

Risk Based Approach 実施のための説明書

- 特定臨床研究レベル（臨床研究法レベル） -

第 2.0 版（2024 年 2 月 9 日作成）

本説明書は、原則として臨床研究法を遵守して行う特定臨床研究を対象としたものであるが、実施体制やレベルは各研究の目的とする品質の要求事項に合わせて検討し、特定臨床研究であっても、治験レベルの品質で実施する場合には、「アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書 -治験レベル（GCP レベル）-」及び「Risk Based Approach 実施のための説明書-治験レベル（GCP レベル）-」を参照する。尚、Risk Based Approach における基本的な考え方は、どのレベルにおいても同様である。

目次

1.背景.....	2
2.略語・用語の定義.....	3
3.実施体制	4
4.品質方針及び品質目標	5
5.RBA の手順について.....	6
5.1 ステップ1：重要なプロセス、データの特定（RBA 手順書 p3）	8
5.2 ステップ2：リスクの特定（RBA 手順書 p3）	10
5.3 ステップ3：リスクの評価（RBA 手順書 p3）	13
5.4 ステップ4：リスクのコントロール（RBA 手順書 p4）	18
5.5 ステップ5：リスクコミュニケーション（RBA 手順書 p4）	21
5.6 ステップ6：リスクレビュー（RBA 手順書 p4）	23
5.7 ステップ7：リスク報告（RBA 手順書 p4）	27
6.参考文献	28
7.改訂履歴	30
8.参考資料	31
8.1 「「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」の改正について （一部抜粋）	31
8.2 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	38

以降、当説明書の□（二重線）には「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-（以下、RBA 手順書と記載）」の内容を記載する。

1.背景

2016年11月のInternational Council for Harmonization (ICH) 大阪会議において、ICH E6 (R2)の Step4 が合意され、研究依頼者の責務として、臨床研究への品質マネジメントシステムの実装が明文化された。日本においても、2019年7月にICH E6 (R2)の Step5 となる「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスが改訂され、研究の全ての過程における品質マネジメントシステムの履行が推奨された。また、研究の品質保証及び品質管理のために使用する方法は、研究固有のリスク及び収集する情報の重要性に対して釣り合いのとれたものとするべきであることが明確化され、研究の Quality Risk Management (QRM) における Risk Based Approach (RBA) の導入が不可欠となった。

特定臨床研究においても、研究の設計から終了までの一連の活動に品質保証の仕組みを組み込むこと、さらに進めて研究デザインの時点で質に関する重要な要因を特定することで Quality by Design (QbD) を実現し、体系的な問題を防ぎ、臨床研究の対象者保護とデータの信頼性をより高めることが重要である。

医療技術実用化総合促進事業「Risk-based approach の実装に係る取り組み」のワーキンググループ1 (WG1) では、臨床研究の種別に応じた RBA 手法の検討を行っており、本説明書は、「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-」の内容を補足することを目的として作成した。

2.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根本原因を特定し、発生した逸脱やエラーに対する是正措置（CA）、特定した根本原因をもとに検討する再発を防止するための予防措置（PA）の総称であり、研究実施とデータの信頼性を確保するために重要な対応
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、臨床研究の対象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
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
이슈	既に顕在化している解決すべき事象
重要なプロセス及びデータ	臨床研究の対象者保護及び研究結果の信頼性確保のために重要なプロセス（臨床研究の対象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）
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）
リスク管理表	リスク評価とリスク軽減のために、研究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

3.実施体制

本説明書における RBA の登場人物の役割、責任範囲（RACI）は以下の通りとする。

実施する試験によっては登場人物が以下と異なる場合もあるため、他の試験レベルの RACI も必要に応じて参照すること。

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)	研究責任医師 (研究代表医師) が指名した者*	(研究代表医師) 研究責任医師 研究分担医師 研究支援者 等
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

()：多施設共同研究の場合

*：研究分担者から指名する

4.品質方針及び品質目標

RBA 手順書 p3

5. 品質方針及び品質目標

研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者は、「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）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、研究分担者に伝達する。

- ・ 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。

品質方針とは、品質マネジメントシステムであらゆる決定を下す時に全ての基準となる方向性を示すものであり、研究毎に設定する。

例）ヘルシンキ宣言、臨床研究法を遵守し、研究を適切に実施する。

5.2 品質目標の設定

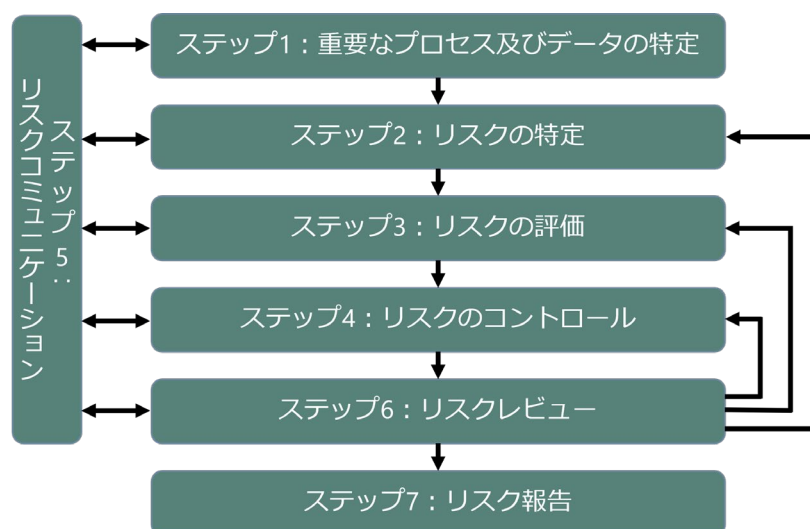
研究責任医師（研究代表医師）は、「5.1 品質方針の策定」で定めた品質方針を達成するため、品質目標を設定し、施設で定められた該当文書に文書化し、研究分担者に伝達する。

品質目標は、品質方針と整合性のとれたものであり、実施する研究結果の品質に対して具体的に達成すべき目標である。

5.RBA の手順について

RBA の一連の手順は、ICH-Q9（品質リスクマネジメントに関するガイドライン）で示された「ステップ 1：重要なプロセス及びデータの特定」から「ステップ 6：リスクレビュー」までの 6 ステップに、ステップ 7「リスク報告」を加えた下図で説明される。本説明書も下図に基づき各ステップの実施時期、目的、ポイント、手順を解説する。

尚、7 つのステップで構成された RBA の手順は、組織のリソースや研究の複雑さ等を考慮して、各ステップ内の手順を適切に調整すること等が可能である。



治験における品質マネジメントシステム（QMS）について、日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 特別プロジェクト2編,2017.Sep 2018.Apr（公開用として一部改訂）より引用一部改変

各ステップの記載例

5.1～5.7では、各ステップ（ステップ1～7）について以下の内容を示している。

＜実施時期＞：このステップを実施する時期の目安

＜目的＞：なぜこのステップが必要か

＜ポイント＞：このステップを適切に実施するために推奨される事項

＜インプット＞：このステップを開始するために必要な情報

＜手順＞：

「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-（RBA 手順書）」に示す手順

(1) _____

(2) _____

(3) _____

各手順の説明

(1) _____

(2) _____

(3) _____

各番号に対応

＜アウトプット＞：このステップでの成果物

＜具体例＞：このステップにおける具体例

＜注意点＞：このステップの実施にあたり気をつけるべき点

5.1 ステップ 1: 重要なプロセス、データの特定 (RBA 手順書 p3)

<実施時期>

研究の準備段階 (研究計画書骨子作成時点)

<目的>

臨床研究におけるリスクとは、研究の計画から完了までの、あらゆる要素に対するリスクを言う。重要なプロセス及びデータとは、研究の結果や解釈に影響を及ぼすプロセス及びデータ、即ち臨床研究の対象者保護及び研究の臨床的意義、研究結果の信頼性確保の観点で好ましくない影響を及ぼし得るプロセス及びデータと定義する。研究計画書作成の第一ステップとして、研究の実施に関わる重要なプロセス及びデータを特定することを目的とする。

<ポイント>

重要なプロセス及びデータを特定する際は、研究計画書の臨床研究の対象者の適格基準、研究治療、評価項目 (有効性評価項目 (主要評価項目、副次評価項目)、安全性評価項目) の設定、研究実施に関する標準業務手順書 (SOP) の記載等から、各々のプロセス及びデータの重要性を判断する。できるだけ早期の段階から関係者全体で検討していく必要がある。

論文化の際の表 (Tables)・図 (Figures)・一覧 (Lists) イメージを描くことによって、当該研究で落とせないデータ及び導出されるプロセスが明確化される。

<インプット>

研究計画書の骨子又は案、標準業務手順書及び各種計画書に加え、論文化の際の TFL 案

<手順> (RBA 手順書 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) 及び研究分担者は、研究計画書骨子作成時点に臨床研究の対象者の保護及び研究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) 研究責任医師 (研究代表医師) 又は研究分担者は、特定した重要なプロセス及びデータをリスク管理表に記載する。

- (1) 重要なリスクを特定するために、重要なプロセス及びデータを特定する。重要なプロセス及びデータが何であることを特定することにより、意識して注意を払う重要な箇所が明確になる。
- (2) 重要なプロセス及びデータに関連するリスクを効率よく抽出するために、重要なプロセス及びデータをリスク管理表に記載しておく。

<アウトプット>

リスク管理表 (重要なプロセス及びデータ)

<具体例>

【重要なプロセス及びデータの例】

	重要なデータ	重要なプロセス
同意取得	—	同意取得のプロセス
有効性	有効性データ（主要評価項目、重要と特定された副次評価項目、該当研究で明らかにしようとする結果を解釈する上で重要と特定したデータ）	有効性データの評価・測定の手順
安全性	重要な安全性データ（重篤な有害事象、研究の中止の原因となった有害事象等）	・重要な安全性データの評価・測定の手順 ・疾病等の報告手順 ・中止の原因の確認手順

臨床試験における QMS の実装に向けた実践的な取り組み～ケーススタディを用いた品質管理ツールの現場での活用事例～, 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会, 2018 年 7 月より引用一部改変

<注意点>

- ・ 研究実施において重要なプロセス及びデータを特定するためには、全てのプロセスを把握し考察する必要がある。
- ・ 重要なプロセスは、臨床研究の対象者の保護とデータの信頼性確保、各種規制要件の遵守に対して著しい影響を与えるプロセスを指す。
- ・ 重要なデータは、研究目的を達成するために収集しなければならないものを指す。
- ・ 抽出された重要なプロセス及びデータが、なぜ重要なのか、研究毎に検討し、説明することが重要である。

5.2 ステップ2:リスクの特定（RBA 手順書 p3）

<実施時期>

研究の準備段階（ステップ1 終了時点）～研究の終了

<目的>

研究の重要なプロセス及びデータに対して、システムレベル（標準業務手順書、電子データ処理システム、人員等）及び研究レベル（研究デザイン、データの収集、同意取得等）の両レベルで検討を行うことにより、臨床研究の対象者保護の観点や研究結果の信頼性に影響する重要なリスクを特定することで、研究の質を担保しつつ研究実施に伴う人的・コスト的効率化を図るための情報とすることを目的とする。

<ポイント>

リスクの洗い出しをする際は、リスクカテゴリーまたは特定されたリスクに対して責任を持つ人（リスク責任者）を予め決めておくこと効果的、効率的に進めることができる。リスクを特定する際は、リスクへの対策がとれるレベルまで具体化する。（リスクの特定及びリスク管理表への記録にあたっては、臨床研究リスク事例集を参考に試験の内容を鑑みて検討すること）
尚、必要に応じて監査部門と事前にリスク情報について情報交換を行うことも適切なリスクを特定する上で有効な手段である。この場合には監査の第三者性に十分留意して行うこと。

<インプット>

- ・ 研究計画書の骨子又は案、標準業務手順書及び各種計画書、同意説明文書、症例報告書見本、症例報告書記載マニュアル等
- ・ リスク管理表（重要なプロセス及びデータ）

<手順>（RBA 手順書 6.2 リスクの特定）

- （1） 研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者は、重要なプロセス及びデータに対するリスクを特定する。
- （2） 研究責任医師（研究代表医師）又は研究分担者は、特定したリスクをリスク管理表に記載する。

- （1） 特定した重要なプロセス及びデータから、問題が起こりそうな事象をリスクとして特定することで、重要なリスクの抽出もれを防ぐことができる。リスクを特定する際には、リスクの原因や影響、研究特有のリスクであるかを同時に考える必要がある。
- （2） 特定したリスクを研究開始前及び実施期間中も管理できるように、特定したリスクをリスク管理表の「特定したリスク」に記載し、そのリスクが「研究特有かどうか」を記録する。

<アウトプット>

リスク管理表（特定したリスク）

<具体例>

例 1)登録基準の記載が複雑であり、対象としていない者が登録され、研究結果に影響を与える重要なプロセス及びデータ	リスクの特定	
症例登録のプロセス	リスク	登録基準を誤ったまま臨床研究の対象者が登録される（登録基準を満たしていない臨床研究の対象者が登録される）
	原因	誤解しやすい登録基準の記載 登録基準が複数ある
	影響	有効性評価の結果が信頼できない値となる 解析対象集団からの脱落

例 2) 測定に使用する医療器具の使用方法を誤ることで、データが欠測又は不適切なデータとなって、有効性評価に影響を与える重要なプロセス及びデータ	リスクの特定	
有効性データの評価・測定の手順	リスク	有効性評価に用いる医療器具の使用方法を誤る
	原因	臨床研究の対象者が使用方法を理解していない 対象集団において使用法の難易度が高い装置の利用
	影響	有効性評価項目の欠測、信頼できない値の発生 有効性評価が実行不能

例 3) 妊娠・避妊に関する基準がないことで、妊娠患者のエントリー又は研究中に妊娠が発生する可能	リスクの特定	
--	--------	--

性がある重要なプロセス及びデータ		
被験者スクリーニングのプロセス	リスク	妊娠患者をエントリーする
	原因	研究計画書に妊娠/避妊に関する基準がない 対象集団に起こりうる事象が検討されていない
	影響	胎児/母体に対する安全性上の問題が生じる 解析対象集団からの脱落

臨床試験における QMS の実装に向けた実践的な取り組み～ケーススタディを用いた品質管理ツールの現場での活用事例～, 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会, 2018 年 7 月より引用一部改変

<注意点>

リスクを洗い出す際は、研究の最終ゴールを見据えて考える必要がある。

5.3 ステップ3:リスクの評価（RBA 手順書 p3）

<実施時期>

研究の準備段階（ステップ2 終了時点）～研究の終了

<目的>

リスク管理表において、特定されたリスクに対して、イシュー（当該リスクが顕在化したもの）が臨床研究の対象者の保護及び研究結果の信頼性に及ぼす影響（重大性）、リスク顕在化の頻度（起こりやすさ）、イシューの検出性（検出の容易さ）について検討し、リスクコントロール策立案の要否及び優先度を決定することを目的とする。

<ポイント>

リスクには、①許容できるもの、②予め決めた程度までは許容できるもの、③頻度は低いが発見した際の影響が大きいことから対策を講じておくべきもののようにより分類し、是正措置等に結び付けなければならない。

《各リスク項目評価のポイント》

- ・ 治験・臨床研究関連団体から公表されているリスク管理表もしくは組織内で治験・臨床研究で横断的に共通して活用しているリスク管理表（影響（重大性）、頻度（起こりやすさ）、検出性（検出の容易さ）をそれぞれスコア化する）を用いてリスクの評価を実施することが望ましい。
- ・ 下記の①～③の3つの観点からリスクを評価する。尚、予め取られている対策が有効であると既に確認された場合でも、その対策を考慮してリスクを評価する。
 - ① 影響（重大性）：特定されたリスクが発見した場合、当該研究への影響がどの程度であるか判断する。各リスクについて、当該研究のデータの完全性、臨床研究の対象者の安全性、臨床研究法遵守に対する潜在的な影響を判断する。
 - ② 頻度（起こりやすさ）：特定されたリスクが発見する確率がどの程度かを判断する。
 - ③ 検出性（検出の容易さ）：リスクが発見した際にどの程度検出しやすいかを判断する。検出性が高いほど、通常はリスクが低いことを意味する。例えば、データをリアルタイムで集中的に確認できるリスクは、実施医療機関を訪問しないと確認できないリスクよりも低いスコアとなる。
- ・ 上記の①～③を積算し、リスク優先数（RPN：Risk priority number）としてリスクを点数化する際にも研究責任医師（研究代表医師）又は研究分担者での議論が重要となるが、ゼロベースで議論すると非常に時間がかかることが想定されるため、リスクカテゴリーに応じて、その専門性を加味した上で担当者を割り振り、担当者が初案を作成した上で、それを関係者全体で評価吟味していくという手法を推奨する。

《再評価のポイント》

- ・ 下記の場合は既存のリスク管理表にそれらの情報も加味したうえで、RPN の再評価を行うことが必要である。必要に応じて、ステップ 2 から見直しを行う。
 - 研究実施期間中に新たな規制要件の通知が発出された場合
 - 当該研究のリスクレビューにより新規のリスクが特定された場合
 - イシューマネジメントの一環で予防的措置として新規のリスクが特定された場合
 - 監査により新規のリスクが確認された場合
 - 実施施設等から組織の脆弱なプロセスがリスクの情報として提供された場合
 - 実施体制の変更等で研究計画が変わった場合
 - 研究開始前に挙げられたリスク又は研究実施期間中に挙げられた新規のリスクが顕在化した場合 等
- ・ リスク管理表については、研究の規模に合わせて適切な頻度を定めたうえで、評価基準の見直し等を定期的に行い、テンプレートをブラッシュアップすることが望ましい。
- ・ 実施施設等から他の監査や規制当局等の情報で、新たな重大なリスク関連情報を入手した場合、その情報も加味したうえで評価を行うこと。

<インプット>

リスク管理表（特定したリスク）

（リスクレビュー後には以下もインプットとなる）

リスク管理表（レビュー結果）

<手順>（RBA 手順書 6.3 リスクの評価）

- （１） 研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者は、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）、頻度（起こりやすさ）、検出性（検出の容易さ）を評価する。
- （２） 研究責任医師（研究代表医師）又は研究分担者は、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）又は研究分担者は、リスクの評価結果をリスク管理表に記載する。

- （１） 評価する内容については以下の通りとする。

影響（重大性）とは、リスクが顕在化した場合に、臨床研究の対象者の安全性、研究結果の解釈に影響を及ぼす程度を指す。

頻度（起こりやすさ）とは、リスクが顕在化する可能性を指す。

検出性（検出の容易さ）とは、イシューが検出される可能性を指す。

(2) リスクを評価する。

影響、頻度、検出性について点数化する。この点数化はあくまでも優先順位であり、点数が低いからといって、対応不要という意味ではない。

(3) 評価結果は、研究開始前及び実施期間中のリスク管理のために、リスク管理表の「影響（重大性）」「頻度」「検出性」「優先度」に記載する。また、点数化の際の定義は予め作成しておき、研究開始後に症例報告書等の収集データから抽出したデータが必要になる場合には、それがどのデータであるかもリスク管理表に記載しておくことを推奨する。

<アウトプット>

リスク管理表（リスクの評価結果）

<具体例>

例 1)

リスクを点数化（大 10、中 5、小 1）し、それぞれ掛け合わせて評価した場合の例
結果の点数はリスク対応の優先順位となり、大きいものから対応策を決めていく。

特定されたリスク	リスクが顕在化した場合の影響 (a)	リスクが顕在化する可能性 (b)	リスクが顕在化した際の検出性 (c)	リスク評価結果 (d)
除外基準XXXに抵触した臨床研究の対象者が登録される	10	5	5	250

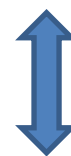
- ・ a：最大を 10 点とし、影響度が高いほど高い点数とする。
- ・ b：最大を 10 点とし、顕在化する可能性が高いほど高い点数とする。
- ・ c：最大を 10 点とし、検出性が低いほど（検出が困難である）ほど高い点数とする。
- ・ d： $d = a \times b \times c$ で算出する。

例 2)

リスクのレベルを点数化し、それぞれ掛け合わせて評価した場合の例
確率の評価指標の例示

レベル	定性的な指標	定量的な指標
5	頻発する	10%超
4	しばしば発生する	10%以下～1%超
3	ときどき発生する	1%以下～0.1%超
2	起こりそうにない	0.1%以下～0.01%超
1	まず起こり得ない	0.01%以下

リスクが高い



リスクが低い

- ・ 指標は過去の臨床研究等、同様のプロセスにおけるエラー率等を参考に検討する

- ・ 定量的な指標は、全体に対するエラー率、期間あたりのエラー数等リスクに応じて適する指標を検討する

Risk Management について,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 特別プロジェクト 2 編,2017.Sep 2018.Apr (公開用として一部改訂) より引用一部改変

リスク	既存のコントロール	レベル (数値が高いほどリスクが高い)			優先度
		頻度 (1～5)	影響 (1/5/10)	検出性 (1～5)	
測定方法・評価基準が施設間で異なるため統一した評価ができないリスク	測定方法・評価基準を手順書に定め施設選定時に確認する	2	1	2	4
中央測定した検査データをタイムリーに確認することができないリスク	Vendor のウェブサイトにおける確認サービスを利用する	3	5	1	15
来院間隔が長い ため来院間の異常が検出できないリスク	患者日誌を用いて情報収集する	4	5	4	80

Risk Management について,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 特別プロジェクト 2 編,2017.Sep 2018.Apr (公開用として一部改訂) より引用一部改変

例 3)

発生頻度 (高・低)、影響 (大・小) の評価を行う例

NO.	リスク事象	発生頻度 高・低	影響 大・小	原因
1	有効性評価に用いる医療器具の使用方法を誤る	高	大	・ 臨床研究の対象者が使用方法を理解していない ・ 対象集団に対しての使用難易度が高い
2	妊娠患者がエントリーする	低	大	・ 研究計画書に妊娠/避妊に関する基準がない ・ 対象集団に起こりうる事象の検討がされていない

臨床試験における QMS の実装に向けた実践的な取り組み～ケーススタディを用いた品質管理ツールの現場での活用事例～,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会,2018 年 7 月より引用一部改変

例 4)

リスク管理表の例：

リスク	リスク評価			研究実施期間中症例報告書からの抽出データ (必要な場合)
	影響 (1/5/10)	頻度 (1～5)	検出性 (1～5)	
研究内容が複雑で同意説明が臨床研究の対象者に正しく理解してもらえず、途中中止になる	10	3	1	中止理由の同意撤回

計画したレビュー時期に「中止理由の同意撤回」の症例数をモニタリングし、原因を確認し、対応することが可能となる。

<注意点>

- ・ イシュー（リスクが顕在化したもの）が臨床研究の対象者の保護及び研究結果の信頼性に及ぼす影響（重大性）、リスク顕在化の頻度（起こりやすさ）、イシューの検出性（検出の容易さ）を基準としてリスクを評価する手法が多く用いられる。
- ・ 研究に依存しないリスクに対しては標準的な対応を決めておき、研究の準備段階では1つ1つ議論せず、研究特有項目について議論すると効率的である。

5.4 ステップ 4: リスクのコントロール (RBA 手順書 p4)

<実施時期>

研究の準備段階 (ステップ 3 終了時点) ~ 研究の終了

<目的>

リスク評価の結果により決定した低減すべきリスクに対して、リスクを低減するための方策を検討し、研究開始前にリスクを受け入れ可能なレベルにまで低減するための手順を示すことを目的とする。

<ポイント>

受け入れ可能なリスクの範囲及び低減すべきリスクに対してどのようなコントロールをするかを決定し、該当するリスクのリスク責任者を設けることで、リスクごとに誰が責任をもって監視するかが明確となり、リスクが顕在化した際に迅速かつ確実に対応することができる。また、リスク担当者を予め決めておくことで、複数の範囲にまたがったリスクの場合に誰も監視していなかったという事態を防ぐことができる。

<インプット>

リスク管理表 (リスクの評価結果)

<手順> (RBA 手順書 6.4 リスクのコントロール)

- (1) 研究責任医師 (研究代表医師) 又は研究分担者は、「6.3 リスクの評価」で行った評価結果により、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し、リスク管理表に記載する。
- (2) 研究責任医師 (研究代表医師) 又は研究分担者は、低減すべきリスクに対して低減策 (研究計画書の変更、症例報告書や記載の手引きの工夫、モニタリングでの対応等) を検討し、リスク管理表に記載する。
- (3) 研究責任医師 (研究代表医師) は、低減策をモニタリング計画書等適切な文書に反映する。

- (1) 研究責任医師 (研究代表医師) 又は研究分担者は、挙げられたリスクについて受け入れ可能か (経過観察のみとすることが可能か)、低減策が必要かを検討し、リスク評価結果の優先度を参考に、高い順に対応策を考える。検出が容易であり、しばらく様子を見る場合は、受け入れ可能としてもよい。
- (2) 研究責任医師 (研究代表医師) 又は研究分担者は、低減策を具体化するために、リスク管理表の「低減策」「低減策を記載する文書」に記載する。
- (3) 例えば、(2) でリスク管理表に記載した低減策の中で、モニタリングで対応できることがあれば、その内容をモニタリング計画書に反映する。

<アウトプット>

リスク管理表又はモニタリング計画書等の該当する計画書（低減策）

<具体例>

【リスクの受容/低減の例】

リスク	レベル (数値が高いほどリスクが高い)			優先度	受容/ 低減*	低減策
	頻度 (1～5)	影響 (1/5/10)	検出性 (1～5)			
登録基準を満たしていない者が登録される	2	10	2	40	低減	研究計画書作成者が研究計画書の登録基準の記載を明確にする。
入力項目が多く入力ミスが発生する	3	10	2	60	低減	入力項目がわかりやすく、入力しやすい構成となるよう、症例報告書を設計する。
中央測定した検査データをタイムリーに確認できない	3	5	1	15	受容	-

*受容：受け入れ可能なリスク/低減：低減すべきリスク（受け入れ可能なレベルを決めておく）

<注意点>

- ・ リスクの低減策はリスクの重要性に見合ったものとし、リスクが受け入れ可能なレベルになるよう、プロセス管理を重視した低減策を検討する。
- ・ 完全に取り除くことができないリスクがあることに留意し、低減策を講じた後に残ったリスクが受け入れ可能か決定する。受け入れ可能か決定するにあたり、リスク管理表の「影響（重大性）」「頻度」「検出性」「優先度」「低減策実施後の残存リスク」を使用して評価することも可能である。
- ・ リスク低減策を行った上で尚、受け入れ可能でないリスクについては、実施中のリスクレビュー等で継続したリスク状況確認を実施する。また、受け入れ可能なレベルに低減したリスクについても、リスクレベルが上昇していないか（対策が有効でその有効性が維持されているか）を継続的に監視する必要がある。

5.5 ステップ 5: リスクコミュニケーション (RBA 手順書 p4)

<実施時期>

研究の準備段階 (ステップ 1 開始時点) ~ 研究の終了

<目的>

研究の実施期間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係る関係者及び当該活動により影響を受ける者に対し、品質マネジメントの内容を伝達、共有することを目的とする。

<ポイント>

各担当者で履行する品質マネジメント活動を文書化し、適切に伝達・共有する。

<インプット>

- ・各プロセスにおいて検討された品質マネジメントに係る活動の計画
- ・実施された品質マネジメント活動の結果

<手順> (RBA 手順書 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) 又は研究分担者は、研究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、リスク管理表が研究に関わる者に共有されていることを確認する。
- (2) 研究責任医師 (研究代表医師) 又は研究分担者は、予め作成したコミュニケーション計画に従い、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に反映しておく。

- (1) 研究責任医師 (研究代表医師) 又は研究分担者は、コミュニケーションをとる文書として、リスクの一元管理が可能な「リスク管理表」を使用することができる。リスクコミュニケーションはステップ 1~4, 6 で説明するいずれのプロセスにおいても実施される。
- (2) 研究責任医師 (研究代表医師) 又は研究分担者は、当該活動により影響を受ける者に対し、適切に情報を伝達することが求められる。伝達された情報に対する疑義や指摘については、必要に応じて報告を行った者にもフィードバックを行い、リスクレビュー及び継続的な品質マネジメント活動を促進する。

リスクコミュニケーションのプロセスを適切に行うことにより、各品質マネジメント活動の結果が当該該当する研究に関連する各種文書の作成や更新につながることから、必要な情報が必要な者に適切な時期にもれなく共有されるよう、伝達すべき情報毎に、伝達元 (発信者)、伝達相手、伝達方法 (様式、手段等) を予め決定し、関係者の合意を得ておくこ

とが重要である。

尚、リスクコミュニケーションは品質マネジメント活動の一環であり、リスクコミュニケーションの結果もまた他の品質マネジメント活動のインプットになり得ることから、その記録としてコミュニケーションログ（会議録、メール配信記録等）を作成することは重要である。

<アウトプット>

- ・ リスク管理表（品質マネジメント活動に関連する本研究の各種文書（作成・更新））
- ・ コミュニケーションログ

<具体例>

A) 共有すべき文書

文書名	目的	頻度	共有先	書式・媒体	発信者
リスク管理表	品質管理方法の共有 リスクレビュー結果の共有	随時	関係者	文書・Email	研究責任医師
疾病等報告書	安全性情報の共有、注意喚起	報告受領後 14 日以内	関係者 実施医療機関	安全性情報共有システム	安全性情報担当者
...					

※報告毎に共有する際の条件を設定することも考え得る

B) 会議体

会議体	目的	参加対象	頻度	主催者
リスクレビュー会議	リスクの評価 リスクマネジメントプロセスの見直し	関係者	月 1 回及び必要時	研究責任医師
月次定例会議	進捗状況の共有 リスクレビュー結果の共有	関係者	月 1 回 (定期開催のリスクレビュー会議後)	研究責任医師
...				

<注意点>

- ・ 研究の特性や関係者の役割及び責任並びに研究への関与の程度を考慮し、情報の伝達漏れや伝達の遅延を防ぐとともに、不要な情報が多く伝達されることが無いよう、どの情報を誰にどのような手段で伝達するかを定める必要がある。

5.6 ステップ 6: リスクレビュー (RBA 手順書 p4)

<実施時期>

研究の開始～研究の終了

<目的>

リスクコントロール手段の有効性及び妥当性が維持されていることを確認することを目的とする。

<ポイント>

リスクレビューは、品質マネジメントシステム全体を見直すものである。新たなリスクの発生の有無もあわせて関係者で最新の知識及び経験を踏まえて、定期的にリスクレビューすることが重要になる。

<インプット>

- ・ リスク管理表
- ・ 低減策を実行した結果を示した文書、表等

例：中央モニタリングレポート

<手順> (RBA 手順書 6.6 リスクレビュー)

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">(1) 研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者は、リスク管理表に記載されたリスクが問題になっていないか、低減策が実行されているか、新たなリスクが発生していないかを定期的にレビューする。(2) リスクレビューにより、予期しない問題があった場合、研究責任医師（研究代表医師）及び分担研究者は、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）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。(3) 研究責任医師（研究代表医師）又は研究分担者は、レビュー結果をリスク管理表に記載する。 |
|--|

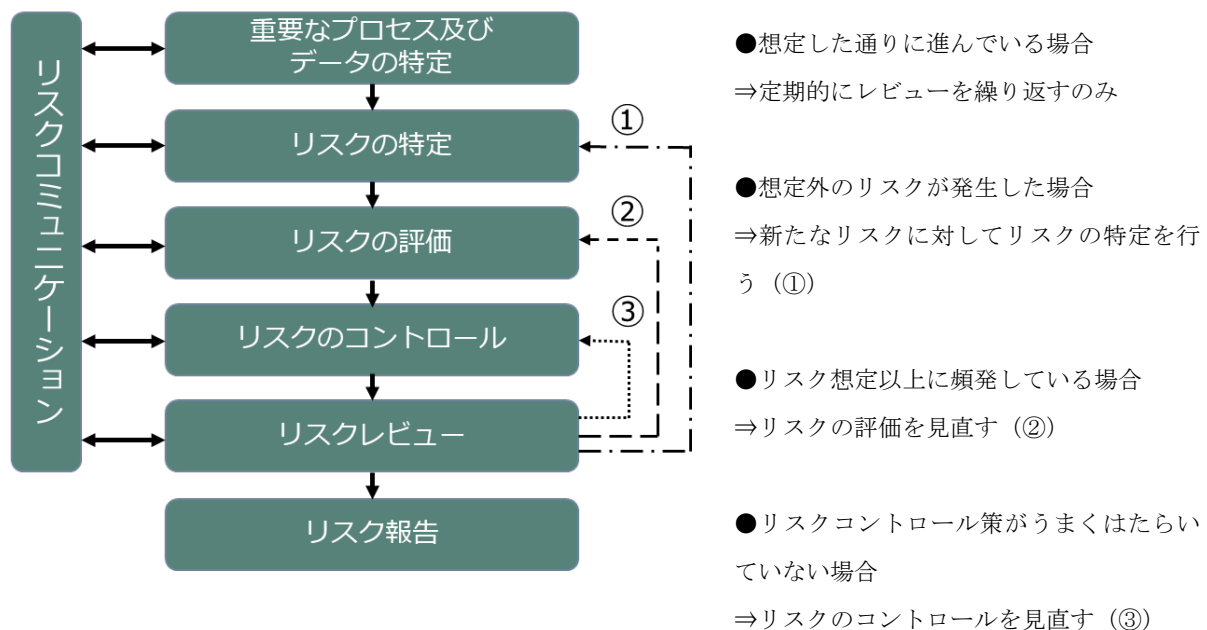
- (1) 前回より優先度が上がっている場合、研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者は、新たな対応策を考え実行する。また、研究開始前に想定していなかった新たなリスクが発生していないか、洗い出し漏れのリスクがないかを確認する。
- (2) 研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者は、(1)で確認した結果、CAPAを検討する場合は、イシューに関しての詳細な情報を収集し、根本原因（Root Cause）を特定する。適切な CAPA を作成するためには、体系的なアプローチにより、イシューの根本原因を分析（Root Cause Analysis）し、正確に把握することが必須である。

CAPA 作成の際は既に開始している対応の妥当性についても検討する。

症例報告書からの抽出データをレビューする場合、リスクがコントロールできているかどうかの数値の許容範囲（受容する範囲）を予め定義しておくことを推奨する。許容範囲を超えている場合は、低減策を変更するか、徹底して実行する。

手順書や文書への修正・追記を行った場合は、関係者への周知や必要な手続きを実施する。

- (3) 研究責任医師（研究代表医師）又は研究分担者は、レビュー結果をリスク管理表の「重大な 이슈かどうか（CAPA 実行が必要か）」「原因」「対応策」「新たなリスクの発生の有無」に記載する。



治験における品質マネジメントシステム (QMS) について,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 特別プロジェクト 2 編,2017.Sep 2018.Apr (公開用として一部改訂) より引用一部改変

<アウトプット>

リスク管理表又は該当する計画書（レビュー結果）

<具体例>

【重大な不適合とは？】

研究計画、実施および報告段階において生じた、以下の事項に著しく影響を及ぼすと考えられる研究計画書および手順書、臨床研究法を含む法規制からの逸脱

- ・ 臨床研究の対象者の保護（人権、安全および福祉）
- ・ 研究結果の信頼性

(例示)

- ・ 規制当局への研究計画の提出漏れ
- ・ 認定臨床研究審査委員会で承認を受けた医療機関以外での研究実施
- ・ 文書同意を取得せずに研究を開始
- ・ 繰り返し行われた不適格者の組入れ
- ・ 誤って他の臨床研究に用いる医薬品等を臨床研究の対象者に投与
- ・ 盲検性の保持が疑われる事例
- ・ データまたは記録・文書の捏造、虚偽の報告
- ・ 未知死亡副作用症例についての規制当局への報告漏れ
- ・ 総括報告書における重大または広範な誤り

【Root Cause Analysis の方法】

- ・ “なぜなぜ 5 回 “技法
- ・ 故障モード・影響解析 (FMEA : Failure Mode and Effect Analysis)
- ・ 故障の木解析 (FTA : Fault Tree Analysis)
- ・ 特性要因図 (魚の骨線図)
- ・ パレート分析
- ・ 根本原因マッピング

JIS Q 31010:2012 リスクマネジメントーリスクアセスメント技法,一般財団法人日本規格協会,平成 24 年 4 月 20 日制定より引用

【Issue Tracking Log の例】

発生した 이슈 と CAPA を関連付けるための ID を持たせることが望ましい。

研究計画書 No. xxx-yyyy

イシューの特定 ～ 重要度評価										
記載者		特定		重要度評価				重要度評価の承認		
No.	氏名	記載日	発生日	内容	該当プロセス	重要なプロセス及びデータ	重要度分類	判断理由	氏名	承認日
1	●● CRC	20XX/○/△	20XX/○/△	FEV1 測定が規定時間内に実施できなかった。	有効性評価 (主要)	Yes	重要	・主要評価項目であり、研究結果の信頼性への影響度が高い	上司 管次郎	20XX/○/△

根本原因分析 ～ CAPA の計画											
記載者		根本原因分析		CAPA の計画		CAPA 計画の承認		CAPA の進捗状況		Closure の承認	
氏名	記載日	要否	分析結果	内容	完了予定時期	氏名	承認日	進捗状況	完了日	氏名	承認日
●● CRC	20XX/○/△	要	①スパイロメーターの搬入が 1 施設 1 台のみ ②生理機能検査室をはじめ、各部門スタッフのリソース状況を評価・共有するプロセスがない	①予備の機器を搬入する ②月 1 回の各部門担当者会議で、業務プロセスだけでなく各部門のリソース状況も評価・共有する。必要に応じて部門長と責任医師も参加する	20XX/○/△ (①はペイオフマトリックスを用いた評価の結果、採択しないこととした)	上司 管次郎	20XX/○/△	完了	20XX/○/△	上司 管次郎	20XX/○/△

今日から始める！医療機関で行う臨床試験のプロセス管理, 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会
タスクフォース 2, 2021 年 7 月より引用一部改変

< 注意点 >

- 研究の実施において、臨床研究法及び同施行規則、研究計画書等から逸脱が生じた場合には、逸脱 (問題) の大きさに拘わらず、原因を分析し、再発防止措置を講じることが必要であるが、重大な影響を及ぼす不適合に対しては、組織として取り組むための体制・プロセスが必要である。(重大な不適合については、具体例を参照)

5.7 ステップ 7: リスク報告 (RBA 手順書 p4)

<実施時期>

研究の終了後

<目的>

研究を通じて臨床研究の対象者の安全性がどのように保証され、データの品質がどのように維持されたかを示すことを目的とする。

<ポイント>

実施した定期的なリスクレビューのうち、臨床研究の対象者の安全性及び研究結果の信頼性に影響を与える可能性のある重要な逸脱やその原因の特定と講じた対応策等を要約することとなるため、関係者とコミュニケーションをとり、報告に必要な内容が網羅されるよう、リスクレビュー結果をまとめておくとよい。

<インプット>

リスク管理表又は該当する計画書 (レビュー結果)

<手順> (RBA 手順書 6.7 リスク報告)

(1) 研究責任医師 (研究代表医師) は、リスクレビューで報告された結果についてまとめ、定期報告書等で必要に応じて報告する。

(1) リスクレビューの結果、臨床研究の対象者の保護又は結果に影響する重大な内容が報告された場合、研究責任医師 (研究代表医師) は、必要に応じて適切な文書にて報告をする。

<アウトプット>

リスク報告を記載した文書

<注意点>

- ・ リスク報告には、重要ではない詳細な情報や軽微な問題の詳細を含めないようにする。

6.参考文献

- 1) 臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000163413.pdf>
- 2) 臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）
<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000524508.pdf>
- 3) 「「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」の改正について
令和元年 7 月 5 日 薬生薬審発 0705 第 3 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
<https://www.pmda.go.jp/files/000230974.pdf>
- 4) Integrated Addendum to ICH E6 (R1) : Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2)
2016 年 11 月 9 日
<https://www.pmda.go.jp/files/000231047.pdf>
- 5) GCP リノベーションセミナー－ICH 最新動向と ICH E6 (R3) 概要説明－「ICHE6 (R3) の背景・概念」（2020 年 12 月 17 日）
<https://www.pmda.go.jp/files/000238081.pdf>
- 6) 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
令和元年 7 月 5 日 薬生薬審発 0705 第 5 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
<https://www.pmda.go.jp/files/000230971.pdf>
- 7) 品質リスクマネジメントに関するガイドライン
平成 18 年 9 月 1 日 薬食審査発第 0901004 号 薬食監麻発第 0901005 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長
<https://www.pmda.go.jp/files/000155974.pdf>
- 8) ICH-Q9 品質リスクマネジメント ブリーフィング・パック
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0050.html>
- 9) ICH-E8(R1) 臨床試験の一般指針 ガイドライン（案） ICH プロセスのステップ 2 における意見募集のための公開版（2019 年 5 月 8 日版）
<https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000187470>
- 10) 臨床試験における QMS の実装に向けた実践的な取り組み～ケーススタディを用いた品質管理ツールの現場での活用事例～
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2018 年 7 月
<https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc000000bxq4-att/qms-attack.pdf>
- 11) ICH E6(R2)研修資料 治験における品質マネジメントシステム（QMS）について
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 特別プロジェクト 2 編 2017.Sep 2018.Apr（公開用として一部改訂）
<https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc0000005gwy->

[att/ich_e6_r2_2.pptx](#)

12) ICH E6(R2)研修資料 Risk Management について

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 特別プロジェクト 2 編 2017.Sep
2018.Apr (公開用として一部改訂)

https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc0000005gwy-att/ich_e6_r2_3.pptx

13) 今日から始める！医療機関で行う臨床試験のプロセス管理

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 2021 年 7 月

https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/clinical_trial_pm.html

14) Meeker-O'Connell, Ann, et al. (2016) “TransCelerate’s Clinical Quality Management System: From a Vision to a Conceptual Framework” Therapeutic Innovation & Regulatory Science, Vol.50(4), 397-413

<http://dij.sagepub.com/content/50/4/397.full.pdf+html>

15) Risk-Based Quality Management: Quality Tolerance Limits and Risk Reporting
TransCelerate BioPharma Inc.

<https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2017/09/Risk-Based-Quality-Managment.pdf>

16) How Does Clinical Trial Site Monitoring Work Under a Risk Based Monitoring Approach?
TransCelerate BioPharma Inc.

<https://www.transceleratebiopharmainc.com/rbminteractiveguide/how-does-clinical-trial-site-monitoring-work-under-a-risk-based-monitoring-approach/the-transcelerate-model/>

17) Risk Based Monitoring Solutions

TransCelerate BioPharma Inc.

<https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/risk-based-monitoring-solutions/>

18) Risk Assessment and Categorization Tool (RACT) Template

TransCelerate BioPharma Inc.

<https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/risk-based-monitoring-solutions/>

19) Risk-Based Monitoring Toolbox

European Clinical Research Infrastructure Network

<https://ecrin.org/tools/risk-based-monitoring-toolbox>

20) 実施医療機関におけるこれからの品質管理－リスクに基づく取組みの視点から－

日本 QA 研究会 GCP 部会

https://www.jsqa.com/seikabutsu/open/gcp_bukai/c-4-a-rba_20180308/

21) 松山琴音 (2019) 「臨床研究における品質確保－Risk based Approach と Quality by Design－」医療機器学 Vol.89, No.4

22) 治験 PM/QMS ポケット資料集

23) ISO9001 品質マネジメントシステム入門

- 24) 勝俣良介 (2017) 「世界一わかりやすいリスクマネジメント集中講座」ニュートン・コンサルティング株式会社
- 25) JIS Q 31010:2012 リスクマネジメントーリスクアセスメント技法,一般財団法人日本規格協会,平成 24 年 4 月 20 日制定

7.改訂履歴

版番号	改訂日	改訂理由／内容
1.0 版	2022 年 3 月 30 日	新規作成
2.0 版	2024 年 2 月 9 日	重要なプロセス、データに関する記載の見直し／説明書全体の記載整備

8.参考資料

(6. 参考文献のうち、品質マネジメント、RBA について明記した国内省令・通知を付録として記す。)

8.1「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」の改正について(一部抜粋)

(令和元年 7 月 5 日 薬生薬審発 0705 第 3 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長)

(該当箇所：太字記載)

(業務手順書等)

第 15 条の 2

自ら治験を実施しようとする者は、治験実施計画書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存その他の治験の実施の準備及び管理に係る業務に関する手順書を作成しなければならない。

2 自ら治験を実施しようとする者は、医師、歯科医師、薬剤師その他の治験の実施の準備及び管理に係る業務を行うことにつき必要な専門的知識を有する者を確保しなければならない。

〈第 1 項〉

1 自ら治験を実施しようとする者は、治験の準備に係る治験実施計画書の作成、治験薬概要書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集などの業務、治験の管理に係る治験薬の管理、副作用情報等の収集、モニタリング及び監査の実施、総括報告書の作成及び記録の保存などの業務について手順書を作成すること。

2 第 1 項の「手順書」とは、治験に係る業務が恒常的に適正に実施されるよう標準的な手順を定めた文書である。なお、第 15 条の 7 第 5 号及び第 6 号、第 26 条の 2 第 6 項、第 26 条の 5 第 2 項、第 26 条の 7 第 1 項、第 26 条の 9 第 1 項等における「手順書」も同じ意味である。なお、本条の以下の解説において自ら治験を実施する者とあるのは、自ら治験を実施しようとする者を含むものである。

3 多施設共同治験において、自ら治験を実施する者のうち治験責任医師と治験調整医師で分担して治験の実施の準備及び管理に係る業務を行う場合には、あらかじめ、業務の分担等を手順書に定めておく等により両者が行う業務を明確にしておくこと。なお、明確にされていない業務については、自ら治験を実施する者のうち治験責任医師である者が行うこと。また、治験調整医師に分担された業務についても、治験責任医師が把握できるようにしておくこと。

4 自ら治験を実施する者は、治験の全ての過程において品質マネジメントのためのシステムを履行し、被験者保護及び治験結果の信頼性確保に必要不可欠な活動に重点的に取り組むものとする。

る。

品質マネジメントには、治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が、本基準及び治験実施計画書を遵守して行われることを保証するために、手順書に基づく品質保証及び品質管理のほか、以下のものが含まれる。

- ・効率的な治験実施計画書のデザイン
- ・データ収集及び処理に関するツール及び手順
- ・意思決定に不可欠な情報の収集

治験の品質保証及び品質管理のために使用する方法は、治験固有のリスク及び収集する情報の重要性に対して釣り合いのとれたものとすべきである。

また、自ら治験を実施する者は、実施した品質マネジメントについて総括報告書に記載すること。

このほか、品質マネジメントの詳細については、「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」（令和元年7月5日付け薬生薬審発 0705 第5号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）を参照のこと。

なお、「治験の品質保証」とは、治験の実施、データ作成、文書化（記録化）及び報告が、治験実施計画書及び本基準を遵守していることを保証するために設定された計画的かつ体系的な全活動をいう。また、「治験の品質管理」とは、治験関連の活動の質に求められる事項を充足しているか否かを検証するために治験の品質保証システムの一環として行われる実務的な手法及び活動をいう。

5 自ら治験を実施する者は、治験に関連する全てのデータの信頼性とその適正な処理を保証するために、データ取扱いの各段階に品質管理を適用すること。

6 自ら治験を実施する者は、治験に係る検体等の検査機関（実施医療機関の検査室等を含む。）において、検査が適切に実施されて治験に係るデータが信頼できることを保証するため、当該検査機関における精度管理等を保証する記録等を確認すること。なお、確認すべき検査の範囲や具体的な確認方法は、各検査データの当該治験における位置づけ（主要評価項目であるかどうか等）を考慮すること。

7 自ら治験を実施する者は、第26条の2第6項に基づき、実施医療機関の治験薬管理者が治験薬の取扱い及び保管、管理並びにそれらの記録に際して従うべき指示を記載した手順書を定めること。当該手順書には、治験薬の受領、取扱い、保管、管理、処方並びに未使用治験薬の被験者からの返却及び自ら治験を実施する者による処分が、適切かつ確実に行われるように規定すること。

8 自ら治験を実施する者が作成すべき記録の保存に関する手順書には、実施医療機関及び当該治験に係る審査を行った治験審査委員会において保存すべき記録（第34条及び第41条参照）に

ついて、その保存の必要がなくなった場合には、その旨を実施医療機関の長及び実施医療機関の長を経由して治験審査委員会の設置者に通知することを含むこと。

なお、第 26 条の 10 第 2 項及び第 3 項に規定する治験の中断又は中止に関する自ら治験を実施する者から実施医療機関の長への文書による通知に関する事項（当該通知を受けた実施医療機関の長から治験責任医師及び治験審査委員会等への通知については、第 40 条第 2 項に規定されている。）及び当該被験薬に係る製造販売承認を得た場合に、治験薬提供者から自ら治験を実施する者へのその旨が通知されるよう、治験薬提供者と契約を締結するなど必要な措置を講じることについても規定されている必要がある。

（１）自ら治験を実施する者は、治験を中止又は中断する場合には、実施医療機関の長にその旨とその理由の詳細を速やかに文書で通知すること（第 26 条の 10 第 2 項参照）。

（２）自ら治験を実施する者は、当該治験により収集された臨床試験の試験成績に関する資料が法第 14 条第 3 項に規定する申請書に添付されないことを知り得た場合には、その旨とその理由の詳細を実施医療機関の長に速やかに文書で通知すること（第 26 条の 10 第 3 項参照）。

（３）実施医療機関の長は、自ら治験を実施する者が治験の中止又は中断若しくは当該治験により収集された臨床試験の試験成績に関する資料を法第 14 条第 3 項に規定する申請書に添付しないことを知った旨を通知してきた場合には、治験審査委員会等に対し速やかにその旨を文書で通知するとともに、中止又は中断について文書で詳細に説明すること（第 40 条第 2 項及び第 3 項参照）。

（４）治験薬提供者は、自ら治験を実施する者が治験を実施した治験薬に係る医薬品についての製造販売承認申請に関する情報を自ら治験を実施する者に提供すること。

9 自ら治験を実施する者は、治験分担医師に症例報告書の変更又は修正に関する手引きを提供すること。

10 自ら治験を実施する者は、当該治験を実施する実施医療機関以外の全ての関連施設及び原資料等の全ての治験関連記録を、自ら治験を実施する者が指定したものによるモニタリング及び監査、並びに治験審査委員会及び規制当局による調査のための直接閲覧が可能であるように全ての関係者との合意を治験が開始される前に得ておくものとし、これに関する規定が手順書に定められていること。

11 自ら治験を実施する者は、実施医療機関及び治験に係るその他の施設又は自ら治験を実施する者のスタッフが本基準、治験実施計画書及び手順書を遵守していない場合には、遵守を確保するべく迅速な措置を講じること。被験者保護や治験結果の信頼性に重大な影響を与える又は与えるおそれがある不遵守が発覚した場合には、自ら治験を実施する者は、根本原因を分析し、適切な是正措置及び予防措置を講じること。

〈第 2 項〉

1 「治験の実施の準備及び管理に係る業務を行うことにつき必要な専門的知識を有する者」と

は、治験に関する医学的な問題について適切な助言を行う医学の専門家、並びに治験実施計画書、治験薬概要書等の作成・改訂、データの取扱い、統計解析の実施、総括報告書の作成等、治験の全過程を通じて活用されるべき実施医療機関内部及び外部の 32 専門家（例：生物統計学者、臨床薬理学者等）を含むものである。

2 自ら治験を実施する者は、治験に関する業務の総括的な監督、治験実施計画書、症例報告書の見本（治験実施計画書において、症例報告書に記載すべき事項が十分に読み取れる場合は、当該治験実施計画書をもって症例報告書の見本に関する事項を含むものと解してよい。）及び治験薬概要書の作成及び改訂、データの取扱い、検証及び統計解析の実施並びに治験の中間報告書（必要な場合）及び総括報告書等の作成等、治験の全過程を通じ、適格な者（例：生物統計学者、臨床薬理学者）を活用すること。

3 自ら治験を実施しようとする者は、治験の準備において治験に関連する全ての業務を確定し、適格な者に割り当てること。

（モニタリングの実施）

第 26 条の 7 自ら治験を実施する者は、モニタリングに関する手順書を作成し、第 27 条第 1 項の治験審査委員会の意見を踏まえて、当該手順書に従って、モニタリングを実施させなければならない。 2 モニターは、モニタリングの対象となる実施医療機関においてその対象となる治験に従事してはならない。 3 第 1 項の規定によりモニタリングを実施する場合には、実施医療機関において実地に行わなければならない。ただし、他の方法により十分にモニタリングを実施することができる場合には、この限りではない。

〈第 1 項〉

1 自ら治験を実施する者は、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上が図られていること、治験が最新の治験実施計画書及び本基準を遵守して実施されていること、治験責任医師又は治験分担医師から報告された治験データ等が正確かつ完全で原資料等の治験関連記録に照らして検証できることを確認するため、モニタリングを実施させること。

2 自ら治験を実施する者は、治験のモニタリングの実施に当たって、優先順位を考慮し、リスクに基づく体系的な取組を策定すべきである。リスクに基づくモニタリングについては、「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」（令和元年 7 月 5 日付け薬生薬審発 0705 第 7 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）を参照のこと。モニタリングの有効性及び効率性を改善する様々な取組みを許容することを意図し、本項で説明するモニタリングの範囲及び内容は、柔軟なものとしている。自ら治験を実施する者は、オンサイトモニタリング、オンサイトモニタリングと中央モニタリングの組合せ又は、正当な場合には、中央モニタリングを選択することができる。自ら治験を実施する者は、選択したモニタリング戦略の根拠を文書化

すべきである（モニタリング計画書への記載等）。

3 自ら治験を実施する者は、治験を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有するモニターを指名すること。

4 自ら治験を実施する者は、モニタリング、監査並びに治験審査委員会及び規制当局の調査時に治験責任医師及び実施医療機関が原資料等の全ての治験関連記録を直接閲覧に供することを、治験実施計画書又は他の合意文書に明記すること。

5 自ら治験を実施する者は、モニタリング、監査並びに治験審査委員会及び規制当局の調査時に、被験者の医療に係る原資料が直接閲覧されることについて、各被験者が文書により同意していることを確認すること。

6 自ら治験を実施する者は、モニターが実施医療機関及び治験の実施に係るその他の施設を訪問し、原資料を直接閲覧すること等により治験が適切にモニタリングされていることを保証すること。また、治験の目的、デザイン、盲検性、被験者に対する危険性のレベル、規模及びエンドポイント、当該実施医療機関及び治験の実施に係るその他の施設における実績等を考慮してモニタリングの適切な範囲及び方法を決定することとし、被験者保護及びデータの完全性に関する治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。なお、実施医療機関及び治験の実施に係るその他の施設において、治験の品質保証及び品質管理が適切に履行できる場合にあっては、必ずしも全ての治験データ等について原資料の照合等の実施を求めるものではないこととする。

7 モニターは、治験薬、治験実施計画書、説明・同意文書、自ら治験を実施する者の手順書及び本基準を熟知し、これに従うこと。

8 モニターは、治験審査委員会で承認された、自ら治験を実施する者が作成した手順書及び当該治験のモニタリングに関して自ら治験を実施する者が特に定める手順に従うこと。

9 モニターは、次の事項が当該治験及び当該治験の実施に係る施設に関して適切でかつ必要である場合には、自ら治験を実施する者の要求に従ってそれらを行うことにより、治験が適正に実施され、必要な事項が正確に記録されていることを保証すること。

（１）実施医療機関及び治験責任医師が治験を適切に実施するのに求められる要件を満たし、それが治験期間を通して維持されていること、また検査室や必要な装置及びスタッフを含む設備が、治験を安全かつ適正に実施するのに十分であり、それが治験期間を通して継続されていることを

確認すること。

(2) 治験薬に関し下記の点を確認すること。

① 保存期間、保存条件が許容できるものであり、治験期間を通して十分な量が入手されていること。

② 治験薬が適格な被験者のみに、治験実施計画書で規定された用量で投与されていること。

③ 被験者に対し、治験薬の適正な使用、取扱い、保存及び返却に関して必要な指示が与えられていること。

④ 実施医療機関及び治験の実施に係るその他の施設での治験薬の取扱い及び保管、管理が本基準及び自ら治験を実施する者の定めるところに従って適切に行われ、記録されていること。

(3) 治験責任医師等が実施医療機関の長の指示、決定及び承認された治験実施計画書に従って治験を実施していることを確認すること。

(4) 各被験者から、治験に参加する前に、治験への参加について自由意思による同意が文書により得られていることを確認すること。

(5) 治験責任医師が治験を適正に実施し、本基準を遵守するのに必要な治験薬概要書の最新版等全ての文書及びその他の供給物を受領していることを確認すること。

(6) 実施医療機関の長、治験分担医師、治験協力者及び治験薬管理者等が治験について十分情報を得ていることを確認すること。

(7) 治験責任医師、治験分担医師、治験協力者及び治験薬管理者等が治験実施計画書及び他の合意文書に基づいて治験における各々の役割を果たしており、このような役割を事前に取り決められた者以外に委任していないことを確認すること。

(8) 治験責任医師等が適格な被験者のみを治験に組み入れていることを確認すること。

(9) 正確かつ完全で、最新に至る原資料等の全ての治験関連記録が作成、保存されていることを確認すること。

(10) 実施医療機関の長及び治験責任医師又は治験分担医師が本基準で要求される全ての報告、通知及び提出を行い、それらの文書が正確、完全で、適切な時期に行われ、読みやすく、日付が記載されており、該当する治験を識別できることを確認すること。

(11) 症例報告書の内容と原資料等の治験関連記録類を相互に照合し、これらが正確であることを確認すること。その際、モニターは特に次の点を確認すること。

① 治験実施計画書が要求するデータが症例報告書に正確に記載され、それらが原資料と一致していること。

② 用量又は治療法の変更があった場合には、その全てが各々の被験者について記録されていること。

③ 有害事象、併用療法及び併発症が治験実施計画書に従って症例報告書に記載されていること。

④ 被験者が規定どおりに来院しなかった日、実施されなかった試験及び検査が症例報告書に明確に記載されていること。

⑤ 登録された被験者の全ての中止例、脱落例が症例報告書に記載され、その理由等が説明されていること。

(12) 治験責任医師に、症例報告書の記載ミス、記載漏れ又は判読不能事項を全て知らせること。また、適切な修正、追記又は削除がなされ、日付が記入され、それらが重大な場合にはその理由等が説明されており、かつ治験責任医師又は症例報告書を作成した治験分担医師によって、押印又は署名されていることを確認すること。

(13) 全ての有害事象が、治験実施計画書、治験審査委員会及び本基準によって要求されている期間内に適切に報告されていることを確認すること。

(14) 実施医療機関において保存すべき文書又は記録をそれぞれの保存責任者が保存していることを確認すること。

<第2項>

1 自ら治験を実施する者は、実施医療機関に属する者をモニターに指定する場合には、当該治験の実施（実施の準備及び管理を含む。）に従事しない者を選任すること。なお、実施医療機関外部にモニタリングを委託することも可能である。

<第3項>

1 モニタリングは、治験開始前、実施中及び終了後に実施医療機関及び治験に係るその他の施設において実地に行う必要がある。

2 「他の方法により十分にモニタリングを実施することができる場合」とは、例えば、治験責任医師等又は治験協力者等の会合及びそれらの人々に対する訓練や詳細な手順書の提供、統計学的にコントロールされた方法でのデータの抽出と検証、治験責任医師等との電話、ファックス等による連絡等の手段を併用することにより、治験の実施状況を調査し把握することが可能かつ適当である場合である。

8.2 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)

1. 背景

モニタリング及び監査に代表される品質管理及び品質保証は、治験の品質を確保するに当たって重要な役割を担っている。そして、品質管理及び品質保証をより効果的に活用して治験の品質を担保するためには、適切な体制を構築し、これらを包括的なプロセスのもとで実施すること（品質マネジメント）が必要である。また、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。今般改定された ICH-E6 (R2) ガイドラインにおいても、品質管理及び品質保証を包括する概念として品質マネジメントの考え方が整理され、治験依頼者及び自ら治験を実施する者における治験の計画段階からの効率的・革新的な品質確保への取組が奨励されている。

2. 品質マネジメントの実施

品質マネジメントの前提として、以下の点に留意すること。

- ・ 治験のあらゆる局面におい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こと
- ・ 治験実施計画書、症例報告書の様式その他業務関連文書は、簡潔明瞭で一貫したものにすること

治験の品質マネジメントシステムでは、以下に記載するリスクに基づく取組を利用するものとする。

(1) 重要なプロセス及びデータの特定制

治験実施計画書の作成において、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 治験の重要なプロセス及びデータに対するリスクを特定する。リスクは、システムレベル（標準業務手順書、電子データ処理システム、人員等）及び治験レベル（治験デザイン、データの収集、同意取得プロセス等）の両レベルで検討する。

(3) リスクの評価

以下の点を考慮して、既存のリスクコントロールを前提として、特定したリスクについての評価を行う。

- 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

低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。受入れ可能なレベルまでリスクを低減するために実施する取組は、リスクの重要性に見合ったものとする。リスクの低減措置は、治験実施計画書のデザイン及び実施、モニタリング計画書、役割及び責務を規定する当事者

間の合意、標準業務手順書の遵守を確保する体系的な措置並びにプロセス及び手順に関するトレーニングに組み込むことができる。被験者の安全性及び治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、変数の医学的特性及び統計学的特性並びに治験の統計学的デザインを考慮し、品質許容限界を事前に規定する。規定された品質許容限界からの逸脱の検出は、低減措置の必要性を検討する契機となる。

（５）リスクコミュニケーション

品質マネジメント活動を文書化する。治験の実施期間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係る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

履行した品質マネジメント活動の効果及び妥当性が維持されているか否かを確認するため、最新の知識及び経験を踏まえて、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

総括報告書において、治験で履行した品質マネジメントの取組を説明し、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を記載する（「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」（平成８年５月１日付け薬審第 335 号厚生省薬務局審査課長通知）の「9.6 データの品質保証」）。