

[Brief Report]

臨床研究における品質確保に向けた リスク評価表の作成について

Development of the New Risk Assessment Tool for Quality Insurance in Clinical Trials



松山 琴音^{*1} 須崎 友紀^{*2} 岩崎 幸司^{*2}

ABSTRACT

Objectives In a clinical trial-planning phase, to set the appropriate goal and to evaluate risks properly have major impacts on the success or failure of the clinical trial. Although check lists had been known such as SPIRIT statement and TransCelerate RACT (Risk Assessment Categorization Tool), these put emphases on the contents determined by the trial protocol such as data management, data analysis. Thus, we attempted to make a new risk assessment tool followed by quality by design to evaluate on the basis of research inherent risks and operational management process risks and also the risks originated from the trial design.

Methods We had created a new risk assessment tool with quality management plan template working group (WG) members consisted of researchers (medical doctors), ARO or CRO staffs, highly skilled R&D specialists in trial management and quality control operations in the pharmaceutical company. It should be noted that this WG supported as a commissioned project from the Center for Clinical Trial, Japan Medical Association.

Results We developed the risk assessment tool that will be able to assess the trial risks in terms of inherent risks and implementation system risks. We considered the risk assessment viewpoints in terms of study design, safety, research management and medical institutions.

Conclusions We supposed that this risk assessment tool will play the important role to conduct the clinical trial based on the quality management plan.

(Jpn Pharmacol Ther 2016 ; 44 suppl 2 : s131-9)

KEY WORDS risk assessment, quality management, clinical trial

はじめに

現在わが国においては、内閣主導による医薬領域の研究開発の促進や、イノベーションナショナルシステムの構築の機運が高まっており、産業界だけで

なく大学などのアカデミアでの研究開発が活性化している¹⁾。しかしながら、臨床研究の不正に基づく論文取り下げやねつ造といった臨床研究の品質確保を脅かす事案も相次いでおり、国際的な開発力強化を目指すとともに臨床研究における品質を確保する

^{*1}京都府立医科大学研究開発・質管理向上統合センター ^{*2}武田薬品工業株式会社

Kotone Matsuyama^{*1}, Yuki Suzaki^{*2}, Koji Iwasaki^{*2} : ^{*1}Center for Quality Assurance in Research and Development (CQARD), Kyoto Prefectural University of Medicine, ^{*2}Takeda Pharmaceutical Company Limited

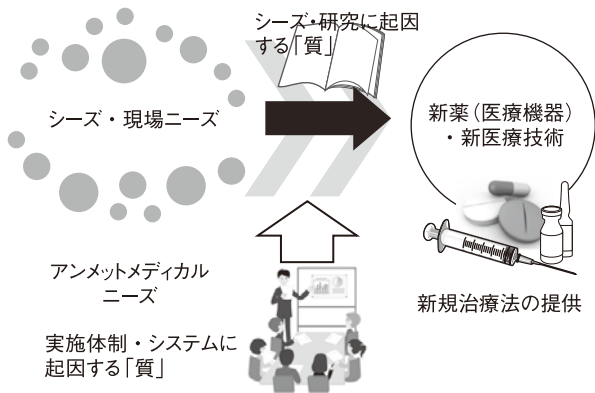


図1 治験・臨床研究の目標と質確保

ことは喫緊の課題である²⁾。一方で、2016年11月にStep 4を迎えるICH E6ガイドライン(ICH-GCP)では、試験の多様化に伴ってリスクに基づくリスクベーストアプローチや中央モニタリングなど、研究の品質管理に関する多くの改訂がなされる予定である³⁾。研究の計画立案段階において出口目標を設定し、あらかじめリスクを評価し、適切に管理することは、臨床研究の成否に大きな影響を与える。研究の計画の段階においてリスクを評価し、マネジメントすることは、すでにSPIRIT声明やTransCelerateによるチェックリストなどにも明記されている^{4~6)}。しかし、これらは試験デザイン、データ管理、解析など、研究計画書によって決まる内容に力点が置かれ、研究の運営管理や実施可能性に関する評価の観点が不足している。前述のICH E6 Integrated Addendumにおいても、「臨床研究の品質の保証及び管理に使用される方法は、臨床研究固有のリスクと収集される情報の重要性に見合うものでなければならない(5.0 Quality Management)」, 「リスクは、システムレベル(例えば、設備、標準業務手順書、コンピュータシステム、人材、ベンダー業者)と臨床研究レベル(例えば、臨床研究用薬、計画デザイン、データ収集及び記録)の両方において検討しなければならない(5.0.2 Risk Identification)」とあり、品質管理の方法としてリスクベーストアプローチを基本として、臨床研究そのものに起因する「質」と実施体制やシステムに起因する「質」の両面から検討する必要性が説かれている(図1)。そこで、従来の観点に加え、「研究固有のリスク」および「実施システムや運営管理上のリスク」に基づき評価

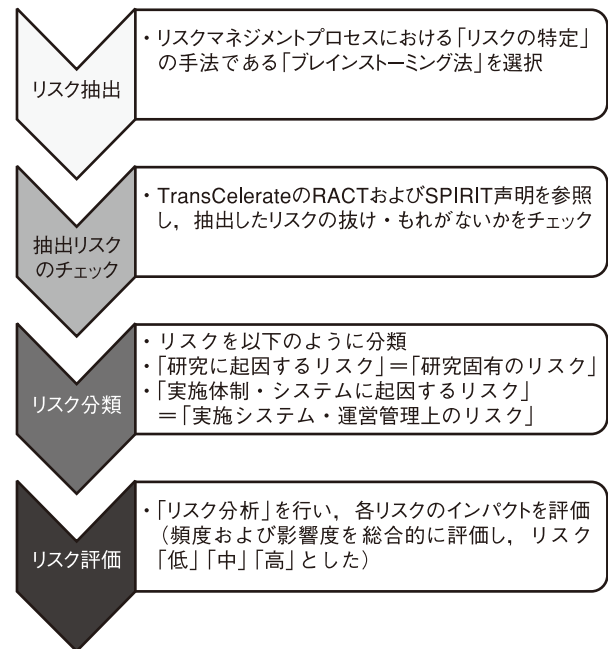


図2 リスク評価表の作成方法

する、新たなリスク評価シートの作成を試みた。

対象と方法

研究者(医師)やアカデミアで研究者主導臨床研究支援に従事している者、製薬企業でモニタリングや品質管理業務に精通する者で「クオリティマネジメント計画書作成ワーキンググループ」を結成して、新たなリスク評価シートを作成した。作成にあたっては、リスクマネジメントプロセスにおける「リスクの特定」の手法のひとつである「ブレインストーミング法」を用い、ワーキンググループメンバーが「リスク」を抽出したのち、従来のリスク評価の観点として、TransCelerateが提案したThe Risk Assessment and Categorization Tool (RACT), およびSPIRIT声明を参照した。そのうえで、リスクマネジメントを行うことを念頭として、臨床研究において想定されるリスクを、新たに研究に起因する観点、実施体制やシステムに起因する観点を追加して分類したのち、各リスクのインパクトと頻度について総合的に評価した。リスク評価については、RACTを参考にしてワーキンググループメンバーで協議して、「低」「中」「高」と判定して結果を統合し、実用可能なリスク評価表を作成した(図2)。

なお、本シートは日本医師会治験促進センターか

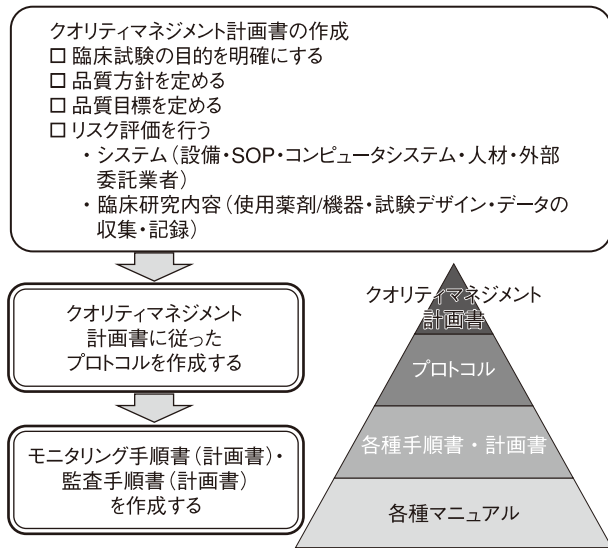


図3 クオリティマネジメント計画書
(日本医師会治験促進センター委託事業として実施)

らの委託事業であるクオリティマネジメント計画書ワーキンググループにおける成果物の一部として作成した⁷⁾(図3)。

結 果

従来のリスク評価の観点は、安全性、研究デザインであったり、適切な医療機関の選定であったり、どちらかと言えば資金力が豊富な製薬産業のロジックに基づく観点によるところがみてとれた。医師主導研究では研究組織が学閥や学会等の関係で多様性に欠ける部分があり、そのなかでも研究の質を確保できるようにする必要があると考えられた。また、前者のリスク評価の観点において複雑さに言及していても、研究運営や管理上の複雑さではなく、デザインあるいは投与方法やプロトコル治療、データ管理に関する観点を指しており、どちらかと言えば実施計画に基づく研究固有のリスクに力点をおいていた。

そこでわれわれは、研究固有のリスクだけでなく、システムとしてのリスクを検討するにあたり、リスク評価を、①安全性、②デザイン、③研究管理、④実施可能性、⑤医療機関およびシステム、という5つの分類からなる観点から行い(図4)、それぞれに想定されるリスク項目とリスクが相対的に低いと考えられるものから、高いと考えられるものまで例示を追加して、実用に耐えるリスク評価表の作成を行った(表1)。本リスク評価表は、新薬治験だけで



図4 リスク評価の観点

臨床研究のリスクを、従来の安全性、研究デザインという研究に起因する観点のみならず、研究管理、医療機関、実施可能性といった、実施体制やシステムに起因する観点を追加して評価した

なく先進医療なども含め、品質管理のレベルが多様な医師主導臨床研究(介入研究)において利用できるようにした(図5)。

考 察

リスク評価は、実施する臨床研究の品質方針、品質目標を定め、その達成を目指す品質管理のプロセスのなかで適切に実施する必要がある。リスク評価を臨床研究の実施計画書が確定してから行うのでは、重大なリスクを抱えたままになり、結果として目指す品質目標を達成することが難しくなる可能性もある。本リスク評価表に研究管理あるいは実施可能性の観点を加えたのは、治験の場合では依頼者が対応していた研究管理や実現可能性の判断が新たな倫理指針では研究者側に求められることになったからである。研究管理や実現可能性の判断にもリスクが生じることを研究者側が認識する必要があるため、想定されるリスクに対する対応計画を事前に作成し、適切なタイミングで変更管理を行うことで、リスクを発生させない、あるいは発生しても影響を軽減、緩和して、品質目標を達成することを援助できるようにした。よって実運用上は、本リスク評価表によるリスク評価を実施するだけでなく、品質管理計画にそってリスクに対する適切な管理を行うことが、非常に重要である。

結 論

本リスク評価シートでは、試験デザイン、安全性、研究管理、研究の実施可能性、医療機関あるいは実

表 1 臨床研究リスク評価チェックリスト

分類	リスク評価の観点	リスク-低	リスク-中	リスク-高	適用不可
I. 臨床研究固有のリスク					
安全性	被験物の安全性 (承認有無)	○市販品である	○適応外であるが市販品	○未承認である	☐
安全性	被験物の安全性 (有害作用)	○被験物による有害作用のリスクは低い	○被験物による有害作用は知られている	○被験物による重大な有害作用などが知られている, あるいは初めてヒトに適用する	☐
安全性	治療の位置づけ	○標準的な治療	○標準的な治療ではないが, リスクは低い	○標準的に実施されておらず, リスクが高い	☐
安全性	併用する治療について	○併用する治療はない	○併用治療のリスクは低い	○併用治療との相互作用等のリスクが高く, 注意を要する	☐
研究実施	研究の相	○Ⅲ相あるいは市販後臨床試験である	○Ⅱ相/Ⅲ相である	○Ⅰ相等の早期フェーズである	☐
研究実施	研究の種類	○侵襲の少ない介入研究, 観察研究である	○ICH-GCP に準拠が必要な介入試験である	○承認を目指す試験である	☐
研究実施	実施手順 (医師・研究者)	○日常診療の範囲である	○日常診療と異なる手順はあるがトレーニングで対応できる	○日常診療を超える複雑な手順が必要である	☐
研究実施	実施手順 (被験者)	○実施手順の被験者への負担は軽い, あるいはない	○実施手順が通常の治療の範囲である	○実施手順が通常の治療の範囲を超え, 負担となっている	☐
研究デザイン	目的	○多くの症例での検証を行う	○標準治療・診断法との比較を行うなどの比較的多い症例で有効性の検討を行う	○限られた集団での安全性評価および至適用量探索などの探索を行う	☐
研究デザイン	研究デザイン	○既存の研究デザインである	○既存のデザインであるが, 新たな評価方法を用いている	○新しい研究デザインを用いている	☐
研究デザイン	対象集団 (サンプルサイズ)	○母集団を代表する対象が適切に選択されている		○対象症例が少なく, 適切な集団でない可能性がある	☐
研究デザイン	施設	○単施設研究であり, 経験豊富なスタッフで実施している	○多施設研究であり, 経験の多い施設が多く参加する ○単施設研究であり, 経験の少ないスタッフで実施している	○多施設研究であり, (臨床実績, 臨床研究の双方に対する) 経験の少ない施設が多く参加する	☐
研究デザイン	対象集団 (適格基準)	○条件はほとんどない	○条件が少なく, 適切な集団が選択される	○条件が多く, 非常に限定された集団である	☐
研究デザイン	対象とする疾病	○生命に対する影響は少ない	○生命に対して時として重篤になることがある	○希少難治疾患, あるいは生命に対して重篤な疾患である	☐

表 1 (つづき)

分類	リスク評価の観点	リスク-低	リスク-中	リスク-高	適用不可
研究デザイン	エンドポイント	○日常診療の手順を超えずにエンドポイントデータが収集できる	○エンドポイントデータを取得するために日常診療のプロセスを超えるデータ収集が必要	○イベントによる評価が必要である ○エンドポイントデータを取得するために日常診療のプロセスと異なる複雑なデータ収集が必要(ePRO など)	☐
研究デザイン	デザインの適切性	○試験デザイン評価ツールにより適切な検討がなされている	○試験デザイン評価ツールによる検討がなされているが、変更管理が適切でない	○TAPSやSPIRITなどの試験デザイン評価ツールによる検討がなされていない	☐
研究管理	チーム編成	○生物統計家、データマネジャー、モニター、プロジェクトマネジャーなどによる専門チームと連携している		○研究責任者が初めて実施する臨床研究である ○臨床試験の専門家が入っておらず、AROやCRO等の参加もない	☐
研究管理	データ管理	○データセンターによるデータ管理が実施されている		○複数箇所でのデータ管理が発生する	☐
研究管理	モニタリング頻度	○データがタイムリーに確認でき、モニタリング計画に基づき、モニタリングが適切な頻度で実施されている		○データがタイムリーに確認できない。モニタリングの間隔が長期である	☐
研究管理	投薬管理	○オープンラベルであり日常診療の範囲である	○被験薬の管理が必要である	○被験薬のキー管理と薬剤管理が必要である	☐
研究管理	盲検化	○盲検化は行わない	○盲検化のレベルが低い	○盲検化のレベルが高い	☐
研究管理	外部ラボの利用	○国際的に標準化されたラボを利用する ○ラボの利用はしない	○自施設の標準化がなされたラボを利用する	○自施設のラボを利用する	☐
研究管理	システムの利用	○単一の検証されたシステムにおいてデータや文書の管理を行う ○システムの利用はしない	○複数の検証されたシステムにおいてデータや文書の管理を行う ○単一の検証されていないシステムにおいてデータや文書の管理を行う	○複数の検証されていないシステムにおいてデータや文書の管理を行う	☐
研究管理	利益相反管理	○研究者の利益相反が存在しない	○研究者の利益相反管理が必要だが、適切に管理され、記述や公表がされている	○研究者が利益相反となる行為を行っている	☐

表 1 (つづき)

分類	リスク評価の観点	リスク-低	リスク-中	リスク-高	適用不可
研究管理	臨床試験登録	○臨床試験登録の必要がない (介入研究ではない)	○臨床試験登録が必要だが、試験実施計画書に必要な情報が記載されている ○情報の登録、更新が適切に行われている	○臨床試験登録が必要だが、試験実施計画書に必要な情報が記載されていない ○情報が登録されたまま更新されていない、あるいは担当者がはっきりしない	☐
研究管理	論文出版	○リサーチクエスションと評価項目あるいは得られる予定のデータが適切に設定されている ○CONSORT 声明, STROBE 声明等に基づき、論文出版時に必要な項目を計画段階で網羅できている		○リサーチクエスションと評価項目あるいは得られる予定のデータとの乖離がある ○CONSORT 声明, STROBE 声明等に基づき、論文出版時に必要な項目を計画段階で網羅できていない	☐
研究管理	指針、規制への適合性	○侵襲の少ない介入研究、観察研究であり、適合性の確認がされている	○指針、規制への適合性についてモニタリングや監査による確認がされ、適切に変更管理される	○指針、規制への適合性について、モニタリングや監査による確認がされない	☐
研究管理	予算管理	○研究期間を通じた研究費を確保できている	○研究費はあるが、予定された研究期間終了まで確保できておらず、再度申請や確保に向けた活動が必要 ○ベンチャー企業からの資金援助を受けている	○研究期間を通じた研究費を確保できていない、あるいはこれから確保する	☐
研究管理	特許、知財	○本研究に関する知財、特許について保有し、承認されている	○本研究に関する知財、特許について申請を行っている ○特許を保有する企業から許諾を得て実施している	○本研究に関する知財、特許を確保できていない、あるいは特許申請前に学会発表した ○本研究に関し、連携していない企業や研究者等が本研究実施範囲の特許を保有している	☐
研究管理	ロードマップ・スケジュール	○研究の出口が明確であり、研究期間を通じたロードマップ、スケジュールがある	○ロードマップや出口の目標はあるが、フィージビリティを検討するフェーズのため、都度修正、検討を行う	○研究の出口が明確でなく、研究期間を通じたロードマップ、スケジュールがない	☐

表 1 (つづき)

分類	リスク評価の観点	リスク-低	リスク-中	リスク-高	適用不可
研究管理	ステークホルダー管理	○ステークホルダーの特定ができ、コミュニケーション計画および意思決定手順が定まっている	○ステークホルダーの特定はしているが、コミュニケーション計画や意思決定に関する手順が定まっていない	○ステークホルダーの特定がなされていない	☐
II. 実施体制・実施システムのリスク					
研究管理 (主幹施設)	倫理審査	○審査が標準化され、倫理指針、ICH-GCP に基づいて、公正に倫理性、科学的妥当性が評価される ○クリニック等の倫理委員会を持たない他施設からの審査の受入れが可能である		○倫理審査が標準化されていない	☐
研究管理 (主幹施設)	記録の保存	○研究期間を通じて保存すべき記録が特定されており、組織として記録の保存が行われる	○研究期間を通じて保存すべき記録が特定されているが、保管管理が個人で行われる	○研究期間を通じて保存すべき記録が特定されていない	☐
研究管理 (主幹施設)	スタッフの経験、教育	○研究者、チームメンバーの経験が豊富であり、継続的な教育がなされている		○研究者、チームメンバーが慣れておらず、適切な教育がなされていない	☐
研究管理 (主幹施設)	品質管理、規制への適合性	○組織として継続的な品質管理体制を持っている ○規制当局の GCP 査察を受け入れている	○組織としての手順書があるが、継続教育がなされていない	○組織としての手順書がなく、個人で対応している	☐
研究管理 (主幹施設)	外注管理	○一部の限定業務のみベンダーを利用する ○ベンダーは利用しない	○複数業務で ARO あるいは CRO 等の経験あるベンダーを利用する	○複数業務で ARO あるいは CRO 等のベンダーを利用するが、ベンダー管理の経験がない、あるいは、ベンダー側の経験が浅い ○複数社を対象として外注を行う	☐
研究管理 (主幹施設)	契約管理	○組織として契約管理がなされており、臨床研究領域に対する専門性についてもコーディネーター等が連携して契約管理を実施している	○組織として契約管理がなされているが、臨床研究領域に対する専門性の理解がなされていない	○組織として契約管理する部門がない	☐
研究管理 (主幹施設)	事業継続性	○組織として臨床研究管理を行っており、事業継続計画を作成している ○組織が研究開発に対する基金を有し、積極的にサポートしている	○組織として臨床研究管理を行っているが、事業継続計画を作っていない	○組織として臨床研究管理を行っていない	☐

表 1 (つづき)

分類	リスク評価の観点	リスク-低	リスク-中	リスク-高	適用不可
研究管理 (主幹施設)	臨床研究支援体制	○独立採算による臨床研究支援組織を有する	○臨床研究支援組織を有する	○臨床研究支援組織を有しない	☐
研究管理 (主幹施設)	教育訓練	○手順書に基づく業務標準化がなされており、継続教育がなされている	○組織としての教育はされているが、業務の標準化がなされていない	○組織として教育がなされていない	☐
実施医療機関	倫理審査	○審査が標準化され、倫理指針、ICH-GCP に基づいて、公正に倫理性、科学的妥当性が評価される ○主幹施設での倫理審査の受け入れが可能である		○倫理審査が標準化されていない ○主幹施設での倫理審査の受け入れがない	☐
実施医療機関	CRC リソース	○臨床研究に対する CRC が常に利用できる	○研究によっては外注あるいは施設の CRC を利用できる	○組織として CRC がなく、医局ごとに準備が必要である	☐
実施医療機関	組織としての経験	○臨床研究の実施件数が年間 50 件以上であり、実施に慣れている		○臨床研究の実施に慣れていない	☐
実施医療機関	類似試験における実績	○先行する類似試験での実績があり、症例登録・報告等の遅延が発生していない	○先行する類似試験での実績があるが、症例登録・報告等の遅延が発生した	○先行する類似試験での実績がない、あるいは症例登録・報告等の大幅な遅延が発生した	☐
実施医療機関	試験薬管理	○試験薬管理体制があり、適切なスタッフによる管理が行われている		○試験薬管理手順はあるが、管理体制の構築が必要である	☐
実施医療機関	原資料保管および記録の保存	○実施医療機関のスタッフが原資料の ALCOA 原則を理解している ○同意説明文書が保存され、カルテから閲覧可能 ○研究に対して必要な記録文書が特定されており、組織として管理されている		○実施医療機関のスタッフが原資料の ALCOA 原則を理解していない ○同意説明文書がカルテから閲覧できない ○研究に対して必要な記録文書が特定されていない	☐
実施医療機関	教育訓練	○手順書に基づく業務標準化がなされており、継続教育がなされている	○組織としての教育はされているが、業務の標準化がなされていない	○組織として教育がなされていない	☐
実施医療機関	検査値の標準化	○国際標準化がなされている		○標準化はなされていない	☐
実施医療機関	過去症例の蓄積	○過去症例に対する治療成績が管理されており、レジストリ化されている		○過去症例に対する治療成績が不明、レジストリ化がされていない	☐

表 1 (つづき)

分類	リスク評価の観点	リスク-低	リスク-中	リスク-高	適用不可
安全性	緊急対応	○夜間でも診療科医師が常駐しており、救急対応が可能		○夜間での救急医療の対応ができない	☐
安全性	安全性情報報告	○安全性情報の報告体制が整っている		○安全性情報の報告体制が整っていない	☐

施体制、運営システムに与える影響度合いからリスクを評価できるようにした。品質管理計画に基づき、臨床研究を実施していくうえで、本リスク評価シートが果たす役割は大きいと考える。

【謝 辞】

本リスク評価表を作成するにあたり、日本医師会治験促進センター委託事業として「クオリティマネジメント計画書作成ワーキンググループ」の諸先生、日本医師会治験促進センターの山本学先生には多大なご助力をいただきました。ここに謹んで御礼を申し上げます。

(クオリティマネジメント計画書作成ワーキンググループ 須崎友紀^{*1}、岩崎幸司^{*2}、小居秀紀^{*3}、稲田実枝子^{*1}、吉田浩輔^{*4}、浅野健人^{*5}、久米 学^{*6}、上村尚人^{*7}、笠井祥子^{*8}、林 宏至^{*9}、松山琴音^{*10}：^{*1}九州大学、^{*2}武田薬品工業株式会社、^{*3}先端医療振興財団臨床研究情報センター、^{*4}株式会社リニカル、^{*5}高知大学医学部附属病院、^{*6}神戸大学医学部附属病院、^{*7}大分大学医学部、^{*8}東京医科歯科大学、^{*9}北海道大学病院、^{*10}京都府立医科大学) (註：所属は 2016 年 3 月当時)

文 献

- 1) 日本経済再生本部「日本再興戦略 2016」平成 28 年 6 月 2 日。
- 2) 厚生労働省「高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について (中間とりまとめ)」平成 25 年 10 月 8 日。
- 3) ICH-E6 ガイドライン (step 2 バージョン)
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_

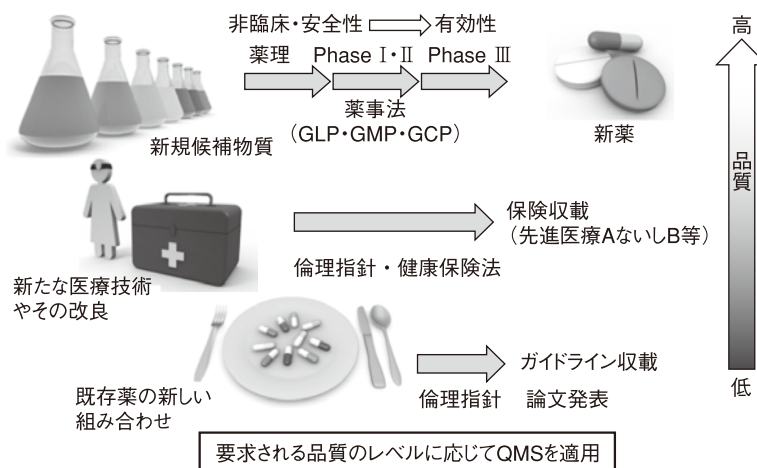


図 5 出口の違いと適用される品質レベルの違い

Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Addendum_Step2.pdf

- 4) Risk-Based Monitoring Methodology Position Paper, TransCelerate Biopharma. Inc, 30 May 2013.
<http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2016/01/TransCelerate-RBM-Position-Paper-FINAL-30MAY2013.pdf.pdf>
- 5) The Risk Assessment and Categorization Tool, TransCelerate Biopharma. Inc, 11 APR 2014.
http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2013/10/2_RACT_20140411.xlsx
- 6) Chan AM, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. Ann Intern Med 2013; 158: 200-7.
- 7) 治験・臨床研究のクオリティマネジメントプランの策定に関する成果物、平成 27 年度公益社団法人日本医師会治験促進センター委託事業。
<http://www.jmacct.med.or.jp/information/qualitymanagement.html>