

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

2024 年度  
追補

2025.3.31

---

## 目 次

はじめに.....	3
略語・用語.....	6
1. RBQM の海外動向の調査とフレームワークの整理.....	8
1) RBQM のフレームワークに関する海外の報告.....	8
2) 海外の RBQM のフレームワークの日本への適用の議論.....	11
3) CTQ 要因の特定と QbD についての議論.....	19
4) RBQM の重要コンポーネントである QTL、KRI の議論.....	26
5) QTL、KRI の設定に関する議論.....	29
6) リスクのモニタリング.....	31
7) ARO の目指す日本版 RBQM インフォグラム.....	33
引用文献（まとめ）.....	36
2. 日本版「RBA プロセス工具箱」の構築案作成.....	38
1) CTTI QbD Toolkit および ECRIN RBM Toolbox の分析.....	38
2) 「RBA プロセス工具箱」のサイトマップモックアップ.....	38
3) 「RBA プロセス工具箱」の維持管理.....	39
4) 維持・管理体制.....	40
さいごに.....	41
執 筆.....	42

## はじめに

臨床研究中核病院（拠点）における「RBA 実装の取り組み」WG2（グローバル動向を見据えたリスク評価基準の検討）は、令和2年（2020年）に活動を開始し、グローバルでのRBA実装状況やリスク評価手法に関する調査を進めてきました。その成果は令和5年（2023年）までに報告書 [1]としてまとめられています。

令和6年度のWG2の活動では、これまでの調査結果を踏まえ、リスクとデータに基づく臨床試験の品質管理手法である **RBQM** にさらに注目し、以下の取り組みを実施しました。

### 1. RBQM の海外動向の調査とフレームワークの整理

海外の文献を基にRBQMの現状を調査・整理し、日本国内のAROが目指すべきRBQMフレームワークを、視覚的にわかりやすいインフォグラムとして作成しました。

### 2. 日本版「RBA プロセス工具箱」の構築案作成

信頼性の高いRBQMに係る情報発信プラットフォームとして長期に情報提供を行っているCTTI QbD Toolkit [2] および ECRIN RBM Toolbox [3] を分析し、AMEDが蓄積してきたRBAに関連する成果物を、利用者にとって信頼性・可用性の高い形で発信する日本版「RBA プロセス工具箱」の構築案を作成しました。

以下、これらの調査の内容と成果について、昨年2023年度の報告書 [1]の追補として報告します。

なお、本報告書の作成段階で、ICH E6 (R3) GCP が Step 4\*に到達 [4]しました。本報告の検討において重要な事項となるQbDとRBQMの臨床試験への実装が強く推奨されています。

ICH E6 (R3) Final version (2025.1.6)	WG2 日本語仮訳
II. PRINCIPLE OF ICH GCP (Excerpt from the preamble)  Clinical trials should be designed to protect the rights, safety and well-being of participants and assure the reliability of results. <b>Quality by design should be implemented to identify the factors (i.e., data and processes) that are critical to ensuring trial quality and the risks that threaten the integrity of</b>	II. ICH GCP の原則 (前文から抜粋)  臨床試験は、参加者の権利、安全、ウェルビーイング(身体的・精神的・社会的健康)を保護し、結果の信頼性を保証するように設計するべきである。 <b>試験の品質を保証するために重要な要因（データとプロセス）と、それらの要因の完全性、そして最終的には試験結果の信頼性を脅かすリスクを特定するために、設計による品質(QbD)</b>

<p><b>those factors and ultimately the reliability of the trial results.</b> Clinical trial processes and risk mitigation strategies implemented to support the conduct of the trial should be <b>proportionate to the importance of the data being collected and <u>the risks to trial participant safety and the reliability of trial results.</u></b> Trial designs should be operationally feasible and avoid unnecessary complexity.</p>	<p>を実施すべきである。試験の実行をサポートするために実施される臨床試験プロセスとリスク軽減策は、<b>収集されるデータの重要性と、<u>試験参加者の安全と試験結果の信頼性に対するリスクに比例するべき</u></b>である。試験設計は運用上実行可能で、不必要な複雑さを回避するべきである。</p>
<p>III. ANNEX1 3.10 Quality Management (Excerpt from the preamble) The sponsor should implement an appropriate system to manage quality throughout all stages of the trial process. Quality management includes the design and implementation of efficient clinical trial protocols, including tools and procedures for trial conduct (including for data collection and management), in order to ensure the protection of participants' rights, safety and well-being and the reliability of trial results. <b>The sponsor should adopt a proportionate and risk-based approach to quality management, which involves incorporating quality into the design of the clinical trial (i.e., quality by design) and identifying those factors that are likely to have a meaningful impact on participants' rights, safety and well-</b></p>	<p>III. 付属文書 1 3.10 品質管理 (前文から抜粋) 治験依頼者は、治験プロセスのすべての段階を通じて品質を管理するための適切なシステムを実施するべきである。品質管理には、参加者の権利、安全、ウェルビーイング(身体的・精神的・社会的健康)の保護および治験結果の信頼性を確保するための、治験実施のためのツールと手順(データ収集と管理を含む)を含む、効率的な治験実施計画書の設計と実施が含まれる。<b>治験依頼者は、臨床試験の設計に品質を組み込み(つまり、設計による品質: QbD)、参加者の権利、安全、ウェルビーイング(身体的・精神的・社会的健康)および結果の信頼性に有意な影響を与える可能性のある要因(つまり、ICH E8(R1)に記載されている品質に重要な要因: CTQ 要因)を特定することを含む、比例的かつリスクに基づく品質管理アプローチを採用するべきである。</b> 治験依頼者は、治験で実施された</p>

---

<p><b>being and the reliability of the results (i.e., critical to quality factors as described in ICH E8(R1)).</b> The sponsor should describe the quality management approach implemented in the trial in the clinical trial report (see ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports).</p>	<p>品質管理アプローチを治験報告書に記載すべきである（ICH E3「臨床試験報告書の構造と内容」を参照）。</p>
--	--

### 参考文献

[1] グローバル動向を見据えた *Risk Based Approach* 手法の検討についての報告書 (2023) , <https://www.amed.go.jp/content/000128726.pdf>

[2] CTTI, *QbD Toolkit*, <https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/>

[3] ECRIN, *RBM Toolbox*, <https://ecrin.org/risk-based-monitoring-toolbox>

[4] ICH E6(R3) Step 4, <https://www.pmda.go.jp/files/000273074.pdf>

\* ICH Step 4 : ガイドライン案が総会の規制当局代表者によって最終的に合意、採択された段階

## 略語・用語

ARO	(学術臨床研究支援組織)	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をいう。
	Academic Research Organization	
ACRO	(開発業務受託機関協会)	米欧の開発受託機関 (CRO) を中心に、米国で結成された非営利団体である。
	Association of Clinical Research Organizations	
CTTI	臨床試験変革イニシアチブ	臨床試験変革イニシアチブ (CTTI) は、臨床試験の品質と効率性の向上を目指す個人および組織のグループである。適切に設計され実施された臨床試験の課題を特定し、これに対処するべく試験の改善と近代化のための推奨事項を提供することを目的として、2007年にデューク大学と米国食品医薬品局によって共同設立された。
	Clinical Trials Transformation Initiative	
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	
ECRIN	欧州臨床研究支援ネットワーク	欧州における多国籍臨床研究の促進を目的として、欧州委員会の支援の下に立ち上げられた組織。
	European Clinical Research Infrastructures Network	
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準	通常、ICH が定めた臨床試験を実施するための基準 (ICH E6) を指し、日本では ICH E6 に沿って定められた、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。現在、ICH E6 (R3) (改定第 3 版) が ICH の加盟国の最終合意 (Step 4) に到達している。
	Good Clinical Practice	
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	

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	
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。 ICH E8 (R1)、ICH E6 (R3) では、その実施が推奨されている。
	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、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 (ICH E6 (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 (ICH E6 (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	リスクに基づく考え方をう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	
(TCB)	トランスセラレート・バイオフーマ	TransCelerate は、グローバル大手バイオ医薬品企業 10 社により結成された。新しい革新的療法の供給の簡略化と促進によって世界中の人々の健康改善を目指す非営利団体。現在、20 社のグローバル大手バイオ医薬品企業がメンバーとなり、研究開発の革新を推し進め、共通の研究開発課題を特定・解決し、患者の安全を向上させることに注力している。
	TransCerelate BioPharma	

# 1. RBQM の海外動向の調査とフレームワークの整理

## 1) RBQM のフレームワークに関する海外の報告

2013 年以降、FDA と EMA は RBM と RBQM の使用を推奨してきました。その結果、海外では RBM/RBQM に関する様々な報告がなされています。特に RBQM のコンポーネント（構成要素）に関するもの、そして RBQM あるいは RBQM のコンポーネントのフレームワークに関するものについて、WG2 として注目しました。

RBQM のコンポーネントについては、タフツ大学臨床研究センターが、米欧日亜の製薬企業、バイオテクノロジー企業、CRO を対象とした RBQM の導入状況に関するオンライン調査で用いた 3 2 のコンポーネント（図 1） [5]がよく整理されており、日本の ARO でも参考になると考えました。このコンポーネントは ACRO が欧米の CRO を対象に行った同様の調査の際に利用した 8 つの RBQM コンポーネント（図 2） [6]を発展したものです。

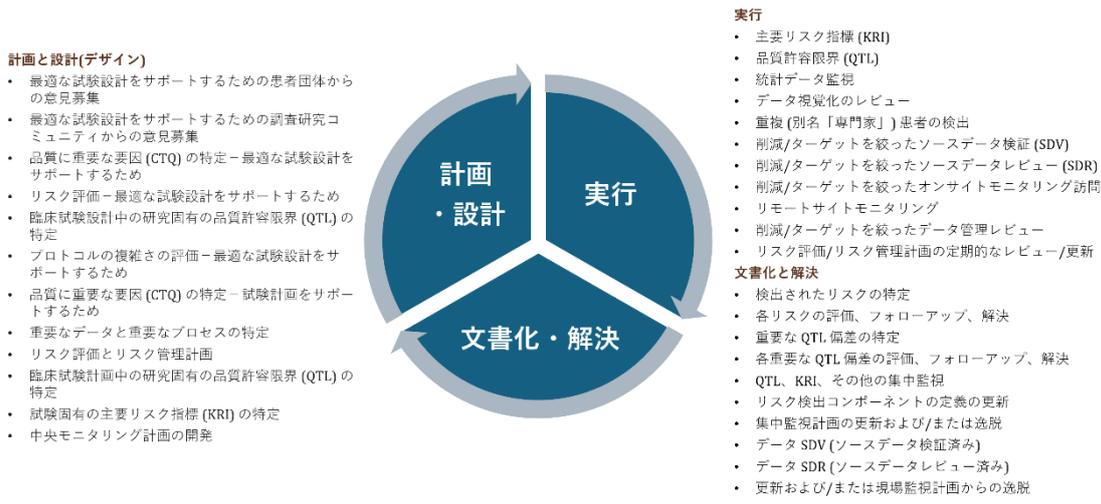


図 1 タフツ大学臨床研究センター：RBQM コンポーネント(試験の実施ステージによる)

文献[5]から引用・日本語訳

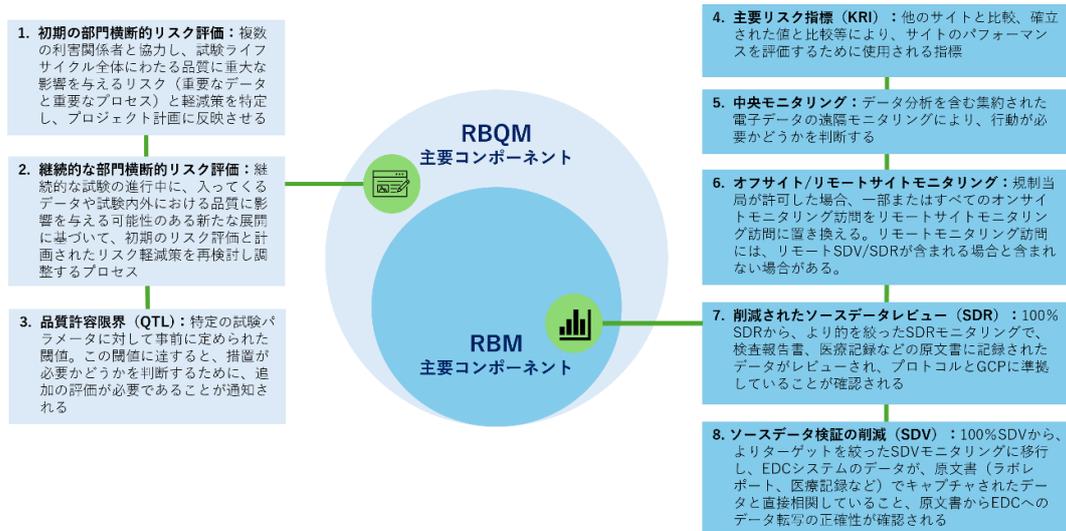


図2 ACRO：8つのRBQMコンポーネント

文献[6]から引用・日本語訳

この ACRO による 8 つのコンポーネントとタフツ大学臨床研究センターの 3 2 のコンポーネントについて、WG2 のメンバーによる日本の ARO での実装可能性の検討の結果を表 1 にまとめました。

日本の ARO での導入に際して、ACRO のものでは、採用できるコンポーネントは、リスクの評価、中央モニタリングでした。導入する意味も含めて十分な検討を必要とするという意見が多かったコンポーネントは、品質許容限界（QTL）と主要リスク指標（KRI）、オフサイトモニタリング、SDV の削減でした。タフツ大学臨床研究センターのものでは、採用できるコンポーネントは、計画と設計の段階で、最適な試験設計を支えるための CTQ 要因の特定とリスク評価、重要なデータおよび重要なプロセスの特定、リスク評価およびリスク管理計画、実行の段階で、SDV 削減、オンサイトモニタリング削減、リスク評価/管理計画の定期的なレビュー/更新、文書化と解決の段階で、検出されたリスクの特定、リスクの評価とフォローアップおよび解決、サイトモニタリング計画の更新および/または逸脱でした。検討を要するあるいは採用できないとする意見が多かったものは、設計と計画の段階で、臨床試験設計中の試験特有の QTL の特定、臨床試験計画中の試験特有の QTL の特定、同じく KRI の特定、実行段階の、KRI、QTL、統計データモニタリング、重複患者の検出、文書化と解決の段階で、重要な QTL 逸脱の特定、QTL 逸脱の評価とフォローアップおよび解決、中央集中型モニタリングリスク検出コンポーネントの定義の更新でした。

ただし、これらのコンポーネントを日本の ARO に導入するに際しては、すでに日本の ARO で定着し、実装されている品質リスクマネジメントの 7 つのステップ（図 3）との関係性を整理することが必要であると考えています。

表1 RBQM コンポーネントと実装可能性

コンポーネント	検討結果 (10 拠点)		
	採用	要検討	不採用
<b>ACRO : 8 つの RBQM コンポーネント</b>			
1.初期の部門横断的 (クロスファンクショナル) リスク評価	10	0	0
2.継続的な部門横断的 (クロスファンクショナル) リスク評価	10	0	0
3.品質許容限界 (QTL)	6	3	1
4.主要リスク指標 (KRIs)	5	5	0
5.中央 (化) モニタリング	9	1	0
6.オフサイト/リモートサイトモニタリング	6	4	0
7.SDV の削減	6	4	0
<b>タフツ大学臨床研究センター : 32 の RBQM コンポーネント</b>			
<b>計画と設計</b>			
1 患者コミュニティからの意見収集による最適な試験設計の支援	7	3	0
2 研究者コミュニティからの意見収集による最適な試験設計の支援	7	3	0
3 最適な試験設計を支えるための重要な品質 (CTQ) 要因の特定	9	1	0
4 最適な試験設計を支えるためのリスク評価	9	1	0
5 臨床試験設計中の試験特有の品質許容限界 (QTL) の特定	5	4	1
6 最適な試験設計を支えるためのプロトコルの複雑性の評価	8	2	0
7 試験計画を支えるための重要な品質 (CTQ) 要因の特定	9	1	0
8 重要なデータおよび重要なプロセスの特定	9	0	1
9 リスク評価およびリスク管理計画	10	0	0
10 臨床試験計画中の試験特有の品質許容限界 (QTL) の特定	5	4	1
11 試験特有の主要リスク指標 (KRI) の特定	5	5	0
12 中央モニタリング計画の策定	8	2	0
<b>実行</b>			
13 主要リスク指標 (KRI)	5	5	0
14 品質許容限界 (QTL)	6	4	0
15 統計データモニタリング	5	5	0
16 データビジュアライゼーションのレビュー	8	2	0
17 重複 (「プロフェッショナル」) 患者の検出	6	4	0
18 削減/ターゲットを絞ったソースデータ検証確認 (SDV)	9	1	0
19 削減/ターゲットを絞ったソースデータレビュー (SDR)	8	2	0
20 削減/ターゲットを絞ったオンサイトモニタリング訪問	9	1	0
21 リモートサイトモニタリング	8	2	0
22 削減/ターゲットを絞ったデータ管理レビュー	10	0	0
23 リスク評価/リスク管理計画の定期的なレビュー/更新	10	0	0
<b>文書化と解決</b>			

コンポーネント	検討結果 (10 拠点)		
	採用	要検討	不採用
24 検出されたリスクの特定	10	0	0
25 各リスクの評価、フォローアップおよび解決	10	0	0
26 重要な QTL 逸脱の特定	5	4	1
27 各重要な QTL 逸脱の評価、フォローアップおよび解決	6	4	0
28 QTL、KRI、およびその他の中央集中型モニタリングリスク検出コンポーネントの定義の更新	4	6	0
29 中央集中型モニタリング計画の更新および/または逸脱	7	3	0
30 データの SDV (ソースデータ確認)	9	1	0
31 データの SDR (ソースデータレビュー)	9	1	0
32 サイトモニタリング計画の更新および/または逸脱	10	0	0

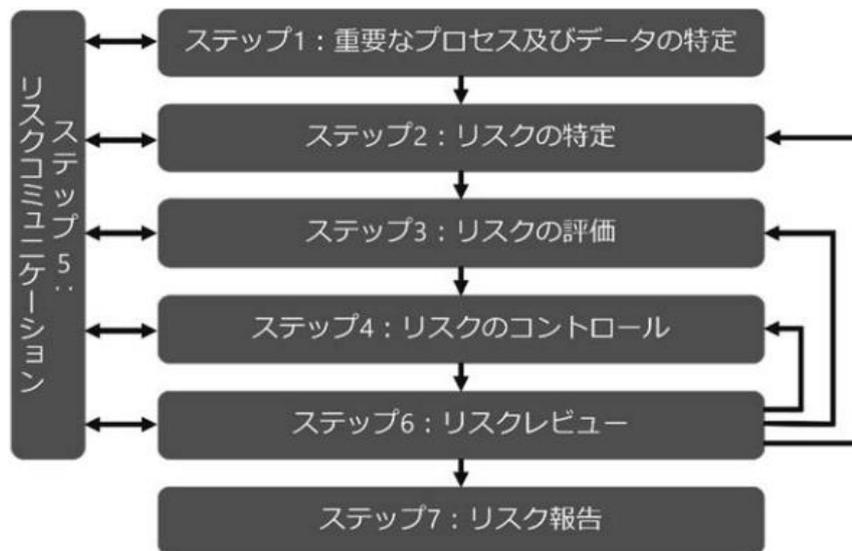


図3 品質リスクマネジメント (7つのステップ)

参考文献

[5] Ablgall Dirks et al. *Comprehensive Assessment of Risk-Based Quality Management Adoption in Clinical Trials, Therapeutic Innovation & Regulatory Science* (2024) 58:520–527  
 [6] Amy Adams et al. *Risk-Based Monitoring in Clinical Trials: 2021 Update, Therapeutic Innovation & Regulatory Science* (2023) 57:529–537

2) 海外の RBQM のフレームワークの日本への適用の議論

RBQM コンポーネントを元に組み立てられる RBQM のフレームワークに関して、TransCelerate BioPharma の提唱する RBQM のコンポーネントに関するインフォグラム (図

3) [7] はよく整理されており、ウェブページや論文などでも多く引用されています。

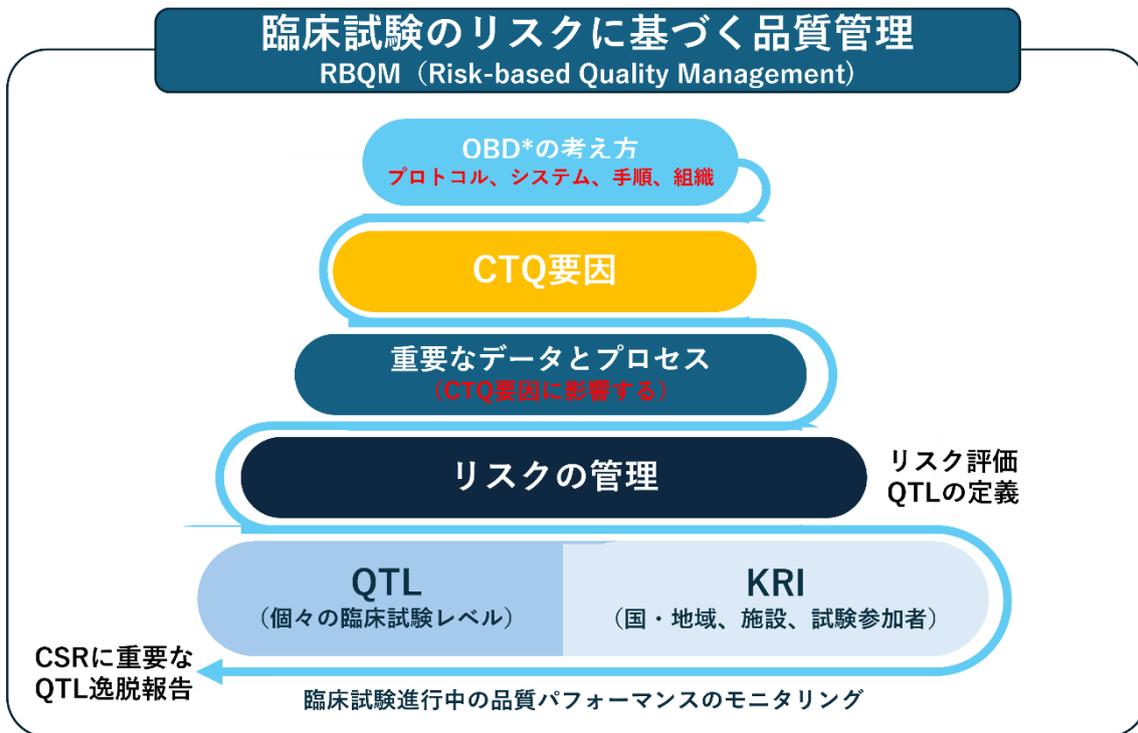


図4 TransCelerate BioPharma：RBQMのコンポーネント

文献[7]から引用・日本語訳・一部改変

一方、異なる視点での切り口として、CTTI QbD Toolkit[2]では、QbD実装のコンポーネントとして、図5のようなフレームワークが提唱されています。これは組織にQbDを導入するために必要なコンポーネントとして、ヒト、プロセス、ツール、カルチャの切り口で考えることの重要性を提示しており、QbDおよびその運用としてのRBQMの実行において自組織が十分な要件を備えているか判断する材料になると考えられました。

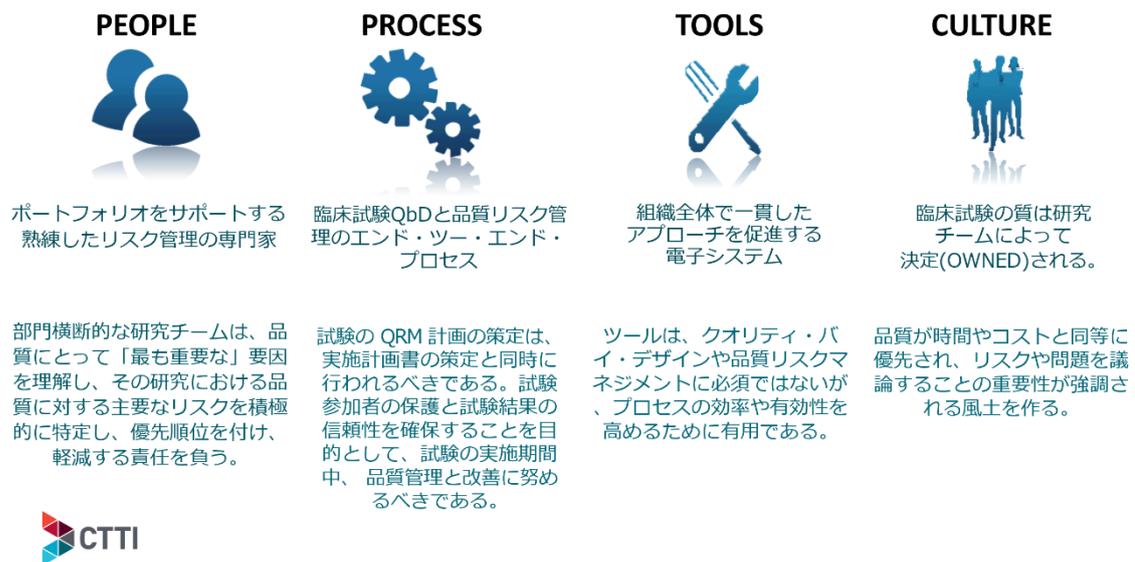


図5 QbD 実装のコンポーネント

文献[2]から引用・日本語訳

これらの海外で提唱されている RBQM フレームワークに関して、WG2 では、CTQ 要因の特定と「重要なデータとプロセス (Critical Data & Process)」の特定、およびそれを脅かすリスクの特定と評価、そして QbD との関係性およびこれらの実施の順序について重要な議論が繰り返されました。

現在、国内の ARO の多くでは、ICH E6 (R2) [8] に沿って、図3の7つのステップに基づき、重要なデータとプロセスを決定し、リスクの特定と評価及びその軽減策の検討を行っています。

一方、改訂された ICH E8 (R1) [9] ガイドラインでは、QbD が「試験の質を試験実施計画書及び手順にデザインすることにより、試験の質の積極的な向上を確実にすることを目指すもの」として、CTQ 要因が「参加者の保護、試験結果の信頼性と解釈の可能性及び試験結果に基づく意思決定の根本となる試験の属性」として、それぞれ定義され、それら要因に焦点を当てること、リスクに応じたアプローチでそれら要因に対するリスク管理を行うこと、という考え方が導入されています。

この QbD と CTQ 要因の特定に関するプロセスの導入について、WG2 の初期の議論では、図3の7つのステップに、ステップ0として、QbD (臨床試験の CTQ 要因の特定と試験の質をデザインした試験実施計画と試験の実施のための手順の設計・実装) を追加するようものとして、捉えていました (図6)。

しかしながら、その後の議論で、ICH E6 (R2) に沿った7つのステップの流れだけでは、重要なデータ/プロセスとリスクの特定の運用が、プロトコルの記述内容に対して網羅的に実施されることになり、ICH E8 (R1) で導入された、試験の目的の達成のための CTQ 要因

の特定に基づくプロセスと相違するのではないかと結論に至りました。

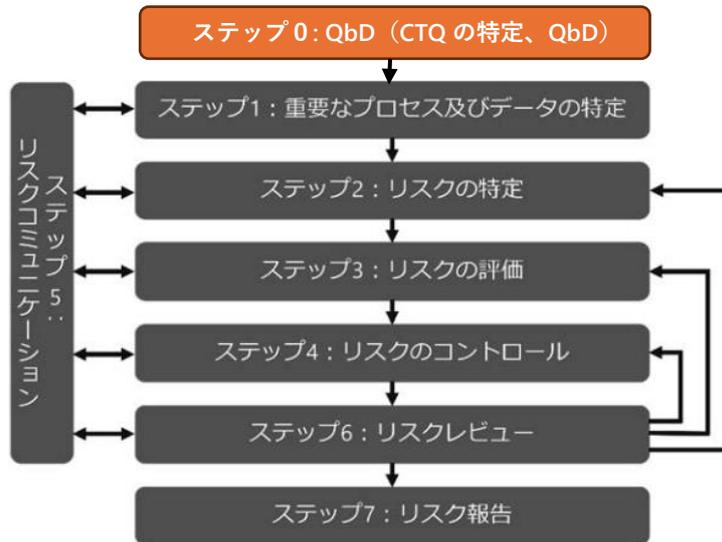


図6 7つのステップとCTQの特定とQbD

文献調査の結果、ICH E6 (R2) 下で、RBQM のキーコンポーネントとなる品質許容限界 (QTL) について早期導入・実装を検討している海外グループが、CTQ 要因の特定とリスクの評価およびプロトコルの開発について、図7のようなループを提唱 [10] していることがわかりました。

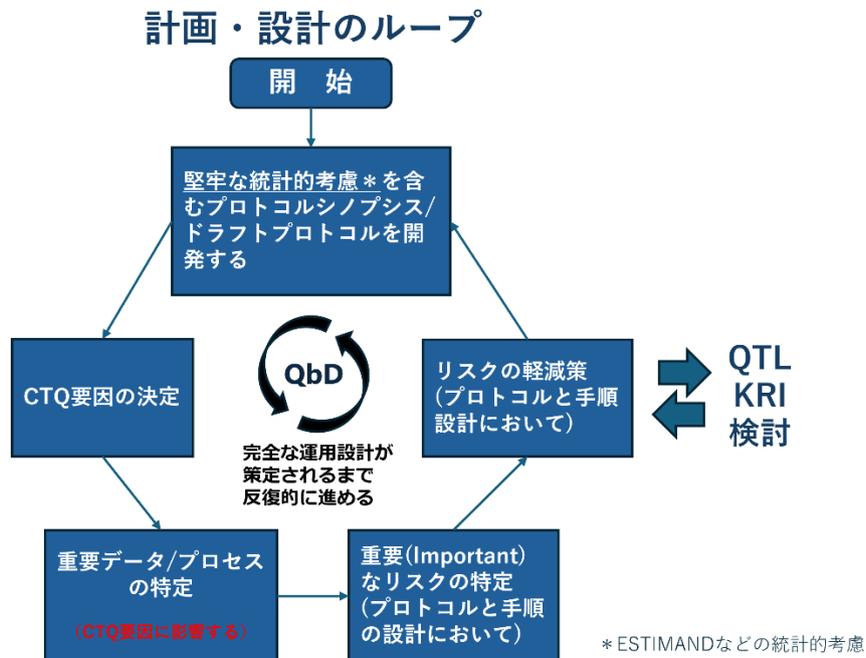


図7 CTQ 要因の決定とリスクの評価

文献[10]から引用・日本語訳・一部改変

図7の QbD のループは、CTQ 要因の特定から、CTQ 要因に影響する重要データ/プロセスを特定（絞り込み）し、縦横なリスクの特定と評価、そしてその軽減策としてプロトコルと試験実施手順を設計し、プロトコルシノプシス/プロトコル案に織り込んでいくというプロセスループが、リスク軽減策の検討と連動する QTL/KRI の検討からのフィードバックを受けて臨床試験の質の管理の完全な運用設計に到達するまで繰り返されることを示しているものです。

これを踏まえて WG2 ではさらに議論を続け、海外の RBQM フレームワークを日本の ARO に適用するに際して、要点として以下の5つがまとめられました。

- ① 既存のプロセス・ステップを修正しながらの対応ではなく、ICH E8 (R1)「臨床試験の一般指針」改訂 [9]、ICH E6 (R3)「GCP」[8]刷新による、GCP リノベーションの動向も踏まえ、図6のステップ0～3は、今後、図7のループを考慮した形でプロトコルおよび試験実施手順を設計するプロセス、ステップとして見直しが必要である。
- ② 特に臨床試験の計画・設計段階では、QbD の概念を踏まえて計画の早期（コンセプト段階）から、臨床試験の品質に関するプロセスを組み込むことが必要である。
- ③ 現状では網羅的になりがちで、関係者の負担が高くなりがちな、リスクの特定と評価のプロセスを、CTQ 要因の特定を起点とし、試験の目的に沿って（Fit for Purpose）CTQ 要因に影響する重要なリスクの特定と評価に集約する。
- ④ これまでの RBA で行ってきた臨床試験の推進の歩みを止めることなく、すでに実施中の臨床試験の品質管理にも新たな概念を織り込んでいくために、一挙に新しいプロセスを適用するのではなく、関係者の理解、組織の風土の醸成、研究者や研究の支援者への教育も含めた移行措置（Change Control）を準備した上で新たなプロセス構築を行う。
- ⑤ 移行措置の中では、経験の蓄積や RBA を理解するための一貫として、計画の早期段階からの実施に拘らず、完成されたあるいは完成直前の試験実施計画書から網羅的に重要なデータ/プロセスとそのリスクの特定を行う手順も許容される。

さらに加えて、GCP リノベーションへの対応と RBQM のフレームワークの適用にあたっては、日本の ARO への RBQM の概念導入の課題と対応策（表2）について、それぞれの組織の中で議論し解決策を考えることが重要です。その際には、ICH E8 (R1) の重要要素（図8）[11] を参考に、臨床試験の目的に適合した臨床試験の質の管理のアプローチを実現するために、QbD の原則を維持し、CTQ 要因（品質にとって重要な属性）に基づきリソースをリスクに応じて（比例）配分することを、日本国内の ARO のそれぞれの組織体制に適合させることになります。

表 2 日本の ARO への RBQM の概念導入の課題と対応案

<p><b>1. QbD (Quality by Design)</b></p> <p><b>課題</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 試験設計段階での CTQ 要因の特定やリスク評価に対する ARO の経験不足</li> <li>● QbD の概念に基づく試験設計が浸透しておらず、従来型の試験運営に依存</li> <li>● 試験関係者間の QbD に対する理解の不一致</li> </ul> <p><b>対応案</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● QbD トレーニングプログラムを実施し、ARO スタッフの専門知識を強化</li> <li>● プロジェクトごとに専門家を招聘し、QbD に基づいた試験設計を支援</li> <li>● QbD の価値を説明するガイドラインやケーススタディを共有し、関係者間の理解を統一</li> </ul>
<p><b>2. Fit for Purpose (目的への適合性)</b></p> <p><b>課題</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 試験の目的に応じた適切なリスク評価基準やモニタリング手法の選択が難しい</li> <li>● リソース不足により、適切なプロセスやツールの導入が困難</li> <li>● 試験の目的に沿った柔軟な管理体制の構築が遅延</li> </ul> <p><b>対応案</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 試験の規模や目的に応じ最適化されたプロセスを事例としてライブラリ化</li> <li>● 試験の目的に特化したツールやソフトウェア（例：リスク評価支援ツール）の導入を促進</li> <li>● フィージビリティスタディの段階で適切なリスク管理戦略を策定</li> </ul>
<p><b>3. CTQ 要因</b></p> <p><b>課題</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● CTQ 要因の特定が曖昧で、全ての試験領域にリスク管理が分散している</li> <li>● CTQ 要因を試験設計やモニタリング計画にどのように反映させるべきかが明確でない</li> <li>● CTQ 要因とリスク管理の優先順位付けに関する教育不足</li> </ul> <p><b>対応案</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● CTQ 要因を具体的かつ明確に定義するワークショップを開催</li> <li>● CTQ 要因の特定に使用する Toolkit を提供</li> <li>● CTQ 要因に基づくリスク評価と対応戦略を明示した事例を共有</li> </ul>
<p><b>4. 運用の実施可能性</b></p> <p><b>課題</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● RBA 導入に伴う運用負荷が高くなり、現場スタッフの負担が増加</li> <li>● 実際の運用におけるリスク管理のプロセスが複雑化</li> <li>● リソース不足により、オンサイトモニタリングや中央モニタリングが適切に実施されない</li> </ul> <p><b>対応案</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 簡素化された運用フローを導入し、ARO スタッフの負担を軽減</li> <li>● 実施可能性の評価を試験開始前に行い、必要に応じてプロトコルを簡略化</li> <li>● 低リスクの試験での、CTQ ライブラリ、CTQ/QL/KRI ライブラリの活用環境を構築</li> </ul>

## 5. Growth Mindset（成長志向）

### 課題

- 従来型の管理手法に固執し、RBA の導入を前向きに受け入れない文化
- 新しいアプローチへの不安や抵抗感が強い
- スタッフが自ら学び成長する機会が不足している

### 対応案

- RBA 導入の成功事例を共有し、変化のメリットを伝える
- トレーニングや教育プログラムでスタッフのスキルアップを支援
- ポジティブなフィードバックやインセンティブを通じて、変化を促進

## 6. Open Dialogue（開かれた対話）

### 課題

- スタッフ間やステークホルダー間での対話不足により、RBA の理解が統一されない
- 意見の違いを解消するプロセスが未整備
- 対話が閉鎖的になり、サイロ（蝸壺）化することで、問題の早期発見が遅れる

### 対応案

- 定期的なミーティングやフォーラムを設け、対話の場を提供
- コミュニケーションツールを活用し、情報共有を円滑化
- 意見の違いを尊重し、問題解決に向けた建設的な議論を促進

## 7. Critical Thinking（批判的思考）

### 課題

- データやリスク評価に対する表面的な理解が優先され、深い分析が不足
- 従来のプロセスを盲信し、代替案を検討しない傾向
- 批判的思考を養う教育機会が不足

### 対応案

- 批判的思考を育成するトレーニングプログラムを実施
- 試験設計や運営において「なぜ」を問う文化を醸成
- 問題解決のためのフレームワーク（例：Root Cause Analysis）を導入

## 8. Stakeholder Engagement（利害関係者関係構築）

### 課題

- ステークホルダー（規制当局、スポンサー、研究者、患者・患者団体等）の期待の違いを調整できない
- RBA の必要性や価値を十分に説明できない
- ステークホルダー間の信頼関係の構築が不十分

### 対応案

- ステークホルダーごとにカスタマイズされた説明資料を作成し、理解を促進
- 関係者を巻き込んだ初期段階のワークショップを開催
- 継続的なフィードバックループを設け、双方向のコミュニケーションを確立

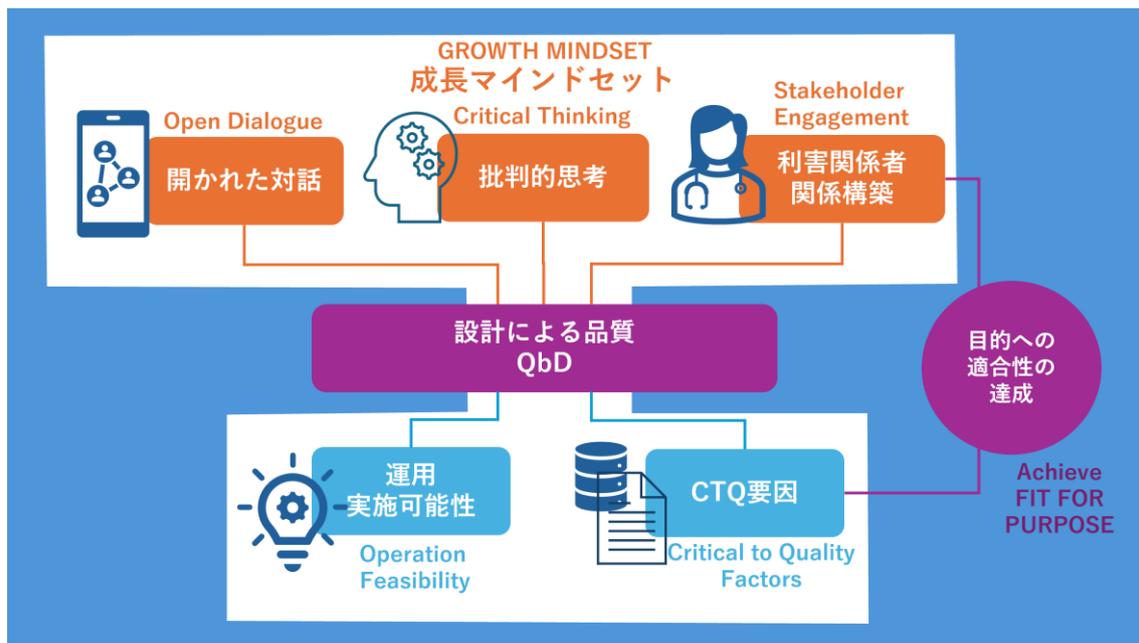


図8 ICH E8 (R1) の重要要素

文献[11]より引用

#### 参考文献

- [7] Ruma Bhagat et al., *Quality Tolerance Limits: Framework for Successful Implementation in Clinical Development*, *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, Vol.55, pages 251–261, (2021)
- [8] ICH E6(R2), <https://www.pmda.go.jp/files/000231047.pdf> (原文), <https://www.pmda.go.jp/files/000230974.pdf> (「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスの改正)
- [9] ICH E8(R1), <https://www.pmda.go.jp/files/000249610.pdf> (原文) <https://www.pmda.go.jp/files/000156372.pdf> (臨床試験の一般指針)
- [10] WCG Metrics Champion Consortium QTL Working Group, *Defining Quality Tolerance Limits and Key Risk Indicators that Detect Risks in a Timely Manner: Reflections from Early Adopters on Emerging Best Practices (Part 1)*, *Applied Clinical Trial*; Vol.31; issue 6; (2022)
- [11] Madeleine Whitehead et al., *The Renovation of Good Clinical Practice: A Framework for Key Components of ICH E8*, *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*; Volume 58, pages 303–310, (2024)

### 3) CTQ 要因の特定と QbD についての議論

日本の ARO が支援する臨床試験では、臨床試験のレベル（図 9）（医師主導治験、特定臨床研究、人を対象とする生命科学・医学系研究指針下で実施される臨床試験など）[1]に応じて、リソースの確保状況を考慮する必要があります。

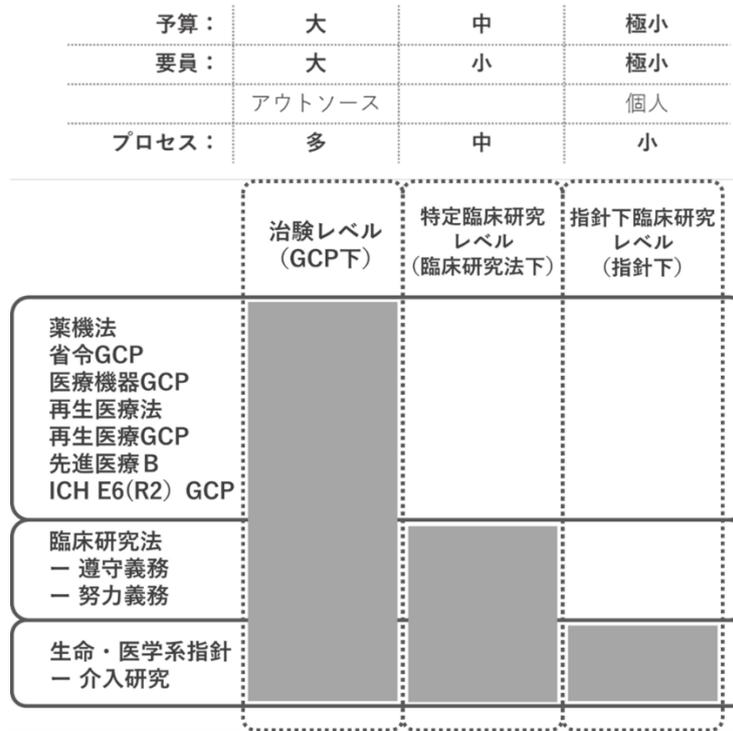


図 9 臨床試験のレベル 2023 [1]

GCP リノベーションにより関連する法令・指針の改定が行われることに注意して下さい。

支援を行うリソースを十分に確保できる試験においては、CTQ 要因を特定し臨床試験を実施するチーム体制を早期に構成する仕組みが重要になります。一方、支援者のリソースの確保が難しい研究においては、研究者自身がプロトコル・コンセプトを立案する早期の段階から CTQ 要因を特定し、QbD を実施していく必要があり、試験の質を確保するためには、研究者自身が QbD に取り組むための支援ツールが重要になると考えています。一案として、研究者が臨床試験の着想を得た際に、具体的な臨床試験実施計画を立案時に、各 ARO のプロトコルコンセプトシートや、臨床試験学会で提供されているプロトコルコンセプトシートのテンプレート[12]に、CTQ 要因を特定し QbD に対応していくための項目を追加し、さらに、その利用方法についての研修を提供することが考えられました（図 10）。一部の ARO では、このような取り組みをすでに開始しています。

プロトコルコンセプト  
 「プロジェクト名」 as of 日付

基本コンセプトシート上の取扱い  
 研究の実施計画を検討する段階で、研究者は臨床研究のコンセプトについてプロジェクトチームと意思疎通するために、次の観点からの検討を行うこと、研究者が答えることが必要と考えられる項目については、赤字（太字）で示す。

1. 研究課題名・企画者

<b>研究課題名</b>	研究の企画
<b>研究企画者所属</b>	研究企画者の
<b>企画者氏名</b>	研究企画者の
<b>研究のタイプ</b>	探索的

2. 研究を企画した前提・背景

<b>Unmet Medical Needs (UMNs)</b>	研究の企画に
<b>PICO/PECO</b>	対象疾患・治療法
<b>対象疾患/治療 (P)</b>	対象疾患・治療法
<b>実施しようとする治療 (I)</b>	本研究に
<b>対照となる標準治療 (C)</b>	本研究の
<b>評価アウトカム (O)</b>	本研究の(評価項目)
<b>証明しようとする仮説 (Research Question)</b>	本研究で
<b>本研究仮説に対し好意的な先行研究</b>	本研究の
<b>本研究仮説に対し否定的な先行研究</b>	本研究の(例：未4)

3. 研究により提供される社会的価値

<b>期待される価値 (FINER/A)</b>	本研究によ
<b>目標とする出口</b>	本研究の出口

プロトコルコンセプト「プロジェクト名」 as of 日付

	に設定する (例：EGFR 治療薬抵抗性肺癌に対する新規治療法として、治療ガイドライン収載を目指す)
<b>目標とする実施期間</b>	本研究で目標とする実施期間を記載する
<b>予定される研究費用</b>	本研究で予定される研究費用を記載する
<b>対照となる標準治療</b>	本研究で対照とする標準治療について上記 P (E) (C) に基づき観察を記載する
<b>全国/対象地域の罹患症例数</b>	本研究で対象とする疾患についての罹患数を記載する (要出典)
<b>年間の新規発生症例数</b>	本研究で対象とする疾患について、年間の新規発生症例数を記載する (要出典)
<b>治療可能な症例数</b>	上記の人数に基づき、研究グループで実施可能な症例数を記載する
<b>FINER/F</b>	本研究の実現可能性の観点から、現時点で特に検討するべき観点があれば記載する (実施計画書の作成過程でも確認する)
<b>FINER/I</b>	本研究に対する科学的な興味関心について、観察を記載する
<b>FINER/N</b>	本研
<b>研究の新規性</b>	本研
<b>FINER/E</b>	本研
<b>研究の倫理性</b>	本研
<b>被験者が望む結果・患者参加の観点</b>	本研
<b>希望する研究デザイン</b>	本研
<b>論文のテーマ・国</b>	本研

4. 本研究の環境

先行する臨床研究の概要と結果がわかる時期	本研
同種の薬剤/治療で知られる注意すべき点	本研
研究の実施に必要な医師/看護師の役割や前提条件	本研
研究の実施に必要な医療機関の要件	本研
研究実施に対する前提条件 (リソース等)	本研
対象となる特殊関係者	本研

5. 本研究のリスクとベネフィット

<b>被験者に対する利益とそれを増す方策</b>	本研究において、被験者が得られる利益やそれらを最大化するための方策を記載する
<b>研究実施で予見できる利益 (プラスのリスク)</b>	本研究において予見可能な利益を記載する
<b>研究実施で予見できるリスク</b>	本研究において予見可能なリスク (危険性) を記載する
<b>上記リスクを取り除く方法</b>	本研究においてリスクを低減あるいは軽減等する方法があれば記載する
<b>研究実施に特有な手順や注意点 (日常診療から離れる手順やポイント)</b>	本研究実施に特有な手順や日常診療から離れるような、逸脱発生の原因となりうるような注意点があれば記載する
<b>研究デザインに起因する注意点</b>	本研究で希望する研究デザインに基づき検討するべき注意点を記載する。対照群を設定する場合はその設定根拠、対照を置かない場合はその妥当性など。(例：薬剤割付に対する手順や非盲検された担当者を明確化する)

CtQ要因の  
記載欄と  
手引きを追加？

図 10 プロトコルコンセプトシートのテンプレート（臨床試験学会）と QbD 要因の特定

臨床試験の CTQ 要因およびその特定のプロセスに関して、海外同様、日本の ARO においても、関係者の理解はまだ十分とは言えず、共通の認識で対応するには、関係者の努力が必要となります。

先のタフツ大学臨床研究センターの調査でも示されているように、GCP リノベーションの中で、新たな概念が導入された部分（CTQ 要因、QbD など）の理解を進めることと共通の認識を形成することは、グローバルにおいても共通の課題となっているようです[5]。米国においては、CTQ 要因と QbD を具体的に理解するためのツールとして、産官学連携コンソーシアムである CTTI が多くのリソースを提供しています（図 11）。

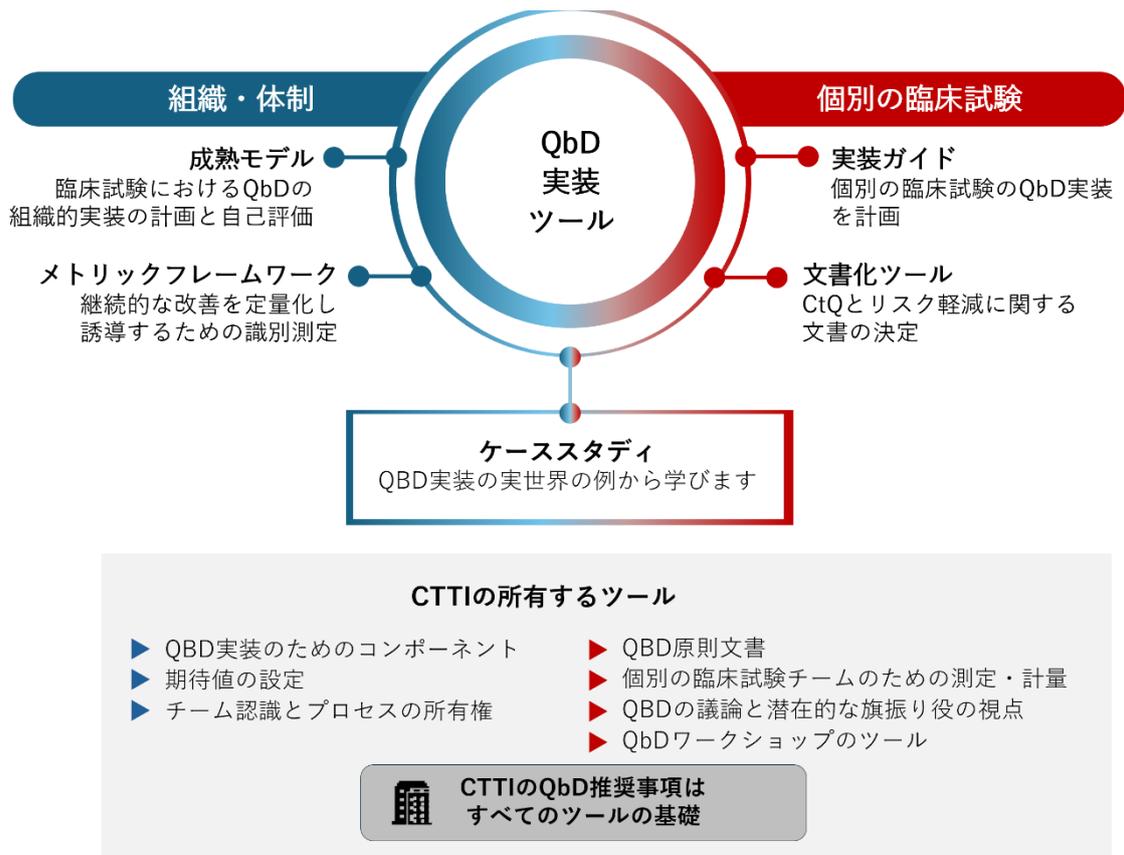


図 11 CTTI の提供する QbD の原則の適用方法を概説する一連リソース[13]

QbD の推奨事項[14]では、QbD の実装のための具体的な方法として以下の 4 項目を推奨しています (表 3)。これは、ICH E8 (R1) でも、CTQ 要因を特定するアプローチとして、明記されています。

表 3 CTTI QbD 推奨事項

1. 批判的思考と品質に関するオープンな対話を重視し奨励する文化を構築する
2. 試験結果の信頼性にとって本質的な活動に注力する
3. プロトコルの開発や試験の品質に関する議論に幅広いステークホルダーを関与させる
4. 品質にとって重要な要素 (CTQ) を事前に特定し、定期的に見直す

CTTI QbD 推奨事項の各項目の詳細については、原文と参考のための日本語仮訳を別添しました (付録 1)。

さらに、CTTI は、CTQ の特定のための支援ツールとして、CTQ 原則文書を提供しています。[15] この文書には、臨床試験の結果の完全性と信頼性、被験者の安全性に一般的に関

連すると考えられる CTQ 要因の一覧が提示されています。この CTQ 原則文書の前文の原文と参考のための日本語仮訳を別添しました（付録2）。この文書で提示されている CTQ 要因は、表 4 の 21 項目になります。

表 4 CTTI CTQ 原則文書 — CTQ リスト

Protocol Design	プロトコルデザイン
Eligibility Criteria	適格基準
Randomization	ランダム化
Masking	遮蔽化
Type of Controls	対照のタイプ
Data Quality	データの質
Endpoints	エンドポイント
Procedure Supporting Study Endpoints and Data Integrity	試験のエンドポイントおよびデータの完全性（公正性）を支える手順
Investigational Product (IP) handling and Administration	治験薬（IP）の取り扱いおよび投与
Feasibility	実施可能性
Study and Site Feasibility	試験および実施施設の実施可能性
Accrual	症例登録数
Patient Safety	患者の安全性
Informed Consent	インフォームド・コンセント
Withdrawal Criteria and Trial Patient Retention	中止基準および試験患者の保持
Signal Detection and Safety Reporting	シグナル検出および安全性報告
Data Monitoring Committee (DMC)/Stopping Rules (if applicable)	データモニタリング委員会（DMC）／試験中止基準（該当する場合）
Study Conduct	試験の実施
Training	トレーニング
Data Recording and Reporting	データの記録および報告
Data Monitoring and Management	データのモニタリングおよび管理
Statistical Analysis	統計解析
Dissemination of Study Results	試験結果の公表
Third-Party Engagement	第三者との連携
Delegation of Sponsor Responsibility	スポンサー責任の委譲
Collaborations	協力関係

CTTI CTQ 原則文書の CTQ リスト原文では、CTQ 毎にその説明、CTQ とする理由、考慮すべき事項などが挙げられています。AMED 研究開発推進ネットワーク事業 令和 4 年度 臨床試験の品質確保「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」から、成果物として CTTI\_QbD\_Workshop\_Principles\_Document\_CtQ リスト日本語訳\_Ver.1.0 [16] が提供されていますので参考にしてください。

この CTQ リストの利用に際し、原則文書では「全ての臨床試験に運用可能なチェックリストではない」こと、「利用者が、臨床試験のニーズに最も合うように自由に適応させるべきである」ことが重要事項とされているので、これに注意する必要があります。

また、TransCelerate BioPharma から、前出の ICH E8 (R1) 重要要因 (図 8) について、ICH E8 (R1) を運用するための品質およびカルチャのソリューションとツールが提供されています。その中で、表 5 のように CTQ 要因を定義し、その適用のガイダンスとして医薬品のライフサイクル全体に亘った CTQ 要因の特定と運用のアプローチを提示し、CTQ 要因のフレームワーク (図 12、図 13) を提供しています。[17]

表 5 CTQ 要因とは何か？

CTQ 要因の定義と概要
<p>品質にとって重要な要因 (CtQ 要因) は、試験開始前に特定されるべき試験要素の基本的な組合せであり、医薬品の臨床開発中に試験の質に影響を及ぼす可能性のあるものである。ICH E8 (R1) との整合性において、CtQ 要因の特定と決定は、より広範な観点から行われるべきである。臨床段階での評価に加え、研究、前臨床、そして市販後の段階でも見直すべきである。CtQ 要因は、医薬品のライフサイクル全体を通じて適応されるべきである。</p> <p>開発を進める際には、品質にとっての CTQ 要因の基本的な組み合わせを確立し、いつでも必要な時に重要な情報源として活用できる。この組み合わせには以下のようなものがあるが、これらに限定されない：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 安定性のような化学的または生理学的特性</li> <li>● 開発の初期段階から認識されている純度や製造上の課題</li> <li>● 前臨床試験で特定された毒性、および初回ヒト投与時の安全性プロファイルにおける不確実性</li> <li>● 複雑な治験薬 (IMP) の管理および適用、臨床段階でのその他の手続き上の課題</li> </ul> <p>類似した分子構造や経路を持つ医薬品間では、同じ CtQ 要因が考慮される場合がある。CtQ 要因の基本的な組み合わせは、専門家グループによってライブラリの形で一元管理され、開発段階を通じて進化した新しい情報によって定期的に更新されるべきである。</p>

各開発段階において、いつ、どのCTQ（重要品質特性）を検討または再評価するかを考慮する

一度確立されたCTQ要因でも、新たな情報、事象、定期的な見直しなどに基づいて、いかなる段階でも再評価される。

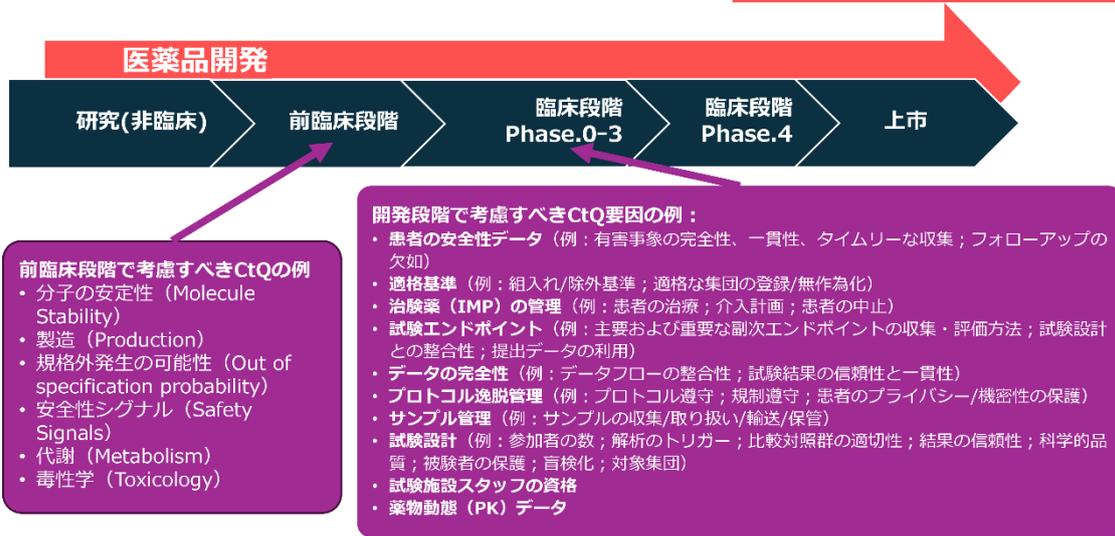


図12 CTQのフレームワーク - 開発(フェーズ)レベル

各開発段階において、いつ、どのCTQ（重要品質特性）を検討または再評価するかを考慮する

一度確立されたCTQ要因でも、新たな情報、事象、定期的な見直しなどに基づいて、いかなる段階でも再評価される。

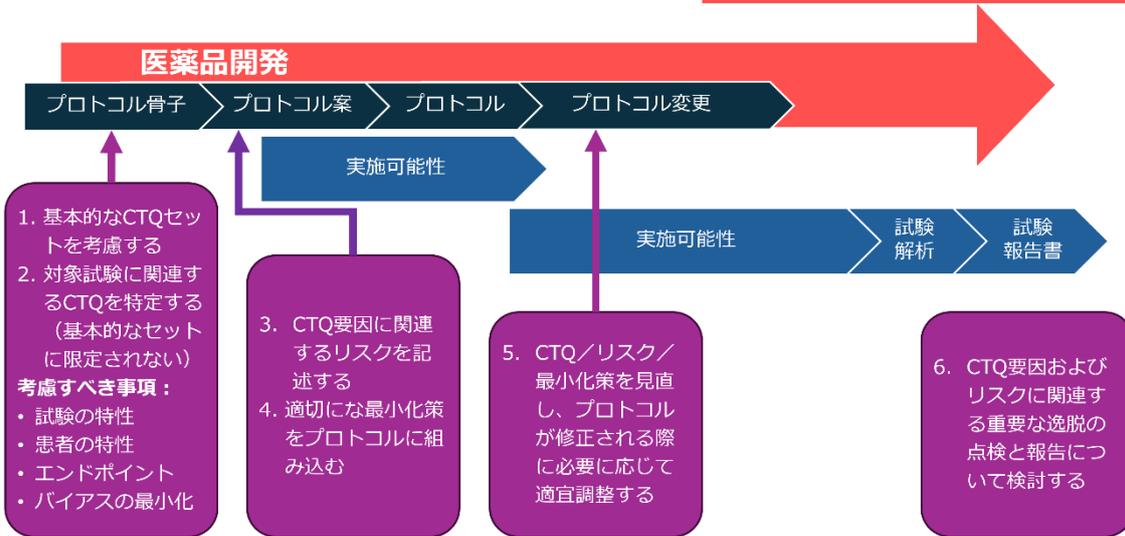


図13 CTQのフレームワーク - 試験レベル

これらのフレームワークのポイントは、医薬品開発の出発点で、臨床試験の質の管理のために「何が重要か」ということに焦点を当てることであり、CTQ 要因を特定することはその焦点を明確にするプロセスになります。理想としては、試験の目的に応じて、最初から CTQ 要因を特定することですが、これには CTQ 要因のライブラリ（様々な臨床試験で特定された CTQ 要因の事例とその CTQ 要因から特定されたリスクの事例の蓄積）が必要になりま

す。私たちの議論では、このような準備が整うまでは、試験の目的に沿って、網羅的に生じうるリスクを評価する中で CTQ 要因を明確にしていく、という暫定プロセスを用いることも許容されるという結論になりました。一案として、前出の CTTI の CTQ リスト（表 4）を参考として、個々の臨床試験に固有の CTQ 要因を特定していく方法があると考えています。ただし、この方法の場合、特に注意が必要なことは、臨床試験の目的をしっかりと見定めて、その達成のために最も重要な CTQ 要因を見定めることであり、CTQ 要因が多数挙がるような状況は避けるべきです。

昨年度の、私たちと PhRMA/EFPIA との意見交換において、RBA をすでに実施している PhRMA/EFPIA の方々からの貴重は意見として、限られたリソースを有効に活用するためには、「**CTQ 要因は、2～3 個程度がひとつの目安**」というものがありました。

CTQ 要因の数が多すぎると、試験計画の設計段階の QbD においても、試験全体が複雑化し、試験の実施段階の RBQM でも、プロセスが煩雑化して、多数のリソースを必要とする状況を招き、RBA 実装前の状況と変わらなくなってしまうため、CTQ 要因は慎重に設定されるべきです。

## 参考文献

- [12] 臨床試験学会：質を確保した臨床研究の実施のためのプロジェクト戦略文書と研究計画コンセプトに関するツール「プロトコルコンセプトシート」, [https://www.j-sctr.org/tools/project\\_concept.html](https://www.j-sctr.org/tools/project_concept.html)
- [13] CTTI QbD Adoption Tools; <https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/quality-by-design/>
- [14] CTTI RECOMMENDATIONS: QUALITY BY DESIGN, [https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI\\_QbD\\_Recs.pdf](https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_QbD_Recs.pdf)
- [15] CTTI QUALITY BY DESIGN PROJECT - CRITICAL TO QUALITY (CTQ) FACTORS PRINCIPLES DOCUMENT, [https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/07/CTTI\\_QbD\\_Workshop\\_Principles\\_Document.pdf](https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/07/CTTI_QbD_Workshop_Principles_Document.pdf)
- [16] AMED 研究開発推進ネットワーク事業：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 (2022), 研究開発代表者：小居 秀紀, CTTI\_QbD\_Workshop\_Principles\_Document\_CtQ リスト\_日本語訳\_Ver1.0, <https://www.amed.go.jp/content/000111598.xlsx>
- [17] TransCelerate: Resources for the Application of Critical to Quality Factors, <https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2022/11/Resources-for-the-Application-of-Critical-to-Quality-Factors-1.pdf>

#### 4) RBQM の重要コンポーネントである QTL、KRI の議論

RBA による臨床試験の品質管理、すなわちリスクに応じたアプローチとして臨床試験のエンドツーエンドの RBQM プロセス (図4) について、前出の RBQM コンポーネントと実装可能性の我々の検討で、日本の ARO への導入に際しては、慎重な検討が必要とする意見が多かった。QTL (Quality Tolerance Limit、品質許容限界)、KRI (Key Risk Indicator、主要リスク指標) について海外の文献を基に議論しました。

QTL、KRI は、臨床試験、特に実施段階の RBQM の重要なコンポーネントであり、RBQM のリスクコントロールの主要オペレーションであるリスクモニタリングの基盤を担うものになります。

QTL は、ICH E6 (R2) でその概念が導入され、補遺【5.0.4 リスク管理 Risk Control】の中で、「事前に定義された QTL (品質許容限界) は、変数の医療および統計的特性、および試験の統計的設計を考慮して設定し、被験者の安全性や試験結果の信頼性に影響を与える体系的な問題を特定するために設けるべきである。事前に定義された QTL からの逸脱を検出した場合、行動が必要かどうかを判断するための評価を開始する必要がある」と記載されています。

KRI は、ICH のガイドラインに規定された指標ではありませんが、一般的な品質管理システムでリスク管理のために設定され用いられるものです。

ICH E6 (R2) の登場以降、医薬品開発およびその臨床試験に係るコンソーシアムにて、QTL、KRI の臨床試験の品質管理への導入が検討され、その結果がいくつか報告されています。TransCelerate BioPharma からは、“Quality Tolerance Limits Framework” [18]が提案され、その開発過程およびフレームワークの解説論文も公表されています。[7]

TransCelerate Biopharma ホームページによると、2021 年時点で TransCelerate Biopharma 加盟企業 20 数社の約 60%がこのフレームワークを実装したと報告されており、早期実装の取り組みに関する報告も公表されています。[10]

この早期実装の報告の中では、QTL と KRI は、表 6 のように説明され、さらにその差異について表 7 のように整理されています。

表 6 KRI と QTL の比較 [10]

	品質許容限界 (QTL)	主要リスク指標 (KRI)
定義	臨床試験で品質を保証するために設定される許容限界値	試験中のリスクの兆候を検知するための主要な指標
目的	試験全体の品質に対する基準設定	試験中の特定リスク領域のリアルタイム監視
重要性	CTQ 要因に直接関係するリスクの監視・管理	リアルタイムでリスクを監視し、問題が大きくなる前に是正措置を取ることを可能にする
ICH E6 (R2) 記述	○	—
ICH E6 (R3) 記述	—	—
測定	QTL パラメータ	主要リスク指標 (KRI)
閾値レベル	QTL 閾値 + 任意の二次的な (警告) 限界	リスク閾値
使用頻度	異常が発生した場合に評価 (静的パラメータ)	日常的にモニタリングしてリスクを管理 (動的パラメータ)
役割	CTQ 要因の品質許容範囲を定義 品質に影響する重大な逸脱の特定 試験品質の透明性確保	CTQ 要因に関連するリスクの兆候を早期検知 是正行動を促進し CTQ 要因の品質維持 リスク管理の実践的指標としてプロセス組込み
設置時期	試験開始前 (プロトコル設計時)	試験実施中 (リアルタイムで更新可能)
最終確定時期	最初の症例の組入れ前	できれば最初の被験者登録前が望ましいが、新たなリスクが発生した場合は、試験中に追加することも可能
定義/閾値の更新	明確で十分に文書化された正当性を示すこと	根拠を含めすべての更新を常に記録する
閾値の逸脱の記録	重要な逸脱は CSR に記録する TMF 中に記録を残す	TMF 中に記録を残す
測定レベル	試験レベル	参加者 (被験者)、施設、複数施設、試験の各レベル

表 7 QTL と KRI の違い [10]

項目	QTL (品質許容限界)	KRI (主要リスク指標)
定義	臨床試験で品質を保証するために設定される許容限界値	試験中のリスクの兆候を検知するための主要な指標
目的	試験全体の品質に対する基準設定	試験中の特定リスク領域のリアルタイム監視
重要性	CTQ 要因に直接関係するリスクの監視・管理	リアルタイムでリスクを監視し、問題が大きくなる前に是正措置を取ることを可能にする
設置のタイミング	試験開始前 (プロトコル設計時)	試験実施中 (リアルタイムで更新可能)
使用頻度	異常が発生した場合に評価 (静的パラメータ)	日常的にモニタリングしてリスクを管理 (動的パラメータ)
役割	CTQ 要因の品質許容範囲を定義 品質に影響する重大な逸脱の特定 試験品質の透明性確保	CTQ 要因に関連するリスクの兆候を早期検知 是正行動を促進し CTQ 要因の品質維持 リスク管理の実践的指標としてプロセス組込み
事例	参加者脱落率が一定値を超えた場合	被験者の来院率やデータ入力エラー率の増加
規制要件との関連	ICH E6(R2)の要件に基づく	リスク管理計画の一環として推奨される

QTL は、臨床試験において事前に設定された品質の許容限界を示します。これを超えると、試験の信頼性や被験者の安全性に影響を及ぼす可能性があるため、対策が必要となるものです。

KRI は、試験中に特定のリスク領域を監視するための指標です。特定のリスクが高まった場合に早期警告を発し、問題発生を未然に防ぎます。

早期実装の報告の中では、「QTL と KRI の監視に使用されるパラメータはメトリック（測定基準）であり、QTL は、重要な試験リスクに焦点を当てた KRI の特別なサブセット」であるとして、図 14 を示しています。

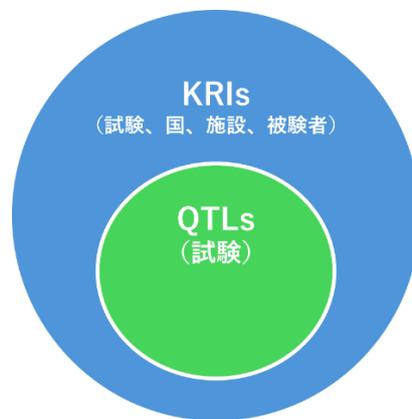


図 14 QTL と KRI の関係 [10]

KRI は、早期に臨床試験の品質と実施に関するリスクを検出することを目的とする指標であることから、臨床試験の実施中に収集される様々なデータおよび情報を加味して設定されます。臨床試験を実施している国や地域、施設および試験に参加している被験者に係るリスクを検出することもあります。

CTQ 要因との関係も含めて考えると、CTQ 要因は重要な品質領域を定義し、QTL は許容限界を設定して CTQ 要因に関連する重大な逸脱を客観的に特定し、KRI は継続的なリスク監視を通じてリスク管理を支援するという、RBQM の主要コンポーネントになります。

#### 参考文献

[18] TransCelerate BIOPHARMA, QUALITY TOLERANCE LIMITS FRAMEWORK, September 2020, [https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2020/10/TransCelerate\\_InterpretationsOfClinical-GuidancesAndRegulations\\_Quality-Tolerance-Limits-Framework\\_October-2020.pdf](https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2020/10/TransCelerate_InterpretationsOfClinical-GuidancesAndRegulations_Quality-Tolerance-Limits-Framework_October-2020.pdf)

### 5) QTL、KRI の設定に関する議論

QTL は CTQ 要因に基づいて試験開始前のプロトコル設計時に設定されるべきであり、QbD の一環として設定されるべきものです。TransCelerate BioPharma の QTL フレームワークの早期実装の取り組みを行ったワーキンググループの報告では、QTL の設定に関して、図 15 のプロセススキームが推奨されています [10]。決定された CTQ 要因に基づき、リスク軽減策をプロトコルと試験の実施のための手順の設計とともに QTL パラメータを特定し、閾値を決定して QTL として運用を開始する流れになります。プロトコルの最終化は、QTL の決定・運用開始と連動しています。

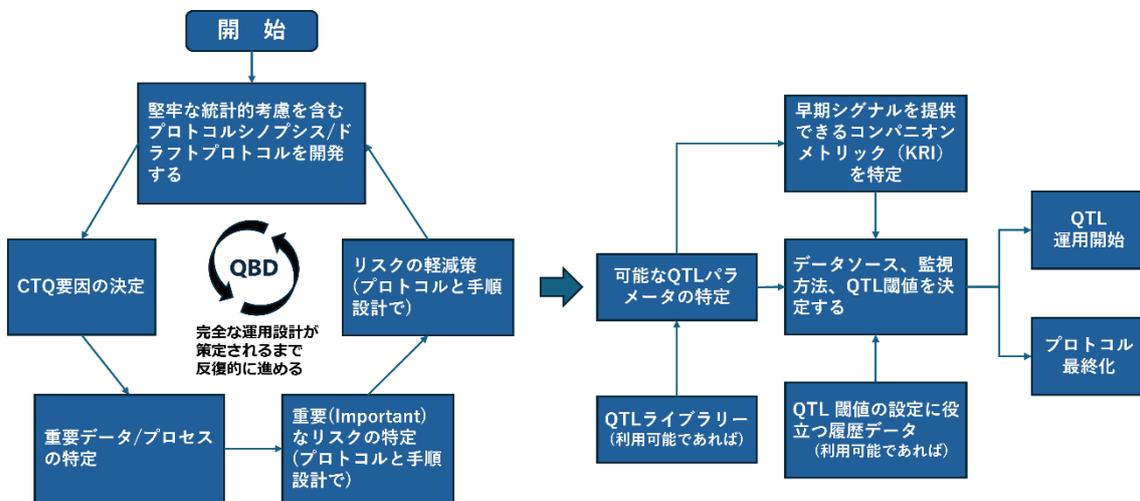


図 15 QTL を設定するための推奨手順

CTTI、TransCelerate Biopharma がそれぞれ提唱する CTQ フレームワークでは、プロトコル設計時の CTQ 基本的な組み合わせとして、適格性基準、ランダム化、エンドポイント、治験薬の投与・中止基準などが挙げられています。QTL が設定される典型的な領域として、上記の報告では、QTL が設定される典型的なプロトコルの領域 (表 8)、QTL に通常使用されない領域 (表 9) を提示しています。

表 8 QTL に使用される典型的な領域

QbD要素 (CTTI QbDイニシアチブから) <sup>5</sup>	一般的に考慮される事由	例
エンドポイント	エンドポイントデータは試験の結果を決定するために使用される。データが欠落していたり、適切に収集されていなかった場合、主要エンドポイントや副次的エンドポイントを評価するための十分なデータが得られない可能性がある。	重要なエンドポイントの欠落／登録参加者 有効性のエンドポイントを完了した参加者のうち、< X% の遵守率を示す割合（例：日記データ） 1回（または2回連続）のエンドポイント評価が欠落している参加者の割合（例：スキャンデータ）
ランダム化	プロセスに体系的な問題がある場合、試験から結論を導き出すことができないか、結論が無効である可能性がある。	誤ってランダム化された参加者の割合 誤って層別化されたランダム化参加者の割合 処置を受けていないランダム化参加者の割合
適格基準 (対象基準)	参加者が適格基準を満たさなかったためにデータの多くを除外しなければならない場合、試験は失敗となる。	組み入れ基準/除外基準を満たさないランダム化参加者の割合 禁止された併用薬を使用しているランダム化参加者の割合
中止基準および試験参加維持	十分な参加者とそのデータがない場合、試験は効果があるかどうかを示す統計的検出力を達成できない可能性がある。	登録参加者あたりの中止数 プロトコルで定義されたエンドポイントに到達する前に治療（試験）を中止した参加者の割合 注:治療と追跡が別々のフェーズとみなされる腫瘍学研究では、特別な配慮が必要。すべての理由（死亡、PD、AEなど）による早期終了を見るのではなく、主観的な理由（ICの中止、追跡調査の失敗、PIの決定など）に焦点を当てる。
試験薬(IP)の取り扱い及び投与	療法が参加者に誤って投与された場合や、複数の参加者が早期に治療を中止した場合、その参加者のデータは無効となり、統計解析に影響を与える可能性がある。	試験薬(IP)の服薬規定を順守していない参加者の割合または数 IP治療を早期に中止する参加者の割合または数

表 9 QTL に通常使用されない領域

領域	QTLを作成しない根拠	QTLを検討する価値があるかもしれない状況
プロジェクト/運用上のリスク 例：リクルート遅延	募集の遅れ、施設によるデータ入力遅延などのリスクは、データの完全性や被験者の保護に影響を与えない。	
同意	同意のない問題は全く許容されない、そのため閾値を設定して監視することはできない	
処理遅延： 緊急報告－SAE/AESI/AE 報告 (TransCelrate FAQ ドキュメントに これに関する詳細が記載されている)	これらは安全管理部門によって綿密に監視される。通常、限界値は事前に確実に定義することはできない。限界値は、薬剤、人口などによって影響を受ける主観的な結果である。全体的な過少報告または過剰報告は、KRIを介して監視できる。	安全性イベントの正確かつタイムリーな報告が研究レベルの重大なリスクである場合
SAEs/AE/AESI/胎児への危害/疾患再発	疾患の再発は、無増悪生存期間 (PFS) 研究において予測される結果である。薬理学的ターゲットは、通常、適切な QTL 候補ではない。AE/SAE の予測値、特に上限を設定することは、新しい薬剤や適応症では意味がない。	
妊娠	通常、体系的な問題ではなく、対象にバイアスはかかりにくい	
スクリーニング失敗	これらは研究の質とは関係がなく、プロトコルの体系的なエラーを示すものではありません。リスクは運用上のものであり、重要なデータやプロセスに関連するものではない。	対象集団が小さい試験（訳注：オーファン疾患対象等）
参加者ごとの評価者の変更	研究参加者にとって、むしろ変更を避けることは必ずしも可能/実用的ではない。ほとんどの研究では、評価者間の変動が統計設計で考慮されている。	
研究コホート/用量制限毒性(DLT)	比較的小規模な集団コホートごとに異なる期待値があり、バスケット試験ではコホートを削除したり追加したりする柔軟性がある。	
有効性	有効性を継続的に観察すると（たとえ盲検化されていても）、試験の完全性が損なわれる可能性がある。	
データ入力サイクル時間	データの整合性に影響を与えず、サイトKRIを使用して監視できる。	投与量を決定するためにタイムリーなデータが必要となる用量漸増試験の場合

## 6) リスクのモニタリング

RBQM のフレームワークでは、CTQ 要因に基づき QTL/KRI といったメトリックス（測定可能な値）を活用し、臨床試験のリスクをモニタリングすることが、運用基盤になります。これは、臨床試験の品質管理に、一般的な品質管理システムで基本とされる「測定できないことはコントロールできない」の原則を導入し、臨床試験のリスクモニタリングプロセスのステップアップを図るものです。

従来の臨床試験のモニタリングプロセスにおいても、現地でのオンサイトモニタリングに加えて、リモートモニタリング（オフサイトモニタリング）が活用されるようになっていきました。製薬企業では、QTL/KRI が導入されることによって、さらにセントラルモニタリングおよびその一部として統計モニタリングといった手法も活用されるようになっていきました（図 16）。

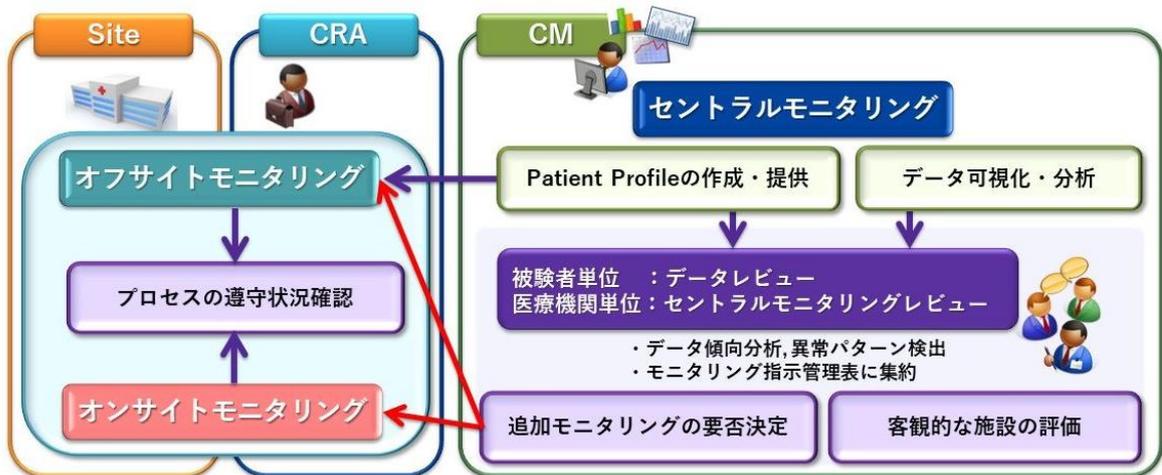


図 16 モニタリング手法 (エイツーヘルスケア株式会社)

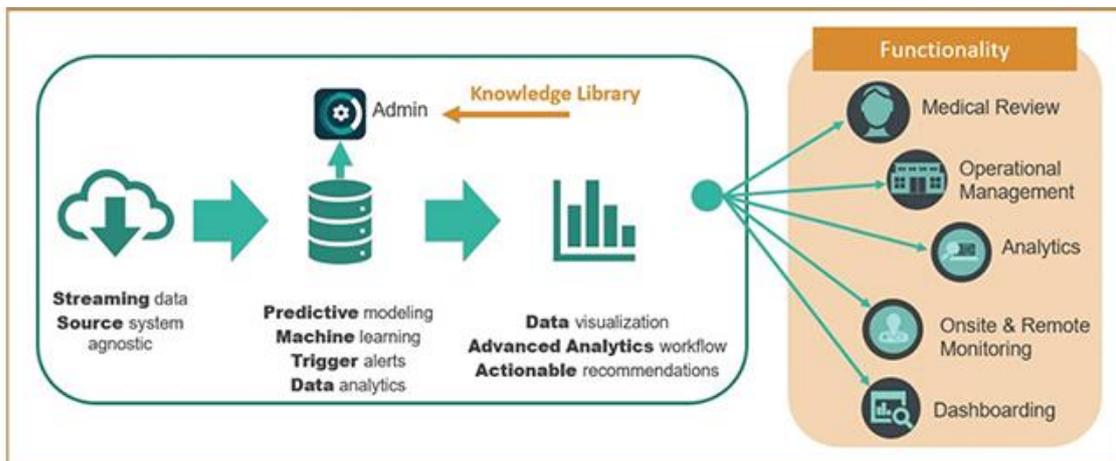
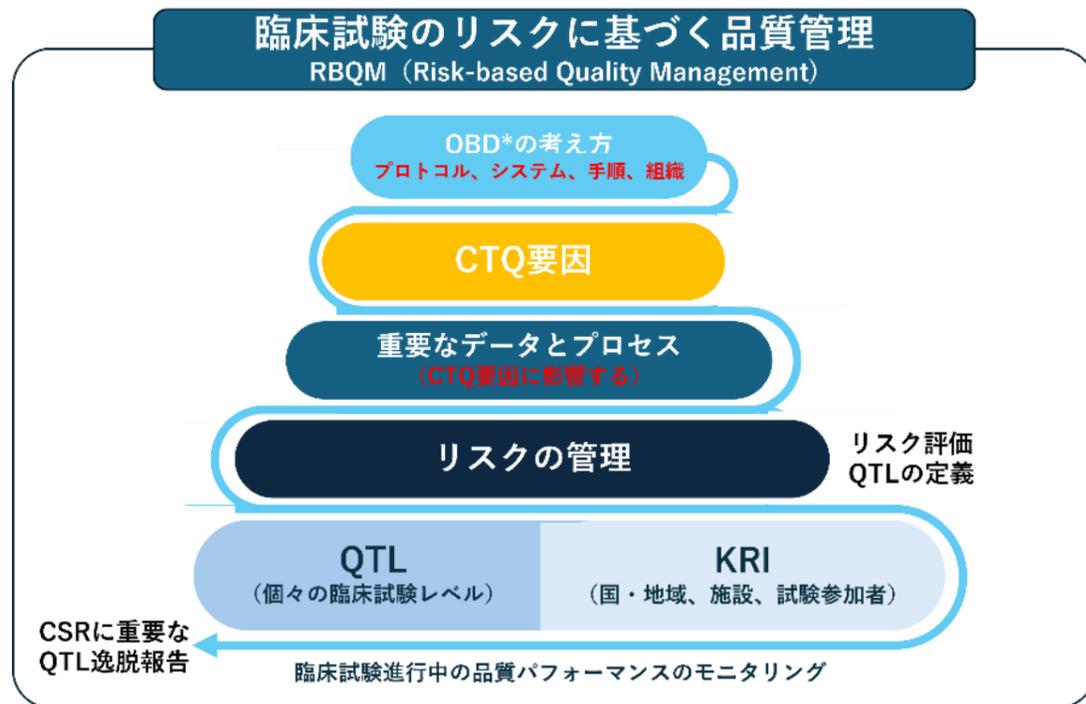


図 17 RBM

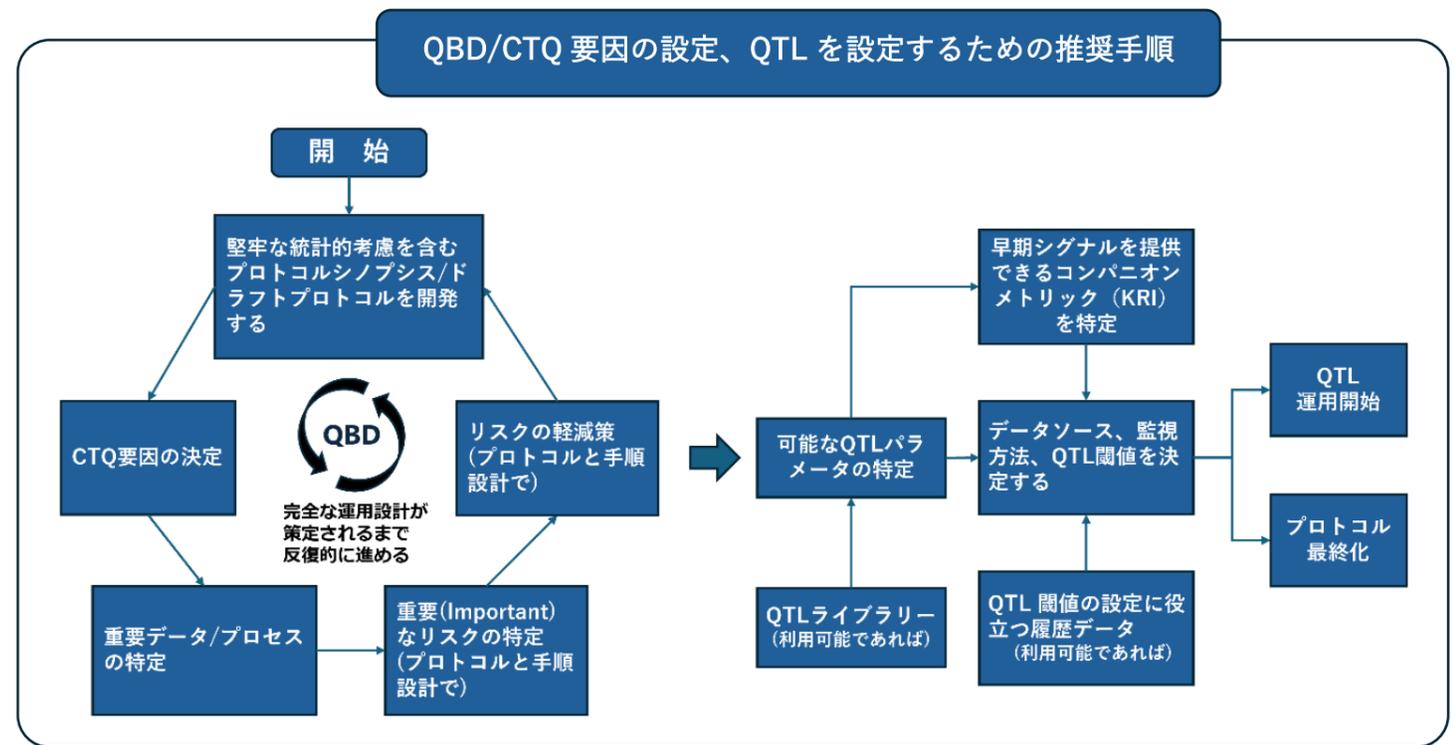
RBQM の一部となる RBM (Risk Based Monitoring) (図 4) は、リスクに基づいてオンサイトモニタリング、リモートモニタリングとセントラルモニタリングを組み合わせ、高リスク領域にリソースを集中し、効率的なモニタリングを行う手法になります (図 17)。

セントラルモニタリングでは、様々な機能から専門家を集め、必要なシステムツールを備えたセントラルモニタリングチームを形成することが必要になります。

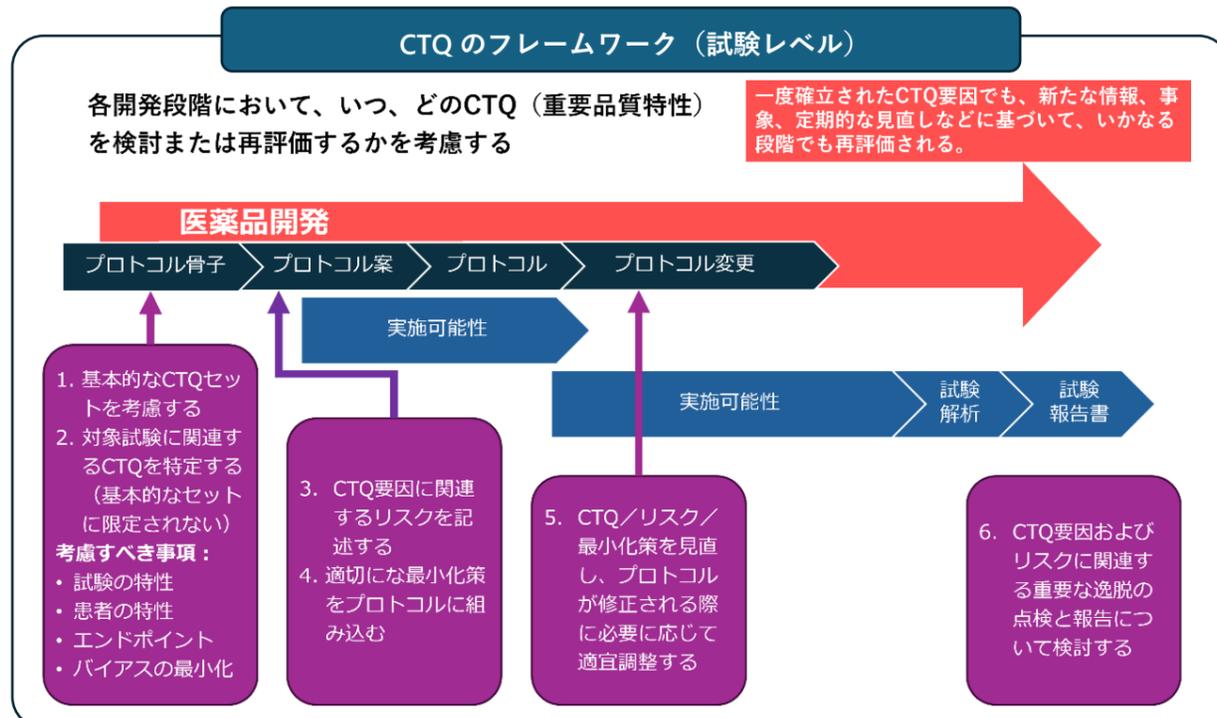
7) ARO の目指す日本版 RBQM インフォグラム



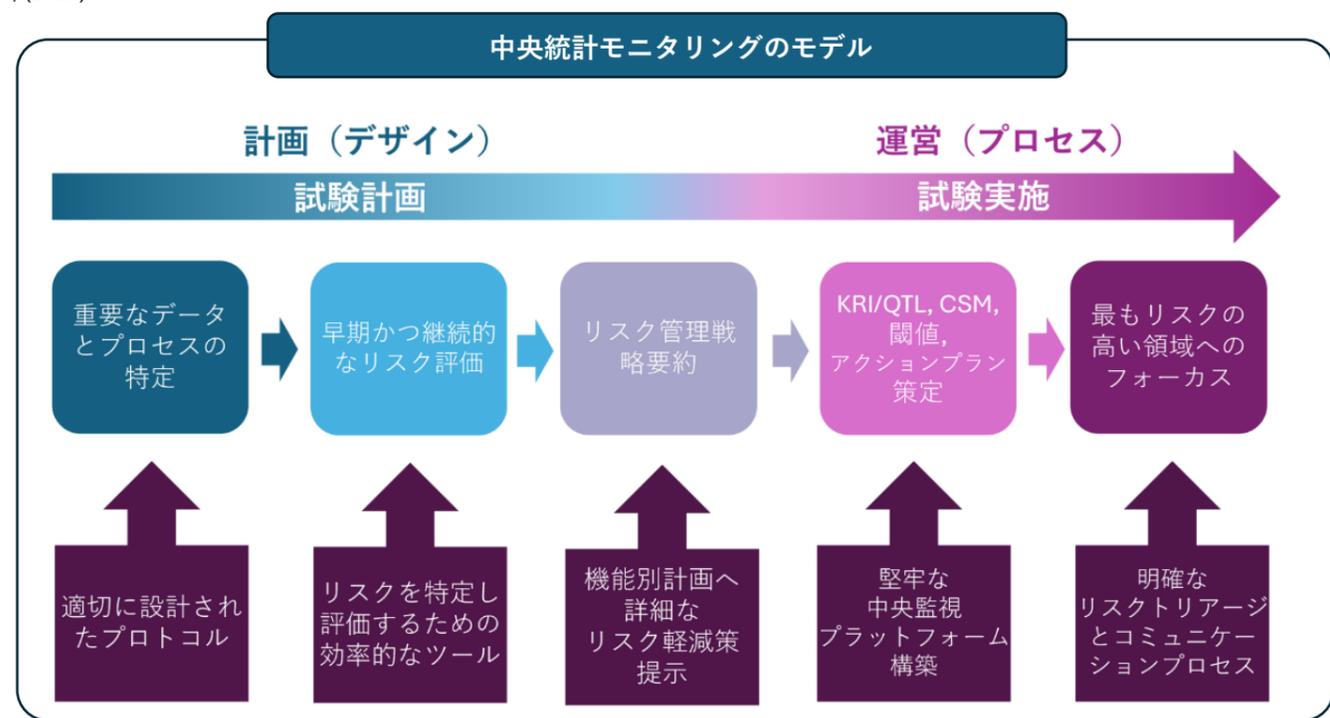
引用・改変・仮訳：Ruma Bhagat et al., Quality Tolerance Limits: Framework for Successful Implementation in Clinical Development, Therapeutic Innovation & Regulatory Science, Vol.55, pages 251–261, (2021)



引用・改変・仮訳：WCG Metrics Champion Consortium QTL Working Group, Defining Quality Tolerance Limits and Key Risk Indicators that Detect Risks in a Timely Manner: Reflections from Early Adopters on Emerging Best Practices (Part 1), Applied Clinical Trial; Vol.31; issue 6; (2022)



引用・改変・仮訳：TransCelerate: Resources for the Application of Critical to Quality Factors, <https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2022/11/Resources-for-the-Application-of-Critical-to-Quality-Factors-1.pdf>



引用・改変・仮訳：ACRP, Risk-Based Clinical Trial Management: Harnessing the Transformation of RBM to RBQM, Clinical Researcher Vol.34, Issue 7 (2020), [https://acrpnnet.org/wp-content/uploads/dlm\\_uploads/2020/08/CR\\_August-2020\\_full-issue.pdf](https://acrpnnet.org/wp-content/uploads/dlm_uploads/2020/08/CR_August-2020_full-issue.pdf)

### QbD実装の構成要素

Components of QbD Adoption

#### PEOPLE



ポートフォリオをサポートする  
熟練したリスク管理の専門家

#### PROCESS



臨床試験QbDと品質リスク管理の  
エンド・ツー・エンド・プロセス

#### TOOLS



組織全体で一貫した  
アプローチを促進する  
電子システム

#### CULTURE



臨床試験の質は研究  
チームによって  
決定(OWNED)される。

部門横断的な研究チームは、品質にとって「最も重要な」要因を理解し、その研究における品質に対する主要なリスクを積極的に特定し、優先順位を付け、軽減する責任を負う。

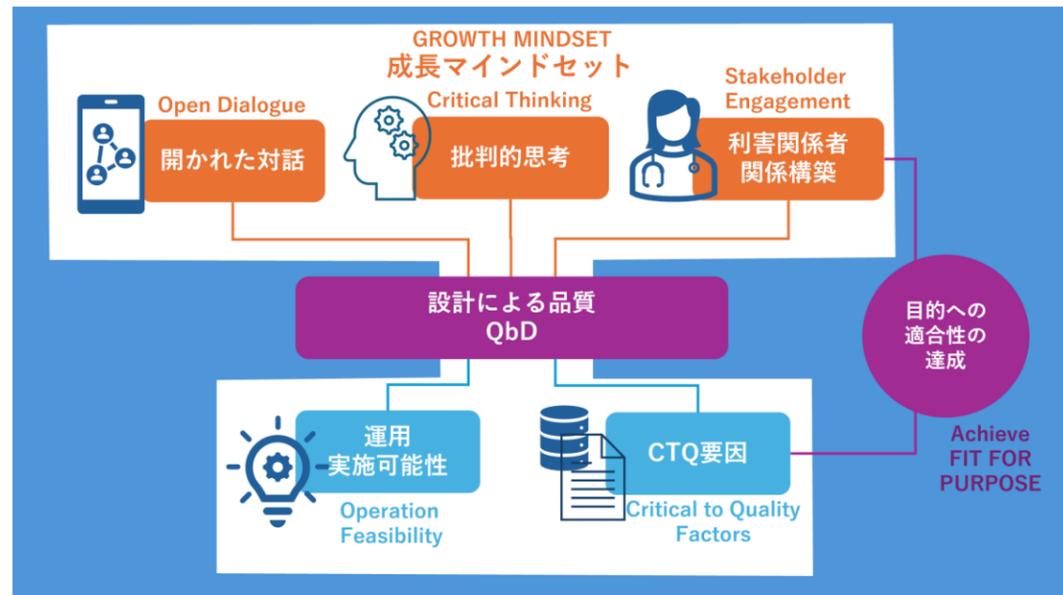
試験の QRM 計画の策定は、実施計画書の策定と同時に  
行われるべきである。試験参加者の保護と試験結果の信頼性を確保することを目的として、試験の実施期間中、品質管理と改善に努めるべきである。

ツールは、クオリティ・バイ・デザインや品質リスクマネジメントに必須ではないが、プロセスの効率や有効性を高めるために有用である。

品質が時間やコストと同等に優先され、リスクや問題を議論することの重要性が強調される風土を作る。



### ICH E8 (R1) 「臨床試験の一般指針」の重要要素



## 日本の ARO への RBQM の概念導入の際に予想される課題と対応案（ARO 個々の組織で実際の課題と対応を考えることが必要）

<p><b>1. QbD (Quality by Design)</b></p> <p><b>課題</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>試験設計段階での CTQ 要因の特定やリスク評価に対する ARO の経験不足</li> <li>QbD の概念に基づく試験設計が浸透しておらず、従来型の試験運営に依存</li> <li>試験関係者間の QbD に対する理解の不一致</li> </ul> <p><b>対応案</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>QbD トレーニングプログラムを実施し、ARO スタッフの専門知識を強化</li> <li>プロジェクトごとに専門家を招聘し、QbD に基づいた試験設計を支援</li> <li>QbD の価値を説明するガイドラインやケーススタディを共有し、関係者間の理解を統一</li> </ul> <p><b>2. Fit for Purpose (目的への適合性)</b></p> <p><b>課題</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>試験の目的に応じた適切なリスク評価基準やモニタリング手法の選択が難しい</li> <li>リソース不足により、適切なプロセスやツールの導入が困難</li> <li>試験の目的に沿った柔軟な管理体制の構築が遅延</li> </ul> <p><b>対応案</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>試験の規模や目的に応じ最適化されたプロセスを事例としてライブラリ化</li> <li>試験の目的に特化したツールやソフトウェア（例：リスク評価支援ツール）の導入を促進</li> <li>フィージビリティスタディの段階で適切なリスク管理戦略を策定</li> </ul> <p><b>3. CTQ 要因</b></p> <p><b>課題</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CTQ 要因の特定が曖昧で、全ての試験領域にリスク管理が分散している</li> <li>CTQ 要因を試験設計やモニタリング計画にどのように反映させるべきかが明確でない</li> <li>CTQ 要因とリスク管理の優先順位付けに関する教育不足</li> </ul> <p><b>対応案</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CTQ 要因を具体的かつ明確に定義するワークショップを開催</li> <li>CTQ 要因の特定に使用する Toolkit を提供</li> <li>CTQ 要因に基づくリスク評価と対応戦略を明示した事例を共有</li> </ul> <p><b>4. 運用の実施可能性</b></p> <p><b>課題</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RBA 導入に伴う運用負荷が高くなり、現場スタッフの負担が増加</li> <li>実際の運用におけるリスク管理のプロセスが複雑化</li> <li>リソース不足により、オンサイトモニタリングや中央モニタリングが適切に実施されない</li> </ul> <p><b>対応案</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>簡素化された運用フローを導入し、ARO スタッフの負担を軽減</li> <li>実施可能性の評価を試験開始前に行い、必要に応じてプロトコルを簡略化</li> <li>低リスクの試験での、CTQ ライブラリ、CTQ/QTL/KRI ライブラリの活用環境を構築</li> </ul>	<p><b>5. Growth Mindset (成長志向)</b></p> <p><b>課題</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>従来型の管理手法に固執し、RBA の導入を前向きに受け入れない文化</li> <li>新しいアプローチへの不安や抵抗感が強い</li> <li>スタッフが自ら学び成長する機会が不足している</li> </ul> <p><b>対応案</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RBA 導入の成功事例を共有し、変化のメリットを伝える</li> <li>トレーニングや教育プログラムでスタッフのスキルアップを支援</li> <li>ポジティブなフィードバックやインセンティブを通じて、変化を促進</li> </ul> <p><b>6. Open Dialogue (開かれた対話)</b></p> <p><b>課題</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>スタッフ間やステークホルダー間での対話不足により、RBA の理解が統一されない</li> <li>意見の違いを解消するプロセスが未整備</li> <li>対話が閉鎖的になり、サイロ（蝸壺）化することで、問題の早期発見が遅れる</li> </ul> <p><b>対応案</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>定期的なミーティングやフォーラムを設け、対話の場を提供</li> <li>コミュニケーションツールを活用し、情報共有を円滑化</li> <li>意見の違いを尊重し、問題解決に向けた建設的な議論を促進</li> </ul> <p><b>7. Critical Thinking (批判的思考)</b></p> <p><b>課題</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>データやリスク評価に対する表面的な理解が優先され、深い分析が不足</li> <li>従来のプロセスを盲信し、代替案を検討しない傾向</li> <li>批判的思考を養う教育機会が不足</li> </ul> <p><b>対応案</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>批判的思考を育成するトレーニングプログラムを実施</li> <li>試験設計や運営において「なぜ」を問う文化を醸成</li> <li>問題解決のためのフレームワーク（例：Root Cause Analysis）を導入</li> </ul> <p><b>8. Stakeholder Engagement (利害関係者関係構築)</b></p> <p><b>課題</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ステークホルダー（規制当局、スポンサー、研究者、患者・患者団体等）の期待の違いを調整できない</li> <li>RBA の必要性や価値を十分に説明できない</li> <li>ステークホルダー間の信頼関係の構築が不十分</li> </ul> <p><b>対応案</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ステークホルダーごとにカスタマイズされた説明資料を作成し、理解を促進</li> <li>関係者を巻き込んだ初期段階のワークショップを開催</li> <li>継続的なフィードバックループを設け、双方向のコミュニケーションを確立</li> </ul>
--	---

## 引用文献（まとめ）

- 
- [1] グローバル動向を見据えた Risk Based Approach 手法の検討についての報告書 (2023) , <https://www.amed.go.jp/content/000128726.pdf>
  - [2] CTTI, QbD Toolkit, <https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/>
  - [3] ECRIN, RBM Toolbox, <https://ecrin.org/risk-based-monitoring-toolbox>
  - [4] ICH E6(R3) Step 4, <https://www.pmda.go.jp/files/000273074.pdf>
  - [5] Ablgall Dirks et al. Comprehensive Assessment of Risk-Based Quality Management Adoption in Clinical Trials, Therapeutic Innovation & Regulatory Science (2024) 58:520–527
  - [6] Amy Adams et al. Risk-Based Monitoring in Clinical Trials: 2021 Update, Therapeutic Innovation & Regulatory Science (2023) 57:529–537
  - [7] Ruma Bhagat et al., Quality Tolerance Limits: Framework for Successful Implementation in Clinical Development, Therapeutic Innovation & Regulatory Science, Vol.55, pages 251–261, (2021)
  - [8] ICH E6(R2), <https://www.pmda.go.jp/files/000231047.pdf> (原文) , <https://www.pmda.go.jp/files/000230974.pdf> (「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスの改正)
  - [9] ICH E8(R1), <https://www.pmda.go.jp/files/000249610.pdf> (原文) <https://www.pmda.go.jp/files/000156372.pdf> (臨床試験の一般指針)
  - [10] WCG Metrics Champion Consortium QTL Working Group, Defining Quality Tolerance Limits and Key Risk Indicators that Detect Risks in a Timely Manner: Reflections from Early Adopters on Emerging Best Practices (Part 1), Applied Clinical Trial; Vol.31; issue 6; (2022)
  - [11] Madeleine Whitehead et al., The Renovation of Good Clinical Practice: A Framework for Key Components of ICH E8, Therapeutic Innovation & Regulatory Science; Volume 58, pages 303–310, (2024)
  - [12] 臨床試験学会：質を確保した臨床研究の実施のためのプロジェクト戦略文書と研究計画コンセプトに関するツール「プロトコルコンセプトシート」, [https://www.j-sctr.org/tools/project\\_concept.html](https://www.j-sctr.org/tools/project_concept.html)
  - [13] CTTI QbD Adoption Tools; <https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/quality-by-design/>
-

- 
- [14] CTTI RECOMMENDATIONS: QUALITY BY DESIGN, [https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI\\_QbD\\_Recs.pdf](https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_QbD_Recs.pdf)
- [15] CTTI QUALITY BY DESIGN PROJECT - CRITICAL TO QUALITY (CTQ) FACTORS PRINCIPLES DOCUMENT, [https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/07/CTTI\\_QbD\\_Workshop\\_Principles\\_Document.pdf](https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/07/CTTI_QbD_Workshop_Principles_Document.pdf)
- [16] AMED 研究開発推進ネットワーク事業：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(2022), 研究開発代表者：小居 秀紀, CTTI\_QbD\_Workshop\_Principles\_Document\_CtQ リスト\_日本語訳\_Ver1.0, <https://www.amed.go.jp/content/000111598.xlsx>
- [17] TransCelerate: Resources for the Application of Critical to Quality Factors, <https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2022/11/Resources-for-the-Application-of-Critical-to-Quality-Factors-1.pdf>
- [18] TransCelerate BIOPHRMA, QUALITY TOLERANCE LIMITS FRAMEWORK, September 2020, [https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2020/10/TransCelerate\\_InterpretationsOfClinical-GuidancesAndRegulations\\_Quality-Tolerance-Limits-Framework\\_October-2020.pdf](https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2020/10/TransCelerate_InterpretationsOfClinical-GuidancesAndRegulations_Quality-Tolerance-Limits-Framework_October-2020.pdf)

## 2. 日本版「RBA プロセス道具箱」の構築案作成

### 1) CTTI QbD Toolkit および ECRIN RBM Toolbox の分析

RBQM に関する私たちの議論の中で、「日本の臨床研究に携わる研究者や研究を支援する者が、母国語で、RBA/RBQM に関して、信頼できる情報源から容易に関連する最新情報や様々なツール（ガイド、テンプレート、ユースケース、事例など）を入手可能な状況にあること」が RBA/RBQM のさらなる取り組みに必要となると考えました。

欧米では、規制当局とも密接に連携している CTTI や ECRIN という、認証された機関から、RBQM に関して、それぞれ着目点は異なりますが、CTTI QbD Toolkit および ECRIN RBM Toolbox という形でさまざまなリソース・ツールが発信されています。

私たちは、まず、ウェブ上に設けられた両者の分析を行いました。（付録 3：CTTI QbD Toolkit、付録 4：ECRIN RBM Toolbox、2024 年 7 月仮訳版）

その結果、AMED のホームページから、研究開発推進ネットワーク事業の成果物として公開されている RBA/QbD に関連する成果物、医療技術実用化総合促進事業として進められている本取り組みの成果物、更には必要に応じて利用のための解説を「RBA プロセス道具箱」としてホームページ上に一元的に配置することで、CTTI QbD Toolkit および ECRIN RBM Toolbox に近いものを構築することができるのではないかと考えに至りました。

### 2) 「RBA プロセス道具箱」のサイトマップモックアップ

「RBA プロセス道具箱」のデザインには、臨床研究における RBA の文化を醸成し、臨床試験の品質をより向上させ、そこに発生するリスクを効果的に管理するための要素を考慮すべきと考え、以下のサイトマップ案を作成しました。

「RBA プロセス道具箱」

ホーム

|

├─ RBA の基本

|

├─ RBA とは？

|

├─ RBA 導入のメリット

|

└─ 実施プロセスの概要

|

├─ ツール集

|

├─ AMED RBA Toolbox (AMED 事業 RBA 関連成果物)

|

├─ (参考リンク) CTTI QbD Toolkit

|

├─ (参考リンク) ECRIN Risk-Based Monitoring Toolbox

|

├─ (参考リンク) TransCelerate RBQM リソース

|

├─ その他のリソースリンク (製薬協、EFPIA、PhRMA)

|

└─ ツール検索機能

- └─ ケーススタディ
  - └─ 成功事例
  - └─ CTQ 要因ライブラリ共有可能な CTQ 要因事例)
  - └─ QTL ライブラリ (共有可能な QTL 事例)
  - └─ KRI ライブラリ (共有可能な KRI 事例)
  - └─ 課題と解決策
  - └─ モニタリング戦略の選択 (CTQ 要因事例連動)
- └─ 学習・教育リソース
  - └─ オンラインコース
  - └─ 動画とウェビナー
  - └─ 資料ダウンロード
- └─ ガイドライン&規制情報リンク
  - └─ ICH E6(R2) & E8(R1)
  - └─ PMDA の RBA/RBM 通知
  - └─ FDA の QbD ポリシー
  - └─ EMA のガイダンス
  - └─ 各国関連規制
- └─ ニュース&更新情報 (可能であれば)
  - └─ 新ツールの追加
  - └─ ガイドライン更新情報
  - └─ イベント情報
- └─ お問い合わせ
  - └─ 質問フォーム
  - └─ 提案フォーム

実際のホームページは、このモックアップをもとに、ワイヤーフレーム、プロトタイプを作成し、コンテンツを準備 (各ツールおよびその説明文、リンク集、画像など) し、デザインして作成します。

### 3) 「RBA プロセス工具箱」の維持管理

ウェブサイトで、最も重要なことはそれを維持管理していくことであり、そのための組織と維持コストが必要になります。

リソースの確保には、関係各所の理解と多くの支援が必要になると考えられますが、まずは、AMED の支援のもと臨床研究中核病院が中心となって迅速にスタートを切ることが、日本の臨床研究環境の今後の更なる発展のために必要であると考えています。

#### 4) 維持・管理体制

以下に、提案したウェブサイトの維持・管理体制とコストについての詳細を示します。

##### ○ 運営組織

- **運営主体:** AMED、臨床研究中核病院、臨床研究の専門機関など
- **役割:**
  - **サイト管理:** 全体の運営管理、予算管理、ベンダー管理
  - **コンテンツ管理:** 情報更新、ニュース掲載、新ツールの追加
  - **技術サポート:** システムメンテナンス、バグ修正、セキュリティ対応
  - **利用者対応:** 問い合わせ対応

##### ○ 更新頻度

- **コンテンツ更新:**
  - 新ツールやリソースの追加、ニュース更新（四半期ごと）
  - 規制やガイドラインの変更時に可能な限り迅速対応

##### ○ コスト（概算）

Web 上で公開されている情報[1]、[2]から、概算すると、

- **初期費用:** 70 万～300 万円
- **年間維持費用:** 60 万～150 万円

## さいごに

本報告書について、すでに RBQM を実装し、色々な経験を重ねている PhRMA/EFPIA/製薬協にご所属の皆様と意見交換を行わせて頂きました。

とても貴重なご意見をいただき、我々WG2 のメンバーだけの議論では気づけなかった重要なポイントを多数ご指摘いただきました。

例えば、

- CTQ 要因とそれに関するプロセスについて、ESTIMAND を考慮することの重要性
- QTL と KRI に関するプロセスについて、QTL は、実施する臨床試験のデザインと規模に応じて、柔軟に設定するものであって必ず設定しなくてはならないというものではないこと
- ウェブサイト「RBA プロセス工具箱」の構築について、それを維持して持続可能性を保つために、そこで提供するリソースはできるだけ絞って、管理可能な成果物と RBA 導入の問題解決となるようなライブ感のあるディスカッションの提供、教育・啓発のためのツールに制限した方がよいこと

といった点です。

これらの意見交換の要旨を付録5として添えさせて頂いています。

今後、本報告書で検討した内容を踏まえて、さらに RBA 実装の取組みを進めていきたいと考えております。

最後に、職務にお忙しい中、意見交換会にご参加いただきました PhRMA/EFPIA/製薬協の皆様には感謝申し上げます。また、意見交換会の開催のために関係各所のご調整にご尽力いただきました PhRMA Japan 岡本様、EFPIA Japan 山中様に御礼申し上げます。

また、本事業のアドバイザーとして、製薬協・富金原様には、統計解析に関する事項を含め様々なアドバイスをいただき、また WG2 メンバーに統計的中央モニタリングの基礎的な勉強会も実施していただきました。ありがとうございました。

---

## 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）

#### 取り纏め：

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、田中 宏美、上島 暁世  
（大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部）

#### WG2 メンバー：

布川 信太郎、佐久嶋 研（北海道大学病院 臨床研究開発センター）

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）

小村 悠（国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門）

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）

西村 勉、多田 春江（京都大学医学部附属病院 先端医療開発機構）

清水 瞳、村上 冴（神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター）

佐藤 善弘（岡山大学病院 新医療研究開発センター）

森田 憲司（九州大学病院 ARO 次世代医療センター）

#### 執筆協力：

WG1 服部 洋子（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）

#### 意見交換：

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、内田 智広、松井 直也、坪井 彩、三澤 朋子

日本製薬工業協会 富金原 悟

#### 本事業アドバイザー：

日本製薬工業協会 富金原 悟

#### 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。

本文書に含まれる図表の一部は、英語文献から引用したものであり、日本語への翻訳はWG2による仮訳です。正確な内容を確認するためには、必ず原典を参照してください。本文書中の翻訳に伴う誤解や解釈の違いについて、当方は一切の責任を負いかねますので、ご了承ください。



## CTTI RECOMMENDATIONS: QUALITY BY DESIGN CTTIの推奨事項：設計段階からの品質確保 (Quality by Design)

“Quality” in clinical trials is defined as the absence of errors that matter to decision making—that is, errors which have a meaningful impact on the safety of trial participants or credibility of the results (and thereby the care of future patients).

CTTI recommends that quality be built into the scientific and operational design and conduct of clinical trials (“quality by design”) as follows:

臨床試験における「品質」とは、意思決定に影響を与える重要な誤り、すなわち、試験参加者の安全性や試験結果の信頼性（ひいては将来の患者のケア）に実質的な影響を及ぼす誤りが存在しないことを指します。

CTTI (Clinical Trials Transformation Initiative) は、臨床試験の科学的小および運用的な設計と実施の段階で「設計段階からの品質確保 (Quality by Design)」を取り入れることを推奨しています。その具体的な方法は以下の通りです：

### 1. Create a culture that values and rewards critical thinking and open dialogue about quality, and that goes beyond sole reliance on tools and checklists.

Encourage proactive dialogue about what is critical to quality for a particular trial or development program and, when needed, the development of innovative methods for ensuring quality. Discourage overreliance on checklists and inflexible “one size fits all” approaches that undermine creation of specific strategies and actions intended to effectively and efficiently support quality in a given study. Verify that quality and performance measures are aligned with incentives driving a culture that rewards critical thinking. For example, rewarding study teams who minimize the time to first patient enrolled may serve as a disincentive to devoting time to identifying and preventing errors that matter through trial design.

#### 1. 批判的思考と品質に関するオープンな対話を重視し奨励する文化を構築する

ツールやチェックリストへの単純な依存を超えた取り組みを推進します。

特定の試験または開発プログラムにおいて、品質にとって重要な要素が何であるかを積極的に議論し、必要に応じて品質を確保するための革新的な方法を開発することを奨励します。

チェックリストや画一的な「一律適用」アプローチへの過剰な依存を避け、試験ごとに特化した効果的かつ効率的な戦略や行動を策定することを妨げないようにします。

また、品質およびパフォーマンス指標が、批判的思考を奨励する文化を促進するためのインセンティブと整合していることを確認します。たとえば、「初回患者登録までの時間を最小化する」ことを試験チームに奨励すると、試験設計の段階で重要な誤りを特定し防ぐための時間を費やす意欲を損なう可能性があります。

## **2. Focus effort on activities that are essential to the credibility of the study outcomes.**

Rigorously evaluate study design to verify that planned activities and data collection are essential. Streamline trial design wherever feasible. Similarly, deploy resources to identify and prevent or control errors that matter in the study; in other words, determine those study activities that are essential to ensure the safety of trial participants and the credibility of key study results. Consider whether nonessential activities may be eliminated from the study to simplify conduct, improve trial efficiency, and target resources to most critical areas.

### **2. 試験結果の信頼性にとって本質的な活動に注力する**

試験デザインを厳密に評価し、計画された活動やデータ収集が本当に必要であることを確認します。可能な限り試験デザインを簡素化します。同様に、試験において重要な誤りを特定し、それを防止または管理するためにリソースを投入します。つまり、試験参加者の安全性や重要な試験結果の信頼性を確保するために不可欠な活動を特定することが重要です。また、必須ではない活動が試験から排除できるかどうかを検討することで、試験の実施を簡素化し、効率を向上させ、最も重要な分野にリソースを集中させることを目指します。

## **3. Involve the broad range of stakeholders in protocol development and discussions around study quality.**

Engaging all stakeholders with study development is an important feature of quality by design. The process of building quality into the study plan may be informed not only by the sponsor organization but also by participation of those directly involved in successful completion of the study such as clinical investigators, study coordinators and other site staff, and patients. Clinical investigators and potential trial participants have valuable insights into the feasibility of enrolling patients who meet proposed eligibility criteria, whether scheduled study visits and procedures may be overly burdensome and lead to early dropouts, and the general relevance of study endpoints to the targeted patient population. When a study has novel features in elements considered critical to quality (e.g., defining patient populations, procedures, or endpoints), early engagement with regulators should also be considered.

### 3. プロトコルの開発や試験の品質に関する議論に幅広いステークホルダーを関与させる

試験の開発にすべてのステークホルダーを関与させることは、「設計段階からの品質確保（Quality by Design）」の重要な特徴です。

試験計画に品質を組み込むプロセスは、スポンサー組織だけでなく、臨床試験の成功に直接関与する関係者、例えば臨床試験責任医師、試験コーディネーターやその他の施設スタッフ、そして患者の参加を通じて得られる洞察によっても強化される可能性があります。

臨床試験責任医師や潜在的な試験参加者は、提案された適格基準を満たす患者を登録する際の実現可能性、予定された試験訪問や手続きが過剰な負担となり早期離脱につながる可能性、そして試験のエンドポイントが対象となる患者集団にどの程度関連しているかについて、貴重な洞察を提供することができます。

また、患者集団の定義、手続き、エンドポイントなど、品質にとって重要と考えられる要素に新規性がある場合は、規制当局との早期の協議を検討することも推奨されます。

### 4. Prospectively identify and periodically review the critical to quality factors.

The CTTI Quality by Design [Principles Document](#) and [Toolkit](#) can be used to identify those aspects in each study that are critical to generating reliable data and providing appropriate protections for research participants (“critical to quality factors”), and to develop strategies and actions to effectively and efficiently support quality in these critical areas. For example, in a cardiovascular major morbidity outcomes trial, strategies to ensure that the survival status of all trial participants is captured would be critical, but source verifying participants’ temperature readings obtained as a part of vital sign assessments at routine study visits is unlikely to be considered critical to the successful outcome of the study. In addition, because new or unanticipated issues may arise once the study has begun, it is important to periodically review critical to quality factors to determine whether adjustments to risk control mechanisms are needed.

### 4. 品質にとって重要な要素を事前に特定し、定期的に見直す

CTTIの「設計段階からの品質確保（Quality by Design）の原則文書およびツールキット」を活用して、各試験において信頼性の高いデータの生成や研究参加者の適切な保護を確保するために重要な要素（「品質にとって重要な要素」）を特定し、これらの

## 付録 1

[https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI\\_QbD\\_Recs.pdf](https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_QbD_Recs.pdf)

重要な分野で品質を効果的かつ効率的に支える戦略と行動を策定することができます。

例えば、心血管の重大な罹患率を対象としたアウトカム試験では、試験参加者全員の生存状況を確実に把握するための戦略が重要となりますが、通常の試験訪問でのバイタルサイン評価の一環として取得された参加者の体温測定値をソースで確認することは、試験の成功にとって重要と見なされる可能性は低いでしょう。

また、試験が開始された後には、新たな問題や予期せぬ課題が発生する可能性があるため、品質にとって重要な要素を定期的に見直し、リスク管理の仕組みに調整が必要かどうかを判断することが重要です。

- 
- ▶ *These recommendations are based on results from CTTI's [QbD Project](#).*
  - ▶ *CTTI's [Executive Committee](#) approved the recommendations.*
  - ▶ *Released in June 2015*

本資料は、CTTI の運営するウェブで提供されているPdf文書 “ CTTI RECOMMENDATIONS: QUALITY BY DESIGN“を元に、医療技術実用化総合促進事業「RBA実装の取り組み」WG2（グローバル動向を見据えたリスク評価基準の検討）において日本語訳を添えたものです。

日本語訳については検証を行っていない仮訳であり、あくまで参考です。また、日本語訳の内容については、CTTIにその責はなく、本WGにおいても、この翻訳に伴う誤解や解釈の違いについて、一切の責任を負いかねますので、必ず原文を参照してください。

**CTTI QUALITY BY DESIGN PROJECT --- CRITICAL TO QUALITY (CTQ) FACTORS PRINCIPLES DOCUMENT**  
**CTTI クオリティ・バイ・デザイン・プロジェクト --- クリティカル・トゥ・クオリティ (CTQ) 要因 原則文書**

Quality in clinical trials may be defined as the absence of errors that matter. Trial quality ultimately rests on having a well-articulated investigational plan (e.g., protocol, analysis and management plans). The trial should have clearly defined objectives and associated outcome measures. However, the likelihood of a successful, quality trial can be dramatically improved through prospective attention to preventing important errors that could undermine the ability to obtain meaningful information from the trial.

臨床試験の質とは、重要なエラーがないことと定義できる。臨床試験の質は、最終的にはよく練られた治験実施計画書（プロトコル、解析計画書、管理計画書など）を持つことにかかっている。臨床試験には、明確に定義された目的と関連するアウトカム指標が必要である。しかしながら、試験から意味のある情報を得る能力を損なう可能性のある重要なエラーを防ぐことに前もって注意を払うことによって、質の高い試験を成功させる可能性を劇的に改善することができる。

This document is intended to support proactive, cross-functional discussions and decision making at the time of trial development about 1) what aspects of a trial are critical to generating reliable data and providing appropriate protection of research participants ("critical to quality" [CTQ] factors) and 2) what strategies and actions will effectively and efficiently support quality in these critical areas. The document generally assumes that a clinical study will address a relevant scientific question for which there is a legitimate research need and is not intended as primer on how to design clinical study.

本文書は、1) 信頼性の高いデータを作成し、研究参加者を適切に保護するために、臨床試験のどのような側面が重要であるか（「Critical to Quality」[CTQ]要因）、2) これらの重要な領域において、どのような戦略や行動が効果的かつ効率的に質を支援するか、について、臨床試験開発時に積極的かつ機能横断的な議論や意思決定を支援することを意図している。臨床試験が正当な研究ニーズがある関連する科学的問題を扱うことを前提としており、臨床試験の計画方法に関する入門書として作成されたものではない。

The Quality by Design Project working group regards the CTQ factors described in this document as generally relevant to the integrity and reliability of conclusions based on study data and to the safety of study participants. While it is recognized that all of the CTQ factors are important, different factors will stand out as critical for different types of trials. That is, trial design and objectives will strongly influence their significance. For example, a randomized controlled trial has inherent strengths that may reduce the need for data quality controls that would be relevant for a different design (e.g., single-arm study). Similarly, the data quality controls employed for a trial evaluating whether a treatment is superior to an active control may differ from those required for a trial designed to establish that the treatment is non-inferior. Therefore, some sections may be more or less relevant depending on trial type, needs of the group, and other variables.

## 付録 2

[https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/07/CTTI\\_QbD\\_Workshop\\_Principles\\_Document.pdf](https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/07/CTTI_QbD_Workshop_Principles_Document.pdf)

Quality by Design Project作業部会は、本文書に記載されているCTQ要因を、試験データに基づく結論の完全性と信頼性、および試験参加者の安全性に一般的に関連するものと考えている。すべてのCTQ要因が重要であることは認識されているが、試験の種類によって重要な要因は異なる。すなわち、試験デザインと目的がその重要性に強く影響する。例えば、ランダム化比較試験には固有の長所があり、異なるデザイン（例えば、単一群試験）で必要とされるデータの質管理の必要性を減らすことができる。

同様に、ある治療法が、アクティブコントロールより優れているかどうかを評価する試験に採用されるデータ品質管理は、その治療法が劣っていないことを立証するためにデザインされた試験に要求されるものとは異なるかもしれない。従って、臨床試験の種類、グループの必要性、その他の変数によって、関連性が高いセクションもあれば低いセクションもある。

The working group has provided questions to consider for each CTQ factor to support evaluation of the factor's relative importance for a particular trial as well as to inform subsequent evaluation of what events may occur that would be likely to significantly impede the conduct of the study, place trial participants at unnecessary risk, or impede usability of the resulting data (in other words, to become "errors that matter"). These discussions can then be used to develop formal plans to avoid these events (e.g., through tailoring study design or implementation) or mitigate their consequences.

作業部会は、特定の試験における要因の相対的な重要性の評価を支援するため、また、試験の実施を著しく妨げ、試験参加者を不必要なリスクにさらし、あるいは得られたデータの有用性を阻害する（言い換えれば、「問題となるエラー」となる）可能性のある事象がどのようなものであるかを評価するための情報として、CTQの各要因について検討すべき質問を提示した。これらの議論は、これらの事象を回避する（例えば、試験デザインや実施方法を調整することにより）、またはその結果を軽減するための正式な計画を策定するために使用することができる。

Importantly, this document is not intended to serve as a checklist applicable for every trial, nor be all-inclusive. During protocol development, the study team should carefully evaluate whether there are additional CTQ factors that arise from specific trial's scientific and operational design or more generally from the development program. Historical data from previous trials with the same investigational product or with a similar design may be useful in identifying additional factors underpinning effective and efficient trial completion. Users should freely adapt the document to best meet the needs of the given clinical situation.

重要なことは、本書は全ての臨床試験に適用可能なチェックリストとして機能することを意図したものではなく、また全てを包括するものでもないということである。作成中、試験チームは、特定の試験の科学的及び業務的デザインから、又はより一般的に開発プログラムから生じる追加的なCTQ要因があるかどうかを注意深く評価すべきである。効果的かつ効率的な試験の完了を支える追加的な要因を特定する上で、同じ治験薬又は類似のデザインで実施された過去の試験から得られた過去のデータが有用である。利用者は、与えられた臨床状況のニーズに最も合うように、この文書を自由に適応させるべきである。

## 付録 2

[https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/07/CTTI\\_QbD\\_Workshop\\_Principles\\_Document.pdf](https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/07/CTTI_QbD_Workshop_Principles_Document.pdf)

Engaging all stakeholders with study development is an important feature of quality by design. The process of building quality into the study plan may be informed not only by the sponsor organization but also by those directly involved in completion of the study, such as clinical investigators, study coordinators, site staff, and patients. In particular, engagement of patient advocacy organizations (PAO)<sup>1</sup> and clinical investigators may identify barriers to accrual and help ensure that study outcomes are meaningful. In the remainder of this document, we refer to the patient and PAO stakeholders as PPAO.

全ての利害関係者を試験開発に関与させることは、クオリティ・バイ・デザインの重要な特徴である。試験計画に質を組み込むプロセスは、治験依頼者組織だけでなく、治験責任医師、試験コーディネータ、施設スタッフ、患者など、試験の完了に直接関与する人々からも情報を得ることができる。特に、患者擁護団体(PAO)<sup>1</sup>や治験責任医師が関与することで、参加登録の障壁が明らかになり、試験結果が意味のあるものとなる可能性がある。本書の残りの部分では、患者及びPAOの利害関係者をPPAOと呼ぶ。

---

<sup>1</sup> The CTTI Patient Groups in Clinical Trials project describes best practices of working with advocacy organizations and can be a starting point to helping study teams identify and develop these partnerships. Care must be exercised to ensure that the PAO voice reflects a collective patient perspective as opposed to an individual patient's experience.

本資料は、CTTI の運営するウェブで提供されているPdf文書 “ CTTI QUALITY BY DESIGN PROJECT - CRITICAL TO QUALITY (CTQ) FACTORS PRINCIPLES DOCUMENT

“を元に、原則文書の前文の部分について、医療技術実用化総合促進事業「RBA実装の取り組み」

WG2（グローバル動向を見据えたリスク評価基準の検討）において日本語訳を添えたものです。

本体となる、CTQ要因については、AMED研究開発推進ネットワーク事業 令和4年度 臨床試験の品質確保「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」成果物

「CTTI\_QbD\_Workshop\_Principles\_Document\_CtQリスト日本語訳\_Ver.1.0」

(<https://www.amed.go.jp/content/00011598.xlsx>)

を参照してください。

なお、本資料の日本語訳については検証を行っていない仮訳であり、あくまで参考です。また、日本語訳の内容については、CTTIにその責はなく、本WGにおいても、この翻訳に伴う誤解や解釈の違いについて、一切の責任を負いかねますので、必ず原文を参照してください。

## CTTI : QBD (QUALITY BY DESIGN) TOOLKIT

この翻訳は、AMED 医療技術実用化総合促進事業-Risk-based approach (RBA) の実装に係る取組みの WG2 の活動のため、グループ内での検討利用目的で日本語翻訳したものであり、CTTI からの許諾を得たものではありません。また、翻訳の大部分に機械翻訳を利用しており、翻訳の検証は行っていません。CTTI の当該オリジナル Web ページについては数か月ごとにアップデートされており、この翻訳の内容と一致するものではありません。以上から、CTTI : QBD (QUALITY BY DESIGN) TOOLKIT を参考にする場合には、必ずオリジナルの WEB を確認することを強く推奨します。

### CTTI ホームページ

<https://ctti-clinicaltrials.org/>

#### <トップページ>

##### ▼6 枚のメインパネル

###### 品質を重視したデザイン

臨床試験の開始時から品質を組み込むことで、患者の安全性とデータの完全性に影響を及ぼすエラーを減らし、多様な集団の適切かつ安全な登録を確保するのに役立ちます。

###### デジタルヘルストライアルの構築

モバイル テクノロジーを使用する FDA 規制の臨床試験に関連する課題を特定して克服し、新しいエンドポイント、分散型試験、患者とサイトの関与を探ります。

###### 新しい試験デザインを使用する

適切な場合は、マスタープロトコル研究、医療現場での試験、大規模でシンプルな試験、レジストリ試験、電子健康記録を使用する試験などの新しい臨床試験を実施します。

###### 患者のエンゲージメントを高める

有意義な患者エンゲージメントを実現し、より良い研究課題、より実現可能な研究、臨床研究における募集、維持、信頼の強化につながります。

###### 研究者とサイトのサポート

研究者や施設スタッフが成功し、高品質の臨床試験を実施するために必要なトレーニング、インフラストラクチャ、サポートを受けられる環境を構築します。

## 倫理と人体研究（Human Research）の保護を確保する

データモニタリング委員会、インフォームドコンセント、安全性報告、単一 IRB に関連するプロセスの効率を向上します。

### ▶ Who We Are

CTTI は、より良い、より速い臨床試験を構築します。

いままでと異なる方法で臨床研究を行う時がやって来ました。CTTI は、多様なコラボレーションと独自のアプローチを通じて、臨床試験の設計と実行方法を変えるのに役立つソリューションを構築します。

私たちのビジョンである TransformingTrials2030 の詳細をご覧になるか、CTTI ソリューションから役に立つものを見つけてください。

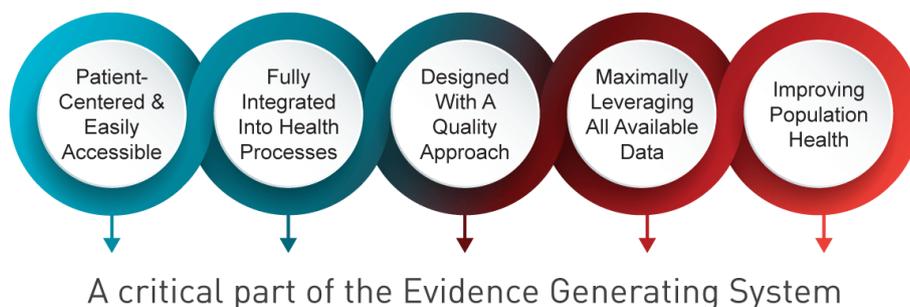
### ▶ Transforming Trials 2030 臨床試験変革 2030

[https://ctti-clinicaltrials.org/who\\_we\\_are/transforming-trials-2030/](https://ctti-clinicaltrials.org/who_we_are/transforming-trials-2030/)

CTTI は、2030 年に臨床試験がどのように行われるべきかについて、すべての関係者が共に達成を目指すことができる大胆なビジョンを策定しました。一部の国、特別な集団、治療領域、試験の種類などでは特に、一部の側面が他の側面よりも早く実現する可能性が高いことを認識しています。ただし、このビジョンを使用して CTTI の優先事項を導き、他の組織にも同じことを奨励し、個人や組織と協力してこれらの目的を追求していきます。

このビジョンは臨床試験に広く適用されることを意図していますが、CTTI の作業は主に NIH の定義による臨床試験、つまり 1 人以上の参加者を 1 つ以上の介入（プラセボまたはその他のコントロールを含む）に前向きに割り当て、それらの介入が健康関連の生物医学的または行動的結果に与える影響を評価する研究調査に重点を置きます。ただし、私たちの作業結果は、前向き割り当てを使用しない臨床試験など、他の臨床研究にも適用される可能性があると予想しています。同様に、臨床試験は証拠生成のより広い文脈に含まれることを認識しており、将来のビジョンに向けて進む際にはこれを考慮に入れています。

By 2030, clinical trials need to be:



2030年までに:

1. 臨床試験は患者中心であり、患者が簡単にアクセスできる
  - 患者と患者団体は臨床試験の設計と管理に完全に統合され、研究課題の関連性と結果の完全性を確保するのに役立ちます。
  - 可能な場合、個人は登録または参加のために指定された臨床施設に行くことなく臨床試験に参加します。
  - 在宅試験、ハイブリッド試験、およびテクノロジーを最大限に活用して、地理や移動性に関係なくすべての潜在的な参加者が参加できるようにし、効率を最大化し、コストを最小限に抑えます。
  - すべての潜在的な参加者は、自分に関連する臨床試験について認識しています。
  - 登録された臨床試験参加者は、医薬品の使用が予想される人口の多様性を反映しています。
2. 臨床試験は医療プロセスに完全に統合されている [1](#)
  - 試験は学習型医療システム内に統合されており、科学、情報科学、インセンティブ、文化が継続的な改善と革新のために連携し、ベストプラクティスが提供プロセスにシームレスに組み込まれ、新しい知識が提供体験の不可欠な副産物として獲得されます。 [2](#)
  - 臨床試験データは電子健康記録 (EHR) を通じて収集され、EHR で入手できない場合にのみ追加データが収集されます。
  - 臨床試験への参加に関するインフォームドコンセントは、ケアプロセスに組み込まれています。同意ポリシーは臨床試験におけるリスク軽減に直接結びついており、試験参加者には簡単に理解できます。

- 医療システムと医療保険は研究の計画に関与し、ケア提供者の関与、募集、EHR からのデータ収集、試験結果の取り込みを容易にするために、試験を通常の臨床診療に統合することをサポートします。

---

### 3. 臨床試験は質の高いアプローチで設計されている

- 臨床試験は、医療提供者、規制当局、支払者など、結果を使用する人々の意見や考慮に基づいて決定される、明確で有意義な科学的疑問に対処します。
- 臨床試験は目的に適合しており、試験参加者の安全と主要な試験結果の信頼性を確保するために不可欠な研究活動を中心に設計され、実施を簡素化し、試験の効率性を高め、最も重要な領域にリソースを集中させるために不必要な活動は排除されています。
- スポンサー組織の内外の幅広い関係者（患者や研究コーディネーターなど）が、プロトコルの開発や個々の試験の研究品質に関する議論に関与しています。
- 臨床試験を実施する前に、プロトコルやインフォームドコンセント資料の明確さと簡潔さ、過剰ではない適切なデータ収集の容易さ、試験の目的に合った分析計画の妥当性など、臨床試験の妥当性と効率性が考慮されます。
- 革新的な試験設計（統計的アプローチなど）は、臨床試験をより効率的かつ効果的に実施するために、今後も開発され、利用されていくでしょう。
- 可能な場合は臨床試験のインフラストラクチャが再利用されます。

---

### 4. 臨床試験では、デジタル技術で収集されたデータを含む、利用可能な臨床データと非臨床データを最大限に活用して、必要な試験固有のデータの収集を最小限に抑える

- 消費者データやデジタルデータなどの新しいタイプのデータを統合することで、臨床試験が強化されます。
- データは、適切なガバナンスと制御の下で、すべての研究者とスポンサーがアクセスできます。
- EHR データや試験参加者から得られるその他の関連データの使用は簡単です。
- 試験の実施に有益な場合、試験参加者の健康保険請求データとのリンクは簡単です。
- データ プラットフォームは、個々の試験用に構築されるのではなく、複数の臨床試験をサポートします。
- データ ソースと方法論の選択は、研究の質問に答えるために必要な証拠のレベルに対応し、研究結果がどのように使用されるかを考慮します。
- さまざまなソースからのデータの統合をサポートするためにデータ標準と

定義が整備されており、システムは相互運用可能です。

- 簡単に実装でき、透明性のある方法でプライバシーとセキュリティに対処するための共通標準が存在します。

---

5. 臨床試験は、病気の予防、診断、治療方法に関する知識に貢献し、人口の健康を改善するために行動できる多くの情報源の 1 つである

- 新しい医療製品は、現在よりも迅速かつ効率的に医療提供者と患者に提供されます。
- 試験の結果は参加者とケア提供者の間で広く共有されるため、全体の証拠の一部として考慮され、公衆衛生の利益のために活用されます。
- より安価で効率的な臨床試験により、患者にとって最も重要な疑問に答えるために、より多くの臨床試験やその他の種類の研究が行われるようになります。

---

<sup>1</sup> 健康プロセスとは、患者とケア提供者との関係に関与したり、その関係をサポートする相互作用のことです。

<sup>2</sup> 医学研究所。価値と科学に基づく医療に関する円卓会議：学習型医療システムとその革新協力：最新レポート。ワシントン DC：IOM、2011 年。

2020 年 4 月 27 日に CTTI 執行委員会によって承認されました。CTTI 臨床試験ビジョン 2030 を [ダウンロードしてください](#)。

## <トップページ> 品質を重視したデザイン のパネルからジャンプ

### QUALITY

<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/>

明確で意味のある科学的疑問。目的に合った設計。すべての関係者との早期かつ頻繁な継続的な対話。

これらはすべて、高品質で効率的な臨床試験の重要な要素であり、これにより、エラーの減少、費用の削減、登録の迅速化、研究におけるより信頼性の高い結果につながります。

CTTI のソリューションを使用すると、最初から試験の品質を高め、研究の全過程を通じて効率を維持し、患者の安全と信頼性の高い結果という本当に重要なことに集中できます。

#### プロジェクト

##### 設計による品質

エラーの回避、目的に合ったデータの収集、患者の負担の軽減は、QbD を適用することで得られる多くのメリットのほんの一部です。

##### ICH E6 改修のお知らせ

臨床試験の品質と効率性を向上させるための CTTI の取り組みは米国国境を越えています。

ICH E6 の改訂に役立つ当社の取り組みについてご覧ください。

## 多様性

CTTI は、医療製品開発ライフサイクル全体を通じて多様な患者集団を含めることの価値を判断することに取り組んでいます。

## 採用

CTTI の戦略的採用計画に関する推奨事項を使用して、採用目標を達成し、臨床試験の成功を確実に達成できるようにします。

## 妊娠検査

妊娠検査計画を策定および検討し、さまざまな選択肢の利点と負担を評価し、研究で妊娠している可能性のある参加者の数を計算します。

## 臨床試験の状況

CTTI の AACT データベースを使用すると、ClinicalTrials.gov レジストリの データに簡単にアクセスして分析し、研究を評価して臨床試験の現状を特徴付けることができます。

## COVID-19 に関連する臨床試験の問題

COVID-19 により研究のほぼすべての側面が混乱しました。CTTI はいくつかの取り組みを主導し、パンデミック中に臨床試験のエコシステムが適応して前進できるよう、多くのリソースを作成しました。

## <QUALITY> のページの Quality By Design のタブからジャンプ

## QUALITY BY DESIGN

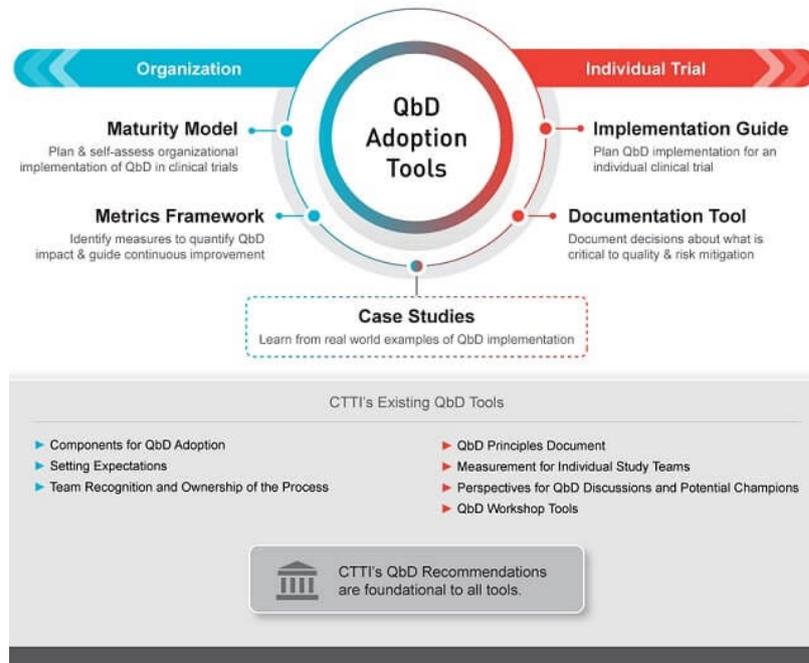
<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/quality-by-design/>

### 概要 OVERVIEW

エラーの回避、目的に合ったデータの収集、および患者の負担の軽減は、Quality by Design (QbD) を適用することの多くの利点のほんの一部です。これは、試験中の意思決定に重要なエラーにリソースを集中させるアプローチです。

CTTI は、モニタリングの 推奨事項 recommendations for monitoring (PDF)、QbD の推奨事項 recommendations for QbD (PDF)、原則文書 a principles document (PDF)、および **QbD ツールキット (WEB Link)** を含む一連のリソースを構築しました。これは、臨床試験で QbD 原則を適用する方法の概要を示しています。最近では、組織や個々のトライアルチームがトライアルに QbD アプローチを効果的に実装できるように、追加のリソース（メトリックフレームワーク、成熟度モデル、実装ガイド、ドキュメントツール）を作成しました。

他の組織が CTTI の QbD 推奨事項を使用して、より優れた臨床試験を設計および実施する方法を学びます。



## ソリューション

- 設計品質に関する推奨事項 Recommendations for Quality by Design
- 臨床試験実施における品質保証の一環としての効果的かつ効率的なモニタリングに関する推奨事項 Recommendations for Effective and Efficient Monitoring as a Component of Quality Assurance in the Conduct of Clinical Trials

## リソース

- 品質に重要な要因（CTQ）の原則文書 Critical to Quality (CTQ) Factors Principles Document
- 設計による品質成熟度モデル Quality by Design Maturity Model
- QbD 成熟度モデルのウォークスルーとスコアリングの例 QbD Maturity Model Walkthrough and Scoring Examples
- 設計による品質のメトリクスフレームワーク Quality by Design Metrics Framework
- 設計品質ドキュメントツール Quality by Design Documentation Tool
- QbD 導入の構成要素 Components of QbD Adoption
- ケーススタディ: オックスフォード大学 CTSU Case Study: University of Oxford CTSU
- ケーススタディ: DCRI がデザイン思考による品質管理でプロトコルを合理化 Case Study: DCRI Streamlines Protocol Using Quality by Design Thinking

- ケーススタディ: プロトコル設計の重視がアレクシオンのタイムライン遵守を支援  
Case Study: Emphasis on Protocol Design Helps Alexion with Timeline Adherence
- ケーススタディ: 医薬品会社がグローバルな試験に対応できる柔軟なプロトコルを開発  
Case Study: The Medicines Company Developed Nimble Protocols to Scale for Global Trials
- 個々の研究チームの測定: 計画-実行-確認-改善アプローチを活用する Measurement for Individual Study Teams: Leverage Plan-Do-Check-Act Approach
- 個々の臨床試験のための Quality by Design 実装ガイド Quality by Design Implementation Guide for Individual Clinical Trials
- チームの認識とプロセスの所有権: 役立つヒント Team Recognition and Ownership of the Process: Helpful Hints
- 期待値の設定 Setting Expectations
- ケーススタディ: 急性期統合失調症患者の治療における XXXX と YYYYY の有効性と安全性を比較評価する研究 (入院) Case Study: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of XXXX compared to YYYYY in the Treatment of Patients with Acute Episode of Schizophrenia (Hospitalized)
- ケーススタディ: 進行膵臓がん患者の第一選択治療としての NES-822 と AMO-1022 の併用と AMO-1002 単独の試験 Case Study: Trial of NES-822 plus AMO-1022 vs. AMO-1002 alone as first-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer
- ケーススタディ: 前向き多施設単群臨床コホート研究 Case Study: A prospective, multicenter, single-arm, clinical cohort study
- ケーススタディ: 生命のためのレニン・アンジオテンシン系複合拮抗薬 (RASCAL) Case Study: Renin Angiotensin System Combination Antagonists for Life (RASCAL)
- 設計による品質ワークショップ – ファシリテーターの役割 Quality by Design Workshop – Facilitator Role
- QbD の議論と潜在的な推進者の視点 Perspectives for QbD Discussions and Potential Champions

#### 関連項目 Related Items

- エビデンス生成の加速 – 臨床試験への QbD アプローチの実装に関するリソース Accelerating Evidence Generation – Resources for Implementing a QbD Approach to Clinical Trials
- 高品質な COVID-19 治療試験の設計 Designing High-Quality COVID-19 Treatment Trials
- 設計による品質 – コンセプトから実装、そしてその先まで Quality by Design – From Concept to Implementation and Beyond
- 臨床試験に積極的に品質を組み込むことで臨床証拠を強化する Enhancing clinical

- evidence by proactively building quality into clinical trials
- 設計品質プロジェクト：推奨事項とツールキット Quality by Design Project: Recommendations and Toolkit
  - 臨床試験の質を向上させるための新たな勧告 New Recommendations to Improve Quality in Clinical Trials
  - 設計品質の原則を実践に移す、パート 3 Translating Quality by Design Principles into Practice, Part 3
  - 設計品質の原則を実践に移す、パート 2 Translating Quality by Design Principles into Practice, Part 2
  - 設計品質の原則を実践に移す、パート 1 Translating Quality by Design Principles into Practice, Part 1
  - 品質リスク管理に関するワークショップ：何が重要かを理解する Workshop on Quality Risk Management: Understanding What Matters
  - 臨床試験：品質の確保方法の再考 Clinical Trials: Rethinking How We Ensure Quality
  - 品質リスク管理に関するワークショップ：何が重要かを理解する Workshop on Quality Risk Management: Understanding What Matters
  - 品質リスク管理に関するワークショップ：臨床試験を目的に合うものにする Workshop on Quality Risk Management: Making Clinical Trials Fit for Purpose
  - 臨床試験の実施品質の監視：現在の実践の調査 Monitoring the Quality of Conduct of Clinical Trials: A Survey of Current Practices
  - 臨床試験における効果的な品質システムの開発：賢明なアプローチ Developing Effective Quality Systems in Clinical Trials: An Enlightened Approach
  - 現在のモニタリング実践に関する CTTI 調査 A CTTI Survey of Current Monitoring Practices
  - 監視の品質目標 Quality Objectives of Monitoring

<QUALITY BY DESIGN> QbD toolkit [リンクからジャンプ](#)

## QBD (QUALITY BY DESIGN) TOOLKIT

<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/>

### 概要 OVERVIEW

この Quality by Design ツールキットは、組織内で QbD を実践するのに役立つドキュメント、テンプレート、ガイドライン、ビデオを集めたものです。QbD について初めて学ぶ場合 (QbD について学ぶ)、組織内でこれらの概念を広めたい場合 (QbD について他の人に教える)、または臨床試験に QbD を実装する準備ができている場合 (QbD を採用する) な

ど、このツールキットには役立つリソースがあります。ツールキットを頻繁に参照して、QbD を原則から実践に移すのに役立つ新しいリソースを見つけてください。

QbD Toolkit 紹介 QbD Toolkit Introduction (Video)

QbD に対する患者の視点 A Patient Perspective on QbD (Video)

## リンクリスト：

- QbD ツールキット (この概要ページ)
- QbD について学ぶ
- QbD について他の人に教える
- QbD を採用する

## リソースリンク：

- 原則文書 (pdf)
- CTTI QbD 推奨事項 (pdf)
- 主な利害関係者 (pdf)
- 成熟度モデル (pdf)
- メトリクス フレームワーク (pdf)
- ケーススタディ

## <QbD ツールキットリンクページ>

### ▶ QbD について学ぶ Learn About QbD

<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/learn-about-qbd/>

ツールキットのこのセクションでは、ビデオ、ダウンロード可能なプレゼンテーション、査読済み記事を通じて QbD の概要を説明します。QbD について、また臨床試験でなぜそれが重要なのかを学びます。これらのツールを活用して、組織内の他の人に QbD について教え、彼らの関心とサポートを確保します。

QbD CTTI の定義 Defining QbD CTTI (Video)

CTTI の QbD 推奨事項 CTTI's QbD Recommendations (PDF)

CTTI QbD プロジェクトでは、QbD の使用と実装に関する推奨事項を作成しました。

QbD を説明する PowerPoint PowerPoint describing QbD (PPT)

この PowerPoint スライド プレゼンテーションでは、QbD の概要を説明します。ダウンロードして、チームに QbD について教える際に使用できます。

DIJ における QbD の出版 QbD Publication in DIJ (Link)

この出版物「臨床試験：品質の確保方法の再考」は、Landray らによって Drug Information Journal 46(6) 657-660 に掲載されており、臨床試験における QbD の概要を示しています。

#### < Solution >

推奨

品質アプローチによる設計

患者の安全性とデータの一貫性（インテグリティ）に係る重要なエラーを減らし、多様な集団の適切で安全な登録を確実にするために、まず初めに臨床試験に品質を組み込みます。

品質

明確で意味のある科学的な問い。目的に合ったデザイン。すべての利害関係者と早期かつ頻繁に行われる継続的対話。

これらはすべて、高品質で効率的な臨床試験の重要な要素です。これにより、エラーが減り、費用が削減され、登録が迅速になり、研究結果の信頼性が高まります。

CTTI のソリューションを使用して、最初から試験に品質を組み込み、研究の全過程を通じて効率を維持し、本当に重要なこと、つまり患者の安全と信頼できる結果に焦点を合わせます。

プロジェクト

デザインによる品質 (QUALITY BY DESIGN)

エラーの回避、目的に合ったデータの収集、および患者の負担の軽減は、QbD を適用することの多くの利点のほんの一部です。

## ▶ QbD について他の人に教える Teach Others About QbD

<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/teach-others-about-qbd/>

QbD とは、臨床試験の目的を前向きに検討し、その目的を達成するために重要な要因を定義することです。そのためには、臨床試験について異なる考え方をする必要があります。これを効果的に行うために、チームに QbD の概念と臨床試験への適用方法を紹介するツールを以下に用意しました。セクションには、QbD の理解、QbD 原則文書による品質に重要な要因 (CTQ) の調査、ワークショップ ツールによる QbD の適用が含まれます。

QbD を理解していますか?

このコンポーネントについては、ツールキットの前のセクション「QbD について学ぶ」を参照してください。CTTI の QbD 推奨事項を確認することもできます。

#### QbD 原則文書

原則文書は、特定の試験の品質にとって何が重要か、また品質の達成を妨げたり促進したりする可能性のあるイベントについて、試験開発時に、積極的かつ部門横断的な議論と批判的思考を促進するために使用できます。

#### ワークショップツール

ワークショップを開催し、参加者に QbD について、またブレイクアウト セッション中に実践的な演習を通じて QbD の原則を適用する方法について教育します。ケース スタディ、ファシリテーターのヒント、プレゼンテーション スライドのテンプレートが提供されます。過去の CTTI QbD ワークショップの資料も活用できます。

#### QbD 原則文書 (Link)

<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/teach-others-about-qbd/qbd-principles-document/>

思考ツールとしての原則文書 Principles Document as a Thinking Tool (Video)

原則文書 は、試験に品質を組み込むための高レベルの原則を概説しており、「品質にとって重要な」要因 (CTQ) と関連するリスクを調査するためのツールとして意図されています。原則文書は、試験開発時に、特定の試験の品質にとって何が重要か、および品質の達成を妨げたり促進したりする可能性のあるイベントについて、プロアクティブで部門横断的な議論と批判的思考を促進するための質問をします。これは、すべてを網羅すること、単独で完了するチェックリストとして機能すること、または経験と批判的思考の代替となることを

意図したものではありません。ジョンソン・エンド・ジョンソンの Ann Meeker-O'Connell が QbD 原則文書を紹介する様子をご覧ください。

原則文書 Principles Document (PDF)

原則文書 (全文) は、「品質にとって重要な」要素 (CTQ) を調査するための参照ツールです。チェックリストとして使用することを意図したものではありませんことに注意してください。

QbD を説明するパワーポイント PowerPoint describing QbD (PPT)

CTQS の探索

CTQ は、実現可能性、プロトコル設計、患者の安全性、研究の実施、研究報告、サードパーティのサービス プロバイダーのカテゴリに分類できます。原則文書から CTQ を調べるには、インタラクティブツール (品質にとって重要な要因 (CTQ) の調査 Exploring the Critical to Quality (CTQ) Factors) を使用することをお勧めします。

原則文書のプレゼンテーション PRESENTATION ON THE PRINCIPLES DOCUMENT (PDF)

原則文書をレビューし、広告を促進するためにどのように使用できるかを説明するプレゼンテーション

## 品質にとって重要な要因 (CTQ) の調査

### Exploring the Critical to Quality (CTQ) Factors

<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/teach-others-about-qbd/exploring-the-critical-to-quality-ctq-factors/>



原則文書の使用は、単に「チェックボックスにチェックを入れる」作業ではなく、思考の作業です。左側の画像でカテゴリを選択して、さまざまな品質に不可欠な要素 (CTQ) をさらに詳しく調べることをお勧めします。各カテゴリ内のさまざまな要素の説明と根拠、および研究における CTQ 要素の相対的な重要性を評価する際に考慮すべき事項については、以下で詳しく説明します。

## プロトコル設計

### 適格基準▼

慎重に設計された適格基準により、意図された研究対象集団が登録され、参加すると害を及ぼす可能性のある試験参加者が含まれないことが保証されます。あいまいさは、サイト間での適用の一貫性の欠如につながる可能性があり、過度に制限的な基準は、結果の現実世界での適用を制限したり、試験参加者の募集を妨げたりする可能性があります。

各基準は、1) 対象集団の定義、2) 安全性に懸念のある試験参加者の除外、3) 有効性尺度の交絡の回避、4) 禁忌の薬剤または処置の特定における有用性の観点から評価する必要があります。これらの尺度によって基準が有用でない場合は、その基準を維持する根拠をさらに検討する必要があります。

1. 意図した疑問を評価するために試験に必要な特定の集団について説明します。  
この特定の集団が登録されない場合、試験結果に疑問が生じますか？
2. 当該集団への製品の投与に関して特定の安全性上の懸念があるため、登録から除外しなければならない試験参加者集団はありますか？
3. 適格性に関して「間違った判断」をした場合の影響を評価します。試験参加者が基準を満たしていないことが判明した場合、試験にどのような影響がありますか (例: 除外、交換、治療失敗とみなされる場合)?
4. 試験は、承認後に製品を投与される可能性のある実際の集団における治験製品の有効性と安全性を評価することを目的としていますか？
5. 患者の診断と評価に一般的に受け入れられている基準は何ですか？
  - a. 研究対象の疾患があるか？
  - b. 除外される併存疾患があるか？
6. PPAO と参加研究者は、基準を実施する実現可能性について意見を述べましたか？

### ランダム化▼

ランダム化は、適切に実行されれば、選択バイアスに対処し、研究グループ間の比較や統計的推論を行うための有効な基盤を提供します。ランダム化の完全性は、スポンサーとサイトレベルの両方のプロセスにかかっています。たとえば、スポンサーまたはその代理人は、ランダム化スキームを作成してプログラムし、適切な割り当ての隠蔽を確保する必要があります。サイトのスタッフは、試験参加者がランダム化された治療を実施する必要があります。

1. この研究はランダム化されていますか？
2. 研究がランダム化されている場合は、次の点を考慮してください。
  - (1) ランダム化スキームを生成して実装するのは誰ですか？
  - (2) ランダム化はどのような方法で行われますか？
  - (3) 試験参加者をランダム化するには、特別な承認が必要ですか？
  - (4) 試験参加者をランダムに割り当てるのが許可されているのは誰ですか？
  - (5) ランダム化エラーは誰によってどのように管理されるのでしょうか？

### **マスキング▼**

マスキングにより、管理、治療、試験参加者の評価、または試験参加者、試験責任医師、または研究スタッフが治療割り当てについて知っていることの結果として生じる結果の解釈の違いから生じるバイアスを最小限に抑えることができます。事前に指定されたコントロールは、盲検化の解除を防ぎ、発生した場合の潜在的な盲検化イベントに対処するために考慮する必要があります。一部のスタッフ（スポンサーまたはサイト レベル）のマスクを解除し、他のスタッフのマスクを維持する必要がある設計では、不注意によるマスク解除の機会が生じ、追加のコントロールが必要になる場合があります。

1. この研究においてマスク解除の影響は何ですか？ 研究結果の解釈にリスクをもたらしますか？
2. 研究デザインは次のようになりますか？
  - (1) 一部のサイトスタッフはマスクを外し、他のスタッフはマスクを着用したままにすることを義務付けますか？
  - (2) スポンサー、契約、学術研究組織 (CRO/ARO) のスタッフの一部はマスクを着用せず、他のスタッフはマスクを着用したままにすることを要求しますか？
  - (3) 定期的な中間レビュー/分析（例：データモニタリング委員会 [DMC] またはアダプティブデザイン）のために研究データをマスク解除する必要がありますか？
  - (4) もしそうなら、これらのシナリオでマスキングを維持するためのプロセスと責任を説明する必要があります。

### **コントロールの種類▼**

研究におけるコントロール（使用される場合）の許容性は、試験参加者の研究への参加意欲や、さまざまな利害関係者（患者、規制当局、支払者など）による研究の結論の認識価値と信頼性の解釈に影響を及ぼす可能性があります。

1. 研究で使用するコントロールの種類(プラセボ/模擬手順、標準治療、履歴など)と選択の根拠を考慮してください。
2. 臨床的均衡は存在しますか? PPAO と治療医は臨床的均衡が存在することに同意していますか?
3. 特に PPAO と治療医の観点から、対照群は実現可能でしょうか?
4. さまざまな利害関係者 (規制当局、支払者、PPAO) が好む可能性のある制御を特定します。

### **データ量▼**

試験の設計にはさまざまな視点と関心関わってきます。研究のエンドポイントに対応し、さまざまな利害関係者のニーズを満たすのに十分な最小限のデータ セットが収集される必要があります (データ節約)。

1. 試験で提起された疑問を解決するために重要なデータポイントは何ですか?
2. これらの重要なデータ ポイントはどのように生成、収集、報告されるのでしょうか?
3. 探索的エンドポイントと主要エンドポイントおよび副次エンドポイントの違いは何ですか?
4. 探索的データエンドポイントの必要性はデータ収集に過度の負担をかけますか?
5. PPAO と参加研究者は、どのデータ ポイントが最も重要であるかについて意見を提供しましたか?

### **エンドポイント▼**

研究エンドポイントを明確に定義し、エンドポイント データの収集方法と報告方法を記述することで、サイト間で一貫した試験の実施がサポートされ、分析を妨げ、研究の結論に疑問を抱かせる可能性のあるエラーを防ぐことができます。エンドポイントを定義する際には、エンドポイントの評価における客観性の程度、簡単な外部検証の可能性 (死亡証明書、中央および/または生物分析ラボのデータなど)、およびエンドポイント データの公平な判定またはレビューの可能性に将来的な注意を払う必要があります。

1. エンドポイントは研究の科学的な疑問や目的と一致していますか?
2. エンドポイントは患者ケアに臨床的に意味のある影響を与えるか、または将来の研究のための独自の基盤を提供しますか?
3. 標準化され、一般的に受け入れられているエンドポイントの定義とエンドポイ

ントを確認する方法が利用可能ですか？

4. 主要エンドポイントが複数ある場合は、研究で提起された科学的疑問に対処するために各エンドポイントがどのように必要であるか、またその疑問に直接どのように関連しているかを検証し、説明します。
5. 主要評価項目の特性を考慮する。
6. エンドポイントはどのように定義されますか？
7. 評価可能でしょうか？
8. エンドポイントは誰によってどのように確認されますか（例：研究者、中央機関、研究に関与していない第三者）？
9. エンドポイントを判定する必要がある場合、判定が必要であると判断する基準は何ですか？
10. エンドポイントは客観的なもの（妊娠、死亡など）ですか、それとも主観的なもの（痛みのスコアなど）ですか？
11. エンドポイントはイベント駆動型ですか？
12. 患者報告アウトカム (PRO) はエンドポイントとして考慮されていますか？その使用によるリスクと利点は何ですか？

## 研究エンドポイント▼

研究エンドポイントとデータの完全性をサポートする手順

主要な手順の実施、重要なデータの収集、および試験参加者の安全性の効果的な監視は、試験手順の一貫した実施に依存します。研究エンドポイントに直接関連する重要なデータの収集と報告をサポートする重要な試験手順、および試験参加者の安全性の適切な監視を確実にするために必要な試験手順におけるエラーの機会を防止することにリソースを集中させる必要があります。

1. 治験製品は、臨床的に目指している効果を技術的に実現できますか？
2. 研究エンドポイントの分析のために信頼性の高いデータを収集するために重要な手順は何ですか？ 重要でない手順はどれですか？
3. これらの手順をサイト間で完全に一貫して実行すること、または非常に具体的な方法やウィンドウで実行することがどの程度必要ですか？
4. データ分析や試験参加者の安全性に重大な影響を与えない手順（つまり、実施上の誤りや不一致が一般的に許容される手順）は何ですか？

## 治験薬 (IP) の取り扱い▼

治験薬 (IP) の取り扱いと投与

製造から投与まで、IP 間の同等の一貫性を確保するために適切な管理を実施する必要があります。さらに、介入の有効性と安全性の両方の効果を評価するには、割り

当てられた介入が研究計画で規定されたとおりに受けられたことを確認する必要があります。

1. この試験での取り扱いと使用に関する特別な考慮事項を含め、IP について説明します。
2. 製品の使用に関連する特定の安全性の懸念事項を評価し、これまでの調査またはマーケティングの経験において、これらがどのように特定され、管理されたかを説明します。
3. 試験結果の評価に不可欠な IP 使用データは何ですか？ これらのデータはなぜ重要ですか？
4. 埋め込み型デバイスの場合、試験の分析、結果、およびレポート作成には、埋め込み手順に関するどのような情報が重要ですか？
5. 診断試験の場合、検体の適切な取り扱いはどのように検証されますか？
6. プロトコルで IP またはコントロール製品の投与量調整が求められている場合、投与量調整を行うための指示と手順は明確であり、責任者（対話型音声応答システムの指示、施設スタッフなど）は明確に定義されていますか？

## 実行可能性 Feasibility

### 研究者とサイトの実行可能性▼

研究の成功は、治験実施施設による研究計画の実施に大きく依存するため、候補施設で研究を成功裏に完了できるかどうかを評価することが重要になります。特定の研究設計に基づいて、どのような施設が必要かを検討する必要があります。通常、検討される領域には、施設が研究対象集団にアクセスできるか、施設スタッフが研究を実施する資格があるかどうか、特に実験群が標準治療からの手順の変更を伴う場合は、施設が研究を実施するための十分なリソースを持っているかなどがあります。

この調査を従来の方法を超えて拡大すると、次のような試験の実現可能性に関する重要な問題が明らかになる可能性があります。

- 標準的な治療とプロトコルで定義された手順における国間の不一致。
- 研究スタッフの専門知識における重要な違い。
- 患者集団の特性における潜在的な重大な違い。
- 試験参加者データへの異なるアクセス。

プロトコル開発の早い段階でこのような問題を特定することで、その影響を最小限に抑えるためにプロトコルまたは調査計画の他の側面を変更できるようになります。

1. 試験が計画されている国と地域について説明してください。試験が最初に実施される国/地域と、登録を強化するために追加される可能性のある国/地域の両方を検討してください。これらの地域で試験を実施できない場合、試験の完了または結論に影響はありますか？
2. 試験が実施されるさまざまな国/地域における治療領域/適応症の標準治療について話し合います。
3. 治療領域に関する確立された研究ネットワークは利用可能でしょうか？
4. 臨床現場で必要となる試験介入に関する臨床経験のレベルを評価します。
5. 計画された研究訪問と手順を実行し、データをタイムリーに収集して報告するために必要な、サイトレベルのインフラストラクチャ、リソース、および特定の認定またはトレーニングについて説明します。
6. プロトコル設計は、開発中に研究者、施設スタッフ、および/または PPAO によって事前テストされますか？
7. 施設での研究の実施に影響を与える償還の問題を考慮してください。
  - (1) 対照群の試験参加者への償還を確保する上で、対照群の暴露が問題になるでしょうか？
  - (2) 市販後の治験薬の使用は償還に影響しますか？

### 発生 Accrual▼

研究は科学的に適切に設計されていても、適切な数の試験参加者を集めることができない場合は、不十分であったり、失敗したりする可能性があります。実行可能性の検討中に考慮される要素によって、プロトコルで提示された目的に対処するために十分な数の試験参加者を研究が集める可能性が高まる可能性があります。

1. 研究を完了するために、サイトごとおよび全体に必要な登録数について説明します。
2. 登録とサイトのパフォーマンスに関する次のような履歴データが利用可能かどうかを判断します。
  - (1) 同様に設計された試験への登録に関する最近のデータ（利用可能な場合）。
  - (2) 研究が計画されている地域で、予想される患者集団が利用可能かどうか。
3. この患者集団に対する競合試験はありますか？これは、試験参加者のサブグループに対して事前に指定されたサンプル サイズにどのような影響を与える可能性がありますか？
4. 試験に関する関心とサポートを生み出すために利用できる既存の患者支援グループまたはサポート ネットワークはありますか？初期のプロトコル開発の時点か

らこれらのグループを関与させることを検討してください。

## 患者の安全

### インフォームドコンセント▼

臨床研究者は、治験参加者の研究への参加が十分な情報に基づいた自発的なものであることを確認する責任があり、治験参加者の研究継続の意思に影響を与える可能性のある新しい情報が適時に伝達されるようにする必要があります。インフォームド コンセントは継続的なプロセスであり、同意文書は治験責任医師（または指定者）と治験参加者間の有意義なやり取りの基礎となる必要があります。

1. この研究におけるインフォームド・コンセントのプロセスの主要な要素は何ですか？
2. さまざまな利害関係者、特に PPAO と担当医がインフォームドコンセント文書の作成に関与しましたか？
3. 同意文書では、病状ではなく症状の説明（例：貧血ではなく疲労）など、平易な言葉遣いの原則が採用されていますか？
4. 同意プロセス（文書と比較して）は研究プロセスにどのように適合しますか？
5. 研究対象集団について説明してください。以下の可能性がありますか？
  - 脆弱な治験参加者ですか？
  - 試験参加者は、当初または時間の経過とともに認知機能が低下したり、同意する能力が低下したりしますか？
  - 事前に同意を得ることが不可能な緊急事態ですか？

### 試験中止基準と試験参加者の維持▼

試験参加者の保護を確実にするために、試験治療の中止および/または試験参加者の試験からの撤退に関する明確な基準が必要です。ただし、試験参加者の安全と権利を保護しながら、重要な結果データの損失を最小限に抑える方法を考慮する必要があります。

1. 試験参加者が試験治療から離脱すべき、または離脱する可能性がある状況について説明します。
2. 割り当てられた治療を中止した参加者の場合、研究の分析と報告にとって重要なデータは何ですか？
3. この研究では、試験参加者を「追跡調査から脱落」とみなす前にどのような手順が必要ですか？これらの試験参加者について収集する必要がある重要なデータ（生存状況など）はありますか？
4. 永久的なデバイスインプラントを受けた治験参加者は、中止後どのようにフォローアップされますか？

5. 非ランダム化試験では、治療の割り当て後、登録前に試験参加者を脱落させた場合、どのように扱われますか（つまり、試験参加者は交代されるのか、治療失敗としてカウントされるのかなど）。
6. 研究中の疾患について、コミュニティ内で臨床試験への完全かつ完全な参加の重要性を伝える活動的な患者/患者擁護団体/患者支援団体はありますか？これらの団体は維持計画の策定に関与していますか？

### **シグナル検出と安全性報告▼**

介入の性質（治験薬についてわかっていることや治験参加者に対するリスクなど）に応じて適切に設計された安全性報告システムを実装すると、安全性シグナルのタイムリーな特定と、効率的で迅速な報告が可能になります。

1. 既存の安全性シグナルを監視し、新しい安全性シグナルや出現する安全性シグナルを特定するための計画されたプロセスについて説明します。
2. 既知の安全上の懸念事項:
  - 治験薬と事象との関連性をさらに特徴づけるために、研究にはどのような具体的な評価が含まれていますか？
  - これらの評価のデータはどのように、どのくらいの時間枠で収集/報告されるのでしょうか？
3. 研究の設計や実施に影響を及ぼす可能性のある、他の情報源（他の試験、実際の使用など）から生じる新たな安全性の問題はどのように特定されるのでしょうか？
4. 研究対象集団でどのようなイベントが発生すると予想されるかを検討します。これらのイベントは、研究でどのように、どの期間に報告されますか？
5. 非ランダム化研究の場合、比較対象がない場合、安全性シグナルはどのように評価されますか？
6. 試験参加者を含むさまざまな利害関係者は、どの程度のリスクを負う意思があるのでしょうか？

### **データモニタリング委員会 (DMC)/停止ルール (該当する場合) ▼**

試験を継続、変更、または終了するかどうかを決定するために、蓄積される有効性および/または安全性データの間接モニタリングが必要であると考えられる場合、このプロセスは DMC の使用によって最もよく達成される可能性があります。適切に招集された DMC を使用することで、試験の設計、実施、およびモニタリングに関与する個人がマスクされていない中間試験データにアクセスすることで生じる可能性のある悪影響から試験の完全性を保護することができます。DMC は、予定外のレビューを必要と

するイベント トリガー、停止ガイドライン、マスク解除、およびデータ レビューを開始する前の投票手順など、審議プロセスを定義する責任があります。DMC はまた、バイアスの導入を防ぐために、内部の議論と活動、および提供されたレポートの内容の機密性を維持する責任があります。

1. 研究を早期に終了する必要がある状況を説明してください。有効性のために研究が早期に中止される可能性があるのはどの時点ですか？
2. 研究に DMC を含める必要があるかどうかを評価します。DMC は一般に、死亡率または重大な罹患率を比較するあらゆる規模の管理試験に推奨されます (FDA DMC ガイダンス)。
3. DMC はこの研究のみを担当するのでしょうか、それとも開発プログラム全体の試験を監視するのでしょうか？
4. DMC がいない場合、安全性データの蓄積はどのように分析され、必要な措置がどのように決定されるのでしょうか。
5. 試験外からの新しい情報（競合他社の結果など）は、研究参加者の利益/リスク比の継続的な評価にどのように組み込まれるのでしょうか？
6. 試験に複数の適応手順（適応ランダム化、早期中止、サンプルサイズの再推定）がある場合、これらのルールは DMC によって使用される他のルールとどのように相互作用しますか？
7. 停止ルールまたは事前に計画された適応については、事前にデータ報告順序（例：DMC ◇ 運営委員会 ◇ スポンサー）を考慮してください。

## 研究の実施

### トレーニング▼

研究固有のトレーニングには、スポンサー、サードパーティのサービス プロバイダー、DMC、審査官、治験責任医師、コーディネーター、その他の現地施設スタッフ、治験参加者など、すべての関係者が関与する可能性があります。研究期間中、研究スタッフに継続的に重点的にトレーニングを行うことで、プロトコルの要件を強化し、治験計画の一部（プロトコル、CRF、EDC、モニタリング プランなど）が変更されたときに必要な更新情報を提供できます。研究固有のトレーニングにより、重要な研究手順の実施における施設間のばらつきが最小限に抑えられ、すべての関係者がプロトコルを理解して適切に実施できるようになります。

1. 以下の活動が実行されているかどうか、および/または重要なデータが以下によって生成されるかどうかなど、調査計画の重要な要素を検討します。
  1. スポンサースタッフ。
  2. CRO/ARO スタッフ。

3. その他の第三者（例：審査委員会）。
2. 適切かつ一貫した行動を確保するために、どのような重要な活動に対して、集中的かつ対象を絞ったトレーニングが必要ですか？
3. スタッフが認定を受けるかトレーニングを受ける必要がある研究固有の評価（治験薬の使用など）を検討します。
4. 研究中に実施されたトレーニングは、より一般的な設定にどの程度適用可能でしょうか？
5. ロールイン試験参加者は施設で使用されますか？ 何人ですか？ これらの試験参加者は、研究の全体的な結果にどのように貢献しますか？
6. 治験薬の意図された使用において、ヒューマンファクター（HF）はどのような役割を果たす可能性がありますか？ HF を軽減するためにトレーニングをどのように活用できますか？

### データの記録とレポート▼

研究データが収集され、臨床試験データベースに送信される方法と適時性は、全体的な試験の品質に大きく影響します。

1. 重要なデータがどのように、誰によって収集され、報告されるかを検討します (例: CRF、EDC、PRO)。
2. IT システム (EDC など) は、データのキャプチャとレポートに関するプロトコル要件への準拠を促進および強制するためにも使用できますか？
3. 標準化されたデータ定義が利用可能な場合は使用されますか？
4. eSource レコードは存在するのでしょうか？ また、それらはどのように、誰によって管理されるのでしょうか？
5. 研究データは、日常的な臨床評価や文書化と並行して収集できますか？
6. 治験責任医師は、治験参加者または第三者によって直接生成されたデータを確認したり、それに基づいて措置を講じたりする必要がありますか？
7. 転送と統合を必要とする複数のデータ システム (中央ラボ、対話型音声応答システム、画像リーダーなど) が利用されますか？

### データの監視 Monitoring と管理 Management▼

スポンサーには、治験の進行状況を監視する義務があります。継続的なデータ監視により、治験参加者の安全が保護され (例: 不合理で重大なリスクがある場合は治験が中止される)、治験中に収集されたデータが目的に適合していることが保証されます。運用チェック (例: オンサイト、リモート、集中監視) と統計的監視により、是正措置が実行可能な時点で重要なデータ品質の問題を特定できます。

1. 「重大なエラー」を引き起こす可能性のある、研究実施からの逸脱を特定します。
2. 研究分析にとって重要ではないデータはどれですか？
3. 研究の進行中、どのような方法でデータが監視されますか？ どのくらいの頻度で監視されますか？
4. 集中的な統計的モニタリング手法は、オンサイトモニタリング活動と組み合わせて使用されますか？ ( [CTTI](#) および [FDA](#) を通じて追加のリソースをここで見つけてください)
5. 継続的なデータ監視にはどのような機能ラインが関与しますか？
6. データベースのロックとロック解除の決定に最終的に責任を負う機能/個人を特定します。
7. 監視計画はどのような種類の問題を検出するように設計されていますか？ 十分に包括的ですか？
8. プロトコル開発中のデータ管理のための重要なデータ要素を定義します。

## 統計解析▼

研究デザインと実施の詳細、および提案された統計分析の主な特徴は、研究開始前に作成されたプロトコルに明確に指定する必要があります。プロトコルの手順が明確に定義され、主要な分析が事前に計画されている程度は、試験の最終結果と結論の信頼性の程度に貢献します。

1. 統計分析計画 (SAP) にとって重要なデータは何ですか？
2. 研究には複数のエンドポイントが含まれていますか？ 分析の順序は何ですか？
3. 次の点を考慮してください。
  1. 異なる方法で取得されたデータ (追跡不能または早期中止など) も処理されます。欠損データは分析で処理されます。
  4. どの試験参加者を治療意図 (ITT) 解析に含めるか、プロトコルごとの解析に含めるか、または治療済み解析に含めるかを明確に識別します。
  5. 停止ルールの評価および/または実施は統計解析にどのような影響を与えますか？ [詳細については、上記の「患者の安全性 - 独立データモニタリング委員会 (DMC)/停止ルール」を参照してください]

## 研究報告

### 研究結果の普及▼

試験を正確に評価するには、公開されたレポートの読者には完全に明確な情報が必要です。研究報告には、規制当局への臨床試験レポート (CSR) の提出、公的な臨床試験

登録機関 (ClinicalTrials.gov など) への報告、および利害関係者に研究結果を開示するその他の手段が含まれます。データとデータ分析プロセスの両方の透明性により、規制当局と一般の人々の両方が試験の科学的かつ倫理的な実施を理解することができます。

1. 研究結果を公表または配布する権利を誰が持つかを特定します。研究データベースから得られるすべての論文を監督する執筆委員会を検討します。委員会には、試験開発に関与するすべての関係者を含める必要があります。
2. 試験結果は誰に、どのような目的で提出されるのでしょうか？
3. 試験スポンサーには、研究データを公開または開示する義務がありますか (例: 企業ポリシー、国家臨床試験レジストリ)?
4. CSR には、調査中に見つかったすべての関連する品質結果と実行されたアクションを説明する設計による品質のセクションが含まれますか？
5. 研究データはいつ、どのように試験参加者と共有されるべきですか？ 重要な情報は試験参加者にどのように伝えられますか？
6. 研究レポートで一次分析、二次分析、事後分析を明確に識別します。
7. どのサブセット分析が事前に計画されていたか、どのサブセット分析が事後的なものであったかを明確に識別します。
8. プロトコルごとの ITT と、プロトコルで定義されている治療定義は、研究レポートで適切に翻訳できますか？

## 第三者との関わり

### スポンサー責任の委任 Delegation of Sponsor Responsibilities ▼

スポンサーは、研究の設計から結果の報告までの活動を支援するために、サードパーティのサービスプロバイダー (CRO、ARO、およびその他の研究固有のベンダーなど) にますます依存しています。その結果、複数の当事者が研究のさまざまな時点で研究の実施および/または監督の責任を負ったり共有したりします。サードパーティの監督を確実にするために、スポンサーは、臨床試験の設計、実施、および報告にサードパーティを関与させる際に、適切なレベルの社内ガバナンスと監督を行う必要があります。スポンサーは、CRO/ARO およびその他の研究ベンダーが契約した活動を実行する資格を有していること (および資格を維持していること) を確認する必要があります。スポンサーはまた、CRO/ARO およびベンダーがこれらの活動を適切に、また契約上の要件またはその他の定義された品質の期待に従って実行していることを継続的に確認するための適切な管理を検討する必要があります。

1. どのような活動が CRO/ARO に委託されるか、または別の第三者によって実施されますか？
2. これらのどれが CTQ アクティビティですか？

3. 活動全体が委任されるのでしょうか、それともスポンサーが一部について責任を保持するのでしょうか？
4. このパートナーシップに固有の、試験に影響する固有のリスクはありますか？
5. 関係を管理し、第三者からの成果物を適切に監視するには、どのようなインフラストラクチャと機能が必要ですか？
6. 何をいつエスカレーションする必要があるかが明確になっていますか？ すべての関係者にとって明確なエスカレーション経路がありますか？ すべての関係者がエスカレーション経路を理解していますか？

### コラボレーション▼

スポンサーは、共同スポンサーシップ（許可されている場合）、共同開発プログラム、ライセンス契約、コラボレーション、買収など、医薬品の開発に代替モデルをますます利用しています。これにより、開発ライフサイクルのさまざまな段階での役割と責任の相互理解を確実にする必要があります。コラボレーションの種類によって、必要かつ実行可能な監視と管理の性質と程度が決まります。

1. データの使用目的は何ですか？
2. スポンサーが誰であるか、また、新薬研究/臨床試験の申請を誰が保有しているかが明確に理解されていますか？
3. 協力パートナーが CTQ 領域に適切な注意を払うようにするために、CTQ とは何かについて相互理解がありますか？
4. このパートナーシップに固有の、試験に影響する固有のリスクはありますか？

### ワークショップツール

<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/teach-others-about-qbd/workshop-tools/>

組織内で QbD ワークショップを開催するためのツールが提供されています。これには、臨床 QbD について、またブレイクアウト セッション中に実践的な演習を通じて QbD の原則を適用する方法について参加者に教育するためのケース スタディとファシリテーション ガイドが含まれています。さらに、独自のワークショップを構築するためのテンプレートとして PowerPoint スライド デッキが提供されています。過去の CTTI QbD ワークショップの資料（CTTI Meetings にリンク）も優れたリソースです。

## **QbD ワークショップのモデルアジェンダ**

独自の QbD ワークショップをカスタマイズするためのモデル アジェンダ付きのスライドが提供されます。

- ・ Workshop Agenda (PDF)
- ・ CTTI\_QbD\_Toolkit\_Workshop\_Model\_Agenda\_Slides (PPT)

## **CTTI の QbD ワークショップ テンプレート デッキ**

QbD ワークショップ スライド テンプレートが提供されており、QbD の概念と、原則ドキュメントを使用するための思考演習を紹介します。

- ・ QbD workshop slide templates (PDF)

## **QbD ワークショップ ファシリテーターのヒント**

QbD ワークショップのファシリテーターをサポートするためのヒントと推奨事項が提供されます。

- ・ Tips and recommendations/ QbD Workshop – Facilitator Role (PDF)

## **ケーススタディ**

QbD ワークショップで使用するための 4 つのケース スタディが提供されています。CTTI 主催のワークショップでは、参加者が原則文書の使用方法を理解し、QbD アプローチを実証できるようにするために、ケース スタディ演習を使用することが非常に有益であることがわかりました。

- 心臓病学のケーススタディ (PDF)  
CASE STUDY Renin Angiotensin System Combination Antagonists for Life (RASCAL)
- 手術のケーススタディ (PDF)  
CASE STUDY A prospective, multicenter, single-arm, clinical cohort study to systematically characterize the risk-benefit profile of a NEW implantable cardiac device in a carefully selected cohort of children with severe heart failure, managed according to a standardized treatment protocol.
- 膵臓がんの症例研究 (PDF)  
CASE STUDY Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of NES-822 plus AMO-1002 vs. AMO-1002 alone as first-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer
- 統合失調症の症例研究 (PDF)  
CASE STUDY A 6-Week, Multi-centre, Double-blind, Double-dummy, Active-Controlled Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of XXXX compared to YYYY in the

## ▶ QbD を採用する Adopt QbD

QbD:新しい考え方 QbD : A New Way of Thinking (ビデオ)

QbD を理解することは、ほんの始まりにすぎません。本当の影響は、臨床試験の設計と運用化への基本的なアプローチの一部として組織に QbD が実装されたときに現れます。QbD の導入作業をサポートするために、開始方法、チームへの QbD の導入、QbD の実装に関するガイダンスを提供しています。

### 他の人が QbD をどのように使用しているかを見る (リンク)

他の組織が CTTI の QbD 推奨事項を使用して、より優れた臨床試験を設計および実施した方法について学びます。

### 始める (リンク)

このセクションでは、開始方法と組織内での承認を確保するための洞察を提供します。

- 視点とチャンピオン
- QbD 導入の 4 つの要素

### チームに QbD を導入する (リンク)

「QbD について学ぶ」および「QbD について他の人に教える」セクションで提供されているツールを活用して、組織内で QbD に関する議論を始めましょう。

▶ QbD について他の人に教える Teach Others About QbD の再掲

### 埋め込む Implement (リンク)

QbD の導入には時間と労力がかかります。このセクションでは、QbD を導入した他の企業からのヒントや洞察を共有し、導入プロセスを支援します。

## ▶▶ 他の人が QbD をどのように使用しているかを見る

<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/adopt-qbd/how-others-are-using-qbd/>

組織は、CTTI の QbD 推奨事項を使用してより優れた臨床試験を設計および実施すること

で、経験と利益を獲得しています。

QbD の考え方をチームのプロトコル開発プロセスに統合するのに役立つさまざまな戦略について学ぶか、すでに QbD を試験に実装している他の人のケーススタディを読んでください。

- プロトコル設計に重点を置くことで、アレクシオンはタイムライン遵守を促進 (PDF)
- DCRI はデザイン思考による品質を使用してプロトコルを合理化します
- 医薬品会社は、世界規模の試験に対応できる機敏なプロトコルを開発しました
- 品質設計 (QbD) ケーススタディ: オックスフォード大学 CTSU

**注: QbD を実装する「正しい」方法は 1 つではありません。**

読者は、そのことを理解した上で、このケーススタディで紹介されているアイデアを検討することをお勧めします。

ただし、一般的に、次の点について積極的に部門横断的に話し合い、意思決定を行うことで、質の高い試験が成功する確率を大幅に高めることができます。

(1) 試験のどの側面が、信頼できるデータを生成し、研究参加者を適切に保護するために重要であるか (「品質に重要な」要因、または CTQ 要因)。

(2) これらの重要な領域で品質を効果的かつ効率的にサポートするには、どのような戦略とアクションが必要か。これらのケーススタディは、両方を詳細に検討するものとして構成されています。

… (訳注) 4つのケーススタディには、CTQs 事例が提示されている

## ▶▶ 始める GET STARTED

<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/adopt-qbd/get-started/>

あなたのチームに QbD を導入する Introducing QbD to Your Team (ビデオ)

QbD の導入は大変に感じるかもしれませんが、我々の QbD ツールキットを活用すれば、その助けになります。Pfizer の Coleen Glessner が、組織内で QbD を導入する方法についてヒントを共有します。ぜひご覧ください。

## 視点とチャンピオン Perspectives & Champions

CTTI は、内部および外部の視点と内部の支持者に関する考慮事項を共有します。

QbD ディスカッションの視点と潜在的なチャンピオン (PDF)

Perspectives for QbD Discussions and Potential Champions

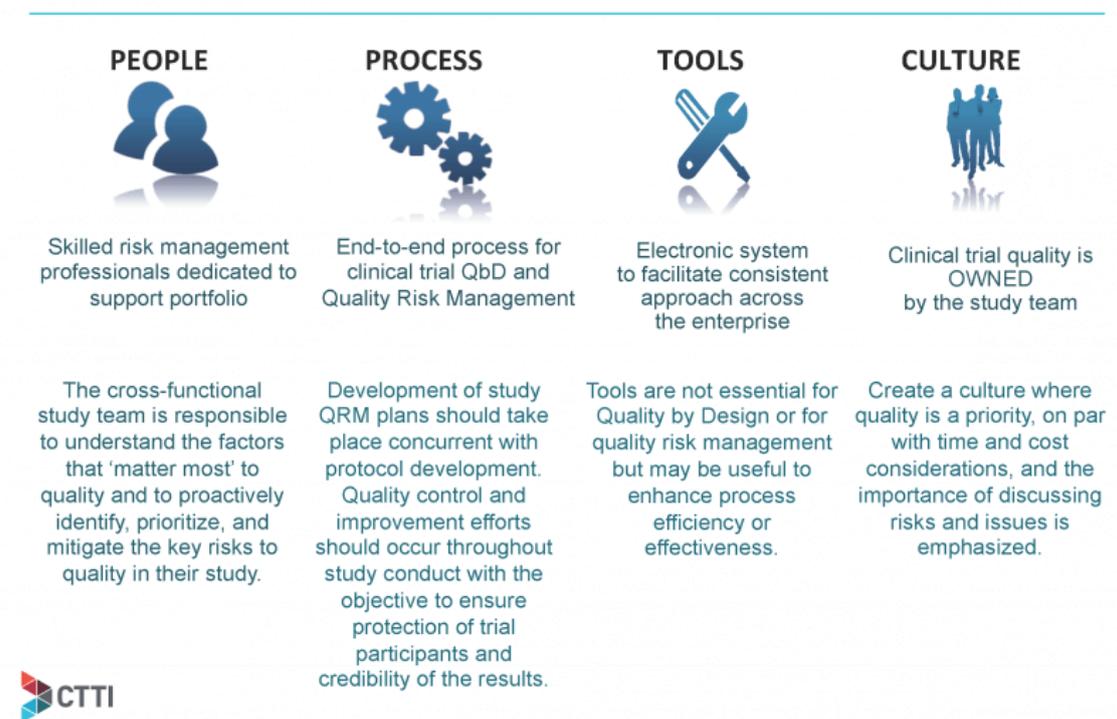
### QbD 導入のためのコンポーネント

このリソースでは、QbD 実装を成功させるために必要な 4 つの主要コンポーネントについて説明します。

QbD 導入の構成要素 (PDF)

Components of QbD Adoption

## Components of QbD Adoption



### ▶▶ チームに QbD を導入する

▶ QbD について他の人に教える Teach Others About QbD の再掲

## ▶▶ QbD を埋め込む（実行する） Implementing QbD

<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/adopt-qbd/implementing-qbd/>

---

「最大の障壁は時間と、これには余分な時間がかかるという認識です...人々に一歩下がって『ゆっくり進んで早く進む』ことを考えてもらうか、最終的に利益を得るために今は時間をかけてもらうようにしてください。」

---

組織内で QbD を実装するには、多くの変更が必要ですが、最も顕著なのは、人々の考え方を変えて異なる考え方をすることです。CTTI QbD プロジェクト全体を通じて、QbD を実装している人々や組織からの入力とフィードバックを収集しました。それらの洞察の一部は、以下の QbD 実装ツールで共有されています。

### 期待値の設定 SETTING EXPECTATIONS

期待値を設定することは成功に不可欠です。QbD を実装した他の企業からの洞察をいくつか紹介します。

- ・ 期待値の設定 SETTING EXPECTATIONS (PDF)

### 測定 MEASUREMENT

CTTI QbD チームは、測定に対して反復的な「計画 - 実行 - 確認 - 改善」アプローチを推奨しています。このアプローチの採用方法に関する推奨事項が提供されています。

- ・ 個々の研究チームの測定: 計画・実行・確認・改善アプローチを活用する (PDF)  
Measurement for Individual Study Teams: Leverage Plan-Do-Check-Act Approach

### チームの認定 TEAM RECOGNITION

組織内で QbD を推進している社内チームを認定することが成功の鍵となります。チームを認定するための役立つヒントも含まれています。

- ・ チームの認定とプロセスの所有権 役立つヒント  
Team recognition and ownership of the process Helpful Hints

## ECRIN

# リスクベースモニタリングツールボックス

## 多国籍（multinational）臨床試験を促進するツール

### はじめに

リスクベースモニタリングツールボックスでは、リスク評価、モニタリング、研究実施に使用できるツール、それらが使用されている機関、リンクやユーザーフィードバックなどのその他の関連詳細情報に関する情報が提供されます。目的は、研究者が研究ニーズに適したリスクベース戦略を作成できるようにすることです。

2015 年末に開始されたツールボックスは、現在の実践と推奨事項に関する体系的な文献レビューと臨床試験ユニット (CTU) の調査に基づいて作成されました。調査では、既存のリスク適応型モニタリングツール、リスク評価方法、およびモニタリング戦略が特定されました。

関連情報を見つけるには、以下の章をクリックしてください。

### なぜリスクベースのモニタリングなのか？

臨床試験におけるリスクベースのモニタリングとは、臨床試験のリスクを評価し、その情報を基にどのモニタリング作業が最も適切かを判断することです。従来、ソース ドキュメント検証は 100% のデータに対して実行され、頻繁なオンサイト訪問が必要です。リスクベースのアプローチでは、戦略に応じて、ソース ドキュメント検証は特定の対象データに対してのみ実行したり、サイトでのイベント発生や特定のメトリックの達成など、事前に定義されたトリガーの後にのみ一部のデータ ポイントを検証したりすることができます。リスクベースのモニタリングにより、データ品質を低下させることなく、リソースをより効率的に使用できます。

### なぜリスクベースのモニタリングツールボックスなのか？

#### モニタリングの範囲

モニタリングとは、臨床試験の進行を監視し、プロトコル、標準業務手順書 (SOP)、臨床試験実施基準 (GCP)、および該当する規制要件 (欧州医薬品庁 2002) に従って、臨床試験が実施、記録、報告されていることを確認する行為です。臨床試験モニタリングの目的は、被験者の権利と健康 (安全) が保護され、報告された試験データが正確かつ完全で、ソースドキュメントから検証可能であることを確認することです。

しかし、臨床試験モニタリングのより広い定義には、試験の設計、実行、分析の各段階での試験の監視を強化する戦略が含まれます (Baigent 2008)。また、モニタリング活動は現場訪問に限定されず、データと手順の確認、試験の進行状況の全体的な監視と促進を扱うすべての現場および中央活動として理解される必要があります。

## リスクベースアプローチ：新しいパラダイム、大きな課題

臨床試験に関する欧州規制および管轄当局のガイドラインでは、現在、モニタリングを含む試験実施の多くの側面においてリスクに基づくアプローチの使用が義務付けられています。

しかし、このアプローチは簡単に理解できるものではなく、**マニュアル**も提供されていません。さらに、リスクベースのアプローチという概念自体が、選択された戦略が地域や試験固有の状況に適応することを意味しています。そのため、「万能 (One-fit-all)」なモデルはもはや存在せず、ほとんどの関係者は適切な試験固有の戦略を定義するのに困惑しています。

## ツールボックス：目的と内容

このツールボックスは、すでに提案および/または検証済みのリスクベースのツールと戦略を集めたものです。訪問者はさまざまなツールを比較し、その範囲、特異性、長所と短所を評価し、特定の監視戦略を構築するのに適したものを選択できます。

標準文書、チェックリスト、手順、ソフトウェア、デバイスなど、あらゆる種類のツールを検討しました。ただし、市販のツール、情報技術、データ管理ツールは、監視活動というよりもデータ管理の範疇に入るため、考慮しませんでした。また、これらのツールに関する情報はインターネットで簡単に見つけられる可能性があります。

## ツールの識別と説明

ツールは、公開された文献の体系的なレビュー (2006 年 1 月から 2015 年 6 月)、グレー文献の検索、および ECRIN ネットワーク内の臨床試験ユニット (CTU) と学術スポンサーに対する調査 (2013 年) を通じて検出されました。目的は、臨床試験の現在の実践状況と推奨事項、モニタリングの主要要素、リスク評価ツール、およびリスクに適応したモニタリング ツールを特定することでした。

ツールはツールボックスから直接入手することはできません。各ツールは、その範囲、形式、目的を通じて説明されています。ツールを開発したチームの連絡先情報や、公開された記事の参照も提供されます。

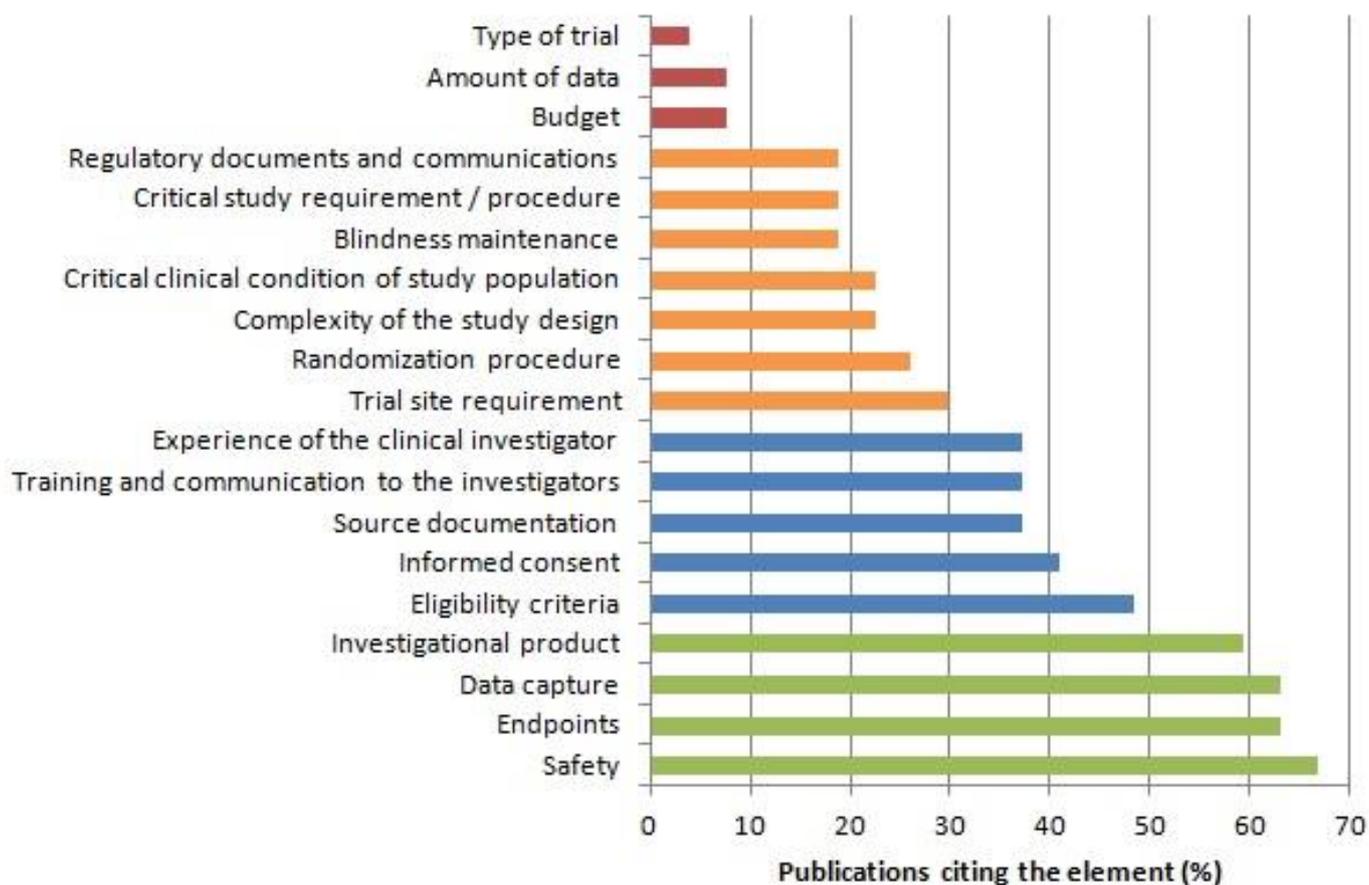
## モニタリングの重要な要素

臨床試験のさまざまなステップの中には、患者の安全と研究結果の妥当性にとってより重要なものもあります。

要素の重要性は、モニタリング戦略または品質管理方法でこの要素を考慮している出版物の割合に反映されると想定しました。

臨床試験データと手順の品質管理のためのモニタリング戦略および/または方法についての分析を報告している 27 の出版物を特定しました。(Bakobaki 2011; Baigent 2008; Brosteanu 2009; Journot 2011; Kirwan2008; Méthot2012; Sandman 2006; Williams 2006; Bertoye 2006; Cooley 2010; De 2011; Grieve 2012; Kirkwood 2013; Matthews 2011; Ansmann 2013; Venet 2012; Macefield 2012; Tudur-Smith 2014; Graham 2012; Heels-Ansdell 2010; McBee 2012; Novik 2014; Shugarts 2012; CTTI (Morrison 2010; Morrison 2011) ; FDA 2013; EMA; MRC / DH; MRC / DH / MHRA)。これらの出版物は、取り上げられた目的と議論されたトピックが大きく異なっていました。ただし、特定された主要な要素は、以下の表と図に示されています。

モニタリングの重要な要素の分布：



Type of trial	試験の種類
Amount of data	データの量
Budget	予算
Regulatory documents and communications	規制文書とコミュニケーション
Critical clinical condition of study population	研究対象集団の重大な臨床状態
Complexity of the study design	研究デザインの複雑さ
Randomization procedure	ランダム化手順
Trial site requirement	試験実施施設の要件
Experience of the clinical investigators	臨床研究者の経験
	ソース文書
	インフォームドコンセント
	適格基準

Source documentation	治験薬
Informed consent	データ収集
Eligibility criteria	エンドポイント
Investigational product	安全性
Data capture	要素を引用している出版物 (%)
Endpoints	
Safety	
Publications citing the element (%)	

### モニタリングの主要要素

## リスク評価ツール

リスクベースのアプローチは、リスクの特定と評価に依存します。

リスクは、ISO 31000 規格では「不確実性が目的に与える影響」"the effect of incertitude on objectives"」と定義されています。臨床研究では、考慮されるリスクは常にネガティブなものであるため、リスクはネガティブなイベントの発生によって最もよく特徴付けられます。訳注：品質管理用語の **Negative event** とは、品質を低下させる好ましくない事象)

長年にわたり、リスクは患者の安全や権利に対するリスクとしてのみ解釈されてきました。しかし、研究の参加者、研究の実施を担当する機関やチーム、ガバナンス構造、対象集団、公衆衛生の利害関係者などに対するリスクなど、他の種類のリスクも考慮する必要があります。

トピック	検証	入手先
<b>ADAMON リスクスケール</b> 作成者: TMF (Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze eV) リスクカテゴリー: 介入および調査による患者の安全と権利、試験結果の妥当性 研究カテゴリー: 非営利試験 形式: 介入特性と患者関連リスクおよび試験結果の妥当性に対するリスクのさらなる指標の分析に基づく 3 段階スケール (標準医療と同等 / より高い / 著しく高い) 目的: リスク評価および現場監視の強度と焦点の適応	53 の試験プロトコルに関する再現性研究 (Brosteanu et al, 2009)	<a href="#">アクセスツール</a>

トピック	検証	入手先
<p><b>リスク評価に関するガイダンス文書</b>  作成者: ECRIN ネットワーク  リスクカテゴリ: 任意  研究カテゴリ: 任意  形式: リスク評価中に考慮される 5 つのトピック (研究参加者、研究結果の妥当性、研究組織、研究ガバナンス、研究結果の対象集団および公衆衛生への影響) に分かれた 19 の研究特性のリスト、コメントと例付き  目的: リスクの特定</p>	<p>ECRIN ネットワーク内の 100 人の専門家による 2 ラウンドのデルファイ合意プロセス</p>	<p><a href="#">ダウンロードはこちら</a></p>
<p><b>臨床研究のリスク管理に関するガイドライン</b>  作成者: F-CRIN / ECRIN ネットワーク  リスクカテゴリ: 任意  研究カテゴリ: 任意  形式: 臨床研究に転用し、リスク管理に関する ISO 31000 規格を例示するガイドライン  目的: データ管理、モニタリング、研究実施を含む研究手順の適応によるリスク軽減</p>	<p>F-CRIN および ECRIN ネットワークの専門家による草案の審査</p>	<p><a href="#">ダウンロードはこちら</a></p>
<p><b>ロジスティクス/影響/リソーススコア</b>  作成者: フランス病院のスポンサーシップ品質グループ  リスク カテゴリ: 研究のロジスティクス、影響、またはリソースの側面に関連するリスク  研究カテゴリ: すべて  形式: Optimon リスク スケールによる患者のリスク評価後に使用します。ロジスティクス、影響、およびリソースの研究特性に基づく定量スコア (0 ~ 40)。モニタリングの 3 つの強度レベル (最小/中/高) に分割します。  目的: 強度の調整とオンサイト モニタリングの焦点</p>	<p>進行中の研究からのフィードバックが期待される</p>	<p>連絡先: valerie.plattner@chu-lyon.f</p>
<p><b>MRC/DH/MHRA 共同プロジェクト - 治験薬の臨床試験管理に対するリスク適応アプローチ</b>  著者: MRC/MHRA/DH  リスク カテゴリ: 患者の安全性 / 任意  研究カテゴリ: 薬物試験  形式: 3 段階スケール (標準的な医療のリスクと同等 / やや高い / 著しく高い) / 参加者に対するリスクと結果の信頼性に対するリスクの</p>	<p>進行中の研究からのフィードバックが期待される</p>	<p><a href="#">アクセスツール</a></p>

トピック	検証	入手先
<p>特定 (スコアリングなし)</p> <p>目的: 現場モニタリングの強度と焦点の適応</p>		
<p><b>リスクベースモニタリングスコア計算機</b></p> <p>作成者: SCTO (スイス臨床試験機構)</p> <p>リスクカテゴリー: 介入および調査による患者の安全と権利</p> <p>研究カテゴリー: 非営利試験</p> <p>形式: 介入特性に基づく 3 段階スケール (標準的な医療と同等 / より高い / 著しく高い)</p> <p>目的: オンサイトモニタリングの強度と焦点の適応</p>		<p><a href="#">アクセスツール</a></p>
<p><b>北欧諸国における臨床試験の協調的 GCP モニタリングのためのガイドライン</b></p> <p>作成者: NORM (Nordic Monitoring Network)</p> <p>リスクカテゴリー: すべて</p> <p>研究カテゴリー: 試験</p> <p>形式: 発生確率と結果の重大性に関する 3 段階スケール</p> <p>目的: オンサイトモニタリングの適応</p>	<p>進行中の研究からのフィードバックが期待される</p>	<p><a href="#">アクセスツール</a></p>
<p><b>OPTIMON リスクスケール</b></p> <p>作成者: ボルドー大学病院</p> <p>リスクカテゴリー: 介入および調査による患者の安全性</p> <p>研究カテゴリー: 任意</p> <p>形式: 介入および調査の特性に基づく 4 段階スケール (A: リスクなしまたは非常に低い / B / C / D: 最高リスク)</p> <p>目的: 現場監視の適応</p>	<p>さまざまなデザイン、介入、適応症による 200 件の研究プロトコルで再現性を評価しました (Journot et al, 2009)</p>	

## リスク適応モニタリングツール

### オンサイトモニタリング

#### ソースデータアクティビティ

オンサイト モニタリング (OSM) は、依然としてソース データ検証 (SDV) と主要な活動として結びついています。実際、長年にわたり SDV は高品質のデータを実現するための最も重要な手順であると考えられてきました。

しかし、ここ数年、広範な SDV の価値が疑問視されており、100% SDV はコストがかかり、高品質のデータという点ではそれほど効果的ではないことを示す証拠が文献に増えています。

複数の著者が SDV 後のデータ修正の影響を調査しており、その結果は (Tantsyura et al. 2015a) の調査などにまとめられています。

Sheetz ら (Sheetz et al. 2014) は、合計 53 社の製薬スポンサーによって実施された 1168 件の臨床試験の遡及的分析を発表しています。すべての試験で、電子データ キャプチャが使用されました。試験はフェーズ I から IV まで、幅広い適応症をカバーしています。著者らは、キャプチャされたデータ全体のうち、最初の入力後に修正されたのはわずか 3.7% であったことを示しています。これらのうち、SDV の所見により修正されたのは 1/3 のみで、残りは自動生成されたクエリまたはデータ管理によって発行されたクエリに従って修正されました。つまり、SDV の所見により修正する必要があったのは、全データのうち 1.1% のみでした。これは、データ修正率が 6.2% で、そのうち 71% がデータ入力エラーによるものであると報告した Mitchel ら (Mitchel et al. 2011) と一致しています。しかし、未補正データでは分散のわずかな増加が見られ、サンプルサイズが 1% 増加すれば、未補正データによる検出力の低下を相殺するのに十分であったでしょう。Tudur Smith ら (Tudur Smith et al. 2012) は、英国の 75 の治験施設で 500 人以上の患者を対象に 2 つの治療法を比較した非営利の癌治験に基づく分析を発表しました。この治験は盲検化されておらず、文書化には紙の CRF が使用されました。著者らは、主要評価項目である生存率の不一致率が約 7.8%、副次評価項目である無増悪生存率の不一致率が 24.8% にも上ると報告しています。ただし、これらの不一致はランダムであり、研究結果には影響がなく、重ね合わせ可能な Kaplan-Meier 曲線とわずかに異なるハザード比がありました。この治験では、著者らが主観的結果である「客観的反応」の不一致率が 85.6% であると述べていることは興味深いことです。この調査結果に関して、著者らは「欠落した CT スキャンデータを監視する独立した盲検化審査委員会と追跡システムは SDV よりも効率的である可能性がある」と結論付けています。

ここで強調しておきたいのは、上記の著者らは、現場モニタリング訪問の価値全般に疑問を呈しているわけではないということです。問題となっているのは、転写エラーの検索の関連性と効率性だけです。たとえば、Sheetz ら (Sheetz et al. 2014) は、有害事象の 11% と重篤な有害事象の 3.6% がソース データのレビューによって検出されたと報告しています。

トピック	検証	参照
<p><b>SDV を削減するための 4 つの戦略</b></p> <p>ランダム SDV アプローチ: スクリーニングとベースラインの訪問は、ランダムに 20% で監視されます。これらの最初の訪問の品質評価に基づいて、品質が良好な場合は残りの訪問を 20% で監視し、品質が悪い場合は 100% で監視します。</p> <p>SDV 低下アプローチ: スクリーニングとベースラインの訪問は 100% で監視されます。エ</p>	<p>各戦略で検出される可能性のあるエラーの割合をシミュレーションすることにより、完了した臨床試験 30 件を遡及的に評価しました (Nielsen ら、2014 年)。Nielsen らは、SDV の運用コストに関連して重大なエラーを検出するという点では、混合アプローチ戦略が最善の選択肢</p>	<p>タンツェラ他 2010</p>

<p>ラー率が決定された後、品質が良好な場合は監視率が 20% に低下し、品質が悪い場合は 100% のままになります。</p> <p>3 層アプローチ: フォームは 3 つの層に分類されます (層 1- 最も重要度が高く、フォームは 100% で監視、層 2 は 20% で監視、層 3 はまったく監視しません)。</p> <p>混合アプローチ: フォームは、クリティカルと非クリティカルのいずれかに分類されます。スクリーニングとベースラインの訪問中は、すべてのフォームが 100% で監視されます。その後の訪問では、重要なフォームは 100% 監視されますが、重要でないフォームはまったく監視されません。</p>	<p>であると結論付けています。</p>	
<p><b>SDV の統計的サンプリング方法</b></p> <p>事前に、許容品質レベル (AQL、つまり、ソースと CRF 間の不一致がある項目の許容率) を決定する必要があります。AQL、各患者訪問時のデータ項目数、および前回のモニタリング以降に行われた患者訪問回数に基づいて、モニタリングする患者訪問回数と、次のモニタリング訪問で許容できるエラー数が決定されます。SDV が許容しきい値よりも低いエラー数を示した場合、実際のエラー率は AQL を下回っていると結論付けることができます。</p>	<p>この方法がデータ品質に及ぼす潜在的な影響を調査するためのシミュレーション研究が提供されています。</p>	<p>グリーン 2012</p>
<p><b>オンデマンド クエリ駆動型 SDV</b></p> <p>著者らは、クエリ管理プロセスに SDV を統合することで、効率的で科学的根拠のある SDV モデルを提供することを目指しています。基本的に、著者らはデータを重要なものと重要でないものにと分類することを提案しています。編集チェック、統計データ監視、または医学的レビューによって調査される可能性のある重要なデータでは、クエリに対してのみ SDV を実行する必要があります。コンピュータ化できないすべての重要なデータ (適格基準、プロトコル違反など) では、100% SDV を実行する必要があります。重要でないデータは、編集チェックによってのみ調査する必要があります。</p>	<p>この提案は広範な文献調査に基づいていますが、その有効性はまだ評価されていません。</p>	<p>タンツェラら 2015b</p>

<p><b>ソース データ レビュー</b>          ソース データ レビューは、「ソース データ 検証 (SDV) と呼ばれる転写チェックとは対照的に、プロトコルのコンプライアンス、ドキュメントの品質、およびサイト プロセスに関するソース データのレビュー」と定義されます。</p>		<p>トランスセレレートバイ          オファーマ社 2013</p> <p>ヘンダーソン 2013</p>
---	--	--

## トレーニングおよびその他のオンサイト活動

Baigent ら (Baigent et al. 2008) が述べているように、「現場モニタリングは、研究スタッフのトレーニングとサポートの機会を提供する「指導」とみなされるべきです」。このセクションでは、SDV を超えた現場活動を説明した 2 つの論文をレビューします。

トピック	検証	参照
<p>スタッフのトレーニング、サイトのパフォーマンス、データ収集、GCP コンプライアンスを向上させるためのピアレビュー担当者を使用したサイト監視プロセス</p> <p>経験豊富なチームによる年次サイト訪問の手順と、提案されたオンサイト活動の詳細な説明</p>	<p>大規模な多施設試験での実施について説明し、継続的な現場訪問による発見の減少を実証します。</p>	<p>レーン他 2011</p>
<p>臨床試験教育者 (CTE) プログラム - 登録を迅速化するための</p> <p>プログラムで、特別に訓練された人員が定期的に施設を訪問し、研究者や施設スタッフに募集の課題に関するトレーニングと教育を行います。</p>	<p>大規模試験におけるプログラムの非ランダム化評価では、CTE が訪問した施設での採用率が有意に向上したことが示された。</p>	<p>ケンドールら 2012</p> <p>中央モニタリング</p>

## 中央モニタリング

中央モニタリングまたは中央統計モニタリングには、データ管理チェック、統計的記述または分析によるモニタリング、医学的レビュー、コアラボ、およびスキャンや臨床エンドポイントなどの中央評価のためのレビュー委員会など、中央で実行される可能性のある臨床試験の監視に関するすべての活動が含まれます。

## 遠隔モニタリング

急速に発展するテクノロジーにより、ソース データへのリモート アクセスは、オンサイト監視の代替手段とし

て検討されることがあります。ただし、このアプローチでは、データ保護の問題が深刻な問題を引き起こす可能性があります。

トピック	検証	参照
<b>電子ソース データへのモニター向けリモート電子アクセスによるソース データ検証 (SDV)</b> 制限: このアプローチは、試験サイトが属する機関の制限的なアクセス ポリシーによって妨げられる可能性があります。	リモート SDV とオンサイト SDV のランダム比較。このパイロット スタディでは、データ項目の 99% 以上をリモートで正常に監視できました。監視する項目ごとに必要な時間はリモート SDV の方が長くなりますが、移動時間の節約を考慮すると許容範囲内かもしれません。	ミーラー他 2013
<b>同意書の遠隔事前登録確認手順</b>	インフォームドコンセントのプロセスと規制要件の不適合を減らす効率が 5 つの試験で前向きに評価されました。	ジュールノラ 2013

## 中央統計モニタリング

中央統計モニタリングが誤ったデータや欠陥のある試験サイトを検出する可能性があることは、例えば、Bakobaki ら (Bakobaki ら、2012 年) や Lindblad ら (Lindblad ら、2014 年) によって実証されています。Bakobaki らは、現場モニタリング レポートのサンプルを調査し、すべての発見事項の約 95% は中央モニタリングによって特定できた可能性があることを発見しました。Lindblad らは、臨床試験スポンサーによって米国食品医薬品局 (FDA) に提出されたデータを分析しています。彼らは、「臨床試験データの体系的な中央モニタリングにより、FDA の現場査察で特定されたのと同じ試験およびサイトで問題を特定できる」ことを示しています。

最近、事前のリスク評価によって事前に特定された主要なリスク指標を使用する中央モニタリングと「中央統計モニタリング」を区別することが提案されました (Buyse M 2014)。この提案では、中央統計モニタリングは、優先順位付けなしで利用可能なすべての臨床試験データに高度な統計およびバイオインフォマティクスの方法を適用することと特徴付けられています (Venet et al. 2012)。ただし、どちらの場合も、利用可能な情報を最大限に活用するには統計手法が必要であるため、この区別には従いません。2 つのアプローチは補完的なものとして考える必要があります。徹底したリスク評価により、予想される研究固有の危険が特定され、適切に調査する必要があります。Venet らによって提案された中央統計モニタリング手法 (Venet et al. 2012) は、予期しない問題を検出するのに役立つ可能性がありますが、特異性が低く、試験の完全性との関連性が低い問題を検出する可能性があります。

トピック	検証	参照
<b>外れ値、正常値、過剰分散、過小分散、相関関係またはその欠如、数字の好み、丸められた数字の好み、反復測定の問題、カレンダー</b>	例えば、(Al-Marzouki et al. 2005) (Kirkwood et al. 2013) でデータの捏造やデータエラーを	バイスら 1999

<p>時間の特徴など、データ内の異常なパターンまたは予期しないパターンを検出するための統計的手法。</p>	<p>検出するために使用されている</p>	
<p>アンケートデータなどの離散的な結果に適したグラフィカルおよび統計的手法。この手法では、データの根本的な相関構造を活用します。</p>	<p>精神医学試験のデータセットを使用して適合性を評価しました。</p>	<p>テイラー他 2002</p>
<p><b>主要業績評価指標の分析によるリスクの早期特定</b></p> <p>臨床面と運用面の両方で一連の主要業績評価指標（KPI）が提案されています。これらのKPIを分析することで、コンプライアンス違反のリスクがある試験施設を特定できます。</p>	<p>2つの代表的な試験のデータを使用した方法の概念実証</p>	<p>ジャリら 2010</p>
<p><b>記録された変数のセット間に予期しないパターンがある試験サイトを識別するためのクラスター分析法</b></p> <p>。角度、近傍、反復測定 of 3 つのクラスタリングパターンと、対応するシンプルで効率的なテスト統計が提案されています。</p>	<p>既知の欠陥のある試験施設での12週間の多施設共同研究へのこの方法の適用。</p> <p>有効性の検証のためのシミュレーション研究</p>	<p>ウー・アンド・カールソン 2011</p>
<p><b>連続変数における体系的な問題の特定</b></p> <p>クラス内相関係数を使用して、データ収集中に、単一のセンターでの測定値が他のセンターと異なるかどうかを定期的に評価します。</p>	<p>多施設クラスターランダム化試験の図解</p>	<p>ガスリーら 2012</p>
<p><b>バイオインフォマティクスアプローチによる極端な中心の特定</b></p> <p>他の中心と異なる中心を特定するために、データベースに収集されたすべての変数に対して実行される多数の統計テストに基づく統計アプローチ。テストによって p 値の高次元マトリックスが生成され、これを統計的手法とバイオインフォマティクスツールで分析して極端な中心を特定できます。</p>	<p>典型的な調査結果が図示されています。</p> <p>例えば、ケーススタディで使用されています (Timmermans et al. 2015a)。</p> <p>((Timmermans et al. 2015b) のさらなる例</p>	<p>ヴェネットら 2012</p>
<p><b>多施設共同試験における捏造データを識別するリスクスコア</b></p> <p>109 施設のうち 9 施設のデータが捏造され</p>	<p>データ捏造のない独立した多施設試験データベースを使用した偽陽性率の検証</p>	<p>ポーグら 2013</p>

たと記録された多施設共同試験のデータベースを使用して、捏造データのある施設とない施設を適切に区別できる 5 つの異なるリスクスコアを識別しました (曲線下面積の値の範囲は 0.90 ~ 0.95)。  制限事項: これまでのところ、特定の心血管試験のみ。		
<b>多施設臨床試験の中央統計モニタリング</b>  連続変数の場合に各センターと他のすべてのセンター間の場所の違いを検出するための線形混合効果モデルに基づく検出手順	2 つの多施設臨床試験のデータを使用した図解。	デスメットら 2014
<b>臨床試験における中央データモニタリング</b>		<a href="#">SCTO の監視プラットフォーム</a>

## 事例紹介

このセクションでは、リスクベースのアプローチの実装に関するいくつかの事例を紹介します。

トピック	参照
<b>大規模多施設共同試験で実施された品質管理ツールと手順試験</b>  実施中に得られたツールと手順、および経験の説明	キルワン他 2008
<b>脱落防止策</b>  脱落率や非遵守率が高いと予想される治験の場合、以前の治験データを使用して、脱落する可能性が高い患者サブグループを特定することができます。脱落のリスクがある患者に焦点を当てた予防策が提示されています。これらの対策には、治験前のトレーニング、治験訪問リマインダーのオプトインテキストメッセージ、クリニック訪問に遅れた被験者への施設への警告などが含まれますが、進行中の新しい治験の脱落率の統計グループによる継続的な追跡も含まれ、回避可能な脱落が大量に観察された場合は、すぐにエスカレーションして、(可能であれば) 根本原因を調査して対処します。	ヒューズら 2012
<b>中央および統計的モニタリングの実施</b>  大規模な多施設試験で中央および統計的モニタリングのために実施された方法と、オンサイト訪問を対象とするためのそれらの使用について説明します。	エドワーズら 2013

非営利臨床試験ユニットにおけるリスク比例型臨床試験モニタリングアプローチ 中央モニタリングツールの例	トゥダー・スミス他 2014
---	----------------

## 試験の監督 (Trial Oversight)

臨床試験では、試験の規模や複雑さ、研究対象となる集団に応じて、さまざまな種類の監督委員会が設置されることがあります (Baigent et al. 2008)。

ここでは、独立したデータ監視委員会 (DMC、同義語: データ監視および安全委員会、データ安全監視委員会) に焦点を当て、DMC のインストール時に役立つ可能性のある考慮事項と手順を扱った出版物を一覧表示します。

トピック	検証	参照
<b>臨床試験データモニタリング委員会憲章</b>  DMC の憲章テンプレートの提案。DMC と意思決定における小グループ プロセスの体系的なレビュー、RCT のレポート、最近完了した RCT と進行中の RCT、および RCT に関連する主要組織のポリシーの調査、困難な決定に直面した 4 つの DMC の詳細なケース スタディ、および経験豊富な DMC メンバーへのインタビューに基づいています。		ダモクレス 2005
<b>試験のデータモニタリングと中間分析に関する問題</b>  この包括的な調査では、DMC の実装に関連する実用的な質問に対処します。		グラントら 2005
<b>臨床試験データモニタリング委員会 (DMC) が直面する実際の課題の提示</b>  早期の利益または早期の害のために中止する決定において DMC が直面する実際の課題が提示され、議論されます。目的は、「統計的な中止境界と DMC の意思決定の両方に関連するいくつかの議論の余地のある問題」を明らかにすることです。		ポコック 2006
<b>中間解析の場合の 3 つの統計モデル</b>  DMC の監督下で非盲検中間解析を行う試験の場合に、3 つの統計モデルを実際に実装する方法に関するワークフローが提示されています。		バッグスら 2008

## 参考文献

Al-Marzouki, Sanaa; Evans, Stephen; Marshall, Tom; Roberts, Ian (2005): Are these data real? Statistical methods for the detection of data fabrication in clinical trials. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 331 (7511), S. 267–270. DOI: 10.1136/bmj.331.7511.267.

Ansmann E.B, Hecht A, Henn D.K, Leptien S, Stelzer HG. The future of monitoring in clinical research – a holistic approach: Linking risk-based monitoring with quality management principles. *GMS German Medical Science* 2013; 11:1-8. Baggs, G.; Seth, A.; Oliver, J. S.; Jones, W. M.; Liu, L.; Toth, S. M. (2008): Monitoring Clinical Trial Data Using an Unblinded Industry Statistician. In: *Drug Information Journal* 42, S. 193–199. Online verfügbar unter doi:10.1177/009286150804200211.

Baigent, Colin; Harrell, Frank E.; Buyse, Marc; Emberson, Jonathan R.; Altman, Douglas G. (2008): Ensuring trial validity by data quality assurance and diversification of monitoring methods. In: *Clinical trials (London, England)* 5 (1), S. 49–55. DOI: 10.1177/1740774507087554.

Bakobaki, Julie M.; Rauchenberger, Mary; Joffe, Nicola; McCormack, Sheena; Stenning, Sally; Meredith, Sarah (2012): The potential for central monitoring techniques to replace on-site monitoring: findings from an international multi-centre clinical trial. In: *Clinical trials (London, England)* 9 (2), S. 257–264. DOI: 10.1177/1740774511427325.

Bertoye, P. H., S. Courcier-Duplantier, et al. . Adaptation of the application of good clinical practice depending on the features of specific research projects. *Therapie* 2006; 61(4): 279-85, 271-7.

Brosteanu, Oana; Houben, Peggy; Ihrig, Kristina; Ohmann, Christian; Paulus, Ursula; Pfistner, Beate et al. . (2009): Risk analysis and risk adapted on-site monitoring in noncommercial clinical trials. In: *Clinical trials (London, England)* 6 (6), S. 585–596. DOI: 10.1177/1740774509347398.

Buyse, M.; George, S. L.; Evans, S.; Geller, N. L.; Ranstam, J.; Scherrer, B. et al. . (1999): The role of biostatistics in the prevention, detection and treatment of fraud in clinical trials. In: *Statistics in medicine* 18 (24), S. 3435–3451.

Buyse M (2014): Centralized Statistical Monitoring As a Way to Improve the Quality of Clinical Data. In: *Applied Clinical Trials*. Online verfügbar unter <http://www.appliedclinicaltrials.com/centralized-statistical-monitoring-way-improve-quality-clinical-data?pageID=1>.

Clinical Trials Transformation Initiative. <https://www.ctti-clinicaltrials.org/>

Cooley S, S. B. Triggered monitoring. *Applied clinical trials online*.2010

DAMOCLES (2005): A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: helping them to do their job well. Helping them to do their job well. In: *Lancet (London, England)* 365 (9460), S. 711–722. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17965-3.

De, S. Hybrid approaches to clinical trial monitoring: Practical alternatives to 100% source data verification. Sheetz, N.; Wilson, B.; Benedict, J.; Huffman, E.; Lawton, A.; Travers, M. et al. . (2014): Evaluating Source Data

Verification as a Quality Control Measure in Clinical Trials. In: *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 48 (6), S. 671–680. DOI: 10.1177/2168479014554400.

Desmet, L.; Venet, D.; Doffagne, E.; Timmermans, C.; Burzykowski, T.; Legrand, C.; Buyse, M. (2014): Linear mixed-effects models for central statistical monitoring of multicenter clinical trials. In: *Statistics in medicine* 33 (30), S. 5265–5279. DOI: 10.1002/sim.6294.

Djali, S.; Janssens, S.; van Yper, S.; van Parijs, J. (2010): How a Data-Driven Quality Management System Can Manage Compliance Risk in Clinical Trials. In: *Drug Information Journal* 44, S. 359–373.

Edwards, Phil; Shakur, Haleema; Barnetson, Lin; Prieto, David; Evans, Stephen; Roberts, Ian (2013): Central and statistical data monitoring in the Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage (CRASH-2) trial. In: *Clinical trials (London, England)* 11 (3), S. 336–343. DOI: 10.1177/1740774513514145.

European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General. Draft guidance on 'specific modalities' for non-commercial clinical trials referred to in Commission Directive 2005/28/EC laying down the principles and detailed guidelines for good clinical practice.[http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2006/07\\_2006/guide\\_noncommercial\\_2006\\_07\\_27\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2006/07_2006/guide_noncommercial_2006_07_27_en.pdf)

European Medicines Agency (2002). Note for Guidance on Good Clinical Practice.[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50002874.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002874.pdf).

European Medicines Agency (2013): Reflection paper on risk-based quality management in clinical trials. Online verfügbar unter[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500155491.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf), Accessed 06.10.2015.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring.

Graham, L., S. Anwar, et al. . Risk management of non-CTIMP trials: Focus on complex intervention trials. *Clinical Trials* 2012; 9(4): 517.

Grieve, A. P. (2012): Source Data Verification by Statistical Sampling. Issues in Implementation. In: *Drug Information Journal* 46 (3), S. 368–377. DOI: 10.1177/0092861512442057.

Guthrie, Lauren B.; Oken, Emily; Sterne, Jonathan A. C.; Gillman, Matthew W.; Patel, Rita; Vilchuck, Konstantin et al. . (2012): Ongoing monitoring of data clustering in multicenter studies. In: *BMC medical research methodology* 12, S. 29. DOI: 10.1186/1471-2288-12-29.

Heels-Ansdell, D., S. Walter, et al. . Central statistical monitoring of an international thromboprophylaxis trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010; 181(1).

- Henderson, L. (2013): Distinct RBM Divisions: source document verification and source data review. In: *Applied Clinical Trials* July.
- Hughes, Sara; Harris, Julia; Flack, Nancy; Cuffe, Robert L. (2012): The statistician's role in the prevention of missing data. In: *Pharmaceutical statistics* 11 (5), S. 410–416. DOI: 10.1002/pst.1528.
- Journot V, Pignon JP, Gaultier C, et al. . On behalf of the Optimon Collaborative Group. Validation of a risk assessment scale and a risk-adapted monitoring plan for academic clinical research studies – The Pre-Opti-mon
- Journot, Valérie; Pérusat-Villetorte, Sophie; Bouyssou, Caroline; Couffin-Cadiergues, Sandrinet al. I, Aminata; Chêne, Geneviève (2013): Remote pre enrollment checking of consent forms to reduce nonconformity. In: *Clinical trials (London, England)* 10 (3), S. 449–459. DOI: 10.1177/1740774513480003.
- Kendall, Brigitte; Städeli, Reto; Schegg, Belinda; Olbrich, Martin; Chen, Edmond; Harmelin-Kadouri, Rona et al. . (2012): Clinical Trial Educator program - a novel approach to accelerate enrollment in a phase III International Acute Coronary Syndrome Trial. In: *Clinical trials (London, England)* 9 (3), S. 358–366. DOI: 10.1177/1740774512440760.
- Kirkwood, Amy A.; Cox, Trevor; Hackshaw, Allan (2013): Application of methods for central statistical monitoring in clinical trials. In: *Clinical trials (London, England)* 10 (5), S. 783–806. DOI: 10.1177/1740774513494504.
- Kirwan, Bridget-Anne; Lubsen, Jacobus; Brouwer, Sophie de; van Dalen, Frederik J.; Pocock, Stuart J.; Clayton, Tim et al. . (2008): Quality management of a large randomized double-blind multi-centre trial: the ACTION experience. In: *Contemporary clinical trials* 29 (2), S. 259–269. DOI: 10.1016/j.cct.2007.10.001.
- Lane, J. Athene; Wade, Julia; Down, Liz; Bonnington, Susan; Holding, Peter N.; Lennon, Teresa et al. . (2011): A Peer Review Intervention for Monitoring and Evaluating sites (PRIME) that improved randomized controlled trial conduct and performance. In: *Journal of clinical epidemiology* 64 (6), S. 628–636. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.10.003.
- Lindblad, Anne S.; Manukyan, Zorayr; Purohit-Sheth, Tejashri; Gensler, Gary; Okwesili, Paul; Meeker-O'Connell, Ann et al. . (2014): Central site monitoring: results from a test of accuracy in identifying trials and sites failing Food and Drug Administration inspection. In: *Clinical trials (London, England)* 11 (2), S. 205–217. DOI: 10.1177/1740774513508028.
- Macefield, R. C., A. D. Beswick, et al. . A systematic review of on-site monitoring methods for health-care randomised controlled trials. *Clin Trials* 2013; 10(1): 104-24.
- Mealer, Meredith; Kittelson, John; Thompson, B. Taylor; Wheeler, Arthur P; Magee, John C.; Sokol, Ronald J. et al. . (2013): Remote source document verification in two national clinical trials networks: a pilot study. In: *PloS one* 8 (12), S. e81890. DOI: 10.1371/journal.pone.0081890.
- McBee, W. L., S. Schenning, et al. . Effective monitoring strategies in a long-term clinical trial with varying levels of clinic staff knowledge: The AREDS2 experience. *Clin Trials* 2012; 9(4): 462.

- Méhot J, Brisson D, Gaudet D. On-site management of investigational products and drug delivery systems in conformity with Good Clinical Practices (GCPs). *Clin Trials* 2012; DOI: 10.1177/1740774511431280
- Mitchel, J. T.; Kim, Y. J.; Choi J; Park, G.; Cappi, S.; Horn, D. et al. . (2011): Evaluation of Data Entry Errors and Data Changes to an Electronic Data Capture Clinical Trial Database. In: *Drug Information Journal* 45, S. 421–430.
- Morrison, B., J. Neaton, et al. . A CTTI survey of current monitoring practices. *Clinical Trials* 2010; 7(4): 464.
- Morrison BW, Cochran CJ, White JG. Monitoring the quality of conduct of clinical trials: a survey of current practices. *Clin Trials* 2011; 8: 342-9
- MRC/DH Joint project to codify good practice in publicly-funded UK clinical trials with medicines <http://www.ct-toolkit.ac.uk>
- MRC/DH/MHRA Joint Project. Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products (Version: 10th October 2011) <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/l-ctu/documents/websiteresources/con111784.pdf>
- Nielsen, E.; Hyder, D.; Deng, C. (2014): A Data-Driven Approach to Risk-Based Source Data Verification. In: *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 48 (2), S. 173–180. DOI: 10.1177/2168479013496245.
- Novik, Y., L. Fleming, et al. . Monitoring data and compliance in institutional cancer trials: Consistent quality improvement by internal peer audit process. *Clinical Trials* 2010; 7(4): 430.
- Pocock, Stuart J. (2006): Current controversies in data monitoring for clinical trials. In: *Clinical trials (London, England)* 3 (6), S. 513–521. DOI: 10.1177/1740774506073467.
- Pogue, Janice M.; Devereaux, P. J.; Thorlund, Kristian; Yusuf, Salim (2013): Central statistical monitoring: detecting fraud in clinical trials. In: *Clinical trials (London, England)* 10 (2), S. 225–235. DOI: 10.1177/1740774512469312.
- Sandman L, Mosher A, Khan A. Quality assurance in a large clinical trials consortium: The experience of the Tuberculosis Trials Consortium. *Contemp Clin Trials* 2006; (27): 554–560
- Shugarts, P., R. Kozloff, et al. . Risk-based approach to monitoring: The way of the future. *Clinical Trials* 2012; 9(4): 462.
- Grant, A.; Altman, D.; Babiker, A.; Campbell, M.; Clemens, F.; Darbyshire, J. et al. . (2005): Issues in data monitoring and interim analysis of trials. In: *Health Technol Assess* 9 (7). DOI: 10.3310/hta9070.
- Tantsyura, V.; Dunn, I. M.; Fendt, K.; Kim, Y. J.; Waters, J.; Mitchel, J. (2015a): Risk-Based Monitoring. A Closer Statistical Look at Source Document Verification, Queries, Study Size Effects, and Data Quality. In: *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. DOI: 10.1177/2168479015586001.
- Tantsyura, V.; Dunn, I. M.; Waters, J.; Fendt, K.; Kim, Y. J.; Viola, D.; Mitchel, J. (2015b): Extended Risk-Based Monitoring Model, On-Demand Query-Driven Source Data Verification, and Their Economic Impact on Clinical Trial Operations. In: *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. DOI: 10.1177/2168479015596020.

- Tantsyura, Vadim; Grimes, Imogene; Mitchel, Jules; Fendt, Kaye; Sirichenko, Sergiy; Waters, Joel et al. . (2010): Risk-Based Source Data Verification Approaches: Pros and Cons. In: *Drug Information Journal* 44, S. 745–756. Online verfügbar unter doi:10.1177/009286151004400611.
- Taylor, R.; McEntegart, D.; Stillman, E. (2002): Statistical techniques to detect fraud and other data irregularities in clinical questionnaire data. In: *Drug Information Journal* 36, S. 115–125.
- Timmermans, Catherine; Doffagne, Erik; Venet, David; Desmet, Lieven; Legrand, Catherine; Burzykowski, Tomasz; Buyse, Marc (2015a): Statistical monitoring of data quality and consistency in the Stomach Cancer Adjuvant Multi-institutional Trial Group Trial. In: *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. DOI: 10.1007/s10120-015-0533-9.
- Timmermans, Catherine; Venet, David; Burzykowski, Tomasz (2015b): Data-driven risk identification in phase III clinical trials using central statistical monitoring. In: *International journal of clinical oncology*. DOI: 10.1007/s10147-015-0877-5.
- TransCelerate BioPharma Inc (2013): TransCelerate-RBM-Position-Paper-FINAL-30MAY2013. Online verfügbar unter <http://www.transceleratebiopharmainc.com/>, zuletzt geprüft am 08.10.2015.
- Tudur Smith, Catrin; Stocken, Deborah D.; Dunn, Janet; Cox, Trevor; Ghaneh, Paula; Cunningham, David; Neoptolemos, John P. (2012): The value of source data verification in a cancer clinical trial. In: *PloS one* 7 (12), S. e51623. DOI: 10.1371/journal.pone.0051623.
- Tudur Smith C, Williamson P, Jones A, Smyth A, Langton Hewer S, Gamble C (2014): Risk-proportionate clinical trial monitoring: an example approach from a non-commercial trials unit. In: *Trials* 15, S. 127. DOI: 10.1186/1745-6215-15-127.
- US Food and Drug Administration (2013): Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring. Online verfügbar, zuletzt geprüft am 06.10.2015.
- Venet D, Doffagne E, Burzykowski T, Beckers F, Tellier Y, Genevois-Marlin E et al. . (2012): A statistical approach to central monitoring of data quality in clinical trials. In: *Clinical trials (London, England)* 9 (6), S. 705–713. DOI: 10.1177/1740774512447898.
- Williams GW. The other side of clinical trial monitoring; assuring data quality and procedural adherence. Clin Trials 2006 3: 530-7
- Wilson, B.; Provencher, T.; Gough, J.; Clark, S.; Abdrachitov, R.; Roeck, K. de et al. . (2014): Defining a Central Monitoring Capability. Sharing the Experience of TransCelerate BioPharma's Approach, Part 1. In: *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 48 (5), S. 529–535. DOI: 10.1177/2168479014546335.
- Wu, Xiaoru; Carlsson, Martin (2011): Detecting data fabrication in clinical trials from cluster analysis perspective. In: *Pharmaceutical statistics* 10 (3), S. 257–264. DOI: 10.1002/pst.462.

この翻訳は、**AMED** 医療技術実用化総合促進事業-**Risk-based approach (RBA)** の実装に係る取組みの **WG2** の活動のため、グループ内での検討利用目的で日本語翻訳したものであり、**ECRIN** からの許諾を得たものではありません。また、翻訳の大部分に機械翻訳を利用しており、翻訳の検証は行っていません。**ECRIN** の当該オリジナル **Web** ページについては数か月ごとにアップデートされており、この翻訳の内容と一致するものではありません。以上から、**ECRIN RBM Toolbox** を参考にする場合には、必ずオリジナルの **WEB** を確認することを強く推奨します。

## 付録5

### 意見交換要旨

日時：	2025年1月31日（金）14:00～16:00		
会場：	日本橋ライフサイエンスビルディング		
形式：	会場および Web 会議（Microsoft Teams）のハイブリット		
出席者：	表記順不同、職位・敬称略、所属組織名略記、*WEB参加		
	岡本 誠一	PhRMA	MSD
	杉浦 友雅	PhRMA	BMS
	星野 真一郎、桑垣 美里*	PhRMA	Lilly
	早乙女 友香*	PhRMA	Pfizer
	山中 雅仁、山下 幸司	EFPIA	Bayer
	内田 智広	EFPIA	Novartis
	松井 直也*	EFPIA	AstraZeneca
	坪井 彩	EFPIA	CCRC
	三澤 朋子*	EFPIA	中外製薬
	富金原 悟（本取り組みアドバイザー）	製薬協	小野薬品
	佐久嶋 研	WG2	北大
	高橋 実央*、池田 鈴香*	WG2	東北大
	飯島 喜美子*、小倉 秀剛*	WG2	順大
	中松 将大*	WG2	順大
	小村 悠*	WG2	国がん東
	村上 冴*	WG2	神戸大
	佐藤 善弘	WG2	岡大
	森田 憲司*	WG2	九大
	樽井 弥穂、上島 暁世*	WG2	阪大
	井上 雅明	WG2	千葉大
	恵比須 春菜、井澤 優希	WG2	事務局
	佐藤 貴子	WG2	事務局
	花岡 英紀、高橋 旭	CORE	千葉大
	毛利 光子*	Pj Owner	AMED

- 議 題：
- ご挨拶（花岡）
  - 参加者の自己紹介（職種と RBA の取り組み経験など）
  - 本事業における RBA 実装の取組みの今年度の活動
  - 意見交換
    - 1. CTQ
    - 2. QTL、KRI
    - 3. RBA プロセス道具
  - 御礼（花岡）

---

## 意見交換要旨：

### 1. CTQ

今年度の本 WG2 の活動成果物となる報告書の案の中のインフォグラム「臨床試験のリスクに基づく品質管理」を題材として、CTQ 要因を特定するプロセスの流れ、実際どのようなものが品質に対して重要な要因と考えられるのか、意見交換を行った。

#### 意見交換のポイント

- ◇ 試験における CTQ 要因を特定した後、CTQ 要因に影響を及ぼすリスクを特定するという順序が重要である
- ◇ 臨床試験計画時の考慮事項の優先度が、試験デザインから ESTIMAND（推定）に変わる
- ◇ ESTIMAND は、CTQ 要因の特定、リスクの特定に影響する
- ◇ GCP リノベーションの変革に対応していくためには、ヒト、プロセス、テクノロジーの3本柱に基づいた変更管理が重要である
- ◇ 変更管理では、①トレーニング、②プロセス変革、③品質管理のためのテクノロジー導入、が必要
- ◇ 品質マネジメントのトレーニングは継続的に行うこと、プロセス改善を図るときはプロセスの追加ではなく交換を意識して取り組むことが重要である

- インフォグラムの図において、起こりがちな誤解、問題は、まずリスクを考えて、それから CTQ を後付けでコーティングする（被せる）という流れである
- この流れは、本来あるべき姿からは逆になってしまっている
- 本来の流れは、インフォグラムのとおり、CTQ 要因を先に考え、そこから CTQ 要因に関して重要なプロセス/データは何かを考えることであり、これがとても大切である
- この点について、これまでの意識を変えていかないと、これまでのように、本来検討が不要な事項についても、リスクがあるから対応を考える、インシデントが起こりそうだから何かやらなくてはならないということが先行することになってしまう
- 先行してしまった対応について、CTQ 要因を後付けして説明を補填するという、危険性が出てくる
- ICH E9 (R1) 「臨床試験のための統計的原則」の改定にともない導入された ESTIMAND の概念に注目すべきである
- 治験や臨床試験の計画や実施は、これから、今までのようなデザインファーストから、ESTIMAND ファーストに変わることになる
- デザインに合わせて臨床試験を実施するという概念のさらに上位に概念が一つ増えて、堅牢な統計的考慮を含める、すなわち ESTIMAND ファーストという概念が加わった
- これが、インフォグラムの図の「QBD/CTQ 要因の設定、QTL を設定するための推奨手順」の意図になっている
- このような大きな変更の際には、この変更を実装するための教育が重要になる
- この変更を実装していくための管理、すなわちチェンジマネジメントということについては、人とプロセスとテクノロジーの3つの柱が重要になる
- まず、一番に重要なのは人に対する教育であるが、これは英語では Training であって、Training される人は、プロセスが提供されれば結果が出せるという状況にならなくてはいけない
- Training は、日本語ではむしろ訓練のレベルに近く、ただ分かっただけではなく、考えて“できるようになる”というところまでが求められる
- そのための Training の作り込みが肝心である

- テクノロジーについては、人が行っていて困難だったところを、新たなテクノロジーを導入することによって、例えばエラーをなくしたりすることであり、様々な可能性を追求することである
- 人とプロセスとテクノロジーの3つの柱のバランスを取りながら、成功体験の共有、失敗事例の共有を進めていくことがさらに重要である
- プロセスは、事例の共有、テクノロジーの活用を踏まえ、効率化と改善が進められるべきである
- チェンジマネジメントは、このように回していくことが重要になる
- ESTIMAND ファーストとは、治験、臨床試験で何を推定したいかということ、先に決めることであることを理解すべきである
- ESTIMAND は、全く新たな手順が登場したものではなく、“元来、試験デザイン設計時に検討すべき考慮事項の一つだったものが、今後は必ず考えるべき事項として試験実施計画書に明示される”ことになったものである
- この ESTIMAND に合わせて、エンドポイント、オペレーションなどの様々な要素を決めて、それをプロトコルのデザインに落とし込む
- 試験で何を求めたいかというところから試験計画をしっかりと作っていくということであり、これに CTQ 要因が連動してくる
- ICH E8 (R1) 「臨床試験の一般指針」の改定で、CTQ 要因の考慮事項の羅列があるが、ESTIMAND に関して言えば、試験デザインやエンドポイントに係ることをしっかりと整理した上で考えるということになる
- 統計的な側面からも、トレーニングは重要であり、なぜ重要かという点、例えば RBA のプロセスを実行する、リスクベースでサンプリング SDR やサンプリング SDV を実施する場合など、サンプリングがおおよそ均質に行われているということが前提になるが、これを支える一つの要因がトレーニングになる
- リスクについてみれば、“トレーニングされていない部分はどこだ”という見方もできる
- このようなことを突き詰めていく時、雪だるまのように臨床試験の品質管理のプロセスがどんどん増えていってしまうという状況になる恐れがあるが、これこそ最も避けなくてはならないことである
- これをテクノロジーで解決するという方法もあるが、まずは、本当に必要なことは何かを常に見極めるように考えるということが一番重要である

- これまでの RBA の 7つのステップに先立ち、CTQ 要因を特定するというアプローチを行うと、CTQ 要因に影響するリスクを特定、評価する場合に、挙げられたリスクが全て重要になるというようなジレンマを経験するが、これは何故か？
- リスクの評価は、RACT で行われるような頻度、影響、検出性で行っていくことは変わらない
- CTQ 要因から、リスクを特定していく場合、挙げられたリスクの影響は全て「大」ということになりがちではないか？
- 企業の立場からは、プロセスによる品質の作り込みが進んでいるので、そのプロセス・システムから見て、治験の有効性、安全性の評価に及ぼすようなエラーはないと考えられる部分は、リスクとして挙げられても影響はないと判断する
- 重要だからやるとか、重要でないからやらないとかという判断ではない
- その場合に、エラーを検出する仕組み、そのエラーを管理する仕組み、その体制が整っている必要がある
- これを確認できるものが、クオリティマネジメントシステムということになる
- リスクに基づき対応不要と判断する事項について、なぜやらないかという判断ができるということを担当者のレベルまで理解させることが Training/訓練である
- Training/訓練は一度やって終わりではだめで、繰り返しが必要である
- 継続研修やリフレッシュ研修のような形で繰り返し Training することが重要である
- この際、RBA で重要なのは、これは「決めた、決まり」だとして、考えることなく「絶対に守れ」という教育ではなく、Lessons Learned で、「このプロセスで、これをやっているから、ここが漏れたよね」という気づきをプロセス改善に加えていけるような Training でないといけない
- プロセスの雪だるまに関して、プロセス改善では、「何かのプロセスをただ入れる、追加する、ではなく、どこかのプロセスと取り替える」という考え方が必要になる
- リスクに関して、安全性に係るリスクはどのように評価したらよいか、有効性に係るようなリスクと評価の考え方は同一だろうか？
- すでに ICH で、安全性についても、リスクに基づく考え方でデータ収集や評価を行おうという取り組みが始まっており、医薬品の開発治験においては、ガイドラインとして ICH E19「開発後期の承認前又は承認後に実施される特定の臨床試験

における安全性データ収集の選択的なアプローチ」が Step 5 として実装されている

- 安全性プロファイルがきちっと分かっている治験薬では、臨床試験の実施において、制限した安全性の項目、例えば、注目すべき有害事象（AESI：Adverse Events Special Interest）や未知の有害事象に絞って安全性を収集することができるという議論がされている
- FDA では、AESI に絞ったデータで安全性評価された治験薬に既に製造承認が与えられている
- そのような治験、臨床試験では、プロトコルに治験薬の安全性プロファイル、AESI が明記され、それをしっかり評価するというデザインがされている
- モニタリングにおいても、そのデザインに応じて安全性のデータであっても、モニタリングの方法に濃淡がつけられている
- ICH E6（R3）のワークストリームで、議論されたポイントの一つとして、Audit Quality がある
- 品質保証（Assurance）、品質管理（Controle）もリスクベースで作り込まなくてはならないということ、ICH E6（R3）の中で、初めてその文言が加えられた
- アカデミアでは個々の研究者／プロジェクト単位で品質管理が図られるため、企業と比較するとプロセスの作り込みが十分に至っておらず、プロセス、体制に起因するリスクや対応策を繰り返し検討することに陥りがちである
- 安全性に関しては、QMS の中で、安全性の管理体制を作った時に、QA、QC のプロセスをどのようにリスクベースで作り込むか、その手順化がされていて、監査報告書できちんと報告されているかという、体制・手順・監査の3点セットになる
- ESTIMAND について、プロトコルのデザインの順番が変わったと理解すると分かりやすくなるかもしれない
- これまでは、エンドポイント（評価項目）から、逆方向で、それを評価する解析手法、試験デザインを考えていたものが、推定したいもの（ESTIMAND）から、エンドポイントやデザイン、解析手法を考えていく、きちんと正順になった
- さらに、ESTIMAND に伴う概念として、中間事象があるが、これは CTQ 要因やリスクの評価に係る可能性がある

## 2. QTL、KRI

WG2 の RBQM コンポーネントの日本の ARO への導入実装の議論の中で、直ちに導入は難しく、今後の検討が必要であるとする意見が多かった QTL、KRI について、企業ではどのように導入・運用されていて、ARO ではどのような活用の仕方があるのかについて、意見交換を行った。

- QTL は試験の品質を定めるものになり、試験レベルで設定され、絞り込んだ項目に対して統計学的にメジャーを設定しているというイメージである。  
（例：試験に対して正しい患者集団を収集できているかを見るための選択/除外基準の違反の指標、有効性/安全性の評価のために服薬や投与中止に関する指標、またオンコロジー領域であれば lost to follow-up に関する指標）
- KRI は医療機関やグローバル試験の場合は国レベルのパフォーマンスを測る指標となることが多く、モニタリングの目的で設定し、オペレーショナルなリスクインジケータを捕まえるという目的で使用していることが多い。（例：欠測値の割合）
- アcademia で多い、日本国内・単施設で行う試験のような場合は QTL と KRI が同じ項目になる場合がある。今回の GCP Renovation にて、QTL の義務が外れた背景には、試験デザインや症例数に応じて根拠含め設定するように柔軟性をもたせたことが推察される。
- QTL は試験の品質の定めるための指標として設定されるため、この基準を満たしていることで品質が保たれていることの見直しにはなりうるが、試験の品質は他のプロセスも管理できた上で成り立っているため、QTL のみで判断できるものではない。
- QTL や KRI を設定する際に、大規模な試験の場合は、蓄積データから統計学的手法等も用いながら設定することになるが、Academia のようにデータの蓄積が少ない場合や新領域の研究の場合は研究担当/医学担当の専門家や統計・データマネジメントオペレーションの担当間で決めていくことになる。
- 小規模な試験の場合は、統計的手法に頼らず、グラフ化などによりデータを視覚的に捉えることで、傾向や異常を把握する方法もある。
- E6R3 では、従来の R2 において事前に絶対設定すべきとされていた QTL の導入が、リスクコントロールの一手段として **必要に応じて設定する** 方向に変化した。
- QTL は、最適なモニタリング手段であると判断され、統計的閾値設定や利用可能なデータセット等のリソースを含めた全体最適性を考慮した上で導入されるべきである。

- QTL に代わる他の品質管理手法が適用可能な場合は、従来の手法でも問題ないとされ、必ずしも QTL を設定する必要はない。
- 今後、総括報告書や論文に、ESTIMAND やそれに関連した品質管理に関する記載が求められるのかについては、現状、そのような流れが明確にあるわけではない。
- アルツハイマー型認知症のように中間事象（治験薬投与中の併用薬の使用経過）が重視されるような分野では、総括報告書や論文に、ESTIMAND やそれに関連した品質管理に関する記載が求められる可能性はある。

### 3. RBA プロセス道具箱

CTTI「QBD Toolkit」や ECRIN の「RBA toolbox」に倣い、国内の RBA に関して利用可能なリソースをまとめる「RBA プロセスの道具箱」のサイトを作成することの必要性や運営上の課題について意見交換を行なった。

- WG2 内でも議論になったサイトのサステナブルな運営の課題について、今回、企業からも同様の課題が挙げられた。ワンストップリソースは情報更新/改訂作業が十分でないと古い情報に引っ張られる懸念があり、更新が間に合わないのではないかと。
- 情報をまとめる際に自己満足にならないよう「真のニーズ」を調査する必要性がある。
- 「サイトを見た人が RBA を実践できるようになること」が、重要な目的になるが、提案されたサイトがそのニーズに合っているかについては、検討の余地がある。
- ワンストップツールは便利な一方、作りこみすぎると利用者自身が考えなくなるという懸念がある。
- 「自分の研究ではどのような RBA が最適か？」ということを考えるきっかけとしては、具体的な事例や、この意見交換会での議論の内容などをシェアすることも一案と考える。
- RBA の「道具」の進化が非常に速いため、利用者自らが取捨選択することが重要である。
- 医療機関ごとに最適なツールは異なるため、各自で適切なものを見出す必要がある。
- TransCelerate では、E6 ガイドラインのソーシャライゼーション（社会化）を検討中だが、ケーススタディの共有およびその場でのオープンディスカッションを通じた学習機会が最重要と考えている。

- ツール単体から得られる学びは限定的であり、今後はオープンダイアログとクリティカルシンキングを対話の中で実践していく潮流が求められる。
- この領域の急速な進歩により、短期間で既存のツールが陳腐化する可能性があることも、提案のプラットフォーム構築に際しては勘案する必要がある。

以上