

# 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

# 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

# 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。

# 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り、  
**品質確保のためにQuality Management(QM)が必要**である。

# 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

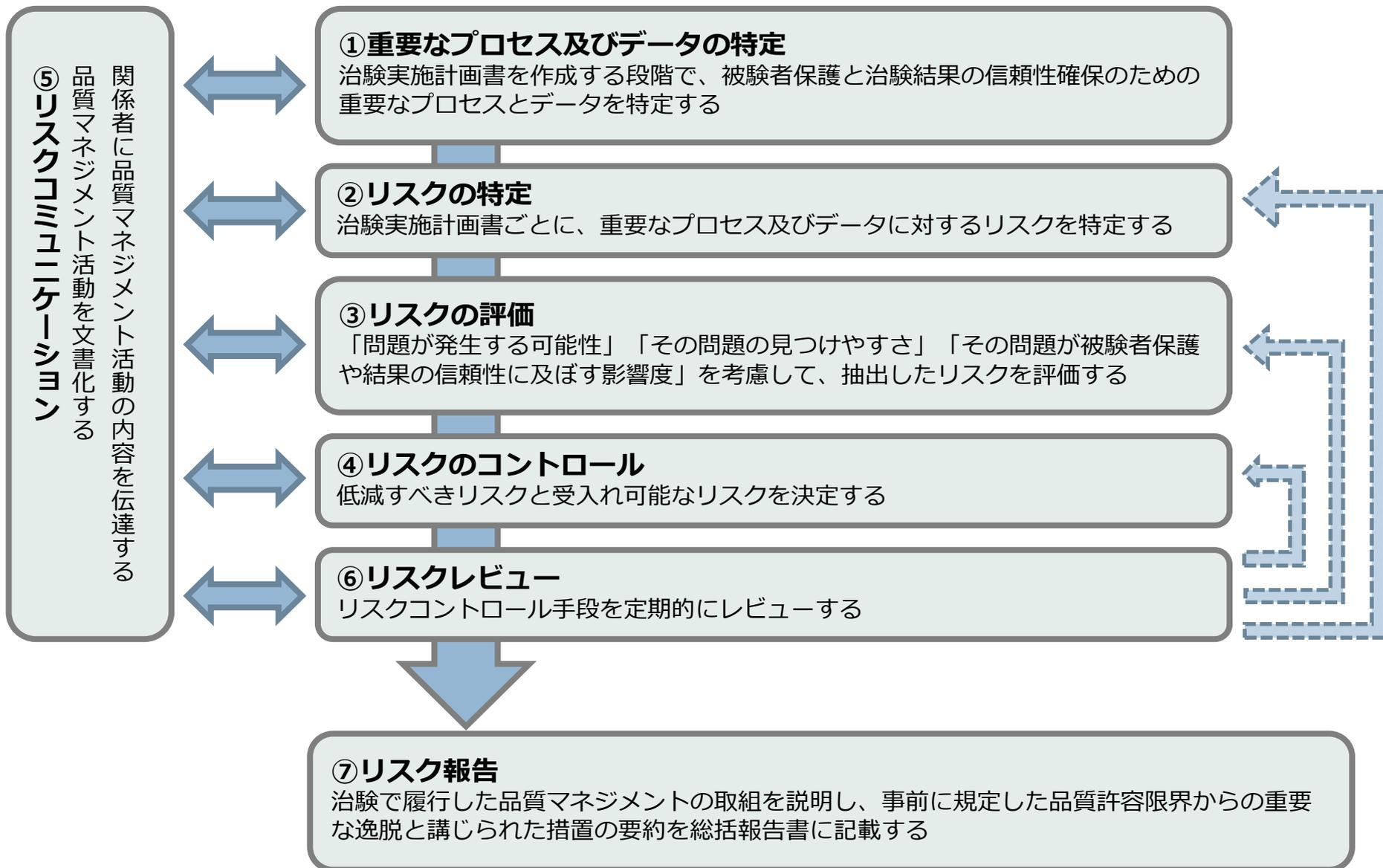
- QRMの体系に則りリスクとその大きさを判定し、リスクの大きさに応じた対応をとること

### 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組みをすること

# 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

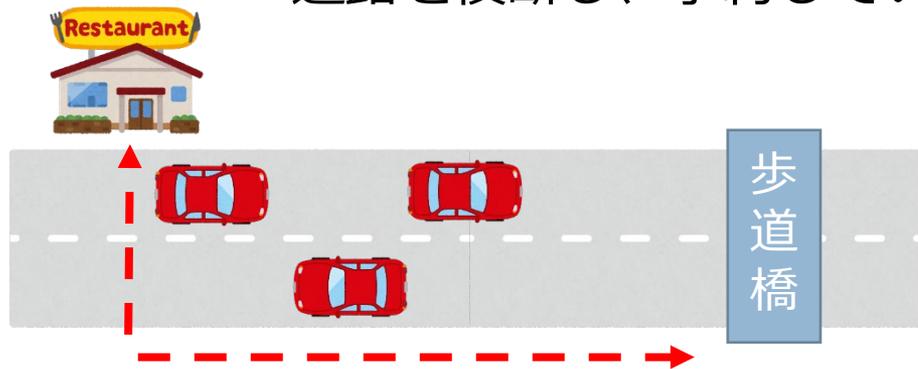


# 身近な例からわかるRBAの意義と必要性(1/4)

## ～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



交通量が多すぎる。  
予約に遅れてもいいから  
歩いて歩道橋を渡ろう。



交通量が多いが、  
走って道路を横断  
すれば大丈夫だろう。



交通量は多くないが、  
このあたりの車はスピード  
が速くて危ない。  
急いで歩道橋を渡ろう。

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

## 重要なプロセスは？

所用時間予測値の算出プロセス、  
残り時間を確認するプロセス、移動プロセス、  
自動車接近監視プロセス など

## リスクはなにか？

- 道路を直接わたることで怪我をする可能性が高まる
- 歩道橋を使うことで到着が遅れてしまう

## リスクはどのくらい起こりやすいか？

交通量は？車のスピードは？  
歩道橋までの距離は？予約時間までの余裕は？

## 怪我のおこりやすさを

### どのように軽減するか計画する！

- 近くに車が走っていない時にわたることで事故の起こりやすさを回避することを計画
- 視界の良好な見通しのよい場所で道路を横断することを計画

重要なプロセス及びデータの特定

ステップ1

リスクを特定する

ステップ2

リスクの評価

ステップ3

リスクコントロール

ステップ4

# 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～

## 計画を実施する

- 道路の端に移動して横断する障害がないことを確認する
- 近づいてくる車がないことを確認する
- 道路を横断しながら車に注意し続ける

## 取り組みの有効性を確認する

- 怪我なし
  - 時間通りに道路の反対へ到着
- 計画はうまくいき、リスクは回避できた

## 経験から学ぶ～評価する～

- この計画を数日にわたって、時間や天候を変え、繰り返す
- 状況（時間・天候・車の量）の変化が、この計画の有効性に影響を与えると自分の目標（時間遵守・怪我の回避）を達成できないデータが出てくる

## 経験から学ぶ～改善する～

- 特定の時間は車の量が多いことから時間が守れない
- その時間に限っては歩道橋を使うことによってプロセスを改善する

ステップ6

リスクレビュー

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

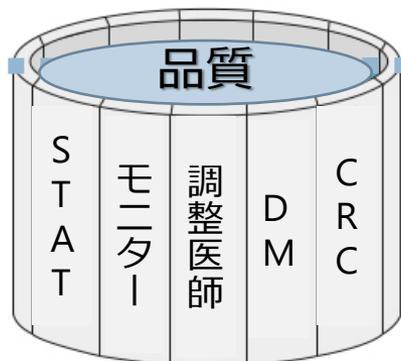
## Point

- 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

# 身近な例からわかるRBAの意義と必要性(4/4)

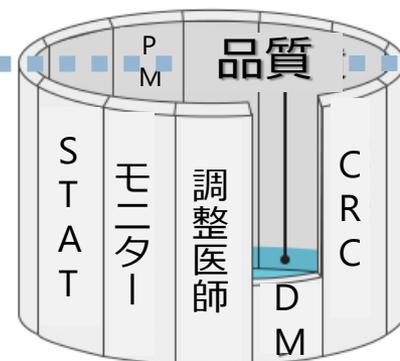
～臨床研究では多くのプロジェクトメンバーが関わる～

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



目標のために必要な品質

品質：桶の中の水位  
プロジェクトメンバー：桶を構成する板  
板の高さが不揃いだと、  
品質は板が一番低いところまで落ちてしまう。



## 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。

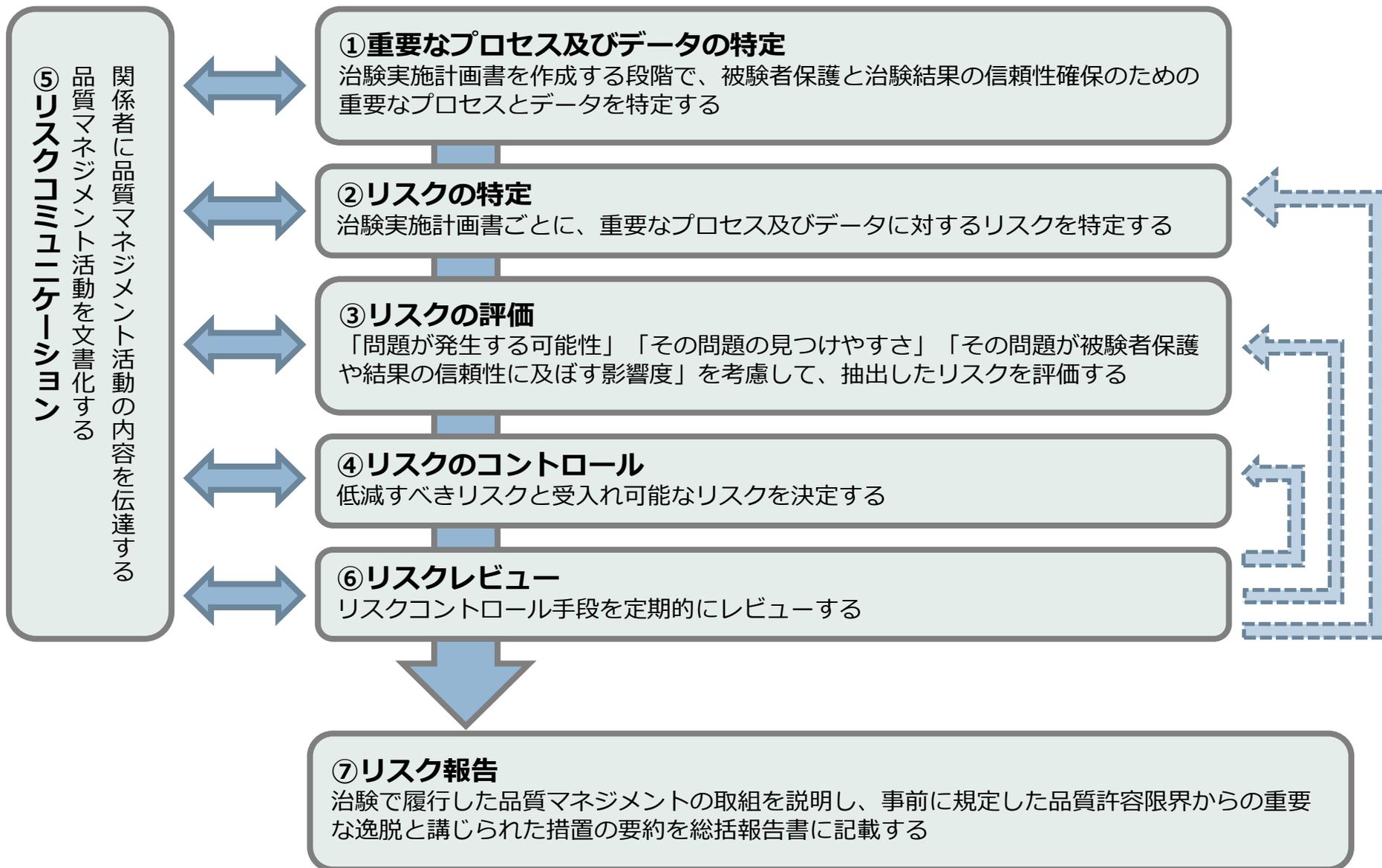
ステップ5

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

# 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

# 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。

# 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



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



**協議先 (Consult)**  
決定前に相談、意見を求められる者



**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

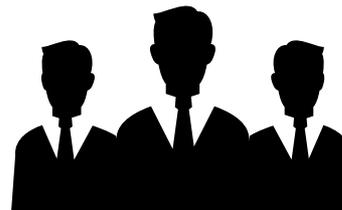
試験の責任を有する者



### 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

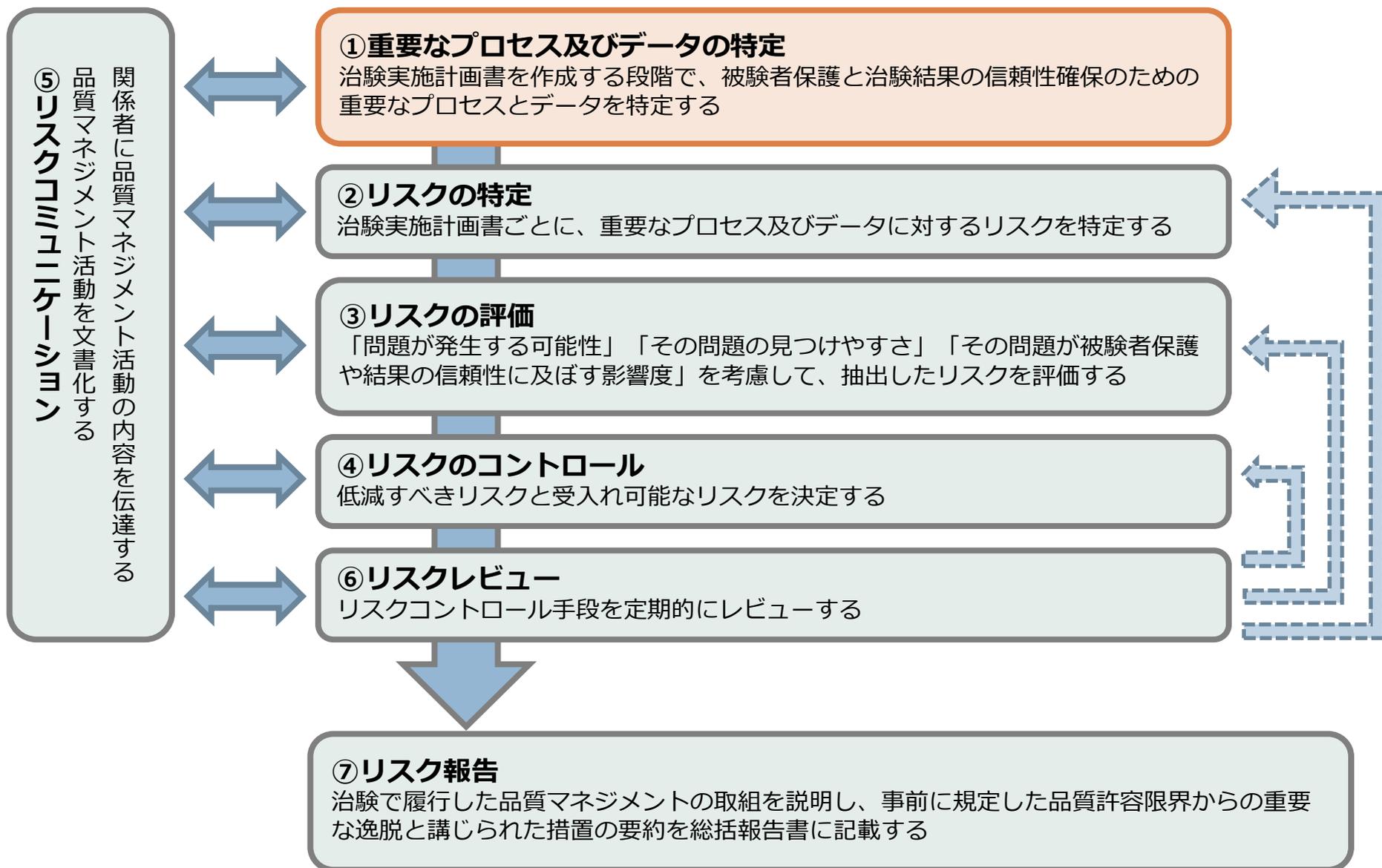


治験調整医師/治験責任医師/治験分担医師/生物統計家/モニター/データマネージャー・/CRC等

# RBAにおける実施体制

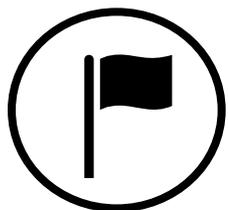
プロセス	登場人物の役割
1 重要なプロセス及びデータの特定	
2 リスクの特定	
3 リスクの評価	
4 リスクのコントロール	
5 リスクコミュニケーション	
6 リスクレビュー	
7 リスク報告	

# リスクマネジメントの全体図



# 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

# 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

---

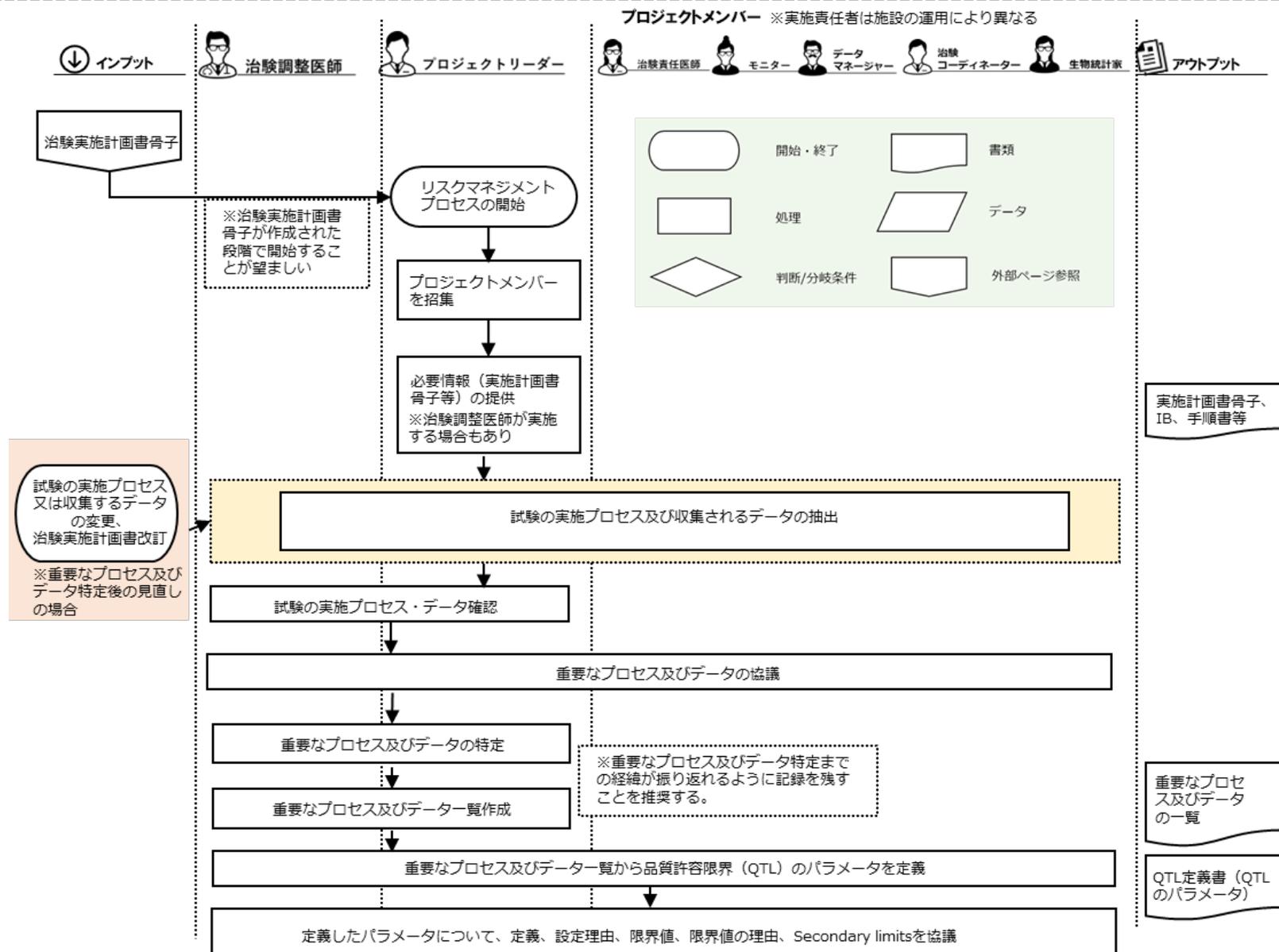
- ① 重要なプロセス及びデータを事前に特定することの意義を理解する
- ② 重要なプロセス及びデータを特定する手順を理解する

### 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。



# 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設定

---

## インプット

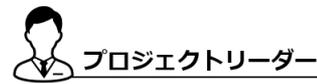
- 治験実施計画書骨子
- 治験薬概要書
- 標準業務手順書及び各種計画書等
- 論文化の際のTFL案

＜実施時期の目安＞  
試験の準備段階  
(治験実施計画書骨子  
作成時点)

## 重要なプロセス及びデータの設定

## アウトプット

- 「重要なプロセス及びデータ」の一覧
- QTL定義書（QTLのパラメータ）



# 「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。

## 「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」に係る「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。**

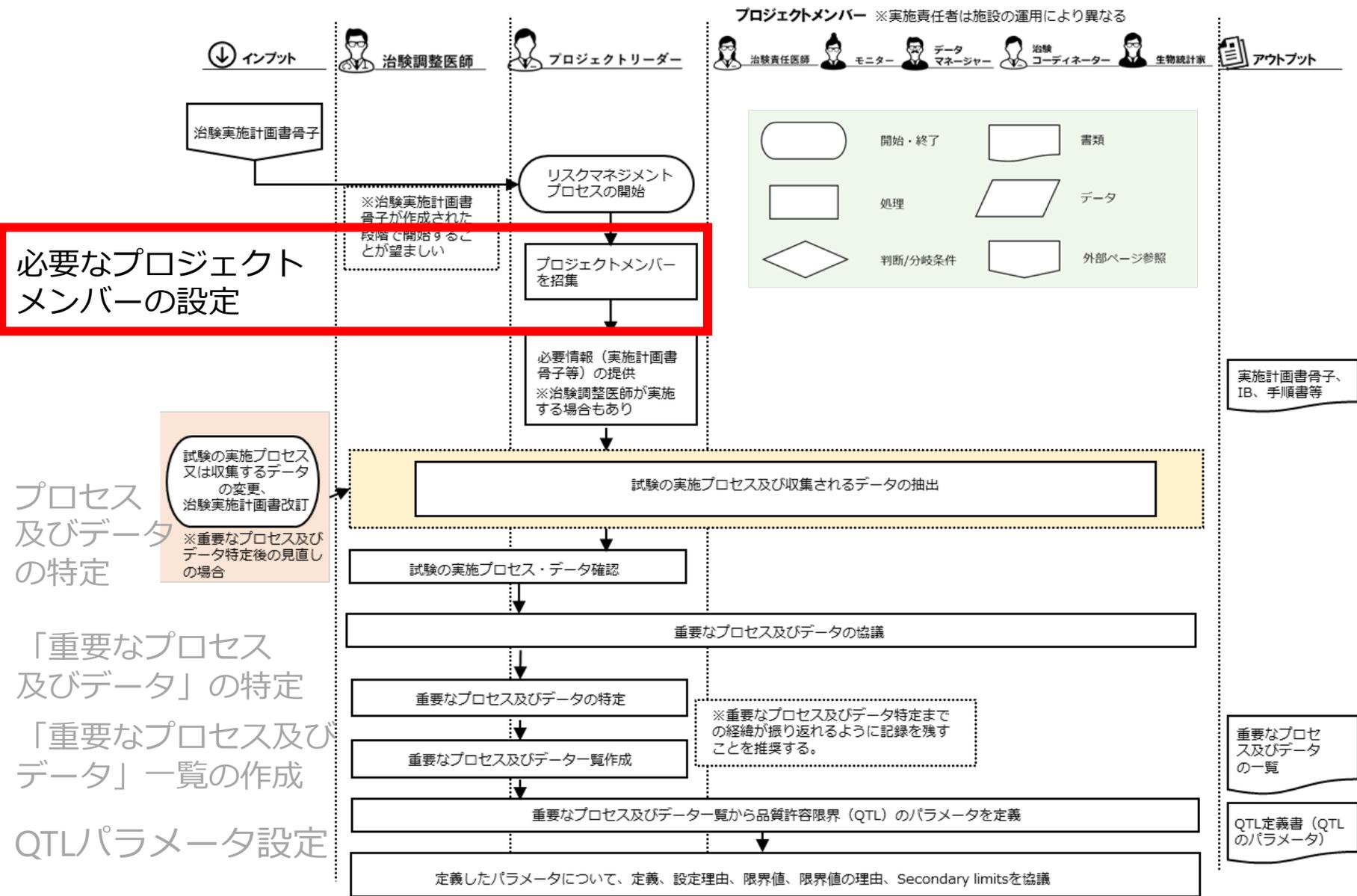
# 「重要なプロセス及びデータ」 特定の手順

---

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。



# 本ステップのフローチャート①



# 「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 -

---

### 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。

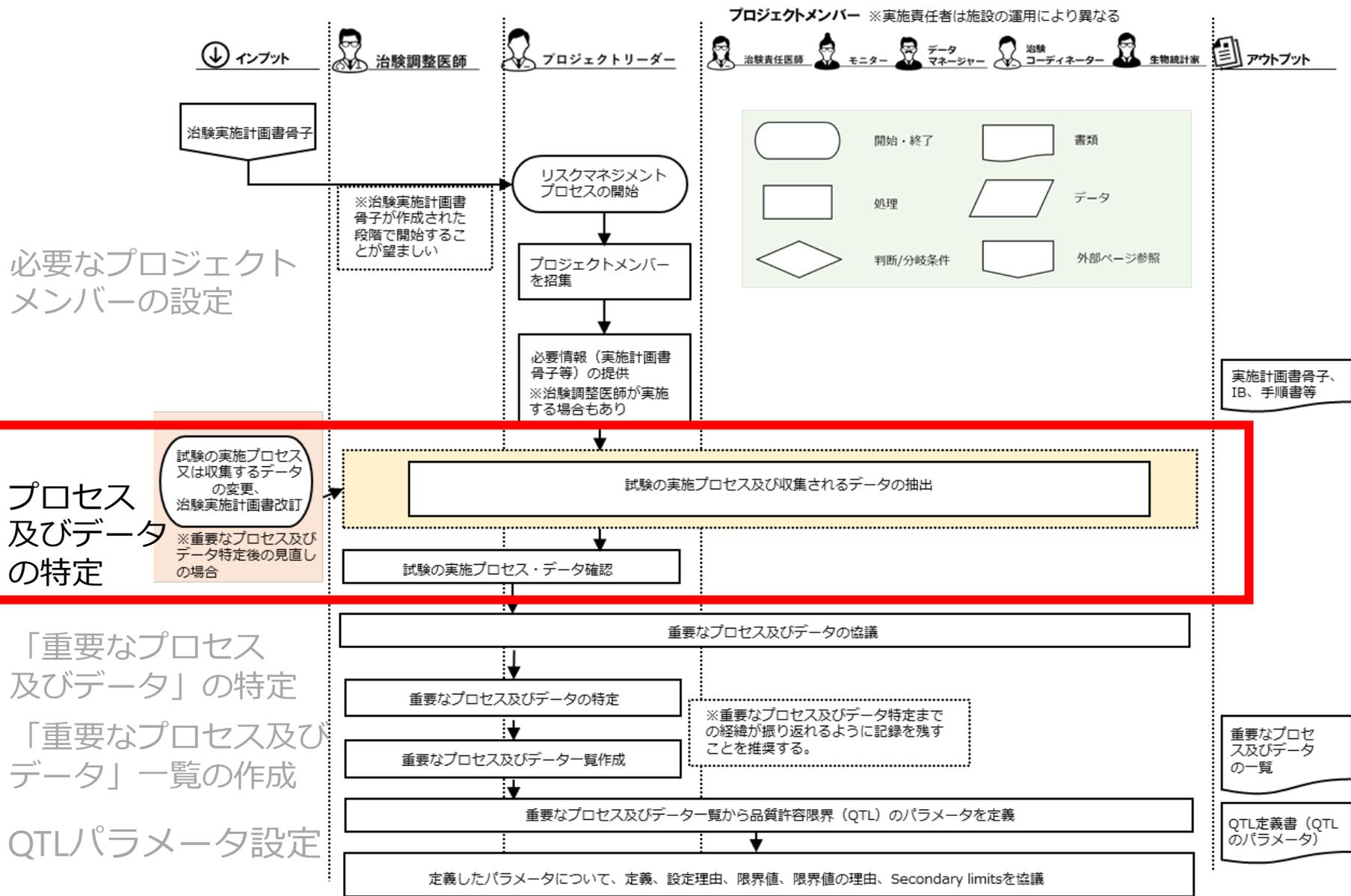
#### 【プロジェクトメンバーの例】

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。

# 本ステップのフローチャート②



## 「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

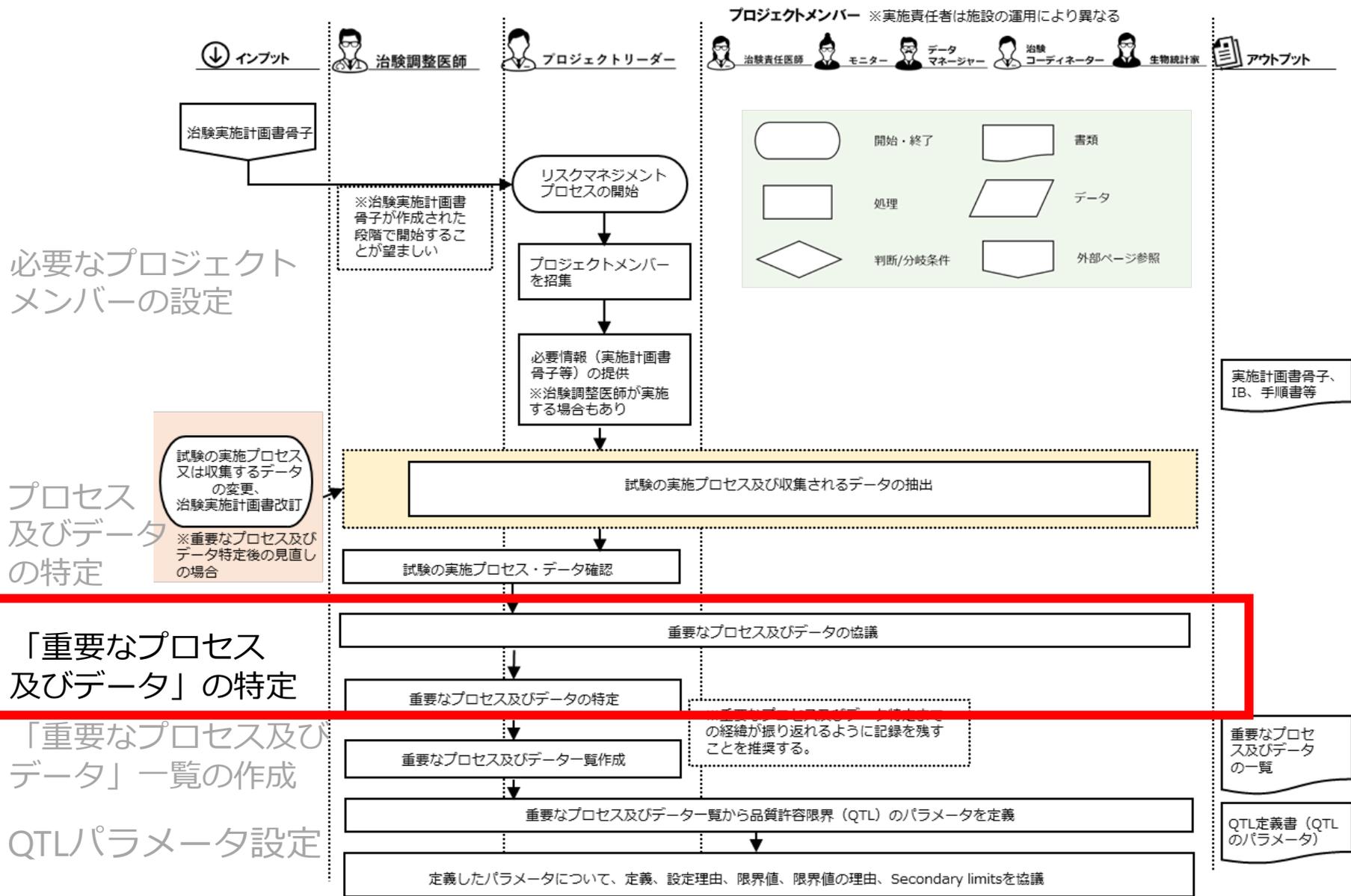
#### 【治験プロセスの例2（有害事象発生時のプロセス）】

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

# 本ステップのフローチャート③



# 「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

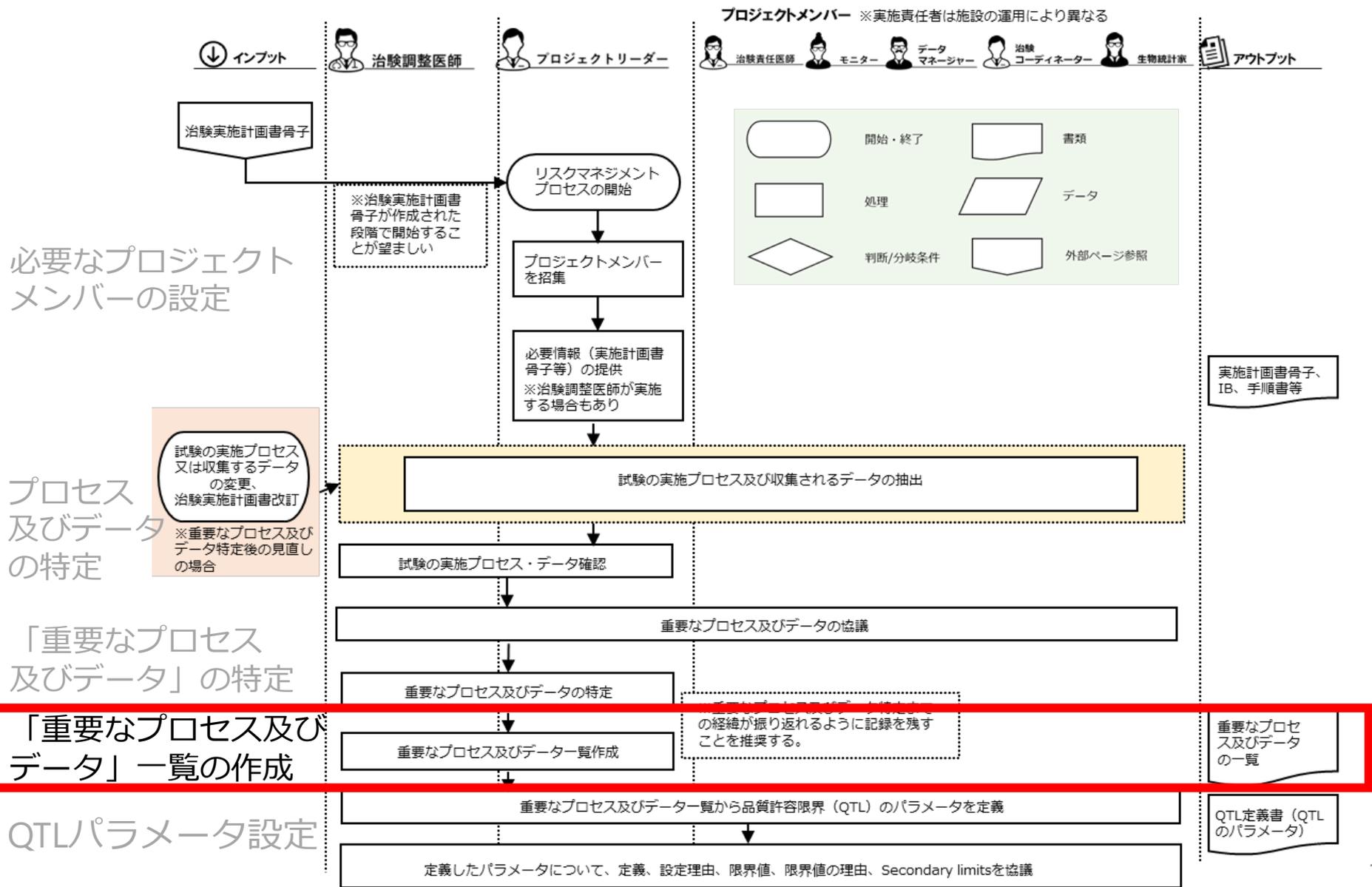
- プライマリーエンドポイント、キーセカンダリーエンドポイント 等

###### ● 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



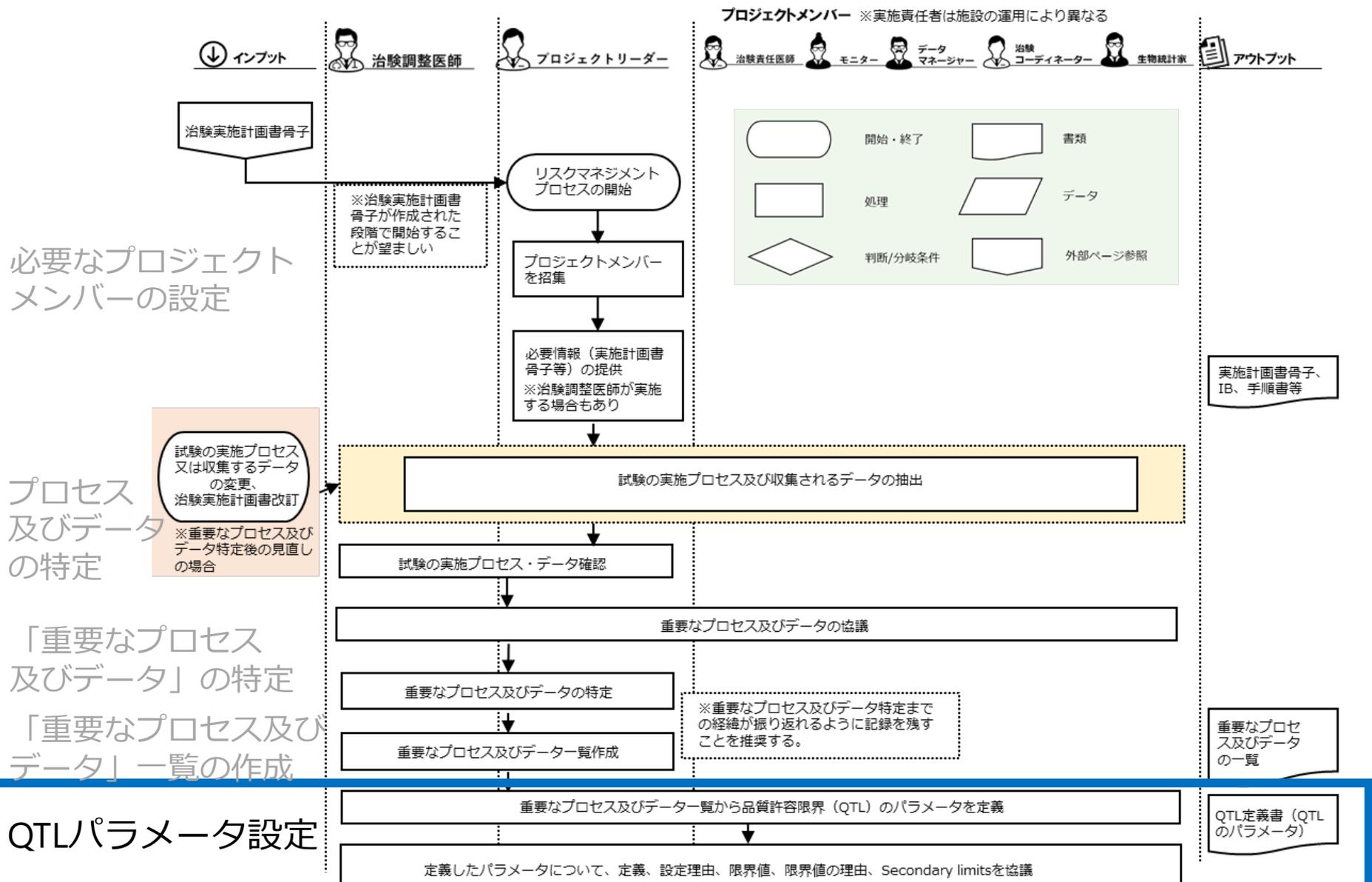
## 「重要なプロセス及びデータ」特定の手順 4 - 一覧の作成 -

### 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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>重要な安全性データの評価・測定手順</li> <li>重篤な有害事象の報告手順</li> </ul>	安全性評価項目

# 本ステップのフローチャート⑤



# 「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	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意撤回の症例数</li> </ul>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目のデータエラー率</li> </ul>
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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>重要な安全性データの評価・測定手順</li> <li>重篤な有害事象の報告手順</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>追跡不能症例数</li> </ul>

# 参考文献

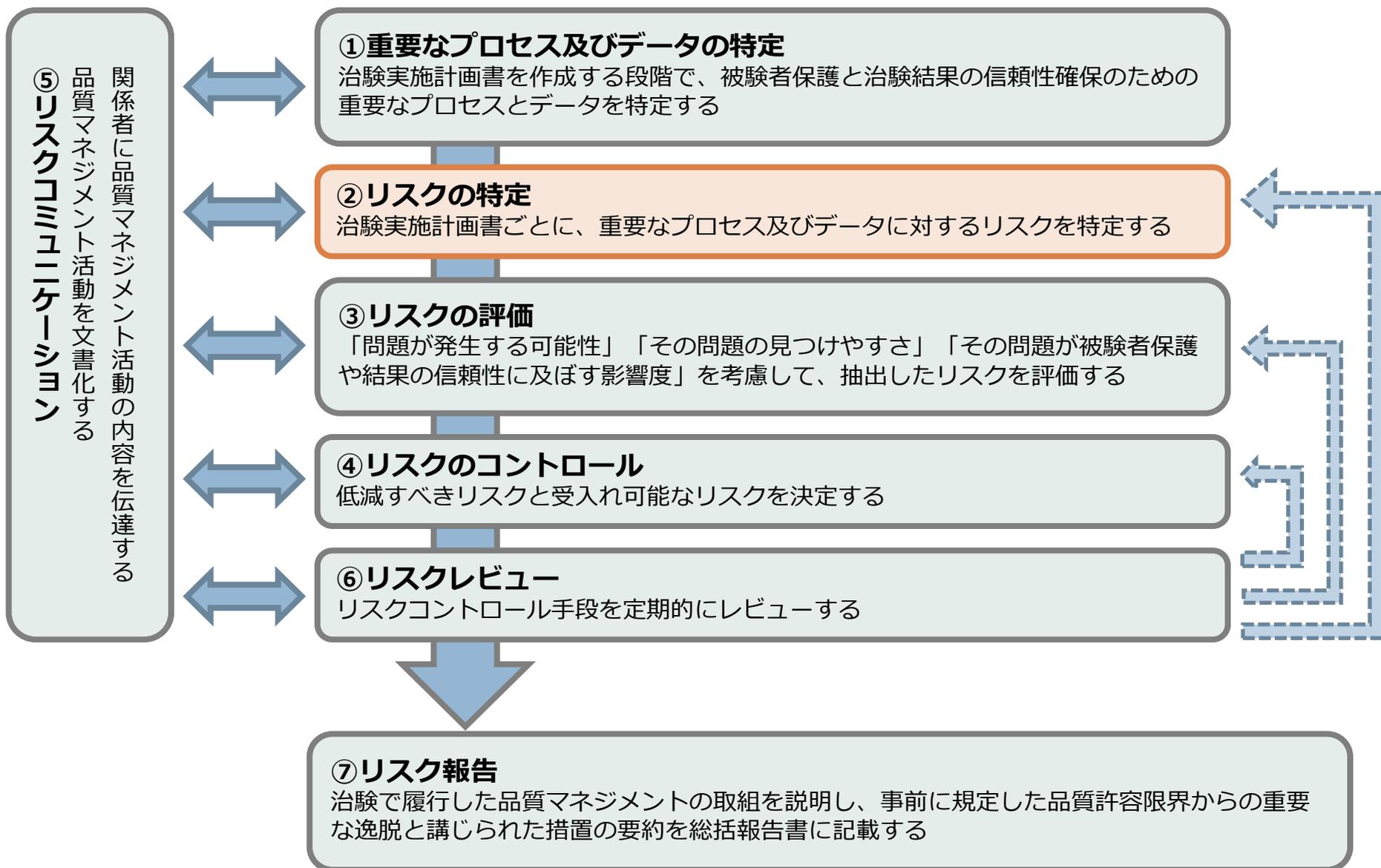
---

- **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

# 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

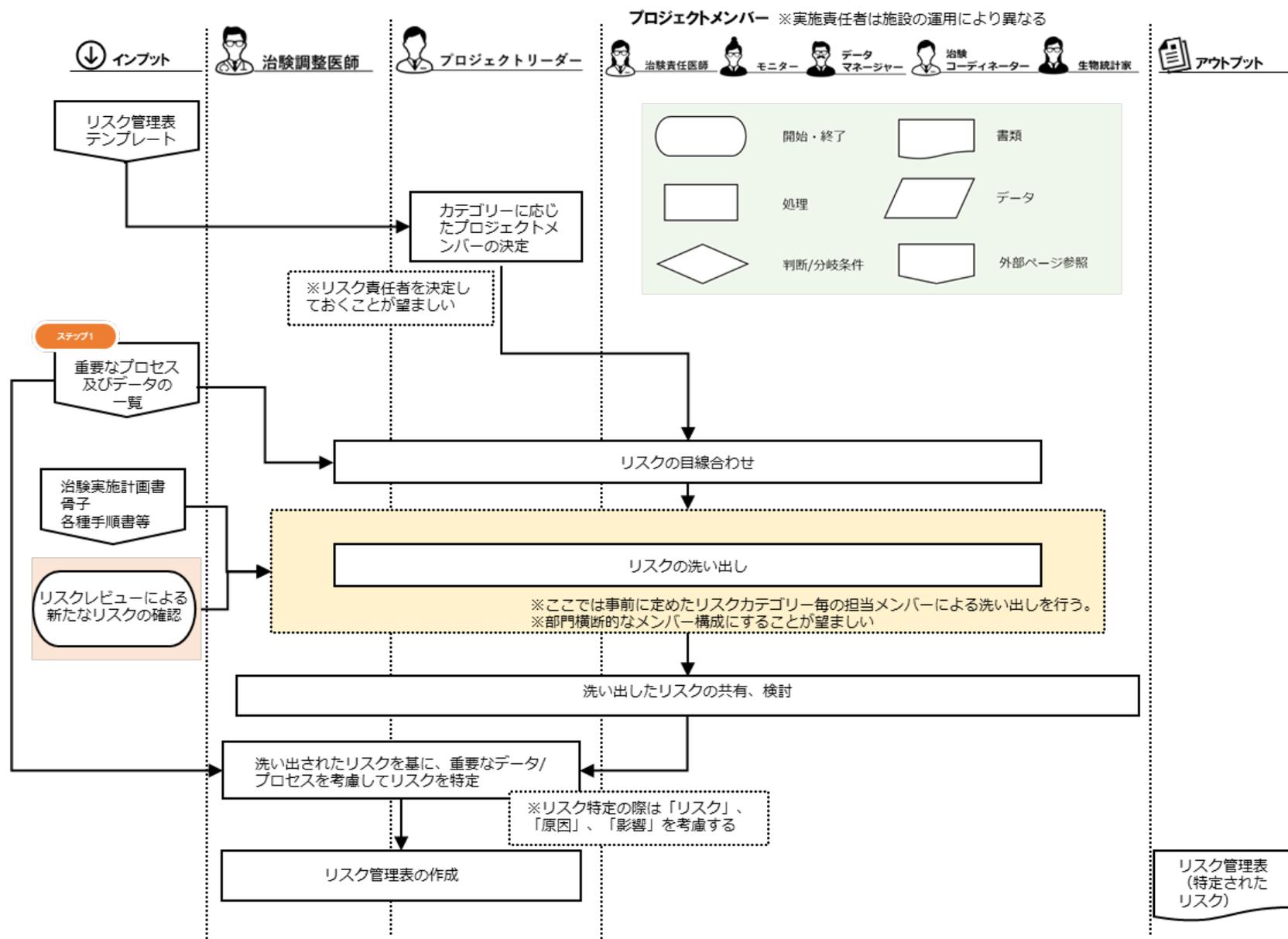
---

- 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。

# 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

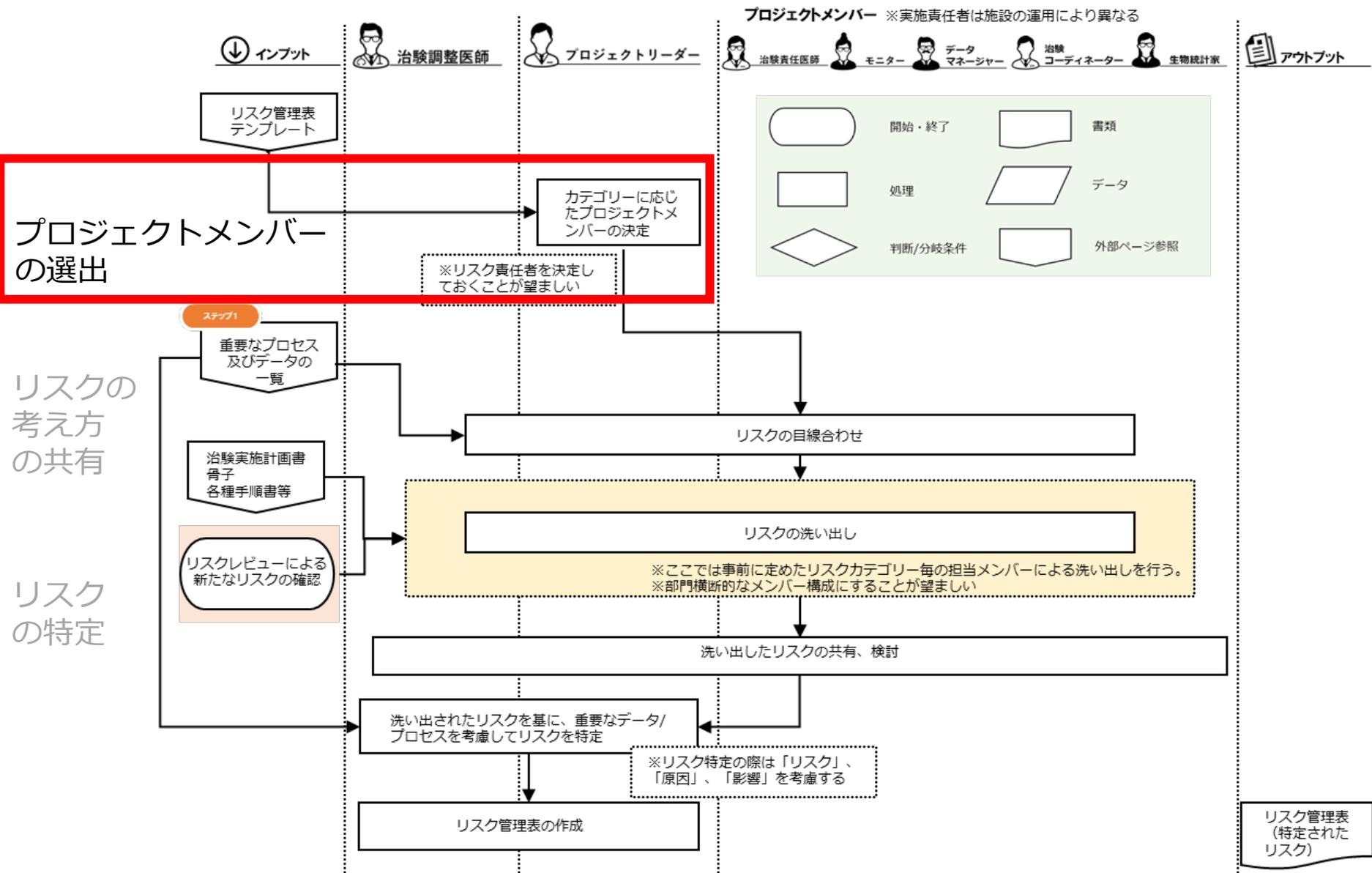
- 特定されたリスク（リスク管理表）

## 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

# 本ステップのフローチャート①



# プロジェクトメンバーの選出

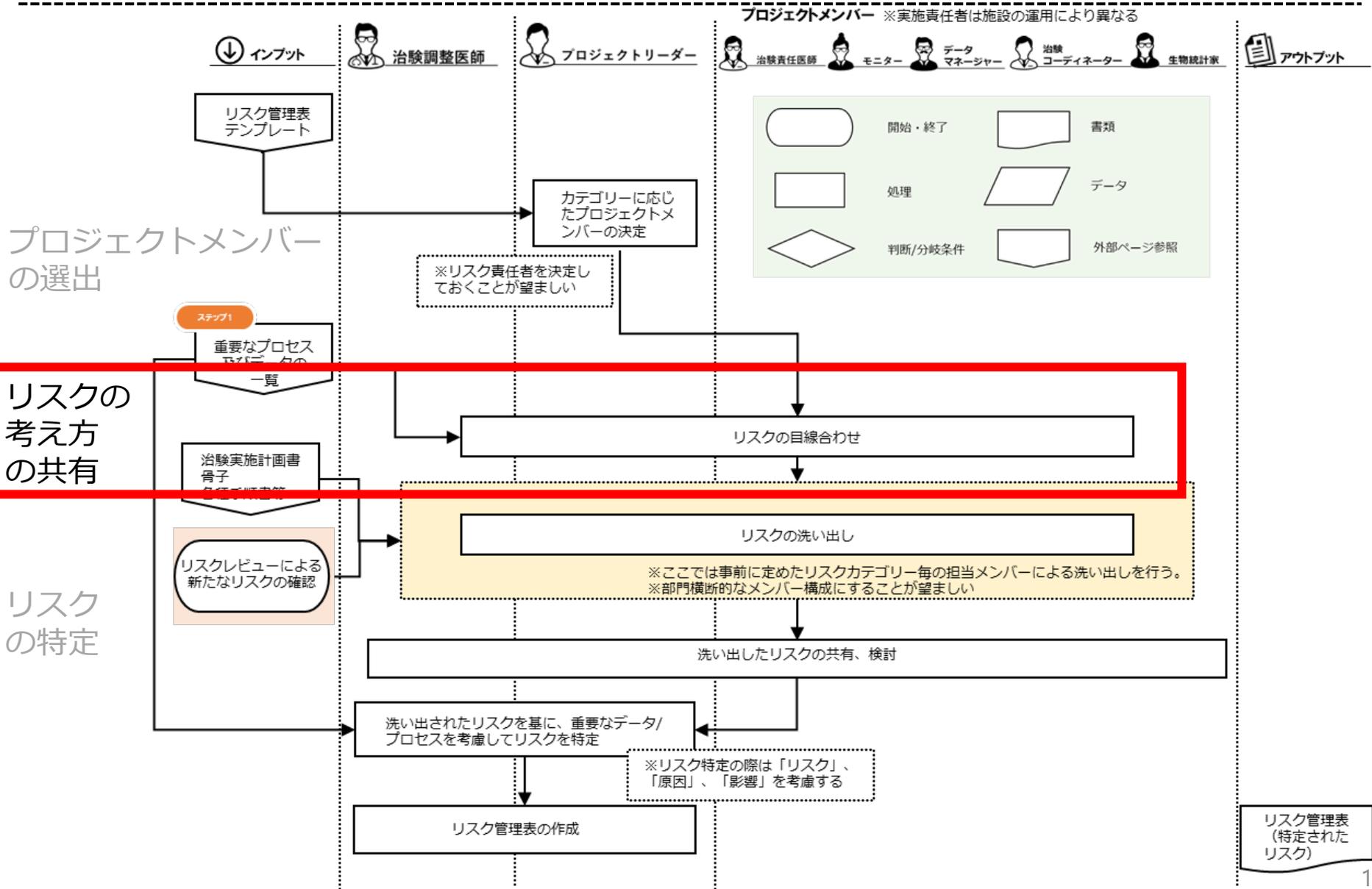


- ✓ リスクカテゴリーに応じたプロジェクトメンバーをあらかじめ決定しておく。
- ✓ **治験固有の評価・測定方法などの知識や技術などの有無も考慮して選出する**

## 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 調整医師</li> <li>• スタディマネジャー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 調整医師</li> <li>• スタディマネジャー</li> <li>• 統計解析担当者</li> <li>• モニタリング担当者</li> <li>• データマネジメント担当者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 調整医師</li> <li>• 責任医師</li> <li>• スタディマネジャー</li> <li>• 治験コーディネーター</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 調整医師</li> <li>• 責任医師</li> <li>• スタディマネジャー</li> <li>• 治験コーディネーター</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 調整医師</li> <li>• スタディマネジャー</li> <li>• 治験コーディネーター</li> <li>• モニタリング担当者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 調整医師</li> <li>• スタディマネジャー</li> <li>• 治験コーディネーター</li> <li>• モニタリング担当者</li> <li>• 安全性情報担当者</li> </ul>

# 本ステップのフローチャート②



# リスクの考え方を共有する

## - GCPより① -



「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。

# リスクの考え方を共有する - GCPより② -



「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。

# リスクの考え方を共有する - 臨床研究の目的は？ -



## 臨床研究の目的

Clinical Question



研究計画立案



臨床研究実施

症例

原資料



画像



カルテ

2次資料

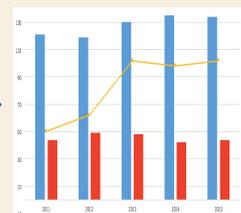


症例報告書

書類

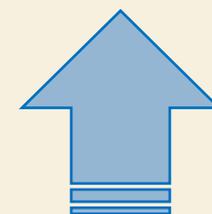


研究計画書、  
説明同意文書  
手続き、etc.



解析

医療の質の向上



投稿

学会発表

薬事申請

# リスクの考え方を共有する - 目的達成に必要な要素 -



## 臨床研究の目的

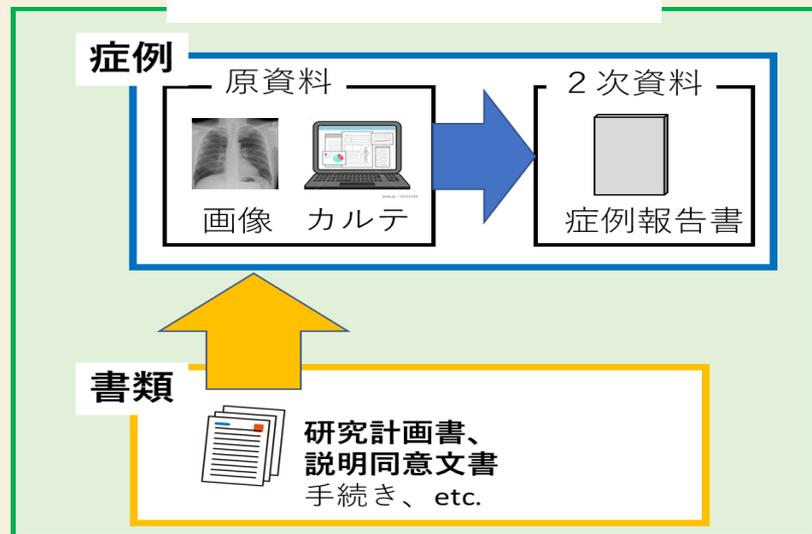
Clinical Question



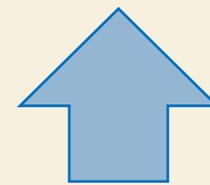
研究計画立案



臨床研究実施

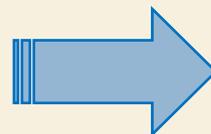


医療の質の向上



データの再現性  
(信頼性の確保)

被験者保護



# 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)
小		
大		

影響

(重大性)

検出性

+ (検出の容易さ)

その他

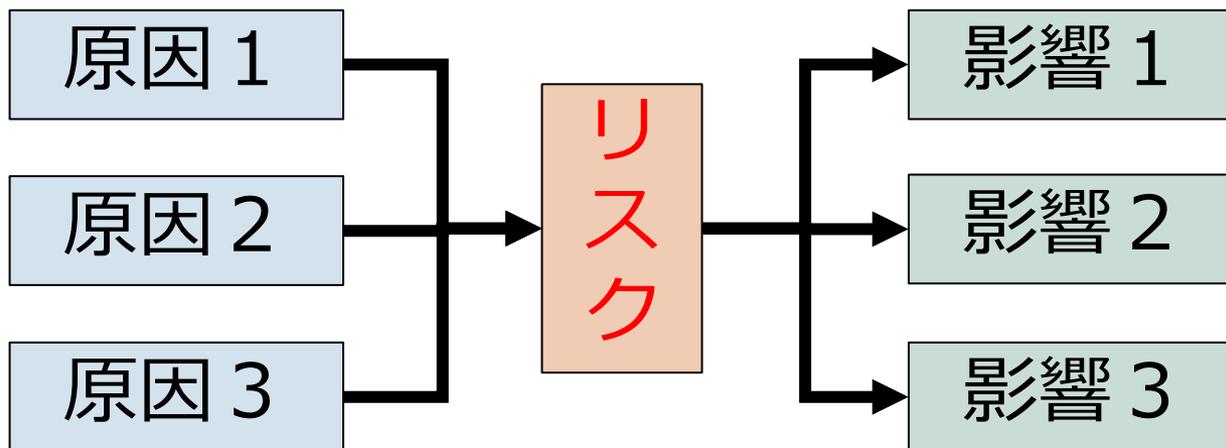
- ・ 1例 (1件) でも発生した場合に影響が大
- ・ 少数例 (少数件) では影響がないが発生例数 (件数) が増加すると影響が大

# リスクの考え方を共有する

## - 原因・リスク・影響の違い -



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

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**

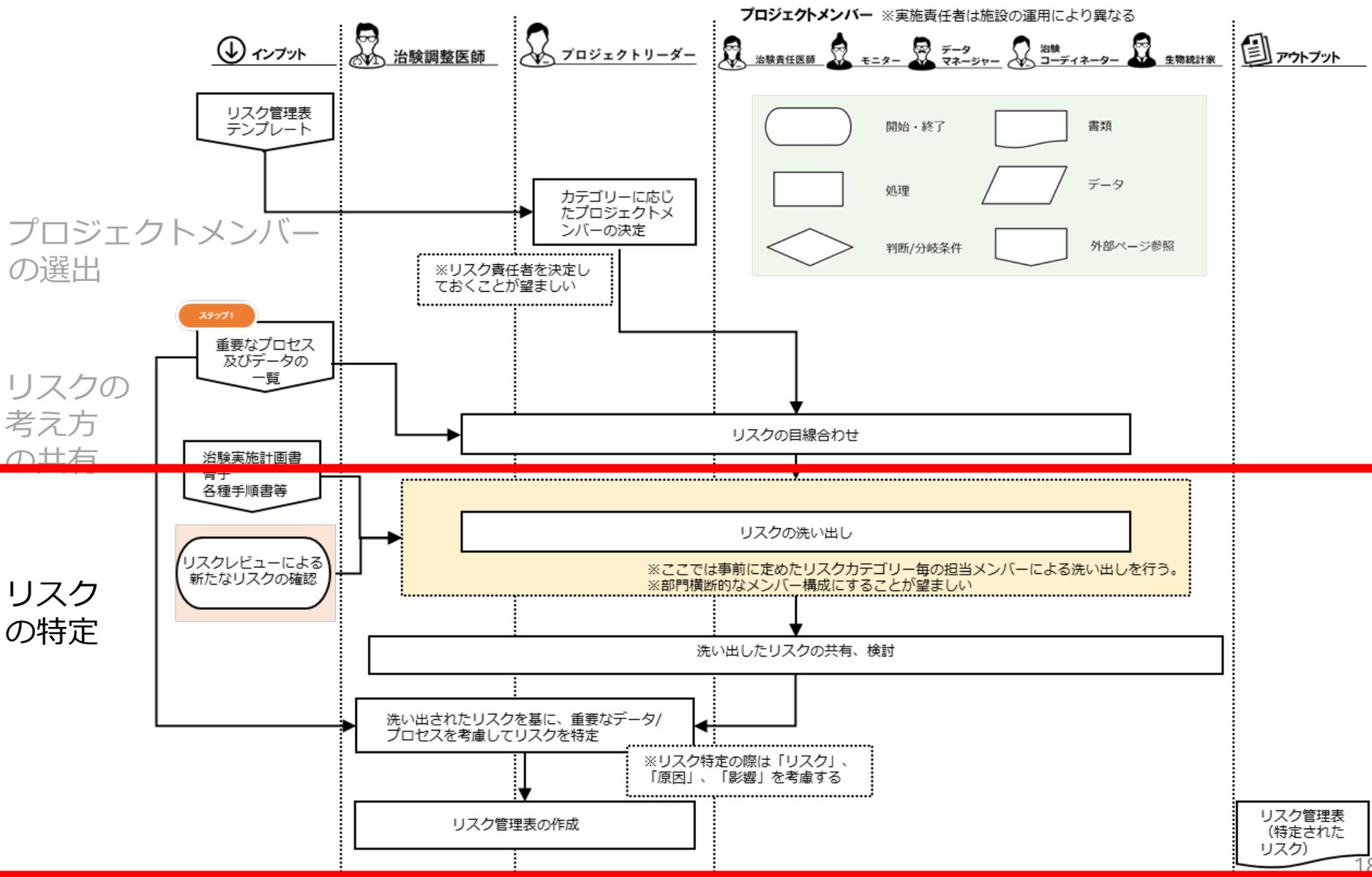
※試験特有の同意ルール(代諾者からの同意が必須など)がある場合には、試験特有となる

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。

# 本ステップのフローチャート③



# 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



プロジェクトメンバー

## 【リスク特定時の参考資料】

臨床研究の品質に影響を及ぼす臨床  
研究リスク事例集

(2023年度RBA WG2成果物)

治験責任医師

特定された  
重要なプロセス  
及びデータ



リスクの特定

- 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。

# 特定したリスクを記載したリスク管理表の例



プロジェクトメンバー

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

# 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。

# 参考文献

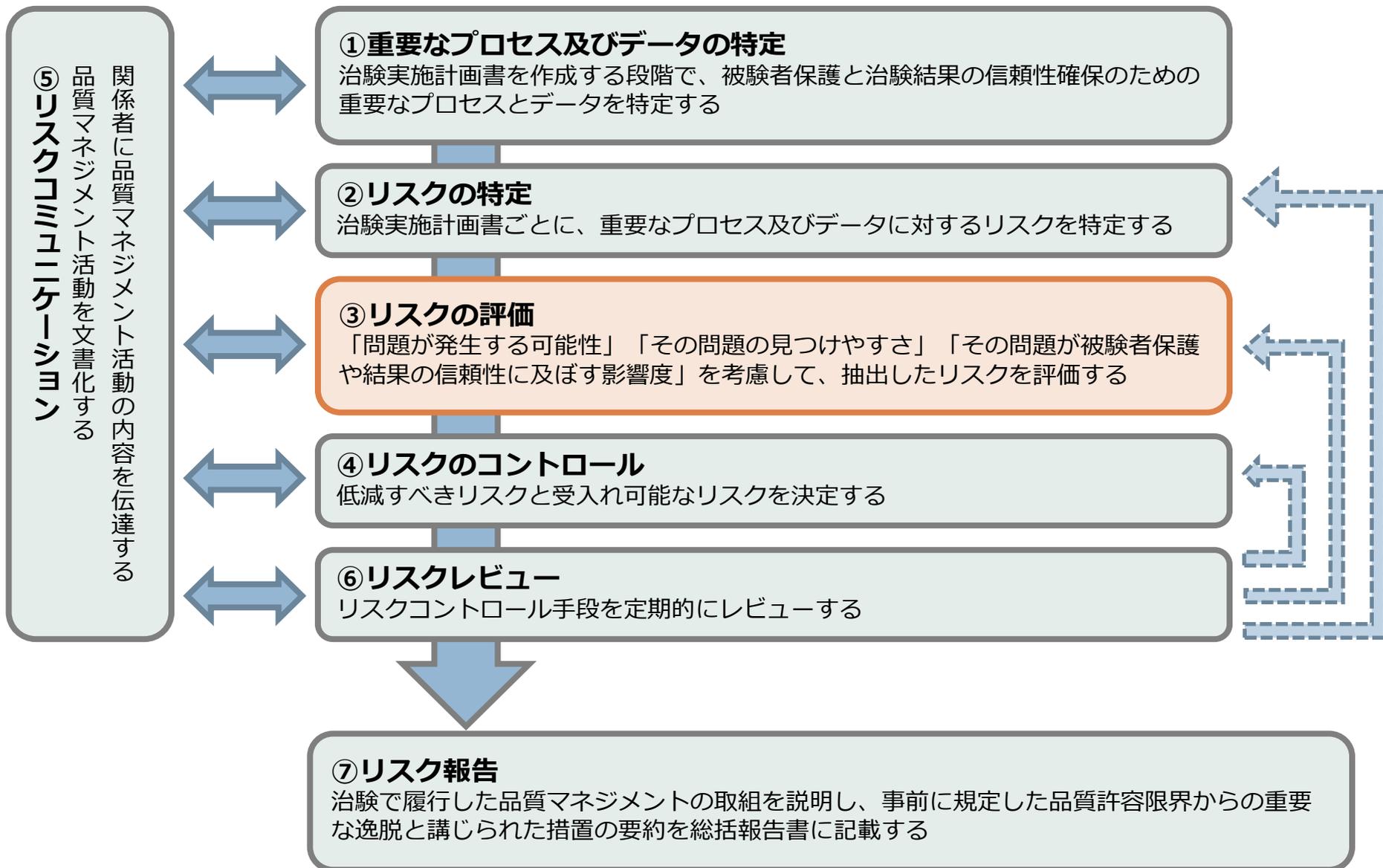
---

- 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（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） -
- 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

# 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

---

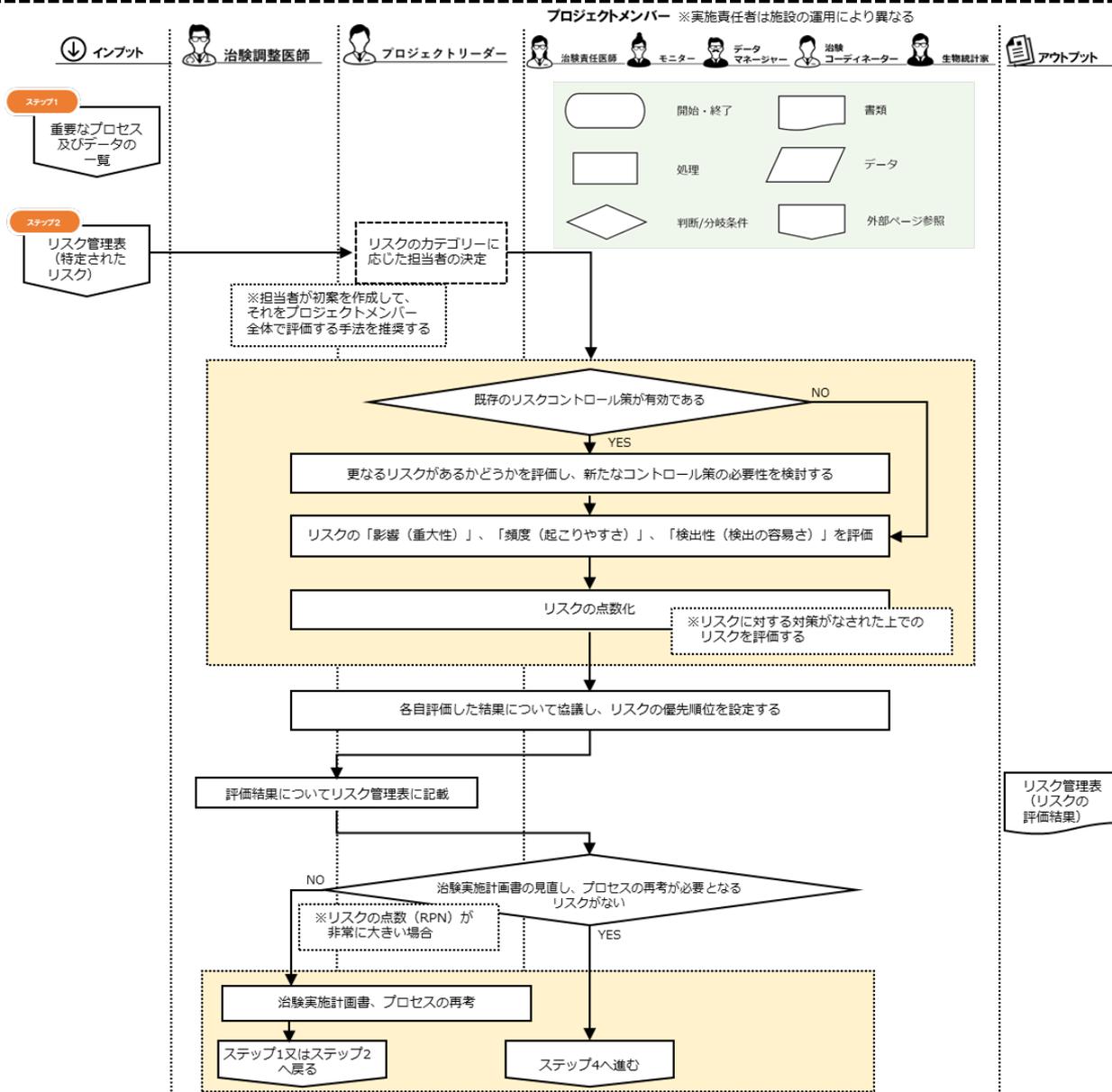
- ① リスク管理表を用いて、特定したリスクの評価を行い、以下3つの観点からリスク優先数（Risk Priority Number: RPN）を決定できる。
  - ✓ 影響（重大性）：リスクが顕在化した場合に、被験者の保護、試験結果の解釈に影響を及ぼす程度
  - ✓ 頻度（起こりやすさ）：リスクが顕在化する可能性
  - ✓ 検出性： 이슈が検出される可能性
- ② 適切なリソースを鑑み、リスク低減策を実施すべきリスクと許容するRPNのカットオフを設定することができる。

### 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

＜実施時期の目安＞  
試験の準備段階  
(ステップ2終了時点)  
～試験の終了

インプット

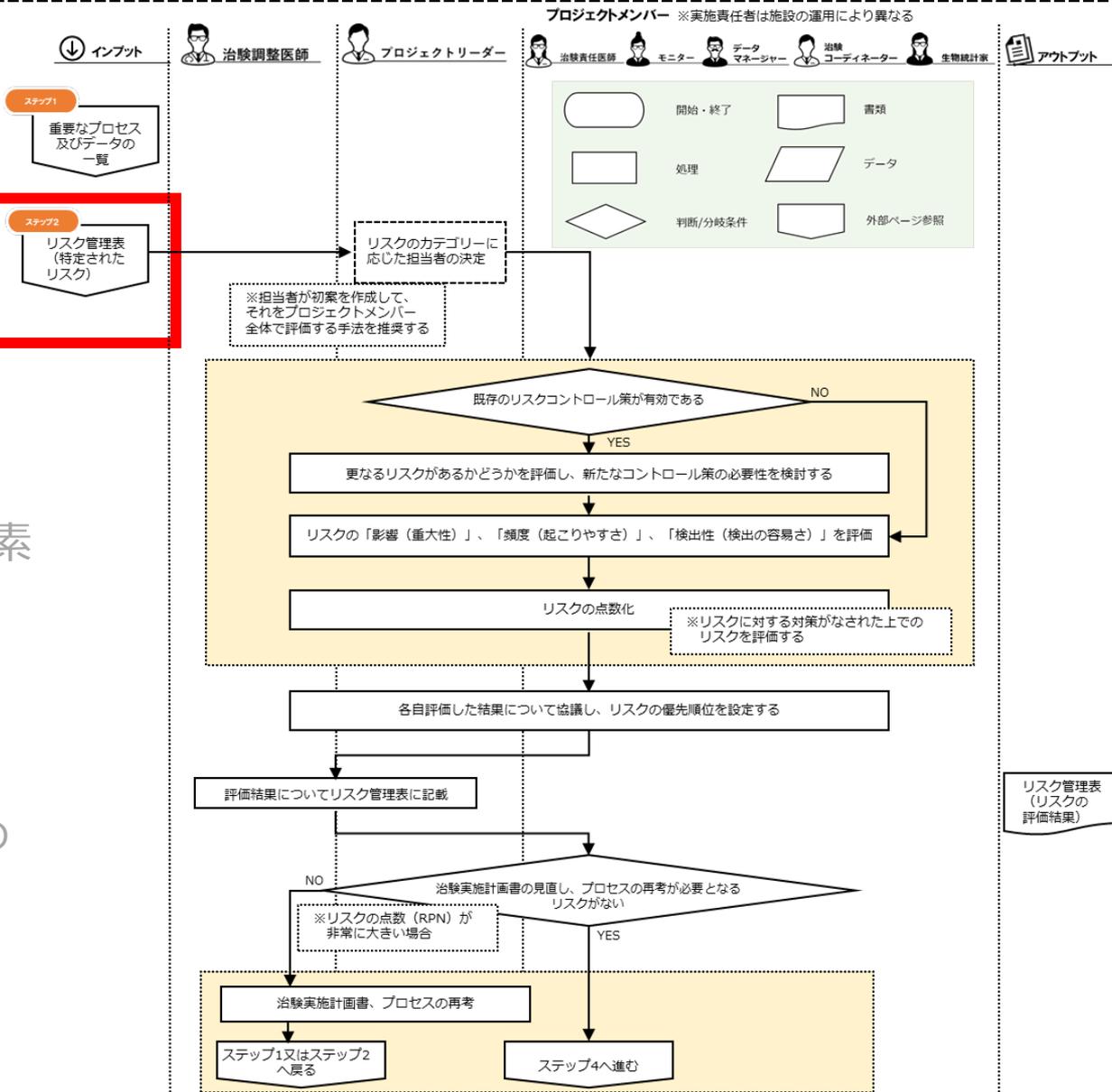
- リスク管理表  
(特定されたリスク)
- リスクレビュー結果報告書 (リスクレビュー後)

リスク評価

アウトプット

- リスク管理表  
(リスクの評価結果)

# 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



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

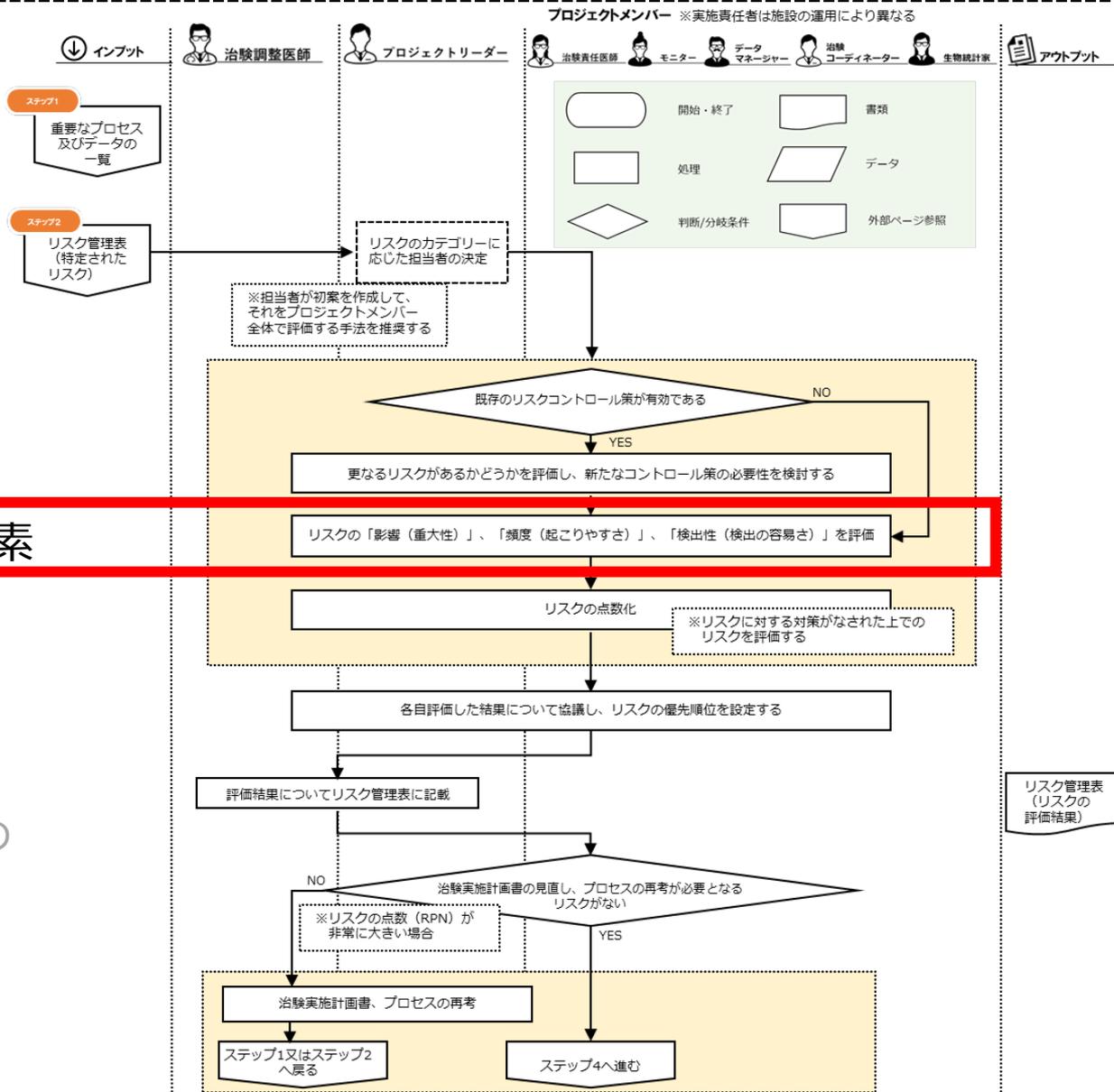
# 本ステップのフローチャート②

リスク管理表の  
選定

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



## ② リスク決定の3要素

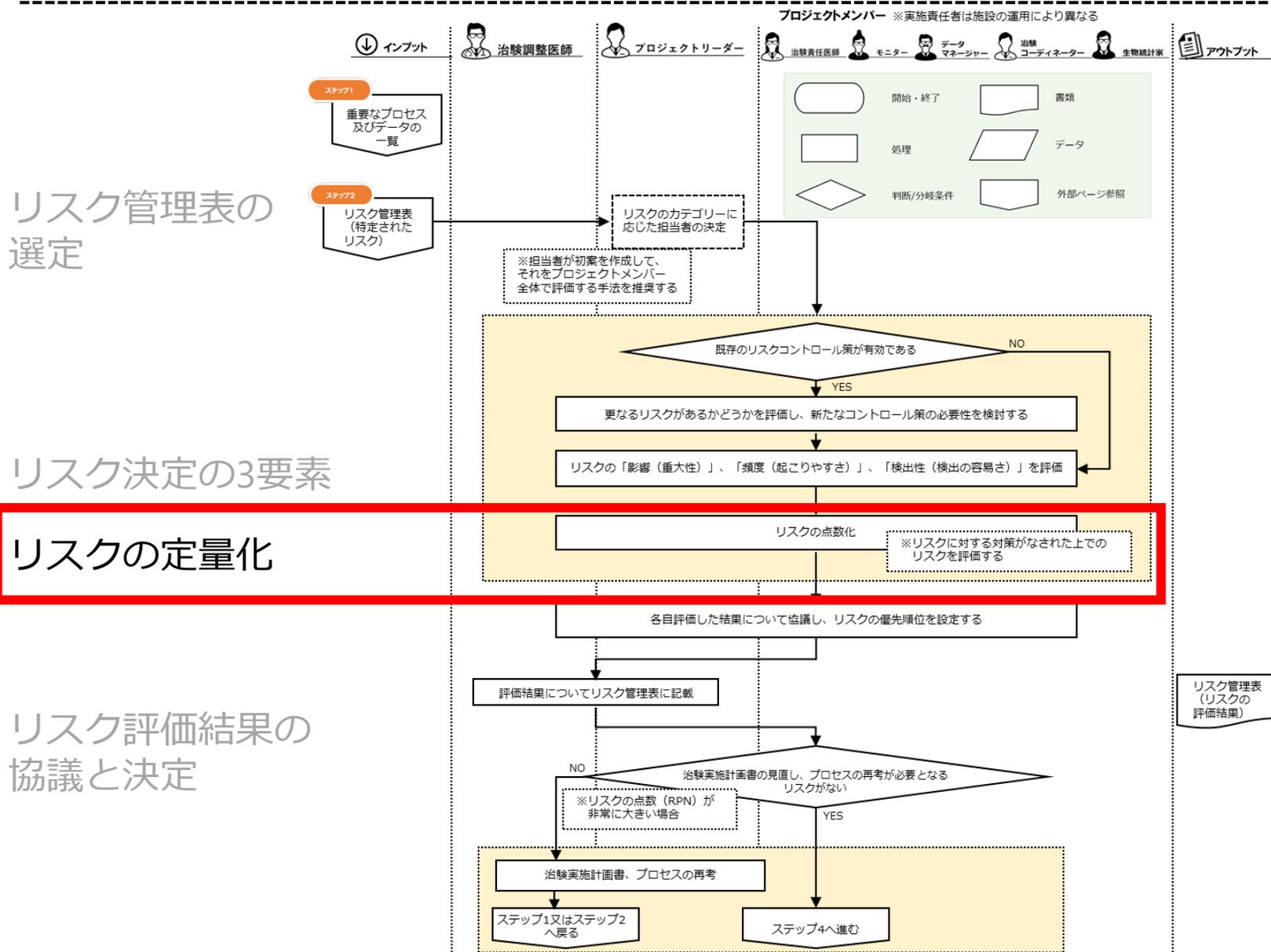


- ① 影響（重大性）：特定されたリスクが顕在化した場合、本試験への影響がどの程度であるか判断する。各リスクについては以下の観点で検討する
  - ✓ 試験のデータの完全性
  - ✓ 被験者の安全性
  - ✓ GCPの遵守
- ② 頻度（起こりやすさ）：特定されたリスクが顕在化する確率がどの程度かを判断する。
- ③ 検出性（検出の容易さ）：リスクが顕在化した際にどの程度検出しやすいかを判断する。検出性が高いほど、通常はリスクが低いことを意味する。
  - ✓ 例えば、データをリアルタイムで集中的に確認できる場合、オンサイトモニタリングでしか確認できないリスクよりも低いスコアとなる。

### 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 -



- 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) <sup>a</sup>	頻度 (起こりやすさ) <sup>b</sup>	検出性 (検出の容易さ) <sup>c</sup>	優先度 <sup>d</sup>
除外基準XXXに抵触した被験者が登録される	10	5	5	250

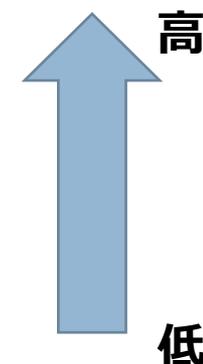
- ・ a-c：最大を10点とし、影響や程度等が高度のものほど高い点数とする。
- ・ d： $d = a \times b \times c$ で算出する。

# リスク評価の具体例 - レベルによる評価 -



- 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被験者が使用方法を理解していない</li> <li>・対象集団に対しての使用難易度が高い</li> </ul>
2	妊娠患者がエントリーする	低	大	<ul style="list-style-type: none"> <li>・プロトコルに妊娠/避妊に関する基準がない</li> <li>・対象集団に起こりうる事象の検討がされていない</li> </ul>

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 -

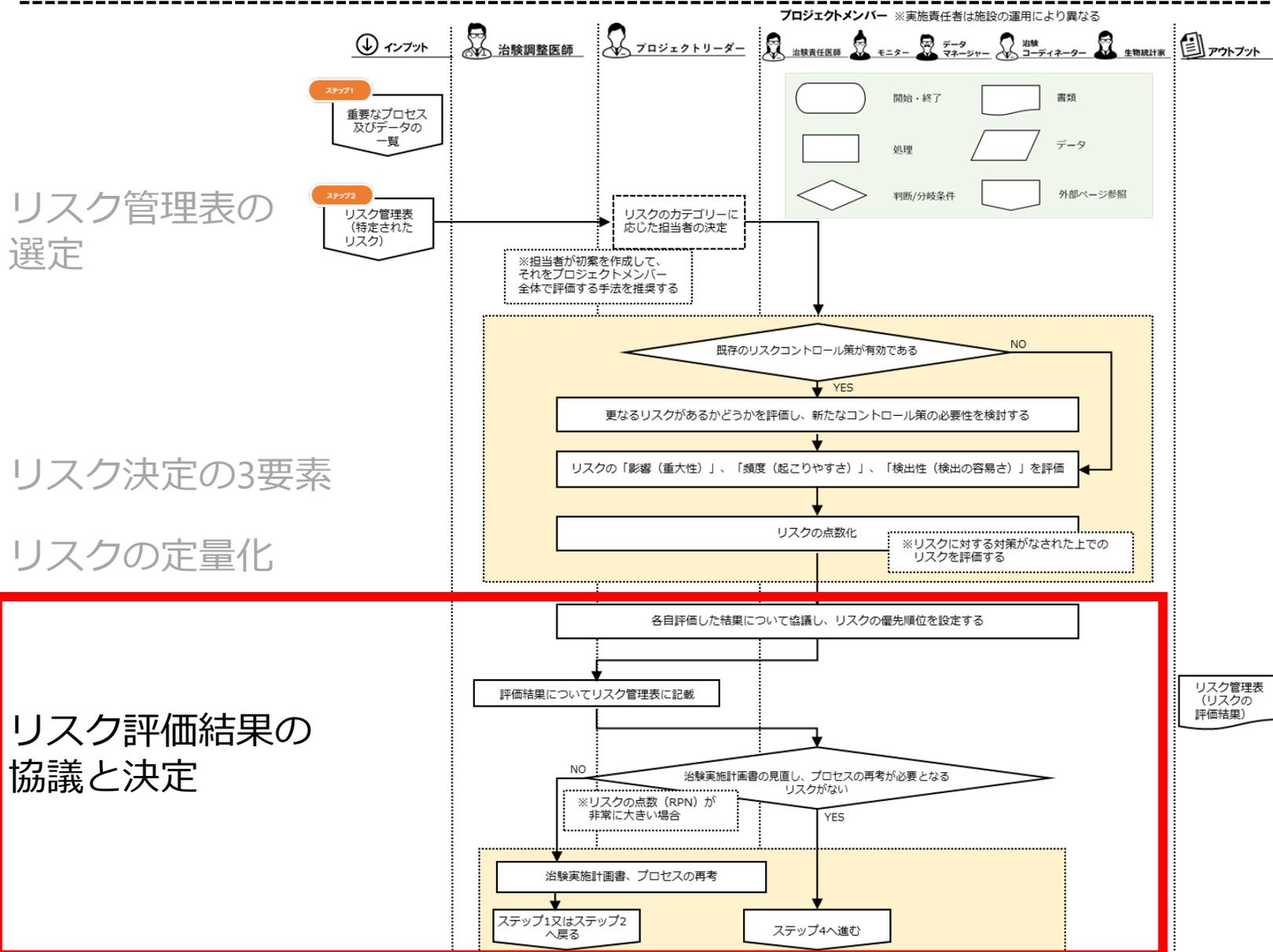


- リスク評価基準の配点は、各組織内で独自に作成することができる。例えば、項目によって基準の配点を変えるなど、目的に応じて変更することも可能となる。

#### 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





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

## 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					#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?	Identified risks from the Medical Surveillance Team which have predetermined rules for determining safety risk with confirmation from the Medical Leader					
1.2	Safety		Is the compound a marketed product?		影響	頻度		#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

# 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

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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

## 2:日本臨床試験学会のお助けツールを用いた場合



[https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.j-sctr.org%2Ftools%2Ffiles%2Flisk\\_checklist.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK](https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.j-sctr.org%2Ftools%2Ffiles%2Flisk_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

NO.	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
1	リスク分析・対策計画表							
3								
4								
5								

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
I 臨床研究固有のリスク					
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	○未承認である	<input type="checkbox"/>
安全性	被験物の安全性(有害作用)	○被験物による有害作用のリスクは低い	○被験物による有害作用は知られている	○被験物による重大な有害作用などが知られている、あるいは初めてヒトに適用する	<input type="checkbox"/>
安全性	治療の位置づけ	○標準的な治療	○標準的な治療ではないが、リスクは低い	○標準的に実施されておらず、リスクが高い	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>
研究実施	研究の相	○血相あるいは市販後臨床試験である	○I相/II相である	○I相等の早期フェーズである	<input type="checkbox"/>
研究実施	研究の種類	○侵襲の少ない介入研究、観察研究である	○ICH-GCPIに準拠が必要な介入試験である	○承認を目指す試験である	<input type="checkbox"/>

## 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		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。

## 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。

## ⑤ リスク評価の見直しのタイミング



- 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。

## 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おくことで、リスク軽減策や、リソースの効率配分を継続する。

# 参考文献

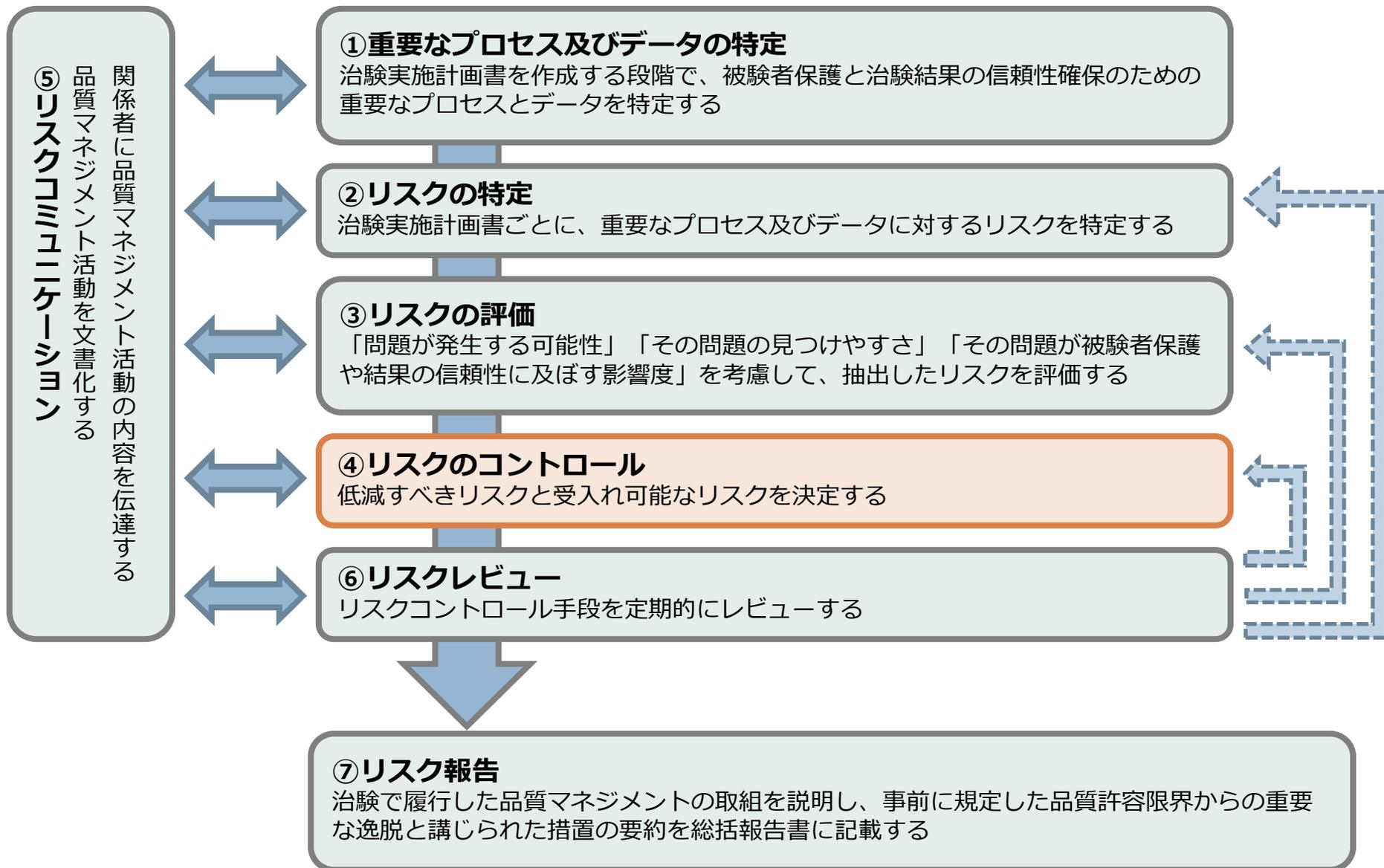
---

- **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

# 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

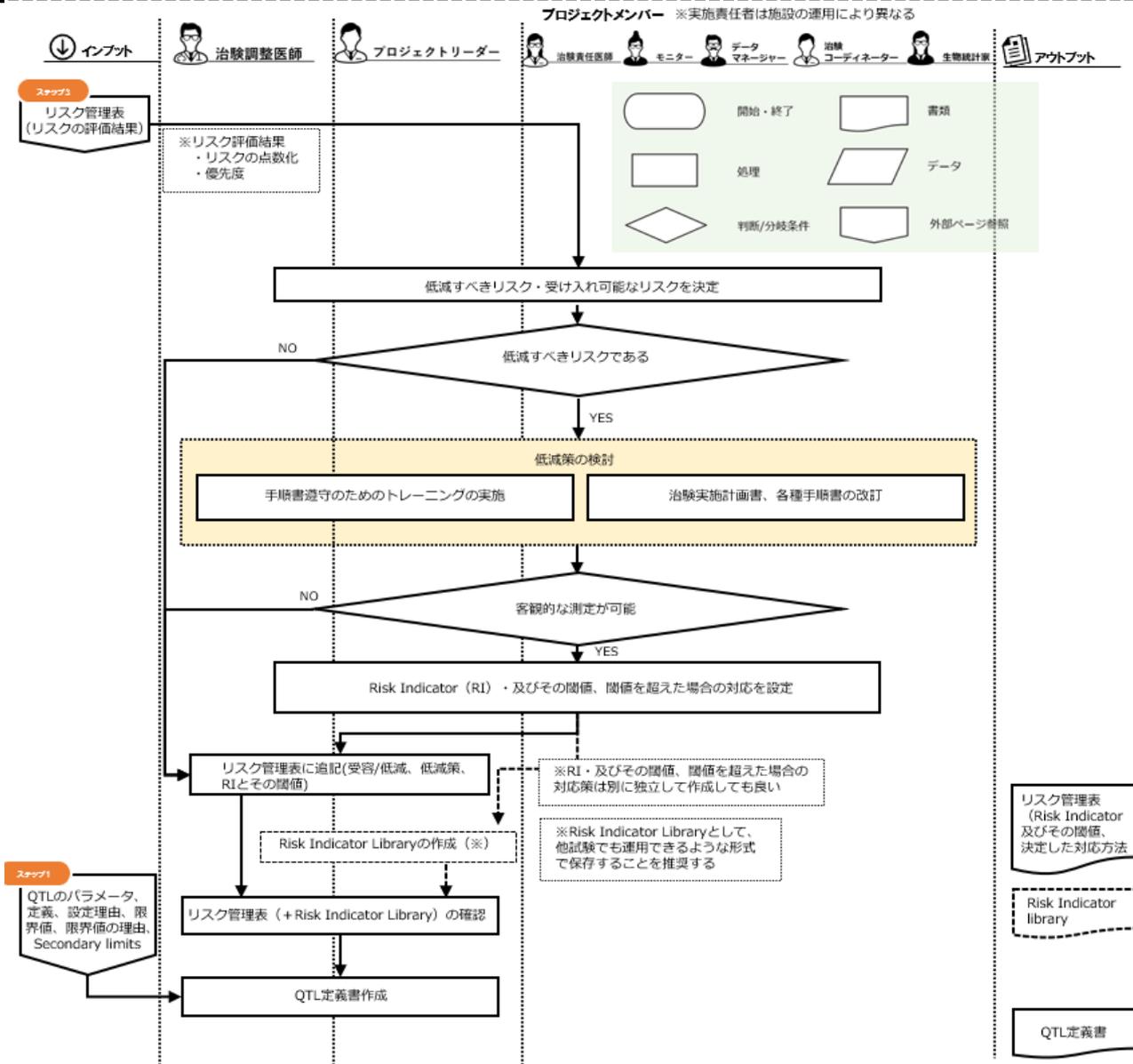
---

- 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。

# 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

＜実施時期の目安＞  
試験の準備段階  
(ステップ3終了時点)  
～試験の終了

## インプット

- 治験実施計画書
- 重要なプロセス及びデータ
- リスクの特定・評価結果（リスク管理表）

## リスクコントロール

## アウトプット

- リスクの低減策（リスク管理表）
- Risk Indicatorとその閾値、対応方法（リスク管理表）
- QTL定義書

# 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。

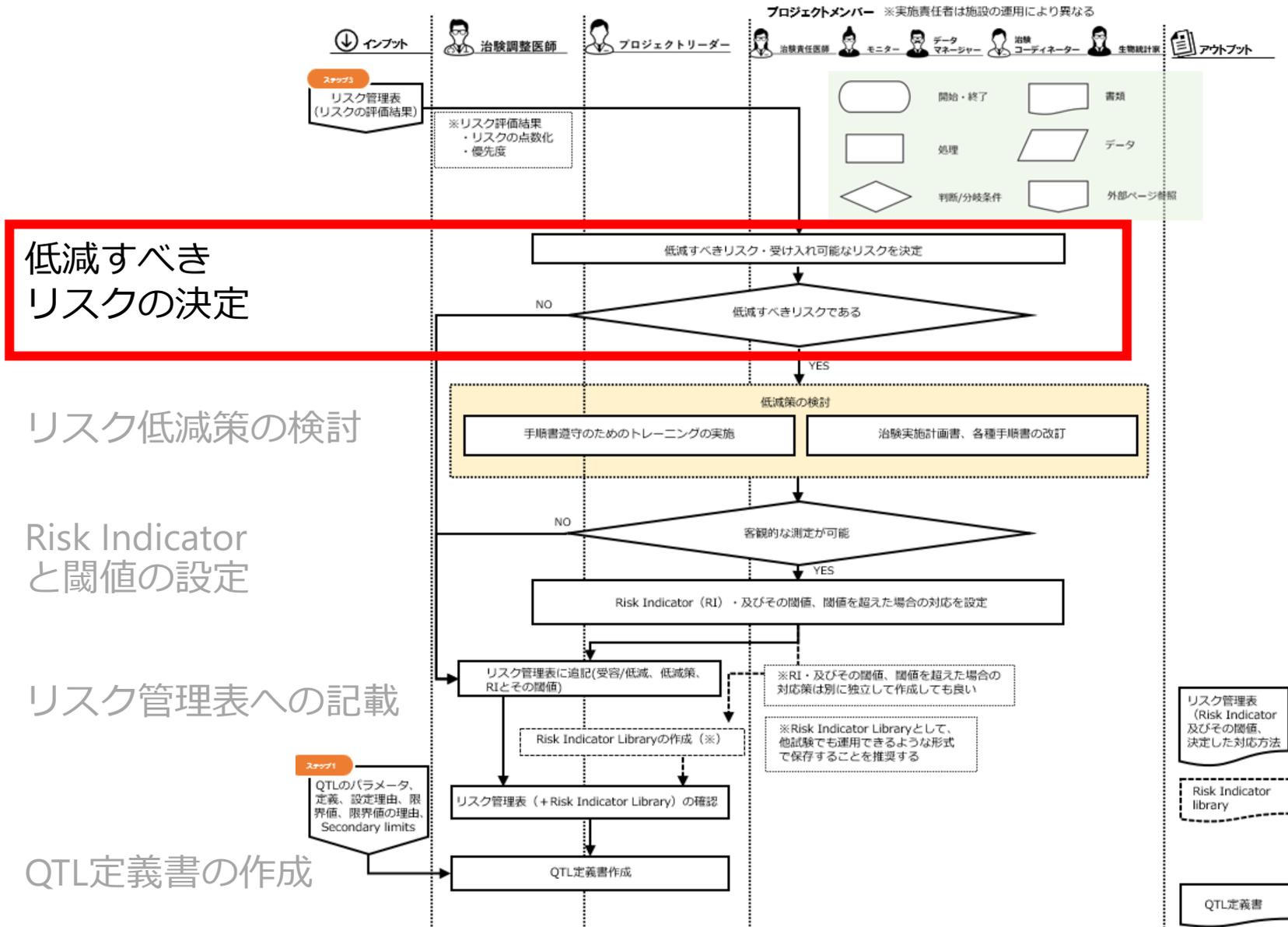
薬生薬審発0705第5号令和元年7月5日

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。

# 本ステップのフローチャート①



# 低減すべきリスクの決定



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。

# 低減すべきリスクの決定

## - リスク評価を基に検討 -



ステップ3の復習

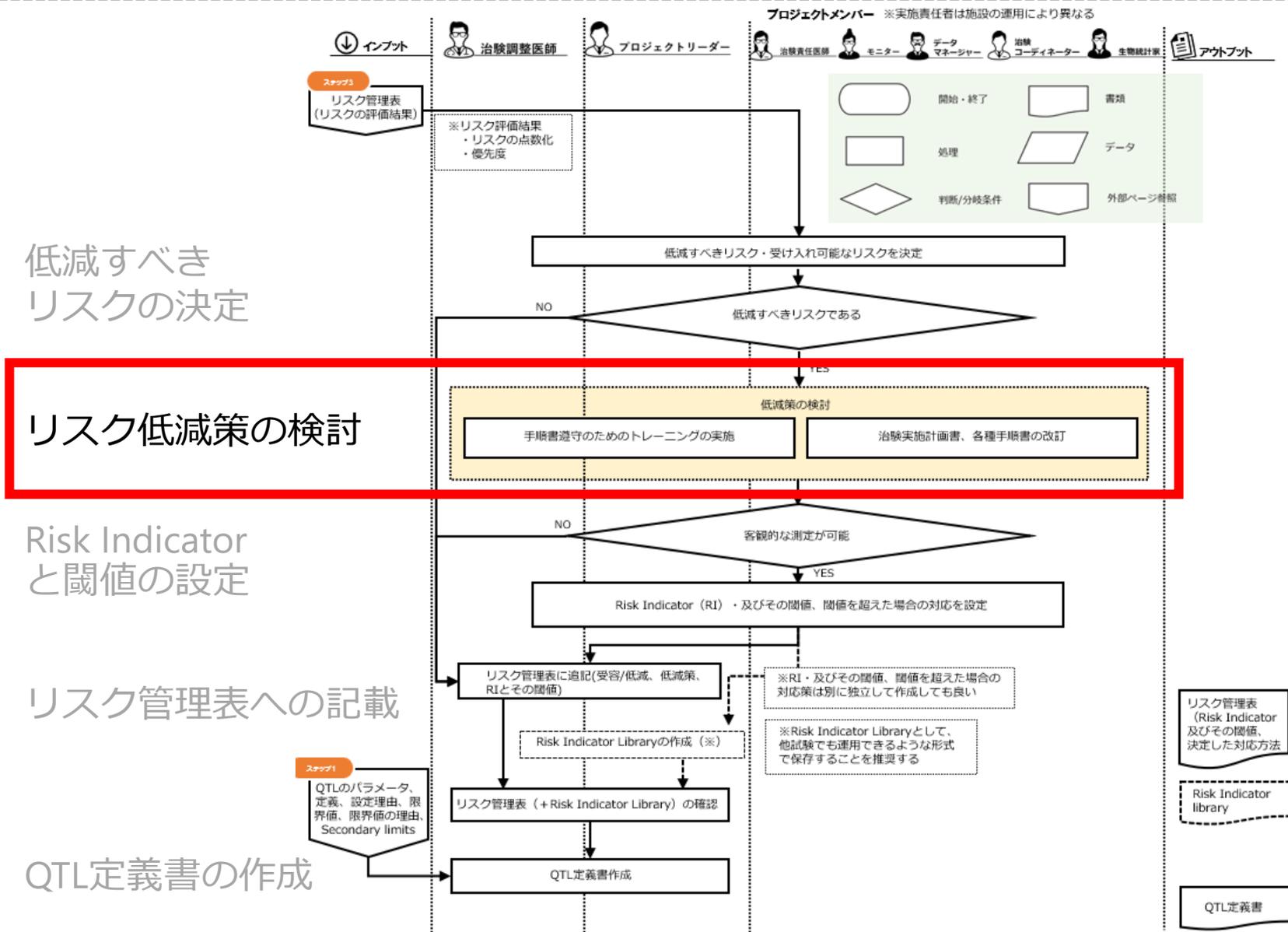
### ＜リスクの評価＞

- 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） <sup>a</sup>	頻度 （起こりやすさ） <sup>b</sup>	検出性（検出 の容易さ） <sup>c</sup>	優先度 <sup>d</sup>
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。

# 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 -



- 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

# - リスク低減策の例 -



## ～ 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

# - 管理表への記載 -



## <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	<ul style="list-style-type: none"> <li>治験実施計画書の登録基準の記載を明確にする</li> <li>チェックリストを作成・提供</li> <li>事前の教育の徹底により基準の理解を深める</li> </ul>
入力項目が多く入力ミスが発生する	60	低減	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>不要なデータをなくす（研究計画を見直す）</li> </ul>
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	-

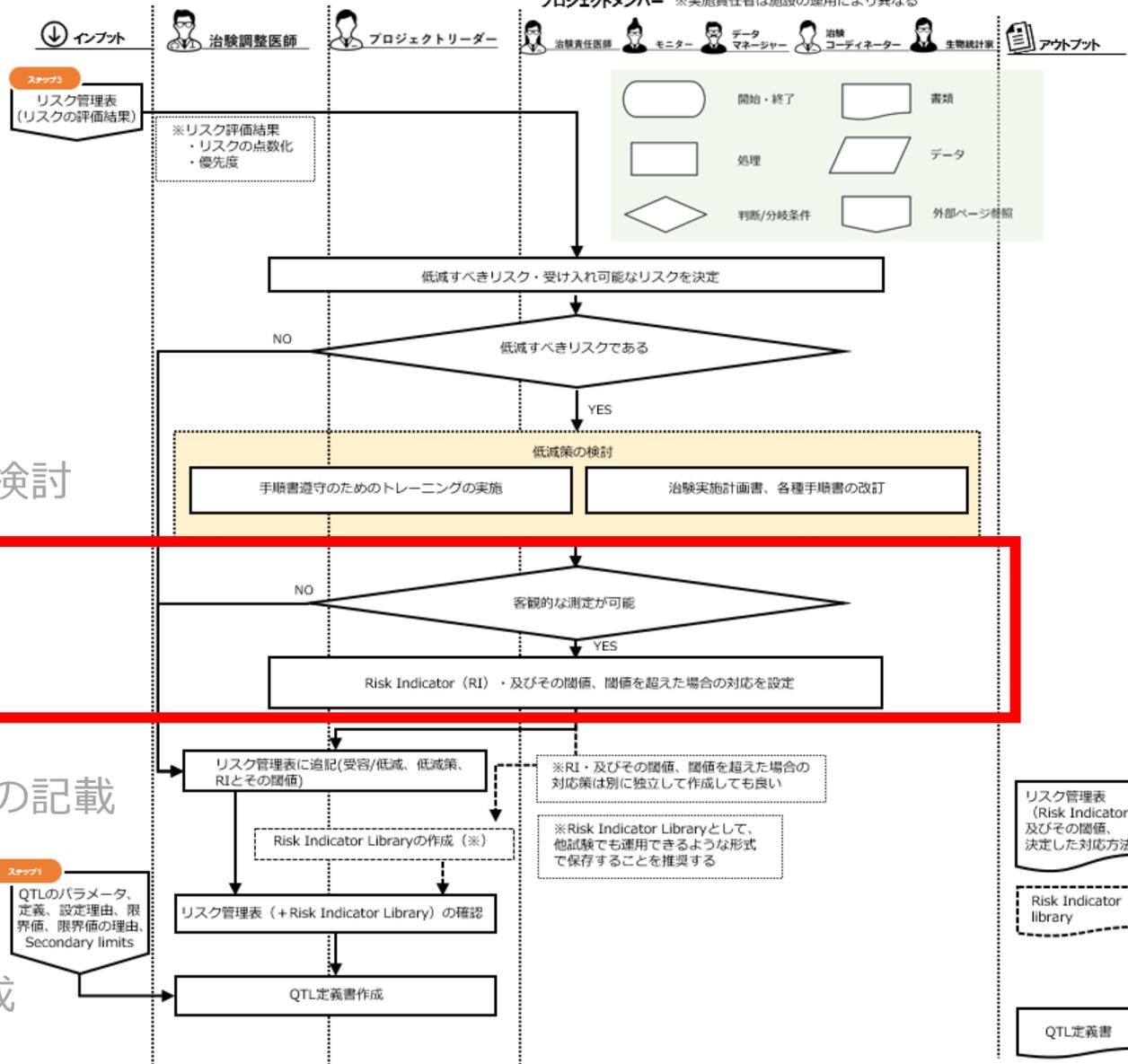
\*受容：受け入れ可能なリスク/低減：低減すべきリスク（受け入れ可能なレベルを決めておく）

### 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。

# 本ステップのフローチャート③

プロジェクトメンバー ※実施責任者は施設の運用により異なる



低減すべき  
リスクの決定

リスク低減策の検討

Risk Indicator  
と閾値の設定

リスク管理表への記載

QTL定義書の作成

# Risk Indicatorと閾値の設定



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)

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

## 閾値 (Threshold)

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)



# Risk Indicatorと閾値の設定例



## 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

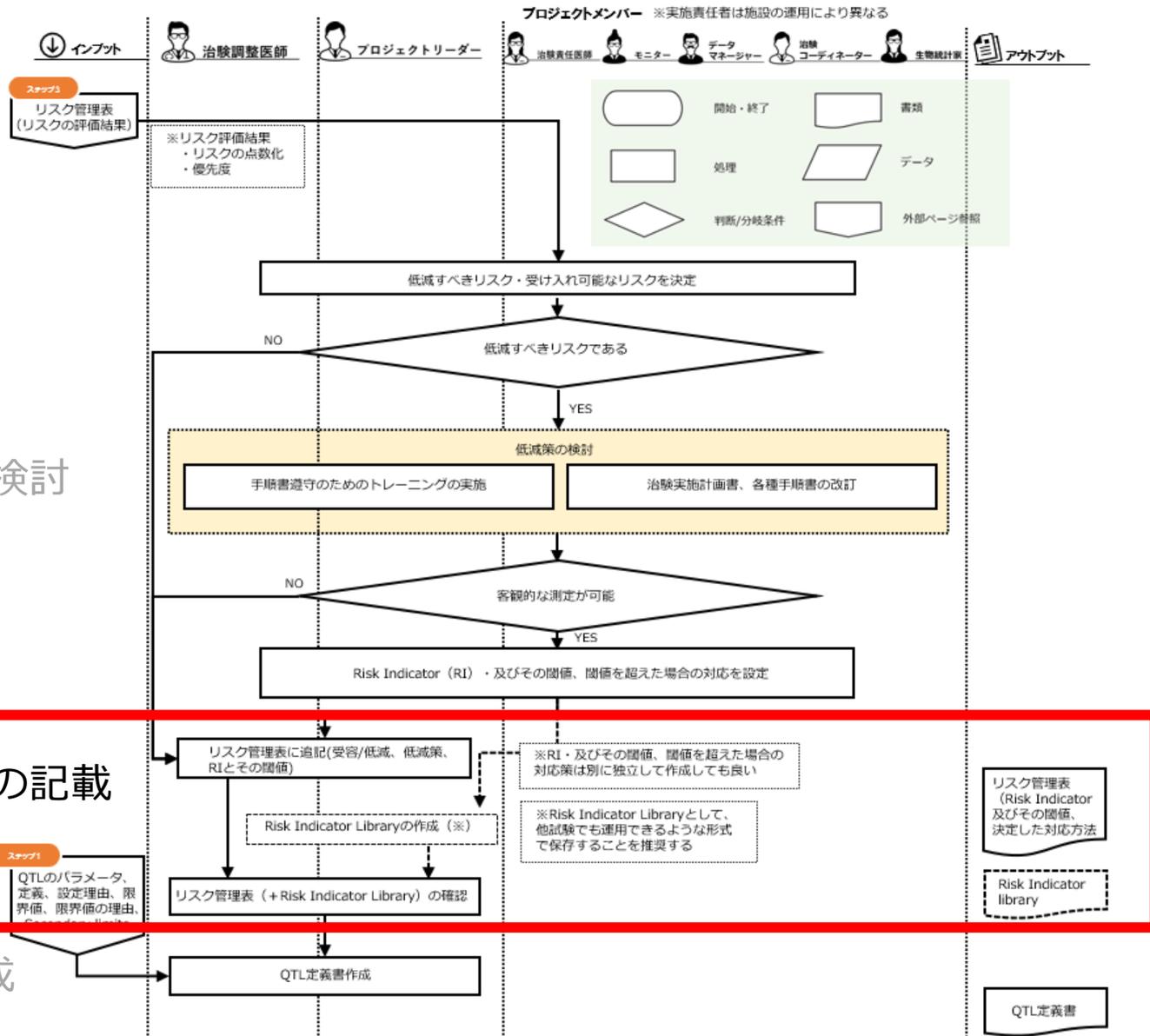
→ フォローアップアクションの必要性を示す、  
リスク因子に紐づけられた所定のレベル、時点、または値

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



低減すべき  
リスクの決定

リスク低減策の検討

Risk Indicator  
と閾値の設定

リスク管理表への記載

QTL定義書の作成

# 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。

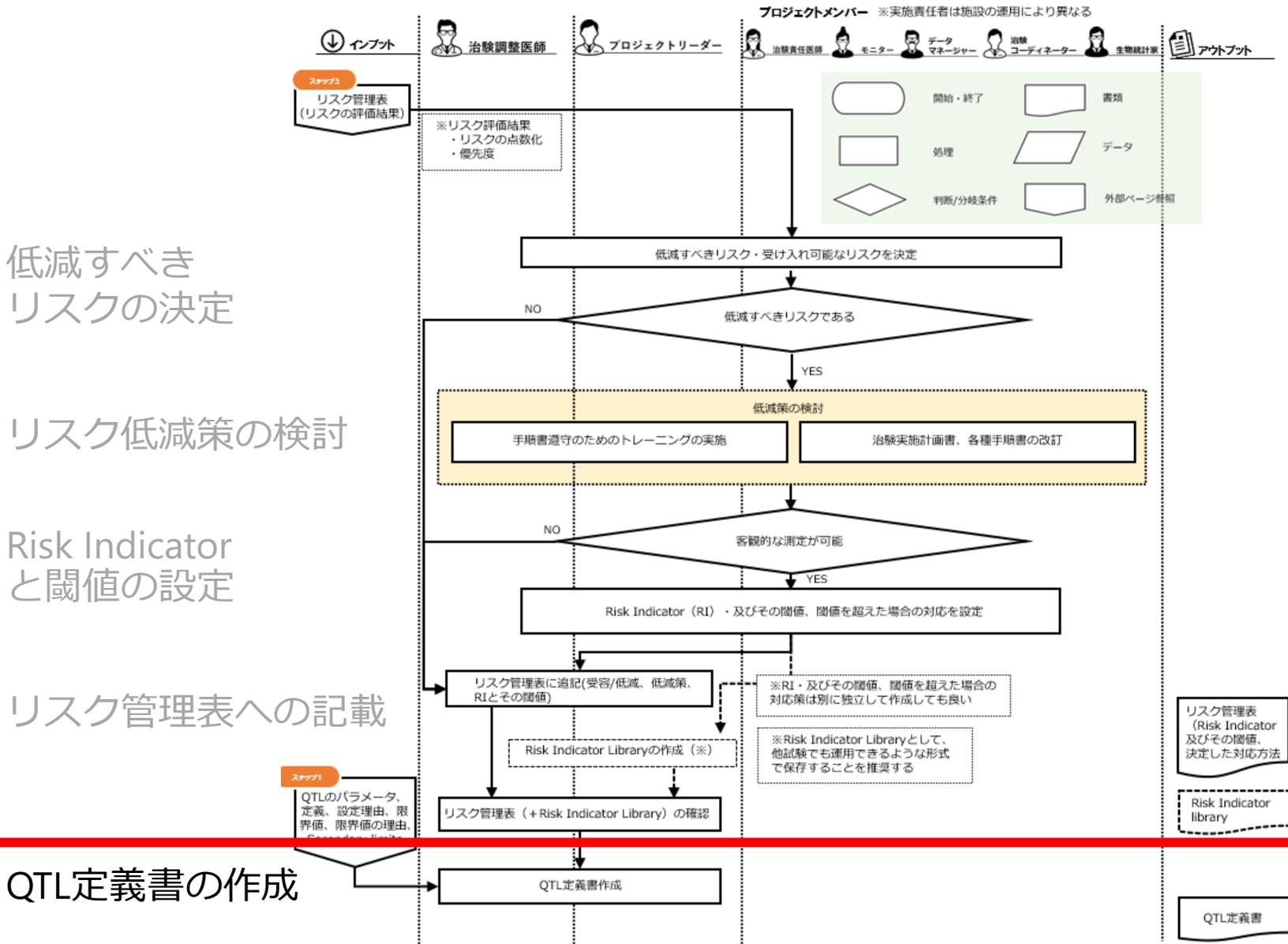
- Risk Indicator及びその閾値、決定した対応方法はリスク管理表とは別に独立して作成してもよい。

## <リスク管理表>

ステップ4：リスクコントロール											
低減策 ※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、I列以降をクリアアウトしている（1例でも生じたら問題になるようなリスクについてはH列以降を記載）	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RIを設定することが難しい場合はRIを設定しないこととし、P列以降をクリアアウトしている（+斜線）	閾値	設定根拠	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追跡期間に連続した不来院があった症例数 ②追跡期間中に同意撤回した症例数	①1症例 ②1症例	①同意撤回に繋が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モニタリングで不来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、試験薬投与マニュアル	責任医師		2	1	6	許容できる	予測で有害事			

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。

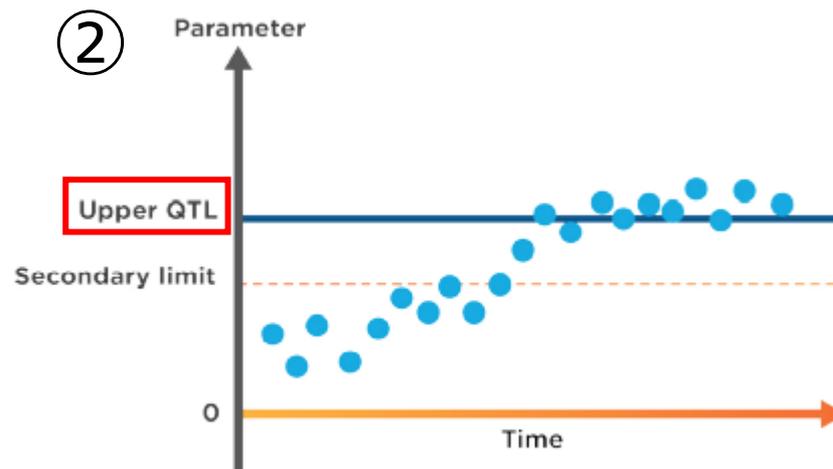
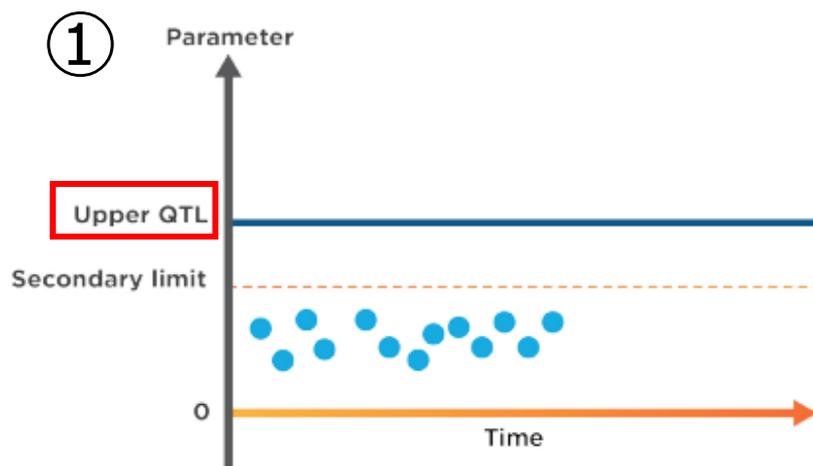
## Point

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

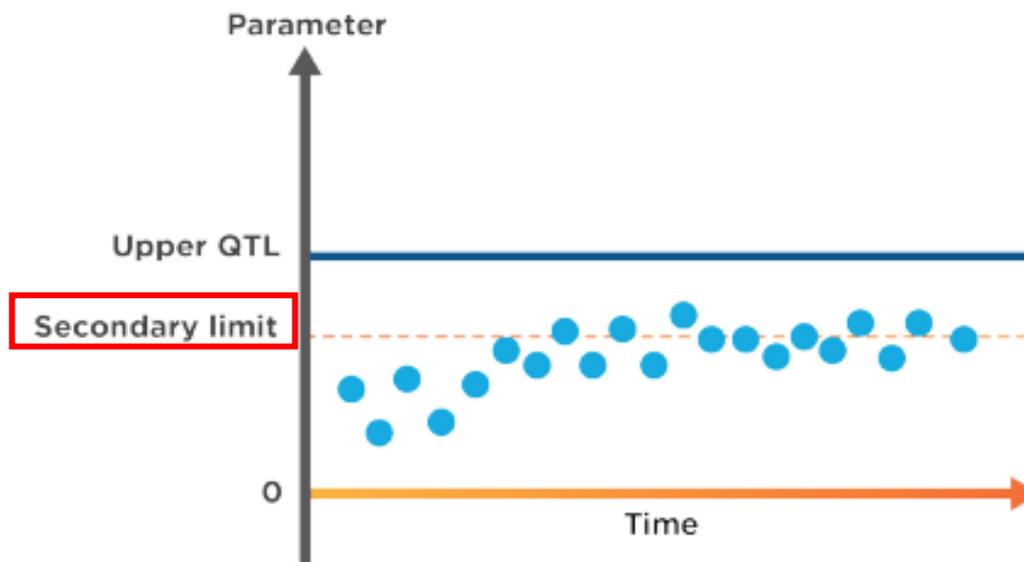
	Risk Indicator	QTLパラメータ
運用レベル	<b>施設レベル</b> での運用 (クエリの即答性やデータ 入力の適時性などを確認 する)	<b>試験レベル</b> での運用 (クエリの即答性やデータ入力の適 時性など施設レベルの変動に感度は 高くない)
何を見る指標か	<b>リスク顕在化の程度</b> を見る 指標	<b>試験の信頼性に及ぼす可能性のある エラーの許容範囲</b> を見る指標
設定する数	何個設定してもよい	3~5個程度
閾値	<b>問題の発生や影響を可能な 限り抑えるための基準値</b>	Secondary limit : <b>QTLに到達する可 能性を抑えるための基準値</b> QTL : 品質維持のために <b>許容可能な 限界値</b>
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

# QTLの考え方



- 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

---

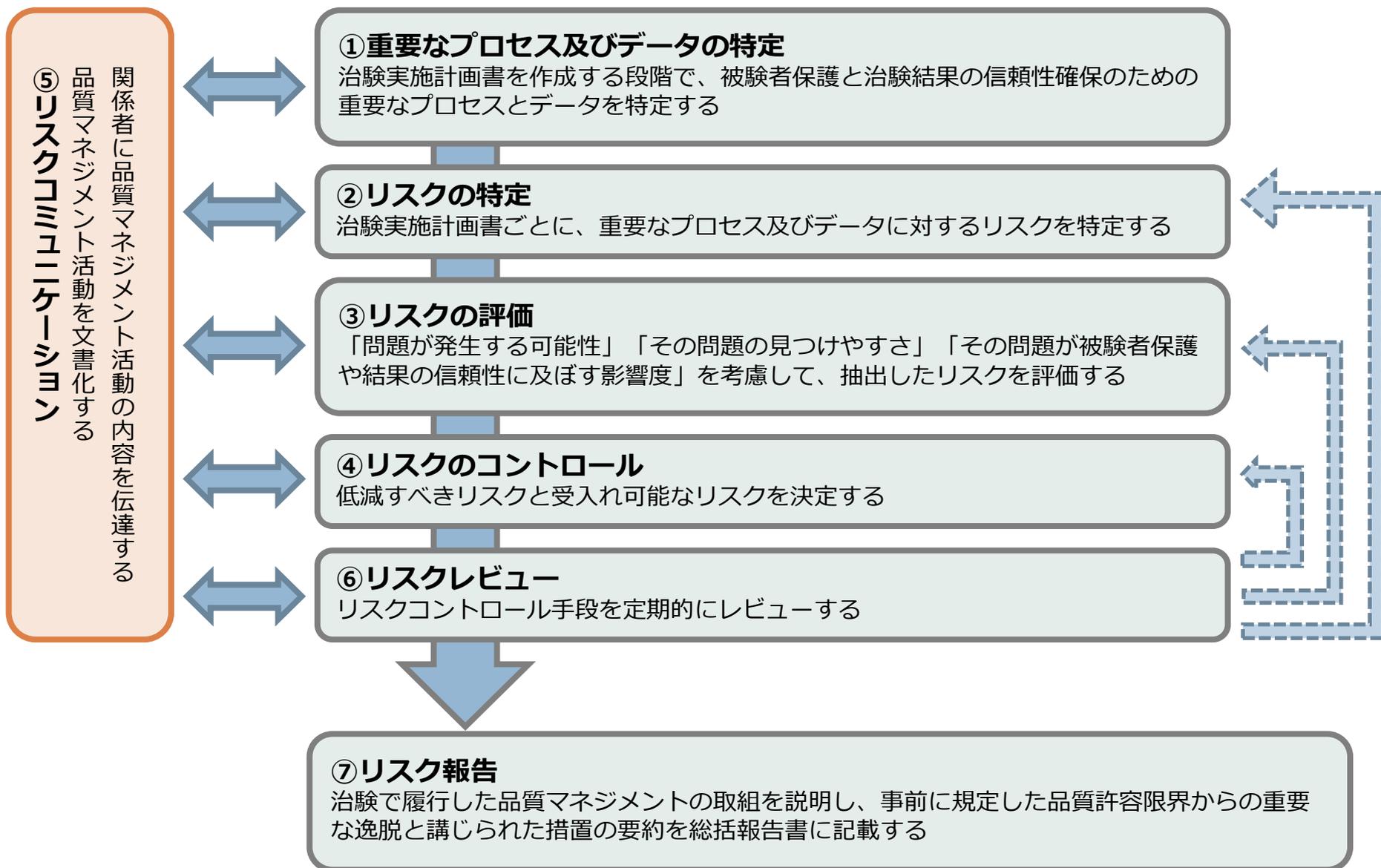
- **薬生薬審発0705第5号令和元年7月5日**  
**治験における品質マネジメントに関する基本的考え方**
- **薬審第335号厚生省薬務局審査課長通知平成8年5月1日**  
**治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン**
- **TransCelerate BioPharma Inc., Risk-Based Quality Management: Quality Tolerance Limits and Risk Reporting**
- **アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書**  
**- 治験レベル（GCPLレベル） -**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

# 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。



# 本ステップで登場する略語

---

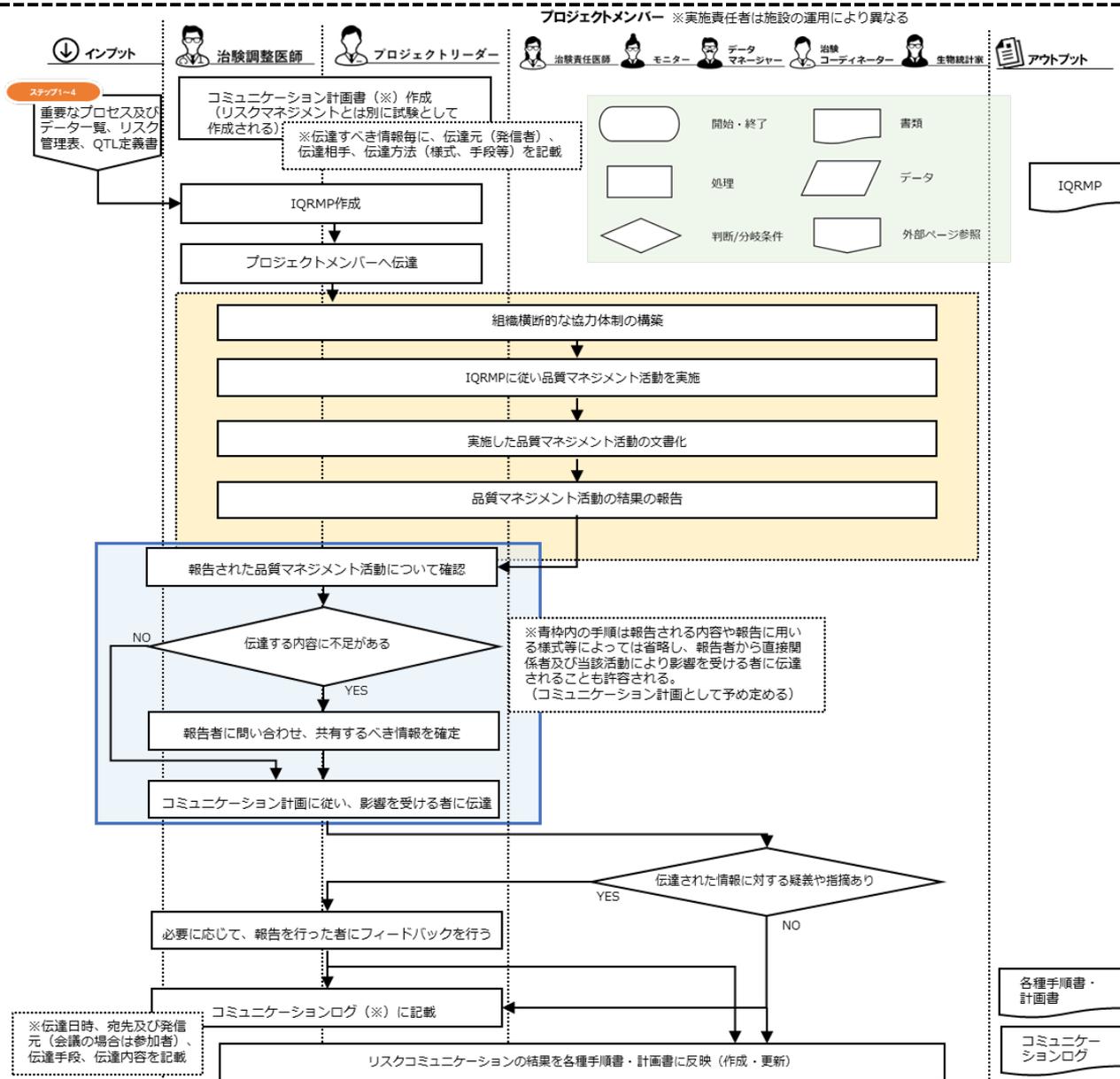
**IQRMP**

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)

- 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
- 意思決定者
  - 品質マネジメント活動における関係者に
  - 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

# 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**

# 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

- ✓ リスク管理表

- ✓ リスク評価結果

- ✓ QTL定義書

- ✓ モニタリング報告書

- ✓ 安全性情報

- ✓ QTLのパラメータ

- ✓ リスクレビュー結果

- ✓ リスクの特定結果

- ✓ IQRMP

- ✓ 逸脱報告書

- ✓ 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。

# 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

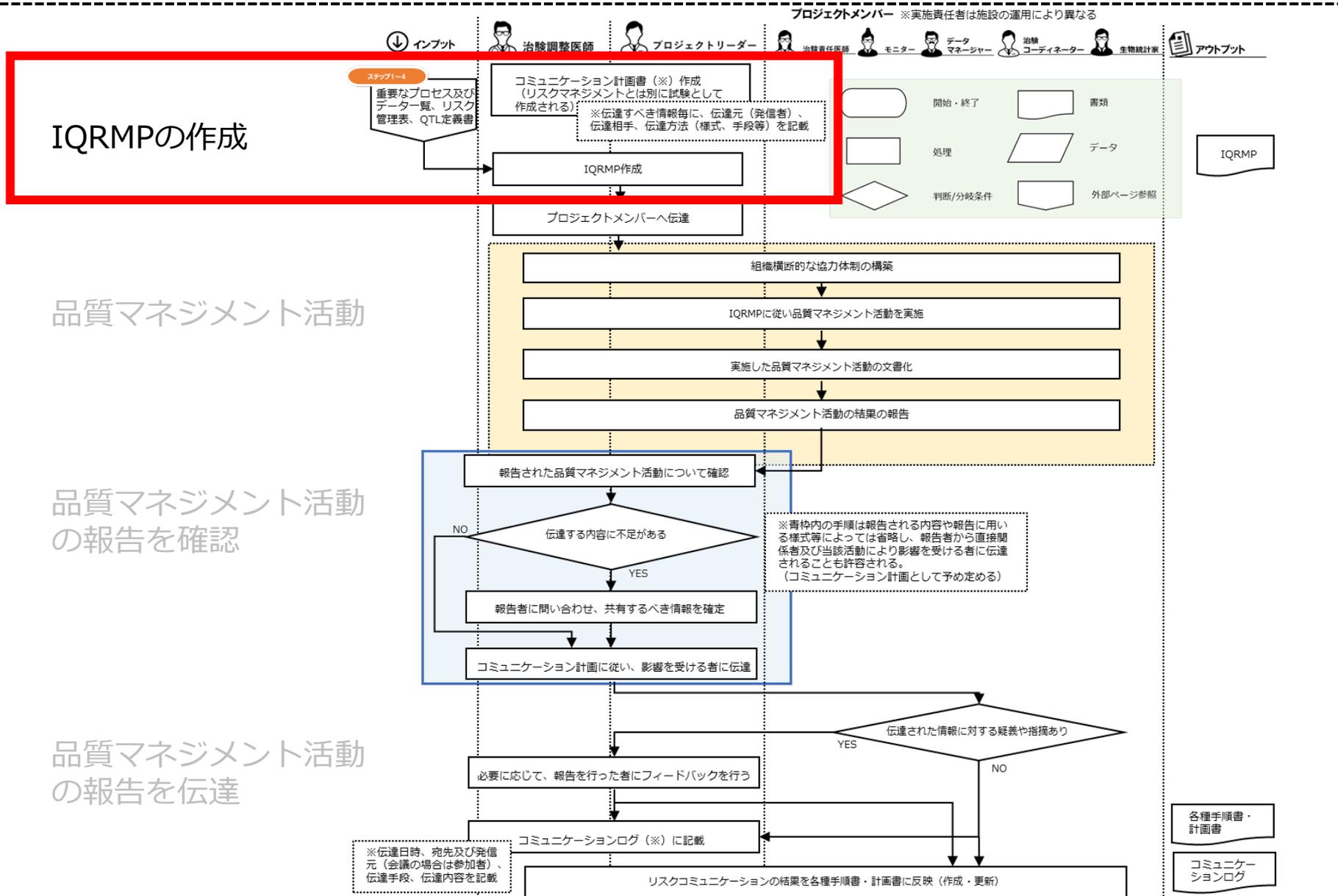
### 【該当文書の例】

- ✓ 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

# 本ステップのフローチャート①



品質マネジメント活動

品質マネジメント活動の報告を確認

品質マネジメント活動の報告を伝達

# リスクコミュニケーションの手順①

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

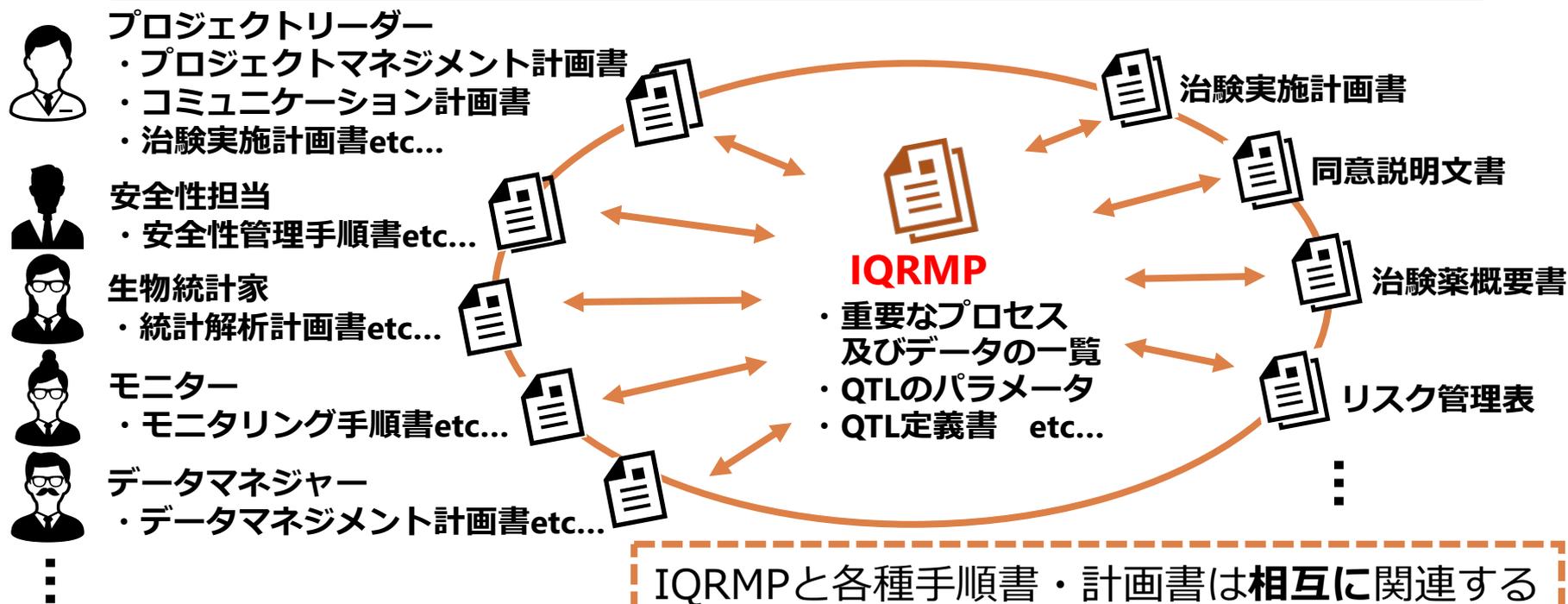
# IQRMP (Integrated Quality Risk Management Plan)

## 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。



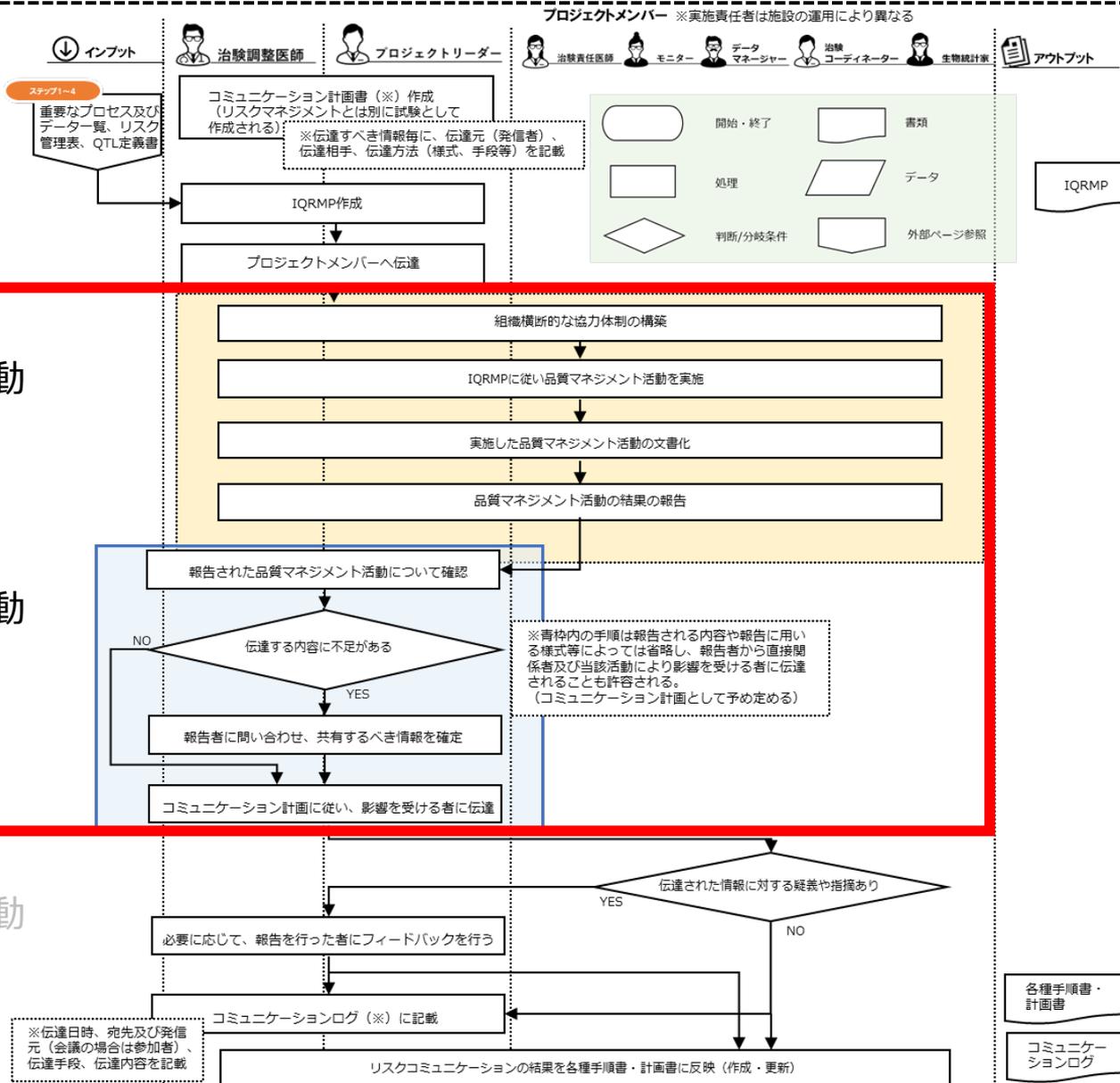
# 本ステップのフローチャート②③

## IQRMPの作成

## 品質マネジメント活動

## 品質マネジメント活動の報告を確認

## 品質マネジメント活動の報告を伝達



# 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。

# 本ステップのフローチャート④

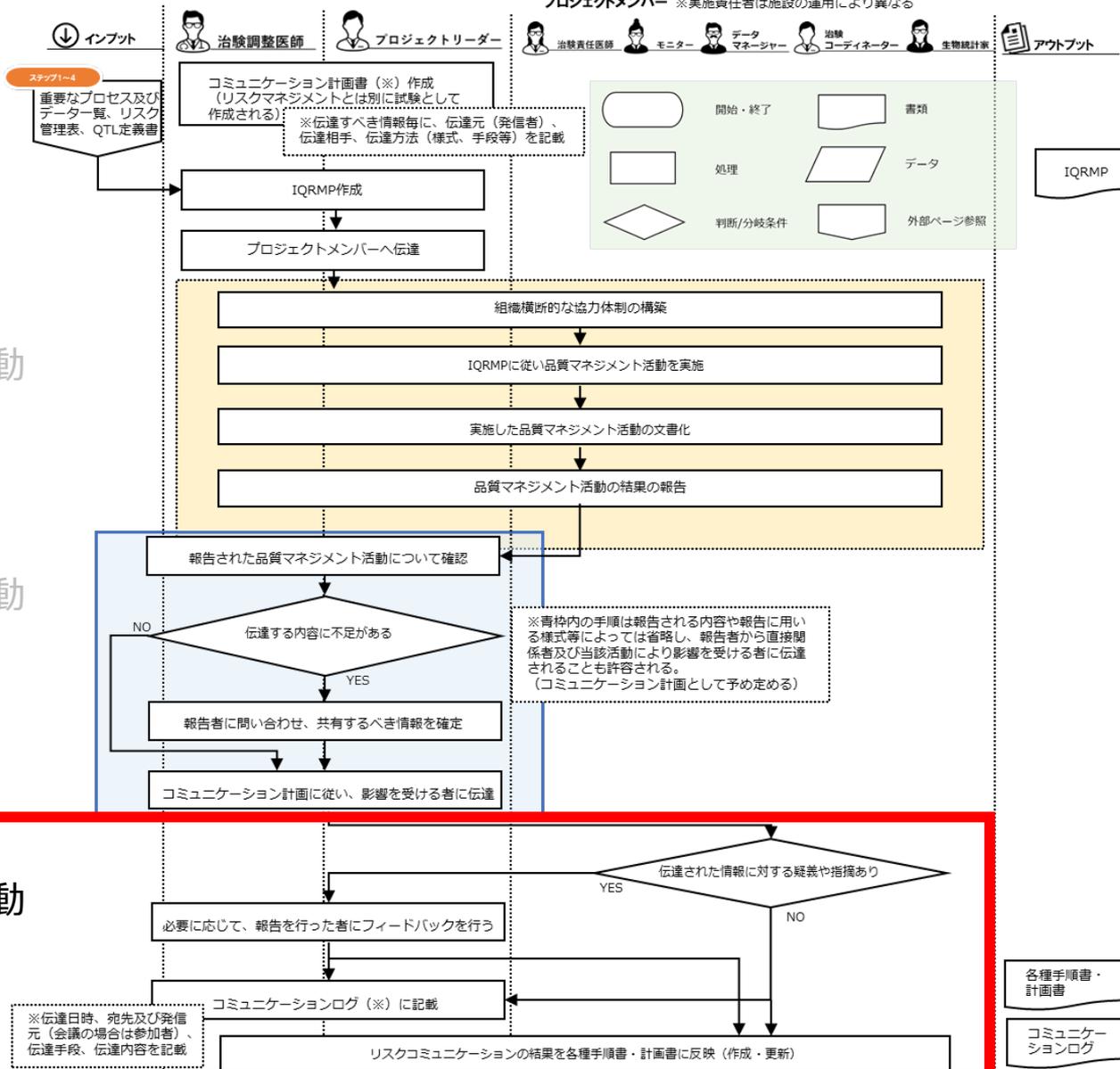
プロジェクトメンバー ※実施責任者は施設の運用により異なる

IQRMPの作成

品質マネジメント活動

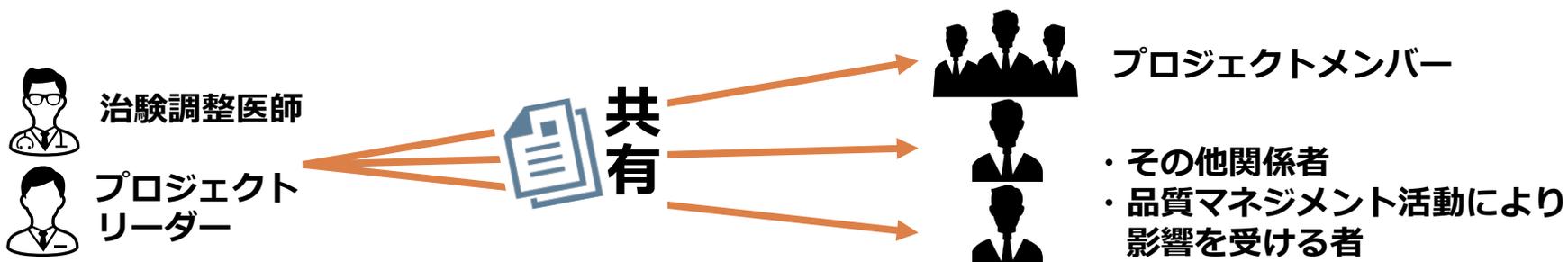
品質マネジメント活動の報告を確認

品質マネジメント活動の報告を伝達



## 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

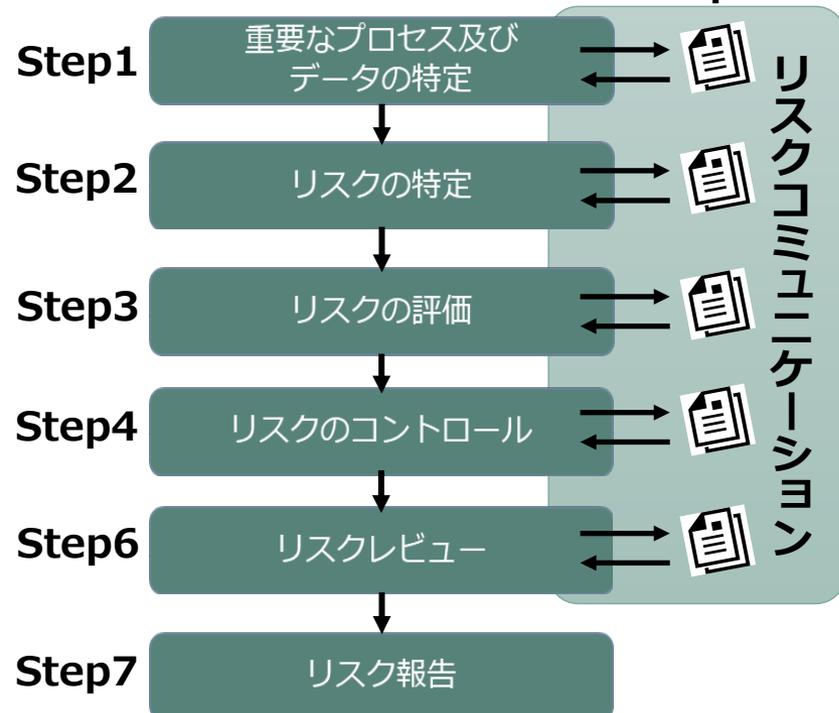
リスクコミュニケーションにより各リスクマネジメント活動の結果が当該治験に関連する各種文書の作成や更新につながる

# 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。

## Step5



- ✓ 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。

# 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？**

# 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。

# 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

# 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

# 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。

# 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

# 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

# 参考文献

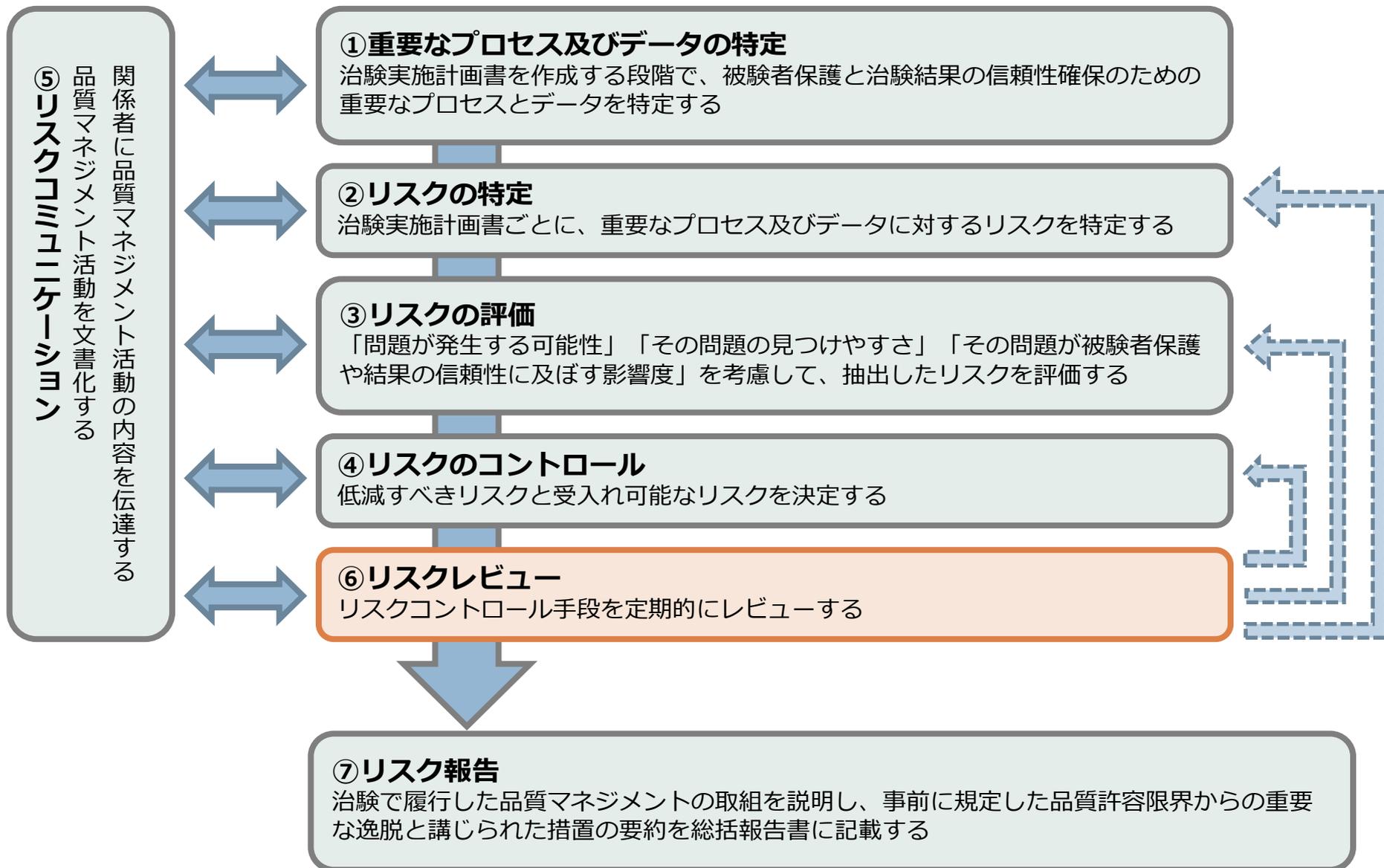
---

- 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） -

# 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**

# 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。

# 本ステップで登場する略語

---

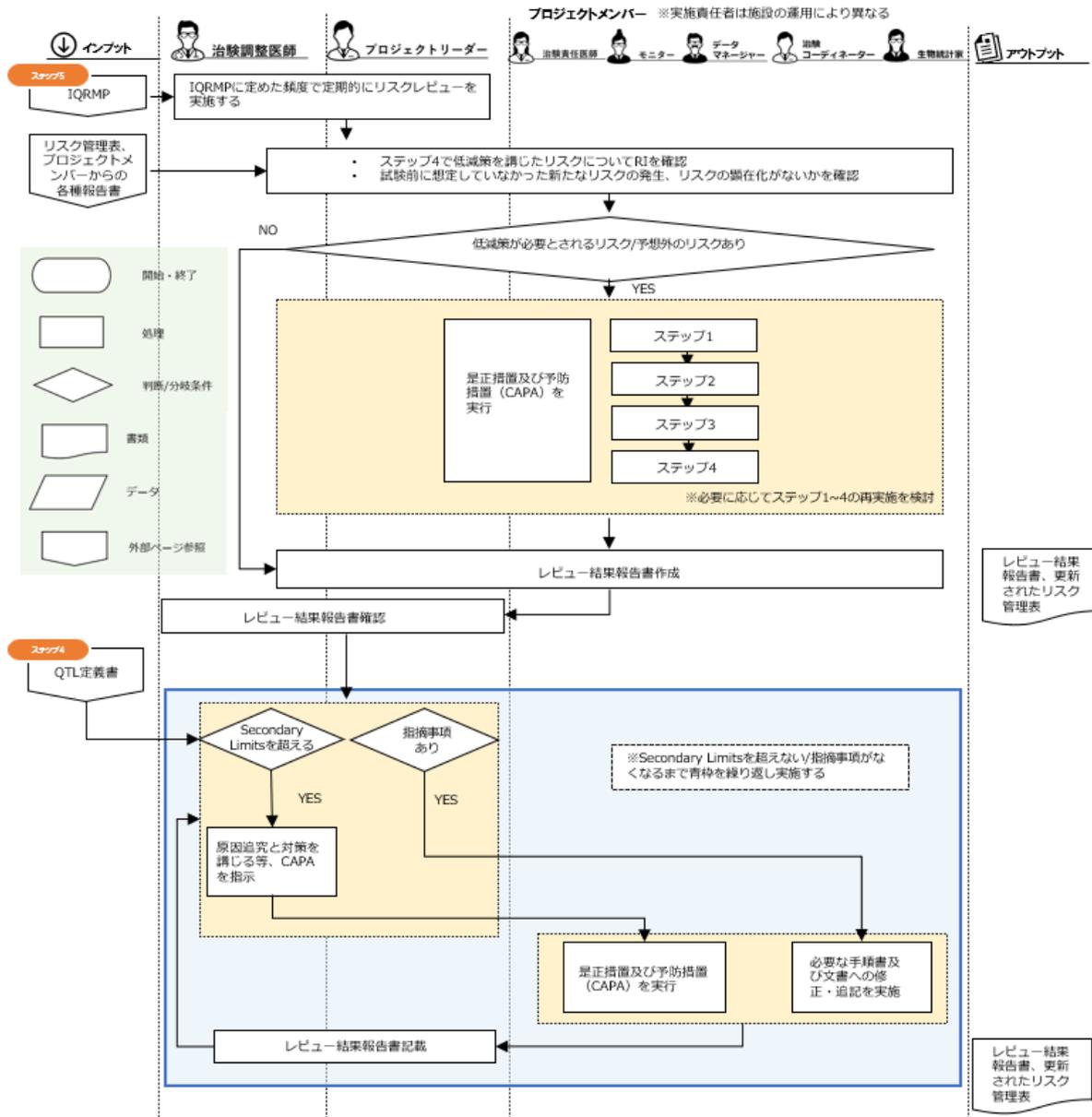
## CAPA

### 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

# 本ステップのフローチャート



# ステップ6：リスクレビュー

＜実施時期の目安＞  
試験の開始～試験の終了  
IQRMPで定めた時期

## 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

### = 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

# 「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

# 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

# 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……

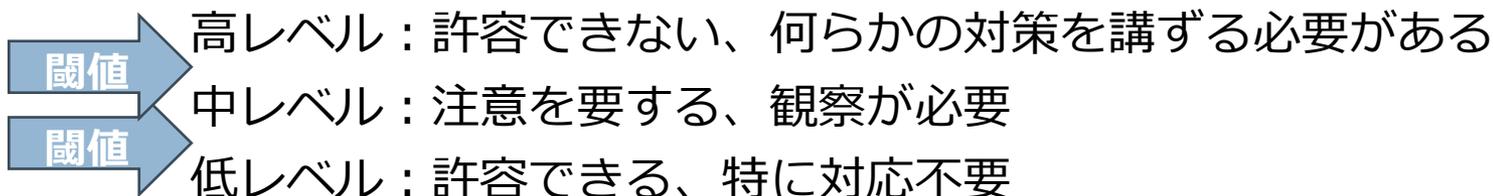
パラメータがQTLに到達する可能性を最小限に抑えるための緩和策を講じるために設定する閾値

## 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！



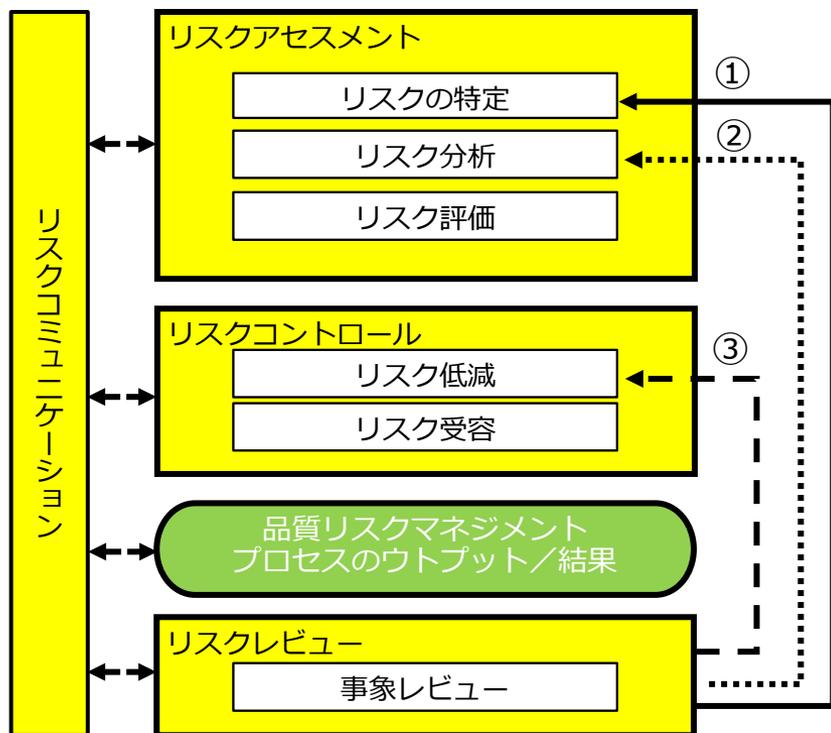
### Point

💡 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
  - 早期にプロトコール治療中止となってしまった被験者の割合...等

### 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。



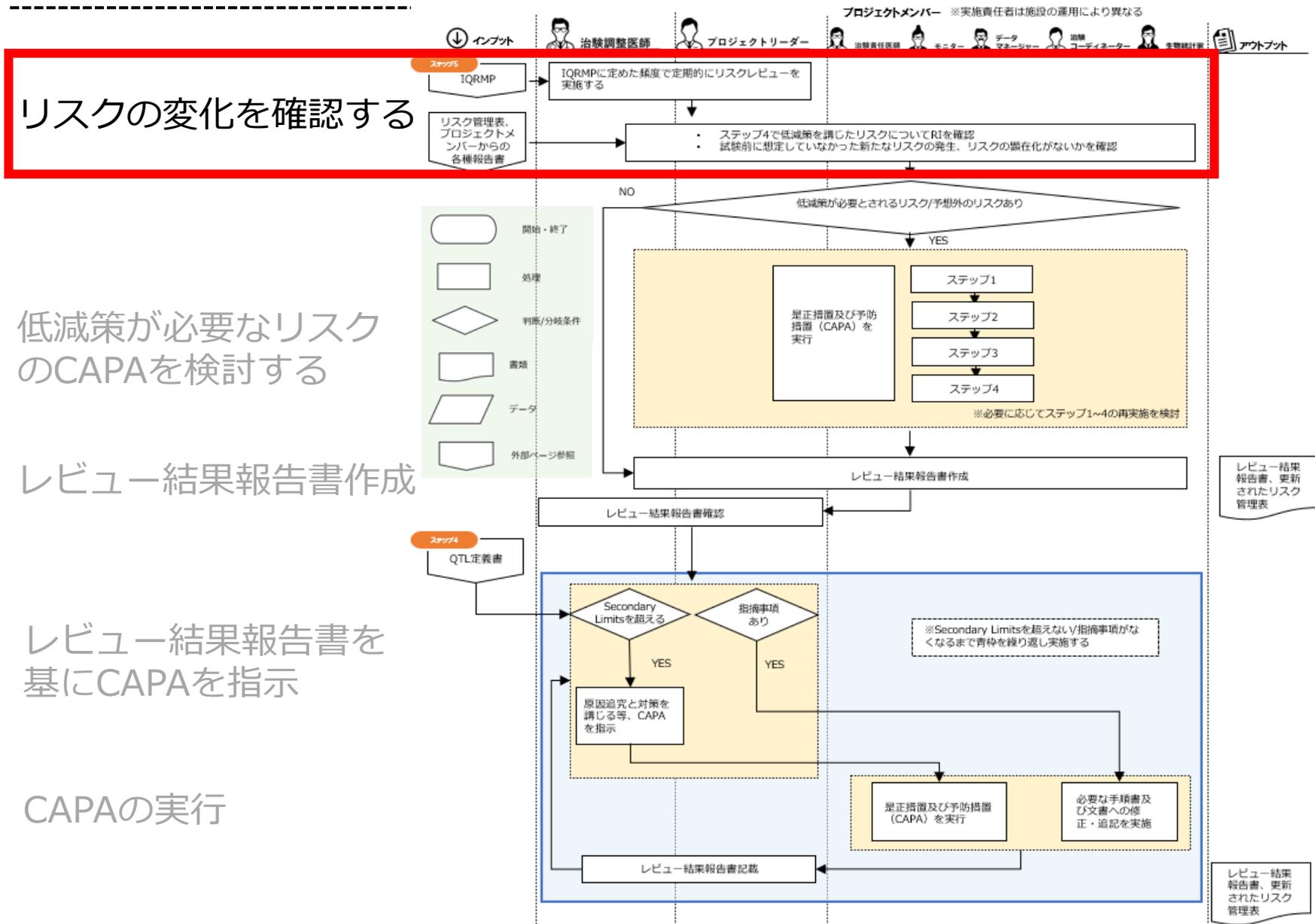
【想定通りに進んでいる場合】  
→定期的にリスクレビューを繰り返す

【想定外のリスクが発生した場合】  
→新たなリスクに対して  
リスクアセスメントを行う…①

【リスクが想定以上に頻発している場合】  
→リスク分析・評価の見直し…②

【リスクコントロール策がうまく機能していない場合】  
→その原因の追究と対策を講じる…③

# 本ステップのフローチャート①



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作成

レビュー結果報告書を基にCAPAを指示

CAPAの実行

# 1. リスクの変化を確認する



プロジェクトメンバー

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

# 本ステップのフローチャート②

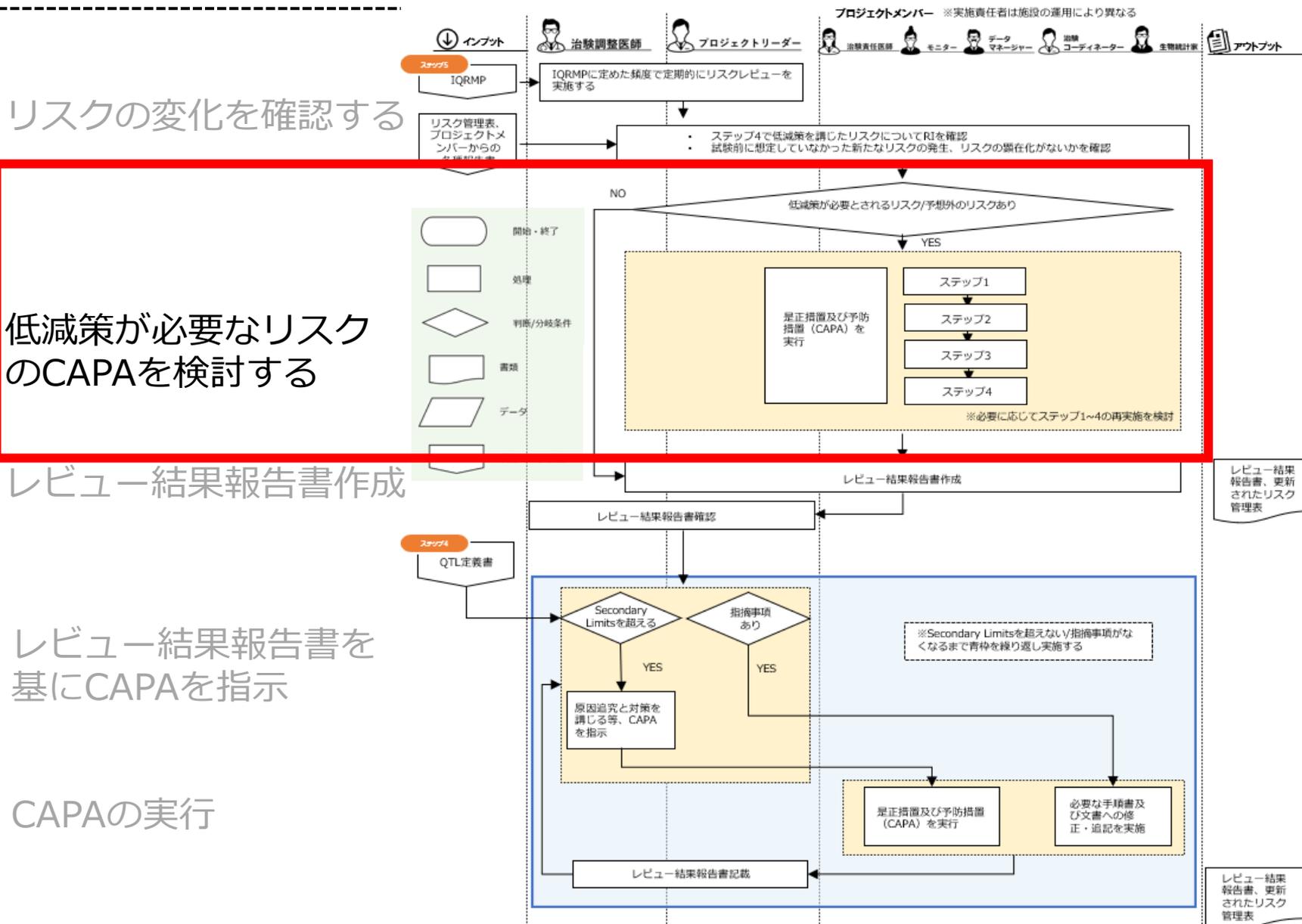
リスクの変化を確認する

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作成

レビュー結果報告書を基にCAPAを指示

CAPAの実行



## 2. 低減策が必要なリスクのCAPAを検討する

低減策が必要とされるリスクがある場合、是正措置及び予防措置（CAPA）について検討する

💡 イシューに対する根本原因を特定する

- ・まずは詳細な情報を収集する
- ・必要に応じてプロセスの再実施を行う

💡 CAPA作成時には、既に開始している対応の妥当性についても検討する

現時点の状況：10施設で50例登録

- ・B施設でスクリーニング脱落率が25%に
- ・A,B,C,D施設において各1例不適格症例の登録あり
- ・E施設では誤操作による登録が1例あり

【リスクレビュー結果の例】 ※QTLパラメータ等はスライド10を参照のこと

QTLパラメータ（不適格症例割合）

→**Secondary limitを超えている！** ⇒根本原因を「**登録基準の記載が不明確**」と特定  
治験実施計画書の改訂と、全施設に対して不適格症例の事例共有や登録基準の再周知を実施

Risk Indicator①（施設毎のスクリーニング脱落率）

→**B施設で閾値（中レベル）を超えている！**  
登録時のモニタリング回数を増やす

Risk Indicator②（施設毎の不適格症例数）

→**A,B,C,D施設で閾値（高レベル）を超えている！** / **E施設で閾値（中レベル）を超えている！**  
登録基準に関する説明会を再度実施する / 登録操作の注意点を再周知する

# 本ステップのフローチャート③

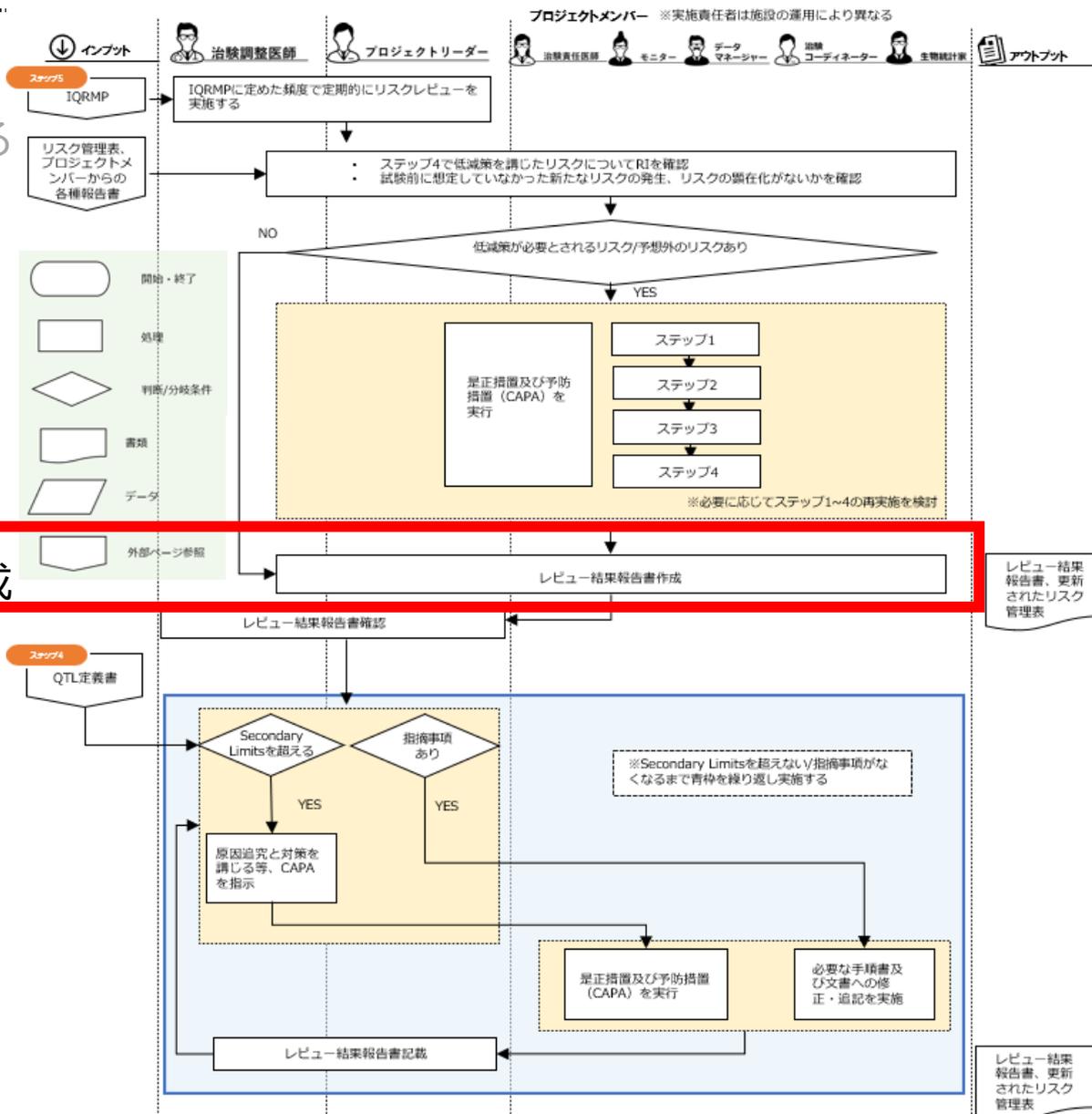
リスクの変化を確認する

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作成

レビュー結果報告書を  
基にCAPAを指示

CAPAの実行



## 3. レビュー結果報告書作成



プロジェクトメンバー

確認/検討結果をもとにレビュー結果報告書を作成し、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

💡 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

【レビュー結果報告書の記載例】

・ QTLパラメータ（不適合症例割合）

目標症例数に対して不適合症例が5%組み入れられており、Secondary limitを超えていた。**根本原因を治験実施計画書における登録基準の記載が不明確であることと特定した。**対策として治験実施計画書の改訂（登録基準）を進めるとともに、施設スタッフ向けに不適合症例の事例共有と登録基準の再周知を実施した。

・ Risk Indicator①（施設毎のスクリーニング脱落率）

B施設にて、スクリーニング脱落率が25%であり、事前設定した閾値を超えていた。対策として登録時のモニタリング回数を増やすこととした。

・ 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。

# 本ステップのフローチャート④

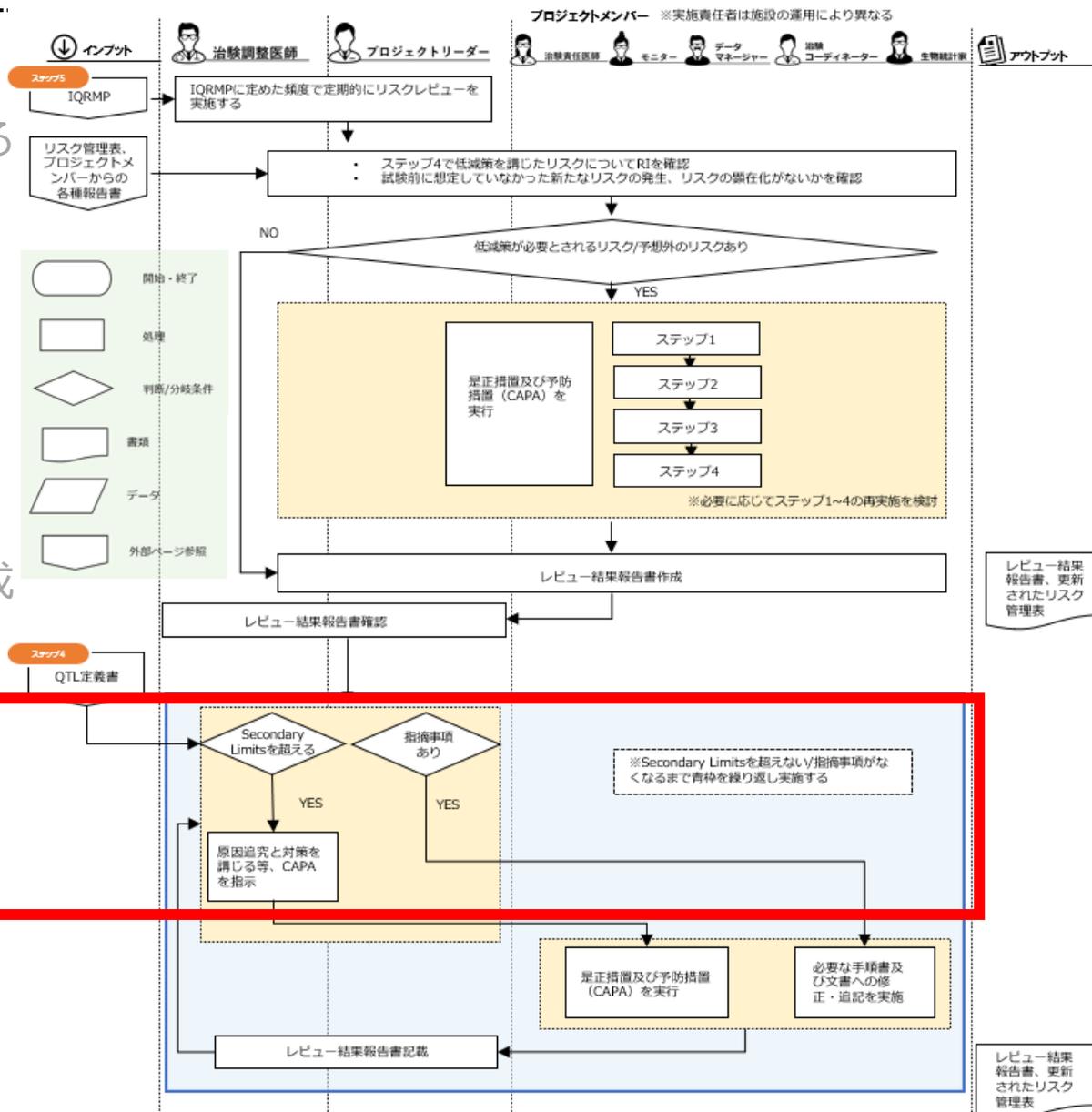
リスクの変化を確認する

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作成

レビュー結果報告書を  
基にCAPAを指示

CAPAの実行



## 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

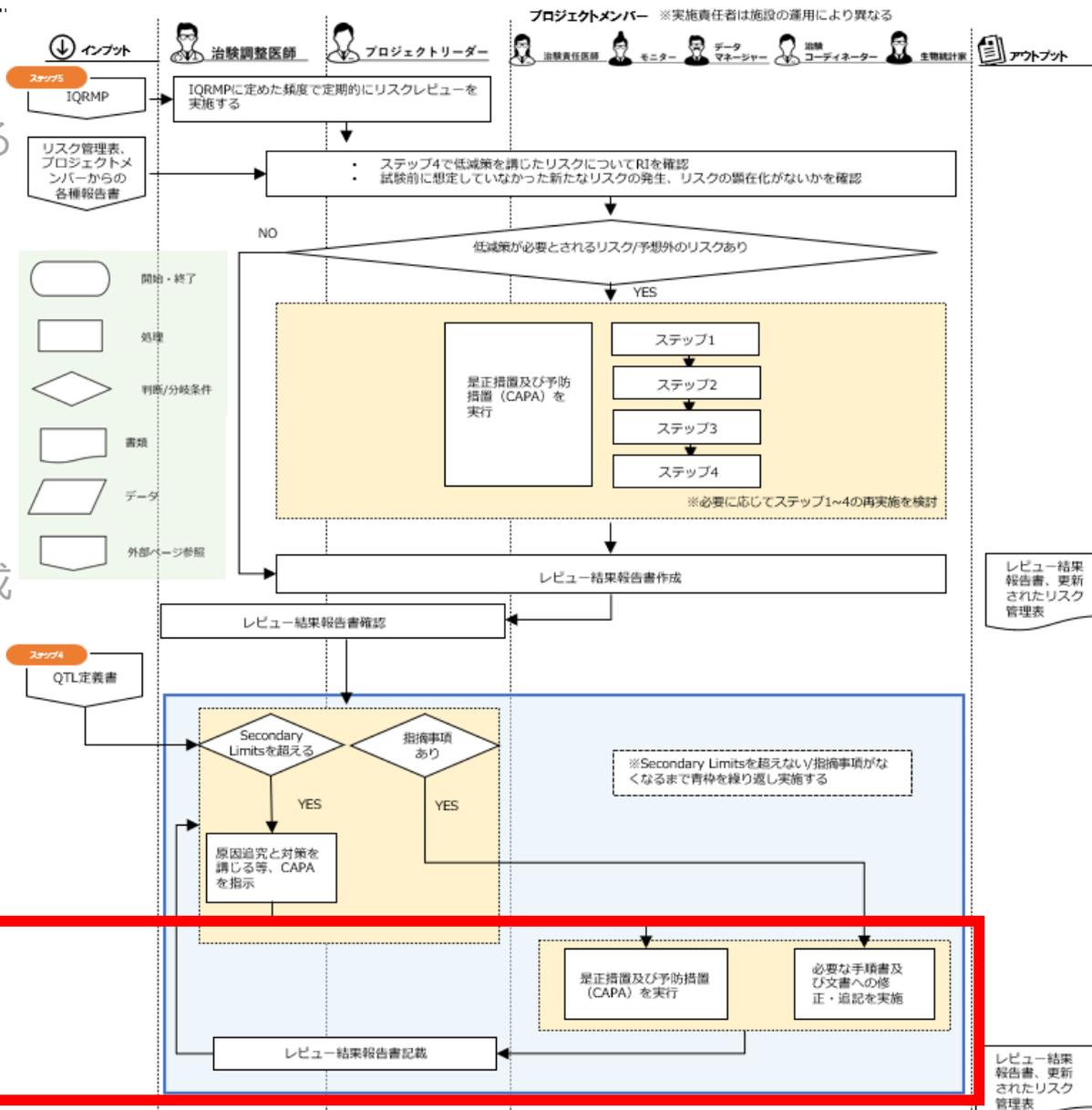
リスクの変化を確認する

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作成

レビュー結果報告書を基にCAPAを指示

CAPAの実行





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

## 5. CAPAの実行

---

### 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？
- ・ イシュー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？

# 参考文献

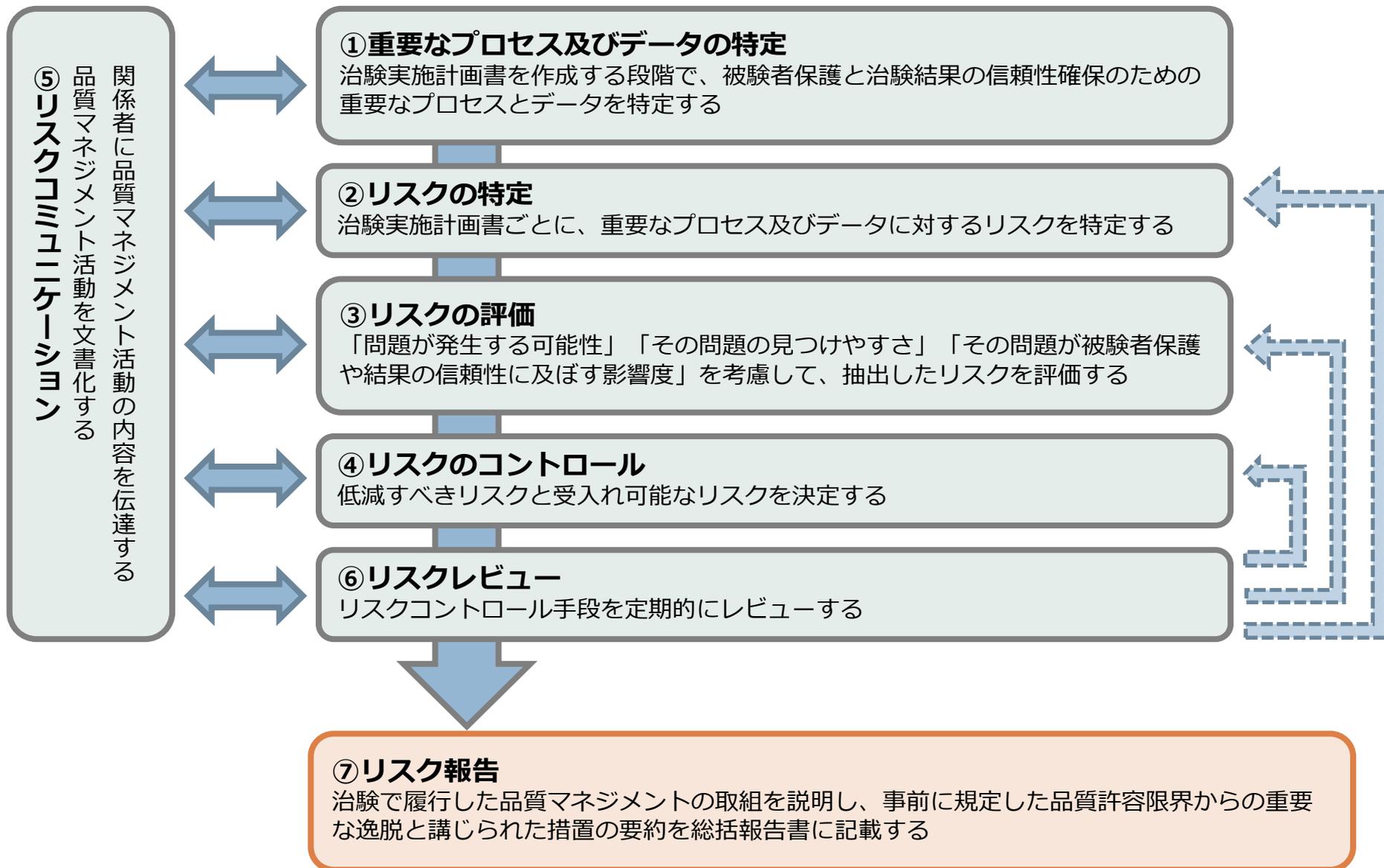
---

- **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） -**

# 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**

# 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

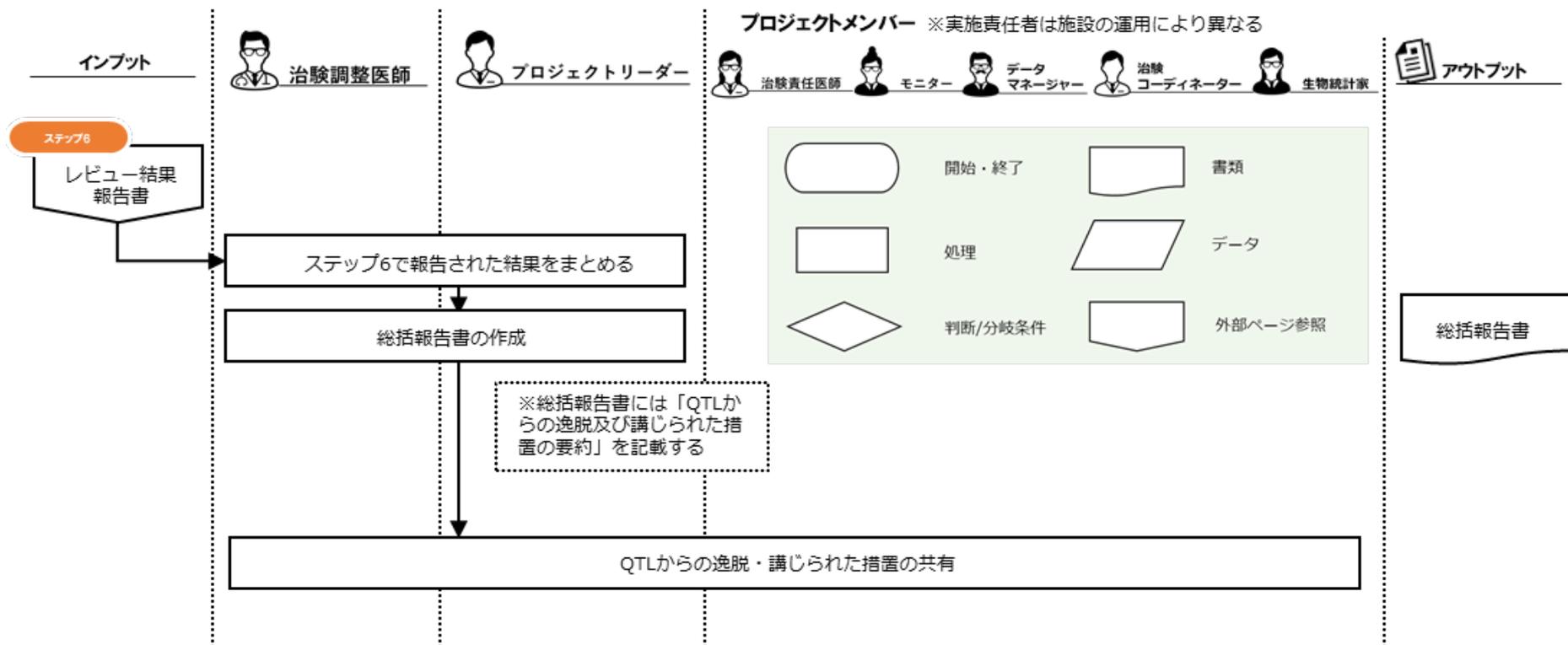
---

- 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（被検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よい。

# 本ステップのフローチャート



# ステップ7：リスク報告

＜実施時期の目安＞  
試験の終了後

インプット

- リスクレビュー結果（レビュー結果報告書）

リスク報告

アウトプット

- リスク報告を記載した総括報告書

# 「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

# ステップ7：登場人物

## アイコンの説明

**R** 実行責任者 (Responsible)

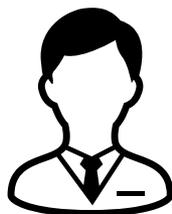
**A** 説明責任者 (Accountable)

**C** 協議先 (Consult)

**I** 報告先 (Informed)

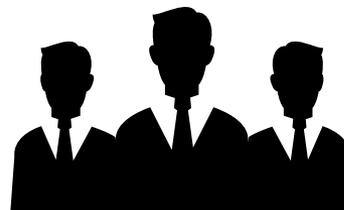


治験調整医師



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



# 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。

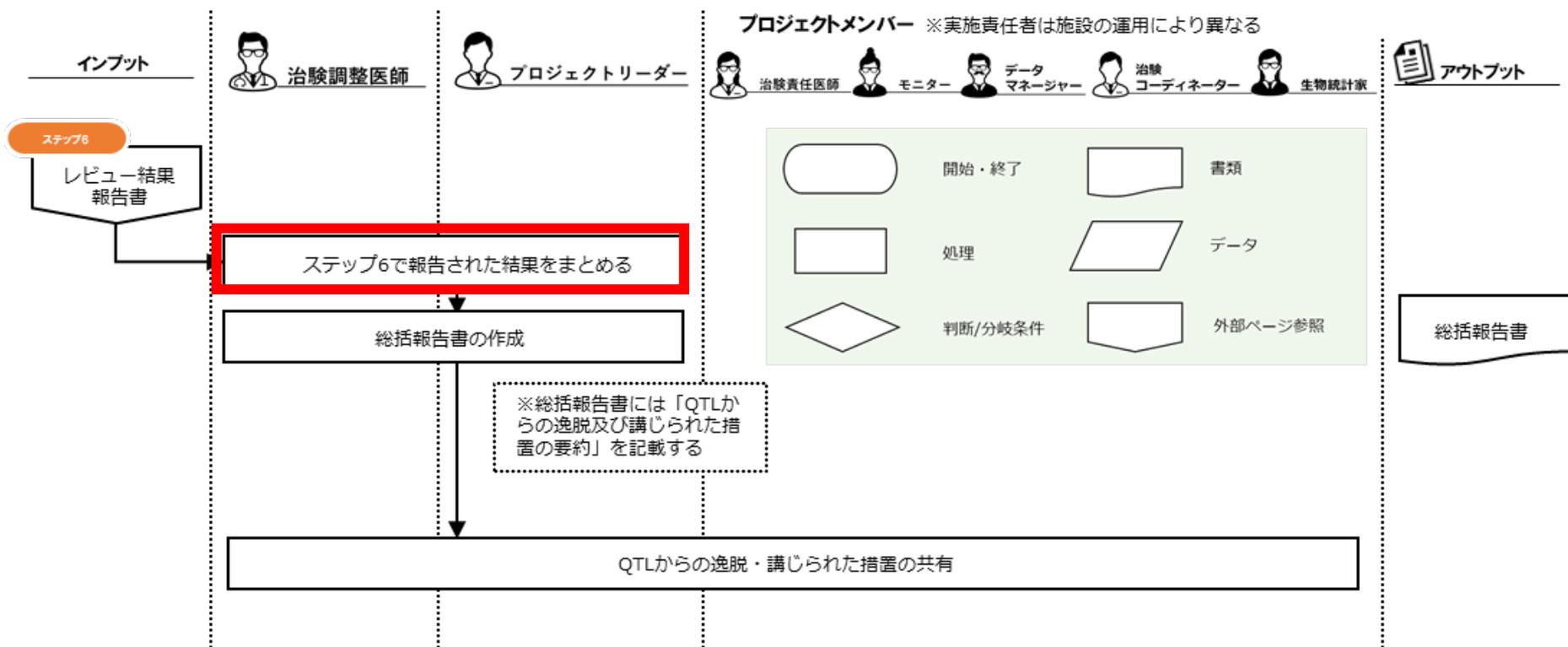
- ① 治験で履行した品質マネジメントの取り組みの説明
- ② 品質許容限界からの重大な逸脱及び対応方法



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不可欠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。

# 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

## 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、定期的な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。

# 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

定期的には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**

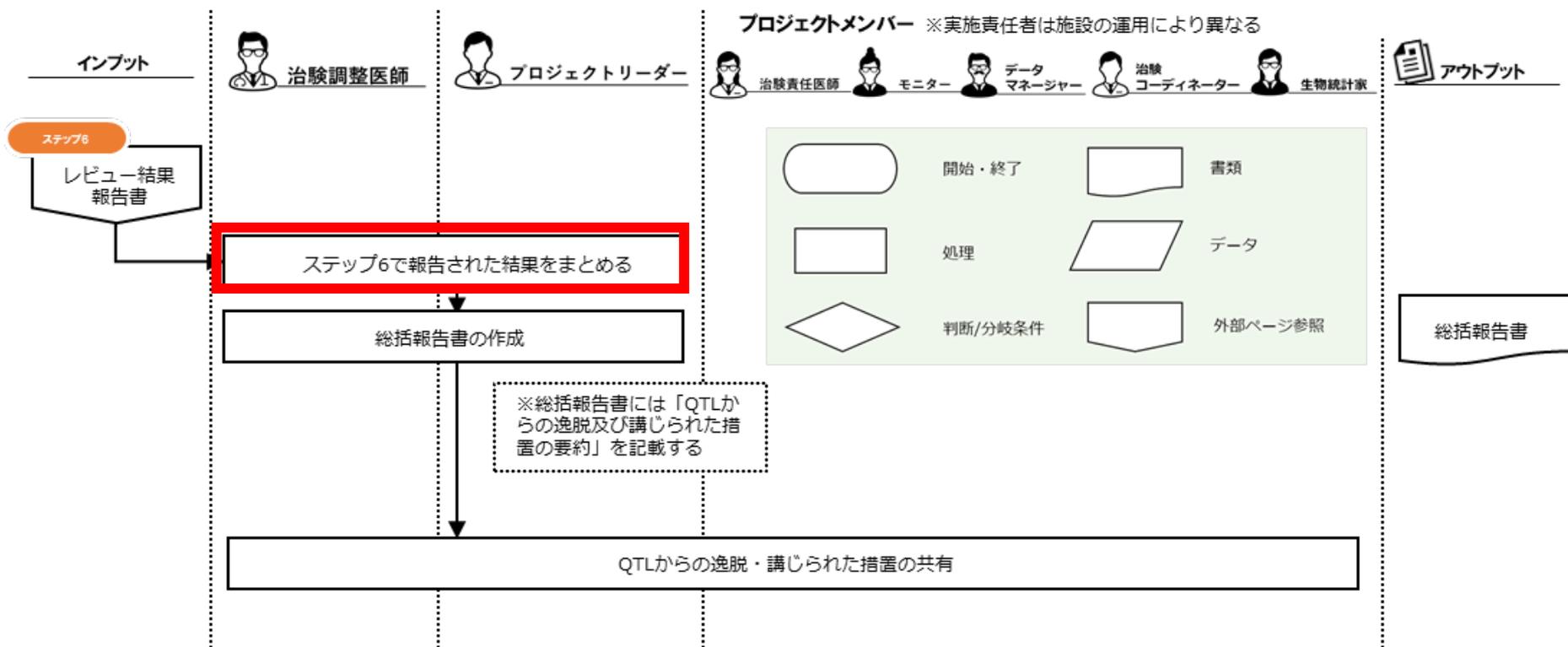
原因の追究と対策を講じ、その内容をレビュー結果報告書に記載する

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

# 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

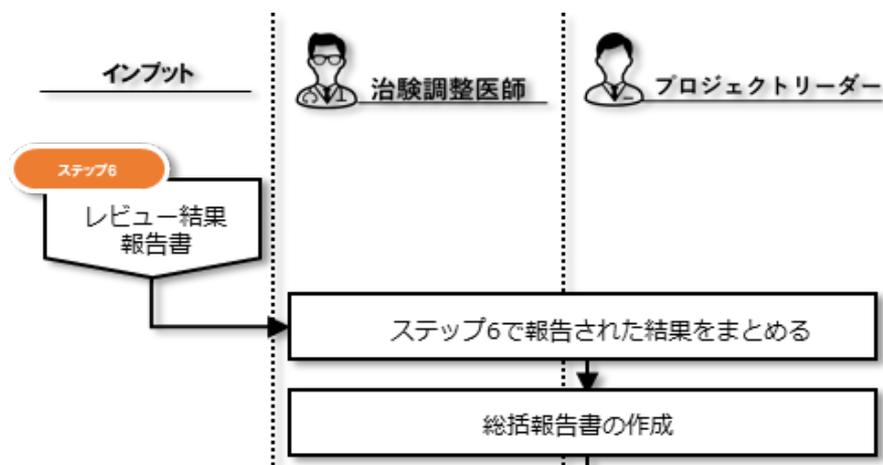
## 総括報告書へ記載する文書の作成②

### Question

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

## ＜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



## 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

「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

## 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。

## 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

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。

判不適格症例が漏れて記載整備を実施



## 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。

## 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。

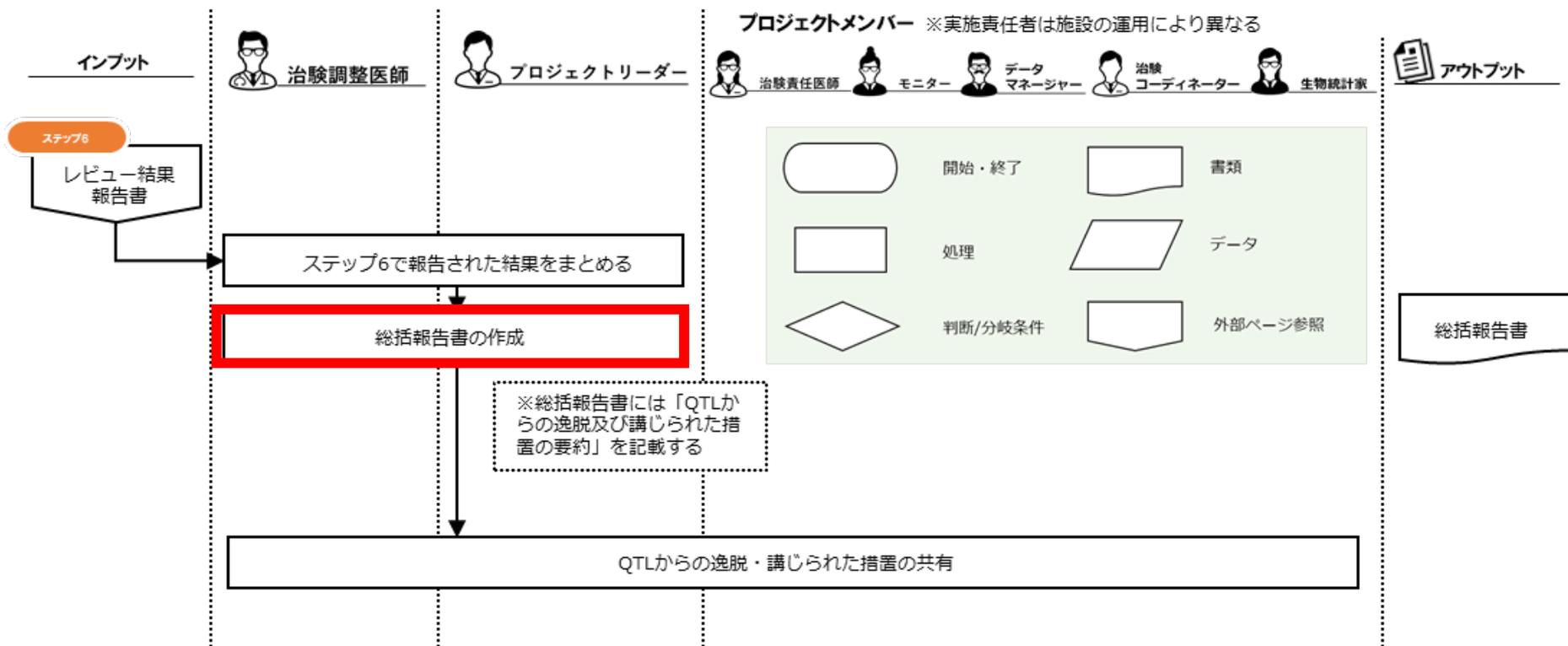
**QTLからの重要な逸脱**

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。

# 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



## 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  
に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「○○（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

# 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

# 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） -**