特定臨床研究計画書

XXX症に対するDDD薬の有効性及び安全性に関する検討

Specified Clinical Trial for ・・・・

（XXXXX study）

**作成にあたっての留意点**

* ｛研究責任医師／研究代表医師｝の箇所は、単独施設研究では「研究責任医師」、多施設共同研究では「研究代表医師」を選択してください。
* 黒文字箇所は、定型文です。加筆・修正は不要です。
* 青文字箇所は、参考文例です。本文作成後に色を黒字にしてください。
* 緑文字箇所は、本文作成後に削除してください。

Ver. 2024.1.11

|  |  |
| --- | --- |
| ｛研究責任医師／研究代表医師｝ | XX XX大阪大学医学部附属病院　SSSS科TEL：06-6879-0000 |
| 研究計画書番号 | XXXX-XXXX |
| 作成日 | 20YY年MM月DD日 |
| 版数 | 第n版 |

版管理

|  |  |
| --- | --- |
| 版番号 | 作成日・改訂日 |
|  |  |
|  |  |

**概要**

1. **臨床研究の目的及び内容**

|  |  |
| --- | --- |
| 研究の目的 | * 3.1項をコピー&ペースト

XXX症患者にDDD薬を12週間投与した時の有効性及び安全性を、CCC薬を対照薬として検証的に検討する。 |
| 研究予定期間 | * 4.3項 (1)をコピー&ペースト

jRCT公表日〜20YY年MM月DD日 |
| 計画研究対象者数 | * 4.2項をコピー&ペースト

NN例 |
| 試験デザイン | * 4.1項をコピー&ペースト

多施設共同、無作為割付、非盲検、並行群間比較試験 |
| 対象疾患名 | * 2.1項をコピー&ペースト

XXX症 |
| 選択基準 | * 5.1項をコピー&ペースト

（１）GGG診断基準によりDDD疾患と診断されている者（２）DDD疾患が血液学的検査（RR検査）及び画像検査（WW造影CT）にて診断されている者・・・・ |
| 除外基準 | * 5.2項をコピー&ペースト

（１）AA機能低下（AA検査NN未満）を有する者（２）臨床検査値TTT又はSSSが施設基準値の2倍以上（NNU/L以上）又はUUが施設基準の1.5倍以上（NN mg/dL以上）である者・・・・ |
| プロトコル治療 | * 7.1項をコピー&ペースト

1. 試験薬投与群DDD薬200mgを1日1回、空腹時に12週間経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。2. 対照薬投与群EEE薬75mgを1日1回、空腹時に12週間経口投与する。 |
| 中止基準 | * 9.15.1項をコピー&ペースト

（１）有害事象が発現し、研究責任医師又は研究分担医師が中止すべきだと判断した場合（２）研究対象者から研究中止の申し出があった場合・・・・ |
| 主要評価項目 | * 3.2項をコピー&ペースト

投与X週におけるAAスコアの改善率（AAスコアがn点以下になった場合を改善と判定する） |
| 副次評価項目 | * 3.3項をコピー&ペースト

（１）投与X週におけるXXXテストのスコアのベースラインからの変化量（２）投与X週におけるYYY測定値のベースラインからの変化量（３）有害事象の発現件数、発現頻度 |

1. **研究の概略図（シェーマ）**
* 4.1項の図をコピー&ペースト

DDD薬群　12週間投与

無作為割付

同意取得

RRR阻害薬群　12週間投与

1. **観察・検査・評価のスケジュール**

研究責任医師又は研究分担医師は、「観察・検査・評価スケジュール」に従って、データを収集する。研究対象者の観察・検査・評価は原則として同一の研究責任医師又は研究分担医師が実施する。

* 8.2項をコピー&ペースト

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | スクリーニング期 | 治療期 | 後観察期 | 中止時 |
| 登録時 | DDD薬投与開始時 | 4週目 | 8週目 | 12週目 |
| Visit | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |  |
| Day |  | 1 | 28 | 56 | 84 |  |
| 許容範囲 | －28 | ― | ±14 | ±14 | ±14 |  |
| 同意取得 | 　●\*1 |  |  |  |  |  |
| 登録及び割付 | ● |  |  |  |  |  |
| 研究対象者の背景 | ● |  |  |  |  |  |
| 併存疾患 | ● |  |  |  |  |  |
| 既往疾患 | ● |  |  |  |  |  |
| 試験薬の投与 |  |  |  |  |  |  |
| 臨床所見 |  | ● | ● | ● | ● | ● |
| 身長 |  | ● |  |  |  |  |
| 体重 |  | ● | ● | ● | ● | ● |
| 併用薬・併用治療 |  | ● | ● | ● | ● | ● |
| XXXテスト |  | ● | ● | ● | ● | ● |
| YYY指標 |  | ● |  | ● |  |  |
| 血液学的検査 |  | ● | 〇 | ● |  | ● |
| 血液生化学検査 |  | ● | 〇 | ● |  | ● |
| DDD薬の血中濃度 |  |  |  | ● |  |  |
| 有害事象 |  |  |  |  |  |  |

●：必須項目、〇：可能な限り実施する項目

\*1: スクリーニング時の検査実施前に同意取得する

**目次**

[1. 略語・語句の定義 1](#_Toc155883701)

[1.1. 略語 1](#_Toc155883702)

[1.2. 語句の定義 1](#_Toc155883703)

[2. 研究の背景 3](#_Toc155883704)

[2.1. 対象疾患名 3](#_Toc155883705)

[2.2. 対象疾患の概念 3](#_Toc155883706)

[2.3. 対象疾患の疫学 3](#_Toc155883707)

[2.4. 標準治療 3](#_Toc155883708)

[2.5. 本研究で検討する医薬品等 4](#_Toc155883709)

[2.6. 本研究を実施する意義 4](#_Toc155883710)

[3. 研究の目的及び評価項目 5](#_Toc155883711)

[3.1. 研究の目的 5](#_Toc155883712)

[3.2. 主要評価項目 5](#_Toc155883713)

[3.3. 副次評価項目 5](#_Toc155883714)

[3.4. 探索的評価項目 6](#_Toc155883715)

[4. 試験デザイン 7](#_Toc155883716)

[4.1. 試験デザイン 7](#_Toc155883717)

[4.2. 本研究の計画研究対象者数 7](#_Toc155883718)

[4.3. 本研究の予定実施期間 8](#_Toc155883719)

[5. 研究対象者の選定 10](#_Toc155883720)

[5.1. 選択基準 10](#_Toc155883721)

[5.2. 除外基準 10](#_Toc155883722)

[6. 研究の対象となる医薬品等 12](#_Toc155883723)

[6.1. 研究の対象となる医薬品等の概要 12](#_Toc155883724)

[6.2. 研究の対象となる医薬品等の品質の確保 14](#_Toc155883725)

[7. 研究対象者への医薬品等の適用方法（プロトコル治療） 18](#_Toc155883726)

[7.1. 研究対象の医薬品等の適用方法 18](#_Toc155883727)

[7.2. 併用薬・併用療法 18](#_Toc155883728)

[7.3. 併用禁止薬・併用禁止療法 19](#_Toc155883729)

[7.4. 後治療 19](#_Toc155883730)

[8. 時点ごとの観察、検査及び評価 20](#_Toc155883731)

[8.1. 観察・検査・評価スケジュール 20](#_Toc155883732)

[8.2. スタディーカレンダー 22](#_Toc155883733)

[9. 観察・検査及び評価の手順 23](#_Toc155883734)

[9.1. 同意取得 23](#_Toc155883735)

[9.2. 登録及び割付 23](#_Toc155883736)

[9.3. 試験薬の投与状況 24](#_Toc155883737)

[9.4. 試験機器の適用状況 24](#_Toc155883738)

[9.5. 研究対象者の背景 24](#_Toc155883739)

[9.6. 併存疾患 25](#_Toc155883740)

[9.7. 既往疾患 25](#_Toc155883741)

[9.8. 臨床所見 25](#_Toc155883742)

[9.9. 身長・体重 25](#_Toc155883743)

[9.10. 併用薬・併用療法 26](#_Toc155883744)

[9.11. XXXテスト 26](#_Toc155883745)

[9.12. YYY指標 26](#_Toc155883746)

[9.13. 血液学的検査 26](#_Toc155883747)

[9.14. 血液生化学検査 26](#_Toc155883748)

[9.15. XXX薬の血中濃度 27](#_Toc155883749)

[9.16. 研究対象者ごとの中止及び終了の基準 27](#_Toc155883750)

[10. 有害事象 29](#_Toc155883751)

[10.1. 有害事象の定義 29](#_Toc155883752)

[10.2. 有害事象の収集期間 29](#_Toc155883753)

[10.3. 有害事象の判定 29](#_Toc155883754)

[10.4. 有害事象の評価 29](#_Toc155883755)

[10.5. 有害事象が発現した場合の措置 32](#_Toc155883756)

[10.6. 本研究で予想される有害事象 33](#_Toc155883757)

[11. 疾病等 35](#_Toc155883758)

[11.1. 疾病等の定義 35](#_Toc155883759)

[11.2. 重篤な疾病等の認定臨床研究審査委員会への報告手順 35](#_Toc155883760)

[11.3. 重篤な疾病等の厚生労働大臣への報告手順 39](#_Toc155883761)

[12. 不具合 40](#_Toc155883762)

[12.1. 不具合の定義 40](#_Toc155883763)

[12.2. 予想される不具合 40](#_Toc155883764)

[12.3. 不具合の認定臨床研究審査委員会への報告手順 40](#_Toc155883765)

[13. データマネジメント 42](#_Toc155883766)

[13.1. データマネジメント計画 42](#_Toc155883767)

[13.2. 中央モニタリング 42](#_Toc155883768)

[13.3. 症例報告書 42](#_Toc155883769)

[13.4. 症例報告書に直接記録されるデータ 43](#_Toc155883770)

[14. 統計的事項 44](#_Toc155883771)

[14.1. 解析集団の定義 44](#_Toc155883772)

[14.2. データの取り扱い 44](#_Toc155883773)

[14.3. 解析方法 44](#_Toc155883774)

[14.4. 中間解析及び早期中止に関する基準 46](#_Toc155883775)

[14.5. 統計解析計画の変更 46](#_Toc155883776)

[15. 品質管理及び品質保証 47](#_Toc155883777)

[15.1. 品質管理方針 47](#_Toc155883778)

[15.2. 品質目標 47](#_Toc155883779)

[15.3. モニタリング 47](#_Toc155883780)

[15.4. 監査 47](#_Toc155883781)

[15.5. 規制当局等による調査への対応 47](#_Toc155883782)

[15.6. 不適合 48](#_Toc155883783)

[16. 倫理的配慮 49](#_Toc155883784)

[16.1. 遵守すべき諸規則 49](#_Toc155883785)

[16.2. 認定臨床研究審査委員会及び実施医療機関の管理者の承認 49](#_Toc155883786)

[16.3. 本研究における研究対象者の費用負担 49](#_Toc155883787)

[16.4. 同意説明文書及び研究対象者の同意 49](#_Toc155883788)

[16.5. 研究対象者からの相談窓口 51](#_Toc155883789)

[16.6. 研究対象者の予想される利益及び不利益 51](#_Toc155883790)

[16.7. 研究対象者の秘密保持（個人情報の保護） 52](#_Toc155883791)

[17. 健康被害に対する補償 53](#_Toc155883792)

[18. 臨床研究全体の中止又は終了 54](#_Toc155883793)

[18.1. 中止の基準 54](#_Toc155883794)

[18.2. 中止の手順 54](#_Toc155883795)

[18.3. 終了の基準 54](#_Toc155883796)

[19. 研究の情報公開及び結果公表 55](#_Toc155883797)

[19.1. 研究の登録 55](#_Toc155883798)

[19.2. 研究結果の公表 55](#_Toc155883799)

[20. 変更管理 57](#_Toc155883800)

[20.1. 認定臨床研究審査委員会で承認された書類の変更 57](#_Toc155883801)

[20.2. 実施計画の変更 57](#_Toc155883802)

[20.3. 実施計画の軽微な変更 57](#_Toc155883803)

[21. 利益相反 58](#_Toc155883804)

[21.1. 本研究に関する資金源 58](#_Toc155883805)

[21.2. 利益相反管理 58](#_Toc155883806)

[22. 認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣に対する定期報告 59](#_Toc155883807)

[22.1. 認定臨床研究審査委員会に対する定期報告 59](#_Toc155883808)

[22.2. 厚生労働大臣に対する定期報告 59](#_Toc155883809)

[23. 資料及び記録等の保管並びに廃棄方法 60](#_Toc155883810)

[23.1. 原資料の保管 60](#_Toc155883811)

[23.2. 法で定める記録文書の保管 60](#_Toc155883812)

[23.3. 試料の保管 61](#_Toc155883813)

[23.4. 試料・情報の二次利用について 61](#_Toc155883814)

[23.5. 廃棄の手順及び方法 61](#_Toc155883815)

[24. 研究結果の帰属 62](#_Toc155883816)

[25. 本研究で設置する委員会等 63](#_Toc155883817)

[25.1. 効果安全性評価委員会 63](#_Toc155883818)

[25.2. ●●判定委員会 63](#_Toc155883819)

[26. 実施体制 64](#_Toc155883820)

[26.1. 研究代表医師 64](#_Toc155883821)

[26.2. 研究責任医師 64](#_Toc155883822)

[26.3. 割付責任者 64](#_Toc155883823)

[26.4. 統計解析担当責任者 64](#_Toc155883824)

[26.5. 研究代表医師・研究責任医師以外の臨床研究を総括する者 65](#_Toc155883825)

[26.6. データマネジメント担当責任者 65](#_Toc155883826)

[26.7. モニタリング担当責任者 65](#_Toc155883827)

[26.8. 監査担当責任者 65](#_Toc155883828)

[26.9. 研究・開発計画支援担当者 65](#_Toc155883829)

[26.10. 調整管理実務担当者 66](#_Toc155883830)

[26.11. 臨床研究に関連する臨床検査施設 66](#_Toc155883831)

[26.12. 臨床研究に関連する医学的及び技術的部門機関 66](#_Toc155883832)

[26.13. 開発業務受託機関 66](#_Toc155883833)

[26.14. 効果安全性評価委員会 66](#_Toc155883834)

[26.15. ●●判定委員会 67](#_Toc155883835)

[27. 文献 68](#_Toc155883836)

# 略語・語句の定義

## 略語

| 略語 | 完全型 | 日本語表記 |
| --- | --- | --- |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BUN | Blood urea nitrogen | 血清尿素窒素 |
| jRCT | Japan Registry of Clinical Trials | 臨床研究等提出・公開システム |
|  |  |  |

## 語句の定義

1. 研究責任医師
* ｛｝の箇所はいずれかを選択。研究分担医師も同様

臨床研究法に規定する臨床研究を実施する者をいい、実施医療機関において臨床研究に係る業務を統括する｛医師／歯科医師｝をいう。

1. 研究代表医師
* 単独施設研究の場合には、本項を削除

多施設共同研究を実施する場合に、複数の実施医療機関の研究責任医師を代表する研究責任医師をいう。

1. 研究分担医師

実施医療機関において、研究責任医師の指導の下に臨床研究に係る業務を分担する｛医師／歯科医師｝をいう。

1. モニタリング

臨床研究に対する信頼性の確保及び研究対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われていることを確保するため、本研究の進捗状況並びに本研究が臨床研究法、同法施行規則及び研究計画書に従って行われているかどうかについて、研究責任医師又は研究代表医師が特定の者を指定して行わせる調査をいう。

1. 監査

臨床研究に対する信頼性の確保及び研究対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料の信頼性を確保するため、本研究が臨床研究法、同法施行規則及び研究計画書に従って行われたかどうかについて、研究責任医師又は研究代表医師が特定の者を指定して行わせる調査をいう。

1. 研究協力者
* 研究協力者の関与がない場合には、本項を削除

実施医療機関において、研究責任医師又は研究分担医師の指導の下にこれらの者の研究に係る業務に協力する薬剤師、看護師その他の医療関係者をいう。

# 研究の背景

## 対象疾患名

* 既承認の医薬品等を用いる場合には、添付文書の「効能又は効果」の疾患名を用いる
* 実用化研究においては、薬事承認後の添付文書の「効能又は効果」欄を意識して疾患名を記載する
* 選択基準及び除外基準に記載する事項は含めない

XXX症

## 対象疾患の概念

* 対象疾患の定義、病態、病因、診断基準を記載する
* 病期や重症度の分類がある場合は記載する
* 疾患ガイドラインがある場合には、それを引用して記載する

XXX症とはGG部位にHHができることであり、GG部位のHHが遊離し、・・・することにより発症する。XXX症診療ガイドラインには、病期としてI期、II期・・・が定義されている（文献n）。

## 対象疾患の疫学

* 日本における患者数、罹患率、年間発症数を厚生労働統計の最新データ等に基づいて記載する
* 性別や年齢などの人口統計学的データと患者数等の関連がある場合には記載する
* 必要に応じて、海外諸国と日本の相違について客観的に記載する。日本において特殊な状況がある場合は、その状況を明記すること

日本におけるXXX症の患者数はNNN - MMM万人ほどである（2010年の厚生労働省による調査）。高齢になるほど罹患率が高まり、65歳以上では人口の約N%が罹患している。

## 標準治療

* 対象疾患に対する標準治療（基本的には当該疾患領域の治療ガイドラインに記載されている第一選択として推奨される治療）について概説する。ガイドライン等に記載がない場合は、エビデンスレベルが明確な論文等を引用して解説する
* その標準治療でのunmet medical needs（標準治療で困っている事、足りない事が何か）を記載する。
* 標準治療が確立していない場合は、現時点で広く用いられている治療について根拠論文を引用して解説し、「標準治療が確立されていない」ことを記載する

XXX症の診療ガイドラインには、標準治療としてRRR阻害薬の使用が推奨されている。その根拠となったCCC薬のプラセボ対照二重盲検比較試験（国内第3相臨床試験）では、主要評価項目であるAAA値の12週目のベースラインからの変化量が44 mg/mL（95%信頼区間：30～55）という、プラセボに比較し統計学的に有意な改善効果が示された（文献n）。しかしながら、AAA値が正常範囲にまで改善する症例の割合は50%に留まっており、より改善効果が高い治療法の検討が望まれている。

## 本研究で検討する医薬品等

* 本研究で検討する医薬品等の作用機序、承認状況について記載する
* 有効性及び安全性に関する過去の研究について記載する

DDD薬はXXX受容体に結合することでAAAの抑制効果を示す、新規の作用機序を有するXXX症の治療薬であり、2021年1月に承認された。

XXX症の患者100例を対象として実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験（国内第3相臨床試験）では、主要評価項目であるAAA値の12週目のベースラインからの変化量が60 mg/mL（95%信頼区間：55～75）という、プラセボに対して統計学的有意なAAA値の改善効果が示された（文献n）。

## 本研究を実施する意義

* これまでの記載内容に基づき、本研究で明らかにしたい課題を明記し、その課題が解決されることにより得られる価値（臨床現場に与える影響、特に将来の患者にとっての重要性、経済的意義）を記載する
* positive resultsが得られた時のインパクトだけでなく、negative resultsに終わった際にも重要な知見となり得ることを記載することが好ましい。
* 病態解明、尺度設定等の基礎的研究又は薬事承認を目指す実用化研究の別についても言及する

これまでの臨床試験の成績から、DDD薬はRRR阻害薬よりもXXX症に対する治療効果が高いことが期待されるが、国内外ともにDDD薬とRRR阻害薬の治療効果を直接比較した成績はない。本研究によりXXX症治療におけるDDD薬の位置づけについての情報が得られ、XXX症の患者に対してよりよい治療を提供できる可能性がある。

# 研究の目的及び評価項目

## 研究の目的

* 対象疾患名、プロトコル治療内容、当該研究が「探索的」なのか「検証的」なのかを記載する

XXX症患者にDDD薬を12週間投与した時の有効性及び安全性を、CCC薬を対照薬として検証的に検討する。

## 主要評価項目

* 本研究の目的を達成するための評価項目としてひとつに絞り込む（やむを得ず複数設定する場合にはその合理性について選定根拠で論理的に説明する）
* 主要評価項目は、測定（評価）可能であり、その測定（評価）方法の信頼性・妥当性が確認できている指標にする

投与X週におけるAAスコアの改善率（AAスコアがn点以下になった場合を改善と判定する）

【主要評価項目の設定根拠】

* 評価項目と本研究の目的との関係を論理的に説明する
* やむを得ず主要評価項目を複数設定する場合は、その合理性を論理的に説明するとともに各評価項目間の関係、方向性が異なる結果が得られえた場合の対応等について記載する
* 学会等で定める主要評価項目の設定方法に従う場合は、その旨を記載し、根拠となるガイドライン等を引用する

AAスコアは、XXX症に対する治療効果について信頼性及び妥当性が確認された評価尺度であるため設定した。

## 副次評価項目

* 本研究の目的達成を強く支持するための評価項目とする
* 複数設定しても良いが、必要最小限に絞り込み、優先順位をつける
1. 投与X週におけるXXXテストのスコアのベースラインからの変化量
2. 投与X週におけるYYY測定値のベースラインからの変化量
3. 有害事象の発現件数、発現頻度

【副次評価項目の設定根拠】

* 主要評価項目との関係を明確にするとともに、当該評価項目が副次評価項目として設定されたことの妥当性を論理的に説明する
* 学会等で定める評価項目の設定方法に従う場合は、その旨を記載し、根拠となるガイドライン等を引用する

（１）XXXテストは、主要評価項目に次いで、AA機能を詳細に評価することが可能であるため設定した。

（２）YYY測定値は、XXX症の改善に伴うYYY機能への影響の指標となることから設定した

（３）有害事象は、DDD薬の安全性を評価するために設定した。

## 探索的評価項目

* 将来の研究に向けた探索的な評価項目等を記載する
* 学会等で定める評価項目の設定方法に従う場合は、その旨を記載し、根拠となるガイドライン等を引用する

投与X週におけるDDD薬の血中濃度

【探索的評価項目の設定根拠】

* 当該評価項目が探索的評価項目として設定されたことの妥当性を、今後の活用方法を含めて論理的に説明する

DDD薬の血中濃度が高いほどAAスコアの改善率が高まる可能性が想定されることから、投与X週におけるAAスコアの改善率とDDD薬の血中濃度の関連を探索的に検討するために設定した。

# 試験デザイン

## 試験デザイン

* 単独施設又は多施設共同研究、無作為化の有無、盲検化の有無、試験デザインの型（並行群間比較、漸増法、クロスオーバー法等）の方法を記載する
* 被験治療群、対照群（医薬品等の名称又はプラセボ）の名称を記載する
* 割付方法（割付因子がある場合は因子）を記載する
* 臨床研究全体のデザインが一目でわかるように試験デザイン・シェーマを記載する

下記の２群による、多施設共同、無作為割付、非盲検、並行群間比較試験。

1. DDD薬群
2. CCC薬群

割付にあたり、実施医療機関及びAA因子の有無を割付因子とした層別置換ブロック法を適用する。

DDD薬群　12週間投与

無作為割付

同意取得

CCC薬群　12週間投与

【試験デザインの設定根拠】

* 研究目的を達成するために最適なデザインであると判断した理由について、医科学的観点、統計学的観点及び研究対象者保護の観点を含めて、論理的に記載する
* 割付因子を設定する場合は、その因子を設定した根拠を記載する

群間の患者背景の偏りを最小限とし比較可能性を高めるために、無作為割付を行う。実施医療機関によって年齢層やDDD症の重症度等の患者背景が異なる可能性があり、また、AAA因子はFFの評価に影響を与える因子であることが知られていることから割付因子とした。主要評価項目は研究対象者の自覚症状であり、割付群がわかることが評価に影響を与える可能性があるために盲検化を実施する。

CCC薬はRRR阻害薬のなかで、一番使用頻度が高い薬剤であることから、対照薬として選定した。

## 本研究の計画研究対象者数

* 被験群及び対照群ごとの研究対象者数その合計数を記載する

登録する研究対象者数として合計NN例

DDD薬群：NN例

対照群：NN例

【計画研究対象者数の設定根拠】

* ①Clinical Effect Size（臨床的な差）、②バラツキ（SD）、③有意水準（α）及び④検出力（１－β）並びに⑤脱落見込み（例数又は率）を基本に記載すること
* サンプルサイズの計算は各種ソフトを用いて検討できるが、計算の近似方法がソフトにより異なるため、適切な統計的手法の選択を確実に実施するために、統計解析担当責任者のレビューを必ず受けること
* これまでの研究結果を引用する時は、引用元、試験名、試験フェーズ（ある場合）、デザインの型、症例数、主要評価項目、統計的手法とその結果を表にまとめるなどして、分かりやすく整理して示すこと

XXX症に対するDDD薬のプラセボを対照とした二重盲検比較試験である国内第3相臨床試験の結果（文献n）を参考にした。対照群に対してDDD薬群のAAAの平均値が1.49㎏改善できるとし、標準偏差を3.44㎏と仮定し、統計学的水準α＝0.05（両側）、統計学的検出力1-β=0.80とすると統計学的有意差が見込まれるサンプルサイズは各群85例である。脱落を15％と仮定し、各群100例と設定する。

## 本研究の予定実施期間

* 各期間の開始日は「jRCT公表日」との記載でよい。jRCT公表予定日以降の特定の日付から研究開始する場合には「jRCT公表日」の代わりに当該日付を記入
1. 研究予定期間
* 実施計画をjRCTで公表してから総括報告書をjRCTで公表するまでの予定期間
* 観察予定期間の終了日＋集計して、総括報告書を作成して、認定臨床研究審査委員会に提出して、jRCTで公表されるまでの期間で見積もる。このうち、総括報告書の作成は観察予定期間の終了日から1年以内と臨床研究法で決まっている

jRCT公表日～20YY年MM月DD日

1. 登録予定期間
* 最初の研究対象者の登録開始から最後の研究対象者を登録するまでの期間

jRCT公表日～20YY年MM月DD日

1. 観察予定期間
* 最初の研究対象者の登録開始から最終の研究対象者の観察終了までの予定期間
* 登録予定期間の終了日+観察期間で算出する

jRCT公表日～20YY年MM月DD日

1. フォローアップ期間
* 医薬品の場合には記載不要。
* 臨床研究法では、「埋込み型医療機器等研究終了後にも配慮が必要なものに関しては、研究終了後のフォローアップの内容を明らかにすること」とされているので、フォローアップ期間を設定する場合にはフォローアップの内容とともに期間を記載する。

フォローアップの内容は・・・・・とする。

観察予定期間終了後、20YY年MM月DD日まで、上記のフォローアップを実施する。

# 研究対象者の選定

選択基準をすべて満たし、除外基準に抵触しない患者を研究対象者とする。

## 選択基準

1. GGG診断基準によりXXX症と診断されている者
2. 試験薬投与開始前のAAA値が200 mg/mLである者
3. 同意取得時の年齢が18歳以上85歳未満である者
4. 同意取得時から6ヶ月以上の病態の安定が見込める者
5. 本研究への参加について文書による同意が本人から得られる者

【選択基準の設定根拠】

* 設定根拠は、有効性または安全性（研究対象者の保護）のいずれの観点であるかを明確に記載する
* 不当で恣意的な選択基準の設定理由でないこと

（１）（２）はDDD薬の有効性評価に適切な研究対象者を選定するために設定した。（３）～（４）は研究対象者のリスクを最小化するために設定した。（５）は適切な同意が得られた研究対象者で研究を実施するために設定した。

## 除外基準

1. AA機能低下（AA検査NN未満）を有する者
2. 臨床検査値TTT又はSSSが施設基準値の2倍以上（NNU/L以上）又はUUが施設基準の1.5倍以上（NN mg/dL以上）である者
3. 体重がNN kg未満である者
4. 活動性のDDを認める、又はKKのリスクが高い状態である者
5. EEE薬もしくは同様の成分に過敏症の既往がある者
6. NNN mg/日以上のZZZ製剤又は2剤以上のWWW薬を内服中である者
7. 妊娠しているもしくは授乳中の患者、又は妊娠の意志がある者
8. 他の介入研究に参加中の者
9. その他の理由で、研究責任医師又は研究分担医師が研究対象者として不適当と判断した者

【除外基準の設定根拠】

* 設定根拠は、有効性または安全性（研究対象者の保護）のいずれの観点であるかを明確に記載する
* 不当で恣意的な除外基準の設定理由でないこと（特に有効性に影響を与えるために除外する場合は、公平性を担保できることを確認すること）

（１）〜（５）（７）は、研究対象者の安全性を確保するために設定した。（６）は有効性の評価に影響を与える可能性があるために設定した。（８）は本研究及び参加中の介入研究に対して予測不能な影響を与える可能性があるために設定した。（９）は研究責任医師又は研究分担医師が上記以外の理由で本研究には不適当と判断した者を除外するために設定した。

# 研究の対象となる医薬品等

## 研究の対象となる医薬品等の概要

* 複数の医薬品等を使用する場合には、記入枠を追加する
* 「被験薬等提供者」は、医薬品等の提供を受ける場合に記載する。提供を受けない場合には項目を削除する

本研究では以下の試験薬（被験薬及び対照薬）を用いる。

### 被験薬

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 医薬品医療機器等法における未承認、適応外、承認内の別 | □　未承認 | □　適応外 | ■　承認内 |
| 一般名称（国内外で未承認の場合は開発コードを記載する） | DDD薬 |
| 販売名（海外製品の場合は国名も記載する） | ABC 100 mg錠、200 mg錠 |
| 製造販売会社名 | XXX株式会社 |
| 承認番号 | X2X00AMX01308、X2X00AMX0X548 |
| 剤型 | フィルムコーディング錠  |
| 保管の方法 | 室温保存 |
| 被験薬等提供者 | 名称 | XXX株式会社 |
| 所在地 | 東京都中央区日本橋X-X-X |

### 対照薬

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 医薬品医療機器等法における未承認、適応外、承認内の別 | □　未承認 | □　適応外 | ■　承認内 |
| 一般名称（国内外で未承認の場合は開発コードを記載する） | CCC薬 |
| 販売名（海外製品の場合は国名も記載する） | CDE 75 mgカプセル |
| 製造販売会社名 | QQQ株式会社 |
| 承認番号 | X2X00AMX01308、X2X00AMX0X548 |
| 剤型 | カプセル剤 |
| 保管の方法 | 冷所保存 |

### 被験機器

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 医薬品医療機器等法における未承認、適応外、承認内の別 | □　未承認 | □　適応外 | ■　承認内 |
| 類別 |  |
| 一般的名称 |  |
| 製造販売会社名 | QQQ株式会社 |
| 承認･認証･届出番号 |  |
| 被験薬等提供者 | 名称 | XXX株式会社 |
| 所在地 | 東京都中央区日本橋X-X-X |

### 対照機器

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 医薬品医療機器等法における未承認、適応外、承認内の別 | □　未承認 | □　適応外 | ■　承認内 |
| 類別 |  |
| 一般的名称 |  |
| 製造販売会社名 | QQQ株式会社 |
| 承認･認証･届出番号 |  |
| 被験薬等提供者 | 名称 | XXX株式会社 |
| 所在地 | 東京都中央区日本橋X-X-X |

### 被験再生医療等製品

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 医薬品医療機器等法における未承認、適応外、承認内の別 | □　未承認 | □　適応外 | ■　承認内 |
| 類別 |  |
| 一般的名称 |  |
| 製造販売会社名 | QQQ株式会社 |
| 承認番号 |  |
| 被験薬等提供者 | 名称 | XXX株式会社 |
| 所在地 | 東京都中央区日本橋X-X-X |

### 対照再生医療等製品

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 医薬品医療機器等法における未承認、適応外、承認内の別 | □　未承認 | □　適応外 | ■　承認内 |
| 類別 |  |
| 一般的名称 |  |
| 製造販売会社名 | QQQ株式会社 |
| 承認番号 |  |
| 被験薬等提供者 | 名称 | XXX株式会社 |
| 所在地 | 東京都中央区日本橋X-X-X |

## 研究の対象となる医薬品等の品質の確保

* ①～⑦から当該研究に該当するものを選んで記載する

【①国内において製造販売されている医薬品等の場合で、単独施設研究の場合】

研究責任医師は、以下に掲げる事項を実施する。

1　医薬品等の承認事項に基づく適切な管理を行う。

2　臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の情報を得たときには、その検証を行い、臨床研究の停止等の講ずる措置について、認定臨床研究審査委員会に報告する。また、その記録を作成する。

3 臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の理由により、医薬品等の回収が必要と判断したときは、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、以下の業務を行う。

（ア）研究分担医師等に対し、医薬品等の使用中止と回収の指示を速やかに行う。

（イ）回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保存する。

【②国内において製造販売されている医薬品等の場合で、多施設共同研究の場合】

研究代表医師は、以下に掲げる事項を実施する。

1　臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の情報を得たときには、その検証を行い、臨床研究の停止等の講ずる措置について、認定臨床研究審査委員会に報告する。また、その記録を作成する。

2　臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の理由により、医薬品等の回収が必要と判断したときは、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、以下の業務を行う。

（ア）研究責任医師に対し、医薬品等の使用中止と回収について速やかに通知する。

（イ）回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保存する。

研究責任医師は、以下に掲げる事項を実施する。

1　医薬品等の承認事項に基づく適切な管理を行う。

2　研究代表医師から通知を受けた場合には、研究分担医師等に対し、医薬品等の使用中止と回収の指示を速やかに行う。

【③未承認医薬品等の場合で、単独施設研究の場合】

研究責任医師は、以下に掲げる事項を実施する。

1　医薬品等の成分、分量、規格及び研究方法、性能並びに構造に関する事項、製造等を行う方法に関する事項、医薬品等の包装・表示に関する事項、臨床研究における使用方法その他必要な事項について記載した文書を作成又は入手し、保存する。

2　医薬品等の製造年月日、製造番号又は製造記号その他の当該医薬品等の製造に関して記録し、保存する。

3　医薬品等の入手に関して、その数量及び年月日を記録し、保存する。

4　研究対象者ごとに、医薬品等の使用に関して、その数量及び年月日を記録し、保存する。

5　医薬品等の処分に関して、その数量及び年月日を記録し、保存する。

6　臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の情報を得たときには、その検証を行い、臨床研究の停止等の講ずる措置について、認定臨床研究審査委員会に報告する。また、その記録を作成する。

7 臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の理由により、医薬品等の回収が必要と判断したときは、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、以下の業務を行う。

（ア）研究分担医師等に対し、医薬品等の使用中止と回収の指示を速やかに行う。

（イ）回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保存する。

【④未承認医薬品等の場合で、多施設共同研究の場合】

研究代表医師は、以下に掲げる事項を実施する。

1　医薬品等の成分、分量、規格及び研究方法、性能並びに構造に関する事項、製造等を行う方法に関する事項、医薬品等の包装・表示に関する事項、臨床研究における使用方法その他必要な事項について記載した文書を作成又は入手し、保存する。

2　医薬品等の製造年月日、製造番号又は製造記号その他の当該医薬品等の製造に関して記録し、保存する。

3　医薬品等の入手に関して、その数量及び年月日を記録し、保存する。

4　臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の情報を得たときには、その検証を行い、臨床研究の停止等の講ずる措置について、認定臨床研究審査委員会に報告する。また、その記録を作成する。

5 臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の理由により、医薬品等の回収が必要と判断したときは、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、以下の業務を行う。

（ア）研究責任医師に対し、医薬品等の使用中止と回収について速やかに通知する。

（イ）回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保存する。

研究責任医師は、以下に掲げる事項を実施する。

1　研究対象者ごとに、医薬品等の使用に関して、その数量及び年月日を記録し、保存する。

2　医薬品等の処分に関して、その数量及び年月日を記録し、保存する。

3　研究代表医師から通知を受けた場合には、研究分担医師等に対し、医薬品等の使用中止と回収の指示を速やかに行う。

【⑤国内未承認、海外での承認がある医薬品等の場合で、単独施設研究の場合】

研究責任医師は、以下に掲げる事項を実施する。

1　臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の情報を得たときには、その検証を行い、臨床研究の停止等の講ずる措置について、認定臨床研究審査委員会に報告する。また、その記録を作成する。

2　臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の理由により、医薬品等の回収が必要と判断したときは、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、以下の業務を行う。

（ア）研究分担医師等に対し、医薬品等の使用中止と回収の指示を速やかに行う。

（イ）回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保存する。

3　海外事業者から得られる医薬品等に関する情報を適切に入手及び記録し、適切に保管した上で用いる。

4　医薬品等の製造番号又は製造記号を記録し、保存する。

5　研究対象者ごとに、医薬品等の使用に関して、その数量及び年月日を記録し、保存する。

【⑥国内未承認、海外での承認がある医薬品等の場合で、多施設設研究の場合】

研究代表医師は、以下に掲げる事項を実施する。

1　臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の情報を得たときには、その検証を行い、臨床研究の停止等の講ずる措置について、認定臨床研究審査委員会に報告する。また、その記録を作成する。

2　臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の理由により、医薬品等の回収が必要と判断したときは、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、以下の業務を行う。

（ア）研究責任医師に対し、医薬品等の使用中止と回収について速やかに通知する。

（イ）回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保存する。

3　海外事業者から得られる医薬品等に関する情報を適切に入手及び記録し、適切に保管した上で用いる。

4　医薬品等の製造番号又は製造記号を記録し、保存する。

研究責任医師は、以下に掲げる事項を実施する。

1　研究対象者ごとに、医薬品等の使用に関して、その数量及び年月日を記録し、保存する。

2　研究代表医師から通知を受けた場合には、研究分担医師等に対し、医薬品等の使用中止と回収の指示を速やかに行う。

【⑦国内において製造販売されている医薬品等で、入手後、医薬品等に加工等を施した場合】

研究責任医師は、以下に掲げる事項を実施する。

1　医薬品等の承認事項に基づく適切な管理を行う。

2　研究対象者ごとに、医薬品等の使用に関して、その数量及び年月日を記録し、保存する。

3　臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の情報を得たときには、その検証を行い、臨床研究の停止等の講ずる措置について、認定臨床研究審査委員会に報告する。また、その記録を作成する。また、臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の理由により、医薬品等の回収が必要と判断したときは、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、以下の業務を行う。

（ア）研究分担医師等に対し、医薬品等の使用中止と回収の指示を速やかに行う。

（イ）回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保存する。

4　国内において製造販売されている医薬品等に、粉砕、脱カプセル、溶解、軽微な形状の変更等の加工（以下「加工等」という。）を施し臨床研究に用いる場合、加工等を施す際の品質の確保等については、以下の措置を講ずる。

（ア）加工等を施した医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保に関し、十分な科学的検討を行った上で、適切な使用方法、保管方法を設定する。

（イ）実際に施す加工等について、当該加工等の手順を定める。

（ウ）加工等を施した際には、当該加工等に係る記録を保存する。

# 研究対象者への医薬品等の適用方法（プロトコル治療）

## 研究対象の医薬品等の適用方法

* 既承認の医薬品等を用いる場合は、添付文書と整合するように記載する
* 点眼剤、吸入剤等の特殊な投与ルート、複数の医薬品等を組み合わせて使用する場合にはその順序も含めて、実際に研究対象者に適用するための手順を記載する
* プログラム医療機器を用いる場合には、プログラムにデータを供給する機器と対象とするプログラムが区別して記載する
* 医療機器等でマニュアルを参照する場合であっても、概要を記載する

### 被験薬投与群

DDD薬200mgを1日1回、空腹時に12週間経口投与する。

### 対照薬投与群

CCC薬75mgを1日1回、空腹時に12週間経口投与する。

### 被験機器適用群

AAAA・・・。

### 対照機器適用群

BBBB・・・。

### 研究対象の医薬品等の適用方法の設定根拠

* 未承認・適応外の医薬品等を用いる場合には、これまでに得られているデータから論理的に説明できる根拠を記載する
* 特に、初期相ではヒト（健常人、患者等）への適用妥当性について、毒性学、臨床薬理学等の専門家によるコンサルテーションを受けて記載する
* 疾患ガイドライン、各種マニュアル、公表論文等を引用する場合は引用元を明記する

DDD薬及びCCC薬の承認用法・用量に従った。先行研究でDDD薬のAAA値の低下効果は12週でプラトーに達することがわかっているため、投与期間を12週までとした。

## 併用薬・併用療法

* 試験薬等以外の治療方法を統一することで比較可能性を高めようとする場合には、その内容を記載する
* 試験薬により発現する副作用等の症状を軽減するために標準的に用いる医薬品等があれば、その適用方法を記載する
* 想定される緊急時に対応するために標準的に用いる医薬品等があれば、その適用方法を記載する

併存疾患に対しては、通常診療として併用薬投与や併用療法を行う。

・・・・

ZZZ症に対する通常診療として、以下の化学療法を併用する。

薬品名：Pセル注NK(100mg/16.7mL)

　　　　Pセル注NL(30mg/5mL)

用量：175mg/m2 化学療法施行日のみ投与

薬品名：Eビシン点滴静注液（50mg/25mL）

　　　　Eビシン点滴静注液（10mg/5mL）

用量：50mg/m2 化学療法施行日のみ投与

## 併用禁止薬・併用禁止療法

* 禁止する医薬品等一般名称、販売名称又は治療法等を具体的に記載する

下記薬剤は、プロトコル治療期間中は併用を禁止する。

* FFF製剤（DD、EEE、FFF）
* GG製剤（GGGG、HHH、KKKKK）
* HH製剤（H20、H30）
* KK製剤（KK1、KK２）

【併用禁止薬・併用禁止の設定根拠】

* 添付文書、治験薬概要書等の明確な根拠に基づいて記載する
* 学会ガイドライン、先行論文等の根拠に基づき、具体的な成績を示しながら設定根拠を記載する

FFF製剤及びGG製剤は、DDD薬の投与禁忌であるため併用禁止とした。

HH製剤及びKK製剤は、XXX症に対する改善効果を持っており、本研究での有効性の評価に影響を与える可能性があるために併用禁止とした。

## 後治療

* 医薬品の場合には記載不要。埋込み型医療機器等で研究終了後にも配慮が必要なものに関しては記載を考慮
* 後治療を実施する場合に、用いられるすべての医薬品等の名称、用法・用量、投与経路、投与期間等の内容（研究対象者に対する観察期間及びその後のフォローアップを含む。）及び入院、通院、食事制限等のスケジュールの内容を記載する

＊＊＊。

# 時点ごとの観察、検査及び評価

* 研究対象者に対して実施するすべての手順、例えば、スクリーニング、登録、同意取得、観察期（設定がある場合）、治療期（内容、服薬、装着等）、追跡期（設定がある場合）のタイミング（来院日；Visit）及び中止並びに終了及び後観察等を明記する

研究責任医師又は研究分担医師は、以下の観察・検査・評価スケジュールに従って、データを収集する。

研究対象者の観察・検査・評価は原則として同一の研究責任医師又は研究分担医師が実施する。

## 観察・検査・評価スケジュール

* Visitごとに記載する
* 8.2項と整合していること
* Visit内で順序が規定されている場合には、その順序を明記する

### スクリーニング期

同意取得からDDD薬投与開始まで最長14日間のスクリーニング期を設け、選択基準及び除外基準の判定に必要な検査を実施し、適格であると判断された研究対象者を登録する。

* 研究対象者の背景
* XXXテスト
* YYY指標
* 併存疾患
* 既存疾患

### DDD薬投与開始時（Visit 1）

* 臨床所見
* 身長
* 体重
* 血液学的検査
* 血液生化学検査

### 4週目（Visit 2）

* 臨床所見
* 体重
* XXXテスト
* YYY指標
* 血液学的検査（必要時のみ）
* 血液生化学検査（必要時のみ）
* 有害事象

### 8週目（Visit 3）

* 臨床所見
* 体重
* XXXテスト
* YYY指標
* 血液学的検査
* 血液生化学検査
* 有害事象
* DDD薬の血中濃度

### 12週目（Visit 4）

* 臨床所見
* 体重
* XXXテスト

### 中止時

* 臨床所見
* 体重
* XXXテスト
* 血液学的検査
* 血液生化学検査

## スタディーカレンダー

* 前項が決定したら、スタディーカレンダーにまとめる
* 可能な限り事前に「データ収集項目リスト」をデータマネジメント担当者と協力して作成してからスタディーカレンダーを作成する

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | スクリーニング期 | 治療期 | 後観察期 | 中止時 |
| 登録時 | DDD薬投与開始時 | 4週目 | 8週目 | 12週目 |
| Visit | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |  |
| Day |  | 1 | 28 | 56 | 84 |  |
| 許容範囲 | －28 | ― | ±14 | ±14 | ±14 |  |
| 同意取得 | 　●\*1 |  |  |  |  |  |
| 登録及び割付 | ● |  |  |  |  |  |
| 研究対象者の背景 | ● |  |  |  |  |  |
| 併存疾患 | ● |  |  |  |  |  |
| 既往疾患 | ● |  |  |  |  |  |
| 試験薬の投与 |  |  |  |  |  |  |
| 臨床所見 |  | ● | ● | ● | ● | ● |
| 身長 |  | ● |  |  |  |  |
| 体重 |  | ● | ● | ● | ● | ● |
| 併用薬・併用治療 |  | ● | ● | ● | ● | ● |
| XXXテスト |  | ● | ● | ● | ● | ● |
| YYY指標 |  | ● |  | ● |  |  |
| 血液学的検査 |  | ● | 〇 | ● |  | ● |
| 血液生化学検査 |  | ● | 〇 | ● |  | ● |
| DDD薬の血中濃度 |  |  |  | ● |  |  |
| 有害事象 |  |  |  |  |  |  |

●：必須項目、〇：可能な限り実施する項目

\*1: スクリーニング時の検査実施前に同意取得する

# 観察・検査及び評価の手順

## 同意取得

研究責任医師又は研究分担医師は、本研究で必要なスクリーニング検査の実施前に16.4.1項に記載の手順で研究対象者から同意を取得する。

## 登録及び割付

### 登録及び割付手順

* 同意説明及び同意取得と登録、割付に関するタイミングを記載する
* 研究責任医師又は研究分担医師が研究対象者を登録するための手順を具体的に記載する
* 登録システムを利用する場合は、その手順を記載する

研究責任医師又は研究分担医師は、次の手順に従い研究対象者を登録する。

1. 研究責任医師又は研究分担医師は、同意を取得した患者についてWeb登録システムに必要事項を入力し、登録する。
Web登録システムへの入力に関しては、研究責任医師又は研究分担医師の指示のもと、研究協力者が代行することも可とする。
2. Web登録システムにて、患者の適格性が判定され、適格である場合には当該研究対象者の治療群が決定される。
3. 研究責任医師又は研究分担医師は、Web登録システム上で、登録判定結果及び治療群を確認する。
4. 研究責任医師又は研究分担医師は、本登録後に当該研究対象者に割付けられた治療を開始する。

### 割付表の作成及び保管

* 割付表の作成方法、作成責任者、割付表の保管方法を記載する

割付責任者が割付手順を作成し、研究対象者の割付情報を管理する。

割付情報は安全な場所に保管され、研究対象者、研究責任医師及び研究分担医師を含め、全ての関係者が入手できないようにし、盲検性を維持する。

研究全体のキーオープンは、最終解析のためのデータが固定された後に実施する。

### 緊急キーオープン

* 二重盲検比較試験の場合に記載する
* 重篤な有害事象や不具合等の発現時鍵等、緊急開鍵できる条件を記載する
* 緊急開鍵前のデータの処理方法（固定等）、緊急開鍵手順及びその記録について具体的に記載する

割付責任者は、次のとおり対応する。

1. 緊急キーオープンは研究対象者に重篤な有害事象等が発生し、適切な医学的治療を施すため研究対象者への処置内容を特定する必要が生じた場合等、緊急時にのみ許容される。
2. 緊急キーオープンが必要になった場合、割付責任者は、XXX（登録システム）にログインし、キーオープンに関するフォームを入力することで、該当症例の群情報を閲覧する。また、その作業の内容はシステム内に記録、保存される。

### 割付前に中止した研究対象者（候補）の記録

* 無作為化を設定した場合には、無作為化前に中止した研究対象者（候補）に関する記録の要否について、データマネジメント担当者及び統計解析担当者と協議する

研究責任医師又は研究分担医師は、割付前の同意撤回等の理由により割付に至らなかった場合には、症例報告書に以下の項目を記録する。

（１）同意取得日

（２）割付中止理由

また、割付前に中止した研究対象者の主な中止理由は、次の分類に従い症例報告書に記録する。

（１）選択基準を満たさない、又は、除外基準に抵触する

（２）研究対象者の自発的な中止の申し出

（３）その他

なお、割付前に中止した研究対象者の研究対象者識別コードは再度使用しない。

## 試験薬の投与状況

試験薬の投与開始日、投与終了日、休薬、休薬理由、休薬日数を確認する。

## 試験機器の適用状況

試験機器の適用開始日、適用終了日、適用休止、休止理由、休止日数を確認する。

## 研究対象者の背景

* 対象集団の背景を表現するために必要最小限の観察・検査の項目を選定する
* 生年月日と年齢のように、いずれかのデータから判定できる項目（重複項目）を設定しない

以下の調査・評価項目を確認する。

* 研究対象者識別コード
* 同意取得年月日
* 生年月日
* 性別
* 病期
* 家族歴
* 生活歴
* 喫煙歴
* 飲酒歴

## 併存疾患

* 「併存疾患」は、対象疾患と同時に併存している別の疾患と定義する
* すべての併存疾患の情報をフリーテキストで収集するという手法、本研究の結果の解釈に影響を与える可能性がある併存疾患に限定してその有無を確認する手法がある。研究目的にあわせて設定する

同意取得時点でDDD症と同時に併存している別の疾患を確認する。

## 既往疾患

* 本研究の結果の解釈に影響を与える既往疾患が想定される場合に本項を設定する
* 情報を収集する場合には、遡る期間や疾患領域を記載する

同意取得日より過去2年間に治療し、現在は治癒又は定期的な治療の必要がない程度に緩解しているXXX疾患について確認する。

## 臨床所見

* 記録項目は、できるだけ具体的に提示（例；①眼、②耳鼻咽頭、③心血管・・・等）し、特定の症状・症候が必要な場合は、できるだけ具体的に提示（例；アレルギー症状、皮膚乾燥、下痢、悪心、嘔吐、・・・等）し、その有無を記録する
* バイタルサインを収集する場合は、「脈拍」、「呼吸」、「体温」、「血圧」及び「意識レベル」のなかで必要最低限の収集項目を設定する
* 測定方法（例；血圧は5分間以上安静後に座位で測定し、収縮期及び拡張期のいずれも連続した2回の測定値が±2mmHgを示した値を記録する等）を記載する

問診にて下記項目の有無を確認する。

* AAA症状の有無と程度
* BBB症状の有無と程度
* CCC症状の有無と程度

## 身長・体重

* 体重やBMIを評価項目とする場合や、体重やBMIが本研究の結果の解釈に影響を与える場合に収集する
* 測定方法を記載する

各実施医療機関の外来又は病棟に設置した身長計又は体重計にて身長、体重を測定する。

・身長：m表記（小数点第2位以下四捨五入）

・体重：kg表記（小数点第2位以下四捨五入）

身長と体重から統計解析時にBMIを算出する。

## 併用薬・併用療法

* 本研究の結果の解釈に影響を与える可能性がある併用薬・併用療法に限定して情報を収集するのが望ましい（併用薬・併用療法の情報を症例報告書に記載する労力をなるべく減らすという観点）

XXX症の治療に用いた併用薬（薬剤名、投与経路、投与量、投与期間、併用理由）及び併用療法（療法名、実施日、実施理由）を確認する。

## XXXテスト

* 質問票を用いる場合、研究責任医師又は研究分担医師が評価するのか、研究対象者が評価するのかを記載する
* 質問票、患者日誌等のツールを用いる場合は、ツールの内容が分かるものを別紙として添付する

XYZ質問票（別紙A）を用いて研究対象者自身が評価する。サブカテゴリーごとのスコア及び合計スコアを算出する。

## YYY指標

* 手技や評価基準を記載する
* 評価者間のバラツキを最小化する方法が記載されていること

大腸内視鏡を用い、大腸粘膜の炎症の程度をYYY指標により評価する。YYY指標の評価にあたっては、中央判定を行う。研究責任医師及び研究代表医師は、大腸粘膜の写真を撮影し、内視鏡所見中央判定委員会に送付する。

## 血液学的検査

* 通常診療として検査を実施するが、本研究の集計に用いない項目は記載不要
* 検査項目ごとに検体の採取、処理、輸送、保管方法、測定場所（実施医療機関内、外部検査機関）を記載する（別途手順を定めることでも可）

研究対象者の来院時に採血し、各実施医療機関の通常の手順で下記項目を測定する。

* 赤血球数
* 白血球数
* 血小板数
* ヘモグロビン

## 血液生化学検査

研究対象者の来院時に採血し、別途定める手順に従い、外部の臨床検査施設に提出する。検査結果は外部の臨床検査施設から研究責任医師又は研究分担医師に報告される。

* ALT
* AST
* γGTP
* 中性脂肪
* 総コレステロール

## XXX薬の血中濃度

* 血中薬物濃度を想定する場合は、対象とする医薬品等を適用（投与）した時刻と検体を採取した時刻を必ず記録する
* 血中薬物濃度用の採取容器を用いる場合はその使用方法等の手順を記載する（別途、採取、保管、輸送等に関する手順を作成すること）

XXX投与N±M時間後にXXX薬の血中濃度測定用の採血を実施する。

採血後1±0.25時間に血清分離し、専用スピッツ入れて-20℃にて凍結保存する。

XXX薬の血中濃度測定は、外部の臨床検査施設にて実施する。

研究責任医師又は研究分担医師は、XXX投与時刻及び採血時刻を症例報告書に記録する。

## 研究対象者ごとの中止及び終了の基準

### 研究対象者ごとの中止

* 研究対象者の保護の観点及び医科学的観点から説明可能な根拠に基づいて中止基準を設定する
* 研究対象者の保護の観点から、本臨床研究に参加していることの不利益（リスク）が利益（ベネフィット）を参加時点から明らかに上回る場合は、漫然と参加を継続することなく、速やかに当該研究対象者の中止を決定できるように具体的に基準を記載する

研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者の登録後に以下の事項に該当することが判明した場合、当該研究対象者に対する研究を中止する。

1. 有害事象が発現し、本研究の継続により研究対象者の健康に容認できないリスクが生じると研究責任医師又は研究分担医師が判断した場合
2. 研究対象者から研究中止の申し出があった場合
3. 併用禁止薬・療法を使用した場合
4. 研究対象者として不適切であることが判明した場合
5. 転居等、研究対象者の都合で必要な観察、検査の今後の実施が不可能であることが判明した場合
6. その他、研究責任医師又は研究分担医師が介入を中止すべきであると判断した場合

### 研究対象者ごとの中止の手順

研究責任医師又は研究分担医師は、中止基準に該当することが判明した場合には、ただちにその旨を研究対象者に説明し、必要に応じ代替治療等の処置を講じる。

研究責任医師又は研究分担医師は、本研究で計画されている観察・検査・評価を可能な範囲で実施し、中止理由とともにその結果を症例報告書に記録する。

### 研究対象者ごとの終了

本研究計画書に記載した計画したすべての観察・検査・評価が完了することをもって、当該研究対象者の終了とする。

# 有害事象

## 有害事象の定義

有害事象とは、研究対象者に生じた、あらゆる好ましくない或いは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、本研究との因果関係の有無は問わない。研究開始前から認められ、投与後にその症状が増悪した場合も有害事象として扱う。

## 有害事象の収集期間

* 本臨床研究の対象とする医薬品等の特性（非臨床試験成績、既に実施した臨床研究、類薬の情報等から推定される副作用発現時期等）に応じて有害事象の収集期間を設定する

有害事象の収集は、DDD薬の投与開始日より開始し、DDD薬の投与中止又は終了まで実施する。

## 有害事象の判定

### 自覚症状及び他覚所見の確認

研究責任医師又は研究分担医師は、他覚所見に加えて研究対象者から自覚症状の発現の有無を確認する。

外来の場合は、来院時以外に発現した自覚症状、他覚所見についても研究対象者から聴取する。

### 臨床検査値の異常変動

* 研究として臨床検査値を収集しないなら、記載不要。項目ごと削除。

各臨床検査値の正常の判定基準は、実施医療機関における基準範囲内（基準上限から基準下限まで）とする。基準値が設定されていない検査項目については、研究責任医師又は研究分担医師が正常・異常の判定を行う。

投与前値（投与前値がない場合は、登録前検査値）、試験薬投与後の各値を比較して、研究責任医師又は研究分担医師が異常変動の判定を行う。

## 有害事象の評価

研究責任医師又は研究分担医師は、収集期間中に観察された有害事象について以下を症例報告書に記録する。有害事象が複数観察された場合には、事象ごとに記録する。

1. 有害事象名
2. 発現日
3. 重症度
4. 重篤性（非重篤、重篤）
5. 研究との因果関係
6. 試験薬との因果関係
7. 転帰日
8. 転帰

### 有害事象名

各事象を診断名で記載する。その診断名に随伴する徴候（臨床検査値の異常、心電図の異常所見を含む）及び症状は別の有害事象としては記載しない。診断名が不明な場合は、適宜、その徴候又は症状を有害事象として記載する。

### 発現日

有害事象の発現日を以下の規準で判断する。

| 有害事象 | 発現日 |
| --- | --- |
| 徴候、症状、疾患（診断名）の場合 | 研究対象者又は研究責任医師又は研究分担医師が最初に有害事象の徴候、症状に気付いた日を記載する |
| 無症候性の疾患の場合 | 診断のために検査が実施され、診断が確定した日を記載する検査所見から陳旧性の所見が見られる場合や、発生時期がおおよそ推定できる場合でも、診断が確定した日を記載する |
| 併存疾患の悪化の場合 | 研究対象者又は研究責任医師又は研究分担医師が最初に疾患、症状の悪化に気付いた日を記載する |
| 本研究の対象となる医薬品等を適用開始後の検査で異常となった場合 | 臨床的に問題があると判断される検査値異常が認められた検査日を記載する |
| 本研究の対象となる医薬品等を適用開始する時点の検査で異常が見られ、その後の検査で悪化した場合 | 検査値の推移より医学的判断で明らかな上昇、低下、増加、減少が認められた検査日を記載する |

### 重症度

* 抗癌剤等の臨床研究でCTCAEを用いる場合は、下記の代わりに「有害事象の重症度をCTCAE v5.0 日本語訳 JCOG/JSCO版に従って評価する。」と記載する

有害事象の重症度を次のように分類する。

|  |  |
| --- | --- |
| 軽　度 | 一過性で容易に耐えられるもの |
| 中等度 | 通常の活動に支障をきたす程度のもの |
| 高　度 | 通常の活動を不可能にする程度のもの |

### 重篤性

有害事象の重症度に関わらず、次のいずれかに該当するものを重篤と判定する。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれ
3. 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長
4. 障害
5. 障害につながるおそれ
6. 上記に準じて重篤
7. 後世代における先天性の疾病又は異常

### 研究との因果関係

本研究の実施と有害事象との因果関係を次のように分類する。なお、因果関係なしと判定した場合は、判定理由を症例報告書に記録する。

|  |  |
| --- | --- |
| 関連あり | 時間的に明白な相関関係（適用中止後の経過を含む）がある。又は、原疾患、併存疾患、併用薬・併用療法等の他要因も推定されるが、本研究の対象医薬品等の適用による可能性も考えられる有害事象 |
| 関連なし | 本研究の対象医薬品等の適用との時間的に明白な相関関係がない。又は、疾患、併存疾患、併用薬・併用療法等の他要因によると十分に考えられる有害事象 |

### 試験薬との因果関係

試験薬と有害事象との因果関係を10.4.5項と同様に分類、記録する。

### 転帰日

症状、所見が消失又は回復した日、又は有害事象の転帰を判定した日とする。転帰が「死亡」の場合には、死亡日とする。

### 転帰

有害事象の転帰を次のように分類する

| 区分 | 判断規準 |
| --- | --- |
| 回復 | ・症状、所見の消失又は回復・検査値の正常化又は投与前の検査値への回復 |
| 軽快 | ・症状、所見がほぼ消失・検査値の改善が認められたが、正常化又は投与前の検査値に回復していない・当該有害事象が直接の死因でない死亡例で、当該有害事象が軽快のまま死亡 |
| 未回復 | ・症状、所見や検査値に変化がない・観察できた期間の最後の日の症状、所見や検査値が発現時の重症度より悪化・不可逆性の先天異常・当該有害事象が直接の死因でない死亡例で、当該有害事象が未回復のまま死亡 |
| 回復したが後遺症あり | ・日常生活に支障をきたす程度の機能不全が残った |
| 死亡 | ・死亡と当該有害事象との間に直接の関連性が認められた「直接の関連性が認められた」とは、当該有害事象が死亡の原因になった、又は当該有害事象が明らかに死亡に寄与したことをさす・同一症例で見られた直接の死因ではないと判定（判断、推定）される有害事象の転帰については、死亡としない |
| 不明 | ・発現日以降の経過が、転院、転居等により本研究計画書に記載されている追跡が不可能となった |

## 有害事象が発現した場合の措置

### 研究対象者への処置

有害事象の発現に際しては、研究責任医師及び研究分担医師が適切な救急処置を施し、研究対象者の安全の確保に留意し、必要に応じ専門医師による診断・治療を受けさせることにより解決及び原因究明に努める。

### 有害事象の追跡調査

研究期間中に発現した有害事象は回復するか、又は臨床上必要がないと判断されるまで、可能な限り追跡する。入院あるいは外来、外来の場合の通院頻度及び検査項目等の方法は、該当する有害事象の種類及び程度により、研究責任医師又は研究分担医師が決定する。

### 資金提供企業への報告

* 製薬企業等から資金や薬剤提供を受けている場合、有害事象報告の必要性や報告手順について確認し、その内容を記載する

有害事象が発現した場合には、研究責任医師又は研究分担医師は、資金提供者であるDDD薬品工業株式会社が指定する手順に従い報告する。報告にあたっては、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

## 本研究で予想される有害事象

* 試験薬等を適用することにより引き起こされることが予想される有害事象について、これまでに実施した非臨床試験、臨床試験の成績、文献等で報告されている事例、類似の医薬品等の安全性に関する情報等に基づいて記載する。既承認の医薬品等の場合には、添付文書にあわせて記載する

DD薬の添付文書（20\*\*年\*月改訂（第\*版））に記載されている副作用は以下の通り。研究責任医師又は研究分担医師はDD薬の投与にあたり、最新の添付文書を確認する。

国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の安全性評価対象187 例中、84 例（44.9％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、γ-GTP 増加12 例（6.4％）、グリコヘモグロビン増加11例（5.9%）であった。（承認時）

（1）重大な副作用

1）刺激伝導系抑制（10.7%）

2）高血糖（4.3%）、糖尿病の悪化（4.3%）

3）肝機能障害（6.4%）

（2）その他の副作用

| 頻度分類 | 5％以上 | 0.1～5%未満 | １％未満 |
| --- | --- | --- | --- |
| 血液及びリンパ系障害 |  |  |  |
| 耳及び迷路障害 |  |  |  |
| 内分泌障害 |  |  |  |
| 眼障害 |  |  |  |
| 胃腸障害 |  |  |  |
| 全身障害 |  |  |  |
| 感染症 |  |  |  |
| 代謝及び栄養障害 |  |  |  |
| 筋骨格系及び結合組織傷害 |  |  |  |
| 精神・神経系障害 |  |  |  |
| 腎及び尿路障害 |  |  |  |
| 呼吸器、胸郭、及び縦隔障害 |  |  |  |
| 皮膚及び皮下組織障害 |  |  |  |
| 血管障害 |  |  |  |
| その他 |  |  |  |

# 疾病等

## 疾病等の定義

疾病等とは、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状を含む。

## 重篤な疾病等の認定臨床研究審査委員会への報告手順

* 既承認や適応内の医薬品等を用いる研究で、単独施設研究の場合

以下の1．から3．の報告対象となる疾病等が発生した場合は、担当医は速やかに研究責任医師に伝える。研究責任医師は、次に掲げる事項を知ったときは、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。

1．次の事項：15日

イ．死亡（感染症によるものを除く）のうち、本研究の実施によるものと疑われるもの

ロ．次のうち（感染症を除く。以下この号及び次号において同じ）、本研究の実施によるものと疑われるものであって、かつ本研究に用いた医薬品等の添付文書又は容器若しくは被包に記載された使用上の注意（以下「使用上の注意等」という。）から予測することができないもの又は当該医薬品等の使用上の注意等から予測することができるものであって、その発生傾向を予測することができないもの若しくはその発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれを示すもの

（１）治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等

（２）障害

（３）死亡又は障害につながるおそれのある疾病等

（４）死亡又は（１）から（３）までに掲げる疾病等に準じて重篤である疾病等

（５）後世代における先天性の疾病又は異常

ハ．本研究の実施によるものと疑われる感染症による疾病等の発生のうち、当該医薬品等の使用上の注意等から予測することができないもの

ニ．本研究の実施によるものと疑われる感染症による死亡又はロ（１）から（５）までに掲げる疾病等の発生（ハを除く。）

2．前号ロ（１）から（５）までの疾病等の発生のうち本研究の実施によるものと疑われるもの（前号ロに掲げるものを除く。）：30日

3．本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（上記1及び2以外）：法第十七条第一項の規定による認定臨床研究審査委員会への定期報告を行うとき

●認定臨床研究審査委員会への報告対象となる疾病等

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 疾病等 | 感染症以外 | 感染症 |
| 予測できないもの | 予測できるもの | 予測できないもの | 予測できるもの |
| a.　死亡 | 15日 | 15日 | 15日 | 15日 |
| b.　治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等 | 15日 | 30日 | 15日 | 15日 |
| c.　障害 | 15日 | 30日 | 15日 | 15日 |
| d.　死亡又は障害につながるおそれのある疾病等 | 15日 | 30日 | 15日 | 15日 |
| e.　死亡又はbからdまで掲げる疾病等に準じて重篤である疾病等 | 15日 | 30日 | 15日 | 15日 |
| f.　後世代における先天性の疾病又は異常 | 15日 | 30日 | 15日 | 15日 |
| g.　その他の疾病等 | 定期報告 | 定期報告 | 15日 | 定期報告 |

転帰の変更等、疾病等の報告内容に変更が生じた場合、研究責任医師は実施医療機関の管理者に通知し、認定臨床研究審査委員会に報告する。

* 既承認や適応内の医薬品等を用いる研究で、多施設共同研究の場合

以下の1．から3．の報告対象となる疾病等が発生した場合は、担当医は速やかに研究責任医師に伝える。研究責任医師は、次に掲げる事項を知ったときは、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に通知し、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、他の研究責任医師にその旨を情報提供する。情報提供を受けた他の研究責任医師は、速やかにその内容を実施医療機関の管理者に報告する。

1．次の事項：15日

イ．死亡（感染症によるものを除く）のうち、本研究の実施によるものと疑われるもの

ロ．次のうち（感染症を除く。以下この号及び次号において同じ）、本研究の実施によるものと疑われるものであって、かつ本研究に用いた医薬品等の添付文書又は容器若しくは被包に記載された使用上の注意（以下「使用上の注意等」という。）から予測することができないもの又は当該医薬品等の使用上の注意等から予測することができるものであって、その発生傾向を予測することができないもの若しくはその発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれを示すもの

（１）治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等

（２）障害

（３）死亡又は障害につながるおそれのある疾病等

（４）死亡又は（１）から（３）までに掲げる疾病等に準じて重篤である疾病等

（５）後世代における先天性の疾病又は異常

ハ．本研究の実施によるものと疑われる感染症による疾病等の発生のうち、当該医薬品等の使用上の注意等から予測することができないもの

ニ．本研究の実施によるものと疑われる感染症による死亡又はロ（１）から（５）までに掲げる疾病等の発生（ハを除く。）

2．前号ロ（１）から（５）までの疾病等の発生のうち本研究の実施によるものと疑われるもの（前号ロに掲げるものを除く。）：30日

3．本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（上記1及び2以外）：法第十七条第一項の規定による認定臨床研究審査委員会への定期報告を行うとき

●認定臨床研究審査委員会への報告対象となる疾病等

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 疾病等 | 感染症以外 | 感染症 |
| 予測できないもの | 予測できるもの | 予測できないもの | 予測できるもの |
| a.　死亡 | 15日 | 15日 | 15日 | 15日 |
| b.　治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等 | 15日 | 30日 | 15日 | 15日 |
| c.　障害 | 15日 | 30日 | 15日 | 15日 |
| d.　死亡又は障害につながるおそれのある疾病等 | 15日 | 30日 | 15日 | 15日 |
| e.　死亡又はbからdまで掲げる疾病等に準じて重篤である疾病等 | 15日 | 30日 | 15日 | 15日 |
| f.　後世代における先天性の疾病又は異常 | 15日 | 30日 | 15日 | 15日 |
| g.　その他の疾病等 | 定期報告 | 定期報告 | 15日 | 定期報告 |

研究責任医師又は研究分担医師は、転帰の変更等、疾病等の報告内容に変更が生じた場合、実施医療機関の管理者及び研究代表医師に通知し、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に報告する。

* 未承認又は適応外の医薬品等を用いる研究で、単独施設研究の場合

以下の1．から3．の報告対象となる疾病等が発生した場合は、担当医は速やかに研究責任医師に伝える。研究責任医師は、次に掲げる事項を知ったときは、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。

1．次のうち、本研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの：7日

イ．死亡

ロ．死亡につながる恐れのある疾病等

2．次に掲げる事項：15日

イ．次のうち、本研究の実施によるものと疑われるもの（1に掲げるものを除く）

（１）死亡

（２）死亡につながる恐れのある疾病等

ロ．次のうち、本研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの

（１）治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等

（２）障害

（３）障害につながるおそれのある疾病等

（４）（１）から（３）まで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等

（５）後世代における先天性の疾病又は異常

3．本研究の実施によるものと疑われるもの（上記1及び2以外）：法第十七条第一項の規定による認定臨床研究審査委員会への定期報告を行うとき

●認定臨床研究審査委員会への報告対象となる疾病等

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 疾病等 | 予測できないもの | 予測できるもの |
| a.　死亡 | 7日 | 15日 |
| b.　死亡につながるおそれのある疾病等 | 7日 | 15日 |
| c.　治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等 | 15日 | 定期報告 |
| d.　障害 | 15日 | 定期報告 |
| e.　障害につながるおそれのある疾病等 | 15日 | 定期報告 |
| f.　cからeまで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等 | 15日 | 定期報告 |
| g.　後世代における先天性の疾病又は異常 | 15日 | 定期報告 |
| h.　その他の疾病等 | 定期報告 | 定期報告 |

転帰の変更等、疾病等の報告内容に変更が生じた場合、研究責任医師は実施医療機関の管理者に通知し、認定臨床研究審査委員会に報告する。

* 未承認又は適応外の医薬品等を用いる研究で、多施設共同研究の場合

以下の1．から3．の報告対象となる疾病等が発生した場合は、担当医は速やかに研究責任医師に伝える。研究責任医師は、次に掲げる事項を知ったときは、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に通知し、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、他の研究責任医師にその旨を情報提供する。情報提供を受けた他の研究責任医師は、速やかにその内容を実施医療機関の管理者に報告する。

1．次のうち、本研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの：7日

イ．死亡

ロ．死亡につながる恐れのある疾病等

2．次に掲げる事項：15日

イ．次のうち、本研究の実施によるものと疑われるもの（1に掲げるものを除く）

（１）死亡

（２）死亡につながる恐れのある疾病等

ロ．次のうち、本研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの

（１）治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等

（２）障害

（３）障害につながるおそれのある疾病等

（４）（１）から（３）まで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等

（５）後世代における先天性の疾病又は異常

3．本研究の実施によるものと疑われるもの（上記2以外）：法第十七条第一項の規定による認定臨床研究審査委員会への定期報告を行うとき

●認定臨床研究審査委員会への報告対象となる疾病等

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 疾病等 | 予測できないもの | 予測できるもの |
| a.　死亡 | 7日 | 15日 |
| b.　死亡につながるおそれのある疾病等 | 7日 | 15日 |
| c.　治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等 | 15日 | 定期報告 |
| d.　障害 | 15日 | 定期報告 |
| e.　障害につながるおそれのある疾病等 | 15日 | 定期報告 |
| f.　cからeまで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等 | 15日 | 定期報告 |
| g.　後世代における先天性の疾病又は異常 | 15日 | 定期報告 |
| h.　その他の疾病等 | 定期報告 | 定期報告 |

研究責任医師又は研究分担医師は、転帰の変更等、疾病等の報告内容に変更が生じた場合、実施医療機関の管理者及び研究代表医師に通知し、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に報告する。

## 重篤な疾病等の厚生労働大臣への報告手順

* 既承認の医薬品を用いる研究、非特定臨床研究（努力義務）は厚生労働大臣への報告は不要のためこの事項は削除

｛研究責任医師／研究代表医師｝は、11.2項の1及び2のロの事項を知った時には、同項の表に定める期間内に、jRCTの疾病等報告画面より厚生労働大臣に報告する。

# 不具合

* 本項は「医療機器、再生医療等製品、医薬品と機器のコンビネーション」で使用。医薬品の場合は削除。

## 不具合の定義

不具合とは、破損、作動不良等広く品質、安全性、性能等に関する試験物の具合がよくないことをいい、設計、交付、保管、使用のいずれの段階によるものであるかを問わない。

## 予想される不具合

* 研究対象医療機器を適用することにより引き起こされることが予想される不具合について、これまでに実施した非臨床試験、臨床試験の成績、文献等で報告されている事例、類似の医療機器の安全性に関する情報等に基づいて記載する

日本でこれまでに実施した臨床試験において、「XXXが装着できない」、「XXX制御のためのPC のシャットダウン」、「ダイヤルが回せない」及び「XXXの短縮」との不具合を認めたが、下表のように対応改良処置を講じることによりその発現は減少するものと予想される。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 不具合 | 原因 | 今後の臨床研究機器での対応 |
| XXXが装着できない | 過負荷操作 | 定期点検で確認。異常予兆時は部品交換 |
| XXX制御のためのPC のシャットダウン | 電源制御ソフトウエアの不具合。エラー処理時に処理がスタック | 電源制御ソフトウェアの不具合修正版を搭載 |
| ダイヤルが回せない | クランプ軸、ホルダのかじり痕部摩擦 | 定期点検で確認。異常予兆時は部品交換 |
| XXXの短縮 | 操作部PCアプリケーションソフトウェアの不具合 | アプリケーションソフトウェアの不具合修正版を搭載 |

## 不具合の認定臨床研究審査委員会への報告手順

* 単独施設研究の場合

研究責任医師は、本研究に用いる被験機器の不具合であって、以下の疾病等が発生するおそれのあるものについて知ったときは、表に定める期間に、その旨、実施医療機関の管理者に報告した上で認定臨床研究審査委員会に報告する。

●認定臨床研究審査委員会への報告対象となる疾病等

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 疾病等 | 予測できないもの | 予測できるもの |
| ア　死亡 | 30日 | 30日 |
| イ　死亡につながるおそれのある疾病等 | 30日 | 30日 |
| ウ　治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等 | 30日 | 30日 |
| エ　障害 | 30日 | 30日 |
| オ　障害につながるおそれのある疾病等 | 30日 | 30日 |
| カ　ウからオまで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等まで掲げる疾病等 | 30日 | 30日 |
| キ　後世代における先天性の疾病又は異常 | 30日 | 30日 |
| ク　その他の疾病等 | ― | ― |

* 多施設共同研究の場合

研究責任医師は、本研究に用いる被験機器の不具合であって、以下の疾病等が発生するおそれのあるものについて知ったときは、表に定める期間に、その旨、実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に通知する。研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に報告する。

●認定臨床研究審査委員会への報告対象となる疾病等

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 疾病等 | 予測できないもの | 予測できるもの |
| ア　死亡 | 30日 | 30日 |
| イ　死亡につながるおそれのある疾病等 | 30日 | 30日 |
| ウ　治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等 | 30日 | 30日 |
| エ　障害 | 30日 | 30日 |
| オ　障害につながるおそれのある疾病等 | 30日 | 30日 |
| カ　ウからオまで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等まで掲げる疾病等 | 30日 | 30日 |
| キ　後世代における先天性の疾病又は異常 | 30日 | 30日 |
| ク　その他の疾病等 | ― | ― |

# データマネジメント

* データマネジメント担当者と協議して決定する

## データマネジメント計画

* データマネジメント計画書を作成する場合

データマネジメントに関する詳細な手順については、データマネジメント担当者が第1研究対象者の同意取得までにデータマネジメント計画書を作成する。

* データマネジメント計画書を作成しない場合

データマネジメント担当者は症例報告書をもとに、データベースの入力、データクリーニング、クエリの作成及び統計解析のためのデータセット作成を行う。欠測値、未記入値、誤記が疑われる異常値等に関して、データマネジメント担当者は、研究責任医師又は研究分担医師に問い合わせする。研究責任医師又は研究分担医師による回答又はデータ修正の内容を確認する。

## 中央モニタリング

* 中央モニタリングを実施しない場合は項目ごと削除

モニタリング手順書に従って実施する。

## 症例報告書

* 症例報告書は紙媒体、EDCシステムの両方を許容する
* エクセル等の監査証跡が残らないシステムを使用することは不可

研究責任医師又は研究分担医師は、同意を取得したすべての研究対象者について症例報告書を作成する。症例報告書としてEDCシステムを使用する。

データマネジメント担当者は、EDCシステムの使用に際し、研究責任医師及び研究分担医師を対象にトレーニングを提供する。

研究責任医師又は研究分担医師は、症例報告書の作成にあたり、EDCシステムにデータを直接記録する。

症例報告書の変更又は修正は、変更又は修正前後の情報、変更又は修正者、変更又は修正日及びその理由を記録した監査証跡として記録される。

研究責任医師は症例報告書が正確かつ完全に作成されているかを確認し、症例報告書の該当箇所に署名（電子署名）する。研究責任医師は、症例報告書に記録された全データに関する正確性と信頼性について全責任を負う。

* 紙媒体の症例報告書を使用する場合は、上記ではなく、以下の文面を使用する

研究責任医師又は研究分担医師は、同意を取得後、適格と判断したすべての研究対象者について紙媒体での症例報告書を作成する。

症例報告書は本研究実施の際に収集された情報を収集するために使用される。

症例報告書の変更又は修正にあたっては、変更又は修正前後の情報、変更又は修正者、変更又は修正日及びその理由を記録する。

研究責任医師は症例報告書が正確かつ完全に作成されているかを確認し、症例報告書の該当箇所に署名する。研究責任医師は、症例報告書に記録された全データに関する正確性と信頼性について全責任を負う。

## 症例報告書に直接記録されるデータ

* 診療録等の医療記録に記録されることなく、症例報告書に直接記載されるデータ（症例報告書に記載されたデータが原資料となるもの）について記載する

以下は症例報告書に直接記録されたデータが原資料である。

・研究と有害事象との因果関係、重篤性及び転帰

・研究責任医師又は研究分担医師のコメント

・研究対象者ごとの中止の理由

・その他、診療録に記録されないデータ

# 統計的事項

* 統計解析担当責任者と協議して本項を記載する

## 解析集団の定義

本研究では、解析対象集団として「最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）」及び「安全性解析対象集団（Safety Analysis Set：SAS）」の2種類の解析対象集団を設ける。

FASは、DDD薬及び対照薬を少なくとも1回以上投与され、1時点以上の観察、検査及び評価を実施した研究対象者と定義する。

SASは、DDD薬及び対照薬を少なくとも1回以上投与された研究対象者と定義する。

## データの取り扱い

データの取扱いは以下のとおりとする。なお、統計解析担当責任者は｛研究責任医師／研究代表医師｝及びデータマネジメント担当者と協議の上、データ固定前にすべての研究対象者に関するデータの解析上の取扱いを決定する。

### 規定された許容範囲外の測定値の取扱い

評価項目の測定許容範囲から逸脱したデータに関しては、統計解析担当責任者が｛研究責任医師／研究代表医師｝及びデータマネジメント担当者と協議の上でその採否を決定する。なお、該当範囲内に複数のデータが存在する場合には、規定評価日との日数差の絶対値を算出し、絶対値が最小のものをその評価時期のデータとして採用する。なお、絶対値が同じ場合には個別（評価項目別）に検討する。追跡調査のデータは本取扱いの対象外とする。

### 外れ値の取扱い

外れ値の取扱いは解析前に検討し決定する。変数によっては、適当な変数変換又は外れ値に大きく影響されない統計手法の適用を検討する。

### 欠測値の取扱い

欠測したデータについては補完しない。

## 解析方法

### 研究対象者の背景

解析項目　　：研究対象者の背景

解析対象集団：FAS、SAS

解析方法　　：人口統計学的及びその他の特性について、記述統計量を用いて要約する。

連続変数については研究対象者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出する。カテゴリ変数については研究対象者数、頻度及び割合を算出する。

### DDD薬の服薬の状況

解析項目　　：試験薬投与の状況

解析対象集団：FAS、SAS

解析方法　　：試験薬投与が行われた回数・期間、累積投与量、休薬の有無、休薬の場合の理由、休薬回数、休薬日数、投与中止の有無、投薬中止に関して要約する。

###  前治療及び併用治療

解析項目　　：前治療及び併用治療

解析対象集団：FAS、SAS

解析方法　　：原疾患に対する前治療及び治療期の併用療法に関して要約する。

### 主要評価項目

解析項目　　：SSS薬投与12週後におけるFFF値の投与開始前からの変化量（%）

解析対象集団：FAS

解析方法　　：SSS薬投与12週後におけるFFF値の投与開始前からの変化量について記述統計量を用いて要約する。投与開始前と投与12週後のFFF値について対応のあるt検定を行う。検定の有意水準は両側5%とする。

### 副次評価項目

解析項目　　：

解析対象集団：FAS

解析方法　　：

解析項目　　：

解析対象集団：FAS

解析方法　　：

### 探索的評価項目

解析項目　　：

解析対象集団：FAS

解析方法　　：

解析項目　　：

解析対象集団：FAS

解析方法　　：

### 有害事象

解析項目　　：有害事象

解析対象集団：SAS

解析方法　　：研究対象者ごとの有害事象の一覧（事象名、発現日、転帰日、持続期間、転帰、重症度、重篤性、対象とする医薬品との因果関係）を割付群別に示す。

また，有害事象の事象別、重症度別に発現例数、発現件数及び発現割合を割付群別に集計する。重症度別集計においては，Gradeの一番大きい1件を採用する。持続期間は「転帰日－発現日＋1」（単位は日）と定義する。

なお、対象とする医薬品との因果関係が否定できない有害事象及び重篤な有害事象についても同様の集計を行う。

## 中間解析及び早期中止に関する基準

* 中間解析を計画する場合は、目的、解析する項目、実施時期、方法及び結果の取扱いについて記載する
* 中間解析を行う場合は、効果安全性評価委員会とその委員会事務局、中間解析担当者は、研究実施に関連する組織から独立した組織とする
* ・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、研究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

本研究では中間解析は実施しない。

・・・

これまでの臨床試験ではDDD薬の安全性に関する情報が限られていることから、本研究で収集した情報を医療現場に早期に提示するために、投与4週目の有害事象について中間解析する。中間解析は早期中止を検討するために実施するものではない。

## 統計解析計画の変更

｛研究責任医師／研究代表医師｝は、本研究開始後に解析の変更や追加が生じた場合、その妥当性及び本研究の評価への影響を検討し、統計解析担当責任者と協議し、研究計画書を改訂し、解析計画の変更に至った経緯を本研究の総括報告書において説明する。

# 品質管理及び品質保証

## 品質管理方針

本研究は臨床研究法及び同法施行規則を遵守して実施する。したがって、これらの法令が要求する事項を満たすよう品質管理方針を定める。

## 品質目標

* 許容する脱落率は、統計解析担当責任者と協議して記載する

臨床研究法により要求される文書を確実に作成、保管するとともに、研究対象者の保護に関する事項を遵守する。主要評価項目が解析できる研究対象者数として10%の脱落（逸脱を含む）を許容する。

## モニタリング

｛研究責任医師／研究代表医師｝は、臨床研究に対する信頼性の確保及び臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われていることを確保するため、本研究の進捗状況並びに本研究が法規則及び研究計画書に従って行われているかどうかについて、モニタリング担当者を指名し、モニタリング手順書を作成したうえでモニタリングを実施させる。

モニタリング担当者は、モニタリング手順書に従いモニタリングを実施し、その記録（モニタリング報告書）を作成する。

研究責任医師又は実施医療機関の管理者は、モニタリング担当者が、原資料を閲覧できることを保証する。

## 監査

* 監査を実施しない場合には本項を削除する

｛研究責任医師／研究代表医師｝は、臨床研究に対する信頼性の確保及び臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料の信頼性を確保するため、本研究が法規則等及び研究計画書に従って行われたかどうかについて、監査担当者を指名し、監査手順書を作成したうえで監査を実施させる。

｛研究責任医師／研究代表医師｝は本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。

監査担当者は監査手順書に従い監査を実施する。

研究責任医師又は実施医療機関の管理者は、監査担当者が、原資料を閲覧できることを保証する。

## 規制当局等による調査への対応

研究責任医師又は実施医療機関の管理者は、認定臨床研究審査委員会又はその指名する者並びに厚生労働大臣又はその指名する者が調査を要求した場合にはそれを受け入れ、原資料及びその他必要な資料を閲覧できることを保証する。

## 不適合

### 不適合の定義

不適合とは、臨床研究法施行規則、研究計画書、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等をいう。不適合を管理するにあたっては、以下の手順に基づき、対応する。

### 重大な不適合

重大な不適合とは、臨床研究の研究対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいい、臨床研究の研究対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものについては含まない。

｛研究責任医師／研究代表医師｝は、特に重大な不適合が判明した場合は、すみやかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴かなければならない。

### 不適合の管理手順

* 単独施設研究の場合

研究責任医師は、本研究において判明した不適合をすべて記録する。

研究分担医師は、不適合であることを知ったときは、速やかに研究責任医師に報告する。

研究責任医師は、不適合であることを知ったときは、速やかに実施医療機関の管理者に報告する。

研究責任医師は、不適合の発生状況及びその後の対応について、認定臨床研究審査委員会に定期報告する。

* 多施設共同研究の場合

研究責任医師は、本研究において判明した不適合をすべて記録する。

研究分担医師は、不適合であることを知ったときは、速やかに研究責任医師に報告する。

研究責任医師は、不適合であることを知ったときは、速やかに実施医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師に通知する。

研究代表医師は、不適合の発生について速やかに他の研究責任医師に情報提供するとともに、不適合の発生状況及びその後の対応について、認定臨床研究審査委員会に定期報告する。

# 倫理的配慮

## 遵守すべき諸規則

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則に則り、臨床研究法、同法施行規則及びその他関連通知に従って実施する。研究責任医師及び研究分担医師は、本研究計画書を遵守してプロトコル治療を実施する。

## 認定臨床研究審査委員会及び実施医療機関の管理者の承認

本研究を実施することの適否について認定臨床研究審査委員会が審査し承認を得て、実施医療機関の管理者による承認を得た後、jRCT公表後に実施する。

## 本研究における研究対象者の費用負担

* 負担軽減費等を研究対象者に支払う場合には金額を記載する
1. DDD薬はDSDS株式会社から無償提供されるため、研究対象者の金銭的負担はない。
2. 本研究はDDD薬の血中濃度測定は、本研究の研究費を用いて負担するため、研究対象者の金銭的負担が増えることはない。
3. ｛研究対象者に対する謝金等の支払いは行わない。／研究対象者に対する謝礼として\*\*\*\*円のQUOカードを渡す。｝

## 同意説明文書及び研究対象者の同意

### 同意取得手順

研究責任医師は、研究対象者の同意を得るに際し、同意説明文書を作成し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。

研究責任医師又は研究分担医師は、本研究に関して認定臨床研究審査委員会で承認された同意説明文書に基づいて研究対象者に説明し、十分に考える時間を研究対象者に与え、研究対象者が本研究の内容を十分に理解したことを確認したうえで、本研究への参加を依頼する。

研究対象者本人が同意した場合には、所定の同意書を用いて研究対象者本人による署名を取得する。

研究責任医師又は研究分担医師は、当該同意書に同意に関する説明を実施した医師の氏名、説明日及び同意取得日の記載があることを確認する。

研究対象者は、本研究の参加について同意した後であっても、いつでも研究対象者の自由意志で同意を撤回することができる。同意を撤回する場合には、可能な限り研究対象者は所定の同意撤回書に署名して、研究責任医師又は研究分担医師に提出する。

同意書、同意撤回書のコピーを研究対象者本人に手渡し、同意書、同意撤回書の原本は実施医療機関で定められた方法で適切に保管する。

研究責任医師又は研究分担医師は、すでに同意を取得している研究対象者の研究参加の意思に影響を与えるような情報に関して同意説明文書を改訂した場合は、認定臨床研究審査委員会で審査を受け承認された同意説明文書（改訂版）を用いて、研究対象者に説明し再同意取得をする。

### 同意説明文書に記載すべき事項

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

1. 研究の名称及び当該研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けていること及び厚生労働大臣に実施計画を提出していること
2. 実施医療機関の名称及び研究責任医師の氏名及び職名（共同研究機関の名称及び研究責任医師の氏名を含む）
3. 本研究の目的及び意義
4. 医薬品等の概要
5. 本研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む）及び期間
6. 研究対象者として選定された理由
7. 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
8. 本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
9. 本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
10. 本研究に関する情報公開の方法
11. 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本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
12. 個人情報等の取扱い（特定の個人を識別することができないようにする場合にはその方法を含む）
13. 試料・情報の保管及び廃棄の方法
14. 本研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等、苦情及び問合せへの対応
16. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼について
17. 他の治療方法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益に関する事項
18. 本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
19. 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
20. 臨床研究法第三十二条に規定する契約の内容 企業から資金提供を受ける場合に記載
21. その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

### 代諾者等からの同意取得

本研究の対象疾患は発症早期から治療を開始することにより病変の増大を防ぐことができると想定していることから、満18歳未満の患者を研究対象者に含める。満18歳未満の患者の場合には法的な親権者を代諾者として同意を取得し、同意に関する記録とともに代諾者と研究対象者との関係を示す記録を残す。

### インフォームド・アセント

本研究において満18歳未満の患者が研究対象者の場合、小学校入学程度の理解力を有すると判断される者に対してはインフォームド・アセントを取得し、その記録を残す。なお、インフォームド・アセント用の説明文書は中学生用、小学年高学年用、小学生低学年用をそれぞれ準備する。

## 研究対象者からの相談窓口

研究対象者及びその関係者からの質問は、研究責任医師又は研究分担医師が対応する。

## 研究対象者の予想される利益及び不利益

### 予想される利益

* 本研究に参加することにより、研究対象者に予想される利益を、医学的、経済的、心理的な観点で記載する
* 利益が予想されない場合は、その旨を明記する
* 将来の患者に利益が見込まれる場合には、その旨を研究対象者の直接的な利益と区別して記載する

本研究に参加した患者にとっては、保険適応内の治療であるため、通常診療と同等の利益は得られるが、それ以上の利益は見込めない。本研究によってXXX症に対するDDD薬の有効性や安全性が明らかになれば、今後のXXX症患者に新たな治療選択肢を提供することができる。

### 予想される不利益

* 本研究に参加することにより、研究対象者が被る可能性のある不利益を、医学的、経済的、心理的な観点で記載する
* 不利益が予想されない場合には、その旨を明記する

通常診療に比べて採血回数が増えるため、研究対象者の身体的及び精神的負担が増える可能性がある。

通常診療に比べて来院頻度が増加するため、通院時間や交通費が増える可能性がある。

DDD薬の投与により、10.6項に記載した有害事象が発現する可能性がある。

### 利益と不利益の総合評価及び不利益を最小化する対策

* 本研究に参加することによる利益と不利益のバランスについて記載する
* 試験デザイン、治療計画、検査、研究対象者への配慮等において、不利益を最小化するめに工夫した点を記載する

DDD薬の副作用は一過性であり、重篤な副作用は報告されておらず、不利益が利益を上回る可能性は低い。また、不利益を最小限にするため、投与期間中2回/週の頻度で、XXX調査を実施し、有害事象等の兆候を調査する。なお、本研究に参加する前に研究対象者に十分に説明したうえで、その意思を確認する。

## 研究対象者の秘密保持（個人情報の保護）

本研究の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。同意を取得した研究対象者に対して研究対象者識別コードを付与する。研究対象者識別コードは、イニシャルやカルテID等のような特定の個人を識別できる情報とは無関係の数字記号等で構成され、症例報告書等の本研究に関する書類を作成する際には研究対象者識別コードを使用することで特定の個人を識別することができないようにする。研究責任医師は、研究対象者の氏名等の個人情報が外部に漏洩することがないよう対応表等の保管管理を厳重に行う。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。

# 健康被害に対する補償

研究責任医師、研究分担医師及び実施医療機関は、本研究の実施に起因して研究対象者に健康被害が発生した場合には、研究対象者がただちに適切な診断、治療及び必要な措置を受けることができるよう医療の提供その他必要な措置を講じる。

* 保険に加入して補償を行わない場合。

治療に要する費用は、通常の保険診療と同様に扱うものとし、臨床研究保険には加入せず、特別な補償は行わない。

* 保険に加入して補償を行う場合。保険内容にあわせて文面を記載する

提供する治療には健康保険を適用する。

｛研究責任医師／研究代表医師｝は、研究対象者の健康被害を補償するため、以下の補償内容を有する臨床研究保険（補償保険）に加入し、臨床研究保険（補償保険）の支払条件に従って補償を行う。

（１） 研究対象者の死亡又は後遺障害に対する補償金

（２） 研究対象者の健康被害の治療のために要する医療費・医療手当。ただし、この場合の治療には健康保険を適用し、補償は研究対象者の治療費の自己負担額及び治療費以外の費用負担に対する医療手当とする。

研究責任医師又は研究分担医師は、同意説明文書に健康被害発生時には補償が受けられる旨を記載し、また、補償の概要を示した文書を作成し、同意説明時に研究対象者へ提供する。

# 臨床研究全体の中止又は終了

## 中止の基準

｛研究責任医師／研究代表医師｝は、下記に該当する場合、必要に応じて研究を中止又は中断する。

1. 予想される有害事象（疾病等）又は不具合等が計画時の想定を著しく超える場合等、研究対象者の安全性又は本研究の実施に悪影響を及ぼす可能性のある新たな重大な情報を入手した場合
2. 研究対象者の登録が計画と比較して著しく遅い場合等、目標とする研究対象者数を達成することが極めて困難であると判断される場合
3. 認定臨床研究審査委員会から本研究を中止すべき旨の意見を受けた場合
4. その他、本研究の中止又は中断を必要とする状況が発生した場合

## 中止の手順

* 単独施設研究の場合

研究責任医師は、中止基準に該当することが判明し、本研究全体の中止を決定した場合、決定した日から10日以内に認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出するとともに、特定臨床研究中止届を厚生労働大臣に提出する。

研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者に研究中止について説明し、可能な範囲で本研究において計画されている観察・検査・評価を実施するとともに必要に応じて代替治療等の医療上の処置を講じる。

* 多施設共同研究の場合

研究代表医師は、中止基準に該当することが判明し、本研究全体の中止を決定した場合、速やかに研究責任医師に通知する。

研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者に研究中止について説明し、可能な範囲で本研究において計画されている観察・検査・評価を実施するとともに必要に応じて代替治療等の医療上の処置を講じる。

研究代表医師は、本研究全体の中止を決定した日から10日以内に認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出するとともに、厚生労働大臣に届け出る。

## 終了の基準

｛研究責任医師／研究代表医師｝が、総括報告書の概要をjRCTに記録することにより公表した日を本研究が終了した日とする。

# 研究の情報公開及び結果公表

## 研究の登録

本研究の実施に先立ち、jRCTに登録する。研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。

## 研究結果の公表

### 主要評価項目報告書

｛研究責任医師／研究代表医師｝は、主要評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了した日から原則として１年以内に主要評価項目報告書を作成し、認定臨床研究審査委員会に意見を聴き、実施医療機関の管理者に提出する。認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1月以内にjRCTに記録することで公表する。

* 単独施設研究の場合は以下の文書を削除する

研究代表医師は公表したことを速やかに実施医療機関の管理者に報告するとともに、その旨を他の研究責任医師に情報提供する。他の研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。

* 主要評価項目報告書と総括報告書の作成時期が異なる予定の場合には以下の文章を削除する

なお、本研究では主要評価項目報告書の作成が総括報告書作成と同時期になる予定であるため、総括報告書の作成により主要評価項目報告書を作成したものとみなす。

### 総括報告書

｛研究責任医師／研究代表医師｝は、すべての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了した日から原則として１年以内に総括報告書及びその概要を作成する。

総括報告書には少なくとも以下の事項を含めて作成する。

（１）臨床研究の対象者の背景情報（年齢、性別等）

（２）臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報（対象者数の推移等）

（３）疾病等の発生状況のまとめ

（４）主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果

｛研究責任医師／研究代表医師｝は、総括報告書及びその概要について認定臨床研究審査委員会に意見を聴き、実施医療機関の管理者に提出する。認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1月以内に、当該総括報告書の概要、研究計画書及び統計解析計画書（作成した場合）をjRCTに記録することで公表する。

* 単独施設研究の場合は以下の文書を削除する

研究代表医師は公表したことを速やかに実施医療機関の管理者に報告するとともに、その旨を他の研究責任医師に情報提供する。他の研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。

### 学会等の公表

本研究から得られた成果について、速やかに学会発表や論文投稿による公表を行う。公表する際は、研究対象者等及びその関係者の人権や権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で公表する。学会発表者及び論文著者は、本研究への貢献度に基づき決定する。

# 変更管理

## 認定臨床研究審査委員会で承認された書類の変更

認定臨床研究審査委員会で承認された書類から変更が生じた場合は、認定臨床研究審査委員会に変更申請する。認定臨床研究審査委員会から意見が述べられた場合には、速やかに、その意見の内容について実施医療機関の管理者に報告する。

## 実施計画の変更

｛研究責任医師／研究代表医師｝は、実施計画を変更（厚生労働省令で定める軽微な変更を除く。）するときは、当該実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、あらかじめ変更後の実施計画及び様式第二による届書を提出して行う。

## 実施計画の軽微な変更

｛研究責任医師／研究代表医師｝は、実施計画について、臨床研究法施行規則第四十二条に則り、軽微な変更をしたときは、その変更の日から 10 日以内に、その内容を、当該実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会に通知するとともに、厚生労働大臣に届け出る。

# 利益相反

## 本研究に関する資金源

* 本臨床研究に係る資金源をすべて記載する

本研究は、大阪大学医学部○○科学教室の研究費を財源として実施する。特定の企業・団体から資金援助は受けていない。

・・・

DSDS株式会社の資金提供及び薬剤提供を受けて実施する。本研究は医学的な視点から行われ、当該企業の利益や便宜をはかるものではない。

## 利益相反管理

* 単独施設研究の場合

本研究は、大阪大学大学院医学系研究科・医学部臨床研究利益相反審査委員会による事実確認を受けた上で利益相反管理計画を作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴き適切な管理を行う。

本研究の利益相反状況は別紙1のとおり。

* 多施設共同研究の場合

本研究は、各々の実施医療機関において事実確認を受けた上で、利益相反管理計画を作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴き適切な管理を行う。

本研究の利益相反状況は別紙1のとおり。

# 認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣に対する定期報告

研究責任医師は、特定臨床研究の実施状況について、次に掲げる事項について、実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣に報告する。

## 認定臨床研究審査委員会に対する定期報告

### 定期報告における報告事項

（１）本研究に参加した研究対象者の数

（２）本研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過

（３）本研究に係るこの省令又は研究計画書に対する不適合の発生状況及びその後の対応

（４）本研究の安全性及び科学的妥当性についての評価

（５）本研究に対する医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

### 定期報告の時期

認定臨床研究審査委員会への定期報告は、原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、１年ごとに、当該期間満了後２月以内に行う。

## 厚生労働大臣に対する定期報告

### 定期報告における報告事項

（１）実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称

（２）認定臨床研究審査委員会による本研究の継続の適否

（３）本研究に参加した研究対象者の数

### 定期報告の時期

厚生労働大臣への定期報告は、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して、１月以内に行う。

# 資料及び記録等の保管並びに廃棄方法

## 原資料の保管

* ｛｝の箇所は、紙症例報告書を使用する場合には「症例報告書（写）、症例報告書の変更及び修正記録（写）」、EDCを使用する場合には「監査証跡を含む電子症例報告書の電子的コピー」を選択する

「原資料」とは、研究対象者に対する医薬品等の適用及び診療により得られた臨床所見、観察その他の活動に関する元の記録やデータをいう。

研究責任医師又は実施医療機関の管理者は、認定臨床研究審査委員会及び規制当局又はその指名する者による調査又は監査のため、原資料及び本研究固有の文書を含む以下の資料を保管する。

これらの資料には、研究対象者識別コードリスト、医療記録、署名・日付入り同意書原本、｛症例報告書（写）、症例報告書の変更及び修正記録（写）／監査証跡を含む電子症例報告書の電子的コピー｝等が該当する。

また、研究責任医師又は実施医療機関の管理者は、保管すべき必須文書を、本研究の中止又は終了後5年が経過した日までの期間、保存する。

研究責任医師は上記の文書、記録等の修正を行う場合は、修正者の氏名及び修正を行った年月日を記録し、修正した記録とともに保存する。

## 法で定める記録文書の保管

研究責任医師は、本研究の審議に関する記録及び資料等は、漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう、本研究の中止又は終了後5年が経過した日までの期間、適切に保管する。本研究で保管する文書は下記のとおり。

（１）研究対象者を特定する事項を記載した文書

（２）研究対象者に対する診療及び検査に関する事項を記載した文書

（３）本研究への参加に関する事項を記載した文書

（４）研究対象者への研究対象とした医薬品等の投与に関する事項を記載した文書

（５）認定臨床研究審査委員会から受領した本研究に関する審査意見業務に係る事項を記載した文書

（６）研究計画書、実施計画、研究対象者に対する説明及びその同意に係る文書

（７）総括報告書、その他の臨床研究法施行規則の規定により研究責任医師が作成した文書（又は写）

（８）モニタリング及び監査に関する文書

（９）上記（１）～（４）を除く原資料等

（10）本研究の実施に係る契約書

（11）本研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書

（12）本研究の対象とした医薬品等を入手した記録（数量及び年月日）市販薬を用いる場合には本項を削除する

（13）本研究の対象とした医薬品等を処分した記録（処分した場合）市販薬を用いる場合には本項を削除する

（14）上記のほか本研究を実施するために必要な文書

なお、研究責任医師は、これらの記録の修正をする場合は、修正者の氏名及び修正した年月日を記録し、修正した記録とともに保存する。

## 試料の保管

「試料」とは、本研究計画書に従って収集された血液、組織等の生体資料のことをいう。研究責任医師又は実施医療機関の管理者は、本研究計画書又は試料等の保管手順書に従って、試料を適切に保管する。

## 試料・情報の二次利用について

* 本研究で得られた試料や情報を他の研究目的で使用する可能性がある場合に記載する

本研究で得られた試料及び情報を異なる研究目的で使用する可能性がある（二次利用）。その旨を同意・説明文書に記載し、研究対象者に説明したうえで同意を取得する。二次利用を行う場合には、新たに研究計画書を作成し、当該研究に意見を聴くべき倫理審査委員会で承認を得た後に実施する。

## 廃棄の手順及び方法

研究責任医師は、本研究において研究対象者から取得した試料及び情報、本研究の審議に関する記録及び資料を廃棄する場合は、特定の個人を識別することができないように必要な措置をとる。

実施医療機関の管理者は、研究責任医師から保存すべき試料、情報、記録及び資料等について、その保存の必要がなくなったことを通知されるまで保存する。

# 研究結果の帰属

* 企業からの資金等の提供を受けて実施する場合には、当該企業と協議したうえで記載する（当該企業との契約内容と整合していることを確認する）

本研究の結果として、特許権等の知的財産権が生じた場合、その権利は国立大学法人大阪大学に帰属する。

・・・

本研究の結果の帰属については、資金提供者である＊＊＊＊会社と｛研究責任医師／研究代表医師｝の所属機関との契約に定める。本研究の終了後、資金提供者である＊＊＊＊会社に対して臨床研究完了報告書を提出する。また、本研究で得られた情報を｛研究責任医師／研究代表医師｝が公表する場合は、契約に従って\*\*\*\*株式会社の承諾を得るものとする。

# 本研究で設置する委員会等

* 委員会を設置しない場合には、項目ごと削除

## 効果安全性評価委員会

本研究の実施関係者から独立して、本研究の進捗、以下のような安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適切な間隔で評価するために効果安全性評価委員会を設置する。

① 研究対象者の十分な安全性を確保すること

② 研究対象者への不利益な治療を継続しないこと

③ 研究の途中で十分な有効性評価が得られた場合には早期に研究全体を終了する等、 研究の適正な実施と研究対象者への負担を可能な限り軽減すること

効果安全性評価委員会委員長は、本研究の領域における研究歴や業績、類似薬の開発経験、本臨床研究の実施関係者（研究責任医師等本研究に従事する者、認定臨床研究審査委員、実施医療機関の管理者等）との独立性を確保できること等を条件に、効果安全性評価委員会委員を選任する。

## ●●判定委員会

AAA基準に基づく●●所見のグレードを中央判定するために、●●判定委員会を設置する。委員は個別にグレード判定を行い、委員間の判定が異なった場合には委員の協議で判定を決定する。

# 実施体制

## 研究代表医師

* 単独施設研究の場合は項目を削除

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 | FF　FF |
| 所属 | 大阪大学医学部附属病院　＊＊＊科 |
| 役職 | 教授 |
| 所在地 | 大阪府吹田市山田丘2-15 |
| 電話番号 | 06-6879-5111 |

## 研究責任医師

* 単独施設研究の場合

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 | FF　FF |
| 所属 | 大阪大学医学部附属病院　＊＊＊科 |
| 役職 | 教授 |
| 所在地 | 大阪府吹田市山田丘2-15 |
| 電話番号 | 06-6879-5111 |

* 多施設共同研究の場合

別紙2（実施医療機関及び研究責任医師一覧）参照

## 割付責任者

* 無作為割付を行う研究のみ記載。なければ項目ごと削除

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 |  |
| 所属 |  |
| 役職 |  |
| 所在地 |  |
| 電話番号 |  |

## 統計解析担当責任者

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 |  |
| 所属 |  |
| 役職 |  |
| 所在地 |  |
| 電話番号 |  |

## 研究代表医師・研究責任医師以外の臨床研究を総括する者

* 該当者がいる場合に記載。なければ項目ごと削除

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 |  |
| 所属 |  |
| 役職 |  |
| 所在地 |  |
| 電話番号 |  |

## データマネジメント担当責任者

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 |  |
| 所属 |  |
| 役職 |  |
| 所在地 |  |
| 電話番号 |  |

## モニタリング担当責任者

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 |  |
| 所属 |  |
| 役職 |  |
| 所在地 |  |
| 電話番号 |  |

## 監査担当責任者

* 監査を実施する場合に記載。なければ項目ごと削除

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 |  |
| 所属 |  |
| 役職 |  |
| 所在地 |  |
| 電話番号 |  |

## 研究・開発計画支援担当者

* 該当者がいる場合に記載。なければ項目ごと削除

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 |  |
| 所属 |  |
| 役職 |  |
| 所在地 |  |
| 電話番号 |  |

## 調整管理実務担当者

* 該当者がいる場合に記載。なければ項目ごと削除

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 |  |
| 所属 |  |
| 役職 |  |
| 所在地 |  |
| 電話番号 |  |

## 臨床研究に関連する臨床検査施設

* 検査を外注する業者がある場合に記載。なければ項目ごと削除

|  |  |
| --- | --- |
| 臨床検査施設 |  |
| 所在地 |  |

## 臨床研究に関連する医学的及び技術的部門機関

* 該当する機関がある場合に記載。なければ項目ごと削除

|  |  |
| --- | --- |
| 医学的及び技術的部門機関 |  |
| 所在地 |  |

## 開発業務受託機関

* CROに業務委託する場合に記載。なければ項目ごと削除

|  |  |
| --- | --- |
| 開発業務受託機関 |  |
| 所在地 |  |
| 委託する業務内容 | モニタリング |
| 監督の方法 | モニタリング手順書を遵守し業務を遂行する |

## 効果安全性評価委員会

* 委員会を設置する場合に記載。なければ項目ごと削除

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 |  |
| 所属 |  |

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 |  |
| 所属 |  |

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 |  |
| 所属 |  |

## ●●判定委員会

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 |  |
| 所属 |  |

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 |  |
| 所属 |  |

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 |  |
| 所属 |  |

# 文献

1. Elalamy I, Mahé

**別紙1（利益相反事項）**

研究名称：

｛研究責任医師／研究代表医師｝：大阪大学医学部附属病院　●●科　●山　×郎

本研究に関与する製薬企業等についてのCOI（研究に対する関与）

|  |
| --- |
| ●●製薬株式会社とのCOIについて |
| 研究資金等の提供物品の提供：試験薬 |

本研究に関与する対象薬剤製薬企業等と実施医療機関の研究責任医師・研究分担医師との開示すべきCOI：該当なし

|  |
| --- |
| ●●製薬株式会社とのCOIについて |
| 実施医療機関名 | 人数 |
| 大阪大学医学部附属病院 | 1 |
|  |  |
|  |  |

**別紙2（実施医療機関及び研究責任医師一覧）**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 実施医療機関 | 研究責任医師 |
| 医療機関名・所属 | 所在地・電話番号 | 氏名 | 職名 |
| 1 | 大阪大学医学部附属病院＊＊＊科 | 大阪府吹田市山田丘2-1506-\*\*\*\*\* |  |  |
| 2 |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |
| 4 |  |  |  |  |
| 5 |  |  |  |  |
| 6 |  |  |  |  |
| 7 |  |  |  |  |
| 8 |  |  |  |  |
| 9 |  |  |  |  |

第X版（XXXX年XX月XX日作成）