

医師主導治験実施計画書作成要領

<ランダム化比較臨床試験>

作成日 平成 23 年 3 月 1 日

緒言

医師主導治験を実施するためには周到な計画を立てる必要があります、必要かつ十分な事項を含む実施計画書（プロトコル）を作成しなければなりません。また、プロトコルに記載すべき事項はほぼ決まっており、治験のプロセスに沿って整然かつわかりやすく記載する必要があります。本作成要領は、その作成を支援するためのツールであり、プロトコルの標準書式と注意事項を示すものです。医師主導治験プロトコルの作成にご活用いただければ幸いです。

先端医療振興財団 臨床研究情報センター

使用上の注意

1. 目的

本作成要領は、医師主導治験における被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するために、実施計画書を標準化し、その作成を効率化することを目的とする。

2. 想定試験

本作成要領は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」を踏まえて行われるがん化学療法に関する多施設共同ランダム化比較臨床試験を想定している。その理由は、このタイプの試験には、併用療法や治療コースの概念、プロトコル治療の中止・減量規準等、臨床試験を構成するほぼ全ての要素が含まれるからである。従って、試験の目的やデザインに応じて表現や章立てを適切に修正・削除することで、医療機器を含め、多様な医師主導治験に利用可能である。

3. 用語の使用方針

3-1. 標準業務手順書（SOP）

本作成要領では、「自ら治験を実施しようとする者」が作成する文書のうち、実施医療機関において医師主導治験に係る業務を恒常的に又は均質に、かつ適正に実施するために必要な文書を標準業務手順書（SOP）と定義する。一方、当該試験の実施に必要なその他の文書は SOP

と区別し、当該治験に係る「手順」、「手引き」あるいは「マニュアル」等とする。

3-2. 治験調整医師

本作成要領では、複数の「自ら治験を実施する者」が存在する多施設共同試験を想定しているため、「治験調整医師」を設置することを前提とし、以下の通り標記する。

治験調整医師：複数の「自ら治験を実施する者」を調整・代表する医師

治験責任医師：自医療機関内の治験業務を統括する医師

すなわち、「自ら治験を実施する者」は「治験調整医師」又は「治験責任医師」のいずれかとして記載され、1名の医師が両役割を兼任する場合もある。なお、「治験調整医師」を複数置くことも差し支えない。

3-3. 治験 vs. 試験

薬事法、GCP等で定義された用語を用いる場合には「治験」と表示するが、それ以外の場合には慣例に沿って「試験」又は「臨床試験」と表示する。

例) 治験実施計画書、治験審査委員会、治験薬、治験機器

試験治療、試験デザイン、比較試験、多施設共同ランダム化比較臨床試験

4. 章、節、項番号

章、節、項番号は第3レベル(1.1.1.、2.3.1.等)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」等)をつける。第4レベルは1)、2)等、第5レベルは①、②等とする。

5. 計量単位

計量単位は国際単位系 (Systeme 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 等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 等を用いる。

6. 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。

7. ヘッダーとフッター

実施計画書本文のヘッダーには横線を入れ、その上に実施計画書識別番号を左寄せ、開発の相 (第I相、第II相、第III相等)、試験の種類 (臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験等)

又は試験の特徴（ランダム化比較臨床試験等）を右寄せで入れる。フッターにはページ番号を中央に、作成日及びバージョン番号を右寄せで入れる。「0. 概要」を1ページ目とする。

8. 定義

GCP : Good Clinical Practice の略。医薬品あるいは医療機器の臨床試験の実施の基準。

インフォームド・コンセント : 被験者の治験への参加の意思決定に関連して、治験に関するあらゆる角度からの説明が十分なされた後に、被験者がこれを理解し、自由な意思によって治験への参加に同意し、文書によってそのことを確認することをいう。

この際の説明に用いられる文書が「説明文書」で、治験への参加に同意することを確認する文書が「同意文書」である。被験者（及び代諾者）と治験責任医師等の記名捺印又は署名、及び日付が記入される。

「代諾者」とは、治験への参加について、被験者に十分な同意の能力がない場合に、被験者とともに、又は被験者に代わって同意をすることが正当なものと認められる者であり、被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これらに準じる者で、両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、被験者の最善の利益を図りうる者である。

治験審査委員会 : 治験の実施（開始から終了まで）に際し、倫理的、科学的及び医学的・薬学的観点から審議及び評価することを目的として設置された、医学・科学の専門家及び非専門家によって構成されるものであり、当該治験とは独立した委員会。

被験者 : 当該治験薬（医療機器の場合は治験機器）を投与（医療機器の場合は使用）される者あるいはその対照とされる者

実施医療機関 : 当該治験を実施する医療機関。

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をいう。なお、同一の治験実施計画書に基づき複数の実施医療機関において共同で治験を実施するため、治験責任医師が連名で当該治験の計画を届け出た場合には、すべての治験責任医師が「自ら治験を実施する者」となる。なお、治験の計画を厚生労働大臣に届け出ようとする、治験責任医師となるべき医師又は歯科医師は「自ら治験を実施しようとする者」となる。

治験責任医師 : 各実施医療機関において当該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 : 各実施医療機関において治験責任医師から指名され、治験責任医師の指導の下に当該治験に係る業務を分担する医師又は歯科医師。

治験協力者：各実施医療機関において治験責任医師から指名され、専門的立場から治験責任医師及び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。

治験調整医師：自ら治験を実施する者が、同一の治験実施計画書に基づき複数の実施医療機関において共同で治験を実施する場合、当該治験実施計画書の解釈その他の治験の細目について医療機関間の調整に係る業務を委嘱された医師又は歯科医師。

治験調整事務局：治験調整医師の指導・管理下に、治験調整医師に委嘱された治験に係る業務に関する事務を行う組織。

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。この場合の治験薬提供者は、実施医療機関外部から当該実施医療機関に対して治験薬を提供する医薬品製造販売業者等をいう。

治験機器提供者：自ら治験を実施する者に対して治験機器を提供する者。この場合の治験機器提供者は、実施医療機関外部から当該実施医療機関に対して治験機器を提供する医療機器製造販売業者等をいう。

効果安全性評価委員会：治験の継続の適否又は治験実施計画書の変更について審議するための委員会であり、治験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適切な間隔で評価するもので、「独立データモニタリング委員会」とも呼ばれる。また、自ら治験を実施する者、治験責任医師等、治験調整医師、治験審査委員会の委員、治験薬／治験機器提供者及び実施医療機関の長は効果安全性評価委員会の委員になることはできない。

治験事務局：当該治験に係る業務に関する事務を行う組織。

原資料：被験者に対する治験薬の投与（治験機器の使用）及び診療により得られたデータその他の記録、すなわち被験者に係る診療録、検査ノート、治験薬等の投与記録（治験機器の使用記録）等の治験の事実経過の再現と評価に必要な記録を指す。

モニタリング：当該治験が適正に行われることを確保するため、自ら治験を実施する者より指名されたモニターが、治験の進行状況を調査し、GCP並びに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ことを保証する活動をいう。

監査：治験が GCP 並びに治験実施計画書及び手順書に従って実施され、データが記録、解析され、正確に報告されているか否かを確定するため、自ら治験を実施する者によって指名された監査担当者が、独立した立場において治験に係る業務及び文書を体系的に検証すること

をいう。

治験実施計画書：当該治験の目的、デザイン、方法、統計学的な考察及び組織について記述した文書。

症例報告書：各被験者に関して、治験実施計画書において報告することが規定されているすべての情報を記録するために印刷された又は光学的もしくは電子的な記録様式に記録する／されたもの。

試験治療：当該治験において評価しようとする治療。

プロトコル治療：試験治療及び対照治療。被験者に対して行う予防治療及び治療効果を維持するための治療（維持療法）も含む。

対照治療：試験治療の安全性及び有効性を妥当に評価するための比較対象とする治療であり、プラセボ及び無治療を含む。

併用治療：プロトコル治療期間中に投与される薬剤又は施行される治療法のうち試験治療に含まれないもの（例えば、試験治療以外の目的で投与される薬剤、放射線治療、免疫療法、ホルモン代償療法、透析、運動療法、食事療法、補完・代替医療等）。

支持療法：有害事象を予防ないし治療する目的で投与される薬剤又は施行される治療法のうちプロトコル治療に含まれないもの（例えば、グルココルチコイド、制吐薬、G-CSF、鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、輸血等）。プロトコル治療が規定された用量・スケジュールで施行されるのを補助するために実施される。

後治療：プロトコル治療中止又は終了後、対象疾患に対して行う治療。

9. その他

本作成要領は、先立って作成した「試験実施計画書作成要領」を参考に、医師主導治験用として新規に作成したものである。本作成要領では、実施医療機関の SOP、当該治験に係る「手順」、「手引き」あるいは「マニュアル」等で定められる内容については、それらを参照する形とした。

表紙

- 表紙には以下の内容を含める。
 - 治験実施計画書番号：当該治験実施計画書の識別番号
 - 開発の相、試験の種類又は試験の特徴：例えば、第Ⅲ相、探索的試験、ランダム化比較臨床試験等（必要に応じて）
 - 治験の課題名
 - すべての自ら治験を実施する者の所属機関名、氏名
 - 自ら治験を実施する者の所属する医療機関の治験審査委員会承認版の作成及び改訂の日付並びに版表示、又は最新版の作成の日付及び版表示（ただし、治験審査委員会承認前は最終案作成日）
 - 事業名、試験名、機関名等：例えば、文部科学省〇〇推進事業、厚生労働科学研究、日本〇〇研究会、財団法人〇〇財団等
- 版数の管理は、以下を考慮して実施する。
 - 重大な変更の場合には、1の位を変更し版数管理する。
例）試験デザインの変更、評価項目の変更
軽微な変更の場合には、小数点第1位を変更し版数管理する。

機密保持

- 機密保持の頁には以下の内容を含める。
 - 治験実施計画書の機密保持に関する供述
 - 重要な機密情報を含む試験の場合は、その旨記載する。

略語

- 本治験実施計画書に用いる略語を記載する。

目次

0.概要

- 本章では、当該治験の概要を把握するための図（シェーマ）及び治験計画の要約を記載する。
- 治験計画の要約には以下の内容を含めるが、本文と同じかあるいは要約（主な選択規準・除外規準）を記載する。
 - シェーマ
 - 治験の課題名

- 目的
- 適格規準
- 目標登録症例数
- 治験期間
- 治験方法
 - ◇ 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、用量漸増デザイン等
 - ◇ 対照の種類：プラセボ対照、実薬対照、用量反応対照、無治療対照等
 - ◇ ランダム化：有無。有の場合はランダム化の方法の概略（例：層別ブロックランダム化法、最小化法等）
 - ◇ 盲検化のレベル：非盲検、単盲検、二重盲検等
- 治験薬、用量及び投与方法（治験機器の場合には、使用方法など）
- 評価項目
- 統計手法

1.目的

- 本章では、当該治験の目的を記述する。
- 被験者対象集団、試験治療及び対照治療、評価する特性（有効性、安全性、臨床効果等）、評価項目を含める。
- 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、当該治験実施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、試験治療の根拠等が含まれる。
- 対象疾患（病期・病型）については、病因、病態、併存症、予後、有病割合と罹患率、増加又は減少傾向等、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、治療の内容及び概略、標準治療として確立される根拠となった臨床試験等の結果、及び国内外の標準治療の治療成績について述べる。
- 対照群を設定する場合、対照治療の設定の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ようとしている新しい治療方法（試験治療）に関して国内外の最新情報を収集し評価する。いずれの治療法についても、まず、国内外の他の臨床試験等又はメタアナリシスの報告があればそれを症例数とともに提示する。また、対照治療と試験治療について、それぞれの特徴（使用薬及び治療スケジュール、治療概念・

治療成績、主な有害事象など)を示した対比表等を作成することが望ましい。なお、臨床試験等の報告がない場合、症例調査等の観察研究の提示を考慮する。

- 提案する試験治療の根拠については、治療の内容及び概略、試験治療に関する作用機序等の代表的基礎研究報告、非臨床試験の結果、臨床試験の結果、標準治療に対して有効性、安全性、利便性又は経済性等において勝ると考えられる根拠等について述べる。
- 新規の治験薬の場合は、薬物学的動態、前臨床試験成績及びすでに実施された臨床試験成績など含めた詳細なデータの記述が必要である。
- 提案する試験治療が、当該治験実施前に予想されたとおりの結果を示した場合に、次世代の標準治療及び次に行うべき治験の目的やデザインの概要について述べる。
- 文献等を引用して、すべての情報源を明らかにする。
- 「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の内容」(中央薬事審議会答申)では、背景情報として下記の事項の記載が求められている。
 - ・ 治験薬／治験機器の名称及びその他の説明
 - ・ 非臨床試験及び臨床試験から得られた臨床的に重要な所見の要約
 - ・ 被験者に対する既知及び可能性のある危険と利益の要約
 - ・ 投与経路、用法・用量及び投与期間に関する説明と根拠
 - ・ 当該治験が治験実施計画書、GCP及び適用される規制要件を遵守して実施される旨の陳述
 - ・ 治験対象集団の説明
 - ・ 治験に関連し、その背景を明らかにする参考文献及びデータ

3.治験薬／治験機器情報

- 本章のタイトルは、当該治験の内容によって治験機器ないし治験薬を削除可能である。
- 本節では、当該治験薬の概要や薬物動態について治験薬概要書あるいは添付文書等の要約を記載する。国内及び海外における臨床試験並びに使用状況についても記載する。
- 非臨床試験における毒性については、主要なものの記載にとどめ、有害事象・副作用の詳細については本章ではなく、「9.4. 予測される有害事象等」に記載する。
- 薬理作用や薬物動態については当該治験に関係する重要な所見を簡潔に記載する。
- 薬剤名は一般名をカタカナで、()内に(英小文字で一般名、商品名®、略称)を記載する。商品名を記載する際には、「®」を記載すること。
- 被験薬の成分がすでに本邦にて承認されている場合及び対照薬の添付文書が存在する場合は当該添付文書を治験薬概要書に添付するとともに、概略を治験実施計画書に記載して、情報を提供する。なお添付文書は、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/iyaku_index.html からダウンロード可能である。

- 治験薬が本邦では未承認であるが、海外で承認されている場合には、可能な限り海外の添付文書等の資料を入手するとともに、本邦にて承認されている場合に準じる。
- 治験薬の成分・含量・剤型、表示、包装、交付、処方、保管、管理並びに、治験薬に関わる記録の作成・保管等について、概略を記載する。詳細は、当該治験に係る「治験薬の管理に関する手順書」及び実施医療機関の「標準業務手順書」に従い実施する旨を記載する。
- 本節では、治験機器及び（使用する場合は）対照機器の概要について、治験機器概要書あるいは添付文書の要約を記載する。国内及び海外における臨床試験並びに使用状況についても記載する。
- 治験機器に関しては、直接被験者に適用しない（Preparation のみで使用する等）場合も本項に記載する。
- 作動原理など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。
- 不具合・有害事象については、本章ではなく、「9.4. 予測される有害事象等」に記載する。
- 機器名は販売名を日本語で、（ ）内に（英大文字で販売名、一般的名称、略称）を記載する。販売名を記載する際には、「®」を記載すること。
- 被験機器が本邦にて異なった適応症に対してすでに承認されている場合及び対照機器の添付文書が存在する場合には、当該添付文書を治験機器概要書に添付するとともに、概略を治験実施計画書に記載して、情報を提供する。なお、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）「医療機器の添付文書情報 http://www.info.pmda.go.jp/info/iryo_index.html」からダウンロード可能である。
- 治験機器が本邦では未承認であるが、海外で承認されている場合には、可能な限り海外の添付文書等の資料を入手するとともに、本邦にて承認されている場合に準じる。
- 治験機器の保管・管理、交付、使用、処分及び治験機器に関わる記録の作成・保管は、当該治験に係る「治験機器の管理に関する手順書」及び実施医療機関の「標準業務手順書」に従い実施する旨を記載する。

4. 診断基準と病期・病型・病態分類

- 本章では、適格規準及び割付調整因子で規定される疾患又は病態の診断基準及び病期・病型・病態分類を記述する。なお、症例登録後に当該治験で使用する効果判定規準等の評価基準は「12. 評価項目及び評価方法」に記載する。
- 当該治験の開始時点で標準的に用いられている（各国内及び国際学会発行のガイドラインもしくは文献的に広く用いられている）疾患・病態の診断基準や病期・病型・病態分類を用いる。標準的な分類が存在しない場合は、それに代わるものを記述する。なお、当該治験中に病期・病型・病態分類の改訂版の公表が見込まれる場合は、あらかじめ対応を定め

ておくことが望ましい。

- 用いる基準及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。
- がんの主な病理組織学的基準としては以下のようなものがある。
 - 各種がんの取扱い規約
 - WHO 分類
- がんの主な病期分類の基準としては以下のようなものがある。なお、使用する基準を記載すると共に、「病期分類の差異」を明記しておく。
 - 各種がんの取扱い規約
 - TNM 分類第○版(UICC(The Union for International Cancer Control))

5.適格規準

5.1 選択規準

- 本節では、試験対象集団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、試験治療法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。
- 1文に2つ以上の条件が含まれないように記述する。
- 「原則」や「…ならば可能」等の例外規定は設定しない。
- 数値の上限あるいは下限を基準とする場合、「以上」「 \geq 」又は「以下」「 \leq 」を優先的に使用する。「を超える」「 $>$ 」又は「未満」「 $<$ 」を使用する場合には、対象範囲を明確にする。
- 文末の表現は統一する。（「～である」ないし体言止め（「～のもの」、「～の患者」））
- 以下の項目について記載する。
 - 疾患名及び診断方法
 - 病期・病型・病態の規定
 - 試験の相が早期で安全性に関する検討が十分でない場合は、従来の標準的治療法では無効か、又はその疾患に対して確立された適切な治療がないこと
 - 前治療の効果、副作用の影響が持ち越されていないことを示すための条件（該当する薬剤・治療法の既往がないこと、前治療終了後 X 週間以上経過していること、等）
 - 主要評価項目が腫瘍縮小効果である場合は、薬剤の腫瘍縮小効果を定量的に測定するために、客観的に測定可能な病変を有すること
 - 性別・年齢
 - 全身状態の指標（例：PS 等）
 - 関連する主要臓器機能
 - 文書による被験者の同意
- 選択規準の設定根拠を記載する。

- 代諾者による同意を認める場合には、その旨を記載すると共に、その適用及び選定条件を明記する。
- 参考：「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて（平成 8 年 5 月 1 日 薬審第 335 号 厚生省薬務局審査課長通知）」における選択規準の記載を以下に示す。
「患者母集団及び患者を治験に組み入れるために用いた選択規準を記述し、治験の目的に照らしてその母集団が適切であることを考察すること。用いられた特定の診断基準及び疾患に要求される特定の事項（例えば、特定の重症度又は罹病期間、特定の検査、評価尺度若しくは身体的検査の結果、前治療が有効とか無効というような特定の病歴上の特徴、又は予後因子である可能性のある他の因子及び年齢、性別若しくは人種的因子）を提示すること。」

5.2.除外規準

- 本節では、試験対象集団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集団を除外するための条件である。
 - 試験治療に対する安全性上のリスクが高いと想定される集団
 - 評価項目の評価に支障をきたす可能性のある集団
- 選択規準に記載した内容については、再度記述しない（重複して記載しない）。
- 1 文に 2 つ以上の条件が含まれないように記述する。
- 「原則」や「…ならば可能」等の例外規定は設定しない。
- 数値の上限あるいは下限を基準とする場合、「以上」「 \geq 」又は「以下」「 \leq 」を優先的に使用する。「を超える」「 $>$ 」又は「未満」「 $<$ 」を使用する場合には、対象範囲を明確にする。
- 文末の表現は統一する（「～である」ないし体言止め（「～のもの」、「～の患者」））。
- 除外規準は、対象疾患に関連するもの、安全性に関連するもの、その他の順に記載する。
- 以下の項目について基準を設定する。
 - 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
 - 妊娠及び授乳に関する事項
- 除外規準の設定根拠を記載する。
- 参考：「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて（平成 8 年 5 月 1 日 薬審第 335 号 厚生省薬務局審査課長通知）」における除外規準の記載を以下に示す。
「治験への組み入れ時点での除外規準を特定し、その根拠（例えば、安全性への配慮、管理

上の理由又は治験対象としての適切性の不足)を示すこと。」

6.説明と同意

- 本章では、説明文書及び同意文書の作成、説明と同意取得の時期及び手順、説明文書及び同意文書の交付・保管、説明文書改訂時の手順等を記載する。
- 症例登録前あるいは当該治験薬投与／治験機器使用開始以前に治験期間に含まれる前観察期間等を設定している場合には、当該期間開始前に同意を取得することを記載する。
- 同意の能力を欠くこと等により患者本人の文書同意を得ることが困難な場合が想定される場合は、代諾者から同意を取得する方法について記載する。

7.症例登録及び割付

7.1. 症例登録

- 治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の適格性を確認後、定められた方法により当該被験者を登録する。
- 登録方法としては FAX、WEB あるいは音声自動応答システム(Interactive Voice Response System : IVRS) 等が採用される。
- 同意取得症例については、スクリーニング名簿等を作成し、被験者の管理を行う。

7.2. 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又は最小化法におけるバランス因子等）について記載する。ただし、割付を行わない治験においては本節を省略する。
- 当該治験で採用するランダム割付方法について記載するが、層別ブロックランダム化法の場合には次の被験者の割付結果を予見できないようにするため、ブロックサイズ等の割付方法の詳細は治験実施計画書に記載しない。
 - ・静的ランダム化（単純、ブロック、層別ブロック等）
 - ・動的ランダム化（最小化法、アダプティブ等）
- 割付調整因子を設定する場合には、その詳細を記載する（性別（男 vs 女）、等）

7.3. 割付表の保管と開鍵手続き

- 割付表の保管者及び保管方法を記載する。
- 開鍵手続きとして、治験終了後データ固定以降の通常の手続き並びに、緊急事態あるいは重篤な有害事象発現時等の緊急な手続きについて記載する。

8. 治療計画

8.1. プロトコル治療

- 本節では、プロトコル治療の詳細を群別に記載する。
- 同意取得後、症例登録から治療開始までの期間を規定する。治療開始の許容範囲についても規定しておく。
- プロトコル治療の基準日を明確にする。
- プロトコル治療開始後 1 年間の治療スケジュールは、原則として規定する基本のコース単位で、週又は日単位で表記する。外科治療のように単発の治療の場合は、前・中・後等に大きく分けて日として表記する。
- プロトコル治療の定義を明確に行い、後治療との区別を明記する。
- プロトコル治療の前後に、前観察期間又は観察期間がある場合には、期間を明記する。
- 前投薬（制吐薬の予防投薬等を含む）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。
- 用法・用量の詳細について明記する。
 - 比較試験の場合、群別に記載する。
 - 薬剤名、投与量、投与方法、投与日を明記する。

（がんの臨床試験の場合、治療レジメンについて記載する。）
 - 注射薬以外の場合、規格（10mg 錠等）を明記する。
 - 体表面積の計算が必要な場合には、使用する計算式を明記する。
 - 実投与量（/body）への換算が必要な場合は、そのルール（使用する計算式、まるめ等）を明記する。同一薬剤で複数の剤型が存在する場合には、それぞれについて明記する。
 - 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。
 - 放射線治療（がんを対象とした臨床試験の場合）
 - ◇ 線量と分割法
 - ◇ 放射線治療のエネルギー
 - ◇ 標的体積（肉眼的腫瘍体積、臨床的標的体積、計画標的体積等）
 - ◇ 線量分布計算
 - ◇ 標的基準点
 - ◇ 線量分布図と線量均一性
 - ◇ 照射野の照合確認
 - ◇ 照射計画方法
 - ◇ 照射方法

8.2. 用量・スケジュール変更規準

- 本節では、「8.1. 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、用量及びスケジュールの変更規準を定める。

治療開始、治療（投与）可能、コース開始規準等の定義

下記の定義に従うことを基本とするが、治験薬の製造企業が作成しているガイドライン（使用ガイド等）の定義と異なる場合はガイドラインを優先する。

- 治療開始：試験治療（治験薬）の初回投与（1コース目）の開始。
開始の時間帯も記載（例：開始は朝、昼、夕のいずれからでも可とする）
- 治療（投与）可能：コース開始時又はコース途中（例：3週1コースの場合の day8 の治療）で試験治療が行えること。
- コース開始：2コース目以降のコースにおける治療開始（day1）。1コース目もこれに含む場合、その旨明記する。

延期、減量、休止、再開、スキップ、中止、休薬の定義

延期、休止規準を設けた場合は、必ず再開・治療可能・コース開始規準等のいずれか、又は複数を設定して、再開の条件を明示すること。

- 延期：規定のコース開始時に投与せず、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：治療全体又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。
休止の許容期間を記載する（例：休止期間は最大〇〇日間とし、それ以上の場合は中止とする）
- 再開：延期又は休止した治療について、条件が揃ってから再度開始すること。
- スキップ：治療レジメン中の一部以上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：プロトコル治療全体又は特定薬剤の投与をプロトコル治療期間中は取り止めること。再開しないことが前提である。
- 休薬：プロトコル治療中、あらかじめ規定された薬剤を投与しないこと。
- 延期、減量、休止、再開、スキップのいずれか、又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（基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投与の再開や、規定投与量までの増量の可否

- 減量後にも規定の毒性が継続又は再出現する場合の投与量
- 次コースの開始条件・治療（投与）可能条件
- 体重変動による投与量変更
- 延期、減量、休止、再開、スキップを行う根拠となる規準は数値等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。
 - 回復後の薬剤の規定投与量までの再増量の可否について記載する。
 - 体重変動による投与量変更の可否について記載する。なお、体重変動による投与量変更は「増量」「減量」とはしない。
- 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。
- 再開に関する規定
 - 延期又は休止した治療について、再度治療を開始するための規準。
 - 延期・休止の条件との整合性を特に注意して規定すること。
 - どの時点を指しているのか（コース途中か、コース開始時か）明確に記述する。
 - 治療開始規準と再開規準で分けて設定する場合、一般的に治療開始規準の方が厳しくなる。
- 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。
- 必要に応じて特定の障害に関する国際的な定義を参照する。
(例：急性腎障害：<http://www.akinet.org/>)
- 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、「8.3 併用治療・支持療法」に記載する。

8.3. 併用治療・支持療法

- 本節では、併用治療・支持療法の詳細を記載する。
- 各群によって併用治療が異なる場合は群別に記載する。
- 併用治療・支持療法については、併用禁止治療、併用制限治療、併用注意治療及び併用可能治療（支持療法など）を記載する。
 - 併用禁止治療：有効性／安全性評価が困難となる、又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）。
具体的に薬剤名や治療法を記載することが望ましい。
 - 併用制限治療：用法・用量等の変更があると、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、又は他の治療法（運動療法等））。
具体的に薬剤名や治療法を記載することが望ましい。
 - 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：治験薬とのキレート形成等のため、一定時間以上間隔をあげれば併用可とする薬剤）。
具体的に薬剤名や治療法を記載することが望ましい。
 - 併用可能治療（支持療法など）：条件（有害事象等）により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。治療スケジュールの図を作成した場合には、そこに追記する必要があるかを検討する。
- 前投薬については「8.1. プロトコル治療」の項に記述する。

8.4. プロトコル治療の中止

- 本節では、プロトコル治療の中止規準を記載する。
- 中止規準が各群により異なる場合は群別に明記する。
- 以下の項目について、該当する内容を記載する。
 - 有害事象によるもの（併存疾患・合併症の増悪を含む）

- 死亡
 - 原疾患の増悪・再発
 - 用量・スケジュール変更規準に該当し、中止に至ったもの
 - コース開始延期期間、プロトコル治療期間及び薬剤投与量の減量が許容範囲を超えることにより、中止に至ったもの
 - プロトコル治療開始後、不適格であると判明した場合
 - 被験者（又は代諾者）の治療中止の申し出
 - 転居等により被験者が来院しない場合
 - 被験者（又は代諾者）の同意撤回
 - その他
- 「8.2.用量・スケジュール変更規準」との整合性を確保する。
 - プロトコル治療中止の取り扱いについて記載する。
 - データの取り扱いについては「13.統計学的考察」又は別途定めた当該治験に係る「統計解析計画書」で記載する。
 - ◇ プロトコル治療の中止
 - ◇ 当該治験参加の中止
 - ◇ プロトコル治療開始後、不適格であると判明した場合
 - プロトコル治療中止後の追跡調査

8.5. 後治療

- 本節では、後治療に関する規定を記載する。
- 各群によって後治療が異なる場合は群別に記載する。

9. 有害事象の評価・報告

9.1. 有害事象及び副作用の定義

- 本節では、治験薬の場合には有害事象、重篤な有害事象及び副作用の定義、治験機器の場合には有害事象、重篤な有害事象及び不具合の定義を明記する。
なお、医療機器の場合、品目の特徴に応じて記載する。

9.2. 有害事象の評価及び判定基準

- 本節では、発現した有害事象について、有害事象報告又は症例報告書等で報告すべき以下の項目を説明する。
- 有害事象名（症状、所見、疾患名又は検査項目・検査値（高値、低値まで記載）等）、発現日（必要であれば発現日時）又は検査日、転帰及び転帰確認日（必要であれば転帰確認日時）、

コメント（有害事象に対する処置があればその具体的内容、転帰についてはその詳細、治験薬／治験機器との因果関係の判定とその根拠）等

- 有害事象の評価項目については以下の項目が含まれる。
 - 重症度：1. 軽度、2. 中等度、3. 高度（がんを対象とする治験では CTCAE（有害事象共通用語規準）に基づき評価し、用いた CTCAE の版数を明記する）
 - 重篤度：1. 非重篤、2. 重篤
 - 治験薬投与／治験機器使用の変更：1. 変更なし、2. 投与中止、3. 該当せず、4. 変更（変更後の使用量）
 - 処置：1. なし、2. 投薬、3. 入院の延長、4. その他
 - 転帰：1. 回復 2. 軽快、3. 回復したが後遺症あり、4. 未回復、5. 死亡、6. 不明
 - 治験薬／治験機器との因果関係：1. 否定できない、2. 否定できる、3. 不明（それ以外に必要に応じて区分を増やす場合もある）
 - 治験薬／治験機器との因果関係の判定根拠（被験者の状態、既往歴、因果関係のあり得る併用薬、合併症、その他）
 - 予測可能性：1. 既知、2. 未知

治験薬（機器）概要書から予測できないものを未知、予測できるものを既知とする。また、予測可能性について、当該症例等の発生又は、発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が治験薬（機器）概要書から予測できないものも未知とする。

- 治験期間終了後に発現した有害事象及び副作用／不具合については、治験薬／治験機器の特性等を考慮して報告すべき範囲を治験毎に定める（例：「治験期間終了まで」等。長期追跡を行う治験の場合は「治療期間終了まで」「治療期間終了後 28 日以内」等）。

9.3. 有害事象の報告と発現時の対応

- 本節では、有害事象発現時における各治験実施医療機関の治験責任医師又は治験分担医師の対応について記載する。
- 所属する医療機関の長、独立行政法人医薬品医療機器総合機構等（治験毎に、効果安全性評価委員会、治験調整医師、安全性情報管理事務局等を記載する）へ緊急に報告する義務のある有害事象の範囲、報告手順及び他の治験実施医療機関の治験責任医師への報告等について定めた手順の概略を記載する。
- 治験調整医師は、治験開始前にすべての治験実施医療機関の治験責任医師と有害事象情報の収集、提供、報告等についての手順及び内容を協議し、当該治験に係る「安全性情報の取扱に関する手順」を作成する。
- 治験調整医師は、治験開始前に治験薬（治験機器）提供者と本治験で発生した有害事象情報の通知及び本治験以外の安全性情報の報告・通知・情報提供等についての手順及び内容

を協議し、安全性情報の取り扱いに関する契約を締結する等、全治験実施医療機関の治験責任医師を含めて取り決めを行う。

- 重篤な有害事象以外の報告を求める場合（例：予測できない副作用、グレード X 以上の有害事象等）、その対応については治験毎に定めるとよい。
- 治験期間終了後に発現した有害事象・副作用・不具合の報告の要否については、治験薬／治験機器の特性等を考慮して報告すべき範囲を治験毎に定める。
- 治験薬の副作用等の報告あるいは治験機器の不具合等の報告については、当該治験に係る「安全性情報の取扱に関する手順」に従い実施する旨を記載する。

9.4. 予測される有害事象等

- 本節では、治験薬又は治験機器について、予測される有害事象名（及び／又は副作用／不具合）とそれらの発現割合をすべて記載する。予測され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有害事象名とそれらの発現割合（対象数）を記載する。なお、対象数が不明の場合は、その旨、記載する。
- 予測される有害事象（及び／又は副作用／不具合）のうち、本治験を実施する際に特に留意すべき有害事象（及び／又は副作用／不具合）を重大な有害事象（及び／又は副作用／不具合）とする。また、例えば他の医薬品又は治療法との併用によって初めて起こる又は増強される治験薬／治験機器の有害事象については、先行試験のデータがある場合は、当該治験上特に注意を要するものを記載することが望ましい。
- 文献や添付文書に有害事象の発現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、被験薬／被験機器だけでなく対照薬／対照機器についても予測される重大な有害事象等を記述することが望ましい。

10. 観察・検査・調査項目とスケジュール

10.1. 治験期間

- 本節では治験全体の期間設定ではなく、被験者ごとの治験期間、前観察期間、治療期間、観察期間を明記する。
- 期間を定義することで、観察対象となる期間や費用負担の対象期間等を明確にする。
- 日数が不正確な〇ヵ月、〇年表記は避け、可能な限り〇日、〇週を用いる。
- 〇日後（〇週後）、day〇（week〇）という表現を使う場合は、基準日（day1）を明記する。
- 「8. 治療計画」に記載した治療期間と整合性を確保した記述となるように注意する。特に、「8.2. 用量・スケジュール変更規準」で記述した延期・休止等による治療日程・コースのずれがあった場合や、「8.4. プロトコル治療の中止」の規準に該当して治療が完了できなかった場合に対応できる表現で、治療期間を設定する。

- がん領域のように、長期の生存に関する追跡が必要な場合は、「観察期間」と「追跡期間」を分ける。追跡期間は観察期間終了後から当該治験全体の終了ないし被験者別に当該治験実施計画書にて規定する期間までとする。

10.2. 観察・検査・調査項目

- 観察・検査・調査項目の実施時期は、薬物治療や放射線治療のようにある一定期間に及ぶ治療を対象とする場合は、治療期間は原則として規定する基本のコース単位で記載する。外科治療のように単発の治療の場合は施行日を規準として、日を特定して表記する。
- 同じ治療や検査の繰り返しの場合、何度も同じことを列記せず、まとめて簡潔に表現する（繰り返しであることがわかるように示す）。
- 本節で規定された観察・検査・調査項目の結果は症例報告書あるいは原資料（後述）に記載される。
- 自他覚所見又は検査所見に応じて追加する検査項目についてはその実施条件を明記する。「必要に応じて」や「可能ならば」という表現は用いない。
- 「前観察期間」（「同意取得時」、「登録時」、「治療開始前」）、「治療期間」、「観察期間」（「治療終了時」、「治療中止時」）等、時系列に観察・検査・調査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それを併記する；例 Day 15（許容範囲：Day 13～15）。なお、同検査間で許容範囲が重複しないよう注意する。
 - 実施日で「Day○」を使う場合、基準日の説明（例：投与開始日を Day1 とする。手術日を Day0 とする）を加える。
 - 「○日目に」を使う場合、起算する日を含める。
 - 実施期間を○週目（day○～day○）のように期間として規定した場合は、許容期間は設けない。
 - 「登録時」には、被験者背景情報及び適格性判定に必要な観察・検査項目を規定する。治療開始前に評価項目のベースラインデータとして必要な項目については、「登録時」ではなく「治療開始前」に規定する。
 - 「治療開始前」には、評価項目のベースラインデータを得るための観察・検査項目、治療開始の可否の確認のために必要な観察・検査項目を規定する。評価項目のベースラインデータは、治療開始前の期間の情報のうち最新のものを優先するように規定する。治療開始規準に含まれる検査項目と期限について整合性を確保すること。ただし、登録前の情報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。
 - 侵襲性の高い検査等で同意取得前に実施した値（日常診療で、治験への組み入れを意識せずに実施した検査の値）を準用できる場合は、その旨と準用可能な条件（期間、検査法等）を明記する。

- 「治療期間中」には、プロトコル治療期間中において安全性・有効性評価及び当該治験の品質管理確認のために必要なプロトコル治療の期間における観察・検査・調査項目を規定する。
- 「治療終了時」、「治療中止時」には、プロトコル治療終了後の観察期間において安全性・有効性評価のために必要な観察・検査・調査項目を規定する。
- 検査項目は、実施医療機関内で実施する項目と中央測定する項目について、明記する。
- 同一日に採血と治験薬投与がある等、相互に影響しうる実施項目がある場合、前後関係を明確に規定する。
- 測定法が複数あり、それらの間で換算が必要な場合は一意に特定できるように記載する。
例) クレアチニンクリアランス：計算法の短時間法（1回法、2回法）か24時間法、体表面積補正の有無。例) カルシウム：アルブミン補正の有無。
また、血液検査等、単位の選択肢が複数ある場合には、本試験内で使用する単位を規定する。
例) カルシウム：アルブミン補正するか否か。
- 画像検査の場合、精度の面から必須となる検査関連情報（測定機器、スライス幅、造影剤の有無等）を記載する。
例) CT→単純CT、造影CT、単純又は造影CTのいずれか。
例) 脳CT又はMRI
例) 胸部単純X線写真（2方向）
- 登録時に採用した測定方法及び条件で追跡期間中も測定する。
- バイタルサイン、心電図について測定条件がある場合には、条件を記載する。
- 同意取得前に日常診療範囲内で行われた検査結果を用いる場合、その旨を記載する。
- 以下に代表的な検査・観察・調査項目を示す。
 - 被験者背景
生年月日、性別、既往歴、合併症、アレルギーの有無、同意取得日、喫煙習慣、飲酒習慣
 - 画像診断
胸部CT、腹部CT、脳CT、胸部単純X線、心エコー
 - 身体所見
PS、身長、体重、血圧、脈拍、体温
 - 臨床検査
血液学的検査、生化学検査、腫瘍マーカー等
 - 病理学的検査（組織診・細胞診）
- 各群によって観察・検査・調査項目又はその実施時期が異なる場合は群別に明記する。

10.3. 観察・検査・調査スケジュール

- 「10.2 観察・検査・調査項目」で規定した項目の内容、実施時期及び治療スケジュールを可能な限り1ページに収まる表形式で示す。また、項目は10.2と整合性を図り、過不足なく表現する。
- 行を観察・検査・調査項目、列を時期とする。
 - 行の表現方法は、1項目あるいは1つの分類を1行とし、類似項目をまとめて記載する。また原則として実施時期が早い項目から記載する。イベント、有害事象等の治験期間を通じて継続的に調査する項目は下部にまとめる。
 - 列の表現方法は、1時点を1列とし、左から時系列に並べる。中止、再発などの変則的な調査時期は右部にまとめる。
- 各群で観察・検査・調査項目又はその実施時期が異なる場合は群別に作成する。
- 許容範囲、検査等の詳細な内容等があれば、必要に応じ脚注を設け、分かりやすいように配慮する。

10.4. 観察・検査・調査項目に関連する基準の定義

- 本節では、観察・検査・調査項目に関連する基準を定義する。
- 評価項目に腫瘍縮小効果を設定する場合は、本項に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及び個数
- 増悪をイベントとする場合、画像診断の間隔によって結果にバイアスが生じる可能性があるため、その間隔について本項に詳細に記載する。
- 画像評価委員会等に画像を提出する必要がある場合は、提出方法・媒体・時期を明記する。記載情報が多い場合には、定義のみ本項に記載し、10.5又はマニュアル等の別資料としてもよい。
- 評価のために調査票（例えば、QOL（quality of life）質問票）を用いる場合には、原則として妥当性及び信頼性がすでに検証されている調査票を用いる。調査票の定義や出典等を本項に記載し、実際の調査票は別紙として参照をつける。
- 観察・検査・調査項目が必ずしも一般的でない場合、その設定の根拠を明記する。
- 安全性に関する情報を別項目（イベント等）として定義した場合、有害事象との重複を考慮し、具体的な取り決めを規定する。

10.5. 検体の取り扱いと特殊検査（必要に応じて）

- 本節では、実施医療機関外にて中央測定を実施する検査項目、検査検体の取り扱い並びに検査の概略（検査実施施設等）について記載する。
- 記載事項が多くなる場合、マニュアル等の別紙とし、具体的な手順及びその作成方法等を明示する。参照資料とする場合には、資料を特定できるよう資料名を明記する。
- 実施医療機関外の検査については検体の取扱い（特に廃棄方法、匿名性の担保等）について配慮し、明文化する。また検査結果の報告方法（症例報告書へ記載するか、中央測定結果をそのまま使用するか）についても明記し、原資料を明らかにする。

11. 目標登録症例数と治験実施予定期間

11.1. 目標登録症例数

- 本節では、当該治験に登録すべき症例数の目標値を記載する。複数の群を設定する場合には各群の内訳も記載する。設定根拠は「13.1. 目標登録症例数及びその設定根拠」に記述する。

11.2. 治験実施予定期間

- 本節では、当該治験実施予定期間（症例登録期間）を記載する。
- 当該治験実施予定期間は、実施医療機関における治験開始予定日のうちもっとも早い日から、実施医療機関における観察終了予定のうち、もっとも遅い日までを含む期間とする。

12. 評価項目及び評価方法

- 本章では、評価項目（エンドポイント；endpoint）の定義、その評価項目を設定した根拠並びに評価方法を記載する。
- 医薬品／医療機器の承認にあたっては一般にリスク・ベネフィットのバランスからみて、当該医薬品／医療機器のリスクが受け入れ可能であるか否かという観点で評価がなされる。これより、評価項目には、当該治験の目的／位置付けに照らし合わせた上で、ベネフィットとリスクの双方についての妥当な評価を可能とするものを設定することが必要である。
- 評価項目とは、当該治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指標である。
- 評価項目は、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等、集団について定義される指標ではない。例えば、奏効率（response rate）は集団について定義される指標であり、本来は評価項目として記載すべきでない。この場合、各被験者について定義される腫瘍縮小効果又は腫瘍反応／奏効（response）を評価項目として記載するのが適切である。ただし、当該領域における慣習から、集団について定義される指標を評価項目とし

て記載する方が好ましいと考える場合に限りこれを許容する。なお、その際には当該指標が集団について定義されるものである旨を注釈として付す。

- 評価項目のうち、当該治験の目的に最も合致したものを主要評価項目とし、それ以外を副次評価項目とする。
- 主要評価項目は 1 つが望ましい。複数設定する場合は、本章において複数設定することの根拠及び意義を記載した上で、統計学的多重性の問題への対処方法を「13. 統計学的考察」の章に記載する。
- 主要評価項目として、利便性等を理由に、患者のベネフィットが直接反映される真のエンドポイント（例えば全生存期間）ではなく、代替エンドポイント（例えば無増悪生存期間や検査値）を用いる場合、その代替性及び代替エンドポイントの利用が当該医薬品／医療機器の承認審査に与える影響等について十分な検討を行った上でその設定根拠を記載する。
- 複数の評価項目を組み合わせた複合評価項目（**composite endpoint**）（例えば、致死的心筋梗塞又は死亡）を設定する場合は、医学的な意義と解釈について十分検討した上で設定する。
- 副次評価項目は、主要評価項目によって得られる情報を補完するため、あるいは副次目的に対応して設定されるが、検証的ではなく探索的な位置付けであることに留意する。副次評価項目の設定は必須ではなく、設定する項目は複数でもよい。
- 薬事法に基づいて実施される治験計画届調査（30 日調査）では、規制当局が被験者保護の観点から医薬品／医療機器の安全性に関する評価項目を確認することになっている。安全性に関する情報が、主要評価項目又は副次評価項目により適切に得られるように十分な配慮が必要である。
- 評価項目の測定について評価者間での信頼性が疑われる場合には、中央判定や 1 被験者に対して複数の評価者を設定する等の対応策を実施すべきである。また、信頼性が強く疑われる場合には、評価者間での信頼性を評価する研究を当該治験内又は当該治験外において計画することが好ましい。なお、がんの増悪判定等においては中央判定の結果を用いると、情報のある中途打ち切り（**informative censoring**）によるバイアスが発生する可能性があるため注意が必要である。
- 評価項目に特定のイベントが発生するまでの時間（例えば、全生存時間、無増悪生存時間等）を設定する場合には、以下の項目を明記する。イベントと中途打ち切りの定義が複雑な場合には、表等を用いてわかりやすく記載する（10.4 も参照のこと）。なお、「増悪」など確認に検査を要する項目の場合、その検査の間隔を規定しておく事が望ましい。
 - 時間の起点（**origin**）
 - イベントの定義（複数ある場合にはそのすべて）
 - 中途打ち切り（**censoring**）の定義（複数ある場合にはそのすべて）
- 評価項目が必ずしも一般的でない可能性がある場合、その評価方法及び設定の根拠を明記

する。

- 主要評価項目及び副次評価項目の設定及びその設定根拠については、当該治験の計画段階（例えば治験実施前の対面助言）において規制当局との間で十分な合意をえることを推奨する。

13. 統計学的考察

13.1. 目標登録症例数及びその設定根拠

- 本節では、目標登録症例数及びその設定の根拠となる臨床的仮説、評価項目、統計的方法及びすべての仮定を記述する。
- 優越性試験か非劣性試験かを明確に記載し、非劣性試験の場合には付与する非劣性マージンの大きさの根拠を十分に説明しておく。
- 検定に基づく場合は、設定した有意水準（通常、両側 0.05）と検出力（通常、80%又は 90%以上）を記載する。片側有意水準の場合は通常 0.025 とする。（平成 10 年 11 月 30 日付 医薬審 第 1047 号）
- 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。
- 予測される不適格症例及び解析除外症例の割合を考慮し、登録すべき目標登録症例数を設定する。
- いくつかの仮定の下に計算された複数のサンプルサイズを考慮し、かつ、集積可能な最大の症例数も踏まえて、総合的に判断することを推奨する。

13.2. 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、評価項目別に解析対象集団を設定する場合はそれぞれについて定義する。

例 1：有効性解析対象集団と安全性解析対象集団

例 2：最大解析対象集団（FAS: Full Analysis Set）、治験実施計画書に適合した集団（PPS: Per Protocol Set）及び安全性解析対象集団

- 症例の取り扱い（適格症例、登録症例、不適格症例、プロトコル治療前中止・脱落症例、プロトコル治療後中止・脱落症例、治験実施計画書不遵守症例（例：用法・用量違反、併用薬違反、評価違反、データ不完備）に関する定義を記述しておく。

13.3. 解析項目・方法

- 本節では、主要評価項目に関する仮説検証的解析とその結果に関する判断基準並びに副次評価項目の解析について記載する。また、必要に応じて主要評価項目と副次評価項目に関する仮説探索的解析について記載する。
- 上記以外に、解析対象の要約として解析対象集団の構成について記載し、被験者背景因子及びベースラインデータ、治療情報等に関する解析方法を記載する。被験者背景因子には、性別、年齢、既往歴、病期・病型等が含まれる。ベースラインデータには、治療又は観察開始前の臨床症状・徴候及び臨床検査値等が含まれる。
- 統計学的検定を用いる場合は、検定手法、帰無仮説及び有意水準を明記する。
- 欠測値や外れ値の取り扱いを記載する。また、合成変数を使用する場合やデータ変換を行う場合にはその旨を記載しておく。
- 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。
- 当該治験実施計画書に規定した評価日と実際の評価日のズレを許容する場合、その許容範囲を明記しておく。
- 統計解析責任者は、別途定めた当該治験に係る「統計解析計画書」を作成し、解析方法の詳細を規定する。なお、「統計解析計画書」には使用するコンピュータの OS 及び統計ソフトウェアとそのバージョンを記載する。

13.4. 中間解析

- 本節では、中間解析の目的、回数、実施時期、方法及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、正式な完了に先立ち、有効性や安全性に関して群間を比較することを意図したすべての解析を指す (ICH E9)。
- 中間解析の実施時期は、登録症例数 (例: 目標症例数の XX% が登録された時点から t 年後)、イベント数 (例: 全体で Z 人の死亡があった時点)、当該治験開始又は最終症例登録からの経過時間 (例: 治験開始 t 年後) 等によって特定しておく。
- 中間解析の手法については、解析対象集団、解析方法及び項目、多重性の調整方法等を記載する。
- 中間解析の結果は、効果安全性評価委員会に報告する。当該治験の継続及び評価に影響を及ぼす可能性があるため、効果安全性評価委員会以外の組織及び個人に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、中間解析実施中及び解析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。

14. 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更並びに改訂

14.1. 治験実施計画書の遵守

- 本節では、治験実施計画書等を遵守して治験を実施する旨を記載する。

14.2. 治験実施計画書の逸脱又は変更

- 本節では、治験実施計画書からの逸脱又は変更が発生した場合について、対応を記載する。

14.3. 治験実施計画書の改訂

- 本節では、治験責任医師が治験実施計画書の改訂を必要と判断した場合、治験審査委員会から改訂を指示された場合又は効果安全性評価委員会等から改訂を提言された場合などにおける対応を記載する。

15. 治験の終了又は中止

15.1. 治験の終了

- 本節では、当該治験の終了の定義及び終了の手順について記載する。
なお、治験全体の終了は、全治験実施医療機関における終了手続きが完了し、治験終了届出を提出する時点とする。

15.2. 治験の中止

- 本節では、当該治験の中止を検討する規準を記載するとともに、その中止が決定された際の手順について記載する。
- 当該治験の中止とは、計画された試験終了より早く当該治験全体又は一部（例：3群のうち1群）を中止することを指す。
- 中止規準の例としては以下の場合などがある。
 - 有効性の中間解析により、試験治療あるいは対照治療のいずれかが優れていることが示された。
 - 有効性の中間解析により、当該治験の主たる仮説を証明する可能性が小さいと判断された。
 - 重篤な有害事象報告や当該治験以外の情報を含む安全性情報に基づき、試験治療又は対照治療の安全性に問題があると判断された。

16. 症例報告書

16.1. 症例報告書の作成

- 本節では、治験責任医師等が症例報告書の作成の際に、当該治験に係る「症例報告書作成、

変更又は修正の手引き」に従い、作成、変更又は修正する旨を記載する。

16.2. 症例報告書作成上の注意

- 本節では、症例報告書作成上の注意点を記載する。

17. 治験の品質管理及び品質保証

17.1. 品質管理

- 本節では、原資料の特定、原資料等の直接閲覧、モニタリング、データマネジメントについて記載する。
- 原資料となるものすべてを列挙する。
- 直接閲覧について、あらかじめ作成した手順書に従い実施する旨を記載する。
- モニタリング並びにデータマネジメントに関して、あらかじめ作成した手順書に従う旨を記載する。

17.2. 品質保証

- 本節では、当該治験の品質保証のために実施する監査について、目的及び方法等を記載する。

18. 記録の保存

- 本章では、実施医療機関、治験審査委員会の設置者及び治験責任医師がそれぞれ保存すべき文書・記録の保存について記載する。なお、治験責任医師が保存すべき文書・記録について、実施医療機関の長あるいは治験調整医師に依頼することもできる。
- 保存期間が終了した場合、治験責任医師は実施医療機関の長等に連絡する旨も記載する。

19. 治験実施体制及び各種委員会

- 本章では、治験調整医師、治験責任医師、治験実施医療機関の名称及び所在地、治験薬／治験機器提供者の名称、責任者の氏名、所在地、業務の一部を委託する場合の受託者（開発業務受託機関）の名称、責任者の氏名、住所及び当該委託業務範囲等を記載する。臨床検査施設その他の医学的／技術的部門の名称、責任者の氏名、所在地及び委託業務範囲等を記載する。なお、本章については変更等の可能性を考慮し、別紙に記載してもよい。
- 本章では、当該治験実施に際し、設置された委員会の組織の名称、役割を記載し、設置された委員会の詳細は当該治験に係る各種委員会に関する手順に記載する。

20. 治験実施上の倫理的配慮

20.1. GCP 等の遵守

- 本節では、遵守すべき最新の規制について記載する。
- 医薬品、医療機器によりそれぞれ該当する GCP を記載する。

20.2. 治験審査委員会

- 本節では、当該治験実施の適否について、治験審査委員会の審査が必要であることを記載する。

20.3. 被験者の個人情報保護に関する事項

- 本節では、被験者の個人情報保護について、配慮すべき事項を記載する。

21. 治験の費用負担及び補償

21.1. 資金源及び利益相反

- 本節では、資金源及び起こりうる利益相反について明記する。
- 当該治験に係る資金源（公的な研究助成金、研究支援機関からの研究費等）を明記する。
- 企業等から治験薬／治験機器の無償提供を受ける場合には、その旨記載する。
- 当該治験に係る資金源以外の経済的利益等については、各機関の利益相反審査委員会等が定めた基準に従って記載する必要がある。例えば、プロトコル治療で用いられる治験薬／治験機器を開発又は製造・販売する企業と治験調整医師及び治験責任医師等との間に以下の条件を満たす財政上の関係が存在する場合には、その内容を記載する。
 - 経済的権利（株式、知的財産、金銭的収入、借入、役務提供等）
 - 経営関与（役員、顧問等）

21.2. 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。
- 当該治験期間を明確に定義する。特に登録前検査を治験期間に含めるかどうかを明らかにする。
- 保険診療による自己負担分や保険外診療負担分について、被験者、実施医療機関による分担の項目、割合等を記載し、当該治験に係る費用について明確にすることが望ましい。なお、詳細について別紙に記載する場合はその旨を明記する。
- 負担軽減費の支払いをする場合には、その内容を記載をする（例：1回の来院あたり〇〇〇〇円）。なお、被験者への説明補助資料等には、負担軽減費が雑収入とみなされることについての説明が必要になる場合もある。また、詳細について別紙に記載する場合にはその旨

を明記する。

21.3. 健康被害に対する補償

- 補償とは、法的責任の有無を問わず、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、試験計画の不備、インフォームド・コンセントや登録の不備又は医療者の過失等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。なお、治験責任医師及び治験分担医師は医師賠償責任保険、実施医療機関は病院賠償責任保険等への加入が前提である。
- 本節では、被験者に何らかの健康被害が発生した場合に講ずる補償の概略について記載する。補償措置には、補償保険への加入、健康被害の治療に関する医療の提供及び医療体制の提供などがあり、当該治験において設定される補償を記載するが、補償の詳細を別紙に記載する場合にはその旨を明記する。

22. 試験の登録、成果の帰属と公表

22.1. 臨床試験登録

- ヘルシンキ宣言では臨床試験登録が義務づけられている。また、治験結果を医学雑誌で論文公表するには、医学雑誌編集者国際委員会（Internatinal Committee of Medical Journal Editors: ICMJE）の勧告に基づいて特定のデータベースへの登録が要求されている（JAMA 2004;292: 1363-4）。臨床試験登録の登録先は①国立大学附属病院長会議、②財団法人日本医薬情報センター、③社団法人日本医師会が設置したもののほか、ClinicalTrials.gov など海外のデータベースでもよい。

なお、治験調整医師及び治験責任医師は、臨床試験登録に先立ち、当該治験情報の開示に関わる特許等の知的財産権及び契約上の権利等について留意すべきである。

22.2. 成果の帰属と公表

- 本節では、当該治験で得られた成果の帰属、公表方法及び論文等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、当該治験の結果を医薬品／医療機器製造承認申請等の申請に用いるときの権利や、学術目的に発表・出版する際の著者等についてあらかじめ具体的に決めておくべきである。特に当該治験に企業が関連する場合、必要に応じて別途、契約を交わしておく。
- データを別の目的で解析する可能性がある場合には、その手続きについて記載する。

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は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. PS スコア
 - 必要時のみ添付する。
2. NCI-CTC AE
 - 必要時のみ添付する。
3. RECIST ガイドライン
 - 必要時のみ添付する。