

クオリティ・バイ・デザインの考え方に基づく
効果的・効率的な臨床試験の質の確保
～計画から実施まで一貫した品質マネジメント
を目指して～

2023年7月

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 臨床評価部会

タスクフォース2

目次

略語一覧.....	1
はじめに.....	2
1 本書の背景.....	3
1.1 GCP リノベーションの動向.....	3
1.2 臨床評価部会のこれまでの取り組みと本書で扱う課題.....	4
コラム 1：QMS の基本的な概念.....	5
2 クオリティ・バイ・デザインを理解する上で重要な考え方.....	6
2.1 ICH E8 (R1) で述べられている概念.....	6
2.2 目的への適合性.....	6
2.3 質に関する重要な要因（CTQ 要因）.....	7
2.4 リスクに応じたアプローチ.....	7
コラム 2：臨床試験の目的と質.....	8
3 臨床試験のクオリティ・バイ・デザインと一貫した品質マネジメント.....	9
3.1 臨床試験のクオリティ・バイ・デザインの考え方.....	9
3.2 計画から実施まで一貫した臨床試験の品質マネジメント.....	10
3.3 小括.....	12
4 臨床試験のクオリティ・バイ・デザインを取り入れた具体的な課題解決.....	13
4.1 TF2 で検討した 4 つの課題.....	13
4.2 リスクに応じたアプローチの定着と対話重視の文化形成.....	14
4.3 不要なデータ収集の回避.....	17
4.3.1 不要なデータ収集とは.....	17
4.3.2 不要なデータ収集の回避によって得られる効果と必要な対応.....	18
4.4 実施可能性を重視した実施計画書や関連手順の検討.....	19
4.4.1 実施計画書や関連手順の設計に関する課題及び解決策.....	19
4.4.2 患者を含む利害関係者の声の反映.....	21
4.4.3 スポンサーの組織構造やタイムラインに関する課題及び解決策.....	22
4.5 継続的なリスク／Issue レビュー.....	23
おわりに.....	25
参考文献.....	26
コラムの参考書籍.....	29

略語一覧

略語	非省略語	内容
CDP	Clinical Development Plan	臨床開発計画
CRF	Case Report Form	症例報告書
CRO	Contract Research Organization	開発業務受託機関
CSR	Clinical Study Report	総括報告書
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント（医薬品承認申請のための国際共通化資料）
CTQ	Critical to Quality	試験の質（参加者保護及び治験結果の信頼性確保）に与える影響が重大であること
GCP	Good Clinical Practice	臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
PDCA	Plan-Do-Check-Act	計画-実行-評価-改善
QMS	Quality Management System	品質マネジメントシステム
RBA	Risk-based Approach	リスクに基づくアプローチ
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SDR	Source Data Review	原データの確認
SDV	Source Document Verification	原資料との照合・検証
SMO	Site Management Organization	治験施設支援機関
SOP	Standard Operating Procedure	標準業務手順書
TPP	Target Product Profile	目標製品プロファイル

はじめに

臨床試験を行う上では、参加者（被験者）の人権の保護と安全の保持及び福祉の向上が図られることを前提とし、試験のデータ及び質を確保することが求められる。また、臨床試験を取り巻く環境の大きな変化もあり、効果的・効率的に臨床試験を実施することも求められている。

本書は、ICH E8 (R1) で示されているクオリティ・バイ・デザインの考え方を理解して臨床試験を計画することにより、計画段階から実施段階まで一貫した臨床試験の品質マネジメントを実装し、効果的・効率的に臨床試験の質を確保することを目的としている。

本書の主な対象読者は、スポンサー側で治験の計画に関わる担当者（以下、試験計画者）及び実施に関わるモニタリング担当者（モニタリングチームのリーダーやモニタリングプラン作成担当者なども含む）や医療機関側の実務担当者（臨床試験担当医師や臨床試験コーディネーターなど）と想定している。しかし、本書の内容は治験だけではなく臨床試験・臨床研究（以下、臨床試験）にも適用できるものであるため、上記以外の臨床試験に関わる担当者にも広くお読みいただきたい。

第1章では、本書の背景として GCP リノベーションの動向、日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会（以下、臨床評価部会）のこれまでの取り組みと本書で取り扱う課題について概説する。

第2章では、クオリティ・バイ・デザインを理解する上で重要な考え方として、ICH E8 (R1) で示されているいくつかの概念について概説する。

第3章では、臨床試験のクオリティ・バイ・デザインの考え方と、計画から実施まで一貫した臨床試験の品質マネジメントについて述べる。

第4章では、臨床試験のクオリティ・バイ・デザインの考え方に基づき、計画から実施まで一貫した臨床試験の品質マネジメントを実装するための具体的な方策について述べる。

また、本書を読み進める上で参考となる情報として、「QMS の基本的な概念」と「臨床試験の目的と質」について、コラムにて紹介する。

本書が、臨床試験のクオリティ・バイ・デザインと品質マネジメントの理解と実装の一助となり、より効果的・効率的な臨床試験の計画と実施による質の確保と、日本の臨床試験環境の国際競争力の維持・向上に寄与することを期待する。

1 本書の背景

1.1 GCP リノベーションの動向

ICH E6 (R2)²⁾ は、スポンサーが品質管理及び品質保証を包括する概念である「品質マネジメントシステム (QMS)」を臨床試験の全ての過程において履行することを明確にした上で、QMS に「リスクに基づくアプローチ (RBA)」を取り入れることを求めており、2016年11月に Step 4、2019年7月に日本での Step 5³⁾ に到達した。

ICH E6 (R2) 案に対するパブリック・コンサルテーションをきっかけに、ICH は、多様化が進む臨床試験デザインやデータソースに対応した「適切で柔軟な指針」を提供するための GCP リノベーションとして ICH E8 の近代化と ICH E6 (R2) の改定を進めている。既に ICH E8 (R1) は 2021年10月に Step 4、2022年12月に日本での Step 5⁴⁾ に到達した。

	質に関する用語	質に関する記述の要約
ICH E6 (R2)	<ul style="list-style-type: none">Quality Management SystemRisk-based Approach	試験の全ての過程において質をマネジメントするためのシステムを履行すること、品質マネジメントシステム (QMS) にリスクに基づくアプローチを用いることが重要。
GCPリノベーション • ICH E8 (R1) • ICH E6 (R3)	<ul style="list-style-type: none">Fitness for PurposeCritical to Quality FactorsRisk Proportionate ApproachQuality by Design	試験の目的に適合する質 (Fitness for Purpose) を確保するためには、質に関する重要な要因 (CTQ要因) に焦点を当て、リスクに応じたアプローチ (Risk Proportionate Approach) によりリソースや意識を集中して問題発見や問題に対処し、質をプロトコル及び実施手順 (プロセス) の中に設計 (クオリティ・バイ・デザイン) することも重要。

図 1. ICH E6 (R2)、E8 (R1) 及び E6 (R3) で述べられる臨床試験の質の概要

ICH E8 (R1) は「多様な臨床試験デザインやデータソースが用いられることも考慮しつつ、臨床試験における質の設計を含む、臨床開発のライフサイクルに関する指針を提供する」ことを意図して改正された「臨床試験の一般指針」であり、目的への適合性 (Fitness for Purpose)、CTQ 要因 (Critical to Quality Factors)、リスクに応じたアプローチ (Risk Proportionate Approach)、クオリティ・バイ・デザイン (Quality by Design) 等、臨床試験の質に関わる概念を示している。

特に ICH E8 (R1) 第 3.1 項 (臨床試験におけるクオリティ・バイ・デザイン) では「事後的に実施される文書やデータのレビューやモニタリング等の活動は、質の保証のプロセスの重要な部分である。しかしながら、監査と組み合わせた場合においてすら、これらの活動は臨床試験の質を保証するには十分ではない。」と述べられており、臨床試験の質の管理を、実施段階の Retrospective (後方視的) なアプローチから、計画段階の Prospective (前方視的) なアプローチへ転換することを促している。

また、ICH E8 (R1) 第 3 章 (臨床試験における質の設計) では「試験に不可欠な活動への集中」として「試験の実施を単純化し、効率を改善し、重要な領域にリソースを注ぐことによって質を向上させるために、本質的ではない活動とデータ収集を臨床試験から除くことを検討すべき」と述べられており、臨床試験の効率化の視点も示されている。

臨床試験の効率化の視点は ICH E6 (R2) の Introduction でも Addendum として述べられており、現在検討中の ICH E6 (R3)⁵⁾ にも引き継がれている。また、現在 Step 2 に到達している ICH M11 (電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書 (CeSHarP)) ガイドライン案⁶⁾ でも「治験依頼者間のフォーマットと中核となる内容のばらつきは、試験実施計画書の検索、審査及び評価における非効率性と困難さの一因となっている。」と述べられており、臨床試験の効率化は ICH の複数のガイドラインにより示されている。

1.2 臨床評価部会のこれまでの取り組みと本書で取り扱う課題

臨床評価部会ではタスクフォースを設置し、GCP リノベーションの動向を踏まえながら Prospective なアプローチで臨床試験の質を確保するための取り組みを進めてきた。

2021年8月には「今日から始める！医療機関で行うプロセス管理」⁷⁾を製薬協ウェブサイトで公開し、医療機関がプロセス管理を行う上での望ましい姿を提案するとともにスポンサー（治験依頼者）の果たすべき役割についても提言した。

2022年10月には「医療機関のプロセス管理を考慮したモニタリング」⁸⁾を臨床評価部会加盟会社及び日本CRO協会加盟会社に共有し、医療機関がプロセス管理を行うことを前提にモニタリング担当者の行動変容を提案するとともに、RBAに加えてプロセスアプローチの考え方を取り入れたモニタリングの考え方と具体的な方策についても提言した。

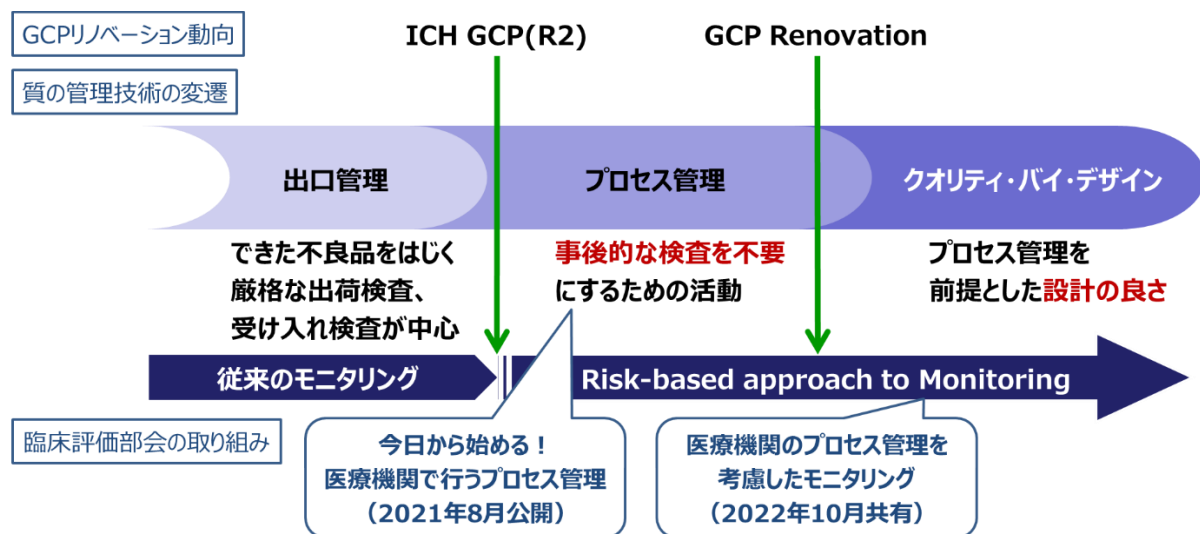


図 2. GCP リノベーション動向、質の管理技術の変遷と臨床評価部会の取り組み
 （「GCP リノベーションがもたらす質の管理技術の転換」⁹⁾を引用・改変）

上記の取り組みとそれらの啓発活動から、医療機関のプロセス管理とプロセスに焦点を当てたモニタリングによる臨床試験の実施段階での Prospective な質の確保は徐々に浸透しつつあると考える。しかしながら、2020年度に医療機関を対象として実施したインタビューでは、医療機関がプロセス管理を実施する際の悩みや治験依頼者に対する要望が多数挙げられており、その中には「治験依頼者からの試験特有の重要なリスク、プロセスの説明がないことや、説明が不足していることがある」、「治験依頼者が求める手順や提供する資材が複雑でリスクが高まっていることがある」、「収集するデータが多すぎるため Issue が多発しそう」といった、実施段階でモニタリング担当者だけで解決することの困難な、臨床試験の計画段階で試験計画者も対処すべき治験依頼者側の問題も存在した⁷⁾。

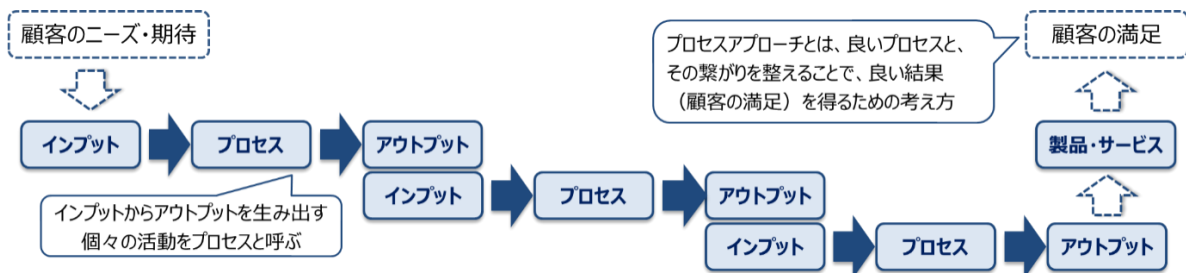
これらの問題は、試験計画者がクオリティ・バイ・デザインの考え方を理解し、モニタリング担当者や医療機関側の実務担当者とともに実施段階を考慮した実施計画書を作成するなどの Prospective なアプローチに組み込み、臨床試験の計画から実施まで一貫した品質マネジメントを実装することで解決できると考える。

コラム 1 : QMS の基本的な概念

QMS の基本的な概念を理解することは、臨床試験のクオリティ・バイ・デザインを理解する上で有用である。ここではその特徴である、①プロセスアプローチ、②PDCA (Plan-Do-Check-Act) サイクル、③リスクに基づく考え方について概説する。

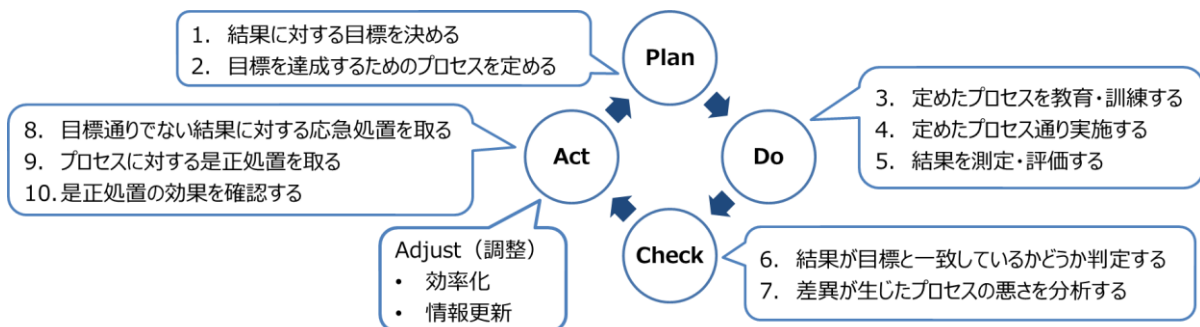
① プロセスアプローチ

プロセスアプローチは、連続するプロセスや相互に作用するプロセスなど、複数あり複雑に関わり合うプロセスを明確にし、その順序及び相互関係を把握してマネジメントすることで、効果的かつ効率的に個々のアウトプットや最終成果物の質を確保し、意図した結果を達成するための活動である。



② PDCA サイクル

PDCA サイクルは Plan、Do、Check、Act の 4 つのステップから成る、あらゆるプロセスに適用できる考え方である。A には Adjust (調整) の意味もあり、効率化や情報更新 (例えば GCP 省令改正など) への対応の意味も含まれる。PDCA サイクルを継続的に回し続けることで、プロセスの安定化・改善を図ることが可能となる。



③ リスクに基づく考え方

リスクとは、「不確かさ (起こるか起こらないかが確定していない事象) の影響」であり、事象が起こった場合の影響とその起こりやすさとの組み合わせとして表現されることが多い。リスクが顕在化する (発現する) と Issue となる。

リスクに基づく考え方とは、計画段階からリスクを特定 (何が起こり得るか) し、評価 (どの程度起こり得るか、どのような影響があるか) し、取り組むことで、好ましくない影響を予防・軽減する考え方である。

プロセスに伴うリスクを考慮し、その程度に応じてプロセスを計画・管理してリスクを低減することが重要であり、リスクをゼロにすることを求めるものではない。

2 クオリティ・バイ・デザインを理解する上で重要な考え方

2.1 ICH E8 (R1) で述べられている概念

個々の臨床試験を計画する際には、その臨床試験の目的を明確にし、目的に適合する質（目的を達成するために求められる質）を定義し、目的を達成するために極めて重要となる要因とそれに対するリスクを検討し、そのリスクが発生する可能性、検出される可能性及び参加者保護・試験結果の信頼性に及ぼす影響などに応じてアプローチし、リスクを管理することが重要となる。

本書では、クオリティ・バイ・デザインにより臨床試験の質を確保する上での重要な考え方として、ICH E8 (R1) で示される概念のうち、「目的への適合性 (Fitness for Purpose)」、「質に関する重要な要因 (Critical to Quality Factors、CTQ 要因)」及び「リスクに応じたアプローチ (Risk Proportionate Approach)」の考え方について概説する。なお、ICH E8 (R1) で述べられる全ての概念を本書が網羅するものではないことに留意いただきたい。

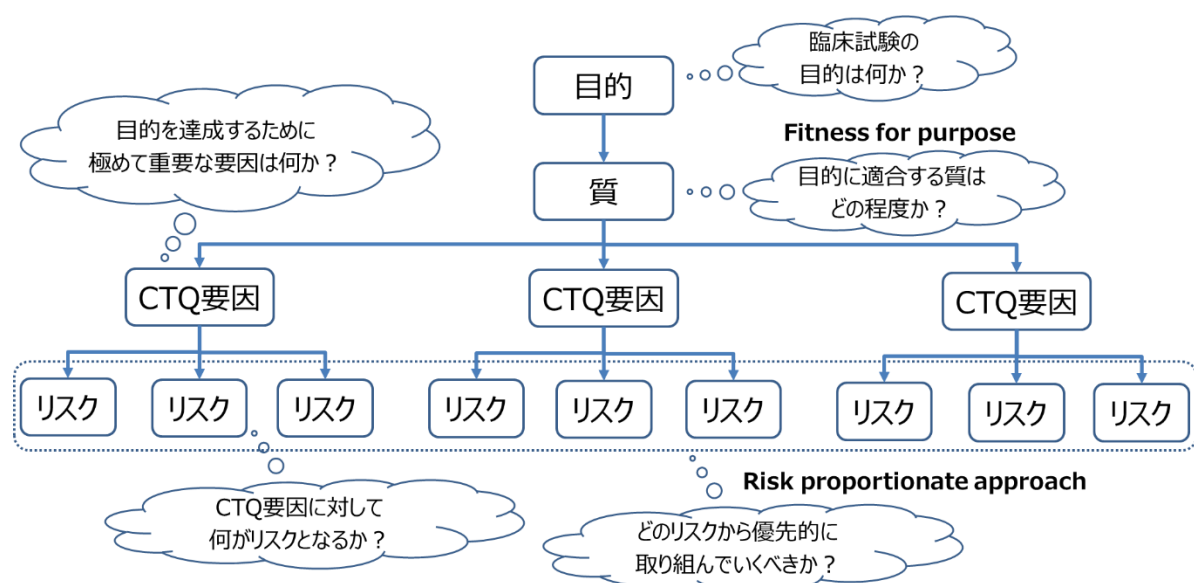


図3. 臨床試験の目的、質、CTQ 要因、リスクの関係性 (イメージ)

2.2 目的への適合性

臨床試験の目的は、参加者を保護しつつ、リサーチクエスチョンに答えるために、信頼できる情報を生成し、意思決定を支援することである。ICH E8 (R1) では、臨床試験で求められる質は「目的への適合性 (Fitness for Purpose)」と考えられている。また Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI) Recommendations は臨床試験の質を「“Quality” is defined as the absence of errors that matter (i.e., errors that have a meaningful impact on patient safety or interpretation of results)」と定義しており¹⁰⁾、臨床試験で求められる質は、参加者の安全性や試験結果の解釈に影響を与えるようなエラーがない状態であると考えられる。

ICH E8 (R1) 「補遺：試験の種類」にも例示されているとおり、医薬品開発では医薬品のライフサイクルの様々な段階で多様な目的の臨床試験が実施され、また用いられるデータソースも様々となる。臨床試験の目的を理解した上で、その目的を達成するために求められる程度の質を定義することが重要である。

2.3 質に関する重要な要因（CTQ 要因）

CTQ 要因とは、臨床試験の質を確保するための重要な要因であり、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に極めて重大な影響を与えるものである。CTQ 要因のインテグリティ（完全性）が保たれない場合（例えば参加者の権利が脅かされたり、実施上の誤りにより記録やデータが損なわれたりした場合など）、臨床試験の倫理性や試験結果に基づく意思決定の信頼性が損なわれることとなる。

CTQ 要因は試験の目的によって異なるため、試験毎に特定する必要がある。試験計画段階で俯瞰的に検討し重要度に応じた優先順位をつけて特定することが求められる。CTQ 要因は明確なものであるべきであり、また軽微な問題（例えば適切な参加者の保護に影響しないプロセスや試験の主要な目的に関連しないデータに関わる問題など）と同列に扱うべきではない。

1.2 項に示すとおり、医療機関がプロセス管理を実施する上では、実施段階でモニタリング担当者が解決することの困難な、「試験の実施可能性」に関わる問題も存在する。そのため、試験計画者が計画段階で「試験の実施可能性」も CTQ 要因の 1 つとして検討することが重要となる。ICH E8 (R1) では CTQ 要因の特定に役立つ「考慮すべき事項」の例として「CTQ 要因を同定するための留意事項」が示されているが、その中でも「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」が述べられている。

また ICH E6 (R2) では、実施計画を作成する際に参加者の保護と試験結果の信頼性の確保に重要な影響を及ぼす「重要なプロセス及びデータ」を特定し RBA を取り入れることが求められている。そのため本書では「重要なプロセス及びデータ」も CTQ 要因の 1 つとして捉えている。

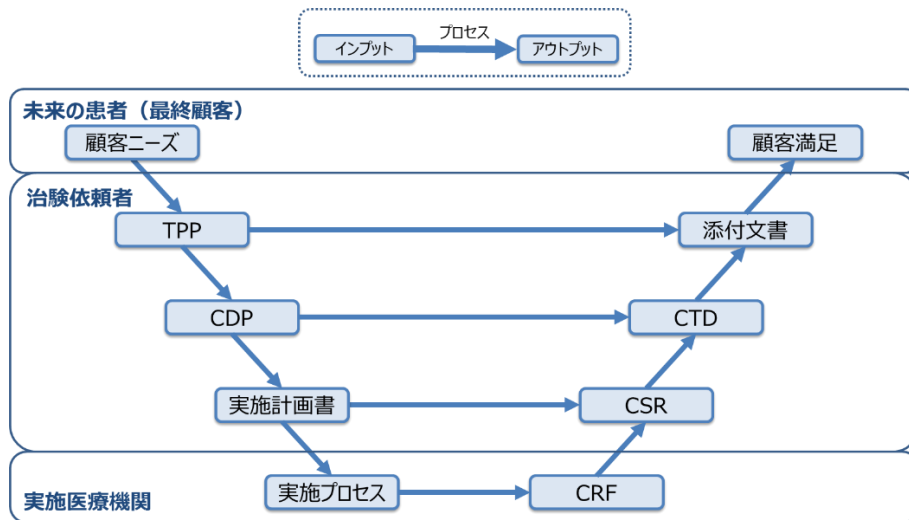
2.4 リスクに応じたアプローチ

試験毎に特定した CTQ 要因に対しては、そのインテグリティを脅かすリスクを特定し、リスクが生じる可能性、検出可能性及び影響の大きさに応じて、リスクが受け入れられるか又は軽減されるべきかを判断することが重要となる。軽減する必要があると判断した場合は、リスクを考慮してプロセスを整備し関係者に周知・教育するなどのリスク軽減策（予防措置）が求められる。

実施医療機関がプロセス管理を行う上でも、スポンサーには積極的なリスク・コミュニケーション（特定した CTQ 要因、リスク及びリスク軽減策等の共有など）が求められる。例えば、重要なプロセス及びデータ、リスク、リスク軽減策を共有することや現場スタッフへ役割に応じたトレーニングを実施することなどが重要であり、これらの取り組みにより、医療機関が優先順位付けやリソースの配分を考慮して効果的・効率的にプロセス管理を行うことが可能となる。

コラム 2：臨床試験の目的と質

臨床試験の目的と求められる質を考える上では、医薬品開発の全体像から臨床試験を捉えることが重要である。プロセスアプローチの観点で俯瞰した医薬品開発の全体像を以下に示す。



医薬品開発の目的は「より良い医薬品をより早く患者の手元に届ける」ことであり、その最終顧客は未来の患者となる。医薬品開発のスポンサーである治験依頼者にとっては、顧客（患者）の期待・ニーズをインプットとし、医薬品開発のプロセスを通して医薬品・添付文書をアウトプットすることにより顧客（患者）満足を導くことで医薬品開発の目的を達成することとなる。

医薬品開発の各段階を「インプット」と「アウトプット」の対比で考えると、「目標製品プロファイル (TPP)」のアウトプットは「医薬品・添付文書」、「臨床開発計画 (CDP)」のアウトプットは「医薬品承認申請のための国際共通化資料 (CTD)」、「実施計画書」のアウトプットは「総括報告書 (CSR)」、医療機関の「実施プロセス」のアウトプットは「データが入力された症例報告書 (CRF)」となる。個々のインプットが下層のプロセスのインプットになるだけでなく、個々のアウトプットも上層のプロセスのインプットとなり、医薬品開発の各段階のプロセスが相互にリンクするため、医薬品開発の目的である「顧客（患者）満足を導くこと」は、各段階のプロセスで一貫していなければならない。

ICH E8 (R1) の第 2 章（一般的原則）では「医薬品開発への患者からの情報の反映」として「患者（又はその介護者／親）の視点は、医薬品開発の全ての段階を通して有意義になり得る」と述べられている。医薬品開発の全ての段階で、最終顧客としての未来の患者、臨床試験の参加者としての患者の双方の声をインプットすることが、患者のニーズにより適合した医薬品の開発に繋がる。

臨床試験の段階では、TPP 及び CDP をインプットとして実施計画書を作成する。その際、アウトプットである CSR を意識するだけでなく、患者満足を導くことを見据え、CDP 中での位置づけに応じて個々の臨床試験の目的を明確にし、適切な質を定義することが求められる。

また、実施計画書は医療機関の実施プロセスのインプットにもなり、実施プロセスのアウトプットである CRF に繋がる。CRF の質は医療機関のプロセス管理により担保されるものであり、CRF は CSR のインプットにもなるため、臨床試験の質を確保するためには、試験計画段階から医療機関での実施可能性が CRF の質に影響することを考慮しながら実施計画書を作成する必要がある。

3 臨床試験のクオリティ・バイ・デザインと一貫した品質マネジメント

3.1 臨床試験のクオリティ・バイ・デザインの考え方

臨床試験は目的を達成するために科学的かつ合理的な理論に基づいてデザイン、実施、解析、報告されるべきであり、臨床試験のクオリティ・バイ・デザインとは、試験の質を実施計画書及び実施計画に関連する各種手順（検査やモニタリング、トレーニング等の手順を含む。以下、関連手順）にデザインすることにより、計画段階から試験の質を **Prospective** に確保することを目指す考え方である。

本書では臨床試験のクオリティ・バイ・デザインの考え方を、M. Landray らの提案¹¹⁾を基に PDCA サイクルのスキームで表現する（図4）。

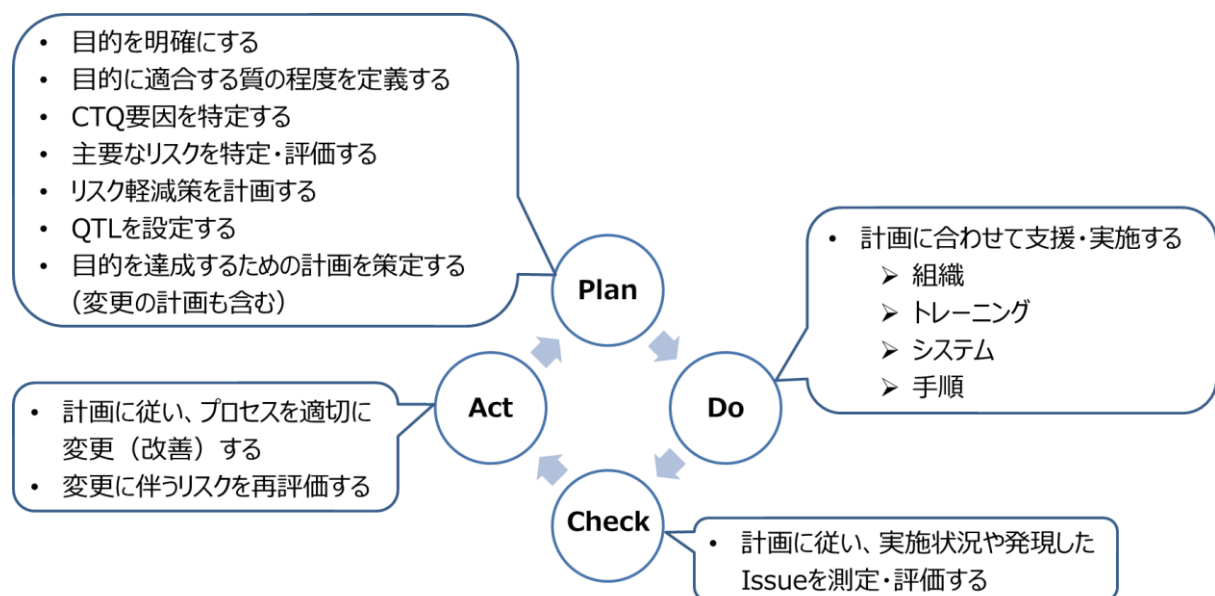


図4. PDCA サイクルで示す臨床試験のクオリティ・バイ・デザイン

PDCA サイクルは継続的に回し続けることでプロセスの安定化・改善を図るための考え方であるが、クオリティ・バイ・デザインを考える上では計画（Plan）段階で計画に質を設計することが重要となる。臨床試験の計画から実施まで一貫した品質マネジメントを行うためには、目的、質、CTQ 要因（その中でも、特に医療機関での実施可能性、重要なプロセス及びデータ）と、それに対するリスクを考慮して臨床試験を計画すること、臨床試験の実施段階では実施状況や Issue の発現状況などを確認し、参加者保護と試験結果の信頼性確保への影響が大きい Issue に関しては速やかに根本原因を分析し、計画や実施、モニタリングなどのプロセスに是正措置（改善）を講じること、継続的に臨床試験のリスクを再評価することが重要である。これにより臨床試験の PDCA サイクルを継続的に回すことになり、事後的に実施するモニタリング等の活動に過度に依存することなく、効果的・効率的に臨床試験の質を確保することが可能となる。また、CTQ 要因に関連する基準として品質許容限界（Quality Tolerance Limit）を事前に設定し、継続的に監視・評価し、その傾向などを分析しながら適切に対応することは、事前に定義した臨床試験の質が試験期間を通じて適切に維持・管理されていることを定量的かつ客観的に評価する一助となる。

なお、クオリティ・バイ・デザインの具体的な取り組みは CTTI の活動^{12), 13), 14)} や日本医療研究開発機構 (AMED) 研究開発推進ネットワークの成果物^{15), 16), 17), 18), 19)} として公開されている。

3.2 計画から実施まで一貫した臨床試験の品質マネジメント

本項では、前項で PDCA サイクルのスキームを用いて紹介した臨床試験のクオリティ・バイ・デザインの考え方を基に、医薬品開発の全体像（コラム 2 参照）のうち、「臨床開発計画（CDP）」、「実施計画書」及び「実施プロセス」の繋がりを、PDCA サイクルを用いて表現する（図 5）。

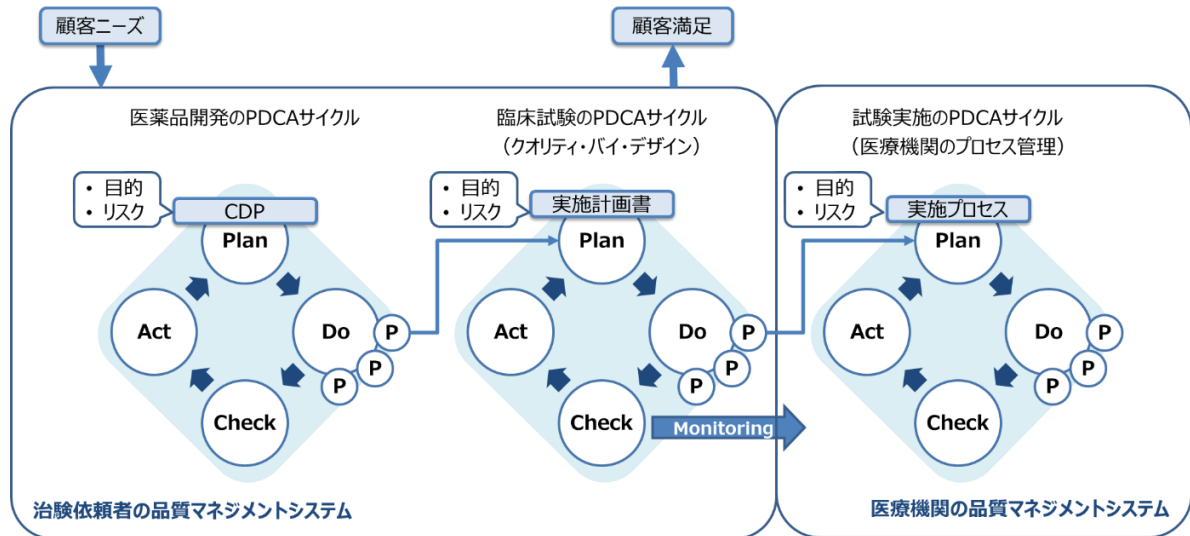


図 5. 医薬品開発、臨床試験及び試験実施の PDCA サイクルの繋がり

医薬品開発のプロセスに PDCA サイクルのスキームを当てはめると、スポンサーである治験依頼者は、CDP のアウトプットとして医薬品の承認を取得し上市することを通じて顧客（未来の患者）に満足をもたらすという目的を達成するために活動している。

医薬品開発の目的を達成するには種々の臨床試験が必要となり、医薬品開発の PDCA サイクルの実施（Do）段階では、個々の臨床試験の PDCA サイクルを回すことになる。多くの臨床試験は複数の医療機関で実施されるため、臨床試験の PDCA サイクルの実施（Do）段階では個々の医療機関が医療機関のプロセス管理として試験実施の PDCA サイクルを回すことになる。このように臨床試験の PDCA サイクルは単独で存在するのではなく、医薬品開発の PDCA サイクルの中には臨床試験の PDCA サイクルが、臨床試験の PDCA サイクルの中には医療機関の試験実施の PDCA サイクルが含まれており、個々の PDCA サイクルが密接に連なっている。

医薬品開発の目的（患者満足を導くこと）に基づいた臨床試験の目的を明確にするとともに、CTQ 要因の一環として重要なプロセス及びデータを特定し医療機関での実施可能性の観点も含めてリスクを評価して臨床試験を計画することにより、計画から実施までの個々の品質マネジメントに関する取り組みが一連となり、一貫した品質マネジメントが可能となる。

スポンサーが臨床試験を計画する上では、「重要なリスクに注力する（重要でないリスクは優先度を下げる）」、「簡潔明瞭かつ一貫性のある」ことを意識する必要がある。また、医療機関での実施可能性を重視することや、本質的ではない（目的に関連しない）データ収集を避けることで、医療機関も重要なプロセス及びデータにリソースを注力することが可能となり、参加者のために安全かつ倫理的に試験を実施するとともに、試験を効果的・効率的に実施することに繋がる。

これらの取り組みを行う上では、臨床試験に関わる医療機関の実務担当者（治験担当医師や、治験コーディネーター及び他の現場スタッフ）を含めた担当者と忌憚のない意見を言い合える、開かれた対話を支える文化を形成することも重要となる。医薬品開発の各段階で顧客ニーズを理

解するために患者からのインプットを得るだけでなく、臨床試験の計画段階でも臨床試験に関わる担当者からインプットを得ることで、必要なデータを選択的に収集でき、実施可能であり臨床試験の目的に適合する（試験の目的を達成できる）実施計画書や関連手順を設計することが可能となり、適切な臨床試験の質を確保することに繋がる。

またスポンサーは、CTQ 要因、特に、重要なプロセス及びデータに対して医療機関のプロセス管理が適切に機能していることをモニタリングするように事前に計画する必要がある。「出口管理のモニタリング」から、「プロセスに焦点を当てたモニタリング」への転換を図ることで、スポンサーにとってもより効果的・効率的なモニタリングが可能になる。また試験期間中は Issue の発現に加えて想定外のリスクがないかも定期的に確認し、必要に応じてスポンサー側でも臨床試験の計画や実施、モニタリングなどのプロセスに是正措置・予防措置（改善）を講じることで、臨床試験を継続的に改善し、その質を維持・向上することも重要となる。

臨床試験の質には医療機関の実施プロセスも大きく影響することから、一貫した臨床試験の品質マネジメントを実現するためには、医療機関側ではプロセス管理により、重要なプロセス及びデータの質が確保されていること（Built-in Quality）が望まれる。試験共通の重要なプロセス（同意取得、適格性基準の確認、SAE 対応等）については、医療機関側であらかじめプロセスを、その管理体制とともに整えておく必要がある。事前に共通のプロセスについて質を作り込むことで、個々の臨床試験の開始前には、試験特有の重要なプロセス及びデータに注力してリスクを特定し対策を講じて臨床試験の質を確保することが可能となる。

以上のように、計画から実施まで一貫した臨床試験の品質マネジメントを実現するためには、スポンサーと医療機関がお互いの役割分担・責任範囲を明確にしつつ、医療機関における実施可能性の観点でのリスクに基づく取り組みを意識して、計画段階から積極的なコミュニケーション（対話・相談）により協働することが求められる。試験特有の重要なプロセス及びデータと医療機関の通常診療・一般的な臨床試験の手順との差異を「実施上のリスク」と捉え、スポンサーと医療機関がコミュニケーションを取り、計画段階でそのリスクを軽減することとなる。実施計画書及び関連手順で軽減できなかったリスク（残留するリスク）に対しては、実施段階のコミュニケーションにより双方で共有し、医療機関のプロセス管理により更なるリスクの軽減を図るとともにプロセスに焦点を当てたモニタリングを行うことで、双方にとって適切な業務の優先順位付けやリソース配分により臨床試験を実施し、その質を確保することが可能となる。

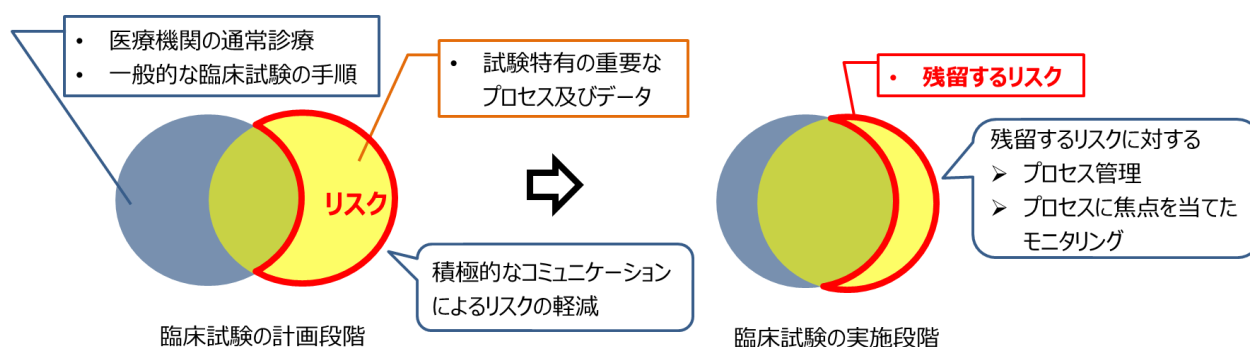


図 6. 実施可能性の観点でのリスクに基づく取り組み

3.3 小括

効果的・効率的な臨床試験の品質マネジメントを実現するためには、医薬品開発の顧客（患者）と PDCA サイクルの連なりを意識し、試験計画段階から医薬品開発の目的を見据えた臨床試験の目的及び CTQ 要因に関するリスクを検討して実施計画書や関連手順の質を作り込むことが必要となる。試験計画段階では検討に要する時間やリソースが増えることも想定されるが、スポンサーと医療機関が適切な役割分担・責任範囲を理解し、臨床試験のクオリティ・バイ・デザインの考え方に基づき臨床試験の目的とそれに適合する質を定義し、リスクに応じた業務の優先順位を明確にし、必要な部分にリソースを配分することで、総合的には、双方にとって一貫した品質マネジメントにより効果的・効率的に臨床試験を実施し、適切な質を確保することに繋がると考える。

4章では、これまで紹介した考え方を踏まえた各担当者の取り組みとして、計画から実施まで一貫した臨床試験の品質マネジメントの具体的な方策を紹介する。

4 臨床試験のクオリティ・バイ・デザインを取り入れた具体的な課題解決

4.1 TF2 で検討した 4 つの課題

1 章～3 章では、臨床試験を取り巻く最新の動向と、臨床試験のクオリティ・バイ・デザイン及び試験の計画から実施まで一貫した品質マネジメントについて基本的な考え方を紹介した。臨床試験に関わる全ての担当者がこれらの考え方を理解し、適切に試験計画、試験実施時の実務に落とし込むことで、臨床試験の目的を達成するための最適な行動が可能となり、種々の問題解決や継続的な改善に繋がる可能性が高まる。

2022 年度の臨床評価部会タスクフォース 2 (TF2) は、臨床試験計画及び実施上の課題として以下の 4 つの要素に注目し、ICH E8 (R1) で示された考え方や、臨床試験のクオリティ・バイ・デザインの考え方を取り入れることでどのように解決され、一貫した品質マネジメントに繋がるかを検討した。なお、これらの要素は、ICH E8 (R1) 第 3 章 「臨床試験における質の設計」において新たに追加された項目とも一致していると考ええる。

- ① リスクに応じたアプローチの定着と対話重視の文化形成
- ② 不要なデータ収集の回避
- ③ 実施可能性を重視した実施計画書や関連手順の検討
- ④ 継続的なリスク／Issue レビュー

本章では、上記の要素について、それぞれ具体的な課題解決策の例示と、臨床試験に関わる各担当者がこれにどう貢献すべきかについて考察する。なお、「試験計画者」、「モニタリング担当者」、「医療機関担当者」に区分した担当者は具体的に下記のような方を想定しているが、これらに限るものではない。また、スポンサー及び医療機関が業務委託する場合は CRO 及び SMO の各担当者も該当する。

試験計画者

臨床試験の実施計画書や関連手順の作成者（臨床試験の企画担当者、品質管理担当者、生物統計担当者、臨床薬理担当者、メディカルライティング担当者等を含む）

モニタリング担当者

臨床開発モニター、モニタリングチームのリーダー、モニタリングプランの作成担当者

医療機関担当者

臨床試験担当医師（責任医師、分担医師）、臨床試験コーディネーター、臨床試験に関わる薬剤部、検査部、病理部、看護部等の関連部門担当者

本章で示す具体的な取り組み例が、これまで述べてきた臨床試験のクオリティ・バイ・デザインの考え方に基づき一貫した品質マネジメントを実施するための一助となると考える。

4.2 リスクに応じたアプローチの定着と対話重視の文化形成

「リスクに応じたアプローチ」は、クオリティ・バイ・デザインの考え方に基づく臨床試験の質の確保及び計画から実施まで一貫した品質マネジメントのための基本的かつ重要な取り組みのひとつである。臨床試験の重要なプロセス及びデータの理解と共有に代表される実務を通じて、「リスクに応じたアプローチ」をスポンサーならびに医療機関のいずれにも定着させる必要がある。臨床試験の重要なプロセス及びデータを特定するのは臨床試験の計画に関わる試験計画者である。一方、モニタリング担当者や医療機関担当者は、重要なプロセス及びデータを実施の段階で実務に落とし込むことになるため、試験計画者を含む担当者間で積極的な相互対話を行うことが不可欠である。ICH E8 (R1) でも、「特定の試験や開発プログラムの質にとって何が重要であるかについて、批判的思考や率直で前向きな対話を重視し、それに報いる文化を形成することが推奨される。率直な対話は、質を確保するための革新的な方法の開発を促進する」、また「試験の質を効果的かつ効率的に支援するには、各試験に固有の戦略と活動も必要である」と述べられている。

各担当者の取り組みの例を以下に提示する。

(試験計画者)

・スポンサーにおける対話の活性化

試験計画者には、臨床試験の目的に適合する質を定義し、リスクに応じて業務の優先順位を明確にすることが求められる。各臨床試験の性質に応じて、適切な主管部門や担当者が、多角的視点から、かつ漏れなく実施計画書や関連手順のリスク特定・評価を行うことができるよう十分な議論の時間を確保し、積極的に対話することが必要になる。リスク特定・評価のためのミーティングを実施計画書の完成までに開催することや、標準化されたリスク特定・評価ツールの使用をSOP等の手順とすることも有用と考えられる。

・モニタリング担当者への情報共有・トレーニング

重要なプロセス及びデータは、それらが重要である根拠とともに試験計画者からモニタリング担当者に共有されるべきである。医療機関担当者が試験特有のリスクを特定・評価し、これに応じたプロセス構築を進めることができるよう、モニタリング担当者を介して医療機関担当者に試験特有の重要なプロセス及びデータが事前共有されるよう伝える。医療機関担当者への事前共有の場として臨床試験開始前に開催されるヒアリングや Investigator Meeting などが利用されるため、モニタリング担当者には可能な限り早期に情報共有することを意識する。臨床試験の実施中も、必要に応じてモニタリング担当者との対話の機会を設け、実務上の疑義や懸念事項について相談しやすい環境整備を心がけることが望ましい。

・リスクに応じたアプローチの徹底

臨床試験の目的に適合する質を確保する考え方に基づき、試験計画者はリスクに応じたアプローチを実務上も徹底することが重要である。具体的には、モニタリング担当者及び医療機関担当者に対して、臨床試験の目的及びCTQ 要因に関する重要なリスクに焦点を当て優先的に取り組む方針を継続的に伝えることや、重要なリスクへの対策を目的として、必要に応じて実施計画書や関連手順を見直すことなどが挙げられる。重要なリスクへの対策としての実施計画書や関連手順の見直しが直ちに実施できず、実施段階での一時的な運用で対処することがやむを得ない場合

は、当該運用の重要性（CTQ 要因への影響度）を明確化した上で具体的な手順を伝達すべきである。重要度に依らず全てのリスクを同等に取り扱った「逸脱ゼロ」の追及、明確な意図のない 100% SDV/SDR 規定、チェックリスト・チェックシートの形式的な運用やモニタリング担当者や医療機関担当者への過剰な状況報告依頼などが「将来的な査察対応に備える」という名目のもと、査察の本質や実状を踏まえず慣習的に行われている場合は、リスクに応じたアプローチの考え方にに基づき早急に対応を見直す必要がある。スポンサーが CRO に業務委託する場合、スポンサーと CRO 間で十分な対話を行い、リスクに応じたアプローチの徹底に関して両者で方針が統一されていることを継続的に確認すべきである。

（モニタリング担当者）

- ・臨床試験の品質マネジメント全体像の意識

臨床開発モニターは、自身のモニタリングが臨床試験の質の確保、特に CTQ 要因にどのように影響しうるかを俯瞰的に把握していることが望ましい。このため、臨床試験の重要なプロセス及びデータを理解し、医療機関に対してこれらを正確に伝達した上で、医療機関でのプロセス構築について十分に対話することを意識する必要がある。

モニタリングプラン作成担当者は、試験特有の重要なプロセス及びデータに対するアプローチの手法をモニタリングプランに明記すること、また、医療機関選定調査の時点から臨床試験の質を確保するためのプロセスが構築でき、かつ構築したプロセスどおりに試験業務を遂行できる医療機関を選定するモニタリングプランとすることを意識する。臨床開発モニターには、モニタリングプランについて十分なトレーニングが行われる必要がある。モニタリング業務を CRO に委託する場合には、スポンサー及び CRO 双方のモニタリング担当者間でも十分な対話を行い、臨床試験の重要なプロセス及びデータ等に関して両者で認識が統一されていることを継続的に確認すべきである。

- ・リスクに応じたアプローチの徹底

Risk-based Monitoring としてサンプリング SDV/SDR がモニタリングプランに規定されている中でも、特別な理由なく全症例を対象とした 100% SDV/SDR をすることや、試験特有の重要なプロセス及びデータに該当しない項目を含む、あらゆる原資料記載を医療機関訪問時に確認するといった臨床開発モニターの慣習は、未だに残っていると考える。これらの慣習は、リスクに応じたアプローチの考え方にに基づき早急に見直すべきである。必要以上の SDV/SDR 対応が行われる背景には、「リスクに応じたアプローチ」の考え方の理解不足に加え、試験計画者やモニタリングチームのリーダーなどからの急な情報提供要望に備えたいという心理が働いている可能性がある。臨床試験の目的に応じた重要なプロセス及びデータについて試験計画者と事前に十分な対話の機会を持ち、目的に応じた質の確保という観点から焦点を当てるべきモニタリング対象項目をモニタリングプランで明確化しておくことが重要である。

臨床開発モニターの交代も考慮し、担当者に依存せずリスクに応じたアプローチ及び対話重視の文化が維持されるよう、モニタリングチームのリーダーは各モニタリング担当者の理解度や取り組みの状況を継続的に評価することが望ましい。

(医療機関担当者)

- ・臨床試験の品質マネジメント全体像の意識

医療機関担当者は、自施設で構築する試験特有のプロセスが、重要なプロセス及びデータの質の確保を通じて臨床試験全体の質の確保に寄与することを俯瞰的にイメージしながら、臨床試験全体の質の確保にとって重要なプロセスやデータに注力した実務を行うことが望ましい。効率的なプロセス構築とリスクに応じたアプローチを実現するため、医療機関担当者は臨床試験の重要なプロセス及びデータについて積極的にスポンサーからの情報共有を求め、十分な理解のため、必要に応じて対話の機会を設けることが重要である。また医療機関担当者には、自施設の通常診療のプロセスと試験特有プロセスとの差異を特定し、実施計画書や関連手順に存在する実務上のリスクをスポンサーにフィードバックすることも求められる。重要なプロセス及びデータの質に影響があると考えられる場合には、実施計画書や関連手順の見直しを検討するため、早い段階でスポンサーに伝達し、対話する必要がある。この取り組みによって、他の医療機関を含め試験全体で、より安全な参加者の保護と、より効率的な試験業務による試験結果の信頼性確保を実現できる可能性がある。

- ・リスクに応じたアプローチの徹底

重要なデータを効率的に収集するために、スポンサーだけではなく医療機関にも「逸脱ゼロ」ではなく「重要でないプロセスやデータに関する逸脱を許容する」視点を持つことが求められる。重視すべきは、リスクに応じたアプローチに基づいて医療機関プロセスを必要に応じて見直すことによって、重要なプロセス及びデータに関するリスクの顕在化（Issue の発現）や Issue の再発を防止することである。重要度に依らず全てのリスクを同等に取り扱った「逸脱ゼロ」の追及は求められていないことを理解し、臨床試験の目的に応じた重要なプロセス及びデータについてモニタリング担当者を含むスポンサーと十分に対話しながら、リスク対策すべき対象項目を明確化して実務に取り組むことが重要である。医療機関担当者の交代が発生しうることも考慮し、担当者に依存せずリスクに応じたアプローチ及び対話重視の文化が維持されるよう、責任医師が各担当者の理解度や取り組みの状況を継続的に評価することが望ましい。逸脱の多寡によって医療機関担当者を評価するような慣習がある場合は、見直すべきである。

4.3 不要なデータ収集の回避

4.3.1 不要なデータ収集とは

実施計画書は、リサーチクエストに答えるために必要な情報を収集するよう設計されているため、本来「不要なデータ収集」はないと考えられてきた。しかしながら、2020年の北海道大学病院からの報告では、治験における併用薬に伴う不要3項目（用法、用量、投与経路）のデータ収集の実態調査の結果、2011年に製薬協が提言した「データ収集の簡略化」が実現できていないばかりか、これに逆行する状況が指摘されている²⁰⁾。使用用途が具体的に定まっていなまま、集計や考察に使うかもしれないという考えから過剰なデータ収集をすることや、過去試験のCRFのフォーマットを十分な検討の無いまま流用し、当該試験に本来必要のない情報まで収集することなどがこの状況を引き起こす一因となっている可能性がある。

2021年のタフツ大学からのImpact Reportによれば、Phase 3試験のデータ収集量は10年前と比較し3倍にも増加しているとの報告もあるが²¹⁾、このように収集データ量が増加傾向にある昨今では、不要なデータ収集を回避し効率化することは重要な課題である。この点はICH E8 (R1)でも「本質的な活動に労力を集中すべきである」、「本質的ではない活動とデータ収集を試験から除くことを検討すべきである」、「リソースは、重要な誤りを特定して防止又は制御するために割かれるべきである」と述べられている。収集データ量が増加すると、これに応じて実施計画書の規定や関連手順が複雑化することにより、Issueが多発して臨床試験の効率性が損なわれることや、参加者への負荷が増加する可能性も考えられる。

不要なデータ収集の実状と、これを回避し目的に応じて必要なデータを選択的に収集することの重要性については、以下に示すとおり、これまでも様々な観点で提言されている。4.3.2項で紹介する効果や対応とともに確認いただき、臨床試験に関与する全ての担当者がデータ収集項目について改めて考え、行動することで臨床試験の効率化と参加者の負担軽減に繋げていただきたい。

<参考資料>

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会タスクフォース1 「治験の効率的実施を目指した医療機関での品質管理—治験依頼者の視点から— (2011年6月)」²²⁾

4.3項にCRFとして取得するデータを最低限とすることを提言している。過剰と思われるデータが取得されている背景についても考察している。

医薬品評価委員会シンポジウム2011 「治験データ（有効性を除く）の収集項目と収集手順を考える—必要な情報とは何か、必要な情報をいかにもれなく効率的に収集するか—」²³⁾

併用薬や既往歴の詳細は一部の安全性評価に使用されるだけで使われないデータが多く非効率である。必要な場合のみ、有害事象のページで収集するなど工夫して必要なデータに絞った収集をすることを提言している。

ICH E19 (安全性データ収集の最適化)²⁴⁾

2022年9月にStep 4に到達したガイドライン。安全性プロファイルが特徴づけられた (safety profile well characterized) 医薬品について、臨床試験で収集すべき安全性情報を必要なものに絞り込む方法を提言している。スポンサーが試験毎に収集すべき安全性情報をRBAの手法を用いて検討することで、臨床開発の後期に行われる臨床試験におけるデータ収集の負荷軽減に繋がる可能性や、当該検討に際して規制当局と事前合意すること等の留意点についても言及されている。

4.3.2 不要なデータ収集の回避によって得られる効果と必要な対応

(試験計画者)

収集するデータ量が減ることで、試験計画者はデータセットの作成、レビュー、固定にかかる工数やコストを削減でき、重要な領域にリソースを注ぐことによって質を向上させることができる。また本質的な活動に労力を集中することによりタイムラインを前倒しできる可能性もある。そのために、試験計画者はリサーチクエスチョンへの回答を最優先にした試験計画を立案し、目的を達成するために必要なデータ収集のみを計画すべきであり、当該試験において必要のないデータがないか、データ収集にかかる負荷やコストを鑑みて検討すべきである。

データ収集にかかる負荷やコストについては、必要に応じて医療機関担当者等と意見交換する場を設けることも有用であり、これにより 4.4 項に示す医療機関等の現場の声の反映にも繋がる。

また、当該試験のリサーチクエスチョンへの回答には直接的に関わらないが、臨床開発計画の一環として他試験との比較や競合薬剤との差別化などを目的に収集されるデータも存在する。このように収集の可否を一朝一夕に判断することが難しいデータについても、試験の目的に照らして重要度を継続的に評価し、リスクがない又は低いと判断できた場合は、それらのデータを収集しない、もしくは収集する場合も質の確保にリソースを注力しないことを検討いただきたい。

(モニタリング担当者)

収集するデータ量が減ることで実施計画書は明瞭簡潔となり、モニタリング担当者は臨床試験の重要かつリスクのある内容に焦点を当てたモニタリングを実施しやすくなる。収集目的が明確でないと考えられるデータについては、その収集目的を試験計画者に確認し、データ可否を再確認する機会を試験計画者に与えることが重要である。また、このような機会を通して、モニタリング担当者がデータ収集の意義を適切に理解することにもなる。

(医療機関担当者)

収集するデータ量が減ることで、医療機関担当者は重要なプロセス及びデータによりリソースを注力できるようになるため、重大な Issue（逸脱等）の減少が期待できる。そのために、収集目的が明確でないと考えたデータについて、可能であれば試験計画に近い段階からスポンサーに対してその収集可否を再検討するように働きかけることを意識いただくことが望ましい。

現状として、スポンサーが医療機関担当者へ実施の相談をする時期には実施計画書及び関連手順が既に完成している場合が多いものの、医療機関等の現場の声を可能な限り反映するため、当該試験の目的達成のために通常診療との乖離により生じるリスクや参加者の負荷を軽減するにはどのようにしたらよいか、医療機関担当者にも積極的に情報発信・提案していただきたい。

4.4 実施可能性を重視した実施計画書や関連手順の検討

臨床試験の一貫した品質マネジメントを行うためには、クオリティ・バイ・デザインの考え方に基づき計画段階で医療機関での実施可能性を十分に考慮して実施計画を最適化するとともに、実施段階での継続的な改善を図る必要がある。この考え方は、ICH E8 (R1) でも「運用上の CTQ 要因」として、「試験の成功の基となるものは、科学的に正当で、かつ運用上実施可能な実施計画書である。実施可能性の評価には、運用上の観点から臨床開発の成功に影響を及ぼす可能性のある、試験デザイン及び実施上の要因の検討が含まれる。」と述べられている。

一方で、医療機関選定調査時に当該試験の手順が一般的な医療機関の通常診療手順や慣行と大きくかけ離れていることが発覚するケースや、医療機関で治験を開始する段階になって検査スケジュールの時間的制約や運用上の特殊な要件等、実施計画書規定上の障壁や手順上の問題点が明らかになるケースも散見される。

実施可能性を重視して実施計画書や関連手順を検討することの重要性は、以下に示すとおり過去にも提言されているため、本書と合わせて一読いただきたい。

<参考資料>

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会タスクフォース 1 「効率的な Feasibility 調査方法の検討に関する報告書 (2016 年 6 月)」²⁵⁾

3 章に実施計画を立案する際の調査の実態及び問題事例をまとめている。また、3.3 項では、調査における留意点についても提言している。

4.4.1 実施計画書や関連手順の設計に関する課題及び解決策

実施計画書や関連手順の設計に関する代表的な課題として、通常診療と乖離した実施計画書の規定や手順が設定されることでプロセス管理が難しくなることが挙げられる。

(試験計画者)

実施計画書や関連手順の作成時には、医療機関での検査手順や参加者の動線等も意識して、複雑な手順をできるだけ回避するように計画すべきである。そのために、患者や医療者を含む幅広い担当者から意見を求めることも有用である。本件については 4.4.2 項も参照いただきたい。

臨床試験を計画する上では、実施計画書の規定だけでなく、中央検査機関、中央画像読影機関、検体の輸送会社等、当該試験で活用する外部ベンダーに関連する手順についてもクオリティ・バイ・デザインの考え方を念頭に置き、医療機関における実施可能性や効率性を検討する必要がある。複雑な手順の回避を検討する上では、eSource の活用など、新しいテクノロジーの導入も有用と考えられる。TransCelerate は eSource を 1) Electronic Medical Records/Electronic Health Records、2) Devices & Apps、3) Non-CRFs、4) Direct Data Capture の 4 種類に分類しているが²⁶⁾、様々な手法の中から、試験の目的と医療機関のプロセスを理解した上で適切な手法を導入することで、例えば原資料から CRF へのデータ入力作業の省力化や、医療機関への来院を減らすことによる参加者の負担軽減ができ、医療機関での実施可能性の向上や、効率的な質の確保を実現できる可能性がある。

実施段階では、モニタリング担当者を介して医療機関担当者からのフィードバックをタイムリーに聴取し、臨床試験の実施可能性を継続的に評価することが望ましい。例えば実施計画書の重

要なプロセスに通常診療の手順との乖離があった場合、すり合わせを行わずに運用し続けると、参加者や医療機関への負担が増し、正しいデータも得られないといった状況に繋がりがねない。また、実施可能性の低さから参加者登録の遅延も起こりうるだろう。このような状況では、臨床試験の質の確保が困難になるとともに、プロジェクト全体のスケジュールが遅延するといったデメリットが生じる。

臨床試験の質を効果的かつ効率的に確保するには、各臨床試験に固有の戦略と活動が必要であり、柔軟なアプローチが重要である。

なお、実施計画書や関連手順のほとんどが海外の組織で作成されるグローバル試験では、個々の参加国・地域の医療習慣や通常診療の手順を考慮した実施計画書及び関連手順を設計することが困難な場合も考えられる。当該臨床試験を日本で実施する際のリスクを特定し可能な限り早期に海外の担当部門に伝達し、試験の計画段階から当該リスクへの対策について積極的に検討を依頼することは、日本での実施可能性を向上させるだけでなく、当該試験自体の実施可能性を向上させることに繋がる可能性もある。試験計画者には、グローバル試験に対しても試験の現場の声を積極的に届けていただきたい。

(モニタリング担当者)

モニタリング担当者も、実施可能性の高い実施計画書の作成に寄与できるため、当事者意識を持って積極的にクオリティ・バイ・デザインに取り組む姿勢が重要である。

試験計画段階では、過去に実施した臨床試験で実施計画書や関連手順と通常診療との乖離が生じ、プロセス管理が難渋したポイントを記録し、モニタリング担当者の立場から試験計画者へフィードバックすることや、試験計画者もアクセスできるデータベースに事例やノウハウを集積し、共有する体制を構築することも有用と考える。このような仕組みがあれば、試験計画者は新規の実実施計画にあたって、すでに過去の試験で経験した類似の課題に計画段階で対処できるため、将来にわたり臨床試験の質が継続的に向上することが期待できる。

試験実施段階では、医療機関から改善提案を受ける背景には通常診療との乖離が生じている可能性があること、また通常診療との乖離は治験実施上のリスクになり得ることを認識し、具体的にどの規定や手順が通常診療と乖離しているのか、医療機関のフィードバックを直ちに試験計画者に伝達することが望ましい。リスクに基づいて実施計画や関連手順が見直しされない場合、主要エンドポイントが適切な方法で評価されないといった CTQ 要因に影響する Issue が発現する可能性がある。医療機関からの声をタイムリーに試験計画者に伝達することで CTQ 要因に影響する逸脱を未然に防止し、臨床試験の質を確保あるいは改善できる可能性がある。

(医療機関担当者)

試験の計画段階で医療機関から試験計画者に意見を挙げることは重要である。通常診療の手順あるいは医療機関の標準的なプロセスと試験計画の乖離を試験計画者が把握できれば、より実施可能性の高い実施計画書の作成が可能になる。この目的で、試験共通の重要なプロセスに関する自施設の標準プロセスを公開することもできる。

実施段階で医療機関が実施計画書や関連手順に対応できない場合、医療機関のプロセスに改善の余地がある、あるいは当該規定や手順が通常診療の手順・慣行や一般的な治験プロセスから乖離している可能性が考えられる。前者の場合は、「今日から始める！医療機関で行うプロセス管理」も参照いただき、医療機関のプロセスを見直していただきたい。後者の場合は、医療機関で特定した関連するリスク（特に、重要なプロセス及びデータに関連するもの）とともにモニタリング

担当者に伝達し、スポンサーによる臨床試験の実施可能性の再評価とそれに伴う変更の検討結果を確認することが考えられる。

重要なプロセス及びデータの質に影響があると考えられる場合には、参加者の安全性確保や試験結果の信頼性確保を目的に実施計画書や関連手順の変更が検討される場合もあるため、医療機関選定調査時等、当該試験情報が共有された時点から意識し取り組んでいただきたい。

4.4.2 患者を含む利害関係者の声の反映

臨床試験を実施する上で、参加者である患者の協力は不可欠である。そのため、臨床試験を計画する際、実施計画書の具体的な来院・検査規定が患者にとってできるだけ負担なく運用可能となるよう、実際の患者に意見を求めることが有用である。また、医薬品開発の最終顧客は未来の患者である。実際に患者の声を反映し、通常診療の環境を考慮して設計した実施計画書によって臨床試験結果が得られれば、当該医薬品の上市後の顧客（患者）満足に繋がり、速やかな市場展開も期待できる。

ICH E8 (R1) では、患者や医療者を含む幅広い利害関係者からの情報は臨床試験のデザインに最も有用と述べられており、この取り組みは 4.4.1 項で述べた実施計画書や関連手順の実施可能性の検討でも大きな効果を発揮すると考えられる。

特に患者からの声については、臨床評価部会で Patient Centricity の概念に基づいた検討を行い、「患者の声を活かした医薬品開発」を進めるための下記の報告書を製薬協ウェブサイトで公開している。具体的な取り組み事例や患者・患者団体との協働の進め方等を紹介しているため、本書と合わせて一読いただきたい。なお、患者の声を基にして、より良い実施計画書や関連手順が設計できたという実績は、インタビューに応じた患者や患者団体、該当する臨床試験参加者にフィードバックすることが望まれる。

- ・ 患者の声を活かした医薬品開発 ²⁷⁾
- ・ 製薬企業が Patient Centricity に基づく活動を実施するためのガイドブック（2019 年版 ²⁸⁾、2022 年版 ²⁹⁾

TransCelerate は、患者団体への意見聴取に際し活用可能な Patient Protocol Engagement Toolkit (P-PET) の日本語版を「Solutions Available in Additional Languages ³⁰⁾」として公開している。参加者や医療機関担当者に対して臨床試験の前後でアンケート調査を行い、将来の臨床試験において見直すべき実施計画書規定や関連手順について知見を得ることも可能である。

患者団体以外の外部の利害関係者として Key Opinion Leader 等の有識者に意見聴取するケースもあるが、このような場合には、試験の目的と具体的な試験手順をできるだけ明確に共有した上で、通常診療での医療慣行や最新の治療トレンドを考慮すると試験実施段階でどのような問題が生じるか、また、医療機関での実施可能性を高めるにはどのような試験手順が適切であるか、具体的に協議することを意識いただきたい。

このような取り組みを介して、スポンサーが患者、医療者を含む幅広い利害関係者と信頼関係に基づいて協働することにより、効果的・効率的な臨床試験の実施と、その先にある医薬品開発の目的の達成に繋がることを望まれる。

4.4.3 スポンサーの組織構造やタイムラインに関する課題及び解決策

スポンサーが臨床試験を企画立案する際は、プロジェクトの目標マイルストーン遵守（1例目の症例登録など）が最重視されやすい。また、複数の会議体による段階的な検討を必須とする承認プロセスや、SOPで規定された煩雑な手順等、スポンサーの組織構造に起因する制約から、臨床試験の実施可能性に関する検討に基づき実施計画書や関連手順を最適化するための十分な時間が確保できないケースが散見される。この場合、2章で説明したCTQ要因に関連するリスクが試験計画者によって実務レベルの軽減策に適切に落とし込まれず、結果として実施可能性の損なわれた実施計画書や関連手順が作成されることになる。

医薬品開発ではタイムラインの遵守も非常に重要であるが、試験計画が医薬品開発の目的の達成に大きく寄与するという意識を、臨床試験を実施する本質的な目的に立ち返りながら実施計画書や関連手順を設計できるようにタイムラインを設定することも必要と考える。試験計画段階で検討に要する時間やリソースは増えるかもしれないが、煩雑な手順や実施可能性の低い規定が除かれることで、結果的に効率的な臨床試験の実施が期待できる。社内業務を最適化、効率化するために、煩雑な手順を規定したSOPを見直すことも一案である。また、試験実施段階では、プロジェクトの目標マイルストーンを遵守することよりも、医療機関担当者が実施計画書の内容と重要なプロセス及びデータを十分に理解し、医療機関担当者とモニタリング担当者が対話に基づき試験特有のリスクに応じたプロセスを構築することを重視するよう意識していただきたい。

4.5 継続的なリスク／Issue レビュー

臨床試験の質は試験計画時に十分に作り込まれることが理想的であるが、試験開始後に想定外のリスクや Issue が発現する可能性がある。クオリティ・バイ・デザインの考え方に基づき臨床試験の PDCA サイクルを回す上で重要になるのが、継続的なリスク／Issue レビューである。ICHE8 (R1) でも「試験が開始されてから新たな問題や予期しない問題が発生する可能性があるため、蓄積された経験と知見に加え、CTQ 要因を定期的に見直すことにより、リスクを制御する方法の調整が必要かどうかを判断すべき」と述べられており、継続的なリスク／Issue レビューが求められている。

継続的なリスク／Issue レビューによりスポンサーにとっては CTQ 要因に関するリスク軽減を図るとともに、医療機関にとってもプロセスを効果的で実施可能性の高いものに改善することが期待される。双方が積極的に継続的なリスク／Issue レビューに取り組むことで、試験実施中の業務効率化にも繋がると考える。

各担当者の取り組みの例を以下に提示する。

(試験計画者)

クオリティ・バイ・デザインの考え方に基づくと、試験開始後にモニタリング担当者及び他の担当者から得られるフィードバックを通して試験計画者が継続的なリスクレビューを行い、想定外のリスクの有無や策定したリスク軽減策の有効性を確認し、必要に応じて実施計画や運用手順に反映して改善することが重要である。リスクレビューの結果はモニタリング担当者を通じて医療機関担当者にも共有する。これにより再びフィードバックを得られるようになり、継続的なリスクレビューが可能となる。

試験実施中の Issue についても、各医療機関での Issue 発現状況を横断的に確認することで継続的な Issue レビューを行い、新たに顕在化する可能性があるリスクや施設横断的に発現している Issue、それらの検出可能性及び影響の大きさを評価し、予防措置（リスク軽減策）や是正措置を検討することが重要である。Issue の要因が実施計画書や関連手順にある場合には、これらを改訂することも予防措置／是正措置に繋がる。スポンサーが配布したレターによる読み替えや、膨大な Q&A による解釈の統一に代表される従来の運用での対処では、重要な変更の見落としや、情報や文書の管理が行き届かないことにより予防措置／是正措置の効果が不十分となる可能性や、新たなリスクに繋がる可能性がある。試験計画者には簡潔明瞭で一貫した実施計画書や関連手順を考慮した対応をお願いしたい。

(モニタリング担当者)

モニタリング担当者は、担当する医療機関の Issue の発現状況や傾向などを踏まえて継続的なリスクレビューを行い、想定外のリスクが生じていないかを確認し、試験計画者にフィードバックすることが重要である。

試験計画者によるリスクレビューの結果として実施計画書や関連手順の変更などが行われる場合、モニタリング担当者は試験計画者の意図を的確に把握し、医療機関担当者に伝達すべきである。試験計画者と医療機関担当者、それぞれとの積極的なコミュニケーションがリスク軽減に繋がることを念頭に置き、モニタリングを通してリスクレビューし、実施計画及び実施プロセスの改善に取り組んでほしい。

担当する医療機関で Issue が発現した場合は、医療機関担当者を中心として検討した根本原因及

び是正措置の妥当性を確認するとともに、継続的な Issue レビューにより是正措置の有効性を評価することが重要である。Issue の内容によっては、他施設にも情報共有し、各施設のプロセス見直しの契機とすべきである。そのためにはモニタリング担当者間の積極的なコミュニケーションも不可欠である。また、Issue の根本原因が、医療機関のプロセスではなく実施計画書の規定や関連手順にある可能性もある。その場合には複数の医療機関、あるいは複数の参加者に同様の Issue が発現してしまうリスクがある。試験計画者とも積極的にコミュニケーションを取り、Issue に関する情報を共有することで、試験計画者による継続的なリスク／Issue レビューを支援することが求められる。

(医療機関担当者)

臨床試験に取り組む中で新たなリスクを特定した場合に、医療機関担当者が自施設のプロセスを再度見直し、不足があればプロセスを積極的に改善することで継続的なリスクレビューを行うことが重要である。他施設で発現した Issue 事例も参考とし、同様の Issue が発現するリスクが自施設にないか、現行のプロセスでリスクを軽減できているかを確認することも重要となる。

重大な Issue が発現した場合には根本原因を分析して是正措置を検討し、同様の Issue が再発していないことを継続して確認することが重要である。自施設でどのような Issue が発現したかを取りまとめ、試験横断的に Issue の発現状況を評価することも望まれる。ある臨床試験で発現した Issue を自施設内で情報共有することで、別の臨床試験で同様の Issue が発現することを防げる可能性がある。このとき、複数の臨床試験に活かせるようにするためにも、Issue の根本原因が「教育不足」や「失念」など、担当者個々に依存する偶発的な原因であるのか、あるいは組織的な「プロセスの不備」によるものなのかを正確に分析することが重要である。継続的な Issue レビューを通じて実施プロセスの維持・改善を図ることで、同様の Issue が発現するリスクが軽減され、組織・プロセスとして臨床試験の質を確保することが可能となる。

おわりに

これまでに臨床評価部会では臨床試験の実施段階における医療機関主体のプロセス管理と、それを前提としたプロセスに焦点を当てたモニタリングにより臨床試験の質を確保することを提言してきた。しかしながら、臨床試験の質は実施段階のみで確保されるものではなく、その計画段階から検討されるべきものであることを忘れてはならない。

本書は臨床試験のクオリティ・バイ・デザインの考え方と、この考え方を基に計画から実施まで一貫して行う臨床試験の品質マネジメントについて紹介した。また、具体的な実務上の課題に触れながら、臨床試験に関わる全ての担当者が、どのように個々の品質改善の取り組みを行い、臨床試験全体の質の確保に貢献するかを常に意識して行動することの重要性を示した。

臨床試験の計画に関わる試験計画者には、実施計画を構築するにあたり、計画が臨床試験の目的の達成に与える影響を考慮するのはもちろんのこと、医療機関やモニタリングの実務に与える影響も十分に評価し、計画に反映するために、治験に関わる様々な担当者との対話を積極的に取り入れることを検討いただきたい。

また臨床試験の実施に関わるモニタリング担当者や医療機関担当者には、本書を参考にして臨床試験の品質マネジメントをより大枠から理解いただき、実施段階での品質マネジメントが臨床試験の結果にどのように寄与するのかを考えながら、効果的かつ効率的な臨床試験の実施を推進いただければ幸いである。実施段階での品質マネジメントに関する具体的手法については過去の臨床評価部会の提言も参考にしていただき、医療機関で主体的に行うプロセス管理、プロセスに焦点を当てたモニタリングの習慣化を進めていただきたい。

医薬品開発と臨床試験の全体構造を考えた上で、計画から実施にいたる全ての担当者が、当該臨床試験の「目的に適合した質」の意識を共有できていることが重要である。本書で提案したクオリティ・バイ・デザインの考え方を定着させ、標準プロセスとして実務に落とし込むには、時間も労力もかかるかもしれない。しかし、試験計画段階から実施段階を経て承認申請の段階に至るまで一貫した品質マネジメントに取り組める体制を構築してしまえば、担当者の経験や知識・スキルのみならず、どのようなタイプの臨床試験に取り組む場合でも効果的・効率的な対応が可能になると考える。

医薬品開発の最終顧客は未来の患者である。革新的で有用性の高い医薬品をより早く患者へ届けるためにも、目的に適合する質を確保した臨床試験の実施と効率性の両立が重視されるべきであり、そのために臨床試験に関わる全ての担当者が、自身のひとつひとつの実務を試験全体の品質マネジメントに紐づけて考え、対話を基にしたひとつのチームとして責任を果たすことが重要である。自身の所属組織での意識変容、行動変容の促進にあたり本書を参考にしていただき、研修などでも活用いただけることを期待している。

参考文献

- 1) ICH E8 (R1) General Considerations for Clinical Studies (Version: 06Oct2021)
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf
- 2) ICH E6 (R2) Guideline for Good Clinical Practice (GCP) (Version: 09Nov2016)
https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
- 3) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について
令和元年 7 月 5 日 薬生薬審発 0705 第 3 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知
<https://www.pmda.go.jp/files/000230468.pdf>
- 4) 「臨床試験の一般指針」の改正について
令和 4 年 12 月 23 日 薬生薬審発 1223 第 5 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知
別添：ICH E8 (R1) 臨床試験の一般指針 ガイドライン
<https://www.pmda.go.jp/files/000250244.pdf>
- 5) ICH E6 Good Clinical Practice (GCP) Principles (Draft Version: 19May2023)
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_DraftGuideline_2023_0519.pdf
- 6) ICH M11 Clinical Electronic Structured Harmonised Protocol (CeSHarP) (Draft Version: 27Sep2022)
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M11_draft_Guideline_Step2_2022_0904.pdf
- 7) 今日から始める！医療機関で行う臨床試験のプロセス管理
2021 年 7 月 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース 2
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/clinical_trial_pm.html
- 8) 医療機関のプロセス管理を考慮したモニタリング
2022 年 10 月 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース 2
(臨床評価部会加盟会社及び日本 CRO 協会加盟会社に限定公開)
- 9) GCP リノベーションがもたらす質の管理技術の転換
2023 年 2 月 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構「地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、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資材の作成に資する研究」研究班 (小居小班)
集合研修 小宮山靖氏特別講演講義資料
<https://www.amed.go.jp/content/000111476.pdf>
- 10) CTTI Recommendations: Effective and Efficient Monitoring as a Component of Quality Assurance in the Conduct of Clinical Trials
https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Monitoring_Recs.pdf

- 11) Landray, M.J., Grandinetti, C., Kramer, J.M. et al. Clinical Trials: Rethinking How We Ensure Quality. *Ther Innov Regul Sci* 46, 657–660 (2012).
<https://doi.org/10.1177/0092861512464372>
- 12) 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
- 13) CTTI QbD (Quality by Design) Toolkit – What is Quality by Design? PowerPoint Slide presentation
https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/08/CTTI_QbD_Toolkit_What_Is_QbD.pdf
- 14) CTTI Quality by Design Overview
<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/quality-by-design/>
- 15) QbD に基づく研究計画作業手順
令和 4 年度 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構「Quality by Design を用いた研究計画立案及び実装を可能とする研究支援体制の構築」研究班（松山小班）
<https://www.amed.go.jp/content/00011451.pdf>
- 16) QbD コミュニケーションシート
令和 4 年度 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構「Quality by Design を用いた研究計画立案及び実装を可能とする研究支援体制の構築」研究班（松山小班）
<https://www.amed.go.jp/content/00011452.pptx>
- 17) Target Product Profile テンプレート
令和 4 年度 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構「Quality by Design を用いた研究計画立案及び実装を可能とする研究支援体制の構築」研究班（松山小班）
<https://www.amed.go.jp/content/00011453.docx>
- 18) QbD Protocol Brushing Up Process
令和 4 年度 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構「Quality by Design を用いた研究計画立案及び実装を可能とする研究支援体制の構築」研究班（松山小班）
<https://www.amed.go.jp/content/00011454.pdf>
- 19) リスク評価表テンプレート
令和 4 年度 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構「Quality by Design を用いた研究計画立案及び実装を可能とする研究支援体制の構築」研究班（松山小班）
<https://www.amed.go.jp/content/00011455.xlsx>
- 20) 小寺ら(2021). 治験における併用薬に伴う不要 3 項目のデータ収集の実態調査. 薬理と治療 Volume 49, Issue 4, 502 - 505.
<http://www.pieronline.jp/content/article/0386-3603/49040/502>
- 21) Tufts Center for the Study of Drug Development: Rising Protocol Design Complexity is Driving Rapid Growth in Clinical Trial Data Volume. *Impact Report* Vol. 23, No. 1 (2021).
<https://csdd.tufts.edu/impact-reports>

- 22) 治験の効率的実施を目指した医療機関での品質管理－治験依頼者の視点から－
2011年6月 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース1
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc00000064bz-att/chiken_hinshitsu.pdf
- 23) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会シンポジウム 治験データ（有効性を除く）の収集項目と収集手順を考える－必要な情報とは何か、必要な情報をいかにもれなく効率的に収集するか－ 2011年3月1日
- 24) ICH E19 A Selective Approach to Safety Data Collection in Specific Late-stage Pre-approval or Post-approval Clinical Trials (Version: 27Sep2022)
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E19_Guideline_Step4_2022_0826_0.pdf
- 25) 効率的な Feasibility 調査方法の検討に関する報告書
2016年6月 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会
<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/feasibility.pdf>
- 26) eSource (TransCelerate)
<https://www.transceleratebiopharmainc.com/initiatives/esource/>
- 27) 患者の声を活かした医薬品開発 製薬企業による Patient Centricity
2018年6月 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース3
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc0000005m95-att/patient_centricity.pdf
- 28) 製薬企業が Patient Centricity に基づく活動を実施するためのガイドブック（2019年版）
2019年9月 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース3
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/rfcmr00000001oj2-att/patient_centricity2.pdf
- 29) 製薬企業が Patient Centricity に基づく活動を実施するためのガイドブック（2022年版）
2022年3月 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 継続課題対応チーム5
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/rfcmr00000001oj2-att/patientcentricity_guide_202203.pdf
- 30) Solutions Available in Additional Languages (TransCelerate)
<https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/solutions-available-in-additional-languages/>

コラムの参考書籍

- ・ ISO 9001:2015(JIS Q 9001:2015) 要求事項の解説
中條武志、棟近雅彦、山田秀、品質マネジメントシステム規格国内委員会
- ・ [2015年改訂対応] やさしいISO 9001 品質マネジメントシステム入門 [改訂版]
小林 久貴、日本規格協会
- ・ ISO 9001:2015 プロセスアプローチの教本－実践と監査へのステップ 10
小林 久貴、日本規格協会
- ・ ISO9000 の知識＜第3版＞
中條武志、日経文庫
- ・ 治験 PM/QMS ポケット資料集（2023年版）
ポケット資料集製作委員会

臨床評価部会 **クオリティ・バイ・デザインの考え方に基づく効果的・効率的な臨床試験
の質の確保～計画から実施まで一貫した品質マネジメントを目指して～**

資料作成者

大鵬薬品工業株式会社	篠原 貴	(リーダー)
MSD 株式会社	酒井 優	(サブリーダー)
アストラゼネカ株式会社	阪井田 雅昭	(サブリーダー)
武田薬品工業株式会社	植田 晃大	
第一三共株式会社	坂田 未希	
アステラス製薬株式会社	塩見 輝朗	
協和キリン株式会社	高木 謙一	
キッセイ薬品工業株式会社	高橋 宏治	
マルホ株式会社	田中 健太郎	
ブリストル マイヤーズ スクイブ株式会社	對馬 玲子	
田辺三菱製薬株式会社	津田 英高	
中外製薬株式会社	坪井 彩	
大塚製薬株式会社	富田 真也	
杏林製薬株式会社	堀野 雅人	
丸石製薬株式会社	南 昌彦	
アッヴィ合同会社	山本 和幸	
帝人ファーマ株式会社	矢野 礼佳	
大正製薬株式会社	湯浅 美幸代	
日本イーライリリー株式会社	湯川 正之	

監修

部会長	松澤 寛	アステラス製薬株式会社
担当		
副部会長	藤岡 慶壮	住友ファーマ株式会社
推進委員	實 雅昭	バイエル薬品株式会社

以上の資料作成に当たり、医薬品評価委員会 佐野副委員長ならびに本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。