

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 4.0 版 (2026 年 3 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	4
5.試験目的の明確化、品質方針及び品質目標の設定	4
5.1 試験目的の明確化	5
5.2 品質方針の策定	5
5.3 品質目標の設定	5
6.手順	5
6.1 CTQ 要因の特定	5
6.2 重要なプロセス、データの特定	5
6.3 リスクの特定	6
6.4 リスクの評価	6
6.5 リスクのコントロール	6
6.6 リスクコミュニケーション	7
6.7 リスクレビュー	7
6.8 リスク報告	7
7.保存文書	8
8.改訂履歴	8

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
CTQ 要因	Critical to Quality Factors：質に関する重要な要因 参加者の保護、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試験の属性
Estimand	試験の目的によって提起される臨床的疑問を反映する治療効果の詳細な説明。比較されている異なる治療状況下において同じ患者の結果がどのようになるかを集団レベルで要約するもの
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	<p>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</p>
QRM	<p>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</p>
QTL	<p>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</p> <p>ICH-E6 (R3) では、CTQ 要因に対するリスク管理を支援するために事前に規定された許容範囲の例として挙げられている。</p>
RBA	<p>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</p>
Risk Indicator	<p>リスク指標 リスクが顕在化する予兆を察知し、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</p>
Secondary limits	<p>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</p>
重要なプロセス及びデータ	<p>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)</p>
リスク	<p>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)</p>
リスクカテゴリー	<p>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)</p>

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*
CTQ 要因の特定	A/R	R	R/C/I
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.試験目的の明確化、品質方針及び品質目標の設定

治験調整医師とプロジェクトリーダーが中心となり、試験目的を明確化する。また、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、「5.2 品質方針の策定」及び「5.3 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 試験目的の明確化

RBA 手順を開始する前に、治験調整医師、プロジェクトリーダーが中心となり当該試験で達成すべき臨床的・科学的アウトカムを明確化するための検討を行う。この検討にはクリニカルクエスト／リサーチクエストの整理、Estimand の設定および試験目的を達成するために必要なデザイン上の論点の検討を含む。

5.2 品質方針の策定

治験調整医師又はプロジェクトリーダーは、「5.1 試験目的の明確化」で明確化した試験目的に基づき、以下の事項を満たす当該試験における品質方針を策定する。

- ・ 策定した品質方針が施設／組織で定められた目的及び状況に照ら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。

策定した品質方針は、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。

5.3 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、「5.2 品質方針の策定」で定めた品質方針を達成するために必要な品質目標を設定する。

設定した品質目標は、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「6.6 リスクコミュニケーション」を参照）

6.1 CTQ 要因の特定

- （1） 治験調整医師とプロジェクトリーダーが中心となり、Estimand を含むプロトコルシノプシスの内容を考慮したうえで試験特有の CTQ 要因を特定する。
- （2） 治験調整医師とプロジェクトリーダーは、5.1 で整理された内容と CTQ 要因をプロジェクトメンバーに共有する。
- （3） 治験調整医師とプロジェクトリーダーは、（2）で共有し協議された CTQ 要因を CTQ 要因／重要なプロセス及びデータ一覧に記録する。

6.2 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、プロジェクトメンバーと協議し、6.1 で特定した CTQ 要因に関わる重要なプロセス及びデータを特定する。

- (2) 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を CTQ 要因／重要なプロセス及びデータ一覧に記載する。
- (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、(2) で作成した CTQ 要因／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。

6.3 リスクの特定

- (1) プロジェクトメンバーは、「6.1 CTQ 要因の特定」「6.2 重要なプロセス、データの特定」で特定された CTQ 要因／重要なプロセス及びデータに対するリスクの洗い出しを行う。
- (2) 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。
- (3) 治験調整医師又はプロジェクトリーダーは、(2) で検討されたリスクをリスク管理表に記録する。

6.4 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。

6.5 リスクのコントロール

- (1) プロジェクトメンバーは、「6.4 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、リスクが顕在化する予兆の指標として、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、「6.2 重要なプロセス、データの特定」(3) 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。

6.6 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、CTQ 要因、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。

6.7 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 CTQ 要因の特定」および「6.2 重要なプロセス・データの特定」から「6.5 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。

6.8 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「6.7 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

6.1～6.8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
6.1	CTQ 要因の特定	CTQ 要因／重要なプロセス及びデータ一覧
6.2	重要なプロセス、データの特定	CTQ 要因／重要なプロセス及びデータ一覧 QTL 定義書
6.3	リスクの特定	リスク管理表
6.4	リスクの評価	リスク管理表
6.5	リスクのコントロール	リスク管理表 QTL 定義書
6.6	リスクコミュニケーション	IQRMP
6.7	リスクレビュー	レビュー結果報告書（又はリスク管理表）
6.8	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
4.0 版	2026 年 3 月 9 日	ICHE6 (R3) ICHE8 (R1) を考慮した記載更 新 CTQ 要因の特定に関する手順の追加