が重要と考えた。生物統計学遠隔研修モデルの実証配信等の情報伝達手法の評価を実証する為には①「研究実施計画書」、②「臨床研究の推進」及び③「臨床データの収集管理」の伝達をスムーズに実行するドキメントを整理が重要である。

①「研究実施計画書」は、プロトコルの収集整理を行い段階毎の標準化(モデル化)への検討。

②「臨床研究の推進」は、モデルを臨床研究カテゴリー別に整理し研修内容と研修レベルの違い毎に整理検討。

③「臨床データの収集管理」は、データベースの管理手法を標準化して誰もが操作可能な管理システムを検討。

スキームの流れは利用局面の多様化に従って、研修医、研修指導者、研修事例データ収集等について、整理検討して「研究実施計画書」、「臨床研究の推進」及び「臨床データの収集管理」のデータベース評価システムの構築が不可欠で、研修医、研修指導者への実績評価を行う重要な基礎データでもある。その概要を図５に示す。

近年のＩＴ化の進展に伴い制度・規制へ変化が急速に変化をもたらしている。その為の歪みやサイバーテロなどの危険性が潜みインターネットを活用したネットワークシステムには様々な対応と対策が必要である。今年度はこうした背景を踏まえたスキームの中核に位置づけられるのが「クリアリンクハウス」である。クリアリンクハウスの機能は各種システムのデータベースを案内するシステムで、機能としては図６に示すスキームで、各種研究成果と研修内容別に各種データの一貫した提供、管理、特に、IT化に伴う危険性を排除する対策、対応などが組み込まれた「生物統計学カリキュラムの案内（クリアリングハウス）機能の組込スキーム」である。

D. 考察

国立保健医療科学院で実施されている特定研修「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修」は１週間の科学院での講義と４週間の遠隔教育、最後に科学院での発表会を取り込んだ短期間に効果的に実施されている日本で唯一の研修制度であり、これまで約120名の修了生を輩出している。

現在の研修内容を様々な方向へ修正あるいは拡張をすることは可能である（以下は、昨年度の報告書にも記述したが、今年度のコースでも実感されたので、ここでも強調するために再度掲載する)。例えば、１週間の科学院での講義をすべてインターネットを利用した遠隔研修にする方法が考えられる。しかし、この方向は下記の観点から賛成できる方法ではない。最近の風潮は、インターネットで集団としてではなく個人だけでなんでも「する・できる」方向へシフチェンジがなされている気がしてしょうがない。もちろん、従来の通信教育が発展したインターネットによる遠隔教育のシステムはすばらしいものが増えており、それを全く否定する意図はない。教養程度の知識を手軽に好きな時間を利用して身に付けるには有用であると思われる。しかし、単なる知識だけでなく実用的な技術を身に付けるためには、遠隔教育だけでうまくいくとは考えにくい。さらに、教育は本来、教師と学生との人間味あるface-to-face のコミュニケーションを通してなされていくべきもので、PCを通したバーチャルなコミュニケーションだけでうまくいくとは思えないし、当然限界があると考えている。受講生同士が同じ空間を共有したコミュニケーションも重要であり、したがって、最小限必要な講義の期間は効果的な教育をおこなうためにも必要不可欠と思われる。

受講生からは今年度も統計手法についてもっと教えてほしかったという意見は今年も多かった。それに対する我々の回答は、いつも、本研修の主要な目的が臨床研究の適切なプロトコルを作成するのに必要な統計的な考え方、統計手法の利用方法を身に付けることであり、統計手法の詳細を学ぶことではないので統計手法については統計手法の講義と演習に重点を置いた科目をとるようにというものであった。科学院では、インターネットによる遠隔教育を実施しており、その科目の一つとして「生物統計学」があるので、この科目をとるように薦めてきた。しかし、特定研修「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修」自体の期間を遠隔教育の期間を長くとることにより

１）最初の３ヶ月程度を生物統計学の講義・演

習にあてる（遠隔教育）

2）1週間の科学院での講義

3）4週間のプロトコル作成（遠隔教育）

4）最終日に科学院での発表会

という内容に改良することも考えられる。最初の3ヶ月の統計手法に関する遠隔教育は現存する生物統計学の遠隔教育と組み合わせることも可能であるが、時期の問題を解決する必要がある。

一方、生物統計学遠隔研修モデルの実証配信等の情報伝達手法の評価には①「研究実施計画書」、②「臨床研究の推進」及び③「臨床データの収集管理」の伝達をスムーズに実行するドキメントの整理が重要である。また、近年のＩＴ化の進展に伴い制度・規制へ変化が急速に変化をもたらしている。その為の歪みやサイバーテロなどの危険性が潜みインターネットを活用したネットワークシステムには今後、様々な対応と対策が必要である。

Ｅ．結論

本研究では、臨床医が臨床研究を適切に計画、実施、評価する上で最小限必要な生物統計学の基礎知識と技術を獲得するための遠隔学習を含めた生物統計学研修のあり方とその方法論を、昨年度に引き続き、科学院で実施している「臨床試験に係わる臨床医向けの生物統計学研修」を一つの現存するモデルとして検討しきた。この研修は、多忙な臨床医に対する研修方法として遠隔研修を上手に組み合わせた一つの研修モデルを提示している。しかし、今後は参加者の技術レベルに合わせて、初級、中級などのコース設定の必要性も指摘されているところであり、よりきめ細かい研修内容への発展形の模索は今後の課題である。

Ｆ．健康危険情報

該当せず

Ｇ．研究発表

論文発表・学会発表なし

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況

該当せず。

参考文献

1）平成２０年度特定研修「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修」試験実施計画書（演習）、国立保健医療科学院、技術評価部、2009、1月。

2）平成１９年度特定研修「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修」試験実施計画書（演習）、国立保健医療科学院、技術評価部、2007、1月。

2）平成１８年度特定研修「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修」試験実施計画書（演習）、国立保健医療科学院、技術評価部、2007、1月。

添付資料

図1：平成20年度遠隔システム画面（トップページ）

図2：平成20年度遠隔システム画面（クラスルームの例1）

図3：平成20年度遠隔システム画面（クラスルームの例3）

図4：平成20年度遠隔システム画面（クラスルームの例3）

図 5：生物統計学遠隔研修モデルの評価システム（インターネットを活用したシステム）

図6：生物統計学カリキュラムの案内（クリアリングハウス）機能と遠隔研修提供情報からの共用情報管理・評価情報提供図

表 1：平成 20 年度短期研修　臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修　時間表

表 2：平成 20 年度　臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修　実施計画表

表3：自主臨床試験の実施計画書作成の手引き

資料 3-1：臨床試験実施計画書（平成 20 年）の見本の一部

資料 3-2：臨床試験概論Ｉの資料

図１　平成２０年度遠隔システム画面（トップページ）

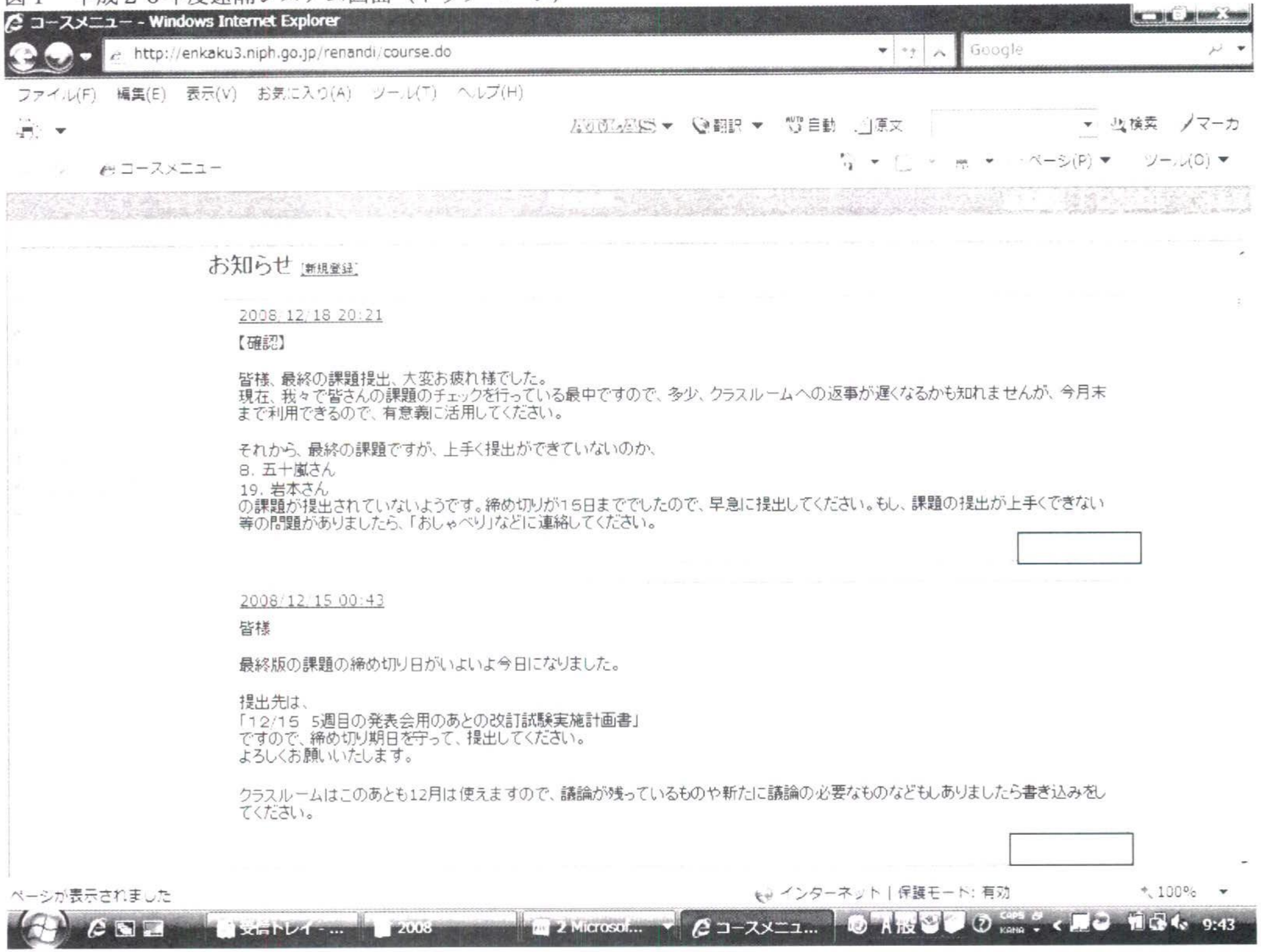


図２　平成２０年度遠隔システム画面（クラスルームの例１）

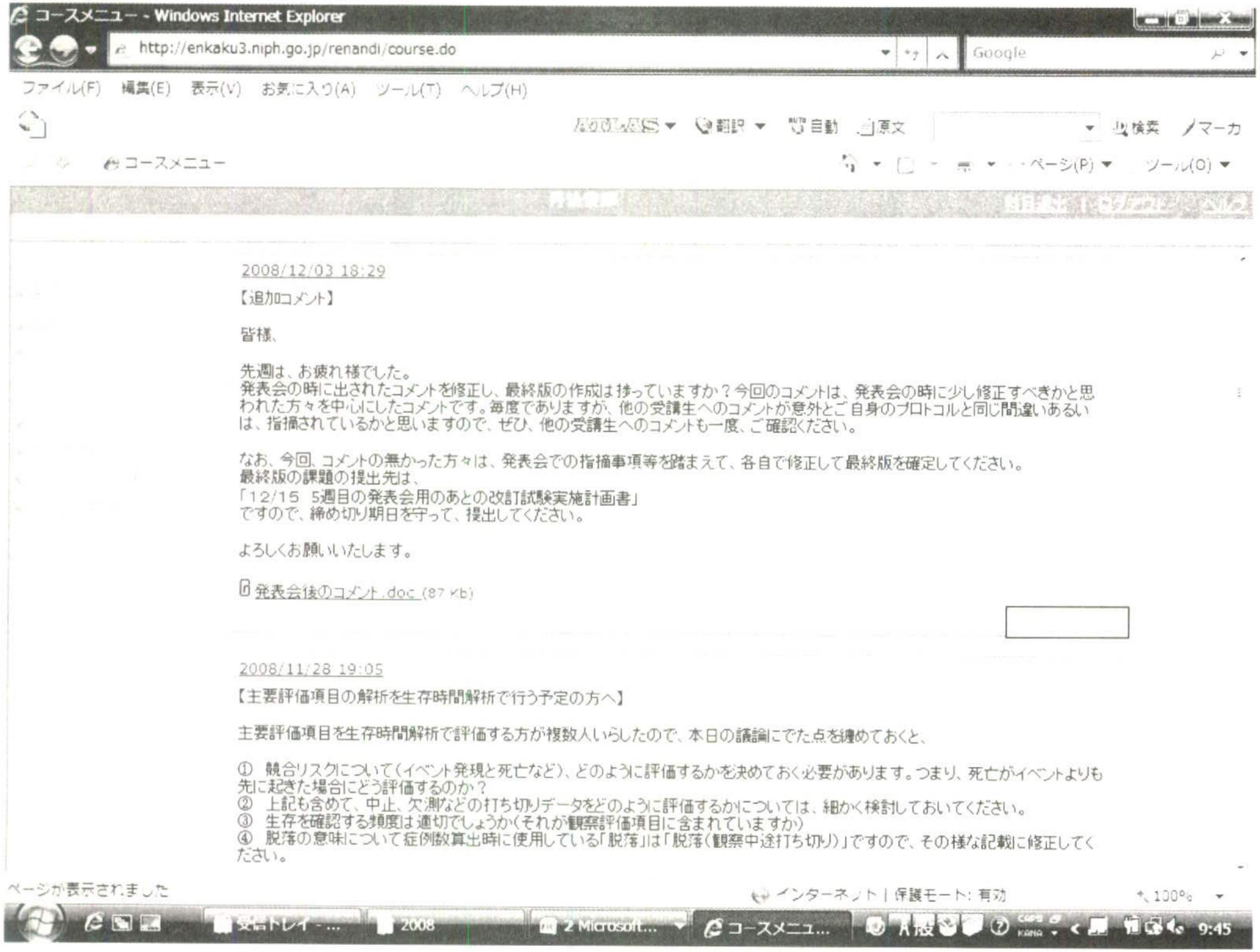


図３　平成２０年度遠隔システム画面（クラスルームの例３）

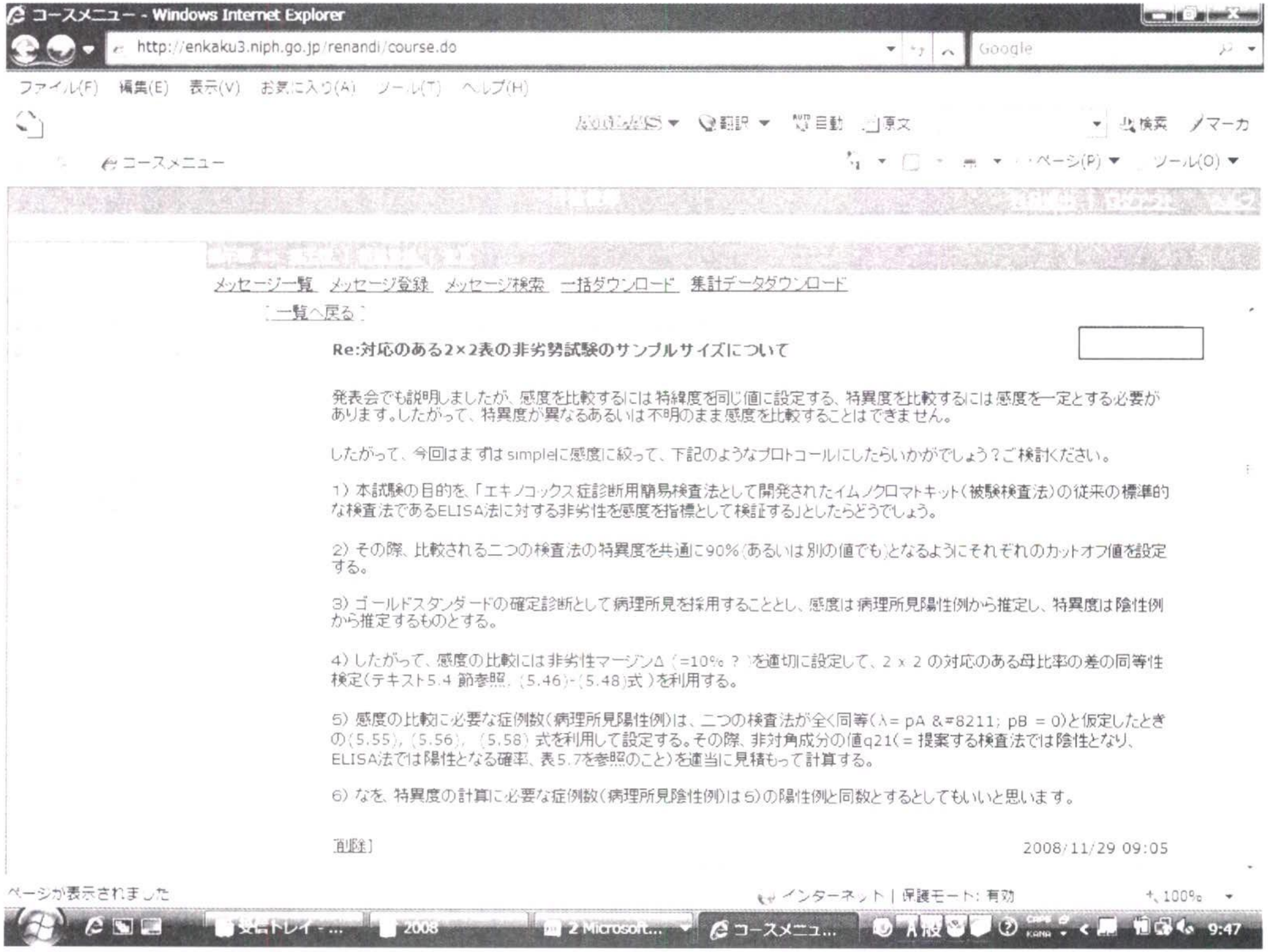
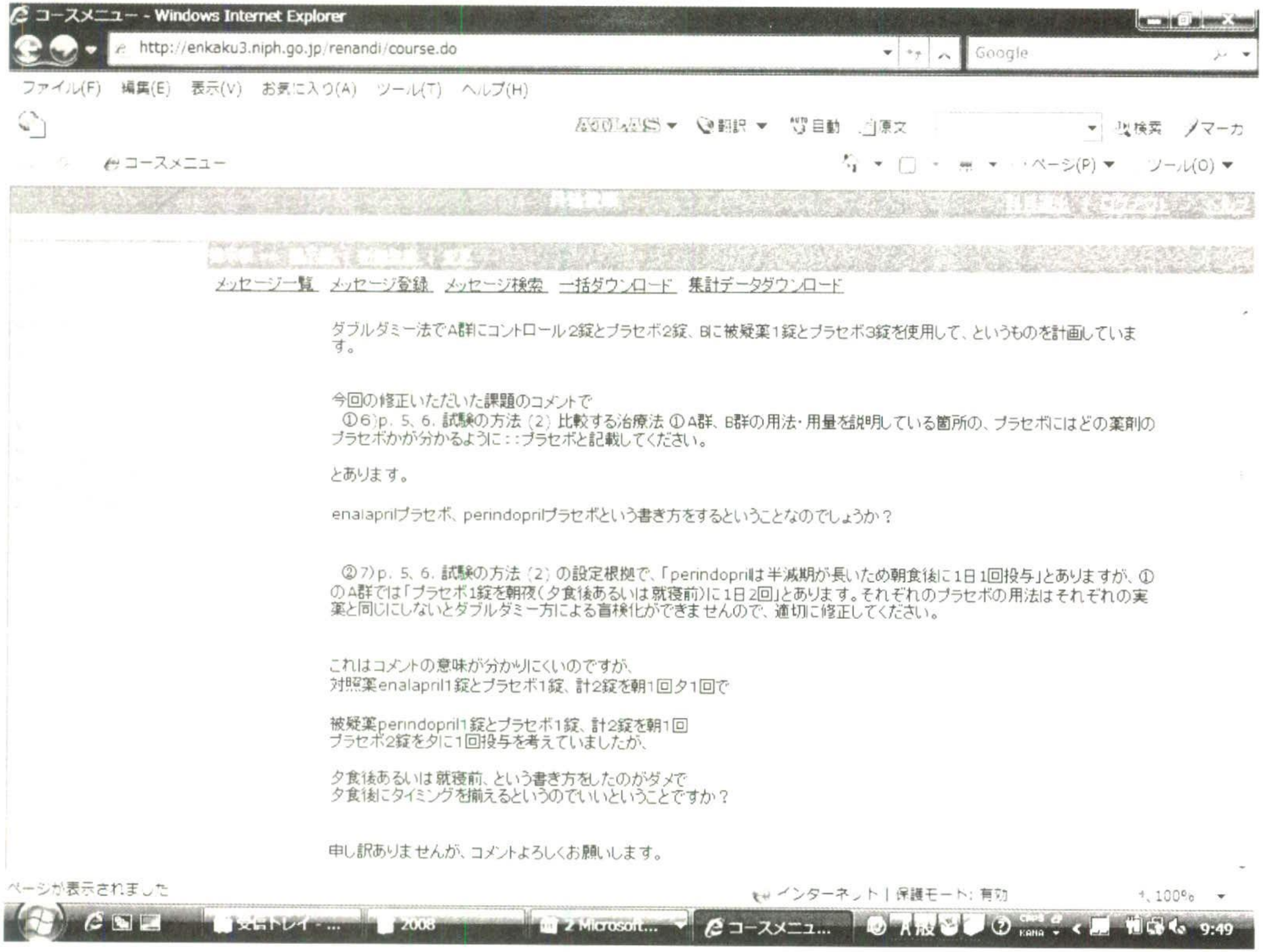


図４　平成２０年度遠隔システム画面（クラスルームの例３）



生物統計学遠隔研修モデルの評価のためのインターネットを利用した実証実験構築のイメージ図

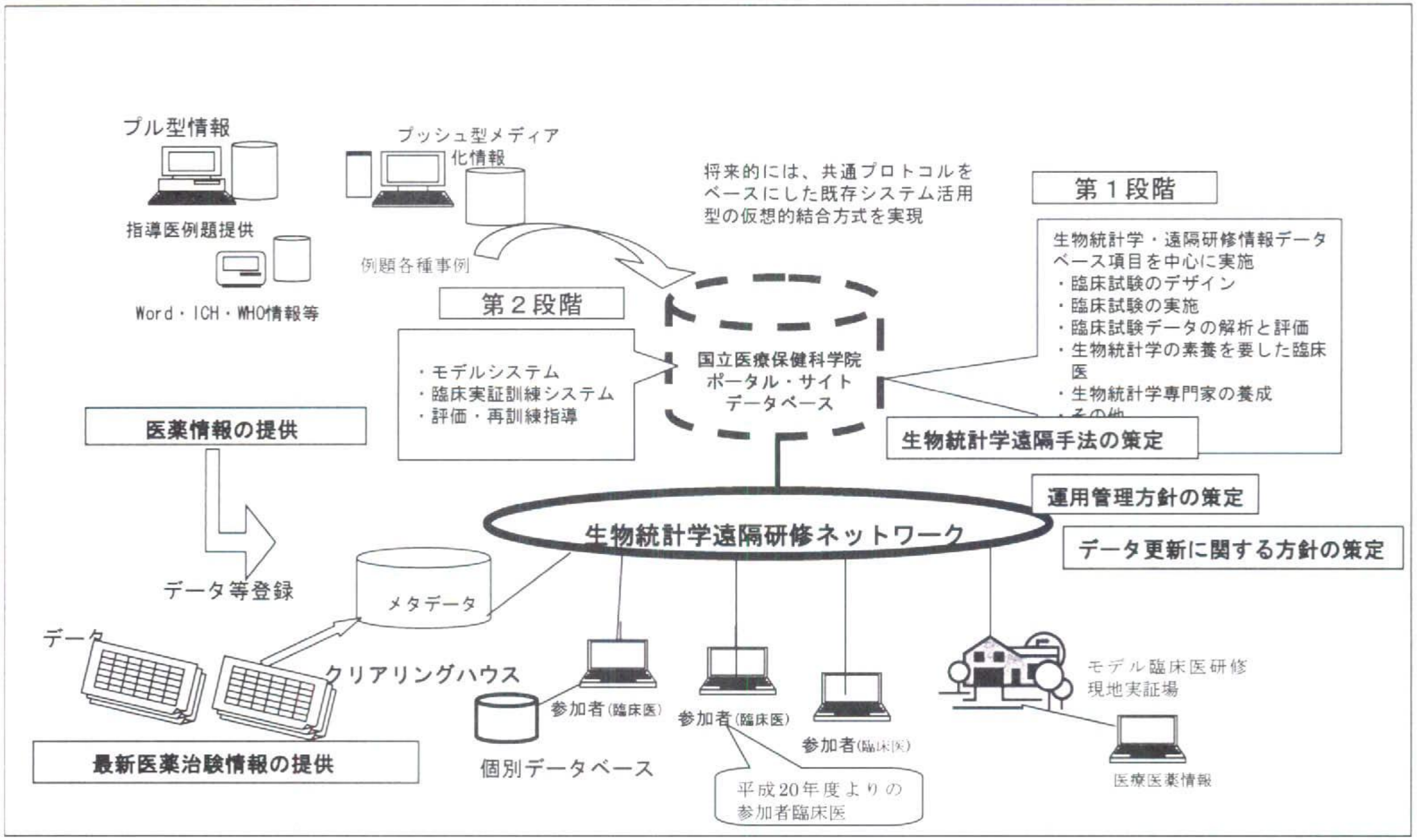


図５ 生物統計学遠隔研修モデルの評価システム(インターネットを活用したシステム)

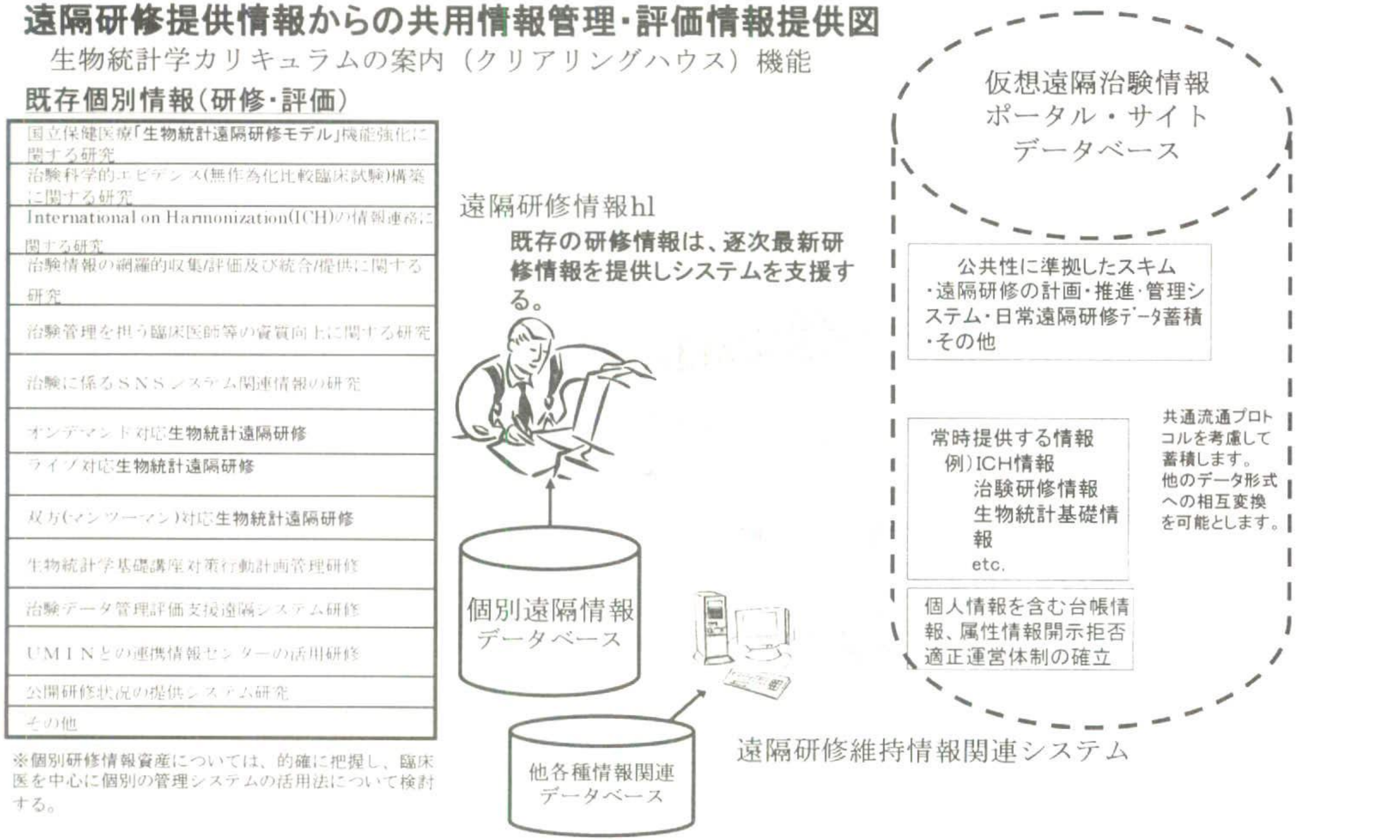


図６ 生物統計学カリキュラムの案内（クリアリングハウス）機能と遠隔研修提供情報からの共用情報管理・評価情報提供図

表1．平成20年度短期研修　臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修　時間表

平成20年10月27日（月）から
平成20年11月28日（金）まで

月　日	曜	10:00-12:00	13:00-15:00	15:10-17:10
10.27	月	⑦開講式・オリエンテーション	①臨床試験概論Ⅰ	①臨床試験概論Ⅲ ②臨床試験の実施計画Ⅰ
10.28	火	①臨床試験概論Ⅱ	①臨床試験概論Ⅳ ②臨床試験の実施計画Ⅰ	②臨床試験の実施計画Ⅲ
10.29	水	②臨床試験の実施計画Ⅱ	②臨床試験の実施計画Ⅳ	②臨床試験の実施計画Ⅴ
10.30	木	③統計解析演習Ⅰ	③統計解析演習Ⅱ	③統計解析演習Ⅲ
10.31	金	④臨床試験の最近の話題Ⅰ	④臨床試験の最近の話題Ⅱ	⑤試験実施計画書の作成
11.03	月	祝日		
11.04	火	試験実施計画書の作成（各自の職場にて）　質問などは遠隔教育システムを中心として行う		
11.05	水	試験実施計画書の作成（各自の職場にて）　質問などは遠隔教育システムを中心として行う		
11.06	木	試験実施計画書の作成（各自の職場にて）　質問などは遠隔教育システムを中心として行う		
11.07	金	試験実施計画書の作成（各自の職場にて）　質問などは遠隔教育システムを中心として行う		
11.10	月	試験実施計画書の作成（各自の職場にて）　質問などは遠隔教育システムを中心として行う		
11.11	火	試験実施計画書の作成（各自の職場にて）　質問などは遠隔教育システムを中心として行う		
11.12	水	試験実施計画書の作成（各自の職場にて）　質問などは遠隔教育システムを中心として行う		
11.13	木	試験実施計画書の作成（各自の職場にて）　質問などは遠隔教育システムを中心として行う		
11.14	金	この日までに試験実施計画書を遠隔システムで提出		
11.17	月	担当教官からのコメントをもとに試験実施計画書の修正（各自の職場にて）　質問などは遠隔教育システムを中心として行		
11.18	火	担当教官からのコメントをもとに試験実施計画書の修正（各自の職場にて）　質問などは遠隔教育システムを中心として行		
11.19	水	担当教官からのコメントをもとに試験実施計画書の修正（各自の職場にて）　質問などは遠隔教育システムを中心として行		
11.20	木	担当教官からのコメントをもとに試験実施計画書の修正（各自の職場にて）　質問などは遠隔教育システムを中心として行		
11.21	金	担当教官からのコメントをもとに試験実施計画書の修正（各自の職場にて）　質問などは遠隔教育システムを中心として行		
11.24	月	祝日		
11.25	火	担当教官からのコメントをもとに試験実施計画書の修正（各自の職場にて）　質問などは遠隔教育システムを中心として行		
11.26	水	この日までに発表会用の試験実施計画書を遠隔システムで提出		
11.27	木	試験実施計画書の発表準備（各自の職場にて）　質問などは遠隔システムを中心として行う		
11.28	金	⑥試験実施計画書の発表会	講師全員	⑦閉講式

表2.　平成20年度　臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修 実施計画表

平成20年10月27日（月）から
平成20年11月28日（金）まで

科目及び講義課題	講師名	時間数	備考
①臨床試験概論　（Ⅰ－Ⅳ）			
Ⅰ「RCTの意義と統計学の役割」		A 2	
Ⅱ「Phase　Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ・市販後臨床試験」		A 2	
Ⅲ「臨床試験のあり方－ 医師主導 の治験を中心として」		A 1	
Ⅳ「試験コーディネータ(CRC)の役割について」		A 1	
②臨床試験の実施計画　（Ⅰ－Ⅴ）			
Ⅰ「試験デザインの種類」		A 2	
Ⅱ「選択基準と除外基準、 主要評価項目(Endpoint)		A 2	
Ⅲ「統計解析」		A 2	
Ⅳ「解析対象集団、 症例の取り扱い基準、試験進行管理」		A 2	
Ⅴ「目標症例数の設計」		A 2	
③統計解析演習　（Ⅰ－Ⅲ）			
Ⅰ「SASの使い方」		B 2	
Ⅱ「データの整理」		B 2	
Ⅲ「平均値の比較、割合の比較、 イベント発生までの時間の比較」		B 2	
④臨床試験の最近の話題　（Ⅰ－Ⅱ）			
Ⅰ「非劣性試験、同等性試験、メタアナリシス」		A 2	
Ⅱ「中間解析、ブリッジング試験」		A 2	
⑤試験実施計画書の作成		C 2	
⑥試験実施計画書発表会		E 4	
⑦その他（開講式・ｵﾘｴﾝﾃｰｼｮﾝ・閉講式）		E 4	
研修期間5週間（うち科学院での時間：計36時間）		A 20 B 6 C 2 E 8	

（注）表中Aは講義、Bは演習、Cは実習、Eはその他を表す。（　　）内は院外講師

表３　自主臨床試験の実施計画書作成の手引き（項目を抜粋）

1．試験の背景
2．試験の目的と必要性
3．試験薬の概要
4．対象患者
（１）選択基準
（２）除外基準
5．被験者に説明し同意を得る方法
6．試験の方法
（１）試験の種類・デザイン
（２）試験のアウトライン
（３）被験者の試験参加予定期間
（４）試験薬の用法・用量，投与期間
（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
（７）休薬の方法
（８）試験薬の管理・交付手順
（９）服薬指導情報
（10）症例登録，割付方法
7．評価項目
（１）主要評価項目
（２）副次的評価項目
8．観察および検査項目
（１）患者背景
（２）試験薬投与
（３）試験薬および併用薬の服薬状況の確認
（４）自他覚症状の確認
（５）有害事象と副作用の確認
（６）血圧・脈拍数
（７）血液学的検査
（８）血液生化学検査
（９）尿検査
（10）その他の特殊検査
9．中止基準
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
（２）重篤な有害事象の報告
（３）重要な有害事象の報告
（４）その他の有害事象
11．実施計画書からの逸脱の報告
12．試験の終了，中止，中断
（１）試験の終了
（２）試験の中止，中断
13．試験実施期間
14．データの集計および統計解析方法
15．目標症例数および設定根拠
16．被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮
（１）人権への配慮
（２）安全性・不利益への配慮
17．患者の費用負担
18．健康被害の補償および保険への加入
（１）健康被害の補償
（２）賠償保険への加入
19．GCP 及びヘルシンキ宣言への対応
20．記録の保存
21．研究結果の公表
22．研究組織
23．研究資金および利益の衝突
24．実施計画書等の変更
25．参考資料・文献リスト

比較試験実施計画書の例

ABC の慢性肝炎に対する
臨床比較試験実施計画書

学籍番号：○○番
氏　名：□□　□□

注　意：

- この見本計画書に記載されている **16** 項目全てをこの順で必須項目として記述すること。なお、各項目の内容、小分類については、特に規定しない。
- この計画書は、あくまで見本であり、各章の「・・・」の部分や項目、内容については必ず各自の試験のテーマにふさわしい内容に置き換えて記述すること。

1．　試験の背景

C 型慢性肝炎は・・・・(対象疾患についての説明：発症年齢・発症頻度等の疫学的事項や、その海外との比較等を説明すること）

C 型慢性肝炎の従来の治療法としては・・・であり、・・・・が問題点である。本試験における被験治療薬 ABC は・・・・であり、ABC a mg は・・・・に対する効能効果の適応を取得しているが、慢性肝炎に対する適応は正式には取得していない。しかし臨床現場では慢性肝炎に対してより確実に効果を得るために ABC を従来治療に併用させて使用されていることも多く、良好な成績の報告もある。しかし、この併用治療の有効性安全性は無作為化比較試験により示されているわけではない。今回、科学的なデータにより・・・ABC の a mg 併用時の効果（有効性、安全性）を確認するために本臨床試験を計画した。ABC は経口剤であるから、1 日 1 回のプラセボの服薬は被験者にとって許容できる負担であると考えられるので、評価の偏りを除くために ABC のプラセボを従来治療に併用した治療を対照とした。

2．　試験の目的

本臨床試験は慢性肝炎を対象として、従来治療（基礎治療）に薬剤 ABC a mg 投与を併用した治療と基礎治療に薬剤 ABC のプラセボを併用した治療について、臨床的有効性を併用治療終了後 24 週の C 型肝炎ウイルス（HCV）RNA 検査の陰性の割合を指標とし、ABC 併用治療のプラセボ併用治療に対する優越性を検証する。また、安全性は主に血清電解質、末梢血液検査を指標として比較検討する。

3．　比較する治療法（薬剤の場合は被験薬及び対照薬）の概要

被験治療（薬）：基礎治療に薬剤 ABC a mg 投与を併用した治療
対照治療（薬）：基礎治療に薬剤 ABC のプラセボ投与を併用した治療

(1) 試験薬コード名：　ABC
(2) 成　分　名：　本剤は 1 錠中に次の成分を含有する。
・・・・・
・・・・・

(3) 製　　剤：　経口剤
(4) 保 存 条 件：　室温保存

4．　対象患者

以下の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初回治療のC型慢性肝炎患者

(1) 選択基準

(a) 同意取得時の年齢が20歳以上。

(b) 試験開始4週前の血清中HCV RNA値が（・・・に検査を委託。検体を送付して一箇所で測定。検体採取方法等は8章で定める手順に従う）、PCR法（定量）で検出限界以上（検出限界＝・・・、陽性）を示し、今回が初回治療の症例。

(c) 組み込み1年以内に肝生検を行い慢性肝炎の診断基準（別紙、省略）に合致する患者。

(d) アラニンアミノトランスファーゼ（ALT (GPT)）が、高値（正常上限以上; 男性43IU/L以上、女性34IU/L以上）の患者。

(e) 血液学的検査値及び生化学的検査値が以下の最小値以上を満たす患者。

ヘモグロビン　12 g/dL（女性）または13 g/dL（男性）

白血球数　3000 /mm^3

好中球数　1500 /mm^3

血小板数　100×10^3 /mm^3

ビリルビン、アルブミン、及びクレアチニンは当該施設の正常範囲内。

(f) 外来の場合に、24週の通院が可能な患者。

(2) 除外基準

(a) 本剤投与開始前、3カ月以内に抗ウイルス剤（AraA/AMPなど）、副腎皮質ホルモン製剤、6-MP、アザチオプリン、D-ペニシラミン、プロパゲルマニウム、2カ月以内にABCならびにグリチルリチンを主成分とする注射用製剤及び甘草を有する薬剤を投与された患者。

(b) 非代償性肝硬変、血清αフェト蛋白濃度が50μg/L以上の患者。

(c) HIVに感染している患者。

(d) 臓器移植を受けたことがある患者。

(e) アルコール依存症の患者。

(f) 試験期間中の禁酒に同意できない患者。

(g) 以下の合併症を有する患者。

他の原因による肝疾患、精神疾患、痙攣発作および発作性疾患、心疾患、異常血色素症、血友病、コントロール不良の糖尿病、自己免疫系疾患。

(h) 避妊に同意できない患者。

(i) 過去にXYZ製剤を投与された患者で、重篤な副作用を発現した経緯のある患者。

(j) 妊娠および授乳中の婦人、または妊娠している可能性のある女性。

(k) ABCの投与禁忌の項目に該当する患者。

(l) その他、主治医が本試験を実施するのに不適当と認めた患者。

【設定根拠】

(a) ～ (f): 有効性評価への影響、(g) ～ (l): 安全性への配慮のため

5．　被験者の同意

試験の実施に際し、担当医師は治験審査委員会で承認の得られた下記の①～⑥の事項を含む別紙 1 の同意説明文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意志による試験への参加についての同意を文書で得る。

被験者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、被験者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、速やかに被験者に情報提供し、試験に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認する。

その際、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、被験者の再同意を得る。

症例報告書（case report form, CRF）に同意取得年月日を記載する。

① 試験の目的及び方法
② 予期される効果及び副作用
③ 当該疾患に対する他の治療方法の有無及びその内容
④ 被験者が試験への参加に同意しない場合であっても不利益を受けない
⑤ 被験者が試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること
⑥ その他被験者の人権の保護に関し必要な事項

6．　試験の方法

(1) 試験の種類

二重盲検多施設共同並行群間層別無作為化比較試験

【設定根拠】

ABC の有効性、及び安全性を評価するための様々なバイアスを排除するために二重盲検とした。ABC プラセボ錠を毎日服用することは被験者の負担として許容できると考えた。HCV RNA の多/少および HCV RNA のジェノタイプ（1 とそれ以外）は HCV RNA の陰性化に大きい影響を与えることが知られているので（文献＊＊）これらを層別因子とした層別無作為化を行うこととした。

(2) 比較する治療方法

① 試験薬の用法・用量及び投与期間

A 群：基礎治療に薬剤 ABC a mg 経口投与を併用した治療

B 群：基礎治療に薬剤 ABC のプラセボ経口投与を併用した治療

ABC a mg または ABC のプラセボを夜（夕食後あるいは就寝前）に 1 日 1 回、24 週間経口投与する。

【設定根拠】

ABC a mgを夜（夕食後あるいは就寝前）に1日1回、24週間経口投与はABCに対する臨床現場で使用されている用法・用量・投与期間であるため。

② 併用薬及び併用療法（基礎治療）

・・・・

【見本プロトコルなのでここでは省略した。】

③ 併用禁止薬及び併用禁止療法

- 併用禁止薬（療法）：下記の薬剤は、投与期間中は禁止する。
  副腎皮質ステロイド剤、基礎治療以外の抗ウイルス剤、甘草成分を含む慢性肝疾患用剤（漢方製剤）
- 禁止事項：飲酒は、試験期間中は禁止する。

【設定根拠】

有効性・安全性の評価上重大な影響を及ぼすと考えられるため。

- 併用制限薬（療法）：

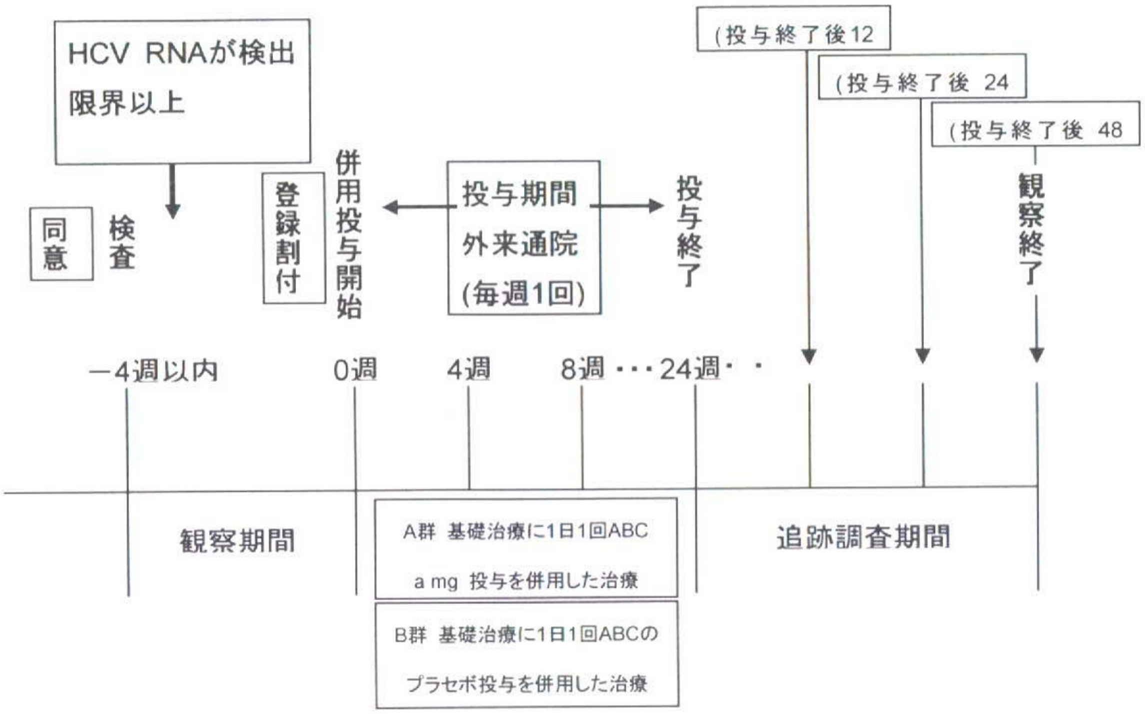
  試験開始前より投与されていた併用禁止薬剤以外の基礎治療のための薬剤については、原則として試験期間中も同一条件にて投与を継続してよい。短時間作用薬（・・・等）の頓用は1日1回、連続して2日まで可能である。1週以上間隔をあければ短時間作用薬の再使用は可能とする。

④ 試験薬の包装及び表示

ABCのプラセボは・・・を含み、外観や重さなど同一で識別不可能なカプセルとする。ABC剤及びABCのプラセボはABCの製造販売会社である・・・に製造及び包装を委託する。

(3)　試験のアウトライン

同意取得のあとに、選択除外基準に関する必要な検査を行う。登録、治療の割り付けがされ、治療開始からは採血が必要な検査を 4、8、12、18、24、28、36、48、72 週に行う。



(4)　被験者の試験参加予定期間

観察期間; 4 週間以内、治験薬投与期間; 24 週間、追跡調査期間; 48 週間、合計 72～76 週間

24 週投与終了後の継続投与は行わない。本試験治療終了後 4 週以上を経過した後に対症療法は可能とする。HCV RNA が陽性化した場合は、主治医の判断により後治療を行ってもよい。追跡調査については、投与終了後 4, 12, 24, 48 週は必須。

(5)　試験薬の割り付け方法

被験者の各治療群への割付は、中央登録方式とし、ABC 割付センター（(株) XXX　ABC 割付センター) にて行う。ABC 剤の割付けコード化担当者は外観や重さ、においなどの識別不能性を確認する。ABC 割付センターは HCV RNA の多/少 (PCR (定量) で 2×10^6/mL 未満と 2×10^6/mL 以上) および HCV RNA のジェノタイプ（1 とそれ以外）を層別因子とし、層ごとに置換ブロック法による無作為割り付け表を予め作成する。割付けコード化担当者は、割付け表にもとづき、ABC 剤またはプラセボに割付けコード名をふる。FAX を用いて登録された症例の適格性を確認後、症例登録順に無作為割り付け表に従い各治療群に割付け、被験者登録番号と割付け薬剤番号を記載した登録確認書を発行する。割付表は開鍵時まで中央で保管し、試験責任医師および試験分担医師には開示しない。開錠は、緊急時に該当する症例について行う場合を除いて、試験が終了し、データが固定された後に行う。

(6)　登録割付手順

1）試験責任医師あるいは試験分担医師は、

1.1)　試験対象として選定した患者について、除外対象者でないことを確認し、文書による同意を取得する。

1.2)　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。

1.3)　被験者識別コードを用い、所定の事項を記入した症例登録書（別紙書式）を、ABC 割付センター宛に FAX にて送付し、登録、および割付けの申込を行う。

2)　ABC 割付センターは、試験対象条件を確認の上、A、B 群への割付を行い、割付け申込用紙に被験者登録番号、割付け薬剤番号を追加記入し、FAX にて試験担当医師宛に返送する。

割付登録申込先：ABC 割付センター　（株）XXX　FAX　03-1234-9876

3)　試験責任医師あるいは試験分担医師は、ABC 割付センターから適格性の確認を受け、被験者登録番号と割付け薬剤番号等が記載された登録確認書を受領し、薬剤番号を当該施設の薬剤管理者へ知らせる。すみやかに併用治療を開始する。

(7)　エマージェンシーキーの管理・開封手順

エマージェンシーキーは割付けコード化担当者が保管し、開鍵時まで症例の緊急時を除き開示しない。緊急時とは、重篤の定義 10 章の (2) に該当する有害事象又は重大な有害事象が発生し、割付け薬剤が ABC であるか否かにより対処法が異なる場合および、重篤な有害事象の定義 10 章の 1) 3) 4) に該当する場合と定義する。後治療方法を決定するための開封は行わない。緊急事態が発生した場合は研究代表者にその旨を連絡し、研究代表者は割付けコード化担当者に当該被験者番号と担当医師名を伝える。割付けコード化担当者は当該症例についてのみ割付けコードを開封し、当該症例の担当医師に割付けられた治療法を伝える。

重篤な有害事象の定義 10 章の 1) 3) 4) に該当する場合は試験の継続の可否について研究代表者、及び試験責任医師で協議、決定する。

7.　評価項目

(1)　主要評価項目

投与終了後 24 週時点での HCV RNA が検出限界未満（陰性）であった患者の割合（陰性化率）

【設定根拠】

HCV RNA 量は対象疾患の主な診断基準として用いられている項目であり、客観的に測定できる。治療開始前の HCV RNA 量によらず、標準治療では根治を治療目標としているので主要評価項目にした。標準治療終了時には（ジェノタイプを込みにして）80%以上の症例において陰性化するが、投与終了後に再燃する症例がある。診療ガイドラインの効果判定基準により、HCV 駆除を実質的に示す評価時点を治療終了後 24 週で定義しているため、主要評価時点を投与終了後 24 週とした。

(2)　副次的評価項目

有効性評価：投与終了後 48 週時点での HCV RNA の陰性化率

ALT(GPT)の併用治療終了後 24、48 週時点での正常化の割合

安全性評価：有害事象（特に電解質の異常、抹消血液検査（ヘモグロビン減少、白血球減少、血小板減少）の発現率

【設定根拠】

再燃は遅いほど良いので、治療終了後 48 週時点での HCV RNA の陰性化率を副次的評価項目とした。HCV RNA が陰性化しない場合でも、ALT 正常化は肝がんになるリスクがある程度下がることが知られているので、副次的評価項目とした。主要評価項目 HCV RNA の陰性化率は投与終了後 24 週時点で評価するので、それと同じ時点、および、新しい併用治療の長期の効果を確認するために最後の観察時点である治療終了後 48 週時点とした。

安全性に関して、ABC の重要な有害事象は電解質の異常であることが先行する臨床試験により知られている。併用投与することにより、電解質の異常の発現頻度が大きく変化しないことを検討する。また、従来治療の重要な有害事象は抹消血液検査値異常変動（ヘモグロビン減少、白血球減少、血小板減少）であることが知られているので、ABC を併用することによりこれらの異常の発現頻度が増大しないことを検討する。

8.　観察および検査項目

(1)　患者背景

本剤投与開始前、次の項目について調査を行う。

施設名、試験担当医師名、カルテ番号、患者名（イニシャル）、性別、生年月日、身長、体重、病名、肝炎についての自覚症状の有無（無し：検診結果による受診）、登録時点から 3 カ月以内の治療歴、XYZ 製剤による副作用歴、入院、外来の別、合併症、既往歴、HBs 抗原、HCV 抗体、飲酒歴

(2)　ABC 剤又は ABC のプラセボ服薬状況：ABC 剤又はプラセボの服薬遵守状況を CRF に記載する。

(3)　併用治療の遵守状況の確認：・・・・

(4)　HCV RNA 検査：HCV RNA 定量（PCR 法）、HCV ジェノタイプ＊）、＊）、ただし、HCV ジェノタイプは試験開始前のみ）

検体の採血・保存方法：・・・・・血清 1.5ml　・・・・－20℃にて保存・・・・・。

検体の送付：・・・・・・。

測定実施者：(株)・・・・・・・。

測定方法：　・・・・・・・。

(5)　肝機能検査：AST(GOT)、ALT(GPT)、血清ビリルビン、ALP、γ-GTP、ZTT、血清蛋白、血清アルブミン、総コレステロール

(6)　末梢血液検査：Ht、Hb、RBC、WBC、WBC 分画、PLT

(7)　血清電解質検査：Na、K、Cl

(8)　血圧測定：収縮期、拡張期

(9)　腎機能検査・尿検査：血清 Cre、糖、蛋白、潜血

(10) 自他覚症候の確認：問診等により確認する。

(11) 有害事象と副作用の確認：有害事象には、各種検査値異常変動も含める。有害事象が発現した場合、主治医は必要な処置を施し、投与中止した場合も含め、経過を充分観察することとする。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、ABC薬との関連性等をカルテおよびCRFに記載する。ABC薬との関連性が否定できない場合、可能な限り原状に回復するまで追跡調査する。有害事象の用語には、MedDRA/J（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J:ICH国際医薬用語集日本語版）を用い、有害事象の詳細はCRFの備考欄に記入する。

程度については、以下のように定義する。

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

重篤性評価は、10章（重篤な有害事象の報告）の定義に従い、該当する場合は速やかにその所属する医療機関の長および共同試験を行う他の医療機関実施責任医師に文書をもって報告すること。（医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）第26条（6）に準じる）

(12) 観察・検査スケジュール

上記の観察および検査は調査スケジュール表に基づき、試験施設にて検査する。観察又は検査結果をCRFに記載する。

HCV-RNA検査、肝機能検査：

<u>観察期間</u>［－4週］は必須、　肝機能検査は［0週］も必須、
<u>ABC投与中</u>［4、8、12、18、24週］は必須、
<u>追跡調査期間</u>［28、36、48、72週］は必須

末梢血液検査：

<u>観察期間</u>［－4、0週］は必須、
<u>ABC投与中</u>［4、8、12、18、24週］は必須、
<u>追跡調査期間</u>［48、72週］は必須、［28、36週］は可能な限り検査する。

規定された観察日（検査日）のずれの許容範囲は投与開始日～投与8週後まで±1日、その後は±3日とする。

調査スケジュール表を以下に示す。

9章の中止基準に従って併用治療を中止した場合、投与開始24週時点に予定されている検査を可能な限り行い、投与終了後の追跡調査も被験者の安全性確保の観点から可能な限り最低4週は行う。

調査スケジュール表