

8. 治療計画

8.1. プロトコル治療

注意事項

- 本節では、プロトコル治療の詳細を群別に記載する。
- 同意取得後、症例登録から治療開始までの期間を規定する。治療開始の許容範囲についても規定しておく。
- プロトコル治療の基準日を明確にする。
- プロトコル治療開始後1年間の治療スケジュールは、原則として規定する基本のコース単位で、週又は日単位で表記する。外科治療のように単発の治療の場合は、前・中・後等に大きく分けて日として表記する。
- プロトコル治療の定義を明確に行い、後治療との区別を明記する。
- プロトコル治療の前後に、前観察期間又は観察期間がある場合には、期間を明記する。
- 前投薬（制吐薬の予防投薬等を含む）に関する規定やウォッシュアウト期間は本節に明記する。
- プロトコル治療中の入院、外来の別を明記する。
- 用法・用量の詳細について明記する。
 - 比較試験の場合、群別に記載する。
 - 薬剤名、投与量、投与方法、投与日を明記する。
(がんの臨床試験の場合、治療レジメンについて記載する。)
 - 注射薬以外の場合、規格（10mg錠等）を明記する。
 - 体表面積の計算が必要な場合には、使用する計算式を明記する。
 - 実投与量（/body）への換算が必要な場合は、そのルール（使用する計算式、まるめ等）を明記する。同一薬剤で複数の剤型が存在する場合には、それぞれについて明記する。
 - 治療開始後の体重変動による投与量補正が必要な場合は、そのルールを記載する。
 - 治療スケジュールが複雑な場合は、図を用いて説明する。
 - 放射線治療（がんを対象とした臨床試験の場合）
 - ◇ 線量と分割法
 - ◇ 放射線治療のエネルギー
 - ◇ 標的体積（肉眼的腫瘍体積、臨床的標的体積、計画標的体積等）
 - ◇ 線量分布計算
 - ◇ 標的基準点
 - ◇ 線量分布図と線量均一性
 - ◇ 照射野の照合確認
 - ◇ 照射計画方法
 - ◇ 照射方法

推奨表現

登録後、登録日を含めて××（X日又はX週間）以内にプロトコル治療を開始する。

プロトコル治療は、〇〇〇投与開始から〇〇〇終了までとする。

なお、治療期間は〇〇〇〇〇〇とする。

8.1.1. 試験治療（△△△群）

以下のレジメンをX週1コースとしてXコース行う。Xコースまでは入院で行い、第Xコース以降は外来で行うことも可とする。

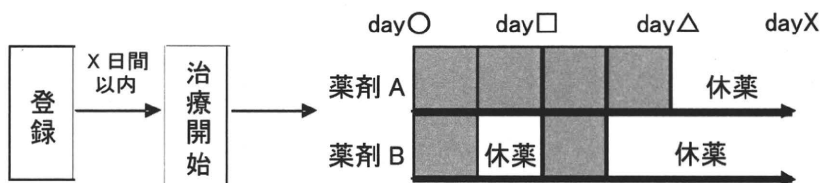
薬剤名	投与量	投与方法	投与日
〇〇	XX mg/m ²	静注	dayX~X
××	XX mg/m ²	点滴静注	dayX、X
△△	XX mg/m ²	経口	dayX、X

体表面積により投与量を以下のように調整する。

体表面積（m ² ）	投与量(/body/day)	規格に基づいたカプセル数
XX 未満	XX mg	X カプセル
XX 以上 XX 未満	XX mg	X カプセル
XX 以上	XX mg	X カプセル

1日X回X時間ごと（朝、昼、夕食後）投与する。

体表面積（m²）は〇〇〇の計算式を用いて算出する。



試験治療 治療スケジュール

8.1.2. 対照治療（〇〇〇群）

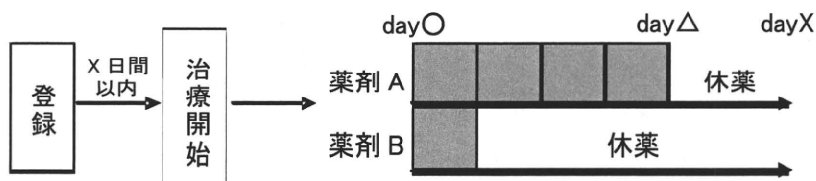
以下のレジメンをX週1コースとしてXコース行う。第Xコースまでは入院で行い、第Xコース以降は外来で行うことも可とする。

薬剤名	投与量	投与方法	投与日
〇〇	XX mg/m ²	静注	dayX~X
××	XX mg/m ²	点滴静注	dayX、X
△△	XX mg/m ²	経口	dayX、X

体表面積により投与量を以下のように調整する。

体表面積 (m ²)	投与量(/body/day)	規格に基づいたカプセル数
XX 未満	XX mg	X カプセル
XX 以上 XX 未満	XX mg	X カプセル
XX 以上	XX mg	X カプセル

1日 X 回 X 時間ごと（朝、昼、夕食後）投与する。



対照治療 治療スケジュール

8.2. 用量・スケジュール変更規準

注意事項

- 本節では、「8.1. プロトコル治療」に定められた用量・スケジュールを変更する規準を記載する。
- 治療効果を損なうことなく安全性を確保するために、用量及びスケジュールの変更規準を定める。

治療開始、治療（投与）可能、コース開始規準等の定義

下記の定義に従うことを基本とするが、治験薬の製造企業が作成しているガイドライン（使用ガイド等）の定義と異なる場合はガイドラインを優先する。

- 治療開始：試験治療（治験薬）の初回投与（1コース目）の開始。
開始の時間帯も記載（例：開始は朝、昼、夕のいずれからでも可とする）
- 治療（投与）可能：コース開始時又はコース途中（例：3週1コースの場合の day8 の治療）で試験治療が行えること。
- コース開始：2コース目以降のコースにおける治療開始（day1）。1コース目もこれに含む場合、その旨明記する。

延期、減量、休止、再開、スキップ、中止、休薬の定義

延期、休止規準を設けた場合は、必ず再開・治療可能・コース開始規準等のいずれか、又は複数を設定して、再開の条件を明示すること。

- 延期：規定のコース開始時に投与せず、それを遅らせること。
- 減量：規定の用量未満に減じて投与すること。
- 休止：治療全体又は特定薬剤の投与を再開条件が揃うまで一時的に休むこと。再開時には、休止時点のスケジュールに戻って治療を再開する。
休止の許容期間を記載する（例：休止期間は最大〇〇日間とし、それ以上の場合は

- 中止とする)
- 再開：延期又は休止した治療について、条件が揃ってから再度開始すること。
 - スキップ：治療レジメン中の一部以上の薬剤を投与せず次の投与スケジュールに進むこと。
 - 中止：プロトコル治療全体又は特定薬剤の投与をプロトコル治療期間中は取り止めること。再開しないことが前提である。
 - 休薬：プロトコル治療中、あらかじめ規定された薬剤を投与しないこと。
- 延期、減量、休止、再開、スキップのいずれか、又はその組み合わせについて下記項目が明らかになるように規定する。
- 用量の変更（基準となる投与量からの減量の割合、減量回数）
 - 毒性から回復した後の投与の再開や、規定投与量までの増量の可否
 - 減量後にも規定の毒性が継続又は再出現する場合の投与量
 - 次コースの開始条件・治療（投与）可能条件
 - 体重変動による投与量変更
- 延期、減量、休止、再開、スキップを行う根拠となる規準は数値等を用いて客観的に定義する。
- 延期に関する規定
- 前コースにおける毒性のため次コース投与の延期が必要な場合はその延期期間の許容日数を定める。
 - 次コースを開始するのに安全と判断できる程度に回復していることを確認するための条件を明記する。
 - 次コースを開始するにあたっては、適格規準に定める臓器機能条件（通常は第1コースの開始規準）との整合性を確保する。
- 減量に関する規定
- 前コースで観察された有害事象がある条件を満たす場合に、次のコースの投与量を減量するための規準。
 - すべての薬剤を減量する場合と特定の薬剤のみを減量する場合がある。
 - 毒性の種類により減量規定が異なる場合、毒性別に記載する。
 - 減量レベルが明確にわかるように表にまとめる。
 - 回復後の薬剤の規定投与量までの再増量の可否について記載する。
 - 体重変動による投与量変更の可否について記載する。なお、体重変動による投与量変更は「増量」「減量」とはしない。
- 休止に関する規定
- コース中に観察された有害事象がある条件を満たす場合に、それ以降の投与を休止するための規準。
 - すべての薬剤を休止する場合と特定の薬剤のみを休止する場合がある。
 - 毒性の種類により休止する薬剤を特定する。
- 再開に関する規定
- 延期又は休止した治療について、再度治療を開始するための規準。
 - 延期・休止の条件との整合性を特に注意して規定すること。

- どの時点を指しているのか（コース途中か、コース開始時か）明確に記述する。
- 治療開始規準と再開規準で分けて設定する場合、一般的に治療開始規準の方が厳しくなる。
- スキップに関する規定
 - コース中に観察された有害事象がある条件を満たす場合に、それ以降の投与をスキップするための規準。
 - すべての薬剤をスキップする場合と特定の薬剤のみをスキップする場合がある。
 - 毒性の種類によりスキップする薬剤を特定する。
- 必要に応じて特定の障害に関する国際的な定義を参照する。
(例：急性腎障害：<http://www.akinet.org/>)
- 用量・スケジュールの変更と同時に支持療法が必要となる場合は、その支持療法の内容を本節に記載する。支持療法の詳細については、「8.3 併用治療・支持療法」に記載する。

推奨表現

8.2.1. 延期に関する規定

各コース開始予定日又はその前日に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、各コースの投与を開始する。

以下の条件を一つでも満たさない場合は、〇〇の投与を延期する。XX 日（週）延期して規定用量を投与できない場合は、〇〇の投与を中止する。

(記載例)

各コース投与開始(day1)、延期した場合のコース内再開時

再開規準	白血球数	3000 以上	/ μ L
	好中球数	1500 以上	/ μ L
	ヘモグロビン	9.0 以上	g/dL
	血小板数	75000 以上	/ μ L
	AST	100 未満	IU/L
	ALT	100 未満	IU/L
	総ビリルビン	1.5 未満	mg/dL
	血清クレアチニン	1.5 未満	mg/dL

コース途中における毒性のため次コース投与を延期

延期規準	白血球数	3000 未満	/ μ L
	好中球数	1500 未満	/ μ L
	ヘモグロビン	9.0 未満	g/dL
	血小板数	75000 未満	/ μ L
	AST	100 以上	IU/L
	ALT	100 以上	IU/L
	総ビリルビン	1.5 以上	mg/dL
	血清クレアチニン	1.5 以上	mg/dL

8.2.2. 減量に関する規定

第2コース目以降、各コース開始予定日又はその前日に以下の条件のいずれかに該当する場合は、治療レジメン中の〇〇について初期投与量（又は前コース投与量）のXX%に減量する。ただし、XXmg/m²までの減量を可とし、さらなる減量を行わず〇〇の投与を中止する。

減量規準	白血球数	3000 未満	/ μL
	好中球数	1500 未満	/ μL
	ヘモグロビン	9.0 未満	g/dL
	血小板数	75000 未満	/ μL
	AST	100 以上	IU/L
	ALT	100 以上	IU/L
	総ビリルビン	1.5 以上	mg/dL
	血清クレアチニン	1.5 以上	mg/dL
	グレード3以上の非血液学的毒性（悪心・嘔吐、食欲不振、全身倦怠感、脱毛は除く）		

8.2.3. スキップに関する規定

コース途中に以下の毒性が認められた場合は、治療レジメン中の〇〇の当該コース中投与をスキップする。

コース途中における毒性のためそれ以降の投与をスキップ

スキップ規準	白血球数	3000 未満	/ μL
	好中球数	1500 未満	/ μL
	ヘモグロビン	9.0 未満	g/dL
	血小板数	75000 未満	/ μL
	AST	100 以上	IU/L
	ALT	100 以上	IU/L
	総ビリルビン	1.5 以上	mg/dL
	血清クレアチニン	1.5 以上	mg/dL
	グレード3以上の非血液毒性が発現した場合		

8.3. 併用治療・支持療法

注意事項

- 本節では、併用治療・支持療法の詳細を記載する。
- 各群によって併用治療が異なる場合は群別に記載する。
- 併用治療・支持療法については、併用禁止治療、併用制限治療、併用注意治療及び併用可能治療（支持療法など）を記載する。
 - 併用禁止治療：有効性／安全性評価が困難となる、又は被験者の安全性確保のため、併用してはいけない治療（例：適応症あるいは作用機序が同じ薬剤、プロトコル治療に用いられる薬剤の添付文書において併用禁忌と記載されている薬剤）。
具体的に薬剤名や治療法を記載することが望ましい。
 - 併用制限治療：用法・用量等の変更があると、有効性／安全性評価に影響を及ぼすと考えられるため、併用を継続すべき治療（例：適応症が同じで作用機序が異なる薬剤、又は他の治療法（運動療法等））。
具体的に薬剤名や治療法を記載することが望ましい。
 - 併用注意治療：ある規準を満たした場合のみ、新たに併用してもよい治療（例：治療薬とのキレート形成等のため、一定時間以上間隔をあければ併用可とする薬剤）。
具体的に薬剤名や治療法を記載することが望ましい。
 - 併用可能治療（支持療法など）：条件（有害事象等）により推奨される治療法を指示する。
- 全被験者に必須の治療は、プロトコル治療として記載する。治療スケジュールの図を作成した場合には、そこに追記する必要があるかを検討する。
- 前投薬については「8.1. プロトコル治療」の項に記述する。

推奨表現

8.3.1. 併用禁止／制限／注意治療

以下の治療法及び薬剤は、本治験の有効性／安全性評価に影響を与えられ
ため、又は被験者の安全性確保のため、プロトコル治療開始 XX 週間前より、併用を禁
止する。

併用禁止療法：〇〇療法、〇〇療法、〇〇療法

併用禁止薬：〇〇、〇〇、〇〇

以下の治療法及び薬剤は、プロトコル治療開始 XX 週間前から継続している場合には、
プロトコル治療中も用法・用量を変更せずに継続する。

併用制限療法：〇〇療法、〇〇療法、〇〇療法

併用制限薬：〇〇、〇〇、〇〇

以下の薬剤を併用する場合には、個々の併用規定を遵守する。

併用注意薬：

1. 〇〇、〇〇、〇〇：服用時間を X 時間以上あける。
2. 〇〇：・・・・・・・・
3. 〇〇：・・・・・・・・

8.3.2. 併用可能治療（支持療法など）

①有害事象〇〇

グレード X 以上の有害事象〇〇を認めた場合には、支持療法薬〇〇を使用してもよい。有害事象〇〇がグレード X 以下に回復した場合には、支持療法薬〇〇の投与を中止する。

②有害事象〇〇

支持療法薬〇〇の予防投与を行ってよい。

8.4. プロトコル治療の中止

8.4.1. プロトコル治療の中止規準

注意事項

- 本節では、プロトコル治療の中止規準を記載する。
- 中止規準が各群により異なる場合は群別に明記する。
- 以下の項目について、該当する内容を記載する。
 - ▶ 有害事象によるもの（併存疾患・合併症の増悪を含む）
 - ▶ 死亡
 - ▶ 原疾患の増悪・再発
 - ▶ 用量・スケジュール変更規準に該当し、中止に至ったもの
 - ▶ コース開始延期期間、プロトコル治療期間及び薬剤投与量の減量が許容範囲を超えることにより、中止に至ったもの
 - ▶ プロトコル治療開始後、不適格であると判明した場合
 - ▶ 被験者（又は代諾者）の治療中止の申し出
 - ▶ 転居等により被験者が来院しない場合
 - ▶ 被験者（又は代諾者）の同意撤回
 - ▶ その他
- 「8.2.用量・スケジュール変更規準」との整合性を確保する。

推奨表現

8.4.1. プロトコル治療の中止規準

治験責任医師は、以下の事例が発現した場合、速やかに当該被験者のプロトコル治療を中止する。

- 1) 被験者（又は代諾者）が治療中止を申し出た場合。
- 2) 〇〇の増悪・再発が認められた場合
- 3) 有害事象により治験責任医師又は治験分担当医師が治療継続不能と判断した場合

- 4) グレード X 以上の有害事象が発現した場合
- 5) コース開始の延期期間が X 週間を超える場合
- 6) プロトコル治療全体の期間が予定された期間より X 週又は X ヶ月を超える場合
- 7) 薬剤〇〇の投与量を XXmg/m²未満に減量しなければならない場合
- 8) プロトコル治療中の死亡
- 9) 併存疾患〇〇の増悪によりプロトコル治療の継続が困難な場合
- 10) プロトコル治療開始後、適格規準を満たしていないことが判明した場合
- 11) 転院等の理由により当該被験者の追跡が継続できない場合
- 12) 当該被験者（又は代諾者）が同意を撤回した場合
- 13) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治療継続不能と判断した場合

8.4.2. プロトコル治療中止の取り扱い

注意事項

- プロトコル治療中止の取り扱いについて記載する。
 - データの取り扱いについては「13. 統計学的考察」又は別途定めた当該治験に係る「統計解析計画書」で記載する。
 - ◇ プロトコル治療の中止
 - ◇ 当該治験参加の中止
 - ◇ プロトコル治療開始後、不適格であると判明した場合
 - プロトコル治療中止後の追跡調査

推奨表現

8.4.2. プロトコル治療中止の取り扱い

プロトコル治療を中止した被験者については、下記に該当する被験者を除き追跡調査を行う。調査のスケジュールについては、「10.3.観察・検査・調査スケジュール」を参照する。ただし、転院等で治験実施計画書に規定する観察ができない場合でも可能な限り転院先からの転帰情報を入手し、入手方法と入手年月日をカルテ等医療記録に記載する。

- 1) 当該被験者が死亡した場合
- 2) 当該被験者が中止後の追跡の実施に関して同意を撤回した場合
- 3) プロトコル治療開始後、不適格であると判明した場合
- 4) その他の理由により追跡が困難な場合

8.5. 後治療

注意事項

- 本節では、後治療に関する規定を記載する。
- 各群によって後治療が異なる場合は群別に記載する。

推奨表現**規定する場合：**

プロトコル治療終了後又はプロトコル治療中止後、増悪・再発が認められない限り、後治療を行ってはならない。なお、増悪・再発が認められた場合の後治療は特に規定しない。ただし、その治療内容、実施期間等を症例報告書に記入する。

規定しない場合：

プロトコル治療中止後又はプロトコル治療終了後、後治療は制限しない。

9. 有害事象の評価・報告**9.1. 有害事象及び副作用の定義**

注意事項

- 本節では、治験薬の場合には有害事象、重篤な有害事象及び副作用の定義、治験機器の場合には有害事象、重篤な有害事象及び不具合の定義を明記する。
なお、医療機器の場合、品目の特徴に応じて記載する。
-

推奨表現**9.1.1 治験薬の場合**

有害事象（AE: Adverse Event）とは、治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと、すなわち、治験薬が投与された被験者に生じたすべての好ましくないあるいは意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）のことで、治験薬との因果関係の有無は問わない。

重篤な有害事象（SAE: Serious Adverse Event）とは、有害事象のうち、以下のものをいう。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 障害
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. その他、1～5に準じて重篤であるもの
7. 後世代における先天性の疾病又は異常

副作用とは、有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないもの（因果関係で「否定できない」と判定されたもの）をいう。因果関係が不明である場合も、副作用に含む。

予測できない副作用とは、副作用のうち、治験薬（製造販売承認事項の一部変更承認を目的

とした治験の場合は「添付文書」とする)に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものをいう。

9.1.2. 治験機器の場合

有害事象とは、治験機器が使用された被験者に生じたすべての疾病若しくは障害又はこれらの徴候、すなわち、治験機器の使用時に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいい、当該治験機器との因果関係の有無は問わない。

重篤な有害事象（SAE: Serious Adverse Event）とは、有害事象のうち、以下のものをいう。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 障害
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. その他、1～5に準じて重篤であるもの
7. 後世代における先天性の疾病又は異常

不具合とは、治験機器の破損、作動不良等広く具合がよくないことであり、不具合による影響とは、破損、作動不良等広く具合がよくないことによる影響をいい、設計、交付、保管、使用のいずれの段階によるものであるかを問わない。不具合による影響かどうか不明である場合も、不具合による影響を含む。

予測できない不具合とは、治験機器概要書（製造販売承認事項の一部変更承認を目的とした治験の場合は「添付文書」とする）に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質や度合いが記載内容と一致しないものをいう。

9.2. 有害事象の評価及び判定基準

注意事項

- 本節では、発現した有害事象について、有害事象報告又は症例報告書等で報告すべき以下の項目を説明する。
- 有害事象名（症状、所見、疾患名又は検査項目・検査値（高値、低値まで記載）等）、発現日（必要であれば発現日時）又は検査日、転帰及び転帰確認日（必要であれば転帰確認日時）、コメント（有害事象に対する処置があればその具体的内容、転帰についてはその詳細、治験薬／治験機器との因果関係の判定とその根拠）等
- 有害事象の評価項目については以下の項目が含まれる。
 - 重症度： 1. 軽度、2. 中等度、3. 高度（がんを対象とする治験では CTCAE（有害事象共通用語規準）に基づき評価し、用いた CTCAE の版数を明記する）

- 重篤度：1. 非重篤、2. 重篤
- 治験薬投与／治験機器使用の変更：1. 変更なし、2. 投与中止、3. 該当せず、4. 変更（変更後の使用量）
- 処置：1. なし、2. 投薬、3. 入院の延長、4. その他
- 転帰：1. 回復 2. 軽快、3. 回復したが後遺症あり、4. 未回復、5. 死亡、6. 不明
- 治験薬／治験機器との因果関係：1. 否定できない、2. 否定できる、3. 不明（それ以外に必要な応じて区分を増やす場合もある）
- 治験薬／治験機器との因果関係の判定根拠（被験者の状態、既往歴、因果関係のあり得る併用薬、合併症、その他）
- 予測可能性：1. 既知、2. 未知

治験薬（機器）概要書から予測できないものを未知、予測できるものを既知とする。また、予測可能性について、当該症例等の発生又は、発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が治験薬（機器）概要書から予測できないものも未知とする。
- 治験期間終了後に発現した有害事象及び副作用／不具合については、治験薬／治験機器の特性等を考慮して報告すべき範囲を治験毎に定める（例：「治験期間終了まで」等。長期追跡を行う治験の場合は「治療期間終了まで」「治療期間終了後 28 日以内」等）。

推奨表現

治験薬投与／治験機器使用開始から治験期間終了までに発現した有害事象は、因果関係の有無に関わりなくすべて観察対象とし、「10.3. 観察・検査・調査スケジュール」で定めたスケジュールに基づき評価し、症例報告書等で報告する。治験期間終了後に発生した有害事象については、治験薬／治験機器との因果関係が否定できないもの（副作用／不具合）についてのみ、観察対象とする。

9.2.1. 有害事象の重症度の評価

記載例

(例 1)

本治験では、有害事象及び副作用／不具合の評価は有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 (CTCAE v4.0) を用いて、有害事象の項目を挙げ、グレード判定する。

本治験では、CTCAE v4.0 で 1 段階以上グレードが悪化した場合を有害事象と判定する。臨床検査値の異常も同様に判断する。治験薬投与／治験機器使用開始前より発現していた有害事象についても、グレードが 1 段階以上悪化した場合に有害事象として報告する。

(例 2)

有害事象の重症度は、以下のいずれかの区分とする。

1. 軽度：無症状又は症状が軽く、日常生活に支障を来さない程度
2. 中等度：高度な障害でないが、日常生活に支障を来す程度
3. 高度：障害が高度で、日常生活を送ることが不可能

9.2.2. 有害事象の重篤度

有害事象の重篤度は、以下のいずれかとする。

1. 非重篤
2. 重篤

9.2.3. 因果関係の区分

記載例

(例1)

治験薬／治験機器との因果関係は、以下のいずれかの区分で判定する。

1. 因果関係が否定できない：治験薬／治験機器との合理的な因果関係がある
2. 因果関係が否定できる：治験薬／治験機器との合理的な因果関係がない

(例2)

治験薬／治験機器との因果関係は、以下のいずれかの区分で判定する。このうち、「4. Unlikely ありそうにない」及び「5. Not related 関係ない」を因果関係が否定できるとみなす。

1. Definite 明確に
2. Probable 多分・十中八九は
3. Possible ありそうな
4. Unlikely ありそうにない
5. Not related 関係ない
6. Not classified 分類不能

9.2.4. 有害事象の転帰

記載例

(例1)

有害事象の転帰は、以下のいずれかの区分とする。

1. 回復：有害事象が消失し、発現前の状態に回復した
2. 軽快：有害事象がほぼ消失し、有害事象発現前に近い状態に戻った
3. 未回復：有害事象が消失せず、有害事象発現時と同様の状態にある（不変）
4. 回復したが後遺症あり：有害事象は消失したが、後遺症がある
5. 死亡：被験者が死亡した（因果関係は問わない）
6. 不明：情報がなく、転帰が不明

(例2)

有害事象の転帰は、以下のいずれかの区分とする。

1. 消失：有害事象がCTCAE v4.0でグレード0又は治験薬投与／治験機器使用開始前のグレードへ回復した

2. 軽快：有害事象が CTCAE v4.0 でグレード 1 へ回復した（グレード 2 以上の AE に適用）
3. 未回復：有害事象が消失せず、有害事象発現時と同じグレードである（不変）
4. 回復したが後遺症あり：有害事象は回復したが、後遺症がある
5. 死亡：被験者が死亡した（因果関係は問わない）
6. 不明：情報がなく、転帰が不明

9.3. 有害事象の報告と発現時の対応

注意事項

- 本節では、有害事象発現時における各治験実施医療機関の治験責任医師又は治験分担医師の対応について記載する。
- 所属する医療機関の長、独立行政法人医薬品医療機器総合機構等（治験毎に、効果安全性評価委員会、治験調整医師、安全性情報管理事務局等を記載する）へ緊急に報告する義務のある有害事象の範囲、報告手順及び他の治験実施医療機関の治験責任医師への報告等について定めた手順の概略を記載する。
- 治験調整医師は、治験開始前にすべての治験実施医療機関の治験責任医師と有害事象情報の収集、提供、報告等についての手順及び内容を協議し、当該治験に係る「安全性情報の取扱いに関する手順」を作成する。
- 治験調整医師は、治験開始前に治験薬（治験機器）提供者と本治験で発生した有害事象情報の通知及び本治験以外の安全性情報の報告・通知・情報提供等についての手順及び内容を協議し、安全性情報の取り扱いに関する契約を締結する等、全治験実施医療機関の治験責任医師を含めて取り決めを行う。
- 重篤な有害事象以外の報告を求める場合（例：予測できない副作用、グレード X 以上の有害事象等）、その対応については治験毎に定めるとよい。
- 治験期間終了後に発現した有害事象・副作用・不具合の報告の要否については、治験薬／治験機器の特性等を考慮して報告すべき範囲を治験毎に定める。
- 治験薬の副作用等の報告あるいは治験機器の不具合等の報告については、当該治験に係る「安全性情報の取扱いに関する手順」に従い実施する旨を記載する。

推奨表現

9.3.1. 有害事象発現時の対応

治験責任医師及び治験分担医師は、被験者に有害事象が発現した場合、まず被験者の治療・安全を確保するとともに、適切な処置を行う。治験分担医師は、治験薬／治験機器との因果関係を問わず、速やかに治験責任医師に報告する。

治験責任医師及び治験分担医師は、発現した有害事象について以下の評価を行う。有害事象が複数発現した場合には事象別に判断する。また被験者の安全確保の観点から、

最大、治験薬最終投与／治験機器最終使用後〇日まで追跡調査を行うこととし、実施日とその結果を記録する。

1. 被疑薬／被疑機器の特定
2. 発現した有害事象の重篤性及び重症度
3. 治験薬／治験機器との因果関係の有無
4. 予測可能性

9.3.2. 緊急報告対象事象

緊急報告義務のある有害事象

- ・「重篤な有害事象」
- ・それ以外に当該治験で報告が決められている場合、その有害事象

9.3.3. 報告手順

1) 治験薬の場合

記載例

(例 1)

治験責任医師は、あらかじめ定められている当該治験の「安全性情報の取扱に関する手順」に従い、重篤な有害事象等を直ちに治験実施医療機関の長に報告するとともに、当該有害事象が 7 日報告又は 15 日報告（薬事法施行規則第 273 条第 1 項第 1 号及び 2 号）に該当するか判断する。治験責任医師は、判断した結果及び有害事象等の内容を治験調整医師に報告するとともに、他の実施医療機関の治験責任医師及び治験薬提供者に報告する。治験責任医師は、報告が必要と判断した場合、「安全性情報の取扱に関する手順」に従って独立行政法人医薬品医療機器総合機構への報告を行う。治験責任医師は、医薬品医療機器総合機構に報告した有害事象について、文書で治験実施医療機関の長に速やかに報告するとともに、治験薬提供者に通知する。

治験責任医師等は、詳細情報及び追加情報についても同様に報告及び通知を行う。

(例 2)

治験調整医師は、あらかじめ定められている当該治験の「安全性情報の取扱に関する手順」に従い、治験責任医師より報告された有害事象等の内容及び治験責任医師の判断を他の実施医療機関の治験責任医師及び治験薬提供者に報告する。また、治験調整医師は、治験責任医師より報告を受けた重篤な有害事象等について、7 日報告又は 15 日報告（薬事法施行規則第 273 条第 1 項第 1 号及び 2 号）に該当するかをすべての治験責任医師と協議し、報告が必要と判断された場合、治験調整医師は、すべての治験責任医師の連名で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構への報告を行う。

治験調整医師は、医薬品医療機器総合機構に報告した有害事象報告書等について、すべての治験責任医師に文書で提供するとともに、治験薬提供者に通知する。

治験責任医師は治験実施医療機関の長に速やかに報告する。

治験責任医師等は、詳細情報及び追加情報についても同様に報告及び通知を行う。

2) 治験機器の場合

記載例

(例1)

治験責任医師は、あらかじめ定められている当該治験の「安全性情報の取扱に関する手順」に従い、重篤な有害事象等を直ちに治験実施医療機関の長に報告するとともに、当該有害事象が7日報告又は15日報告（薬事法施行規則第275条で準用する第273条第1項第1号及び2号）に該当するか判断する。治験責任医師は、有害事象等の内容及び判断した結果を治験調整医師に報告するとともに、他の実施医療機関の治験責任医師及び治験機器提供者に報告する。報告が必要と判断した場合、治験責任医師は「安全性情報の取扱に関する手順」に従って独立行政法人医薬品医療機器総合機構への報告を行う。

治験責任医師は、医薬品医療機器総合機構に報告した有害事象について、文書で治験実施医療機関の長に速やかに報告するとともに、治験機器提供者に通知する。

治験責任医師等は、詳細情報及び追加情報についても、同様に報告及び通知を行う。

(例2)

治験調整医師は、あらかじめ定められている当該治験の「安全性情報の取扱に関する手順」に従い、治験責任医師より報告された有害事象等の内容及び治験責任医師の判断を他の実施医療機関の治験責任医師及び治験機器提供者に報告する。また、治験調整医師は、治験責任医師より報告を受けた重篤な有害事象等について、7日報告又は15日報告（薬事法施行規則第275条で準用する第273条第1項第1号及び2号）に該当するかをすべての治験責任医師と協議し、報告が必要と判断された場合、治験調整医師は、すべての治験責任医師の連名で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構への報告を行う。

治験調整医師は、医薬品医療機器総合機構に報告した有害事象報告書等について、すべての治験責任医師に文書で提供するとともに、治験機器提供者に通知する。

治験責任医師は治験実施医療機関の長に速やかに報告する。

治験責任医師等は、詳細情報及び追加情報についても同様に報告及び通知を行う。

9.4. 予測される有害事象等

注意事項

- 本節では、治験薬又は治験機器について、予測される有害事象名（及び／又は副作用／不具合）とそれらの発現割合をすべて記載する。予測されるその他の有害事象については、当該治験上特に注意を要すると考えられる有害事象名とそれらの発現割合（対象数）

を記載する。なお、対象数が不明の場合は、その旨、記載する。

- 予測される有害事象（及び／又は副作用／不具合）のうち、本治験を実施する際に特に留意すべき有害事象（及び／又は副作用／不具合）を重大な有害事象（及び／又は副作用／不具合）とする。また、例えば他の医薬品又は治療法との併用によって初めて起こる又は増強される治験薬／治験機器の有害事象については、先行試験のデータがある場合は、当該治験上特に注意を要するものを記載することが望ましい。
- 文献や添付文書に有害事象の発現割合が記載されていない場合は、「頻度不明」と明記する。
- 比較試験の場合、被験薬／被験機器だけでなく対照薬／対照機器についても予測される重大な有害事象等を記述することが望ましい。

推奨表現

これまでに実施された臨床試験結果より、本治験において予測される有害事象は以下のとおりである。

治験薬名〇〇

1) 重大な有害事象

【症候名】XX% (YY)、【症候名】XX% (YY)、・・・・・・

2) その他の有害事象

【症候名】XX% (YY)、【症候名】XX% (YY)、・・・・・・

併用薬・併用療法〇〇+治験薬名〇〇

1) 重大な有害事象

【症候名】XX% (YY)、【症候名】XX% (YY)、・・・・・・

2) その他の有害事象

【症候名】XX% (YY)、【症候名】XX% (YY)、・・・・・・

10. 観察・検査・調査項目とスケジュール

10.1. 治験期間

注意事項

- 本節では治験全体の期間設定ではなく、被験者ごとの治験期間、前観察期間、治療期間、観察期間を明記する。
- 期間を定義することで、観察対象となる期間や費用負担の対象期間等を明確にする。
- 日数が不正確な〇ヵ月、〇年表記は避け、可能な限り〇日、〇週を用いる。
- 〇日後（〇週後）、day〇（week〇）という表現を使う場合は、基準日（day1）を明記する。
- 「8. 治療計画」に記載した治療期間と整合性を確保した記述となるように注意する。特に、「8.2. 用量・スケジュール変更規準」で記述した延期・休止等による治療日程・コースのずれがあった場合や、「8.4. プロトコル治療の中止」の規準に該当して治療が

完了できなかった場合に対応できる表現で、治療期間を設定する。

- がん領域のように、長期の生存に関する追跡が必要な場合は、「観察期間」と「追跡期間」を分ける。追跡期間は観察期間終了後から当該治験全体の終了ないし被験者別に当該治験実施計画書にて規定する期間までとする。

推奨表現

10.1. 治験期間

被験者ごとのスケジュールの各期間を以下の通り定義する。

治験期間：同意取得日から観察期間終了日まで

前観察期間：同意取得日から治療開始前日まで

治療期間：治療開始日から最終治療日まで

観察期間：最終治療翌日から治療終了・中止〇日後（最終治療翌日を治療終了・中止1日後として〇日後）まで

10.2. 観察・検査・調査項目

注意事項

- 観察・検査・調査項目の実施時期は、薬物治療や放射線治療のようにある一定期間に及ぶ治療を対象とする場合は、治療期間は原則として規定する基本のコース単位で記載する。外科治療のように単発の治療の場合は施行日を規準として、日を特定して表記する。
- 同じ治療や検査の繰り返しの場合、何度も同じことを列記せず、まとめて簡潔に表現する（繰り返しであることがわかるように示す）。
- 本節で規定された観察・検査・調査項目の結果は症例報告書あるいは原資料（後述）に記載される。
- 自他覚所見又は検査所見に応じて追加する検査項目についてはその実施条件を明記する。「必要に応じて」や「可能ならば」という表現は用いない。
- 「前観察期間」（「同意取得時」、「登録時」、「治療開始前」）、「治療期間」、「観察期間」（「治療終了時」、「治療中止時」）等、時系列に観察・検査・調査項目とその実施時期を明記する。ただし、実施時期に許容範囲がある場合はそれを併記する；例 Day 15（許容範囲：Day 13～15）。なお、同検査間で許容範囲が重複しないよう注意する。
 - 実施日で「Day〇」を使う場合、基準日の説明（例：投与開始日を Day1 とする。手術日を Day0 とする）を加える。
 - 「〇日目に」を使う場合、起算する日を含める。
 - 実施期間を〇週目（day〇～day〇）のように期間として規定した場合は、許容期間は設けない。
 - 「登録時」には、被験者背景情報及び適格性判定に必要な観察・検査項目を規定する。治療開始前に評価項目のベースラインデータとして必要な項目については、「登録時」ではなく「治療開始前」に規定する。

- 「治療開始前」には、評価項目のベースラインデータを得るための観察・検査項目、治療開始の可否の確認のために必要な観察・検査項目を規定する。評価項目のベースラインデータは、治療開始前の期間の情報のうち最新のものを優先するように規定する。治療開始規準に含まれる検査項目と期限について整合性を確保すること。ただし、登録前の情報で代用できる場合には「治療開始前」を規定する必要はない。
- 侵襲性の高い検査等で同意取得前に実施した値（日常診療で、治験への組み入れを意識せずに実施した検査の値）を準用できる場合は、その旨と準用可能な条件（期間、検査法等）を明記する。
- 「治療期間中」には、プロトコル治療期間中において安全性・有効性評価及び当該治験の品質管理確認のために必要なプロトコル治療の期間における観察・検査・調査項目を規定する。
- 「治療終了時」、「治療中止時」には、プロトコル治療終了後の観察期間において安全性・有効性評価のために必要な観察・検査・調査項目を規定する。
- 検査項目は、実施医療機関内で実施する項目と中央測定する項目について、明記する。
- 同一日に採血と治験薬投与がある等、相互に影響しうる実施項目がある場合、前後関係を明確に規定する。
- 測定法が複数あり、それらの間で換算が必要な場合は一意に特定できるように記載する。
例) クレアチニンクリアランス：計算法の短時間法（1回法、2回法）か24時間法、体表面積補正の有無。例) カルシウム：アルブミン補正の有無。
また、血液検査等、単位の選択肢が複数ある場合には、本試験内で使用する単位を規定する。
例) カルシウム：アルブミン補正するか否か。
- 画像検査の場合、精度の面から必須となる検査関連情報（測定機器、スライス幅、造影剤の有無等）を記載する。
例) CT→単純CT、造影CT、単純又は造影CTのいずれか。
例) 脳CT又はMRI
例) 胸部単純X線写真（2方向）
- 登録時に採用した測定方法及び条件で追跡期間中も測定する。
- バイタルサイン、心電図について測定条件がある場合には、条件を記載する。
- 同意取得前に日常診療範囲内で行われた検査結果を用いる場合、その旨を記載する。
- 以下に代表的な検査・観察・調査項目を示す。
 - 被験者背景
生年月日、性別、既往歴、合併症、アレルギーの有無、同意取得日、喫煙習慣、飲酒習慣
 - 画像診断
胸部CT、腹部CT、脳CT、胸部単純X線、心エコー
 - 身体所見
PS、身長、体重、血圧、脈拍、体温
 - 臨床検査
血液学的検査、生化学検査、腫瘍マーカー等

➤ 病理学的検査（組織診・細胞診）

- 各群によって観察・検査・調査項目又はその実施時期が異なる場合は群別に明記する。

推奨表現

10.2. 観察・検査・調査項目

10.2.1. 前観察期間（必要に応じて「同意取得時」、「登録時」、「治療開始前」等に分ける）

調査時期：同意取得日～治療開始前

調査項目：

被験者背景：生年月日、性別、既往歴・合併症、アレルギーの有無、同意取得日、
同意した者（本人から同意取得が困難な場合はその理由）、前治療歴
病理学的検査（組織診・細胞診）

画像検査：胸部 CT、腹部 CT、脳 CT 又は MRI、胸部単純 X 線写真（2 方向）
心電図

身体所見 : PS、身長、体重

血液学的検査 : 白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、血小板数

生化学検査 : ALT、AST、LDH、CRP

10.2.2. 治療期間中

調査期間：プロトコル治療開始日～最終治療日又は中止時

プロトコル治療開始日を Day1 とし、Day1 から始まる週を第 1 週とする。

プロトコル治療：投与期間、投与量、服薬状況、減量期間、投与量及び理由、休止
期間及び理由、中止の有無、中止日及び理由

併用治療、支持療法：実施期間、内容

調査時期：Day X（許容範囲：XXX～XXX）

1) 身体所見 : PS、体重

2) 自他覚所見 : 嘔吐、脱毛、皮膚障害

3) 血液学的検査 : 白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、血小板数

4) 生化学検査 : ALT、AST、LDH、CRP

調査時期：第 X 週の投与前 X 日以内又は投与当日投与前

1) 身体所見 : PS、体重

2) 自他覚所見 : 嘔吐、脱毛、皮膚障害

3) 血液学的検査 : 白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、血小板数

4) 生化学検査 : ALT、AST、LDH、CRP

調査時期：第 X コース終了時（許容範囲：最終治療日から X 日以内）

1) 身体所見 : PS、体重

2) 自他覚所見 : 嘔吐、脱毛、皮膚障害

3) 血液学的検査 : 白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、血小板数

4) 生化学検査 : ALT、AST、LDH、CRP

5) 画像検査（標的病変及び非標的病変）：胸部 CT

6) 画像検査（新規病変）：腹部 CT、脳 CT、骨シンチグラム