

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 の教育資料

(臨床研究法用)

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

1. はじめに

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」（研究開発代表者 浜松医科大学 梅村和夫）では、医師主導臨床研究の支援リソースが十分でない病院において QbD に基づく研究計画書の作成を行い得るために必要な要件を検討しました。そのためにまず非中核大学病院、国立高度専門医療センター、研究を多く行っている国立病院機構等及び市中病院など 142 施設を対象に治験・研究者主導臨床研究の支援体制や RBA、QMS、QbD などの理解度と実装状況について調査しました。80 施設から回答を得、支援体制では治験担当 CRC の雇用は進んでいる（平均値 6.3 人、中央値 6.5 人）ものの、研究者主導臨床研究を支援する医師（平均 1.7 人、中央値 1 人）、プロジェクトマネージャー/スタディマネージャー（PM/StM）（平均 0.7 人、中央値 0 人）、生物統計家（平均値 0.6 人、中央値 0 人）、CRC（平均値 1.0 人、中央値 0 人）といまだ十分な支援体制にはないことがわかりました。また 75%の施設において何らかの研究計画書の QbD の視点からの作成支援を実施しているものの、いくつかの項目（無作為化や盲検化の方法、サンプルサイズの設定、併用禁止薬や制限薬の妥当性など）においては、十分な検討ができていないことが明らかになりました。また QbD の視点からの研究計画書作成支援は主に支援部門所属の医師と PM/StM によって実施されていることが明らかになりました。

これらの調査結果を踏まえて、支援担当医師や PM/StM が不在の施設においても、研究者主導臨床研究において QbD の視点から研究計画を立案することが可能となるツールとして「研究者主導臨床研究における Quality by Design の手順書」を作成しました。本教育資料は、私たちが作成した手順書に基づいて研究者等が、特定臨床研究・非特定臨床研究の研究計画書を作成するために必要な知識や具体的な記載事項について学ぶためのツールです。記載すべき項目について何を記載すべきなのか、どのような点に注意したらよいかなどについて、できるだけ理解しやすいように平易な言葉を用い、図表や補足説明、コラムなどを充実させています。施設ごとの支援体制の差異を考慮して CRC の支援を得にくい施設、生物統計家の支援を得にくい施設など、施設の状況に応じて注意すべき点などを盛り込んで実用性の高いものとししました。この教育資料が研究者の皆様の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

QbD を踏まえた研究計画書の作成方法

1. Clinical Question から Research Question の作成

本項は、臨床研究支援部門の医師、プロジェクトマネージャー/スタディマネージャー (PM/StM) などのスタッフや倫理委員会事務局などによる研究計画書の作成支援体制 (以下支援と記載する) が不十分な場合には視点が偏る可能性があるため、俯瞰的に内容を吟味するよう心掛ける。可能であれば、他科/他部門のメディカルスタッフなどにも積極的に意見を求めるとよい。支援が不十分な場合には、特に※印のある項目には留意する。

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

※元になる Clinical Question が適切か

Clinical Question は医師をはじめとするメディカルスタッフが日常の診療現場において気づく「漠然とした疑問」である。メディカルスタッフでなければ思いつかない疑問であり、臨床研究において仮説を提案するための重要な素材である。

その疑問を解決する意義はあるかについて、いま一度確認する。

※Clinical Question が Research Question に適切に変換されているか

Research Question は研究の骨格をなすものであり、「漠然とした疑問」を研究可能な形に言語化したものである。「漠然とした疑問」を臨床研究という手法で解決するためには、Clinical Question を PICO/PECO を用いて構造化し、Research Question とする必要がある。I (Intervention) は介入研究に、E (Exposure) は観察研究に適用される。

【補足説明】 PICO/PECO 記載表 <例示>

Clinical Question : OO病の高齢者に、△△薬の週 1 回製剤投与は有効か？

P Patient	誰を対象とするか (標的集団)	75 歳以上の OO 病患者
I/E Intervention/ Exposure	I : 何について介入するか (説明変数) E : 何を要因・原因とするか (説明変数)	△△薬の週 1 回製剤を投与
C Comparison	何と比較するか (比較対照群) I に対して : 非介入群・標準治療群等 E に対して : 非曝露群・低曝露群等	△△薬の 1 日 1 回製剤を投与
O Outcome	介入・曝露の結果は何か (目的変数)	4 週間後の検査値××の値

Research Question : OO病の高齢者において、△△薬の週 1 回製剤の投与が 4 週後の検査値××に及ぼす効果を、△△薬の 1 日 1 回製剤の投与が及ぼす効果と比べて、比較検証する。

コラム :

仮説検定を目的とする研究には PICO/PECO が適切ですが、そうでない研究の際には必ずしも合致しないこともある。例えば、人工知能を用いた画像診断の研究、データドリブンの研究、ヒトサンプルを用いたオミックス解析、記述疫学などが該当する。

2. 研究の背景と目的

本項は、当該研究を実施する際の重要な根拠となるため、支援体制の有無にかかわらず、既存情報の収集や評価を丁寧に行い、研究者間で十分に検討する必要がある。倫理審査委員会委員など、専門外の者にも理解できるよう当該研究立案に至った経緯やその根拠をわかりやすく記載する。支援が不十分な場合には、特に※印のある項目には留意する。

1) 対象となる疾患に関する情報

※対象疾患名とその定義が適切に記載されているか Research Question を明らかにするための対象疾患について、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。必要に応じて診断基準や病期分類を記載する。対象疾患のガイドラインがある場合にはそれを引用する。

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

一般的な疾患（common disease）か、希少疾患か。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。データの出典を明らかにし、引用元を記載する。日本と海外とのデータに相違がある場合にはその状況を記載する。

必要に応じて、好発年齢、危険因子、病態、病因などについて記載する。

※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

対象集団に対する現在の標準治療と予後を記載する。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。標準治療が確立していない（効果・安全性が不十分な）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。

2) 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

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

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。多数の成績がある場合には表にまとめて記載することが望ましい。数値データを示して客観的に記載し、引用元も記載する。

当該医薬品等の選択に根拠があるか

本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。類似の医薬品等が存在する場合には、それらとの比較について記載する。根拠がない場合はその旨を記載する。

3) 当該研究を実施する目的

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

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。研究により期待する結果が得られた場合だ

けでなく、期待する結果が得られなかった場合や経済的な意義についても記載することが望ましい。

研究の意義は論理的に記述されているか

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（極めて意義が大きいなど）は避け、事実に基づく論理を構築して記述する。研究対象者に直接的な利益が期待できない場合にはその旨、必要に応じて当該研究対象者への配慮についても記載する。

※先行研究の批判的吟味を行っているか

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ことと、明らかにされていないことを、区別して記載する。

※目的は必要な情報を含み、簡潔に記載されているか

目的は PICO/PECO を含めて記載する。必要に応じて、研究仮説および研究デザインを含めると良い。

【補足説明】 記載例

- 例 1) 「〇〇病患者において、△△療法の有効性を、●週間後の××の値を従来法と比較して前向きに検討することを目的とする。」
- 例 2) 「〇〇患者における××の発現を検討し、臨床所見及び血液生化学検査所見と疾患予後との関係を探ることが目的である。」

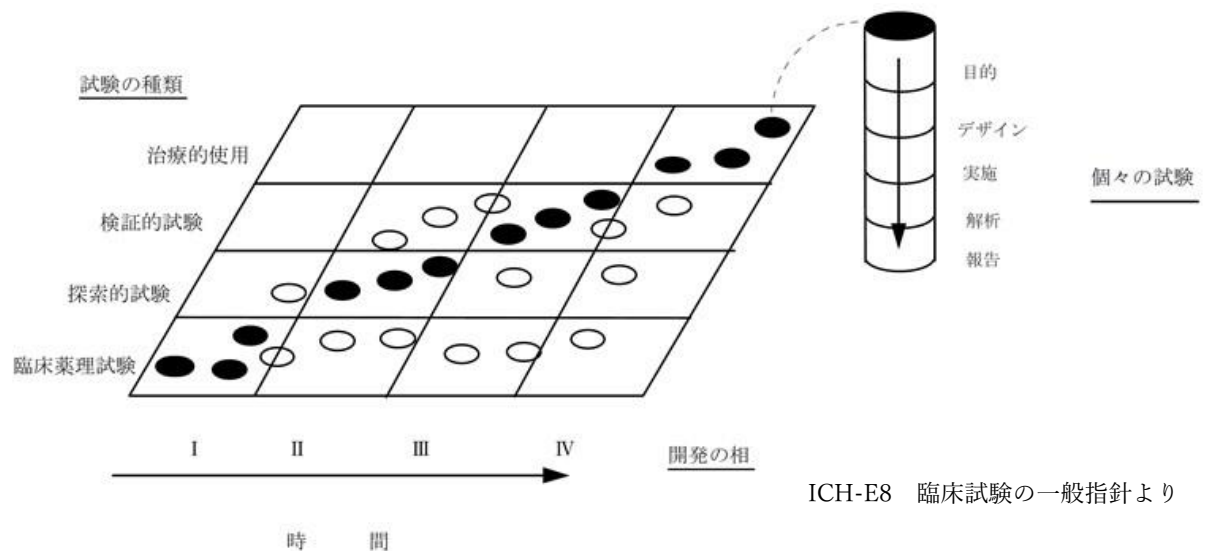
当該研究の位置づけが記載されているか

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。

例えば、探索的な研究かあるいは検証的な研究か、実用化研究か（適応拡大など、承認申請もしくは疾患ガイドライン等への掲載など）、あるいは学術研究か（論文発表、学会発表など）を明確にし、研究者および研究支援者間で共有する。目指すゴールの達成を可能とする研究デザイン（「3. 研究デザインと評価項目、統計解析」を参照）を選択する。

【補足説明】 開発の相と試験の種類の関係

この図は、開発の相と、ある医薬品の臨床開発に際し実施される目的別試験の種類との関係を表す。黒丸はある開発の相で最も一般的に実施される試験を示し、白丸はその相で実施されることが比較的まれな試験を示す。それぞれの丸は個々の試験を表し、右側のカラムはそれぞれの試験の構成要素とその順序を表す。開発の段階（相）と試験の種類（探索的試験、検証的試験など）は必ずしも一致しない。



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

※Feasible 実現の可能性はあるか

研究実施体制（研究責任者、研究者分担者の経験や能力、支援体制）、研究費、研究期間、（予想される）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。単施設で実施可能かあるい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（症例数については診療実績などを参考にし、必要以上に期待値が込められていないかを確認）、研究の実現の可能性を判断する。

Interesting 患者・研究者にとって臨床的に興味深い内容か

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、患者の期待に答え得るようなものであるかを検討する。

Nobel 新規性はあるか

研究目的（期待される研究結果）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（同様の研究結果が出されていないか）を調査する。そのうえで研究仮説や目的の新規性を確認する。

※Ethical 倫理的な問題はないか

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。

倫理審査について、施設によっては適切な倫理審査委員会がなく、外部の委員会に審査依頼が必要となるケースも想定される。また、各研究機関が定める研究責任者や研究分担者等の要件（たとえば

倫理に関する研修の受講等)を満たしうるかについても確認する。

Relevant 社会的な意義があるか

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。期待する結果が得られない場合の意義についても記載することが望ましい。

3. 研究デザインと評価項目、統計解析

本項は、生物統計家の支援が得られない場合を想定し詳細に記載したが、研究の質を向上するためには、可能な限り生物統計家のコンサルタントを得ることを推奨する(必要に応じて生物統計家が在籍する外部機関〔たとえば臨床研究中核病院など〕への協力依頼も検討する)。支援が不十分な場合には、特に※印のある項目には留意する。

1) 研究デザイン

※当該研究デザインは仮説を検証できるか

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。研究者及び研究支援者(以下、研究チーム)に、臨床疫学専門家(研究デザイン)あるいは生物統計専門家(統計解析)を加え、それぞれの立場から協議することが推奨される。

必要に応じて、当該研究デザインで実施して得られる結果の解釈に関する限界についても記載する。

※研究デザインが具体的に記載されているか

それぞれの研究デザインに応じた内容を記載する。

単施設での研究か、多施設共同研究かを記載する。

- 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。
- 比較対照試験の場合:パラレルデザイン(対象者が介入群と非介入群のいずれかに割り付けられ、各群が同時進行)かクロスオーバーデザイン(対象者が半数ずつ介入 A→介入 B〔もしくは非介入〕あるいは介入 B〔もしくは非介入〕→介入 A に割り付けられ、対象者が期間により介入群または対照群として進行)か。
- 比較対照試験の場合:割付法(ランダム割付か、非ランダム割付か。どちらの場合も、誰がどのような方法で割り付けるかを具体的に記載する(例えば、マイクロソフト Excel の RAND 関数を用いて作成した乱数を使用する、群間の人数の不均衡を防ぐためにブロックサイズを 4 とした置換ブロック法を用いる等)。

コラム:

「ランダム(無作為)な割付」とは確率的に等しい形での割付である。通常、コンピューターで作成した乱数、乱数表、乱数サイコロ等を使用する。「研究者が色々な情報を加味して“ランダムになるように割り付けた”という話を聞くが、これは“ランダム割付”とは言えないのでご注意を!

- 比較対照試験の場合：盲検化（blinding）／マスク化（masking）：誰に対して「割付結果」を秘匿したか。秘匿の方法について具体的に記載する（以下、プラセボ使用の場合を含む）。対象者のみが知らない場合を単盲検、対象者と主治医（研究者）が知らない場合を二重盲検、解析者も知らない場合を三重盲検という。
- 比較対照試験の場合：対照群にプラセボを使用したか、標準治療としたか。なぜそのような方法をとったかについて根拠とともに記載する。
- 比較対象試験においては、優越性を示す試験か、非劣勢を示す試験かを目的に応じて選択する。

【補足説明】

- 優越性試験…一方の介入が、対照となる介入よりも臨床的に優れることを示すことが主要な目的の試験。
- 非劣性試験…一方の介入が、対象となる介入よりも臨床的に劣らないことを示すことが主要な目的の試験。

※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

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工夫が必要である。基本的に研究実施後にバイアスに対応する策はない（基本的に統計解析ではバイアスに対応できない）。

介入研究の場合、ランダム割付を実施した研究では、測定した交絡因子に加え、未測定の交絡因子についても介入群と対照群で同等と考えられるが、非ランダム割付の場合は交絡因子に対する対応が必要である。

非ランダム割付研究は観察研究と同様に、バイアスの回避とともに交絡因子を制御する工夫が必要である。交絡因子をデータとして取得している場合（測定した交絡因子）は、統計解析時に層別解析や、多変量解析による調整等で対応できる。先行研究等に基づいて事前に交絡因子を同定し、研究実施時にその情報を取得しておく必要がある。交絡因子に関する情報がない場合は「未測定の交絡因子」となり、直接対応は困難となる。

臨床研究においては、種々のバイアス（選択バイアス、情報バイアスなど）が起こり得る。また疾病をアウトカムとする場合、「年齢」は多くの場合交絡因子となるため、配慮が必要である。その他の交絡因子は研究テーマにより異なるため、先行研究等を参考として事前にリストアップし、データを測定する。

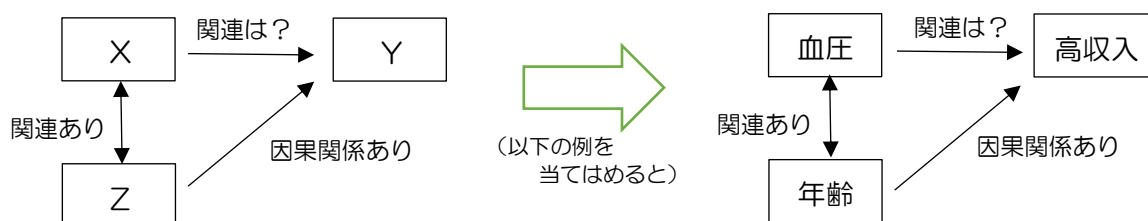
コラム：

高齢者に多い〇〇病に特有な骨病変を明らかにするため、〇〇病患者のX線像と、交通事故で入院した患者（青年～中年層主体）のX線像を比較した。この場合、〇〇病患者に多い骨病変像が見出されても、それが〇〇病によるものであるか、加齢変化によるものであるか、区別することは困難である。年齢による交絡を排除するために、患者群と対照群の年齢をマッチさせる必要がある。

【補足説明】

- 交絡因子 (Confounding factors) …交絡因子は、1) アウトカムに影響を与える (因果関係あり)、2) 注目している要因と関連がある、3) 注目している要因とアウトカムの中間因子でない、という3つの条件を満たす第3の要因である。

ある要因 (X) とアウトカム (Y) との関連を検討したい時に、別の要因 (Z) もアウトカムと関連していて、さらに、注目している要因 (X) が別の要因 (Z) と密接に関連しているとき、注目している要因 (X) は、本当はアウトカム (Y) と関連していないのに、注目している要因 (X) と同時にあわせもつ別の要因 (Z) がアウトカム (Y) と関連していることにより、一見、注目している要因がアウトカム (Y) と関連しているように見えることがある。



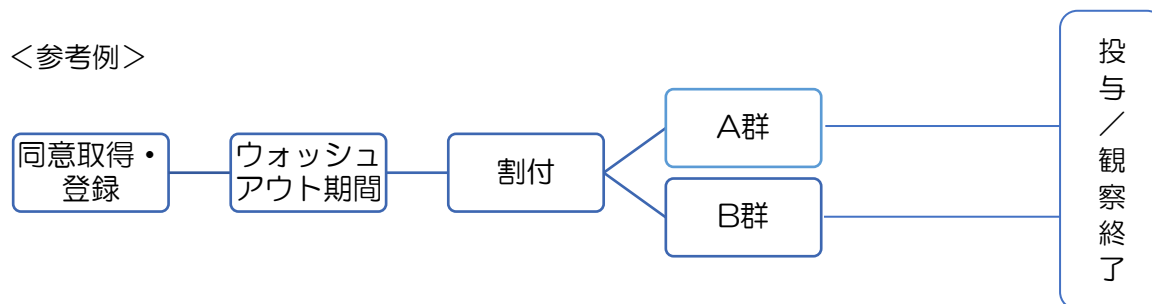
例えば、「血圧が高い程、高収入」という調査結果については、「年齢」という交絡因子が関与している。日本ではまだ年功序列の文化が残っており、「年齢が高いほど高収入」の傾向がある。一方で、年齢が上がるにつれ、平均血圧も上昇する。「血圧が上がれば年齢が上がり、その結果として年収が上がる」というわけではないので、「年齢」は中間因子ではなく、交絡因子である。

- 選択バイアス (selection bias) …研究対象者を選択する時に生じる偏りをいう。臨床研究では、主に標本抽出バイアス、同意バイアス、脱落バイアス等に注意する。例えば、インターネットで対象者を募集した場合、インターネットが使用可能で、その研究に関心が高い者のみに対象者が偏り、結果が一般化できない可能性がある。
- 情報バイアス (information bias) …情報を収集する際に生じる偏りをいう。研究計画時には、特に観察者バイアス、測定バイアス、思い出しバイアス、報告バイアス等を回避する工夫が必要である (測定者や測定機器による偏り、研究対象者の過少 (過大) 申告等)。

研究概略図 (シエーマ) が作成されているか

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 (シエーマ) を作成し記載する。

【補足説明】 研究概略図 (シエーマ) とは?



2) 評価項目

※主要評価項目が一つに絞って記載されているか

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。この項目に基づきサンプルサイズの計算を行う（「研究対象者数（サンプルサイズ）の設定」の項、参照）。

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。（「類似の研究/先行する研究で設定されていた」だけでは不十分である）

副次的評価項目は必要最小限となっているか

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。

安全性評価項目が記載されているか

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。

探索的評価項目は区別して記載されているか

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。

3) 統計解析

※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

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・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（主に量的データ：正規分布か否か。トリグリセライドのように高値に裾をひく分布を示す場合、対数変換により正規分布として扱える場合がある）、対応の有無（同一対象者の前後比較や1対1でマッチした症例と対照等は「対応あり」）を確認する。

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。多変量解析を行う場合は、変数間の多重共線性（例：収縮期血圧と拡張期血圧は強く相関しており「独立変数」とはいえないため、同一モデルには入れない等）にも注意する。

不明な点は、生物統計家や疫学専門家と協議して進めることが望ましい。

※研究対象者数（サンプルサイズ）の設定は適切か

サンプルサイズが必要以上に大きい研究は参加者の協力および研究労力・時間・費用の無駄であり、サンプルサイズ不足の研究は真にある効果を見落とす（統計学的有意差として検出できない）可能性がある。適切なサンプルサイズの設定は科学的、倫理的な臨床研究を実施する上で重要である。

サンプルサイズは、原則として①Clinical Effect Size（検出したいと考える臨床的に意味のある最小の効果量）、②ばらつき（SD）、③有意水準（ α ）、④検出力（ $1-\beta$ ）、⑤脱落見込み（例数また

は率)などを考慮して設計する。計算に使用した①～⑤の値および計算に利用したソフト名(利用した場合)を記載する。

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。

解析方法が予め研究計画書に記載されているか

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。

脱落データ・欠損データの取り扱い方法を記載する

臨床研究に参加したすべての研究対象者が、すべての登録基準を満たし、追跡不能となることもなくすべての試験手順に従い、データの記録が完全であれば、解析対象者は明らかであるが、実際には脱落は起こりえる。研究計画書には、予想される脱落データ・欠損データ(計画書からの逸脱、欠測、研究の中止など)の取り扱い方法を記載し解析対象集団を特定する。

【補足説明】脱落データ・欠損データの取り扱い方法

(1) ランダム化比較試験における脱落データを考慮した解析

• Intention-To-Treat (ITT)

ランダム化比較試験では、研究開始時にランダムに割り付けたとしても、脱落が多ければ研究開始時と終了時まで残った研究対象者の背景が異なる可能性が高い。このバイアスを防ぐためには割り付けられたすべての研究対象者を、脱落の有無にかかわらず解析対象集団とすることが望ましい。ITT は、当初割り付けられた介入が行われなかった者も、割り付けられた群として解析する為、有効性を過小評価し、安全性を過大評価する傾向にある。そのため、ITT 解析により「有意差あり」と結論付けられたのなら、その結果はより強固なものだといえる。

• Full Analysis Set (FAS)

ITT は理想的ではあるが、現実的には介入後のデータがない状態で解析するのは困難なことが多い。FAS は、介入を一度も受けていない若しくは介入後のデータがまったくない研究対象者を除外した集団で、FAS を用いて解析する手法が汎用されている。

• Per Protocol Set (PPS)

上記 2 集団は可能な限りランダム化を保持した集団といえるが、例えば、純粋にある医薬品の効果のみを評価したい場合は、その医薬品を十分に服薬出来ていない者も含めて解析しても正しい結果は得られない。PPS は、研究計画書通りの介入が行われ、必要なデータが揃っている集団であり、これを解析することで、純粋な介入効果を評価することができる。しかし、この集団は当初の集団と異なり、ごく限られた背景を持つ集団となり、一般化が難しい可能性もあるため、注意が必要である。

(2) 非ランダム割付研究及び観察研究における欠損データを考慮した解析

欠損値は完全にランダムに発生する場合(Missing Completely At Random : MCAR)、「他の変数」に影響される場合(Missing At Random : MAR、年齢が高い人ほど、自記式質問票の

書き漏れが多い等)、「その変数自体の値」に影響される場合(Missing Not At Random: MNAR、体重が重い人ほど、自記式調査票で体重を記入しないことが多い等)がある。MNARに対する十分な解析法はないため、研究計画時に欠損値を最小限とする工夫が望まれる。

伝統的には削除法(リストワイズ法: 1変数でも欠損している場合、データごと削除、ペアワイズ法: 当該分析で欠損している変数のみを削除)が用いられてきたが、これはMCARを前提としている。削除により統計学的検出力は低下し、MCARでない場合は選択バイアスを生じる。他に、指標変数法(「欠損値」というカテゴリーを設けて分析)、補完法(平均値代入法、回帰補完法、多重代入法等)等がある。

4) 登録・割付の具体的な手順・方法

※登録・割り付け手順が記載されているか

登録・割付の具体的な手順(いつ、誰が、どのようになど)を記載する。

割付因子は適切か(設定する場合)

割付因子を設定する場合には、その根拠を記載すること。

5) 研究対象者数、研究期間

実現可能な症例数か

実現可能な症例数とし、過剰な期待値が含まれないよう注意する。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。

研究期間が適切に記載されているか

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。研究期間は通常、研究対象者への説明・同意取得、登録(Entry)期間、研究対象者の観察期間、データ固定、解析などを含み、研究の開始から終了を予定する日までの期間をいう。研究終了日は、一般的には、終了報告書(特定臨床研究は総括報告書)提出日をいう。必要に応じて登録期間(最初の症例の登録開始から最終症例の登録までの期間)を記載する。月間(年間)候補患者数、同意取得予測率などから研究対象者の登録予測を見積もり、症例集積が実現可能な期間を設定する。

4. 研究対象者

この項の内容は、支援部門所属の医師もしくはPM/StMによる支援が不十分な場合には、研究者間で十分に確認する。支援が不十分な場合には、特に※印のある項目には留意する。

1) 対象集団

※対象集団が定義されているか

研究仮説を明らかにできる(研究目的を達成しうる)適切な対象疾患、対象集団を十分に検討し選

択する（研究結果が得られた場合に、結果を一般化可能な集団から対象者を選択することが望ましい）。対象疾患/対象集団は一つに絞ることが望ましい。また、対象となる集団に有利な対照集団の設定など、恣意的なデザインにならないよう注意する。

対象集団の設定根拠が記載されているか

対象集団を設定した根拠を明確に記載する。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。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。

結果の対象疾患への適用の可能性と限界

対象集団で検討した結果を、対象疾患に照らし合わせて解釈する際の可能性と限界について記載することが望ましい。

一般に研究対象集団は、疾患を有する患者群（母集団）の一部であり、さらに組み入れ基準に基づき選択されたごく一部の患者である。そのため、研究対象集団から得られた結果が、たとえ同じ疾患を有する患者であっても、異なる背景を持つ集団に対して一般化可能であるとは限らないことを考慮しなければならない。

2) 選択基準

※選択基準は対象者を選択するうえで本質的な内容となっているか

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。「どのような人を対象者に選定するか」について、社会的、生物学的、病理学的な大きな枠組みで記載する。医学的に本質的な事項については除外基準ではなく、選択基準として記載する。

時間（例：〇年〇月～〇年〇月の間に）、場所（例：〇病院〇科に入院した患者）、人の要因に分けて記載すると良い。人の要因については、対象疾患の診断基準や特徴的な症状、年齢（上限・下限）、性別、疾患における重症度などに関する制限などを明確な基準をもって設定し記載する。また必要に応じて、既往症、併存症、検査項目の閾値、同意能力等についても記載する。選択基準は通常複数の要素があるが、それらは1から順に付番し1項目ずつ記載する。また、研究対象集団に不必要にリスクの高い集団が含まれていないかを十分に検討する。

選択基準の設定根拠が示されているか

必要に応じて、各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。

3) 除外基準

※除外基準は適切か

「どのような人を除外するか」について、人権保護（特に安全性）と科学的妥当性の観点から記載する。

(1)人権保護（特に安全性）の観点から当該研究の対象者として不適切な者、リスクの高い者を除外する。例えば、腎機能障害や肝機能障害などで研究による介入行為（プロトコル治療など）に伴う

リスクが高い患者などは除外されることが多い。一方、あえてこのようなハイリスク集団に対する薬剤などの効果を評価する研究もしばしば実施される。研究の目的に応じてリスクベネフィットバランスを十分考慮し除外基準を定める必要がある。また除外基準として明確な基準値を示すべきである。

選択基準の裏返し（重複記述）や、研究参加に同意しない患者を除くことを記載する必要はない。

- (2) 医薬品等を用いる際には、添付文書等の「禁忌」「禁止」の項に記載されている事項と齟齬がないか検討する。
- (3) 当該研究の評価に影響を及ぼす（有効性評価のバイアスとなる）可能性のある者を適切に除外する。

除外基準は明確か

複数の要素は1項目ずつ記載する。それらは1から順に付番し記載する。

除外基準の設定根拠が示されているか

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。

5. 対象となる医薬品等*（対象となる医薬品等がある場合）

* 医薬品等：医薬品、医療機器、再生医療等製品

この項の内容は、対象となる医薬品等の管理を行う者の支援が不十分な場合には、研究者間で十分に確認する。支援が不十分な場合には、特に※印のある項目には留意する。

1) 対象となる医薬品等

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

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。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。医療機器を対象とする場合には、クラス分類も記載する。

添付文書上で「適宜増減」の記載があっても、研究で用量/回数を規定する場合には「適応外」に該当する可能性があるため注意が必要である。

複数の機能を有する医療機器を用いる場合には、当該研究で利用する性能について記載する。

医薬品を対象とする場合、ジェネリック医薬品（同一成分）も可とするのか、特定の銘柄のみに限定するのかを記載する。

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

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。

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

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。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。

2) 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

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は適切か

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。別途手順書等を作成する場合には、参照資料として手順書等名（作成日・バージョン）を計画書に記載する。医薬品の調製方法、機器の操作方法等は、必要に応じて図や写真などを記載してわかりやすく記載する。

3) 研究対象者への医薬品等の適用方法

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

対象となる医薬品等について、複数ある場合には個々に項目を分けて記載する。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（3. 研究デザインと評価項目、統計解析 1）を参照）。特に抗がん薬については、投与基準、減量基準、休薬基準などを項目ごとに明確に記載する。

医薬品の調製や機器の操作が必要なものは、明確に記載する。別途マニュアルを作成する場合には、参照マニュアル名（作成日・バージョン）を記載したうえで、概要を記載する。

すでに薬事承認された医薬品等を用いる場合には、添付文書に沿って記載する。（医薬品等の適応外使用による特定臨床研究においては、「適応外」で使用する部分がわかるように記載する。）

※投与量/使用方法、対象の設定は適切か

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。特に初期相では、ヒトへの適用妥当性について、臨床薬理学等の専門家によるコンサルテーションを受けることが望ましい。

疾患ガイドライン、先行論文等を引用する場合は引用元を記載する。

6. 実施方法（プロトコル治療と観察）

この項の内容は、研究の実施にあたってCRCの支援がない場合には、できるだけ実臨床に則したシンプルな計画となるよう心掛ける（実臨床とかけ離れた検査項目やスケジュールなどを組み込むと、データの取り忘れやスケジュールからの逸脱が起こりやすい。また許容範囲の設定も無理に狭める必要はなく、現実的に評価可能な範囲を検討する方がよい）。支援が不十分な場合には、特に※印のある項目には留意する。

1) 実施手順

※実臨床と異なる手順が明確か

実臨床に則した研究においては、実施手順の中で実臨床と異なる点（クリニカルパスなどとの相違

点)が明確になるよう計画書の記載を工夫する。

2) スケジュール

※スケジュールは適切か

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。前観察期（ウォッシュアウト期間を含む）、プロトコル治療期（介入期）、後観察期（追跡期間を含む）を記載する。実施する項目を時期ごとに一覧表（スタディカレンダー）にするとよい。すべての観察、検査等の項目及び実施時期を反映する。また、必須項目と必要に応じて実施する項目を区別できるように記載する。

スタディカレンダーには、観察、検査等の実施項目とその実施時期、許容範囲を記載する。その際、データマネジメント及び統計解析を行う者と協議し、起点日を明確にする（通常、介入開始日を第1日とする）。

時間軸が複数ある場合には一覧表も複数作成する（例：研究薬投与終了までの血中濃度の測定期間と全研究期間）。

可能な限り単位は「日」とし、「年」、「月」、「週」を使用する際には単位を明確にすること。

【補足説明】スタディカレンダーとは？

＜参考例＞	登録	投与開始	2週	4週	投与終了	後観察
実施時期	Day -28	Day 0	Day 14	Day 28	Day 56	Day 84
許容範囲	-14～14	0	-2～2	-7～7	-7～7	-14～14
同意取得	○					
研究薬交付		○	○	○		
背景調査	○					
身長体重		○				
血液学的検査*1	○	○	△*3	○	○	○
生化学的検査*2	○	○	△*3	○	○	○
CT/MRI	←→				○	
有害事象		←→				→

*1：血液学的検査項目（必要な項目をすべて記載）

*2：生化学的検査（同上）

*3：△は、可能であれば実施

3) 観察・検査項目

収集する項目は必要最小限か

研究計画の骨子が固まった段階でリサーチクエスト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」かを分類して必要性を確認する。また、各項目の収集におけるリスクを評価し、それぞれのリスクを減らすことが可能か検討する。

観察項目は適切か

研究対象者の背景情報、併用薬、臨床所見等に分けて、カルテ等から収集あるいは研究目的で新規に収集するすべての項目を具体的に記載する。なお、一般に診療行為で得られる情報であっても研究に使用しない項目は収集しないこと。

検査項目は適切か

臨床検査、画像検査などに分けて、実施するすべての項目を具体的に記載する。例えば、「生化学検査」ではなく「BUN、CRE、AST、ALT」のように必要な項目のみ記載し、「～など」の曖昧な（拡大解釈可能な）表現は避ける。院内検査、院外検査の別、測定手順などを記載する。収集の必要性を適切に判断し、必要最低限の収集とする。画像検査等は測定に要するおよその時間なども記載するのが望ましい。

機能テスト、アンケートなどのツールは適切か

評価項目に合致し、できる限り標準化されたものを使用する。ライセンスが存在する場合には、事前に使用許諾等について確認しておく。使用するツールはプロトコル別紙として添付する。

可能な限り、研究対象者に心理的な負担を感じさせる内容は避ける。

4) 中止基準と個々の研究対象者の中止時の対応・手順

中止基準は明確に記載されているか

中止基準は、研究対象者の保護の観点および医学的観点から説明可能な根拠に基づいて明確に設定する。

研究対象者ごとの中止の対応・手順

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。研究対象者からの中止の申し出（同意撤回）であっても、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。また、中止後の治療について説明する。以上の内容を研究計画書に記載する。

研究中止時に、研究対象者の安全性の確認、中止までの有効性の確認のために必要な診療や検査など実施すべき事項を研究計画書に記載する。

研究中止までに得られたデータの取り扱いについて、例えば解析において、研究中止までに収集したすべてのデータを用いるのか、安全性に関するデータのみを用いるのか、あるいは解析には用いず破棄するのかなどについて研究計画書だけでなく、説明文書・同意書にも記載する。

5) 併用薬/併用療法

※併用薬・併用療法は適切か

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（緊急時の治療を含む。）を記載する。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。

併用可能な医薬品等の一般名称、販売名称、または治療法などを具体的に記載する。

想定される緊急時に対応するための標準的な治療法がある場合には、その適用方法も記載する。

併用薬・併用療法の設定根拠は適切か

必要に応じて、学会ガイドライン、先行論文等の根拠に基づき、具体的な成績を示し、引用元を記載して記載する。

併用禁止薬・併用禁止療法は適切か

臨床研究実施前及び臨床研究実施中に禁止する治療法を記載する。併用を禁止する医薬品等の一般名称、販売名称、または治療法などを具体的に記載する。

想定される緊急時には使用が許容される場合には、その旨も記載する。

併用禁止薬・併用禁止療法の設定は適切か

必要に応じて、添付文書（併用禁止など）、学会ガイドライン、先行論文等の根拠に基づき、引用元を記載して記載する。

6) 後治療

研究終了/中止後の治療方法は適切か

研究終了/中止後に行う可能性のある治療方法をすべて記載する。

埋め込み型医療機器など研究終了後にも引き続きメンテナンスや定期的な確認が必要な医薬品等については、研究終了後のフォローアップ（不具合等発生時の対応を含む）を記載する。

7. 有害事象（疾病等*）/不具合

この項の内容は、研究対象者の安全性を確保するために必要な内容であるが、どの介入研究においても考え方は共通である。最低限、法令等の規定を遵守して記載する。

*臨床研究法で規定される臨床研究では、疾病等（臨床研究の実施に起因するものと疑われる有害事象）として取り扱われる。

1) 有害事象（疾病等）/不具合の定義及び報告

有害事象（疾病等）/不具合の定義や報告方法について

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。作成しない場合は研究計画書に記載する。

2) 当該研究で予測される有害事象（疾病等）/不具合

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

添付文書・概要書情報、文献等から当該医薬品等の使用により予測される有害事象（疾病等）/不具合を特定し、記載すること。また、必要に応じて、有害事象（疾病等）/不具合が発生した際の処置・対応も記載する。

なお、記載の有無は「未知/既知」の判断基準になるため、根拠資料との整合性を取る。

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

本研究の医薬品等の使用により発生した有害事象及び研究を実施したことにより発生した有害事象を『因果関係あり』とする。具体的には、時間的関連性、薬理作用等により説明できる場合は『因果関係あり』とするが、原疾患、併存症、併用薬/併用療法等、他の要因による可能性が高い場合には『因果関係なし』とする。「不明」の場合は、通常、『あり』に含む。

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

有害事象（疾病等）の重篤度は、研究機関の長や倫理審査委員会への速やかな報告対象となるため、研究計画書に定義を記載する。また、報告様式/報告方法については、研究チームで統一できるように研究計画書もしくは「疾病等発生時の手順書」に記載する。

有害事象（疾病等）の重症度は、一般に、一過性で活動に支障をきたさない程度のものを『軽度』、通常の活動に支障をきたす程度のものを『中等度』、通常の活動を不可能にするものを『高度(重度)』とする。CTCAEを用いる場合には、グレード1～5で判定される。報告期限を設けたり、症例報告書への記載を要する場合には、研究計画書に記載する。

【補足説明】重篤な有害事象（疾病等）とは？

- 死亡
- 死亡につながるおそれ
- 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要
- 障害
- 障害につながるおそれ
- 上記の疾病等に準じて重篤
- 後世代における先天性の疾病又は異常

8. 計画書全般

この項の内容は、研究者以外の支援体制が不十分な場合には、分担研究者等に確認を依頼することが推奨される。支援が不十分な場合には、特に※印のある項目には留意する。

研究名称は適切か

研究名称が概要及び本文と整合していること。研究課題名は対象疾患、研究で使用する医薬品等の名称、研究デザインを盛り込み、研究内容に合致している必要がある。英語表記は日本語研究名称の内容を反映すること。

※的確な版数管理が行われているか

作成日は研究責任（代表）者が作成（固定）した日とすること。

版数を管理するために更新の基準を取り決めておく必要がある。例えば版数は倫理審査委員会へ初めて申請する際に用いるものを 1.0 版とし、その前に研究者間で検討する段階のものは、0.XX 版、倫理審査委員会の意見を反映したのものから 1.X 版、2.X 版…を用いる。1.0 版以降は、大幅改訂の際に整数値を、小幅改訂の際には小数点以下を更新するなど、予め取り決めた版数管理ルールに従って記載する。

版数等をフッター若しくはヘッダーに反映する場合には、ファイル名と整合していることを確認する。

版数管理表を研究計画書表紙裏面に記載することで版数管理しやすく、研究者間で共有しやすい。

【補足説明】版数管理表 記載例

版番号	作成/改訂日	改訂理由	jRCT 公開日	ICF の改訂
1.0	20YY/MM/DD	初版	20YY/MM/DD	初版
1.1	20YY/MM/DD	CRB 指摘対応	20YY/MM/DD	なし
2.0	20YY/MM/DD	安全性情報追加	20YY/MM/DD	有

研究概要は本文の趣旨と相違ないか

研究概要は研究計画書の本文の趣旨と相違ないかを確認する。〔研究概要は原則としてプロトコル本文を固定後にコピー&ペーストで作成することを徹底するとよい。臨床研究登録も原則として研究概要書からコピー&ペーストする。〕

語句の定義と共有

関係者の誤解を招かないよう、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おく。略語を用いる場合は初出時にスペルアウトし定義するか、略語一覧を作成し定義する。

《参考文献等》

- 山口 拓洋（著）「サンプルサイズ的设计」
- 中村 好一（編）「医療系のためのやさしい統計学入門」
- 川村 孝（著）「臨床研究の教科書 第2版」
- ICH-E8 臨床試験の一般指針 <https://www.pmda.go.jp/files/000156372.pdf>
- 前田圭介、室谷健太（編著）「臨床研究アウトプット術」
- 岩崎幸司 「プロトコルライティングセミナー」大阪大学医学部附属病院、Clinical Research Online Professional Certification Program at Osaka University (CROCO)
- 岩崎幸司 「臨床研究の計画立案・コンセプトシート・研究計画書」 整形外科 Vol.71 No.6 (2020-5 増刊)