

特集 わが国の臨床試験・臨床研究 この10年の進歩

品質管理・品質保証

山口 拓 洋 (東北大学病院臨床試験データセンター / 東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野)

はじめに

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) では Good Clinical Practice (GCP) 刷新 (GCP Renovation) の議論が佳境に入りつつあるが、ICH-E6 GCP (医薬品の臨床試験の実施基準) および E8 (臨床試験の一般指針) においては quality by design (計画に基づいた質の確保) や fit for purpose data quality (目的に応じたデータの質) がキーワードとなっている。臨床試験の (品) 質マネジメントが、「出口管理」ではなく、試験進行に応じた「プロセス管理」の実践に向かうことを意味している¹⁾。本稿では、臨床試験における品質管理・品質保証について整理する。

臨床試験の (品) 質

臨床試験や疫学研究などを含む臨床研究により、医療の質の向上に必要な科学的根拠 (エビデンス) がつくられ、そのエビデンスの強さは研究の質によって左右される。そもそも (臨床試験の) 質とは何だろうか? 複数の評価機軸によって評価される構成概念 (construct) であり²⁾、国際標準化機構 (International Organization for Standardization: ISO) 9000:2015 の定義では³⁾、本来備わっている特性の集まりが、要求事項 (ニーズ/期待) を満たす程度、とある。対象とは製品、サービス、プロセス等、特性とは対象に特徴づけられている性質、要求事項とは顧客から要求されるニーズまたは期待である。提供するサービスが顧客の要求をいかに満たしているかが質を左右し、生産者は品質を決められない。生産物やサービスが顧客の要求や使用用途 (目的) にあてはまっているかどうか、により品質が決まる。この考え方が患者中心の治療法開発の基礎となる臨床試験に応用されてきたのは当然の流れといえる。ICH-E8 R (1) では、fit-

ness for purpose (目的への適合) とある⁴⁾。臨床試験にあてはめて考えると、いかにバイアスをコントロールし、精度の高い試験を行って臨床仮説に対する一定の回答を得るか、ということになる。より具体的には、①科学的、倫理的に研究が実施される、②データが正しく測定、報告される、③データが正しく解析される、④結果が適切に評価、解釈される、などが挙げられるであろう。①は、臨床試験そのものの質、具体的には、指針や GCP 等の遵守、利益相反などのコンプライアンス、進捗状況 (スケジュール、予算など) など、②から④は広義での臨床試験データの質、つまり、データの質やデータ収集プロセスの管理、解析と結果の提示方法などが問題となる⁵⁾。オペレーションとサイエンスそれぞれに関わる部分という棲み分けでもよいかもしれない。顧客は、製薬会社にとっては審査当局そして国民であり、医師研究者にとっては医学コミュニティそして国民と、二重の顧客の存在がこの分野の難しさを物語っている²⁾。

Fit for Purpose Data Quality

(目的に応じたデータの質)

質の高いデータとはどのようなデータであろうか? 米国医学研究所 (Institute of Medicine: IOM) の定義によると⁶⁾、次のようになっている。

『High-quality data may be defined as data strong enough to support conclusions and interpretations equivalent to those derived from error-free data.』

結論や解釈が変わらなければエラーがあつたとしても質が高いデータと定義できる。データにエラーがあることは前提で、ただし、許容できる範囲に抑えることで、要求される質を担保するという考え方である。研究の実施や結論に影響を与えるデータやプロセスとはどのようなものであろうか。後に紹介する米国食品医薬品局

Quality Control and Quality Assurance in Clinical Trials and Research

Takuhiro Yamaguchi: Clinical Research Data Center, Tohoku University Hospital; Division of Biostatistics, Tohoku University Graduate School of Medicine

(Food and Drug Administration: FDA)⁷⁾や欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA)⁸⁾のガイドラインあるいはICH-E8 (R1) においては、“critical (クリティカル)” という用語が使われており、被験者の安全性や倫理的事項、研究の質そのものに関わるプロセス、主要評価項目や重要な副次評価項目、重篤な有害事象などであり、“critical” でないデータとは明確に区別する必要がある。個々のプロセスや測定されるデータに関しすべてを同等に取り扱うのではなく、その重要性に応じて濃淡をつけて対応すべきである。

臨床試験における品質管理

臨床試験の質を担保するためには、最後にデータをチェックして間違いがなければよい (出口管理) というのではない。偶然間違いがなかっただけかもしれない、計画段階からデータやプロセスの妥当性、信頼性を確保する手続きを考慮、実行し、実施段階で正しく実行されているかどうかをチェックし、正しく行われていない場合にはデータの修正やプロセスの見直しを行う必要 (プロセス管理) がある。また、目標とする品質水準は研究によって異なることに留意する。すなわち、適用される規制要件、研究デザインなどに応じ、コストや時間、実現可能性などを考慮しなければならない。ICH-E6 R (2)⁹⁾で考慮された、efficiency (効率、費用対効果) の意識が重要である。効率とは何か？ 試験結果の信頼性とリソースの比として考えることができるであろう¹⁰⁾。さらに、研究組織によって方法は変わりうるので、柔軟な対応が必要である (表 1)。

品質管理と品質保証

これまで述べてきた品質管理活動は、研究者が主導となって行われるものであり、必ずしも顧客のニーズにあったものではない可能性がある。顧客の視点から、該当研究がある一定水準以上の品質を確保していることの評価を行うことを品質保証という。研究の実施に残された「記録 (証拠)」を第三者の立場から点検し、データとプロセスの観点から適切に研究が実施されているかどうか確認する。研究全体の質の評価、すなわち、研究が正しく行われたかを評価・判定、結果が出るまでのプロセス全体を保証する。品質保証のための中心的な活動が監査である。品質が担保されていることを保証するための体系的な活動が品質保証であり、そのなかで、品質を (期待されている) 一定のレベルに保つための個々の活動が品質管理と定義できる。

表 1 要求される品質管理・品質保証の基準 (レベル) と具体的手順

試験の種類	要求される基準*1	品質管理の基準に応じた手順のイメージ*2
新薬の治験 製造販売後臨床試験 先進医療 B 検証的試験 (学会による診療ガイドラインの作成等) 探索的試験 (多施設または多数症例) 探索的試験 (単施設少数例)	高い 低い	A, B, C, D A, B, C A, B A

*1臨床試験の潜在的リスク、臨床的重要性、利益相反状態に応じて決める

*2イメージであり、個々の試験の位置づけにより決める。A: 実施設での品質管理・記録 (原資料) の保存・データのトレーサビリティ、B: 専門家によるデータ管理、C: モニタリング (中央/オンサイト)、D: 監査

引用: 臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策。国立大学附属病院長会議。2013 年 9 月 19 日。

(品) 質マネジメント

「顧客の要求にあった品質の製品やサービスを経済的に作り出すための一連のプロセス」のことを品質マネジメントとよぶ³⁾。品質マネジメントは、その組織としてどのような品質を担保していくのか、そのポリシーを組織のトップが明確にし方向付けを行い、目標を設定し、それを達成するためのプロセスとコストを規定することで品質の要求事項が明らかになる。その要求事項を満たすための具体的な活動 (品質管理) とそれに確信を与える活動 (品質保証) を通しスパイラルアップを行い品質の改善が図られることになる。これらの、PDCA サイクル、ロセスアプローチ、リスクに基づく考え方などを基礎に品質をマネジメントするための組織的な活動が品質マネジメントシステム (quality management system: QMS) である^{3,11)}。QMS のフレームワークとして、一般化されたモデル、臨床試験に特化したモデルが提案されており、前者は ISO9000/9001:2015³⁾、Project Management Body of Knowledge (PMBOK)¹²⁾が、後者は ICH-E6 R (2)、TransCelerate BioPharma Inc. (TransCelerate) Clinical Quality Management System (cQMS)¹³⁾が挙げられる。ICH-E6 (R2) では、後述するリスクに基づくアプローチが要求されており、臨床試験の実施に対し各組織で QMS のフレームワークを選択する (検討する) 必要がある¹⁴⁾。ARO データセンターの QMS 構築例として東北大学病院臨床試験データセンターを挙げておく¹⁵⁾ (図 1, 2, 表 2)。

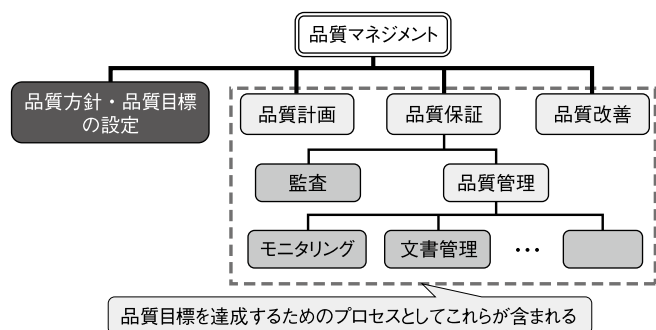


図 1 (品質)マネジメントシステム (1)

(文献 14 から引用)

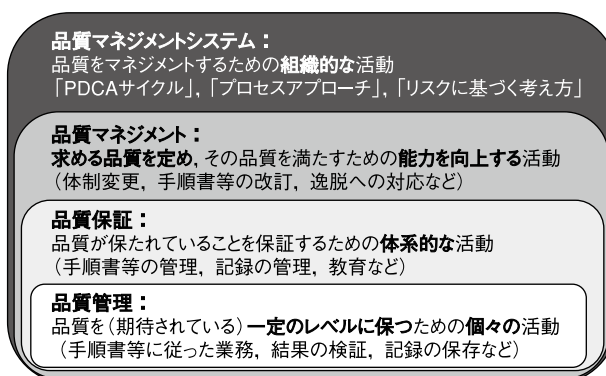


図 2 (品質)マネジメントシステム (2)

(文献 14 から引用)

表 2 QMSとして用いられるフレームワーク

モデル	QMS	認証有無	前提となるセオリー
一般化されたモデル	ISO9000/9001: 2015	組織	7つの原則 7つの要求事項
	Project Management Body of Knowledge (PMBOK)	個人	5つのプロセス群 10の知識体系
臨床試験に特化したモデル	ICH E6-R2 (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)	無	RBAを用いた7つのアプローチ
	TCBI Clinical Quality Management System (cQMS)	無	7つの elements 4つの視点

(文献 14 から引用)

リスクに基づく品質マネジメント

2013年8月に米国FDAより“Guidance for Industry. Oversight of Clinical Investigations—A Risk-Based Approach to Monitoring”が発表された⁷⁾。同時期にEMA⁸⁾、次いで日本¹⁶⁾からも同様の通知が発出されており、TransCelerateからもポジションペーパーが公表された¹⁷⁾。被験者の保護と臨床試験データの質の向上のための効率の良いモニタリングが提唱され、複数の手法を組合せたモニタリング計画、critical study parametersに焦点を当てたtargeted monitoring、中央モニタリングの最大限の活用、プロセス管理の率先と施設の品質マネジメント (site quality management, built in quality) が主な内容となっている。このような概念は、決して目新しいものではなく、これまで当然に考慮されてきたことであろうが、ガイドラインとして定式化され、臨床試験におけるモニタリングの役割と意義が再認識されることには十分に意味があったと考える。

一般に、リスクとは危害の発生する確率とそれが顕在化した場合の重大性の組合せであると認識されてい

る¹⁸⁾。簡単にいえば、目的に対する不確かさの影響である。リスクに基づくモニタリングとは、問題を予測して事前に質をプロセスに作り込み、実際に問題が起きてないか常にチェックし、起きてしまった問題には是正措置、予防措置を丁寧に講じれば同種の問題は起こりにくい、よって全体として問題は少なくなる、という概念である¹⁹⁾。リスクに基づくモニタリングを含む、リスクに基づく(品質)マネジメントにおいては、試験結果の信頼性の担保とともに、被験者の安全性を確保した効率的な臨床試験の実施に向けて、品質方針、品質目標を設定し、品質マネジメントプランを試験ごとに作成、プランに基づく品質管理・品質保証体制を目指し、①“critical”なプロセスやデータの特定、②リスクのシステム(体制)レベル、試験レベルの両面での特定、③エラーの発生確率、影響、検出可能な程度等を考慮したリスクの評価、④リスクの軽減措置や許容範囲の決定、⑤品質マネジメント活動記録等を作成し、関係者間で共有、⑥定期的なリスクコントロールのレビュー、⑦適切なリスクの報告と記録、が可能となるような組織の体制構築が求められ

ている^{20,21)}。これまで以上に研究全体の品質管理を考えた、データ収集・管理計画、広い意味でのモニタリング計画が必要となり、さらに、研究支援側のさまざまな部門、施設との情報共有と連携（コミュニケーション能力）は必須である²²⁾。

おわりに

臨床試験における品質管理・品質保証の方法論がこの10年で急速に変化してきた。この現状においては、臨床試験・臨床研究にはこれまで以上にさまざまな職種の人たちが関与し、それぞれの専門性が活かされ、職種間の連携やコミュニケーション、ステークホルダーマネジメントが重要な課題であることは言うまでもない。日本臨床試験学会の目的は、「臨床試験・臨床研究に関わる専門職が一堂に会し、それぞれの専門知識と専門技術の向上を図るとともに職種の枠を超えた情報交換と教育・研究活動を推進することを通じ、わが国の臨床試験・臨床研究の推進および質向上に寄与すること」である。本学会が主体となり産官学が一体となって、これからの臨床試験・臨床研究の方法論の変革に立ち向かわなければならない。

文 献

- 山口拓洋, 宮路天平. 臨床研究の品質マネジメント. 化学療法の領域 2015; 31: 36-40.
- 大橋靖雄. 臨床研究の品質管理: 歴史と課題. 厚生労働省臨床研究総合促進事業 臨床研究・治験従事者等に対する研修プログラム 2019年度DM養成研修資料. 2020.
- <https://www.iso.org/home.html> (アクセス 2020/06/28)
- <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0030.html> (アクセス 2020/06/28)
- 岩崎幸司. 臨床試験の品質管理①CAPA, リスクの最小化. AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム 拠点間ネットワーク モニタリングに係る取り組み及び日本臨床試験学会 教育セミナー モニタリング技能講習会資料. 2019.
- Davis JR, Nolan VP, Woodcock J, Estabrook RW. eds. Assuring Data Quality and Validity in Clinical Trials for Regulatory Decision Making: Workshop Report. Roundtable on Research and Development of Drugs, Biologics, and Medical Devices, Division of Health Sciences Policy, Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press; 1999.
- Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Oversight of Clinical Investigations—A Risk-Based Approach to Monitoring <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/ucm269919.pdf> (アクセス 2020/06/28)
- European Medicines Agency. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf (アクセス 2020/06/28)
- <https://www.pmda.go.jp/files/000230974.pdf> (アクセス 2020/06/28)
- 菅波秀規. 臨床試験・臨床研究のオーバークオリティを考える～汗をかく意味はどこにあるのか?～. 実践に基づく医療イノベーション研究会資料. 2018.
- 治験PM/QMS ポケット資料集. ポケット資料集 製作委員会. 2019.
- <https://www.pmi.org/> (アクセス 2020/06/28)
- <https://transceleratebiopharmainc.com/assets/quality-management-system-assets/> (アクセス 2020/06/28)
- 近藤秀宣. 臨床研究立案に際し知っておくべき QMS の重要性. 厚生労働省臨床研究総合促進事業 臨床研究・治験従事者等に対する研修プログラム 2019年度DM養成研修資料. 2020.
- <https://www.crieto.hosp.tohoku.ac.jp/data/#section01> (アクセス 2020/06/28)
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課. リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について. 事務連絡. 2013. <https://www.pmda.go.jp/files/000161664.pdf> (アクセス 2020/06/28)
- TransCelerate BioPharma Inc. Position Paper: Risk-Based Monitoring Methodology. <https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2013/10/TransCelerate-RBM-Position-Paper-FINAL-30MAY2013.pdf> (アクセス 2020/06/28)
- <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0049.html> (アクセス 2020/06/28)
- 小宮山靖. リスクに基づくモニタリングとは. JPMA News Letter No. 157 (2013/09) http://mol.medicalonline.jp/newsletter/m86ubn00000002k4-att/2013_157_03.pdf (アクセス 2020/06/28)
- 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について. 課長通知. 2019. <https://www.pmda.go.jp/files/000230972.pdf> (アクセス 2020/06/28)
- 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 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. 課長通知. 2019. <https://www.pmda.go.jp/files/000230971.pdf> (アクセス 2020/06/28)
- 嶋田南ほか. 東北大学病院臨床試験データセンターでの個別試験に対する Quality Management System 構築経験の分析. 日本臨床試験学会第 11 回学術集会総会 プログラム・抄録集. 2020.