

治験実施計画書作成要領

使用上の注意

1. 目的

本作成要領は、質の高い治験を行うために、プロトコル（治験実施計画書）を標準化し、その迅速な作成を支援するための道具である。プロトコル作成者は、治験の目的や状況に応じて必要な修正を施してもよい。

2. 適用試験

本作成要領中の記述は、第Ⅲ相臨床試験、すなわち、対照治療群と試験治療群の2群間のランダム化並行群間比較試験を想定している。ただし、適切な修正により他の試験デザインにも広く適用されることを意図している。

3. 章、節、項番号

章、節、項番号は第3レベル（1.1.1、2.3.1など）までとし、すべての章、節、項にタイトル（「1.目的」、「5.1.選択規準」など）をつける。第4レベルは1)、2)など、第5レベルは①、②などとする。

4. 計量単位

計量単位は国際単位系（System International d'Unites、SI単位）を推奨する。SI単位は基礎単位（m、Kg、s、A、K、mol、cd）、誘導単位（代表例に m^2 、 m^3 、 m/s ）、併用単位（min、h、d、L、 $^{\circ}C$ ）で構成される。 mEq/dL 、 IU/L 、 $mmHg$ などの一般的に広く用いられている慣用単位は使用を認める。 10^n のファクターに相当する接頭語は、 $10^{12}=T$ 、 $10^9=G$ 、 $10^6=M$ 、 $10^3=K$ 、 $10^2=h$ 、 $10^1=da$ 、 $10^{-1}=d$ 、 $10^{-2}=c$ 、 $10^{-3}=m$ 、 $10^{-6}=\mu$ 、 $10^{-9}=n$ 、 $10^{-12}=p$ を用いる。体積の単位には m^3 ではなく L を推奨する。ただし、 cc を用いてはならない（例： $dm^3 \rightarrow L$ 、 $mm^3 \rightarrow \mu L$ 、 $cc \rightarrow mL$ ）。濃度の単位には、 mg/dL 、 g/dL 、 g/L 、 $mmol/L$ 、 mol/L などを用いる。

5. 登録商標

商品名を記載する際には、最後に®（registered trademark；登録商標の意）を付記する。

6. ヘッダーとフッター

プロトコル本文のヘッダーには横線を入れ、その上に治験実施計画書コードを右寄せ

で入れる。フッターにはページ番号を中央に入れる。「0.シエーマ」を1ページ目とする。

用語一覧

自ら治験を実施する者：その所属する実施医療機関において自らが治験を実施するために治験の計画を厚生労働大臣に届け出た治験責任医師。

主任研究者：治験を発案・計画し、治験全体を総括する者。

副主任研究者：主任研究者を補佐する者。

実施医療機関：治験を行う医療機関。

治験責任医師：実施医療機関において治験に係る業務を統括する医師又は歯科医師。

治験分担医師：実施医療機関において、治験責任医師の指導の下に治験に係わる業務を分担する医師又は歯科医師。

治験責任／分担医師：治験責任医師および／または治験分担医師。

被験薬：治験の対象とされる薬物。

対照薬：治験において被験薬と比較する目的で用いられる医薬品又は薬物その他の物質。

治験薬：被験薬及び対照薬。

被験者：治験薬を投与される者又は当該者の対照とされる者。

原資料：被験者に対する治験薬の投与及び診療により得られたデータその他の記録。

症例報告書：原資料のデータ及びそれに対する治験責任医師若しくは治験分担医師の評価を被験者ごとに記載した文書。

治験協力者：実施医療機関において、治験責任医師又は治験分担医師の指導の下にこれらの者の治験に係る業務に協力する薬剤師、看護師その他の医療関係者。

モニタリング：治験が適正に行われることを確保するため、治験の進行状況を調査し、GCP及び治験実施計画書及び手順書に従って実施、記録及び報告されているかどうかについて、自ら治験を実施する者が実施医療機関に対してモニタリング担当者を指命して行わせる活

動。

監査：治験により収集された資料の信頼性を確保するため、治験が GCP 及び治験実施計画書に従って行われたかどうかについて自ら治験を実施する者が特定の者を指定して行わせる調査。

有害事象：治験薬を投与された被験者に生じたすべての疾病又はその徴候。

代諾者：被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他のこれらに準じる者。

治験薬提供者：自ら治験を実施する者に対して治験薬を提供する者。

独立データモニタリング委員会：治験の進行状況、安全性データおよび重要な有効性エンドポイントを適切な間隔で評価し、主任研究者に試験の継続、変更、または中止を提言することを目的として設置する、主任研究者及び治験責任医師から独立した委員会であり、「効果安全性評価委員会」とも呼ばれる。

表紙

- 表紙には以下の内容を含める。
 - 治験実施計画書コード：スポンサーあるいは支援機関によって治験ごとに定められるコード
 - 試験の相：例えば、第Ⅲ相臨床試験など
 - 試験タイトル
 - 主任研究者、治験責任医師の所属機関名、氏名
 - 主任研究者の所属する機関の治験審査委員会承認版（初版）の作成日、およびその後の改訂年月日（ただし、治験審査委員会承認前は最終案作成日）

目次

0. シェーマ

- 本章では、試験の概要を把握するための図（シェーマ）および試験デザインの要約を記載する。
- シェーマには以下の内容を含める。
 - 主な適格規準
 - 登録・ランダム化のタイミング
 - 症例数および登録期間
 - 治療内容の概略および治療期間
 - 効果判定時期および／または追跡期間
- 試験デザインの要約には以下の内容を含める。
 - 試験の相：第Ⅰ相～第Ⅳ相
 - デザインの特徴：並行デザイン、クロスオーバーデザイン、要因デザイン、用量漸増デザインなど
 - 対照の種類：プラセボ対照、実薬対照、用量反応対照、無治療対照など
 - ランダム化：有無。有の場合はランダム化の方法の概略（例：層別ブロックランなど）
 - 盲検化のレベル：非盲検、単盲検、二重盲検など

1. 目的

- 本章では、2～3行を目安に試験目的を記述する。
- 対象集団、試験治療および対照治療、評価する特性（有効性、安全性、臨床効果など）、エンドポイントを含める。
- 目的が複数ある場合は、それらを1つの主要目的とその他の目的（副次目的）に分けて、すべて記載する。

2. 背景と根拠

- 本章では、当該治験の正当性を裏付けるための情報を要約して記載する。
- 内容には、対象疾患（病期・病型）、現在の標準治療、試験治療（被験薬）の根拠などが含まれる。
- 対象疾患（病期・病型）については、病因、病態、合併症、予後、有病割合と罹患率、増加または減少のトレンドなど当該治験に特に関わる最新情報について述べる。
- 現在の標準治療については、治療の内容およびコンセプト、標準治療として確立される根拠となった臨床試験の結果について述べる。
- 対照群を設定する場合、対照治療の選択根拠について述べる。
- 既存治療の限界と、それを革新すべく試みられている新しい治療方法に関して国内外の最新情報を収集し、評価する。既存治療と試験治療（被験薬）についての対比表を作成することが望ましい。
- 試験治療（被験薬）の根拠については、治療の内容およびコンセプト、臨床試験の結果、標準治療に対して有効性、安全性、利便性または経済性などにおいて勝ると考えられる根拠などについて述べる。
- 文献などを引用して、すべての情報源を明らかにする。

3. 薬物情報

- 本章では、被験薬および対照薬の概要、薬効薬理、一般薬理、薬物動態について治験薬概要書の要約を記載する。
- 毒性については、本章ではなく、「8.3. 予期される有害事象」に記載する。
- 薬品名は一般名をカタカナで、（ ）内に（英文小文字で一般名、商品名[®]、略称）を記載する。商品名を記載する際には、「[®]」を記載する。
- 関連する薬剤の添付文書をプロトコルの付録として添付する。添付文書は、医薬品医療機器情報提供ホームページ（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）「医療用医薬品の添付文書情報 http://www.info.pmda.go.jp/info/pi_index.html」からダウンロード可能である。
- 概要は当該薬剤の成分、作用機序を含む特徴を記載する。
- 薬効薬理、一般薬理、薬物動態については当該治験に係る重要な所見を簡潔に記載する。

4. 診断基準と病期・病型分類

- 本章では、適格規準および割付調整因子で規定される疾患または病態の診断基準および病期・病型分類を記述する。なお、効果判定規準は「11. エンドポイントの定義」に記載する。
- 試験を開始する時点で標準的に用いられている病期・病型分類を用いる。
- 用いる基準および分類の出典を明らかにし、必要に応じて一部を抜粋し記載する。

5. 適格規準

5.1. 選択規準

- 本節では、試験対象の選択規準を具体的かつ客観的に箇条書きで記載する。
- 選択規準とは、試験治療の有効性が示された場合にその治療を適用できる対象集団（目標集団）を規定する条件である。
- 以下の項目について記載する。
 - 疾患名および診断方法
 - 病期・病型
 - 性別・年齢
 - 全身状態の指標（例：PS など）
 - 関連する主要臓器機能
 - 文書による患者の同意
- 各項目の設定根拠を記載する。

5.2. 除外規準

- 本節では、試験対象の除外規準を具体的かつ客観的に箇条書きで記載する。
- 除外規準とは以下のような対象を除外するための条件である。
 - プロトコル治療に対する安全性上のリスクが高いと想定される者
 - エンドポイントの評価に支障をきたす可能性のある者
- 以下の項目について規準を設定する。
 - 前治療
 - 既往歴
 - 併存疾患・合併症
 - アレルギー歴
 - 併用薬・併用療法
 - 妊娠および授乳に関する事項
- 各項目の設定根拠を記載する。

6. 登録・割付

6.1. 症例登録の手順

- 本節では、治験責任／分担医師およびデータセンターが行う症例登録の手順を記載する。
- 症例登録とは、治験責任／分担医師が、候補となる被験者の適格性判断に必要な情報をデータセンターに連絡し、データセンターが適格性を確認して当該治験の被験者として登録する手続きである。
- 症例登録を2段階（仮登録・本登録）で行う場合、段階ごとに手順を記載する。
- ランダム化試験の場合、症例登録後、データセンターが各治療群への割付を行うタイピングおよび治験責任／分担医師への割付結果の連絡方法について記載する。

- 症例登録は連絡方法（FAX 方式または WEB 方式）により手順が異なるため、方式に合わせて記載する。
- 登録の手順が複雑な場合には、図を用いて説明する。

6.2. 割付方法と割付調整因子

- 本節では、割付方法の概略と割付調整因子（層別ブロック法における層別因子または最小化法におけるバランス因子など）について記載する。ただし、割付を行わない試験においては本節を省略する。
- 割付とは、各被験者の受けるプロトコル治療を決定することである。
- 割付にはランダム割付と非ランダム割付がある。非ランダム割付には被験者が自分の受けるプロトコル治療を選択する方法やコホート単位で用量を漸増する方法などがある。
- 代表的なランダム割付の方法は、以下の通りである。
 - 層別ブロックランダム化法
 - 最小化法
- ランダム割付の場合、以下の点に注意する。
 - 割付責任者を置き、割付責任者はランダム化の方法を決定し、割付表の作成、割付プログラムの作成、割付コードの管理などを行う。
 - 次の被験者の割付結果を予測できないようにするため、層別ブロック法におけるブロックサイズなどの割付方法の詳細はプロトコル中に記載しない。
 - 治療群間の比較可能性を高めるために、割付調整因子を設定する場合がある。その際、割付調整因子としては、実施医療機関およびエンドポイントに影響を及ぼしうる因子を選択する（最大 5 個を目安に）。

7. 治療計画

7.1. プロトコル治療

- 本節では、プロトコル治療の詳細を治療群別に記載する。
- 症例登録から治療開始までの期間を規定する。
- プロトコル治療開始後の治療スケジュールは、原則として日単位で表記する。
- 前治療（制吐薬の予防投薬などを含む）に関する規定やウォッシュアウト期間は本節に明記する。
- プロトコル治療中の入院、外来の別を明記する。
- プロトコル治療
 - 比較試験の場合、治療群別に記載する。
 - 投与量、投与方法、およびそれらの設定根拠を記載する。
 - 投与期間およびそれらの設定根拠を記載する。
 - 注射薬以外の場合、規格（10mg 錠など）を明記する。
 - 実投与量（/body）への換算が必要な場合は、そのルールを明記する。
 - 治療開始後の体重変動による投与量補正が必要な場合は、そのルールを記載する。

- 治療スケジュールが複雑な場合は、図を用いて説明する。

7.2. 用量・スケジュール変更規準

- 本節では、「7.1. プロトコル治療」に定められた用量・スケジュールを変更する規準を記載する。
- 治療効果を損なうことなく安全性を確保するために用量およびスケジュールの変更規準を定める。
- 延期、減量、休止、スキップ、中止の定義
 - 延期：規定の日時に投与せず、それを遅らせること。
 - 減量：規定の用量未満に減じて投与すること。
 - 休止：治療全体または特定薬剤の投与を再開条件が揃うまで一時的に休むこと。再開時には、休止時点のスケジュールに戻って治療を再開する。
 - スキップ：治療レジメン中の一部の薬剤を投与せず次の投与スケジュールに進むこと。
 - 中止：治療全体または特定の薬剤を永久的・継続的に取り止めること。再開しないことが前提である。
- 延期、減量、休止、スキップを行う根拠となる規準は数値などを用いて客観的に定義する。
- 延期、減量、休止、スキップのいずれか、またはその組み合わせについて下記項目が明らかになるように規定する。
 - 用量の変更（規準となる投与量からの減量の割合、減量回数）
 - 毒性から回復した後の再投与や増量の可否
 - 減量後にも規定の毒性が継続または再出現する場合の投与量
 - 次コースの開始条件・投与可能条件
 - 体重変動による投与量変更
- 延期・減量・スキップを行う根拠となる規準は数値などを用いて客観的に定義する。
- 延期に関する規定
 - 前コースにおける毒性のため次コース投与の延期が必要な場合はその延期期間の許容日数を定める。
 - 次コースを開始するのに安全と判断できる程度に回復していることを確認するための条件を明記する。
 - 次コースを開始するにあたっては、適格規準に定める臓器機能条件（通常は第1コースの開始規準）との整合性を確保する。
- 減量に関する規定
 - 前コースで観察された有害事象がある条件を満たす場合に、次のコースの投与量を減量するための規準。
 - すべての薬剤を減量する場合と特定の薬剤のみを減量する場合がある。
 - 毒性の種類により減量規定が異なる場合、毒性別に記載する。
 - 減量レベルが明確にわかるように表にまとめる。
- 休止に関する規定

- コース中に観察された有害事象がある条件を満たす場合に、それ以降の投与を休止するための規準。
- すべての薬剤を休止する場合と特定の薬剤のみを休止する場合がある。
毒性の種類により休止する薬剤を特定する。
- スキップに関する規定
 - コース中に観察された有害事象がある条件を満たす場合に、それ以降の投与をスキップするための規準。
 - すべての薬剤をスキップする場合と特定の薬剤のみをスキップする場合がある。
 - 毒性の種類によりスキップする薬剤を特定する。
- 用量・スケジュールの変更と同時に支持療法が必要となる場合は、その支持療法の内容を本節に記載する。支持療法の詳細については、「7.4 併用治療・支持療法」に記載する。

7.3. 治療の中止

- 本節では、プロトコル治療の中止規準を記載する。
- 以下の項目について、最低限記載する。
 - 被験者（または代諾者）の同意撤回
 - 被験者（または代諾者）の治療中止の申し出
 - 原疾患の増悪・再発
 - 治療を中止すべき有害事象
 - 併存疾患・合併症の増悪
 - プロトコル治療全体の許容範囲
 - 薬剤投与量の減量に関する許容範囲
 - プロトコル治療開始後、不適格症例であると判明した場合
 - 転居等により被験者が来院しない場合
 - 治験責任／分担医師の判断
- 中止規準が治療群によって異なる場合は治療群別に明記する。
- 「7.2. 用量・スケジュール変更規準」との整合性を確保する。
- 治療中止例の取り扱いについて記載する。

7.4. 併用治療・支持療法

- 本節では、併用治療および支持療法の詳細を記載する。
- 併用治療については、併用禁止、併用制限および併用注意治療について記載する。
 - 併用禁止治療：有効性／安全性評価が困難となる、または被験者の安全性確保のため、併用してはいけない治療（例：適応症あるいは作用機序が同じ薬剤、プロトコル治療に用いられる薬剤の添付文書において併用禁忌と記載されている薬剤）。
 - 併用制限治療：用法・用量などの変更があると、有効性／安全性評価に影響を及ぼすと考えられるため、併用を継続すべき治療（例：適応症が同じで作用機序が異なる薬剤、または他の治療法（運動療法など））。

- 併用注意治療：ある規準を満たした場合のみ、新たに併用してもよい治療（例：試験薬とのキレート形成などのため、一定時間以上間隔をあければ併用可とする薬剤）。
- 支持療法については、有害事象別に推奨される治療法を指示する。
- 全被験者に必須の治療は、プロトコル治療として記載する。
- 治療群によって異なる場合は治療群別に記載する。
- 前投薬については「7.1. プロトコル治療」の項に記述する。

7.5. 後治療

- 本節では、後治療に関する規定を記載する。
- 治療効果を維持するために行う維持療法は、プロトコル治療の一部であり、後治療には含めない。

8. 有害事象の評価・報告

8.1. 有害事象の定義

- 本節では、有害事象および重篤な有害事象の定義を明記する。
- 必要ならば薬物有害反応および予測できない薬物有害反応の定義も加える。例を以下に示す。
 - 薬物有害反応（ADR: adverse drug reaction）とは、有害事象のうち、当該医薬品の使用との因果関係が否定できないもの（医薬品の使用との因果関係で「否定できない」と判定されたもの）をいう。
 - 予測できない薬物有害反応（unexpected adverse drug reaction）とは、薬物有害反応のうち、治験薬概要書または添付文書に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものをいう。

8.2. 有害事象の評価と報告

- 本節では、「8.1. 有害事象の定義」に定義された有害事象の症例報告書への記載内容および重症度評価規準を明記する。
- プロトコル治療終了後に発生した有害事象については、プロトコル治療の特性などを考慮して報告すべき範囲を試験ごとに定める（例：プロトコル治療終了後 30 日以内など）。

8.3. 予期される有害事象

- 本節では、薬剤または治療法ごとに、重大な有害事象名とそれらの発生割合をすべて記載する。その他の有害事象については、当該治験上特に注意を要すると考えられる事象名とそれらの発生割合を記載する。
- 重大な有害事象とは添付文書に記載された重大な副作用のことを指す。添付文書に記載がない、または添付文書がない場合、例えば併用によって初めて起こるまたは増強される有害事象については、先行試験のデータを参照し、試験上特に注意を要するも

のを記載する。

- 文献や添付文書に発生割合が記載されていない場合は、「頻度不明」と明記する。
- 比較試験の場合、試験治療群だけでなく対照治療群についても予期される有害事象を記述する。

8.4. 有害事象の緊急報告と対応

- 本節では、各実施医療機関の治験責任／分担医師が、主任研究者、医療機関の長、当局などへ報告する義務のある有害事象の範囲、報告手順および主任研究者などの対応手順を定める。
- 重篤な有害事象の報告は必須とし、それ以外の有害事象（例：予測できない薬物有害反応）についての報告義務は試験ごとに定める。
- プロトコル治療終了後に発生した有害事象については、プロトコル治療の特性などを考慮して報告すべき範囲を試験ごとに定める（例：プロトコル治療終了後 30 日以内など）。
- 主任研究者は、関連する企業（製薬企業など）と有害事象の報告手順および報告内容について、治験開始前に契約を含む取り決めを行っておく。
- 主任研究者は、独立データモニタリング委員や各実施医療機関の治験責任医師などとの連絡に用いる書式を治験開始前に準備しておく。
- 二重盲検試験の場合、緊急用キーを開く条件と報告手順について記載する。

9. 観察・検査・報告項目とスケジュール

9.1. 観察・検査項目および報告すべき治療情報

- 本節では、適格性判断や安全性・有効性評価のために最低限必要な観察・検査項目および報告すべき治療情報（投与日、投与量など）を規定する。
- 本節で規定された観察・検査項目の結果はすべて症例報告書に記載され、データとして収集される。症例報告書に結果を記載する必要のない観察・検査項目がある場合は、その旨明記する。
- 自他覚所見または検査所見に応じて追加する検査項目についてはその条件を明記する。「必要に応じて」や「可能ならば」という表現は用いない。
- 「登録前」「治療開始前」「治療期間中」「治療終了後」など、時系列に沿って、観察・検査・報告項目とその実施時期を明記する。ただし、実施時期に許容範囲がある場合は併記する；例 Day 15（許容範囲：Day 13～15）。
 - 「登録時」には、患者背景情報および適格性判定に必要な観察・検査項目を規定する。
 - 「治療開始前」には、エンドポイントの評価に関わる項目のベースライン値を得るための観察・検査項目を規定する。ただし、登録前値で代用できる場合には「治療開始前」を規定する必要はない。
 - 「治療期間中」には、安全性・有効性評価のために必要な、プロトコル治療の期間中に観察・検査する項目を規定する。

- 「治療終了後」には、安全性・有効性評価のために必要な、プロトコル治療終了後の追跡期間中に観察・検査する項目を規定する。「8.2. 有害事象の評価と報告」で規定した有害事象の報告範囲（例：プロトコル治療終了後 30 日以内など）の情報を収集できるようにする。
- 一般的でない検査項目については想定される実施医療機関で規定通りに実施可能であることを確認する。
- 判定法や測定法が複数あり、それらの中で精度が異なる場合、または、換算が必要な場合は、一意的に特定できるように記載する。例えば、CT の場合は、単純 CT、造影 CT、単純または造影 CT を区別する。クレアチンクリアランスの場合は、計算法の短時間法（1 回法、2 回法）、24 時間法を区別する。
- 以下に代表的な検査・観察項目を示す。
 - 患者背景情報
生年月日、性別、既往歴、併存症、アレルギーの有無
 - 画像診断
胸部造影 CT、腹部造影 CT、脳造影 CT、胸部単純 X 線 心エコー
 - 身体所見
身長、体重、血圧、脈拍、体温
 - 病理組織検査
 - 細胞診検査
- 治療群によって観察・検査項目またはその実施時期が異なる場合は治療群ごとに明記する。

9.2. 観察・検査・報告スケジュール

- 本節では、「9.1. 観察・検査項目および報告すべき治療情報」で規定した項目の内容と実施時期および治療スケジュールを 1 ページに収まる表形式で示す。
- 1 項目を 1 行とし、上から治療スケジュール、治療情報、患者背景情報、全身状態、臨床検査、自他覚所見、病理組織診断、画像検査、後治療、転帰とする。
- 1 時点を 1 列とし、左から時系列に並べる。
- 症例報告書に結果を記載する必要のない観察・検査項目がある場合は、その旨明記する。
- 治療群によって観察・検査項目またはその実施時期が異なる場合は治療群ごとに作成する。

10. 目標症例数と試験期間

10.1. 目標症例数

- 本節では、各群の目標登録症例数を記載する。ただし、設定根拠は「12.1. 目標症例数の設定根拠」に記述する。

10.2. 試験期間

- 本節では、試験期間（登録期間と追跡期間）を記載する。
- 登録期間は、各実施医療機関の年間予定登録症例数に基づいて設定する。
- 追跡期間とは、症例登録期間終了から全ての被験者についての定められたデータの収集が完了するまでの期間とする。

11. エンドポイントの定義

- 本章では、エンドポイントの定義を記載する。
- エンドポイントとは、試験の目的に関連する仮説を検証するうえで臨床的に意味があり、客観的に評価できる観察・検査項目またはそれらの合成指標である。
- エンドポイントは、各被験者について定義されるものであり、発生割合や有効割合など、集団について定義される指標ではない。
- エンドポイントのうち、試験の目的に最も合致したものを主要エンドポイントとし、それ以外を副次エンドポイントとする。
- 主要エンドポイントは1つが望ましい。複数設定する場合は多重性の問題への対処方法を「12. 統計学的考察」の章に記載する。
- 副次エンドポイントは必須ではなく、設定する場合は複数でもよい。
- エンドポイントの測定の評価者間での信頼性が疑われる場合には、中央判定や複数の評価者による画像読影などの対応策を実施すべきである。
- エンドポイントに腫瘍縮小効果を設定する場合は、以下の事項を明記する。
 - 腫瘍の測定方法
 - 測定可能病変の定義、その際用いるべき測定機器
 - 標的病変と非標的病変の定義、標的病変の選択規準および個数
- 一般的でないエンドポイントの場合、その設定根拠を明記する。

12. 統計学的考察

12.1. 目標症例数の設定根拠

- 本節では、目標登録症例数の設定根拠となった臨床的仮説、エンドポイント、統計手法および用いた仮定とその根拠を記述する。
- 検定に基づく場合は有意水準、検出力を設定して記載する。
- 区間推定に基づく場合は信頼係数と許容される信頼区間の幅を設定して記載する。
- 予測される不適格例および解析除外例の割合を考慮し、登録すべき目標症例数を設定する。

12.2. 解析対象集団

- 本節では、解析対象集団を定義する。
- 解析対象集団とは、当該治験に登録された被験者のうち、統計解析の対象として、試験目的に関連する仮説を検証するために最も適切な被験者集団を指す。

- 解析対象集団は単一であることが望ましいが、エンドポイントごとに解析対象集団を設定する場合、それぞれについて定義する（例：有効性解析対象集団と安全性解析対象集団）。

12.3. 解析項目・方法

- 本節では、解析対象集団の構成、患者背景およびベースライン測定値、治療情報、有効性・安全性エンドポイントなどについて、統計解析を行う項目およびその方法を記載する。
- 患者背景には、性別、年齢、既往歴、病期・病型などが含まれる。ベースライン測定値には、治療または観察開始前の臨床症状・徴候および臨床検査値などが含まれる。
- 統計的検定を用いる場合は、検定手法、帰無仮説および有意水準を明記する。
- サブグループ解析を行う場合には、サブグループを規定する因子を明記する。
- 統計解析責任者は統計解析計画書を別途作成し、解析方法の詳細を規定する。

12.4. 中間解析

- 本節では、中間解析の実施時期と手法および結果の報告について記載する。中間解析を実施しない場合にはその旨を記載する。
- 中間解析とは、試験治療の有効性・安全性の観点から試験の早期中止の必要性を判断する際に、その根拠を得るために実施する統計解析を指す。
- 中間解析の実施時期は、登録症例数（例：目標例数のXX%が登録された時点からX年後）、イベント数（例：全体でXXの死亡があった時点）、試験開始または最終症例登録からの経過時間（例：試験開始X年後）などによって特定する。
- 中間解析の手法については、解析対象集団、解析方法および項目、多重性の調整方法を記載する。
- 中間解析の結果は、独立データモニタリング委員会またはそれに準ずる組織に報告する。試験実施および評価に影響を及ぼす可能性があるため、独立データモニタリング委員会以外の組織および個人には中間解析の結果を知らせてはならない。
- 症例登録期間中に中間解析を実施する場合は、中間解析実施中および結果の審議中における登録一時中断の必要性についても記載する。

13. 症例報告書の記入と提出

13.1. 様式と提出期限

- 本節では、症例報告書の様式（分冊型、単票型、ブック型）と提出期限を表形式でわかりやすく記載する。
- 分冊型の場合、各分冊のタイトルとその提出時期がわかるようにする。本節における各分冊のタイトルを症例報告書の表紙に記載する。
- 非盲検試験で治療群が複数あり、報告内容や提出時期が異なる場合、治療群ごとに記載する。

13.2. 記入方法

- 本節では、症例報告書記入の際の遵守事項を記載する。

13.3. 送付方法

- 本節では、症例報告書の送付手段（郵送、FAX など）と送付先を記載する。

14. モニタリング

14.1. 直接閲覧

- 本節では、直接閲覧の意義について記載する。
- 直接閲覧の方法および実施時期については「モニタリング手順書」に別途定める旨を記載する。

14.2. 原資料の特定

- 本節では、原資料の範囲について記載する。
- 併用薬の使用理由、有害事象（有害事象名、転帰、重篤性、重症度、因果関係、コメント）、その他医師のコメントなどについては、症例報告書を原資料とすることを明記する。

14.3. 独立データモニタリング委員会

- 本節では、独立データモニタリング委員会の役割を記載する。
- 独立データモニタリング委員会が提言する可能性のあるプロトコルの改訂には、以下のようなものがある。
 - 登録期間または追跡期間の変更
 - 適格規準の変更
 - 目標症例数の再設定
 - プロトコル治療計画の変更（例：投与量、投与期間など）

15. 品質管理・保証

- データの品質管理については別途定めるモニタリングおよびデータマネジメントに関する「標準業務手順書」に従い、品質保証については別途定める監査に関する「標準業務手順書」に従って実施する旨を記載する。

16. 倫理的事項

16.1. 遵守すべき諸規則

- 本節では、遵守すべき綱領、法律、規則、指針などを記載する。
- 少なくとも「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」を遵守する旨を記載する。

16.2. 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂

- 本節では、説明文書・同意書（様式）の作成主体、承認の手続き、改訂の手続き、必要項目を記載する。
- 説明文書とは、治験の意義、目的、方法などを分かりやすく記述した文書であり、被験者にそれらを説明する際に用いられる。
- 同意書とは、被験者が治験への参加の意思を表明する文書である。
- 必要項目については、GCP 省令第 51 条に従う。

16.3. 説明と同意（インフォームド・コンセント）

- 本節では、説明と同意取得の手順、説明文書・同意書（様式）の交付・保管、説明文書改訂時の手順、同意撤回時の手順を記載する。
- 代諾者から同意を取得する必要がある場合には、GCP 省令第 50 に従い、その手続きを記載する。
- 文書を用いた説明と文書による同意が必須である。

16.4. 個人情報の保護

- 本節では、被験者の個人情報保護に関する留意点を記載する。
- 被験者の個人情報とは、診察、検査などにより実施医療機関が知りうるすべての情報のことである。例えば、氏名、生年月日、診断名、臨床検査値、画像所見、遺伝子情報などが含まれる。
- 匿名化とは、個人情報から個人を識別する情報の全部または一部を取り除き、代わりにその個人とかわりのない符号または番号を付すことをいう。匿名化には次の二通りがある。
 - 連結可能匿名化とは、必要な場合に個人を識別できるように、その個人と新たに付された符号または番号の対応表を残す方法による匿名化である。
 - 連結不可能匿名化とは、個人を識別できないように連結可能匿名化のような対応表を残さない方法による匿名化である。
- 被験者の個人情報を医療機関外に提供する場合には、治験責任／分担医師が匿名化を行う。匿名化後の被験者識別の方法（被験者識別コードの付与など）についても記載する。

17. 治験の費用負担

17.1. 資金源および財政上の関係

- 本節では、治験の主たる資金源を記載する。
- 主任研究者、副主任研究者、治験責任医師あるいは治験分担医師と、主たる資金提供者あるいは治験薬提供者との間に開示すべき重要な財政上の関係がある場合は、その旨を記載する。

17.2. 治験に関する費用

- 本節では、治験期間中の医療費の負担者について記載する。
- 治験期間を明確に定義する。特に登録前検査を試験期間に含めるかどうかを明らかにする。
- 治験に関する特定療養費制度を利用する場合、同種同効薬（被験薬・対照薬以外に主任研究者または企業などが費用負担する薬剤）の範囲を定め、その一覧表を作成しておく。
- 治験参加に伴う被保険者負担の軽減を図るために、被験者に交通費等の費用負担および補填を行う場合には、その旨を説明文書・同意書（様式）、および治験実施計画書または別の合意文書に記載する。

17.3. 健康被害に対する補償

- 本節では、補償内容を具体的に記載する。
- 補償とは、違法性の有無に関わらず被験者の被った損失を填補することをいう。
- 賠償とは、製造物の欠陥、研究計画の欠陥、説明と同意取得の不備または医療者の過失などに対する損害賠償請求に応じて責任を負う者が損害を填補することである。
- 治験保険に加入している場合は、その旨を記載して補償内容を明記する。

18. プロトコルの逸脱・変更・改訂

18.1. 治験実施計画書の逸脱または変更

- 治験実施計画書からの逸脱または変更は通常では許されない旨と、逸脱または変更が許される場合の条件を記載する。また、逸脱又は変更があった際の対応を記載する。
- 本項の「変更」と次項の「改訂」の定義が明確な記載とすべきである。例えば、「改訂」とは全ての実施医療機関に適用される計画の変更であり、一部の実施医療機関に対する計画の変更は「変更」である。

18.2. 治験実施計画書の改訂

- 本章では、プロトコルの改訂手順について記載する。
- 全ての改訂内容とその理由を主任研究者の所属する研究機関の治験審査委員会に報告する。
- プロトコルが改訂された場合、治験責任医師はそれに応じて被験者への説明文書を改訂する。
- 改訂内容が症例登録票または症例報告書の様式に影響する場合、主任研究者はデータマネジメント責任者に症例登録票または症例報告書の様式の改訂を依頼する。

19. 治験の終了と早期中止

19.1. 治験の終了

- 本節では、治験の終了の定義および終了後の手順について記載する。

19.2. 治験の早期中止

- 本節では、治験の早期中止の決定およびその後の手順について記載する。
- 治験の早期中止とは、以下のいずれかの理由により予定より早く治験全体または一部（例：3 治療群のうちの 1 群）が中止されることを指す。
 - 中間解析により被験薬の有効性における優位性または劣性が確認された。
 - 中間解析により被験薬の優位性を証明できる確率が小さいことが判明した。
 - 中間解析の結果、重篤な有害事象報告または当該治験以外の情報に基づき、被験薬または対照薬の安全性に問題があると判定された。
 - その他、症例登録の遅れ、プロトコル逸脱の頻発などの理由により、試験の完遂が困難と判断された。
- 重篤な有害事象の観察数に基づいて試験の早期中止を行う場合には、あらかじめその中止規則を設定しておく。

20. 治験に関する資料の取り扱い

- 本章では、GCP 省令に規定される必須文書の保存期間を記載する。

21. 研究成果の帰属と結果の公表

- 本章では、本試験で得られた研究成果の帰属と公表論文の著者決定方法について記載する。
- トラブルを未然に防ぐため、研究結果を発表・出版する際の著者などについて予め具体的に決めておくべきである。
- 医学雑誌編集者国際委員会（International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE）の勧告に基づいて、臨床試験登録を行うことが望ましい（JAMA 2004;292: 1363-4）。臨床試験登録を行った際にはその旨を記載する。

22. 研究組織

- 本章には、研究に関連する組織および個人（氏名・職名）を記載する。
- 少なくとも、「実施医療機関・代表者」、「主任研究者」、「副主任研究者」、「治験責任医師」、「統計解析責任者」、「データセンターおよびデータマネジメント責任者」、「モニタリング責任者」、「監査責任者」、「独立データモニタリング委員」、「治験薬提供者」を含め、必要に応じて「割付責任者」、「治験調整医師」、「治験調整委員」、「各種委員会の委員」などを追加する。
- 実施医療機関については「所在地および電話番号」、モニタリング責任者および監査責任者については「電話番号」を記載する。
- 必要に応じて、治験に関連する臨床検査施設およびその他の医学的および技術的部門・機関の名称および所在地を記載する。
- 開発業務受託機関に業務を委託する場合には、開発業務受託機関の名称および所在地

ならびに委託する業務の内容を記載する。

- 各々の役割の独立性を保ち、試験データの信頼性を担保するため、独立データモニタリング委員は他の役割を担うことはできない。主任研究者、副主任研究者、治験責任／分担医師は統計解析責任者、データマネジメント責任者、モニタリング責任者、監査責任者を兼ねることはできない。
- 自ら治験を実施する者は GCP 省令では治験責任医師と定められているが、治験責任医師の監督の下に、その責務の一部を開発者（主任研究者とその委任を受けた者）が補佐する旨および補佐する項目を記載する。

23. 文献

- 文献は引用順に番号をつける。
- 本文中の引用箇所に文献番号を上付き文字で示す。
 - 例 1：・・・が示された¹⁾。
 - 例 2：・・・が示された^{1,2,5)}。
 - 例 3：・・・が示された¹⁻⁵⁾。
- 書式は『生物医学雑誌への統一投稿規定』（バンクーバー・スタイル日本語訳；2001年10月改訂版）に従う（<http://www.ishiyaku.co.jp/magazines/URM.pdf> からダウンロード可能）。
 - 著者が6名以内の場合は全員記載し、7名以上の場合には最初の3名を記載し、後は「他(et al.)」を続ける。
 - 例
 - 雑誌
1) 著者名.題名.雑誌名 年号（西暦）；巻:ページ数:
 - 書籍
1) 著者名:書名,○版.地名:出版社名,年号（西暦）；ページ数:

24. 付録

1. 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル
2. 添付文書（関連する薬剤、必要な場合）