

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（繰り返して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

## 7) 腫瘍縮小効果判定

調査時期：プロトコル治療終了時又は中止時（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 : 胸部 CT
- 6) 腫瘍縮小効果判定
- 7) 最終治療日、治療中止判定日、中止コース、中止理由

自他覚所見又は検査所見に応じて追加する観察・検査項目

あらゆる有害事象が認められた場合

## 10.2.3. 観察期間

調査時期：治療終了翌日あるいは中止翌日～規定された期間（許容範囲：-X 週～X 週）・中止後 X 週以内

調査項目：

- 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
- 7) 腫瘍縮小効果判定
- 8) 後治療の内容
- 9) 再発の有無、再発確認日、再発部位、最終無再発生存確認日（胸部 CT 画像による確認日、診察による確認日）、確認方法
- 10) 増悪の有無、増悪確認日、増悪部位、最終無増悪生存確認日（胸部 CT 画像による確認日、診察による確認日）、確認方法
- 11) 転帰：（生死）、死亡日、死因、最終生存確認日

## 10.2.4. 一斉転帰調査（該当する場合）

調査時期：最終症例登録後 X 年（許容範囲：±X 週間）

調査項目：

- 1) 再発の有無、再発確認日、再発部位、最終無再発生存確認日（画像による確認日、診察による確認日）、確認方法（胸部 CT）
- 2) 増悪の有無、増悪確認日、増悪部位、最終無増悪生存確認日（画像による確認日、診察による確認日）、確認方法（胸部 CT）
- 3) 転帰（生死）、死亡日、死因、最終生存確認日

---

### 10.3. 観察・検査・調査スケジュール

---

#### 注意事項

- 「10.2 観察・検査・調査項目」で規定した項目の内容、実施時期及び治療スケジュールを可能な限り1ページに収まる表形式で示す。また、項目は10.2と整合性を図り、過不足なく表現する。
  - 行を観察・検査・調査項目、列を時期とする。
    - 行の表現方法は、1項目あるいは1つの分類を1行とし、類似項目をまとめて記載する。また原則として実施時期が早い項目から記載する。イベント、有害事象等の治験期間を通じて継続的に調査する項目は下部にまとめる。
    - 列の表現方法は、1時点を1列とし、左から時系列に並べる。中止、再発などの変則的な調査時期は右部にまとめる。
  - 各群で観察・検査・調査項目又はその実施時期が異なる場合は群別に作成する。
  - 許容範囲、検査等の詳細な内容等があれば、必要に応じ脚注を設け、分かりやすいように配慮する。
-





## 10.4. 観察・検査・調査項目に関連する基準の定義

### 注意事項

- 本節では、観察・検査・調査項目に関連する基準を定義する。
- 評価項目に腫瘍縮小効果を設定する場合は、本項に以下の事項を明記する。
  - 腫瘍の測定方法
  - 測定可能病変の定義、その際用いるべき測定機器
  - 標的病変と非標的病変の定義、標的病変の選択規準及び個数
- 増悪をイベントとする場合、画像診断の間隔によって結果にバイアスが生じる可能性があるため、その間隔について本項に詳細に記載する。
- 画像評価委員会等に画像を提出する必要がある場合は、提出方法・媒体・時期を明記する。記載情報が多い場合には、定義のみ本項に記載し、10.5 又はマニュアル等の別資料としてもよい。
- 評価のために調査票（例えば、QOL（quality of life）質問票）を用いる場合には、原則として妥当性及び信頼性がすでに検証されている調査票を用いる。調査票の定義や出典等を本項に記載し、実際の調査票は別紙として参照をつける。
- 観察・検査・調査項目が必ずしも一般的でない場合、その設定の根拠を明記する。
- 安全性に関する情報を別項目（イベント等）として定義した場合、有害事象との重複を考慮し、具体的な取り決めを規定する。

### 推奨表現

## 10.4 観察・検査・調査項目に関連する基準の定義

### 10.4.1. 腫瘍縮小効果

治療開始から X 週時までの RECIST 規準 1.1（付録 3 固定がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）改訂版 version 1.1 及び運用規定）による最良総合効果

#### 1)測定可能病変の定義

腫瘍病変及びリンパ節について、それぞれ次のように測定可能病変を定義する。

##### ①腫瘍病変

少なくとも 1 方向で正確な測定が可能であり（測定断面における最大径（長径）を記録）、かつ以下のいずれかのサイズ以上のもの。

- ・ CT で 10 mm（CT のスライス厚は 5 mm 以下）
- ・ 臨床的評価としての測径器（caliper）による測定で 10 mm
- ・ 胸部 X 線写真で 20 mm

##### ②リンパ節病変

病的な腫大と判断され、かつ CT で評価した短軸の径（短径）が 15 mm 以上

(CTのスライス厚は5 mm 以下を推奨)。

測定、評価にあたっては以下の事項に注意する。

・病変の測定

すべての測定値はメートル法で記録する。臨床的評価（視触診）の場合は測径器を用いて測定する。すべてのベースライン評価は、治療開始前で、可能な限り治療開始に近い時期に行う。早くとも治療開始前 4 週以内に実施されなければならない。

・評価の方法

標的病変や非標的病変として報告される各病変を記録するにあたっては、ベースラインおよび観察期間を通じて、同一の評価法かつ同一の技術を用いなければならない。追跡する病変が、画像評価はできないが臨床的評価はできるという場合を除いて、常に、臨床的評価ではなく画像診断に基づく評価を行わなければならない。

2)病変の選択とベースライン記録

①標的病変

ベースライン評価において 2 個以上の測定可能病変を認める場合、すべての浸潤臓器を代表する、合計が最大 5 個（各臓器につき最大 2 病変）までの病変を標的病変として選択し、これらについてベースライン評価での測定値を記録する（すなわち、浸潤臓器が 1 臓器の場合は最大で 2 病変、2 臓器の場合は最大で 4 病変を記録する）。

②非標的病変

リンパ節病変を含む他のすべての病変（または病変部位）は非標的病変とし、これもベースライン評価時に記録する。これらの非標的病変は測定の必要はなく、「あり」、「なし」の別、また稀には「明らかな増悪」の有無について評価する。また、同一臓器内の複数の非標的病変を 1 病変として効果判定記録用紙に記録してもよい。

3)腫瘍縮小効果判定

①標的病変

完全奏効（Complete Response：CR）：すべての標的病変の消失。

標的病変として選択したすべてのリンパ節病変は、短径で 10mm 未満に縮小しなくてはならない。

部分奏効（Partial Response：PR）：ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30% 以上減少。

進行（Progressive Disease：PD）：経過中の最小の径和（ベースライン径和が経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする）に比して、標的病変の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加。

安定 (Stable Disease : SD) : 経過中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない。

②非標的病変

完全奏効 (Complete Response : CR) : すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値が基準値上限以下。すべてのリンパ節は病的腫大とみなされないサイズ (短径が 10mm 未満) とならなければならない。

非 CR/ 非 PD (Non-CR/Non-PD) : 1 つ以上の非標的病変の残存かつ/または腫瘍マーカー値が基準値上限を超える。

進行 (Progressive Disease : PD) : 既存の非標的病変の明らかな増悪 PR (partial response) 又は CR (complete response) と判定された被験者については、画像評価委員会で再度判定し確定する。

---

## 10.5. 検体の取り扱いと特殊検査 (必要に応じて)

---

### 注意事項

- 本節では、実施医療機関外にて中央測定を実施する検査項目、検査検体の取り扱い並びに検査の概略 (検査実施施設等) について記載する。
- 記載事項が多くなる場合、マニュアル等の別紙とし、具体的な手順及びその作成方法等を明示する。参照資料とする場合には、資料を特定できるよう資料名を明記する。
- 実施医療機関外の検査については検体の取扱い (特に廃棄方法、匿名性の担保等) について配慮し、明文化する。また検査結果の報告方法 (症例報告書へ記載するか、中央測定結果をそのまま使用するか) についても明記し、原資料を明らかにする。

---

### 推奨表現

#### 10.5. XXXX の中央測定

〇〇〇時に実施する XXXX は検査機関「XXXX 会社」にて実施する。検査項目及び検体の取り扱いについて以下の通り規定する。

##### 10.5.1. 検査項目

実施される検査は以下の 2 項目とする。

〇〇〇 (単位) :

検査概要 . . . . .

△△△ (単位)

検査概要 . . . . .

### 10.5.2. 検体の取り扱い

検体採取・処理(梱包・発送等)は「XXXX 会社」検査機関より提供される「XXXXXX マニュアル」を参照する。また検査終了後の検体の処置及び検査結果の取扱いについても上記マニュアルを参照する。

---

## 11. 目標登録症例数と治験実施予定期間

### 11.1. 目標登録症例数

---

#### 注意事項

- 本節では、当該治験に登録すべき症例数の目標値を記載する。複数の群を設定する場合には各群の内訳も記載する。設定根拠は「13.1. 目標登録症例数及びその設定根拠」に記述する。

---

#### 推奨表現

目標登録症例数は2M例(△△△群:M例、○○○群:M例)とする。

---

### 11.2. 治験実施予定期間

---

#### 注意事項

- 本節では、当該治験実施予定期間(症例登録期間)を記載する。
- 当該治験実施予定期間は、実施医療機関における治験開始予定日のうちもっとも早い日から、実施医療機関における観察終了予定のうち、もっとも遅い日までを含む期間とする。

---

#### 推奨表現

治験実施予定期間(症例登録期間)は以下のとおりとする。

実施予定期間：(20XX年YY月ZZ日～20XX年YY月ZZ日)

症例登録期間：20XX年YY月ZZ日～20xx年yy月zz日

## 12. 評価項目及び評価方法

### 注意事項

- 本章では、評価項目（エンドポイント；endpoint）の定義、その評価項目を設定した根拠並びに評価方法を記載する。
- 医薬品／医療機器の承認にあたっては一般にリスク・ベネフィットのバランスからみて、当該医薬品／医療機器のリスクが受け入れ可能であるか否かという観点で評価がなされる。これより、評価項目には、当該治験の目的／位置付けに照らし合わせた上で、ベネフィットとリスクの双方についての妥当な評価を可能とするものを設定することが必要である。
- 評価項目とは、当該治験の目的に関連する仮説を検証するうえで臨床的に意味があり、客観的に評価できる指標である。
- 評価項目は、各被験者について定義されるものであり、発生割合や有効割合等、集団について定義される指標ではない。例えば、奏効率（response rate）は集団について定義される指標であり、本来は評価項目として記載すべきでない。この場合、各被験者について定義される腫瘍縮小効果又は腫瘍反応／奏効（response）を評価項目として記載するのが適切である。ただし、当該領域における慣習から、集団について定義される指標を評価項目として記載する方が好ましいと考える場合に限りこれを許容する。なお、その際には当該指標が集団について定義されるものである旨を注釈として付す。
- 評価項目のうち、当該治験の目的に最も合致したものを主要評価項目とし、それ以外を副次評価項目とする。
- 主要評価項目は1つが望ましい。複数設定する場合は、本章において複数設定することの根拠及び意義を記載した上で、統計学的多重性の問題への対処方法を「13. 統計学的考察」の章に記載する。
- 主要評価項目として、利便性等を理由に、患者のベネフィットが直接反映される真のエンドポイント（例えば全生存期間）ではなく、代替エンドポイント（例えば無増悪生存期間や検査値）を用いる場合、その代替性及び代替エンドポイントの利用が当該医薬品／医療機器の承認審査に与える影響等について十分な検討を行った上でその設定根拠を記載する。
- 複数の評価項目を組み合わせた複合評価項目（composite endpoint）（例えば、致死的心筋梗塞又は死亡）を設定する場合は、医学的な意義と解釈について十分検討した上で設定する。
- 副次評価項目は、主要評価項目によって得られる情報を補完するため、あるいは副次目的に対応して設定されるが、検証的ではなく探索的な位置付けであることに留意する。副次評価項目の設定は必須ではなく、設定する項目は複数でもよい。
- 薬事法に基づいて実施される治験計画届調査（30日調査）では、規制当局が被験者

保護の観点から医薬品／医療機器の安全性に関する評価項目を確認することになっている。安全性に関する情報が、主要評価項目又は副次評価項目により適切に得られるように十分な配慮が必要である。

- 評価項目の測定について評価者間での信頼性が疑われる場合には、中央判定や1被験者に対して複数の評価者を設定する等の対応策を実施すべきである。また、信頼性が強く疑われる場合には、評価者間での信頼性を評価する研究を当該治験内又は当該治験外において計画することが好ましい。なお、がんの増悪判定等においては中央判定の結果を用いると、情報のある中途打ち切り (informative censoring) によるバイアスが発生する可能性があるため注意が必要である。
- 評価項目に特定のイベントが発生するまでの時間 (例えば、全生存時間、無増悪生存時間等) を設定する場合には、以下の項目を明記する。イベントと中途打ち切りの定義が複雑な場合には、表等を用いてわかりやすく記載する (10.4 も参照のこと)。なお、「増悪」など確認に検査を要する項目の場合、その検査の間隔を規定しておく事が望ましい。
  - 時間の起点 (origin)
  - イベントの定義 (複数ある場合にはそのすべて)
  - 中途打ち切り (censoring) の定義 (複数ある場合にはそのすべて)
- 評価項目が必ずしも一般的でない可能性がある場合、その評価方法及び設定の根拠を明記する。
- 主要評価項目及び副次評価項目の設定及びその設定根拠については、当該治験の計画段階 (例えば治験実施前の対面助言) において規制当局との間で十分な合意をえることを推奨する。

---

## 推奨表現

### 12.1. 主要評価項目

全生存期間 (OS: Overall survival)

登録日からあらゆる原因による死亡までの期間。

【設定の根拠】

○○○○・・・・

### 12.2. 副次評価項目

#### 12.2.1. 無増悪生存期間 (PFS: Progression-free survival)

登録日から起算してあらゆる原因による死亡が確認された日までの期間。

死亡イベントに至らない場合は、10.2.観察期間において規定された調査時期をもって打ち切りとする。ただし、増悪とは、○○と定義する。△△の場合には打ち切りとする。

### 12.2.2. 腫瘍縮小効果

治療開始から X 週時までの RECIST 規準 Ver.1.1 による最良総合効果。

### 12.2.3. 有害事象の発現

治療期間中におけるグレード X 以上の有害事象発現の有無。

---

## 13. 統計学的考察

### 13.1. 目標登録症例数及びその設定根拠

---

#### 注意事項

- 本節では、目標登録症例数及びその設定の根拠となる臨床的仮説、評価項目、統計的方法及びすべての仮定を記述する。
- 優越性試験か非劣性試験かを明確に記載し、非劣性試験の場合には付与する非劣性マージンの大きさの根拠を十分に説明しておく。
- 検定に基づく場合は、設定した有意水準（通常、両側 0.05）と検出力（通常、80% 又は 90%以上）を記載する。片側有意水準の場合は通常 0.025 とする。（平成 10 年 11 月 30 日付 医薬審 第 1047 号）
- 区間推定に基づく場合は信頼係数と許容される信頼区間の幅を設定して記載する。
- 予測される不適格症例及び解析除外症例の割合を考慮し、登録すべき目標登録症例数を設定する。
- いくつかの仮定の下に計算された複数のサンプルサイズを考慮し、かつ、集積可能な最大の症例数も踏まえて、総合的に判断することを推奨する。

---

#### 推奨表現

### 13.1. 目標登録症例数及びその設定の根拠

目標登録症例数：2M 例（△△△群 M 例、〇〇〇群 M 例）

#### 【設定の根拠】

〇〇〇群と比較して、△△△群において生存期間が延長することを、全生存期間を主要評価項目として検証する。先行試験<sup>a)</sup>の結果から〇〇〇群の T 年全生存率を XX% と仮定する。△△△群の期待 T 年生存率を YY% とすると、両側有意水準 0.05 の〇〇検定で 80% 以上の検出力を達成するには、各群で N 例が必要である。w% 程度の解析除外例が想定されるため、各群 M 例、両群で 2M 例を目標登録症例数とした。

## 13.2. 解析対象集団

### 注意事項

- 本節では、解析対象集団を定義する。
- 解析対象集団とは、当該治験に登録された被験者のうち、統計解析の対象として、試験目的に関連する仮説を検証するために最も適切な被験者集団を指す。
- 解析対象集団は単一であることが望ましいが、評価項目別に解析対象集団を設定する場合はそれぞれについて定義する。

例 1：有効性解析対象集団と安全性解析対象集団

例 2：最大解析対象集団（FAS: Full Analysis Set）、治験実施計画書に適合した集団（PPS: Per Protocol Set）及び安全性解析対象集団

- 症例の取り扱い（適格症例、登録症例、不適格症例、プロトコル治療前中止・脱落症例、プロトコル治療後中止・脱落症例、治験実施計画書不遵守症例（例：用法・用量違反、併用薬違反、評価違反、データ不完備）に関する定義を記述しておく。

### 推奨表現

本治験の主要評価項目及び副次評価項目について、有効性に関しては、最大の解析対象集団（FAS）と治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）の二つの集団を解析対象集団とする。有害事象やその他の観察項目については、安全性解析対象集団を対象とする。これらの解析対象集団の定義は次のとおりである。

#### 最大の解析対象集団（FAS）

プロトコル治療の少なくとも一部が実施された登録症例の集団とする。ただし、登録後に不適格であることが判明した症例は除く。

#### 治験実施計画書に適合した集団（PPS）

最大の解析対象集団のうち、主要評価項目が観測され、プロトコル治療に関して併用薬違反がなく、薬剤強度（Dose Intensity）が 85%以上の症例を解析対象集団とする。

#### 安全性解析対象集団

プロトコル治療の少なくとも一部が実施された登録症例の集団とする。

## 13.3. 解析項目・方法

### 注意事項

- 本節では、主要評価項目に関する仮説検証的解析とその結果に関する判断基準並びに



副次評価項目の解析について記載する。また、必要に応じて主要評価項目と副次評価項目に関する仮説探索的解析について記載する。

- 上記以外に、解析対象の要約として解析対象集団の構成について記載し、被験者背景因子及びベースラインデータ、治療情報等に関する解析方法を記載する。被験者背景因子には、性別、年齢、既往歴、病期・病型等が含まれる。ベースラインデータには、治療又は観察開始前の臨床症状・徴候及び臨床検査値等が含まれる。
- 統計学的検定を用いる場合は、検定手法、帰無仮説及び有意水準を明記する。
- 欠測値や外れ値の取り扱いを記載する。また、合成変数を使用する場合やデータ変換を行う場合にはその旨を記載しておく。
- サブグループ解析を行う場合には、サブグループを規定する因子を明記する。
- 当該治験実施計画書に規定した評価日と実際の評価日のズレを許容する場合、その許容範囲を明記しておく。
- 統計解析責任者は、別途定めた当該治験に係る「統計解析計画書」を作成し、解析方法の詳細を規定する。なお、「統計解析計画書」には使用するコンピュータの OS 及び統計ソフトウェアとそのバージョンを記載する。

---

#### 推奨表現

以下に統計解析の概要を示す。検定の有意水準は両側 0.05 とする。詳細については統計解析責任者が第一症例の登録までに統計解析計画書第 1 版を作成し、必要に応じてデータ固定までにその第 2 版を固定する。第 2 版を作成する場合には第 1 版からの変更履歴を付す。

#### 13.3.1. 解析対象の概要

##### 1) 解析対象集団の構成

登録症例数、適格症例数、治療開始症例数、解析対象症例数を群別に算出し、その結果をフロー図で示す。プロトコル治療を開始しなかった症例及び登録後に不適格が判明した症例については、それらの理由別に集計する。

##### 2) 被験者背景因子及びベースラインデータ

被験者背景因子及びベースラインデータについて、適切な要約統計量（計量値の場合には、症例数、平均値、標準偏差、計数値の場合には、症例数、最小値、中央値、最大値、及びカテゴリー項目の場合にはカテゴリー別症例数）を群別に算出する。

##### 3) 治療情報

各薬剤の総投与量について、適切な要約統計量（最小値、中央値、最大値、平均値、標準偏差）を群別に算出する。

プロトコル治療中止の有無及びその理由について群別に集計する。

### 13.3.2 主要評価項目に関する仮説検証的解析

Kaplan-Meier 法を用いて全生存曲線を群別に推定し、割付調整因子の組合せを層とした層別ログランク検定により群間で全生存期間が等しいという帰無仮説の検定を行う。この検定の p 値が 0.05 よりも小さく、△△△群の全生存率が高いときに、○○○群に比し、△△△群での生存期間が延長すると判断する。

なお、サブグループ解析として、割付調整因子別に群間の比較を行う。

### 13.3.3 副次評価項目に関する解析

#### 1) 無増悪生存期間

Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存曲線を群別に推定し、割付調整因子の組合せを層とした層別ログランク検定により群間で無増悪生存期間が等しいという帰無仮説の検定を行う。

#### 2) 腫瘍縮小効果

Fisher 正確検定を用いて、群間で反応割合 (Response Rate : CR 又は PR の割合) が等しいという帰無仮説の検定を行う。

#### 3) 有害事象の発現

各群における有害事象の有無を種類別に集計し、Fisher 正確検定を用いて、群間で発現割合が等しいという帰無仮説の検定を行う。また、同様の解析を有害事象の種類別に行い、有害事象の種類が群間で異なるかを検討する。

### 13.3.4 主要評価項目及び副次評価項目に関する仮説探索的解析

比例ハザードモデルあるいは樹木構造接近法を適用し、全生存期間及び無増悪生存期間に影響を及ぼす因子を被験者背景因子とベースラインデータから探索する。

---

## 13.4. 中間解析

---

### 注意事項

- 本節では、中間解析の目的、回数、実施時期、方法及び結果の報告について記載する。中間解析を実施しない場合にはその旨を記載する。
- 中間解析とは、正式な完了に先立ち、有効性や安全性に関して群間を比較することを意図したすべての解析を指す (ICH E9)。
- 中間解析の実施時期は、登録症例数 (例：目標症例数の XX% が登録された時点から t 年後)、イベント数 (例：全体で Z 人の死亡があった時点)、当該治験開始又は最終症例登録からの経過時間 (例：治験開始 t 年後) 等によって特定しておく。
- 中間解析の手法については、解析対象集団、解析方法及び項目、多重性の調整方法等を記載する。

- 中間解析の結果は、効果安全性評価委員会に報告する。当該治験の継続及び評価に影響を及ぼす可能性があるため、効果安全性評価委員会以外の組織及び個人に中間解析の結果を知らせてはならない。
- 症例登録期間中に中間解析を実施する場合は、中間解析実施中及び解析結果の審議中における登録一時中断の必要性についても記載する。

---

#### 推奨表現

##### 13.4.1. 中間解析の目的及び実施時期と方法

本治験の途中で、本治験の目的が達成されたか否か及び本治験継続の可否を評価するために、最終症例登録後 T 年の時点で有効性と安全性に関する中間解析を行う。中間解析時点で利用可能なデータを用いて「13.3. 解析項目・方法」で規定した解析を実施する。

主要評価項目については、本試験全体の第I種の過誤を両側 0.05 に保つために、中間解析と最終解析における検定の棄却域を O'Brien & Fleming 型  $\alpha$  消費関数に従い設定する。副次評価項目については、多重性の調整は行わない。

##### 13.4.2. 中間解析の実施と結果報告

あらかじめ定めた統計解析担当者が中間解析を行い、その結果を効果安全性評価委員会に報告する。

---

## 14. 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更並びに改訂

### 14.1. 治験実施計画書の遵守

---

#### 注意事項

- 本節では、治験実施計画書等を遵守して治験を実施する旨を記載する。

---

#### 推奨表現

治験責任医師は、治験実施計画書、症例報告書の見本及び説明文書・同意文書について、実施医療機関の長に提出し、文書による治験実施の承認を得る。

治験責任医師等は治験実施計画書を遵守して治験を実施する。

---

## 14.2. 治験実施計画書の逸脱又は変更

### 注意事項

- 本節では、治験実施計画書からの逸脱又は変更が発生した場合について、対応を記載する。

### 推奨表現

治験責任医師は、次の場合を除き治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行ってはならない。

- ①被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない場合
- ②治験の事務的事項のみに関する変更である場合

上記①の場合、治験責任医師は、逸脱又は変更の内容及び理由並びに治験実施計画書の改訂が適切な場合にはその案を、可能な限り早急に実施医療機関の長及び治験審査委員会に提出して承認を得なければならない。

治験責任医師は、治験の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大させるような治験のあらゆる変更について、実施医療機関の長及び治験審査委員会に速やかに文書にて報告する。

治験責任医師は、治験実施計画書から逸脱した行為の全てを記録した記録を保存する。

## 14.3. 治験実施計画書の改訂

### 注意事項

- 本節では、治験責任医師が治験実施計画書の改訂を必要と判断した場合、治験審査委員会から改訂を指示された場合又は効果安全性評価委員会等から改訂を提言された場合などにおける対応を記載する。

### 推奨表現

治験責任医師が治験実施計画書の改訂を必要と判断した場合、治験審査委員会から改訂を指示された場合あるいは効果安全性評価委員会等から改訂を提言された場合には、治験責任医師は治験実施計画書の改訂案を作成し、所属する医療機関の長に改訂内容及びその理由を報告し、治験審査委員会の承認を得なければならない。

改訂手順については「治験実施計画書及び症例報告書の見本の作成及び改訂に関する手順書」を参照。