

標準業務手順書

ープロセス分担表の使用方法ー

1. 目的

本手順書には、臨床研究における研究者を中心とする多職種（スタディマネジャー：StM、生物統計家：STAT、データマネジャー：DM、モニター：MO、クリニカルリサーチコーディネータ：CRC 及び倫理担当者：ET）チームで臨床研究実施計画書：プロトコルを作成するための手順を示す。

2. 適用範囲

本業務手順書の適用範囲は、臨床研究のうち、主として特定臨床研究における研究者を中心とする多職種チームによるプロトコル作成業務とする。

また、同意説明文書等の倫理審査委員会（認定臨床研究審査委員会（以下、CRB）等）での審査用資料の作成については、その概略を示すにとどめる。

なお、最近ではプロトコル作成時に研究対象者となる患者の意見を参考にすることが推奨されるようになってきているが、本研究班では適用範囲には含めなかった。

3. 役割者の定義

研究者は、臨床研究の進捗に応じて必要な各職種（StM、STAT、DM、MO、CRC 及び ET）を指名する。本 SOP では各職種が有する専門的な観点で協議しながらプロトコルを作成することを想定しているので、プロセス番号 1 で各職種を指名している。

プロトコルを作成するためのチームは下記の職種で構成されていることが望ましいが、現実的には難しく、StM や MO がその他の職種の役割を兼任していることも少なくない。その場合には、兼任する職種の観点をプロセス分担表から読み取り、プロトコル作成時に議論すること。なお、STAT、DM、MO 及び ET は独立性の観点から研究者が兼任しないことが望ましいが、やむを得ず兼任する場合は利益相反（責務相反を含む）管理の徹底等の対応をとること。

(1) 研究者：Principal Investigator；PI

研究責任者は、臨床研究を実施する者をいい、実施医療機関において臨床研究に係る業務（研究計画書の作成、倫理的配慮をした研究の適正な実施、研究の適正な実施の確保のための措置、業務委託をした場合の契約内容の確認及び監督、情報の公表等）を統括する医師又は歯科医師と定義する。

臨床研究法においては「研究責任医師」又は「研究代表医師（多機関共同研究の場合）」をいう。

医師主導治験の場合は、自ら治験を実施する者（治験責任医師又は治験調整医師）が該当する。

(2) スタディマネジャー：Study Manager；StM

ひとつの臨床研究をプロジェクトとして取り扱い、当該臨床研究をマネジメントする者をスタディマネジャー（StM）と定義する。すなわち、StM は、研究者、多職種と協力して、研究事務局業務を含む当該臨床研究の実施に必要な業務を、関連法規、対象とする疾患関連、プロジェクトマネジメント等の運営管理に関する知識及び手法（スキル）を活用して計画的かつ効率的に運営管理する者を指す。

(3) 生物統計家：Trial Statistician；STAT

ひとつの臨床研究をプロジェクトとして取り扱い、当該臨床研究の統計的側面に責任を持つ統計家と定義する。臨床研究に統計的原則（偏りを最小にし、精度を最大にする）が適切に適用されていることを、多職種チームで共同して保証する。

(4) データマネジャー：Data Manager；DM

ひとつの臨床研究をプロジェクトとして取り扱い、当該臨床研究のデータをマネジメントする者をデータマネジャー（DM）と定義する。すなわち、紙・電子の症例報告書（CRF）のデザイン、臨床研究データベースのデザインとプログラミング、データ標準、データベースシステム（EDC 含む）の実装、データ取得、臨床研究データベースへのデータ統合、データレビュー、バリデーション、コーディング、データベースのファイナライゼーションの一部又は全てがその業務に含まれる。

(5) モニター：Monitor；MO

当該臨床研究に対しモニタリングを行う者をモニター（MO）と定義する。MO は、信頼性の確保及び臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われていることを確保する事を目的とし、当該臨床研究の計画段階より、研究の目的に照らしたデータの重要性や対象者の安全性確保の観点で、品質に及ぼす影響を評価し、品質マネジメント計画への助言、モニタリング手順及び計画への反映を行うとともに、研究実施中においては、当該研究の進捗状況の確認や当該臨床研究が規制要件及び研究計画書に従って行われていること等を調査する。

(6) クリニカルリサーチコーディネーター：Clinical Research Coordinator；CRC

臨床研究チームの一員として、当該臨床研究の目的を理解し、安全で適切に実施できるよう当該研究に係る人やプロセスをコーディネートする者をクリニカルリサーチコーディネーター（CRC）と定義する。当該臨床研究に関わる多職種と協力して、研究立案段階から、研究対象者保護及び研究対象者に生じる負担、並びに予測されるリスクと利益のバランスを踏まえた検討や助言を行い、研究者を支援する。

(7) 倫理担当者：Ethical Manager；ET

当該臨床研究の立案段階から実施に至るまで、研究対象者の基本的人権保護のために助言・提案を行う者を倫理担当者（ET）と定義する。ET とは、当該研究への参加が想定される全ての研究対象者への倫理的配慮を推進し、その健康と権利が擁護された計画内容とするため、研究責任者や CRC* と協力して、研究遂行中に起こりうる倫理的問題（研究公正関連の問題も含む）について関連する法令・ガイドラインを踏まえた検討や提言を行い、研究者を支援する者を指す。

4. 成果物

4.1. 主要成果物

- 特定臨床研究実施計画書：プロトコル

4.2. 付随成果物

主要成果物であるプロトコルを作成するために付随的に作成した成果物は次のとおり。

- 実施計画（jRCT 登録用）
- 同意説明文書
- 症例報告書（CRF）
- 利益相反関連文書（様式 A-E）
- 研究対象薬概要書
- 研究対象薬管理手順書
- モニタリング手順書
- 監査手順書
- 症例取扱基準
- 統計解析計画書（SAP）
- 安全性報告手順書

5. プロセス分担表の作成経緯

5.1. 概要

本手順書で使用するプロセス分担表は、プロトコル作成において Quality Risk Management（QRM）の概念に基づき、Quality by Design（QbD）の手法を導入して作成されている。

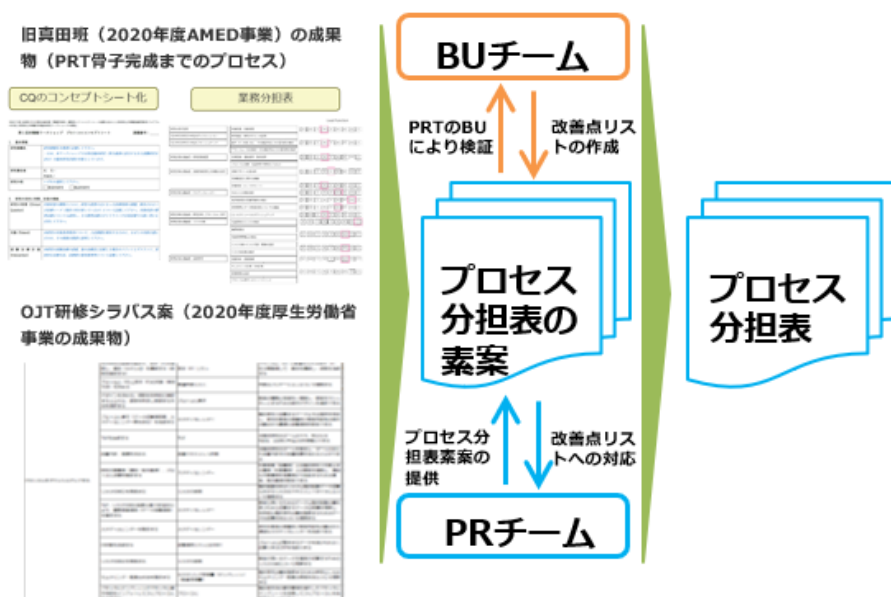
プロセス分担表は、研究者が研究背景とともに提示した臨床疑問（Clinical Question：CQ）について、研究者を中心とする多職種チームで PICO 又は PECO を用いて構造化し（立ち上げプロセス）、臨床研究で解決するための疑問（Research Question：RQ）に構造化するプロセスを経て、プロトコル骨子（Protocol Synopsis）を各専門職種（PI、StM、STAT、DM、MO、CRC 及び ET）で構成する多職種チームで作成し（計画プロセス）、そのプロトコル骨子を多職種でブラッシュアップして（実行プロセス）、プロトコルを完成させる（終結プロセス）。これらの過程で意見交換する際に、各専門職種で留意すべき観点について、プロセスごとに記載している。

また、プロトコルを作成するプロセスで、品質マネジメント（Quality Management：QM）、リスクマネジメント（Risk Management：RM）及び並行して実施する業務をどのようなタイミングでどのような検討範囲・粒度で検討するのかについては「プロトコル作成と QRM（図表 1）」に示している。

		プロセス番号	プロトコル作成プロセス	品質マネジメントプロセス	リスクマネジメントプロセス	検討範囲・粒度	並行して実施する業務
モニタリング・コントロール	立ち上げ Initiation	2 3 4-8 12	CQの確認 研究背景の確認 PICO/PECOの検討 RQの検討	10: 従うべき規制の確認・ 品質方針の検討	9:試験のポジショニング確認 11: FINER①	試験全体が成立するかどうかを目安に、主要評価項目、同意、安全性を中心に検討する	101-104: プロトコル作成スケジュール
	計画 Planning	13 14 17-20 21 22-31 39-42 43-45 46 47-48	研究背景の説明 RQの明確化 PICO/PECOの具体化 試験デザインの具体化 データ収集項目の検討 症例数、期間、体制の構築 データ収集項目の具体化 主要な解析計画の具体化 PRT骨子の完成	15-16: 品質方針の具体化	38: リスク分析① 32-37: FINER②	具体的なデータ収集項目を踏まえて、クリティカルなプロセスを中心に検討する	201-205: 実施体制構築の計画 301-302: マテリアル作成の計画
	実行 Execution	50 51 52,54 55,56 58-65 67-77 81-84 85-89 90-91	品質目標の作成 対象集団の決定 データ収集項目の決定 スケーリング→CRF案確定 PRT要求事項の確認・作成 評価項目・解析計画の確定 倫理的配慮 結果の公表・記録の保管 試験実施体制	50:QMP案作成 57:MO手順書骨子作成 66:DM計画案作成 78:品質管理項目の確定 79:MO手順書作成 93:MO手順書確定 93:DM手順書確定 93:監査手順書確定	53: リスク分析② 92: リスク分析③ 93: FINER③	決定されたすべてのデータ収集項目、解析方法を踏まえて、クリティカルなプロセスを中心に検討する 品質目標を達成するための具体的な手順レベルで検討する	105: プロトコル作成の進捗管理 206-213: 実施体制構築の実行 303-304: マテリアル作成の実行
	終結 Closing	94	プロトコル完成				

図表 1. プロトコル作成と Quality Risk Management (QRM)

プロセス分担表素案におけるプロトコル作成プロセスは、旧真田班（革新的医療技術創出拠点プロジェクトにおける中央 IRB 促進事業令和 2 年度二次公募）の成果物（PRT 骨子完成までのプロセス）及び OJT 研修シラバス案（厚生労働省 臨床研究総合促進事業 臨床研究・治験従事者等に対する研修プログラム 令和 2 年度の成果物）を参考に特定臨床研究のプロトコル作成プロセスを想定して作成した。プロセス分担表素案を、本研究班のブラッシュアップチーム（BU1 チーム及び BU2 チーム）で、具体的な臨床クエスチョン（CQ）を基にリサーチクエスチョン（RQ）を作成し、プロトコル骨子からフルプロトコルを作成するまでの過程（プロトコルブラッシュアップ）を通して確認作業を行った。その結果を基に、詳細をプロセス分担表作成チーム（PR チーム）で検討して最終化した（図表 2）。

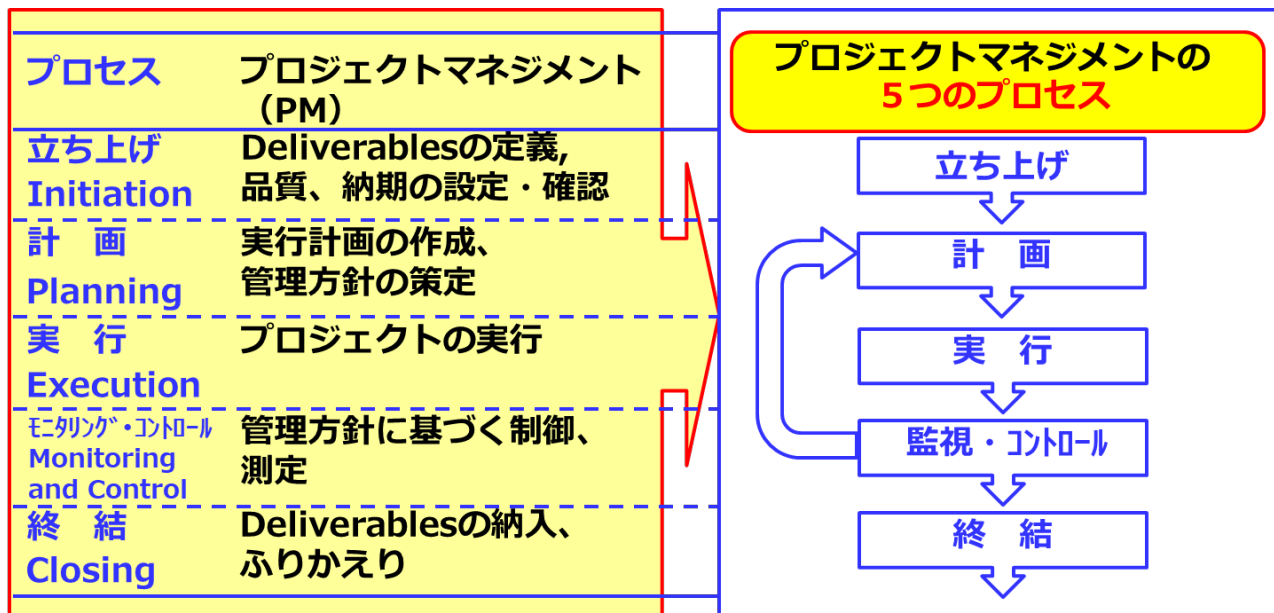


図表 2. プロセス分担表の作成方法

5.2. 基本的事項

5.2.1. プロジェクトマネジメントの5つのプロセス

プロジェクトマネジメントプロセスは、立上げ、計画、実行、モニタリング・コントロール及び終結の5つのプロセスで構成されている（図表3）（PMBOK® 6th Ed.）。



図表3. プロジェクトマネジメントの5つのプロセス

(1) 立上げプロセス

プロジェクト全体の企画・立案プロセスであり、プロジェクトの成果物、品質、納期を確認・設定するプロセスで、プロジェクト憲章を作成して正式にプロジェクトの発足を示すプロセス（PMBOK® 6th Ed.）。

臨床研究のプロトコル作成をひとつのプロジェクトとした場合には、当該臨床研究の出口戦略（学術研究、実用化研究等）を検討し、出口に応じた成果物とその品質及び納期等を確認・設定し、プロジェクト憲章を作成して多職種等の主要なステークホルダーの理解を得るプロセスを指す。

(2) 計画プロセス

プロジェクトにおける実行計画及び管理方針を作成するプロセス（PMBOK® 6th Ed.）。

臨床研究のプロトコル作成をひとつのプロジェクトとした場合には、クリニカルクエスション（CQ）から PICO を明確にし、臨床研究で解決する疑問であるリサーチクエスション（RQ）を作成し、当該臨床研究の品質方針に従って、デザイン等を選択してプロトコル骨子を作成するプロセスを指す。

(3) 実行プロセス

プロジェクトを実際に運営し、成果を生み出すプロセス（PMBOK® 6th Ed.）。

臨床研究のプロトコル作成をひとつのプロジェクトとした場合には、プロトコル骨子をブラッシュアップして、プロトコル治療、データ収集項目、スタディカレンダー等の詳細を固めてプロトコルを完成させるプロセスを指す。

(4) モニタリング・コントロールプロセス

計画プロセスで作成したプロジェクトの管理方針のに基づき、プロジェクトの状況を把握し、目標を達成できるように制御するプロセス（PMBOK® 6th Ed.）。

臨床研究のプロトコル作成をひとつのプロジェクトとした場合には、プロトコル作成スケジュール、リソース配分計画等に基づいて、計画に従ってプロトコル作成が進捗していることを確認し、計画との相違がみられる場合には、事前に取り決めた方法で是正措置を講じるプロセスを指す。

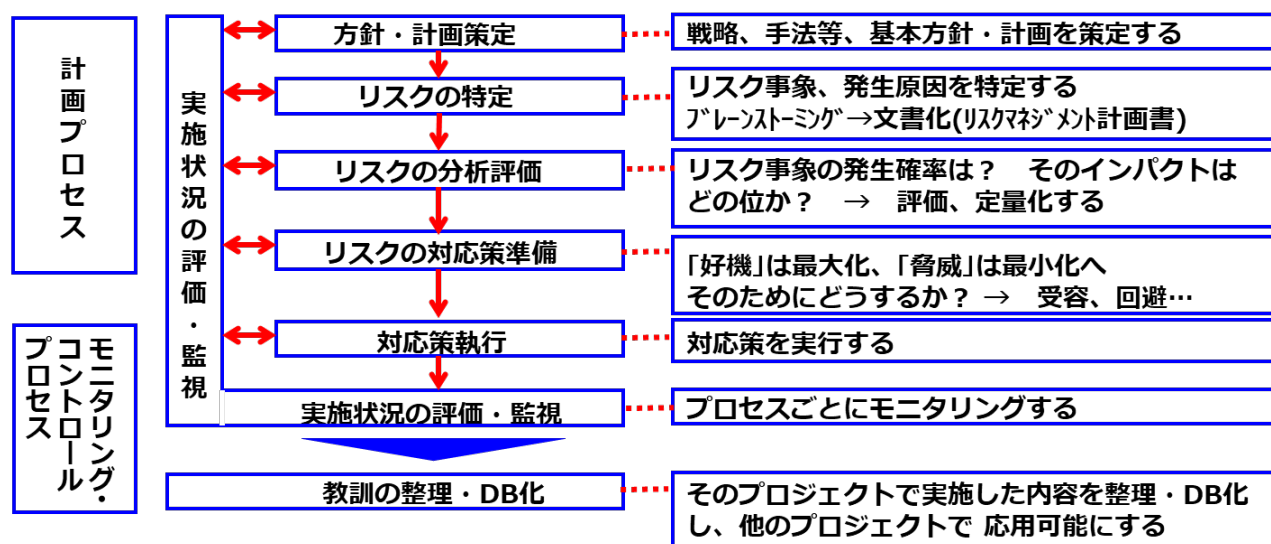
(5) 終結プロセス

プロジェクトの成果物を納品し、プロジェクト全体を振り返り、その内容を組織の資産とするプロセス（PMBOK® 6th Ed.）。

臨床研究のプロトコル作成をひとつのプロジェクトとした場合には、作成したプロトコルが求められる品質水準を満たして RQ を解決できる内容になっていることを確認するとともに、プロトコルの作成プロセスを振り返り、その記録を残すプロセスを指す。

5.2.2. プロジェクトリスクマネジメント

プロジェクト・リスクマネジメントは、プロジェクトに関するリスクを、計画、特定、分析、対応、モニタリング・コントロール等を実施することであり、計画プロセスとしてリスク・マネジメント計画、リスク特定、リスク分析、リスク対応計画、モニタリング・コントロールプロセスとしてリスク・コントロールの2つのプロセスで構成される（図表4）（PMBOK® 6th Ed.）。なお、ここでの「モニタリング」は監視を意味しており、臨床研究で実施される「モニタリング業務」と区別しておく必要がある。



図表4. リスクマネジメントのプロセス

臨床研究のプロトコル作成過程でのリスクマネジメントは、当該臨床研究の品質方針に従って、リスクマネジメント方針及び計画を策定して実施する。具体的には、目標とする品質を確保して臨床研究が実施できるようにするためにクリティカルなプロセスとデータを特定し、さらに臨床研究全体を俯瞰して臨床研究実施上のリスクを特定する。特定したリスクについて、その発生確率、影響度及び検出しやすさ等を定性的又は定量的に評価する。特定され、評価された各リスクについて対応策を検討し、必要に応じ

てプロトコルに予防措置又は予防措置を講じるために必要なデータの収集を仕込むことを検討する。

5.2.3. プロジェクト品質マネジメント

「品質」はステークホルダーの要求事項と満足度により定義される。プロジェクト品質マネジメントは、ステークホルダーの目標に合致するために、プロジェクトとその成果物の品質要求事項の計画、マネジメント及びコントロールに関する組織の品質方針を組み込むプロセスからなる（PMBOK® 6th Ed.）。

臨床研究のプロトコル作成における品質マネジメント計画は、当該臨床研究が目標とする品質を確保するために必要なデータやリスクを特定する方法を決めることである。品質のマネジメントは、品質方針に基づいて特定されたデータやリスクに対応する活動である。また、品質のコントロールは、特定されたデータやリスクへの対応状況を監視し、その結果を記録する活動である。

6. 手順

当該臨床研究のプロトコルは、まずプロトコル作成と Quality Risk Management (QRM) (図表 1) により全体像を把握したうえで、プロセス分担表に従って多職種で議論しながら作成し、各プロセスで想定していることが理解しにくい場合に本項の手順を参照することを想定して作成している。したがって、本項ではプロセス分担表の各プロセスで想定している前提条件、制約条件等に加えて、必要に応じて具体的な事例を示して、各プロセスで議論すべき事項を解説している。

6.1. クリニカルクエスション (CQ) からリサーチクエスション (RQ) へ構造化する

6.1.1. プロセス番号：1；担当者の指名

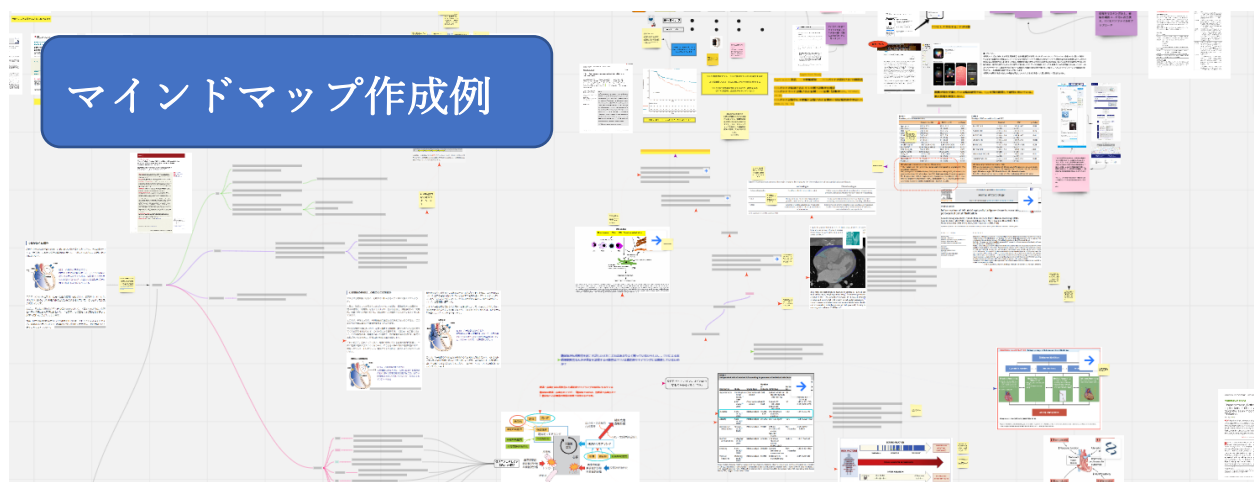
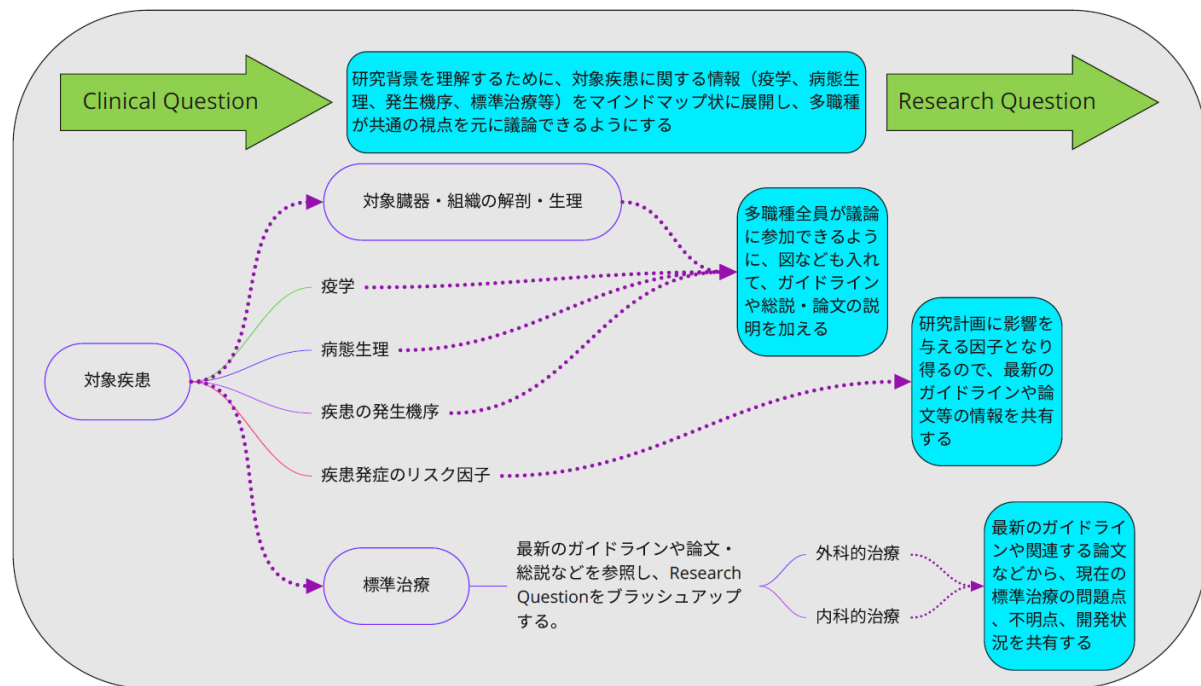
特定臨床研究のプロトコルを作成する場合には、「クリニカルクエスション (CQ) から PICO を用いてリサーチクエスション (RQ) の構造化するプロセス」(プロセス番号：2-12) では、研究者 (PI) 自身で取り組んでいる場合や ARO と研究相談ができる場合は ARO 担当者 (StM 候補者を含む) や生物統計家 (STAT) を巻き込んで取り組んでいる場合がある。最初の段階から臨床研究にかかる各職種を全て巻き込んで RQ をつくることは、現状ほとんどないと考えられるが、本研究班での共通認識としては、この段階から多職種チームで臨床研究のプロトコルについての議論を開始することが PI を含めて全ての職種で有益であると考え、できるだけ早い段階から多職種を巻き込み、各職種の観点を踏まえて多職種間で議論することを推奨することから、担当者の指名を最初のプロセスにおいている。

6.1.2. プロセス番号：2；クリニカルクエスション (CQ) の確認、3；研究背景の確認

PI が CQ に気づいたきっかけや経緯を整理することにより、臨床上で解決しなければならない疑問が明確になる。この時点では、未だ研究者は医局内の同僚等と雑談レベルで会話していることが多いが、多職種チームで話すことにより、CQ が整理されること、新たな気づきを得ることが期待できる。

研究の背景を整理するために論文リストやコンセプトマップ (マインドマップ) を活用する。特に、多職種チームで研究背景を整理する際にはコンセプトマップ (マインドマップ) は視覚的に理解が深まるので有用である。多職種メンバーの理解が深まることにより、各職種の専門性に基づく議論が可能になる。

例示 (ウェブホワイトボード活用例)：



6.1.3. プロセス番号：4；対象者（P）の検討～8；RQ の作成

研究者が CQ⇒PICO⇒RQ の作法に従って、CQ を構造化して RQ を作成するプロセスを多職種チームで意見交換することにより進めるプロセスであり、StM（又はその役割を果たす職種）が各職種の意見や疑問を適切に引き出しながら進めることを想定している。この時点では、資金、時間、人員等の制約条件をあまり考えることなく、純粋に研究者が解決したい CQ を研究により解決するための RQ に構造化することに集中することがポイントである。

6.1.4. プロセス番号：9；当該研究のポジショニングの確認

特定臨床研究は、医薬品等の有効性及び安全性について介入を伴う臨床研究により検討することであるが、この臨床研究を開始する段階で分かっていること、特に医薬品等の安全性に関する基礎的及び臨床的データの内容並びに有効性に関する Clinical Effect Size に関するデータがどこまで揃っているかを含めて、研究者が自らの立ち位置（ポジショニング）を確認するプロセスである。研究者は、自ら計画しよ

うとする臨床研究に用いる医薬品等に関するデータを自身の臨床研究にとってプラスの方向に解釈する傾向があるので、多職種チームでポジショニングを検討することにより、より適切な立ち位置（ポジショニング）を認識し、そのポジショニングに応じたプロトコルを作成することを想定している。

6.1.5. プロセス番号：10；当該研究が従うべき規制の確認

RQ が概ね確認できているこの時点で、当該臨床研究が臨床研究法に基づく特定臨床研究として実施することが適切であるのか、場合によっては、生命科学・医学系指針又は jGCP 等を遵守して実施すべきであることを再確認するプロセスを想定している。この時点で遵守すべき規制に応じて多職種メンバーを再考し、メンバーを変更することも可能であろう。

6.1.6. プロセス番号：11；FINER の探索的評価①

FINER の確認は、プロセス番号 2～10 の各プロセスと並行して実施することを想定している。プロセス分担表では、並行して実施するプロセスを表現することが難しいため、プロセス番号 11 に FINER の確認を置いている。このプロセスで FINER を検討する粒度は、RQ が期待通りに解決できた際の社会的意義（Relevant；R）、すなわち、臨床的、医学的に意味のある内容であるかを中心に興味深さ（Interesting；I）、新規性/新奇性（Novel；N）について検討し、実施可能性（Feasible；F）及び倫理性（Ethical；E）については概略的にみておくことを想定している。

6.1.7. プロセス番号：12；シェーマの素案の作成

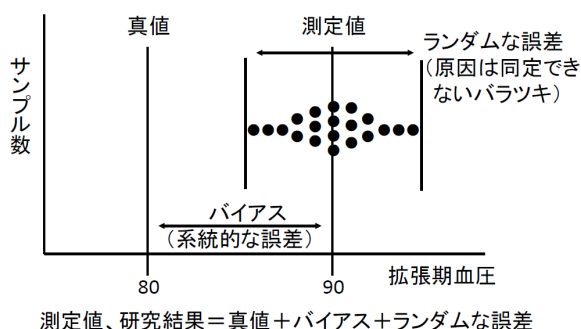
プロセス番号 2～11 の各プロセスを踏まえ、当該特定臨床研究全体の大まかな流れを作成するプロセスを想定している。この段階で当該特定臨床研究全体の大まかな流れのイメージを多職種間で共有することで、プロセス番号 13 以降のプロトコル骨子のブラッシュアップのための議論がスムーズになる。

6.2. プロトコル骨子をブラッシュアップする

6.2.1. プロセス番号：13；研究背景の説明～14；RQ の明確化

プロセス番号 11 の FINER の確認を踏まえて、CQ から RQ へ構造化ができた段階で、改めて多職種でこの研究に至った背景を議論・確認し、RQ を明確化するプロセスを想定している。この段階で改めて、PICO に対し、適当な先行研究を踏まえた背景と RQ の適切性やこの特定臨床研究を実施することの必要性について、多職種間で再確認を行い、共通認識の上で、プロトコル骨子のブラッシュアップの作成が可能となる。

正確度と精度(妥当性と信頼性)



図表 5. 正確度と精度 (妥当性と信頼性)

例えば、仮想的に血圧を連続して数 10 回測定したとする。図表 5 の●1 つ 1 つがその測定値を表し、値は 90 を中心にバラついている。一方、神様が存在して血圧の真の値を知っていたとする、あるいは、何らかの方法で測った値を真値と仮定する (ここでは 80 としよう)。血圧の値は平均的には真値から $90 - 80 = 10$ ずれて測定されており、この系統的な誤差をバイアス (偏り) と呼ぶ。何か理由があって、真値から平均的に値が 10 大きく測定されているということである。一方、測定値は 90 を中心にバラついており、このバラツキは原因がわからず同定できないためランダムな誤差と呼ばれる。バイアスがないことを正確度が高い (正確である) あるいは測りたいものが測れているという意味で妥当である (妥当性が高い) と言う。また、ランダムな誤差が小さい場合に精 (密) 度が高い・大きい (精密である) あるいは信頼性・再現性が高いと言う。一般に、何かしらの測定値あるいは研究結果は、真値に何らかのバイアスとランダムな誤差が加わって得られる。我々がデータの測定あるいはデータから研究結果を得る場合に目標とすべきは、まずはバイアスをゼロにするようその潜在的な原因 (因子等) を可能な限り明らかにし、予防処置、是正処置等を考慮し、さらに、なかなかゼロにするのは難しいが許容できる範囲にランダムな誤差を抑えるような研究の計画・実施・公表の方法を考えることが重要である。

6.2.2. プロセス番号：15；研究の出口の明確化～16；出口に応じた品質方針の具体化

プロセス番号 10、並びにプロセス番号 13～14 を経て設定・明確化した当該臨床研究での RQ を踏まえ、この臨床研究が臨床的課題を把握・解決するための学術的な目的か、あるいは薬事承認を目指すための実用化研究を目的とするものを明確にするプロセスを想定している。その上で、当該臨床研究の実施により得られる結果がステークホルダー (この結果を評価・利用する医療関係者、恩恵を受ける患者、CRB の委員、論文の査読者等) の要求事項を満足させるための品質方針 (基準となる方針、例えば、臨床研究法施行規則 9 条の臨床研究の基本理念に記載されているような内容等) を多職種で議論・確認するプロセスを想定している。後にこのプロセスで設定した品質方針に従い、具体的で定量可能な品質目標を設定することとなる。

6.2.3. プロセス番号：17；PICO に影響する因子の洗い出し

プロセス番号 13～14 で確認した研究の背景を踏まえ、PICO に影響する因子を各職種の立場から洗い出すプロセスである。介入（I）や対照（C）に関連があり、かつアウトカム（O）に影響する因子は交絡因子と呼ばれ、これら因子が比較したい群間で偏っていると結果にバイアスが生じる可能性がある。また、O に影響する因子やリスク要因（解析プロセス等を含む）をデザイン段階で適切に考慮することによって関心のある I の効果をより効率的に検出することが可能となる場合がある。これら因子を適切に特定することにより、バイアスのコントロールやデザインの選択に影響するので、この段階から多職種の意見を集約・確認することで、PI が RQ に応じた期待する臨床研究結果が得られるような、より適切な PICO に修正することができる等、次のプロセス以降で検討する PICO の具体化に繋がるものとなる。因子の洗い出しの際には、その因子となるデータをどのように測定するのか（誰が評価を行うのか、どのような機器を用いるのか、どこで評価を行うのか等）、また、測定する尺度の種類（連続変数、カテゴリカル変数、それらの閾値等）等も明確化し、多職種で共通した認識としておくことが重要となる。

6.2.4. プロセス番号：18；対象となる研究対象者（P）の具体化

プロセス番号 4 での議論、プロセス番号 13～14 で確認した研究の背景や RQ、プロセス番号 17 で確認した因子を踏まえ、評価対象とすべき研究対象者や、安全性の観点で除外すべき対象を具体化・明確化するプロセスである。その際に、プロセス番号 17 の FINER のうち、実現可能性の観点も、多職種の意見を踏まえ、よく検討することが重要である。

6.2.5. プロセス番号：19；介入（I）の具体化～22；プロトコル治療の具体化

プロセス番号 5～6 での議論、プロセス番号 13～14 で確認した研究の背景や RQ、プロセス番号 17 で確認した因子を踏まえ、評価すべき介入（I）及びその対照（C）、並びに規定する併用薬や併用療法を具体化・明確化するプロセスである。対照や規定する併用薬や併用療法は、診療における標準治療を踏まえた設定であることを確認する。

その上で、評価すべき介入（I）及びその対照（C）を比較するための試験デザインを、多職種の観点からも、科学的であり、倫理的なものになっているか、実施可能性はあるのか等をよく検討することが必要である。

また、適用する介入及びその対照、並びに規定する併用薬や併用療法により、有効性及び安全性の評価、並びに研究対象者保護の観点から、プロセス番号 18 で検討した研究対象者（P）としての適切性を多職種で改めて検討することが必要と考えられる。

なお、プロセス番号 21 の STAT に記載の「研究者が研究デザインについて、ある一定の水準以上の知識があるかどうかを確認しておく」については、生物統計家の専門性を活かして、研究者の目的に応じた研究デザインを提示する等、教育的な議論をすることを想定している。

6.2.6. プロセス番号：23；アウトカム（O）の具体化～26；探索的評価項目の具体化

プロセス番号 7 での議論、プロセス番号 13～14 で確認した研究の背景や RQ、プロセス番号 17 で確認した因子を踏まえ、評価項目を具体化・明確化するプロセスである。RQ に応じ、原則臨床的意義のある

項目（真のエンドポイント）を設定することが望ましいが、代替エンドポイントも、臨床研究の目的によっては受け入れられることもある。評価項目は主要評価項目を中心に据え、主要評価項目の支持又は補足する副次評価項目、探索的に調査したい評価項目、プロセス番号 19～22 で具体化したプロトコル治療や疾患の特性を踏まえた、安全性評価項目を設定する。各評価項目は、どのように測定するのか（誰が評価を行うのか、どのような機器を用いるのか、どこで評価を行うのか等）、また、測定する尺度の種類（連続変数、カテゴリカル変数、それらの閾値等）等も明確化し、多職種で共通した認識としておくことが重要となる。また、貴重な研究対象者からのデータであることから、多くのデータを収集したい気持ちは理解するものの、データ収集・解析・報告及びそれらの品質を確保するためには、多職種の多大な労力と時間もかかるため、評価項目としての必要性や実行可能性を、多職種の意見を踏まえてよく検討することが重要である。

なお、プロセス番号 23 の CRC に主要評価項目を評価する手順の例示を記載しているのは、CRC が実施可能性の観点で詳細に確認することを想定している。

6.2.7. プロセス番号：27；解析対象集団の定義を決定～31；症例数の計算

収集した評価項目について、得られるデータの取扱いを決定するプロセスである。組み入れられた研究対象者（P）の脱落、プロトコルからの逸脱・違反等の状況を想定し、その症例・データの取扱いを予め規定し、また、得られる結果がどのような図表になるか、それが RQ を解決するために必要なデータとなるか、多職種で試験開始前に十分議論しておくことが重要である。解析のために必要な評価項目のデータを確保できる体制やそのプロセスも含め、多職種で十分話しあっておくことで、必要なデータの欠測を防ぐことができる。

また、研究対象者（P）に対し、介入（I）及びその対照（C）により得られるであろう主要評価項目の結果が本臨床研究における症例数にも直結するため、それぞれの期待値、閾値、ばらつき、有意水準、検出力を踏まえた検定方法も含め、その適切性をこの段階で議論しておかないと、この後の議論が困難になる可能性があることは留意する必要がある。

6.2.8. プロセス番号：32；実現可能性（症例集積性）の確認

プロセス番号 15～16 で本臨床研究のゴール及び品質方針が明らかになり、プロセス番号 17～22 で研究デザイン、プロセス番号 23～31 でデータ収集項目がそれぞれ明らかになったので、これらを踏まえて、プロセス番号 11 で実施した FINER の探索的評価①より、更に具体的にクリティカルなプロセス及びデータを意識して実現可能性を検討することを想定している。特に本プロセス番号 32 では、「想定している登録期間内に症例を集積することができるのか？」について、研究対象者の視点を含めて、多職種がそれぞれの立場と専門性の観点で議論し、より実現可能性の高いプロトコル骨子にブラッシュアップすることを目指している。

6.2.9. プロセス番号：33；科学的（医学的）な興味深さの確認

本臨床研究のメインステークホルダーとして、「候補となる研究対象者、一緒に実施する研究者及び多職種メンバーのモチベーションを維持できるのか？」について、これまでのプロセスで具体化されてきた

本臨床研究の内容を踏まえて、多職種で議論することを想定している。

6.2.10. プロセス番号：34；新規性（新奇性）の確認

本臨床研究で他の臨床研究と類似していること及びこれまでの研究成果との相違点について真摯に洗い出すことにより、本臨床研究の具体的な新規性について、多職種で議論することを想定している。なお、新奇性はこれまでに全くなかった新しい仮説を指す。

6.2.11. プロセス番号：35；倫理性の確認

これまでのプロセスで本臨床研究の品質方針、研究デザイン及びデータ収集項目が明らかになってきているので、この時点で更に具体的にクリティカルなプロセス及びデータを意識して倫理性について検討することを想定している。具体的なデータ収集のタイミング、項目数等が被検者の負担を必要最小限にすることを考慮して設定されているか？を含めたリスク最小化がとられていることを多職種で議論することを目指している。

6.2.12. プロセス番号：36；臨床的必要性・社会的意義の確認

本臨床研究の結果が期待通りであった場合に、「本当に臨床現場で適用できるのか？」又は「次の研究につながる成果が得られるのか？」について、これまでのプロセスで明らかになった研究デザイン及びデータ収集項目を踏まえて、多職種で議論することを想定している。

6.2.13. プロセス番号：37；FINER 全体の確認

プロセス番号 32～36 で個別に検討した FINER を俯瞰的にみるとともに、実施体制も含めて具体的な費用概算を検討することを想定している。また、FINER 全体の評価は、プロセス番号 13～48 の計画プロセス全体を通じて継続的に実施することが重要である。

6.2.14. プロセス番号：38；リスク分析①

リスク分析は、プロセス番号 13～48 を通して継続的に実施することを想定しているが、プロセス分担表では表現しにくいので、プロセス番号 38 に設定している。この段階でのリスク分析は、これまでのプロセスで明らかになっている品質方針、研究デザイン及びデータ収集項目を踏まえて、本臨床研究の目的を達成するためにクリティカルなプロセス及びデータを多職種で協議して特定・分析評価することを想定している。

6.2.15. プロセス番号：39；症例数の設定～42；研究実施期間の設定

プロセス番号 31 の症例数の計算における議論、プロセス番号 32～37 の FINER の確認、プロセス番号 38 のリスク分析の議論を踏まえ、研究対象者の評価期間、実施医療機関数（多施設共同研究の場合）、研究実施期間等を確認することにより、設定された症例数の集積が可能であるか確認することが重要である。

この段階において、症例数の集積の実現可能性について、議論しておくことで、フルプロトコルの作成段

階において、骨子の変更を余儀なくされることを避けることが可能となる。

プロセス番号 41 の STAT に記載の「必要があれば統計的観点で医療機関数を確認する」については、例えば少数例しか実施できない医療機関が多くなるとデータのばらつきが多くなり、統計的に影響が出ることがないか等を確認することを想定している。

6.2.16. プロセス番号：43；データ収集項目リストの作成～45；シェーマ素案のブラッシュアップ

本プロセスの段階において、データ収集項目リストは、主要評価項目、副次評価項目、探索的評価項目等の評価に必要な項目を満たしていることを最低限確認する。また、プロセス番号 12 で作成したシェーマの素案について、その後のプロセスにおける議論を踏まえて、ブラッシュアップする。

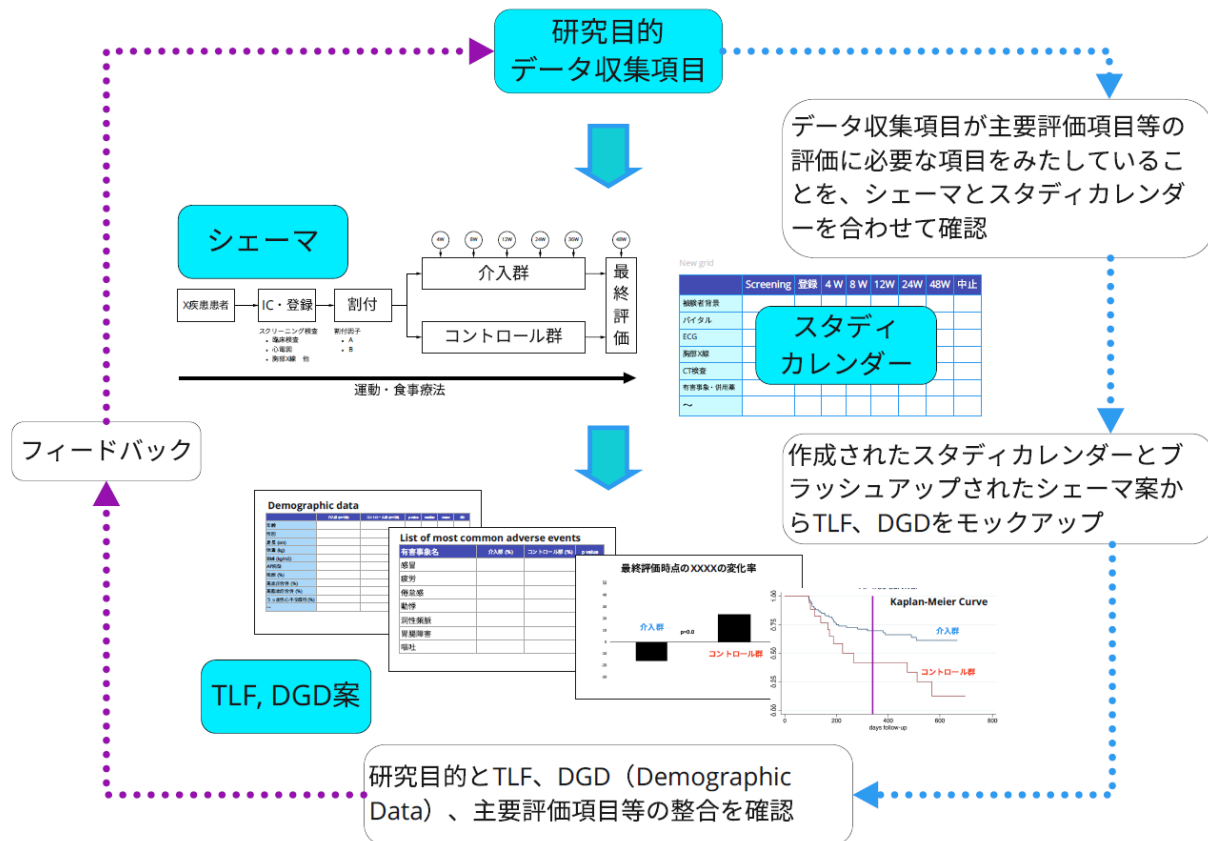
6.2.17. プロセス番号：46；解析計画の概要（主要評価項目の解析方法）の具体化

この段階において、主要評価項目の解析方法の妥当性について、プロセス番号 14 で明確化された RQ、プロセス番号 14 で明確化された研究の出口等、当該臨床研究の目的との整合性の観点で確認することが重要である。

6.2.18. プロセス番号：47；TLF の mock-up の作成

プロセス番号 44 で作成されたスタディカレンダー、プロセス番号 45 でブラッシュアップされたシェーマ案を踏まえ、Table・List・Figure (TLF) の mock-up を作成することを想定している。研究目的と TLF、デモグラフィックデータ (DGD)、主要評価項目等との整合性を確認することにより、不必要なデータ収集を避けることにつながる。

事例：



EX) Subject Demographic Data

	介入群 (n=128)	コントロール群 (n=126)	p value	median	mean	SD
年齢						
性別						
身長 (cm)						
体重 (kg)						
BMI (kg/m2)						
AF病型						
喫煙 (%)						
高血圧合併 (%)						
高脂血症合併 (%)						
うっ血性心不全既往 (%)						
~						

人口統計学的なデータ（DGD: Demo Graphic Data）及び疾患の状態に関する基準となるデータ項目を洗い出す

6.2.19. プロセス番号：48；プロトコルテンプレートの決定

プロトコル骨子の作成と並行して実施する業務として、プロセス分担表のプロセス番号 301～304（マテリアルを準備する）に記載されている。当該プロセスにおいて、CRB に提出する資料を洗い出すこととしており、本プロセスより前に、使用するプロトコルテンプレートが選択されている。本プロセスにおいては、各職種の視点から、提示されたプロトコルテンプレートでフルプロトコルを作成していくことで問題ないか最終確認することが中心となる。

6.3. フルプロトコルを作成する

6.3.1. プロセス番号：49；プロトコルの版管理方法の確定

フルプロトコルの作成においては、必ず最新のファイルを用いて多職種で議論することがポイントである。フルプロトコルを作成する前に、多職種間での版管理の方法（版番号やファイル名の付け方、文書の修正方法、ファイルの共有方法等）を確認しておくことで、常に最新のファイルを共有することが可能となる。多くの者がフルプロトコルの作成に関与すると、ファイルの版管理の収集がつかなくなることがあるが、取り纏めを行う StM に配慮して、各自協力して作業を進めることが肝要である。

6.3.2. プロセス番号：50；品質目標の決定

プロセス番号 15～16 で具体化した品質方針やこれまでのプロトコル骨子作成時における多職種との議論を踏まえ、PI と PM が中心となり、品質方針を実現化するため具体的な目標を品質目標として設定するプロセスである。品質目標は、この研究のステークホルダー（この結果を評価・利用する医療関係者、恩恵を受ける患者、CRB の委員、論文の査読者等）の要求事項を考慮に入れ、リスク分析①の結果、特に本臨床研究の目的を達成するためにクリティカルなプロセス及びデータを適切に特定したうえで、設定する。また品質目標は、測定可能で、必要に応じて、更新できるような一定の基準を設けるべきである。その基準を達成するために、各職種や臨床研究に関連する部門でリスク対応策を考慮し対応すべき事項を確認しながら、臨床研究の実施におけるプロセスも想定した実行可能性も踏まえた品質目標となるよう、各職種から意見を出し合うことも必要である。

6.3.3. プロセス番号：51；研究対象集団（適格・除外基準）の確定

プロセス番号 18 で議論・具体化した研究対象者（P）を選定する基準を確定するプロセスである。この研究の目的（主要評価項目）を達成するための対象集団として本当に適切であるか、介入（I）や対照（C）、その他規定する併用薬や併用療法を踏まえても、安全にこの研究が完遂できる対象集団であるか、設定した各適格基準を評価するためのプロセスも実行可能であるかを、改めて多職種の観点から最終確認することが、重要である。

6.3.4. プロセス番号：52；スタディカレンダー案の作成

プロトコル骨子で検討した研究対象者（P）、介入（I）、対照（C）やアウトカム（O）を踏まえて設定したデータ収集項目リスト案（プロセス番号 43）を踏まえ、DM と協力し、測定の許容範囲も含めたスタディカレンダーを作成するプロセスである。臨床研究で必要としている研究対象者（P）に対する介入（I）や対照（C）の有効性及び安全性を確認するための診察・評価が実施できる項目が網羅されているかを確認する。

なお、スタディカレンダー案はプロトコル骨子の各項目を議論する際に、並行して作成しながら進めることが有用である。

6.3.5. プロセス番号：53；リスク分析②

リスク分析②は、プロセス番号 49～62 を通して継続的に実施することを想定しているが、プロセス分担

表では表現しにくいので、プロセス番号 53 に設定している。この段階でのリスク分析は、これまでのプロセスで明らかになっている研究対象集団（適格・除外基準）スタディカレンダー案、データ収集項目、症例報告書（CRF）案を踏まえ、本臨床研究で収集すべきデータを確実に収集するために、各データ及びその収集プロセスに潜在するリスクを PI が中心となり多職種で議論して特定することを想定している。特にプロセス番号：50 で PI が設定した品質目標を達成するために、DM、MO、CRC 及び ET を中心として、被検者保護の観点も含めて臨床研究の現場における具体的なリスクを分析することを目指している。

6.3.6. プロセス番号：54；データ収集項目の確定～56；症例報告書（CRF）案の作成

プロセス番号 53 のリスク分析②を踏まえ、プロセス番号 43 で作成したデータ収集項目リスト案及びプロセス番号 52 で作成したスタディカレンダー案から、データ収集項目及びスタディカレンダーを確定するプロセスである。また、データ収集項目及びスタディカレンダーを踏まえ、研究対象者（P）の背景や各種評価項目、介入（I）や対照（C）の情報、併用薬や併用療法の情報等、実施する臨床研究で収集する必要がある情報を網羅可能な CRF 案を作成する。

作成に際しては、研究対象者を保護しながら、プロセス番号 14 で明確化した RQ が得られるように、実施する臨床研究の目的に応じて（fit for purpose）、収集すべき項目やそのデータの品質を担保する方法・プロセスも含め、プロセス番号 50 で決定した品質目標も踏まえる必要がある。

6.3.7. プロセス番号：57；モニタリング手順書案の作成

プロセス番号 50 で設定した品質目標を達成するために、プロセス番号 53 のリスク分析②の結果を受け、MO が中心となり必要なモニタリング項目・手法・頻度・実施者を、多職種の意見も踏まえ、検討の上、モニタリング手順書の原案を作成するプロセスである。

6.3.8. プロセス番号：58；対象となる医薬品等の指定～59；プロトコル治療の確定

プロセス番号 19～22 で設定した介入（I）、対照（C）、併用薬（併用制限薬・併用禁止薬）、併用療法（併用制限療法・併用禁止療法）、レスキュー薬等、実施する臨床研究で規定するプロトコル治療の適用方法を決定するプロセスである。

介入（I）や対照（C）となる医薬品等の添付文書において併用禁忌とされている薬剤については、実施する臨床研究においては、併用禁止薬として設定し、また、除外基準で併用禁忌となる薬剤を使用している研究対象者は除外できるようにしておくこと。なお、医薬品等の添付文書において併用注意とされている薬剤については、実施する臨床研究においては、併用禁止薬として設定する必要があるか検討することが必要である。

6.3.9. プロセス番号：60；研究対象者ごとの中止基準～62；研究対象者ごとの終了

研究対象者ごとの中止基準、手順について、研究対象者の保護の観点及び医科学的観点から、多職種において検討するプロセスである。

また、研究対象者ごとの終了について、選択したプロトコルテンプレートにおいては、項目がない場合が

あるが、研究対象者の試験参加期間を規定する上で必要な内容であることを踏まえ、新たに項目を設定する、あるいは適切な箇所に記載することが必要である。

6.3.10. プロセス番号：63；時点ごとの観察、検査及び評価～65；有害事象及び疾病等の収集・報告方法

プロセス番号 54 における収集データ項目に関する議論、プロセス番号 55 におけるスタディカレンダーに関する議論を踏まえ、評価時点毎に観察、検査及び評価する事項、手順等をリスク分析②の結果を踏まえて、確定するプロセスである。有害事象及び疾病等の収集・報告方法を確定においては、申請予定の CRB により規定された疾病等の報告に関する手順書がある場合、整合性の確認が必要となる。

6.3.11. プロセス番号：66；データマネジメント計画の素案の確定

プロセス番号 50 で設定した品質目標を達成するため、プロセス番号 53：リスク分析②及びプロセス番号 54～56 で決定したデータ収集項目等を踏まえ、DM が具体的なデータマネジメントの計画の素案を文書として作成するプロセスである。プロセス番号 57 でのデータマネジメントによる品質管理、並びにこの後のプロセス番号 80 とで確定させていくモニタリング手順書案、多職種との品質管理に密接に関連するため、DM が素案を作成後、必要に応じ、関連する職種にレビューを依頼し整合等の調整を行うことを想定している。

6.3.12. プロセス番号：67；解析対象集団の定義、症例/データの取扱いの確定～76；安全性評価項目に関する解析の確定

プロセス番号 23～30 における議論を踏まえ、解析対象集団の定義、症例/データの取扱い、主要評価項目及びその解析方法、中間解析及び早期中止に関する基準（設定する場合）、副次評価項目及びその解析方法、探索的評価項目及びその解析方法、安全性評価項目及びその解析方法を確定するプロセスである。特に、副次評価項目又は探索的評価項目について、必要最小限となっているかを確認することが重要である。

6.3.13. プロセス番号：77；目標症例数の確定

プロセス番号 53 におけるリスク分析②の結果、プロセス番号 60 における研究対象者ごとの中止基準等を踏まえた脱落率を勘案して、目標症例数を確定するプロセスである。

6.3.14. プロセス番号：78；品質管理方針、品質目標の決定～79；品質管理・品質保証の方法

プロセス番号 16 で具体化した品質方針及びプロセス番号 50 で設定した品質目標につき、これまでのプロセスで明確にしたプロトコルの内容に基づいて、品質方針及び品質目標を確定することを想定している。また、プロセス番号 79 では、品質目標に応じた品質管理（モニタリング）の方法及び品質保証（監査）の方法（必要性を含む）並びに不適合（重大な不適合の定義を含む）の記載を確定すること。

なお、STAT、DM、MO、ET の各職種は研究者から独立していることが望ましいので、利益相反がある場合（やむを得ず兼任する場合等）は、第三者性を確保するために監査の必要性を検討すること。

6.3.15. プロセス番号：80；モニタリング手順書案の作成

プロセス番号 57 で設定したモニタリング手順書骨子について、MO が中心となり、プロセス番号 58～78 での検討結果に基づき、多職種の見直し及び展開してモニタリング手順書案を作成するプロセスである。

6.3.16. プロセス番号：81；倫理的配慮の記載の確定～83；健康被害に対する補償等の確定

倫理的配慮について、遵守すべき諸規則、本研究実施までの手順、研究対象者の費用負担、同意説明文書及び研究対象者の同意、研究対象者の個人情報の保護について、記載するプロセスである。

研究対象者の予想される利益及び不利益、不利益を最小化する対策は、プロセス番号 35 における FINER の倫理性に関する議論、プロセス番号 38 におけるリスク分析の結果を踏まえ、記載内容を確定するプロセスである。CRC、ET における研究対象者保護の観点から確認することも必要である。

なお、健康被害に対する補償等について、介入のリスクを踏まえて、臨床研究保険の加入の必要性について、検討することが必要である。

6.3.17. プロセス番号：84；研究全体の中止又は終了の記載内容の確定～89；臨床研究結果の帰属及びアクセス権について記載内容の確定

選択したプロトコルテンプレートの記載例を基に、本臨床研究に適した記載を選択、記載の修正等を行い、公表・開示及び臨床研究登録、主要評価項目報告書及び総括報告書、CRB、厚生労働大臣に対する定期報告、資料・試料及び記録等の保管、並びに廃棄方法、臨床研究結果の帰属及びアクセス権について記載内容を確定するプロセスである。

6.3.18. プロセス番号：90；設定する委員会等の確定～91；実施体制の記載内容の確定

研究実施体制について、プロセス番号 68 における主要評価項目の議論を踏まえて、中央判定委員会等の設定の必要性、プロセス番号 22 におけるプロトコル治療の議論を踏まえた介入のリスクを勘案して、効果安全性評価委員会等の設定の必要性を判断する。また、プロセス番号 77 で確定した目標症例数を踏まえて、プロセス番号 41、42 における参加予定の実施医療機関の要件及び状況、プロセス番号 78、19 における品質目標、品質管理・品質保証を踏まえ、適切な体制となっているか確認する。

なお、研究実施体制を確認する際には、各機能（中央判定委員会、効果安全性評価委員会、STAT、DM、MO、ET、監査等）ごとに研究者からの独立性の確保の観点を含めて検討すること。

6.3.19. プロセス番号：92；リスク分析③

リスク分析③は、プロセス番号 63～91 を通して継続的に実施することを想定しているが、プロセス分担表では表現しにくいので、プロセス番号 92 に設定している。この段階でのリスク分析は、これまでのプロセスで確定したプロトコルの記載内容間の矛盾を含むプロトコル全体、研究実施体制及び CRB 提出資料を含む本臨床研究に必要な各種マテリアルとの関係からプロトコルに潜在するリスクを PI が中心となり多職種で議論して特定することを想定している。また、この段階でのリスク分析③には、本臨床研究が

開始されてから発生する可能性が考えられるリスク、例えば、研究資金が不足する、症例登録進捗が遅延する等についても検討に含めること。

6.3.20. プロセス番号：93；モニタリング手順書及び監査（実施する場合）手順書の確定

固定されたプロトコルに対応したモニタリング手順書及び監査（実施する場合）手順書につき、リスク分析③の結果を踏まえて確定することを想定している。

6.3.21. プロセス番号：94；プロトコルの確定

多職種でこれまでの議論を踏まえて、プロトコル全体をレビューし、FINER③を実施したうえで最終化することを想定している。

なお、FINER③については、プロセス番号 49～93 の計画プロセス全体を通じて継続的に実施すること想定している。

6.4. プロセス番号：100 番台；プロトコル作成スケジュールを作成する

スケジュールの作成は、プロジェクト・スケジュール・マネジメントの知識体系に従い、アクティビティの定義、順序設定、所要期間の見積のプロセスを経てスケジュールを作成する。さらに、作成したスケジュールはプロジェクト期間を通じてコントロールする（PMBOK® 6th Ed.）。

プロトコル作成スケジュールでは、プロトコル作成に必要な具体的な行動を特定し、その順序を確認する（このプロセス分担表のプロセス部分がこれに該当する）。当該臨床研究に応じてプロトコル作成の各アクティビティに要する期間については、担当する人数・職種、担当者のスキル及び主要なマイルストーン等を考慮してスケジュールを作成することを想定している。スケジュールのコントロールでは、プロトコル作成の進捗状況を確認し、必要に応じてスケジュールを順守するための措置を講じる。

6.5. プロセス番号：200 番台；臨床研究の実施体制を構築する

プロジェクトの実施体制は、プロジェクトの目的及び目標（期待される成果物を含む）及びその成果物に求められる品質を確認して構築する（PMBOK® 6th Ed.）。

臨床研究においては、その目的（学術研究、実用化研究等）及び目標（論文化、薬事承認取得等）及びその成果物としての研究成果に求められる品質を確認し、その品質を確保するために必要な機能、例えば、監査、独立データモニタリング委員会、画像判定委員会等の機能を特定し、使用可能な予算等の制約条件を考慮して、実施体制を構築することを想定している。

また、構築した実施体制に応じて、ステークホルダー登録簿を作成してステークホルダーマネジメントを実施することを想定している。さらに、各ステークホルダーにおけるコミュニケーション計画を作成し、適時適切にコミュニケーションをとりながらプロトコルを作成することを想定している。

6.6. プロセス番号：300 番台；マテリアルを準備する

プロセス分担表及び本 SOP では、臨床研究のうち臨床研究法を遵守して実施する特定臨床研究を対象としている。したがって、臨床研究を開始する前に認定臨床研究審査委員会（CRB）にて審査され、承認さ

れる必要がある。このため CRB 審査に必要なマテリアル、必ずしも CRB 審査には必要がないもののプロトコルを作成するプロセスで想定しておく方が良くと判断したマテリアルを第 4 章第 4.2 項に付随成果物として表示している。これらのマテリアルの作成方法の詳細は示していないが、概ねどのようなマテリアルが必要であるか、どのように管理するのかをイメージできることを想定している。

6.7. プロセス番号：400 番台；必須文書を管理する

プロセス分担表及び本 SOP が対象としている特定臨床研究では、jGCP 下で実施する治験と異なり管理すべき「必須文書」が明示されていない。しかしながら、要求される品質を満たして臨床研究を実施していることを示すためには、その記録を適切に管理することが必要である。そこで、当該臨床研究で管理が必要な手順書及び作成すべき文書、特に計画段階で必要な文書を特定して保管リストを作成することを想定している。保管文書については、臨床研究法下で実施する特定臨床研究のモニタリング手順書等、関連ツール（日本医師会治験促進センター：http://www.jmacct.med.or.jp/information/monitoring_sop.html）を参照して作成することを想定している。