

臨床試験として一貫した品質マネジメントの推進 ～治験依頼者と医療機関の更なる協働に向けて～

2024年4月

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会 臨床評価部会

2023年度 タスクフォース2 (TF2)

本資料の目的

- 臨床試験として一貫した品質マネジメントに取り組む際の参考資料
- 本資料で取り扱う、臨床評価部会で作成した品質マネジメントに関する資料の紹介

本資料の構成と各項の概要

1. 臨床試験として一貫した品質マネジメントの望ましい姿

臨床評価部会が提案する臨床試験として一貫した品質マネジメントの望ましい姿と、これまでに臨床評価部会で作成した資料を紹介

2. 治験依頼者・医療機関双方のQMS、更なる相互理解と協働

治験依頼者と医療機関のQMSの更なる相互理解と協働に向けて、双方の品質マネジメントの取り組み、医療機関のプロセス管理、プロセスに焦点を当てたモニタリング及び各担当者の実情を整理

3. 臨床試験として一貫した品質マネジメントを推進するための方策

医療機関のプロセス管理を前提に、臨床試験として一貫した品質マネジメントを推進するための方策を提案

別添資料

医療機関のプロセスに焦点を当てたモニタリングの概要を紹介

本資料は過去の資料（製薬協ウェブサイト非公開の資料も含む）の要点を記載したガイドの位置づけであるため、詳細は各資料をご確認ください。

品質マネジメントシステムと品質マネジメントとは？

品質 | ニーズや期待を満たす程度
マネジメント | 方針や目標をもって、それを達成するための仕組み
システム | 組織の機能の集まり

参考：やさしいISO 9001 (JIS Q 9001) 品質マネジメントシステム入門 [改訂版] (日本規格協会)

本資料では、臨床試験の「品質マネジメントシステム」及び「品質マネジメント」を以下のように定義します。

- 品質マネジメントシステム (Quality Management System/QMS) とは、組織として、臨床試験の品質マネジメントを実行するための相互に関連・作用する一連の仕組みのことである。
- 品質マネジメントとは、品質に関する方針や目標を達成するための活動である。

本資料で使用する略語

略語	非省略語	内容
ALCOA	Attributable Legible Contemporaneous Original Accurate	帰属性 判読性 同時性 原本性 正確性
CAPA	Corrective Action and Preventive Action	是正措置及び予防措置
CRA	Clinical Research Associate	臨床開発モニター
CRC	Clinical Research Coordinator	臨床試験コーディネーター
CRF	Case Report Form	症例報告書
CRO	Contract Research Organization	開発業務受託機関
CTQ要因	Critical to Quality factors	質に関する重要な要因（本資料ではCTQ要因を用いる）
DM	Data Management	データマネジメント
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
QMS	Quality Management System	品質マネジメントシステム
RBM	Risk-Based Monitoring	リスクに基づくモニタリング
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SMO	Site Management Organization	治験施設支援機関
SOP	Standard Operating Procedure	標準業務手順書

1. 臨床試験として一貫した品質マネジメントの望ましい姿
2. 治験依頼者・医療機関双方のQMS、更なる相互理解と協働
3. 臨床試験として一貫した品質マネジメントを推進するための方策

1. 臨床試験として一貫した品質マネジメントの望ましい姿
2. 治験依頼者・医療機関双方のQMS、更なる相互理解と協働
3. 臨床試験として一貫した品質マネジメントを推進するための方策

臨床試験として一貫した品質マネジメントの目的



より良い医療をより早く未来の患者さんの手元に届けること

医薬品開発の目的

患者さんのニーズ・期待を理解し、医薬品開発のプロセスを通して未来の患者さんが満足する医薬品を上市する。

臨床試験の目的

参加者（患者さん）を保護しながら、臨床試験を効果的・効率的に実施し、意思決定を支援するため、臨床試験の目的に適合する質が確保された、信頼できる情報を生成する。

一貫した品質マネジメントの目的

臨床試験に関わる全ての担当者が協働し、臨床試験の目的、求められる質、それらに対する重大な要因とそのリスクを共有し、一貫した品質を担保する。

臨床試験として一貫した品質マネジメントの望ましい姿

治験依頼者

- 臨床試験の目的※と求められる質を明確にし、それらに対するCTQ要因とリスクを特定している。
- 医療機関の実施可能性を考慮した試験を計画している。
- 医療機関のプロセスに焦点を当てたモニタリングにより、質を確保している。

※参加者を保護しながら、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

医療機関

- プロセス管理により、重要なプロセス及びデータの質を確保している。
 - 試験共通の重要なプロセスを、あらかじめ管理体制と共に整理している。
 - 試験特有の重要なプロセス及びデータに対するリスクについて対策を講じている。

治験依頼者と医療機関の双方における、
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っている。

- 参加者の安全性を確保している。
- お互いの役割分担・責任範囲を明確にし、理解している。
- 計画段階から積極的なコミュニケーション（対話・相談）により協働している。
- 臨床試験の目的に応じた重要なプロセス及びデータ並びにリスクについて共通認識を持っている。
- 対策すべきリスクを明確にして実務に取り組んでいる。

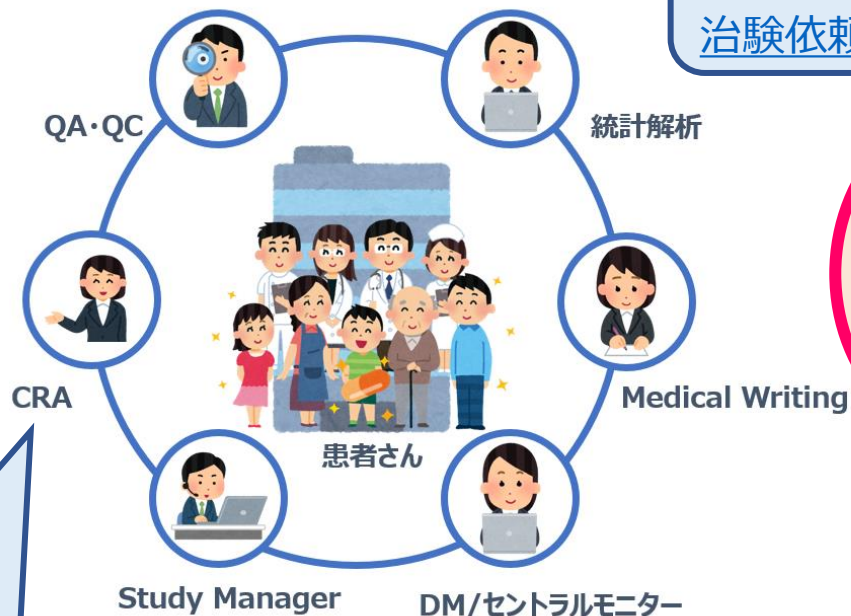


本資料で取り扱うこれまでの臨床評価部会資料

臨床試験として一貫した品質マネジメントの実現に向け、これまで臨床評価部会では下記資料を公開しています。

治験依頼者側のQMS

治験依頼者 (CRO)



2022年10月：医療機関のプロセス管理を考慮したモニタリング*

2018年7月：
[ICH-E6 \(R2\) 研修資料](#)

2018年9月：[臨床試験の環境変化を見据えた 医療機関のあり方～ 治験依頼者が考える16の要点～](#)

医療機関側のQMS

医療機関 (SMO)



2021年7月：[今日から始める！医療機関で行うプロセス管理](#)

2023年7月：[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](#)

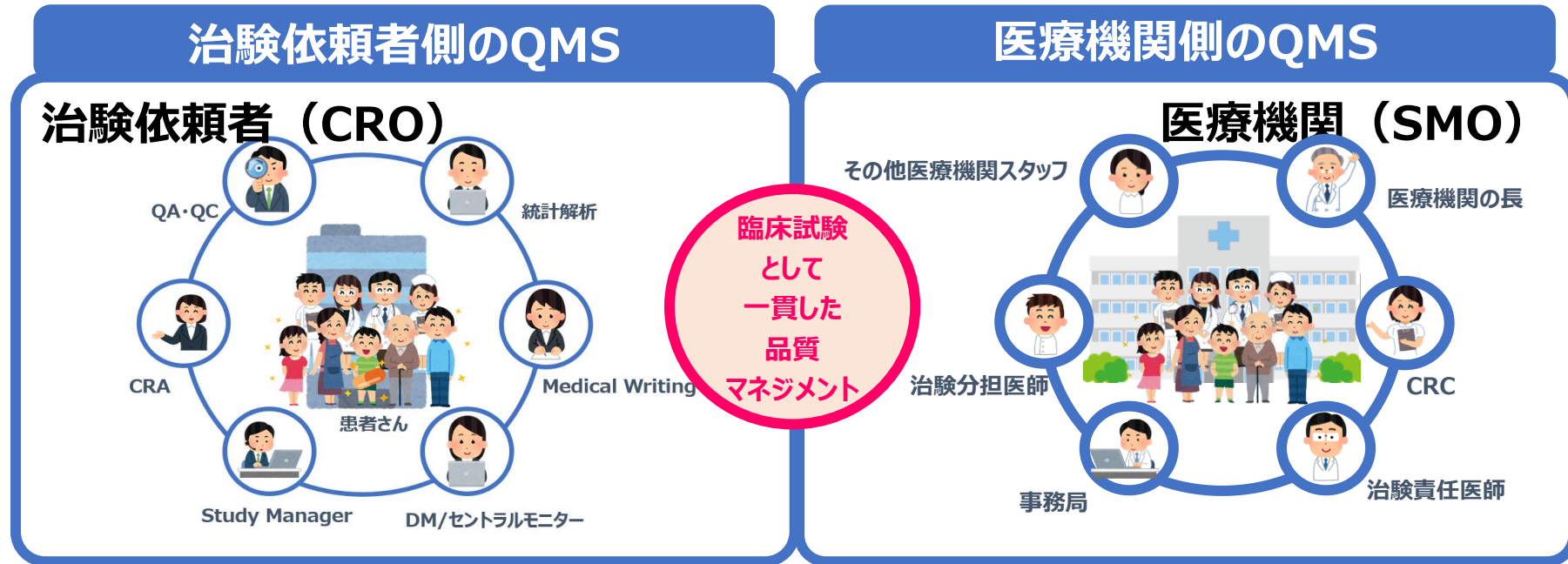
臨床試験
として
一貫した
品質
マネジメント

本資料で取り扱うこれまでの臨床評価部会資料の概要

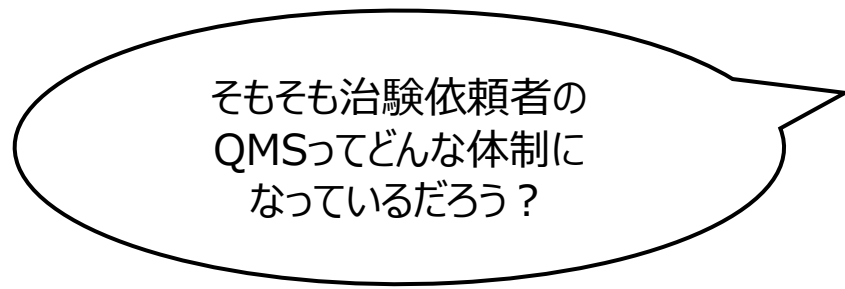
資料	対象者	概要
ICH E6 (R2) 研修資料 (2018年7月)	治験依頼者 医療機関	ICH-E6 (R2) の内容理解のための研修会で使用したスライド (ICH-E6 (R2) の改訂内容、QMS、Risk Management、Issue Management、ICH-E6 (R2) に対する質問事例) を研修用資料として公開している。
臨床試験の環境変化を見据えた医療機関のあり方～治験依頼者が考える16の要点～ (2018年9月)	医療機関	治験依頼者の立場から「教育」、「役割」、「人材配置」、「体制」、「成果」、「風土」という6つの視点で、自律的な医療機関に必要と考えられる16の要点を提案している。
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)	医療機関	医療機関が行うプロセス管理の望ましい姿をRisk ManagementとIssue Managementからなる“9つのステップ”及び“「誰でも」「正しく」「実行可能」な方法論”として提案している。
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) ※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 (別添資料参照)	治験依頼者	プロセスに焦点を当てたモニタリングを実施する際に必要な考え方とモニタリングの戦略、具体的な進め方を提案している。
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)	医療機関	治験依頼者側と医療機関側の双方で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するための考え方と具体的な方策の例を提案している。

1. 臨床試験として一貫した品質マネジメントの望ましい姿
2. 治験依頼者・医療機関双方のQMS、更なる相互理解と協働
3. 臨床試験として一貫した品質マネジメントを推進するための方策

臨床試験として一貫した品質マネジメントを推進するために



医療機関と協働して品質マネジメントを進めたい！ただ現状あまりうまくいってないような・・・



そもそも治験依頼者のQMSってどんな体制になっているだろう？

臨床試験として一貫した品質マネジメントを実現するためには、相互理解と協働が重要である。そこで、まずはお互いの品質マネジメントを理解しよう！

治験依頼者の品質マネジメントに関わる担当者（例）

- 監査
- Issue傾向分析
- 文書管理

QA・QC



- 実施計画書及び解析計画の立案
- 計画に基づいた解析

統計解析



- 試験関連文書の執筆と推敲

Medical Writing



- 収集不要データの検討
- セントラルモニタリング
- データクリーニング

その他の協業している部門

- 安全性情報管理
- 臨床試験横断的なQMS管理

患者さん



Study Manager

DM/セントラルモニター



CRA

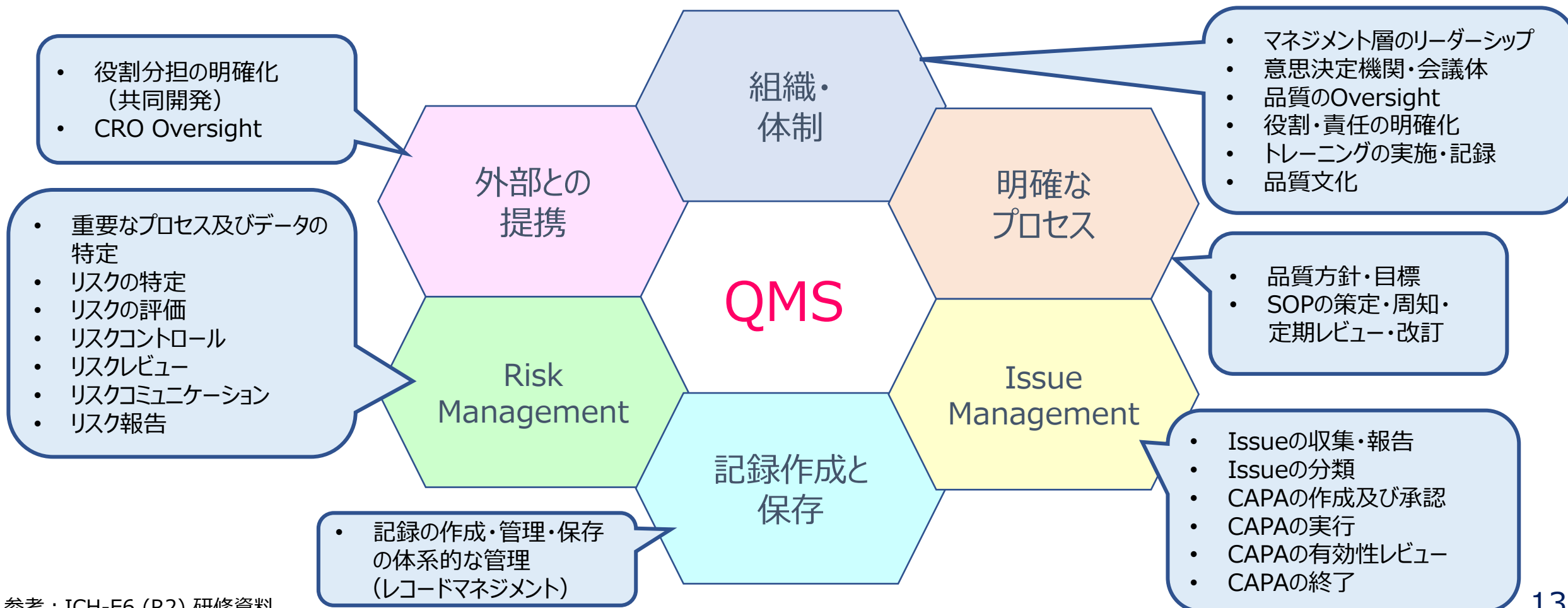


- プロセス管理のモニタリング
 - 臨床試験の重要なプロセス及びデータの理解
 - 重要プロセスの実務への反映
- 医療機関担当者（主にCRC）との窓口
 - 試験関連情報の提供
 - 試験手順・運用の確認・評価
 - 医療機関プロセスの確認・協議

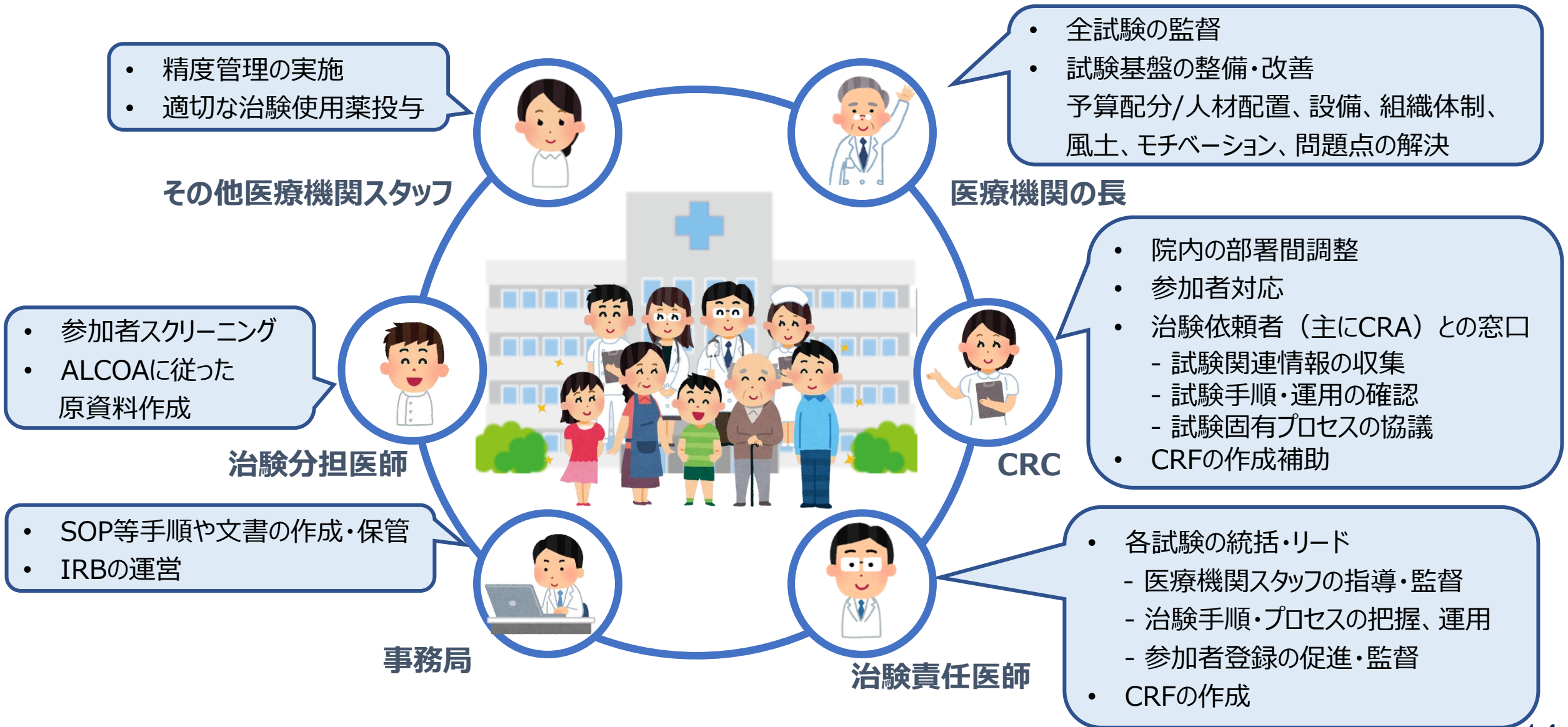
- 開発プランの策定
 - 臨床試験の目的に適合する質の定義
 - 臨床試験の重要なプロセス及びデータの特定
- 試験進捗の確認

治験依頼者の品質マネジメントの取り組み

治験依頼者の品質マネジメントは6の視点で構築と改善のサイクルを整理できる。



医療機関の品質マネジメントに関わる担当者（例）



医療機関の品質マネジメントの取り組み

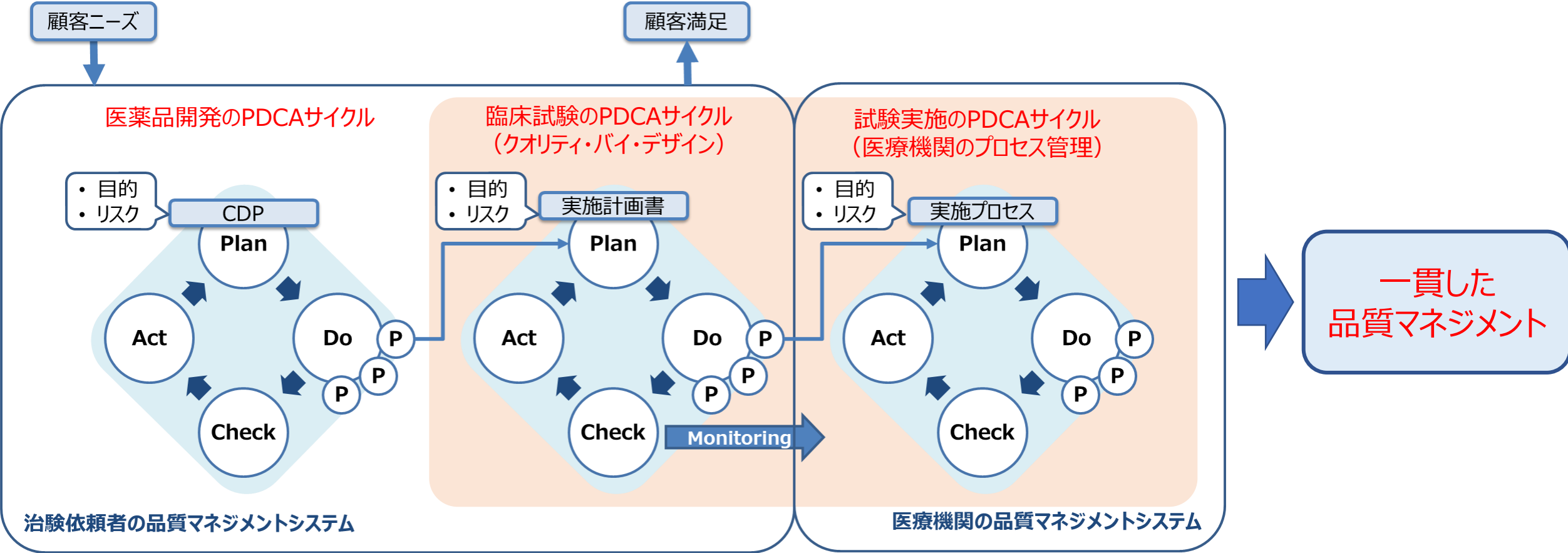
医療機関の品質マネジメントは6つの視点と16の要点で
管理体制と試験共通プロセスの整備、改善のサイクルを整理できる。



6つの視点と16の要点

教育	<ul style="list-style-type: none"> GCPの教育 試験固有のトレーニング SAE対応手順の周知 知識と経験の共有・蓄積 	体制	<ul style="list-style-type: none"> 設備・機器の精度管理 CAPAの検討と共有
役割	<ul style="list-style-type: none"> プロセス詳細の文書化 ALCOAの実践 CRFの迅速・正確な作成 治験使用薬の適切な投与 	風土	<ul style="list-style-type: none"> 不正の防止 貢献に対する評価
人材配置	<ul style="list-style-type: none"> 適切なリソース配分 	成果	<ul style="list-style-type: none"> 根拠ある実施可能症例数 漏れのない患者スクリーニング 登録の促進

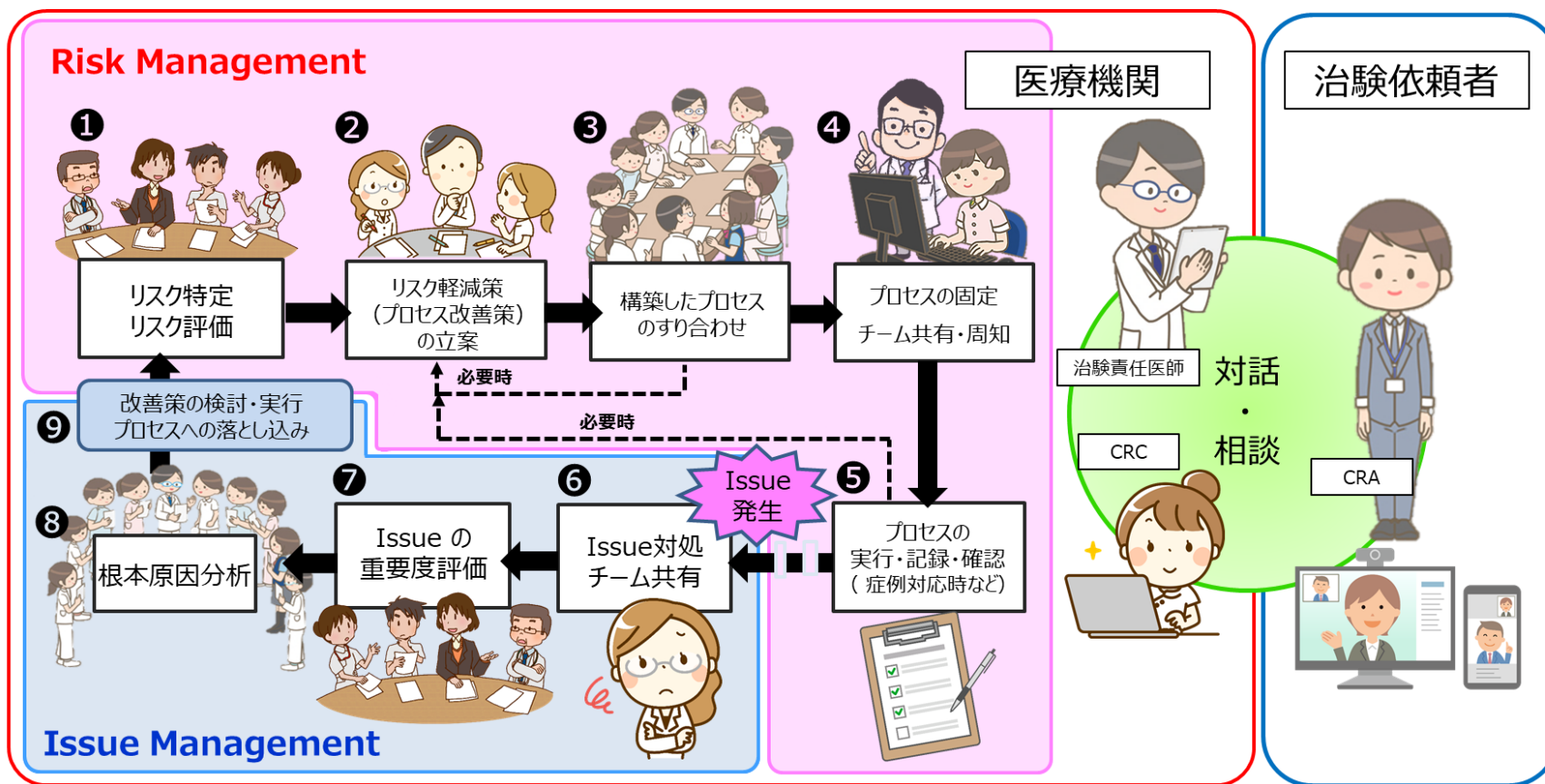
臨床試験として一貫した品質マネジメントのための 治験依頼者と医療機関におけるPDCAサイクルのつながり



医薬品開発、臨床試験、試験実施の各PDCAサイクルは密接につながっている！

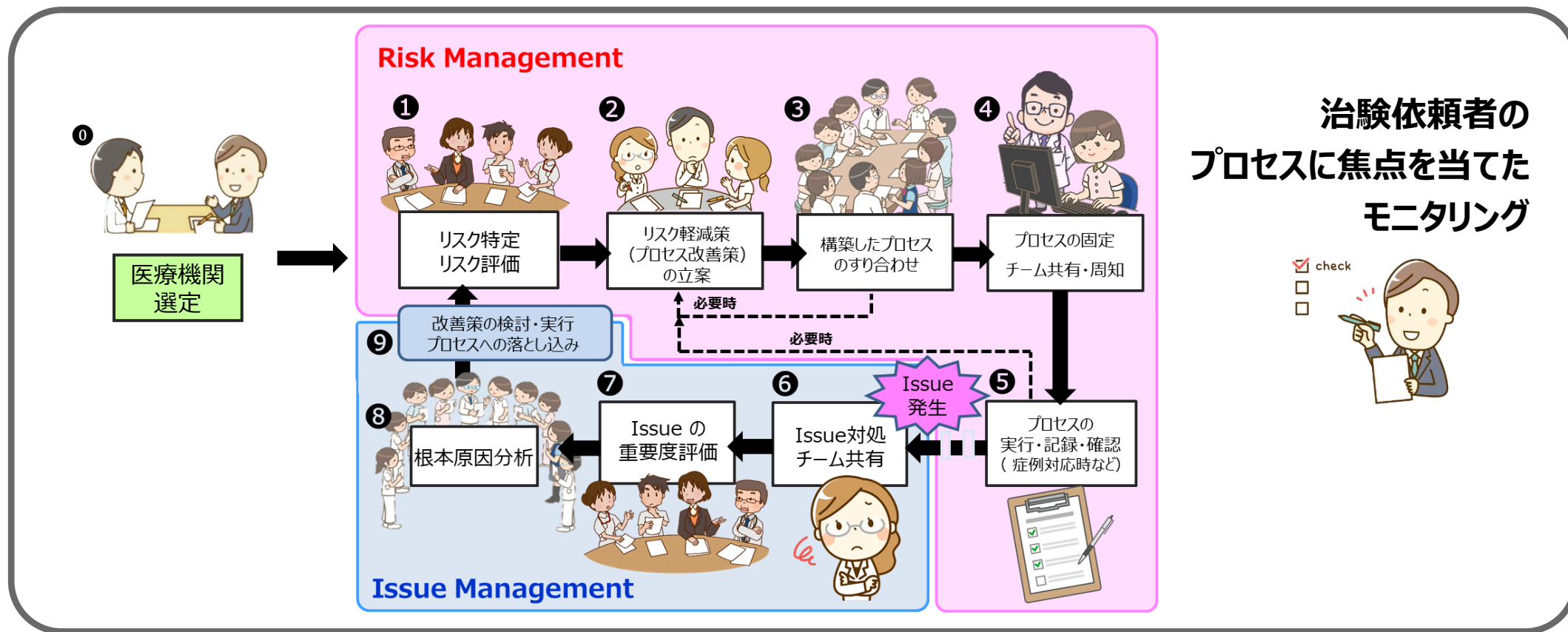
医療機関のプロセス管理（9つのステップ）

医療機関のプロセス管理は、①～⑨のステップからなるサイクル全体が「最小単位（パッケージ）」！
各ステップの位置づけを理解した上で、前後のステップのつながりを意識して運用をすることが重要である。



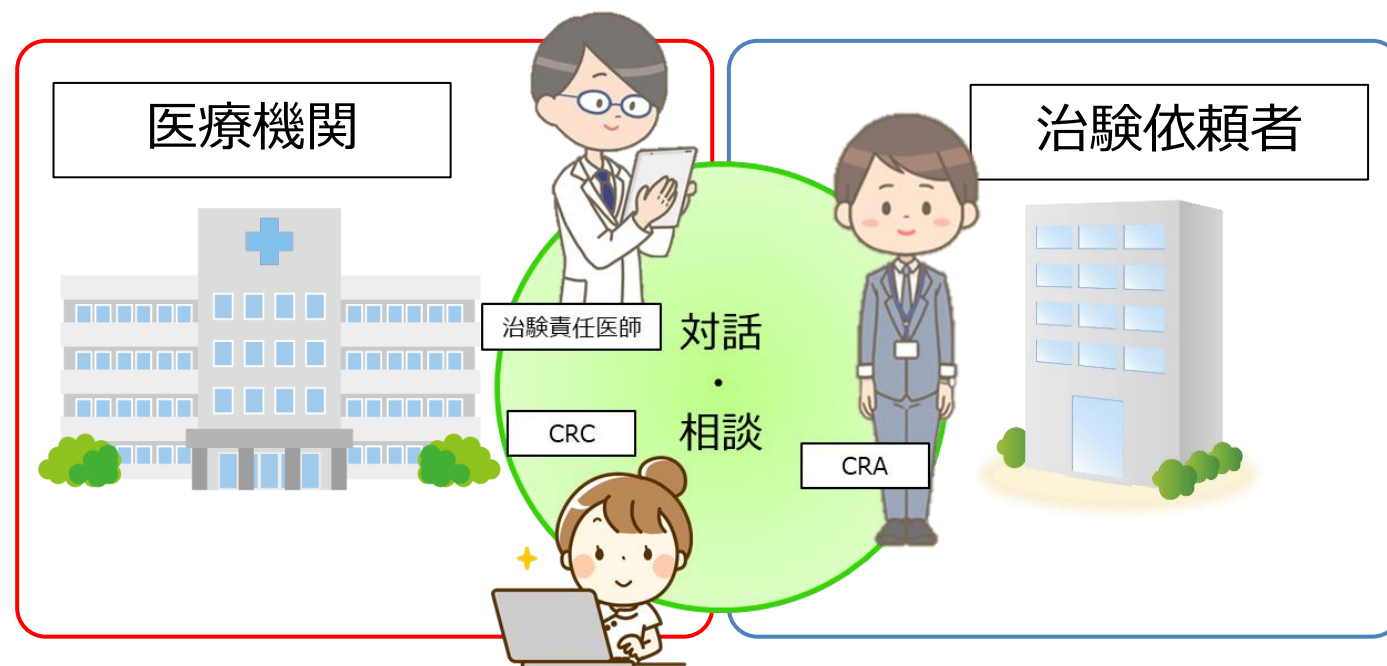
プロセスに焦点を当てたモニタリング

医療機関で構築、実施された臨床試験のプロセス管理を、
治験依頼者はプロセスに焦点を当てたモニタリングで確認する。

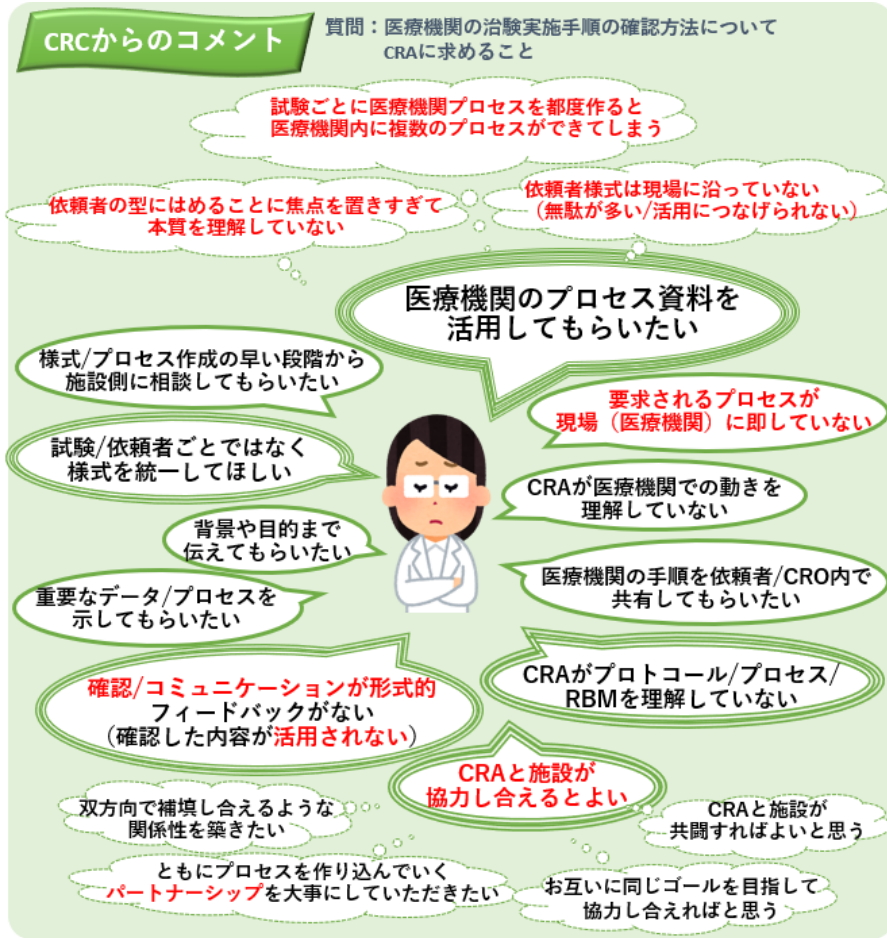


プロセス管理に焦点を当てたモニタリングのポイント

理想的なプロセス管理には、医療機関と治験依頼者の十分かつ適切なコミュニケーションが必要である。
コミュニケーションの主な窓口となる 治験責任医師、CRC と CRA は、それぞれの役割範囲を認識し、
積極的な対話・相談を心がけることが重要！



医療機関と治験依頼者の担当者間の実情と課題



医療機関と治験依頼者間の実情と課題

- 品質マネジメントに関するコミュニケーションが形式的
- プロセスに対する理解不足
- プロセス確認ツールの形骸化



お互いの品質マネジメントを理解した上で話し合い、取り組みを一貫させることが重要である。
(例：プロセス確認ツールの活用)

参考：日本臨床試験学会 (2023) 治験におけるプロセスアプローチ ～CRCとCRAの協働に向けて～ 岡崎 ほか

1. 臨床試験として一貫した品質マネジメントの望ましい姿
2. 治験依頼者・医療機関双方のQMS、更なる相互理解と協働
3. 臨床試験として一貫した品質マネジメントを推進するための方策

治験依頼者と医療機関の協働による一貫した品質マネジメント (臨床試験開始後の全体像)

治験依頼者

- 【CRA】
- 医療機関への実施計画書及び関連手順書の提供
 - 臨床試験の目的、重要なプロセス及びデータ、重要なリスクの共有

選定時

- 【治験責任医師等】
- 臨床試験共通の重要なプロセスの提示・活用

- 【CRA】
- 通常診療・一般的な試験の手順と試験固有の手順との差異の特定
 - 臨床試験プロセスのすり合わせ

開始前

- 【治験責任医師、CRC等】
- 臨床試験プロセスのすり合わせ
 - 実施上のリスクの特定と医療機関の実施体制に即したプロセスの構築

- 【CRA】
- 臨床試験プロセスの履行状況の確認
 - 実施中に他の医療機関で判明したリスク、ヒヤリハット、Issueの共有
 - 臨床試験プロセスの改善要否の協議

実施中

- 【医療機関スタッフ】
- 臨床試験プロセスの運用
 - 実施記録の作成

- 【試験計画者】
- 実施計画書及び関連手順書の見直し

- 【医療機関スタッフ】
- Issueの重要度評価と重要度に応じた根本原因分析
 - 臨床試験プロセスの見直し

医療機関

継続的な取り組み

【治験依頼者】

- 「組織・体制」、「明確なプロセス」、「Risk Management」、「Issue Management」、「記録作成・保存」、「外部連携」の視点での試験基盤・体制の整備
- 過去の臨床試験で発生したIssue等の集積・共有
- 実施可能性の高い実施計画書の作成に向けた医療機関や患者からの情報収集

【医療機関】

- 「教育」、「役割」、「人材配置」、「体制」、「風土」、「成果」の視点での試験基盤・体制の整備
- 臨床試験共通の重要なプロセスの標準化

治験依頼者と医療機関の品質マネジメントの取り組みの共有



お互いの品質マネジメントの取り組みを共有・理解した上で、
治験依頼者は、医療機関が臨床試験プロセスの構築が可能であるか判断する。
医療機関選定後、医療機関の実施体制に即したプロセス構築に向けて、前向きな対話を行う。

治験依頼者

- 医療機関に臨床試験の目的、重要なプロセス及びデータ、重要なリスク（設定根拠を含む）を共有する。
- 医療機関の臨床試験共通のプロセス管理体制や他の臨床試験のプロセス実施状況を確認する。
- 治験依頼者の品質マネジメントの取り組みを医療機関に説明し、医療機関が対応可能であるか確認する。
 - プロセス管理に焦点を当てたモニタリングの実施 等



医療機関

- 治験責任医師等が、臨床試験共通の重要なプロセスを治験依頼者に提示する。
- 通常診療・一般的な臨床試験の手順と臨床試験固有の手順との乖離について治験依頼者と協議する。



治験依頼者と医療機関の対話による臨床試験固有のプロセスの構築

- 治験依頼者と医療機関は、医療機関のプロセスで臨床試験が適切に実施できるか、以下の観点でプロセスの協議を行う。
 - 実効性・実行性：プロセスは適切に履行され、重要なリスクの顕在化が予防できているか？
 - 視認性：プロセスが可視化され、容易にアクセス可能か？
- 協議した結果、実施上のリスクが軽減される医療機関の実施体制に即したプロセスが構築される。
(治験依頼者様式のプロセス確認ツールを押し付けない)

○○癌に対するXX治療に関するランダム化比較第Ⅲ相試験
：流れと特に注意すること（例：治験薬投与日）

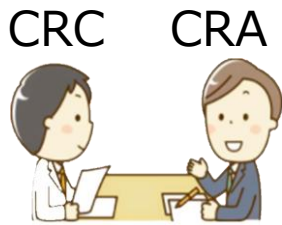
Version : 0.3
承認者署名：
署名日：

CRAからの提案、すり合わせを受けて
Versionを0.1から0.3にアップデート

時期	フローチャート	実施場所	実施者	実施確認	確認者	注意点/リスク軽減策
事前準備	<p>来院日確認・各種予約</p> <p>備品準備</p>		検査技師	<input type="checkbox"/>		中央判定指定の設定でCTを予約していることを確認
						CRAからの提案を受けて 事前準備段階でCT検査の設定を確認する項目を追加
当日						
9:00	被験者来院	外来	外来	<input type="checkbox"/>		当日の診察や検査スケジュール確認
9:10	PRO・体重測定	検査科	CRC	<input type="checkbox"/>		PRO調査・体重測定フォロー
9:20	Vital Sign測定		CRC	<input type="checkbox"/>		カルテ記事に当日の体重測定結果が分かりやすく記載されているか確認
			CRC	<input type="checkbox"/>		Vital Sign測定フォロー

すり合わせを受けて新たに項目設置

すり合わせを受けて新たに項目設置



院内治験チームでのすり合わせ

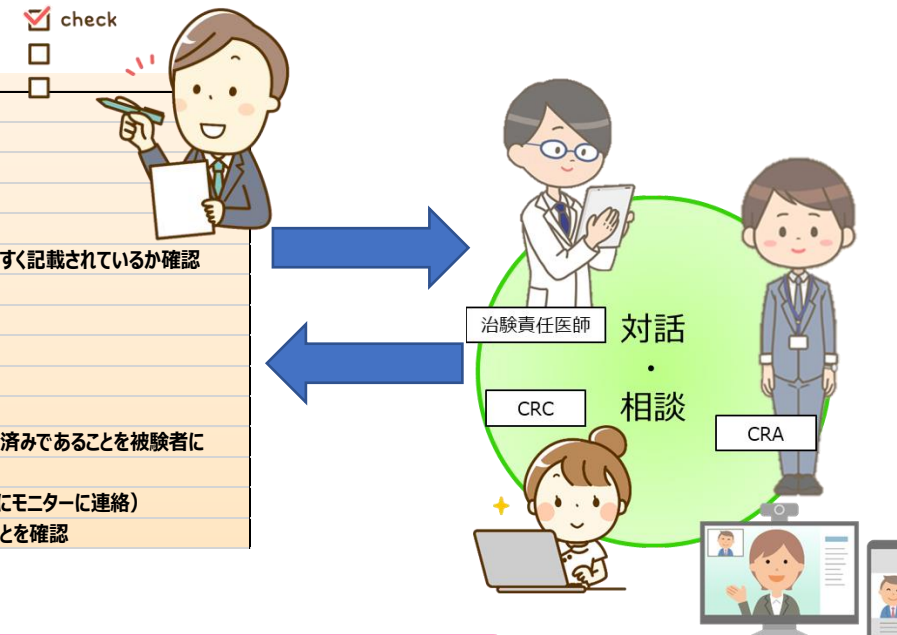


参考：医療機関のプロセス管理を考慮したモニタリング

医療機関による構築したプロセスの実行と履行状況のモニタリング

- 治験依頼者は、参加者登録時点で速やかに、実効性・実行性と視認性の観点で、プロセスの履行状況を確認する。
- 治験依頼者は、試験実施中に判明したリスク、ヒヤリハット及びIssue事例（他の医療機関での事例を含む）を共有する。
- 医療機関は、プロセスを見直す際に、適宜治験依頼者と対話・相談する。

当日						
9:00	被験者来院	外来	外来	<input checked="" type="checkbox"/>		当日の診察や検査スケジュール確認
9:10	PRO・体重測定	検査科	CRC	<input checked="" type="checkbox"/>		PRO調査・体重測定フォロー
9:20	Vital Sign測定		CRC	<input checked="" type="checkbox"/>		カルテ記事に当日の体重測定結果が分かりやすく記載されているか確認
9:40	院内採血		看護師	<input checked="" type="checkbox"/>		Vital Sign測定フォロー
10:00	疾患評価の検査・診察	診察室	看護師	<input checked="" type="checkbox"/>		採血スタンバイ
			看護師	<input checked="" type="checkbox"/>		外来受付・PRO・体重測定・Vital Sign調査済みであることを被験者に確認する
			CRC	<input checked="" type="checkbox"/>		SAE/AEの有無確認（SAEがあれば速やかにモニターに連絡）
			治験担当医師	<input checked="" type="checkbox"/>		中央判定指定の設定で画像を撮像していることを確認



check

治験責任医師
 対話・相談
 CRC
 CRA

試験開始前からプロセス確認ツールをコミュニケーションツールの一つとして活用し、治験依頼者と医療機関が協働して、より最適なプロセスを構築する。

医療機関のプロセス、管理体制の継続的改善

- 医療機関は、Issueの重要度を評価し、重要なIssueに対してプロセスに焦点を置いて根本原因分析を行う。
- 根本原因に対し、実効性・実行性を兼ね備えるもの、視認性の高いものを改善策として採択し、プロセスに落とし込む。

重要な Issue	治験薬の投与ミス（点滴機材の接続部不備による点滴漏れ）
医療機関による 根本原因分析の結果	<div style="background-color: #90EE90; padding: 5px;">スタッフの確認不足</div> <ul style="list-style-type: none"> 投与準備をしたスタッフが接続部を確認していなかった ⇒ 確認するプロセスがなかった ⇒ 改善策1：投与準備の際に接続部を確認するプロセスを組み込む <div style="background-color: #D2B48C; padding: 5px;">偶発条件</div> <ul style="list-style-type: none"> 不備のある（接続部が固く留まりにくい）点滴器材が混在していた ⇒ 改善策2：器材搬入時に全器材の接続部位に不備がないか確認する



改善策1で十分実効性と実行性を兼ね備えていると考えられること、改善策2は労力が非常に大きく、実行性の観点で疑義があると考えたため、改善策2の実施要否を再度検討するよう医療機関に提案する



プロセス改善



根本原因分析

〇〇癌に対するXX治療に関するランダム化比較第Ⅲ相試験 ：流れと特に注意すること（例：治験薬投与日）		Version : 3.0 承認者署名 : Taro Chiken 署名日 : 2022/MM"/DD"		
時期	フローチャート	実施者	実施確認 確認者	注意点/リスク軽減策
10:10	治験薬調製・準備	薬剤部	薬剤部	<input type="checkbox"/> 用量が来院日に測定した体重を基に算出されていることを確認 体重 kg × mg/kg = mg
10:50	投与	治療室	看護師 <input type="checkbox"/> 接続部に異常がないことを確認する 検査技師 <input type="checkbox"/> 投与開始及びPK採血の時間を確認する	

プロセス改善

臨床試験として一貫した品質マネジメントの推進 ～効果的なコミュニケーションによる相互理解と協業の促進～



プロセス確認ツール

治験依頼者と医療機関の相互理解（両者の役割と責任、目的、CTQ要因、リスク）を深め、臨床試験に関わる全ての担当者が協働することで、一貫した品質マネジメントに取り組みましょう！

本資料の作成者

- 湯浅 美幸代（大正製薬株式会社）★
- 塩見 輝朗（アステラス製薬株式会社）☆
- 渡邊 信斗（塩野義製薬株式会社）☆
- 鯨井 茉奈（帝人ファーマ株式会社）☆
- 池田 知実（ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社）☆
- 南 昌彦（丸石製薬株式会社）☆
- 江間 貞治（アツヴィ合同会社）
- 田中 利知（エーザイ株式会社）
- 冷水 浩子（MSD株式会社）
- 岩永 京子（協和キリン株式会社）
- 加藤 秀明（サノフィ株式会社）
- 坂田 未希（第一三共株式会社）
- 伊藤 慎吾（大鵬薬品工業株式会社）
- 吉原 彩（武田薬品工業株式会社）
- 藤原 智子（田辺三菱製薬株式会社）

- 坪井 彩（中外製薬株式会社）
- 平野 利彦（日本化薬株式会社）
- 大林 泰土（日本新薬株式会社）
- 土井 智子（マルホ株式会社）
- 松永 芽依（ヤンセンファーマ株式会社）

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）

担当 推進委員

- 實 雅昭（バイエル薬品株式会社）
- 篠原 貴（大鵬薬品工業株式会社）

★：リーダー

☆：サブリーダー

本資料の作成にあたり、医薬品評価委員会佐野副委員長並びに本資料をレビューして頂いた担当者の諸氏に感謝いたします。