



# 研究者主導臨床研究・医師主導治験におけるQMSに基づくRBAの実装に関する集合研修

令和6年2月3日(土) 14:00~14:40

主催:AMED令和5年度 研究開発推進ネットワーク事業  
「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の概念に関する  
研究者及び研究支援者への教育研修に係る研究」研究班(研究開発代表者:小居秀紀)

## QbDは試験開始時だけじゃない! ~解析対象集団の決定を見据えたRisk Based Approachの展開

 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 データセンター

山田 知美

- **CTQ要因（Critical to Quality Factor(s)）や品質許容限界（QTL：Quality Tolerance Limit）の設定と症例及びデータの取扱い/解析対象集団の採否（目標症例数の設定）**
  - ① 重要なプロセス及びデータの特定
  - ② リスクの特定
  - ③ リスクの評価
  - ④ リスクのコントロール

⇒ 「**症例及びデータ取扱い基準**」を事前に作成し、**研究実施中も症例及びデータ取扱い（解析対象集団の採否情報の記録）を強く意識してモニタリング**
- **多職種連携による中央モニタリング評価会議**を⑤⑥の場として活用
  - ⑤ リスクコミュニケーション
  - ⑥ リスクレビュー

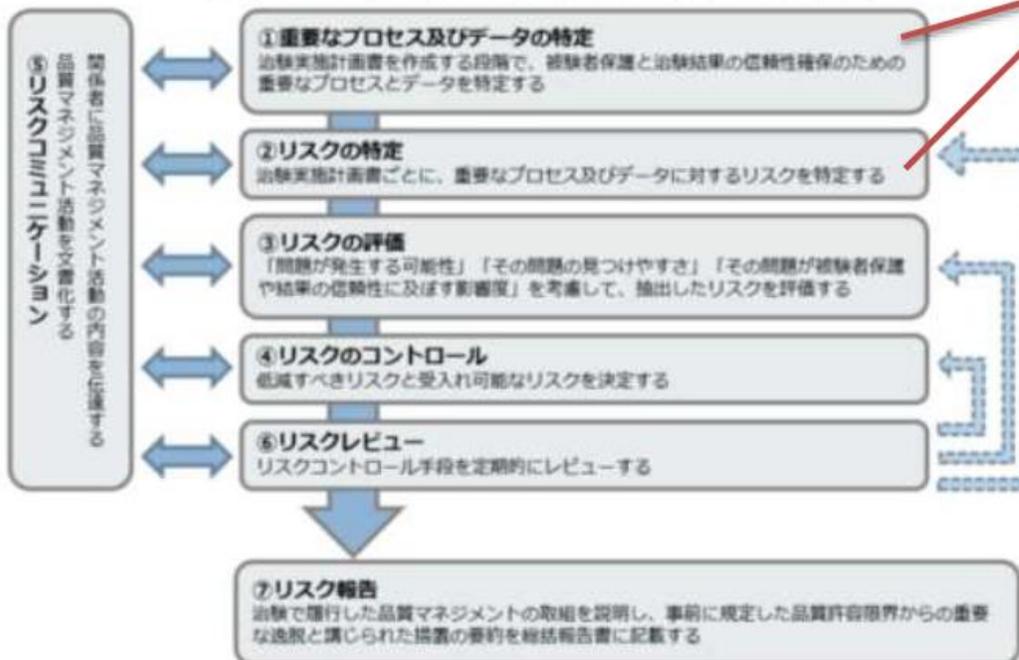
⇒ RBAプロセス①～④を**中央モニタリングの事前準備（0回目）**と位置付け

## RBA (Risk Based Approach ; リスクベースドアプローチ)

研究者主導臨床研究・医師主導治験におけるRBA (Risk Based Approach ; リスクベースドアプローチ) : リスクマネジメントの手法を使ってリスク(危険性)を特定し、リスクの大きさに合わせた対応をとること。

### RBAとは - RBAの体系 -

#### 品質リスクマネジメントプロセスと各ステップの関係



Risk Based Approach 研修テキスト 第1版より

#### 試験共通の重要なプロセス及びデータ

- 重要なプロセス
  - ・ 同意の取得
  - ・ 適格性基準の確認
  - ・ 研究対象薬の管理
  - ・ 重篤な有害事象 (SAE)、疾病等報告への対応、報告プロセス 等
- 重要な安全性データ
  - ・ SAE
  - ・ 治療の中止に至ったAEや他の重要なAE 等

#### 試験特有の重要なプロセス及びデータ

- 重要な有効性データ
  - ・ プライマリーエンドポイント、キーセカンダリーエンドポイント 等
- 重要な安全性データ
  - ・ 過去の安全性情報から特定される重要なAE 等

併せて、これらのプロセス及びデータの逸脱がどこまで許容可能か基準や指標を予め設定しておく

重要なプロセス及びデータとは：  
被験者保護及び試験結果の信頼性確保のために重要なプロセス(被験者保護及び安全性確保に関するプロセス、データの品質管理に関するプロセス等)と結果の解釈に影響を及ぼす重要なデータ(主要・副次評価に関するデータ、安全性に関するデータ等)

【アカデミアにおけるRBAに関する手順書 3章 略語・用語の定義より】

①～④: CTQ要因や品質許容限界(QTL)を予め設定

『令和4年度AMED研究開発推進ネットワーク事業「地域、疾病」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料』より引用)

の実装に向けた資料より引用)



# CTQ要因

重要なプロセス及びデータの特定制定→リスクの特定制定では多くのProtocolに共通するリスク、Protocol特有のリスクが混在していたし、重要度については“雪だるま式”になりがちでした

- そこで、GCP Renovation では、Critical to Quality factors (CTQ要因) が導入され、CTQ要因に関連するリスクに優先的に取り組むという指針が示されています

『これら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。

これらの質に関する要因は、そのインテグリティが試験デザイン又は実施上の誤りにより損なわれた場合に、意思決定の信頼性あるいは意思決定の倫理性もまた損なわれることから、極めて重要と考えられる。』

【ICH-E8(R1) 3.2 CTQ要因】より

多くのProtocolに共通する重要なプロセス

これらを分けて考える

そのProtocolに特有の重要なプロセス

**CTQ要因**

- CTQ要因は、Protocolの弱み、脆弱さがどの属性あるいはプロセスにあるのかを試験実施関係者に周知させるものとも言えます

日本臨床薬理学会総会2023 教育講演5  
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  
小宮山 靖 先生のスライドより引用・改編

# 本日の内容 –ミニレクチャーのゴール

**CTQ要因 (Protocolの弱み、脆弱さがどの属性あるいはプロセスにあるのかを試験実施関係者に周知させるもの)**  
を踏まえた**リスクの特定・評価・コントロール**、どんなに周到に準備をしても、逸脱は発生する。  
**試験開始後に発生する逸脱にどう対処するか?**  
**中央モニタリング等を活用したリスクコミュニケーションやリスクレビューによるCAPA活動は重要であるが、**  
加えて、**発生してしまった逸脱への対処について、統計学的な視点で考える。**

ICH E9ガイドライン

## 1. 症例採否及びデータの取扱い

症例検討会はなぜ必要なのか、その意義と方法を正しく理解する。

## 2. 品質許容限界 (QTL) の設定と中央モニタリングの視点

エイヤーで何となく…、テンプレートのまま…、ではなくて。

## 3. Estimand

試験実施関係者が理解すべき最も基本となる考え (その研究で何を知りたい/推定したいのか)。

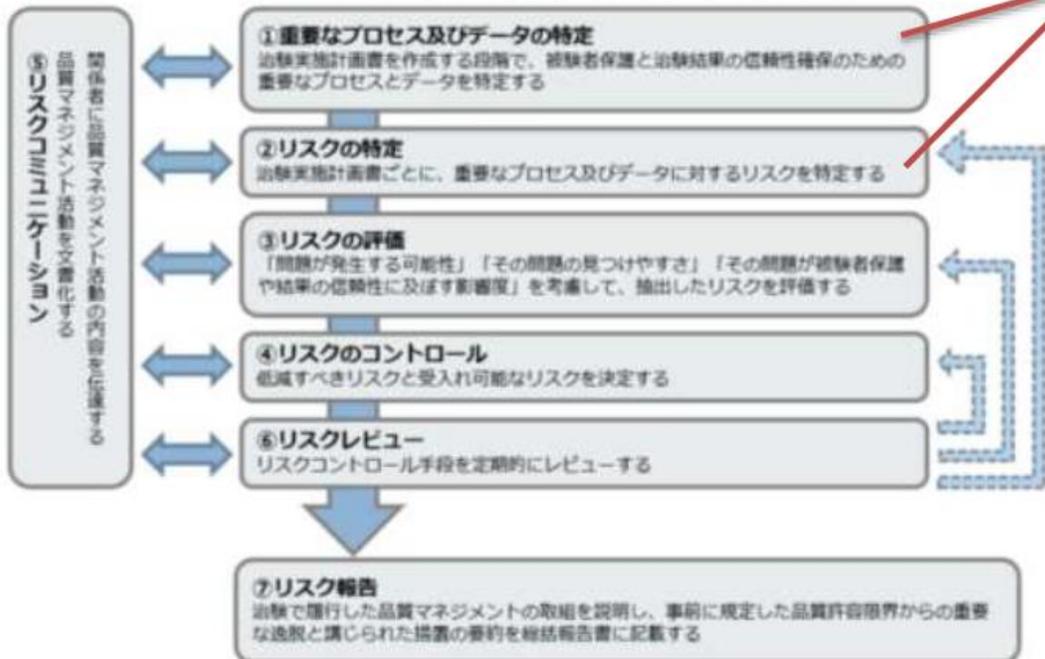
これらの**繋がり・関係性を整理すること**により、QM/RBAの理解を深める。

## RBA (Risk Based Approach ; リスクベースドアプローチ)

研究者主導臨床研究・医師主導治験におけるRBA (Risk Based Approach ; リスクベースドアプローチ) : リスクマネジメントの手法を使ってリスク(危険性)を特定し、リスクの大きさに合わせた対応をとること。

### RBAとは - RBAの体系 -

#### 品質リスクマネジメントプロセスと各ステップの関係



Risk Based Approach 研修テキスト 第1版より

#### 試験共通の重要なプロセス及びデータ

- 重要なプロセス
  - ・ 同意の取得
  - ・ 適格性基準の確認
  - ・ 研究対象薬の管理
  - ・ 重篤な有害事象 (SAE)、疾病等報告への対応、報告プロセス 等
- 重要な安全性データ
  - ・ SAE
  - ・ 治療の中止に至ったAEや他の重要なAE 等

#### 試験特有の重要なプロセス及びデータ

- 重要な有効性データ
  - ・ プライマリーエンドポイント、キーセカンダリーエンドポイント 等
- 重要な安全性データ
  - ・ 過去の安全性情報から特定される重要なAE 等

併せて、これらのプロセス及びデータの逸脱がどこまで許容可能か基準や指標を予め設定しておく

重要なプロセス及びデータとは、**被験者保護及び試験結果の信頼性**確保のために重要なプロセス(被験者保護及び安全性確保に関するプロセス、データの品質管理に関するプロセス等)と結果の解釈に影響を及ぼす重要なデータ(主要・副次評価に関するデータ、安全性に関するデータ等)  
【アカデミアにおけるRBAに関する手順書 3章 略語・用語の定義より】

①～④: CTQ要因や品質許容限界(QTL)を予め設定

(『令和4年度AMED研究開発推進ネットワーク事業「地域、疾病に向けたRBAの概念に関する研究者及び研究支援者への教育資料」より引用)

の実装に向けた教育資料より引用)



# CTQ要因

重要なプロセス及びデータの特定制定→リスクの特定制定では多くのProtocolに共通するリスク、Protocol特有のリスクが混在していたし、重要度については“雪だるま式”になりがちでした

- そこで、GCP Renovation では、Critical to Quality factors (CTQ要因) が導入され、CTQ要因に関連するリスクに優先的に取り組むという指針が示されています

『これら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。

これらの質に関する要因は、そのインテグリティが試験デザイン又は実施上の誤りにより損なわれた場合に、意思決定の信頼性あるいは意思決定の倫理性もまた損なわれることから、極めて重要と考えられる。』

【ICH-E8(R1) 3.2 CTQ要因】より

多くのProtocolに共通する重要なプロセス

← これらを分けて考える →

そのProtocolに特有の重要なプロセス

**CTQ要因**

- CTQ要因は、Protocolの弱み、脆弱さがどの属性あるいはプロセスにあるのかを試験実施関係者に周知させるものとも言えます

日本臨床薬理学会総会2023 教育講演5  
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  
小宮山 靖 先生のスライドより引用・改編

# 試験結果の信頼性とは

臨床試験における科学的視点 (試験統計家の視点):

- 研究対象者 (被験者) のリスクを最小にして、科学的な議論が可能となるデータを取得したい

– ヒトが対象となる臨床試験では

- **個体差の問題**

- バラツキ (個体間/内変動) の存在下で  
如何に科学的な議論を可能とするか?

⇒ データ収集プロセス管理  
確率・統計学的な議論

- **倫理的な制約**

- 研究対象者のリスクを軽減するために、  
できる限り対象者の数を少なくしたい

⇒ 統計学的な観点を含めた  
Sample sizeの決定

- **実診療下での研究**

- 偏りのあるサンプリングへの対処

⇒ デザインや統計モデル

(大阪大学大学院医学系研究科 医療データ科学共同研究講座 飛田英祐先生のDM養成研修スライドより引用・一部改変)

# 試験結果の信頼性とは

必ず読んでください!

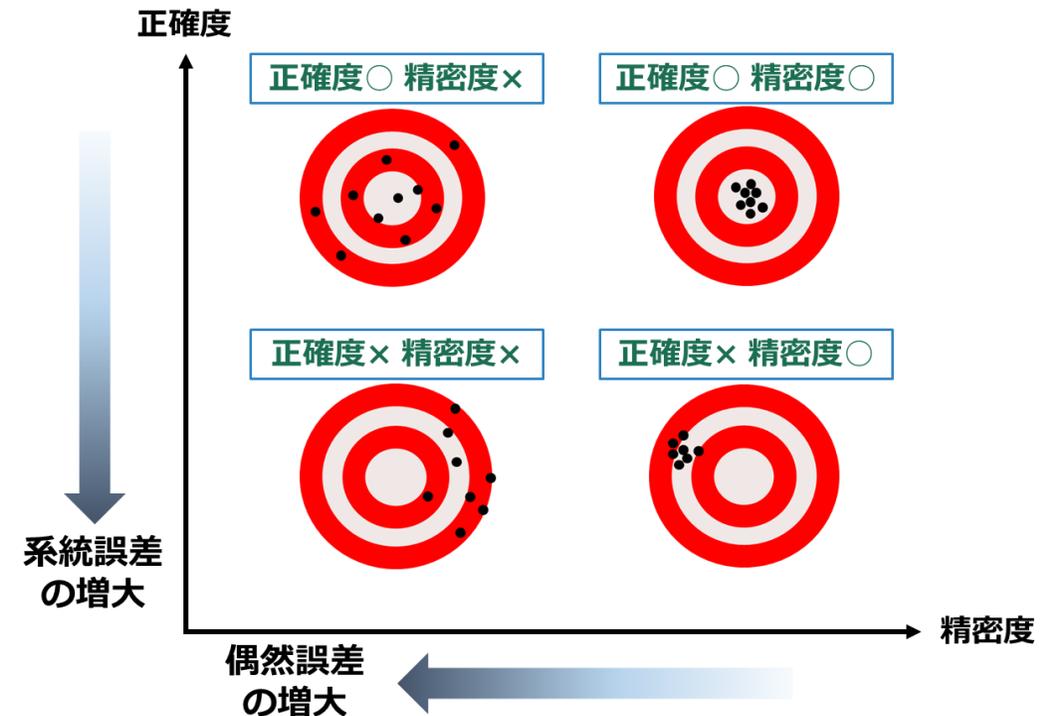
(参考) ICH E9ガイドライン 臨床試験のための統計的原則 <https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>

## 臨床試験で生じる偏り(バイアス)を最小化

- 系統的誤差(バイアス: bias)
- 偏った結果に導く「悪性」の誤差
- 臨床試験の計画、実施、解析及び結果の評価と関連した因子の影響により、試験治療の効果の推定値と真の値に系統的な差が生じる

## 臨床試験の精度を最大化⇔ 偶然誤差を最小化

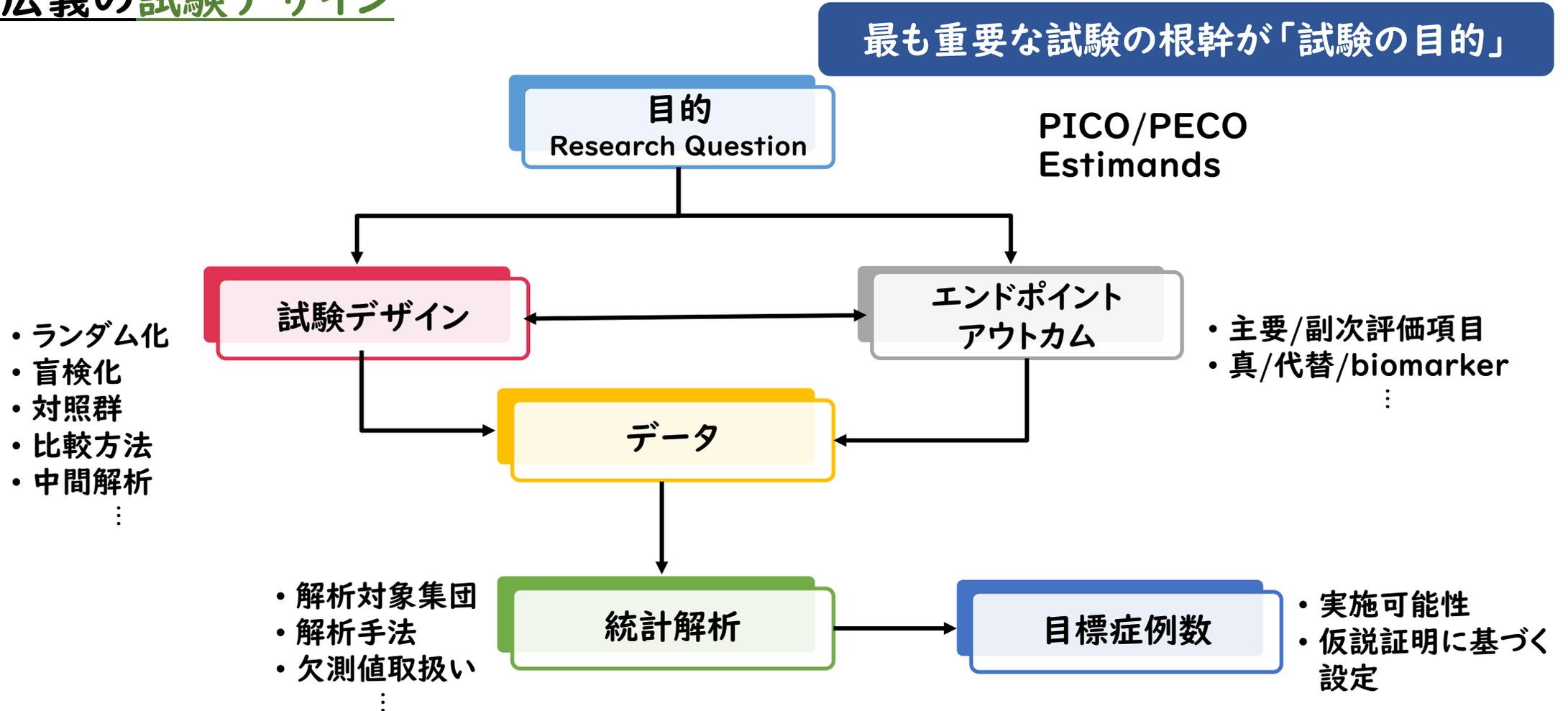
- 偶然誤差 (ランダムエラー: random error)
- ある程度に制御可能な「良性」の誤差
- 研究対象者の数を増やすこと等により制御可能



バイアスと偶然誤差を最小化するためには、デザイン上やオペレーション上の工夫が必要

# 試験結果から主張できる証拠能力の高さは、 基本的に試験デザインと試験の質によって決まる

## • 広義の試験デザイン



(大阪大学大学院医学系研究科 医療データ科学共同研究講座 飛田英祐先生のDM養成研修スライドより引用・一部改変)

# 試験結果から主張できる証拠能力の高さは、 基本的に試験デザインと試験の質によって決まる

## • 試験の質

### 臨床試験データ以外の「質」

- 臨床試験そのものが適切に実施されること
  - ✓ 倫理指針／GCP等の遵守
    - 手続きモニタリング
    - インフォームドコンセント (IC)
    - 安全性報告
  - ✓ コンプラインス
    - 利益相反 (COI)
  - ✓ 進捗状況
    - スケジュール通りか？
    - 予算の範囲内か？

### 臨床試験データの「質」

- 臨床試験データが適切に集計・解析されること
  - ✓ 症例データの質
    - 原資料との整合性
    - 要求通りのデータ
  - ✓ 解析に用いないデータの収集方法
    - モニタリング報告書
    - CRC記録
  - ✓ データ収集プロセスの管理
    - ALCOA

(大阪大学医学部附属病院 臨床研究センター 岩崎幸司先生の臨床研究・治験従事者研修スライドより引用・一部改変)

# 本日の内容 –ミニレクチャーのゴール

CTQ要因 (Protocolの弱み、脆弱さがどの属性あるいはプロセスにあるのかを試験実施関係者に周知させるもの) を踏まえたリスクの特定・評価・コントロール、どんなに周到に準備をしても、逸脱は発生する。  
試験開始後に発生する逸脱にどう対処するか？  
中央モニタリング等を活用したリスクコミュニケーションやリスクレビューによるCAPA活動は重要であるが、加えて、発生してしまった逸脱への対処について、統計学的な視点で考える。

ICH E9ガイドライン

## 1. 症例採否及びデータの取扱い

症例検討会はなぜ必要なのか、その意義と方法を正しく理解する。

## 2. 品質許容限界 (QTL) の設定と中央モニタリングの視点

エイヤーで何となく…、テンプレートのまま…、ではなくて。

## 3. Estimand

試験実施関係者が理解すべき最も基本となる考え (その研究で何を知りたい/推定したいのか)。

これらの繋がり・関係性を整理することにより、QM/RBAの理解を深める。

- 例えば、「統計学的に有意な結果が示された」として…
  - そもそも、取得したデータで適切にかつ十分に新しい治療の真の効果を表しているのか？
  - データの取得状況や解析方法など、何らかの理由で、真の効果からズレた(より良い)値を見せられているのでは？

• 検討対象となるデータを適切に取得し、科学的に妥当な信頼できる結果を得るためには適切な事前の計画が重要 (Quality by Design)

- 例えば、「全例採用、観察・検査・評価データの欠損なし」の試験が論文報告されたら…
  - 全例でProtocolの記載の通りに試験を(逸脱・抵触なく)実施できた？
    - 実際はできていないのに確認していないだけ？
    - 逸脱なくできた⇒できたことを担保することも必要 (症例検討結果資料が有用)

**Quality by Design は 試験開始時だけじゃない!**

# 症例検討（会）が必要とされる理由

薬効評価（有効性・安全性）を正確に行うための対象・方法・手順等を記載したものがProtocolであり、臨床試験はProtocolを遵守して治療を行う。

しかし

人を対象にした臨床試験で、人が治療及び観測・検査・評価する臨床試験の場合、すべての症例でProtocol逸脱・抵触がなく実施できることは、不可能に近い。

そこで

少しでも、正確な薬効評価を行うために、逸脱・抵触した症例及び観測・検査・評価値を、そのまま解析対象（対象・データ）として良いかどうかを取り決める必要が生じる。

# 「症例検討（会）」とは

**目的：**試験の品質を確保するために実施する。

**（症例の採否、観測値の取扱い、判定及び評価を客観的に一方向性にする）**

**位置付け：**GCP には、触れられていない。

ICH E9 には、上記目的が記載されている。

**対象：**全集積症例（問題症例だけではない）

**実施内容：**全症例について、

- どの解析対象集団として取り扱うか？

- 観測・検査・評価データの採否をどうするか？

を取り決める。

ここで、Protocol 通りに実施できなかった症例（不完全例/問題症例）について、重点的に取り扱いを決める。なぜなら、有効性及び安全性の評価結果（解析結果）に影響を及ぼすから。

# 問題症例\*の取り扱い

\* 実施計画書の各規定に抵触するもの、抵触する疑いのあるもの

## ● 症例単位で考慮すべきもの

- ・ 重大なGCP違反例
- ・ 不適格例
  - 選択基準違反例
  - 除外基準抵触例
- ・ 主要評価項目が利用不可能な症例
- ・ 重大な未完了例
  - 中止例
  - 脱落・追跡不能例
- ・ 重大な実施計画書抵触例
  - 処置違反例
  - 処置不遵守

## ● 観測データ単位で考慮すべきもの（**症例の採否とは全く別物**）

- ・ 未観測（データの欠測）
- ・ 試験開始時点以降の違反、たとえば、用法・用量違反（処方違反・服薬違反）・併用禁止薬剤を使用した時など、中間事象発生時点以降の観測データ

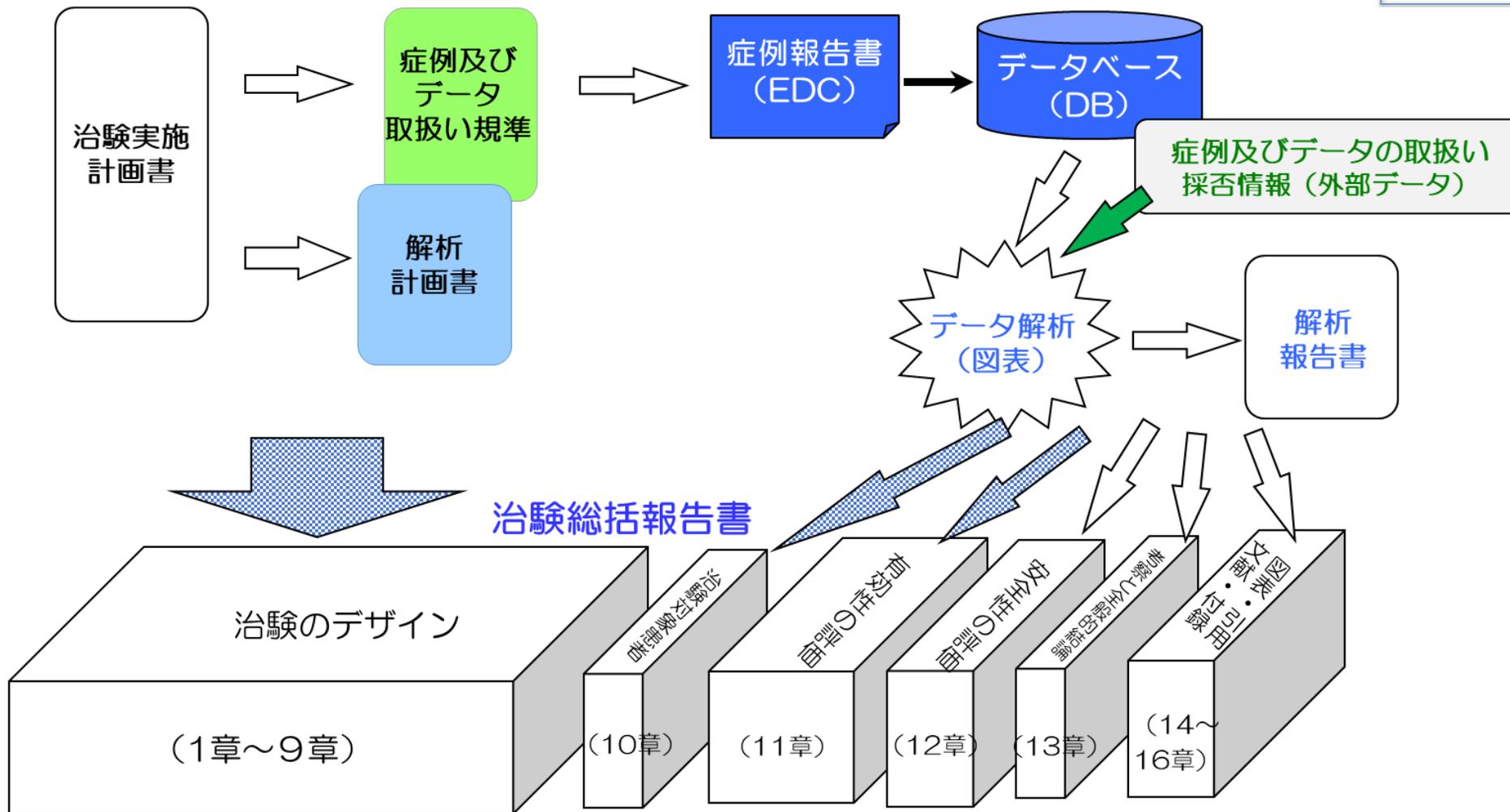
該当する条件（項目）が、有効性評価の観点から設定されたものか、あるいは安全性（被験者保護）観点から設定されたものかによって、取り扱いは異なる。

# 解析結果の再現性・トレーサビリティ



## 解析計画、症例及びデータの取扱い：研究計画とは？

臨床研究・医師主導治験における  
QMS/RBAに関する集合研修  
2023年2月25日(土)・15:20～15:50



(「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて (平成8年5月1日 薬審第335号)」より引用)

# 「症例及びデータ取扱い規準」とは

- 実施計画書通りに試験を実施できなかった症例や観測値\*の取扱いを検討するために「症例取扱い規準(案)」を作成する。全症例を対象にしたもの。
  - \*: 選択基準・除外基準抵触例、併用禁止薬剤使用例、服薬遵守違反例等の重要な実施計画書逸脱例や未完了例と、その観測値及び未観測値など
- 本来は実施計画書に記載されるべきものだが、計画書を補完するものとの位置づけで作成しているのが実際
- 症例の採否、観測値の取扱いに関する問題点を機械的・均一的に解決する役割
  - ・ 全ての問題事項を解決できるように、問題点を箇条書き・パターン化する。
  - ・ 「個々(症例毎)に検討する」ではない。
  - ・ 同じ逸脱であっても、規定した理由や逸脱の状況によって、採否や取扱いは変わる⇒逸脱理由を詳細に記録する
- 予め規定できていなかった症例あるいは観測データが発生した場合、症例検討中(試験実施中)に取扱い規準を改定する

◎ 実施計画書と同時に作成し、CRFデータのチェックやモニタリング時にも利用すべき!

# 「症例及びデータ取扱い規準」とは

## 本文の構成 (治験の場合の一例)

1. 緒言
2. 用語の定義
3. 症例の取扱い
  - 3.1. 安全性の解析対象集団から除外する症例
  - 3.2. 最大解析集団 (FAS) から除外する症例
    - 3.2.1. GCP違反例
    - 3.2.2. 治験薬未使用例
    - 3.2.3. 不適格例
    - 3.2.4. 治験薬投与後の有効性に関する観測値がない症例
  - 3.3. 治験実施計画書適合集団 (PPS) から除外する症例
    - 3.3.1. 中止・脱落, 追跡不能例
    - 3.3.2. 増量規定違反例
    - 3.3.3. 併用禁止薬使用例
    - 3.3.4. 併用薬の用法・用量違反例
    - 3.3.5. 服薬不遵守例
  - 3.4. 完全例
4. 観測値\*の取扱い
  - 4.1. 有効性に関する観測値
    - 4.1.1. 治験実施計画書抵触例の観測値の取扱い
    - 4.1.2. 観測日のズレに関する取扱い
  - 4.2. 安全性に関する観測値
    - 4.2.1. 治験実施計画書抵触例の観測値の取扱い
    - 4.2.2. 観測日のズレに関する取扱い
5. 評価 (判定) 時期の取扱い
  - 5.1. 有効性に関する評価 (判定) 時期
    - 5.1.1. 治験実施計画書抵触例の評価 (判定) 時期の取扱い (FAS採用、PPS採用例)
    - 5.1.2. 治験実施計画書逸脱例の評価 (判定) 時期の取扱い (FAS採用、PPS不採用)
  - 5.2. 安全性に関する評価 (判定) 時期

\*: 観測値=観察・検査・評価

5.評価 (判定) の取扱い: 評価・判定項目がある場合に記述する

## 「1. 緒言」の記載例

症例取り扱い規準作成の目的、内容、症例検討会での検討事項など、参考まで。

本症例取り扱い規準は、収集された全症例について、最大の解析対象集団 (FAS) 及び治験実施計画書適合解析対象集団 (PPS) としての採否並びに有効性、安全性評価項目の取り扱い、観察・検査項目とその時期の取り扱いを決めるために、治験実施計画書の該当事項を抽出・整理するとともに、**治験実施計画書では曖昧に表現されている事項を具体的に規定したものである。**

また、本症例取り扱い規準には、治験実施計画書通りに遵守できなかった症例の発生を見越し、そのような症例の採否の取り決め事項も記載している。

「症例検討会」は、**本症例取り扱い規準に則り、収集された全症例について症例の採否及び観察・検査値及び評価データの取り扱いを決める。**

なお、症例検討の際、**本規準で充足できない事項が生じた場合、症例検討会において取り扱いを決定し、本規準に追補することとする。**また、症例検討の結果、治験担当医師の評価との間に齟齬が生じた場合、症例検討会は治験担当医師と協議の上、評価を統一することとする。

# 【事例】を考える

## 『高血圧患者に対する試験薬A投与による降圧効果に関する多施設共同無作為化比較試験』

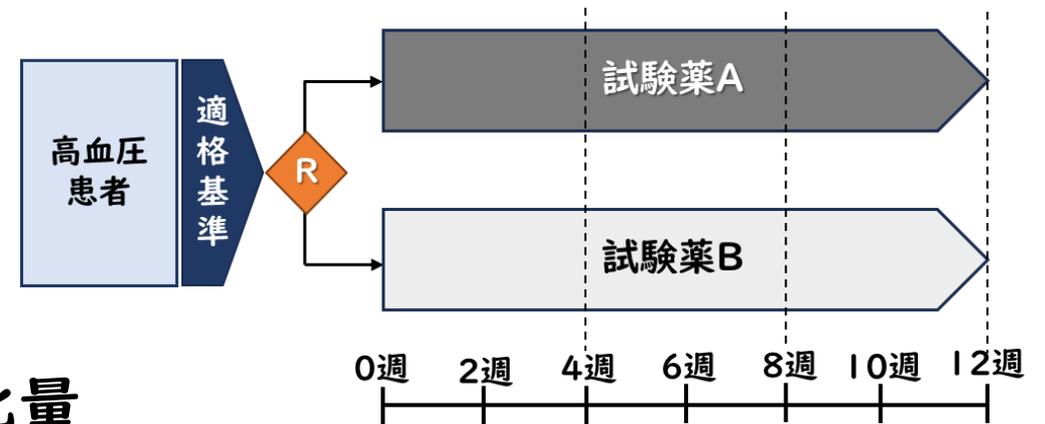
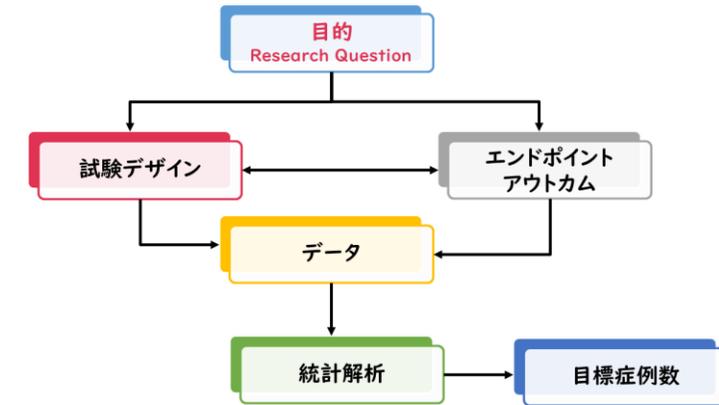
- P (対象): 高血圧患者

- 未治療の症例: 観察期開始時の収縮期圧160以上かつ拡張期圧95以上(坐位)
- 既治療の症例: 観察期開始時の収縮期圧150以上かつ拡張期圧90以上(坐位)かつ前治療の効果が不十分

- I (介入): 試験薬A

- C (比較): 試験薬B

- O (結果): 投与開始後12週時点の血圧変化量



## 「3.2. 最大解析集団 (FAS) から除外する症例」の記載例

### (1) 重大なGCP違反例

☐: 実施計画書より引用

下記に該当する症例を「重大なGCP違反例」とする。

- 1) 文書による被験者の同意を得ていない症例
- 2) 治験審査委員会で承認されていない医療機関の症例
- 3) 契約が締結されていない医療機関の症例

### (2) 治験薬未使用例

下記に該当する症例を「治験薬未使用例」とする。

- ・治験薬を1回も服用していない症例

### (3) 不適格例 (登録時)

被験者登録時、下記に該当することが判明した症例を「不適格例」とする。

※ 不適格例=選択基準・除外基準違反例

- 1) 同意取得時の年齢が満30歳未満の症例
- 2) 観察期開始時の血圧値が選択基準に該当しない症例
  - ・未治療の症例: 観察期開始時の収縮期圧 **160**以上かつ拡張期圧 **95**以上 (坐位) でない症例
  - ・既治療の症例: 観察期開始時の収縮期圧 **150**以上かつ拡張期圧 **90**以上 (坐位) でなく、前治療の効果が不十分でない症例
- 3) 治療への組み入れ時の血圧値が選択基準に該当しない症例  
観察期 (4週間) の最終2時点の血圧 (坐位) が安定 (収縮期圧20、拡張期圧10以下の変動) せず、その平均血圧 (観察期基準血圧) が収縮期圧 **160**以上かつ拡張期圧 **95**以上でない症例
- 4) WHO病期分類の第I期及び第II期、東大3内科高血圧重症度分類 (1984) による臓器重症度分類、いずれかが3以上の症例

## 「3.2. 最大解析集団 (FAS) から除外する症例」の記載例

- 6) A薬、B薬及びC薬を投与中の症例
- 7) 脳血管障害の徴候のある症例、又は心筋梗塞の既往のある症例
- 8) **重症**の心不全及び狭心症のある症例
- 9) 心房細動あるいは高度な不整脈のある症例
- 10) **重症**の肝機能・腎機能障害症例
- 11) **コントロール不良**の糖尿病症例
- 12) 緑内障症例
- 13) アレルギー又は薬物過敏症のある症例
- 14) 妊婦・授乳婦及び妊娠の疑いのある症例
- 15) その他、治験責任医師が本治験を安全に実施するのに不相当と判断した症例
- 16) 重症本態性高血圧症 (拡張期圧120以上) の症例
- 17) **二次性高血圧症**症例
- 18) 定期的な受診が不可能な症例

### 実施計画書の曖昧な記載部分を具体化 (例)

- **重症の心不全及び狭心症**  
WHO副作用重篤度分類でのGrade3
- **コントロール不良の糖尿病**  
治療中にも係らず、HbA1c 6.5%以上、空腹時血糖 130mg/dl以上、食後2時間血糖 180mg/dl以上
- **二次性高血圧症**  
心・血管性高血圧症、腎性高血圧症、内分泌性高血圧症、神経性高血圧症、その他 (赤血球増多症、薬物等)

### (4) 有効性に関する観測値が全くない症例

- ・治験薬投与開始後の来院なし症例

## 「3.2. 最大解析集団 (FAS) から除外する症例」の記載例

症例検討資料 (一部を記載)

### (1) 重大なGCP違反例

下記に該当する症例を「重大なGCP違反例」とする。

⋯⋯: 実施計画書より引用

- 1) 文書による被験者の同意を得ていない症例
- 2) 治験審査委員会で承認されていない医療機関の症例
- 3) 契約が締結されていない医療機関の症例

項目	症例No.
1) 被験者の文書同意を得ていない症例	該当症例なし
2) 治験審査委員会で承認されていない医療機関の症例	該当施設・症例なし
3) 契約が締結されていない医療機関の症例	該当施設・症例なし

### (2) 治験薬未使用例

下記に該当する症例を「治験薬未使用例」とする。

- ・治験薬を1回も服用していない症例

項目	症例No.
治験薬を1回も服用していない症例	101-1

### (3) 不適格例 (登録時)

被験者登録時、下記に該当することが判明した症例を「不適格例」とする。

※ 不適格例=選択基準・除外基準違反例

- 1) 同意取得時の年齢が満30歳未満
- 2) 観察期開始時の血圧値が選択基準
  - ・未治療の症例: 観察期開始時の
  - ・既治療の症例: 観察期開始時の
- 3) 治療への組み入れ時の血圧値が観察期 (4週間) の最終2時点の血圧) が収縮期圧 **160**以上かつ
- 4) WHO病期分類の第I期及び第II期

分類項目	症例No.
1) 同意取得時の年齢が満30歳未満の症例	101-3
2) -1. 観察期開始時の血圧値が収縮期圧 <b>160</b> 以上かつ拡張期圧 <b>95</b> 以上 (坐位) でない症例 (未治療症例)	該当症例なし
2) -2. 観察期開始時の血圧値が収縮期圧 <b>150</b> 以上かつ拡張期圧 <b>90</b> 以上 (坐位) でなく、前治療の効果が不十分な症例 (既治療症例)	該当症例なし
3) 観察期 (4週間) の最終2時点の血圧 (坐位) が安定 (収縮期圧20、拡張期圧10以下の変動) せず、その平均血圧 (観察期基準血圧) が収縮期圧 <b>160</b> 以上かつ拡張期圧 <b>95</b> 以上でない症例	該当症例なし
4) WHO病期分類の第I期及び第II期、東大3内科高血圧重症度分類 (1984) による臓器重症度分類が、いずれかが3以上の症例	該当症例なし

# 「3.3. 治験実施計画書適合集団 (PPS) から除外する症例」の記載例

最大の解析対象集団 (FAS) から除外された症例の他、重要な実施計画書逸脱に該当するのはどのようなケースかを**具体的に**記述する。

## (1) 中止・脱落・追跡不能例

下記に該当する症例を「中止・脱落例」とする。

・**治療期が4週未満**である症例。ただし、有効性に問題があると判断して中止した症例は除く。

【有害事象、合併症、治験対象として不適等】

【同意撤回、偶発的事故又は疾病のため来院不能、転居、転医、多忙等】

## (2) 増量規定違反例

...

## (3) 併用禁止薬使用例

下記に該当する症例を「併用禁止薬使用例」とする。

・治療**開始後4週以内**に、Ca拮抗薬、利尿剤、交感神経抑制薬、 $\alpha$ 1遮断薬、 $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$  $\beta$ 遮断薬、ACE阻害薬、非ステロイド系消炎鎮痛薬を使用した症例

例えば、治療開始後6週目に併用禁止役を使用した場合、**症例の採否条件として「観察期間は投与開始後4週以上」との規定の有無により、採否結果が異なる**

## (4) 併用薬の用法・用量違反例

下記に該当する症例を「併用薬の用法・用量違反例」とする。

・治療**開始後4週以内**に、併用可能薬 (精神安定剤、鎮痛薬及び睡眠薬) の用法・用量を変更した症例

## (5) 服薬不遵守例

下記に該当する症例を「服薬不遵守例」とする。

・治療期間全体での治験薬の服薬率が**75%未満**の症例

## (6) 主要評価項目欠損例

下記に該当する症例を「主要評価項目欠損例」とする。

・治験薬投与後の血圧に関する観測値が全くない症例

# 「3.3. 治験実施計画書適合集団 (PPS) から除外する症例」の記載例

最大の解析対象集団 (FAS) から除外された症例の他、重要な実施計画書逸脱に該当するのはどのようなケースかを**具体的に**記述する。

症例検討資料 (一部を記載)

## (1) 中止・脱落・追跡不能例

下記に該当する症例を「中止・脱落例」とする。

- ・治療期が4週未満である症例。ただし、有効性に問題があると判断して中止した症例は除く。

【有害事象、合併症、治験対象として不適等】

【同意撤回、偶発的事故又は疾病のため来院不能、転居、転医、多忙等】

## (2) 増量規定違反例

...

## (3) 併用禁止薬使用例

下記に該当する症例を「併用禁

- ・治療開始後4週以内に、Ca拮抗薬と非ステロイド系消炎鎮痛薬を使用した症例

## (4) 併用薬の用法・用量違反例

下記に該当する症例を「併用薬の用法・用量違反例」とする。

- ・治療開始後4週以内に、併用可

## (5) 服薬不遵守例

下記に該当する症例を「服薬不遵守例」とする。

- ・治療期間全体での治験薬の服

## (6) 主要評価項目欠損例

下記に該当する症例を「主要評価項目欠損例」とする。

- ・治験薬投与後の血圧に関する観測値が全くない症例

分類項目	時期	症例No.
治験対象として不適と判断したため	—	該当症例なし
有害事象発現のため	3週目	104-4
基礎疾患の重症化、合併症発現のため	3週目	103-2
同意撤回	—	該当症例なし
偶発的事故又は疾病のため来院不能	—	該当症例なし
転居・転移・多忙等のため	4週目	103-1

要確認症例： 分類項目	時期	症例No.
有効性に問題があると判断して中止した症例	3週目	101-1
	4週目	104-4
	4週目	107-1

# 「3.3. 治験実施計画書適合集団 (PPS) から除外する症例」の記載例

最大の解析対象集団 (FAS) から除外された症例の他、重要な実施計画書逸脱に該当するのはどのようなケースかを具体的に記述する。

症例検討資料 (一部を記載)

## (1) 中止・脱落・追跡不能例

下記に該当する症例を「中止・脱落例」とする。

・治療期が4週未満である症例。ただし、有効性に問題があると判断して中止した症例は除く。

【有害事象、合併症、治験対象として不適等】

【同意撤回、偶発的事故又は疾病のため来院不能、転居、転医、多忙等】

## (2) 増量規定違反例

...

例えば、治療開始後6週目に併用禁止役を使用した場合、症例の採否条件として「観察期間は投与開始後4週以上」との規定の有無により、採否結果が異なる

## (3) 併用禁止薬使用例

下記に該当する症例を「併用禁止薬使用例」とする。

・治療開始後4週以内に、Ca拮抗薬、利尿剤、交感神経抑制薬、α1遮断薬、β遮断薬、αβ遮断薬、ACE阻害薬、非ステロイド系消炎鎮痛薬を使用した症例

## (4) 併用薬の用法・用量違反例

下記に該当する症例を「併用薬

・治療開始後4週以内に、併用

## (5) 服薬不遵守例

下記に該当する症例を「服薬不

・治療期間全体での治験薬の服

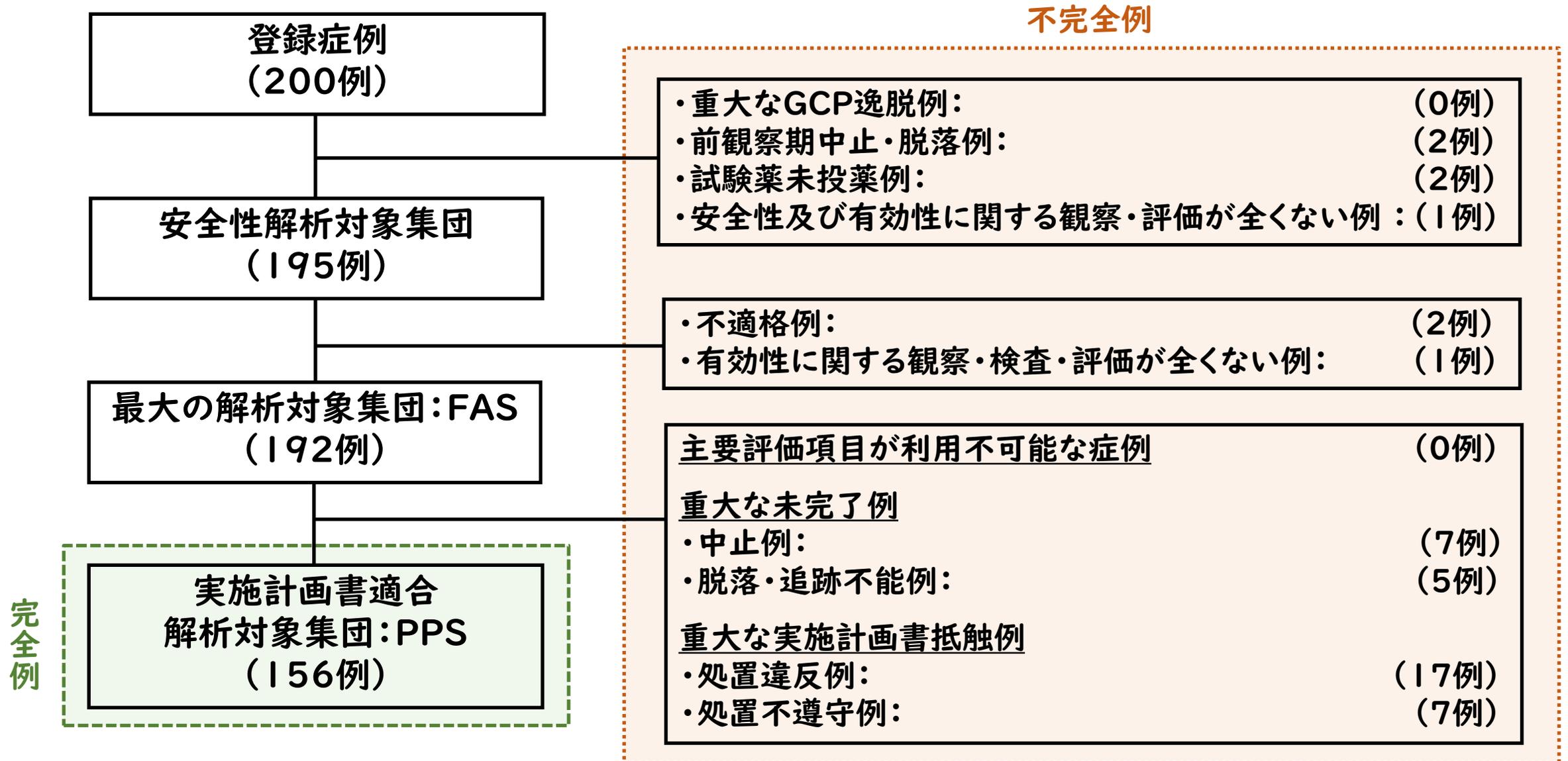
## (6) 主要評価項目欠損例

下記に該当する症例を「主要評

・治験薬投与後の血圧に関する

薬効分類	薬剤名・1日投与量等	時期	期間	症例No.
Ca拮抗薬				該当症例なし
利尿剤	ラシックス60mg(分3)	1週~2週	1週間	104-4
交感神経抑制薬				該当症例なし
α1遮断薬				該当症例なし
β遮断薬				該当症例なし
αβ遮断薬				該当症例なし
ACE阻害薬	エラナプリル5mg(分1)	1週~2週	1週間	103-2
非ステロイド系消炎鎮痛薬	イブプロフェン600mg(分3)	1週	1日	該当症例なし

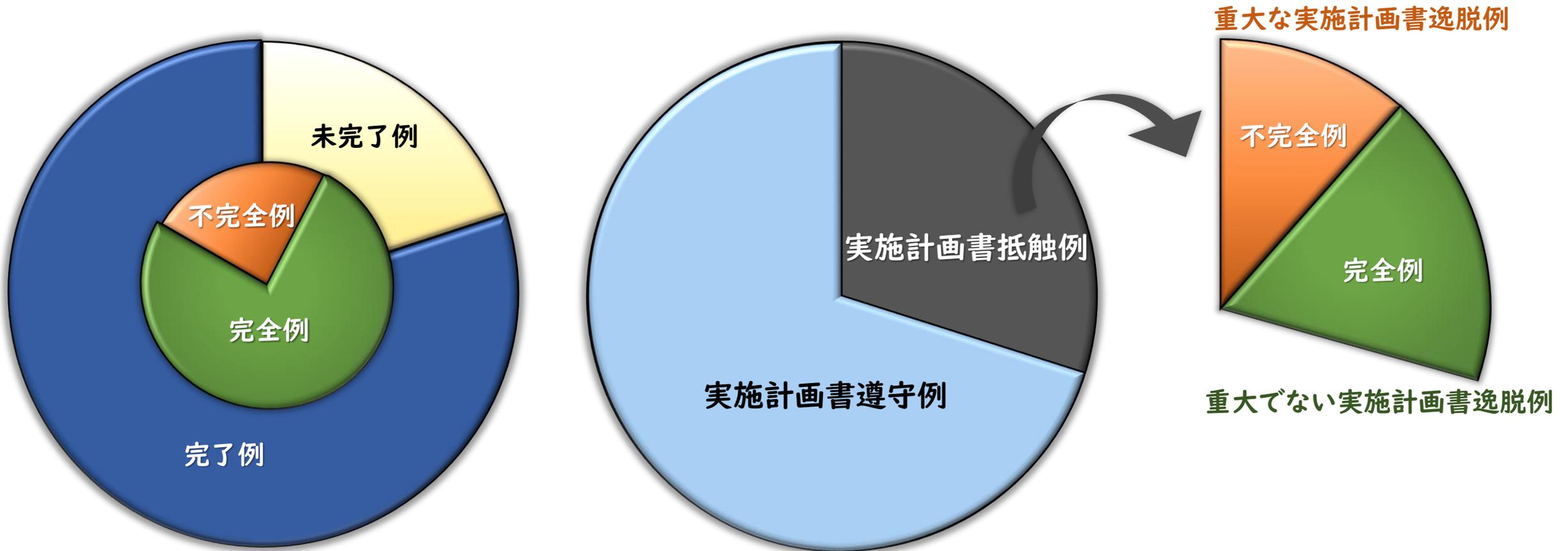
# 「症例の取り扱い」と「解析対象集団」



# 「完了例・未完了例」と「完全例・不完全例」

未完了例：治験実施計画書通りのスケジュールを完了できなかった症例

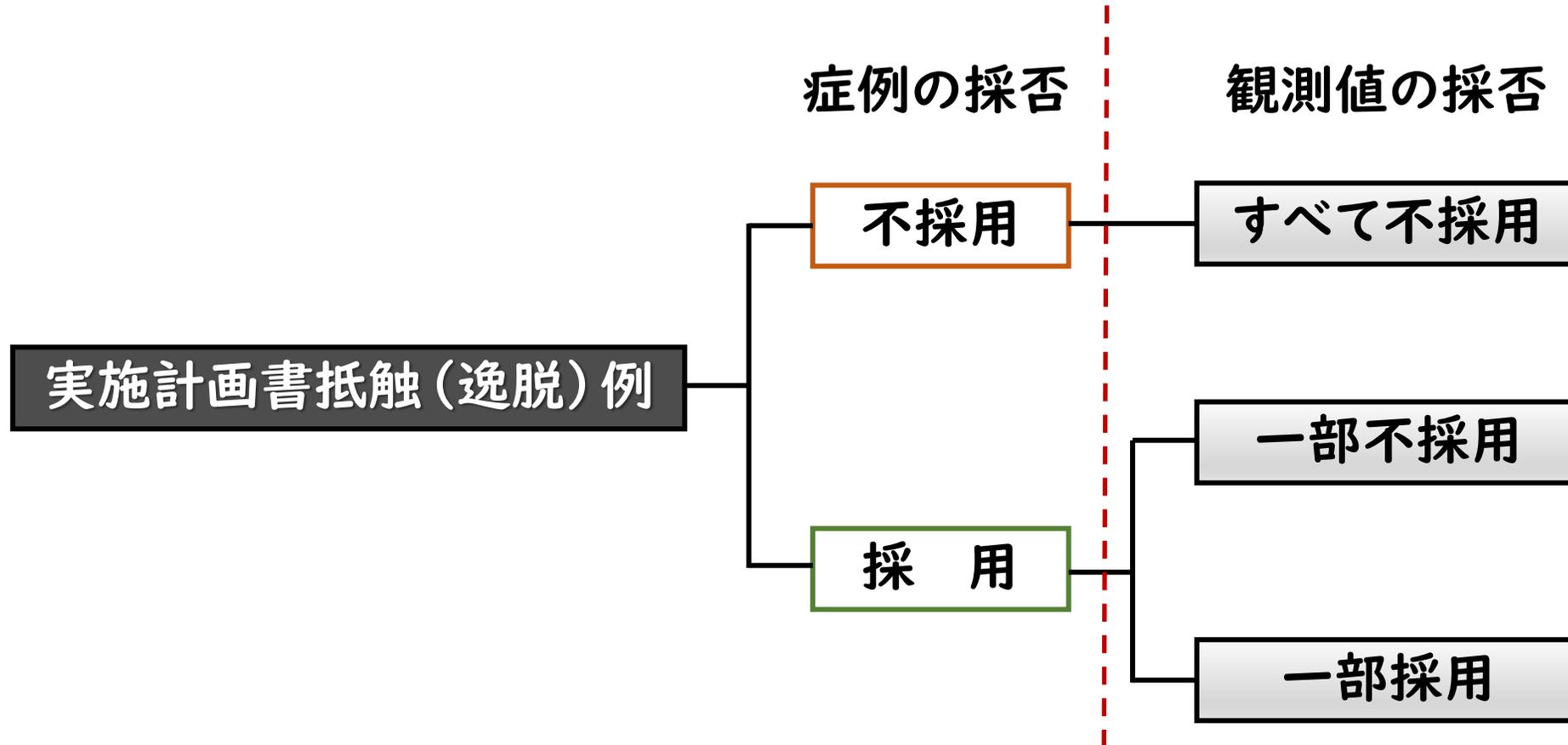
不完全例：重大な治験実施計画書逸脱症例



※ 未完了例であっても、有効性・安全性の評価ができる症例は、「完全例」に分類する。  
(例えば、6週後の服薬・観察あり、12週後の服薬なし・観察ありの症例など)

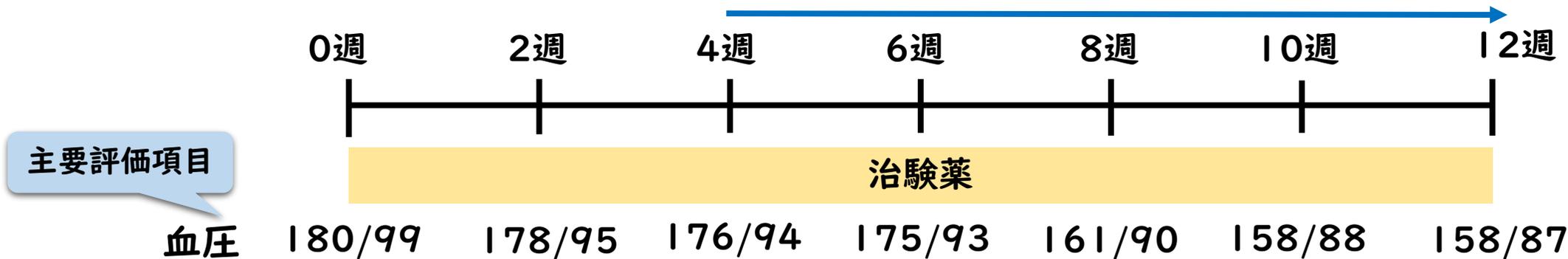
# 実施計画書抵触例と症例の採否・観測値の取り扱い

実施計画書逸脱例であったとしても、その症例が不採用になるとは限らない。  
また、採用例であっても全ての観測値が採用されるわけではない。



# 4.1. 有効性に関する観測値の取り扱い

例) 併用禁止薬使用時 ■ の観測値の採否 (治療開始後4週以降に併用禁止薬を使用した場合)



併用禁止薬の使用パターン①②③

①

併用禁止薬

②

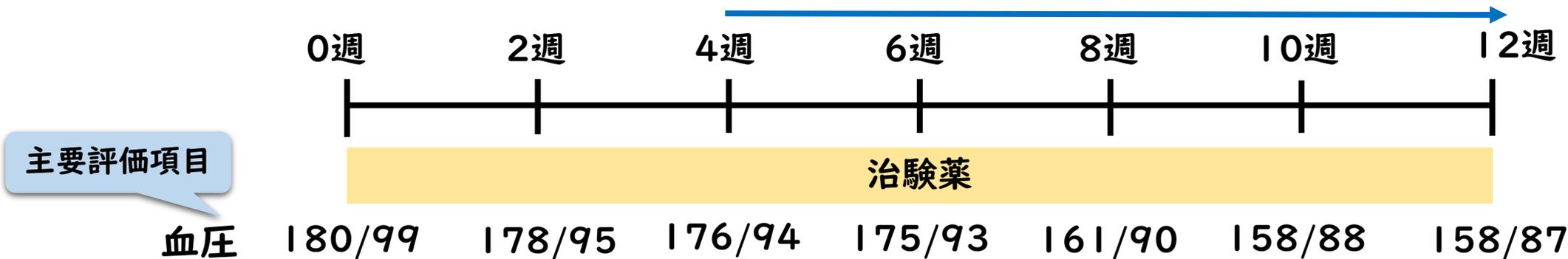
併用禁止薬

③

併用禁止薬

# 4.1. 有効性に関する観測値の取り扱い

例) 併用禁止薬使用時 ■ の観測値の採否 (治療開始後4週以降に併用禁止薬を使用した場合)



併用禁止薬の使用パターン①②③と観測値の採否

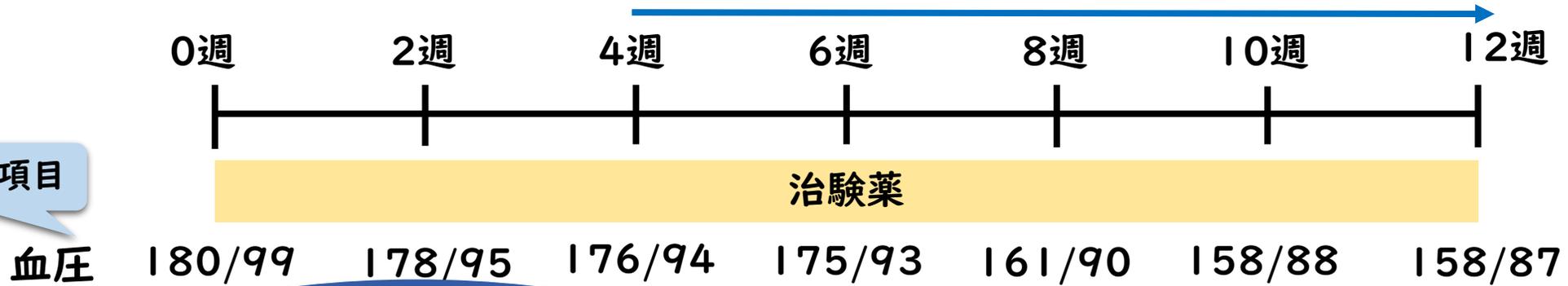
観測値の採否	①	②	③
生起後のすべての観測値を不採用 (欠損) とする	○	○	○
当該観察時期の観測値のみを不採用 (欠損) とする	○	○	○

併用禁止薬	0週	2週	4週	6週	8週	10週	12週
①	○	○	○	○	○	○	○
②	○	○	○	○	○	○	○
③	○	○	○	○	○	○	○

# 4.1. 有効性に関する観測値の取り扱い

例) 併用禁止薬使用時 ■ の観測値の採否 (治療開始後4週以降に併用禁止薬を使用した場合)



## 考慮すべき事

- ✓ 併用を禁止した理由
  - ・ 被験者保護のため?
  - ・ 治験薬の有効性評価にどのように影響するか?
- ✓ 併用薬の影響は長期か、短期か?
  - ・ 薬剤の特徴、使用期間、使用量など
- ✓ 何を評価したいのか? Estimand (後述)

併用禁止薬		
×	×	×
併用禁止薬	×	×
×	×	○
併用禁止薬	×	×
×	○	○

当該観測値

## 4.2. 安全性に関する観測値の取り扱い

### 「4.2.1. 実施計画書抵触例の観測値の取り扱い」の記載例

実施計画書抵触例における安全性に関する観測値は、実施計画書遵守例と同様に扱う。  
すなわち、実施計画書抵触例における安全性の観測値の採否に関して、特別な取り決めはしない。

実施計画書逸脱の分類	観察・検査・評価データの取り扱い
併用禁止薬剤	使用の有無に係わらず、安全性に関する全ての観察・検査・評価データを採用する
試験薬の使用不良	試験薬の不良の有無に係わらず、安全性に関する全ての観察・検査・評価データを採用する
臨床検査等の参考値	溶血、乳糜等による測定値は、不採用とする
臨床検査値の移動変動の有無	試験薬使用開始前の測定が行われていない、又は試験薬使用開始後1回も測定されていない検査項目は評価の対象としない

# 本日の内容 –ミニレクチャーのゴール

CTQ要因 (Protocolの弱み、脆弱さがどの属性あるいはプロセスにあるのかを試験実施関係者に周知させるもの) を踏まえたリスクの特定・評価・コントロール、どんなに周到に準備をしても、逸脱は発生する。  
試験開始後に発生する逸脱にどう対処するか？  
中央モニタリング等を活用したリスクコミュニケーションやリスクレビューによるCAPA活動は重要であるが、加えて、発生してしまった逸脱への対処について、統計学的な視点で考える。

ICH E9ガイドライン

## 1. 「症例採否及びデータの取扱い」

症例検討会はなぜ必要なのか、その意義と方法を正しく理解する。

## 2. 品質許容限界 (QTL) の設定と中央モニタリングの視点

エイヤーで何となく…、テンプレートのまま…、ではなくて。

## 3. Estimand

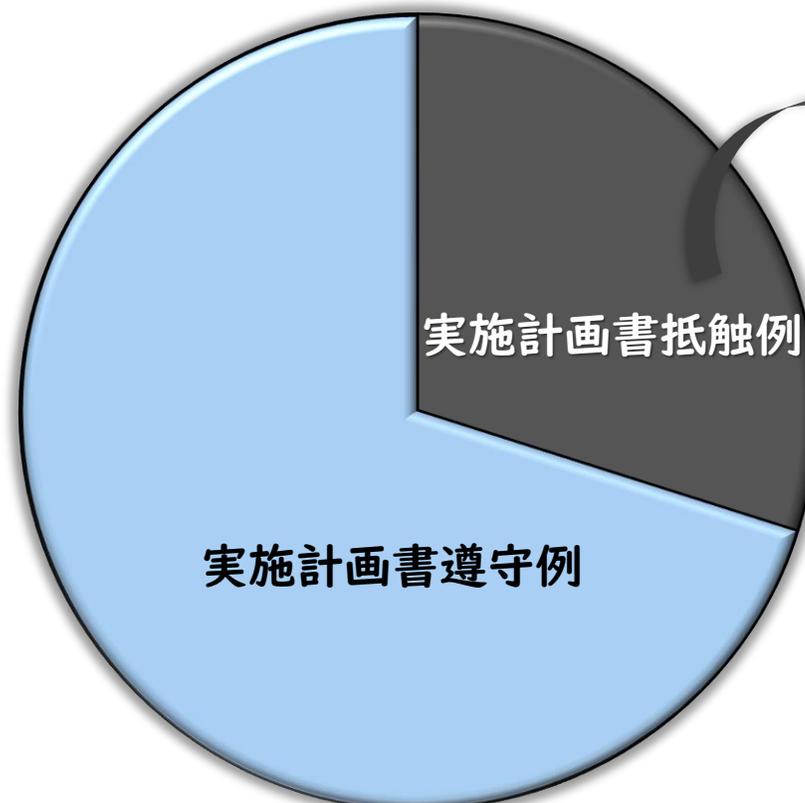
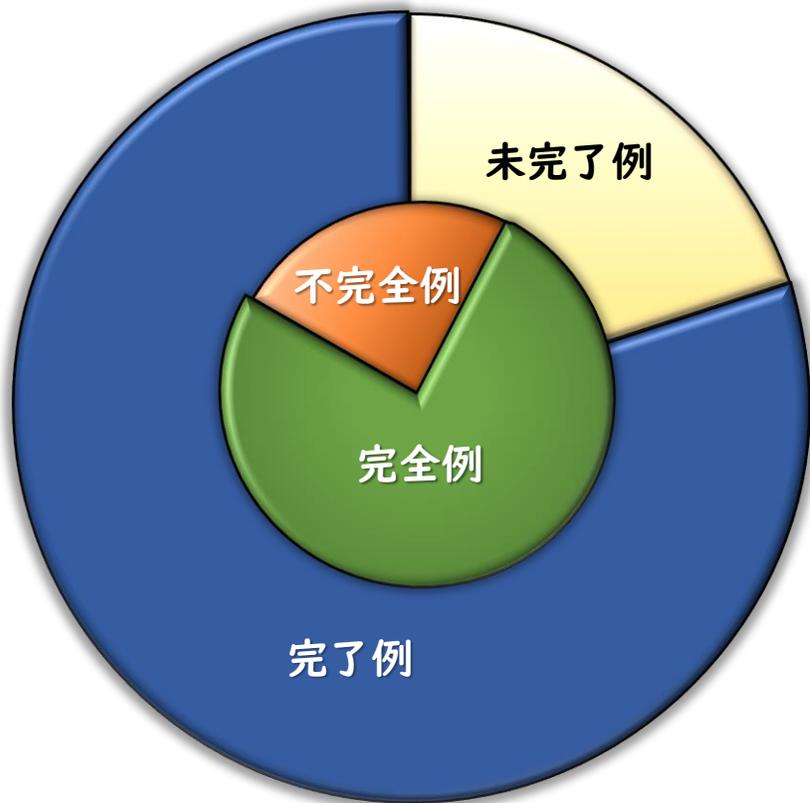
試験実施関係者が理解すべき最も基本となる考え (その研究で何を知りたい/推定したいのか)。

これらの繋がり・関係性を整理することにより、QM/RBAの理解を深める。

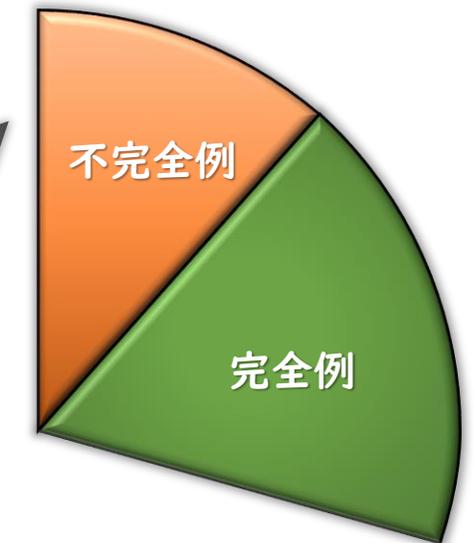
# 「完了例・未完了例」と「完全例・不完全例」

未完了例：治験実施計画書通りのスケジュールを完了できなかった症例

不完全例：重大な治験実施計画書逸脱症例



重大な実施計画書逸脱例



重大でない実施計画書逸脱例

※ 未完了例であっても、有効性・安全性の評価ができる症例は、「完全例」に分類する。  
(例えば、6週後の服薬・観察あり、12週後の服薬なし・観察ありの症例など)

# データモニタリングすべきは!

未完了例: 治験実施計画書通りのスケジュールを完了できなかった症例

不完全例: 重大な治験実施計画書逸脱症例

## 症例としては、「未完了例」ではなく、「不完全例」

- 「不完全例」の割合が●%を超える試験は信頼してもらえない
- **品質許容限界 (Quality Tolerance Limit; QTL)** は「不完全例」を考慮して設定する

CTQ要因は、**Protocolの弱み、脆弱さがどの属性あるいはプロセスにあるのか**を試験実施関係者に周知させるものとも言えます



※ 未完了例であっても、有効性・安全性の評価ができる  
(例えば、6週後の服薬・観察あり、12週後の服薬が)

# 本日の内容 –ミニレクチャーのゴール

CTQ要因 (Protocolの弱み、脆弱さがどの属性あるいはプロセスにあるのかを試験実施関係者に周知させるもの) を踏まえたリスクの特定・評価・コントロール、どんなに周到に準備をしても、逸脱は発生する。  
試験開始後に発生する逸脱にどう対処するか？  
中央モニタリング等を活用したリスクコミュニケーションやリスクレビューによるCAPA活動は重要であるが、加えて、発生してしまった逸脱への対処について、統計学的な視点で考える。

ICH E9ガイドライン

## 1. 「症例採否及びデータの取扱い」

症例検討会はなぜ必要なのか、その意義と方法を正しく理解する。

## 2. 品質許容限界 (QTL) の設定と中央モニタリングの視点

エイヤーで何となく…、テンプレートのまま…、ではなくて。

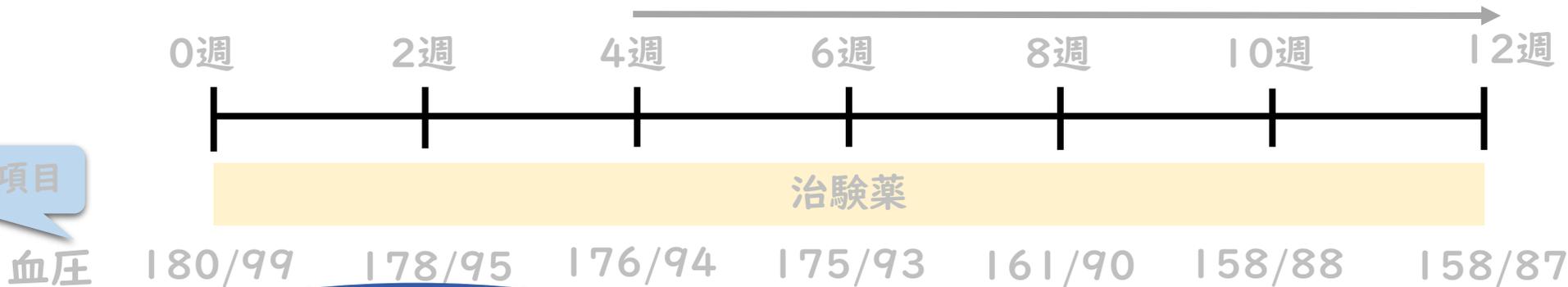
## 3. Estimand

試験実施関係者が理解すべき最も基本となる考え (その研究で何を知りたい/推定したいのか)。

これらの繋がり・関係性を整理することにより、QM/RBAの理解を深める。

# 4.1. 有効性に関する観測値の取り扱い

例) 併用禁止薬使用時      の観測値の採否 (治療開始後4週以降に併用禁止薬を使用した場合)



## 考慮すべき事

- ✓ 併用を禁止した理由
  - ・ 被験者保護のため?
  - ・ 治験薬の有効性評価にどのように影響するか?
- ✓ 併用薬の影響は長期か、短期か?
  - ・ 薬剤の特徴、使用期間、使用量など
- ✓ 何を評価したいのか? Estimand (後述)

	併用禁止薬		
併用禁止薬	×	×	×
併用禁止薬	×	×	×
併用禁止薬	×	×	○
併用禁止薬	×	×	×
併用禁止薬	×	○	○

# 不完全例（逸脱）・未完了例（中止・脱落）への対処

不完全例・未完了例により発生した「欠測値」による問題点：

## ・ バイアスの問題

- 群間での欠測割合、欠測理由が異なる場合に、ランダム化で保証された比較可能性が崩れ、治療効果の比較にバイアスが生じる

## ・ 推定の精度低下の問題

- データ数が減少するため、治療効果の推定精度や検出力が低下する

## ・ 研究の質に対する問題

- 欠測値が多い程、研究の質が低下する

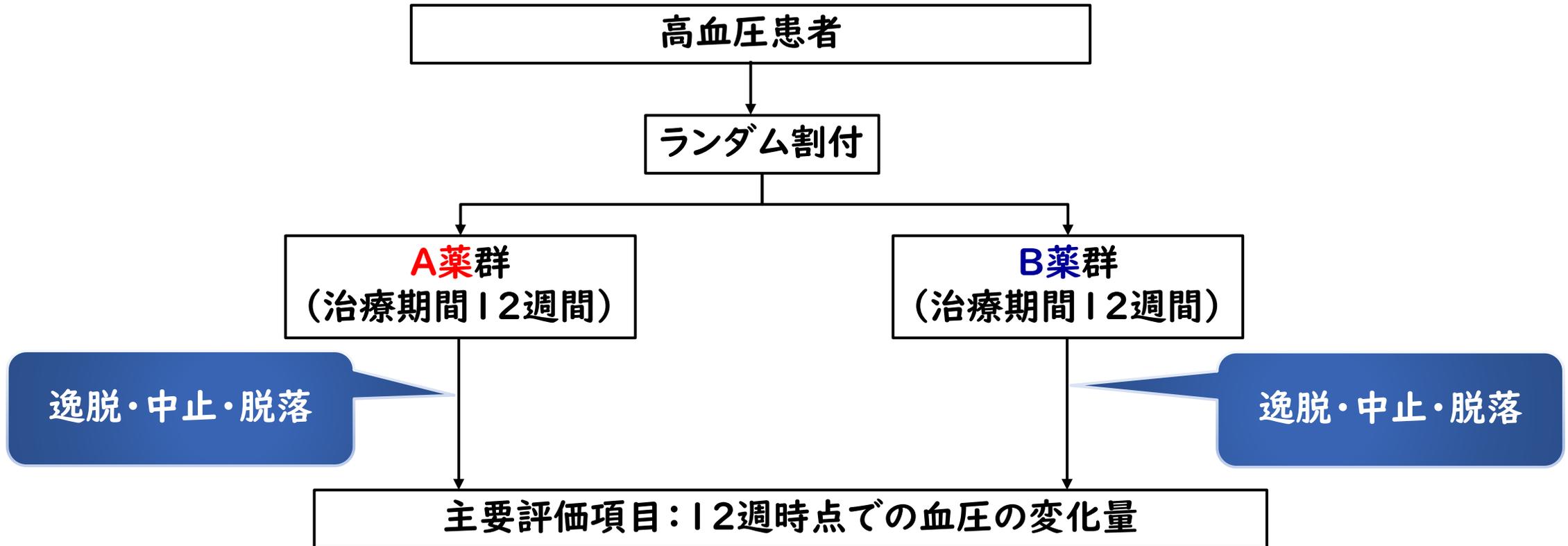
ICH-E9 (R1) 用語集では、以下のように定義されている。

**欠測データ：** 規定した解析に対して意味があると考えられるが、収集されなかったデータ。  
存在しないデータや中間事象の発現により意味があると思えないデータとは区別される。

**中間事象：** 治療開始後に発現し、変数を観測できなくする、又は変数の解釈に影響を与える事象。  
治療効果の説明と解釈を複雑にする特定の事象。

# 【事例】 A薬の降圧効果に関するランダム化比較試験

試験の目的： 高血圧患者に対するA薬の降圧効果を検証する



ところが、、試験実施中に、逸脱・中止・脱落などの中間事象が発生すると、ランダム化が維持できず、治療効果の評価が困難になる

# 中間事象 (intercurrent event) の例

## 試験治療中止

- 原疾患の悪化
- 合併症
- (継続不可能な) 有害事象の発現
- 患者拒否
- 効果不十分

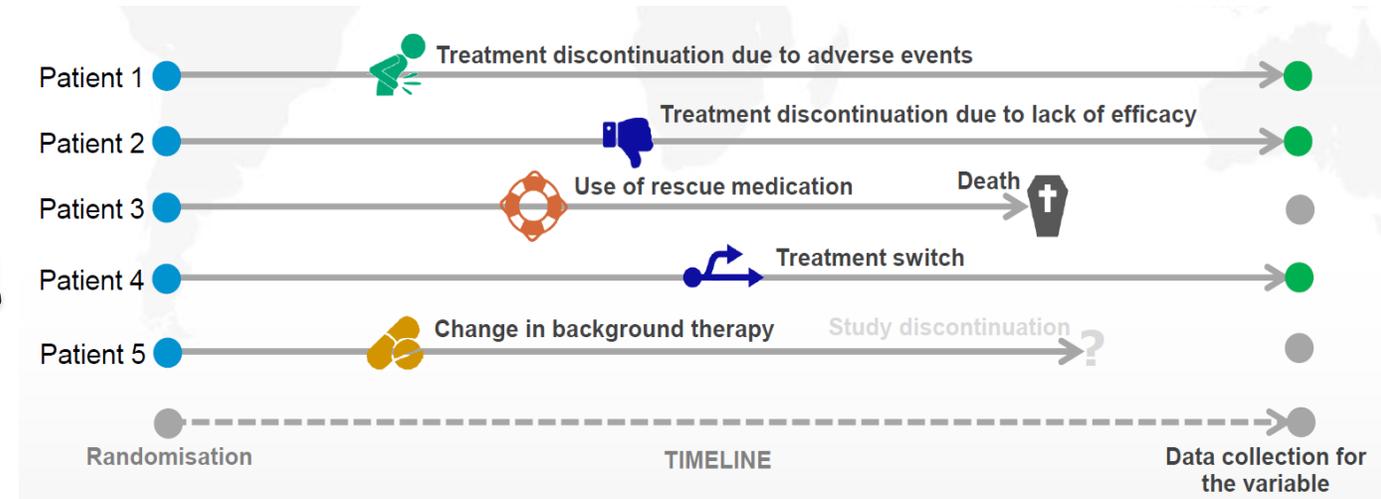
## 併用療法

- 併用禁止薬の使用
- 併用薬の用量変更

## 追跡不能

- 死亡
- 転居

など



変数を観測できなくする？

変数の解釈に影響する？

実臨床で起こりうる？

※ 中間事象によっては、以降の評価時点でデータの測定が可能 (欠測との違い)

# 【事例】 A薬の降圧効果に関するランダム化比較試験

## 主要評価項目の解析結果 (FAS)

### ■ LOCF (Last Observation Carried Forward)

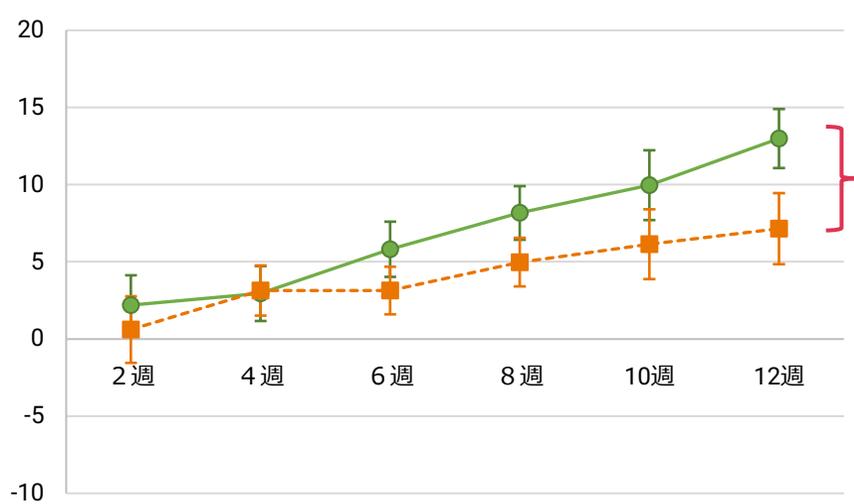
中止例は中止以前に測定された血圧値で中止後の測定値を補完

	評価例数	ベースライン	投与開始 12週後	変化量	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	P値 <sup>b)</sup>
A薬	27	98.1±7.4	85.1±7.3	13.0±9.5	7.37	0.001
B薬	27	99.7±7.1	92.5±8.3	7.1±11.5	[3.02 - 11.72]	

### ■ OC (Observed Case)

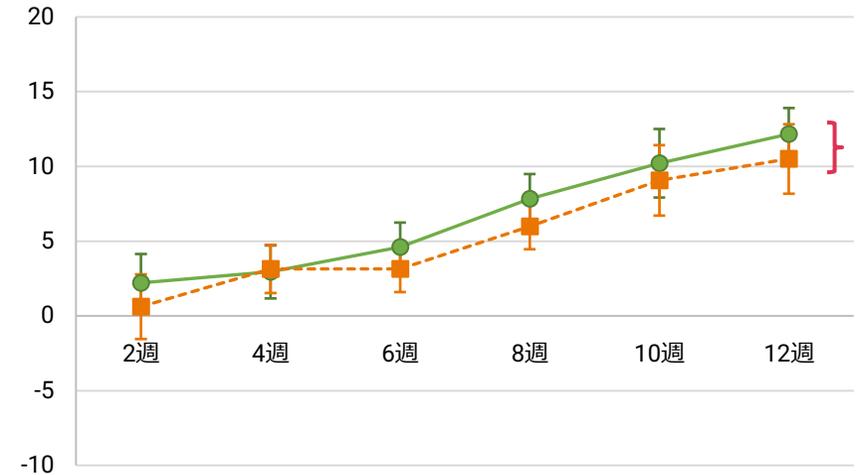
各評価時点で測定された対象のみの血圧変化量

	評価例数	ベースライン	投与開始 12週後	変化量	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	P値 <sup>b)</sup>
A薬	17	98.1±7.4	85.1±7.9	12.2±8.6	5.78	0.072
B薬	19	99.7±7.1	91.5±9.3	10.5±11.6	[-0.55 - 12.11]	



a) ベースライン調整済み平均値  
b) 共分散分析

中間事象による中止例の効果は中止前の最終観測時点から変わらないと仮定した治療効果



中間事象の有無に関わらず、投与開始12週時点で測定できた対象のみの治療効果

本当に知りたい治療効果は？ 計画時に想定していた治療効果が得られている？

# 中間事象への対処法

## 考える解析方法（例：治療切り替えを行った場合）

- 最初に割り付けられた通りに解析する（ITTの原則）  
→ 治療切り替えも含めた「治療方針」の効果が評価できる 切り替えによる成績も含める
  - 中間事象の発現を変数の構成要素として評価する  
→ 治療を切り替えた症例は「無効例」として解析
  - 最初の治療を継続した患者のみで解析する 切り替えによる効果を除く  
→ 治療を継続できた場合の治療効果の評価
  - もし治療切り替えが無かったらどのような結果が得られたかを仮想的に考え、何らかの方法で結果を補完して比較する → 全員が最初の治療を継続した場合の治療効果が評価できる
- ※ たとえば、中間事象が発現していなければ非発現例と同様な経時変化になるだろうと想定する。
- ※ 中止理由によっては、「そのような中止がなかった場合」という仮想状況を考えることに臨床上の疑問が生じることも。

**リサーチクエスチョンや研究目的に応じて、適切に設定する必要がある！**

# ICH E9 (臨床試験のための統計的原則)

## 5.2 解析対象集団

- 「中間事象」とは記載されていないが、、
  - 解析を損なうと予想される実施中の変則的な事例のすべて (様々な種類のプロトコル違反、試験治療の中止、欠測値を含む) を最小にするための手続きも明記すべきであり、そのような問題の発生頻度を少なくする方法、データ解析中に起こる問題への対処方法を考慮しておくべき

対処方法の一つが、“症例取り扱い規準”

# Estimand

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0031.html>

データ収集や欠測値を取り扱う解析方法などによって、治療効果を推定する/できる方法が複数想定される

- データ収集方法や欠測データを含む解析手法などによって、推定される治療効果が決められることがあり、試験の目的と推定される治療効果の間に潜在的な不整合が生じることがあった

## E9 (R1) ガイドライン

- 試験の目的と推定される治療効果との整合を明確化
- 臨床試験で知りたい治療効果 (estimand) を設定し、どのように解析していくか、フレームワークを提案

## Estimandの構成要素

対象集団: 科学的疑問の対象となる患者

変数または評価項目: 得べき変数 (測定値/臨床結果など)

中間事象: 関心のある科学的疑問を反映するために、中間事象をどのように考慮するかという説明

要約指標: 集団レベルでの変数の要約指標

どのような患者に対して、どのような尺度で、  
どのような条件下での治療効果を、どのように要約するか

# 【事例】を考える

## 『高血圧患者に対する試験薬A投与による降圧効果に関する多施設共同無作為化比較試験』

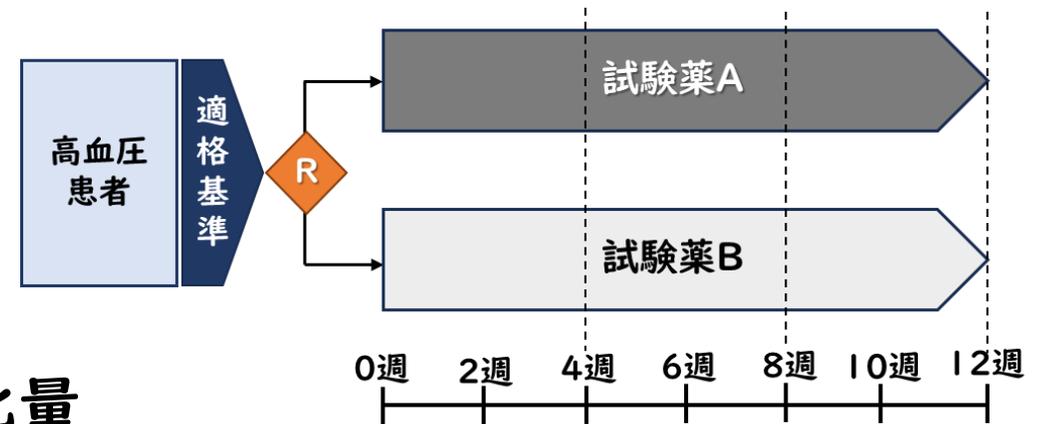
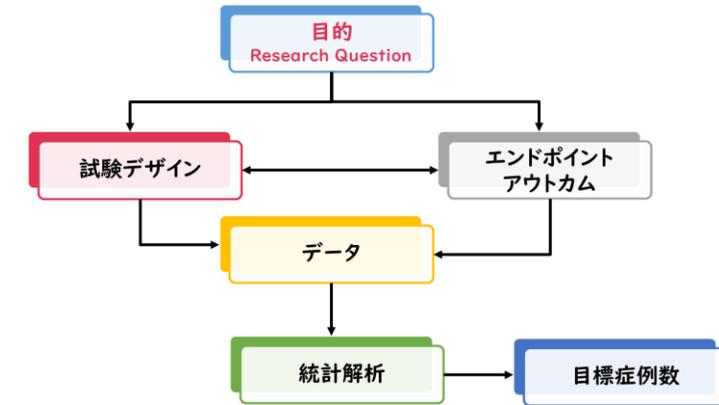
- P (対象): 高血圧患者

- 未治療の症例: 観察期開始時の収縮期圧160以上かつ拡張期圧95以上(坐位)
- 既治療の症例: 観察期開始時の収縮期圧150以上かつ拡張期圧90以上(坐位)かつ前治療の効果が不十分

- I (介入): 試験薬A

- C (比較): 試験薬B

- O (結果): 投与開始後12週時点の血圧変化量



# 試験の目的とestimand

【事例】 高血圧患者(P)を対象として、A薬(I)の投与12週後の血圧変化量がB薬(C)よりも有意に大きいこと(O)を検証する

どのような患者に対して、どのような尺度で、  
どのような条件下での治療効果を、どのように要約するか

## – 対象集団：高血圧の患者

未治療の症例：観察期開始時の収縮期圧160以上かつ拡張期圧95以上（坐位）

既治療の症例：観察期開始時の収縮期圧150以上かつ拡張期圧90以上（坐位）かつ前治療の効果が不十分

- 適切な選択・除外基準により定義される集団

## – 評価項目：投与開始後12週時点の血圧変化量

- 「試験薬投与前（投与日に最も近い日）の血圧値－投与開始12週間後の血圧値」と定義

## – 中間事象：治療中止、レスキュー薬の使用など

- 中間事象の有無にかかわらず、投与12週間後での血圧変化量を評価する

治療方針の効果をみる

## – 要約

- 評価項目である投与開始後12週時点における、各群での血圧変化量の平均値の差

# まとめ / Take Home Message

ICH-E8(R1)とICH-E6(R3)の枠組みで熱く議論されているQM/RBAを  
**ICH-E9の視点(統計学的な視点)**で捉えてみました。

## 1. 症例採否及びデータの取扱い

症例検討会はなぜ必要なのか、その意義と方法を正しく理解する。

## 2. 品質許容限界(QTL)の設定と中央モニタリングの視点

エイヤーで何となく…、テンプレートのまま…、ではなくて。

## 3. Estimand

試験実施関係者が理解すべき最も基本となる考え(その研究で何を知りたい/推定したいのか)。

本日のミニレクチャーの復習として、これらの**繋がり・関係性を整理**してみてください。



ご清聴ありがとうございました