

令和 3（2021）年度成果物

（令和 5 年（2023）度 一部改訂）

RBA 教育研修カリキュラム

2024 年 3 月 22 日作成

《目標》

- ・ RBA に関する教育活動（WG3）では、各拠点内外のアカデミアスタッフを対象とした RBA に関する教育研修の実施を図ることを目標に活動する。
- ・ 既に薬事承認された既存のプロトコルやリスク管理ツールを活用し、座学講義と演習をセットにした教育研修を実施するための研修プログラムを作成する。
- ・ 本教育研修カリキュラムを基に医師主導治験、特定臨床研究、その他の臨床研究に応じた教育研修プログラムを作成する。

《教育研修のポイント》

- ・ 拠点内外のアカデミアスタッフがリスクベースドアプローチ（RBA）の 7 つのプロセスの説明ができ、医師主導治験において RBA 活動を展開可能な教育研修プログラムである。
- ・ 薬事承認を取得した医師主導治験のプロトコルを活用し、治験開始前、治験実施中、治験終了時に実施すべき RBA のプロセスと、治験運用時の課題とを比較検討しながら、現実に即した教育研修を意図している。
- ・ 治験実施の各プロセスにおいては、実際に使用した教育資材を活用し、演習・グループ討議を多く取り入れた参画型の教育研修プログラムである。
- ・ リスク管理のプロセスは「QM 教育カリキュラム」のリスクマネジメントのプログラム内容も参考に取りくむ。
- ・ 本教育研修は「アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書」、「Risk Based Approach 実施のための説明書」に従って実施する

プロセス0 はじめに（全体像の提示）

教育研修の基本的な考え方

- ・ 治験の質を管理する方法として、リスクに応じたアプローチが必要であり、より体系的かつリスクに基づくアプローチが必要な考え方を理解する。
- ・ 優先度の高いリスクに基づくアプローチとは、①リスクの優先順位の設定、②リスクコントロール、③実施中に発生した新たな情報の評価、④リスクマネジメントツールの開発、⑤リスクコミュニケーションの要素からなることを理解する。
- ・ リスクベースドアプローチの身近な事例を提供して理解する。

達成目標（研修課題）

- ・ リスクベースドアプローチの必要性を理解できる。
- ・ 品質リスクマネジメントプロセス（アセスメント/コントロール/レビュー）を理解できる。
- ・ リスクコミュニケーションで押さえるべきポイントを知り、研究者と ARO との協働体制の必要性を理解できる。

研修の進め方・手順

1. 品質、リスクについて解説し、治験の質、リスクについて具体的な例を示して説明する。
2. ICH-E6(R2)のクオリティマネジメントの方法として、ICH-Q9 (R1) (品質リスクマネジメント) の概要を提供する。
3. 治験の品質管理 (Quality Management) の観点から、①Quality Management System (QMS) が必要であること、②Risk Based Approach の手法を用いること、③治験結果の信頼性確保するために必要な治験固有のリスクに応じた対応が必要なことを解説する。
4. 品質リスクマネジメントプロセス：リスクアセスメント→リスクのコントロール→リスクレビューの流れ、リスクコミュニケーションで抑えるべき点を提示する。

ツール・教育研修資料

【RBA についての欧米日のガイダンス】

- ・ FDA
Guidance for Industry “oversight of Clinical Investigations-A Risk-Based Approach to Monitoring-”
(U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, August 2013)
A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations Questions and Answers Guidance
for Industry (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, April 2023)
- ・ EMA
Reflection paper on risk based quality management in clinical trials
(EMA/269011/2013) 18 November 2013
- ・ 厚生労働省
「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」 (2019年7月5日)

【参考資料】

- ・ 「The Data Book」13章 The Data Management Quality System
- ・ 「治験の効率的実施に向けた品質管理プロセスに関する提言」
http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/chiken_process.html

プロセス1 重要なプロセス・データの特定

教育研修の基本的な考え方

- ・ 被験者保護及び治験結果の信頼性確保のための重要なプロセス及びデータの概念を理解する。
- ・ 被験者保護及び治験結果の信頼性確保のための重要なプロセス及びデータの特定に必要な手順を学ぶ。

達成目標（研修課題）

- ・ 重要なプロセス及びデータの概念を理解できる。
- ・ 重要なプロセス及びデータの特定の手順を具体的に立案できる。
- ・ リスク管理に向けて、重要なプロセス及びデータを事前に特定することの意義について理解できる。

研修の進め方・手順

1. リスクマネジメントプロセスを検討するために、協議に必要なプロジェクトメンバーを設定する。
 2. 治験プロセス及び収集されるデータをできるだけ抽出する。
 3. 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を特定する。
 4. 「特定された重要なプロセス及びデータの一覧」を作成する。
- ・ 用意された回答例を確認する。
 - ・ 演習形式にて実施する場合、検討結果と回答例との相違についてグループ討議を行う。

ツール・教育研修資料

- ・ 模擬用プロジェクトチャーター
- ・ 模擬用プロトコル骨子
- ・ 特定された重要なプロセス及びデータの一覧の回答例

プロセス2 リスクの特定

教育研修の基本的な考え方

- ・ 重要なプロセス、データに対して、リスクを特定する。
- ・ AROの参画度合い、治験に特化して発生する可能性のあるリスク（治験のエンドポイントに関するリスク、疾患特有のリスク）のレベルに応じて特定する。
- ・ 座学と演習を併用し、重要なプロセス、データに対して、自分の役割に応じたリスクを提案する。
- ・ リスクをプロジェクトメンバーと共有し、リスクとなる『原因』およびリスクが試験の実施や結果に及ぼす『影響』を鑑みて特定する。
- ・ 座学と演習を併用し、重要なプロセス、データに対して、自分の役割に応じたリスクを提案する。

達成目標（研修課題）

- ・ プロセスおよびデータの重要性を理解した上でリスクレベルを評価し、リスクの特定ができる。
- ・ リスクを特定する過程として、リスク『原因』およびリスクによる『影響』を考慮することができる。
- ・ 事前に想定可能な潜在するリスク（危険性）にフォーカスをあてることができる。

研修の進め方・手順

1. 研修参加者は、プロセス1「重要なプロセス、データの特定」であげら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。
2. AROの各機能別（PM、DM、モニタリング、Stat、CRC等）に課題として取り上げるべきポイント及び取り扱う範囲を決定しておく。
3. 研修参加者は洗い出したリスクについて、他グループメンバーと課題の共有を行う。
4. 3で洗い出された潜在的なリスクをもとに、重要なプロセス及びデータを考慮してリスクを特定し、リスク管理表に記載する。

ツール・教育研修資料

- ・ リスク管理表

プロセス 3 リスクの評価

教育研修の基本的な考え方

- ・ 特定したリスクに対して、既存のリスクコントロールを前提とし、以下の観点から評価を行う。
 - ① 当該リスクが被験者の保護及び治験結果の信頼性に及ぼす影響⇒影響（重大性）
 - ② リスクが顕在化する可能性⇒頻度（起こりやすさ）
 - ③ 当該リスクが検出される可能性⇒検出性（検出の容易さ）

達成目標（研修課題）

- ・ リスクの評価方法に関して優先順位付けが行える。
- ・ 事前に想定できるリスクの発生確率と、発生した場合の結果への影響の重大性を評価できる。
- ・ 後工程であるリスクレビューにより、定期的に見直し、更新することが必要なことを理解できる。

研修の進め方・手順

1. 研修参加者は、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、リスクの影響の大きさ（重大性、発生可能性、検出可能性）を評価する。
2. 特定されたリスクごとに、評価に基づき点数化を行い、リスクの相対的な優先順位付けを行う。
3. リスクの評価結果をリスク管理表に記録し、自グループ内で意見交換を行う。

以下の手順で、リスク評価を行う

- ① 特定されたリスクの各特性について、研修生参加者は、RACT（Risk Assessment Category Tool）を用いて評価を行う。
- ② 評価尺度は、利用可能なデータや研修生参加者の評価に基づいて、影響（重大性）、頻度（起こりやすさ）、検出性（検出の容易さ）についてそれぞれを数値として設定する。
（数値設定の例：高（3）、中（2）、低（1） など）
- ③ 数値を設定した場合には、各特性の評価の積（リスク優先数）を用いて、リスクの相対的な優先順位付けを行う
- ④ リスク許容度のレベルを、合計スコアに基づいて決定し、スケーリングの設定方法によってプロジェクトのリスク許容度に応じて、相対的に重要なリスクを RACT に記載し、引き続くリスクコントロール活動に適用する。
リスク評価については、後工程であるプロセス 6「リスクレビュー」により、定期的に見直し、更新されることについても教育資料内に含める。

ツール・教育研修資料

- ・ TransCelerate Biopharma Inc RACT_FINAL_2020_April または、それに準ずる日本語版資料
- ・ リスク管理ツール（FMEA：Failure Mode and Effect Analysis）
- ・ 令和 5 年度 医療技術実用化総合促進事業「Risk-based approach 実装のための取り組み」“アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書”関連様式集
- ・ 令和 5 年度 医療技術実用化総合促進事業「Risk-based approach 実装のための取り組み」臨床研究の品質に影響を及ぼす臨床研究リスク事例集

どのような時にどのようなリスク管理ツールが有用なのかも事前に取りまとめておく

- ・ リスクマッピング
- ・ リスクランキング

プロセス4 リスクのコントロール

教育研修の基本的な考え方

- ・ 低減すべきリスク又は受け入れ可能なリスクかを決定する。
- ・ 低減のための取り組みを検討する。
- ・ リスクの低減措置は、プロトコルのデザイン及び実施、各種 SOP の遵守を踏まえた体系的な措置、プロセスに焦点をあてて検討する。
- ・ どの段階で、だれがリスクレビューに関与するのが効果的か検討する。
- ・ 品質許容限界 (QTL) の設定と活用方法を理解する。

達成目標 (研修課題)

- ・ リスクに応じてコントロールするための方策を考えることができる。
- ・ リスクをコントロールするための手法、ツールについて理解している。
- ・ 品質許容限界 (QTL) に関して、試験開始前に設定することの重要性を理解している。

研修の進め方・手順

下記のプロセスを学ぶ。適宜、実習項目を追加し、実施する。

1. 研修参加者は、プロセス3で規定した「リスクの評価」の点数化を基に、低減すべきリスク及び受け入れ可能なリスクを決定する。
2. 低減すべきリスクに対して、実現可能な低減策を検討する。
3. 影響を受ける計画書に低減策を反映する。
4. 上記2で取り上げた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、Risk Indicator 及びその閾値を考慮し、超えた場合の対応方法を検討する。
5. 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載する。
6. 被験者保護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、品質許容限界 (QTL) を規定し、QTL 項目、定義、設定理由、限界値、限界値の設定根拠、Secondary limits を記載した QTL 定義書を作成する。

ツール・教育研修資材

- ・ リスク管理表
- ・ QTL 定義書

プロセス5 リスクコミュニケーション

教育研修の基本的な考え方

- ・ 関係者及び影響を受けるパートナーを特定するための考え方を学ぶ。
- ・ 品質リスクマネジメント活動を文書化することの必要性を理解する。
- ・ 関係者及び影響を受けるパートナーに共有すべき品質リスクマネジメント活動の内容（重要なポイント）について学ぶ
- ・ 情報共有の方法について、どのような方法や対策があるかについての検討を演習として行う。
- ・ 適切な情報共有のためのコミュニケーションの基本的な考え方やポイントを学ぶ

達成目標（研修課題）

- ・ 本プロセスで用いる用語、ツールの意味、必要性を理解している。
- ・ リスクマネジメント活動を関係者間で共有することの重要性について理解している。
- ・ リスクマネジメント活動を共有すべき関係者が誰かを理解している。
- ・ リスクマネジメント活動を共有する方策について検討できる。
- ・ リスクマネジメント活動の内容を Key Person に対して伝達できる（実習）。

研修の進め方・手順

1. 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、品質リスクマネジメント活動を維持、継続させるためのコミュニケーションパートナー、コミュニケーションのタイミングについてグループ討議を行う。
2. IQRMP に従い、どのような報告が上がってくるのかを整理し、情報を共有すべき関係者・当該活動により影響を受けるものの特定をグループ討議で実施する。また、1. 2. のグループ討議の結果に基づき、リスクマネジメントに関連するコミュニケーション計画の立案をグループワークで行う。
3. コミュニケーション方法・スキルの基本とポイントについて学ぶ。
4. 報告された品質リスク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（ロールプレイ）

ツール・教育研修資料

- ・ 統合された品質リスクマネジメント計画書（IQRMP）
- ・ 重要なプロセス及びデータの一覧
- ・ リスク管理表
- ・ QTL 定義書
- ・ 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

プロセス6 リスクレビュー

教育研修の基本的な考え方

- ・ リスクをコントロールする手段を定期的にレビューする。
 - ・ 品質計画書に基づいて内容をレビューし、品質許容限界（QTL）を超えていないか検討する。
 - ・ リスク発生時を想定し、「低減策」および「是正措置・予防措置」を再度検討する。
- 「試験開始後を想定した模擬シナリオ（各種報告書、モニタリング報告書の逸脱リスト、またはそれらをまとめたレポート等）」を準備した上で演習を行う。

達成目標（研修課題）

- ・ リスクコントロールを評価するための資材について理解している。
- ・ 品質許容限界（QTL）と Risk Indicator の違いを理解している。

研修の進め方・手順

1. プロセス5「リスクコミュニケーション」で定めた「統合された品質リスクマネジメント計画書」の手順で、定期的にリスクレビューを実施する。
2. 各リスクに対する 이슈の発生頻度、および発生した 이슈の内容が予期する範囲内か検討を行う。
3. 試験期間中、プロセス4「リスクのコントロール」で品質許容限界（QTL）を超えない範囲でリスクコントロールが可能か検討を行い、プロセス5「リスクコミュニケーション」で定めた手順に従い報告する（ロールプレイ）。
4. リスクレビューにより、更なる低減策が必要とされるリスクがあるか定期的に検討する。検討すべき新たなリスクがある場合は、その原因の追求と対策を早急に講じ「低減策」を、イシューに対しては「是正措置・予防措置」（CAPA）を検討する。
5. リスクレビュー結果及び対応結果について、レビュー結果報告書を作成する。
6. 品質許容限界（QTL）を確認し、許容限界値を超えている場合は、その原因の追求と対策を講じる（CAPA）。可能であれば、指示内容を記載した QTL リスト（問題点の分析結果及びその対応を含む）の作成も検討する。

ツール・教育研修資材

- ・ 品質管理における各種報告書及び関連項目の一覧又はリスト（以下、例の通り）
 - モニタリング報告書またはモニタリング報告書から抽出した逸脱リスト
※中央モニタリングを実施する場合には中央モニタリング報告書
 - クエリー一覧またはクエリーの関連項目リスト
 - 監査報告書または監査報告書から抽出した問題項目リスト
- ※各種報告書等結果をまとめた資料（リスクレビュー用レポート）の使用も可

プロセス7 リスクの報告

教育研修の基本的な考え方

総括報告書に、プロセス4「リスクコミュニケーション」で事前に規定した品質許容限界（QTL）からの重要な逸脱及び講じられた措置（CAPA）の要約を記載する。

達成目標（研修課題）

- ・ 総括報告書に記載すべき、下記内容について理解している。
 - ① 被験者の安全性及び治験結果の信頼性に影響を与える可能性のある重大な逸脱やその原因の特定と講じた対応策等の要約
 - ② 品質許容限界（QTL）を超えた場合の理由及び対応方法

研修の進め方・手順

1. 治験実施中に生じた「事前に規定した品質許容限界（QTL）からの重要な逸脱及び講じられた措置（CAPA）」及びプロセス6「リスクレビュー」にて報告されたリスクレビュー結果の要約について、総括報告書の「データの品質保証」の項にリスク報告として記載する。
2. 座学により記載例を提示する。

ツール・教育研修資材

- ・ QTL 定義書
- ・ リスクレビュー結果報告書
- ・ 総括報告書