

# 臨床試験実施計画書作成要領

作成日 2010年3月31日

## 緒言

臨床試験・研究を行うためには周到な計画を立てる必要があり、必要かつ十分な事項を含む実施計画書（プロトコル）を作成せねばなりません。また、プロトコルに記載すべき事項はほぼ決まっており、研究のプロセスに沿って整然かつ分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。臨床試験・研究を立ち上げる際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

本テンプレートは、臨床試験の品質を確保するために、試験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. 適用試験

本テンプレートは、「臨床研究に関する倫理指針（平成21年4月1日施行）」を踏まえて行われるがん化学療法に関する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、割付や治療コースの概念、被験薬の中止・減量規準等、臨床試験の基本コンポーネントがすべて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することで、あらゆる種類の臨床試験（介入研究）と観察研究に利用可能である。

### 3. 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。

### 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<sup>2</sup>、m<sup>3</sup>、m/s）、併用単位（min、h、d、L、℃）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<sup>n</sup>のファクターに相当する接頭語は、10<sup>12</sup>=T、10<sup>9</sup>=G、10<sup>6</sup>=M、10<sup>3</sup>=K、10<sup>2</sup>=h、10<sup>1</sup>=da、10<sup>-1</sup>=d、10<sup>-2</sup>=c、10<sup>-3</sup>=m、10<sup>-6</sup>=

$\mu$ 、 $10^{-9}=n$ 、 $10^{-12}=p$  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。

## 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

試験実施計画書本文のヘッダーには横線を入れ、その上に試験コード (TRIGC0301 等) を左寄せ、試験の相 (第Ⅲ相臨床試験等) を右寄せで入れる。フッターにはページ番号を中央に入れる。「0.概要」を1ページ目とする。

### 用語一覧

**インフォームド・コンセント**：関連するすべての詳細を理解した後に臨床試験に参加することを自発的に承諾すること。委任状を持っているときには、その委任状で同意を与えたり拒否をしたりできる。

**原資料**：症例登録票・症例報告書の基となる記録。

**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。

**試験実施計画書 (プロトコル)**：当該臨床試験の目的、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。

**試験事務局**：当該臨床試験に係る業務に関する事務を行う組織。

**試験責任医師 (又は研究責任者)**：各実施医療機関において当該臨床試験に係わる業務を統括する医師又は歯科医師。

**試験治療**：当該臨床試験において評価しようとする治療。

**試験分担医師**：各実施医療機関において試験責任医師から指名され、当該臨床試験に係わる業務を行う医師又は歯科医師。

**試験モニタリング**：当該臨床試験が試験実施計画書に従って実施、記録及び報告されていることを確認する活動。以下の2種類に大別される。

- ・中央モニタリング：データセンターに収集される症例登録票、症例報告書等の記録に基づいて試験実施計画書遵守を確認する活動。

・施設訪問モニタリング：実施医療機関を訪問して、報告内容と原資料との照合等を行い、試験実施計画書遵守を確認する活動。

**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。

**実施医療機関**：当該臨床試験を実施する医療機関。施設と呼ぶこともある。

**主任研究者（又は研究代表者）**：当該臨床試験の発案・計画から実施に至るまで、試験全体を総括する者。

**症例登録確認書**：症例登録票を提出した者に対し、被験者の登録番号及び割付結果等を連絡する用紙。

**症例登録票**：各被験者に関して、試験実施計画書において当該臨床試験に登録するために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。

**症例報告書（CRF: Case Report Form）**：各被験者に関して、試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。

**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しておく治療であり、プラセボ及び無治療を含む。

**追跡期間**：当該臨床試験において定められたデータ収集の対象となる期間。

**データ照会票**：症例報告書の内容を確認する過程で発生した不明点等について、データセンターが準備した様式に従って、試験責任医師又は試験分担医師により回答が記録する／されたもの。

**データセンター**：臨床試験ごとに設置され、主に施設登録、症例登録、データマネジメント、統計解析業務を行う機関。

**同意説明文書**：当該臨床試験への参加に同意することを確認する文書。

**独立データモニタリング委員会**：試験の進行状況、安全性データ及び重要な有効性評価

項目を適切な間隔で評価し、主任研究者に試験の変更又は中止等を提言することを目的とした委員会であり、「効果安全性評価委員会」とも呼ばれる。

**被験者 (subject)**：当該臨床試験に参加する者、あるいは当該臨床試験に参加することを求められた者。データマネジメント、統計解析に関連している場合には、症例 (case) と呼ぶこともある (例：症例登録、適格症例など)。

**副主任研究者 (又は研究分担者)**：主任研究者を補佐する者。

**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。

**不適格連絡書**：症例登録票を提出した者に対し、被験者が不適格であったことを連絡する用紙。

**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、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)。

**倫理審査委員会**：当該臨床試験の実施又は継続の適否その他当該臨床試験に関し必要な事項について、被験者の人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から調査審議するため、次に掲げる者が設置した合議制の機関 (次に掲げる者が合同で設置した場合を含む。) をいう。

- ① 臨床研究機関の長
- ② 一般社団法人又は一般財団法人
- ③ 特定非営利活動促進法 (平成10年法律第7号) 第2条第2項に規定する特定非営利活動法人
- ④ 医療関係者により構成された学術団体
- ⑤ 私立学校法 (昭和24年法律第270号) 第3条に規定する学校法人  
(医療機関を有するものに限る。)
- ⑥ 独立行政法人通則法 (平成11年法律第103号) 第2条第1項に規定する独立行政法人 (医療の提供等を主な業務とするものに限る。)
- ⑦ 国立大学法人法 (平成15年法律第112号) 第2条第1項に規定する国立大学法人  
(医療機関を有するものに限る。)
- ⑧ 地方独立行政法人法 (平成15年法律第118号) 第2条第1項に規定する地方独立行政法人 (医療機関を有するものに限る。)

## 表紙

- 表紙には以下の内容を含める。
  - 試験コード：試験／研究支援機関等によって臨床試験ごとに定められるコード
  - 試験の相：例えば、第Ⅲ相臨床試験等（必要に応じて）
  - 試験タイトル
  - 主任研究者・副主任研究者の所属機関名、氏名
  - 主任研究者の所属する機関の倫理審査委員会承認版（第 1.0 版）の作成日、及びその後の改訂年月日（ただし、倫理審査委員会承認前は最終案作成日）
  - 事業名、試験／研究支援機関名等：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

## 機密保持と署名

- 機密保持と署名の頁には以下の内容を含める。
  - 試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。

## 目次

### 0.概要

- 本章では、当該試験の概要を把握するための図（シェーマ）及び試験計画の要約を記載する。
- 試験計画の要約には以下の内容を含める。
  - シェーマ
  - 目的
  - 主な適格規準
  - 目標登録症例数
  - 試験期間
  - 試験デザイン
    - ◇ 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
  - 連絡先
    - ◇ 問い合わせの種別ごとに連絡先を記載する。

## 1.目的

- 本章では、2～3行を目安に当該試験目的を記述する。
- 試験対象集団、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、1～2ページを目安に、当該試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、増加又は減少のトレンド等当該試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、対照治療の設定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。いずれの治療法についても、まず、国内外の他の臨床試験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、既存治療と新治療についての対比表を作成することが望ましい。なお、臨床試験の報告がない場合、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、治療の内容及びコンセプト、新しい治療方法に関するメカニズム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。また、可能であれば当該試験の実施医療機関における標準治療の成績を記載する。臨床試験の文献だけでなく、新しい治療方法に関するメカニズム等の文献を少数でも引用して論述するとより新しい治療の理解が深まる。
- 提案する新治療が、当該試験実施前に予想されたとおりの優れた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試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。

## 3.薬物／機器情報

- 本章のタイトルは、当該試験の内容に依存して機器ないし薬物を削除可能である。
- 本節では、試験薬及び対照薬の概要や薬物動態について添付文書又は概要書の要約を記載する。1薬剤につき1ページ以内を目安にする。
- 毒性については、主要な毒性の記載にとどめ、毒性の詳細については本章ではなく、「9.3. 予期される有害事象等」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。
- 試験薬及び対照薬の添付文書を試験実施計画書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](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 2～3 行で記載する。
- 剤形、投与経路、適応症、用法・用量、貯法 (保管方法) について記載する。ただし、適応症、用法・用量については、保険収載された内容を記載する。
- 薬物動態については当該試験に関係する重要な所見を簡潔に記載する。
- 試験薬が本邦未承認の場合には、文献や海外の添付文書等を調査して記載する。
- 本節では、試験機器及び (使用する場合は) 対照機器の概要について、添付文書又は概要書の要約を記載する。1 機器につき 1 ページ以内を目安にする。
- 試験機器に関しては、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。
- 不具合・有害事象については、本章ではなく、「9.3. 予期される有害事象等」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。
- 試験機器及び対照機器の添付文書を試験実施計画書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)「医療機器の添付文書情報 [http://www.info.pmda.go.jp/info/iryo\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/iryo_index.html)」からダウンロード可能である。
- 概要は当該機器の使用目的・原理、効能又は効果、構成 (試薬、回路等の付属品を含む) 等を含む特徴を 1 ページ以内で記載する。
- 適応症、使用方法、貯法 (保管方法) について記載する。ただし、適応症、使用方法については医療機器の場合のみで、保険収載された内容を記載する。
- 試験機器が国内で未承認の場合には、文献や海外の添付文書等を調査して記載する。

#### 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・病型分類を記述する。なお、症例登録後に本試験で使用する効果判定規準等の評価基準は「12. 評価項目の定義」に記載する。
- 当該試験を開始する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、それに代るものを記述する。なお、当該試験中に病期・病型・病態分類の改訂版の公表が見込まれる場合は、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
  - UICC TNM 分類

## 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規準とする場合、「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
  - 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が明らかでない項目については、その設定根拠を付記する。
- 代諾者による同意を認める場合には、その旨記載すると共に、その適用及び選定条件を明記する。

### 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規準とする場合、「以上」「 $\geq$ 」又は「以下」「 $\leq$ 」を優先的に使用する。「を超える」「 $>$ 」又は「未滿」「 $<$ 」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
  - 妊娠及び授乳に関する事項
- 除外規準の設定根拠が明らかでない項目については、その設定根拠を付記する。

## 6.説明と同意

- 本章では、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（当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者）から同意を取得する必要がある場合には、「臨床研究に関する倫理指針」第4の2に従い、その手続きを記載する。
- 介入を伴う研究では、文書を用いた説明と文書による同意が必須である。観察研究の場合、「臨床研究に関する倫理指針」第4の1の(2)②により手続きを簡略化できることがある。

## 7.試験参加の手続きと症例登録・割付

### 7.1.試験参加の手続き

#### 7.1.1. データセンターへの試験参加登録

- 本節では、試験責任医師及び試験分担医師及びデータセンターが行う施設登録及びユーザー登録又は担当医師登録の手順を記載する。
- 試験参加登録とは、実施医療機関の試験責任医師が、所属する医療機関の倫理審査委員会での承認及び医療機関の長の許可後、データセンターに「様式1 施設登録依頼書」、「様式2 新規ユーザー登録依頼書」を提出し、実施医療機関及び参加医師としての登録を受ける一連の手続きを指す。

## 7.2. 症例登録及び割付

### 7.2.1 症例登録及び割付手順

- 症例登録とは、試験責任医師又は試験分担医師が、被験者の適格性に関わる必要事項をデータセンターへ報告し、データセンターによる適格性の確認を経たのちに、当該試験に被験者として登録されるまでの一連の手続きを指す。
- 症例登録を 2 段階登録（一次登録・二次登録）で行う場合、段階ごとの適格規準や登録の具体的な手順等を記載する。  
※2 段階登録は、主に適格性判定に必要な検査や治療に関して、実施条件等を試験計画として規定したい場合又は侵襲性を有する検査の実施する際に被験者を保護したい場合等に、検査実施前に試験への参加を用いる手段である。
- ランダム化比較臨床試験の場合、症例登録後、データセンターが割付を行うタイミング及び試験責任医師又は試験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 方式又は 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。
- WEB 方式の場合、症例登録の URL については試験実施計画書に掲載しない（セキュリティが甘くなるため）。
- 登録の手順が複雑な場合には、図を用いて説明する。
- 院内での患者の取り違え等を防ぐため、「付録 5 匿名化番号対照表」を用いて被験者の管理を行う。被験者の管理に当たっては、匿名化番号対照表の管理者を設けることが望ましい。

### 7.2.2 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、割付を行わない試験においては本節を省略する。
- 割付とは、複数の治療群からなる試験において、被験者をいずれの治療群に割り当てるかを決定する行為である。
- 割付にはランダム化を伴う割付（ランダム割付）と伴わない割付（非ランダム割付）がある。非ランダム割付の例として、被験者自身がプロトコル治療を選択する場合やコホート単位で用量を漸増する場合等がある。
- ランダム化とは、複数の治療群に対し、被験者がいずれかの群に無作為（ランダム）に割り当てられる過程をいう。
- 代表的なランダム割付の方法は、以下のとおりである。ランダム化の方法は、統計解析責任者（または割付責任者）が決定することが望ましい。
  - 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）
- 次の被験者の割付結果を予見できないようにするため、層別ブロックランダム化法におけるブロックサイズ等の割付方法の詳細は試験実施計画書中に記載しない。

- 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、施設に加えて評価項目に影響を及ぼしうる因子を選択する。なお、因子数は統計解析責任者（または割付責任者）が決定することが望ましい。
- 二重盲検ランダム化比較試験の場合、割付法の検討、割付表の作成、割付けコードの管理を行わせるための割付責任者を置くことが望ましい。
- 割付調整因子の記載法は詳細を明確にする（性別（男 vs 女）、等）

## 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。治療開始が遅れてしまった場合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、前観察期間又は後観察期間がある場合には、期間を明記する。
- 前治療（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、治療群別に記載する。
  - 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。

治療開始規準、治療（投与）可能規準、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、試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（試験薬）の初回投与（1コース目）の開始。
- 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。
- 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。

◇ 注)「休薬」はプロトコル治療中、あらかじめ規定された薬剤を投与しない期間であり、ここで定義した「休止」と厳密に使い分ける。

■ 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（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投与の再開や投与量の増量の可否

- 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、「8.4 併用治療・支持療法」に記載する。

### 8.3.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。
- 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。
- 以下の項目について、最低限記載する。
  - 被験者（又は代諾者）の治療中止の申し出
    - ◇ 有害事象によるもの
    - ◇ 有害事象以外によるもの
  - 原疾患の増悪・再発
  - 有害事象：試験責任医師又は試験分担医師の判断
    - ◇ 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の許容範囲、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)
    - ◇ 用量・スケジュール変更規準に該当しないもの
  - 死亡
  - 併存疾患・合併症の増悪
  - プロトコル治療開始後、不適格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
  - 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。
- 治療中止例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別途 13 章、又は統計解析計画書で記載する。
    - ◇ プロトコル治療の中止
    - ◇ 当該試験参加の中止
    - ◇ 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

### 8.4.併用治療・支持療法

- 本節では、併用治療及び支持療法の詳細を記載する。
- 治療群によって併用治療及び支持療法が異なる場合は治療群別に記載する。
- 併用治療については、併用禁止、併用制限及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、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)。
- 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））。
  - 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等のため、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。
  - 前投薬については「8.1. プロトコル治療」の項に記述する。

## 8.5.後治療

- 本節では、後治療に関する規定を記載する。
- 治療群によって後治療が異なる場合は治療群別に記載する。
- 後治療を規定する場合には、観察期間を明記する。
- 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。
- プロトコル治療中止/終了後、プロトコル治療と同じ薬剤を用いた治療は行わないが、行った場合には、プロトコル治療の継続とするのか後治療とするのか、予め決めておく。なお、当該治療によって生じた有害事象は、安全性評価に含める。

## 9.有害事象の評価・報告

### 9.1.有害事象の定義

- 本節では、有害事象及び重篤な有害事象の定義を明記する。
- 医療機器を用いたプロトコル治療を評価する場合、本節に不具合に関する定義を明記する。
- 必要ならば薬物有害反応及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、試験薬／試験機器概要書又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。

### 9.2.有害事象の評価と報告

- 本節では、定義された有害事象について、症例報告書への記入事項及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現した有害事象については、プロトコル治療の特性等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 日以内等）。
- がんの臨床試験の場合、NCI - Common Terminology Criteria for Adverse Events に基づき、判定する。

### 9.3. 予期される有害事象等

- 本節では、薬剤又は治療法別に、重大な有害事象名とそれらの発現割合をすべて記載する。その他の有害事象については、当該試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。
- 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、又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又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、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等を記述する。

### 9.4. 有害事象の緊急報告とその後の対応

- 本節では、各実施医療機関の試験責任医師又は試験分担医師が、所属する医療機関の長等へ緊急に報告する義務のある有害事象の範囲、報告手順及び主任研究者等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、グレード X 以上の有害事象等）についての報告義務は試験別に定める。
- プロトコル治療終了後に発現した有害事象については、プロトコル治療の特性等を考慮して報告すべき範囲を試験別に定める（例：プロトコル治療終了後 30 日以内等）。
- 主任研究者は、関連する企業（製薬企業等）と有害事象の報告手順及び報告内容について、当該試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試験責任医師等との連絡に用いる書式を当該試験開始前に準備しておく。

## 10. 観察・検査・報告項目とスケジュール

### 10.1. 被験者の試験期間

- 試験全体の期間設定ではなく、被験者別の治療期間、観察期間等を明記する。
- ここで明示することで、観察対象となる期間や費用負担の対象期間等が明確になる。
- ○日後（○週後）、day○（week○）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がとれ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、「8.3. 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試験全体の終了ないし被験者ごとに試験実施計画書で規定する期間までとする。

## 10.2. 観察・検査項目及び報告すべき情報

- 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・検査項目及び報告すべき情報（治療情報：投与日、投与量等、確認情報：実施の有無、実施しなかった理由等）を規定する。
- 観察・検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およ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、前・中・後等に大きく分けて日として表記する。
- 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・検査項目の結果は原資料に記載されるが、必ずしもすべて症例報告書としてデータ収集するとは限らない。
- データ収集する項目と収集しない（観察・検査はするがデータとしては不要）項目を明確に区別させる場合は、「\*」をつける等、表示を工夫する。
- 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。
- 「登録時」「治療開始前」「治療期間中」「治療終了・中止後（観察期間）」等、時系列に観察・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それを併記する；例 Day 15（許容範囲：Day 13～15）。
  - 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」は起算する日を含める。
  - 実施期間を○日目（day○）のような時点ではなく、○週目（day○～day○）のような期間として指定した場合は、重複して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。治療開始前にベースラインデータとして揃えばよい項目については、「登録時」には入れないこと。
  - 「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。ベースラインデータは、治療開始前の最新のものとする。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とること。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・有効性評価及び試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・検査項目を規定する。
- 「治療終了・中止後（観察期間）」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観察期間における観察・検査項目を規定する。「9.4.1. 報告義務のある有害事象」で規定した有害事象の報告期間（例：最終治療日から 30 日以内等）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とおりに実施可能であることを事前に確認する。
- 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：アルブミン補正するか否か。
- 画像検査の場合、精度の面から必須となる画像検査方法（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) 脳造影 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。
- 以下に代表的な検査・観察項目を示す。
  - 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
  - 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  
PS (ECOG)、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）
- 治療群によって観察・検査項目又はその実施時期が異なる場合は治療群別に明記する。

### 10.3. 観察・検査・報告スケジュール

- 「10.2. 観察・検査項目及び報告すべき情報」で規定した項目の内容と実施時期及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 項目あるいは一つの分類を 1 行とし、時期を見出し行とする。被験者背景、病理学

的検査、治療情報、全身状態、臨床検査、自他覚所見、画像検査、その他の検査・観察・調査項目（QOL等）、後治療、転帰の項目を見出し列とする。

- 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入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・検査項目又はその実施時期が異なる場合は治療群別に作成する。

#### 10.4. 観察・検査・報告項目に関連する基準の定義

- 本章では、観察・検査・報告項目に関連する基準を定義する。
- 評価項目（エンドポイント；endpoint）の定義については、「12. 評価項目の定義」に記載する。
- 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。
- 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、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べきである。
- 観察・検査・報告項目が必ずしも一般的でない可能性がある場合、その設定根拠を明記する。
- 評価項目のイベントとして定義されているものは、有害事象と重複して報告しない。

### 11. 目標登録症例数と試験期間

#### 11.1. 目標登録症例数

- 本節では、当該試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. 目標登録症例数の設定根拠」に記述する。

#### 11.2. 試験期間

- 本節では、試験期間（症例登録期間と追跡終了日）を記載する。
- 症例登録期間は、各実施医療機関の年間予定登録症例数に基づいて見積もる。その際には年間予定登録症例数の妥当性を十分考慮すべきである。診療実態に基づいて見積もられた数は、試験の適格規準及び同意取得割合が考慮されていないことが多く、過大推定の可能性が高いことに留意する。
- 追跡終了日は、全被験者におけるすべての評価項目を適切に評価できる期間に基づいて設定する。

## 12. 評価項目の定義

- 本章では、評価項目（エンドポイント；endpoint）の定義を記載する。
- 評価項目とは、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・検査項目又はそれらの合成指標である。
- 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、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、試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、本節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。
- 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。
- 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試験内又は当該試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）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）。
  - 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、その設定根拠を明記する。

## 13. 統計学的考察

### 13.1. 目標登録症例数の設定根拠

- 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、評価項目、統計的方法及びすべての仮定を記述する。
- 検定に基づく場合は、設定した有意水準と検出力を記載する。
- 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、当該試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、評価項目ごと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)、試験実施計画書遵守集団 (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、試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ことが望ましい。

### 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、及び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。
- 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。
- 試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ことが望ましい。
- 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。

#### 13.4. 中間解析

- 本節では、中間解析の目的、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プロトコル治療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：目標登録症例数の XX% が登録された時点から t 年後)、イベント数 (例：全体で M 人の死亡があった時点)、試験開始又は最終症例登録からの経過時間 (例：試験開始 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、独立データモニタリング委員会 (又はそれに準ずる組織) に報告する。試験の継続及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及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、中間解析実施中及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。

### 14. 症例報告書の記入と提出

#### 14.1. 様式と提出期限

- 本節では、症例報告書 (CRF) 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、治療群別に記載する。

#### 14.2. 記入方法

- 本節では、症例報告書の記入 (WEB CRF の場合は入力) の際の遵守事項を記載する。

#### 14.3. 送付方法

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

#### 14.4. 症例報告書内容の確認と問い合わせ

- 本節では、症例報告書内容の確認、問い合わせ及び回答の方法を記載する。
- データ固定とは、全症例の症例報告書内容の確認が完了し、データが確定したことを指す。

## 15. 試験管理

### 15.1. 進捗管理

- 本節では、当該試験の進捗管理の方法について記載する。
- 電子的データ収集（EDC: Electronic Data Capture）システムを使用する場合は、試験登録から各データが入力されるまでの許容時間（警告が発せられるまでの時間）の設定の有無、管理者、管理者用機能を明記する。

### 15.2. 試験モニタリング

- 本節では、試験モニタリングの方法と項目について記載する。
- 試験モニタリングは、以下の 2 種類に大別される。
  - 中央モニタリング：データセンターに収集される症例登録票、症例報告書等の記録に基づいてプロトコル遵守を確認する活動。
  - 施設訪問モニタリング：モニタリング担当者が、実施医療機関を訪問して、報告内容と原資料との照合等を行い、プロトコル遵守を確認する活動。

## 16. 各種委員会

- 本章では、当該試験期間中に必要な委員会の役割を記載する。
- 介入試験では「独立データモニタリング委員会」を設置することを推奨する。
- 腫瘍縮小効果、画像判定の結果等を評価項目とする場合には、効果判定、画像評価を実施する機能を有する委員会を設置する。
- その他、必要に応じて委員会を設置する。

### 16.1. 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と手順を記載する、あるいは別に委員会の手順書を作成してもよい。
- 独立データモニタリング委員会の定義は、用語一覧を参照のこと。
- 本項又は別に定める委員会の手順書に、以下の内容を記載する。
- 主任研究者は、試験実施計画書を倫理審査委員会に提出するまでに 3 名以上の独立データモニタリング委員（うち、1 名は独立データモニタリング委員長）を任命すること。
- 独立データモニタリング委員は適切な学識を持った臨床試験の専門家から選出すること。特に、委員には関係領域の臨床医を少なくとも 1 名、中間解析を行う場合は生物統計学の専門家を 1 名含めなければならない。
- 独立データモニタリング委員は主任研究者、副主任研究者及び試験責任医師から独立していなければならない。
- 独立データモニタリング委員会は適切な間隔で定期的を開催し、当該試験の進行、安全性に関するデータ及び重要な有効性に関する評価項目の評価を行う。
- 独立データモニタリング委員会の審議形式については、委員の招集による会議の開

催のほかに、審議内容の重要度に応じて稟議、電話・メール等による意見の聴取、独立データモニタリング委員長決済等があるため、この形式についても記載しておく。

- 主任研究者は、独立モニタリング委員会の了承のもとにすべての審議及び会合の記録を作成し、主任研究者がこれを保存する。

## 17. 倫理的事項

### 17.1. 遵守すべき諸規則

- 本節では、最新版の遵守すべき綱領、法律、規則、指針等を記載する。
- 「世界医師会ヘルシンキ宣言」、及び「臨床研究に関する倫理指針」は必ず含める。
- 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」、「TR実施にあたっての共通倫理指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」等が適用される臨床試験の場合は、それらの指針又は基準を含める。

### 17.2. 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）及び同意撤回書（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、臨床試験の意義、目的、方法等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、被験者が当該試験への参加の意思を表明する文書である。
- 同意撤回書とは、被験者が当該試験参加への同意撤回の意思を表明する文書である。
- 代諾者による同意を認める場合には、その旨記載すると共に、その適用及び選定条件を明記する。
- 必要項目については、「臨床研究に関する倫理指針」第4 インフォームド・コンセント<細則>を遵守する。

### 17.3. 実施医療機関における実施許可の取得

- 当該試験の実施にあたっては、各実施医療機関が参加する前に、主任研究者の所属する機関の長の許可が必要である。
- 主任研究者の所属する機関での許可後、許可された版の試験実施計画書等を以って各実施医療機関の試験実施の申請を行う。
- 各実施医療機関における申請から許可までの手順は、原則として以下のとおりである。
  - ① 試験責任医師から医療機関の長への申請
  - ② 医療機関の長から倫理審査委員会への審査依頼
  - ③ 倫理審査委員会から医療機関の長への審査結果報告
  - ④ 医療機関の長から試験責任医師への実施の許可
- 倫理審査委員会の定義は、用語一覧を参照のこと。

- 倫理審査委員会が設置されていない医療機関については、共同研究機関、公益法人、学会等に設置された倫理審査委員会に審査を依頼してもよい。（臨床研究に関する倫理指針 第1の3（16） 参照）
- 倫理審査委員会の審査対象資料は、各倫理審査委員会の規定によるが、試験実施計画書のみならず、試験薬／試験機器概要書（すでに市販されている場合は添付文書で可）、被験者への説明文書・同意書（様式）及び重篤な有害事象発現時の報告・対応マニュアル等、試験にかかわるすべての資料が審査されることが望ましい。

#### 17.4. 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、検査等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、遺伝子情報等が含まれる。
- 匿名化とは、個人情報から個人を識別する情報の全部又は一部を取り除き、代わりにその個人とかわりのない符号又は番号を付すことをいう。匿名化には次の二とおりがある。
  - 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又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当該医療機関外に提供する場合には、試験責任医師又は試験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等）についても記載する。
- 「臨床研究に関する倫理指針」第5章の記載に留意する。

### 18. 試験の費用負担

#### 18.1. 資金源及び財政上の関係

- 本節では、資金源及び利害の衝突（conflict of interest）を起こしうる財政上の関係について明記する。
- 当該試験を実施するにあたって、「利益相反ワーキング・グループ報告書」（平成14年11月1日文科科学省科学技術・学術審議会 技術・研究基盤部会 産学官連携推進委員会 利益相反ワーキング・グループ）、「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」（平成18年3月文科科学省）、「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest:COI）の管理に関する指針」（平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定）及び「臨床研究の利益相反（COI）に関する共通指針」（2010年4月12日日本内科学会、日本肝臓学会、日本循環器学会、日本内分泌学会、日本糖尿病学会、日本呼吸器学会、日本血液学会、日本アレルギー学会、日本感染症学会）が参考となるので、報告書・ガイドライン等を理解しておくこと

が望ましい。

- 当該試験に係わる資金源（公的な研究助成金、試験／研究支援機関からの研究費、企業からの研究費等）を明記する。
- 企業等から試験薬／試験機器の無償提供を受ける場合には、その旨記載する。
- 当該試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試験薬／試験機器を開発又は製造・販売する企業と研究者等（主任研究者、試験責任医師等）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）

## 18.2. 臨床試験に関する費用

- 本節では、臨床試験期間中の医療費の負担者について記載する。
- 当該試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。
- 当該試験の内容によっては、健康保険が適用できないことを考慮する。
- 先進医療（高度医療評価制度を含む）に関しては、「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」（平成21年3月31日付 医政発 0331021 号厚生労働省医政局長通知）を参照し、誤解の無いような記載を心がける。  
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、研究者、実施医療機関による分担の項目、割合等を可能な限り記載し、当該試験に係る費用について明確にすることが望ましい。
- 試験薬又は試験機器が当該疾患に対して保険収載されていない場合、又は収載されている用法・用量と異なる治療計画になる場合について記載する。
- 試験薬又は試験機器を研究費の利用により配布する場合、保険請求を行わない旨記載する。
- 試験薬又は試験機器の配布及び管理方法については、別途規定する。

## 18.3. 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、試験計画の欠陥、インフォームド・コンセント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。本節では記載しないが、施設登録時に試験責任医師及び試験分担医師が医師賠償責任保険に加入していることを確認する。
- 補償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。
- 補償保険が設定できず医療費又は医療手当を用いた補償措置を講ずる場合には、そ

の内容を明記する。

- 補償保険が設定できず、医療費あるいは医療手当の支給も困難である場合には、補償保険商品の設定できないことを確認した上で、次善策である医療費あるいは医療手当の支給も困難である理由について、倫理審査委員会で審査を受けた上で、被験者から同意を得ることが必要である。(平成 21 年 6 月 12 日付 医政研発第 0612001 号 A2-13 参照)

## 19. 試験実施計画書の改訂

- 主任研究者は、必要に応じ、試験実施計画書の改訂を実施し、所属する医療機関の長に報告する。その際、重大な改訂の場合には、倫理審査委員会への報告あるいは審議を依頼する。プロトコル改訂の重大性の判断基準として、試験の科学性に関係することと被験者のリスクを増大させることを考慮する必要がある。例としては、適格規準、治療計画、評価項目、予期される有害事象等に関係する変更が挙げられる。
- 主任研究者は、改訂内容の重大性に拘らず、改訂した試験実施計画書及びその改訂履歴（改訂内容とその理由）を文書で作成し、所属する医療機関の長及び各実施医療機関の試験責任医師に報告する。
- 試験責任医師は、試験実施計画書の改訂内容に応じて、説明文書の改訂が必要な場合には改訂し、所属する医療機関の長に報告する。その後、実施医療機関ごとに改訂の手続きをする。軽微な変更に関しては、各実施医療機関の規定に従う。
- 改訂内容が症例登録票又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センターに症例登録票又は症例報告書の様式の改訂を依頼する。

## 20. 試験の終了と早期中止

### 20.1. 試験の終了

- 本節では、本試験の終了の定義及び終了後の手順について記載する。

### 20.2. 試験の早期中止

- 本節では、当該試験の早期中止の決定及びその後の手順について記載する。
- 試験の早期中止とは、以下のいずれかの理由により予定より早く当該試験全体又は一部（例：3 治療群のうちの 1 群）が中止されることを指す。
  - 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、当該試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試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。
  - 症例登録の遅れ、試験実施計画書逸脱の頻発等の理由により、試験の完遂が困難

と判断された。

- 重篤な有害事象の報告数に基づいて当該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。

## 21. 記録の保存

- 本章では、主任研究者、試験責任医師又は試験分担医師及びデータセンターが保存すべき記録の種類と保存期間を記載する。

## 22. 試験の公表と成果の帰属

### 22.1. 臨床試験登録

- 臨床試験登録とは、医学雑誌編集者国際委員会 (Internatinal Committee of Medical Journal Editors: ICMJE) の勧告に基づくものである。(JAMA 2004;292: 1363-4)。
- 侵襲性を有する介入研究を実施する場合には、予め登録された試験計画の内容が公開されているデータベースに試験を登録しなければならない。  
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うちいずれかは必須とする（臨床研究に関する倫理指針 第2の2(5) 参照）。
- 主任研究者は当該試験開始前（症例登録開始前）に、臨床試験登録を行う。

### 22.2. 成果の帰属

- 本章では、当該試験で得られた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、当該試験結果を発表・出版する際の著者等について予め具体的に決めておくべきである。
- 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. 試験組織

- 本章には、当該試験に関連する組織及び個人を記載する。
- 「主任（副主任）研究者」、「試験事務局及び担当者」、「試験実施計画書作成者」、「統計解析責任者」、「データマネジメント責任者」、「独立データモニタリング委員」、「予定実施医療機関及び試験責任医師」を含め、必要に応じて、「試験／研究支援機関」、「運営委員」、「イベント評価委員」、「画像評価委員」、「病理組織評価委員」、「試験薬／試験機器製造者」、「試験薬／試験機器提供者」、「症例登録センター」、「割付責任者」、「検査実施機関」等を追加する。
- 「主任（副主任）研究者」、「試験事務局及び担当者」、「データセンター」については、その連絡先を明記する。
- 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当該試験実施計画書に関して他の役割を担うことはできない。また、

統計解析責任者及びデータマネジメント責任者は主任（副主任）研究者、試験事務局担当者、試験責任医師及び試験分担医師を兼ねることはできない。

- 当該試験実施中に担当者に変更が生じた場合には、試験実施計画書の変更及び倫理委員会への提出は必要ないが、追記しておく必要がある。

## 24. 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:

## 25. 付録

1. 施設登録依頼書
2. 新規ユーザー登録依頼書
  - WEB方式による症例登録の場合のみ添付する。
3. 症例登録票
4. ECOG PS スコア
  - 必要時のみ添付する。
5. 匿名化番号対照表
6. 体表面積換算表（成人）
  - 必要時のみ添付する。
7. NCI-CTC AE 日本語版（抜粋）
  - 「9.3. 予期される有害事象等」等に記載の有害事象に関する記載箇所を抜粋する。
8. 重篤な有害事象発現時の報告・対応マニュアル
9. 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）の抜粋及び運用規定