

Risk Based Approach 実施のための説明書

- 治験レベル（GCP レベル） -

第 2.0 版（2024 年 2 月 9 日作成）

目次

1. 背景.....	2
2. 略語・用語の定義.....	3
3. 実施体制	5
4. 品質方針及び品質目標.....	6
5. RBA の手順について.....	7
5.1 ステップ 1：重要なプロセス、データの特定（RBA 手順書 p4）	9
5.2 ステップ 2：リスクの特定（RBA 手順書 p4）	12
5.3 ステップ 3：リスクの評価（RBA 手順書 p5）.....	16
5.4 ステップ 4：リスクのコントロール（RBA 手順書 p5）	22
5.5 ステップ 5：リスクコミュニケーション（RBA 手順書 p5）	26
5.6 ステップ 6：リスクレビュー（RBA 手順書 p6）	31
5.7 ステップ 7：リスク報告（RBA 手順書 p6）	37
6. 参考文献	39
7. 改訂履歴	41
8. 参考資料	42
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）	42
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	49

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 -治験レベル（GCP 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、試験依頼者の責務として、臨床試験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、試験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規定された。また、試験の品質保証及び品質管理のために使用する方法是、試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るべきであることが明確化され、試験の Quality Risk Management (QRM) における Risk Based Approach (RBA) の導入が不可欠となった。

臨床試験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、さらに進めて試験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、被験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 -治験レベル (GCP 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
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（重要なプロセス及びデータ一覧、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

Secondary limits	パラメータ（試験レベルで評価される変数）が QTL に到達する可能性を最小限に抑えるための緩和策を講じるために設定する閾値 Secondary limits を設定することで、QTL に到達してしまった場合、事前に緩和策が講じられているため、その影響を最小限に抑えることができる
イシュー	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	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）
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

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）

	治験調整医師	プロジェクト リーダー (治験調整医師が 指名した者)	プロジェクト メンバー (治験調整医師 治験責任医師 治験分担医師 生物統計家 モニター データマネジャー CRC 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

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

治験調整医師、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。

治験調整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。

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、試験毎に設定する。

例) ヘルシンキ宣言、GCP を遵守し、試験を適切に実施する。

5.2 品質目標の設定

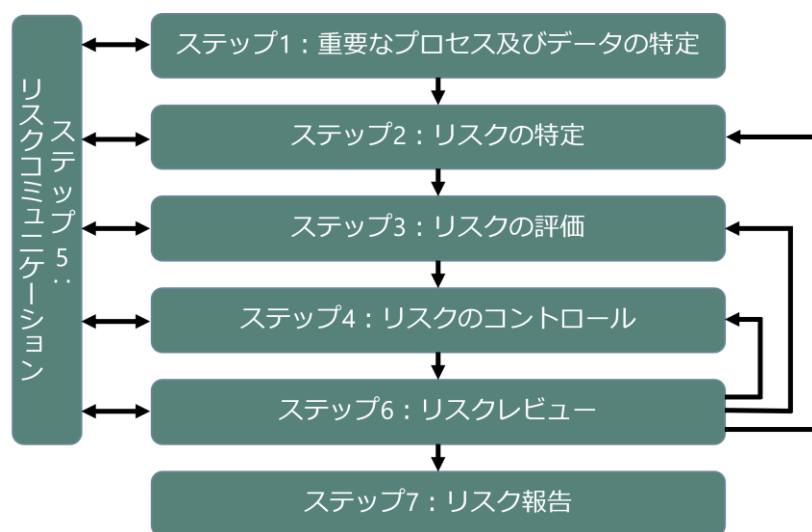
治験調整医師又はプロジェクトリーダーは、「5.1 品質方針の策定」で定めた品質方針を達成するため、品質目標を設定し、施設で定められた該当文書に文書化し、プロジェクトメンバーに伝達する。

品質目標は、品質方針と整合性のとれたものであり、実施する試験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、組織のリソースや試験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

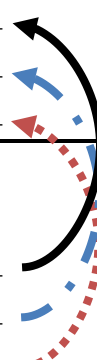
＜目的＞：なぜこのステップが必要か

＜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 -治験レベル（GCP 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 p4）

<実施時期>

試験の準備段階（治験実施計画書骨子作成時点）

<目的>

臨床試験におけるリスクとは、試験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、臨床試験の結果や解釈に影響を及ぼすプロセス及びデータ、即ち被験者保護及び臨床的意義、試験結果の信頼性確保の観点で好ましくない影響を及ぼしうるプロセス及びデータと定義する。治験実施計画書作成の第一ステップとして、試験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、治験実施計画書の被験者適格基準、試験治療、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、試験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。論文文化の際の表（Tables）・図（Figures）・一覧（Lists）イメージを描くことによって、当該試験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>

治験実施計画書骨子（骨子が作成された段階でこのプロセスを開始することが望ましいが、少なくとも最終化される前の治験実施計画書案の段階で開始する）、治験薬概要書、標準業務手順書及び各種計画書等に加え、論文文化の際の TFL 案

＜手順＞（RBA 手順書 6.1 重要なプロセス、データの特定）

- （１） 治験調整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） 治験調整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治験実施計画書骨子等の必要情報を提供する。
- （３） 治験調整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、治験実施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特定する。
- （４） 治験調整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、特定した実施プロセス及び収集されるデータから、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を特定する。
- （５） 治験調整医師又はプロジェクトリーダーは、特定した 重要なプロセス及びデータ一覧を作成する。
- （６） 治験調整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）で作成した重要なプロセス及びデータ一覧を考慮して、品質許容限界（QTL）のパラメータを試験開始前に定義し、QTL に記録する。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、Secondary limits を協議する。

- （１） 本段階におけるプロジェクトメンバーの選定にあたっては、試験実施計画の策定から実施に至るまでのプロセス及びデータを俯瞰するため、多様な領域の専門性を持ったメンバー（生物統計家、モニター、データマネジャー等）に参画を求めることを推奨する。
- （２） プロジェクトメンバーには、予め余裕を持って治験実施計画書骨子並びにリサーチクエスションの元となる論文等の情報を提供し、これらに目を通して参加するよう依頼しておくこと、協議がスムーズになる。
- （３） 試験の実施プロセス及び収集されるデータが、漏れなく適切に特定されることで、本来不要な手戻りなどの非効率を極力抑えることができる。
- （４） 特定された重要なプロセス及びデータが、なぜ当該試験で重要なのか、特定した理由を説明できるように記録する。また、重要なプロセス及びデータの特定までのプロセスを振り返ることができるように記録（検討時に使用した様式、会議の議事録等）を残しておくことを推奨する。
- （５） 試験実施計画の変更等により、必要となった場合には、重要なプロセス及びデータの見直しを行う。
- （６） 体系的な問題があるかどうかを評価するために、パラメータ（試験レベルで評価される変数）を定義する。また、Secondary limits は必須ではないため、必要性和その内容を協議する。

<アウトプット>

- ・ 重要なプロセス及びデータ一覧
- ・ QTL 定義書 (QTL のパラメータ)

<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、該当試験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、試験の進行に影響を与えた有害事象等)	・ 重要な安全性データの評価・測定の手順 ・ 重篤な有害事象の報告手順

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

【QTL のパラメータの例】

- ・ 登録基準に関する逸脱症例の割合
- ・ 同意撤回症例の割合
- ・ 主要評価項目データが欠測した症例の割合
- ・ 試験治療を早期中止した症例の割合
- ・ 追跡不能症例の割合

<注意点>

- ・ 試験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、被験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、試験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。
- ・ 特定された重要なプロセス及びデータが、なぜ重要なのか、試験毎に検討し、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 p4）

<実施時期>

試験の準備段階（ステップ1 終了時点）～試験の終了

<目的>

試験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）及び試験レベル（試験デザイン、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、被験者保護の観点や試験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、試験の質を担保しつつ試験実施に伴う人的・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が効果的、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>

- ・ 治験実施計画書骨子（同意取得プロセスを含む。また、骨子が作成された段階でこのプロセスを開始することが望ましいが、少なくとも最終化される前の治験実施計画書案の段階で開始する。）、標準業務手順書及び各種計画書、同意説明文書、治験薬概要書、症例報告書見本、症例報告書記載マニュアル等
- ・ 重要なプロセス及びデータ一覧

<手順> (RBA 手順書 6.2 リスクの特定)

- (1) 治験調整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、治験調整医師又はプロジェクトリーダーは、重要なプロセス及びデータを考慮してリスクを特定し、リスク管理表に記録する。

- (1) リスクの特定を行うためのリスクカテゴリー（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）毎の担当メンバーを決定する。メンバー決定に際し、当該試験の実施に関わるセクションを超えた、部門横断的なメンバー構成とすることを推奨する。
- (2) 役割の異なる者が多数参加する場合には、まずリスクの目線合わせを行い、リスクの挙げ方に個人差が出ないよう留意する。予め、重要なプロセス及びデータ一覧をメンバー間で共有することで、評価のばらつきを低減することができる。
- (3) リスクの洗い出しは、リスクカテゴリー毎に決められた担当メンバーが行うため、リスクカテゴリー毎に洗い出したリスクを全てのプロジェクトメンバーと共有し、検討する。
- (4) リスクを特定する際には、リスク、リスクの原因、リスクによる影響、試験特有のリスクであるかを考慮する必要がある。また、個人の主観が入るような記載は極力避け、断定的な表現を用いることを意識する。特定したリスクは、リスク管理表の「特定したリスク」に記録し、そのリスクが「試験特有かどうか」を記録する。

<アウトプット>

リスク管理表（特定されたリスク）＝ 被験者の保護及び試験結果の信頼性確保に影響を及ぼす重要なリスク因子

<具体例>

例 1) 登録基準の記載が複雑であり、対象としていない被験者が登録され、試験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被験者が登録される
	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つて、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	被験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試験中に妊娠が発生する可能性がある。重要なプロセス及びデータ	リスクの特定	
---	--------	--

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	治験実施計画書に妊娠/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、当該試験だけではなく、試験のパッケージとして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 p5）

<実施時期>

試験の準備段階（ステップ2 終了時点）～試験の終了

<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）が被験者の保護及び試験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>

《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顕在化した場合、当該試験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、当該試験のデータの完全性、被験者の安全性、GCP 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顕在化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）：リスクが顕在化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プロジェクトメンバー間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、それをプロジェクトメンバー全体で評価吟味していくという手法を推奨する。
- ・ リスクには、許容できるもの、予め決めた程度までは許容できるもの、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、等のように分類し、是正措置等に結び付けなければならない。

《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。

- 試験実施期間中に新たな規制要件の通知が発出された場合
 - 当該試験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
 - 試験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試験計画が変わった場合
 - 試験開始前に挙げられたリスク又は試験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、試験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。
 - ・ 試験実施施設等から他の試験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（特定されたリスク）

（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、レビュー結果報告書

<手順> (RBA 手順書 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）、頻度（起こりやすさ）、検出性（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) 治験調整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。

(1) ①リスクの評価

影響（重大性）とは、リスクが顕在化した場合に、被験者の保護、試験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、 이슈が検出される可能性を指す。

②リスクが対策済みの場合

体系的にリスクコントロール策が立案され、その対策が有効であると既に確認されている場合、既にコントロールされていると考え、その上でさらなるリスクがあるかを評価する。

例えば、試験薬投与中の被験者の妊娠に対するリスクに対しては多くの場合、選択除外基準として規定が設けられ、組み入れ前の妊娠検査が義務付けられている。このような予めの対策により、妊娠した被験者が組み入れられることは排除されるが、投薬中に妊娠する可能性は排除できない。したがって、このコントロールがなされた上でのリスクを評価する。

(2) ①リスクの定量化

具体例 1)や具体例 2)のようにリスクを影響、頻度、検出性について点数化する。このとき、リスクが重大な項目に高い点数付けをし、それぞれの点数を積算したスコアの大小を以て優先順位付けを行う。その際に、カテゴリー化された特定されたリスクに対して、リスクの評価基準を独自に定めることや、重みづけを行うことも可能で、試験の開発相や症例数、試験デザイン、イシューマネジメントの事例等を基に、客観的な事実に基づいて重みづけを行う。

または、具体例 3)のようにリスクの範囲を定性的な尺度（「大」「小」「高」「中」「低」等）を使って表現することもできるが、それらの記号はできるだけ詳細に定義されるべきである。これは、リスクレビュー等により、新規のリスクが特定され、リスクの優先順位付けを再度行う際に、低減すべきリスクと受け入れ可能なリスクのカットオフの設定に苦慮することがあるためである。

②リスクの評価基準の配点

リスク評価基準の配点は、各組織内で独自に作成することができる。例えば、項目に

よって基準の配点を变える等、目的に応じて変更することも可能である。ただし、同じ評価をしているにもかかわらず、プロジェクトメンバー間で配点異なることのないように、予め目線合わせをすることが必要である。

③評価結果の協議と決定

プロジェクトメンバーが各自評価した結果について協議し、リスクの優先順位を設定する。

リスクの優先順位は、スコアの大小を以て降順に決定する。リスクコントロールの必要性（優先度）を意思決定する際の指標となる。

同一評価であるものの、リスク低減の際のリソース配分が十分でない場合や、協議の末、評価結果が定まらない場合は、治験調整医師又はプロジェクトリーダーが最終的な評価結果を下す。

このようにして得られたリスク評価の結果は、低減すべきリスクと、受け入れ可能なリスクについて特定する、リスクコントロールにおける意思決定に必要な指標として用いることができる。

（３）①評価結果の協議と決定

（２）までで協議した評価結果を、治験調整医師又はプロジェクトリーダーがリスク管理表の「影響（重大性）」「頻度」「検出性」「優先度」に記録する。

尚、リスク管理表は当該試験での評価時期（評価日）を記録することで、試験実施期間中のリスクの傾向を評価することも可能となる。

<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 に抵触した被験者が登録される	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。

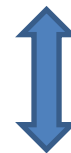
例 2)

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

- ・ 指標は過去の臨床試験等、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	・被験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	・治験実施計画書に妊娠/

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>

- ・ イシュー（リスクが顕在化したもの）が被験者の保護及び試験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。
- ・ 試験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、試験の準備段階では 1 つ 1 つ議論せず、試験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 p5）

<実施時期>

試験の準備段階（ステップ 3 終了時点）～試験の終了

<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、試験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) 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(治験実施計画書のデザイン/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) 治験調整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) 治験調整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、**Secondary limits** を記載した **QTL** 定義書を試験開始前に作成する。

- (1) 挙げられたリスクについて、点数化または大中小等のリスク評価結果の優先度を参考に、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、プロジェクトメンバーで決定する。プロジェクトメンバーの中から該当するリスクに一番関連のある者をリスク責任者及びリスク対応者として予め決めておき、リスク管理表の「リスク責任者」「リスク対応者」に記録することを推奨する。
- (2) 低減すべきリスクに対する対応策(リスクを除去、低減するための方策)をどの文書に盛り込むかを、プロジェクトメンバーで検討し、その結果をリスク管理表の「低減策」「低減策を記載する文書」に記録する。該当する文書の作成責任者は、検討の結果決められた改善プロセスをその文書に盛り込み、改善されたプロセスを実行する。
- (3) 例えば、逸脱の発見が遅れるというリスクがあった場合、来院から **EDC** 入力までの時間を **Risk Indicator** とし、閾値(問題とはしない範囲)を●日以内と予め設定して、それを超えた場合の対応を決定する。
- (4) (3) で設定した指標と決定した対応方法等をリスク管理表の「**Risk Indicator**」「閾値」「設定根拠」「閾値を超えた場合の対応方法」に記録する。リスク管理表とは別に独立して作成してもよい。**Risk Indicator**、閾値、その対応の一覧は **Risk Indicator Library** として、他試験でも運用できるような形式で保存することを推奨する。
- (5) ステップ1で定義した **QTL** のパラメータ、また、ステップ1で協議を開始したパラメータの定義、設定理由、限界値、限界値の理由、**Secondary limits** について、試験開始前ま

でに決定し、QTL 定義書を作成する。QTL は、対象となる一連の試験で得られたデータを用いて統計的に規定するか、過去の経験に基づく科学的・医学的情報を利用して規定する。

<アウトプット>

- ・ リスク管理表 (Risk Indicator 及びその閾値、決定した対応方法)
- ・ QTL 定義書

<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被験者が登録される	2	10	2	40	低減	治験実施計画書作成者が治験実施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）

【Risk Indicator 及びその閾値、決定した対応方法の例】

リスク	RI	閾値	対応
入力項目が多く入力ミスが発生する	クエリ発生数	入力データ数の 5%以内	5% 未満：Off site モニタリングで注意 10% 未満：Off site モニタリングで指導 20% 未満：On site モニタリングで RCA 1 施設でなく全体的に多い場合は、入力ルールの変更も考慮

【QTL の定義の例】

パラメータ	定義	パラメータの 設定理由	限界値	限界値の設定理由	Secondary limits
登録基準に関する逸脱症例の割合	登録数に対する登録基準違反の症例数の割合 (%)	登録基準違反の症例数が多い場合、試験結果の信頼性に影響を与えるため。	●%	過去の試験を参考に決定した	●%

※限界値や Secondary limits は、過去に実施された類似の試験のデータや当該試験の計画段階における医学的及び統計的仮定、医療専門家や統計家の知識に基づいて決定する必要がある。

<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。

<Risk Indicator と QTL の違い>

Risk Indicator	QTL
施設レベルでの運用	試験レベルでの運用
何個設定しても良い	3～5 個くらい設定する
閾値は試験途中で変更可能	許容限界は試験実施前に固定し、基本は変更しない
施設レベルの変動（クエリの即答性、データ入力の適時性）に感度が高い	施設レベルの変動（クエリの即答性、データ入力の適時性）に感度は高くないが、試験実施計画の質にフォーカスできる
CSR に記載不要	CSR に記載必須（QTL からの逸脱発生時）

リスクベースドアプローチについて リスクの特定、分析、評価、予防・低減策, TransCelerate BioPharma Inc. RBM CoP, 2021 年 8 月 23 日（RBA 実装のための取り組み WG12021 年度第 2 回研修会）より引用一部改変

5.5 ステップ 5: リスクコミュニケーション（RBA 手順書 p5）

<実施時期>

試験の準備段階（ステップ 1 開始時点）～試験の終了

<目的>

試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>

各担当者が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。

統合された品質リスクマネジメント計画書（IQRMP）には、イシューマネジメントやCAPAの手順、リスクレビューのスケジュールについても記載する。この際、定期的なリスクレビューだけでなく、重大なイシューが発生した場合についても記載しておく方がよい。

また、プロジェクトメンバーが作成する各種計画書においても、試験実施中に発生したイシューの報告や、CAPAの手順について記載しておくことを推奨する。

<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
- ・IQRMP に従って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) 治験調整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、重要なプロセス及びデータ一覧、リスク管理表、QTL 定義書及び治験実施計画書、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、メンバー間で共有し、治験調整医師又はプロジェクトリーダーに報告する。
- (3) 治験調整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し、内容の不足や疑義がある場合には報告者に問い合わせを行う等により、共有すべき情報を確定する。
- (4) 治験調整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。

- (1) リスクマネジメントプロセスには所属・立場の異なる多くの関係者が関与し、それら関係者が従う複数の業務手順書と密接な関連を有している。そのため、各関係者が共通理解のもとで適切に品質マネジメント活動に取り組むことができるよう、試験の開始に先立ち、ステップ 1～4 で検討された事項と当該試験における各種計画書・業務手順書等との関連を含めた、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共有する。

IQRMP と各種手順書・計画書は相互に関連するものであり、必要に応じて IQRMP の内容や、IQRMP に従った取り組みの結果を各種手順書・計画書に反映させる。尚、IQRMP は複数の組織で共通して使用される位置づけの文書となるため、その作成や変更に際しては組織横断的な協力体制が必要である。

- (2) 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。IQRMP に従って実施される品質マネジメント活動の結果は、各活動に係る関係者及び当該活動によって影響を受ける者に共有される必要があり、適切な情報共有のためには、各プロセスにおける品質マネジメント活動の結果を文書化することが不可欠である。

品質マネジメント活動においてどのような文書を作成するかについては、各活動に応じた報告書書式を準備する等、各手順書・計画書等において定めておくこと。尚、必要に応じて、リスクコミュニケーションのための文書（確認依頼書、意見書等）を追加で作成する。

- (3) 治験調整医師又はプロジェクトリーダー（「2. 実施体制」に示されたチャートにおける A 及び R に該当する者）は、(2) により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内容に不足がないことを確認する。疑義がある場合は（２）の報告を行った者に問い合わせを行う等により、共有すべき情報を確定する。この時に確認すべき事項（報告されるべき事項）については、あらかじめ整理し、後述のコミュニケーション計画に含める等しておくことが望ましい。

尚、（２）及び本手順については、報告される内容や報告に用いる様式等によっては省略し、報告者から直接関係者及び当該活動により影響を受ける者に伝達されることも許容される。この場合を含め、どのような内容を、誰が、誰に、どのような手段で報告するかについては、（４）に記載されているコミュニケーション計画として予め定めておく必要がある。

- （４） 治験調整医師又はプロジェクトリーダーには、関係者及び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試験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。

<アウトプット>

- ・ IQRMP（品質マネジメント活動に関連する本試験の各種文書（作成・更新））
- ・ コミュニケーションログ

<具体例>

【コミュニケーション計画書の例】

※例示は表形式だが、コミュニケーション計画の記載は表形式に限らない。関係者間で周知・共有しやすくまとめたうえであらかじめ合意を得ておくことが重要である。

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
IQRMP	品質管理方法の共有	随時	プロジェクトメンバー	文書・Email	プロジェクトリーダー
レビュー結果報告書	リスクレビュー結果の共有	リスクレビュー会議後	プロジェクトメンバー	文書・Email	プロジェクトリーダー
重篤な有害事象報告書	安全性情報の共有、注意喚起	報告受領後14日以内	プロジェクトメンバー 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

(例) 重篤な有害事象：本試験との因果関係が否定できないものに限る

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	プロジェクトメンバー	月1回及び必要時	治験調整医師 又はプロジェクトリーダー
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	プロジェクトメンバー	月1回 (定期開催のリスクレビュー会議後)	治験調整医師 又はプロジェクトリーダー
...				

【品質マネジメント活動に関連する本試験の各種文書の例】

- ・ 治験実施計画書
- ・ 重要なプロセス及びデータ一覧
- ・ リスク管理表
- ・ QTL 定義書
- ・ IQRMP
- ・ モニタリング計画書
- ・ データマネジメント計画書
- ・ 安全性計画書
- ・ 統計解析計画書
- ・ コミュニケーション計画書
- ・ 標準業務手順書及び各種計画書
- ・ 説明文書、同意文書
- ・ 試験薬概要書

<注意点>

- ・ 例示しているような品質マネジメント活動に関連する本試験の各種文書は、基本的に全て IQRMP によって紐づけられるものであり、相互に関連していることに留意する。
- ・ コミュニケーション計画書を作成する際には、試験の特性や関係者の役割及び責任並びに試験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、立場（二重盲検試験における非盲検スタッフ等）も考慮の上、どの情報を誰にどのような手段で伝達するかを検討する必要がある。

5.6 ステップ 6: リスクレビュー (RBA 手順書 p6)

<実施時期>

試験の開始～試験の終了

IQRMP で定めた時期

<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。リスクコントロールまでに定めたRisk Indicator及びその閾値、QTL、Secondary limitsを確認するとともに、新たなリスクの発生の有無もあわせてプロジェクトメンバー全体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。

試験開始後、プロジェクトメンバーはIQRMPに定めた頻度で以下を確認し、リスクレビューを実施する。

- ・ リスク管理表
- ・ プロジェクトメンバーからの報告
- ・ 重大な 이슈発生状況、イシューエスカレーション状況（方法、期限等）
- ・ CAPA管理状況（是正措置/予防措置の検討、立案、履行状況）

<インプット>

- ・ 重要なプロセス及びデータ一覧
- ・ リスク管理表
- ・ QTL 定義書
- ・ IQRMP
- ・ プロジェクトメンバーからの各種報告書

<手順> (RBA 手順書 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レビュー結果報告書に記載し、治験調整医師又はプロジェクトリーダーに確認を依頼する。
- (4) 治験調整医師又はプロジェクトリーダーは、QTL 定義書を確認し、Secondary limits を超えている場合は、その原因の追求と対策をレビュー結果報告書に記載し、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、レビュー結果報告書を確認し、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。

- (1) プロジェクトメンバーは、IQRMP に定めた頻度で各部門の計画書及び報告書を確認し、試験期間中に発生したイシューについて、その大きさ、影響範囲等により分類しリストアップを行う。

プロジェクトメンバーは更にリスク管理表を確認し、ステップ 4 で言及し受け入れ可能なレベルに低減したリスクについて、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)、前に定めた指標 (Risk Indicator) を用いて確認する。(データ分析する際には統計的手法を活用すると効果的である。)

また、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ていないか、洗い出し漏れのリスクがないかを確認する。

プロジェクトメンバーは、治験調整医師やプロジェクトリーダーが、これから先に品質マネジメントシステムをどのようにしていけばよいか正しい判断をするために、イシューマネジメントの状況、リスク管理において監視・測定した結果等考慮すべき事項をきちんと整理して伝える。

- (2) プロジェクトメンバーは (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。

- (3) プロジェクトメンバーは、(1) で確認した内容や (2) で検討した CAPA 案について、レビュー結果報告書に記載する。レビュー結果報告書は独立して作成しても良いが、リスク管理表の「閾値を超えたかどうか」「重大なイシューかどうか (CAPA 実行が必要か)」「原因」「対応策」「新たなリスクの発生の有無」に記録することも可能である。

- (4) 治験調整医師又はプロジェクトリーダーは **QTL** 定義書とプロジェクトメンバーが作成したレビュー結果を確認し、品質方針から導かれた品質目標を達成できているかどうか確認する。

リスクレビュー結果として、以下の内容が網羅されるように作成する。

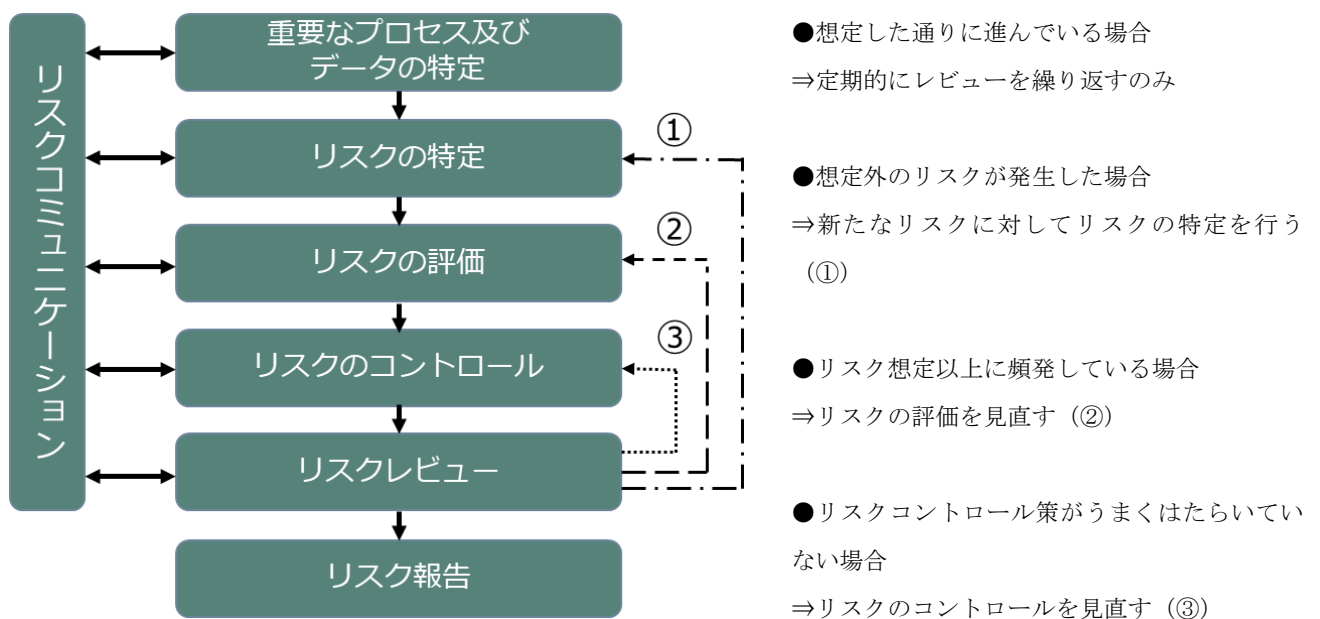
- ・ 被験者の安全性及び試験結果の信頼性に影響を与える可能性のある重要な逸脱やその原因の特定と講じた対応策等
- ・ **QTL** を超えた理由及び対応方法

プロジェクトリーダーは、**QTL** の項目で **Secondary Limits** を超えているものについては、プロジェクトメンバーが作成した **CAPA** 案が **CAPA** の要件（具体的、計測可能、達成可能、現実的、期限等）を満たしているかを確認した上で、**CAPA** 毎の実行責任者、期限、レビュー時期や指標を決めて、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 **CAPA** の内容について確認し、必要に応じてステップ 1 からステップ 4 に戻り、リスク管理表を更新する。

また、**CAPA** が実行された以降、定期的に当該 이슈が発生していないかの確認を行う。尚、各 이슈への対応状況は、予め記録様式を定めて記録の範囲や方法を明確にし、イシューを継続的に管理・集積できるようにしておくことが望ましい。（具体例：Issue Tracking Log を参照）

プロジェクトメンバーは、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。



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>

レビュー結果報告書

<具体例>

【データ分析ツールの例】

Risk Indicator	データ分析ツール
AE の発現件数 (医療機関毎の平均件数)	棒グラフ
AE の発現件数 (症例毎の総数)	棒グラフ
逸脱の発生件数 (種類毎)	パレート図
逸脱の発生件数 (Visit 毎)	棒グラフ

【重大な不遵守とは?】

試験計画、実施及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
治験実施計画書及び手順書、GCP を含む法規制からの逸脱

- ・ 被験者の保護 (人権、安全及び福祉)
- ・ 試験結果の信頼性

(例示)

- ・ 規制当局への試験計画の提出漏れ
- ・ 治験審査委員会で承認を受けた医療機関以外での試験実施
- ・ 文書同意を取得せずに試験を開始
- ・ 繰り返し行われた不適格被験者の組入れ
- ・ 誤って他の試験薬を被験者に投与
- ・ 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。

治験実施計画書 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、試験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治験依頼者に予備の機器搬入を依頼する 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/○/△ （④はベ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>

- ・ イシューの大きさや影響範囲によりイシューや CAPA のエスカレーション先が異なることがある。イシューを分類する場合は、QTL や Secondary Limits 等をもとに、どのレベルから CAPA を策定するのか予め定めておく必要がある。
- ・ ICH GCP 5.20.1 では「被験者の保護や治験結果の信頼性に重大な影響を及ぼすもしくは及ぼしかねない不遵守が発見された際は、治験依頼者は根本原因を分析し、適切な是正・予防措置を講じるべきである。」とあり、試験の実施において、GCP、治験実施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遵守に対しては、組織として取り組むための体制・プロセスが必要である。（重大な不遵守については、具体例を参照）
- ・ タイムリーな分析を行うために、Risk Indicator の閾値設定について、領域別の標準を過去データや類似試験、統計的な思考に基づいて設定し、合意しておく事が有効である。
- ・ QTL 等の統計学的基準を Risk Indicator の閾値設定に用いる場合、観察数が少ない初期段階では閾値を超えたシグナルに占める false positive の割合が高くなる事が想定される。そのような段階では閾値に加えて、観察されているデータ数も考慮して対応の基準を設定する必要がある。

5.7 ステップ 7: リスク報告 (RBA 手順書 p6)

<実施時期>

試験の終了後

<目的>

試験を通じて被験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、被験者の安全性及び試験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、プロジェクトメンバー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として QTL に関する内容をまとめておくとい。

<インプット>

レビュー結果報告書

<手順> (RBA 手順書 6.7 リスク報告)

- (1) 治験調整医師又はプロジェクトリーダーは、試験終了時に、試験実施中に「6.6 リスクレビュー」で報告された結果についてまとめ、総括報告書の「データの品質保証」の項にリスク報告（事前に規定した QTL 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。

- (1) リスクレビュー結果をもとに、試験で実施した品質マネジメント活動の概要、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の要約を記載する。

<アウトプット>

リスク報告を記載した総括報告書

<注意点>

- ・ リスク報告は個別の文書にはせず、総括報告書の本文に組み込むか、付録（セクション 16）として含める必要がある。
- ・ QTL は試験レベルで設定されるため、リスク報告には、重要ではない詳細な情報（例：QTL からの逸脱が生じた原因となった施設の説明）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) 「「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>
- 2) 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>
- 3) 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>
- 4) 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>
- 5) 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>
- 6) 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>
- 7) 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>
- 8) 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>
- 9) 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
- 10) 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

- 11) 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
- 12) 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://di.sagepub.com/content/50/4/397.full.pdf+html>
- 13) 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>
- 14) 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/>
- 15) Risk Based Monitoring Solutions
TransCelerate BioPharma Inc.
<https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/risk-based-monitoring-solutions/>
- 16) Risk Assessment and Categorization Tool (RACT) Template
TransCelerate BioPharma Inc.
<https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/risk-based-monitoring-solutions/>
- 17) Risk-Based Monitoring Toolbox
European Clinical Research Infrastructure Network
<https://ecrin.org/tools/risk-based-monitoring-toolbox>
- 18) 実施医療機関におけるこれからの品質管理ーリスクに基づく取組みの視点からー
日本 QA 研究会 GCP 部会
https://www.jsqa.com/seikabutsu/open/gcp_bukai/c-4-a-rba_20180308/
- 19) 松山琴音 (2019) 「臨床研究における品質確保ーRisk based Approach と Quality by Designー」医療機器学 Vol,89, No.4
- 20) 治験 PM/QMS ポケット資料集
- 21) ISO9001 品質マネジメントシステム入門
- 22) 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
- 23) 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 11 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

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。

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是、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

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」）。