

研究開発推進ネットワーク事業

「治験及び臨床研究における Quality by Design の相違調査と求められる体制整備統一方法論の確立」

令和3年度成果物

## 研究者主導臨床研究における Quality by Design の手順書

第1版 令和4年3月30日作成

第2版 令和4年4月15日作成

浜松医科大学医学部附属病院 臨床研究センター

研究開発代表者 梅村 和夫

## 本手順書について

本手順書は、研究者主導臨床研究の研究計画の立案において、Quality by Design (QbD) の概念を取り入れるための基本的手順、並びにその他必要な事項を定めるものです。本手順書を適用する研究においては、原則として「臨床研究法」並びにその関連規則等、あるいは「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守します。

(手順書の作成にあたり)

研究計画書を作成される研究者の皆様には、研究計画書を作成される際に手元に携えていただき、手順書の記載事項をひとつひとつご確認いただくことで、研究の科学性が確保された臨床研究計画書を作成することができると思います。また研究計画書の作成支援を実施されている施設のご担当者様にも、この手順書をもとに記載事項の過不足をご確認いただくことで研究計画書のブラッシュアップにも活用できます。さらに、「研究者主導臨床研究における Quality by Design のチェックリスト」及び「研究者主導臨床研究における Quality by Design の教育資料」も併せて活用していただくことで臨床研究計画書の質が向上できると思っております。最後に、この手順書が研究者の皆様の臨床研究計画書作成の一助になれば幸いです。

### ●作成者

浜松医科大学

梅村和夫

乾 直輝

小田切圭一

中村美詠子

鈴木千恵子

牧野公美子

大村知広

# 研究者主導臨床研究における Quality by Design の手順書

## 第1章 Clinical Question から Research Question の作成

### (PICO/PECO を用いた Research Question の構造化)

1. 研究者等は当該研究の元になる Clinical Question が適切かどうか、その疑問を解決する意義はあるか確認する。
2. 研究者等は当該研究の Clinical Question が PICO/PECO を用いて構造化し、Research Question に適切に変換されているか確認する。

## 第2章 研究の背景と目的

### (対象となる疾患に関する情報)

1. 研究者等は当該研究の対象疾患名とその定義が適切に記載されているか確認する。  
Research Question を明らかにするための対象疾患は、その疾患の専門領域の学会などで定義された疾患名を用いて記載すること。
2. 研究者等は当該研究の対象となる疾患の疫学情報・臨床情報が記載されているか確認する。  
一般的な疾患 (common disease) もしくは希少疾患か確認する。国内外の対象疾患の発生頻度 (患者数、有病率、罹患率、死亡率など) を最新の客観的データに基づき記載すること。
3. 研究者等は当該研究の対象となる疾患の現在の標準治療が記載されているか確認する。  
対象集団に対する現在の標準治療と予後を記載すること。  
対象疾患について、国内外でこれまでに実施されてきた治療の経緯及び内容、現在の標準治療の内容及び治療成績、当該臨床研究の必要性につながる現在の標準治療の課題や不明点を記載すること。標準治療が確立していない場合には、「標準治療が確立されていない」旨を記載し、現時点で用いられている治療について客観的に (ガイドライン、根拠論文を引用するなど) 説明すること。

### (研究で用いる医薬品や医療機器など (以下、医薬品等) の情報)

1. 研究者等は当該研究の対象となる医薬品等の臨床研究/治験成績が記載されているか確認する。  
対象となる医薬品等の重要性の高い臨床試験 (主要臨床試験 ; Pivotal Trial) の成績を、可能であれば臨床研究と治験を区別して記載すること。
2. 研究者等は当該研究に使用する医薬品等の選択に根拠があるか確認する。  
当該研究で使用する医薬品等 (対照となる医薬品等も含む) を用いる根拠を引用元とともに記載すること。

### (当該研究を実施する目的)

1. 研究者等は当該研究により明らかにしたい課題について記載されているか確認する。  
背景で記載した情報の分析結果に基づき、当該研究により明らかにしたい課題を記載し、それが解決されることにより得られる価値について記載すること。
2. 研究者等は当該研究の意義は論理的に記述されているか確認する。

当該研究を実施して得られる結果が臨床現場に与える影響、特に将来の患者にとっての重要性に関して研究者が主張したい内容を総括的に記述する。重要性に関しては、主観的な表現は避け、事実に基づく論理を構築して記述すること。

3. 研究者等は当該研究と先行研究の批判的吟味を行っているか確認する。

先行研究の論文等の批判的吟味により、当該研究のアウトカムについて明らかにされている事項、明らかにされていない事項を、区別して記載すること。

4. 研究者等は当該研究の目的が必要な情報を含み、簡潔に記載されているか確認する。

また目的は PICO/PECO を含めて記載すること。

5. 研究者等は当該研究の位置づけが記載されているか確認する。

学術体系もしくは開発の全体像における当該臨床研究の位置づけを検討し、当該臨床研究で目指すゴールを記載すること。

#### (本研究の実施意義の確認「FINER: Feasible, Interesting, Nobel, Ethical, Relevant」)

1. 研究者等は当該研究の実現の可能性があるか確認する。

研究実施体制、研究費、研究期間、研究対象者数、時間的余裕などの観点から実際に当該研究の実施は可能かを検討する。単施設もしくは多施設共同研究の実施を検討すべきかなど、当該研究に要する費用の概算見積、症例集積の可能性から検討し、研究の実現の可能性を判断すること。「Feasible」

2. 研究者等は当該研究が患者及び研究者にとって臨床的に興味深い内容か確認する。

計画している研究が研究者自身と共同研究者にとって興味深いものか、学会や論文発表した際に他者も興味を抱くか、患者の期待に応え得るようなものであるかを検討すること。「Interesting」

3. 研究者等は当該研究に新規性はあるか確認する。

研究目的について、先行する学術体系に付加し得る点を記載する。jRCT や Clinicaltrial.gov などの国内外のデータベースを検索し、すでに同様の研究が実施されていないか調査する。そのうえで研究仮説や目的の新規性を確認すること。「Nobel」

4. 研究者等は当該研究に倫理的な問題はないか確認する。

研究対象者の安全を守り実施可能か、研究参加による対象者の負担と利益のバランスは保持できるか、研究対象者の人権や個人情報を守られるかを確認する。特に、社会的に弱い立場の者を対象とする研究や研究対象者に直接の利益が期待できない研究については、十分な安全の確保や人権への配慮を行うこと。「Ethical」

5. 研究者等は当該研究に社会的な意義があるか確認する。

当該研究を実施して得られる結果が臨床現場に与える影響（経済的効果も含む）、特に将来の患者にとっての有益性に関して、客観的に記述すること。「Relevant」

### 第3章 研究デザインと評価項目、統計解析

#### (研究デザイン)

1. 研究者等は当該研究デザインが仮説を検証できるか確認する。

PICO/PECO から導き出した Research Question や仮説を、正しく検証できる研究デザインを選択すること。

2. 研究者等は当該研究デザインが具体的に記載されているか確認する。  
介入研究か、観察研究か、またそれぞれの研究デザインに応じた内容を記載すること。単施設での研究か、多施設共同研究か、またワンアーム試験（介入群のみ）か比較対照試験（対照群と比較）か記載すること。
3. 研究者等は当該研究デザインに応じて起こり得るバイアス、交絡に対する対応が記載されているか確認する。  
それぞれの研究デザインにおいて、研究デザインに由来する注意すべきバイアスが存在するため、バイアスをできるだけ回避する対処をすること。
4. 研究者等は当該研究の概略図（シェーマ）が作成されているか確認する。  
研究全体が一目でわかり、研究チームで正しく共有するための研究概略図（シェーマ）を作成し記載すること。

#### **（評価項目）**

1. 研究者等は当該研究の主要評価項目が一つに絞って記載されているか確認する。  
原則として主要評価項目は研究目的に合致した項目を一つに絞り込むこと。また、主要評価項目は測定可能な客観的指標とする。  
なお、Surrogate Endpoint（代替エンドポイント）を用いる場合には、その根拠、妥当性についても記載すること。
2. 研究者等は当該研究の副次的評価項目は必要最小限となっているか確認する。  
副次評価項目は主要評価項目を補完するための客観的評価項目とする。多数の項目を評価する場合は、検定の多重性に配慮すること。
3. 研究者等は当該研究の安全性評価項目が記載されているか確認する。  
安全性を主要評価項目とする場合を除き、「有害事象」として、主要/副次評価項目と区別して記載することが望ましい。
4. 研究者等は当該研究の探索的評価項目は区別して記載されているか確認する。  
検証を主要目的とする研究では、探索的評価項目に該当する項目はないか検討し、ある場合には主要評価項目、副次的評価項目と区別して記載すること。

#### **（統計解析）**

1. 研究者等は当該研究のデータの尺度、分布、対応の有無等を考慮した解析方法が記載されているか確認する。  
統計解析は全てのデータの収集、クリーニングを終え、データロックしたうえで実施する。記述統計および検定及び推定を行う際には、まずデータの尺度（質的データ：名義尺度、順序尺度、量的データ：間隔尺度、比尺度）、分布、対応の有無を確認すること。  
非ランダム割付研究や観察研究では測定された交絡因子に対する対応が重要となるため、層別解析や多変量解析など、交絡因子を考慮した分析を行うこと。
2. 研究者等は当該研究の対象者数（サンプルサイズ）の設定は適切か確認する。  
サンプルサイズの計算において、Clinical Effect Size とばらつきの値は、先行研究や研究者自身が実施したパイロット研究等のデータに基づいて研究者自身が見積もる必要がある。見積もりの根拠や出典を記載すること。

3. 研究者等は当該研究の解析方法が予め研究計画書に記載されているか確認する。  
研究計画時に計画された解析と、post hoc 解析として研究実施後に計画された解析は区別して報告する必要があるため、解析方法は研究計画書に記載しておくこと。

4. 研究者等は当該研究の脱落データ・欠損データの取り扱い方法を確認する。

#### **(登録・割付の具体的な手順・方法)**

1. 研究者等は当該研究の登録・割り付け手順が記載されているか確認する。  
登録・割付の具体的な手順を記載すること。
2. 研究者等は割付因子を設定する場合、それらが適切か確認する。  
割付因子を設定する場合には、その根拠を記載すること。

#### **(研究対象者数、研究期間)**

1. 研究者等は当該研究の症例数は実現可能な症例数か確認する。  
多機関共同研究では、実施医療機関毎の割り当ても考慮して設定すること。実現困難と判断した場合は共同研究機関の追加、研究期間の見直しなどを検討すること。
2. 研究者等は当該研究の研究期間が適切に記載されているか確認する。  
研究開始日は、jRCT などの臨床研究データベースに公表された日あるいは実施機関の長の許可日のいずれか遅い日以降となることを踏まえて記載すること。

## **第4章 研究対象者**

### **(対象集団)**

1. 研究者等は当該研究の対象集団が定義されているか確認する。  
研究仮説を明らかにできる適切な対象疾患、対象集団を十分に検討し選択すること。
2. 研究者等は当該研究の対象集団の設定根拠が記載されているか確認する。  
対象集団を設定した根拠を明確に記載すること。対象疾患/対象集団が複数ある場合には、それぞれの設定根拠を記載すること。なお、選択基準・除外基準の設定根拠との整合性も確認すること。

### **(選択基準)**

1. 研究者等は当該研究の選択基準が対象者を選択するうえで、本質的な内容となっているか確認する。  
科学的根拠に基づき、対象者の人権保護の観点から当該研究の対象として適切な選択基準を選択すること。
2. 研究者等は当該研究の選択基準の設定根拠が示されているか確認する。  
必要に応じて、各基準の設定根拠を記載すること。疾患ガイドライン等を引用する際には引用元を記載すること。

### **(除外基準)**

1. 研究者等は当該研究の除外基準は適切か確認する。
2. 研究者等は当該研究の除外基準は明確か確認する。  
複数の要素は1項目ずつ記載すること。
3. 研究者等は当該研究の除外基準の設定根拠が示されているか確認する。  
必要に応じて、各除外基準の設定根拠を記載する。疾患ガイドライン等を引用する際には引用元を記載

すること。

## 第5章 対象となる医薬品等（対象となる医薬品等がある場合）

### （対象となる医薬品等）

1. 研究者等は当該研究の研究に用いる医薬品等及びその分類が特定されているか確認する。  
研究に用いる医薬品等に関して、医薬品/医療機器/再生医療等製品の区別、医薬品等の名称、規格、剤型等を記載すること。また、当該研究における医薬品等の使用は未承認/適応外/承認内のいずれに該当するかも記載すること。医療機器を対象とする場合にはクラス分類も記載すること。
2. 研究者等は当該研究に用いる医薬品等のプロフィールが記載されているか確認する。  
添付文書・概要書、文献等により、医薬品等の承認状況、安全性・有効性評価、作用機序/原理などの最新の情報を記載すること。
3. 研究者等は当該研究に未承認の医薬品等を使用する際には必要な項目が記載されているか確認する。  
未承認の医薬品等については、その製造方法/配合などを記載すること。また、製造年月日、製造番号/記号、数量など医薬品等の入手/製造に関する記録を残す手順を記載した手順書を作成しない場合には、研究計画書に記載すること。

### （対象となる医薬品等の入手、調製・操作、保管・点検方法及び廃棄方法）

1. 研究者等は当該研究に対象となる医薬品等の入手、調製・操作、保管・点検方法及び廃棄方法を確認する。  
対象となる医薬品等の入手、調製・操作、保管・点検方法及び廃棄方法等を記載した手順書（マニュアル）を作成しない場合には、研究計画書に記載すること。

### （研究対象者への医薬品等の適用方法）

1. 研究者等は当該研究で用いるすべての医薬品等についてその投与/使用方法が記載されているか確認する。  
対象となる医薬品等が複数ある場合には個々に項目を分けて記載すること。必要に応じてシェーマなどを用いてわかりやすく記載すること。
2. 研究者等は当該研究で使用する医薬品等の投与量/使用方法、対象の設定は適切か確認する。  
未承認・適応外の医薬品等を用いる場合には、これまでに得られている情報（既報告、パイロット試験やフィージビリティ試験などの結果）から論理的に説明できる根拠を記載すること。

## 第6章 実施方法（プロトコル治療と観察）

### （実施手順）

1. 研究者等は当該研究が実臨床と異なる点の手順が明確か確認する。

### （スケジュール）

1. 研究者等は当該研究のスケジュールは適切か確認する。  
研究チームで共有できるように、研究対象者の同意取得から研究終了までのスケジュールを明確に記載すること。

### **(観察・検査項目)**

1. 研究者等は当該研究の収集する項目は必要最小限か確認する。  
研究計画の骨子が固まった段階でリサーチクエスチョン解決に必要なデータ収集項目を網羅したリストを作成し、使用目的を「解析に必要なデータ」か「質を担保するためのデータ」か分類して必要性を確認すること。
2. 研究者等は当該研究の観察項目は適切か確認する。
3. 研究者等は当該研究の検査項目が適切か確認する。
4. 研究者等は当該研究の機能テスト、アンケートなどのツールが適切か確認する。

### **(中止基準と個々の研究対象者の中止時の対応・手順)**

1. 研究者等は当該研究の中止基準は明確に記載されているか確認する。
2. 研究者等は当該研究の研究対象者ごとの中止の対応・手順について確認する。  
何らかの理由で研究中止となった際には、個々の研究対象者の代替治療を優先するとともに、研究対象者による同意撤回以外は中止理由を説明すること。研究対象者から同意撤回を受けた場合、安全性の確認のために可能な範囲でその理由を確認すること。

### **(併用薬/併用療法)**

1. 研究者等は当該研究の併用薬・併用療法は適切か確認する。  
臨床研究実施前及び臨床研究実施中に許容される治療法を記載すること。ただし、当該治療法を統一することにより、比較可能性を高めようとする場合には、プロトコル治療の一環として「対象となる医薬品等」として記載すること。
2. 研究者等は当該研究の併用薬・併用療法の設定根拠は適切か確認する。
3. 研究者等は当該研究の併用禁止薬・併用禁止療法は適切か確認すること。

### **(後治療)**

1. 研究者等は当該研究の研究終了/中止後の治療方法は適切か確認する。

## **第7章 有害事象（疾病等）/不具合**

### **(有害事象（疾病等）/不具合の定義及び報告)**

1. 研究者等は当該研究の有害事象（疾病等）/不具合の定義や報告方法について確認する。  
有害事象（疾病等）/不具合の定義や報告方法については、法令やガイドラインに従い、別途手順書を作成すること。作成しない場合は研究計画書に記載すること。

### **(当該研究で予測される有害事象（疾病等）/不具合)**

1. 研究者等は当該研究に用いる医薬品等の使用により予測される有害事象（疾病等）/不具合は特定されているか確認する。
2. 研究者等は当該研究での有害事象（疾病等）/不具合の因果関係の特定について記載されているか確認する。
3. 研究者等は当該研究での有害事象（疾病等）の重篤度、重症度についての記載は適切か確認する。



## 第8章 計画書全般

1. 研究者等は当該研究の研究名称は適切か確認する。
2. 研究者等は当該研究に係る書式が的確な版数管理の元に行われているか確認する。
3. 研究者等は当該研究の研究概要は本文の趣旨と相違ないか確認する。
4. 研究者等は当該研究が適切な語句や略号（用語）を用い、使用頻度の少ない用語や紛らわしい用語は計画書に定義してあるか確認する。