



CTR ///
CLINICAL & TRANSLATIONAL RESEARCH CENTER
KEIO UNIVERSITY HOSPITAL

慶應義塾大学病院
臨床研究推進センター

アカデミアのモニタリング担当者に求められる 品質とリスクの視点

慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター

桃井章裕



本来の臨床試験のあるべき姿とは？

臨床試験に対する普遍的な要求事項

ICH-GCP Introduction

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects.

Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety, and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.

薬事承認を目的としたデータ取得や社会的で学術的に意義のあるエビデンスの創出のために、ヘルシンキ宣言の原則に基づき被験者の人権の保護、安全性の保持及び福祉の向上を図ること、科学的な質及び成績の信頼性を確保すること

臨床試験の信頼性を確保するとは？

ICH-GCP 5.1 Quality Assurance and Quality Control

5.1.1 The sponsor is responsible for implementing and maintaining [quality assurance and quality control systems](#) with written SOPs to ensure that trials are conducted and data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with the protocol, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).

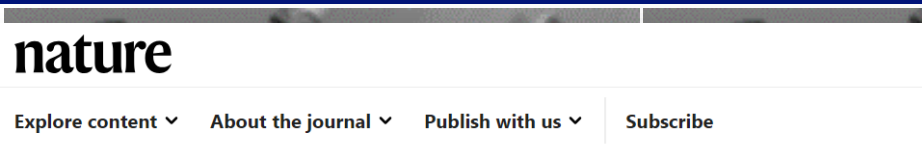


[品質保証・品質管理体制](#)を導入・維持していない臨床試験は、

結果に対する信頼性を保証することは困難であり、要求基準を満たしたとは言えない

世の中の臨床試験は高い品質ばかりか？

未だ研究不正はなくなる・・・

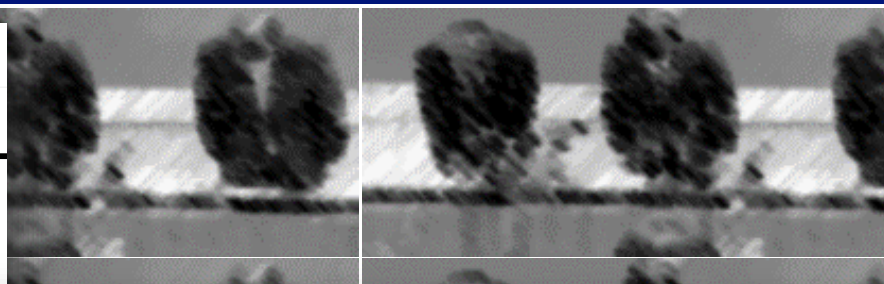
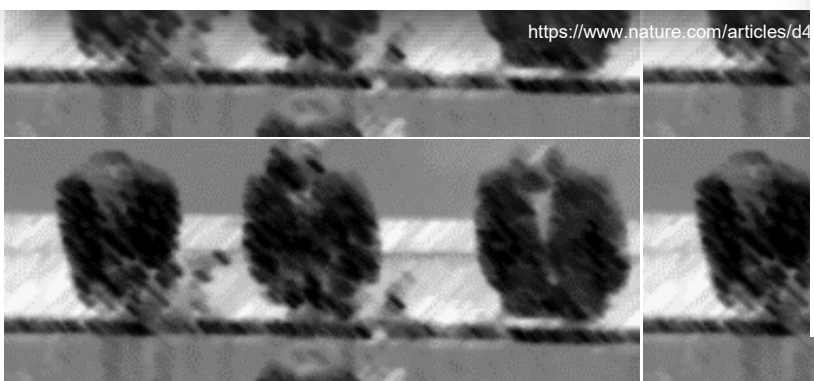


[nature](#) > [news](#) > [article](#)

NEWS | 12 December 2023

More than 10,000 research papers were retracted in 2023 – a new record

The number of articles being retracted rose sharply this year. Integrity experts say this is only the tip of the iceberg.



Newsweek.com
ログイン | 最新記事 | 世界 | ビジネス | テック&サイエンス

注目のキーワード ロシア 中東 ウクライナ イスラエル 中国 バイデン イラン

HOME > 最新記事 > テクノロジー > 日本で研究不正がはびこり、ノーベル賞級研究が不可能である理由

最新記事 科学後退国ニッポン

1 2 3 4

日本で研究不正がはびこり、ノーベル賞級研究が不可能である理由

JAPAN'S GREAT SETBACK

2020年10月28日（水）16時30分

https://www.newsweekjapan.jp/stories/technology/2020/10/post-94838_1.php

日本経済新聞

朝刊・夕刊 LIVE Myニュース 日経会社情報 人事ウォッチ

トップ 速報 ビジネス マーケット 経済 国際 オピニオン もっと見る

この記事は会員限定記事です

STAP細胞事件10年、日本の研究不正減らず 功焦る研究者 科学不正①

サイエンス + フォローする

2024年12月10日 2:00 [会員限定記事]

保存

Think! 多様な視点からニュースを考える

科学への信頼を損ねる研究不正が後を絶たない。日本で捏造（ねつぞう）などの悪質な不正が見つかる事例は減らず、増えたとする分析もある。世間を騒がせた2014年の「STAP細胞」騒動から10年が経過した。著名科学誌から「研究不正大国」と批判された汚名を返上できるのか。

産業技術総合研究所は24年7月、42本の論文で捏造や改ざんを認定し、主任研究員を懲戒解雇したと発表した。

<https://www.nikkei.com/article/DGXZQOSG231HS0T21C24A1000000/>

臨床研究の品質は大丈夫か？



臨床研究法施行に繋がった研究不正



「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討会委員会」報告書 (平成26年4月11日)

- 我が国の**臨床研究に対する信頼性**を大きく損ねるなど、国益の損失にもつながる重大な問題である。
- 世界的に権威のある医学雑誌からの関連論文の撤回、研究データの人為的な操作により事実と異なる結論が導き出されたことが判明するなど、**臨床研究の質**に関する問題が複数の大学において明らかになった。

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(平成25年9月19日))

品質管理・品質保証: **品質管理**は、本来自らまたはグループで行うもので、臨床研究のあらゆる段階において、**臨床研究に求められる品質を達成するために行う個々の活動のこと**であり、品質保証システムの一環として実施する。具体的には、データ管理や**モニタリング等の活動**が該当する。

臨床研究の品質管理＝モニタリング



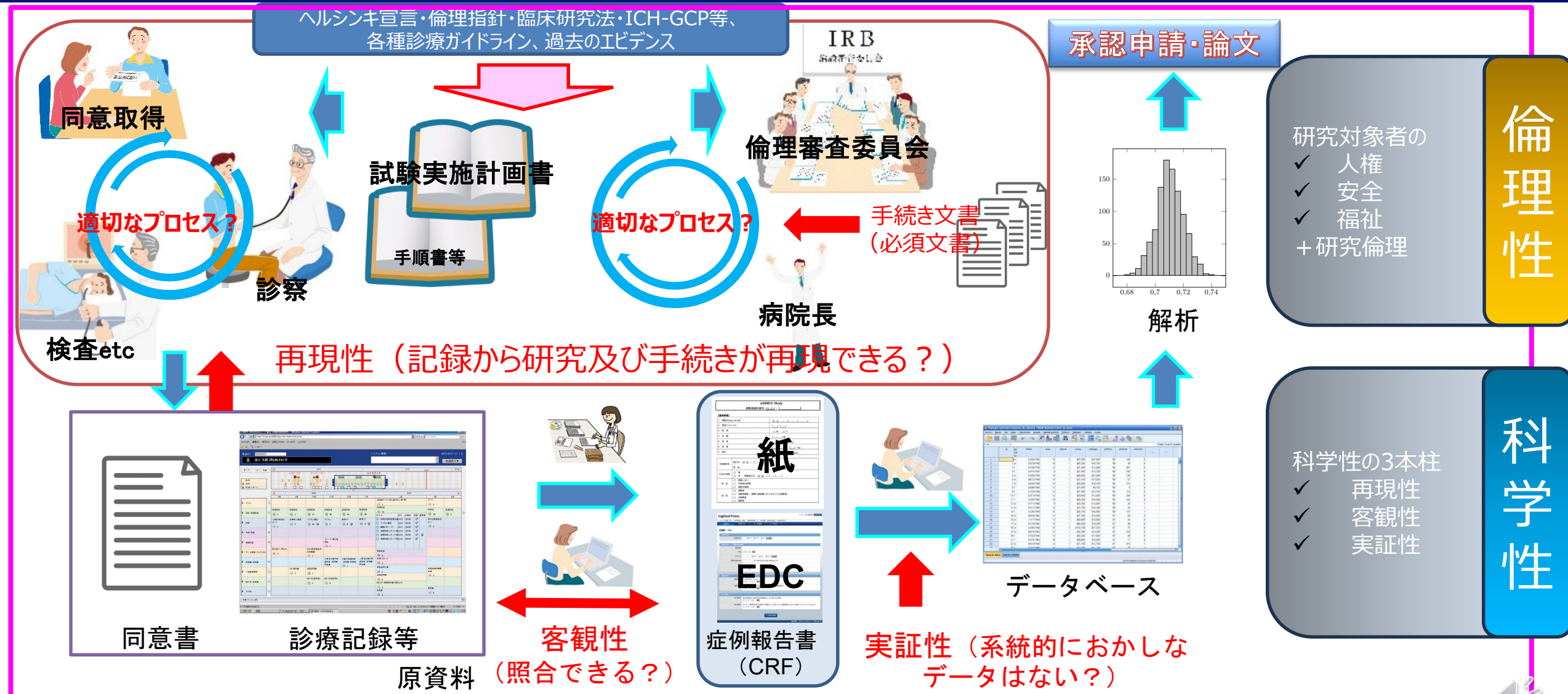
臨床試験におけるモニタリングの定義

GCP(治験)	臨床研究法	倫理指針
GCPガイドンス 第2条_8	臨床研究法施行規則 1.総則(1)定義	倫理指針ガイドンス 第1章総則第2用語の定義
治験等が適正に行われることを確保するため、治験依頼者若しくは自ら治験を実施する者又は製造販売後臨床試験依頼者より指名されたモニターが、治験等の進行状況を調査し、本基準並びに治験実施計画書（又は製造販売後臨床試験実施計画書）及び手順書に従って実施、記録及び報告されていることを保証する活動である	臨床研究に対する信頼性の確保及び臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われていることを確保するため、当該臨床研究の進捗状況並びに当該臨床研究がこの省令及び研究計画書に従って行われているかどうかについて、研究責任医師が特定の者を指定して行わせる調査	研究が適正に行われることを確保するため、研究がどの程度進捗しているか並びにこの指針及び研究計画書に従って行われているかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう
求められる品質基準		
高	高～中	中～低



研究が適正に行われることを確保するため、規制要件、プロトコル並びに手順書等に従って研究が行われていることを保証する活動

研究過程を通したモニタリングのイメージ



アカデミアのモニタリング担当者に求められる 品質とリスクの視点とは？

臨床試験における品質（Quality）とは？

品質：Quality

- 品物またはサービスが、使用目的を満たしているかどうかを決定するための評価の対象となる固有の性質・性能の全体（JIS Z 8101:1981）
- 本来備わっている特性の集まりが要求事項を満たす程度（ISO9000） 正直イメージが・・・

“Quality” in clinical trials is defined as the absence of errors that matter to decision making—that is, errors which have a meaningful impact on the safety of trial participants or credibility of the results (and thereby the care of future patients). (referred to CTTI Quality by design)

<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/quality-by-design/>

臨床試験における“質”とは、意思決定に重要なエラーがないこと、すなわち、
臨床試験参加者の安全性や結果の信頼性に意味のある影響を与えるエラーがないこと

リスク (Risk) とは？

リスク(Risk)

An uncertain event or condition that, **if it occurs**, has a positive or negative effect on one or more project objectives.

(PMBOK® Guide – Sixth Edition)



顕在化した場合に、プロジェクト(研究)の目的に、
ポジティブ又はネガティブに影響する不確かな出来事又は状況

臨床試験におけるリスクとは？

- 不十分な研究実施体制
- 解釈にばらつきが多いプロトコル・手順書
- 頻回な同意説明文書の改訂や不適格な者による説明・同意
- 複雑な適格基準・減量基準・中止基準
- 通常診療と異なる検査や複雑な研究プロセス
- 系統誤差を引き起こすバイアス
- 研究データの捏造、改竄、盗用
- 臨床研究法、GCP省令等の認識不足

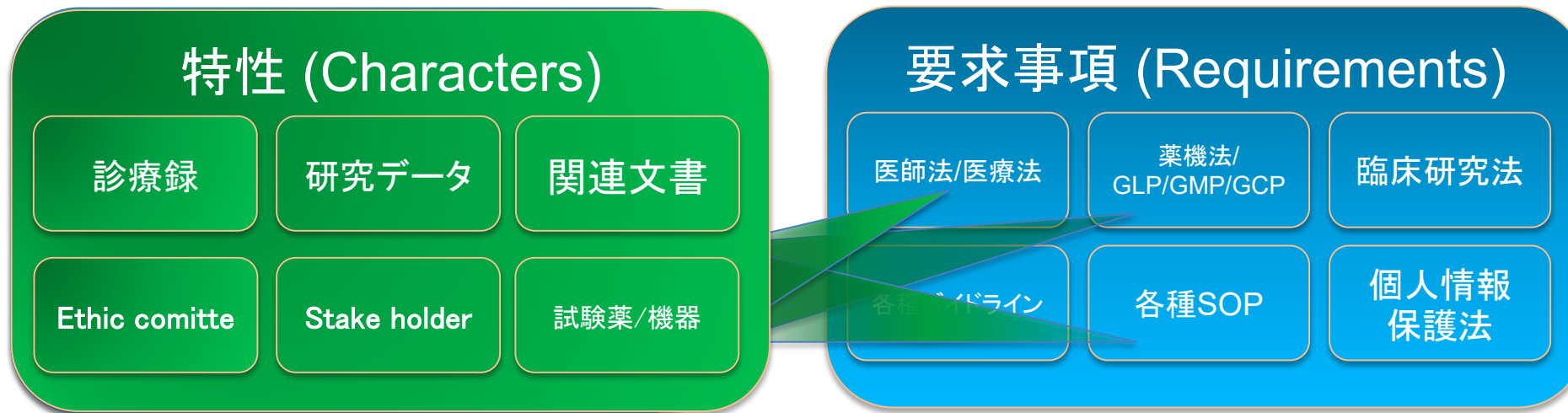
臨床試験参加者の人権の保護、安全性の確保、

又は研究で収集されるデータの信頼性(プロセスを含め)に影響を与えるもの



臨床試験のあるべき姿とは

研究参加者の人権の保護、安全性の保持及び福祉の向上を図り、科学的な質及び成績の信頼性を確保する



- 特性の持つ品質が規制・手順に適合し
- 臨床試験参加者の安全性や結果の信頼性に意味のある影響を与えるエラーが極力抑えられていること

品質 (Quality) とリスク (Risk) が適切に管理 (Management) されていない

何か違和感を感じませんか？

モニタリングの対象となるものは
研究過程で収集・作成されたデータ・記録、原資料など



モニタリングを行いエラーを発見した時点で
リスクは 이슈として顕在化してしまっているのだから
これでは management できているとは言えないのでは・・・？

ICH-GCP E6 (R2) の流れを受けて (1)

GCPガイドンスが改正(2019.7.5)

(薬生薬審発0705第3号 令和元年7月5日)

モニタリングの実施に当たっては、**リスクに基づく取組を策定すべき**であること、適切なモニタリング方法の選択が可能であること及び選択したモニタリング戦略の根拠を文書化(モニタリング計画書への記載等)すべきであることが示された。

治験における品質マネジメントに関する基本的考え方(2019.7.5)

(薬生薬審発0705第5号 令和元年7月5日)

品質マネジメントにおいては、簡潔な治験実施計画書の作成、関係者への適切な教育訓練等により、**治験の計画段階から品質の確保を行う**ことも重要である。



モニタリング担当者にも、品質確保のためのリスクへの取組みとして
計画段階から品質マネジメントへの関与が求められるようになった

ICH-GCP E6 (R2) の流れを受けて (2)

リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方(2019.7.5)

(薬生薬審発0705第7号 令和元年7月5日)

リスクに基づくモニタリング及びSDVの具体的な手法を検討する際には、治験の目的、試験デザイン、エンドポイント、試験対象集団、治験責任医師 及び実施医療機関等の経験、治験の実施体制等が考慮されるべきである



リスクに基づく考え方とは？

「リスクに基づく考え方（Risk-Based Approach）」

リスクに基づくモニタリングは、品質マネジメントの一環として実施されるもの

1. 重要なプロセス及びデータの特定制（被験者保護・信頼性確保に影響するもの）
2. リスクの特定制（重要なプロセス及びデータに対するリスクを特定制）
3. リスクの評価（①発生確率、②検出可能性、③影響度）
4. リスクのコントロール（低減すべきリスク選択、費用対効果が見合う取組み）
5. リスクコミュニケーション（実施中のリスクレビュー及び継続的改善）
6. リスクレビュー（定期的なレビュー）
7. リスク報告（総括報告書に、治験で履行した品質マネジメントの取組みを記載）



治験における品質マネジメントに関する基本的考え方
(薬生薬審発0705第5号 令和元年7月5日)



リスクマネジメントプロセス(リスク特定制⇒評価⇒対応策検討⇒対応⇒振り返り)

に沿って、臨床研究の品質を確保すること

ICH-GCP E6 (R2) の流れを受けて (3)

GCPガイドンスが改正(2019.7.5) (薬生薬審発0705第3号 令和元年7月5日)

第26条の7 第1項6

被験者保護及びデータの完全性に関する試験固有のリスクに応じたモニタリング計画書を作成すること。
モニタリング計画書では、モニタリング戦略、モニタリングにおける全ての関係者の責務、使用する様々なモニタリング方法及びその使用根拠について説明するとともに、重要なデータ及びプロセスのモニタリングについても強調して説明すべきである。



モニタリングを行うまでには、試験固有のリスクに応じた
モニタリング計画書を作成しておく必要がある

ICH-GCP E6 (R3) の実装を控えて

I. INTRODUCTION

This guideline builds on key concepts outlined in ICH E8(R1) General Considerations for Clinical Studies. This includes fostering a quality culture and proactively designing quality into clinical trials and drug development planning, identifying factors critical to trial quality, and engaging stakeholders, as appropriate, using a **proportionate risk-based approach**.

~
Clinical trials should be designed to protect the rights, safety and well-being of participants and assure the reliability of results. **Quality by design** should be implemented to identify the factors (i.e., data and processes) that are critical to ensuring trial quality and the risks that threaten the integrity of those factors and ultimately the reliability of the trial results. Clinical trial processes and risk mitigation strategies implemented to support the conduct of the trial should be proportionate to the importance of the data being collected and the risks to trial participant safety and data reliability. Trial designs should be operationally feasible and avoid unnecessary complexities.

Proportionate risk-based approach を用いて

- 品質文化の醸成
- 臨床試験や医薬品開発計画に積極的な質を作り込むこと
- 臨床試験に重要な影響を及ぼす要因を特定
- 適切なステークホルダーの関与

Quality by design を実装する

- 臨床試験の質を確実にするために重要なプロセスとデータの特定
- 臨床試験の一貫性を脅かす又は結果の信頼性に重大な影響を与えるリスクの特定



特に品質とリスクが強調されている！

E6 (R3) では“Quality”と“Risk”への言及が増える

II. PRINCIPLES OF ICH GCP

6. **Quality** should be built into the scientific and operational design and conduct of clinical trials.

6.1 **Quality** of a clinical trial is considered in this guideline as fit for purpose. The **quality** and amount of the information generated during a clinical trial should support good decision making.

6.2 Factors critical to the **quality** of the trial should be identified. These factors are attributes of a trial that are fundamental to the protection of participants, the reliability and interpretability of the trial results and the decisions made based on those trial results. **Quality** by design involves focusing on the design of all components of the trial in order to maximise the likelihood of trial success (i.e., that the trial will answer the research question).

6.3 Strategies should be implemented to avoid, detect and address serious non-compliance with GCP, the trial protocol and applicable regulatory requirements to prevent recurrence.

E6ガイドラインにおける

➤ “Quality”の使用頻度：R2_43回→R3_78回（1.8倍）

- 試験デザインや実施プロセスは、科学的かつ倫理的に高い品質を達成するために計画されるべき
- 品質は試験全体の成功に直結すると位置づけ、クリティカルデータやプロセスの特定が重要
- Quality by Designの考えに基づき、試験の早期段階からリスクと品質を管理するアプローチが推奨

E6 (R3) では“Quality”と“Risk”への言及が増える

II. PRINCIPLES OF ICH GCP

7. Clinical trial processes, measures and approaches should be implemented in a way that is proportionate to the **risks** to participants and to the importance of the data collected.

7.1 Trial processes should be proportionate to the **risks** inherent in the trial and the importance of the information collected. **Risks** in this context include **risks** to the rights, safety and well-being of trial participants as well as **risks** to the reliability of the trial results.

7.2 The focus should be on the **risks** to participants beyond those associated with standard medical care. The **risks** relating to investigational products that have a marketing authorisation when used in the clinical trial context may differ from the routine care of patients and should be taken into consideration.

7.3 **Risks** to critical to quality factors should be managed prospectively

E6ガイドラインにおける

➤ “Risk”の使用頻度 : R2_37回→R3_74回 (2.0倍)

- リスク評価は試験計画段階から行い、モニタリングだけでなく、試験全体を通じて継続的に行うべき
- システムとプロセスのリスクに基づく意思決定を行い、重要なデータやプロセスを保護する
- 品質に影響を与えるリスクに前向きに対処する

GCP renovationによって、品質とリスク管理の重要性がさらに強調される

GCP renovationにより、臨床研究の品質の構造化アプローチ（試験を成功させるための重要な部分に、計画的・集中的に取り組んで進める方法）が明確になると考えられる。

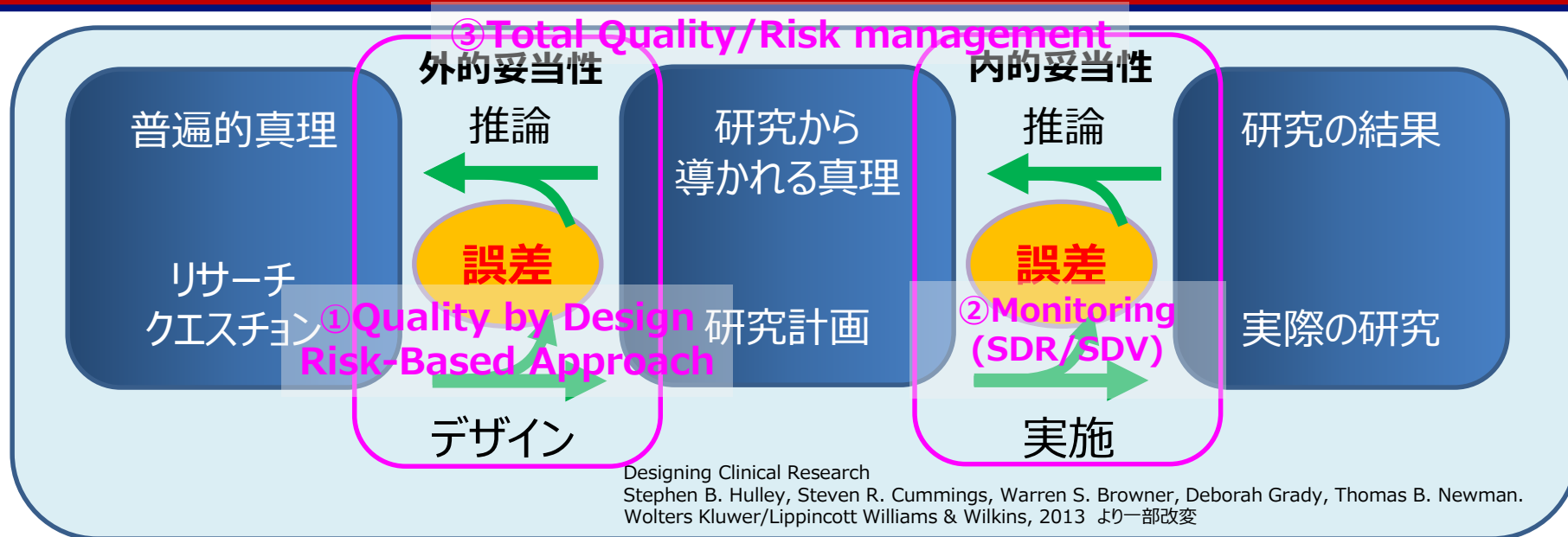
つまり・・・

1. 計画段階から特に重要なものを特定し、集中する
2. 無駄を減らし、エラーが起こりにくいプロセスで、研究を効率的に進める
3. 臨床研究の結果の信頼性（Integrity）を高める



これまで以上に、アカデミアのモニタリング担当者には
研究全般に渡る一貫した品質とリスクの視点が必要となる

これからのアカデミアのモニタリング担当者がカバーする領域



ピンク枠: アカデミアモニタリング担当者が関与する箇所 (CRO等のモニタリング担当者は研究実施の誤差②のみ確認)

アカデミアのモニタリング担当者は

- ① 計画段階: 誤差(エラー)の発生しにくい研究計画立案 (Quality by Design, Risk-Based Approach) に関与
- ② 実施段階: 誤差(エラー)の発生の有無を確認し、発生していれば修正・是正・再発防止を提案し、PDCAサイクルにより研究プロセスの精度を改善 + Risk-Based Monitoringを取り入れ常時効率化
- ③ 研究全般: 臨床研究の全過程におけるQualityとRiskを **TotalにManagement** する

研究の外的妥当性・内的妥当性を担保に積極的に貢献する

ご清聴ありがとうございました