



主催

AMED 令和4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の実装に向けたRBAの概念に関する
研究者及び研究支援者への教育資材の作成に資する研究」研究班

QMS構築/RBA実装の効果を最大化するために

研究開発代表者

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

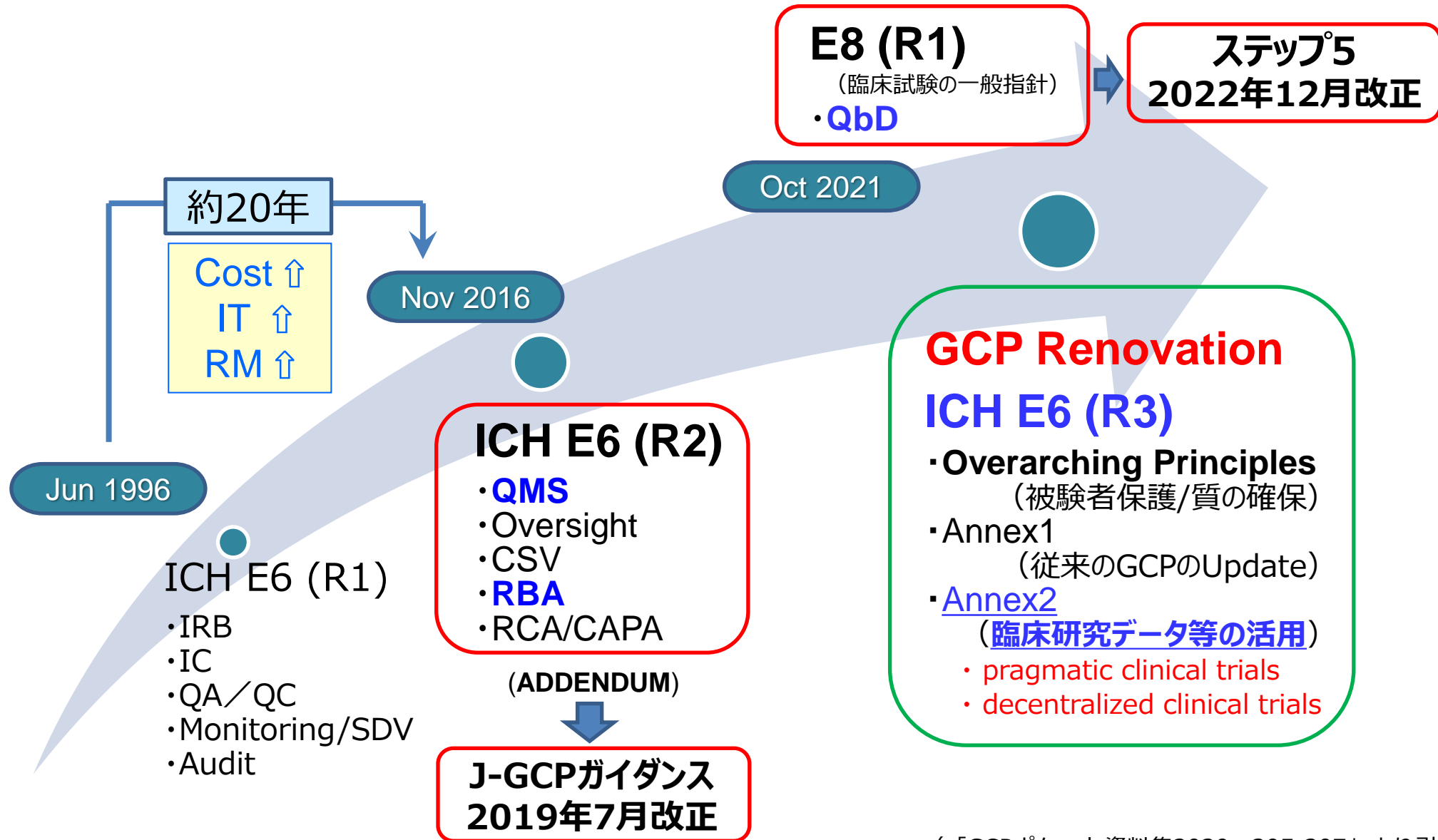
病院 臨床研究・教育研修部門

情報管理・解析部長、（併任）モニタリング室長

小居 秀紀

1. QMS構築とRBA実装の歴史的背景
2. 日本発の革新的医療技術の創出か、“ドラッグ・ロス”への対応か
3. QMS構築/RBA実装の効果を最大化するために
4. まとめ

1. QMS構築とRBA実装の歴史的背景
2. 日本発の革新的医療技術の創出か、“ドラッグ・ロス”への対応か
3. QMS構築/RBA実装の効果を最大化するために
4. まとめ



(「GCPポケット資料集2020 p205-207」より引用、一部改変)

米国での動き

～ 21st Century Cures Act 成立へ～

参考

- ◆ FDAの承認プロセスを加速し、連邦政府の資金を増額することで新たな医療の導入を加速させる法案(**21st Century Cures Act**)が、平成28年12月7日(水)に賛成94反対5で上院を通過し、オバマ大統領が**12月13日署名・発行**した。

<https://www.statnews.com/2016/12/07/21st-century-cures-senate-passes/>
http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1615745?query=featured_hom

It is clear that the discovery, development, and delivery process is a cycle, meaning that even data captured and analyzed at what some might consider the “end” of the process - the delivery phase - actively infuses new discovery and development of better treatments. The country that fully embraces the entirety of this cycle will be the innovation leader for the 21st Century. Thus, a key goal of the 21st Century Cures initiative is to help ensure it is the United States that charts this course.

(21st Century Cures Act のWhite Paperより抜粋)



<https://energycommerce.house.gov/sites/republicans.energycommerce.house.gov/files/analysis/21stCenturyCures/20140501WhitePaper.pdf>

米国での動き

～ 21st Century Cures Act 成立へ～

参考

高騰する医薬品の研究開発費、二重盲検比較試験に代わる効率的な開発法の必要性

◆ Traditionally, clinical trials have been designed to demonstrate how an experimental treatment affects the symptoms of a condition or disease over time in a large, representative patient population compared to a placebo or other alternative. But based on the advances that have been made in personalized medicine and health information technology, including the use of real world data, **is the randomized, double-blinded, placebo-controlled model the best approach in all cases?** The timelines, size, failure rates, and costs of conducting trials are at all-time highs, with administrative and regulatory burdens often contributing to such increases. What can be done to help reverse these trends?

◆ Finally, recent analyses have shown that **the cost of developing a new drug now exceeds \$1 billion—double the costs in the early 1980s**—a that it takes upwards of 15 years from initial molecular targeting to bring a drug to market.

(21st Century Cures Act のWhite Paperより抜粋)

<https://energycommerce.house.gov/sites/republicans.energycommerce.house.gov/files/analysis/21stCenturyCures/20140501WhitePaper.pdf>

21st Century Cures Act

NOVEMBER 25, 2016

～UTILIZING REAL WORLD EVIDENCE～

参考

DIVISION A—21ST CENTURY CURES

TITLE III—DEVELOPMENT

Subtitle C—Modern Trial Design and Evidence Development

SEC. 3022. REAL WORLD EVIDENCE.

Chapter V of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act is amended by inserting after section 505E (21 U.S.C. 355f) the following:

“SEC. 505F. UTILIZING REAL WORLD EVIDENCE.

“(a) IN GENERAL.—The Secretary shall establish a program to evaluate the potential use of real world evidence—

“(1) to help to support the approval of a new indication for a drug approved under section 505(c); and

“(2) to help to support or satisfy post approval study requirements.

“(b) REAL WORLD EVIDENCE DEFINED.—In this section, the term ‘real world evidence’ means data regarding the usage, or the potential benefits or risks, of a drug derived from sources other than randomized clinical trials.

“(c) PROGRAM FRAMEWORK.—

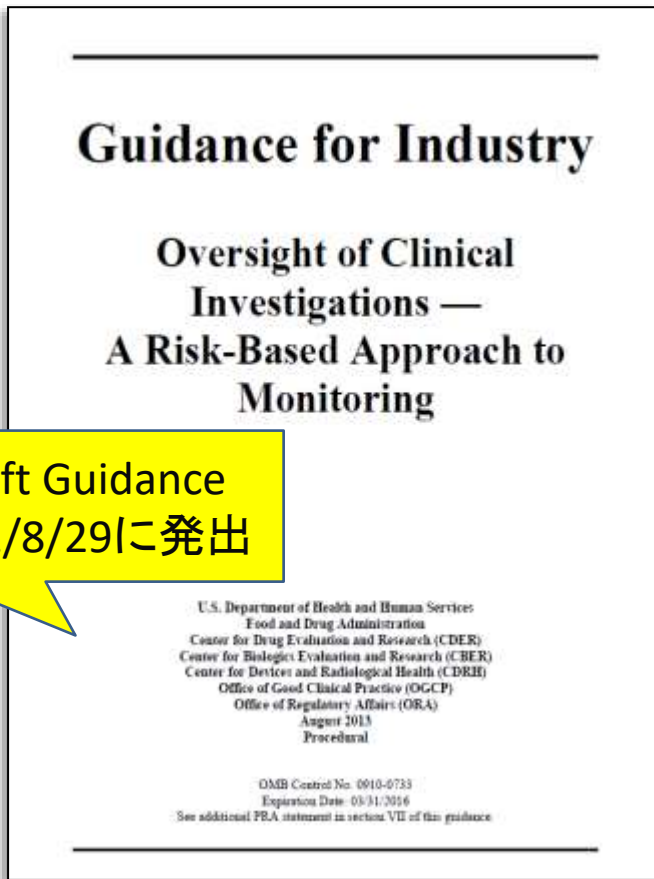
“(1) IN GENERAL.—Not later than 2 years after the date of enactment of the 21st Century Cures Act, the Secretary shall establish a draft framework for implementation of the program under this section.

<http://docs.house.gov/billsthisweek/20161128/CPRT-114-HPRT-RU00-SAHR34.pdf>

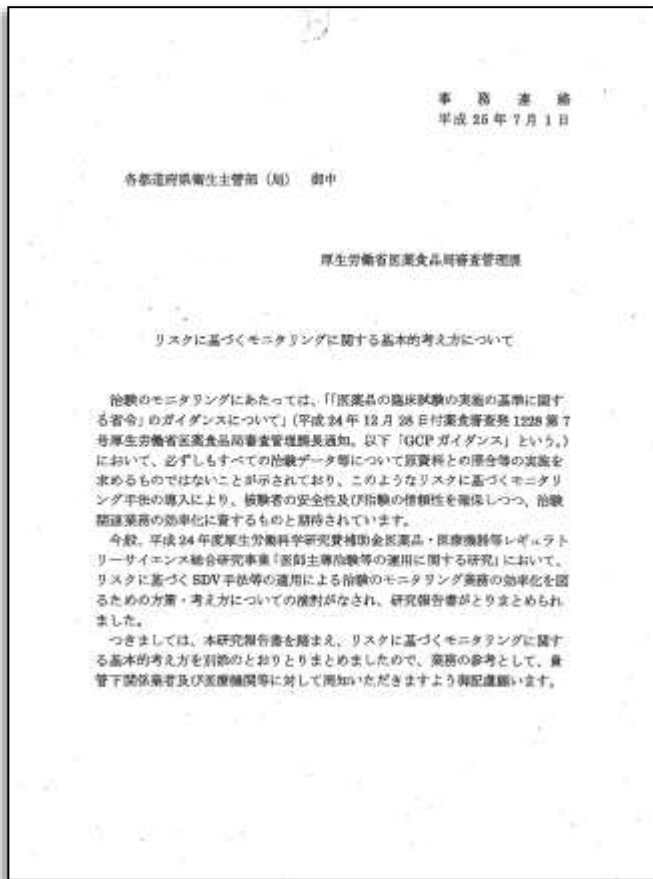
⑦

(「厚生労働省 公表資料」より引用)

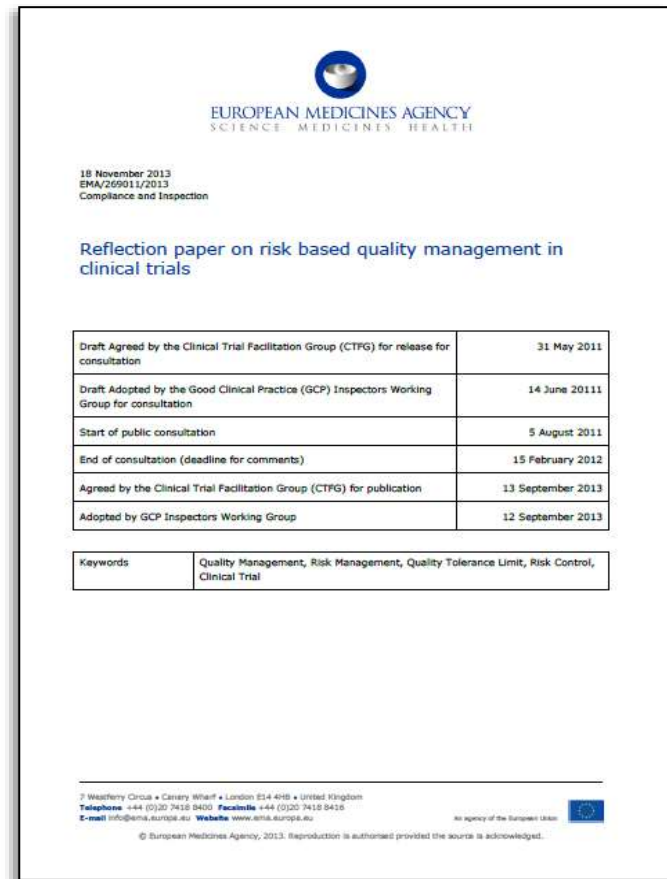
Draft Guidance
2011/8/29に発出



2013年8月
FDA ガイダンス



2013年(平成25年)7月
厚労省 事務連絡



2013年11月
EMA リフレクションペーパー

モニタリングの実施責任を果たすため、Sponsorが多様な手法を使うことができることを明確化
⇒本邦の Risk-based approach (RBA) の実装状況は、企業治験での Risk-based approach to Monitoring (RBM) が先行

Summary of Changes –ICH E6(R2) Step4

Number of amended items	Name of the amended section	Number and name of the amendment
1	Introduction	
3	1. Glossary	1.63 Certified Copy, 1.64 Monitoring Plan, 1.65 Validation of Computerized Systems
2	2. The principles of ICH GCP	2.10 - irrespective of the type of media used 2.13 - essential to ensure human subject protection and reliability of trial results
3	4. Investigator	4.2 Adequate Resources 4.2.5 – Supervising (PI Oversight) 4.2.6 - ensure individual/party is qualified to perform those trial-related duties
	PI Oversight	
	ALCOAC	4.9 Record and Reports 4.9.0 – Source data should be ALCOA (attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, and complete)
16	5. Sponsor	5.0 Quality Management 5.01, 02, 03, 04, 05, 06, 07 - Risk-based approach 5.2 Contract Research Organization (CRO) 5.2.2 oversight of any trial-related duties
	QMS	
	CRO Oversight	5.5 Trial Management, Data Handling, and Record Keeping 5.5.3 (a) – Validation of system on a risk assessment 5.5.3 (b) – SOP should cover system setup, installation, and use 5.5.3 (b) – Integrity of the data
	CSV	
	RBM	5.18 Monitoring 5.18.3 – Risk-based approach to monitoring 5.18.6 (e) – Monitoring Report of on-site and /or centralized monitoring 5.18.7 – Monitoring Plan
	Issue manage	
	RCA and CAPA	5.20 Noncompliance 5.20.1 – Root cause analysis and implement appropriate CAPA
1	8. Essential documents	8.1 Introduction – Storage system (eTMF), continuous access to CRF data, certified copy
	Certified Copy	

(「モニター合同研修会」説明資料より引用)

- ☐ [ICH 医薬品規制調和国際会議](#)
- ☐ [ガイドライン](#)
- ☐ [Quality: 品質 品質に関するガイドライン](#)
- ☐ [Safety: 安全性 非臨床に関するガイドライン](#)
- ☐ [Efficacy: 有効性 臨床に関するガイドライン](#)
- [ICH-E1](#)
- [ICH-E2](#)
- [ICH-E3](#)
- [ICH-E4](#)
- [ICH-E5](#)

E6(R1)		医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令	ステップ5	1997.3.27
		医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について 📄	ステップ5	1997.3.27
	E6	(原文) Guideline for Good Clinical Practice 📄	ステップ5	
E6(R2)		「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正 📄	ステップ5	2019.7.5
		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 📄	ステップ5	2019.7.5
		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 📄	ステップ5	2019.7.5
		治験に係る文書又は記録について 📄	ステップ5	2019.7.5
		(原文) Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice 📄	ステップ5	
E6(R3)		医薬品の臨床試験の実施の基準の改正	ステップ1	
		Good Clinical Practice	ステップ1	

- ステップ5: 各極における国内規制への取入れ
- ステップ4: ICH調和ガイドライン 最終合意(英文のみ)

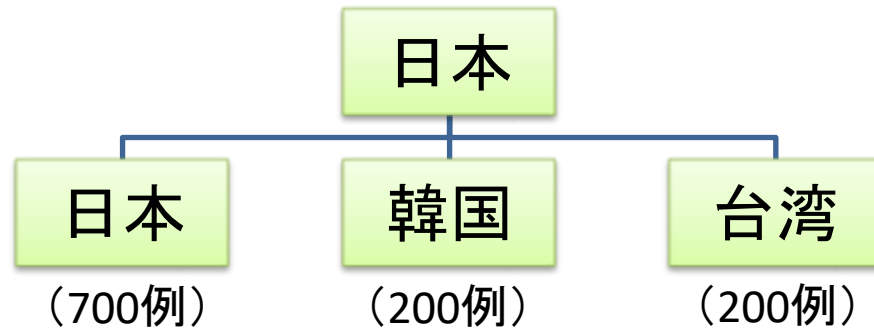
(「独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) ホームページ」より引用)

- (1) **重要なプロセス及びデータの特定**
 - 被験者保護及び治験結果の信頼性確保のために重要なプロセス及びデータを特定する。
- (2) **リスクの特定**
 - 重要なプロセス及びデータに対するリスクを特定する。
- (3) **リスクの評価**
 - 以下の点を考慮して評価する。
 - ① エラーが発生する可能性
 - ② 当該エラーが検出される可能性
 - ③ 当該エラーが被験者の保護及び治験結果の信頼性に及ぼす影響
- (4) **リスクのコントロール**
 - 軽減すべきリスク及び（又は）受入れ可能なリスクを決定する。
- (5) **リスクコミュニケーション**
 - 関係者及び当該活動により影響を受ける者に対し、品質マネジメント活動の内容を伝達する。
- (6) **リスクレビュー**
 - リスクコントロール手段を定期的にレビューする。
- (7) **リスク報告**
 - 事前に規定した品質許容限界からの重要な逸脱及び講じられた措置の要約

（「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（薬生薬審発0705第5号，令和元年7月5日）」より引用）

中央モニタリングによる集積するデータの評価（統計的解析を含む）は、以下のとおり利用することができる。

- (a) データの欠測、不整合及び外れ値、事前に予測されていたデータのばらつきがないこと並びに治験実施計画書からの逸脱の特定
- (b) 実施医療機関内及び施設間におけるデータの範囲、一貫性及び変動等、データの傾向の検討
- (c) 実施医療機関内又は施設間におけるデータ収集及び報告の体系的又は重大な過誤、データ操作の疑い若しくはデータの完全性の問題を示す可能性の評価
- (d) 実施医療機関の特性及び性能指標の分析
- (e) オンサイトモニタリング実施対象の実施医療機関及び（又は）プロセスの選択



同一のプロトコル・同一のデータセットのアジア共同治験データを使用した国内薬事承認 第1号

<Sponsorの役割（「準備」「管理」）>（ICH-GCP準拠）

- プロトコル、治験薬概要書：英語版原本、日本語翻訳
- 説明文書見本：各国言語版、英語翻訳版での確認
- 有効性評価の統一化：患者日記記載マニュアル、検査キット（体温計）の配布
- 臨床試験データの一元管理（多言語対応EDC導入、日本において一括のデータマネジメント）

<Investigatorの役割（「実施」）>

- スタートアップミーティング：現地CRO主催、Sponsor同席
- 重篤な有害事象（SAE）報告：各国の薬事規制への対応
- Co-Monitoring の実施

<GCP調査、GCP査察>

- FDAによるGCP査察（第Ⅱ相） ⇒ **実施医療機関** + **治験依頼者（ICH-GCP準拠）**
- PMDAによるGCP実地調査・適合性書面調査（**優先審査品目 第1号**）、PMDAによる**台湾の実施医療機関へのGCP実地調査**

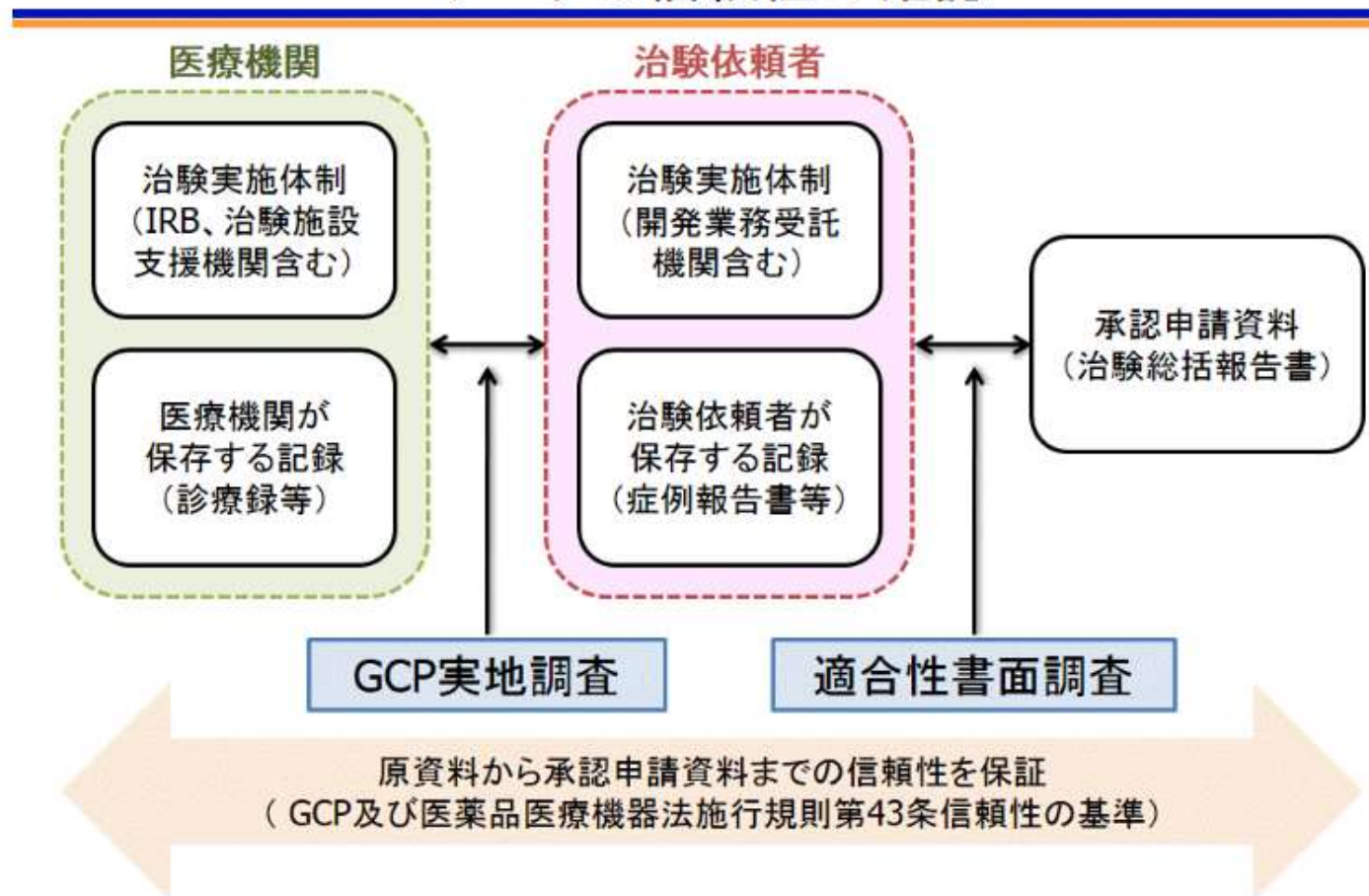
【実施手順】

- ① 実施計画書、SOP、各種手順書・マニュアル類の確認 ⇒ **QMS**
- ② (今から思えば) 重要なプロセス・データに関わる治験の実施に関わる文書・記録類の確認 ⇒ **RBA**

【確認内容】

- COIの確認 (導入元のバイオベンチャーの経営者の氏名を読み上げ、知っているかと質問)
- Form FDA 1572の確認 (プロトコル合意書、契約書への治験責任医師の署名にて説明)
- 各実施医療機関のキックオフミーティングの記録 (議事の内容、議事録の確認)、有効性評価標準化のトレーニング・マニュアル類の確認、教育記録の確認
 - ⇒ キックオフミーティング会議記録の作成、会議参加者の署名
- 治験薬のモニターによる手交、温度管理の記録、治験薬配送の記録 (宅配便の受領伝票)
 - ⇒ 治験薬の実施医療機関への直送
- モニターによるCRFの修正 (モニターによるDCFの管理への疑念)
 - ⇒ EDCを介したDM担当者からの直接のクエリー発行
- 解析用データセット作成のプロセスの確認 (DBロック後の解除⇒薬物濃度測定結果入力への指摘)
- 治験管理システムの確認 (治験終了届後であったため、モニター閲覧画面に患者割付結果が表示)
 - ⇒ FDAが求める「監査証跡」の普及

適合性書面調査及びGCP実地調査による データの信頼性の確認



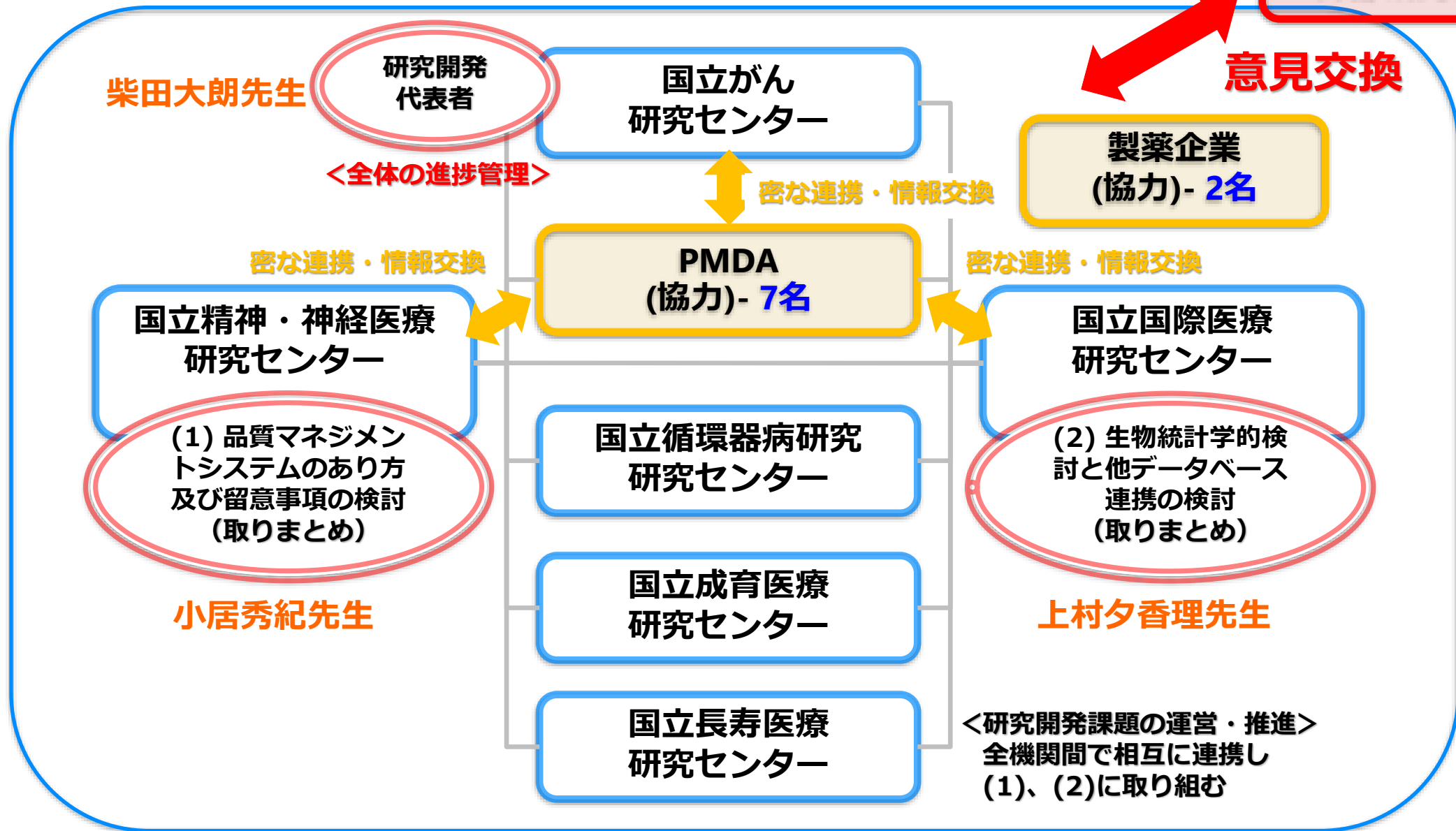
我が国では、適合性書面調査とGCP実地調査を組み合わせることにより、国際レベルでの申請品目の生データから申請資料までの信頼性を保証しています。

(「独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) ホームページ」より引用)

AMED 研究班（柴田班） 実施体制図

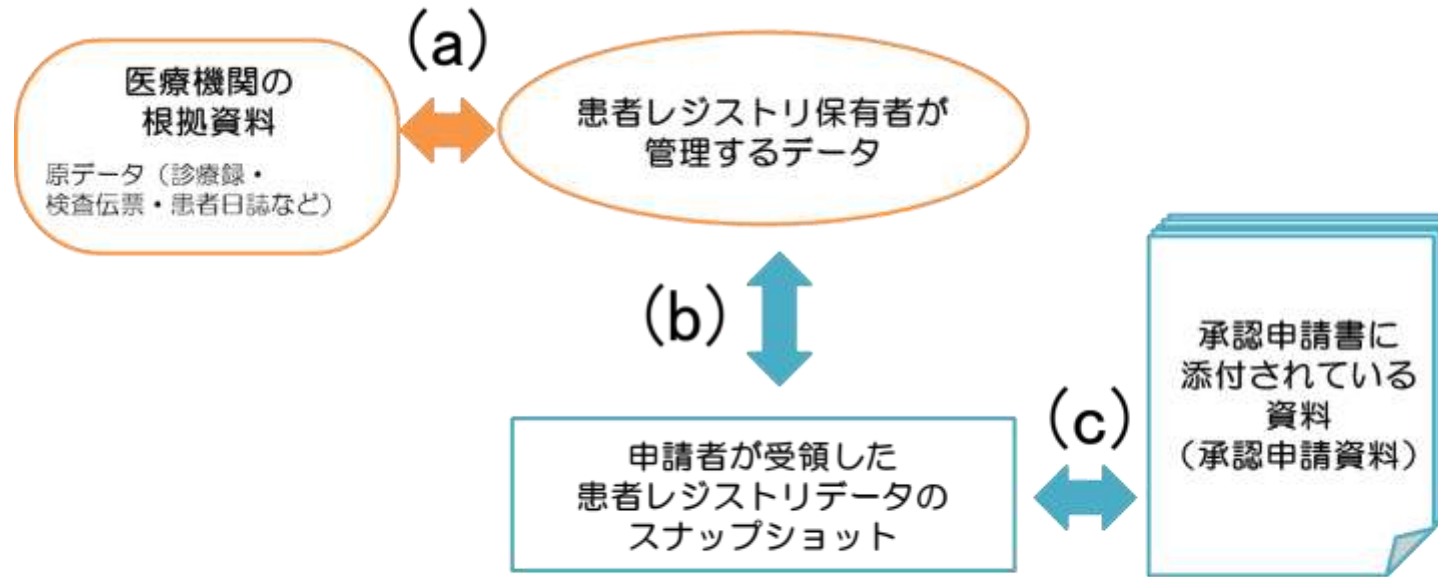
「患者レジストリデータを活用した、臨床開発の効率化に係るレギュラトリーサイエンス研究」
(令和元年度～令和3年度)

業界団体、
外部研究者等



(1)品質マネジメントシステムのあり方及び留意事項の検討

レジストリ保有者によるデータの信頼性担保 (基本コンセプト、概念は同じ)



- (a) 患者レジストリの設計・運用に関する事項
(医療機関と患者レジストリ保有者との関係)
- (b) 承認申請資料等に提示される情報がその利用目的に照らして十分な水準で信頼性が担保されているものと判断するために必要となる事項
(患者レジストリ保有者と申請者との関係)
- (c) 承認申請資料等に提示される情報がその利用目的に照らして十分な水準で信頼性が担保されているものと判断するために必要となる事項
(申請者と承認申請資料等との関係)

文書名：

（「日本臨床試験学会雑誌第24号（2022年12月23日発行）」に掲載）

レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理に関する留意点

章構成：

1. はじめに
2. 本提案の目的、背景
3. 適用対象
4. 患者レジストリ構築・運営の目的、背景（アカデミアの視点）
5. 患者レジストリデータの医薬品等承認申請資料等としての利活用を取り巻く環境
 - 5.1 国内の状況：
 - ・ クリニカル・イノベーション・ネットワーク
 - ・ PMDAからのガイドライン（2種類）
 - 5.2 海外の状況：
 - ・ 海外規制当局（FDAガイダンス案、EMA）
 - ・ 医療機器分野（IMDRF Registry Working Group（Registry Guidance 7つの基準））
 - ・ 医薬品分野（GCP Renovation）
6. 患者レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理について
 - 6.1 患者レジストリの設計・運用に関する事項（**医療機関と患者レジストリ保有者との関係**）：
 - 6.2 申請資料等に提示される情報がその利用目的に照らして十分な水準で信頼性が担保されているものと判断するために必要となる事項（**患者レジストリ保有者と申請者との関係**）：
 - 6.3 申請資料等に提示される情報がその利用目的に照らして十分な水準で信頼性が担保されてい（**申請者と承認申請資料等との関係**）：
 - 6.4 その他留意事項
7. まとめ

別紙：レジストリの設計、運用に関する事項（レジストリ保有者が備える手順書等の例）で求めている記載事項の概要と代替SOP等規定類の例の対比表

Remudy-DMD : 代替SOP等規定類の対比表 ⇒ レジストリ活用相談時提示

レジストリ保有者規程

機関SOP

EDC関連(システム固有)

DM関連(研究固有)

当該研究の個別文書

研究課題名: デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象とした新たな患者レジストリを構築するための研究 (Remudy-DMD)
研究代表者: 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 中村 治雅

2021年12月6日作成

項目	レジストリ保有者規定		機関SOP	EDC関連(システム固有)										DM関連(研究固有)				当該研究の個別文書							
	規定	規程		TCM	TCM	TCM	TCM	EDC	EDC	EDC	EDC	EDC	EDC	EDC	EDC	EDC	EDC	EDC	EDC	EDC	EDC	EDC	EDC	EDC	
文書																									
レジストリに係る業務手順書																									
① コンピュータシステムの運用管理に関する手順																									
② 入力者(レジストリ)/利用者(DB)へのアカウント発行手順・教育手順																									
③ 医療機関におけるEDCの入力手順(レジストリの場合)																									
④ システムの品質管理手順																									
⑤ データ品質管理手順(モニタリングを実施している場合はその手順を含む)																									
⑥ データ品質管理手順のうち、レジストリ保有者又はDB事業者が実施するデータクリーニングやコーディング手順																									
⑦ 品質保証手順																									
⑧ 利活用者からの依頼に基づくデータ抽出の手順																									
⑨ 記録の保存に関する手順																									
⑩ 個人情報の取扱い、倫理面への配慮等																									
⑪ その他																									

レジストリの設計、運用に関する事項

【PMDALレジストリ活用相談(対面助言)】

- 実施日: 令和4年6月27日(月)
- 相談事項1: ユーザー管理について
- 相談事項2: モニタリングのSDVについて
- 相談事項3: データの提供の手順について

機関、 主な役割	調査対象者	アンケート調査票 の種類	アンケートの 内容	CROCOの QMS研修	集合研修or Webセミナー
大学病院、 ナショナルセン ター、 一部の基幹病院 ・Sponsor (研究代表機関) ・Investigator (参加機関)	医療機関の窓口担当者	医療機関用(S)(I)	QMS(QbD)、 RBA	—	—
	QMS・RBA推進の研究代表機関の中核メンバー (臨床研究者、StM、Stat、DM、モニター等)	研究者・研究支援 者用(S)	QMS(QbD)、 RBA	必須	集合研修
	QMS・RBA推進の参加機関の中核メンバー (研究分担者、CRC、治験・臨床研究事務局等)	研究者・研究支援 者用(I)	QMS、RBA	推奨	(集合研修) Webセミナー
	一部の臨床研究者/研究分担者、研究事務局員、 臨床研究支援者(患者対応あり、なし)等	研究者・研究支援 者用(I)	QMS、RBA	一部推奨	Webセミナー
地域基幹病院 ・Investigator (参加機関)	医療機関の窓口担当者	医療機関用(I)	QMS、RBA	—	—
	QMS・RBA推進の参加機関の中核メンバー (研究分担者、CRC、治験・臨床研究事務局等)	研究者・研究支援 者用(I)	QMS、RBA	推奨	(集合研修) Webセミナー
	一部の臨床研究者/研究分担者、研究事務局員、 臨床研究支援者(患者対応あり、なし)等	研究者・研究支援 者用(I)	QMS、RBA	一部推奨	Webセミナー
市中病院、 専門病院、 専門クリニック等 ・Investigator (参加機関)	医療機関の窓口担当者	医療機関用(I)	QMS、RBA	—	—
	QMS・RBA推進の参加機関の中核メンバー (研究分担者、CRC、治験・臨床研究事務局等)	研究者・研究支援 者用(I)	QMS、RBA	推奨	(集合研修) Webセミナー
	一部の臨床研究者/研究分担者、研究事務局員、 臨床研究支援者(患者対応あり、なし)等	研究者・研究支援 者用(I)	QMS、RBA	一部推奨	Webセミナー

①-1 Sponsor (準備、管理) から見たInvestigator (実施) における QMS (+QbD) 、 RBA

- ⇒ ・ 臨床試験データの収集に関わる「重要なプロセス・データ」のリスク評価
- ・ 「個々の参加医療機関」のリスク評価 等

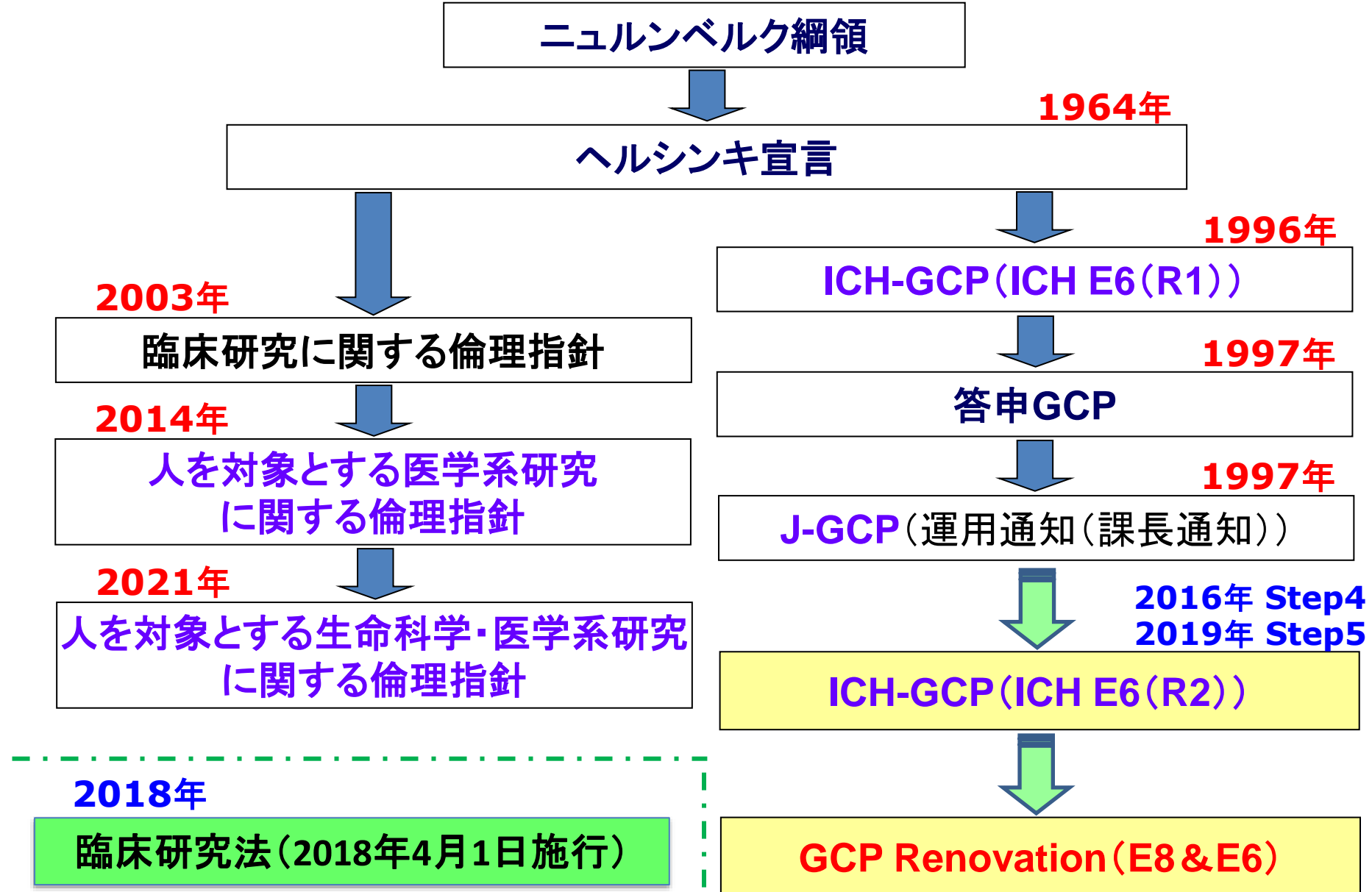
①-2 Sponsor (準備、管理) 内のQMS (+QbD) 、 RBA

- ⇒ ・ Sponsor内のデータ管理やデータ解析、薬事承認申請資料・公表論文に関わる「重要なプロセス・データ」のリスク評価 (データベースのCSV、データ管理、症例及びデータの取扱いの検討 (採否情報の記録)、データセットの作成、データ解析、データセットの保管 等) 等

② Investigator (実施) におけるQMS (+QbD) 、 RBA

- ⇒ ・ 研究の実施に関わる「重要なプロセス・データ」のリスク評価 (適切な文書同意の取得・同意文書の保管、CRB/倫理審査委員会承認後の実施許可の取得、通常診療とのプロセスの相違 等)
- ・ 「個々の参加医療機関」のリスク評価 等

1. QMS構築とRBA実装の歴史的背景
2. 日本発の革新的医療技術の創出か、“ドラッグ・ロス”への対応か
3. QMS構築/RBA実装の効果を最大化するために
4. まとめ



“治験”における認証（IRB、実施施設） 国内外比較

国名	AAHRPP 認証施設数	IRB認証	実施施設認証
アメリカ	221	AAHRPP	なし
日本	2 (臨床研究の倫理を考える会 / 阪大病院)	なし	なし
イギリス	0	80	(不明)
フランス	0	40	(不明)
韓国	8	なし (治験以外はあり：100以上、 査察あり)	GCP試験実施可能許可施設： 207施設、 査察あり
台湾	12	99施設	臨床試験実施可能許可施設： 136施設 (Teaching hospitals)、 査察あり

(「大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 山本洋一先生 作成資料」より引用)

- **日本発の革新的医療技術の創出**

- **グローバル標準での「Sponsor機能」の強化**

- **医師主導治験の推進**

- 最近では、臨床研究法に基づく**特定臨床研究**、生命科学・医学系指針に基づく**患者レジストリ**の**データの薬事目的での利活用**も積極的に議論されている

- **エビデンス創出につながる臨床研究の実施**

- **研究者主導臨床研究の推進** ⇒ **限られたリソースの中での「Sponsor機能」の強化**

- **“ドラッグ・ロス”への対応**

- **ビッグファーマ、メガファーマ**が設定した**品質水準**（「**症例集積性**」も重要）に乗れるか
⇒ **「Investigator機能」の強化**（**企業治験におけるハイボリュームセンターの構築**）

- **海外で既承認の適応拡大**を、**医師主導治験**（**研究者主導臨床研究**）で実施

- ⇒ **国内規制当局**が求める品質水準での**「Sponsor機能」の強化**

1. QMS構築とRBA実装の歴史的背景
2. 日本発の革新的医療技術の創出か、“ドラッグ・ロス”への対応か
3. QMS構築/RBA実装の効果を最大化するために
4. まとめ

GCP リノベーションは、これらの活動を後押ししようとしています (いや、“方向付けしようとしている”)



GCPリノベーションにおけるQMS関連の象徴的な改定は
Critical to Quality Factor(s)(CTQ要因)
という概念の導入です。

現行のGCP (ICH E6(R2))

5.0 Quality Management

- 5.0.1 Critical Process and Data Identification
- 5.0.2 Risk Identification
- 5.0.3 Risk Evaluation
- 5.0.4 Risk Control
- 5.0.5 Risk Communication
- 5.0.6 Risk Review
- 5.0.7 Risk Reporting

E6(R2)では
Critical process/dataの特定から始まっていました。
その後、リスクの特定→評価→制御→...

何がCriticalなのかは（ある意味）恣意的でした。

E6(R3)では、これらの前に、最初に
CTQ要因の特定と関係者との共有
が追加され、CTQ要因に直結するリスクに優先的に
対処することが明示されます

超重要！

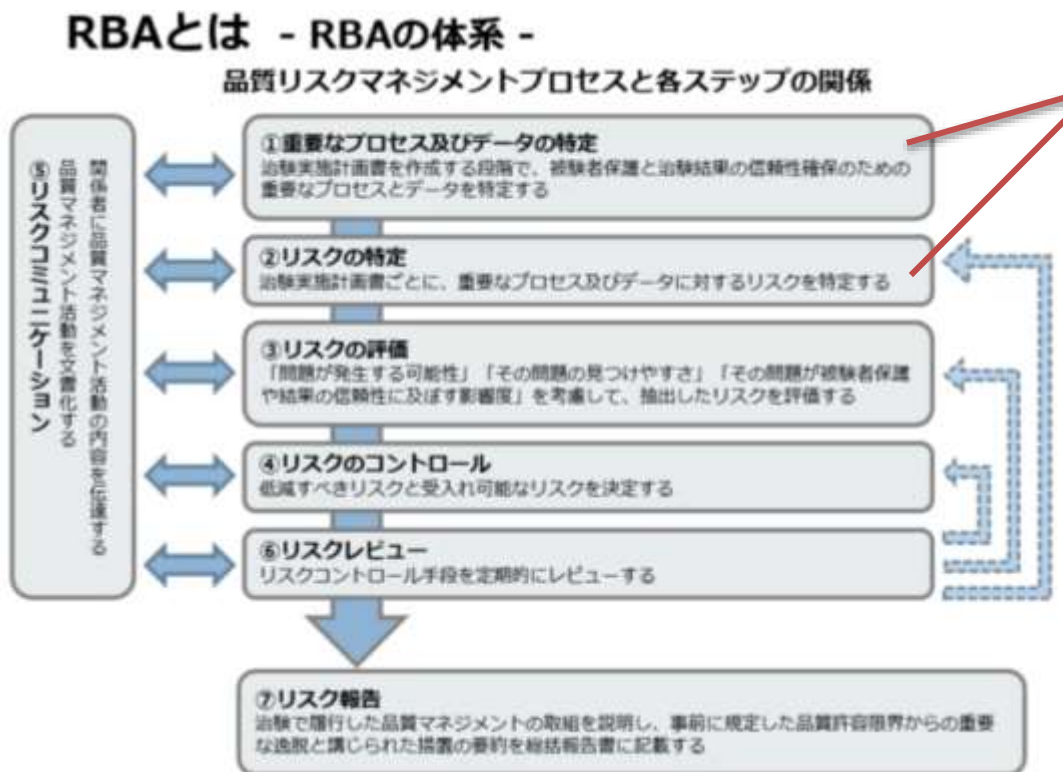
- 「**CTQ要因 (Critical to Quality Factor(s))**」や、「**品質許容限界 (QTL : Quality Tolerance Limit)**」の設定と、「**症例及びデータの取扱い/解析対象集団の採否 (目標症例数の設定)**」
 - ① 重要なプロセス及びデータの特定
 - ② リスクの特定
 - ③ リスクの評価
 - ④ リスクのコントロール

⇒ 「**症例及びデータ取扱い基準**」を事前に作成し、臨床研究実施中も「**症例及びデータの取扱い (解析対象集団の採否情報の記録)**」を強く意識して進捗管理
- **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。



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

①～④: CTQ要因や品質許容限界 (QTL)を予め設定

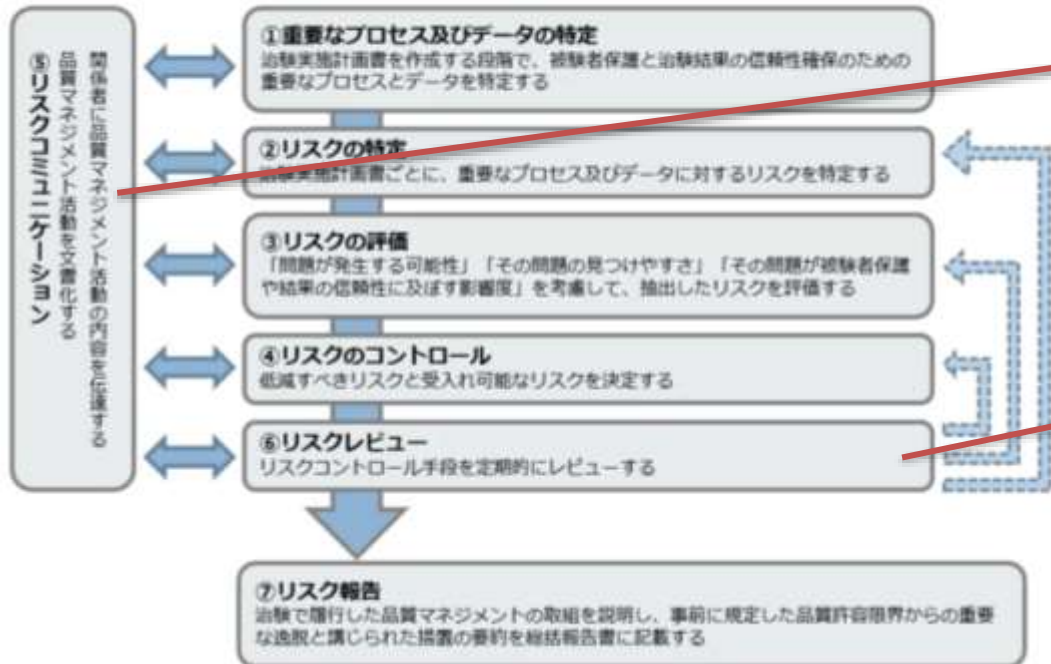
(『令和4年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業「地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、QMSの実装に向けたRBAの概念に関する研究者及び研究支援者への教育資材の作成に資する研究」研究班におけるアンケート調査 説明資料』より引用)

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



試験実施期間中のリスクレビュー及び継続的な改善を促進するため、必要な情報を試験関係者と下記の情報を文書化して共有・伝達する。

- ・各ステップの結果
- ・モニタリング、データマネジメントの結果
- ・逸脱報告書
- ・安全性情報

等

- ・履行した①～⑤の効果及び妥当性に問題がないか確認をする(事前に設定した基準や指標を元にリスクレビューを行う)
- ・最新の知識や経験を踏まえて、実施しているリスク軽減策が適切であるか、確認する
 - －問題が発生した場合の対応は適切か
 - －発生した問題に対する是正措置・予防措置が適切であり、同様の問題が別に発生していないか

⑤リスクコミュニケーション
⑥リスクレビュー
の場として多職種連携による中央モニタリング評価会議を活用

Risk Based Approach 研修テキスト 第1版より

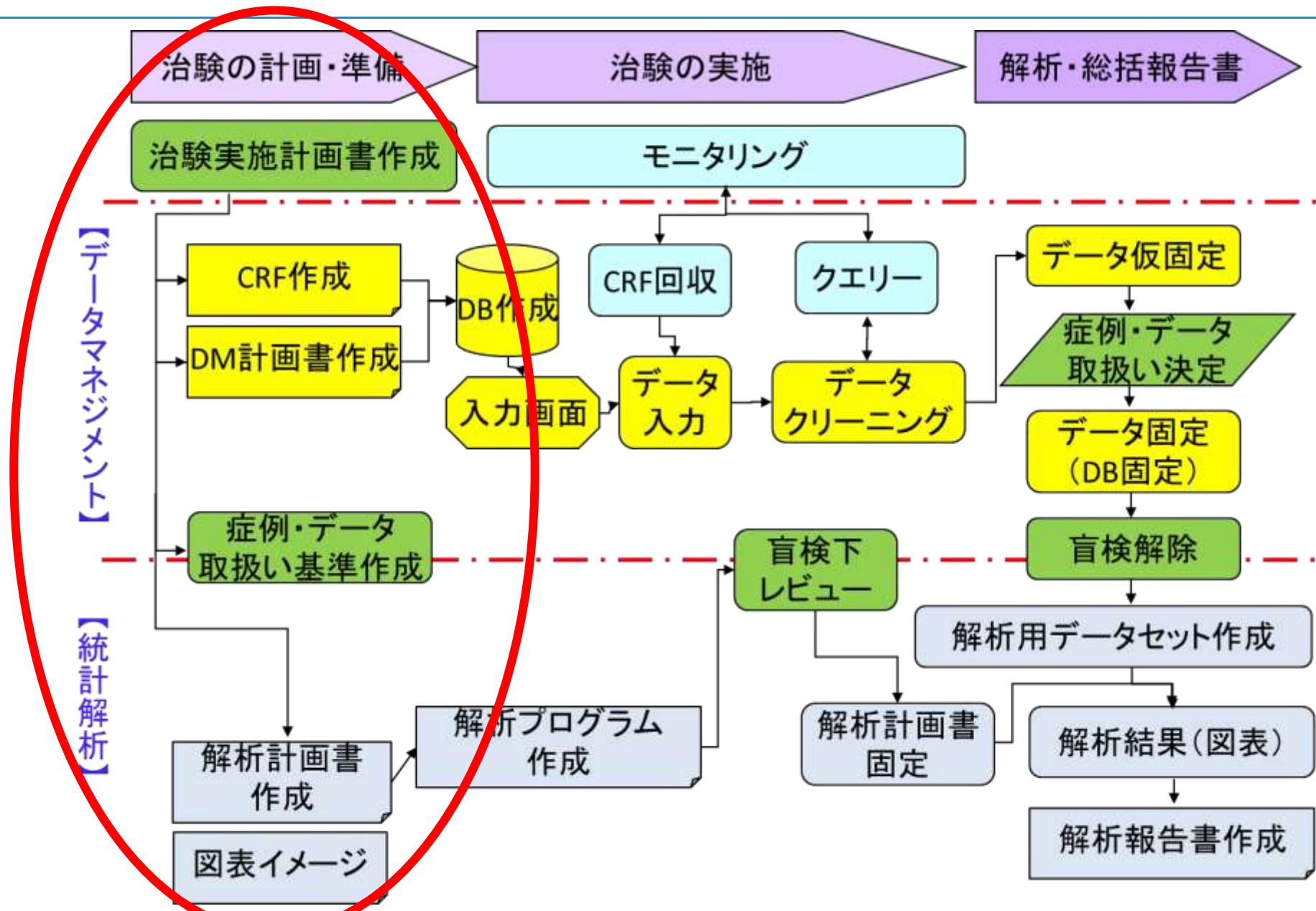
(『令和4年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業「地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、QMSの実装に向けたRBAの概念に関する研究者及び研究支援者への教育資材の作成に資する研究」研究班におけるアンケート調査 説明資料』より引用)

治験・臨床研究の実施に役立つ
お助けツール
治験関連情報



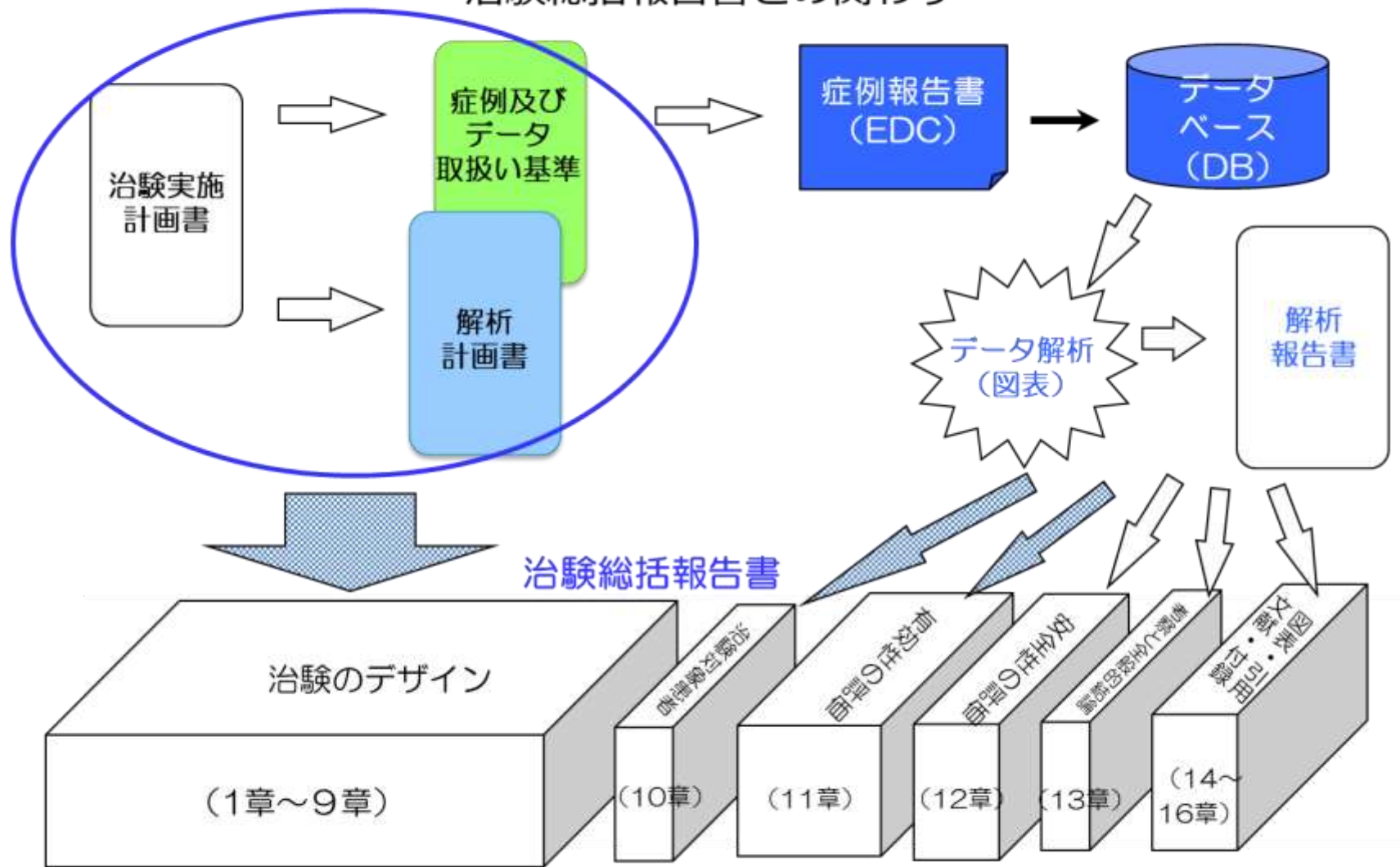
The screenshot shows the homepage of the Center for Clinical Trials, Japan Medical Association (JMACCT). The main navigation bar includes: 医師主導治験, 大規模治験ネットワーク, 通知 / 治験活性化計画関連, 治験関連情報 (highlighted), 臨床試験調査, and カット・ドゥ・スクエア. The breadcrumb trail is: Home > 治験関連情報 > 治験・臨床研究の実施環境に関する研究成果物. The main heading is '治験関連情報' with an illustration of people and documents. The featured article is '医師主導治験に係るデータマネジメント手順書等の作成 WG'. The article text states that due to an increasing number of opportunities to implement data management business in academia, protocols, monitoring, and clinical trial data quality management are important processes. The article also provides a list of links: 会合のお知らせ, ダウンロード素材, 治験啓発資料等のご案内, 臨床試験のためのe-Training, and 臨床試験表.

**データマネジメント計画書雛形
症例及びデータの取扱い基準雛形**



解析計画、症例及びデータの取扱い：研究計画とは？

治験実施計画書、解析計画書、症例及びデータ取扱い基準と
治験総括報告書との関わり



(「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)

1. 定義
2. 解析対象集団について
 - 2.1 有効性解析対象集団
 - 2.2 安全性解析対象集団
3. 症例取扱い基準（○：採用、×：不採用）
 - 3.1 登録違反例
 - 3.2 未介入例
 - 3.3 評価項目未観測例
 - 3.4 不適格例（選択基準、除外基準の違反）
 - 3.5 プロトコル治療及び評価の違反例
 - 3.6 治験実施方法違反例
 - 3.7 併用治療違反例（併用禁止薬の使用、併用禁止療法の施行）
 - 3.8 その他
4. 測定値の取扱い及び採否
5. 症例及びデータ取扱いの検討、決定
 - 5.1 症例及びデータ取扱いの検討
 - 5.2 症例及びデータ取扱い検討への参加者
 - 5.2 症例及びデータ取扱いの決定
6. 症例及びデータ取扱い決定の独立性
7. 症例及びデータ取扱い検討の記録、保管
8. 改訂履歴

<参考資料>

症例及びデータ取扱い基準（雛形）

症例及びデータ取扱い基準の作成時期
第1.0版は治験実施計画書のIRB承認後速やかに、解析計画書と並行して作成。
（第1例目の症例登録前が望ましい）
その後、第1.0版で充足できない事項が生じた場合は、自ら治験を実施する者等との協議を踏まえ、追補・改訂。

(3) 予定する研究対象者数

計 75 例

前治療抗精神病薬（主剤）：リスペリドン（RIS）、パリペリドン（PPD）、オランザピン（OLZ）

前治療抗精神病薬（主剤）がリスペリドンまたはパリペリドンである対象者を 35 例以上

前治療抗精神病薬（主剤）がオランザピンである対象者を 35 例以上

国立精神・神経医療研究センター病院では、15 例を目標とする。

【症例数設定の根拠】

本研究で得られる投与 12 週時点の服薬継続率は国内長期試験での投与 12 週時点の服薬継続率を上回ると期待した。国内長期試験において、アリピプラゾール以外の前治療抗精神病薬から切り替えた症例の投与 12 週時点の中止率は 35.6%（追加解析結果）であったことから、投与 12 週時点の服薬継続率の閾値を 65% と設定した。

非定型抗精神病薬の継続率を示した研究報告^{22), 23)} から、本研究の主要評価項目である投与 12 週時点の服薬継続率を 80%（期待値）として設定した。両側有意水準 5% で、検出力を 80% とするに必要な症例数は 72 例となったことから、目標症例数を試験薬投与例数として 75 例とする。なお、国内で汎用されている抗精神病薬のリスペリドンまたはパリペリドンを前治療抗精神病薬として投与している症例を 35 例以上、オランザピンを前治療抗精神病薬として投与している症例を 35 例以上を登録する。

脱落率：4%と見込んだ

3.2 登録違反例

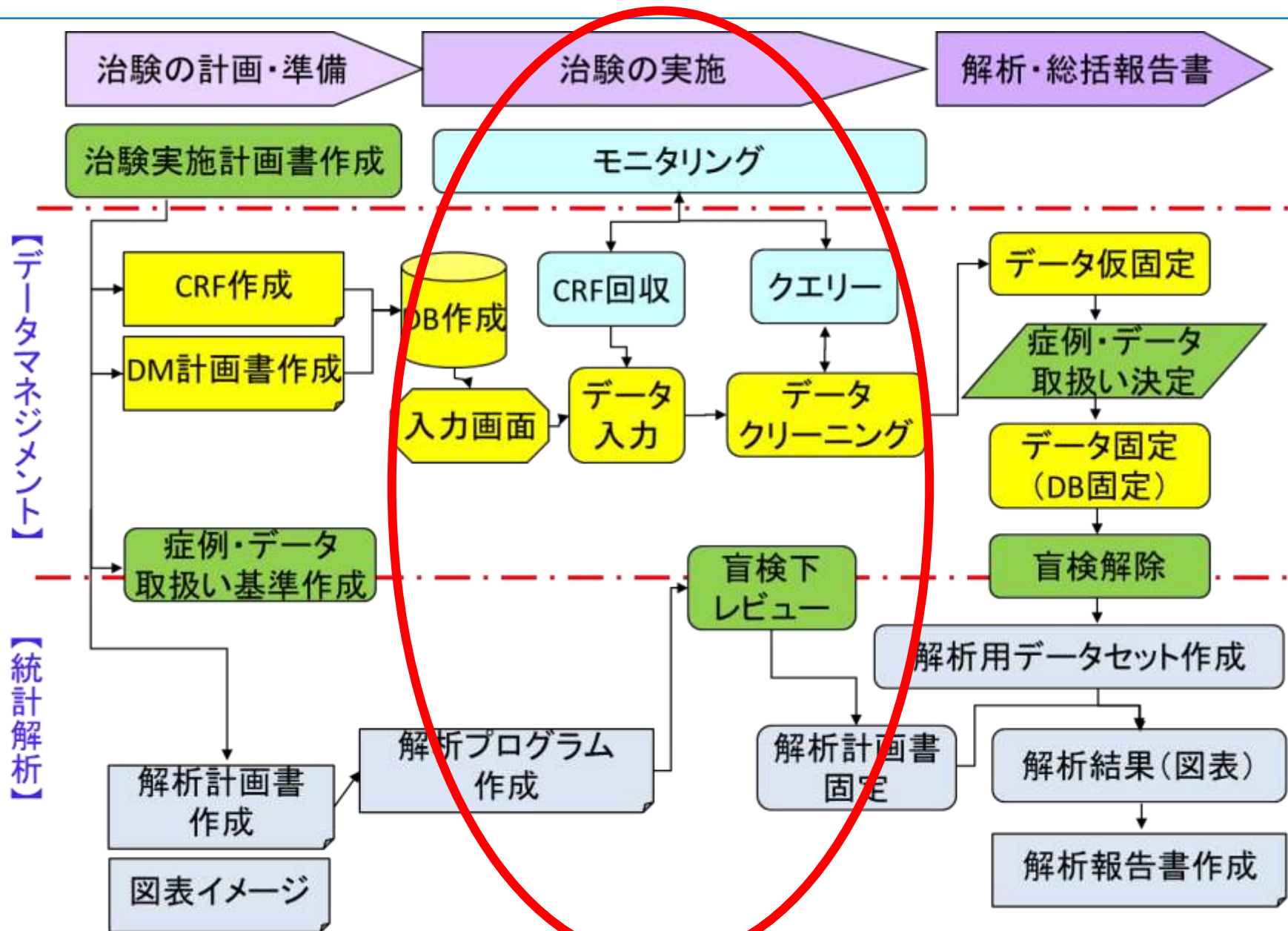
分類番号 該当なし

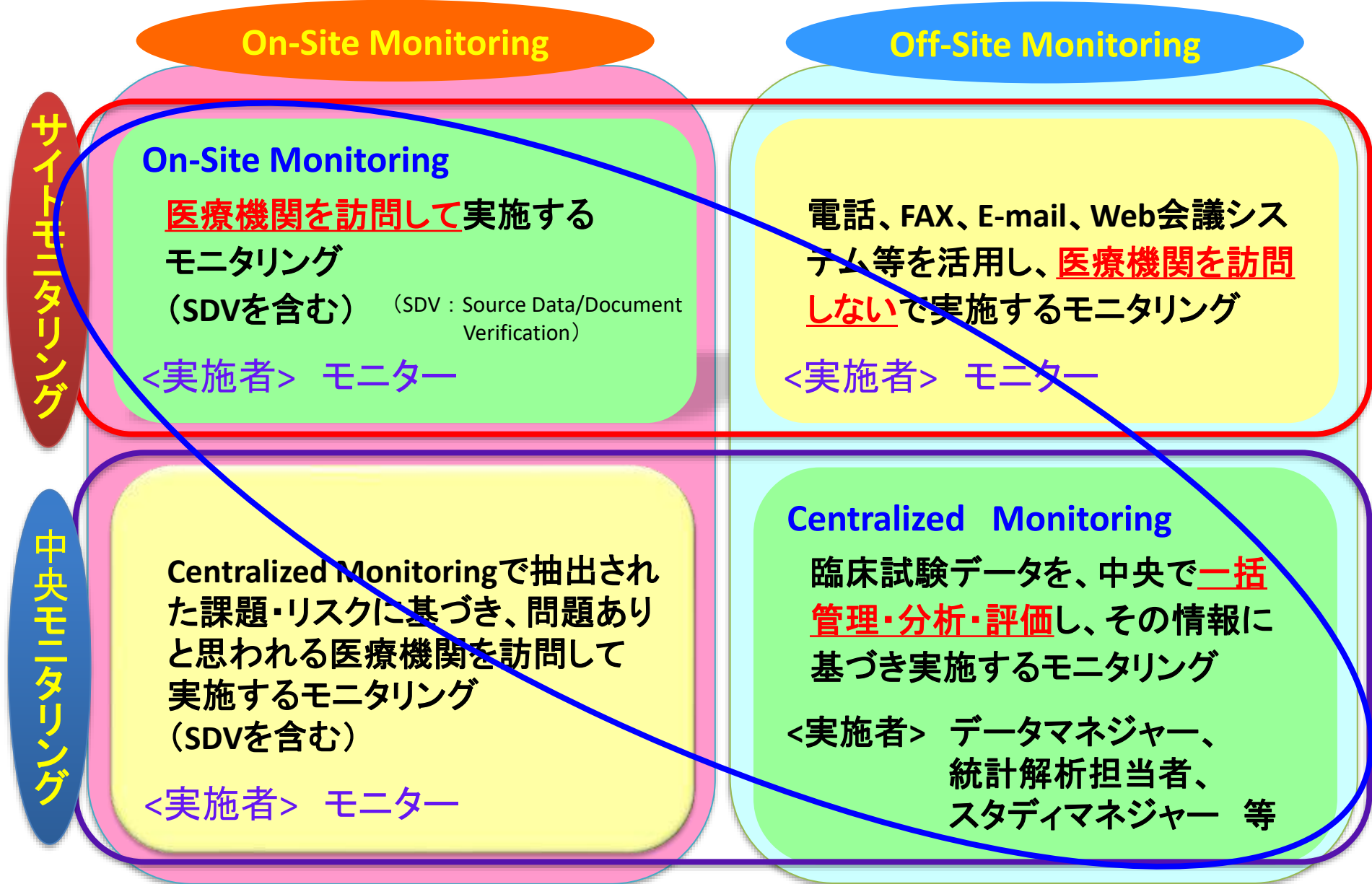
分類番号	症例取り扱い基準			FAS	PPS	Safety	重要な不適合
3.2.1	症例登録前に試験薬の投与が行われた			○	×	○	Y
分類番号	症例検討			検討結果			
	No.	登録番号	詳細	FAS	PPS	Safety	重要な不適合
3.2.1	-	該当なし	-	-	-	-	-

3.3 未介入例

分類番号 3.3.1

分類番号	症例取り扱い基準			FAS	PPS	Safety	重要な不適合
3.3.1	試験薬を1錠も服薬しなかった			×	×	×	N
分類番号	症例検討			検討結果			
	No.	登録番号	詳細	FAS	PPS	Safety	重要な不適合
3.3.1	1	0028	2019/11/6文書同意取得。37歳男性。試験薬投与前である2019/11/20に中止しスクリーニング脱落症例となった。中止理由は「同意撤回」であり、ご家族の反対があったとのこと。	×	×	×	N





国立精神・神経医療研究センター（NCNP）における**中央モニタリングの担当者**は、**データマネジメント責任者、データマネジャー、モニタリング責任者、モニター、統計解析責任者（統計解析担当者）、研究開発計画支援担当者、調整管理・実務担当者**である。

以下の項目について中央モニタリングを行い、**評価会議を実施**し、中央モニタリング報告書の評価を行った。

中央モニタリングの項目

- ・登録状況（登録症例数、月次・医療機関別）
- ・症例情報（背景情報、進捗状況、中止内訳、中止詳細）
- ・症例報告書入力状況（入力状況、クエリ発行、回答状況）
- ・研究計画書からの逸脱
- ・重篤な有害事象の発現
- ・その他、研究の進捗に関する問題点

(別紙2)

2018 年 月 日

中央モニタリング 評価会議 会議記録

研究課題名	
開催日時	年 月 日 () : ~ :
開催場所	
出席者 (敬称略)	中央モニタリング担当者 データマネジメント責任者： データマネジメント担当者： モニタリング責任者： モニター： 統計解析責任者： 研究・開発計画支援担当者： 調整管理実務担当者：
会議資料	中央モニタリング報告書（作成日：20XX年XX月XX日）
評価結果	

(別紙3)

2018 年 月 日

中央モニタリング 評価結果報告書

研究代表医師

_____ 殿

調整管理実務担当者

中央モニタリングに関する評価を実施いたしましたので、その結果を報告いたします。

記

研究課題名	
会議開催日時	年 月 日 () : ~ :
会議開催場所	
会議出席者 (敬称略)	中央モニタリング担当者 データマネジメント責任者： データマネジメント担当者： モニタリング責任者： モニター： 統計解析責任者：

「中央モニタリング評価会議」においては、中央モニタリング担当者同士で、中央モニタリング報告書を見ながら、さまざまな視点から意見交換をした。作成された報告書は、研究代表医師に提出・対応協議を行う。その後、サイトモニタリングとの統合を経て、各実施医療機関にフィードバックされる。

■ 評価会議の議論

1回目

- 症例登録が遅延。実施医療機関へ候補症例の検討と組み入れを依頼。また、追加施設に関する速やかな立ち上げを行う。
- 中止の原因となった症状についての確認

2回目

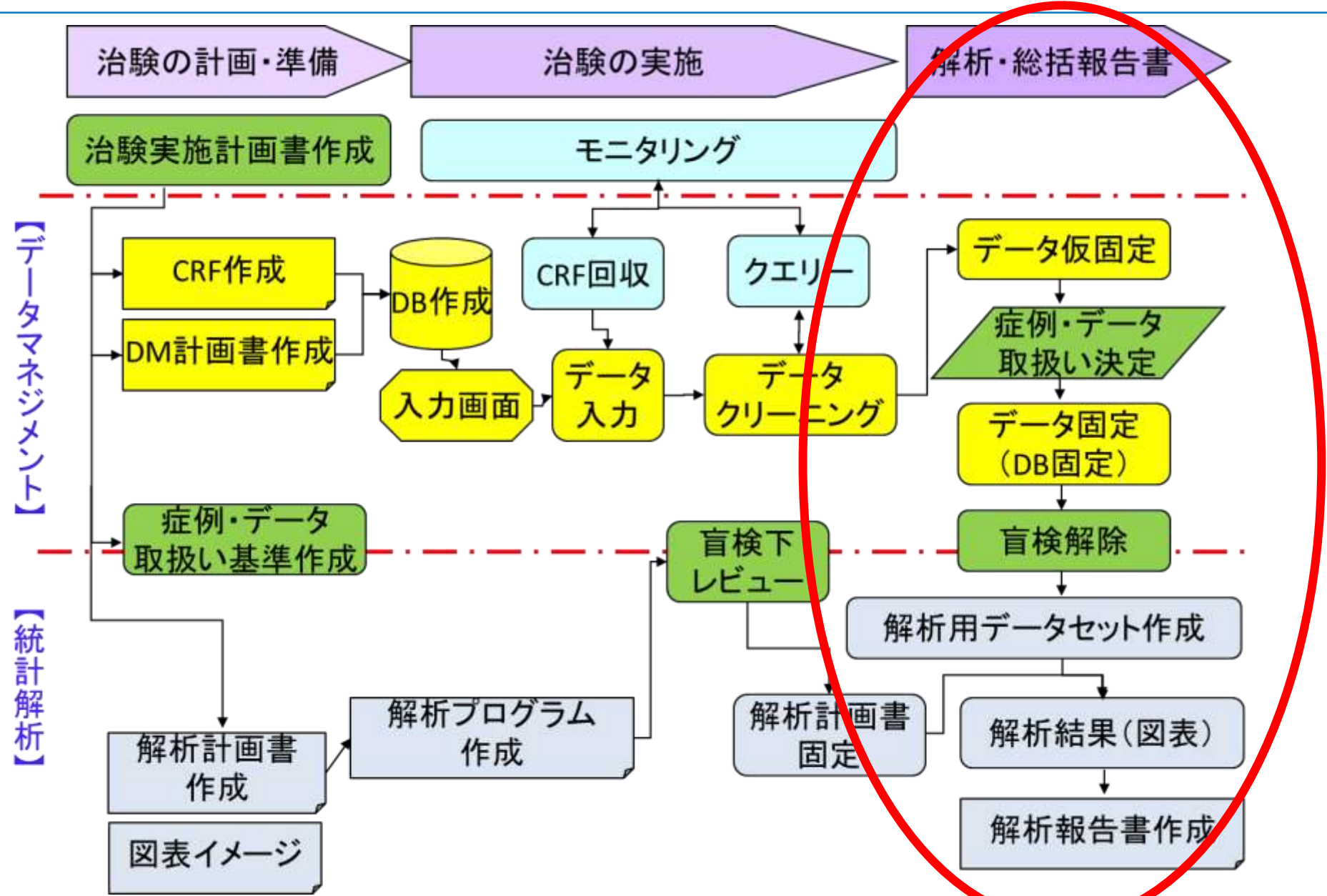
- 中止理由について、再考の依頼。
- 登録手順およびEDC設計からは、登録後投与前中止症例数をタイムリーに把握することが難しい。
- 実施医療機関に積極的に問合せをするほか、研究の運用としてエントリー症例のオーバーランを許容する必要あり。
- 引き続き症例エントリーを推進。

3回目

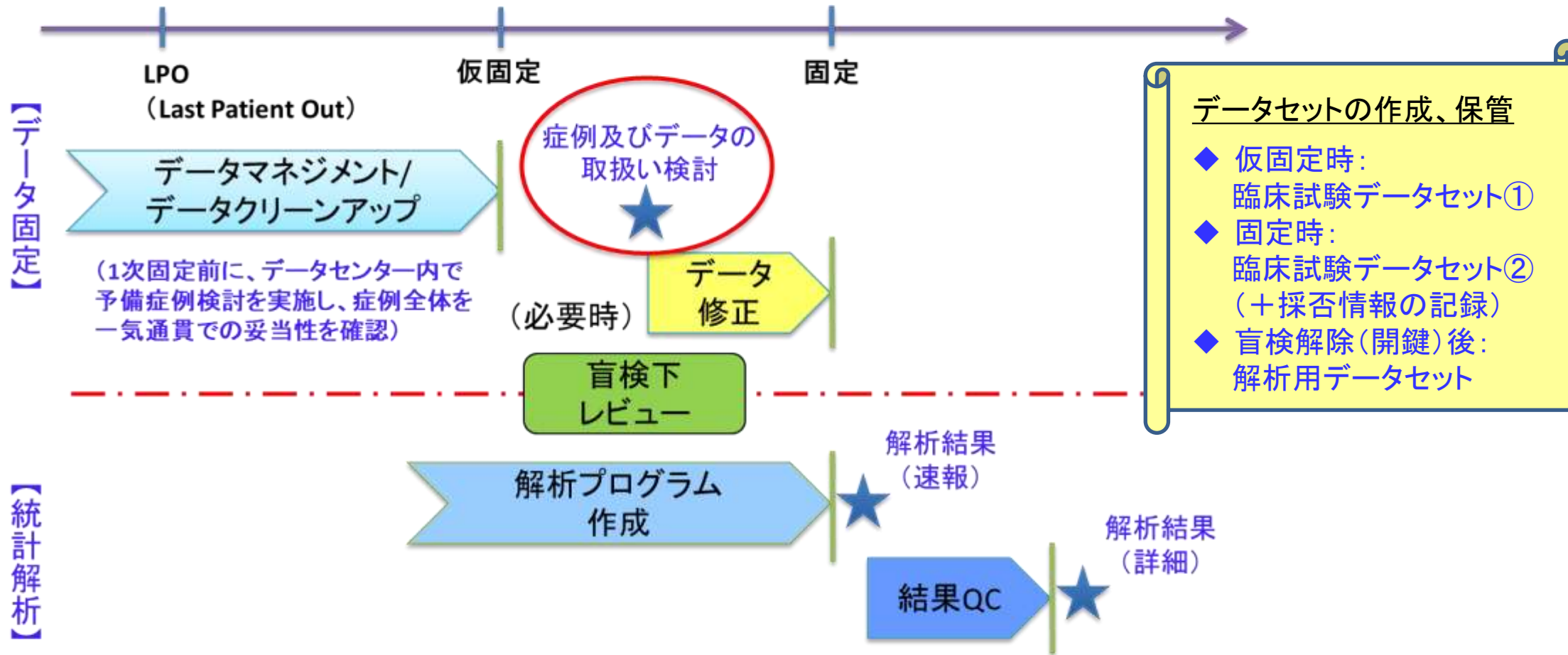
- 今回は、ビジュアル分析ツールで作成したグラフを活用し、研究の状況を視覚的に把握することができた。
- 2020年5月以降、症例登録スピードの抑制がみられたがCOVID-19の影響が考えられた。一方でエントリー済みの症例に対しては、COVID-19の影響はそれほど多くはみられていない。
- 症例のエントリーが完了。今後はデータ固定にむけて研究推進していく。

～中央モニタリング報告書の結果から～

中央モニタリングの結果に基づく on siteモニタリングは不要と考えられた。



データ固定と統計解析のスケジュール



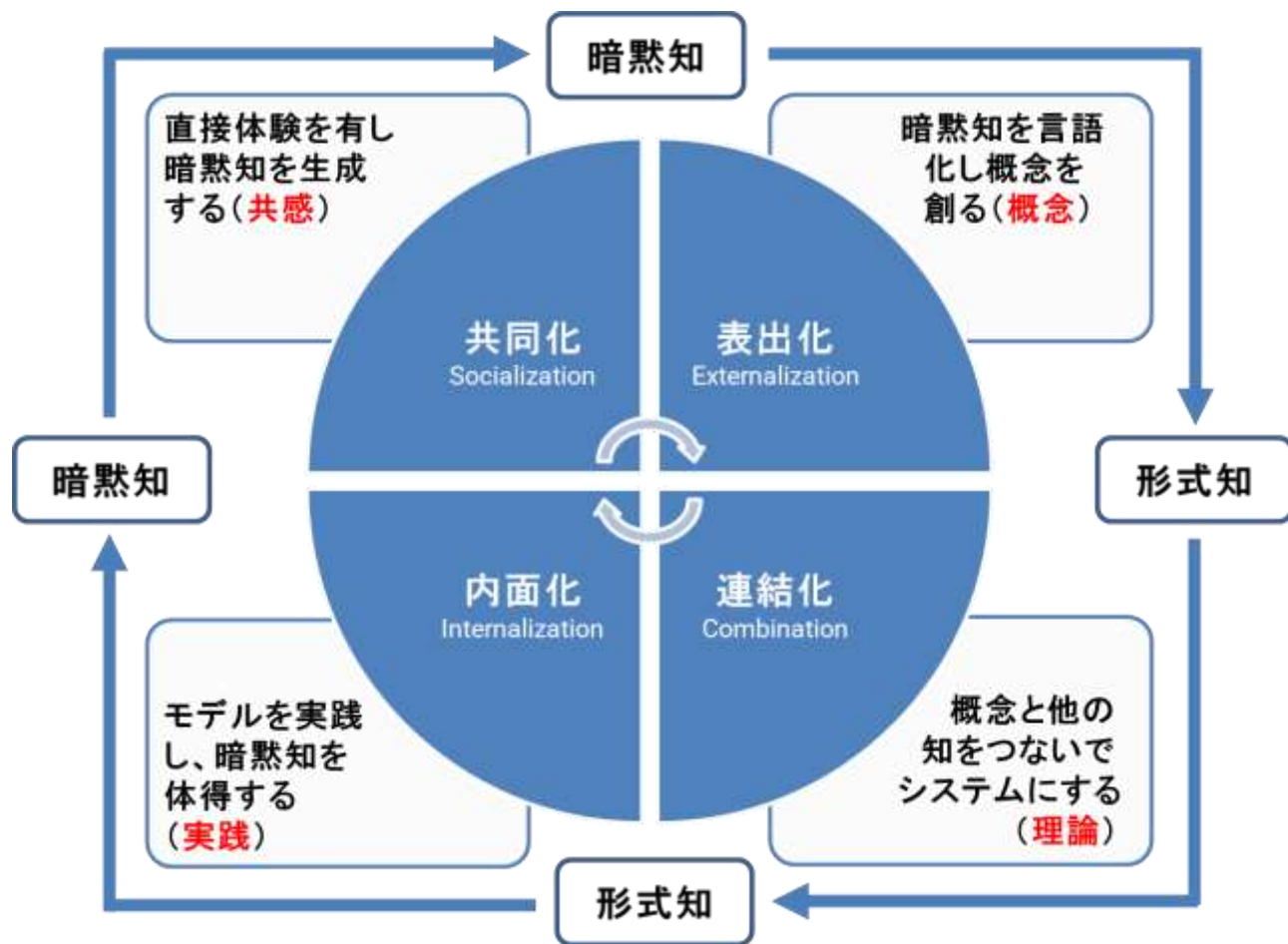
症例及びデータの取扱い検討は、解析用データセットの固定に必要な『**解析対象集団**』を決定するプロセス。会議体で実施しても良い。

症例及びデータ取扱い基準	症例及びデータ取扱い検討時の資料
3. 症例取扱い基準	2. 症例の取扱い(○:採用、×:不採用)
3.1 登録違反例	2.1 登録違反例
3.2 未介入例	2.2 未介入例
3.3 評価項目未観測例	2.3 評価項目未観測例
3.4 不適格例(選択基準、除外基準の違反)	2.4 不適格例(選択基準、除外基準の違反)
3.5 プロトコル治療及び評価の違反例	2.5 プロトコル治療及び評価の違反例
3.6 治験実施方法違反例	2.6 治験実施方法違反例
3.7 併用治療違反例(併用禁止薬の使用、併用禁止療法の施行)	2.7 併用治療違反例(併用禁止薬の使用、併用禁止療法の施行)
3.8 その他	2.8 その他
4. 測定値の取扱い及び採否	3. 測定値の取扱い及び採否

症例及びデータ取扱い基準「3. 症例取扱い基準」の目次に従い、問題症例を挙げ、その採否案を記載することで、症例及びデータ取扱い検討時に使用する「検討資料」が作成できる。

1. QMS構築とRBA実装の歴史的背景
2. 日本発の革新的医療技術の創出か、“ドラッグ・ロス”への対応か
3. QMS構築/RBA実装の効果を最大化するために
4. まとめ

「暗黙知」と「形式知」、 「暗黙知」の「形式知」化



- 「暗黙知」：暗黙知とは、**個々が経験していくなかで培った知識や技術のこと**を指し、コツや勘に近いもの。**暗黙知は主観的で言語化が難しいため、簡単に共有することができない**という特徴がある。
- 「形式知」：形式知とは、**暗黙知をマニュアル化やテンプレート化することで誰でも取得できるようにしたもの**を指す。**暗黙知を形式知とすることで他者と共有しやすくなり、組織全体で活用できる**ようになる。

SECIモデルをもとに**暗黙知を形式知化し、管理・運用していくことをナレッジマネジメント**と呼ぶ。暗黙知から形式知へ、形式知から暗黙知へと何度もサイクルを回していくことでナレッジが洗練されていき、ナレッジマネジメントを成功へと導く。

- 「**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、臨床研究実施中も「**症例及びデータの取扱い（解析対象集団の採否情報の記録）**」を強く意識して進捗管理
- **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

ご清聴ありがとうございました！



国立研究開発法人
国立精神・神経医療研究センター

小居 秀紀 (おい ひでき)

〒187-8551

東京都小平市小川東町4-1-1

TEL; 042-341-2712 / FAX; 042-341-2120

E-mail; oih@ncnp.go.jp