

Risk Based Approach

Risk Based Approach 研修テキスト 第2版

RBA 実装のための取り組み

Risk Based Approach 研修テキストの作成にあたり

臨床研究の品質管理は、データの信頼性確保のための最も重要な取り組みである。ベルモント 3 原則に掲げる自己決定権及び 善行を達成するという基本的背景の下、被験者保護を目的として行うという基本的姿勢が求められる。

近年の品質管理の考え方として、ICH E6 (R2) において臨床試験の品質マネジメントシステム (Quality Management System QMS)、 Risk Based Approach (RBA) を導入することが明記された。現在検討が行われている ICH E6 改定 (GCPrenovation) においても、RBA に続き試験デザイン段階からの品質管理 (Quality by Design QbD) の考え方が反映される予定である。このように、アカデミアが主導して実施する臨床研究について RBA による品質管理が求められている一方、アカデミアにおける具体的な RBA 実施プロセス・手順が整備途上であり、研究者及び研究支援者向けの RBA 教育資料も限られていた。よって実施医療機関ごとに、または研究支援部門間で RBA プロセスに対する理解・考え方が必ずしも一致していない状態であり、アカデミアへの RBA 実装におけるハードルとなっていた。

そこで、臨床研究中核病院（拠点）は医療技術実用化総合促進事業「RBA 実装のための取り組み」において、「実施する研究レベルに応じた RBA プロセス・手順の整備・共通化」「海外で先行する RBA 手法の調査」「拠点内外への RBA 教育提供」を骨子とした拠点間連携活動を 2020 年度、2021 年度にわたって実施した。当取り組みは千葉大学が取り纏め機関、大阪大学が取り纏め補佐機関として全臨床研究中核病院とともに活動し、2021 年度の取り組みにおいて、試験開始前（実施計画書作成段階）から試験終了後までの RBA の具体的な実施手順を文書化した「アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書 (RBA 手順書)」「Risk Based Approach 実施のための説明書 (RBA 説明書)」を拠点合同で検討し作成した。また、「海外臨床研究機関を対象とした RBA 実装状況調査」を実施し、ヨーロッパ、アジア、アフリカに拠点を置く臨床研究機関から回答を得た他、製薬企業団体等で活用されている既存のリスク評価表を用いてアカデミアにおけるリスク評価のあり方を検討し、「研究レベルに応じた臨床研究リスク評価表見本」を作成した。さらに、RBA 説明書に基づき、研究者及び研究支援者への RBA 教育を想定した「講義用資料 (RBA 教育研修講義用資料)」を作成した。

本冊子は、先の RBA 手順書・説明書と RBA 教育研修講義用資料で構成される研究者・研究支援者のための教育研修用冊子である。なお、本冊子は医師主導治験に用いられる用語・説明が多く登場するが、RBA を実施するための基本的なプロセスは試験の種類、立脚する法律によらず共通することから、「臨床研究法上の特定臨床研究」「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針下で実施する臨床研究」を実施する研究者・研究支援者にとっても、一連の RBA プロセスを理解する上で有用なものと考えている。本冊子が、臨床試験を実施する研究者・研究支援者にとって、RBA を実施するための一助になることを期待する。

令和 4 年 3 月

取り纏め機関責任者

千葉大学医学部附属病院

花岡 英紀

RBA 実装のための取り組み

RBA 教育研修テキスト第 2 版の改訂にあたり

令和 4 年の第 1 版の作成後、RBA の検討を臨床研究中核病院で継続して行ってきた。この RBA の目的は、前回も巻頭に記載をしたが、臨床研究の品質管理である。データの信頼性確保は臨床試験において被験者保護という最も重要な課題を解決する手段であり、私たちは、研究の遂行にあたり、ベルモント 3 原則に掲げる自己決定権及び善行を達成するという基本的背景の下、被験者保護を目的として行うという基本的姿勢が求められる。

近年の品質管理の考え方として、ICH E6 (R2)において臨床試験の品質マネジメントシステム (Quality Management System QMS)、Risk Based Approach (RBA) を導入することが明記された。さらに、現在検討が進められている GCP renovation (ICH-E6 改訂、ICH-E8 改訂)においても、RBA に続き試験デザイン段階からの品質管理 (Quality by Design QbD)、品質に関わる重要な要因 (Critical To Quality Factors CTQF) の考え方が反映される予定である。

臨床研究中核病院 (拠点) は医療技術実用化総合促進事業「RBA 実装のための取り組み」において、「実施する研究レベルに応じた RBA プロセス・手順の整備・共通化」「海外で先行する RBA 手法の調査」「拠点内外への RBA 教育提供」を骨子とし、アカデミアにおける RBA 実装のための拠点間連携活動を令和 2 年度から令和 5 年度にわたって実施した。当取り組みは千葉大学が取り纏め機関、大阪大学が取り纏め補佐機関として全臨床研究中核病院とともに活動し、令和 5 年度までの取り組みにおいて、試験開始前 (実施計画書作成段階) から試験終了後までの RBA の具体的な実施手順を文書化した「アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書 (RBA 手順書)」「Risk Based Approach 実施のための説明書 (RBA 説明書)」「RBA 手順書関連様式集」を拠点合同で作成し実試験への実装を行った。また、「海外製薬企業団体を対象とした RBA 手法調査」を実施し、アメリカ、ヨーロッパに拠点を置く製薬企業団体等が活用している RBA 手法 (データ駆動型 RBA、Central Statistical Monitoring CSM) の動向を取りまとめた他、海外製薬企業で用いられる既存のリスク評価表を用い、アカデミアにおけるリスク評価のあり方、事例を整理した「臨床研究リスク事例集」を作成した。さらに、RBA 説明書に基づき、研究者及び研究支援者への RBA 教育を想定した「講義用資料 (RBA 教育研修講義用資料)」を作成した。

本冊子は、RBA 手順書・説明書、関連様式、臨床研究リスク事例集、RBA 海外調査報告書、RBA 教育研修講義用資料で構成され、研究者・研究支援者のための教育研修用冊子である。なお、本冊子は医師主導治験に加え、臨床研究法上の特定臨床研究などにも適応する RBA の手順を今回は追加しており、本冊子が、臨床試験を実施する研究者・研究支援者にとって、RBA を実施するための一助になることを期待する。

令和 6 年 3 月
花岡 英紀

目次

1. 臨床試験における Risk-based approach の動向	・・・	1
2. 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) -	・・・	5
1.目的	・・・	7
2.適用範囲	・・・	7
3.略語・用語の定義	・・・	7
4.実施体制	・・・	9
5.品質方針及び品質目標	・・・	9
5.1 品質方針の策定	・・・	9
5.2 品質目標の設定	・・・	10
6.手順	・・・	10
6.1 重要なプロセス、データの特定	・・・	10
6.2 リスクの特定	・・・	10
6.3 リスクの評価	・・・	11
6.4 リスクのコントロール	・・・	11
6.5 リスクコミュニケーション	・・・	11
6.6 リスクレビュー	・・・	12
6.7 リスク報告	・・・	12
7.保存文書	・・・	13
8.改訂履歴	・・・	13
3. Risk Based Approach 実施のための説明書		
-治験レベル (GCP レベル) -	・・・	15
1. 背景	・・・	17
2. 略語・用語の定義	・・・	18
3. 実施体制	・・・	20
4. 品質方針及び品質目標	・・・	21
5. RBA の手順について	・・・	22
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)	・・・	24
5.2 ステップ 2：リスクの特定 (RBA 手順書 p4)	・・・	27
5.3 ステップ 3：リスクの評価 (RBA 手順書 p5)	・・・	31
5.4 ステップ 4：リスクのコントロール (RBA 手順書 p5)	・・・	37
5.5 ステップ 5：リスクコミュニケーション (RBA 手順書 p5)	・・・	41
5.6 ステップ 6：リスクレビュー (RBA 手順書 p6)	・・・	46
5.7 ステップ 7：リスク報告 (RBA 手順書 p7)	・・・	52
6. 参考文献	・・・	54
7. 改訂履歴	・・・	56

4. 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）	・・・ 57
1.目的	・・・ 59
2.適用範囲	・・・ 59
3.略語・用語の定義	・・・ 59
4.実施体制	・・・ 60
5.品質方針及び品質目標	・・・ 61
5.1 品質方針の策定	・・・ 61
5.2 品質目標の設定	・・・ 61
6.手順	・・・ 61
6.1 重要なプロセス、データの特定	・・・ 61
6.2 リスクの特定	・・・ 61
6.3 リスクの評価	・・・ 61
6.4 リスクのコントロール	・・・ 62
6.5 リスクコミュニケーション	・・・ 62
6.6 リスクレビュー	・・・ 62
6.7 リスク報告	・・・ 62
7.保存文書	・・・ 63
8.改訂履歴	・・・ 63
5. 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） -	・・・ 65
1.背景	・・・ 67
2.略語・用語の定義	・・・ 68
3.実施体制	・・・ 69
4.品質方針及び品質目標	・・・ 70
5.RBA の手順について	・・・ 71
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）	・・・ 73
5.2 ステップ2：リスクの特定（RBA 手順書 p3）	・・・ 75
5.3 ステップ3：リスクの評価（RBA 手順書 p3）	・・・ 78
5.4 ステップ4：リスクのコントロール（RBA 手順書 p4）	・・・ 83
5.5 ステップ5：リスクコミュニケーション（RBA 手順書 p4）	・・・ 86
5.6 ステップ6：リスクレビュー（RBA 手順書 p4）	・・・ 88
5.7 ステップ7：リスク報告（RBA 手順書 p4）	・・・ 92
6.参考文献	・・・ 93
7.改訂履歴	・・・ 95

6. アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書	
- その他臨床研究レベル（生命・医学系指針レベル） -	・・・ 97
1.目的	・・・ 99
2.適用範囲	・・・ 99
3.略語・用語の定義	・・・ 99
4.実施体制	・・・ 100
5. 品質方針及び品質目標	・・・ 100
5.1 品質方針の策定	・・・ 101
5.2 品質目標の設定	・・・ 101
6.手順	・・・ 101
6.1 重要なプロセス、データの特定	・・・ 101
6.2 リスクの特定	・・・ 101
6.3 リスクの評価	・・・ 101
6.3 リスクの評価	・・・ 101
6.4 リスクのコントロール	・・・ 101
6.5 リスクコミュニケーション	・・・ 101
6.6 リスクレビュー	・・・ 102
6.7 リスク報告	・・・ 102
7. 保存文書	・・・ 102
8.改訂履歴	・・・ 102
7. Risk Based Approach 実施のための説明書	
- その他臨床研究レベル（生命・医学系指針レベル） -	・・・ 103
1.背景	・・・ 105
2.略語・用語の定義	・・・ 106
3.実施体制	・・・ 107
4.品質方針及び品質目標	・・・ 108
5.RBA の手順について	・・・ 109
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）	・・・ 111
5.2 ステップ 2：リスクの特定（RBA 手順書 p3）	・・・ 113
5.3 ステップ 3：リスクの評価（RBA 手順書 p3）	・・・ 116
5.4 ステップ 4：リスクのコントロール（RBA 手順書 p3）	・・・ 120
5.5 ステップ 5：リスクコミュニケーション（RBA 手順書 p3）	・・・ 122
5.6 ステップ 6：リスクレビュー（RBA 手順書 p4）	・・・ 124
5.7 ステップ 7：リスク報告（RBA 手順書 p4）	・・・ 127
6.参考文献	・・・ 128

7.改訂履歴	・・・130
8. 参考資料	・・・131
9. アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書関連様式集	・141
10. グローバル動向を見据えた RBA 手法の検討についての報告書	
はじめに	・・・179
I. 事業とワーキンググループの活動	・・・181
1. 活動の目的	・・・181
2. 活動の内容	・・・181
II. 本報告書について	・・・182
III. 用語・略語	・・・182
IV. 課題	・・・187
1. リスクの特定及び評価	・・・187
2. リソースの割り当て	・・・188
3. 新たなモニタリングメカニズム	・・・188
4. RBA の効果の検証	・・・188
5. 規制遵守 (Regulatory Compliance)	・・・188
6. コミュニケーション	・・・188
V. 重要事項 (Key Points)	・・・189
1. 特定したリスクと発生したインシデント・ 이슈ーの蓄積	・・・189
2. 教育とトレーニング、RBA への認識の深化	・・・189
3. 柔軟な戦略 (Adaptive Strategy)	・・・189
VI. 提言	・・・189
1. データに基づいた品質管理システムの構築 (data-driven QMS)	・・・189
2. 教育プログラム	・・・190
3. 新規技術の活用導入 (自然言語解析、ChatGPT 等人工知能など)	・・・191
VII. 臨床研究の品質管理についての海外の動向	・・・191
1. 欧米における臨床試験の品質管理の見直しの取組み	・・・192
(1) 米国	・・・192
(2) 欧州	・・・193
2. 臨床試験品質管理のアプローチ	・・・194
(1) QMS (Clinical QMS)	・・・194
(2) QRM	・・・195
(3) RBQM	・・・197

(4) QbD	・ ・ ・ 198
3. 臨床試験品質管理への RBA プロセスの落とし込み	・ ・ ・ 200
VIII. RBA 手法の臨床試験への適用に関する考察	・ ・ ・ 201

11. RBA 教育研修講義用資料

ステップ 0 はじめに	・ ・ ・ 210
ステップ 1 重要なプロセス・データの特定	・ ・ ・ 216
ステップ 2 リスクの特定	・ ・ ・ 228
ステップ 3 リスクの評価	・ ・ ・ 239
ステップ 4 リスクのコントロール	・ ・ ・ 253
ステップ 5 リスクコミュニケーション	・ ・ ・ 267
ステップ 6 リスクレビュー	・ ・ ・ 280
ステップ 7 リスク報告	・ ・ ・ 292

臨床試験における Risk Based Approach の動向

品質マネジメントに関する考え方／ICH-E6 (R2) 改訂

Quality Management system (QMS)、Risk Based Approach (RBA) などの品質マネジメントの考え方は製造分野を中心に導入されており、ICH においても治験薬の品質リスクマネジメントに関するガイドラインである ICH-Q9 で提唱されていた。

2016 年の ICH-E6 (R2) 改訂で、臨床試験の実施においても QMS、RBA による品質マネジメント活動を履行すること、個々の試験で特定されたリスクに応じて、オフサイトモニタリング、中央モニタリング等のモニタリング・SDV 手法を選択していくことが明記された。

ICH-E6 (R2) に明記された RBA プロセスは、図 1 のように①重要なデータ・プロセスの特定②リスクの特定③リスクの評価④リスクのコントロール⑤リスクコミュニケーション⑥リスクレビュー⑦リスク報告の 7 プロセスで説明される。

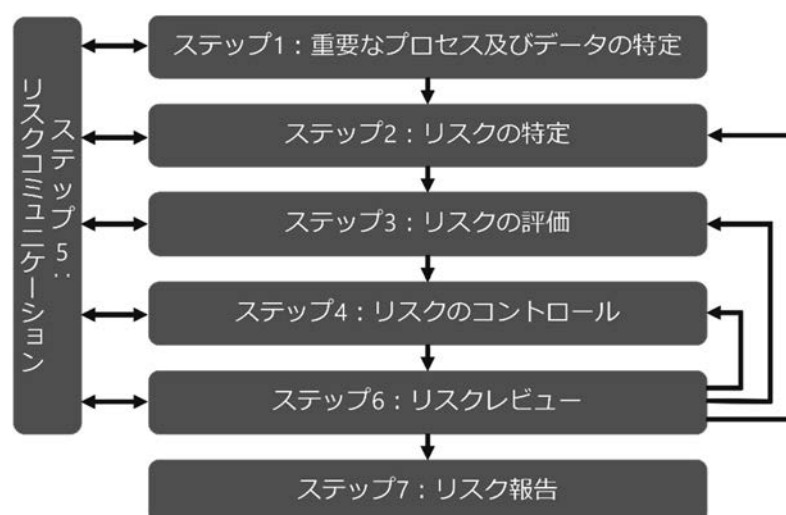


図 1：品質リスクマネジメント図

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

日本国内においても、2019 年 7 月 5 日に J-GCP ガイダンスが ICH-E6 (R2) に対応する形で改訂された他、品質マネジメント、RBA プロセスの詳細を記した「治験における品質マネジメントにおける基本的考え方 (令和元年 7 月 5 日 薬生薬審発)」が発出された。これに伴い、2020 年 1 月 1 日以降に治験計画届を出す治験は J-GCP ガイダンス及び関連通知に従って RBA を実施することが求められている。

GCP Renovation ～ICH-E8 (R1)、ICH-E6 (R3) 改訂～

ICH-E6 (R2) のパブリックコメントにおいて、海外コンソーシアムを中心に「多様な試験に応じたリスクの違いの考慮」「試験の品質に関わる重要な項目への注力 (Quality by Design、QbD)」への対応が要望として挙がっていた。これを踏まえ、試験実施における品質マネジメントに QbD の考え方を盛り込み QMS、RBA を一層推進すること、多様な試験デザインに対応することを目的とし、臨床試験の一般指針として 1998 年に発出された ICH-E8 の近代化、および ICH-E6 改訂のための検討 “GCP Renovation” が開始された。

ICH-E8 (R1) 改訂では品質管理の考え方として QbD に加え Critical To Quality Factor (CTQ 要因) が新たな用語として登場した。CTQ 要因は被験者保護、試験結果の信頼性と解釈の可能性及び試験結果に基づく意思決定の根本となる重要な要因であり、試験関係者は試験実施を検討するにあたりこの CTQ 要因の特定を行う必要があることが明示された。ICH-E8 (R1) は 2022 年 12 月 23 日に STEP5 に到達し、今後各国の薬事規制に取り入れられる予定である。

ICH-E6 (R3) 改訂にあたっては、ICH-E8 (R1) の改訂内容を汲んだうえで、図 2 の通り「Overarching Principles Objectives」「Annex1: Interventional Clinical Trials」「Annex2: Additional considerations for non-traditional interventional clinical trial」の 3 構成で検討することとされた。「Overarching Principles Objectives」「Annex1: Interventional Clinical Trials」では被験者保護・品質管理などの臨床試験の基本的原則と ICH-E6 (R2) の主対象である介入臨床試験について、「Annex2: Additional considerations for non-traditional interventional clinical trial」では“pragmatic clinical trial” “decentralized clinical trial (DCT)” などの新たな試験手法への対応について記載される予定である。2024 年 2 月時点で、ICH-E6(R3) の「Overarching Principles Objectives」「Annex1」は STEP3、「Annex2」は STEP2 に到達しており、引き続き検討が進められている。

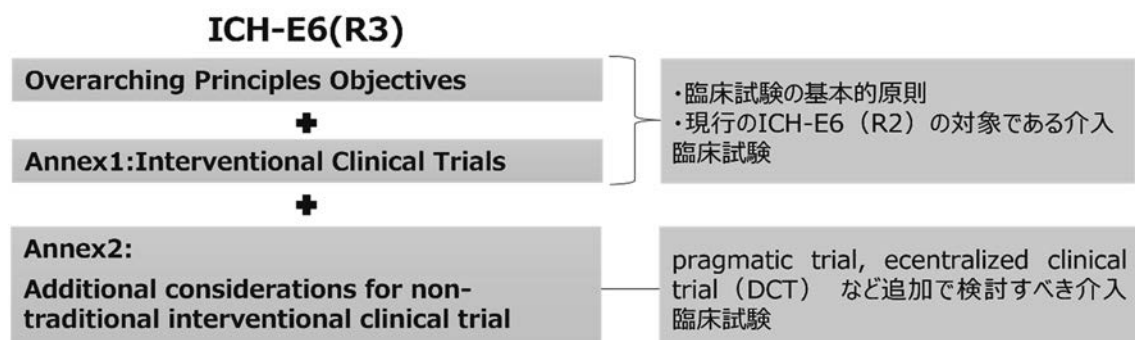


図 2 : ICH-E6 (R3) の構成

参考資料

1. 治験における品質マネジメントにおける基本的考え方（2019 年 7 月 5 日 薬生薬審発 0705 第 5 号）
2. 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
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. 「臨床試験の一般指針」の改正について（2022 年 12 月 23 日 薬生薬審発 1223 第 5 号）

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） -

第 3.0 版（2024 年 2 月 9 日作成）

本手順書は、RBA 実施時の基本的な手順及び考え方を示した資料であり、各組織で RBA を実施するにあたって、参考資料として用いられることを想定している。組織の体制や研究内容等に応じて手順を調整する際の考え方については、「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。

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	3
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	4
6.手順	4
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	5
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	6
6.7 リスク報告	6
7.保存文書	7
8.改訂履歴	7

1.目的

本手順書は、承認申請を目的とする臨床試験の 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試験においては、原則として倫理規範「ヘルシンキ宣言」、法律「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」、省令「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）」並びに関連法規、指針を遵守して試験の品質管理を行う。

2.適用範囲

本手順書は、上記目的に従う全ての試験に適用する。

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
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
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

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。

治験調整医師：試験の責任を有する者

プロジェクトリーダー：治験調整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：治験調整医師、プロジェクトリーダー、治験責任医師、治験分担医師、治験コーディネーター、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における登場人物と責任範囲（RACI）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）

	治験調整医師	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

*：リスクカテゴリーに応じたプロジェクトメンバーはRになる

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。

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。

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） 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。

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」（４）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。

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。

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。

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。

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。

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。

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	重要なプロセス及びデーター一覧 QTL 定義書
2	リスクの特定	リスク管理表
3	リスクの評価	リスク管理表
4	リスクのコントロール	リスク管理表 QTL 定義書
5	リスクコミュニケーション	IQRMP
6	リスクレビュー	レビュー結果報告書（又はリスク管理表）
7	リスク報告	総括報告書

8.改訂履歴

版番号	改訂日	改訂理由／内容
1.0 版	2021 年 3 月 31 日	新規作成
2.0 版	2022 年 3 月 11 日	記載整備及び手順の見直し
3.0 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

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

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

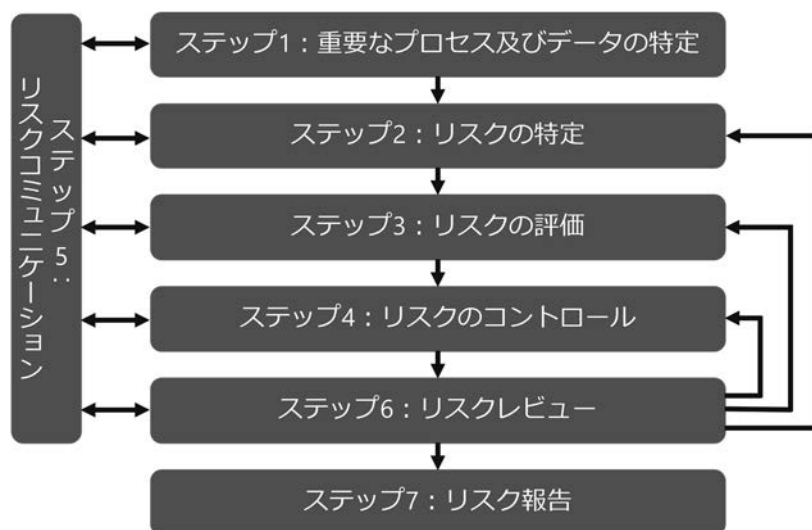
治験調整医師又はプロジェクトリーダーは、「5.1 品質方針の策定」で定めた品質方針を達成するため、品質目標を設定し、施設で定められた該当文書に文書化し、プロジェクトメンバーに伝達する。

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、データの特定制 (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、データの設定)

- (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に留意する。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。

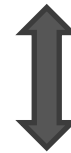
例 2)

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 ルールの再考も考慮

【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。

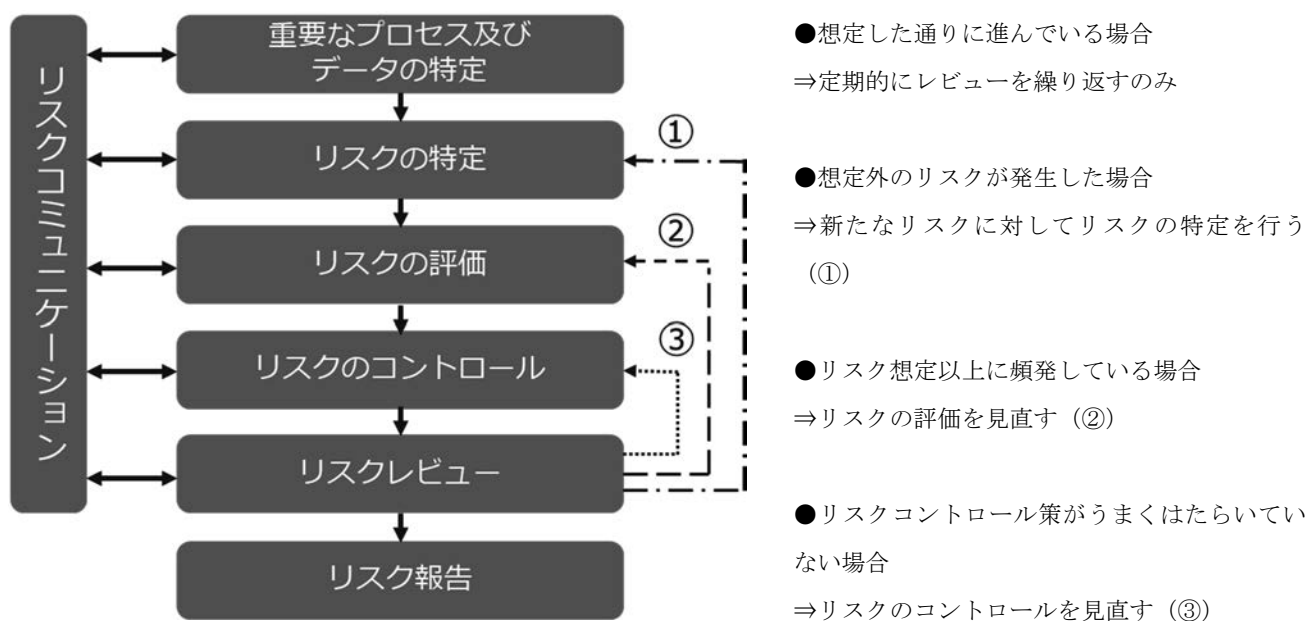
- ・ 被験者の安全性及び試験結果の信頼性に影響を与える可能性のある重要な逸脱やその原因の特定と講じた対応策等
- ・ **QTL** を超えた理由及び対応方法

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) 「世界ー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

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） -

第 2.0 版（2024 年 2 月 9 日作成）

本手順書は、RBA 実施時の基本的な手順及び考え方を示した資料であり、各組織で RBA を実施するにあたって、参考資料として用いられることを想定している。組織の体制や研究内容等に応じて手順を調整する際の考え方については、「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）」を参照する。

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	3
6.2 リスクの特定	3
6.3 リスクの評価	3
6.4 リスクのコントロール	4
6.5 リスクコミュニケーション	4
6.6 リスクレビュー	4
6.7 リスク報告	4
7.保存文書	5
8.改訂履歴	5

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
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
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

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

研究分担者：研究分担医師、研究支援者

- ・研究分担医師：臨床研究の対象者の対応、評価を行う者
- ・研究支援者：モニタリング、データマネジメント、統計解析を担当する者等

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)	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

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。

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。

6.手順

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。

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。

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。

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。

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。

6.6 リスクレビュー

- (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、データの特典」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。

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。

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、データの特典	リスク管理表
2	リスクの特典	リスク管理表
3	リスクの評価	リスク管理表
4	リスクのコントロール	リスク管理表、モニタリング計画書等
5	リスクコミュニケーション	リスク管理表
6	リスクレビュー	リスク管理表
7	リスク報告	定期報告書等

8.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

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

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
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	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

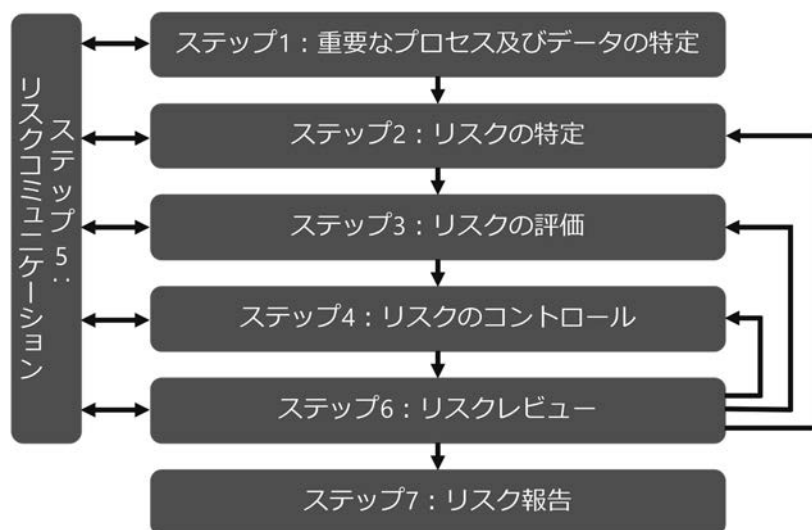
研究責任医師（研究代表医師）は、「5.1 品質方針の策定」で定めた品質方針を達成するため、品質目標を設定し、施設で定められた該当文書に文書化し、研究分担者に伝達する。

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、データの特定制 (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、データの特定制)

- (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か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頻度は低いが発見され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された場合、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）：リスクが発見され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

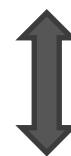
- ・ a：最大を 10 点とし、影響度が高いほど高い点数とする。
- ・ b：最大を 10 点とし、顕在化する可能性が高いほど高い点数とする。
- ・ c：最大を 10 点とし、検出性が低いほど（検出が困難である）ほど高い点数とする。
- ・ d： $d = a \times b \times c$ で算出する。

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)

- (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。

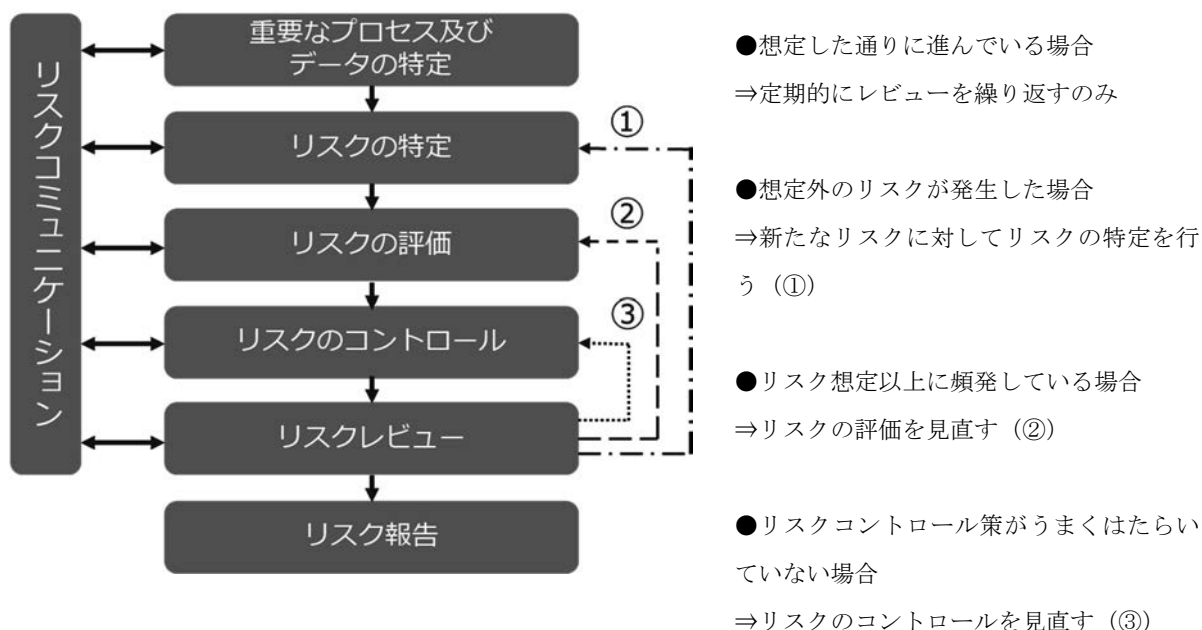
- (1) 前回より優先度が上がっている場合、研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者は、新たな対応策を考え実行する。また、研究開始前に想定していなかった新たなリスクが発生していないか、洗い出し漏れのリスクがないかを確認する。
- (2) 研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者は、(1)で確認した結果、CAPAを検討する場合は、イシューに関しての詳細な情報を収集し、根本原因（Root Cause）を特定する。適切な CAPA を作成するためには、体系的なアプローチにより、イシューの根本原因を分析（Root Cause Analysis）し、正確に把握することが必須である。

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://di.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

アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書

- その他臨床研究レベル（生命・医学系指針レベル） -

第 2.0 版（2024 年 2 月 9 日作成）

本手順書は、RBA 実施時の基本的な手順及び考え方を示した資料であり、各組織で RBA を実施するにあたって、参考資料として用いられることを想定している。組織の体制や研究内容等に応じて手順を調整する際の考え方については、「Risk Based Approach 実施のための説明書・その他研究レベル（生命・医学系指針レベル）」を参照する。

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	2
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	3
6.2 リスクの特定	3
6.3 リスクの評価	3
6.4 リスクのコントロール	3
6.5 リスクコミュニケーション	3
6.6 リスクレビュー	4
6.7 リスク報告	4
7. 保存文書	4
8.改訂履歴	4

1.目的

本手順書は、人を対象とする生命科学・医学系研究の 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」、指針「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」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、研究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
重要なプロセス及びデータ	研究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 (研究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

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。

研究者等：

研究責任者（研究代表者）：研究の責任を有する者

その他研究に携わる者：研究責任者以外の研究に携わる者（研究分担者・研究協力者、モニタリング、データマネジメント、統計解析を担当する者等）

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）

	研究責任者	研究責任者 （研究代表者） が指名した者*	その他研究に 携わる者
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

（ ）：多機関共同研究の場合

*：その他研究に携わる者から指名する

5. 品質方針及び品質目標

研究者等は、「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。

研究責任者は、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、その他研究に携わる者に伝達する。

- ・ 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。

5.2 品質目標の設定

研究責任者は、「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、その他研究に携わる者に伝達する。

6.手順

6.1 重要なプロセス、データの特定

- (1) 研究者等は、研究計画書骨子作成時点に研究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) 研究者等は、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。

6.2 リスクの特定

- (1) 研究者等は、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) 研究者等は、特定したリスクをリスク管理表に記載する。

6.3 リスクの評価

- (1) 研究者等は、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) 研究者等は、リスクの評価結果をリスク管理表に記載する。

6.4 リスクのコントロール

- (1) 研究者等は、「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) 研究者等は、低減すべきリスクに対して低減策を検討し、リスク管理表に記載し、実行する。

6.5 リスクコミュニケーション

- (1) 研究責任者は、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者等に共有されていることを確認する。

6.6 リスクレビュー

- (1) 研究者等は、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、研究者等は、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) 研究者等は、レビュー結果をリスク管理表に記載する。

6.7 リスク報告

- (1) 研究責任者は、リスクレビューで報告された結果についてまとめ、必要に応じて、研究報告書等適切な文書にて報告する。

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
2	リスクの特定	リスク管理表
3	リスクの評価	リスク管理表
4	リスクのコントロール	リスク管理表
5	リスクコミュニケーション	リスク管理表
6	リスクレビュー	リスク管理表
7	リスク報告	研究報告書等

8.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

Risk Based Approach 実施のための説明書

- その他臨床研究レベル（生命・医学系指針レベル） -

第 2.0 版（2024 年 2 月 9 日作成）

本説明書は、原則として「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行う人を対象とする生命科学・医学系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、人を対象とする生命科学・医学系研究であっても、特定臨床研究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・特定臨床研究レベル（臨床研究法レベル）」及び「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）」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 p3）	17
5.5 ステップ 5：リスクコミュニケーション（RBA 手順書 p3）	19
5.6 ステップ 6：リスクレビュー（RBA 手順書 p4）	21
5.7 ステップ 7：リスク報告（RBA 手順書 p4）	24
6.参考文献	25
7.改訂履歴	27

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・その他臨床研究レベル（生命・医学系指針レベル） - （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。

特定臨床研究には該当しない、その他研究においても、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、研究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 -その他臨床研究レベル (生命・医学系指針レベル) -」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、研究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
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	研究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（研究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）

	研究責任者	研究責任者 （研究代表者） が指名した者*	その他研究に 携わる者
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

（ ）：多機関共同研究の場合

*：その他研究に携わる者から指名する

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

研究者等は、「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。

研究責任者は、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、その他研究に携わる者に伝達する。

- ・ 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、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守し、研究を適切に実施する。

5.2 品質目標の設定

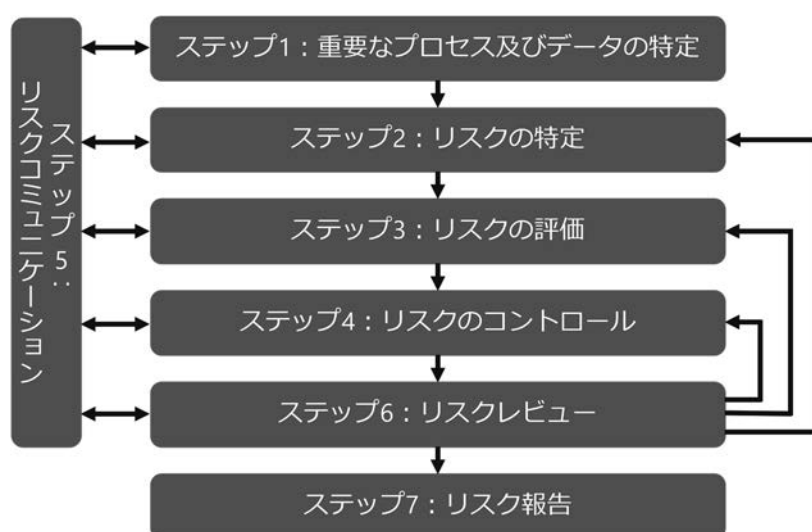
研究責任者は、「5.1 品質方針の策定」で定めた品質方針を達成するため、品質目標を設定し、施設で定められた該当文書に文書化し、その他研究に携わる者に伝達する。

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 の手順はどの研究においても共通であるが、研究の種類、デザイン、研究の目的によって重要なプロセスやデータが異なるため、研究の目的や試験の種類に応じて検討する必要がある。また、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 -その他臨床研究レベル-（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、データの特定制 (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、即ち研究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、研究計画書の研究対象者の適格基準、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。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、データの特定制)

- (1) 研究者等は、研究計画書骨子作成時点に研究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) 研究者等は、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か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 ・ 重篤な有害事象の報告手順 ・ 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

観察研究の場合は、研究のデザインによって重要なプロセスやデータが異なるため、以下を考慮して決定する。

探索的観察研究の場合：仮説を作るために重要なデータは何か。その重要なデータを収集するにあたり、重要なプロセスは何か。

検証的観察研究の場合：仮説を立証するための重要なデータは何か。その重要なデータを収集するにあたり、重要なプロセスは何か。

<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、研究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、研究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)

<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) 研究者等は、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) 研究者等は、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。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、対象としていない研究対象者が登録され、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研究対象者が登録される（登録基準を満たしていない研究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	研究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	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）が研究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、研究対象者の安全性、倫理指針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。

《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、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
 - 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） 研究者等は、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） 研究者等は、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、研究対象者の安全性、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、 이슈が検出される可能性を指す。

- （２） 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、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＞

リスク評価の例を以下に示す。リスク評価を行う際は、必須ではないが、点数化することが望ましい。

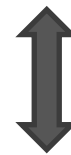
例 1)

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 2)

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	・ 研究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

優先度判定のルールを予め決めておく。

例えば、「高」又は「大」がある場合は必ず対策を行うこととし、その中でも、「高」かつ「大」> 「大」のみ > 「高」のみ のように優先度を決める。

<注意点>

- ・ イシュー（リスクが顕在化したもの）が研究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 p3)

<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) 研究者等は、「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) 研究者等は、低減すべきリスクに対して低減策を検討し、リスク管理表に記載し、実行する。

- (1) 研究者等は、リスク評価結果を参考に、対応の必要性を考える。例えば、<具体例>に示すような、発生頻度と影響どちらかに「高または大」がある場合は低減策をたてる。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) 研究者等は、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。

<アウトプット>

リスク管理表又は該当する計画書等 (低減策)

<具体例>

NO.	リスク事象	発生頻度 高・低	影響 大・小	受容/ 低減*	低減策
1	有効性評価に用いる医療器具の使用方法を誤る	高	大	低減	・医療機関や関係者用の補足資料を作成し配布する
2	妊娠患者がエントリーする	低	大	低減	・研究計画書に妊娠/避妊に関する基準を記載する。 登録前に血液検査を実施する。

*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）
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 p3)

<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者等に共有されていることを確認する。

- (1) 研究責任者は、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。

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	研究に携わる者	文書・Email	研究責任者
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	研究に携わる者 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	研究に携わる者	月 1 回及び必要時	研究責任者
...				

<注意点>

- 研究の特性や関係者の役割及び責任者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>

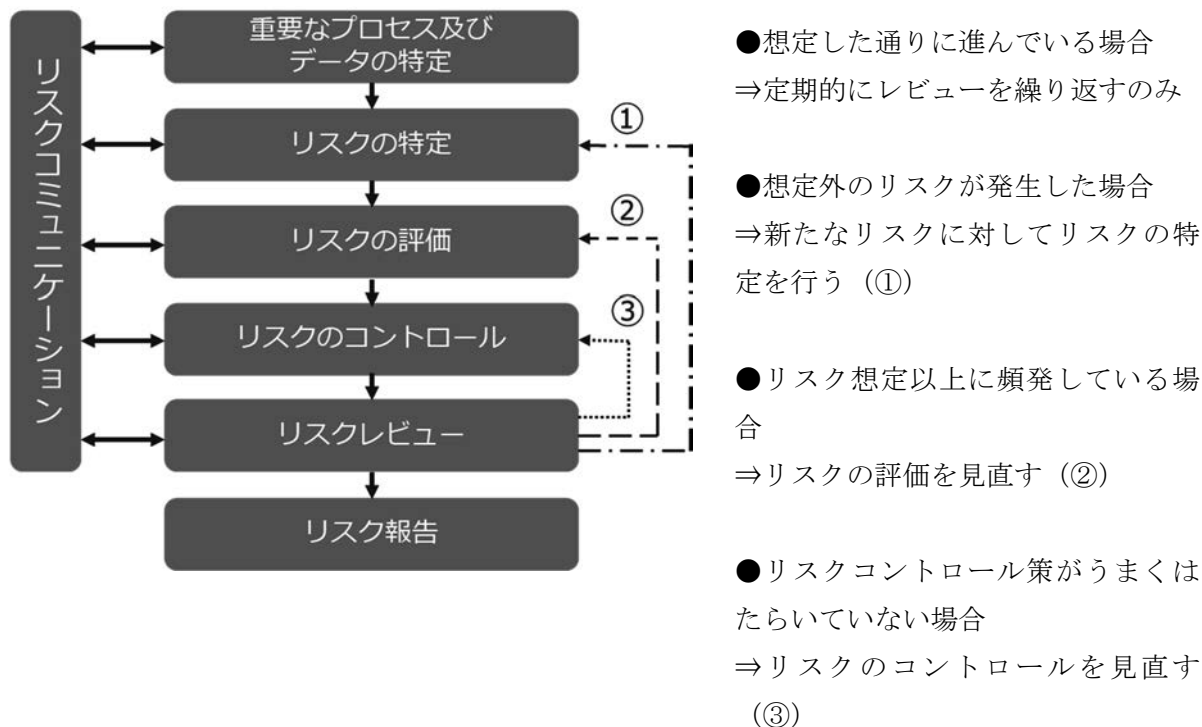
- ・ リスク管理表
- ・ 低減策を実行した結果を示した文書、表等

<手順> (RBA 手順書 6.6 リスクレビュー)

- (1) 研究者等は、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、研究者等は、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、データの特典」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) 研究者等は、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、研究者等は、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を確認する。
- (2) 研究者等は、上記の問題が再度起こらないよう、新たなリスクとして、「リスク管理表」に追記し、CAPA としての対策を記載する。
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を予め定義しておくことを推奨する。例えば、登録数に対する登録基準違反の症例数の許容範囲を●%以下と設定した場合、定期的なレビューで登録基準違反の割合を確認し、許容範囲以内、または上昇傾向にない場合はコントロールできていると判断する。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) 研究者等は、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、倫理指針を含む法規制からの逸脱

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

(例示)

- ・ 倫理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である者の組入れ
- ・ 誤って他の研究に用いる医薬品等を研究対象者に投与
- ・ 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

<注意点>

- ・ 研究の実施において、倫理指針、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>

研究を通じて研究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、研究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いよい。

<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) 研究責任者は、リスクレビューで報告された結果についてまとめ、必要に応じて、研究報告書等適切な文書にて報告する。

- (1) リスクレビューの結果、研究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、研究責任者は、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) 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）
<https://www.mhlw.go.jp/content/000757566.pdf>
- 2) 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス（令和3年4月16日）
<https://www.mhlw.go.jp/content/000769923.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

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 13 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

参考資料

(Risk Based Approach 実施のための説明書 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。)

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なるのは、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るべきである。

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。

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」）。

アカデミアにおける Risk Based Approach に 関する手順書関連様式集



IQRMPテンプレート

1	目的	本計画書は、「試験名」（以下、「本試験」）において、品質マネジメント活動を実施する上で必要な事項を定めるものである。		
2	品質方針	本試験では、「ヘルシンキ宣言」、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP省令）」並びに関連法規を遵守し、品質マネジメント活動を実施する。		
3	品質目標	被験者保護及び試験結果の信頼性確保のために設定した品質許容限界（QTL）を逸脱しないこと		
4	役割と責任	別途作成する「メンバーリスト」を参照する。		
5	TFL（Table,Figure,Listing）	別途作成する「論文TFL案」を参照する。		
6	品質マネジメント資料	内容	リンク/保管場所	作成日
	重要なプロセス及びデータ一覧	重要なプロセス及びデータを記載する。	重要なプロセス及びデータ一覧	20XX/XX/XX
	リスク管理表	特定したリスクやその評価結果等を記載する。	リスク管理表	20XX/XX/XX
	QTL定義書	QTLのパラメータや定義、限界値等を記載する。	QTL定義書	20XX/XX/XX
	Issue Tracking Log	特定した問題の詳細やその改善策等を記載する。	Issue Tracking Log	
	コミュニケーション計画書	どの情報を誰にどのような手段で伝達するかを定める。		
	逸脱定義書	プロトコル逸脱の重要、重要でない、逸脱としない理由等を定義する。		
	安全性情報の取扱いに関する計画書	医薬品等の安全性情報を収集し、リスクを管理する手順を定める。		
	モニタリング計画書	モニタリングの手順を定める。		
	中央モニタリング計画書	中央モニタリングの手順を定める。		
	統計解析計画書	統計解析の手順を定める。		
	データマネジメント計画書	データの収集・レビュー・クリーニングの手順を定める。		
	データクリーニング計画書	データクリーニングについて定める。		
	トレーニング計画書	本試験の関係者への試験固有のトレーニングの提供について定める。		
	その他計画書	…		
7	リスクレビュー計画	リスクレビュー時期・内容	関連する手順書・計画書	
	中央モニタリングレビュー	時期：症例15%以降 月1回 内容：	中央モニタリング計画書	
	Issue Tracking Logレビュー	時期：症例15%以降 月1回 内容：	Issue Tracking Log	
	逸脱レビュー	時期：症例30%、50%、80%、100% 内容：	逸脱定義書 モニタリング計画書	
	統計ドライランレビュー	時期：症例50% 内容：	統計解析計画書	
	メディカルレビュー	時期：症例15%以降 月1回 内容：	メディカルレビュー計画書	
	SAE reconciliation	時期：症例30%、50%、80%、100% 内容：	SAE reconciliation計画書	
	外部データ reconciliation	時期：外部データ入手時 内容：	外部データに関する計画書	
	安全性レビュー	時期：症例30%、50%、80%、100% 内容：	安全性レビュー計画書	

重要なプロセス・データ一覧

重要なプロセス及びデータ一覧			
		作成日	20XX/XX/XX
項目	重要なプロセス	重要なデータ	特定した根拠
1 IC			
2 安全性			
3 試験フェーズ			
4 複雑さ			
5 テクノロジー			
6 被験者集団			
7 CRFのソースとなるデータの収集			
8 評価項目			
9 組織の業務経験			
10 治験薬/治験機器/治験製品			
11 治験薬/治験機器/治験製品の輸送/供給網			
12 盲検化			
13 運用上の複雑さ			
14 地理			
15 その他			

記載例：

重要なプロセス及びデータ一覧			
		作成日	20XX/XX/XX
項目 ※本様式はあくまでも参考様式であるため、必要に応じて項目を追加すること。	重要なプロセス	重要なデータ	特定した根拠
1 IC	同意・アセント取得に関するプロセス		被験者適格基準 Fig1. Flow diagram
2 安全性	重要な安全性データの評価・測定の手順 重篤な疾病等の報告手順	重要な安全性データ (重要な有害事象の各項目)	安全性評価項目 Table3. 安全性評価項目一覧表
3 試験フェーズ	独立データモニタリング委員会の設置		
4 複雑さ			
5 テクノロジー			
6 被験者集団		適格基準・除外基準に関するデータ	被験者適格基準 Fig1. Flow diagram
7 CRFのソースとなるデータの収集			
8 評価項目	有効性データの評価・測定の手順	有効性データ (主要評価項目および重要な副次評価項目など具体的な各項目)	主要評価項目 Table2. 主要・副次評価項目一覧表 Fig2. 主要評価項目図
9 組織の業務経験			
10 治験薬/治験機器/治験製品			
11 治験薬/治験機器/治験製品の輸送/供給網	再生医療等製品の管理・提供・投与に関するプロセス	再生医療等製品の管理上必要なデータ	
12 盲検化			
13 運用上の複雑さ			
14 地理			
15 その他			

リスク管理表

作成日20XX/XX/XX

項目	リスクNo.	リスクの特定		リスクの評価				リスクコントロール			
		特定したリスク	試験特有かどうか	影響(重大性)	頻度	検出性	優先度	低減策	低減策を記載する文書	リスク責任者	リスク対応者
1 IC	1-1						0				
1 IC	1-2						0				
1 IC	...						0				
2 安全性	2-1						0				
2 安全性	2-2						0				
2 安全性	...						0				
3 試験フェーズ	3-1						0				
3 試験フェーズ	3-2						0				
3 試験フェーズ	...						0				
4 複雑さ	4-1						0				
4 複雑さ	4-2						0				
4 複雑さ	...						0				
5 テクノロジー	5-1						0				
5 テクノロジー	5-2						0				
5 テクノロジー	...						0				
6 被験者集団	6-1						0				
6 被験者集団	6-2						0				
6 被験者集団	...						0				
7 CRFのソースとなるデータの収集	7-1						0				
7 CRFのソースとなるデータの収集	7-2						0				
7 CRFのソースとなるデータの収集	...						0				
8 評価項目	8-1						0				
8 評価項目	8-2						0				
8 評価項目	...						0				
9 組織の業務経験	9-1						0				
9 組織の業務経験	9-2						0				
9 組織の業務経験	...						0				
10 治験薬/治験機器/治験製品	10-1						0				
10 治験薬/治験機器/治験製品	10-2						0				
10 治験薬/治験機器/治験製品	...						0				
11 治験薬/治験機器/治験製品の輸送/供給網	11-1						0				
11 治験薬/治験機器/治験製品の輸送/供給網	11-2						0				
11 治験薬/治験機器/治験製品の輸送/供給網	...						0				
12 盲検化	12-1						0				
12 盲検化	12-2						0				
12 盲検化	...						0				
13 運用上の複雑さ	13-1						0				
13 運用上の複雑さ	13-2						0				
13 運用上の複雑さ	...						0				
14 地理	14-1						0				
14 地理	14-2						0				
14 地理	...						0				
15 その他	15-1						0				
15 その他	15-2						0				
15 その他	...						0				

リスク管理表

* 必要に応じ記載

[illegible]

リスク管理表

リスクの特定：

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
1 IC	1-1		
1 IC	1-2		
1 IC	...		

リスクの評価：

項目	リスクNo.	リスクの評価			
		影響 (重大性)	頻度	検出性	優先度
1 IC	1-1				0
1 IC	1-2				0
1 IC	...				0

リスクコントロール：

項目	リスクNo.	リスクコントロール											
		低減策	低減策を記載する文書	リスク責任者	リスク対応者	頻度	検出性	優先度	低減策実施後の残存リスク	Risk Indicator	閾値	設定根拠	閾値を超えた場合の対応方法
1 IC	1-1							0					
1 IC	1-2							0					
1 IC	...							0					

リスクレビュー：

項目	リスクNo.	リスクレビューの結果				20XX/XX/XX
		閾値を超えたかどうか	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
1 IC	1-1					
1 IC	1-2					
1 IC	...					

リスク管理表／リスク事例集

治験レベル 対応表

リスク事例集	リスク管理表
治験レベル	「アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書関連様式集」
リスク分類	項目
1. 同意（研究固有）	1 IC
2. 安全性	2 安全性
3. 試験実施	3 試験フェーズ
4. 試験デザイン	4 複雑さ
	5 テクノロジー
	6 被験者集団
5. モニタリング、データ管理	7 CRFのソースとなるデータの収集
	8 評価項目
6. 組織（研究固有）	9 組織の業務経験
7. 治験薬/試験薬	10 治験薬/治験機器/治験製品
8. 治験薬の輸送/保管（研究固有）	11 治験薬/治験機器/治験製品の輸送/供給網
9. 盲検化	12 盲検化
10. 外部委託（研究固有）	13 運用上の複雑さ
11. 国際共同治験（研究固有）	14 地理
12. 利益相反（研究固有）	15 その他

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
1 IC	...		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
1. 同意（研究固有）	同意の取得に関するリスクを検討する			
1.1同意 パンデミック/ ディザスター	予期できぬ感染症/災害などへの対応が考慮されているか？ 感染拡大防止等の理由により対面で同意取得できない場合/同意書原本の保管が不可能な場合のリスクを考慮	予期できぬ感染症/災害などへの対応を考慮した同意取得の手順が規定されていない		予期できぬ感染症/災害などへの対応を考慮した同意取得の手順の規定がある
1.2同意 対象集団	当該対象集団は社会的弱者（子供、入院患者、精神疾患など）か？ 同意に関する問題を考慮	小児、老年、精神的問題などを抱える被験者、生命を脅かす急性疾患患者など		小児、老年、精神的問題などを抱える被験者、生命を脅かす急性疾患患者などは対象に含まれない
1.3同意 撤回	同意の撤回が発生するか？ 被験者に負担の高いプロトコルであるか考慮（観察来院期間、検査項目数、試験期間中の制限事項など）	長期間の追跡が必要 検査項目の数が多い 試験期間中の制限事項が多い		治験期間は短期間（4週以内） 試験期間中の制限項目が少ない
1.4同意 再同意	追跡調査などで再同意が必要になるか？ 再同意取得不可だった場合のデータの取り扱いについて考慮	再同意取得に関する手順等が定められていない。		再同意取得に関する手順等が定められている。
1.5同意 付随試験	そのプロトコルでは付随試験があるか？ 複数の同意書を管理する必要性及びそれに付随するリスクを考慮 通常、付随試験毎に同意が必要となることの研究者の理解を考慮	4つ以上の付随試験	2つから3つの付随試験	1つの付随試験、あるいは付随試験なし
1.6同意 同意取得の補助者	治験責任医師、治験分担医師以外による同意取得への関与はあるか？ 同意の取得は治験責任医師、治験分担医師であることを徹底（プロトコル、同意取得の手順書など）	同意取得のプロセスにおいて、治験責任/分担医師以外の協力者の関与があり、協力者の教育が不十分である	同意取得のプロセスにおいて、治験責任/分担医師以外の協力者の関与があり、協力者の教育は十分である	治験協力者の関与なし

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
2 安全性	...		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
2.安全性	被験者の安全性に対する既知のリスクを検討	臨床試験（治験）実施施設において潜在的または特定された安全リスク判定の標準手順がある場合、個別の検討事項の下ではなく、全体的なリスク分類に入力することができる		
2.1安全性 安全性リスク評価	MSTの長と治験調整医師/研究代表医師は共に何が被験者にとって安全性のリスクであると定めているか？ 臨床試験の安全性評価に関わる専門チームの安全性リスク判定ルールに従い、治験調整医師/研究代表医師と確認を行うことによって、安全性リスクが特定されることを考慮	MST又はMSTが存在しない場合、治験調整医師/研究代表医師が特定したリスク	MST又はMSTが存在しない場合、治験調整医師/研究代表医師が判断した潜在的なリスク	特定のリスクも潜在的リスクもない
2.2安全性 被験薬位置付け	その化合物は既承認薬か？ 安全性の情報が少ない（新規物質のPhase I、Phase IIAなど）を考慮	被験薬は既承認薬ではない治験薬であり、安全性に関する情報がほとんどない	被験薬は既承認薬ではない治験薬であるが、先行する臨床試験の情報がある	被験薬は既承認薬だが、未承認の適応症での治験である
2.3安全性 標準治療との対比	そのリスクは標準治療のリスクと比較して高いか、または低いのか？	標準治療より著しく高い その国の規制当局によって承認されていないものの試験などであるが、広範な化合物/薬剤クラスデータまたは前臨床および臨床エビデンスがある場合は、高リスクとはならない場合がある	標準治療のリスクより幾分か高い その国の規制当局により認可されているもので、新適応症に対する使用、実質的な投与方法の変更、もしくは相互作用が疑われる組み合わせでの使用など	標準治療のリスクより高くない その国の規制当局から承認された適応症の範囲、投与量と形態、または実際に確立され公知の根拠によってサポートされた適応外使用
2.4安全性 被験薬の薬剤クラス	化合物/薬剤クラスに重篤な副作用/毒性があるか？特に注目すべき事象は確認されているか？ （重篤な）有害事象及びエンドポイント（評価項目）についてプロトコル固有の報告要件がないか考慮	化合物/薬剤クラスに重篤な副作用/毒性及び規制で指定された、AESIがある	化合物/薬剤クラスに重篤な副作用/毒性またはAESIがある	化合物/薬剤クラスに重篤な副作用/毒性、AESIのどちらもない
2.5安全性 規制当局の指示事項	特定の法令・指針等による規制当局との合意事項があるか？ 安全性に関する条件付き承認など、特定の安全性の報告義務や集積報告が求められているか考慮	安全性に関し、規制当局のフィードバックの誤った適用（未反映を含む）	安全性に関し、研究スケジュールやプロトコルに規制当局の要求事項・合意事項が反映されている	安全性に関し、特定の規制当局の要件/指導はない
2.6安全性 相互作用	その化合物に他の薬物との重要な相互作用があるか？	相互作用が重篤な有害事象を生じさせる可能性がある	チトクロームP450の誘導・阻害に関連する相互作用がある	問題となる相互作用は報告されていない

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
3 試験フェーズ	...		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
3.試験実施	試験の相、試験実施計画の複雑性・煩雑性などによるリスクを検討する			
3.1試験の相 試験の相	治験の場合、そのPhaseはどこか？ 試験の相に内在するリスク（安全性情報の量、症例数、試験デザインなど）を考慮	Phase I-IIA	Phase IIB-IIIB	Phase IV
3.2試験の相 主要試験(製造承認申請)	治験の場合、その試験は主要（ピボタル）試験か？	製造販売承認申請の主要部分（ピボタル）	Phase III試験を必要とする承認済み製品の一部変更・新適応の治験、または、特定の国を対象としたラベリング試験や規制当局からの意見による特定の承認後安全性試験	Phase III試験を必要としない一部変更申請（例：製造販売後合意事項）や論文文化目的で実施される試験
3.3試験実施 通常診療との対比	当該プロトコルは、通常の標準治療を超える、複雑・煩雑または一般的ではない手順が求められているか？ 訪問数、試験期間、診断検査など、対象とする疾患の通常の診療で一般的な点ではない点について考慮する。 施設と被験者への潜在的な影響、例えば、被験者は試験の特定の手順を自分自身で、場合によっては自宅で実施する必要があったり、あるいは特定の手順を厳格なタイミングで実施する必要があったりといった事項を考慮	多くの新しい複雑・煩雑な手順である。	新しい手順であるが、複雑・煩雑ではない。いくつかの領域では一般的である。 新しい手順ではないが、多くの手順がある。	新しい手順も、複雑な手順もない。
3.4試験実施 薬物動態	当該試験は薬物動態の検体（サンプル）を収集するか？ 収集する場合は収集する時点数を考慮	複数のPK（例：時刻測定と記録を必要とする）や複雑な投与方法（例：複数の対照薬がある）	単純なPK：1日1測定。1つの対照薬。規定来院時（ビジット）のみ。	PK測定なし
3.5試験実施 試験、検査の複雑性	複雑性・煩雑性により被験者の負担が増加するか？ 不遵守や同意撤回の可能性を考慮	被験者はMRIや生検のような異なる検査のために複数の施設に来院しなければならないか、複数日の滞在を必要とする	試験中、MRIのような検査のために離れた施設が使用されるか、被験者は少なくとも24時間滞在を2回行うことを必要とする	通常診療の範囲の定期的な来院のみである 日誌のような報告ツール（PRO）を使用しない

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
4 複雑さ	...		
5 テクノロジー	...		
6 被験者集団	...		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
4.試験デザイン	試験デザインによるリスクを検討する			
4.1試験デザイン イベント判定	当該試験のイベントは判定を必要とするか？ 判定を必要とするイベントの数、判定パッケージの一部として必要となる文書の量、判定の追跡/フォローアップにおける運用の複雑性を考慮	複数のイベントタイプが判定される	一つのイベントタイプが判定される	外部の判定を必要としない
4.2試験デザイン デザイン	そのプロトコルは標準的ではない設計か？	アダプティブデザイン、および/または複雑な試験デザイン (複数群、複数レジメン、オープンラベル、単盲検、二重盲検の割合、コントロールパネル、等)	クロスオーバー試験	標準的な試験デザイン
4.3試験デザイン 対象疾患重症度	当該対象集団の疾患の重症度は？ SAEの可能性や被験者のリスク、併存疾患、期待される結果、病態の複雑さを考慮	2次、3次治療を受けている被験者 生命を脅かす病気		1次治療を受けている患者 初期段階の疾患
4.4試験デザイン 被験者数	無作為抽出された被験者数は？ 施設レベルで登録可能な被験者の最大数を考慮（データ参照前） Cf. 対象例数（サンプルサイズ）が小さい（例えばPhase I）と、許容可能なエラー率が低くなり（1例のエラーが重大な影響を及ぼす）、対象例数が大きいと組入れや症例管理のリスクが上がる	>3000 or 1-50 数値はあくまで例示であり、統計的な検出力や、安全性上のAESIなどを考慮して検討する	300-3000	50-300
4.5 試験デザイン 実施施設数	施設数はいくつか？	>300 数値はあくまで例示であり、モニタリング、データ収集の仕組みやシステムなども考慮して検討する	50-300	1-50

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
4 複雑さ	...		
5 テクノロジー	...		
6 被験者集団	...		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
4.試験デザイン	試験デザインによるリスクを検討する			
4.6試験デザイン 適格基準	その適格性基準はどのくらい具体的になっているか？ 解釈が分かれるような曖昧な表現がないか 確定診断の記録の観点から何が必要か？ 要件を文書化できるか、選択・除外基準を確認出来るかを考慮 対象集団に基づいた層別を考慮 選択・除外用基準範囲として適切なものは、中央測定結果なのか各施設の測定結果なのかを明確にする	既往歴をもとに多面的な診断をまとめる必要がある		既往歴の単一側面からの確認が必要
4.7試験デザイン 妊娠	妊娠可能な女性に特別な配慮が必要か？特別な対象集団に必要なその他の配慮はあるか？ 投与量変更や評価方法の違いを考慮	妊娠可能な女性が複数の手段で避妊をする必要がある 複数の手段が要求されることに関連して遵守のリスク	妊娠可能な女性が少なくとも1つの手段で避妊をする必要がある	プロトコル上、妊娠可能な女性に対して特別な配慮を必要としない
4.8試験デザイン 再スクリーニング	被験者が全ての適格性基準を満たさない場合に、再スクリーニングを許容するか？ 再スクリーニングを許容する状況を考慮 再スクリーニングされた被験者を追跡する方法を考慮	特定の状況で再スクリーニングが許される 再同意や被験者ID番号に関する問題を考慮すること		プロトコルで、再スクリーニングは許容されていない
4.9試験デザイン 投与デザイン	用量漸増あるいはパラメータ（例：体重、腎機能、年齢）に基づく用量計算による用量調節が行われるか？ 用量漸増または用量調節のアルゴリズムを考慮	複雑な用量調節（例えば、2つ以上のパラメータを利用する）、あるいは複雑な投与アルゴリズム、複数の薬剤レジメン	単純な用量調節（例えば、1つの因子のみの利用）、もしくは単純な投与アルゴリズム、少数の薬剤レジメン	用量調節なし、単一薬剤

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
4 複雑さ	...		
5 テクノロジー	...		
6 被験者集団	...		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
4.試験デザイン	試験デザインによるリスクを検討する			
4.10試験デザイン 収集項目	主要評価項目、副次評価項目をどのように収集するか？ PROを使う主観的なエンドポイントはありますか？ エンドポイントを収集するにあたり、潜在的なバイアスはあるか？ エンドポイントの評価に資格やトレーニングが必要か？ 利用したベンダーに問題があったか？ 第三者（例：検査機関、判定委員会）が関連するリスクを考慮 ベンダーを利用した経験の有無を考慮 機器の校正・較正に必要な条件を考慮	臨床評価のみ 例えば、治験責任医師（研究責任者）が結節の大きさ、もしくは腫瘍評価を行うなど	臨床評価に加え、ラボや診断データ（例；ECG）が利用される、あるいは、PROデータのみが利用される	ラボ・診断データのみ
4.11試験デザイン データ欠損	イベントドリブン試験、アウトカム試験のいずれかの試験に該当するか？ 追跡不能や同意撤回によるデータ欠損の問題を考慮	エンドポイント試験、あるいは死亡をアウトカムとした試験	治療の中止後にデータの収集を必要とするような追跡調査がある試験	追跡調査なし

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
7 CRFのソースとなるデータの収集	...		
8 評価項目	...		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
5.モニタリング、データ管理	データ収集方法に基づいたデータの完全性に関するリスクを検討する			
5.1 モニタリング、データ管理 ITツール	データ取得に用いる新規ツール/装置があるか？ その新規装置は主要/副次エンドポイントの取得に利用されるか？ 評価に対して、ePRO、iPad、バイタルサイン測定装置、その他の装置を考慮すること。 その装置の使用がどれほど難しいか、どれほどのトレーニングを必要とするかを考慮 eTMFなどの新規技術も考慮	複雑な使い方のシステム/装置が使われる。 その試験では、複数の言語やタイムゾーンが関わっている。	そのシステム/装置は標準治療に対して比較的新しいものであるが、他のプログラムですでに使用されている。	システム/装置は使用されない、もしくは標準治療として世界的に共通に使用されている。
5.2 モニタリング、データ管理 EDC	本データの収集は紙で行われるか、電子的に行われるか？ eSource（直接データ入力）を用いて収集するデータはあるか？ CRFデータはEDCを用いて収集するか？ データ収集の特殊な複雑性により、データの完全性を損なうリスクがあるか？ 転記ミスを減らすための試験固有のプログラムされた論理チェック（エディットチェック）があるか？ データ収集のための技術（eCRF、ePRO、Central Reading Center/Imaging/Diagnostic dataなど）の準備を考慮	EDCの使用なし	EDC使用あり（非標準システム）	EDCの使用あり（標準システム）
5.3 モニタリング、データ管理 PRO	被験者はePROを使用するか、紙の日記を使用するか？ その日記で何を収集するのか（例えば、治験薬投与状況）、主要・副次エンドポイントを裏付けるためにどんなデータを収集するのかを考慮 紙の日記情報とCRFの有害事象ページとの整合性確認を考慮	ePRO、日記を用いて主要、もしくは副次エンドポイントをサポートするデータが収集される	ePRO、日記を用いて試験薬（服薬状況）の収集がある ↓ 主要、もしくは副次エンドポイントに関与しないデータの収集がある	日記の使用なし

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
7 CRFのソースとなるデータの収集	...		
8 評価項目	...		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
5.モニタリング、データ管理	データ収集方法に基づいたデータの完全性に関するリスクを検討する			
5.4モニタリング、データ管理 中央データ評価	データ入力から中央データ評価（セントラルレビュー）が可能になるまでにどれくらいの時間がかかるか？ 複数ソースのデータを臨床データベースに統合するために必要な時間を考慮	治験の症例データベース（バックエンドデータベース）に統合が必要な複数のソースがある。 統合に必要なマニュアルソース（例：院内検査データ、PROデータ、etc.）がある		すべてのデータが遅滞なく中央評価に利用可能な状態になっている
5.5モニタリング、データ管理 データ管理システム	データ転送や統合を必要とする複数のデータシステムを使用するか？ 問題を検出するために、試験の早期に各ベンダーからのデータを品質管理できるかを考慮 そのデータは継続的にレビュー可能か考慮	複数のシステムの統合が必要	比較的に少ない規模・数（2-3）のシステムの統合が必要	1つのシステムの統合が必要、あるいは統合の必要なし
5.6モニタリング、データ管理 データ量	データ量が中央モニタリングの実施に影響するか？ （1回あたりの）被験者数、施設数、期間を小さくすることで中央モニタリングの実施にどのような影響があるかを考慮	5施設未満、かつ/または100症例未満、かつ/あるいは期間が12週間未満 数値はあくまで例示であり、モニタリング、データ収集の仕組みやシステムなども考慮して検討する	5-10施設、100超250未満の症例、3ヶ月から1年の試験施設 数値はあくまで例示であり、モニタリング、データ収集の仕組みやシステムなども考慮して検討する	10施設超、250症例超、1年超の試験期間 数値はあくまで例示であり、モニタリング、データ収集の仕組みやシステムなども考慮して検討する
5.7モニタリング、データ管理 データ固定	データ固定を複数回行うか？ 中間解析やDMCLレビューを考慮すること。複数回（データ）固定を行うことは、データ品質の観点からは確かにリスクを減らせることになるが、同時に、より多くのリソースを必要とする可能性があることを考慮	中央評価を行う複数回のデータ固定がある		データ固定は1回のみである

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
9 組織の業務経験	...		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
6.組織（研究固有）	試験のプログラムを調整する際にその組織においてリスクとなりうるものを検討する			
6.1組織経験	治験薬/試験薬に対する組織の経験があるか？ 治療領域、適応、同じ薬剤クラスの他の化合物を考慮 その領域や業界における実施組織の経験を考慮	経験なし	過去2年以内の経験あり	現時点で経験あり

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
10 治験薬/治験機器/治験製品	...		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
7.治験薬/試験薬	治験薬の管理に対するリスクを検討する			
7.1 治験薬/試験薬 投与経路	どのような投与経路？ 急性期治療の状況でのみ投与できる治験薬か考慮	注射剤の被験者自身による投与がある	1日に複数回の経口投与がある	急性期の治療としての管理された静注投与や1日1～2回の経口投与
7.2 治験薬/試験薬 入手	治験薬の入手や使用に対するリスクはあるか？ 予算、過剰投与、製造時間などを考慮 対照薬、希釈液を含む試験薬投与に新しい装置が利用される場合を考慮	高額 長期/複雑な製造が必要 （例：分子量の大きな化合物） 有効期限が短い 投与に新しい装置を利用する	中程度の費用 程々の複雑な製造を必要 1年以上の有効期限	安価 標準的な製造プロセス 長期の有効期限 投与に新しい装置は必要ない
7.3 治験薬/試験薬 対照薬/背景薬	被験薬を除く治験使用薬（対照薬/前投与薬等）はあるか？ 被験薬を除く治験使用薬に特有の安全性を考慮	被験薬を除く治験使用薬が必要で安全性に問題がある	被験薬を除く治験使用薬が必要だが安全性に影響なし	被験薬を除く前投与薬なし
7.4 治験薬/試験薬 レスキュー治療	レスキュー治療は許容されているか？ レスキュー治療は盲検化されているか？ レスキュー治療は標準治療か？ レスキュー治療のアルゴリズムを考慮	標準治療ではないレスキュー治療があり盲検化が必要である	レスキュー治療は標準治療であるが、盲検化の必要がある	レスキュー治療は標準治療であるが、盲検化の必要がない
7.5 治験薬/試験薬 中断/再開	中断/再開は許容されているか？ 中断、再開の許容により被験者の安全性へ影響があるか考慮	プロトコルに中断、再開時の基準および/または手順が存在しない		プロトコルに中断、再開時の基準および手順等が文書により規定されている
7.6 治験薬/試験薬 希釈液/資材	特殊な希釈液または資材が投与に必要か？ 希釈液の提供方法について考慮 （希釈液は施設で調達するか、もしくは提供されるか） フィルターや投与バッグ等の資材の（提供）規定について考慮 施設での治験薬の調製に関わるリスクを考慮	希釈液が必要だが提供されず、世界的に均等に入手が可能ではない	希釈液が必要だが提供されない。ただし、世界的に共通に使用され、簡単に入手が可能。	希釈液を必要としない

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
10 治験薬/治験機器/治験製品	---		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
7.治験薬/試験薬	治験薬の管理に対するリスクを検討する			
7.6 治験薬/試験薬 希釈液/資材	特殊な希釈液または資材が投与に必要か？ 希釈液の提供方法について考慮 （希釈液は施設で調達するか、もしくは提供されるか） フィルターや投与バッグ等の資材の（提供） 規定について考慮 施設での治験薬の調製に関わるリスクを考慮	希釈液が必要だが提供されず、世界的に均等に入手が可能ではない	希釈液が必要だが提供されない。ただし、世界的に共通に使用され、簡単に入手が可能。	希釈液を必要としない
7.7 治験薬/試験薬 使用期限	化合物の使用期限があるか？ その期限により、治験期間中に治験薬の交換が必要になるか？ 対照薬のある場合、使用期限は治験薬と揃っているか？ 化合物、対照薬、希釈液、被験薬と併せて提供する併用薬などすべての使用期限について考慮 交換等が必要になる場合、その頻度、方法を考慮 交換の方法による盲検性の破綻につながるリスクも考慮	使用期限があり、試験期間中に少なくとも1回以上の治験薬などの交換が発生し、盲検化が必要である	使用期限があり、試験期間中に少なくとも1回以上の治験薬などの交換が発生するが、盲検ではない	使用期限がない、試験期間中の治験薬などの交換は不要である
7.8 治験薬/試験薬 調整・取り扱い	調製や取り扱いに複雑さはあるか？	無菌/滅菌製品 処方に別の非盲検チームが必要 試験薬が麻薬	冷蔵製品	標準的な処方（例えば、錠剤、液剤、室温/常温で安定） 特別な操作は不要

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
11 治験薬/治験機器/治験製品の輸送/供給網	...		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
8.治験薬の輸送/保管（研究固有）	輸送とサプライチェーンのリスクを検討する			
8.1治験薬の輸送/保管 輸送・保管条件	輸送と保管について、温度、光、湿度の制限があるか？ 化合物は輸送中に冷蔵する必要があるか？ 制限を確実に遵守するための手順が文書化されているか？ 輸送中の保管および/または治験薬の再溶解に関する条件を考慮 薬剤を準備し、被験者に投薬するまでの時間の制限を考慮	再溶解、保管や投与時期に関して多くの制限がある	再溶解から投与までの時間制限がある。	再溶解、保管や投与時期に関して特別な制限はない
8.2治験薬の輸送/保管 輸送・保管設備	拠点施設/倉庫や施設内の治験薬供給は対象募集（数量、期間など）に足りるか？ 目標症例数に柔軟性があるか？ 拠点施設/倉庫/施設レベルで余剰を考慮	対象募集（数量、期間など）に照らし、治験薬の余剰保管がない	対象募集（数量、期間など）に照らし治験薬について、余剰保管はないが、追加供給計画がある	対象募集（数量、期間など）に照らし治験薬について、十分な余剰保管がある
8.3治験薬の輸送/保管 同一治験薬の複数試験使用	一施設で同一の薬剤を使用する複数の試験があるか？ 試験毎の治験使用薬等を明確に識別する方法を考慮	当該治験薬と同一の薬剤を使用する試験が複数あり、同じ場所に保管されている。		当該治験薬と同一の薬剤を使用する試験があるが、ラベル等により明確に識別できる/施設内の別場所に保管されている等、適切な管理がなされている。

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
12 盲検化	---		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
9.盲検化	盲検化のタイプとその実施が試験のリスクに与える影響を検討する			
9.1盲検化 誤投与	盲検化を行う場合、誤投与の発生する可能性・リスクの大きさはどの程度か？ 誤投与が発生した際の手順の規定、文書化がされているか？ 例えば、単盲検試験でのボトルやキット等、ダブルダミー、実薬 vs プラセボ、クロスオーバーといったような試験デザインを考慮	キット化されていない複数のボトルがある。誤った試験薬の服用に伴うSAE（例：脳卒中）のリスクがある。	キット化された試験薬。誤った試験薬の服用に伴う有害事象（例：低血糖）のリスクがある。	オープンラベルの試験薬
9.2盲検化 管理	どのように盲検の割り当てが管理/作成されるか？ 例えばIVRS/IWRSのように、盲検の割付がシステム化されている等、割付の管理がどのようにされているか考慮	治験実施施設の薬剤師が盲検化を行う	手動の薬剤割付（登録センターなどでの手順書に基づいた手作業による薬剤割付）	自動薬剤割付（IVRS/IWRSなどの利用）
9.3盲検化 割付調製	盲検化された治験薬は施設で調製されるか？ 非盲検薬剤師や非盲検モニターの必要性を考慮	施設の薬剤師が盲検化治験薬を調製する		製造会社から盲検化済みの薬剤を受領する
9.4盲検化 盲検性の破綻 （治験薬デザイン）	盲検性が破られるリスクは何か？ 実薬とプラセボとでサイズの違いがあるなどの場合にオーバーカプセルを利用するかどうか等、どのように盲検性を維持するか考慮 試験期間中に治験薬の交換が発生する場合のリスクを考慮	実薬とプラセボ間で形態に実際の物理的な違いがある。再ランダム化が必要。	オーバーカプセル化された錠剤。被験者は実薬/プラセボの両方を受け取る。	錠剤。被験者は試験を通じて同じ薬剤を受け取る。
9.5盲検化 盲検性の破綻 （プロセス）	治験薬を介すること以外に、被験者の盲検性が破られる潜在的リスクはあるか？ 治験薬の盲検性が破られる可能性のある検査結果があるか、ある場合に検査機関で盲検性が破られないようにするための手順はあるか考慮 盲検性を破る可能性がある検査結果、有害事象について考慮	臨床検査結果や特定の有害事象により、盲検性を破る可能性が高い。		他に盲検を破るようなものはない

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
13 運用上の複雑さ	...		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
10.外部委託（研究固有）	外部委託（アウトソーシング）の程度と性質が試験のリスクに与える影響を検討する			
10.1外部委託 外部委託範囲	どの程度外部委託をしているか？ どういった業務内容を外部に委託しているか？ どれくらいの数のベンダーが同じ業務に関わっているか？	同じ業務に複数の（優先契約のない：使用経験のない）ベンダーが関与する。例えば、複数のベンダーが国を跨いだモニタリング業務に関与する。または、再委託がある。	異なる業務に複数の（優先契約のある：使用経験のある）ベンダーが関与する。	関与するベンダーがない
10.2外部委託 外部委託先	ベンダーの経験レベルはどの程度か？ ベンダーが優先提携先（包括委託契約等に基づくプリファードベンダー）であるかを考慮	過去に特定のベンダーとの作業をした経験がない。 未だデューデリジェンス（委託業務実施についての委託先ベンダーのリスク調査）が実施されていない。	ベンダーは承認されたパートナーであるが、特定の治療領域あるいはその治験の相に経験がない、もしくは是正措置を講じている。	ベンダーは優先契約先であり、共同作業手順が確立している
10.3外部委託 検査機関	中央検査機関と院内検査機関のどちらが使用されるか？ 中央検査機関が使用される場合、中央および院内検査機関で検査について、調整されているか？ 各実施医療機関の検査結果をどのように一致させるか？ 検査機関において、データの整合性に関する問題がこれまでに発生したことがあるか？ 保管中の検体が紛失するリスクを考慮	院内検査機関のみ	中央検査機関のみ、あるいは院内検査機関/中央検査機関の両方を使用するアプローチ 院内検査機関データサービスが含まれる	使用する検査機関は一つ、またはない
10.4外部委託 他の関係者が試験に介入することで発生するリスクの影響範囲を判定する	公的研究機関、実行委員会または運営委員会が介入するか？ 判定委員会は介入しますか？ コミュニケーション、判断、文書化に与える影響を考慮 事象の識別から判定までの手順に関して、メトリックスを追跡する能力を考慮 委員会の経験を考慮	この種の委員会との経験がない。経験不足の委員会メンバー		手順書やコミュニケーション経路が確立されている
10.5外部委託 ツール・検査の信頼性	データ・ツールやバイオマーカーの複雑性は何か？ ツールや検査のパリテーションは適格であるか？ 検体に関し、検体収集、検体保管、Visit、輸送、検査手法を考慮	複数の未知/比較的新規のデータタイプ（ePRO、LABMISC）を使用。未知の探索的、分析的なバイオマーカーを使用。その試験のために開発された新しいアッセイ方法。	一つの未知/比較的新規のデータタイプ	旧知のデータタイプ

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
14 地理	...		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
11.国際共同試験 (研究固有)	参加する国ごとの規制/市販に対する考慮がリスクに与える影響を検討する	リスク評価/低減は国ごとに行われる必要がある-モニタリング計画はそれらに合わせて変更可能である		
11.1国際共同試験 実施国の特定の要件	特定の国によって必要な、本プログラムに対する要件があるか？その特定の国を含める必要があるか？ それぞれの実施国の規制要件を考慮	実施国の中に現地の法律および/または要件等の整備が不完全な国が含まれている	現地の法律および/または要件等の整備が整っており、実施に問題のない国のみで実施するが、実施国の規制要件を熟知したコンサルタントによるレビューを受けていない	現地の法律および/または要件等の整備が整っており、実施に問題のない国のみで実施し、実施国の規制要件を熟知したコンサルタントによるレビューを受けている
11.2国際共同試験 国際要件	参加を規制されている国があるか？ 他国の安全保障上の規制、データの規制に抵触しないか？ 血液サンプルの国外持ち出し、個人情報の国外持ち出しなどに注意	委託先の現地法整備が整っておらず、情報流出及び情報管理不備が懸念される国が参加している		委託先の現地法整備が整っておらず、情報流出及び情報管理不備が懸念される国の参加がない
11.3国際共同試験 地理的問題	国/施設の介入が試験の実施に重要なリスクを発生させるか？ GCPの経験、治験責任医師の経験、施設の設備、その国特有のモニタリング計画が特殊な要望に対処できるか考慮	臨床試験の経験が非常に限られた国である。試験に不慣れな施設の関与が大きい	中程度の臨床試験経験を有する国である。試験に不慣れな施設の関与が小さい	臨床試験の設備や経験が良く整っている国
11.4国際共同試験 地域の標準治療	プロトコルは現地の標準治療と整合しているか？ 現地の標準治療とプロトコル要件の違いがどのようにプロトコルの逸脱をもたらすか考慮	多くの違いがあり、プロトコル特異的なトレーニングを必要とする		プロトコルは現地の標準治療に沿ったものである
11.5国際共同試験 地域/人種/民族	特定の地域/人種/民族的背景に起因する症例数に関する要件/制限はあるか？ 試験を通して本要件の状況を追跡する仕組み（例えば、IXRS）、並びに試験中の状況を施設に通知する仕組みを考慮	倫理的背景の定義が不明確	要件ありだが、明確に記載されており、紛れもない	要件なし

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
14 地理	---		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
11.国際共同試験 (研究固有)	参加する国ごとの規制/市販に対する考慮がリスクに与える影響を検討する	リスク評価/低減は国ごとに行われる必要がある-モニタリング計画はそれらに合わせて変更可能である		
11.6国際共同試験 治験薬/試験薬	被験薬を除く治験使用薬の処方はその国で可能か？ (本国では現在許可されていない) 対照薬の処方、救済治療実施の影響を考慮 実施国ごとに特定の薬剤管理の経験不足に関連するリスクを考慮	被験薬を除く治験使用薬が当該試験に参加する殆どの国で認可されていない。IPとしての提供が必要。特定の国内で当該製品の経験がない	被験薬を除く治験使用薬が当該試験に参加するいくつかの国で認可されていない。IPとしての提供が必要。特定の国内で当該製品の経験がない	被験薬を除く治験使用薬はない
11.7国際共同試験 検体	その国では血液または生体試料の輸入/輸出において課題があるか？ エンドポイントへの影響を考慮する。緩和策の一環として複数のベンダーを使用する場合の影響を考慮	試料が主要/副次エンドポイントに必要。輸出に関する問題がある。	輸出に関する問題はあるが、試料は主要/副次エンドポイントに必要なものではない。	輸入・輸出に関する問題はない
11.8国際共同試験 規制当局/倫理委員会	EC/HAの許可、被験者募集、データ収集に関するその国特有のリスクはあるか？ 新しい装置/技術である場合、EC/HAからの許可が下りないリスクを考慮 対象の規制の変更頻度・タイミングに関するリスクを考慮 許可のタイミングによる被験者募集が制限されるリスクを考慮 例えば、 ・医薬品製造/調達の要件はその国で採用されていないリスク ・評価が必要な国特有（例えば宗教的な）倫理的配慮の必要性のリスク ・その国では禁止されている手順のリスク（例：PGxサンプルの収集） ・短期間に多くの被験者をリクルートするリスク ・輸出入VAT税の被験者登録の妨げのリスク	複雑な輸入に関する要件がある、認可に時間を要する、不安定な規制の枠組みがある、PGx試料の収集が許されていない国		輸入が簡単で、認可に時間がかからず、安定した規制の枠組みを持ち、すべてのプロトコルに特異的な手順が認められる国
11.9国際共同試験 追跡不能例	追跡不能もしくは同意撤回した被験者の結果情報の収集は許容されるか？	複数の国で、被験者が同意撤回や追跡不能となった場合に試験結果情報の収集が許されていない。		すべての国で、被験者が同意撤回や追跡不能となった場合に試験結果情報の収集が許されている。

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
15 その他	...		

リスク事例集（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
12. 利益相反 (研究固有)	臨床研究の利益相反のリスクを検討する			
12.1 利益相反 審査	利益相反に関する情報が適切に開示され、審査されているか？ プロトコルで研究の利益相反に関する情報の開示と適切な審査に関する手順が示されていることを考慮	利益相反に関する情報の開示が不適切である。		
12.2 利益相反 管理	利益相反管理は適切に行われるか？	研究者が利益相反となる行為を行っている、または研究期間が数年にわたり利益相反管理の対象者の交代も想定される。		研究者の利益相反が存在せず、短期間の研究で、利益相反管理の対象者の交代や利益相反に関する情報の更新を行う必要がない。

リスク管理表／リスク事例集

特定臨床研究／指針下臨床研究レベル 対応表

リスク事例集	リスク管理表
特定臨床研究レベル/ 指針下臨床研究レベル	「アカデミアにおけるRisk Based Approachに 関する手順書関連様式集」
分類	項目
1. 同意	1 IC
2. 安全性	2 安全性
3. 研究実施	3 試験フェーズ
4. 研究デザイン	4 複雑さ
	5 テクノロジー
	6 被験者集団
5. 研究管理	7 CRFのソースとなるデータの収集
	8 評価項目
	9 組織の業務経験
6. 臨床研究に用いる医薬品等	10 治験薬/治験機器/治験製品
	11 治験薬/治験機器/治験製品の輸送/供給網
	12 盲検化
	13 運用上の複雑さ
	14 地理
	15 その他

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
1 IC	...		

リスク事例集（特定臨床研究／指針下臨床研究レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
1.同意 同意の手順	同意取得が煩雑か？ 例：救急搬送時で研究対象者の意識がない	○通常の手順での同意取得が困難		○一般的な手順での同意取得
1.同意 研究対象者	研究対象者に未成年や認知症が含まれているか？ 例：小児を対象とした試験	○研究対象者に未成年や認知機能低下の研究対象患者が含まれる		○研究対象者に未成年や認知機能低下の研究対象者が含まれない

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
2 安全性	...		

リスク事例集（特定臨床研究／指針下臨床研究レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
2.1 安全性 承認の有無	研究に用いる医薬品等は製品か？ 研究に用いる医薬品等は未承認か？	○未承認である	○市販品で適応外の使用である ※市販品であるが適応外、あるいは適応内であっても、特殊な背景の患者（ex. 高齢者、臓器障害合併等）を対象とするため安全性に関するデータが不十分である	○市販品で適応内の使用である ※市販品であり承認された適応疾患の患者のみを対象とする、あるいは適応外であるが、公表されたエビデンスに基づく使用である
2.2 安全性 有害事象の発現	臨床研究に用いる医薬品等の有害事象の発生する可能性は高いか？	○臨床研究に用いる医薬品等の有害事象の発生する可能性が高い ※臨床研究に用いる医薬品等による重大な有害事象の発生する可能性が知られており、重大な有害事象が発現した場合、重篤な転帰に至る可能性がある/至った報告がある。 ○初めてヒトに適用する、ヒトへの適用経験が少ない等で、有害事象の有無は不明（安全性プロファイルが確定していない）であり、未知の重大な有害事象の発生する可能性がある	○臨床研究に用いる医薬品等の有害事象の発生する可能性が中程度である ※臨床研究に用いる医薬品等による有害事象の発生する可能性が知られており（安全性プロファイルが確定されている）、重大な有害事象の報告はあるが、有害事象発現時の対処が明らかになっており、対処可能である。また、未知の重大な有害事象の発生する可能性は少ない/考えられない	○臨床研究に用いる医薬品等の有害事象の発生する可能性が低い ※臨床研究に用いる医薬品等による有害事象の発生する可能性が知られており（安全性プロファイルが確定されている）、重大な有害事象の報告はない
2.3 安全性 治療の位置づけ	臨床研究に用いる医薬品等は対象とする疾患の標準治療か？	○標準的な治療ではなく、なおかつ新規の治療法	○標準的な治療ではないが、標準治療に類似する治療法	○標準的な治療
2.4 安全性 併用する治療	臨床研究で併用する治療に関して、相互作用、有害事象が発生する可能性は高いか？	○相互作用や併用治療による有害事象の発現する可能性が高い ※リスクが増大することが知られている/可能性がある、あるいは併用治療との相互作用のデータがこれまでに十分には蓄積されていない	○相互作用や併用治療による有害事象の発現する可能性が低い ※すべての併用治療についてリスクが増大することはない/低いことが、これまでの臨床試験等で確認されている	○併用する治療はない
2.5 安全性 医薬品等の調整	臨床研究に用いる医薬品等の調製は複雑か？	○研究対象によって投与量が異なる（体重換算など） ○研究期間中に臨床研究に用いる医薬品等の用量の増減がある		○臨床研究に用いる医薬品等の投与量は研究対象者によらず一定である
2.6 安全性 投与方法等	臨床研究に用いる医薬品等の投与方法の理解は十分か？ 試験機器の使用方の理解は十分か？	○研究対象患者自身で管理し服用/使用する		○臨床研究に用いる医薬品等は当該研究に理解のある医療スタッフが管理し服用させる/使用する

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
3 試験フェーズ	...		

リスク事例集（特定臨床研究／指針下臨床研究レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
3.1 研究実施 研究の種類	試験の種類は？	○承認を目指す研究である	○侵襲性の高い介入研究、または臨床研究法下の研究である	○侵襲の少ない介入研究、観察研究である
3.2 研究実施 実施手順（研究責任医師/責任者等）	実施手順（研究責任医師/責任者等）は、日常の診療の範囲を超えるものか？ 複雑な実施手順の場合、トレーニングの準備は十分か？	○日常診療を超える複雑な手順が必要である ※日常診療で行う標準的な治療手順を越える新しい又は複雑な手順の習得が必要である	○日常診療と異なる手順はあるがトレーニングで対応できる ※研究責任医師/責任者等が日常診療で行う標準的な治療手順と異なる手順はあるものの、複雑ではなく、トレーニングで十分対応できる。 ※日常診療で行う標準的な治療手順ではあるが、日常診療に比べると実施すべき手順が多い	○日常診療の範囲である ※研究責任医師/責任者等が日常診療で行う標準的な治療手順の範囲内である
3.3 研究実施 実施手順（研究対象者）	実施手順が研究対象者に与える負担は大きいのか？	○実施手順の研究対象者への負担は通常の治療の範囲を超えている ※確認事項（来院頻度、検査項目数、診療に必要な病院滞在時間 等）	○実施手順の研究対象者への負担はあるが通常の治療の範囲である ※確認事項（来院頻度、検査項目数、診療に必要な病院滞在時間 等）	○実施手順の研究対象者への負担はない ※確認事項（来院頻度、検査項目数、診療に必要な病院滞在時間 等）

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
4 複雑さ	...		
5 テクノロジー	...		
6 被験者集団	...		

リスク事例集（特定臨床研究／指針下臨床研究レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
4.1 研究デザイン 目的	研究の目的は何か？ 目的による対象例数 やデザインは単純 か？	○限られた集団の少数例を対 象に、対照群をおいた安全性 及び至適用量の探索試験であ る	○比較的多い症例で有効性・ 安全性の検討を行う、対照群 をおいた検証試験である	○多くの症例で有効性・安全 性を確認する無作為化なしの 単群の試験である
4.2 研究デザイン デザイン	研究デザインは新規 のものか？	○新しい研究デザインを用い ている （アダプティブデザイン等）	○既存のデザインであるが、 特殊な評価方法を用いている （クロスオーバー試験等）	○既存の研究デザインである （並行群間試験、要因試験、 漸増法試験、固定用量用量反 応性試験等）
4.3 研究デザイン サンプルサイズ	対象集団（サンプル サイズ）の設定に、 十分な情報を基に統 計的検討が加えられ ているか？	○サンプルサイズを計算する ための情報がなく、その他の 基準（実施可能性等）で決め ている	○適切な情報は少ないが、過 去の試験等を参考に計算して いる	○先行の論文などから必要な 情報が十分得られ、統計的に 適切に計算されている
4.4 研究デザイン 実施施設	実施施設は多施設か 単施設か？	○多施設研究であり、（臨床 実績、臨床研究の双方に対す る）経験の少ない施設が多く 参加する	○多施設研究であり、経験の 多い施設が多く参加する	○単施設
4.5 研究デザイン 対象集団（適格規 準）	対象集団の適格規準 は厳しいか？	○検査・評価の結果で不適格 となる条件が多く、非常に限 定された集団である	○検査・評価の結果で不適格 となる条件がある	○検査・評価の結果で不適格 となる条件はない
4.6 研究デザイン エンドポイント	試験のエンドポイン トは日常診療のプロ セスを超える複雑な ものか？	○イベントによる評価が必要 である ○エンドポイントデータを取 得するために日常診療のプロ セスと異なる複雑なデータ収 集が必要（ePROなど）	○エンドポイントデータを取 得するために日常診療のプロ セスを超えるデータ収集が必 要	○日常診療の手順を超えずに エンドポイントデータが収集 できる
4.7 研究デザイン エンドポイントの 評価	主要エンドポイント の客観性は高いも のか？	○主要エンドポイントは研究 責任医師/責任者等による臨床 的判断に基づくもの、又は研 究対象者の申告に基づくもの である	○主要エンドポイントは客観 的数値データに基づき研究責 任医師/責任者等による臨床的 判断が下される結果である	○主要エンドポイントは臨床 検査結果等客観的な数値デー タで表される結果である

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
4 複雑さ	...		
5 テクノロジー	...		
6 被験者集団	...		

リスク事例集（特定臨床研究／指針下臨床研究レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
4.8 研究デザイン 盲検化	盲検化はされているか？	○盲検試験である		○非盲検試験である
4.9 研究デザイン ランダム化	ランダム化はされているか？	○ランダム割付		○割り付けない
4.10 研究デザイン 対象集団（社会的弱者）	対象集団に社会的弱者が含まれるか？	○社会的に弱い立場の者が対象となる可能性がある		○社会的に弱い立場の者は対象とはしない
4.11 研究デザイン 妊娠可能な女性への配慮	妊娠可能な女性を対象に含める場合、その配慮として避妊の義務を設けているか？	○避妊する必要がある		○避妊する必要がない
4.12 研究デザイン 組み入れの容易さ	組み入れの容易さについて十分検討を行っているか？	○過去の診療経験より目標症例数を設定したが、候補となる具体的な患者はいない	○候補となる患者はいるが、目標症例数を達成するためにはさらなる候補者の選定が必要である	○候補となる患者が十分数おり、目標症例数達成は容易である

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
7 CRFのソースとなるデータの収集	...		
8 評価項目	...		

リスク事例集（特定臨床研究／指針下臨床研究レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
5.1 研究管理 研究責任者	研究責任者の経験は十分か？	○研究責任者が初めて実施する臨床研究である	○研究責任者の臨床研究の経験が少ない	○研究責任者が臨床研究の実施において経験豊富である
5.2 研究管理 チーム編成	研究を実施するチームに、専門家が含まれているか？	○臨床試験の専門家が入っておらず、AROやCRO等の参加もない	○専門チームと連携しているが、限定的である（生物統計家のみ等）	○専門チームと連携している
5.3 研究管理 データ管理	データ管理の体制は整っているか？	○データ収集のみで、手順書等を整備する等の管理をしていない ○複数箇所でのデータ管理が発生する、また外部機関からのデータ取込が必要で、手順書の準備を要する		○データ管理のための体制整備がなされている
5.4 研究管理 モニタリング計画	モニタリング計画は用意されているか？	○モニタリング計画無し	○データがタイムリーに確認できない。モニタリングの間隔が長期である	○データがタイムリーに確認でき、モニタリング計画に基づき、モニタリングが適切な頻度で実施されている
5.5 研究管理 投薬管理	投薬管理に通常診療を超える管理が必要であるか？	○臨床研究に用いる医薬品等のキー管理と薬剤管理が必要である。	○臨床研究に用いる医薬品等の管理が必要である	○オープンラベルであり日常診療の範囲である
5.6 研究管理 機器の精度管理	評価項目に関する測定を行う機器の精度管理が適格であるか？	○研究に使用する機器の管理方法を確認していない。 ○日常点検、定期点検が実施されていない	○適切に日常点検、定期点検を実施しているが、記録がない	○研究期間中、適切に日常点検、定期点検を実施しており、それを記録している
5.7 研究管理 検査室の体制	検査室の体制は整っているか？ （主要評価項目または安全性評価項目に影響のある検査について）	○運用が標準化されていないラボを利用する	○運用の標準化がなされたラボを利用する	○運用が国際的に標準化されたラボを利用する ○ラボを利用しない
5.8 研究管理 文書管理システム	検証（バリデーション）された文書管理システムを利用しているか？	○検証されていないシステムにおいて文書の管理を行う。		○検証されたシステムにおいて文書の管理を行う
5.9 研究管理 データの収集方法	データの収集にはEDCを使用するか？	○紙CRF		○EDC

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
7 CRFのソースとなるデータの収集	...		
8 評価項目	...		

リスク事例集（特定臨床研究／指針下臨床研究レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
5.10研究管理 CSV	使用するEDCやその他のコンピュータシステムのバリデーションは適格なものであるか？	○バリデーション非対応		○バリデーション対応
5.11研究管理 COI	利益相反管理は適格に行われているか？	○研究者が利益相反となる行為を行っている、または研究期間が数年にわたり対象者の交代も想定される	○研究者の利益相反が存在するが、短期間の研究で対象者の交代や更新する必要がない	○研究者の利益相反が存在せず、短期間の研究で対象者の交代や更新する必要がない
5.12研究管理 論文出版	研究成果の論文出版に備えて必要な対応が取られているか？	○リサーチクエスションと評価項目あるいは得られる予定のデータとの乖離がある ○CONSORT声明、STROBE声明等に基づき、論文出版時に必要な項目を計画段階で網羅できていない		○リサーチクエスションと評価項目あるいは得られる予定のデータが適切に設定されている ○CONSORT声明、STROBE声明等に基づき、論文出版時に必要な項目を計画段階で網羅できている
5.13研究管理 指針、規制への遵守	研究の実施計画が、対応を求められている指針、規制を遵守していることを確認しているか？	○確認の手順がない	○研究者が確認する手順がある	○研究に関与していない者がモニタリングや監査で確認する手順がある
5.14研究管理 予算管理	研究期間を通じた研究費を確保の方策が十分とられているか？	○研究期間を通じた研究費を確保できていない、あるいはこれから確保する	○研究費はあるが、予定された研究期間終了まで確保できておらず、再度申請や確保に向けた活動が必要 ○ベンチャー企業からの資金援助を受けている	○研究期間終了までの予算が確保できている
5.15研究管理 特許、知財	研究に関する特許、知財の対応は適切に取られているか？	○本研究に関する知財、特許を出願できていない、あるいは特許出願前に学会発表した ○本研究に関し、連携していない企業や研究者等が本研究実施範囲の特許の実施権を保有している	○本研究に関する知財、特許を出願中（審査中） ○知財を保有する企業から開発使用許諾を得て実施している	○本研究に関する知財を保有し、特許は登録されている
5.16研究管理 ロードマップ・スケジュール	研究の出口を明確にし、研究期間を通じたロードマップ、スケジュールを準備しているか？	○研究の出口が明確でなく、研究期間を通じたロードマップ、スケジュールがない	○ロードマップや出口の目標はあるが、フィージビリティを検討するフェーズのため、都度修正、検討を行う	○研究の出口が明確であり、研究期間を通じたロードマップ、スケジュールがある
5.17研究管理 ステークホルダー管理	研究のステークホルダーを明確にして、その対応を検討しているか？	○ステークホルダーの特定がなされていない、特定はされているが関係性管理ができていない		○ステークホルダー（業務委託先なども含む）の特定ができ、その関係性管理ができていない

リスク管理表／リスク事例集

項目	リスクNo.	リスクの特定	
		特定したリスク	試験特有かどうか
10 治験薬/治験機器/治験製品	...		

リスク事例集（特定臨床研究／指針下臨床研究レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	高リスクと考えられる例	中リスクと考えられる例	低リスクと考えられる例
6.1 臨床研究に用いる医薬品等 投与経路	臨床研究に用いる医薬品等の投与経路は何か？	○研究対象者による自己注射	○研究対象者による経口投与（外来診療における試験）	○管理された入院下での投与
6.2 臨床研究に用いる医薬品等 投与量	臨床研究に用いる医薬品等の投与量の調節が必要か？	○複数のパラメータ（例えば体重と腎機能）による用量調整が必要である	○用量調節が必要であるが、単一のパラメータ（例えば体重）による用量調整である	○用量調整の必要がなく、単一の用量である
6.3 臨床研究に用いる医薬品等 医薬品等の供給	臨床研究に用いる医薬品等の供給に何らかの対応が必要か？	○安定性のない臨床研究に用いる医薬品等であり、研究期間内に被験薬の交換が必要 ○長期安定な臨床研究に用いる医薬品等であるが、研究期間が延長となった場合、使用期限を超える可能性があり、再製造に時間及び多大な追加費用を要する	○長期安定な臨床研究に用いる医薬品等であるが、研究期間が延長となった場合、使用期限を超える可能性があるが、ラベルの貼り換え等、短期間で多大な追加費用を要さずに対応可能	○長期安定な臨床研究に用いる医薬品等であり、研究期間が延長になったとしても使用期限を越えるおそれはない
6.4 臨床研究に用いる医薬品等 医薬品等の保管・管理	臨床研究に用いる医薬品等の保管・管理に制限はあるか？	○保管・調剤・投与のタイミング等、多くの制限がある ○無菌又は滅菌製剤である	○保管の温度制限として、冷蔵/冷凍の必要がある ○調剤してから投与するまでの間に時間の制限がある	○保管の温度制限はあるが、冷蔵/冷凍は必要なく、特別な取り扱いの考慮不良である

RBA手順書関連様式 QTL定義書

QTL定義書					
	作成日	20XX/XX/XX			
パラメータ	定義	設定理由	限界値	限界値の理由	Secondary limits

RBA手順書関連様式 QTL定義書（記載例）

QTL定義書					
	作成日	20XX/XX/XX			
パラメータ	定義	設定理由	限界値	限界値の理由	Secondary limits
同意取得の割合	同意取得の症例数/試験治療症例数	倫理的な観点から設定した	100%	倫理的な観点で決定した	
同意書のデータエラー（文書の紛失、カルデの記載間違い、CRF/eCRFの転記間違い等）率	同意書のデータエラーのある症例数/同意取得した症例数	倫理的な観点から設定した	●%以下	過去の試験を参考に決定した	
同意撤回の症例数	左に同じ	同意撤回の症例数が多い場合、被験者に負担の高いプロトコルである可能性があるため設定した	●件以内	試験の複雑さを考慮して決定した	
介入後の適格基準違反による不適格の症例数	左に同じ	適格基準違反による不適格の症例数が多い場合、試験結果の信頼性及び被験者の安全性に影響を与えるため設定した	●件以内	有効性・安全性の観点から許容できない	
試験治療を早期中止した症例数	左に同じ	試験治療を早期中止した症例数が多い場合、試験結果の信頼性に影響を与えるため設定した	●件以内	過去の試験を参考に決定した	
追跡不能症例数	左に同じ	追跡不能症例数が多い場合、被験者に負担の高いプロトコルである可能性があるため設定した	●件以内	試験の複雑さを考慮して決定した	
プロトコル治療（用法・用量及び投与期間）不遵守の症例数	左に同じ	プロトコル治療不遵守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設定した	●件以内	過去の試験を参考に決定した	
併用禁止薬、併用禁止療法による逸脱の症例数	左に同じ	併用禁止薬、併用禁止療法による逸脱の症例数が多い場合、試験結果の信頼性及び被験者の安全性に影響を与えるため設定した	●件以内	過去の試験を参考に決定した	
各検査、観察項目1（有効性評価に影響するもの）の逸脱の症例数	左に同じ	各検査、観察項目1の逸脱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設定した	●件以内	過去の試験を参考に決定した	
各検査、観察項目2（有効性評価に影響するもの）の逸脱の症例数	左に同じ	各検査、観察項目2の逸脱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設定した	●件以内	過去の試験を参考に決定した	
各検査、観察項目3（有効性評価に影響するもの）の逸脱の症例数	左に同じ	各検査、観察項目3の逸脱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設定した	●件以内	過去の試験を参考に決定した	
主要評価項目のデータエラー（文書の紛失、カルデ内の不整合、カルデの記載間違い、CRF/eCRFの転記間違い等）率	主要評価項目のデータエラーのあるデータ数/主要評価項目のデータ数	主要評価項目のデータエラー率が高い場合、試験結果の信頼性及び被験者の安全性に影響を与えるため設定した	●%以下	過去の試験を参考に決定した	
累積登録症例数	左に同じ	登録症例数が目標症例数に満たない場合、試験結果の信頼性に影響を与えるため設定した	●日目で●例以上	症例設計・試験期間を参考に決定した	

RBA手順書関連様式 Issue Tracking Log

[illegible][illegible][illegible]

プロジェクトメンバーリスト

メンバーリスト				
			作成日	20XX/XX/XX
			更新日	20XX/XX/XX
役割	所属	氏名	連絡先	期間
治験調整医師				20XX/XX/XX～
治験責任医師				
治験分担医師				
治験コーディネーター				
プロジェクトリーダー				
スタディマネジャー				
モニタリング責任者				
モニタリング担当者				
モニタリング担当者				
統計解析責任者				
統計解析担当者				
統計解析担当者				
データマネジメント責任者				
データマネジメント担当者				
データマネジメント担当者				

論文TFL（※）

論文TFL案								
Figure1	Flow diagram							
Table1	患者背景表							
Table2	主要・副次評価項目一覧表							
Figure2	主要評価項目図							
Table3	安全性評価項目一覧表							

- ・ 最終成果物である論文のイメージを共有する。
 - ・ 各図表および本文に記載するために必要なデータを抽出する。
 - ・ イメージ図（手書きでも可）などがあると相互理解が進む。

※TFL: Table, Figure, Listing

Risk Based Approach

グローバル動向を見据えた
RBA 手法の検討についての報告書

2023 年

グローバル動向を見据えた RBA 手法の検討についての報告書

目 次

はじめに	2
I. 事業とワーキンググループの活動	4
1. 活動の目的	4
2. 活動の内容	4
II. 本報告書について	5
III. 用語・略語	5
IV. 課題	10
1. リスクの特定及び評価	10
2. リソースの割り当て	11
3. 新たなモニタリングメカニズム	11
4. RBA の効果の検証	11
5. 規制遵守 (Regulatory Compliance)	11
6. コミュニケーション	11
V. 重要事項 (Key Points)	12
1. 特定したリスクと発生したインシデント・ 이슈ーの蓄積	12
2. 教育とトレーニング、RBA への認識の深化	12
3. 柔軟な戦略 (Adaptive Strategy)	12
VI. 提言	12
1. データに基づいた品質管理システムの構築 (data-driven QMS)	13
2. 教育プログラム	14
3. 新規技術の活用導入 (自然言語解析、ChatGPT 等人工知能など)	14
VII. 臨床研究の品質管理についての海外の動向	15
1. 欧米における臨床試験の品質管理の見直しの取組み	16
(1) 米国	16
(2) 欧州	16
2. 臨床試験品質管理のアプローチ	17
(1) QMS (Clinical QMS)	17
(2) QRM	18
(3) RBQM	20
(4) QbD	22
3. 臨床試験品質管理への RBA プロセスの落とし込み	23
VIII. RBA 手法の臨床試験への適用に関する考察	24

はじめに

臨床試験の品質は、試験参加者の権利、安全性及び福祉を保護し、試験で得られるデータの信頼性を確保し、適切なデザインに基づき正当に結論が得られていることに立脚している。

“臨床試験の品質”について、明示的に言及したのは、統計家たちであり、イギリスの医師で統計学者でもある Austin Bradford Hill の 1937 年の "The Principles of Medical Statistics" という著書の中という説がある。一方、明示的ではないにせよ、“試験参加者の安全性の確保”、“研究で得られるデータの信頼性の確保”、そして“適切なデザインに基づき正当に結論を得る”、という概念は、科学的水準の進化を除けば、世界初の臨床比較試験と言われる、1747 年のジェームス・リンドによる壊血病の治療・予防に関する臨床試験の時代から議論され続けている。

日本で、“臨床試験の質”が本格的に議論されるようになったのは、医薬品規制調和国際会議から（ICH：International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）が作成したガイドライン ICH E6(R1) Good Clinical Practice (GCP) を基として、1997 年に中央薬事審議会 GCP 特別部会の答申により、厚生省令として国内に国際水準の GCP が法制化され、新 GCP の通称で運用が開始されてからとなる。その後、国の施策を始めとして、臨床試験の質に関する要求とそれを達成するプロセス、GCP の中で求められる品質管理の仕組みについて様々な取り組みが行われてきた。

臨床試験の品質は、試験の倫理的側面、科学的側面、法規制遵守の側面といった多面的な要求により達成されるものであり、また時代の流れと共に変化する側面もあるため、一言でそれを定義することは難しく、品質管理の取り組みを効果的・効率的に進めることは簡単ではなかった。ICH E6(R1)が世界に登場してから約 20 年を経て、品質マネジメントの効率化、臨床試験の技術革新・複雑化への対応のために、ICH E6(R2)への改定が行われた。この改定で、「臨床試験を実施する過程における全ての段階を通して品質管理システム（QMS：Quality Management System）を履行しなければならない」とされ、さらに「品質管理システムは、リスクベースアプローチ（RBA：Risk Based Approach）を取り入れなければならない」と規定された。

臨床研究のデザインや方法は、ICH E6(R1)の登場後 20 年間で、急速に進化していたこともあり、2016 年に ICH E6(R2) GCP が提起されると、直ちに 5 つの臨床研究機関と 22 か国の 119 人の医療研究者から成る国際コンソーシアムから、EMA、ICH に公開書簡が提出され（その後、FDA にも同様の書簡が提出された）、ICH E6 ガイドラインが、「異なる種類の臨床試験における参加者のリスクレベルのばらつきを十分に考慮しておらず、リスク管理の対応への柔軟性を認めていないこと（The current ICH E6 guideline fails to sufficiently recognize variations in the level of risk for participants in different types of trials and allow corresponding flexibility in managing the risks.）、ガイドラインの適応範囲が狭いこと」など

が、重大な懸念事項として指摘された。

ICH は、これに応える形で、より広範な臨床試験の種類とデータソースを予期し対処するために ICH E6(R2)「GCP」の更なる改定を行い、併せて臨床試験のデザインの支援とデータ収集の計画に係る ICH E8「臨床試験の一般指針」(Guideline on General considerations for Clinical Studies) の改定を行うことをリフレクションペーパーとして公表した (ICH_Reflection_paper_GCP_Renovation_Jan_2017_Final)。

現在、改定作業中の ICH E6(R3)では、臨床試験の品質管理に、Quality by Design (QbD) が導入され、臨床試験の目的に適合した (Fitness for Purpose) アプローチとすることが明記された。

また、先行して改定された ICH E8(R1)「臨床試験の一般指針」では、臨床試験の質を「目的への適合性」(Quality of a clinical study is considered in this document as fitness for purpose.) と考え、臨床試験の目的を、「参加者を保護しながら、リサーチクエスションに答えるために、信頼できる情報を生成し、意思決定を支援することである。」(The purpose of a clinical study is to generate reliable information to answer the research questions and support decision making while protecting study participants.) と捉え、質への要求水準として、「生成される情報の質は適切な意思決定を支援するのに十分であるべき」(The quality of the information generated should therefore be sufficient to support good decision making.) とされた。

さらに、ICH E8 (R1)「臨床試験の一般指針」では、臨床試験の質の管理の方法として、質を計画段階から設計していく考え方 (クオリティ・バイ・デザイン、QbD: Quality by Design) を次のように説明している。「臨床開発プログラムにおける質は、臨床試験のデザイン、計画、実施、解析及びその報告で第一に考慮すべき事項であり、臨床開発プログラムに必要な要素である。臨床試験において、重大な誤りを防止しながら信頼できる方法でリサーチクエスションに答える可能性は、試験の実施計画書、手順、関連する運用計画及びトレーニングの全ての構成要素のデザインに前向きな注意を払うことで飛躍的に向上する。事後的に実施される文書やデータのレビューやモニタリング等の活動は、質の保証のプロセスの重要な部分である。しかしながら、監査と組み合わせた場合においてすら、これらの活動は臨床試験の質を保証するには十分ではない。」(Quality is a primary consideration in the design, planning, conduct, analysis, and reporting of clinical studies and a necessary component of clinical development programmes. The likelihood that a clinical study will answer the research questions while preventing important errors can be dramatically improved through prospective attention to the design of all components of the study protocol, procedures, associated operational plans and training. Activities such as document and data review and monitoring, where conducted retrospectively, are an important part of a quality assurance process ; but, even when combined with audits, they are not sufficient to ensure quality of a clinical study.)

GCP リノベーションで指摘されたもう一つの懸念事項として、GCP の適用される範囲が医薬品の製造承認申請のための臨床試験のプロセスに限られていることであり、今後、GCP の概念が、目的やデザインが多様化する臨床試験の計画と実施についてより包括的に扱われていくべきであると述べられている。現在、改定中の ICH E6(R3)では、GCP の適用される範囲について、「規制当局への提出を意図した介入臨床試験に適用に限らず、地域の要件に従って、製造販売承認申請の裏付けとすることを目的としないその他の介入臨床試験にも適用される場合がある」ことを明確にしている。(This guideline applies to interventional clinical trials of investigational products that are intended to be submitted to regulatory authorities. This guideline may also be applicable to other interventional clinical trials of investigational products that are not intended to support marketing authorisation applications in accordance with local requirements.)

これは、臨床研究中核病院（拠点）で実施される様々な種類の介入臨床試験の質について、GCP の概念に沿い、試験の目的に応じた QMS、RBA、QbD が必要になっていくと考えられる。

このような背景を踏まえ、臨床研究中核病院（拠点）の「医療技術実用化総合促進事業「RBA 実装のための取組み」」において、「グローバル動向を見据えた RBA 手法の検討」を行うためのワーキンググループ（WG2）を設置し、2020 年度から拠点間連携活動を行ってきた。

Ⅰ．事業とワーキンググループの活動

1. 活動の目的

グローバル製薬企業、グローバル臨床研究拠点（アカデミア、研究医療機関など）で、日本より先行していると考えられる臨床試験の QMS における最新の RBA 手法を調査し、調査結果を国内臨床試験の QMS の手法及び実施体制にフィードバックすることを目的としている。

2. 活動の内容

まず、国際水準の臨床研究の品質管理について、ガイドライン、標準化団体及び提供されている標準・ツール、情報収集先などに関する調査を行い、引き続きグローバル製薬企業とグローバル臨床研究拠点の協力を得て、臨床試験の品質管理における RBA 実装状況調査を行った。さらに文献等により、RBQM（Risk Based Quality Management）、QRM（Quality Risk Management）、CSM（Centralized Statistical Monitoring）などに関する手法の調査を行い、調査結果について分析検討した。

その後、PhRMA/EFPIA 加盟企業の国内メンバーとの意見交換を行い、国内アカデミアが RBA を更に進展させるための要点について検討した。

II. 本報告書について

本報告書は、前半部分では、これまでの調査とその結果の分析に基づき、この事業を通じて実装と定着が進められてきた国内アカデミアの RBA について、さらなる進展を図るための課題とその解決のための提言を述べる。後半部分では、国内アカデミアで RBA の遂行時の一助となるように、これまでの調査した情報を集約した。

III. 用語・略語

本報告書で用いられる用語・略語はできるだけ一般的なものを用いるようにしている。用語・略語の不明点があった場合には、以下の用語・略語集を参照頂きたい。

略 語	日本語名	意 味
	英 語 名	
AE	有害事象	被験者に生じたあらゆる好ましくない/意図しない医療上の出来事（臨床検査値の異常を含む）。必ずしも当該医薬品との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。
	Adverse Event	
AESI	特に注目すべき有害事象	WHO とユネスコにより設立された国際医学団体協議会（CIOMS）により、定められている用語。開発品の安全性上の特徴を明らかにするために、同種同効薬や類薬の安全性プロファイル、および構造活性相関や安全性薬理の情報などから想定した有害事象のこと。
	Adverse Events of Special Interest	
ALCOA	ALCOA 原則	データの完全性（データインテグリティ）を証明するために満たさなければならない原資料に求められる要件（FDA）Attributable：帰属/責任の所在が明確である、Legible：判読/理解できる、Contemporaneous：同時である、Original：原本である、Accurate：正確である
	ALCOA Principle	
ARO	アカデミック臨床研究機関	研究機関や医療機関等を有する大学等がその機能を活用して、医薬品開発等を含め、臨床研究・非臨床研究を支援する組織。
	Academic Research Organization	
CAP	米国病理学会	病理医/検査医、臨床検査技師で構成される世界で最も規模が大きい学会の一つ。 活動の一つに技能試験（PT: Proficiency Testing）プログラムの提供があり、日本国内では一般的に「CAP サーベイ」として名が通っている。主に国際的な外部精度管理評価として用いられる。
	The College of American Pathologists	
CBER	生物製品評価研究センター	生物製品（ワクチン、血液、血液製剤、細胞・遺伝子治療薬、移植関連製品、再生医療製品、感染防御医療機器など）の承認審査、製版後安全対策、医薬品情報及び広告の監視、品質等確保、バイオテロ対策。
	Center for Biologics Evaluation and Research	
CDER	医薬品評価研究センター	医薬品の承認審査、製版後安全対策、医薬品情報及び広告の監視、品質等確保。
	Center for Drug Evaluation and Research	
CDRH	医療機器・放射線保健センター	医療機器、放射線機器などの承認審査、製版後安全対策、対象機器に関する基準策定、規制。
	Center for Devices and Radiological Health	

略 語	日本語名	意 味
	英 語 名	
CIOMS	国際医学団体協議会	世界保健機構（WHO）と国際連合教育科学文化機関（UNESCO）が1949年に共同で設立した、医学生物学に関係する学会の代表者から構成されるスイスのジュネーブに本部を置く非政府組織の国際学術団体。医学生物学分野において国際的に広く受け入れられる基本的な声明を提案することを目的とする。
	Council for International Organizations of Medical Sciences	
COI	利益相反	科学的客観性の確保や研究対象者の利益を保護するという研究者や研究機関の責任に、不当な影響を与え、重大なリスクを生じうるような利害の対立状況。
	conflict of interest	
CRC	研究コーディネーター	研究対象者と研究責任医師/責任者、さらに研究依頼者との連絡役となり、研究を実施する研究責任医師/責任者の指示の下、医学的判断、医療行為を伴わない研究業務の支援や、研究に関わる事務的業務、業務を行う院内スタッフ間の調整等、研究業務全般をサポートする者。
	Clinical Research Coordinator	
CRF	症例報告書	各被験者に関して、プロトコルに規定された収集情報（項目）を記録するためのフォーム（様式）。臨床試験の依頼者（Sponsor、医師主導治験の治験責任者を含む）に報告するすべての情報（項目）を記録する様式。オンラインで利用される、電子化された症例報告書は「eCRF」という。
	Case Report Form	
CRO	開発業務受託機関	研究依頼者からの委託を受け、主に医薬品開発における臨床試験や製造販売後調査及び、安全性情報管理を行う企業。
	Contract Research Organization	
CSM	統計的中央モニタリング	中央モニタリング（Centralized Monitoring）に統計的手法を加えたもの。中央モニタリングは、実施機関（サイト）でリスクを直接レビューするのではなく、サイトのデータをサイトから離れた（オフサイト）の単一の場所からリアルタイムでリスク評価する。統計モニタリングは、統計アルゴリズムを用いてデータの外れ値や異常を検出する。これらのモニタリング手法を組み合わせた CSM によって、中央から複数のサイトにわたるあらゆるデータの誤りやサイトの不正行為を検出できる。
	Centralized Statistical Monitoring	
CSV	コンピュータ化システムバリデーション	医薬品製造設備のコンピュータ、マイコン等を内蔵した分析装置、運用する組織、工程、手順について、CSV ガイドライン（医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン）の適用が求められる。
	Computerized System Validation	
CTMS	臨床試験管理システム	治験（臨床研究）における、試験の管理に使用されるソフトウェアシステムの総称。
	Clinical Trial Management System	
DMC	データモニタリング委員会	進行中の臨床試験の中で蓄積されるデータを定期的にレビューし、その結果に基づいて試験継続の適切性や計画変更の必要性を治験依頼者（医師主導治験の場合の治験責任医師を含む）に勧告するために設置される専門家委員会
	Data Monitoring Committee	

略 語	日本語名	意 味
	英 語 名	
EC	倫理審査委員会	ヘルシンキ宣言に基づき医学研究/臨床研究が国際法及び実施国の国内法に則り倫理的な方法で実施されることを保証することに責任を負う機関。米国は IRB、REB (Research Ethical Board)、欧州では EC、REC (Research EC)、IEC (Independent EC) などの異なる呼称で呼ばれることがあるが、基本的に研究者/依頼者 (Sponsor) から独立して、治験を含む臨床試験、臨床研究の倫理的審査を行う組織である。日本では、IRB は主として医薬品や医療機器の承認に関する治験についての審査を行い、倫理審査委員会はそれ以外の臨床試験、臨床研究および疫学研究の審査を行うなど研究倫理審査委員会として別機関として構成される場合が多い。
	Ethics Committee	
eCRF	電子症例報告書	電子化された症例報告書。
	Electronic Case Report Form	
EDC	電子的臨床試験情報収集	インターネット上で電子的に臨床研究のデータを収集し、管理するシステム。医療機関側のスタッフが直接パソコン等の端末に入力した臨床データを、モニターやデータマネージャーがリアルタイムで監視・チェックし、それぞれ操作の履歴を残すこと (監査証跡)、データ入力の遅延や不整合の早期検出を行うことが可能となる。
	Electronic Data Capture	
ePRO	電子的患者報告アウトカム	専用の機器やスマートフォン等を使用し、電子的に収集される PRO。
	Electronic Patient Reported Outcome	
eTMF	電子治験関連文書	電磁的記録で構成される TMF。
	Electronic Trial Master File	
FDA	アメリカ食品医薬品局	日本の厚生労働省に似た役割を持つ。FDA は、消費者が通常の生活を行う際に接する機会がある様々な製品 (食品、医薬品、動物薬、化粧品、医療機器、玩具など) の安全性・有効性を確保するための政府機関である。FDA の中で新薬の承認審査を主に担当する組織は CDER (Center for Drug Evaluation and Research) と呼ばれており、アメリカで医薬品を販売するためには、この CDER (FDA) の承認を取得する必要がある。
	Food and Drug Administration	
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準	ICH が定めた臨床試験を実施するための基準であり、日本では医薬品医療機器等法に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号)」のこと。
	Good Clinical Practice	
HA	保健衛生規制当局	特定の地域の病院、医療サービスを管理する組織。通常、臨床試験においては、臨床試験を行う国の保健当局を指す。
	Health Authority	
ICH	医薬品規制調和国際会議	ICH は、医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議。
	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	

略 語	日本語名	意 味
	英 語 名	
IP	臨床研究用薬（治験薬）	臨床研究において被験薬又は対照薬として用いられる有効成分を含む製剤又はプラセボ。既承認医薬品であっても、承認されていない（製剤組成又は包装）方法で使用する場合、あるいは承認されていない適応症に用いる場合或いは承認された用途についてさらに情報を収集する目的で用いる場合には、既承認医薬品も臨床研究用薬に含まれる。
	Investigational Product	
IRB	治験審査委員会（臨床試験審査委員会）	国内の法令通知では、治験審査委員会（IRB）とされる。治験/臨床試験を行うことの適否やその他の。治験/臨床試験に関連する調査を実施する第三者的な機関を指す。治験/臨床試験依頼者や治験/臨床試験責任医師等とは独立したメンバーで構成される。
	Institutional Review Board	
ISO	国際標準化機構	スイスのジュネーブに本部を置く非政府機関であり、主な活動は国際的に通用する規格を制定すること。
	International Organization for Standardization	
IVRS	音声自動対応システム	電話での自動応答による、治験における“無作為化割付”や“治験薬供給”に関する業務全般を管理する為のシステム。
	Interactive Voice Response System	
IWRS	ウェブ自動対応システム	Web 画面での操作による、治験における“無作為化割付”や“治験薬供給”に関する業務全般を管理する為のシステム。
	Interactive Web Response System	
KPI	重要パフォーマンス指標	構築したプロセスに対して事前に設定した目標値に対する達成度を評価するための指標
	Key Performance Indicator	
KRI	重要リスク指標	リスクの顕在化（または、そうなりそうな状況）をいち早く察知し、被害の発生や影響をできる限り抑えることを狙いとして設定するモニタリング指標。一般的に、「予兆」「前触れ」と表現されるものを検討して設定する。
	Key Risk Indicator	
MST	第三者の専門チーム	臨床試験実施施設あるいはプロジェクトで設置される安全性評価の第三者の専門チーム。
	Medical Surveillance Team	
OMPT	医療品たばこ部門	FDA の 4 部局の一つ。CDER,CDER,CDRH、CTP（たばこセンター）、OSMP（特別医療プログラム部）からなる。
	Office of Medical Product and Tobacco	
OSMP	特別医療プログラム部	オーファン製品、小児用製品、組合せ製品などに関する規制、調整のほか、GCP や諮問委員会に関する全体調整を行う部署。
	Office of Special Medical Programs	
PGx	ファーマコゲノミクス	ヒトゲノムのバリエーションが人の薬物応答にどのように影響するかを研究するもの。
	Pharmacogenomics	
PMC	市販後コミットメント調査	承認時に FDA と製薬企業が書面で合意した調査。承認品目について承認審査過程で特定された不足情報を補うことを目的とする。PMC の実施に法的な拘束力はない。
	Post Marketing Commitments	
PMR	市販後義務調査	2007 年の FDA 再生法成立のに基づき、市販後に企業に対して必要があれば安全性の課題検討を義務付ける。 以下の 4 つの条件下において、PMR を義務付けることができる。 -早期承認（Accelerated Approval）を認めた場合 -子供の服用に関する情報が承認時に十分でない場合 -動物実験のみで承認された場合 -危険性（risk）を評価する必要がある場合
	Post Marketing Requirement	

略 語	日本語名	意 味
	英 語 名	
PRO	患者報告アウトカム	臨床アウトカムの一つであり、症状や QOL に関して、患者が自分自身で判定し、その結果に医師を始め他の者が一切介入しないという評価方法である。例えば、症状日誌や SF-36、VAS 等の患者が自ら報告する症状程度 (outcome)。
	Patient Reported Outcome	
QbD	(設計による品質)	製品やプロセスの開発段階から品質を組み込む手法で、個々のプロセスの品質を向上することで全体の品質を高い水準で維持する方法。特にリスクの高いプロセスに優先順位を設けて対応する RBA と併せて実施される。
	Quality by Design	
QMS	品質管理システム	品質に関して組織を指揮し、管理するためのマネジメントシステム。組織運営のためのルールや仕組みであり、仕組みの定着度合いし、運用状況を定期的に確認し、改善を続けていくことが求められる。GCP (IC GCP (R2)) では、臨床試験の全ての過程において履行が義務付けられた。
	Quality management systems	
QRM	品質リスク管理	医薬品・医療機器の領域において、品質に係るリスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセスを指す。
	Quality Risk Management	
RBA	リスクに基づく考え方	リスク評価を中心に据え、リソースを最適に配置し、効果的に課題に対処し、リスクを最小化するための手法。品質管理、プロジェクト管理など、さまざまなコンテキストで使用される。 医薬品、医療機器においては、製造品質管理、安全管理の基本的な考え方、GCP (IC GCP (R2)) では、臨床試験の品質管理への導入が義務付けられた。
	Risk Based Approach	
RBQM	リスクベース品質管理	リスクベースの考え方をを用いた品質管理手法であり、臨床試験を計画、実施、監視、評価の各段階でリスクに基づき管理を行う。
	Risk Based Quality Management	
SAE	重篤な有害事象	有害事象のうち、以下のもの。 「死に至るもの」「生命を脅かすもの」「治療のための入院または入院加療期間の延長が必要なもの」「永続的または重大な障害／機能不全につながるもの」「先天異常を来すもの」。
	Serious Adverse Event	
SPA	(試験計画書特別評価制度)	医薬品評価研究センター (CDER) および生物製剤評価研究センター (CBER : Center for Biologics Evaluation and Research) が SPA のために採用した一般方針および手順に関する情報を規定するガイダンスで定められた、がん原性試験、最終製品の安定性試験、主要な臨床第Ⅲ相試験のプロトコルについて相談できる制度。プロトコルのデザイン、主要評価項目、試験の遂行、データ解析、効能効果、用法用量など、あらゆる事項について助言・コメントが得られる。
	Special Protocol Assessment (Guidance for Industry)	
TMF	治験関連文書	ICH-GCP で規定している Essential Document (必須文書) に、治験の実施及びデータの品質に対する評価を補助する文書を加えた一連文書。
	Trial Master File	
VAT	付加価値税	日本の消費税のようなもので、EU やアジアなどの国で、物やサービスの購買時に課せられる間接税。
	Value Added Tax	
アウトカム試験	アウトカム試験	目標とする治療効果 (outcome) が達成されたかどうか見る試験。
	Outcome study	
イベントドリブン試験	イベント主導型試験	主要評価の発現が定められた数に達するまで継続する試験。
	Event Driven Trial	

略 語	日本語名	意 味
	英 語 名	
依頼者	(治験依頼者、研究依頼者)	臨床試験に責任を持ち、開始する者。単一の個人、製薬企業、政府機関、学術機関、民間団体、その他の組織が sponsor になり得る。試験の開始と実施の両方を行う個人は sponsor-investigator と定義づけられる。日本においては、現状では、臨床研究法、指針において Sponsor の明確な定義はされていない。
	Sponsor	
対照薬	対照薬	治験又は製造販売後試験において被験薬と比較する目的で用いられる薬剤。
	Comparator (Product)	
治 験 使 用 薬	治験使用薬	被験薬ならびに被験薬の有効性及び安全性の評価のために使用する、プロトコルにて使用する薬剤が一般名などにより規定された薬剤（既承認成分および/または未承認成分を含む薬剤）。 具体的には、被験薬、対照薬、併用薬、レスキュー薬、前投与薬、希釈液等が該当する。
	Drugs used in (the) clinical trial	
治験薬	治験薬（臨床研究用薬）	被験薬および対照薬。
	Investigational drug (Product)	
被験薬	被験薬	治験の対象とされる薬物又は製造販売後臨床試験の対象とされる医薬品。 治験薬は対照薬も含めた治験で使われる薬剤ですが、被験薬は研究対象となる薬物（薬剤）です。英語では、用語としての厳格な区別がされず、どちらも IP と表現されることがあり、文脈からの判断が必要な場合がある。
	Study drug (Product)	

(注：他の資料と共用しているため、一部、本書では使用されていない略語・用語についても記載している。)

IV. 課題

これまでの調査結果の検討の結果、国内アカデミアが、グローバル動向を見据えた臨床試験の品質管理へのリスクベース品質管理 (RBQM) の実装に際して、以下が課題となると考えられた。

1. リスクの特定及び評価

RBQM では、試験の計画段階で「臨床試験の重要なプロセス及びデータ/CTQ ファクター」に基づき、臨床試験の重要な品質に関連する潜在的なリスクを、明確に特定し評価することが最重要事項となる。欧米では蓄積されたバックデータ（参照データ）を用いて、このプロセスをデータ駆動型とする取組みが進行しており、リスクの特定及び評価もデータに基づく定量的な検討がなされている。

国内アカデミアでは、参照可能な蓄積データが不足していることもあり、データ駆動型の取組みはまさにこれからという状況と言えよう。現時点では、プロジェクトメンバーの努力に基づき、経験則的な努力によりリスクの特定・評価は定性的に行われている。

2. リソースの割り当て

調査の結果からリソースに関しては、国内外共通の課題であることが認識できた。多様な臨床研究を行っているアカデミアでは、臨床研究に割けるリソースはさらに限られている。そのため、限られたリソースをリスクに基づき臨床試験の品質管理の部分にも適時適所に配分できる仕組みの構築が必要である。

リソースに関しても、臨床試験に係る関係者全てに「重要な部分にフォーカスして質を管理する」という概念に基づく意識の共有が必要となる。

3. 新たなモニタリングメカニズム

欧米製薬企業では、臨床試験の質に関して、リスクに基づくモニタリングに積極的にデータ駆動のメカニズムの取組みを組入れ、さらに生成 AI の導入も検討しながら、効果的・効率的で連続的なモニタリングメカニズムの構築を図っている。

国内アカデミアにおいても、同様の取組みを開始し、RBQM の信頼性と生産性の向上に立ち遅れないことが必要である。

4. RBA の効果の検証

実装された RBA の様々なプロセスについて継続的に見直し・改善していくために、その効果を定期的に検証するプロセスが必要である。欧米製薬企業ではデータ駆動型の RBQM から得られたデータを再帰的に利用することで、RBA プロセスの効果を検証し、連続的に改善を図るような取組みがなされている。このような仕組みを参考にして、国内アカデミアにおいても RBA の効果の検証を行う仕組みの検討が必要である。

5. 規制遵守 (Regulatory Compliance)

国際標準ガイドライン、各国・各地域の規制は、現在では臨床試験環境の進歩と変化に応じてめまぐるしく改定されるようになった。この規制やガイドラインの変更に合わせてリスク管理戦略を定期的に更新し、規制遵守を図ることのできるプロセスが求められる。

6. コミュニケーション

臨床試験の利害関係者（ステークホルダー）間での効果的なコミュニケーションを確保し、プロセス全体での透明性を維持するために、臨床試験に係る機能組織間での協力を促進し、リスク管理に対する包括的なアプローチを確保するための対策を講ずることが必要である。

V. 重要事項 (Key Points)

6つの課題に対して、特に以下の3つがキーポイントとなると考えた。

これらのキーポイントについての取組みの一部は、既に本事業あるいは研究開発推進ネットワーク事業でも検討が進められているところである。

1. 特定したリスクと発生したインシデント・ 이슈の蓄積

過去の臨床試験で発生した品質に係るインシデント及び 이슈並びに規制当局や監査の指摘事項等をデータベースに蓄積し、関係者がこれらのデータに基づき、計画する試験の潜在的なリスクを明確に特定し、より客観的に評価できる環境を構築すること。

2. 教育とトレーニング、RBA への認識の深化

臨床試験に関与するチームメンバーに対して、臨床試験の RBQM とその意義について共通の理解を深めるトレーニングを提供するプログラムを体系的に構築すること。

特に重要なこととして、医師、歯科医師など臨床研究を実施する者への RBQM の啓発プログラムを整え、自らも RBQM をリードできるようになること。

さらに、RBQM の普及と定着のためには、整備のハードルは高いが、臨床試験のリスクベースアプローチをリードできる知識と能力（技術的スキル）を有する者を育成するための指導者を育てるプログラム（Trainer training program）を整備すること。

3. 柔軟な戦略 (Adaptive Strategy)

かつては、医薬品の製造販売承認申請を目的とした治験が臨床試験の品質管理の主な対象であり、そのデザインも現在のように多様化、複雑化しておらず、統一的な標準管理による単一的、定型的な品質管理アプローチが適していたが、現在は品質管理の対象となる臨床試験の範囲や種別が拡大しており、また試験デザインも多様化、複雑化しているため、従来の品質管理手法から脱却し、リスクの変化する性質や臨床試験の実施環境の進化に基づいて随時調整が可能な柔軟な RBQM 戦略を立案すること。

VI. 提言

以下を提言する。

1. データに基づいた品質管理システムの構築（data-driven QMS）

data-driven QMS については、多様な取組みが考えられるが、WG2 の検討で、グローバル製薬企業、海外臨床研究実施機関からの RBA の取組みの調査結果及び頂戴した貴重なご意見から、まずは、過去に特定されたリスクや、実際の臨床試験において発生した品質インシデント、品質 이슈について蓄積し、それをデータとして活用して、新たな臨床試験の品質上のリスクの特定に活用することが重要であると考えられた。具体的な取組みとして次のようなことが考えられるが、これらについても、「重要な部分にフォーカスして質を管理する」という観点に沿って、網羅的に実施するのではなく、効果的・効率的に実施できる柔軟なプロセスを検討しなくてはならない。

（1）過去のリスクの特定と文書化

過去の臨床試験から得られた経験に基づき、特定されたリスクを文書化する。これには、プロトコルの変更、製品の安全性の懸念、データ品質の問題などが含まれる。

過去のプロトコル、モニタリングレポート、品質アセスメントなど、関連する文書を分析し、特定されたリスクを文書化する。

（2）実際のインシデントとイシューの追跡

過去の臨床試験で発生した品質インシデントや品質 이슈に関する情報を追跡する。これには、プロトコルの違反、製品の品質、データ品質の低下に関する問題などが含まれる。

（3）リスク及びインシデント、イシューの分類と評価

特定されたリスクや発生した品質インシデントや品質 이슈を分類し、その影響と発生頻度を評価する。これには、リスクマトリックスやリスク評価ツールの使用が含まれる。

分析結果を文書化し、将来の臨床試験での優先順位付けや予防策の検討に活用する。

（4）定期的なレビューと更新

リスク及び品質インシデント、品質 이슈に関する情報は、定期的にレビューし、最新の情報に更新する。

このレビューには今後の臨床試験計画や品質管理戦略の策定において、新しい情報や学習を組み込むことが重要となる。

（5）文書管理システムの活用

過去の文書（非構造化データ）を適切に管理するために文書管理システムを活用する。これにより、検索可能でアクセスしやすい情報を確保できる。

2. 教育プログラム

海外調査においても、RBQM の実装に欠かせない重要事項として、教育が挙げられた。本取組みでも WG3 がプログラムの開発において成果を報告している。また、AMED の研究開発推進ネットワーク事業においても「QMS の実装に向けた RBA の概念に関する研究者及び研究支援者への教育」で研究成果が報告されている。

海外調査及びグローバル製薬企業との意見交換会において、RBQM の教育については、研究を自ら実施する者への教育とそれを支援する者への教育について、それぞれの立場や専門性及び受講に充てる時間・コストを考慮した柔軟なプログラムの必要性が感じられた。研究組織において円滑なリスクコミュニケーションが図れるための基礎教育と実際に RBQM を運用できるような専門教育を分離して考慮する方法も考えられる。

海外調査及びグローバル製薬企業との意見交換会においても指摘されたキーポイントとして、RBQM の教育を担当できる人材の教育・育成 (Trainer training program) の整備と実施が重要であると考えられた。

3. 新規技術の活用導入（自然言語解析、ChatGPT 等人工知能など）

RBQM における人工知能 (AI) の適用は、臨床試験の実施と管理方法において、時間の効率化と人為的なエラーを回避するために役立つ可能性がある。

機械学習アルゴリズムや予測分析などの AI 技術は、大量の試験データをリアルタイムで分析することが可能となり、従来の監視方法では明らかにならない潜在的なリスクや傾向を早期に特定できる可能性がある。

例えば、医薬品の有効性のメタ解析は既に自然言語処理の自動解析にて、実施されていることが報告されている。

(Stud Health Technol Inform.2022 Jun 6;290:612-616. Doi: 10.3233/SHTI220150.)

また、自然言語処理を用いた、医学論文に対する有害事象の自動判定システムも報告されている。

(https://www.anlp.jp/proceedings/annual_meeting/2020/pdf_dir/E3-2.pdf)

これらの事実より、昨今の自然言語処理技術の進歩とその応用で、RBQM においても計画書を自動解析し、有害事象やリスクを分析できる可能性がある。また AI は人為的な確認ミスを防ぐ役割としても広く扱われているため、RBQM 自体の品質の向上にも役立つ可能性がある。AI を統合した RBQM によりリスク検出プロセスを自動化できれば、データの異常や予想されるパターンからの逸脱を継続的に監視でき、研究の品質管理に繋がる可能性がある。ひいては、RBQM への AI の適用は、臨床試験管理におけるパラダイムシフトであり、試験品質と患者の安全性を確保するためのよりダイナミックで効率的かつ効果的なアプローチの一助になり得る。

VII. 臨床研究の品質管理についての海外の動向

1996 年の ICH E6(R1) GCP ガイドラインの合意が当時の ICH メンバーであった日米欧で合意され、1997 年から日米欧各国で、GCP が医薬品の製造販売承認申請に係る法規制に落とし込まれることとなった。この GCP では、治験（医薬品の製造（輸入）承認申請のために提出すべき資料の収集のために行われる臨床試験）の科学的な質と成績の信頼性を確保することを目的としており、日米欧各極の国々において、治験に限定的にせよ品質管理の取組みが開始された。この取組みは、成績の信頼性の確保に重点が置かれ、得られた治験データを事後的、網羅的に点検（データレビュー、モニタリング）するというプロセスが導入され、それまで各地域、各国でばらばらであった臨床試験の品質の標準化に一定の効果を上げた。ただこれらの「出口管理」の仕組みと活動は、信頼性確保のためのプロセスの重要な部分ではあったが、膨大な労力、時間、経費を必要とした。

医薬品の品質管理のプロセスの見直しの機運は、まず、ICH の医薬品製造の品質(Quality)分野で発出され、後に Q カルテットと呼ばれるようになるガイドライン 4 本 [Q8 (R2) : 製剤開発に関するガイドライン (2010 年)、Q9 : 品質リスクマネジメントに関するガイドライン (2006 年)、Q10 : 医薬品品質システムに関するガイドライン (2010)、Q11 : 原薬の開発と製造ガイドライン (2014 年)] の登場により、欧米において一気に高まることになる。それは、これらのガイドラインにおける品質管理の考え方に、QMS (Quality Management System、QRM : Quality Risk Management、RBM : Risk based management、QbD : Quality by Design) という概念が導入されたことによる。このような概念は、すでに医薬品以外の工業製品の品質管理では標準的なものになりつつあるものであり、国際標準化機構 (ISO : International Organization for Standardization) の品質ガイドラインの中に取り込まれていたものである。そして、ISO では、このような品質管理システムはサービス分野の産業が提供している、工業製品のような“形”を持たないサービスについての品質管理にもプロセス管理によって適用可能であるとしていた。これは、製品(結果)に対して点検を行い、不良品を排除する旧来の工業製品型品質管理ではなく、サービス提供のような明確な形を成さない製品であっても、前向きなプロセスによって不良品を排除することが可能であるという概念であった。

このような概念は、まさしく臨床試験の品質管理を改善するものであるという考えにより、欧米では 2010 年頃から一気に、臨床試験の品質管理の新しい方法論を検討する取組みが官民双方で開始され、現在の E6 (R2) において、リスクに基づく品質管理の考え方が導入されることとなった。

1. 欧米における臨床試験の品質管理の見直しの取組み

(1) 米国

米国では、民間団体を中心に臨床試験の品質管理の見直しの取組みが活発に進められてきた。特に Duke 大学を中心として FDA も参加する産学官連携組織 CTTI (Clinical Trials Transformation Initiative)、米国の研究開発型製薬企業を中心に設立された医薬品開発の課題や解決策を共有し新たなプロセスを標準化していくための米国 NPO 法人 TransCelerate、の2つの団体の活動はこの取組みを牽引するものになった。

2010 年から CTTI の中に、臨床試験をモニタリングする効果的かつ効率的な方法を特定するプロジェクトが立ち上げられた。このプロジェクトの初期段階の検討の結果として、臨床試験の品質を全てモニタリングすることは不可能であり、試験実施計画書の設計と運用に、始めから品質に係る事項を組み込むこと (QbD) が必須であるとした。以降、QbD プロジェクトとして現在まで活動を続けている。

2012 年の設立当初から、TransCelerate では、重要な取組みとして RBM (Risk Based Monitoring) イニシアチブ、QMS イニシアチブが組み込まれ、臨床試験の RBM のためのモデルアプローチを開発すること、臨床開発特有の複雑な環境下での品質管理のパフォーマンスを監視し改善することを目的とする Clinical QMS のためのフレームワークの検討が行われてきた。2016 年までにこれらの検討の成果の一部が外部にも公開され、2つのイニシアチブの活動は2021年に終了している。

(2) 欧州

民間主導で取組みが進められている米国とは対照的に、欧州では EMA (European Medicines Agency) 及び欧州委員会の支援により設置された非営利ネットワーク団体 ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) が中心となり、臨床試験の品質管理の見直しの取組みが進められてきた。

2013 年には、EMA から、臨床試験におけるリスクベースの品質管理に関するリフレクションペーパーが発行されている。このペーパーの中では、広範な目的をカバーする臨床試験については、第 I 相臨床試験から大規模な製造販売後臨床試験まで多様な種別、様態があり、単一のツールやアプローチではリスク管理手法は実施できないことが指摘されている。そのため、必要に応じカスタマイズされたアプローチが必要であり、これは臨床試験実施計画書の複雑さ、参加者集団、治療適応やエンドポイントの性質、臨床試験の設定、製品の投与、

試験手順の複雑さなどに依存することなどが述べられされている。臨床試験実施計画書の設計、データ収集ツール、モニタリング及びデータの管理計画などについて、QbD アプローチを実施、その設計段階から RBA による品質管理の取組みを開始すべきであると述べられている。ECRIN は、臨床研究者がヨーロッパで多国間臨床試験を立ち上げ、実施することを容易にするためのヨーロッパの研究インフラである。ECRIN で実施される複数のプロジェクトや臨床試験から蓄積された知識、経験、リソース（総称して「ツール」と呼ばれる）は、実用的なガイド付きのツールボックスに集約されている。これらのツールボックスは、公開され研究者と共有されており、その一つであるリスクベースモニタリングツールボックス（Risk Based Monitoring Toolbox）では、リスク評価、リスクベースモニタリング、RBA を実装した試験実施に利用できるツール類と、それらのガイド（ツールを実際に使用している機関の情報、ユーザーからのフィードバック、情報リンク、その他詳細）となる情報が 2015 年末から提供されている。

2. 臨床試験品質管理のアプローチ

欧米の臨床試験の品質管理の見直しの取組みでは、効果的かつ効率的な品質管理のアプローチとして、医薬品の製造における品質管理すなわち GMP の領域の ICH の品質ガイドライン Q カルテットで導入された、QMS（Clinical QMS）、QRM、RBQM、QbD のアプローチを臨床試験のプロセスに適応させることが議論され検討されてきた。これは、現在の ICH E6(R2) GCP ガイドライン、そしてその後の、ICH による GCP リノベーションの取組みにも大きく影響を与えている。

(1) QMS（Clinical QMS）

ICH E6(R1) GCP では、臨床試験の実施と管理に関する詳細な要件と原則を規定しており、品質管理の重要性にも触れているが、Clinical QMS の導入を「明示的」に必須とはしていなかった。

ただし、ICH E6(R1) GCP では、臨床試験の品質とデータ信頼性を確保するために、品質管理システムの導入と実施は推奨していた。

現在の ICH E6(R2) GCP では、品質管理及び品質管理システムに関する重要な変更が導入された。QMS の重要性が強調され、その導入の必要性が以下のとおり、より具体的に取り扱われている。

主な変更点

- ① QMS の強化: 臨床試験を実施する組織は、適切な QMS を設け、その有効性を確保する責任が求められている。品質管理のプロセスや文書化、品質方針、品質目標の設定など、QMS の要素について具体的な要求されている。
- ② リスクベースアプローチ: リスクベースのアプローチを採用し、リスク評価とリスク管理が臨床試験の全体的な品質管理に不可欠であると位置づけている。リスクベースのアプローチは、Clinical QMS の導入と実施においても重要である。
- ③ 品質リソースの確保: 組織は品質管理に必要なリソースを確保し、品質マネジメントプロセスをサポートするために適切な措置を講じる責任があるとされた。
- ④ サプライヤーと委託業者に関する要件: サプライヤーや委託業者に関する品質管理の要件が強化されており、これらの関係を適切に管理するために Clinical QMS を活用する重要性が増した。

参考: 製薬協 臨床評価部会資料 TF2「臨床試験における QMS 実装に向けた取組み (2018)」

(2) QRM

QRM (品質リスク管理) は、医薬品及び医療機器の製造、開発、規制に関連する重要なコンセプトとなっている。

QRM の基本的な考え方

- ① QMS の強化: 臨床試験を実施する組織は、適切な QMS を設け、その有効性を確保する責任が求められている。品質方針、品質目標の設定、品質管理のプロセスや文書化など、QMS の要素について具体的な要求がされている。
- ② 品質リスクの定義: QRM では、製品の品質に影響を及ぼす可能性のあるリスクを明確に定義し、評価する。これには製品の製造、分析、安全性、有効性に関するリスクが含まれる。
- ③ リスク評価: QRM では、リスクの重要性を評価し、リスクの影響度と発生確率を考慮して優先順位をつける。これにより、重要なリスクに対処するための優先事項を設定できる。
- ④ リスク軽減策の選定: QRM は、優先順位を踏まえて、特定のリスクを軽減するための対策を策定し、実施する方法に焦点を当てる。これには、プロセスの改善、品質管理の変更、トレーニング、設備・体制の更新などが含まれる。

- ⑤ リスク監視と管理: QRM は継続的なプロセスであり、リスク評価とリスク軽減策の効果を監視し、必要に応じて調整する。また、変化する状況に対応できるよう、追加のリスク評価を実施する。
- ⑥ リスクコミュニケーション: QRM でのリスクコミュニケーションとは、リスクに関する情報を適切に共有し、関係者間で透明性を確保するプロセスを指す。これは品質を確保し、リスクを最小化するために重要な側面である。

日米欧を始め国際的に、医薬品及び医療機器の規制において、QRM の原則は具体的に盛り込まれており、その実装は規制当局のガイダンス文書や国際規格を通じて明示されている。

QRM が明示されている医薬品、医療機器に関する国際規格・指針の代表事例

① ICH Q9 (品質リスクマネジメント):

ICH Q9 は、医薬品品質の様々な側面に適用できる品質リスクマネジメントの原則及び手法の具体例を示した国際的な指針であり、QRM の導入を推奨している。このガイダンスでは、品質マネジメントとは、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アセスメント、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であるとしている。

② ISO 14971 (医療機器ーリスクマネジメントの医療機器への適用):

ISO 14971 は、医療機器のリスク管理に関する国際規格で、医療機器業界で広く採用されている。この規格は QRM を中心に構築されており、リスク分析、リスク評価、リスク制御のプロセスを明示的に定義している。規格のタイトル自体が「Medical devices - Application of risk management to medical devices」であり、QRM の実施を強調している。

③ FDA Q9 Quality Risk Management ガイダンス:

米国食品医薬品局 (FDA) は、ICH Q9 を参考にして品質リスク管理の原則を統合し、QRM の実施に関するガイダンスを提供している。FDA は、医薬品及び生物医薬品の開発と製造において QRM を採用することを奨励しており、その具体的な要件を説明している。

④ EMA のリスク評価と制御に関するガイダンス:

欧州医薬品庁 (EMA) も、QRM の原則を採用し、医薬品の品質と安全性を確保するためのガイダンスを提供している。EMA のガイダンス文書では、リスク評価とリスク管理の方法について具体的な指針が提供されている。

QRM は、上記の代表事例のとおり、医薬品、医療機器の製造に関する規制に積極的に導入されていたが、ICH E6(R2) GCP から、今後の GCP リノベーションの取組みの中では、臨床試験の品質管理にも導入が義務付けられる。

一例として、米国 FDA では、2023 年 4 月 12 日に最終ガイダンス「臨床調査のモニタリングに対するリスクベースのアプローチ - 質問と回答 (A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations—Questions and Answers)」を公表した。このガイダンス文書では、「モニタリングアプローチの計画、モニタリング計画の内容の開発、モニタリングへの取組みと伝達」に関する推奨事項が提供されている。米国において、臨床試験の不正行為に関連するリスクは、長年にわたって着実に増大しており、現在では法執行においても大きな注目を集めている。このような状況を背景に、臨床試験のスポンサーに対して、臨床試験の実施の監視に関するガイダンスを最終決定した。これは、試験スポンサーによる監督に対する大きな期待、包括的な品質リスク管理アプローチの必要性が示されている。臨床試験の実施を受託研究機関 (CRO) や学術研究機関 (ARO) などの第三者に大きく依存している企業にとっては、特に厳しい義務が課せられる内容となっている。一方、臨床試験を受託する CRO や、臨床試験を行う ARO では、スポンサーの求めるリスク管理の実施について応じることが必要となる。

(3) RBQM

RBQM は、重要なプロセスとデータポイントを特定し、リソースをそれらの領域に集中させることにより、臨床試験の全体的な品質を管理するためのフレームワークである。RBQM の目的は、臨床試験プロセス全体を通じてリスクを確実に特定し、積極的かつ体系的に管理することである。

ICH E6(R2)ガイドラインでは、臨床試験で RBQM を実装するためのフレームワークが提供されており、このガイドラインは、モニタリングとデータ収集に対するリスクベースのアプローチの重要性と、一元的なモニタリングとリスク評価の必要性を強調している。また、試験の品質を監視するための主要リスク指標 (KRI) の使用に関するガイダンスも提供している。ICH E8(R1)ガイドラインでは、臨床試験の設計、計画、実施、報告における RBQM の使用に関するさらなる指針が提供されている。また、リスクに基づいた治験設計の必要性と、治験全体を通じて継続的なリスク評価と管理の重要性を強調している。

臨床研究の世界では、「リスクベースの品質管理」(RBQM) と「品質リスク管理」(QRM) という用語が、混同されて同じ意味で使用されることがよくあ

る。どちらのアプローチも臨床試験の品質に影響を与える可能性のあるリスクを管理するように設計されているが、両者には本質的な相違がある。

繰り返し説明してきたとおり、RBQM は、臨床試験全体の品質の管理に焦点を当てたフレームワークである。RBQM の目的は、臨床試験プロセス全体を通じて、リスクが特定され、積極的かつ体系的に管理されるようにすることである。

QRM は、臨床試験の品質に影響を与える可能性のあるリスクを評価、管理、伝達する体系的なプロセスである。QRM の目的は、品質に対する潜在的なリスクを特定し、それらのリスクを軽減するための適切な措置を導入することである。QRM は包括的な品質管理システムの重要な要素であり、患者の安全と規制遵守を確保するために不可欠である。ICH Q9 ガイドラインは、臨床試験の品質管理においても、堅牢かつ効果的なリスク管理実践の開発をサポートする包括的なフレームワークを提供している。

RBQM と QRM は、臨床試験におけるリスクを管理するための補完的なアプローチである。両方のアプローチを実装することは、患者の安全、データの整合性、規制遵守を確保するために非常に重要であり、実際、QRM は RBQM の基本的な側面である。RBQM は、最初に包括的な QRM 評価を実施して潜在的なリスクを特定し、適切なリスク管理戦略を策定しない限り、効果的に実装することができない。

	RBQM リスクベースの品質管理	QRM 品質リスク管理
目的	臨床試験全体の品質を管理する	品質に対する特定のリスクを特定して軽減する
集中	重要なプロセスとデータポイント	すべてのプロセスと潜在的なリスク
実装	臨床試験プロセス全体を通じて	具体的なリスク管理プロセス
規制に関するガイダンス	ICH E6(R2) ICH E8(R1)	ICH Q9
主要なツール	集中監視と KRI	リスク評価及び管理ツール
重要な原則	プロアクティブかつ体系的なリスク管理	リスクに基づいた意思決定と継続的な改善
ドキュメンテーション	治験モニタリングとリスク評価計画	リスク管理計画と継続的な評価
コミュニケーション	ステークホルダーとの明	ステークホルダーとの明確か

ション	確かつ透明性のあるコミ ュニケーション	つ透明性のあるコミュニケー ション
-----	------------------------	----------------------

参照： <https://cyntegrity.com/whats-the-difference-between-rbqm-and-qrm-in-clinical-trials/>

(4) QbD

QbD は、1992 年に、品質管理研究の先駆者として著名なジョセフ M. ジュラン博士によって最初に提唱された概念とされている。ジョセフ博士はその著書において、品質は製品に組み込まれるべきであり、ほとんどの品質危機や問題は、そもそも製品が設計された方法に関係していると述べている。ジョセフ博士自身は QbD という表現は用いておらず、「品質設計の製品への組み込み (designing quality into product)」という表現であった。(Juran JM. Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services. New York: The Free Press; 1992.)

FDA のジャネットウッドコック医師 (Janet Woodcock) は、CDER の所長だった 2000 年に医薬品安全性評価にリスク管理の概念を導入し、2002 年にはリスクベースのアプローチを使用して医薬品の製造と規制を近代化する「21 世紀の医薬品品質イニシアチブ」を主導した。さらに、FDA 副長官として長官代理を務めていた 2004 年には「医薬品の品質の概念」(Woodcock J. The concept of pharmaceutical quality. Am Pharm Rev 2004; 1-3.) という論文を寄稿し、医薬品の開発、製造、規制におけるリスクベースのアプローチと QbD 原則の採用を強く推奨することになった。FDA が QbD を重視したのは、品質検査の増加が必ずしも製品の品質を向上させるわけではないという認識から始まっており、医薬品、医療機器の製品品質管理の領域において、品質は製品に組み込まれなければならないという QbD の概念が導入された。このことは後の ICH Q カルテットにも踏襲されていき、そして現在、臨床試験の品質管理にも展開された。一方、概念が先行し、詳細なプロセスやその実装については、ガイダンス文書では説明されていなかったため、早期に概念導入の図られた米国においてでさえ、研究者、企業、規制当局の間での混乱が生じていた。(Janet Woodcock, et al. AAPS J. 2014 Jul; 16(4): 771-783. Published online 2014 May 23.)

QbD の一般的概念は、

- ① リスク評価と理解: 製品の品質に対するリスクを評価し、理解する。リス

ク要因を特定し、それらの影響を予測する。

- ② 品質特性の設定: 製品における重要な品質特性 (Critical Quality Attributes, CQAs) を設定する。これらは、製品の品質を定義するために重要なパラメータである。
- ③ 設計実験: 製品設計において、CQAs を達成するための実験と分析を実行する。製品製造の段階では、これらの CQAs が制御されることを確保する。
- ④ プロセス制御戦略: 製造プロセスは設計段階から制御され、モニタリングされる戦略が立てられる。プロセスの制御は、品質の一貫性を確保するために不可欠である。
- ⑤ 連続的な改善: 製品の品質を向上させるために、QbD 概念では継続的な改善サイクルを強調している。データと経験を活用してプロセスを最適化し、品質を向上させる。

臨床試験の品質管理における QbD の具体的な考え方は、

- ① 試験プロトコルの設計: QbD の原則に従って、臨床試験のプロトコルを設計する。試験目的、評価基準、データ収集方法を明確にし、CQAs を設定する。
- ② リスク評価: QbD はリスク評価に焦点を当てる。試験プロトコルの設計段階で、試験の品質に対するリスクを評価し、リスクの重要度に応じた適切な制御措置を設定する。
- ③ 品質システムの導入: 試験の品質管理に QbD の原則を組み込む。プロトコルに基づいて、データの収集と解釈、モニタリング、及び品質管理プロセスを確立する。
- ④ データ解析と連続的な改善: 試験データは継続的に分析され、品質を向上させるための対策が講じられる。QbD の原則に基づいて、試験プロセスを改善し、リスクを最小化する。

3. 臨床試験品質管理への RBA プロセスの落とし込み

欧米においても RBA の臨床試験品質管理への実装については、当初混乱があったようであるが、現在は先にも述べたように様々な取組みによる成果として具体的な実装事例が報告されるようになってきている。

本取組みでの検討においても、当初は収集できる情報に限りがあったが、最近では、RBQM の具体的な手法の実装事例に関する論文も目にするようになってきており、入手できる情報が各段に増えてきている。

本ワーキンググループの活動の成果として、ECRIN のツールボックスのように、

「リスク評価、モニタリング、試験の実施に利用できるツール類」と「教育資材も含めたツール類のガイド」の提供、さらに情報として、「ツールを実際に使用している機関、ユーザーからのフィードバック、利用できる情報リンク」などを一括して提供できるよう活動中である。

本ワーキンググループは、「グローバル動向を見据えた RBA 手法の検討」を目的とし、今年度は、グローバルで用いられている RBA 手法の国内臨床試験実施機関への適用可能性をアカデミアのリソース、実施体制の観点から考察することを第一の取組みとした。これまでの調査で重要と考えられた、具体的な RBA 手法として、Clinical QMS におけるリスク評価のツール、蓄積されたデータに基づく RBQM、統計的手法を用い潜在的リスクをモニタリングする CSM (Central Statistical Monitoring)、さらに臨床試験の品質に関するリスクコミュニケーションを支援するためのデータベースの可能性について考察を行い、その結果を次章にまとめた。

VIII. RBA 手法の臨床試験への適用に関する考察

1. RBQM におけるリスク評価

(1) 日本における臨床研究・臨床試験の種別と品質リスク評価について

臨床試験は、例えばファースト・イン・ヒューマン試験、第 I 相試験、第 II 相試験、第 III 相試験、ポストマーケティング調査といった臨床研究のフェーズ別、あるいは本取組みでの検討においても考慮している、治験、特定臨床研究、指針下研究といった関連法令指針別などに分類できるが、これらの目的に応じて試験のデザインが異なり、リスク評価も画一的、定形的に行うのではなく、目的に応じた柔軟な対応が必要になると考えられた。

(2) 臨床試験固有ではない実施体制、資金、リソースなどのリスクについて

個別に計画される臨床試験の固有のリスクに限らず、その実施の基盤となる組織体制・実施システムに関するリスクについても定期的に評価を行うことが重要であると考えられた。

臨床研究の実施基盤については、臨床研究中核病院で整備が進められており、その体制は整ってきたと言える。しかしながら臨床試験を取り巻く環境の変化や科学技術の進歩に合わせて、リスクの再評価を定期的に行い、実施基盤の改修を行うことが肝要であると考えられた。

現在、臨床研究の実施基盤を整備中の臨床研究機関、医療機関においては、その整備段階から RBA を導入し、組織体制・実施システムの構築においてもリスクに応じた対応により、効率的な資源分配を行うべきであると考えられた。

2. 蓄積されたデータに基づく RBQM

海外臨床研究機関調査、グローバル製薬企業の調査と意見交換の結果、RBQM において、蓄積された臨床試験の情報をデータとして何らかの形で活用しながら進め

られていると考えられた。さらに、data-driven RBQM として、臨床試験の実施中に得られる品質に関するデータを RBQM にフィードバックする手法が報告されている。

data-driven RBQM システム構築においては、データ管理システムや分析ツール、自動化ツールを統合する必要がある。日欧米の規制要件に合致するようにシステムを構築し、試験の進行中に柔軟に対応できる仕組みを整えることが成功の鍵と考えられた。

(1) どのようなデータを蓄積するか

リスク・インシデント・イシューデータ：

試験実施計画書、特定されたリスク、特定されたリスクをモニタリングにするために設定されたリスク指標 (KRI)、実際に発生したインシデント、それらの検討で明らかになったイシューなど

パフォーマンス指標 (KPI)：

モニタリング訪問頻度やデータクレンジングの速度など

データ品質指標：

データエントリーエラー率やモニタリングの検出率

リクエストトラッキング：

プロトコルの変更、重要なイベントの追跡

(2) 蓄積されたデータをどのように活用するか

リアルタイムモニタリング：

データのトレンドや異常を監視し、問題が発生したら迅速に対応

予測分析：

リスクの未然防止や最小化のために将来のリスクを予測

カスタマイズされたダッシュボード：

スポンサーやモニターがリアルタイムで試験の進捗と品質を可視化

(3) その他：

自動化ツールの活用：

データ監視や分析のための自動化ツールの採用

イベントトリガーモニタリング：

事前に定義されたイベントに基づいてモニタリング活動をトリガーし、重要なデータに焦点を当てる

3. 統計的手法を用い潜在的リスクをモニタリングする CSM

CSM (Centralized Statistical Monitoring) は、統計的手法を活用して臨床試験の品質をモニタリングする手法であり、中央で統計的手法を用いて臨床試験のデータを監視し、潜在的なリスクを特定するアプローチである。

通常、中央のモニタリングセンターが臨床試験データをリアルタイムで分析し、

モニタリング活動を効果的に組織する。

CSM は欧米を中心に広く採用されている。FDA や EMA などの規制機関も、統計的手法を加味したリスクベースモニタリングを奨励しており、CSM の実施が進んでいる。CSM を導入する際には、統計的手法の理解やトレーニング、データプライバシーの考慮が必要である。また、日欧米の異なる規制要件に対応するために、各規制に準拠した柔軟な形で組み込むことが重要である。

なお、CSM の統計的な精度を確保するためには、相当のデータ量が必要であり、少なくとも症例数が 50 例以上で相当のデータの収集が望める場合、あるいは、すでに臨床試験に関するデータの蓄積が十分でされており参考データとして活用できる状態にある場合に有効な手法であることに留意すべきであり、また、統計ツールの開発・維持・管理には、費用が必要となることにも注意が必要である。

(1) どのような解析を行うか

データトレンドの分析: 逐次データの変化や異常を検知

予測モデリング: データの予測、異常値の予測

リスクスコアリング: リスクの程度を数値化して優先順位付け

統計的モデリング: 予期せぬ変化や異常を統計的に評価

(3) 実際のツールの導入可能性

ツール: SAS、R、Python などの統計解析ツール

Adaptive Trial Design and Monitoring: 統計的モニタリングを随時、試験デザインに反映させていく考え方

(4) 期待される効果

モニタリングの精度向上: セントラルモニタリングにより、オンサイトモニタリングを補完し、品質の向上を図る

リアルタイム対応: 即座にリスクを検知し、適切な対策を講じることが可能

4. 臨床試験の品質に関するリスクコミュニケーションを支援するためのデータベース

Data-driven RBQM では、リスクの特定、評価において蓄積されたデータの活用が重要になる。さらに臨床試験の品質に係る患者、研究者、医師、専門家、支援者、行政担当者などとのリスクに関する情報共有と相互理解（リスクコミュニケーション）のためにデータベースが有効と考えられた。

グローバルメガファーマでは、社内でのリスク情報共有のためのデータベースが構築されている。

(1) 拠点間のリスクコミュニケーション

リアルタイムデータ共有: 各拠点での試験の進捗、リスク、インシデントに関する情報をデータベース上で共有することで、迅速な対応が可能

オンラインコラボレーションツール: チームメンバーがオンラインで情報を共有し、

問題に対する解決策やベストプラクティスを共有できる環境を整備

(2) リスク、インシデントのデータベース化

リスク登録と評価: 各拠点が特定したリスクやその重要度をデータベースに記録し、定期的に評価

インシデントレポート: 発生したインシデントの詳細な記録と対応策をデータベースに統合

(3) データベースの要件

ユーザーフレンドリーなインターフェース: 利用者が容易に情報を入力でき、必要なデータにアクセスできる使いやすいデータベースを構築

通知機能: 関係者が迅速に対応できるように重要なイベントや変更に関する通知機能を実装

(4) コスト、リソース、維持管理

初期投資とランニングコスト: データベースの構築と運用にかかる初期投資と、継続的な運用にかかるランニングコストについて、効果とコストのバランスの検討

スケーラビリティ: 将来の拡張に備え、データベースをスケーラブルに構築し、新しい拠点やプロジェクトの統合の可能性の考慮

トレーニングとサポート: 利用者のトレーニングプログラムとサポート体制を整備

5. デジタルトランスフォーメーション (Dx)

臨床試験の品質管理において、Risk-Based Quality Management (RBQM) のデジタルトランスフォーメーションにはさまざまなデジタルツールが導入され、グローバルメガファーマでは、生成 Ai (Generative Ai) の活用も検討され始めている。

データの標準化やプロセスの統一などの Dx の課題の解決そのものに大規模言語モデル (LLM : Large Language Model) を導入する試みも行われている。

(1) さまざまなデジタルツールが導入される臨床試験の品質管理の課題:

データの複雑性: 複数のデータソースからの情報の統合と処理が必要

リアルタイムモニタリング: トライアルデータのリアルタイムな監視や変更への対応の要求

データセキュリティ: 大量のデータのクラウド管理におけるプライバシーとセキュリティの確保

統一されたプロセスと標準化: プロセスの統一化と標準化が困難

(2) 臨床試験の品質管理の Dx、AI 導入:

生体マーカーの活用: 患者の特定の特性や応答をモニタリング

イメージング技術: 画像解析により、治験の進捗や被験者の状態を遠隔モニタリング

データ分析と予測: 大量のデータを迅速に分析し、リアルタイムで品質リスクを評価、予測

モニタリングの効率化: AI アルゴリズムを用いてモニタリング活動を最適化し、異常やトレンドをリアルタイム検知

リスク評価モデリング: AI アルゴリズムを使用してリスク評価モデルを構築し、試験の特定のフェーズや領域におけるリスクを定量的に評価

非構造化データのデータベース化: 臨床試験において構造化データとされていない大量の文書データについて、手間のかかる標準化を経ず、膨大なリソースを割くことなく、LLM、光学式文字認識 (OCR)、生成 AI の導入より自動的にデータ活用

謝 辞

本報告書の作成にあたり、職務にお忙しい中で、調査協力を頂きました ICN、PhRMA、EFPIA のメンバーの皆様に感謝申し上げます。また、Clinical QMS への RBA の実装に係る意見交換会にご参加頂き貴重なアドバイスを頂きました PhRMA、EFPIA のメンバーの皆様に御礼申し上げます。

執 筆

WG2（グローバルの動向を見据えたリスク評価基準の検討）

報告書作成分科会

井上 雅明、高橋 旭、恵比須 春菜、井澤 優希、佐藤 貴子

（千葉大学医学部附属病院 臨床試験部）

樽井 弥穂、西村 有起、田中 宏美

（大阪大学医学部附属病 未来医療開発部）

小村 悠

（国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 研究推進室）

西村 勉

（京都大学医学部附属病院 先端医療開発機構 臨床研究支援部）

佐藤 善弘

（岡山大学病院 新医療研究開発センター 信頼性保証部）

森田 憲司

（九州大学病院 ARO 次世代医療センター 臨床研究管理部門）

WG2

布川 信太郎（北海道大学病院 臨床研究開発センター 品質管理部門 モニタリング室）

高橋 実央、池田 鈴香（東北大学病院 臨床試験データセンター）

藤林 和俊、小倉 秀剛、中松 将大、飯島 喜美子（順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター）

児玉 知之、清水 瞳（神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター）

船越 公太（九州大学病院 ARO 次世代医療センター 臨床研究管理部門）

執筆協力：

WG1 花輪 道子（千葉大学医学部附属病院 臨床試験部）

WG3 樋掛 民樹（千葉大学医学部附属病院 臨床試験部）

調査協力：

PhRMA Japan 岡本 誠一、平山 清美、早乙女 友香、杉浦 友雅

EFPIA Japan 山中 雅仁、山下 幸司、正元 晃平

監修

花岡 英紀（千葉大学医学部附属病院 臨床試験部）

免責および著作権に関する事項

本文書は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の医療技術実用化総合促進事業において、臨床研究中核病院の各拠点の連携活動により作成されたものです。

公共の目的において、複製、他文書での引用、翻訳または配布することを許可しますが、その場合には、本書が原典であることを明示し、著作権は本事業に留保されていることを明記して下さい。

なお、上記を明記することで、本文書の使用によって生じうる如何なる苦情、損害またはその他の法的責任を負うものではありません。

参 考 資 料

1. ワーキンググループとその活動
2. これまでの調査・活動と成果
 - (1) 2020 年（非公開）
 - ① R B A 手法を反映する国内外の臨床研究に係る品質ガイドラインの調査
 - ② 海外で臨床研究の標準化に係るような団体が提供している R B A 関連の標準・ツール等の調査
 - ③ R B A に関して情報収集先とする海外アカデミア候補の調査
 - ④ アカデミア型 R B A のポイント（拠点内調査）
 - ⑤ 製薬協/国内製薬企業が公表している RBA 実施状況の調査
 - (2) 2021 年 (https://www.amed.go.jp/program/list/16/01/004_seika.html)
 - ① RBA 実装状況海外調査(ICN:The International Clinical Trial Center Network)
 - ② 臨床研究リスク評価表見本
 - (3) 2022 年（非公開）
 - ① RBA 海外動向調査（PhRMA/EFPIA）
 - ② 臨床研究リスク評価表見本活用状況調査
 - (4) 2023 年（非公開）
 - ① 臨床研究の品質に影響を及ぼす臨床研究リスク事例集
 - ② 臨床研究におけるリスクに基づく品質管理に関する調査（別添 1）
 - ③ PhRMA/EFPIA 意見交換会要旨（別添 2）
 - ④ RBA 実装状況海外調査（ICN）更新版
 - ⑤ ECRIN への調査依頼項目
 - ⑥ 組織体制・システムのリスク事例
3. RBA の実装に際し参考とすべき資料（外部資料リンク集 2023 年版）（非公開）

RBA 教育研修講義用資料

RBA実装のための取り組み ステップ0：はじめに

作成拠点：大阪大学医学部附属病院

1

本講義（はじめに）の目次

- 本講義での達成目標
- RBAとは
- 身近な例からわかるRBAの意義と必要性
- RBAの体系（7つのステップの全体像）
- 本講義（はじめに）のまとめ

2

本講義での達成目標



アカデミアの研究者が自ら臨床研究を実施する際、RBAの7つのステップを基に、RBAの概念を臨床研究で実装することができる

- ①臨床研究の品質確保におけるRBAの位置づけ、意義、必要性を理解できる。
- ②RBAの体系（7つのステップ）の考え方を理解できる。

Point

- ✓ 本講義では、品質マネジメントの様々な要素の一つであるリスクマネジメントを深く掘り下げて解説します。
- ✓ リスクマネジメントは、他の要素と関連して動かすことで、よりよく機能させることができます。
- ✓ 「Clinical Research Online Professional Certification Program at Osaka University（CROCO：大阪大学医学部附属病院提供）」では、臨床研究の品質向上のため、品質マネジメントの体系とその要素を紹介したWebinarコンテンツを用意していますので、そちらもご視聴ください。

3

RBAとは -臨床研究の品質確保におけるRBAの位置づけ-

臨床研究の前提：倫理性、科学性、信頼性

倫理性、科学性、信頼性は臨床研究の品質の重要な要素であり、それらをどの程度とするかは臨床研究の目的に依存する。

品質：製品やサービスに備わっている特性の集まりが
要求事項を満たす程度（ISO9000: 2015）

臨床研究の品質：倫理性、科学性、法や規制を遵守するといった特性が、
医師/研究者、患者や国民、規制当局、医学雑誌査読者などの
要求事項を満たす度合いや水準

目的とは例えば、

- 診療上の新しい方法（予防法、診断法、治療法など）を確立する



そのためには

- 厚生労働省／PMDAの承認を得る
- 目指した学術雑誌に論文が掲載される など

目的に応じた品質を確保する必要がある、
品質確保のためにQuality Management(QM)が必要である。

4

RBAとは -臨床研究の品質確保におけるRBA-

Quality Management (QM)：品質マネジメント

品質方針及び品質目標達成のための体系的な活動

治験PM/QMS ポケット資料集
品質マネジメント より要約

QMには様々な要素が含まれる。

その重要な構成要素の1つとして、リスクに焦点を当てたQRMがある。

Quality Risk Management (QRM)：品質リスクマネジメント

- 品質に対するリスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する体系的なプロセス
- リスクとは危害の発生する確率とそれが顕在化した場合の重大性の組み合わせであると認識されている

品質リスクマネジメントに関するガイドライン より一部改変

QRMを履行する活動がRBAである。

Risk Based Approach (RBA)：リスクに基づく取組み

- QRMの体系に則りリスクとその大きさを判定し、リスクの大きさに応じた対応をとること

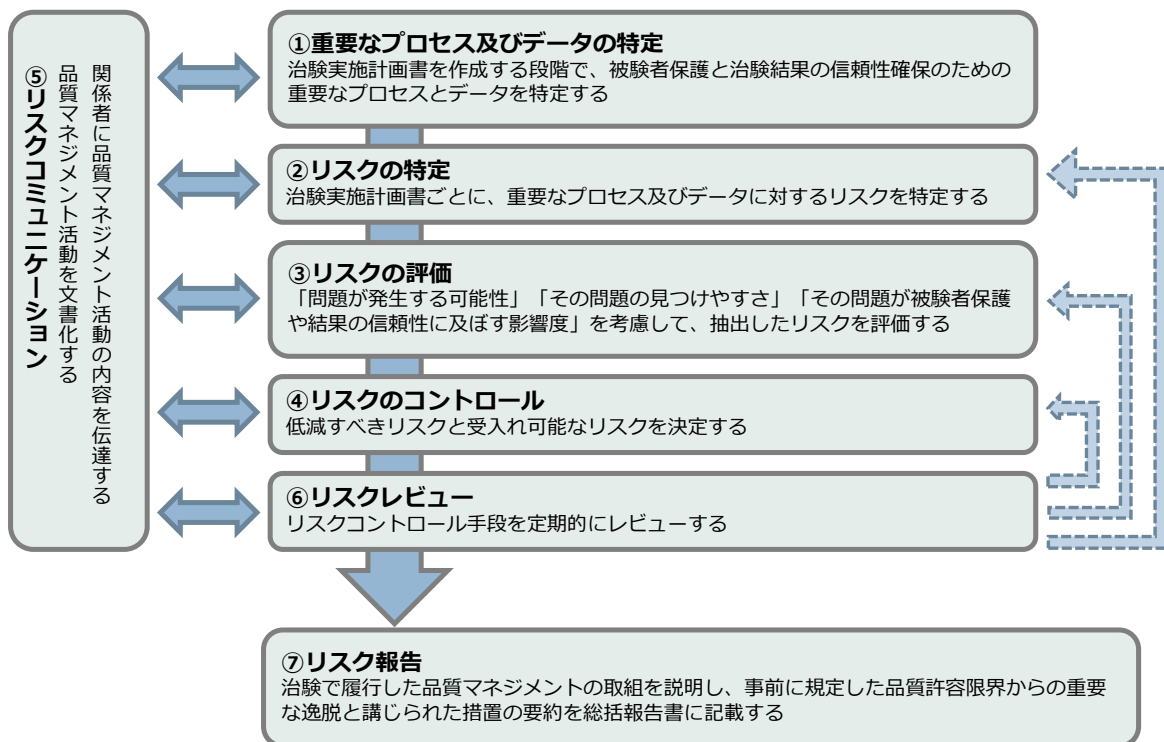
Point

- RBAとは、品質マネジメント(QM)の重要な要素である品質リスクマネジメント(QRM)に則り、リスクの大きさに応じた取り組みをすること

5

RBAとは - RBAの体系 -

品質リスクマネジメントプロセスと各ステップの関係



6

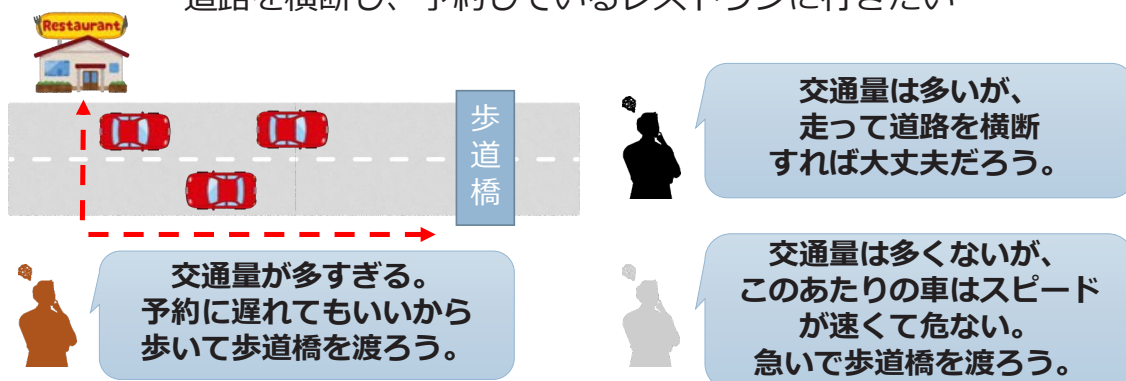
身近な例からわかるRBAの意義と必要性(1/4)

～日常生活の1コマ～

日常生活において我々は無意識にリスクを回避して生きている

-日常生活におけるリスク回避の例-

道路を横断し、予約しているレストランに行きたい

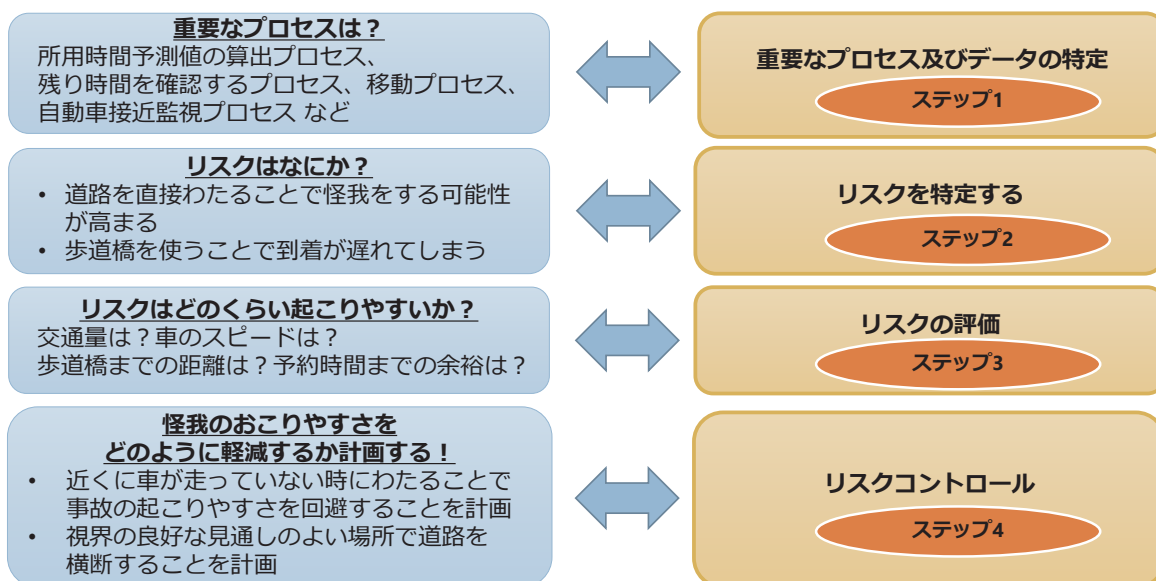


同じ状況でも、目標設定や考え方、アクションが異なる

身近な例からわかるRBAの意義と必要性(2/4)

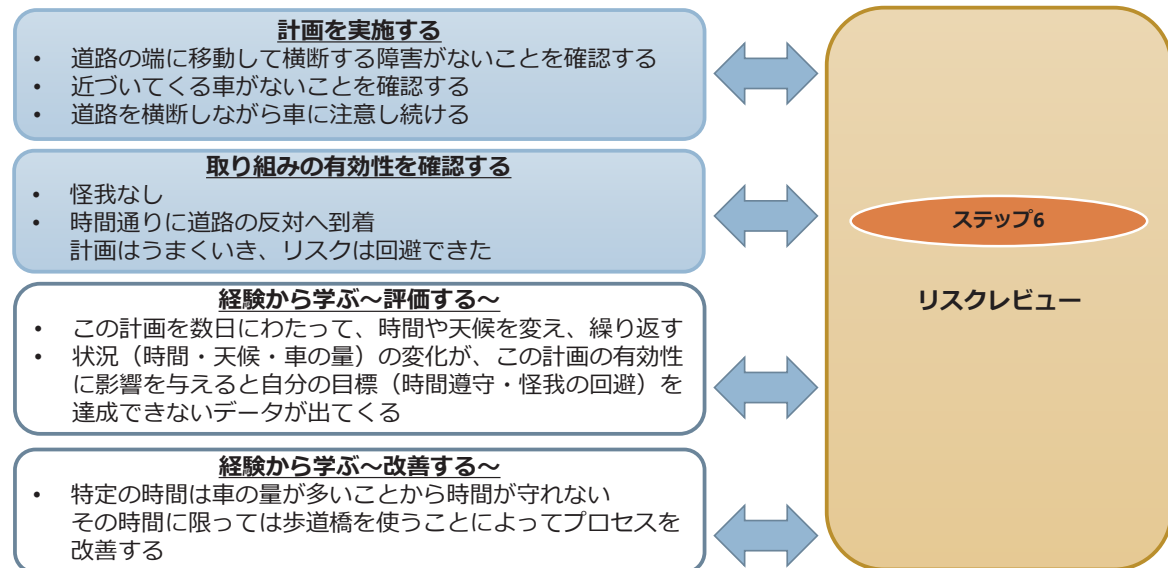
～日常生活の1コマをRBAにあてはめると～

目標： 予約の時間に間に合うように、道路を安全に横断しレストランに行く



身近な例からわかるRBAの意義と必要性(3/4)

～日常生活の1コマをRBAにあてはめると～



治験PM/QMSポケット資料集 QMSの概念 リスクに基づく考え方 より一部改変

Point

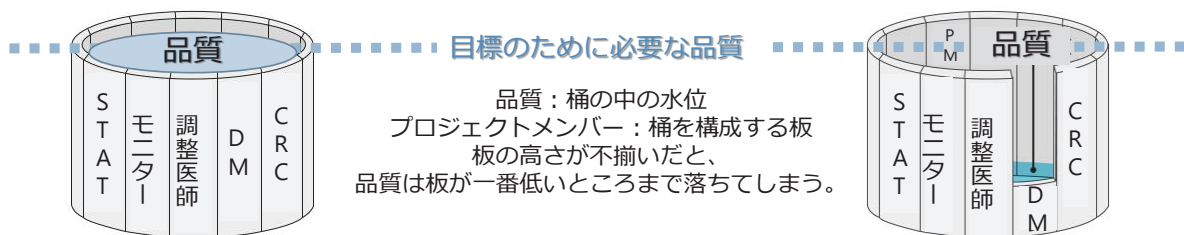
- ・ 実はRBAは特別なものではなく、日常生活でも使われている体系

9

身近な例からわかるRBAの意義と必要性(4/4)

～臨床研究では多くのプロジェクトメンバーが関わる～

メンバー間で判断や行動の基準がぶれると品質に影響する



リスクコミュニケーション

リスクとそのマネジメントに関する情報を、プロジェクトメンバー間で共有（するために、文書化して伝達）する。

ステップ5

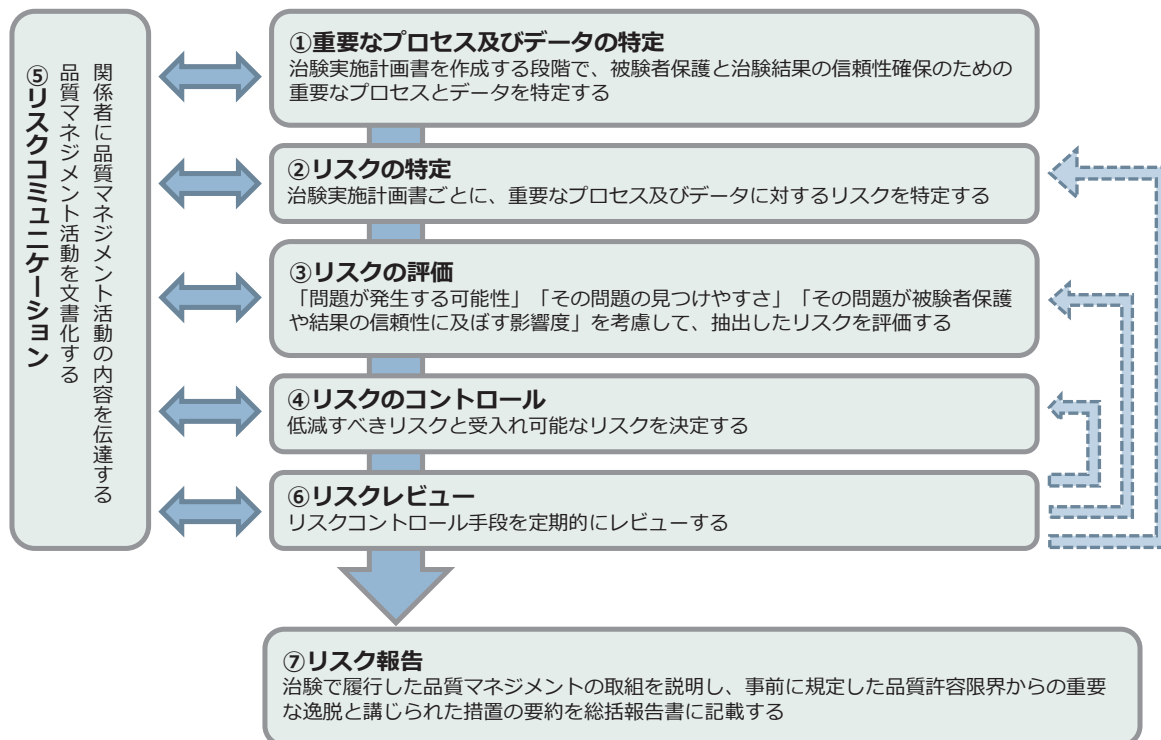
リスクに対する意識と理解の促進
リスクレビュー及び継続的な改善を促進

Point

- ・ 各担当者が履行する品質リスクマネジメント活動を文書化し、適切に伝達・共有する

10

RBAの体系（7つのステップの全体像）



本教材では、臨床研究のRBAとして 7つのステップを学びます

11

本講義（はじめに）のまとめ

本講義では以下についての全体像を学びました

- 臨床研究の品質確保におけるRBAの位置づけ、意義、必要性
- RBAの体系(7つのステップ)

以降の講義で1～7の各ステップの詳細を学びます

※ ステップ 1～7の章は「治験」を想定して作成しましたが、
基本的なRBAの考え方は試験種別を問わず共通です
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の手順を
適切に調整することが可能です



臨床研究にRBAを実装するために

RBAを正しく理解・実装するために本教材をご活用ください。

実装の際は以下のご活用を推奨します

- 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

※ 治験レベル・特定臨床研究レベル・その他研究レベル に分けて作成されています。
実施する試験・研究のレベルや体制に応じて
リスク評価の方法やタイミングを変更してご活用ください。

12

RBA実装のための取り組み

ステップ1：重要なプロセス/データの特定

作成拠点：慶應義塾大学病院

登場人物

アイコンの説明



実行責任者（Responsible）
業務を果たす責任を有する者



協議先（Consult）
決定前に相談、意見を求められる者



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



報告先（Informed）
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

試験の責任を有する者



プロジェクトリーダー

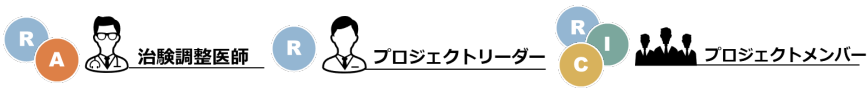
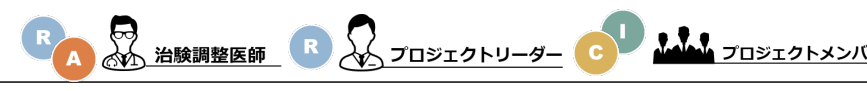
治験調整医師から依頼又は指名を受けてプロジェクトを管理する者。
プロジェクトメンバーの招集、決定事項の管理を担当する者

プロジェクトメンバー



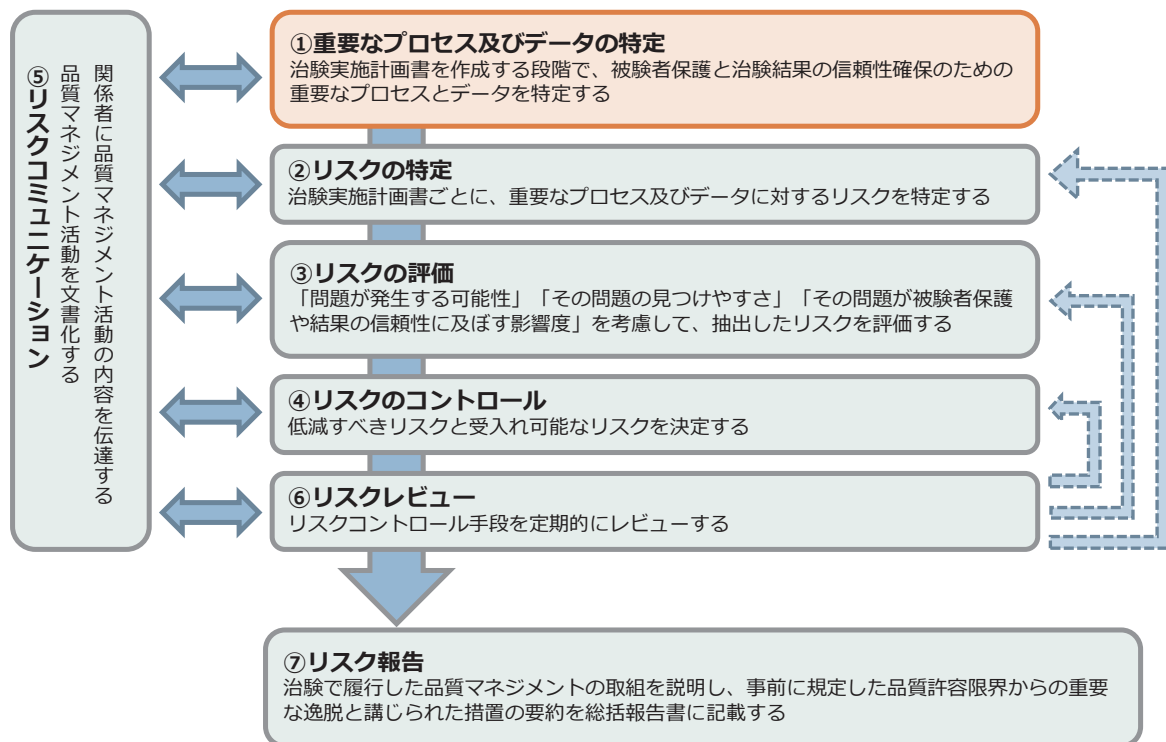
治験調整医師/治験責任医師/治験分担医師/生物統計家/モニター/データマネージャー・/CRC等

RBAにおける実施体制

プロセス		登場人物の役割
1	重要なプロセス及びデータの特定制	
2	リスクの特定制	
3	リスクの評価	
4	リスクのコントロール	
5	リスクコミュニケーション	
6	リスクレビュー	
7	リスク報告	

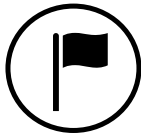
3

リスクマネジメントの全体図



4

本ステップの目的



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こと



重要なプロセス及びデータを特定するには...？

- 重要なプロセス及びデータとはどのようなものか
- 重要なプロセス及びデータを特定する意義
- 特定に必要なメンバーの設定
- 特定手順

- 本講義では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ことの意義と手順について解説します

5

本講義での達成目標



重要なプロセス及びデータの内容を理解できる

- ① 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を理解する
- ② 重要なプロセス及びデータを特定する手順を理解する

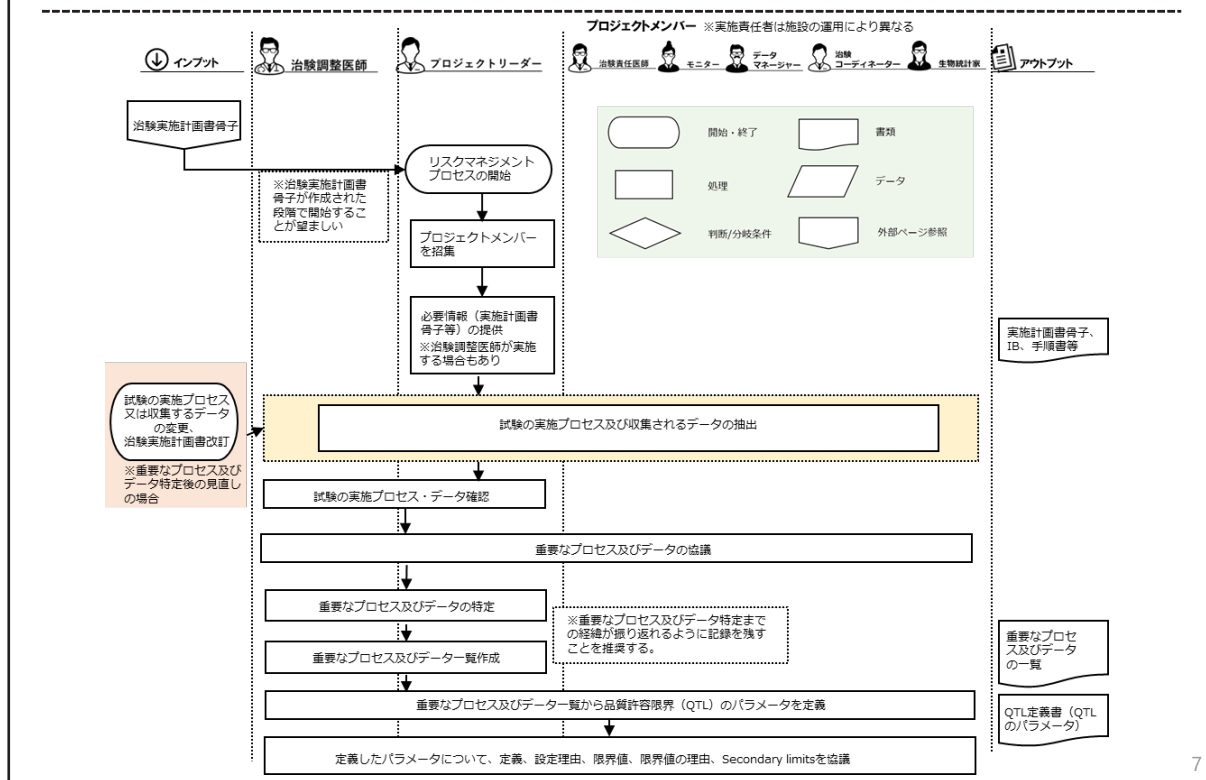
Point

- ✓ 重要なプロセス及びデータを特定する際は、試験実施計画書の設定、試験実施に関する標準業務手順書の記載等から、各々のプロセス及びデータの重要性を判断することとなる。そのため特定される内容は試験毎に異なる。

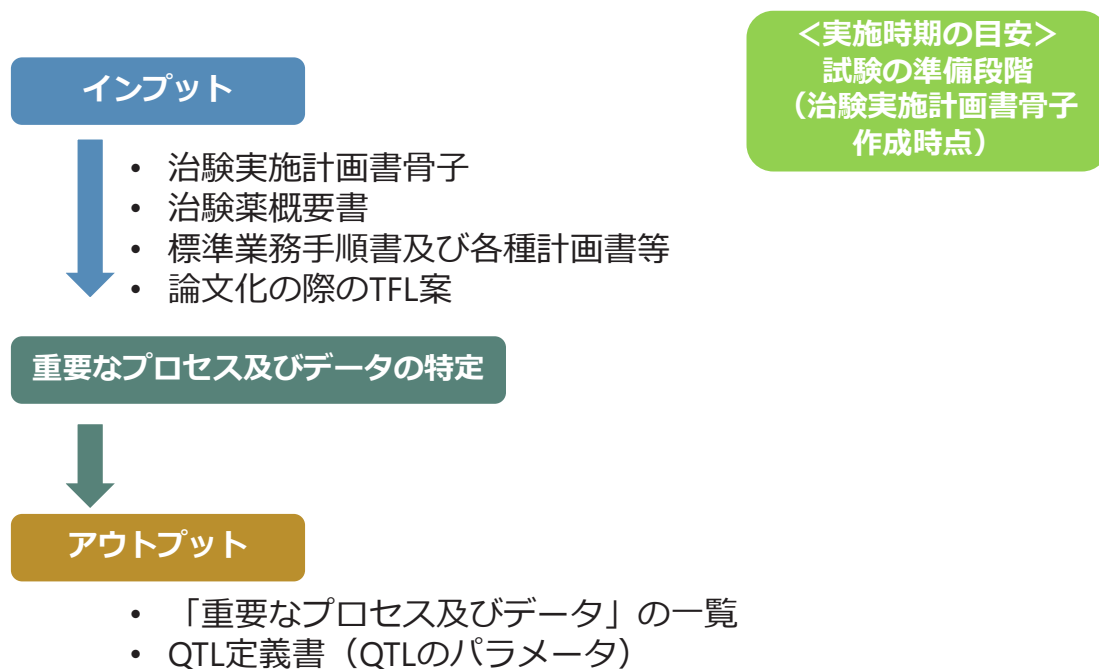


6

本ステップのフローチャート



ステップ1：重要なプロセス及びデータの特定





治験調整医師

プロジェクトリーダー

「重要なプロセス及びデータ」とは

- 臨床研究や治験においては、特に重要な柱である「**被験者保護**」及び「**試験結果の信頼性確保**」に関わるプロセス及びデータが、「重要なプロセス及びデータ」と定義されます。
- 臨床研究・治験の「重要なプロセス及びデータ」にあたる「プロセス」には、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があります。
- 臨床研究・治験の「重要なプロセス及びデータ」にあたる「データ」には、安全性に関するデータ、主要・副次評価項目に関するデータ等があります。

9



治験調整医師

プロジェクトリーダー

「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

- RBAの実践には「品質を確保すべき項目」の特定が重要である。
- 特定した「品質を確保すべき項目」に関係する「重要なプロセス及びデータ」を事前に特定することで、**RBAが効率的に実践可能**となる。

仮に、「重要なプロセス及びデータ」を特定していなければ…

準備段階において

予想されるリスクは無限にあるため、「重要なプロセス及びデータ」が特定されていない場合、考えられる全てのリスクに対して対策を立てることとなり必要以上の労力を要する。

試験期間において

準備段階で予想できなかったリスクが発生することがあるが、「重要なプロセス及びデータ」が特定されていない場合、対応の要否を議論するところから始めることとなり、必要な対策の決定や実行までに時間を要する。**その結果、被験者の安全性確保の問題、エントリーの遅延・治験期間の延長、試験全体の信頼性の損失につながる。**

10



治験調整医師

プロジェクトリーダー

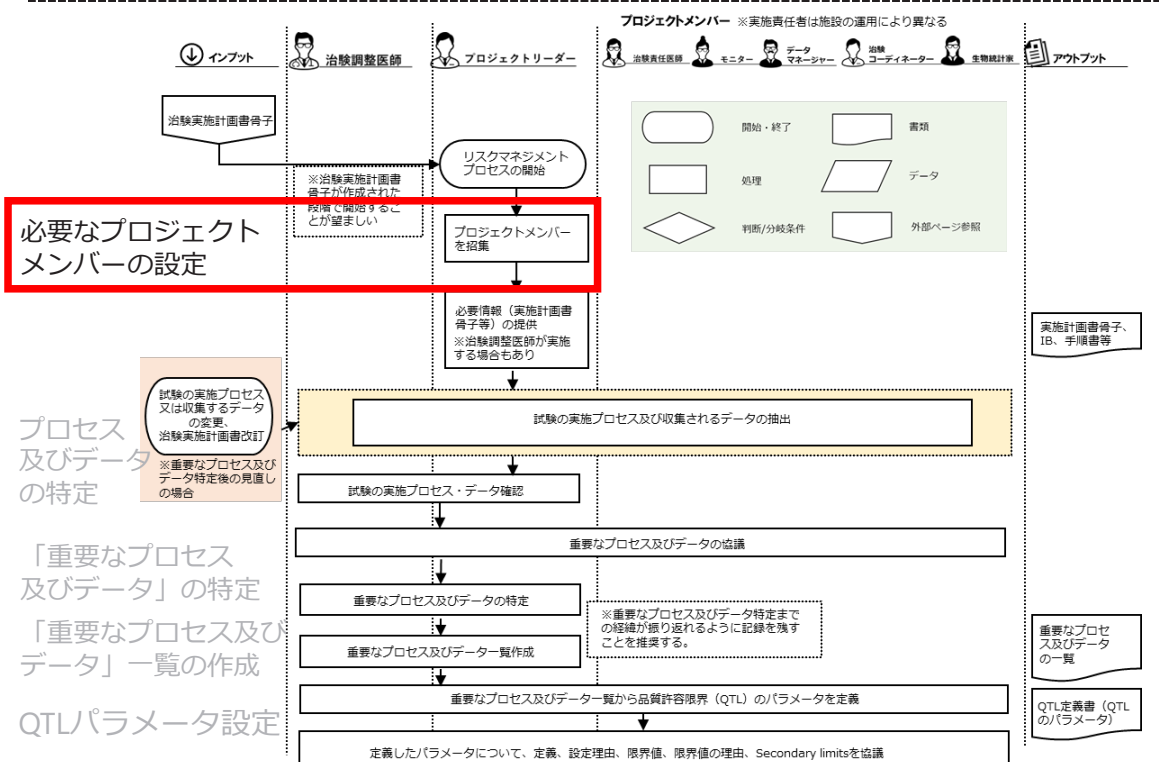
「重要なプロセス及びデータ」特定の手順

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. 治験の実施に関わるプロセス及び収集されるデータをできるだけ特定する。
3. 特定されたプロセスとデータから、「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。



11

本ステップのフローチャート①



12

「重要なプロセス及びデータ」特定の手順 1 - プロジェクトメンバーの設定 -



治験調整医師

プロジェクトリーダー

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。

【プロジェクトメンバーの例】

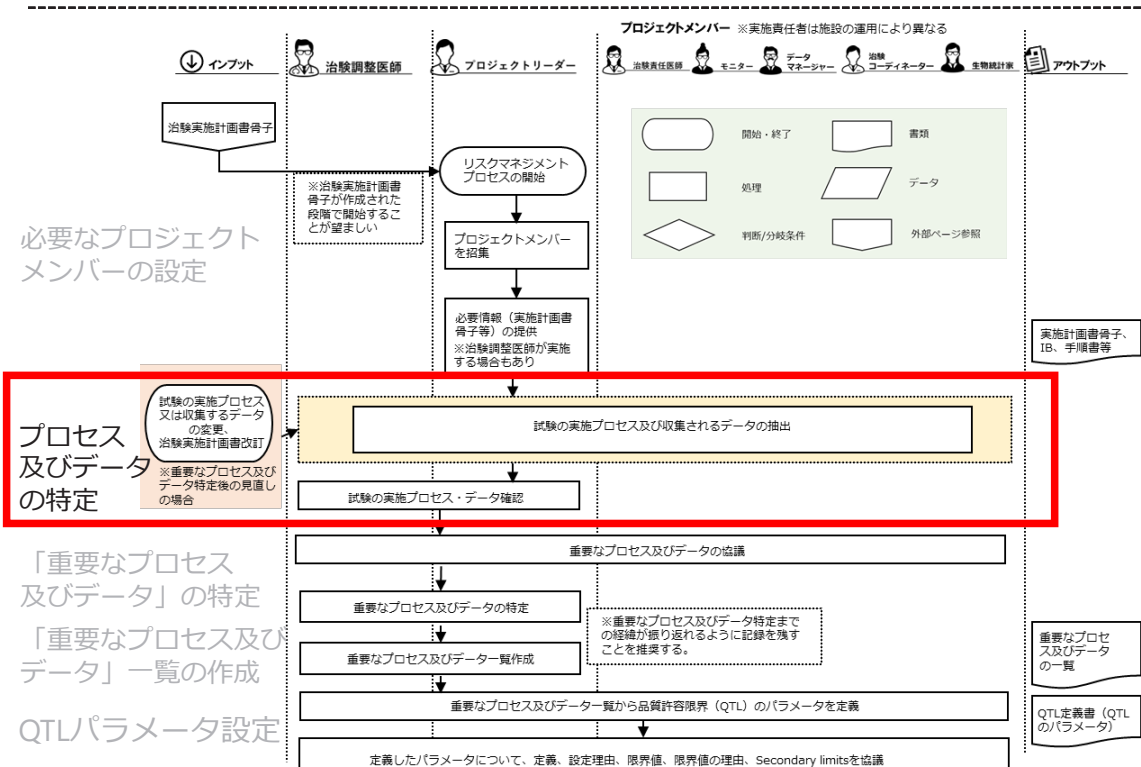
治験責任医師、治験分担医師、治験コーディネーター、統計解析責任者・担当者、モニタリング責任者・担当者、データマネジメント責任者・担当者、病棟看護師、検査スタッフ、等

【メンバー設定のポイント】

- ・各プロセスの担当者がもっとも詳細に当該プロセスを特定できる。
⇒各プロセスの担当者が含まれるようにメンバーを設定する。
- ・当該試験に対するエフォートと役職がリンクしないこともある。
⇒参加施設の状況を考慮し、適切なメンバーを設定する。

13

本ステップのフローチャート②



14



治験調整医師

プロジェクトリーダー

「重要なプロセス及びデータ」 特定の手順 2 - 治験プロセス及び収集されるデータの特定 -

2. 治験プロセス及び収集されるデータをできるだけ特定する。

【治験プロセスの例 1（症例登録に関するプロセス）】

同意取得、適格性基準の確認、原資料への記録、投与群の割付、被験者負担軽減費の支払い、等

【治験プロセスの例 2（有害事象発生時のプロセス）】

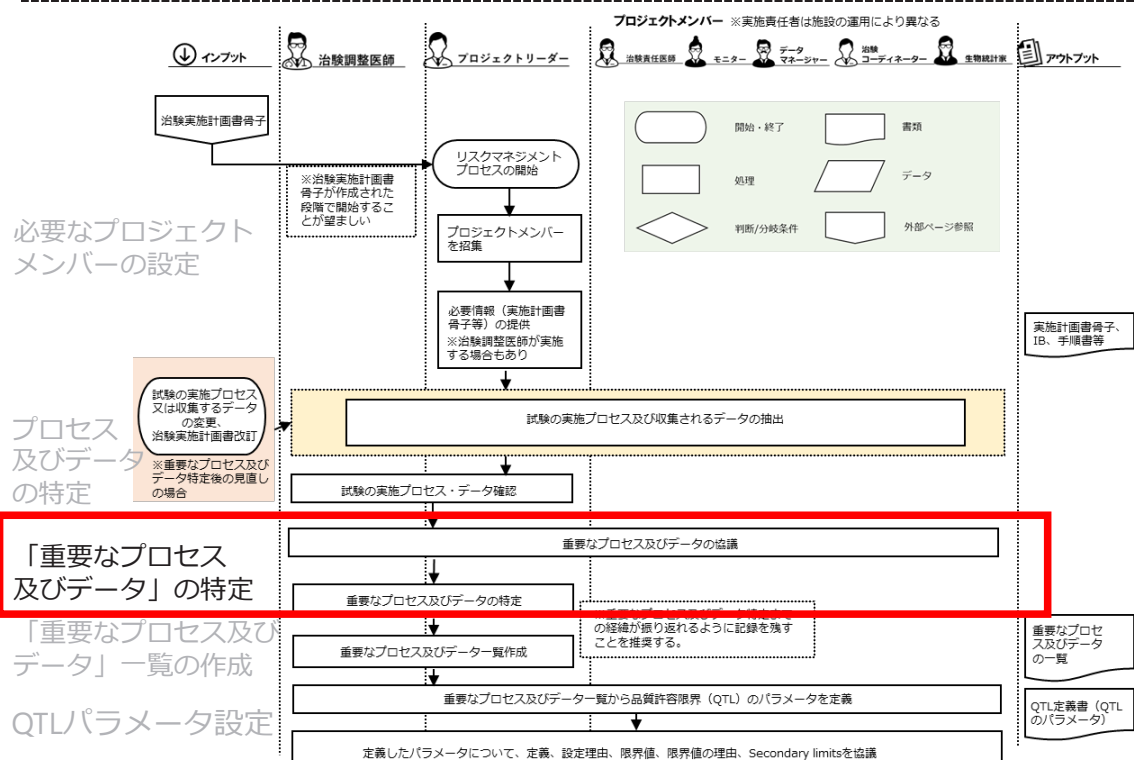
AEの聴取・記録、SAE該当性の判断、SAEへの対応・報告、転帰確認、等

【収集されるデータの例】

性別、体重、血液学的検査データ、生化学検査データ、PKデータ、心電図データ、CT/MRI画像データ（腫瘍径、等）、症状に対するアンケート記録、有害事象の記録、等

15

本ステップのフローチャート③



16

「重要なプロセス及びデータ」特定の手順3 - 「重要なプロセス及びデータ」の特定 -

3. 特定されたプロセスとデータから重要なプロセス及びデータを特定する。

例示：重要なプロセス及びデータ



試験共通の重要なプロセス及びデータ

- 重要なプロセス
 - 同意の取得
 - 適格性基準の確認
(特にリスクが高いために設定されている除外基準)
 - 盲検性の維持
 - 治験使用薬の管理
 - SAEへの対応、報告プロセス
 - SAE、中止に至ったAE、重要なAEの転帰確認 等
- 重要な安全性データ
 - SAE
 - 治療の中止に至ったAEや他の重要なAE 等

多くの試験に
共通する部分
(医療機関ごとの
標準的な部分)

特定の試験の
実施に関わらず
準備が可能

試験の都度
短期間で準備
が必要

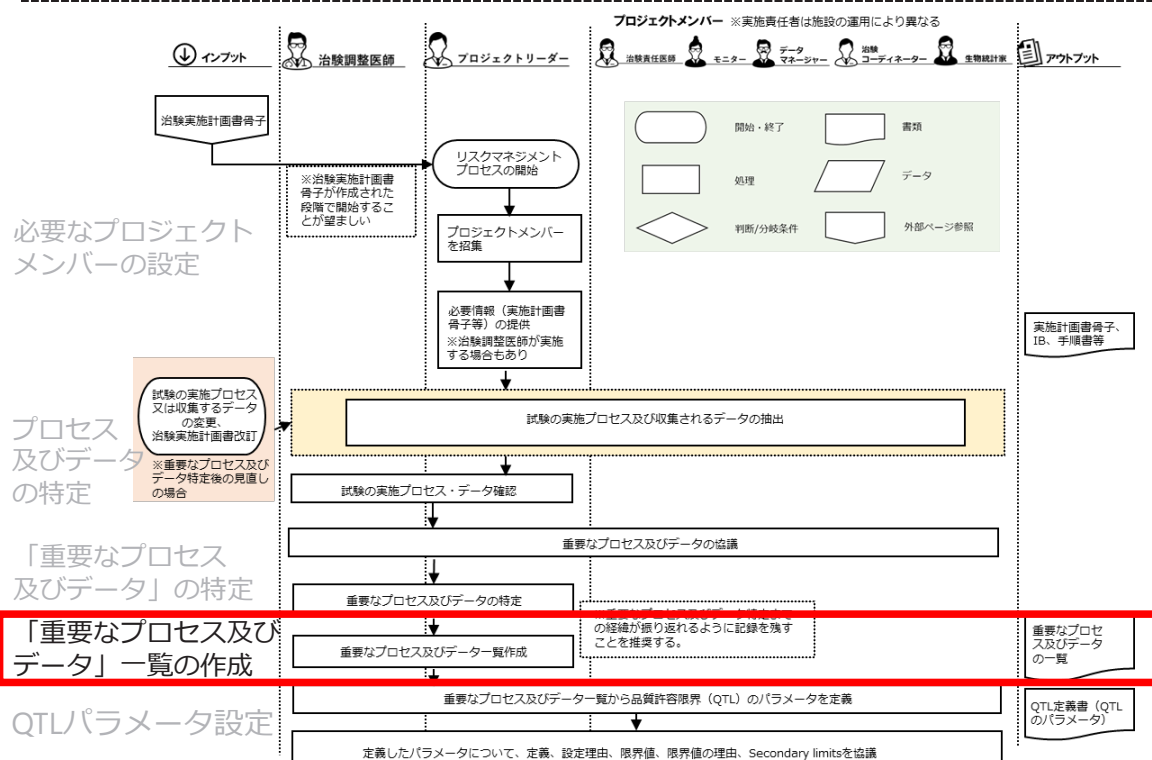
個々の試験に
特有な部分

試験特有の重要なプロセス及びデータ

- 重要な有効性データ
 - プライマリーエンドポイント、キーセカンダリーエンドポイント 等
- 重要な安全性データ
 - 過去の安全性情報から特定される重要な有害事象 等

【出典】
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
『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』

本ステップのフローチャート④



「重要なプロセス及びデータ」特定の手順4 - 一覧の作成 -

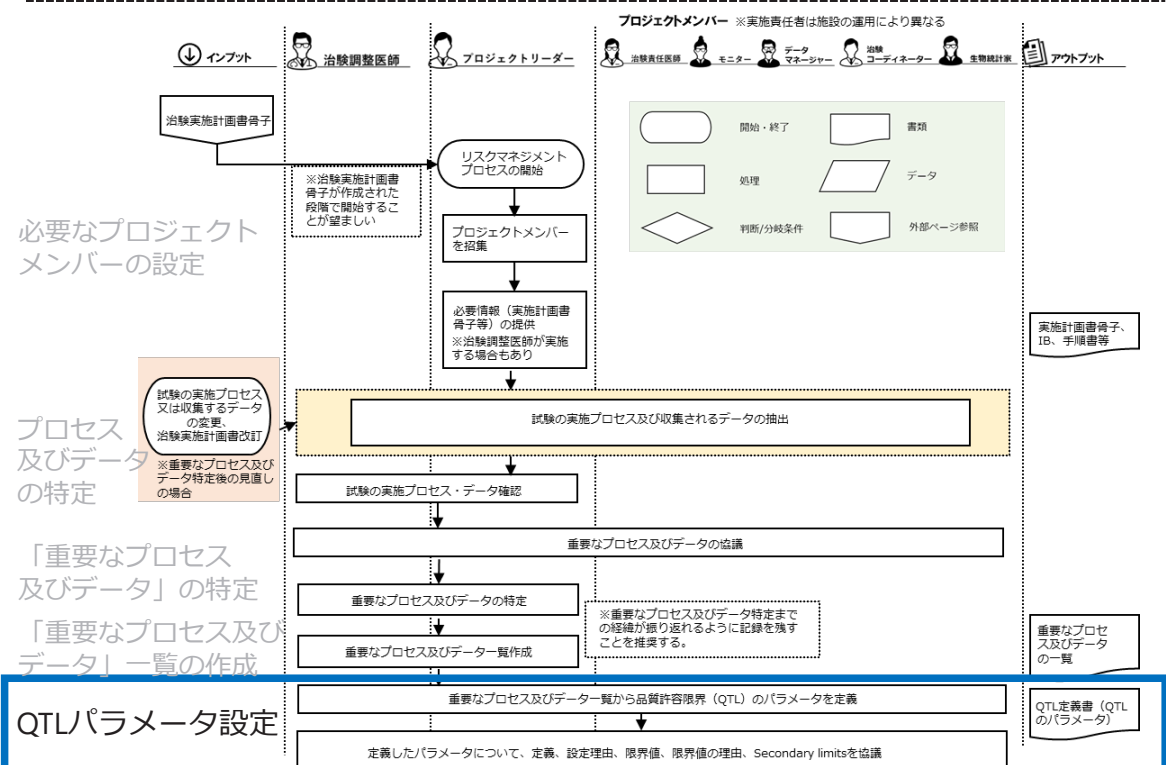
4. 「特定された「重要なプロセス及びデータ」の一覧」を作成する。

【特定された「重要なプロセス及びデータ」の一覧の例】

項目	重要なデータ	重要なプロセス	特定した根拠
IC	—	同意取得のプロセス	被験者適格基準
評価項目	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、当該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・測定手順	主要評価項目
安全性	重要な安全性データ (重篤な有害事象、試験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・測定手順 ・重篤な有害事象の報告手順	安全性評価項目

19

本ステップのフローチャート⑤



20

「重要なプロセス及びデータ」特定、その後に

QTLの定義

- 品質許容限界は“QTL”と略される。
- 品質許容限界は、当該試験において求められる品質の基準を示すものである。

QTLパラメータ設定のポイント

- 数値で表せるパラメータを設定する
- 「重要なプロセス及びデータ」を考慮して設定する

「重要なプロセス及びデータ」特定、その後に

QTLパラメータの例示

【品質許容限界のパラメータの例】 

重要なデータ	重要なプロセス	品質許容限界のパラメータ
—	同意取得のプロセス	・ 同意撤回の症例数
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、当該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・測定手順	・ 主要評価項目のデータエラー率
重要な安全性データ (重篤な有害事象、試験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・測定手順 ・ 重篤な有害事象の報告手順	・ 追跡不能症例数

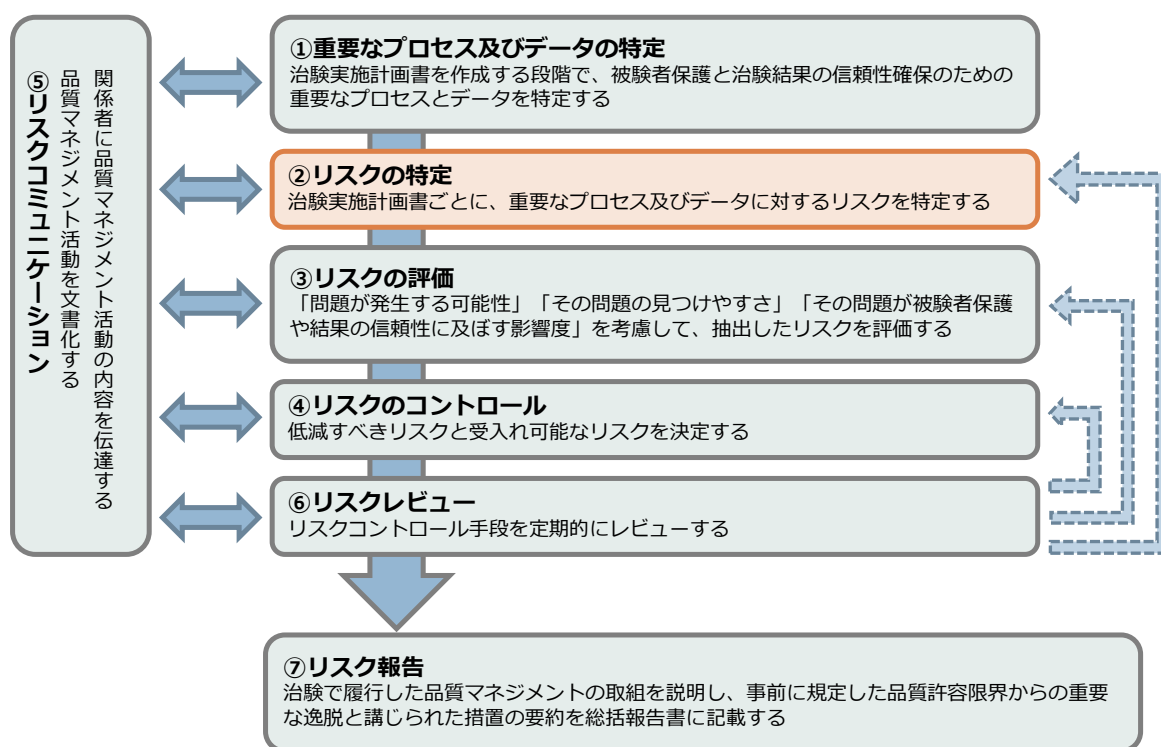
参考文献

- 薬生薬審発0705第5号令和元年7月5日
治験における品質マネジメントに関する基本的考え方
- 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、
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
- アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書
- 治験レベル（GCPLレベル） -
- Risk Based Approach実施のための説明書
- 治験レベル（GCPLレベル） -

RBA実装のための取り組み ステップ2：リスクの特定

作成拠点：名古屋大学医学部附属病院

リスクマネジメントの全体図



本ステップの目的



重要なリスクを特定することにより、治験の質を担保しつつ治験実施に伴う人的、コスト的効率化を図るための情報とすること



どのように臨床研究におけるリスクを特定するか？

- リスクを特定するために必要なメンバーを選出する
- メンバー間で「リスク」の考え方を共有化する
- 「被験者保護と治験結果の信頼性確保のための重要なプロセスとデータ」に対するリスクを検討する

- 本講義では特定された「重要なプロセス及びデータ」に対する潜在するリスクを特定するために必要な「**リスクの考え方**」について解説します

3

本講義での達成目標



重要なプロセス及びデータに対するリスクを特定できる

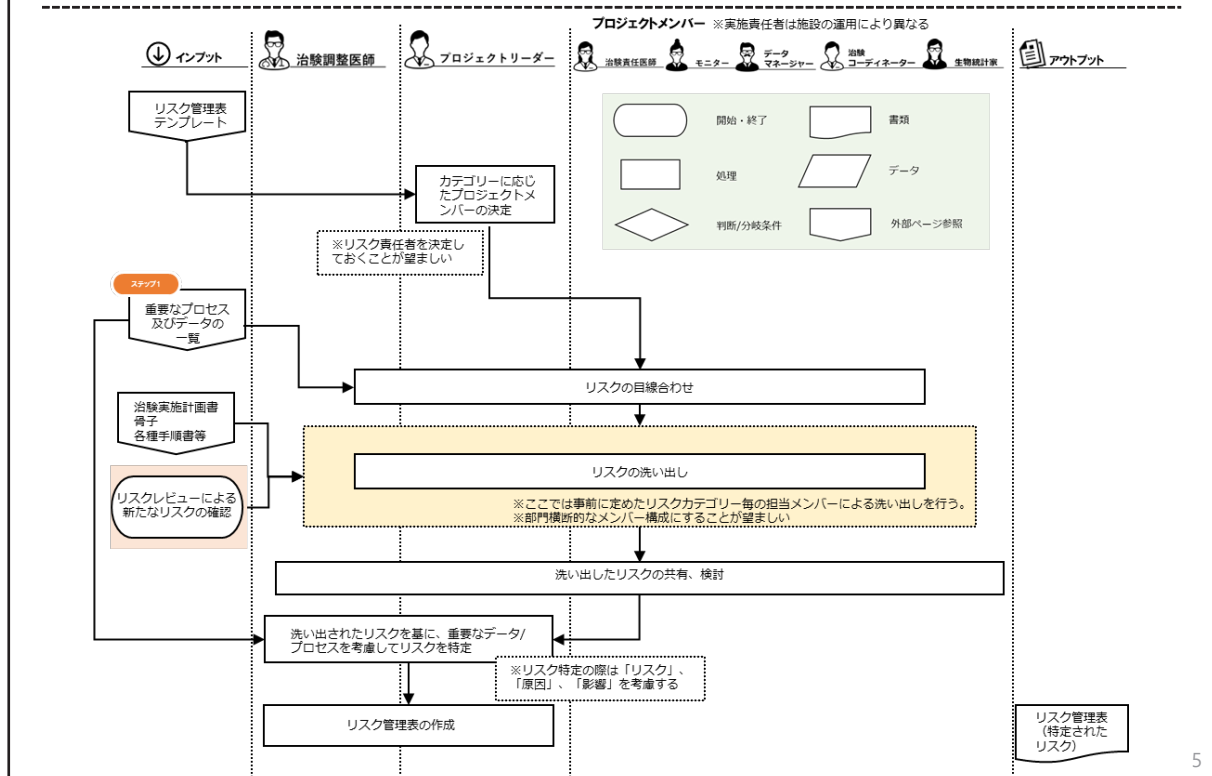
- ① プロセスおよびデータの重要性を理解した上でリスクレベルを把握し、リスクを特定できる。
- ② リスクを特定する過程として、リスク『原因』およびリスクによる『影響』を考慮することができる。
- ③ 事前に想定可能な潜在するリスク（危険性）にフォーカスをあてることができる。

Point

- ✓ データ取得あるいはデータを取得する過程には、様々な職種のスタッフが関与する。
- ✓ これらスタッフの協力により、潜在するリスクの特定がより容易となる。

4

本ステップのフローチャート



ステップ2：リスクの特定

＜実施時期の目安＞
試験の準備段階
(ステップ1終了時点)
～試験の終了

インプット

- ・ 治験実施計画書骨子、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、症例報告書の記載マニュアル
- ・ ステップ1で作成された重要なプロセス及びデータ一覧

リスクの特定

アウトプット

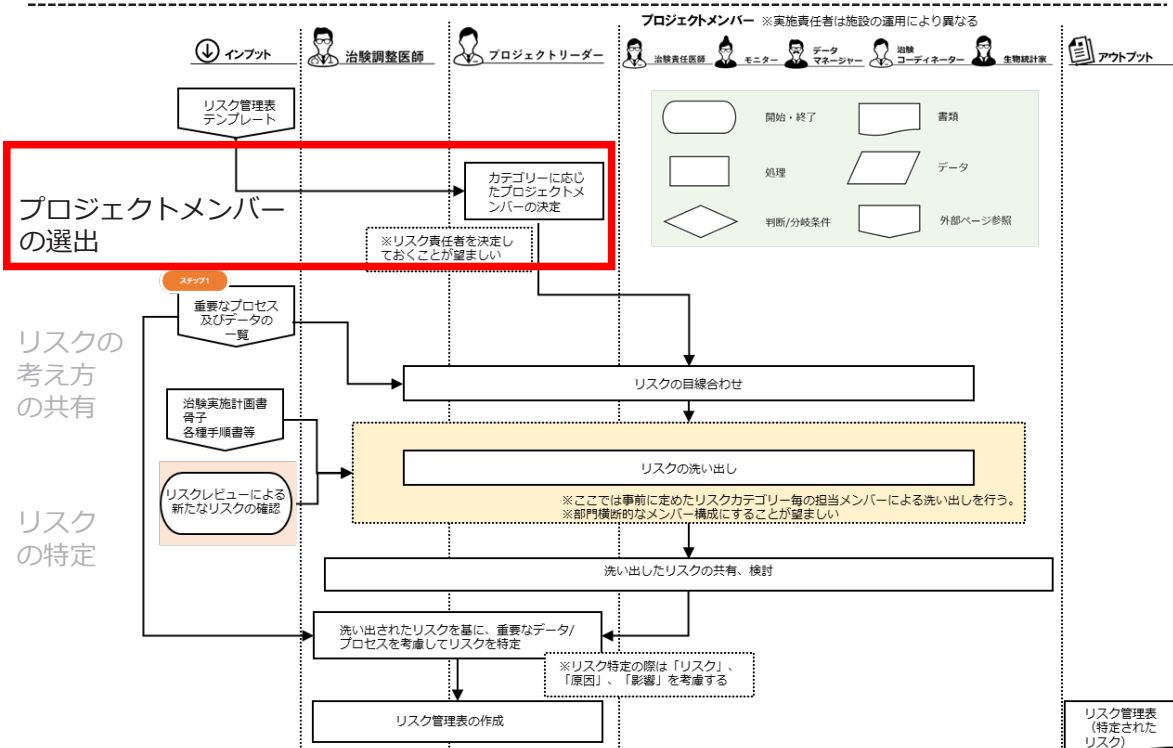
- ・ 特定されたリスク (リスク管理表)

本講義の内容（リスク特定の手順）

1. リスクを特定するためのプロジェクトメンバーの選出
2. 「リスク」の考え方を共有化する
3. 特定された「被験者保護と治験結果の信頼性確保のための重要なプロセスとデータ」に対するリスクを特定する

7

本ステップのフローチャート①





治験調整医師

プロジェクトリーダー

プロジェクトメンバーの選出



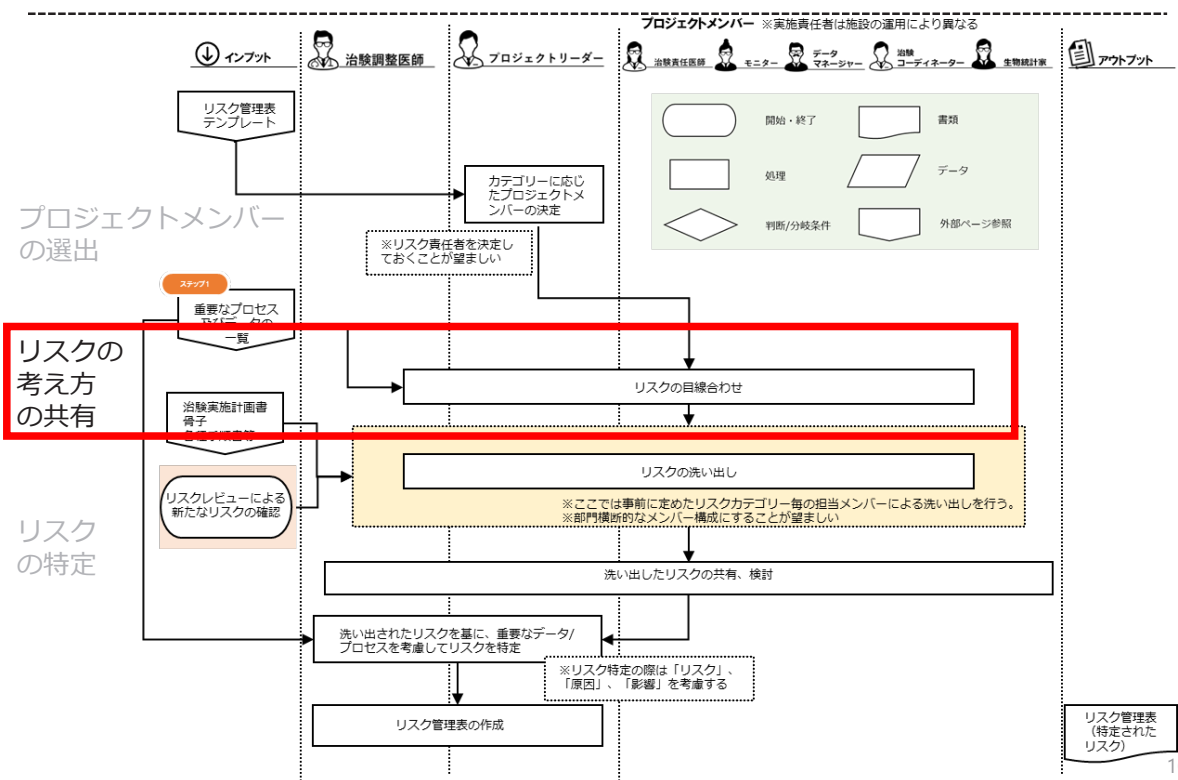
- ✓ リスクカテゴリーに応じたプロジェクトメンバーをあらかじめ決定しておく。
- ✓ 治験固有の評価・測定方法などの知識や技術などの有無も考慮して選出する

例：リスクカテゴリーごとの担当者

リスクカテゴリー	試験のフェーズ	試験デザイン・症例取扱い	試験薬	検査項目	試験で用いるシステム	安全性
担当メンバー	- 調整医師 - スタディマネジャー	- 調整医師 - スタディマネジャー - 統計解析担当者 - モニタリング担当者 - データマネジメント担当者	- 調整医師 - 責任医師 - スタディマネジャー - 治験コーディネーター	- 調整医師 - 責任医師 - スタディマネジャー - 治験コーディネーター	- 調整医師 - スタディマネジャー - 治験コーディネーター - モニタリング担当者	- 調整医師 - スタディマネジャー - 治験コーディネーター - モニタリング担当者 - 安全性情報担当者

9

本ステップのフローチャート②



10

リスクの考え方を共有する - GCPより① -



プロジェクトメンバー

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」

（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、治験使用薬の管理、治験使用薬等の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。

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。

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスより抜粋

11

リスクの考え方を共有する - GCPより② -



プロジェクトメンバー

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」

（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 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み**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。

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスより抜粋

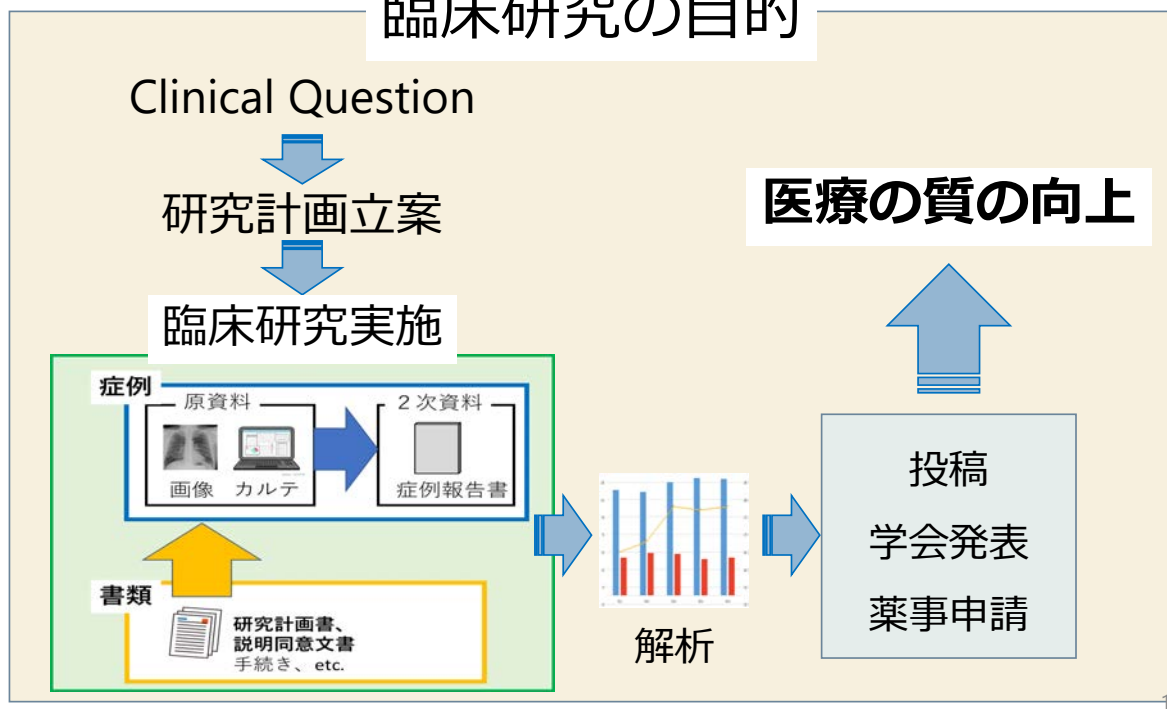
12

リスクの考え方を共有する - 臨床研究の目的は？ -



プロジェクトメンバー

臨床研究の目的



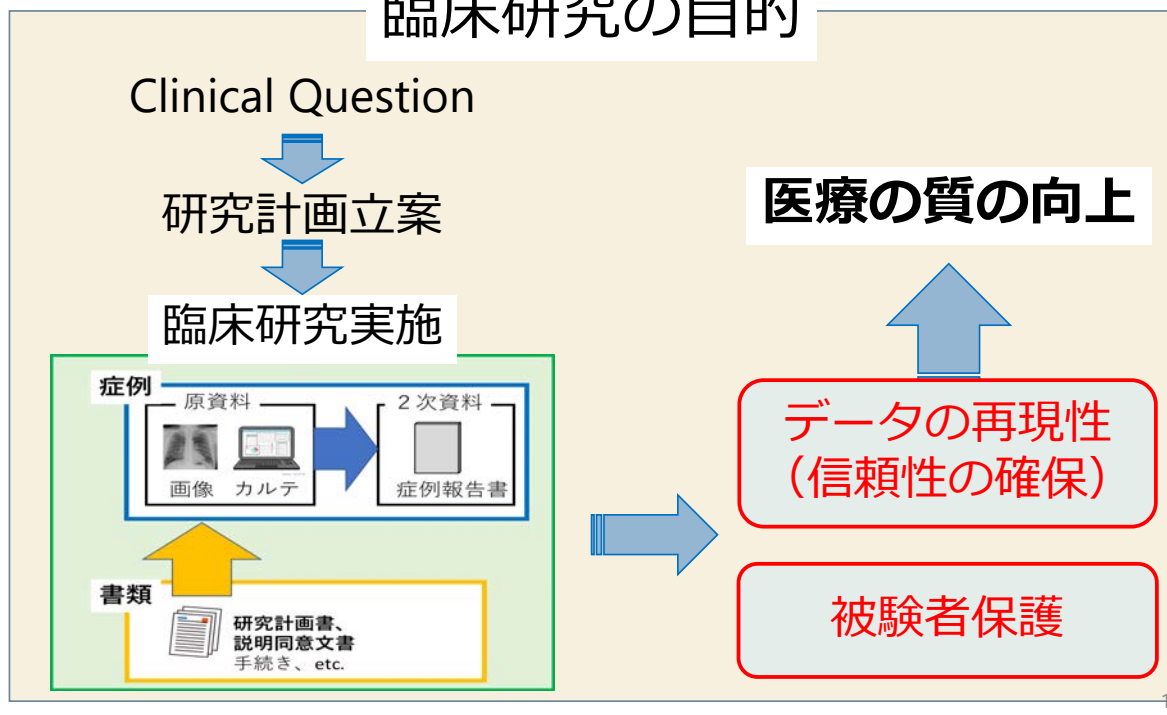
13

リスクの考え方を共有する - 目的達成に必要な要素 -



プロジェクトメンバー

臨床研究の目的



14

リスクの考え方を共有する - リスクの大きさの考え方 -



プロジェクトメンバー

- ・ 日常診療では行わない行為(治験固有の行為)は逸脱のリスクが大
- ・ 治験のOutPut (主要・副次評価項目、安全性)に影響する要因はリスクが大
- ・ 被験者の安全性確保に影響が大きい要因はリスクが大

頻度（起こりやすさ）

		小（日常診療）	大（非日常診療）		
影響 (重大性)	小			検出性 +（検出の容易さ）	
	大				

その他

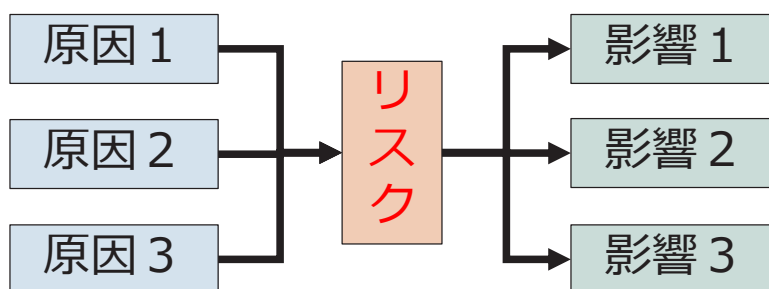
- ・ 1 例（1 件）でも発生した場合に影響が大
- ・ 少数例（少数件）では影響がないが発生例数（件数）が増加すると影響が大₅

リスクの考え方を共有する - 原因・リスク・影響の違い -



プロジェクトメンバー

リスクの原因・リスク・リスクによる影響を区別する



リスクは複数の原因により表出し、様々な影響を与える可能性がある

降圧剤の治験	血圧計の精度管理が 不十分	血圧値が正しく 測定されない	高血圧症と誤って 判断された
血圧測定医療 器具の治験	血圧計の精度管理 のマニュアルが無い	血圧計の精度管理が 不十分	血圧値が正しく 測定されない

リスクの考え方を共有する - 試験特有のリスク/共通のリスク -



プロジェクトメンバー

そのリスクが当該試験に特有のリスクか、
特定した重要なデータ/プロセスを参考にして区別する

例示：重要なプロセス及びデータ

試験共通の重要なプロセス及びデータ

- 重要なプロセス
 - 同意の取得
 - 適格性基準の確認
(特にリスクが高いために設定されている除外基準)
 - 盲検性の維持
 - 治験使用薬の管理
 - SAEへの対応、報告プロセス
 - SAE、中止に至ったAE、重要なAEの転帰確認 等
- 重要な安全性データ
 - SAE
 - 治療の中止に至ったAEや他の重要なAE 等

試験特有の重要なプロセス及びデータ

- 重要な有効性データ
 - プライマリーエンドポイント、キーセカンダリーエンドポイント 等
- 重要な安全性データ
 - 過去の安全性情報から特定される重要な有害事象 等



多くの試験に
共通する部分
(医療機関ごとの
標準的な部分)

特定の試験の
実施に関わらず
準備が可能

試験の都度
短期間で準備
が必要

個々の試験に
特有な部分

例 1)
同意の取得に関するリスク
= 試験特有ではない

※試験特有の同意ルール(代諾者
からの同意が必須など)がある場
合には、試験特有となる

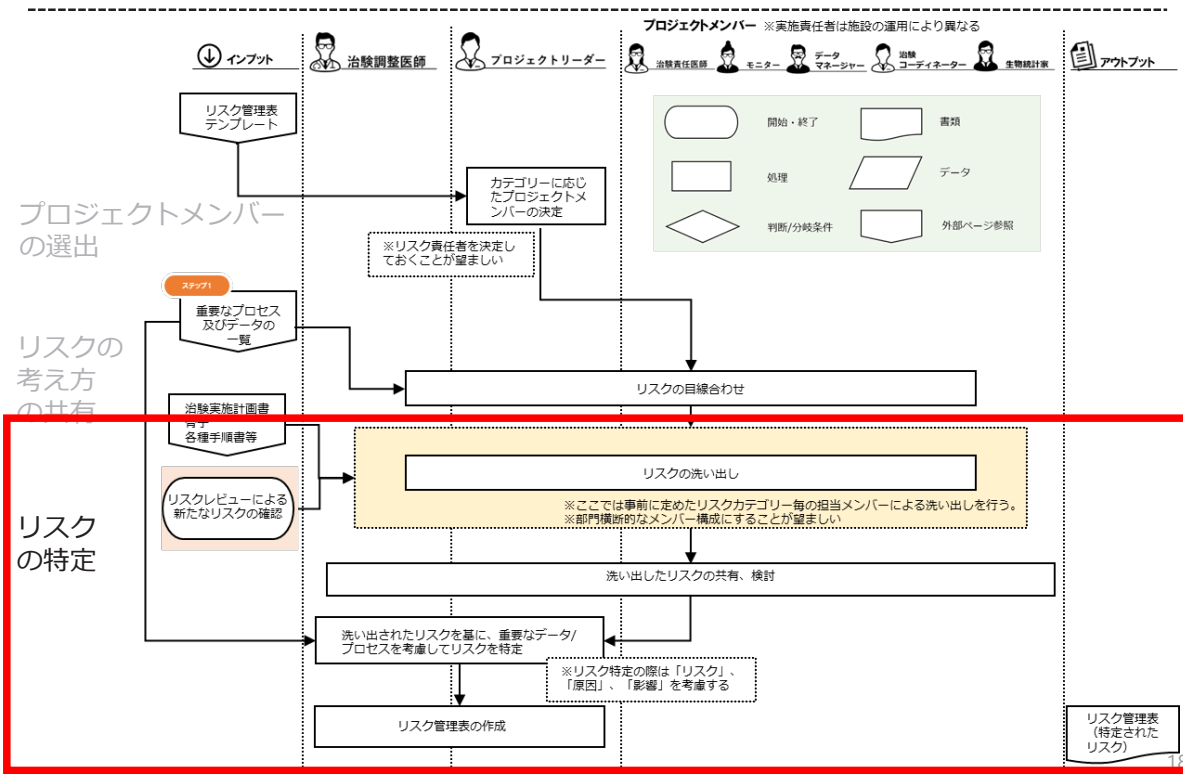
例 2)
評価者の技量に左右される
検査・調査(主要評価)の
リスク
= 試験特有

Point

試験特有のリスクは特に注意して対応する必要がある。

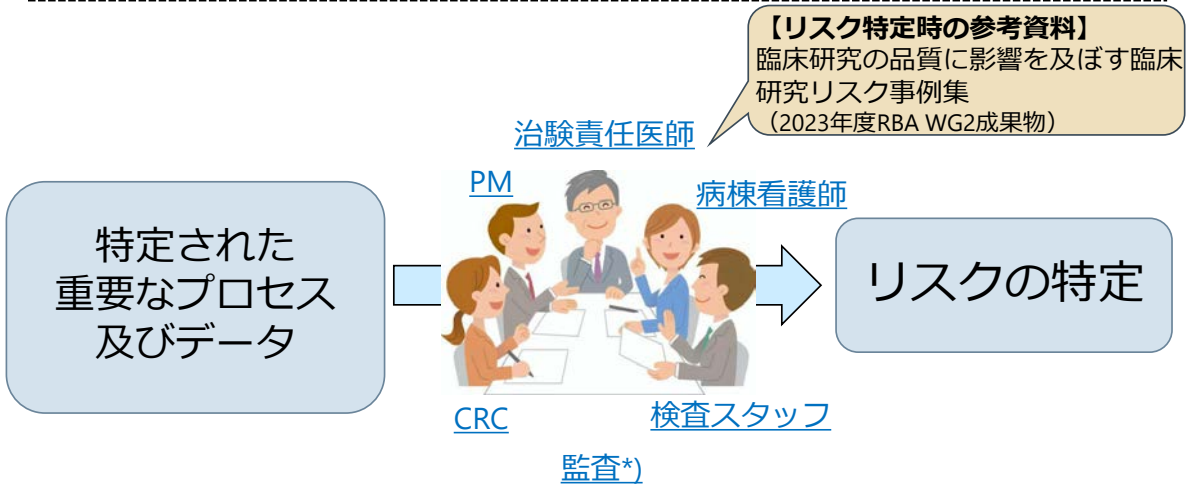
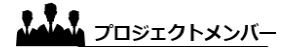
17

本ステップのフローチャート③



18

特定された「重要なプロセス及びデータ」に対するリスクを特定する



- 共有化されたリスクの考え方に基づいて、ステップ1で特定された「重要なプロセス及びデータ」に関連するリスクを主体に、リスクをリストアップして特定

*)監査部門との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。

・臨床試験におけるQMSの実装に向けた実践的な取り組み、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、一部改変

19

特定したリスクを記載したリスク管理表の例



重要なデータ	重要なプロセス	リスク事象	試験特有のリスクか	原因	影響
—	同意取得のプロセス	同意取得前に治験固有データが取得される	いいえ	治験医師の理解不足	当該症例データの不採用
有効性データ※	有効性データの収集手順	血圧値(主要評価項目)が正しく測定されない	はい	血圧計の精度管理が不十分	データがばらつくことにより有効性が実証されない

※ 主要評価項目、重要と特定された副次評価項目、当該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 など

20

ステップ2：リスクの特定 まとめ

本ステップの目的



被験者保護の観点や治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により、治験の質を担保しつつ治験実施に伴う人的、コスト的効率化を図るための情報とすること

本講義での達成目標

- 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把握し、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ことができる。

21

参考文献

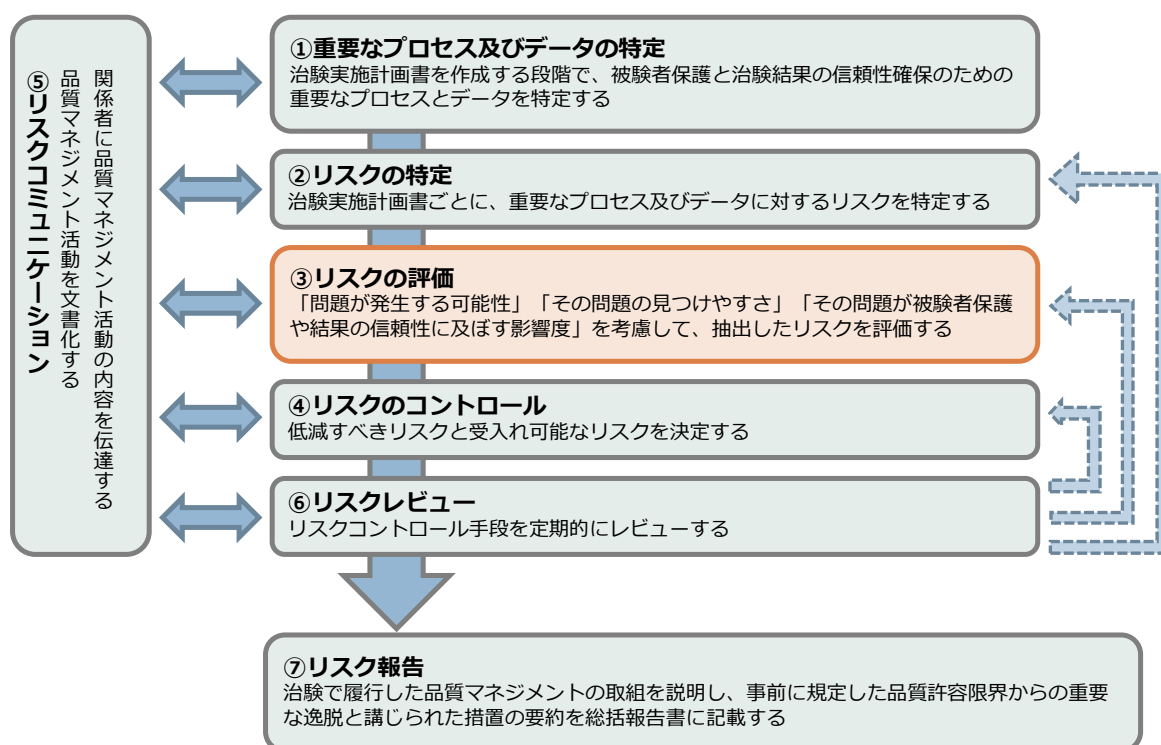
- ・ 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会、2018年7月
〔臨床試験におけるQMSの実装に向けた実践的な取り組み〕
～ケーススタディを用いた品質管理ツールの現場での活用事例～
- ・ 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会、2021年7月
今日から始める！医療機関で行う臨床試験のプロセス管理
- ・ TransCelerate BioPharma Inc., Risk Assessment and Categorization Tool
- ・ 医療技術実用化総合促進事業「RBA実装のための取組み」、2021年3月
「アカデミアにおけるRBA実装による品質マネジメントに係る監査の視点について」
- ・ 日本医師会 治験促進センター、2016年3月、
治験・臨床研究のクオリティマネジメントプランの策定に関する成果物
- ・ 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） -
- ・ Risk Based Approach実施のための説明書
- 治験レベル（GCPレベル） -
- ・ 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

22

RBA実装のための取り組み ステップ3：リスクの評価

作成拠点：東北大学病院

リスクマネジメントの全体図



本ステップの目的



治験の準備から終了までの間、各プロセスに存在するリスクについて、リスク管理表を用いて適切に評価すること



どのようにリスクを評価するか？

- ・ 特定されたリスクに対して、それぞれのリスクの影響（重大性）、頻度（起こりやすさ）、検出性（検出の容易さ）を検討する
- ・ 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

➤ 本講義ではリスク管理表で検討すべき内容と次のステップ（リスクコントロール）へつなげる成果物について解説します

本講義の達成目標



特定されたリスクについて、リスクを評価し、比較できる

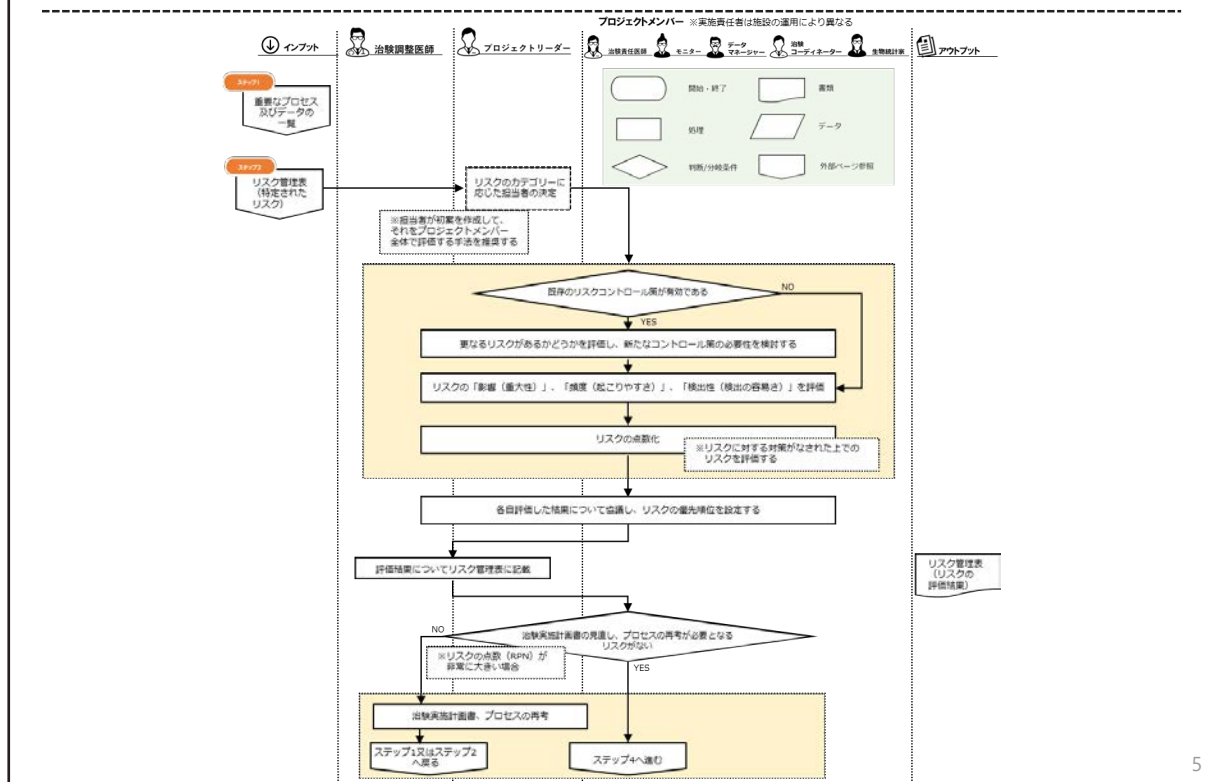
- ① リスク管理表を用いて、特定したリスクの評価を行い、以下3つの観点からリスク優先数（Risk Priority Number: RPN）を決定できる。
 - ✓ 影響（重大性）：リスクが顕在化した場合に、被験者の保護、試験結果の解釈に影響を及ぼす程度
 - ✓ 頻度（起こりやすさ）：リスクが顕在化する可能性
 - ✓ 検出性： 이슈が検出される可能性
- ② 適切なリソースを鑑み、リスク低減策を実施すべきリスクと許容するRPNのカットオフを設定することができる。

Point

- ✓ 品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結されるべきで、品質リスクマネジメントプロセスにおける労力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応すべきである。

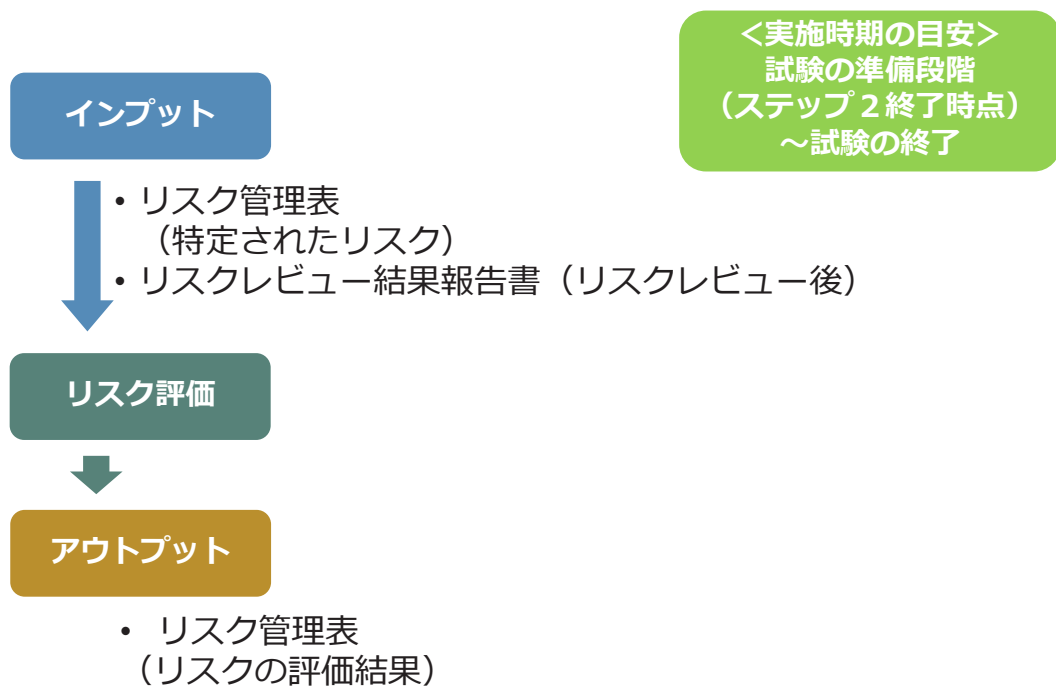


本ステップのフローチャート

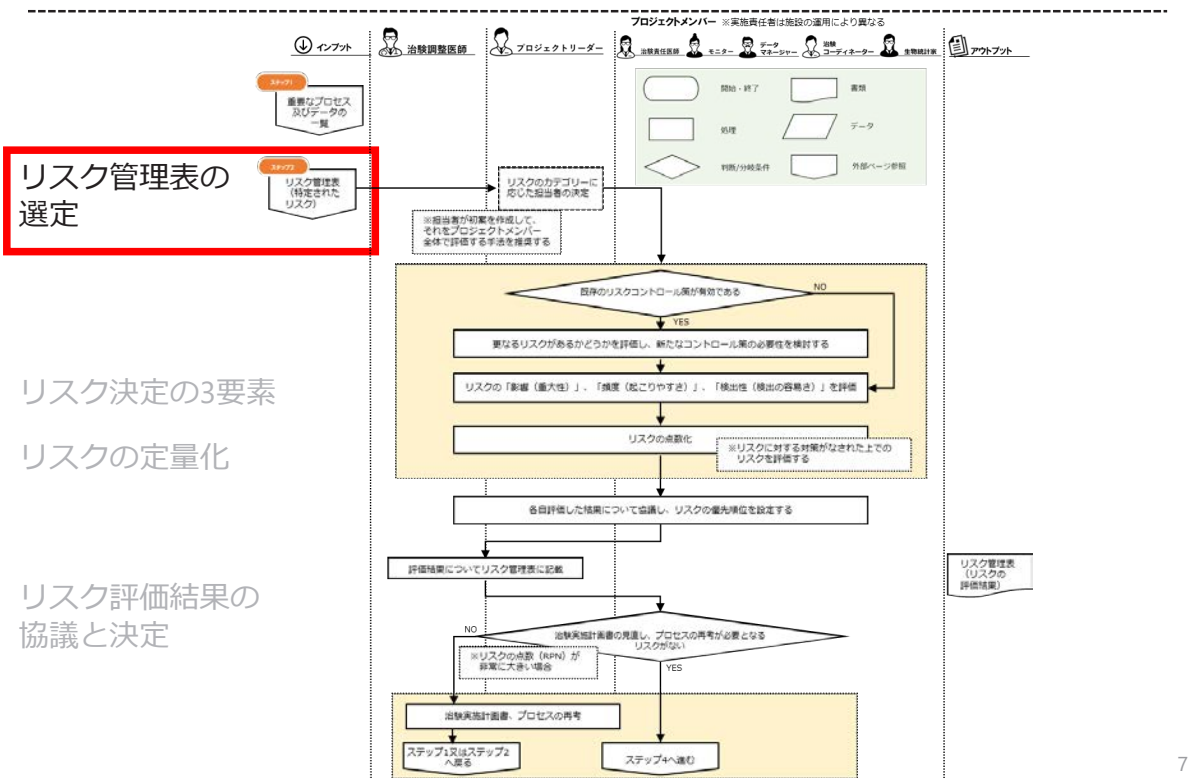


ステップ3：リスクの評価

プロジェクトメンバー



本ステップのフローチャート①



リスク決定の3要素

リスクの定量化

リスク評価結果の
協議と決定

①使用するリスク管理表の選定

プロジェクトメンバー

品質マネジメントのリスク評価として、ステップ2までに特定されたリスクについて、**リスク管理表**を用いてリスクを評価する
まず、使用するリスク管理表を選定する

リスク管理表には、いくつかの団体が公表しているものを使用可能である

例1：TransCelerate BioPharm Inc（TCBI）のRACT
（Risk Assessment and Categorization Tool）

例2：日本臨床試験学会 治験・臨床研究の実施に役立つお助けツールのリスク評価表

例3：European Clinical Research Infrastructure Network
で紹介されるRisk Assessment Tools

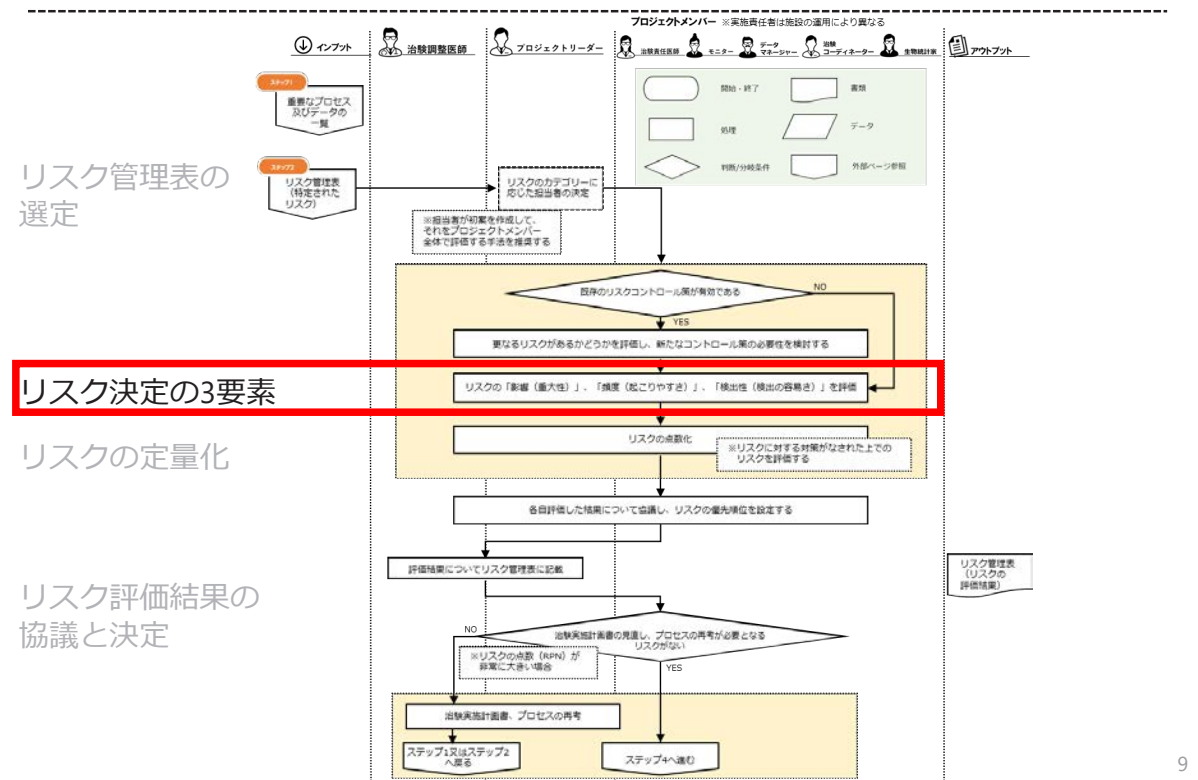
その他、本事業において作成されたリスク管理表を用いてもよいし、研究組織で独自にカスタマイズしたものを使用してもよい

※なお、本スライドでは、例1と本事業のリスク管理表について、利用方法等について説明している

リスク管理表選定時のPoint

- ・ リスクマネジメントプロセス（ステップ1～2）のアウトプットをカテゴリー化し、網羅的に評価できるようなリスク管理表を選択すると良い。
- ・ 組織で経験を積むことで、後続の研究に関してリスク管理表の適用がし易くなる

本ステップのフローチャート②



② リスク決定の3要素

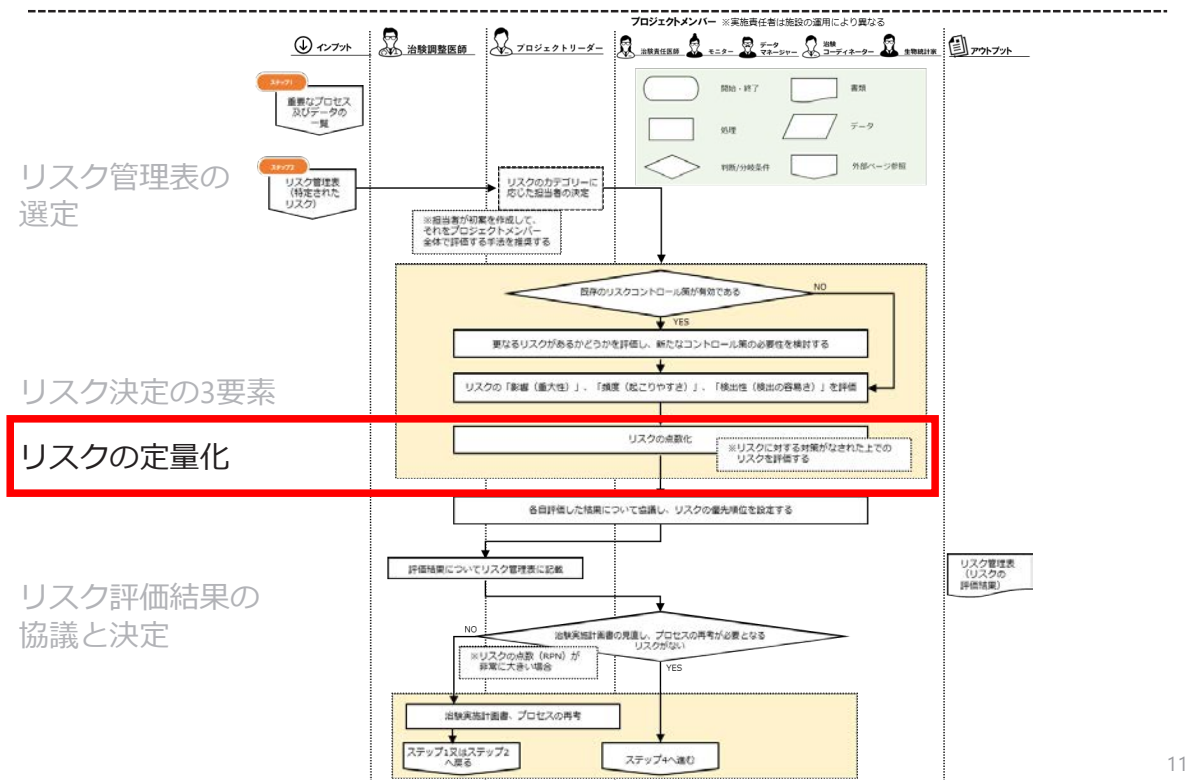


- ① 影響（重大性）：特定されたリスクが顕在化した場合、本試験への影響がどの程度であるか判断する。各リスクについては以下の観点で検討する
 - ✓ 試験のデータの完全性
 - ✓ 被験者の安全性
 - ✓ GCPの遵守
- ② 頻度（起こりやすさ）：特定されたリスクが顕在化する確率がどの程度かを判断する。
- ③ 検出性（検出の容易さ）：リスクが顕在化した際にどの程度検出しやすいかを判断する。検出性が高いほど、通常はリスクが低いことを意味する。
 - ✓ 例えば、データをリアルタイムで集中的に確認できる場合、オンサイトモニタリングでしか確認できないリスクよりも低いスコアとなる。

Point

影響（重大性）、頻度、検出性をそれぞれ数値化し、その積をリスク優先数（RPN：Risk Priority Number）として定量化する
 数値とするとときには3段階（1、5、10）、5段階（1-5）、10段階（1-10）から選択することも可能

本ステップのフローチャート③



③RPN設定時に心がけること 1 - リスクの定量化 -



- リスクの定量化は、影響、頻度、検出性について点数化し、それぞれの点数を積算したスコア（RPN）の大小を以て優先順位付けを行う。
- この際、カテゴリ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などを基に、客観的な事実に基づいて重みづけを行う。

Point

- RPNの評価結果の点数が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。リスク優先数が非常に大きい場合、即ち、当該試験の上記リスクのカテゴリがいずれにおいても高い場合には、プロトコルの見直しを含めた、プロセスの再考を検討すると良い。

リスク評価の具体例 - 点数化による評価 -



プロジェクトメンバー

- リスク評価の3項目をそれぞれ点数化（例えば大10、中5、小1とする）し、掛け合わせて点数化し、評価した場合の例

特定されたリスク	影響 (重大性) ^a	頻度 (起こりやすさ) ^b	検出性 (検出の容易さ) ^c	優先度 ^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-c：最大を10点とし、影響や程度等が高度のものほど高い点数とする。
- ・ d： $d = a \times b \times c$ で算出する。

13

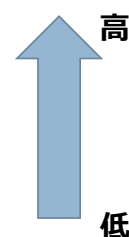
リスク評価の具体例 - レベルによる評価 -



プロジェクトメンバー

- 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

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	既存のコントロール	レベル(数値が高い方がリスクが高いと定義)			優先度
		影響 (1/5/10)	頻度 (1～5)	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	1	2	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	5	3	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	5	4	4	80

リスク評価の具体例 - カテゴリ区分による評価 - プロジェクトメンバー

- 発生頻度（高・低）、影響（大・小）の2項目に着目して評価を行う例

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	・プロトコルに妊娠/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

③RPN設定時に心がけること2 - リスクの評価基準の配点 -

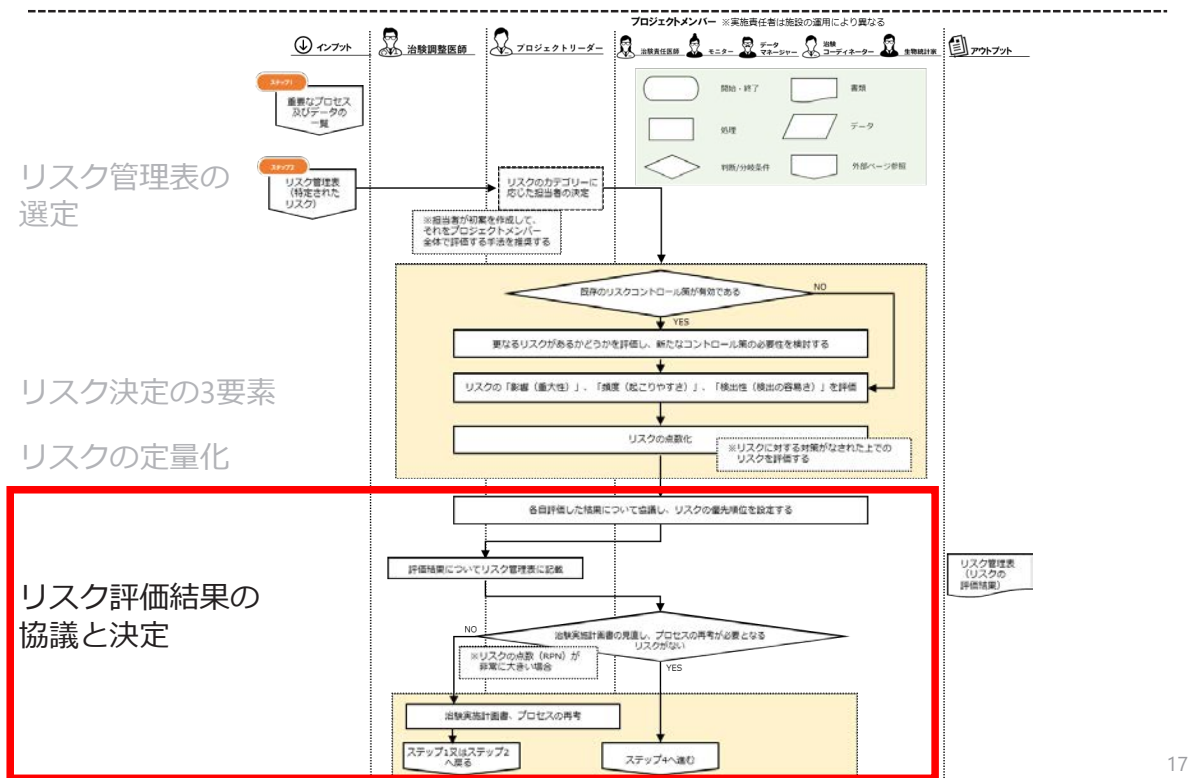


- ・リスク評価基準の配点は、各組織内で独自に作成することができる。例えば、項目によって基準の配点を変えるなど、目的に応じて変更することも可能となる。

Point

- ・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。
- ・計画段階で予想する範囲のリスクの洗い出しを行うが、この時点ですべてのリスクを特定することは困難であり、試験開始後に新たに発見されるリスクもあることや、リスクの優先度が変わることもある。
- ・例えば試験デザインの検討段階であれば、プロトコルの初稿ができた際に一度チームで検討し、さらにリスクを低減するようにプロトコルを改訂したうえで再度実施するなどが推奨される。臨床試験の実施段階でも、試験の規模に合わせて適切に頻度を定めて実施し、リスク評価がアップデートされるように設定しておくことが重要である。

本ステップのフローチャート④



④ RPN設定時に心がけること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を治験調整医師、プロジェクトリーダーを交えて協議し、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、リスク軽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。

Point

- このようにして得られたリスク評価の結果から、軽減すべきリスクと、受け入れ可能なリスクについて特定することで、リスクコントロールにおける意思決定に必要な客観的な指標として用いることもできる。点数による評価は1回のみでなく、試験デザインの検討段階、臨床試験の実施段階で定期的実施すべきである。

1:TransCelerate Bio Pharma Incの RACTを用いた場合



<https://www.transceleratebiopharmainc.com/initiatives/risk-based-monitoring/>
からダウンロード可能

カテゴリ：大分類（13項目）＋カスタム分類

Category Number	Category	Objective	Questions for Discussion	Considerations	Impact 3 point scale (blue line = category summary)	Probability 3 point scale (blue line = category summary)	Detectability 3 point scale (blue line = category summary)	Total Category Risk Score	Category Weighting 0.1 - 1.0 (summary rating only 1.0 is default)
1	Safety	Determine any known risks for subject safety	If your company has standard processes for determination of potential or identified safety risks, then this can serve as input to the overall risk category instead of below	Identified risks from the Medical Surveillance Team which have predetermined rules for determining safety risk with confirmation from the Medical Leader				#N/A	1.00
1.1	Safety		Per the Medical Surveillance Team (MST) Chair with Medical Leader confirm what is the safety risk to the subject?						
1.2	Safety		Is the compound a marketed product?					#N/A	
1.3	Safety		Is the risk greater than or less than the Standard of Care(SOC)?					#N/A	

検出性

RPN

影響

頻度

議論の助けとなる質問に対する追加的な考慮事項

プロジェクトメンバーで検討される際の質問事項

- 体系的・網羅的に検討を進めていくことが必要で、各カテゴリでの検討事項については、経験を蓄積していくことも可能

19

1:TransCelerate Bio Pharma Incの RACTを用いた場合



13のカテゴリ種別 ※カスタム運用として14以降を追加することも可能

- 安全性：被験者の安全性に関する既知のリスクを判断する
- 開発のPhase：開発のPhaseに内在するリスクを試験に反映させる
- 試験の複雑さ：試験の複雑さがどのようにリスクに影響するかを判断する
- 被験(参加)者：対象となる集団が研究のリスクを高めるかどうかを判断する
- テクノロジー：試験を完了するために必要なテクノロジー
- データ収集システム（CRF等）：データ収集方法に基づいたデータの完全性の評価
- エンドポイント：収集方法が、データの完全性に影響するかを判断する
- 組織の経験：運用をコーディネートする組織に存在するリスクを鑑みる
- 試験薬/開発薬物：試験薬管理に関連するリスクを判断する
- 試験薬の配送：試験薬配送時や配送手段のリスクを判断する
- Blinding：盲検の種類と実施体制が、研究リスクにどの程度影響するかを判断する
- 運用の複雑性：アウトソーシングが研究のリスクをどの程度増加させるか判断する
- 地理的要因：（地理的な要因により）規制や、商業上考慮すべきリスクを判断する

20

2:日本臨床試験学会のお助けツールを用いた場合



プロジェクトメンバー

https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.j-sctr.org%2Ftools%2Ffiles%2Frisk_checklist.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK

からダウンロード可能

- 「リスク分析表」「リスク評価表」「ICH-GCP適合性（実施計画書）」「ICH-GCP適合性（同意文書）」「ICH-GCP適合性（試験薬概要書）」の5つから構成されている
- リスク評価については、「リスク分析表」「リスク評価表」を用いてリスク評価を実施しながら、プロトコル、同意文書、試験薬概要書については、必要項目が網羅されているかチェックすることが可能
- リスク評価表で、該当する項目をピックアップしながら、リスク分析

リスク分析・対策計画表									
N.O.	リスク事象	発生頻度 高・低	影響 大・小	原因	対応者	予防対策	発生時対策	トリガー・ポイント	

臨床研究リスク評価チェックリスト									
分類	リスク評価の観点			リスク-低		リスク-中		リスク-高	
適用不可									
安全性	被験物の安全性(承認有無)	○市販品である	○適応外であるが市販品	○承認である	○被験物による重大な有害作用などが知られている、あるいは力めてに適用する	○標準的な治療	○併用治療のリスクは低い	○併用治療との相互作用等のリスクが高く、注意を要する	○併用治療の早期フェーズである
安全性	被験物の安全性(有害作用)	○低い	○標準的な治療	○併用治療のリスクは低い	○併用治療との相互作用等のリスクが高く、注意を要する	○併用治療の早期フェーズである	○承認を目指す試験である		
安全性	治療の位置づけ	○標準的な治療	○併用治療のリスクは低い	○併用治療との相互作用等のリスクが高く、注意を要する	○併用治療の早期フェーズである	○承認を目指す試験である			
安全性	併用する治療について	○併用する治療はない	○併用治療のリスクは低い	○併用治療との相互作用等のリスクが高く、注意を要する	○併用治療の早期フェーズである	○承認を目指す試験である			
研究実施	研究の相	○併用する治療はない	○併用治療のリスクは低い	○併用治療との相互作用等のリスクが高く、注意を要する	○併用治療の早期フェーズである	○承認を目指す試験である			
研究実施	研究の種類	○併用する治療はない	○併用治療のリスクは低い	○併用治療との相互作用等のリスクが高く、注意を要する	○併用治療の早期フェーズである	○承認を目指す試験である			



プロジェクトメンバー

AMED令和5年度医療技術実用化総合促進事業

3:「Risk-based approach 実装のための取り組み」成果物の利用

- リスク事例集の策定に際しイメージした臨床研究のレベル（右図）

➤ 治験レベル：

- 薬機法、省令GCP、ICH-GCPに従って実施される医薬品、医療機器の治験レベルの臨床研究（試験）

➤ 特定臨床研究レベル：

- 臨床研究法で定義された特定臨床研究のレベル（臨床研究法の臨床試験実施基準遵守義務試験、臨床試験実施基準遵守努力試験）

➤ 指針下臨床研究レベル：

- 薬機法、臨床研究法（特定臨床研究）に該当しないレベルの、医薬品、医療機器、手術・手技の臨床研究

	大	中	極小
予算：	大	中	極小
要員：	大	小	極小
アウトソース	多	中	個人
プロセス：	多	中	小
	治験レベル (GCP下)	特定臨床研究 レベル (臨床研究法下)	指針下臨床研究 レベル (指針下)
薬機法 省令GCP 医療機器GCP 再生医療法 再生医療GCP 先進医療B ICH E6(R2) GCP			
臨床研究法 — 遵守義務 — 努力義務			
生命・医学系指針 — 介入研究			

ワーキンググループ（WG）2資料より引用

Point

- WG1では治験、特定臨床研究、指針下臨床研究のそれぞれに適した手順書、説明書を作成しており、リスク管理表の記載例を含む様式を作成している。
- 目的に合った手順、様式を利用し、参考にすること。



AMED令和5年度医療技術実用化総合促進事業

3: 「Risk-based approach 実装のための取り組み」 成果物の利用

- 本事業で作成した手順書説明書に従い、RBAの7つのステップを実施する際に活用できる各種様式をまとめた。
 - “アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書”関連様式集
- 「IQRMP」「メンバーリスト」「論文TFL案」「重要なプロセス及びデータ一覧・記載例」「リスク管理表・記載例」「QTL定義書・記載例」「Issue Tracking Log」の様式のうち、目的に応じて利用することが可能である。

リスク管理表						
		作成日: 20XX/XX/XX				
項目	リスクNo.	リスクの特定		リスクの評価		
		特定したリスク	試験特有かどうか	影響(重大性)	頻度	検出性
1 IC	1-1					0
1 IC	1-2					0
1 IC	...					0
2 安全性	2-1					0

※関連様式集
リスク管理表
(一部抜粋)

Point

- 様式集を利用・工夫することにより大きな実施組織、小さな実施組織でもリスク評価に活用することは可能である。
- 様式集を参考に、臨床研究を行う施設・拠点で、自らの組織に適するリスク評価表を改定・作成して使用する。

23



AMED令和5年度医療技術実用化総合促進事業

3: 「Risk-based approach 実装のための取り組み」 成果物の利用

- 各試験レベルのリスク事例について、臨床研究固有のリスクと実施体制・システムのリスクに大別して整理した。また、リスク分類を“アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書”関連様式集（リスク管理表）の分類と可能な範囲で合わせた。

➤ 「臨床研究の品質に影響を及ぼす臨床研究リスク事例集」

- ① 「治験レベル」
- ② 「特定臨床研究・指針下臨床研究レベル」

- 令和3年度（2021年）本事業WG2成果物として公開したリスク評価表見本を改訂し、リスク事例集として整備した。
- 本事例集を参考に検討事項や考慮事項などを踏まえて、洗い出されたリスクを評価および検討することが可能。

なお、TransCelerate RACT、JMACCTリスク評価表の一部を参考としたが、国内アカデミアでの利用を想定し、本WG独自の観点での検討を加えたため、TransCelerate RACT、JMACCTリスク評価表とは異なる内容となっています。このリスク事例集についてのご質問は本WGへお願いします。TransCelerate、日本臨床試験学会へのお問合せはご遠慮ください。

Point

- リスク事例集を参考にすることにより治験レベル、特定臨床研究レベル、指針下臨床研究レベルでのリスクレベルの概要を把握することが可能である。

24

⑤ リスク評価の見直しのタイミング



プロジェクトメンバー

- ・ 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に該当するイシューが確認された場合
- ・ 研究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 etc…

Point

- ・ 必要に応じて、ステップ②「リスクの特定」から見直しを行う。
- ・ 一度実施したら終わりではなく、継続してリスクを評価していくことが、試験の効率化、プロジェクト全体の効率化につながる。

25

ステップ3：講義まとめ

☑ ステップ3：リスク評価

- ① リスク管理表の構成要素を理解する
- ② 適切なリスク評価を行う



リスク管理表の取り組みは、部門横断的かつ機能的に行うことが必要

☑ リスク管理表の運用の継続

研究実施中も、継続的にリスク管理表を見直し、リスクトレンドを計測していくことで、リスク軽減策や、リソースの効率配分を継続する。

26

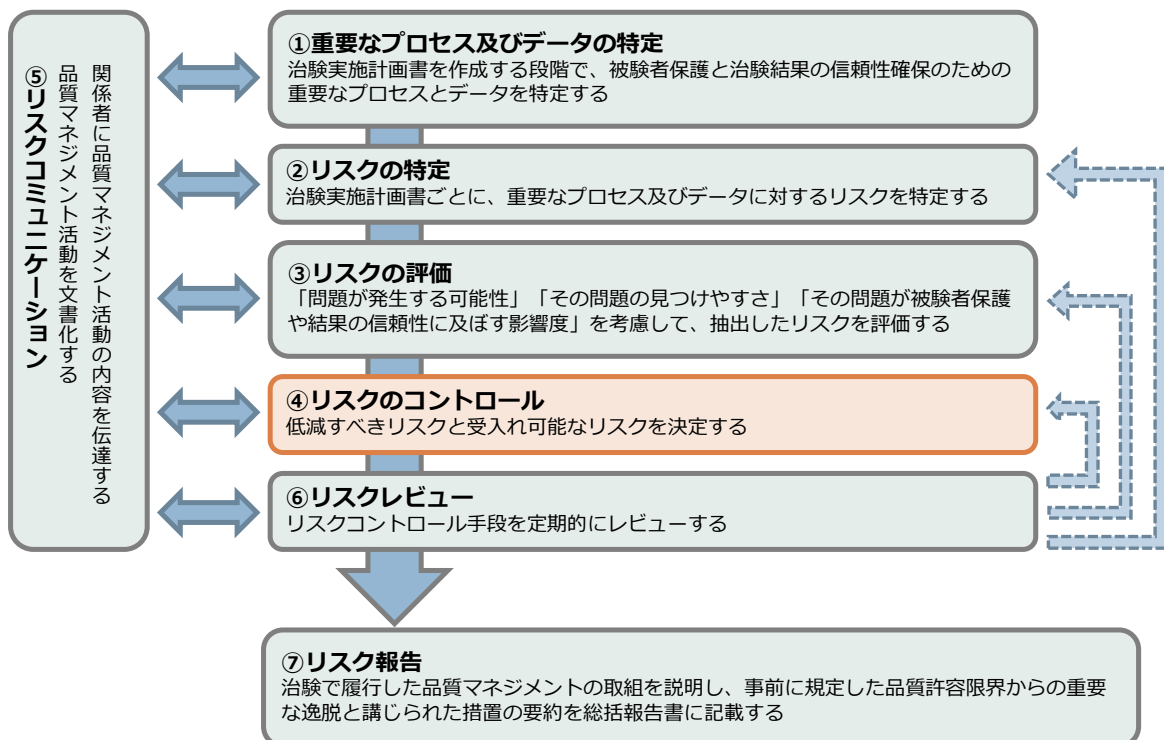
参考文献

- 薬生薬審発0705第5号令和元年7月5日
治験における品質マネジメントに関する基本的考え方
- TransCelerate BioPharma Inc., Risk Assessment and Categorization Tool
- 一般社団法人 日本臨床試験学会 治験・臨床研究の実施に役立つお助けツール
- 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
〔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～
- 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
- アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書
- 治験レベル（GCPLレベル） -
- Risk Based Approach実施のための説明書
- 治験レベル（GCPLレベル） -

RBA実装のための取り組み ステップ4：リスクコントロール

作成拠点：国立がんセンター東病院

リスクマネジメントの全体図



本ステップの目的



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



どのようにしてリスク低減（コントロール）の手順を示すか？

- ・ リスク評価の結果から低減すべきリスクを決定する
- ・ リスクに対する低減策を検討する
- ・ リスク指標（Risk Indicator）と閾値を設定する



リスク管理表へ記載する

➤ 本講義ではリスクをコントロールするための手順について解説します

3

本講義での達成目標



以下の内容を理解することができる

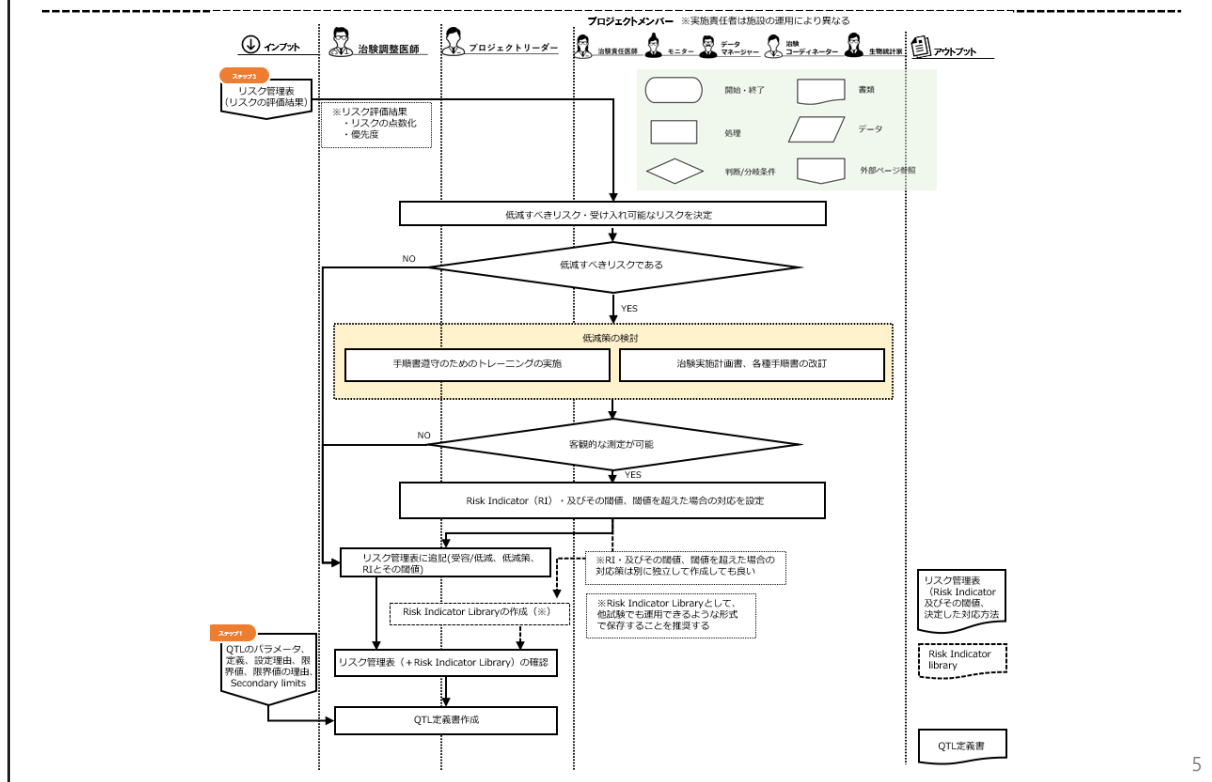
- ① リスクコントロールの考え方を理解する。
- ② リスクをコントロールするための手法、文書について理解する。
- ③ 品質許容限界を試験開始前に設定することの重要性を理解する。

Point

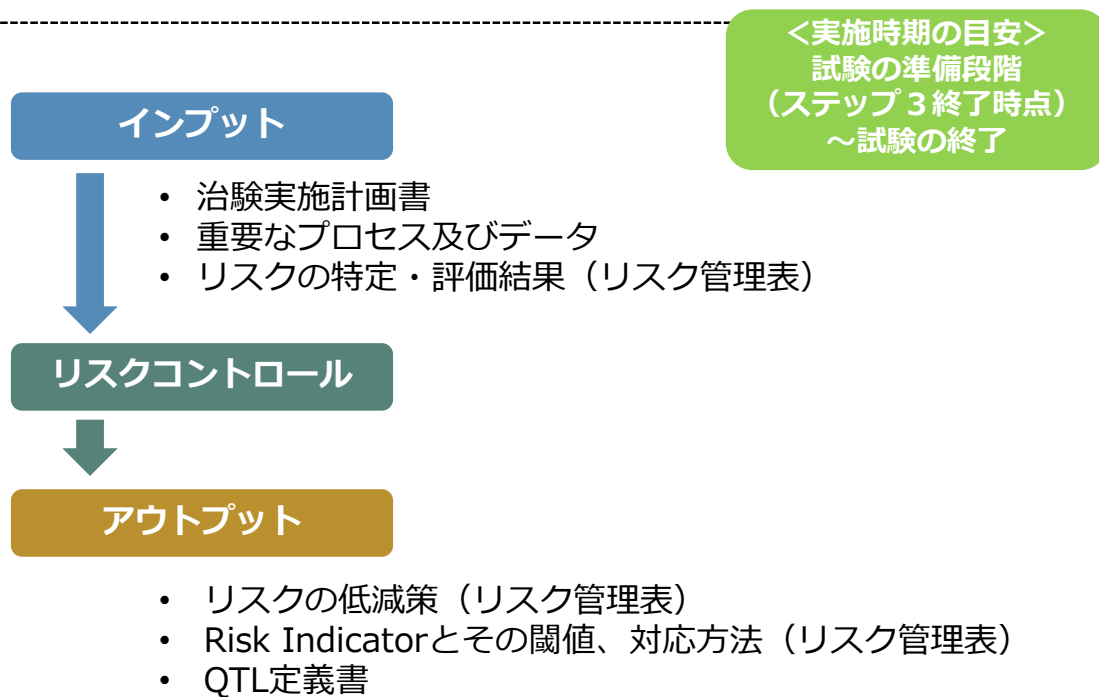
- ✓ リスクの低減策はリスクの重要性に見合ったものとし、リスクが受け入れ可能なレベルになるよう検討する。
- ✓ 完全に取り除くことができないリスクがあることに留意する。

4

本ステップのフローチャート



ステップ4：リスクコントロール



本ステップに関連する通知

(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。

薬生薬審発0705第5号令和元年7月5日

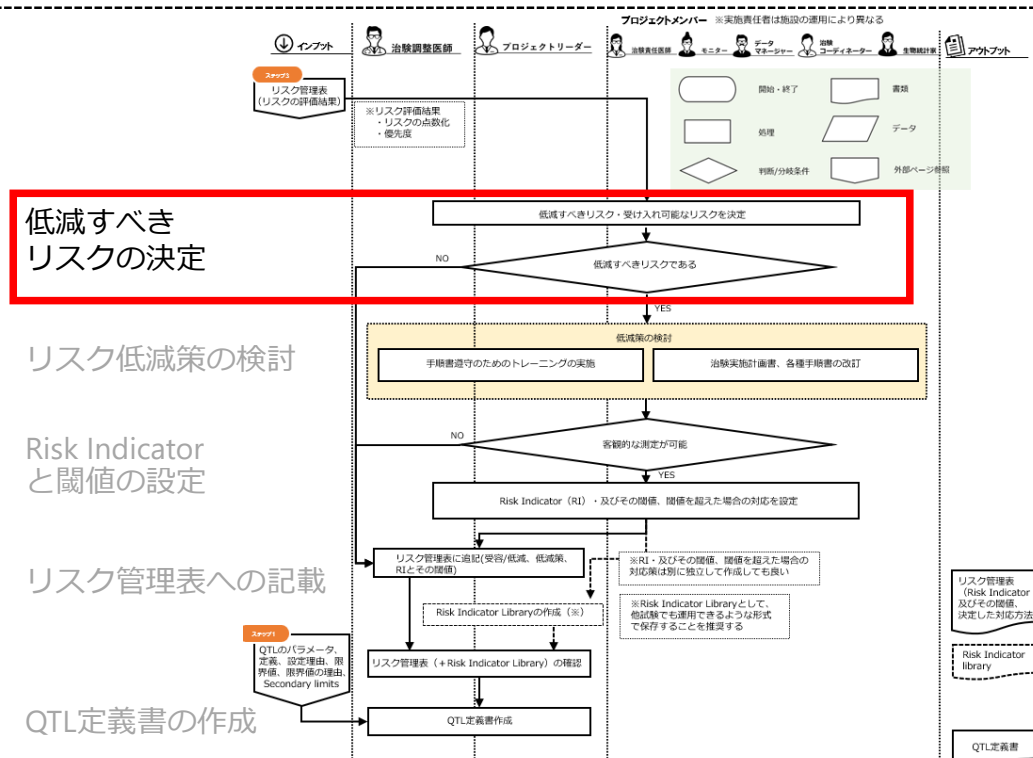
治験における品質マネジメントに関する基本的考え方より

Point

- ・ 低減すべきリスクを決定し、リスクの低減措置を実施する。
- ・ 被験者の安全性及び治験の信頼性に影響する体系的な問題を特定するために品質許容限界を規定する。

7

本ステップのフローチャート①



8

低減すべきリスクの決定



プロジェクトメンバー

プロジェクトメンバーは、「ステップ3：リスクの評価」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。

- 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あらかじめ決めておくことを推奨する。

Point

リスク責任者、リスク担当者を設けることで、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、誰も監視をしていなかったという事態を防ぐことができる。

9

低減すべきリスクの決定 - リスク評価を基に検討 -



プロジェクトメンバー

ステップ3の復習

＜リスクの評価＞

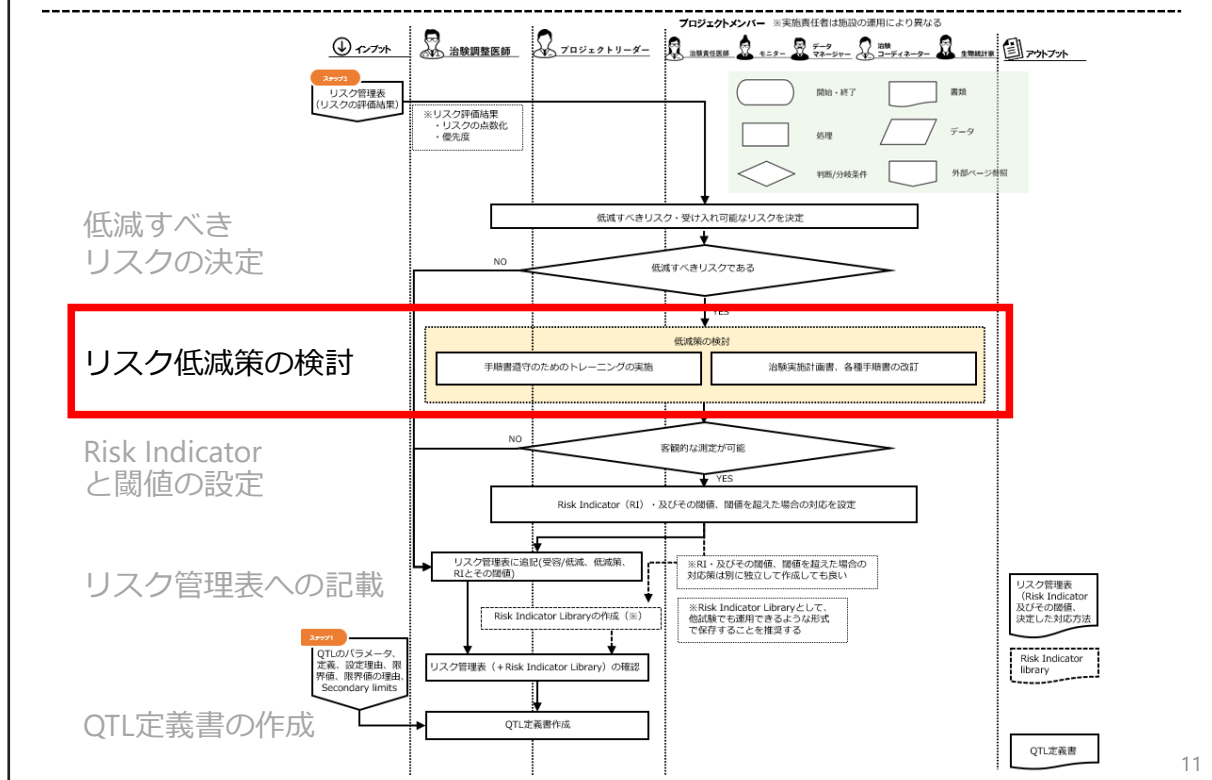
- リスク評価の3項目をそれぞれ点数化（例えば大10、中5、小1とする）し、掛け合わせて点数化し、評価した場合の例

特定されたリスク	影響（重大性） ^a	頻度（起こりやすさ） ^b	検出性（検出の容易さ） ^c	優先度 ^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-c：最大を10点とし、影響度や程度等が高度のものほど高い点数とする。
- d： $d = a \times b \times c$ で算出する。

10

本ステップのフローチャート②



リスク低減策の検討



プロジェクトメンバー

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を検討する。

- 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、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。

Point

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として予め決めておくと、ここでのプロセスが効果的かつ効率的である。

- 低減策検討の注意点 -



プロジェクトメンバー

- ・ 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。
- ・ リスク低減策を行った上で・・・
 - ・ なお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。
 - ・ 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。

Point

1. リスクの重要性に見合った低減策を実施する
2. 低減策により、リスクは受け入れ可能になるか
3. 低減策実施後にも程度に応じて監視・レビューは継続する

13

- リスク低減策の例 -



プロジェクトメンバー

～ リスク低減策の例 ～

治験実施計画書の変更

- ・ 試験デザイン ・ 適格性基準 ・ 各種手順
- ・ 用法用量、使用上の留意事項

不要なデータや手順をなくす
複雑な手順を簡便にする

データ収集項目の変更

各種手順書/計画書/マニュアルの変更

- ・ モニタリング ・ データレビュー ・ 解析計画

EDCの設定により
エラーを出にくくする
(オートクエリの設定等)

特殊なプロセスのインストラクション資材作成

トレーニングの実施

わかりやすい
マニュアルを作成する

14

- 管理表への記載 -



プロジェクトメンバー

<リスク低減策>

リスク	優先数	受容/低減*	低減策
登録基準を満たしていない被験者が登録される	40	低減	- 治験実施計画書の登録基準の記載を明確にする - チェックリストを作成・提供 - 事前の教育の徹底により基準の理解を深める
入力項目が多く入力ミスが発生する	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 - 不要なデータをなくす（研究計画を見直す）
中央測定した検査データをタイムリーに確認できない	15	受容	-

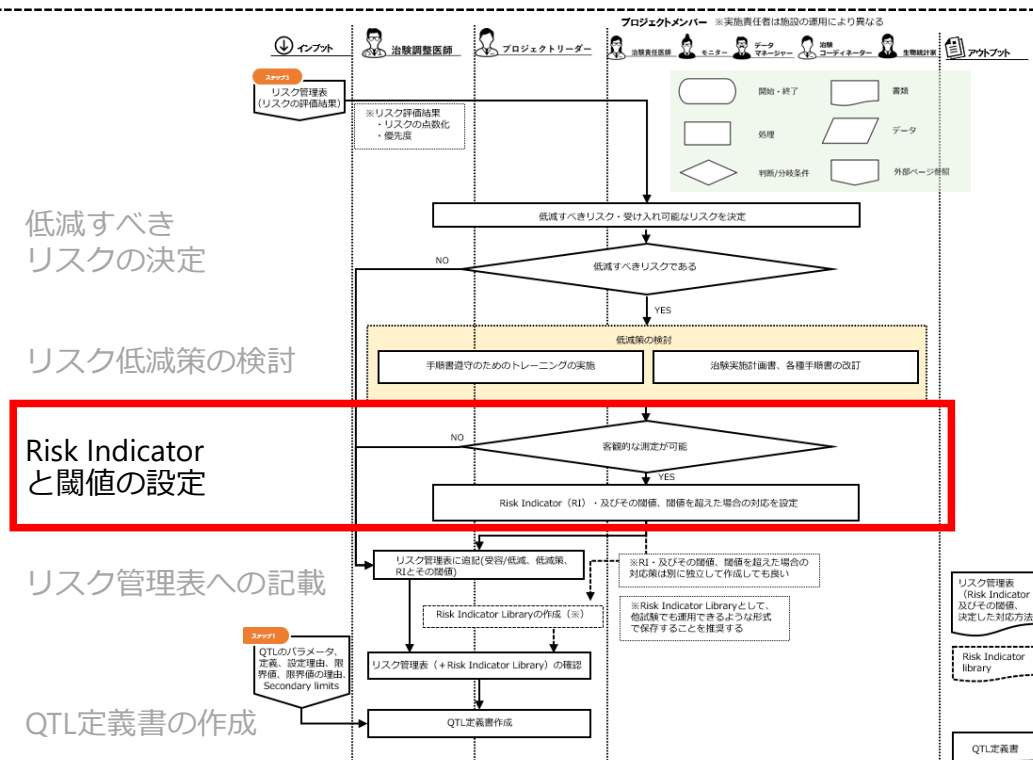
*受容：受け入れ可能なリスク/低減：低減すべきリスク（受け入れ可能なレベルを決めておく）

Point

可能な場合には、低減策を講じた後に残ったリスクの「影響度（重大性）」、「頻度」、「検出性」より「優先度」を評価し、低減策実施後の残存リスクが許容できるか否かを確認する。

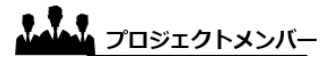
15

本ステップのフローチャート③



16

Risk Indicatorと閾値の設定



プロジェクトメンバー

プロジェクトメンバーは、「リスク低減策の検討」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、根拠を明示したうえでRisk Indicator及びその閾値を設定し、閾値を超えた場合の対応方法を検討する。

重要なリスク因子 (Key Risk Indicators)	閾値 (Threshold)
重要なリスク因子（KRIs）は、特定されたリスクを時間の経過とともにモニタリングするために使用される指標	フォローアップアクションの必要性を示す、リスク因子に紐付けられた、所定のレベル、時点、または値（例：数値、%、範囲）



引用：Copyright©TransCelerate BioPharma Inc., All rights reserved. 17

Risk Indicatorと閾値の設定例



プロジェクトメンバー

Risk Indicator

→ 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ための指標

閾値

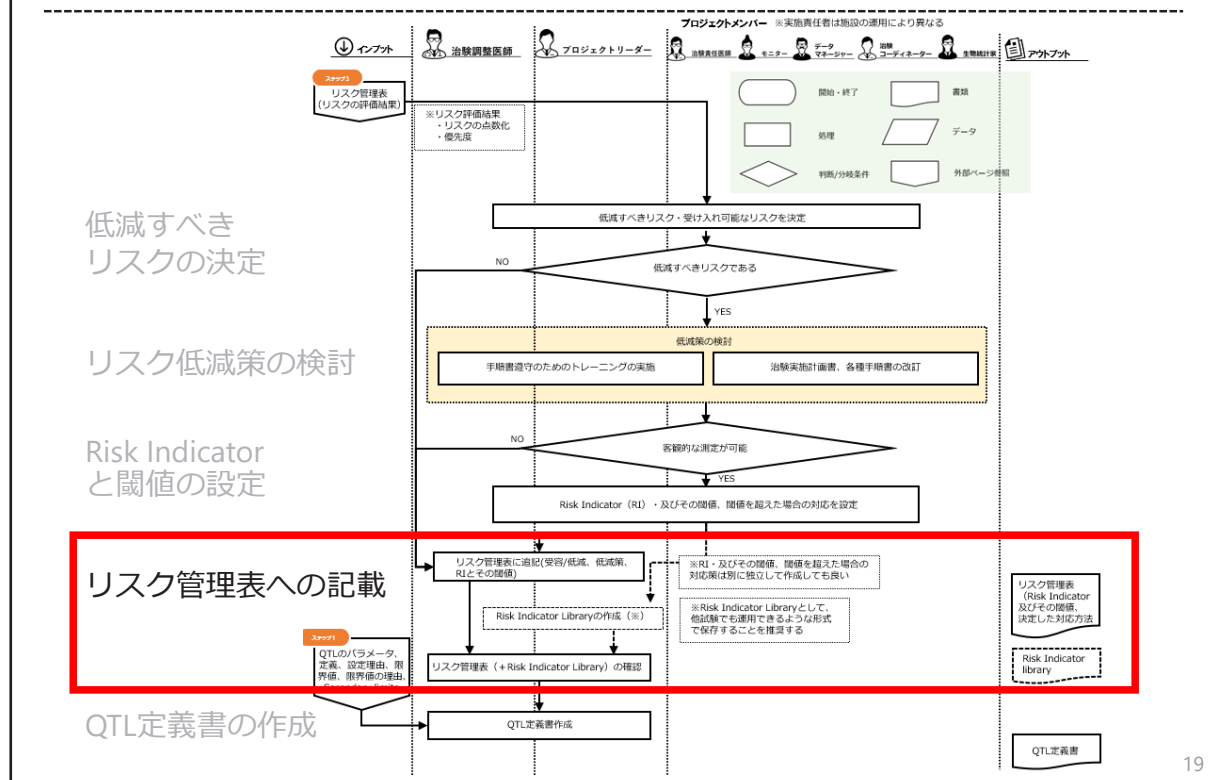
→ フォローアップアクションの必要性を示す、
リスク因子に紐づけられた所定のレベル、時点、または値

リスク	Risk Indicator	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モニタリングで根本原因分析 1施設でなく全体的に多い場合は、入力ルールの再考も考慮

Point

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とノウハウが蓄積する。

本ステップのフローチャート④



リスク管理表への記載



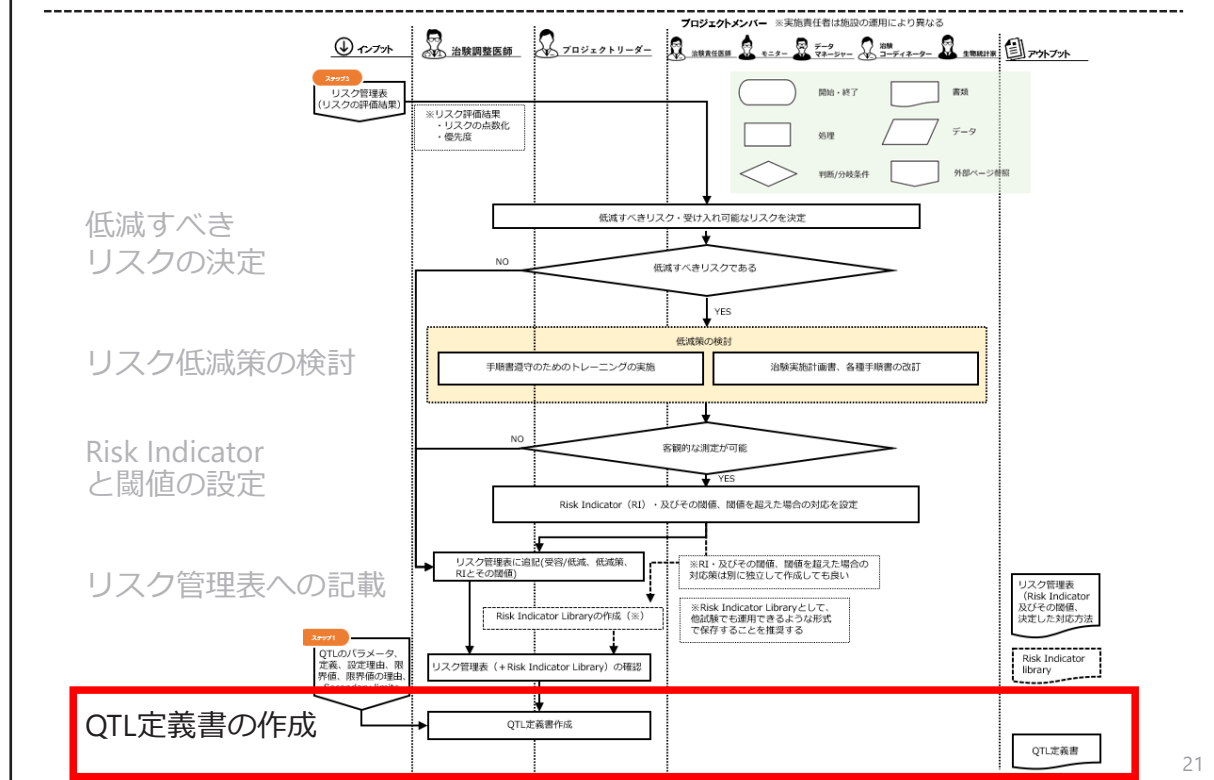
治験調整医師又はプロジェクトリーダーは、決定したリスク低減策、設定したRisk Indicator及びその閾値、決定した対応方法をリスク管理表に記録する。

- Risk Indicator及びその閾値、決定した対応方法はリスク管理表とは別に独立して作成してもよい。

<リスク管理表>

ステップ4：リスクコントロール											
※優先度が低いリスクは受け入れ可能（経過観察のみとすることが可能）と判断し、別添録をグレイアウトしている（1例でも生じたら問題になるようなリスクについては別添録を記載）	低減策を記載する文書	リスク責任者	リスク対応者	頻度	検出性	優先度	低減策実施後の残存リスク ※低減策を講じた後に残ったリスク	Risk Indicator ※特定したリスクが試験開始前に解決すべきものである場合や低減策を講じることで試験開始前に解決されるものである場合、その他対応を設定することが難しい場合は別添録を設定しないこととし、別添録をグレイアウトしている（+別添録）	閾値	設定機軸	閾値を超えた場合の対応方法
低減策等の検討結果を記載											
同意取得時に長期間の追跡があることを十分に説明する	同意説明文書	責任医師		1	1	3	許容できる	①治験期間に連続した不承院があった症例数 ②治験期間中に同意撤回した症例数	①1症例 ②1症例	①同意撤回に要する可能性があるため ②すぐに対策を講じる必要があるため	①モニタリングで不承院の理由を確認する ②同意撤回した理由を確認し、他の症例で同意撤回が起こらないよう対応策を講じる
発生の頻度・程度も不明であるため、投与開始から3日目までは入院での投与とする	試験実施計画書、同意説明文書、試験実施マニュアル	責任医師		2	1	6	許容できる	予測で有害			リスク管理表とは別に作成してもよい

本ステップのフローチャート⑤



QTL定義書の作成



治験調整医師又はプロジェクトリーダーは、「1 重要なプロセス、データの特定」で定義したパラメータとその定義、設定理由、限界値、限界値の設定理由、Secondary limitsを記載したQTL定義書を作成する。

- QTLの詳細を試験開始前までに決定し、QTL定義書を作成する。
- QTLパラメータは、重要なプロセス及びデータを考慮し、設定する。
- 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。

Point

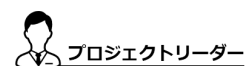
QTLやSecondary limitsは、過去に実施された類似の試験のデータや当該試験の計画段階における医学的及び統計的仮定、医療専門家や統計家の知識に基づいて決定する。

QTLパラメータとRisk Indicatorの違い

	Risk Indicator	QTLパラメータ
運用レベル	施設レベルでの運用 (クエリの即答性やデータ 入力の適時性などを確認 する)	試験レベルでの運用 (クエリの即答性やデータ入力の適 時性など施設レベルの変動に感度は 高くない)
何を見る指標か	リスク顕在化の程度を見る 指標	試験の信頼性に及ぼす可能性のある エラーの許容範囲を見る指標
設定する数	何個設定してもよい	3~5個程度
閾値	問題の発生や影響を可能な 限り抑えるための基準値	Secondary limit : QTLに到達する可 能性を抑えるための基準値 QTL : 品質維持のために許容可能な 限界値
試験途中での 閾値変更	試験途中でも変更可能	基本的に試験前に設定したQTLを変 更することはない
治験総括報告書 (CSR) への 記載	記載は不要	QTL超過 : CSRに記載する ※SL超過時の根本原因分析やCAPA 実施など関係する対応を記載

23

QTLの考え方

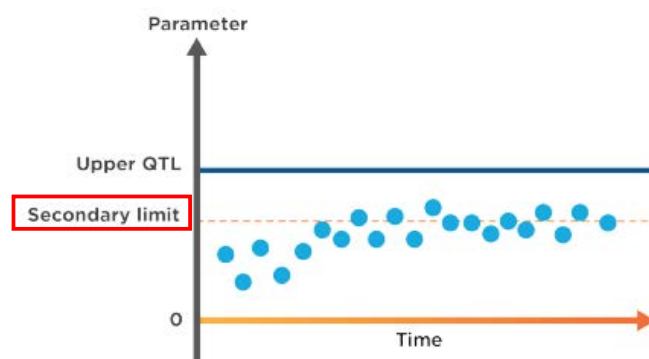


プロジェクトリーダー



- ① 試験開始前に設定したQTLパラメータが事前定義された許容範囲内にある (QTLをこえない) 限り、品質は適切と考える
- ② QTLを超えた場合は、この逸脱の原因を評価するためのアクションを実行する必要がある

Secondary limitとは



- Secondary limitとは、パラメータが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である。
- パラメータがSecondary limitに達した際は、その根本原因を分析し、これ以上にパラメータが上昇しないよう、適切な対策をとる必要がある。

QTL定義書の作成



～ QTLの定義の例 ～

パラメータ	定義	設定理由	限界値	限界値の理由	Secondary limits
同意書のデータエラー（文書の紛失、カルテの記載間違い、CRF/eCRFの転記間違い等）率	同意書のデータエラーのある症例数/同意取得した症例数	倫理的な観点から設定した	●%以下	過去の試験を参考に決定した	▲%
同意撤回の症例数	左に同じ	同意撤回の症例数が多い場合、被験者に負担の高いプロトコルである可能性があるため設定した	●件以内	試験の複雑さを考慮して決定した	▲件

ステップ4：講義まとめ

☑ ステップ4：リスクコントロール

- ①低減すべきリスクに対して低減策を検討する
- ②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とその閾値、対応方法を決定する
- ③品質許容限界についてまとめたQTL定義書を作成する。



リスクコントロールはメンバー全員で検討する。
検討した内容をリスク管理表、QTL定義書にまとめ、
実施中の品質マネジメントに活用する。

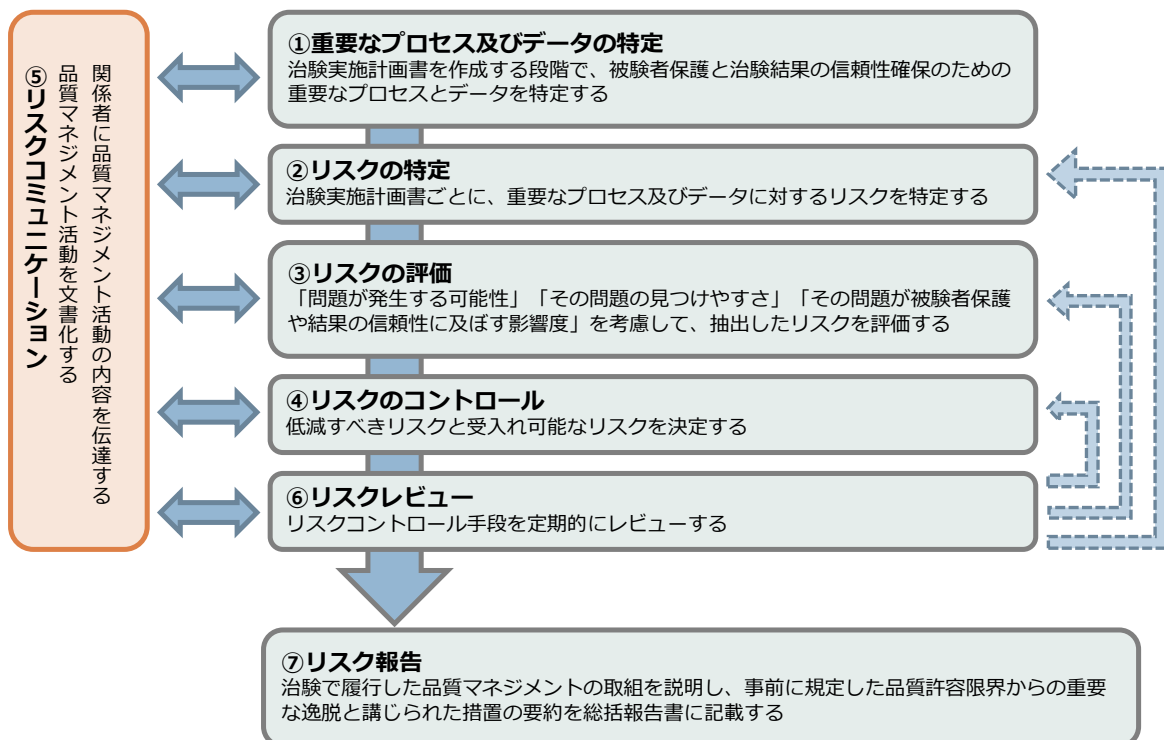
参考文献

- ・ 薬生薬審発0705第5号令和元年7月5日
治験における品質マネジメントに関する基本的考え方
- ・ 薬審第335号厚生省薬務局審査課長通知平成8年5月1日
治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン
- ・ TransCelerate BioPharma Inc., Risk-Based Quality Management: Quality Tolerance Limits and Risk Reporting
- ・ アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書
- 治験レベル（GCPLレベル） -
- ・ Risk Based Approach実施のための説明書
- 治験レベル（GCPLレベル） -

RBA実装のための取り組み ステップ5：リスクコミュニケーション

作成拠点：東京大学医学部附属病院

リスクマネジメントの全体図



本ステップの目的



治験の実施期間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、品質マネジメントの内容を伝達・共有すること



どのようにして伝達・共有するか？

- あらかじめコミュニケーション計画書に規定する
 - ✓ どのような内容を
 - ✓ 誰が
 - ✓ 誰に（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）
 - ✓ どのような手段で
- コミュニケーション計画書作成の際には、治験の特性やプロジェクトメンバーの職責、立場も考慮する

➤ 本講義ではリスクコミュニケーションにおける**目的や手順、ポイント**について解説します。

3

本講義の達成目標



リスクコミュニケーションの目的や手順、ポイントについて理解できる

- ① 品質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する。
- ② 品質マネジメント活動を共有すべき関係者が誰かを理解する。
- ③ 品質マネジメント活動を共有する方策について検討できる。

Point

- ✓ 各プロジェクトメンバー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。



4

本ステップで登場する略語

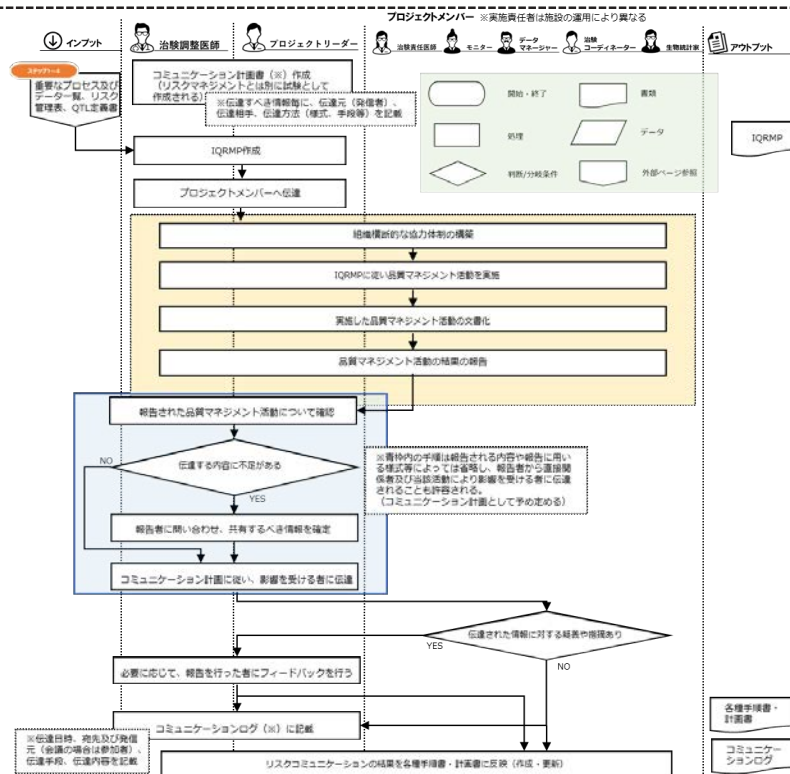
IQRMP

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

➤ 詳しい解説は本ステップP.13を参照

本ステップのフローチャート



リスクコミュニケーションの目的

「リスクコミュニケーション」とは、リスクとそのマネジメントに関する情報を、意思決定者とそれ以外の人との間で共有することである。
(ICH-Q9『品質リスクマネジメントに関するガイドライン』)

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。

(『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日付課長通知)

- | | | |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ リスクとそのマネジメントに関する情報 ・ 品質マネジメント活動の内容 | を | <ul style="list-style-type: none"> ・ 意思決定者 ・ 品質マネジメント活動における関係者 ・ 影響を受ける者 |
|---|---|---|

伝達する
ために

品質マネジメント活動を文書化する

7

リスクコミュニケーションの目的

＜実施時期の目安＞
試験の準備段階
(ステップ1 開始時点)
～試験の終了

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)
- ・ IQRMPに従って実施された品質マネジメント活動の結果

リスクコミュニケーション

- ・ 関係するステークホルダーへの共有
- ・ 共有した内容に関する指摘や意見、見解等

アウトプット

- ・ 品質マネジメント活動に関連する本治験の各種文書の作成/更新
- ・ コミュニケーションログ

適切に情報を共有することにより、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

8

リスクコミュニケーションのインプットの例

➤ リスクとそのマネジメントに関する情報

➤ 品質マネジメント活動の内容

✓ 重要なプロセス及び
データの一覧

✓ QTLのパラメータ

✓ リスク管理表

✓ リスクレビュー結果

✓ リスク評価結果

✓ リスクの特定結果

✓ QTL定義書

✓ IQRMP

✓ モニタリング報告書

✓ 逸脱報告書

✓ 安全性情報

✓ その他、各種報告文書 等

Point

上記の情報を文書化して共有・伝達することにより、リスクの再評価、リスクレビューの実施、リスクコントロール方法の見直し、各種計画書・手順書等の改訂といった改善活動につながる。

9

リスクコミュニケーションのアウトプットの例

➤ 品質マネジメント活動に関連する本治験の各種文書の作成・改訂

【該当文書の例】

✓ 治験実施計画書

✓ 重要なプロセス及びデータの一覧

✓ 説明文書、同意文書

✓ リスク管理表

✓ 治験薬概要書

✓ QTL定義書

✓ モニタリング計画書

✓ IQRMP

✓ 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

✓ 標準業務手順書及び各種計画書 等

➤ コミュニケーションログに記載すべき事項の例

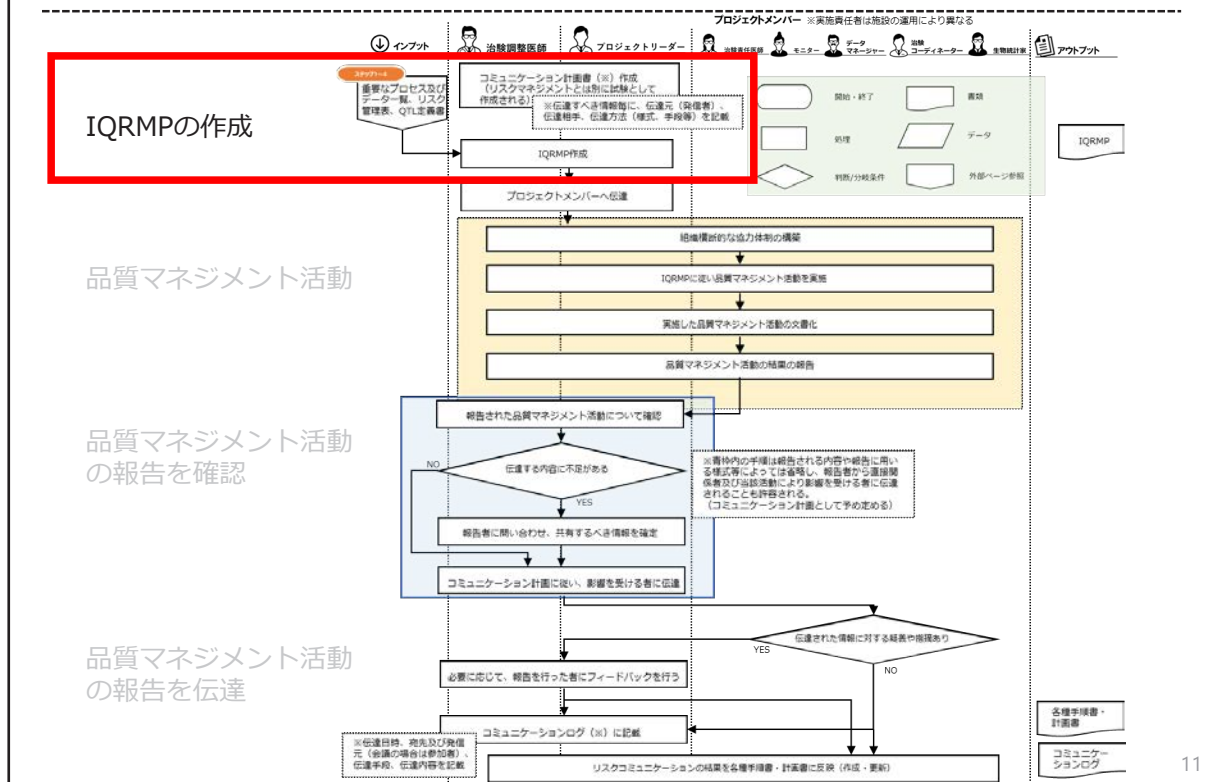
✓ 伝達日時・手段

✓ 宛先及び発信元（会議の場合は参加者）

✓ 伝達内容 等

10

本ステップのフローチャート①



リスクコミュニケーションの手順①

治験調整医師

プロジェクトリーダー

治験調整医師又はプロジェクトリーダーは、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の一覧、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。

Step 1

- 重要なプロセス及びデータの一覧
- QTLのパラメータ

Step 2・Step 3

- リスク管理表

Step 4

- QTL定義書

治験実施計画書

各種手順書・計画書

紐づけ・統合

IQRMPの作成・共有は
試験開始までに！

IQRMP

共有

プロジェクトメンバー

Point

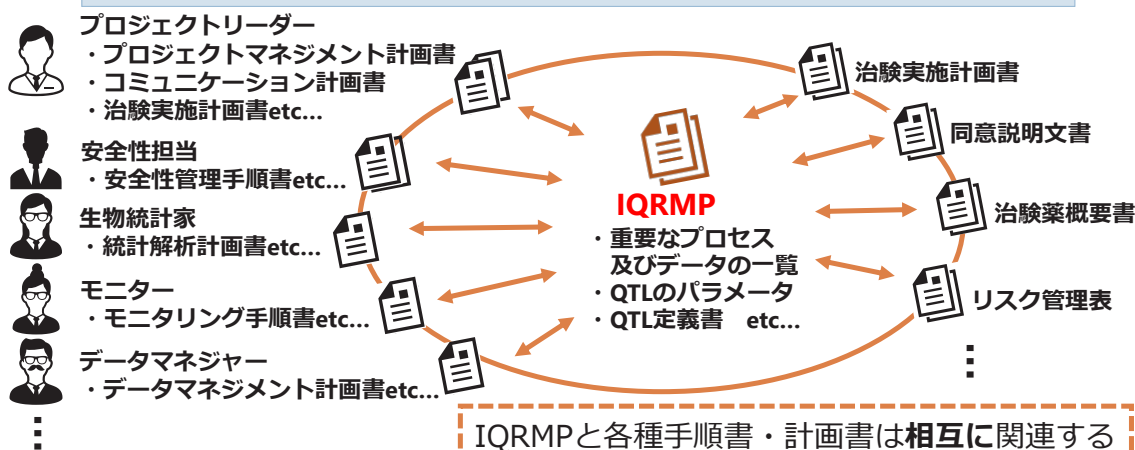
IQRMPは複数の組織で共通して使用される位置づけの文書となるため、その作成や変更の際には組織横断的な協力体制が必要となる

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

リスクマネジメントプロセスには所属や立場の異なる多くの関係者が関与し、それぞれが手順書や計画書等を作成・管理・運用している。

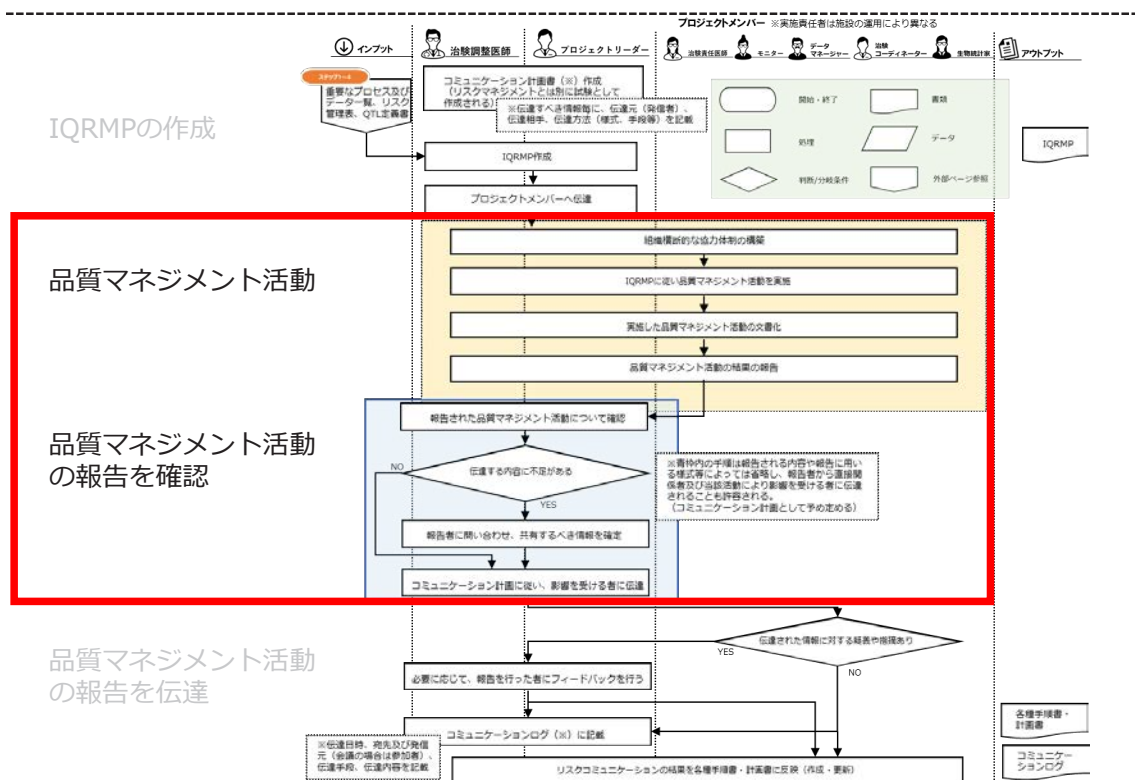
➡ 各関係者が共通理解のもとで適切にリスクマネジメント活動に取り組むことができるよう、ステップ1～4で検討された事項と各手順書・計画書の関連を含めた品質リスクマネジメント計画をIQRMPにまとめる。

➡ 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手順書・計画書に反映させる。



13

本ステップのフローチャート②③



14

リスクコミュニケーションの手順②③



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、治験調整医師又はプロジェクトリーダーに報告する。

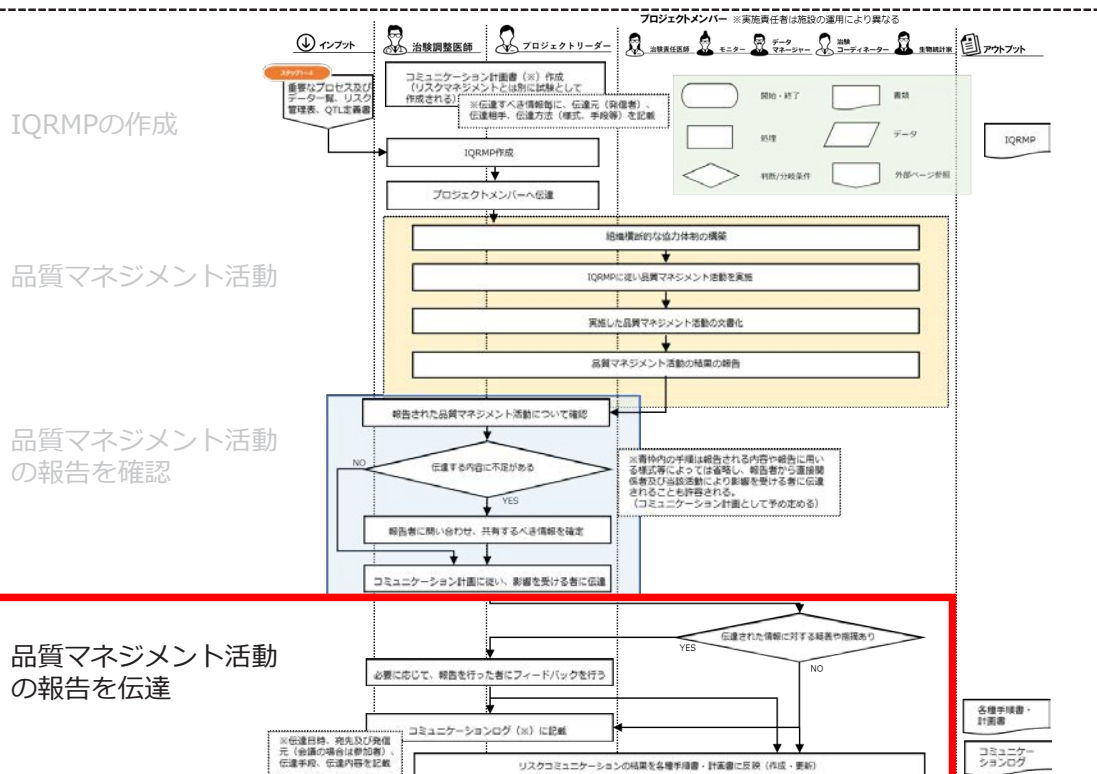
治験調整医師又はプロジェクトリーダーは、各メンバーから報告された品質マネジメント活動について確認し、内容の不足や疑義がある場合には報告者に問い合わせを行う等により、共有すべき情報を確定する。



- ✓ 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ありうる。
- ✓ 各報告を誰が、誰に、どのように共有するのか等のコミュニケーション計画をあらかじめ立て、関係者間で合意しておくことが重要。

15

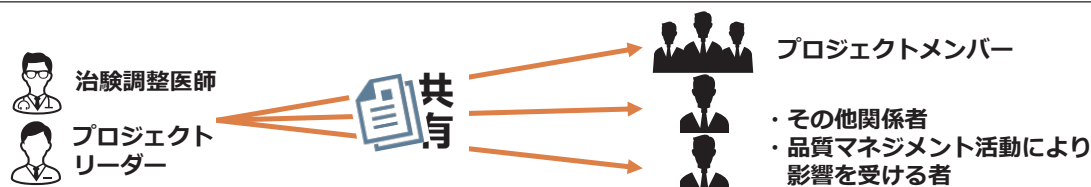
本ステップのフローチャート④



16

リスクコミュニケーションの手順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。



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う
→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。

- ・ 受け取った情報に基づき当該治験に関連する各種文書の作成や更新
- ・ 作成・更新した文書について治験調整医師・プロジェクトリーダーに報告・共有

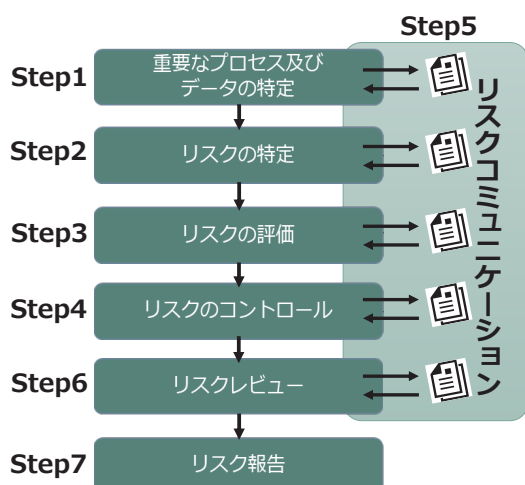
リスクコミュニケーションにより各リスクマネジメント活動の結果が当該治験に関連する各種文書の作成や更新につながる

17

リスクコミュニケーションにおける文書化と共有

リスクコミュニケーションは、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に必要な情報を適切に共有するための活動

リスクマネジメントの各ステップの他、試験において実施される様々な品質マネジメント活動（モニタリングやデータマネジメント等を含む）の結果や報告がリスクコミュニケーションのインプットになり得る。また、リスクコミュニケーションの結果も他の品質マネジメント活動のインプットになり得る。



- ✓ 適切な情報共有のためには共有すべき内容（品質マネジメント活動の結果）を文書化することが重要。
- ✓ 各活動によって作成される文書（各活動におけるアウトプット）がリスクコミュニケーションのインプットとなり得るが、必要に応じてコミュニケーションのための書式を別途作成することも考えられる。
- ✓ リスクコミュニケーションも品質マネジメント活動の一環であり、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。また、必要に応じて当該記録についても共有を行う。

18

リスクコミュニケーションの登場人物

コミュニケーションには、規制当局と企業間、企業と患者間、会社内、業界内、規制当局内等、様々な利害関係者間でのコミュニケーションが含まれることがある。
(ICH-Q9)

医師主導治験に関与する登場人物

- ・ 実施医療機関の責任医師、分担医師、CRC、その他関連する医療機関スタッフ
- ・ 治験調整医師/調整事務局
- ・ スタッディマネジャー（StM）、モニター、データマネジャー（DM）、生物統計家（STAT）、安全性担当者、等
- ・ 被験者、患者、及びその家族等（代諾者を含む）
- ・ 治験薬提供者、各種外注業者
- ・ 規制当局
- ・ 資金提供者

誰に、どの情報を伝達するか？

19

リスクコミュニケーションの登場人物

考え方のポイント

- ① リスクマネジメント活動への関わり方
 - ✓ リスクマネジメント活動の直接的な登場人物
 - ✓ リスクマネジメント活動の間接的な登場人物
- ② リスクに関する情報による影響
 - ✓ リスクに関連したプロセスへの関与の有無
 - ✓ リスクが顕在化した際に受ける影響の有無
- ③ 当該治験におけるコミュニケーション計画上の記載
 - ✓ 当該治験のコミュニケーション計画に記載があればそれに従う

あらかじめリスクマネジメント活動により発生する情報・報告事項（報告書類、様式等）と、それらの共有先とを検討し、コミュニケーション計画として関係者間で合意しておくことが重要。

20

医師主導治験におけるリスクに関する情報の伝達事例

➤ 治験のプロセスに関するリスク情報

- ✓ 報告者から調整事務局へ
- ✓ 調整事務局からリスクマネジメント担当メンバーへ
- ✓ 調整事務局/StMからモニター、DM、STAT等の関係者へ
- ✓ 外注内容や手順に影響する場合、調整事務局/StMから外注業者へ
- ✓ 計画書や手順書等を改訂する場合、調整事務局/StMから各実施医療機関へ

➤ 薬剤の安全性に関連したリスク情報

- ✓ 報告者（各実施医療機関や治験薬提供者含む）から調整事務局へ
- ✓ 調整事務局から各PIへ
- ✓ 調整事務局から関連する委員会へ（実施計画書やICFの改訂検討）
- ✓ ICF改訂された場合、調整事務局、StMから各実施医療機関へ
- ✓ ICF改訂された場合、治験担当医師・CRCから被験者や家族へ

➤ 治験のスケジュールに関するリスク情報

- ✓ 調整医師から資金提供者へ
- ✓ 調整事務局/StMからモニター、DM、STAT等の関係者へ
- ✓ 調整事務局/StMから各実施医療機関へ

21

コミュニケーションの基本的な考え方とポイント

【コミュニケーション】

社会生活を営む人間の間に行われる知覚・感情・思考の伝達。

（広辞苑）

- ・「伝える者」と「受け取る者」がいる。
- ・相手が情報を受け取ることで成り立つ。

効果的なコミュニケーション

- ✓ 完全であること：相手が必要とする情報が網羅されている
- ✓ 簡潔であること：要点がまとめられている
- ✓ 明瞭であること：共通の用語を用いておりわかりやすい
受け手により理解が変わらない
- ✓ 適時であること：適切なタイミング・時間枠

【SBAR（エスバー）】

- ・ Situation（状況）：何が起きているのか
- ・ Background（背景）：どのような背景・経過があったのか
- ・ Assessment（評価）：どのように評価するか、どのように考えるか
- ・ Recommendation/Request：提案・依頼

22

コミュニケーション計画

【目的】

- 関係者間のコミュニケーションを計画的に実施し、品質リスクマネジメント活動を円滑に行う。
- 必要な情報の共有を確実にする。

【記載すべき事項】

コミュニケーションの目的・内容
 コミュニケーションの実施時期・頻度
 コミュニケーションの実施者（情報発信者）
 コミュニケーションの対象者
 共有すべき情報（文書名、保管・共有方法、提出者等）
 コミュニケーションの手段
 会議体の設定（名称、目的、参加者等）

・ いつ
 ・ 誰が
 ・ 誰に
 ・ どのような情報を
 ・ どのような手段で
 伝達するのかについて
関係者間で合意を得る

Point

コミュニケーション計画そのものはリスクマネジメントに限らずプロジェクト（治験）全体として必要なものであるため、治験全体に係る文書として作成されていることが理想的。

23

コミュニケーション計画

【コミュニケーション計画の例】

※表を用いた例示となっているが、コミュニケーション計画は表形式に限るものではない。

関係者間で周知・共有しやすくまとめたうえで合意することが重要。

共有文書名	目的	時期	共有先	保管・共有方法	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	Webシステム上の共有フォルダ	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	Webシステム上の共有フォルダ	プロジェクトリーダー
重篤な有害事象報告	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

会議体名称	目的	参加者	頻度	手段	開催者
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	リスク評価 担当メンバー	月1回及び必要時	会議開催 必要時に限り 書面開催	治験調整医師
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	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	会議開催	プロジェクト リーダー

24

ステップ5：講義まとめ

☑ ステップ5：リスクコミュニケーション

- ① 品質リスクマネジメント活動を文書化し、共有する
- ② 品質リスクマネジメント活動の結果を関連文書に反映する



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

Point

適切に情報を伝達するためには

- ✓ あらかじめコミュニケーション計画を立てる
- ✓ コミュニケーション計画について関係者の合意を得ることが重要

25

参考文献

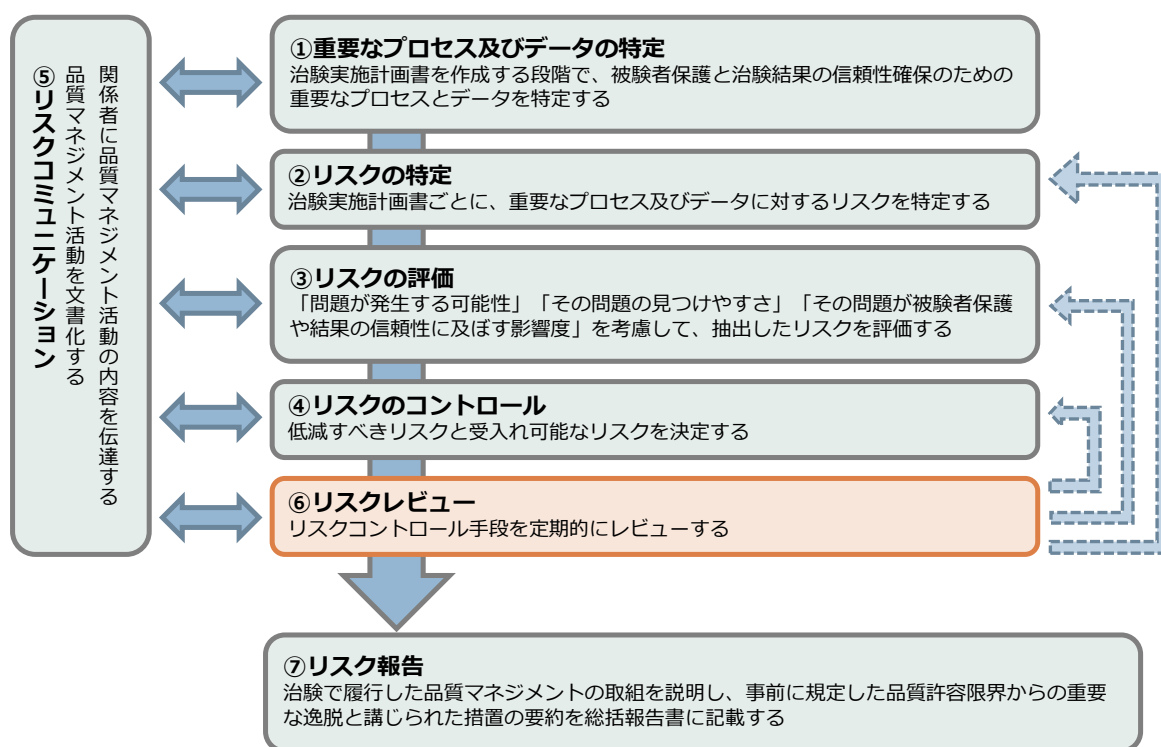
- ・ ICH-Q9『品質リスクマネジメントに関するガイドライン』
- ・ ICH-Q9 品質リスクマネジメントブリーフィング・パック
- ・ 薬生薬審発0705第5号令和元年7月5日
治験における品質マネジメントに関する基本的考え方
- ・ アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書
- 治験レベル（GCPLレベル） -
- ・ Risk Based Approach実施のための説明書
- 治験レベル（GCPLレベル） -

26

RBA実装のための取り組み ステップ6：リスクレビュー

作成拠点：国立がんセンター中央病院

リスクマネジメントの全体図



本ステップの目的



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



どのように確認するか？

- ・ 各リスクに対するエラーがどの程度発生しているか
- ・ 発生している内容が予想に反していないか



リスクのレビュー結果を文書化する
(レビュー結果報告書を作成する)

- 本講義ではリスクレビューに必要な準備、記録作成等の手順について解説します

3

本講義での達成目標



リスクレビューを実施し、その結果を報告（レビュー結果報告書を作成）できる

- ① 品質許容限界（QTL）とリスク因子（Risk Indicator）の違いを理解したうえでリスクレビューを実施できる。
- ② リスクレビューの実施方法に関して説明できる。



Point

- ✓ 治験の実施において、GCPの不遵守、治験実施計画書からの逸脱が生じた場合には、問題の大きさに拘わらず、「原因」を分析し、「再発防止措置」を講じることが重要である。
- ✓ 重大な影響を及ぼす不遵守に対しては、組織としてプロセスを見直す必要がある。

4

本ステップで登場する略語

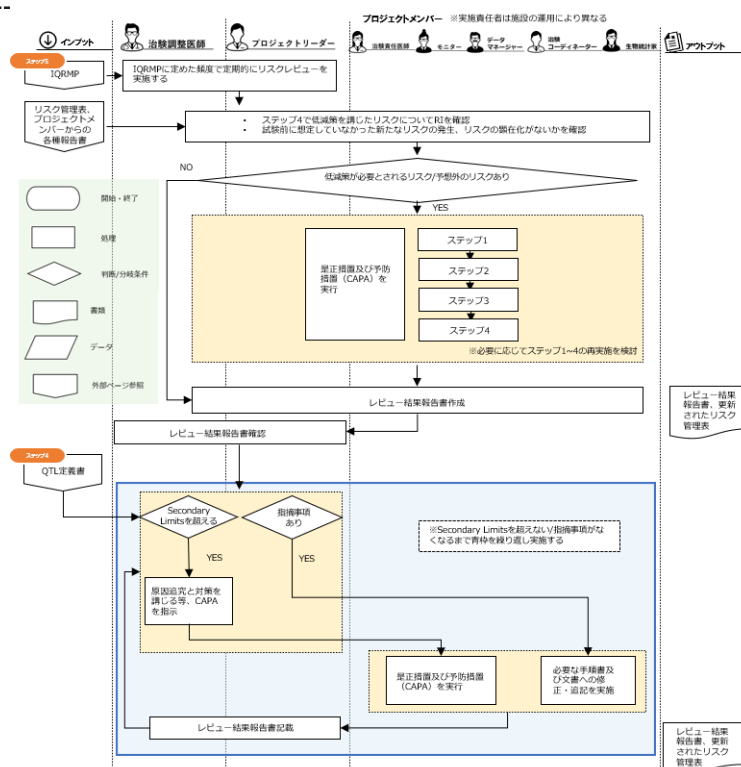
CAPA

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

5

本ステップのフローチャート



6

ステップ6：リスクレビュー

インプット

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

リスクレビュー

アウトプット

- レビュー結果報告書
- 更新されたリスク管理表
- Issue Tracking Log

＜実施時期の目安＞
試験の開始～試験の終了
IQRMPで定めた時期

= 品質マネジメントシステム 全体を見直すもの

1. リスクコントロールまでに定めたRisk Indicator及びその閾値、Secondary Limits、QTLを確認しておく
2. 新たなリスクの発生の有無をプロジェクトメンバー全体で定期的にレビューする

7

「リスクレビュー」に係る規制

リスクに係る新しい知見や経験を（適切ならば）考慮して、リスクマネジメントプロセスのアウトプット／結果を見直し、監視すること。

薬食審査発0901004号 平成18年9月1日
品質リスクマネジメントに関するガイドライン

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。

薬生薬審発0705第5号令和元年7月5日
治験における品質マネジメントに関する基本的考え方より

8

① 品質許容限界（Quality Tolerance Limit ; QTL）

品質方針から導かれた品質目標を達成できているか確認するために、まずはQTLを理解しておきましょう。

発生したエラーに対する低減措置の必要性（あるいは見直し）を判断する基準として、品質許容限界の考え方がICH E6(R2)で導入されている。

【QTL設定に関する基本的な考え方】

- ・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
- ・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

Point

- 💡 試験固有の重要なプロセス及びデータを考慮して、品質許容限界のパラメータを試験開始前までに定義しておくこと！
→定義したパラメータは、「定義」「設定理由」「限界値」「限界値の理由」「Secondary limits」について、チーム内で協議する

9

① 品質許容限界（Quality Tolerance Limit ; QTL）

【例】

- ・重要なプロセス及びデータ：症例登録プロセス

定義（％）	パラメータ 設定理由	限界値	限界値の 設定理由	Secondary limits
目標登録数（100人）に対する不適格症例の割合	不適格症例が多く登録された場合、試験結果への影響も大きくなる可能性があるため	10% （10人）	過去の試験を参考に決定した	4%（4人）

用語の復習

Secondary Limits とは……

パラメータが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

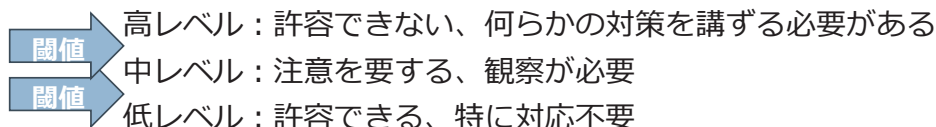
10

② リスク因子（Risk Indicator）

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）の確認を実施します。

※ Risk Indicatorおよびその閾値の設定方法については、ステップ4（P.17）参照

Risk Indicatorに対して、閾値（Threshold）を設定すること！



Point

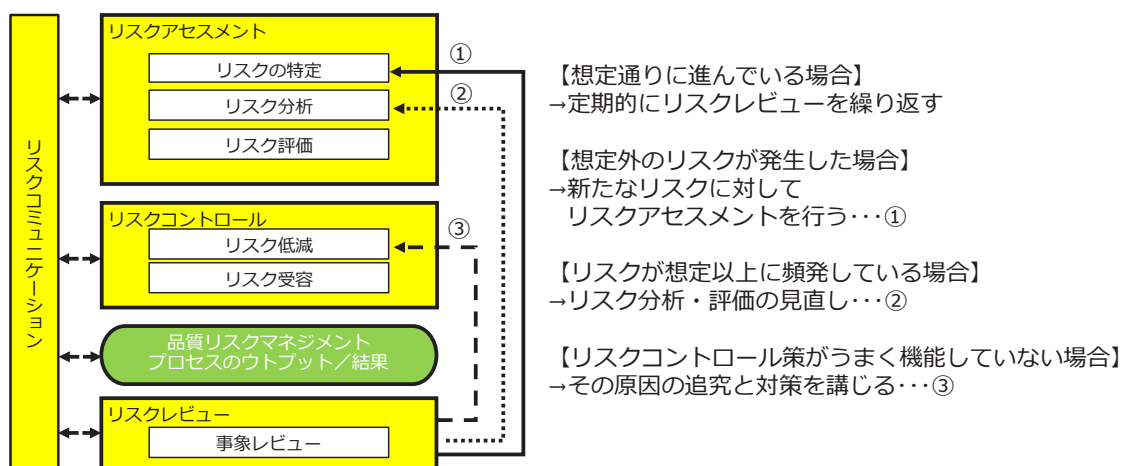
💡 QTLとRisk Indicatorの違いは？（STEP4参照）

- ・QTLは**試験レベル**、Risk Indicatorは各**施設レベル**で検討されるべき指標
- ・ただし、この2つは同じパラメータを設定する場合もある
 →登録基準からの逸脱割合
 早期にプロトコル治療中止となってしまった被験者の割合...等

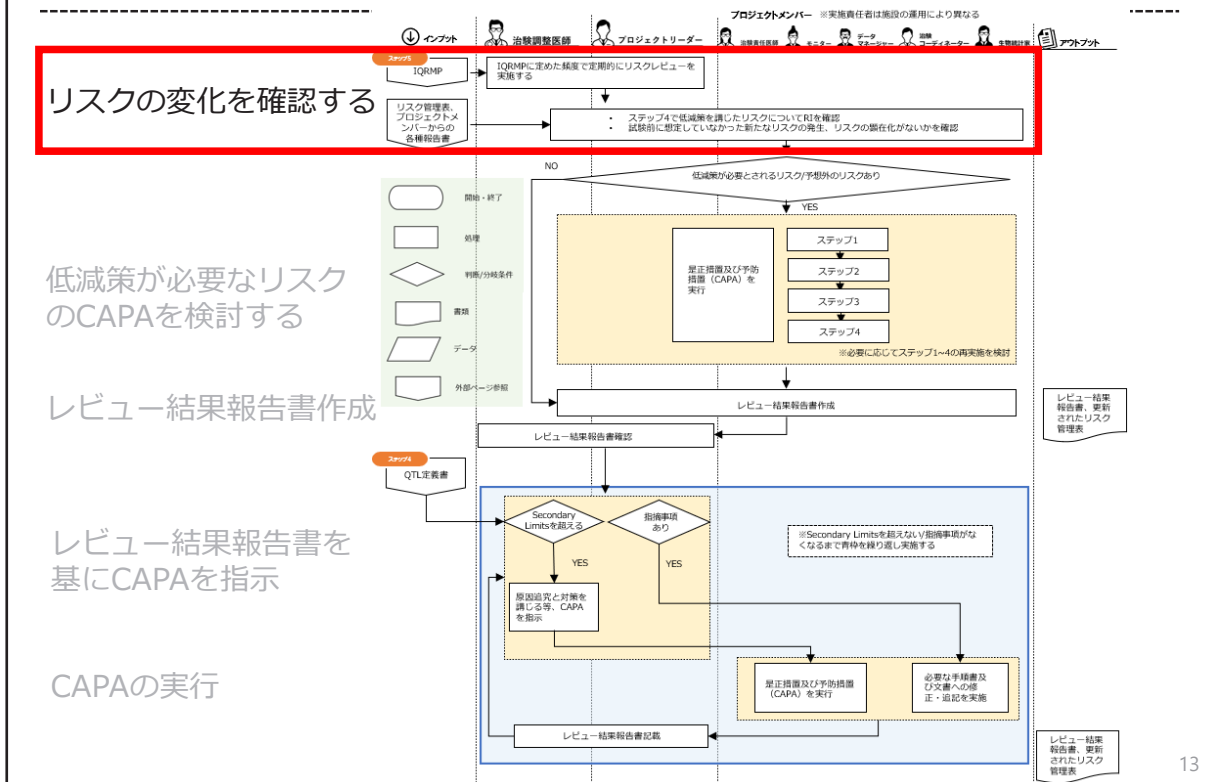
11

③ リスクレビューの実施方法について理解できる

品質リスクマネジメントの全体像を確認しておきましょう。



本ステップのフローチャート①



1. リスクの変化を確認する



各リスクがどの程度変化しているか、予想に反していないか、確認する

- ⚡ 事前に定めたRisk Indicatorについて確認を行う
 - ・ 受け入れ可能なレベルに低減したリスクが、再上昇していないか
 - ・ とられた対策は有効で、その有効性が維持されているか
- ⚡ 試験開始前に想定していなかったリスクの発生にも注意する

【具体例】

リスク：不適格症例の登録（誤操作による登録なども含む）

Risk Indicator① 施設毎のスクリーニング脱落率

- ⚡ 閾値：中レベル→5例以上登録している時点で> 20%
- 高レベル→5例以上登録している時点で> 50%

Risk Indicator② 施設毎の不適格症例数

- ⚡ 閾値：中レベル→症例登録数に影響しない誤操作1件以上
- 高レベル→不適格症例の登録1件以上

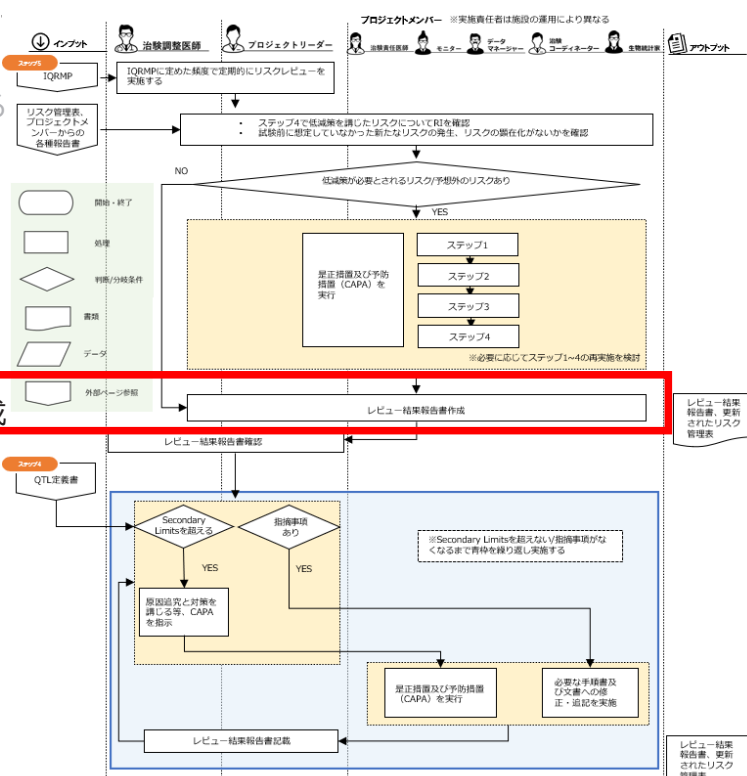
Point

確認の結果、顕在化している問題/事象を「イシュー」とし、必要な対応を検討していく

低減策が必要なリスク のCAPAを検討する

レビュー結果報告書を
基にCAPAを指示

CAPAの実行



17

 プロジェクトメンバー

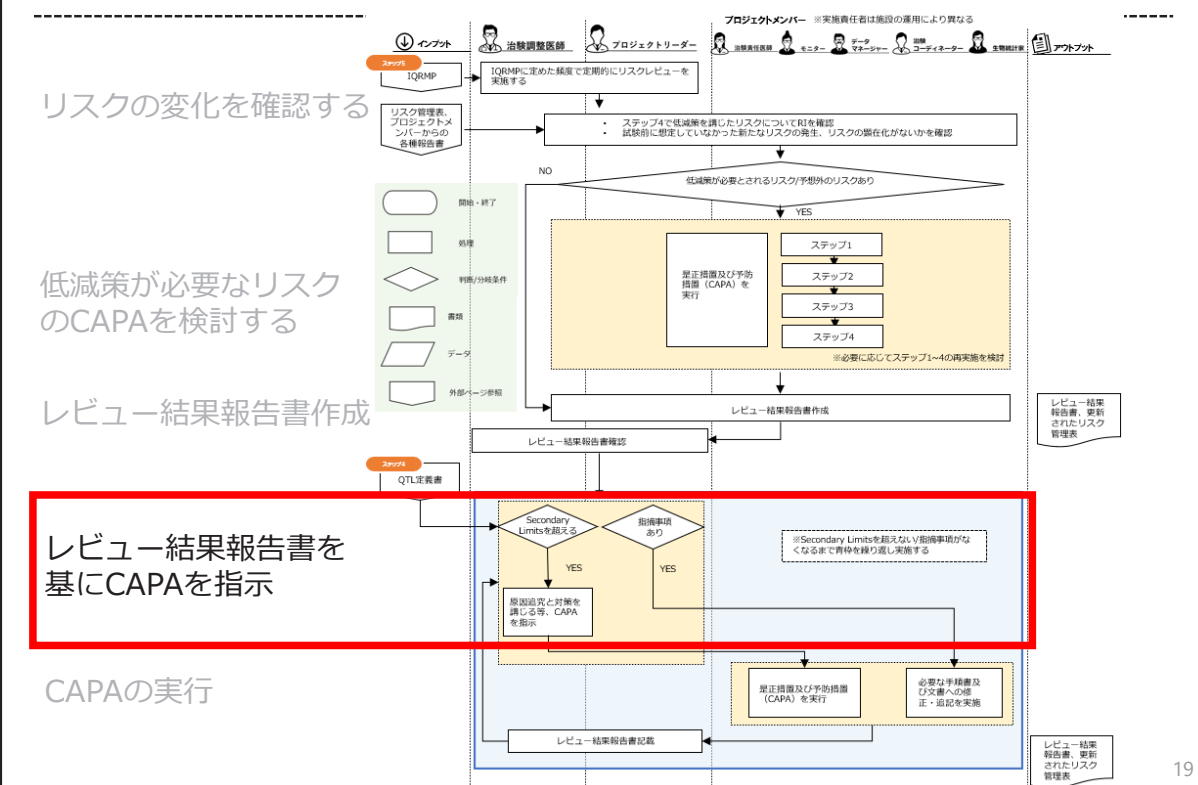
💡 イシューマネジメントの状況やリスクレビューにおいて監視・測定した結果等整理して伝える

・Risk Indicator②（施設毎の不適合症例数）
A,B,C,D施設にて、不適合登録が1例以上あり、事前設定した閾値を超えていた。対策として施設スタッフに対し、登録に関する説明会を再度実施することとした。
E施設ではシステム操作ミスによる誤登録が1件あり、登録操作の注意点を再周知することとした。

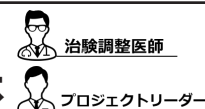
Point レビュー結果報告書は独立して作成してもよいが、「リスク管理表」の「リスクレビューの結果」を更新する事でもよい。

18

本ステップのフローチャート④



4. レビュー結果報告書を基にCAPAを指示



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、その原因の追究と対策をレビュー結果報告書に記載し、CAPAの実施を指示する

Point

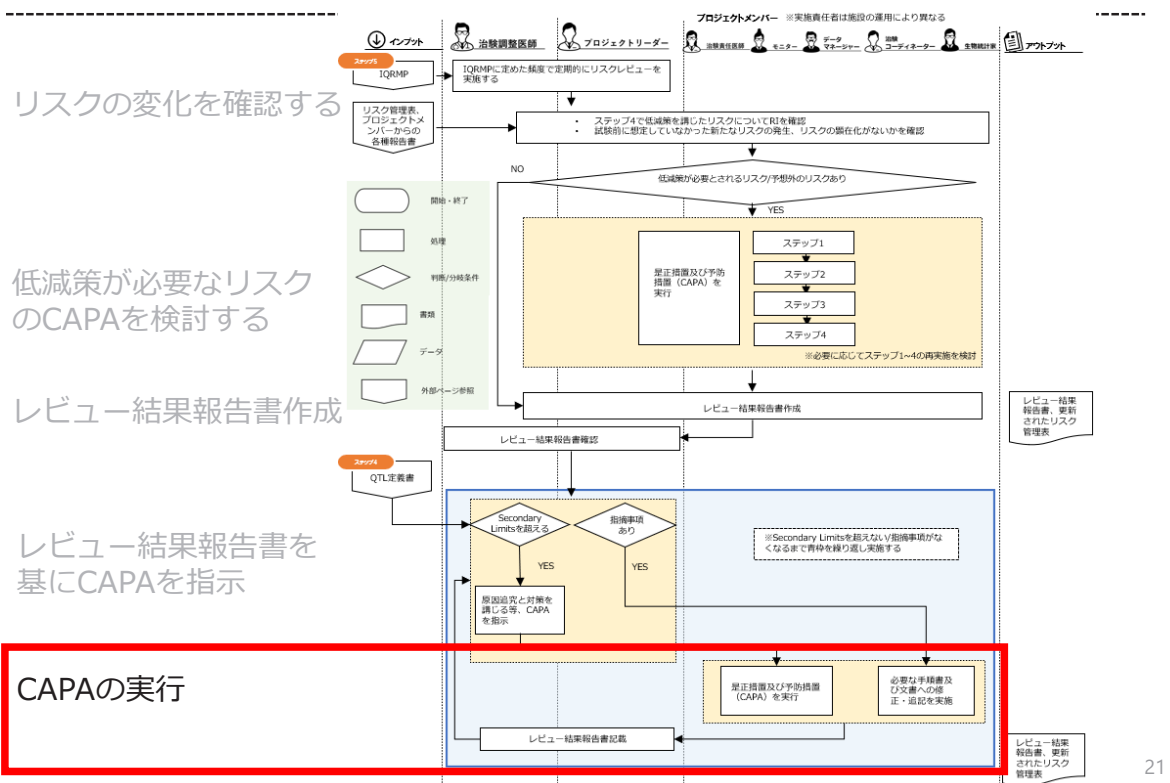
【レビュー結果報告書はどう記載する？】

- ・ 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、重大な逸脱やその原因の特定結果と講じた対策
- ・ QTLを超えてしまった理由と対応方法



💡 次のステップ（リスク報告）で必要な情報
総括報告書に記載される可能性

本ステップのフローチャート⑤



5. CAPAの実行

治療調整医師 プロジェクトリーダー
プロジェクトメンバー

レビュー結果報告書を確認し、CAPAを実行する

- 💡 必要に応じて「重要なプロセス、データの特定」～「リスクのコントロール」に戻り、リスク管理表を更新する
 - ・ 手順書等の改訂を検討する
 - ・ リスク管理表の更新や手順書等の改訂を行った場合には、関係者への周知や必要な手続きを実施する
- 💡 CAPA実行後も継続して実施されているか、同様のイシューは新たに発生していないか、定期的に確認する

ステップ6：講義まとめ

☑ ステップ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

→事前に設定された指標を用いて、品質マネジメント全体をレビューする

- ・新たなリスクは生じていない？
- ・リスクレビュー結果報告書には、事実と相違なく整理して記載できている？

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

→リスクを低減するために実施した取り組みは適切であったか、レビューする

- ・低減したリスクは再度出現していない？
- ・ 이슈が発生した場合の対応（原因分析や講じた対策）は適切だった？
- ・CAPAは継続して実行され、同様のイシューは新たに発生していない？

23

参考文献

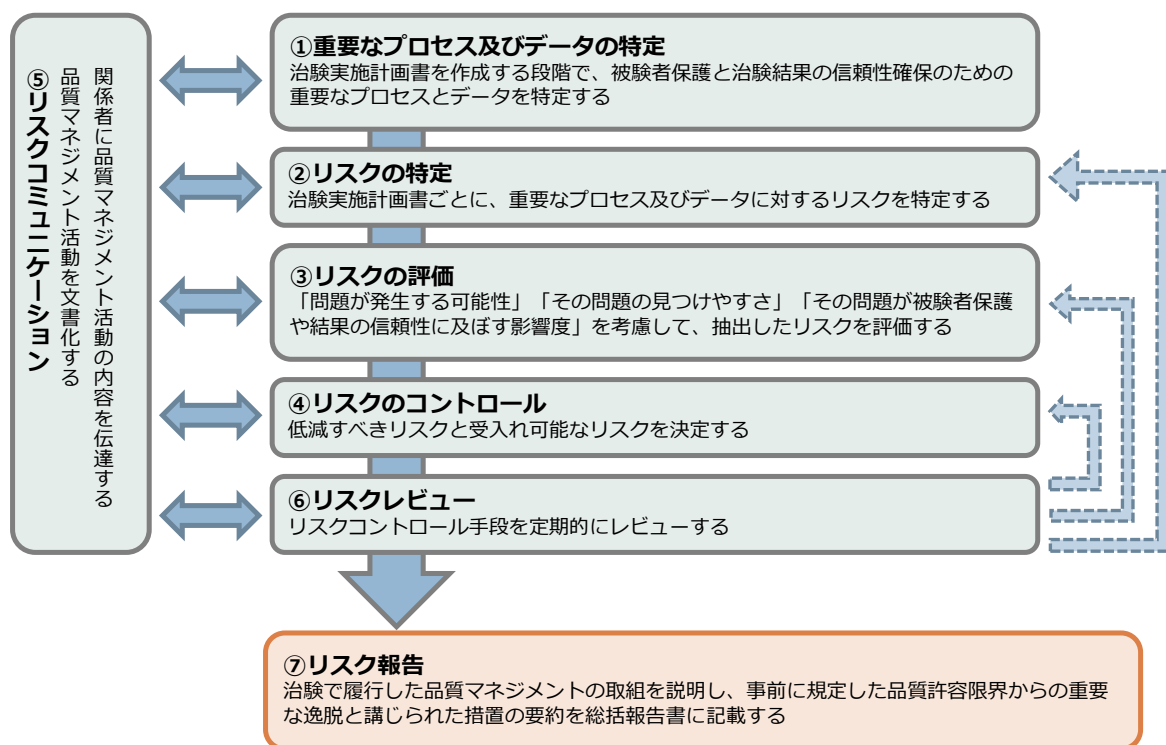
- ・ 薬生薬審発0705第5号令和元年7月5日
治験における品質マネジメントに関する基本的考え方
- ・ 薬食審査発0901004号平成18年9月1日
品質リスクマネジメントに関するガイドライン
- ・ 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会、2018年7月
〔臨床試験におけるQMSの実装に向けた実践的な取り組み〕
～ケーススタディを用いた品質管理ツールの現場での活用事例～
- ・ 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会、特別プロジェクト2編、
2017.Sep 2018.Apr（公開用として一部改訂）
治験における品質マネジメントシステム（QMS）について
- ・ Bhagat, Ruma et al. “Quality Tolerance Limits:
Framework for Successful Implementation in Clinical Development”
Therapeutic innovation & regulatory science(2021)
- ・ アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書
- 治験レベル（GCPLレベル） -
- ・ Risk Based Approach実施のための説明書
- 治験レベル（GCPLレベル） -

24

RBA実装のための取り組み ステップ7：リスクの報告

作成拠点：千葉大学医学部附属病院

リスクマネジメントの全体図



本ステップの目的



治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



何をどのように示すか？

- ・ 試験で実施した品質マネジメント活動の概要
- ・ 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及びその逸脱に対し講じた措置



総括報告書本文「9.6 品質保証」に組み込むか、付録（セクション16）として記載する

➤ 本講義では総括報告書に記載すべき事項と文書の作成方法について解説します

3

本講義での達成目標



総括報告書に以下の内容を記載することができる

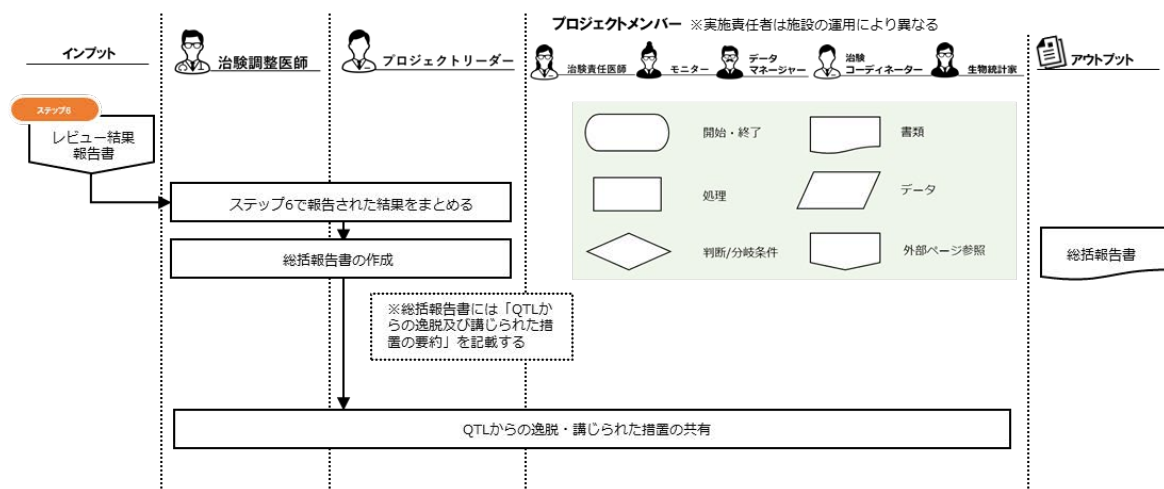
- ① 治験で履行した品質マネジメントの取り組みの説明を記載できる。
- ② 品質許容限界からの重要な逸脱（被験者の安全性及び治験結果の信頼性に影響を与える可能性のある重要な逸脱）及び講じられた措置の要約を記載できる。

Point

- ✓ 報告に必要な上記の内容が網羅されるよう、予めプロジェクトメンバーとコミュニケーションをとり、リスクレビュー結果としてQTLに関係する内容をまとめておくといよい。

4

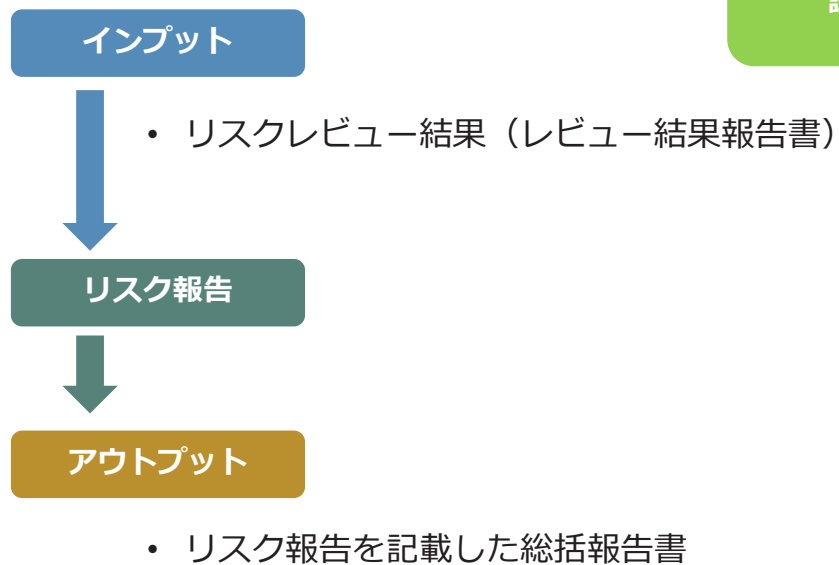
本ステップのフローチャート



5

ステップ7：リスク報告

＜実施時期の目安＞
試験の終了後



6

「リスクの報告」に係る通知

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」）

薬生薬審発0705第5号令和元年7月5日 治験における品質マネジメントに関する基本的考え方より

9.6 データ品質保証

データの品質を保証するために実行された品質保証及び品質管理の方法について簡潔に記述すること。もし、それらが行われなかった場合は、その旨を記すこと。

薬審第335号厚生省薬務局審査課長通知平成8年5月1日 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインより

Point

- ✓ 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する
- ✓ 規定された品質許容限界（QTL）からの重要な逸脱及び講じられた措置の要約を記載する
- ✓ 上記の2点について、総括報告書の「9.6 品質保証」もしくは付録（セクション16）に記載する

7

ステップ7：登場人物

アイコンの説明

- | | |
|--|---|
|  実行責任者（Responsible） |  協議先（Consult） |
|  説明責任者（Accountable） |  報告先（Informed） |



治験調整医師



プロジェクトリーダー

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

本プロセス全体の役割と責任



8

リスク報告として記載すべき内容

リスクの報告として、下記内容を総括報告書に記載する。

- ① 治験で履行した品質マネジメントの取り組みの説明
- ② 品質許容限界からの重大な逸脱及び対応方法

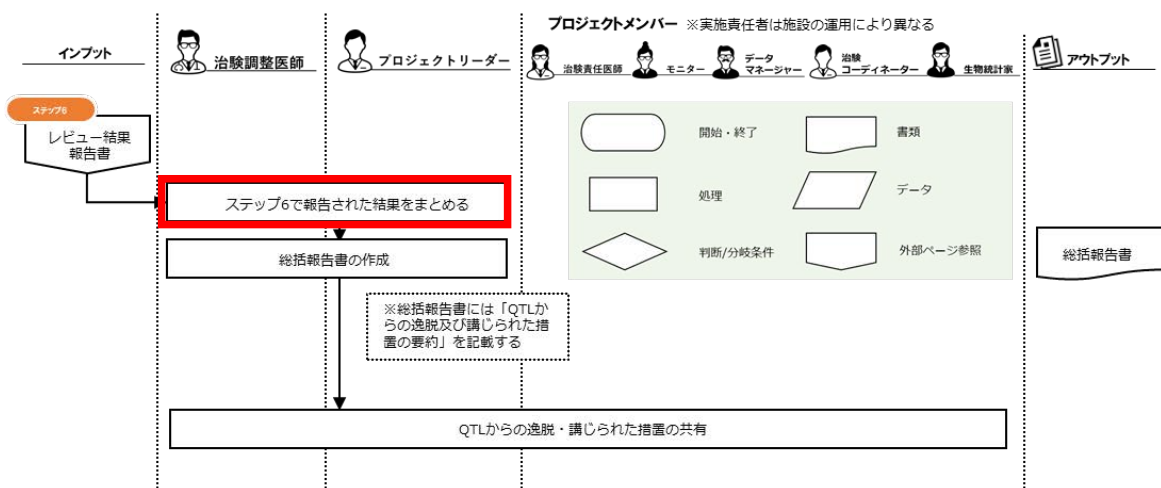


なぜ総括報告書に上記の内容を記載するのか…？

総括報告書では「データの品質を保証するために実行された品質保証及び品質管理の方法について簡潔に記述すること。」が求められている。また、GCP省令において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な活動に重点的に取り組むこと、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取れたものとすべきであるとされており、実施した内容について総括報告書に記載することとされている。

9

本ステップのフローチャート①



～本ステップの手順①～

1. リスクレビューの結果をもとに「**治験で実施した品質マネジメント活動の概要**」をまとめる

10



治験調整医師

プロジェクトリーダー

総括報告書へ記載する文書の作成①

①治験で履行した品質マネジメントの取り組みを説明する文書の作成

実施した品質マネジメントの取り組み全般の説明として、**IQRMP**の要約等を記載する。

！ 復習「IQRMPとは…？」

統合された品質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、リスク管理表に関する文書及び各部門が作成した計画書の業務計画を有機的に紐づけた計画書。

例）治験実施計画書の作成段階において、被験者の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に対するリスクを抽出・評価し必要に応じリスク低減策を検討した。………治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、品質マネジメント計画書（IQRMP）を作成した。

治験実施中は、モニターがモニタリングを行い、治験実施医療機関において治験が治験実施計画書およびGCPを遵守して適切に行われていることを確認した。また、原資料（原データ）等の治験関連記録を直接閲覧し、症例報告書その他の報告書の記載内容が正確であることを確認した。モニター、データマネジメント担当者および統計解析担当者が、データ取扱いの各段階をそれぞれ点検・確認した。また、IQRMPに従い、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を確認するため、定期的にリスクレビューを実施した……

Point

- ✓ 事前に作成したIQRMPの内容を基に、試験で実施した品質マネジメントの概要を記載する。

11

前ステップの復習 - QTLからの逸脱とは？ -

治験開始前 事前に下記を規定しておく **ステップ4**

品質許容限界（QTL） 品質の許容可能な限界値。医学的特性および統計的特性並びに試験の統計的デザインを考慮したエラーの許容範囲

Secondary limits QTLに到達する可能性を最小限に抑えるために設定された閾値

※アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書より

Risk Indicator リスク管理表で挙げられた項目に対する指標

治験実施中 定期的にリスクレビューを実施 **ステップ6**



Secondary limitsを超える
リスクの再評価（Risk Indicatorの閾値を超える）

原因の追究と対策を講じる

原因と対策をレビュー
結果報告書に記載する

QTLを逸脱

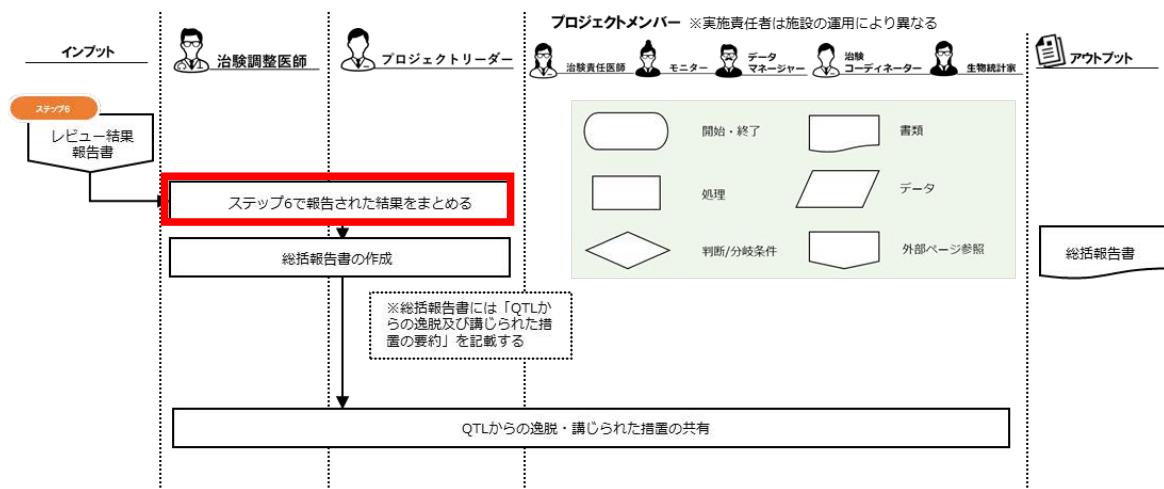
原因の追究と対策を講じ、その内容をレビュー結果報告書に記載する

治験終了後 **ステップ7**

QTLを超えた逸脱 = 重要な逸脱と考え総括報告書に内容と対応を記載する

12

本ステップのフローチャート②



- 本ステップの手順② -

2. リスクレビューの結果をもとに「**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**」をまとめる

13

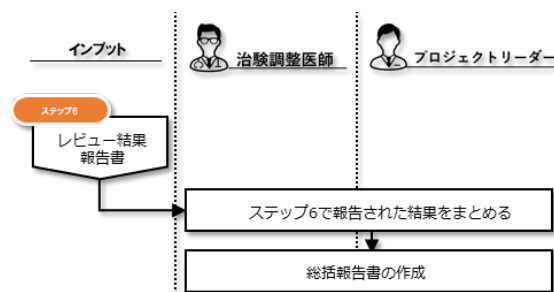
総括報告書へ記載する文書の作成②



リスクレビュー結果報告書中に記載された、「QTLからの重要な逸脱及びその逸脱に対して講じた措置」はどのようにまとめれば良いのでしょうか？



～ステップ7の流れ～



「レビュー結果報告書」の内容を確認する

QTL定義書を確認し、レビュー結果報告書の記載事項のうち、QTLを超える逸脱に着目する

QTLを超えるまでの経緯を確認する

Secondly limitsを超えた時点での対応、QTLを超えた逸脱及び講じた措置を確認する

赤字の内容を総括報告書に記載する

14

＜実際の対応例＞

リスクレビューではQTL定義書、報告例のうちQTLを逸脱する例がないか確認する

＜QTLパラメータの例＞ ステップ4

定義	パラメータ設定理由	限界値	限界値の設定理由	Secondary limits
副作用による中止症割合	被験者の安全性に影響を与えるため	4% (4/88例)	過去の試験を参考に決定した	2% (2/88例)
登録数に対する登録基準違反の症例割合	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	4% (4/88例)	症例設計を参考に決定した	2% (2/88例)

＜Risk Indicatorの例＞

ステップ4

リスク	リスク対策（予防措置）	Risk Indicator, 閾値	Risk Indicatorの設定理由
盲検医師が検査値を見て、盲検が割れるリスク	盲検担当医師が検査値にアクセスしないよう宣誓書を用意して治験を行う	該当の逸脱1件	有効性評価に対して重大なため
休薬基準が守られないリスク	休薬基準を事前に治験関係者に周知し、投与中の被験者状態を複数担当者で確認する	該当の逸脱1件	被験者安全性に重大な影響がある可能性

＜イシューの例（リスクレビュー時）＞ ステップ6

- ・副作用（重大な呼吸器疾患）にて中止した症例が2例
- ・登録基準違反の症例が3例
- ・盲検医師が検査値を確認してしまった逸脱が2件

※次ページに続く 15

総括報告書へ記載する文書の作成②



治験調整医師



プロジェクトリーダー

②品質許容限界からの重要な逸脱及び講じた措置の要約を記載した文書の作成

「ステップ6：リスクレビュー」で報告された結果について内容を確認する。

＜リスクレビュー結果報告書の記載例＞

＜第2回 リスクレビュー（20例登録時点）＞

●副作用による中止症例数

2例の重篤な有害事象「〇〇（重大な呼吸器疾患）」が発生し、1例が死亡、1例が治験中止となった。当該有害事象は治験薬による頻度の高い有害事象であり、感染症、呼吸不全を合併している患者に治験薬を投与することで発生率が上昇することが知られている。効果安全性評価委員会の判断により、プロトコルを改訂し、呼吸不全に関する「除外基準」と「休薬基準」を設けた。

●登録数に対する登録基準違反の症例数

選択基準1,2を満たさない被験者、除外基準1に該当する被験者が組み入れられた。計2例不適格症例が組み入れられた。プロトコルの理解不足によるものであり、プロトコルの除外基準について記載整備を実施した。

＜第4回 リスクレビュー（40例登録時点）＞

●盲検性が割れた事例

E病院にて盲検医師が主治医であったため、Day●●の検査値（WBC、PLT）を確認していた。評価医師がカルテを確認できないように、主治医以外の医師が評価実施するよう指示した。

＜第8回 リスクレビュー（82例登録時点）＞

●副作用による中止症例数

80例目、82例目で新たに同事象による治験中止が発生した。原疾患による呼吸の状態が悪かったことが原因で、登録例数が残り数例であったこと、死亡には至らなかったことから、全施設に周知の上、呼吸状態の悪い被験者に十分注意して治験を行う事とした。

上記の例のどこに着目し、どの部分を総括報告書に記載すべきか…？ ※次ページに続く 16



治験調整医師

プロジェクトリーダー

総括報告書へ記載する文書の作成②

Point

「QTLからの重要な逸脱」、「講じた措置の要約」に該当する部分（赤字）に着目

＜第2回 リスクレビュー（20例登録時点）＞

●副作用による中止症例数

2例の重篤な有害事象「〇〇（重大な呼吸器疾患）」が発生し、1例が死亡、1例が治験中止となった。当該有害事象は治験薬による頻度の高い有害事象であり、感染症、呼吸不全を合併している患者に治験薬を投与することで発生率が上昇することが知られている。効果安全性評価委員会の判断により、プロトコルを改訂し、呼吸不全に関する「除外基準」と「休薬基準」を設けた。

●登録数に対する登録基準違反の症例数

選択基準1,2を満たさない被験者、除外基準1に該当する被験者が組み入れられた。計2例不適格症例が組み入れられた。プロトコルの理解不足によるものであり、プロトコルの除外基準について記載整備を実施した。

＜第4回 リスクレビュー（40例登録時点）＞

●盲検性が割れた事例

E病院にて盲検医師が主治医であったため、Day●●の検査値（WBC、PLT）を確認していた。評価医師がカルテを確認できないように、主治医以外の医師が評価実施するよう指示した。

＜第8回 リスクレビュー（82例登録時点）＞

●副作用による中止症例数

80例目、82例目で新たに同事象による治験中止が発生し、QTLを超えた。原疾患による呼吸の状態が悪かったことが原因で、登録例数が残り数例であったこと、死亡には至らなかったことから、全施設に周知の上、**呼吸状態の悪い被験者に十分注意して治験を行う事とした。**

※次ページに続く 17



治験調整医師

プロジェクトリーダー

総括報告書へ記載する文書の作成②

Point

「QTLからの重要な逸脱」、「講じた措置の要約」に該当する部分（赤字）に着目

＜第2回 リスクレビュー（20例登録時点）＞

●副作用による中止症例数

2例の重篤な有害事象「〇〇（重大な呼吸器疾患）」が発生し、1例が死亡、1例が治験中止となった。当該有害事象は治験薬による頻度の高い有害事象であり、感染症、呼吸不全を合併している患者に治験薬を投与することで発生率が上昇することが知られている。効果安全性評価委員会の判断により、プロトコルを改訂し、呼吸不全に関する「除外基準」と「休薬基準」を設けた。

●登録数に対する登録基準違反の症例数

選択基準1,2を満たさない被験者、除外基準1に該当する被験者が組み入れられた。計2例不適格症例が組み入れられた。プロトコルの理解不足によるものであり、プロトコルの除外基準について記載整備を実施した。

QTLからの重要な逸脱と講じた措置の要約だけでよい??

＜第4回 リスクレビュー（40例登録時点）＞

●盲検性が割れた事例

E病院にて盲検医師が主治医であったため、Day●●の検査値（WBC、PLT）を確認していた。評価医師がカルテを確認できないように、主治医以外の医師が評価実施するよう指示した。

＜第8回 リスクレビュー（82例登録時点）＞

●副作用による中止症例数

80例目、82例目で新たに同事象による治験中止が発生し、QTLを超えた。原疾患による呼吸の状態が悪かったことが原因で、登録例数が残り数例であったこと、死亡には至らなかったことから、全施設に周知の上、**呼吸状態の悪い被験者に十分注意して治験を行う事とした。**

※次ページに続く 18



治験調整医師



プロジェクトリーダー

総括報告書へ記載する文書の作成②

Point

「QTLからの重要な逸脱」、「講じた措置の要約」に該当する部分（赤字）に着目
⇒試験全体を通して実施してきた関係する項目も記載すべき

＜第2回 リスクレビュー（20例登録時点）＞

●副作用による中止症例数

2例の重篤な有害事象「〇〇（重大な呼吸器疾患）」が発生し、1例が死亡、1例が治験中止となった。当該有害事象は治験薬による頻度の高い有害事象であり、感染症、呼吸不全を合併している患者に治験薬を投与することで発生率が上昇することが知られている。効果安全性評価委員会の判断により、プロトコルを改訂し、呼吸不全に関する「除外基準」と「休薬基準」を設けた。

●登録数に対する登録基準違反の症例数

選択基準1,2を満たさない被験者、除外基準1に該当する被験者が組み入れられた。計2例不適格症例が組み入れられた。プロトコルの理解不足によるものであり、プロトコルの除外基準について記載整備を実施した。

＜第4回 リスクレビュー（40例登録時点）＞

●盲検性が割れた事例

E病院にて盲検医師が主治医であったため、Day●●の検査値（WBC、PLT）を確認していた。評価医師がカルテを確認できないように、主治医以外の医師が評価実施するよう指示した。

＜第8回 リスクレビュー（82例登録時点）＞

●副作用による中止症例数

80例目、82例目で新たに同事象による治験中止が発生し、QTLを超えた。原疾患による呼吸の状態が悪かったことが原因で、登録例数が残り数例であったこと、死亡には至らなかったことから、全治験実施施設に周知の上、呼吸状態の悪い被験者に十分注意して治験を行う事とした。

9



治験調整医師



プロジェクトリーダー

総括報告書へ記載する文書の作成②

②品質許容限界からの重要な逸脱及び講じた措置の要約を記載した文書の作成 総括報告書の記載例

試験開始後20例登録時点で重篤な有害事象「〇〇（重大な呼吸器疾患）」により1例が死亡、1例が治験中止となった。当該有害事象は治験薬による頻度の高い有害事象であり、効果安全性評価委員会の判断により、プロトコルを改訂し、呼吸不全に関する「除外基準」と「休薬基準」を設けた。

試験全体を通して実施した措置についても記載する

80例目、82例目で新たに同事象による治験中止が発生し、QTLを超えた。

QTLからの重要な逸脱

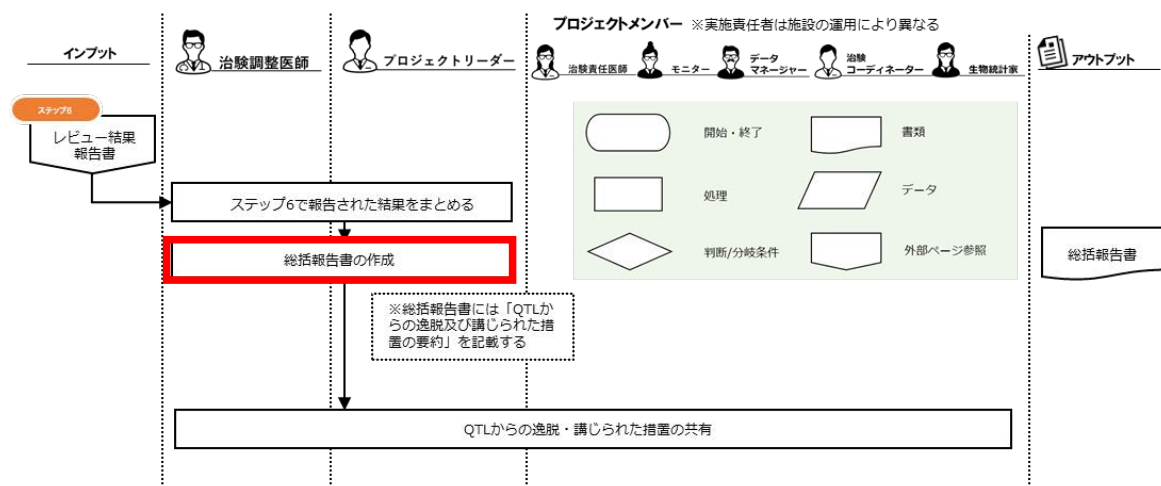
原疾患による呼吸の状態が悪かったことが原因で、登録例数が残り数例であったこと、死亡には至らなかったことから、全治験実施施設に周知の上、呼吸状態の悪い被験者に十分注意して治験を行う事とした。 **講じた措置の要約**

Point

- ✓ 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。
※試験全体を通して実施してきた関連する内容も記載する。
- ✓ 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、軽微な問題の詳細は含めないようにする。

20

本ステップのフローチャート③

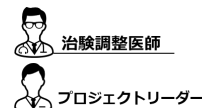


～本ステップの手順③～

3. 手順1、2でまとめた内容について、総括報告書を作成する

21

総括報告書へ記載する文書の作成③



③ 総括報告書の記載例

例) 治験実施計画書の作成段階において、被験者の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に対するリスクを抽出・評価し必要に応じリスク低減策を検討した。・・・ 治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、品質マネジメント計画書 (IQRMP) を作成した。

治験実施中は、モニターがモニタリングを行い、治験実施医療機関において治験が治験実施計画書およびGCPを遵守して適切に行われていることを確認した。また、原資料 (原データ) 等の治験関連記録を直接閲覧し、症例報告書その他の報告書の記載内容が正確であることを確認した。モニター、データマネジメント担当者および統計解析担当者が、データ取扱いの各段階をそれぞれ点検・確認した。また、IQRMPに従い、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を確認するため、定期的なリスクレビューを実施した・・・

治験で履行した品質マネジメントの取り組みの説明

試験開始後20例登録時点で重篤な有害事象「〇〇 (重大な呼吸器疾患)」により1例が死亡、1例が治験中止となった。当該有害事象は治験薬による頻度の高い有害事象であり、効果安全性評価委員会の判断により、プロトコルを改訂し、呼吸不全に関する「除外基準」と「休薬基準」を設けたが、80例目、82例目で新たに同事象による治験中止が発生し、QTLを超えた。原疾患による呼吸の状態が悪かったことが原因で、登録例数が残り数例であったこと、死亡には至らなかったことから、全治験実施施設に周知の上、呼吸状態の悪い被験者に十分注意して治験を行う事とした。

品質許容限界からの重要な逸脱及び講じた措置の要約

22

講義まとめ

☑ ステップ7：リスク報告

- ① 治験で履行した品質マネジメントの取り組みの説明
- ② 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

総括報告書に記載する

☑ 総括報告書に記載すべき内容

品質マネジメント活動の説明として、IQRMPの内容の要約を記載する

QTLを超えた重要な逸脱及びその対応内容を記載する

※リスク報告は個別の文書にはせず、総括報告書に組み込むか、付録（セクション16）として含める必要がある

23

参考文献

- ・ 薬生薬審発0705第5号令和元年7月5日
治験における品質マネジメントに関する基本的考え方
- ・ 薬審第335号厚生省薬務局審査課長通知平成8年5月1日
治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン
- ・ アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書
- 治験レベル（GCPLレベル） -
- ・ Risk Based Approach実施のための説明書
- 治験レベル（GCPLレベル） -

24

執 筆	花岡 英紀、花輪 道子、服部 洋子、井上 雅明、黒川 智哉、大久保真春、加賀山祐樹、久古 敦、樋掛 民樹、山口 眞美、堀 真琴、村上紀里香、恵比須春菜、神 啓佑、寶 彩香、井澤 優希、佐藤 貴子、中嶋 利典、川上真理子、高橋 旭 (千葉大学医学部附属病院 臨床試験部)
	山田 知美、山本 洋一、樽井 弥穂、銘苅 絵里、西村 有起、甲田 亨、土肥 智晴、浅野 健人、権 泰史 (大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部)
	磯江 敏幸、布川信太郎、白井加代子、寺垣 純、村上 愛 (北海道大学病院 臨床研究開発センター)
	山口 拓洋、三浦 俊英、高田 宗典、川邊 庸介、高橋 実央、池田 鈴香、石黒美由希、早坂 幸子 (東北大学病院 臨床試験データセンター／臨床試験品質保証室)
	安生 健太、朱田 仁恵 (国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進室部)
	小林 恵子、高草 舞子、高橋 浩二、小村 悠、三家本祐一 (国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 研究推進室)
	田中 佑美、大澤 加奈 (東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター)
	神山 圭介 (慶応義塾大学病院 臨床研究監理センター)
	原田 英治、桃井 章裕、藤木 勇人 (慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター)
	安藤 昌彦 (名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部データセンター)
	多田 春江、河野 健一、西村 勉、加藤 貴雄 (京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構)
	佐藤 善弘 (岡山大学病院 新医療研究開発センター)
	田中 千春、豊崎 佳代、船越 公太、森田 憲司 (九州大学病院 ARO次世代医療センター ARO臨床研究監理部門)
	藤林 和俊、出居真由美、飯島喜美子、大村 美幸、石塚 智崇 (順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター)
	真田 昌爾、山下 光美、横本 博雄、梶川 清香、石田 裕紀、児玉 知之、清水 瞳 (神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター)
	(アドバイザーボード)
	医薬品医療機器総合機構 理事(技監) 宇津 忍
	医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部長 上野 清美
	TransCelerate BioPharma Inc.
	アストラゼネカ株式会社 小谷 綾子

Risk Based Approach 研修テキスト 第2版

2022年3月11日 第1版第1刷発行

2024年3月8日 第2版第1刷改訂

編 集 千葉大学医学部附属病院臨床試験部

連絡先 千葉大学医学部附属病院臨床試験部

〒260-8677 千葉市中央区亥鼻1-8-1

TEL 043-226-2737 / FAX 043-226-2735

印 刷 正文社

