

Risk Based Approach

RBA

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

2025年度

目 次

はじめに	4
略語・用語.....	5
1. 最新動向と背景.....	7
1) GCP リノベーションと ICH ガイドライン	7
2. 日本版 QbD・RBQM フレームワーク.....	8
3. QbD のコンポーネント.....	10
4. CTQ 要因と Estimand.....	15
5. CTQ 要因に関わるリスク.....	20
第1段階：CTQ 要因とそれに影響する重要データ/重要プロセスの明確化	22
第2段階：CTQ 要因を“脅かしうるリスク”をブレイクダウン	23
第3段階：リスクが CTQ 要因に与える影響（因果経路）を整理する	24
6. RBQM の実装：CTQ 要因に基づく品質管理の実行段階.....	26
1) RBQM の位置づけ（QbD から実行へ）	26
2) RBQM における主要コンポーネント.....	27
3) CTQ 要因と RBQM 活動の対応関係	28
7. RBQM の設計.....	29
1) リスクコントロールの考え方（予防・検出・是正）	29
2) プロトコルへの反映.....	30
3) 品質管理計画（様々な関連計画）への反映	30
8. RBQM におけるモニタリング戦略.....	31
1) 中央モニタリングとオンサイトモニタリング.....	31
2) KRI（Key Risk Indicator）の考え方.....	31
3) QTL（Quality Tolerance Limits）の位置づけ	34
4) KRI の誤用の事例	35
5) QTL の誤用の事例.....	35
9. RBQM の運用とライフサイクル管理.....	36
1) RBQM は「一度決めて終わり」ではない	36
2) CTQ 要因・リスクの定期的レビュー	37
3) 変更管理（Change Management）と文書化.....	37
4) 将来の臨床試験への還元.....	37
10. アカデミアにおける RBQM 実装上の留意点	38
1) リソース制約下での RBQM	38

2) 小規模試験・観察研究への適用	38
3) 教育・対話・組織文化の重要性	39
1 1. 今後の展望	39
引用文献	41
最後に	42
執筆	43

はじめに

臨床研究中核病院（拠点）における「RBA 実装に係る取組み」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）に活動を開始しました。

活動の成果として、2023 年まで海外動向調査を中心に RBA 導入の基盤を整理し、2024 年度は RBQM（Risk Based Quality Management）に焦点を当て、海外動向調査、日本版フレームワークの検討を実施してきました。その成果は、「グローバル動向を見据えた RBA 手法についての報告書 2023 年」[1]、「グローバル動向を見据えた RBA 手法についての報告書 追補 2024 年度」[2]としてまとめられています。

今年度の活動の一つとして、いよいよ本格的に実装が開始される GCP リノベーションによる変化、すなわち 2025 年 1 月、ICH E6(R3)が Step 4 に到達し、臨床試験の品質に QbD（Quality by Design）と RBQM の実装がより一層推奨される状況となり、これに伴いこれまで調査を進めてきた海外動向もさらに変化していることを踏まえて、これまでの報告書[1]、[2]を統合し、新たな「グローバル動向を見据えた RBA 手法についての報告書 2025 年」を作成することとしました。

ICH のリフレクションペーパー[3] に示されたように、GCP リノベーションは、アカデミアとその研究者からの要請に答え、ICH GCP が、医療政策の意思決定に関わる、アカデミアで実施されるような多様な臨床試験にも適用できるように、柔軟性と適応範囲の拡大を図るものでした。その点で、製薬企業が開発する医薬品の各国規制当局への製造承認申請のためのガイドラインの枠を超えて、私たちアカデミアの研究にも適用可能であるように検討されたものです。

本報告書では、ICH、CTTI、TransCelerate BioPharma などの海外資料について、国内導入の検討を目的として翻訳し検討しています。これらの団体はいずれも、それぞれの視点で、体系的に RBA（Risk-Based Approach）実装のためのツールを提供しています。そのため、特定の資料だけを取り上げて「CTQ 要因の特定はこの方法である」といった単一の理解に陥らないようご注意ください。これらの資料を基に、**自組織に最適な RBA を“考える”**ことこそが重要であり、一つの正解を求めたり、押し付けたりすることは本質を見失います。

また、翻訳はあくまで参考情報であり、関心をお持ちいただいた海外資料については、ぜひ原文をご確認いただくことをお願いいたします。

略語・用語

略号	日本語 オリジナル	意味
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	
AESI	特に注目すべき有害事象	医薬品やワクチンの臨床試験、あるいは市販後の安全性監視において、規制当局、スポンサー（製薬会社等）が科学的・医学的な関心を持つ特定の有害事象。重篤であるかどうかにかかわらず、継続的な監視や迅速な報告が求められる事象である。
	Adverse Event of Special Interest	
CTQ	(重要品質特性)	品質管理の領域では、一般的な用語であるが、臨床試験の品質管理への導入については、CTTI と FDA が提唱を始めた。その際に、一般的な CTQ との混同を避ける意味もあり、CTTI では”CTQ”factor と表記する。 ICH E8(R1)でも、CTQ factor と表記され、日本語訳は CTQ 要因とされた。なお、CTTI での略号は CTQs とされており、CTQF とは表記しない。
	Critical To Quality	
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 (FDA) 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	

略号	日本語 オリジナル	意味
IMP	治験薬	治験において治験において被験薬又は対照薬として用いられる有効成分を含む製剤又はプラセボ。まだ承認されていない医薬品。
	Investigational Medicinal Product	
IP	治験対象物	通常は治験薬と同義であるが、医療機器やバイオ由来製品のような医薬品以外のものを含む場合もある。
	Investigational Product	
iQRMP	統合品質リスクマネジメント計画	TransCelerate が提唱する、モニタリング計画、データマネジメント計画、解析計画などの業務計画を有機的に結びつけた臨床試験統合品質リスクマネジメント計画。
	Integrated Quality Risk Management Plan	
J-GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令	ICH-GCP (ICH E6) を基に、日本国内で「医薬品の臨床試験の実施の基準」として薬機法に基づいて定められた省令
	Japanese Good Clinical Practice	
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	リスクに基づく品質管理	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	
(TCBP)	トランスセレレート・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。
	TransCelerate BioPharma	

1. 最新動向と背景

1) GCP リノベーションと ICH ガイドライン

ICH GCP リノベーションが、2016 年のライフサイエンスに関わる 22 か国 119 名の研究者からの公開書簡[4]による指摘に端を発していることは、よく知られています。ICH GCP は公開書簡でも指摘されているように、その目的には医薬品の製造承認申請を目的とした臨床試験（医薬品の治験）以外の臨床研究は含まれていませんでした。一方で、ICH-GCP ガイドラインは、医薬品の製造承認申請以外の公衆衛生上重要となる試験にも世界的に広く適用されており、欧州では臨床試験に関する EU 規則が施行されると、全ての臨床試験の ICH-GCP への準拠が法的に義務付けられました。

公開書簡では、このような状況を踏まえ、ICH GCP を始めとする ICH のガイドラインについて、広範な臨床研究への適用が可能になるように、臨床試験プロジェクトに関わる全ての関係者（業界や規制当局だけでなく、学術研究者、試験参加者、一般市民も含む）の視点を考慮して策定と実施を行うこと、医薬品の治験に限らない様々な種類の臨床試験に関連する新たな GCP ガイドラインとすることを求めています。

ICH は、これらの求めに ICH E8、ICH E6 の刷新（GCP リノベーション）で答えることにしました（GCP リノベーション・リフレクションペーパー[3]）。GCP リノベーションは、核となった ICH E6(R3)の Step4 [5]、ICH E8(R1)の Step5 [6]をもって、ほぼ完遂されたと言えます。さらに付け加えると、ICH のリフレクションペーパーでも指摘されている通り、ICH の E シリーズのガイドライン全般に、このリノベーションの相互作用が働くため、他のガイドラインも順次刷新されます。

表 1 GCP リノベーションの RBA 手法に係わる主な改定点

項目	QMS	QbD	CTQ 要因	品質モニタリング
E6(R2)	RBA 推奨	言及なし	言及なし	RBM 推奨 QTL 導入
E6(R3)	Proportionality 原則 RBA 原則	明確に推奨	関連記載あり	RBQM 導入
E8(R1)	CTQ 要因に基づく品質設計	試験設計段階で必須	明確な定義と適用	Fit-for-Purpose 原則

すでにこの作用が働いたものとして、ICH E9 (R1)「臨床試験のための統計的原則」の補遺[7] Step5 があり、重要な概念として、「臨床試験における estimand と感度分析」が示されています。これは統計家だけのガイドラインではなく、臨床試験の目的にしっかりと科学的な検討を加えるものとして、**臨床試験に係わる全ての人に係わるもの**とされています。

また、ICH E19「安全性データ収集の最適化」Step5 [8]では、より効率的に臨床試験を実施するために、安全性データの収集方法を最適化し、特定の種類のデータ収集を削減することが意図されています。

そして、GCP リノベーションは、E シリーズのガイドラインだけではなく、ICH M11「電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書 (CeSHarP)」 Step4 [9]にも反映されました。臨床試験のプロトコルが QbD 原則に則して開発されるように策定されており、ICH E9(R1)で導入された estimand をプロトコルに明記することが推奨されています。

2. 日本版 QbD・RBQM フレームワーク

先の報告書で、私たちは日本版 QbD・RBQM のフレームワークのインフォグラムを提示しました。その中で、QbD が、臨床試験の計画段階だけに視点が奪われがちであることに対して、実行段階でのリスクに基づく品質管理 (RBQM) も同様に重要であることを指摘しました。

このフレームワークは、ICH E8(R1)の 3 章「臨床試験に対する QbD の方法は、参加者の権利、安全性および福利の保護、信頼性の高い意味のある結果を得るための質に関する重要な要因 (「CTQ 要因」) に焦点を当てることと、リスクに応じたアプローチによりそれら要因に対するリスク管理を行うことを含む。このアプローチは、試験のデザイン及び計画時から、その実施、解析、報告全体を通して、CTQ 要因の特定と評価のための適切な枠組みの確立のより維持される。」に基づくものです。

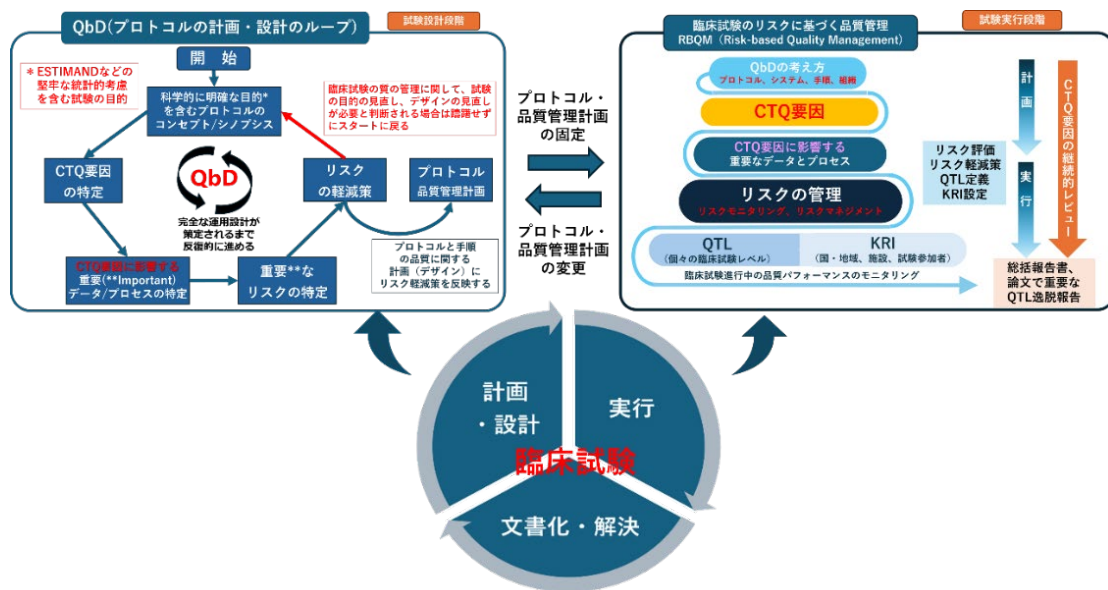


図1 QbD と RBQM のフレームワークのインフォグラム

報告書[2]のインフォグラムを更新・改定

このインフォグラムは、WCG Metrics Champion Consortium の考察[10]、TransCelerate BioPharma のレポート[11]のフレームワーク、コンポーネントから着想を得て、WG2 によって改定を加え作成しました。臨床試験の計画段階 (QbD) と実行段階 (RBQM) が、CTQ 要因を軸として連続的に結びつく構造を示しており、試験目的の明確化から CTQ 要因の特定、重要データ・プロセスの抽出、リスク評価、品質管理計画、そして実行段階の RBQM 活動までが、一貫した品質マネジメントサイクルとして機能することを視覚化しています。

現在、このような QbD の実装の取組みは、国内アカデミアにおいて開始されています。その際の課題として、CTQ 要因の特定に関する知識と経験の不足、これらを実装するためのツールの不足などが挙げられており、これらを解消するため、本 RBA 実装のための取組みでも、WG1（臨床研究の種別に応じた RBA 手法の検討）、WG3（RBA に関する教育活動）がツールの開発および教育の提供について様々な活動を行っている所です。

図1のようなフレームワークの実装では、組織によっては、これまでのプロセスを大きく変更する必要が生じることも想定されます。一方、現在実施中の臨床試験に大きな影響を及ぼさないようにしながら、GCP リノベーションの概念をできるだけ早く導入したいという思いもあります。そのような場合の対応として、WG2 では、暫定措置として、すでに実装されている RBA プロセス（7つのステップ）について、QbD のプロセス（試験の目的の明確化、プロトコル・コンセプトの確立、CTQ 要因の特定などの実施）をステップ0として明示した暫定プロセスも検討しました。

WG2 の議論では、この暫定プロセスの問題点として、重要なデータ/プロセスの特定とそのリスクの特定の運用が、プロトコルの記述される全てのプロセス・データに対して網羅的に実施されてしまう危険性が挙がりました。これでは、GCP リノベーションの重要概念である Fit for purpose、Proportionality から外れてしまいます。

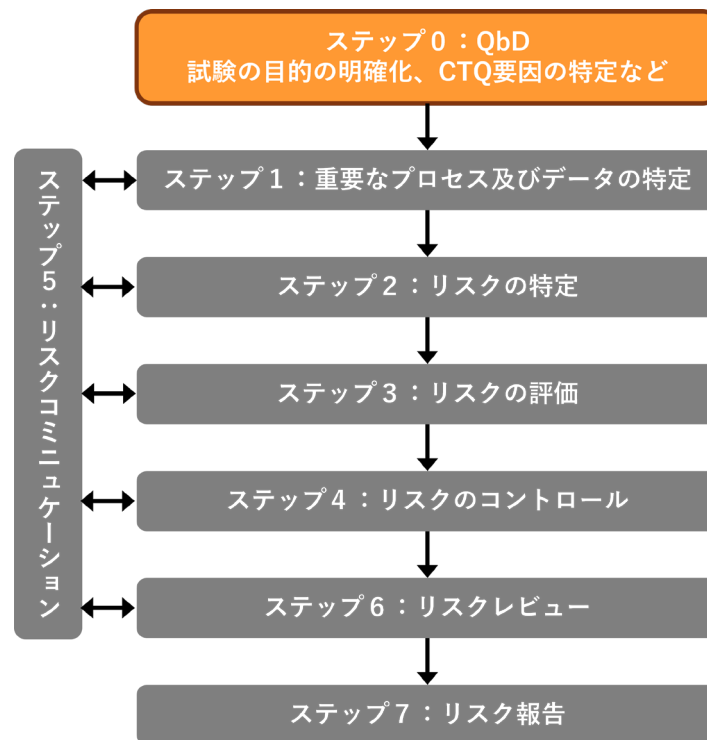


図2 GCP リノベーション対応のための暫定プロセス

本図は、既存の RBA プロセスに QbD の要素（試験目的の明確化、CTQ 要因の特定）を追加した暫定的な運用モデルを示しています。網羅的なリスク洗い出しに陥らず、CTQ 要因に基づく“絞り込み”を行うことで、Fit-for-purpose と Proportionality の原則に沿った効率的な品質管理を実現するための暫定的アプローチです。

RBA が、臨床試験の品質に影響を及ぼす全てのリスクを洗い出し、その評価を行い、リスクに応じてリソースを配分するような誤解も生まれているようですが、網羅的なリスクの洗い出しには、関係者の膨大な労力を必要とし、さらに数多く挙げられたリスクの評価と管理に時間を奪われ、本質的なプロトコルの議論や、実行段階の重要なリスクの管理の対応に時間を割くことができなくなります。このようなことを、すでに経験された ARO もあると思います。

そこで重要になる概念が、ICH E6(R3) Step4 に示される Risk proportionality や Fit for purpose であり、また、GCP リノベーションで導入された CTQ 要因になります。

したがって、図2の暫定プロセスの運用に際しては、試験の目的の達成のための CTQ 要因とその特定のプロセスを理解し、CTQ 要因に影響を及ぼす重要なデータ/プロセスについて（絞って）リスクの特定と評価を行うことで業務を効率的に進めると共に、最も重要な試験の計画（プロトコル）の設計を堅牢にすることに注力することが重要です。

過剰なプロセス、データならびにリスクの洗い出しの作業に、臨床試験の関係者が、押し潰されないようにするためにも、また、リソースの少ない観察研究や多様な小規模探索的研究へ ICH GCP の主要な観点を導入できるようにするためにも、暫定プロセスで CTQ 要因の特定についての知識と経験の蓄積を進めることがあったとしても、これと並行して、図1のインフォグラムに準じた新たなプロセスシステムの構築を急ぐことが重要と考えています。

3. QbD のコンポーネント

Duke 大学と FDA を中心にした米国の産学連携イニシアチブである CTTI (Clinical Trials Transformation Initiative) の活動の一つとして、臨床試験の質と効率性の改善を目標としたプロジェクトで、臨床試験の「設計段階から品質を作り込む」として QbD の導入が提唱されました。

CTTI からは、現在も QbD 実装のためのさまざまな Toolkit が提供されています[12]。

そして、ICH GCP に QbD の概念が導入明記され、医薬品産業を中心に QbD 実装が加速されることになりました。TransCelerate BioPharma などの業界団体からも、さまざまなフレームワークや導入ツールが提供されています[2]。

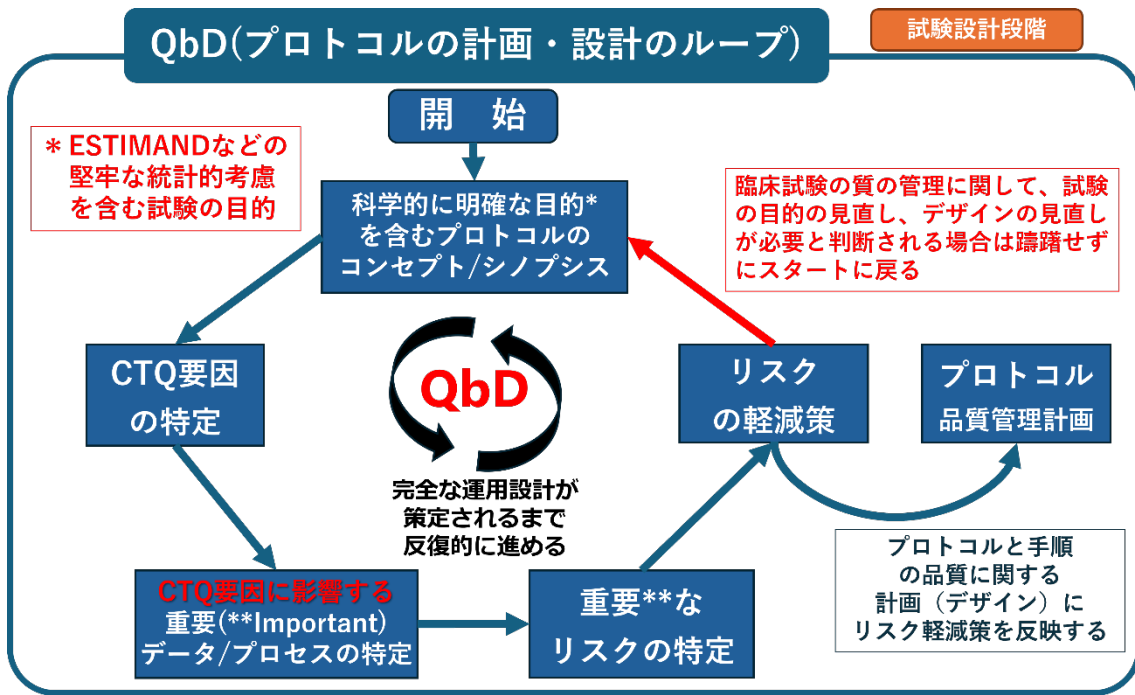


図3 QbDのフレームワーク（プロトコルと品質管理手順の作成）

本図は、QbDの中心となるプロトコル設計プロセスを示し、試験目的（estimand）の明確化からCTQ要因の特定、重要データ・プロセスの抽出、リスク軽減策の設計、プロトコル最終化までの一連の流れを整理したものです。プロトコルの早期段階からCTQ要因を検討し、必要に応じて目的に立ち返る「反復的な設計プロセス」である点が特徴です。

これらのフレームワークを分析し、日本のアカデミアへの導入を検討した結果、WG2として、図3のQbDフレームワークを提示しました。

このフレームワークでは、臨床試験の開始を考えた時点から、まず実施しようとする臨床試験の科学的目的を明確にすること、その際、科学的な品質の基盤となる堅牢（robust）な統計的考慮が必要であり、ICH E9(R1)で提唱されているestimandの検討が重要になります。このように明確にされた科学的目的を基にしてCTQ要因の特定を開始します。もちろんCTQ要因は、試験のデザインに関するものだけではなく、試験の参加者（被験者）を保護する観点からの要因などもあります。計画の早い段階からCTQ要因を検討するためには、まず試験の目的から（すなわち試験デザイン）のCTQ要因を中心に検討を始めることになります。そして特定されたCTQ要因に対して影響する重要なデータとそのプロセスを特定します。そして、そのデータの収集とプロセスの実施に関わるリスクを特定し、そのリスクの軽減策をプロトコルあるいは品質管理計画（統計解析計画書、モニタリング計画書、データ管理計画書、安全性管理計画書など）に反映し、プロトコルの最終化を行います。

この流れは、図2の暫定プロセスと類似しているように見えます。しかし、ここで重要なことは、できるだけプロトコル設計の早期の段階から科学的目的の明確化とCTQ要因の特定を開始すること、CTQ要因の特定の過程で目的が不明瞭であることや科学的に脆弱であることが判明した

場合には、目的の検討まで戻って、検討を繰り返すループであることです。

完成段階に近いプロトコル案に対して、網羅的にリスクを洗い出し、その後、プロトコルデザインの改善ではなく、実施段階の複雑な手順を構築して、試験の関係者（参加者、研究者、支援者など）に負担の高い品質管理を実施していたこれまでのワークフレームではなく、プロトコル設計の早い段階から、臨床試験の品質に関する検討を試験の目的と合わせて、重要事項に絞り込んで繰り返すことで、プロトコルの設計そのものを、試験の目的を含めて堅牢かつ可能な限りシンプルにデザインし、実行段階における関係者の負担を軽減した品質管理プロセスを構築するフレームワークです。

QbD のフレームワークで最も重要になるコンポーネントは、CTQ 要因です。

CTQ 要因は個々の試験に固有のものであり、チェックリスト的にチェック項目を先に決めて有無を点検するようなものではありません。CTTI では、QbD 原則文書[13]を CTQ 調査の参考ツールと位置づけ、インタラクティブ（双方向体験）ツールとして、「CTQ 要因の探索（Exploring the Critical to Quality(CTQ) Factors)」を提供しています。そのツールでは、CTQ 要因を探索する 6 つのカテゴリーと 21 の要素を例示しています（図 4）。外部関係者との連携から始まって、右回りに試験のデザインから実施、報告まで、CTQ 要因の検討を前向きに進めて行くべき方向性が端的に示されています。加えて、ICH E8 (R1) の章「CTQ 要因を同定するための留意事項」（表 2）と合わせて考えると、CTQ 要因の特定をどのように進めるべきか、その方向性の参考になります。

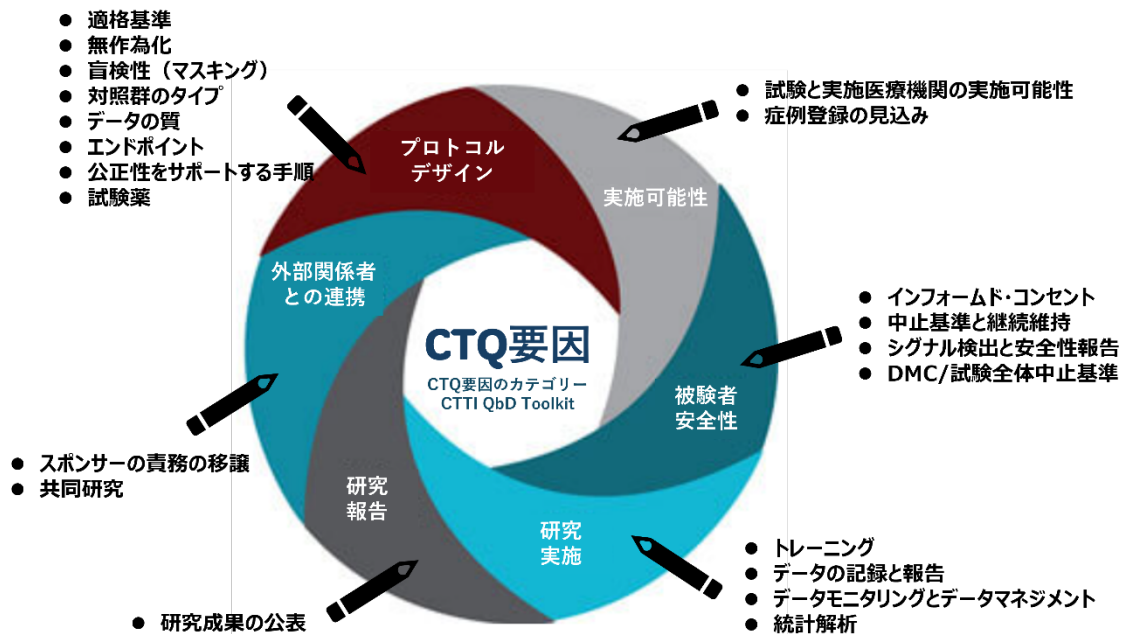


図 4 CTQ 要因のカテゴリーと CTQ 要因事例

文献[14]から引用・日本語訳、一部改変

本図は、CTTI が提示する CTQ 要因の 6 つのカテゴリーと、その下位要素の例を示しています。この CTQ 要因はチェック項目ではなく、試験目的に照らして「何が品質にとって本質的か」を探索す

るための思考の方向性を提供するものです。

表 2 ICH E8 (R1) CTQ 要因を同定するための留意事項

● 患者を含む全ての関連する利害関係者の関与を試験の計画及びデザインの際に考慮すること。
● 事前に実施すべき非臨床試験、及び該当する場合は臨床試験が完了し、計画中の試験の裏付けとして十分であること。
● 医薬品に関して蓄積された知見を考慮した上で、開発プログラムの中での当該試験の役割にふさわしい科学的な疑問を、試験の目的として設定すること。
● 臨床試験のデザインが、選択した対照群との比較に際して、医薬品の効果に関する意義のある比較に役立つものとなっていること。
● 参加者の権利、安全性及び福祉を保護するために適切な措置を用いること（インフォームド・コンセントのプロセス、治験審査委員会/倫理委員会の審査、治験担当医師及び臨床試験施設のトレーニング、匿名化等）。
● 参加者に提供される情報が明確で理解できるものであること。
● 試験の依頼者と治験担当スタッフによる試験に求められる、それぞれの役割に応じた能力とトレーニングが特定されること。
● 試験の実施可能性を評価し、試験が運用可能であると確かめるべきであること。
● 症例数、試験期間や試験中の来院頻度が、試験の目的を裏付けるために十分であること。
● 適格基準が、試験の目的を反映したものであり、試験実施計画書に十分に文書化されているべきであること。
● 試験実施計画書において、試験目的の達成、医薬品のベネフィット/リスクの把握、及び参加者の安全性のモニターに必要となるデータの収集を特定していること。
● 反応変数の選択とそれららを評価する方法が、明確に定義され、医薬品の効果の評価を助けること。
● 臨床試験の手順に、偏りを最小化するための適切な措置（例えば、ランダム化、盲検化）が含まれること。
● 統計解析計画を予め規定し、関心のある集団及びエンドポイントに適した解析方法を定義すること。
● 重要な試験データのインテグリティを確保するために、試験の実施を支援するシステムとプロセスを整備すること。
● 試験のモニタリングの範囲と特性を、個別の試験のデザイン及び目的、並びに参加者の安全性を担保する必要性に合わせて調整すること。
● データモニタリング委員会の必要性と適切な役割を評価すること。
● 試験結果の報告が、計画され、包括的で正確であり、適切な時期になされ、かつ公に入手可能であること。

臨床試験における QbD は、計画の初期段階から研究者を含む関係者との対話を通じて進められます。この段階では、ICH E8(R1)の 3.1 項に示されるように、試験デザインの要素に留意することが、適切な計画と実施に繋がります。これは、ICH E9(R1)の estimand の構成とも連携するものになります。

表 3 ICH E8 (R1) 臨床試験のデザイン要素

● 主要な科学的疑問に答えるための、明確に事前に定義された試験の目的の必要性
● 試験で対象とする、疾患、病態、分子/遺伝的プロファイルを有する適切な参加者の選択
● ランダム化や、盲検化あるいはマスキング及び/又は交絡の制御等の偏り（バイアス）を最小化する手法の使用
● 明確に定義され、測定可能であり、臨床的に意義があり、かつ患者にとって適切なエンドポイント

試験計画を進める中で、実施施設と症例登録の見込みが立てられることにより、その試験の CTQ 要因に実施可能性が挙がるかどうか判断されるようになります。計画の進展に伴い、試験される治療法の安全性について、特別の仕組みを用意することの必要性、その試験に固有のデータマ

ネジメントや統計解析の配慮、特別の研究報告や試験結果の公表に関する配慮の必要性などが CTQ 要因として検討され、必要に応じて追加されることになります。

ここで重要なのは、CTQ 要因が「その試験固有のリスク」ということです。通常、行うべき品質管理の手順（治験実施計画書の作成、同意説明文書の作成、同意の取得、安全性情報の管理、データマネジメント、記録の作成と保管など）は、その施設の品質管理手順（QMS）として、すでに整備されていなくてはなりません。もし、このような点が施設で標準化されておらず、CTQ 要因の検討時に毎回リスクとして議論されるのであれば、RBA の実装は難しくなります。

重要なポイントは、CTQ 要因の特定は、標準業務（毎回定められた手順で実施するもの）ではなく、個々の試験の目的とデザインに応じて、最も重要な事項に焦点を当てる作業であることです。さらに試験の計画の進展、あるいは実施段階で発生する新たな問題や予期せぬ問題が生じた場合には見直しが必要となります。

つまり、CTQ 要因は、一つのプロトコルに固有の品質に関する重要な要因であり、試験に係わる全ての関係者にとって共通の重要事項です。施設個別の問題や機能部門に限られた専門的な問題ではありません。見方を変えると、研究者が、その試験の目的達成の際に、最も重要かつ不安に感じている要素であり、脆弱な部分ということができるかもしれません。

このような見方で、CTQ 要因を検討し特定すると、CTQ 要因はそのプロトコルにおいて、2～3個、多くとも5つ程度に絞られるはずです。仮にこれを超える CTQ 要因が挙がり、整理がつかないという状況があるとするならば、試験の目的や試験のデザイン（表3）が誤っている可能性が高いので、図3の QbD フレームワークの開始時点まで戻るべきです。

また、繰り返しになりますが、CTQ 要因は、試験の計画の進展、あるいは実施段階で発生する新たな問題や予期せぬ問題に応じて見直されるものであり、これは ICH E8(R1) の 3.3.4 項にも明記されているとおりです。この際、プロトコルの改訂が発生する場合や中間解析が行われる場合などでは、estimand のレビューも含め統計的な注意が必要になります。

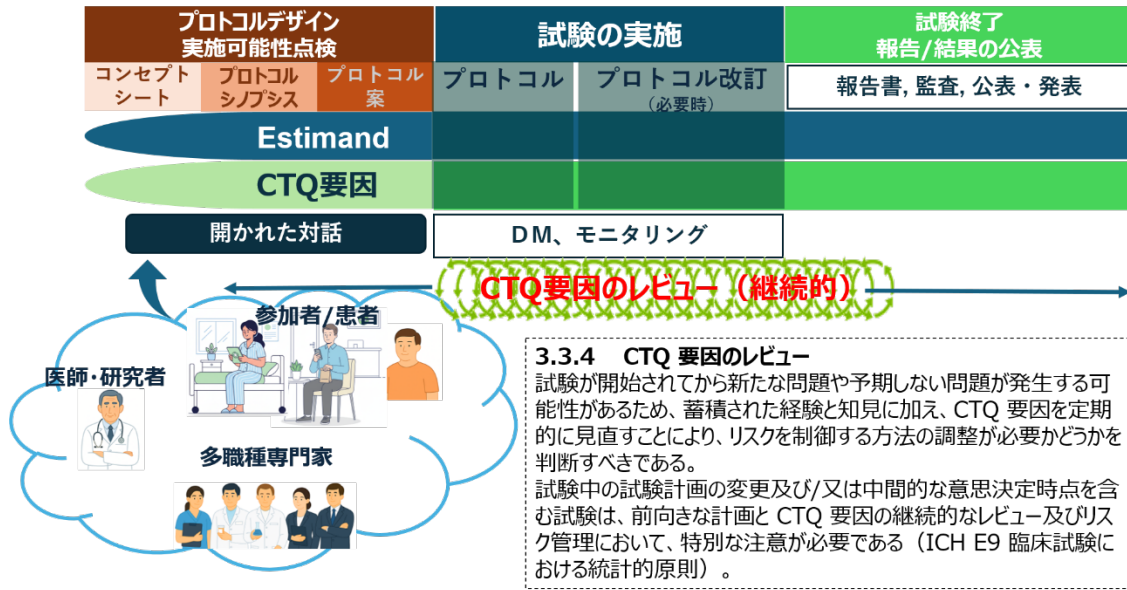


図5 CTQ 要因とそのレビュー

本図は、試験計画段階において CTQ 要因と estimand が、試験に係わる全ての関係者による開かれた対話を通じて並行して検討されるべきものであること、そして試験開始後も継続的にレビューされ、必要に応じて再検討されることが望ましい (ICH E8(R1) 3.3.4) ことを示しています。

4. CTQ 要因と Estimand

Estimand は、ICH E9(R1)で導入された概念です。ICH E9 や estimand を、解析の専門家が考えるべきことと誤解されがちですが、PMDA の HP で公開されている ICH E9(R1) EWG Step4 Training Material [15] にも明記されているように “This is important for all researchers and healthcare professionals designing, conducting, or interpreting a clinical trial (これは臨床試験の設計、実施、または解釈に関わる全ての研究者および医療従事者にとって重要)” なことです。

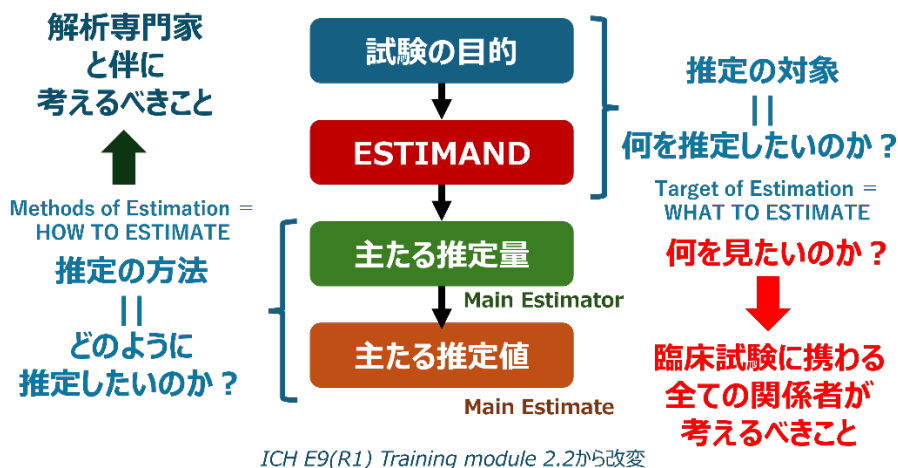


図6 Estimand は誰が考えるのか？

本図は、estimand が解析専門家に限られた議論ではなく、試験に係わる全ての関係者による開かれた対話を通じて整理されるべきものであることを示しています。

CTQ 要因と estimand の関係は、ICH ガイドラインの中で明示されているわけではありません。

ICH E9(R1)の用語集 (A 3 節) によると、estimand は「試験の目的によって提起される臨床的疑問を反映する治療効果の詳細な説明」と定義されています。estimand を構成することで、臨床試験の目的に対する強固な科学的根拠を設定することができます。少々乱暴な表現かもしれませんが、estimand は、臨床試験の目的の「科学的定義」と言えます。

このことと、ICH E6(R3) II 章「ICH GCP の原則」6.1 項の「臨床試験の品質は目的への適合性とみなされる」とを照らし合わせると estimand の構成が臨床試験の品質において重要であることが理解できます。

また、前項、表 3 の QbD において留意すべき臨床試験のデザイン要素は、estimand の構成で検討される事項と一致します。

ただし、誤解をしてはならないのは、はじめに試験の目的が設定され、その目的から estimand が構成されるのであって、estimand から考えて試験の目的を設定してはならないということです [15]。これは、後述する「CTQ 要因をリスクから逆算してはならない」という考え方と同様です。

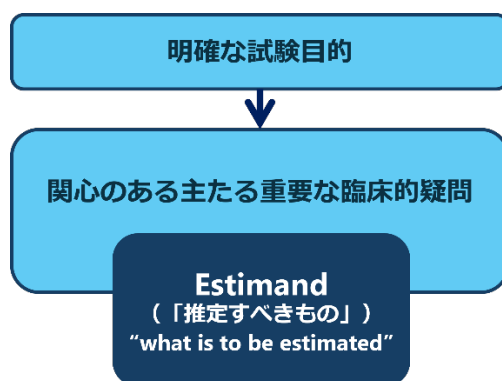


図 7 新たな枠組み

ICH E9(R1) Training Module 2.2 から

本図は、estimand が「試験目的の科学的定義」であり、試験目的から構成されるべきものであること、そして estimand から逆算して試験目的を設定してはならないことを示しています。

Estimand は、試験で関心のある治療、対象集団、変数（あるいはエンドポイント）、中間事象、集団レベルの要約という 5 要素、あるいは 4 要素で構成されます。これらの要素は、臨床的疑問を構造化・定式化するフレームワーク (PICO/PECO) として既に研究者の皆様には馴染み深いものです。Estimand で重要なのは、この要素をどのように科学的（統計的）に捉えて、言語化するかということになりますが、詳細は ICH E9(R1) Training Material [15]

] を参照してください。

CTQ 要因と estimand の要素との関係については、表 4 のように考えることができます。これは、あくまで estimand の各要素からの CTQ 要因を検討する一例であり、**標準手順ではありません**。CTQ 要因の検討は実施する臨床試験で個々に検討されるべきものであり、表 4 とは異なるいくつかのアプローチのあることに留意してください。

重要なことは、estimand を構成することで、CTQ 要因が“見える化”されるということです。

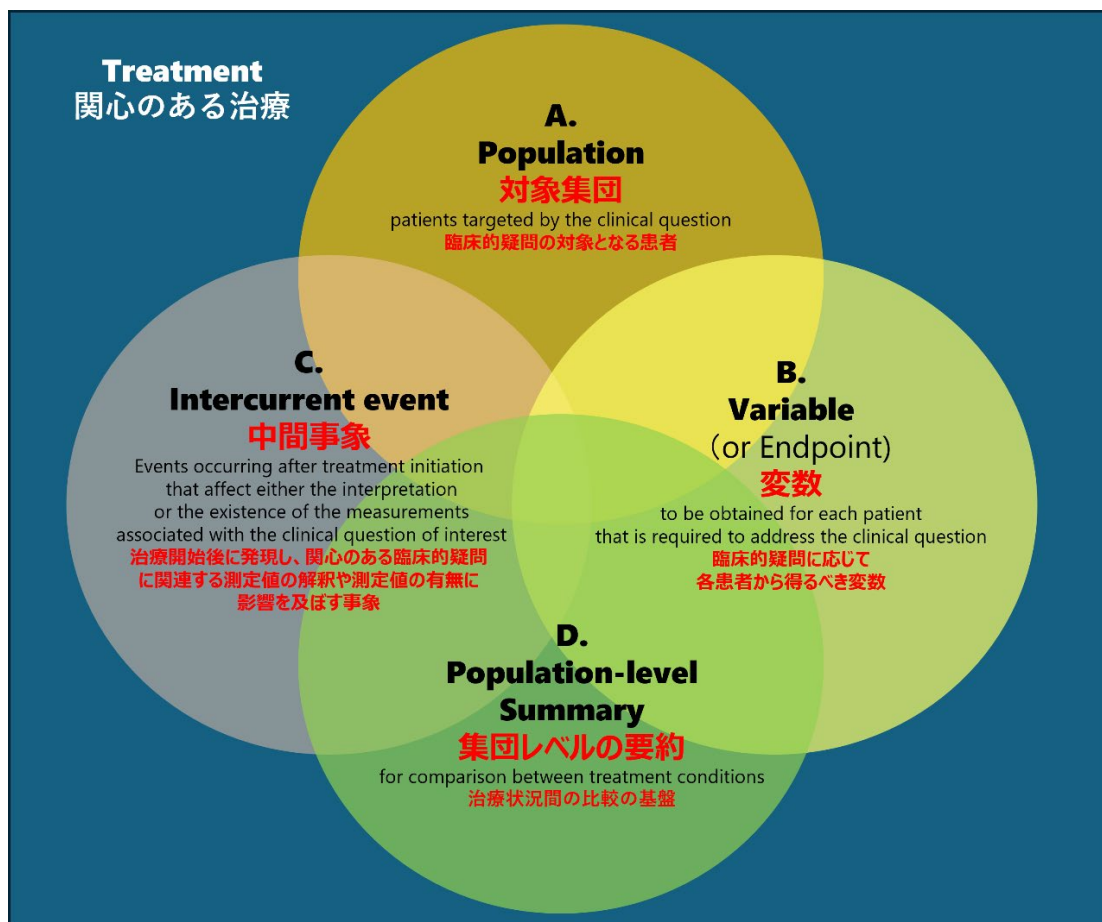


図 8 Estimand の要素

本図は、関心のある治療に対して estimand が「対象集団」「変数」「中間事象」「集団レベルの要約」の 4 要素から構成されることを示しています。

表 4 Estimand の要素と CTQ 要因との関係

Estimand の要素	CTQ 要因との関係 (想定事例抜粋)
Population (対象集団)	<p>対象集団の定義によって考慮される CTQ 要因</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 対象の適格基準 <ul style="list-style-type: none"> — 選択・除外基準とその厳格性の適用レベル — スクリーニングデータの重要性・正確性 ● 無作為化・盲検性

Estimand の要素	CTQ 要因との関係（想定事例抜粋）
	<ul style="list-style-type: none"> — 想定される選択バイアスと回避のための運用 ● 同意取得の適切性 <ul style="list-style-type: none"> — 脆弱な集団への保護 ● → 対象集団の定義が、試験の公正性・安全性・データの信頼性に直結する CTQ 要因を規定する。
Variable（変数/Endpoint）	<p>参加者個々の主要 Endpoint で考慮される CTQ 要因</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 評価方法の標準化 <ul style="list-style-type: none"> — 測定手順、機器校正、施設間・測定者間格差 ● 評価タイムポイントの影響 <ul style="list-style-type: none"> — 来院時期（Visit Window）の重要性和許容レベル ● 患者アウトカム（PRO）の評価方法 <ul style="list-style-type: none"> — 方法・デバイスなどの運用精度 <p>→ Endpoint の測定精度・一貫性・タイミングが、主要評価項目の信頼性に関わる CTQ 要因となる。</p>
ICE（中間事象）	<p>ICE の取り扱いで考慮される CTQ 要因 （中間事象のストラテジーと CTQ 要因の整合）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 中間事象とその記録 <ul style="list-style-type: none"> — 治療中止の記録精度 — レスキュー薬の取り扱いと記録精度 — 併用薬の管理水準 — 有害事象の管理水準 ● 別治療開始の把握 ● 死亡・入院などのイベント調整（Endpoint 調整） ● 中間事象発生後のフォローアッププロトコル <ul style="list-style-type: none"> — 連絡体制、データ収集体制 <p>→ ICE の取り扱いは Estimand のストラテジーと整合し、CTQ 要因（データの完全性・安全性）に強く影響する。</p>
Summary（要約） — 要約指標 — 解析方法	<p>解析が必要とするデータ構造から考慮される CTQ 要因</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Follow-up 完遂率（データの可観測性） ● 重要な共変量（baseline risk）の完全性 ● 時間ごとの測定の欠測の少なさ ● 脱落原因の可視化（MCAR/MAR/NMAR）の検討材料 <p>→ 解析に必要なデータ構造の健全性が、CTQ 要因（データの完全性・解析の妥当性）を規定する。</p>

私たちは、臨床試験計画の早期の段階を想定した、臨床試験の関係者間の対話を通じて CTQ 要因を特定するワークショップを実施しました。そこで取り扱った事例の estimand と CTQ 要因の対応を表 5 に挙げています。これはあくまで、試験早期の段階のため、実施計画に関する情報が、試験目的以外にはまだ定まっていない状況を想定したものであり、CTQ 要因の特定は、試験計画に関する情報が集まるにつれて、さらに深掘りされていく点にご留意ください。例えば、この段階では実施可能性や臨床試験全体の安全性に関する情報がまだ不十分（プロトコル骨子が不明瞭）なため、それらについては十分に検討されていません（図 4、図 5）。

表 5 心不全に対する新規治療の臨床試験モデルでの estimand と CTQ 要因（事例）

Estimand 要素	内容	CTQ 要因候補とリスク事例
Population	LVEF <40%の慢性心不全	心エコー検査による LVEF の測定 <ul style="list-style-type: none"> — 測定法の標準化 — 再現性 — スクリーニング時データの精度
Variable	NT-proBNP のベースラインからの 12 週間後の変化率	NT-proBNP の測定 <ul style="list-style-type: none"> — 採血タイミング — 検体処理（回収、凍結、運搬） — 検査機器精度 — 欠測取り扱い
ICE	心不全による入院/症状悪化による救済治療 (Treatment Strategy) : LOCF	ICE 発生日 <ul style="list-style-type: none"> — 入院/症状悪化の正確な記録 — 併用薬の記録（内容・理由） — 有害事象の記録
Summary	対数変換後の幾何平均比	集積データの解析的精度要求 <ul style="list-style-type: none"> — ベースラインの完全性 — 外れ値再検査 — 追跡データ取り扱い

Estimand は、このように CTQ 要因の検討の出発点になります。試験の品質にとって何が重要か (CTQ) を議論する際に、Estimand の構成が曖昧であると、「何を守るべきか」が不明確になり、CTQ 要因の特定やその後のリスクの検討が過剰あるいは不足したりする可能性があります。

一方で、CTQ 要因とそれを脅かすリスクを検討する過程で、estimand の構成の不備が明らかになることもあります。例えば、検査測定に施設間格差があり、その防止策が見つからない場合には、estimand の変数 (variable) を再検討すべきと考えられます。

- Estimand：研究目的の「科学的定義」
- CTQ 要因：その目的を達成するために“絶対に品質を守るべき要因”
- Estimand を明確化すると、CTQ 要因 が明確になる（= CTQ 特定の出発点）
- CTQ 要因を理解すると、プロトコルと実施計画が estimand と整合する（= Quality by Design）

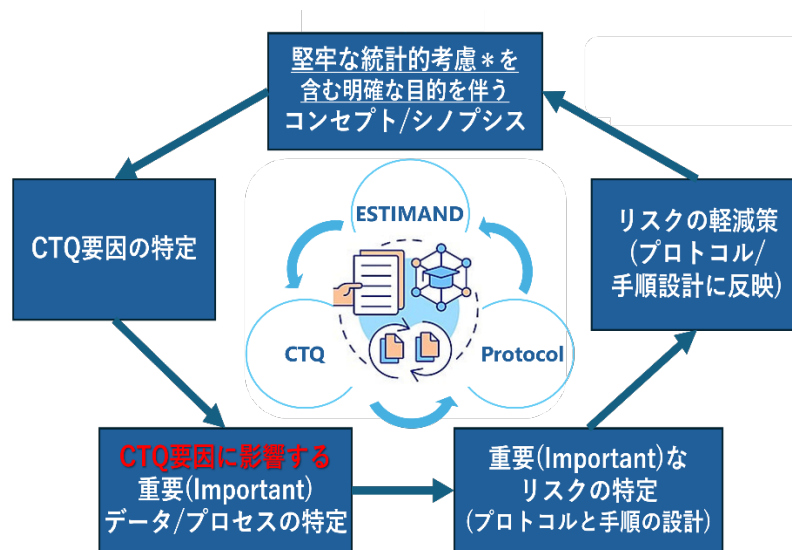


図9 臨床試験の品質管理の因果チェーン「QbD」

本図は、堅牢な統計的考慮を含む明確な目的を伴うコンセプト/シノプシスを起点として、CTQ 要因の特定からリスクの軽減策に至るまで、臨床試験の品質管理が因果的に展開される構造を QbD の視点から示しています。

5. CTQ 要因に関わるリスク

CTQ 要因が特定されたら、次に、これらに重大な影響を及ぼす可能性のあるリスクを特定します。これについては、現在日本で有効な GCP である ICH E6 (R2) において、「重要な (Critical) データとプロセスに影響するリスクの特定」とされています。ICH E6(R3)では、「重要なデータとプロセス (CDCP : Critical data and critical process)」という概念は CTQ 要因に置き換えられましたが、CTQ 要因に及ぼすリスクをモニタリングする上で、「重要 (important) なデータおよびプロセス」(例：主要評価項目および主要な副次評価項目に関連するもの、参加者の安全を確保するためのプロセス) という概念は残されています (ICH E6(R3) 3.11.4.3)。

QbD のフレームワーク (図3) から、「重要なデータ/プロセスの特定」のコンポーネントを削除することも検討しましたが、CTQ 要因とそれに影響するリスクを考える上で、CTQ 要因に影響

する重要なデータ/プロセスを考える道筋が、これまで私たちが検討してきた手順と親和性が高く、QbD の連鎖としても分かりやすいため、そのまま残しています。

ただし、これまでと異なり非常に重要なことは、まず、CTQ 要因に影響する重要なデータ/プロセスを特定し、次いでそれに影響を及ぼすリスクを特定するという流れ (CTQ 要因→重要なデータ/プロセス→リスク) である点です。従来のリスクの特定の手順で陥りがちだった、プロトコルに記載されたデータやその収集のためのプロセスを網羅的にリストアップし、リスクをさらに網羅的に検討するものではないということです。

あくまで、始めに試験の目的から特定された CTQ 要因に影響を及ぼすリスクを特定するのであって、リスクを網羅的に検討することから、CTQ 要因を逆算するようなことがあってはなりません。これは、estimand が試験の目的から構成されるものであって、推定量 (estimator、解析方法) や estimand から試験の目的を逆算してはならないとする考え方と類似しています。

このように、CTQ 要因とリスクは密接に関連しながらも、本質的には異なる概念です。ここで両者の違いを整理しておきます。

項目	CTQ要因	リスク
本質	試験の品質にとって「守るべき核心」となる要素	CTQ 要因を「脅かし得る可能性」として捉えるべき外乱
出発点	試験の目的 (Estimand を含む) から導かれる	CTQ 要因に影響を及ぼす重要データ/プロセスから導かれる
数	少数 (2~5 程度) に絞られる	必要に応じて複数挙げられる
性質	試験固有であり、目的に直結する	プロセス・環境・運用に依存し変動し得る
役割	QbD と RBQM の“軸”となる	RBQM において管理すべき対象となる

この違いを踏まえると、次の図 10 が示す「CTQ 要因を起点としたリスク特定の流れ」と「そうでない流れ」の違いがより明確になります。

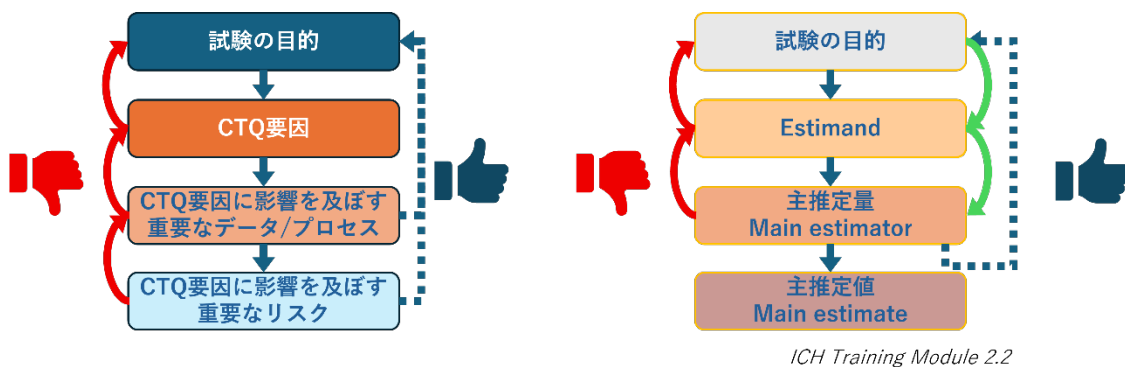


図 10 CTQ 要因とリスクの特定のフロー

上の図の左側は、試験の目的から CTQ 要因を明確にし、それに影響する重要なデータ/プロセスを踏まえてリスクを整理するという「望ましい流れ (青)」とリスクから CTQ 要因を逆算する「避けるべ

き流れ（赤）」を示したものです。右側の図は、ICH E9(R1) Training Material Module 2.2 において示された「試験目的 → Estimand → Estimator → Estimate」という「望ましい流れ（緑・青）」と、Estimator（解析方法）から目的を逆算する「避けるべき流れ（赤）」を示したものです。それぞれの構造が「必ず試験の目的から考える」という共通の構造を持つことが分かります。

Estimand の構成において、解析方法は試験目的によって決定されることと同様、CTQ 要因の特定においても、リスクをチェックすることから CTQ 要因を逆算するのではなく、試験目的から出発し、CTQ 要因を明確にしたうえでリスクを整理するという流れが、品質設計の本質であり、かつ正しい科学的アプローチであることを見失わないでください。

CTQ 要因に影響を与えるリスクの特定について、ICH E6(R3)・E8(R1)・E9(R1) のガイドラインと私たち WG2 がこれまで調査検討を行ってきた FDA/EMA、CTTI、TransCelerate BioPharma、ECRIN などから提供されている文書やツールの考え方を以下に統合して説明します。大切なことは、試験の目的に応じて RBA の観点で QbD を行っていくことで、これは各団体共通の概念です。一方、その具体的な手法については、多様な手法があり、必ずしも統一されてはいません。

目的を達成するための品質管理手法はあくまで手段であり、それを目的と混同しないよう注意が必要です。

第 1 段階：CTQ 要因とそれに影響する重要データ/重要プロセスの明確化

プロトコルコンセプトシート、プロトコルシノプシス、プロトコルドラフトのそれぞれの段階で、CTQ 要因とそれに影響する重要データ/重要プロセスを継続的に検討し、明確化します。この段階での CTQ 要因は 2～3 個、多くとも 5 個程度であり、重要データ/重要プロセスもそれに準ずる数に収まるはずです。もし、数えきれないほどの CTQ 要因や重要データ/重要プロセスが挙がるようなことがある場合には、関係者が CTQ 要因の検討に不慣れであるか、臨床試験の目的の設定、estimand の構成などに問題がある可能性があるため、試験計画のスタートラインに戻った検討が必要になります。

この段階の取り進め方法として、計画の進行段階に応じて、① → ② → ③ と進むのが自然に思えますが、実際には組織の状況に応じて、適したアプローチを柔軟に組み立てることが重要です。

① 試験の目的の科学的定義（Estimand）からの特定と明確化

- 主要評価項目が適切に得られるか
- 主要評価に影響する欠測が発生する要因は何か
- データの取得の方法・タイミングの影響

② 試験の品質に必須のプロセス

（参加者の権利、安全及び健康の保護並びに試験結果の信頼性の確保）

- 説明と同意取得

- 倫理性（試験のリスク・ベネフィットバランス、個人情報の取り扱いなど）
- 重要な安全性評価
- 試験対象治療（薬剤、医療機器、治療法）— IP の信頼性
- 実施可能性（feasibility）/参加者の負担（participants burden）

③ CTTI の CTQ カテゴリーに沿った検討

図 4 の CTQ カテゴリーと CTQ 要因事例を参考にした検討を行うことは非常に有効な方法になります。ただし、CTTI の CTQ 要因原則文書にもあるように、これらをチェックリストとして網羅的なチェックに使うべきではありません。また、すべての CTQ 要因が網羅されているわけではないことに注意が必要です。試験の（多職種・多機能の）関係者間で、試験の目的に沿って積極的に機能横断的に対話し、その試験の CTQ 要因を明確化するためのものです。

第 2 段階：CTQ 要因を“脅かすリスク”をブレイクダウン

CTQ 要因を特定できたら、その要因を脅かすリスクを考えることとなります。この方法についても、色々なアプローチがあり、以下に例示しました。これらも臨床試験を実施する組織が、自組織に最適なアプローチを選択したり、組み合わせたり、あるいは独自に開発して実施することが望まれます。

① ハザードブレインストーミング（CTTI 型アプローチ）

プロジェクトやシステムの潜在的な障害（ハザード）を、批判を避けた、参加者の多様で自由な視点による対話で洗い出すアプローチです。ICH Q9 で品質マネジメント手法の一つとして挙げられています。CTTI は CTQ 要因の特定やリスクの特定のプロセスとして開かれた対話を重視しています。

例) CTTI CTQ カテゴリー（図 4）に沿って、関係者の間で特定した CTQ 要因が損なわれるリスクシナリオについて対話を行い、その過程で重要なリスクを明確化していきます。

② FMEA（故障モード解析）（TransCelerate 型アプローチ）

CTQ 要因に影響する重要なデータとプロセスをリスト化（プロセスマッピング）し、その中で機能不全（Failure Mode）に陥る危険性のあるプロセスにおけるリスクを明確化し、そのリスクを影響度（Severity）、発生頻度（Occurrence）、検出難易度（Detection）を定量的に評価し、リスク優先度（RPN：Risk Priority Number）を算定するアプローチです。挙げられたリスクについて RPN によって相対的に対策優先度を決定していく手法です。TransCelerate BioPharma から提供されている RACT にはこの手法が取り入れられています（RACT：影響- Impact、頻度- Probability、検出- Detectability）。

例) 同意取得プロセスが CTQ 要因となる場合

プロセス = 情報提供 → 同意説明 → 理解度確認 → 書面同意 → 日付・書面確認

リスク = 情報の過誤 → 同意説明のバイアス → 説明文書版管理過誤・・・

リスク評価 (RPN 算定)

③ CTQ Tree

工業製品やサービスなどの品質管理において、ユーザー（顧客）からの要求に対して、満たすべき品質特性（CTQ：Critical to Quality）を導き出し、それを達成するための測定可能目標値まで、ツリー上に分解し明確化するアプローチです。

臨床試験では、試験の目的や estimand から、これが達成される前提条件（Driver）、前提条件が満たすべき重要事項（CTQ 要因）、それを脅かすリスク、その定量的検出方法といった形でツリー状に整理することが考えられます。

例) 主要評価項目：血中 NT-proBNP 値

- 適切に採血されている
- 採血用の資材が規格統一されている
- 検体処理（方法・時間）が適切である
- 検体保管・運搬（温度・状態）が適切である
- 正確に測定されている（測定機器精度管理）
- 測定血値のデータは正しく管理され報告されている

これらの前提条件が満たすべき重要事項（CTQ 要因）を特定し、その CTQ 要因を脅かす可能性のある事象をリスクとする。

歴史的集積データ（過去のリスク事例、インシデント事例、逸脱事例、監査結果）

それぞれの組織で集積した過去の事例データから、リスクを想定し特定していくアプローチです。組織がコンパクトで事例集積結果を関係者間で共有しやすい ARO などでは、事例をこれから集積管理することによって、今後この活用可能性を高めることが期待でき、状況によっては、生成 AI などの本領域へ投入し、リスクの特定のプロセスの効率化の期待も持てます。

例) 過去のインシデント・逸脱事例、EDC クエリ事例・・・

第3段階：リスクが CTQ 要因に与える影響（因果経路）を整理する

特定したリスクが、CTQ 要因にどう影響するかを、因果関係に基づいて論理的に整理し明確化するプロセスになります。

ICH Q9 「品質マネジメント」では、品質リスクマネジメントの基本原則として

- 品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結されるべきである。
- 品質リスクマネジメントプロセスにおける労力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応すべきである。

の2点を挙げています。

この時、「リスク」は単なるイベント（出来事）の列挙ではなく、品質にどのような影響をもたらすかという“因果構造（原因と結果の関係）”を含んだ概念とされています。臨床試験においては、E8(R1)に示されるとおり、CTQ 要因に重大な影響を及ぼす可能性のあるリスクを対象とすることになります。

ICH Q9 は、これらの因果構造を明示的、具体的に説明しているわけではありませんが、引用されている一般的な品質管理手法の中で、基本概念としてリスクが CTQ 要因に与える影響（因果経路）について、図 11 のように説明されています。

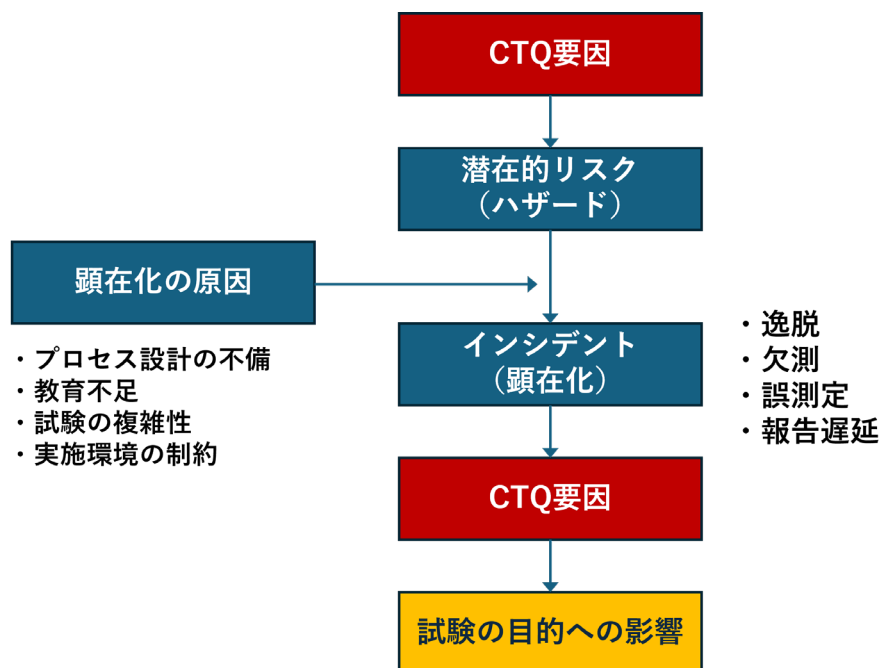


図 11 リスクが CTQ 要因に与える影響（因果経路）

本図は、潜在的リスクが顕在化の原因とインシデントを経て CTQ 要因に影響し、最終的に試験目的へと波及する因果経路を示しています。

リスクに基づく品質管理（RBQM）で重視されるリスクの因果経路（Causal Pathway）は、臨床試験で発生した品質や安全性に係るインシデントについて、是正措置・予防措置（CAPA: Corrective Action and Preventive Action）の検討の過程で根本原因（root cause）を特定し、再発を予防するプロセスと共通する考え方です。

QbD では、これを CTQ 要因から前向きに（事前に）に検討を行い、始めから臨床試験のデザインに予防措置を埋め込むものになります。

6. RBQM の実装：CTQ 要因に基づく品質管理の実行段階

1) RBQM の位置づけ（QbD から実行へ）

RBQM（Risk-Based Quality Management）は、QbD の考え方に基づき試験計画段階で特定された CTQ 要因を起点として、臨床試験の実行段階における品質管理を体系的かつ効率的に行うための実行フレームワークです。

その本質は、「限られた人的・時間的・財政的リソースを、臨床試験の信頼性および被験者保護に最も重要な品質課題へ集中的に配分する」点にあります。

従来の臨床試験の品質管理は、すべてのプロセスやデータに一律の管理強度を適用する傾向が強く、結果として過剰なモニタリングや形式的なチェックに多くのリソースが費やされてきたと指摘されています。一方、RBQM では、試験の目的、デザイン、評価項目、被験者集団、実施環境等を踏まえて「この試験において何が品質の重要な要素か（品質に致命的な影響を与えるか）」を CTQ 要因として明確化し、それらに直結するリスクに重点を置き管理対象とするものです。

QbD は、試験計画段階において CTQ 要因を特定し、プロトコルや運用設計に品質を作り込むための概念的・設計的アプローチであるのに対し、RBQM は、その設計思想を試験の実行段階において継続的・動的に運用するための枠組みと考えられます。すなわち、RBQM は QbD の「実装フェーズ」を担う実践的な品質管理体系であり、その点では QbD の一部と捉えることもできます。

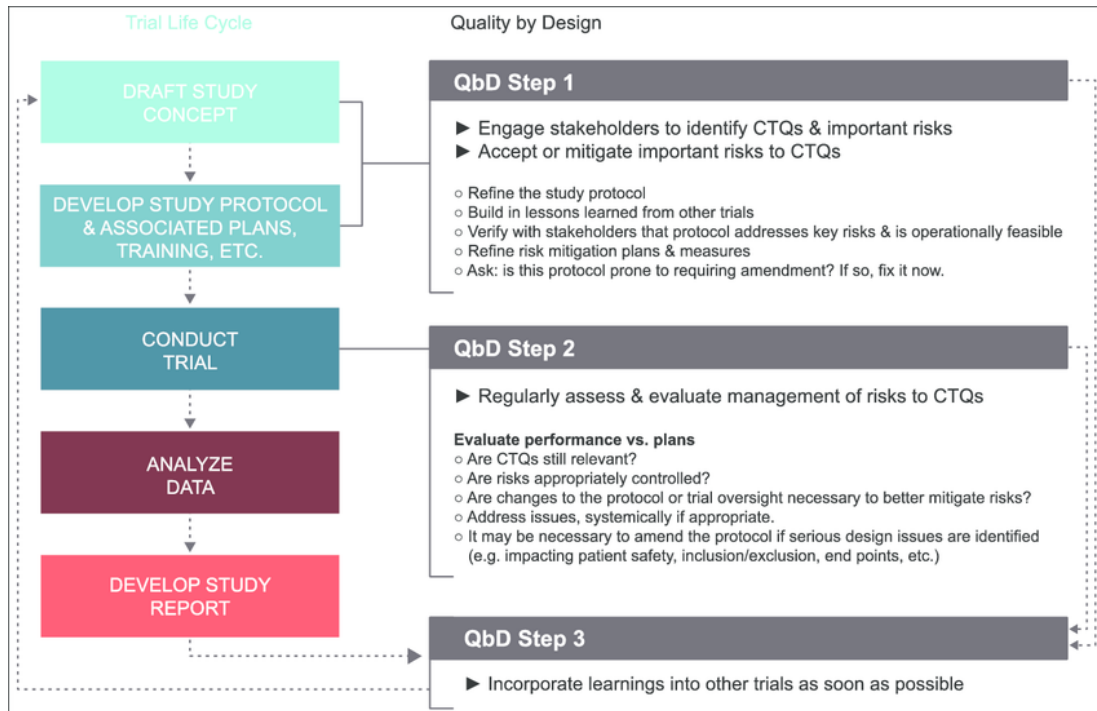


図 12 QbD のステップと RBQM（出典：CTTI）

本図は、試験計画段階において CTQ 要因を特定し品質を設計する QbD の考え方を起点として、試験実行段階において CTQ 要因に紐づくリスクを継続的・動的に管理する RBQM が、その設計思想を実装する実行フレームワークであることを示しています。

RBQM では、CTQ 要因に紐づくリスクについて、

- 事前に想定されるリスクの把握
- 試験進行中のリスク指標（QTL、KRI 等）による継続的なモニタリング
- リスクの顕在化や兆候に応じた管理方策の見直し・是正

を通じて、品質管理活動を柔軟に調整します。これにより、試験の特性や進捗状況に応じて、品質管理の強度や手段を適切に変化させることが可能となります。

このように RBQM は、単なるモニタリング手法の変更ではなく、「CTQ 要因を軸として、リスクに基づき、限られたリソースを最適配分するための実行フレームワーク」として位置づけられるべきものであり、アカデミア主導の臨床試験のように、リソース制約が大きい環境においてこそ、その意義は一層大きく、試験の科学的妥当性と倫理性を両立させるための中核的な品質管理アプローチになります。

2) RBQM における主要コンポーネント

RBQM における主要コンポーネントは、あらかじめ定められた手順を順番に実行する直線的なプロセスとしてではなく、CTQ 要因を中心に相互に連動し、継続的に循環・更新される活動群として理解する必要があります。

RBQM の中核には、試験計画段階で特定された CTQ 要因が据えられており、実行段階におけるすべての品質管理活動は、この CTQ 要因との関係性を基点として設計・運用されなくてはなりません。CTQ 要因は一度定義して固定されるものではなく、試験の進行や実施環境の変化、新たな知見の出現に応じて、その妥当性や重要度が再評価されるべき対象になります。

RBQM を構成する主要なコンポーネント（活動）には、

- CTQ 要因に基づくリスクの再確認・整理
- 品質目標（QTL）およびリスク指標（KRI）の設定・見直し
- データおよびプロセスの継続的モニタリング
- シグナル検出に基づく原因分析と是正・予防措置（CAPA）
- 品質管理方策やモニタリング計画の調整

が含まれますが、これらは必ずしも一方向に進むプロセスではありません。

例えば、モニタリングによって検出された KRI の変動や逸脱兆候は、単に是正措置を実施して完結するものではなく、その背景にあるリスク仮説や CTQ 要因の設定自体を再検討する契機となるはずです。また、是正措置の結果は、QTL の達成状況やリスク管理の有効性として評価され、以降のモニタリング方法や管理重点の再配分に反映されるでしょう。

このように RBQM では、

「CTQ 要因→リスク→指標による可視化→評価・対応→設計・運用へのフィードバック」

という循環が継続的に回ることで、品質管理活動が動的に最適化されていくものになります。

この循環型のアプローチにより、RBQM は試験開始時点で想定されたリスクだけでなく、試験実施中に顕在化する新たなリスクや環境変化にも柔軟に対応することが可能となります。

結果として、品質管理は「計画通り実施されているかを確認する行為」から、「試験の品質を維持・向上させるために継続的に考え、調整する活動」へと転換します。

RBQM における主要コンポーネントをこのような循環型の活動として捉えることで、すべての活動を常に最大強度で実施するのではなく、CTQ 要因とリスク状況に応じて管理の重点を移動させることで、試験の信頼性と被験者保護を効率的に確保することが可能になります。

表 6 直線型 QC と循環型 RBQM

観点	直線型 QC	循環型 RBQM
基本構造	手順に沿って進む一方向型	評価と見直しを繰り返す循環型
管理の起点	SOP・チェックリスト	CTQ 要因
リスクへの対応	事前想定中心、変更は限定的	実行中の変化を前提に動的対応
管理強度	原則として一律	CTQ とリスクに応じて可変
モニタリングの役割	実施確認・逸脱検出、SDR	シグナル検出と意思決定支援
改善のタイミング	問題発生後の是正が中心	継続的改善（予防的対応を含む）
リソース配分	広く薄く配分されやすい	重要領域へ重点的に配分

直線型 QC が「計画された手順を正しく実施しているかを確認する」ことに主眼を置くのに対し、循環型 RBQM は「試験の品質にとって本質的に重要な点は何かを継続的に問い直し、管理の重点を調整する」ことを目的とすると考えることもできます。

3) CTQ 要因と RBQM 活動の対応関係

RBQM においては、品質管理を構成する各活動が、CTQ 要因と明確な関係性（トレーサビリティ）を持って設計・実行されることが求められます。

すなわち、リスク評価、指標設定、モニタリング、是正措置といった個々の RBQM 活動は、それぞれが「どの CTQ 要因を守るための活動なのか」を説明できなければなりません。

CTQ 要因は、臨床試験の目的達成、結果の信頼性、被験者保護にとって本質的に重要な要素であり、RBQM におけるすべての判断の起点となるものです。したがって、RBQM 活動が CTQ 要因と結び付いていない場合、その活動は品質への寄与が不明確となり、結果として形式的・過剰な管理に陥るリスクが高まります。

RBQM におけるトレーサビリティとは、単に文書上で対応関係を整理することを意味するものではありません。

「このリスクは、どの CTQ 要因に影響を与え得るのか？」

「この KRI や QTL は、どの CTQ 要因の劣化を早期に検知するためのものか？」

「この是正措置は、どの CTQ 要因の保全を目的としているのか？」

といった因果関係が、論理的に説明可能であることが重要です。

この紐づけが明確になることで、RBQM は以下の機能を果たすことが可能となります。

- 品質管理活動の目的が明確化され、関係者間で共通理解が形成される
- 管理指標やモニタリング結果の解釈が容易になる
- リスクの顕在化時に、どの CTQ 要因が脅かされているかを迅速に判断できる
- 限られたリソースを、CTQ 要因に直結する活動へ優先的に配分できる

また、試験実施中に新たなリスクが顕在化した場合や、想定していたリスクの重要度が変化した場合には、CTQ 要因との関係性を再評価し、RBQM 活動全体の構成を見直すことが容易になります。この点で、CTQ 要因と RBQM 活動のトレーサビリティは、RBQM を静的な管理手法ではなく、動的に最適化される品質管理体系として機能させる基盤となります。

7. RBQM の設計

RBQM の設計とは、単に個別の品質管理手法やモニタリング方法を選択することではなく、**CTQ 要因を起点に、リスクコントロール、プロトコル設計、各種品質管理計画を一貫した論理で結び付けること**を意味します。

ここでは、RBQM 設計における基本的な考え方を、①リスクコントロール、②プロトコルへの反映、③品質管理計画への反映、の三つの観点から整理します。

1) リスクコントロールの考え方（予防・検出・是正）

RBQM におけるリスクコントロールの基本的な考え方は、“すべてのリスクを網羅的に管理対象としない”ことです。

すなわち、品質管理の対象とすべきリスクは、CTQ 要因に重大な影響を及ぼし、試験の信頼性や被験者保護を損なう可能性のあるものを中心に絞り込むことが原則となります。

リスクコントロールは、一般に以下の三つの観点から設計されます。

- **予防 (Prevention)**：リスクが発生しにくいように、試験設計や運用プロセスに組み込む事前対策
- **検出 (Detection)**：リスクが顕在化または兆候として現れた際に、早期に把握するための指標・モニタリング
- **是正 (Correction)**：問題検出時に講じる是正・再発防止措置

繰り返しになりますが、RBQM では、これら三つの対策を全リスクに一律に適用するのではなく、CTQ 要因との関係性に基づき、**どの段階でどの程度の管理が必要かを意図的に設計すること**

が重要です。

この設計により、リスクコントロールは過不足のない、合理的な品質管理活動として機能します。

2) プロトコルへの反映

— 「後付けの管理」ではなく「設計へのフィードバック」 —

RBQM は、試験開始後に追加的に適用される「後付けの管理手法」ではなく、**試験設計そのものを改善・最適化するためのフィードバック機構**として機能すべきです。

CTQ 要因に基づくリスク検討の結果、特定の手順や評価方法が品質上の脆弱性が認められる場合、その対応はモニタリングの強化にとどまらず、プロトコル内容の修正・簡素化や実施方法の見直しとして反映される必要があります。

例えば、過度に複雑な評価スケジュールや実施困難な手技が CTQ 要因に影響するリスクを高めている場合、それらを是正する方向でプロトコル設計自体を見直すことが合理的な対応と考えられます。

このように RBQM を設計段階へとフィードバックさせることで、品質管理は「問題を監視する行為」から、「問題が生じにくい試験を設計する行為」へと進化します。

3) 品質管理計画（様々な関連計画）への反映

— CTQ 要因を共通基盤とした整合性の確保 —

RBQM の設計では、モニタリング計画、データマネジメント計画、安全管理計画など、複数の品質管理関連計画が、同一の CTQ 要因を前提としてリスクに基づく考え方で統合的に作成されていることが重要です。このような品質管理関連計画を統合したものを TransCerelate BioPharma では iQRMP（統合品質リスクマネジメント計画）として扱うことを提唱しています。

CTQ 要因との関係が示されないまま計画が個別に作成されると、以下のような問題が生じやすくなります。

- 管理重点の不一致
- 重複または抜け漏れの発生
- リソース配分の非効率化

RBQM の設計では、CTQ 要因を共通の参照点として、「**どの CTQ 要因を、どの計画で、どのよう**に管理するのか」が一貫して説明できる状態を目指す必要があります。これにより、各品質管理計画は相互補完的に機能し、RBQM 全体としての実効性が高まる。同時に、必要な作業の重複が排除され効率性が向上します。

8. RBQM におけるモニタリング戦略

リスクに基づくモニタリング（RBM：Risk Based Monitoring）は、ICH GCP の前版である ICH E6(R2) で、5.18 Monitoring の補遺として明記され、J-GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令およびそのガイダンス）にも令和元年（2019 年）改正で、ガイダンスの第 21 条第 1 項 2 に「モニタリングに対してリスクに基づく体系的な取組を策定すべきである」と明言されました。

モニタリング体系としての RBM はすでに導入・実行されていますが、GCP リノベーションによって、CTQ 要因を軸としたリスクに基づく品質管理体系（RBQM）の一部として、RBM は取り込まれることになりました。これにより、RBM は、モニタリング手法の最適化やモニタリングの効率化を中心する考え方から、品質管理全体の最適化のための中核的要素として試験計画から試験実行の全般の最適化、効率化の一部として捉えられるようになっていきます。

具体的には、これまでの RBM は、問題への対処がモニタリングの強化という流れで、プロセスが直線的・閉鎖的になりがちでした。一方、RBQM では、管理の重点の全般を見直すことで対応することが求められ、必要に応じて、CTQ 要因へのフィードバック、iQRMP 全般の調整など、臨床試験の関係者全体の連携の中で対処する大きな循環型のプロセスが想定されています。

1) 中央モニタリングとオンサイトモニタリング

RBQM において、中央モニタリングはリスクの早期検知を担う中核的な手法として位置づけられます。データの集積・可視化・横断的分析を通じて、CTQ 要因に関連するリスクの兆候（シグナル）を迅速に把握し、試験全体の状況を俯瞰的に評価する役割を果たします。

一方、オンサイトモニタリングは、従来の定期的・全般的に実施される活動に加え、中央モニタリングで検知されたシグナルに基づき、目的を持って実施される（On Cause）活動としての側面が重要となります。

すなわち、オンサイトモニタリングは、

「なぜこの施設・このプロセスを確認するのか」

という目的が明確に説明できる形で実施されるべきであり、CTQ 要因およびリスクとの関連を持たない確認作業を削減することで、効率化とリソースの適正配分が図られます。

この役割分担により、中央モニタリングとオンサイトモニタリングは相互補完的に機能し、限られたリソースを CTQ 要因に直結する領域へ重点的に投入することができます。

2) KRI（Key Risk Indicator）の考え方

KRI は、RBM の導入と同時に、リスクが顕在化する前兆を捉える指標として、TransCelerate BioPharma、EFPIA などから、その活用方法が提唱されました。

その有用性として、

1. **試験参加者の安全の向上**：KRI は、安全リスクの早期発見を可能にすることで、被験者の安全を守るために重要な指標となります。例えば、**有害事象発生率と重篤な有害事象 (SAE)** を指標とすることで、新たな安全上の懸念を迅速に特定し、タイムリーな安全管理対応を促進することができます。
2. **データの完全性と信頼性の確保**：高品質なデータを維持することは、臨床試験の信頼性にとって不可欠であり、このための KRI を設定することも重要です。例えば、**データクエリ率やクエリ未解決率**といった KRI は、データエラーリスクを早期に検出し、データの正確性と完全性を向上させるのに役立ちます。
3. **規制コンプライアンスのサポート**：規制当局は、スポンサーに対し、堅牢なリスク管理体制の実証を求めています。KRI は、監査や当局の査察のかなり前に潜在的なコンプライアンス問題を早期に発見し、承認の遅延や高額な是正措置が必要となるような発見を最小限に抑えるのに役立ちます。例えば、**プロトコルからの逸脱率**などは特定の臨床試験実施施設のプロトコル理解不足を発見することに有効です。

一部の組織では、このような考え方にに基づき、臨床試験の実施における全てのリスクに対して、網羅的に KRI を設定するような取組みが行われたことがありました。その結果、数十、あるいは 3 桁に及ぶ扱いきれないほどの KRI が設定されることになり、本来の機能を果たさなくなることに注意喚起がされています。本 WG2 の PhRMA/EFPIA との意見交換会でも KRI の運用において注意すべき事項として挙げられています。

GCP リノベーションにおいては、CTQ 要因に直接関連すること、早期に変化を検知できること、行動 (アクション) につながるものが重要であり、KRI の数を増やすこと自体が目的にならないように注意しなくてはなりません。

また、先の例示でも分かるように、KRI は必ずしも CRF 中のパラメータだけで設計することができない場合があり、臨床試験の関係者が連携して、統合された品質リスク管理計画の中で、QbD の一環として取り組む必要のあるものです。

KRI は、「CTQ 要因を守るために、今すぐ何を行動すべきかを判断するための指標」と捉えることができます。

表 7 臨床試験の品質管理における効果的な KRI の特徴

<p>1. 特異性と感度：</p> <p>リスクの顕在化を早期に検知できる感度と、実用的な対処方法を提供できる特異性のバランスをとる必要があります。例えば、特定の種類の有害事象を追跡することで、治療特有の安全性の問題を明らかにすることができます。</p> <p>2. 測定可能性：</p> <p>確実に収集、分析、解釈できる明確で定量的なデータに基づく必要があります。例えば、患者の人口統計、有害事象発生率、プロトコル遵守に関する指標などは、明確に定義され、</p>
--

標準化されている必要があります。

3. 関連性：

CTQ 要因に関連したリスクに焦点を当てるために、試験の具体的な目標およびエンドポイントと密接に整合していることを事前に検討する必要があります。この関連性は、臨床試験の関係者が、対処やリソース配分するための優先順位付けに役立ちます。例えば、患者登録率は、登録に課題を抱える試験では重要な指標ですが、それ以外の試験ではそれほど重要ではありません。

4. シンプルさ：

関係するすべてのステークホルダーにとって理解しやすく、解釈しやすいものでなければなりません。過度に複雑な指標はコミュニケーションを妨げ、必要な行動を遅らせる可能性があります。

5. 一貫性：

異なる施設や試験において統一的に定義・測定される必要があります。一貫性のある適用により、リスクデータの比較・集約が可能になり、臨床試験におけるリスク管理のベンチマークと継続的な改善に役立ちます。

表 8 KRI の具体例

主要評価項目データの完全性（CTQ 要因：主要評価項目の信頼性）	
想定リスク	評価データ欠測により主要解析が成立しない
KRI 事例	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目の欠測率（施設別） 主要評価項目入力遅延率（〇日超）
アクション事例	<ul style="list-style-type: none"> 中央モニタリングでシグナル検知 該当施設への On Cause オンサイトモニタリング
適格性遵守（CTQ：適切な被験者集団の確保）	
想定リスク	重要な組入れ基準逸脱により結果の解釈が困難
KRI 事例	<ul style="list-style-type: none"> 組入れ後に不適格と判明した被験者割合 適格性確認に関する問い合わせ・修正頻度
アクション事例	<ul style="list-style-type: none"> 適格性判断プロセスの重点確認 CRC・試験担当医師への組入れ機銃認知強化
被験者安全性（CTQ：特に注目すべき有害事象からの被験者保護）	
想定リスク	特に注目すべき有害事象（AESI）報告遅延による安全性評価の遅れ
KRI 事例	<ul style="list-style-type: none"> 特に注目すべき有害事象（AESI）初報告までの平均日数 特に注目すべき有害事象（AESI）報告遅延件数（施設別）
アクション事例	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象報告フローの確認 安全性管理手順の是正

3) QTL (Quality Tolerance Limits) の位置づけ

QTL は、試験全体として、必要に応じて、許容できない品質低下を防止するための閾値として、ICH E6(R2) で、5.0.4 Risk Control に明記されました。我が国では、J-GCP に直接 QTL の明記は行われませんでした。令和元年（2019 年）7 月 5 日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（薬生薬審発 0705 第 5 号）として発出された、「治験における品質マネジメントに関する基本的考え方について」の中で、「被験者の安全性及び治験結果の信頼性に影響を及ぼす可能性がある体系的な問題を特定するため、変数の医学的特性及び統計学的特性並びに治験の統計学的デザインを考慮し、品質許容限界を事前に規定する」とされています。

GCP リノベーションは、臨床試験の品質を「チェックする」から「デザインする」管理ヘシフトしており、これに伴い QTL も、品質の許容限界としてのチェック基準から、試験全体として許容できない品質低下を防止するために設定される閾値の位置づけになりました。すなわち、すべての試験に一律に設定すべきものではなく、試験の規模、目的、CTQ 要因、デザイン、リスク特性に応じて、さらに必要性に応じて柔軟に設定されるべき指標と言えます。

ICH E6(R2)では、QTL が臨床試験の品質の「目標」のような誤解が生じていましたが、GCP リノベーションによって QTL は「管理のための道具」としての重要な指標と認識することが必要です。

QTL の逸脱は、直ちに試験の失敗を意味するものではなく、

「CTQ 要因に影響を及ぼす可能性のある品質低下が生じていないかを再評価する契機」として位置づけられます。

KRI が主としてリスクの早期検知を担うのに対し、QTL は試験全体の品質状況を俯瞰的に把握し、管理方針を見直すための判断材料として機能します。両者は役割が異なるものの、CTQ 要因を共通の基盤として設計・運用されることで、RBQM のモニタリング戦略として一体的に機能する重要な指標となります。

表 9 KRI と QTL の違い

観点	KRI	QTL
主目的	リスクの早期検知	試験全体の許容できない品質低下の防止
管理レベル	施設・被験者・プロセス単位 —監視指標	試験全体 (Trial level) 品質 —高次指標
CTQ との関係	特定の CTQ 要因に直接紐づく	CTQ 要因に影響する品質低下を包括的に監視
変化の感度	高い (早期の兆候を捉える)	低～中 (累積的影響を評価)
主な用途	シグナル検出、On Cause 対応の判断	管理方針見直しの判断 場合によって、試験継続可否判断
RBQM 上の設定数の考え方	最小限・厳選	必要に応じて設定 (必須ではない)
位置づけ	行動 (アクション) につながる指標	管理判断のための閾値 (道具) ・品質管理計画の見直し

4) KRI の誤用の事例

RBQM の実装においては、せっかく KRI や QTL を導入したにもかかわらず、かえって品質管理が形骸化・複雑化する例が少なくありません。以下に KRI の誤用事例と是正策を挙げます。

表 10 KRI の誤用事例

KRI を「とりあえず全部」設定してしまう (KRI 過多)	
典型例	<ul style="list-style-type: none"> データ入力遅延、クエリ数、逸脱件数、SDV 率、訪問回数など、 測定可能な指標を網羅的に KRI として設定 ダッシュボード (パラメータ) は充実しているが、どの変化が重要か分からない
問題点	<ul style="list-style-type: none"> CTQ 要因との因果関係が不明確 ノイズが多く、重要なシグナルが埋もれる KRI モニタリング結果が「眺めるだけ」になり、行動につながらない
誤用原因	KRI の目的が「早期検知」ではなく「管理している感の演出」になっている
是正	<ul style="list-style-type: none"> KRI は「この指標が悪化したら、何を判断し、どんな行動を取るのか」を説明できるものに限定 CTQ 要因に影響するリスク 1 つにつき、KRI は原則 1~2 個程度に厳選 CTQ 要因に対して、KRI は最大でも 9 個程度
KRI が CTQ 要因と直接結び付いていない	
典型例	<ul style="list-style-type: none"> 「全クエリ件数」、「SDV 率」など、業務量指標を KRI として設定 それがどの CTQ 要因を守るための指標か説明できない
問題点	<ul style="list-style-type: none"> 業務効率の指標と品質リスクの指標が混同される 本質的な品質劣化 (例: 主要評価項目の信頼性低下) を見逃す
誤用原因	リスクではなく「作業」を見ている。
是正	<ul style="list-style-type: none"> KRI は必ず CTQ 要因 → 想定リスク → 早期兆候の因果関係で説明 業務管理指標は、RBQM とは切り分けて扱う

5) QTL の誤用の事例

以下に QTL の誤用事例と是正策を挙げます。

表 11 QTL の誤用の事例

QTL を「達成すべき目標」と誤解する	
典型例	<ul style="list-style-type: none"> QTL (例: 欠測率〇%以下) を KPI のように扱い、 達成すること自体が目的化 数値を守るために、場当たりの対応が増える
問題点	本来議論すべき品質の本質 (CTQ 要因) が見えなくなる

	<ul style="list-style-type: none"> • 数値だけを守るための形式的対応に陥る
誤用原因	QTL を「品質のゴール」と誤認している。
是正	<ul style="list-style-type: none"> • QTL は「逸脱したときに立ち止まって考えるための閾値」であることを明確化 • 逸脱 = 失敗ではなく、原因分析と管理方針見直しのトリガーと位置づける
QTL を細かく設定しすぎる	
典型例	<ul style="list-style-type: none"> • 施設別、プロセス別に多数の QTL を設定 • KRI との区別が曖昧になる
問題点	<ul style="list-style-type: none"> • 管理構造が複雑化し、判断が遅れる • 試験全体の品質状況を俯瞰できなくなる
誤用原因	QTL と KRI の役割分担が崩れている。
是正	<ul style="list-style-type: none"> • QTL は 試験全体レベルで極めて少数に限定 • 日常的な変動管理は KRI に委ねる
KRI・QTL が設計や CAPA にフィードバックされない	
典型例	<ul style="list-style-type: none"> • シグナル検知後も、「注意喚起」、「追加モニタリング」だけで終わる • プロトコルや管理計画は見直されない
問題点	<ul style="list-style-type: none"> • 同じ問題が繰り返される • RBQM が静的な監視活動にとどまる
誤用原因	RBQM を「監視の仕組み」と誤解している。
是正	<ul style="list-style-type: none"> • シグナルは、設計・手順・教育・体制の見直しにつなげる • 判断プロセスを文書化し、次の試験へ知見を還元

9. RBQM の運用とライフサイクル管理

RBQM は、設計段階で構築された品質管理の枠組みを、試験期間を通じて継続的に運用・更新していくライフサイクル管理のプロセスです。

RBQM を「一度決めて終わり」の仕組みとしないための考え方として、①継続的プロセスとしての RBQM、②CTQ 要因・リスクの定期的レビュー、③変更管理と文書化、④将来の試験への還元の観点から整理します。

1) RBQM は「一度決めて終わり」ではない

RBQM は、試験開始時点で完成する固定的な計画ではなく、試験の実行を通じて成熟していく継続的なプロセスです。試験の進行に伴い、被験者の組み入れ状況、実施体制、データの取得状況などは変化し、当初想定していなかった問題や新たなリスクが顕在化することも少なくありません。

そのため RBQM では、試験開始時に定義した CTQ 要因、リスク、管理手法を前提としつつも、

以下の点を踏まえて動的な運用を行う（品質管理の重点や方法を柔軟に見直す）ことが、従来からの臨床試験の品質管理手法と大きく異なる点です。

- 試験進捗に応じた状況変化
- モニタリングで得られた新たな知見
- 外部環境（規制動向、実施体制の変化等）の変化

2) CTQ 要因・リスクの定期的レビュー

CTQ 要因は、試験の品質を左右する本質的な要素である一方で、一度特定したら不変なものではありません。ICH E8(R1) が示す通り、CTQ 要因は定期的にレビューされるべきものです。

当初想定していなかったリスク、想定より影響の小さいリスクを適切に見極めることが、RBQM の成熟につながります。定期的なレビューでは、以下のような観点で、CTQ 要因およびそれに紐づくリスクを再評価することが重要です。

- 当初想定していなかったリスクが新たに顕在化していないか
- 想定していたリスクの影響が、実際には小さいことが判明していないか
- 管理重点を変更すべき CTQ 要因が存在しないか

3) 変更管理（Change Management）と文書化

RBQM の運用においては、CTQ 要因、リスク評価、管理手法、モニタリング戦略などの見直しが発生することを前提とし、**変更の理由と判断プロセスを適切に記録・文書化することが不可欠**です。記録に留めるべき項目として、以下の点が考えられます。

- なぜその変更が必要と判断されたのか
- どの CTQ 要因・リスクに基づく判断であったのか
- 変更の結果、品質管理にどのような影響があったのか

これは規制への対応という側面だけでなく、以降の組織としての学習と知識蓄積のためでもあります。さらに、このような蓄積データは今後、Ai などの技術を用いて業務精度、効率改善をするための重要なデータとなり得る可能性もあります。

4) 将来の臨床試験への還元

RBQM の運用から得られた知見は、将来の臨床試験において、以下のような形で具体的に還元されることが期待されます。

- コンセプトシート・プロトコル設計段階での CTQ 要因抽出の精度向上
- リスク評価および管理重点設定の迅速化・合理化
- KRI・QTL 設定の標準化・簡素化

- モニタリング戦略や CAPA 設計の改善
- 不要な管理の削減と、重要領域へのリソース集中

これにより、RBQM は「毎回ゼロから設計する負担の大きい枠組み」ではなく、組織として成熟していく品質管理の基盤として機能するようになるはずです。

10. アカデミアにおける RBQM 実装上の留意点

アカデミアにおける臨床研究は、人的・財政的リソースが限られる一方で、研究の多様性や探索性が高く、実施環境も一様ではありません。このような背景の下で RBQM を実装するためには、企業治験の枠組みをそのまま適用するのではなく、アカデミアの特性を踏まえた現実的かつ持続可能な工夫が求められます。

1) リソース制約下での RBQM

アカデミアにおいて RBQM を実装する際の最大の前提条件は、企業以上に制限され、分散するリソースの中で、いかに本質的な品質管理を実現するかということになります。

そのためには、RBQM を「多くの手順や指標を追加する取組み」と捉えるのではなく、やるべきことを意図的に絞るための考え方として位置づけることが重要です。

そのためには、以下がポイントとなります。

- CTQ 要因を必要最小限に絞り込むこと
- 少数でシンプルな KRI から運用を開始すること
- 定量指標だけに依存せず、関係者間の対話を通じてリスクを共有すること

特にアカデミアでは、形式的あるいは定型的な管理を増やすことよりも、「なぜそれが重要なのか」を共有する対話の質が、品質管理の実効性を大きく左右すると考えられます。

2) 小規模試験・観察研究への適用

RBQM は、大規模な企業治験専用の手法ではありません。小規模試験、探索的研究、観察研究においても、以下の原則は非常に有効です。

- 治療方針や研究目的を明確化するための estimand の構成
- 研究結果の解釈に直結する CTQ 要因の特定
- 重要なリスクへの管理資源の集中

試験規模が小さい研究ほど、個々の逸脱やデータ欠損が研究全体に与える影響は大きく、CTQ 要因を明確にした上での重点的な品質管理が重要となるはずです。また、RBQM を柔軟に適用することで、過剰な管理を避けつつ、研究の信頼性と実行可能性を両立させることが可能となります。

3) 教育・対話・組織文化の重要性

アカデミアにおける RBQM 実装の成否を分ける最大の要因は、**手順やツールの整備ではなく、関係者の思考様式の変革**にあります。RBQM の本質は、「チェックする GCP から、考える GCP へ」、「手順遵守から、目的志向へ」という転換にあります。

この転換を支えるのが、RBQM の考え方を共有するための**教育**と、立場や職種を超えた**開かれた対話**になります。医師研究者、CRC、DM、CRA、統計担当者などが、CTQ 要因を共通言語として対話できる環境が整うことで、RBQM は初めて組織に根付くこととなります。

アカデミアにおける RBQM 実装では、「**すべてを管理しようとするしない勇気**」と「**本質を議論する対話**」が重要になります。

CTQ 要因を起点としたシンプルな設計と、教育・対話を通じた思考様式の共有こそが、リソース制約下においても実効性のある RBQM を実現する鍵となります。

1 1. 今後の展望

RBQM は「負担増」ではなく「選択のための枠組み」、選択と集中を可能にする枠組みであり、研究の目的に即した、合理的で持続可能な品質管理が実現される点に大きな意義があります。

個々の臨床試験の品質を担保するだけでなく、**試験運用を通じて得られた判断・変更・失敗・成功の知見を、組織の知として蓄積・還元するための基盤**として機能することが期待されます。CTQ 要因の設定理由、リスク評価の変遷、KRI・QTL の有効性、CAPA の成否といった情報が体系的に記録・共有されることで、アカデミアとして知識が蓄積され、継続的な改善に向けた組織的学習効果を得ることができます。

- 次の試験で同じ誤りを繰り返さない
- 経験に依存しない品質判断ができる
- 若手研究者・支援人材の育成につながる

このような組織的学習を経て、以下の方向に発展していくことが期待されます。

(1) より早期段階への統合

RBQM の考え方は、試験開始後の管理にとどまらず、コンセプトシート作成、estimand 構成、研究デザイン検討といった計画初期段階、すなわち QbD にさらに統合されシームレスな形になります。

(2) 組織横断的な知見共有

複数試験・複数施設で得られた RBQM 知見を横断的に共有することで、アカデミア全体の品質管理水準の底上げが可能となります。本取組みにおいても、このような知見共有をすでに開始しています。

(3) データ・AI 活用

RBQM の運用を通じて蓄積される、リスク評価・変更管理・CAPA の履歴は、以下のような領域での AI 等を活用する高度化の基盤データになります。すでにこのような取組みは様々な団体・組織で開始されています[16]。

- CTQ 要因抽出支援
- リスク予測
- モニタリング戦略最適化

引用文献

- [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] 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 追補 (2024) , <https://www.amed.go.jp/content/000147130.pdf>
- [3] ICH Reflection on "GCP Renovation": Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6, https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/ICH_Reflection_paper_GCP_Renovation_Jan_2017_Final.pdf
- [4] ICH Reflection on "GCP Renovation": Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6, [ICH_ReflectionPaper_GCPRenovation_2021_0519.pdf](https://www.ich.org/sites/default/files/inline-files/ICH_ReflectionPaper_GCPRenovation_2021_0519.pdf)
- [5] ICH E6(R3) Step 4, https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf
- [6] ICH E8(R1) Step 5, <https://www.pmda.go.jp/files/000250244.pdf>
- [7] ICH E9 (R1) 「臨床試験のための統計的原則」 の補遺, <https://www.pmda.go.jp/files/000269154.pdf>
- [8] ICH E19 「安全性データ収集の最適化」 Step5, <https://www.pmda.go.jp/files/000252533.pdf>
- [9] ICH M11 Step4, https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Step4_M11_Final_Guideline_2025_1119.pdf
- [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] CTTI, QbD Toolkit, <https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/>
- [13] 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
- [14] Exploring the Critical to Quality (CTQ) Factors , <https://ctti-clinicaltrials.org/about/ctti-projects/quality-by-design/qbd-quality-by-design-toolkit/exploring-the-critical-to-quality-ctq-factors/>
- [15] ICH E9(R1) EWG Step 4 Training Material, <https://www.pmda.go.jp/files/000245136.pdf>
- [16] A.Dirks et.al, Comprehensive Assessment of Risk-Based Quality Management Adoption in Clinical Trials, Therapeutic Innovation & Regulatory Science; Volume 58, pages 520–527, (2024)

最後に

本取組みも、6年目に突入しました。取組み開始当初は漠然としていたRBAが、ICH E8(R1)のステップ5到達（2022年）やICH E6のステップ4到達（2024年）により、明確かつ本格的に始動する状況となりました。

これに伴い、海外での情報発信も活発になり、最新動向のフォローアップが欠かせませんが、本取組みに参加いただいたメンバーとの活発な対話もできました。

対話の中で常に意識したのは、RBAは「やり方」、「方法」ではなく「考え方」であるということ、RBQMは、CTQ要因を軸にした実行の枠組みであり、正解は一つではなく、柔軟に試験ごとに最適解を考える必要があるということ、でした。

生真面目な私たち日本人はどうしても、「どうやってやろう」、「こうしなくては」と方法論に目が向きがちですが、いま求められているのは、「なぜこうするのか?」「これが本当に必要か?」といった根本からの思考と対話、そして関係者との共有・共感になります。

対話で成果を得るには、参加者すべてが対等に、それぞれの見解を全員で受け入れ考えること、批判や説得といった特定の結論への誘導は避け、共有・共感の中から答えを見つけることになります。

本年度は、WG2でもワークショップを開催しました。そこで強く感じたのは、私たち日本人の「和を以て貴し」とする国民性は、このような対話と思考の取組みに向いているのではないかということです。

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行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。

執 筆

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

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、大塚 由紀子、堂前いのり
(千葉大学医学部附属病院 臨床試験部)

樽井 弥穂

(大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部)

WG2 メンバー:

村上 愛、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)

高田宗典、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)

飯島 喜美子、小倉 秀剛、中松 将大*、藤林 和俊*

(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)

多田 春江、西村 勉* (京都大学医学部附属病院 先端医療開発機構)

上島 暁世、田中 宏美* (大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部)

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、大久保 佳恵、
三澤 朋子、森田 隆、田中 将也、古道 康好

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)

(*は、第1版、第1版追補の執筆者)

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。