

様式第一（第三十九条関係）

実施計画

2019年 10月 1日

地方厚生局長 殿

研究責任医師（多施設共同研究とし 氏 名 山田 太郎 印
て実施する場合は、研究代表医師） 住 所 東京都新宿区〇〇1-1-1

下記のとおり、特定臨床研究を実施したいので、臨床研究法第5条第1項の規定により実施計画を提出します。

記

1 特定臨床研究の実施体制に関する事項及び特定臨床研究を行う施設の構造設備に関する事項

(1) 研究の名称

研究名称	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試
Scientific Title (Acronym)	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of high-dose ursodeoxycholic acid for patients with non-alcoholic fatty liver disease / non-alcoholic steatohepatitis
平易な研究名称	NAFLD/NASH患者に対する高用量UDCAの有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試
Public Title (Acronym)	A randomized, double-blind, placebo-controlled study High-dose UDCA for NAFLD /NASH

(2) 研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）に関する事項等

研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の連絡先 Contact for Scientific Queries	氏名	山田 太郎
	Name	Taro Yamada
	e-Rad番号	12345678
	所属機関（実施医療機関）	AB 大学病院
	Affiliation	AB University hospital
	所属部署	消化器内科
	所属機関の郵便番号	160-XXXX
	所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku,Tokyo
	電話番号	03-XXXX-XXXX
研究に関する問い合わせ先 Contact for Public Queries	電子メールアドレス	yamada.taro@ab-u.ac.jp
	担当者氏名	佐藤 二郎
	Name	Jiro Sato
	担当者所属機関	AB 大学病院
	Affiliation	AB University hospital
	担当者所属部署	消化器内科
	担当者所属機関の郵便番号	160-XXXX
	担当者所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku,Tokyo
	電話番号	03-XXXX-XXXX

	FAX番号	03-XXXX-XXXX
	電子メールアドレス	sato.jiro@ab-u.ac.jp
研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の所属する実施医療機関の管理者の氏名	伊藤 史郎	
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究の実施が承認された日）		
救急医療に必要な施設又は設備	自施設に当該研究に必要な救急医療が整備されている	

（３）研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項

データマネジメント担当機関		株式会社△△
データマネジメント担当責任者	氏名	赤木 太郎
	e-Rad番号	
	所属	データサイエンス部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

モニタリング担当機関		株式会社△△
モニタリング担当責任者	氏名	青山 次郎
	e-Rad番号	
	所属	事業推進部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

監査担当機関		株式会社△△
監査担当責任者	氏名	黄原 一
	e-Rad番号	
	所属	監査室
	役職	—

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

統計解析担当機関		株式会社△△
統計解析担当責任者	氏名	黒田 了
	e-Rad番号	
	所属	データサイエンス部
	役職	次長

研究・開発計画支援担当機関		
研究・開発計画支援担当者	氏名	
	e-Rad番号	
	所属	
	役職	

調整・管理実務担当機関		
調整・管理 実務担当者	氏名	
	e-Rad番号	
	所属	
	役職	

研究代表医 師・研究責 任医師以外 の研究を総 括する者	氏名		
	Name		
	e-Rad番号		
	所属		
	Affiliation		
	役職		
	Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 非該当

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(4) 多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等

多施設共同研究機関の該当の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
-----------------	--	-----------------------------

研究責任医師 の連絡先	氏名	鈴木 一郎	
	Name	Ichiro Suzuki	
	e-Rad番号	34567890	
	所属機関（実施医療機関）	CD病院	
	Affiliation	CD hospital	
	所属部署	消化器科	
	所属機関の郵便番号	103-XXXX	
	所属機関の住所	東京都中央区〇〇1-1-1	
	電話番号	03-XXXX-XXXX	
	電子メールアドレス	suzuki.ichiro@cd-hosp.co.jp	
研究に関する 問い合わせ先	担当者氏名	田中 五郎	
	担当者所属機関	CD病院	
	担当者所属部署	消化器科	
	担当者所属機関の郵便番号	103-XXXX	
	担当者所属機関の住所	東京都中央区〇〇1-1-1	
	電話番号	03-XXXX-XXXX	
	FAX番号	03-XXXX-XXXX	
		電子メールアドレス	tanaka.goro@cd-hosp.co.jp
研究責任医師の所属する実施医療機関の管理者の氏名		吉田 三郎	
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無		<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究責任医師の研究実施について記載された実施計画が委員会に承認された日）			
救急医療に必要な施設又は設備		自施設に当該研究に必要な救急医療が整備されている	

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

2 特定臨床研究の目的及び内容並びにこれに用いる医薬品等の概要

(1) 特定臨床研究の目的及び内容

研究の目的		NAFLD/NASH患者に対して、高用量ウルソデオキシコール酸の有効性（血液生化学検査、肝組織病変への影響）及び安全性を検討する
試験のフェーズ		2
Phase		2
症例登録開始予定日		2020年4月1日
第1症例登録日		
実施期間		2020年4月1日～2022年7月31日
実施予定被験者数		186例
試験の種類		介入研究
Study Type		Interventional
試験デザイン		二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同介入研究
Study Design		Double blind placebo controlled randomized parallel assignment multicenter study
プラセボの有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
盲検の有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
無作為化の有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
保険外併用療養の有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
臨床研究を実施する国(日本以外)		日本
Countries of Recruitment		Japan
研究対象者の適格基準 Key Inclusion & Exclusion Criteria	主たる選択基準	1. 脂肪肝と診断された患者 2. 血清ALTが60 IU/L以上の患者（スクリーニング検査時） 3. 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
	Inclusion Criteria	1. Patients diagnosed with fatty liver 2. ALT is 60 IU/L or higher (At screening inspection) 3. Patients aged 20 years or older at the time of consent
	主たる除外基準	1. エタノール換算で男性30g/日、女性20g/日以上飲酒歴のある患者 2. NAFLD/NASH以外の肝疾患において治療を有する患者 3. 肝代償不全又は重度の肝機能障害の臨床所見を有する患者 4. 腹水又は黄疸を有する患者 5. 食事・運動療法を行っている患者においては、スクリーニング時点から過去3か月の体重変動が-10%を超える患者 6. 外科的減量手術を施した患者 7. スクリーニング検査時点から過去3か月以内に併用禁止薬を服薬している患者 8. 妊娠、授乳中及び妊娠している可能性がある患者 9. 他の医薬品、医療機器の治験又は研究に現在参加している患者 10. その他、研究責任（分担）医師が不適当であると判断した患者
	Exclusion Criteria	1. Patient who have alcohol intake more than 30 g/day for male, and more than 20 g/day for female 2. Patient with treatment for liver disease other than NAFLD/NASH 3. Patient with clinical findings of liver decompensation or severe

		liver dysfunction 4. Patient with ascites or jaundice 5. With diet / exercise therapy, patients with weight loss of 10% or more for 3 months before screening 6. Patient who have undergone bariatric surgery 7. Patient who have been taking prohibited drugs within the past 3 months from screening inspection 8. Patient with pregnancy, breastfeeding or possible pregnancy 9. Patient currently participating in clinical trials or research on other drugs or medical devices 10. Patient who are judged by clinical research director not to be appropriate for participation in the study
	年齢下限	20才以上
	Age Minimum	20 ≤
	年齢上限	上限なし
	Age Maximum	Not applicable
	性別	男性・女性
	Gender	Both
中止基準		1. 研究対象者より治療の変更・中止の申し出があった場合 2. 有害事象が認められ、研究継続が好ましくないと判断された場合 3. 死亡または死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合 4. 原疾患の増悪の場合 (5. 研究対象者が妊娠していることが判明した場合 6. 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合 7. 研究対象者が来院しなくなった場合 8. その他、研究責任（分担）医師が不適当と判断した場合
対象疾患名		非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎
Health Condition(s) or Problem(s) Studied		Hyperphosphatemia due to chronic kidney disease during hemodialysis
対象疾患コード / Code		
対象疾患キーワード		
Keyword		
介入の有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
介入の内容		ウルソデオキシコール酸錠1800 mg（1日3回600 mgを食後）又はプラセボを12か月間投与する
Intervention(s)		Tablets of ursodeoxycholic acid 1800 mg (600 mg 3 times daily after meals) or placebo for 12 months
介入コード / Code		
介入キーワード		
Keyword		
主たる評価項目		48週時点のベースラインからのALT変化率
Primary Outcome(s)		ALT change rate from baseline at 48 weeks
副次的な評価項目		1. ALTのベースラインからの変化率（48週を除く） 2. ASTのベースラインからの変化率 3. ALT正常化の割合

	4. AST正常化の割合 5. 超音波エラストグラフィー検査値のベースラインからの変化率 6. MRIを用いて評価した肝の脂肪含有率のベースラインからの変化率
Secondary Outcome(s)	1. ALT change rate from baseline (excluding at 48 weeks) 2. AST change rate from baseline 3. Rate of ALT normalization 4. Rate of AST normalization 5. Change rate of transient elastography measurements from baseline 6. Change rate of liver fat fraction on MRI from baseline

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の概要

医薬品、医療機器、再生医療等製品の別		<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品	<input type="checkbox"/> 医療機器	<input type="checkbox"/> 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		<input type="checkbox"/> 未承認	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外	<input type="checkbox"/> 承認内
一般名称等	医薬品	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こと）	ウルソデオキシコール酸錠	
		販売名（海外製品の場合は国名も記載すること）	ウルソデオキシコール酸錠100mg	
		承認番号	XXXXXXXXYYZZZZZZZZ	
	医療機器	類別		
		一般的名称		
		承認・認証・届出番号		
	再生医療等製品	類別		
		一般的名称		
		承認番号		
被験薬等提供者		名称	○×製薬株式会社	
		所在地	東京都中央区●●2-2-2	

3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項

(1) 監査の実施予定

監査の実施予定の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
------------	--	-----------------------------

(2) 特定臨床研究の進捗状況

特定臨床研究の進捗状況	進捗状況	開始前
	Recruitment Status	
	主たる評価項目に係る研究結果	
	Summary Results (Primary Outcome Results)	

4 特定臨床研究の対象者に健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供に関する事項

特定臨床研究の対象者への補償の有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
補償の内容	保険への加入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
	保険の補償内容	補償金（死亡、障害1級、2級）	
	保険以外の補償の内容	なし	

5 特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者及びその特殊関係者の当該特定臨床研究に対する関与に関する事項等

(1) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等からの研究資金等の提供等

特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等の名称	○×製薬株式会社	
研究資金等の提供の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称	○×製薬株式会社	
Source of Monetary Support/ Secondary Sponsor	Marubatsu Pharma	
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当
研究資金等の提供に係る契約締結の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
契約締結日		
物品提供の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
物品提供の内容	100 mg錠及びプラセボ錠 各70,000錠	
役務提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
役務提供の内容		

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等以外からの研究資金等の提供

研究資金等の提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称		
Source of Monetary Support		
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 非該当

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

6 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称等

当該特定臨床研究について審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称	***大学認定臨床研究審査委員会委員会
Name of Certified Review Board	The university of ***, Certified Review Board
上記委員会の認定番号	CRB123456789
住所	東京都新宿区〇〇1-2-3
Address	1-2-3 XXX Shinjuku-ku, Tokyo
電話番号	03-XXXX-XXXX
電子メールアドレス	CRB*****@mail.box.jp
審査受付番号（上記委員会が当該臨床研究に発行した受付番号）	
当該特定臨床研究に対する審査結果	

7 その他の事項

(1) 特定臨床研究の対象者等への説明及び同意に関する事項

特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容	別紙のとおり
------------------------	--------

(2) 他の臨床研究登録機関への登録

他の臨床研究登録機関発行の研究番号	
他の臨床研究登録機関の名称	
Issuing Authority	

(3) 特定臨床研究を実施するに当たって留意すべき事項

備考	国際共同研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成27年厚生労働省告示第344号）の対象となる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）の対象となる薬物を用いる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	生物由来製品に指定が見込まれる薬物を用いる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない

(4) 全体を通しての補足事項等

その他1	
その他2	
その他3	

(留意事項)

- 1 用紙の大きさは、A4とすること。
- 2 提出は、正本1通とすること。
- 3 1の「e-Rad番号」、2(1)の「対象疾患コード」、「対象疾患キーワード」、「介入コード」、「介入キーワード」については、任意記載とする。
- 4 1(1)「Scientific Title (Acronym)」の欄には、Scientific Titleの後に、()でその略称を記載すること。「Public Title (Acronym)」の欄も同様とする。
5 1(3)の研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項の「氏名」の欄には、所属における担当部門の長ではなく、当該特定臨床研究における担当責任者を記載すること。
- 6 1(3)「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」、5(1)「研究資金等の提供組織名称」、5(2)「研究資金等の提供組織名称」については、個別の研究毎にSecondary Sponsorの該当性を判断し、記入すること。Secondary Sponsorは、Primary Sponsor（研究責任医師）が負う研究の実施に係る責務のうち、研究の立案や研究資金の調達に係る責務について、Primary Sponsor（研究責任医師）と共同してその責務を負う者とする。
- 7 2(1)の「第1症例登録日」については、空欄で提出すること。ただし、第1症例登録後遅滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 8 2(2)の「一般名称等」については、医薬品、医療機器又は再生医療等製品のうち該当する項目にのみ記載すること。
- 9 3(2)の「主たる評価項目に係る研究結果」については、空欄で提出すること。ただし、臨床研究法施行規則第24条第2項の主要評価項目報告書を作成後遅滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 10 7(1)の「特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容」の欄には、その記載事項の全てを記載する事ができないときには、同欄に「別紙のとおり。」と記載し、別紙を添付すること。

研究計画書

＜非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験＞

○研究代表機関・研究代表医師

代表機関：AB 大学病院

研究代表医師：消化器内科 教授 山田 太郎

共同研究機関・研究責任医師

共同研究機関：CD 病院

研究責任医師：消化器科 部長 鈴木 一郎

版数：第 1 版

作成年月日：2019 年 10 月 1 日

目次

1. 臨床研究の概要.....	6
1.1 【概要】	6
1.2 【概略図（フロー図）】	8
1.3 【研究スケジュール】	9
2. 略号、用語一覧.....	10
3. 研究の実施体制.....	11
3.1 研究代表医師.....	11
3.2 共同機関の研究責任医師.....	11
3.3 業務委託.....	11
3.3.1 モニタリング責任者.....	11
3.3.2 監査責任者.....	12
3.3.3 データマネジメント責任者.....	12
3.3.4 統計解析責任者.....	12
4. 研究の背景と実施の目的及び意義.....	13
4.1 背景.....	13
4.2 研究の目的及び意義.....	13
5. 使用する医薬品.....	14
5.1.1 医薬品の概要.....	14
5.1.2 予測される副作用.....	15
5.1.3 その他の副作用.....	16
5.2 併用禁止.....	16
5.2.1 併用禁止薬剤.....	16
5.2.2 併用禁止療法.....	16
5.3 併用制限.....	17
5.3.1 併用制限薬剤.....	17
5.3.2 併用制限療法.....	17
6. 研究対象者の選定方針.....	18
6.1 適格性基準.....	18
6.1.1 選択基準.....	18
6.1.2 除外基準.....	18
6.2 目標症例数.....	18
7. 研究の方法及び期間.....	20
7.1 研究のデザイン.....	20
7.2 研究の方法.....	20
7.2.1 研究実施期間.....	20

7.2.2	研究対象者の研究参加予定期間.....	20
7.2.3	研究対象候補者の選出.....	20
7.2.4	説明と同意.....	20
7.2.5	適格性確認.....	20
7.2.6	症例登録.....	21
7.2.7	盲検化・割付方法.....	21
7.2.8	緊急時の盲検解除.....	21
7.2.9	登録期間及び研究参加期間の終了後の対応.....	21
8.	研究薬の入手・保管・廃棄方法.....	22
8.1.1	入手方法.....	22
8.1.2	包装及び表示.....	22
8.1.3	保管及び管理.....	22
8.1.4	廃棄及び返却.....	22
9.	研究対象者への説明と同意の取得.....	23
9.1	説明文書及び同意文書の作成.....	23
9.2	説明事項.....	23
9.3	研究対象者に同意を得る方法.....	23
9.4	代諾者から同意を受ける場合.....	24
9.5	研究対象者及びその関係者からの相談等への対応.....	24
9.6	研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合.....	24
9.7	同意撤回時の対応.....	24
9.8	説明文書・同意文書の改訂.....	25
10.	評価項目.....	26
10.1	主要評価項目.....	26
10.2	副次評価項目.....	26
10.3	安全性評価項目.....	26
11.	有害事象・疾病等.....	28
11.1	定義.....	28
11.1.1	有害事象.....	28
11.1.2	疾病等.....	28
11.1.3	重篤な有害事象・疾病等.....	28
11.1.4	予測できない重篤な有害事象・疾病等.....	28
11.2	研究との因果関係の判断方法.....	28
11.3	予測性の判断方法.....	29
11.4	有害事象の記録.....	29
11.5	疾病等の報告.....	29
11.6	有害事象発現時の研究対象者の観察.....	29

12. 観察及び検査項目	31
12.1 研究対象者背景.....	31
12.2 バイタルサイン（血圧・脈拍数・呼吸数・体温等）	31
12.3 臨床検査.....	31
12.4 その他特殊評価.....	32
12.5 研究薬投与状況.....	33
13. 統計学的事項.....	34
13.1 研究対象者の取扱い.....	34
13.1.1 研究対象者の定義.....	34
13.1.2 解析対象集団の定義.....	34
13.2 データベース及び症例の固定.....	34
13.3 解析方法.....	34
13.4 中間集計.....	36
13.5 統計解析計画の変更.....	36
14. 試料・記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項	37
14.1 データの収集.....	37
14.2 症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理.....	37
14.3 記録の保管.....	37
14.4 記録の保管期間・場所.....	38
14.5 試料・記録の廃棄方法.....	38
14.6 他機関への試料・記録の提供.....	38
14.7 記録、試料の授受に関する記録.....	38
15. 品質管理及び品質保証に関する事項.....	39
15.1 原資料.....	39
15.2 原資料等の直接閲覧.....	39
15.3 データマネジメント.....	39
15.4 モニタリング	39
15.5 監査.....	39
16. 倫理.....	40
16.1 法令・指針の遵守.....	40
16.2 研究対象者の人権保護.....	40
16.2.1 個人情報の取り扱い.....	40
16.2.2 匿名化の方法.....	40
16.3 安全性・不利益への配慮.....	41
16.3.1 研究対象者に生じる利益.....	41
16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク	41
16.3.3 遺伝子的特徴に関する研究結果の取扱い.....	41

16.4 認定臨床研究審査委員会	41
17. 金銭の支払い及び健康被害補償	42
17.1 研究対象者の費用負担	42
17.2 健康被害補償	42
17.3 賠償	42
18. 法令に基づく報告及び共有に関する取り決め	43
18.1 研究計画書の遵守及び変更	43
18.1.1 研究計画書の遵守	43
18.1.2 研究計画書の変更・改訂	43
18.2 定期報告事項及び時期	43
18.3 不適合報告	43
18.4 厚生労働大臣への報告	43
18.5 公表に関する取決め	44
18.5.1 研究計画の登録	44
18.5.2 研究結果の公表	44
18.5.3 研究対象者に対する開示	44
19. 中止と終了	45
19.1 研究対象者の参加中止	45
19.2 研究全体の中止・中断	45
19.3 研究の終了	46
19.4 研究終了後の対応	46
20. 利益相反に関する事項	47
20.1 資金提供者	47
20.2 利益相反の管理	47
20.3 知的財産権	47
21. 参考資料及び文献	48

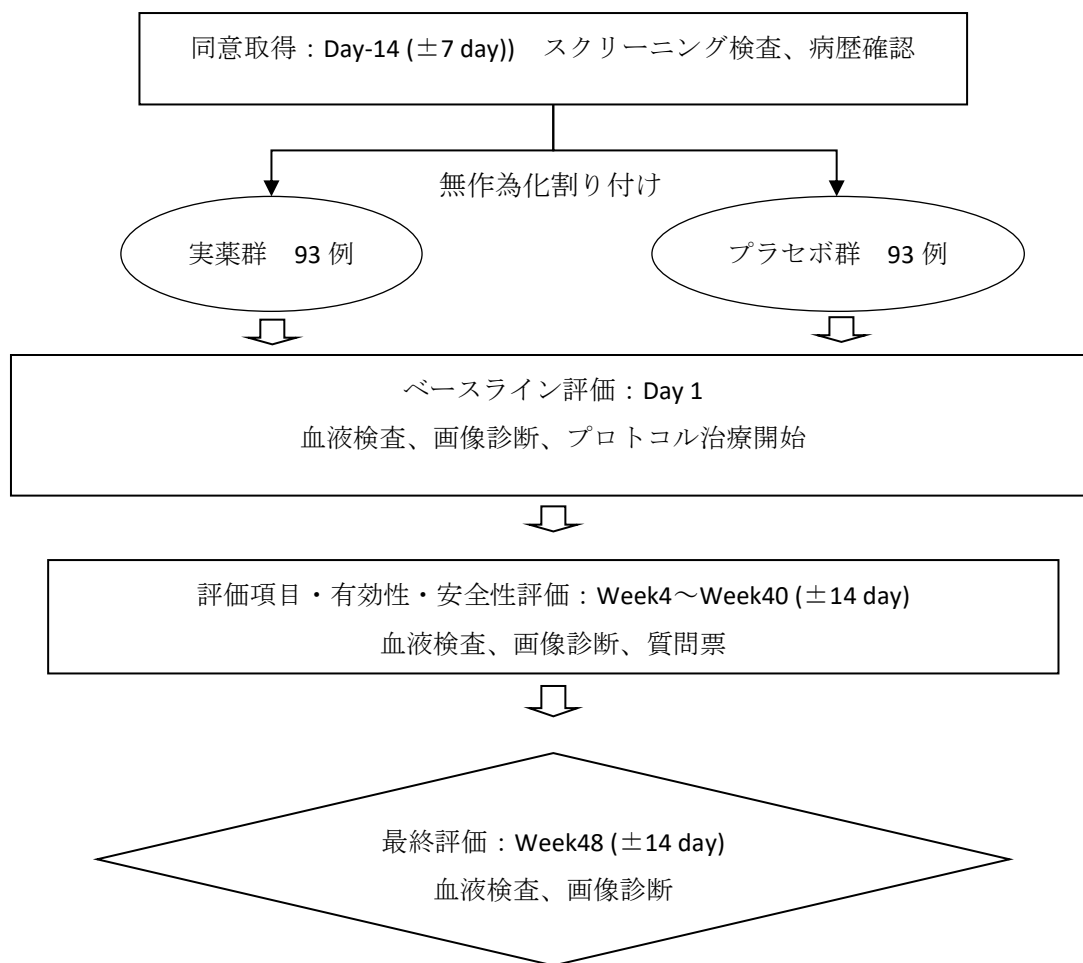
1. 臨床研究の概要

1.1 【概要】

研究課題名	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験
研究の目的	NAFLD/NASH 患者に対して、高用量ウルソデオキシコール酸の有効性（血液生化学検査、肝組織病変への影響）及び安全性を検討する
研究のデザイン	二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同介入研究
研究薬	ウルソデオキシコール酸錠
評価項目	<p><u>主要評価項目</u>：</p> <p>48 週時点のベースラインからの ALT 変化率</p> <p><u>副次評価項目</u>：</p> <p>(1) ALT のベースラインからの変化率（48 週を除く）</p> <p>(2) AST のベースラインからの変化率</p> <p>(3) ALT 正常化の割合</p> <p>(4) AST 正常化の割合</p> <p>(5) 超音波エラストグラフィ検査値のベースラインからの変化率</p> <p>(6) MRI を用いて評価した肝の脂肪含有率のベースラインからの変化率</p> <p><u>安全性の評価項目</u>：有害事象</p>
対象	<p><u>対象患者</u>：非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者</p> <p><u>選択基準</u>：以下の基準に該当する患者を、本研究に組み入れる。</p> <p>(1) 脂肪肝と診断された患者</p> <p>(2) 血清 ALT が 60 IU/L 以上の患者（スクリーニング検査時）</p> <p>(3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者</p> <p><u>除外基準</u>：以下の基準のいずれかに該当する患者は、本研究に組み入れない。</p> <p>(1) エタノール換算で男性 30g/日、女性 20g/日以上飲酒歴ある患者</p> <p>(2) NAFLD/NASH 以外の肝疾患において治療を有する患者</p> <p>(3) 肝代償不全又は重度の肝機能障害の臨床所見を有する患者</p> <p>(4) 腹水又は黄疸を有する患者</p> <p>(5) 食事・運動療法を行っている患者においては、スクリーニング検査時点から過去 3 か月の体重変動が-10%を超える患者</p> <p>(6) 外科的減量手術を施した患者</p> <p>(7) スクリーニング検査時点から過去 3 か月以内に併用禁止薬を服薬している患者</p> <p>(8) 妊娠、授乳中及び妊娠している可能性がある患者</p> <p>(9) 他の医薬品、医療機器の治験又は研究に現在参加している患者</p> <p>(10) その他、研究責任（分担）医師が不適当であると判断した患者</p>
研究方法	ウルソデオキシコール酸錠 1800 mg（1 日 3 回 600 mg を食後）又はプラセボを 12 か月間投与する
目標症例数	186 例（実薬群：93 例、プラセボ群 93 例）
研究実施期間	jRCT 登録～2022 年 7 月 31 日
登録期間	jRCT 登録～2021 年 3 月 31 日

参加期間	同意から最終来院まで 12 ヶ月
併用禁止	<p><u>併用禁止薬剤</u>：研究期間中は、以下の薬剤の併用を禁止する。</p> <p>(1) 肝底護薬（タウリン、グリチルリチン製剤、ポリエンホスファチジルコリン）</p> <p>(2) 高血圧症薬（アンギオテンシン II 受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬）</p> <p>(3) 糖尿病薬（SGLT-2 阻害薬、GLP-1 作動薬、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬、ビグアナイド薬、インクレチン製剤、インスリン抵抗性改善薬）</p> <p>(4) 高コレステロール血症薬（スタチン系薬剤、フィブラート系薬剤、エゼチミブ）</p> <p>(5) 抗酸化薬（ビタミン E、N-アセチルシステイン、カルニチン、ペントキシフェリン）（サプリメント含む）</p> <p>(6) コレスチラミン</p> <p>(7) 制酸剤（水酸化アルミニウムゲル等）</p> <p><u>併用禁止療法</u>：研究期間中は、以下の療法を禁止する。</p> <p>(1) 併用禁止療法はない。</p> <p><u>併用必須薬剤</u>：研究期間中は、以下の薬剤の併用を必須する。</p> <p>(1) 併用必須薬剤はない。</p> <p><u>併用必須療法</u>：研究期間中は、以下の療法を必須とする。</p> <p>(1) 併用必須療法はない。</p> <p><u>併用制限薬剤</u>：研究期間中は、以下の薬剤の併用を制限する。</p> <p>(1) 併用禁止薬剤以外の高血圧症薬、糖尿病薬、高コレステロール血症薬は、研究期間を通して、新たな投与や用法・用量の変更を行わない。</p> <p><u>併用制限療法</u>：研究期間中は、以下の療法の併用を制限する。</p> <p>(1) 食事・運動療法は、研究期間を通して、内容を変更しない。</p>
研究組織	<p>○研究代表医師・代表機関</p> <p>AB 大学病院 消化器内科 教授 山田 太郎</p> <p>代表機関の研究に関する問い合わせ先</p> <p>AB 大学病院 消化器内科 佐藤 二郎</p> <p>データマネジメント担当機関</p> <p>株式会社△△ データサイエンス部 部長 赤木 太郎</p> <p>モニタリング担当機関</p> <p>株式会社△△ 事業推進部 部長 青山 次郎</p> <p>監査担当機関</p> <p>株式会社△△ 監査室 黄原 一</p> <p>統計解析担当機関</p> <p>株式会社△△ 統計解析部 部長 黒田 了</p> <p>共同研究機関の研究責任医師</p> <p>CD 病院 消化器内科 鈴木 一郎</p> <p>共同研究機関の研究に関する問い合わせ先</p> <p>CD 病院 消化器内科 吉田 三郎</p>

1.2 【概略図（フロー図）】



1.3 【研究スケジュール】

表 1-1 研究スケジュール

観察検査項目	スクリーニング期間	投与期間								中止時
	スクリーニング	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	
	—	Day 1	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24	Week 36	Week 40	Week 48	
許容範囲	-14 日～ -1 日	—	±7 日	±7 日	±14 日	±14 日	±14 日	±14 日	±14 日	+7 日
同意取得	● ¹⁾									
研究対象者背景	●									
無作為化		●								
研究薬投与		●	●	●	●	●	●	●	●	
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
心電図	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
超音波エラストグラフィー ²⁾	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
MRI ²⁾	●								●	●
研究薬の投与状況		←								→
併用薬、併用療法の確認		←								→
有害事象		←								→

1) : 本研究に関する全行為より前に研究対象者から文書により同意を取得する。

2) : 別途定める手順に従い検査を実施することとする。なお、スクリーニングに関しては、スクリーニング検査前 4 週間以内に測定した検査値がある場合は、その直近の検査値を用いても良い。

2. 略号、用語一覧

略号	英名	和名
ALP	ALkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	ALanine amino Transferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	ASpartate amino Transferase	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
Ca	Calcium	カルシウム
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
Cl	Chloride	クロール
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
EDC	Electronic Date Capture	電子的データ収集システム
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビンエーワンシー
IU	International Unit	国際単位
jRCT	japan registry of clinical trials	臨床試験登録データベース
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactate DeHydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effect model with repeated measures	線形混合効果モデルの一種
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
Na	Sodium	ナトリウム
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪性肝炎
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease	非アルコール性脂肪性肝疾患
P	Phosphorus	リン
PPS	per protocol set	研究計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
SGLT-2	Sodium glucose transporter-2	ナトリウム・グルコース共役輸送体
SOC	System organ class	器官別大分類
UDCA	Ursodeoxycholic acid	ウルソデオキシコール酸
γ -GTP	γ -Glutamyl Trans Peptitase	γ グルタミルトランスぺプチターゼ

3. 研究の実施体制

本研究は以下の組織により実施、運営される。

3.1 研究代表医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

AB 大学病院 消化器内科 教授 山田 太郎

【連絡・問い合わせ先】

機関名：AB 大学病院 消化器内科

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。また、本研究を実施する全ての実施医療機関の研究責任医師を代表し、研究全体が適正に実施されるように業務受託機関を指示・監督する。

3.2 共同機関の研究責任医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

CD 病院 消化器科 部長 鈴木 一郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

本研究の実施に際し、所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。

3.3 業務委託

研究代表医師は、以下の各業務を業務受託機関に委託する。また、委託を受けた者が遵守すべき事項について、委託内容を確認する。研究代表医師は、業務受託機関に対し、業務進捗及び結果に関する報告書の提出を義務付け、業務内容を逐次把握すると共に、問題が認められた場合は、業務内容の改善を指示する。

- (1) モニタリング
- (2) 監査
- (3) データマネジメント
- (4) 統計解析

3.3.1 モニタリング責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 事業推進部 部長 青山 次郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるモニタリング手順書に従ってモニタリングを実施し、本研究が研究実施計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを確認する。

3.3.2 監査責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 監査室 黄原 一

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める監査手順書に従って監査を実施し、本研究が研究計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを、本研究の関係者から独立した立場で検証する。

3.3.3 データマネジメント責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ データサイエンス部 部長 赤木 太郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるデータマネジメント計画書に従い、データマネジメント業務を行う。

3.3.4 統計解析責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 統計解析部 部長 黒田 了

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める解析計画書に従い、解析業務を行う。

4. 研究の背景と実施の目的及び意義

4.1 背景

非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD）は、病態がほとんど進行しないと考えられる非アルコール性脂肪性肝（nonalcoholic fatty liver : NAFL）と進行性の非アルコール性脂肪性肝炎（steatohepatitis : NASH）に分類される。NASH は、肝臓の炎症や線維化が進み、最終的に肝硬変や肝がんに行進すると考えられる。

NAFLD/NASH の治療は、食事・運動療法が第一選択である。十分な効果が得られない場合に、薬物治療が行われるが、現在、国内外において、承認された薬剤はない。基礎疾患（糖尿病、高コレステロール血症、高血圧など）に対する薬剤のうち NASH にも効果が期待される薬剤及びビタミン E などが使用される。

ウルソデオキシコール酸（UDCA）は、原発性胆汁性肝硬変、C 型慢性肝疾患における肝機能などの適応で使用されている。その抗酸化作用、抗炎症作用及び抗線維化作用のため、NASH に対しても効果が期待される。「NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014」においては、常用量の UDCA の効果は否定的であるが、高用量に関しては有効である可能性が残るとされている。国内においては、高用量での適応は承認されていない。

4.2 研究の目的及び意義

UDCA は、慢性肝疾患における肝機能を改善する適応で使用されているが、国内で高用量については承認されていない。NAFLD/NASH 治療の選択肢となる可能性があるが、十分な検討は行われていない。

高用量 UDCA の NAFLD/NASH に対する有効性及び安全性を検討する。

5. 使用する医薬品

5.1.1 医薬品の概要

研究薬名（一般名）	ウルソデオキシコール酸錠
製造元	○×製薬株式会社
剤形	錠剤
成分・含量	ウルソデオキシコール酸（日局）を 100 mg 含有する。
貯法	室温保存
効能・効果	<p>(1) 下記疾患における利胆胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・慢性肝疾患における肝機能の改善 <p>下記疾患における消化不良</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小腸切除後遺症、炎症性小腸疾患 <p>(2) 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解</p> <p>(3) 原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善</p> <p>(4) C 型慢性肝疾患における肝機能の改善</p>
用法・用量	<p>(1) 下記疾患における利胆胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・慢性肝疾患における肝機能の改善 <p>下記疾患における消化不良</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小腸切除後遺症、炎症性小腸疾患 <p>ウルソデオキシコール酸として、通常、成人 1 回 50mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(2) 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人 1 日 600 mg を 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(3) 原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人 1 日 600 mg を 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合の 1 日最大投与量は 900 mg とする。</p> <p>(4) C 型慢性肝疾患における肝機能の改善には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人 1 日 600 mg を 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合の 1 日最大投与量は 900 mg とする。</p>
本研究での研究薬の入手方法	研究薬として○×製薬株式会社より無償提供
研究対象薬名	プラセボ錠
製造元	○×製薬株式会社
剤形	錠剤
貯法	室温保存

5.1.2 予測される副作用

研究薬であるウルソデオキシコール酸錠の最新の添付文書に記載されている主な副作用、重大な副作用及びその他の副作用を示す。また、研究実施中は常に最新の添付文書を使用して判断を行うこととする。

5.1.2.1 主な副作用

(1) 原発性胆汁性肝硬変，C型慢性肝疾患を除く疾患

5,807 例中 182 例（3.13%）222 件の副作用が報告されている、主な副作用は下痢 111 件（1.91%）、悪心 16 件（0.28%）、瘙痒 10 件（0.17%）、AST（GOT）上昇 8 件（0.14%）、ALT（GPT）上昇 8 件（0.14%）等であった。（1996 年再評価結果通知時。顆粒剤の成績を含む）

(2) 原発性胆汁性肝硬変

〈承認時までの試験〉

92 例中 10 例（10.87%）12 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 2 件（2.17%）、瘙痒 2 件（2.17%）、発疹 2 件（2.17%）等であった。（効能追加承認時）

〈長期使用に関する特別調査〉

1,462 例中 148 例（10.12%）253 件の副作用が報告されている。本剤投与期間別に集計した結果、報告された副作用は「1 年以内」1,461 例中 84 例（5.75%）125 件、「1 年～2 年以内」1,287 例中 42 例（3.26%）54 件、「2 年～3 年以内」1,171 例中 21 例（1.79%）28 件、「3 年～4 年以内」998 例中 18 例（1.80%）24 件、「4 年～」789 例中 18 例（2.28%）22 件であった。主な副作用は下痢 11 件、瘙痒 10 件等であった。（再審査終了時）

(3) C型慢性肝疾患

〈承認時までの試験〉

596 例中 144 例（24.16%）233 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 41 件（6.88%）、軟便 21 件（3.52%）、便秘 15 件（2.52%）、瘙痒 12 件（2.01%）等であった。（効能追加承認時）

〈C型慢性肝疾患に対する使用実態下における安全性及び有効性に関する調査〉

1,923 例中 47 例（2.44%）54 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 9 件（0.47%）、便秘 5 件（0.26%）、腹部膨満 4 件（0.21%）、胃不快感 4 件（0.21%）、瘙痒 3 件（0.16%）等であった。

5.1.2.2 重大な副作用

間質性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。

5.1.3 その他の副作用

研究薬の最新の添付文書に記載されているその他の副作用は以下に示す。

表中の頻度表示は、再評価結果通知時の成績、承認時までの試験及び製造販売後調査の成績を加えた総症例に基づく。

	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	下痢	悪心、食欲不振、便秘、 胸やけ、胃不快感、腹痛、 腹部膨満	嘔吐	—
過敏症	—	痒痒、発疹 ^{注)}	蕁麻疹 ^{注)} 等	紅斑（多形滲出性 紅斑等） ^{注)}
肝臓	—	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上 昇	ビリルビン上昇、γ- GTP 上昇	—
その他	—	全身倦怠感、めまい	白血球数減少	—

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5.2 併用禁止

以下の薬剤及び療法は、研究期間中は、併用を禁止とする。

5.2.1 併用禁止薬剤

- (1) 肝底護薬（タウリン、グリチルリチン製剤、ポリエンホスファチジルコリン）
- (2) 高血圧症薬（アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬）
- (3) 糖尿病薬（SGLT-2 阻害薬、GLP-1 作動薬、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬、ビッグアナイド薬、インクレチン製剤、インスリン抵抗性改善薬）
- (4) 高コレステロール血症薬（スタチン系薬剤、フィブラート系薬剤、エゼチミブ）
- (5) 抗酸化薬（ビタミンE、N-アセチルシステイン、カルニチン、ペントキシフェリン）
（サプリメント含む）
- (6) コレスチラミン
- (7) 制酸剤（水酸化アルミニウムゲル等）

【設定根拠】

- (1)～(5)有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した。
- (6)本剤と結合し、本剤の吸収を遅滞あるいは減少させるおそれがあり、有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した。
- (7)アルミニウムを含有する制酸剤は、本剤を吸着し、本剤の吸収を阻害するおそれがあり、有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した。

5.2.2 併用禁止療法

- (1) 本研究において、併用禁止療法はない。

5.3 併用制限

以下の薬剤及び療法は、研究期間中は、併用を制限する。

5.3.1 併用制限薬剤

- (1) 5.2.1 併用禁止薬剤以外の高血圧症薬、糖尿病薬、高コレステロール血症薬は、研究期間を通して、新たな投与や用法・用量の変更を行わない。

【設定根拠】

- (1) 本研究の有効性評価項目に影響を及ぼす可能性があるため設定した。

5.3.2 併用制限療法

- (1) 食事・運動療法は、研究期間を通して、内容を変更しない。

【設定根拠】

- (1) 本研究の有効性評価項目に影響を及ぼす可能性があるため設定した。

6. 研究対象者の選定方針

6.1 適格性基準

6.1.1 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- (1) 脂肪肝と診断された患者
- (2) 血清 ALT が 60 IU/L 以上の患者（スクリーニング検査時）
- (3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者

【設定根拠】

- (1),(2)有効性の評価への影響を考慮し設定した。
(3)個人の同意が成立する年齢及び能力を考慮して設定した。

6.1.2 除外基準

以下のうち一つでも該当する患者は、対象として除外する。

- (1) エタノール換算で男性 30g/日、女性 20g/日以上飲酒歴ある患者
- (2) NAFLD/NASH 以外の肝疾患において治療を有する患者
- (3) 肝代償不全又は重度の肝機能障害の臨床所見を有する患者
- (4) 腹水又は黄疸を有する患者
- (5) 食事・運動療法を行っている患者においては、スクリーニング検査時点から過去 3 か月の体重変動が-10%を超える患者
- (6) 外科的減量手術を施した患者
- (7) スクリーニング検査時点から過去 3 か月以内に併用禁止薬を服薬している患者
- (8) 妊娠、授乳中及び妊娠している可能性がある患者
- (9) 他の医薬品、医療機器の治験又は研究に現在参加している患者
- (10) その他、研究責任（分担）医師が不適当であると判断した患者

【設定根拠】

- (1),(2),(5)適切な NAFLD/NASH 患者を選定するため設定した。
(3),(4),(8)被験者の安全性を考慮して設定した。
(6),(7)有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した。
(9)有効性及び安全性評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した。
(10)研究責任（分担）医師が、他の全般的要因も勘案して判断するために設定した。

6.2 目標症例数

186 例（実薬群：93 例、プラセボ群 93 例）

【設定根拠】

先行研究²⁾より、ウルソデオキシコール酸錠の投与を受けた患者群、およびプラセボ群においてベースラインからの変化率はそれぞれ-28%(55)、-2%(35)という結果が示された。※()内は標準偏差

この成績を参考とし、2 標本 t 検定の有意水準を両側 5%、検出率を 80%と設定しウルソデオキシコール酸錠の投与を受けた患者群とプラセボ群の ALT 変化率の差が 20%以上検出できる症例数として、治療の中止や脱落が 10%程度発生することを考慮して各群 93 例、合計 186 例を目標症例数とした。

7. 研究の方法及び期間

7.1 研究のデザイン

二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同介入研究

【設定根拠】

研究薬である高用量ウルソデオキシコール酸を用いて NAFLD/NASH における肝機能を改善に及ぼす影響を探索的に評価する目的で上記の研究デザインに設定した。

7.2 研究の方法

ウルソデオキシコール酸錠 1800 mg（1 日 3 回 600 mg を食後）又はプラセボを 12 か月間投与する。

7.2.1 研究実施期間

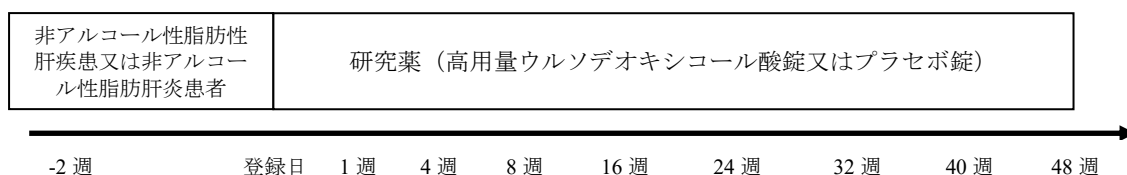
研究全体の実施予定期間：jRCT 登録～2022 年 7 月 31 日

登録予定期間：jRCT 登録～2021 年 3 月 31 日

7.2.2 研究対象者の研究参加予定期間

研究参加期間は、同意取得日から最終観察日までとする。最終観察日は初回投与後 48 週目とする。研究を中止した場合は、「19 項 中止と終了」に従う。

対象：非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者



7.2.3 研究対象候補者の選出

研究責任（分担）医師は、患者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、他の試験（治験、臨床研究等）への参加の有無等を考慮し、研究の対象とすることの適否を慎重に検討する。

7.2.4 説明と同意

研究責任（分担）医師は、「説明文書」を用いて本研究の対象候補の患者に対して本研究の説明を行い、「同意文書」を用いて調査に対する自由意思による同意を患者本人から取得する。

7.2.5 適格性確認

研究責任（分担）医師は、規定のスクリーニング検査を実施し、選択基準及び除外基準に基づき、研究対象者の適格性を確認する。なお、研究に従事する者は、文書同意を取得した研究対象者について研究対象者スクリーニング名簿等に記載する。

7.2.6 症例登録

研究に従事する者は、患者の適格性を確認後に、固有の番号（研究対象者識別コード）を割り当てる。EDC システムに登録をもって登録完了とする。

7.2.7 盲検化・割付方法

研究対象者の背景因子を揃えるため、無作為化割り付けにより研究対象者を各群に 1 : 1 で振り分ける。無作為化は EDC システムで行う。割付結果は登録を行うと EDC システム上で薬剤番号（投与群）が付与される。バイアスを排除するため、研究責任（分担）医師及び研究対象者には、割り付けられた試験群を開示しない。

7.2.8 緊急時の盲検解除

緊急に盲検解除が必要となった場合のため、エマージェンシーキーを EDC システムに用意する。研究責任（分担）医師は、研究対象者に対する医療処置のために研究薬に関する情報が必要な場合を除き、盲検を解除しない。エマージェンシーキーを開封する場合は、盲検を解除した日時、理由を記録する。詳細は、別途定める「エマージェンシーキー開封手順書」に従う。

7.2.9 登録期間及び研究参加期間の終了後の対応

登録期間及び研究参加期間が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながらもっとも適切と考える医療を提供する。

8. 研究薬の入手・保管・廃棄方法

8.1.1 入手方法

研究薬は、○×製薬より無償提供を受ける。

8.1.2 包装及び表示

(1) 包装形態・ラベル表示

研究薬は、○×製薬が製造販売しているウルソデオキシコール酸錠及び、○×製薬が製造したプラセボ錠を研究用に、各実施医療機関に無償提供する。ウルソデオキシコール酸錠又はプラセボ錠は PTP シートで 100 錠/箱で包装されており、以下の図 8-1 のラベルシールを貼付して使用する。

(2) ラベル表示

研究用
ウルソデオキシコール酸錠またはプラセボ錠
製造者：○×製薬
貯法：室温保存
使用期限：20XX/XX
製造番号：XXXXXX

図 8-1

8.1.3 保管及び管理

○×製薬から実施医療機関に提供された研究薬は、研究薬管理者が管理する。管理の手順については「研究薬管理手順書」に従う。

8.1.4 廃棄及び返却

研究実施期間中に研究薬の破損や汚染、その他の不備等により研究薬を使用しない場合、もしくは、研究薬投与期間の終了後は、研究薬管理表に廃棄する錠数、製造番号、使用期限、廃棄の理由、廃棄後の在庫数と共に記録する。廃棄の際は、各実施医療機関の規定に従って、医療用廃棄物として廃棄する。

9. 研究対象者への説明と同意の取得

9.1 説明文書及び同意文書の作成

研究責任医師は説明文書・同意文書を作成し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。また、必要な場合には速やかに説明文書・同意文書を改訂し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。

9.2 説明事項

説明文書・同意文書には、少なくとも以下の事項を含むものとする。

- (1) 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床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旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- (2) 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名（特定臨床研究を多施設共同研究として実施する場合にあっては、研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を含む。）
- (3) 特定臨床研究の対象者として選定された理由
- (4) 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
- (5) 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
- (6) 同意の撤回に関する事項
- (7) 特定臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- (8) 特定臨床研究に関する情報公開の方法
- (9) 特定臨床研究の対象者又はその代諾者（以下「特定臨床研究の対象者等」という。）の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- (10) 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
- (11) 試料等の保管及び廃棄の方法
- (12) 特定臨床研究に対する臨床研究法第二十一条第一項各号に規定する関与に関する状況
- (13) 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- (14) 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- (15) 他の治療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との比較
- (16) 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- (17) 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
- (18) その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

9.3 研究対象者に同意を得る方法

研究責任（分担）医師は、認定臨床研究審査委員会の許可を得た説明文書を用いて研究対象者本人にわかりやすく説明し、研究参加について自由意思による同意を文書で得る。同意

を得る際には、研究対象者に研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を与え、質問に十分に答える。研究参加への同意には、本研究に関するモニタリング、監査、認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査の際に研究対象者の医療記録が直接閲覧されることへの同意も含むことを説明する。

説明した研究責任（分担）医師及び同意した研究対象者は、同意文書に署名し、各自日付を記入する。

同意取得後、研究責任（分担）医師は同意文書の原本を保管し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究に従事する者は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

9.4 代諾者から同意を受ける場合

本研究では該当しない。

9.5 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

研究責任医師は、研究対象者及びその関係者からの本研究に係る相談窓口を設置し、連絡方法を説明文書に記載する。

研究に従事する者は、研究対象者及びその関係者から受けた全ての質問に対し、速やかに回答し詳細を説明する。（ただし、研究対象者及びその関係者の人権、もしくは研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、認定臨床研究審査委員会の意見を受けて実施医療機関の管理者が許可したものについては、この限りでない。）

9.6 研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合

研究責任（分担）医師は、研究実施期間中に研究薬の添付文書改訂などにより研究対象者の研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合、当該情報を速やかに研究対象者に説明し、研究に継続して参加するか否かについて研究対象者の意思を確認する。また研究責任（分担）医師は、確認した研究対象者の意思の内容とともに、説明日、説明者、説明内容及び意思を確認した日を診療録などの文書に記録する。また、必要に応じて研究責任医師は説明文書及び同意文書を改訂し、研究代表医師に提出するとともに実施医療機関の管理者に報告し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。すでに研究に参加している研究対象者がいる場合、改訂された説明文書及び同意文書を用いて、同様の手順にて研究継続への文書による同意を取得し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究責任（分担）医師は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

9.7 同意撤回時の対応

研究責任（分担）医師は、研究対象者からの研究参加の同意撤回があった場合研究対象者と相談し、同意撤回に係る理由を確認するとともに、同意撤回後に規定する診察、検査などについて説明する。その後、研究対象者の同意撤回を可能な限り文書により取得する。

同意撤回があった研究対象者のデータについては、データの利用について研究対象者から許可が得られなかった場合は全て解析対象から除外する。

9.8 説明文書・同意文書の改訂

- (1) 研究対象者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任医師は速やかに当該情報に基づき説明文書・同意文書を改訂し、研究審査委員会の承認を得る。また、研究責任（分担）医師は、すでに研究に参加している研究対象者に対して、当該情報を速やかに伝え、研究への参加継続について、研究対象者の意思を確認する。
- (2) 説明文書・同意文書を改訂後、研究責任（分担）医師は速やかに研究実施期間中の研究対象者に対して改訂した説明文書・同意文書を用いて改めて説明し、研究への参加の継続について研究対象者からの自由意思による同意を文書により得なければならない。

10. 評価項目

以下の項目について観察・検査を行う。なお、解析の方法並びに実施時期は「13 項 統計学的事項」を参照。

10.1 主要評価項目

【観察・検査項目】

- ベースラインからの ALT 変化率

【観察・検査時期】

- 研究薬投与後、48 週時点

【設定根拠】

肝障害の標準的な測定値であるため設定した。本試験は探索的であるため、非侵襲的な検査とした。

10.2 副次評価項目

【観察・検査項目】

- (1) ALT のベースラインからの変化率（48 週を除く）
- (2) AST のベースラインからの変化率
- (3) ALT 正常化の割合
- (4) AST 正常化の割合
- (5) 超音波エラストグラフィ検査値のベースラインからの変化率
- (6) MRI を用いて評価した肝の脂肪含有率のベースラインからの変化率

【観察・検査時期】

- 各項目について、本研究のスケジュールに従って評価し、結果を記録する。

【設定根拠】

- (1) ～ (4) 肝障害の標準的な測定値であるため設定した。本試験は探索的であるため、非侵襲的な検査とした。
- (5) 肝の線維化について評価可能であり、非侵襲的な検査であるため設定した。
- (6) 脂肪肝の程度について評価可能であり、非侵襲的な検査であるため設定した。

10.3 安全性評価項目

【観察・検査項目】

- 研究責任（分担）医師は、研究薬投与後に確認された有害事象を評価する。
- 当該有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、重症度（軽度、中等度、高度）、転帰、本研究との因果関係（関連あり、関連なし）及び経過を EDC システムに入力する。

【観察・検査時期】

- 投与開始後から研究終了または中止時まで
※発現した有害事象は、症状の消失、あるいは研究薬投与前の状態に回復するまで追跡調査する。追跡調査を不必要と判断し追跡調査を打切った場合、又は何らかの理由で追跡調査が実施できなかった場合は、その理由を症例報告書に記入する。

【設定根拠】

国内において高用量 UDCA の用量は承認されていないため。

11.有害事象・疾病等

11.1 定義

11.1.1 有害事象

有害事象とは、本研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいう。経過中に因果関係が変わる可能性があるため、本研究では有害事象として収集する。

11.1.2 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、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（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

11.1.3 重篤な有害事象・疾病等

下記のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象・疾病等として取り扱う。

- (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となるもの
- (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すもの

11.1.4 予測できない重篤な有害事象・疾病等

重篤な有害事象・疾病等のうち、研究計画書、インフォームド・コンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものとする。

11.2 研究との因果関係の判断方法

全ての有害事象と研究との因果関係を、研究代表医師、研究責任（分担）医師が判断する。判断には介入治療開始との時間的關係だけでなく、基礎疾患の経過、合併症、併用薬、研究手順、事故及びその他の外的因子などに起因することも考慮して判断する。因果関係は以下の基準に従って判断し、記録する。

- (6) 因果関係あり又は否定できない：当該臨床研究又は介入治療によって発現することが既知・未知に関わらず、以下に従って判断する。
 - ・ 研究又は介入治療に起因することが合理的である、または合理的な可能性がある
 - ・ 研究との間に時間的關係がある
 - ・ 他の原因が示せず、研究との因果関係が否定できない
- (7) 因果関係無し：次の基準に従って判断する。
 - ・ 研究又は介入治療に起因することが合理的でない
 - ・ 時間的關係が示せない
 - ・ その他の原因が示せる

11.3 予測性の判断方法

有害事象の予測性は、添付文書及びインタビューフォームに基づいて判断する。

11.4 有害事象の記録

研究責任（分担）医師は、有害事象が発現した場合、研究対象者に対して速やかに適切な処置を行う。また、当該有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、重症度（軽度、中等度、高度）、転帰、本研究との因果関係（関連あり、関連なし）及び経過を記録する。

11.5 疾病等の報告

研究責任医師は、表 11-1 に該当する重篤な疾病等が発生した場合、当該機関の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、研究責任（分担）医師らの協力を得て報告書を作成し、全ての研究責任医師に情報共有し、必要に応じて注意喚起等の対応を行う。各研究責任医師は、情報共有された疾病等の発生について、それぞれの実施医療機関の管理者に報告するとともに、必要に応じて対応策を講じる。

研究代表医師は、疾病等の重篤性及び予測性に応じて、報告期限までに、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣に報告する。

また、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（表 11-1 の報告対象の疾病等を除いたもの）については、認定臨床研究審査委員会の定期報告時に報告する。

疾病等の重篤の分類	予測性	委員会 報告期限	厚労大臣 報告期限
1. 死亡	できない	7 日	7 日
2. 死亡につながるおそれ	できる	15 日	—
1. 治療のための入院又は入院期間の延長	できない	15 日	15 日
2. 障害	できる	—	—
3. 障害につながるおそれ			
4. 1～3 ならびに死亡・死亡につながるおそれに準じて重篤			
5. 後世代における先天性の疾病等または異常			

表 11-1 重篤な疾病等の報告期限

認定臨床研究審査委員会への報告は、統一書式の使用等の規定の方法を行う。

厚生労働大臣への報告は、所定の方法により、医薬品医療機器総合機構に送付する。[臨床研究法に基づく疾病等報告 (<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/clinical-trial-act/0002.html>)]

11.6 有害事象発現時の研究対象者の観察

研究責任（分担）医師は、研究薬投与開始後、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた場合は最善の処置・治療を行う。有害事象等の発現のため、研究の継続が困難と判断した場合は、研究を中止しその後の経過を観察する。なお、研究終了・中止時に研究

薬との因果関係が否定できない有害事象が未回復の場合は、消失またはベースラインの状態に回復するまで可能な限り観察を継続する。ただし、研究責任（分担）医師が本研究の影響は消失しており、研究対象者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。

12. 観察及び検査項目

本研究における調査、観察及び評価項目並びに来院スケジュールは以下の通りとする。

Visit 1 から Visit 8 までを研究薬投与期間と定義する。研究を中止する際には、研究対象者の同意を得た上で、可能な限り Visit8 に規定されている調査、観察及び検査を実施する。調査・観察・検査及び投与スケジュールは表 1-1 研究スケジュールを参照する。調査結果は原資料に記録するとともに、EDC システムに入力する。

12.1 研究対象者背景

【観察・検査項目】

(1) 同意取得

文書による同意取得日

(2) 研究対象者情報

登録日、研究対象者識別コード、生年月日、身長、体重、性別、既往歴（同意取得前 5 年間）、合併症、併用薬／併用療法、飲酒歴、妊娠の有無

【観察・検査時期】

- スクリーニング検査時

12.2 バイタルサイン（血圧・脈拍数・呼吸数・体温等）

以下の項目について観察・検査を行う。

(1) バイタルサイン

【観察・検査項目】

- 身長、体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重

【観察・検査時期】

- スクリーニング検査時、Visit 1～8 の各来院時、中止時

【設定根拠】

国内において高用量 UDCA の用量は承認されていないため、安全性評価で一般的に用いられる項目として設定した。

12.3 臨床検査

以下の項目について観察・検査を行う。

(1) 血液学検査

【観察・検査項目】

- 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画%（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）

【観察・検査時期】

- スクリーニング検査時、Visit 1～8 の各来院時、中止時

(2) 血液生化学検査

【観察・検査項目】

- ・ 総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、LDH、アルカリホスファターゼ (ALP)、 γ -GTP、クレアチンキナーゼ (CK)、総コレステロール、トリグリセリド、グルコース、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、血清クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN)、CRP、血糖値、HbA1c

【観察・検査時期】

- ・ スクリーニング検査時、Visit 1～8 の各来院時、中止時

(3) 心電図検査（安静時 12 誘導）

【観察・検査項目】

- ・ 異常所見の有無、所見内容、検査日、検査時刻

【観察・検査時期】

- ・ スクリーニング検査時、Visit 1～8 の各来院時、中止時

【設定根拠】

国内において高用量 UDCA の用量は承認されていないため、安全性評価で一般的に用いられる項目として設定した。

12.4 その他特殊評価

(1) 超音波エラストグラフィー

【観察・検査項目】

- ・ 弾性率[kPa]、異常所見の有無、所見内容、検査日

【観察・検査時期】

- ・ スクリーニング検査時、Visit 1～8 の各来院時、中止時

【設定根拠】

国内において高用量 UDCA の用量は承認されていないため、研究薬の有効性評価のため非侵襲的で一般的に用いられる検査として設定した。

(2) MRI

【観察・検査項目】

- ・ 脂肪肝の割合 (%)、異常所見の有無、所見内容、検査日

【観察・検査時期】

- ・ スクリーニング検査時、Visit8、中止時

【設定根拠】

国内において高用量 UDCA の用量は承認されていないため、研究薬の有効性評価のため非侵襲的で一般的に用いられる検査として設定した。

12.5 研究薬投与状況

【観察・検査項目】

- 投与開始日、投与終了日、1日投与量、用量変更理由（変更があった場合のみ）

【観察・検査時期】

- Visit 1～8 の各来院時、中止時

13.統計学的事項

統計解析の詳細については、データベース固定前に別途作成する「統計解析計画書」に記載する。

13.1 研究対象者の取扱い

13.1.1 研究対象者の定義

研究対象者の分類は、データベース固定前までに以下の基準に従い決定する。なお、必要に応じて医学専門家と協議の上で決定する。

(1) 登録例

選択基準及び除外基準を確認し登録をした研究対象者

(2) 未投与例

登録後に研究薬が1回も投与されなかった研究対象者

(3) 不適格例

主要な登録基準（選択基準、除外基準）を満たしていないことが判明した研究対象者

(4) 研究実施計画書逸脱例

誤投与、併用療法違反等、研究開始後に研究実施計画書からの逸脱が生じ、主要評価項目の結果に重大な影響を与え得る研究対象者

(5) 早期中止例

研究実施計画書で計画されている投与期間より早期に中止し、主要評価項目の結果に重大な影響を与え得る研究対象者

13.1.2 解析対象集団の定義

(1) 有効性の最大解析対象集団（以下、FAS）

登録例のうち不適格例、未投与例、有効性評価項目について研究薬投与開始後のデータがない症例を除いた研究対象者集団

(2) 研究実施計画に適合した対象集団（以下、PPS：Per Protocol Set）

FAS から研究実施計画書逸脱例、早期中止例を除いた研究対象者集団

(3) 安全性評価対象集団（以下、SP：Safety Population）

登録例から未投与例を除いた研究対象者集団

13.2 データベース及び症例の固定

データベース及び症例の固定は、キーオープン前に症例検討会にて協議の上で行い、その記録を作成する。

13.3 解析方法

有効性の解析はFAS及びPPSに対して実施し、FASにおける解析を主とする。安全性の解析はSPに対して実施する。

(1) 研究対象者背景

連続データは評価項目ごとに要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、25 パーセンタイル、中央値、75 パーセンタイル、最大値）を算出する。カテゴリカルデータは、評価項目、区分ごとに例数及び解析対象集団（有効性及び安全性）に対する割合を算出する。

(2) 有効性評価：主要評価

- 1) ALT の 48 週におけるベースラインからの変化率に対して、投与群（実薬群、プラセボ群）、評価時期（4 週、8 週、16 週、24 週、36 週、40 週、48 週）及び投与群と評価時期の交互作用を固定効果とし、ベースラインにおける ALT 及び ALT の評価時期との交互作用を共変量とした mixed-effect model with repeated measures (MMRM) による解析を実施する。ALT の欠測はランダムに起こる Missing At Random (MAR) と仮定し、解析には観測データを利用する。研究対象者内の繰り返し測定される ALT の誤差に関する共分散構造には無構造 (Unstructured) を用いる。ニュートンラプソンアルゴリズムによる制限付最尤法を用いて各パラメータを推定し、Kenward-Rogers 法を用いて自由度を算出する。上述した MMRM モデルに基づき、48 週時点での実薬群とプラセボ群のベースラインからの変化率の差を、最小二乗 (LS) 平均の差に基づいて推定する。
- 2) 有効性の主要評価項目の感度分析として、以下の解析を実施する。
 - ・ ベースラインにおける ALT を共変量とした共分散分析(LOCF 法)
 - ・ ベースラインにおける ALT を共変量とした共分散分析(WOCF 法)
 - ・ 観察データのみを使用し、ベースラインにおける ALT を共変量とした共分散分析
 - ・ プラセボ群の観測値で補完を行う多重代入法(Control Based Pattern Imputation)

(3) 有効性評価：主たる副次評価

- 1) 各測定時の ALT 検査値のベースラインからの変化率（48 週時点を除く）の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、平均値の 95%信頼区間、最小値、25 パーセンタイル、中央値、75 パーセンタイル、最大値）を算出する。
- 2) 各測定時の AST 検査値のベースラインからの変化率の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、平均値の 95%信頼区間、最小値、25 パーセンタイル、中央値、75 パーセンタイル、最大値）を算出する。
- 3) 研究薬投与後の各測定時の ALT 正常化の割合とその 95%信頼区間を算出する。
- 4) 研究薬投与後の各測定時の AST 正常化の割合とその 95%信頼区間を算出する。
- 5) 各測定時のエラストグラフィーのベースラインからの変化量の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、平均値の 95%信頼区間、最小値、25 パーセンタイル、中央値、75 パーセンタイル、最大値）を算出する。
- 6) MRI を用いて評価した肝の脂肪含有率のベースラインからの変化量の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、平均値の 95%信頼区間、最小値、25 パーセンタイル

ル、中央値、75 パーセンタイル、最大値) を算出する。

(4) 服薬率

以下の区分ごとに例数及び有効性解析対象集団に対する割合を算出する。

- 良好 : 70～100%
- やや良好 : 50～69%
- 不良 : 50%未満
- 服薬なし : 0%

(5) 併用薬

併用薬の薬剤コード別に例数及び有効性解析対象集団に対する割合を算出する。

(6) 併用療法

併用療法ごとに例数及び有効性解析対象集団に対する割合を算出する。

(7) 安全性評価

有害事象の読み替えには、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を用い、器官分類には MedDRA の system organ class (SOC: 器官別大分類) を、有害事象名には preferred term (PT: 基本語) を用いる。有害事象・副作用について SOC、PT 別に発現頻度と発現率を集計する。臨床検査値について症例毎の推移を示す。

13.4 中間集計

本研究では中間解析は計画していない。

13.5 統計解析計画の変更

統計解析計画書において、研究計画書に記載された計画を変更する場合、その変更理由、変更が研究結果や全体に及ぼす影響、その影響の倫理的及び科学的妥当性について、研究代表医師及び、研究責任医師で慎重に検討を行う。検討の結果、変更が妥当であると判断された場合、主要評価項目及びその解析に関するあらゆる主要な変更及び変更の概要について、研究計画書に明記し、改訂を行う。統計解析計画書には、当該変更の妥当性に関する検討の方法・内容・結果に関して記録する。

変更後の統計解析計画書及び改訂後の研究計画書は、認定臨床研究審査委員会の審査を受け、意見を聴いてから変更に至る。変更に関する詳細は、総括報告書においても説明する。

14. 試料・記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項

14.1 データの収集

本研究では EDC システムを用いて、本研究に必要な事項を記録する。研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、症例報告書及びその他のすべての報告書のデータが正確かつ完全であり、以下の要件を満たしていることを保証する。

- (1) Attributable：帰属（責任）の所在が明確である
- (2) Legible：判読・理解できる
- (3) Contemporaneous：同時である
- (4) Original：原本である
- (5) Accurate：正確である

14.2 症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理

研究代表医師は、記入手順及び記入上の注意事項等を説明した「症例報告書記入の手引き」を作成する。症例報告書を作成する者は、その「症例報告書記入の手引き」に従い EDC システムに入力を行う。（以下、症例報告書作成：EDC システムの入力）

研究責任（分担）医師または研究協力者は、本研究に登録された全ての研究対象者を対象として、研究完了まで研究の進捗にあわせて随時 EDC システムの入力を行う。

なお、EDC システムの入力時には、研究対象者の個人情報とは関係のない番号（研究対象者識別コード）を割り振り、データと個人が特定できるように対応表を作成するが、その対応表は提供せず実施医療機関で保管し、研究対象者が特定可能となるような情報を含まないこととする。

14.3 記録の保管

研究責任医師は、本研究が終了した日から 5 年間、本研究に関する記録を以下の書類とともに保管する。

- (1) 研究対象者識別コードリスト、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、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その写し
- (2) 認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
- (3) モニタリング及び監査に関する文書
- (4) 原資料等
- (5) 本研究の実施に係る契約書（法第 32 条の規定により締結した契約に係るものを除く。）
- (6) 本研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書及び作成又は入手した記録
- (7) その他、本研究を実施するために必要な文書

14.4 記録の保管期間・場所

研究責任医師及び研究分担者は、「14.3 項 記録の保管」に規定する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年間、実施医療機関内の鍵付き保管庫にて適切に保管する。

当該資料を外部業者等に委託し保管する場合は、必要時に随時資料が確認できるよう、また、規定の保管期間中は適切な条件下にて管理されるよう、契約書等にて取り決めを行うこととする。

14.5 試料・記録の廃棄方法

本研究に係る試料・情報等を廃棄する場合は個人情報の取扱いに十分注意する。血液検体などの試料は、必要な検査を行った後、院内の手順に従って適切に廃棄し、長期間の保管は行わない。紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄する。電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

14.6 他機関への試料・記録の提供

本研究では該当なし。

14.7 記録、試料の授受に関する記録

本研究では該当なし。

15. 品質管理及び品質保証に関する事項

研究代表医師は、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証するためにモニタリング及び監査を実施する。研究代表医師は、モニタリング及び監査に係る業務を業務受託機関に委託する。

研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング及び監査に協力する。

15.1 原資料

本研究における原資料は、診療録、検査記録、同意書、薬剤処方に関する記録、その他本研究に付随する記録類等とする。

原資料中に該当する記載がなく、症例報告書に研究に従事する者により直接記載されている場合は、症例報告書の記載内容を原データとみなす。

15.2 原資料等の直接閲覧

研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、本研究に関するモニタリング及び監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査を受け入れ、その際には本研究に関する原資料等の全ての資料を閲覧に供することを保証する。

15.3 データマネジメント

本研究のデータクリーニングからデータ固定までの一連の手順並びに品質管理の手法は、別途作成する「データマネジメント手順書／計画書」の定めに従い実施する。

15.4 モニタリング

本研究のモニタリングは、業務受託機関へモニタリング業務を委託し、別途定める「モニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。また、研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング担当者の求めに応じ、研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

モニタリング担当者は、本研究が臨床研究法、関連通知及び本研究計画書を遵守して実施されていることを確認する。

15.5 監査

監査担当者は、モニタリングとは独立して書面及び実地に調査を行い、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証する。

研究責任医師及び実施医療機関は、監査担当者の求めに応じ研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

監査の実施体制及び実施手順については、別途「監査手順書」に定める。

16.倫理

16.1 法令・指針の遵守

本研究は、製薬企業からの資金の提供を受けて行われる臨床研究かつ、国内で適応外の医薬品を用いて行われる臨床研究のため、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）における特定臨床研究に該当する。そのため、努力義務としてヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに本研究計画書を遵守して実施する。

研究計画書と実施計画を含む、法で定められた資料は、認定臨床研究審査委員会での審議と承認を受ける。その後、各実施医療機関の研究責任医師がそれぞれの実施医療機関の管理者の許可を得て、jRCT への登録を完了してから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様の手順を踏んでから変更事項を施行する。各研究責任医師は、自己の実施医療機関において、自身を含む全ての研究関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究実施期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。

16.2 研究対象者の人権保護

16.2.1 個人情報の取り扱い

本研究に従事する者（外部関係者も含む）は、研究対象者の個人情報等の保護について適用される「個人情報の保護に関する法律」（平成 27 年 9 月 9 日法律第 65 号公布）及び関連通知を遵守する。また、本研究に従事する者は、偽りその他不正の手段により個人情報を取得してはならず、研究対象者の個人情報及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない（関係者がその職を退いた後も同様とする）。

また、本研究に従事する者は、あらかじめ研究対象者から同意を受けている範囲を超えて、研究の実施に伴って取得された個人情報を取り扱ってはならない。

研究代表医師は、個人情報を取扱うに当たっては、その利用の目的をできる限り特定し、利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確かつ最新の内容に保たなければならない。また、個人情報の漏えい、滅失又は毀損の防止その他の個人情報の適切な管理のために必要な措置を講じ、当該措置の方法を具体的に実施規定として定める。

16.2.2 匿名化の方法

本研究の実施により得られた研究対象者に関する情報は、研究に従事する者が登録時に新たに付与する固有の番号（研究対象者識別コード）によって識別することとし、その際特定の個人の識別に繋がる情報を用いない。

研究責任医師は、研究対象者の氏名と研究対象者識別コードの対応表を作成し、実施医療機関内の施錠可能な場所で適切に保管する。

16.3 安全性・不利益への配慮

16.3.1 研究対象者に生じる利益

本研究に参加することにより、通常の治療よりも詳細な情報収集とフォローを行うことで、より適切かつ綿密な治療を受けることができる。また、将来的には研究薬が NAFLD/NASH の治療に及ぼす影響が明らかになることによって、より治療の選択肢を増やすことができ、患者さん全体が利益を受けることができる可能性があります。

16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク

本研究に参加することにより、通常より採血量が多くなることが予測される。

研究薬の投与により、「5.1.2 項 予測される副作用」に示す副作用が発生する可能性がある。副作用の発生が認められた場合は、研究に従事する者は適切な処置を行うと共に、最善の治療を尽くす。研究代表医師は、安全性に関する情報を収集し、必要に応じて研究計画書を改訂する等の適切な対応を行う。

16.3.3 遺伝子的特徴に関する研究結果の取扱い

本研究では、研究対象者の遺伝子学的特徴から得られるような検査・解析は実施しないため、該当しない。

16.4 認定臨床研究審査委員会

本研究は、以下の認定臨床研究審査委員会において審査意見業務を受ける。やむを得ない場合を除き、原則として研究実施期間全体を通して、審査意見業務を受ける委員会は変更しない。

名称：XXXXXXXX

認定番号：CRBXXXXXXXX

所在地：XX 県 XX 市 XX1-2-3

連絡先：XX-XXX-XXXX

電子メールアドレス：XXXXXX@crb.co.jp

17. 金銭の支払い及び健康被害補償

17.1 研究対象者の費用負担

本研究は通常診療部分においての研究対象者負担は本人負担とする。ただし研究目的で実施された検査については、研究対象者負担は発生しない。

研究対象者の負担を軽減するため、来院1回につき負担軽減費（3,000 円相当）を提供することができる。

17.2 健康被害補償

本研究に起因して研究対象者に何らかの健康被害が発生した場合、研究責任（分担）医師は、保険診療内で治療その他必要な措置を講ずる。また、研究対象者から健康被害への対応を求められた場合、すみやかに研究代表医師に連絡する。治療は原則として通常の保険診療と同様に研究対象者の健康保険を用いて治療を行う。その際の医療費の自己負担分の支払い、休業補償、差額ベッド料金の補填などの金銭的な補償は行わない。また、本研究で発生した副作用による疾病のうち、入院を要するもの、障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）、又は死亡に該当する重篤な健康被害がもたらされた場合の補償に備え、保険に加入する。

17.3 賠償

研究代表医師は、臨床研究に起因する健康被害について、本研究中に健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、また本研究計画に起因する健康被害（死亡、後遺障害1級又は2級）による賠償への備えとして、臨床研究保険に加入する。

18.法令に基づく報告及び共有に関する取り決め

18.1 研究計画書の遵守及び変更

18.1.1 研究計画書の遵守

研究責任（分担）医師は、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以外を除いて、研究計画書を遵守して本研究を実施する。

18.1.2 研究計画書の変更・改訂

研究代表医師は、本研究開始後に、研究計画書や説明文書・同意文書の変更・改訂を行う場合、あらかじめ変更・改訂の内容を認定臨床研究審査委員会に報告し承認を得た上で、各研究責任医師に通知する。研究責任医師は、実施医療機関の管理者にその旨を報告し、実施医療機関の管理者の許可を得るまでは、変更した研究計画による研究の実施及び変更した内容の説明は行わない。

18.2 定期報告事項及び時期

研究代表医師は、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、本研究の実施状況（以下の事項）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に報告する。

- (1) 本研究に参加した研究対象者数
- (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) 本研究に対する利益相反管理に関する事項

18.3 不適合報告

研究責任医師は、本研究が臨床研究法（施行規則及び関連通知を含む）又は研究計画書に適合していない状態（以下、不適合）であると知った時は、速やかに実施医療機関の管理者及び研究代表医師に報告する。研究分担医師が不適合であると知った時は、速やかに研究責任医師に報告する。

研究代表医師は、不適合のうち特に重大なものが判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、他の共同研究機関の研究責任医師に情報提供する。また、再発防止策を講じ各研究責任医師に周知し、再発防止の徹底を図る。

18.4 厚生労働大臣への報告

研究代表医師は、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ヵ月以内に、本研究の実施状況（以下の事項）について、厚生労働大臣に報告する。

- (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数

18.5 公表に関する取決め

18.5.1 研究計画の登録

研究代表医師は、本研究実施計画を厚生労働大臣に届出した後、厚生労働省が構築した臨床試験登録データベース jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）に本研究の実施計画を登録し、公表する。登録情報は、研究の進捗状況に応じて適宜更新する。

18.5.2 研究結果の公表

研究責任医師は、臨床研究法及び関連通知で定められた期間内に、主要評価項目報告書、総括報告書及びその概要を作成し、実施医療機関の管理者に提出するとともに、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要を公表する。

研究責任医師は研究が終了した場合は、遅延なく、研究対象者及びその関係者の人権並びに研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じ、研究代表者と合意の上で当該研究の結果を医学雑誌又は学会等で公表する。公表の際には研究対象者の秘密を保全する。

18.5.3 研究対象者に対する開示

実施医療機関の管理者は、研究対象者より研究対象者等に係る個人情報について開示を求められた場合は、速やかに対応する。

19.中止と終了

19.1 研究対象者の参加中止

研究対象者が下記の項目に該当する場合、研究責任（分担）医師は速やかに当該研究対象者への研究を中止し、研究対象者に対して適切な対応を行う。また、中止時点で認められた異常を追跡調査するとともに、研究対象者の協力が得られる限り、規定する診察、検査を実施して研究対象者の安全確保に努める。なお中止時に行う検査については、全ての検査を行う必要はなく、研究対象者の自由意思に基づき実施する。

研究対象者が研究実施期間中に来院しなくなった場合、研究に従事する者は可能な限り電話等で研究対象者と連絡を取り来院を要請する。その際、研究対象者の来院が困難な場合は、口頭で健康状態の確認を行う。有害事象が発現した場合、「11 項 有害事象」に従う。各研究対象者の中止日及び中止理由を EDC システムに入力する。なお中止日は、研究責任（分担）医師が研究を中止すると判断した日とする。

- (1) 研究対象者より治療の変更・中止の申し出があった場合
- (2) 有害事象が認められ、研究継続が好ましくないと判断された場合
- (3) 死亡または死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合
- (4) 原疾患の増悪の場合
- (5) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合
- (6) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合
- (7) 研究対象者が来院しなくなった場合
- (8) その他、研究責任（分担）医師が不相当と判断した場合

【設定根拠】

- (1)~(2)：倫理的配慮の観点から設定した。
- (3)~(6)：安全性の観点から設定した。
- (7)：有効性及び安全性の観点から設定した。
- (8)：研究継続が困難になると判断したために設定した。

19.2 研究全体の中止・中断

研究代表医師は、次に掲げる状況等が発生した場合には、研究全体の中止・中断を検討し、中止・中断を決定した場合はその理由とともに各研究責任医師に速やかに文書で通知する。また、認定臨床研究審査委員会および厚生労働大臣に研究全体を中止・中断する旨を規定の様式にて届ける。

研究責任医師は、実施医療機関の管理者及び参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者に対しては安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- (1) 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、又は損なう恐れのある情報であり研究の継続に影響を与えられと考えるものを得た場合。

-
- (2) 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、もしくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合。
 - (3) 当該研究により、期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた、もしくは十分な成果が得られないと考えられる情報を得た場合。
 - (4) 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、その情報により研究全体を継続出来ないと判断された時。

なお、実施医療機関（研究に従事する者を含む）が臨床研究法、本研究計画書又は契約書に重大な違反を犯したことが判明した場合、又は適正な研究の実施ができなくなった場合、当該実施医療機関は研究代表医師から研究の中止・中断を求められることがある。

また、実施医療機関で生じた以下の事由等により中止・中断した場合は、研究責任医師は参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者の安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- (1) 認定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
- (2) 認定臨床研究審査委員会により、研究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場合

19.3 研究の終了

以下の事項が全て完了した時点を研究終了とする。

- (1) 研究への研究対象者の登録終了と観察期間の終了
- (2) 主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の作成
- (3) 主要評価項目報告書の厚生労働大臣への提出
- (4) 総括報告書の概要、研究計画書、統計解析計画書の厚生労働大臣への提出
- (5) 主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の各実施医療機関の管理者への提出
- (6) jRCT への研究結果の概要の登録
- (7) 研究結果を公表した旨を各実施医療機関の管理者へ報告

19.4 研究終了後の対応

本研究が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながらもっとも適切と考える医療を提供する。

20.利益相反に関する事項

20.1 資金提供者

本研究は、○×製薬株式会社から本研究の実施に必要な資金及び研究薬の提供を受けて実施する特定臨床研究である。○×製薬株式会社は、研究薬の情報の提供には関与するが、研究の管理・運営、データマネジメント、統計解析及び監査の実施には直接関与しない。

20.2 利益相反の管理

研究代表医師は、本研究の実施に先立ち、全ての実施医療機関の研究責任（分担）医師を対象として、関連する企業との利益相反の有無について調査を行い、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を作成する。これらの資料を認定臨床研究審査委員会に提出し、審査、承認を得るほか、本研究実施期間を通じて継続的に利益相反の確認を行い、適切に管理する。

20.3 知的財産権

本研究から特許権、またそれを基として経済的利益が生じる可能性があるが、その権利は研究を実施する実施医療機関の研究に従事する者や研究対象者になく、○×製薬株式会社に帰属する。

21. 参考資料及び文献

- 1) ガイドライン坪内博仁, 渡辺純夫, 橋本悦子, 他. 「NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014」日本消化器病学会, 2014
- 2) Ratzliff V, de Ledinghen V, Oberti F, et al; FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2011; 54: 1011–1019

患者さんへ

「非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝
炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を
検討するプラセボ対照二重盲検比較試験」
への参加について

この冊子は、上記標題の臨床研究について説明したものです。この説明文書を
よくお読みになって、この研究にご参加いただけるかどうか、ご検討ください。

版番号：1 版
作成日：2019 年 1 0 月 1 日

目次

1. 臨床研究について	4
2. 臨床研究への参加同意と撤回について	5
3. あなたの病気（NAFLD/NASH）について	6
4. 使用する薬剤（研究薬）について	7
5. 予想される利益および不利益について	8
5.1. 予想される利益について	8
5.2. 予想される不利益について	8
5.3. 予想される副作用	8
6. 研究に参加しない場合の他の治療法について	11
7. 研究の目的について	12
8. 研究の方法について	13
8.1. 研究の実施・参加期間及び参加される患者さんの人数	13
8.2. 対象候補患者さんの選出	13
8.3. 説明と同意	13
8.4. 適格性確認	13
(1) 参加できる基準	13
(2) 参加できない基準	14
8.5. 登録	14
8.6. 治療方法	15
8.7. スケジュール	15
8.8. 調査・観察・検査項目	16
8.9. 併用薬・併用療法の制限	17
9. あなたに守っていただきたいこと	19
10. 健康被害が発生した場合について	20
11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について	20
12. 研究を中止する場合について	20
13. 費用負担について	22
13.1. ご負担いただく費用について	22
13.2. 負担軽減費のお支払いについて	22
14. 試料・記録・情報について	22
14.1. 研究に関する情報の公開について	22
14.1. 研究に関する試料・情報・記録の閲覧について	22
14.2. 個人情報の保護について	23
14.3. 試料・記録・情報の取扱いについて	23
15. 利益相反・研究の資金源について	24

16. 知的財産権の帰属について	24
17. 研究に関する窓口	11
17.1. この研究の実施体制について	11
17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先	12
17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口	12

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断方法や治療方法は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「りんしょうけんきゅう臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんのご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。この研究の実施については、国から認定を受けたにんていりんしょうけんきゅうしんさ認定臨床研究審査委員会いいんかいで厳密な審査を受け、承認を受けています。また、この研究は、本院の病院長の許可を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出して実施するものです。

なお、この研究は、製薬会社などが行う新薬の安全性・有効性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる「ちけん治験」ではありません。

【認定臨床研究審査委員会について】

この臨床研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会、研究計画が倫理的、科学的に適切なものであるかどうか審査され、承認を受けています。

名 称：〇〇大学認定臨床研究審査委員会

設置者：

所在地：

電話番号：

2. 臨床研究への参加同意と撤回について

この研究についての説明をお聞きになり、内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由な意思でこの研究に参加するかどうかをお決めください。ご参加いただける場合は、同意文書にご署名のうえ、研究担当医師にお渡しください。

また、あなたがこの研究への参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

研究への参加を途中でとりやめた場合でも、あなたの今後の治療に不利益が生じることはありません。この研究に参加しない場合でも、研究薬以外の薬剤を使用した治療等、研究担当医師があなたの病状に合わせて最善の治療を行います。

研究への参加を途中で取りやめた場合、同意を撤回された後もこの研究で得たあなたの情報等を使うことについてあなたの同意が得られない場合は、全ての情報等は廃棄いたします。



3. あなたの病気（NAFLD/NASH）について

非アルコール性^{せいしほうせいがんしゅかん}脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease：^{ナッフルディー}NAFLD）は、病態がほとんど進行しないと考えられる非アルコール性^{せいしほうせいがん}脂肪性肝（nonalcoholic fatty liver：^{ナッフル}NAFL）と進行性の非アルコール性脂肪性肝炎（steatohepatitis：^{ナッシュ}NASH）に分類されます。NASH は、肝臓の炎症や線維化が進み、最終的に肝硬変や肝がん^{がん}に進行すると考えられています。

NAFLD/NASH の治療は、食事・運動療法が第一選択です。十分な効果が得られない場合に、薬物治療が行われますが、現在、国内外において承認された薬剤はありません。基礎疾患（糖尿病、高コレステロール血症、高血圧など）に対する薬剤のうちNASHにも効果が期待される薬剤及びビタミンEなどが使用されています。

ウルソデオキシコール酸（以下、^{ユーディーシーエー}UDCA）は、^{げんぱつせいたんじゅうせいがんこうへん}原発性胆汁性肝硬変、C型慢性肝疾患における肝機能の改善などの適応で使用されています。その抗酸化作用、抗炎症作用及び抗線維化作用のため、NASH に対しても効果が期待されているお薬です。

「NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014」においては、通常用量のUDCAの効果は否定的ですが、高用量に関しては有効である可能性が残るとされています。

しかしながら、国内においては、高用量での適応は承認されていません。

4. 使用する薬剤（研究薬）について

UDCA は、慢性肝疾患における肝機能を改善する適応で使用されています。しかしながら、国内で高用量については承認されていません。

NAFLD/NASH 治療の選択肢となる可能性があります、十分な検討は行われていません。

この研究で、高用量 UDCA の NAFLD/NASH に対する有効性及び安全性を検討します。

5. 予想される利益および不利益について

5.1. 予想される利益について

本研究に参加することにより、通常の診療時よりも詳細な情報収集とフォローを行うことで、より適切かつ綿密な治療を受けることができます。また、将来的に UDCA が NAFLD/NASH の治療に及ぼす影響が明らかになることによって、NAFLD/NASH の患者さんにとって治療の選択肢を増やすことができ、患者さん全体が利益を受けることができる可能性があります。

5.2. 予想される不利益について

この研究に参加することにより、以下のような不利益がおこる可能性があります。研究担当医師は、あなたの健康状態を常に確認し、あなたへの負担が最小限となるよう心がけて研究を行います。

- (1) 採血量が 10 mL/1 回となり、通常の診療時に比べ、多くなることが予測されます。
- (2) 後述の『5.3 予想される副作用』に示すようなことが起こる可能性があります。
- (3) 通常の診療時に比べ、来院回数、病院の滞在時間、検査回数が増える可能性があります。

5.3. 予想される副作用

この研究で使われる研究薬は、以下の副作用が起こる可能性があることが報告されています。

(1) 主な副作用

原発性胆汁性肝硬変，C 型慢性肝疾患を除く疾患

5,807 例中 3.13%の副作用が報告されています。

主な副作用は下痢 1.91%、悪心 0.28%、瘙痒 0.17%、AST (GOT) 上昇 0.14 %、ALT (GPT) 上昇 0.14%等でした。(1996 年再評価結果

通知時。顆粒製剤の成績を含む)

原発性胆汁性肝硬変

〈承認時までの試験〉

92 例中 10.87%の副作用が報告されています。主な副作用は下痢 2.17%、
掻痒 2.17%、発疹 2.17%等でした。(効能追加承認時)

〈長期使用に関する特別調査〉

1,462 例中 10.12%の副作用が報告されています。

本剤投与期間別に集計した結果、報告された副作用は「1 年以内」1,461
例中 5.75%、「1 年～2 年以内」1,287 例中 3.26%、「2 年～3 年以内」
1,171 例中 1.79%、「3 年～4 年以内」998 例中 1.80%、「4 年～」789
例中 2.28%でした。主な副作用は下痢、掻痒等でした。(再審査終了時)

C 型慢性肝疾患

〈承認時までの試験〉

596 例中 24.16%の副作用が報告されています。主な副作用は下痢
6.88%、軟便 3.52%、便秘 2.52%、掻痒 2.01%等でした。(効能追加
承認時)

〈C 型慢性肝疾患に対する使用実態下における安全性及び有効性に関する調査〉

1,923 例中 2.44%の副作用が報告されています。主な副作用は下痢
0.47%、便秘 0.26%、腹部膨満 0.21%、胃不快感 0.21%、掻痒 0.16%
等でした。

(2) その他の副作用

研究薬の最新の添付文書に記載されているその他の副作用を以下に示します。
 表中の頻度表示は、再評価結果通知時の成績、承認時までの試験及び製造販売
 後調査の成績を加えた総症例に基づきます。

	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	下痢	悪心、食欲不振、便秘、 胸やけ、胃不快感、腹 痛、腹部膨満	嘔吐	
過敏症		掻痒、発疹 ^{注)}	蕁麻疹 ^{注)} 等	紅斑（多形滲 出性紅斑等） ^{注)}
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上 昇	ビリルビン上 昇、γ-GTP 上 昇	
その他		全身倦怠感、めまい	白血球数減少	

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

その他にも、知られていない副作用が起こる可能性もあります。
 研究期間中、副作用などあなたに良くない症状が現れていないか注意深く観察
 していきます。あなたに良くない症状が現れた場合は適切な治療を行いますの
 で、いつもと違うと感じる事がありましたらすぐに研究担当医師へお伝えくだ
 さい。

6. 研究に参加しない場合の他の治療法について

研究に参加しない場合、保険診療で実施可能な治療のうち、あなたにとって最適な治療を行います。保険診療では、NASH に対して承認された治療薬はありませんが、基礎疾患がある場合は、その治療薬から NAFLD/NASH に効果のあると考えられる薬剤を選択します。2 型糖尿病（インスリン抵抗性）の方はピオグリタゾン投与療法を、高コレステロール血症の方は、高コレステロール血症薬（スタチン系薬剤、フィブラート系薬剤、エゼチミブ）投与を、高血圧の方は高血圧症薬（アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬）の投与などの治療が行われます。また、基礎疾患のない方を含めて、ビタミン E の投与、追加するなどの治療が行われます。

7. 研究の目的について

この研究では、UDCA 錠 1800 mg（1 日 3 回 600 mg を食後）又はプラセボを 12 か月間投与して、高用量 UDCA の NAFLD/NASH に対する有効性及び安全性を検討します。

今回は「プラセボ対照試験」となります。プラセボとは、研究薬と外見（見た目）が同じですが、有効成分を含まない薬のことです。

8. 研究の方法について

8.1.研究の実施・参加期間及び参加される患者さんの人数

この研究への参加予定期間は、同意をいただいた日から最終観察日までです。最終観察日は投与開始後 48 週目です。

この研究は、厚生労働省による本研究の公表日から 2022 年 7 月 31 日まで実施されます。（募集期間：2021 年 3 月 31 日まで）

この研究では、日本国内の 2 つの医療機関で計 186 名（実薬群：93 名、プラセボ群 93 名）の患者さんに、ご参加いただく予定です。

8.2.対象候補患者さんの選出

研究担当医師が、日常診療の情報に基づき対象候補となる患者さんを選出します。

8.3.説明と同意

研究担当医師等が、この説明文書を用いて対象候補の患者さんに対してこの研究の説明を行い、同意文書を用いて調査に対する自由意思による同意を患者さん本人から取得します。

8.4.適格性確認

研究担当医師が、この研究の調査に対する同意を得られた患者さんに対して、この研究に参加することに対しての適格性を、後述の『8.7 スケジュール』及び『8.8 調査・観察・検査項目』に示すような検査や調査によって確認します。なお、この研究に参加いただけるのは、以下の条件に当てはまる方（もしくは患者さん）です。

（1）参加できる基準

- ① 脂肪肝と診断された方
- ② 血清 ALT が 60 IU/L 以上の方（スクリーニング時）
- ③ 同意取得時の年齢が 20 歳以上の方

(2) 参加できない基準

以下のいずれかに当てはまる場合は、この研究に参加いただけないことがありますので、ご了承ください。

- ① エタノール換算で男性 30g/日、女性 20g/日以上飲酒歴ある方
- ② NAFLD/NASH 以外の肝疾患において加療中の方
- ③ 肝代償不全又は重度の肝機能障害の臨床所見を有する方
- ④ 腹水又は黄疸を有する方
- ⑤ 食事・運動療法を行っている方においては、スクリーニング時点から過去 3 か月の体重変動が-10%を超える方
- ⑥ 外科的減量手術を施術した方
- ⑦ スクリーニング検査時点から過去 3 か月以内に併用禁止薬を服薬している方
- ⑧ 妊娠、授乳中及び妊娠している可能性がある方
- ⑨ 他の医薬品、医療機器の治験又は研究に現在参加している方
- ⑩ その他、研究担当医師が不適当であると判断した方

この他、あなたの治療歴や現在の病状、服薬中のお薬などを研究担当医師が確認し、この研究への参加が可能かを総合的に判断します。

8.5.登録

研究担当医師は、患者さんの適格性を確認後に、この研究にあなたの登録を行います。

この研究では、研究薬 UDCA の効き目を科学的に評価するために、2 つのグループ（UDCA 群、プラセボ群）による比較試験を行います。

どの群になるかは、機械によって無作為に選ばれるため、あなたにも担当医師にも知らされないようになっており、選ぶことができません。それぞれの群に選ばれる確率は一定（2 分の 1）です。

ただし、緊急の場合にはあなたの割り付けられたグループを明らかにして、治療や処置を行うことができます。

個人情報保護するため、患者さんごとに番号（識別番号）を割り当てて、情報を取り扱う際にはこの番号を用い、個人が特定できる情報は使用しません。あなたとこの識別番号とを結びつけるため対応表を作成します。この対応表は院内で保管し、院外へ持ち出す事はありません。個人情報の保護については、後述の『14.2 個人情報の保護について』も併せて御確認ください。

8.6.治療方法

UDCA 錠 1800 mg（1 日 3 回 600 mg を食後）又はプラセボ錠を約 48 週間経口投与します。

8.7.スケジュール

この研究で収集する情報と収集時期は下記の表に示します。

観察検査項目	試験開始	投与期間								中止時
	事前来院	来院 1	来院 2	来院 3	来院 4	来院 5	来院 6	来院 7	来院 8	
	—	1 日目	4 週後	8 週後	16 週後	24 週後	36 週後	40 週後	48 週後	
許容範囲	Day -14- Day -1	—	±7 日	±7 日	± 14 日	± 14 日	± 14 日	± 14 日	± 14 日	±7 日
同意取得	● ¹⁾									
研究対象者背景	●									
研究薬投与		●	●	●	●	●	●	●	●	
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
心電図	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
超音波エラストグラフィ ²⁾	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
MRI ²⁾	●								●	●

研究薬の投与状況		←								→
併用薬、併用療法の確認		←								→
有害事象		←								→

8.8.調査・観察・検査項目

(1) 患者さんの背景情報

登録時に、以下の調査項目を患者さんの背景情報として調査します。

- 登録日、研究対象者識別コード、生年月日、身長、体重、性別、既往歴（同意取得前 5 年間）、合併症、併用薬／併用療法、飲酒歴、妊娠の有無

(2) バイタルサイン

事前来院、来院 1～8 の各来院時、中止時に、以下の検査項目を測定します。

- 身長、体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重

(3) 臨床検査

事前来院、来院 1～8 の各来院時、中止時に、以下の検査項目を測定します。

- 血液学検査
赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画％（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）
- 血液生化学検査
総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、LDH、アルカリホスファターゼ（ALP）、 γ -GTP、クレアチンキナーゼ（CK）、総コレステロール、トリグリセリド、グルコース、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）、CRP、血糖値、HbA1c

(4) 心電図検査（安静時 12 誘導）

事前来院、来院 1～8 の各来院時、中止時に、以下の検査項目を測定します。

- ・ 異常所見の有無、所見内容、検査日、検査時刻

(5) 超音波エラストグラフィ

事前来院、来院 1～8 の各来院時、中止時に、以下の検査項目を測定します。

- ・ 弾性率[kPa]、異常所見の有無、所見内容、検査日

<MRI>

- ・ 脂肪肝の割合（％）、異常所見の有無、所見内容、検査日

(6) MRI

事前来院、来院 8、中止時に、以下の検査項目を測定します。

- ・ 脂肪肝の割合（％）、異常所見の有無、所見内容、検査日

(7) 研究薬の服薬状況

来院 1～8 の各来院時に服薬状況を確認します。

(8) 有害事象、副作用

研究期間中は、有害事象や副作用の有無を確認します。

8.9.併用薬・併用療法の制限

(1) 併用制限薬剤、併用制限療法

研究期間中は、以下の薬剤は併用を制限します。

- ① 併用禁止薬剤以外の高血圧症薬
- ② 併用禁止薬剤以外糖尿病薬
- ③ 併用禁止薬剤以外の高コレステロール血症薬

(2) 併用禁止薬剤、併用禁止療法

研究期間中は、以下の薬剤については、使用することができません。

<併用禁止薬剤>

- ① 肝底護薬（タウリン、グリチルリチン製剤、ポリエンホスファチジルコリン）
- ② 高血圧症薬（アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬）

- ③ 糖尿病薬（SGLT-2 阻害薬、GLP-1 作動薬、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬、ビグアナイド薬、インクレチン製剤、インスリン抵抗性改善薬）
- ④ 高コレステロール血症薬（スタチン系薬剤、フィブラート系薬剤、エゼチミブ）
- ⑤ 抗酸化薬（ビタミン E、N-アセチルシステイン、カルニチン、ペントキシフェリン）（サプリメント含む）
- ⑥ コレスチラミン
- ⑦ 制酸剤（水酸化アルミニウムゲル等）

<併用禁止療法>

食事・運動療法は現状を維持し、変更しないでください。

9. あなたに守っていただきたいこと

研究期間中は研究担当医師の指示に従い、以下の項目を守ってください。

(1) 来院スケジュールについて

決められた来院日に来院してください。万が一都合が悪くなって来院出来ない場合は事前にご連絡ください。

(2) 研究中に禁止されている薬や治療について

『8.9 併用薬・併用療法の制限』にある、薬および治療は研究薬の効果や安全性に影響を及ぼす可能性があります。研究参加期間中は、ご自身の判断で使わないようにしてください。また、他の診療科や病院で処方された薬は、必ず使用前に担当医師または相談窓口にご連絡ください。

(3) 症状の悪化や新たな症状の出現について

いつもと違う症状があればすぐに研究担当医師へお伝えください。

(4) 他科や他院での受診について

研究期間中に他の医師の診察や他の医療機関を受診される場合は、この研究に参加している旨をお伝えください。また、お薬が追加、変更した場合には、研究担当医師にご連絡ください。

(5) 連絡先の変更について

引越などで住所や電話などの連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師にお知らせください。

10. 健康被害が発生した場合について

研究参加中にあなたに健康被害が生じた場合、担当医師が責任をもって治療を行います。必要な場合は専門の医師に紹介なども行います。他の病院を受診した場合は、その旨を連絡してください。治療にはあなたの健康保険を使用しますので、自己負担分は原則あなたの負担になります。ただし、この研究が原因と考えられる健康被害が生じた場合は、健康被害の程度に応じて、研究代表医師が加入する臨床研究保険の補償を受けることができます。なお、次の条件に該当する場合は補償の対象にはなりません。

- (1) 研究との因果関係がない健康被害
- (2) 試験薬が効かなかった場合
- (3) あなたに過失がある場合
- (4) 医療機関や担当医師など、第三者に法的責任がある場合

あなたが補償を希望する場合、または補償対象かなど相談したい場合は、担当医師または問い合わせ窓口（『17 研究に関する窓口』）に申し出てください。なお、補償を受けるに当たって、あなたの氏名、住所、健康被害の状況、銀行の口座番号及びご本人確認証明書類などをお知らせいただく必要がありますが、補償の支払い目的以外に利用されることはありません。

11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について

研究期間中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。続けてこの研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思でお決めください。

12. 研究を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、以下のいずれかに該当する場合は、あなたの研究への参加を中止します。

あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承

承ください。中止後も研究担当医師が最善の治療を提供します。

- (1) あなたがこの研究への参加の中止を希望された場合
- (2) あなたがこの研究の参加条件に合わないとわかった場合
- (3) 規定された日に来院できないなど、この研究への参加が不可能となった場合
- (4) あなたが妊娠したことがわかった場合
- (5) この研究全体が中止となった場合
- (6) あなたの病気の状態や治療経過などから、研究担当医師が研究を中止したほうがよいと判断した場合
- (7) その他、研究担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

13. 費用負担について

13.1. ご負担いただく費用について

この研究で使用する研究薬ウルソデオキシコール酸錠にかかる費用はあなたに請求されることはありません。また、あなたがこの研究薬に参加している期間中は、研究目的で実施されるすべての検査および画像診断にかかる費用は、あなたに請求されることはありません。

ただし、それ以外の基本診療費、薬剤費、その他の処置および手術の費用は通常の保険診療に従い、あなたが一部負担することになります。

13.2. 負担軽減費のお支払いについて

この研究に参加すると通常よりも来院の回数や検査の数が増える可能性があるため、研究に参加していただいている間に1回の来院につき3,000円を負担軽減費としてお渡しいたします。負担軽減費はQUOカードにて支払われます。

14. 試料・記録・情報について

14.1. 研究に関する情報の公開について

この研究の実施計画、進捗状況は、厚生労働省のデータベースであるjRCT（以下にWebサイトのURLをお示しします）に登録されていますので、誰でも、何時でも閲覧することができます。このデータベースは、臨床研究の計画だけでなく、臨床研究終了後の結果についても公表されます。なお、公表される内容にあなたや、他の患者さんの個人情報は一切含まれません。

＜臨床研究実施計画・研究概要公開システム＞

jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）：<https://jrct.niph.go.jp/>

14.1. 研究に関する試料・情報・記録の閲覧について

この研究に関して、研究計画や関係する情報をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となること以外はお知らせすること

ができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も研究担当医師（『17 研究に関する窓口』）をご参照ください）にお申し出ください。

また、この研究のために行った検査のうち、あなたの診療に直接関係するものは、通常の診療と同様に検査結果を研究担当医師がご説明します。その他の診療に直接関係がない検査結果はお知らせいたしません。ご希望がありましたらご説明いたしますので、研究担当医師にお申し出ください。

14.2. 個人情報保護について

この研究が正しく行われているかどうかを調べるため、研究の関係者（業務を受託している会社、病院の研究スタッフ、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省の担当者）があなたの医療記録を直接見るがありますが、守秘義務、個人情報保護法に基づき実施するため、あなたのプライバシーにかかわる情報（住所・氏名・電話番号など）が外部に漏れる心配はありません。また、報告書などでその情報があなたであると特定されることはありません。

この研究の結果が学会や医学雑誌に発表されることがあります。その場合でも、あなたの個人情報が公表されることはありません。

なお、同意文書にご署名された場合は、上記の内容にも同意したことになりますので、同意される場合にはこの点も含めてお考えください。

14.3. 試料・記録・情報の取扱いについて

（1） 試料の保管と廃棄の方法

血液検体などの試料は、研究で必要な検査を行った後、院内の手順に従って適切に廃棄しますので、長期間の保管は行いません。

（2） 記録・情報の保管、廃棄

この研究で得られた記録や情報は、病院内で最低でも研究終了後 5 年間保管します。記録、情報を廃棄する際には、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮して廃棄します。なお、同意撤回された患者さんの情報は同意撤回後すぐに廃棄します。

（3） 他の医療機関との記録・情報の共有について

この研究は外部の医療機関と共同で行いますので、あなたのデータを外部の医療機関と共有します。ただし、個人と研究用 ID を照合する対応表は、あなたが受診している医療機関のみが保有するので、外部の医療機関があなた個人を特定することはできません。

(4) 他の研究への記録・情報の利用について

この研究で得られた記録や情報は、この研究以外では使用しません。

15. 利益相反・研究の資金源について

利益相反とは、外部との経済的な利害関係等によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないと第三者から懸念されかねない事態のことを指します。

この研究は、〇×製薬株式会社より資金提供を受けておりますが、〇×製薬株式会社の利益を優先させて、あなたの治療方針を変更したり、研究の公正さを損なうことはありません。この研究を行う研究担当医師は、この研究の実施に先立ち、個人の収益等、この研究の利益相反に関する状況について本病院の長に報告し、透明性を確保しています。また、この研究を行うことについては、本病院等の認定臨床研究審査委員会に申請し、倫理的に問題がなく、公正な研究を行うことができると判断を受けたうえで実施しています。

16. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権などの知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権は患者さんには帰属しません。

17. 研究に関する窓口

17.1. この研究の実施体制について

この研究は AB 大学病院 消化器内科で行います。

【実施研究機関】

AB 大学病院

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03- XXXX-XXXX

【研究責任医師】

氏名：山田 太郎

職名：教授

部署：AB 大学病院 消化器内科

【共同研究機関】

CD 病院

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【共同研究機関の研究責任医師】

氏名：鈴木 一郎

職名：部長

部署：CD 病院 消化器科

17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先

この研究について、何か聞きたいことや分からないこと、心配なことがありましたら、遠慮なく以下の担当者へご連絡ください。

【研究担当医師】

氏名：佐藤 二郎

職名：准教授

部署：AB 大学病院 消化器内科

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【研究協力者】

氏名：加藤 花子

職名：研究コーディネーター

部署：臨床研究センター

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口

AB 大学病院では、患者さんとそのご家族を対象とした相談窓口を設置しております。（診療・臨床研究の内容に関するものは除く）

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

受付時間：月～金 9：00～17：00（病院の指定する休日除く）

夜間・休日連絡先：03-XXXX-XXXX

患者さん保存用

同意文書

AB 大学病院

消化器内科長 山田 太郎 殿

私は、非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

【患者さんの署名欄】

同意日： 年 月 日 氏名（署名）： _____

【研究担当医師の署名欄】

説明日： 年 月 日 医師署名： _____

医療機関保存用

同意文書

AB 大学病院

消化器内科長 山田 太郎 殿

私は、非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

【患者さんの署名欄】

同意日： 年 月 日 氏名（署名）： _____

【研究担当医師の署名欄】

説明日： 年 月 日 医師署名： _____

西暦2019年10月1日

研究分担医師リスト

認定臨床研究審査委員会

AB大学認定臨床研究審査委員会 委員長 殿

研究責任医師

(医療機関名) AB大学病院

(所属・職名) 消化器内科・教授

(氏名) 山田 太郎

下記の臨床研究において、下に示す者に研究分担医師として臨床研究業務を分担したく提出いたします。

記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験

研究分担医師の氏名、所属部署又は職名及び分担業務の内容

氏名	所属部署又は職名	分担業務の内容
佐藤 二郎	消化器内科 准教授	■臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は、研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。多施設共同研究の場合は、実施医療機関ごとに研究責任医師が作成した本書式を研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦2019年10月1日

研究分担医師リスト

認定臨床研究審査委員会

AB大学認定臨床研究審査委員会 委員長 殿

研究責任医師

(医療機関名) CD病院

(所属・職名) 消化器科・部長

(氏名) 鈴木 一郎

下記の臨床研究において、下に示す者に研究分担医師として臨床研究業務を分担したく提出いたします。

記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験

研究分担医師の氏名、所属部署又は職名及び分担業務の内容

氏名	所属部署又は職名	分担業務の内容
田中 五郎	消化器科	■臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は、研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。多施設共同研究の場合は、実施医療機関ごとに研究責任医師が作成した本書式を研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

＜非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験＞

疾病等の対応に関する手順書

研究代表医師
AB 大学病院 消化器内科 教授
山田 太郎

版数：第 1 版

作成年月日：2019 年 10 月 1 日

目次

1. 用語の定義.....	3
1.1 疾病等.....	3
2. 目的.....	3
3. 適応範囲.....	3
4. 責務.....	3
4.1 研究代表医師.....	3
4.2 研究責任医師.....	3
4.3 本研究に従事する者.....	3
5. 疾病等の対応に関する手順.....	4
5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告.....	4
5.1.1 随時報告.....	4
5.1.2 定期報告.....	5
5.2 疾病等発生後の対応.....	5
5.2.1 研究対象者の観察期間.....	5
5.2.2 中止、その他の必要な措置.....	5
5.3 研究に従事する者への情報提供.....	5
5.4 研究終了後の対応.....	5
6. 記録の保存.....	5
7. 手順書の制定及び改訂.....	6

1. 用語の定義

1.1 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、特定臨床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（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

2. 目的

本手順書は、「非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験」（以下、本研究）において、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する手順を定めることを目的とする。

3. 適応範囲

本手順書は、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）に基づき実施する本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する業務に適応する。

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本手順書を作成する。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会へ報告を行う。
- (3) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じなければならない。
- (4) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、各研究責任医師に周知する。

4.2 研究責任医師

- (1) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者へ報告を行う。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究代表医師に報告する。

4.3 本研究に従事する者

本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究責任医師に報告する。

5. 疾病等の対応に関する手順

5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告

5.1.1 随時報告

研究代表医師は、疾病等のうち、以下の(1)～(5)に該当するものが発生した場合、「臨床研究法の統一書式について」(平成31年3月28日厚生労働省医政局研究開発振興課長事務連絡))の「統一書式8」(以下、統一書式)及び、臨床研究法施行規則の施行等について(平成30年2月28日医政経発0228第1号厚生労働省医政局経済課長／医政研発0228第1号同研究開発振興課長通知)の「別紙様式2-1」を作成し、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及び厚生労働大臣に報告する(中止届を提出した場合であっても、本研究が終了するまで、疾病等報告を行う)。また、各研究責任医師も同様に実施医療機関の管理者に報告する。

- (1) 死亡または死亡につながるおそれ
- (2) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (3) 障害または障害につながるおそれ
- (4) (1)～(3)に準じて重篤
- (5) 後世代における先天性の疾病または異常

なお、疾病等の発生の要因等が明らかではない場合であっても、規定する期間内にそれまでに判明している範囲で第1報として報告を行い、その後、速やかに詳細な要因等について続報として報告を行う。(当該続報については必ずしも同項各号に定める期間内でなくてもよい)。

表 5-1 疾病等の報告内容及び期限

疾病等の重篤の分類	予測性	委員会 報告期限	厚労大臣 報告期限
1. 死亡	できない	7 日	7 日
2. 死亡につながるおそれ	できる	15 日	—
1. 治療のための入院又は入院期間の延長	できない	15 日	15 日
2. 障害	できる	—	—
3. 障害につながるおそれ			
4. 1～3 ならびに死亡・死亡につながるおそれに準じて重篤			
5. 後世代における先天性の疾病等または異常			

5.1.2 定期報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への定期報告時（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、「統一書式」を作成し、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（『5.1.1 随時報告』で報告した内容を除く）及びその後の経過について報告を行う。なお、「疾病等の発生状況及びその後の経過」は、既に報告及び審査されているものも含め、本研究全体としての疾病等の発生状況を要約して簡潔に記載する。

5.2 疾病等発生後の対応

5.2.1 研究対象者の観察期間

研究責任（分担）医師は、疾病等発生後、可能な限り疾病等が回復または軽快するまで経過を観察する。ただし、医学的根拠に基づき研究対象者が回復しない（疾病等が消失しない）と考えられる場合、研究対象者に説明を行った上で研究としての観察を終了する。（ただし、当該症状に対する治療は可能な限り継続する。）

5.2.2 中止、その他の必要な措置

研究代表医師は、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じる。

5.3 研究に従事する者への情報提供

研究責任医師は、本研究に従事する者に本手順書の遵守を図るとともに、疾病等の情報を本研究に従事する者に、適宜情報提供を行う。

また、疾病等が発生した場合は、再発防止策を講じ、研究分担医師や本研究に従事する者に周知するとともに、再発防止の徹底を図る。

5.4 研究終了後の対応

研究代表医師は、全てのデータ収集後、総括報告書にて疾病等の発生状況を実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会に報告する。

6. 記録の保存

研究責任医師及び研究に従事する者は、疾病等の対応に関する記録を本研究が終了した日から5年間、適切に保管する。保管期間が経過した後は、個人情報の取扱いに十分注意し、紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄、電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

7. 手順書の制定及び改訂

本手順書は研究代表医師が制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、研究代表医師の判断により取り決めを行うものとする。また、本手順の改訂を行う際は、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年10月1日	新規作成

以上

＜非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験＞

モニタリング手順書

研究代表医師
AB 大学病院 消化器内科 教授
山田 太郎

版数：第 1 版

作成年月日：2019 年 10 月 1 日

目次

1. 目的.....	4
2. 適応範囲.....	4
3. モニタリング実施体制.....	4
3.1 研究代表医師.....	4
3.2 モニタリング業務受託機関.....	4
4. 責務.....	4
4.1 研究代表医師.....	4
4.2 モニタリング業務受託機関.....	5
4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）.....	5
4.2.2 モニタリング担当者.....	5
5. モニタリング担当者の要件及び指名.....	5
5.1 モニタリング担当者の要件.....	5
5.2 モニタリング担当者の指名.....	5
6. モニタリングの実施.....	6
7. モニタリング手順.....	6
7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査.....	6
7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認.....	6
7.3 実施医療機関との契約.....	6
7.4 安全性情報.....	7
7.5 直接閲覧.....	7
7.5.1 直接閲覧実施時期.....	7
7.5.2 原資料.....	7
7.5.3 原資料と照合する内容.....	7
7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）.....	7
7.6 研究の中止・終了時の対応.....	8
7.7 研究代表医師への報告.....	8
7.8 秘密の保全.....	8
8. モニタリング報告書及びモニタリング記録.....	8
8.1 モニタリング報告書.....	8
8.1.1 モニタリング報告書の作成.....	8
8.1.2 モニタリング報告書の記載内容.....	9
9. 記録の保管.....	9
10. 品質管理.....	9

11. 手順書の制定及び改訂	9
----------------------	---

様式1：モニタリング担当者 指名書

様式2：モニタリング報告書

1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験」（以下、本研究）のモニタリング業務に関し、モニタリング実施体制と研究代表医師及び△△が遵守すべきモニタリング実施手順を定めることを目的とする。△△は本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書を遵守していることを確認するために行うモニタリング業務を対象とする。

- 研究課題名：非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験
- 研究デザイン：二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同介入研究

3. モニタリング実施体制

3.1 研究代表医師

AB 大学病院
消化器内科 教授
山田 太郎

3.2 モニタリング業務受託機関

株式会社△△

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに臨床データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを保証するため、モニタリング業務を監督する。
- (2) モニタリング担当者が指名されていることを確認する。
- (3) 本手順書を承認する。
- (4) 研究期間中、モニタリング状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切にモニタリングが行われるよう、必要な指導、管理、監督を行う。

- (5) モニタリング報告書及びモニタリング記録の確認を行う。

4.2 モニタリング業務受託機関

4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）

- (1) モニタリング業務全般を統括し、モニタリング担当者の指揮、監督を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録の内容を確認し、承認を行う。また、今後のアクションを指示する。
- (3) 実施医療機関及び研究責任医師の研究実施の適否について判定を行う。
- (4) モニタリング計画を立案する。
- (5) 重大な不適合等への対応を研究代表医師と協議する。
- (6) 研究代表医師にモニタリング業務の進捗状況及び必要な情報を報告する。

4.2.2 モニタリング担当者

- (1) 本手順書に従いモニタリング業務を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録を作成し、△△ PL に提出する。
- (3) 実施医療機関、研究責任医師の要件確認を実施し、結果を△△ PL に報告する。
- (4) 研究責任医師及び実施医療機関に、研究に関する最新の情報及び資料を提供する。
- (5) EDC システムへの入力内容と原資料の照合（以下、SDV）を実施し、これらが正確で完全なデータであることが検証できることを確認する。
- (6) 本研究の適切な実施に影響を及ぼすような事項、及び不適合を確認した場合は、当該事項を研究責任医師に伝え、再発防止のための適切な措置を講ずる。
- (7) モニタリングの際に得た機密情報及び個人情報を外部に漏らさない。

5. モニタリング担当者の要件及び指名

5.1 モニタリング担当者の要件

モニタリング担当者の要件は、以下の通りである。

- (1) 適切に訓練され、研究を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有する。
- (2) 臨床研究法、研究計画書、同意書及び同意説明文書、研究薬及び本手順書等の本研究を実施する上での必要な内容を熟知している。

5.2 モニタリング担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、モニタリング担当者が指名されていることを確認する。

- (2) △△事業推進部長は、モニタリング担当者候補の履歴書、教育履歴等により、『5.1 モニタリング担当者の要件』の要件を満たすことを確認した上で、本研究のモニタリング担当者として指名する『モニタリング担当者指名書（様式1）』。

6. モニタリングの実施

モニタリング担当者は、本研究の実施状況に応じて、実施医療機関を訪問、もしくはE-mail、電話、FAX等によりモニタリングを実施する。モニタリングの結果、不適合又はその他の問題が確認された場合、モニタリング担当者はその旨を研究責任医師に伝え、再発を防止するための適切な措置を講じる。また、研究代表医師は、これらの情報を他の実施医療機関の研究責任医師にも報告する。

7. モニタリング手順

7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査

- (1) モニタリング担当者は、実施医療機関、研究責任医師の要件調査を行い、本研究を適切に実施し得る要件を満たし、十分なスタッフ及び設備を有していることを確認する。
- (2) モニタリング担当者は、選定記録及び要件確認書を△△ PL に提出する。
- (3) △△ PL は、選定記録及び要件確認書に基づき本研究の実施の適否を判定する。
- (4) △△ PL は、選定記録及び要件確認書に基づく選定結果を研究代表医師に報告する。

7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認

- (1) モニタリング担当者は、審査終了後に研究代表医師より下記の文書を入手し、内容を確認する。
 - 1) 認定臨床研究審査委員会の認定証の写し
 - 2) 審査結果に基づく実施医療機関の管理者の許可（ある場合）
- (2) モニタリング担当者は、本研究に関する全ての審査（研究計画書及び同意説明文書の変更等）の審査結果通知書と実施医療機関の管理者の許可（ある場合）の写しを研究代表医師より入手する。

7.3 実施医療機関との契約

モニタリング担当者は、契約書に必要事項が記載されていることを確認し、原則として実施医療機関、研究代表者、株式会社△△との三者契約を締結する。なお、契約書の締結をもって、研究に関する金銭の支払いについても合意を得たものとする。

7.4 安全性情報

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング中に疾病等の発生に関する情報を入手した場合、研究責任医師等に詳細を確認すると共に EDC システムへの入力を依頼する。
- (2) モニタリング担当者は、疾病等の発生を知った場合は、研究責任医師に「医薬品疾病等報告書（統一書式 8）」の作成を依頼し、研究代表医師へ速やかに報告するよう要請する。また、要請した内容をモニタリング報告書に記載する。

7.5 直接閲覧

7.5.1 直接閲覧実施時期

直接閲覧の実施時期は、以下のとおりとする。

- (1) 研究終了後

7.5.2 原資料

以下に示すものを原資料として取扱う。

- (1) 診療録
- (2) 臨床検査記録
- (3) 同意書
- (4) 薬剤処方に関する記録
- (5) その他、上記資料に付随する記録等

7.5.3 原資料と照合する内容

原資料と照合する項目は、以下のとおりとする。

- (1) 同意取得日
- (2) 選択基準・除外基準
- (3) 背景情報
- (4) 有効性の評価
- (5) 安全性の評価

7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）

- (1) モニタリング担当者は、直接閲覧の実施について実施医療機関と調整し、申し込みを行う。
- (2) モニタリング担当者は、SDV を行い、SDV により原資料と EDC 入力内容に矛盾あるいは不明瞭な個所が判明した場合には、研究責任（分担）医師に確認する。
- (3) モニタリング担当者は、確認の結果 EDC システムへの入力内容の修正が必要となった場合には、研究責任（分担）医師に修正を依頼する。また、原資料と EDC シ

システム入力内容の間に不整合が認められた場合には、理由をモニタリング報告書に記載する。

- (4) モニタリング担当者は、直接閲覧実施当日に解決できなかった問題点を、後日研究責任（分担）医師に確認し、必要に応じて EDC システム入力内容の修正を依頼し、修正結果を確認する。
- (5) △△ PL は、SDV の結果及びモニタリングにより得られた情報等により、SDV 計画の変更が必要と考えられた場合は、研究代表医師と協議の上、SDV 実施対象症例の追加等の変更を行い、研究代表医師の了承を得る。

7.6 研究の中止・終了時の対応

- (1) モニタリング担当者は、研究代表医師より研究全体を中止する旨の通知を受けた場合は、速やかに研究責任医師に通知する。
- (2) モニタリング担当者は、研究が終了又は中止した際は、実施医療機関の全症例の必要な検査及び調査を行うように、研究責任（分担）医師に要請する。

7.7 研究代表医師への報告

△△ PL は、モニタリングにより入手した情報について研究代表医師へ報告を行う。また、研究代表医師は報告内容を確認し、モニタリングの改善事項等必要な事項を指示する。

7.8 秘密の保全

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング業務に関して得た機密情報及び個人情報等を外部に漏えいしない。モニタリング業務に従事しなくなった後も同様とする。漏えいしたことが発覚した場合は、速やかに△△ PL に報告する。
- (2) △△ PL は、機密情報及び個人情報等の漏えいが発覚した場合、その事実を研究代表医師に報告し、対応を協議する。

8. モニタリング報告書及びモニタリング記録

8.1 モニタリング報告書

8.1.1 モニタリング報告書の作成

- (1) モニタリング担当者は、モニタリングを実施した際は、モニタリング報告書を作成し、14 日以内に△△ PL に提出する。
- (2) △△ PL は、報告書の内容を確認し承認する。また、必要な追記・修正及び今後のアクションを指示する。

- (3) △△ PL は、上記(2)で発生した指示事項について、対応が完了するまでフォローする。
- (4) △△ PL は、モニタリング報告書の写しを研究代表医師へ提出し、研究代表医師の確認を得る。また、モニタリング担当者は同様の内容を研究責任医師に報告する。

8.1.2 モニタリング報告書の記載内容

- (1) 「モニタリング報告書（様式2）」には、以下の内容を含むものとする。
- (2) モニタリング担当者の氏名（同行者の氏名）
- (3) モニタリング実施日時及びモニタリング報告書作成日
- (4) モニタリングの方法
- (5) 実施場所
- (6) モニタリング実施対象者
- (7) 提供及び入手した資料
- (8) モニタリングの概要（重要な発見事項／事実、不適格及び不遵守、結論、講じられた若しくは講じられる予定の措置、モニタリング担当者の見解）

9. 記録の保管

△△ PL は、モニタリングに関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年を経過した日までの期間、「資料の保管に関する SOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師に返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関する SOP」を遵守して行われていることを点検する。

10. 品質管理

モニタリング担当者は、モニタリングに関する記録について自己点検を行う。

11. 手順書の制定及び改訂

本手順書は△△が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年10月1日	新規作成

以上

様式 1

西暦 20XX 年 XX 月 XX 日

モニタリング担当者 指名書

株式会社△△
事業推進部

殿

株式会社△△
事業推進部長

印

貴殿を下記の研究におけるモニタリング担当者に指名します。

研究課題名：非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験

以上

モニタリング報告書

研究の名称	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験		
モニタリング 担当者氏名	印	作成日	20 / /
実施日時	20 / / () : ~ :	方 法	<input type="checkbox"/> 訪問 <input type="checkbox"/> その他 ()
実施場所			
実施対象者	<input type="checkbox"/> 研究責任医師 <input type="checkbox"/> 研究分担医師 <input type="checkbox"/> 研究協力者 <input type="checkbox"/> 認定臨床研究審査委員会事務局 <input type="checkbox"/> その他		
施設側同席者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		
同行者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		

△△ PL 確認日	/ / 氏名 : 印	指示事項: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
--------------	---------------------------------------	---

提供資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :
入手資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :
モニタリングの概要※	

特記事項
<input type="checkbox"/> なし

※重要な発見事項／事実，逸脱及び不遵守，結論，講じられた若しくは講じられる予定の措置，モニタリング担当者の見解を記載する。

様式A 利益相反管理基準

日付	令和1年11月1日
所属機関	AB大学病院
立場	研究代表医師
氏名	山田太郎
利用基準	■推奨基準

研究課題： 非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験

基準 1	<p>研究責任医師は、次に掲げる事項について、研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示すること。研究責任医師以外の者が研究成果を公表する場合も、同様に開示すること。</p> <p>① 規則第21条第 1 項第 1 号に規定する関与（研究に対する関与）として、次に掲げる関与が有る場合には、その内容</p> <p>ア 医薬品等製造販売業者（臨床研究における医薬品等を製造販売し、又はしようとする医薬品等製造販売業者以外の医薬品等製造販売業者を含む。）又はその特殊関係者（以下「製薬企業等」という。）からの当該臨床研究に対する研究資金等の提供</p> <p>イ 製薬企業等からの当該臨床研究に使用する物品（医薬品、医療機器、機材、試料等）、施設等の無償又は相当程度に安価での提供・貸与</p> <p>ウ 製薬企業等からの当該臨床研究に係る役務（データの生成・固定・解析に関与する業務（データ入力、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析等）、研究計画書作成、発表資料作成協力（論文作成協力、予稿作成、報告書作成等）、被験者リクルート、監査等）の無償又は相当程度に安価での提供</p> <p>ただし、当該臨床研究に用いる医薬品等を製造販売し、若しくはしようとする医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者（以下「対象薬剤製薬企業等」という。）からの被験者リクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析又は監査に関与する役務（以下「特定役務」という。）については、相当程度に安価ではない有償での提供を含む。</p> <p>エ 製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間に在籍していた者の当該臨床研究への従事</p> <p>② 規則第21条第 1 項第 2 号に規定する関与（研究者等個人に対する関与）として、次に掲げる関与（利益相反の申告年度及びその前年度における関与に限る。）がある場合には、その内容</p> <p>ア 研究責任医師、研究分担医師、統計解析担当責任者及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者（以下「利益相反申告者」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計200万円を超える寄附金（実質的に使途を決定し得るものに限り、間接経費を含む受入総額をいう。以下同じ。）</p> <p>イ 利益相反申告者の対象薬剤製薬企業等が提供する寄附講座への所属</p> <p>ウ 利益相反申告者又は利益相反申告者と生計を同じにする配偶者及びその一親等の親族（親・子）（以下「利益相反申告者等」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計100万円以上の個人的利益（給与・講演・原稿執筆・コンサルティング・知的所有権・贈答・接遇等による収入をいう。以下同じ。）</p> <p>エ 利益相反申告者等の対象薬剤製薬企業等の役員（株式会社の代表取締役・取締役、合同会社の代表者等代表権限を有する者及び監査役をいう。以下同じ。）への就任。</p> <p>オ 利益相反申告者等における対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては 5 %以上、未公開株式にあっては 1 株以上、新株予約権にあっては 1 個以上）の保有又は対象薬剤製薬企業等への出資</p> <p>カ その他の利益相反申告者等に対する対象薬剤製薬企業等の関与</p> <p>例えば、親講座として対象薬剤製薬企業等の寄附講座の受入れをしている場合や、利益相反申告者等が本研究に関する知的財産権に関与している場合等をいう。</p>
基準 2	<p>本研究について、対象薬剤製薬企業等から研究資金等の提供を受ける場合は、法第32条に基づき必要な契約を締結すること。</p>
基準 3	<p>研究責任医師（多施設共同研究にあっては、研究代表医師をいう。以下基準 3 において同じ。）は、研究開始後、新たに本研究に関与（基準 1 ①の関与をいう。）する企業が生じた場合には、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。また、利益相反申告者は、対象薬剤製薬企業等からの関与（基準 1 ②の関与をいう。）に変更があった場合には、研究者利益相反自己申告書（様式 C）を再度作成し、医療機関の管理者又は所属機関の長の確認を受けること。その際、当該確認の結果、申告内容が基準 4 ～基準 8 に該当する場合には、研究責任医師は、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。</p> <p>また、定期報告の際に最新の状況を適切に報告すること。</p>
基準 4	<p>利益相反の申告年度及びその前年度において、以下のいずれかに該当する者は、原則として、研究責任医師にならないこと。</p> <p>① 対象薬剤製薬企業等の寄附講座に所属し、かつ当該対象薬剤製薬企業等が拠出した資金で給与を得ている。</p> <p>② 対象薬剤製薬企業等から、年間合計250万円以上の個人的利益を得ている。</p> <p>③ 対象薬剤製薬企業等の役員に就任している。</p> <p>④ 対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては 5 %以上、未公開株式にあっては 1 株以上、新株予約権にあっては 1 個以上）を保有している。</p> <p>⑤ 臨床研究に用いる医薬品等（医薬品等製造販売業者が製造販売し、又はしようとするものに限る。）に関する知的財産権に関与している。</p>
基準 5	<p>基準 4 の①～⑤の要件に該当する者が研究責任医師となる場合には、研究期間中に監査を受けること。ただし、この場合であってもデータ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 6	<p>研究責任医師は、生計を同じにする自身の配偶者及びその一親等の親族（親・子）が、基準 4 の②～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 7	<p>研究分担医師は、基準 4 の①～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 8	<p>研究責任医師は、対象薬剤製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間に在籍していた者が研究に従事する場合、原則としてこれらの者に被験者のリクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事させないこと。</p> <p>ただし、必要がある場合には、データ管理又は統計・解析に関与する業務には従事させて差し支えないが、その場合、研究期間中に監査を受けること。</p>

様式E 利益相反管理計画

研究課題： 非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコー
ル酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験

日付	令和1年11月1日
所属機関	AB大学病院
立場	研究代表医師
氏名	山田太郎

【特記事項(任意)】（様式Bより）

【特記事項(任意)】

立場	氏名
研究代表医師	山田太郎
研究分担医師	佐藤二郎

立場	氏名

本研究に関する製薬企業等についての利益相反管理計画（研究に対する関与）※研究代表医師が認定委員会に提出する際に記載すること。

本研究に関する製薬企業等の名称	利益相反の内容			COI管理計画	研究計画書への COI記載※	説明文書での COI開示※
		研究費の受入形態	共同研究(臨床研究)			
○×製薬株式会社	研究資金等を提供(Q2)	受入方法	直接	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。基準2に従い法第32条に基づき必要な契約を締結する。	記載	記載
		受入金額	10,000,000 円			
		契約締結状況	法32条に基づき必要な契約は締結準備中			
	物品、施設等の提供・貸与(Q3)	物品、施設等の内容	ウルソデオキシコール酸錠及びプラセボ錠	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。	記載	記載

様式E 利益相反管理計画

研究課題： 非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコー
ル酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験

日付	令和1年11月1日
所属機関	CD病院
立場	研究責任医師
氏名	鈴木一郎

【特記事項(任意)】（様式Bより）

【特記事項(任意)】

立場	氏名
研究責任医師	鈴木一郎
研究分担医師	田中五郎

立場	氏名

本研究に関する製薬企業等についての利益相反管理計画（研究に対する関与）

※研究代表医師が認定委員会に提出する際に記載すること。

本研究に関与する製薬企業等の名称	利益相反の内容			COI管理計画	研究計画書への COI記載※	説明文書での COI開示※
		研究費の受入形態	共同研究(臨床研究)			
○×製薬株式会社	研究資金等を提供(Q2)	受入方法	直接	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。基準2に従い法第32条に基づき必要な契約を締結する。	記載	記載
		受入金額	10,000,000 円			
		契約締結状況	法32条に基づき必要な契約は締結準備中			
	物品、施設等の提供・貸与(Q3)	物品、施設等の内容	ウルソデオキシコール酸錠及びプラセボ錠	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。	記載	記載

＜非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験＞

監査手順書

研究代表医師
AB 大学病院 消化器内科 教授
山田 太郎

版数：第 1 版
作成年月日：2019 年 10 月 1 日

目次

1. 目的	2
2. 適応範囲	2
3. 監査実施体制	2
3.1 研究代表医師	2
3.2 監査業務受託機関.....	2
4. 責務	2
4.1 研究代表医師	2
4.2 監査担当者	2
5. 監査担当者の指名.....	3
6. 監査実施時期	3
7. 監査手順	3
7.1 監査計画書の作成.....	3
7.2 監査の準備	3
7.3 監査の実施	3
7.4 監査結果の検討	4
7.5 監査報告書の作成及び提出.....	4
7.6 回答書の受領	4
8. 守秘義務	4
9. 記録の保管	4
10. 手順書の制定及び改訂.....	5

様式 1：監査担当者指名書

様式 2：監査計画書

様式 3：監査報告書

様式 4：監査報告書に対する回答書

様式 5：回答確認書

1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験」（以下、本研究）の監査業務に関し、監査実施体制、研究代表医師及び△△監査担当者が遵守すべき監査実施手順を定めることを目的とする。△△監査担当者は、本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成29年法律第16号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書及び当該研究に係る手順書を遵守していることを保証するために、実施医療機関に対する監査業務を対象とする。

- 研究の名称：非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験
- 研究デザイン：二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同介入研究

3. 監査実施体制

3.1 研究代表医師

AB 大学病院
消化器内科 教授
山田 太郎

3.2 監査業務受託機関

株式会社△△

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに研究データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを評価するための監査業務を監督する。
- (2) 研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査手順書及び監査計画書を承認する。
- (3) 監査業務及び監査担当者の指名が△△に委託されていることを確認する。
- (4) 監査業務状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切に監査業務が行われるよう、△△監査担当者への必要な指導・管理を行う。
- (5) 監査報告書の確認を行う。

4.2 監査担当者

- (1) 監査計画書を作成する。
- (2) 実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に調査を行い、本研究が臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順書を遵守して実施されていることを評価する。
- (3) 被監査実施医療機関の研究責任医師に監査結果（研究代表医師に写し）を報告する。

5. 監査担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、監査担当者の指名について、△△に委託されていることを確認する。
- (2) △△代表取締役は、以下に示す要件を満たすことを確認した上で監査担当者を指名する「監査担当者指名書（様式1）」。
- なお、監査担当者は、当該監査の対象となる研究において、研究の実施及びモニタリングに関与するものであってはならない。
 - 1) 臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順等に精通していること
 - 2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
 - 3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
 - 4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
 - 5) 公正の立場を保持できること

6. 監査実施時期

原則として、研究終了後に監査を実施するものとする。その後、監査担当者が必要と判断した場合は、研究代表医師と協議の上、監査を実施する。

7. 監査手順

7.1 監査計画書の作成

- (1) 監査担当者は、監査の実施に先立ち、「監査計画書（様式2）」を作成し、研究代表医師に提出する。

監査計画書には次の事項を記載する。

 - 1) 監査対象研究に係る事項(研究課題名、研究計画書番号等)
 - 2) 監査担当予定者
 - 3) 監査の範囲（監査対象項目、監査対象資料を含む）
 - 4) 監査実施時期
 - 5) 被監査実施医療機関
- (2) 研究代表医師は、研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査計画書を承認する。

7.2 監査の準備

監査担当者は、監査の実施に先立ち実施医療機関の研究に係る手順書を入手（閲覧でも可）し、当該実施医療機関における研究実施体制及び監査受入れ手順について確認し、監査の申し込みを行う。

7.3 監査の実施

監査担当者は、監査計画書に基づき、実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に監査を実施する。監査対象資料は次のものとする。（詳細は監査計画書に定める）

- (1) 認定臨床研究審査委員会の記録（認定証等）
- (2) 本研究に関する厚生労働大臣への届け出及びデータベースの記録による公表
- (3) 研究業務に関する委受託契約書
- (4) 研究機関の管理者への報告に関する記録

- (5) 利益相反の管理に関する記録
- (6) 同意の取得に関する記録
- (7) 診療録、臨床検査等
- (8) 疾病等、不適合等に関する報告体制
- (9) 記録の保管に関する資料

7.4 監査結果の検討

監査担当者は、監査で発見した事項及び確認した事項を取りまとめて評価し、問題点、必要な措置等を検討する。

7.5 監査報告書の作成及び提出

- (1) 監査担当者は、監査にて発見又は確認した事項に基づき「監査報告書（様式3）」を作成し、記名押印又は署名の上、被監査実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に監査報告書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

監査報告書には次の事項を記載する。

- 1) 当該報告書の作成日
 - 2) 監査報告書番号
 - 3) 被監査研究機関名
 - 4) 監査の対象
 - 5) 監査実施日
 - 6) 監査の基準文書
 - 7) 監査実施者
 - 8) 監査結果（必要な場合改善案も含む）
- (2) 監査担当者は、対応策の検討を要すると判断した事項がある場合は、研究責任医師に「監査報告書に対する回答書（様式4）」の14日以内の提出を要請する。

7.6 回答書の受領

- (1) 監査担当者は、監査報告書に対する回答書を研究責任医師より受領し、指摘した問題事項について適切な改善措置が実施され、当該問題事項等が改善されたことを確認する。
- (2) 監査担当者は、問題事項が改善されたと判断した後、「回答確認書（様式5）」を作成し、当該実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に回答確認書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

8. 守秘義務

監査担当者は、臨床研究法第10条の規定により、監査の際に得た研究対象者の個人情報等その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。監査業務に従事しなくなった後も同様とする。

9. 記録の保管

監査担当者は、監査に関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年間「資料の保管に関するSOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師へ返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関するSOP」を遵守して行われていることを点検する。

10. 手順書の制定及び改訂

本手順書は、△△監査担当者が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△監査担当者、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△監査担当者が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年10月1日	新規作成

年 月 日

監査担当者指名書

株式会社△△
代表取締役 _____ 印

下記の者を、「非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験」の監査担当者として指名いたします。

記

株式会社△△

(所属) (氏名) _____

指名理由：上記の者は、次の要件を満たしており、当該研究の監査担当者として適任であると判断した。

- (1) 臨床研究法、研究計画書及び本研究に係る手順等に精通していること
- (2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
- (3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
- (4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
- (5) 公正の立場を保持できること

以上

年 月 日

監査計画書

研究代表医師

_____ 殿

株式会社△△
監査担当者

_____ 印

研究の名称	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験
監査担当予定者	
被監査 実施医療機関	

監査の範囲（監査対象項目/資料等）	監査実施時期	備考

以上

年 月 日

監査報告書

研究責任医師

_____ 殿

実施医療機関の管理者

_____ 殿

株式会社△△
監査担当者

_____ 印

研究の名称	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験
監査報告書番号	

被監査実施医療機関名	
監査対象 (範囲、資料、事項)	
監 査 実 施 日	
監査の基準文書	臨床研究法、研究計画書、手順書等
監査実施者	
監査結果 (改善案等を含む)	
添 付 資 料	
備 考	

以上

年 月 日

監査報告書に対する回答書

株式会社△ △
監査担当者

殿

研究責任医師

印

研究の名称	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験
被監査実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]

以上

回答確認書

研究責任医師

_____ 殿

実施医療機関の管理者

_____ 殿

株式会社△ △

監査担当者

_____ 印

研究の名称	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験
被監査 実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]	確認事項

以上

医薬品等の概要

＜研究薬の概要＞

研究薬名（一般名）	ウルソデオキシコール酸錠
製造元	〇×製薬株式会社
剤形	錠剤
成分・含量	ウルソデオキシコール酸（日局）を 100 mg 含有する。
貯法	室温保存
効能・効果	<p>(1) 下記疾患における利胆胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・慢性肝疾患における肝機能の改善 <p>下記疾患における消化不良</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小腸切除後遺症、炎症性小腸疾患 <p>(2) 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解</p> <p>(3) 原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善</p> <p>(4) C 型慢性肝疾患における肝機能の改善</p>
用法・用量	<p>(1) 下記疾患における利胆胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・慢性肝疾患における肝機能の改善 <p>下記疾患における消化不良</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小腸切除後遺症、炎症性小腸疾患 <p>ウルソデオキシコール酸として、通常、成人 1 回 50 mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(2) 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人 1 日 600 mg を 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(3) 原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人 1 日 600 mg を 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合の 1 日最大投与量は 900 mg とする。</p> <p>(4) C 型慢性肝疾患における肝機能の改善には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人 1 日 600 mg を 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合の 1 日最大投与量は 900 mg とする。</p>
禁忌内容とその理由	<p>(1) 完全胆道閉塞のある患者（利胆作用があるため、症状が増悪するおそれがある。）</p> <p>(2) 劇症肝炎の患者（症状が増悪するおそれがある。）</p>

副作用	<p>【主な副作用】</p> <p>(1) 原発性胆汁性肝硬変，C 型慢性肝疾患を除く疾患 5,807 例中 182 例（3.13％）222 件の副作用が報告されている、主な副作用は下痢 111 件（1.91％）、悪心 16 件（0.28％）、瘙痒 10 件（0.17％）、AST（GOT）上昇 8 件（0.14％）、ALT（GPT）上昇 8 件（0.14％）等であった。（1996 年再評価結果通知時。顆粒製剤の成績を含む）</p> <p>(2) 原発性胆汁性肝硬変 〈承認時までの試験〉 92 例中 10 例（10.87％）12 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 2 件（2.17％）、瘙痒 2 件（2.17％）、発疹 2 件（2.17％）等であった。（効能追加承認時） 〈長期使用に関する特別調査〉 1,462 例中 148 例（10.12％）253 件の副作用が報告されている。本剤投与期間別に集計した結果、報告された副作用は「1 年以内」1,461 例中 84 例（5.75％）125 件、「1 年～2 年以内」1,287 例中 42 例（3.26％）54 件、「2 年～3 年以内」1,171 例中 21 例（1.79％）28 件、「3 年～4 年以内」998 例中 18 例（1.80％）24 件、「4 年～」789 例中 18 例（2.28％）22 件であった。主な副作用は下痢 11 件、瘙痒 10 件等であった。（再審査終了時）</p> <p>(3) C 型慢性肝疾患 〈承認時までの試験〉 596 例中 144 例（24.16％）233 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 41 件（6.88％）、軟便 21 件（3.52％）、便秘 15 件（2.52％）、瘙痒 12 件（2.01％）等であった。（効能追加承認時） 〈C 型慢性肝疾患に対する使用実態下における安全性及び有効性に関する調査〉 1,923 例中 47 例（2.44％）54 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 9 件（0.47％）、便秘 5 件（0.26％）、腹部膨満 4 件（0.21％）、胃不快感 4 件（0.21％）、瘙痒 3 件（0.16％）等であった。</p> <p>【重大な副作用】</p> <p>間質性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。</p> <p>【重大な副作用と初期症状】</p> <p>間質性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>【その他の副作用】</p> <p>表中の頻度表示は、再評価結果通知時の成績、承認時までの試験及び製造販売</p>
-----	---

	後調査の成績を加えた総症例に基づく。				
		1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
	消化器	下痢	悪心、食欲不振、便秘、胸やけ、胃不快感、腹痛、腹部膨満	嘔吐	
	過敏症		瘙痒、発疹 ^{注)}	蕁麻疹 ^{注)} 等	紅斑（多形滲出性紅斑等） ^{注)}
	肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P 上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇	
	その他		全身倦怠感、めまい	白血球数減少	
注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					
使用上の注意	【慎重投与内容とその理由】				
	(1) 重篤な腎疾患のある患者（原疾患が悪化するおそれがある。）				
	(2) 消化性潰瘍のある患者（粘膜刺激作用があるため、症状が増悪するおそれがある。）				
	胆管に胆石のある患者（利胆作用があるため、胆汁うっ滞を惹起するおそれがある。）				
	【併用注意とその理由】				
	薬剤名等	臨床症状・措置方法		機序・危険因子	
スルフォニル尿素系経口糖尿病用薬（トルブタミド等）	血糖降下作用を増強するおそれがある。		本剤は血清アルブミンとトルブタミドとの結合を阻害するとの報告がある。		
コレステラミン等	本剤の作用を減弱するおそれがあるので、可能な限り間隔をあけて投与すること。		本剤と結合し、本剤の吸収を遅滞あるいは減少させるおそれがある。		
制酸剤（水酸化アルミニウムゲル等）	本剤の作用を減弱するおそれがある。		アルミニウムを含有する制酸剤は、本剤を吸着し、本剤の吸収を阻害するおそれがある。		
脂質低下剤（クロフィブ	本剤をコレステロール胆		クロフィブラートは胆汁		

	ラート等)	石溶解の目的で使用する場合は、本剤の作用を減弱するおそれがある。	中へのコレステロール分泌を促進するため、コレステロール胆石形成が促進されるおそれがある。
--	-------	----------------------------------	--

西暦 2020 年 01月 04日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号 ^{*1} (jRCT番号)	
研究名称	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験
技術専門員の 専門分野	対象疾患領域(疾患領域名:消化器病学) 臨床薬理学(毒性学 薬力学・薬物動態学 その他; _____) 生物統計家 医療機器(臨床工学 材料工学 その他; _____) 再生医療 その他; _____
評価の内容	本研究は、近年、肝硬変・慢性肝炎の原因として増加傾向にある非アルコール性脂肪性肝疾患に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験である。 試験の目的である治療法確立は臨床上の急務であり妥当と考えるが、高用量で使用されるウルソデオキシコール酸に対しての安全性の検討が不十分である。また研究遂行面から見て、本研究の対象の絞り込みや同意取得、データ登録などを研究支援担当者なしに担当の医師のみで行えるのか不安が残る。実際に研究に携わる可能性がある医師については研究計画書に記載の上参加することが必要である。さらにモニタリングや監査の頻度が記載されていない。対象の安全をはじめとした研究の質を担保するためにも明記されることが望ましい。

*1:新規審査依頼時は記載不要。

注)本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2019 年 12 月 31 日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号 ^{*1} (jRCT番号)	
研究名称	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験
技術専門員の 専門分野	対象疾患領域 (疾患領域名 : _____) 臨床薬理学 (毒性学 薬力学・薬物動態学 その他 ; _____) <input checked="" type="checkbox"/> 生物統計家 医療機器 (臨床工学 材料工学 その他 ; _____) 再生医療 その他 ; _____
評価の内容	先行研究の結果に関する記載がなく、投与量の適切さが不明確であった。十分な根拠があり、その内容を計画書内に明記いただければ、本試験のデザインならびに統計的方法には問題がないように考える。しかし、十分な根拠がないながら、探索的に用量反応関係を評価することを目的とした試験デザインを考慮する必要があるかと考えた。その他の詳細なコメントに関してはチェックリストを参照いただきたい。

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020 年 1 月 6 日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号 ^{*1} (jRCT番号)	
研究名称	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験
技術専門員の 専門分野	対象疾患領域 (疾患領域名 : _____) 臨床薬理学 (毒性学 薬理学・薬物動態学 その他 ; _____) 生物統計家 医療機器 (臨床工学 材料工学 その他 ; _____) 再生医療 その他 ; _____
評価の内容	<p>・「NAFLD/NASH 診療ガイドライン2014」においては、常用量のUDCAはNAFLD/NASHに対して有効ではないため投与しないことを提案するとしている。解説の中では、2010年のメタアナリシスでは常用量、高用量のUDCAが併せて評価されており、ALTの改善効果は認められているが組織学的な改善効果は認められていない。2011年に高用量UDCAがRCTで再度評価されており、血液生化学検査に関してプラセボと比較して有意に改善効果を認めた。また、肝組織に関しては肝生検での評価はされていないがプラセボと比較して有意に改善効果を認めたとしている。常用量UDCAによるNASHに対する効果は否定的であるが、高用量に関しては有効である可能性が残されているとしている。従って、研究の意義はあるものとする。</p> <p>研究計画書において、確認されたい部分を示す。</p> <p>・背景4.1および予測される副作用5.1.2に上記ガイドラインの引用文献 (高用量UDCA) を先行研究として記載を考慮すべきである。予測される副作用5.1.2の記載は、現行の添付文書の記載であり、用量は最大でも900mg/日からのデータと考える。安全性は高い薬剤と考えられるが、引用文献の安全性を引用すべきである。</p> <p>・ウルソデオキシコール酸の高用量として1,800mgとした根拠および48週の服用・観察期間とした根拠が不明である。</p> <p>・UDCAの添付文書には、完全胆道閉塞のある患者、劇症肝炎の患者が禁忌であり、重篤な膵疾患のある患者、消化性潰瘍のある患者、胆管に胆石のある患者が慎重投与であり、除外基準6.1.2として考慮すべきではないか。</p> <p>・併用禁止薬剤5.2.1として、SU系糖尿病薬 (併用注意薬剤) も追加すべきである。また、制酸剤 (水酸化アルミニウムゲル等) 対象となっているが、対象となる制酸剤を明確にすべきである。制酸剤には、重曹、酸化マグネシウムなども含まれ参加者が減る懸念がある。</p> <p>・併用制限薬剤が、疾患により、新たな投与や用法・用量の変更をしなければなら</p>

	<p>いときの対処はどうか。また、併用禁止薬剤を使用しなければならないときの対処はどうか。参加中止となるかが不明である。</p>
--	--

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

整理番号	
区分	特定臨床研究 非特定臨床研究
	医薬品 医療機器 再生医療等製品

西暦2019年12月25日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

(委員会名) ■■■■■ 臨床研究審査委員会 殿

技術専門員

(氏名)

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

臨床研究 実施計画番号*1	-
臨床研究課題名	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験
技術専門員の 専門分野	生物統計学
研究の妥当性	あり なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	本試験は NAFLD/NASH 患者に対して ,高用量ウルソデオキシコー酸を投与することで肝機能の改善が期待できる .
	注意すべき点
	・ 本試験は2つの対象 (NAFLD/NASH) が含まれているが ,両対象ともに同じ治療効果が期待できると考えてよいのか .
	・ 症例数設定根拠について , 臨床的根拠および設定すべき統計パラメーターが不足している . また , 主要評価の解析方法と相違がある .
	・ 探索的に評価する目的の位置づけで実施するデザインであれば , 治験ではないので を少し緩めて症例数を減らしたスクリーニングデザインで試験を実施してもよいのでは ?
	・ 主要評価の解析方法について , 症例数設定根拠に用いている方法と相違があるが , MMRMを用いるのであれば , MMRMにもとづいた症例数を計算する必要があるのではないか .
	・ 有害事象はMedDRAで評価することになっているが , 既往歴や合併症はMedDRAで評価する必要はないか .
	・ 一部 , 略語の説明が記載されていない .
	考えられるメリット・デメリット
	< 考えられるメリット >
	・ 肝機能の改善
	< 考えられるデメリット >
	・ 重大な副作用
	総評
	上記の理由により , プロトコールの完成度が低い (科学的根拠が乏しい) ため , 再度審議を行う必要がある . 修正の上の承認は認められない .

* 1 : 臨床研究実施計画番号はJRCT番号を記載する。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

整理番号	
区分	特定臨床研究 非特定臨床研究
	医薬品 医療機器 再生医療等製品

西暦 2019 年 12 月 25 日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

(委員会名) 臨床研究審査委員会 殿

技術専門員

(氏名)

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

臨床研究 実施計画番号*1	-
臨床研究課題名	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験
技術専門員の 専門分野	消化器内科
研究の妥当性	あり なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	進行性の非アルコール性脂肪性肝疾患（NASH）は、肝臓の炎症や線維化進行により肝硬変や肝がん に進行することが考えられる。しかし、食事・運動療法で効果が得られない場合の薬物療法は、現 在承認された薬剤はない。ウルソデオキシコール酸（UDCA）は、原発性胆汁性胆管炎、C型慢性肝 炎における肝障害に対し適応で使用されている。NAFLD/NASH患者に対しUDCA高用量投与の有有用性 について報告はなく有用な臨床研究と判断する。
	注意すべき点
	非アルコール性脂肪性肝疾患/NASHの診断には肝生検により脂肪化や肝線維化の評価は可能である が、侵襲があること、本研究が探索的研究であることを考え、研究対象者の選択は妥当と考える。 本研究の高容量UDCA投与後の肝線維化の改善度を評価するため、超音波エラストグラフィ、 MRIを実施するが、肝線維化マーカー ヒアルロン酸、Ⅲ型コラーゲン7s、M2BPGiを評価項目に 追加することも考慮すべきではないか。 本邦ではUDCA高用量投与の事例は少なく、有害事象について注意深い観察が必要であり、研究中 止基準も検討すべきである。
	考えられるメリット・デメリット
	本研究により非アルコール性脂肪性肝疾患に対して、高容量UDCA投与が安全に長期間投与可能で あること、ALT値の低下、肝線維化の改善が認められることがメリットである。高容量UDCA投与に よる有害事象は不明であり、まれであるが間質性肺炎の報告もあり注意が必要である。
	総評
	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコ ール酸の有効性についてプラセボ対照二重盲検比較試験は、重要な研究と考えるが、高容量UDCA の長期間投与の安全性評価と肝線維化の改善の有無が明らかになることを期待したい。

* 1：臨床研究実施計画番号はJRCT番号を記載する。
注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

整理番号	
区分	特定臨床研究 非特定臨床研究
	医薬品 医療機器 再生医療等製品

西暦2020年1月7日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

(委員会名) 臨床研究審査委員会 殿

技術専門員

(氏名)

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

臨床研究 実施計画番号*1	-
臨床研究課題名	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験
技術専門員の 専門分野	消化器内科
研究の妥当性	あり
専門的評価	臨床研究の特徴
	現在、慢性肝疾患についてはウルソデオキシコール酸（UDCA）の投与量は600 mgとされているが、実臨床においては効果が薄く、使用していないのが現状である。今回の試験では1,800 mgの高用量であり、効果が期待できる。
	注意すべき点
	UDCAは安全性の高い薬剤であるが、600 mg投与において5%程度に下痢症状が認められ、服用が困難である。1800 mgへの増量で下痢の頻度が増加する可能性がある。
	考えられるメリット・デメリット
	メリットとしては、1,800 mgで有意な効果があった場合には、投与量の適応拡大につながる。投与期間が2年間であり、プラセボに組み入れられても、そのためによる不可逆的な変化を被る恐れは低く、デメリットとしては特にない。
	総評
	臨床的に有意義な比較試験と判断される。

* 1：臨床研究実施計画番号はJRCT番号を記載する。
注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

整理番号	
区分	■特定臨床研究 □非特定臨床研究
	■医薬品 □医療機器 □再生医療等製品

西暦2019年12月27日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

技術専門員

(氏名)

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

臨床研究 実施計画番号*1	JRCT
臨床研究課題名	非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する高用量ウルソデオキシコール酸の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験
技術専門員の 専門分野	肝臓病学全般。資格：日本肝臓学会専門医・指導医/日本消化器病学会専門医・指導医/アメリカ肝臓学フェロー・非アルコール性脂肪性肝疾患NAFLD、Membership & Mentorship小委員会委員
研究の妥当性	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	<p>非アルコール性脂肪性肝疾患NAFLD又は非アルコール性脂肪肝炎NASH患者は年々増加し、さらに肝硬変、肝細胞癌の一成因として注目されている。非アルコール性脂肪性肝疾患NAFLD又は非アルコール性脂肪肝炎NASHに対する新規治療薬の臨床試験が世界中で進行している。本臨床研究は本邦において肝疾患全般に健康保険の適応を承認されたウルソデオキシコール酸を高用量で使用し非アルコール性脂肪性肝疾患NAFLD又は非アルコール性脂肪肝炎NASH患者を対象にその有効性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験である。</p>
	<p>注意すべき点</p> <p>本研究は対象患者の選択基準にある脂肪肝の診断根拠が明確でない。脂肪肝診断のGold standardは肝生検であるが、そのリスクから近年では、超音波エラストグラフィ、CT-HF、そしてMRI-PDFFを利用した診断方法が報告されている。本研究では対象患者のスクリーニング検査及び副次評価項目において超音波エラストグラフィ及びMRI検査が設定されている。しかし、スクリーニング検査における脂肪肝の選択基準について超音波エラストグラフィ及びMRI検査の定義が示されていない。</p>

	考えられるメリット・デメリット
	<p>非アルコール性脂肪性肝疾患はいわゆるメタボリック症候群の一疾患概念であり、現在世界中で多くの新規治療薬が臨床試験中であるが、今まで有効な薬剤の報告は無い。既存の常用量ウルソデオキシコール酸が高用量で有効と判定されればその意義は大きい。しかし、今回高用量で使用するウルソデオキシコール酸は常用量で有害事象として掻痒、発疹等の皮膚症状の他、下痢、便秘等の消化器症状が報告されている。高用量での使用により新たな有害事象も予想される。</p>
	<p>総評</p> <p>非アルコール性脂肪性肝疾患又は非アルコール性脂肪肝炎患者に対する新規開発薬の臨床試験が世界中で進行中であり、その有効性は未だ確認されておらず、既存のウルソデオキシコール酸を高用量で使用する本臨床研究は妥当性があると考えられる。しかし、本臨床研究対象脂肪肝患者の選択基準は明確にする必要がある。</p>

*1：臨床研究実施計画番号はJRCT番号を記載する。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。