

## タイトル：臨床試験の研究立ち上げにおける改善および継続

著者： Craig Morgan

(Pharmaceutical Engineering, 2018, vol 38, No.1, 66-69)

翻訳：京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 石井 正将 (Masanobu ISHII)

臨床試験の継続におけるワークフローに基づいたテクノロジーは、プロセスの最適化を促進し、サイロの垣根を取り払うのに役立ち、パフォーマンスの品質を向上させ、電子試験マスターファイルに重要な影響を与える。

臨床試験でのパフォーマンス向上の原動力としてテクノロジーに重点を置いているが、長年の優れた努力にもかかわらず、研究の実行は最適なものからほど遠く離れたままである。臨床試験の最も複雑な部分の1つである試験の立ち上げ (study start-up; SSU) に関して、そのデータは暗澹たるものである：契約のサイクル時間は、2009～2011年の業界中央値の1.5か月から2014～2015年の3か月以上に倍増していた。<sup>1</sup>臨床試験の約50%が、患者登録が遅いことが最も多い理由で、予定より遅れている。<sup>2</sup>調査でもまたフェーズIIとIIIの試験では、すべての承認された研究機関で開始するまで非常に長い16.7ヵ月という期間が通常必要であることが示されている。<sup>3</sup>

これらの統計は驚くべきことではなく、タフツ大学医薬品開発研究センター (Tufts Center for the Drug Development; CSDD) によって実施された新しいSSUプロセスの調査の結果、回答者の35%が試験を開始するのにまだスプレッドシートに依拠しており、2%が紙ベースのシステムを使用し、19%は、この機能が開発業務受託機関 (contract research organization; CRO) に委託されているため、不明であった。<sup>4</sup>

テクノロジーは依然として重要だが、プロセスの最適化に重点が移るにつれて、それはソリューションの一部に過ぎないかもしれない。1990年代に電子的臨床検査情報収集が導入されて以来、複数のプロバイダーらが市場に参入してきており、臨床試験の質を向上させるためのポイントソリューション\*を提供してきた。二十年後、しかしながら、利害関係者はポイントソリューションが連続体にわたるデータの流れを妨げ、すでに掘削されたサイロをさらに掘り進ませているかもしれないことを学習した。<sup>5</sup>より大きな絵全体のプロセスへの移行の必要性は、SSUの運営を担当する利害関係者に共鳴させるべきである。

(\* *PC Magazine Encyclopedia*によると、ポイントソリューションは、“関連する問題に関係なく、一つの問題を「解決すること」。ポイントソリューションは、問題を解決したり、新しいサービスを迅速に実装したりするために広く使用されている。”)

業界共通の SSU の定義はないが、一連の手順—契約と予算交渉のための機関の決定から、機関での開始まで—は、一般的に研究を開始することに関連している。これらの要素のパフォーマンス品質を向上させるために、二つの要素が必要である：最上層部、すなわち最高経営責任者、最高情報責任者、最高医療責任者と、いわゆる経営幹部を構成する人々からのエンドツーエンドのソリューションとサポートである。

異なるソースからのデータを集約するワークフローを備えたエンドツーエンドのソリューションは、開始から正しい書式で文書を下書きし、それらを下流の試験マスターファイル (trial master file; TMF) または電子試験マスターファイル (electronic trial master file; eTMF) に発出できる。このアプローチは、規制義務を果たし、パフォーマンス測定基準によって測定された目標を達成するために隣の部門が何を必要としているかをほとんど理解せずに、長い間孤立して行われてきたサイロの垣根を取り払うことができる。

最高幹部にとっては、経営上層部から買い付けることの重要性については誇張しても誇張しすぎることはない。そのようなインプットは、より良い治療法をより迅速に開発するためのスポンサーの到達目標に沿う重要な刺激と戦略的な洞察を提供する。運営陣の指示がなければ、部署がサイロに後戻りするにつれて、全体的なパフォーマンス最適化を飛躍するための努力は緩やかになる傾向がある。

要するに、ツールは不可欠だが、それらは職人を作らない。実際の専門知識は、権限と運用上の観点から研究が実施される方法に影響を与える才能に経験を結びつけることから来る。それらがパフォーマンスに関連していることが実証されると、組織の問題が戦略的で上物の運営への興味になることを調査は示している。<sup>6</sup>

本稿では、ワークフローに基づいたテクノロジーがプロセスの最適化をどのように促進し、これらの改善がパフォーマンスの品質をどのように向上させるかについて焦点を当てる。専用の SSU ソリューションは、下流の規制要件に準拠するために必要な文書を識別することができ、研究の実行におけるボトルネックや支障を知らせることもできる。このアプローチは、再作業、遅延、および費用超過を回避するのに役立つ；サイクル時間を改善する；監査の準備を容易にする。

#### どこにフォーカスをあてますか？

これらの臨床試験の要素<sup>17</sup>を変えることで質の改善を導くことができる：

- スポンサー、機関、研究者間の契約上の合意
- 研究者の募集
- 参加者募集の計画
- 品質管理システム
- データの収集、管理、分析
- データ標準
- 試験を実施するための規制当局の承認（例えば、米国では新薬臨床試験開始届

(Investigational New Drug; IND) など)

- 世界中の研究者と研究機関の調整

### プロセスの改善

SSU から始まる臨床試験のプロセスを改善する必要性は、長年にわたる業界のスローガンである。米国医学研究所 (Institute of Medicine; IOM) の独創的な 2012 年の報告書は、品質向上への取り組みを通じて臨床試験企業の変革を促すことによって、この問題に直面した<sup>7,8</sup>。報告書にはインフラストラクチャーの改善に関する長時間の議論があり、重要な要素を明らかにしており (66 ページの補足を参照)、そして以下のことを推奨している:

- 古い試験のビジネスモデルを、テクノロジーの進歩を補完する新しい形に置き換えるために、「創造的破壊」を使用しなさい。<sup>7</sup>
- 時代遅れの仕組みをウェブベースの試験やスマートフォンなどのより新しい技術に置き換えなさい。<sup>8</sup>
- より戦略的な計画に従事し、試験を実施する組織の新しい組織構造を検討しなさい<sup>8</sup>。

IOM の報告が公表されて以来、プロセスの改善はその主題に関する文献の量が増加していることからわかるように、激論を呼ぶ問題として浮上している。いくつかの記事は、例えば、契約や予算交渉に関連して広く認識されている課題を裏付ける。Martinez らは、これらの作業が研究活性化プロセスの中で最も時間のかかる部分であり、標準化されたプロセスの欠如のために幅広く変わる部分であることを発見した。<sup>9</sup> シミュレーションモデルを使用することで、彼らは契約と予算の開発の効率を高めることが活性化にかかる時間を 28%短縮すると決定づけた。

他稿では SSU プロセスを改善するための組織化されたシックスシグマ的アプローチ ((翻訳者注: 原因の特定や対策のために統計分析手法、品質管理手法を体系的に用いて分析すること) の必要性が記述されており、その中では各手順は慎重に定義され、そして継続的な改善が標準的な実行になるとある。<sup>10</sup> SSU の場合、これらの手順には機関の選択から機関の活性化までにまたがる活動のプロセス、人、データ、およびシステムへのアクセスが含まれる。

最近では、2017 年第 1 四半期にタフツ大学 CSDD が実施した 591 人の臨床試験の利害関係者への調査では、スポンサーのわずか 8%、CRO の 14%が、それらの SSU プロセスに非常に満足していると答えた。対して、約 40%がそれらのプロセスにいくらか、もしくは完全に満足していない。<sup>4</sup> 驚くことではないが、非常に満足していると答えた回答者は、完全に満足していないと答えた回答者よりもサイクル時間は 57.5%短い。

### より良い品質、より少ないサイロ

業界は SSU の品質を向上させるプロセスを実装しようとしているが、規制の取り組みが原

動力となるかもしれない。20年ぶりの2016年11月に初めて発出された Good Clinical Practice(GCP) ガイドラインは大きな前進であった<sup>11</sup>。日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonization; ICH) で出された ICH-GCP E6(R2)と呼ばれるガイドラインは、1996年の元の声明の補遺である。それにはリスクに基づいた品質管理にもつばら焦点を当てた新しいセクションが含まれる。スポンサーは、最初から試験プロセスの全段階を通じて品質を管理するシステムを実装すべきであると述べている。新しいセクションでは、重要なプロセスとデータの識別、それに続くリスク要因、すなわちリスクの特定、リスク評価およびリスクコントロールに焦点を当てたサブセクションなどのトピックについても扱っている。

ガイドラインでは、テクノロジーがプロセスをサポートでき、リスクへの実践的な洞察を提供し、ボトルネックを調査するデータを生成できるという点まで進歩してきたことを認めている。新しいガイドラインに記載されているとおり：

テクノロジーとリスク管理プロセスの進化は、効率を高めて関連する活動に焦点を当てる新たな機会を提供する。最初の ICH E6 (R1) テキストが作成されたとき、臨床試験は大部分が紙ベースのプロセスで実施された。記録して報告する電子データの使用の進歩は、他のアプローチの実施を容易にする....したがって、このガイドラインは被験者の保護と試験の結果の信頼性を確保し続けながら、試験の設計、実施、監督、記録および報告に対する改善されて、より効率的なアプローチの実施を促進するように改訂されている。<sup>11</sup>

アプリケーションプログラムインターフェース (Application program interfaces; APIs) は、試験の効率を大幅に向上させたテクノロジーの一例である。これらのツールは、電子的臨床検査情報収集、試験担当者ポータル、データウェアハウス、試験管理システムなどのクラウドベースの eクリニカルソリューションを統合する。API はスポンサーと CRO に世界中の利害関係者データと接続させしめ、彼らの使用しているシステムと無関係に、試験連続体にわたるデータフローを最適化して結局は eTMF に発出する。

残念なことに、機関の決定、臨床開発、データ管理、契約、規制業務などの凝り固まったサイロは、しばしば下流で必要なものがなにか最小限の理解しかないため、これらのデータフローの取り組みを長らく窮境に追い込んできた。このアプローチはしばしば「壁越しに投げ捨てる」という考え方と呼ばれ、特定の部門がその作業を完了すると、流れ作業で次の部門に投げられることを意味する。<sup>12</sup>

この無様な管理のやり方は、TMF と eTMF の問題の根本的な原因である。TMF 参照モデルで提供される標準化されたタクソノミーとメタデータに関する情報は、通常、SSU チームメンバーと共有されないため、彼らはしばしばどの文書が必要であるか、または eTMF への発出に必要な形式をほとんど認識していない。スタートアップで TMF—データファイル、文書、デジタル化されたコンテンツ、およびメディア—に見られる成果物のほぼ半分

が作成されるため、このことは TMF への文書のマッピングとメタデータの索引付けを担当する規制当局にとって課題が生じる可能性がある。<sup>13</sup>

幸いにも、テクノロジーはサイロの非効率性を再考する機会を提供する。一部の利害関係者は、縦割りのサイロから離れて「水平に考える」ことを望む。この方法では、オートメーションとワークフローを使用して、すべての機能にわたる操作データを統合し、それらのデータから有意義な見識を抽出することが容易になる。<sup>14</sup> テクノロジーやクリティカルチームを使用して相互依存機能を結集することは、非常に複雑なグローバルな規制上の迷路をナビゲートするのに役立つと信じているものもいる。<sup>15</sup>

**試験の継続におけるワークフローに基づいたテクノロジーは、プロセスの最適化を促進し、サイロの垣根を取り払うのに役立ち、パフォーマンスの品質を向上させ、電子試験マスターファイルに重要な影響を与える。**

#### ワークフローの取り入れ

臨床試験実施の最適化は、SSU に必要な文書を定義するワークフローに基づいたプロセスを取り入れることから始まる。この方法は、正確で、完全で、スポンサーまたは CRO の規制チームによって確立された eTMF 形式に整合した文書を用意することによって品質を向上させ、監査準備状況を向上させる。

2012 年のタフツ大学 CSDD の調査では、スポンサーと CRO の改善の強い必要性が強調されている。<sup>4</sup> 両方とも機関開始のサイクル時間が長かった一繰り返し研究している機関の CRO で 4 か月、スポンサーで 5 か月の範囲; 時間は新しい機関でさらに長かった。その調査では機関の立ち上げプロセスのサイクル時間が、特にスポンサーの場合、わずか 3 年前よりも大幅に長くなっていることも明らかとなった (表 A)。中央型の SSU 機能を持つ企業では、しかしながら、大きな改善が見られた。

これらの統計を考慮すると、品質の取り組みを容易にするワークフローに基づくプラットフォームは賢明な選択肢である。複数の e クリニカルソリューションからのツールの統合データは、適切に形式化された文書と構造化された成果物を eTMF に流すことができるエンドツーエンドの連続体を提供する。このツールの助けを借りて、その上、最終的に eTMF のために必要な文書を SSU の間に前もって定義することができる。これらの文書の中で、400 以上の下書きおよび補助の成果物を構成でき、eTMF に発出される約 60 個の成果物の最終セットが得られるため、これは大きな利点である。

#### ケーススタディ

最近のケーススタディでは、ワークフローに基づいたツールが、どのように大規模な CRO が eTMF の品質を改善するのに役立ったかを詳しく説明している。その会社は機関の文書と関連するメタデータを手動で eTMF にアップロードした経歴があった。<sup>16</sup> SSU とグロ

ーバルな規制要件の複雑さにより、いつ eTMF に必要なすべての文書を標記させるかを定めるには、複数の品質管理チェックを必要とし、このことが、リソースに多大な浪費を及ぼすことが証明された。さらに、CRO 規模の試験では、eTMF に入力されるデータの効率と品質が監査リスクを生み出し、正規職員に対するコストを増加させた。

この問題を管理するために、CRO は TMF 参照モデルへのマッピングをして SSU のワークフロー、文書、提出物をガイドするツールを実装した。API を使用することで、特定のビジネス条件またはイベントが発生した場合にのみ、成果物およびメタデータが eTMF に送られた。その結果、CRO は同じスタッフレベルの研究で推定 20% の増加を処理することができ、一方でまた間違ったバージョンが使用された、もしくは関連するメタデータが欠けていた成果物についての研究機関ごとの拒否数も減少した。図 1 にこのワークフローを示す。

### 早期に計画し、サイロを取り払う

臨床試験の利害関係者が SSU プロセスを最適化し、サイロを取り除くという難しい作業を開始するための努力を強化するにつれて、テクノロジーが重要な要素であるという認識が高まっている。それがなければ、スポンサーや CRO は重要な低品質の波及効果: 遅滞、コストの超過、コミュニケーションの不足、監査の準備の欠如を経験し続けるだろう。これらの問題は、ワークフローに基づいたツールとパフォーマンス測定基準を利用拡大することで回避できる。

品質向上のためのそのようなイニシアチブは初期段階にあるが、解決策の可用性に伴い、最終的には変革プロセスの変化が起こり始める可能性がある。最終的に eTMF に発出される正しい形式の文書、成果物、関連するメタデータを事前に計画すると、一般的には研究の実行における非効率な連鎖に大きな変化をもたらすだろう。これは、手に負えないほどの研究開始の問題がどのようになったかを示す統計に反映されている。多くのポイントソリューションが存在するにもかかわらず、例えば、事前訪問から機関での開始までに移行する平均時間枠は 8 か月のままである。<sup>3</sup>

重要なのは、異なるデータソースからの統合された情報の使用により、問題は早期に特定される、eTMF に達するのを待つよりも早期に。これは、eTMF 中の到着した文書から得られた規制基準が展開されるのが遅すぎて、先を見越した洞察を提供できないためである。しかし、リアルタイムのワークフローツールを使用すると、パフォーマンス測定基準による洞察は、リアルタイムで行動を起こすために必要な透明性を提供できる。このアプローチを採用することで、主要な意思決定者からのサポートによって補完され、プロセスの変更に針を動かすことができ、より予測可能なサイクル時間、研究予算の遵守、および監査準備の可能性を高めることができる。

本文以上

<図表の説明>

表 A: SSU プロセスサイクル時間・3 年間の展望  
引用元: タフツ大学 CSDD2017 より許可を得て使用

図 1 (翻訳者注: 表題無し)