

Risk Based Approach

グローバル動向を見据えた
RBA 手法の検討についての報告書

2023 年

1st Edition (2024.03.01)

グローバル動向を見据えた RBA 手法の検討についての報告書

目 次

はじめに	2
I. 事業とワーキンググループの活動	4
1. 活動の目的	4
2. 活動の内容	4
II. 本報告書について	5
III. 用語・略語	5
IV. 課題	10
1. リスクの特定及び評価	10
2. リソースの割り当て	11
3. 新たなモニタリングメカニズム	11
4. RBA の効果の検証	11
5. 規制遵守 (Regulatory Compliance)	11
6. コミュニケーション	11
V. 重要事項 (Key Points)	12
1. 特定したリスクと発生したインシデント・ 이슈の蓄積	12
2. 教育とトレーニング、RBA への認識の深化	12
3. 柔軟な戦略 (Adaptive Strategy)	12
VI. 提言	12
1. データに基づいた品質管理システムの構築 (data-driven QMS)	13
2. 教育プログラム	14
3. 新規技術の活用導入 (自然言語解析、ChatGPT 等人工知能など)	14
VII. 臨床研究の品質管理についての海外の動向	15
1. 欧米における臨床試験の品質管理の見直しの取組み	16
(1) 米国	16
(2) 欧州	16
2. 臨床試験品質管理のアプローチ	17
(1) QMS (Clinical QMS)	17
(2) QRM	18
(3) RBQM	20
(4) QbD	22
3. 臨床試験品質管理への RBA プロセスの落とし込み	23
VIII. RBA 手法の臨床試験への適用に関する考察	24
謝 辞	29
執 筆	29
参 考 資 料	31
添付 1 臨床研究におけるリスクに基づく品質管理に関する調査	32
添付 2 PhRMA・EFPIA との意見交換会要旨	41

はじめに

臨床試験の品質は、試験参加者の権利、安全性及び福祉を保護し、試験で得られるデータの信頼性を確保し、適切なデザインに基づき正当に結論が得られていることに立脚している。

“臨床試験の品質”について、明示的に言及したのは、統計家たちであり、イギリスの医師で統計学者でもある Austin Bradford Hill の 1937 年の "The Principles of Medical Statistics" という著書の中という説がある。一方、明示的ではないにせよ、“試験参加者の安全性の確保”、“研究で得られるデータの信頼性の確保”、そして“適切なデザインに基づき正当に結論を得る”、という概念は、科学的水準の進化を除けば、世界初の臨床比較試験と言われる、1747 年のジェームス・リンドによる壊血病の治療・予防に関する臨床試験の時代から議論され続けている。

日本で、“臨床試験の質”が本格的に議論されるようになったのは、医薬品規制調和国際会議から（ICH：International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）が作成したガイドライン ICH E6(R1) Good Clinical Practice (GCP) を基として、1997 年に中央薬事審議会 GCP 特別部会の答申により、厚生省令として国内に国際水準の GCP が法制化され、新 GCP の通称で運用が開始されてからとなる。その後、国の施策を始めとして、臨床試験の質に関する要求とそれを達成するプロセス、GCP の中で求められる品質管理の仕組みについて様々な取組みが行われてきた。

臨床試験の品質は、試験の倫理的側面、科学的側面、法規制遵守の側面といった多面的な要求により達成されるものであり、また時代の流れと共に変化する側面もあるため、一言でそれを定義することは難しく、品質管理の取組みを効果的・効率的に進めることは簡単ではなかった。ICH E6(R1)が世界に登場してから約 20 年を経て、品質マネジメントの効率化、臨床試験の技術革新・複雑化への対応のために、ICH E6(R2)への改定が行われた。この改定で、「臨床試験を実施する過程における全ての段階を通して品質管理システム（QMS：Quality Management System）を履行しなければならない」とされ、さらに「品質管理システムは、リスクベースアプローチ（RBA：Risk Based Approach）を取り入れなければならない」と規定された。

臨床研究のデザインや方法は、ICH E6(R1)の登場後 20 年間で、急速に進化していたこともあり、2016 年に ICH E6(R2) GCP が提起されると、直ちに 5 つの臨床研究機関と 22 か国の 119 人の医療研究者から成る国際コンソーシアムから、EMA、ICH に公開書簡が提出され（その後、FDA にも同様の書簡が提出された）、ICH E6 ガイドラインが、「異なる種類の臨床試験における参加者のリスクレベルのばらつきを十分に考慮しておらず、リスク管理の対応への柔軟性を認めていないこと（The current ICH E6 guideline fails to sufficiently recognize variations in the level of risk for participants in different types of trials and allow corresponding flexibility in managing the risks.）、ガイドラインの適応範囲が狭いこと」など

が、重大な懸念事項として指摘された。

ICH は、これに応える形で、より広範な臨床試験の種類とデータソースを予期し対処するために ICH E6(R2)「GCP」の更なる改定を行い、併せて臨床試験のデザインの支援とデータ収集の計画に係る ICH E8「臨床試験の一般指針」(Guideline on General considerations for Clinical Studies) の改定を行うことをリフレクションペーパーとして公表した (ICH_Reflection_paper_GCP_Renovation_Jan_2017_Final)。

現在、改定作業中の ICH E6(R3)では、臨床試験の品質管理に、Quality by Design (QbD) が導入され、臨床試験の目的に適合した (Fitness for Purpose) アプローチとすることが明記された。

また、先行して改定された ICH E8(R1)「臨床試験の一般指針」では、臨床試験の質を「目的への適合性」(Quality of a clinical study is considered in this document as fitness for purpose.) と考え、臨床試験の目的を、「参加者を保護しながら、リサーチクエスションに答えるために、信頼できる情報を生成し、意思決定を支援することである。」(The purpose of a clinical study is to generate reliable information to answer the research questions and support decision making while protecting study participants.) と捉え、質への要求水準として、「生成される情報の質は適切な意思決定を支援するのに十分であるべき」(The quality of the information generated should therefore be sufficient to support good decision making.) とされた。

さらに、ICH E8 (R1)「臨床試験の一般指針」では、臨床試験の質の管理の方法として、質を計画段階から設計していく考え方 (クオリティ・バイ・デザイン、QbD: Quality by Design) を次のように説明している。「臨床開発プログラムにおける質は、臨床試験のデザイン、計画、実施、解析及びその報告で第一に考慮すべき事項であり、臨床開発プログラムに必要な要素である。臨床試験において、重大な誤りを防止しながら信頼できる方法でリサーチクエスションに答える可能性は、試験の実施計画書、手順、関連する運用計画及びトレーニングの全ての構成要素のデザインに前向きな注意を払うことで飛躍的に向上する。事後的に実施される文書やデータのレビューやモニタリング等の活動は、質の保証のプロセスの重要な部分である。しかしながら、監査と組み合わせた場合においてすら、これらの活動は臨床試験の質を保証するには十分ではない。」(Quality is a primary consideration in the design, planning, conduct, analysis, and reporting of clinical studies and a necessary component of clinical development programs. The likelihood that a clinical study will answer the research questions while preventing important errors can be dramatically improved through prospective attention to the design of all components of the study protocol, procedures, associated operational plans and training. Activities such as document and data review and monitoring, where conducted retrospectively, are an important part of a quality assurance process ; but, even when combined with audits, they are not sufficient to ensure quality of a clinical study.)

GCP リノベーションで指摘されたもう一つの懸念事項として、GCP の適用される範囲が医薬品の製造承認申請のための臨床試験のプロセスに限られていることであり、今後、GCP の概念が、目的やデザインが多様化する臨床試験の計画と実施についてより包括的に扱われていくべきであると述べられている。現在、改定中の ICH E6(R3)では、GCP の適用される範囲について、「規制当局への提出を意図した介入臨床試験に適用に限らず、地域の要件に従って、製造販売承認申請の裏付けとすることを目的としないその他の介入臨床試験にも適用される場合がある」ことを明確にしている。(This guideline applies to interventional clinical trials of investigational products that are intended to be submitted to regulatory authorities. This guideline may also be applicable to other interventional clinical trials of investigational products that are not intended to support marketing authorisation applications in accordance with local requirements.)

これは、臨床研究中核病院（拠点）で実施される様々な種類の介入臨床試験の質について、GCP の概念に沿い、試験の目的に応じた QMS、RBA、QbD が必要になっていくと考えられる。

このような背景を踏まえ、臨床研究中核病院（拠点）の「医療技術実用化総合促進事業「RBA 実装のための取組み」」において、「グローバル動向を見据えた RBA 手法の検討」を行うためのワーキンググループ（WG2）を設置し、2020 年度から拠点間連携活動を行ってきた。

Ⅰ．事業とワーキンググループの活動

1. 活動の目的

グローバル製薬企業、グローバル臨床研究拠点（アカデミア、研究医療機関など）で、日本より先行していると考えられる臨床試験の QMS における最新の RBA 手法を調査し、調査結果を国内臨床試験の QMS の手法及び実施体制にフィードバックすることを目的としている。

2. 活動の内容

まず、国際水準の臨床研究の品質管理について、ガイドライン、標準化団体及び提供されている標準・ツール、情報収集先などに関する調査を行い、引き続きグローバル製薬企業とグローバル臨床研究拠点の協力を得て、臨床試験の品質管理における RBA 実装状況調査を行った。さらに文献等により、RBQM（Risk Based Quality Management）、QRM（Quality Risk Management）、CSM（Centralized Statistical Monitoring）などに関する手法の調査を行い、調査結果について分析検討した。

その後、PhRMA/EFPIA 加盟企業の国内メンバーとの意見交換を行い、国内アカデミアが RBA を更に進展させるための要点について検討した。

II. 本報告書について

本報告書は、前半部分では、これまでの調査とその結果の分析に基づき、この事業を通じて実装と定着が進められてきた国内アカデミアのRBAについて、さらなる進展を図るための課題とその解決のための提言を述べる。後半部分では、国内アカデミアでRBAの遂行時の一助となるように、これまでの調査した情報を集約した。

III. 用語・略語

本報告書で用いられる用語・略語はできるだけ一般的なものを用いるようにしている。用語・略語の不明点があった場合には、以下の用語・略語集を参照頂きたい。

略 語	日本語名	意 味
	英 語 名	
AE	有害事象	被験者に生じたあらゆる好ましくない/意図しない医療上の出来事（臨床検査値の異常を含む）。必ずしも当該医薬品との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。
	Adverse Event	
AESI	特に注目すべき有害事象	WHO とユネスコにより設立された国際医学団体協議会（CIOMS）により、定められている用語。開発品の安全性上の特徴を明らかにするために、同種同効薬や類薬の安全性プロファイル、および構造活性相関や安全性薬理の情報などから想定した有害事象のこと。
	Adverse Events of Special Interest	
ALCOA	ALCOA 原則	データの完全性（データインテグリティ）を証明するために満たさなければならない原資料に求められる要件（FDA） Attributable：帰属/責任の所在が明確である、Legible：判読/理解できる、Contemporaneous：同時である、Original：原本である、Accurate：正確である
	ALCOA Principle	
ARO	アカデミック臨床研究機関	研究機関や医療機関等を有する大学等がその機能を活用して、医薬品開発等を含め、臨床研究・非臨床研究を支援する組織。
	Academic Research Organization	
CAP	米国病理学会	病理医/検査医、臨床検査技師で構成される世界で最も規模が大きい学会の一つ。 活動の一つに技能試験（PT: Proficiency Testing）プログラムの提供があり、日本国内では一般的に「CAP サーベイ」として名が通っている。主に国際的な外部精度管理評価として用いられる。
	The College of American Pathologists	
CBER	生物製品評価研究センター	生物製品（ワクチン、血液、血液製剤、細胞・遺伝子治療薬、移植関連製品、再生医療製品、感染防御医療機器など）の承認審査、製版後安全対策、医薬品情報及び広告の監視、品質等確保、バイオテロ対策。
	Center for Biologics Evaluation and Research	
CDER	医薬品評価研究センター	医薬品の承認審査、製版後安全対策、医薬品情報及び広告の監視、品質等確保。
	Center for Drug Evaluation and Research	
CDRH	医療機器・放射線保健センター	医療機器、放射線機器などの承認審査、製版後安全対策、対象機器に関する基準策定、規制。
	Center for Devices and Radiological Health	

略 語	日本語名	意 味
	英 語 名	
CIOMS	国際医学団体協議会	世界保健機構（WHO）と国際連合教育科学文化機関（UNESCO）が1949年に共同で設立した、医学生物学に関係する学会の代表者から構成されるスイスのジュネーブに本部を置く非政府組織の国際学術団体。医学生物学分野において国際的に広く受け入れられる基本的な声明を提案することを目的とする。
	Council for International Organizations of Medical Sciences	
COI	利益相反	科学的客観性の確保や研究対象者の利益を保護するという研究者や研究機関の責任に、不当な影響を与え、重大なリスクを生じうるような利害の対立状況。
	conflict of interest	
CRC	研究コーディネーター	研究対象者と研究責任医師/責任者、さらに研究依頼者との連絡役となり、研究を実施する研究責任医師/責任者の指示の下、医学的判断、医療行為を伴わない研究業務の支援や、研究に関わる事務的業務、業務を行う院内スタッフ間の調整等、研究業務全般をサポートする者。
	Clinical Research Coordinator	
CRF	症例報告書	各被験者に関して、プロトコルに規定された収集情報（項目）を記録するためのフォーム（様式）。臨床試験の依頼者（Sponsor、医師主導治験の治験責任者を含む）に報告するすべての情報（項目）を記録する様式。オンラインで利用される、電子化された症例報告書は「eCRF」という。
	Case Report Form	
CRO	開発業務受託機関	研究依頼者からの委託を受け、主に医薬品開発における臨床試験や製造販売後調査及び、安全性情報管理を行う企業。
	Contract Research Organization	
CSM	統計的中央モニタリング	中央モニタリング（Centralized Monitoring）に統計的手法を加えたもの。中央モニタリングは、実施機関（サイト）でリスクを直接レビューするのではなく、サイトのデータをサイトから離れた（オフサイト）の単一の場所からリアルタイムでリスク評価する。統計モニタリングは、統計アルゴリズムを用いてデータの外れ値や異常を検出する。これらのモニタリング手法を組み合わせた CSM によって、中央から複数のサイトにわたるあらゆるデータの誤りやサイトの不正行為を検出できる。
	Centralized Statistical Monitoring	
CSV	コンピュータ化システムバリデーション	医薬品製造設備のコンピュータ、マイコン等を内蔵した分析装置、運用する組織、工程、手順について、CSV ガイドライン（医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン）の適用が求められる。
	Computerized System Validation	
CTMS	臨床試験管理システム	治験（臨床研究）における、試験の管理に使用されるソフトウェアシステムの総称。
	Clinical Trial Management System	
DMC	データモニタリング委員会	進行中の臨床試験の中で蓄積されるデータを定期的にレビューし、その結果に基づいて試験継続の適切性や計画変更の必要性を治験依頼者（医師主導治験の場合の治験責任医師を含む）に勧告するために設置される専門家委員会
	Data Monitoring Committee	

略 語	日本語名	意 味
	英 語 名	
EC	倫理審査委員会	ヘルシンキ宣言に基づき医学研究/臨床研究が国際法及び実施国の国内法に則り倫理的な方法で実施されることを保証することに責任を負う機関。米国は IRB、REB (Research Ethical Board)、欧州では EC、REC (Research EC)、IEC (Independent EC) などの異なる呼称で呼ばれることがあるが、基本的に研究者/依頼者 (Sponsor) から独立して、治験を含む臨床試験、臨床研究の倫理的審査を行う組織である。日本では、IRB は主として医薬品や医療機器の承認に関する治験についての審査を行い、倫理審査委員会はそれ以外の臨床試験、臨床研究および疫学研究の審査を行うなど研究倫理審査委員会として別機関として構成される場合が多い。
	Ethics Committee	
eCRF	電子症例報告書	電子化された症例報告書。
	Electronic Case Report Form	
EDC	電子的臨床試験情報収集	インターネット上で電子的に臨床研究のデータを収集し、管理するシステム。医療機関側のスタッフが直接パソコン等の端末に入力した臨床データを、モニターやデータマネージャーがリアルタイムで監視・チェックし、それぞれ操作の履歴を残すこと (監査証跡)、データ入力の遅延や不整合の早期検出を行うことが可能となる。
	Electronic Data Capture	
ePRO	電子的患者報告アウトカム	専用の機器やスマートフォン等を使用し、電子的に収集される PRO。
	Electronic Patient Reported Outcome	
eTMF	電子治験関連文書	電磁的記録で構成される TMF。
	Electronic Trial Master File	
FDA	アメリカ食品医薬品局	日本の厚生労働省に似た役割を持つ。FDA は、消費者が通常の生活を行う際に接する機会がある様々な製品 (食品、医薬品、動物薬、化粧品、医療機器、玩具など) の安全性・有効性を確保するための政府機関である。FDA の中で新薬の承認審査を主に担当する組織は CDER (Center for Drug Evaluation and Research) と呼ばれており、アメリカで医薬品を販売するためには、この CDER (FDA) の承認を取得する必要がある。
	Food and Drug Administration	
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準	ICH が定めた臨床試験を実施するための基準であり、日本では医薬品医療機器等法に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号)」のこと。
	Good Clinical Practice	
HA	保健衛生規制当局	特定の地域の病院、医療サービスを管理する組織。通常、臨床試験においては、臨床試験を行う国の保健当局を指す。
	Health Authority	
ICH	医薬品規制調和国際会議	ICH は、医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議。
	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	

略 語	日本語名	意 味
	英 語 名	
IP	臨床研究用薬（治験薬）	臨床研究において被験薬又は対照薬として用いられる有効成分を含む製剤又はプラセボ。既承認医薬品であっても、承認されていない（製剤組成又は包装）方法で使用する場合、あるいは承認されていない適応症に用いる場合或いは承認された用途についてさらに情報を収集する目的で用いる場合には、既承認医薬品も臨床研究用薬に含まれる。
	Investigational Product	
IRB	治験審査委員会（臨床試験審査委員会）	国内の法令通知では、治験審査委員会（IRB）とされる。治験/臨床試験を行うことの適否やその他の。治験/臨床試験に関連する調査を実施する第三者的な機関を指す。治験/臨床試験依頼者や治験/臨床試験責任医師等とは独立したメンバーで構成される。
	Institutional Review Board	
ISO	国際標準化機構	スイスのジュネーブに本部を置く非政府機関であり、主な活動は国際的に通用する規格を制定すること。
	International Organization for Standardization	
IVRS	音声自動対応システム	電話での自動応答による、治験における“無作為化割付”や“治験薬供給”に関する業務全般を管理する為のシステム。
	Interactive Voice Response System	
IWRS	ウェブ自動対応システム	Web 画面での操作による、治験における“無作為化割付”や“治験薬供給”に関する業務全般を管理する為のシステム。
	Interactive Web Response System	
KPI	重要パフォーマンス指標	構築したプロセスに対して事前に設定した目標値に対する達成度を評価するための指標
	Key Performance Indicator	
KRI	重要リスク指標	リスクの顕在化（または、そうなりそうな状況）をいち早く察知し、被害の発生や影響をできる限り抑えることを狙いとして設定するモニタリング指標。一般的に、「予兆」「前触れ」と表現されるものを検討して設定する。
	Key Risk Indicator	
MST	第三者の専門チーム	臨床試験実施施設あるいはプロジェクトで設置される安全性評価の第三者の専門チーム。
	Medical Surveillance Team	
OMPT	医療品たばこ部門	FDA の 4 部局の一つ。CBER,CDER,CDRH、CTP（たばこセンター）、OSMP（特別医療プログラム部）からなる。
	Office of Medical Product and Tobacco	
OSMP	特別医療プログラム部	オーファン製品、小児用製品、組合せ製品などに関する規制、調整のほか、GCP や諮問委員会に関する全体調整を行う部署。
	Office of Special Medical Programs	
PGx	ファーマコゲノミクス	ヒトゲノムのバリエーションが人の薬物応答にどのように影響するかを研究するもの。
	Pharmacogenomics	
PMC	市販後コミットメント調査	承認時に FDA と製薬企業が書面で合意した調査。承認品目について承認審査過程で特定された不足情報を補うことを目的とする。PMC の実施に法的な拘束力はない。
	Post Marketing Commitments	
PMR	市販後義務調査	2007 年の FDA 再生法成立のに基づき、市販後に企業に対して必要があれば安全性の課題検討を義務付ける。 以下の 4 つの条件下において、PMR を義務付けることができる。 -早期承認（Accelerated Approval）を認めた場合 -子供の服用に関する情報が承認時に十分でない場合 -動物実験のみで承認された場合 -危険性（risk）を評価する必要がある場合
	Post Marketing Requirement	

略 語	日本語名	意 味
	英 語 名	
PRO	患者報告アウトカム	臨床アウトカムの一つであり、症状や QOL に関して、患者が自分自身で判定し、その結果に医師を始め他の者が一切介入しないという評価方法である。例えば、症状日誌や SF-36、VAS 等の患者が自ら報告する症状程度（outcome）。
	Patient Reported Outcome	
QbD	（設計による品質）	製品やプロセスの開発段階から品質を組み込む手法で、個々のプロセスの品質を向上することで全体の品質を高い水準で維持する方法。特にリスクの高いプロセスに優先順位を設けて対応する RBA と併せて実施される。
	Quality by Design	
QMS	品質管理システム	品質に関して組織を指揮し、管理するためのマネジメントシステム。組織運営のためのルールや仕組みであり、仕組みの定着度合いし、運用状況を定期的に確認し、改善を続けていくことが求められる。GCP（IC GCP（R2））では、臨床試験の全ての過程において履行が義務付けられた。
	Quality management systems	
QRM	品質リスク管理	医薬品・医療機器の領域において、品質に係るリスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセスを指す。
	Quality Risk Management	
RBA	リスクに基づく考え方	リスク評価を中心に据え、リソースを最適に配置し、効果的に課題に対処し、リスクを最小化するための手法。品質管理、プロジェクト管理など、さまざまなコンテキストで使用される。 医薬品、医療機器においては、製造品質管理、安全管理の基本的な考え方、GCP（IC GCP（R2））では、臨床試験の品質管理への導入が義務付けられた。
	Risk Based Approach	
RBQM	リスクベース品質管理	リスクベースの考え方をを用いた品質管理手法であり、臨床試験を計画、実施、監視、評価の各段階でリスクに基づき管理を行う。
	Risk Based Quality Management	
SAE	重篤な有害事象	有害事象のうち、以下のもの。 「死に至るもの」「生命を脅かすもの」「治療のための入院または入院加療期間の延長が必要なもの」「永続的または重大な障害／機能不全につながるもの」「先天異常を来すもの」。
	Serious Adverse Event	
SPA	（試験計画書特別評価制度）	医薬品評価研究センター（CDER）および生物製剤評価研究センター（CBER：Center for Biologics Evaluation and Research）が SPA のために採用した一般方針および手順に関する情報を規定するガイダンスで定められた、がん原性試験、最終製品の安定性試験、主要な臨床第Ⅲ相試験のプロトコルについて相談できる制度。プロトコルのデザイン、主要評価項目、試験の遂行、データ解析、効能効果、用法用量など、あらゆる事項について助言・コメントが得られる。
	Special Protocol Assessment (Guidance for Industry)	
TMF	治験関連文書	ICH-GCP で規定している Essential Document（必須文書）に、治験の実施及びデータの品質に対する評価を補助する文書を加えた一連文書。
	Trial Master File	
VAT	付加価値税	日本の消費税のようなもので、EU やアジアなどの国で、物やサービスの購買時に課せられる間接税。
	Value Added Tax	
アウトカム試験	アウトカム試験	目標とする治療効果（outcome）が達成されたかどうか見る試験。
	Outcome study	
イベントドリブン試験	イベント主導型試験	主要評価の発現が定められた数に達するまで継続する試験。
	Event Driven Trial	

略 語	日本語名	意 味
	英 語 名	
依頼者	(治験依頼者、研究依頼者)	臨床試験に責任を持ち、開始する者。単一の個人、製薬企業、政府機関、学術機関、民間団体、その他の組織が sponsor になり得る。試験の開始と実施の両方を行う個人は sponsor-investigator と定義づけられる。日本においては、現状では、臨床研究法、指針において Sponsor の明確な定義はされていない。
	Sponsor	
対照薬	対照薬	治験又は製造販売後試験において被験薬と比較する目的で用いられる薬剤。
	Comparator (Product)	
治 験 使 用 薬	治験使用薬	被験薬ならびに被験薬の有効性及び安全性の評価のために使用する、プロトコルにて使用する薬剤が一般名などにより規定された薬剤（既承認成分および/または未承認成分を含む薬剤）。 具体的には、被験薬、対照薬、併用薬、レスキュー薬、前投与薬、希釈液等が該当する。
	Drugs used in (the) clinical trial	
治験薬	治験薬（臨床研究用薬）	被験薬および対照薬。
	Investigational drug (Product)	
被験薬	被験薬	治験の対象とされる薬物又は製造販売後臨床試験の対象とされる医薬品。 治験薬は対照薬も含めた治験で使われる薬剤ですが、被験薬は研究対象となる薬物（薬剤）です。英語では、用語としての厳格な区別がされず、どちらも IP と表現されることがあり、文脈からの判断が必要な場合がある。
	Study drug (Product)	

(注：他の資料と共用しているため、一部、本書では使用されていない略語・用語についても記載している。)

IV. 課題

これまでの調査結果の検討の結果、国内アカデミアが、グローバル動向を見据えた臨床試験の品質管理へのリスクベース品質管理 (RBQM) の実装に際して、以下が課題となると考えられた。

1. リスクの特定及び評価

RBQM では、試験の計画段階で「臨床試験の重要なプロセス及びデータ/CTQ ファクター」に基づき、臨床試験の重要な品質に関連する潜在的なリスクを、明確に特定し評価することが最重要事項となる。欧米では蓄積されたバックデータ（参照データ）を用いて、このプロセスをデータ駆動型とする取組みが進行しており、リスクの特定及び評価もデータに基づく定量的な検討がなされている。

国内アカデミアでは、参照可能な蓄積データが不足していることもあり、データ駆動型の取組みはまさにこれからという状況と言えよう。現時点では、プロジェクトメンバーの努力に基づき、経験則的な努力によりリスクの特定・評価は定性的に行われている。

2. リソースの割り当て

調査の結果からリソースに関しては、国内外共通の課題であることが認識できた。多様な臨床研究を行っているアカデミアでは、臨床研究に割けるリソースはさらに限られている。そのため、限られたリソースをリスクに基づき臨床試験の品質管理の部分にも適時適所に配分できる仕組みの構築が必要である。

リソースに関しても、臨床試験に係る関係者全てに「重要な部分にフォーカスして質を管理する」という概念に基づく意識の共有が必要となる。

3. 新たなモニタリングメカニズム

欧米製薬企業では、臨床試験の質に関して、リスクに基づくモニタリングに積極的にデータ駆動のメカニズムの取組みを組入れ、さらに生成 AI の導入も検討しながら、効果的・効率的で連続的なモニタリングメカニズムの構築を図っている。

国内アカデミアにおいても、同様の取組みを開始し、RBQM の信頼性と生産性の向上に立ち遅れないことが必要である。

4. RBA の効果の検証

実装された RBA の様々なプロセスについて継続的に見直し・改善していくために、その効果を定期的に検証するプロセスが必要である。欧米製薬企業ではデータ駆動型の RBQM から得られたデータを再帰的に利用することで、RBA プロセスの効果を検証し、連続的に改善を図るような取組みがなされている。このような仕組みを参考にして、国内アカデミアにおいても RBA の効果の検証を行う仕組みの検討が必要である。

5. 規制遵守 (Regulatory Compliance)

国際標準ガイドライン、各国・各地域の規制は、現在では臨床試験環境の進歩と変化に応じてめまぐるしく改定されるようになった。この規制やガイドラインの変更に合わせてリスク管理戦略を定期的に更新し、規制遵守を図ることのできるプロセスが求められる。

6. コミュニケーション

臨床試験の利害関係者（ステークホルダー）間での効果的なコミュニケーションを確保し、プロセス全体での透明性を維持するために、臨床試験に係る機能組織間での協力を促進し、リスク管理に対する包括的なアプローチを確保するための対策を講ずることが必要である。

V. 重要事項 (Key Points)

6つの課題に対して、特に以下の3つがキーポイントとなると考えた。

これらのキーポイントについての取組みの一部は、既に本事業あるいは研究開発推進ネットワーク事業でも検討が進められているところである。

1. 特定したリスクと発生したインシデント・ 이슈の蓄積

過去の臨床試験で発生した品質に係るインシデント及び 이슈並びに規制当局や監査の指摘事項等をデータベースに蓄積し、関係者がこれらのデータに基づき、計画する試験の潜在的なリスクを明確に特定し、より客観的に評価できる環境を構築すること。

2. 教育とトレーニング、RBA への認識の深化

臨床試験に関与するチームメンバーに対して、臨床試験の RBQM とその意義について共通の理解を深めるトレーニングを提供するプログラムを体系的に構築すること。

特に重要なこととして、医師、歯科医師など臨床研究を実施する者への RBQM の啓発プログラムを整え、自らも RBQM をリードできるようになること。

さらに、RBQM の普及と定着のためには、整備のハードルは高いが、臨床試験のリスクベースアプローチをリードできる知識と能力（技術的スキル）を有する者を育成するための指導者を育てるプログラム（Trainer training program）を整備すること。

3. 柔軟な戦略 (Adaptive Strategy)

かつては、医薬品の製造販売承認申請を目的とした治験が臨床試験の品質管理の主な対象であり、そのデザインも現在のように多様化、複雑化しておらず、統一的な標準管理による単一的、定型的な品質管理アプローチが適していたが、現在は品質管理の対象となる臨床試験の範囲や種別が拡大しており、また試験デザインも多様化、複雑化しているため、従来の品質管理手法から脱却し、リスクの変化する性質や臨床試験の実施環境の進化に基づいて随時調整が可能な柔軟な RBQM 戦略を立案すること。

VI. 提言

以下を提言する。

1. データに基づいた品質管理システムの構築（data-driven QMS）

data-driven QMS については、多様な取組みが考えられるが、WG2 の検討で、グローバル製薬企業、海外臨床研究実施機関からの RBA の取組みの調査結果及び頂戴した貴重なご意見から、まずは、過去に特定されたリスクや、実際の臨床試験において発生した品質インシデント、品質 이슈について蓄積し、それをデータとして活用して、新たな臨床試験の品質上のリスクの特定に活用することが重要であると考えられた。具体的な取組みとして次のようなことが考えられるが、これらについても、「重要な部分にフォーカスして質を管理する」という観点に沿って、網羅的に実施するのではなく、効果的・効率的に実施できる柔軟なプロセスを検討しなくてはならない。

（１）過去のリスクの特定と文書化

過去の臨床試験から得られた経験に基づき、特定されたリスクを文書化する。これには、プロトコルの変更、製品の安全性の懸念、データ品質の問題などが含まれる。

過去のプロトコル、モニタリングレポート、品質アセスメントなど、関連する文書を分析し、特定されたリスクを文書化する。

（２）実際のインシデントとイシューの追跡

過去の臨床試験で発生した品質インシデントや品質 이슈に関する情報を追跡する。これには、プロトコルの違反、製品の品質、データ品質の低下に関する問題などが含まれる。

（３）リスク及びインシデント、イシューの分類と評価

特定されたリスクや発生した品質インシデントや品質 이슈を分類し、その影響と発生頻度を評価する。これには、リスクマトリックスやリスク評価ツールの使用が含まれる。

分析結果を文書化し、将来の臨床試験での優先順位付けや予防策の検討に活用する。

（４）定期的なレビューと更新

リスク及び品質インシデント、品質 이슈に関する情報は、定期的にレビューし、最新の情報に更新する。

このレビューには今後の臨床試験計画や品質管理戦略の策定において、新しい情報や学習を組み込むことが重要となる。

（５）文書管理システムの活用

過去の文書（非構造化データ）を適切に管理するために文書管理システムを活用する。これにより、検索可能でアクセスしやすい情報を確保できる。

2. 教育プログラム

海外調査においても、RBQM の実装に欠かせない重要事項として、教育が挙げられた。本取組みでも WG3 がプログラムの開発において成果を報告している。また、AMED の研究開発推進ネットワーク事業においても「QMS の実装に向けた RBA の概念に関する研究者及び研究支援者への教育」で研究成果が報告されている。

海外調査及びグローバル製薬企業との意見交換会において、RBQM の教育については、研究を自ら実施する者への教育とそれを支援する者への教育について、それぞれの立場や専門性及び受講に充てる時間・コストを考慮した柔軟なプログラムの必要性が感じられた。研究組織において円滑なリスクコミュニケーションが図れるための基礎教育と実際に RBQM を運用できるような専門教育を分離して考慮する方法も考えられる。

海外調査及びグローバル製薬企業との意見交換会においても指摘されたキーポイントとして、RBQM の教育を担当できる人材の教育・育成 (Trainer training program) の整備と実施が重要であると考えられた。

3. 新規技術の活用導入（自然言語解析、ChatGPT 等人工知能など）

RBQM における人工知能 (AI) の適用は、臨床試験の実施と管理方法において、時間の効率化と人為的なエラーを回避するために役立つ可能性がある。

機械学習アルゴリズムや予測分析などの AI 技術は、大量の試験データをリアルタイムで分析することが可能となり、従来の監視方法では明らかにならない潜在的なリスクや傾向を早期に特定できる可能性がある。

例えば、医薬品の有効性のメタ解析は既に自然言語処理の自動解析にて、実施されていることが報告されている。

(Stud Health Technol Inform.2022 Jun 6;290:612-616. Doi: 10.3233/SHTI220150.)

また、自然言語処理を用いた、医学論文に対する有害事象の自動判定システムも報告されている。

(https://www.anlp.jp/proceedings/annual_meeting/2020/pdf_dir/E3-2.pdf)

これらの事実より、昨今の自然言語処理技術の進歩とその応用で、RBQM においても計画書を自動解析し、有害事象やリスクを分析できる可能性がある。また AI は人為的な確認ミスを防ぐ役割としても広く扱われているため、RBQM 自体の品質の向上にも役立つ可能性がある。AI を統合した RBQM によりリスク検出プロセスを自動化できれば、データの異常や予想されるパターンからの逸脱を継続的に監視でき、研究の品質管理に繋がる可能性がある。ひいては、RBQM への AI の適用は、臨床試験管理におけるパラダイムシフトであり、試験品質と患者の安全性を確保するためのよりダイナミックで効率的かつ効果的なアプローチの一助になり得る。

VII. 臨床研究の品質管理についての海外の動向

1996 年の ICH E6(R1) GCP ガイドラインの合意が当時の ICH メンバーであった日米欧で合意され、1997 年から日米欧各国で、GCP が医薬品の製造販売承認申請に係る法規制に落とし込まれることとなった。この GCP では、治験（医薬品の製造（輸入）承認申請のために提出すべき資料の収集のために行われる臨床試験）の科学的な質と成績の信頼性を確保することを目的としており、日米欧各極の国々において、治験に限定的にせよ品質管理の取組みが開始された。この取組みは、成績の信頼性の確保に重点が置かれ、得られた治験データを事後的、網羅的に点検（データレビュー、モニタリング）するというプロセスが導入され、それまで各地域、各国でばらばらであった臨床試験の品質の標準化に一定の効果を上げた。ただこれらの「出口管理」の仕組みと活動は、信頼性確保のためのプロセスの重要な部分ではあったが、膨大な労力、時間、経費を必要とした。

医薬品の品質管理のプロセスの見直しの機運は、まず、ICH の医薬品製造の品質 (Quality) 分野で発出され、後に Q カルテットと呼ばれるようになるガイドライン 4 本 [Q8 (R2) : 製剤開発に関するガイドライン (2010 年)、Q9 : 品質リスクマネジメントに関するガイドライン (2006 年)、Q10 : 医薬品品質システムに関するガイドライン (2010)、Q11 : 原薬の開発と製造ガイドライン (2014 年)] の登場により、欧米において一気に高まることになる。それは、これらのガイドラインにおける品質管理の考え方に、QMS (Quality Management System、QRM : Quality Risk Management、RBM : Risk based management、QbD : Quality by Design) という概念が導入されたことによる。このような概念は、すでに医薬品以外の工業製品の品質管理では標準的なものになりつつあるものであり、国際標準化機構 (ISO : International Organization for Standardization) の品質ガイドラインの中に取り込まれていたものである。そして、ISO では、このような品質管理システムはサービス分野の産業が提供している、工業製品のような“形”を持たないサービスについての品質管理にもプロセス管理によって適用可能であるとしていた。これは、製品（結果）に対して点検を行い、不良品を排除する旧来の工業製品型品質管理ではなく、サービス提供のような明確な形を成さない製品であっても、前向きなプロセスによって不良品を排除することが可能であるという概念であった。

このような概念は、まさしく臨床試験の品質管理を改善するものであるという考えにより、欧米では 2010 年頃から一気に、臨床試験の品質管理の新しい方法論を検討する取組みが官民双方で開始され、現在の E6 (R2) において、リスクに基づく品質管理の考え方が導入されることとなった。

1. 欧米における臨床試験の品質管理の見直しの取組み

(1) 米国

米国では、民間団体を中心に臨床試験の品質管理の見直しの取組みが活発に進められてきた。特に Duke 大学を中心として FDA も参加する産学官連携組織 CTTI (Clinical Trials Transformation Initiative)、米国の研究開発型製薬企業を中心に設立された医薬品開発の課題や解決策を共有し新たなプロセスを標準化していくための米国 NPO 法人 TransCelerate、の2つの団体の活動はこの取組みを牽引するものになった。

2010 年から CTTI の中に、臨床試験をモニタリングする効果的かつ効率的な方法を特定するプロジェクトが立ち上げられた。このプロジェクトの初期段階の検討の結果として、臨床試験の品質を全てモニタリングすることは不可能であり、試験実施計画書の設計と運用に、始めから品質に係る事項を組み込むこと (QbD) が必須であるとした。以降、QbD プロジェクトとして現在まで活動を続けている。

2012 年の設立当初から、TransCelerate では、重要な取組みとして RBM (Risk Based Monitoring) イニシアチブ、QMS イニシアチブが組み込まれ、臨床試験の RBM のためのモデルアプローチを開発すること、臨床開発特有の複雑な環境下での品質管理のパフォーマンスを監視し改善することを目的とする Clinical QMS のためのフレームワークの検討が行われてきた。2016 年までにこれらの検討の成果の一部が外部にも公開され、2つのイニシアチブの活動は2021年に終了している。

(2) 欧州

民間主導で取組みが進められている米国とは対照的に、欧州では EMA (European Medicines Agency) 及び欧州委員会の支援により設置された非営利ネットワーク団体 ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) が中心となり、臨床試験の品質管理の見直しの取組みが進められてきた。

2013 年には、EMA から、臨床試験におけるリスクベースの品質管理に関するリフレクションペーパーが発行されている。このペーパーの中では、広範な目的をカバーする臨床試験については、第 I 相臨床試験から大規模な製造販売後臨床試験まで多様な種別、様態があり、単一のツールやアプローチではリスク管理手法は実施できないことが指摘されている。そのため、必要に応じカスタマイズされたアプローチが必要であり、これは臨床試験実施計画書の複雑さ、参加者集団、治療適応やエンドポイントの性質、臨床試験の設定、製品の投与、

試験手順の複雑さなどに依存することなどが述べられされている。臨床試験実施計画書の設計、データ収集ツール、モニタリング及びデータの管理計画などについて、QbD アプローチを実施、その設計段階から RBA による品質管理の取組みを開始すべきであると述べられている。ECRIN は、臨床研究者がヨーロッパで多国間臨床試験を立ち上げ、実施することを容易にするためのヨーロッパの研究インフラである。ECRIN で実施される複数のプロジェクトや臨床試験から蓄積された知識、経験、リソース（総称して「ツール」と呼ばれる）は、実用的なガイド付きのツールボックスに集約されている。これらのツールボックスは、公開され研究者と共有されており、その一つであるリスクベースモニタリングツールボックス（Risk Based Monitoring Toolbox）では、リスク評価、リスクベースモニタリング、RBA を実装した試験実施に利用できるツール類と、それらのガイド（ツールを実際に使用している機関の情報、ユーザーからのフィードバック、情報リンク、その他詳細）となる情報が 2015 年末から提供されている。

2. 臨床試験品質管理のアプローチ

欧米の臨床試験の品質管理の見直しの取組みでは、効果的かつ効率的な品質管理のアプローチとして、医薬品の製造における品質管理すなわち GMP の領域の ICH の品質ガイドライン Q カルテットで導入された、QMS（Clinical QMS）、QRM、RBQM、QbD のアプローチを臨床試験のプロセスに適応させることが議論され検討されてきた。これは、現在の ICH E6(R2) GCP ガイドライン、そしてその後の、ICH による GCP リノベーションの取組みにも大きく影響を与えている。

(1) QMS（Clinical QMS）

ICH E6(R1) GCP では、臨床試験の実施と管理に関する詳細な要件と原則を規定しており、品質管理の重要性にも触れているが、Clinical QMS の導入を「明示的」に必須とはしていなかった。

ただし、ICH E6(R1) GCP では、臨床試験の品質とデータ信頼性を確保するために、品質管理システムの導入と実施は推奨していた。

現在の ICH E6(R2) GCP では、品質管理及び品質管理システムに関する重要な変更が導入された。QMS の重要性が強調され、その導入の必要性が以下のとおり、より具体的に取り扱われている。

主な変更点

- ① QMS の強化: 臨床試験を実施する組織は、適切な QMS を設け、その有効性を確保する責任が求められている。品質管理のプロセスや文書化、品質方針、品質目標の設定など、QMS の要素について具体的な要求されている。
- ② リスクベースアプローチ: リスクベースのアプローチを採用し、リスク評価とリスク管理が臨床試験の全体的な品質管理に不可欠であると位置づけている。リスクベースのアプローチは、Clinical QMS の導入と実施においても重要である。
- ③ 品質リソースの確保: 組織は品質管理に必要なリソースを確保し、品質マネジメントプロセスをサポートするために適切な措置を講じる責任があるとされた。
- ④ サプライヤーと委託業者に関する要件: サプライヤーや委託業者に関する品質管理の要件が強化されており、これらの関係を適切に管理するために Clinical QMS を活用する重要性が増した。

参考: 製薬協 臨床評価部会資料 TF2「臨床試験における QMS 実装に向けた取組み (2018)」

(2) QRM

QRM (品質リスク管理) は、医薬品及び医療機器の製造、開発、規制に関連する重要なコンセプトとなっている。

QRM の基本的な考え方

- ① QMS の強化: 臨床試験を実施する組織は、適切な QMS を設け、その有効性を確保する責任が求められている。品質方針、品質目標の設定、品質管理のプロセスや文書化など、QMS の要素について具体的な要求がされている。
- ② 品質リスクの定義: QRM では、製品の品質に影響を及ぼす可能性のあるリスクを明確に定義し、評価する。これには製品の製造、分析、安全性、有効性に関するリスクが含まれる。
- ③ リスク評価: QRM では、リスクの重要性を評価し、リスクの影響度と発生確率を考慮して優先順位をつける。これにより、重要なリスクに対処するための優先事項を設定できる。
- ④ リスク軽減策の選定: QRM は、優先順位を踏まえて、特定のリスクを軽減するための対策を策定し、実施する方法に焦点を当てる。これには、プロセスの改善、品質管理の変更、トレーニング、設備・体制の更新などが含まれる。

- ⑤ リスク監視と管理: QRM は継続的なプロセスであり、リスク評価とリスク軽減策の効果を監視し、必要に応じて調整する。また、変化する状況に対応できるよう、追加のリスク評価を実施する。
- ⑥ リスクコミュニケーション: QRM でのリスクコミュニケーションとは、リスクに関する情報を適切に共有し、関係者間で透明性を確保するプロセスを指す。これは品質を確保し、リスクを最小化するために重要な側面である。

日米欧を始め国際的に、医薬品及び医療機器の規制において、QRM の原則は具体的に盛り込まれており、その実装は規制当局のガイダンス文書や国際規格を通じて明示されている。

QRM が明示されている医薬品、医療機器に関する国際規格・指針の代表事例

① ICH Q9 (品質リスクマネジメント):

ICH Q9 は、医薬品品質の様々な側面に適用できる品質リスクマネジメントの原則及び手法の具体例を示した国際的な指針であり、QRM の導入を推奨している。このガイダンスでは、品質マネジメントとは、医薬品の製品ライフサイクルにわたる品質に対するリスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する系統だったプロセスであるとしている。

② ISO 14971 (医療機器ーリスクマネジメントの医療機器への適用):

ISO 14971 は、医療機器のリスク管理に関する国際規格で、医療機器業界で広く採用されている。この規格は QRM を中心に構築されており、リスク分析、リスク評価、リスク制御のプロセスを明示的に定義している。規格のタイトル自体が「Medical devices - Application of risk management to medical devices」であり、QRM の実施を強調している。

③ FDA Q9 Quality Risk Management ガイダンス:

米国食品医薬品局 (FDA) は、ICH Q9 を参考にして品質リスク管理の原則を統合し、QRM の実施に関するガイダンスを提供している。FDA は、医薬品及び生物医薬品の開発と製造において QRM を採用することを奨励しており、その具体的な要件を説明している。

④ EMA のリスク評価と制御に関するガイダンス:

欧州医薬品庁 (EMA) も、QRM の原則を採用し、医薬品の品質と安全性を確保するためのガイダンスを提供している。EMA のガイダンス文書では、リスク評価とリスク管理の方法について具体的な指針が提供されている。

QRM は、上記の代表事例のとおり、医薬品、医療機器の製造に関する規制に積極的に導入されていたが、ICH E6(R2) GCP から、今後の GCP リノベーションの取組みの中では、臨床試験の品質管理にも導入が義務付けられる。

一例として、米国 FDA では、2023 年 4 月 12 日に最終ガイダンス「臨床調査のモニタリングに対するリスクベースのアプローチ - 質問と回答 (A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations—Questions and Answers)」を発表した。このガイダンス文書では、「モニタリングアプローチの計画、モニタリング計画の内容の開発、モニタリングへの取組みと伝達」に関する推奨事項が提供されている。米国において、臨床試験の不正行為に関連するリスクは、長年にわたって着実に増大しており、現在では法執行においても大きな注目を集めている。このような状況を背景に、臨床試験のスポンサーに対して、臨床試験の実施の監視に関するガイダンスを最終決定した。これは、試験スポンサーによる監督に対する大きな期待、包括的な品質リスク管理アプローチの必要性が示されている。臨床試験の実施を受託研究機関 (CRO) や学術研究機関 (ARO) などの第三者に大きく依存している企業にとっては、特に厳しい義務が課せられる内容となっている。一方、臨床試験を受託する CRO や、臨床試験を行う ARO では、スポンサーの求めるリスク管理の実施について応じることが必要となる。

(3) RBQM

RBQM は、重要なプロセスとデータポイントを特定し、リソースをそれらの領域に集中させることにより、臨床試験の全体的な品質を管理するためのフレームワークである。RBQM の目的は、臨床試験プロセス全体を通じてリスクを確実に特定し、積極的かつ体系的に管理することである。

ICH E6(R2)ガイドラインでは、臨床試験で RBQM を実装するためのフレームワークが提供されており、このガイドラインは、モニタリングとデータ収集に対するリスクベースのアプローチの重要性と、一元的なモニタリングとリスク評価の必要性を強調している。また、試験の品質を監視するための主要リスク指標 (KRI) の使用に関するガイダンスも提供している。ICH E8(R1) ガイドラインでは、臨床試験の設計、計画、実施、報告における RBQM の使用に関するさらなる指針が提供されている。また、リスクに基づいた治験設計の必要性と、治験全体を通じて継続的なリスク評価と管理の重要性を強調している。

臨床研究の世界では、「リスクベースの品質管理」(RBQM) と「品質リスク管理」(QRM) という用語が、混同されて同じ意味で使用されることがよくあ

る。どちらのアプローチも臨床試験の品質に影響を与える可能性のあるリスクを管理するように設計されているが、両者には本質的な相違がある。

繰り返し説明してきたとおり、RBQM は、臨床試験全体の品質の管理に焦点を当てたフレームワークである。RBQM の目的は、臨床試験プロセス全体を通じて、リスクが特定され、積極的かつ体系的に管理されるようにすることである。

QRM は、臨床試験の品質に影響を与える可能性のあるリスクを評価、管理、伝達する体系的なプロセスである。QRM の目的は、品質に対する潜在的なリスクを特定し、それらのリスクを軽減するための適切な措置を導入することである。QRM は包括的な品質管理システムの重要な要素であり、患者の安全と規制遵守を確保するために不可欠である。ICH Q9 ガイドラインは、臨床試験の品質管理においても、堅牢かつ効果的なリスク管理実践の開発をサポートする包括的なフレームワークを提供している。

RBQM と QRM は、臨床試験におけるリスクを管理するための補完的なアプローチである。両方のアプローチを実装することは、患者の安全、データの整合性、規制遵守を確保するために非常に重要であり、実際、QRM は RBQM の基本的な側面である。RBQM は、最初に包括的な QRM 評価を実施して潜在的なリスクを特定し、適切なリスク管理戦略を策定しない限り、効果的に実装することができない。

	RBQM リスクベースの品質管理	QRM 品質リスク管理
目的	臨床試験全体の品質を管理する	品質に対する特定のリスクを特定して軽減する
集中	重要なプロセスとデータポイント	すべてのプロセスと潜在的なリスク
実装	臨床試験プロセス全体を通じて	具体的なリスク管理プロセス
規制に関するガイダンス	ICH E6(R2) ICH E8(R1)	ICH Q9
主要なツール	集中監視と KRI	リスク評価及び管理ツール
重要な原則	プロアクティブかつ体系的なリスク管理	リスクに基づいた意思決定と継続的な改善
ドキュメンテーション	治験モニタリングとリスク評価計画	リスク管理計画と継続的な評価
コミュニケーション	ステークホルダーとの明	ステークホルダーとの明確か

ション	確かつ透明性のあるコミ ュニケーション	つ透明性のあるコミュニケー ション
-----	------------------------	----------------------

参照：<https://cyntegrity.com/whats-the-difference-between-rbqm-and-grm-in-clinical-trials/>

(4) QbD

QbD は、1992 年に、品質管理研究の先駆者として著名なジョセフ M. ジュラン博士によって最初に提唱された概念とされている。ジョセフ博士はその著書において、品質は製品に組み込まれるべきであり、ほとんどの品質危機や問題は、そもそも製品が設計された方法に関係していると述べている。ジョセフ博士自身は QbD という表現は用いておらず、「品質設計の製品への組み込み (designing quality into product)」という表現であった。(Juran JM. Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services. New York: The Free Press; 1992.)

FDA のジャネットウッドコック医師 (Janet Woodcock) は、CDER の所長だった 2000 年に医薬品安全性評価にリスク管理の概念を導入し、2002 年にはリスクベースのアプローチを使用して医薬品の製造と規制を近代化する「21 世紀の医薬品品質イニシアチブ」を主導した。さらに、FDA 副長官として長官代理を務めていた 2004 年には「医薬品の品質の概念」(Woodcock J. The concept of pharmaceutical quality. Am Pharm Rev 2004; 1-3.) という論文を寄稿し、医薬品の開発、製造、規制におけるリスクベースのアプローチと QbD 原則の採用を強く推奨することになった。FDA が QbD を重視したのは、品質検査の増加が必ずしも製品の品質を向上させるわけではないという認識から始まっており、医薬品、医療機器の製品品質管理の領域において、品質は製品に組み込まれなければならないという QbD の概念が導入された。このことは後の ICH Q カルテットにも踏襲されていき、そして現在、臨床試験の品質管理にも展開された。一方、概念が先行し、詳細なプロセスやその実装については、ガイダンス文書では説明されていなかったため、早期に概念導入の図られた米国においてでさえ、研究者、企業、規制当局の間での混乱が生じていた。(Janet Woodcock, et al. AAPS J. 2014 Jul; 16(4): 771-783. Published online 2014 May 23.)

QbD の一般的概念は、

- ① リスク評価と理解: 製品の品質に対するリスクを評価し、理解する。リス

ク要因を特定し、それらの影響を予測する。

- ② 品質特性の設定: 製品における重要な品質特性 (Critical Quality Attributes, CQAs) を設定する。これらは、製品の品質を定義するために重要なパラメータである。
- ③ 設計実験: 製品設計において、CQAs を達成するための実験と分析を実行する。製品製造の段階では、これらの CQAs が制御されることを確保する。
- ④ プロセス制御戦略: 製造プロセスは設計段階から制御され、モニタリングされる戦略が立てられる。プロセスの制御は、品質の一貫性を確保するために不可欠である。
- ⑤ 連続的な改善: 製品の品質を向上させるために、QbD 概念では継続的な改善サイクルを強調している。データと経験を活用してプロセスを最適化し、品質を向上させる。

臨床試験の品質管理における QbD の具体的な考え方は、

- ① 試験プロトコルの設計: QbD の原則に従って、臨床試験のプロトコルを設計する。試験目的、評価基準、データ収集方法を明確にし、CQAs を設定する。
- ② リスク評価: QbD はリスク評価に焦点を当てる。試験プロトコルの設計段階で、試験の品質に対するリスクを評価し、リスクの重要度に応じた適切な制御措置を設定する。
- ③ 品質システムの導入: 試験の品質管理に QbD の原則を組み込む。プロトコルに基づいて、データの収集と解釈、モニタリング、及び品質管理プロセスを確立する。
- ④ データ解析と連続的な改善: 試験データは継続的に分析され、品質を向上させるための対策が講じられる。QbD の原則に基づいて、試験プロセスを改善し、リスクを最小化する。

3. 臨床試験品質管理への RBA プロセスの落とし込み

欧米においても RBA の臨床試験品質管理への実装については、当初混乱があったようであるが、現在は先にも述べたように様々な取組みによる成果として具体的な実装事例が報告されるようになってきている。

本取組みでの検討においても、当初は収集できる情報に限りがあったが、最近では、RBQM の具体的な手法の実装事例に関する論文も目にするようになってきており、入手できる情報が各段に増えてきている。

本ワーキンググループの活動の成果として、ECRIN のツールボックスのように、

「リスク評価、モニタリング、試験の実施に利用できるツール類」と「教育資材も含めたツール類のガイド」の提供、さらに情報として、「ツールを実際に使用している機関、ユーザーからのフィードバック、利用できる情報リンク」などを一括して提供できるよう活動中である。

本ワーキンググループは、「グローバル動向を見据えた RBA 手法の検討」を目的とし、今年度は、グローバルで用いられている RBA 手法の国内臨床試験実施機関への適用可能性をアカデミアのリソース、実施体制の観点から考察することを第一の取組みとした。これまでの調査で重要と考えられた、具体的な RBA 手法として、Clinical QMS におけるリスク評価のツール、蓄積されたデータに基づく RBQM、統計的手法を用い潜在的リスクをモニタリングする CSM (Central Statistical Monitoring)、さらに臨床試験の品質に関するリスクコミュニケーションを支援するためのデータベースの可能性について考察を行い、その結果を次章にまとめた。

VIII. RBA 手法の臨床試験への適用に関する考察

1. RBQM におけるリスク評価

(1) 日本における臨床研究・臨床試験の種別と品質リスク評価について

臨床試験は、例えばファースト・イン・ヒューマン試験、第 I 相試験、第 II 相試験、第 III 相試験、ポストマーケティング調査といった臨床研究のフェーズ別、あるいは本取組みでの検討においても考慮している、治験、特定臨床研究、指針下研究といった関連法令指針別などに分類できるが、これらの目的に応じて試験のデザインが異なり、リスク評価も画一的、定形的に行うのではなく、目的に応じた柔軟な対応が必要になると考えられた。

(2) 臨床試験固有ではない実施体制、資金、リソースなどのリスクについて

個別に計画される臨床試験の固有のリスクに限らず、その実施の基盤となる組織体制・実施システムに関するリスクについても定期的に評価を行うことが重要であると考えられた。

臨床研究の実施基盤については、臨床研究中核病院で整備が進められており、その体制は整ってきたと言える。しかしながら臨床試験を取り巻く環境の変化や科学技術の進歩に合わせて、リスクの再評価を定期的に行い、実施基盤の改修を行うことが肝要であると考えられた。

現在、臨床研究の実施基盤を整備中の臨床研究機関、医療機関においては、その整備段階から RBA を導入し、組織体制・実施システムの構築においてもリスクに応じた対応により、効率的な資源分配を行うべきであると考えられた。

2. 蓄積されたデータに基づく RBQM

海外臨床研究機関調査、グローバル製薬企業の調査と意見交換の結果、RBQM において、蓄積された臨床試験の情報をデータとして何らかの形で活用しながら進め

られていると考えられた。さらに、data-driven RBQM として、臨床試験の実施中に得られる品質に関するデータを RBQM にフィードバックする手法が報告されている。

data-driven RBQM システム構築においては、データ管理システムや分析ツール、自動化ツールを統合する必要がある。日欧米の規制要件に合致するようにシステムを構築し、試験の進行中に柔軟に対応できる仕組みを整えることが成功の鍵と考えられた。

(1) どのようなデータを蓄積するか

リスク・インシデント・イシューデータ：

試験実施計画書、特定されたリスク、特定されたリスクをモニタリングにするために設定されたリスク指標 (KRI)、実際に発生したインシデント、それらの検討で明らかになったイシューなど

パフォーマンス指標 (KPI)：

モニタリング訪問頻度やデータクレンジングの速度など

データ品質指標：

データエントリーエラー率やモニタリングの検出率

リクエストトラッキング：

プロトコルの変更、重要なイベントの追跡

(2) 蓄積されたデータをどのように活用するか

リアルタイムモニタリング：

データのトレンドや異常を監視し、問題が発生したら迅速に対応

予測分析：

リスクの未然防止や最小化のために将来のリスクを予測

カスタマイズされたダッシュボード：

スポンサーやモニターがリアルタイムで試験の進捗と品質を可視化

(3) その他：

自動化ツールの活用：

データ監視や分析のための自動化ツールの採用

イベントトリガーモニタリング：

事前に定義されたイベントに基づいてモニタリング活動をトリガーし、重要なデータに焦点を当てる

3. 統計的手法を用い潜在的リスクをモニタリングする CSM

CSM (Centralized Statistical Monitoring) は、統計的手法を活用して臨床試験の品質をモニタリングする手法であり、中央で統計的手法を用いて臨床試験のデータを監視し、潜在的なリスクを特定するアプローチである。

通常、中央のモニタリングセンターが臨床試験データをリアルタイムで分析し、

モニタリング活動を効果的に組織する。

CSM は欧米を中心に広く採用されている。FDA や EMA などの規制機関も、統計的手法を加味したリスクベースモニタリングを奨励しており、CSM の実施が進んでいる。CSM を導入するには、統計的手法の理解やトレーニング、データプライバシーの考慮が必要である。また、日欧米の異なる規制要件に対応するために、各規制に準拠した柔軟な形で組み込むことが重要である。

なお、CSM の統計的な精度を確保するためには、相当のデータ量が必要であり、少なくとも症例数が 50 例以上で相当のデータの収集が望める場合、あるいは、すでに臨床試験に関するデータの蓄積が十分でされており参考データとして活用できる状態にある場合に有効な手法であることに留意すべきであり、また、統計ツールの開発・維持・管理には、費用が必要となることにも注意が必要である。

(1) どのような解析を行うか

データトレンドの分析: 逐次データの変化や異常を検知

予測モデリング: データの予測、異常値の予測

リスクスコアリング: リスクの程度を数値化して優先順位付け

統計的モデリング: 予期せぬ変化や異常を統計的に評価

(3) 実際のツールの導入可能性

ツール: SAS、R、Python などの統計解析ツール

Adaptive Trial Design and Monitoring: 統計的モニタリングを随時、試験デザインに反映させていく考え方

(4) 期待される効果

モニタリングの精度向上: セントラルモニタリングにより、オンサイトモニタリングを補完し、品質の向上を図る

リアルタイム対応: 即座にリスクを検知し、適切な対策を講じることが可能

4. 臨床試験の品質に関するリスクコミュニケーションを支援するためのデータベース

Data-driven RBQM では、リスクの特定、評価において蓄積されたデータの活用が重要になる。さらに臨床試験の品質に係る患者、研究者、医師、専門家、支援者、行政担当者などとのリスクに関する情報共有と相互理解（リスクコミュニケーション）のためにデータベースが有効と考えられた。

グローバルメガファーマでは、社内でのリスク情報共有のためのデータベースが構築されている。

(1) 拠点間のリスクコミュニケーション

リアルタイムデータ共有: 各拠点での試験の進捗、リスク、インシデントに関する情報をデータベース上で共有することで、迅速な対応が可能

オンラインコラボレーションツール: チームメンバーがオンラインで情報を共有し、

問題に対する解決策やベストプラクティスを共有できる環境を整備

(2) リスク、インシデントのデータベース化

リスク登録と評価: 各拠点が特定したリスクやその重要度をデータベースに記録し、定期的に評価

インシデントレポート: 発生したインシデントの詳細な記録と対応策をデータベースに統合

(3) データベースの要件

ユーザーフレンドリーなインターフェース: 利用者が容易に情報を入力でき、必要なデータにアクセスできる使いやすいデータベースを構築

通知機能: 関係者が迅速に対応できるように重要なイベントや変更に関する通知機能を実装

(4) コスト、リソース、維持管理

初期投資とランニングコスト: データベースの構築と運用にかかる初期投資と、継続的な運用にかかるランニングコストについて、効果とコストのバランスの検討

スケーラビリティ: 将来の拡張に備え、データベースをスケーラブルに構築し、新しい拠点やプロジェクトの統合の可能性の考慮

トレーニングとサポート: 利用者のトレーニングプログラムとサポート体制を整備

5. デジタルトランスフォーメーション (Dx)

臨床試験の品質管理において、Risk-Based Quality Management (RBQM) のデジタルトランスフォーメーションにはさまざまなデジタルツールが導入され、グローバルメガファーマでは、生成 Ai (Generative Ai) の活用も検討され始めている。

データの標準化やプロセスの統一などの Dx の課題の解決そのものに大規模言語モデル (LLM : Large Language Model) を導入する試みも行われている。

(1) さまざまなデジタルツールが導入される臨床試験の品質管理の課題:

データの複雑性: 複数のデータソースからの情報の統合と処理が必要

リアルタイムモニタリング: トライアルデータのリアルタイムな監視や変更への対応の要求

データセキュリティ: 大量のデータのクラウド管理におけるプライバシーとセキュリティの確保

統一されたプロセスと標準化: プロセスの統一化と標準化が困難

(2) 臨床試験の品質管理の Dx、AI 導入:

生体マーカーの活用: 患者の特定の特性や応答をモニタリング

イメージング技術: 画像解析により、治験の進捗や被験者の状態を遠隔モニタリング

データ分析と予測: 大量のデータを迅速に分析し、リアルタイムで品質リスクを評価、予測

モニタリングの効率化: AI アルゴリズムを用いてモニタリング活動を最適化し、異常やトレンドをリアルタイム検知

リスク評価モデリング: AI アルゴリズムを使用してリスク評価モデルを構築し、試験の特定のフェーズや領域におけるリスクを定量的に評価

非構造化データのデータベース化: 臨床試験において構造化データとされていない大量の文書データについて、手間のかかる標準化を経ず、膨大なリソースを割くことなく、LLM、光学式文字認識 (OCR)、生成 AI の導入より自動的にデータ活用

謝 辞

本報告書の作成にあたり、職務にお忙しい中で、調査協力を頂きました ICN、PhRMA、EFPIA のメンバーの皆様に感謝申し上げます。また、Clinical QMS への RBA の実装に係る意見交換会にご参加頂き貴重なアドバイスを頂きました PhRMA、EFPIA のメンバーの皆様に御礼申し上げます。

執 筆

WG2（グローバルの動向を見据えたリスク評価基準の検討）

報告書作成分科会

井上 雅明、高橋 旭、恵比須 春菜、井澤 優希、佐藤 貴子

（千葉大学医学部附属病院 臨床試験部）

樽井 弥穂、西村 有起、田中 宏美

（大阪大学医学部附属病 未来医療開発部）

小村 悠

（国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 研究推進室）

西村 勉

（京都大学医学部附属病院 先端医療開発機構 臨床研究支援部）

佐藤 善弘

（岡山大学病院 新医療研究開発センター 信頼性保証部）

森田 憲司

（九州大学病院 ARO 次世代医療センター 臨床研究管理部門）

WG2

布川 信太郎（北海道大学病院 臨床研究開発センター 品質管理部門 モニタリング室）

高橋 実央、池田 鈴香（東北大学病院 臨床試験データセンター）

藤林 和俊、小倉 秀剛、中松 将大、飯島 喜美子（順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター）

児玉 知之、清水 瞳（神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター）

船越 公太（九州大学病院 ARO 次世代医療センター 臨床研究管理部門）

執筆協力：

WG1 花輪 道子（千葉大学医学部附属病院 臨床試験部）

WG3 樋掛 民樹（千葉大学医学部附属病院 臨床試験部）

調査協力：

PhRMA Japan 岡本 誠一、平山 清美、早乙女 友香、杉浦 友雅、桑垣 美里、星野 真一郎

EFPIA Japan 山中 雅仁、山下 幸司、正元 晃平、吉岡 孝文

監修

花岡 英紀（千葉大学医学部附属病院 臨床試験部）

免責および著作権に関する事項

本文書は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の医療技術実用化総合促進事業において、臨床研究中核病院の各拠点の連携活動により作成されたものです。

公共の目的において、複製、他文書での引用、翻訳または配布することを許可しますが、その場合には、本書が原典であることを明示し、著作権は本事業に留保されていることを明記して下さい。

なお、上記を明記することで、本文書の使用によって生じうる如何なる苦情、損害またはその他の法的責任を負うものではありません。

参 考 資 料

1. ワーキンググループとその活動
2. これまでの調査・活動と成果
 - (1) 2020 年（非公開）
 - ① R B A手法を反映する国内外の臨床研究に係る品質ガイドラインの調査
 - ② 海外で臨床研究の標準化に係るような団体が提供している R B A関連の標準・ツール等の調査
 - ③ R B Aに関して情報収集先とする海外アカデミア候補の調査
 - ④ アカデミア型 R B Aのポイント（拠点内調査）
 - ⑤ 製薬協/国内製薬企業が公表している RBA 実施状況の調査
 - (2) 2021 年 (https://www.amed.go.jp/program/list/16/01/004_seika.html)
 - ① RBA 実装状況海外調査(ICN:The International Clinical Trial Center Network)
 - ② 臨床研究リスク評価表見本
 - (3) 2022 年（非公開）
 - ① RBA 海外動向調査（PhRMA/EFPIA）
 - ② 臨床研究リスク評価表見本活用状況調査
 - (4) 2023 年（非公開）
 - ① 臨床研究の品質に影響を及ぼす臨床研究リスク事例集
 - ② 臨床研究におけるリスクに基づく品質管理に関する調査（添付1）
 - ③ PhRMA/EFPIA 意見交換会要旨（添付2）
 - ④ RBA 実装状況海外調査（ICN）更新版
 - ⑤ ECRIN への調査依頼項目
 - ⑥ 組織体制・システムのリスク事例
3. RBA の実装に際し参考とすべき資料（外部資料リンク集 2023 年版）（非公開）

添付 1 臨床研究におけるリスクに基づく品質管理に関する調査

本調査は、PhRMA Japan、EFPIA Japan のご協力を得て、2023年7月から9月の間で、当方からの質問にメールベースで回答を頂きました。回答にあたっては、対象となる製薬企業の複数の部門が関係することが予想されたため、1社取り纏めて1回答として頂くようお願いしました。また、質問は日本語と英語併記で作成し、回答も日本語、英語いずれかで回答いただくようお願いしました。

調査結果

回答：PhRMA/EFPIA 加盟企業 全 31 社中 16 社回答（52%）

1. 御社には、臨床試験の品質管理の観点で RBA を主導する専門の組織がありますか？
あるいは専門の担当者が存在しますか？

a) はい	b) いいえ
13	3

a) はい 回答に関するコメント

- ・どちらともいえない。RBQM を主導する組織はあるが、RBA についてはすべての部門がそれぞれに導入しており、特に主管部門という考え方はない。
 - ・専任ではない。兼任 SME（Subject Matter Expert：専門家）という立場。
2. 上記の回答が「a」はい」の場合、可能でしたら、その組織あるいは担当者の概要（人数、役割、プロジェクトへの関与など）を教えてください。
- ・RBQM を主導する組織は、RBM のプロセス構築・システム導入/メンテナンス・Central monitoring の実施を実施。
 - ・専門の担当者1名で、RBA を設計、導入及び検証するまでの過程を管理している。RBA導入に向けた教育や啓発にも取り組んでいる。実際の設計、導入及び検証においては、関係部門の実務担当者が対応している。
 - ・ 1 person for each therapeutic area
訳）各治療領域に 1 名ずつ。
 - ・ 日本：約 3 名

海外：RBA が試験・SOP に組み込まれており、Trial manager が RBA を各試験の中で管理する。

- ・ 米国本社所属の 5 人程度、RBA 導入に係るプロセス、評価方法の確立及び管理を行う。
- ・ 世界全体で 70 名以上で、職責に応じてプロジェクト（試験チーム）へ積極的に関与したり、担当の国のリスク管理を行う。
- ・ Operation 部門の中の専門グループ及び Quality 部門の中の専門グループが存在する。
- ・ We have a specialized organization leading the risk-based approach, the organization consists of Risk Managers and Clinical Data Scientist, this will continue grow to meet the needs of our portfolio.
訳）リスクベースのアプローチを主導する専門組織があり、リスクマネージャーと臨床データサイエンティストで構成されている。

RBQM の導入状況：

3. 臨床試験に RBQM（リスクベースの品質管理）を導入していますか？

a) はい、全ての試験に導入している	b) はい、一部の試験に導入している	c) いいえ
8	7	1

a) はい、全ての試験に導入している 回答に関するコメント

- ・ 明確な基準ではなく、principle-based に近いアプローチを導入している。

4. 上記で「b」 はい、一部の試験に導入している」の場合、RBQM を導入する基準がありますか？

a) はい	b) いいえ
6	1

5. 上記で「a」 はい」の場合、可能でしたら、その基準の概要（疾患領域別、試験フェーズ別、対象例数別、試験デザイン別など）を教えてくださいか？

- ・ 基本的な方針がある。現在、導入後の検証中なので、詳細は割愛する。
- ・ RBQM applies to all phases of clinical studies sponsored by R&D including those for which study activities are outsourced to an External Service Provider. Observational Studies, including World Health Organization (WHO) and Enhanced Passive Safety Surveillance (EPSS), and Investigator-Initiated Studies (IIS) are out of scope.

訳) RBQM は、外部サービスプロバイダーに試験業務を委託しているものを含め、研究開発部門がスポンサーとなっている臨床試験の全フェーズに適用される。世界保健機関 (WHO) 及び強化された受動的安全性サーベイランス (EPSS : Enhanced Passive Safety Surveillance) を含む観察研究、並びに医師主導治験 (IIS : Investigator Initiated Study) は対象外である。

- ・健康成人対象の Phase1 には未導入、その他の導入基準は症例数の多寡など。
- ・ Moving forward, a risk based approach is implemented on interventional phase 1, 2, and 3 trials, internally delivered. Outsourced trials follow the procedures of the CRO with oversight of the process by sponsor. Trials with over 100 participants will also include centralized monitoring and centralized statistical monitoring as part of the risk-based approach. There is also the option to implement these on smaller trials, in particular for rare disease.

訳) 今後は、インターベンション第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相試験において、リスクベースのアプローチを実施し、社内で実施する。外部委託された臨床試験は、スポンサーによるプロセスの監視のもと、CRO の手順に従う。参加者が 100 名を超える試験では、リスクベースアプローチの一環として、集中モニタリングと集中統計モニタリングも実施される。また、特に希少疾病を対象とした小規模の試験でこれらを実施するオプションもある。

6. RBQMの導入によってリスクの特定と管理が効果的に行われていると社内で考えられていますか？

a) はい、効果的に実施されている	b) 一部効果的に実施されている	c) 効果的に実施されていない	d) わからない
8	2	0	5

7. RBQM において、Data-driven QM（データ駆動型品質管理）を導入していますか？

a) はい	b) いいえ	c) 検証中
9	6	1

a) はい 回答に関するコメント

- ・ QTL の基準決めるときに過去試験のデータ等をみて決めた経緯がある

8. 上記で「a」 はい」の場合、利用しているデータは、以下のどのようなものですか？

a) 過去に評価されたリスクのデータ	b) 臨床試験で発生したイシュー（逸脱など）のデータ	c) 蓄積された KRI (Key Risk Indicator)のモニタリングデータ	d) その他
4	6	4	—

※未回答：1 社

9. 上記で「a」 はい」の場合、利用しているデータのデータベース（DB）が社内に構築されていますか？

a) はい	b) いいえ
8	0

※未回答：1 社

10. 上記で「a」 はい」の場合、可能でしたら、その DB の概要を教えてくださいか？

- ・ 過去の PD (protocol Deviation) IPD(Important protocol deviation)が蓄積された DB
- ・ 過去試験のデータセット
- ・ We have started to raise risk observation in our CTMS and it can be used in future to analyze the volume and category of risks identified on trials and support decision making on future trials. This is however new for us and up now the data we use is from individual knowledge of previous trials, e.g. the phase 2 trials prior to the current phase 3

訳）私たちは 治験管理システム（CTMS：Clinical Trial Management System）でリスク観察を開始し、将来的には試験で特定されたリスクの量とカテゴリーを分析し、将来の試験の意思決定をサポートするために使用することができる。しかし、これは我々にとって新しい試みであり、現在我々が使用しているデータは、過去の臨床試験、例えば現在の第 3 相臨床試験の前の第 2 相臨床試験に関する個人の知識から得られたものである。

11. 上記で「a」 はい」の場合、Data-driven QM（データ駆動型品質管理）のデータに基づくリスクの評価は誰が行い、決定していますか？

- a) プロジェクトマネジャー（PM）
- b) 品質管理(QM)担当者
- c) データマネジャー（DM）

- d) 臨床開発モニター(CRA)
- e) 中央モニター (CM)
- f) 統計担当者 (STAT)
- g) プロジェクト責任者 (PR)
- h) その他 (上記の、複数の関係者もしくはプロジェクトチーム) (O1)
- i) その他 (上記に該当なし) (O2)

a) PM	b) QM	c) DM	d) CRA	e) CM	f) STAT	g) PR	h) O1	i) O2
3	2	0	1	1	2	1	7	1

h) その他 (O1) の回答詳細

- ・評価するリスクに応じて、担当者は異なります。 i) その他 (O2) の回答詳細
- ・全ての Function が各リスクの評価に寄与するが、実質 Study manager が議論をリードする。

12. 上記で「a」 はい」の場合、Data-driven QM（データ駆動型品質管理）のデータに基づくリスクの評価は誰に共有され risk 評価結果に基づくアクション検討されますか？

- a) プロジェクトマネジャー (PM)
- b) 品質管理(QM)担当者
- c) データマネジャー (DM)
- d) 臨床開発モニター(CRA)
- e) 中央モニター (CM)
- f) 統計担当者 (STAT)
- g) プロジェクト責任者 (PR)
- h) 本社、本部 (HQ)
- i) 経営層 (EXE)
- j) その他 (上記の、複数の関係者もしくはプロジェクトチーム) (O1)
- k) その他 (上記に該当なし) (O2)

a) PM	b) QM	c) DM	d) CRA	e) CM	f) STAT	g) PR	h) HQ	i) EXE	j) O1	k) O2
2	1	2	1	1	2	0	1	1	7	0

j) その他 回答詳細

- ・リスク評価結果に応じて、適切な担当者にエスカレーションする。
- ・Study team 全員、各 Function がオーナーシップをもって対応することになっている。

17. RBA、RBQM を導入している場合、導入の理由は何ですか？

a) 試験の品質向上のため	b) リスクの特定と管理のため	c) 試験の効率性向上のため	d) 規制要件の遵守のため	e) その他
15	15	13	7	2

中央統計的モニタリング：

18. Data-driven QM の一環として、中央統計的モニタリング（CSM）を導入していますか？

a) はい	b) いいえ
9	7

19. 上記で「a) はい」の場合、可能でしたら CSM で利用している統計手法を教えてください。

- a) Descriptive Statistics（記述統計 DS）：
対象データの平均値、標準偏差、中央値、パーセンタイルなど
- b) Statistical Process Control (SPC)（統計的プロセス管理）：
試験データの統計的な制御チャート（平均値チャート（X バー・R チャート、X バー・S チャート）範囲チャート（R チャート、S チャート）および異常チャート（ヒストグラム、パレート図など）
- c) Regression Analysis（回帰分析 RA）
- d) Outlier Detection（外れ値検出 OD）
- e) Statistical Sampling（統計的サンプリング SS）：
試験データの統計的なサンプリング手法を使用して、特定のデータポイントやサイトを選択
- f) Data Trend Analysis（データトレンド分析 DTA）：
試験データの時間的な変化や傾向を分析
- g) その他（Other）

a) DS	b) SPC	c) RA	d) OD	e) SS	f) DTA	g) Other
2	3	1	4	2	2	2

人工知能（AI）に基づくリスク予測：

20. AI に基づくリスク予測を、臨床試験の品質管理に導入していますか？

a) 導入している	b) 導入を計画している	c) 検討中である	d) 導入の予定はない	e) 分からない
0	2	2	3	9

18. 上記で「a」導入している、b」導入を計画している」の場合、差支えのない範囲でその概要を教えてください？

※回答なし

19.もし、AI 技術を用いたリスク管理ソフトウェアを利用している場合、可能であれば、その名称を教えてください。

※回答なし

GCP リノベーションへの対応状況：

20. ICH-E8(r1)、ICH-E6(r3)への対応準備を行っていたら、その概要を教えてください。

- ・ GCP renovation への適応というわけではないが、「Protocol simplification」と「データに対する Query 削減」の2つの Project を行っている。
- ・ E6(R3)では、現在のプロセス（E6（R2））でも特に大きな問題はないと思うが、以下は対応していく必要があると考える。
 - ✓ SOP 内の用語の変更（Participants 以外は、R2 用語を採用しているため）
 - ✓ GCP ハンドブックの配布 [ガイダンス発出後に世界的に配布予定]
 - ✓ 必須文書の特定や原本保管場所の特定の方法（個々の試験で取り決めるようになっているが、かなりコメントが出ると思われるため、最終ガイダンスで検討）
 - ✓ [国内のみ] 新人 GCP 研修資料の大幅な見直し
- ・ ICH-E8(r1)、ICH-E6(r3)と現行の SOP の Gap assessment 中。
- ・ SOP の見直し
- ・ オペレーション部門、QA 部門、薬事部門の限られたメンバーで今後の方針のアイデアを

出し合う打ち合わせを数回実施。

- Our RBQM approach applies the principles of Quality by Design as recommended E8 R1, including identification of Critical to Quality factors as part of the risk assessment of the study design and the study protocol. We have reviewed the current drafts of E6 R3 and continue to monitor industry discussion of these changes to ICH recommendation on quality risk management. We are considering what impact it will have on our risk-based approach. While the language has changed significantly in some areas, our feeling currently is that the intent and recommendations are similar to E6 R2 and may not require major changes to our model but we will continue to evaluate this.

訳) 当社の RBQM アプローチは、推奨されているE8 R1 のクオリティ・バイ・デザインの原則を適用しており、これには試験デザインと試験実施計画書のリスクアセスメントの一環として、クリティカル・トゥ・クオリティ (Critical to Quality) 因子の特定が含まれる。私たちは E6 R3 の現在のドラフトをレビューし、品質リスクマネジメントに関するICH 勧告のこれらの変更に関する業界の議論をモニターし続けている。私たちは、この変更が私たちのリスクベースアプローチにどのような影響を与えるかを検討している。文言が大きく変更された部分もあるが、現在のところ、その意図と勧告は E6 R2 と同様であり、私たちのモデルに大きな変更を加える必要はないかもしれないというのが私たちの感触だが、この点については引き続き評価していく。

21. GCP リノベーションへの対応によって、臨床試験の品質リスクの管理プロセスが大きく変わりますか？

a) 変わる	b) 変わらない	c) まだ分からない	d) その他
1	6	8	1

重要なプロセス及びデータ/CTQ ファクターの特定について：

22. 臨床試験の重要なプロセス及びデータ/CTQ ファクターの特定を行っていますか？

a) 行っている	b) 一部行っている	c) まだ行っていない	d) その他
10	2	4	0

23. 上記で a)または b)の場合、重要なプロセス及びデータ/CTQ ファクター特定のための基準や手順書がありますか？

a) 基準、手順書ともにある	b)基準がある	c)手順書がある	d)準備中	e)その他
9	0	2	1	0

その他：

日本の臨床研究中核病院、ARO が臨床試験の品質管理における RBA の実装において、果たすべき役割、期待される行動など、ご意見を頂けましたら幸いです。

- RBA は誰かが行うことではなく、全ての関わる人が理解し、導入することが大切なので、教育が重要かと思います。日本人にとって、“品質がよい”とは“完璧なもの”というイメージがかなり強いので、“重要な部分にフォーカスして質を管理”（逆に言えば“重要でない部分は細かい部分には目をつぶる”）という概念自体が受け入れにくいと思うので、この考え方の浸透は非常に大きな課題かと思います。（現場は受け入れても監査で指摘されると元に戻るため、監査部門も含めた質の考え方の統一が重要です）

また、RBA で大切なことは、試験開始前に“臨床試験の重要なプロセス及びデータ/CTQファクターの特定”が適切に行えるか、それを試験に関わるものとししっかり共有し、皆が同じ視点で試験を実施できるかにかかります。軽重をつけていくので、そのかけるバランスを間違えてしまうと試験は受け入れられない質になる可能性があります。“臨床試験の重要なプロセス及びデータ/CTQ ファクターの特定”をどのように行うか、また質が担保できるようにあらかじめ試験デザインを工夫する（Quality by Design）ことが大変重要となるので、その教育も大切かと思います。（以降のモニタリングや Risk 管理は、想定通りに Risk 管理ができていることを確認する手段ですので、前段階の試験計画段階が大変重要です。）

中核病院には、このような考え方の普及定着活動や教育を是非行っていただければ、お願いしたいです。

- データの相互運用性の向上（data interoperability）
プロセスの最適化の促進（process optimization）
ペイシェント・センタード・ケアの価値観の共有（治験依頼者と医療機関）
- 施設側での RBA 体制の強化と徹底（やらなくて良い Quality への注力をしないことで効率的な臨床試験を実施する）
- 日本の臨床試験のモデル施設となって、他の医療機関をリードする立場となってほしい。

※ 上記、調査結果の集計では、企業固有情報に触れる部分は削除しています。また、自由記述の回答については、一部文書を原文から編集させていただいた部分があります。また、回答に含まれる略号については、集計の際にできるだけ補足をさせていただきました。

最後に、重ねて本調査にご協力いただきました PhRMA Japan、EFPIA Japan の皆様に感謝申し上げます。

添付 2 PhRMA・EFPIA との意見交換会要旨

- 日 時： 2023 年 12 月 13 日（水）13:00～15:10
形 式： ハイブリッドミーティング（会場対面＋ZOOM Web）
会 場： 日本橋ライフサイエンスビルディング 2 LSB-2-901 会議室
出席者： 表記順不同、職位・敬称略
- [会場]
- PhRMA： 岡本誠一¹⁾、平山清美¹⁾、早乙女友香²⁾、杉浦友雅³⁾
EFPIA： 山中雅仁⁴⁾、山下幸司⁴⁾、正元晃平⁵⁾
WG2： 小村悠⁶⁾、西村勉⁷⁾、佐藤善弘⁸⁾、森田憲司⁹⁾、
樽井弥穂¹⁰⁾、井上雅明¹¹⁾（進行）、花岡英紀¹¹⁾
（事務局）高橋旭、恵比須春菜、井澤優希、佐藤貴子
- [オンライン]
- PhRMA： 桑垣美里¹²⁾、星野真一郎¹²⁾
EFPIA： 吉岡孝文¹³⁾
WG2： 布川信太郎¹⁴⁾、高橋実央¹⁵⁾、池田鈴香¹⁵⁾、藤林和俊¹⁶⁾、
小倉秀剛¹⁶⁾、中松将大¹⁶⁾、飯島喜美子¹⁶⁾、清水瞳¹⁷⁾、
田中宏美¹⁰⁾
AMED： 小川りさ、新井貴子
- 議 題：
- ご挨拶
 - 参加者の自己紹介（職種と RBA の取り組み経験など）
 - 臨床研究中核拠点の取組み（別紙 1）
 - ご協力いただいた RBQM 調査結果（別紙 2）
 - 1. 意見交換：データに基づくリスクの評価
 - 2. 意見交換：RBQM の実施体制
 - 3. 意見交換：RBM および Central Statistical Monitoring（方法とツール）
 - 4. 意見交換：今後の展望（教育、ICH E6 (R3) GCP、Ai 活用など）
 - 御礼
-

1) MSD 製薬、2) ファイザー、3) ブリストルマイヤーズスクイブ、4) バイエル薬品、5) 中外製薬、
6) 国立がんセンター東病院、7) 京都大学、8) 岡山大学、9) 九州大学、10) 大阪大学、11) 千葉大学、
12) イーライリリー、13) アレクシオンファーマ、14) 北海道大学、15) 東北大学、16) 順天堂大学、17) 神戸大学

意見交換要旨：

1. 意見交換：データに基づくリスクの評価

RBA の導入と理解には全員が関与し、教育が重要であることが確認された。
日本における品質に対して細部にまで完璧を求める文化が、RBA の考え方、すなわち「重要な部分にフォーカスして質を管理する」という概念の受け入れを難しくしているとの認識が示された。

RBA では、試験計画段階での「臨床試験の重要なプロセス及びデータ/CTQ ファクターの特定」が根幹であり、これを基に RBQM を進められることが確認された。

Quality by Design (QbD) の重要性が指摘され、試験の実施の前段階で、試験の目的に沿って、試験の質を確保できる試験デザインとなるように検討しておくことが、後のモニタリングやリスク管理に影響を与えることが述べられた。

RBQM の導入状況については、ほぼ全ての企業が何らかの形で導入していることが確認され、その中でもデータ駆動型のアプローチがどの程度実施されているかについて議論された。

Data-driven RBQM: 臨床試験のリスクベースの品質管理 (RBQM) は全ての企業で導入されていたが、データ駆動型のアプローチについては、

- ① 蓄積された過去データを基に新たに計画する試験のリスクの特定と評価に活用し評価の客観性を高める
- ② CTQ に応じて設計され、試験デザインに織り込まれた重要なリスク指標 (KRI) について設定された品質許容限界 (QTL) の閾値を超えたものについて随時モニタリングする
- ③ QTL は、CTQ に沿って、一つの試験で3つ程度の設定とする（多数設定するとデータ過多となり対応ができなくなる＝
- ④ 試験中に、試験から得られるデータを次のように定期的に監視する
 - (ア) 国・地域ごとに比較、過去データとの比較
 - (イ) 全体データからの外れ値を検出
 - (ウ)トレンド（傾向）を追跡し、異常を検出

特に、臨床試験においてデータを基にリスク評価と管理を行うプラクティスの重要性が示された。

データに基づくリスク管理: 企業はデータを用いてリスクを特定し、管理するシステム

やツールを利用しているが、その適用は試験の規模や重要性に応じて異なる。大規模な試験ではシステムを通じてリスク管理が行われる一方で、小規模な試験では個々の判断が必要になることが示された。

アカデミアにおける課題: アカデミアにおいては、data-driven RBA の導入に際してデータが限られていることが課題とされたが、品質に関するデータの集約化や過去データの活用などの取り組みで、リスク評価の客観性を担保するための工夫やアプローチが求められた。

2. 意見交換：RBQM の実施体制

RBQM 導入におけるクオリティマネージャー主導のアプローチ、全員参加型のアプローチに関して議論が行われた。クオリティマネージャーが専門知識を持つ重要な存在である一方で、必ずしも専任が必要というわけではなく、アカデミアではその規模やリソースに応じて、異なるアプローチが取られるべきだとされた。

一部の企業では、オペレーションとデータマネジメントが協力してクリティカルデータとプロセスを特定し、チーム全体でリスクを管理する体制を構築していることが紹介された。このアプローチでは、各メンバーが関係するリスクについて、リスクオーナーとして指名され、チームでの協力により RBQM を推進している。

アカデミアではリソースの制約があるため、全員が RBA と RBQM の理念を理解し、共に取り組むことの重要性であり、専門家依存を避け、チーム全体で RBA と RBQM を理解し実践する文化を育むことが RBQM 成功への鍵となるとされた。このよう全員参加型アプローチが有用とされたが、チーム編成において RBQM に経験豊富なメンバーを必ず配置し、ファシリテーターとして重要な役割を果たすことが、効果的なリスクマネジメントの実施につながるようにする工夫も必要とされた。

3. 意見交換：RBM および Central Statistical Monitoring（方法とツール）

Risk-Based Monitoring (RBM) および Central Statistical Monitoring (CSM) の導入と実践について議論された。特に、アカデミアにおける RBM/CSM の適用可能性、CSM ツール使用時の課題、適用の基準となる症例数・施設数、およびツールの内製がディスカッションの中心となった。

RBM/CSM の導入課題: アカデミアでの導入課題として、CSM システムベンダーから提示された、システム導入にあたって、高額な費用と専門トレーナー育成が必要であること、検出力の関係で症例数が 50 例未満では適用が難しいとされたことが示され、

これに対して、議論が進められた。

CSM は任意の規模の試験で適用可能だが、症例数が多い場合に、より精度持って機能するという見解が示された。症例数が少ないと外れ値検出などが困難になる。

内製化の動向: 企業によっては、データアナリシスやアウトライヤー解析を内製化しており、これには IT やビジネスインテリジェンスの専門知識が活用されている。内製化により、フレキシブルなカスタマイズと迅速な対応が可能になる。

内製化のアカデミアでの対応: アカデミアでは、データサイエンス学部などの存在を利用し、データアナリストやデータサイエンティストと連携することで、RBM/CSM のシステム導入やさらに内製化を進める可能性がある」と議論された。

4. 意見交換：今後の展望（教育、ICH E6 (R3) GCP、AI 活用など）

この議論では、臨床試験の品質管理における Risk-Based Monitoring (RBM) と Central Statistical Monitoring (CSM) の取り組み、特に内製化の動向、データの構造化、デジタルプロトコルの利用、そして ChatGPT をはじめとする AI 技術の活用について幅広く話し合われました。

AI 技術の活用: 企業は社内で ChatGPT をパイロット運用しており、データプライバシーの懸念から、外部のオープン AI ソリューションではなく、内製化した AI を用いることを検討しています。これにより、オーディットレポートや適合性調査結果などの社内ドキュメントから学習させ、臨床試験におけるリスク予測やサジェスション提供を目指しています。

データの構造化: デジタルプロトコルの推進により、プロトコル情報の電子化が進んでいます。これはオートメーションの強化やリスク予測の向上に寄与し、臨床試験の設計変更によるデビエーション削減にも繋がる可能性がある」とされました。

問題の集約と管理: 企業やアカデミアは、デビエーションやインシデントなどの問題を集約し、これらの情報からリスクマネジメントや品質向上の取り組みを進める必要があります。これには、構造化されたデータベースの構築と、そのデータを分析・活用するための内製化されたシステムやプロセスの確立が求められます。

実践の課題: AI やデジタルプロトコルの導入は、構造化されたデータの収集・分析能力を高める一方で、データマネジメントプラクティスの標準化、システムバリデーションの要件、そしてリソース割り当ての決定など、多くの課題を内包しています。特に、ア

アカデミアではこれらの取り組みを推進するためのリソースや意思決定プロセスの確立が大きな挑戦となっています。

議論は、臨床試験の品質向上を目指す上での AI 技術の活用方法、データの構造化、及びその実践の課題に焦点を当てました。企業とアカデミア双方が直面するこれらの課題に対する取り組みが、今後の臨床試験品質管理の進展において重要な役割を果たすことが期待されます。

以上