

序文

2017年5月2日に、アメリカ国立衛生研究所 (National Institutes of Health, NIH) 及び米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) が共同で作成した Protocol Template が、NIH, Office of Science Policy, Clinical Trials にて公開されました。

<https://osp.od.nih.gov/clinical-research/clinical-trials/> (最終訪問日：2017年12月8日)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター、臨床研究センター、プロトコル作成ユニットは、Template の内容を臨床研究及び治験で活用するため、「NIH-FDA 第 II, III 相 IND/IDE 臨床研究計画書ひな形 (NCGM 日本語訳)」を作成いたしました。

日本語訳の権利は、翻訳者及び監修者に属しますので、無断転載は禁止致します。リンク及び引用は、適切に出典を示していただくようお願いいたします。それ以外の利用に関しては、以下問い合わせ窓口にご連絡ください。

問い合わせ窓口

国立研究開発法人国立国際医療研究センター 臨床研究センター

qmanage"AT"hosp.ncgm.go.jp (※"AT"を@に変えてください)

2017年12月15日

国立研究開発法人国立国際医療研究センター

翻訳

寺田 麻里

監修

小早川 雅男、プロトコル作成ユニット

NIH-FDA II,III相 IND/IDE 臨床試験実施計画書ひな形 (NCGM 日本語訳)

前書き

臨床試験実施計画書を最終版とする前にこの**前書き**を削除すること。

この臨床試験実施計画書（以下、実施計画書とする）ひな形は、アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）が承認した試験用医薬品申請（Investigational New Drug, IND）及び試験用医療機器適用免除（Investigational Device Exemption, IDE）の第II相及び第III相の臨床試験のうち、アメリカ国立衛生研究所（National Institutes of Health, NIH）が資金提供する試験に使用することを目的として作成された。該当する臨床試験の実施計画書を作成するにあたり、試験担当者は本ひな形を使用することが推奨される。その他の第II相、第III相の臨床試験にも有用である。

本ひな形の目的は、医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonization, ICH) の E6 ガイダンス「臨床試験の実施の基準(Good Clinical Practice, GCP)」に適合した、包括的な実施計画書を作成する際の補助として活用することである。科学的根拠に基づいて判断し、誤った解釈を回避し、データの損失を防ぐことにも役立つ。さらに、体系化された実施計画書を使用することで、円滑に実施計画書を審査することができる。

実施計画書は、試験用医薬品申請や試験用医療機器適用免除の提出の際に必要な情報の一部に過ぎない。試験用医薬品申請及び試験用医療機器適用免除の提出の詳細については、それぞれ、アメリカ連邦規則集（Code of Federal Regulations, CFR）21 CFR Part 312 もしくは 21 CFR Part 812 を参照すること。

ひな形の使用法

ひな形のすべての項に記載を行い、項の順序は変更しないこと。該当しない項は、削除せずに該当しない旨を記載する。

本ひな形では、作成の手引き及び作成例の2種類の記載がある。

作成の手引きはイタリック文字で記載しており、これらは最終的に削除すること。ページ下の脚注も同様に削除する。作成の手引きは、その箇所に明記すべき内容、もしくは、何も記載すべきでない箇所を示す。たとえば、多くの項に、“ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。”と記載されている。

作成例は、実施計画書に記載する内容をさらに具体的に示している。医薬品、生物学的製剤または医療機器（試験治療の種類）、試験デザイン、計画内容等に応じて内容を修正するか、削除すること。作成例は、【通常のフォント】で記載されており、<山括弧>で囲った部分には、該当する情報を入力する。

NIH-FDA II,III相 IND/IDE 臨床試験実施計画書ひな形 (NCGM 日本語訳)

最終的に作成の手引きは削除する。作成例はそのまま使用するか、各試験に合わせて修正して用いることができる。作成例が実施計画書に合わない場合は削除する。なお、各項については、目次が自動作成できるよう Word ファイルとして書式化されている。

実施計画書の作成、改訂、修正の履歴を追跡するため、版数管理が重要である。全ての試験実施関係者が最新の実施計画書を確実に使用するためにも必要である。改訂ごとに、表紙とページのフッターに記載されている版数及び作成日を更新する。さらに、改訂履歴の一覧を **10.4 改訂履歴** に作成する。

NIH-FDA II,III相 IND/IDE 臨床試験実施計画書ひな形 (NCGM 日本語訳)

リソース

実施計画書を最終版とし、関係者に配布する前にリソース部分を削除する。

メディケア&メディケイドサービスセンター (Center for Medicare & Medicaid Services, CMS)

- [Clinical Laboratory Improvement Amendments](#)

連邦規則集 (Code of Federal Regulations, CFR)

- [21 CFR Part 11: Electronic Records, Electronic Signatures](#)
- [21 CFR Part 50: Protection of Human Subjects](#)
- [21 CFR Part 54: Financial Disclosure by Clinical Investigators](#)
- [21 CFR Part 56: Institutional Review Boards](#)
- [21 CFR Part 58: Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies](#)
- [21 CFR Part 210: Current Good Manufacturing Practice In Manufacturing, Processing, Packing, Or Holding Of Drugs; General](#)
- [21 CFR Part 211: Current Good Manufacturing Practice For Finished Pharmaceuticals](#)
- [21 CFR Part 312: Investigational New Drug Application](#)
- [21 CFR Part 812: Investigational Device Exemptions](#)
- [42 CFR Part 11: Clinical Trial Registration and Results Information Submission](#)
- [45 CFR Part 46: Protection of Human Subjects Research](#)

アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA)

- [Compliance Actions and Activities](#)
- [FDA Regulations Relating to Good Clinical Practice and Clinical Trials](#)
- [Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IRBs Adverse Event Reporting to IRBs – Improving Human Subject Protection](#)
- [Guidance for Clinical Trial Sponsors: Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees](#)
- [Guidance for Industry: E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance](#)
- [Guidance for Industry: Electronic Source Data in Clinical Investigations](#)
- [Guidance for Industry: Multiple Endpoints in Clinical Trials](#)
- [Guidance for Industry: Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring](#)
- [Guidance for Industry: Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications](#)
- [Guidance for Industry: Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Standardized Study Data](#)
- [Guidance for Industry: Safety Assessment for IND Safety Reporting](#)

アメリカ保健福祉局 (Department of Health and Human Services, HHS)

- [The HIPAA Privacy Rule](#)
- [HIPAA Privacy Rule: Information for Researchers](#)

医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)

NIH-FDA II,III相 IND/IDE 臨床試験実施計画書ひな形 (NCGM 日本語訳)

- [Guidance for Industry, E6 \(R2\) Good Clinical Practice: Consolidated Guidance](#)
- [Guidance for Industry, M3\(R2\) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals](#)
- [Guideline for Industry, E3 Structure and Content of Clinical Reports](#)
- [Guidance for Industry, E9 Statistical Principles for Clinical Trials](#)
- [Final Concept Paper E9\(R1\): Addendum to Statistical Principles for Clinical Trials on Choosing Appropriate Estimands and Defining Sensitivity Analyses in Clinical Trials](#)

国際標準化機構 (International Organization for Standardization, ISO)

- [Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects -- Good Clinical Practice \(ISO 14155:2011\)](#)

アメリカ国立衛生研究所 (National Institutes of Health, NIH)

- [Certificates of Confidentiality \(CoC\) Kiosk](#)
- [Clinical Trials Registration and Results Information Submission](#)
- [Financial Conflict of Interest](#)
- [Inclusion of Children- Policy Implementation](#)
- [Inclusion Of Women And Minorities As Participants In Research Involving Human Subjects- Policy Implementation Page](#)
- [NIH Data Sharing Policies and Related Guidance on NIH-Funded Research Resources](#)
- [NIH Data Sharing Policy and Implementation Guidance](#)
- [NIH Genomic Data Sharing Policy](#)
- [NIH Grants Policy Statement, Section 8.2 Availability of Research Results: Publications, Intellectual Property Rights, and Sharing Research Resources](#)
- [NIH Policy on the Dissemination of NIH-Funded Clinical Trial Information](#)
- [NIH Public Access Policy Details](#)
- [Policy on Good Clinical Practice Training for NIH Awardees Involved in NIH-funded Clinical Trials](#)
- [Required Education in the Protection of Human Research Participants](#)

被験者保護局 (Office for Human Research Protections, OHRP)

- [Human Subject Regulations Decision Charts](#)
- [Informed Consent Checklist](#)
- [Informed Consent Tips](#)
- [IRBs and Assurances](#)
- [Regulations & Policy Index](#)
- [Unanticipated Problems Involving Risks and Adverse Events Guidance](#)
- [Vulnerable Populations](#)

その他

- [Citing Medicine, 2nd edition: The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers](#)
- [CONSORT statement](#)
- [International Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\): Recommendations](#)
- [Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance: Report of CIOMS Working Group VIII](#)

<試験課題名>

試験課題名は関係者が覚えやすくかつ分かりやすいもので、混乱を避けるため他の試験と区別しやすいものが望ましい。識別性と中立性が高い簡潔な課題名を検討すること。試験課題名の略号などをここに記載し、正式な試験課題名の代わりとして実施計画書全体で用いてもよい。

実施計画書番号：<番号>

国際臨床試験識別番号：<該当する場合は記載>

試験責任者：<氏名>

試験依頼者：<該当する場合は記載>

試験依頼者とは、個人、製薬企業、医療機器製造者、政府機関、学術機関、民間組織または、試験を立ち上げた、最終責任を有するその他の組織を意味する。

資金提供者：<NIH 研究所またはセンター>

版数：第<x.x>版

<作成日（日月年）>

全ての計画書に版数と作成日を記載する。作成日は、国際形式（日/月/年）を使用し、月は英語で表記する。（例：23 June 2017）

直近の変更概要：

項目	変更の概要	変更理由

目次

遵守声明	1
1 試験概要	2
1.1 要約	2
1.2 概略図	3
1.3 試験スケジュール	7
2 序論	8
2.1 試験実施根拠	8
2.2 背景	8
2.3 リスク／ベネフィット評価	8
2.3.1 既知の予測されるリスク	8
2.3.2 既知の予測される利益	9
2.3.3 予測されるリスク／ベネフィットの評価	9
3 目的及び評価項目	10
4 試験デザイン	12
4.1 試験デザイン全般	12
4.2 試験デザインの科学的妥当性	13
4.3 用量設定根拠	13
4.4 試験終了の定義	13
5 対象集団	14
5.1 選択基準	14
5.2 除外基準	15
5.3 生活習慣の配慮	16
5.4 スクリーニング脱落	17
5.5 被験者募集と維持管理に関する方策	17
6 試験治療	19
6.1 試験薬投与／試験機器使用	19
6.1.1 試験薬／試験機器	19
6.1.2 用法・用量	20
6.2 取り扱い方法	21
6.2.1 試験治療の交付・管理	21
6.2.2 試験治療の剤形・外観・包装・表示	21
6.2.3 試験治療の保管方法と安定性	21
6.2.4 事前準備	21

(NCGM 日本語訳)

6.3	バイアスを最小化する方策：無作為化と盲検化	22
6.4	試験治療の遵守	23
6.5	併用療法	23
6.5.1	レスキュー治療	23
7	試験治療の中止と試験参加中止／同意撤回	24
7.1	試験治療の中止	24
7.2	試験参加中止／同意撤回	25
7.3	追跡不能	26
8	評価方法及び評価手順	26
8.1	有効性評価	26
8.2	安全性評価及びその他評価	28
8.3	有害事象及び重篤な有害事象	30
8.3.1	有害事象の定義	30
8.3.2	重篤な有害事象の定義	31
8.3.3	有害事象の分類	32
8.3.4	評価・フォローアップの時期と頻度	35
8.3.5	有害事象報告	36
8.3.6	重篤な有害事象の報告	36
8.3.7	有害事象に関する被験者への情報提供	39
8.3.8	特に注目すべき事象	39
8.3.9	妊娠の報告	39
8.4	予期しない問題	40
8.4.1	予期しない問題の定義	40
8.4.2	予期しない問題の報告	41
8.4.3	予期しない問題の被験者への情報提供	42
9	統計学的事項	42
9.1	統計的仮説	43
9.2	サンプルサイズ設計	43
9.3	解析対象集団	44
9.4	統計解析	44
9.4.1	一般的事項	44
9.4.2	主要評価項目の解析	45
9.4.3	副次評価項目の解析	45
9.4.4	安全性の解析	46

(NCGM 日本語訳)

9.4.5	ベースラインにおける記述統計学.....	46
9.4.6	中間解析計画	47
9.4.7	部分集団解析	48
9.4.8	個々の被験者データの集計	48
9.4.9	探索的解析	48
10	文書記録と要配慮事項.....	48
10.1	規制上の配慮・倫理的配慮・試験管理上の配慮	48
10.1.1	同意取得	49
10.1.2	試験全体の中止及び試験終了.....	50
10.1.3	秘密の保全とプライバシー	51
10.1.4	試料及びデータの新たな研究での利用.....	53
10.1.5	研究組織	54
10.1.6	安全性管理	54
10.1.7	臨床モニタリング	56
10.1.8	品質保証及び品質管理	57
10.1.9	データの取り扱いと記録保管.....	58
10.1.10	実施計画書からの逸脱	61
10.1.11	結果の公表とデータ共有方針.....	62
10.1.12	利益相反に関する方針	63
10.2	その他の要配慮事項.....	63
10.3	略号一覧.....	64
10.4	改訂履歴.....	66
11	引用文献.....	67

遵守声明

遵守声明には、実施計画書、ICH-GCP及びその他州、地域、及び連邦で適用される規制要件を遵守して試験を実施する旨を明言する。全ての実施施設が、被験者保護局（The Office for Human Research Protections, OHRP）が発行した最新の連邦認証（Federal-Wide Assurance, FWA）を保持していなければならない。また、実施計画書、同意説明文書及びその他の被験者募集資料を、OHRPに登録されている治験審査委員会（Institutional Review Board, IRB）または倫理審査委員会（Ethics Committee, EC）に付議し、承認を受けなければならない。さらに、実施計画書または同意説明文書の改訂についても全て事前に承認を受ける。

次の2つの記載例から、適切なものを選択する。

(1) 【本臨床試験は、ICH-GCP及び以下の規制に準拠して実施する。

- 臨床試験に適用されるアメリカ合衆国連邦規則集（Code of Federal Regulations, CFR）（45 CFR Part 46, 21 CFR Part 50, 21 CFR Part 56, 21 CFR Part 312, 及び／または 21 CFR Part 812）

アメリカ国立衛生研究所（National Institutes of Health, NIH）の資金提供によって行われる臨床試験の実施、管理または監督責任がある試験責任医師やその他の関係者は、被験者保護とICH-GCPに関する教育研修を完了している。

実施計画書、同意説明文書、被験者募集資料及びその他の全ての被験者資料を治験審査委員会に付議し、審査と承認を受ける。実施計画書と同意説明文書は被験者登録前に必ず承認が得られていなければならない。実施計画書に変更がある場合も、事前に治験審査委員会の審査承認を得てから実施する。さらに、同意説明文書の変更についても治験審査委員会の承認を得なければならない。変更前の同意説明文書に基づいて同意を得た被験者から、再同意を取得する必要があるか判断される。】

または

(2) 【この試験は、ICH-GCP、適用されるアメリカ合衆国連邦規則集の規制要件及び< NIH 研究所またはセンター>による支援条件を遵守して実施する。試験責任者は、試験依頼者及び資金提供者から事前に了承を得ず、さらに治験審査委員会から事前に書面で承認を得ることなく実施計画書からの逸脱や変更を行わない。ただし、被験者への危険を回避するための逸脱はこの限りでない。この試験を実施する全ての関係者は、被験者保護及びICH-GCPに関する教育研修を完了している。

実施計画書、同意説明文書、被験者募集資料及びその他の全ての被験者資料を治験審査委員会に付議し、審査と承認を受ける。実施計画書と同意説明文書は被験者登録前に必ず承認が得られていなければならない。実施計画書に変更がある場合も、事前に治験審査委員会の審査承認を得てから実施する。さらに、同意説明文書の変更についても治験審査委員会の承認を得なければならない。変更前の同意説明文書に基づいて同意を得た被験者から、再同意を取得する必要があるか判断される。】

1 試験概要

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

1.1 要約

- 試験課題名：** <正式な試験課題名>
- 試験の主旨：** 実施計画書の主旨を、研究仮説を含めて簡潔に説明する。数行程度で簡潔に記載すること。全ての規定来院日と試験スケジュールの詳細に関しては、**1.2 概略図**と**1.3 試験スケジュール**にそれぞれ記載する。
- 試験の目的：** 主要目的と副次目的を示す。目的は実施計画書本文中の記載と合致し、*clinicaltrials.gov*¹の内容にも即していること。
- <主要目的：
副次目的：>
- 評価項目：** 主要評価項目と副次評価項目を示す。評価項目は実施計画書本文中の記載と合致し、*clinicaltrials.gov* の内容にも即していること。
- <主要評価項目：
副次評価項目：>
- 対象集団：** 対象集団を、被験者数、性別、年齢、人口統計学的特性、一般的な健康状態、地域性について記載する。

¹ ClinicalTrials.gov：実施計画書の各定義が入手可能である。 <https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html> (2017年3月にアクセス)

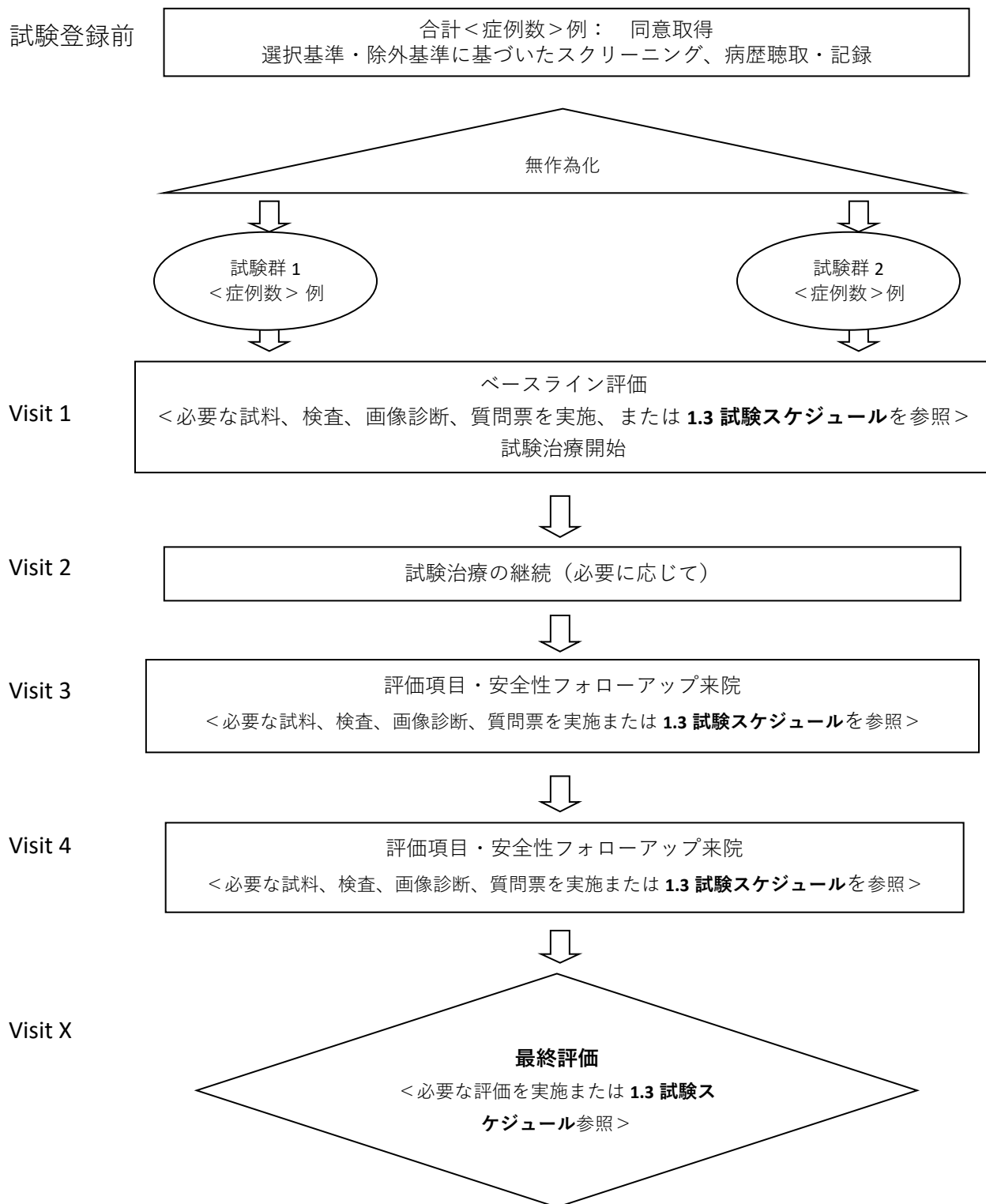
- 試験の種類：** <第II相,III相または該当なし> 該当する開発相を記載する²。
- 実施施設：** 被験者登録と試験実施の予定施設に関して簡潔に記載する。米国外の施設も参加する場合は、参加予定施設数のみを記載する。
- 介入方法：** 試験治療について説明する。医薬品や生物学的製剤の場合は用法・用量と投与経路について、医療機器の場合は主要な構造、素材、性質、操作方法について記載する。
- 試験期間：** 被験者登録の開始から解析完了までに要する推定期間を月単位で記載する。
- 被験者参加期間：** 個々の被験者が同意から全ての規定来院を完了するのに要する期間を記載する。

1.2 概略図

この項には、試験の全体像が分かる概略図を、できる限り1ページに収まるよう作成する。概略図にどの程度の情報が必要かを、以下の作成例に示す。試験の性質に応じて適切な図が異なると考えられるため、以下の例を作成の補助として検討する。試験に合った情報に変更し、適切な図を作成する（割り付け方法の変更、試験群の追加、規定来院日の追加など）。概要図に記載する評価ポイントは、**1.3 試験スケジュール**と対応させること（Visit 1, Day 0, Visit 2, Day 30 ±7 など）。

² 21 CFR 312.21 に次のように記載されている。“第II相には、特定の疾患または状態を有する患者における薬物の有効性を評価し、短期の副作用やリスクを評価するために実施する比較対照試験が含まれる。通常、第II相試験は厳密に計画され、モニタリングされ、数百人程度の比較的少ない被験者数で実施される。・・・第III相は規模を拡大した比較対照試験または非対照試験である。試験薬の有効性を示す予備的なエビデンスが得られてから実施される。試験薬の全体的なベネフィット・リスク評価を行い、添付文書に適切な根拠を与えるために必要な、有効性と安全性に関する更なる情報収集を目的として実施される。通常、第III相試験は数百人から数千人規模で実施する。”

例 # 1 フローチャート (無作為化比較試験など)



例 # 2 プロセス図：作成補助として参照し、適宜修正する（無作為化比較試験など）

週／日（時期） スクリーニング

- 症例数（n=症例数）
- 同意取得
- 選択基準・除外基準に基づいてスクリーニング
- 病歴などの聴取・記録

週／日（時期） 無作為化

- 実薬群（n=症例数）
- プラセボ群（n=症例数）

週／日（時期） ベースライン評価／試験治療

- <必要な試料、検査、画像診断、質問票を実施または**1.3試験スケジュール**を参照>
- 初回投与

週／日（時期） 評価項目・安全性フォローアップ

- <必要な試料、検査、画像診断、質問票を実施または**1.3試験スケジュール**を参照>

週／日（時期） 評価項目・安全性フォローアップ

- <必要な試料、検査、画像診断、質問票を実施または**1.3試験スケジュール**を参照>

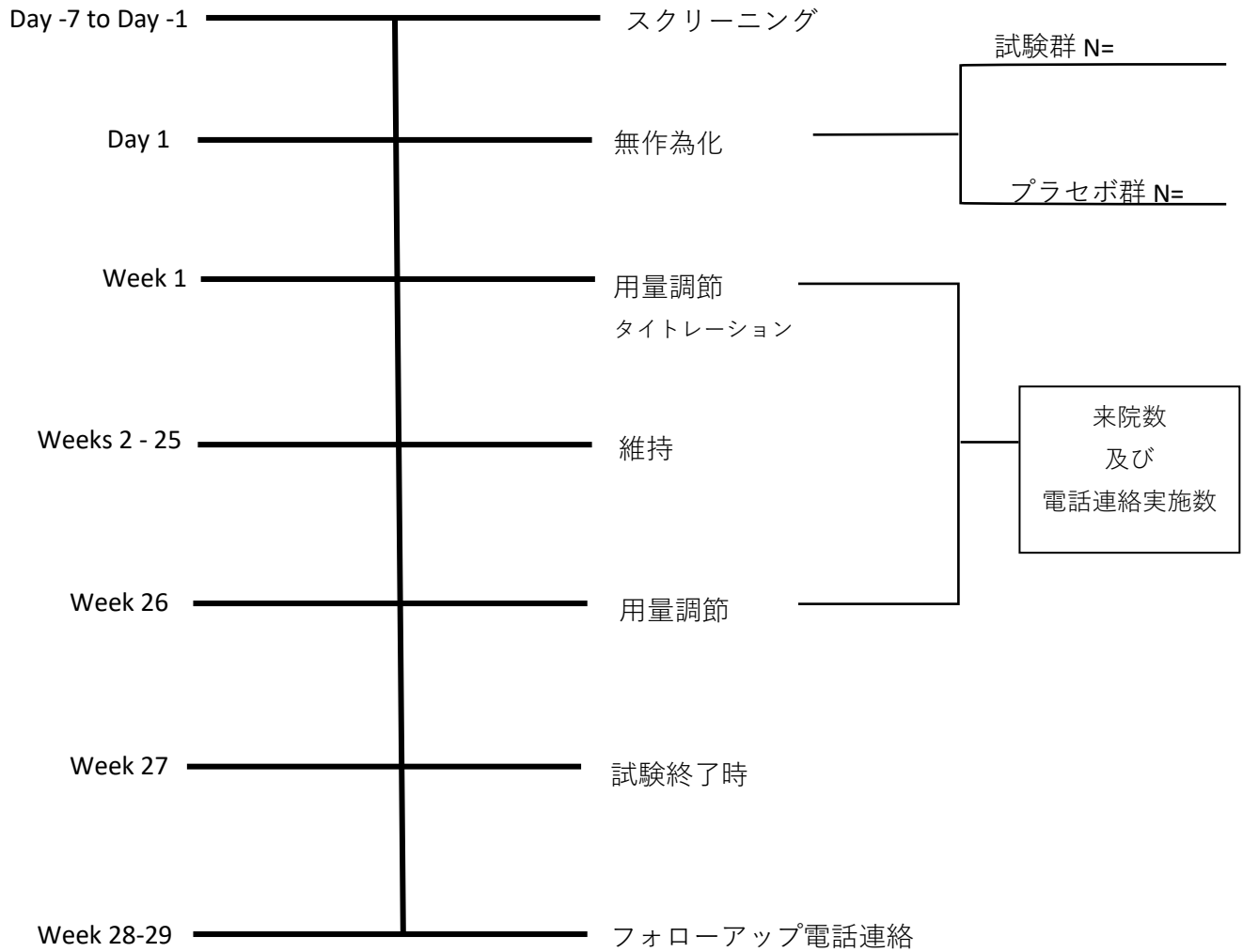
週／日（時期） 試験終了時

- <必要な試料、検査、画像診断、質問票を実施または**1.3試験スケジュール**を参照>

週／日（時期） フォローアップ電話連絡

- <質問票を実施または**1.3研究スケジュール**を参照>

例 # 3 タイムライン図：作成補助として参照し、適宜修正する（無作為化比較試験など）



1.3 試験スケジュール

以下の作成例を参照し、試験に適したものを作成すること。

試験スケジュールには各規定来院日で実施が必要な手順や、電話連絡などを含む被験者と接触する時点を全て記載する。適格性確認、被験者の無作為化または層別化、試験治療中止の判断に関連する検査も全て記載する。被験者の適格性確認、試験目的及び評価項目に関わる手順のみを検討すること。それ以外の手順は意味なく試験を複雑化し、被験者組み入れを困難とする恐れがあるため、慎重に検討する。

全ての規定来院日の許容範囲を明記する。許容範囲は、評価項目への影響度や実現可能性を考慮して、来院日毎に設定する。たとえば、薬物動態学的評価 (Pharmacokinetic, PK) においては数分や数時間など厳密な許容範囲の設定が必要な場合があるが、6ヶ月後フォローアップでは許容範囲を数週間設定しても影響が小さい可能性がある。

実施項目	スクリーニング Day -7 to -1	登録/ベースライン Visit 1, Day 1	Visit 2 Day 7 +/-1 day	Visit 3 Day 14 +/-1 day	Visit 4 Day 21 +/-1 day	Visit 5 Day 28 +/-1 day	Visit 6 Day 35 +/-1 day	Visit 7 Day 42 +/-1 day	Visit 8 Day 49 +/-1 day	Visit 9 Day 56 +/-1 day	Visit 10 Day 63 +/-1 day	Visit 11 Day 70 +/-1 day	Visit 12 Day 77 +/-1day	最終 Visit 13 Day 84 +/-1 day
同意取得	X													
人口統計学的特徴	X													
病歴	X													
無作為化	X													
試験薬投与		X			X			X			X			
併用薬確認	X	X-----X												
身体検査(身長、体重含む)	X	X			X			X			X			X
バイタル	X	X			X			X			X			X
身長	X													
体重	X	X		X		X		X		X		X		X
身体所見	X	X		X		X		X		X		X		X
血液学的検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液生化学検査 ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査 ^b	X													
心電図(必要に応じて)	X													
有害事象の確認と評価	X	X-----X											X	
放射線/画像診断	X				X				X					X
その他検査(免疫学的検査、薬物動態学的検査など)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
症例報告書の記載	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a: アルブミン、アリカリフォスファターゼ、総ビリルビン、重炭酸塩、BUN、カルシウム、塩素、クレアチニン、血糖、LDH、リン、カリウム、総蛋白、AST、ALT、ナトリウム

b: 血清妊娠検査 (妊娠可能な女性のみ)

<表を挿入する>

2 序論

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

以降の下位の項には、本試験の背景と試験実施根拠を簡潔に記載する（3-7ページ程度）。詳細に関しては治験薬概要書を参照することとしてもよい。

2.1 試験実施根拠

現状の課題または臨床疑問、臨床試験の実施理由などを記載する（対象集団、疾患、標準治療法、現状の知見または治療の限界など）。

<内容を記載する>

2.2 背景

この項目には以下の内容を記載する。

- 非臨床試験（*in vitro*または*in vivo*）で得られた所見のうち、臨床的に重要であると予測されるものの要約。
- 諸外国の情報や臨床薬理学試験結果を含む、本試験に関連する臨床試験、試験治療の臨床使用経験及び曝露経験の要約。
- 重要な関連文献やデータ（**11引用文献**に引用元を示すこと）、その他の試験背景に関する考察について。
- 临床上、疫学上または公衆衛生学上の背景や状況について。
- 本試験の重要性、治療上の問題点、その他の関連する議論について。

<内容を記載する>

2.3 リスク／ベネフィット評価

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

以降の下位の項には、被験者に対する既知のリスク（不利益）とベネフィット（利益）について記載する。

2.3.1 既知の予測されるリスク

臨床または非臨床データより明らかとなった、予測されるリスクについて述べる。試験治療が薬事承認されている場合は、主に添付文書または医療機器ラベルの情報を参照する。試験治療が未承認の場合、主に治験薬概要書の情報を参照する。さらに、関連文献からも情報を得るこ

とができる。添付文書、医療機器ラベル及び治験薬概要書のいずれからもリスクプロファイルについての情報を得ることができない場合、関連文献より得られる情報を記載し、適切に引用する。

被験者が試験に参加するにあたって想定されるあらゆる身体的、精神的、社会的、法的、経済的なリスクまたはその他のリスクについて、以下の情報を記載する。

- 短期的リスク
- 長期的リスク
- 実施計画書に規定された手順にリスクが想定される場合は、その他に検討した代替手順について説明し、代替手順を採用しなかった理由を述べる。

<内容を記載する>

2.3.2 既知の予測される利益

臨床または非臨床データより明らかとなった、予測される利益について述べる。試験治療が薬事承認されている場合は、主に添付文書または医療機器ラベルの情報を参照する。試験治療が未承認の場合、主に治験薬概要書の情報を参照する。さらに、関連文献からも情報を得ることができる。添付文書、医療機器ラベル及び治験薬概要書のいずれからも、予想される利益についての情報を得ることができない場合、関連文献より得られる情報を記載し、適切に引用する。

被験者が試験に参加するにあたって想定するあらゆる身体的、心理的、社会的または法的な利益や、被験者個人または社会全体に対して予想される利益について、以下の情報を記載する。

- 短期的利益
- 長期的利益

なお、時間的拘束に対する補償金や試験参加への謝金など、被験者に対して支払われる負担軽減費は、利益とはならない。同様に、偶発的事象に対する補償も利益とはならない。

<内容を記載する>

2.3.3 予測されるリスク／ベネフィットの評価

既知の予測されるリスク及び利益に関する評価内容を記載する。

- 被験者をリスクに曝露する必要性の根拠及びリスクを最小化するために試験デザインによって行われる工夫の要約。
- 得られる利益がリスクを上回る根拠及び妥当性。

<内容を記載する>

3 目的及び評価項目

ひな形で使用している“目的”と“評価項目”の用語は、それぞれ ClinicalTrials.gov における **Primary Purpose** と **Outcome Measures** に対応している。目的と評価項目の説明と、それらを選択した妥当性などを次の表に示す。表にすることで、主要・副次目的の達成に対する主要・副次評価項目の関連性と、評価項目の選択理由を明確にすることができる。収集するデータは、主要・副次目的を裏付けるもの、もしくは薬事規制上必要なものであることが望ましい。したがって、試験目的の達成に必要なデータ量をあらかじめ慎重に検討する。

目的は、臨床疑問の解決に関わる、試験の実施理由である。一般的目的（効果、有効性、安全性など）及び／または具体的目的（用量-反応関係、プラセボに対する優越性、疾患発現に対する効能、疾患重症性、健康状態に影響する活動など）を、それぞれ設定の意図（～の検討、決定、比較、評価のためなど）を示して記載する。

評価項目は、試験治療の効果を評価するために設定する測定結果または観察結果である。評価項目は優先順位を決め、かつ試験目的や研究仮説に準じて設定されていることが望ましい。主要目的及び副次目的を達成するための評価項目を、簡潔かつ正確に定義する（安全性または有効性の基準となる特定の検査値、病態の臨床評価、心理的評価、被験者報告アウトカム、行動アウトカム、健康アウトカムなど）。データの記録や試料採取を実施する規定来院日または時間も明らかにする。必要に応じて、評価項目の判定方法なども明記する。

主要・副次評価項目の多重性を調整すること。副次評価項目に対して仮説を主張する場合は、副次目的に応じて多重性を考慮して統計解析計画を検討する。

目的	評価項目	評価項目の妥当性
主要		
主要目的は、試験における主要な臨床疑問である。一般的に、主要目的が試験の統計解析計画を決定する（適切な検出力のある例数計算など）。	主要評価項目を明記し、解析及び結果解釈における重要性や役割を明確に定義する。主要評価項目は、目的を達成したか（試験成功）を判断する指標となる。多く	評価項目の選択理由を簡潔に説明する。

目的	評価項目	評価項目の妥当性
	<p>の第 II, III 相試験では有効性の証明に関する主要目的と主要評価項目が設定される。一般的には、臨床的に関連性があり、妥当で信頼性の高い評価項目を一つ選択する。主要評価項目が二つ以上あると、p 値の閾値と例数の調整が必要になる可能性が考えられる。ただし、医療機器試験では安全性と有効性の二つの主要評価項目が設定されることが多く、上記が当てはまらない場合もある。</p> <p>有効性の確立に関する試験では、臨床的意義の大きい指標または臨床的有益性が推測できる指標を主要評価項目に設定することが望ましい。</p>	
副次		
<p>副次目的は、試験治療に関する更なる情報を得るために設定する。</p>	<p>副次評価項目には、有効性または安全性、もしくはその両方に関連する評価項目などを明確に規定する。副次評価項目は、試験治療の主要評価項目に対する効果を補足する情報が得られるものや、疾患や状態に対する効果を測ることができるものなどである。多重性を調整した後に副次評価項目に関する効果を示せる可能性が、副次評価項目の数がふえるにつれて小さくなるため、副次評価項目は多く設定しすぎないことが望ましい。</p>	<p>評価項目の選択理由を簡潔に説明する。</p>

目的	評価項目	評価項目の妥当性
第三次／探索的		
<p>第三次／探索的目的は、主要解析結果を説明または補足する役割や、今後の研究に対して更なる仮説を示す役割がある。</p>	<p>探索的評価項目を明記する。探索的評価項目には、発現頻度が低いために有効性を証明しにくい、臨床的に重要な事象や、その他の理由により有効性を証明しづらいものの、新規仮説を検討する目的を持つ事象などを設定する。</p> <p>第一種の過誤率が有意水準を超えないように統計学的に検証が計画されている評価項目以外は探索的評価項目とする。</p>	<p>評価項目の選択理由を簡潔に説明する。</p>

4 試験デザイン

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

4.1 試験デザイン全般

試験の科学的完全性の維持や試験データの信頼性は、試験デザインに大きく依存する。試験デザインに関する記述は、**1.1 要約**及び**1.2 概略図**と矛盾しないこと。また、次の内容を含むこと。

- 仮説の提言
- 試験の開発相
- 試験の種類／デザインの説明（無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、非盲検、用量漸増、用量設定、アダプティブデザイン、クラスター無作為化、群逐次、国際共同、優越性、非劣性など）
- バイアスを最小化する方法の説明

- 用量漸増または用量設定試験の詳細は **6.1.2 用法・用量**に記載する。
- 試験群の数及び試験治療の継続期間
- 単施設または多施設共同
- 試験治療の名称
- 中間解析が予定されている場合はその旨を明記し、詳細を **9.4.6 中間解析計画**に記載する。
- 層別化する場合は、予定する層（性別、人種／民族、年齢、用量など）を明記する。詳細は **9.4.7 部分集団解析**に記載する。
- サブスタディを行う場合はその名称

<内容を記載する>

4.2 試験デザインの科学的妥当性

対照群の種類と選択方法（プラセボ対照、実薬対照、用量-反応関係、ヒストリカル対照など）及び試験デザイン（非劣性試験、優越性試験など）の根拠を述べる。また、対象となっている疾患や試験治療の特徴を踏まえた、既知の課題または予測される課題を述べる。

<内容を記載する>

4.3 用量設定根拠

試験薬の投与経路、予定する最大用量、投与開始用量を含む投与レジメンなどの設定根拠を示す。

<内容を記載する>

4.4 試験終了の定義

観察中の被験者がいなくなった場合もしくは最後の被験者の規定来院が完了した場合、臨床試験を終了したものとみなす。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【1.3 試験スケジュール示した規定来院や手順を含む、試験の全段階を完了した被験者は、試験を完了したものとする。

試験スケジュールで示した最終規定来院または最終手順を試験実施施設全てで完了した場合、試験全体の終了とする。】

<内容を記載する>

5 対象集団

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

以降の下位の項には対象集団及び被験者募集に関して述べる。対象集団は、臨床試験相や開発相に適した集団を選択する。臨床的関連性の高い人口統計学的特徴を持つ被験者の組み入れを達成するため、実施計画書の作成初期から候補となる被験者を見据えておくことが重要である。試験の計画段階から母集団の特徴を考慮することで、試験目的を確実に達成し、将来的に試験治療の恩恵を受ける母集団に対してエビデンスを示すことができる（高齢者、小児、女性、少数民族など）。

5.1 選択基準及び**5.2 除外基準**は、以下の指針を参照して検討する。

- 選択基準には、試験参加／登録に必要な特徴を規定する。
- スクリーニングを実施する場合は、スクリーニング対象者と組み入れ対象者を区別する。スクリーニング用の同意を別途取得するか検討する。
- リスクを最小化するため、試験治療が及ぼすリスクを考慮して選択／除外基準を設定する。
- 選択基準と除外基準の両方に重複する基準を設定しない。（選択基準を“18歳以上”とし、さらに除外基準を“18歳未満”とするのは不適切である。）
- 試験の登録や除外の基準となる検査や臨床的特徴を具体的に規定する。
- 生殖状態（妊娠、授乳、妊娠可能性など）が適格性基準に含まれる場合、避妊要件を具体的に示す。（認可されたホルモン療法やバリア法など）
- 対象集団を複数設定する場合は、先に共通の選択及び除外基準を示し、さらに各集団個別の選択及び除外基準を示す。

5.1 選択基準

選択基準は、試験の対象集団の特徴を示したもので、試験に参加するために満たすべき基準である。試験参加には全ての選択基準を満たさなければならないことを最初に明記し、その後全ての基準を列挙する。なお、NIHの指針“*Inclusion of Women and Minorities as Participants In Research Involving Human Subjects*”に基づき、女性や少数民族も組み入れなければならない。

選択基準を設定する際に考慮すべきものは次のようなものである。適切な同意とアセントの取得、試験に参加する意思と能力、年齢、健康状態、特定の疾患の診断や症状の有無、併用療

法、臨床検査値の範囲、適切な避妊の実施など。その他の基準は、試験デザインやリスクに応じて適切に設定する。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【本試験に参加するためには、次の基準を全て満たさなければならない。

1. 日付と署名を記載した文書による同意が得られている。
2. 試験期間中の来院が可能であり、全ての試験手順に従う自主性がある。
3. 年齢が<範囲>の男性または女性。
4. 病歴上の健康状態に問題がない、または<疾患名>と診断されている、または<臨床兆候や症状、身体所見、問診所見>を有している。
5. <検査>結果が<範囲>であること。
6. 経口投与が可能であり、試験薬レジメンに従う意思がある。
7. 妊娠可能な女性のみ：有効性の高い避妊法をスクリーニングの1ヶ月以上前から実施し、試験期間中及び試験治療終了後<期間>継続して避妊を行うことに同意している。
8. 生殖能力のある男性：コンドームやその他の有効的な避妊を行う意思がある。
9. 試験期間中、生活習慣の配慮事項（**5.3 生活習慣の配慮**を参照）に従う意思がある。】

<内容を記載する>

5.2 除外基準

除外基準は試験に参加することができない患者の特徴である。最初に、ベースラインの時点で除外基準に一つでも該当する患者は試験に組み入れてはならない旨を明記し、その後全ての除外基準を列挙する。特定の集団（高齢者、小児、女性、少数民族など）を対象患者からやむを得ず除外する場合、被験者の健康面や試験の目的などの観点から、組み入れが不適切であることを示す明確な根拠及び理由を記載する。英語の言語能力が十分でないことを除外基準とすることはできない。

除外基準として考慮すべき基準は、合併症や既存する症状、併用薬や併用機器、アレルギー歴、被験者や被験者家族等に危害やリスクを及ぼす可能性のある因子、被験者の試験手順の遵守や試験完了の妨げとなる因子などである。その他の基準は、試験デザインやリスクに応じて適切に設定する。

被験者選択を公正に行う旨の宣言、または特定の集団を除外する場合はその根拠を明記する。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること（被験者選択の公正性についても以下に述べる）。

【次の基準に一つでも該当する場合は、本試験に参加することができない。

1. <薬剤名>を併用している。
2. <特定の医療機器（ペースメーカーなど）>を使用している。
3. 妊娠中または授乳中である。
4. <試験治療>、<成分／アレルゲン>に対する過敏症の既往がある。
5. <期間>に発熱性疾患の既往歴がある。
6. <期間>に他の臨床試験による治療を実施している。
7. 喫煙者、または過去に<期間>の喫煙歴がある。
8. <身体的または精神的な疾患や症状を明記するか、除外する身体所見などを明記する>】

<内容を記載する>

5.3 生活習慣の配慮

該当する事項がある場合は記載し、該当しない場合は該当しない旨を明記する。

試験期間中の生活習慣の制限、飲食に関する制限、家族との接触制限に関して記載する。（摂取が制限される食物や飲料、試験薬服用に関連する食事の時間帯、カフェイン・アルコールの摂取、喫煙習慣、身体活動の制限など）併用が禁止されている薬剤、療法、手順が必要となった場合、どのような対応（試験中止など）をとるかについても記載する。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【本試験参加中、被験者は次の事項を順守すること。

- 赤ワイン、ダイダイ、グレープフルーツまたはグレープフルーツジュース、ブント、その他の外来種の柑橘類、グレープフルーツの交配種またはこれらのジュースは、<試験治療名>開始<期間>前から終了日まで摂取を控えること。
- カフェインやキサンチンを含む食料品（コーヒー、紅茶、コーラ、チョコレートなど）は、薬物動態学的（PK）検査及び／または薬力学的（PD）検査の<期間>前から PK／PD 試料の採取が終了するまで摂取しないこと。
- PK 及び／または PD 検査の 24 時間前から、PK／PD 試料の採取が終了するまでの間、アルコールを摂取しないこと。

- 喫煙習慣のある被験者は、臨床施設の訪問中はニコチンパッチを含むニコチン含有製品を使用しないこと。
- 血液試料の採取<期間>前は激しい運動を控えること。試験参加中、被験者は軽いレクリエーション活動（読書、テレビ視聴など）に参加することは可能である。
- 免疫機能が低下している家族等との接触を避けること。】

<内容を記載する>

5.4 スクリーニング脱落

試験参加に同意後、スクリーニング試験で基準を満たさないものが一つでもあった場合、被験者はスクリーニング脱落となる。スクリーニング脱落例をどのように扱うか明記し、再スクリーニングを可能とする場合は再スクリーニングの条件や基準を示す。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【スクリーニング脱落例は、試験参加に同意した被験者のうち、試験に登録されなかった者または無作為化割り付けが行われなかった者と定義される。スクリーニング脱落例に関する報告の透明性を確保し、無作為化比較試験の報告に関するガイドライン“Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)”に規定されている要件に従い、さらに規制当局からの問い合わせに対応するため、スクリーニング脱落例についても最低限の情報を収集する必要がある。最低限の情報は、人口統計学的データ、スクリーニング脱落の詳細、選択基準、重篤な有害事象 (Serious Adverse Event, SAE) の発現などの情報である。

スクリーニング脱落した被験者のうち、脱落理由が<変化する因子>である者については再スクリーニングすることができる。再スクリーニングの際は、初回スクリーニングと同じ被験者番号を再度使用する。】

<内容を記載する>

5.5 被験者募集と維持管理に関する方策

被験者募集と維持管理に関する全般的な方策を示す。別途作成する試験手順書の被験者募集及び維持管理の内容を参照するほか、施設独自の内容は実施施設の標準業務手順書 (Standard Operating Procedure, SOP) を参照してもよい。以下に明記するか、別途手順書に明記する旨を記載する。

- 性別、人種別、民族別、年齢別の目標症例数を示す。目標症例数の組み入れ達成に必要なスクリーニング症例数の予想（女性や少数民族を含む）についても明記する。（**9.2 サンプルサイズ設計**の内容と矛盾しないこと）
- 予想症例集積率
- 参加予定施設数及び米国内外の予定被験者組み入れ数
- 被験者層（入院患者、外来患者、学生健診施設、一般市民など）
- 被験者募集場所
- 候補患者の識別方法と接触方法
- 予定されている被験者募集方法（患者団体、新聞広告、チラシの配布、ソーシャルメディアなど。具体的な宣伝媒体の名称は不要。）
- 試験参加期間が長期に及ぶ場合は、被験者維持管理手順を記載する（被験者連絡方法を複数確保する、来院日のリマインド、来院のインセンティブなど）
- 従来組み入れが不十分であった集団の目標症例数を達成し、さらに NIH の指針“*Inclusion of Women and Minorities as Participants In Research Involving Human Subjects*”に適合するため、それらの集団の募集と維持管理に関する方策を示す。女性と少数民族の予定組み入れ数を記載し、これらの集団を募集しないのであればその合理的根拠を示す。

さらに、この項では以下についても検討すること。

- 社会的弱者を組み入れる可能性がある場合、組み入れの合理的根拠と募集方法について記載する。社会的弱者とは、妊娠中の女性や、精神疾患患者、服役中の者、知的障害者、小児などの同意能力が十分でない者、実施施設で雇用されている職員などが含まれるが、これらに限らない。社会的弱者の保護措置についても述べる。対象集団を選択する際は、OHRP のガイドラインも参照すること。試験の対象集団が OHRP ガイドラインの対象でない場合でも、条件に合致する患者が一人でもいればこの規制が適用される（試験途中で被験者が服役することとなった場合など）。
- 試験に参加した被験者に対し、何らかの補償やインセンティブ（商品券、ギフトカードなど）を提供する場合は、金額、種類及び提供する規定来院日を明記する。また、インセンティブの形態（金銭的または非金銭的）についても明らかにする。被験者本人がインセンティブを受領しない場合は、受領者について述べる。たとえば被験者が未成年である場合、本人が受領するか、親や保護者が受領するかを示す。知的障害のある成人の場合も、被験者本人が受領するか、法的権限のある代理人や保護者が受領するかを示す。

<内容を記載する>

6 試験治療

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

以降の下位の項には、本試験で安全性及び有効性を確認する被験治療、及びその対照治療に関して説明する。試験治療は、薬剤（生物学的製剤を含む）、画像診断、及び連邦食品医薬品化粧品法の規制対象となる未承認の医療機器などである。試験治療には、既承認薬や既承認機器の組成や構造を変化させたもの、適応外症例に対する使用、適応症例に対して更なる情報を収集するために使用する場合なども含まれる。

複数の試験治療を同時に評価する場合は、各試験治療を明確に区別して**6.1試験薬投与／試験機器使用**、**6.2取り扱い方法**及びそれらの下位の項に記載する。プラセボの使用や対照薬の使用についても**6.1**と**6.2**に明記する。対照治療と被験治療の取り扱い方法が異なる場合は、それぞれのように区別して扱うかを示す。対照治療と被験治療の取り扱い方法が同じである場合は、その旨を記載する。**試験内容に応じて該当しない項があることが考えられるが、不要な項には、該当しない旨を記載すること。**

6.1 試験薬投与／試験機器使用

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

6.1.1 試験薬／試験機器

試験治療と対照治療について説明する。試験治療の製品情報は以下の試料より入手可能である。

- 試験薬または生物学的製剤の試験薬概要書
- 薬事承認されている場合は添付文書または医療機器ラベル
- 予定の医療機器ラベル及び／または化学物質等安全データシート
- 製造販売承認後の医療機器ラベル

さらに、以下の内容も記載する。

- 試験用医療機器適用免除において実施する、リスクの低い医療機器試験のうち、簡略化要件に当てはまる場合はその根拠を記載する。
- 試験治療が薬事承認され市販され、適応範囲内で使用されている場合はその旨を記載する。医療機器の場合、試験実施にあたり仕様変更を行った場合はその旨も記載する。
- 医療機器試験の場合、次の情報についても記載する。
 - 寸法
 - モデル

- 各構成部分の説明
- 該当する場合は設定とプログラミング
- 該当する場合は移植後や使用開始後の使用期間
- 該当する場合は使用頻度
- 医療機器が未承認または適応外使用の場合は、有効性を確認する試験（バリデーション・スタディ）の結果を実施計画書に添付する

<内容を記載する>

6.1.2 用法・用量

被験薬及び対照薬の用量の選択手順を明示する。試験薬の用法（投与時間や投与間隔など）、投与期間（試験薬の投与期間など）、投与経路（経口、経鼻、筋注など）、食事の影響なども含めて記載する。

各投与群の開始用量と投与スケジュール、最長投与期間と最短投与期間を明記する。たとえば、抗がん剤試験において他に代替治療のない被験者については、病勢進行が認められても試験薬を継続する場合がある。このような場合は試験薬を継続できるような代替デザインを検討し、それに係る指示を適切に実施計画書に示す。

必要に応じて、用量漸増方法や投与レジメンを明示する（増加率ではなく増量後の具体的な用量を示すこと）。投与量を次の用量または範囲へ増量するまでに必要な最小投与日数を示す。該当する場合は、用量を変更すべき条件も明記する。特に、効果がない場合、毒性発現や特定の好ましくない変化（がん化学療法における白血球数減少など）が現れた場合、用量を変更すべき条件があれば示す。試験治療に関連した臨床検査値異常や有害事象（Adverse Event, AE）による用量変更についても検討する。さらに、前述した用量変更により予期される影響にも言及する。増量基準を明記する。治療に対する被験者の反応が良好である場合、投与量をさらに増やすかを実施計画書に明記する。必要に応じて、介入内容の変更を伴う用量漸減方法を図示する。同意撤回など、前述した内容は繰り返さず、該当する項を参照すること。

服用忘れの際の対応方法を含む、試験薬の準備手順や服用方法などの被験者が従うべき指示事項を具体的に説明する。試験薬の投与時の具体的な指示、安全上の注意事項も示す。必要に応じて、試験薬の解凍後／混合後の安定性の許容範囲などもここで述べる。

上記に示した記載の多くが薬剤に限られた内容であるが、医療機器においても同様の考え方ができる。たとえば、被験者居住地の電力供給に応じた設定など、医療機器の設定調整が必要な

場合が想定される。また、体格に応じたサイズ調整などが必要なものもある。医療機器についても前述の薬剤と同様の考え方で適宜検討すること。

<内容を記載する>

6.2 取り扱い方法

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

6.2.1 試験治療の交付・管理

試験治療が試験担当者にどのように提供されるかを述べる。試験治療の提供方法及び受領者について、薬剤管理者または薬局の参画についてや、未使用薬の返却及び期限切れ薬剤の廃棄方法も含めて説明する。詳細は試験手順書や標準業務手順書に定めてもよい。

<内容を記載する>

6.2.2 試験治療の剤形・外観・包装・表示

提供される試験治療の剤形、外観、包装、ラベルなどについて詳細を記載する。明記すべき内容は試験薬概要書、添付文書、医療機器ラベルなどから入手できる。なお、この項目には試験治療の製造者についても明示すること。

<内容を記載する>

6.2.3 試験治療の保管方法と安定性

被験治療及び対照治療の保管要件と安定性要件（遮光、温度、湿度など）を示す。分割使用バイアルなどを使用する試験の場合、初回使用後（開封後、開栓後など）の安定性と使用期限も明記する。

<内容を記載する>

6.2.4 事前準備

試験実施関係者及び／または被験者が、被験治療及び対照治療を準備する際の手順について述べる。解凍、希釈、混合、溶解／調製方法を含む指示・手順を、この項、もしくは試験手順書や標準業務手順書に適宜明示する。医療機器においては、組み立て手順や使用方法に関する手順を示す。

<内容を記載する>

6.3 バイアスを最小化する方策：無作為化と盲検化

無作為化及び盲検化を行う場合は、手順をこの項に明記する。被験者を各試験群に割り当てる方法を説明するか、表で示すことが望ましいが、無作為性や盲検性を損なうような詳細情報までは記載しないこと（各群の例数比などは明記しても問題ないと考えられる）。アダプティブ・ランダム化（適応的無作為化）など、共変数均等法／最小化法を用いる場合は、解析方法との交差関係を **9 統計学的事項** に示す。さらに、バイアスを最小化する方策の詳細についてもこの項に記載する。これらの方策を損ないかねない情報は **絶対に記載しない** こと。バイアスを回避するための計画上の技法については、ICH ガイダンス E9 「臨床試験のための統計的原則」を参照すること。

無作為化コードの保管及び適切な盲検化に関する計画内容を述べる。無作為化コードの予定された開錠及び予定外の開錠の手順と時期を示す。盲検解除の時期と実施者、盲検性または被験者コードの開錠基準を述べる。さらに、個別の被験者の盲検解除、全ての被験者の盲検解除が起こり得る状況についても説明する（重篤な有害事象によるものなど）。予定した盲検解除または予定外の盲検解除が行われた場合の報告先も明記する。

被験治療または対照治療が被験者に及ぼす影響が明らかなために、盲検化が不完全で、判別できてしまう場合がある（口渇、徐脈、発熱、注射部位反応、検査値の変化などが顕著な場合など）。このような問題または潜在的な問題を特定し、問題の重大性を評価または管理できれば、その方策を述べる（試験群を特定できる情報から遮蔽された盲検担当者が評価項目の検査を実施するなど）。

一部の試験担当医師を非盲検化して試験を実施する場合（用量調節のためなど）、他の試験担当者の盲検性を保つ方法について説明する。被験治療と対照治療またはプラセボの外観を識別できないよう実施した工夫についても述べる。また、検査結果などによって試験群が判明することを防ぐ予防策も、検討されていれば示す。

意図しない盲検解除が生じた場合の管理及び報告に関する計画を述べる。観察期間の全てあるいは一部において盲検化が不要だと考えられる場合には、その理由を説明する（ランダムゼロ血圧計による血圧測定、ホルター心電図の自動解析などは評価者バイアスを排除できると考えられる）。盲検化することが望ましいが、実現が困難な場合は、その理由及び予想される懸念事項などを述べる。

<内容を記載する>

6.4 試験治療の遵守

実施計画書が遵守されているか（試験薬投与または試験機器使用に係る遵守など）をどのように評価し検証するか（血漿分析、モニタリング機器、日誌など）について定義する。記入必須の資料（服薬記録など）、服薬遵守率の計算に使用する原資料／原データを明確に示す。

<内容を記載する>

6.5 併用療法

該当する事項がある場合は記載し、該当しない場合は該当しない旨を明記する。

この項の内容は、選択基準・除外基準に前述した治療制限と矛盾しないように記載する。併用可能な薬剤、栄養補助食品、補完・代替療法、治療法及び処置に関して、記録が必要な内容を示す。また、試験期間のどの時点（スクリーニング、全ての来院日など）で情報収集を行うかについても明記する。併用療法が試験結果にどう影響するか（薬剤間相互作用、評価項目への直接的影響など）、また併用療法と試験治療による影響をどのように確認するかについて記載する。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【実施計画書において、処方薬とは適切な資格／権限を有する医師が処方した医薬品を指す。症例報告書には、併用している処方薬、市販薬及び栄養補助食品を記録する。】

<内容を記載する>

6.5.1 レスキュー治療

該当する事項がある場合は記載し、該当しない場合は該当しない旨を明記する。

試験中に“レスキュー治療”として実施する可能性がある全ての治療、療法及び処置を列挙する。また、レスキュー治療の投与に関する指示事項についても記載する。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【試験実施施設は、<依頼者から提供／施設で処方>された<種類>をレスキュー治療として被験者に提供<する／しない>。レスキュー治療として使用可能なものを次に示す。<レスキュー治療の名称>

レスキュー治療の使用は<試験中いつでも>可能であるが、<試験治療>の投与後<時間>以内は可能な限り使用を控えること。レスキュー治療を使用した場合は、薬剤名、投与レジメン、使用時間及び投与量を必ず記録する。】

<内容を記載する>

7 試験治療の中止と試験参加中止／同意撤回

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

被験者が自ら同意撤回するか、もしくは試験責任者が中止を判断する場合が考えられる。この項では、どのような有害事象が発現した場合に試験治療中止または試験参加中止／同意撤回すべきか記載する。試験治療を中止した場合でも、必要に応じて試験参加は継続してフォローアップを実施し、主に安全性と有効性評価を行う場合がある。試験治療中止または試験参加中止／同意撤回の際は証拠資料を別途作成することも考慮する。また、専用の症例報告書 (Case Report Form, CRF) においても、中止／同意撤回の日付と中止理由を記録することが望ましい。

7.1 試験治療の中止

検査結果や臨床評価点などの基準を含む、試験治療を中止する基準 (中断ルールなど) を明示する。試験治療を一時中断する理由 (有害事象の種類と発現回数など) と中断期間、さらに必要に応じて中断時に必要なデータ及び再開や再投与の方法なども明記する。

試験治療中止後も、特に安全性や有効性評価のために被験者のフォローアップを継続できるような工夫した点について適宜記載する。中止後も規定された安全性フォローアップ手順を実施し、有害事象、重篤な有害事象、予期しない問題 (Unanticipated Problems, UPs) の発現を追跡できるよう努めること。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【<試験治療名>を中止した場合でも試験参加は継続し、実施計画書に規定された試験手順の残りを完了することが望ましい。試験登録後に臨床的意義のある変化 (ベースラインからの変化に限らない) が認められた場合、試験担当者または権限を有する者が、被験者管理に変更が必要かを判断する。また、臨床的に意義のある新規の所見は、全て有害事象として報告する。

試験治療中止の際に必要なデータは以下の通りとする。

- <試験治療中止の際と、その後のフォローアップ評価において必要な手順及びデータを明示する。>】

<内容を記載する>

7.2 試験参加中止／同意撤回

試験参加を中止し得る理由を列挙する。試験全体の中止または被験者の試験参加を中止する基準を明確にしておくことが望ましい。中止基準を定義する場合は、それぞれの違いを述べ、さらに基準を区別して示す。さらに、被験者自らが同意撤回または試験治療中止を希望する可能性があることにも留意する。しかしながら、安全性を理由とする中止を除き、同意撤回や参加中止は出来る限り最小限にするよう努めること。

埋め込み型医療機器の試験においては、同意撤回または参加中止する被験者に周知する内容を述べる（埋め込んだ機器の除去の可否とその方法、電池の交換方法、取り換え部品の入手方法や連絡先など）。さらに、試験結果の解析に影響する恐れがあるため、中止や同意撤回の理由を把握することが重要である（9 統計学的解析を参照）。

同意撤回や試験参加中止が生じた場合に新たな被験者の補充を行う場合はこの項で述べる。ただし、これらの被験者を統計解析上どのように扱うかは、ここでは述べて9 統計学的解析に示すこと。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【被験者は試験参加に同意した後でも、希望すればいつでも同意を撤回することができる。

また、以下の理由により試験担当医師が被験者の試験治療中止または試験中止を判断する場合がある。

- 妊娠
- 試験治療の重大な不遵守
- 有害事象、検査値異常やその他の臨床症状や状況によって、試験継続が被験者の利益にならない場合
- 試験参加中止が必要な原疾患の悪化
- 除外基準に合致し、試験参加を継続できない場合（新規に発現したものまたは過去に認識されていなかったもの）

- <試験治療>を<X日間/週間>、受けることができない場合

試験中止または同意撤回理由は症例報告書の<項目名>に記録する。試験参加に同意し無作為化されたが試験治療を受けなかった被験者に関しては、補充することができる。試験参加に同意して無作為化され、試験治療を実施した後に同意撤回または試験中止となった被験者については、補充を<行う/行わない>。】

<内容を記載する>

7.3 追跡不能

フォローアップの種類及び期間を実施計画書に示す。被験者が追跡不能となると評価に重要な情報が入手できず、試験の妥当性に関わる。被験者が規定来院日に来院せず、連絡もつかない場合を追跡不能とし、追跡不能例及び欠測値を最小限にするため、対策を講じてここで示す。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【規定来院日に<回数>回以上来院せず、連絡もとれない被験者は追跡不能例として扱う。

規定来院日に来院しなかった場合、次の通り対応する。

- 被験者と連絡をとり、実施できなかった規定来院を<期間>以内に再度実施する。また、規定通りの来院が重要であることを被験者に説明し、試験の継続意思を確認、及び/または継続が必要であることを説明する。
- 追跡不能と判断する前に、あらゆる手段で被験者と連絡をとるよう努める（可能であれば3回以上電話をかけ、必要に応じて文書の郵送などを試みる）。なお、被験者と連絡をとろうと試行したことを被験者カルテや試験情報に記録することが望ましい。
- その後も被験者と連絡がとれない場合は追跡不能により試験参加を中止したものと見なす。】

<内容を記載する>

8 評価方法及び評価手順

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

8.1 有効性評価

実施計画書で規定された主要目的及び副次目的に応じて、有効性判断に関わる手順及び評価を示し、説明を付す。スクリーニング中に起こる一連の事象や、適格性を判断する時点について

述べる。スクリーニング検査／評価の許容範囲（登録日の28日前以内など）を示す。スクリーニング用の実施計画書を別途作成する場合、本試験に登録する被験者をどのようにスクリーニング実施計画書において識別するか、説明する。さらに、試験参加中及び／または試験治療の開始までに満たすべき特殊な条件があれば記載する。試験治療実施時及び実施後の手順（バイタルの評価など）、その後のフォローアップ来院及び規定外来院に関して詳細を述べる。特定の資格保持者（医師、心理学者など）による評価が必要なものがあれば明記する。結果判定に使用する定義（急性心筋梗塞の判定基準、血栓性または出血性脳卒中の判定、一過性虚血性発作と脳卒中の区別など）があれば、詳細に説明する。

試験中止や同意撤回を行う被験者に対し、最終来院までにその理由を確認することが重要である。詳細は、**7 試験治療の中止と試験参加中止／同意撤回**を参照すること。

全ての試験手順に関する高度な議論を実施計画書に示すが、詳細については別途手順書に明記してもよい。配慮を要す手順（誘発試験やだまし(deception)など）は、必要性の根拠を明確にする。評価のばらつきを軽減するために中央評価などを行う場合はそれを明記する。各手順／評価の具体的な実施時期は**1.3 試験スケジュール**に示し、この項には記載しない。指名された担当者が行う手順／評価があればその旨を明記する。

この項目には、次に示す手順／評価を列挙し、適宜説明を付す。

- **身体検査**（身長・体重、視力検査、臓器・運動機能評価、その他機能評価など）。適宜、身体検査の具体的な内容も記載する。
- **放射線画像またはその他画像診断**。必要な画像診断の種類を示し、特殊な検査要件が必要な場合はそれについても述べる。標準的な撮影手技及び機器に関する要件などの詳細については、別途試験手順書や標準業務手順書などで定めることもできる。
- **生体試料の採取及び検査値の評価**。具体的な検査項目と、各検査に必要な試料の種類及び採取量を示す。縦断的かつ横断的な比較を適切に実施するために必要な検査手順（検査法の統一、多施設共同試験における中央検査など）も示す。複数の検査機関で測定を行う場合は、検査項目と測定場所の対応を明らかにする。さらに、1988年の臨床検査改善修正法（Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA）を遵守すること。遵守しない場合はその理由を簡潔に述べる。また、検査法（診断薬など）は並行開発されているものを用いるか、すでに市販されているものを用いるかについても述べる必要がある。試料の準備、取り扱い、保管、輸送に関して特殊な手順を必要とする場合、この項では簡潔に説明し、詳細を別途手順書に記載する。

- **特殊分析または手順**（免疫アッセイ、薬物動態学的検査、フローサイトメトリー、マイクロアレイ、遺伝子シーケンス解析など）。検査機関で行う分析は、分析方法と各分析に必要な試料の種類と量を明記する。複数の検査機関で分析する場合は検査機関と分析内容の対応を明らかにする。試料の準備、取り扱い、保管、輸送に関して特殊な手順を必要とする場合、この項では簡潔に説明し、詳細を別途手順書に記載する。
- **質問票や日誌の使用**などによる患者結果報告（Patient Reported Outcomes, PRO）。
- **試験中に通常の臨床診療として行う手順**

試験で規定された手順の結果（X線撮影、その他画像診断、臨床検査など）を被験者に提供するかどうかについてこの項で述べる。レスキュー治療の使用頻度に応じて評価項目を評価する場合は、内容を述べる。

通常診療におけるカルテや診断結果を被験者のスクリーニングまたは試験データの一部として利用する場合は、HIPAA法（Health Insurance Portability and Accountability Act）、その他の関連する連邦法、州法及び実施施設の規程などに基づいて利用すること。さらにこの場合、既存データのうち、どの情報を利用するか具体的に示す。

<内容を記載する>

8.2 安全性評価及びその他評価

試験で実施する手順及び評価のうち、安全性モニタリング及び試験治療の安全性を理解する目的のもの、またはその他の目的（スクリーニング、適格性、登録など）で実施するものをこの項に示し、説明する。

スクリーニング中に起こる一連の事象や適格性を判断する時点について述べる。スクリーニング検査／評価の許容範囲（登録の28日前以内など）を示す。スクリーニング用の実施計画書を別途作成する場合、本試験に登録する被験者をどのようにスクリーニング実施計画書において識別するか、説明する。さらに、試験参加中及び／または試験治療の開始までに満たすべき特殊な条件があれば記載する。

全ての試験手順に関する高度な議論を実施計画書に示すが、詳細については別途手順書に明記してもよい。評価のばらつきを軽減するために中央評価などを行う場合はそれを明記する。各手順／評価の具体的な実施時期は**1.3 試験スケジュール**に示し、この項には記載しない。指名された担当者が行う手順／評価があればその旨を明記する。

この項目には、次に示す手順／評価を列挙し、適宜説明を付す。

- **身体検査**（身長・体重、視力検査、臓器・運動機能評価、その他機能評価など）。適宜、身体検査の具体的な内容も記載する。
- **バイタルサイン**（体温、脈拍、呼吸数、血圧など）。余計なデータを取得することがないよう、必要な測定項目を検討する。測定方法や、測定結果の解釈に対して具体的指示があれば示す。
- **心電図検査(ECGs)**：スクリーニング目的にのみ使用する場合はその旨を明記する。測定手技及び結果の解釈に関して具体的指示（試験治療投与や他の検査に依存して測定する場合など）があれば記載する。測定結果を中央評価する場合は、測定方法に関する指示（機器の指定など）、データ転送方法及び保管方法の概要を実施計画書に示し、詳細は試験手順書に記載する。測定結果を各実施施設で解析する場合は、取り扱い方法、使用媒体（電子・紙など）及び評価方法について規定する。
- **放射線画像またはその他画像診断**。必要な画像診断の種類を示し、特殊な検査要件が必要な場合はそれについても述べる。標準的な撮影手技及び機器に関する要件などの詳細については、別途試験手順書や標準業務手順書などで定めることもできる。
- **生体試料の採取及び臨床検査値の評価**。具体的な検査項目と、各検査で必要な試料の種類及び採取量を示す。縦断的かつ横断的な比較を適切に実施するために必要な検査手順（検査法の統一、多施設共同試験における中央検査など）も示す。複数の検査機関で測定を行う場合は、検査項目と測定場所の対応を明らかにする。さらに、1988年の臨床検査改善修正法（Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA）を遵守すること。遵守しない場合はその理由を簡潔に述べる。また、検査法（診断薬など）は並行開発されているものを用いるか、すでに市販されているものを用いるかについても述べる必要がある。試料の準備、取り扱い、保管、輸送に関して特殊な手順を必要とする場合、この項では簡潔に説明し、詳細を別途手順書に記載する。
- **特殊分析または手順**（免疫アッセイ、薬物動態学的検査、フローサイトメトリー、マイクロアレイ、遺伝子シーケンス解析など）。検査機関で行う分析は、分析方法と各分析で必要な試料の種類と量を明記する。複数の検査機関で分析する場合は検査機関と分析内容の対応を明らかにする。試料の準備、取り扱い、保管、輸送に関して特殊な手順を必要とする場合、この項では簡潔に説明し、詳細を別途手順書に記載する。
- **試験参加中に遵守する必要がある食事・運動などの配慮事項に関するカウンセリング手順**。
- **試験治療のアドヒアランス評価**について記載、もしくは**6.4 実施計画書の遵守**を参照する。
- **質問票や日誌の使用**などによる患者結果報告（Patient Reported Outcomes, PRO）。
- **有害事象の評価**：継続する重篤・非重篤な有害事象のフォローアップ方法などを述べる。

試験で規定された手順の結果（X線撮影、その他画像診断、臨床検査など）を被験者に提供するかについてこの項で述べる。

前述の通り、通常診療におけるカルテや診断結果を被験者のスクリーニングまたは試験データの一部として利用する場合は、HIPAA法（Health Insurance Portability and Accountability Act）、その他の関連する連邦法、州法及び実施施設の規程などに基づいて利用する。さらにこの場合、既存データのうち、どの情報を利用するか具体的に示す。

<内容を記載する>

8.3 有害事象及び重篤な有害事象

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

下位の項では、試験治療の安全性に関する評価や被験者の安全性確保の側面について明らかにする。この項はメディカルモニターの意見も踏まえて、内容を検討すること。試験治療とその他の試験におけるリスク、対象集団の特徴（小児などの社会的弱者など）を考慮してリスクを検討する。以下に示す内容や、試験の特徴に応じて記載すべき内容を検討し記載する。

- 開発中の試験用医薬品または試験用医療機器の使用を伴うこと
- 既存治療からのウォッシュアウトを伴うこと
- 疾患を有する集団に対し、プラセボが投与される可能性があること
- 適切な毒性評価指標を用いて評価すること
- 試験が被験者以外の者（被験者家族または親密な友人、地域、医師、薬剤師またはインタベンショニストなど）にもリスクが及ぶこと
- 対象集団や試験デザインの特徴を理由として、特定の事象（小児虐待疑い、薬剤過量投与など）の報告を必須とすること
- 多施設共同試験であり、安全性の中央モニタリングが必要であること

この項を記載するにあたり、試験治療のリスクを検討する。治験薬概要書、添付文書、医療機器ラベル、文献などの適切な情報を参照し引用する。

8.3.1 有害事象の定義

試験における「有害事象」の定義を示す。このひな形は第II, III相の臨床試験を対象としているため、FDAにおける有害事象の定義を使用している。実施する試験によっては、OHRPのガイダンス“Reviewing and Reporting Unanticipated Problems Involving Risks to Subjects or Others and Adverse

Events”または ICH-GCP の定義の方が適切な場合も考えられる。ただし、試験用医薬品申請による臨床試験であれば、実施計画書の定義によらず、連邦規則集 21CFR312.32(a) の定義に従って有害事象を報告することが FDA の規制で求められている。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【有害事象とは、試験治療実施中に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、因果関係の有無は問わない。(21 CFR 312.32 (a))】

<内容を記載する>

8.3.2 重篤な有害事象の定義

試験における「重篤な有害事象」の定義を示す。このひな形は第 II, III 相の臨床試験を対象としているため、FDA における重篤な有害事象の定義を使用している。試験用医薬品申請による臨床試験であれば、実施計画書の定義によらず、21CFR312.32(a) の定義に従って重篤な有害事象を報告することが FDA の規制で求められている。以下に示す記載例でも、連邦規則集 21CFR312.32(a) の内容を参照している。医療機器規制においては重篤な有害事象が定義されていない。そのため、試験ごとに適切な定義を試験責任者が定める。定義には、医療機器による予期しない有害作用を含めることができるが、重篤な有害事象の定義は一般的にそれよりも広義である。21 CFR 812.3(s) においては次のように定義されている。“医療機器による予期しない有害作用とは、健康または安全性に影響する重篤な有害作用、生命を脅かすものまたは死亡に至るもので、医療機器に起因または関連し、実施計画書や申請書（補足資料を含む）であらかじめ想定されていなかった特徴、重症度または程度であるもの、あるいは被験者の権利、安全性または福祉に関わるその他の予期しない重篤な問題である。”

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【試験担当医師または試験依頼者が有害事象または副作用の疑いの事象を次の通り判断した場合、“重篤”とする。

- ・死亡に至るもの
- ・生命を脅かすもの
- ・入院又は入院期間の延長が必要なもの
- ・永続的又は重大な障害／機能不全に陥るもの
- ・先天性異常／先天性欠損を来すもの

重要な医学的事象で、死亡に至らないもの、生命を脅かさないもの、入院を必要としないものについても、被験者を危険にさらす可能性があるとして判断された場合または上記事象の発現を回

避するために治療や外科手術を必要とする場合、定義に準じて“重篤”と判断する場合がある。たとえば、救急での集中治療を必要とするようなアレルギー性気管支痙攣、入院の必要のない造血機能障害または痙攣発作、薬物依存、薬物乱用などである。】

<内容を記載する>

8.3.3 有害事象の分類

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

下位の項には、有害事象の分類方法を示す。

8.3.3.1 事象の重症度

全ての有害事象は実施計画書で規定した判定基準に基づき、試験担当医師が重症度を判断する。重症度の判定方法をこの項に示す。たとえば、多くの毒性判定基準の入手が可能で、試験デザインに応じて使用できる。毒性判定または重症度判定の基準の選択については、メディカルモニターの意見も踏まえて検討する。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【実施計画書に規定されていない有害事象は、以下のガイドラインに基づいて重症度を判断する。

- **軽度** – 治療を全く必要としない事象または最小限の治療が必要な事象で、被験者の日常生活を妨げないもの。
- **中等度** – 日常生活に軽度な支障が及ぶ事象または軽度の治療を必要とする事象。中等度の有害事象には、機能障害が生じる場合がある。
- **重症** – 被験者の日常生活の妨げとなり、全身の薬物治療などを必要とする事象。通常、重症と判断される事象は、生命を脅かす可能性がある事象または身体機能を損なう事象である。なお、“重症”な事象は必ずしも“重篤”ではない。】

<内容を記載する>

8.3.3.2 試験薬／試験機器との因果関係

全ての有害事象について、試験治療または試験参加との因果関係を試験に適した方法で評価する。有害事象と試験治療（医薬品、生物学的製剤、医療機器）との因果関係を判断することは

原資料作成過程の一部であって、試験中に報告された有害事象を決定するものではない。有害事象と試験治療との因果関係を判断する方法論をここで述べる。有害事象とすべきか疑わしい場合は、報告することが望ましい。因果関係を段階的に判断する試験もあれば、因果関係の有りまたは無しとの二項で判断する試験も考えられる。因果関係は、基礎疾患の経過、合併症、併用薬、試験手順、事故及びその他の外的因子などに起因することも考慮して判断する。臨床試験では、試験治療が原因ではないかを必ず検討すること。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【全ての有害事象は、被験者を診察し診断した試験担当医師が試験治療との時間的關係も考慮して因果関係を判断する。因果関係の確実性は、以下の基準に従って判断する。臨床試験では、試験治療が原因ではないかを必ず検討すること。

- **因果関係有り** –試験治療によって発現することが既知の事象で、試験治療に起因することが合理的な可能性がある、または試験治療との間に時間的關係性が示されている場合。合理的な可能性とは、事象と試験治療との間に因果関係を示唆するエビデンスが示せることを意味する。
- **因果関係無し** –試験治療に起因することが合理的でない、または試験治療との間に時間的關係が示せない、またはその他の原因が示せる場合。

または

- **明確な因果関係がある** –因果関係を示す明確なエビデンスが示されており、他の要因が否定できる場合。臨床検査値の異常を含む医学的事象と試験治療との時間的關係があり、合併症や併用薬による説明ができない場合。試験治療を中断した際の被験者の変化が臨床的に説明できる。必要に応じて、試験治療の再開によって薬理的及び臨床的に決定的な場合を含む。
- **おそらく因果関係がある** –因果関係を示唆するエビデンスがあり、他との因果関係が考えにくい場合。臨床検査値の異常を含む医学的事象と、試験治療との間に妥当な時間的關係があり、合併症や併用薬が原因とは考えにくい場合で、試験治療を中断した際の被験者の変化が臨床的に妥当である。試験治療再開後の変化の確認は必須とはしない。
- **因果関係が否定できない** –因果関係を示すエビデンス（試験治療と事象発現と間に妥当な時間的關係があるなど）がある程度示されている場合。ただし、他の要因（被験者の臨床状態、他の事象の発現など）が関与している可能性も考えられる。有害事象の発現直後は“因果関係が否定できない”と判断された場合でも、その時点では情報不足である

として、後に“おそらく因果関係がある”または“明確な因果関係がある”に変更することも検討する。

- **因果関係が考えにくい** – 臨床検査値の異常を含む医学的事象と試験治療との間に十分な時間的關係がなく、因果関係が考えにくい場合（試験治療開始から十分な時間が経過していない場合など）で、他の薬剤や基礎疾患による説明がもっともらしい場合（被験者の臨床状態、併用薬など）。
- **因果関係無し** – 有害事象が試験治療と完全に独立した事象である場合及び／または事象発現に関して他の原因が明らかである場合。試験担当医師が他の原因を記録していなければならない。】

<内容を記載する>

8.3.3.3 予測性

予測できる副作用は、試験治療による発現が既知の有害事象であり、機能的評価基準または重症度判定基準を用いて評価し、体系化された標準書式を使用して記録する。また、有害事象の予測可能性の判断に用いた安全性情報（治験薬概要書、添付文書など）も記録する。予測可能性は、試験治療の性質から予測できるかを基に判断するのではなく、既知の有害事象情報と照らして判断すること。

有害事象または副作用の疑いがある事象が、治験薬概要書、添付文書または医療機器ラベルに記載されていない場合、または記載されている特異性または重症度と異なる場合に、“予測できない事象”と判断する。治験薬概要書が必要でない場合または入手できない場合は、実施計画書のリスク情報に明記されていない事象を“予測できない事象”と判断する。この定義によると、たとえば、治験薬概要書または添付文書に肝酵素異常あるいは肝炎が報告されていても、肝臓壊死が発現した場合は“予測できない事象”と判断する（重症度が異なるため）。同様に、脳血管障害が記載されていても、脳血栓症及び脳血管炎が発現した場合は“予測できない事象”とする（特異性が異なるため）。治験薬概要書、添付文書または医療機器ラベルに明記されていても、同種同効薬等で発現した事象や試験治療の薬理学的特徴などから予期されるものであって、試験治療においては発現が確認されていないのであれば、同様に“予測できない事象”と判断する。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【有害事象の予測可能性は<資料名>に基づいて判断する。有害事象の性質、重症度または頻度がこれらのリスク情報と一致しない場合、“予測できない事象”と判断する。】

8.3.4 評価・フォローアップの時期と頻度

有害事象及び重篤な有害事象の判断と、消失または安定までのフォローアップについて述べる。事象の記録手順及びフォローアップ手順を、使用する評価ツールと併せて明示し、**8.2 安全性評価及びその他評価**の内容と矛盾しないよう記載する。事象の発現からフォローアップまでの期間（1 週間、2 か月など）についても述べる。

自発的な有害事象（*unsolicited AE*）は、特定の回答を促さない質問または広範な質問によって生じる。たとえば「試験参加または試験治療開始後に気付いた変化はあるか？」のような全般的な質問による。依頼に基づく非自発的な有害事象（*solicited AE*）は、「試験治療開始後に口渇が気になったことはあるか？」など、特定の情報について問いかけることで生じる。

- 依頼に基づく非自発的な有害事象として収集する事象を示す。有害事象の情報を重複して取得（自発的及び依頼に基づく非自発的な有害事象の両方の報告など）しないような報告方法及びデータ収集システムを検討する。
- 自発的な有害事象の取得方法について述べる。
- 有害事象を収集する期間（投与開始日～28 日後など）と、重篤な有害事象を収集する期間を定める。通常、重篤な有害事象は試験期間全体を通して収集される。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【被験者の来院または問診などの際や試験モニターのモニタリングの際に、試験関係者が有害事象または重篤な有害事象の発現に気付く場合がある。

局所作用及び全身作用を含む全ての非重篤な有害事象は、適切な症例報告書に記録する。収集する情報には、事象の経過、発現日、医師による重症度評価、試験治療との因果関係（教育研修を受けて指名された担当者が判断すること）、改善／軽快の判断日を含む。因果関係の有無にかかわらず、試験中に発現した全ての有害事象を適切に記録する。また、全ての有害事象を十分消失したと判断されるまで転帰を追跡する。

スクリーニング時に存在する臨床所見は基礎疾患とし、有害事象とはしない。ただし、疾患の増悪が試験中に認められた場合は有害事象として記録する。

有害事象の重症度が変化した場合はその都度記録し、重症度ごとの継続期間を判断する。断続的に発現する有害事象は、発現するごとに発現日と継続期間を個別に記録する。

非重篤な有害事象は、インフォームド・コンセント取得から試験終了7日後まで、重篤な有害事象は試験終了30日後までの期間、<役割または名称を記載>は有害事象を記録する。試験担当者は、非重篤/重篤な有害事象が新たに発現していないか規定来院ごとに確認する。発現した事象が改善または安定するまで、転帰を追跡する。】

<内容を記載する>

8.3.5 有害事象報告

この項には有害事象報告における試験担当者の責務について記載する。ただし、規制上定められている試験依頼者の責務のうちひな形に記載されていないものは、関連する標準業務手順書に規定する必要があることに留意する。

有害事象の報告手順を、報告期限を含めて明記する。さらに、手順書や標準業務手順書に、詳細手順、様々な独立委員会（効果安全性モニタリング委員会、安全性モニタリング委員会、独立安全性モニターなど）及び規制当局に報告する際のフローチャートを示す。また、有害事象報告の作成と署名の責任者及び有害事象通知の受領者についてもフローチャート内で示す。21 CFR 312.64(b)によると、“試験担当者は、非重篤な有害事象を記録し、実施計画書に規定された報告期限以内に試験依頼者に報告しなければならない。”と規定されている。

必要に応じて、対象集団でよく見られる疾患関連事象（予測できる事象など）を示し、標準報告の必要がない事象としてもよい。そのような事象をどのように記録しモニタリングするかも定めること。

<内容を記載する>

8.3.6 重篤な有害事象の報告

この項には重篤な有害事象報告における試験担当者の責務について記載する。ただし、規制上定められている試験依頼者の責務のうちひな形に記載されていないものは、関連する標準業務手順書に規定する必要があることに留意する。

重篤な有害事象の報告手順を、報告期限を含めて明記する。さらに手順書や標準業務手順書に、詳細手順、様々な独立委員会（効果安全性モニタリング委員会、安全性モニタリング委員会、独立安全性モニターなど）への報告及び規制当局への報告のフローチャートを示す。また、重篤な有害事象報告の作成と署名の責任者及び重篤な有害事象通知の受領者についてもフローチャート内で示す。

一般的に、試験責任者または試験担当者が重篤と判断した有害事象または **8.3.2 重篤な有害事象の定義**における重篤な有害事象は、規定の書式を用いて全てデータセンターに提出しなければならない（データセンターがある場合）。効果安全性評価委員会、安全性モニタリング委員会、独立安全性モニターなどが監視している試験は、全ての重篤な有害事象または試験治療と因果関係がある重篤な有害事象については、迅速通知が求められる場合がある。

連邦規則集 21 CFR 312.64(b) では次の通り規定されている。“重篤な有害事象が発現した場合、試験担当者は試験薬との因果関係の妥当性を評価し、因果関係に関わらず試験依頼者に直ちに報告しなければならない。これには、実施計画書または治験薬概要書に記載されている事象を含む。試験の評価項目に設定されている重篤な有害事象（全死亡など）は、実施計画書に基づいて報告する。ただし、試験薬との因果関係を裏付けるエビデンスがある場合（アナフィラキシーショックによる死亡など）は、試験担当者は試験依頼者に早急に報告しなければならない。”

さらに、21 CFR 312.32(c)(1) では次の通りとされている。“試験用医薬品の予測できる重篤なリスクに関する安全性報告を試験依頼者が入手し、報告の必要性を判断してから 15 日以内に、全ての試験担当者及び FDA に通知しなければならない。安全性報告を入手するごとに、過去に FDA に提出した類似の安全性報告や他の関連情報を考慮したうえで、重要性を分析しなければならない。試験依頼者は、副作用の疑いがある事象のうち、重篤及び予測できないものについては全ての事象について報告しなければならない。また、試験依頼者は因果関係を示唆するエビデンスがある有害事象のみを、副作用の疑いがある事象として報告する。たとえば次のような事象である。

- (A) 試験薬と強い因果関係があることが知られている稀な事象（血管浮腫、肝障害、スティーブンス・ジョンソン症候群など）が、1 件でも発現した場合
- (B) 一般的に試験薬との因果関係はないとされている事象のうち、対象集団での発現が稀な事象（腱断裂など）が 1 件以上発現した場合
- (C) 臨床試験において発現した特定の事象の集計解析結果から、試験薬投与群での発現頻度が、対照群やヒストリカル対照と比較して高いことが示唆された場合（基礎疾患または対象疾患の予後や、試験薬との因果関係がない事象のうち対象集団で発現頻度が高いことが知られている事象など）”

さらに、21 CFR 312.32(c)(2) では次の通り規定されている。“副作用の疑いがある事象のうち、予測できないものまたは生命を脅かすものが発現した場合、情報を知り得てから 7 日以内に試験依頼者は FDA にも通知しなければならない。”

前述されているように、医療機器による予期しない有害作用を重篤な有害事象に含めてもよい**(8.3.2 重篤な有害事象の定義)**。試験用医療機器適用免除による臨床試験においては、21 CFR 812.150(a)(1)に次のように規定されている。“試験期間中に予期しない有害作用が発現した場合、試験担当者が情報を知り得てから 10 営業日以内に、試験依頼者及び治験審査委員会に報告すること。”さらに 21 CFR 812.150(b)(1)においては次の規定がある。“試験依頼者は 812.46(b)に基づいて予期しない有害作用を評価し、有害作用を知り得てから 10 営業日以内に、FDA、治験審査委員会及び試験責任者に評価結果を通知する。その後も FDA の求めに応じて、試験用医療機器の及ぼす作用に関する追加の報告書を提出する。”

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

例 1：薬剤または生物学的製剤の場合

【重篤な有害事象が発現した場合、試験担当医師は試験薬との因果関係の合理的可能性を評価し、因果関係に関わらず試験依頼者に直ちに報告しなければならない。これには、実施計画書や治験薬概要書に記載されている事象を含む。試験の評価項目に重篤な有害事象（全死亡など）が設定されている場合は、実施計画書に基づいて報告しなければならない。ただし、試験薬との因果関係が示唆されるエビデンスがある場合（アナフィラキシーショックによる死亡など）は、試験依頼者に早急に報告しなければならない。

全ての重篤な有害事象は、十分消失するまで追跡するか、もしくは試験担当者により疾患が慢性化したこと、または被験者の容態が安定したことが判断されるまで追跡する。事象に関する補足情報の提出をデータセンター／試験依頼者が依頼する場合があります、その際は可能な限り早急に対応すること。

副作用の疑いがある事象のうち、予測できない致命的なものまたは生命を脅かすものが発現した場合、試験依頼者が情報を知り得てから 7 日以内に FDA に報告する責任がある。さらに、臨床試験またはその他の情報源から試験薬の予測できる重篤なリスクに関する安全性報告を入手した場合、試験依頼者は報告の対象であることを試験依頼者が判断してから 15 日以内に、全ての試験担当者及び FDA に通知しなければならない。】

または

例 2：医療機器の場合

【医療機器による予期しない有害作用が発現した場合、試験担当者が情報を知り得てから 10 営業日以内に、試験依頼者及び治験審査委員会に報告する。試験依頼者は予期しない重篤な有害作用を評価し、試験担当者からの報告より 10 営業日以内に FDA、治験審査委員会及び試験責任

者に評価結果を通知する。その後も FDA の求めに応じて、試験用医療機器の及ぼす作用に関する追加の報告書を提出する。】

<内容を記載する>

8.3.7 有害事象に関する被験者への情報提供

該当する事項がある場合は記載し、該当しない場合は該当しない旨を明記する。

有害事象及び重篤な有害事象の発現と、臨床試験の結果に関する症例ごとの情報または集計結果について、被験者にどのように通知するか説明する。さらに、試験手順に関連した偶発的所見を検知し管理する方法も示す。

<内容を記載する>

8.3.8 特に注目すべき事象

該当する事項がある場合は記載し、該当しない場合は該当しない旨を明記する。

試験依頼者、試験組織、治験審査委員会及び規制当局に報告すべきその他の事象について記載する。たとえば抗がん剤の試験では、二次性悪性腫瘍が選択されることが多い。

これまでの項に前述していない、報告の必要がある事象について明記する。たとえば心血管系イベントや死亡、誤作動を含む医療機器事故、臨床検査値異常、試験薬過量投与などの事象を検討する。

<内容を記載する>

8.3.9 妊娠の報告

該当する事項がある場合は記載し、該当しない場合は該当しない旨を明記する。妊娠は有害事象ではないものの、試験期間中に発生した場合、試験によっては個別に検討することを求めることがある。

妊娠に関連した事象に対する、本試験での方針と手順を示す。データセンター、NIH、試験依頼者、試験組織、治験審査委員会、規制当局への報告方法についても述べる。妊娠発覚後の試験手順の変更についても示す。（試験治療の中止、安全性追跡及び妊娠・出産結果の追跡に関する同意取得など）

<内容を記載する>

8.4 予期しない問題

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

8.4.1 予期しない問題の定義

アメリカ保健福祉省が実施または支援している“人を対象とする研究”のうち、臨床試験適用免除に当てはまらないものでは、予期しない問題の報告が必要である。試験における予期しない問題の定義を明示する。一般に、予期しない問題の定義に合致する出来事、経験または結果が生じた場合は、被験者等の安全性、福祉または権利を保護するために実施計画書または同意説明文書の変更が必要とされる。定義に合致しないその他の予期しない問題では、一部の施設で是正すべき場合がある。予期しない問題が発生した場合に検討すべき改善または是正措置の例を以下に示す。

- 新たなリスクを軽減するための選択基準・除外基準の変更
- 追加の安全性モニタリングの実施
- 被験者の新規登録の中断または登録済み被験者における試験手順の中断
- 新たなリスクに関する説明の同意説明文書への追記
- 新たなリスクに関する情報の被験者提供

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【OHRP では、被験者等のリスクを伴う予期しない問題の定義を、以下の基準を全て満たす出来事、経験または結果であるとしている。

- 治験審査委員会が承認した関連文書（実施計画書、同意説明文書など）などの関連文書及び対象集団の特徴からは予測できない性質、重症度または頻度である場合。
- 試験参加に関連している場合、またはおそらく関連している場合（“おそらく関連している”とは、試験参加に伴う手順に関連していることが妥当な場合を指す）。
- 既知または想定されていた危害（身体的、心理的、経済的または社会的な危害を含む）よりも重大なリスクが、被験者等に及ぶことが示唆された場合。】

医療機器試験向けの記載例を以下に示す。

【予期しない問題の定義には次のものを含む。医療機器による予期しない重篤な有害作用、重篤な有害作用のうち健康や安全性に影響するもの、生命を脅かすものまたは死亡に至るもので、医療機器に起因または関連し、実施計画書や申請書（補足資料を含む）では想定されてい

なかった性質、重症度または程度であるもの、あるいは被験者の権利、安全性、福祉に関わる医療機器に関連するその他の予期しない重篤な問題。 (21CFR812.3(s))】

<内容を記載する>

8.4.2 予期しない問題の報告

この項には、予期しない問題の報告に関する試験担当者の責務について明記する。報告期限を含め、報告手順について述べる。独立委員会（効果安全性モニタリング委員会、安全性モニタリング委員会、独立安全性モニターなど）及び規制当局に報告する際のフローチャートを含む詳細については、試験手順書や標準業務手順書に記載する。また、予期しない問題の報告を作成と署名の責任者及び予期しない問題の通知の受領者についてもフローチャート内で示す。

アメリカ保健福祉省が実施または支援している人を対象とする研究の実施施設は、被験者等のリスクを伴う予期しない問題が治験審査委員会、施設責任者、支援部門及び機関の長に速やかに報告されるよう、手順を文書で示さなければならない (45 CFR 46.103(b)(5)参照)。さらに、OHRP が米国連邦認証制度により認証した試験では、予期しない問題について実施施設から OHRP に速やかに報告するようアメリカ保健福祉省 45 CFR 46.103(a) で求めている。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【試験担当者は予期しない問題に関する報告を治験審査委員会、データセンター及び試験代表者に行う。報告書には次の情報を記載する。

- 臨床試験実施計画識別情報：試験課題名、実施計画書番号、試験責任医師及び審査番号
- 発現した事象、出来事、経緯及び結果の詳細説明
- 発現した事象、出来事、経緯及び結果を予期しない問題と判断した根拠
- 予期しない問題に対する実施計画書の変更または、その他に実施あるいは検討されている是正措置の説明

予期しない問題を速やかに報告するため、報告期限を次の通り定める。

- 予期しない問題が重篤な有害事象である場合、試験担当者が情報を知り得てから<規程に沿った期間を明示>以内に治験審査委員会、データセンター及び試験依頼者に報告する。

- 重篤な有害事象以外のその他の予期しない問題は、試験担当者が情報を知り得てから< 規程に沿った期間を明示>以内に治験審査委員会、データセンター及び試験依頼者に報告する。
- 発生した全ての予期しない問題は、治験審査委員会が試験担当者から報告書を受領してから< 規程に沿った期間を明示>以内に、施設責任者（実施施設の手順で必要とされる場合）、支援部門の長（または担当者）及び OHRP にも報告する。】

医療機器試験向けの記載例を以下に示す。

【試験中に発現した、医療機器による予期しない有害作用の情報を知り得てから 10 営業日以内に、試験担当者は試験依頼者及び治験審査委員会に対して報告を行う（21 CFR 812.150(a)(1)参照）。試験依頼者は 812.46(b)に基づいて医療機器による予期しない有害作用を評価し、試験担当者の報告から 10 営業日以内に FDA、治験審査委員会及び全ての試験担当者に評価結果を通知する。その後も FDA の求めに応じ、試験用医療機器の及ぼす作用に関する追加の報告書を提出する。（21 CFR 812.150(b)(1)参照）】

<内容を記載する>

8.4.3 予期しない問題の被験者への情報提供

該当する事項がある場合は記載し、該当しない場合は該当しない旨を明記する。

予期しない問題に関する症例ごとの情報または集計結果を、被験者にどのように通知するか説明する。

<内容を記載する>

9 統計学的事項

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

下位の項では、統計的検定及び統計解析計画について述べる。試験におけるバイアルを最小限に抑え、最重要の臨床疑問に対して高精度な回答をどのように得ることができるかを、下位の項で示す。多くの要素が、ICH ガイダンス E9 「臨床試験のための統計的原則」及び「無作為化比較試験の報告に関するガイドライン“Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)”」で議論されている。

正式な統計解析計画（Statistical Analysis Plan, SAP）を作成するか明記する。正式な統計解析計画は、データ固定及び盲検解除前に作成を完了する。一般に、統計解析計画には統計解析の詳細

(対象集団の詳細、統計戦略の概要など) が記載されている。統計解析計画を別途作成する場合は、以下の項には要約を記載する。

9.1 統計的仮説

主要評価項目及び重要な副次評価項目に対する正式な帰無仮説及び対立仮説を示し、比較の型式(優越性、同等性、非劣性、用量-反応性など)及び評価時期も明示する。

- 主要有効性評価項目：

<内容を記載する>

- 副次有効性評価項目：

<内容を記載する>

9.2 サンプルサイズ設計

主要な研究仮説の検定に対して適切な検出力を持つように、被験者の募集数、スクリーニング実施数及び組み入れ数を設定する。また、計算結果の確認と実施可能性を判断するために必要な情報を全て記載する。特に以下の情報を全て示すこと。

- 計算に使用した評価項目測定基準(ほとんどの場合、主要変数を用いる)
- 検定統計量
- 帰無仮説及び対立仮説
- 第一種の過誤率(α)
- 検出力(80%など)
- 既存データで妥当性を示した、試験群ごとの二項の結果の仮定発生率(または連続値の結果の算術平均と分散)
- 例数計算に使用した統計手法と、参照した資料またはソフトウェアで使ったデータ
- 脱落率、同意撤回、試験群のクロスオーバー、欠測値などが検出力に及ぼすと予想される影響(9.4.2 主要評価項目の解析及び9.4.3 副次評価項目の解析も参照すること)
- 予定された中間解析での例数計算の調整方法(9.4.6 中間解析計画参照)

さらに、例数の安定性評価のため、適当な範囲の値を仮定して、計算結果を示す。

設定した症例数が、副次評価項目または探索的解析(部分集団解析、交互作用を含むモデレーター解析など)に対しても十分な検出力を持つか述べる。(9.4.9 探索的解析参照)

<内容を記載する>

9.3 解析対象集団

解析対象のデータセット（どの解析集団にどの被験者が含まれるかなど）を明確にし、説明する。以下を作成のガイダンスとして示すが、以下に限らず必要な内容を明記する。

- 最大の解析対象集団データセット（Intention-to-Treat, ITT）（無作為化割り付けされた全被験者）
- 修正した最大の解析対象集団データセット（Modified Intention-to-Treat）（試験治療を1回以上実施及び／またはフォローアップ評価のデータがある程度揃っている被験者など）
- 安全性解析データセット：安全性解析対象となる部分集団を定義する。（試験治療を1回以上実施した被験者など）
- 実施計画書に適合した対象集団解析データセット：最大の解析対象集団（ITT）の被験者のうち、基礎となっている科学的なモデルに従った試験治療の効果を反映していると考えられる実施計画書を十分遵守した部分集団を定義する。（試験治療の維持投与期間の80%の期間中に80%以上の試験治療を実施した被験者など）
- 感度分析に用いるその他のデータセット

<内容を記載する>

9.4 統計解析

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

下位の項には、予定している統計解析方法について明記する。

9.4.1 一般的事項

以下の作成のガイダンスに従い、必要に応じて内容を検討する。

- 記述統計において、カテゴリカルデータと連続データをどのように提示するか述べる。（百分率、算術平均と標準偏差、中央値、範囲など）
- 仮説検定では、統計学的有意性（第一種の過誤）に用いる p 値と信頼区間、検定方法（両側・片側）を明示する。
- 共変量をあらかじめ実施計画書に明記するか、後に統計解析計画に明記するか述べる。
- 統計的手順の基礎となる仮定（正規性など）の確認や、補正（変換やノンパラメトリック検定など）を行うかについて述べる。

<内容を記載する>

9.4.2 主要評価項目の解析

各主要評価項目について、以下を示す。

- 主要評価項目とする測定項目または観察項目を定義する。前述していない場合はそれらの計算方法も示す。
- 使用する尺度（名義的／二項／カテゴリカル、順序、間隔など）について述べる。その測定が、単一評価項目／要約測定値または反復測定値として行われるかどうかも述べる。
- 主要評価項目の解析に用いる統計手法について述べる（重回帰、反復測定混合モデル、ロジスティック回帰、共分散分析(Analysis of Covariance, ANCOVA)など）。モデル中の共変量と因子について説明し、共変量の根拠と、節約モデルを達成するために共変量をどのように選択するかについても述べる。共変量を統計解析計画において示す予定である場合は、その旨を明記する。
- 統計解析結果の提示方法を示す（調整平均（最小二乗平均(LSMEANS)と標準誤差）、オッズ比と95%信頼区間、有病率、治療必要数(Number-needed-to-treat)など）。
- 一部の解析（比例ハザード、変換、ノンパラメトリック検定など）において必要な、仮定の確認方法に関する詳細を示す。
- **9.3 解析対象集団**でも議論されている解析対象集団について述べる。
- 欠測値の取り扱い方に関する説明（補完法の使用などの方法とその根拠）と、外れ値、アドヒアランス不良及び追跡不能例の取り扱い方法について述べる。
- 主要評価項目が複数設定されている場合または特定の評価項目を複数の方法で解析する場合は、第一種の過誤基準の統計的調整方法について述べる。調整が不要な場合はその理由を示す。

同じ解析手法を用いる項目があれば、まとめて統計手法を述べてもよい。

<内容を記載する>

9.4.3 副次評価項目の解析

各副次評価項目について、以下を示す。

- 主要評価項目の解析結果によって副次評価項目の解析方法が変わる場合はその旨。
- 副次評価項目としての測定項目または観察項目を定義し、前述していない場合はその計算方法を示す。

- 使用する尺度（名義的／二項／カテゴリカル、順序、間隔など）について述べる。単一評価項目／要約測定項目または反復測定項目であるかについても述べる。
- 副次評価項目の解析に用いる統計手法（重回帰、反復測定混合モデル、ロジスティック回帰、共分散分析(ANCOVA)など）について言及する。モデル中の共変量や因子に関する説明及び共変量を使用する根拠について記載し、節約モデル達成のための共変量の選択方法も述べる。選択する共変量を統計解析計画に明記する予定である場合は、その旨を記載する。
- 統計解析結果の提示方法（調整平均（最小二乗平均(LSMEANS)と標準誤差）、オッズ比と95%信頼区間、有病率、治療必要数(Number-needed-to-treat)など）。
- 一部の解析（比例ハザード、変換、ノンパラメトリック検定など）に必要な仮定の確認方法の詳細。
- **9.3 解析対象集団**でも議論されている解析対象集団について述べる。
- 欠測値の取り扱い（代入法の使用などの方法とその根拠）及び外れ値、アドヒアランス不良及び追跡不能例の取り扱いと対応方法について述べる。
- 主要評価項目が複数設定されている場合または特定の評価項目を複数の方法で解析する場合は、第一種の過誤基準の統計的調整方法について述べる。調整が不要な場合はその理由を示す。

同じ解析手法を用いる項目があれば、まとめて統計手法を述べてもよい。

<内容を記載する>

9.4.4 安全性の解析

安全性評価項目の解析方法（試験治療期間中の要約統計量及び／またはベースラインからの変化値としてシフトテーブルを使用するなど）について記載する。安全性評価項目が本試験の正式な評価項目である場合、**9.4.2 主要評価項目の解析**に記載すべき内容を、この項にも記載する。有害事象をコード化する方法（ICH 国際医薬用語集(MedDRA)など）、計算方法（同一被験者における同一有害事象は重複して数えないなど）、提示方法（重症度、頻度、因果関係を、器官別大分類と基本語の分類に従って提示するなど）及び各有害事象の報告内容（開始日、終了日、重症度、因果関係、予測可能性、転帰及び継続期間）について記載する。試験治療の早期中止に繋がるような有害事象や緊急治療を要する重篤な有害事象を、一覧または表で示す。なお、この項の記載内容は**8.2 安全性評価及びその他評価**の内容と矛盾しないこと。

<内容を記載する>

9.4.5 ベースラインにおける記述統計学

該当する事項がある場合は記載し、該当しない場合は該当しない旨を明記する。

人口統計学的データや臨床検査値などのベースラインでの特徴を、記述統計を用いて各試験群で比較する。ベースラインで予定される記述統計手法と、その際に仮説検定を使用するかについて述べる。

<内容を記載する>

9.4.6 中間解析計画

該当する事項がある場合は記載し、該当しない場合は該当しない旨を明記する。

この項には、中間解析の種類と、中間解析の実施時期や評価担当者などを含む試験中断ガイドラインを、必要に応じて記載する。さらに、中間解析の結果によって症例数を調整する場合は、評価時に用いる統計アルゴリズムについて述べる。また、安全性と有効性のデータ及び試験の無効の検討を行う中間評価の実施基準を、あらかじめ可能な範囲で指定する。統計解析の解析担当者と結果の評価担当者を明記する。さらに、それぞれの担当者の盲検性についてと、盲検性を維持する方法を説明する。

試験の一部または全部の被験者組み入れ中断（安全性または無効などにより）を判断する際に統計的法則を使用する場合は、その統計的手法と運用上の特徴などを説明する。正式な中間解析を実施する場合には、独立した統計家が解析することができるように、明確で完全な手順を示す。

安全性評価（定期・臨時評価どちらも含む）が実施されるまで被験者組み入れ及び／または試験治療を一時中断する場合、その基準となる安全性所見を示す。被験者組み入れや試験治療の中断規定の詳細を述べる。また、中断の対象（試験群全体、特定の試験群、部分集団、その他の要素など）についても示す。

評価項目のモニタリング方法、頻度及び中断ガイドラインにおける定義について述べる。安全性評価の基準となる所見は、全ての重篤な有害事象の発現数、特定の重篤な有害事象の発現数、重症の有害事象／副作用、事象の発現頻度増加などである。

さらに、中間解析を実施する場合は、中間解析結果が最終解析に対して及ぼす影響について説明する。特に第一種の過誤に関する説明を示す。

この項の記載内容は、**7 試験治療の中止と試験参加中止／同意撤回**と矛盾しないこと。

<内容を記載する>

9.4.7 部分集団解析

主要項目の解析を、どのような特徴（年齢、性別、人種、その他人口統計的特徴）に基づいて解析するか説明する。そのように区別して解析する必要がない場合は、その理由（試験治療が男性・小児のみを対象とする場合など）を述べる。

副次項目の解析を、どのような特徴（年齢、性別、人種、その他人口統計的特徴）に基づいて解析するか説明する。そのように区別して解析する必要がない場合は、その理由（試験治療が男性・小児のみを対象とする場合など）を述べる。

<内容を記載する>

9.4.8 個々の被験者データの集計

被験者のデータの集計方法（測定値と測定時間に基づいて列挙するなど）について示す。

<内容を記載する>

9.4.9 探索的解析

探索的解析を検証的結果として取り扱うことはできない。予定する全ての探索的解析について実施計画書に明記すること。

<内容を記載する>

10 文書記録と要配慮事項

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

10.1 規制上の配慮・倫理的配慮・試験管理上の配慮

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

以降の下位の項では規制上及び倫理上の配慮及び試験実施に至った背景・状況について述べる。ただし、試験で遵守すべき倫理原則については実施計画書の最初の遵守声明に明記する。
NIH機関内研究プログラムのみ：“NIH Human Research Protections Program policies and procedures”を参照し遵守することが適切である旨を、**10.1.1 インフォームド・コンセント**においても述べる。

10.1.1 同意取得

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

以降の下位の項には、被験者からインフォームド・コンセントを取得する手順及びそれを記録する手順について述べる。スクリーニング用の同意説明文書を別途使用する場合はその旨を示す。スクリーニング用の同意説明文書を使わない場合は、スクリーニング実施前に試験参加に対する同意を得なければならない。

試験担当者がインフォームド・コンセントを取得し記録する際、適用される規制要件（45 CFR Part 46, 21 CFR Part 50, 21 CFR Part 56など）を遵守し、さらにICH-GCPに準拠しなければならない。また、試験担当者は、実施計画書、同意説明文書及びその他の被験者提供資料に対する治験審査委員会の承認を試験開始前に文書で取得する。

10.1.1.1 被験者に提供する同意説明文書・アセント文書及びその他の資料

この項では、同意文書が全ての規制要件を満たしていることを明示する。実施計画書に付随する全ての同意文書及び／またはアセント文書、その他の資料を列挙する。同意文書／アセント文書、紙及び電子媒体の資料、電話手順及びその他関連資料を全て明示すること。

その他に特殊な資料がある場合は必要に応じて明記する。（点字資料、外国語資料、音声資料など）

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【試験治療を開始する前に、試験治療、試験手順及びリスクについて詳細に書かれた同意説明文書を用いて被験者に説明し、文書でインフォームド・コンセントを得なければならない。実施計画書に付随する同意説明文書を以下に示す。<一覧を示す>】

<内容を記載する>

10.1.1.2 同意取得手順及び文書記録

インフォームド・コンセントを得る方法について述べる。同意免除規定（waiver）やインフォームド・コンセントの変更についても述べる。同意取得の際に想定される特殊な状況についての説明、主要言語以外による同意取得方法についても説明する。患者本人からの同意取得が困難な場合、代諾者から同意を取得する手順についても規定する。小児などの社会的弱者が試験に参加する場合の同意取得方法及び特別な配慮について規定する場合、内容が**5.5被験者募集と**

管理に関する方策と矛盾しないこと。試験期間中に成人した小児や服役が完了した囚人などから再同意を得る手順についても検討する。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【インフォームド・コンセントは被験者が試験参加に同意する前に実施すべき手順であり、被験者の参加期間を通じて継続する。被験者は、治験審査委員会で承認された同意説明文書の内容を読み、検討するよう指示される。試験担当者は臨床試験の内容を被験者に説明し、質問に回答する。試験目的、手順、予測できるリスク及び被験者の権利について、被験者が理解しやすい言葉を用いて口頭で説明する。被験者には、同意書に署名をする前に説明文書の内容を十分に理解し、質問する機会が与えられる。また、試験について親族や代理人と話し合う機会や熟考する時間が十分に与えられる。いかなる手順であっても、試験に関連する手順を実施する場合は、事前に被験者が同意文書に署名していなければならない。また、試験参加は被験者の自由意志によるものであり、希望する場合には不当な扱いを受けることなくいつでも同意撤回が可能であることを被験者に説明する。被験者の記録として同意文書の写しを提供する。いかなる手順でも、試験に関連する手順を実施する前には、被験者のインフォームド・コンセントを実施して原資料に記録し（同意日を含む）、同意文書に署名を得る。試験参加を辞退した場合でも治療において不当な扱いを受けることはないことを強調することで、被験者の権利と福祉が保護される。】

<内容を記載する>

10.1.2 試験全体の中止及び試験終了

試験全体の中止や中断理由として想定されるものを列挙する（試験責任者、試験依頼者／資金提供者または規制当局などの判断による中止、試験治療と因果関係がある予測できない重篤な有害事象の発現、コンプライアンス不遵守、無効など）。試験を早期終了または中断した場合、試験責任者は速やかに被験者、治験審査委員会及び試験依頼者に終了・中断理由を通知する。

試験を早期終了した場合、**7 試験治療の中止と試験参加中止／同意撤回**を参照して被験者の取り扱い方法について確認する。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【妥当かつ十分な理由がある場合は、本試験の早期終了または中断をする可能性がある。終了・中断の判断を行った者は、その理由を<被験者、試験担当者、資金提供者、試験依頼者及

び規制当局>に文書で通知する。試験を早期終了または中断した場合、試験責任者は速やかに被験者、治験審査委員会及び試験依頼者に終了・中断理由を通知する。さらに適宜被験者と連絡をとり、試験スケジュールの変更について伝える。

以下の場合に、試験を終了・中断する場合がある。ただし、以下に限らない。

- 被験者に対する予測できない、重篤な、または許容できないリスクが判明した場合
- 有効性に関して試験終了を検討すべき事実が判明した場合
- 実施計画書の遵守が不十分な場合
- データの完全性が不十分であった場合または評価不能な場合
- 主要評価項目を達成したと判断された場合
- 無効と判断された場合

安全性、実施計画書の遵守及びデータの品質に関する懸念に取り組み、試験依頼者、治験審査委員会及び／または FDA が承諾した場合、試験を再開する場合がある。】

<内容を記載する>

10.1.3 秘密の保全とプライバシー

この項には、被験者データ（書式、記録、試料を含む）の秘密の保全及び被験者のプライバシーを保護する方策を示す。

被験者の秘密の保全、プライバシー保護、特殊なデータセキュリティ要件及び試験依頼者の記録保管要件を維持する手順について記載する。試験担当者とその他試験実施関係者、試験モニター、資金提供者、NIH研究所やセンターの担当者、試験依頼者、治験審査委員会の担当者、規制当局及び試験治療提供者の担当者などのうち、記録の閲覧権限を有する者をここで明示する。さらに、以下の情報について記載することも検討する。

- データ／試料への識別コードの付与、データの暗号化や匿名化について明記する。
- 匿名化や暗号化を行う場合、追加情報（年齢、人種、性別、診断名など）が得られた際に個人または親族が特定できるかについて、考察を述べる。
- データ／試料を暗号化する場合、暗号化キーの閲覧制限方法を示す。セキュリティ対策（パスワード付きデータベース、保管庫の施錠など）についても説明する。暗号化キーの閲覧権限を有する者や役職を列挙する。
- データまたは試料を他の研究者と共有する場合、共有環境について述べる。

- 被験者家系の背景を公表する予定について述べ、被験者個人やその親族が特定されることを防ぐ方策について記載する。
- 個人識別情報を第三者に公開する場合、その際の状況などについて説明する。
- 記録、データ、試料の閲覧権限を有する者を明らかにする。外部のモニターまたは監査者が閲覧する場合についても検討する。
- 秘密の保全を目的としたその他の方法（秘密の保全証明書など）を示す。
- 被験者のプライバシーを確保する方法

試験によっては、秘密保全認証の取得が必須とされる場合がある。政府・州自治体・その他地方自治体から個人を識別することができる情報を提供するよう強要されても、秘密保全認証があることで研究者や研究機関をそのような要求から守ることができる。アメリカ公衆衛生事業法（Public Health Service Act, 42 U.S.C. 241 (d)）301 (d)項で、アメリカ保健福祉省長官による被験者保護権限が規定されており、これを根拠としてNIHから秘密保全認証を発行されている。詳細についてはNIH秘密保全認証窓口にお問い合わせのこと。

記載例を以下に示す。記載すべき内容を網羅できるよう検討する。

【被験者の秘密の保全とプライバシーは、試験担当者、試験実施関係者及び試験依頼者と試験治療に厳密に委ねられている。秘密の保全は、被験者の臨床情報に加えて、生体試料検査及び遺伝学的検査にまで及ぶ。それゆえ、実施計画書、証拠資料、データ及びその他の全ての情報が厳密に扱われる。試験依頼者から文書で承認が得られない限り、閲覧権限を持たない第三者に試験またはデータの情報を開示することはない。

可能な限り個室などの秘密が守られる場所で試験手順を実施するよう努める。

試験モニター、試験依頼者が指名した担当者、治験審査委員会の担当者、規制当局または試験治療提供者は、試験担当者が保管すべき全ての記録（診療所・病院の医療記録及び薬剤記録を含む）を調査する場合がある。実施施設は、それら記録の閲覧を許可する。

試験期間中、被験者の連絡先情報を実施施設内部で使用するために厳密に管理する。試験終了後、全ての記録を厳密に管理された場所で保管する。保管期間は、治験審査委員会または施設の規定または試験依頼者の要件に従う。

統計解析及び結果公表に使用する被験者の試験データは、<データセンター>に移して保管する。これらのデータには被験者の連絡先や個人識別情報は含まれず、被験者ごとに付与された個別の識別コードを使用して、被験者と試験データを識別する。実施施設と<データセンター名>の関係者が使用するデータ入力システム及びマネジメントシステムは、パスワードで保護

して安全を確保する。試験終了後はデータベース全体を個人識別できないよう加工し、<データセンター>に保管する。

必要に応じて秘密保全証明について明記する。

政府・州自治体・その他地方自治体から個人を識別することができる情報を提供するよう強要されても、秘密保全認証があることで研究者や研究機関をそのような要求から守ることができる。被験者プライバシーの保護をさらに強化するため、秘密保全認証がNIHより発行される。秘密保全認証は、個人の識別が可能な情報の開示要求から保護することができる。これにより、試験担当者やその他の閲覧権限を有する者は、民事・行政・立法・その他手続きにあたって政府・州自治体・地方自治体などからの個人識別情報の開示要求を拒否することができる。個人識別情報の開示を強要されないよう実施施設及び研究者を保護することで、被験者に対して秘密の保持とプライバシーの保護を保証し、被験者の試験参加を促進し、試験目的を達成することができる。】

<内容を記載する>

10.1.4 試料及びデータの新たな研究での利用

特定の検体または残余検体を試験終了後も保管する場合は、検体・画像・録音・録画などを新たな研究に利用可能かを被験者が選択できるように、同意文書にあらかじめ規定する。さらに、資料やデータの保管場所（実施施設以外の場合）、保管期間、新たな研究の治験審査委員会における審査の有無、秘密の保全（試料の暗号化、匿名化、音声情報の編集による識別情報削除など）について明記する。遺伝学的検査を実施するかについても述べる。

既存データを新たな研究に利用する場合、**10.1.3秘密の保全とプライバシー**及び**10.1.9データの取り扱いと記録保管**も参照する。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【本試験で収集したデータは<データセンター>で解析し保管する。試験終了後、匿名化したデータは<データ保管庫>に移し、他施設の研究者を含む新たな研究で利用するために保管する。<データ保管庫>へのデータ移行については、試験参加に対するインフォームド・コンセントに含まれるものとする。

被験者の同意と施設の治験審査委員会による承認が得られた場合、匿名化された生体試料は<試料保管庫>に移され、データは<データ保管庫>に移され、それぞれ同じ目的で保管され

る。これらの試料は<症状>の発症と合併、よりよい治療方法の開発、<症状>患者でリスクが増加する他の因子の研究などに使用することができる。<試料保管庫>には生体試料と遺伝子表現型データとの連結が可能な対応表も保有するが、被験者個人を識別することはできない。

試験期間中、被験者は新たな研究に使用するために生体試料を保管することに対する同意を撤回することができる。ただし、試験終了後は同意撤回することはできない。

試験終了後、試料/データは<データ・試料保管庫>から提供される。】

<内容を記載する>

10.1.5 研究組織

試験責任医師及びメディカルモニターの氏名・連絡先情報を明記する。

試験責任医師	メディカルモニター
氏名, 学位, 役職	氏名, 学位, 役職
所属機関名	所属機関名
住所	住所
電話番号	電話番号
Email	Email

さらに、試験組織委員会（運営委員会、実行委員会、小委員会など）を設置している場合、役割と共に、試験組織委員会について簡潔に記載する。なお、委員を一人一人記載する必要はない。また、試験に実質的に関わる、実施国ごとの独自要件や役割があれば明記する。試験の実施、管理または監視に携わる人員とそれぞれの責任・役割の一覧は試験手順書に明記する。

<内容を記載する>

10.1.6 安全性管理

各試験で安全性モニタリングを適切に行う。これには安全性モニタリング委員会³、効果安全性評価委員会⁴、安全性評価委員会⁵、独立安全性モニター⁶などが含まれる。被験者保護及びデータ完全性の維持の観点から、独立したモニタリングの実施が重要であり、全ての試験で実施されることが望ましい。この項では安全性モニタリングの種類及びその責務に関して明記する。安全性モニタリング委員会・効果安全性評価委員会の構成、中間評価の頻度、最終解析及び評価方法について述べる。また、独立した効果安全性評価委員会の設置者は、構成メンバー、責務及び管理などの情報を提供すること。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【<専門を明記>を含む専門知識を有する者で組織する効果安全性評価委員会が、安全性をモニタリングする。委員は試験の実施から独立した者で、利益相反を有さない者、もしくは認知的な利益相反がある場合は影響を最小化するように適切に管理されている者が望ましい。委員会は少なくとも半年に1回集まり、各試験群の安全性及び有効性の評価を行う。委員会は設置者が定めた規則の下で運営され、規則は委員会の組織会議にて評価する。委員会が評価すべきデータ項目を明確に定義し、委員会での検討結果を<試験依頼者/NIH 職員/その他>に報告する。】

<内容を記載する>

³ 安全性モニタリング委員会：試験から独立した専門家を2名以上含む専門家で構成される小委員会、試験データの評価を担当する。一般的に、試験から独立した研究者及び生物統計家が含まれることが望ましい。主要な責務は被験者の安全性をモニタリングすることである。試験特有のデータと併せて、疾患、試験治療及び対象集団の背景を考慮して検討する。

⁴ 効果安全性評価委員会：試験責任者や資金提供者に対して助言を行う独立した専門家のグループで、専門知識を生かした助言や提案を行う。主な責務は、1)被験者の安全性、試験の実施と進捗、さらには有効性に関して、累積した試験データを時系列で評価及び審査し、2)試験の継続、変更または終了に対して助言を行うことである。効果安全性委員会では、試験特有のデータと併せて、疾患、試験治療及び対象集団の背景情報も考慮して検討する。

⁵ 安全性評価委員会：FDAの産業ガイダンス案4ページ、試験薬の安全性報告の安全性評価の規定によると、“安全性評価委員会は、開発計画（交差試験、試験用医薬品申請など）における安全性情報を報告に向けて評価する、試験依頼者が指名した個人で構成される団体である。開発計画全体で累積した重篤な有害事象情報を適切な時期に評価し、必要に応じてその他の重要な安全性情報（疫学研究及び非臨床試験によるの知見など）や有害事象発現率を被験群と対照群とで比較し、安全性評価委員会が試験薬の安全性プロファイルを監視することで、§ 312.32(b)及び(c)に規定される責務を試験依頼者が果たせるよう担保する。安全性評価委員会の主要な役割は、重要な安全性情報を定期的に評価し、さらに必要時に追加評価を行い、事象または事象群が試験用医薬品の安全性報告基準に該当するかを判断するにあたって、試験依頼者に助言することである。安全性評価委員会は、他の関係団体（運営委員会、データモニタリング委員会など）と協力して、試験の実施に変更を加えるべきか（除外基準の変更、同意説明文書の改訂など）の判断に参加することもできる。

⁶ 独立安全性モニター：医師、看護師及びその他関連する専門知識を有する個人であり、適切な時期に独立して安全性モニタリングを行うことが主な責務である。そのために、有害事象を発現直後または報告直後に評価し、さらに回復まで追跡する。独立安全性モニターは、被験者の個別データ及び累積した被験者データを評価し、試験継続の安全性について助言を行う。

10.1.7 臨床モニタリング

モニタリングは、被験者の権利と幸福が保護され、試験データが正確、完全かつ検証可能であることを担保し、さらに、最新の実施計画書、ICH-GCP 及びその他の適用される規制要件を遵守して実施されていることを保証するために行われる。

この項では、試験の実施と進捗に応じたモニタリングがどのように行われるか、概要について記載する（モニタリング担当者、モニタリングの種類、実施頻度、実施範囲、報告書の受領者、監査実施の有無など）。詳細を別途モニタリング計画書に規定する場合はそちらを参照してもよい。

別途作成するモニタリング計画書では、モニタリングの担当者、実施頻度、実施の程度、報告書の提出先などを詳細に示す。通常モニタリング計画書では、リスク評価で明らかになったリスクが重要なデータや手順を実施する際に発生しないよう回避し、軽減する方法に焦点をあてる。モニタリングの種類（施設訪問、中央など）、頻度（トレーニングと開始時評価を目的とした早期モニタリング、試験期間中の定期モニタリングなど）、範囲（包括的（100%）、標的型または無作為型（100%未満）など）などのモニタリング実施条件は、リスク評価時に検討した要素に基づいて決定する。リスク評価時の要素とは、試験デザインの複雑さ、評価項目の種類、対象集団の臨床的な複雑さ、地理的条件、試験責任者や試験依頼者の知見、データ獲得の電子化、試験治療の相対的安全性、試験相及びデータ量などである。

別途モニタリング計画書を作成しない場合は、上記に示した詳細情報全てを実施計画書に明記する。

モニタリング計画書を別途作成する場合の記載例を以下に示す。必要に応じて変更・修正を行うこと。

【モニタリングは、被験者の権利と幸福が保護され、試験データが正確、完全かつ検証可能であることを担保し、さらに最新の実施計画書、ICH-GCP 及びその他の適用される規制要件を遵守して実施されていることを保証するために行われる。

- 本試験におけるモニタリングは<内容を記載する>が実施する。
- <モニタリングの種類（施設訪問、中央など）、頻度（トレーニングと一次評価を目的とした早期モニタリング、試験期間中の定期モニタリングなど）、範囲（包括的（100%）、標的型または無作為型（100%未満）または評価項目・安全性・そのほか主要変数の標的型検証など）>

- モニタリング報告書の写しを、モニタリングの実施後<期間>以内に<報告書の受領者>に提出する。
- モニタリングの詳細はモニタリング計画書に別途明記する。モニタリング計画書では、モニタリングの担当者、実施頻度、実施の程度、報告書の提出先などを詳細に示す。
- モニタリングがモニタリング計画書に従って一貫して行われているかを保証するため、独立した<監査者>による監査を実施<する/しない>。】

または

モニタリング計画書を別途作成しない場合の記載例を以下に示す。必要に応じて変更・修正を行うこと。

【モニタリングは、被験者の権利と幸福が保護され、試験データが正確、完全かつ検証可能であることを担保し、さらに最新の実施計画書、ICH-GCP 及びその他の適用される規制要件を遵守して実施されていることを保証するために行われる。

- <モニタリングの詳細について、モニタリング担当者、モニタリングの種類（施設訪問、中央など）、頻度（トレーニングと一次評価を目的とした早期モニタリング、試験期間中の定期モニタリングなど）、範囲（包括的（100%）、標的型または無作為型（100%未満）または評価項目・安全性・そのほか主要変数の標的型検証など）、モニタリング報告書の提出先などに関して詳細に記載する。>
- モニタリングがモニタリング計画書に従って一貫して行われているかを保証するため、独立した<監査者>による監査を実施<する/しない>。】

<内容を記載する>

10.1.8 品質保証及び品質管理

この項には、試験全体の手順の品質を評価する、品質マネジメント計画について簡潔に記載する。品質マネジメントには品質保証（Quality Assurance, QA）⁷と品質管理（Quality Control, QC）⁸が含まれる。

⁷ 品質保証：研究の実施、データ作成、文書化（記録）及び報告が、ICH-GCP 及び適用される規制要件を遵守していることを保証するために規定した全ての計画的かつ体系的な活動（ICH E6 Section 1.46 参照）。

⁸ 品質管理：研究関連の活動の質に求められる要件を充足していることを検証するために、品質保証システムの一環として行われる実務的な手法及び活動（ICH E6 Section 1.47 参照）。

全ての実施施設で、以下の内容を明記した品質マネジメントに関する標準業務手順書を備えていることが望ましい。

- 実施計画書、倫理基準及び規制要件を遵守し、かつ原資料との整合性がとれていることを、データ及び生体試料において評価する方法
- 確認すべき資料（症例報告書、臨床記録、試験薬管理表、試料の追跡記録、質問票、録音・録画など）と、責任者及び実施頻度
- 品質保証に関する課題（実施計画書を遵守していないことに対する修正など）と品質管理に関する課題（データ入力ミスの修正など）が生じた場合に対応責任者
- 関係者の教育研修方法及び教育状況の管理方法
- 必要に応じて、試験実施前または実施中の検査担当者の校正手技の研修及び検査内・検査間の担当者に関する取り決めの維持

定期的なモニタリングや独立した監査を実施する場合は、ICH-GCP に準拠して実施する。**10.1.7 臨床モニタリング**も参照のこと。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【各実施施設は、試験実施、データ・生体試料の採取、記録及び試験完了に関し、内部の品質マネジメントを実施する。品質マネジメント計画を個別に作成し、実施施設の品質マネジメントについて言及する。

品質管理手順はデータシステムに情報入力を開始する時点から発生し、データベース内で品質管理の確認が行われる。欠測値または異常値がある場合は該当施設に問い合わせ、確認／修正を行う。

モニターは、臨床試験の実施、データの作成、試料採取、記録及び報告が実施計画書、ICH-GCP 及びその他の規制要件（GLP, GMP など）を遵守して行われていることを、標準業務手順書に従って確認する。

実施施設は、試験依頼者によるモニタリングと監査、及び規制当局による調査に対し、原資料、報告書及び関連施設への直接閲覧を行うことを許可する。】

<内容を記載する>

10.1.9 データの取り扱いと記録保管

ここには何も記載せず、下位の項に関連する内容を記載すること。

ICH-GCP、規制要件及び施設要件における被験者の秘密の保全・保護規定を遵守するため、臨床記録・試験記録を各実施施設で適切に保持する。NIH の資金提供による試験または NIH と連携した試験では、品質保証、監査及び試験の安全性・進捗・検証性を評価するために NIH・試験依頼者・規制当局の担当者が臨床記録を調査（及び規制上可能な場合は写しを作成）することを各実施施設は許可する。また、記録の閲覧権限を有する者を明示する。

以降の項目ではデータの取り扱いと記録の保持に関して述べる。

10.1.9.1 データの収集及び管理責任

試験で用いるデータ獲得方法に関して、種類及び使用するデータ標準または共通データ要素など、詳細情報を記載する。さらに、紙媒体または電子媒体、分散型または中央型、バッチ型または継続型などと、その他必要な要件を示す。症例報告書の提出見込み時期も記載する。試験手順書またはデータマネジメント計画書には、原資料、症例報告書、報告書の記載に関する指示、データ取り扱い手順及びデータモニタリング手順などの詳細について説明する。

臨床所見の原データ、観察記録または試験手順を再現し評価するために必要なその他の全ての情報を原データとする。電子媒体の原データは、最初に入力した電子データである。原データには、病院・クリニック・診療所のカルテ、検査記録、メモ、被験者の覚え書きやチェックシート、調剤記録、カウンセリングを録音した音源、自動記録機器のデータ、正確かつ完全であることを確認した写しや記録、マイクロフィッシュ（多枚数の写真をまとめたもの）、写真のネガ、マイクロフィルム、磁気記録、X線画像、薬局・検査機関・医療情報部門の被験者記録などが含まれるが、これらに限らない。また、症例報告書を原資料としてもよい。その場合は、症例報告書とその他の資料にそれぞれどのようなデータを記録するか、ここで示す。

被験者の試験参加に関して、症例報告書にのみ記録されているのは不適切であり、カルテにも記録を残すことが望ましい。カルテにも記録することで、誰がカルテを閲覧しても被験者が臨床試験に参加していることを知ることができる。

試験依頼者、実施施設、臨床機関、検査機関及びデータセンターに関係する、データの取り扱いや記録保管の責務について述べる。データ収集、データ確認、試験資料、報告及び原資料保管などに関する役割を記載する。必要に応じて、コード化に使用する用語集と突合手順についても示す。

データ作成とデータ保管を行う場所や組織が異なる場合は、それぞれの責務を説明する。

データの収集、集計及び解析に使用するデータ標準、様式、定義とそれらの版数を列挙する。電子医薬品承認申請様式 (electronic Common Technical Document, eCTD) を用いた医薬品承認申請を行う場合は、FDA のガイドラインを参照する。参照すべきガイドラインは、電子申請に関する規制要件 (Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Standardized Study Data 及び Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications)、試験データの技術的要件 (Study Data Technical Conformance Guide) などである。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【データ収集は各実施施設の試験責任者の監督下で、試験実施関係者の責務で行う。報告されたデータの正確性、完全性、見読性及び適時性に関しては、試験責任者が責任を負う。

データが正確に解釈できるよう、すべての原資料には読みやすく整理された記録を行う。

紙媒体の規定来院ワークシートを原資料ワークシートとして使用し、各被験者のデータ記録を行う。電子症例報告書に転記するデータは、原資料と矛盾しないよう正確にデータを入力する。

臨床情報 (有害事象、併用薬、予想される副作用情報など) と検査データは、<データセンター名> が提供している 21 CFR Part 11 に適合したシステムである、<データ獲得システム名> に入力する。データシステムはパスワードで保護され、一貫性・完全性・正確性に乏しいデータがないかをシステム内で確認する。たとえば検査値が基準値内であるかの自動検査などがある。臨床データは原資料から直接転記する。】

<内容を記載する>

10.1.9.2 記録の保管

試験責任者が本試験に関する全ての資料を保管すべき期間を定める。資料保管については最も保守的な方法を採用する。すなわち、適用する規制要件のうち、最も長期の保管期間を採用する。NIH より研究資金提供を受けている場合は、政府財務報告書の提出から3年間、記録を保管しなければならない。

記録を廃棄には事前許可が必要かを記載し、必要な場合は許可者について明示する。試験用医薬品申請または試験用医療機器適用免除で実施する試験の場合、試験依頼者の許可なく廃棄することはできない。未承認の試験治療を提供する製薬企業に、事前に相談すること。

試験治療の記録について、他の項目に記載していない場合はこの項目で説明する。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【試験に関する資料は、ICH加盟国における最終の承認取得から少なくとも2年間保管し、かつICH加盟国において審査中または検討中の申請案件がなくなるまで保管するか、もしくは試験治療開発が正式に中止されてから少なくとも2年が経過するまで保管する。ただし、州の規制要件でそれ以上の保管が必要な場合は、それより長期間保管する。また、該当する場合は試験依頼者からの文書同意なく廃棄しないこと。資料保管が必要なくなった場合は、その旨を試験責任者に通知することは試験依頼者の責務である。】

<内容を記載する>

10.1.10 実施計画書からの逸脱

実施計画書からの逸脱を検知し、評価し、報告する手順について述べる。また、合意書に規定されていない限り、実施計画書からの逸脱は許容できない旨を記載する。逸脱に対して承認を得る手続きを事前に明記してもよい。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【逸脱とは、実施計画書、ICH-GCPまたは手順書の要件のあらゆる不遵守での場合である。不遵守は、試験に参加する被験者、試験担当者または試験実施関係者に起因する。逸脱が起きた場合は是正措置を実施施設で検討し、速やかに実装することが望ましい。

ICH-GCPの以下の項目を遵守して実施する。

- 4.5 実施計画書の遵守の4.5.1、4.5.2 及び 4.5.3
- 5.1 品質保証及び品質管理の5.1.1
- 5.20 不遵守の5.20.1 及び 5.20.2.

各実施施設の試験責任者は、実施計画書の不遵守が発生しないよう警戒し、発生した場合には情報を知り得てから<期間>営業日以内または規定された手順から<期間>に報告する。発生した逸脱全てを原資料に記録し、<NIH研究所またはセンター>プログラムオフィサー及び<データセンターまたは試験依頼者>に報告する。また、治験審査委員会の規程に従って治験審査委員会にも報告する。試験責任者が治験審査委員会の規程の内容を把握し、それに従って判断する。逸脱が発生した際の手順の詳細は手順書に定める。】

10.1.11 結果の公表とデータ共有方針

この項には試験結果の公表と著者に関する取り決めについて明記する。たとえば複数の研究者が試験を実施している場合、試験結果公表手順の取り決めと著者問題の解決が執行委員会の責務であることをこの項で明記する。また、試験ごとの契約書、資金提供合意書及び臨床試験合意書の方針を確認する。結果公表の詳細を手順書に規定する場合はその旨を記載する。さらに、以下に準拠すること。

- NIH 公共アクセス指針 (Public Access Policy)、NIH の資金提供による臨床試験情報の普及に関する指針 (Dissemination of NIH-Funded Clinical Trial Information)、2007 年 FDA 改正法 (FDAAA)、臨床試験登録及び試験結果提出に関する規則 (Clinical Trials Registration and Results Information Submission rule)
- NIH データ共有指針 (Data sharing Policy、該当する場合)
- NIH ゲノムデータ共有指針 (Genomic Data Sharing Policy、該当する場合)
- NIH データ共有指針と実施ガイダンス (Data Sharing Policy and Implementation Guidance)
- その他の関連する指針 (特定の NIH 研究所またはセンター特有の指針など)

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【本試験は以下に示す指針及び規制に従って結果公表とデータ共有を行う。

NIH 公共アクセス指針 (Public Access Policy) では、国民が NIH 資金によって実施された研究結果を閲覧できることを保証する。指針に基づき、研究者は結果公表にあたりピアレビューが完了した最終原稿を PubMed Central に提出する。

NIH データ共有指針 (Data Sharing Policy)、NIH 資金による臨床試験情報の普及に関する指針 (Policy on the Dissemination of NIH-Funded Clinical Trial Information)、臨床試験登録及び試験結果提出に関する規則 (Clinical Trials Registration and Results Information Submission rule) を遵守して試験を実施する。これにより、本試験の実施情報及び結果を ClinicalTrials.gov に登録する。また、ピアレビュー雑誌に結果を公表できるよう最大限努めること。本試験のデータは、主要評価項目の達成後から X 年以降に <氏名または機関名、データ保管庫名など> より入手できる。

さらに、本試験は NIH ゲノムデータ共有指針 (Genomic Data Sharing Policy) にも適合する。ゲノムデータ共有指針は、人または人以外の大規模ゲノムデータを生成する研究全て、及びそれらデータを二次利用する研究に適用される。大規模ゲノムデータとはゲノムワイド関連解析

(GWAS)、一塩基多型アレイ(SNP)、遺伝子配列及びトランスクリプトミクス、エピゲノム、遺伝子表現型データを含む。】

<内容を記載する>

10.1.12 利益相反に関する方針

この項目では試験における利益相反の取り扱いと管理について示す。

以下に例を示す。必要に応じて修正・変更すること。

【製薬業界等の影響を受けず、臨床試験が独立して臨床試験が実施されることが極めて重要である。試験の計画、実施、解析、結果公表またはその他の役割を有する者に実在的な利益相反がある場合、それらを適切に公表及び管理する。また、認知的な利益相反がある者も、試験の計画及び実施の関与の仕方に応じて適切な方法で管理しなければならない。試験組織と<NIH 研究所またはセンター>が協同で、全ての試験実施関係者の利益相反の開示手順及び方策について規定した。さらに、報告された利益相反を管理する仕組みを今後検討する。】

<内容を記載する>

10.2 その他の要配慮事項

前述の項目に当てはまらない内容で、別途規定の必要があれば記載する。たとえば実施施設特有または治験審査委員会特有の要件など。

<内容を記載する>

10.3 略号一覧

以下の表に本ひな形で使用している略号一覧を示す。実施計画書作成においても、適宜追加・削除などしてリストを改訂して使用できる。（不要な略号を削除し、新しい略号を追加する）

AE	Adverse Event	有害事象
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
CFR	Code of Federal Regulations	連邦規則集
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	臨床検査改善修正法案
CMP	Clinical Monitoring Plan	モニタリング計画書
COC	Certificate of Confidentiality	機密保全証明
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials	臨床試験報告に関する統合基準
CRF	Case Report Form	症例報告書
DCC	Data Coordinating Center	データセンター
DHHS	Department of Health and Human Services	アメリカ保健福祉省
DSMB	Data Safety Monitoring Board	効果安全性モニタリング委員会
DRE	Disease-Related Event	疾患関連事象
EC	Ethics Committee	倫理委員会
eCRF	Electronic Case Report Forms	電子症例報告書
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
FDAAA	Food and Drug Administration Amendments Act of 2007	2007年FDA改正法
FFR	Federal Financial Report	連邦財務報告書
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施基準
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の非臨床試験の安全性に関する信頼性を確保するための基準
GMP	Good Manufacturing Practices	医薬品等の製造管理及び品質管理に関する基準
GWAS	Genome-Wide Association Studies	ゲノムワイド関連解析
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act	アメリカ医療保険の携行性と責任に関する法律
IB	Investigator's Brochure	治験薬概要書
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors	医学雑誌編集者国際委員会
IDE	Investigational Device Exemption	試験用医療機器適用免除
IND	Investigational New Drug Application	試験薬申請
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
ISM	Independent Safety Monitor	独立安全性モニター

ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
ITT	Intention-To-Treat	予定した試験治療
LSMEANS	Least-squares Means	最小二乗平均
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MOP	Manual of Procedures	手順書
MSDS	Material Safety Data Sheet	化学品安全資料集
NCT	National Clinical Trial	国内臨床試験
NIH	National Institutes of Health	アメリカ国立衛生研究所
NIH IC	NIH Institute or Center	NIH 研究所またはセンター
OHRP	Office for Human Research Protections	被験者保護局
PI	Principal Investigator	試験責任医師
QA	Quality Assurance	品質保証
QC	Quality Control	品質管理
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画
SMC	Safety Monitoring Committee	安全性モニタリング委員会
SOA	Schedule of Activities	試験スケジュール
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SOP	Standard Operating Procedure	標準業務手順書
UP	Unanticipated Problem	予期しない問題
US	United States	アメリカ合衆国

11 引用文献

実施計画書で参照した全ての関連文献及び引用文献を、標準的で最新の方式で統一し、一覧にする。出版予定の雑誌が指定する方式があればそれを用いる（*N Engl J Med*、*JAMA* など）。医学雑誌編集者国際委員会（*International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE*）の方式を使用することを推奨する。治験薬概要書、添付文書、医療機器ラベルの引用についても記載する。

例：

- **引用論文**
Veronesi U, Maisonneuve P, Decensi A. Tamoxifen: an enduring star. J Natl Cancer Inst. 2007 Feb 21;99(4):258-60.
- **引用書籍**
Belitz HD, Grosch W, Schieberle P. Food chemistry. 3rd rev. ed. Burghagen MM, translator. Berlin: Springer; 2004. 1070 p.
- **引用書籍**
Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.
- **引用ウェブサイト**
Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.manderson.org/departments/CIMER/>.
- **引用電子メール**
Backus, Joyce. Physician Internet search behavior: detailed study [Internet]. Message to: Karen Patrias. 2007 Mar 27 [cited 2007 Mar 28]. [2 paragraphs]
- **治験薬概要書、添付文書、医療機器ラベル**
作成日、版数、情報入手元を明記