

Risk Based Approach 実施のための説明書

- 治験レベル（GCP レベル） -

第 3.0 版（2026 年 3 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. 試験目的の明確化、品質方針及び品質目標	6
5. 品質マネジメントにおける RBA の手順について	7
5.1 ステップ 0：CTQ 要因の特定（RBA 手順書 p4）	11
5.2 ステップ 1：重要なプロセス、データの特定（RBA 手順書 p4）	15
5.3 ステップ 2：リスクの特定（RBA 手順書 p4）	18
5.4 ステップ 3：リスクの評価（RBA 手順書 p5）	21
5.5 ステップ 4：リスクのコントロール（RBA 手順書 p5）	27
5.6 ステップ 5：リスクコミュニケーション（RBA 手順書 p5）	31
5.7 ステップ 6：リスクレビュー（RBA 手順書 p6）	36
5.8 ステップ 7：リスク報告（RBA 手順書 p6）	42
6. 参考文献	44
7. 改訂履歴	46

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は、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	<p>Corrective Action/Preventive Action : 是正措置及び予防措置</p> <p>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</p>
CTQ 要因	<p>Critical to Quality Factors : 質に関する重要な要因</p> <p>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</p>
Estimand	<p>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</p>
IQRMP	<p>Integrated Quality Risk Management Plan : 統合された品質リスクマネジメント計画書</p> <p>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</p>
QbD	<p>Quality by Design : 計画に基づいた質の確保の考え方</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>事前に定めておく品質の許容可能な限界値</p> <p>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 (ICH-E6 (R2))</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</p>

	前に規定された許容範囲の例として挙げられている。
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
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）は以下を基本とする。
 実施する試験によっては登場人物や求められる役割、責任者が以下と異なる場合もあるため、他の試験レベルの RACI も参照し、実際の試験実施体制を踏まえ調整すること。

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)
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

4. 試験目的の明確化、品質方針及び品質目標

RBA 手順書 p3

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、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チョン/リサーチクエスチョンの整理、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。

検討結果はプロトコルシノプシスの基礎となるものであり、関係者間で共有すること。

必要に応じて、検討内容を文書化し（例：プロトコルコンセプトシート）、後続の品質方針および品質目標の設定に活用する。

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。

- ・ 策定した方針が施設/組織で定められた目的及び方針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。

品質方針とは、試験における品質マネジメントの基本的な方向性を示すものであり、試験に関するあらゆる判断の基準となる。品質方針は試験ごとに設定し、倫理的・科学的妥当性を確保するための姿勢を明確にする。

例) ヘルシンキ宣言および GCP を遵守し、試験を適切かつ効率的に実施する。

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。

品質目標は、試験目的および品質方針との整合性を保ち、試験の実施における重点管理領域を明確にするものである。

5. 品質マネジメントにおける 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「リスクの特定」から「リスクレビュー」までの 5 ステップに、ステップ 1「重要なプロセス・データの特定」とステップ 7「リスク報告」を加えた 7 ステップで説明されてきた。

さらに ICH-E8 (R1) では RBA 手順を実施する前に必要な考慮事項として「統計的考慮を踏まえたプロトコルシノプシスの策定」「CTQ 要因の特定」が明確に示され、試験計画段階で品質を織り込むことが一層強調されている。以下の図 1,2 は、試験計画段階において RBA の視点から品質を作り込む流れと、CTQ をどの段階で特定し継続的に見直しを行うかを示したものである。試験において重要な要素（Estimand、CTQ 要因、重要なプロセス・データ）を適切に押さえ、それらを踏まえてプロトコルシノプシスを作成し、懸念される事項をあらかじめ試験実施計画書に取り込むという、“設計段階で品質を作り込む”プロトコル策定の流れを考慮する必要がある。

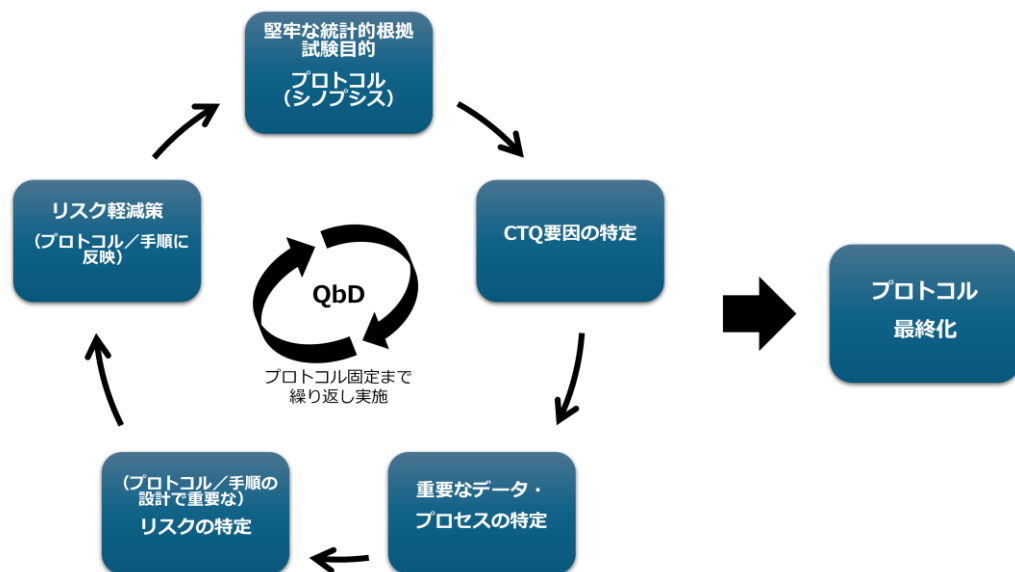


図 1 : CTQ 要因の特定、品質の作り込み

WCG Metrics Champion Consortium QTL Working Group, Defining Quality Tolerance Limits and Key Risk Indicators that Detect Risks in a Timely Manner: Reflections from Early Adopters on Emerging Best Practices (Part 2), Applied Clinical Trial: Vol.31: issue 6; (2022)より一部改変

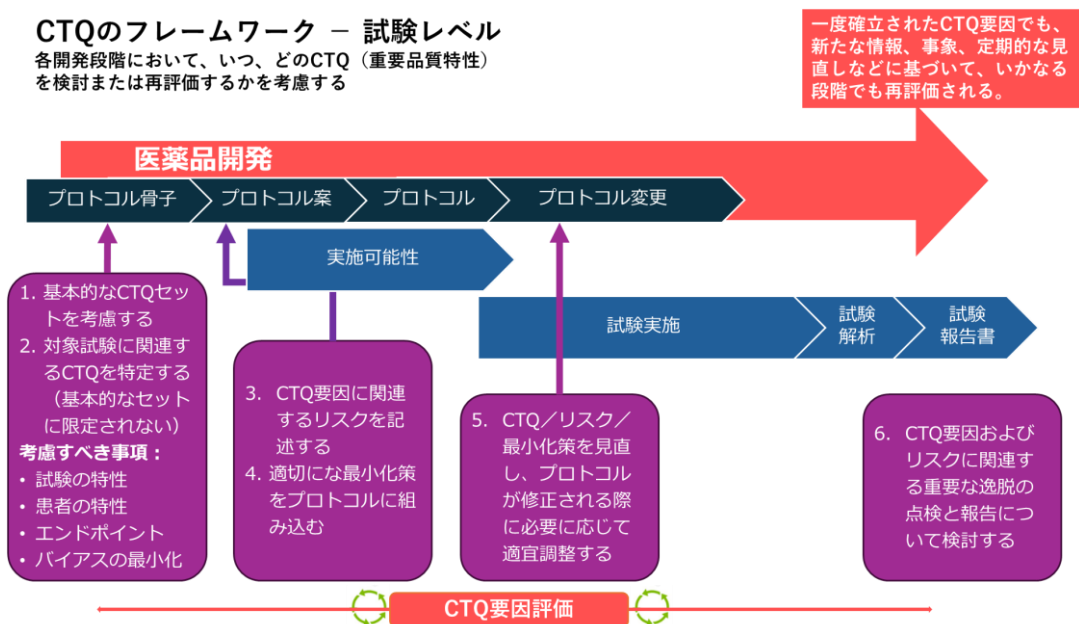
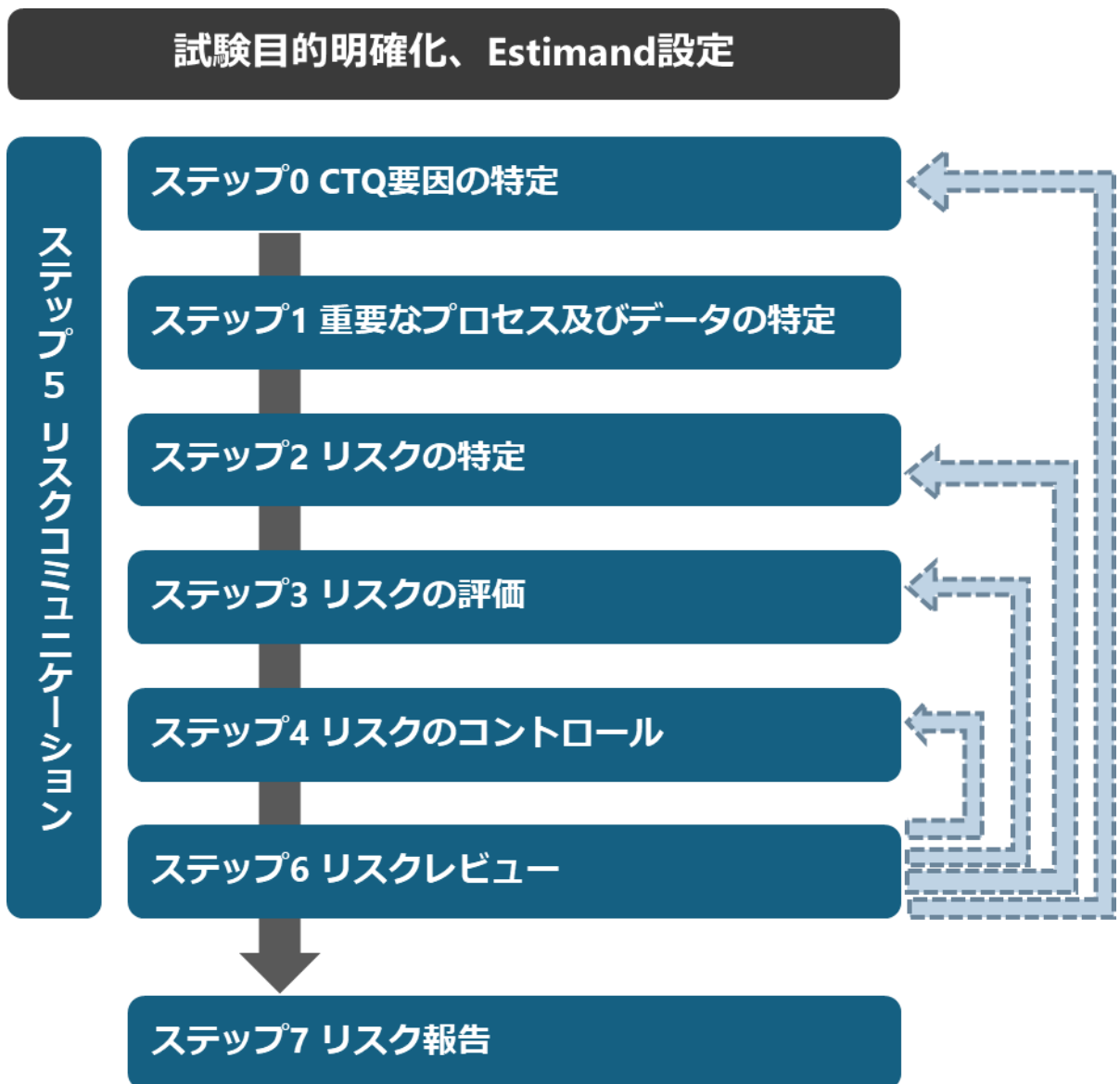


図 2 : CTQ のフレームワーク

<https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2022/11/Resources-for-the-Application-of-Critical-to-Quality-Factors-1.pdf> より一部改変

上記を踏まえ、本説明書では RBA の開始ステップを「ステップ 0 : CTQ 要因の特定」とする。ステップ 0 はプロトコル策定における重要な手順であるとともに、品質リスクマネジメントの観点からもリスク特定、評価、コントロール、レビューを実施する一連の RBA 手順のスタートラインでもあるため、プロトコルシノプシス作成までに実施することが推奨される。ステップ 0 の実施にあたり重要となる試験目的の明確化についても本説明書で触れる。以降のステップにおいても、ステップ 0 と同様に実施時期、目的、ポイント、手順を解説する。各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

5.1～5.8では、各ステップ（ステップ0～7）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0: CTQ 要因の特定 (RBA 手順書 p5)

<実施時期>

プロトコルシノプシス作成時点

本ステップは治験調整医師とのプロトコルコンセプトシートの作成から、Estimand の設定とプロトコルシノプシスを作成する段階で実施する。

<目的>

臨床試験の品質リスクマネジメントは、明瞭な試験目的の下、個々の試験に応じて履行されるものである。本ステップでは、治験調整医師及びプロジェクトリーダーが中心となり試験特有のCTQ 要因を導くとともに、プロジェクトメンバーに適切に共有することを目的とする。

<ポイント>

CTQ 要因の特定のために、試験目的の明確化、具体的にはクリニカルクエスチョン、リサーチクエスチョンの整理 (PICO/PECO)、Estimand の設定を経てプロトコルシノプシスの検討を行うことを推奨する。

Estimand とは、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であり、「関心のある治療」「対象集団」「変数」「中間事象」「集団レベルの変数要約」で構成される。本項で示す Estimand は、治験調整医師とプロジェクトリーダーが中心となり、生物統計家とも相談した上で設定する。Estimand に対し感度分析を考慮して複数のストラテジーを立てるケースも想定されるが、まずは1つの Estimand/ストラテジーを設定し、RBA 及び品質マネジメントの取り組みで活用する。

プロトコルシノプシスは、ICH M11 Step4 で提示された試験実施計画書テンプレートを参照する。

プロトコルシノプシス (ICH M11) 構成

- ◇ 主要評価項目/副次評価項目/Estimand
- ◇ 介入/介入モデル
- ◇ 対象集団の種類/診断/状態/年齢
- ◇ 対照群/対照群の説明
- ◇ 実施施設、地理的情報
- ◇ 割付方法/層別化の有無
- ◇ マスタープロトコル試験 該当性
- ◇ コンビネーション製品 該当性
- ◇ アダプティブデザイン 該当性
- ◇ 群数
- ◇ 盲検化方法/盲検化対象
- ◇ 参加者数
- ◇ 実施期間
- ◇ 第三者委員会の有無

本ステップ開始時点でフルプロトコルが既に完成しており、プロトコル概要から試験目的、Estimand が読み取れる場合はプロトコル概要を用いて CTQ 要因の特定を行うことを許容する。

<インプット>

クリニカルクエスチョン、リサーチクエスチョン、Estimand、プロトコルシノプシス（案）

<手順>（RBA 手順書 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。

- （1） 本手順の開始にあたって、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の明確化を行う必要がある。
CTQ 要因の特定では、本試験特有のものかどうかを考慮すること。試験共通で重要と思われる事項は組織 QMS として管理対応し、本 RBA の対応では必ずしも取り扱う必要はない。
- （2） CTQ 要因の確定は、試験の品質に影響する多様な視点を反映するため、多職種の協働を基本とする。試験目的、Estimand、CTQ 要因をプロジェクトメンバーに共有し、試験計画段階からプロジェクト全体の目線合わせを行うことが重要である。
- （3） CTQ 要因をプロジェクトメンバーで協議し、必要に応じて内容を補正すること。CTQ 要因／重要なプロセス及びデータ一覧には、なぜ当該試験特有の CTQ 要因と判断したか、特定した理由を説明できるように記録する。
試験実施計画の変更等により、必要となった場合には CTQ 要因の見直しを行い、記録を更新する。

<アウトプット>

CTQ 要因／重要なプロセス及びデータ一覧

<具体例>

試験の目的・デザイン（試験名）：

食事・運動療法のみでは効果不十分である 2 型糖尿病患者を対象とし、プラセボに対する被験薬の有効性及び安全性を検討する、第 III 相ランダム化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験

Estimand：

本事例では、中間事象として「試験実施計画書で規定したレスキュー薬/追加の糖尿病薬の使用」「理由を問わない試験薬中止」の 2 つを挙げたうえで、Estimand の構成要素を以下の通り整理した。

関心のある治療 Treatment	どのような治療効果を	プラセボ（+必要に応じてレスキュー薬/追加の糖尿病薬）に対する被験薬（+必要に応じてレスキュー薬/追加の糖尿病薬）の効果を、
対象集団 Population	どのような患者に対し	試験実施計画書に規定した選択除外基準を満たす、食事・運動療法のみでは効果不十分である 2 型糖尿病患者（集団）に対し、
変数 Variable	どのような評価尺度で	HbA1c(%)のベースラインから 26 週までの変化量で、
その他の中間事象 Other intercurrent event	どのようにその他の中間事象を扱い	被験薬/プラセボ投与の早期中止の有無に関わらず（治療方針ストラテジー）*
集団レベルの変数要約 Population-level summary	どのように要約するか	プラセボ群と被験薬群の平均値の群間差で要約する。
備考 Stakeholder 等	試験薬投与の早期中止やレスキュー薬/追加の糖尿病薬の使用を含めた上でも、被験薬を使用した集団の治療効果がプラセボを使用した集団を上回ることが、規制当局等、対象患者集団の治療方針の決定に関わる人にとって重要であると考えられた。	

*治療方針ストラテジー：中間事象の発現を許容する／中間事象の発生、影響も加味して試験結果を評価する。

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 2021 年度 TF4/2022 年度 KT4 プロトコルサブチーム「Estimand の試験実施計画書への実装」より抜粋、一部改訂

CTQ 要因：

上記 Estimand の例から、本説明書作成チームは以下を想定した。

CTQ 要因 1：治験治療中の介入（レスキュー薬またはその他の糖尿病治療薬）

特定経緯：Estimand では治療方針ストラテジーを挙げているため、中間事象の発生自体は問題視しない。ただし、中間事象の発生に関わる事項は試験結果に関わる事項としてあらかじめ整理したいと考えた。よって本試験で使用想定されるレスキュー薬と、その他追加使用する可能性のある糖尿病治療薬について、CTQ 要因として着目することとした。

CTQ 要因 2：前治療

特定経緯：対象集団として「食事・運動療法不十分な 2 型糖尿病患者」を挙げている。糖尿病診療ガイドライン 2024 では、食事・運動療法不十分とは「インスリン非依存の状態で、十分な食事・運動療法を 2～3 か月行っても目標とする血糖コントロール目標に到達しない場合」と記載されている。多施設共同試験の場合、施設間で「食事運動療法の期間」「目標血糖コントロール値」の尺度が揺れる可能性は否定できない。事前に治験調整医師及びプロジェクトチーム内で認識を合わせておきたいため、CTQ 要因として設定する。

<注意点>

- ・ 研究支援開始時点でフルプロトコルが完成もしくは案が作成されている場合は、フルプロトコル中の「治験の概要」を用いて本ステップを実施すること。フルプロトコル本文を検討に用いることは、プロトコル各項目から網羅的な検討を行ってしまう可能性があり推奨しない。
- ・ CTQ 要因は、試験特有のものを挙げる方針であることを治験調整医師とプロジェクトリーダー及びプロジェクトメンバーに予め共有する必要がある。
- ・ 試験共通事項（一般的事項）と判断される事象が CTQ 要因として複数挙げられる場合、個々の試験で対応せず試験横断的に周知整理することが望ましい。
- ・ Estimand 設定時に挙げられた中間事象がそのまま CTQ 要因となる場合もあるが、上記で述べた「特有かどうか」の観点も含め検討すること。
- ・ Estimand と CTQ 要因を特定した際、想定される懸念事項や対応方針を一度プロトコル・手順書等に反映することも考慮する。

5.2 ステップ 1:重要なプロセス、データの特定 (RBA 手順書 p5)

<実施時期>

プロトコルシノプシス作成時点

<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、CTQ 要因に影響する／関連する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と並行し、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は、ステップ 0 で特定した CTQ 要因をもとに検討する。なお、治験実施計画書案（フルプロトコル）が作成されている場合は、CTQ 要因に加え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）の記載等を参照することも考えられる。加えて、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、当該試験で落とせないデータ及び導出されるプロセスの明確化にもつながる。

<インプット>

CTQ 要因／重要なプロセス及びデータ一覧

プロトコルシノプシス（もしくは最終化される前の治験実施計画書案）

治験薬概要書、標準業務手順書及び各種計画書等に加え、論文化の際の TFL 案

<手順> (RBA 手順書 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し、QTL 定義書に記録する。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、ステップ 0 に引き続き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。本ステップから参加するプロジェクトメンバーにプロトコルシノプシス及びステップ 0 の実施内容を共有しておくこと、以降の協議がスムーズになる。
- (2) CTQ 要因に関連する重要なプロセス、データを特定する。CTQ 要因に関わらないプロセスやデータは組織 QMS として管理対応する、治験実施計画書や手順書にプロセスを落とし込むことで対応し、本 RBA の対応で必ずしも取り上げる必要はない。
- (3) 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。また、特定した CTQ 要因／重要なプロセス・データに関連し、試験全体として監視すべき事項を特定した際は、パラメータ（監視する変数）を定義する。また、Secondary limits についても必要性和その内容を協議する。

<アウトプット>

- ・ CTQ 要因／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】

ステップ0で特定した CTQ 要因を基に検討した。

CTQ 要因	重要なデータ	重要なプロセス
治験治療中の介入	HbA1c (レスキュー薬投与に関わる値として)	レスキュー薬投与基準を確認し、投与を行う。
	—	レスキュー薬投与後、〇〇日以内に著効しない場合は治験治療を中止する。
前治療	HbA1c (目標値、実値)	運動療法、食事療法について尺度〇〇を用いて判断する。

【QTL のパラメータの例】

(前治療である食事運動療法について、適格基準に詳細な基準を設定した場合)

- ・ 適格基準に関する逸脱症例の割合

<注意点>

- ・ 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。
- ・ QTL は、試験の特性、特定した CTQ 要因を考慮して設定する。

5.3 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>

- ・ プロトコルシノプシスもしくは治験実施計画書案 (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実施する)、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
- ・ CTQ 要因/重要なプロセス及びデータ一覧

<手順> (RBA 手順書 6.3 リスクの特定)

- (1) プロジェクトメンバーは、「6.1 試験目的の整理、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・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。

- (1) 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、CTQ 要因／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。
- (2) 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。
- (3) 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。

<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>

<p>例 1) レスキュー薬及び追加の糖尿病治療薬の取り扱いや使用基準が明確でなく、主施設の想定よりも緩い基準で投与に至る例が増加し、治験薬の効果が薄く見積もられるリスク</p>	<p>リスクの特定</p>	
<p>CTQ 要因「治験治療中の介入」</p>	<p>リスク</p>	<p>想定よりも緩い基準でレスキュー薬及び追加の糖尿病治療薬の投与に至る例が増加する</p>
	<p>原因</p>	<p>レスキュー薬及び追加の糖尿病治療薬の取り扱い、使用基準が明確でない</p>
	<p>影響</p>	<p>治験薬の効果が薄く見積もられる</p>

<注意点>

特定されたリスクがプロトコル変更で対応できる場合、プロトコル作成の一環として対応し、リスク管理表に記録を残す。

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。

5.4 ステップ3:リスクの評価 (RBA 手順書 p6)

<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、 이슈 (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)、 이슈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 6.4 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。

(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変える等、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) まま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。

5.5 ステップ 4:リスクのコントロール (RBA 手順書 p6)

<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 6.5 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際の予兆の指標として、**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。

- (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、医療専門家や生物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。
- ・ 完全に排除する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。

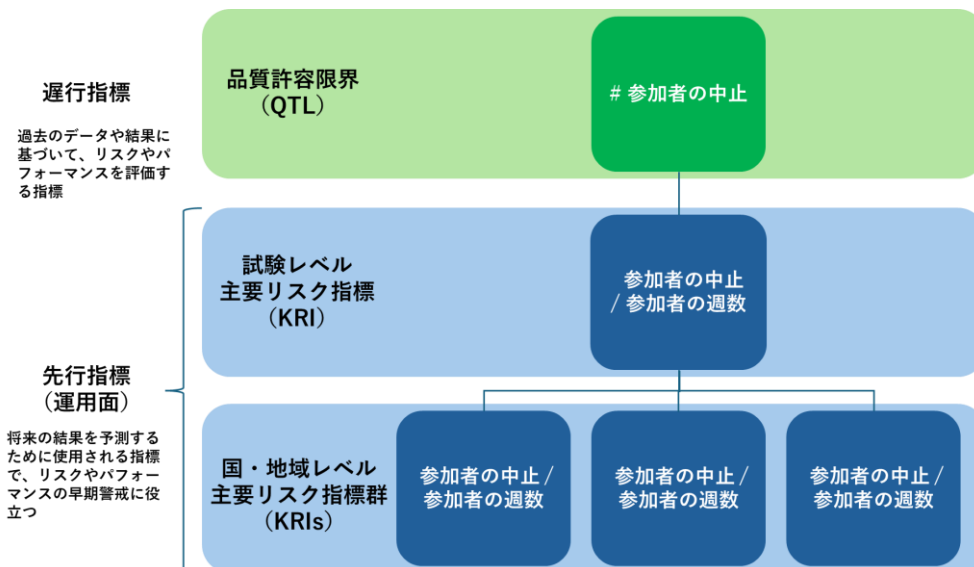


図 3 : RI、QTL の違い

WCG Metrics Champion Consortium QTL Working Group, Defining Quality Tolerance Limits and Key Risk Indicators that Detect Risks in a Timely Manner: Reflections from Early Adopters on Emerging Best Practices (Part 2), Applied Clinical Trial; Vol.31; issue 6; (2022) より一部改変

5.6 ステップ 5:リスクコミュニケーション (RBA 手順書 p7)

<実施時期>

試験の準備段階 (ステップ 0 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。

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 6.6 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。

- (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 0~4 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、その作成や変更の際に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 0~4, 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よい。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。

5.7 ステップ 6: リスクレビュー (RBA 手順書 p7)

<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>

- ・ 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
- ・ 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 6.7 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。

- (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 이슈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 で取り上げ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、イシューに関する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。

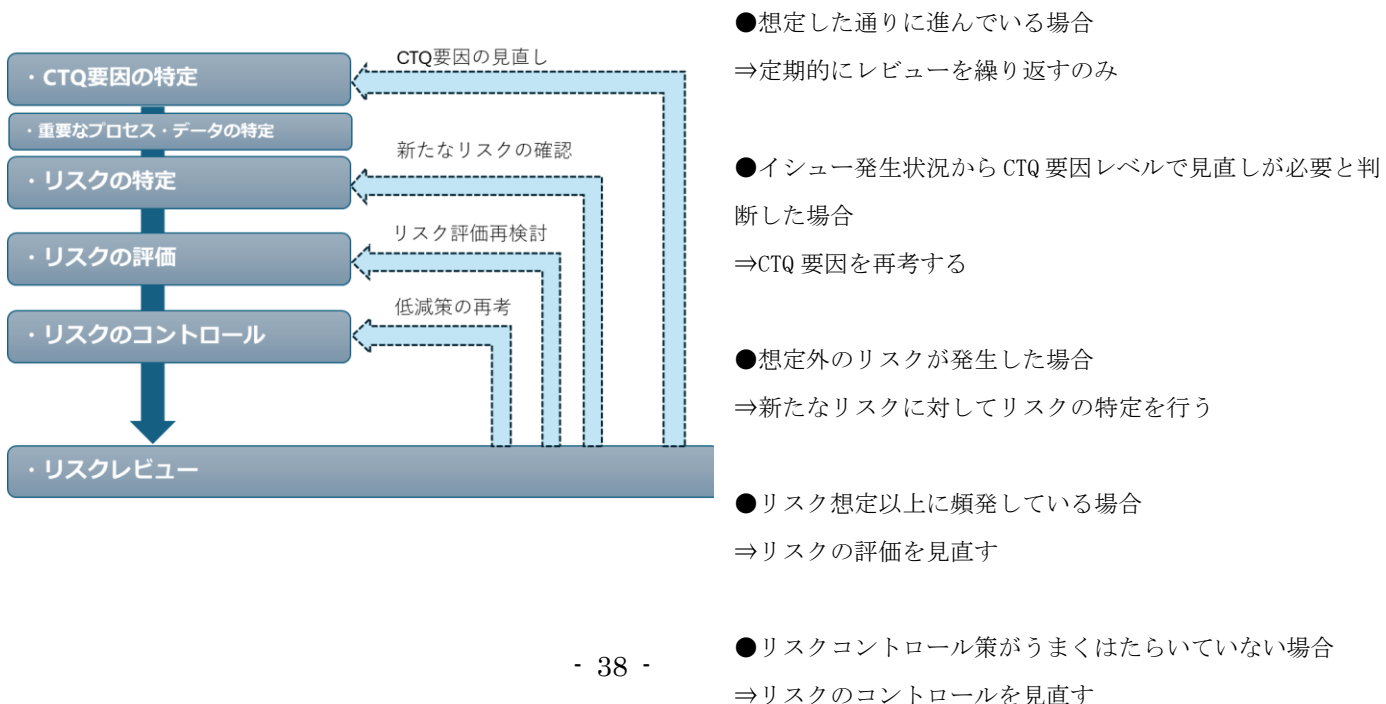
- ・ 被験者の安全性及び試験結果の信頼性に影響を与える可能性のある重要な逸脱やその原因の特定と講じた対応策等
- ・ **QTL** を超えた理由及び対応方法

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 0 からステップ 4 に戻り、**CTQ** 要因／重要なプロセス及びデータ一覧や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。



<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										
No.	記載者		特定		重要度評価			重要度評価の承認		
	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/○/△ (①はベ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。

5.8 ステップ 7: リスク報告 (RBA 手順書 p7)

<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ことよい。

<インプット>

レビュー結果報告書

<手順> (RBA 手順書 6.8 リスク報告)

- | |
|---|
| <p>(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。</p> |
|---|

- (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) ICH E6 (R3) : Guideline for Good Clinical Practice (Principles and Annex 1)
<https://www.pmda.go.jp/files/000277728.pdf>
- 3) 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>
- 4) 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>
- 5) 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>
- 6) ICH-E8(R1) 臨床試験の一般指針 ガイドライン
<https://www.pmda.go.jp/files/000250244.pdf>
- 7) 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>
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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

- 11) 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>
- 12) 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-Management.pdf>
- 13) 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/>
- 14) Risk Based Monitoring Solutions
TransCelerate BioPharma Inc.
<https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/risk-based-monitoring-solutions/>
- 15) Risk Assessment and Categorization Tool (RACT) Template
TransCelerate BioPharma Inc.
<https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/risk-based-monitoring-solutions/>
- 16) Risk-Based Monitoring Toolbox
European Clinical Research Infrastructure Network
<https://ecrin.org/tools/risk-based-monitoring-toolbox>
- 17) 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/
- 18) 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
- 19) 治験 PM/QMS ポケット資料集
- 20) ISO9001 品質マネジメントシステム入門
- 21) 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
- 22) JIS Q 31010:2012 リスクマネジメント－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
- 23) WCG Metrics Champion Consortium QTL Working Group, Defining Quality Tolerance Limits and Key Risk Indicators that Detect Risks in a Timely Manner: Reflections from Early Adopters on Emerging Best Practices (Part 2), Applied Clinical Trial; Vol.31; issue 6; (2022)

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
3.0 版	2026 年 3 月 9 日	ICHE8 (R1)、ICHE6 (R3) を考慮した項目追加、全体記載整備