.4. プロトコールの遵守 21](#_Toc409686270)

[13.5. 倫理委員会の承認 21](#_Toc409686271)

[13.6. プロトコールの内容変更について 21](#_Toc409686274)

[13.7. 臨床研究に関わる者の利益相反（COI）の管理について 23](#_Toc409686277)

[13.8. 補償について 23](#_Toc409686278)

[14. モニタリングと監査 23](#_Toc409686279)

[14.1. 定期モニタリングと安全性の報告 24](#_Toc409686280)

[14.2. 施設訪問監査 25](#_Toc409686285)

[15. 特記事項 26](#_Toc409686286)

[15.1. 例：腫瘍縮小効果の中央判定 26](#_Toc409686287)

[15.2. 例：付随研究 26](#_Toc409686288)

[16. 研究組織 26](#_Toc409686289)

[16.1. 研究代表者 26](#_Toc409686290)

[16.2. 研究事務局 27](#_Toc409686291)

[16.3. データセンター 27](#_Toc409686292)

[16.4. 効果・安全性評価委員会 27](#_Toc409686293)

[16.5. 参加施設および施設研究責任者 27](#_Toc409686294)

[17. 研究結果の公表 27](#_Toc409686295)

[18. 研究費および利益相反 28](#_Toc409686296)

[19. 知的財産権の帰属 28](#_Toc409686297)

[20. 参考文献 28](#_Toc409686298)

[21. 付表 Appendix 28](#_Toc409686299)

# 1. 目的

　　・2～3行を目安に簡潔に試験目的を記述する。

・エンドポイントも記述する。

# 2. 背景と試験計画の根拠

## 2.1. 背景

## ・研究の背景に関しては、本研究を行うのにあたり、①本研究の対象疾患の定義、②標準的治療の変遷、③本疾患の日本国民に対する重要性を明らかとし、④本研究の現況での位置づけ（国内的、国際的）について述べるとともに、周知事項、不明事項を明確とし、本研究を行うことで予想される結果と、その結果が国民の福祉向上にどういった点で寄与するか？それが、本邦の厚生行政とどう合致するのかを述べる。

## 2.2. 対象

## 2.3. 対象に対する標準治療

## 2.4. 治療計画設定の根拠

## 2.5. 試験デザイン

## 2.6. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

## ・特に被験者における利益について明確にしておくことと、不利益について述べる。

## 2.7. 本試験の意義

## 2.8. 付随研究

## ・トランスレーショナルリサーチに関しては、第Ⅲ相試験を行う場合には可能な限り行う。

## 2.9. QOL調査

## ・第Ⅲ相試験を行う場合には可能な限り行う。QOL調査票に関しては別途本邦における妥当性がとれている必要がある。

# 3. 本試験で用いる規準・定義、診断規準

## 3.1. 例：XXXXがん

## 3.2. 例：病期分類

## 3.3. 例：組織型分類

## 3.4. 例：用語の定義

# 4. 患者選択規準

## 4.1. 適格規準

## 4.2. 除外規準

# 5. 登録

## 5.1. 登録の手順

## 5.2. 登録に際しての注意事項

## 5.3. 登録先

・データーセンターの住所、電話、連絡先、E-mail、担当者、営業時間を記載する。

# 6. 治療計画と治療変更規準

## 6.1. プロトコール治療

## 6.2. プロトコール治療中止・完了規準

## 6.3. 治療変更規準

## 6.4. 併用療法・支持療法

## 6.5. 後治療

# 7. 予期される有害事象

## 7.1. 薬剤で予期される薬物有害反応

## 7.2. 予期される有害反応

## 7.3. 有害事象／有害反応の評価

# 8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

## 8.1. 登録前評価項目

## 8.2. 治療期間中の検査と評価

## 8.3. 治療終了後の検査と評価項目

## 8.4. スタディーカレンダー

# 9. データ収集

## 9.1. 記録用紙　(CRF: Case Report Form)

## ・Appendixにしてよい。

# 10. 有害事象の報告

## 10.1. 報告対象と有害事象

### 10.1.1. 重篤な有害事象の定義

　　　以下のいずれかに該当する有害事象のうち、プロトコール治療中またはプロトコール治療終了後30日以内に発生したものを重篤な有害事象と定義する。ただしプロトコール治療終了後30日以上であってもプロトコール治療との因果関係が否定できないものは含まれる。

（1）死に至る（→Grade5）

（2）生命を脅かす（→Grade4の非血液毒性）

（3）治療のための入院もしくは、入院期間の延長が必要となる（→Grade3以上かつ入院）

　　　　ただし、入院とは治療を要する入院を指し、有害事象とは異なる理由で計画されていた入院や、患者の通院の負担を軽減する目的等で計画された入院、検査目的や経過観察のための入院等は除く

（4）永続的もしくは顕著な障害や機能不全に陥る

（5）先天異常もしくは生まれながらの欠陥がある

（6）試験責任医師が医学的に重要な事象と判断する（→未知のGrade2 or 3を含む）

### 10.1.2. 予期しない重篤な有害事象の定義

　　　当該試験薬剤の最新版添付文書および本試験実施計画書に掲載されていない重篤な有害事象を、予期しない重篤な有害事象と定義する。

### 10.1.3. 予期しない有徳な有害反応（SUSAR）の定義

　　　予期しない重篤な有害事象のうちでプロトコール治療との因果関係の否定できない事象を、予期しない重篤な有害反応（SUSAR）と定義する。

## 10.2. 報告期限

　　　担当医師からデータセンターへの報告期限については、表1.安全性情報に関する報告期限に示すとおりとする。

表1.安全性情報に関する報告期限

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Grade1 | Grade2 | Grade3 | Grade4&5 |
| 未知/既知 | 未知 | 既知 | 未知 | 既知 | 未知 | 既知 |
| \*入院/入院の延期を要する | \*入院/入院の延期を要さない | \*入院/入院の延期を要する | \*入院/入院の延期を要さない |
| 関連なし | 不要 | 不要 | 不要 | 10日以内 | 不要 | 10日以内 | 不要 | \*\*24時間5日以内 | \*\*24時間5日以内 |
| 関連を否定できない | 不要 | \*\*24時間10日以内 | 不要 | \*\*24時間10日以内 | 10日以内 | 10日以内 | 不要 | \*\*24時間5日以内 | \*\*24時間5日以内 |
| \*　「入院」の定義は10.1.1.（3）を参照\*\*　担当医が発現を知り得てから24時間以内にデータセンターへ何らかの形で通知の上、期日内に報告書の提出を要する。ただし、原疾患の進行による死亡が明らかな事象に対しては、24時間通知は不要だが、報告書は提出しなければならない。\*\*\* 10.1.1.（6）に該当する場合には、担当医が発現を知り得てから24時間以内にデータセンターへ何らかの形で通知の上、期日内に報告書の提出を要する。10.1.1. 重篤な有害事象の定義（4）、（5）に該当する事象については知り得た後、すみやかに報告する。 |

## 10.3. 報告期間

　　　担当医師は、重篤な有害事象として報告された事象が軽快・回復あるいは死亡の転帰となるまで追加情報を提出する。

## 10.4. 重篤な有害事象報告の手順

　　　重篤な有害事象が発生した場合、下記の重篤な有害事象報告の流れを参考に以下の手順に準ずる。

重篤な有害事象（SAE）報告の流れ

・医療機関の長へ報告

・当該試験に関係する企業へ報告

**重篤な有害事象発生**

**医療機関**

**厚生労働省医政局長**

**地方厚生（支）局長**

**①重篤な有害事象**

**一時報告／追加報告**

**⑨報告**

**⑧報告**

**厚生労働省**

**データセンター**

**②報告**

**⑦倫理委員会**

**審議結果**

**・研究事務局**

**・研究代表者**

**・Disease committee委員長**

**試験参加医療機関**

**⑤重篤な有害事象報告書・**

**研究代表者意見書等のレター**

**⑥IRB報告/審議依頼**

**④審議**

**結果**

**③審議**

**依頼**

・医療機関の長へ報告

・プロトコールの改訂および説明同意文書の変更を伴う場合には、倫理委員会の審議結果をデータセンターへ送付。

**効果・安全性評価委員会**

※1：参加施設から厚生労働省へ直接報告することも可能。その場合は、報告書を

　　データセンターへFAX等で送付する。

　　「重篤な有害事象」発生時①～⑦

　　「予期しない重篤な有害事象」発生時①～⑦＋⑧

「高度医療（第3項先進医療）評価制度の報告対象に該当する有害事象」

発生時①～⑦＋⑨

### 10.4.1. 担当医師の対応

### 10.4.1.1. 所属する医療機関への報告

　　　重篤な有害事象が発生した場合、担当医師は医療機関の長への報告を、各医療機関の手順に従って行う。

### 10.4.1.2. 研究代表者への報告

　　（1）一時報告

　　　重篤な有害事象が発生した場合、担当医師は「有害事象報告書」を用いて、その時点までに把握できている情報をデータセンターへ報告する。データセンターは、報告内容を確認し、必要に応じて報告医師への追加情報の問い合わせを行う。

　　（2）追加報告

　　　担当医師はさらに追加情報を入手した場合、あるいは研究代表者およびデータセンターからの質疑が発生した場合には追加報告を行う。剖検がなされた場合は「剖検報告書」を作成し、添付する。

### 10.4.1.3. 当該試験に関係する企業への報告

　　　重篤な有害事象発生後、担当医師は各医療機関の手順に従って当該試験に関係する企業に報告する。

### 10.4.2. データセンターの対応

　　　データセンターは担当医師より、重篤な有害事象報告を入手後、以下（1）、（2）いずれに該当する事象かを判断のうえ対応を行う。

　　（1）規制当局への報告対象または早急に研究者に対し周知徹底が必要と判断される場合には、すみやかに研究代表者、Disease Committee委員長に報告し、研究代表者は効果・安全性評価委員長への協議の必要性を判断した場合は報告を行う。

　　（2）（1）以外の事象は、データセンターはすみやかに研究代表者に報告する。Disease Committee委員長、効果・安全性評価委員会にはモニタリングレポート提出時にこれらの事象をリスト化して報告する。

### 10.4.3. 研究代表者の対応

　　　研究代表者およびDisease Committee委員長は、10.4.2.（1）の規制当局への報告対象または早急に研究者に対し周知徹底が必要と判断された事象では、重篤な有害事象の報告書、研究代表者の意見書を研究事務局を経由して、試験参加医療機関への報告を行う。また、効果・安全性評価委員会からプロトコールおよび説明同意文書の変更が必要と指示を受けた場合は、データセンターと協議の上すみやかに対応を行い、その内容も併せて研究事務局を経由し、試験参加医療機関へ連絡する。

　　　また、10.4.2.（2）のそれ以外の事象には、モニタリングレポート内のラインリストにて報告する。

### 10.4.4. 試験参加医療機関の対応

　　　試験責任医師は、入手した重篤な有害事象情報を各医療機関の手順書に従い医療機関の長（もしくは倫理委員会）へ報告する。なお、プロトコール改訂および説明同意文書の変更を伴う場合には、倫理委員会の審議決定をデータセンターへ報告する。

### 10.4.5. 当該試験に関係する企業への報告

　　　研究事務局は、重篤な有害事象に関する効果・安全性評価委員会の審議ならびに今後の対応を、当該試験に関係する企業にすみやかに報告する。

## 10.5. 重篤な有害事象等の規制当局への報告

### 10.5.1. 臨床研究に関する倫理指針の規定

　　　予期しない重篤な有害事象が発生した場合は、臨床研究に関する倫理指針の規定に則り、各参加医療機関（全ての当該試験実施医療機関）の長は、厚生労働大臣への報告を、定められた様式「予期しない重篤な有害事象報告」を用いて行わなければならない。（表2.参照）報告手段については、（1）、（2）のいずれかの方法を用いる。

　　（1）各医療機関から厚生労働大臣へ報告する場合

　　　　医療機関から厚生労働大臣へ報告を行う。報告書をデータセンターへ送付する。

　　（2）データセンターが代行する場合

　　　　担当医師は、倫理委員会の審議結果をデータセンターへ送付する。データセンターは、報告書を作成し、厚生労働大臣へ報告する。報告後は、担当医師に報告書を送付する。

### 10.5.2. 健康被害情報に関する報告書

　　　研究代表者は、国民の生命、研究に重大な影響を及ぼす情報を入手した場合はすみやかに

　　報告を行う。

表2

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 規定/制度 | 報告すべき内容 | 報告期限 | 報告様式\*/報告先\*\* | 報告者 |
| 倫理指針 | 臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象および不具合a. 死に至るものb. 生命を脅かすものc. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるものd. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るものe. 先天異常をきたすもの | すみやかに　報告 | 予期しない有害事象報告（様式）/厚生労働大臣またはその委託を受けた者 | 当該試験実施医療機関の長 |
| 厚生労働省科学研究費研究 | 国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報 | すみやかに報告 | 健康危険情報通報/厚生労働省健康危機管理調整官 | 各主任研究者 |
| 薬事法77条 | 保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するため必要があると認めるとき |  | 厚生労働大臣 | 病院開設者、医師その他医療関係者 |
| \* 報告書式は、厚生労働省ホームページ等より最新の書類を確認し使用する\*\*報告先への提出は、10.5.1.（1）の場合を除き、データセンターが代行して行う |

## 10.6. 健康被害の補償について

　　　本試験の対象としている疾患ならびに治療の特性を鑑み、治療に関連した死亡を含む健康被害はやむを得ず発生することが予測される。本試験への参加により発生する医療費は、通常医療費に準ずる形で行われている（日本においては保険診療）。本試験の実施中になんらかの健康被害が発生した場合においては、本研究組織自体、健康被害が起きた当該施設、担当医師、および薬剤メーカーはこれを補償しない。しかしながら、健康被害が発生した当該施設において、十分な医療が提供される。これをもって補償に当てるものである。

## 10.7. 臨床試験賠償保険について

本試験は、プロトコールの内容に不備があった場合の過失責任に限定して金銭的補償を行う「臨床試験保険」に加入する。

# 11. 効果判定とエンドポイントの定義

## 11.1. 効果判定

## 11.2. 解析対象集団の定義

## 11.3. エンドポイントの定義

# 12. 統計的事項

## 12.1. 主たる解析と判断規準

## 12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

## 12.3. 中間解析と試験の早期中止

## 12.4. Secondary endpointsの解析

## 12.5. 最終解析

# 13. 倫理的事項

## 13.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」（日本医師会訳）1）および「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省）2）に従って本試験を実施する。

　　　1）http://www.med.or.jp/wma/helsinki08\_j.html

　　　2）http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html

## 13.2. インフォームド・コンセント

### 13.2.1. 患者への説明

患者登録に先立って、担当医師は当該施設の倫理委員会による承認が得られた説明文書を患者本人に手渡し、以下の内容を詳しく説明する。

例：・下記項目は、説明文書の項目および同意書の同意項目と同じ内容としてください。

1）この説明文書について

2）臨床試験および治験について

3）この臨床試験（治験）への参加について

4）同意について

5）この臨床試験の目的

6）試験期間と参加予定人数

7）試験の内容

8）試験に参加することの利益と不利益

9）その他の治療法

10）臨床試験への参加に同意しなくても不利益を受けないこと

11）いつでも同意撤回ができること

12）臨床試験に関する情報提供

13）倫理的な事項

14）試験にかかる費用と補償、研究費の出所、利益相反（COI）

15）研究から生じる知的財産権の帰属

16）共同研究機関に関すること

17）研究に関するお問い合わせ先

## 13.2.2. 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書（Appendix X）を用い、患者本人による署名を得る。担当医師は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は担当医師あるいは施設コーディネーターが保管する。原本はカルテもしくは施設で定められた保管場所に保管する。

## 13.3. 個人情報の保護と患者識別

本試験に関わる研究者は、個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は、個人の人格尊重の理念のもと厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、プライバシー保護に努める。

### 13.3.1. データの二次利用について

本試験で得られたデータについては、倫理委員会の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とはリンクしない形でデータを二次利用（メタアナシスなど）することがあり得る。

### 13.3.2. 安全管理責任体制

研究事務局が、個人情報の利用にあたっては情報流出のリスクを最小化すべく各種安全管理対策を講じる。

### 13.2.3. 一般的な問い合わせおよび苦情の受付

プライバシーポリシーに関する一般的な問い合わせや苦情は、下記にて、郵便、電子メール、FAXのいずれかの方法で受け付ける。

問い合わせ窓口：XXXX

岩手医科大学医学部XXXX講座

〒020-8505　岩手県盛岡市内丸19-1

TEL：019-651-5111（内線XXXX）

FAX：019-XXX-XXXX

E-mail：XXXX@iwate-med.ac.jp

## 13.4. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコールを遵守する。

## 13.5. 倫理委員会の承認

### 13.5.1. 試験開始時の承認

本試験の開始に際しては、本プロトコールおよび患者への説明文書が、各医療機関の倫理委員会（IRB：Institutional Review Board）の承認を得なければならない。

承認が得られた場合、承認書の原本は研究責任者が保管、コピーは研究事務局が保管する。

　　なお、患者への説明文書は、臨床試験についての諸要件から逸脱しない範囲において医療機関ごとに改変を加えたものを当該医療機関の承認を得て用いることができるが、プロトコールについては医療機関ごとの内容変更は許容されない。全医療機関共通のプロトコールを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコールとして改訂を行うため、医療機関からプロトコール本文の修正以来があった場合は、施設研究責任者は研究事務局に相談すること。説明文書を医療機関の指示により改変した場合は、改変した説明文書を事務局に送付する。研究代表者／研究事務局は、施設での改変（削除や内容変更）が不適切と判断した場合、施設研究責任者を通じて医療機関に再検討を依頼することができる。

### 13.5.2. 年次更新

本プロトコールおよび患者説明文書に対する審査承認の年次更新の要否については、岩手医科大学の規定に従い、年毎の更新とする。

## 13.6. プロトコールの内容変更について

研究の中止などの治療の継続に影響を及ぼす内容や、再同意が必要な情報は、その都度倫理委員会の審査を経て承認されなければならない。

### 13.6.1. プロトコールの内容変更の区分

　　　倫理委員会承認後のプロトコール内容の変更を、改正・改訂の二種類に分けて取り扱う。　　　　また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加を、メモランダムとして区別する。定義と取扱いは以下の通りとする。

改正（Amendment）

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、もしくは試験のprimary endpointに関連するプロトコールの部分的変更。倫理委員会の審査承認を要する。カバーページに倫理委員会の承認日を記載する。

「改正」に相当すると判断された時点で患者登録を一時停止し、倫理委員会の承認が得られた場合に患者登録を再開する。

改訂（Revision）

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験のprimary endpointにも関連しないプロトコールの変更。研究代表者と倫理委員会の承認を要する。原則として「改訂」の際には患者登録の一時中止は行わない。

プロトコールのカバーページに発行日を記載する。また、倫理委員会承認前であっても改訂内容に従って試験を実施する。

メモランダム／覚え書き（Memorandum）

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。配布前もしくは配布後速やかに倫理委員会への報告を要する。

　　　カバーページへの記載は不要である。

### 13.6.2. プロトコールの内容変更時のIRB承認

試験中に本プロトコールまたは患者への説明文書の改正がなされた場合、改正されたプロトコールおよび説明文書は各医療機関の承認を得なければならない。患者登録中の場合には各医療機関の承認が得られるまで登録を一時中止し、承認が得られてから登録を再開する。承認が得られた場合、承認書の原本は研究責任者が保管、コピーは研究事務局が保管する。

内容変更が改訂（改正ではない）の場合にも、各医療機関の承認を要する。審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。承認が得られた場合、承認書のコピーは研究事務局での保管は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は研究責任者が保管する。

なお、説明文書には、試験の内容に変更があった場合には、当該患者に速やかに知らせる旨の記載があることから、改正もしくは改訂の場合には、担当医は登録患者に対し適切な説明（改訂によるプロトコール治療やフォローアップ等の対応について）を行うこと。

## 13.7. 臨床研究に関わる者の利益相反（COI）の管理について

本研究における利益相反の管理は、すべての研究者に関して、企業や団体などの研究の信頼性を損ねるような利害関係を有していないことを確認する。

## 13.8. 補償について

・「臨床研究に関する倫理指針」において臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害のための保険その他の必要な措置の内容について、事前に十分な説明を行い、被験者の同意を受けることが必須である。臨床研究に関する倫理指針で求められている補償は「被験者に健康被害が生じた場合でも、研究者などに故意・過失がない場合には、研究者などは必ずしも金銭的な補償を行う義務が生じるものではない」とされている。

　　例）

　　　本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

# 14. モニタリングと監査

　　・定期モニタリングおよび監査を行う場合に、その方法を記載する。

　　・以下に中央モニタリングを行う場合の記載例を示すが、施設訪問モニタリングを行う場合にはそれに合わせた記載とする必要がある。

　　・施設訪問モニタリングを行う場合、施設外の者が診療情報を閲覧することについて、説明文書で説明し同意を得る必要がある。

　　・恒常的なデータセンターではなく、臨床試験ごとにデータ管理を行う場合、データベースの管理方法、CRFからデータベースへの入力のタイミング・手順、データベースのデータに誤りや訂正事項があった場合の訂正手順等のデータ管理方法を定めておく方が良い。

## 14.1. 定期モニタリングと安全性の報告

### 14.1.1. 定期モニタリング

試験が安全に、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実施する。

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行われる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。データセンターは試験の進捗状況を把握し、回収されたCRFを閲覧することで施設のプロトコール遵守状況などを確認する。また有害事象の発現状況を有害事象報告で確認し、試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象報告があった場合には、効果・安全性評価委員会に試験継続の可否について諮問することとする。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会に提出され、モニタリングに関する規定に従って検討される。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、研究事務局、研究代表者、施設研究責任者はレポートで指摘された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。

研究代表者は、毎年1回、臨床試験の進捗状況並びに有害事象及び不具合などの発生状況を医療機関の長に報告する。また、臨床試験を終了したときは、医療機関の長にその旨及び結果の概要を文書により報告する。

### 14.1.2. 安全性情報の報告

ICH-GCPに則り、臨床試験期間中（登録および経過観察期間を含む）には、2週間ごとに国、内外の介入薬に関するすべての安全性情報を試験にかかわる人に周知し、倫理委員会へ報告する。

### 14.1.3. モニタリングの項目

①集積達成状況：登録数－累積／期間別

　　　②適格性：不適格例／不適格の可能性のある患者

　　　③治療前背景因子

　　　④プロトコール治療中／治療終了の別、中止／終了理由

　　　⑤プロトコール逸脱

　　　⑥重篤な有害事象

　　　⑦有害反応／有害事象

　　　⑧その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

・定期モニタリングでは有効性に関するデータよりも有害事象に関するデータをフィードバックして情報を共有することで、試験参加患者のリスクを最小化することを優先する。

### 14.1.4. プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則として予めもしくは試験開始後にデータセンターと研究代表者／研究事務局間で試験ごとに取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究医務局の検討を経て以下のいずれかに分類する。

1）違反　violation

臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする.

　　　　①試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす

　　　　②担当医／施設に原因がある

　　　　③故意または系統的

　　　　④危険または逸脱の程度が著しい「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

　　　2）逸脱　deviation

　　　　　1）の違反にも、3）の許容範囲にも該当しない逸脱。

　　　　特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

　　　　モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

　　　　①逸脱・・・・・・・・・・望ましくないもので減らすべきもの

　　　　②逸脱（やむを得ない）・・積極的に減らすほどではないもの

　　　　③逸脱（臨床的に妥当）・・担当医／施設の判断を積極的に肯定するもの

　　　　＊逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一に優先されるため、個々の患者の状態によりプロトコールの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合は上記③「逸脱（臨床的に妥当）」と記録される。臨床的に妥当な逸脱が少数例見られる場合は特に問題とする必要性はないが、多発している場合にはプロトコールの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコール改訂を検討する必要がある。

3）許容範囲　acceptable deviation

研究組織、または研究代表者／研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に試験ごとに設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに記載しない。

## 14.2. 施設訪問監査

・監査を行う場合には監査の方法について記載する。予定していない場合には「必要時以外の監査は予定していない」とする。

・施設訪問監査を行う場合、施設外の者が診療情報を閲覧することについて、説明文書で説明し同意を得る必要がある。

例：研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。

　　　研究代表者及び研究事務局が指名する研究組織内の研究者（監査担当者）が本研究参加施設を訪問し、医療機関の承認文書の確認、患者説明同意文書の確認、CRF記入データとカルテの照合（原資料の直接閲覧）などを行う。

# 15. 特記事項

　　・必要に応じて記載する。

## 15.1. 例：腫瘍縮小効果の中央判定

## 15.2. 例：付随研究

・原則として、付随研究は本プロトコールとは別に付随研究計画書を作成し倫理委員会の審査承認を受けることとする。

# 16. 研究組織

・試験が研究費などの資金提供を受けている場合には、それらを記載する。

・「臨床研究に関する倫理指針」では侵襲性を有する介入研究を実施する場合には、あらかじめ登録された臨床研究計画の内容が公開されているデータベースに当該研究に係わる臨床研究計画を登録しなければならない。倫理委員会の許可後、臨床研究開始前に臨床試験登録をすることが原則である。

・しかしながら施設によっては倫理委員会開催前に臨床試験登録を要請している場合には記載する。

　例：臨床試験事前登録＃：臨床試験事前登録（UMIN-CTRなど）の臨床試験ID

## 16.1. 研究代表者

・研究代表者は一研究につき一人であり、医師でなければならず、行われる研究全ての責任を負わなければならない。

研究代表者：XXXX

岩手医科大学医学部XXXX講座

〒020-8505　岩手県盛岡市内丸19-1

TEL：019-651-5111（内線XXXX）

FAX：019-XXX-XXXX

E-mail：XXXX@iwate-med.ac.jp

## 16.2. 研究事務局

研究事務局：XXXX

岩手医科大学医学部XXXX講座

〒020-8505　岩手県盛岡市内丸19-1

TEL：019-651-5111（内線XXXX）

FAX：019-XXX-XXXX

E-mail：XXXX@iwate-med.ac.jp

## 16.3. データセンター

・データセンターを置かない場合には記載不要。

XXXXデータセンター

TEL：0X-XXXX-XXXX

FAX：0X-XXXX-XXXX

平日9～17時（土曜・日曜、祝祭日、年末年始は受け付けない）

　　　　（例：web登録が可能な場合）

　　　　URL：https//　　　　　（web登録は24時間登録可能）XXXX（所属）

## 16.4. 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視（有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート審査、プロトコール改訂審査など）を受ける。

　　　　○○○○　XXXX病院　△△△

○○○○　XXXX病院　△△△

○○○○　XXXX病院　△△△

## 16.5. 参加施設および施設研究責任者

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 医療機関名 | 科名 | 施設研究責任者 | 利益相反の有無 |
|  |  |  |  | 有 |
|  |  |  |  | 無 |
|  |  |  |  |  |

　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　計　　人

# 17. 研究結果の公表

試験に関わるいかなる者も、本試験にて得られた成績等に関し守秘義務を有する。その成　　　　　　　績等の公表（学会発表を含む）においては、事前にその内容等を実施責任医師の承諾を得るものとする。公表に際しては、被験者のプライバシーが保護されるように配慮し、また、この試験全体の結果の評価に関しては症例検討会での評価のない限り公表しないものとする。

# 18. 研究費および利益相反

　　本研究は、本講座の講座研究費を使用する。なお、講座研究費としてはｘｘｘ株式会社より年額200万円、▼▼▼薬品会社より150万円、および申告金額以下の研究費をいただいているが、当該研究に関して研究者と各製薬企業との利益相反は存在しない。

# 19. 知的財産権の帰属

　　　得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利は当該研究者あるいは研究者の所属する研究機関に帰属する。

# 20. 参考文献

　　・引用文献の書式は、the International Committee of Medical Journal

# 21. 付表 Appendix

　　・説明文書・同意書

　　・CRF一式