

CTTI QUALITY BY DESIGN PROJECT - CRITICAL TO QUALITY (CTQ) FACTORS PRINCIPLES DOCUMENT

https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/07/CTTI_QbD_Workshop_Principles_Document.pdf

CTTI クオリティ・バイ・デザインプロジェクト

CTQ (CRITICAL TO QUALITY) 要因の原則文書

【参考和訳】

臨床試験の品質は、問題となるエラーがない状態により定義されます。試験の品質は、最終的には、明確に定義された治験の計画（例えば、プロトコル、解析、様々なマネジメント計画など）にかかっています。試験には、明確に定義された目的と関連する結果（アウトカム）指標が必要です。ただし、試験から意味のある情報を得る能力を損なう可能性のある重要なエラーの予防に前向きに注意することで、成功した品質のよい試験となる可能性は大幅に向上します。

この文書は、試験開発時に、1) 試験のどの側面が信頼できるデータの生成と研究参加者の適切な保護に重要であるか (critical to quality factors; CTQ 要因)、2) どの戦略およびアクションがこれらの重要な領域での品質を効果的かつ効率的にサポートするか について積極的で部門横断的な議論と意思決定をサポートすることを目的としています。この文書は、一般的に、臨床試験が、正当な研究ニーズのある妥当な科学的疑問に取り組むことを前提としており、臨床試験をどうやってデザインするか入門書として意図しているものではありません。

クオリティ・バイ・デザインプロジェクト ワーキンググループは、この文書で説明されている CTQ 要因は、研究データに基づく結論の完全性と信頼性、および研究参加者の安全性に対しておおそ妥当だと考えています。CTQ 要因はすべて重要であると考えられていますが、試験の種類によって重要となる要因は異なります。つまり、試験のデザインと目的が、その重要性に大きく影響します。例えば、ランダム化比較試験には固有の強みがあり、異なるデザイン（例えば単群試験など）では妥当なデータ品質管理の必要性が軽減される可能性があります。同様に、治療が実薬対照よりも優越しているかどうかを評価する試験で採用されるデータ品質管理は、治療が非劣性であることを証明するためにデザインされた試験で必要なデータ品質管理とは異なる場合があります。したがって、試験の種類、グループのニーズ、およびその他の変数に応じて、一部のセクションの妥当性が高くなったり低くなったりする場合があります。

ワーキンググループでは、各 CTQ 要因について検討すべき質問を挙げましたが、これは、特定の試験における要因の相対的重要性の評価をサポートするとともに、研究の実施を

著しく妨げたり、試験参加者を不必要なリスクにさらしたり、結果データを使いにくくしたりする可能性のあるイベント、つまり「問題となるエラー」となることについて、続けて評価を行うためのものです。これらの議論によって、これらのイベントを回避する（例えば、研究デザインまたは実施体制の調整を通じて）か、その影響を軽減するための正式な計画を作成するために使用できます。

重要な点として、この文書はすべての試験に適用できるチェックリストとして機能することを意図しているわけではなく、すべてを網羅するものでもありません。プロトコルの開発中に、研究チームは、特定の試験の科学的および運用上のデザイン、またはより一般的な開発プログラムから生じる追加の CTQ 要因があるかどうかを慎重に評価する必要があります。同じ治験薬または類似のデザインを使用した過去の試験の既存の（ヒストリカル）データは、効果的かつ効率的な試験完了を支える追加の要因を特定するのに役立つ場合があります。ユーザーは、特定の臨床状況のニーズに最も合うように文書を自由に調整する必要があります。

研究開発にすべての関係者を関与させることは、クオリティ・バイ・デザインの重要な特徴です。研究計画に品質を組み込むプロセスでは、スポンサー組織だけでなく、臨床研究者、研究コーディネーター、施設スタッフ、患者など、研究の完了に直接関与する人々からも情報を得ることができます。特に、患者支援組織（PAO）¹ と臨床研究者の関与により、症例集積の障壁を特定し、研究結果を意味のあるものにすることができます。本文書の以降では、患者と PAO の関係者を PPAO と呼びます。

1. CTTI 臨床試験における患者グループ プロジェクトでは、支援団体と連携するベストプラクティスについて説明しており、研究チームがこれらのパートナーシップを特定して構築するのに役立つ出発点となります。PAO の意見が個々の患者の経験ではなく、患者の集合的な視点を反映していることを保証するために注意を払わなければなりません。

【原文】

Quality in clinical trials may be defined as the absence of errors that matter. Trial quality ultimately rests on having a well-articulated investigational plan (e.g., protocol, analysis and management plans). The trial should have clearly defined objectives and associated outcome measures. However, the likelihood of a successful, quality trial can be dramatically improved through prospective attention to preventing important errors that could undermine the ability to obtain meaningful information from the trial.

This document is intended to support proactive, cross-functional discussions and decision making at the time of trial development about 1) what aspects of a trial are critical to generating reliable data and providing appropriate protection of research participants (“critical to quality” [CTQ] factors) and 2) what strategies and actions will effectively and efficiently support quality in these critical areas. The document generally assumes that a clinical study will address a relevant scientific question for which there is a legitimate research need and is not intended as primer on how to design clinical study.

The Quality by Design Project working group regards the CTQ factors described in this document as generally relevant to the integrity and reliability of conclusions based on study data and to the safety of study participants. While it is recognized that all of the CTQ factors are important, different factors will stand out as critical for different types of trials. That is, trial design and objectives will strongly influence their significance. For example, a randomized controlled trial has inherent strengths that may reduce the need for data quality controls that would be relevant for a different design (e.g., single-arm study). Similarly, the data quality controls employed for a trial evaluating whether a treatment is superior to an active control may differ from those required for trial designed to establish that the treatment is non-inferior. Therefore, some sections may be more or less relevant depending on trial type, needs of the group, and other variables.

The working group has provided questions to consider for each CTQ factor to support evaluation of the factor’s relative importance for a particular trial as well as to inform subsequent evaluation of what events may occur that would be likely to significantly impede the conduct of the study, place trial participants at unnecessary risk, or impede usability of the resulting data (in other words, to become “errors that

matter”). These discussions can then be used to develop formal plans to avoid these events (e.g., through tailoring study design or implementation) or mitigate their consequences.

Importantly, this document is not intended to serve as a checklist applicable for every trial, nor be all-inclusive. During protocol development, the study team should carefully evaluate whether there are additional CTQ factors that arise from specific trial’s scientific and operational design or more generally from the development program. Historical data from previous trials with the same investigational product or with a similar design may be useful in identifying additional factors underpinning effective and efficient trial completion. Users should freely adapt the document to best meet the needs of the given clinical situation.

Engaging all stakeholders with study development is an important feature of quality by design. The process of building quality into the study plan may be informed not only by the sponsor organization but also by those directly involved in completion of the study, such as clinical investigators, study coordinators, site staff, and patients. In particular, engagement of patient advocacy organizations (PAO)¹ and clinical investigators may identify barriers to accrual and help ensure that study outcomes are meaningful. In the remainder of this document, we refer to the patient and PAO stakeholders as PPAO.

1 The CTTI Patient Groups in Clinical Trials project describes best practices of working with advocacy organizations and can be a starting point to helping study teams identify and develop these partnerships. Care must be exercised to ensure that the PAO voice reflects a collective patient perspective as opposed to an individual patient’s experience.