

ICH E6(R3) 時代の幕開け : Clinical Data Manager
のこれから
—CTQ 要因の特定により Clinical Data Manager の業
務はどう変わっていくのか—

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会

データサイエンス部会

2024 年度タスクフォース 1-3

2026 年 4 月

目次

略語一覧.....	3
1. はじめに.....	4
2. QbD を導入した DM 業務のあるべき姿について.....	5
2.1 QbD と CTQ 要因.....	5
2.2 データライフサイクルとデータガバナンス.....	6
3. CTQ 要因の事例.....	7
3.1 Quality by Design (QbD) Case Study: Alexion.....	8
3.2 Quality by Design (QbD) Case Study: Duke Clinical Research Institute.....	10
3.3 Quality by Design (QbD) Case Study: The Medicines Company.....	12
3.4 CTQ 要因に対する CDM の貢献.....	14
4. CTQ 要因を踏まえた品質管理と CDM との関わり.....	16
5. CTQ 要因の特定により CDM の業務はどう変わっていくのか.....	18
5.1 治験の準備段階.....	19
5.2 治験の実施中.....	22
5.3 治験の終了後.....	23
6. おわりに.....	23
引用文献.....	25

略語一覧

略語	用語	本文書における定義
CDM	Clinical Data Manager	クリニカルデータマネジャー
CRF	Case Report Form	症例報告書
CTQ 要因	Critical to Quality Factor	質に関する重要な要因
CTTI	Clinical Trials Transformation Initiative	臨床試験の質・効率の向上を目指す米国の団体
DM	Data Management	データマネジメント
EDC	Electronic Data Capture	臨床試験データを電子的に取得する仕組み
EHR	Electronic Health Record	電子健康記録。個人のデジタル健康情報。組織の敷地外にも移動できる
ePRO	electronic Patient Reported Outcome	電子患者報告アウトカム
eTMF	electronic Trial Master File	臨床試験（治験）に関する必須文書を電子的に管理するシステム
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
RACT	Risk Assessment and Categorization Tool	TransCelerate BioPharma が主体となって開発した、臨床試験の成功や品質に影響するリスクを特定し、分類し、管理するための、標準化されたリスクアセスメントツール

1. はじめに

臨床試験の品質管理はこれまで、収集されたすべてのデータから可能な限りエラーを排除することを主眼に置き、多大なリソースを投入するかたちで進められてきた。2016年にICH E6(R2)が Step 4 に到達し、リスクベースドアプローチの考え方が示されたことは、こうした従来の発想を見直す大きな契機となった。試験開始前にリスクを特定・評価し、予防的に対応するという概念は、現在では一定の理解と共通認識を得るに至っている。しかし、その一方で、日々の実務においては必ずしもリスクの重要度に応じたリソース配分が行われているとは言えず、理想と現実の間には依然として隔たりが存在している。

その原因の一つとしては、リスクの構成要素である「重要性」(Criticality)に十分なメリハリを持たせられなかった点が挙げられる。この「重要性」とは、試験参加者の保護やデータインテグリティ、試験結果の信頼性や目的の達成に影響を与える「試験の質」に対してどれだけ影響があるか、という意味である。「重要」と判断された項目の中で、「試験固有の特性から特に注視すべき要因」(例：ある試験の主要評価項目の評価方法)と「多くの試験で共通する、既存のプロセスで管理可能な要因」(例：一般的な試験の有害事象の評価方法)とを十分に区別できていないまま、前例を踏襲した画一的な業務に縛られる構造が続いていた。加えて、後者のような多くの試験に共通する部分は標準化された手順や確立されたプロセスによって典型的な問題が起こりにくくする、つまり、適切な品質を「あらかじめ」確保することが前提である、という考え方も十分に取り入れられてこなかった。

このような状況下では、リスク管理は形骸化しやすい。例えば、以下のような状況が例として挙げられる。

- リスク管理計画がほぼ過去の試験の使いまわしになっており、試験固有の質や、それに関連するリスクが試験関係者間で議論されていない
- RACT を作成すること自体が目的化してしまい、試験開始後の見直し等が行われていない
- 重要なデータ/プロセスを定義しているが、リスク低減策を各種手順書等にまで落とし込みがされず慣れ親しんだプロセスを踏襲している
- CDM とモニタリング担当で重要なデータに対するレビュー観点が曖昧なまま運用されている

こうした背景を踏まえると、臨床試験の品質管理のあり方そのものを、改めて見直す時期に来ていると言える。ICH E6(R2)の運用上の課題を整理した「GCP リノベーション」に関する Reflection Paper が合意され、国内においても具体的な検討や取り組みが進められてきている。ICH E8(R1)の改訂により、試験の実施段階で品質を担保するのではなく、試験計画段階から質を設計する(Designing Quality into Clinical Studies)という考え方が明確化され、ICH E6(R3)では、その考え方と整合する形で、GCPとしての実装(責務・運用)をより強く促す枠組みが示された。この考え方の中核をなすのが、試験の質にとって極めて重要な要因、すなわち Critical to Quality Factor (以下、CTQ 要因)に着目し、それらを軸としてリスクを管理する Quality by Design (以下、QbD)のアプローチである。

本タスクフォースでは、CDM が GCP リノベーションの中でどのような役割を担い、CTQ 要因が特定された後の試験プロセスにおいて、QbD の概念を踏まえることで DM 業務がどのように変わっていくのかを検討した。

本書は、特定された CTQ 要因を日常業務やデータ管理プロセスにどのように具体的に落とし込むべきかに課題を感じている CDM 中心のメンバーによって作成されたものであり、QbD を CDM の実務に適用するための視点、すなわち CDM の役割を「従来のデータクリーニング中心の役割」から「CTQ 要因に関連するリスクに基づくデータフロー設計やデータレビュー、さらには試験中の継続的な改善活動へ主体的に関与する役割」へシフトしていくための視点を提供することを目的としている。CDM だけでなく、試験の質の保証に関与するステークホルダーにもぜひご一読いただき、CDM の役割が今後どのように変化していくのか理解を深めていただければ幸いである。

2. QbD を導入した DM 業務のあるべき姿について

2.1 QbD と CTQ 要因

ICH E8(R1)3.1 章の記述によると、従来から CDM が行ってきた事後的なデータのレビュー等は、質の保証のプロセスとして重要な部分ではあるものの、臨床試験の質を保証するには十分ではない。

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。(ICH E8(R1) 3.1 臨床試験におけるクオリティ・バイ・デザイン より抜粋)

そのため、QbD の考え方にに基づき、試験のデザイン及び計画の段階から「質 (Quality)」を事前に組み込む活動が、試験の質を確保する上で不可欠である。

QbD の主要な要素として以下の点が挙げられる。

- 試験計画段階から、ステークホルダーが協力して CTQ 要因を特定すると共に管理方針を定めること。
- CTQ 要因に影響を及ぼす重要なリスクを特定・評価し、特定されたリスクに応じたアプローチを適用することで、試験の質を効率的に管理すること。
- 実施上の実現可能性を確保し、不必要な複雑さ・手順・データ収集を避けること。
- 品質管理・品質保証、モニタリング (中央モニタリング等) を通じ継続的にリスクを検出・対処すること。
- 実施中に得られた知見を踏まえたリスクレビューと継続的改善を行い、実施結果や総括

報告書に品質マネジメントの方法を記載すること。

CTQ 要因は、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である。QbD は CTQ 要因を特定することから始まり、特定された CTQ 要因に関連するリスクを評価・管理し、その品質を維持・担保することで実現される。

ICH E8(R1)では、そのリスクを客観的にモニタリングするために必要な試験データが網羅されるとともに、試験データの質が十分であることが必要とされており、ICH E6(R3)ではその試験データの質を確保するための具体的な方策であるデータガバナンスの章が新設された。次項ではデータガバナンスとそこに含まれるデータライフサイクルについて解説する。

2.2 データライフサイクルとデータガバナンス

ICH E6(R3)の 4 章を参考にデータライフサイクルとデータガバナンスについて説明すると、以下のように整理できる。

【データライフサイクル】

①データの取得、②監査証跡を含むメタデータの管理、③データ及びメタデータのレビュー、④データの修正、⑤データの転送、交換、移行、⑥解析前データセット最終化、⑦保存／廃棄に至る一連の過程を指す。

【データガバナンス】

データライフサイクル全体に対してインテグリティ、トレーサビリティ、セキュリティを確保するための方針、役割分担、手順および管理体制を定める枠組みであり、データライフサイクルに関わる全ての人々が協力して取り組むべきものである。

データライフサイクルの各ステップにおけるリスクを想定し、それに対して求められるデータガバナンスの要件を以下に示した。

① データの取得

データの重要性に準じて検証の範囲を決定・実施し、付随するメタデータを含めて取得するとともに、収集時の自動チェックを適切に運用・記録する。

② 監査証跡を含むメタデータの管理

監査証跡やユーザーアクセスログが適切に記録・保持・管理されるよう、その記録対象(種別)、保持期間、アクセス権限に関する要件を決定し、データのトレーサビリティを担保する

③ データ及びメタデータのレビュー

レビュー頻度と深度を決め、レビュー手順、レビュー範囲、モニタリング計画（中央／施設モニタリング）を定め、重要な逸脱や傾向に対するエスカレーションルールを設定する

④ データの修正

データ修正の手順を規定する

⑤ データの転送、交換、移行

データのインテグリティを保持するため、転送プロセスのバリデーションや、照合手順を整備し、データ交換/転送またはシステムの移行をする場合はトレーサビリティを確保するため、その記録を作成する

⑥ 解析前データセット最終化

最終化手順を事前に文書化し、入力データと解析用データセットの照合、欠落や重大エラーの是正基準を定める

⑦ 保存／廃棄

必須記録の保存場所と保持管理、廃棄時の手順を規定する

つまりデータガバナンスは、試験の質を損なうことなく、データライフサイクル全体を運用するために不可欠な枠組みであるといえる。

ここまでの内容をまとめると、確立されたデータガバナンスの枠組みに基づき、特定されたCTQ 要因に影響を与えるリスクに焦点を当て、試験の質の向上を目指しリスクベースでデータライフサイクルを管理することが QbD を導入した DM 業務のあるべき姿である。

なお、具体的な留意点については、ICH E6(R3)で CDM が主体的に関与することが想定される部分に焦点を当てて要約・整理した成果物「ICH E6 (R3) 時代の幕開け：Clinical Data Manager のこれから -CDM に関連する箇所の要約」も参考にされたい。

次章では、QbD の中核である CTQ 要因を事例と共に紹介する。

3. CTQ 要因の事例

以下の3つの事例は、Clinical Trials Transformation Initiative (以下 CTTI)が公開している英文のインタビュー記事及び ClinicalTrials.gov に掲載された情報を基に、タスクフォースメンバーが翻訳・要約したものである。

3.1 Quality by Design (QbD) Case Study: Alexion

CTTI¹⁾及び、ClinicalTrials.gov²⁾に掲載された試験内容、結果を抜粋した。なお、ALXN1210(ラブリズマブ)は成人に対する発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象に、2018年12月21日にFDAから承認されている。

デザイン	
	<ul style="list-style-type: none"> ● ALXN1210(ラブリズマブ)を用いたオープンラベルの第3相試験(超希少疾患対象) ● 246名の参加者、126施設、25カ国で実施(対象疾患では最大規模) ● 参加者は1:1で治験薬と対照薬(エクリズマブ)に割り付け ● 体重に応じた初回投与後、8週間ごと(小児の一部は4週間ごと)に体重に応じた維持用量を点滴投与 ● 4週間のスクリーニング期間と26週間の無作為化治療期間(一次評価期間)で構成。26週間の一次評価期間の完了後、すべての参加者は延長期間に入ることができ、参加者は最長5年間ラブリズマブの投与を受けることができる
目的	
	<ul style="list-style-type: none"> ● 主要評価項目: 輸血回避率、溶血(LDH正常化率) ● 発作性夜間ヘモグロビン尿症の補体阻害剤治療未経験の成人参加者におけるALXN1210(ラブリズマブ)とエクリズマブの比較 ● 非劣性を証明すること
結果	
	<ul style="list-style-type: none"> ● ラブリズマブはエクリズマブと同等の有効性を示し、輸血回避や溶血抑制において非劣性が証明された。性別・人種(白人・アジア人)による効果の違いは認められなかった

本試験で特定されたCTQ要因を以下に示す。

CTQ 要因	具体的な考慮事項	実行された対応
試験のエンドポイントとデータインテグリティを支援する手順	参加者が治験薬投与前に主要エンドポイント(輸血回避)を達成する機会を確保	輸血回避は主要評価項目であり、もし登録された参加者が治験薬の投与開始前に輸血を必要とした場合、試験データの解釈に混乱を生じさせるおそれがあった。そのため、本試験では、参加者のヘモグロビン値を無作為化の5日前以内に測定し、直ちに必要とされる輸血は無作為化および治験薬投与開始前に実施するよう設計された
試験のエンドポイントとデータインテグリティを支援する手順	薬剤投与の遵守	補体阻害薬の服用漏れが疾患の急速な再発を引き起こし、解釈を混乱させる可能性があることから、治験薬および対照薬の服用漏れを最小限に抑えるために、基準値(閾値)が設定された

CTQ 要因	具体的な考慮事項	実行された対応
ランダム化	治療への反応に影響を及ぼす 2 つの因子(輸血履歴・LDH レベル)に基づき、6つの層別化区分に参加者を正確に層別化	治験責任医師は、症例報告書の該当ページを提出し、メディカルモニターがレビューを実施してから参加者をランダム化する
脱落基準および試験参加者の保持	参加者の脱落防止	脱落バイアス (attrition bias) を防ぐために、高度なフォローアップ体制を実施

本試験の CTQ 要因は上記の通りであるが、CTQ 要因の特定の際に以下の議論が行われた。

試験の中間時点で、チームは検体の取り扱い不備や採血後の長時間室温放置により赤血球が酵素を放出し、高度な溶血に見える現象である「テーブルトップ溶血」という問題に気づいた。この事象を CTQ 要因とすべきか議論されたが、すでに発生ケースはモニタリングされており、発生施設では明確な対応プロトコルが運用されていた。そのため、チームはこの事象は十分に管理下にあると判断し、最終的に CTQ 要因として追加する必要はないと結論づけた。

試験の結果及び QbD 導入の効果は以下の通りである。

- 試験は予定通り完了した
- 組織全体で品質重視の文化が醸成された。この変化が QbD 導入する真の価値である。
- CTQ 要因に関連するプロトコル修正はなかった
- CTQ 要因に重点を置いていた為、チームが問題とした閾値に達した CTQ 要因は 1 つもなかった

本事例では QbD 導入時の工夫・戦略として以下が提案されている。

- QbD 経験者をリーダーに選任し、CTTI の QbD ツールキットや原則文書を活用
- CTQ 要因を特定し、リスク低減計画を策定
- ステアリングコミッティを設置し、品質重視の姿勢を維持
- 多職種・多部門の関係者と毎月ミーティングを実施し、CTQ 要因をトラッキングする
- QbD をスケジュール遅延要因としない。例えば CTQ 要因の特定は理想としてはプロトコル作成段階行うことが CTTI により推奨されているが、その為にスケジュールを遅延させるべきではない。
- 製品ごとの QbD 運営から、ポートフォリオ全体のリスクベース品質管理への運営へ発展

3.2 Quality by Design (QbD) Case Study: Duke Clinical Research Institute

CTTI³⁾及び ClinicalTrials.gov⁴⁾に掲載された試験内容、結果を抜粋した。

デザイン
<ul style="list-style-type: none"> ● 前向き、多施設、無作為化試験 ● 参加者：1,000名（各群500名）、On-X 大動脈弁保有者 ● 北米60施設、2年以上（平均3.5年）追跡
目的
<ul style="list-style-type: none"> ● On-X 人工心臓弁/On-X 大動脈弁を装着した参加者に対し、アピキサバンが安全かつ効果的かを、ワルファリンを比較薬として検証 ● 主要な評価項目は弁血栓症と弁関連血栓塞栓症の複合体の発生率と大出血の発生率

本試験で特定された CTQ 要因を以下に示す。

CTQ 要因	具体的な考慮事項	実行された対応
試験のエンドポイントとデータインテグリティを支援する手順	<p>両群間での弁関連血栓塞栓イベント発生率</p> <p>本試験で対象となる集団および薬剤は、十分に知られ、広く研究されている</p>	<p>弁関連血栓塞栓イベント（試験の主要評価項目）をどのように確認するかについて検討</p> <p>コーディネーターが参加者と電話で症状を確認し、潜在的イベントを特定するための電話スクリプトを作成</p> <p>潜在的なエンドポイントイベントについて症状のある参加者をどのように評価して潜在的なエンドポイントイベントを特定するかのアルゴリズムを開発</p> <p>その他の有害事象については、個々の重篤／非重篤な有害事象としては収集せず、エンドポイントとして収集することとした</p>
中止基準および参加者の試験継続（保持）	参加者が試験薬を継続できるように維持 - クロスオーバーを防止	<p>両群の参加者と定期的に連絡を取る体制を確立（これは無作為化を維持するとともに、試験薬の服薬遵守をチームが強化する機会にもなる。）</p> <p>中央薬局を通じて参加者へ薬剤を配布し、チームが服薬遵守状況を把握できるようにした</p>
データのモニタリングおよびマネジメント	適切な盲検化の維持	試験はオープンラベルで実施されるが、弁血栓症および/または弁関連血栓塞栓症イベント発生の有無を評価する臨床イベント委員会は盲検化される必要があると判断

CTQ 要因	具体的な考慮事項	実行された対応
		非盲検情報を知る必要のない関係者の盲検性を維持するための計画を策定した

本試験の CTQ 要因は上記の通りであるが、CTQ 要因の特定の際に以下の議論が行われた。

機械弁使用参加者の出血リスクはアピキサバンがワルファリンより安全と実証されている他の集団よりもリスクが低い為、機械弁使用参加者の出血リスクを他の集団のリスクと区別する理由がないとして、研究チームは当初出血を CTQ 要因とはせず、出血の評価判定を実施しない決定を下した。しかし、規制当局と一部の試験実施責任者の意見を受け、出血は「Critical な」要因ではなく「Important な」要因として扱われることになった。また、Duke Clinical Research Institute（以下、DCRI）チームが CTQ 要因とみなした重篤および非重篤な有害事象データの収集については、両剤の安全性プロファイルを考慮し、非重篤な有害事象に関するさらなるデータ収集は必須ではないと判断され、CTQ 要因から除外した。

試験の結果及び QbD 導入の効果は以下の通りである。

- QbD の原則を用いて、DCRI チームは試験を綿密にかつ戦略的に計画し、その大部分を遠隔で実施した
- 試験実施責任者とそのチームは、QbD の考え方を用いて、主要な利害関係者（依頼者、FDA、臨床医、外科医、試験実施責任者、データ安全性モニタリング委員会など）を集め、どの試験因子が最も重要であるかを事前に調整することができた
- 試験によりチームが答えようとした主要な質問に答えながら不必要な複雑さを加えていた試験の複数の側面を排除した

本書では QbD 導入時の工夫・戦略として以下が提案されている。

- 限られたリソースを「意思決定にとって重要なエラー（Critical）」に積極的に対処することに集中する。例えば、「重要な要因（Critical）」はプロジェクトの約 5% しか占めていない可能性があるが、一方で、活動の約 50% は「あれば望ましいが必須ではない要因（Nice to Have）」として問題なく分類でき、これらにはチームの労力とリソースの少量（約 5% 程度）のみを配分すべきである。

	% of Project*	% of Effort*
Critical	5	50
Important	45	45
Nice to Have	50	5
Worthless	0	0

*パーセンテージはチームの指針であり、文字通りに、あるいは厳密に適用することを意図したものではない。

- 多様なステークホルダー（スポンサー、FDA、臨床医、Data and Safety Monitoring Board

など)を巻き込む。チームは試験の対象国の規制当局と関わっていなかったが有害事象データの収集方法は規制当局によって見解が異なる為、後に規制当局と関わらないことは困難であることが判明した。従って、複数の国の規制当局を関与させることは、QbDの取り組みにとって重要な検討事項となる。

- 意見の対立や情報フロー管理のため、運営リーダーと試験実施責任者の協働が重要
- QbDを「論理的思考」としてチームに浸透させる(形式的な専門用語は避ける)
- QbDの考え方が試験全体にどのような影響を及ぼしたかを評価し、次の4つの指針に従い試験に質を測定
 - 十分な同意を得た上で、プロトコルに従って適切な参加者を組み入れたか
 - 参加者は割り付けられた治療を受け、その治療を継続したか
 - 有効性及び安全性の主要評価項目及び主な副次的評価項目の完全な評価・確認が行われたか
 - 医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)に関連する重大な(すなわち、参加者の安全性又はデータの完全性に影響を及ぼす)問題があったか

3.3 Quality by Design (QbD) Case Study: The Medicines Company

CTTI⁵⁾及び、ClinicalTrials.gov⁶⁾に掲載された試験内容、結果を抜粋した。

デザイン
<ul style="list-style-type: none"> ● 二重盲検・ランダム化比較試験 ● 参加者 15,000名、心血管疾患が確定している40歳以上の男性又は55歳以上の女性 ● 半数はインクリシランを投与、半数はプラセボを投与 ● 試験の共同スポンサーはオックスフォード大学、The Medicines Company ● 中央調整オフィスはオックスフォード大学の Clinical Trial Service Unit (以下、Oxford CTSU) ● 対象は、既に心筋梗塞または脳卒中を経験した人、または動脈の閉塞を解除する手術や処置を受けた人 ● アテローム硬化性心血管疾患に既往歴のある参加者を、インクリシランナトリウム300mgとプラセボを1:1の比率でランダム化し、ランダム化の日に皮下注射、その後3か月ごと、さらにその後6か月ごとに投与する。投与期間の中央値は約5年間を予定。
目的
<ul style="list-style-type: none"> ● 新しいコレステロール低下注射薬インクリシランが、心筋梗塞や脳卒中の再発リスクを安全に減らせるかを検証する

本試験で特定されたCTQ要因を以下に示す。

CTQ 要因	具体的な考慮事項	実行された対応
リクルートメント	適切な患者集団の確保 (必要例数の確保が困難 であることが知られて いた)	施設は事前に参加を依頼できる患者リストを作成 する必要があった 試験の一部は英国で実施されたため、チームは中 央ポータル (National Health System Digital) を介 して提供される退院情報を用いて、患者を特定す ることができる。各病院に個別に患者情報を収集 しに行く代わりに、国民保健制度の中央システム により、一箇所で患者を特定し連絡を取ることが 可能となり、試験開始を促進できた。
リテンション	参加者の脱落や治療の 不遵守	IT システムで施設または地域の調整センターが、 遅刻、未受診、または未投与をリアルタイムで把 握できるようにするモジュールを開発した 研究コーディネーターとチャットするためのコミ ュニケーションモジュールを確立し、試験中の問 題に対するリアルタイムのトラブルシューティン グを可能にした 初回訪問からランダム化まで 2 か月の導入期間を 意図的に設け、5 年間の長期参加意欲を確認 過去の参加者維持実績が高い施設を選定

CTQ 要因に関する補足は以下の通りである。

- 安全性データの収集はこの試験の重要な要素であるが、試験デザインと医薬品開発段階を考慮すると、この試験では重篤ではない有害事象を収集しないことが適切だと判断された。このアプローチにより、試験のためのデータ収集が合理化および簡素化されたが、The Medicines Company では通常、すべての AE を収集することとしていた為、有害事象収集プロセスの再設計が必要であった。
- チームは臨床アウトカムへの影響を測定するという治験の目標に集中した結果、インクリシランの主な効果であるにもかかわらず、コレステロール測定は不要とすることができた。試験チームはすべての試験手順について試験目的への回答に役立つのか徹底的に問い続けることが重要であり、役立つ場合は最も効率的な方法で行う方法を見つけ、役立たない場合はその手順を削除する。
- この試験では、オックスフォード大学が開発したダイレクトデータキャプチャーツールを使用した。ダイレクトデータキャプチャーツールを使用する場合は、データの収集時に患者の記憶に頼ることのないようにプロトコル設計されている、つまり原資料を探す

手間を避ける工夫がされていることが重要である。

試験の結果及び QbD 導入の効果は以下の通りである。

- QbD 導入により予想以上に速いペースで患者登録が進行
- The Medicines Company と Oxford CTSU の両組織で既に QbD に基づくプロトコルの作成と実施のための標準的な手法があったが、2つの組織は QbD 原則の実施に対する互いのアプローチから学び、効率的かつ目的に集中した試験運営が実現

本書では QbD 導入時の工夫・戦略として以下が提案されている。

- 科学的、運用的に複雑になりがちな大規模な集団を対象としたグローバル試験において小規模なチームでも試験の重要な要素に集中できるような品質戦略を策定する
- プロトコルのどの部分が試験にとって重要か重要でないか、規制要件によって何がプロトコルに追加されたのか、チームが理解していることを確認し、意思統一を行う
- 多様なステークホルダーが協業する場合は以下の疑問に継続的に向き合うことでプロトコルを可能な限り合理化し、焦点を絞る
 - なぜプロトコルのこの部分が必要なのか
 - より簡単な方法で行うことは出来るか
 - プロトコルのこの部分を必要とした理由は何か
 - この情報はどこか別の場所で入手出来るか
- 組織全体でプロセスを形式化するのではなく、試験ごとに固有の課題を反映した QbD 戦略を策定する

3.4 CTQ 要因に対する CDM の貢献

3.1～3.3 章の事例のうち、CTQ 要因における具体的な考慮事項に対して CDM の視点でリスク低減策が出来ると考えられた 2 つの事例において以下のように考察する。

Alexion における事例(3.1 章)

CTQ 要因	具体的な考慮事項	CTQ 要因に関連するリスク低減策
試験のエンドポイントとデータインテグリティを支援する手順	参加者が治験薬投与前に主要エンドポイント(輸血回避)を達成する機会を確保	<ul style="list-style-type: none"> • データ取得における QbD としてエンドポイントに関してデータ入力ミス、入力漏れを防げる CRF デザインの検討 • リスク低減策として無作為化前 5 日以内にヘモグロビンが測定されたどうかをデータから判断できる様、ヘモグロビンの測定結果または検体採取情報を即座に入手するプロセスを提案

CTQ 要因	具体的な考慮事項	CTQ 要因に関連するリスク低減策
ランダム化	治療への反応に影響を及ぼす 2 つの因子(輸血履歴・LDH レベル)に基づき、6 つの層別化区分に参加者を正確に層別化	<ul style="list-style-type: none"> データのレビューにおける QbD として参加者が無作為化される前に依頼者が CRF にて層別化因子に関するデータ(輸血履歴・LDH)レビューを行い、無作為化前に依頼者がタイムリーにレビューできる環境をつくる CRF への転記ミスを防ぐため、LDH 測定結果は外部測定機関からの入手を提案 該当ページについては、タイムリーなレビューを行い、ありえない数値があった場合、医療機関や関係者と連携し確認できる体制を構築する

また、「テーブルトップ溶血」は十分な管理下にあるため、CTQ 要因として追加する必要はないと判断されたが、試験途中に発見された脆弱性の監視を強化することで CTQ 要因をいたずらに増やさないようにする、という面でも CDM は貢献できると考えられる。例えば、検体情報から施設間の溶血の頻度を定期的に調査し比較することで、事象の発生または発生疑いを監視するなどの提案ができるだろう。

つまり、CTQ 要因の見直す際の検討材料を提供するという形でも CDM は貢献できると考えられる。

DCRI における事例(3.2 章)

CTQ 要因	具体的な考慮事項	CTQ 要因に関連するリスク低減策
試験のエンドポイントとデータインテグリティを支援する手順	<p>両群間での弁関連血栓塞栓イベント発生率</p> <p>本試験で対象となる集団および薬剤は、十分に知られ、広く研究されている</p>	<ul style="list-style-type: none"> データ取得及びデータのレビューにおける QbD として弁関連血栓塞栓イベントに関する有害事象についてデータ入力ミスを最小限にし、他の有害事象と区別できる CRF デザインの検討、入力ミスを発見できる様なチェック体制の構築 データのレビューにおける QbD として弁関連血栓塞栓イベントについて施設毎のイベント発生率をチェックし、イベント発生率が極端に低い又は高い施設を検出し正しくイベントが報告されているか検討する為の

CTQ 要因	具体的な考慮事項	CTQ 要因に関連するリスク低減策
中止基準および参加者の試験継続（保持）	参加者が試験薬を継続できるように維持 - クロスオーバーを防止	<p>データを研究チームに提供</p> <ul style="list-style-type: none"> データのレビューにおける QbD として各参加者の服薬順守率のチェック実施、服薬順守率が低い症例、施設の検出 中央薬局から参加者へ配送した薬剤のリストを取得し、試験参加者の手元にある試験薬数が過不足にならない薬剤配布体制・仕組みの構築を提案

次章では以下の考察をもとに、CTQ 要因を踏まえた品質管理と CDM との関わりについて述べる。

4. CTQ 要因を踏まえた品質管理と CDM との関わり

CDM は従来、データ取得、管理、レビュー、解析前最終化、メタデータ管理、システムバリデーションなど、データライフサイクルにおける多くの実務を担当してきた。これらは、ICH E6(R3)で新たに重視されるデータガバナンスの枠組みにおいて、データの信頼性を担保する中核的な活動である。

では、ICH E6(R3)が求める CTQ 要因を踏まえた QbD アプローチにおいて、CDM はどのような視点を提供できるのか、各社各様の状況を考慮し、想定した例示を以下の表にまとめた。

データライフサイクル	CDM 視点での CTQ 要因を踏まえた QbD
データ取得	<ul style="list-style-type: none"> EDC をシンプルに設計し、不要なデータ収集を排除する。データ収集方法（紙/ePRO/EHR/ウェアラブル等）については、実施可能性とデータ信頼性の観点から関連部門との協議を主導する役割を担う。特に、CTQ 要因に直結する重要なデータについては、取得タイミング、入力規定、データ品質に影響する運用面での制約を精査し、早期からデータフローを設計しておくことが求められる。 主要評価項目を ePRO で収集するのであれば、欠測を防ぐ策として、システム障害時のバックアッププラン、日々の入力状況モニタリング、リコールピリオドの検討、適切なデータ修正プロセスの設計等に関してチームを巻き込んで質を設計していくことになる。
監査証跡を含むメタデー	<ul style="list-style-type: none"> EDC/ePRO/eTMF/統合データベースなど各システムにお

データライフサイクル	CDM 視点での CTQ 要因を踏まえた QbD
データの管理	<p>ける監査証跡の記録項目、保持期間、抽出方法等の仕様を理解し、CTQ 要因に関連するデータの監査証跡が適切に取得・管理されているかを確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験の計画段階からモニタリングに関わるメンバーと協力し、記録として必要な Note to file 等の書類の特定の簡易化や、メタデータで代替できる資料は作成不要とする（ただし、重要な問題に関する資料はその限りではない）など、メタデータの活用により低減できる作業がないか検討する。
データ及びメタデータのレビュー	<ul style="list-style-type: none"> データの重要性を考慮し、レビュー対象をメリハリ付けし、「すべてを均等に見るレビュー」から脱却するためのデータレビュープランを議論すべきである。例えば、CTQ 要因には含まれないが、質の確保に不可欠な同意取得や安全性情報などは、重大な逸脱や異常の兆候を見逃さない仕組みが必要である。このように、多くの試験に共通する重要なプロセスや情報については、問題が発生しにくいプロセスや機械的に異常を検知する仕組みを作り込み、どの試験でも運用することで、限られたリソースを CTQ 要因に関連するリスクに重点配分することが適切である。 中央モニタリングで実施する施設横断的なレビュー、モニタリングの観点で実施するレビュー、CDM の観点で実施するレビューを分けて重複レビューを防止することも効果的である。 メタデータ（タイムスタンプ、操作したユーザ、データ変更履歴等）をレビュー対象に含め、入力時刻の不整合や操作パターンから運用上の問題を抽出するといった役割も CDM が担うことができる。 データ及びメタデータのレビューを通して得られた気づきや傾向は、CTQ 要因への対策の妥当性を検証する情報となり、必要に応じて新たなリスク低減策の検討や CTQ 要因の見直し（例えば、CTQ 要因に関連するリスクや CTQ 要因自体の変更、追加、削除等）につなげられる。すなわちデータレビューは、データ品質の確認にとどまらず、CTQ 要因に対するリスク・マネジメントの循環（特定 → 対応 → 見直し）を支えるフィードバック機能を果たす。
データ修正	<ul style="list-style-type: none"> データ修正が「正当な理由に基づき、説明可能な形で行われているか」を担保し、恣意的な修正を防ぐ役割を担う。 CTQ 要因に関連するデータの修正頻度や傾向を監視し、重要なデータに修正が頻発しているような場合は、そのまま放置

データライフサイクル	CDM 視点での CTQ 要因を踏まえた QbD
	<p>せずに原因がないか、関連部署と連携して解決に動くべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 主要評価項目を ePRO で収集するような試験であれば、評価指標の特性を考慮し、客観的に説明可能で明確な根拠（変更理由、参加者または介護者の同意、施設スタッフとの話し合いなどを記録した contemporaneous source record 等）が存在する場合のみ修正を許容するといった取り決めを主導することもデータの信頼性を担保する上で重要である。
データの転送、交換、移行	<ul style="list-style-type: none"> • 複数システム間のデータ連携（例：ePRO→EDC、ウェアラブルデバイス→クラウド→解析基盤）におけるデータの完全性・整合性・トレーサビリティを担保する役割を担う。特に、データ転送時に、誤転送・欠落・変換エラーが発生すると直接に試験結果の信頼性に影響を及ぼすため、設計段階からリスクを特定し、UAT 等を実施して適切にバリデートしておくことと共に受領後のデータインテグリティの確認が重要である。

次章では CDM の業務が具体的にどう変わっていくのか考察した結果を述べる。

5. CTQ 要因の特定により CDM の業務はどう変わっていくのか

ICH E8(R1)や E6(R3)は、CTQ 要因に紐づく重要なデータ／プロセスにリソースを重点配分し、データライフサイクル全体を通じて品質を設計し運用・確保するアプローチを、CDM に求めている。したがって、これからの CDM は「前例を踏襲し過去の経験を活かした、データクリーニング中心の画一的な業務プロセスにより、標準化された計画に基づきエラーを可能な限り減らす」進め方から、「試験の質に直結する CTQ 要因を見極めて、重要なところに先に手を打ち、運用しながら継続的に改善する」というメリハリをつけた進め方に、品質に対するアプローチをシフトすることになる。

具体的には、従来のようにクエリや整合性チェックを全体に広くかけ続けるのではなく、CTQ 要因を軸に重要なデータを明確化し、欠測・誤入力が起こりにくい取得設定（例：ePRO の欠測対策や入力状況モニタリング）、従来の点検では拾いにくい兆候の可視化（例：外れ値や入力時刻の偏り、クエリ多発傾向の検出）、監査証跡を含むメタデータのレビューなどを通じて、リスクの早期検知と是正・予防につなげる役割が増える。

2～3 章で整理した QbD、CTQ 要因、データガバナンス、ならびに事例から得られる示唆を踏まえると、CDM の関与は、試験の進捗に従って大きく以下の 3 つの観点に整理できる。

(1) CTQ 要因に紐づくリスクを特定・評価し、参加者の安全性及びデータの信頼性に与える影

響に応じて管理・低減する。

- (2) CTQ 要因に基づくデータレビュー戦略を立て、優先順位をつけてデータレビューを行う。
- (3) 試験のライフサイクル全体を通じて、データやメタデータレビューで得られた知見に基づき、定期的に CTQ 要因のレビュー及び CTQ 要因に紐づくリスクの再評価をしていく。

本章では、CTQ 要因が特定された試験における CDM の具体的な業務を、治験の準備段階、治験の実施中、治験の終了後の 3 つのフェーズに分けて整理した。

5.1 治験の準備段階

治験の準備段階では特定された CTQ 要因に影響を及ぼす可能性のあるリスクに対するリスク・マネジメントを始めていくことになるが、CDM はリスク・マネジメントの開始時点であるリスクの特定から関与し、データ収集・品質管理の設計およびデータレビュー戦略に反映する。

以下に CTQ 要因に影響を及ぼし得るリスクと、その軽減策の例を挙げた。CTQ 要因も含め、これらはいくまで例示であり、試験の特性やプロセスに応じて評価や対応策は異なることに注意いただきたい。

CTQ 要因	リスク	発生する可能性	検出しやすさ	影響度	低減策
目新しい、画期的な試験デザイン	複雑あるいは過密な Visit スケジュールが原因による脱落・データのバイアス・欠測	Medium	Easy	High	脱落・欠測が起きやすいポイント付近で注意喚起を行うプロセスを提案する。 頻繁な来院に原因があるなら、DCT (Decentralized Clinical Trials) の手法（例えば、サテライト施設）を活用するなど、来院負担の低減策を提案する
新しい測定デバイス	機器調達遅れによる試験開始時期への影響	Low	Easy	High	輸入する場合の手続き（該非判定の必要性など、各国の規制の対象になっていないか）について確認する。
	故障時の交換対応	Low	Easy	High	参加者にデバイスを貸与する場合は、定期的な在庫管理を行う。 施設に予備デバイスを置く。
	データ取り扱い	Low	Easy	High	選択除外基準や症例の取り扱い

CTQ 要因	リスク	発生する可能性	検出しやすさ	影響度	低減策
	い未整備によるバイアス・欠測				に直接関連するポイントを明確にし、欠測又はデータ不採用とならないよう、手順の作成や医療機関への啓蒙を行う。
	取り扱えないほどの大きなデータ容量	High	Easy	Low	デバイス、試験で発生し得るデータ量や収集頻度等を具体的に予測して、関連部門（IT 関連、統計、プログラミング、デバイスベンダーなど）と解決策（大容量に耐えられる環境を用意する等）を相談する 解析対象のデータが特定できるデータベース構造を検討し、事前に解析担当者と協議する。
	データの転送ができない	Medium	Easy	Medium	通信環境の事前確認を行う。 理想的な環境がない場合、Wi-fi 設備などを用意する。
	システム間のデータ連携ができない	Low	Easy	Low	事前にシステムの仕様やデータ定義、及びデータ連携に関する手順を作成する。 データ転送のテストを実施し、誤転送・欠落・変換エラーの検証を行う。
新しいあるいは複雑な評価項目	効率の悪いデータ収集による社員・ステークホルダーのリソース圧迫	Medium	Easy	Medium	対象のデータ収集にリソースを集中できるよう事前に手配する。 データ収集の手順を明確にし、アサインされた人員がすぐに対応できる体制を構築する。
	解析できるデータセットが作成できない	Low	Medium	High	事前に SDTM データセットへのマッピング方法の検討やソースデータ定義の確認を行う。

CTQ 要因	リスク	発生する可能性	検出しやすさ	影響度	低減策
	必要なデータの欠測	Medium	Easy	High	データ収集後のタイムリーな入力をプロセス化し、データ収集フォームがブランクの場合クエリが表示されるようにする。
	正しいルールでデータを入力できない	Low	Easy	High	収集されるデータのタイプ（数値型、選択肢、Y/N、等）を確認し、それに見合ったデータ収集フォームを設計する。 想定された文字以外が入力された場合（半角英数だが、ひらがな入力があったなど）、クエリが表示されるようにする。
	正しい方法で評価していない	Low	Medium	High	評価者が評価方法を本当に理解しているか、CDM が経時的にチェックする。理解度に懸念がある施設があれば集中的にフォローする。（or サイトマネージャーにフォローしてもらうよう促す、全体的に怪しいようであればトレーニング方法自体の再検討をする、など）
	異常値、外れ値検出ができない	Low	Difficult	High	従来のデータレビューでは検出が難しいものについては、データをグラフ化することで外れ値を検出する。
	在宅での ePRO 入力による欠測	Medium	Easy	High	入力日にアラートを出すようにすることや、入力コンプライアンスを定期的を確認する。特にその施設での最初の数例のコンプライアンスを注力して確認し、トレーニングに問題があるか評価する。

- 挙げられたリスクに対して、低減策を追加する必要があるか検討する。
 - 追加が不要な例：

重要なデータの入力ミスがリスクとして挙げられていても、入力ミスが起こりにくい仕様の設計および Edit Check や定期的なデータレビューで検知可能な場合はその都度迅速に対応することができると考えられるため、リスクに対する追加の対策を検討する必要はないと判断できる。

➤ 追加が必要な場合のリスク低減策の例 1 :

従来のデータレビューでは検知が難しいものについては、データをグラフ化することで外れ値を検出する対策もとれる。

➤ 追加が必要な場合のリスク低減策の例 2 :

在宅で参加者が ePRO 入力するような場合はデータの欠測の発生確率が高くなると考えられる。入力日にアラートを出すようにすることや、入力コンプライアンスを定期的に確認する対策も考えられる。特にその施設での最初の数例のコンプライアンスを注力して確認することで、特定の施設のトレーニングに問題があるなども見つけられるかもしれない。

- リスク低減策を実行するためのレビューをどの部署が行うか、どのような頻度で行うかを取り決める。部門間で連携しながら役割分担を定めることで、レビューの過不足を回避でき、運用中に問題が発生した場合でも、根本原因の特定や再発防止につなげていけるだろう。
- 対策とは別に、定期的なデータ、監査証跡及びその他の関連するメタデータのレビューなどで得た気づきを基に必要なに応じてアクション検討・アクション実施も計画段階で検討した方がよい。(例:ある特定の施設だけ同じフィールドにクエリが多く上がる=データミスが多い場合は施設へのトレーニングを検討する、施設横断的にクエリが多い場合はCRFの設計から見直す。欠測が多くなっているところを特定・原因分析して後続の症例では起こりにくくする仕組みを追加で講じる等)
- CTQ 要因に関連するリスクの管理をサポートするための監視指標と許容範囲の設定に貢献すべきである。(例:必要なデータの欠測値の許容割合)
 - なお、CTQ 要因に関連しなくとも、監視指標と許容範囲を設定することは可能だが、優先順位をつけるべきである。

5.2 治験の実施中

データレビューの際には、計画段階で特定した CTQ 要因に関連するリスクが顕在化していないかどうかをタイムリーに検出し、リスク低減策を模索する必要がある。試験デザインの段階では想定できなかった CTQ 要因に対するリスクや新たな CTQ 要因の特定に繋がらないかという視点も持ちながらレビューを行うことが望ましい。

さらに、準備段階で設定した監視指標と許容範囲に基づき、CDM は運用中に指標を継続的に監視する。この許容範囲を超えた指標が検出されたら試験チームに報告し、体系的な問題の可能性があるかどうか、及び対策が必要かどうかを判断するための評価に貢献すべきである。あるいは許容範囲に近づく傾向があって、その改善の対象が明確であるならば、問題が顕在化する前に対策を立てることもできるのではないだろうか。

また、CTQ 要因の定期的な見直しの際には、CTQ 要因やその他のリスクの状況が分かるよ

うなデータや帳票を提供することで、CDM を含むチームでの検討に貢献できるだろう。例えば、データの可視化により、予測していなかった臨床検査の異常や変動、ePRO 入力時刻の偏りまたはばらつき、発生率が異常に高いクエリなどを検出でき、より詳細な分析と議論につなげることができる。

5.3 治験の終了後

最終のデータ転送、交換、移行またはシステム廃棄等が DM 業務に関連する。QbD によって事前に質が作りこまれている場合、治験の準備段階におけるリスク対応策や運用中の継続的見直しが行われてきているため、この時期に新たなリスク対応策を検討するという事は少ないだろう。

一方、事前に質が作り込まれていない場合、CDM はデータレビューや転送されるデータの品質管理、解析用データセットの作成に多くの時間を掛けなければならず、さらに CTQ 要因が特定されていなければ、業務の全範囲にわたってリソースを割かざるを得なくなる。その結果、重要な対応が遅れ、試験結果の信頼性に影響を及ぼすリスクも高まるだろう。事前に質が作り込まれていて、さらに試験運用中の継続的な監視が行われることにより、事後的な確認作業も簡略化でき、試験結果の解析まで少ないリソースで滞りなく進められるはずである。

6. おわりに

従来から CDM が行ってきたデータレビューは、事後的に質を確保するための活動であり、今後も質の確保の重要な部分ではあるものの、試験の質を保証するには十分ではないことが ICH E8(R1)で示されている。事前に作り込める質とはプロセスによって管理された質である。つまり、リスクに応じた QbD の考えに基づき事前に質を作り込むためには、プロセス管理が根付いていることが前提であり、それが ICH E8 (R1)および ICH E6 (R3)の取り組みである「GCP リノベーション」の目指すところである。

ICH ガイドラインにおいて、データガバナンスやデータライフサイクルという言葉が体系的に取り上げられたのは、ICH E6(R3)が初めてである。しかし、CDM はそれ以前にも、データガバナンスに取り組み、データライフサイクルにおけるリスクの低減を業務の一つとして行ってきた。CDM に限らず、おそらく本ガイドラインを読んだ臨床試験に関わる多くの人々が、「ただちに困るようなことは書いていない」と感じたのではないだろうか。確かに ICH E6(R3)の4章の一文一文をチェックリスト的に読んでいけば、「これは実践している/できている」と安心してしまってもいいかもしれない。

しかし、「データガバナンス」という用語を一つの章を通して説明している理由は、例えばデータライフサイクルのそれぞれの過程を個別に管理していくようなものではなく、試験全体を通してデータの品質を管理していく枠組みを考えることを促すためではないかと考える。

つまり、個々の過程や手順において、それぞれ「閉じた管理」の体制を作るのではなく、試験全体の品質管理体制を俯瞰した視点で構築する枠組みがデータガバナンスなのではないだろう。

うか。

本書の 2.2 章にも記述したとおり、データガバナンスはデータライフサイクルに関わる全ての人々が協力して取り組むべきものである。誰がデータガバナンスについて考えるべきか、最終的な責任を持つかは様々な考え方があるため、各社で判断しなければならない。ただ、データライフサイクルに深く関与してきた CDM が QbD のアプローチに沿って行うと同時に、データガバナンスの視点をもって試験の品質管理を考える能力が、今後の CDM にも求められていると考える。

リスクベースドアプローチを用いて CTQ 要因に対するリスク管理を行うこと、また、そのために必要な対策と適切なリソース配分をバランスよく行うこと、つまり、クリティカリティ（プロセスやデータ、システムが臨床試験や品質に与える影響の重要度）とプロポーショナルリティ（リスクや重要度に応じて、管理策や監視のレベルを適切に調整すること）を見極める力が今後の CDM にはこれまで以上に求められている。

本書が、今後の CDM が果たすべき役割と実務の変化を整理し、QbD 時代の試験の質を検討する一助になれば幸いである。

引用文献

*ハイパーリンクは 2026 年 2 月 27 日時点のもの

- 1) https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/08/CTTI_QbD_Case_Study_Alexion.pdf
- 2) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02946463>
- 3) https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/08/CTTI_QbD_Case_Study_DCRI.pdf
- 4) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04142658>
- 5) https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/08/CTTI_QbD_Case_Study_The_Medicines_Company.pdf
- 6) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03705234>

執筆者

櫻庭 啓一郎 (キッセイ薬品工業株式会社)
鳥本 円 (千寿製薬株式会社)
成宮 大貴 (あすか製薬株式会社)
西本 利史 (アッヴィ合同会社)
畠山 信也 (杏林製薬株式会社)
光井 悠里子 (中外製薬株式会社)
宮本 奈緒子 (ゼリア新薬工業株式会社)
山本 道宏 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)
(五十音順)

推進委員

加藤 智子 担当副部長 (サノフィ株式会社)
田中 久貴 推進委員 (鳥居薬品株式会社)
西野 真紀 推進委員 (住友ファーマ株式会社)

アドバイザー

小宮山 靖 副部長 (ファイザーR&D 合同会社)