

「内視鏡的乳頭筋切開術後出血に対する吸収性局所止血  
材とバルーン圧迫法の止血成功率を比較する多施設共同  
無作為化群間比較試験」

研究計画書

研究責任（代表）医師  
所 属 大阪医科薬科大学病院  
職 名 副センター長  
氏 名 小倉 健  
連絡先（内線/PHS） 56413

【作成日・改定日・承認日】

| 作成・改訂 | 日 付              | 版        | 臨床研究審査委員会 承認日    |
|-------|------------------|----------|------------------|
| 作成    | 2022 年 11 月 19 日 | ver. 1.0 | 2023 年 6 月 20 日  |
| 改訂    | 2023 年 11 月 6 日  | ver. 2.0 | 2024 年 01 月 16 日 |
| 改訂    | 2024 年 9 月 2 日   | ver. 3.0 | 2024 年 10 月 16 日 |

## 略語一覧

| 略語   | 英名                                                | 和名                      |
|------|---------------------------------------------------|-------------------------|
| EST  | Endoscopic Sphincterotomy                         | 内視鏡的乳頭筋切開術              |
| ERCP | Endoscopic retrograde<br>cholangiopancreatography | 内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査         |
| EDC  | Electronic data capture                           | 電子的データ収集                |
| CRF  | Case report form                                  | 症例報告書                   |
| FAS  | Full analysis set                                 | 最大の解析対象集団               |
| JRCT | Japan registry of clinical trials                 | 臨床研究実施計画・研究概要公開<br>システム |
|      |                                                   |                         |

## 目次

|     |                                     |    |
|-----|-------------------------------------|----|
| 0   | 研究の概要 .....                         | 4  |
| 0.1 | 実施体制 .....                          | 4  |
| 0.2 | 研究のシェーマ .....                       | 5  |
| 0.3 | 研究の目的 .....                         | 5  |
| 0.4 | 研究対象者 .....                         | 5  |
| 0.5 | 研究に用いる治療法 .....                     | 6  |
| 0.6 | 目標症例数・登録期間・データ収集期間・研究期間 .....       | 6  |
| 0.7 | 研究デザイン .....                        | 6  |
|     | 研究の相: .....                         | 6  |
|     | デザインの特徴: .....                      | 6  |
|     | ランダム化: .....                        | 6  |
|     | 盲検化のレベル: .....                      | 6  |
| 0.8 | 問い合わせ先、救急対応連絡先 .....                | 6  |
| 1   | 研究の背景と根拠 .....                      | 7  |
| 2   | 研究の目的および意義 .....                    | 7  |
| 3   | 研究薬（研究機器）の概要 .....                  | 7  |
| 3.1 | 研究薬（研究機器）の情報 .....                  | 7  |
| 3.2 | 予想される有害事象（医療機器の場合は予想される不具合） .....   | 7  |
| 4   | 研究対象者 .....                         | 7  |
| 4.1 | 対象疾患 .....                          | 7  |
| 4.2 | 選択基準 .....                          | 8  |
| 4.3 | 除外基準 .....                          | 8  |
| 4.4 | 中止基準 .....                          | 8  |
| 5   | 研究の方法 .....                         | 9  |
| 5.1 | 研究の種類・デザイン .....                    | 9  |
| 5.2 | 研究のアウトライン（研究のフローチャート） .....         | 9  |
| 5.3 | 研究対象者の研究参加予定期間 .....                | 9  |
| 5.4 | 研究治療（プロトコル治療）の内容（用法・用量、投与期間等） ..... | 9  |
| 5.5 | 研究薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法 .....        | 10 |
| 5.6 | 研究薬の管理・交付手順 .....                   | 11 |
| 5.7 | 併用治療 .....                          | 11 |
| 5.8 | 研究終了後の治療 .....                      | 11 |
| 6   | 観察および検査項目とスケジュール .....              | 11 |
| 7   | 登録 .....                            | 12 |
| 7.1 | 登録センター .....                        | 12 |
| 7.2 | 施設登録の手順 .....                       | 12 |

|      |                              |    |
|------|------------------------------|----|
| 7.3  | 症例登録の手順.....                 | 12 |
| 7.4  | 割付方法.....                    | 13 |
| 8    | 有効性・安全性評価項目 .....            | 13 |
| 8.1  | 主要評価項目 .....                 | 13 |
| 8.2  | 副次評価項目 .....                 | 13 |
| 8.3  | 安全性評価項目 .....                | 14 |
| 9    | 有害事象発生時の取り扱い .....           | 14 |
| 9.1  | 有害事象.....                    | 14 |
| 9.2  | 重篤な有害事象.....                 | 14 |
| 10   | 統計的事項 .....                  | 16 |
| 11.1 | 目標症例数および設定根拠.....            | 16 |
| 11.2 | 解析の対象集団 .....                | 17 |
| 11.3 | 解析方法 .....                   | 17 |
| 11.4 | 中間解析 .....                   | 18 |
| 11.5 | 品質管理及び品質保証 .....             | 18 |
| 11   | 研究計画書からの逸脱の取扱い .....         | 19 |
| 12   | 研究の終了・中止・中断・実施状況の報告 .....    | 19 |
| 12.1 | 研究の終了 .....                  | 19 |
| 12.2 | 研究の中止・中断 .....               | 19 |
| 12.3 | 実施状況の報告 .....                | 20 |
| 13   | 品質保証と品質管理（モニタリングおよび監査） ..... | 21 |
| 13.1 | モニタリング .....                 | 21 |
| 13.2 | 原資料の直接閲覧 .....               | 21 |
| 13.3 | 監査 .....                     | 22 |
| 14   | 実施計画の改訂 .....                | 22 |
| 15   | 倫理的事項 .....                  | 22 |
| 16.1 | 遵守すべき諸規則 .....               | 22 |
| 16.2 | 臨床研究審査委員会等の承認 .....          | 22 |
| 16.3 | 研究対象者の人権保護 .....             | 22 |
| 16.4 | 予測される利益およびリスク（不利益） .....     | 22 |
| 16.5 | リスク（不利益）を最小化する対策 .....       | 23 |
| 16.6 | 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応..... | 23 |
| 16   | 試料・情報の利用と保存 .....            | 23 |
| 17   | 試料・情報の提供 .....               | 24 |
| 18   | 試料および情報の二次利用 .....           | 24 |
| 19   | 健康被害に対する補償 .....             | 24 |
| 20   | 研究対象者の費用負担 .....             | 25 |
| 21   | 研究計画の登録および結果の公表 .....        | 25 |

|      |                            |    |
|------|----------------------------|----|
| 22   | 研究実施期間 .....               | 25 |
| 23   | 同意説明文書および研究対象者の同意取得方法..... | 25 |
| 24   | 研究資金および利益相反 .....          | 27 |
| 24.1 | 研究資金.....                  | 27 |
| 24.2 | 研究組織の利益相反 .....            | 27 |
| 24.3 | 研究者の利益相反 .....             | 27 |
| 25   | 研究成果の帰属.....               | 28 |
| 26   | その他 .....                  | 28 |
| 27   | 参考文献.....                  | 28 |

## 0 研究の概要

### 0.1 実施体制

研究代表医師 小倉 健

大阪医科薬科大学病院 消化器内視鏡センター 副センター長

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

TEL : 072-683-1221 (内線 56413)

FAX : 072-684-6532

E-mail : takeshi.ogura@ompu.ac.jp

研究事務局 奥田 篤

大阪医科薬科大学病院 消化器内科 医長

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

TEL : 072-683-1221 (内線 56980)

FAX : 072-684-6532

E-mail : atsushi.okuda@ompu.ac.jp

#### 参加施設

|   | 実施医療機関名    | 所在地                     | 研究責任医師名（所属・職名）          |
|---|------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 大阪医科薬科大学病院 | 大阪府高槻市大学町 2-7           | 小倉 健（消化器内視鏡センター・副センター長） |
| 2 | 近畿大学病院     | 大阪府大阪狭山市大野東 377-2       | 竹中 完（消化器内科・特命准教授）       |
| 3 | 大阪府済生会中津病院 | 大阪府大阪市北区芝田二丁目 10 番 39 号 | 文原 大貴（消化器内科・医員）         |
| 4 | 関西医科大学病院   | 大阪府枚方市新町 2 丁目 3-1       | 池浦 司（消化器肝臓内科・准教授）       |

- モニタリング責任者（所属機関、職名、氏名、連絡先）

所属機関 株式会社エスアールエル・メディサーチ

職 名 臨床開発部 部長

氏 名 森藤浩志

連絡先 東京都新宿区西新宿 2-1-1 新宿三井ビルディング TEL:050-2000-5230

- 監査責任者（所属機関、職名、氏名、連絡先）

所属機関 大阪回生病院 消化器内科

職 名 部長

氏 名 増田大介

連絡先 大阪府大阪市淀川区宮原 1-6-10 TEL: 06-6393-6234

● 効果安全性評価委員（所属機関、職名、氏名、連絡先）

所属機関 大阪回生病院 消化器内科

職 名 部長

氏 名 増田大介

連 絡 先 大阪府大阪市淀川区宮原 1-6-10 TEL: 06-6393-6234

● 統計解析責任者（所属機関、職名、氏名、連絡先）

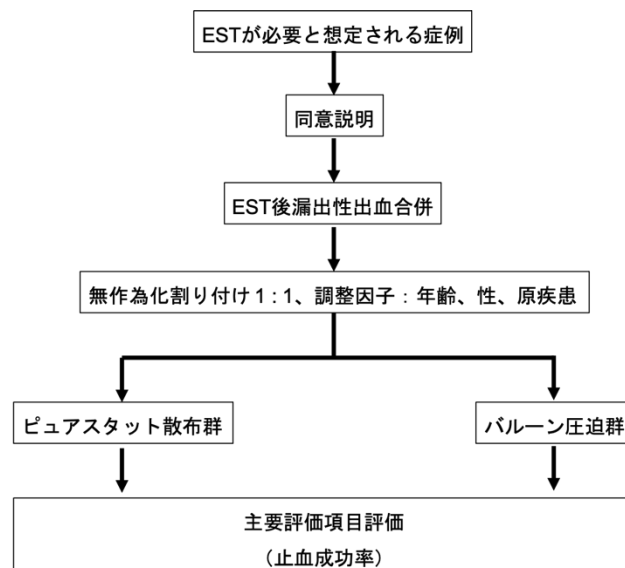
所属機関 大阪医科薬科大学病院 消化器内科

職 名 医員

氏 名 箱田明俊

連 絡 先 大阪府高槻市大学町 2-7 TEL: 072-683-1221

## 0.2 研究のシェーマ



## 0.3 研究の目的

乳頭筋切開術（Endoscopic sphincterotomy; EST）後漏出性出血に対するピュアスタット散布法について、バルーン圧迫法に対する止血成績の非劣性を多施設共同無作為比較研究にて検証する。非劣性が証明されれば、EST 後漏出性出血に対するあらたな選択肢ができるため、臨床的恩恵があると考えられる。

## 0.4 研究対象者

EST 後漏出性出血を合併した症例

選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- ・ EST 後漏出性出血症例

- ・同意取得時年齢が18歳以上であること
- ・研究参加について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた症例

#### 除外基準

以下のいずれかの基準に抵触する患者は、本研究に組み入れないこととする。

- ・拍動性、噴出性出血と判断される症例
- ・ESTの既往のある症例
- ・術後再建腸管症例
- ・他臓器に重篤な合併症を有する症例：ASA分類の3以上(透析患者は含む)
- ・ECOG performance status4
- ・ペプチド製剤又はタンパク質製剤に対し、過敏症の既往歴がある症例
- ・研究参加について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られなかった症例
- ・その他、研究責任医師（分担）医師が対象として不適当と判断した患者

#### 0.5 研究に用いる治療法

ピュアスタット散布法、バルーン圧迫法

#### 0.6 目標症例数・登録期間・データ収集期間・研究期間

目標症例数： 本院 40 例、研究全体 130 例

登録期間： 西暦 2023 年 8 月 1 日 ～ 西暦 2025 年 8 月 1 日

データ収集期間： 西暦 2024 年 8 月 1 日 ～ 西暦 2026 年 8 月 1 日

研究期間： 西暦 2023 年 8 月 1 日 ～ 西暦 2027 年 8 月 1 日

#### 0.7 研究デザイン

研究の相： 第2相

デザインの特徴： 無作為化並行群間比較試験

ランダム化： あり

盲検化のレベル： 単盲検

#### 0.8 問い合わせ先、救急対応連絡先

研究事務局 奥田 篤

大阪医科薬科大学病院 消化器内科 医長

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

TEL： 072-683-1221（内線 56980）

FAX： 072-684-6532

E-mail： atsushi.okuda@ompu.ac.jp

## 1 研究の背景と根拠

内視鏡的乳頭筋切開術(Endoscopic sphincterotomy: EST)は、内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)関連手技における重要な手技の一つである。偶発症である出血は、漏出性、拍動性、噴出性出血の3種類に分類され、その頻度は約1～10%と報告されている。EST後出血に対する止血術には、凝固焼灼術やバルーン圧迫術、薬剤散布・局注による止血術などが報告されてきたが、術者の判断により止血法が選択されることが多く、標準的治療法は確立されていないのが現状である。さらに、既存の止血法では、膵炎や、潰瘍形成などのリスクを伴うことが報告されている。加えて、ERCPは通常の内視鏡と比較して操作が困難であり、止血に要する時間が延長することで、出血による内視鏡の視野確保が困難となる。このため簡便かつ安全に出来る止血方法の確立が望まれてきた。

近年、本邦で保険承認された吸収性局所止血材(ピュアスタット)は、特に上部、下部消化器内視鏡領域では、内視鏡的粘膜下層剥離術中や消化管出血時において、その有用性が報告されているが、EST後出血に関する報告は少ないのが現状である。我々が行った先行研究<sup>1)</sup>では、その安全性と有効性が確認されているが、既存の止血法との比較を行った報告は未だなされていない。そこで今回は、EUS後漏出性出血に対するバルーン圧迫法に対するピュアスタット散布法の非劣性を証明すべく、多施設共同無作為群間比較研究を計画した。

## 2 研究の目的および意義

EST後出血に対するピュアスタット散布法について、バルーン圧迫法に対する止血成績の非劣性を多施設共同無作為比較研究にて検証すること。非劣性が証明されれば、EST後漏出性出血に対するあらたな選択肢ができるため、臨床的恩恵があると考えられる。

## 3 研究機器の概要

### 3.1 研究機器の情報

|            |                    |
|------------|--------------------|
| 一般名称       | 吸収性局所止血材           |
| 製品名        | ピュアスタット            |
| 承認・認証・届出番号 | 30200BZX00236000   |
| 製造(販売)業者   | 株式会社スリー・ディー・マトリックス |

### 3.2 予想される有害事象(医療機器の場合は予想される不具合)

急性膵炎、胆管炎、尿酸値上昇、肝機能異常(AST、ALT、ALP)、本品の低pHに起因する炎症、または血球成分の障害、本品に起因する血栓塞栓症。

## 4 研究対象者

### 4.1 対象疾患

EST後漏出性出血を合併した症例

\*なお、EST後出血は以下の図に示すごとく分類する。

|       |                |                                                                                   |
|-------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 漏出性出血 | 滲み出る様な出血       |  |
| 拍動性出血 | 動脈からの脈打つ様な出血   |  |
| 噴出性出血 | 動脈からの吹き上げる様な出血 |  |

#### 4.2 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- (1) EST 後漏出性出血症例
- (2) 同意取得時年齢が 18 歳以上であること
- (3) 研究参加について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた症例

#### 4.3 除外基準

以下のいずれかの基準に抵触する患者は、本研究に組み入れないこととする。

- (1) 拍動性、噴出性出血と判断される症例
- (2) EST の既往のある症例
- (3) 術後再建腸管症例
- (4) 他臓器に重篤な合併症を有する症例：ASA 分類の 3 以上(透析患者は含む)
- (5) ECOG performance status 4
- (6) ペプチド製剤又はタンパク質製剤に対し、過敏症の既往歴がある症例
- (7) 研究参加について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られなかった症例
- (8) その他、研究責任医師（分担）医師が対象として不適当と判断した患者

#### 4.4 中止基準

以下の基準のいずれかに該当する場合は、研究対象者の研究を中止する。

- (1) 患者が同意を撤回した場合
- (2) 登録後に選択基準に合致しない、または除外基準に抵触する不適格症例であることが判明した場合
- (3) 処置後に妊娠が判明した場合
- (4) 疾患の症状、所見の悪化により研究の継続が困難な場合
- (5) EST 後漏出性出血と判断し、登録を行った後に、治療介入を行う前に噴出性出血、拍動性出血に移行した場合

研究中止日は、(1)の場合は同意撤回日、それ以外の場合は研究中止と判断した日とする。

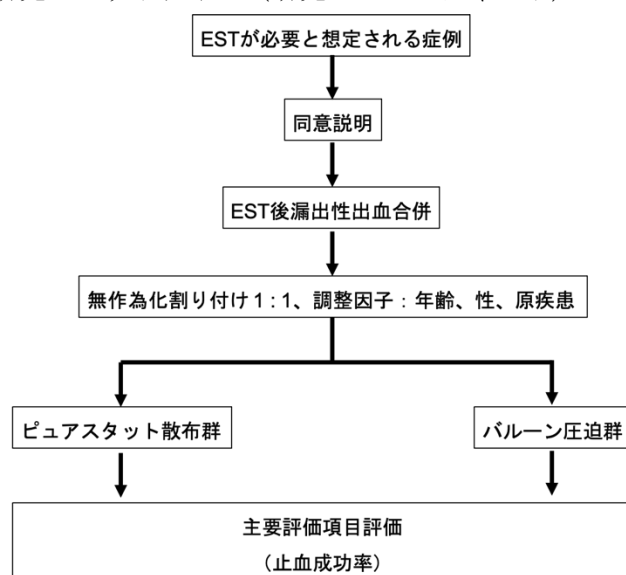
## 5 研究の方法

### 5.1 研究の種類・デザイン

多施設共同無作為化群間比較試験

|            |                                  |
|------------|----------------------------------|
| ピュアスタット散布群 | EST 後漏出性出血に対し、ピュアスタット散布を第一選択に行う群 |
| バルーン圧迫法群   | EST 後漏出性出血に対し、バルーン圧迫法を第一選択に行う群   |

### 5.2 研究のアウトライン（研究のフローチャート）



### 5.3 研究対象者の研究参加予定期間

|            |                                         |
|------------|-----------------------------------------|
| 目標症例数      | 130                                     |
| 登録期間       | 2023 年 8 月（予定）～ 2025 年 8 月（2 年）         |
| 観察期間       | 2023 年 8 月（予定）～ 2025 年 8 月（最後の登録から 7 日） |
| 総括報告書等作成期間 | 2025 年 8 月 ～ 2026 年 8 月（1 年）            |
| 総括期間       | 2025 年 8 月 ～ 研究終了・公開日（2027 年 8 月）       |

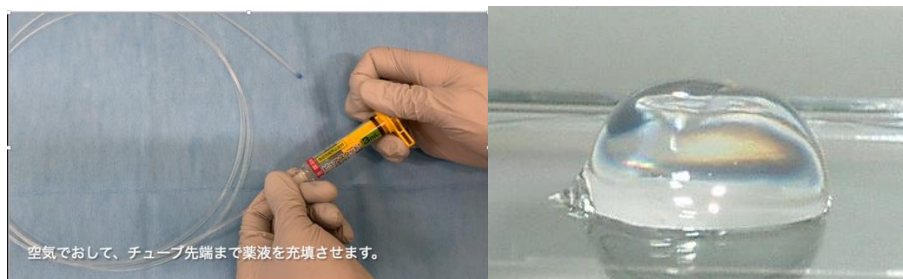
### 5.4 研究治療（プロトコル治療）の内容（用法・用量、投与期間等）

内視鏡を十二指腸に挿入し、ERCP カテーテルにて、胆管挿管を行う。胆管造影を行い、EST を行う。用いる EST ナ이프や、ガイドワイヤーなどのデバイスに制限は設けない。EST 後漏出性出血を来した後、ピュアスタット散布法群とバルーン圧迫法群の 2 群に振り分ける。なお、後に示す止血成功が得られた後、胆管ステント留置や、胆管結石除去などの、引き続く処置に制限は設けない。また、止血成功が得られた後の処置により出血を来

した場合、EST 後出血とは別に扱うこととする。その際の止血法に制限は設けず、記録のみを行う。なお、この症例が、後出血を来した場合は、EST 後出血とは別に取り扱うこととする。

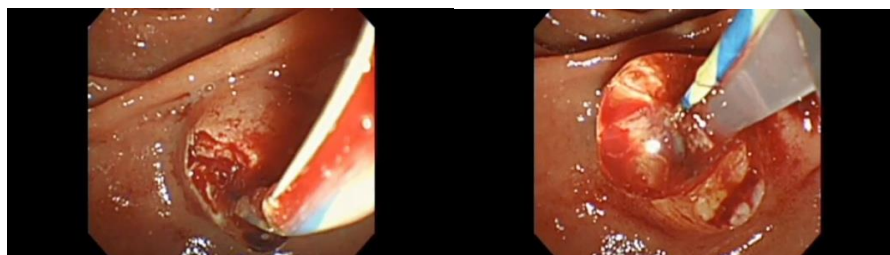
- ・ピュアスタット散布法

ピュアスタットをカテーテルに満たして、出血部位に出来るだけ近づけて塗布する。出血部位をゲル化したピュアスタットが物理的に閉塞することで止血する。用いる量は 20ml までとする。



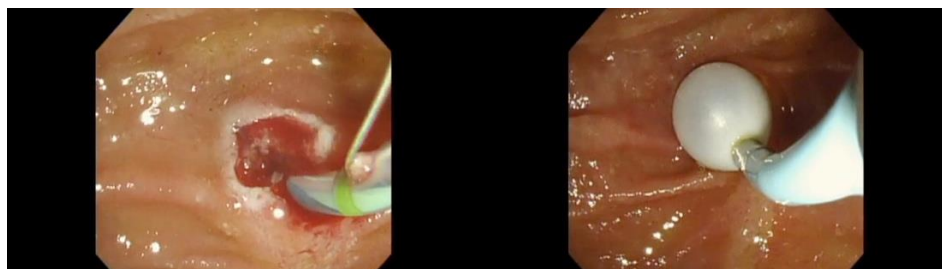
PuraStat をカテーテル内に満たす(左写真)。血液等の体液との接触によりゲル化する(右写真)。

EST 後漏出性出血に対する PuraStat 散布法。出血部位に出来るだけ近づけて塗布する。



- ・バルーン圧迫法

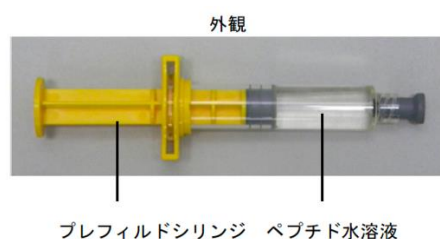
EST 後漏出性出血に対するバルーン圧迫法。出血部位に 60 秒、胆管結石除去用バルーンカテーテルを押し当てて止血を行う。



## 5.5 研究機器の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法

ピュアスタットは、プレフィルドシリンジ形態の止血材で、透明なペプチド水溶液がシリンジに充填された後、滅菌されている。本品は、血液等の体液との接触により、ペプチド

水溶液（酸性）が中性化されるもしくは塩が供給されることで、 $\beta$  構造を有するペプチド分子が水溶液中でファイバー形成し、ペプチドハイドロゲルとなる。このペプチドハイドロゲルが速やかに出血点を被覆することで止血する。



## 5.6 研究機器の管理・交付手順

大阪医科薬科大学病院消化器内視鏡センター内冷蔵保存（2～8℃）で保管を行い、直前に冷蔵庫から出して使用する。有効期間はエチレンオキサイド滅菌品の場合は 3 年、ガンマ線滅菌品は 1 年 6 ヶ月。共同研究施設における本研究機器の管理・交付手順に関しては、主管施設に準ずるものとする。

## 5.7 併用治療

本研究における、併用禁止薬又は併用禁止療法は規定しない。

## 5.8 研究終了後の治療

本研究終了後における、併用禁止薬又は併用禁止療法は規定しない。研究終了後は通常診療を行う。

# 6 観察および検査項目とスケジュール

|              | 同意取得 | スクリーニング期間                   | 治療期間 |                 |                 | 観察期間            |
|--------------|------|-----------------------------|------|-----------------|-----------------|-----------------|
|              |      |                             | 前    | 後               |                 |                 |
| 時期(Day)      |      |                             | 0    |                 | 1               | 7               |
| 許容期間(Day)    |      |                             |      |                 |                 | ±2              |
| 同意取得         | ○    |                             |      |                 |                 |                 |
| ASA 分類・PS 評価 |      | ○                           |      |                 |                 |                 |
| 身体所見         |      | ○                           |      | ○ <sup>1)</sup> | ○ <sup>1)</sup> | ○ <sup>1)</sup> |
| 血液検査         |      | ○<br>(-7 日以内) <sup>2)</sup> |      |                 | ○               |                 |
| 既往歴の確認       |      | ○                           |      |                 |                 |                 |

1) 身体所見においては、特に黒色便や、下血の有無を注意深く観察する。

2) スクリーニング期間に実施する血液検査について、登録前 7 日以内に既存のデータがある場合、同意取得前の検査データであっても当該データの使用を許容する。

## 7 登録

### 7.1 登録センター

登録事務局 <登録に関する問い合わせ先：登録事務局>

有限株式会社 トゥ・フィールド 徳田 芳明

住所：東京都港区新橋 4-20-8 フジビル 501

TEL：03-3706-6829

FAX：03-3706-0149

E-Mail: toku@tofield.co.jp

研究事務局 <患者選択基準等、医学的判断を要する場合の問い合わせ先>

大阪医科薬科大学病院 消化器内科 医長 奥田 篤

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

TEL：072-683-1221（内線 56980）

FAX：072-684-6532

E-mail：atsushi.okuda@ompu.ac.jp

### 7.2 施設登録の手順

- (1) 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会での承認後、速やかに、各実施医療機関の研究責任医師にその旨を連絡する。
- (2) 各実施医療機関の研究責任医師は、自らの実施医療機関の管理者に当該臨床研究の実施に関する承認を得た上で、自らの実施医療機関の管理者の実施に係る承認書（写し）及び施設登録票を FAX または E-mail で登録事務局に送付し、登録事務局は当該医療機関の施設登録を行う。
- (3) 研究代表医師は、各実施医療機関の管理者の実施に係る承認書を受領後、その旨を実施計画（臨床研究法施行規則「様式第一」）に反映後 jRCT※へ入力し、厚生労働大臣へ提出する。

※ 臨床研究法施行規則第 24 条第 1 項に規定する厚生労働省が整備するデータベース（Japan Registry of Clinical Trials） <https://jrct.niph.go.jp/>

- (4) 研究代表医師は、上記 3)の提出内容が jRCT で公開されたことを確認後、当該実施医療機関にその旨を連絡する。当該医療機関の研究責任医師は、その連絡を確認後、本研究の症例登録を開始する。

### 7.3 症例登録の手順

各施設の研究責任医師/研究分担医師は、対象症例に対してインフォームド・コンセントを実施後、選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。同意

取得を得た症例に関しては、各施設において、個人を特定できる情報を削除した状態で、エクセルシートにて記録を行う（仮登録）。ESTを行い漏出性出血が認められた時点で、Electronic Data Capturing（EDC）システム上で、必要事項を入力し、症例登録する（本登録）。

登録画面上で条件を満たすことが確認されたのち、登録番号が発行され、この時点で「登録」がなされたものとする。入力データが不十分な場合、又は選択基準を満たしていない場合は、登録番号が発行されず「登録」とはならない。

なお、登録の際に匿名化を行うため、各施設において対応表を作成し、保管する。

## 7.4 割付方法

〔動的割り付け〕

登録事務局は、年齢、性別、原疾患、を割付調整因子とする最小化法を用い、ピュアスタット散布群、バルーン圧迫群のそれぞれの症例数が1：1になるように無作為に割り付けられるようにする。なお、割り付けは、漏出性出血が認められ、止血処置を行う際に行う。

## 8 有効性・安全性評価項目

### 8.1 主要評価項目：止血成功割合

本研究におけるEST後漏出性出血の定義は、切開後に漏出する出血で、拍動性、噴出性でないものとし、かつ1分間の水洗観察でも自然止血の得られないものと定義する。

本研究における止血成功は、EST後出血に対してピュアスタットもしくはバルーンカテーテルを使用し、内視鏡的に1分間再出血が無いことを2人以上の内視鏡医が確認することと定義する。止血成功割合は、分母にEST後出血を来した症例数、分子に止血成功に至った症例数とする。なお、止血確認後に胆管ステント留置術や、結石除去を行い、再度出血した場合は、EST後出血とせず、ESTと関連しない偶発症として別に扱い、記録を行う。

### 8.2 副次評価項目：追加止血処置の有無とEST後出血の重症度、手技時間

止血が得られない場合に選択する止血法は規定しない。追加の止血処置には、ピュアスタット散布法、バルーン圧迫法以外に、凝固法、局注法、ステント留置法、Angio法、外科治療などがある。

EST後出血の重症度に関してはCottonらのERCPとESTの偶発症重症度分類に準ずる。

軽 症：出血を認めるが、Hb低下が3g/dL以内、かつ濃厚赤血球輸血が不要な場合

中等症：4単位以下の濃厚赤血球輸血を必要とし、かつ血管内治療や外科治療を要さない場合

重 症：5単位以上の濃厚赤血球輸血を必要とするか、もしくは血管内治療や外科治療を要する場合

本研究における手技時間は、止血開始時から止血成功までの時間とする。

### 8.3 安全性評価項目

研究代表医師・研究事務局および各施設の研究責任医師、研究分担医師等から独立した委員として、効果安全性評価委員会を設置する。研究代表医師は必要に応じ、研究実施の倫理的・科学的妥当性について効果安全性評価委員会に諮問する。効果安全性評価委員は、研究の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを評価し、研究の継続・研究計画の変更または研究の中止について答申する。

効果安全性評価委員は以下のとおり。

大阪回生病院 消化器内科 部長 増田大介

連絡先 大阪府大阪市淀川区宮原 1-6-10 TEL: 06-6393-6234

## 9 有害事象発生時の取り扱い

### 9.1 有害事象

#### (1) 有害事象の定義

観察期間中に発症した臨床上好ましくないあるいは意図しない徴候、症状、疾病および臨床検査値の異常を有害事象とする。

#### (2) 有害事象の報告と対応

有害事象/有害反応の評価には NCI-CTC(NCI-CTC 日本語訳 JCOG-第 2 版)を用いる。すべての有害事象を診療録に記載し、その予後が明らかになるまで経過観察を行う。経過観察の終了時期は、担当医師の医学的判断によるものとする。有害事象名、発現日(または症状を確認した日)、重症度、転帰(回復[確認日]、軽快[確認日]、未回復、後遺症[後遺症名]、死亡[死因]、不明)を CRF に記載する。

### 9.2 重篤な有害事象

#### (1) 重篤な有害事象の定義

疾病等のうち、次に掲げるいずれかに該当する場合は「重篤な疾病等」として取り扱う。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのある疾病等
3. 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（原疾患のスケジュールされた治療検査のための入院延長は除く）
4. 障害
5. 障害につながるおそれのある疾病等
6. 1 から 5 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
7. 後世代における先天性の疾病又は異常

## (2) 重篤な有害事象の報告と対応

### ① 疾病等が発生した医療機関における対応

各施設の研究分担医師は重篤な疾病等の発現を認めた場合、研究対象者に対して適切な処置を行うと共に、速やかに研究責任医師と実施医療機関の管理者に報告する。

研究責任医師は、重篤な有害事象の発現を知った場合、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に研究代表医師、研究事務局へ報告する。

### ② 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

各施設の研究責任医師から報告を受けた研究代表医師は、直ちに以下の評価を行い、その結果を研究事務局に通知する。

1. 当該事象が既知であるか、未知であるかの判断
2. 当該研究との因果関係の有無の評価

また、研究代表医師は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度を判断し、必要に応じて登録の一時停止（研究事務局と全参加施設への連絡）や、参加施設への周知事項の緊急連絡の対策を講ずる。研究事務局や施設への連絡においては緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書（FAX、郵送、E-mail）による連絡も行う。

### ③ 効果安全性評価委員への審査依頼

研究事務局は、研究責任医師の報告を受けてから 72 時間以内に、研究代表医師の見解を効果安全性評価委員に文書（FAX、郵送、E-mail）で報告し、委員会の意見を聴く。効果安全性評価委員は、研究責任医師の報告を受けてから 72 時間以内に、研究代表医師の見解に対する評価結果を研究事務局および研究代表医師に文書（FAX、郵送、E-mail）で連絡する。研究代表医師は、効果安全性評価委員の評価結果を確認のうえ、研究継続の可否を判断し、研究事務局および各研究責任医師に文書（FAX、郵送、E-mail）で報告する。

### ④ 認定臨床研究審査委員等への報告

研究代表医師は、当該事象が重篤な疾病等に該当すると判断した場合、速やかに各研究責任医師に周知するとともに、下表に記載された期間内に、認定臨床研究審査委員会に報告する。研究代表医師から重篤な疾病等発生の報告を受けた研究責任医師は、速やかに当該疾病等を各実施医療機関の管理者に報告する。また、疾病等の発生の要因等が明らかでない場合でも、それぞれの期間内に、それまでに判明している範囲で第 1 報として報告を行う。その後速やかに詳細な要因等について、続報として報告する。続報については必ずしも定める期間内でなくてもよい。

報告には以下の書式を用いる。

## ●適応内使用の報告書作成及び提出期限

|           | 有害事象の種類                           | 評価   |      | 報告書等* |            |            |      |   |   |
|-----------|-----------------------------------|------|------|-------|------------|------------|------|---|---|
|           |                                   | 因果関係 | 予測性  | CRF   | SAE<br>報告書 | 疾病等<br>報告書 | 定期報告 |   |   |
| 感染症以外の疾病等 |                                   |      |      |       |            |            |      |   |   |
| ①         | 1 死亡または<br>死亡につながるおそれ             | あり   | できない | ○     | ○          | 15日        | ○    |   |   |
|           |                                   |      | できる  |       |            |            |      |   |   |
| ②         | 2 治療のための入院又は入院期間の延長               | あり   | できない | ○     | ○          | 15日        | ○    |   |   |
|           | 3 障害・障害につながるおそれ                   |      | できる  |       |            | 30日        |      |   |   |
|           | 4 死亡又は2～4 に準じて重篤                  | なし   |      |       |            |            |      |   |   |
|           | 5 後世代における先天性の疾病等又は異常              |      |      |       |            |            |      |   |   |
| ③         | ①,②以外で感染症以外のもの<br>(感染症以外の非重篤な疾病等) | あり   | できない | ○     | -          | -          | ○    |   |   |
|           |                                   |      | できる  |       |            |            |      |   |   |
|           |                                   | なし   | -    |       |            |            | -    |   |   |
| 感染症による疾病等 |                                   |      |      |       |            |            |      |   |   |
| ④         | 1)死亡・死亡につながるおそれ                   | あり   | できない | ○     | ○          | 15日        | ○    |   |   |
|           | 2)治療のための入院又は入院期間の延長               |      | できる  |       |            |            |      |   |   |
|           | 3)障害・障害につながるおそれ                   | なし   | -    |       |            |            |      | - | - |
|           | 4)上記1)～3)に準じて重篤                   |      |      |       |            |            |      |   |   |
|           | 5)後世代における先天性の疾病等又は異常              |      |      |       |            |            |      |   |   |
| ⑤         | 感染症によるもので④以外<br>(感染症による非重篤な疾病等)   | あり   | できない | ○     | -          | 15日        | ○    |   |   |
|           |                                   |      | できる  |       |            |            |      |   |   |
|           |                                   | なし   | -    |       |            | -          | -    |   |   |

\*報告書の種類

疾病等報告書： 統一書式8医薬品疾病等報告書

定期報告： 別紙様式3定期報告書、統一書式5定期報告書、統一書式6定期疾病等報告書

注 1：既知の疾病等とは、当該臨床研究において起こり得ることが文書であらかじめ示されている疾病等を指し、文書としては添付文書および研究計画書、説明文書等をいう。ただし、当該文書に記載されていても、その性質、重症度、特異性又は転帰が一致しないものは予測しない疾病等と判断される。

注 2：厚生労働大臣への疾病等報告については、厚生労働省のホームページ (<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>) に掲載されている jRCT (臨床研究実施計画・研究概要公開システム) にログイン後、ページ下部の疾病等報告より報告書を作成する。

注 3：同時に被験製品の製造販売をし、又はしようとする製造販売業者に電話、メール等で情報提供を行う。

## 10 統計的事項

## 10.1 目標症例数および設定根拠

130 例

(設定根拠)

EST 後漏出性出血に対するバルーン圧迫法の止血成功率については明確な既報が存在しないものの、当院の症例での止血率や臨床的な知見より 95%程度と想定した。一方、ピュアスタット散布法の止血成功率については我々の先行研究から 95%と想定した。有意水準 5%のもとで、バルーン圧迫法の止血成功率に対する、ピュアスタット散布法の止血

成功率の最尤推定法を用いた非劣性試験で検討することを前提にサンプルサイズ計算を行った。非劣性マージンについては、止血剤を塗布するのみであり処置時間の短縮が予想される点、膵管圧迫を回避できることで処置後膵炎のリスクが下がる点を考慮すると、10%まで許容できると考え、10%に設定した。検出力 80%を達成する最小の症例数を算出したところ、1 群あたり 59 例、合計 118 例であった (EZR ver 1.61, R Version 4.2.2)。さらに、両群 10%の中止・脱落を勘案し、目標症例数として 1 群あたり 65 例、合計 130 例と設定した。

＊登録予定数

大阪医科薬科大学病院：40 例

近畿大学病院：30 例

大阪府済生会中津病院：30 例

関西医科大学病院：30 例

## 10.2 解析の対象集団

### 最大の解析対象集団(FAS)

本研究に登録された研究対象者のうち、重複登録や誤登録を除いた症例、研究未実施例、割付け後のデータが存在しない症例を除く集団を最大の解析対象集団(FAS)とする。

### 研究計画書適合例

最大の解析対象集団のうち、以下の規準を満たす症例を除いた症例。

1. 観測不備等により有効性が評価できない症例。
2. 投与量、投与スケジュール、併用療法などにおいて研究計画書の規定から重大な逸脱・違反をした症例。

### 全治療例

全登録例のうち、割り付けされた治療を開始して研究治療が 1 度でも行われた症例。

### 有効性解析対象集団

最大の解析対象集団における解析を主解析とし、参考として研究計画書に適合した対象集団における解析を行う。安全性評価は全治療例における解析を実施する。

### 安全性解析対象集団

全治療例を安全性解析対象集団として解析を実施する。

## 10.3 解析方法

### ① 主要評価項目の解析

主要評価項目の解析は、解析対象集団を FAS としてロジスティック回帰モデルを用いて、バルーンカテーテル圧迫法群に対するピュアスタット散布法群のオッズ比を算出し、そ

の推定値と 95%信頼区間から非劣性検定を行う。なお、検定の有意水準は両側 5%、非劣性マージンは 10%とする。

## ② 副次評価項目の解析

1. 追加止血処置の有無について、主解析と同様に解析対象集団を FAS としてロジスティック回帰モデルを用いて、バルーンカテーテル圧迫法群に対するピュアスタット散布法群のオッズ比を算出し、その推定値と 95%信頼区間を算出する。
2. EST 後出血の重症度について、FAS に対して順序ロジスティック回帰モデルを用いて、バルーンカテーテル圧迫法群に対するピュアスタット散布法群のオッズ比を算出し、その推定値と 95%信頼区間を算出する。
3. 手技時間について、FAS に対して線形回帰モデルを用いて、バルーンカテーテル圧迫法群に対するピュアスタット散布法群の効果量を算出し、その推定値と 95%信頼区間を算出する。

追加の止血処置には、ピュアスタット散布法、バルーン圧迫法以外に、凝固法、局注法、ステント留置法、Angio 法、外科治療がある。

EST 後出血の重症度に関しては下記の Cotton らの ERCP と EST の偶発症重症度分類に準ずる。

- 軽 症：出血を認めるが、Hb 低下が 3 以内、かつ輸血が不要な場合
- 中等症：4 単位以下の輸血、かつ血管内治療や外科治療を要さない場合
- 重 症：5 単位以上の輸血、もしくは血管内治療や外科治療を要する場合

本研究における手技時間は、止血開始時から止血成功までの時間とする

## 10.4 中間解析

本研究では、中間解析は行わない。

## 10.5 品質管理及び品質保証

### 欠測値

解析に用いるデータに欠落が発生した場合には欠測値として取扱い、統計的な手法による特別な補完処理は行わない。個々の研究対象者について研究開始時には予想されなかった事象により、取扱いの検討が必要な場合は、その取扱いについてデータ固定前に決定する。

### 外れ値

原則的には、外れ値に対する統計的な処理は行わない。ただし、医学的に考えられないような外れ値がある場合、データ固定前に研究代表医師、研究事務局および統計解析責任者がその値の取り扱いを決定する。

以下の規準のいずれかに該当する場合は、研究対象者の研究を中止する。

- (1) 患者が同意を撤回した場合
- (2) 登録後に選択基準に合致しない又は除外基準に抵触する不適格症例であることが判明した場合
- (3) 患者が死亡した場合
- (4) 処置後に妊娠が判明した場合
- (5) 疾患の症状、所見の悪化により研究の継続が困難な場合
- (6) その他、研究代表医師、研究責任医師、又は研究分担医師が研究の継続が不可能と判断した場合

## 11 研究計画書からの逸脱の取扱い

11.1 研究責任医師または研究分担医師は、認定臨床研究審査委員会の事前の審査に基づく医療機関の承認を得る前に研究計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

11.2 研究責任医師または研究分担医師は、研究対象者の緊急の危険を回避するためなど医療上やむを得ない事情のために認定臨床研究審査委員会の事前の審査に基づく医療機関の長の承認を得る前に、研究計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、逸脱または変更の内容および理由ならびに、研究計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに認定臨床研究審査委員会に提出し、認定臨床研究審査委員会および医療機関の長の承認を得るものとする。

11.3 研究責任医師又は研究分担医師は、研究計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、研究責任医師は医療機関で定められた所定の書式により医療機関の長に報告しなければならない。研究責任医師はこれらの写しを保管しなければならない。

## 12 研究の終了・中止・中断・定期報告

### 12.1 研究の終了

最終登録症例の観察期間が 7 日となった時点、または中止基準を満たし、観察終了した時点で研究の完了とする。ただし、研究代表医師が研究を中止することが適当と判断し、全症例の観察が中止となった場合、プロトコルの中止とする。

### 12.2 研究の中止・中断

#### 12.2.1 研究全体の中止基準

- (1) 研究代表医師が、症例登録の遅れ、研究計画書逸脱の頻発などの理由により、研究の完遂が困難と判断した場合。
- (2) 研究代表医師が、本研究の安全性に重大な問題があり研究を中止する必要があると

判断した場合。

- (3) 研究代表医師が、論文や学会発表など、本研究以外から得られた関連情報を評価した結果、本研究の安全性に問題があると判断した場合、又は研究継続の意義がなくなったと判断した場合。

#### 12.2.2. 臨床研究の中止の手続き

- (1) 「4.4.中止基準」に基づき臨床研究を中止する場合は、当該臨床研究の研究対象者に適切な措置を講じること。なお、必要に応じて研究対象者の措置に伴う研究終了時期やその方法について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。また、中止届を提出した場合であっても、臨床研究が終了するまでの間においては、疾病等報告、定期報告等を行う。
- (2) 研究代表医師は、臨床研究を中止した日から十日以内に、その旨を、当該特定臨床研究の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。
- (3) 中止後の臨床研究の終了の時期は、研究対象者の措置を終え、研究が終了するときをいう。
- (4) 臨床研究を中止した場合であって、中止届を提出し研究対象者の措置を終えた場合においては、中止した日又は全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のいずれか遅い日から原則一年以内に研究計画書につき一つの総括報告書を提出する。
- (5) 中止届には、観察を要する研究対象者の有無を記載する。
- (6) 中止届の提出をした場合であっても、その後臨床研究が終了するまでの間において、臨床研究の進捗状況に関する事項の変更に該当する場合には、実施計画の変更の届出を行う。

#### 12.3 定期報告

研究代表医師は、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、当該期間満了後 2 カ月以内に認定臨床研究審査委員会に定期報告を実施する。定期報告では、下記 (1) から(5) の事項を簡潔に記載する。

- (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) 本研究に係る臨床研究施行規則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) 利益相反管理基準に定める医薬品等製造販売業者等との関与に関する事項

研究代表医師は、定期報告書を認定臨床研究審査委員会に提出するとともに、臨床研究の継続の適否について意見を伺う。認定臨床研究審査委員会の意見を得た後、一月以内に必要事項を記載した上で、厚生労働大臣に報告する。

なお、上記（4）に関して、本研究の定期報告期間内に新たな情報がある場合には、論文又は文献等を添付する。また、上記（5）に関して、利益相反に関して修正等がある場合には、修正後の様式を添付することとする。

## 13 品質保証と品質管理（モニタリングおよび監査）

### 13.1 モニタリング

研究代表医師は、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、モニタリング手順書を作成し、当該臨床研究の進捗状況並びに当該臨床研究が臨床研究法施行規則、実施計画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、モニタリング責任者およびモニタリング担当者を指名してモニタリングを行わせる。

本研究におけるモニタリング責任者は下記の通り。

モニタリング責任者（所属機関、職名、氏名、連絡先）

- 所属機関 株式会社エスアールエル・メディサーチ
- 職 名 臨床開発部 部長
- 氏 名 森藤浩志
- 連 絡 先 東京都新宿区西新宿 2-1-1 新宿三井ビルディング TEL:050-2000-5230

モニタリング責任者は、下記の（ア）から（エ）に留意しモニタリングを実施する。

（ア）研究対象者の人権の保護、安全性の確保が図られていること。

（イ）臨床研究が最新の実施計画、研究計画書及び臨床研究法施行規則を遵守して実施されていること。

（ウ）臨床研究の実施について研究対象者から文書により同意を得ていること。

（エ）記録等が正確であることについて原資料等に照らして検証すること。

モニタリングは、収集された症例報告書及びその他の報告事項に基づいて、研究が安全かつ本研究計画書に従って実施されていることを確認する。疾病等の重要な発見事項又は事実関係等の内容を要約したモニタリング報告書を、研究代表医師、実施医療機関の研究責任医師及び研究事務局に報告する。モニタリングの結果、又は研究事務局からの情報等により必要と判断された場合は、実施医療機関への電話や訪問等の手段による追加確認、及び他の研究責任医師への情報提供について考慮する。研究代表医師、実施医療機関の研究責任医師は、問題点を研究分担医師にフィードバックして早期に解決するように努める。

### 13.2 原資料の直接閲覧

本研究では、モニタリング及び監査において、担当者は原資料等を直接閲覧する。また、必要に応じて認定臨床研究審査委員会及び規制当局等は、原資料等及び医薬品等製造販売業者との資金提供に関する契約書といった臨床研究関連記録を直接閲覧することがあ

る。研究代表医師、研究責任医師、及び実施医療機関は、モニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局等の調査の際に、原資料等全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

### 13.3 監査

研究代表医師はモニタリング等の結果を考慮し、本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必要と思われる場合には、監査の実施を検討する。

## 14 実施計画の改訂

統計解析の計画に変更がある場合には、直ちに研究計画書を改訂するとともに、認定臨床研究審査委員会に報告する。このとき、評価項目に関連する事項を含む場合には版数を増やすこととし、それ以外の場合には、枝番を増やすこととする。これらの改訂履歴は日時及び改訂の理由とともに記録する。これらの改訂履歴は、総括報告書に記載する。

## 15 倫理的事項

### 15.1 遵守すべき諸規則

本研究は、ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）、並びに臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）、臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）及び関連通知に従って実施する。

### 15.2 臨床研究審査委員会等の承認

研究代表医師は、本研究計画書を用いて研究を実施することについて、認定臨床研究審査委員会の承認、及び病院長の研究実施許可を得る。また、研究代表医師は、厚生労働大臣への実施計画の提出、jRCT への研究情報の公表を行う。

### 15.3 研究対象者の人権保護

本研究に従事する者は、個人情報を取り扱うにあたり、その利用目的を出来る限り特定し、利用目的の達成に必要な範囲において、正確かつ最新の内容に保たなければならない。あらかじめ本人から同意を得た範囲を超えて本研究の実施に伴い取得した個人情報を取り扱ってはならない。また、個人情報およ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。

研究対象者の同意取得後はデータ管理、症例の取り扱いにおいては、全て研究対象者識別コード又は登録番号により匿名化して管理され、第三者が直接研究対象者を識別できる情報は用いない。

また、公表に際しては個人情報が直接公表されることがない等、研究対象者の個人情報の保護については十分に配慮する。

### 15.4 予測される利益およびリスク（不利益）

本研究に参加することで、直接の利益とはならないが、新たな EST 後漏出性出血に対する

治療選択肢ができる可能性がある。

無作為に振り分けられるため、患者の治療の選択ができない。また、どちらか一方が不成功の場合、手技時間の延長による偶発症増加のリスクがある。しかし、偶発症としては通常の内視鏡検査で生じうる偶発症と同じであり、その際の対応もガイドライン通りの対応となる。

#### 15.5 リスク（不利益）を最小化する対策

バルーン圧迫止血術及びピュアスタット散布法の止血術は、ERCP100 例以上の経験を有する熟練者が行う。

#### 15.6 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究責任医師は、研究対象者等からの苦情及び問合せへの対応のため、臨床研究相談窓口を設置する。なお、本研究に関する事項については、研究責任医師、研究分担医師が適切に対応するが、本研究に関するその他の問い合わせについては、院内の関係部門へ連絡調整を行う。相談窓口の連絡先を説明同意文書に記載する。

### 16 試料・情報の利用と保存

#### 16.1 保存すべき情報・記録

本研究では、以下の事項を記録する。

##### (1) 研究対象者を特定する事項

氏名、性別、カルテ番号等

##### (2) 研究対象者に対する診療及び検査に関する事項

研究対象者に対する医薬品等の投与に関する記録、研究計画書に定められている診療及び検査の実施により得た記録等

##### (3) 本研究への参加に関する事項

同意に関する記録等

##### (4) その他、本研究を実施するために必要な事項

記載に際しては、次に掲げる事項を満たす必要がある。なお、記録及び症例報告書を変更又は修正する場合は、その理由及び変更又は修正の履歴を記録すること。

- 当該記録に係る責任の所在が明確であること
- 読んで理解できること
- 実施した内容について速やかに記録が作成されること
- 原本性が担保されていること
- 正確なものであること
- 記録すべき内容が充足しており、完結性が担保されていること

#### 16.2 保存すべき書類

- (1) 研究計画書、実施計画、研究対象者（及び代諾者）に対する説明及び同意に係る文書  
総括報告書、その他臨床研究法施行規則の規定により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書類
- (3) モニタリング（及び監査（実施する場合））に関する文書
- (4) 原資料等
- (5) 本研究の実施に係る契約書
- (6) 本研究に用いる医薬品等の概要を記録した文書（及び作成・入手した記録（未承認薬又は医薬品を加工して使用する場合））
- (7) その他、本研究を実施するために必要な文書  
対応表、症例登録票、症例報告書、病院長の実施承認書、不適合報告に係る文書、疾病等報告に係る文書、主要評価項目に係る文書等

## 17 試料・情報の提供

研究対象者の同意取得後はデータ管理、症例の取り扱いにおいては全て研究対象者識別コード又は登録番号により管理する。研究により得られた情報を電子データで保管する場合は、外部記憶装置に記録し施錠可能な保管庫で保管管理する。研究対象者識別コード及び登録番号と氏名の対応表、及び氏名が記載された同意書は各実施医療機関で定めた施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。

本研究における情報は、上記に記載したように、匿名化された状態で保管し、共同研究施設から匿名化した状態で提供を受ける。提供の際は、パスワードロックのかかった USB 端末に記録されたものを、直接受け取ることを原則とする。もしくはパスワードロックをかけた情報を、E-mail による送付も許容する。

研究責任医師は、当該臨床研究の終了した日を起算日として 5 年間、記録及び書類を保存する。その後、特定の個人を識別することができないような適切な方法で各実施医療機関の手順に従って廃棄する。ここで、臨床研究の終了とは、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である。

研究責任医師は、本研究が終了した日から 5 年を経る前に、実施医療機関に所属しなくなった場合には、当該実施医療機関に所属する者の中から、記録の保存を行うものを指名する。

## 18 試料および情報の二次利用

研究対象者から取得された試料・情報について、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために利用することは想定していない。

## 19 健康被害に対する補償

本研究の参加に起因して研究対象者に健康被害が生じた場合、研究代表医師、研究責任医師、又は研究分担医師は、適切な治療及びその他必要な措置を行う。この場合の治療等は保険診療として行い、自己負担分の医療費を研究対象者が支払う。

なお、本研究に起因する健康被害が生じた場合に備えて臨床研究保険（賠償）に加入する。

## 20 研究対象者の費用負担

本研究に関する個々の研究対象者に要する医療費（診療費、検査費用、使用薬剤等にかかる費用など）はすべて通常の保険診療の範囲内で行われ、研究対象者の自己負担分は、研究対象者が支払うこととする。本研究へ参加することで研究対象者に別途費用負担が増えることはない。

また、本研究では、研究対象者に対して金銭的及びそれ以外による謝礼ならびに負担軽減費等の報酬の支払いはない。

## 21 研究計画の登録および結果の公表

本研究では、研究の実施に先立ち、jRCTに登録する。また、研究に変更があった場合、認定臨床研究審査委員会の承認後に速やかに変更内容を jRCT に登録する。

## 22 研究実施期間

本研究実施期間は、下記の通り。

|            |                                        |
|------------|----------------------------------------|
| 目標症例数      | 130                                    |
| 登録期間       | 2023 年 8 月（予定）～2025 年 8 月（2 年）         |
| 観察期間       | 2023 年 8 月（予定）～2025 年 8 月（最後の登録から 7 日） |
| 総括報告書等作成期間 | 2025 年 8 月 ～2026 年 8 月（1 年）            |
| 総括期間       | 2025 年 8 月 ～研究終了・公開日（2027 年 8 月）       |

研究代表医師は、研究計画書に記載した全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を起算日として、1 年以内に総括報告書及び総括報告書の概要を作成し、遅滞なく、認定臨床研究審査委員会に提出し、当該委員会の意見を聴く。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いてから 1 カ月以内に、総括報告書及び総括報告書の概要を実施医療機関の研究責任医師を通して管理者に報告するとともに、総括報告書の概要を jRCT に記録することで公表する。

その後、速やかに、総括報告書の概要に下記(1)及び(2)の書類を添えて、厚生労働大臣に提出する。

- (1) 研究計画書及び説明同意文書の最終版
- (2) 統計解析計画書を作成した場合には、当該統計解析計画書

なお、研究が終了した日とは、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となる。

## 23 同意説明文書および研究対象者の同意取得方法

研究代表医師、研究責任医師、又は研究分担医師は臨床研究の研究対象者への研究開始に先

立ち、説明文書を用いて研究対象者にわかりやすく説明を行い、研究対象者には十分に考える時間を与え、研究対象者が研究の内容をよく理解したことを確認したもとで、臨床研究への参加について自由意思による同意を文書により得る。同意文書には、説明をした研究代表医師、研究責任医師、又は研究分担医師、研究対象者各々が署名及び同意を得た日付を記載する。同意文書を1部コピーし、コピーは研究対象者本人に手渡し、同意文書の原本は研究責任医師の監督のもと、実施医療機関で定められた保管場所に保管する。

説明文書及び同意文書の内容は以下の通りである。

- (1) 実施する特定臨床研究の名称、特定臨床研究の実施について実施医療機関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
- (3) 臨床研究対象者として選定された理由
- (4) 臨床研究の参加により予期される不利益
- (5) 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) 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り扱いを受けない旨
- (8) 特定臨床研究に関する情報公開の方法
- (9) 臨床研究対象者の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料又は閲覧できる旨及びその入手方法又は閲覧の方法
- (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) 本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の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状況
- (13) 苦情及び問い合わせへの対応に関する体制
- (14) 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、内容、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) 本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) 本臨床研究の適否等について審査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) 本臨床研究の対象者から取得された試料・情報について、当該対象者又はその代諾者から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の実施医療機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- (19) 臨床研究の参加を中止する場合の条件及び理由
- (20) 臨床研究への参加の継続について研究対象者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られたときには、速やかに説明し、参加の継続の意思を再度確認する旨
- (21) 対象者が守るべき事項

なお、説明文書及び同意文書を変更する場合には、実施計画の変更として、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くとともに、厚生労働大臣に変更届を提出する。このとき、研究計画書と同様の版管理を徹底することで、説明文書及び同意文書の様式のトレーサビリティを確保する。また、説明文書及び同意文書を変更した場合は、研究対象者にその変更内容を説明した上で、臨床研究への参加継続について、自由意思による同意を文書により得る。

## 24 研究資金および利益相反

### 24.1 研究資金

本研究は、株式会社スリー・ディー・マトリックス社から提供された研究費をもとに実施する。株式会社スリー・ディー・マトリックス社は、本研究の実施、データマネジメント、統計解析及び公表には一切関与しない。なお、不足分は内科学Ⅱ教室の講座研究費より捻出する。

### 24.2 研究組織の利益相反

本研究は、株式会社スリー・ディー・マトリックス社から資金提供を受けて行うため、株式会社スリー・ディー・マトリックス社と利益相反関係にあることを開示する。

### 24.3 研究者の利益相反

本研究では、以下の手順で利益相反を管理する。

- (1) 研究代表医師は、本研究の実施に先立ち、利益相反管理基準（様式 A）を作成する。
- (2) 研究代表医師は、本研究において研究資金提供等を受ける企業の関与の内容を確認し、利益相反管理基準（様式 A）に基づき、当該臨床研究への企業の関与に関する関係企業等報告書（様式 B）を作成する。
- (3) 研究代表医師は、各施設の研究責任医師に研究者利益相反自己申告書（様式 C）の作成を依頼する。
- (4) 各施設の研究責任医師は、自施設の本研究で対象となる利益相反申告者（研究分担医師、統計解析担当者等）に対して研究者利益相反自己申告書（様式 C）の作成を依頼する。
- (5) 利益相反申告者（研究責任医師、研究分担医師、統計解析担当者等）は、各々で研究者利益相反自己申告書（様式 C）を実施医療機関に提出する。このとき、研究責任医師は、利益相反管理基準（様式 A）も併せて提出する。
- (6) 各施設の研究責任医師は、自施設の管理者から提供された利益相反状況確認報告書（様式 D）を受け取るとともに、その写しを利益相反申告者（研究分担医師、統計解析担当者等）に提出する。
- (7) 各施設の研究責任医師は、利益相反管理基準（様式 A）、関係企業等報告書（様式 B）、自施設の利益相反状況確認報告書（様式 D）に基づき利益相反管理計画（様式 E）を作成し、研究代表医師に提出する。
- (8) 研究代表医師は、利益相反管理基準（様式 A）と各施設の利益相反管理計画（様式 E）を認定臨床研究審査委員会に提出する。

なお、利益相反管理基準又は利益相反管理計画を変更する場合は、実施計画の変更の可能性があることから、変更時に認定臨床研究審査委員会の意見を聴くとともに、変更が必要な場合には実施計画の変更の手続きを行う。

また、臨床研究実施期間中、研究代表医師は利益相反管理計画書に基づいた利益相反管理を行うとともに、年に1度、利益相反状況について確認し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

## 25 研究成果の帰属

本研究の結果として知的財産権が生じた場合、その権利は大阪医科薬科大学に帰属する。

## 26 その他

特記事項なし

## 27 参考文献

1) Uba Y, Ogura T, Ueno S, Okuda A, Nishioka N, Miyano A, Yamamoto Y, Bessho K, Tomita M, Nakamura J, Hakoda A, Nishikawa H. Comparison of Endoscopic Hemostasis for Endoscopic Sphincterotomy Bleeding between a Novel Self-Assembling Peptide and Conventional Technique. J Clin Med. 2022 Dec 22;12(1):79.