

自主臨床試験の実施計画書作成の手引き

Ver.1.0

平成19年11月1日

天理よろづ相談所病院
治験管理室

I. 基本的事項

- 本手引きには、天理よろづ相談所病院倫理委員会および治験審査委員会（IRB）において審査を受ける自主臨床試験の実施計画書（プロトコール）作成にあたり最低限、盛り込まれるべき基本的事項がまとめられている。
- 試験実施計画書の作成に慣れていない試験申請者は当手引きを熟読の上、治験管理室の助言を受けることが望ましい。
- 多施設共同で行う臨床試験で、試験実施計画書がすでに作成されている場合では、以下に示す必要項目が基本的に盛り込まれていれば形式を問わない（企業または他の団体が試験計画書を用意している場合も必要項目が盛り込まれておれば有効である）。また、モニタリングや健康被害の補償手順など適宜項目を追加することも可能である。
- 自主臨床試験もヘルシンキ宣言（2000年改訂）および「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省告示、平成17年4月改正施行）に則り、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」（厚生省令第28号、平成9年3月27日；ICH-GCP、http://www.pmda.go.jp/ich/e/e6r1_97_3_27e.pdf）に準じて試験を実施すべく実施計画書を作成すること。なお、「医師主導の治験」として実施する場合は、モニタリング・監査の手順、症例報告書の修正手順、安全性情報の入手等さらに規定する必要がある。
- 本手引きにて足りないところは、以下に例示するものを参照すること
 - 1) 「医師のための治験ハンドブック」改訂第5版(2003年)(株)エルゼビア・ジャパン：臨床試験全般、初心者向け
 - 2) 「臨床試験の進め方」大橋靖雄・荒川義弘編(2006年)、南江堂：臨床試験を実施する医師やスタッフ(企業開発部門、研究事務局、臨床試験コーディネーター、治験事務局等)の教科書
 - 3) 「新薬臨床評価ガイドライン2006」日本公定書協会編、薬事日報社：疾患別ガイドラインも記載されているので臨床試験のデザインや選択・除外基準等を設定する上で参考となる。
 - 4) 「JCOG プロトコールマニュアル第1.11版」(JCOGデータセンター、2005年1月24日、<http://www.jcog.jp/>)：がん領域の臨床試験の詳細な指針
 - 5) 「CONSORT声明」(2001年改訂、<http://www.consort-statement.org/>または日本語訳：JAMA 日本語版 2002年6月号, 118-124)：ランダム化並行群間比較試験の報告書作成指針
 - 6) 「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」(薬審第335号、平成8年、http://www.pmda.go.jp/ich/e/e3_96_5_1.pdf)：臨床試験の総括報告書作成指針
 - 7) 「臨床試験のための統計的原則」(医薬審 第1047号、平成10年11月30日、ICH-E9、http://www.pmda.go.jp/ich/e/e9_98_11_30.pdf)：試験実施計画作成およびデータ解析時に考慮すべき事項が記載されている。
 - 8) 「医学的研究のデザイン」(第2版)木原雅子・木原正博訳(2004年)、メディカル・サイエンス・インターナショナル：臨床研究のデザインや症例数の決め方について記載されている。

II. 具体的項目

<表紙>

表紙には以下の情報を記載する。

- 自主臨床試験課題名：「 に対する の 試験」など試験薬名、対象疾患、試験デザイン等を盛り込むことが望ましい。

2. 試験の目的と必要性

以下の項目を含めて簡潔かつ明確に記載すること

- 対象疾患（被験者）、試験薬、評価項目、試験デザイン等を含むこと
- 本試験により何をどのように明らかとしたいのか(目的)
- 本試験の必要性、臨床上の意義

3. 試験薬の概要（薬物治療の際）

以下の項目について記載し、試験薬の添付文書（国内外で医薬品として発売されている場合は、その添付文書またはそれと同等のもの。試験の場合は、純度等を記載した情報紙をメーカーより取り寄せる）がある場合にはコピーを試験実施計画書に添付すること。

- 試験薬が市販薬である場合は、その商品名、一般名、略号、剤形・含量、貯法、製造元、販売元、薬効分類、作用機序、同効薬、適応症、用法・用量、禁忌、臨床使用成績（適応外使用の場合は当該疾患での臨床成績）、副作用、相互作用・使用上の注意事項、および本試験での試験薬の入手方法、保管管理方法などにつき記載する。添付文書のすべての情報を網羅する必要はない。
- 試験薬が未承認薬であり、添付文書等が入手困難である場合は、以下の項目について可能な限り文献やその他の資料を調査して記載すること。試験薬名、化学名、剤形・含量、貯法、薬効分類、作用機序、薬効薬理、一般薬理、毒性、薬物動態・代謝、今までの臨床成績、および本試験での試験薬の入手方法、保管管理方法など。

4. 対象患者

対象疾患名に続き（1）選択基準、（2）除外基準に分けて具体的、定量的、客観的かつ明瞭に記載する。学会等で標準的に用いられている基準であっても、他分野の者が理解できるように適宜説明を加えること。

注意1：選択基準：試験の結果、治療法の有効性が示された場合に、その治療法を適応することが妥当とみなされる対象集団を規定するもの。統計学的検出力、実施可能性、一般化可能性を考慮して設定すること。

注意2：除外基準：選択基準で示される対象集団には属するが、試験に組み入れることが倫理的でないか、有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される対象を除外する条件を規定するもの。

注意3：選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を試験登録適格例とする。

対象患者：疾患名に以下の規定がある場合は、それらで規定される疾患の患者群を端的に表現して記載する。

重症度、慢性・急性、再発の有無、他剤無効、合併症の有無、危険因子の有無等
（例）高血圧を合併するインスリン非依存性糖尿病患者

注意：これらの規定因子の具体的基準は選択基準に記載する。

（1）選択基準：

- 対象患者の年齢、性別、詳細な疾患分類（検査値や評価スケールの範囲、罹患期間等）、前治療の規定等を箇条書きにする。
- 数値等をできるだけ用いて客観的な基準により必要十分な対象患者の選択基準を記載する。学会等で標準的に使用されている評価基準を用いる場合は、それらを別紙または付表として添付する。
- 各選択基準の設定根拠について適宜記載する。

注意1：試験の目的である治療効果の評価に適切な集団を選択する基準を設定することが重要。

注意2：客観的で明快な表現を用いる。1文をなるべく短くすること。

注意3：生化学検査については絶対値または施設基準値との比で規定する。

注意4：各条件には1）からの連番をつける

注意5：同意取得時の選択基準に加えて、試験薬投与開始前の追加基準がある場合にはそのように記載すること

(例) 以下の基準を全て満たす患者を対象とする

- 1) 血清中C型肝炎ウイルス抗体陽性の患者
- 2) 試験薬投与前4週間のうちに少なくとも2週以上間隔を置いて2回測定したGPTの値が2回とも正常上限値を超える患者
- 3) 同意取得時において年齢が20歳以上の患者
- 4) 本試験の参加にあたり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患者
- 5) 外来患者

(2) 除外基準:

以下の事項について可能な限り具体的に数値で表現する。また、各条件の設定根拠について記載する。

- 治療歴、既往歴、合併症、臨床検査値等に関する事項。
- 併用薬・併用療法に関する制限事項: 以下に該当する薬剤で休薬することが被験者の安全性やQOLを著しく損ない不適当と考えられる薬剤の投与を受けている患者
 - a) 試験薬と同様の効果を有し、有効性の評価に影響を及ぼす薬剤(同効薬)
 - b) 試験薬と同様の副作用を有し、併用することが安全性上問題となる薬剤
 - c) 相互作用により有効性・安全性に影響を及ぼすと考えられる薬剤

なお、a)の同効薬については、短時間作用型のものについて、評価直前を除いて頓用可とする場合、あるいは試験期間中用量を変更しないことを条件に可とする場合がある。また、「試験薬投与前3ヶ月以内に の投与を受けた患者」など、除外基準に期間を規定する場合もある。ただし、休薬(wash-out)することで対象患者とすることができる場合は、通常除外基準には入れず、「6(7) 休薬の方法」に記載する。

注意: 各条件には1)からの連番をつける。各条件は、有効性評価に及ぼす因子や安全性上問題となる因子毎に整理されていることが望ましい。

(例) 以下のいずれかに抵触する患者は本試験に組み入れないこととする

- 1) 観察期に測定したX X X値が 500 mg/dlを超える患者
 - 2) HBs抗原陽性の患者
 - 3) (同効薬で併用禁止とする薬剤)を服用中の患者
 - 4) コントロール不良な糖尿病患者
 - 5) 心筋梗塞の既往を有する患者
 - 6) 不安定狭心症を合併する患者
 - 7) 重篤な肝疾患を有する患者(AST(GOT)もしくはALT(GPT)が100 U以上)
 - 8) 重篤な腎疾患を有する患者(BUN 25 mg/dL 以上もしくは血清クレアチニン2.0 mg/dL以上)
 - 9) (併用禁忌の薬剤)を服用中の患者
 - 10) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性
 - 11) 授乳中の女性
 - 12) 試験薬の投与開始前3ヶ月以内に他の試験薬または治験薬の投与を受けた患者
 - 13) その他、試験責任(分担)医師が被験者として不適当と判断した患者
- [設定根拠] 1) 有効性評価への影響および安全性への配慮のため、2) ~ 3) 有効性評価への影響、4) ~ 12) 安全性への配慮のため

5. 被験者に説明し同意を得る方法

以下の項目について記載すること。

- 「(各施設の)倫理委員会や治験審査委員会で承認の得られた同意説明文書を患者さんに渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者さんの自由意思による同意を文書で得ること。
- 「患者さんの同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者さんの同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者さんに情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者さんの意思を予め確認するとともに、事前に治験審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者さんの再同意を得ること。

注意 1 : 同意説明文書はGCPで必要とされる18項目の説明事項を含めて作成すること。

注意 2 : 未成年者を対象とする場合、あるいは被験者となるべき患者が同意能力を欠き代諾者をおく場合等の同意取得方法を答申GCPに準じて規定すること。未成年者であっても十分な説明を行い、本人の同意を得ることが基本である（「小児集団に於ける医薬品の臨床試験におけるガイダンス(ICH-E11)について」(平成12年12月15日、医薬審第1334号 ; http://www.pmda.go.jp/ich/e/e11_00_12_15.pdf) の2.6.3参照)。

6 . 試験の方法

以下の項目について記載すること。

(1) 試験の種類・デザイン

- 非対照・(プラセボ・実薬)対照、ランダム化、層別化、非盲検・単盲検・二重盲検、クロスオーバー・並行群間比較・漸増法・用量 - 反応比較、探索的臨床試験・検証的臨床試験などから選択する。

設定根拠について適宜記載する。

(注意 : 統計学的検出力が推定できない場合は、原則として探索的臨床試験とすること。)

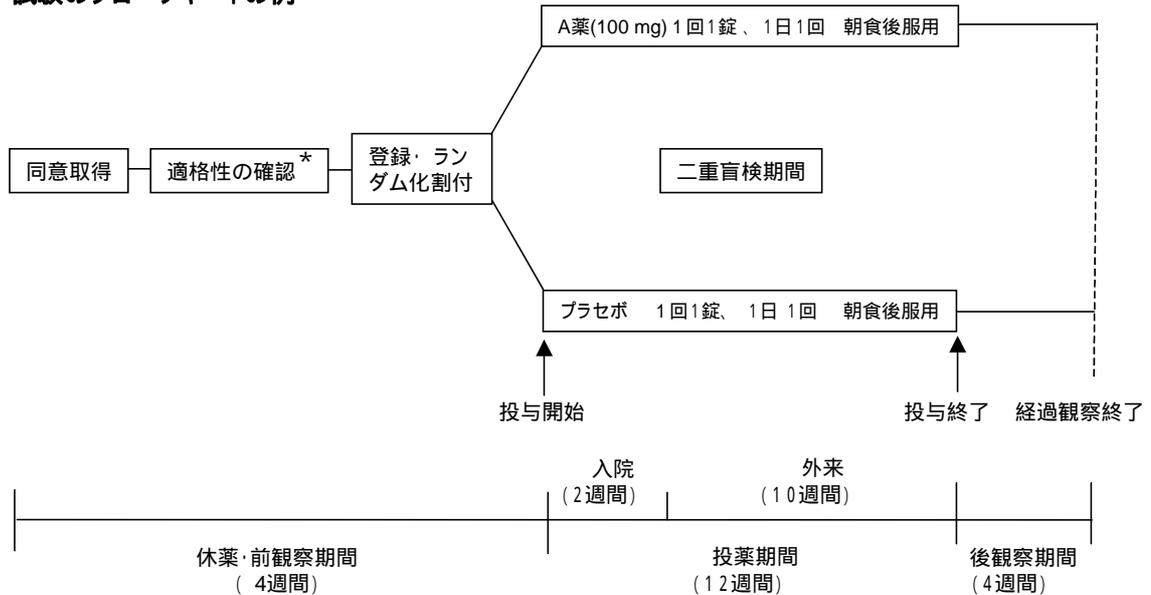
(2) 試験のアウトライン (試験のフローチャート参照)

- 休薬期間、前観察期間、開始日、投薬期間、後観察期間、追跡期間も含む臨床試験の開始と終了の区切りについて記載し、個々の被験者が試験に参加する期間、日数、試験薬投与量および投与方法など図表を用いてわかりやすく記載する。
- 試験を中止した場合に追加期間を置く場合は、試験期間に含めるか否かを定める。

注意 1 : どの数値を用いて統計解析を行うのかをよく考慮して、評価項目、期間、検査等のスケジュールを設定すること。特に治療前の数値と比較する場合は、前観察期間中の値が再現性のあること、および対照群を置かない場合は治療期間中の値が治療を行わなければ変動しないことあるいは改善しないことが前提となる。

注意 2 : 症例割付後に群間に偏りを生じないように配慮する。試験薬や評価に影響を及ぼす併用薬の用量を症状等により可変とする場合は、予め基準を設定すること。手術等を伴う場合は、予め術者になり得る条件を決めておき、条件にあった者が手術を施行することを明記しておくこと。

試験のフローチャートの例



*同意取得時に行う検査と投与開始直前に行う検査がある。
登録割付後、投与開始直前の検査で基準を満たさない場合は中止となる。

(3) 被験者の試験参加予定期間

- 全期間における最短および最長期間を記載した後、観察期間、投薬期間等に分け、それぞれの最短および最長期間を記載する。

(4) 試験薬の用法・用量、投与期間

- 投与量・投与方法および投与期間等を記載する。
- 投与量・投与方法および投与期間の設定根拠を必ず記載する。
- 休薬(wash-out)・前観察期間、後観察期間や追跡期間に薬物投与等に規定があれば、期間ごとに分けて記載する。

注意： 設定根拠については、有効性、安全性、統計学的検出力等を考慮して記載する。また、キーとなる参考文献があれば添付する。

(5) 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法

(6) 併用薬（療法）に関する規定

以下の事項について該当するものを記載する。被験者の安全性およびデータの品質に関わることであるので、必ずそれぞれに設定根拠を記載する。

- 1) 併用薬（療法）：実施計画に必ず併用する薬剤（療法）がある場合に、用法・用量等とともに記載する。併用療法として6(2)アウトライン/フローチャートにも記載する。
- 2) 併用禁止薬（療法）：有効性・安全性の評価上あるいは試験の安全性の確保上重大な影響を及ぼすと考えられるものを記載する。
- 3) 併用制限薬（療法）：従来から服用している薬剤等で薬効等に影響を及ぼすと考えられる薬剤について、試験期間中は原則として投与量・投与方法を変更しないこと、あるいは短時間作用薬または弱作用薬剤の頓用は一定の回数まで可能であることを記載する。
- 4) 併用注意薬（療法）：相互作用などで試験薬との投与間隔を置く必要のある薬剤などを記載する。
- 5) 併用可能薬（療法）：薬効分類上は同種同効薬であるが、効果が弱いなどの理由により制限する必要がないものなどを記載する。

注意： 本文中には薬効分類による記載にとどめ、具体的な薬剤のリストを別紙として添付してもよい。リストの作成には、治験管理室または薬剤部の協力を得るのが望ましい。

(7) 休薬の方法

- 前観察期間において併用禁止薬等を休薬 (wash-out) する方法と期間、および休薬期間中の安全性に対する配慮を記載する。
- 抗がん剤等で有害事象のためにプロトコル治療を一次中断 (試験薬を休薬) する場合の規定をする (休薬する基準と期限)。

(8) 試験薬の管理・交付手順

- 未承認薬等の試験薬の管理・交付手順については、別途定めることを記載する。

(9) 服薬指導情報

- 服用時刻 (およびその許容範囲)、服用方法、飲み忘れたときの指導方法
- 保管方法、残薬・容器の返却方法

(10) 手術術式など

- 手術や特殊手技が試験に盛り込まれる場合は、その概要を記載する。
- 手技の精度が結果に重要な影響を及ぼす可能性がある場合は、精度管理についても言及する。

(11) 症例登録、割付方法

- 被験者識別コードリストの作成、症例登録の方法ならびに群間比較の場合は各群への割付方法 (ランダム化の手順等) およびブラインド化の方法
- 盲検性を保つための製剤学的な工夫 (着色等) 等があればその内容。
- 有害事象や中間解析のために一部キーオープンする必要がある場合の手順 (ブラインド化されていないデータを知りえる立場にある独立データモニタリング委員会の設置・運営、エマージェンシーキーの管理・開封手順、中間解析時のデータの取扱方法等)

注意： 封筒法によるランダム割付は、割付前に開封され、ランダム割付が崩れる可能性があるので使用せず、中央登録・中央割付とすることが望ましい。

(例) 試験薬の割付・コード化：二重盲検試験の場合

試験薬の割付・コード化担当者は、1) 試験薬の識別不能性を確認する。2) 試験薬割付コード表：通し番号、ランダムな順序のプラセボおよび実薬名 (錠)、および試験薬割付コード (記号・番号) からなる対応表を作成する。3) それに基づき試験薬に試験薬割付コード名を付す。4) 試験薬割付コード表は、開鍵時まで試験薬割付・コード化担当者が保管し、他の者には開示しない。開鍵は、緊急避難的に該当症例について行う場合を除いて、試験が終了し各症例の採否が固定するまで行わない。なお、試験薬は、1症例分を1単位 (1セット) とする。

(例) 被験者の登録方法：ランダム化試験の場合

試験責任医師あるいは試験分担医師は、1) 文書による同意を取得する。2) 試験責任医師が保管する被験者識別コードリストに、同意取得日および被験者と被験者識別コードを対応させるために必要な事項を記載する。3) 被験者識別コードを用いた症例登録書を、試験事務局 (あるいは症例登録センター) に提出する。4) 適格性の確認を受け、被験者登録番号と割付けられた薬剤名 (二重盲検の場合は試験薬割付コード名) 等が記載された登録確認書を受領する。5) 同意撤回、中止、脱落等が生じた時は、速やかに報告する。

(例) 被験者の割付方法1：多施設・非盲検 (または単盲検) ・ランダム化試験の場合

被験者の各治療群への割付は、中央登録方式にて行う。予め作成したランダム割付表に従い、症例登録順に順次各治療群に割付け、被験者登録番号と治療群名を記載した登録確認書を発行する。割付表は中央で保管し、試験責任医師および試験分担医師には開示しない。

(例) 被験者の割付方法2：単施設・二重盲検試験の場合

被験者への薬剤の割付は、試験薬管理者が行う。被験者が登録されるごとに、試験薬の記号・番号順に割付け、試験薬を交付する。試験薬のラベル名は、予めランダムな順序で試験薬を割付配置しコード (記号・番号) 化したものとする。

(例) 被験者の割付方法3：盲検・ランダム化 (動的割付け)

被験者の各治療群への割付は、中央登録方式にて行う。なお、年齢、性別、医療機関について各群間で可能なかぎり均一とするため、動的割付を行う。

7. 評価項目

- (1) 主要評価項目 (Primary endpoint) および (2) 副次的評価項目 (Secondary endpoint) について、統計解析の方法と期待される結果 (検出力) を想定して具体的に設定する。
- 有効性評価と安全性評価について記載すること。主要および副次的評価項目に安全性評価項目が含まれない場合は、(3) 安全性評価項目として別に設けることが望ましい。
- 安全性の評価項目としては危惧される特定の副作用があればそれを評価項目に加え、ない場合は単に有害事象とする。
- 学会等で標準的に使用されている評価スケールを用いる場合は、それらを別紙または付表として添付する。
- 設定根拠を記載する。

8. 観察および検査項目

以下の項目等についてスケジュール表を作成し、各項目の内容を別途本文等で補足説明する。「同意取得」「休薬期間」「前観察期間」「投与開始日」「投与期間」「後観察期間」「試験終了(中止)日」など期間ごとに分け、可能な限り患者来院毎に観察・検査項目等を記載する。項目の順は患者基本情報、介入項目(処置、投薬など)、観察項目、検査項目の順とするか、あるいは患者基本情報、介入項目、有効性評価項目、安全性評価項目の順とする。

- (1) 患者背景：カルテ番号、ID番号、患者イニシャル、性別、生年月日、人種、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、原病歴、前治療など
- (2) 試験薬投与
- (3) 試験薬および併用薬の服薬状況の確認：当該調査期間における服薬状況を%で評価し、症例報告書に記載する。
- (4) 自覚症状・他覚所見の確認：問診等により確認する。症状日誌がある場合は参考にする。
- (5) 有害事象と副作用の確認：有害事象には、各種検査値異常も含める。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書 (case report form, CRF) に記載する。必要があれば追跡調査する。程度については、副作用評価基準によるグレード1~4によるか、あるいは、1) 軽度：無処置で投与継続可能な状態、2) 中等度：何らかの処置により投与継続可能な状態、3) 重度：投与を中止あるいは中止すべき状態などと定義する。重篤性評価は、10 (重篤な有害事象の報告) で定義し、該当する場合は速やかに報告することを記載する。CRFに有害事象の記載欄を設けること。予め特定の有害事象についてチェックリストにより調査する場合と自発報告では前者の方が発現率が高くなることに留意すること。また、投与期間が長くなれば累積発症率は高くなる。有害事象の評価には、MedDRA/J (Medical Dictionary for Regulatory Activities/J:ICH国際医薬用語集日本語版、厚生労働省の副作用症例報告書に使用する副作用等用語として採用されている、有料会員制、<http://www.sjp.or.jp/08/01.htm>)、あるいは米国National Cancer Instituteの有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)日本語版 (JCOG版、http://www.jcog.jp/SHIRYOU/ra_ma_guidetop.htm) を用いることも考慮する。
- (6) 血圧・脈拍数
- (7) 血液検査：検査項目を記載する。適宜設定根拠を記載する。(スケジュール表では肩番号または記号を付し、具体的項目名を欄外に記載する)
- (8) 血液生化学検査：検査項目を記載する。(同上)
- (9) 尿検査：検査項目を記載する。(同上)
- (10) その他の特殊検査

注意1：目的、患者選択・除外基準、中止基準、評価項目との整合性及び患者さんの安全性確保の点から項目を選択し、必要十分となるように設定すること。

注意2：主観的評価項目や画像診断等では、数値化・スコア化の方法についても記載する。

注意3：未承認薬を用いた試験では、安全性確保に重点を置いた受診間隔を設定すること(投与開始後少なくとも2~3ヶ月は2週間以内毎の受診が望ましい)。

注意4：受診日に許容範囲を設けること：(例)投与開始日~投与2週間まで±1日、その後は±3日。

注意5：受診日に食事や服薬等に制限等がある場合には、その旨と理由を記載すること。

注意6：外注する検査や特殊検査は、測定者(依頼先)等を記載すること。また、評価者が担当医師とは別にいる場合など(画像診断の評価を中央で行う場合など)は、その担当

者名と手順を記載する。

注意 7：追跡調査を行う場合は、その期間と内容・手順を記載する。

注意 8：患者日誌の使用やQOL調査等を行う場合は、実施計画書に添付すること。

スケジュール表の例

(患者さんへの同意説明文書中のスケジュール表と同一体裁であることが望ましい)

項目	休薬・ 前観察期間	投与 開始日	投与期間					後観察期間
			投与 1 週後	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 6 週後	投与 8 週後(終了 時)または中止時	
時期	2 ~ 4 週前	0 週						終了(中止) 4 週後
受診	受診 1	受診 2	受診 3	受診 4	受診 5	受診 6	受診 7	受診 8
同意取得								
患者背景の確認								
試験薬投与		←					→	
自覚症状・他覚所見								
有害事象の観察 ^a		←					→	
血圧(座・臥)測定								
脈拍測定								
体重測定								
臨床 検査	血液学的検査 ^b							
	血液生化学検査 ^c							
	尿検査 ^d							
胸部X線検査 ^e								
心電図検査 ^e								
測定								
測定								

印は試験薬投与開始前に行う項目、 印は試験薬投与開始後に行う項目

- a: 有害事象は、副作用など好ましくないすべての事象のことで、お薬との因果関係は問いません。
- b: 血液学的検査として XXX, YYY, ZZZ を測定します。これらは試験の安全性を確認するために行います。
- c: 血液生化学検査として XXX, YYY, ZZZ を測定します。これらは試験の安全性を確認するために行います。
- d: 尿検査として XXX, YYY, ZZZ を測定します。これらは試験の安全性を確認するために行います。
- e: 投与開始前に一回測定します。

...

9. 中止基準

個々の症例の中止基準について記載する

- 試験担当医師は何らかの理由で試験継続が不可能と判断した場合には、試験薬の投与を中止し、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過をカルテならびにCRFに明記すると

- ともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。
- 中止基準、脱落基準を以下のような項目について具体的基準を箇条書きにする。
- 長期投与の試験で、有害事象や合併症のため試験薬の投与を一時休止（中断）する場合は、その最長期間と回数について規定する。

中止基準の例

- 1) 被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
 - 2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
 - 3) 原疾患が完治し、継続投与の必要がなくなった場合
 - 4) 原疾患の悪化のため、試験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
 - 5) 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
 - 6) 有害事象により試験の継続が困難な場合
 - 7) 妊娠が判明した場合
 - 8) 著しくコンプライアンス不良の場合（全予定投与回数の70%未満の服薬となると判断される場合、あるいは120%を越えると判断される場合）
 - 9) 試験全体が中止された場合
 - 10) その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合
- 中止後の対応（検査・処置や追跡期間等）について記載する。特に、有害事象発生により中止した場合は、可能なかぎり原状に回復するまでフォローすること等を記載する。

注意1：いずれの場合も、中止の理由をカルテおよび症例報告書に記載すること。

注意2：試験薬投与開始後に同意の撤回があった場合は、試験薬の効果不発揮あるいは有害事象によるものか、あるいは偶発的事象（転居など）によるものかをできるだけ明らかにし、有効性・安全性評価の対象となる症例としての採否の参考となるように記録すること。

10. 有害事象発生時の取扱

(1) 有害事象発生時の被験者への対応

- 「試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めるときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える」ことを記載する。
- 二重盲検試験において、「緊急避難的に試験薬の識別を行う必要がある場合は、研究代表者等を通じて試験薬割付・コード化担当者に依頼し、当該症例について開封結果の開示を受ける。」ことなどを記載する。

(2) 重篤な有害事象の報告

- 重篤な有害事象の定義（薬事法施行規則第273条に準じて定義する）

- (例)
- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
 - 2) 入院または入院期間の延長
 - 3) 障害または障害につながるおそれ
 - 4) 後世代または先天性の疾病または異常

- 報告の対象となる有害事象：試験期間中の全ての重篤な有害事象、試験終了（中止）後に試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告すること。
- 試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めるときは、速やかに病院長（治験管理室）に報告するとともに、多施設で試験を実施している場合は、その実施機関の長に通知すること。報告は第一報（緊急報告）および第二報（詳細報告）とすること。
- 報告の期限については、薬事法施行規則第273条に従い、重篤性および未知・既知等の分類に従い、7日以内および15日以内等の規定を設けることが望ましい。施設ごとの様式・規定があれば、それにも従うことを明記する。
- 市販後の薬剤等においては、厚生労働省の医薬品等安全性情報報告制度により厚生労働省に報告することを記載することが望ましい。

(3) 重要な有害事象の報告

- 重要な有害事象について試験実施計画書の中で定義する。
- 重篤な有害事象の基準を満たさないが、重要な有害事象の条件を満たす場合は、速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う。

(例：免疫抑制剤)

- 感染症（抗生物質等の薬物の投与を必要とする場合）
- 腎障害（血清クレアチニン値が施設基準上限値の1.5倍以上）
- その他試験薬を投与中止することに至った有害事象

コメント：重要な有害事象は、重篤分類には当てはまらなくても、重篤につながる副作用を早期に検出するうえで重要である。

(4) その他の有害事象

- その他の有害事象については、「8. 観察および検査項目(5) 有害事象と副作用の確認」に記載した手順により、症例報告書に記載することを規定する。

1.1 . 実施計画書からの逸脱の報告

GCPに準じ、以下の事項について記載する。

- 試験責任医師または試験分担医師は、研究代表者の事前の合意および治験審査委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
- 試験責任医師または試験分担医師は、緊急回避等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および治験審査委員会の事前の承認を得る前に、試験実施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、試験責任医師または試験分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および治験審査委員会に提出し、研究代表者、治験審査委員会および病院長の承認を得るものとする。
- 試験責任医師または試験分担医師は、試験実施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、試験責任医師は、医療機関で定めた所定の様式により病院長および試験の代表者に報告しなければならない。試験責任医師は、これらの写しを保存しなければならない。

1.2 . 試験の終了、中止、中断

(1) 試験の終了

以下の事項について記載する。

- 各施設での試験の終了時には、試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院長に提出する。多施設において実施する場合は、研究代表者にも終了報告書を提出する。

(2) 試験の中止、中断

以下の事項等について適宜記載する。

- 試験責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。
 - 1) 試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
 - 2) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
 - 3) 予定症例数または予定期間に達する前に、(中間解析等により)試験の目的が達成されたとき。
 - 4) IRBにより、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。
- IRBにより、中止の勧告あるいは指示があった場合は、試験を中止する。
- 多施設で行う場合は、研究代表者あるいは研究計画書で規定する委員会等で、上記の事項を検討し、試験の継続の可否を検討する。
- 試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長(あるいは各医療機関の長)にその理由とともに文書で報告する。

1 3 . 試験実施期間

平成_____年___月___日から平成_____年___月___日（登録締切_____年___月___日）

注意 1 : 1症例目の同意取得から最終症例の最終観察日までを含む期間。

1 4 . データの集計および統計解析方法

- データの収集・集計方法を記載する。また、CRFに掲載されたデータとカルテ等原資料の記載との整合性を保証する方法（モニタリング等）についても記載することが望ましい。
- 統計解析方法について記載する。有効性および安全性の解析の対象となる被験者（解析対象集団）について、中止・脱落症例、欠測値などのデータの取扱いも含めて規定しておくことが望ましい。

注意 1 : 検証的試験の場合は、統計解析方法を予め決めておくことが必要である。

注意 2 : 比較試験の場合は、統計解析時に各群間に（介入事項以外に）偏りが無いこと（同等性）についても評価すること。

1 5 . 目標症例数および設定根拠

- 各群の目標症例数と症例数設定の根拠について記載する。探索的臨床試験の場合は設定根拠は必須ではないが、むやみに大きな数とはせず、実施可能な数とすること。
- 多施設共同研究の場合には、全体の目標症例数と、当施設の目標症例数を記載する。

（例） 当院の申請目標症例数 15例

試験全体： 参加施設数 8施設、目標症例数120例

1 6 . 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

以下の項目について記載すること。

（1）人権への配慮（プライバシーの保護）

- 試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮すること。病院外に提出する症例報告書等では、被験者識別コード等を用いて行うこと。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにすること。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しないことなどを記載する。
- 被験者の検体等を病院外に出して測定等を行う場合は、匿名化・保管・廃棄方法、閲覧者の範囲等について規定する。

注意： 症例報告書等における被験者のイニシャルの使用は、被験者を特定できる可能性があるため、好ましくないとされている。

（2）安全性・不利益への配慮

- 有害事象発生時の対処方法：速やかに適切な診察と処置を行うことを記載する。
- 休薬期または非治療群における不利益・危険性への配慮について記載する。

1 7 . 患者の費用負担

- 試験に参加することで被験者の費用負担が増えないような対策を講じること。
- 通常の検査の範囲を超える検査等や適応外で使用する薬剤がある場合には、それらが研究費等で賄われることを記載する。
- 未承認薬等を使用する場合は、その入手方法と費用の支払いについて記載する。
- 通常の診療の範囲内である場合にはそのように実施計画書に記すこと。

1 8 . 健康被害の補償および保険への加入

（1）健康被害の補償

- 施設ごとに取り決めがあれば、それに従う。

（2）賠償保険への加入

(例)「賠償責任に備え、試験責任医師および試験分担医師は賠償責任保険に加入することを明記する。」

コメント：賠償責任保険は原則として自主臨床試験も担保している。一方、補償制度は市販薬の適応内使用の場合に適用される医薬品機構の副作用救済制度を除いて、一般的には整備されていない。そのため医師は賠償責任保険に加入していることを要件とする。

19. GCP及びヘルシンキ宣言への対応

(例)「本試験はGCPを準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言(2000年改訂)を遵守して実施する。」などと記載する。

20. 記録の保存

試験等の実施に係わる必須文書の保管責任者、保管場所、保管期間、匿名化の方法、保管期間終了後の廃棄方法等について記載する。

- 試験責任医師は、試験等の実施に係わる必須文書(申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など)を保存することを規定する。
- 試験責任医師は試験終了後、速やかに、試験に関わる全ての必須文書の保管を、試験管理室に委ねることも記載する。またその廃棄は、所定の期間(試験終了後3年以上)後に試験管理室が行うことなどを規定する。

注意：保存の期間はデータの信頼性や被験者の安全性について治験審査委員会やモニター等による調査を遡って受ける上で十分な期間とすること。「遺伝子治療の臨床研究に関する倫理指針」では、研究終了後少くとも5年間保存することが義務づけられている。

21. 研究結果の公表

- 作成(発表)者、作成(発表)時期、発表方法等について記載する。

注意1：試験が正しく行われたにも拘わらず結果が所期のものでない場合でも、患者さんの協力を無駄にすることのないように、投稿論文等でデータを公表することが原則である。ヘルシンキ宣言(2000年改訂)では「ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。」とされている。

注意2：ランダム化並行群間試験の結果を投稿する際には、「CONSORT声明」(<http://www.consort-statement.org/>)を参照すること。

注意3：指針の規定に従い、結果を総括報告書等にまとめて病院長に報告することが望ましい。

22. 研究組織

- 研究組織構成者の氏名、所属機関、診療科(部)、職名、連絡先(内線番号を含む電話番号)を記載。単一施設で実施する場合は、試験責任医師に印をつける。
- 多施設共同研究の場合には研究代表者および共同研究者(各施設の試験責任医師)等とし、各施設にて治験審査委員会または倫理委員会の承認を得ることが必要である。また、各施設において審査申請する場合には、その施設での試験責任医師、試験分担医師、試験協力者などのリストを添えて申請すること。多施設共同研究における研究組織構成者による委員会(研究班、グループ、あるいは委員会)の機能について定義することが望ましい。例：試験全般の策定・実施・報告上の調整、施設間の調整、実施計画書の疑義解釈上の調整、効果・安全性評価委員会を設置しない場合は安全性の評価...
- 研究事務局、患者登録・割付センター(症例登録センター)、試験薬管理者、データマネジメントセンター、統計解析者、医学専門家(アドバイザー)、独立データモニタリング委員会または効果・安全性評価委員会等を設置する場合は、それらの名称、所在地、代表者、担当者、連絡先等も記載する。

(例：当施設単独の場合)

(氏名) (所属機関) (診療科)(職名) (連絡先)

臨床太郎 天理よろづ相談所病院 科 部長 0743-63-5611 (内線 XXXXX)
臨床花子 天理よろづ相談所病院 科 医員 0743-63-5611 (内線 XXXXX)
(: 試験責任医師)

(例：多施設の場合)

< 研究代表者 >

臨床太郎 大学 科 教授 xx-xxxx-xxxx (内線 XXXXX)

< 実施施設・試験責任医師 >

(実施施設名)	(責任医師名)	(職名)	(連絡先)
天理よろづ相談所病院	科 臨床太郎	部長	0743-63-5611 (内線 XXXXX)
天理よろづ相談所病院	科 臨床花子	副部長	0743-63-5611 (内線 XXXXX)
天理よろづ相談所病院	科 臨床二郎	医員	0743-63-5611 (内線 XXXXX)
XXX病院	科 試験三郎	部長	xxx-xxx-xxx

< 研究事務局 >

大学 科 医局
臨床三郎 (研究事務局代表)、臨床四郎、臨床五郎
〒xxx-xxxx、XXXXXXXXXXXXXXXXXX
電話：0x-xxxx-xxxx (内線 XXXXX)、FAX：0x-xxxx-XXXX
E-mail：XXXX@xxxx.xxx.jp (臨床三郎)

注意1：実施施設が予定である場合は<実施予定施設>とするか施設名の末尾に(予定)である旨、明記すること。実施施設・試験責任医師を別紙参照とし、試験実施計画書末尾に添付することも可能。

注意2：他に、試験調整委員会、効果安全性評価委員会、モニタリング担当者(モニター)、データセンター、生物統計家等を定める場合は、適宜実施体制が明らかとなるよう記載すること。

2.3. 研究資金および利益の衝突

(例) 本試験は、平成 年度、 の研究助成を得て実施する(助成番号)。本試験の計画・実施・報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しないこと、および試験の実施が被験者の権利・利益をそこねることがないことを確認する。などと記載する。

- 「起こりえる利益の衝突」が存在しないことを確認するために、各研究者は誓約書を提出するか、あるいは研究者間の研究合意書の中に誓約事項として記載することが望ましい。
- 「起こりえる利益の衝突」の例として、研究者個人の利益・立場等が研究の公平・公正な計画・実施・報告に影響を及ぼす可能性をあげることができる。さらに規定する必要がある場合は、
米国NIHのConflict of interestの条項
(<http://grants.nih.gov/grants/policy/coi/>)や
米国FDAのGuidance: Financial disclosure by clinical investigators
(<http://www.fda.gov/oc/guidance/financialdis.html>)
を参照するようにしてもよい。
- 天理よろづ相談所病院においては、試験責任医師(受託研究の場合は試験分担医師も)は申請時に、臨床研究に係る利益相反自己申告を同時に行うこと。(申告書を提出することが望ましい)

2.4. 実施計画書等の変更

- 実施計画書や同意説明文書の変更(改訂)を行う場合は予め治験審査委員会あるいは倫理委員会の承認を必要とすることを記載する。

- 多施設共同研究の場合は、予め各医療機関の治験審査委員会あるいは倫理委員会の承認を必要とすることを記載する。
- 各医療機関に固有の変更：各医療機関で試験実施計画書の変更を求められた場合は、試験責任医師は、研究代表者との合意の上、当該機関での試験実施計画書を変更することができる。例：治験審査委員会の審議に基づく病院長の指示による変更、試験責任医師の判断による検査・観察項目の追加で患者さんの負担が大幅には増えないもの。

2.5 . 参考資料・文献リスト

- 実施計画書に引用された参考資料・文献はふられた番号順にリストを作成する。
- 引用の記載方法については特に指定はないが、学術雑誌の場合には全員の著者名、論文タイトル、雑誌名、巻、ページ、年号の情報を含むこと。
- リストの中からキーとなる参考文献または資料を1～2件選び、申請時にコピーを申請書に添付すること。

以上