

国立精神・神経センタートランスレーショナル・メディカルセンター  
臨床研究オプショナル・セミナー プログラム (平成21年度)

開催日	講師	講演名
3月23日(月)	後澤指導官	臨床研究に関する倫理指針の改正等について
5月12日(火)	前田正一先生	インフォームド・コンセント
7月29日(水)	佐藤裕史先生	日本の臨床研究・治験：現状と課題
9月10日(月)	中村秀文先生	医師主導治験の実際： 希少疾病領域の医薬品開発として
9月15日(火)	石井敦子補佐	疫学研究に関する倫理指針について
10月28日(水)	新保卓郎先生	臨床研究の裾野を広げるための 教育プログラム
11月19日(木)	細井薫先生	これからの臨床研究—科学性、 倫理性そして信頼性

---

## 臨床試験(Clinical Trial)の 実施計画書作成の手引き

---

Version 3.20

---

国立精神・神経センター病院  
臨床研究支援室  
治験管理室

---

### 御注意

- ✦ 本手引きで記載されている内容は、研究対象や介入方法、実施施設からみて、記載された内容があらゆる点において正確かつ完全であると保証するものではありません。
- ✦ 従って、当センターにて本手引きを使用した臨床研究の計画に当たっては、治験管理室に相談してください。
- ✦ 本手引きを使用した研究計画書によって生じた不測の事故に関しては、執筆者ならびに治験管理室はその責を負いかねます。
- ✦ 連絡先：国立精神・神経センター病院 治験管理室  
Tel: 042-341-2712 (Ext. 3803) Fax: 042-346-2120  
e-mail: [tnakaba@ncnp.go.jp](mailto:tnakaba@ncnp.go.jp) (中林哲夫)  
[anakagawa@ncnp.go.jp](mailto:anakagawa@ncnp.go.jp) (中川敦夫)

## 臨床試験(Clinical Trial)の実実施計画書作成の手引き

Ver. 3.20

平成20年6月1日作成 (平成21年9月1日改訂)

国立精神・神経センター病院  
臨床研究支援室  
治験管理室

- 本手引きは、研究実施施設の倫理委員会において審査を受ける臨床試験の実実施計画書（プロトコル）作成にあたり盛り込まれるべきminimal requirementの基本的事項がまとめられている。本手引きが取り扱う臨床試験は、人を対象とした安全性、科学性、人権を配慮し、医療水準の向上に貢献する臨床研究である。本手引きは介入比較試験を前提に記載されているが、他の種類の臨床研究においても有用であると考えられる。
- 臨床試験もヘルシンキ宣言（2008年改訂 [http://www.med.or.jp/wma/helsinki08\\_j.html](http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html)）および「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省告示、平成20年7月31日全部改正: <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html#4>）に準じて試験を実施すべく実施計画書を作成する。また、ランダム化比較対照試験を論文に投稿する場合、CONSORT声明に従うことが要求される雑誌が増えており、予め確認しておくことが望ましい。  
英文: <http://www.consort-statement.org/index.aspx?o=1011>  
和文: [http://homepage3.nifty.com/cont/CONSORT\\_Statement/menu.html](http://homepage3.nifty.com/cont/CONSORT_Statement/menu.html)
- 医師主導治験を計画する場合は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(<http://www.pmda.go.jp/>)に相談の上、「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](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。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詳細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のこと。
  - 1) 「NIH 臨床研究の基本と実際」井村裕夫監修、竹内正弘・藤原康弘・渡辺亨監訳（2004年）丸善：臨床研究の定番の教科書
  - 2) 「これからの臨床試験」椿広計・藤田利治・佐藤俊哉編集（1999年）朝倉書店：比較的薄く読みやすい。
  - 3) 「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
  - 4) 「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。
  - 5) 「JCOG プロトコルマニュアル第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
  - 6) 「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
  - 7) 「Fundamentals of Clinical Trials」Friedman LM, Furberg CD, Demets DL. (1998年), Springer-Verlag; 3 Sub edition
  - 8) 「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](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。
  - 9) 「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。

本手引きは、東京大学医学部附属病院・治験審査委員会が審査を行う臨床試験実施計画書作成の手引き（金井文彦、荒川義弘、小侯政男：自主臨床試験の実実施計画書作成の手引き（東京大学医学部附属病院版）について。臨床薬理 34, 101-102, 2003.）およびUMIN臨床試験登録システム用語の説明（データ項目の解説）簡易版([http://www.umin.ac.jp/ctr/UMIN-CTR\\_Yougo.htm](http://www.umin.ac.jp/ctr/UMIN-CTR_Yougo.htm))をもとにしている。

## I. 表紙

例)

<p>○○○病に対する△△△療法と☆☆☆療法の有効性と安全性に関する 二重盲検多施設共同ランダム化並行群間比較試験</p> <p>○○○病に対する△△△療法と☆☆☆療法の比較試験 (ABC 試験)</p> <table border="1"><tr><td>対象疾患: ○○○病</td><td>UMIN ID: UMIN-XXXXXXX</td></tr><tr><td>試験責任医師: AAAA BBB</td><td></td></tr><tr><td>緊急連絡先: XXXX-XXXX</td><td></td></tr></table> <p>臨床試験実施予定期間: 200X年A月B日-200Y年C月D日</p> <p>200X年 E月 I日 計画書案 第1版作成 200X年 F月 I日 計画書案 第2版作成 200X年 G月 I日 国立精神・神経センター倫理委員会承認</p>	対象疾患: ○○○病	UMIN ID: UMIN-XXXXXXX	試験責任医師: AAAA BBB		緊急連絡先: XXXX-XXXX	
対象疾患: ○○○病	UMIN ID: UMIN-XXXXXXX					
試験責任医師: AAAA BBB						
緊急連絡先: XXXX-XXXX						

表紙には以下の基本情報を記載する。

### 1. 正式な臨床試験の題名

通常は、介入の名称、対象疾患、アウトカム、試験デザインに関する記述などが含まれる。

例: 「○○○病に対する△△△療法と☆☆☆療法の有効性と安全性に関する二重盲検多施設共同ランダム化並行群間比較試験」

### 2. 試験簡略名

どのような試験であるかが、ある程度わかるような試験の略名を記載する。

試験簡略名は、正式な試験の題名に用いられている言葉を一部省略したものでよい。場合により正式な試験の題名と全く同じものを用いてもよい。研究者の間で、英語の試験名の頭文字などを並べた略号が通用している場合、括弧などを用いて付記するとよい（下記例での (ABC 試験)）。しかし、略号だけでは、一般には通用しないので、略号のみを試験簡略名とすることは避けること。

例: ○ 「○○○病に対する△△△療法と☆☆☆療法の比較試験 (ABC 試験)」  
× 「ABC 試験」

### 3. 対象疾患

試験が対象とする疾患名、病態、状態を記載。

### 4. 臨床試験の登録コード名

臨床試験登録番号 (Clinical trial registry number) および倫理委員会登録番号を記載。

- 試験実施前に、介入を伴う臨床研究は臨床試験登録を必ず行うこと。観察研究でも登録可能。
  - ✓ 平成19年度以降、厚生労働科学研究費補助金のうちの介入を伴う臨床研究は臨床試験の情報公開のため臨床試験登録をUMIN臨床試験登録システム(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)が義務化されている。
  - ✓ 海外の臨床試験登録システムへの登録も可能である。  
(例: 米国 ClinicalTrials.gov <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>)
  - ✓ 登録システム施行の背景としては、臨床試験を試験実施前に予め登録し、公開することで試験の透明性が増すことにある (出版バイアスへの対応)。

5. 試験責任研究者、多施設共同試験の場合は施設試験責任研究者

氏名、所属機関・所属科(部)、住所、電話番号(内線)、FAX番号、E-mailアドレスを記載する。

注意 試験責任研究者とは各施設での試験の実施にあたって、分担研究者および研究協力者を監督し、被験者に対する介入行為について責任を負う者である。試験責任研究者は当該分野での十分な知識および臨床研究を有することが望ましい。

6. 臨床試験実施予定期間

試験登録期間および実施期間を記載する。

7. 作成日・承認日・改訂日

計画書案作成日及び倫理委員会承認日・改訂日を記載する。改訂に伴う版管理を行うこと。

## II. 表紙裏

---

略語および用語の定義の一覧を必要に応じて掲載する。

例)	略語対照表
B-DEMO	Baseline Demographics
BDI	Beck Depression Inventory
CBT	Cognitive Behavioral Therapy
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition
EQ-5D	EuroQol
HAMD-17	17-item Hamilton Depression Rating Scale

## III. 目次頁

---

必要に応じて目次を作成する。

例)	目次
略語対照表	2
研究事務局組織	3
研究の概要	5
研究名称・簡略名称	7
研究計画の経緯	7
研究目的	8
研究デザイン	8

## IV. 本文

### 1. 計画の概要

#### 1-1. 目的

簡単に研究計画の目的を示す。

例) 本研究の目的は○○○病に対して△△△療法が、☆☆☆療法よりも有効性と安全性が勝るという仮説を検証することにある。

#### 1-2. 対象

適格基準と除外基準を簡潔に記載する。

#### 1-3. 試験デザイン

研究デザインを簡潔に記載する。

例) 多施設共同・ランダム化・二重盲検・並行群間比較試験  
クロスオーバー試験、  
単群試験 など

#### 1-4. 試験実施期間

試験実施期間、登録期間、追跡期間等を具体的に記載する。

例) 試験実施期間 200X年 A月 B日から 200Y年 C月 D日 (予定)  
登録期間 ……

#### 1-5. 介入方法

介入群と対照群の介入内容・方法を記載する。

#### 1-6. 主要評価項目および副次評価項目および評価時期

主要評価項目および副次評価項目とその時期を記載する。

#### 1-7. 研究協力者数

介入群と対照群及び総計を明記する。

例) △△△療法群 X名、☆☆☆療法群 Y名の計 Z名

#### 1-8. 試験実施施設

試験実施施設を明記する。

例) 国立精神神経センター病院、A 大学病院精神科学教室、B 記念病院

## 2. 試験実施計画書本文

(各頁の中央下にページ番号を振る。)

正式な臨床試験の題名に引き続き以下の項目について記載する。

例)

「○○○病に対する△△△療法と☆☆☆療法の有効性に関する  
二重盲検多施設共同ランダム化並行群間比較試験」試験実施計画書

### 2-1. 試験の背景

以下の項目等を適宜含め記載する。

#### [研究の意義]

- 本試験を計画するに至った経緯と本試験で解明しようとする事項及びその意義、臨床上での重要性について記述する。また本試験の結果が臨床にどのように役立つか、その新たな知見がどのように有用かを記載する。

#### [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介入に関しては海外文献との比較等があれば適宜含めて記述する。

#### [介入法の説明]

- 対象疾患への従来の治療法とその問題点を論述し、介入方法の特徴を検討する。プラセボまたは非治療群を対照とする場合はその必要性を述べる。

#### 文献レビューの際に便利なサイト

- ◇ PubMed Clinical Queries: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/clinical.shtml>
- ◇ The Cochrane Library: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME>
- ◇ EBMH Online: <http://ebmh.bmj.com/>
- ◇ BMJ Clinical evidence: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>
- ◇ Ovid database: <http://ovidsp.tx.ovid.com/>
- ◇ Trip database: <http://www.tripdatabase.com/index.html>
- ◇ Bandolier: <http://www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier/>

注意1： 参考資料・文献は該当箇所に肩番号をふり、実施計画書の中に参考資料・文献リストとして記載する。なお、申請にあたっては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、申請書にコピーを添付することが望ましい。また、当該分野に関する総説論文を1件添付するとよい。

注意2： 試験実施計画書は当該分野の専門家だけを対象に作成されるものではない。非医療系の倫理委員会委員、専門外の臨床医、治験コーディネーター、薬剤師、生物統計家などにもわかりやすく簡潔かつ明確に記述する。専門用語や略語を用いる場合には初出時に簡単に解説を付すこと。また、試験実施計画書は患者さんの目に触れる可能性があるため、患者さんが読んでも不快に感じないような配慮が必要である。

注意3： 論文や学会抄録での報告内容を引用する場合には、単に「...との関連が報告されている」というあいまいな表現ではなく、報告されている内容をできるだけ具体的に記載する。

注意4： 未承認薬を用いる場合や市販薬の適応外使用の場合、および承認された用法・用量以外を用いる場合にはその旨明記する。

## 2-2. 試験の目的

- 目的には本試験により何をどのように明らかとしたいのかという最も基本的事項を記述する。主要評価項目はそれを達成するために設定される項目である。

<b>PICOT</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 誰に(Patient)-対象疾患・被験者</li><li>➢ どのような方法で-試験デザイン</li><li>➢ 何をすると(Intervention)-介入</li><li>➢ 何と比べて(Comparison)-対照</li><li>➢ どうなる(Outcome)-評価項目</li><li>➢ どのくらいの期間で(time)-観察期間</li></ul>
--------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 2-3. 介入法の概要

- 介入の目的、介入群および対照群の「群」の数と内容の詳細（介入期間、介入回数・頻度、投与量など）を記述する。

<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 治療/ケア：医療行為を伴う積極的治療（医薬品、機器、手技、ケア[介護・看護・リハビリテーション]など）を評価する試験</li><li>➢ 予防/検診/検査：予防を目的とした介入（検診や検査を含む）を評価する試験</li><li>➢ 診断：診断を目的とした介入を評価する試験</li><li>➢ 教育/トレーニング：医療行為を伴わない介入（教育やトレーニングなど）を評価する試験</li></ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- 医薬品を評価する臨床試験の場合は、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。試薬の場合は、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。

## 2-4. 対象患者

対象疾患名（重症度、慢性・急性、再発の有無、前治療への無効、合併症の有無等）に続き、適格基準と除外基準に分けて具体的、定量的、客観的かつ他分野の者が理解できるように適宜説明を加えて説明すること。

(例) インスリン非依存性糖尿病を合併する統合失調症患者

### 2-4-1. 適格基準

- 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である。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。
- 対象患者の年齢、性別、詳細な疾患分類（検査値や評価尺度の選択範囲、罹患期間等）、前治療の規定等を箇条書きにする。
- 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。なるべく文章を短くすること。

注意3：生化学検査については絶対値を記載する。

注意4：各条件には①からの連番をつける

(例) 以下の基準を全て満たす患者を対象とする

- ① SCIDを用いてDSM-IVの大うつ病性障害の診断基準を満たす外来患者
- ② 17-item Hamilton Depression Rating Scale総得点が14点以上を満たす者
- ③ 同意取得時において年齢が20歳以上、65歳以下の者
- 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者



## 2-4-2. 除外基準

- 選択規準で示される対象は、対象集団には属するが、試験に組み入れることが妥当でないものの条件を規定するものである。
- 治療歴、既往歴、合併症、臨床検査値等に関する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のが望ましい。

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 アルコール・物質使用障害を組み入れ評価時から6ヶ月以内に既往を認める者
- ② 躁病エピソード、精神病エピソードの併存や既往がある者
- ③ 他のDSM IV I軸診断の合併を認める者
- ④ 反社会性パーソナリティ障害を認める者
- ⑤ 組み入れ評価時に著しい希死念慮を認める者
- ⑥ 介入開始後16週間のうち50%以上の来院が困難であると予めわかっている者
- ⑦ 組み入れ評価時から1年以内に脳器質性病変を認める者
- ⑧ 組み入れ評価時に臨床診断で重篤な身体疾患を認める者

## 2-5. 被験者に説明し同意を得る方法

- 倫理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という旨を示す。
- 以下に示される内容を研究協力者候補の患者に説明する
  - ① 研究の題目
  - ② 研究協力の任意性と撤回の自由
  - ③ 研究の目的
  - ④ 研究参加の条件
  - ⑤ 研究の方法
  - ⑥ 研究計画書等の開示
  - ⑦ 患者にもたらされる利益および不利益・必然的に伴う不快な状態
  - ⑧ 個人情報の保護
  - ⑨ 結果の開示
  - ⑩ 研究成果の公表
  - ⑪ 研究から生じる知的財産権の帰属
  - ⑫ 研究終了後の試料・データ取扱の方針
  - ⑬ 費用負担に関する事項
  - ⑭ 研究資金源
  - ⑮ 研究に起こりえる利害の衝突
  - ⑯ 研究者等の関連組織との関わり
  - ⑰ 研究に伴う補償の有無 (医薬品・医療機器に関する研究に関しては健康被害に対する補償のための保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。)
  - ⑱ 問い合わせ先

注意 各内容は「改正臨床試験に関する倫理指針」(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/s0710-11.html>)を参照のこと。

## 2-6. 試験の方法

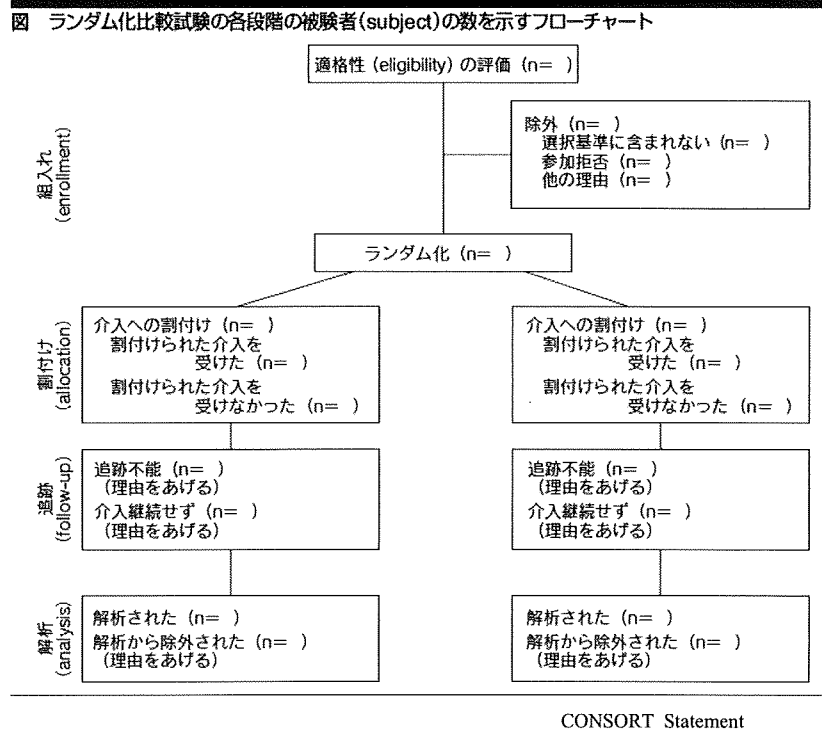
以下の項目について記載すること。

### 2-6-1. 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、オープン・単盲検・二重盲検、クロスオーバー、並行群間比較、用量-反応比較、など。

### 2-6-2. 試験のアウトライン（試験のフローチャート参照）

- 下記CONSORTのフローチャートを参考に作成する。組み入れ、ランダム化、割付け、介入、追跡に関して記載し、個々の被験者が試験に参加する期間、介入内容などを図を用いてわかりやすく記載する。



### 2-6-3. 被験者の試験参加予定期間

- 登録期間、介入実施期間、追跡期間等を具体的に記載する。

### 2-6-4. 介入方法（用法・用量）と介入期間

- 介入方法（投与量など含む）および介入期間等を記載する。
- 介入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ごとに介入に関する規定があれば、期間ごとに分けて記載する。

## 2-7. 割付

- 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）およびブラインドの方法を記載する。
- ブラインドを保つための工夫(concealment of allocation)があればその内容を記載する。

注意 1：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できれば使用せず、中央登録・割付とすることが望ましい。

注意 2：中央登録割付が困難の場合は、研究者以外の割り付け管理者が行う。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、研究者には開示しない。

## 2-8. 評価項目

- 主要評価項目（Primary endpoint）および副次評価項目（Secondary endpoint）について、臨床的な意義を想定して具体的に設定する。
- 各々の評価項目について、評価を行う時期を明記すること。
- 有効性評価と安全性評価について記載すること。主要および副次評価項目に安全性評価項目が含まれない場合は、安全性評価項目として別に設けることが望ましい。
- 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。

## 3. 観察および検査項目

各項目についてスケジュール表を作成し、各項目の内容を本文で説明する。

- 患者背景情報：性別、生年月日、診断、合併症、既往歴、前治療など。
- 自覚症状・他覚所見の評価：
  - 評価尺度：実施する評価尺度を記載する。また適宜設定根拠を記載する。
    - 例) GRID-Hamilton Depression Rating Scale (GRID-HAMD) : GRID-HAMD17 項目版を用いて、他覚的うつ症状の重症度を測定する。施行に25分程度要する。
      - 血圧・脈拍数、血液検査、尿検査、遺伝子検査、画像検査その他の特殊検査：検査項目を記載する。適宜設定根拠を記載する。
- 有害事象の確認：

有害事象は、介入との関連の有無に関わらない、すべての望んでいない臨床的な出来事（事象）である。有害事象の、内容、発現時期・消失時期、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）に記載すること。

  - ◇ 程度については、副作用評価基準による「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」、（平成4年6月29日 薬安第80号 厚生省薬務局安全課長通知）（[http://poppy.ac/j-CHF/doc/aegrade\\_6-1\\_050603.pdf](http://poppy.ac/j-CHF/doc/aegrade_6-1_050603.pdf)）のGrade1-3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。
  - ◇ 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は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、有料会員制であるが治験管理室からアクセス可能、<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/fra\\_ma\\_guidetop.htm](http://www.jcog.jp/SHIRYOU/fra_ma_guidetop.htm))を用いることも考慮する。

注意：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：受診日に許容範囲を設けること：（例）投与開始日－投与2週後まで±3日

スケジュールの例

Visit	recruit期	screening期		intervention期																follow-up期		
		S-1	S-2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	18	19	20
週			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	7/8	10/11	15/16
E-CAM予備アンケート	▲																					
インフォームドコンセント取得		○																				
割り付け説明およびfeedback		○																				
通常治療(TAU)				↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑			
TAU+CBT				●/↑	●/↑	●/↑	●/↑	●/↑	●/↑	●/↑	●/↑	●/↑	●/↑	●/↑	●/↑	●/↑	●/↑	●/↑	●/↑			
B-DEMO		*																				
SCID		*																				
GRID-HAMD		*																				
QIDS/EQ-5D		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
SF-36		○																				
BDI		○																				
HPQ		○																				
薬剤アドヒアランス				↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑			
処方内容				↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑			
診察時間				↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑			

\* = 症候群検査者が施行    ▲ = サイトコーディネーターが実施 = 研究責任医師が施行    ↑ = 研究医師が施行  
 ● = CBT治療者が施行    ○ = 患者が施行

7/9/2008  
 未読できない協力者は  
 送達等で

4. 有害事象発生時の取扱

4-1. 有害事象発生時の被験者への対応

- 「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、介入を中止した場合や、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。

4-2. 重篤な有害事象の報告

- 重篤な有害事象について試験実施計画書の中で定義する。

重篤な有害事象の定義の例

- 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）後に介入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。
- 重篤な有害事象の発生を認めるときは、速やかに試験責任研究者および施設試験責任研究者に報告すること。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。
  - 報告は第一報（緊急報告）および第二報（詳細報告）とする。
- 報告の期限については、施設ごとの規定があれば、それにも従うが、報告は重篤性および未知・既知等の分類に従い、7日以内および15日以内等の一定の期限の規定を設けることが望ましい。

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

#### 4-3. その他の有害事象

- その他の有害事象についても、予め設定した手順により、症例報告書に記載することを規定する。

### 5. 実施計画書からの逸脱の報告

- 試験責任研究者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記録し、独立安全評価委員会に定期報告をする。
- 緊急回避（アナフィラクシー・ショックなど）のやむを得ない理由により、試験実施計画書からの逸脱・変更を行った際は、逸脱事項をその理由とともに記録し、試験責任研究者は、効果安全性評価委員会に報告する。

### 6. モニタリング

- 研究が研究計画書を遵守しているか、報告データが正確かなど研究の品質管理の目的としたモニター法について記載する。例：研究施設間の相互モニターなど
- 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）についても記載することが望ましい。

### 7. 症例レベルでの介入の中止基準

個々の症例の介入の中止基準について記載する

- 研究者は何らかの理由で研究継続が不可能と判断した場合には、介入（のみ）を中止し、中止の日付・時期、介入中止の理由、経過をカルテならびにCRFに明記するとともに、中止時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。
- 介入中止は、あくまでも介入を中止するものであって追跡評価などはできる限り行う。すなわち、介入は中止されても被験患者が“研究自体”をも拒否しない限り研究コホートには登録され続けていることに留意すること。
- 中止基準、を以下の例のような項目について具体的基準を箇条書きにする。

#### 中止基準の例

- 1) 被験者から介入の辞退の申し出があった場合
- 2) 登録後に適格性を満たさないことが判明した場合
- 3) 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
- 4) 合併症の増悪により介入の継続が困難な場合
- 5) 有害事象により介入の継続が困難な場合

- 介入中止後の対応（検査・処置等）について、あらかじめ決めておきその旨を記載する。

### 8. 研究の終了、中止・中断、変更

#### 8-1. 研究の終了

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、施設試験責任研究者は、速やかに試験終了報告の旨を病院長に報告する。多施設において実施する場合は、主任研究者にも終了の旨を報告する。

#### 8-2. 試験の中止、中断

以下の事項等について適宜記載する。

- 試験責任研究者は、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. 介入治療法の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
  2. 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目的が達成されたと確認された時。
  3. 倫理委員会により、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。
  4. 倫理委員会により、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。
  5. 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、研究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、速やかに病院長にその理由を報告する。

### 8-3. 試験の変更

- 試験内容の変更を行う場合は、研究実施計画書の記載を変更し、倫理委員会でも再審査を受けること。

## 9. 試験実施期間

試験実施期間	平成_____年____月____日から平成_____年____月____日
登録期間	平成_____年____月____日から平成_____年____月____日
追跡期間	平成_____年____月____日から平成_____年____月____日

## 10. 統計解析方法

- 具体的な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。  
**注意：統計解析方法を予め決めておくことが必要である。**

## 11. 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科学的根拠について記載する。なお、実現可能性も加味して症例数は設定すること。

(例) 先行研究の結果よりendpointの HAMD-17 mean=10, SD=5.0と仮定してsample sizeの計算を行った。primary outcomeであるHDRS-17 total scoreが両群で40%の差を臨床的に有意とし、出力90%, alpha=0.05に設定しtwo-sided t-testで行った。結果、必要サンプルサイズを各群34名と算出された。このため脱落をも考慮し、両群40名とした。

## 12. 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。

### 12-1. 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。

### 12-2. 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。

### 13. 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。

### 14. 健康被害の補償および保険への加入

「改正臨床試験に関する倫理指針」にて研究責任者は下記の責務が明記されている。

- 医薬品・医療機器に関する研究に関しては健康被害に対する補償のための保険その他の必要な措置を研究計画書に記載しなければならない。
- 医薬品・医療器具を伴わない介入（例：精神療法）では、当該補償の有無を研究計画書に記載しなければならない

### 15. 記録の保存

- 研究の実施に係わる文書の保管責任者、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。
- 試験責任研究者は、研究の実施に係わる文書（各種申請書・報告書の控、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控、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）を保存し、所定の期間（例：研究発表後5年）後に廃棄する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倫理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。「遺伝子治療の臨床試験に関する倫理指針」では、研究終了後少なくとも5年間保存することが義務づけられている。

### 16. 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想定外の場合でも、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（2008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。

### 17. 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、試験責任研究者に○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等とし、各施設の倫理委員会で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研究者、分担研究者、研究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
- 研究事務局、データマネジメントセンター（患者登録・割付）、統計解析責任者、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：単一施設の場合

	(氏名)	(所属機関)	(診療科)	(職名)	(連絡先)
○	臨床太郎	□□病院	○○○科	院長	03-XXXX-XXXX (内線 XXXXX)
	臨床花子	□□病院	○○○科	医員	03-XXXX-XXXX (内線 XXXXX)

(○：研究責任者)

例：多施設の場合

[研究代表者]

	(氏名)	(所属機関)	(診療科)	(職名)	(連絡先)
	臨床太郎	□□大学	○○○科	教授	03-XXXX-YYYY (内線 XXXXX)

[実施施設・試験責任研究者]

	(実施施設名)	(氏名)	(職名)	(連絡先)
□□大学	○○○科	臨床太郎	教授	03-yyyy-zzzz (内線 XXXXX)
△△病院	○○○科	臨床花子	科長	03-xxxx-xxxx (内線 XXXXX)
○△病院	○○○科	臨床二郎	医員	03-xxxx-xxxx (内線 XXXXX)

[研究事務局]

□□大学 ○○○科  
 臨床三郎 (研究事務局代表)、臨床四郎、臨床五郎  
 〒abc-defg 東京都○○区□□X-X、  
 電話：03-XXXX-XXXX (内線 XXXXX)、FAX：03-5800-XXXX  
 E-mail：XXXX @ncnp.go.jp (臨床三郎)

## 18. 研究資金および利益の相反

研究の公正性、信頼性を確保するためには、利害関係が想定される企業等との関わり（利益相反）について適正に対応する必要がある。

- 厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest：COI；<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>）の管理に関する指針を参考とすること。
- 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。

(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「起こりえる利益の相反」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。

## 19. 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各施設の倫理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。
- 各施設に固有の変更：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、施設研究責任者は、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：倫理委員会の審議に基づく病院長の指示による変更、施設研究責任者の判断による検査・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。



## 20. 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と丁寧である。

以上

---

### 謝辞

東京大学医学部附属病院臨床試験部准教授・副部長 荒川義弘先生に東京大学の臨床試験実施計画書作成の手引書をひな形とすることを快くご許可いただいた。また、具体例を作成するに際して「うつ病における通常治療と併用療法（通常治療＋認知行動療法）の有効性および費用対効果に関する単盲検多施設共同ランダム化並行群間比較試験 [ECAM Study]（平成 19-21 年度 厚生労働科学研究費補助金「精神療法の実施方法と有効性に関する研究班）」の主任研究者である慶應義塾大学保健管理センター教授大野裕先生からご助言をいただいた。記して深く謝意を表したい。

---

臨床試験(Clinical Trial)の実施計画書作成の手引き

発行

平成20年12月2日           version 3.12

平成21年9月1日           **version 3.20**

編者

国立精神・神経センター病院 治験管理室 臨床研究基盤研究員           中川敦夫

国立精神・神経センター精神保健研究所 老人精神保健部 外来研究員       米本直裕

国立精神・神経センター病院 治験管理室 室長                               中林哲夫

発行所

国立精神・神経センター病院 臨床研究支援室 治験管理室

〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1

Tel: 042-341-2712 (ext. 3803)

---

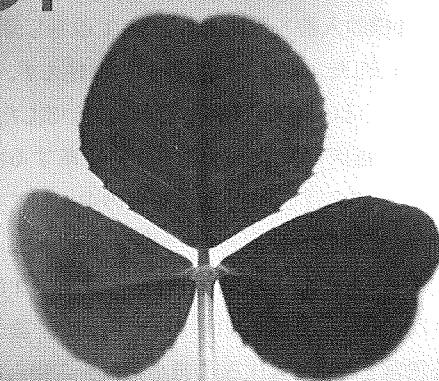
# 治験管理室

新緑が眩しい季節となりました。新しく当センターに着任した方には、治験管理室レターを目にするのは初めてだと思います。このレターでは、当院で実施されている治験の進捗状況や、新薬の情報・セミナー等をセンター内の関連部署の皆様へ、2か月に1回発行し、お知らせしていきます。

New Letter

May

2009



## Features

- 新 治験管理室長のご紹介
- モルフォリノを用いた Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキッピング治療にむけて
- 臨床研究倫理審査委員研修報告
- 新メンバーのご紹介
- 新規治験薬について 3 件
- TMC よりお知らせ



# New Face



本年4月1日付で、医薬品医療機器総合機構(PMDA)より治験管理室長として戻りました中林です。ご挨拶として、改めて自己紹介をさせていただきます。

大学を卒業した後は精神科臨床に没頭し、機構出向前の約6年間は当院精神科に勤務させて頂き、4-1病棟で緊急入院された患者様を中心に診療を行ってまいりました。4-1病棟に勤務した当時は、医師、看護師そして多くの関係者全員の努力により、多くの患者様の入院を受け入れ、そして改善し自宅に戻って頂くことが出来ました。しかし、私自身の中は絶えず、本当によい医療とは何だろうという疑問を持ち合わせていました。その中で、当センターが臨床研究医療センターに変革する構想を伺い、PMDAへの出向の話も頂き、新薬を世の中に出す業務に携わることも、よりよい医療を目指すという現場の医師としての思いも目的は同じであると考え、PMDAに出向させて頂きました。

PMDAの主な仕事は、治験のプロトコール相談と新薬の承認審査でした。承認審査では、臨床医の目で治験から得られた試験成績をもとに有効性及び安全性等の審査を行っています。そして、プロトコール相談では、新薬承認に必要な試験成績が蓄積できるように試験計画を立てるための検討を行います。またこの他に、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)とファーマコゲノミクス(PGx)のメンバーとしても参加させて頂きました。ICH([http://www.pmda.go.jp/ich/ich\\_index.html](http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html))とは、各地域の規制当局(日本では厚生労働省)による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、非臨床試験や臨床試験の実施方法等のルールを定める組織で、定期的に日本、米国、欧州の3極により国際会議が開かれています。精神・神経領域の中でも重要な医薬品の承認が続いておりますが、これらの審査と開発の仕組みを作るICHやPGxに関わったことはとても貴重な経験であり、治験を含む臨床研究の重要性を改めて痛感してきたところで

す。よりよい医療を目指すという思いは、病院、研究所、企業そして行政も共通しているところだと思います。これからは、よりよい医療のために、治験を含む臨床研究に大きく関わっていきたいと考えております。

簡単ですが自己紹介に代えさせて頂きます。今後とも宜しくお願い致します。

T e t s u o N a k a b a y a s h i

## 治験管理室長

精神科 医長

中林 哲夫

