

アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書

-特定臨床研究レベル（臨床研究法レベル）-付録

- 研究に合わせてカスタマイズした手順書の例 -

2022年3月30日作成

RBA 実施にあたっては、各研究の目的とする品質の要求事項、実施体制を踏まえ、実施する RBA プロセスが同じであっても具体的な作成文書・様式を考慮するなどの手順書のカスタマイズを適宜行う場合がある。

本手順書は、臨床研究法上の特定臨床研究の実施においてより高い品質を設定し、作成文書・様式を治験レベルの手順書を元にカスタマイズした参考例として作成したものである。

目次

1.目的	1
2.適用範囲	1
3.略語・用語の定義	1
4.実施体制	2
5.品質方針及び品質目標	3
5.1 品質方針の策定	3
5.2 品質目標の設定	3
6.手順	3
6.1 重要なプロセス、データの特定	4
6.2 リスクの特定	4
6.3 リスクの評価	4
6.4 リスクのコントロール	5
6.5 リスクコミュニケーション	5
6.6 リスクレビュー	5
6.7 リスク報告	6
7.保存文書	6

1.目的

本手順書は、医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究である臨床研究のうち、製薬企業からの資金提供を受けるもの又は、未承認あるいは適応外の医薬品等を使うもののいずれかに該当する研究が対象となる特定臨床研究の Quality Risk Management (QRM) において、Quality by Design (QbD) の概念を取り入れた Risk Based Approach (以下、RBA) を適切に行うための基本的手順、並びにその他必要な事項を定めるものである。本手順書を適用する研究においては、倫理規範「ヘルシンキ宣言」、法律「臨床研究法」を遵守して研究の品質管理を行う。

2.適用範囲

本手順書は、上記目的に従う全ての研究に適用する。

3.略語・用語の定義

略語・用語	定義
CAPA	Corrective Action/Preventive Action：是正措置及び予防措置 監査の指摘事項やモニタリング時に発生した研究計画書からの逸脱等、研究の品質に影響があると判断された場合、当該事例の発生経緯及び解決方法を検討し、再発防止をする是正措置 (CA)、過去の経験等から起こりうるリスクを検討し、その原因を取り除く予防措置 (PA) の総称であり、研究実施に対する信頼性及びデータの信頼性を確保するために重要な対応
CtQ	Critical to Quality：重要なプロセス及びデータ 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)
IQRMP	Integrated Quality Risk Management Plan：統合された品質リスクマネジメント計画書 試験特有の特定されたリスクや注力すべき重要なデータのためのアクションプランやプロセスを記載する、リスク管理に関する文書 (CtQ の一覧、リスク管理表、QTL 定義書等) 及び各部門が作成した計画書 (品質計画書、モニタリング計画書、データマネジメント計画書、統計解析計画書等) の業務計画を有機的に紐づけた計画書
QbD	Quality by Design：計画に基づいた質の確保の考え方

	何が結果に影響を及ぼすデータかを明らかにしてプロセスを作り込み、被験者の安全性とデータの質の確保に貢献する
QRM	Quality Risk Management : 品質リスクマネジメント 医薬品の製品ライフサイクルにわたる品質に対するリスクの評価、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する系統だったプロセス
QTL	Quality Tolerance Limit : 品質許容限界 事前に定めておく品質の許容可能な限界値 被験者の安全性及び試験結果の信頼性に影響を及ぼす可能性のある体系的な問題を特定するため、医学的特性及び統計学的特性並びに試験の統計学的デザインを考慮したエラーの許容範囲 品質許容限界からの逸脱の検出は、低減策の必要性を検討する契機となる
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 Indicator	リスク指標 リスクの顕在化を察知し、問題の発生や影響を可能な限り抑えることを目的として設定する指標
リスク	事前に想定できる危険性（重要なプロセス及びデータに影響を及ぼすもの）
リスクカテゴリー	リスクの分類（例：試験のフェーズに関連するもの、安全性情報の運用に関連するもの、試験デザインの複雑性、試験薬に関するもの、検査項目に関連するもの、試験で用いるシステムに関連するもの等）
リスク管理表	リスク評価とリスク軽減のために、試験計画から洗い出したリスクを一元管理するためのツール

4.実施体制

各施設の体制、役割、責任範囲に基づくものとする。

研究責任医師（研究代表医師）：研究の責任を有する者

プロジェクトリーダー：研究責任医師（研究代表医師）から依頼又は指名を受けてプロジェクトを管理する者であり、プロジェクトメンバーの招集、決定事項の管理等を担当する者

プロジェクトメンバー：研究責任医師（研究代表医師）、プロジェクトリーダー、研究分担医師、臨床研究コーディネーター、統計解析責任者・担当者、モニタリング責任者・担当者、データマネジメント責任者・担当者等

RBAにおける実施体制は以下の通りとする。

RACI：

R (Responsible)：実行責任者（業務を果たす責任を有する者）

A (Accountable)：説明責任者（業務の方針、手順、進捗、結果を説明できる者）

C (Consult)：協議先（決定前に相談、意見を求められる者）

I (Informed)：報告先（決定にかかわらず情報のみが提供される者）

	研究責任医師 (研究代表医師)	プロジェクト リーダー	プロジェクト メンバー
重要なプロセス及びデータの特定	A/R	R	R/C/I
リスクの特定	A/R	R	R/C/I
リスクの評価	A/R	R	R/C/I
リスクのコントロール	A/R	R	R/C/I
リスクコミュニケーション	A/R	R	R/C/I
リスクレビュー	A/R	R	R/C/I
リスク報告	A/R	R	C/I

5.品質方針及び品質目標

研究責任医師（研究代表医師）、プロジェクトリーダー及びプロジェクトメンバーは、「5.1 品質方針の策定」及び「5.2 品質目標の設定」に基づいて定めた、品質方針及び品質目標に従う。

5.1 品質方針の策定

各施設で定められた方針に基づくものとする。

研究責任医師（研究代表医師）又はプロジェクトリーダーは、以下の事項を満たす品質方針を策定し、施設で定められた該当文書に文書化し、プロジェクトメンバーに伝達する。

- ・ 組織の目的及び状況に対して実行可能であることを保証するとともに、不必要な複雑さ、手順及びデータ収集を回避する。

5.2 品質目標の設定

研究責任医師（研究代表医師）は、「5.1 品質方針の策定」で定めた品質方針を達成するため、品質目標を設定し、施設で定められた該当文書に文書化し、プロジェクトメンバーに伝達する。

6.手順

本手順の履行にあたり、試験全体の品質マネジメント活動のコミュニケーションツールとして、統合された品質リスクマネジメント計画書（IQRMP）を試験開始まで（最初の症例登録前まで）

に作成し、品質マネジメント活動を実施する。詳細は「6.5 リスクコミュニケーション」を参照)

6.1 重要なプロセス、データの特定

- (1) 研究責任医師（研究代表医師）又はプロジェクトリーダーは、リスクマネジメントプロセスを開始するために、協議に必要なプロジェクトメンバーを招集する。
- (2) 研究責任医師（研究代表医師）又はプロジェクトリーダーは、協議するにあたり、プロジェクトメンバーに研究計画書骨子等の必要情報を提供する。
- (3) 研究責任医師（研究代表医師）又はプロジェクトリーダーは、プロジェクトメンバーと協議し、研究計画書作成開始時に、試験の実施プロセス及び収集されるデータをできるだけ抽出する。
- (4) 研究責任医師（研究代表医師）又はプロジェクトリーダーは、プロジェクトメンバーと協議し、抽出されたプロセスとデータから、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及びデータ（CtQ）を特定する。
- (5) 研究責任医師（研究代表医師）又はプロジェクトリーダーは、特定した CtQ をリスク管理表に記載する。
- (6) 研究責任医師（研究代表医師）又はプロジェクトリーダーは、プロジェクトメンバーと協議し、被験者の安全性及び試験結果の信頼性に影響を及ぼす可能性がある体系的な問題を特定するため、(5) で作成したリスク管理表（CtQ の一覧）から品質許容限界（QTL）のパラメータを試験開始前に定義する。また、定義したパラメータについて、定義、設定理由、限界値、限界値の理由を協議する。

6.2 リスクの特定

- (1) 研究責任医師（研究代表医師）又はプロジェクトリーダーは、リスクカテゴリーに応じたプロジェクトメンバーを予め決定しておく。
- (2) プロジェクトメンバーは、「6.1 重要なプロセス、データの特定」で特定されたプロセス及びデータに対するリスクの洗い出しを行う。
- (3) 各メンバーは洗い出したリスクについて、プロジェクトメンバーと共有し、検討する。
- (4) (3) で検討されたリスクをもとに、研究責任医師（研究代表医師）又はプロジェクトリーダーは、CtQ を考慮してリスクを特定し、リスク管理表に記録する。

6.3 リスクの評価

- (1) プロジェクトメンバーは、特定されたリスクの各特性について、リスク管理表を用い、リスクの影響（重大性）、起こりやすさ、検出の容易さを評価する。
- (2) プロジェクトメンバーは、特定されたリスクについて、リスクの各特性に関する評価に基づいて点数化を行い、リスクの相対的な優先順位付けを行う。この際、点数が低くても重大性が高いリスク等は注意して管理する。
- (3) 研究責任医師（研究代表医師）又はプロジェクトリーダーは、リスクの評価結果をリスク

管理表に記録する。

6.4 リスクのコントロール

- (1) プロジェクトメンバーは、「6.3 リスクの評価」(2) の評価結果により、低減すべきリスク及び(又は)受け入れ可能なリスクを決定する。
- (2) プロジェクトメンバーは、低減すべきリスクに対して低減策(研究計画書のデザイン/各種手順書/計画書/マニュアルの変更、標準業務手順書の遵守を確保するためのトレーニングの実施等)を検討する。
- (3) プロジェクトメンバーは、(2) で低減策を定めたリスクのうち、客観的な測定が可能なものについては、顕在化した際の指標として、**Risk Indicator** 及びその閾値を、根拠等を明示した上で設定し、閾値を超えた場合の対応方法を検討する。
- (4) 研究責任医師(研究代表医師)又はプロジェクトリーダーは、設定した **Risk Indicator** 及びその閾値、決定した対応方法をリスク管理表に記録する。
- (5) 研究責任医師(研究代表医師)又はプロジェクトリーダーは、「6.1 重要なプロセス、データの特定」(6) で定義したパラメータ、及び協議した定義、設定理由、限界値、限界値の理由を記載した **QTL** 定義を試験開始前に作成し、リスク管理表に記録する。

6.5 リスクコミュニケーション

- (1) 研究責任医師(研究代表医師)又はプロジェクトリーダーは、試験実施中におけるリスクレビュー及び継続的な改善を促進するため、品質マネジメント活動について、リスク管理表、研究計画書、モニタリング計画書等各種計画書、トレーニング計画等を紐づけた、統合された品質リスクマネジメント計画書(**IQRMP**)を作成し、プロジェクトメンバーに伝達する。
- (2) プロジェクトメンバーは、**IQRMP** に従って品質マネジメント活動を行い、その結果を文書化し、研究責任医師(研究代表医師)又はプロジェクトリーダーに報告する。
- (3) 研究責任医師(研究代表医師)又はプロジェクトリーダーは、各メンバーから報告された品質マネジメント活動について確認する。
- (4) 研究責任医師(研究代表医師)又はプロジェクトリーダーは、予め作成したコミュニケーション計画書に従い、報告された品質マネジメント活動について、関係者及び当該活動により影響を受ける者に伝達する。また、当該コミュニケーションの記録を作成する。尚、各情報の伝達先は各プロセスや情報の内容によって協議・決定し、コミュニケーション計画書に反映しておく。

6.6 リスクレビュー

- (1) プロジェクトメンバーは、各リスクがどの程度変化しているか、及び予想に反していないかを予め定めた頻度で定期的に確認する。
- (2) プロジェクトメンバーは、更なる低減策が必要とされるリスクがある場合、又は試験開始

前に想定していなかった新たなリスクが発生した場合、その原因の追求と対策を早急に講じる等、必要に応じて「6.1 重要なプロセス、データの特定」から「6.4 リスクのコントロール」で言及したプロセスの再実施を含め、是正措置及び予防措置（CAPA）について検討する。

- (3) プロジェクトメンバーは、リスクのレビュー結果をリスク管理表に記載し、研究責任医師（研究代表医師）又はプロジェクトリーダーに確認を依頼する。
- (4) 研究責任医師（研究代表医師）又はプロジェクトリーダーは、リスク管理表を確認し、閾値を超えている場合は、その原因の追求と対策をリスク管理表に記載し、CAPA をプロジェクトメンバーに指示する。
- (5) プロジェクトメンバーは、レビュー結果の記載されたリスク管理表を確認し、CAPA を実行する。その際、必要に応じて手順書及び文書の修正・追記の対応を行う。

6.7 リスク報告

- (1) 研究責任医師（研究代表医師）又はプロジェクトリーダーは、「6.6 リスクレビュー」で報告された結果についてまとめ、事前に規定した QTL からの重要な逸脱及びその逸脱に対して講じた措置等について、必要に応じて総括報告書等で報告する。

7.保存文書

6.1～6.7 の各ステップにおける保存文書等は以下の通りとする。

	ステップ	保存文書等
1	重要なプロセス、データの特定	リスク管理表（CtQ の一覧、QTL パラメータ）
2	リスクの特定	リスク管理表（特定されたリスク）
3	リスクの評価	リスク管理表（リスクの評価結果）
4	リスクのコントロール	リスク管理表（Risk Indicator 及び閾値、Risk Indicator の閾値を超えた場合の対応方法、QTL 定義）
5	リスクコミュニケーション	IQRMP
6	リスクレビュー	リスク管理表（レビュー結果）