

準及び疾患に要求される特定の事項（例えば、特定の重症度又は罹病期間、特定の検査、評価尺度若しくは身体的検査の結果、前治療が有効とか無効というような特定の病歴上の特徴、又は予後因子である可能性のある他の因子及び年齢、性別若しくは人種的因子）を提示すること。」

推奨表現

5.1. 選択規準

被験者は同意取得時以下のいずれの規準も満たしていること。

- 1) 病理組織学的に〇〇の診断が得られている。
- 2) TNM 分類（第 X 版、XXXX 年）で、StageX である。
- 3) 〇〇〇〇〇〇レジメン（従来の標準的治療法）が無効、もしくは適応でない。
- 4) 〇〇の治療（投薬）を受けてから X 週間以上経過している。
- 5) RECIST（version△）に基づく測定可能病変を有する。
- 6) Performance Status（PS）（付録 1 参照）が X である。
- 7) 登録前 X 日以内において下記の条件を満たす骨髄、肝、腎、呼吸機能を有する。

白血球数	3,000 / μ L 以上
好中球数	1,500 / μ L 以上
ヘモグロビン	9.0g/dL 以上
血小板数	75,000 / μ L 以上
AST	100 IU/L 以下
ALT	100 IU/L 以下
総ビリルビン	1.5 mg/dL 以下
血清クレアチニン	1.5 mg/dL 以下
PaO ₂	70 mmHg 以上

- 8) 同意取得時の年齢が XX 歳以上 XX 歳以下である。
- 9) 本治験への参加について本人の同意が文書で得られている。

【設定の根拠】

- 1)～7)：有効性を適切に評価するため
- 8)：有効性及び安全性に対する一般的配慮
- 9)：GCP 遵守のため

5.2. 除外規準

注意事項

- 本節では、試験対象集団の除外規準を具体的かつ客観的に箇条書きで記載する。
- 除外規準とは以下のような集団を除外するための条件である。
 - 試験治療に対する安全性上のリスクが高いと想定される集団

- 評価項目の評価に支障をきたす可能性のある集団
- 選択規準に記載した内容については、再度記述しない（重複して記載しない）。
- 1文に2つ以上の条件が含まれないように記述する。
- 「原則」や「…ならば可能」等の例外規定は設定しない。
- 数値の上限あるいは下限を基準とする場合、「以上」「 \geq 」又は「以下」「 \leq 」を優先的に使用する。「を超える」「 $>$ 」又は「未満」「 $<$ 」を使用する場合には、対象範囲を明確にする。
- 文末の表現は統一する（「～である」ないし体言止め（「～のもの」、「～の患者」））。
- 除外規準は、対象疾患に関連するもの、安全性に関連するもの、その他の順に記載する。
- 以下の項目について基準を設定する。
 - 前治療
 - 既往歴
 - 併存疾患・合併症
 - アレルギー歴
 - 併用薬・併用療法
 - 妊娠及び授乳に関する事項
- 除外規準の設定根拠を記載する。
- 参考：「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて（平成8年5月1日 薬審第335号 厚生省薬務局審査課長通知）」における除外規準の記載を以下に示す。

「治験への組み入れ時点での除外規準を特定し、その根拠（例えば、安全性への配慮、管理上の理由又は治験対象としての適切性の不足）を示すこと。」

推奨表現

5.2. 除外規準

被験者は同意取得時、以下のいずれの規準にも抵触しないこと。

- 1) 以前に〇〇による治療を受けていた。
- 2) 〇〇に対する治療が行われていない。
- 3) 〇〇の既往がある。
- 4) 〇〇により治療中又はコントロール不良の〇〇症を有する。
- 5) 〇〇に対する薬物アレルギーを有する。
- 6) 併用禁止薬の継続投与を必要とする。
- 7) 妊婦又は授乳中の女性である。
- 8) 本治験参加中の避妊に同意しない。
- 9) その他の理由により、治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不相当と判断する。

【設定の根拠】

- 1)～4)：有効性評価に影響を及ぼすことが考えられるため
- 5)～6)：安全性上の配慮
- 7)～8)：安全性が確認されていないため

6. 説明と同意

注意事項

- 本章では、説明文書及び同意文書の作成、説明と同意取得の時期及び手順、説明文書及び同意文書の交付・保管、説明文書改訂時の手順等を記載する。
- 症例登録前あるいは当該治験薬投与／治験機器使用開始以前に治験期間に含まれる前観察期間等を設定している場合には、当該期間開始前に同意を取得することを記載する。
- 同意の能力を欠くこと等により患者本人の文書同意を得ることが困難な場合が想定される場合は、代諾者から同意を取得する方法について記載する。

推奨表現

6.1. 説明文書及び同意文書の作成

治験責任医師は、説明文書及び同意文書を作成し、あらかじめ治験審査委員会で承認を得る。説明文書に記載すべき項目については、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」第 51 条又は「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」第 71 条及びその運用通知に基づき、作成する。

6.2. 同意の取得

6.2.1. 同意の取得時期と方法

治験責任医師又は治験分担医師は、患者が治験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、患者が内容をよく理解したことを確認した上で、治験への参加について自由意思による同意を患者本人から文書で取得する。

同意文書には、説明を行った治験責任医師又は治験分担医師、並びに患者が説明文書の内容を十分に理解した上で、治験に参加することに同意する旨を記載した同意文書に、記名捺印又は署名し、各自日付を記入する。なお、治験協力者が補足的に説明を行った場合には、当該治験協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入する。

治験責任医師又は治験分担医師は、記名捺印又は署名した同意文書の写しを説明文書と共に被験者に交付し、同意文書原本はカルテとともに当該医療機関で保存する。

6.2.2. 代諾者による同意

本治験の対象疾患は〇〇〇〇であるため、患者本人から文書による同意取得が困難な場合が想定される。その場合には、治験責任医師又は治験分担医師は、代諾者に対して説明文書を用いて十分説明し、治験への参加について自由意思による同意を文書で

取得する。この場合、同意文書と共に、被験者と代諾者の関係を示す記録を残す。

6.3. 説明文書・同意文書の改訂

治験への参加の継続について被験者の意思に影響を及ぼすと考えられる新たな情報が得られた場合、治験責任医師又は治験分担医師は、速やかに被験者に伝え、治験への参加の継続について被験者の意思を確認し、記録に残す。

治験責任医師は、速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、実施医療機関の長に提出して、治験審査委員会の承認を得る。

治験責任医師又は治験分担医師は、改訂した説明文書を用いて被験者に十分に説明し、治験への参加の継続について被験者本人の意思を再度確認するとともに、文書による同意を取得する。

7. 症例登録及び割付

7.1. 症例登録

注意事項

- 治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の適格性を確認後、定められた方法により当該被験者を登録する。
- 登録方法としては FAX、WEB あるいは音声自動応答システム(Interactive Voice Response System : IVRS) 等が採用される。
- 同意取得症例については、スクリーニング名簿等を作成し、被験者の管理を行う。

推奨表現

7.1. 症例登録

治験責任医師又は治験分担医師は、別途定められた症例登録票に必要な事項を記入の上、症例登録センターに FAX にて送付することより症例登録を行う。

症例登録センターでは、症例登録票の内容を確認後、ランダム割付結果を当該治験責任医師又は治験分担医師に伝達する。

7.2. 割付方法と割付調整因子

注意事項

- 本節では、割付方法の概略と割付調整因子（層別ブロック法における層別因子又は最小化法におけるバランス因子等）について記載する。ただし、割付を行わない治験においては本節を省略する。
- 当該治験で採用するランダム割付方法について記載するが、層別ブロックランダム化法

の場合には次の被験者の割付結果を予見できないようにするため、ブロックサイズ等の割付方法の詳細は治験実施計画書に記載しない。

- ・静的ランダム化（単純、ブロック、層別ブロック等）
- ・動的ランダム化（最小化法、アダプティブ等）
- 割付調整因子を設定する場合には、その詳細を記載する（性別（男 vs 女）、等）

推奨表現

7.2. 割付方法と割付調整因子

各被験者には、△△△治療あるいは〇〇〇治療のいずれかがランダムに割付られる。ランダム化の方法は〇〇法を用い、割付調整因子は、〇〇（ vs ）、〇〇（ vs ）、〇〇（ vs ）とする。

7.3. 割付表の保管と開鍵手続き

注意事項

- 割付表の保管者及び保管方法を記載する。
- 開鍵手続きとして、治験終了後データ固定以降の通常の手続き並びに、緊急事態あるいは重篤な有害事象発現時等の緊急な手続きについて記載する。

推奨表現

7.3.1. 割付表の保管

治験薬／治験機器割付表は、開鍵時まで割付表の保管者が保管する。保管方法としては、鍵のかかるロッカーに施錠の上保管する。

7.3.2. 開鍵手続き

1)通常の開鍵

すべてのデータが固定された後、治験調整医師は、〇〇〇〇（例：割付表の保管者）に割付表の開示を要請する。

2)緊急時の開鍵

治験責任医師は、重篤な有害事象発現等により被験者の安全性確保のため割付内容を知る必要があると判断した場合、別途定めた当該治験に係る「緊急用キーコード開鍵手順」に従い、緊急用キーコードを開示する。

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。

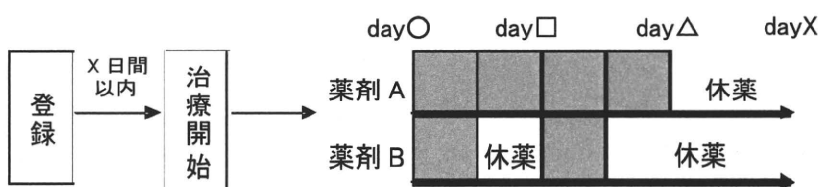
薬剤名	投与量	投与法	投与日
〇〇	XX mg/m ²	静注	dayX~X
××	XX mg/m ²	点滴静注	dayX, X
△△	XX mg/m ²	経口	dayX, X

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）

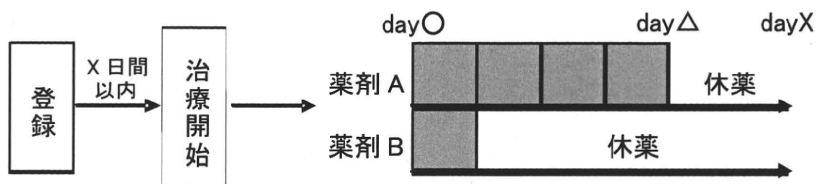
以下のレジメンを X 週 1 コースとして X コース行う。第 X コースまでは入院で行い、第 X コース以降は外来で行うことも可とする。

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)

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	/ 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
	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	/ 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
	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：治験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した場合。
- 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（それ以外に必要なに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「安全性情報の取扱いに関する手順」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、「安全性情報の取扱いに関する手順」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「安全性情報の取扱いに関する手順」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。