

## プロトコール作成の手引き (介入研究)

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター (CTRC)

### 【注意】

- ・ 以下は ICH-GCP (ICH E6) 準拠で行われる多施設共同臨床試験を想定して記載している。単施設研究の場合など想定と異なる研究の場合は、必要箇所を加筆修正するなど、適宜改変してプロトコールを作成して差し支えない。
- ・ 他の研究機関で作成されたものなど、本テンプレート以外の書式によるプロトコールを提出する場合は、本テンプレートで示す記載内容と比較し、同等以上の内容が示されているか点検すること（必ずしも本テンプレートへの完全準拠を求めるものではない）。なお内容が著しく不足の場合は、プロトコールの加筆修正、あるいは補遺等の追加による補足を求める場合があるため留意すること。
- ・ 研究機関に特有の情報は、プロトコールの分冊または他の合意文書に記載してもよい（機関の名称、各機関における研究責任者および研究分担者、モニターおよび監査担当者に関する情報など）。その場合は、当該分冊または合意文書をプロトコール補遺として添付すること。
- ・ 以下に示した情報の一部は、試験薬の添付文書など、プロトコールが引用する他の文書に記載されている場合がある。その場合は、当該引用文書をプロトコール補遺として添付すること。

### 【表紙】

原則、以下の情報を記載する。

- 「臨床試験実施計画書」、「介入研究実施計画書」など、プロトコールであることを示す文言
- 試験の名称（詳細名称、簡易名称）
  - ・ 詳細名称は、対象疾患、試験薬・試験機器・試験治療の名称、試験デザインなどを含み、試験名から試験の概要が把握できるものが望ましい。
    - 例：「初発の A 病に対する B 薬の有効性評価のための第 3 相プラセボ対照無作為化 2 群平行群間比較試験」
  - ・ 簡易名称は、試験名が長い場合、事務上の便宜のため付記する。
    - 例：「初発 A 病の B 薬第 3 相試験」
- 臨床試験の識別コード名または番号（ある場合）
- 研究代表者の概要情報

- ・ 氏名、所属機関・所属部署など
- 研究事務局の概要情報
  - ・ 氏名、所属機関・所属部署など
- 作成日および改訂日
  - ・ (記載例)
    - 20XX年1月1日 初版作成(第1版)
    - 20XX年7月1日 改訂(第1.1版)

#### 【表紙裏】

- ・ 略語、用語の定義一覧などを記載する。

#### 【目次】

- ・ ページ数が多い場合、参照を容易にするため、目次を挿入することが望ましい。

#### 【要約】

- ・ 一般に、試験の主要情報をまとめた以下の要約を挿入することが望ましい。(文章による詳細な記載は不要、図・語句・数値等のみで、ごく簡潔に記載する)

#### 0. 要約

- 0.1. シェーマ
- 0.2. 目的
- 0.3. 対象
- 0.4. 試験治療
- 0.5. 予定登録数と研究期間
- 0.6. 問い合わせ先

## 【本編】

### 1 概要

#### 1.1 試験情報

- ・ 臨床試験の標題名、臨床試験を特定する番号（試験番号、倫理審査委員会承認番号、臨床試験登録 ID 番号など）、プロトコル作成の日付、版番号など。
- ・ 改訂する場合、必ず改訂の日付と改訂後の版番号を記載する。

#### 1.2 研究代表者

- ・ 氏名、所属機関・所属部署・職位、住所、電話番号(内線)、FAX 番号、E-mail アドレスなど
- ・ 臨床試験実施グループを代表し、プロトコルに署名する権限のある者（最終的な責任を負う者）

#### 1.3 研究事務局

- ・ 個人が務める場合、その氏名、所属機関・所属部署・職位、住所、電話番号(内線)、FAX 番号、E-mail アドレスなど
- ・ 法人等が務める場合、その名称、住所など連絡先情報

#### 1.4 医学専門家

- ・ 当該臨床試験に関し、臨床試験実施グループ全体に関わる医学的判断を行う医師（または歯科医師）の氏名、所属機関・所属部署名、役職名、住所および電話番号
- ・ 研究代表者が兼ねる場合は、その旨を記載
- ・ 「データ・安全性モニタリング委員会（Data and safety monitoring board, DSMB）」あるいは「独立データモニタリング委員会（Independent data monitoring committee, IDMC）」を設置する計画の場合、その旨および委員会の構成（委員長、委員の情報）を記載する。

#### 1.5 業務委託施設

- ・ 臨床試験に関連して臨床検査などの業務委託を行う場合、委託先施設等の名称、住所、連絡先情報、および委託する業務内容、委託先の監督方法

#### 1.6 実施施設および研究責任者

- ・ 試験実施施設に固有の情報は、分冊として可。（その場合は、その旨を記載）
- ・ 臨床試験を実施する施設の名称、住所、連絡先情報
- ・ 各施設の研究責任者の氏名、所属機関・診療科(部)、役職名、連絡先情報

## 2 背景情報

### 2.1 試験薬（試験機器、試験治療）

- ・ 臨床試験で評価する試験薬（試験機器、試験治療）の名称、および関連事項に関する概要説明

### 2.2 非臨床試験および過去の臨床試験

- ・ 当該試験に関連する非臨床試験、および過去の臨床試験から得られている重要な知見に関する要約
- ・ 当該試験の実施が医学的、科学的に妥当であることの根拠に関する説明

### 2.3 被験者のリスクとベネフィット

- ・ 試験に参加した被験者に予測される、既知ないし可能性のある危険および利益の要約
- ・ それらを比較考量しての、総合的評価
- ・ 被験者の負担やリスクを最小化する対策、ベネフィットを最大化する対サック

### 2.4 投与経路、用法・用量、および投与期間

- ・ 試験薬（試験機器、試験治療）の適用方法に関する説明、およびその根拠

### 2.5 準拠する諸規則等

- ・ 当該臨床試験がプロトコール、および適用される法令や諸規則等（倫理指針や ICH-GCP など、試験により異なる場合がある）を遵守して実施される旨

### 2.6 試験対象集団

- ・ 試験が対象とする集団に関する説明（試験実施地域、被験者母集団、適格基準の骨子など）

### 2.7 参考文献およびデータ

- ・ 当該臨床試験に関係し、その実施背景などを明らかにする上で参考となる文献およびデータ

## 3 目的

- ・ 背景： 対象疾患の説明、疫学、医学・医療上の課題、それに関する既存の知見、問題点
- ・ 目的：

- 当該試験により答えようとするリサーチクエスションは何か（安全性、有効性、医療経済その他の有用性など）
- 探索的試験か（仮説を作るための試験、初期の仮説を補強するための試験）、検証的試験か（既存の仮説に最終的結論を与えるための試験）
- 期待する成果
- ・ 意義： 医学・医療上の意義、社会的な意義など、当該試験の成果として期待されること

#### 4 試験デザイン

（注）臨床試験の科学的妥当性およびデータの信頼性は、本質的にその試験デザインに依存する。そのため試験デザインの説明には下記の事項を含めるべきである。

##### 4.1 評価項目

- (1) 主要評価項目
- (2) 副次的評価項目（設定する場合）
- (3) 探索的評価項目（設定する場合）

##### 4.2 試験方法

- ・ 臨床試験の種類やデザインに関する説明
  - 例：2重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験など
- ・ 臨床試験の実施手順や段階等を図式化した表示
  - スタディカレンダーやシェーマの挿入などを推奨

##### 4.3 バイアス

- ・ 当該試験において、各種のバイアスを最小化するため、または避けるために用いる方法の説明
  - (a) 無作為化（実施する場合、その具体的方法）
  - (b) 盲検化（1重盲検、2重盲検）

##### 4.4 試験薬（試験機器、試験治療）の情報

- ・ 試験薬の用法・用量の説明（試験薬の剤型、包装および表示に関する記載も含む）
- ・ 既承認薬（機器）の場合は最新の添付文書（説明書等）、未承認薬の場合は「試験薬概要書」を添付資料とすること。

##### 4.5 研究実施期間

- ・ 被験者の参加予定期間（スクリーニング期間、試験治療実施期間）、フォローアップ期間（行う場合）など、臨床試験全体の実施順序と、各々の所要期間の説明

#### 4.6 試験の中断・中止

- ・ 個々の被験者に関する試験の中断または中止の基準、およびその運用に関する説明（確定方法、決定手順など）
- ・ 試験そのものの一部および全体の中断または中止の基準、およびその運用に関する説明（確定方法、決定手順など）

#### 4.7 試験薬（試験機器、試験治療）の管理

- ・ プラセボまたは対照薬（ある場合）を含む、試験薬の管理の手順

#### 4.8 被験者のプライバシー保護

- ・ 匿名化実施の有無
- ・ 匿名化を実施する場合は、連結表作成の有無（連結可能匿名化、連結不可能匿名化）
- ・ 被験者リストおよび連結表（被験者 ID 番号と個人情報の対応表）の保管方法
- ・ 緊急事態への対応など、2重盲検試験で盲検解除（割付表の開封）が必要となった場合の手順

#### 4.9 原データ

- ・ 症例報告書に直接記入され（すなわち、それ以前に他の中間的な文書または電子的に記録されたデータが存在せず）、かつ原データと解すべきデータの特定に関する記載
- ・ 「当該試験では何を原データと定義するのか」を記載する。

### 5 被験者の選択・除外・中止基準

#### 5.1 選択基準

- ・ 試験対象集団のうち、基準に合致した場合に被験者候補とする基準を記す。

#### 5.2 除外基準

- ・ 試験対象集団で選択基準に合致した被験者候補のうち、合理的理由により被験者としていない場合の基準を記す。

#### 5.3 中止基準

- ・ 試験治療（試験薬・試験機器の使用）を中止する基準と手順について、下記の点を明らかにする

- (a) いつ、どのような手順で被験者の試験参加中止を決定するか
- (b) 臨床試験を中止した被験者について、どのようなデータを、どのようなタイミングで集めるか
- (c) 被験者の交代（追加登録）があり得るか。あり得る場合には、どのような手順でそれを行うか。
- (d) 試験薬（試験機器、試験治療）を中止した被験者に対するフォローアップの有無、ありの場合はその内容。

## 6 試験治療

### 6.1 試験治療の内容

- ・ 臨床試験に用いる医薬品（医療機器、治療方法など）の名称、用法・用量、投与経路、投与期間等の内容（試験治療中およびフォローアップ期間）
- ・ なお「試験治療」とは、試験群で規定する治療等の内容だけではなく、対照群で規定する治療等の内容も含むことに注意すること。（プロトコールで規定する治療等の内容の意であること）

### 6.2 併用療法

- ・ 臨床試験の実施前、実施中に許容される治療（緊急時の治療を含む）
- ・ 臨床試験の実施前、実施中に禁止される治療

### 6.3 コンプライアンス

- ・ 被験者の服薬、その他の取り決め事項の遵守状況を確認する手順

## 7 有効性の評価

### 7.1 有効性評価指標

- ・ どのような評価指標（エンドポイント）により試験治療の有効性を評価する計画であるのか、具体的に特定し記載する。

### 7.2 有効性評価指標の評価、記録および解析方法

- ・ 特定した有効性評価指標をどのように評価、記録、解析するのか、具体的な方法とそれらの実施時期を記載する。

## 8 安全性の評価

### 8.1 安全性評価指標

- ・ どのような評価指標（エンドポイント）により試験治療の安全性を評価する計画であ

るのか、具体的に特定し記載する。

## 8.2 安全性評価指標の評価、記録および解析方法

- ・ 特定した安全性評価指標をどのように評価、記録、解析するのか、具体的な方法とそれらの実施時期を記載する。

## 8.3 有害事象

- ・ 有害事象 (adverse event, AE) の定義
- ・ 重篤な有害事象 (serious adverse event, SAE) の定義
- ・ AE/SAE を収集、記録、報告する手順
  - 報告対象とする事象
  - 報告方法 (急送報告、その他の報告)
  - 報告先 (研究機関の長、他の研究実施機関)

## 8.4 有害事象発現後の被験者のフォローアップ

- ・ 健康被害補償の有無、有りの場合はその内容 (臨床研究保険への加入、医療の提供、その他)

## 9 統計解析

### 9.1 解析方法

- ・ 試験結果の解析時に用いる統計手法に関する説明
- ・ 中間解析の実施の有無、実施する場合はその時期および実施内容
- ・ なお中間解析の実施は、症例数設計に影響する可能性があるため、実施を計画する場合は慎重に検討すること。

### 9.2 登録症例数

- ・ 計画する登録症例数
  - 多施設共同臨床試験においては、原則として、各実施施設の予定登録症例数があらかじめ特定されるべきである (「最大～例」など)
- ・ 複数群への割り付けを実施する場合、その割り付け比率
- ・ 計画する感度や特異度 (検出力) に関する考察により、生物統計学的根拠に基づいて登録症例数を設定する場合は、その根拠に関する説明。
  - 生物統計学的根拠に基づく設定ではなく、臨床上的理由や試験の実施可能性により登録症例数を設定する場合、その考察についての説明 (予定する登録症例数により結論できると見込まれる、試験の成果に関する説明)。



### 9.3 有意水準

- ・ 当該臨床試験において、生物統計学的に有意と結論する水準を特定して記載する。
  - 一般に「両側検定で0.05」と設定するのが標準的である。
  - 片側検定で設定する場合、あるいは0.05以外に設定する場合は、その理由(根拠)を詳述する。

### 9.4 試験中止基準

- ・ どのような事態が発生した場合に試験を中止するのか、その基準を具体的に記載する。
- ・ また上記の試験中止基準への抵触について、誰がどのような手順で判断し、どのようにその判断を確定して試験中止を決定するのか、具体的な手順を記載する。

### 9.5 試験データの取り扱い

- ・ 欠測値など、本来収集すべきデータの欠落が生じた場合の対応手順
- ・ 異常と判断されるデータが認められた場合の取り扱い手順
- ・ あらかじめ計画された統計解析手順において、データの不採用を決定する手順

### 9.6 統計解析計画からの逸脱

- ・ 当初の統計解析計画から逸脱する解析を行った場合の報告手順
  - 逸脱する解析の結果を公表する際は、「当初の統計解析計画から逸脱する解析による結果であること」を明確に説明すべきである。(臨床研究の場合、論文発表時、学会発表時など)

### 9.7 解析対象集団

- ・ 解析対象とする被験者の選択について、明確に規定し記載する
  - (1) 無作為化された全症例 (Intention-to-treat, ITT)
    - ITT 集団から「最小限の除外可能な症例を除いた集団」
      - ◇ 対象集団の条件を満たさない症例(登録後、確定診断により対象外疾患と判定された症例など)
      - ◇ 明確に定義された、客観的に判定可能な重要な選択・除外基準に抵触する症例
      - ◇ 無作為化後、試験治療を一度も受けていない症例
      - ◇ 無作為化後のデータが全くない症例
  - (2) 最大の解析可能集団 (Full analysis set, FAS)
  - (3) 全適格例、プロトコールに適合した対象集団 (Per protocol set, PPS)

FAS 集団より、たとえば下記を除外した集団

- ◇ 最低限の試験治療規定を満たしていない症例
  - ・ (例) 有効性評価に必要な、最小限の投与期間を完了していない場合
- ◇ 主要評価項目に関する測定値が利用不可能な症例
- ◇ 重大なプロトコール違反を伴う症例
  - ・ (例) 登録基準違反、禁止薬の併用、服薬指示の不遵守など

- ・ 評価可能症例の定義、決定方法
- ・ その他

## 10 原データおよび原資料の直接閲覧

- ・ 研究責任者および臨床試験実施施設は、臨床試験に関するモニタリング、監査、倫理審査委員会等による審査、および当局の査察の際に、「原データ/原資料を直接閲覧に供すべき旨」をプロトコール（または説明文書など他の合意文書中に）に記載しなければならない。

## 11 モニタリングおよび監査

- ・ モニタリングは臨床試験の品質管理（quality control, QC）、監査は臨床試験の品質保証（quality assurance）を目的とする。
- ・ それぞれ実施の有無、実施する場合はその計画（実施者、実施時期・回数、実施内容、報告先など）を記載する。

## 12 倫理

- ・ 臨床試験に関連する以下の倫理的配慮について記述する。
- ・ 倫理指針や ICH-GCP など、準拠する諸規則等を具体的に明示し、それらを遵守して臨床試験を実施する旨を明示する。

### 12.1 インフォームド・コンセント

- ・ 被験者からの同意取得について、倫理指針規定に基づいて記載する。
- ・ 被験者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況において実施される研究で、被験者等の同意を受けずに研究を実施する計画の場合は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第 12-5 の規定を満たすことを判断する方法について記載する。

#### 12.1.1 代諾

- ・ 代諾により IC を取得する計画の場合、その必要性、代諾者等の選定方針、代諾者等に対する説明および同意に関する事項を記載する。

#### 12.1.2 インフォームド・アセント

- ・ 代諾により IC を取得する計画の場合で、インフォームド・アセントを取得する計画の場合は、その説明内容および取得方法を記載する。

#### 12.2 研究機関の長への報告

- ・ 年次報告、中断・中止・終了報告について、倫理指針規定に基づいて記載する。

#### 12.3 研究に関する情報公開

- ・ 臨床試験登録の実施
- ・ オプトアウト目的の研究実施情報の通知・公開を行う場合は、その方法および内容（下記を含むこと）
  - 研究の概要
  - 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
  - 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨（他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。）並びにその入手・閲覧の方法
  - 個人情報の開示に係る手続（第 16 の 2(2)の規定により手数料の額を定めたときは、その手数料の額を含む。）
  - 個人情報の利用目的の通知、第 16 の 2(1)の規定による開示又は同(5)の規定による理由の説明を行うことができない場合は当該事項及びその理由
  - 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応に関する情報

#### 12.4 被験者およびその関係者からの相談等への対応

- ・ 対応する者の氏名、所属、および連絡先情報（電話番号(直通番号が望ましい)、FAX 番号、E-mail アドレスなど）を記載する。

#### 12.5 利益相反

- ・ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況について記載する

#### 12.6 試験終了後の被験者への対応

- ・ 試験の終了後、被験者が受けることになると予期される医療について記載する（研究参加前の通常診療を継続、その他）
- ・ 通常の診療を超える医療行為を伴う臨床試験の場合、試験終了後の当該医療行為の提

供可否（可能な場合はその条件等を含む）について記載する。

#### 12.7 遺伝的特徴等に関する重要な知見への対応

- ・ それらが得られる可能性がある場合は、被験者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱いについて記載する。

#### 13 データおよびサンプルの取り扱いと記録保存

- ・ 臨床試験における各種データやサンプルの収集または送付の方法、管理の方法、試験実施中および終了後の保管の方法を記載する。

##### 13.1 データおよびサンプルの将来の別研究での利用および他機関への提供の可能性

- ・ 被験者より取得した各種データやサンプルが将来の別研究のために用いられる可能性がある場合、または他の研究機関に提供する可能性がある場合は、その旨、および同意を受ける時点において想定される内容を記載する。

#### 14 被験者の経済的負担および保険その他の措置

- ・ 臨床試験への参加に伴い、通常の診療を受ける場合と比較して被験者に何らかの経済的負担が生じる場合は、その内容を記載する。（割付群の違いにより、負担に差異が生じる場合の説明を含む）
- ・ 被験者に負担軽減費（研究協力費）を支払う計画がある場合、その金額、回数、時期などを具体的に記載する。支払う計画がない場合は、その旨を記載する。
- ・ 試験参加中の健康被害補償に対する保険その他の措置について、具体的に記載する。臨床研究保険を契約する場合は契約内容について、また臨床研究保険を契約せず「その他の措置（医療の提供など）」により補償を行う場合は、その理由および具体的内容を記載する。（別の合意文書に記載されていない場合）

#### 15 試験結果の公表に関する取決め

- ・ 公表に関する取決め（別の合意文書に記載されていない場合）

#### 16 補遺

- ・ 上記以外で、臨床試験の実施計画について規定すべき事項を記載する。
  - 有害事象の評価基準（CTCAE など）
  - 身体的活動度スコア（ECOG Performance Status (PS) など）
  - その他