Risk Based Approach

RBA

# Risk Based Approach 研修テキスト
第3版

# RBA 実装に係る取り組み
# RBA 教育研修テキスト第 3 版の改訂にあたり

令和 6 年の第 2 版の作成以降、臨床研究の品質管理は転換期を迎えている。GCP Renovation として改訂が進められた ICH-E8（R1）では、品質に関わる重要な要因（Critical To Quality Factors、CTQ 要因）が登場し、“医薬品の臨床試験の実施基準”である ICH-E6（R3）にも反映されている。これは、臨床試験の品質確保のために従来のデータ・プロセスにとどまらない、試験としての特性、要因をおさえることを求めるものである。また、同時期に改訂された ICH-E9（R1）では、試験目的を達成するための推定として Estimand の概念が導入された他、新しい ICH ガイドラインとして試験実施計画書に記載する項目をまとめた ICH-M11 が改訂中である。つまり、試験デザインの検討、試験実施計画書を作成する段階で品質を確保する（Quality by Design）ことが益々求められている。

臨床研究中核病院（拠点）は医療技術実用化総合促進事業「RBA 実装のための取り組み」において、「実施する研究レベルに応じた RBA プロセス・手順の整備・共通化」「海外で先行する RBA 手法の調査」「拠点内外への RBA 教育提供」を骨子とし、アカデミアにおける RBA 実装のための拠点間連携活動を令和 2 年度から令和 7 年度にわたって実施している。当取り組みは千葉大学が取り纏め機関、大阪大学が取り纏め補佐機関として全臨床研究中核病院とともに活動を行っている。令和 7 年度の取り組みでは、試験開始前（実施計画書作成段階）から試験終了後までの RBA の具体的な実施手順を文書化した「アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書（RBA 手順書）」「Risk Based Approach 実施のための説明書（RBA 説明書）」「RBA 手順書関連様式集」について、「試験目的の明確化」「Estimand の設定」「CTQ 要因の特定」に関するプロセス、考え方を追加し改訂した。また、「海外製薬企業団体を対象とした RBA 手法」として、アメリカ、ヨーロッパに拠点を置く製薬企業団体等が活用する RBA 手法に関する報告書を更新し、アカデミアにおけるリスク評価のあり方、事例を整理した「臨床研究リスク事例集」を CTQ 要因とリスクを関連付ける形で改訂した。さらに、RBA 説明書改訂版に基づき、研究者及び研究支援者への RBA 教育を想定した「講義用資料（RBA 教育研修講義用資料）」を更新している。いずれも、今後国内実装される GCP Renovation を考慮し更新を進めている。

本冊子は、RBA 手順書・説明書、関連様式、臨床研究リスク事例集、RBA 海外調査報告書、RBA 教育研修講義用資料で構成された、研究者・研究支援者のための教育研修用冊子である。本冊子が、GCP Renovation 以降の臨床試験を実施する研究者・研究支援者にとって、RBA を実施するための一助になることを期待する。

令和 8 年 3 月

花岡 英紀

# RBA 実装のための取り組み
# RBA 教育研修テキスト第 2 版の改訂にあたり

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

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

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

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

令和 6 年 3 月

花岡 英紀

# RBA 実装のための取り組み
# Risk Based Approach 研修テキストの作成にあたり

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

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

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

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

令和 4 年 3 月

取り纏め機関責任者
千葉大学医学部附属病院
花岡 英紀

# 目次


1. 臨床試験における Risk-based approach の動向 ・・・ 1

2. アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書
- 治験レベル（GCP レベル） - ・・・ 5
1. 目的 ・・・ 7
2. 適用範囲 ・・・ 7
3. 略語・用語の定義 ・・・ 7
4. 実施体制 ・・・ 10
5. 試験目的の明確化、品質方針及び品質目標の設定 ・・・ 10
5.1 試験目的の明確化 ・・・ 11
5.2 品質方針の策定 ・・・ 11
5.3 品質目標の設定 ・・・ 11
6.手順 ・・・ 11
6.1 CTQ 要因の特定 ・・・ 11
6.2 重要なプロセス、データの特定 ・・・ 11
6.3 リスクの特定 ・・・ 12
6.4 リスクの特定 ・・・ 12
6.5 リスクのコントロール ・・・ 12
6.6 リスクコミュニケーション ・・・ 13
6.7 リスクレビュー ・・・ 13
6.8 リスク報告 ・・・ 13
7. 保存文書 ・・・ 14
8. 改訂履歴 ・・・ 14

3. Risk Based Approach 実施のための説明書
- 治験レベル（GCP レベル） - ・・・ 15
1. 背景 ・・・ 17
2. 略語・用語の定義 ・・・ 18
3. 実施体制 ・・・ 20
4. 試験目的の明確化、品質方針及び品質目標 ・・・ 21
5. 品質マネジメントにおける RBA の手順について ・・・ 22
5.1 ステップ 0：CTQ 要因の特定 （RBA 手順書 p5） ・・・ 26
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） ・・・ 30
5.3 ステップ 2：リスクの特定 （RBA 手順書 p4） ・・・ 33
5.4 ステップ 3：リスクの評価 (RBA 手順書 p6) ・・・ 36
5.5 ステップ 4：リスクのコントロール （RBA 手順書 p6） ・・・ 42
5.6 ステップ 5：リスクコミュニケーション （RBA 手順書 p7） ・・・ 46
5.7 ステップ 6：リスクレビュー （RBA 手順書 p7） ・・・ 51

5.8 ステップ 7：リスク報告 （RBA 手順書 p7） ・・・ 57
6. 参考文献 ・・・ 59
7. 改訂履歴 ・・・ 61

4. アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書
- 特定臨床研究レベル（臨床研究法レベル） ・・・ 63
1. 目的 ・・・ 65
2. 適用範囲 ・・・ 65
3. 略語・用語の定義 ・・・ 65
4. 実施体制 ・・・ 66
5. 試験目的の明確化、品質方針及び品質目標の設定 ・・・ 67
5.1 試験目的の明確化 ・・・ 67
5.2 品質方針の策定 ・・・ 67
5.3 品質目標の設定 ・・・ 67
6. 手順 ・・・ 67
6.1 CTQ 要因の特定 ・・・ 67
6.2 重要なプロセス、データの特定 ・・・ 68
6.3 リスクの特定 ・・・ 68
6.4 リスクの評価 ・・・ 68
6.5 リスクのコントロール ・・・ 68
6.6 リスクコミュニケーション ・・・ 68
6.7 リスクレビュー ・・・ 69
6.8 リスク報告 ・・・ 69
7. 保存文書 ・・・ 69
8. 改訂履歴 ・・・ 70

5. Risk Based Approach 実施のための説明書
- 特定臨床研究レベル（臨床研究法レベル） - ・・・ 71
1. 背景 ・・・ 73
2. 略語・用語の定義 ・・・ 74
3. 実施体制 ・・・ 75
4. 試験目的の明確化、品質方針及び品質目標 ・・・ 76
5. 品質マネジメントにおける RBA の手順について ・・・ 77
5.1 ステップ 0： CTQ 要因の特定 （RBA 手順書 p3） ・・・ 81
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） ・・・ 85
5.3 ステップ 2：リスクの特定 （RBA 手順書 p4） ・・・ 87
5.4 ステップ 3：リスクの評価 （RBA 手順書 p4） ・・・ 89
5.5 ステップ 4：リスクのコントロール （RBA 手順書 p4） ・・・ 94
5.6 ステップ 5：リスクコミュニケーション （RBA 手順書 p4） ・・・ 96

5.7 ステップ 6：リスクレビュー （RBA 手順書 p5） ・・・ 98
5.8 ステップ 8：リスク報告 （RBA 手順書 p5） ・・・102
6. 参考文献 ・・・103
7. 改訂履歴 ・・・105

6. アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書
- その他臨床研究レベル（生命・医学系指針レベル） - ・・・107
1. 目的 ・・・109
2. 適用範囲 ・・・109
3. 略語・用語の定義 ・・・109
4. 実施体制 ・・・110
5. 試験目的の明確化、品質方針及び品質目標の設定 ・・・111
5.1 試験目的の明確化 ・・・111
5.2 品質方針の策定 ・・・111
5.3 品質目標の設定 ・・・111
6.手順 ・・・111
6.1 CTQ 要因の特定 ・・・111
6.2 重要なプロセス、データの特定 ・・・111
6.3 リスクの特定 ・・・112
6.4 リスクの評価 ・・・112
6.5 リスクのコントロール ・・・112
6.6 リスクコミュニケーション ・・・112
6.7 リスクレビュー ・・・112
6.8 リスク報告 ・・・112
7. 保存文書 ・・・112
8. 改訂履歴 ・・・113

7. Risk Based Approach 実施のための説明書
- その他臨床研究レベル（生命・医学系指針レベル） - ・・・115
1. 背景 ・・・117
2. 略語・用語の定義 ・・・118
3. 実施体制 ・・・119
4. 品質方針及び品質目標 ・・・120
5. RBA の手順について ・・・121
5.1 ステップ 0： CTQ 要因の特定 （RBA 手順書 p3） ・・・125
5.2 ステップ 1：重要なプロセス、データの特定 （RBA 手順書 p3） ・・・129

5.3 ステップ 2：リスクの特定 （RBA 手順書 p4） ・・・132
5.4 ステップ 3：リスクの評価 （RBA 手順書 p4） ・・・135
5.5 ステップ 4：リスクのコントロール （RBA 手順書 p4） ・・・139
5.6 ステップ 5：リスクコミュニケーション （RBA 手順書 p4） ・・・141
5.7 ステップ 6：リスクレビュー （RBA 手順書 p4） ・・・143
5.8 ステップ 7：リスク報告 （RBA 手順書 p4） ・・・146
6. 参考文献 ・・・147
7. 改訂履歴 ・・・149

8. アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書関連様式集・151

9. 臨床研究の品質に影響を及ぼす臨床研究リスク事例集第 3 版 ・・・159
1. 本資料の目的と作成・改定の経緯 ・・・161
2. 本資料の考慮事項（利用上の注意） ・・・162
3. ＣＴＱ要因カテゴリー、ＣＴＱ要因候補 ・・・164
4. リスク評価事例 ・・・165

10. グローバル動向を見据えた RBA 手法の検討についての報告書 ・・・189
はじめに ・・・192
1. 最新動向と背景 ・・・195
2. 日本版 QbD・RBQM フレームワーク ・・・196
3. QbD のコンポーネント ・・・198
4. CTQ 要因と Estimand ・・・203
5. CTQ 要因に関わるリスク ・・・208
6. RBQM の実装：CTQ 要因に基づく品質管理の実行段階 ・・・214
7. RBQM の設計 ・・・217
8. RBQM におけるモニタリング戦略 ・・・219
9. RBQM の運用とライフサイクル管理 ・・・224
10. アカデミアにおける RBQM 実装上の留意点 ・・・226
11. 今後の展望 ・・・227

11. PhRMA／EFPIA 加盟企業の方々との意見交換会要旨 ・・・233

12. RBA 教育研修用講義資料 ・・・245
はじめに ・・・246
ステップ 0：CTQ 要因の特定 ・・・257

ステップ 1：重要なプロセス／データの特定 ・・・267
ステップ 2：リスクの特定 ・・・276
ステップ 3：リスクの評価 ・・・287
ステップ 4：リスクのコントロール ・・・301
ステップ 5：リスクコミュニケーション ・・・315
ステップ 6：リスクレビュー ・・・329
ステップ 7：リスク報告 ・・・345

# 臨床試験における Risk Based Approach の動向

## 品質マネジメントに関する考え方／ICH-E6（R2）改訂

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

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

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

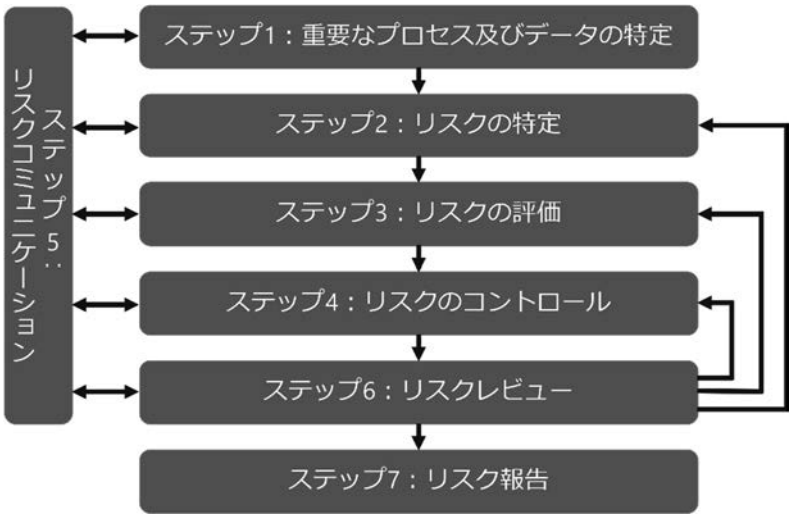



図 1：品質リスクマネジメント図（ICH E6（R2））

治験における品質マネジメントシステム（QMS）について,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会　特別プロジェクト 2 編,2017.Sep 2018.Apr（公開用として一部改訂）より引用一部改変

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

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

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

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

ICH-E6（R3）改訂にあたっては、ICH-E8（R1）の改訂内容を汲んだうえで、図 2 の通り「Overarching Principles Objectives」「Annex1:Interventional Clinical Trials」「Annex2:Additional considerations for non-traditional interventional clinical trial」の 3 構成で検討されている。「Overarching Principles Objectives」「Annex1:Interventional Clinical Trials」では被験者保護・品質管理などの臨床試験の基本的原則と ICH-E6（R2）の主対象である介入臨床試験について、 「Annex2:Additional considerations for non-traditional interventional clinical trial」では“pragmatic clinical trial” ”decentralized clinical trial（DCT）”などの新たな試験手法への対応について記載される予定である。
ICH-E8（R1）は STEP5 に到達し、ICH-E6（R3）も STEP4 に到達した。今後日本国内を含めた各国薬事規制に取り入れられる予定である。

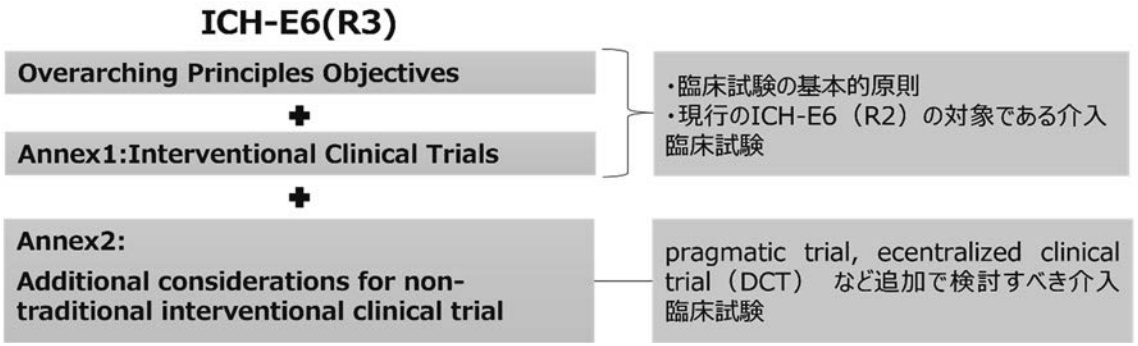



図 2：ICH-E6（R3）の構成

**ICH-E9（R1）、ICH-M11～試験実施計画書として求められる対応～**

品質管理と並行し、統計的事項、もしくは試験実施計画書そのものに対してもハーモナイゼーションが進みつつある。これらは試験デザイン／計画段階で品質を作り込む Quality by Design を考慮する上でも重要である。ICH-E9（R1）“臨床試験のための統計的原則”では、臨床試験の計画、デザイン、実施、解析及び解釈を整合させる構造化されたフレームワーク

を明示するために、試験の目的に基づく臨床的疑問を反映する治療効果の詳細な説明である estimand の考え方が導入された。Estimand を理解し、試験関係者に共有することは、目的に沿った品質管理の観点からも重要である。ICH-M11 は、先述の Estimand も含め試験実施計画書に記載すべき内容を、将来的には電子的に構造化することを目的として取りまとめられたガイドラインであり、2025 年 11 月に STEP4 に移行した。本ガイドラインでは、プロトコル骨子（プロトコルシノプシス）として記載する項目もまとめられており、QMS／RBA 対応開始時に参照する情報として有用である。

参考資料


1. 治験における品質マネジメントにおける基本的考え方（2019 年 7 月 5 日 薬生薬審発 0705 第 5 号）
2. 治験における品質マネジメントシステム（QMS）について,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会　特別プロジェクト 2 編,2017.Sep 2018.Apr
3. 「臨床試験の一般指針」の改正について（2022 年 12 月 23 日 薬生薬審発 1223 第 5 号）
4. ICH-E6(R3)　Principles and Annex 1（ステップ 4）
5. 「ICH E6(R3) : 医薬品の臨床試験の実施に関する基準ガイドライン付属文書 (ANNEX) 2（案）」に関する御意見の募集について
6. ICH-E9（R1）臨床試験のための統計的原則　補遺（ステップ 5）
7. ICH-M11 電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書 (CeSHarP)（ステップ 4）

# 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<br>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<br>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<br>試験特有の特定されたリスクや注力すべき重要なデータのためのアクションプランやプロセスを記載する、リスク管理に関する文書（重要なプロセス及びデータ一覧、リスク管理表、QTL 定義書等）及び各部門が作成した計画書（品質計画書、モニタリング計画書、データマネジメント計画書、統計解析計画書等）の業務計画を有機的に紐づけた計画書 |

| | |
|---|---|
| QbD | Quality by Design：計画に基づいた質の確保の考え方<br>何が結果に影響を及ぼすデータかを明らかにしてプロセスを作り込み、被験者の安全性とデータの質の確保に貢献する |
| QRM | Quality Risk Management：品質リスクマネジメント<br>医薬品の製品ライフサイクルにわたる品質に対するリスクの評価、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する系統だったプロセス |
| QTL | Quality Tolerance Limit：品質許容限界<br>事前に定めておく品質の許容可能な限界値<br>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<br>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<br><br>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。 |
| RBA | Risk Based Approach：リスクベースドアプローチ<br>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<br>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<br>Secondary limits を設定することで、QTL に到達してしまった場合、事前に緩和策が講じられているため、その影響を最小限に抑えることができる |
| 重要なプロセス及びデータ | 被験者保護及び試験結果の信頼性確保のために重要なプロセス（被験者保護及び安全性確保に関するプロセス、データの品質管理に関するプロセス等）と結果の解釈に影響を及ぼす重要なデータ（主要・副次評価に関するデータ、安全性に関するデータ等） |
| リスク | 事前に想定できる危険性（重要なプロセス及びデータに影響を及ぼすもの） |
| リスクカテゴリー | リスクの分類（例：試験のフェーズに関連するもの、安全性情報の運用に関連するもの、試験デザインの複雑性、試験薬に関するもの、検査項目に関連するもの、試験で用いるシステムに関連するもの等） |

| | |
|---|---|
| リスク管理表 | リスク評価とリスク軽減のために、試験計画から洗い出したリスクを一元管理するためのツール |

## 4.実施体制

*各施設の体制、役割、責任範囲に基づくものとする。*

治験調整医師：試験の責任を有する者

プロジェクトリーダー：治験調整医師から依頼又は指名を受けてプロジェクトを管理する者であり、プロジェクトメンバーの招集、決定事項の管理等を担当する者

プロジェクトメンバー：治験調整医師、プロジェクトリーダー、治験責任医師、治験分担医師、治験コーディネーター、統計解析責任者・担当者、モニタリング責任者・担当者、データマネジメント責任者・担当者等

RBA における登場人物と責任範囲（RACI）は以下の通りとする。

RACI：

R（Responsible）：実行責任者（業務を果たす責任を有する者）

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

C（Consult）：協議先（決定前に相談、意見を求められる者）

I（Informed）：報告先（決定にかかわらず情報のみが提供される者）

| | 治験調整医師 | プロジェクトリーダー | プロジェクトメンバー* |
|---|---|---|---|
| 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。

### 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<br>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<br>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<br>CTQ 要因の特定に関する手順の追加 |

# 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べきであることが明確化され、試験の Quality Risk Management（QRM）における Risk Based Approach（RBA）の導入が不可欠となった。

臨床試験の設計から終了までの一連の活動に品質保証の仕組みを組み込むこと、さらに進めて試験デザインの時点で質に関する重要な要因を特定することで Quality by Design（QbD）を実現し、体系的な問題を防ぎ、被験者保護とデータの信頼性をより高めることが重要である。

医療技術実用化総合促進事業「Risk-based approach の実装に係る取り組み」のワーキンググループ 1（WG1）では、臨床研究の種別に応じた RBA 手法の検討を行っており、本説明書は、「アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書 –治験レベル（GCP レベル）–」の内容を補足することを目的として作成した。

## 2. 略語・用語の定義

| 略語・用語 | 定義 |
|---|---|
| CAPA | Corrective Action/Preventive Action：是正措置及び予防措置<br>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<br>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<br>試験特有の特定されたリスクや注力すべき重要なデータのためのアクションプランやプロセスを記載する、リスク管理に関する文書（重要なプロセス及びデータ一覧、リスク管理表、QTL 定義書等）及び各部門が作成した計画書（品質計画書、モニタリング計画書、データマネジメント計画書、統計解析計画書等）の業務計画を有機的に紐づけた計画書 |
| QbD | Quality by Design：計画に基づいた質の確保の考え方<br>何が結果に影響を及ぼすデータかを明らかにしてプロセスを作り込み、被験者の安全性とデータの質の確保に貢献する |
| QRM | Quality Risk Management：品質リスクマネジメント<br>医薬品の製品ライフサイクルにわたる品質に対するリスクの評価、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する系統だったプロセス |
| QTL | Quality Tolerance Limit：品質許容限界<br>事前に定めておく品質の許容可能な限界値<br>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））<br><br>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。 |
| RBA | Risk Based Approach：リスクベースドアプローチ<br>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<br>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<br>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。

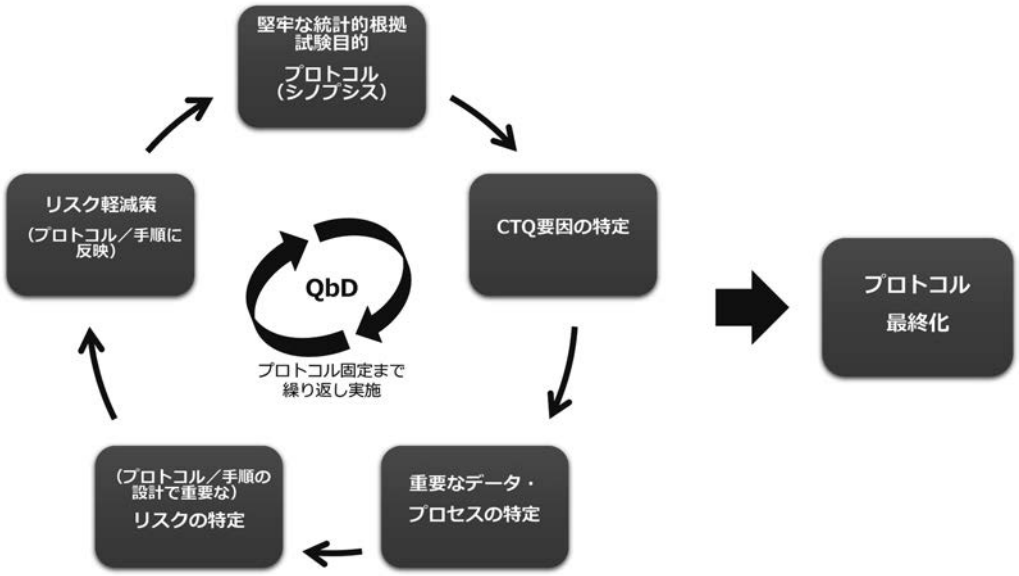



図 1：CTQ 要因の特定、品質の作り込み

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

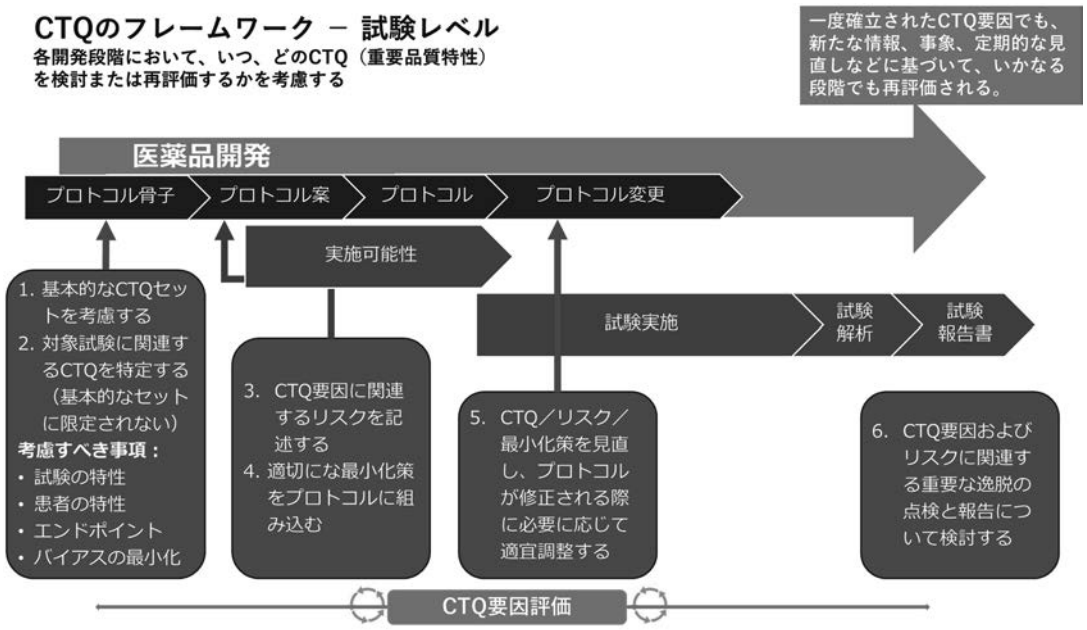
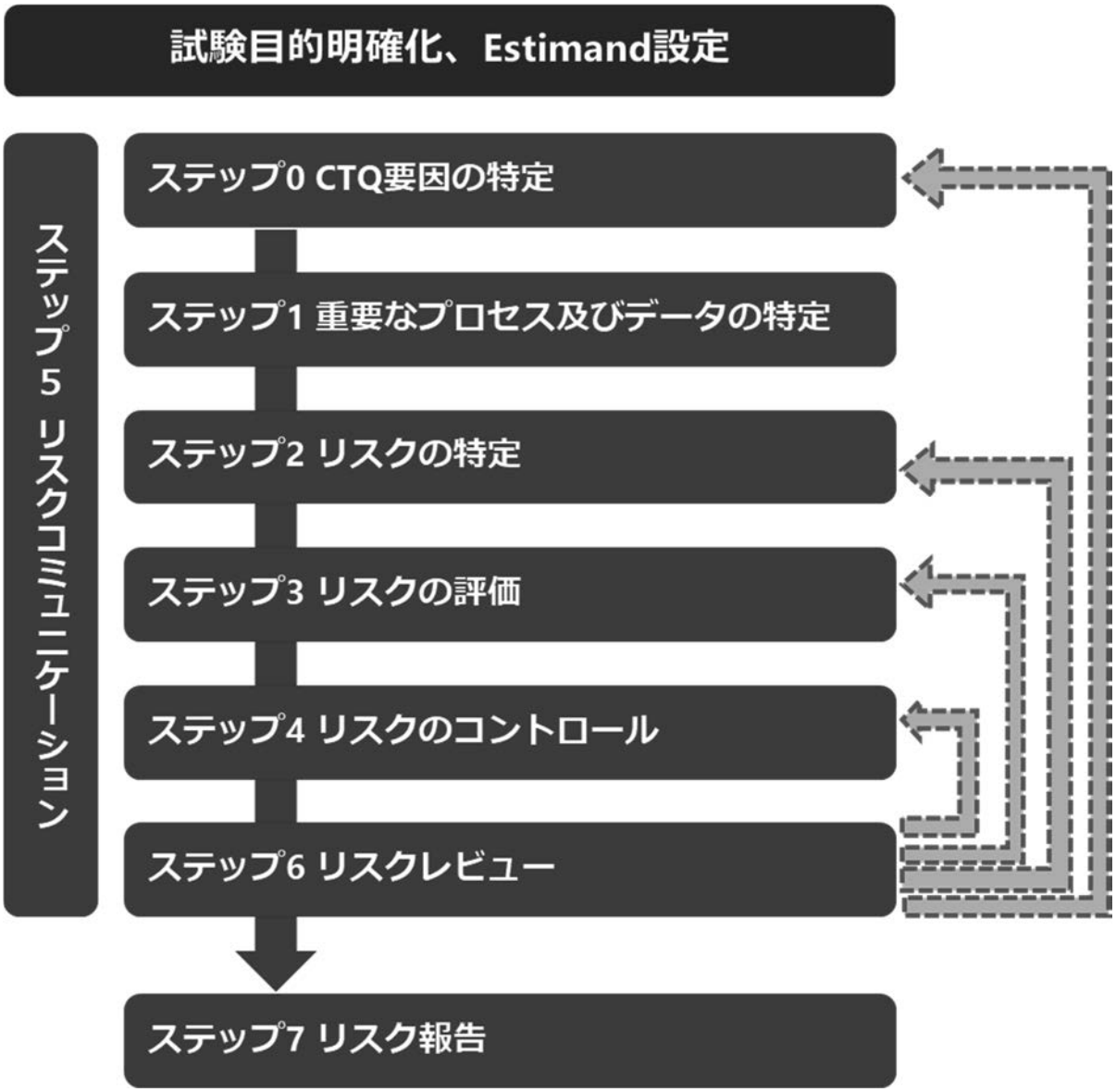



図 2：CTQ のフレームワーク

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）＿＿＿＿＿

各番号に対応

**各手順の説明**

（1）＿＿＿＿＿

（2）＿＿＿＿＿

（3）＿＿＿＿＿

**＜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。<br>（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。<br>（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治験

Estimand：

本事例では、中間事象として「治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」「理由を問わない治験薬中止」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<br>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<br>Population | どのような患者に対し | 治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<br>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<br>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<br>Pupulation-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<br>Stakeholder 等 | 治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 の治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。<br>（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。<br>（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 についても必要性と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<br>（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、○○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○○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。<br>（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。<br>（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＞**

| | | |
|---|---|---|
| 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 | リスクの特定 | |
| CTQ 要因「治験治療中の介入」 | リスク | 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 |
| | 原因 | 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 |
| | 影響 | 治験薬の効果が薄く見積もられる |

**＜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、イシュー（当該リスクが顕在化したもの）が被験者の保護及び試験結果の信頼性に及ぼす影響（重大性）、リスク顕在化の頻度（起こりやすさ）、イシューの検出性（検出の容易さ）について検討し、リスクコントロール策立案の要否及び優先度を決定することを目的とする。

**＜ポイント＞**

≪各リスク項目評価のポイント≫

- 治験・臨床研究関連団体から公表されているリスク管理表もしくは組織内で治験・臨床研究で横断的に共通して活用しているリスク管理表（影響（重大性）、頻度（起こりやすさ）、検出性（検出の容易さ）をそれぞれスコア化する）を用いてリスクの評価を実施することが望ましい。
- 下記の①～③の 3 つの観点からリスクを評価する。尚、予め取られている対策が有効であると既に確認された場合でも、その対策を考慮してリスクを評価する。
  - ① 影響（重大性）：特定されたリスクが顕在化した場合、当該試験への影響がどの程度であるか判断する。各リスクについて、当該試験のデータの完全性、被験者の安全性、GCP 遵守に対する潜在的な影響を判断する。
  - ② 頻度（起こりやすさ）：特定されたリスクが顕在化する確率がどの程度かを判断する。
  - ③ 検出性（検出の容易さ）：リスクが顕在化した際にどの程度検出しやすいかを判断する。検出性が高いほど、通常はリスクが低いことを意味する。例えば、データをリアルタイムで集中的に確認できるリスクは、実施医療機関を訪問しないと確認できないリスクよりも低いスコアとなる。
- 上記の①～③を積算し、リスク優先数（RPN：Risk priority number）としてリスクを点数化する際にもプロジェクトメンバー間での議論が重要となるが、ゼロベースで議論すると非常に時間がかかることが想定されるため、リスクカテゴリーに応じて、その専門性を加味した上で担当者を割り振り、担当者が初案を作成した上で、それをプロジェクトメンバー全体で評価吟味していくという手法を推奨する。
- リスクには、許容できるもの、予め決めた程度までは許容できるもの、頻度は低いが顕在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。<br>（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。<br>（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、イシュー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が異なることのないように、予め目線合わせをすることが必要である。

③評価結果の協議と決定

プロジェクトメンバーが各自評価した結果について協議し、リスクの優先順位を設定する。

リスクの優先順位は、スコアの大小を以て降順に決定する。リスクコントロールの必要性（優先度）を意思決定する際の指標となる。

同一評価であるものの、リスク低減の際のリソース配分が十分でない場合や、協議の末、評価結果が定まらない場合は、治験調整医師又はプロジェクトリーダーが最終的な評価結果を下す。

このようにして得られたリスク評価の結果は、低減すべきリスクと、受け入れ可能なリスクについて特定する、リスクコントロールにおける意思決定に必要な指標として用いることができる。

（3） ①評価結果の協議と決定

（2）までで協議した評価結果を、治験調整医師又はプロジェクトリーダーがリスク管理表の「影響（重大性）」「頻度」「検出性」「優先度」に記録する。

尚、リスク管理表は当該試験での評価時期（評価日）を記録することで、試験実施期間中のリスクの傾向を評価することも可能となる。

**＜アウトプット＞**

リスク管理表（リスクの評価結果）

**＜具体例＞**

例 1）

リスクを点数化（大 10、中 5、小 1）し、それぞれ掛け合わせて評価した場合の例

結果の点数はリスク対応の優先順位となり、大きいものから対応策を決めていく。

| 特定されたリスク | リスクが顕在化した場合の影響（a） | リスクが顕在化する可能性（b） | リスクが顕在化した際の検出性（c） | リスク評価結果（d） |
|---|---|---|---|---|
| 除外基準 XXX に抵触した被験者が登録される | 10 | 5 | 5 | 250 |

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

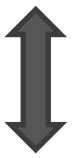
例 2）

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<br>高･低 | 影響<br>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<br>・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。<br>（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。<br>（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。<br>（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。<br>（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<br>10% 未満：Off site モニタリングで指導<br>20% 未満：On site モニタリングで RCA<br>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。
- 完全に取り除くことができないリスクがあることに留意し、低減策を講じた後に残ったリスクが受け入れ可能か決定する。受け入れ可能か決定するにあたり、リスク管理表の「影響（重大性）」「頻度」「検出性」「優先度」「低減策実施後の残存リスク」を使用して評価することも可能である。
- リスク低減策を行った上で尚、受け入れ可能でないリスクについては、実施中のリスクレビュー等で継続したリスク状況確認を実施する。また、受け入れ可能なレベルに低減したリスクについても、リスクレベルが上昇していないか（対策が有効でその有効性が維持されているか）を継続的に監視する必要がある。

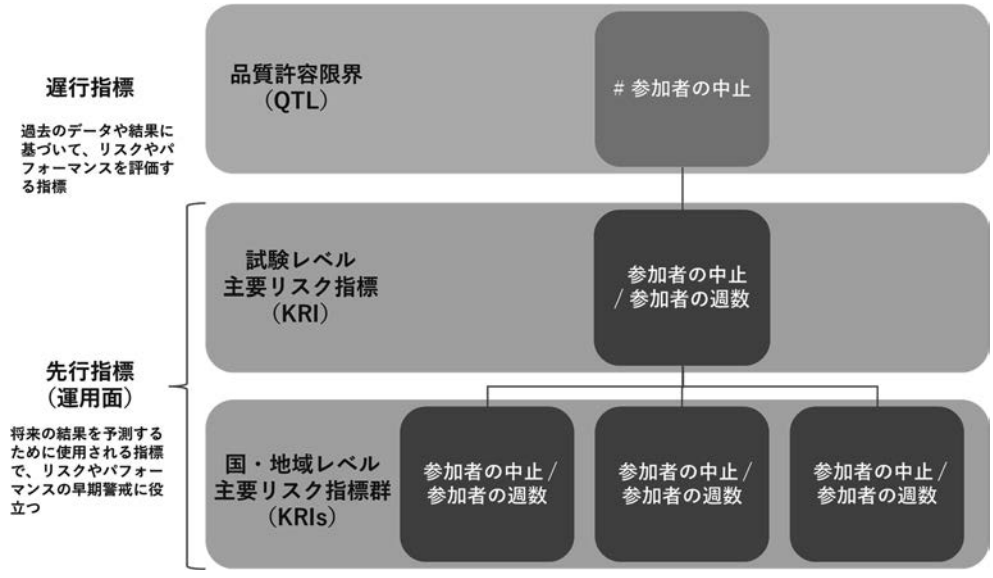



図 3：RI、QTL の違い

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＞

各担当者で履行する品質マネジメント活動を文書化し、適切に伝達・共有する。
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、その作成や変更に際しては組織横断的な協力体制が必要である。

（2） リスクコミュニケーションはステップ 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<br>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<br>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<br>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<br>（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
- 重大なイシュー発生状況、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。<br>（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。<br>（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。<br>（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。<br>（5） プロジェクトメンバーは、レビュー結果報告書を確認し、CAPA を実行する。その際、必要に応じて手順書及び文書の修正・追記の対応を行う。 |

（1） プロジェクトメンバーは、IQRMP に定めた頻度で各部門の計画書及び報告書を確認し、試験期間中に発生したイシューについて、その大きさ、影響範囲等により分類しリストアップを行う。

プロジェクトメンバーは更にリスク管理表を確認し、ステップ 4 で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、イシューに関しての詳細な情報を収集し、根本原因（Root Cause）を特定する。適切な CAPA を作成するためには、体系的なアプローチにより、イシューの根本原因を分析（Root Cause Analysis）し、正確に把握することが必須である。

CAPA 作成の際は既に開始している対応の妥当性についても検討する。

（3） プロジェクトメンバーは、（1）で確認した内容や（2）で検討した CAPA 案について、レビュー結果報告書に記載する。レビュー結果報告書は独立して作成しても良いが、リスク管理表の「閾値を超えたかどうか」「重大なイシューかどうか（CAPA 実行が必要か）」「原因」「対応策」「新たなリスクの発生の有無」に記録することも可能である。

（4） 治験調整医師又はプロジェクトリーダーは QTL 定義書とプロジェクトメンバーが作成したレビュー結果を確認し、品質方針から導かれた品質目標を達成できているかどうか確認する。

リスクレビュー結果として、以下の内容が網羅されるように作成する。

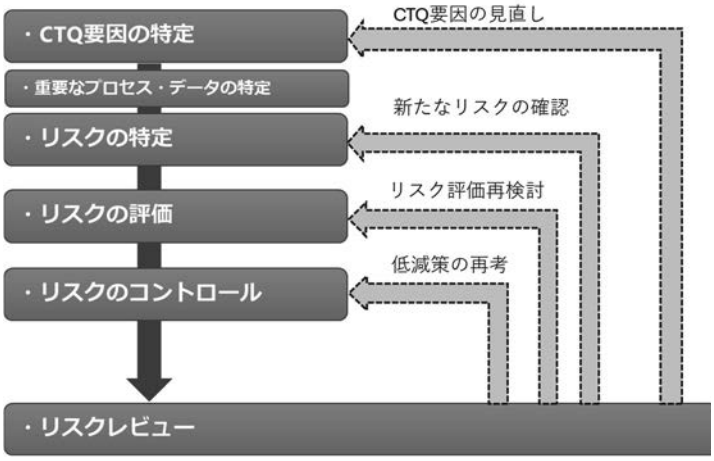
- 被験者の安全性及び試験結果の信頼性に影響を与える可能性のある重要な逸脱やその原因の特定と講じた対応策等
- QTL を超えた理由及び対応方法

プロジェクトリーダーは、QTL の項目で Secondary Limits を超えているものについては、プロジェクトメンバーが作成した CAPA 案が CAPA の要件（具体的、計測可能、達成可能、現実的、期限等）を満たしているかを確認した上で、CAPA 毎の実行責任者、期限、レビュー時期や指標を決めて、プロジェクトメンバーに指示する。

（5） プロジェクトメンバーは CAPA の内容について確認し、必要に応じてステップ 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、定期的に当該イシューが発生していないかの確認を行う。尚、各イシューへの対応状況は、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。




●想定した通りに進んでいる場合
⇒定期的にレビューを繰り返すのみ

●イシュー発生状況から CTQ 要因レベルで見直しが必要と判断した場合
⇒CTQ 要因を再考する

●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の特定を行う

●リスク想定以上に頻発している場合
⇒リスクの評価を見直す

●リスクコントロール策がうまくはたらいていない場合
⇒リスクのコントロールを見直す

＜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】

発生したイシューと CAPA を関連付けるための ID を持たせることが望ましい。

**治験実施計画書 No. xxx-yyyy**

| イシューの特定 ～ 重要度評価 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 記載者 | | 特定 | | 重要度評価 | | | | 重要度評価の承認 | |
| No. | 氏名 | 記載日 | 発生日 | 内容 | 該当プロセス | **重要なプロセス及びデータ** | 重要度分類 | 判断理由 | 氏名 | 承認日 |
| 1 | ●● CRC | 20XX/○/△ | 20XX/○/△ | FEV1 測定が規定時間内に実施できなかった。 | 有効性評価（主要） | Yes | 重要 | ・主要評価項目であり、試験結果の信頼性への影響度が高い | 上司 管次郎 | 20XX/○/△ |

| 根本原因分析 ～ CAPA の計画 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 記載者 | | 根本原因分析 | | CAPA の計画 | | CAPA 計画の承認 | | CAPA の進捗状況 | | Closure の承認 | |
| 氏名 | 記載日 | 要否 | 分析結果 | 内容 | 完了予定時期 | 氏名 | 承認日 | 進捗状況 | 完了日 | 氏名 | 承認日 |
| ●● CRC | 20XX/○/△ | 要 | ①スパイロメーターの搬入が 1 施設 1 台のみ<br><br>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<br><br>②月 1 回の各部門担当者会議で、業務プロセスだけでなく各部門のリソース状況も評価・共有する。必要に応じて部門長と責任医師も参加する | 20XX/○/△（①はペイオフマトリックスを用いた評価の結果、採択しないこととした） | 上司 管次郎 | 20XX/○/△ | 完了 | 20XX/○/△ | 上司 管次郎 | 20XX/○/△ |

今日から始める！医療機関で行う臨床試験のプロセス管理,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会タスクフォース 2,2021 年 7 月より引用一部改変

＜注意点＞

- 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 に関係する内容をまとめておくとよい。

**＜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）

| |
|---|
| （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。 |

（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-Managment.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
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 |

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

## - 特定臨床研究レベル（臨床研究法レベル） -

第 3.0 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-特定臨床研究レベル（臨床研究法レベル）-」を参照する。

# 目次

1.目的.....1
2.適用範囲.....1
3.略語・用語の定義.....1
4.実施体制.....2
5.試験目的の明確化、品質方針及び品質目標の設定.....3
5.1 試験目的の明確化.....3
5.2 品質方針の策定.....3
5.3 品質目標の設定.....3
6.手順.....3
6.1 CTQ 要因の特定.....3
6.2 重要なプロセス、データの特定.....4
6.3 リスクの特定.....4
6.4 リスクの評価.....4
6.5 リスクのコントロール.....4
6.6 リスクコミュニケーション.....4
6.7 リスクレビュー.....5
6.8 リスク報告.....5
7.保存文書.....5
8.改訂履歴.....6

## 1.目的

本手順書は、医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究である臨床研究のうち、製薬企業から資金提供を受けるもの又は、未承認あるいは適応外の医薬品等を使うもののいずれかに該当する研究が対象となる特定臨床研究の Quality Risk Management（QRM）において、Quality by Design（QbD）の概念を取り入れた Risk Based Approach（以下、RBA）を適切に行うための基本的手順、並びにその他必要な事項を定めるものである。本手順書を適用する研究においては、倫理規範「ヘルシンキ宣言」、法律「臨床研究法」を遵守して研究の品質管理を行う。

## 2.適用範囲

本手順書は、上記目的に従う全ての研究に適用する。

## 3.略語・用語の定義

| 略語・用語 | 定義 |
|---|---|
| CAPA | Corrective Action/Preventive Action：是正措置及び予防措置<br>監査の指摘事項やモニタリング時に発生した研究計画書からの逸脱等、研究の品質に影響があると判断された場合、当該事例の発生経緯及び根本原因を特定し、発生した逸脱やエラーに対する是正措置（CA）、特定した根本原因をもとに検討する再発を防止するための予防措置（PA）の総称であり、研究実施に対する信頼性及びデータの信頼性を確保するために重要な対応 |
| CTQ 要因 | Critical to Quality Factors：質に関する重要な要因<br>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 |
| QbD | Quality by Design：計画に基づいた質の確保の考え方<br>何が結果に影響を及ぼすデータかを明らかにしてプロセスを作り込み、臨床研究の対象者の安全性とデータの質の確保に貢献する |
| QRM | Quality Risk Management：品質リスクマネジメント<br>医薬品の製品ライフサイクルにわたる品質に対するリスクの評価、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する系統だったプロセス |

| | |
|---|---|
| RBA | Risk Based Approach：リスクベースドアプローチ<br>リスクマネジメントの手法を使ってリスク（危険性）を特定し、リスクの大きさに合わせた対応をとること |
| 重要なプロセス及びデータ | 臨床研究の対象者保護及び研究結果の信頼性確保のために重要なプロセス（臨床研究の対象者保護及び安全性確保に関するプロセス、データの品質管理に関するプロセス等）と結果の解釈に影響を及ぼす重要なデータ（主要・副次評価に関するデータ、安全性に関するデータ等） |
| リスク | 事前に想定できる危険性（重要なプロセス及びデータに影響を及ぼすもの） |
| リスク管理表 | リスク評価とリスク軽減のために、研究計画から洗い出したリスクを一元管理するためのツール |

## 4.実施体制

*各施設の体制、役割、責任範囲に基づくものとする。*

研究責任医師（統括管理者）：研究の責任を有する者

研究分担者：研究分担医師、研究支援者

・研究分担医師：臨床研究の対象者の対応、評価を行う者

・研究支援者：モニタリング、データマネジメント、統計解析を担当する者等

RBA における実施体制は以下の通りとする。

RACI：

R（Responsible）：実行責任者（業務を果たす責任を有する者）

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

C（Consult）：協議先（決定前に相談、意見を求められる者）

I（Informed）：報告先（決定にかかわらず情報のみが提供される者）

| | 研究責任医師<br>（統括管理者） | 研究責任医師<br>（統括管理者）が<br>指名した者* | （統括管理者）<br>研究責任医師<br>研究分担医師<br>研究支援者<br>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 |

（ ）：多施設共同研究の場合

*：研究分担者から指名する

## 5.試験目的の明確化、品質方針及び品質目標の設定

研究責任医師（統括管理者）が中心となり、試験目的を明確化する。また、研究責任医師（統括管理者）及び研究分担者は、「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、研究責任医師（統括管理者）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。

### 5.2 品質方針の策定

研究責任医師（統括管理者）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／組織の目的及び状況に対して実行可能であることを保証するとともに、不必要な複雑さ、手順及びデータ収集を回避する。

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、研究分担者に伝達する。

### 5.3 品質目標の設定

研究責任医師（統括管理者）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、研究分担者に伝達する。

## 6.手順

### 6.1 CTQ 要因の特定

（1） 研究責任医師（統括管理者）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） 研究責任医師（統括管理者）は、5.1 で整理された内容と CTQ 要因を研究分担者に共有する。

（３） 研究責任医師（統括管理者）は、（２）で共有し協議された CTQ 要因をリスク管理表に記録する。

### 6.2 重要なプロセス、データの特定

（１） 研究責任医師（統括管理者）は、研究分担者と協議し、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） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、特定した重要なプロセス及びデータをリスク管理表に記載する。

### 6.3 リスクの特定

（１） 研究責任医師（統括管理者）及び研究分担者は、「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を特定する。

（２） 研究責任医師（統括管理者）及び研究分担者は、特定し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） 研究責任医師（統括管理者）及び研究分担者は、特定されたリスクの各特性について、リスク管理表を用い、リスクの影響（重大性)、頻度（起こりやすさ)、検出性（検出の容易さ）を評価する。

（２） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、特定されたリスクについて、リスクの各特性に関する評価に基づいて点数化を行い、リスクの相対的な優先順位付けを行う。この際、点数が低くても重大性が高いリスク等は注意して管理する。

（３） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、リスクの評価結果をリスク管理表に記載する。

### 6.5 リスクのコントロール

（１） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、「6.4 リスクの評価」で行った評価結果により、低減すべきリスク及び（又は）受け入れ可能なリスクを決定し、リスク管理表に記載する。

（２） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、低減すべきリスクに対して低減策（研究計画書の変更、症例報告書や記載の手引きの工夫、モニタリングでの対応等）を検討し、リスク管理表に記載する。

（３） 研究責任医師（統括管理者）は、低減策をモニタリング計画書等適切な文書に反映する。

### 6.6 リスクコミュニケーション

（１） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、研究実施中におけるリスクレビュー及び

継続的な改善を促進するため、リスク管理表が研究に関わる者に共有されていることを確認する。

（２） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、予め作成したコミュニケーション計画に従い、報告された品質マネジメント活動について、関係者及び当該活動により影響を受ける者に伝達する。また、当該コミュニケーションの記録を作成する。尚、各情報の伝達先は各プロセスや情報の内容によって協議・決定し、コミュニケーション計画に反映しておく。

### 6.7 リスクレビュー

（１） 研究責任医師（統括管理者）及び研究分担者は、リスク管理表に記載されたリスクが問題になっていないか、低減策が実行されているか、新たなリスクが発生していないかを定期的にレビューする。

（２） リスクレビューにより、予期しない問題があった場合、研究責任医師（統括管理者）及び分担研究者は、その原因の追求と対策を早急に講じる等、必要に応じて「6.1 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）を実行する。その際、必要に応じて手順書及び文書の修正・追記の対応を行う。

（３） 研究責任医師(統括管理者)又は研究分担者は、レビュー結果をリスク管理表に記載する。

### 6.8 リスク報告

（１） 研究責任医師（統括管理者）は、リスクレビューで報告された結果についてまとめ、定期報告書等で必要に応じて報告する。

## 7.保存文書

6.1～6.8 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 | リスク管理表 |
| 6.2 | 重要なプロセス、データの特定 | リスク管理表 |
| 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、モニタリング計画書等 |
| 6.6 | リスクコミュニケーション | リスク管理表 |
| 6.7 | リスクレビュー | リスク管理表 |
| 6.8 | リスク報告 | 定期報告書等 |

## 8.改訂履歴

| 版番号 | 改訂日 | 改訂理由／内容 |
|---|---|---|
| 1.0 版 | 2022 年 3 月 30 日 | 新規作成 |
| 2.0 版 | 2024 年 2 月 9 日 | 重要なプロセス、データに関する記載の見直し／説明書全体の記載整備 |
| 3.0 版 | 2026 年 3 月 9 日 | ICHE6 （R3）ICHE8（R1）を考慮した記載更新<br>CTQ 要因の特定に関する手順の追加 |

# Risk Based Approach 実施のための説明書

## - 特定臨床研究レベル（臨床研究法レベル） -

第 3.0 版（2026 年 3 月 9 日作成）

本説明書は、原則として臨床研究法を遵守して行う特定臨床研究を対象としたものであるが、実施体制やレベルは各研究の目的とする品質の要求事項に合わせて検討し、特定臨床研究であっても、治験レベルの品質で実施する場合には、「アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書 -治験レベル（GCP レベル）-」及び「Risk Based Approach 実施のための説明書-治験レベル（GCP レベル）-」を参照する。尚、Risk Based Approach における基本的な考え方は、どのレベルにおいても同様である。

# 目次

**1.背景**.....2
**2.略語・用語の定義**.....3
**3.実施体制**.....4
**4.試験目的の明確化、品質方針及び品質目標**.....5
**5. 品質マネジメントにおける RBA の手順について**.....6
**5.1 ステップ 0: CTQ 要因の特定（RBA 手順書 p3）**.....10
**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）**.....14
**5.3 ステップ 2:リスクの特定（RBA 手順書 p4）**.....16
**5.4 ステップ 3:リスクの評価（RBA 手順書 p4）**.....18
**5.5 ステップ 4:リスクのコントロール（RBA 手順書 p4）**.....23
**5.6 ステップ 5:リスクコミュニケーション（RBA 手順書 p4）**.....25
**5.7 ステップ 6:リスクレビュー（RBA 手順書 p5）**.....27
**5.8 ステップ 8:リスク報告（RBA 手順書 p5）**.....31
**6.参考文献**.....32
**7.改訂履歴**.....34

以降、当説明書の□（二重線）には「アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書 -特定臨床研究レベル- （以下、RBA 手順書と記載）」の内容を記載する。

## 1.背景

2016 年 11 月の International Council for Harmonization（ICH）大阪会議において、ICH E6 (R2)の Step4 が合意され、研究依頼者の責務として、臨床研究への品質マネジメントシステムの実装が明文化された。日本においても、2019 年 7 月に ICH E6 (R2)の Step5 となる「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスが改訂され、研究の全ての過程における品質マネジメントシステムの履行が推奨された。また、研究の品質保証及び品質管理のために使用する方法は、研究固有のリスク及び収集する情報の重要性に対して釣り合いのとれたものとすべきであることが明確化され、研究の Quality Risk Management（QRM）における Risk Based Approach（RBA）の導入が不可欠となった。

特定臨床研究においても、研究の設計から終了までの一連の活動に品質保証の仕組みを組み込むこと、さらに進めて研究デザインの時点で質に関する重要な要因を特定することで Quality by Design（QbD）を実現し、体系的な問題を防ぎ、臨床研究の対象者保護とデータの信頼性をより高めることが重要である。

医療技術実用化総合促進事業「Risk-based approach の実装に係る取り組み」のワーキンググループ 1（WG1）では、臨床研究の種別に応じた RBA 手法の検討を行っており、本説明書は、「アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書 -特定臨床研究レベル-」の内容を補足することを目的として作成した。

## 2.略語・用語の定義

| 略語・用語 | 定義 |
|---|---|
| CAPA | Corrective Action/Preventive Action：是正措置及び予防措置<br>監査の指摘事項やモニタリング時に発生した研究計画書からの逸脱等、研究の品質に影響があると判断された場合、当該事例の発生経緯及び根本原因を特定し、発生した逸脱やエラーに対する是正措置（CA）、特定した根本原因をもとに検討する再発を防止するための予防措置（PA）の総称であり、研究実施に対する信頼性及びデータの信頼性を確保するために重要な対応 |
| CTQ 要因 | Critical to Quality Factors：質に関する重要な要因<br>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 |
| QbD | Quality by Design：計画に基づいた質の確保の考え方<br>何が結果に影響を及ぼすデータかを明らかにしてプロセスを作り込み、臨床研究の対象者の安全性とデータの質の確保に貢献する |
| QRM | Quality Risk Management：品質リスクマネジメント<br>医薬品の製品ライフサイクルにわたる品質に対するリスクの評価、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する系統だったプロセス |
| RBA | Risk Based Approach：リスクベースドアプローチ<br>リスクマネジメントの手法を使ってリスク（危険性）を特定し、リスクの大きさに合わせた対応をとること |
| イシュー | 既に顕在化している解決すべき事象 |
| 重要なプロセス及びデータ | 臨床研究の対象者保護及び研究結果の信頼性確保のために重要なプロセス（臨床研究の対象者保護及び安全性確保に関するプロセス、データの品質管理に関するプロセス等）と結果の解釈に影響を及ぼす重要なデータ（主要・副次評価に関するデータ、安全性に関するデータ等） |
| リスク | 事前に想定できる危険性（重要なプロセス及びデータに影響を及ぼすもの） |
| リスク管理表 | リスク評価とリスク軽減のために、研究計画から洗い出したリスクを一元管理するためのツール |

## 3.実施体制

本説明書における RBA の登場人物の役割、責任範囲（RACI）は以下の通りとする。
実施する試験によっては登場人物が以下と異なる場合もあるため、他の試験レベルの RACI も必要に応じて参照し、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）

| | 研究責任医師<br>（統括管理者） | 研究責任医師<br>（統括管理者）が<br>指名した者* | （統括管理者）<br>研究責任医師<br>研究分担医師<br>研究支援者<br>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 |

（ ）：多施設共同研究の場合
*：研究分担者から指名する

# 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**

研究責任医師（統括管理者）が中心となり、試験目的を明確化する。また、研究責任医師（統括管理者）及び研究分担者は、「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、研究責任医師（統括管理者）が中心となり当該試験で達成すべき臨床的・科学的アウトカムの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**

研究責任医師（統括管理者）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／組織の目的及び状況に対して実行可能であることを保証するとともに、不必要な複雑さ、手順及びデータ収集を回避する。

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、研究分担者に伝達する。

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臨床研究法を遵守し、研究を適切に実施する。

**5.3 品質目標の設定**

研究責任医師（統括管理者）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、研究分担者に伝達する。

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。

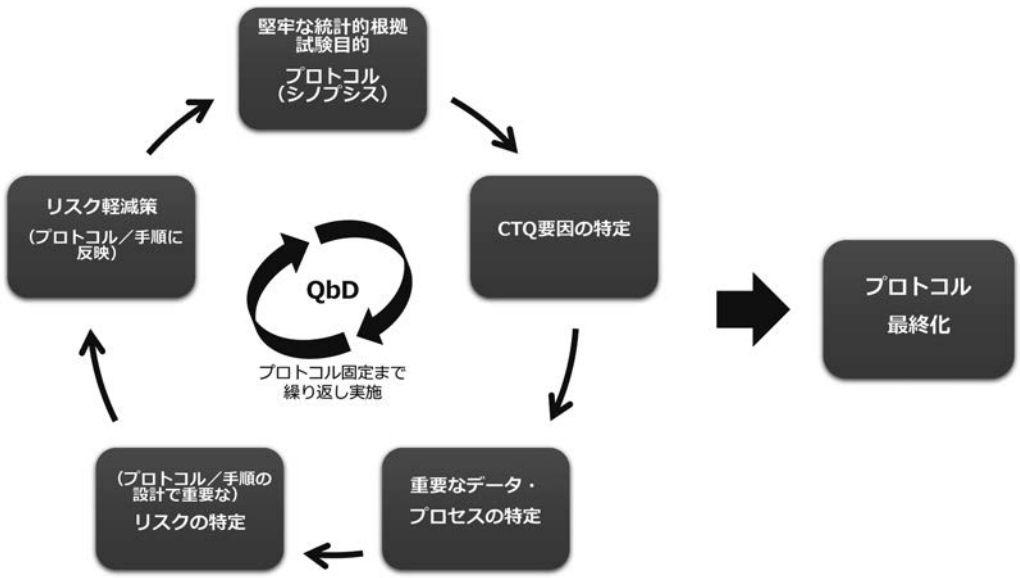



図 1：CTQ 要因の特定、品質の作り込み

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

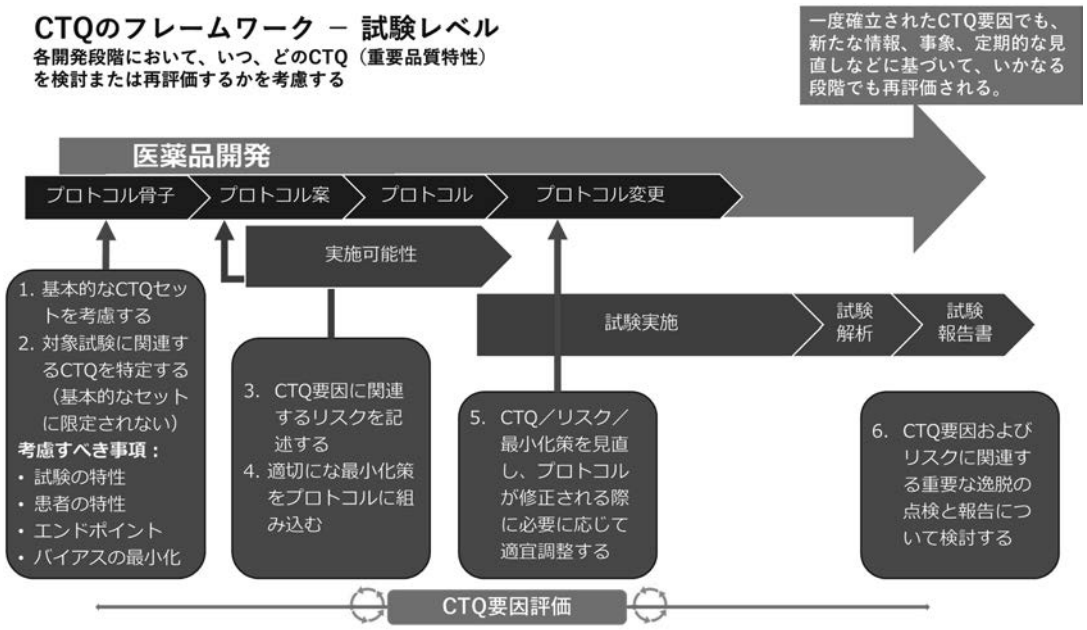
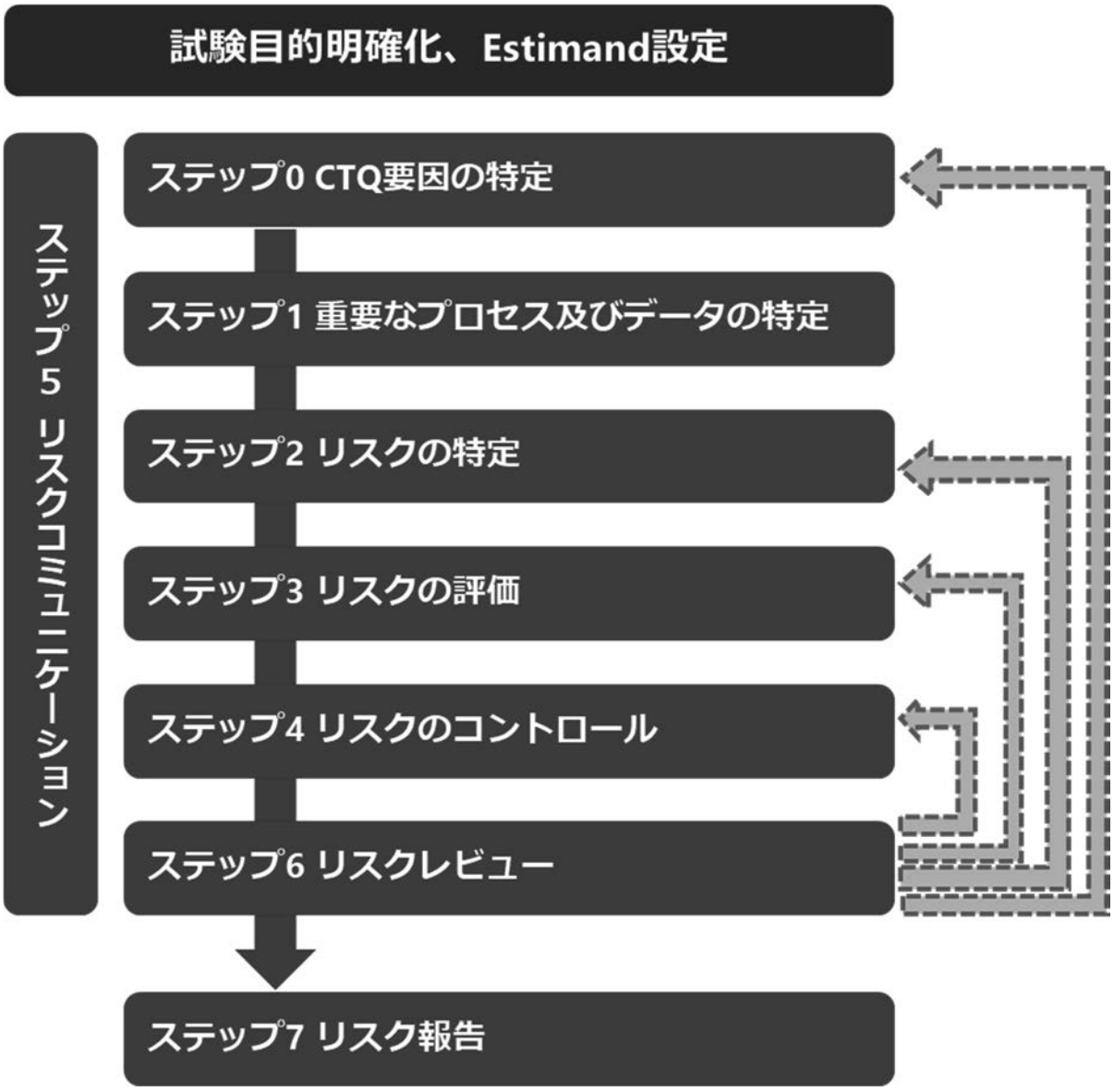



図 2：CTQ のフレームワーク

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 -特定臨床研究レベル-（RBA 手順書）」に示す手順

（1）＿＿＿＿＿

（2）＿＿＿＿＿

（3）＿＿＿＿＿

各番号に対応

**各手順の説明**

（1）＿＿＿＿＿

（2）＿＿＿＿＿

（3）＿＿＿＿＿

**＜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 p3）

**＜実施時期＞**

プロトコルシノプシス作成時点

本ステップは研究責任医師（統括管理者）が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、研究責任医師（統括管理者）が中心となり試験特有の CTQ 要因を導くとともに、研究分担者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、研究責任医師（統括管理者）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） 研究責任医師（統括管理者）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。<br>（2） 研究責任医師（統括管理者）は、5.1 で整理された内容と CTQ 要因を研究分担者に共有する。<br>（3） 研究責任医師（統括管理者）は、（2）で共有し協議された CTQ 要因をリスク管理表に記録する。 |

（1） 本手順の開始にあたって、研究責任医師（統括管理者）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、院内手順書を参照して管理対応し、本 RBA の対応では必ずしも取り扱う必要はない。

（2） 試験目的、Estimand、CTQ 要因を研究責任医師以外のメンバー（研究分担者）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 要因を研究責任医師、研究分担医師間で協議し、必要に応じて内容を補正すること。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＞
リスク管理表（CTQ 要因）

**＜具体例＞**

（※）Risk Based Approach 実施のための説明書（治験レベル）と同じ具体例を挙げている。

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治験

Estimand：

本事例では、中間事象として「治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」「理由を問わない治験薬中止」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<br>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<br>Population | どのような患者に対し | 治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<br>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<br>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<br>Pupulation-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<br>Stakeholder 等 | 治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 の治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「試験の概要」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研究責任医師、研究分担医師で予め共有しておく必要がある。
- 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 p4）

＜実施時期＞

プロトコルシノプシス作成時点

＜目的＞

臨床研究におけるリスクとは、研究の計画から完了までの、あらゆる要素に対するリスクを言う。重要なプロセス及びデータとは、CTQ 要因に影響する／関連するプロセス及びデータ、即ち臨床研究の対象者保護及び研究の臨床的意義、研究結果の信頼性確保の観点で好ましくない影響を及ぼし得るプロセス及びデータと定義する。研究計画書作成の第一ステップとして、研究の実施に関わる重要なプロセス及びデータを特定することを目的とする。

＜ポイント＞

重要なプロセス及びデータは、ステップ 0 で特定した CTQ 要因をもとに検討する。なお、研究計画書案（フルプロトコル）が作成されている場合は、CTQ 要因に加え研究計画書の臨床研究の対象者の適格基準、研究治療、評価項目（有効性評価項目（主要評価項目、副次評価項目）、安全性評価項目）の設定、研究実施に関する標準業務手順書（SOP）の記載等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、当該研究で落とせないデータ及び導出されるプロセスが明確化される。

＜インプット＞

リスク管理表（CTQ 要因）

プロトコルシノプシス（もしくは最終化される前の研究計画書案）

標準業務手順書及び各種計画書に加え、論文化の際の TFL 案

＜手順＞（RBA 手順書 6.2 重要なプロセス、データの特定）

| |
|---|
| （1） 研究責任医師（統括管理者）は、研究分担者と協議し、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。<br>（2） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、特定した重要なプロセス及びデータをリスク管理表に記載する。 |

（1） 試験における重要なリスクを特定するために、ステップ 0 で特定した CTQ 要因に関連する重要なプロセス及びデータを特定する。CTQ 要因および重要なプロセス及びデータが何であるかを特定することにより、意識して注意を払う重要な箇所が明確になる。
（2） 以降のステップでリスクを効率よく抽出するために、重要なプロセス及びデータを CTQ 要因とともにリスク管理表に記載しておく。

＜アウトプット＞
リスク管理表（CTQ 要因、重要なプロセス及びデータ）

＜具体例＞
【重要なプロセス及びデータの例】
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<br>（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、○○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○○を用いて判断する。 |

＜注意点＞
- 重要なプロセスは、臨床研究の対象者の保護とデータの信頼性確保、各種規制要件の遵守に対して著しい影響を与えるプロセスを指す。
- 重要なデータは、研究目的を達成するために収集しなければならないものを指す。
- 抽出された重要なプロセス及びデータが、なぜ重要なのか、研究毎に検討し、説明することが重要である。

## 5.3 ステップ 2:リスクの特定（RBA 手順書 p4）

**＜実施時期＞**

研究の準備段階（ステップ 1 終了時点）～研究の終了

**＜目的＞**

研究の重要なプロセス及びデータに対して、システムレベル（標準業務手順書、電子データ処理システム、人員等）及び研究レベル（研究デザイン、データの収集、同意取得等）の両レベルで検討を行うことにより、臨床研究の対象者保護の観点や研究結果の信頼性に影響する重要なリスクを特定することで、研究の質を担保しつつ研究実施に伴う人的・コスト的効率化を図るための情報とすることを目的とする。

**＜ポイント＞**

リスクを特定する際は、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最終化前の研究計画書案、標準業務手順書及び各種計画書、同意説明文書、症例報告書見本、症例報告書記載マニュアル等
- リスク管理表（CTQ 要因、重要なプロセス及びデータ）

**＜手順＞（RBA 手順書 6.3 リスクの特定）**

| |
|---|
| （1） 研究責任医師（統括管理者）及び研究分担者は、「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を特定する。<br>（2） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、特定したリスクをリスク管理表に記載する。 |

（1） 特定した CTQ 要因、重要なプロセス及びデータから、問題が起こりそうな事象をリスクとして特定することで、重要なリスクの抽出もれを防ぐことができる。リスクを特定する際には、当該リスクが発生する原因や影響を併せて考慮すること。

（2） 特定したリスクを研究開始前及び実施期間中も管理できるように、特定したリスクをリスク管理表の「特定したリスク」に記載する。

**＜アウトプット＞**

リスク管理表（特定したリスク）

**＜具体例＞**

<table>
<tr><td>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</td><td colspan="2">リスクの特定</td></tr>
<tr><td rowspan="3">CTQ 要因「治験治療中の介入」</td><td>リスク</td><td>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</td></tr>
<tr><td>原因</td><td>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</td></tr>
<tr><td>影響</td><td>治験薬の効果が薄く見積もられる</td></tr>
</table>

**＜注意点＞**

リスクを洗い出す際は、研究の最終ゴールを見据えて考える必要がある。

## 5.4 ステップ 3:リスクの評価（RBA 手順書 p4）

**＜実施時期＞**

研究の準備段階（ステップ 2 終了時点）～研究の終了

**＜目的＞**

リスク管理表において、特定されたリスクに対して、イシュー（当該リスクが顕在化したもの）が臨床研究の対象者の保護及び研究結果の信頼性に及ぼす影響（重大性）、リスク顕在化の頻度（起こりやすさ）、イシューの検出性（検出の容易さ）について検討し、リスクコントロール策立案の要否及び優先度を決定することを目的とする。

**＜ポイント＞**

リスクには、①許容できるもの、②予め決めた程度までは許容できるもの、③頻度は低いが顕在化した際の影響が大きいことから対策を講じておくべきもののように分類し、是正措置等に結び付けなければならない。

≪各リスク項目評価のポイント≫

- 治験・臨床研究関連団体から公表されているリスク管理表もしくは組織内で治験・臨床研究で横断的に共通して活用しているリスク管理表（影響（重大性）、頻度（起こりやすさ）、検出性（検出の容易さ）を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、当該研究への影響がどの程度であるか判断する。各リスクについて、当該研究のデータの完全性、臨床研究の対象者の安全性、臨床研究法遵守に対する潜在的な影響を判断する。
  - ② 頻度（起こりやすさ）：特定されたリスクが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研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者での議論が重要となるが、ゼロベースで議論すると非常に時間がかかることが想定されるため、リスクカテゴリーに応じて、その専門性を加味した上で担当者を割り振り、担当者が初案を作成した上で、それを関係者全体で評価吟味していくという手法を推奨する。

≪再評価のポイント≫

・ 下記の場合は既存のリスク管理表にそれらの情報も加味したうえで、RPN の再評価を行うことが必要である。必要に応じて、ステップ 2 から見直しを行う。
  - 研究実施期間中に新たな規制要件の通知が発出された場合
  - 当該研究のリスクレビューにより新規のリスクが特定された場合
  - イシューマネジメントの一環で予防的措置として新規のリスクが特定された場合
  - 監査により新規のリスクが確認された場合
  - 実施施設等から組織の脆弱なプロセスがリスクの情報として提供された場合
  - 実施体制の変更等で研究計画が変わった場合
  - 研究開始前に挙げられたリスク又は研究実施期間中に挙げられた新規のリスクが顕在化した場合　等

・ リスク管理表については、研究の規模に合わせて適切な頻度を定めたうえで、評価基準の見直し等を定期的に行い、テンプレートをブラッシュアップすることが望ましい。
・ 実施施設等から他の監査や規制当局等の情報で、新たな重大なリスク関連情報を入手した場合、その情報も加味したうえで評価を行うこと。

＜インプット＞

リスク管理表（特定したリスク）
（リスクレビュー後には以下もインプットとなる）
リスク管理表（レビュー結果）

＜手順＞（RBA 手順書 6.4 リスクの評価）

| |
|---|
| （1） 研究責任医師（統括管理者）及び研究分担者は、特定されたリスクの各特性について、リスク管理表を用い、リスクの影響（重大性）、頻度（起こりやすさ）、検出性（検出の容易さ）を評価する。 |
| （2） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、特定されたリスクについて、リスクの各特性に関する評価に基づいて点数化を行い、リスクの相対的な優先順位付けを行う。この際、点数が低くても重大性が高いリスク等は注意して管理する。 |
| （3） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、リスクの評価結果をリスク管理表に記載する。 |

（1） 評価する内容については以下の通りとする。
影響（重大性）とは、リスクが顕在化した場合に、臨床研究の対象者の安全性、研究結果の解釈に影響を及ぼす程度を指す。
頻度（起こりやすさ）とは、リスクが顕在化する可能性を指す。
検出性（検出の容易さ）とは、イシューが検出される可能性を指す。

（2） リスクを評価する。
影響、頻度、検出性について点数化する。この点数化はあくまでも優先順位であり、点数が低いからといって、対応不要という意味ではない。

（3） 評価結果は、研究開始前及び実施期間中のリスク管理のために、リスク管理表の「影響（重大性）」「頻度」「検出性」「優先度」に記載する。また、点数化の際の定義は予め作成しておき、研究開始後に症例報告書等の収集データから抽出したデータが必要になる場合には、それがどのデータであるかもリスク管理表に記載しておくことを推奨する。

**＜アウトプット＞**

リスク管理表（リスクの評価結果）

**＜具体例＞**

例 1）

リスクを点数化（大 10、中 5、小 1）し、それぞれ掛け合わせて評価した場合の例

結果の点数はリスク対応の優先順位となり、大きいものから対応策を決めていく。

| 特定されたリスク | リスクが顕在化した場合の影響（a） | リスクが顕在化する可能性（b） | リスクが顕在化した際の検出性（c） | リスク評価結果（d） |
|---|---|---|---|---|
| 除外基準 XXX に抵触した臨床研究の対象者が登録される | 10 | 5 | 5 | 250 |

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

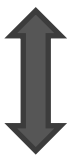
例 2）

リスクのレベルを点数化し、それぞれ掛け合わせて評価した場合の例

確率の評価指標の例示

| レベル | 定性的な指標 | 定量的な指標 |
|---|---|---|
| 5 | 頻発する | 10%超 |
| 4 | しばしば発生する | 10%以下～1%超 |
| 3 | ときどき発生する | 1%以下～0.1%超 |
| 2 | 起こりそうにない | 0.1%以下～0.01%超 |
| 1 | まず起こり得ない | 0.01%以下 |

リスクが高い



リスクが低い

・ 指標は過去の臨床研究等、同様のプロセスにおけるエラー率等を参考に検討する

・ 定量的な指標は、全体に対するエラー率、期間あたりのエラー数等リスクに応じて適する指標を検討する

Risk Management について,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 特別プロジェクト 2 編,2017.Sep 2018.Apr（公開用として一部改訂）より引用一部改変

| リスク | 既存のコントロール | レベル（数値が高いほどリスクが高い） | | | 優先度 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 頻度（1～5） | 影響（1/5/10） | 検出性（1～5） | |
| 測定方法・評価基準が施設間で異なるため統一した評価ができないリスク | 測定方法・評価基準を手順書に定め施設選定時に確認する | 2 | 1 | 2 | 4 |
| 中央測定した検査データをタイムリーに確認することができないリスク | Vendor のウェブサイトにおける確認サービスを利用する | 3 | 5 | 1 | 15 |
| 来院間隔が長いため来院間の異常が検出できないリスク | 患者日誌を用いて情報収集する | 4 | 5 | 4 | 80 |

Risk Management について,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 特別プロジェクト 2 編,2017.Sep 2018.Apr（公開用として一部改訂）より引用一部改変

例 3）

発生頻度（高・低）、影響（大・小）の評価を行う例

| NO. | リスク事象 | 発生頻度 高･低 | 影響 大・小 | 原因 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 有効性評価に用いる医療器具の使用方法を誤る | 高 | 大 | ・臨床研究の対象者が使用方法を理解していない<br>・対象集団に対しての使用難易度が高い |
| 2 | 妊娠患者がエントリーする | 低 | 大 | ・研究計画書に妊娠/避妊に関する基準がない<br>・対象集団に起こりうる事象の検討がされていない |

臨床試験における QMS の実装に向けた実践的な取り組み～ケーススタディを用いた品質管理ツールの現場での活用事例～,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会,2018 年 7 月より引用一部改変

例 4)

リスク管理表の例：

| リスク | リスク評価 | | | 研究実施期間中症例報告書からの抽出データ（必要な場合） |
|---|---|---|---|---|
| | 影響 (1/5/10) | 頻度 (1～5) | 検出性 (1～5) | |
| 研究内容が複雑で同意説明が臨床研究の対象者に正しく理解してもらえず、途中中止になる | 10 | 3 | 1 | 中止理由の同意撤回 |

計画したレビュー時期に「中止理由の同意撤回」の症例数をモニタリングし、原因を確認し、対応することが可能となる。

**＜注意点＞**

- イシュー（リスクが顕在化したもの）が臨床研究の対象者の保護及び研究結果の信頼性に及ぼす影響（重大性)、リスク顕在化の頻度（起こりやすさ)、イシューの検出性（検出の容易さ）を基準としてリスクを評価する手法が多く用いられる。
- 研究に依存しないリスクに対しては標準的な対応を決めておき、研究の準備段階では１つ１つ議論せず、研究特有項目について議論すると効率的である。

## 5.5 ステップ 4:リスクのコントロール（RBA 手順書 p4）

＜実施時期＞

研究の準備段階（ステップ 3 終了時点）～研究の終了

＜目的＞

リスク評価の結果により決定した低減すべきリスクに対して、リスクを低減するための方策を検討し、研究開始前にリスクを受け入れ可能なレベルにまで低減するための手順を示すことを目的とする。

＜ポイント＞

受け入れ可能なリスクの範囲及び低減すべきリスクに対してどのようなコントロールをするかを決定し、該当するリスクのリスク責任者を設けることで、リスクごとに誰が責任をもって監視するかが明確となり、リスクが顕在化した際に迅速かつ確実に対応することができる。また、リスク担当者を予め決めておくことで、複数の範囲にまたがったリスクの場合に誰も監視していなかったという事態を防ぐことができる。

＜インプット＞

リスク管理表（リスクの評価結果）

＜手順＞（RBA 手順書 6.5 リスクのコントロール）

| |
|---|
| （1） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、「6.4 リスクの評価」で行った評価結果により、低減すべきリスク及び（又は）受け入れ可能なリスクを決定し、リスク管理表に記載する。<br>（2） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、低減すべきリスクに対して低減策（研究計画書の変更、症例報告書や記載の手引きの工夫、モニタリングでの対応等）を検討し、リスク管理表に記載する。<br>（3） 研究責任医師（統括管理者）は、低減策をモニタリング計画書等適切な文書に反映する。 |

（1） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、挙げられたリスクについて受け入れ可能か（経過観察のみとすることが可能か）、低減策が必要かを検討し、リスク評価結果の優先度を参考に、高い順に対応策を考える。検出が容易であり、しばらく様子を見る場合は、受け入れ可能としてもよい。

（2） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、低減策を具体化するために、リスク管理表の「低減策」「低減策を記載する文書」に記載する。

（3） 例えば、（2）でリスク管理表に記載した低減策の中で、モニタリングで対応できることがあれば、その内容をモニタリング計画書に反映する。

＜アウトプット＞

リスク管理表又はモニタリング計画書等の該当する計画書（低減策）

＜具体例＞

【リスクの受容/低減の例】

| リスク | レベル（数値が高いほどリスクが高い） | | | 優先度 | 受容/低減* | 低減策 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 頻度（1～5） | 影響（1/5/10） | 検出性（1～5） | | | |
| 登録基準を満たしていない者が登録される | 2 | 10 | 2 | 40 | 低減 | 研究計画書作成者が研究計画書の登録基準の記載を明確にする。 |
| 入力項目が多く入力ミスが発生する | 3 | 10 | 2 | 60 | 低減 | 入力項目がわかりやすく、入力しやすい構成となるよう、症例報告書を設計する。 |
| 中央測定した検査データをタイムリーに確認できない | 3 | 5 | 1 | 15 | 受容 | - |

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

＜注意点＞

- リスクの低減策はリスクの重要性に見合ったものとし、リスクが受け入れ可能なレベルになるよう、プロセス管理を重視した低減策を検討する。
- 完全に取り除くことができないリスクがあることに留意し、低減策を講じた後に残ったリスクが受け入れ可能か決定する。受け入れ可能か決定するにあたり、リスク管理表の「影響（重大性）」「頻度」「検出性」「優先度」「低減策実施後の残存リスク」を使用して評価することも可能である。
- リスク低減策を行った上で尚、受け入れ可能でないリスクについては、実施中のリスクレビュー等で継続したリスク状況確認を実施する。また、受け入れ可能なレベルに低減したリスクについても、リスクレベルが上昇していないか（対策が有効でその有効性が維持されているか）を継続的に監視する必要がある。

## 5.6 ステップ 5:リスクコミュニケーション（RBA 手順書 p4）

＜実施時期＞

研究の準備段階（ステップ 0 開始時点）～研究の終了

＜目的＞

研究の実施期間中におけるリスクレビュー及び継続的な改善を促進するため、品質マネジメント活動に係る関係者及び当該活動により影響を受ける者に対し、品質マネジメントの内容を伝達、共有することを目的とする。

＜ポイント＞

各担当者で履行する品質マネジメント活動を文書化し、適切に伝達・共有する。

＜インプット＞

・各プロセスにおいて検討された品質マネジメントに係る活動の計画
・実施された品質マネジメント活動の結果

＜手順＞（RBA 手順書 6.6 リスクコミュニケーション）

| |
|---|
| （1） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、研究実施中におけるリスクレビュー及び継続的な改善を促進するため、リスク管理表が研究に関わる者に共有されていることを確認する。 |
| （2） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、予め作成したコミュニケーション計画に従い、報告された品質マネジメント活動について、関係者及び当該活動により影響を受ける者に伝達する。また、当該コミュニケーションの記録を作成する。尚、各情報の伝達先は各プロセスや情報の内容によって協議・決定し、コミュニケーション計画に反映しておく。 |

（1） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、コミュニケーションをとる文書として、リスクの一元管理が可能な「リスク管理表」を使用することができる。リスクコミュニケーションはステップ 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。

（2） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、当該活動により影響を受ける者に対し、適切に情報を伝達することが求められる。伝達された情報に対する疑義や指摘については、必要に応じて報告を行った者にもフィードバックを行い、リスクレビュー及び継続的な品質マネジメント活動を促進する。

リスクコミュニケーションのプロセスを適切に行うことにより、各品質マネジメント活動の結果が当該該当する研究に関連する各種文書の作成や更新につながることから、必要な情報が必要な者に適切な時期にもれなく共有されるよう、伝達すべき情報毎に、伝達元（発信者）、伝達相手、伝達方法（様式、手段等）を予め決定し、関係者の合意を得ておくこ

とが重要である。

尚、リスクコミュニケーションは品質マネジメント活動の一環であり、リスクコミュニケーションの結果もまた他の品質マネジメント活動のインプットになり得ることから、その記録としてコミュニケーションログ（会議録、メール配信記録等）を作成することは重要である。

**＜アウトプット＞**

- リスク管理表（品質マネジメント活動に関連する本研究の各種文書（作成・更新））
- コミュニケーションログ

**＜具体例＞**

A）共有すべき文書

| 文書名 | 目的 | 頻度 | 共有先 | 書式・媒体 | 発信者 |
|---|---|---|---|---|---|
| リスク管理表 | 品質管理方法の共有<br>リスクレビュー結果の共有 | 随時 | 関係者 | 文書・Email | 研究責任医師 |
| 疾病等報告書 | 安全性情報の共有、注意喚起 | 報告受領後14日以内 | 関係者<br>実施医療機関 | 安全性情報共有システム | 安全性情報担当者 |
| … | | | | | |

※報告毎に共有する際の条件を設定することも考え得る

B）会議体

| 会議体 | 目的 | 参加対象 | 頻度 | 主催者 |
|---|---|---|---|---|
| リスクレビュー会議 | リスクの評価<br>リスクマネジメントプロセスの見直し | 関係者 | 月1回及び必要時 | 研究責任医師 |
| 月次定例会議 | 進捗状況の共有<br>リスクレビュー結果の共有 | 関係者 | 月1回<br>（定期開催のリスクレビュー会議後） | 研究責任医師 |
| … | | | | |

**＜注意点＞**

- 研究の特性や関係者の役割及び責任並びに研究への関与の程度を考慮し、情報の伝達漏れや伝達の遅延を防ぐとともに、不要な情報が多く伝達されることが無いよう、どの情報を誰にどのような手段で伝達するかを定める必要がある。

## 5.7 ステップ 6:リスクレビュー（RBA 手順書 p5）

**＜実施時期＞**

研究の開始～研究の終了

**＜目的＞**

リスクコントロール手段の有効性及び妥当性が維持されていることを確認することを目的とする。

**＜ポイント＞**

リスクレビューは、品質マネジメントシステム全体を見直すものである。新たなリスクの発生の有無もあわせて関係者で最新の知識及び経験を踏まえて、定期的にリスクレビューすることが重要になる。

**＜インプット＞**

・ リスク管理表
・ 低減策を実行した結果を示した文書、表等

例：中央モニタリングレポート

**＜手順＞（RBA 手順書 6.7 リスクレビュー）**

| |
|---|
| （1） 研究責任医師（統括管理者）及び研究分担者は、リスク管理表に記載されたリスクが問題になっていないか、低減策が実行されているか、新たなリスクが発生していないかを定期的にレビューする。<br>（2） リスクレビューにより、予期しない問題があった場合、研究責任医師（統括管理者）及び分担研究者は、その原因の追求と対策を早急に講じる等、必要に応じて「6.1 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）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。<br>（3） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、レビュー結果をリスク管理表に記載する。 |

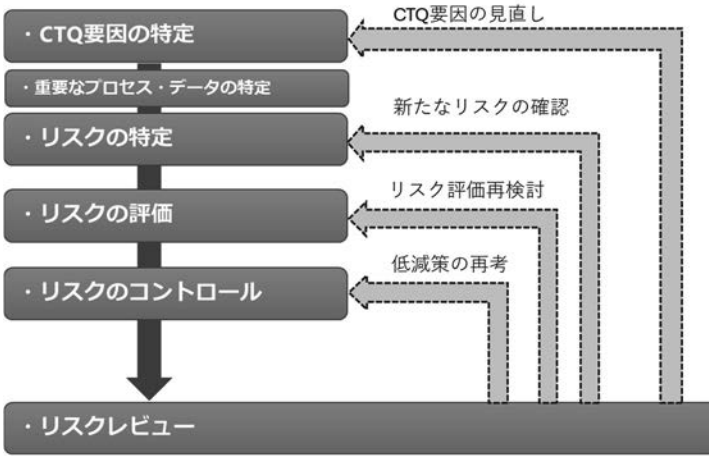
（1） 前回より優先度が上がっている場合、研究責任医師（統括管理者）及び研究分担者は、新たな対応策を考え実行する。また、研究開始前に想定していなかった新たなリスクが発生していないか、洗い出し漏れのリスクがないかを確認する。

（2） 研究責任医師（統括管理者）及び研究分担者は、（1）で確認した結果、CAPA を検討する場合は、イシューに関しての詳細な情報を収集し、根本原因（Root Cause）を特定する。適切な CAPA を作成するためには、体系的なアプローチにより、イシューの根本原因を分析（Root Cause Analysis）し、正確に把握することが必須である。
CAPA 作成の際は既に開始している対応の妥当性についても検討する。

症例報告書からの抽出データをレビューする場合、リスクがコントロールできているかどうかの数値の許容範囲（受容する範囲）を予め定義しておくことを推奨する。許容範囲を超えている場合は、低減策を変更するか、徹底して実行する。

手順書や文書への修正・追記を行った場合は、関係者への周知や必要な手続きを実施する。

（3） 研究責任医師（統括管理者）又は研究分担者は、レビュー結果をリスク管理表の「重大なイシューかどうか（CAPA 実行が必要か）」「原因」「対応策」「新たなリスクの発生の有無」に記載する。




●想定した通りに進んでいる場合
⇒定期的にレビューを繰り返すのみ

●イシュー発生状況から CTQ 要因レベルで見直しが必要と判断した場合
⇒CTQ 要因を再考する

●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の特定を行う

●リスク想定以上に頻発している場合
⇒リスクの評価を見直す

●リスクコントロール策がうまくはたらいていない場合
⇒リスクのコントロールを見直す

＜アウトプット＞

リスク管理表又は該当する計画書（レビュー結果）

**＜具体例＞**

【重大な不適合とは？】

研究計画、実施および報告段階において生じた、以下の事項に著しく影響を及ぼすと考えられる研究計画書および手順書、臨床研究法を含む法規制からの逸脱

- 臨床研究の対象者の保護（人権、安全および福祉）
- 研究結果の信頼性

（例示）

- 規制当局への研究計画の提出漏れ
- 認定臨床研究審査委員会で承認を受けた医療機関以外での研究実施
- 文書同意を取得せずに研究を開始

・ 繰り返し行われた不適格者の組入れ
・ 誤って他の臨床研究に用いる医薬品等を臨床研究の対象者に投与
・ 盲検性の保持が疑われる事例
・ データまたは記録・文書の捏造、虚偽の報告
・ 未知死亡副作用症例についての規制当局への報告漏れ
・ 総括報告書における重大または広範な誤り

【Root Cause Analysis の方法】
・ “なぜなぜ 5 回“技法
・ 故障モード・影響解析（FMEA：Failure Mode and Effect Analysis）
・ 故障の木解析（FTA：Fault Tree Analysis）
・ 特性要因図（魚の骨線図）
・ パレート分析
・ 根本原因マッピング

JIS Q 31010:2012 リスクマネジメントーリスクアセスメント技法,一般財団法人日本規格協会,平成 24 年 4 月 20 日制定より引用

【Issue Tracking Log の例】

発生したイシューと CAPA を関連付けるための ID を持たせることが望ましい。

**研究計画書 No. xxx-yyyy**

| イシューの特定 ～ 重要度評価 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 記載者 | | 特定 | | 重要度評価 | | | | 重要度評価の承認 | |
| No. | 氏名 | 記載日 | 発生日 | 内容 | 該当プロセス | 重要なプロセス及びデータ | 重要度分類 | 判断理由 | 氏名 | 承認日 |
| 1 | ●● CRC | 20XX/○/△ | 20XX/○/△ | FEV1 測定が規定時間内に実施できなかった。 | 有効性評価（主要） | Yes | 重要 | ・主要評価項目であり、研究結果の信頼性への影響度が高い | 上司 管次郎 | 20XX/○/△ |

| 根本原因分析 ～ CAPA の計画 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 記載者 | | 根本原因分析 | | CAPA の計画 | | CAPA 計画の承認 | | CAPA の進捗状況 | | Closure の承認 | |
| 氏名 | 記載日 | 要否 | 分析結果 | 内容 | 完了予定時期 | 氏名 | 承認日 | 進捗状況 | 完了日 | 氏名 | 承認日 |
| ●● CRC | 20XX/○/△ | 要 | ①スパイロメーターの搬入が 1 施設 1 台のみ<br>②生理機能検査室をはじめ、各部門スタッフのリソース状況を評価・共有するプロセスがない | ①予備の機器を搬入する<br>②月 1 回の各部門担当者会議で、業務プロセスだけでなく各部門のリソース状況も評価・共有する。必要に応じて部門長と責任医師も参加する | 20XX/○/△（①はペイオフマトリックスを用いた評価の結果、採択しないこととした） | 上司 管次郎 | 20XX/○/△ | 完了 | 20XX/○/△ | 上司 管次郎 | 20XX/○/△ |

今日から始める！医療機関で行う臨床試験のプロセス管理,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会タスクフォース 2,2021 年 7 月より引用一部改変

**＜注意点＞**

・ 研究の実施において、臨床研究法及び同施行規則、研究計画書等から逸脱が生じた場合には、逸脱（問題）の大きさに拘わらず、原因を分析し、再発防止措置を講じることが必要であるが、重大な影響を及ぼす不適合に対しては、組織として取り組むための体制・プロセスが必要である。（重大な不適合については、具体例を参照）

## 5.8 ステップ 8:リスク報告（RBA 手順書 p5）

**＜実施時期＞**

研究の終了後

**＜目的＞**

研究を通じて臨床研究の対象者の安全性がどのように保証され、データの品質がどのように維持されたかを示すことを目的とする。

**＜ポイント＞**

実施した定期的なリスクレビューのうち、臨床研究の対象者の安全性及び研究結果の信頼性に影響を与える可能性のある重要な逸脱やその原因の特定と講じた対応策等を要約することとなるため、関係者とコミュニケーションをとり、報告に必要な内容が網羅されるよう、リスクレビュー結果をまとめておくとよい。

**＜インプット＞**

リスク管理表又は該当する計画書（レビュー結果）

**＜手順＞（RBA 手順書 6.8 リスク報告）**

| |
|---|
| （1） 研究責任医師（統括管理者）は、リスクレビューで報告された結果についてまとめ、定期報告書等で必要に応じて報告する。 |

（1） リスクレビューの結果、臨床研究の対象者の保護又は結果に影響する重大な内容が報告された場合、研究責任医師（統括管理者）は、必要に応じて適切な文書にて報告をする。

**＜アウトプット＞**

リスク報告を記載した文書

**＜注意点＞**

・ リスク報告には、重要ではない詳細な情報や軽微な問題の詳細を含めないようにする。

## 6.参考文献


1) 臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）
https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000163413.pdf
2) 臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）
https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000524508.pdf
3) 「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について
令和元年 7 月 5 日 薬生薬審発 0705 第 3 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
https://www.pmda.go.jp/files/000230974.pdf
4) ICH E6（R3）：Guideline for Good Clinical Practice (Principles and Annex 1)
https://www.pmda.go.jp/files/000277728.pdf
5) 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
6) 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
7) 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
8) 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
9) 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
10) 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
11) 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
12) 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
13) 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
14) Risk-Based Quality Management: Quality Tolerance Limits and Risk Reporting
TransCelerate BioPharma Inc.
https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2017/09/Risk-Based-Quality-Managment.pdf
15) 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/
16) Risk Based Monitoring Solutions
TransCelerate BioPharma Inc.
https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/risk-based-monitoring-solutions/
17) Risk Assessment and Categorization Tool (RACT) Template
TransCelerate BioPharma Inc.
https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/risk-based-monitoring-solutions/
18) Risk-Based Monitoring Toolbox
European Clinical Research Infrastructure Network
https://ecrin.org/tools/risk-based-monitoring-toolbox
19) 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/
20) 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
21) 治験 PM/QMS ポケット資料集
22) ISO9001 品質マネジメントシステム入門
23) 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
24) 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
25) 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 30 日 | 新規作成 |
| 2.0 版 | 2024 年 2 月 9 日 | 重要なプロセス、データに関する記載の見直し／説明書全体の記載整備 |
| 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 |

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

## -その他臨床研究レベル（生命・医学系指針レベル）-

第 3.0 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-その他研究レベル（生命・医学系指針レベル）-」を参照する。

# 目次

1.目的.....1
2.適用範囲.....1
3.略語・用語の定義.....1
4.実施体制.....2
5. 試験目的の明確化、品質方針及び品質目標の設定.....3
5.1 試験目的の明確化.....3
5.2 品質方針の策定.....3
5.3 品質目標の設定.....3
6.手順.....3
6.1 CTQ 要因の特定.....3
6.2 重要なプロセス、データの特定.....3
6.3 リスクの特定.....4
6.4 リスクの評価.....4
6.5 リスクのコントロール.....4
6.6 リスクコミュニケーション.....4
6.7 リスクレビュー.....4
6.8 リスク報告.....4
7.保存文書.....4
8.改訂履歴.....5

## 1.目的

本手順書は、人を対象とする生命科学・医学系研究の Quality Risk Management（QRM）において、Quality by Design（QbD）の概念を取り入れた Risk Based Approach（以下、RBA）を適切に行うための基本的手順、並びにその他必要な事項を定めるものである。本手順書を適用する研究においては、倫理規範「ヘルシンキ宣言」、指針「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して研究の品質管理を行う。

## 2.適用範囲

本手順書は、上記目的に従う全ての研究に適用する。

## 3.略語・用語の定義

| 略語・用語 | 定義 |
|---|---|
| CAPA | Corrective Action/Preventive Action：是正措置及び予防措置<br>監査の指摘事項やモニタリング時に発生した研究計画書からの逸脱等、研究の品質に影響があると判断された場合、当該事例の発生経緯及び根本原因を特定し、発生した逸脱やエラーに対する是正措置（CA）、特定した根本原因をもとに検討する再発を防止するための予防措置（PA）の総称であり、研究実施に対する信頼性及びデータの信頼性を確保するために重要な対応 |
| CTQ 要因 | Critical to Quality Factors：質に関する重要な要因<br>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 |
| QbD | Quality by Design：計画に基づいた質の確保の考え方<br>何が結果に影響を及ぼすデータかを明らかにしてプロセスを作り込み、研究対象者の安全性とデータの質の確保に貢献する |
| QRM | Quality Risk Management：品質リスクマネジメント<br>医薬品の製品ライフサイクルにわたる品質に対するリスクの評価、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する系統だったプロセス |
| RBA | Risk Based Approach：リスクベースドアプローチ<br>リスクマネジメントの手法を使ってリスク（危険性）を特定し、リスク |

| | |
|---|---|
| | の大きさに合わせた対応をとること |
| 重要なプロセス及びデータ | 研究対象者保護及び研究結果の信頼性確保のために重要なプロセス（研究対象者保護及び安全性確保に関するプロセス、データの品質管理に関するプロセス等）と結果の解釈に影響を及ぼす重要なデータ（主要・副次評価に関するデータ、安全性に関するデータ等） |
| リスク | 事前に想定できる危険性（重要なプロセス及びデータに影響を及ぼすもの） |
| リスク管理表 | リスク評価とリスク軽減のために、研究計画から洗い出したリスクを一元管理するためのツール |

## 4.実施体制

*各施設の体制、役割、責任範囲に基づくものとする。*

研究者等：

研究責任者（研究代表者）：研究の責任を有する者

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

RBA における実施体制は以下の通りとする。

RACI：

R（Responsible）：実行責任者（業務を果たす責任を有する者）

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

C（Consult）：協議先（決定前に相談、意見を求められる者）

I（Informed）：報告先（決定にかかわらず情報のみが提供される者）

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

（　）：多機関共同研究の場合
*：その他研究に携わる者から指名する

## 5. 試験目的の明確化、品質方針及び品質目標の設定

研究者等は、試験目的を明確化する。また、「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、研究者等は、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。

### 5.2 品質方針の策定

研究責任者は、「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／組織の目的及び状況に対して実行可能であることを保証するとともに、不必要な複雑さ、手順及びデータ収集を回避する。

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、その他の研究に携わる者に伝達する。

### 5.3 品質目標の設定

研究責任者は、「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、その他研究に携わる者に伝達する。

## 6.手順

### 6.1 CTQ 要因の特定

（1） 研究者等は、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） 研究者等は、特定された CTQ 要因をリスク管理表に記録する。

### 6.2 重要なプロセス、データの特定

（1） 研究者等は、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） 研究者等は、特定した重要なプロセス及びデータをリスク管理表に記載する。

### 6.3 リスクの特定

（1） 研究者等は、「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を特定する。

（2） 研究者等は、（1）で特定し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） 研究者等は、特定されたリスクの各特性について、リスク管理表を用い、リスクの影響（重大性）、頻度（起こりやすさ）、検出性（検出の容易さ）を評価する。

（2） 研究者等は、リスクの評価結果をリスク管理表に記載する。

### 6.5 リスクのコントロール

（1） 研究者等は、「6.4 リスクの評価」で行った評価結果により、低減すべきリスク及び（又は）受け入れ可能なリスクを決定し、リスク管理表に記載する。

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

### 6.6 リスクコミュニケーション

（1） 研究責任者は、研究実施中におけるリスクレビュー及び継続的な改善を促進するため、リスク管理表が研究者等に共有されていることを確認する。

### 6.7 リスクレビュー

（1） 研究者等は、リスク管理表に記載されたリスクが問題になっていないか、低減策が実行されているか、新たなリスクが発生していないかを定期的にレビューする。

（2） リスクレビューにより、予期しない問題があった場合、研究者等は、その原因の追求と対策を早急に講じる等、必要に応じて「6.1 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）を実行する。その際、必要に応じて手順書及び文書の修正・追記の対応を行う。

（3） 研究者等は、レビュー結果をリスク管理表に記載する。

### 6.8 リスク報告

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

## 7.保存文書

6.1～6.8 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 | リスク管理表 |
| 6.2 | 重要なプロセス、データの特定 | リスク管理表 |
| 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 |
| 6.6 | リスクコミュニケーション | リスク管理表 |
| 6.7 | リスクレビュー | リスク管理表 |
| 6.8 | リスク報告 | 研究報告書等 |

## 8.改訂履歴

| 版番号 | 改訂日 | 改訂理由／内容 |
|---|---|---|
| 1.0 版 | 2022 年 3 月 30 日 | 新規作成 |
| 2.0 版 | 2024 年 2 月 9 日 | 重要なプロセス、データに関する記載の見直し／説明書全体の記載整備 |
| 3.0 版 | 2026 年 3 月 9 日 | ICHE6 （R3）ICHE8（R1）を考慮した記載更新<br>CTQ 要因の特定に関する手順の追加 |

# Risk Based Approach 実施のための説明書

## -その他臨床研究レベル（生命・医学系指針レベル）-

第 3.0 版（2026 年 3 月 9 日作成）

本説明書は、原則として「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行う人を対象とする生命科学・医学系研究を対象としたものであるが、実施体制やレベルは各研究の目的とする品質の要求事項に合わせて検討し、人を対象とする生命科学・医学系研究であっても、特定臨床研究レベルの品質で実施する場合には、「アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書 -特定臨床研究レベル（臨床研究法レベル）-」及び「Risk Based Approach 実施のための説明書-特定臨床研究レベル（臨床研究法レベル）-」を参照する。尚、Risk Based Approach における基本的な考え方は、どのレベルにおいても同様である。

# 目次

**1.背景**.....2
**2.略語・用語の定義**.....3
**3.実施体制**.....4
**4.品質方針及び品質目標**.....5
**5.RBA の手順について**.....6
**5.1 ステップ 0: CTQ 要因の特定（RBA 手順書 p3）**.....10
**5.2 ステップ 1:重要なプロセス、データの特定（RBA 手順書 p3）**.....14
**5.3 ステップ 2:リスクの特定（RBA 手順書 p4）**.....17
**5.4 ステップ 3:リスクの評価（RBA 手順書 p4）**.....20
**5.5 ステップ 4:リスクのコントロール（RBA 手順書 p4）**.....24
**5.6 ステップ 5:リスクコミュニケーション（RBA 手順書 p4）**.....26
**5.7 ステップ 6:リスクレビュー（RBA 手順書 p4）**.....28
**5.8 ステップ 7:リスク報告（RBA 手順書 p4）**.....31
**6.参考文献**.....32
**7.改訂履歴**.....34

以降、当説明書の□（二重線）には「アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書 -その他臨床研究レベル（生命・医学系指針レベル）- （以下、RBA 手順書と記載)」の内容を記載する。

# 1.背景

2016 年 11 月の International Council for Harmonization（ICH）大阪会議において、ICH E6 (R2)の Step4 が合意され、研究依頼者の責務として、臨床研究への品質マネジメントシステムの実装が明文化された。日本においても、2019 年 7 月に ICH E6 (R2)の Step5 となる「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスが改訂され、研究の全ての過程における品質マネジメントシステムの履行が推奨された。また、研究の品質保証及び品質管理のために使用する方法は、研究固有のリスク及び収集する情報の重要性に対して釣り合いのとれたものとすべきであることが明確化され、研究の Quality Risk Management（QRM）における Risk Based Approach（RBA）の導入が不可欠となった。

特定臨床研究には該当しない、その他研究においても、研究の設計から終了までの一連の活動に品質保証の仕組みを組み込むこと、さらに進めて研究デザインの時点で質に関する重要な要因を特定することで Quality by Design（QbD）を実現し、体系的な問題を防ぎ、研究対象者保護とデータの信頼性をより高めることが重要である。

医療技術実用化総合促進事業「Risk-based approach の実装に係る取り組み」のワーキンググループ 1（WG1）では、臨床研究の種別に応じた RBA 手法の検討を行っており、本説明書は、「アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書 -その他臨床研究レベル（生命・医学系指針レベル）-」の内容を補足することを目的として作成した。

## 2.略語・用語の定義

| 略語・用語 | 定義 |
|---|---|
| CAPA | Corrective Action/Preventive Action：是正措置及び予防措置<br>監査の指摘事項やモニタリング時に発生した研究計画書からの逸脱等、研究の品質に影響があると判断された場合、当該事例の発生経緯及び根本原因を特定し、発生した逸脱やエラーに対する是正措置（CA）、特定した根本原因をもとに検討する再発を防止するための予防措置（PA）の総称であり、研究実施に対する信頼性及びデータの信頼性を確保するために重要な対応 |
| CTQ 要因 | Critical to Quality Factors：質に関する重要な要因<br>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 |
| QbD | Quality by Design：計画に基づいた質の確保の考え方<br>何が結果に影響を及ぼすデータかを明らかにしてプロセスを作り込み、研究対象者の安全性とデータの質の確保に貢献する |
| QRM | Quality Risk Management：品質リスクマネジメント<br>医薬品の製品ライフサイクルにわたる品質に対するリスクの評価、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する系統だったプロセス |
| RBA | Risk Based Approach：リスクベースドアプローチ<br>リスクマネジメントの手法を使ってリスク（危険性）を特定し、リスクの大きさに合わせた対応をとること |
| イシュー | 既に顕在化している解決すべき事象 |
| 重要なプロセス及びデータ | 研究対象者保護及び研究結果の信頼性確保のために重要なプロセス（研究対象者保護及び安全性確保に関するプロセス、データの品質管理に関するプロセス等）と結果の解釈に影響を及ぼす重要なデータ（主要・副次評価に関するデータ、安全性に関するデータ等） |
| リスク | 事前に想定できる危険性（重要なプロセス及びデータに影響を及ぼすもの） |
| リスク管理表 | リスク評価とリスク軽減のために、研究計画から洗い出したリスクを一元管理するためのツール |

## 3.実施体制

本説明書における RBA の登場人物の役割、責任範囲（RACI）は以下の通りとする。
実施する試験によっては登場人物が以下と異なる場合もあるため、他の試験レベルの RACI も必要に応じて参照すること。

RACI：
R（Responsible）：実行責任者（業務を果たす責任を有する者）
A（Accountable）：説明責任者（業務の方針、手順、進捗、結果を説明できる者）
C（Consult）：協議先（決定前に相談、意見を求められる者）
I（Informed）：報告先（決定にかかわらず情報のみが提供される者）

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

（ ）：多機関共同研究の場合
*：その他研究に携わる者から指名する

# 4.品質方針及び品質目標

**RBA 手順書　p3**

**5. 試験目的の明確化、品質方針及び品質目標の設定**

研究者等は、試験目的を明確化する。また、「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、研究者等は、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**

研究責任者は、「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／組織の目的及び状況に対して実行可能であることを保証するとともに、不必要な複雑さ、手順及びデータ収集を回避する。

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、その他研究に携わる者に伝達する。

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人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守し、試験を適切かつ効率的に実施する。

**5.3 品質目標の設定**

研究責任者は、「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、その他研究に携わる者に伝達する。

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.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。

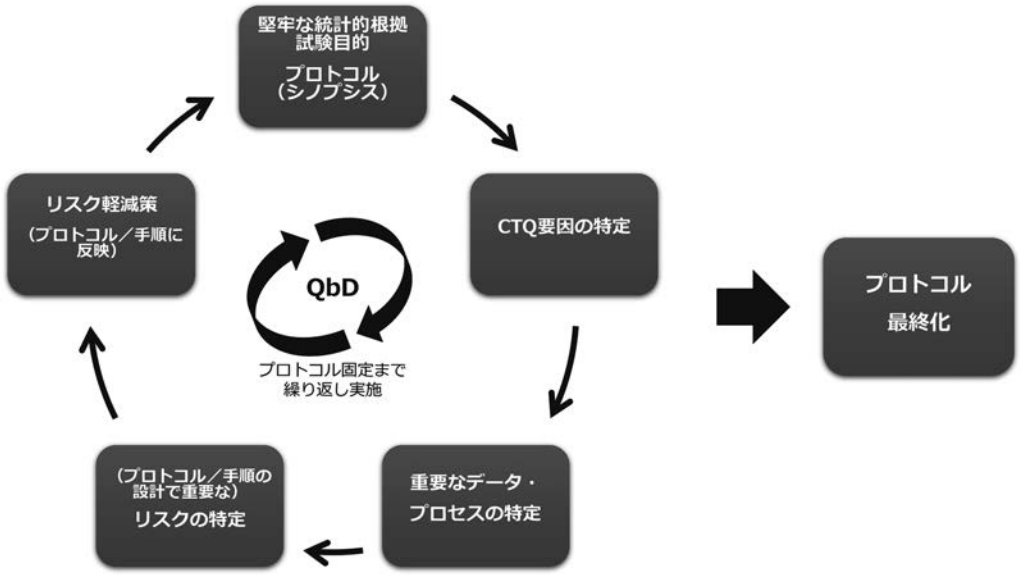



図 1：CTQ 要因の特定、品質の作り込み

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

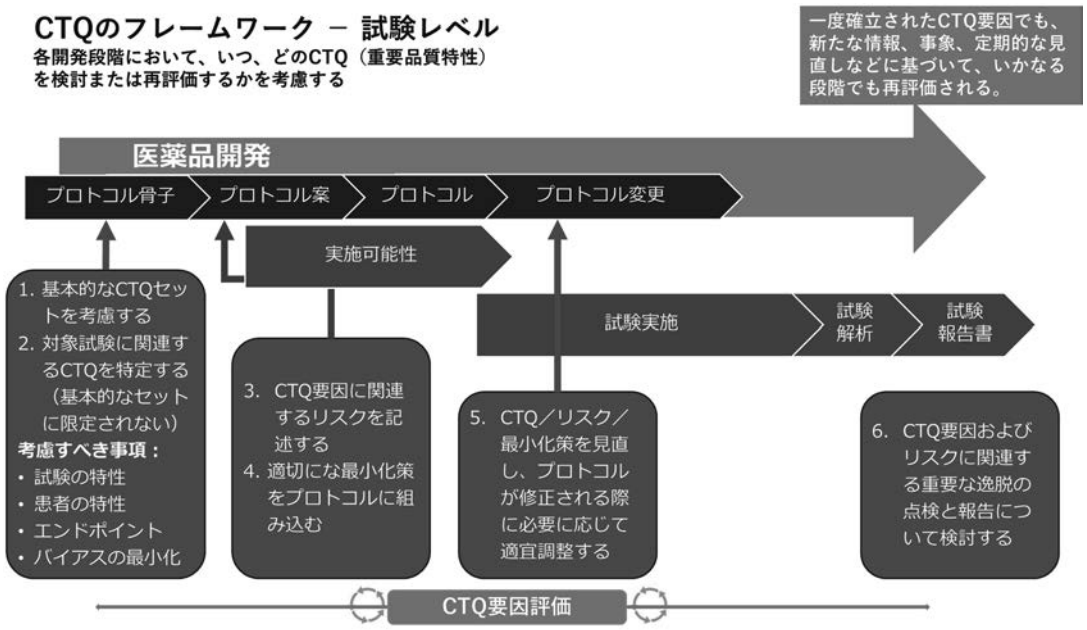
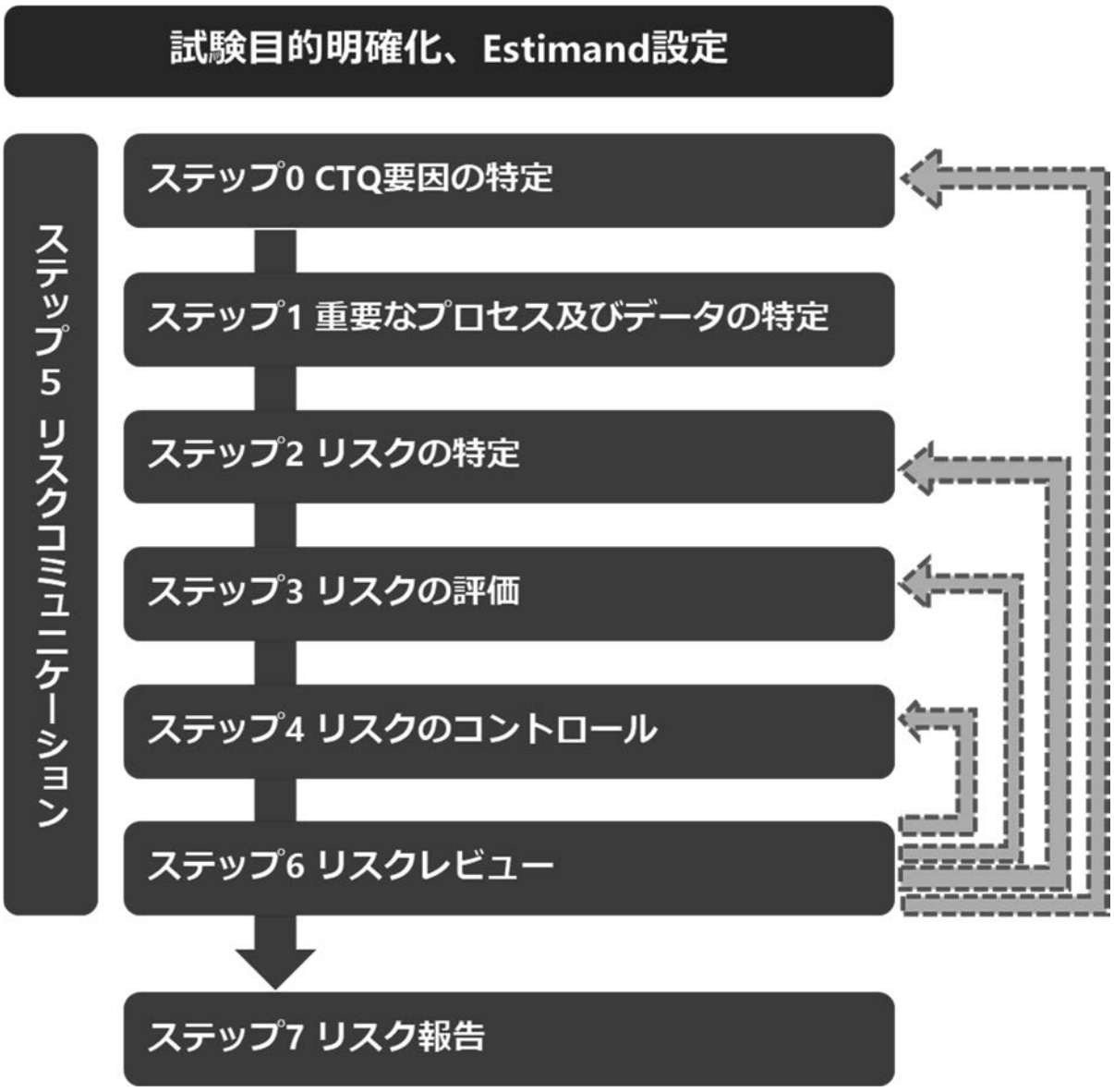



図 2：CTQ のフレームワーク

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 -その他臨床研究レベル-（RBA 手順書）」に示す手順

（1）＿＿＿＿＿

（2）＿＿＿＿＿

（3）＿＿＿＿＿

各番号に対応

**各手順の説明**

（1）＿＿＿＿＿

（2）＿＿＿＿＿

（3）＿＿＿＿＿

**＜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 p3）

＜実施時期＞

プロトコルシノプシス作成時点

本ステップは研究者等と進める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、研究者等が試験特有の CTQ 要因を特定すること、特定した CTQ 要因をその他研究に携わる者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、研究責任者が中心となり、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） 研究者等は、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。<br>（2） 研究者等は、特定された CTQ 要因をリスク管理表に記録する。 |

（1） 本手順の開始にあたり、手順書 5.1 の通り試験目的の明確化を行っておくこと。
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、院内手順書を参照して管理対応し、本 RBA の対応では必ずしも取り扱う必要はない。

（2） 試験目的、Estimand、CTQ 要因をその他研究に携わる者に共有し、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。共有した CTQ 要因は、必要に応じて内容を補正すること。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＞

リスク管理表（CTQ 要因）

**＜具体例＞**

（※）Risk Based Approach 実施のための説明書（治験レベル）と同じ具体例を挙げている。

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治験

Estimand：

本事例では、中間事象として「治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」「理由を問わない治験薬中止」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<br>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<br>Population | どのような患者に対し | 治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<br>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<br>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<br>Pupulation-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<br>Stakeholder 等 | 治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 の治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「試験の概要」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研究者等で予め共有しておく必要がある。
- 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 p3）

＜実施時期＞

プロトコルシノプシス作成時点

＜目的＞

臨床研究におけるリスクとは、研究計画から完了までの、あらゆる要素に対するリスクを言う。重要なプロセス及びデータとは、CTQ 要因に影響する／関連するプロセス及びデータ、即ち臨床研究の対象者保護及び研究の臨床的意義、研究結果の信頼性確保の観点で好ましくない影響を及ぼし得るプロセス及びデータと定義する。研究計画書作成の第一ステップとして、研究の実施に関わる重要なプロセス及びデータを特定することを目的とする。

＜ポイント＞

重要なプロセス及びデータを特定する際は、ステップ 0 で特定した CTQ 要因をもとに検討する。なお、研究実施計画書案（フルプロトコル）が作成されている場合は、CTQ 要因に加え研究計画書の臨床研究の対象者の適格基準、研究治療、評価項目（有効性評価項目（主要評価項目、副次評価項目）、安全性評価項目）の設定、研究実施に関する標準業務手順書（SOP）の記載等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、当該研究で落とせないデータ及び導出されるプロセスが明確化される。

＜インプット＞

リスク管理表（CTQ 要因）

プロトコルシノプシス（もしくは最終化される前の研究実施計画書案）

標準業務手順書及び各種計画書に加え、論文化の際の TFL 案

**＜手順＞（RBA 手順書 6.2 重要なプロセス、データの特定）**

| |
|---|
| （1） 研究者等は、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。<br>（2） 研究者等は、特定した重要なプロセス及びデータをリスク管理表に記載する。 |

（1） 試験における重要なリスクを特定するために、ステップ 0 で特定した CTQ 要因に関連する重要なプロセス及びデータを特定する。CTQ 要因および重要なプロセス及びデータが何であるかを特定することにより、意識して注意を払う重要な箇所が明確になる。

（2） 以降のステップでリスクを効率よく抽出するために、重要なプロセス及びデータを CTQ 要因とともにリスク管理表に記載しておく。

**＜アウトプット＞**

リスク管理表（重要なプロセス及びデータ）

**＜具体例＞**

【重要なプロセス及びデータの例】

CTQ 要因を【試験結果の信頼性に関わる要因】【被験者保護に関わる要因】に区分し、重要なプロセス、データと並べて記載した。

他の試験レベル（治験、特定臨床研究）の RBA 説明書の具体例も適宜参照すること。

| CTQ 要因 | 重要なデータ | 重要なプロセス |
|---|---|---|
| 試験結果の信頼性に関わる要因 | 有効性データ（主要評価項目、重要と特定された副次評価項目、該当研究で明らかにしようとする結果を解釈する上で重要と特定したデータ） | 有効性データの評価・測定の手順 |
| 被験者保護に関わる要因 | 重要な安全性データ（重篤な有害事象、研究の中止の原因となった有害事象等） | ・重要な安全性データの評価・測定の手順<br>・重篤な有害事象の報告手順<br>・中止の原因の確認手順 |

臨床試験における QMS の実装に向けた実践的な取り組み～ケーススタディを用いた品質管理ツールの現場での活用事例～,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会,2018 年 7 月より引用一部改変

その他臨床研究（指針下臨床研究）には、観察研究も含まれる。

観察研究においても、以下のように当該研究の目的を達成し、仮説の設定／次段階の研究に繋げるための要素を整理することが重要である。

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

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

**＜注意点＞**

- 重要なプロセスは、研究対象者の保護とデータの信頼性確保、各種規制要件の遵守に対して著しい影響を与えるプロセスを指す。
- 重要なデータは、研究目的を達成するために収集しなければならないものを指す。
- 抽出された重要なプロセス及びデータが、なぜ重要なのか、研究毎に検討し、説明することが重要である。

## 5.3 ステップ 2:リスクの特定（RBA 手順書 p4）

＜実施時期＞

研究の準備段階（ステップ 1 終了時点）～研究の終了

＜目的＞

研究の重要なプロセス及びデータに対して、システムレベル（標準業務手順書、電子データ処理システム、人員等）及び研究レベル（研究デザイン、データの収集、同意取得等）の両レベルで検討を行うことにより、研究対象者保護の観点や研究結果の信頼性に影響する重要なリスクを特定することで、研究の質を担保しつつ研究実施に伴う人的・コスト的効率化を図るための情報とすることを目的とする。

＜ポイント＞

リスクを特定する際は、リスクへの対策がとれるレベルまで具体化する。(リスクの特定及びリスク管理表への記録にあたっては、臨床研究リスク事例集を参考に試験の内容を鑑みて検討すること)

＜インプット＞

- 研究計画書の骨子又は案、標準業務手順書及び各種計画書、同意説明文書、症例報告書見本、症例報告書記載マニュアル等
- リスク管理表（重要なプロセス及びデータ）

＜手順＞（RBA 手順書 6.3 リスクの特定）

| |
|---|
| （1） 研究者等は、「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を特定する。<br>（2） 研究者等は、（1）で特定したリスクをリスク管理表に記録する。 |

（1） 特定した CTQ 要因、重要なプロセス及びデータから、問題が起こりそうな事象をリスクとして特定することで、重要なリスクの抽出もれを防ぐことができる。リスクを特定する際には、リスクの原因や影響、研究特有のリスクであるかを同時に考える必要がある。

（2） 特定したリスクを研究開始前及び実施期間中も管理できるように、特定したリスクをリスク管理表の「特定したリスク」に記載する。

＜アウトプット＞

リスク管理表（特定したリスク）

**＜具体例＞**

| | | |
|---|---|---|
| 例 1)登録基準の記載が複雑であり、対象としていない研究対象者が登録され、研究結果に影響を与える重要なプロセス及びデータ | リスクの特定 | |
| 症例登録のプロセス | リスク | 登録基準を誤ったまま研究対象者が登録される（登録基準を満たしていない研究対象者が登録される） |
| | 原因 | 誤解しやすい登録基準の記載<br>登録基準が複数ある |
| | 影響 | 有効性評価の結果が信頼できない値となる<br>解析対象集団からの脱落 |

| | | |
|---|---|---|
| 例 2) 測定に使用する医療器具の使用方法を誤ることで、データが欠測又は不適切なデータとなって、有効性評価に影響を与える重要なプロセス及びデータ | リスクの特定 | |
| 有効性データの評価・測定の手順 | リスク | 有効性評価に用いる医療器具の使用方法を誤る |
| | 原因 | 研究対象者が使用方法を理解していない<br>対象集団において使用方法の難易度が高い装置の利用 |
| | 影響 | 有効性評価項目の欠測、信頼できない値の発生<br>有効性評価が実行不能 |

| | |
|---|---|
| 例 3) 妊娠･避妊に関する基準がないことで、妊娠患者のエントリー又は研究中に妊娠が発生する可能性がある重要なプロセス及びデータ | リスクの特定 |

| | | |
|---|---|---|
| 被験者スクリーニングのプロセス | リスク | 妊娠患者をエントリーする |
| | 原因 | 研究計画書に妊娠/避妊に関する基準がない<br>対象集団に起こりうる事象が検討されていない |
| | 影響 | 胎児/母体に対する安全性上の問題が生じる<br>解析対象集団からの脱落 |

臨床試験における QMS の実装に向けた実践的な取り組み～ケーススタディを用いた品質管理ツールの現場での活用事例～,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会,2018 年 7 月より引用一部改変

**＜注意点＞**

リスクを洗い出す際は、研究の最終ゴールを見据えて考える必要がある。

## 5.4 ステップ 3:リスクの評価（RBA 手順書 p4）

**＜実施時期＞**

研究の準備段階（ステップ 2 終了時点）～研究の終了

**＜目的＞**

リスク管理表において、特定されたリスクに対して、イシュー（当該リスクが顕在化したもの）が研究対象者の保護及び研究結果の信頼性に及ぼす影響（重大性）、リスク顕在化の頻度（起こりやすさ）、イシューの検出性（検出の容易さ）について検討し、リスクコントロール策立案の要否及び優先度を決定することを目的とする。

**＜ポイント＞**

リスクには、①許容できるもの、②予め決めた程度までは許容できるもの、③頻度は低いが顕在化した際の影響が大きいことから対策を講じておくべきもの、のように分類し、是正措置等に結び付けなければならない。

≪各リスク項目評価のポイント≫

- 治験・臨床研究関連団体から公表されているリスク管理表もしくは組織内で治験・臨床研究で横断的に共通して活用しているリスク管理表（影響（重大性）、頻度（起こりやすさ）、検出性（検出の容易さ））を用いてリスクの評価を実施することが望ましい。
- 下記の①～③の 3 つの観点からリスクを評価する。尚、予め取られている対策が有効であると既に確認された場合でも、その対策を考慮してリスクを評価する。
  - ① 影響（重大性）：特定されたリスクが顕在化した場合、当該研究への影響がどの程度であるか判断する。各リスクについて、当該研究のデータの完全性、研究対象者の安全性、倫理指針遵守に対する潜在的な影響を判断する。
  - ② 頻度（起こりやすさ）：特定されたリスクが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。

≪再評価のポイント≫

- 下記の場合は既存のリスク管理表にそれらの情報も加味したうえで、再評価を行うことが必要である。必要に応じて、ステップ 2 から見直しを行う。
  - ➢ 研究実施期間中に新たな規制要件の通知が発出された場合
  - ➢ 当該研究のリスクレビューにより新規のリスクが特定された場合
  - ➢ イシューマネジメントの一環で予防的措置として新規のリスクが特定された場合
  - ➢ 実施施設等から組織の脆弱なプロセスがリスクの情報として提供された場合

- 実施体制の変更等で研究計画が変わった場合
- 研究開始前に挙げられたリスク又は研究実施期間中に挙げられた新規のリスクが顕在化した場合　等

・ リスク管理表については、研究の規模に合わせて適切な頻度を定めたうえで、評価基準の見直し等を定期的に行い、テンプレートをブラッシュアップすることが望ましい。
・ 実施施設等から他の監査や規制当局等の情報で、新たな重大なリスク関連情報を入手した場合、その情報も加味したうえで評価を行うこと。

＜インプット＞
リスク管理表（特定したリスク）
（リスクレビュー後には以下もインプットとなる）
リスク管理表（レビュー結果）

＜手順＞（RBA 手順書 6.4 リスクの評価）

| |
|---|
| （1） 研究者等は、特定されたリスクの各特性について、リスク管理表を用い、リスクの影響（重大性）、頻度（起こりやすさ）、検出性（検出の容易さ）を評価する。<br>（2） 研究者等は、リスクの評価結果をリスク管理表に記載する。 |

（1） 評価する内容については以下の通りとする。
影響（重大性）とは、リスクが顕在化した場合に、研究対象者の安全性、研究結果の解釈に影響を及ぼす程度を指す。
頻度（起こりやすさ）とは、リスクが顕在化する可能性を指す。
検出性（検出の容易さ）とは、イシューが検出される可能性を指す。
（2） 評価結果は、研究開始前及び実施期間中のリスク管理のために、リスク管理表の「影響（重大性）」「頻度」「検出性」「優先度」に記載する。また、研究開始後に症例報告書等の収集データから抽出したデータが必要になる場合には、それがどのデータであるかもリスク管理表に記載しておくことを推奨する。

＜アウトプット＞
リスク管理表（リスクの評価結果）

**＜具体例＞**

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

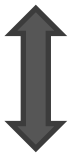
例 1)

リスクのレベルを点数化し、それぞれ掛け合わせて評価した場合の例

確率の評価指標の例示

| レベル | 定性的な指標 | 定量的な指標 |
|---|---|---|
| 5 | 頻発する | 10%超 |
| 4 | しばしば発生する | 10%以下～1%超 |
| 3 | ときどき発生する | 1%以下～0.1%超 |
| 2 | 起こりそうにない | 0.1%以下～0.01%超 |
| 1 | まず起こり得ない | 0.01%以下 |

リスクが高い



リスクが低い

- 指標は過去の臨床研究等、同様のプロセスにおけるエラー率等を参考に検討する
- 定量的な指標は、全体に対するエラー率、期間あたりのエラー数等リスクに応じて適する指標を検討する

Risk Management について,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 特別プロジェクト 2 編,2017.Sep 2018.Apr（公開用として一部改訂）より引用一部改変

| リスク | 既存のコントロール | レベル（数値が高いほどリスクが高い） | | | 優先度 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 頻度（1～5） | 影響（1/5/10） | 検出性（1～5） | |
| 測定方法・評価基準が施設間で異なるため統一した評価ができないリスク | 測定方法・評価基準を手順書に定め施設選定時に確認する | 2 | 1 | 2 | 4 |
| 中央測定した検査データをタイムリーに確認することができないリスク | Vendor のウェブサイトにおける確認サービスを利用する | 3 | 5 | 1 | 15 |
| 来院間隔が長いため来院間の異常が検出できないリスク | 患者日誌を用いて情報収集する | 4 | 5 | 4 | 80 |

Risk Management について,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 特別プロジェクト 2 編,2017.Sep 2018.Apr（公開用として一部改訂）より引用一部改変

例 2）

発生頻度（高・低)、影響（大・小）の評価を行う例

| NO. | リスク事象 | 発生頻度<br>高･低 | 影響<br>大・小 | 原因 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 有効性評価に用いる医療器具の使用方法を誤る | 高 | 大 | ・研究対象者が使用方法を理解していない<br>・対象集団に対しての使用難易度が高い |
| 2 | 妊娠患者がエントリーする | 低 | 大 | ・研究計画書に妊娠/避妊に関する基準がない<br>・対象集団に起こりうる事象の検討がされていない |

臨床試験における QMS の実装に向けた実践的な取り組み～ケーススタディを用いた品質管理ツールの現場での活用事例～,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会,2018 年 7 月より引用一部改変

優先度判定のルールを予め決めておく。

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

**＜注意点＞**

・ イシュー（リスクが顕在化したもの）が研究対象者の保護及び研究結果の信頼性に及ぼす影響（重大性)、リスク顕在化の頻度（起こりやすさ)、イシューの検出性（検出の容易さ）を基準としてリスクを評価する手法が多く用いられる。

研究に依存しないリスクに対しては標準的な対応を決めておき、研究の準備段階では 1 つ 1 つ議論せず、研究特有項目について議論すると効率的である。

## 5.5 ステップ 4:リスクのコントロール（RBA 手順書 p4）

＜実施時期＞

研究の準備段階（ステップ 3 終了時点）～研究の終了

＜目的＞

リスク評価の結果により決定した低減すべきリスクに対して、リスクを低減するための方策を検討し、研究開始前にリスクを受け入れ可能なレベルにまで低減するための手順を示すことを目的とする。

＜ポイント＞

受け入れ可能なリスクの範囲及び低減すべきリスクに対してどのようなコントロールをするかを決定し、該当するリスクのリスク責任者を設けることで、リスクごとに誰が責任をもって監視するかが明確となり、リスクが顕在化した際に迅速かつ確実に対応することができる。また、リスク担当者を予め決めておくことで、複数の範囲にまたがったリスクの場合に誰も監視していなかったという事態を防ぐことができる。

＜インプット＞

リスク管理表（リスクの評価結果）

＜手順＞（RBA 手順書 6.5 リスクのコントロール）

| |
|---|
| （1） 研究者等は、「6.4 リスクの評価」で行った評価結果により、低減すべきリスク及び（又は）受け入れ可能なリスクを決定し、リスク管理表に記載する。<br>（2） 研究者等は、低減すべきリスクに対して低減策を検討し、リスク管理表に記載し、実行する。 |

（1） 研究者等は、リスク評価結果を参考に、対応の必要性を考える。例えば、＜具体例＞に示すような、発生頻度と影響どちらかに「高または大」がある場合は低減策をたてる。検出が容易であり、しばらく様子を見る場合は、受け入れ可能としてもよい。

（2） 研究者等は、低減策を具体化するために、リスク管理表の「低減策」「低減策を記載する文書」に記載する。

＜アウトプット＞

リスク管理表又は該当する計画書等（低減策）

＜具体例＞

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

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

臨床試験における QMS の実装に向けた実践的な取り組み～ケーススタディを用いた品質管理ツールの現場での活用事例～,日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会,2018 年 7 月より引用一部改変

＜注意点＞

- リスクの低減策はリスクの重要性に見合ったものとし、リスクが受け入れ可能なレベルになるよう、プロセス管理を重視した低減策を検討する。
- 完全に取り除くことができないリスクがあることに留意し、低減策を講じた後に残ったリスクが受け入れ可能か決定する。受け入れ可能か決定するにあたり、リスク管理表の「影響（重大性)」「頻度」「検出性」「優先度」「低減策実施後の残存リスク」を使用して評価することも可能である。
- リスク低減策を行った上で尚、受け入れ可能でないリスクについては、実施中のリスクレビュー等で継続したリスク状況確認を実施する。また、受け入れ可能なレベルに低減したリスクについても、リスクレベルが上昇していないか（対策が有効でその有効性が維持されているか）を継続的に監視する必要がある。

## 5.6 ステップ 5:リスクコミュニケーション （RBA 手順書 p4）

＜実施時期＞

研究の準備段階（ステップ 0 開始時点）～研究の終了

＜目的＞

研究の実施期間中におけるリスクレビュー及び継続的な改善を促進するため、品質マネジメント活動に係る関係者及び当該活動により影響を受ける者に対し、品質マネジメントの内容を伝達、共有することを目的とする。

＜ポイント＞

各担当者で履行する品質マネジメント活動を文書化し、適切に伝達・共有する。

＜インプット＞

・各プロセスにおいて検討された品質マネジメントに係る活動の計画
・実施された品質マネジメント活動の結果

＜手順＞（RBA 手順書 6.6 リスクコミュニケーション）

| |
|---|
| （1） 研究責任者は、研究実施中におけるリスクレビュー及び継続的な改善を促進するため、リスク管理表が研究者等に共有されていることを確認する。 |

（1） 研究責任者は、コミュニケーションをとる文書として、リスクの一元管理が可能な「リスク管理表」を使用することができる。リスクコミュニケーションはステップ 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。
尚、リスクコミュニケーションは品質マネジメント活動の一環であり、リスクコミュニケーションの結果もまた他の品質マネジメント活動のインプットになり得ることから、その記録としてコミュニケーションログ（会議録、メール配信記録等）を作成することは重要である。

＜アウトプット＞

・ リスク管理表（品質マネジメント活動に関連する本研究の各種文書（作成・更新））
・ コミュニケーションログ

**＜具体例＞**

A）共有すべき文書

| 文書名 | 目的 | 頻度 | 共有先 | 書式・媒体 | 発信者 |
|---|---|---|---|---|---|
| リスク管理表 | 品質管理方法の共有<br>リスクレビュー結果の共有 | 随時 | 研究に携わる者 | 文書・Email | 研究責任者 |
| 重篤な有害事象報告書 | 安全性情報の共有、注意喚起 | 報告受領後14日以内 | 研究に携わる者<br>実施医療機関 | 安全性情報共有システム | 安全性情報担当者 |
| … | | | | | |

※報告毎に共有する際の条件を設定することも考え得る

B）会議体

| 会議体 | 目的 | 参加対象 | 頻度 | 主催者 |
|---|---|---|---|---|
| リスクレビュー会議 | リスクの評価<br>リスクマネジメントプロセスの見直し | 研究に携わる者 | 月1回及び必要時 | 研究責任者 |
| … | | | | |

**＜注意点＞**

・ 研究の特性や関係者の役割及び責任者並びに研究への関与の程度を考慮し、情報の伝達漏れや伝達の遅延を防ぐとともに、不要な情報が多く伝達されることが無いよう、どの情報を誰にどのような手段で伝達するかを定める必要がある。

## 5.7 ステップ 6:リスクレビュー（RBA 手順書 p4）

**＜実施時期＞**

研究の開始～研究の終了

**＜目的＞**

リスクコントロール手段の有効性及び妥当性が維持されていることを確認することを目的とする。

**＜ポイント＞**

リスクレビューは、品質マネジメントシステム全体を見直すものである。新たなリスクの発生の有無もあわせて関係者で最新の知識及び経験を踏まえて、定期的にリスクレビューすることが重要になる。

**＜インプット＞**

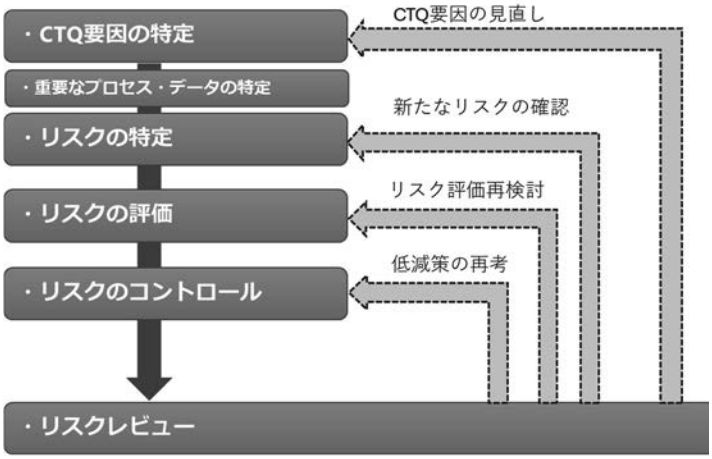
・ リスク管理表
・ 低減策を実行した結果を示した文書、表等

**＜手順＞（RBA 手順書 6.7 リスクレビュー）**

（1） 研究者等は、リスク管理表に記載されたリスクが問題になっていないか、低減策が実行されているか、新たなリスクが発生していないかを定期的にレビューする。
（2） リスクレビューにより、予期しない問題があった場合、研究者等は、その原因の追求と対策を早急に講じる等、必要に応じて「6.1 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）を実行する。その際、必要に応じて手順書及び文書の修正・追記の対応を行う。
（3） 研究者等は、レビュー結果をリスク管理表に記載する。

（1） 前回より優先度が上がっている場合、研究者等は、新たな対応策を考え実行する。また、研究開始前に想定していなかった新たなリスクが発生していないかを確認する。
（2） 研究者等は、上記の問題が再度起こらないよう、新たなリスクとして、「リスク管理表」に追記し、CAPA としての対策を記載する。
症例報告書からの抽出データをレビューする場合、リスクがコントロールできているかどうかの数値の許容範囲を予め定義しておくことを推奨する。例えば、登録数に対する登録基準違反の症例数の許容範囲を●%以下と設定した場合、定期的なレビューで登録基準違反の割合を確認し、許容範囲以内、または上昇傾向にない場合はコントロールできていると判断する。許容範囲を超えている場合は、低減策を変更するか、徹底して実行する。
手順書や文書への修正・追記を行った場合は、関係者への周知や必要な手続きを実施する。

（３） 研究者等は、レビュー結果をリスク管理表の「重大なイシューかどうか（CAPA 実行が必要か)」「原因」「対応策」「新たなリスクの発生の有無」に記載する。




●想定した通りに進んでいる場合
⇒定期的にレビューを繰り返すのみ

●イシュー発生状況から CTQ 要因レベルで見直しが必要と判断した場合
⇒CTQ 要因を再考する

●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の特定を行う

●リスク想定以上に頻発している場合
⇒リスクの評価を見直す

●リスクコントロール策がうまくはたらいていない場合
⇒リスクのコントロールを見直す

＜アウトプット＞
リスク管理表又は該当する計画書（レビュー結果）

**＜具体例＞**
【重大な不適合とは？】
研究計画、実施および報告段階において生じた、以下の事項に著しく影響を及ぼすと考えられる研究計画書および手順書、倫理指針を含む法規制からの逸脱

- 研究対象者の保護（人権、安全および福祉）
- 研究結果の信頼性

（例示）

- 倫理審査委員会で承認を受けた医療機関以外での研究実施
- 文書同意を取得せずに研究を開始
- 繰り返し行われた不適格である者の組入れ
- 誤って他の研究に用いる医薬品等を研究対象者に投与
- 盲検性の保持が疑われる事例
- データまたは記録・文書の捏造、虚偽の報告

・ 未知死亡副作用症例についての規制当局への報告漏れ
・ 総括報告書における重大または広範な誤り

**＜注意点＞**

・ 研究の実施において、倫理指針、研究計画書等から逸脱が生じた場合には、逸脱（問題）の大きさに拘わらず、原因を分析し、再発防止措置を講じることが必要であるが、重大な影響を及ぼす不適合に対しては、組織として取り組むための体制・プロセスが必要である。（重大な不適合については、具体例を参照）

## 5.8 ステップ 7:リスク報告（RBA 手順書 p4）

**＜実施時期＞**

研究の終了後

**＜目的＞**

研究を通じて研究対象者の安全性がどのように保証され、データの品質がどのように維持されたかを示すことを目的とする。

**＜ポイント＞**

実施した定期的なリスクレビューのうち、研究対象者の安全性及び研究結果の信頼性に影響を与える可能性のある重要な逸脱やその原因の特定と講じた対応策等を要約することとなるため、関係者とコミュニケーションをとり、報告に必要な内容が網羅されるよう、リスクレビュー結果をまとめておくとよい。

**＜インプット＞**

リスク管理表又は該当する計画書（レビュー結果）

**＜手順＞（RBA 手順書 6.8 リスク報告）**

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

（1） リスクレビューの結果、研究対象者の保護又は結果に影響する重大な内容が報告された場合、研究責任者は、必要に応じて適切な文書にて報告をする。

**＜アウトプット＞**

リスク報告を記載した文書

**＜注意点＞**

・ リスク報告には、重要ではない詳細な情報や軽微な問題の詳細を含めないようにする。

## 6.参考文献


1) 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）
https://www.mhlw.go.jp/content/000757566.pdf
2) 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス（令和 3 年 4 月 16 日）
https://www.mhlw.go.jp/content/000769923.pdf
3) 「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について
令和元年 7 月 5 日 薬生薬審発 0705 第 3 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
https://www.pmda.go.jp/files/000230974.pdf
4) ICH E6（R3）：Guideline for Good Clinical Practice (Principles and Annex 1)
https://www.pmda.go.jp/files/000277728.pdf
5) 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
6) 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
7) 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
8) 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
9) 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
10) 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
11) 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

12) 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

13) 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

14) Risk-Based Quality Management: Quality Tolerance Limits and Risk Reporting
TransCelerate BioPharma Inc.
https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2017/09/Risk-Based-Quality-Managment.pdf

15) 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/

16) Risk Based Monitoring Solutions
TransCelerate BioPharma Inc.
https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/risk-based-monitoring-solutions/

17) Risk Assessment and Categorization Tool (RACT) Template
TransCelerate BioPharma Inc.
https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/risk-based-monitoring-solutions/

18) Risk-Based Monitoring Toolbox
European Clinical Research Infrastructure Network
https://ecrin.org/tools/risk-based-monitoring-toolbox

19) 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/

20) 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

21) 治験 PM/QMS ポケット資料集

22) ISO9001 品質マネジメントシステム入門

23) 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

24) 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

25) 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 30 日 | 新規作成 |
| 2.0 版 | 2024 年 2 月 13 日 | 重要なプロセス、データに関する記載の見直し／説明書全体の記載整備 |
| 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 |

**医療技術実用化総合促進事業「RBA実装に係る取組み」**
**WG1 試験種別に応じたRBAプロセスの検討**
**令和7（2025）年度成果物**

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

**2026年2月16日作成**

当様式集は、”RBA実装に係る取組み”成果物「アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書」に紐づく様式として作成しております。
本様式の具体的な活用方法については、下記成果物をご確認ください。
・アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書（治験／特定臨床研究／その他臨床研究）
・Risk Based Approach 実施のための説明書（治験／特定臨床研究／その他臨床研究）
・RBA教育研修講義用資料
**実施施設、研究支援部門の方針に応じて、適宜カスタマイズして使用ください。**

# IQRMPテンプレート

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

# CTQ要因　重要なプロセス・データー覧

**CTQ要因／重要なプロセス及びデーター覧**

作成日 20XX/XX/XX

| CTQ要因 | 重要なプロセス | 重要なデータ | 特定した根拠 |
|---|---|---|---|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

記載例：

**CTQ要因／重要なプロセス及びデーター覧**

作成日 20XX/XX/XX

| CTQ要因 | 重要なプロセス | 重要なデータ | 特定した根拠 |
|---|---|---|---|
| 併用禁止薬の使用 | 併用禁止薬Xを使用し、治験を中止する | | 特定の併用禁止薬Xの使用について治験中止を伴う重大なイベントと考えており、設定した。 |
| 緊急時同意 | 本人同意が困難な場合、代諾者同意を得たのち、本人の意識回復後に改めて同意取得を行う。 | 代諾者同意を含む同意取得文書／同意取得日 | 急性期疾患を対象とする試験であり、緊急救命下の同意取得がほぼ前提となるため設定した。 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

# リスク管理表

リスクの特定

| リスク管理表 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CTQ要因 | 重要なプロセス | 重要なデータ | リスクNo. | リスクの特定 |
| | | | | 特定したリスク |
| | | | 1-1 | |
| | | | 1-2 | |
| | | | | |

リスクの評価

| CTQ要因 | 重要なプロセス | 重要なデータ | リスクNo. | リスクの評価 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 影響（重大性） | 頻度 | 検出性 | 優先度 |
| | | | 1-1 | | | | 0 |
| | | | 1-2 | | | | 0 |
| | | | | | | | 0 |

リスクコントロール

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

リスクレビュー

| CTQ要因 | 重要なプロセス | 重要なデータ | リスクNo. | リスクレビューの結果 | | | | 20XX/XX/XX |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 閾値を超えたかどうか | 重大なイシューかどうか（CAPA実行が必要か） | 原因 | 対応策 | 新たなリスクの発生の有無 |
| | | | 1-1 | | | | | |
| | | | 1-2 | | | | | |
| | | | | | | | | |

# リスク管理表（記載例）

リスクの特定

| リスク管理表 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CTQ要因 | 重要なプロセス | 重要なデータ | リスクNo. | リスクの特定 |
| | | | | 特定したリスク |
| | | | 1-1 | 併用禁止薬Xとそれ以外の併用禁止薬の取り扱いの違いについて、施設関係者が十分に理解しておらず、併用禁止薬の使用について誤ったアプローチが行われ、試験結果に影響する。 |
| | | | | |
| | | | … | |

リスクの評価

| CTQ要因 | 重要なプロセス | 重要なデータ | リスクNo. | リスクの評価 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 影響（重大性） | 頻度 | 検出性 | 優先度 |
| | | | 1-1 | 3 | 2 | 1 | 6 |
| | | | | | | | |
| | | | … | | | | |

リスクコントロール

| CTQ要因 | 重要なプロセス | 重要なデータ | リスクNo. | リスクコントロール | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 低減策 | 低減策を記載する文書 | リスク責任者 | リスク対応者 | 頻度 | 検出性 | 優先度 | 低減策実施後の残存リスク | Risk Indicator | 閾値 | 設定根拠 | 閾値を超えた場合の対応方法 |
| | | | 1-1 | 併用禁止薬の詳細な取り扱いに関する文書を作成し治験実施計画書もしくは治験概要書の別紙とする。 | 治験実施計画書<br>治験薬概要書 | 治験責任医師 | 治験責任医師<br>モニタリング担当者 | 1 | 1 | 3 | 許容できる | 併用禁止薬 | 5回／施設 | 本治療上で併用禁止薬が投与されることは多いと考えている。<br>併用禁止薬が正しいプロセスで使用されているか、確認の契機として設定した。 | オンサイトモニタリングを実施し、使用経緯詳細を確認する |
| | | | | | | | | | | 0 | | | | | |
| | | | … | | | | | | | 0 | | | | | |

リスクレビュー

| CTQ要因 | 重要なプロセス | 重要なデータ | リスクNo. | リスクレビューの結果 | | | | 20XX/XX/XX |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 閾値を超えたかどうか | 重大なイシューかどうか（CAPA実行が必要か） | 原因 | 対応策 | 新たなリスクの発生の有無 |
| | | | 1-1 | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | … | | | | | |

# QTL定義書

**QTL定義書**

作成日 20XX/XX/XX

| パラメータ | 定義 | 設定理由 | 限界値 | 限界値の理由 | Secondary limits |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

## 記載例

**QTL定義書**

作成日 20XX/XX/XX

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

# Issue Tracking Log

**Issue Tracking Log**

| # | Issueの特定 ～ 重要度評価 | | | | | | | | | | 根本原因分析 ～ CAPAの計画 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | CtQ | 重要度分類 | 判断理由 | 氏名 | 承認日 | |
| 1 | ○○○○ | 20XX/XX/XX | 20XX/XX/XX | SiteAで選択基準違反があった。 | XXXXX | yes | 重要 | XXXXX | ●●●● | 20XX/XX/XX | ・・・ |
| 2 | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | |

| # | 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 |
| 1 | ○○○○ | 20XX/XX/XX | 要 | 選択基準について誤った理解をしていた。 | 治験実施計画書のトレーニングを行う。 | 20XX/XX/XX | ●●●● | 20XX/XX/XX | 完了 | 20XX/XX/XX | ●●●● |
| 2 | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | |

# プロジェクトメンバーリスト

**メンバーリスト**

作成日 20XX/XX/XX
更新日 20XX/XX/XX

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

# 論文TFL（※）

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

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

TFL：Table,Figure,Listing

令和７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」
WG2: グローバルの動向を見据えたリスク評価基準の検討

# 臨床研究の品質に影響を及ぼす

# 臨床研究リスク事例集

## 第３版

# 目　次

１．本資料の目的と作成・改定の経緯 ..... 3
２．本資料の考慮事項（利用上の注意） ..... 4
　１）旧版の位置づけ ..... 4
　２）今回の改訂 ..... 4
　３）利用上の注意 ..... 4
　４）リスク事例の蓄積・メンテナンス ..... 5
　５）実施体制・実施システムのリスク ..... 5
　６）リスク評価について ..... 5
３．ＣＴＱ要因カテゴリー、ＣＴＱ要因候補 ..... 6
４．リスク評価事例 ..... 7

## １．本資料の目的と作成・改定の経緯

令和 3 年度（2021 年）に本資料は、TransCelerate RACT や JMACCT リスク評価表を参考に、国内アカデミアでの利用を想定した「リスク評価表見本」として作成されました。

その後の利用状況調査により、本資料は臨床試験 QMS における RBA 実装の場面で、主に臨床試験の品質に係るリスクの事例集として、リスク洗い出しの参考資料に用いられていることが明らかになりました。一方、リスクの評価・管理は WG1 のリスク管理表や各拠点独自の様式で行われており、リスク評価表見本とリスク管理表の両者の位置づけや使い分けを明確にしてほしいとの要望も寄せられていました。

このような状況から、令和 5 年度（2023 年）の WG2 活動として、本資料をその使用実態に即した「臨床研究リスク事例集」と改称し、WG1・WG3 の成果物との整合を図りながら改訂しました。主な見直し点は、治験、特定臨床研究、指針下研究の各レベルにおけるリスクを、臨床研究固有のリスクと実施体制・システムのリスクに整理し、分類を WG1 のリスク管理表に可能な限り合わせたリスク事例集とした点です。

令和 7 年度には、ICH E6(R3)が Step4 に到達し、GCP リノベーションが本格化する中で、臨床試験の品質に係るリスクについては、臨床試験の目的に応じて、CTQ 要因をまず特定し、CTQ 要因を脅かすリスクを中心に考える流れが重視されるようなりました。このような流れに沿って、本資料も、CTTI が提唱している CTQ 要因のカテゴリーに照らして、リスク事例を分類する対応を行いました。そして、旧版では、治験、特定臨床研究、指針下研究というレベルでリスク事例を分けていましたが、CTQ の観点では、試験の目的から CTQ 要因やそれに影響するリスクを考えるため、試験のレベルで区分することは不要と考え、レベル分けを撤廃し単一の取扱いとしました。

本資料の利用に際して注意して頂きたいのは、取り扱ったリスク事例は、旧版のものを見直し利用しており、本来あるべき流れである「CTQ 要因の特定からこれを脅かすリスクを特定し評価する」というアプローチから特定されたものではありません。このため、CTQ 要因とリスクの関係などに違和感のある部分があるかもしれません。WG2 では、今後、CTQ 要因を中心に据えた RBA の新たなフレームワークで集積されたリスク事例を用いて本資料をアップデートしていくことを検討しています。

本資料は随時更新されるべき文書（Living Document）であり、皆さんご自身の手で、自らの組織で収集された臨床研究のリスク事例も織り込み、自由に改良・最適化してご利用いただければと考えています。また、本資料は、CTQ 要因やそれを脅かすリスクの定型的な確認表（チェックリスト）を意図したものではありません。ICH E8(R1)「臨床試験の一般指針」でも述べられているとおり、臨床試験個々の目的に応じて、CTQ 要因もそれを脅かすリスクも異なるので、網羅的に画一的な視点で本資料のリスク事例を点検するようなことは避けるようにして下さい。

2026 年 2 月
令和 7 年医療技術実用化総合促進事業
Risk-based approach 実装に係る取組み WG2
Email: rba-wg2-jim@ml.chiba-u.jp

## ２．本資料の考慮事項（利用上の注意）

### １）旧版の位置づけ

本資料の旧版では、本事成果物『Risk Based Approach 研修テキスト』第２版で説明されている RBA プロセス（７つのステップ）のステップ２（リスクの特定）の参考資料として公開されました。WG2 では、RBA プロセスにおいて次のような利用もできると考えていました。

【ステップ１：重要なプロセス及びデータの特定】リスク事例を分析することにより、品質に影響を及ぼす重要なプロセス及びデータの特定の参考資料

【ステップ２：リスクの特定】リスクの洗い出しにおいて、具体的にどのようなリスクを洗い出すかの参考資料

【ステップ３：リスクの評価】洗い出されたリスクに対して、リスクレベルの概要を把握するための参考資料

これらは、それぞれの臨床研究（試験）に固有のリスクに関するプロセスです。

一方、臨床研究の実施体制を整備中、QMS を導入中あるいは改善中、臨床研究の管理システム、支援システムを導入中といった臨床研究実施医療機関では、個々の臨床研究、臨床試験のリスクとしてではなく、その医療機関共通のリスクとして管理すべき事項も考えられます。これらについては、本来の臨床研究のリスクの特定、評価のプロセスには含まれないものですが、リスク管理の側面からは重要な事項であるため、「実施体制・実施システムのリスク」として、臨床研究（試験）に固有のリスクとは別項目にとしてまとめていました。

### ２）今回の改訂

GCP リノベーション[ICH E6(R3) Step4、ICH E8(R1) Step5]において、RBA は、CTQ 要因に焦点を当てた Quality by Design が示されました。これに伴い臨床試験の品質に係るリスクの特定のプロセスも、まず CTQ 要因を特定し、次にその CTQ 要因を脅かす重要なデータ・プロセス及びリスクを特定し、対応策を検討するという流れに大きく変わりました。

今回、本資料のリスクを CTTI の CTQ 要因のカテゴリー（CTTI: EXPLORING THE CRITICAL TO QUALITY (CTQ) FACTORS、https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/teach-others-about-qbd/exploring-the-critical-to-quality-ctq-factors/）に沿って分類し直してみました。

### ３）利用上の注意

本資料での CTQ 要因とリスクの取扱いは、先の通り CTTI のカテゴリーと CTQ 要因に影響を及ぼす要素を参考に WG2 メンバーで旧版のリスク事例を見直したものです。本来あるべき姿の QbD の流れ（臨床試験の目的・estimand の明確化➡CTQ 要因の特定➡CTQ 要因に影響を及ぼす重要なデータ・プロセスの特定➡CTQ 要因に影響を及ぼすリスクの特定➡リスクの最小化策➡試験デザイン・プロセスへの反映）に沿って得られたリスクではないことに留意願います。リスク事例は、CTQ 要因から特定されたものではなく、TransCerelate RACT などを参考に検討したものを利用しています。

臨床研究毎に、CTQ 要因の特定、CTQ 要因に影響を及ぼす［重要なプロセス及びデータの特定、リスクの特定、リスクの評価］は、臨床研究の開始時だけでなく、その都度、関係者で、しっかりと話し合い検討する必要があります。臨床研究のリスクを網羅的に全て事例として掲げることは無意味であり、不可能です。臨床研究のデザイン、利用されるコンピュータシステムの進化、医療のモダリティーチェンジなどにより、臨床研究の品質に係るリスクは試験ごとに異なり、また常に変化

しています。

一部の方から、本資料をリスクの特定ためのチェックリストにできるのではという声を頂きましたが、上記のような理由から、定型的なチェックリストとして使用すると、本文書に記載されていないリスクを見落とす、変化していくリスクの特性を誤って捉える、研究目的に照らして検討不要なリスクまで網羅的に検討してしまうなどの危険性があります。そのため本資料は、リスクを考える時の参考資料としてご利用下さい。

### ４）リスク事例の蓄積・メンテナンス

臨床研究を実施していく中で蓄積されていくリスク事例は、リスクに関する経験の共有、リスクパターンの識別、リスクの本質理解（リスクが発生した背後にある要因やプロセスの理解)、教育と訓練（リスク管理や品質管理のスキルの向上）に有益であると考えています。しかしながら、本文書を頻繁に改定することや、臨床研究実施医療機関からタイムリーにリスク事例を収集することは、現時点では残念ながら困難です。そのため、このような取り組みは、臨床研究実施医療機関各々の組織内で進めて頂くことが肝要だと考えられます。

今後、このようなリスク事例の収集と活用に関連し、各機関が共有できるリスク事例や、実際に臨床研究の品質に影響を及ぼした重要なインシデント事例などを共有するデータベースの構築や、人工知能（Ai）を用いてリスク予測・評価をより効率的に行うような取り組みも期待されます。

### ５）実施体制・実施システムのリスク

実施体制・実施システムのリスクは、その臨床研究実施機関で行われる臨床研究全般に影響を及ぼす危険性があるため、臨床研究の QMS とは別に組織的な QRM（Quality Risk Management）を設けて定期的にレビューする必要性があると考えられます。本資料では、このようなリスクについては事例として扱いませんでした。

一方、多施設共同研究などの場合には、研究に参加する研究実施機関ごとに、その研究計画に応じた実施体制・実施システムのリスクを特定し、評価する必要のある場合があります。また、研究のデザインや研究薬によっては、通常の実施体制・実施システムを超えるリスクが生じることも考えられます。そのような検討の際の参考となるよう、これらに関するリスク事例を、試験固有のリスク事例の一部として、「実施体制・実施システムのリスク」に係るものとしてグレーアウトして掲げています。

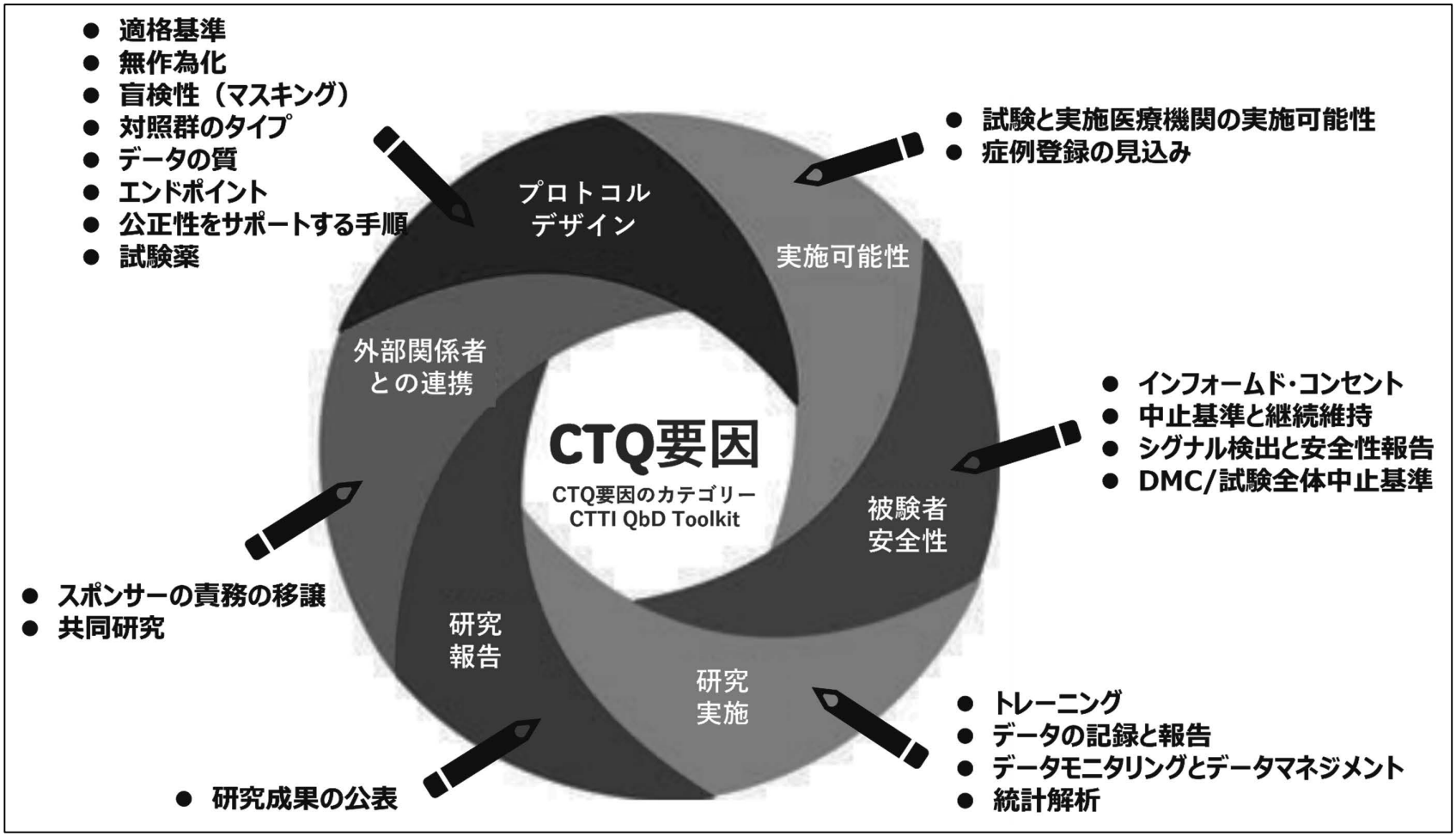
### ６）リスク評価について

**本文書に掲載しているリスク事例のリスクの高・中・低は、厳密なリスクスコアを算定して評価したものではありません。事例として挙げたリスクの重大性、発生頻度、検出性を、本事例集の作成にあたった WG2 メンバーの経験に基づき定性的に判断し、参考として提示しています。**

実際にリスクの特定を行い、スコア化を行うと、利用者が経験的に意識している優先順位と、スコアによる優先順位順が大きく乖離するような場合もあります。この調整は利用者による経験や知識の集積によって補正する必要があります。海外の事例として、リスク対応の優先順位付けをスコア化ではなく、特定されたリスクをチームで分析・議論して定性的に行う方法、過去のリスク事例などを蓄積した大量なデータを基に評価の精度やスピードを高める方法など、多様なリスク評価のアプローチが実行されています。また、CTQ 要因に影響を及ぼすリスクは、重要度の評価や絞り込みを含めて考えられ、特定されているという見方もあります。

小さな組織や、医師主導試験以外のリソースが十分ではない研究では、迅速にリスク分析を行うため、複雑なスコア化ではなく定性的な方法を用い、負担を軽減しつつ迅速に対応していくことも考えられます。リスクの評価方法は、今後も継続すべき検討課題の一つになると考えています。

## ３．ＣＴＱ要因カテゴリー、ＣＴＱ要因候補




CTTI: EXPLORING THE CRITICAL TO QUALITY (CTQ) FACTORS
https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/teach-others-about-qbd/exploring-the-critical-to-quality-ctq-factors/

**注：原文から日本語への翻訳は、直訳に近い形で WG2 において行っています。**

**ここに掲げられた CTQ 要因のカテゴリー、CTQ 要因候補は、CTTI でも注釈されているとおり、あくまで事例であり、すべての CTQ 要因が挙げられているものではありません。**

## ４．リスク評価事例

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 1 | 被験者の安全性／インフォームド・コンセント | パンデミック/ディザスター | 予期できぬ感染症/災害などへの対応が考慮されているか？<br><br>感染拡大防止等の理由により対面で同意取得できない場合/同意書原本の保管が不可能な場合のリスクを考慮 | 予期できぬ感染症/災害などへの対応を考慮した同意取得の手順が規定されていない | | 予期できぬ感染症/災害などへの対応を考慮した同意取得の手順の規定がある |
| 2 | 被験者の安全性／インフォームド・コンセント | 対象集団 | 当該対象集団は社会的弱者（子供、入院患者、精神疾患など）か？<br><br>同意に関する問題を考慮 | 小児、老年、精神的問題などを抱える被験者、生命を脅かす急性疾患患者などが対象となる | | 小児、老年、精神的問題などを抱える被験者、生命を脅かす急性疾患患者などは対象に含まれない |
| 3 | 被験者の安全性／インフォームド・コンセント | 撤回 | 同意の撤回が発生する可能性が高いか？<br><br>被験者に負担の高いプロトコルであるか考慮（観察来院期間、検査項目数、試験期間中の制限事項など） | 長期間の追跡が必要<br>検査項目の数が多い<br>試験期間中の制限事項が多い | | 治験参加期間は短期間（4 週以内）<br>試験期間中の制限項目が少ない |
| 4 | 被験者の安全性／インフォームド・コンセント | 再同意取得 | 追跡調査などで再同意が必要になるか？<br><br>再同意取得不可だった場合のデータの取り扱いについて考慮 | 再同意取得に関する手順等が定められていない。 | | 再同意取得に関する手順等が定められている。 |
| 5 | 被験者の安全性／インフォームド・コンセント | 付随試験 | そのプロトコルでは付随試験があるか？<br><br>複数の同意書を管理する必要性及びそれに付随するリスクを考慮<br>通常、付随試験毎に同意が必要となることの研究者の理解を考慮 | 4 つ以上の付随試験 | 2 つから 3 つの付随試験 | 1 つの付随試験、あるいは付随試験なし |
| 6 | 被験者の安全性／インフォームド・コンセント | 補助者 | 治験責任医師、治験分担医師以外による同意取得への関与はあるか？<br><br>同意の取得は治験責任医師、治験分担医師であることを徹底（プロトコル、同意取得の手順書など） | 同意取得のプロセスにおいて、治験責任/分担医師以外の協力者の関与があり、協力者の教育が不十分である | 同意取得のプロセスにおいて、治験責任/分担医師以外の協力者の関与があり、協力者の教育は十分である | 治験協力者の関与なし |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 7 | 被験者の安全性 | 安全性リスク評価 | MST（Medical Surveillance Team／臨床試験の安全性評価に関わる専門チーム）の長と治験調整医師/研究代表医師は共に何が被験者にとって安全性のリスクであると定めているか？<br><br>MST の安全性リスク判定ルールに従い、治験調整医師/研究代表医師と確認を行うことによって、安全性リスクが特定されることを考慮 | MST 又は MST が存在しない場合、治験調整医師/研究代表医師に挙げられ、発生可能性も高い安全性リスク | MST 又は MST が存在しない場合、治験調整医師/研究代表医師に挙げられた安全性リスク | 特定のリスクも潜在的リスクもない |
| 8 | 被験者の安全性 | 被験薬位置付け | その化合物は既承認薬か？<br><br>安全性の情報が少ない（新規物質の Phase I、Phase IIA など）を考慮 | 被験薬は既承認薬ではない治験薬であり、安全性に関する情報がほとんどない | 被験薬は既承認薬ではない治験薬であるが、先行する臨床試験の情報がある | 被験薬は既承認薬だが、未承認の適応症での治験である |
| 9 | 被験者の安全性 | 標準治療との対比 | そのリスクは標準治療のリスクと比較して高いか、または低いか？ | 標準治療より著しく高い<br>その国の規制当局によって承認されていないものの試験などであるが、広範な化合物/薬剤クラスデータまたは前臨床および臨床エビデンスがある場合は、高リスクとはならない場合がある | 標準治療のリスクより幾分か高い<br>その国の規制当局により認可されているもので、新適応症に対する使用、実質的な投与方法の変更、もしくは相互作用が疑われる組み合わせでの使用など | 標準治療のリスクより高くない<br>その国の規制当局から承認された適応症の範囲、投与量と形態、または実際に確立され公知の根拠によってサポートされた適応外使用 |
| 10 | 被験者の安全性 | 被験薬の薬剤クラス | 化合物/薬剤クラスに重篤な副作用/毒性があるか？特に注目すべき事象は確認されているか？<br><br>（重篤な）有害事象及びエンドポイント（評価項目）についてプロトコル固有の報告要件がないか考慮 | 化合物/薬剤に重篤な副作用/毒性及び規制で指定された、注目すべき有害事象（AESI）がある | 化合物/薬剤に重篤な副作用/毒性または AESI がある | 化合物/薬剤に重篤な副作用/毒性、AESI のどちらもない |
| 11 | 被験者の安全性 | 規制当局の指示事項 | 特定の法令・指針等による規制当局との合意事項があるか？<br><br>安全性に関する条件付き承認など、特定の安全性の報告義務や集積報告が求められているか考慮 | 安全性に関し、規制当局の要求事項・合意事項が反映されていない／誤った解釈で反映されている | 安全性に関し、研究スケジュールやプロトコルに規制当局の要求事項・合意事項が反映されている | 安全性に関し、特定の規制当局の要件/指導はない |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 12 | 被験者の安全性 | 相互作用 | その化合物に研究で用いる可能性のある他の薬剤との相互作用があるか？ | 相互作用が重篤な有害事象を生じさせる可能性がある | チトクローム P450 の誘導・阻害に関連する相互作用がある | 問題となる相互作用は報告されていない |
| 13 | 試験デザイン | 試験の相 | 治験の場合、その Phase はどこか？<br><br>試験の相に内在するリスク（既報の安全性情報の量、症例数、試験デザインなど）を考慮 | Phase I-IIA | Phase IIB-IIIB | Phase IV |
| 14 | 試験デザイン | 通常診療との違い | 当該プロトコルは、通常の標準治療を超える、複雑・煩雑または一般的ではない手順が求められているか？<br><br>訪問数、試験期間、診断検査など、対象とする疾患の通常の診療で一般的なことではない点について考慮する。<br>施設と試験参加者への潜在的な影響、例えば、試験参加者は試験の特定の手順を自分自身で、場合によっては自宅で実施する必要があったり、あるいは特定の手順を厳格なタイミングで実施する必要があったりといった事項を考慮 | 多くの一般的ではない複雑・煩雑な手順がある。 | 一般的ではない手順であるが、複雑・煩雑ではない。いくつかの領域では一般的である。<br>一般的な手順だが、多くの手順がある。 | 一般的ではない手順も、複雑・煩雑な手順もない。<br>日誌のような報告ツール（PRO）を使用しない |
| 15 | 試験デザイン/<br>エンドポイント | 薬物動態（ＰＫ）評価 | 当該試験は薬物動態評価のための検体を収集するか？<br><br>収集する場合は収集する時点数を考慮 | 複数の PK 評価（例：時刻測定と記録を必要とする）や複雑な投与方法（例：複数の対照薬がある）<br>PK 採血と投与の時間差が厳密かつ僅少 | 単純な PK 評価：1 日 1 測定。1 つの対照薬。規定来院時のみ。 | PK 評価なし |
| 16 | 試験デザイン/<br>エンドポイント | 試験、検査の複雑性 | 複雑性・煩雑性により試験参加者の負担が増加するか？<br><br>不遵守や同意撤回の可能性を考慮 | 試験参加者は MRI や生検など異なる検査のために複数の施設に来院しなければならないか、複数日の滞在を必要とする | 試験中、MRI のような検査のために離れた施設が使用されるか、試験参加者は少なくとも 24 時間滞在を 2 回行うことを必要とする | 通常診療の範囲の定期的な来院のみである |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 17 | 試験デザイン/<br>エンドポイント | イベント判定 | 当該試験において、イベント判定（中央判定等）が必要か？<br><br>判定を必要とする場合、対象イベント数、判定パッケージに含まれる文書量、および判定後の追跡/フォローアップにおける運用の複雑性を考慮 | 複数のイベントタイプについて判定を要する | 一つのイベントタイプについて判定を要する | 外部のイベント判定を必要としない |
| 18 | 試験デザイン | デザイン | 当該プロトコルは標準的な試験デザインから外れる設計か？ | アダプティブデザイン、および/または複雑な試験デザイン（複数群、複数レジメン、盲検方法が混在する設計、コントロール群の設定が複雑なもの、等） | クロスオーバー試験 | 標準的な試験デザイン |
| 19 | 試験デザイン/<br>適格性基準 | 対象疾患重症度 | 当該対象集団の疾患の重症度はどの程度か？<br><br>SAE の可能性、試験参加者リスク、併存疾患の有無、期待される治療効果、病態の複雑さを考慮 | 2 次、3 次治療を受けている試験参加者<br>生命を脅かす疾患を有する対象集団 | | 1 次治療を受けている試験参加者<br>初期段階の疾患を有する対象集団 |
| 20 | 実施可能性/<br>登録見込み | 試験参加者数 | 当該試験で組み入れが想定される試験参加者数はどの程度か？<br><br>施設レベルで登録可能な試験参加者数（事前データに基づく推定）を考慮するとともに、症例数の規模により、実施可能性およびデータ管理・品質の双方に影響が生じうる点に留意する。<br><br>Cf. 対象症例数（サンプルサイズ）が小さい（例えば Phase I）と、許容可能なエラー率が低くなり（1 例のエラーが重大な影響を及ぼす）、対象症例数が大きいと組入れや症例管理の運用不可が増大する可能性がある | *対象症例数が極端に少ない（例：1–50）*<br>*または*<br>*対象症例数が非常に多い（例：3000 例超）数値はあくまで例示であり、統計的な検出力や、安全性上の AESI などを考慮して検討する* | *対象症例数が中規模（例：300-3000）* | *対象症例数が比較的小規模で管理可能な範囲（例：50-300）* |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 21 | 実施可能性/<br>登録見込み | 実施施設数 | 当該試験で想定される実施施設数はどの程度か？<br><br>実施施設数に応じて、モニタリングやデータ収集の運用負荷、ならびに登録管理の複雑性が増大する可能性を考慮する。 | *実施施設数が非常に多い（例：300 施設超）*<br>*数値はあくまで例示であり、モニタリング実施体制、データ収集の仕組み、システムなども考慮して検討する* | *実施施設数が中規模（例：50–300 施設）* | *実施施設数が限定的（例：1–50 施設）* |
| 22 | 試験デザイン/<br>適格基準 | 適格基準 | その適格性基準はどのくらい具体的になっているか？<br>解釈が分かれるような曖昧な表現がないか<br>確定診断の記録の観点から何が必要か？<br><br>要件を文書化できるか、選択・除外基準を確認出来るかを考慮<br>対象集団に基づいた層別を考慮<br>選択・除外用基準範囲として適切なのは、中央測定結果なのか各施設の測定結果なのかを明確にする | 既往歴をもとに多面的な診断をまとめる必要がある | | 既往歴の単一側面からの確認が必要 |
| 23 | 患者の安全性/<br>妊娠 | 妊娠 | 妊娠可能な女性に特別な配慮が必要か？特別な対象集団に必要なその他の配慮はあるか？（パートナーについての記載が必要か？）<br><br>投与量変更や評価方法の違いを考慮 | 妊娠可能な女性が複数の手段で避妊をする必要がある<br>複数の手段が要求されることに関連して遵守のリスク | 妊娠可能な女性が少なくとも1つの手段で避妊をする必要がある | プロトコル上、妊娠可能な女性に対して特別な配慮を必要としない |
| 24 | 実施可能性/スクリーニング | 再スクリーニング | 被験者が全ての適格性基準を満たさない場合に、再スクリーニングを許容するか？<br><br>再スクリーニングを許容する状況を考慮<br>再スクリーニングされた被験者を追跡する方法を考慮 | 特定の状況で再スクリーニングが許される<br>再同意や被験者 ID 番号に関する問題を考慮すること | | プロトコルで、再スクリーニングは許容されていない |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 25 | プロトコルデザイン/<br>試験薬 | 用量調節/投与方法 | 用量漸増あるいはパラメータ（例：体重、腎機能、年齢）に基づく用量計算による用量調節が行われるか？<br><br>用量漸増または用量調節のアルゴリズムを考慮 | 複雑な用量調節（例えば、2 つ以上のパラメータを利用する）、あるいは複雑な投与アルゴリズム、複数の薬剤レジメン<br><br>用量調節について、医師裁量が全くない／もしくは裁量が大きすぎる | 単純な用量調節（例えば、1 つの因子のみの利用）、もしくは単純な投与アルゴリズム、少数の薬剤レジメン | 用量調節なし、単一薬剤 |
| 26 | プロトコルデザイン/<br>データの質 | 収集項目 | 主要評価項目、副次評価項目をどのように収集するか？<br>PRO を使う主観的なエンドポイントはあるか？<br>エンドポイントを収集するにあたり、潜在的なバイアスはあるか？<br>エンドポイントの評価に資格やトレーニングが必要か？<br>利用したベンダーに問題があったか？<br><br>第 3 者（例：検査機関、判定委員会）が関連するリスクを考慮<br>ベンダーを利用した経験の有無を考慮<br>機器の校正・較正に必要な条件を考慮 | 臨床評価のみ<br>例えば、治験責任医師（研究責任者）が結節の大きさ、もしくは腫瘍評価を行うなど | 臨床評価に加え、ラボや診断データ（例；ECG）が利用される、あるいは、PRO データのみが利用される | ラボ・診断データのみ |
| 27 | 研究実施/統計解析 | データ欠損 | イベントドリブン試験、アウトカム試験のいずれかの試験に該当するか？<br><br>追跡不能や同意撤回によるデータ欠損の問題を考慮 | イベント判定が複雑・多段階で欠測が試験成立に致命的となる試験 | 追跡調査が必要だが、標準化され比較的管理しやすい試験 | 追跡調査のないイベントドリブン試験 |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 28 | 研究実施/データの記録と報告 | データ管理/システム | データ取得に用いる新規ツール/装置があるか？<br>その新規装置は主要/副次エンドポイントの取得に利用されるか？<br><br>・評価に用いるツール/装置が何か（ePRO、iPad、バイタルサイン測定装置、その他の装置）<br>・装置の使用の複雑さ<br>・トレーニングの必要性<br>・eTMF などの新規技術の使用の有無 | 複雑な使い方のシステム/装置が使われる。その試験では、複数の言語やタイムゾーンが関わっている。 | そのシステム/装置は標準システム/装置に対して比較的新しいものであるが、他のプログラムですでに使用されている。 | システム/装置は使用されない、もしくは標準システム/装置として世界的に共通に使用されている。 |
| 29 | 研究実施/データの記録と報告 | CRF（EDC） | 本データの収集は紙で行われるか、電子的に行われるか？<br>eSource（直接データ入力）を用いて収集するデータはあるか？CRF データは EDC を用いて収集するか？<br>データ収集の特殊な複雑性により、データの完全性を損なうリスクがあるか？<br>転記ミスを減らすための試験固有のプログラムされた論理チェック（エディットチェック）があるか？<br><br>データ収集のための技術（eCRF、ePRO、Central Reading Center/Imaging/Diagnostic data など）の準備を考慮する。 | EDC の使用なし | EDC 使用あり（非標準システム） | EDC の使用あり（標準システム） |
| 30 | 研究実施/データの記録と報告 | PRO | 被験者は ePRO を使用するか、紙の日誌を使用するか？<br><br>その日誌で何を収集するのか（例えば、治験薬投与状況）、主要・副次エンドポイントを裏付けるためにどんなデータを収集するのかを考慮する。<br>紙の日誌情報と CRF の有害事象ページとの整合性確認を考慮する。 | ePRO、日誌を用いて主要、もしくは副次エンドポイントをサポートするデータが収集される | ePRO、日誌を用いて試験薬（服薬状況）の収集がある<br><br>主要、もしくは副次エンドポイントに関与しないデータの収集がある | 日誌の使用なし |
| 31 | 研究実施/データモニタリングとデータマネジメント | データ評価（セントラルレビュー） | データ入力からデータ評価（セントラルレビュー）が可能になるまでにどれくらいの時間がかかるか？<br><br>複数ソースのデータを臨床データベースに統合するために必要な時間を考慮する。 | 治験の症例データベース（バックエンドデータベース）に統合が必要な複数のソースがある。統合の必要なマニュアルソース（例：院内検査データ、PRO データ、etc.）がある | | すべてのデータが遅滞なく評価に利用可能な状態になっている |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 32 | プロトコルデザイン/データの質 | データベースへの統合 | データ転送や統合を必要とする複数のデータシステムを使用するか？<br><br>問題を検出するために、以下のことを考慮する。<br>試験の早期に各ベンダーに<br>・データの品質管理ができるか。<br>・そのデータが継続的にレビュー可能か。 | 複数のシステムの統合が必要 | 比較的少ない規模・数（2-3）のシステムの統合が必要 | 1 つのシステムの統合が必要、あるいは統合の必要なし |
| 33 | 研究実施/データモニタリングとデータマネジメント | 中央モニタリング | データ量が中央モニタリングの実施に影響するか？<br><br>（1 回あたりの）被験者数、施設数、期間を小さくすることで中央モニタリングの実施にどのような影響があるかを考慮すること。 | *5 施設未満、かつ/または 100 症例未満、かつ/あるいは期間が 12 週間未満*<br><br>数値はあくまで例示であり、モニタリング、データ収集の仕組みやシステムなども考慮して検討する | *5-10 施設、100-250 未満の症例、期間が 3 ヶ月から 1 年*<br><br>数値はあくまで例示であり、モニタリング、データ収集の仕組みやシステムなども考慮して検討する | *10 施設以上、250 症例以上、期間が 1 年以上の*<br><br>数値はあくまで例示であり、モニタリング、データ収集の仕組みやシステムなども考慮して検討する |
| 34 | 被験者安全性/DMC/試験全体中止基準 | 中間解析/DMC | データ固定を複数回行うか？<br><br>・中間解析や DMC レビューを考慮すること。<br>・複数回（データ）固定を行うことは、データ品質の観点からは確かにリスクを減らせることになるが、同時に、より多くのリソースを必要とする可能性があることを考慮すること。 | 複数回のデータ固定がある | | データ固定は 1 回のみである |
| 35 | プロトコルデザイン/試験薬 | 投与方法 | どのような投与方法か<br><br>急性期治療の状況（医療者の監督下）でのみ投与できる治験薬か考慮 | 注射剤の被験者自身による投与がある。<br>経口薬であっても、誤って自己管理により過剰内服/不足のリスクがある。 | 1 日に複数回の経口投与がある<br>投与量やタイミングが不定期 | 急性期の治療としての管理された静注投与や 1 日 1～2 回の定期的な経口投与 |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 36 | プロトコルデザイン/<br>試験薬 | 治験薬の製造 | 対照薬、希釈液を含む試験薬投与に新しい装置が利用される場合を考慮 | 長期/複雑な製造が必要であり、製造会社の選定や製造工程の構築に時間がかかる。<br>（例：分子量の大きな化合物）<br>投与に新しい装置を利用する | | 標準的な製造プロセス投与に新しい装置は必要ないため、製造会社の選定に特別の注意は不要。<br>これまでの設備で対応可能であり、製造のリスクはない。 |
| 37 | プロトコルデザイン/<br>試験薬 | 治験薬の入手 | 治験薬の入手に関するリスクはあるか？<br><br>予算、製造時間などを考慮 | 高額のため、追加の製造が不可能／難しい<br>製造期間と有効期限の関係により試験薬の不足・供給遅延する可能性がある。 | 中程度の費用 | 安価<br>市販薬を使用する |
| 38 | プロトコルデザイン/<br>対照群のタイプ | 対照薬/背景薬 | 被験薬を除く治験使用薬（対照薬/前投与薬等）はあるか？<br><br>被験薬を除く治験使用薬に特有の安全性を考慮 | 被験薬を除く治験使用薬が必要で安全性に影響がある | 被験薬を除く治験使用薬が必要だが安全性に影響なし | 被験薬を除く治験使用薬なし<br>治験使用薬はあるが、診療上の使用と変わらない。 |
| 39 | プロトコルデザイン/<br>試験治療 | レスキュー治療 | レスキュー治療は許容されているか？<br>レスキュー治療は標準治療か？<br><br>レスキュー治療のアルゴリズムを考慮 | レスキュー治療は許容されていないが診療上は実施される行為である。 | レスキュー治療は許容されていないが、診療上実施されにくい行為である。 | レスキュー治療は許容されている。 |
| 40 | プロトコルデザイン/<br>試験薬 | 治験薬/試験薬の<br>中断や再開 | 中断/再開は許容されているか？<br><br>中断、再開の許容により被験者の安全性へ影響があるか考慮 | プロトコルに中断、再開時の基準および/または手順が存在しない<br>診療上の基準や手順と乖離がある。 | 中断/再開の基準や手順が多かったり複雑である<br>中断/再開の基準に「研究者の判断」が含まれている | プロトコルに中断、再開時の基準および手順等が規定されている |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 41 | プロトコルデザイン/試験薬 | 試験薬の希釈液/資材 | 特殊な希釈液または資材が投与に必要か？<br><br>希釈液の提供方法について考慮<br>（希釈液は施設で調達するか、もしくは提供されるか）<br>フィルターや投与バッグ等の資材の（提供）規定について考慮<br>施設での治験薬の調製に関わるリスクを考慮 | 希釈液が必要だが提供されず、世界的に均等に入手が可能ではない | 希釈液が必要だが提供されない。ただし、世界的に共通に使用され、簡単に入手が可能。 | 希釈液を必要としない |
| 42 | プロトコルデザイン/試験薬 | 試験薬の使用期限 | 化合物の使用期限があるか？<br>その期限により、治験期間中に治験薬の交換が必要になるか？<br>対照薬のある場合、使用期限は治験薬と揃っているか？<br><br>化合物、対照薬、希釈液、被験薬と併せて提供する併用薬などすべての使用期限について考慮<br>交換等が必要になる場合、その頻度、方法を考慮<br>交換の方法による盲検性の破綻につながるリスクも考慮 | 使用期限があり、試験期間中に少なくとも１回以上の治験薬などの交換が発生し、盲検化が必要である。<br>研究期間に比べて有効期限が短く、期限切れが公布されるリスクがある。 | 使用期限があり、試験期間中に少なくとも１回以上の治験薬などの交換が発生するが、盲検ではない | 使用期限がない、試験期間中の治験薬などの交換は不要である。<br>試験期間以上の有効期限があり、期限切れの懸念がない。 |
| 43 | プロトコルデザイン/試験薬 | 試験薬の調整・取り扱い | 調製や取り扱いに複雑さはあるか？ | 無菌/滅菌製品<br>試験薬が麻薬や抗精神病薬など特別な管理が必要 | 温度管理が必要 | 標準的な処方（例えば、錠剤、液剤、室温/常温で安定）<br>特別な操作は不要 |
| 44 | プロトコルデザイン／試験薬 | 治験薬の品質管理 | 輸送と保管について、温度、光、湿度の制限があるか？<br>化合物は輸送中に冷蔵する必要があるか？<br>制限を確実に遵守するための手順が文書化されているか？<br><br>輸送中の保管および/または治験薬の再溶解に関する条件を考慮<br>薬剤を準備し、被験者に投薬するまでの時間の制限を考慮 | 再溶解、保管や投与時期に関して多くの制限がある | 再溶解から投与までの時間制限がある。 | 再溶解、保管や投与時期に関して特別な制限はない |
| 45 | 研究実施／試験と実施医療機関の実施可能性 | 治験薬の確保 | 拠点施設/倉庫や施設内の治験薬供給は対象募集（数量、期間など）に足りるか？<br>目標症例数に対して薬剤数が柔軟性があるか？<br><br>拠点施設/倉庫/施設レベルで余剰を考慮 | 対象募集（数量、期間など）に照らし、治験薬の十分な余剰保管がなく、追加供給が望めない | 対象募集（数量、期間など）に照らし治験薬について、余剰保管はないが、追加供給計画がある | 対象募集（数量、期間など）に照らし治験薬について、十分な余剰保管がある |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 46 | プロトコルデザイン<br>／試験薬 | 治験薬の識別 | 一施設で同一の薬剤を使用する複数の試験があるか？<br><br>試験毎の治験使用薬等を明確に識別する方法を考慮 | 当該治験薬と同一の薬剤を使用する試験が複数あり、同じ場所に保管されている。 | | 当該治験薬と同一の薬剤を使用する試験があるが、ラベル等により明確に識別できる/施設内の別場所に保管されている等、適切な管理がなされている。 |
| 47 | プロトコルデザイン<br>／試験薬 | 治験薬の管理 | 記録の保管 | | | 記録の紛失<br>使用記録・交付記録の不備 |
| 48 | プロトコルデザイン/<br>盲検性 | レスキュー治療 | レスキュー治療の際に盲検化が担保されるか？ | 標準治療ではないレスキュー治療があり盲検化が必要である | レスキュー治療は標準治療であるが、盲検化の必要がある | レスキュー治療は標準治療であるが、盲検化の必要がない |
| 49 | プロトコルデザイン<br>／盲検性 | 誤投与 | 盲検化を行う場合、誤投与の発生する可能性・リスクの大きさはどの程度か？<br>誤投与が発生した際の手順の規定、文書化がされているか？<br><br>誤投与発生時の手順（逸脱処理・盲検維持）が明確か？<br><br>緊急アンブラインドの基準が定義されているか？<br><br>•キット化の有無<br>•ラベルの複雑さ<br>•複数ボトルの混在 | キット化されていない複数のボトルがある。誤った試験薬の服用に伴うSAE（例：脳卒中）のリスクがある | キット化された試験薬。誤った試験薬の服用に伴う有害事象（例：低血糖）のリスクがある | オープンラベルで誤投与が盲検性に影響しない。投与手順も単純。 |
| 50 | プロトコルデザイン<br>／盲検性 | 割付方法 | どのように盲検の割り当てが管理/作成されるか？<br>•割付リストの管理（アクセス権限、保管方法）<br>•手動割付の場合の二重チェック体制<br>• IVRS/IWRS のバリデーション状況<br>•割付変更時の変更管理 | 治験実施施設の薬剤師が盲検化・割付を行う手順の標準化が不十分 | 手動の薬剤割付（登録センターなど）<br>手順書はあるが人的エラーの可能性が残る | 自動薬剤割付（IVRS/IWRS などの利用）<br>アクセス権限管理とバリデーションが確立 |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 52 | プロトコルデザイン／盲検性 | 盲検性の破綻（研究実施者） | 盲検化された治験薬は施設で調製されるか？<br><br>非盲検薬剤師や非盲検モニターの必要性を考慮<br>•調製手順の複雑さ<br>•非盲検担当者の役割分離<br>•調製場所の動線管理<br>•盲検維持のための教育・訓練 | 施設の薬剤師が盲検化治験薬を調製し、盲検担当者と動線が交差する | | 製造会社から盲検化済みの薬剤を受領し、施設での調製が不要 |
| 53 | プロトコルデザイン／盲検性 | 盲検性の破綻（治験薬） | 盲検性が破られるリスクは何か？<br>•実薬とプラセボの外観差異<br>•オーバーカプセル化の有無<br>•治験期間中の薬剤交換時のリスク<br>•被験者が薬剤を推測し得る要素の有無 | 実薬とプラセボ間で形態に実際の物理的な違いがある。再ランダム化が必要 | オーバーカプセル化された錠剤。被験者は実薬/プラセボの両方を受け取る可能性がある | 同一外観の錠剤。被験者は試験を通じて同じ薬剤を受け取る |
| 54 | プロトコルデザイン／盲検性 | 盲検性の破綻（実薬群／プラセボ群） | 治験薬を介すること以外に、被験者の盲検性が破られる潜在的リスクはあるか？<br>•薬効マーカーとなる検査値の有無<br>•特定薬剤に特徴的な AE の発現可能性<br>•検査機関側の盲検維持手順<br>•結果報告のタイミングと情報制御 | 臨床検査結果や特定の有害事象により、盲検性を破る可能性が高い | | 盲検を破る要素が存在しない |
| 55 | 外部関係者との連携 | 実施体制 | どの程度外部委託をしているか？<br>どういった業務内容を外部に委託しているか？<br>どれくらいの数のベンダーが同じ業務に関わっているか？<br>•ベンダー間のコミュニケーションフロー<br>•再委託の透明性<br>•RACI の明確化<br>•ベンダー数と業務の複雑性 | 同じ業務に複数の（優先契約のない：使用経験のない）ベンダーが関与する。例えば、複数のベンダーが国を跨いだモニタリング業務に関与する。または、再委託がある。 | 異なる業務に複数の（優先契約のある：使用経験のある）ベンダーが関与する。 | 関与するベンダーがない |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 56 | 外部関係者との連携 | 委託先 | ベンダーの経験レベルはどの程度か？<br><br>ベンダーが優先提携先（包括委託契約等に基づくプリファードベンダー）であるかを考慮<br>•治療領域・国別規制の経験<br>•過去の監査指摘<br>•QC/QA 体制の成熟度<br>•デューデリジェンスの実施状況 | 過去に特定のベンダーとの作業をした経験がない。未だデューデリジェンス（委託業務実施についての委託先ベンダーのリスク調査）が実施されていない。 | ベンダーは承認されたパートナーであるが、特定の治療領域あるいはその治験の相に経験がない、もしくは是正措置を講じている。 | ベンダーは優先契約先であり、共同作業手順が確立している |
| 57 | プロトコルデザイン／公平性をサポートする手順 | 検査委託 | 中央検査機関と院内検査機関のどちらが使用されるか？<br>•中央 vs 院内検査の整合性<br>•検体輸送の温度管理<br>•inter-lab variability の管理<br>•検体紛失時の手順 | 院内検査機関のみ<br>施設間で測定値のばらつきが大きい | 中央検査機関のみ、あるいは院内検査機関/中央検査機関の両方を使用するアプローチ<br>院内検査機関データサービスが含まれる | 使用する検査機関は一つ、またはない |
| 58 | プロトコルデザイン／公平性をサポートする手順 | 第三者評価<br>（第三者評価（公的研究機関、実行委員会、運営委員会、判定委員会）を設定する場合） | 評価組織の構成、評価手順、評価に用いる情報の種類および提供方法、評価結果の取り扱い等が明確にされているか？<br><br>試験実施メンバーが含まれていないか？<br><br>評価分野における構成メンバーの経験や評価能力は十分か？ | 第三者評価の手順書が作成されていない<br>試験実施メンバーが含まれている<br>評価分野に対する経験・知識が不足している | | 第三者評価の手順書が作成されている<br>試験実施メンバーが含まれていない<br>評価分野に対する経験・知識が十分にある |
| 59 | プロトコルデザイン／公平性をサポートする手順 | 第三者評価<br>（第三者評価（公的研究機関、実行委員会、運営委員会、判定委員会）を設定しない・できない場合） | 評価方法を標準化するなど、客観性をもった評価ができるか？ | 評価方法方が標準化されておらず、評価者間でブレが生じる | | 評価方法が標準化されており、評価者間のブレが生じない |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 60 | 研究実施／データの記録と報告 | データ収集方法 | データ・ツールやバイオマーカーの複雑性は何か？<br>ツールや検査のバリデーションは適格であるか？<br><br>利用する収集方法を熟知しているか？<br><br>データ収集方法が明確になっているか？<br><br>外部データの場合、データ提供に関する手順・仕様が明確になっているか？<br><br>データ入手先が多岐に亘っていないか？<br>データ入手方法が複雑になっていないか？<br><br>検体に関し、検体収集、検体保管、Visit、輸送、検査手法を考慮 | 複数の未知/比較的新規のデータタイプ（ePRO、LABMISC）を使用。未知の探索的、分析的なバイオマーカーを使用。その試験のために開発された新しいアッセイ方法。<br>当該収集方法は未経験<br>収集方法が不明確<br>データ提供に関する手順・仕様が不明確<br>データ入手先が多岐に亘る<br>データ入手方法が複雑 | 一つの未知/比較的新規のデータタイプ<br>当該収集方法の経験が少ない<br><br>データ入手先は少なく、制御可能 | 旧知のデータタイプ<br>当該収集法を熟知している<br>収集方法が明確<br>データ提供に関する手順・仕様が明確<br>データ入手先は実施医療機関のみ<br>データ入手方法が簡便 |
| 61 | 研究実施／データの記録と報告 | データ収集方法（電子的データ収集） | 使用するシステム・デバイスの品質・信頼性は担保されているか？<br><br>ユーザ管理ができるか？<br><br>ユーザが利用しやすいか？ | 品質管理プロセスやCSV ドキュメントが整備されていない<br>ユーザ管理ができない<br>操作が複雑で、操作ミスが起こりやすい | | 品質管理プロセスやCSV ドキュメントが整備されている<br>ユーザ管理が可能<br>操作が簡便で、操作ミスが起こりにくい |
| 62 | 研究実施／データの記録と報告 | データ収集方法（紙媒体でのデータ収集） | 紛失のない安全なデータ収集方法が利用できるか？<br><br>改ざん等を防止できるか？<br><br>履歴が管理できるか？ | 回収中に紛失の危険性がある<br>改ざん等の防止策が講じられていない<br>修正履歴や問い合わせ履歴が管理できない | | 安全に回収できる<br>改ざん等の防止策が講じられている<br>修正履歴や問い合わせ履歴が管理できる |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 63 | 被験者安全性/インフォームド・コンセント | 同意取得困難性 | 同意説明が理解しやすいか？<br><br>本人同意が取得できるか？<br>本人同意ができない場合の代替手段が確立しているか？<br><br>リモート同意取得の場合、本人確認ができるか？ | 同意説明の内容が難しい<br>本人同意取得が困難<br>代替手段が確立していない<br>本人確認が困難 | | 一般的な手順での同意取得<br>同意説明内容が理解しやすい<br>本人同意取得が容易<br>代替手段が確立している<br>本人確認が容易 |
| 64 | 被験者安全性/インフォームド・コンセント | アセント | 研究対象者に未成年や同意能力が不十分な者が含まれているか？<br>例：小児を対象とした試験 | 研究対象者に未成年や同意能力が不十分な研究対象~~患~~者が含まれる | | 研究対象者に未成年や同意能力が不十分な研究対象者が含まれない |
| 65 | プロトコルデザイン/試験薬 | 治験薬（承認範囲） | 研究に用いる医薬品等は製品か、未承認か？ | 未承認である | 市販品で適応外の使用である<br><br>※市販品であるが適応外、あるいは適応内であっても、特殊な背景の患者(ex. 高齢者、臓器障害合併等）を対象とするため安全性に関するデータが不十分である | 市販品で適応内の使用である<br><br>※市販品であり承認された適応疾患の患者のみを対象とする、あるいは適応外であるが、公表されたエビデンスに基づく使用である |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 66 | プロトコルデザイン/<br>試験薬 | 治験薬（安全性プロファイル） | 臨床研究に用いる医薬品等の有害事象の発生する可能性は高いか？ | 臨床研究に用いる医薬品等の有害事象の発生する可能性が高い、あるいは不明である<br><br>※臨床研究に用いる医薬品等による重大な有害事象の発生する可能性が知られており、重大な有害事象が発現した場合、重篤な転帰に至る可能性がある/至った報告がある。<br>初めてヒトに適用する、ヒトへの適用経験が少ない等で、有害事象の有無は不明（安全性プロファルが確定していない）であり、未知の重大な有害事象の発生する可能性がある | 臨床研究に用いる医薬品等の有害事象の発生する可能性が中程度である<br>※臨床研究に用いる医薬品等による有害事象の発生する可能性が知られており（安全性プロファイルが確定されている）、重大な有害事象の報告はあるが、有害事象発現時の対処が明らかになっており、対処可能である。また、未知の重大な有害事象の発生する可能性は少ない/考えられない | 臨床研究に用いる医薬品等の有害事象の発生する可能性が低い<br><br>※臨床研究に用いる医薬品等による有害事象の発生する可能性が知られており（安全性プロファイルが確定されている）、重大な有害事象の報告はない |
| 67 | プロトコルデザイン/<br>試験薬 | 治験薬（標準治療） | 臨床研究に用いる医薬品等は対象とする疾患の標準治療か？ | 標準的な治療ではなく、なおかつ新規の治療法 | 標準的な治療ではないが、標準治療に類似する治療法 | 標準的な治療 |
| 68 | プロトコルデザイン/<br>試験薬 | 併用薬（安全性プロファイル） | 臨床研究で併用する治療に関して、相互作用、有害事象が発生する可能性は高いか？ | 相互作用や併用治療による有害事象の発現する可能性が高い<br><br>※リスクが増大することが知られている/可能性がある、あるいは併用治療との相互作用のデータがこれまでに十分には蓄積されていない | 相互作用や併用治療による有害事象の発現する可能性が低い<br><br>※すべての併用治療についてリスクが増大することはない/低いことが、これまでの臨床試験等で確認されている | 併用する治療はない |

| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 69 | プロトコルデザイン/<br>試験薬 | 併用薬（有効性プロファイル | 臨床研究で併用する治療が治験薬の有効性評価に影響するか？ | 有効性評価に影響する | 有効性評価に影響するが、評価は可能 | 有効性評価に影響しない |
| 70 | プロトコルデザイン/<br>試験薬 | 投与量 | 臨床研究に用いる医薬品等の調製は複雑か？ | 研究対象によって投与量が異なる（体重換算など）<br>研究期間中に臨床研究に用いる医薬品等の用量の増減がある | | 臨床研究に用いる医薬品等の投与量は研究対象者によらず一定である |
| 71 | 研究実施/トレーニング | 投与方法、使用方法 | 臨床研究に用いる医薬品等の投与方法の理解は十分か？<br>試験機器の使用方法の理解は十分か？ | 服用/使用方法が特殊な医薬品等を、研究対象~~患~~者自身で管理し服用/使用する | | 臨床研究に用いる医薬品等は当該研究に理解のある医療スタッフが管理し服用させる/使用する |
| 72 | プロトコルデザイン<br>／データの質 | 評価者／評価基準 | 実施手順（研究責任医師/責任者等）は、日常の診療の範囲を超えるものか？<br>・手順の複雑性（手技の難度、ステップ数など）<br>・標準的な治療手順と比較した際の違い<br>複雑な実施手順の場合、トレーニングの準備は十分か？ | 日常診療を超える複雑な手順が必要である | 日常診療と異なる手順はあるがトレーニングで対応できる<br><br>※日常診療の手順とは異なる、または手順が増えるが、複雑ではなくトレーニングで十分対応できる。 | 日常診療の範囲である |
| 73 | 実施可能性／<br>症例登録の見込み | 研究参加者への負担（patient burden） | 実施手順が研究対象者に与える負担は大きいか？<br>・来院頻度<br>・検査項目数<br>・診療に必要な病院滞在時間 | 実施手順の研究対象者への負担は通常の治療の範囲を超えている | 実施手順の研究対象者への負担はあるが通常の治療の範囲である | 実施手順の研究対象者への負担はない |
| 74 | プロトコルデザイン<br>／データの質 | 症例数設計 | 対象集団（サンプルサイズ）の設定に、十分な情報を基に統計的検討が加えられているか？ | サンプルサイズを計算するための情報がなく、その他の基準（実施可能性等）で決めている | 適切な情報は少ないが、過去の試験等を参考に計算している | 先行の論文などから必要な情報が十分得られ、統計的に適切に計算されている |







| 番号 | CTQ 要因カテゴリー<br>CTQ 要因 | CTQ 要因に<br>影響を及ぼす要素 | 左記要素に関連するリスク特定のための<br>検討事項/考慮事項 | リスク事例 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 高リスクと考えられる例 | 中リスクと考えられる例 | 低リスクと考えられる例 |
| 75 | 実施可能性／<br>症例登録の見込み | 適格となる研究参加者がいない | 対象集団の適格規準は厳しいか？ | 検査・評価の結果で不適格となる条件が多く、非常に限定された集団である | 検査・評価の結果で不適格となる条件がある | 検査・評価の結果で不適格となる条件はない |
| 76 | プロトコルデザイン／データの質 | 評価者／評価基準 | 試験のエンドポイントは日常診療のプロセスを超える複雑なものか？ | イベントによる評価が必要である<br>エンドポイントデータを取得するために日常診療のプロセスと異なる複雑なデータ収集が必要（ePRO など） | エンドポイントデータを取得するために日常診療のプロセスを超えるデータ収集が必要 | 日常診療の手順を超えずにエンドポイントデータが収集できる |
| 77 | プロトコルデザイン／データの質 | 評価項目の主観性 | 主要エンドポイントの客観性は高いものか？ | 主要エンドポイントは研究責任医師/責任者等による臨床的判断に基づくもの、又は研究対象者の申告に基づくものである | 主要エンドポイントは客観的数値データに基づき研究責任医師/責任者等による臨床的判断が下される結果である | 主要エンドポイントは臨床検査結果等客観的な数値データで表される結果である |
| 78 | プロトコルデザイン／データの質 | 無作為化 | ランダム化はされているか？ | ランダム割付 | | 割り付けない |
| 79 | 被験者安全性／<br>インフォームド・コンセント | 社会的弱者 | 対象集団に社会的弱者が含まれるか？ | 社会的に弱い立場の者が対象となる可能性がある | | 社会的に弱い立場の者は対象とはしない |
| 80 | 実施可能性／<br>症例登録の見込み | 患者母数 | 組み入れの容易さについて十分検討を行っているか？ | 過去の診療経験より目標症例数を設定したが、候補となる具体的な患者はいない | 候補となる患者はいるが、目標症例数を達成するためにはさらなる候補者の選定が必要である | 候補となる患者が十分数おり、目標症例数達成は容易である |

## CTQ 要因に影響するリスクではなく、試験の管理上のリスクと見なす（組織の QMS で管理）

| 項目 | 考慮事項 | 高リスク | 中リスク | 低リスク |
|---|---|---|---|---|
| データ管理 | データ管理の体制は整っているか？ | データ収集のみで、手順書なし、データの信頼性に影響を及ぼす | データ管理のための体制整備がなされているが、複数箇所でのデータ管理が発生する、また外部機関からのデータ取込が必要で、研究特有の手順書の準備を要する | データ管理のための体制整備がなされている |
| モニタリング計画 | モニタリング計画は用意されているか？ | モニタリング計画無し | データがタイムリーに確認できない。モニタリングの間隔が長期である | データがタイムリーに確認でき、モニタリング計画に基づき、モニタリングが適切な頻度で実施されている |
| 投薬管理 | 投薬管理に通常診療を超える管理が必要であるか？ | 臨床研究に用いる医薬品等のキー管理と薬剤管理が必要である。 | 臨床研究に用いる医薬品等の管理が必要である | オープンラベルであり日常診療の範囲である |
| 検査室の体制 | 検査室の体制は整っているか？<br>（主要評価項目または安全性評価項目に影響のある検査について） | 運用が標準化されていないラボを利用する | 運用の標準化がなされたラボを利用する | 運用が国際的に標準化されたラボを利用する<br>ラボを利用しない |
| 文書管理システム | 検証（バリデーション）された文書管理システムを利用しているか？ | 検証されていないシステムにおいて文書の管理を行う。 | | 検証されたシステムにおいて文書の管理を行う |
| データの収集方法 | データの収集には EDC を使用するか？ | 紙 CRF | | EDC |
| COI | 利益相反管理は適格に行われているか？ | 研究者が利益相反となる行為を行っている、または研究期間が数年にわたり対象者の交代も想定される | 研究者の利益相反が存在するが、短期間の研究で対象者の交代や更新する必要がない | 研究者の利益相反が存在せず、短期間の研究で対象者の交代や更新する必要がない |
| 論文出版 | 研究成果の論文出版に備えて必要な対応が取られているか？ | リサーチクエスチョンと評価項目あるいは得られる予定のデータとの乖離がある<br>CONSORT 声明、STROBE 声明等に基づき、論文出版時に必要な項目を計画段階で網羅できていない | | リサーチクエスチョンと評価項目あるいは得られる予定のデータが適切に設定されている<br>CONSORT 声明、STROBE 声明等に基づき、論文出版時に必要な項目を計画段階で網羅できている |
| ステークホルダー管理 | 研究のステークホルダーを明確にして、その対応を検討しているか？ | ステークホルダーの特定がなされていない、特定はされているが関係性管理ができていない | | ステークホルダー（業務委託先なども含む）の特定ができ、その関係性管理ができている |

| 項目 | 考慮事項 | 高リスク | 中リスク | 低リスク |
|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 臨床研究に用いる医薬品等の投与経路は何か？ | 研究対象者による自己注射 | 研究対象者による経口投与（外来診療における試験） | 管理された入院下での投与 |
| 投与量 | 臨床研究に用いる医薬品等の投与量の調節が必要か？ | 複数のパラメータ（例えば体重と腎機能）による用量調整が必要である | 用量調節が必要であるが、単一のパラメータ（例えば体重）による用量調整である | 用量調整の必要がなく、単一の用量である |
| 医薬品等の供給 | 臨床研究に用いる医薬品等の供給に何らかの対応が必要か？ | 安定性のない臨床研究に用いる医薬品等であり、研究期間内に被験薬の交換が必要<br>長期安定な臨床研究に用いる医薬品等であるが、研究期間が延長となった場合、使用期限を超える可能性があり、再製造に時間及び多大な追加費用を要する | 長期安定な臨床研究に用いる医薬品等であるが、研究期間が延長となった場合、使用期限を超える可能性があるが、ラベルの貼り換え等、短期間で多大な追加費用を要さずに対応可能 | 長期安定な臨床研究に用いる医薬品等であり、研究期間が延長になったとしても使用期限を越えるおそれはない |
| 医薬品等の保管・管理 | 臨床研究に用いる医薬品等の保管・管理に制限はあるか？ | 保管・調剤・投与のタイミング等、多くの制限がある<br>無菌又は滅菌製剤である | 保管の温度制限として、冷蔵/冷凍の必要がある<br>調剤してから投与するまでの間に時間の制限がある | 保管の温度制限はあるが、冷蔵/冷凍は必要なく、特別な取り扱いの考慮不良である |
| 研究ロードマップ | 研究の出口を明確にし、研究期間を通じたロードマップ、スケジュールを準備しているか？ | 研究の出口が明確でなく、研究期間を通じたロードマップ、スケジュールがない | ロードマップや出口の目標はあるが、フィージビリティを検討するフェーズのため、都度修正、検討を行う | 研究の出口が明確であり、研究期間を通じたロードマップ、スケジュールがある |
| 特許・知財管理 | 研究に関する特許、知財の対応は適切に取られているか？ | 本研究に関する知財、特許を出願できていない、あるいは特許出願前に学会発表した<br>本研究に関し、連携していない企業や研究者等が本研究実施範囲の特許の実施権を保有している | 本研究に関する知財、特許を出願中（審査中）<br>知財を保有する企業から開発使用許諾を得て実施している | 本研究に関する知財を保有し、特許は登録されている |
| 研究費管理 | 研究期間を通じた研究費を確保の方策が十分とられているか？ | 研究期間を通じた研究費を確保できていない、あるいはこれから確保する | 研究費はあるが、予定された研究期間終了まで確保できておらず、再度申請や確保に向けた活動が必要<br>ベンチャー企業からの資金援助を受けている | 研究期間終了までの予算が確保できている |

| 項目 | 考慮事項 | 高リスク | 中リスク | 低リスク |
|---|---|---|---|---|
| 法令・指針対応 | 研究の実施計画が、対応を求められている指針、規制を遵守していることを確認しているか？ | 確認の手順がない | 研究者が確認する手順がある | 研究に関与していない者がモニタリングや監査で確認する手順がある |
| 研究チーム編成 | 研究を実施するチームに、専門家が含まれているか？ | 臨床試験の専門家が入っておらず、ARO や CRO 等の参加もない | 専門チームと連携しているが、限定的である（生物統計家のみ等） | 専門チームと連携している |
| 組織要員の経験 | 治験薬/試験薬に対する組織の経験があるか？<br><br>治療領域、適応、同じ薬剤クラスの他の化合物を考慮<br>その領域や業界における実施組織の経験を考慮 | 経験なし | 過去 2 年以内の経験あり | 現時点で経験あり |
| 国際共同試験<br>試験実施国の要件 | 特定の国によって必要な、本プログラムに対する要件があるか？その特定の国を含める必要があるか？<br><br>それぞれの実施国の規制要件を考慮 | 実施国の中に現地の法律および/または要件等の整備が不完全な国が含まれている | 現地の法律および/または要件等の整備が整っており、実施に問題のない国のみで実施するが、実施国の規制要件を熟知したコンサルタントによるレビューを受けていない | 現地の法律および/または要件等の整備が整っており、実施に問題のない国のみで実施し、実施国の規制要件を熟知したコンサルタントによるレビューを受けている |
| 国際共同試験<br>試験実施国の要件 | 参加を規制されている国があるか？<br>他国の安全保障上の規制、データの規制に抵触しないか？<br><br>血液サンプルの国外持ち出し、個人情報の国外持ち出しなどに注意 | 委託先の現地法整備が整っておらず、情報流出及び情報管理不備が懸念される国が参加している | | 委託先の現地法整備が整っておらず、情報流出及び情報管理不備が懸念される国の参加がない |
| 国際共同試験<br>地理的問題 | 国/施設の介入が試験の実施に重要なリスクを発生させるか？<br><br>GCP の経験、治験責任医師の経験、施設の設備、その国特有のモニタリング計画が特殊な要望に対処できるか考慮 | 臨床試験の経験が非常に限られた国である。試験に不慣れな施設の関与が大きい | 中程度の臨床試験経験を有する国である。試験に不慣れな施設の関与が小さい | 臨床試験の設備や経験が良く整っている国 |
| 国際共同試験<br>国別の実施可能性 | プロトコルは現地の標準治療と整合しているか？<br><br>現地の標準治療とプロトコル要件の違いがどのようにプロトコルの逸脱をもたらすか考慮 | 多くの違いがあり、プロトコル特異的なトレーニングを必要とする | | プロトコルは現地の標準治療に沿ったものである |
| 国際共同試験<br>国別の実施可能性 | 特定の地域/人種/民族的背景に起因する症例数に関する要件/制限はあるか？<br><br>試験を通して本要件の状況を追跡する仕組み（例えば、IXRS）、並びに試験中の状況を施設に通知する仕組みを考慮 | 倫理的背景の定義が不明確 | 要件ありだが、明確に記載されており、紛れもない | 要件なし |







| 項目 | 考慮事項 | 高リスク | 中リスク | 低リスク |
|---|---|---|---|---|
| 国際共同試験<br>国別の実施可能性 | 被験薬を除く治験使用薬の処方はその国で可能か？<br><br>（本国では現在許可されていない）対照薬の処方、救済治療実施の影響を考慮<br>実施国ごとに特定の薬剤管理の経験不足に関連するリスクを考慮 | 被験薬を除く治験使用薬が当該試験に参加する殆どの国で認可されていない。IP としての提供が必要。特定の国内で当該製品の経験がない | 被験薬を除く治験使用薬が当該試験に参加するいくつかの国で認可されていない。IP としての提供が必要。特定の国内で当該製品の経験がない | 被験薬を除く治験使用薬はない |
| 国際共同試験<br>国別の実施可能性 | その国では血液または生体試料の輸入/輸出において課題があるか？<br><br>エンドポイントへの影響を考慮する。緩和策の一環として複数のベンダーを使用する場合の影響を考慮 | 試料が主要/副次エンドポイントに必要。輸出に関する問題がある。 | 輸出に関する問題はあるが、試料は主要/副次エンドポイントに必要なものではない。 | 輸入・輸出に関する問題はない |
| 国際共同試験<br>国別の実施可能性 | EC/HA の許可、被験者募集、データ収集に関するその国特有のリスクはあるか？<br><br>新しい装置/技術である場合、EC/HA からの許可が下りないリスクを考慮<br>対象の規制の変更頻度・タイミングに関するリスクを考慮<br>許可のタイミングによる被験者募集が制限されるリスクを考慮<br>例えば、<br>・医薬品製造/調達の要件はその国で採用されていないリスク<br>・評価が必要な国特有（例えば宗教的な）倫理的配慮の必要性のリスク<br>・その国では禁止されている手順のリスク（例：PGx サンプルの収集）<br>・短期間に多くの被験者をリクルートするリスク<br>・輸出入 VAT 税の被験者登録の妨げのリスク | 複雑な輸入に関する要件がある、認可に時間を要する、不安定な規制の枠組みがある、PGx 試料の収集が許されていない国 | | 輸入が簡単で、認可に時間がかからず、安定した規制の枠組みを持ち、すべてのプロトコルに特異的な手順が認められる国 |
| 国際共同試験<br>国別の実施可能性 | 追跡不能もしくは同意撤回した被験者の結果情報の収集は許容されるか？ | 複数の国で、被験者が同意撤回や追跡不能となった場合に試験結果情報の収集が許されていない。 | | すべての国で、被験者が同意撤回や追跡不能となった場合に試験結果情報の収集が許されている。 |
| 実施施設の経験 | 実施施設は多施設か単施設か？ | 多施設研究であり、（臨床実績、臨床研究の双方に対する）経験の少ない施設が多く参加する | 多施設研究であり、経験の多い施設が多く参加する | 単施設 |
| 妊娠可能な女性への配慮 | 妊娠可能な女性を対象に含める場合、その配慮として避妊の義務を設けているか？ | 避妊する必要がある | | 避妊する必要がない |

| 項目 | 考慮事項 | 高リスク | 中リスク | 低リスク |
|---|---|---|---|---|
| 研究責任者の経験 | 研究責任者の経験は十分か？ | 研究責任者が初めて実施する臨床研究である | 研究責任者の臨床研究の経験が少ない | 研究責任者が臨床研究の実施において経験豊富である |
| 利益相反 | 利益相反に関する情報が適切に開示され、審査されているか？<br><br>プロトコルで研究の利益相反に関する情報の開示と適切な審査に関する手順が示されていることを考慮 | 利益相反に関する情報の開示が不適切である。 | | |
| 利益相反 | 利益相反管理は適切に行われるか？ | 研究者が利益相反となる行為を行っている、または研究期間が数年にわたり利益相反管理の対象者の交代も想定される。 | | 研究者の利益相反が存在せず、短期間の研究で、利益相反管理の対象者の交代や利益相反に関する情報の更新を行う必要がない。 |





**謝辞**

本資料について、レビューとご意見を寄せて頂きました WG1、WG3 のメンバーの皆様に御礼申し上げます。

**作成：　令和７年度 AMED 医療技術実用化促進事業「Risk-based approach 実装のための取組み」**

**WG2（グローバルの動向を見据えたリスク評価基準の検討）メンバー**

井上 雅明、髙橋 旭、恵比須 春菜、井澤 優希、大塚由紀子、堂前いのり（千葉大学医学部附属病院　臨床試験部）

樽井 弥穂、上島 暁世（大阪大学医学部附属病院　未来医療開発部）

村上 愛（北海道大学病院　臨床研究開発センター 品質管理部門）

高田 宗典（東北大学病院 臨床試験データセンター）

小村 悠（国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 研究推進室）

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

多田 春江（京都大学医学部附属病院 先端医療開発機構 臨床研究支援部）

清水 瞳、村上 冴（神戸大学医学部附属病院　臨床研究推進センター）

佐藤 善弘（岡山大学病院 新医療研究開発センター 監査部）

森田 憲司（九州大学病院 ARO 次世代医療センター 臨床研究管理部門）

**作成協力：**

WG1　服部 洋子（千葉大学医学部附属病院　臨床試験部）

WG3　樋掛 民樹（千葉大学医学部附属病院　臨床試験部）

**監修**

花岡 英紀（千葉大学医学部附属病院　臨床試験部）

**免責および著作権に関する事項**

**本文書は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の医療技術実用化総合促進事業において、臨床研究中核病院の各拠点の連携活動により作成されたものです。公共の目的において、複製、他文書での引用、翻訳または配布することを許可しますが、その場合には、本書が原典であることを明示し、著作権は本事業に留保されていることを明記して下さい。**

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

Risk Based Approach

RBA

# グローバル動向を見据えた
# RBA 手法の検討についての報告書

２０２５年度

WG2 Final（2026.2.20）

# 目　次

はじめに ..... 4
略語・用語 ..... 5
１．　最新動向と背景 ..... 7
　１）GCP リノベーションと ICH ガイドライン ..... 7
２．　日本版 QbD・RBQM フレームワーク ..... 8
３．　QbD のコンポーネント ..... 10
４．　CTQ 要因と Estimand ..... 15
５．　CTQ 要因に関わるリスク ..... 20
　第１段階：CTQ 要因とそれに影響する重要データ/重要プロセスの明確化 ..... 22
　第２段階：CTQ 要因を“脅かしうるリスク”をブレークダウン ..... 23
　第３段階：リスクが CTQ 要因に与える影響（因果経路）を整理する ..... 24
６．　RBQM の実装：CTQ 要因に基づく品質管理の実行段階 ..... 26
　1）　RBQM の位置づけ（QbD から実行へ） ..... 26
　２）　RBQM における主要コンポーネント ..... 27
　３）　CTQ 要因と RBQM 活動の対応関係 ..... 28
７．　RBQM の設計 ..... 29
　１）リスクコントロールの考え方（予防・検出・是正） ..... 29
　２）プロトコルへの反映 ..... 30
　３）品質管理計画（様々な関連計画）への反映 ..... 30
８．　RBQM におけるモニタリング戦略 ..... 31
　1）　中央モニタリングとオンサイトモニタリング ..... 31
　2）　KRI（Key Risk Indicator）の考え方 ..... 31
　3）　QTL（Quality Tolerance Limits）の位置づけ ..... 34
　4)　KRI の誤用の事例 ..... 35
　5）　QTL の誤用の事例 ..... 35
９．　RBQM の運用とライフサイクル管理 ..... 36
　１）　RBQM は「一度決めて終わり」ではない ..... 36
　２）　CTQ 要因・リスクの定期的レビュー ..... 37
　３）　変更管理（Change Management）と文書化 ..... 37
　4）　将来の臨床試験への還元 ..... 37
１０．アカデミアにおける RBQM 実装上の留意点 ..... 38
　１）　リソース制約下での RBQM ..... 38

２） 小規模試験・観察研究への適用 ..... 38
３） 教育・対話・組織文化の重要性 ..... 39
１１． 今後の展望 ..... 39
引用文献 ..... 41
最 後 に ..... 42
執 筆 ..... 43

# はじめに

臨床研究中核病院（拠点）における「RBA 実装に係る取組み」WG2（グローバル動向を見据えたリスク評価基準の検討）は、令和 2 年（2020 年）に活動を開始しました。

活動の成果として、2023 年まで海外動向調査を中心に RBA 導入の基盤を整理し、2024 年度は RBQM（Risk Based Quality Management）に焦点を当て、海外動向調査、日本版フレームワークの検討を実施してきました。その成果は、「グローバル動向を見据えた RBA 手法についての報告書 2023 年」[1]、「グローバル動向を見据えた RBA 手法についての報告書 追補 2024 年度」[2]としてまとめられています。

今年度の活動の一つとして、いよいよ本格的に実装が開始される GCP リノベーションによる変化、すなわち 2025 年 1 月、ICH E6(R3)が Step 4 に到達し、臨床試験の品質に QbD（Quality by Design）と RBQM の実装がより一層推奨される状況となり、これに伴いこれまで調査を進めてきた海外動向もさらに変化していることを踏まえて、これまでの報告書[1]、[2]を統合し、新たな「グローバル動向を見据えた RBA 手法についての報告書 2025 年」を作成することとしました。

ICH のリフレクションペーパー[3] に示されたように、GCP リノベーションは、アカデミアとその研究者からの要請に答え、ICH GCP が、医療政策の意思決定に関わる、アカデミアで実施されるような多様な臨床試験にも適用できるように、柔軟性と適応範囲の拡大を図るものでした。その点で、製薬企業が開発する医薬品の各国規制当局への製造承認申請のためのガイドラインの枠を超えて、私たちアカデミアの研究にも適用可能であるように検討されたものです。

本報告書では、ICH、CTTI、TransCelerate BioPharma などの海外資料について、国内導入の検討を目的として翻訳し検討しています。これらの団体はいずれも、それぞれの視点で、体系的に RBA（Risk-Based Approach）実装のためのツールを提供しています。そのため、特定の資料だけを取り上げて「CTQ 要因の特定はこの方法である」といった単一の理解に陥らないようご留意ください。これらの資料を基に、**自組織に最適な RBA を“考える”**ことこそが重要であり、一つの正解を求めたり、押し付けたりすることは本質を見失います。

また、翻訳はあくまで参考情報であり、関心をお持ちいただいた海外資料については、ぜひ原文をご確認いただくことをお願いいたします。

# 略語・用語

| 略号 | 日本語<br>オリジナル | 意味 |
|---|---|---|
| ARO | （学術臨床研究支援組織）<br>Academic Research Organization | 研究機関や医療機関等を有する大学等がその機能を活用して、医薬品開発等を含め、臨床研究・非臨床研究を支援する組織をいう。 |
| ACRO | （開発業務受託機関協会）<br>Association of Clinical Research Organizations | 米欧の開発受託機関（CRO）を中心に、米国で結成された非営利団体である。 |
| AESI | 特に注目すべき有害事象<br>Adverse Event of Special Interest | 医薬品やワクチンの臨床試験、あるいは市販後の安全性監視において、規制当局、スポンサー（製薬会社等）が科学的・医学的な関心を持つ特定の有害事象。重篤であるかどうかにかかわらず、継続的な監視や迅速な報告が求められる事象である。 |
| CTQ | (重要品質特性)<br>Critical To Quality | 品質管理の領域では、一般的な用語であるが、臨床試験の品質管理への導入については、CTTI と FDA が提唱を始めた。その際に、一般的な CTQ との混同を避ける意味もあり、CTTI では”CTQ“factor と表記する。<br>ICH E8(R1)でも、CTQ factor と表記され、日本語訳は CTQ 要因とされた。なお、CTTI での略号は CTQs とされており、CTQF とは表記しない。 |
| CTTI | 臨床試験変革イニシアチブ<br>Clinical Trials Transformation Initiative | 臨床試験変革イニシアチブ (CTTI) は、臨床試験の品質と効率性の向上を目指す個人および組織のグループである。適切に設計され実施された臨床試験の課題を特定し、これに対処するべく試験の改善と近代化のための推奨事項を提供することを目的として、2007 年にデューク大学と米国食品医薬品局（FDA）によって共同設立された。 |
| CRO | 開発業務受託機関<br>Contract Research Organization | 研究依頼者からの委託を受け、主に医薬品開発における臨床試験や製造販売後調査及び、安全性情報管理を行う企業。 |
| CSM | 統計的中央モニタリング<br>Centralized Statistical Monitoring | 中央モニタリング（Centralized Monitoring）に統計的手法を加えたもの。中央モニタリングは、実施機関（サイト）でリスクを直接レビューするのではなく、サイトのデータをサイトから離れた（オフサイト）の単一の場所からリアルタイムでリスク評価する。統計モニタリングは、統計アルゴリズムを用いてデータの外れ値や異常を検出する。これらのモニタリング手法を組み合わせた CSM によって、中央から複数のサイトにわたるあらゆるデータの誤りやサイトの不正行為を検出できる。 |
| ECRIN | 欧州臨床研究支援ネットワーク<br>European Clinical Research Infrastructures Network | 欧州における多国籍臨床研究の促進を目的として、欧州委員会の支援の下に立ち上げられた組織。 |
| GCP | 医薬品の臨床試験の実施に関する基準<br>Good Clinical Practice | 通常、ICH が定めた臨床試験を実施するための基準（ICH E6）を指し、日本では ICH E6 に沿って定められた、医薬品医療機器等法に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号）」のこと。現在、ICH E6（R3）（改定第 3 版）が ICH の加盟国の最終合意（Step 4）に到達している。 |
| ICH | 医薬品規制調和国際会議<br>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | ICH は、医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議。 |

| 略号 | 日本語<br>オリジナル | 意味 |
|---|---|---|
| IMP | 治験薬<br>Investigational Medicinal Product | 治験において治験において被験薬又は対照薬として用いられる有効成分を含む製剤又はプラセボ。まだ承認されていない医薬品。 |
| IP | 治験対象物<br>Investigational Product | 通常は治験薬と同義であるが、医療機器やバイオ由来製品のような医薬品以外のものを含む場合もある。 |
| iQRMP | 統合品質リスクマネジメント計画<br>Integrated Quality Risk Management Plan | TransCelerate が提唱する、モニタリング計画、データマネジメント計画、解析計画などの業務計画を有機的に結びつけた臨床試験統合品質リスクマネジメント計画。 |
| J-GCP | 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令<br>Japanese Good Clinical Practice | ICH-GCP（ICH E6）を基に、日本国内で「医薬品の臨床試験の実施の基準」として薬機法に基づいて定められた省令 |
| KPI | 重要パフォーマンス指標<br>Key Performance Indicator | 構築したプロセスに対して事前に設定した目標値に対する達成度を評価するための指標 |
| KRI | 重要リスク指標<br>Key Risk Indicator | リスクの顕在化（または、そうなりそうな状況）をいち早く察知し、被害の発生や影響をできる限り抑えることを狙いとして設定するモニタリング指標。一般的に、「予兆」「前触れ」と表現されるものを検討して設定する。 |
| QbD | (設計による品質)<br>Quality by Design | 製品やプロセスの開発段階から品質を組み込む手法で、個々のプロセスの品質を向上することで全体の品質を高い水準で維持する方法。特にリスクの高いプロセスに優先順位を設けて対応する RBA と併せて実施される。<br>ICH E8（R1）、ICH E6（R3）では、その実施が推奨されている。 |
| QMS | 品質管理システム<br>Quality management systems | 品質に関して組織を指揮し、管理するためのマネジメントシステム。組織運営のためのルールや仕組みであり、仕組みの定着度合い、運用状況を定期的に確認し、改善を続けていくことが求められる。<br>GCP（ICH E6（R2））では、臨床試験の全ての過程において履行が義務付けられた。 |
| QRM | 品質リスク管理<br>Quality Risk Management | 医薬品・医療機器の領域において、品質に係るリスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセスを指す。 |
| RBA | リスクに基づく考え方<br>Risk Based Approach | リスク評価を中心に据え、リソースを最適に配置し、効果的に課題に対処し、リスクを最小化するための手法。品質管理、プロジェクト管理など、さまざまなコンテキストで使用される。<br>医薬品、医療機器においては、製造品質管理、安全管理の基本的な考え方、GCP（ICH E6（R2））では、臨床試験の品質管理への導入が義務付けられた。 |
| RBQM | リスクに基づく品質管理<br>Risk Based Quality Management | リスクに基づく考え方を用いた品質管理手法であり、臨床試験を計画、実施、監視、評価の各段階でリスクに基づき管理を行う。 |
| （TCBP） | トランスセレレート・バイオファーマ<br>TransCerelate BioPharma | TransCelerate は、グローバル大手バイオ医薬品企業 10 社により結成された。新しい革新的療法の供給の簡略化と促進によって世界中の人々の健康改善を目指す非営利団体。現在、20 社のグローバル大手バイオ医薬品企業がメンバーとなり、研究開発の革新を推し進め、共通の研究開発課題を特定・解決し、患者の安全を向上させることに注力している。 |

# 1. 最新動向と背景

## 1）GCP リノベーションと ICH ガイドライン

ICH GCP リノベーションが、2016 年のライフサイエンスに関わる 22 か国 119 名の研究者からの公開書簡[4]による指摘に端を発していることは、よく知られています。ICH GCP は公開書簡でも指摘されているように、その目的には医薬品の製造承認申請を目的とした臨床試験（医薬品の治験）以外の臨床研究は含まれていませんでした。一方で、ICH-GCP ガイドラインは、医薬品の製造承認申請以外の公衆衛生上重要となる試験にも世界的に広く適用されており、欧州では臨床試験に関する EU 規則が施行されると、全ての臨床試験の ICH-GCP への準拠が法的に義務付けられました。

公開書簡では、このような状況を踏まえ、ICH GCP を始めとする ICH のガイドラインについて、広範な臨床研究への適用が可能になるように、臨床試験プロジェクトに関わる全ての関係者（業界や規制当局だけでなく、学術研究者、試験参加者、一般市民も含む）の視点を考慮して策定と実施を行うこと、**医薬品の治験に限らない様々な種類の臨床試験に関連する新たな GCP ガイドラインとすることを求めています。**

ICH は、これらの求めに ICH E8、ICH E6 の刷新（GCP リノベーション）で答えることにしました（GCP リノベーション・リフレクションペーパー[3] ）。GCP リノベーションは、核となった ICH E6(R3)の Step4 [5]、ICH E8(R1)の Step5 [6]をもって、ほぼ完遂されたと言えます。さらに付け加えると、ICH のリフレクションペーパーでも指摘されている通り、ICH の E シリーズのガイドライン全般に、このリノベーションの相互作用が働くため、他のガイドラインも順次刷新されます。

**表１　GCP リノベーションの RBA 手法に係わる主な改定点**

| 項目 | QMS | QbD | CTQ 要因 | 品質モニタリング |
|---|---|---|---|---|
| E6(R2) | RBA 推奨 | 言及なし | 言及なし | RBM 推奨<br>QTL 導入 |
| E6(R3) | Proportionality 原則<br>RBA 原則 | 明確に推奨 | 関連記載あり | RBQM 導入 |
| E8(R1) | CTQ 要因に基づく品質設計 | 試験設計段階で必須 | 明確な定義と適用 | Fit-for-Purpose 原則 |

すでにこの作用が働いたものとして、ICH E9（R1)「臨床試験のための統計的原則」の補遺[7] Step5 があり、重要な概念として、「臨床試験における estimand と感度分析」が示されています。これは統計家だけのガイドラインではなく、臨床試験の目的にしっかりとした科学的な検討を加えるものとして、**臨床試験に係わる全ての人に係わるもの**とされています。

また、ICH E19「安全性データ収集の最適化」Step5 [8]では、より効率的に臨床試験を実施するために、安全性データの収集方法を最適化し、特定の種類のデータ収集を削減することが意図されています。

そして、GCP リノベーションは、E シリーズのガイドラインだけではなく、ICH M11「電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書（CeSHarP）」Step4 [9]にも反映されました。臨床試験のプロトコルが QbD 原則に則して開発されるように策定されており、ICH E9(R1)で導入された estimand をプロトコルに明記することが推奨されています。

## 2. 日本版 QbD・RBQM フレームワーク

先の報告書で、私たちは日本版 QbD・RBQM のフレームワークのインフォグラムを提示しました。その中で、QbD が、臨床試験の計画段階だけに視点が奪われがちであることに対して、実行段階でのリスクに基づく品質管理（RBQM）も同様に重要であることを指摘しました。

このフレームワークは、ICH E8(R1)の 3 章「臨床試験に対する QbD の方法は、参加者の権利、安全性および福利の保護、信頼性の高い意味のある結果を得るための質に関する重要な要因（「CTQ 要因」）に焦点を当てることと、リスクに応じたアプローチによりそれら要因に対するリスク管理を行うことを含む。このアプローチは、試験のデザイン及び計画時から、その実施、解析、報告全体を通して、CTQ 要因の特定と評価のための適切な枠組みの確立のより維持される。」に基づくものです。

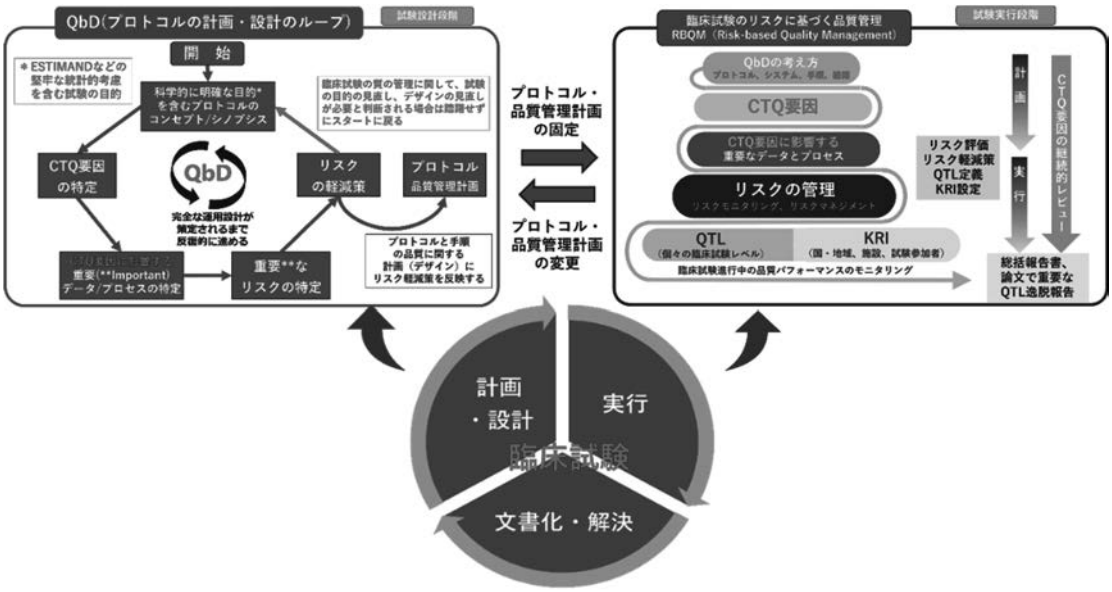



**図 1 QbD と RBQM のフレームワークのインフォグラム**

報告書[2]のインフォグラムを更新・改定

このインフォグラムは、WCG Metrics Champion Consortium の考察[10]、TransCelerate BioPharma のレポート[11]のフレームワーク、コンポーネントから着想を得て、WG2 によって改定を加え作成しました。臨床試験の計画段階（QbD）と実行段階（RBQM）が、CTQ 要因を軸として連続的に結びつく構造を示しており、試験目的の明確化から CTQ 要因の特定、重要データ・プロセスの抽出、リスク評価、品質管理計画、そして実行段階の RBQM 活動までが、一貫した品質マネジメントサイクルとして機能することを視覚化しています。

現在、このような QbD の実装の取組みは、国内アカデミアにおいて開始されています。その際の課題として、CTQ 要因の特定に関する知識と経験の不足、これらを実装するためのツールの不足などが挙げられており、これらを解消するため、本 RBA 実装のための取組みでも、WG1（臨床研究の種別に応じた RBA 手法の検討）、WG3（RBA に関する教育活動）がツールの開発および教育の提供について様々な活動を行っている所です。

図１のようなフレームワークの実装では、組織によっては、これまでのプロセスを大きく変更する必要が生じることも想定されます。一方、現在実施中の臨床試験に大きな影響を及ぼさないようにしながら、GCP リノベーションの概念をできるだけ早く導入したいという思いもあります。そのような場合の対応として、WG2 では、暫定措置として、すでに実装されている RBA プロセス（７つのステップ）について、QbD のプロセス（試験の目的の明確化、プロトコル・コンセプトの確立、CTQ 要因の特定などの実施）をステップ 0 として明示した暫定プロセスも検討しました。

WG2 の議論では、この暫定プロセスの問題点として、重要なデータ/プロセスの特定とそのリスクの特定の運用が、プロトコルの記述される全てのプロセス・データに対して網羅的に実施されてしまう危険性が挙がりました。これでは、GCP リノベーションの重要概念である Fit for purpose、Proportionality から外れてしまいます。

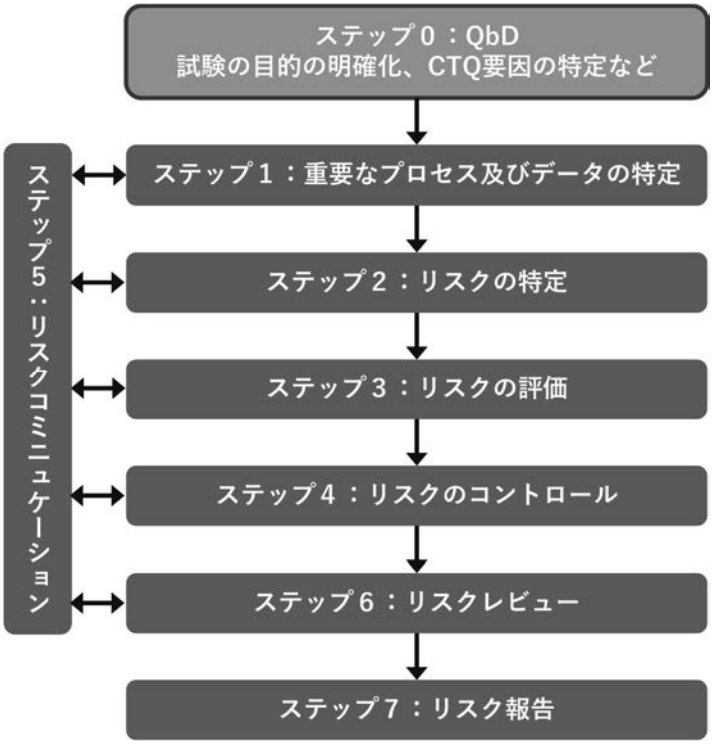



**図２ GCP リノベーション対応のための暫定プロセス**

本図は、既存の RBA プロセスに QbD の要素（試験目的の明確化、CTQ 要因の特定）を追加した暫定的な運用モデルを示しています。網羅的なリスク洗い出しに陥らず、CTQ 要因に基づく“絞り込み”を行うことで、Fit-for-purpose と Proportionality の原則に沿った効率的な品質管理を実現するための暫定的アプローチです。

RBA が、臨床試験の品質に影響を及ぼす**全ての**リスクを洗い出し、その評価を行い、リスクに応じてリソースを配分するような誤解も生まれているようですが、網羅的なリスクの洗い出しには、関係者の膨大な労力を必要とし、さらに数多く挙げられたリスクの評価と管理に時間を奪われ、本質的なプロトコルの議論や、実行段階の重要なリスクの管理の対応に時間を割くことができなくなります。このようなことを、すでに経験された ARO もあると思います。

そこで重要になる概念が、ICH E6(R3) Step4 に示される Risk proportionality や Fit for purpose であり、また、GCP リノベーションで導入された CTQ 要因になります。

したがって、図 2 の暫定プロセスの運用に際しては、試験の目的の達成のための CTQ 要因とその特定のプロセスを理解し、CTQ 要因に影響を及ぼす重要なデータ/プロセスについて（絞って）リスクの特定と評価を行うことで業務を効率的に進めると共に、最も重要な試験の計画（プロトコル）の設計を堅牢にすることに注力することが重要です。

過剰なプロセス、データならびにリスクの洗い出しの作業に、臨床試験の関係者が、押し潰されないようにするためにも、また、リソースの少ない観察研究や多様な小規模探索的研究へ ICH GCP の主要な観点を導入できるようにするためにも、暫定プロセスで CTQ 要因の特定についての知識と経験の蓄積を進めることがあったとしても、これと並行して、図 1 のインフォグラムに準じた新たなプロセスシステムの構築を急ぐことが重要と考えています。

## 3. QbD のコンポーネント

Duke 大学と FDA を中心にした米国の産学連携イニシアチブである CTTI（Clinical Trials Transformation Initiative）の活動の一つとして、臨床試験の質と効率性の改善を目標としたプロジェクトで、臨床試験の「設計段階から品質を作り込む」として QbD の導入が提唱されました。

CTTI からは、現在も QbD 実装のためのさまざまな Toolkit が提供されています[12]。

そして、ICH GCP に QbD の概念が導入明記され、医薬品産業を中心に QbD 実装が加速されることになりました。TransCelerate BioPharma などの業界団体からも、さまざまなフレームワークや導入ツールが提供されています[2]。

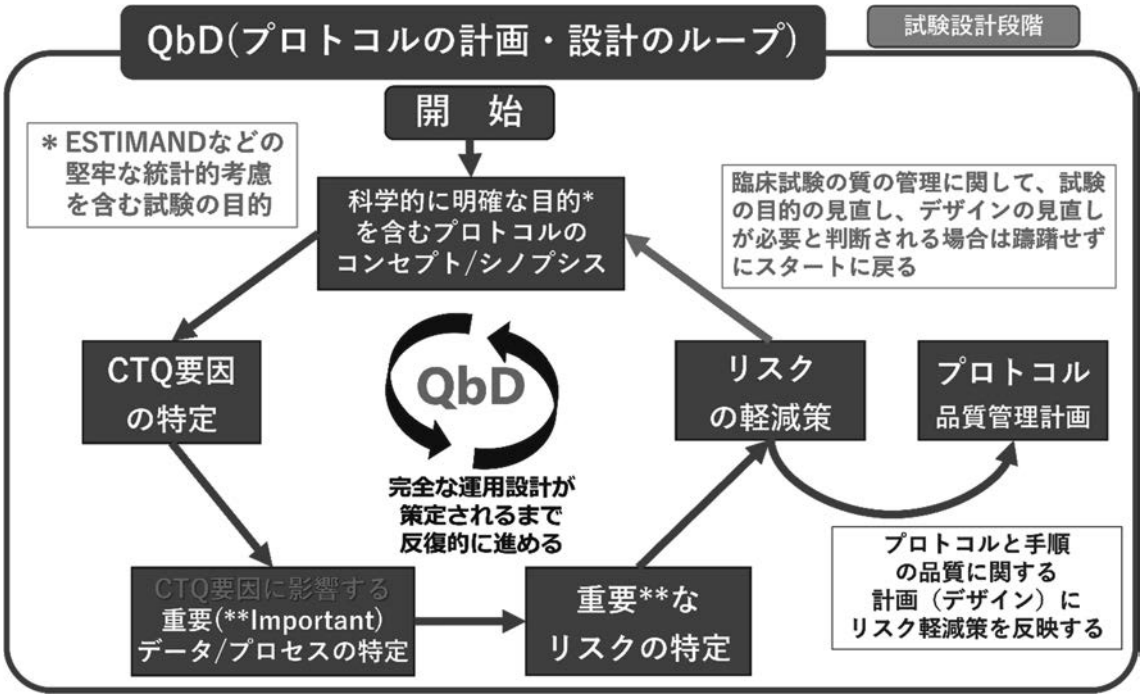



**図３ QbD のフレームワーク（プロトコルと品質管理手順の作成）**

本図は、QbD の中心となるプロトコル設計プロセスを示し、試験目的（estimand）の明確化から CTQ 要因の特定、重要データ・プロセスの抽出、リスク軽減策の設計、プロトコル最終化までの一連の流れを整理したものです。プロトコルの早期段階から CTQ 要因を検討し、必要に応じて目的に立ち返る「反復的な設計プロセス」である点が特徴です。

これらのフレームワークを分析し、日本のアカデミアへの導入を検討した結果、WG2 として、図 3 の QbD フレームワークを提示しました。

このフレームワークでは、臨床試験の開始を考えた時点から、まず実施しようとする臨床試験の科学的目的を明確にすること、その際、科学的な品質の基盤となる堅牢（robust）な統計的考慮が必要であり、ICH E9(R1) で提唱されている estimand の検討が重要になります。このように明確にされた科学的目的を基にして CTQ 要因の特定を開始します。もちろん CTQ 要因は、試験のデザインに関するものだけではなく、試験の参加者（被験者）を保護する観点からの要因などもありますが、計画の早い段階から CTQ 要因を検討するためには、まず試験の目的から（すなわち試験デザイン）の CTQ 要因を中心に検討を始めることになります。そして特定された CTQ 要因に対して影響する重要なデータとそのプロセスを特定します。そして、そのデータの収集とプロセスの実施に関わるリスクを特定し、そのリスクの軽減策をプロトコルあるいは品質管理計画（統計解析計画書、モニタリング計画書、データ管理計画書、安全性管理計画書など）に反映し、プロトコルの最終化を行います。

この流れは、図 2 の暫定プロセスと類似しているように見えます。しかし、ここで重要なことは、できるだけプロトコル設計の早期の段階から科学的目的の明確化と CTQ 要因の特定を開始すること、**CTQ 要因の特定の過程で目的が不明瞭であることや科学的に脆弱であることが判明した**

**場合には、目的の検討まで戻って、検討を繰り返すループであること**です。

完成段階に近いプロトコル案に対して、網羅的にリスクを洗い出し、その後、プロトコルデザインの改善ではなく、実施段階の複雑な手順を構築して、試験の関係者（参加者、研究者、支援者など）に負担の高い品質管理を実施していたこれまでのワークフレームではなく、プロトコル設計の早い段階から、臨床試験の品質に関する検討を試験の目的と合わせて、重要事項に絞り込んで繰り返すことで、プロトコルの設計そのものを、試験の目的を含めて堅牢かつ可能な限りシンプルにデザインし、実行段階における関係者の負担を軽減した品質管理プロセスを構築するフレームワークです。

QbD のフレームワークで最も重要になるコンポーネントは、CTQ 要因です。

CTQ 要因は個々の試験に固有のものであり、チェックリスト的にチェック項目を先に決めて有無を点検するようなものではありません。CTTI では、QbD 原則文書[13]を CTQ 調査の参考ツールと位置づけ、インタラクティブ（双方向体験）ツールとして、「CTQ 要因の探索（Exploring the Critical to Quality(CTQ) Factors)」を提供しています。そのツールでは、CTQ 要因を探索する 6 つのカテゴリーと 21 の要素を例示しています（図 4 ）。外部関係者との連携から始まって、右回りに試験のデザインから実施、報告まで、CTQ 要因の検討を前向きに進めて行くべき方向性が端的に示されています。加えて、ICH E8（R1）の章「CTQ 要因を同定するための留意事項」（表 2）と合わせて考えると、CTQ 要因の特定をどのように進めるべきか、その方向性の参考になります。

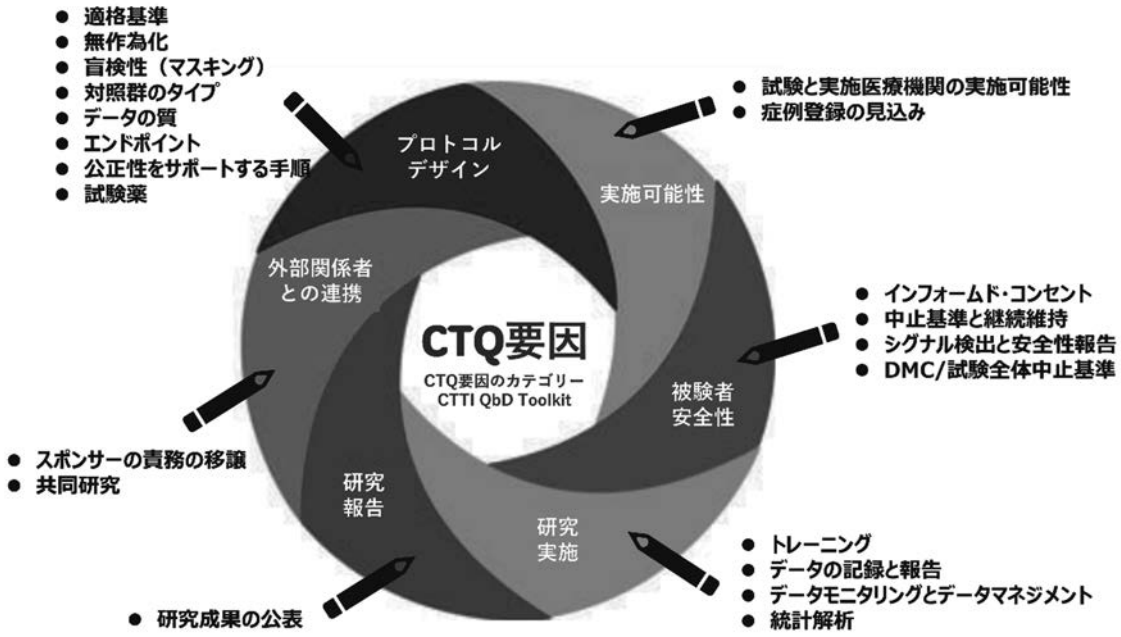



**図 4 CTQ 要因のカテゴリーと CTQ 要因事例**

文献[14]から引用・日本語訳、一部改変

本図は、CTTI が提示する CTQ 要因の 6 つのカテゴリーと、その下位要素の例を示しています。
この CTQ 要因はチェック項目ではなく、試験目的に照らして「何が品質にとって本質的か」を探索す

るための思考の方向性を提供するものです。

**表 2 ICH E8（R1）CTQ 要因を同定するための留意事項**

| |
|---|
| ● 患者を含む全ての関連する利害関係者の関与を試験の計画及びデザインの際に考慮すること。 |
| ● 事前に実施すべき非臨床試験、及び該当する場合は臨床試験が完了し、計画中の試験の裏付けとして十分であること。 |
| ● 医薬品に関して蓄積された知見を考慮した上で、開発プログラムの中での当該試験の役割にふさわしい科学的な疑問を、試験の目的として設定すること。 |
| ● 臨床試験のデザインが、選択した対照群との比較に際して、医薬品の効果に関する意義のある比較に役立つものとなっていること。 |
| ● 参加者の権利、安全性及び福祉を保護するために適切な措置を用いること（インフォームド・コンセントのプロセス、治験審査委員会/倫理委員会の審査、治験担当医師及び臨床試験施設のトレーニング、匿名化等）。 |
| ● 参加者に提供される情報が明確で理解できるものであること。 |
| ● 試験の依頼者と治験担当スタッフによる試験に求められる、それぞれの役割に応じた能力とトレーニングが特定されること。 |
| ● 試験の実施可能性を評価し、試験が運用可能であると確かめるべきであること。 |
| ● 症例数、試験期間や試験中の来院頻度が、試験の目的を裏付けるために十分であること。 |
| ● 適格基準が、試験の目的を反映したものであり、試験実施計画書に十分に文書化されているべきであること。 |
| ● 試験実施計画書において、試験目的の達成、医薬品のベネフィット/リスクの把握、及び参加者の安全性のモニターに必要となるデータの収集を特定していること。 |
| ● 反応変数の選択とそれらを評価する方法が、明確に定義され、医薬品の効果の評価を助けること。 |
| ● 臨床試験の手順に、偏りを最小化するための適切な措置（例えば、ランダム化、盲検化）が含まれること。 |
| ● 統計解析計画を予め規定し、関心のある集団及びエンドポイントに適した解析方法を定義すること。 |
| ● 重要な試験データのインテグリティを確保するために、試験の実施を支援するシステムとプロセスを整備すること。 |
| ● 試験のモニタリングの範囲と特性を、個別の試験のデザイン及び目的、並びに参加者の安全性を担保する必要性に合わせて調整すること。 |
| ● データモニタリング委員会の必要性と適切な役割を評価すること。 |
| ● 試験結果の報告が、計画され、包括的で正確であり、適切な時期になされ、かつ公に入手可能であること。 |

臨床試験における QbD は、計画の初期段階から研究者を含む関係者との対話を通じて進められます。この段階では、ICH E8(R1)の 3.1 項に示されるように、試験デザインの要素に留意することが、適切な計画と実施に繋がります。これは、ICH E9(R1)の estimand の構成とも連携するものになります。

**表 3 ICH E8（R1）臨床試験のデザイン要素**

| |
|---|
| ● 主要な科学的疑問に答えるための、明確に事前に定義された試験の目的の必要性 |
| ● 試験で対象とする、疾患、病態、分子/遺伝的プロファイルを有する適切な参加者の選択 |
| ● ランダム化や、盲検化あるいはマスキング及び/又は交絡の制御等の偏り（バイアス）を最小化する手法の使用 |
| ● 明確に定義され、測定可能であり、臨床的に意義があり、かつ患者にとって適切なエンドポイント |

試験計画を進める中で、実施施設と症例登録の見込みが立てられることにより、その試験の CTQ 要因に実施可能性が挙がるかどうかが判断されるようになります。計画の進展に伴い、試験される治療法の安全性について、特別の仕組みを用意することの必要性、その試験に固有のデータマ

ネジメントや統計解析の配慮、特別の研究報告や試験結果の公表に関する配慮の必要性などが CTQ 要因として検討され、必要に応じて追加されることになります。

ここで重要なのは、CTQ 要因が「その試験固有のリスク」ということです。通常、行うべき品質管理の手順（治験実施計画書の作成、同意説明文書の作成、同意の取得、安全性情報の管理、データマネジメント、記録の作成と保管など）は、その施設の品質管理手順（QMS）として、すでに整備されていなくてはなりません。もし、このような点が施設で標準化されておらず、CTQ 要因の検討時に毎回リスクとして議論されるのであれば、RBA の実装は難しくなります。

重要なポイントは、CTQ 要因の特定は、標準業務（毎回定められた手順で実施するもの）ではなく、個々の試験の目的とデザインに応じて、最も重要な事項に焦点を当てる作業であることです。さらに試験の計画の進展、あるいは実施段階で発生する新たな問題や予期せぬ問題が生じた場合には見直しが必要となります。

つまり、CTQ 要因は、一つのプロトコルに固有の品質に関する重要な要因であり、試験に係わる全ての関係者にとって共通の重要事項です。施設個別の問題や機能部門に限られた専門的な問題ではありません。見方を変えると、研究者が、その試験の目的達成の際に、最も重要かつ不安に感じている要素であり、脆弱な部分ということができるかもしれません。

このような見方で、CTQ 要因を検討し特定すると、CTQ 要因はそのプロトコルにおいて、２～３個、多くとも 5 つ程度に絞られるはずです。仮にこれを超える CTQ 要因が挙がり、整理がつかないという状況があるとするならば、試験の目的や試験のデザイン（表３）が誤っている可能性が高いので、図３の QbD フレームワークの開始時点まで戻るべきです。

また、繰り返しになりますが、CTQ 要因は、試験の計画の進展、あるいは実施段階で発生する新たな問題や予期せぬ問題に応じて見直されるものであり、これは ICH E8(R1) の 3.3.4 項にも明記されているとおりです。この際、プロトコルの改訂が発生する場合や中間解析が行われる場合などでは、estimand のレビューも含め統計的な注意が必要になります。

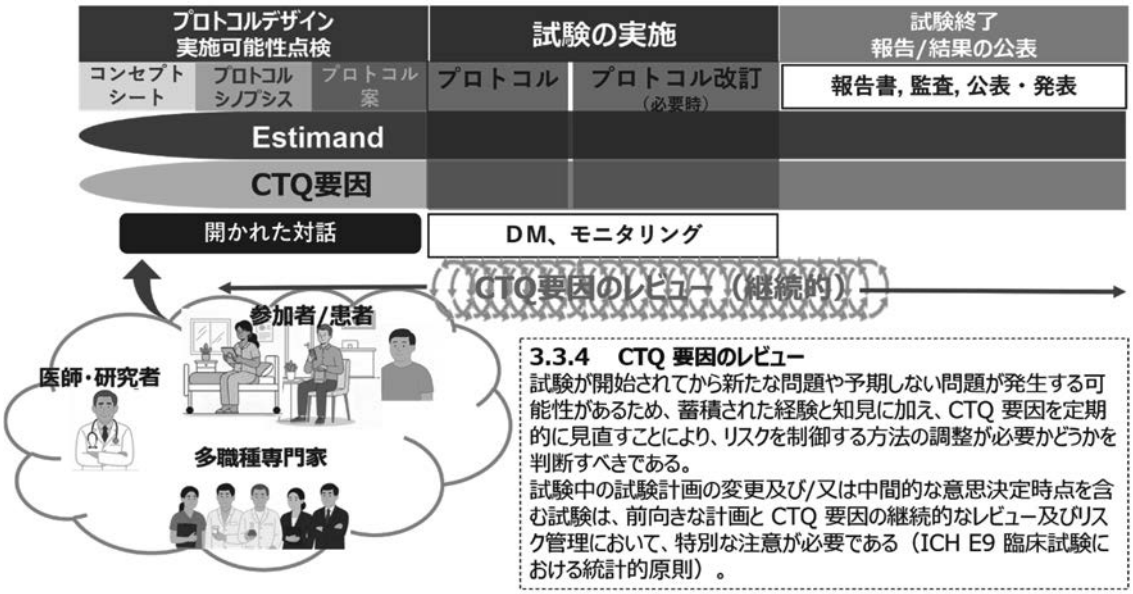



**図 5 CTQ 要因とそのレビュー**

本図は、試験計画段階において CTQ 要因と estimand が、試験に係わる全ての関係者による開かれた対話を通じて並行して検討されるべきものであること、そして試験開始後も継続的にレビューされ、必要に応じて再検討されることが望ましい（ICH E8(R1) 3.3.4）ことを示しています。

## 4．CTQ 要因と Estimand

Estimand は、ICH E9(R1)で導入された概念です。ICH E9 や estimand を、解析の専門家が考えるべきことと誤解されがちですが、PMDA の HP で公開されている ICH E9(R1) EWG Step4 Training Material [15] にも明記されているように“This is important for all researchers and healthcare professionals designing, conducting, or interpreting a clinical trial（これは臨床試験の設計、実施、または解釈に関わる全ての研究者および医療従事者にとって重要）”なことです。

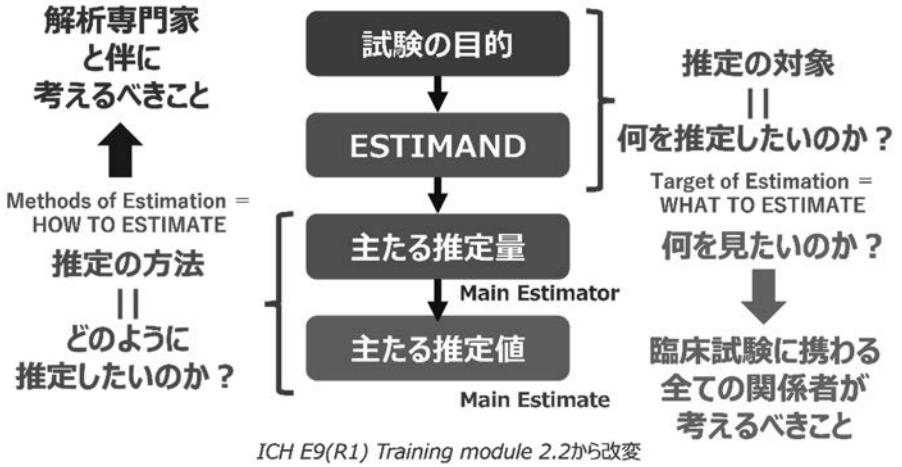



**図 6 Estimand は誰が考えるのか？**

本図は、estimand が解析専門家に限られた議論ではなく、試験に係わる全ての関係者による開かれた対話を通じて整理されるべきものであることを示しています。

CTQ 要因と estimand の関係は、ICH ガイドラインの中で明示されているわけではありません。

ICH E9(R1)の用語集（A 3 節）によると、estimand 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」と定義されています。estimand を構成することで、臨床試験の目的に対する強固な科学的根拠を設定することができます。少々乱暴な表現かもしれませんが、estimand は、臨床試験の目的の「科学的定義」と言えます。

このことと、ICH E6(R3) II 章「ICH GCP の原則」6.1 項の「臨床試験の品質は目的への適合性とみなされる」とを照らし合わせると estimand の構成が臨床試験の品質において重要であることが理解できます。

また、前項、表 3 の QbD において留意すべき臨床試験のデザイン要素は、estimand の構成で検討される事項と一致します。

ただし、誤解をしてはならないのは、はじめに試験の目的が設定され、その目的から estimand が構成されるのであって、estimand から考えて試験の目的を設定してはならないということです[15]。これは、後述する「CTQ 要因をリスクから逆算してはならない」という考え方と同様です。

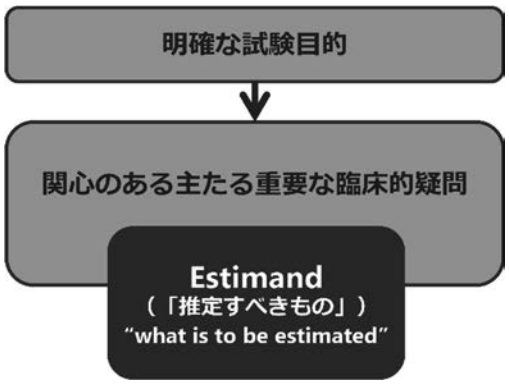



**図 7 新たな枠組み**

*ICH E9(R1) Training Module 2.2 から*

本図は、estimand が「試験目的の科学的定義」であり、試験目的から構成されるべきものであること、そして estimand から逆算して試験目的を設定してはならないことを示しています。

Estimand は、試験で関心のある治療、対象集団、変数（あるいはエンドポイント）、中間事象、集団レベルの要約という 5 要素、あるいは 4 要素で構成されます。これらの要素は、臨床的疑問を構造化・定式化するフレームワーク（PICO／PECO）として既に研究者の皆様には馴染み深いものです。Estimand で重要なのは、この要素をどのように科学的（統計的）に捉えて、言語化するかということになりますが、詳細は ICH E9(R1) Training Material [15]

] を参照してください。

CTQ 要因と estimand の要素との関係については、表 4 のように考えることができます。これは、あくまで estimand の各要素からの CTQ 要因を検討する一例であり、**標準手順ではありません。**CTQ 要因の検討は実施する臨床試験で個々に検討されるべきものであり、表 4 とは異なるいくつものアプローチのあることに留意してください。

重要なことは、estimand を構成することで、CTQ 要因が“見える化”されるということです。

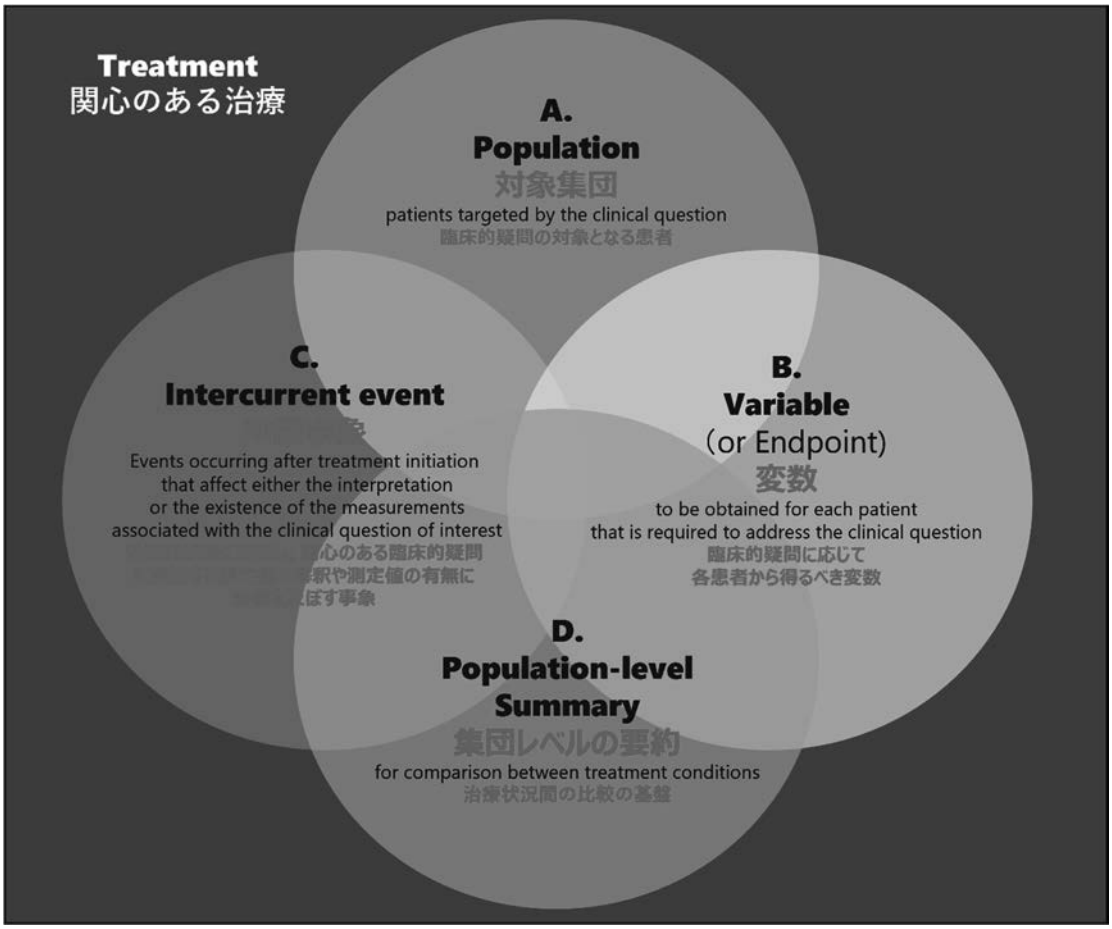



**図 8 Estimand の要素**

本図は、関心のある治療に対して estimand が「対象集団」「変数」「中間事象」「集団レベルの要約」の 4 要素から構成されることを示しています。

**表 4 Estimand の要素と CTQ 要因との関係**

| Estimand の要素 | CTQ 要因との関係（想定事例抜粋） |
|---|---|
| Population（対象集団） | **対象集団の定義によって考慮される CTQ 要因**<br>● 対象の適格基準<br>— 選択・除外基準とその厳格性の適用レベル<br>— スクリーニングデータの重要性・正確性<br>● 無作為化・盲検性 |

| Estimand の要素 | CTQ 要因との関係（想定事例抜粋） |
|---|---|
| | — 想定される選択バイアスと回避のための運用<br>● 同意取得の適切性<br>— 脆弱な集団への保護<br>● → 対象集団の定義が、試験の公正性・安全性・データの信頼性に直結する CTQ 要因を規定する。 |
| Variable（変数/Endpoint） | **参加者個々の主要 Endpoint で考慮される CTQ 要因**<br>● 評価方法の標準化<br>— 測定手順、機器校正、施設間・測定者間格差<br>● 評価タイムポイントの影響<br>— 来院時期（Visit Window）の重要性と許容レベル<br>● 患者アウトカム（PRO）の評価方法<br>— 方法・デバイスなどの運用精度<br>→ Endpoint の測定精度・一貫性・タイミングが、主要評価項目の信頼性に関わる CTQ 要因となる。 |
| ICE（中間事象） | **ICE の取り扱いで考慮される CTQ 要因**<br>**（中間事象のストラテジーと CTQ 要因の整合）**<br>● 中間事象とその記録<br>— 治療中止の記録精度<br>— レスキュー薬の取り扱いと記録精度<br>— 併用薬の管理水準<br>— 有害事象の管理水準<br>● 別治療開始の把握<br>● 死亡・入院などのイベント調整（Endpoint 調整）<br>● 中間事象発生後のフォローアッププロトコル<br>—連絡体制、データ収集体制<br>→ ICE の取り扱いは Estimand のストラテジーと整合し、CTQ 要因（データの完全性・安全性）に強く影響する。 |
| Summary（要約）<br>— 要約指標<br>— 解析方法 | **解析が必要とするデータ構造から考慮される CTQ 要因**<br>● Follow-up 完遂率（データの可観測性）<br>● 重要な共変量（baseline risk）の完全性<br>● 時間ごとの測定の欠測の少なさ<br>● 脱落原因の可視化（MCAR/MAR/NMAR） の検討材料<br>→ 解析に必要なデータ構造の健全性が、CTQ 要因（データの完全性・解析の妥当性）を規定する。 |

私たちは、臨床試験計画の早期の段階を想定した、臨床試験の関係者間の対話を通じて CTQ 要因を特定するワークショップを実施しました。 そこで取り扱った事例の estimand と CTQ 要因の対応を表 5 に挙げています。これはあくまで、試験早期の段階のため、実施計画に関する情報が、試験目的以外にはまだ定まっていない状況を想定したものであり、CTQ 要因の特定は、試験計画に関する情報が集まるにつれて、さらに深掘りされていく点にご留意ください。例えば、この段階では実施可能性や臨床試験全体の安全性に関する情報がまだ不十分（プロトコル骨子が不明瞭）なため、それらについては十分に検討されていません（図 4 、図 5 ）。

**表 5 心不全に対する新規治療の臨床試験モデルでの estimand と CTQ 要因（事例）**

| Estimand 要素 | 内容 | CTQ 要因候補とリスク事例 |
|---|---|---|
| Population | LVEF ＜40%の慢性心不全 | 心エコー検査による LVEF の測定<br>— 測定法の標準化<br>— 再現性<br>— スクリーニング時データの精度 |
| Variable | NT-proBNP のベースラインからの 12 週後の変化率 | NT-proBNP の測定<br>— 採血タイミング<br>— 検体処理（回収、凍結、運搬）<br>— 検査機器精度<br>— 欠測取り扱い |
| ICE | 心不全による入院/症状悪化による救済治療<br>（Treatment Strategy）: LOCF | ICE 発生日<br>— 入院/症状悪化の正確な記録<br>— 併用薬の記録（内容・理由）<br>— 有害事象の記録 |
| Summary | 対数変換後の幾何平均比 | 集積データの解析的精度要求<br>— ベースラインの完全性<br>— 外れ値再検査<br>— 追跡データ取り扱い |

Estimand は、このように CTQ 要因の検討の出発点になります。試験の品質にとって何が重要か（CTQ）を議論する際に、Estimand の構成が曖昧であると、「何を守るべきか」が不明確になり、CTQ 要因の特定やその後のリスクの検討が過剰あるいは不足したりする可能性があります。

一方で、CTQ 要因とそれを脅かすリスクを検討する過程で、estimand の構成の不備が明らかになることもあります。例えば、検査測定に施設間格差があり、その防止策が見つからない場合には、estimand の変数（variable）を再検討すべきと考えられます。

- Estimand：研究目的の「科学的定義」
- CTQ 要因：その目的を達成するために“絶対に品質を守るべき要因”
- Estimand を明確化すると、CTQ 要因 が明確になる（＝CTQ 特定の出発点）
- CTQ 要因を理解すると、プロトコルと実施計画が estimand と整合する（＝Quality by Design）

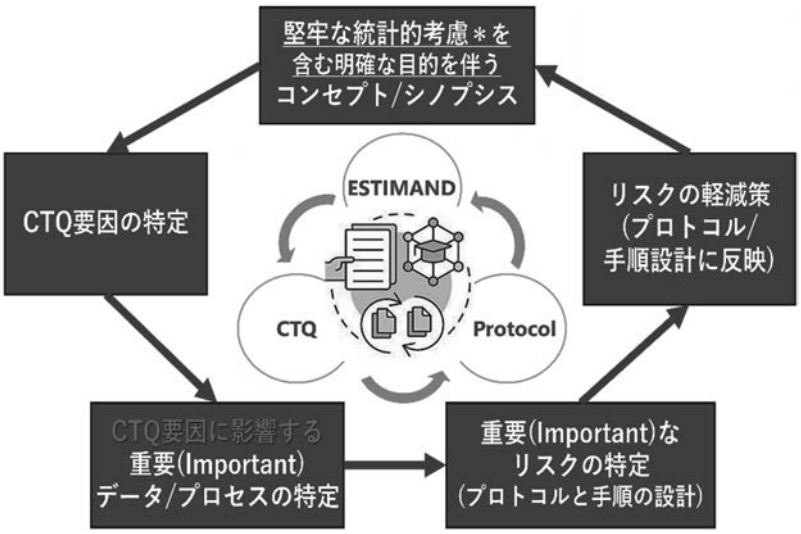



**図９　臨床試験の品質管理の因果チェーン「QbD」**

本図は、堅牢な統計的考慮を含む明確な目的を伴うコンセプト/シノプシスを起点として、CTQ 要因の特定からリスクの軽減策に至るまで、臨床試験の品質管理が因果的に展開される構造を QbD の視点から示しています。

## 5 . CTQ 要因に関わるリスク

CTQ 要因が特定されたら、次に、これらに重大な影響を及ぼす可能性のあるリスクを特定します。これについては、現在日本で有効な GCP である ICH E6（R2）において、「重要な（Critical）データとプロセスに影響するリスクの特定」とされています。ICH E6(R3)では、「重要なデータとプロセス（CDCP：Critical data and critical process）」という概念は CTQ 要因に置き換えられましたが、CTQ 要因に及ぼすリスクをモニタリングする上で、「重要（important）なデータおよびプロセス」（例：主要評価項目および主要な副次評価項目に関連するもの、参加者の安全を確保するためのプロセス）という概念は残されています（*ICH E6(R3) 3.11.4.3*）。

QbD のフレームワーク（図３）から、「重要なデータ/プロセスの特定」のコンポーネントを削除することも検討しましたが、CTQ 要因とそれに影響するリスクを考える上で、CTQ 要因に影響

する重要なデータ/プロセスを考える道筋が、これまで私たちが検討してきた手順と親和性が高く、QbD の連鎖としても分かりやすいため、そのまま残しています。

ただし、これまでと異なり非常に重要なことは、まず、CTQ 要因に影響する重要なデータ/プロセスを特定し、次いでそれに影響を及ぼすリスクを特定するという流れ（CTQ 要因→重要なデータ/プロセス→リスク）である点です。従来のリスクの特定の手順で陥りがちだった、プロトコルに記載されたデータやその収集のためのプロセスを網羅的にリストアップし、リスクをさらに網羅的に検討するものではないということです。

あくまで、始めに試験の目的から特定された CTQ 要因に影響を及ぼすリスクを特定するのであって、リスクを網羅的に検討することから、CTQ 要因を逆算するようなことがあってはなりません。これは、estimand が試験の目的から構成されるものであって、推定量（estimator、解析方法）や estimand から試験の目的を逆算してはならないとする考え方と類似しています。

このように、CTQ 要因とリスクは密接に関連しながらも、本質的には異なる概念です。ここで両者の違いを整理しておきます。

| 項目 | CTQ要因 | リスク |
|---|---|---|
| 本質 | 試験の品質にとって「守るべき核心」となる要素 | CTQ 要因を「脅かし得る可能性」として捉えるべき外乱 |
| 出発点 | 試験の目的（Estimand を含む）から導かれる | CTQ 要因に影響を及ぼす重要データ／プロセスから導かれる |
| 数 | 少数（2〜5 程度）に絞られる | 必要に応じて複数挙げられる |
| 性質 | 試験固有であり、目的に直結する | プロセス・環境・運用に依存し変動し得る |
| 役割 | QbD と RBQM の“軸”となる | RBQM において管理すべき対象となる |

この違いを踏まえると、次の図 10 が示す「CTQ 要因を起点としたリスク特定の流れ」と「そうでない流れ」の違いがより明確になります。

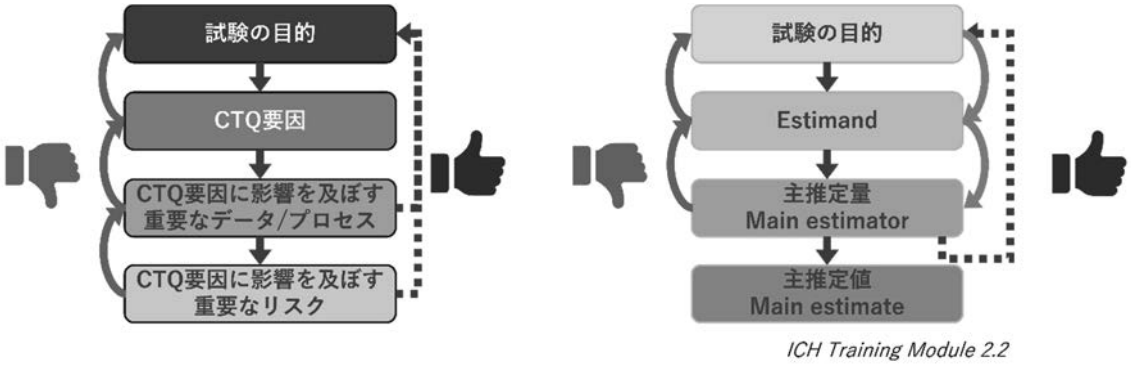



**図１０　CTQ 要因とリスクの特定のフロー**

上の図の左側は、試験の目的から CTQ 要因を明確にし、それに影響する重要なデータ／プロセスを踏まえてリスクを整理するという「望ましい流れ（青）」とリスクから CTQ 要因を逆算する「避けるべ

き流れ（赤）」を示したものです。右側の図は、ICH E9(R1) Training Material Module 2.2 において示された「試験目的 → Estimand → Estimator → Estimate」という「望ましい流れ（緑・青）」と、Estimator（解析方法）から目的を逆算する「避けるべき流れ（赤）」を示したものです。それぞれの構造が「必ず試験の目的から考える」という共通の構造を持つことが分かります。
Estimand の構成において、解析方法は試験目的によって決定されることと同様、CTQ 要因の特定においても、リスクをチェックすることから CTQ 要因を逆算するのではなく、試験目的から出発し、CTQ 要因を明確にしたうえでリスクを整理するという流れが、品質設計の本質であり、かつ正しい科学的アプローチであることを見失わないでください。

CTQ 要因に影響を与えるリスクの特定について、ICH E6(R3)・E8(R1)・E9(R1) のガイドラインと私たち WG2 がこれまで調査検討を行ってきた FDA/EMA、CTTI、TransCelerate BioPharma、ECRIN などから提供されている文書やツールの考え方を以下に統合して説明します。大切なことは、試験の目的に応じて RBA の観点で QbD を行っていくことで、これは各団体共通の概念です。一方、その具体的な手法については、多様な手法があり、必ずしも統一されてはいません。

**目的を達成するための品質管理手法はあくまで手段であり、それを目的と混同しないよう注意が必要です。**

## 第 1 段階：CTQ 要因とそれに影響する重要データ/重要プロセスの明確化

プロトコルコンセプトシート、プロトコルシノプシス、プロトコルドラフトのそれぞれの段階で、CTQ 要因とそれに影響する重要データ/重要プロセスを継続的に検討し、明確化します。この段階での CTQ 要因は 2 ～ 3 個、多くとも 5 個程度であり、重要データ/重要プロセスもそれに準ずる数に収まるはずです。もし、数えきれないほどの CTQ 要因や重要データ/重要プロセスが挙がるようなことがある場合には、関係者が CTQ 要因の検討に不慣れであるか、臨床試験の目的の設定、estimand の構成などに問題がある可能性があるため、試験計画のスタートラインに戻った検討が必要になります。

この段階の取り進め方法として、計画の進行段階に応じて、① → ② → ③ と進むのが自然に思えますが、実際には組織の状況に応じて、適したアプローチを柔軟に組み立てることが重要です。

① **試験の目的の科学的定義（Estimand）からの特定と明確化**
- 主要評価項目が適切に得られるか
- 主要評価に影響する欠測が発生する要因は何か
- データの取得の方法・タイミングの影響

② **試験の品質に必須のプロセス**

（参加者の権利、安全及び健康の保護並びに試験結果の信頼性の確保）
- 説明と同意取得

- 倫理性（試験のリスク・ベネフィットバランス、個人情報の取り扱いなど）
- 重要な安全性評価
- 試験対象治療（薬剤、医療機器、治療法）― IP の信頼性
- 実施可能性（feasibility）/参加者の負担（participants burden）

③ **CTTI の CTQ カテゴリーに沿った検討**

図 4 の CTQ カテゴリーと CTQ 要因事例を参考にした検討を行うことは非常に有効な方法になります。**ただし、CTTI の CTQ 要因原則文書にもあるように、これらをチェックリストとして網羅的なチェックに使うべきではありません。また、すべての CTQ 要因が網羅されているわけではないことに注意が必要です。**試験の（多職種・多機能の）関係者間で、試験の目的に沿って積極的に機能横断的に対話し、その試験の CTQ 要因を明確化するためのものです。

## 第 2 段階：CTQ 要因を“脅かしうるリスク”をブレークダウン

CTQ 要因を特定できたら、その要因を脅かすリスクを考えることになります。この方法についても、色々なアプローチがあり、以下に例示しました。これらも臨床試験を実施する組織が、自組織に最適なアプローチを選択したり、組み合わせたり、あるいは独自に開発して実施することが望まれます。

① **ハザードブレインストーミング（CTTI 型アプローチ）**

プロジェクトやシステムの潜在的な障害（ハザード）を、批判を避けた、参加者の多様で自由な視点による対話で洗い出すアプローチです。ICH Q9 で品質マネジメント手法の一つとして挙げられています。CTTI は CTQ 要因の特定やリスクの特定のプロセスとして開かれた対話を重視しています。

例）CTTI CTQ カテゴリー（図 4）に沿って、関係者の間で特定した CTQ 要因が損なわれるリスクシナリオについて対話を行い、その過程で重要なリスクを明確化していきます。

② **FMEA（故障モード解析）（TransCelerate 型アプローチ）**

CTQ 要因に影響する重要なデータとプロセスをリスト化（プロセスマッピング）し、その中で機能不全（Failure Mode） に陥る危険性のあるプロセスにおけるリスクを明確化し、そのリスクを影響度（Severity）、発生頻度（Occurrence）、検出難易度（Detection）を定量的に評価し、リスク優先度（RPN：Risk Priority Number）を算定するアプローチです。挙がったリスクについて RPN によって相対的に対策優先度を決定していく手法です。TransCerelate BioPharma から提供されている RACT にはこの手法が取り入れられています（RACT：影響- Impact、頻度- Probability、検出- Detectability）。

例）同意取得プロセスが CTQ 要因となる場合

プロセス＝情報提供→同意説明→理解度確認→書面同意→日付・書面確認

リスク＝情報の過誤→同意説明のバイアス→説明文書版管理過誤・・・

リスク評価（RPN 算定）

③ **CTQ Tree**

工業製品やサービスなどの品質管理において、ユーザー（顧客）からの要求に対して、満たすべき品質特性（CTQ：Critical to Quality）を導き出し、それを達成するための測定可能目標値まで、ツリー上に分解し明確化するアプローチです。

臨床試験では、試験の目的や estimand から、これが達成される前提条件（Driver)、前提条件が満たすべき重要事項（CTQ 要因)、それを脅かすリスク、その定量的検出方法といった形でツリー状に整理することが考えられます。

例）主要評価項目：血中 NT-proBNP 値

— 適切に採血されている
— 採血用の資材が規格統一されている
— 検体処理（方法・時間）が適切である
— 検体保管・運搬（温度・状態）が適切である
— 正確に測定されている（測定機器精度管理）
— 測定血値のデータは正しく管理され報告されている

これらの前提条件が満たすべき重要事項（CTQ 要因）を特定し、その CTQ 要因を脅かす可能性のある事象をリスクとする。

**歴史的集積データ（過去のリスク事例、インシデント事例、逸脱事例、監査結果）**

それぞれの組織で集積した過去の事例データから、リスクを想定し特定していくアプローチです。組織がコンパクトで事例集積結果を関係者間で共有しやすい ARO などでは、事例をこれから集積管理することによって、今後この活用可能性を高めることが期待でき、状況によっては、生成 Ai などを本領域へ投入し、リスクの特定のプロセスの効率化の期待も持てます。

例）過去のインシデント・逸脱事例、EDC クエリ事例・・・

## 第 3 段階：リスクが CTQ 要因に与える影響（因果経路）を整理する

特定したリスクが、CTQ 要因にどう影響するかを、因果関係に基づいて論理的に整理し明確化するプロセスになります。

ICH Q9 「品質マネジメント」では、品質リスクマネジメントの基本原則として

- 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ある。
- 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。

の 2 点を挙げています。

この時、「リスク」は単なるイベント（出来事）の列挙ではなく、品質にどのような影響をもたらすかという“因果構造（原因と結果の関係）”を含んだ概念とされています。臨床試験においては、E8(R1)に示されるとおり、CTQ 要因に重大な影響を及ぼす可能性のあるリスクを対象とすることになります。

ICH Q9 は、これらの因果構造を明示的、具体的に説明しているわけではありませんが、引用されている一般的な品質管理手法の中で、基本概念としてリスクが CTQ 要因に与える影響（因果経路）について、図 11 のように説明されています。

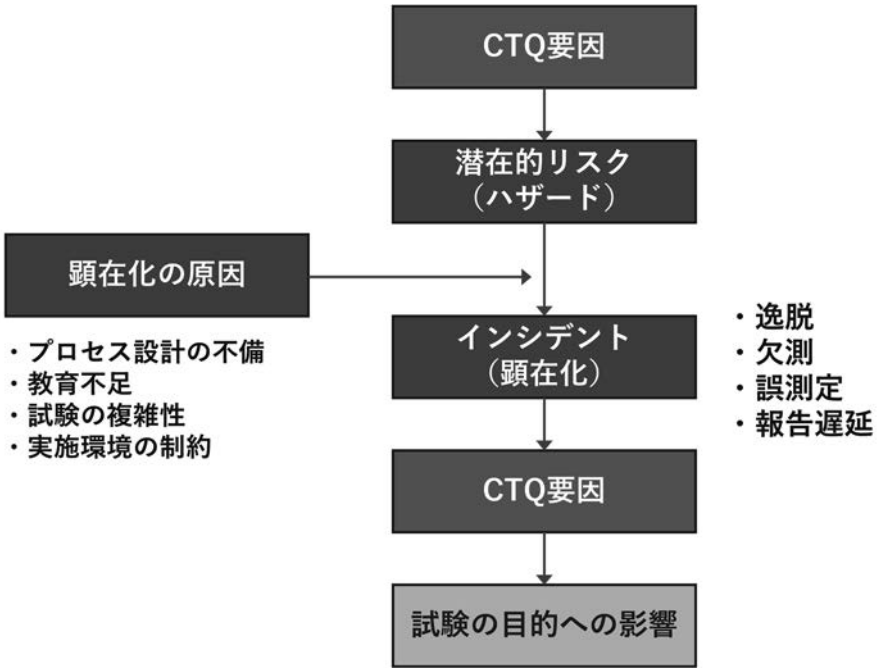



**図 11　リスクが CTQ 要因に与える影響（因果経路）**

本図は、潜在的リスクが顕在化の原因とインシデントを経て CTQ 要因に影響し、最終的に試験目的へと波及する因果経路を示しています。

リスクに基づく品質管理（RBQM）で重視されるリスクの因果経路（Causal Pathway）は、臨床試験で発生した品質や安全性に係るインシデントについて、是正措置・予防措置（CAPA：Corrective Action and Preventive Action）の検討の過程で根本原因（root cause）を特定し、再発を予防するプロセスと共通する考え方です。

QbD では、これを CTQ 要因から前向きに（事前に）に検討を行い、始めから臨床試験のデザインに予防措置を埋め込むものになります。

# 6．RBQM の実装：CTQ 要因に基づく品質管理の実行段階

## 1） RBQM の位置づけ（QbD から実行へ）

RBQM（Risk-Based Quality Management）は、QbD の考え方に基づき試験計画段階で特定された CTQ 要因を起点として、臨床試験の実行段階における品質管理を体系的かつ効率的に行うための実行フレームワークです。

その本質は、「限られた人的・時間的・財政的リソースを、臨床試験の信頼性および被験者保護に最も重要な品質課題へ集中的に配分する」点にあります。

従来の臨床試験の品質管理は、すべてのプロセスやデータに一律の管理強度を適用する傾向が強く、結果として過剰なモニタリングや形式的なチェックに多くのリソースが費やされてきたと指摘されています。一方、RBQM では、試験の目的、デザイン、評価項目、被験者集団、実施環境等を踏まえて「この試験において何が品質の重要な要素か（品質に致命的な影響を与えるか）」を CTQ 要因として明確化し、それらに直結するリスクに重点を置き管理対象とするものです。

QbD は、試験計画段階において CTQ 要因を特定し、プロトコルや運用設計に品質を作り込むための概念的・設計的アプローチであるのに対し、RBQM は、その設計思想を試験の実行段階において継続的・動的に運用するための枠組みと考えられます。すなわち、RBQM は QbD の「実装フェーズ」を担う実践的な品質管理体系であり、その点では QbD の一部と捉えることもできます。

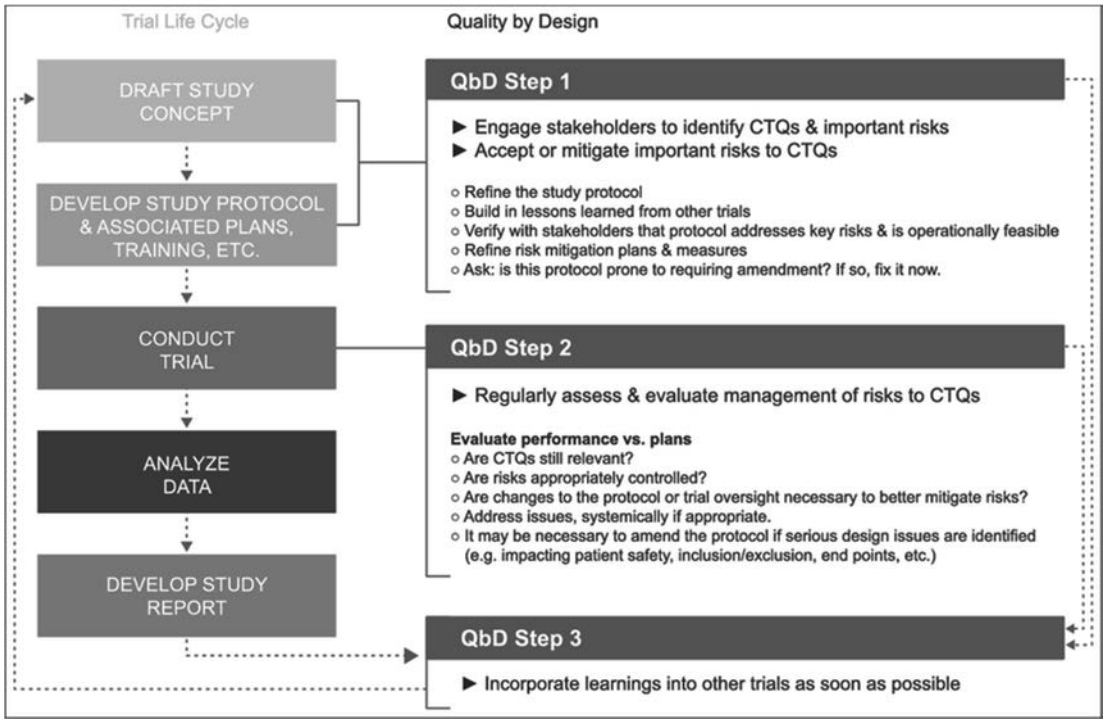



**図 12　QbD のステップと RBQM（出典：CTTI）**

本図は、試験計画段階において CTQ 要因を特定し品質を設計する QbD の考え方を起点として、試験実行段階において CTQ 要因に紐づくリスクを継続的・動的に管理する RBQM が、その設計思想を実装する実行フレームワークであることを示しています。

RBQM では、CTQ 要因に紐づくリスクについて、

- 事前に想定されるリスクの把握
- 試験進行中のリスク指標（QTL、KRI 等）による継続的なモニタリング
- リスクの顕在化や兆候に応じた管理方策の見直し・是正

を通じて、品質管理活動を柔軟に調整します。これにより、試験の特性や進捗状況に応じて、品質管理の強度や手段を適切に変化させることが可能となります。

このように RBQM は、単なるモニタリング手法の変更ではなく、「CTQ 要因を軸として、リスクに基づき、限られたリソースを最適配分するための実行フレームワーク」として位置づけられるべきものであり、アカデミア主導の臨床試験のように、リソース制約が大きい環境においてこそ、その意義は一層大きく、試験の科学的妥当性と倫理性を両立させるための中核的な品質管理アプローチになります。

## 2） RBQM における主要コンポーネント

RBQM における主要コンポーネントは、あらかじめ定められた手順を順番に実行する直線的なプロセスとしてではなく、CTQ 要因を中心に相互に連動し、継続的に循環・更新される活動群として理解する必要があります。

RBQM の中核には、試験計画段階で特定された CTQ 要因が据えられており、実行段階におけるすべての品質管理活動は、この CTQ 要因との関係性を基点として設計・運用されなくてはなりません。CTQ 要因は一度定義して固定されるものではなく、試験の進行や実施環境の変化、新たな知見の出現に応じて、その妥当性や重要度が再評価されるべき対象になります。

RBQM を構成する主要なコンポーネント（活動）には、

- CTQ 要因に基づくリスクの再確認・整理
- 品質目標（QTL）およびリスク指標（KRI）の設定・見直し
- データおよびプロセスの継続的モニタリング
- シグナル検出に基づく原因分析と是正・予防措置（CAPA）
- 品質管理方策やモニタリング計画の調整

が含まれますが、これらは必ずしも一方向に進むプロセスではありません。

例えば、モニタリングによって検出された KRI の変動や逸脱兆候は、単に是正措置を実施して完結するものではなく、その背景にあるリスク仮説や CTQ 要因の設定自体を再検討する契機となるはずです。また、是正措置の結果は、QTL の達成状況やリスク管理の有効性として評価され、以降のモニタリング方法や管理重点の再配分に反映されるでしょう。

このように RBQM では、

**「CTQ 要因→リスク→指標による可視化→評価・対応→ 設計・運用へのフィードバック」**

という循環が継続的に回ることで、品質管理活動が動的に最適化されていくものになります。

この循環型のアプローチにより、RBQM は試験開始時点で想定されたリスクだけでなく、試験実施中に顕在化する新たなリスクや環境変化にも柔軟に対応することが可能となります。

結果として、品質管理は「計画通り実施されているかを確認する行為」から、「試験の品質を維持・向上させるために継続的に考え、調整する活動」へと転換します。

RBQM における主要コンポーネントをこのような循環型の活動として捉えることで、すべての活動を常に最大強度で実施するのではなく、CTQ 要因とリスク状況に応じて管理の重点を移動させることで、試験の信頼性と被験者保護を効率的に確保することが可能になります。

**表 6　直線型 QC と循環型 RBQM**

| 観点 | 直線型 QC | 循環型 RBQM |
|---|---|---|
| 基本構造 | 手順に沿って進む一方向型 | 評価と見直しを繰り返す循環型 |
| 管理の起点 | SOP・チェックリスト | CTQ 要因 |
| リスクへの対応 | 事前想定中心、変更は限定的 | 実行中の変化を前提に動的対応 |
| 管理強度 | 原則として一律 | CTQ とリスクに応じて可変 |
| モニタリングの役割 | 実施確認・逸脱検出、SDR | シグナル検出と意思決定支援 |
| 改善のタイミング | 問題発生後の是正が中心 | 継続的改善（予防的対応を含む） |
| リソース配分 | 広く薄く配分されやすい | 重要領域へ重点的に配分 |

直線型 QC が「**計画された手順を正しく実施しているかを確認する**」ことに主眼を置くのに対し、循環型 RBQM は「**試験の品質にとって本質的に重要な点は何かを継続的に問い直し、管理の重点を調整する**」ことを目的とすると考えることもできます。

### 3） CTQ 要因と RBQM 活動の対応関係

RBQM においては、品質管理を構成する各活動が、CTQ 要因と明確な関係性（トレーサビリティ）を持って設計・実行されることが求められます。

すなわち、リスク評価、指標設定、モニタリング、是正措置といった個々の RBQM 活動は、それぞれが「どの CTQ 要因を守るための活動なのか」を説明できなければなりません。

CTQ 要因は、臨床試験の目的達成、結果の信頼性、被験者保護にとって本質的に重要な要素であり、RBQM におけるすべての判断の起点となるものです。したがって、RBQM 活動が CTQ 要因と結び付いていない場合、その活動は品質への寄与が不明確となり、結果として形式的・過剰な管理に陥るリスクが高まります。

RBQM におけるトレーサビリティとは、単に文書上で対応関係を整理することを意味するものではありません。

「このリスクは、どの CTQ 要因に影響を与え得るのか？」

「この KRI や QTL は、どの CTQ 要因の劣化を早期に検知するためのものか？」

「この是正措置は、どの CTQ 要因の保全を目的としているのか？」

といった因果関係が、論理的に説明可能であることが重要です。

この紐づけが明確になることで、RBQM は以下の機能を果たすことが可能となります。

- 品質管理活動の目的が明確化され、関係者間で共通理解が形成される
- 管理指標やモニタリング結果の解釈が容易になる
- リスクの顕在化時に、どの CTQ 要因が脅かされているかを迅速に判断できる
- 限られたリソースを、CTQ 要因に直結する活動へ優先的に配分できる

また、試験実施中に新たなリスクが顕在化した場合や、想定していたリスクの重要度が変化した場合には、CTQ 要因との関係性を再評価し、RBQM 活動全体の構成を見直すことが容易になります。この点で、CTQ 要因と RBQM 活動のトレーサビリティは、RBQM を静的な管理手法ではなく、動的に最適化される品質管理体系として機能させる基盤となります。

## 7．RBQM の設計

RBQM の設計とは、単に個別の品質管理手法やモニタリング方法を選択することではなく、**CTQ 要因を起点に、リスクコントロール、プロトコル設計、各種品質管理計画を一貫した論理で結び付けること**を意味します。

ここでは、RBQM 設計における基本的な考え方を、①リスクコントロール、②プロトコルへの反映、③品質管理計画への反映、の三つの観点から整理します。

### 1）リスクコントロールの考え方（予防・検出・是正）

RBQM におけるリスクコントロールの基本的な考え方は、“すべてのリスクを網羅的に管理対象としない”ことです。

すなわち、品質管理の対象とすべきリスクは、CTQ 要因に重大な影響を及ぼし、試験の信頼性や被験者保護を損なう可能性のあるものを中心に絞り込むことが原則となります。

リスクコントロールは、一般に以下の三つの観点から設計されます。

- **予防**（**Prevention**）：リスクが発生しにくいように、試験設計や運用プロセスに組み込む事前対策
- **検出**（**Detection**）：リスクが顕在化または兆候として現れた際に、早期に把握するための指標・モニタリング
- **是正**（**Correction**）：問題検出時に講じる是正・再発防止措置

繰り返しになりますが、RBQM では、これら三つの対策を全リスクに一律に適用するのではなく、CTQ 要因との関係性に基づき、**どの段階でどの程度の管理が必要かを意図的に設計する**こと

が重要です。

この設計により、リスクコントロールは過不足のない、合理的な品質管理活動として機能します。

### 2）プロトコルへの反映

*—「後付けの管理」ではなく「設計へのフィードバック」—*

RBQM は、試験開始後に追加的に適用される「後付けの管理手法」ではなく、**試験設計そのものを改善・最適化するためのフィードバック機構**として機能すべきです。

CTQ 要因に基づくリスク検討の結果、特定の手順や評価方法が品質上の脆弱性が認められる場合、その対応はモニタリングの強化にとどまらず、プロトコル内容の修正・簡素化や実施方法の見直しとして反映される必要があります。

例えば、過度に複雑な評価スケジュールや実施困難な手技が CTQ 要因に影響するリスクを高めている場合、それらを是正する方向でプロトコル設計自体を見直すことが合理的な対応と考えられます。

このように RBQM を設計段階へとフィードバックさせることで、品質管理は「問題を監視する行為」から、「問題が生じにくい試験を設計する行為」へと進化します。

### 3）品質管理計画（様々な関連計画）への反映

*— CTQ 要因を共通基盤とした整合性の確保 —*

RBQM の設計では、モニタリング計画、データマネジメント計画、安全管理計画など、複数の品質管理関連計画が、同一の CTQ 要因を前提としてリスクに基づく考え方で整合的に作成されていることが重要です。このような品質管理関連計画を統合したものを TransCerelate BioPharma では iQRMP（統合品質リスクマネジメント計画）として扱うことを提唱しています。

CTQ 要因との関係が示されないまま計画が個別に作成されると、以下のような問題が生じやすくなります。

- 管理重点の不一致
- 重複または抜け漏れの発生
- リソース配分の非効率化

RBQM の設計では、CTQ 要因を共通の参照点として、「**どの CTQ 要因を、どの計画で、どのように管理するのか**」が一貫して説明できる状態を目指す必要があります。これにより、各品質管理計画は相互補完的に機能し、RBQM 全体としての実効性が高まる。同時に、必要な作業の重複が排除され効率性が向上します。

# 8．RBQM におけるモニタリング戦略

リスクに基づくモニタリング（RBM：Risk Based Monitoring）は、ICH GCP の前版である ICH E6(R2) で、5.18 Monitoring の補遺として明記され、J-GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令およびそのガイダンス）にも令和元年（2019 年）改正で、ガイダンスの第 21 条第 1 項 2 に「モニタリングに対してリスクに基づく体系的な取組を策定すべきである」と明言されました。

モニタリング体系としての RBM はすでに導入・実行されていますが、GCP リノベーションによって、CTQ 要因を軸としたリスクに基づく品質管理体系（RBQM）の一部として、RBM は取り込まれることになりました。これにより、RBM は、モニタリング手法の最適化やモニタリングの効率化を中心する考え方から、品質管理全体の最適化のための中核的要素として試験計画から試験実行の全般の最適化、効率化の一部として捉えられるようになっています。

具体的には、これまでの RBM は、問題への対処がモニタリングの強化という流れで、プロセスが直線的・閉鎖的になりがちでした。一方、RBQM では、管理の重点の全般を見直すことで対応することが求められ、必要に応じて、CTQ 要因へのフィードバック、iQRMP 全般の調整など、臨床試験の関係者全体の連携の中で対処する大きな循環型のプロセスが想定されています。

## 1） 中央モニタリングとオンサイトモニタリング

RBQM において、中央モニタリングはリスクの早期検知を担う中核的な手法として位置づけられます。データの集積・可視化・横断的分析を通じて、CTQ 要因に関連するリスクの兆候（シグナル）を迅速に把握し、試験全体の状況を俯瞰的に評価する役割を果たします。

一方、オンサイトモニタリングは、従来の定期的・全般的に実施される活動に加え、中央モニタリングで検知されたシグナルに基づき、目的を持って実施される（On Cause）活動としての側面が重要となります。

すなわち、オンサイトモニタリングは、

**「なぜこの施設・このプロセスを確認するのか」**

という目的が明確に説明できる形で実施されるべきであり、CTQ 要因およびリスクとの関連を持たない確認作業を削減することで、効率化とリソースの適正配分が図られます。

この役割分担により、中央モニタリングとオンサイトモニタリングは相互補完的に機能し、限られたリソースを CTQ 要因に直結する領域へ重点的に投入することができます。

## 2） KRI（Key Risk Indicator）の考え方

KRI は、RBM の導入と同時に、リスクが顕在化する前兆を捉える指標として、TransCelerate BioPharma、EFPIA などから、その活用方法が提唱されました。

その有用性として、

1．**試験参加者の安全の向上**：KRI は、安全リスクの早期発見を可能にすることで、被験者の安全を守るために重要な指標となります。例えば、**有害事象発生率**と**重篤な有害事象（SAE）**を指標とすることで、新たな安全上の懸念を迅速に特定し、タイムリーな安全管理対応を促進することができます。

2．**データの完全性と信頼性の確保**：高品質なデータを維持することは、臨床試験の信頼性にとって不可欠であり、このための KRI を設定することも重要です。例えば、**データクエリ率**や**クエリ未解決率**といった KRI は、データエラーリスクを早期に検出し、データの正確性と完全性を向上させるのに役立ちます。

3．**規制コンプライアンスのサポート**：規制当局は、スポンサーに対し、堅牢なリスク管理体制の実証を求めています。KRI は、監査や当局の査察のかなり前に潜在的なコンプライアンス問題を早期に発見し、承認の遅延や高額な是正措置が必要となるような発見を最小限に抑えるのに役立ちます。例えば、**プロトコルからの逸脱率**などは特定の臨床試験実施施設のプロトコル理解不足を発見することに有効です。

一部の組織では、このような考え方に基づき、臨床試験の実施における全てのリスクに対して、網羅的に KRI を設定するような取組みが行われたことがありました。その結果、数十、あるいは 3 桁に及ぶ扱いきれないほどの KRI が設定されることになり、本来の機能を果たさなくなることに注意喚起がされています。本 WG2 の PhRMA/EFPIA との意見交換会でも KRI の運用において注意すべき事項として挙げられています。

GCP リノベーションにおいては、CTQ 要因に直接関連すること、早期に変化を検知できること、行動（アクション）につながることが重要であり、KRI の数を増やすこと自体が目的にならないように注意しなくてはなりません。

また、先の例示でも分かるように、KRI は必ずしも CRF の中のパラメータだけで設計することができない場合があり、臨床試験の関係者が連携して、統合された品質リスク管理計画の中で、QbD の一環として取り組む必要のあるものです。

KRI は、「CTQ 要因を守るために、今すぐ何を行動すべきかを判断するための指標」と捉えることができます。

**表 7　臨床試験の品質管理における効果的な KRI の特徴**

| |
|---|
| 1．**特異性と感度：**<br>リスクの顕在化を早期に検知できる感度と、実用的な対処方法を提供できる特異性のバランスをとる必要があります。例えば、**特定の種類の有害事象を追跡すること**で、治療特有の安全性の問題を明らかにすることができます。 |
| 2．**測定可能性：**<br>確実に収集、分析、解釈できる明確で定量的なデータに基づく必要があります。例えば、患者の人口統計、有害事象発生率、プロトコル遵守に関する指標などは、明確に定義され、 |

標準化されている必要があります。

3．**関連性：**

CTQ 要因に関連したリスクに焦点を当てるために、試験の具体的な目標およびエンドポイントと密接に整合していることを事前に検討する必要があります。この関連性は、臨床試験の関係者が、対処やリソース配分するための優先順位付けに役立ちます。例えば、患者登録率は、登録に課題を抱える試験では重要な指標ですが、それ以外の試験ではそれほど重要ではありません。

4．**シンプルさ：**

関係するすべてのステークホルダーにとって理解しやすく、解釈しやすいものでなければなりません。過度に複雑な指標はコミュニケーションを妨げ、必要な行動を遅らせる可能性があります。

5．**一貫性：**

異なる施設や試験において統一的に定義・測定される必要があります。一貫性のある適用により、リスクデータの比較・集約が可能になり、臨床試験におけるリスク管理のベンチマークと継続的な改善に役立ちます。

**表 8　KRI の具体例**

| | |
|---|---|
| **主要評価項目データの完全性（CTQ 要因：主要評価項目の信頼性）** | |
| **想定リスク** | 評価データ欠測により主要解析が成立しない |
| **KRI 事例** | • 主要評価項目の欠測率（施設別）<br>• 主要評価項目入力遅延率（〇日超） |
| **アクション事例** | • 中央モニタリングでシグナル検知<br>• 該当施設への On Cause オンサイトモニタリング |
| **適格性遵守（CTQ：適切な被験者集団の確保）** | |
| **想定リスク** | 重要な組入れ基準逸脱により結果の解釈が困難 |
| **KRI 事例** | • 組入れ後に不適格と判明した被験者割合<br>• 適格性確認に関する問い合わせ・修正頻度 |
| **アクション事例** | • 適格性判断プロセスの重点確認<br>• CRC・試験担当医師への組入れ機銃認知強化 |
| **被験者安全性（CTQ：特に注目すべき有害事象からの被験者保護）** | |
| **想定リスク** | 特に注目すべき有害事象（AESI）報告遅延による安全性評価の遅れ |
| **KRI 事例** | • 特に注目すべき有害事象（AESI）初報告までの平均日数<br>• 特に注目すべき有害事象（AESI）報告遅延件数（施設別） |
| **アクション事例** | • 有害事象報告フローの確認<br>• 安全性管理手順の是正 |

### 3） QTL（Quality Tolerance Limits）の位置づけ

QTL は、試験全体として、必要に応じて、許容できない品質低下を防止するための閾値として、ICH E6(R2) で、5.0.4 Risk Control に明記されました。我が国では、J-GCP に直接 QTL の明記は行われませんでしたが、令和元年（2019 年）7 月 5 日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（薬生薬審発 0705 第 5 号）として発出された、「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」の中で、「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」とされています。

GCP リノベーションは、 臨床試験の品質を「チェックする」から「デザインする」管理へシフトしており、これに伴い QTL も、品質の許容限界としてのチェック基準から、試験全体として許容できない品質低下を防止するために設定される閾値の位置づけになりました。すなわち、すべての試験に一律に設定すべきものではなく、試験の規模、目的、CTQ 要因、デザイン、リスク特性に応じて、さらに必要性に応じて柔軟に設定されるべき指標と言えます。

ICH E6(R2)では、QTL が臨床試験の品質の「目標」のような誤解が生じていましたが、GCP リノベーションによって QTL は「管理のための道具」としての重要な指標と認識することが必要です。

**QTL の逸脱は、直ちに試験の失敗を意味するものではなく**、

**「CTQ 要因に影響を及ぼす可能性のある品質低下が生じていないかを再評価する契機」**

として位置づけられます。

KRI が主としてリスクの早期検知を担うのに対し、QTL は試験全体の品質状況を俯瞰的に把握し、管理方針を見直すための判断材料として機能します。両者は役割が異なるものの、CTQ 要因を共通の基盤として設計・運用されることで、RBQM のモニタリング戦略として一体的に機能する重要な指標となります。

**表 9　KRI と QTL の違い**

| 観点 | KRI | QTL |
|---|---|---|
| 主目的 | リスクの早期検知 | 試験全体の許容できない品質低下の防止 |
| 管理レベル | 施設・被験者・プロセス単位<br>―監視指標 | 試験全体（Trial level）品質<br>―高次指標 |
| CTQ との関係 | 特定の CTQ 要因に直接紐づく | CTQ 要因に影響する品質低下を包括的に監視 |
| 変化の感度 | 高い（早期の兆候を捉える） | 低～中（累積的影響を評価） |
| 主な用途 | シグナル検出、On Cause 対応の判断 | 管理方針見直しの判断<br>場合によって、試験継続可否判断 |
| RBQM 上の<br>設定数の考え方 | 最小限・厳選 | 必要に応じて設定（必須ではない） |
| 位置づけ | 行動（アクション）につながる指標 | 管理判断のための閾値（道具）<br>・品質管理計画の見直し |

### 4) KRI の誤用の事例

RBQM の実装においては、せっかく KRI や QTL を導入したにもかかわらず、かえって品質管理が形骸化・複雑化する例が少なくありません。以下に KRI の誤用事例と是正策を挙げます。

**表 10 KRI の誤用事例**

| **KRI を「とりあえず全部」設定してしまう（KRI 過多）** | |
|---|---|
| 典型例 | • データ入力遅延、クエリ数、逸脱件数、SDV 率、訪問回数など、<br>• 測定可能な指標を網羅的に KRI として設定<br>• ダッシュボード（パラメータ）は充実しているが、どの変化が重要か分からない |
| 問題点 | • CTQ 要因との因果関係が不明確<br>• ノイズが多く、重要なシグナルが埋もれる<br>• KRI モニタリング結果が「眺めるだけ」になり、行動につながらない |
| 誤用原因 | KRI の目的が「早期検知」ではなく「管理している感の演出」になっている |
| 是正 | • KRI は<br>「この指標が悪化したら、何を判断し、どんな行動を取るのか」<br>を説明できるものに限定<br>• CTQ 要因に影響するリスク 1 つにつき、KRI は原則 1〜2 個程度に厳選<br>• CTQ 要因に対して、KRI は最大でも 9 個程度 |
| **KRI が CTQ 要因と直接結び付いていない** | |
| 典型例 | • 「全クエリ件数」、「SDV 率」など、業務量指標を KRI として設定<br>• それがどの CTQ 要因を守るための指標か説明できない |
| 問題点 | • 業務効率の指標と品質リスクの指標が混同される<br>• 本質的な品質劣化（例：主要評価項目の信頼性低下）を見逃す |
| 誤用原因 | リスクではなく「作業」を見ている。 |
| 是正 | • KRI は必ず<br>CTQ 要因 → 想定リスク → 早期兆候<br>の因果関係で説明<br>• 業務管理指標は、RBQM とは切り分けて扱う |

### 5） QTL の誤用の事例

以下に QTL の誤用事例と是正策を挙げます。

**表 11 QTL の誤用の事例**

| **QTL を「達成すべき目標」と誤解する** | |
|---|---|
| 典型例 | • QTL（例：欠測率◯%以下）を KPI のように扱い、<br>• 達成すること自体が目的化<br>• 数値を守るために、場当たり的な対応が増える |
| 問題点 | • 本来議論すべき品質の本質（CTQ 要因）が見えなくなる |

| | |
|---|---|
| | • 数値だけを守るための形式的対応に陥る |
| 誤用原因 | QTL を「品質のゴール」と誤認している。 |
| 是正 | • QTL は<br>「逸脱したときに立ち止まって考えるための閾値」<br>であることを明確化<br>• 逸脱＝失敗ではなく、原因分析と管理方針見直しのトリガーと位置づける |
| **QTL を細かく設定しすぎる** | |
| 典型例 | • 施設別、プロセス別に多数の QTL を設定<br>• KRI との区別が曖昧になる |
| 問題点 | • 管理構造が複雑化し、判断が遅れる<br>• 試験全体の品質状況を俯瞰できなくなる |
| 誤用原因 | QTL と KRI の役割分担が崩れている。 |
| 是正 | • QTL は**試験全体レベルで極めて少数に限定**<br>• 日常的な変動管理は KRI に委ねる |
| **KRI・QTL が設計や CAPA にフィードバックされない** | |
| 典型例 | • シグナル検知後も、「注意喚起」、「追加モニタリング」だけで終わる<br>• プロトコルや管理計画は見直されない |
| 問題点 | • 同じ問題が繰り返される<br>• RBQM が静的な監視活動にとどまる |
| 誤用原因 | RBQM を「監視の仕組み」と誤解している。 |
| 是正 | • シグナルは、**設計・手順・教育・体制の見直し**につなげる<br>• 判断プロセスを文書化し、次の試験へ知見を還元 |

## 9．RBQM の運用とライフサイクル管理

RBQM は、設計段階で構築された品質管理の枠組みを、試験期間を通じて継続的に運用・更新していくライフサイクル管理のプロセスです。

RBQM を「一度決めて終わり」の仕組みとしないための考え方として、①継続的プロセスとしての RBQM、②CTQ 要因・リスクの定期的レビュー、③変更管理と文書化、④将来の試験への還元の観点から整理します。

### 1） RBQM は「一度決めて終わり」ではない

RBQM は、試験開始時点で完成する固定的な計画ではなく、試験の実行を通じて成熟していく継続的なプロセスです。試験の進行に伴い、被験者の組み入れ状況、実施体制、データの取得状況などは変化し、当初想定していなかった問題や新たなリスクが顕在化することも少なくありません。

そのため RBQM では、試験開始時に定義した CTQ 要因、リスク、管理手法を前提としつつも、

以下の点を踏まえて動的な運用を行う（品質管理の重点や方法を柔軟に見直す）ことが、従来からの臨床試験の品質管理手法と大きく異なる点です。

- 試験進捗に応じた状況変化
- モニタリングで得られた新たな知見
- 外部環境（規制動向、実施体制の変化等）の変化

### 2） CTQ 要因・リスクの定期的レビュー

CTQ 要因は、試験の品質を左右する本質的な要素である一方で、一度特定したら不変なものではありません。ICH E8(R1) が示す通り、CTQ 要因は定期的にレビューされるべきものです。

当初想定していなかったリスク、想定より影響の小さいリスクを適切に見極めることが、RBQM の成熟につながります。定期的なレビューでは、以下のような観点で、CTQ 要因およびそれに紐づくリスクを再評価することが重要です。

- 当初想定していなかったリスクが新たに顕在化していないか
- 想定していたリスクの影響が、実際には小さいことが判明していないか
- 管理重点を変更すべき CTQ 要因が存在しないか

### 3） 変更管理（Change Management）と文書化

RBQM の運用においては、CTQ 要因、リスク評価、管理手法、モニタリング戦略などの見直しが発生することを前提とし、**変更の理由と判断プロセスを適切に記録・文書化すること**が不可欠です。記録に留めるべき項目として、以下の点が考えられます。

- なぜその変更が必要と判断されたのか
- どの CTQ 要因・リスクに基づく判断であったのか
- 変更の結果、品質管理にどのような影響があったのか

これは規制への対応という側面だけでなく、以降の組織としての学習と知識蓄積のためでもあります。さらに、このような蓄積データは今後、Ai などの技術を用いて業務精度、効率改善をするための重要なデータとなり得る可能性もあります。

### 4） 将来の臨床試験への還元

RBQM の運用から得られた知見は、将来の臨床試験において、以下のような形で具体的に還元されることが期待されます。

- コンセプトシート・プロトコル設計段階での CTQ 要因抽出の精度向上
- リスク評価および管理重点設定の迅速化・合理化
- KRI・QTL 設定の標準化・簡素化

- モニタリング戦略や CAPA 設計の改善
- 不要な管理の削減と、重要領域へのリソース集中

これにより、RBQM は「毎回ゼロから設計する負担の大きい枠組み」ではなく、組織として成熟していく品質管理の基盤として機能するようになるはずです。

## １０．アカデミアにおける RBQM 実装上の留意点

アカデミアにおける臨床研究は、人的・財政的リソースが限られる一方で、研究の多様性や探索性が高く、実施環境も一様ではありません。このような背景の下で RBQM を実装するためには、企業治験の枠組みをそのまま適用するのではなく、アカデミアの特性を踏まえた現実的かつ持続可能な工夫が求められます。

### １） リソース制約下での RBQM

アカデミアにおいて RBQM を実装する際の最大の前提条件は、企業以上に制限され、分散するリソースの中で、いかに本質的な品質管理を実現するかということになります。

そのためには、RBQM を「多くの手順や指標を追加する取組み」と捉えるのではなく、やるべきことを意図的に絞るための考え方として位置づけることが重要です。

そのためには、以下がポイントなります。

- CTQ 要因を必要最小限に絞り込むこと
- 少数でシンプルな KRI から運用を開始すること
- 定量指標だけに依存せず、関係者間の対話を通じてリスクを共有すること

特にアカデミアでは、形式的あるいは定型的な管理を増やすことよりも、「なぜそれが重要なのか」を共有する対話の質が、品質管理の実効性を大きく左右すると考えられます。

### ２） 小規模試験・観察研究への適用

RBQM は、大規模な企業治験専用の手法ではありません。小規模試験、探索的研究、観察研究においても、以下の原則は非常に有効です。

- 治療方針や研究目的を明確化するための estimand の構成
- 研究結果の解釈に直結する CTQ 要因の特定
- 重要なリスクへの管理資源の集中

試験規模が小さい研究ほど、個々の逸脱やデータ欠損が研究全体に与える影響は大きく、CTQ 要因を明確にした上での重点的な品質管理が重要となるはずです。また、RBQM を柔軟に適用することで、過剰な管理を避けつつ、研究の信頼性と実行可能性を両立させることが可能となります。

### 3） 教育・対話・組織文化の重要性

アカデミアにおける RBQM 実装の成否を分ける最大の要因は、**手順やツールの整備ではなく、関係者の思考様式の変革**にあります。RBQM の本質は、「チェックする GCP から、考える GCP へ」、「手順遵守から、目的志向へ」という転換にあります。

この転換を支えるのが、RBQM の考え方を共有するための**教育**と、立場や職種を超えた**開かれた対話**になります。医師研究者、CRC、DM、CRA、統計担当者などが、CTQ 要因を共通言語として対話できる環境が整うことで、RBQM は初めて組織に根付くことになります。

アカデミアにおける RBQM 実装では、「**すべてを管理しようとしない勇気**」と「**本質を議論する対話**」が重要になります。

CTQ 要因を起点としたシンプルな設計と、教育・対話を通じた思考様式の共有こそが、リソース制約下においても実効性のある RBQM を実現する鍵となります。

## １１．今後の展望

RBQM は「負担増」ではなく「選択のための枠組み」、選択と集中を可能にする枠組みであり、研究の目的に即した、合理的で持続可能な品質管理が実現される点に大きな意義があります。

個々の臨床試験の品質を担保するだけでなく、**試験運用を通じて得られた判断・変更・失敗・成功の知見を、組織の知として蓄積・還元するための基盤**として機能することが期待されます。CTQ 要因の設定理由、リスク評価の変遷、KRI・QTL の有効性、CAPA の成否といった情報が体系的に記録・共有されることで、アカデミアとして知識が蓄積され、継続的な改善に向けた組織的学習効果を得ることができます。

- 次の試験で同じ誤りを繰り返さない
- 経験に依存しない品質判断ができる
- 若手研究者・支援人材の育成につながる

このような組織的学習を経て、以下の方向に発展していくことが期待されます。

**（1）より早期段階への統合**

RBQM の考え方は、試験開始後の管理にとどまらず、コンセプトシート作成、estimand 構成、研究デザイン検討といった計画初期段階、すなわち QbD にさらに統合されシームレスな形になります。

**（2）組織横断的な知見共有**

複数試験・複数施設で得られた RBQM 知見を横断的に共有することで、アカデミア全体の品質管理水準の底上げが可能となります。本取組みにおいても、このような知見共有をすでに開始しています。

### （3）データ・AI 活用

RBQM の運用を通じて蓄積される、リスク評価・変更管理・CAPA の履歴は、以下のような領域での AI 等を活用する高度化の基盤データになります。すでにこのような取組みは様々な団体・組織で開始されています[16]。

- CTQ 要因抽出支援
- リスク予測
- モニタリング戦略最適化

# 引用文献

[1] グローバル動向を見据えた Risk Based Approach 手法の検討についての報告書（2023）, https://www.amed.go.jp/content/000128726.pdf

[2] グローバル動向を見据えた Risk Based Approach 手法の検討についての報告書　追補（2024）, https://www.amed.go.jp/content/000147130.pdf

[3] ICH Reflection on “GCP Renovation”: Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6, https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/ICH_Reflection_paper_GCP_Renovation_Jan_2017_Final.pdf

[4] ICH Reflection on “GCP Renovation”: Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6, ICH_ReflectionPaper_GCPRenovation_2021_0519.pdf

[5] ICH E6(R3) Step 4, https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf

[6] ICH E8(R1) Step 5, https://www.pmda.go.jp/files/000250244.pdf

[7] ICH E9（R1)「臨床試験のための統計的原則」の補遺, https://www.pmda.go.jp/files/000269154.pdf

[8] ICH E19「安全性データ収集の最適化」Step5, https://www.pmda.go.jp/files/000252533.pdf

[9] ICH M11 Step4, https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Step4_M11_Final_Guideline_2025_1119.pdf

[10] 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 1), Applied Clinical Trial; Vol.31; issue 6; (2022)

[11] Madeleine Whitehead et al., The Renovation of Good Clinical Practice: A Framework for Key Components of ICH E8, Therapeutic Innovation & Regulatory Science; Volume 58, pages 303–310, (2024)

[12] CTTI, QbD Toolkit, https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/

[13] CTTI QUALITY BY DESIGN PROJECT - CRITICAL TO QUALITY (CTQ) FACTORS PRINCIPLES DOCUMENT, https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/07/CTTI_QbD_Workshop_Principles_Document.pdf

[14] Exploring the Critical to Quality (CTQ) Factors , https://ctti-clinicaltrials.org/about/ctti-projects/quality-by-design/qbd-quality-by-design-toolkit/exploring-the-critical-to-quality-ctq-factors/

[15] ICH E9(R1) EWG Step 4 Training Material, https://www.pmda.go.jp/files/000245136.pdf

[16] A.Dirks et.al, Comprehensive Assessment　of Risk-Based Quality Management Adoption in Clinical Trials, Therapeutic Innovation & Regulatory Science; Volume 58, pages 520–527, (2024)

## 最 後 に

本取組みも、6 年目に突入しました。取り組み開始当初は漠然としていた RBA が、ICH E8(R1) のステップ 5 到達（2022 年）や ICH E6 のステップ 4 到達（2024 年）により、明確かつ本格的に始動する状況となりました。

これに伴い、海外での情報発信も活発になり、最新動向のフォローアップが欠かせませんが、本取り組みに参加いただいたメンバーとの活発な対話もできました。

対話の中で常に意識したのは、RBA は「やり方」、「方法」ではなく「考え方」であるということ、RBQM は、CTQ 要因を軸にした実行の枠組みであり、正解は一つではなく、柔軟に試験ごとに最適解を考える必要があるということ、でした。

生真面目な私たち日本人はどうしても、「どうやってやろう」、「こうしなくては」と方法論に目が向きがちですが、いま求められているのは、「なぜこうするのか？」「これが本当に必要か？」といった根本からの思考と対話、そして関係者との共有・共感になります。

対話で成果を得るには、参加者すべてが対等に、それぞれの見解を全員で受け入れ考えること、批判や説得といった特定の結論への誘導は避け、共有・共感の中から答えを見つけることになります。

本年度は、WG2 でもワークショップを開催しました。そこで強く感じたのは、私たち日本人の「和を以て貴し」とする国民性は、このような対話と思考の取組みに向いているのではないかということです。

今後、本報告書で検討した内容を踏まえて、さらに RBA 実装の取組みを進めて行きたいと考えております。

最後に、職務にお忙しい中、意見交換会にご参加いただきました PhRMA/EFPIA/製薬協の皆様に感謝申し上げます。

# 執　　筆

**医療技術実用化総合促進事業　Risk-based approach（RBA）の実装に係る取組み**

**WG2（グローバルの動向を見据えたリスク評価基準の検討）**

**取り纏め：**

井上 雅明、髙橋 旭、恵比須 春菜、井澤 優希、佐藤 貴子、大塚 由紀子、堂前いのり

（千葉大学医学部附属病院 臨床試験部）

樽井 弥穂

（大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部）

**WG2 メンバー：**

村上 愛、布川 信太郎*、佐久嶋 研*（北海道大学病院　臨床研究開発センター）

高田宗典、高橋 実央*、池田 鈴香*（東北大学病院 臨床試験データセンター）

小村 悠（国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門）

飯島 喜美子、小倉 秀剛、中松 将大*、藤林 和俊*

（順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター）

多田 春江、西村 勉*（京都大学医学部附属病院 先端医療開発機構）

上島 暁世、田中 宏美*（大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部）

清水 瞳、村上 冴（神戸大学医学部附属病院　臨床研究推進センター）

佐藤 善弘（岡山大学病院 新医療研究開発センター）

森田 憲司（九州大学病院 ARO 次世代医療センター）

**執筆協力：**

WG1　服部 洋子（千葉大学医学部附属病院　臨床試験部）

WG3　樋掛 民樹（千葉大学医学部附属病院　臨床試験部）

**意見交換：**

PhRMA Japan　岡本 誠一、平山 清美、早乙女 友香、杉浦 友雅、桑垣 美里、星野 真一郎

EFPIA Japan　山中 雅仁、山下 幸司、内田 智広、松井 直也、坪井 彩、大久保 佳恵、三澤 朋子、森田 隆、田中 将也、古道 康好

日本製薬工業協会　冨金原 悟

**本事業アドバイザー：**

日本製薬工業協会　冨金原 悟

**監修：**

花岡 英紀（千葉大学医学部附属病院　臨床試験部）

（＊は、第 1 版、第 1 版追補の執筆者）

**免責および著作権に関する事項**

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

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

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

**本文書に含まれる図表の一部は、英語文献から引用したものであり、日本語への翻訳は WG2 による仮訳です。正確な内容を確認するためには、必ず原典を参照してください。本文書中の翻訳に伴う誤解や解釈の違いについて、当方は一切の責任を負いかねますので、ご了承ください。**

医療技術実用化総合促進事業

令和７（2025）年度 臨床研究中核病院 RBA の実装に係る取組み

WG2〔グローバルの動向を見据えたリスク評価基準・RBA 手法の検討〕

# PhRMA/EFPIA 加盟企業の方々との意見交換会

2026 年 1 月 23 日

# 意見交換内容要旨

2026/2/03

# 目次

1. 意見交換会の位置づけ ..... 3
2. 目的 ..... 3
3. 開催方法 ..... 3
4. プログラム ..... 4
5. 過去の意見交換会の概要 ..... 5
6. 意見交換内容の概要 ..... 6
7. 企業側の意見（本音）―取扱い注意 ..... 7
8. 企業からアカデミアに期待すること ..... 9
9. アカデミアと企業のずれ ..... 9
10. まとめ ..... 9
    1) 意見交換会で共有された基本認識 ..... 9
    2) アカデミア側の取組みと評価 ..... 10

## 1. 意見交換会の位置づけ

アカデミア（臨床研究中核病院・ARO）と PhRMA／EFPIA 加盟製薬企業が、海外の実践例を踏まえて、RBA について率直に意見交換する場として、令和 7 （2025）年度 臨床研究中核病院 RBA の実装に係る取組み本会を設置しました。

今回で 3 回目の開催となり、これまでは PhRMA／EFPIA 加盟製薬企業からの学びを中心にしたものでしたが、今回はアカデミアの実装成果を提示できる段階に到達しました。

## 2. 目的

上述のとおり、本意見交換会は「グローバルの動向を見据えたリスク評価基準・RBA 手法の検討」内容について、参加者の皆様から忌憚のないご意見をいただくため、本事業からの参加者を例年通りＷＧ２メンバーのみと、企業の先進的な取組みに関連する内容が含まれる点にも配慮し、秘密保持の誓約下で本音ベースの意見交換を目的としています。

## 3. 開催方法

開催日時： 1 月 23 日（金）14 時～16 時（120 分）

開催方法： ハイブリッド［対面（日本橋ライフサイエンスビル）＋WEB（ZOOM）］

参 加 者： 順不同、敬称略

| 【PhRMA】 | 【EFPIA】 |
|---|---|
| 星野 真一郎/Liily | 山中 雅仁/Bayer |
| 岡本 誠一/MSD | 内田 智広/Novartis |
| 平山清美/MSD | 坪井 彩/中外臨床研究センター |
| 杉浦 友雅/BMS | 大久保 佳恵/中外臨床研究センター |
| | 森田 隆/Alexion |
| | 田中 将也/AbbVie |
| | 古道 康好/Ferring |

| **本取組みメンバー** | |
|---|---|
| 【臨床研究中核病院 RBA の実装に係る取組み取り纏め代表】<br>花岡 英紀/千葉大学医学部附属病院 | |
| **【WG2 メンバー】**<br>村上 愛/北海道大学病院<br>小村 悠/国立がん研究センター東病院<br>飯島 喜美子/順天堂大学医学部附属順天 | **【WG2 取り纏め】**<br>樽井 弥穂/大阪大学医学部附属病院<br>井上 雅明/千葉大学医学部附属病院<br>**【WG2 アドバイザー】**<br>冨金原 悟/日本製薬工業協会 |

| | |
|---|---|
| 堂医院<br>小倉 秀剛/順天堂大学医学部附属順天堂医院<br>多田 春江/京都大学医学部附属病院<br>佐藤 善弘/岡山大学病院<br>森田 憲司/九州大学病院 | **【オブザバー】**<br>毛利 光子/日本医療研究開発機構<br>坂 遼/日本医療研究開発機構<br>倉橋 仁美/日本医療研究開発機構<br>**【WG2 事務局】**<br>髙橋 旭/千葉大学医学部附属病院<br>井澤 優希/千葉大学医学部附属病院<br>大塚 友紀子/千葉大学医学部附属病院<br>堂前いのり/千葉大学医学部附属病院 |

## 4. プログラム

1）オープニング（花岡・千葉大学）（3 分）

2）参加者の自己紹介（職種と RBA の取り組み経験など）（10 分）

3）本事業 WG2 の今年度取り組み報告

（1）取り組み報告：CTQ 要因の特定のワークショップ（5 分）

（2）成果物案紹介：リスク事例集改訂版、報告書第 2 版（5 分）

（2）事例紹介：（15 分）

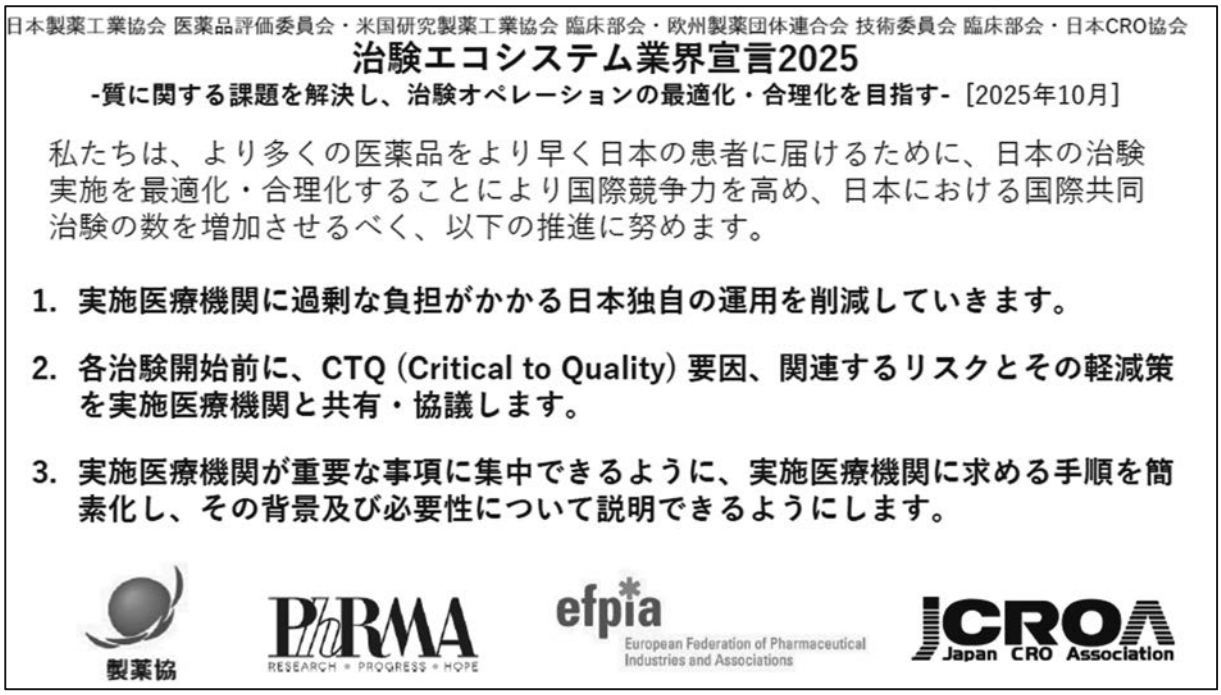
岡山大学の取組み：コンセプトシートに基づく研究者と関連部門（多職種）連携

大阪大学の取組み：Quality by Design Tool 開発の紹介

千葉大学の取組み：プトロコル作成手順への ESTIMAND、CTQ 要因の導入

4）意見交換（80 分）

（1）意見交換：治験エコシステム業界宣言について


日本製薬工業協会 医薬品評価委員会・米国研究製薬工業協会 臨床部会・欧州製薬団体連合会 技術委員会 臨床部会・日本CRO協会

治験エコシステム業界宣言2025

-質に関する課題を解決し、治験オペレーションの最適化・合理化を目指す-［2025年10月］

私たちは、より多くの医薬品をより早く日本の患者に届けるために、日本の治験実施を最適化・合理化することにより国際競争力を高め、日本における国際共同治験の数を増加させるべく、以下の推進に努めます。

1. 実施医療機関に過剰な負担がかかる日本独自の運用を削減していきます。
2. 各治験開始前に、CTQ (Critical to Quality) 要因、関連するリスクとその軽減策を実施医療機関と共有・協議します。
3. 実施医療機関が重要な事項に集中できるように、実施医療機関に求める手順を簡素化し、その背景及び必要性について説明できるようにします。

製薬協 PhRMA RESEARCH • PROGRESS • HOPE efpia European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations JCROA Japan CRO Association

（2）意見交換：ESTIMAND、CTQ 要因を軸に企業と ARO は誰といつどこで何を対話すべきか

5）クロージング（花岡・千葉大学）（2 分）

## 5. 過去の意見交換会の概要

これまでの意見交換会で、皆様からご指摘を頂いた点をまとめました。

**→「変更可能であること」が設計上の前提**

CTQ 要因・QbD・Fit for Purpose などの概念に基づけば、あらかじめ設計された品質計画（Quality Management Plan）であっても、臨床現場の情報やリスク状況に応じて調整されるべきものであるという認識が重要である

**→ アカデミアのリソースは企業以上に限られる**

「柔軟性」と「変更可能性」を維持するためには、企業の RBQM より、さらに CTQ 要因の理解が重要である。一律のチェックリスト、100% SDV、文書の網羅性確認など、「やったことを証明すること（出口管理）」の品質管理から、臨床試験の計画・実施中に少人数であっても、常に CTQ 要因を考え行動する品質文化「考える GCP」の醸成が必要である

**→ 過度な完璧主義の排除（非効率な過剰品質）**

これまでの CTQ 要因の範囲を超えた点まで網羅的、過剰に点検・文書化を行う「絶対に、間違いがあってはならない」とするプロセスを見直し、CTQ 要因を軸に「重要な点に間違いがないことを重視するプロセス」への転換が必要である

**→ 日本人気質の自覚と配慮**

日本人気質は誠実さや丁寧さという強みをもつ一方、「対話の回避」「過剰な形式主義」「属人性の温存」といった側面が存在する。これは臨床試験の品質文化の醸成の上で、重要な要素となる柔軟性（Flexibility）、改善力（Resilience）、透明性（Transparency）に対するリスクとなる

## 6. 意見交換内容の概要

**（A）アカデミア側事例紹介（岡山大・大阪大・千葉大）**

**研究立案・プロトコル初期段階からの RBA 導入**

- 試験目的 → エスティマンド → CTQ 要因 → 重要データ・重要プロセスの流れを明確化
- 統計担当者を計画の初期から巻き込み、試験の目的（成功定義）を早期に共有

**対話（ダイアログ）重視のアプローチ**

- 研究者・CRC・DM・統計・モニタリングなど多職種が早期に議論
- 「後工程の手戻り」、「形骸化した品質管理」を防ぐ狙い

**教育・演習の実践**

- 支援者向け演習、若手研究者向けハッカソン形式演習を実施
- エスティマンドと CTQ 要因を研究者、支援者が“共通言語”として使えるようになることが狙い

**事例に関する企業側からの評価：**

- 企業で取り組んでいることと遜色なく、むしろ一部は先行している
- 統計担当者を最初から巻き込んでいる点が重要であり評価できる

**（B）意見交換の議題に関する主な議論**

**企業側からのコメント：**

① HQ 決定内容の伝達不足と周知不足

- 海外 HQ で決定された内容が、日本の CRA/CRO に十分伝わらず、そのまま日本のプロトコルに落とし込まれた際に、関係者間の理解が不十分となる。
- その結果、CTQ 要因がなぜ Critical か、日本側で正しく説明できない場合がある。

② CTQ 要因共有のタイミングの遅れ

- CTQ 要因や関連リスクの共有は、本来 試験開始前（Study Initiation 前） に行うべきである。
- しかし、日本では症例組入れ後など、後工程で共有されるケースが多い。

③ CTQ 要因共有における説明不足と対話不足

- CRO では手順が目的化し、「言われたからやる」状態になる場合がある。
- CTQ 要因の背景や理由を医療機関へ説明することが重要であり、医療機関からの意見・質問も積極的に求められている。

④ RBA が目的化し、本質を見失うリスク

- ツール作成や会議が目的化すると、「試験固有の CTQ 要因特定」という本質を見失う。
- ツール作り過多により、proportionality や fit for purpose の視点が弱まり、「何のための RBA か」という初心が忘れられやすい。

**医療機関からの意見：**

- 企業主導治験に関して CTQ 要因特定は企業主導で良いが、医療機関固有のリスクは現場でしか見えない
- 施設特有の事情（人員、運用、患者導線など）を踏まえた調整を可能にする必要がある
- グローバル試験の場合、日本固有の事情への調整も可能にする必要がある（大きな制度レベルで改革が必要な点は一丸となって対処しないとグローバル試験から日本が除外されてしまう）
- CTQ 要因に注目するがあまり、その他のリスクに関しての品質低下が懸念されるが、その点については許容可能であると考える（許容できないリスクがある場合には、CTQ 要因を見直す）
- 全てを同じ強度で管理するものではないことが RBA の本質であり関係者間の相互理解が必要

## 7. 企業側の意見（本音）―取扱い注意

企業側では近年、 国際共同試験の増加し、日本ローカルでの設計・思考機会が減少している。その結果、日本企業臨床試験担当者や CRA が RBA／エスティマンド／CTQ 要因を“自分で考える経験”を失っている。

その点では、アカデミアの研究者、支援者の方が、「考える力」を保持あるいは再獲得している可能性が高い。今回のアカデミアからの事例紹介を目にして、その危機感を強めた。

**エスティマンドと CTQ 要因に関する見解**

- 最初に決定すべきは Clinical Question
- 臨床研究の目的、対象となる患者にとっての価値から多職種で対話が必要
- エスティマンドについて、統計専門職の立場は調整役であり、試験の目的から“試験で知りたいこと”を定式化、構造化するプロセス支援を行う
- アカデミアが取り組んでいる、研究者→支援者→統計専門職の流れでエスティマンドから CTQ を整理し固めていく流れは理想的だと思う

**CTQ 要因の特定についての見解**

- Critical である以上、少数であるべき
- 数多く上がってしまう原因として考えられるのは、
  - 試験目的が曖昧
  - エスティマンドがしっかりと整理されていない
  - 日本的な「すべて大事」から脱却できない
- （外資系）企業の現場経験では、CTQ 要因が整理できないと、以下の問題が生じ、CTQ 要因を起点とする RBA、QbD を導入しても、結果的に品質低下を起こす
  - モニタリング過多

- データ過多
- 業務量増大

**企業側で現在最も課題視している問題①「CTQ 要因が伝わらない」**

- 現場（国内：StM、CRA、CRO ➡ 国内実施医療機関）に CTQ 要因の設定根拠が伝わらない
  - エスティマンド、CTQ 要因は、グローバル本社（海外 HQ）の臨床研究起案者、プロトコル設計者、統計解析チームが決定している
  - 国内で実施医療機関の治験責任医師、治験分担医師、CRC、治験事務局に説明するのは、国内の CRA
  - 日本の外資系企業では、CRO-CRA（CRO に業務委託した CRA）の比率が高い
  - CRA が CTQ 要因について、なぜそれが Critical か説明できない/理解していない
  - 実施医療機関側から、理由の分からない要求あるいは一方的な要求と感じ、“やらされている”感が強くなることを危惧している
- 現状のままでは、治験エコシステム業界宣言の実装が困難になることは、企業側としても認識している
- 正直に言えば「今のままではできない」ので、以下のような取組みを開始している
  - 業界内（企業、CRO）ワークショップ
  - CRA 教育の再設計
  - 概念だけではなく個々の試験で「きちんと説明できる人」を増やしていく

**企業側で現在最も課題視している問題②「CTQ 要因の検討のタイミングが遅い」**

- 試験開始前早期に CTQ 要因の対話を開始している海外に比べて、国内企業では治験実施計画書がほぼ固定してからとか、さらには症例組入れ時点など、だいぶ遅い段階で CTQ 要因の議論をしているのが現状
- 理由として、試験開始前は「忙しい」、「対応事項が多い」などの理由が挙げられているが、むしろ日本的な文化・慣習の問題もある（試験開始前早期の段階で多職種連携の対話機会がない）
- CTQ 要因は、発生してしまったリスクやイシューに事後対応するものではなく、最初に決定してそれを見直していくものであることを意識した体制・プロセスが必要

**企業側で現在最も課題視している問題③「手順簡素化が困難」**

- グローバル（外資系）企業では、手順・プロセスはグローバル本社（海外 HQ）が決定
- 日本側では、決定された手順・プロセスの決定理由が理解できない場合や日本の国内事情に合わない場合がある
- この点については、難しい問題ではあるが海外 HQ としっかりとコミュニケーションを取っていく
- 一方で、グローバル試験を国内推進するためにも不必要な日本独自のプロセスは排除していく

**企業治験での医療機関固有リスクへの企業スタンス**

- 企業治験では、エスティマンドの構成、CTQ 要因の特定は企業が主導で決定すべきこと
- 一方で、医療機関固有のリスクは現場でしか見えてこないので、以下を医療機関に求めたい
  - 医療機関から「これはうちでは無理」、「このプロセスは現実的でない」などを遠慮なく CRA に伝えてほしい

- 企業としては、これを国内で共有し、場合によってはグローバル本社にフィードバックする

## 8. 企業からアカデミアに期待すること

- アカデミアだからこその「考え続ける文化」を維持してほしい
  - RBA ツールを作りすぎないこと（画一的な標準化、チェックリスト化の回避）
  - 会議を目的にしない（企業では RBA 導入初期に RBA 検討会議が目的化してしまった）
  - 関係者個々が、常に“なぜこれを行っているか”を問い直し、その意味を理解する
- アカデミアの取組みの成功体験・（できれば）失敗体験を今回の事例紹介のように可視化・言語化して共有してほしい
  - フィードバックループの構築と公開
  - 大組織でないアカデミアだからこそ可能になる迅速・機敏な（アジャイルな）プロセス改善
- 企業側もそこから学びを得たい

## 9. アカデミアと企業のずれ

今回の意見交換において、企業とアカデミア・ARO の立場、取り扱う臨床試験の違いから以下のようなずれが存在するように感じられた。このようなずれが存在することは、実施している臨床研究の目的の相違に起因するもので、それ自体が問題だとか、解消すべきということではなく、このような相違点をしっかり理解して、RBA に取り組むことが重要であると考えられる。

| 観点 | 企業 | アカデミア |
|---|---|---|
| **CTQ 要因の捉え方** | 承認に必要な要件 | 研究の肝 |
| **CTQ 要因の扱い方** | 説明責任を重視する | 得形成を重視する |
| **計画段階での確定性** | CTQ 要因もエスティマンドも決定できる | 体制も人も固まらない |
| **リスクの見方** | 試験全体（グローバル）に捉えている | 医療機関固有の視点で捉える |

## 10. まとめ

### 1) 意見交換会で共有された基本認識

- **品質計画（QMP）は変更可能であることが前提**であり、CTQ 要因・QbD・Fit for Purpose の考え方に基づき、臨床現場の情報やリスクに応じて柔軟に調整すべきである
- **アカデミアは人的・物理的リソースが限られる**ため、企業型 RBQM 以上に CTQ 要因の本質的理解が重要
- 一律のチェックリストや 100%SDV といった「出口管理型」品質管理から脱却し、**「考える GCP」＝計画・実施の過程で常に CTQ 要因を意識する品質文化**への転換が必要
- **過度な完璧主義（過剰品質）を排除**し、「重要な点に誤りがないこと」を重視するプロセスへの

移行が求められる

- 日本人気質（誠実さ・丁寧さ）は強みでもあるが、**形式主義・対話回避・属人性**が柔軟性や透明性の阻害要因になり得る

### 2) アカデミア側の取組みと評価

- プロトコル初期から RBA を導入し、**試験目的→エスティマンド→CTQ 要因→重要データ・重要プロセス**の流れを明確化
- 統計専門職を早期に巻き込み、多職種による**対話（ダイアログ）重視の設計**を実践
- 演習・教育（若手向け、支援者向け）を通じ、エスティマンドと CTQ 要因を**共通言語化**
- 企業側からは「企業の取組みと同等、あるいは一部先行している」と高評価

### 3) 企業・医療機関から見た課題

- **CTQ 要因の意義が現場に伝わらない**（特に CRA や CRO で理解・説明が不十分）
- **CTQ 要因検討の開始時期が遅い**（本来は試験開始前初期であるべき）
- RBA やツール、会議が目的化し、**試験固有の本質（fit for purpose、proportionality）を見失うリスク**
- 医療機関側からは、**施設固有リスクは現場でしか把握できない**ため、柔軟な調整余地が必要との意見
- CTQ 要因以外のリスク低下は一定程度**許容可能**であり、必要に応じて CTQ を見直すという考え方が共有された

### 4) 企業側の「本音」と構造的問題

- グローバル本社（海外 HQ）主導の国際共同試験の増加により、日本側で**自ら考える経験が喪失**しつつある
- CTQ 要因が多くなる背景には、試験目的・エスティマンドの不明確さや「すべて大事」という日本的思考がある
- CTQ 要因が整理されないと、**過剰モニタリング・データ過多・業務肥大化**につながり、逆に品質低下を招く
- グローバルで決定された手順が日本実務に合わない問題、**説明責任の断絶**が深刻

### 5) アカデミアへの期待

- 「考え続ける文化」を維持（ツール作り過多、会議の目的化を避ける）
- 成功・失敗事例を**可視化・言語化して共有**し、迅速でアジャイルな改善を続けてほしい
- 企業はそこから学び、双方の知見を循環させたい

### 6) 企業とアカデミアの視点の違い（ずれ）

- 企業：CTQ 要因＝**承認要件・説明責任重視・グローバル視点**
- アカデミア：CTQ 要因＝**研究の肝・納得形成重視・施設固有視点**

- 両者のずれは問題ではなく、**前提の違いとして理解した上で RBA に取り組むことが重要**

以上

# RBA実装に係る取組み
# RBA教育研修用講義資料

作成：医療技術実用化総合促進事業「RBAの実装に係る取組み」
WG3（RBAに関する教育活動）
2026年2月24日作成

＜本講義資料について＞

本資料はAMED「RBA実装に係る取組み」の成果物であり、RBAを実装するための一般的な考え方について説明している資料です。本資料はRBAに関連する一般的な知識の習得だけでなく、特定の試験、あるいは組織における手順を定めるために必要なRBAの学習にご利用いただけます。
また、臨床試験の実施においては、本資料だけでなく「アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書/説明書」を参照すると、具体的な手順を定めることが可能です。





## 目次


- **はじめに：**QM/QMS/RBAの概要及びCQ/RQの整理、Estimandの設定
- **ステップ0：**CTQ要因の特定
- **ステップ1：**重要なプロセス及びデータの特定
- **ステップ2：**リスクの特定
- **ステップ3：**リスクの評価
- **ステップ4：**リスクのコントロール
- **ステップ5：**リスクコミュニケーション
- **ステップ6：**リスクレビュー
- **ステップ7：**リスク報告

# RBA実装に係る取組み
# はじめに





## 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の体系の考え方を理解できる
③RBA手順開始前の「CQ/RQの整理、Estimandの設定」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実装に係る取組み：はじめに

## 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。**

5

RBA実装に係る取組み：はじめに

## 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

ICH Q9(R1) 品質リスクマネジメントに関するガイドライン　より一部改変

QRMを履行する活動がRBAである。

**Risk Based Approach (RBA)： リスクに基づく取組み**
- QRMの体系に則りリスクとその大きさを判定し、リスクの大きさに応じた対応をとること

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

6

RBA実装に係る取組み：はじめに

# RBAへ進む前に　～RBAはなぜ必要なのか～

## 臨床試験におけるQMSの例

- SOP、マニュアルの作成
- 文書保管
- 教育プログラム
- 役割分担や組織体制
- 品質管理
- 設備、システム管理（温度管理、点検）
- 問題事項の管理、是正…など



**やることがたくさん…**
**どのくらいのレベルで管理する？**

## 効率的に目的を達成するために…

QMSにはSOPや教育などすべての仕組みが含まれるが、すべてを高いレベルで管理すると負担が膨大となり本当に重要なデータの管理が不十分になる可能性

QMSを効率的に運用するために**どこに力を入れるべきか**を決める必要がある

## ICH E8（R1）「臨床試験の一般指針」では…

臨床試験における質を目的への適合性と捉え、Estimand を整理し、試験の質を試験実施計画書及び手順にデザインすることにより、 試験の質の積極的な向上を確実にすることを目指すことが述べられている

**Fitness for purpose**　**Quality by Design（QbD）**　**Estimand**

7

RBA実装に係る取組み：はじめに

# RBAへ進む前に　～RBAはなぜ必要なのか～

**品質マネジメント（QM）とは**
品質方針及び品質目標達成のための体系的な活動
※ここには品質計画、品質管理、品質保証、品質改善に関する様々な活動が含まれる

**品質マネジメントシステム（QMS）とは**
試験の全過程を通じて品質をマネジメントするための適切なシステム

## QM／QMSを料理に例えると…

**料理をおいしく、安全に作るための考え方とそのための活動：QM**

**料理の条件**
- ①食材、新鮮さ
- ②衛生管理（食中毒予防）
- ③分量、味付け
- ④火加減、調理方法

**品質**
- ⑤見た目、味の確認
- ⑥食事後の満足度の確認
- ⑦改善活動

**レシピ・方法**
- ①食材の指定、選び方
- ②キッチンの衛生管理ルール
- ③計量のルール
- ④調理器具の使用方法

**品質確認**
- ⑤完成の指標・目安
- ⑥おいしさ、目的の達成度確認

**改善**
- ⑦レシピの見直し、補足書き

**料理をおいしく、安全に作るための具体的な決まりや仕組み：QMS**



8

RBA実装に係る取組み：はじめに

# RBAへ進む前に　～RBAはなぜ必要なのか～

**Fitness for purpose**　質を定義する　臨床試験として一貫した品質マネジメントの推進 ～治験依頼者と医療機関の更なる協働に向けて～より一部引用
試験の目的にあった質とする

**Quality by Design（QbD）**　質を設計する
試験の質を実施計画書や関連手順にデザインすることにより、
計画段階から試験の質を前向きに確保することを目指す

**料理を安全においしくを作る決まり（QMS）を考えるために…**

**料理の目的**
- キャンプで作るカレーライス ＝みんなで楽しく作りたい！
- レストランで提供するカレーライス ＝見栄え良く、豪華に
- 仕事終わりの時短カレーライス ＝お腹を満たせればよい/調理は短く

**＜Fitness for purpose＞ ＜ Quality by Design ＞**
**どうすれば狙った品質が再現できるか、レシピの段階で考える**
- 食材は作る人の自由に、食中毒の予防
- 食材を吟味し新鮮でよりよいものに 付け合わせも工夫する
- 食材は最低限、細かくカットし煮込むだけ

**どのような品質を目指すか、「品質目標」を考える**

必ずしも
品質＝高級食材、最高の味　ではなく「**目的に合っているか**」が大事！

9

RBA実装に係る取組み：はじめに

# RBAへ進む前に　～RBAはなぜ必要なのか～

**目的から考えるRBAのイメージ**

**たとえば、料理の目的が「キャンプでの思い出作り」なら**
キャンプで作るカレー→楽しい思い出作りが目的
見た目を重視する必要はない。みんなで楽しく作ることを重視。

**①目的を達成するための重要な要素を考える**　**＜Fitness for purpose＞**

野菜は火が均等に通りやすいように大きさを●●に揃える
●●時間必ず煮込む　盛り付け方の指定
レシピは細かく記載し、調理担当者向けに説明も実施
食材を指定　入れ忘れがないようにチェックリストを作成

食中毒、アレルギーを防ぐ　料理初心者も作れる

**レストランで出す料理なら ここまでの品質が必要そう だけど今回は…**

**キャンプのカレーなら このくらいの品質でよさそう**



**＜目的を達成するための重要な要素＞**
**「食中毒・アレルギー防止」「初心者が作れること」**

**＜ Quality by Design ＞**

**②目的を達成するための重要な要素に対して、対応を具体的に考える必要がある！**
「食中毒、アレルギー防止」への対応：食材は直前に買い出し、アレルギーの事前確認
「料理初心者でも作れる」への対応　：わかりやすいレシピ、役割分担

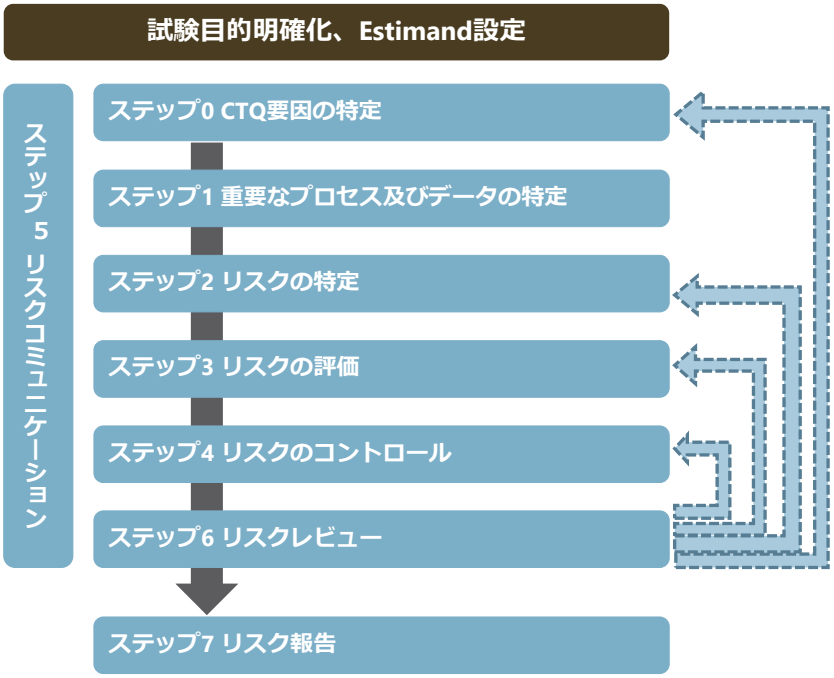
また、**ここで立てた計画を現場（キャンプ場や参加者）の状況に合わせて実行できるかも考える**！

10

RBA実装に係る取組み：はじめに

## リスクマネジメント実施のための手順

本事業では、リスクマネジメント実施のための手順を以下のステップに整理しています。




WG1成果物「Risk Based Approach実施のための説明書」より

11

RBA実装に係る取組み：はじめに

## 身近な例からわかるリスクマネジメント①
### ～日常生活の1コマ～

日常生活において我々は無意識にリスクを回避して生きている

-日常生活におけるリスク回避の例-

道路を横断し、予約しているレストランに行きたい




同じ状況でも、目標設定や考え方、アクションが異なる

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

12

RBA実装に係る取組み：はじめに

# 身近な例からわかるリスクマネジメント②

## ～日常生活の1コマをリスクマネジメントにあてはめると～

**目的：**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

| | |
|---|---|
| **目的達成のための重要な要素は？**<br>• レストランに行くまでの所用時間<br>• 安全にレストランに行くこと | ステップ0<br>CTQ要因の特定 |
| **重要なプロセスは？**<br>• 所用時間予測値の算出<br>• 移動プロセス<br>• 自動車接近監視プロセス など | ステップ1<br>重要なプロセス及びデータの特定 |
| **リスクはなにか？**<br>• 歩道橋を使うことで到着が遅れてしまう<br>• 道路を直接わたることで怪我をするリスク | ステップ2<br>リスクを特定する |
| **リスクはどのくらい起こりやすいか？**<br>• 歩道橋までの距離は？予約時間までの余裕は？<br>• 交通量は？車のスピードは？ | ステップ3<br>リスクの評価 |
| **リスクをどのように軽減するか計画する！**<br>• 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<br>• 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 | ステップ4<br>リスクコントロール |

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



RBA実装に係る取組み：はじめに

# 身近な例からわかるリスクマネジメント③

## ～日常生活の1コマをリスクマネジメントにあてはめると～

| | |
|---|---|
| **計画を実施する**<br>• 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<br>• 近づいてくる車がないことを確認する<br>• 道路を横断しながら車に注意し続ける | ステップ6<br>リスクレビュー |
| **取り組みの有効性を確認する**<br>• 怪我なし<br>• 時間通りに道路の反対へ到着<br>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～**<br>• この計画を数日にわたって、時間や天候を変え、繰り返す<br>• 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～**<br>• 特定の時間は車の量が多いことから時間が守れない<br>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 | |

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**

**リスクマネジメントは特別なものではなく、日常生活でも使われている**

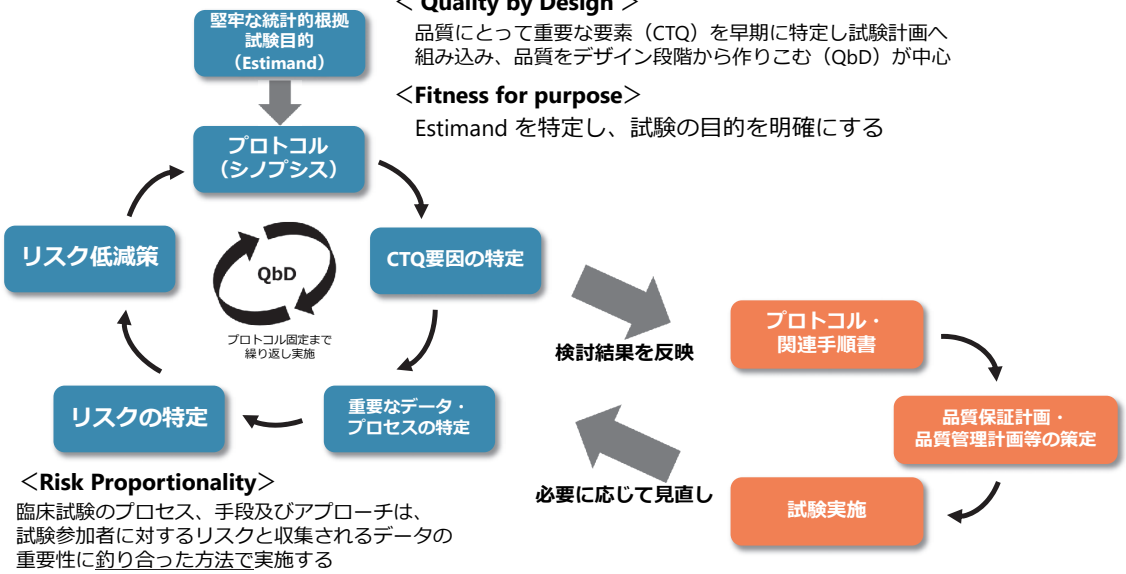
RBA実装に係る取組み：はじめに

# ICH E6（R3）での試験の品質マネジメントのイメージ

**試験計画段階で品質を作り込み、試験開始前だけでなく試験実施中も以下のサイクルを回す必要がある**

＜ Quality by Design ＞
品質にとって重要な要素（CTQ）を早期に特定し試験計画へ組み込み、品質をデザイン段階から作りこむ（QbD）が中心

＜Fitness for purpose＞
Estimand を特定し、試験の目的を明確にする




＜Risk Proportionality＞
臨床試験のプロセス、手段及びアプローチは、試験参加者に対するリスクと収集されるデータの重要性に釣り合った方法で実施する

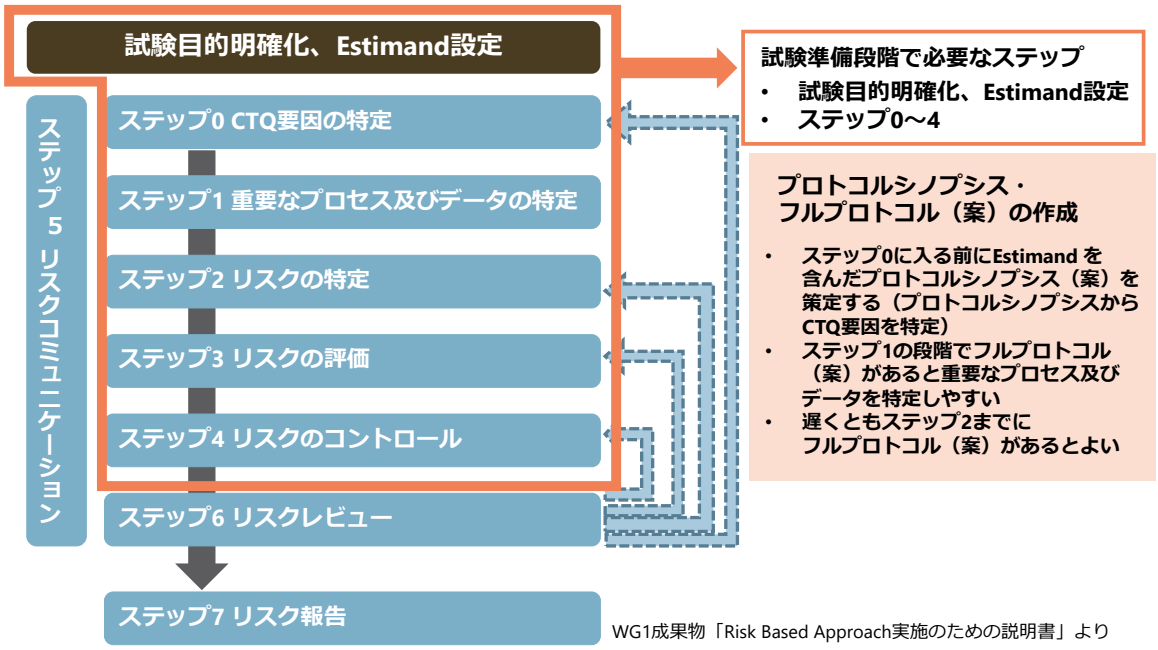
**＜Open Dialogue＞**
適切な試験デザインや品質マネジメントによる試験の「質」は、計画作成者や統計解析担当者だけでなく、医師やCRC、モニタリング、DM等関係者など全ての関係者が「批判的思考や率直で前向きな対話」を行う文化形成によって醸成される



RBA実装に係る取組み：はじめに

# リスクマネジメント実施のための手順 ～試験準備段階～

本事業では、リスクマネジメント実施のための手順を以下のステップに整理しています。



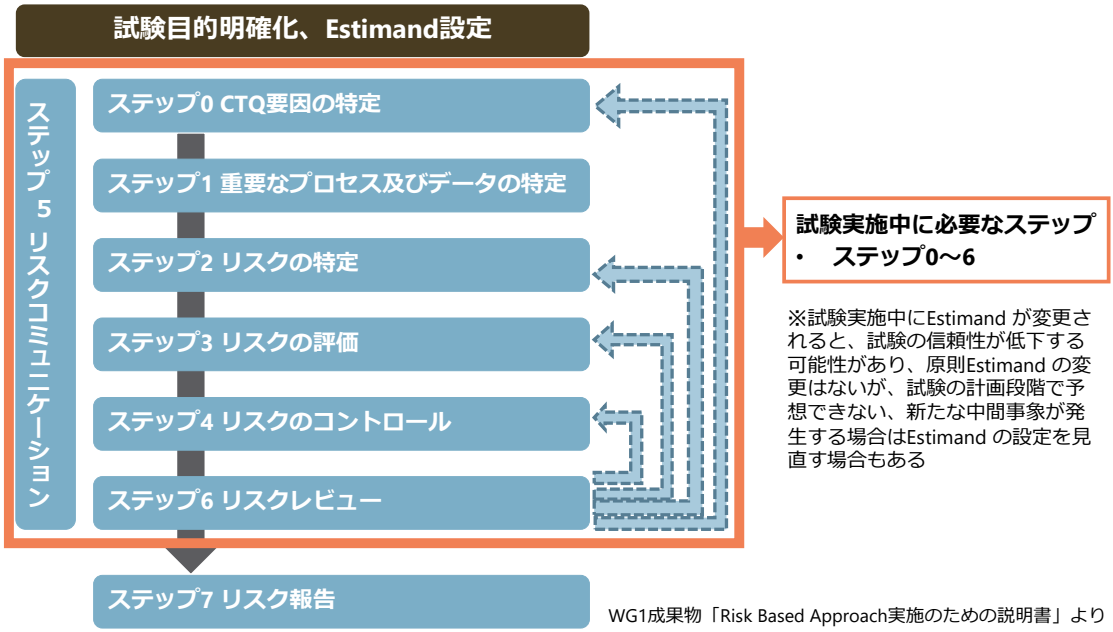

WG1成果物「Risk Based Approach実施のための説明書」より

試験開始前に、上記のステップを実施しつつフルプロトコルを作成する

RBA実装に係る取組み：はじめに

## リスクマネジメント実施のための手順 ～試験実施中～

**試験実施中もリスクマネジメントの各段階で上位のプロセスを見直す必要がある**




WG1成果物「Risk Based Approach実施のための説明書」より

以降のスライドからは、試験開始前にステップ0実施で重要となる**「試験目的の明確化、Estimandを踏まえたプロトコルシノプシスの策定」**について学びます。



RBA実装に係る取組み：はじめに

試験目的の明確化

## CQ・RQの整理

RBAは試験目的を達成するための活動であり、まずは試験目的を明確化する。
**Clinical Question**（CQ：医療上の課題）を明らかにし、研究の目的を達成するために**Research Question**（RQ）を構造化して整理する。

**Clinical Question ; CQ**
臨床における疑問/課題、解決したい事

**Research Question ; RQ**
CQを解決するために、この研究で明らかにしようとしている研究仮説

**<CQに対応する試験デザインを考えるために…>**

| 従来は…PICO/PECO | ICH-E8（R1）は…Estimand |
|---|---|
| PICO/PECO：CQをRQに変換するためのフレームワーク<br><br><構成要素><br>P：Patient（対象者）<br>I：Intervention/E：Exposure（介入/曝露）<br>C：Comparison（比較対象）<br>O：Outcome（評価指標） | Estimand：臨床的な疑問を反映した治療効果の詳細な記述<br><br><構成要素（ICH-E9（R1）より）><br>・Population（対象集団）<br>・Treatment（関心のある治療）<br>・Population-level summary（集団レベルの変数要約）<br>・Variable（変数）<br>・Other intercurrent event（その他の中間事象） |

PICO/PECOは対象者、何と比較しどんな介入、評価を行うかを整理していたが、
**Estimandではそれらを「中間事象」を踏まえて**整理し、解析方法等についても言及する。

RBA実装に係る取組み：はじめに

試験目的の明確化

## Estimandの設定　～Estimand設定までの流れ～

**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。

**中間事象**　治療開始後に発現し、関心のある臨床的疑問に関連する測定値の解釈や測定値の有無に影響を及ぼす事象。　ICH-E9（R1）より引用

**<Estimand実装までの流れ>**

01 **CQに基づく試験目的の決定**

02 **中間事象の特定**

03 **中間事象に対応するストラテジーの検討**

04 **Estimandの設定**

⋮

07 **Estimandの文書化**

ICH-E9（R1）「臨床試験のための統計的原則 補遺 臨床試験におけるestimandと感度分析」に関するトレーニングマテリアル参照　19

RBA実装に係る取組み：はじめに

試験目的の明確化

## Estimandの設定　～Estimand設定までの流れ～

### CQに基づく試験目的の決定

以下を整理することで目的が決定される

- 治療環境：Therapeutic setting
  研究対象の疾患や状態、臨床的背景 （対象疾患やその重症度、前治療などの患者背景および現在の治療の状況・ニーズなど）
- 治療目的：intent of treatment
  診断、治療、予防など

### 中間事象の特定

測定値の解釈に影響を与える事象（治療中止や、治療の切り替えなど）、測定値の有無に影響を与える事象（死亡など）を特定する

※**中間事象≠欠測データ**
欠測データ＝推定対象の解析に意味を持つはずだが収集されなかったデータ。
脱落や追跡不能、その他の欠測データの原因は中間事象とはみなされない。

### 中間事象に対応するストラテジーの検討

試験目的に沿った治療効果を評価するために、特定した中間事象をどう取り扱うかを検討する（CQを反映させるストラテジーの検討）

<ストラテジーの例>
中間事象の発生に関わらず評価をする…治療方針ストラテジー、
中間事象が起こるまでの効果を知りたい…治療下ストラテジー　…など

ICH-E9（R1）「臨床試験のための統計的原則 補遺 臨床試験におけるestimandと感度分析」に関するトレーニングマテリアル参照　20

RBA実装に係る取組み：はじめに

試験目的の明確化
## Estimandの設定

中間事象を特定後、中間事象を考慮し、CQを反映したEstimandを整理する

| Estimandの要素※ | |
|---|---|
| 関心のある治療<br>Treatment | 関心のある治療の状況と、必要に応じて比較を行う他の治療の状況 |
| 対象集団<br>Population | 臨床的疑問に対する対象集団。 |
| 変数<br>Variable | 臨床的疑問に対応するために必要な、各患者について収集する変数（又は評価項目）。 |
| その他の中間事象<br>Other intercurrent event | 上記3つの要素に反映されていない、その他の中間事象の取扱いを記載する。 |
| 集団レベルの変数要約<br>Population-level summary | 試験において治療を比較するための指標。集団レベルでの変数の要約方法（平均値の群間差など） |

**試験目的に応じて中間事象を該当箇所に記述**

**＜中間事象を踏まえた記述の例＞**

※赤字→中間事象と想定

**「関心のある治療」**
プラセボ（＋**レスキュー薬使用の有無に関わらず**）に対する被験薬（＋**レスキュー薬使用の有無に関わらず**）の効果を

**「その他の中間事象」**
**理由を問わない治験薬投与中止の場合**でも評価を継続する

※ICH-E9（R1）「臨床試験のための統計的原則 補遺 臨床試験におけるestimandと感度分析」に関するトレーニングマテリアル参照

**→試験の目的に対応する評価項目およびEstimandを特定することにより、関心のある臨床的な疑問が正確に定義されたプロトコルの作成に繋がる**

21

RBA実装に係る取組み：はじめに

試験目的の明確化
## 試験における重要な要素の整理と共有

Estimandの内容を含んだプロトコルシノプシスによって、
試験における重要な要素を整理する。

＜プロトコルシノプシスの記載事項：ICH-M11 Step4 テンプレート参考＞

| 項目 | 詳細 |
|---|---|
| 主要評価項目/副次評価項目、**Estimand** | 主要評価項目、副次評価項目、Estimandを記載 |
| デザイン | 介入モデル（単群、並行群…）、対照（プラセボ、実対照群、低用量、非対称…）、割付（ランダム化、階層別…）、対象集団の種類/年齢/疾患名、実施医療機関…、 |
| 群の数 | 群の数を記載 |
| 盲検化 | 盲検化の対象者を記載 |
| 参加者数 | 試験介入への予定される割付数、又は登録者数を記載 |
| 委員会 | 試験実施中にデータを評価する委員会の有無、その種類を記載 |

ステップ0実施にあたり、試験の目的や関連する要素を周知するために、プロトコルシノプシスをプロジェクトメンバーに共有する

**→ステップ0へつづく**

22

RBA実装に係る取組み：はじめに

## 本講義（はじめに）のまとめ

本講義ではここまで以下についての全体像を学びました

- **RBAに進む前に（QM,QMSとは）**
- **臨床研究の品質確保におけるRBAの位置づけ、意義、必要性**
- **リスクマネジメント実施のための手順**
- **試験目的の明確化（CQ/RQ、Estimand）とプロトコルシノプシス**



以降の講義でCTQ要因特定（ステップ0）以降の詳細を学びます

※ ステップ0～７は「治験」を想定していますが、試験目的に応じたRBAの考え方は試験種別を問わず共通です。試験のリソースや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/特定臨床研究/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、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。

23

RBA実装に係る取組み：はじめに

## 参考文献


- **アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書**
  **- 治験レベル（GCPレベル） -**
- **Risk Based Approach実施のための説明書**
  **- 治験レベル（GCPレベル） -**
- **ICH-E6（R3）医薬品の臨床試験の実施基準**
- **ICH-E8（R1）臨床試験の一般指針**
- **ICH-Q9（R1）品質リスクマネジメントに関するガイドライン**
- **臨床試験として一貫した品質マネジメントの推進**
  **～治験依頼者と医療機関の更なる協働に向けて～**
  **日本製薬工業協会　医薬品評価委員会臨床評価部会, 2024年4月**
- **治験PM/QMSポケット資料集**
- **ICH-E9（R1）「臨床試験のための統計的原則 補遺 臨床試験におけるestimandと感度分析」に関するトレーニングマテリアル**
- **ICH M11 Template**


24

# RBA実装に係る取組み
# ステップ0：CTQ要因の特定





## 登場人物

アイコンの説明

R 実行責任者（Responsible）
業務を果たす責任を有する者

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

C 協議先（Consult）
決定前に相談、意見を求められる者

I 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実装に係る取組み：ステップ0

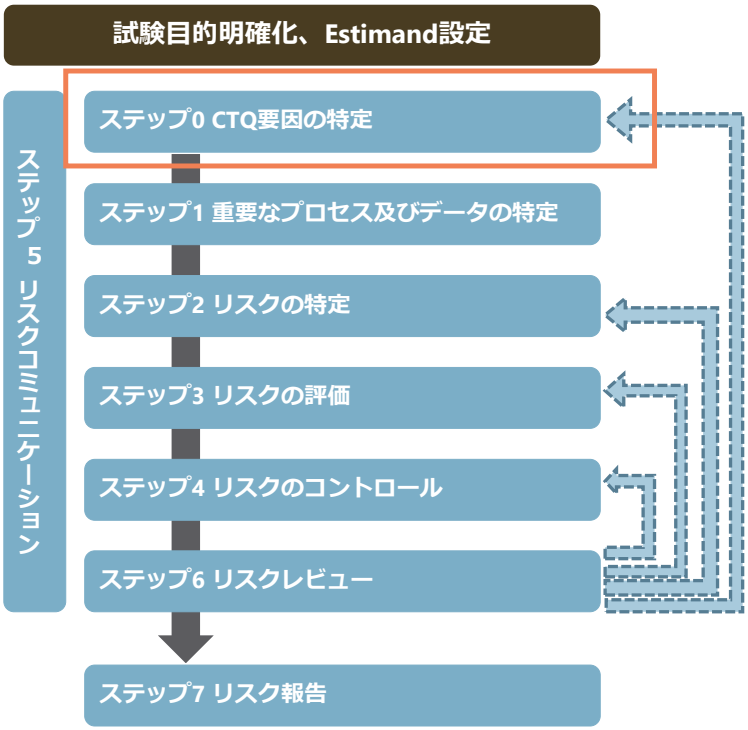
# RBAにおける実施体制

| | プロセス | 登場人物の役割 |
|---|---|---|
| 0 | CTQ要因の特定 | R A 治験調整医師　R プロジェクトリーダー　R C I プロジェクトメンバー |
| 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 | R A 治験調整医師　R プロジェクトリーダー　R C I プロジェクトメンバー |
| 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 | R A 治験調整医師　R プロジェクトリーダー　C I プロジェクトメンバー |

27

RBA実装に係る取組み：ステップ0

# リスクマネジメント実施のための手順




WG1成果物「Risk Based Approach実施のための説明書」より

28

RBA実装に係る取組み：ステップ0

# 本ステップの目的

**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**

**試験特有のCTQ要因を特定するには？**

- 試験におけるCTQ要因とは何か
- CTQ要因を特定する意義
- Estimandを考慮したプロトコルシノプシスを参考に、試験特有のCTQ要因を協議し、特定する

➢ **本講義では具体的な「CTQ要因の考え方、特定方法」について解説します**

29

RBA実装に係る取組み：ステップ0

# 本講義での達成目標

**プロトコルシノプシスからCTQ要因を特定することができる**

① 試験の質に関する重要な要因「CTQ要因」について理解ができる
② 試験目的に合わせた試験特有対応を整理できる
③ ①、②を理解した上で、プロトコルシノプシスからCTQ要因を挙げることができる

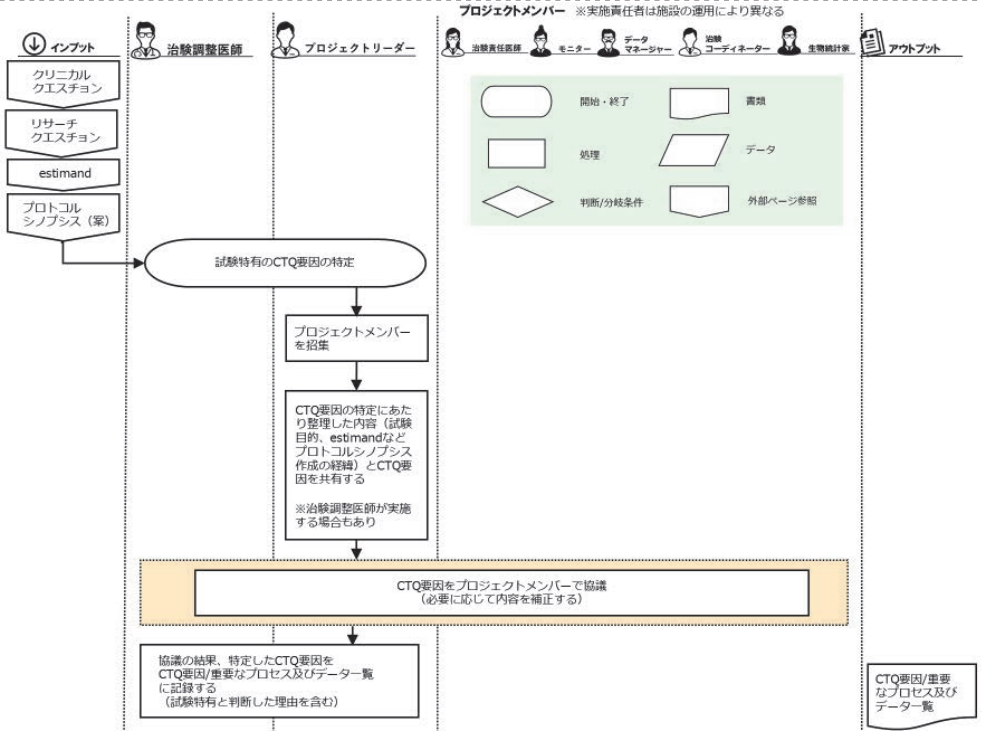
**Point**

✓ CTQ要因は試験目的（Estimand）に応じた内容となるよう検討する。
✓ 試験目的に応じた対応（試験の質に関連する要素）を網羅的にCtQ要因として設定するのではなく、試験目的を達成するため特に重要な要素を検討する。

30

RBA実装に係る取組み：ステップ0

# 本ステップのフローチャート




31

RBA実装に係る取組み：ステップ0

# ステップ０：CTQ要因の特定

**＜実施時期の目安＞**
**プロトコルシノプシス作成時点**

**※本ステップ開始時点でフルプロトコルが既に完成してい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）

**※CTQ要因等の検討段階においてEstimandやシノプシスの見直しを行う可能性がある**

**CTQ要因の特定**

**アウトプット**

- CTQ要因/重要なプロセス・データー覧

32

RBA実装に係る取組み：ステップ0

# 「CTQ要因」とは

**CTQ要因**

Critical to Quality Factors：試験の質の保証に関連する基本的な要因
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

ICH-E8（R1）より引用

ICH E8（R1）では…

- 試験の質の保証に関連する基本的な要因は、試験ごとに特定されるべきである。試験の質にとって極めて重要な要因は強調されるべきである。
- 臨床試験に対するQbDの方法は、参加者の権利、安全性及び福利の保護、 信頼性の高い意味のある結果を得るための質に関する重要な要因「CTQ 要因」 に焦点を当てることと、リスクに応じたアプローチによりそれら要因に対するリスク管理を行うことを含む

**→試験の質向上のために、試験毎にCTQ要因を特定し、CTQ要因に焦点を当てリスク管理を行うことが求められている**

**【CtQ要因特定は試験の目的達成、質向上のための第一ステップ！】**

33

RBA実装に係る取組み：ステップ1

# 「CTQ要因」を特定することの意義

**<なぜCTQ要因の特定が必要…？>**

重要なプロセスが明確化され、試験にとって重要な活動へリソースを集中することができる

現場の負担を減らした効率的な業務運営

- 試験にとって本当に重要なプロセス・データが明確化されるため、試験にとって本来必要ではない活動やデータ収集が試験から除かれ、試験実施の簡略化、効率改善につながる

効率的なリスクマネジメント

- CTQ要因に影響を与えるリスクを抽出できるため、必要な箇所に重点をおいた前向きなリスクコントロールができる

試験の失敗を予防し、早期の対処が可能

- 試験にとって重要な誤りが特定されることでその防止にリソースを割くことができる
- 試験中に起こる様々な事象に対し、優先順位をもって対応することができる

**→CTQ要因の特定は試験の成功・参加者の安全性確保に繋がる…！**

34

RBA実装に係る取組み：ステップ0

# CTQ要因の特定の手順

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

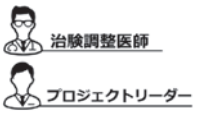
2. 治験調整医師とプロジェクトリーダーは「試験目的の明確化」で整理された内容とCTQ要因をプロジェクトメンバーに共有する

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



RBA実装に係る取組み：ステップ0

# CTQ要因の特定の手順①




**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**

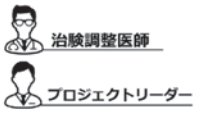
CTQ要因は、試験毎に特定され、本試験特有のものかどうかが考慮される。
試験共通で重要と思われる事項は組織QMSとして管理対応し、本RBAの対応では必ずしも取り扱う必要はない。

**Point**

- ✓ 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。
  ※フルプロトコル本文を検討に用いることは、網羅的な検討を行ってしまう可能性があり推奨しない。
- ✓ 試験共通事項（一般的事項）と判断されるCTQ要因が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をCTQ要因とすることもできるが、試験目的達成において重要な要素であるかを必ず考慮すること。

RBA実装に係る取組み：ステップ0

# CTQ要因の特定の手順① ～CTQ要因特定のポイント～




Estimandを含むプロトコルシノプシスの内容を参考に、CTQ要因を特定する

| 項目 | 詳細 |
|---|---|
| 主要評価項目/副次評価項目、Estimand | 主要評価項目、副次評価項目<br><Estimand><br>関心のある治療、対象集団、変数、その他の中間事象、集団レベルの変数要約 |
| デザイン | 介入モデル（単群、並行群…）、対照（プラセボ、実対照群、低用量、非対称…）、割付（ランダム化、階層別…）、対象集団の種類/年齢/疾患名、実施医療機関…、 |
| 群の数 | 群の数を記載 |
| 盲検化 | 盲検化の対象者を記載 |
| 参加者数 | 試験介入への予定される割付数、又は登録者数を記載 |
| 委員会 | 試験実施中にデータを評価する委員会の有無、その種類を記載 |

**-CTQ要因特定時のポイント-**

- 解析上、特に影響が大きく注意すべき項目
- 対象疾患や治験薬等、試験特有の事情による、試験実施可能性に関して考慮すべき事項

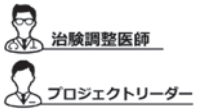
など

CTQ要因とすべき内容かどうかの判断には、
次頁の「CTQ要因を探すための視点」を参考にしてもよい。

37

RBA実装に係る取組み：ステップ0

# CTQ要因の特定の手順① ～CTQ要因特定のポイント～




**<CTQ要因を協議するために>**

CTQ要因をより深堀するための参考資料
～CTTI Critical to Quality （CTQ）Factors Principles Document より～

## プロトコルデザイン

- 適格性（意図した患者が組み入れられる？基準を満たさない参加者が出た際の影響は…？）
- 盲検化（盲検が割れた際の影響は？）
- エンドポイント（主要評価項目は…？評価は一般診療で行われる？評価は主観的/客観的？）

## フィージビリティ

- 実施可能性（試験介入に必要な臨床経験レベルは？スタッフの経験は？）
- 症例集積（目標症例数を達成できる？達成できなかった場合の影響は？）

## 参加者の安全性

- 同意、中止基準（同意プロセスに影響を与える固有の要素はあるか？治療中止したが試験を継続する参加者のデータは…？）
- 安全性の報告（迅速な報告が必要となる事象はあるか？有害事象の収集方法は？）

## 試験の実施

- トレーニング（実施されない場合に結果や参加者安全性にどんな影響を与える？）
- データ収集/報告（タイムリーにCRFを記入できるか？記入ミスはどの程度起こる？PROの使用はあるか？）
- モニタリング/データマネジメント/統計解析（試験実施における重要なエラーは？解析が適切に実施されるための具体的な管理手段/措置は？）

## 試験結果の報告

- 試験結果の公表（誰に公表されるのか？試験参加者にどのように公表されるのか？）

## 第三者の関与

- 委託（どの活動がCRO等に委託されるのか？業務委託に関し試験に影響を与えるリスクはあるか？）

38

RBA実装に係る取組み：ステップ0

# CTQ要因の特定の手順① ～CTQ要因特定の対話の例～

治験調整医師
プロジェクトリーダー

**<ICH E8（R1）「開かれた対話を支える文化の形成」より…>**

ツールやチェックリストだけに頼るのではなく、特定の試験や開発プログラムの質にとって何が重要であるかについて、批判的思考や率直で前向きな対話を重視し、それに報いる文化を形成することが推奨される。

**→対話によってCTQ要因を明確にする**

＜対話の例＞

**主要評価項目**は通常診療では行わない評価を実施するので、評価者/施設間での評価基準の統一が課題です。

評価を統一しやすい通常診療で使用する尺度は使えないのでしょうか。

通常診療で使用する尺度は参考にはなりますが、参照論文と比較したいため、同じ評価項目でなければなりません。どうすべきでしょうか。

では、評価のポイントや通常使用する尺度との違いをまとめた資料を作成しましょう。
評価統一が重要な要素となりそうですが、他に気になる事項はありますか。

レスキュー薬使用に関わらない治験薬の治療効果を**関心のある治療**としていますが、レスキュー薬の使用は解析に影響します。服用日誌も使用しますが、どのくらい管理できるのでしょうか…

服用日誌でレスキュー薬の使用有無の確認は可能です。頻度はどの程度でしょうか。
また、レスキュー薬使用時の患者さんの状態も必要でしょうか。

頻度は多くないはずです。患者さんの状態は規定の評価項目で確認可能です。

それでしたら、まずは**主要評価に関する手順をCTQ要因として設定**しましょう。

39

RBA実装に係る取組み：ステップ0

# CTQ要因の特定の手順① ～CTQ要因特定のポイント～

治験調整医師
プロジェクトリーダー

試験に特有ではないが重要な事項はどのように管理する？

**試験特有ではないが重要な事項**

**<実施医療機関>**

**試験共通のプロセスとして施設で管理**

※試験共通の事項であっても、プロセスが確立されていない施設の参加が必須となる試験の場合など、試験の条件によって試験特有の事項（CTQ要因）となる場合もある。

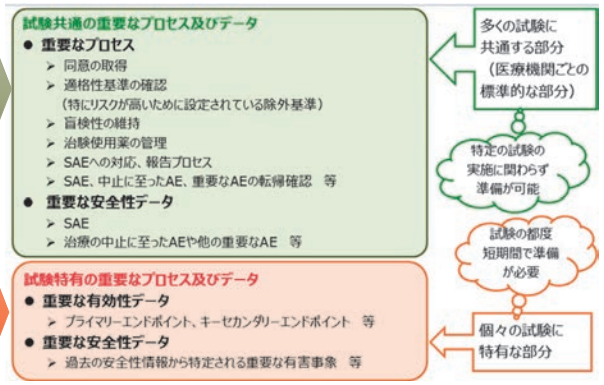
**試験に特有な重要な事項（CTQ要因）**

**<治験調整医師/プロジェクトリーダー>**

**試験特有のプロセスとしてリスク管理**

※試験特有であっても、試験における重要性を検討のうえでCTQ要因とならない場合はリスク管理は不要で、試験としての運用をプロトコルや手順書に反映するのみでもよい。

**試験共有/試験特有の重要な事項としてそれぞれ対応されるプロセスの例**




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

**Point**

**CTQ要因として特定されなかった試験共通の重要なプロセス及びデータは、実施医療機関の管理プロセス等を踏まえて、モニタリング等品質管理で確認する**

40

RBA実装に係る取組み：ステップ0

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

# CTQ要因の特定の手順②

**2. 治験調整医師とプロジェクトリーダーは「はじめに：試験目的の明確化」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**

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、多職種で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。

**CTQ要因を協議する際のポイント**

- 治験調整医師およびプロジェクトリーダーで検討したCTQ要因をプロジェクトメンバーに共有する。
- プロジェクトメンバーでCTQ要因について協議し、その判断根拠を記録する。また、必要な場合はCTQ要因の見直しも検討する。



**→試験関係者全員が試験の目的を理解し、CTQ要因を多職種で協議**

**Point**

✓ 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し、**CTQ要因をプロジェクトメンバー間で協議し、必要に応じて内容を修正することが重要**

41

RBA実装に係る取組み：ステップ0

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

# CTQ要因の特定の手順③

**3. 治験調整医師とプロジェクトリーダーは手順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ー覧に記録する。**

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ー覧には、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。（試験実施中も定期的にCTQ要因を見直す）

**<CTQ要因一覧の記載例>**

| CTQ要因 | 特定した根拠 |
|---|---|
| 主要評価項目（●●評価） | ●●評価は通常診療では実施しない評価方法であり、主要評価項目として試験目的の達成に●●評価のデータが不可欠なため |
| 盲検性の確保 | 治験薬の特性により、血液検査値が変動するため検査結果から盲検が割れると試験結果の信頼性が確保できないため |

**Point**

✓ 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・手順書等に反映させることも考慮する
（リスク、リスク低減策等と併せて開始前に試験計画に反映させることで品質を作りこむ）

42

RBA実装に係る取組み：ステップ0

# ステップ０：CTQ要因の特定 まとめ



**本ステップの達成目標**
**プロトコルシノプシスからCTQ要因を特定することができる**

① 試験の質に関する重要な要因「CTQ要因」について理解ができる
② 試験目的に合わせた試験特有対応を整理できる
③ ①、②を理解した上で、プロトコルシノプシスから、CTQ要因を挙げることができる

- CTQ要因とは、試験の質の保証に関連する基本的な要因であり、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である
- CTQ要因を特定することで、重要なプロセスが明確化され、リソースを重要な活動へ集中することができる
- 関係者全員が試験の目的を理解したうえで、試験特有な事項を整理し、CTQ要因として挙げることが重要



RBA実装に係る取組み：ステップ0

# 参考文献


- **アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書 - 治験レベル（GCPレベル） -**
- **Risk Based Approach実施のための説明書 - 治験レベル（GCPレベル） -**
- **ICH-E8（R1）臨床試験の一般指針**
- **CTTI Critical to Quality （CTQ）Factors Principles Document**
- **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**

# RBA実装に係る取組み
# ステップ1：重要なプロセス/データの特定





## 登場人物

アイコンの説明

R 実行責任者（Responsible）
業務を果たす責任を有する者

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

C 協議先（Consult）
決定前に相談、意見を求められる者

I 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実装に係る取組み：ステップ1

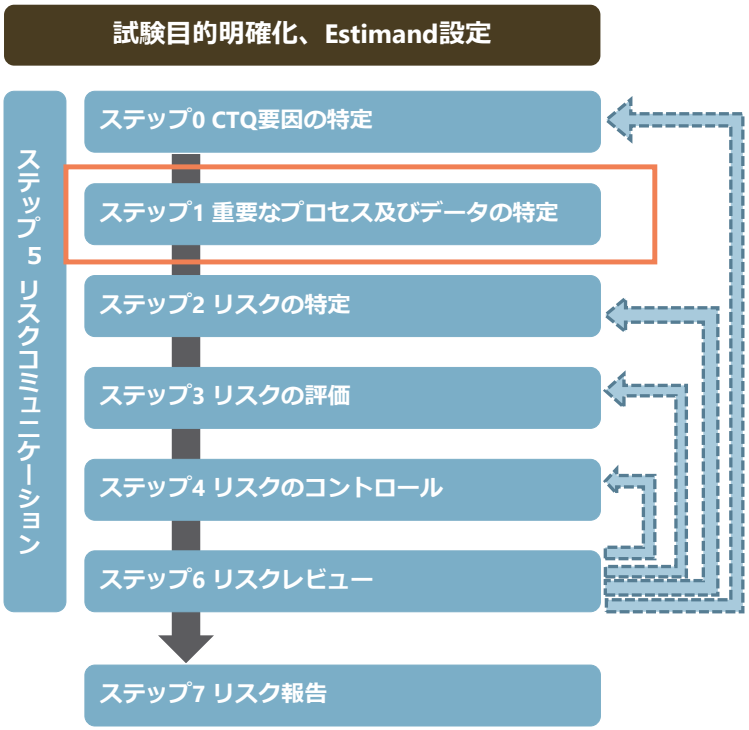
## RBAにおける実施体制

| | プロセス | 登場人物の役割 |
|---|---|---|
| 0 | CTQ要因の特定 | R A 治験調整医師　R プロジェクトリーダー　R C I プロジェクトメンバー |
| 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 | R A 治験調整医師　R プロジェクトリーダー　R C I プロジェクトメンバー |
| 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 | R A 治験調整医師　R プロジェクトリーダー　C I プロジェクトメンバー |

47

RBA実装に係る取組み：ステップ1

## リスクマネジメント実施のための手順




WG1成果物「Risk Based Approach実施のための説明書」より

RBA実装に係る取組み：ステップ1

# 本ステップの目的

**治験実施計画書作成と並行し、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「CTQ要因に関わる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**

49

RBA実装に係る取組み：ステップ1

# 本講義での達成目標

**重要なプロセス及びデータの概念を理解できる**

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

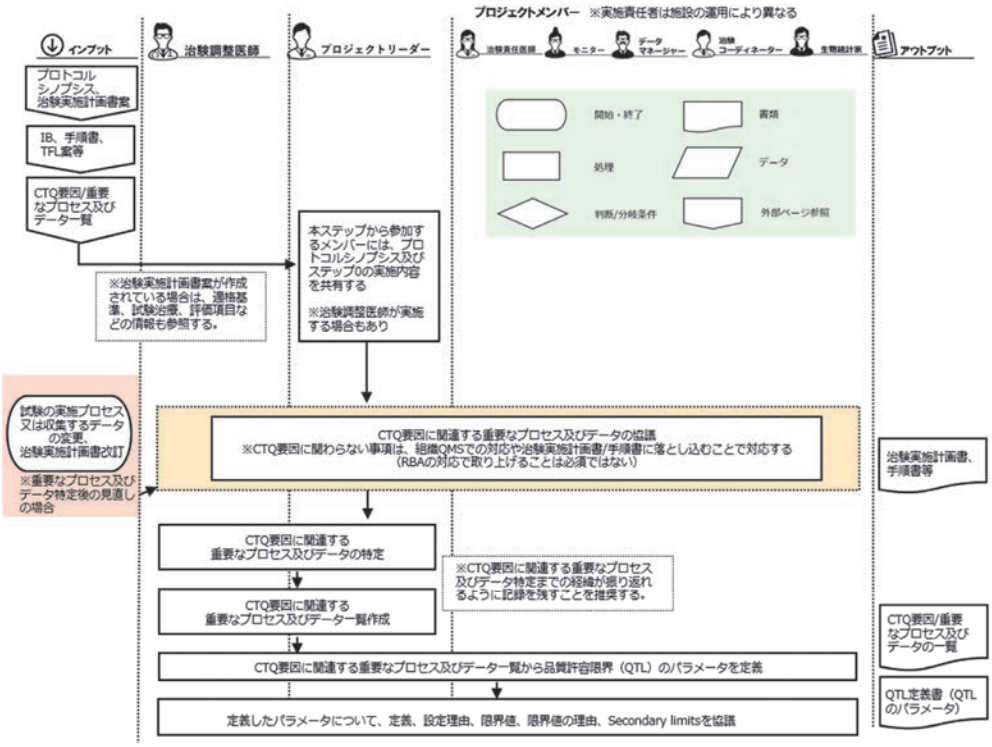
**Point**

- ✓ 重要なプロセス及びデータは、ステップ0で特定したCTQ要因をもとに検討する。
- ✓ 治験実施計画書案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。
- ✓ 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。

50

RBA実装に係る取組み：ステップ1

# 本ステップのフローチャート




51

RBA実装に係る取組み：ステップ1

# ステップ1：重要なプロセス及びデータの特定

**<実施時期の目安>**
**プロトコルシノプシス作成時点**

**インプット**

- Estimandを含むプロトコルシノプシス、治験実施計画書案
- CTQ要因一覧
- 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RFL案

**重要なプロセス及びデータの特定**

**アウトプット**

- 「CTQ要因/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）

52

RBA実装に係る取組み：ステップ1

# 「重要なプロセス及びデータ」特定の手順

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、ステップ0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。

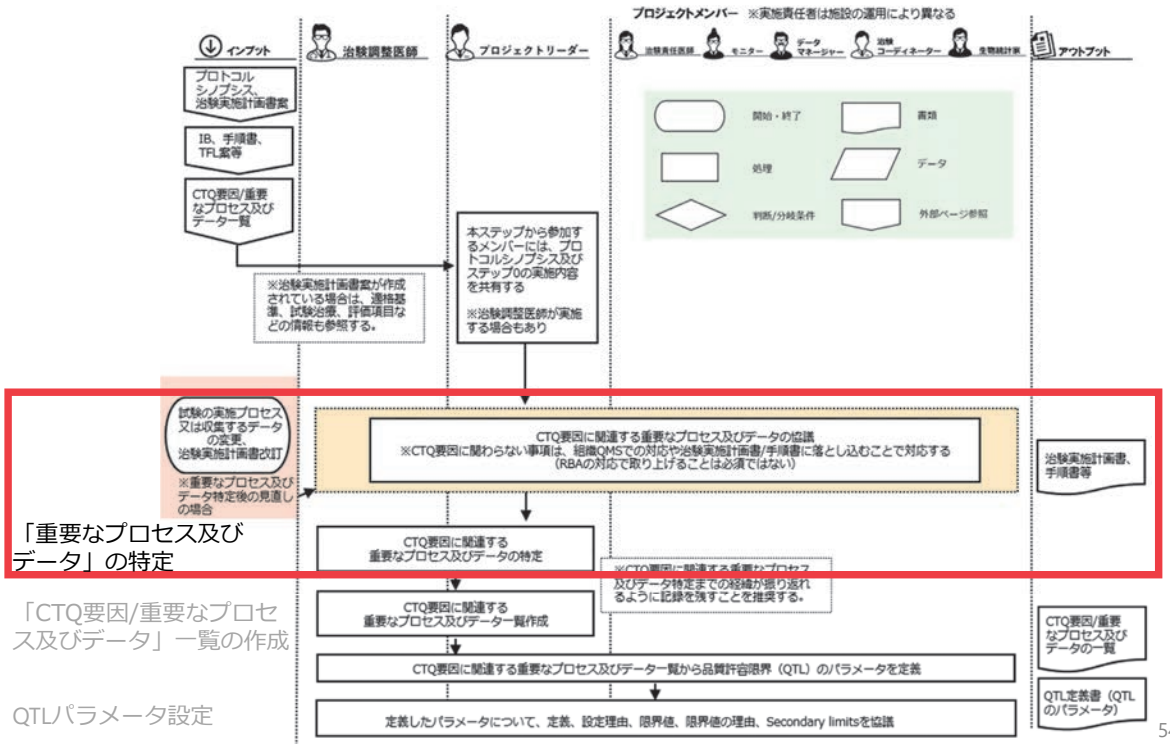
3. 治験調整医師又はプロジェクトリーダーはプロジェクトメンバーと協議し、2.で作成した「CTQ要因/重要なプロセス及びデータ一覧」を考慮して、品質許容限界（QTL）のパラメータを試験開始前に定義し、QTL定義書に記録する。また、定義したパラメータについて、定義、設定理由、限界値、限界値の理由、Secondary limitsを協議する。



53

RBA実装に係る取組み：ステップ1

# 本ステップのフローチャート①




54

RBA実装に係る取組み：ステップ1

## 「重要なプロセス及びデータ」特定の手順①

治験調整医師　プロジェクトリーダー　プロジェクトメンバー

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、ステップ0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。**

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と、以降の協議がスムーズになる。

**重要なプロセス**　WG1説明書「略語・用語の定義」より引用

参加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

**重要なデータ**

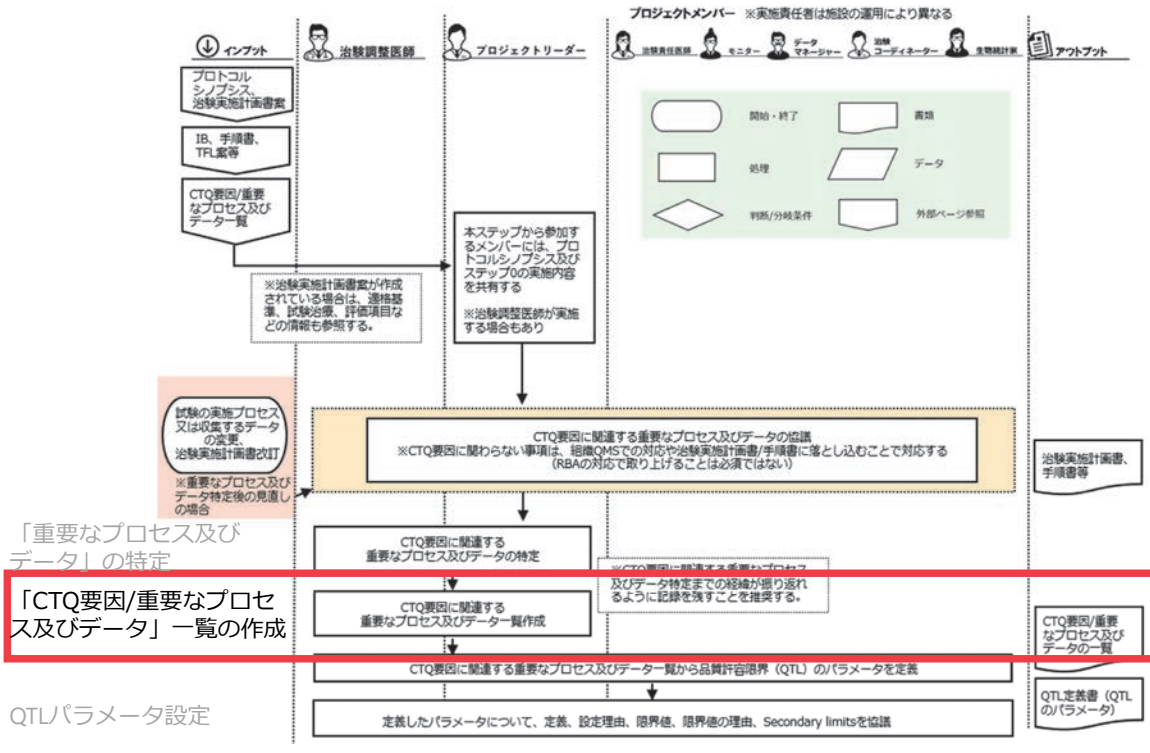
試験目的を達成するために収集しなければならないもの

**→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**

55

RBA実装に係る取組み：ステップ1

## 本ステップのフローチャート②




56

RBA実装に係る取組み：ステップ1

治験調整医師
プロジェクトリーダー

# 「重要なプロセス及びデータ」特定の手順②

**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。**

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として管理対応したり、治験実施計画書や手順書にプロセスを落とし込んだりすることで対応し、本RBAの対応で必ずしも取り上げる必要はない。
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。

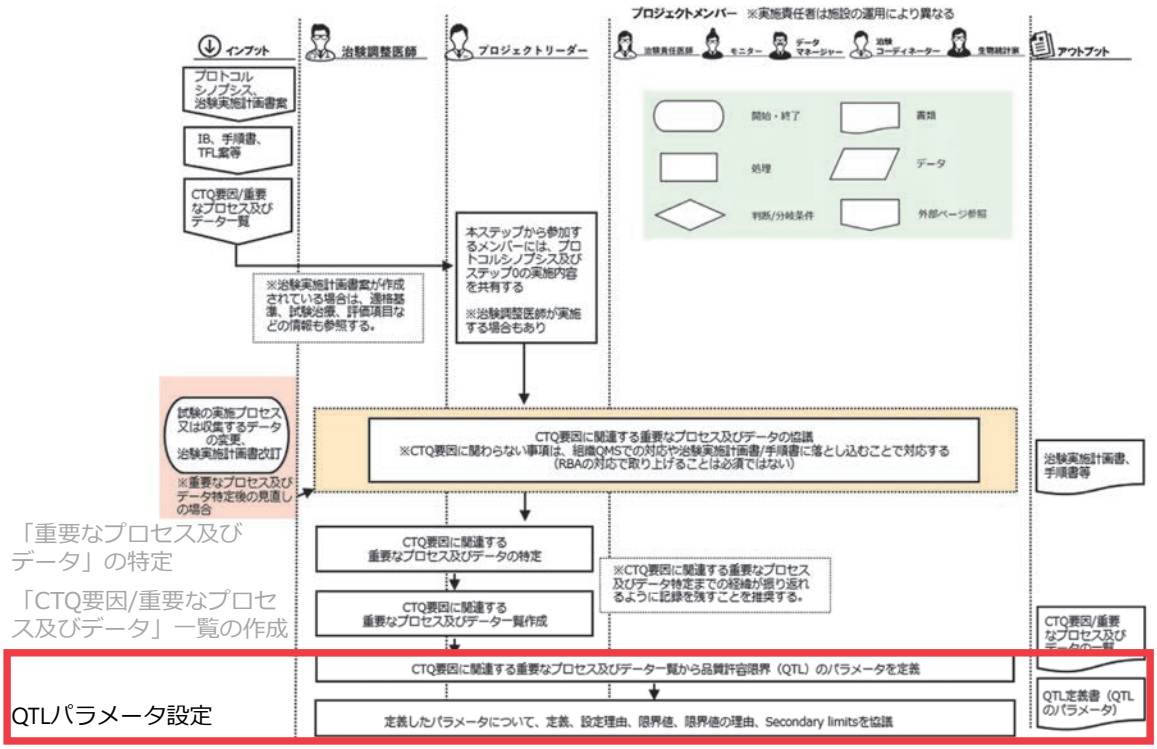
**<CTQ要因に関連する重要なプロセス及びデータの記載例>**

| CTQ要因 | 特定した根拠 | 重要なプロセス | 重要なデータ |
|---|---|---|---|
| 主要評価項目（●●評価） | ●●評価は通常診療では実施しない評価方法であり、主要評価項目として試験目的の達成に●●評価のデータが不可欠なため | • トレーニング受講済み評価者による評価<br>• 評価の記録 | ●●評価に関するデータ |
| 盲検性の確保 | 治験薬の特性により、血液検査値が変動するため検査結果から盲検が割れる可能性があるため | • 検査結果の記録<br>• カルテ記載<br>• EDC入力 | 治験薬の影響により変動する検査値データ（白血球数、赤血球数） |

57

RBA実装に係る取組み：ステップ1

# 本ステップのフローチャート③




58

RBA実装に係る取組み：ステップ1

## 「重要なプロセス及びデータ」特定の手順③

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

**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ー覧」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。**

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についても必要性とその内容を協議する。

【QTLパラメータの例】

| CTQ要因 | 重要なプロセス | 重要なデータ | QTLパラメータ |
|---|---|---|---|
| 主要評価項目（●●評価） | • トレーニング受講済み評価者による評価<br>• 評価の記録 | ●●評価に関するデータ | 主要評価項目の●●評価のデータが収集できない症例の割合 |
| 盲検性の確保 | • 検査結果の記録<br>• カルテ記載<br>• EDC入力 | 治験薬の影響により変動する検査値データ（〇〇、△△） | 目標症例数に対する盲検性が割れた件数の割合 |

59

RBA実装に係る取組み：ステップ1

## QTLの設定に関する補足

**QTL：Quality Tolerance Limitsとは…**

試験における品質許容限度。これを超えた場合、試験参加者の安全性もしくは試験結果の信頼性に影響を及ぼす可能性がある。

**<ICH-E6（R2）→（R3）でのリスク管理の違い>**

| | ICH E6（R2） | ICH E6（R3） |
|---|---|---|
| リスク管理の方法 | 被験者の安全性または試験結果の信頼性に影響を及ぼしうる体系的な問題の特定のために事前に定められた品質許容限界（QTL）を設定<br>（ICH-E6（R2）5.0.4 Risk Controlより） | 品質に関わる重要な因子（＝CTQ要因）に対するリスクの管理のサポートのために事前に許容範囲（ acceptable ranges）を設定する<br>（ICH-E6（R3）3.10.1.3 Risk Control より） |
| QTLの設定 | 被験者の安全性、試験結果の信頼性担保のため、事前にQTLを規定する | CTQ要因に対するリスク管理のサポートのために設定する許容範囲の1例として、QTLを設定することも検討 |
| 逸脱時の対応 | 低減策が必要かどうかを判断するための評価を実施 | 体系的な問題の可能性があるかどうか、低減策が必要かどうかを判断するために評価を実施 |

→ ICH E6（R2）では「参加者の安全性や試験結果の信頼性に影響を与える」問題を特定するためQTL設定するとされていたが、ICH E6（R3）では**試験の結果の信頼性に影響を及ぼす事象はCTQ要因として特定されているため、CTQ要因のリスク管理のために許容範囲を設定するとされている**

**※ CTQ要因のリスク管理のために許容範囲を設定する例としてQTLがあげられているが、他の指標で管理することでも良い**

60

# 参考文献


- アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書
  - 治験レベル（GCPレベル） -
- Risk Based Approach実施のための説明書
  - 治験レベル（GCPレベル） -
- ICH-E6（R2）、ICH-E6（R3）医薬品の臨床試験の実施基準

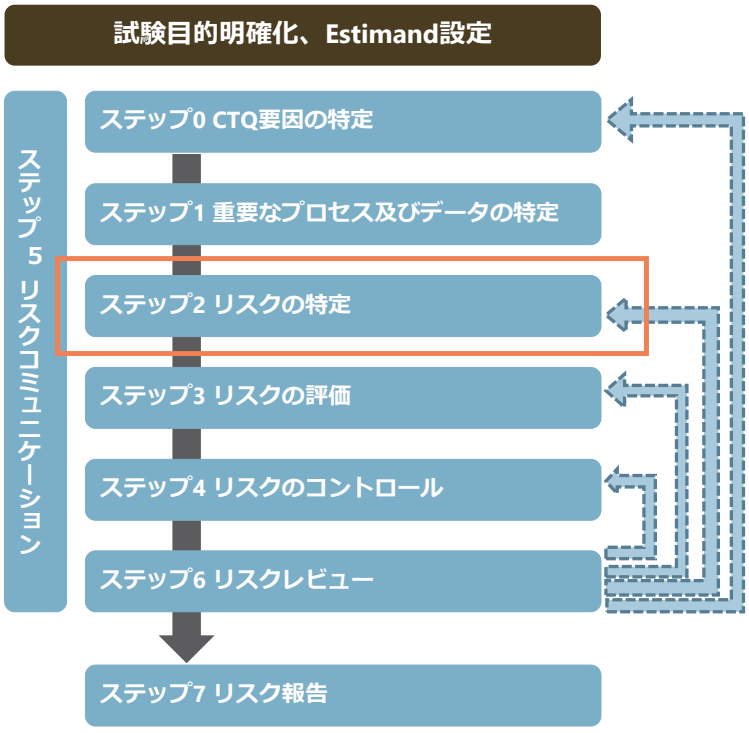
RBA実装に係る取組み：ステップ2

# RBA実装に係る取組み
# ステップ2：リスクの特定

62

RBA実装に係る取組み：ステップ2

## リスクマネジメント実施のための手順




WG1成果物「Risk Based Approach実施のための説明書」より

63

RBA実装に係る取組み：ステップ2

## 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？**

- プロジェクトメンバーにリスクを特定するために必要な情報を共有して、リスクを挙げる際の目線を合わせる
- ステップ1で特定したCTQ要因に関連する「重要なプロセスとデータ」に対するリスクを特定する

➢ 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

64

RBA実装に係る取組み：ステップ2

## 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、リスクの『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 事前に想定可能なリスク（危険性）にフォーカスをあてることができる。

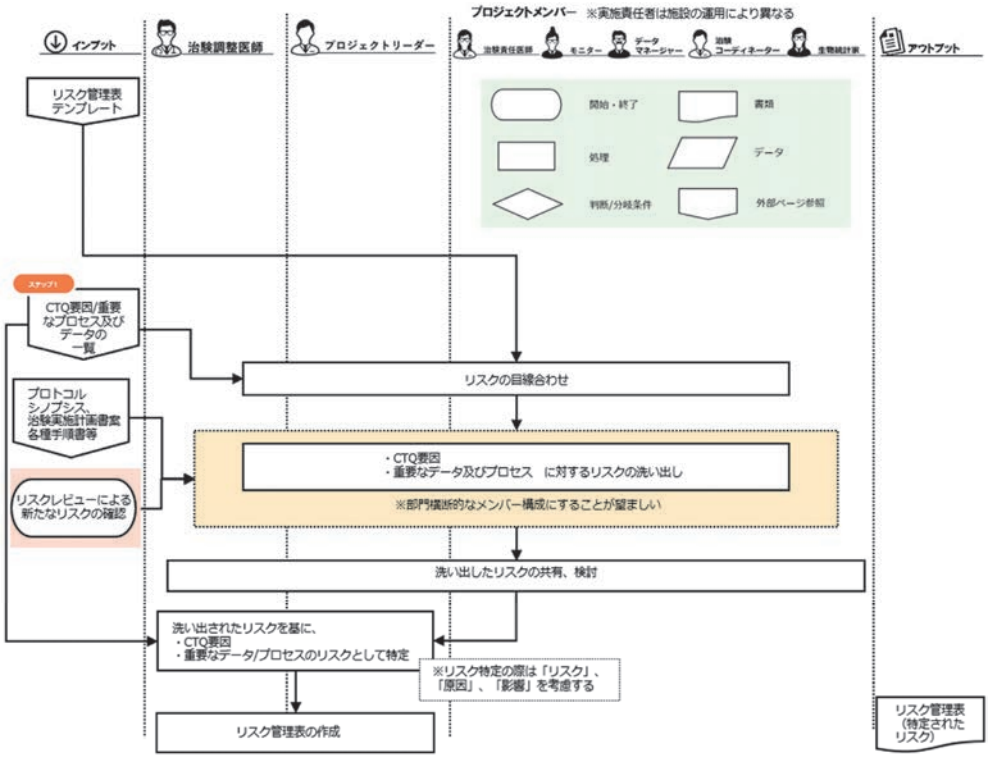
**Point**

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

65

RBA実装に係る取組み：ステップ2

## 本ステップのフローチャート






RBA実装に係る取組み：ステップ2

## 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**

- プロトコルシノプシスもしくは治験実施計画書案、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　等
- ステップ1で作成されたCTQ要因/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）
  ＝試験参加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

RBA実装に係る取組み：ステップ2

# リスク特定の手順

1. プロジェクトメンバーは、「ステップ0：試験目的の整理、CTQ要因の特定」「ステップ1：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。

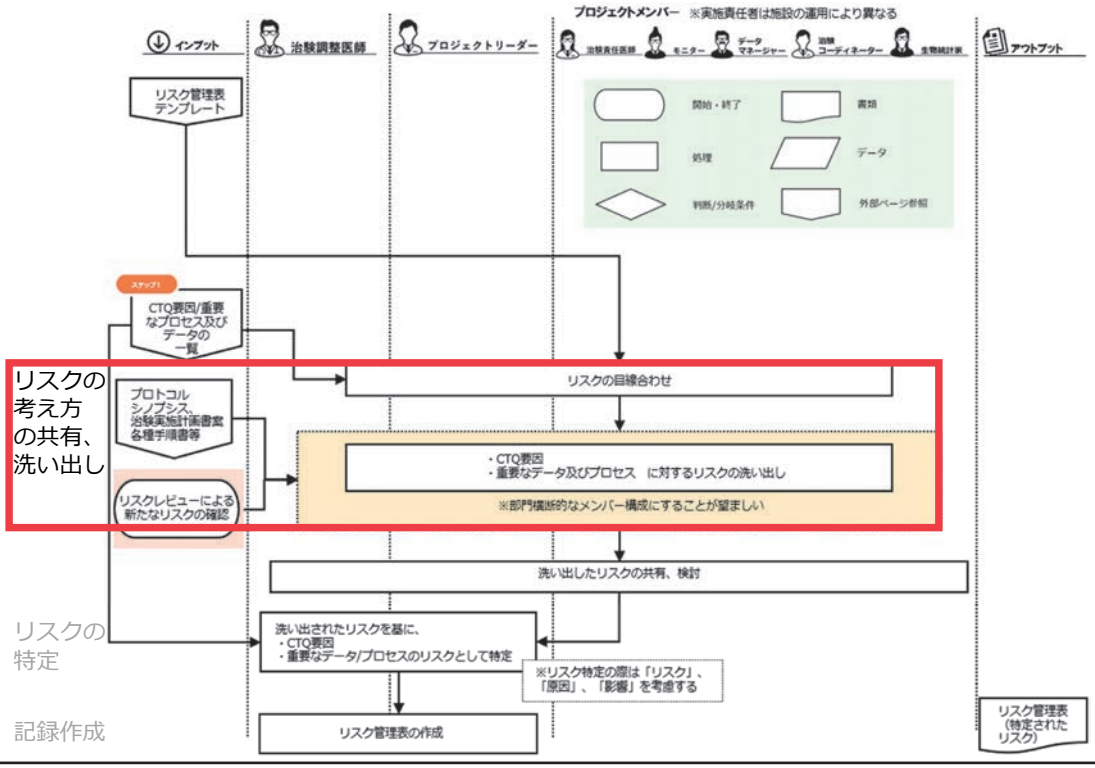
2. 各メンバーは洗い出したリスクについて、プロジェクトメンバーと共有し、検討する。

3. 治験調整医師又はプロジェクトリーダーは、1．2．で検討されたリスクをリスク管理表に記録する。

68

RBA実装に係る取組み：ステップ2

# 本ステップのフローチャート①




69

RBA実装に係る取組み：ステップ2

# リスク特定の手順①

治験調整医師　プロジェクトリーダー　プロジェクトメンバー

1. **プロジェクトメンバーは、「ステップ0：試験目的の整理、CTQ要因の特定」「ステップ1：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。**

- 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留意する
- 予め、CTQ要因／重要なプロセス及びデーター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

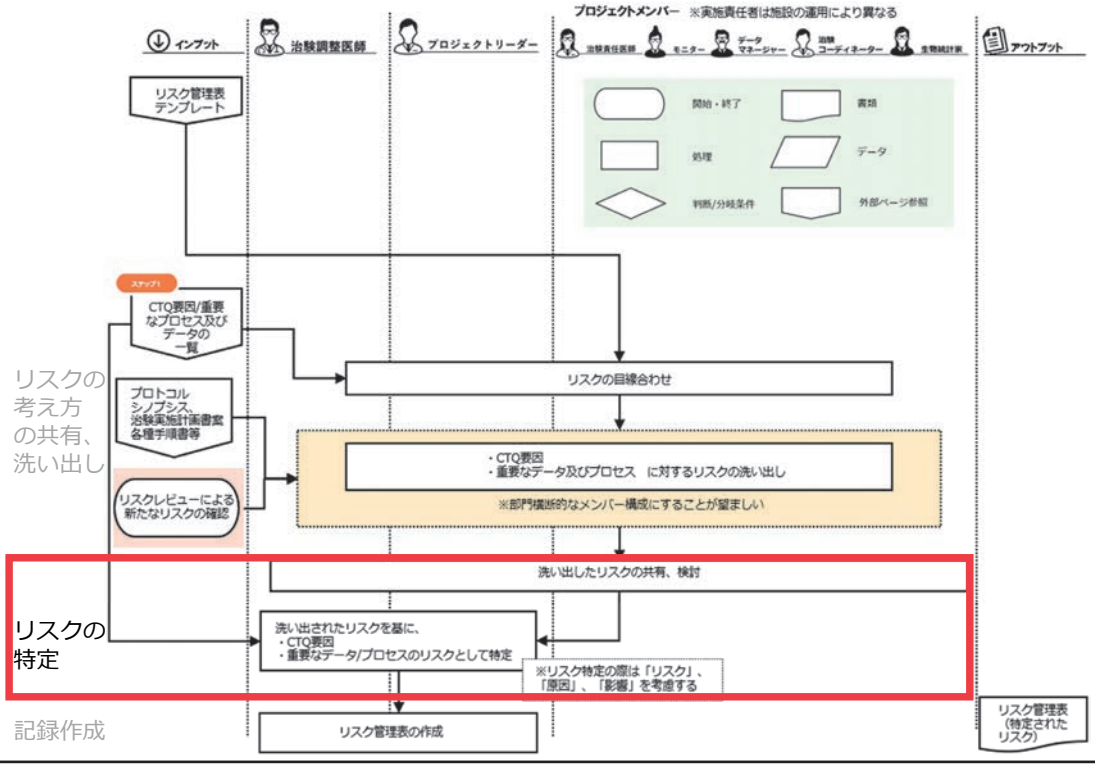
**Point**

✓ 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。

70

RBA実装に係る取組み：ステップ2

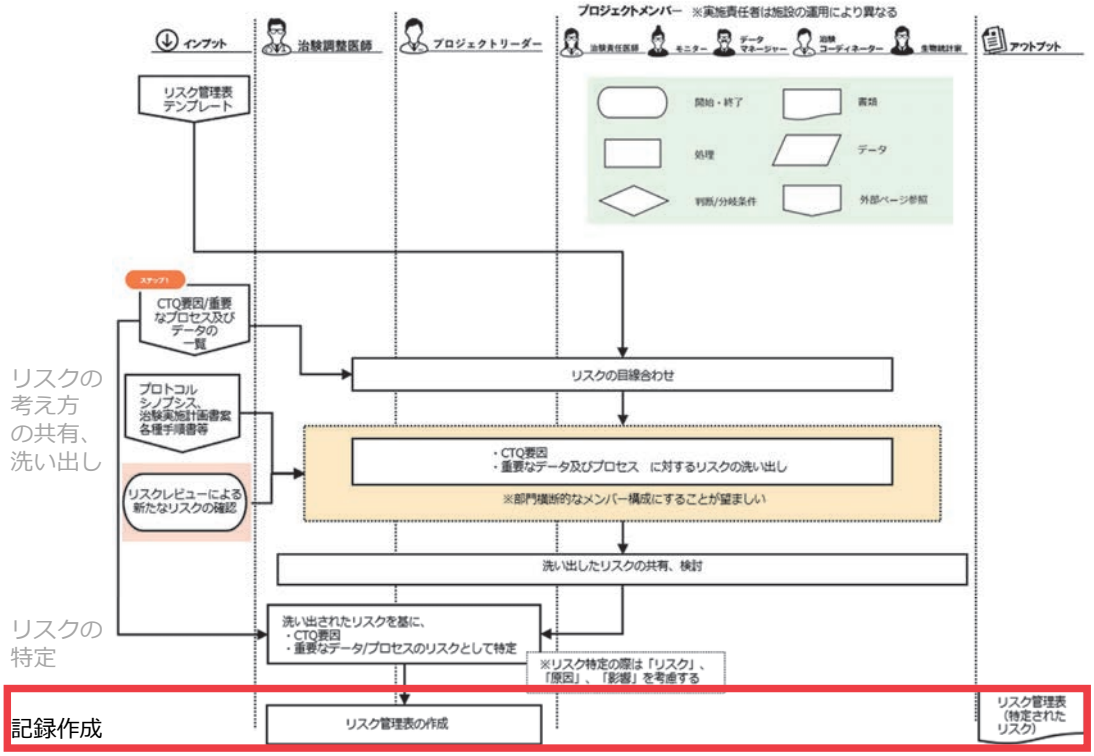
# 本ステップのフローチャート②




71

RBA実装に係る取組み：ステップ2

# 本ステップのフローチャート③






RBA実装に係る取組み：ステップ2

# リスク特定の手順②,③

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

**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。**

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. 治験調整医師又はプロジェクトリーダーは、1．2．で検討されたリスクをリスク管理表に記録する。**

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。

**Point**

- ✓ 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）
- ✓ 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。

RBA実装に係る取組み：ステップ2

## リスクの考え方を共有する - GCPより -

プロジェクトメンバー

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」

（業務手順書等）
第15 条の２ 自ら治験を実施しようとする者は、治験実施計画書の作成、治験使用薬の管理、治験使用薬等の副作用情報等の収集、記録の保存その他の治験の実施の準備及び管理に係る業務に関する手順書を作成しなければならない。

４ 自ら治験を実施する者は、治験の全ての過程において品質マネジメントのためのシステムを履行し、被験者保護及び治験結果の信頼性確保に不可欠な活動に重点的に取り組むものとする。

品質マネジメントには、治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が、本基準及び治験実施計画書を遵守して行われることを保証するために、手順書に基づく品質保証及び品質管理のほか、以下のものが含まれる。

・効率的な治験実施計画書のデザイン
・データ収集及び処理に関するツール及び手順
・意思決定に不可欠な情報の収集

治験の品質保証及び品質管理のために使用する方法は、
**治験固有のリスク及び収集する情報の重要性に対して釣り合いのとれたもの**とすべきである。

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスより抜粋　74

RBA実装に係る取組み：ステップ2

## リスクの考え方を共有する - GCPより -

プロジェクトメンバー

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」

（モニタリングの実施）
第26 条の７ 自ら治験を実施する者は、モニタリングに関する手順書を作成し、第27 条第１項の治験審査委員会の意見を踏まえて、当該手順書に従って、モニタリングを実施させなければならない。

２ 自ら治験を実施する者は、治験のモニタリングの実施に当たって、優先順位を考慮し、リスクに基づく体系的な取組みを策定すべきである。

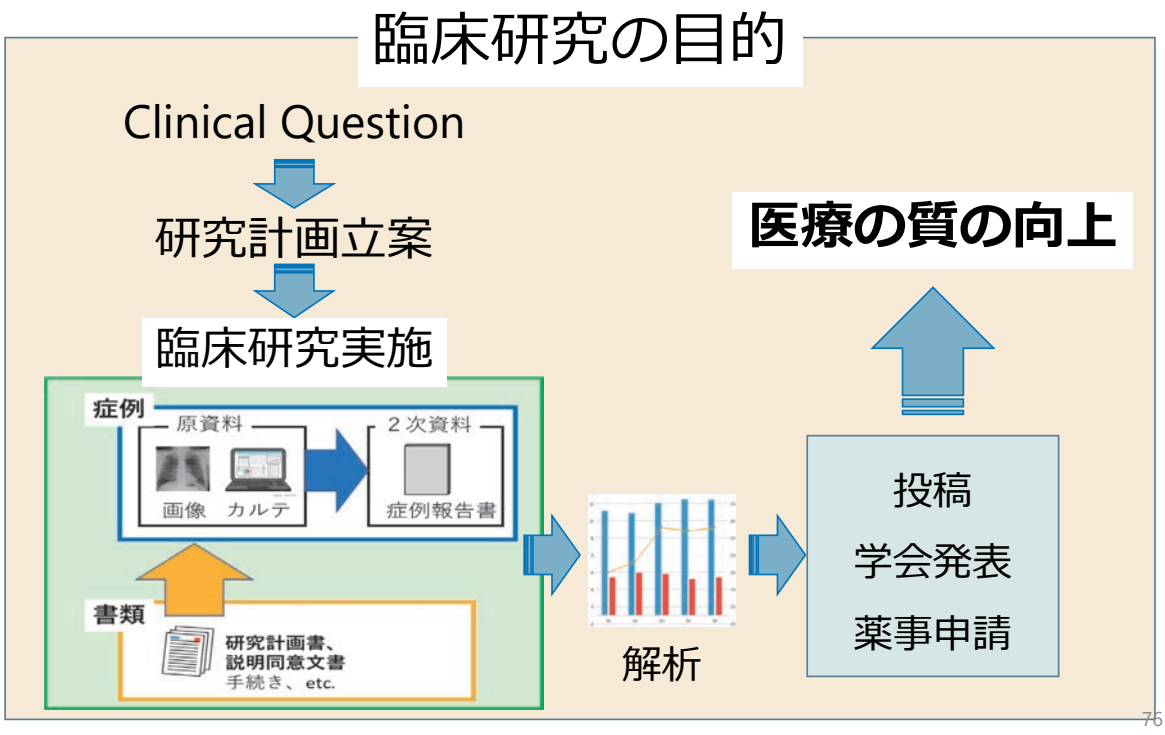
リスクに基づくモニタリングについては、「リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について」（令和元年７月５日付け薬生薬審発0705 第７号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）を参照のこと。

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスより抜粋　75

RBA実装に係る取組み：ステップ2

## リスクの考え方を共有する
## - 臨床研究の目的は？ -

プロジェクトメンバー

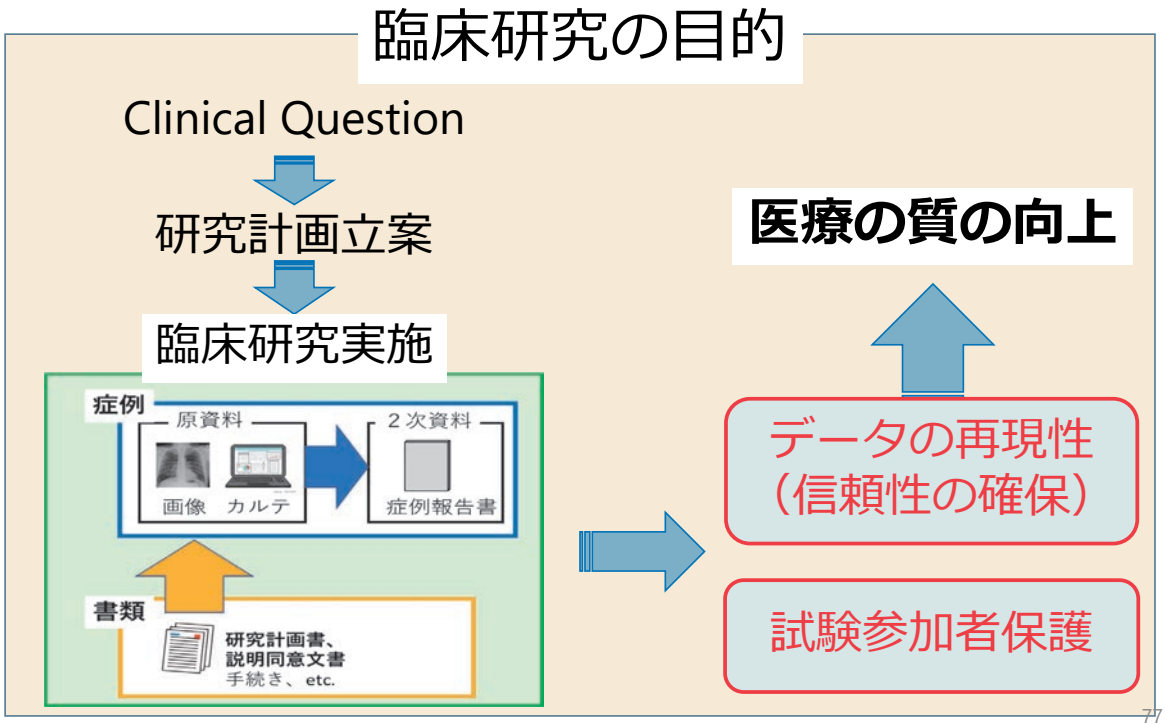



75

RBA実装に係る取組み：ステップ2

## リスクの考え方を共有する
## - 目的達成に必要な要素 -

プロジェクトメンバー




77

RBA実装に係る取組み：ステップ2

## 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

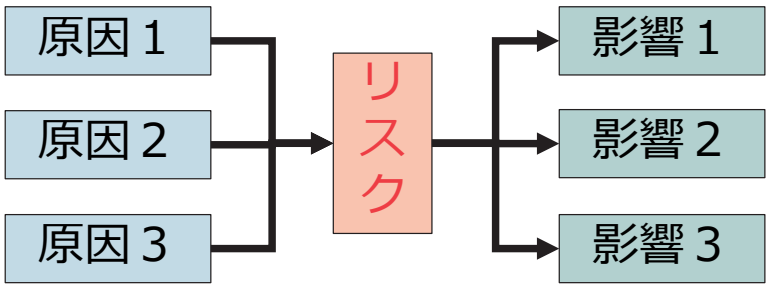
78

RBA実装に係る取組み：ステップ2

## リスクの考え方を共有する
## - 原因・リスク・影響の違い -

プロジェクトメンバー

リスクの原因・リスク・リスクによる影響を区別する




リスクは複数の原因により表出し、様々な影響を与える可能性がある

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

・臨床試験における QMS の実装に向けた実践的な取り組み、日本製薬工業協会・医薬品評価委員会 データサイエンス部会、2018 年 7 月、一部改変

79

RBA実装に係る取組み：ステップ2

## 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　第3版
（2025年度RBA WG2成果物）




- 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「CTQ要因/重要なプロセス及びデータ」に関連するリスクを主体に、リスクをリストアップして特定

*)監査部門との情報交換を行うことも適切なリスクを特定する上で有効な手段である。この場合には監査の第三者性に十分留意して行うこと。

・臨床試験における QMS の実装に向けた実践的な取り組み、日本製薬工業協会・医薬品評価委員会 データサイエンス部会、2018年7月、一部改変

80

RBA実装に係る取組み：ステップ2

## 特定したリスクを記載したリスク管理表の例

**<リスクを洗い出す際のポイント>**

- プロジェクトメンバーでリスクの目線合わせを行い、リスクの挙げ方に個人差がでないようにする（CTQ要因/重要なプロセス及びデーター一覧をあらかじめ共有しておく等）
- リスクの対策が取れるレベルまで具体化する
- リスクの原因、リスクによる影響を考慮する

**<リスク管理表の記載例>**

［CTQ要因/重要なプロセス及びデーター一覧］　［リスク管理表］

| CTQ要因 | 重要なデータ | 重要なプロセス | リスク事象 |
|---|---|---|---|
| 主要評価項目 | 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 |

**<リスクの原因>**
血圧計の制度管理が不十分

**<リスクの影響>**
データがばらつくことにより有効性が実証されない

81

# ステップ2：リスクの特定 まとめ

## 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**

## 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、リスクの『原因』およびリスクによる『影響』を考慮することができる。
- ☑ 事前に想定可能なリスク（危険性）にフォーカスをあてることができる。





# 参考文献


- **日本医師会　治験促進センター、2016年3月、**
  **治験・臨床研究のクオリティマネジメントプランの策定に関する成果物**
- **アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書**
  **- 治験レベル（GCPレベル） -**
- **Risk Based Approach実施のための説明書**
  **- 治験レベル（GCPレベル） -**
- **「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ガイダンス**
- **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7年度 医療技術実用化総合促進事業「Risk-based approach 実装に係る取組み」**
  **臨床研究の品質に影響を及ぼす臨床研究リスク事例集　第3版**

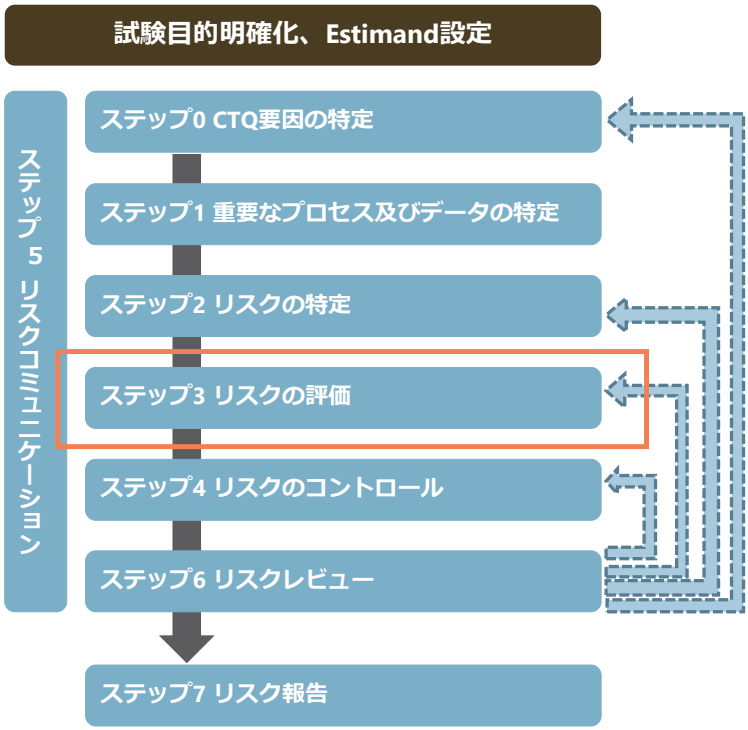
RBA実装に係る取組み：ステップ3

# RBA実装に係る取組み
# ステップ3：リスクの評価

84

RBA実装に係る取組み：ステップ3

## リスクマネジメント実施のための手順




WG1成果物「Risk Based Approach実施のための説明書」より

85

RBA実装に係る取組み：ステップ3

## 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**

86

RBA実装に係る取組み：ステップ3

## 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**

- 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：イシューが検出される可能性
- 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

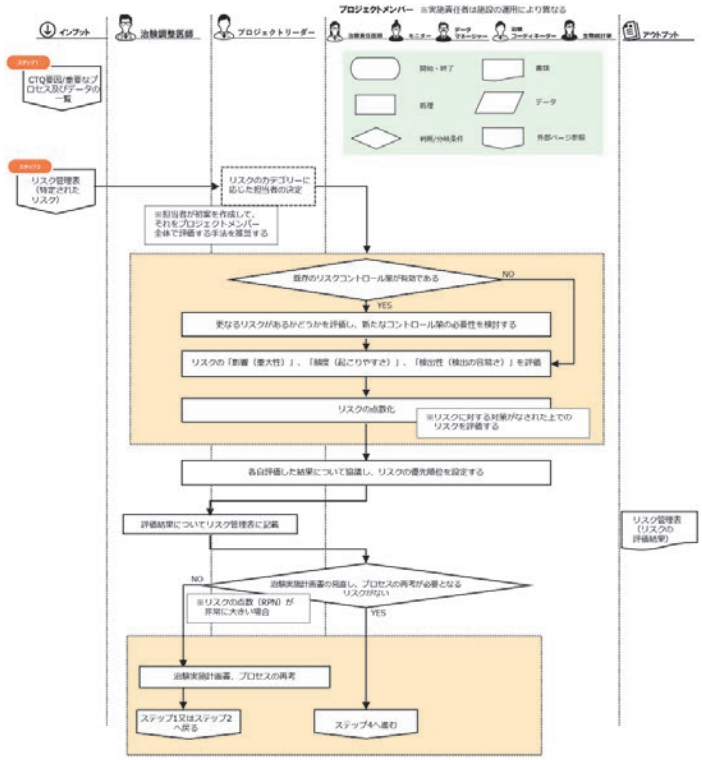
**Point**

- ✓ 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。

87

RBA実装に係る取組み：ステップ3

# 本ステップのフローチャート




88

RBA実装に係る取組み：ステップ3

# ステップ3：リスクの評価

**<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**

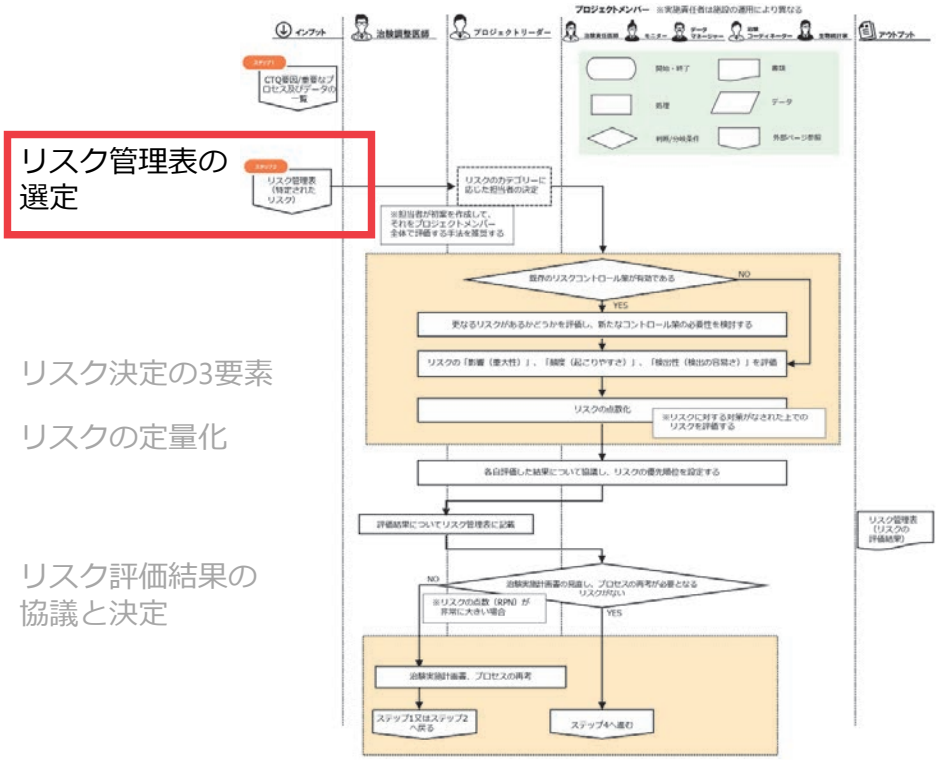
**アウトプット**

- リスク管理表（リスクの評価結果）

89

RBA実装に係る取組み：ステップ3

# 本ステップのフローチャート①




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



RBA実装に係る取組み：ステップ3

# ①使用するリスク管理表の選定

プロジェクトリーダー

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

**リスク管理表**には、いくつかの団体が公表しているものを使用可能である
- TransCelerate BioPharma Inc （TCBI） のRACT（Risk Assessment and Categorization Tool）
- 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
- European Clinical Research Infrastructure Networkで紹介されるRisk Assessment Tools

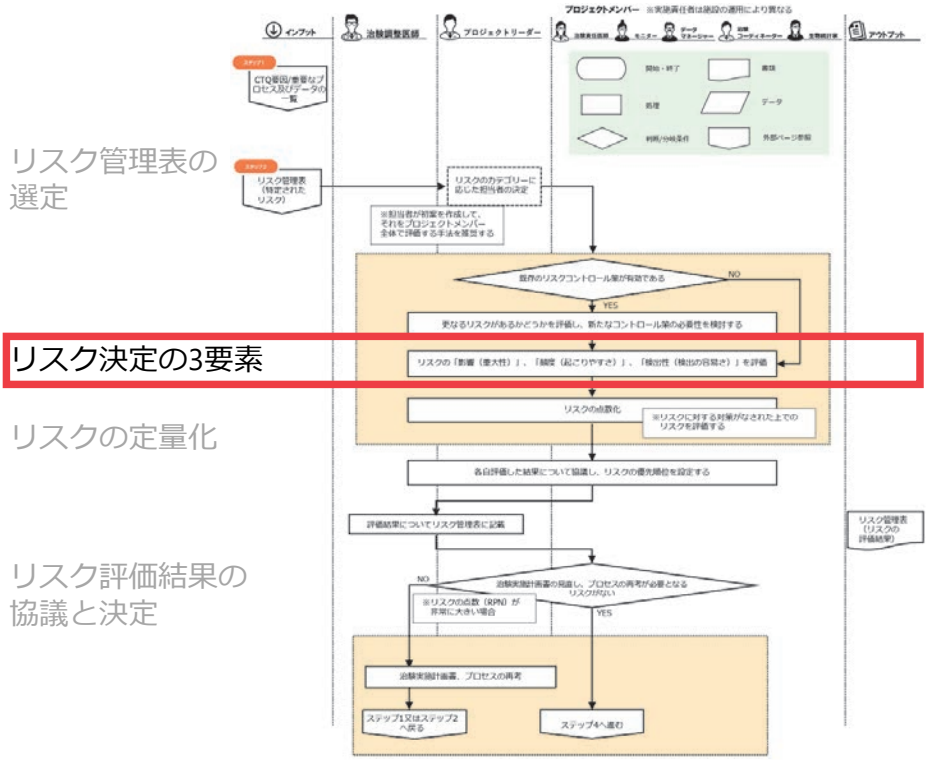
その他、本事業において作成されたリスク管理表を用いてもよいし、研究組織で独自にカスタマイズしたものを使用してもよい
※なお、本スライドでは、 TransCelerate BioPharma Inc （TCBI） のRACTと本事業のリスク管理表について、利用方法等について説明している

**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

RBA実装に係る取組み：ステップ3

# 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

92

RBA実装に係る取組み：ステップ3

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

# 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

93

RBA実装に係る取組み：ステップ3

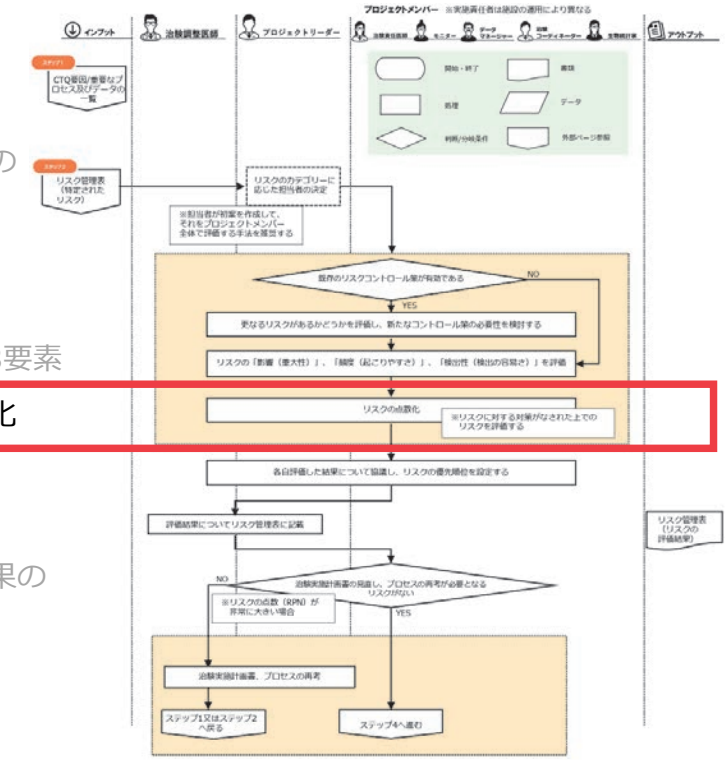
## 本ステップのフローチャート③

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






RBA実装に係る取組み：ステップ3

## ③リスクの定量化

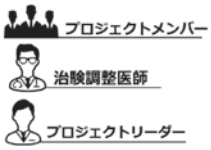
プロジェクトメンバー
治験調整医師
プロジェクトリーダー

- 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。

RBA実装に係る取組み：ステップ3




## ③リスクの定量化
### リスク評価の具体例 - 点数化による評価 -

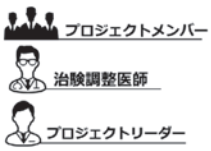
- リスク評価の3項目をそれぞれ点数化（例えば大10、中5、小1とする）し、掛け合わせて点数化し、評価した場合の例

| 特定されたリスク | 影響（重大性）a | 頻度（起こりやすさ）b | 検出性（検出の容易さ）c | 優先度d |
|---|---|---|---|---|
| 除外基準XXXに抵触した試験参加者が登録される | 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 × b × cで算出する。

96

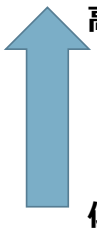
RBA実装に係る取組み：ステップ3




## ③リスクの定量化
### 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 |

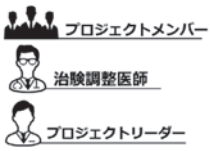



| リスク | 既存のコントロール | レベル(数値が高い方がリスクが高いと定義) | | | 優先度 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 影響（1/5/10） | 頻度（1～5） | 検出性（1～5） | |
| 測定方法・評価基準が施設間で異なるため統一した評価ができないリスク | 測定方法・評価基準を手順書に定め施設選定時に確認する | 1 | 2 | 2 | 4 |
| 中央測定した検査データをタイムリーに確認することができないリスク | Vendorのウェブサイトにおける確認サービスを利用する | 5 | 3 | 1 | 15 |
| 来院間隔が長いた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 |

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

97

RBA実装に係る取組み：ステップ3




## ③リスクの定量化
### リスク評価の具体例 - カテゴリ区分による評価 -

➢ 発生頻度（高・低）、影響（大・小）の2項目に着目して評価を行う例

| NO. | リスク事象 | 発生頻度 高・低 | 影響 大・小 | 原因 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 有効性評価に用いる医療器具の使用方法を誤る | 高 | 大 | ・被験者が使用方法を理解していない<br>・対象集団に対しての使用難易度が高い |
| 2 | 妊娠患者がエントリーする | 低 | 大 | ・プロトコルに妊娠/避妊に関する基準がない<br>・対象集団に起こりうる事象の検討がされていない |

臨床試験における QMS の実装に向けた実践的な取り組み～ケーススタディを用いた品質管理ツールの現場での活用事例～,
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会,2018年7月 より引用一部改変

98

RBA実装に係る取組み：ステップ3




## ③リスクの定量化
### 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。

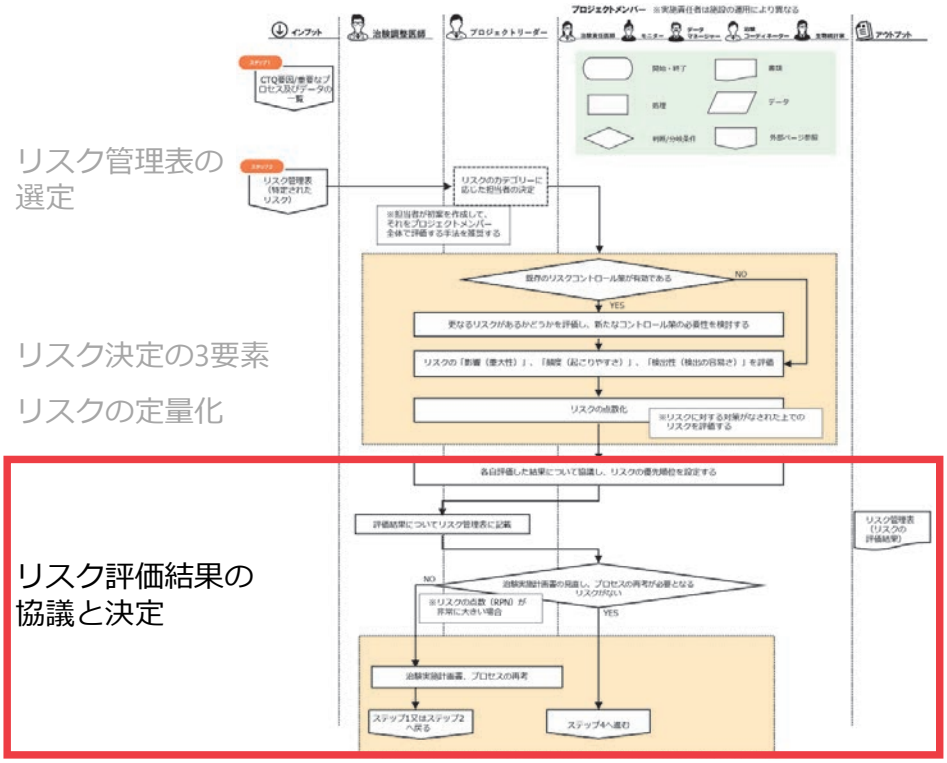
**Point**

- 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。

99

RBA実装に係る取組み：ステップ3

# 本ステップのフローチャート④






RBA実装に係る取組み：ステップ3

## ④評価結果の協議と決定

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

- 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。

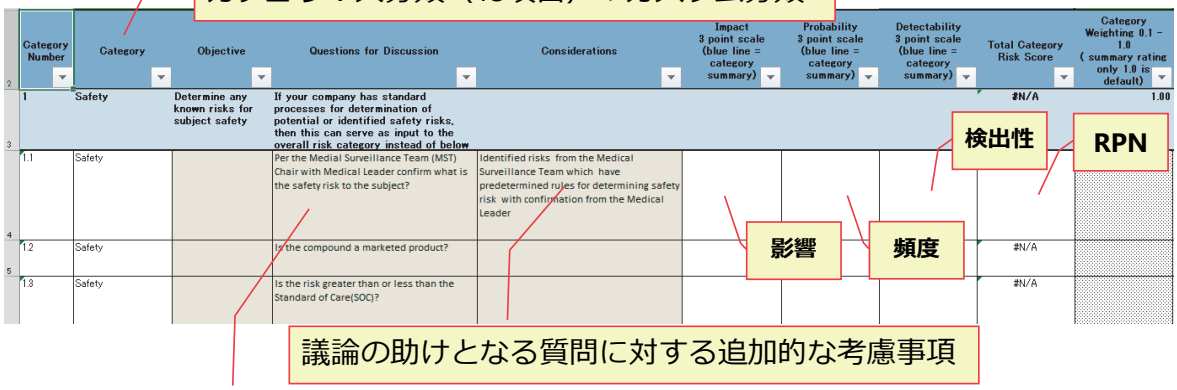
**Point**

- 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に実施すべきである。

RBA実装に係る取組み：ステップ3

## 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




- 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

102

RBA実装に係る取組み：ステップ3

## 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：試験参加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

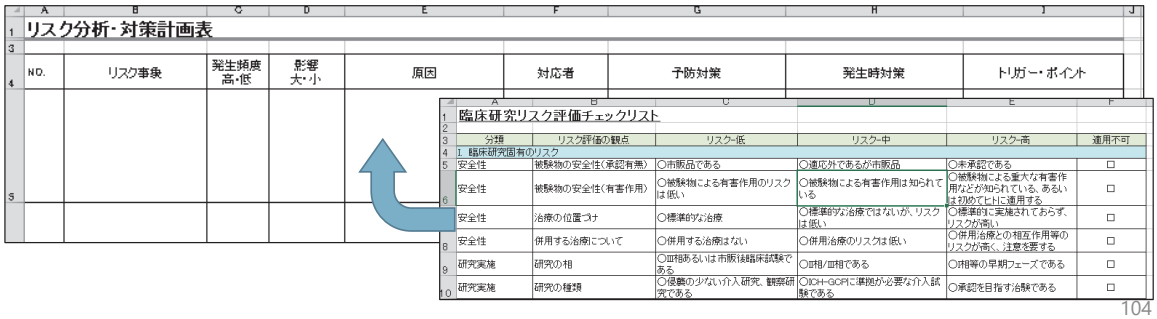
103

RBA実装に係る取組み：ステップ3

# 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
からダウンロード可能

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



リスク分析・対策計画表

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

臨床研究リスク評価チェックリスト

| 分類 | リスク評価の観点 | リスク-低 | リスク-中 | リスク-高 | 適用不可 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. 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 | □ |
| 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 | □ |
| 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 | □ |
| 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 | □ |
| 研究実施 | 研究の相 | ○II相あるいは市販後臨床試験である | ○II相/III相である | ○III相等の早期フェーズである | □ |
| 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-GCPに準拠が必要な介入試験である | ○承認を目指す治験である | □ |

104

RBA実装に係る取組み：ステップ3

AMED令和7年度医療技術実用化総合促進事業

# 「Risk-based approach 実装に係る取組み」成果物の利用

**臨床研究のレベル**

➢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

**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。

105

RBA実装に係る取組み：ステップ3

AMED令和7年度医療技術実用化総合促進事業

## 「Risk-based approach 実装に係る取組み」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

| CTQ要因 | リスクNo. | リスクの特定 | リスクの評価 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 特定したリスク | 影響（重大 | 頻度 | 検出性 | 優先度 |
| | 1-1 | | | | | 0 |
| | 1-2 | | | | | 0 |
| | … | | | | | 0 |

「RBA実装のための取組み」WG1令和7年度成果物 "アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書"関連様式集 （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。

106

RBA実装に係る取組み：ステップ3

AMED令和7年度医療技術実用化総合促進事業

## 「Risk-based approach 実装に係る取組み」成果物の利用

**臨床研究の品質に影響を及ぼす臨床研究リスク事例集　第3版**

臨床研究固有のリスクと実施体制・システムのリスクに整理し、分類をWG1のリスク管理表に可能な限り合わせたリスク事例集

- 令和5年度WG2成果物リスク事例集に対し、CTTIが提唱しているCTQ要因のカテゴリーに照らして、リスク事例を分類

  旧版では、治験、特定臨床研究、指針下研究というレベルでリスク事例を分けてたが、CTQの観点では、試験の目的からCTQ要因やそれに影響するリスクを考えるため、試験のレベルで区分することは不要と考え、レベル分けを撤廃し単一の取扱いとした。

- 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。

  本資料は、CTTIのカテゴリーとCTQ要因候補に基づきWG2メンバーで旧版のリスク事例を見直したものであり、本来あるべき姿のQbDの流れに沿った検討を行ったものではないことに留意すること
  リスクの特定ためのチェックリストとしてではなく、リスクを考える際の参考資料として利用する

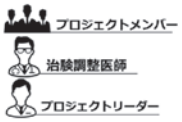
**Point**

- リスク事例集を参考にすることにより臨床研究固有のリスクと実施体制・システムのリスクの概要を把握することが可能である。

107

RBA実装に係る取組み：ステップ3

## 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。



RBA実装に係る取組み：ステップ3

## ステップ3：リスクの評価 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くいことで、リスク軽減策や、リソースの効率配分を継続する。

RBA実装に係る取組み：ステップ3

# 参考文献

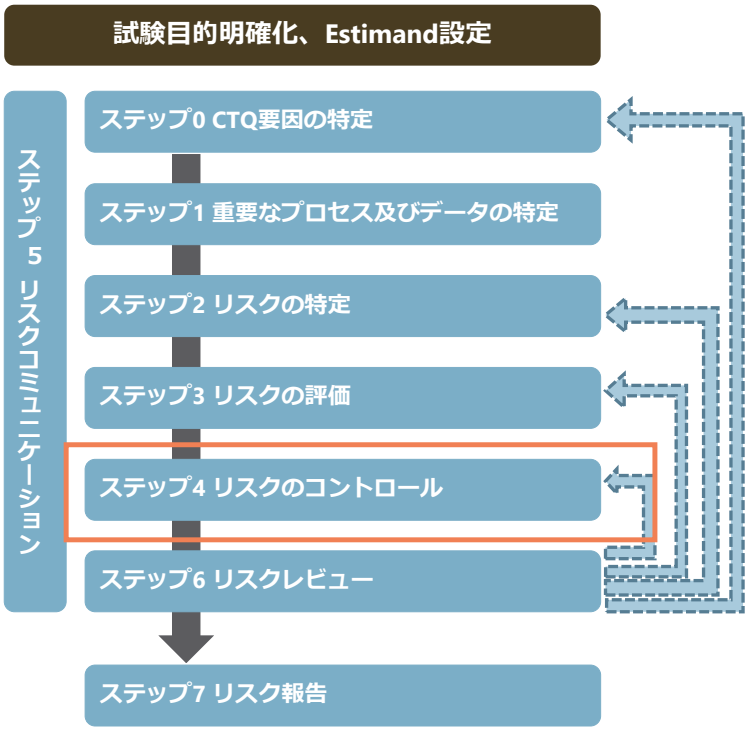

- アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書
  - 治験レベル（GCPレベル） -
- Risk Based Approach実施のための説明書
  - 治験レベル（GCPレベル） -
- TransCelerate BioPharma Inc., Risk Assessment and Categorization Tool
- 一般社団法人日本臨床試験学会　治験・臨床研究の実施に役立つお助けツール
- European Clinical Research Infrastructure Network., Risk Assessment Tools
- 日本製薬工業協会、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7年度 医療技術実用化総合促進事業「Risk-based approach 実装に係る取組み」臨床研究の品質に影響を及ぼす臨床研究リスク事例集　第3版
- 「RBA実装のための取組み」WG1令和7年度成果物"アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書"関連様式集

# RBA実装に係る取組み
# ステップ4：リスクのコントロール





## リスクマネジメント実施のための手順




WG1成果物「Risk Based Approach実施のための説明書」より

RBA実装に係る取組み：ステップ4

# 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**

113

RBA実装に係る取組み：ステップ4

# 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。

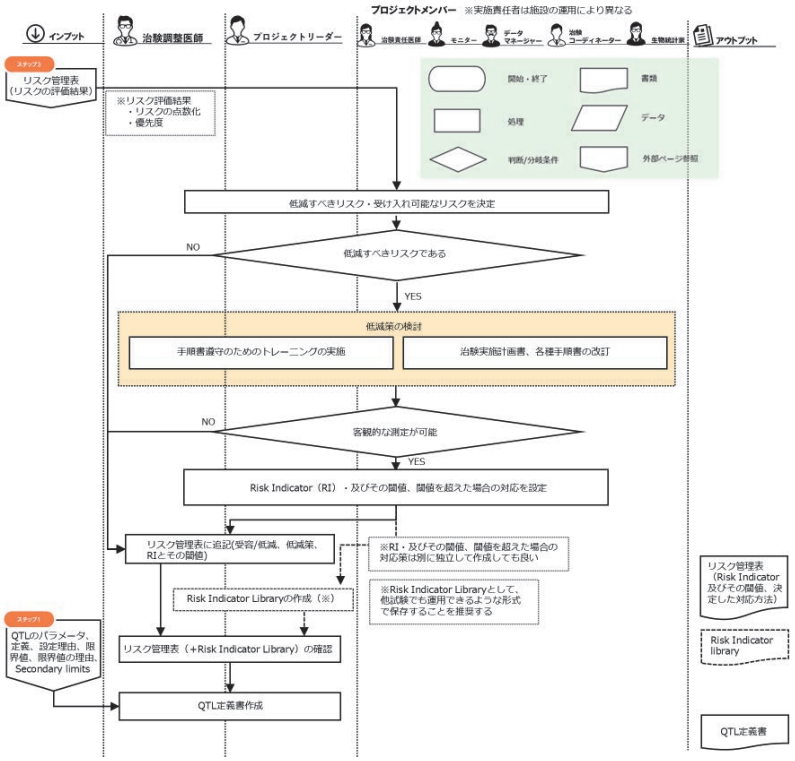
**Point**

✓ 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。

114

RBA実装に係る取組み：ステップ4

# 本ステップのフローチャート






RBA実装に係る取組み：ステップ4

# 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
- CTQ要因/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

RBA実装に係る取組み：ステップ4

# 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

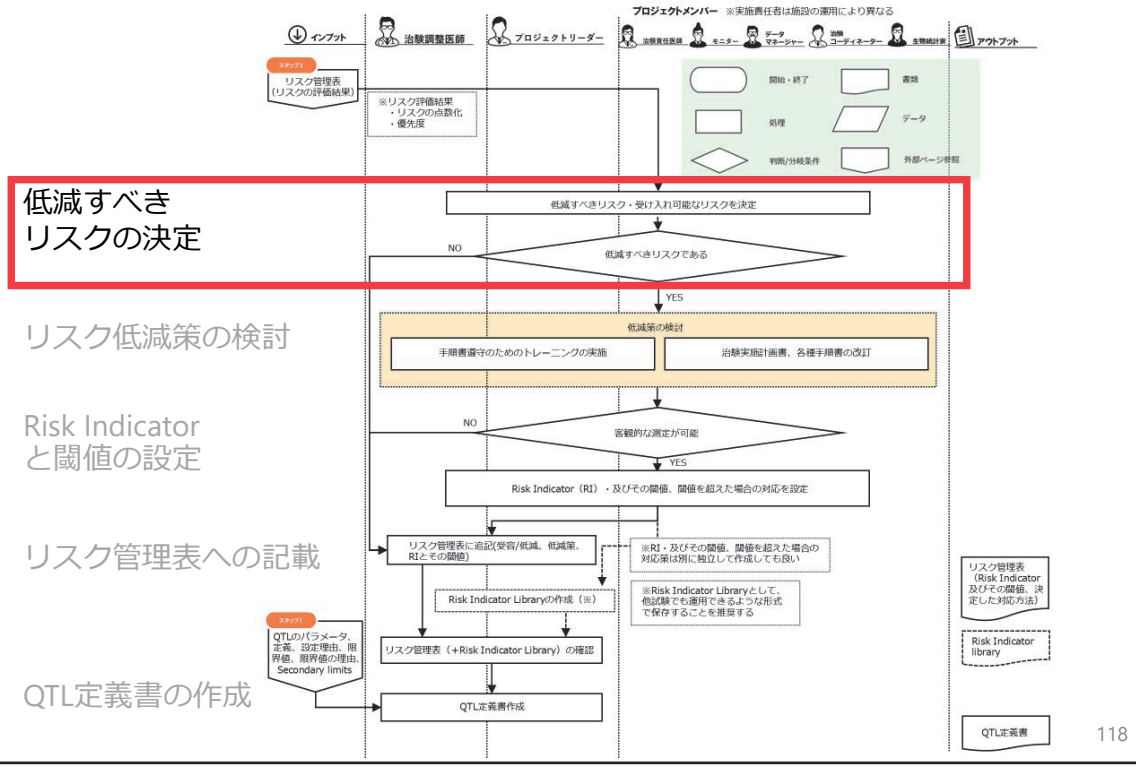
**Point**

・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。
・試験参加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。

117

RBA実装に係る取組み：ステップ4

# 本ステップのフローチャート①




118

RBA実装に係る取組み：ステップ4

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

# リスクの評価の手順① ～低減すべきリスクの決定～

**1. 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。

119

RBA実装に係る取組み：ステップ4

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

# 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

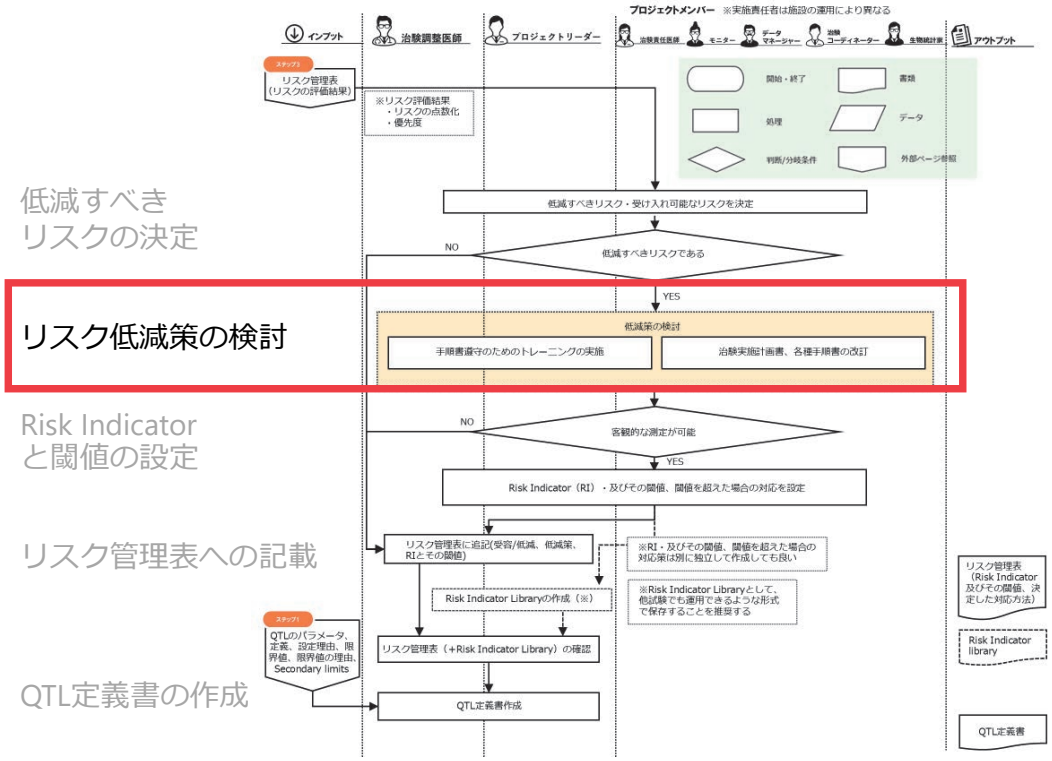
| 特定されたリスク | 影響（重大性）[a] | 頻度（起こりやすさ）[b] | 検出性（検出の容易さ）[c] | 優先度[d] |
|---|---|---|---|---|
| 除外基準XXXに抵触した被験者が登録される | 10 | 5 | 5 | 250 |

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

120

RBA実装に係る取組み：ステップ4

# 本ステップのフローチャート②




121

RBA実装に係る取組み：ステップ4

# リスクの評価の手順② ～リスク低減策の検討～

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

**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。**

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。

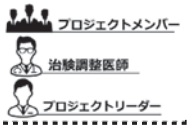
**Point**

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。

122

RBA実装に係る取組み：ステップ4

## - 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



RBA実装に係る取組み：ステップ4

## - 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

不要なデータや手順をなくす
複雑な手順を簡便にする

- 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

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

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）

- モニタリング　・データレビュー　・解析計画

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

RBA実装に係る取組み：ステップ4

# - 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試験参加者が登録される | 40 | 低減 | • 治験実施計画書の登録基準の記載を明確にする<br>• チェックリストを作成・提供<br>• 事前の教育の徹底により基準の理解を深める |
| 入力項目が多く入力ミスが発生する | 60 | 低減 | • 入力項目がわかりやすく、入力しやすい構成となるよう、症例報告書を設計する<br>• 不要なデータをなくす（研究計画を見直す） |
| 中央測定した検査データをタイムリーに確認できない | 15 | 受容 | – |

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

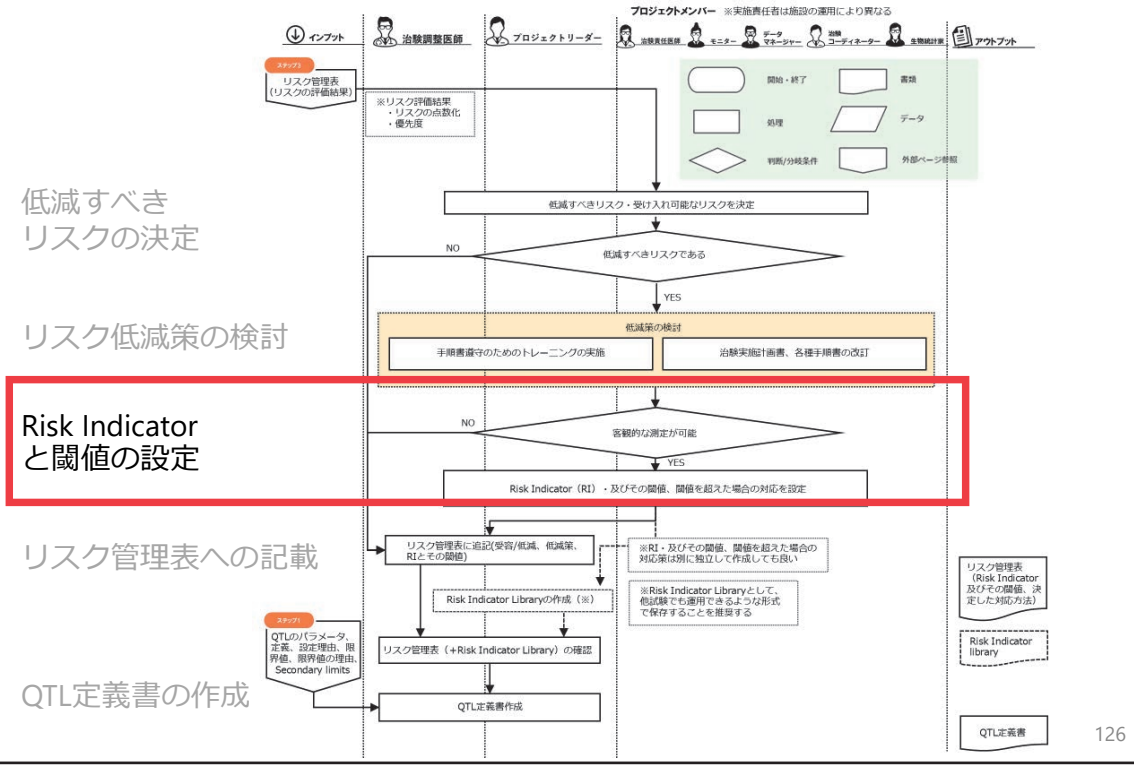
**Point**

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

125

RBA実装に係る取組み：ステップ4

# 本ステップのフローチャート③




126

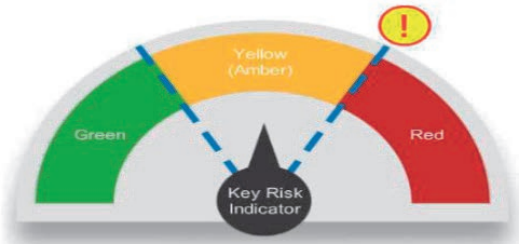
RBA実装に係る取組み：ステップ4

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

## リスクの評価の手順③ ~Risk Indicatorと閾値の設定~

3. プロジェクトメンバーは、「リスク低減策の検討」で低減策を定めたリスクのうち、客観的な測定が可能なものについては、顕在化した際の指標として、根拠を明示したうえでRisk Indicator及びその閾値を設定し、閾値を超えた場合の対応方法を検討する。

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




引用：Copyright©TransCelerate BioPharma Inc.,All rights reserved. 127

RBA実装に係る取組み：ステップ4

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

## 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<br>10%未満：Off siteモニタリングで指導<br>20%未満：On siteモニタリングで根本原因分析<br>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 |

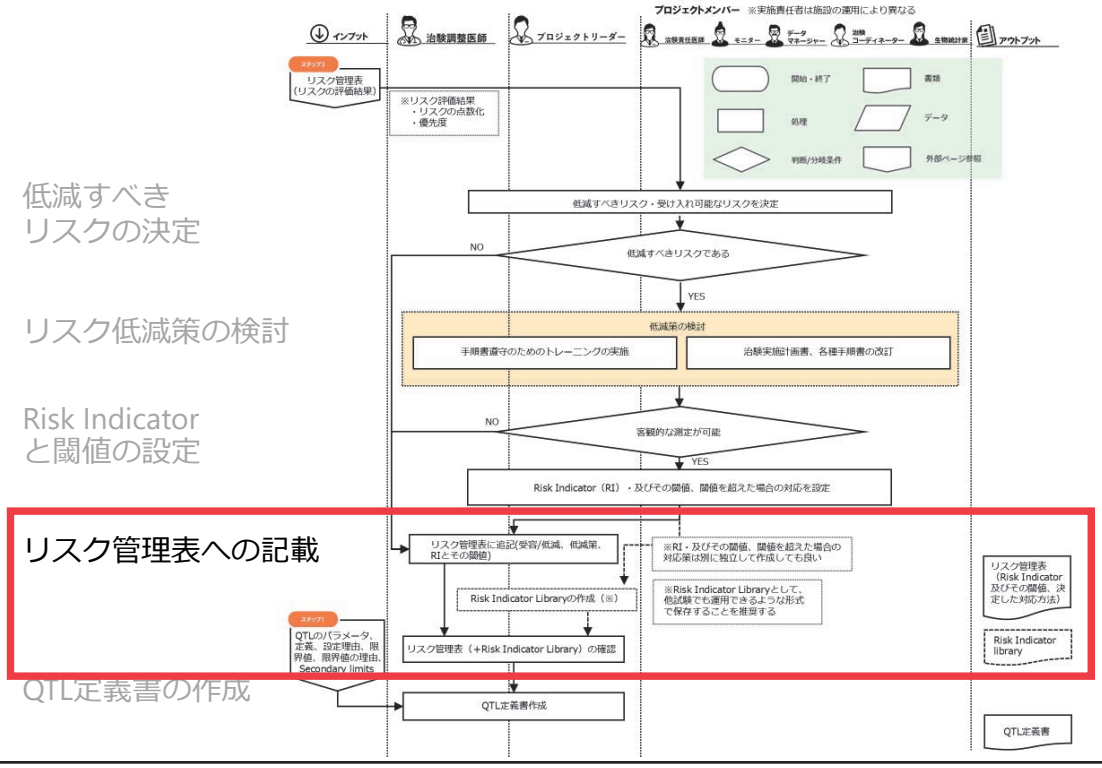
**Point**

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。

128

RBA実装に係る取組み：ステップ4

# 本ステップのフローチャート④




129

RBA実装に係る取組み：ステップ4

# リスクの評価の手順③ ~リスク管理表への記載~

治験調整医師
プロジェクトリーダー

**4. 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<br>※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、判断基準をグレーアウトしている（1例でも生じたら問題になるようなリスクについては判断基準を記載） | 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<br>※低減策を講じた後に残ったリスク | Risk Indicator<br>（許容したリスクが試験開始後、解決すべきものであり事前や低減策を講じることで解消されるものであるため、その判断基準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の欄に基準をグレーアウトしている（-1回） | 閾値 | 設定根拠 | 閾値を超えた場合の対応方法 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 | | | | |
| | | | | | | 0 | | | | | |
| 発生の頻度・程度も不明であるため、投与開始から3日目までは入院での投与とする | 試験実施計画書、同意説明文書、試験薬投与マニュアル | 責任医師 | | 2 | 1 | 6 | 許容できる | | | | |

低減策等の検討結果を記載

リスク管理表とは別に作成してもよい

RBA実装に係る取組み：ステップ4

# 本ステップのフローチャート⑤

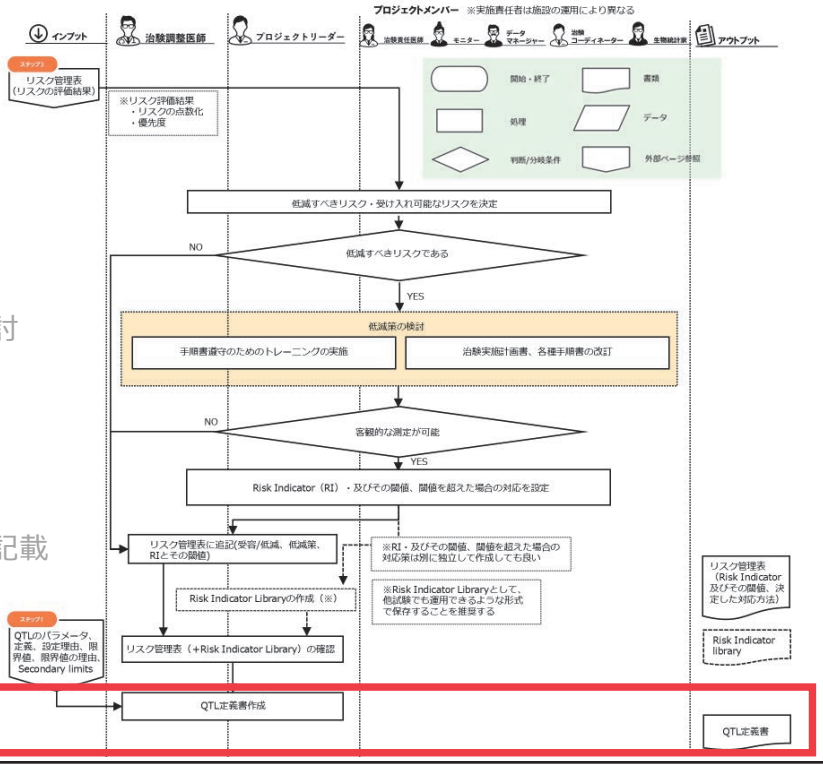
低減すべき
リスクの決定

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




131

RBA実装に係る取組み：ステップ4

# リスクの評価の手順⑤ ～QTL定義書の作成～

治験調整医師
プロジェクトリーダー

**5. 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。

132

RBA実装に係る取組み：ステップ4

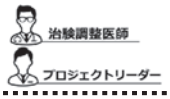
## QTLパラメータとRisk Indicatorの違い

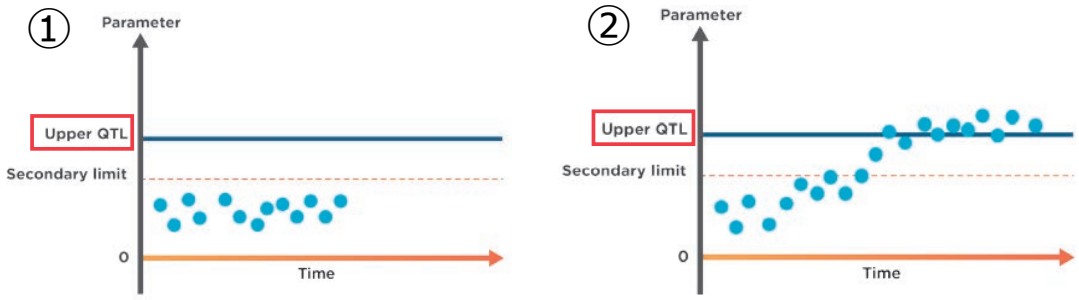
| | Risk Indicator | QTLパラメータ |
|---|---|---|
| 運用レベル | **施設レベル**での運用（クエリの即答性やデータ入力の適時性などを確認する） | **試験レベル**での運用（クエリの即答性やデータ入力の適時性など施設レベルの変動に感度は高くない） |
| 何を見る指標か | **リスク顕在化の程度**を見る指標 | **試験の信頼性に及ぼす可能性のあるエラーの許容範囲**を見る指標 |
| 設定する数 | 何個設定してもよい | 3~5個程度 |
| 閾値 | **問題の発生や影響を可能な限り抑える**ための基準値 | Secondary limit：**QTLに到達する可能性を抑える**ための基準値<br>QTL：品質維持のために**許容可能な限界値** |
| 試験途中での閾値変更 | 試験途中でも変更可能 | 基本的に試験前に設定したQTLを変更することはない |
| 治験総括報告書（CSR）への記載 | 必要に応じて記載 | QTL超過：CSRに記載する<br>※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 |

133

RBA実装に係る取組み：ステップ4

## 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

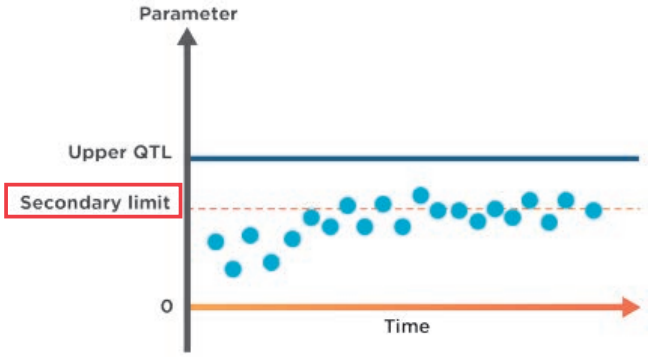
② QTLを超えた場合は、この逸脱の原因を評価するためのアクションを実行する必要がある

TransCelerate BioPharma Inc., Risk-Based Quality Managment: Quality Tolerance Limits and Risk Reporting 134

RBA実装に係る取組み：ステップ4

# Secondary limitとは

治験調整医師
プロジェクトリーダー




- 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。

TransCelerate BioPharma Inc., Risk-Based Quality Managment: Quality Tolerance Limits and Risk Reporting 135

RBA実装に係る取組み：ステップ4

# QTL定義書の作成

治験調整医師
プロジェクトリーダー

～ 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 |

136

# ステップ4：リスクのコントロール まとめ

## ☑ ステップ4：リスクのコントロール

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

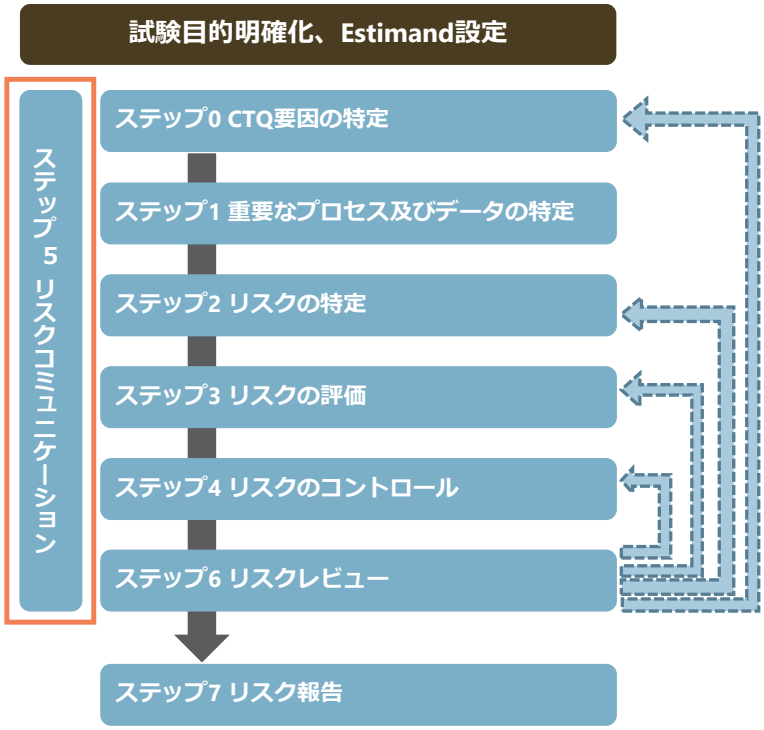

- **アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書**
  **- 治験レベル（GCPレベル） -**
- **Risk Based Approach実施のための説明書**
  **- 治験レベル（GCPレベル） -**
- **薬生薬審発0705第5号令和元年7月5日**
  **治験における品質マネジメントに関する基本的考え方について**
- **TransCelerate BioPharma Inc., Risk-Based Quality Management: Quality Tolerance Limits and Risk Reporting**

# RBA実装に係る取組み
# ステップ5：リスクコミュニケーション





## リスクマネジメント実施のための手順

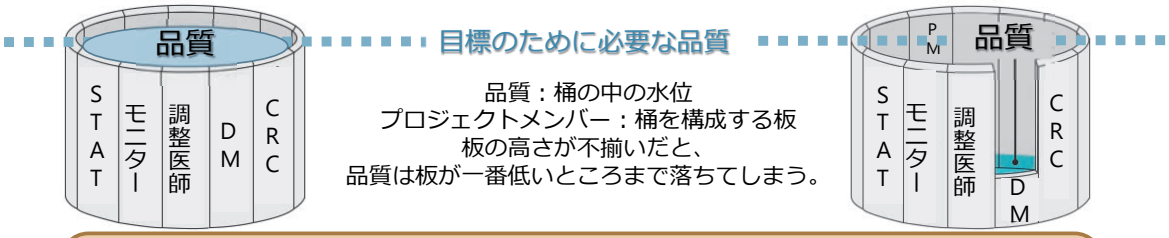



WG1成果物「Risk Based Approach実施のための説明書」より

RBA実装に係る取組み：ステップ5

## 計画～実施まで一貫した品質マネジメントの実現のために
### ～試験計画段階からの協働の重要性～

プロジェクト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




**品質マネジメントのためのコミュニケーション**
試験目的や品質マネジメントに関しての情報を、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。

品質マネジメントに対する意識と理解の促進
試験中の継続的な改善の促進

**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

141

RBA実装に係る取組み：ステップ5

## 本ステップの目的

**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。

142

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 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。



143

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 本ステップで登場する略語

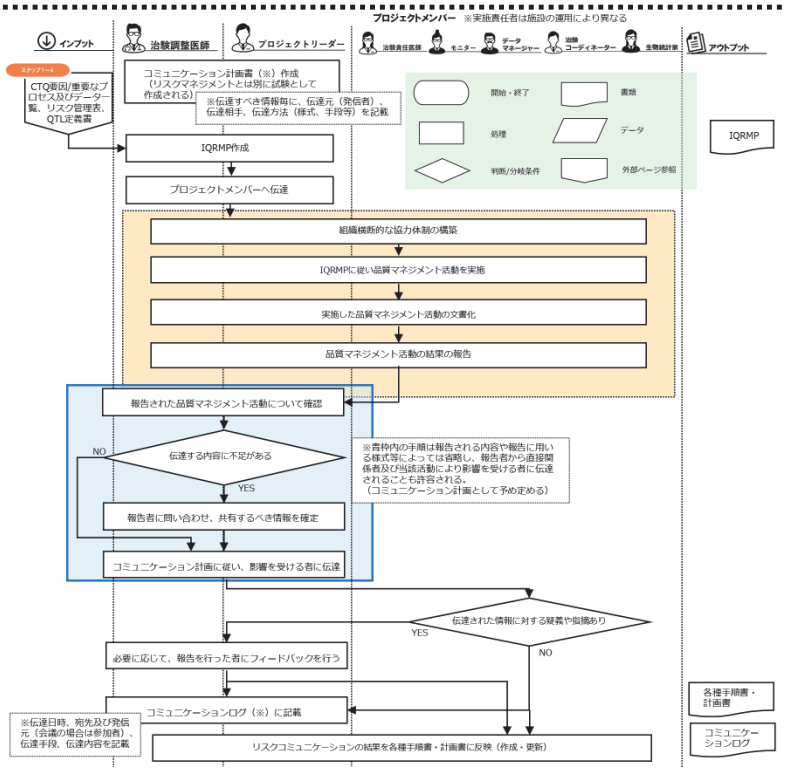
**IQRMP** Integrated Quality Risk Management Plan（統合された品質リスクマネジメント計画書）

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

144

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 本ステップのフローチャート






RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 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しての情報を、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(R1) 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**
- **影響を受ける者**

**に**

伝達するために

品質マネジメント活動を**文書化**する

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# リスクコミュニケーションの目的

**インプット**

**＜実施時期の目安＞**
**試験の準備段階（ステップ０開始時点）～試験の終了**

- IQRMP作成前までに実施された品質マネジメント活動に係る協議の資料（estimand設定、CTQ要因の特定など）
- 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<u>リスクレビュー及び継続的な改善を促進</u>する

147

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 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しての情報
- 品質マネジメント活動の内容

✓CTQ要因/重要なプロセス及びデーター一覧
✓QTLのパラメータ
✓リスク管理表
✓リスクレビュー結果
✓リスク評価結果
✓リスクの特定結果
✓QTL定義書
✓IQRMP
✓モニタリング報告書
✓逸脱報告書
✓安全性情報
✓その他、各種報告文書　　等

**Point**

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

148

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 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
✓説明文書、同意文書
✓治験薬概要書
✓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
✓CTQ要因/重要なプロセス及びデーター覧
✓リスク管理表
✓QTL定義書
✓IQRMP
✓安全性計画書
✓標準業務手順書及び各種計画書　　等

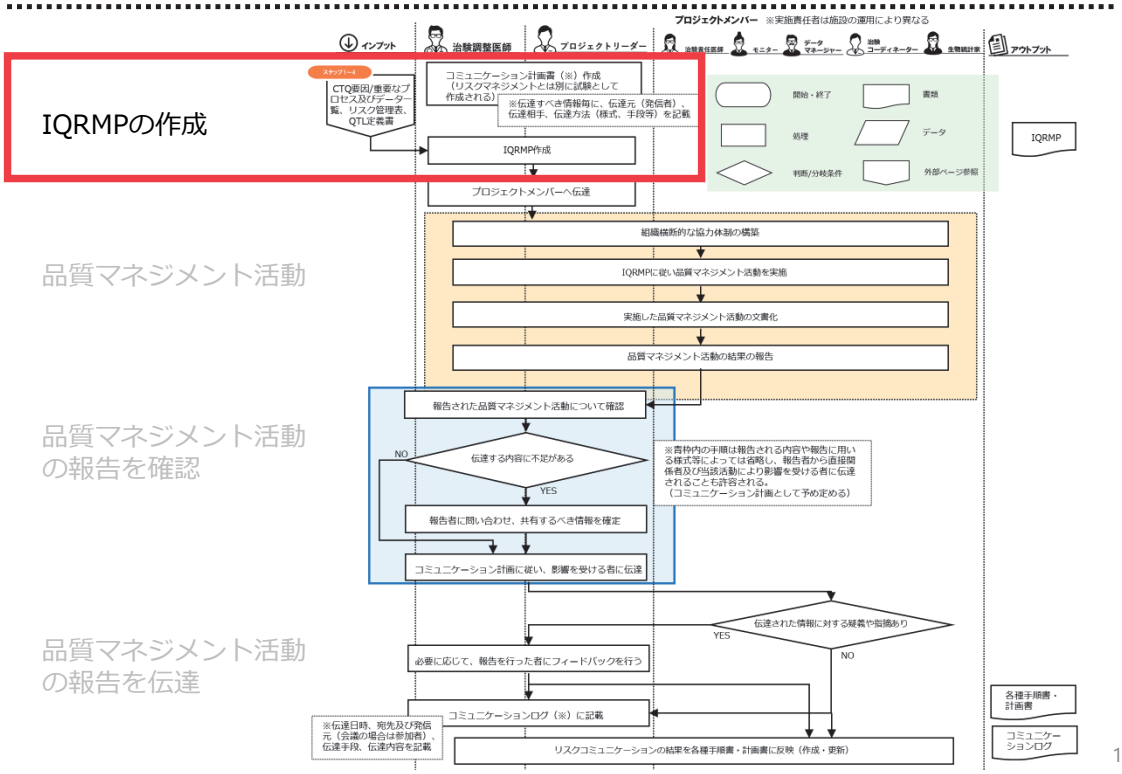
➢コミュニケーションログに記載すべき事項の例

✓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

149

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 本ステップのフローチャート①



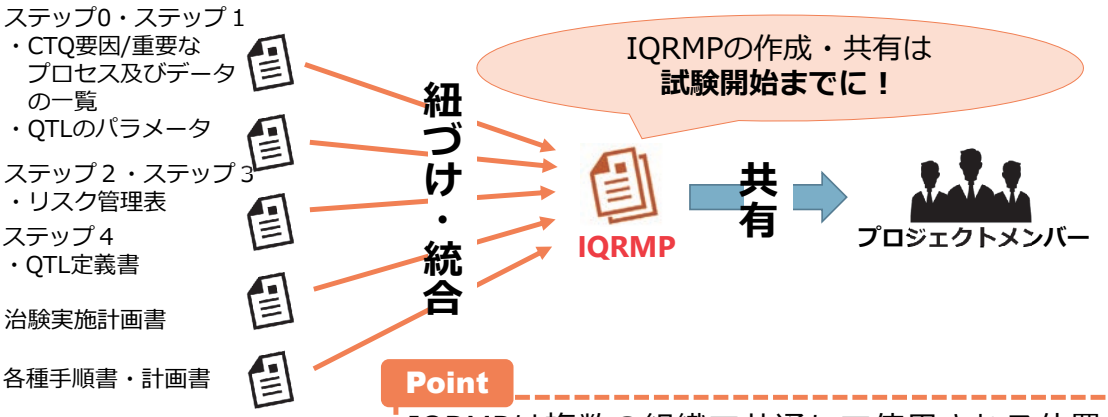

150

RBA実装に係る取組み：ステップ5

治験調整医師
プロジェクトリーダー

# リスクコミュニケーションの手順①

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、CTQ要因/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。**




**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、その作成や変更に際しては**組織横断的な協力体制が必要**となる

51

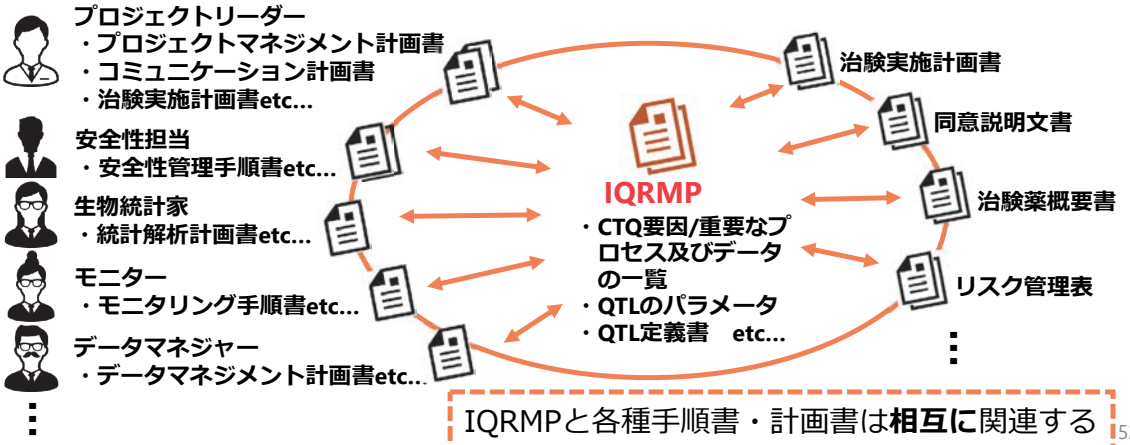
RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 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0～4,6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。

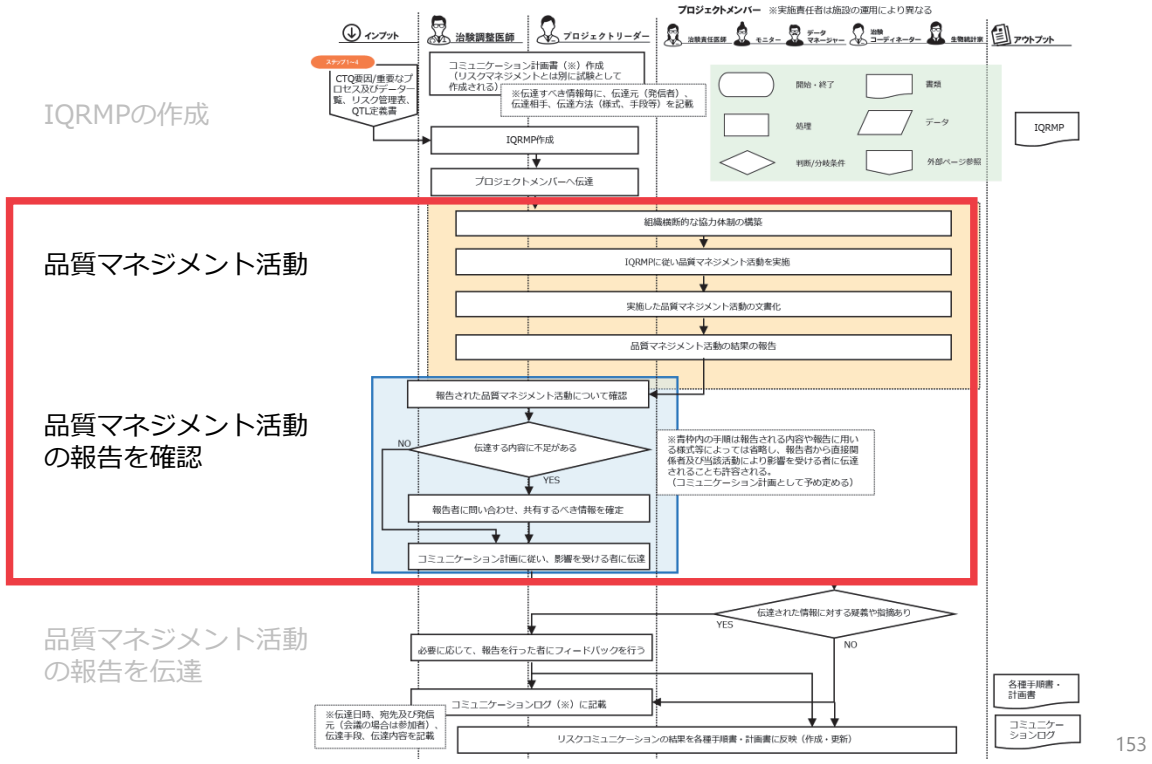



IQRMPと各種手順書・計画書は**相互に**関連する

52

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 本ステップのフローチャート②③




153

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 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
治験調整医師
プロジェクトリーダー

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、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。**

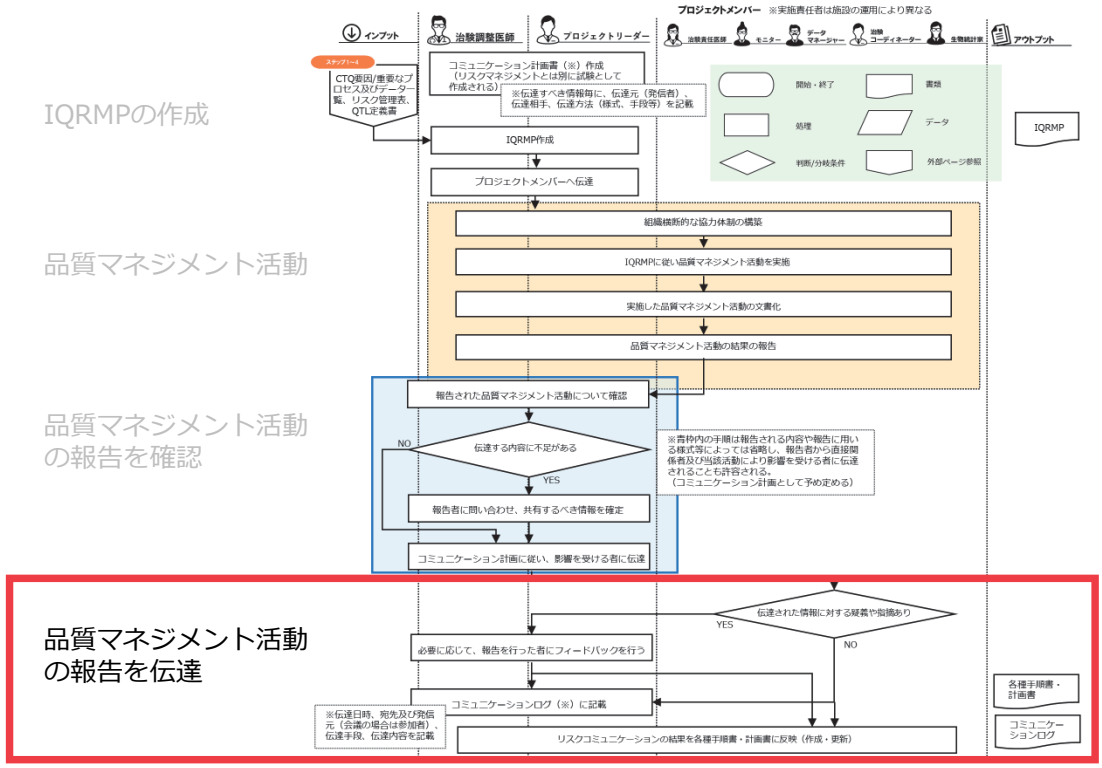



- ✓ 報告される内容や報告に用いる様式等によっては省略し、報告者から直接関係者及び当該活動により影響を受ける者に伝達されることもありうる。
- ✓ 各報告を誰が、誰に、どのように共有するのか等のコミュニケーション計画をあらかじめ立て、関係者間で合意しておくことが重要。

154

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 本ステップのフローチャート④



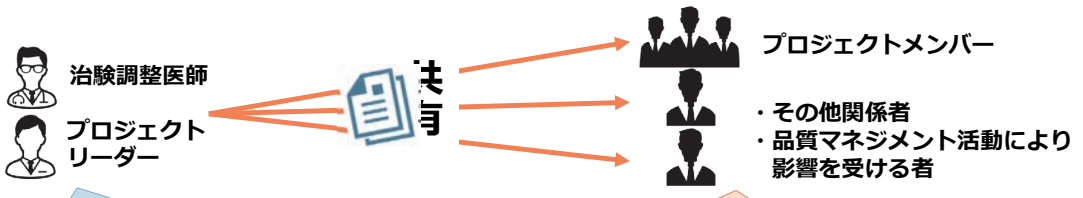

155

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# リスクコミュニケーションの手順④

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

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

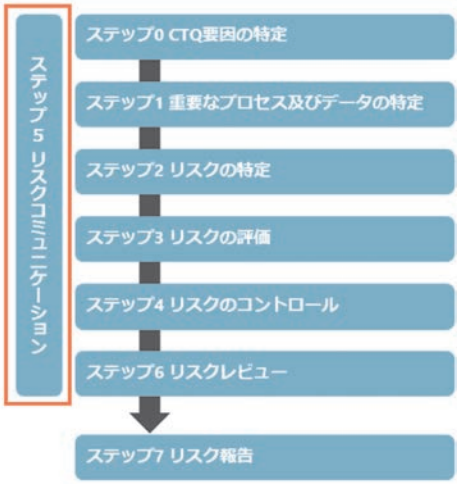
156

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# リスクコミュニケーションにおける文書化と共有

リスクコミュニケーションは、試験の実施期間中におけるリスクレビュー及び継続的な改善を促進するために必要な情報を適切に共有するための活動

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




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

157

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 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（R1）より）

**医師主導治験に関与する登場人物**

- 実施医療機関の責任医師、分担医師、CRC、その他関連する医療機関スタッフ
- 治験調整医師/調整事務局
- スタディマネジャー（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
- 試験参加者、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？**

158

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 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。

159

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 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

160

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 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）：何が起こっているのか
- 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

161

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 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。

162

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# 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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>※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 |

163

RBA実装に係る取組み：ステップ5

# ステップ５：リスクコミュニケーション 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

164

# 参考文献

- アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書
  - 治験レベル（GCPレベル） -
- Risk Based Approach実施のための説明書
  - 治験レベル（GCPレベル） -
- ICH-Q9（R1）品質リスクマネジメントに関するガイドライン
- 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について

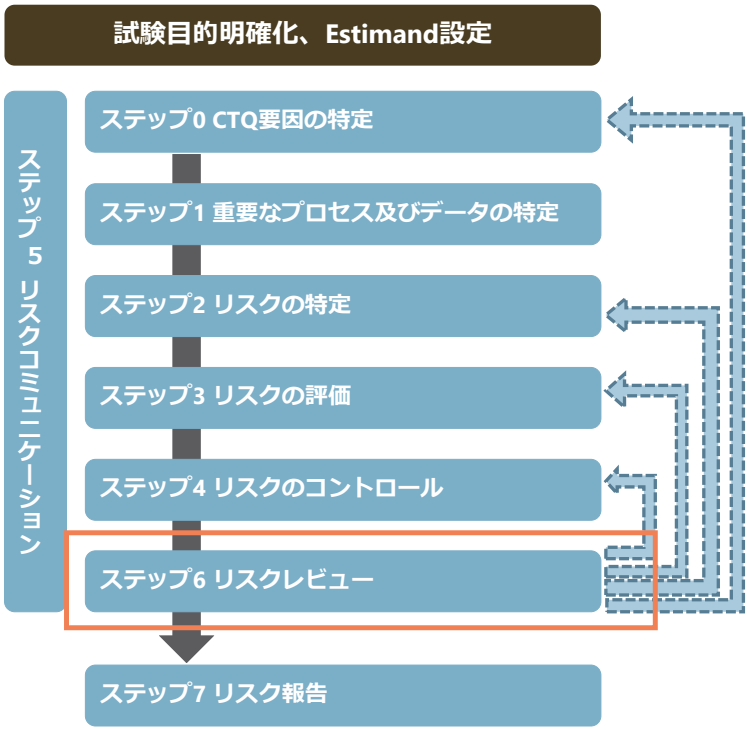
RBA実装に係る取組み：ステップ6

# RBA実装に係る取組み
# ステップ6：リスクレビュー

166

RBA実装に係る取組み：ステップ6

## リスクマネジメント実施のための手順




WG1成果物「Risk Based Approach実施のための説明書」より

167

RBA実装に係る取組み：ステップ6

# 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

### なにを確認するか？

- RI/閾値を超えていないか
- QTL/Secondary Limitを超えていないか
- 事前に想定していない事象はないか（CTQ要因/リスクの見直し要否、その他（中間事象）の見直し要否）

▼

リスクのレビュー結果を文書化する
（リスク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時に確認すべき事項、リスクレビュー結果報告書として記載すべき内容について講義します。**

168

RBA実装に係る取組み：ステップ6

# 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。

169

RBA実装に係る取組み：ステップ6

# 本ステップで登場する略語

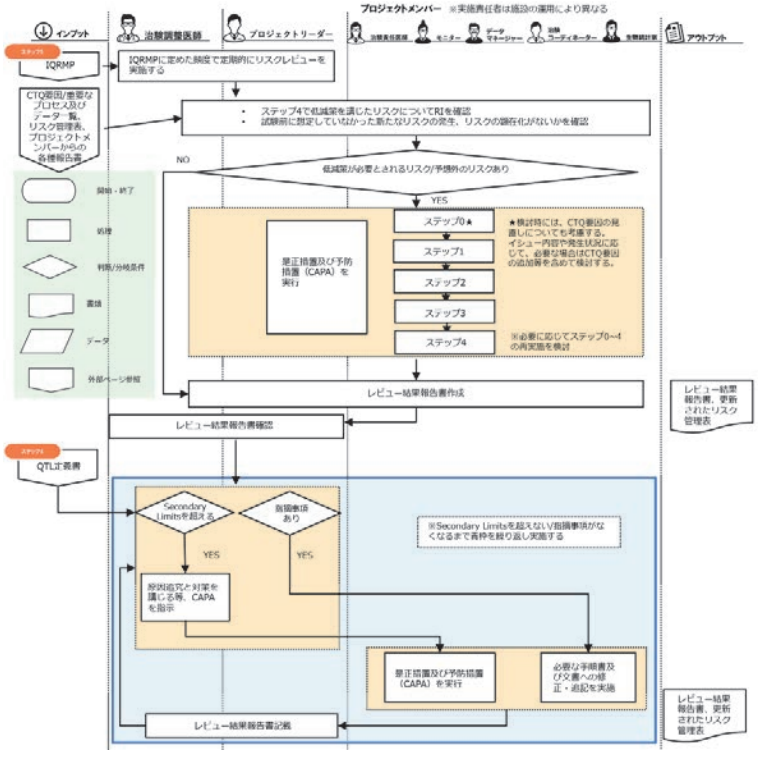
**CAPA ：Corrective Action/Preventive Action**
**（是正措置及び予防措置）**

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



RBA実装に係る取組み：ステップ6

# 本ステップのフローチャート



RBA実装に係る取組み：ステップ6

# 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**

- CTQ要因/重要なプロセス及びデーター一覧
- 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**

**＝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

**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

172

RBA実装に係る取組み：ステップ6

# 「リスクレビュー」に係る規制

リスクマネジメントプロセスのアウトプット／結果は、新しい知見や経験に基づいて見直すべきである。

薬生薬審発0831号　令和5年8月31日
品質リスクマネジメントに関するガイドラインの改正について

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。

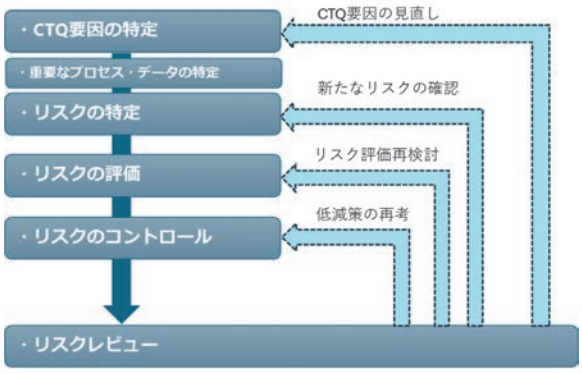
薬生薬審発0705第5号令和元年7月5日
治験における品質マネジメントに関する基本的考え方

173

RBA実装に係る取組み：ステップ6

# 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
- **イシュー発生状況からCTQ要因レベルで見直しが必要と判断された場合**
  →CTQ要因を再考する
- **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
- **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
- **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

**Point**

- リスクレビューの目的を達成するために、試験実施中に、いつ、どのデータを、どのように取りまとめるか、【試験開始前】の段階から検討しておく。
- リスクレビューは試験中の品質管理（モニタリングやデータマネジメント、監査等）との連携が必要となる。

174

RBA実装に係る取組み：ステップ6

# 本ステップのフローチャート①

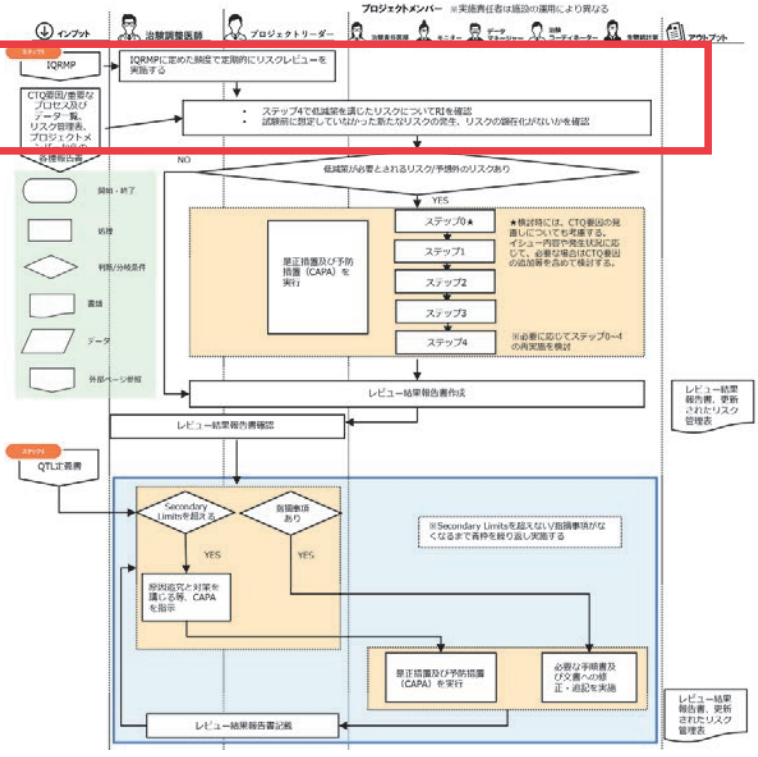
リスクの変化を確認する

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




175

RBA実装に係る取組み：ステップ6

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

# リスクレビューの手順①

**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。**

- プロジェクトメンバーは、IQRMPに定めた頻度で各部門の計画書及び報告書を確認し、試験期間中に発生したイシューについて、その大きさ、影響範囲等により分類しリストアップを行う。
- プロジェクトメンバーは更にリスク管理表を確認し、ステップ4で言及した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）、事前に定めた指標（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。

**リスクレビューでの確認事項**

**1.RI/閾値を超えていないか？**
**2.QTL/Secondary Limitを超えていないか？**
**3.事前に想定していない事象はないか？**

176

RBA実装に係る取組み：ステップ6

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

# リスクレビューの手順①

**～リスクの変化を確認する～**
**確認事項1：RI/閾値を超えていないか？**

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

【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

177

RBA実装に係る取組み：ステップ6

## 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。

発生したイシュ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**

💡 CTQ要因/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

178

RBA実装に係る取組み：ステップ6

## 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（スライド127）参照

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

閾値
閾値

高レベル：許容できない、何らかの対策を講ずる必要がある
中レベル：注意を要する、観察が必要
低レベル：許容できる、特に対応不要

**Point**

💡 QTLとRisk Indicatorの違いは？（ステップ4参照）

・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

179

RBA実装に係る取組み：ステップ6

# CTQ要因

## CTQ要因は試験実施中も見直す必要がある

**<ICH E8（R1）より>**

- 試験が開始されてから、新たな問題や予期しない問題が発生する可能性があるため、蓄積された経験と知見に加え、**CTQ要因を定期的に見直す**ことにより、リスクを制御する方法の調整が必要かどうか判断すべきである（「3.3.4.CTQ要因のレビュー」より）
- 医薬品に関する知見は、臨床開発のいずれの時点においても、CTQ要因の特定と、それらを制御するプロセスに対して継続に情報を与える（「3.2.CTQ要因」より）

**<試験開始後にCTQ要因の見直しが必要となる例>**

**予想より不適格症例が多い…**

試験の目的達成に大きく影響しそう
「参加者の適格性」を追加でCTQ要因とする？



**治験薬に関する重大な副作用情報の入手**

参加者の安全性確保のため重点的に対応する必要がありそう

**Point**

- ✓ 「CTQ要因」は試験開始前に特定し、試験開始後にも管理する（CTQ要因に関連するリスクの管理、新たなCTQ要因が発生していないか）
- ✓ 以下の事象はCTQ要因を見直すきっかけとなる
  - 試験開始前に予想していなかった問題の発生
  - 試験に関連する新たな情報を入手した場合…など

180

RBA実装に係る取組み：ステップ6

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

# リスクレビューの手順①

**～リスクの変化を確認する～**
**確認事項２：QTL/Secondary Limitを超えていないか？**

事前に設定したQTL/Secondary Limitを超えていないか確認する

【例】
・重要なプロセス及びデータ：主要評価項目（●●評価）

| 定義（%） | パラメータ設定理由 | 限界値 | 限界値の設定理由 | Secondary limits |
|---|---|---|---|---|
| 主要評価項目の●●評価のデータが収集できない症例の割合 | 試験目的である主要評価の結果に影響があるため | 20% | 検出力不足により真の結果を得られなくなる可能性がある | 10% |

**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

181

RBA実装に係る取組み：ステップ6

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

# リスクレビューの手順① ～リスクの変化を確認する～ 確認事項3：事前に想定していない事象はないか

試験の目的達成に影響を及ぼす事象に対処する

- CTQ要因の見直し要否
- リスクの見直し要否
- その他対応（中間事象など）の見直し要否

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178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！
登録基準および適格性確認時の要点を施設関係者に共有・周知する

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

**<新たな対応事項>**
**予想していなかった不適格症例が試験参加者の20%を超えており、本事項は試験進捗に影響を及ぼすと考えられるため、CTQ要因として「参加者の適格性」を挙げ、リスク評価を実施する。**

182

RBA実装に係る取組み：ステップ6

# 本ステップのフローチャート②

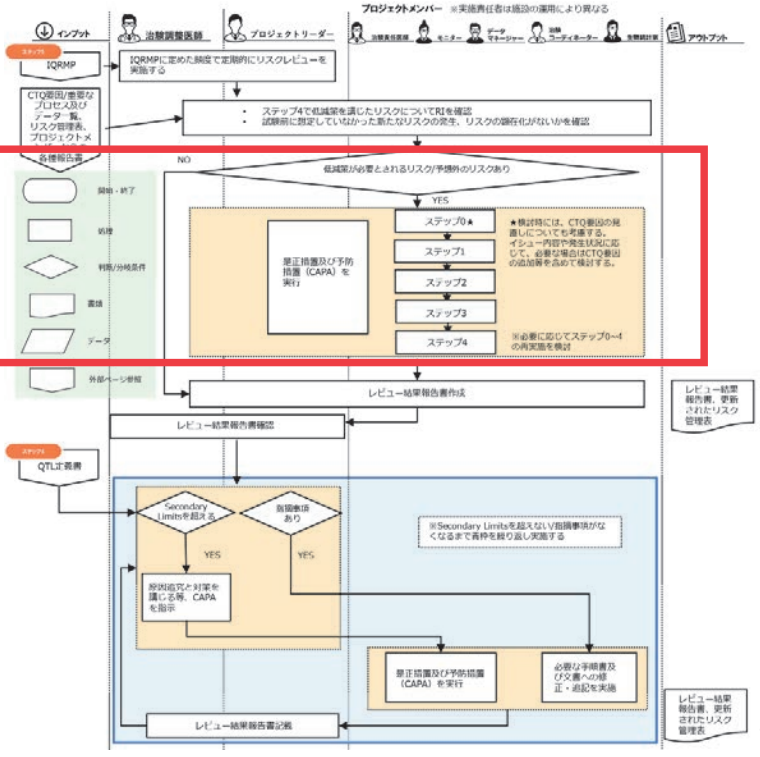
リスクの変化を確認する

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




183

RBA実装に係る取組み：ステップ6

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

## リスクレビューの手順② ～低減策が必要なリスクのCAPAを検討する～

**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。**

- プロジェクトメンバーは手順①で確認した結果、CAPAを検討する場合は、イシューに関しての詳細な情報を収集し、根本原因（Root Cause）を特定する。適切なCAPAを作成するためには、体系的なアプローチにより、イシューの根本原因を分析（Root Cause Analysis）し、正確に把握することが必須である。
- CAPA作成の際は既に開始している対応の妥当性についても検討する。

「Risk Based Approach実施のための説明書」より

**Point**

- 新たなリスクコントロールや低減策は網羅的に行うのではなく、必ず試験の目的やCTQ要因と照らして必要であるかを意識する。
- 試験レベルの品質マネジメントにおける対処は、集積された情報への対処であり、各個別事象に対するCAPAの見直しではないことに注意する。（個別事象の対応はモニタリング等、品質管理で行うことでよい）

184

RBA実装に係る取組み：ステップ6

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

## リスクレビューの手順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%である
- 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178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！
登録基準および適格性確認時の要点を施設関係者に共有・周知する

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

185

RBA実装に係る取組み：ステップ6

# 本ステップのフローチャート③

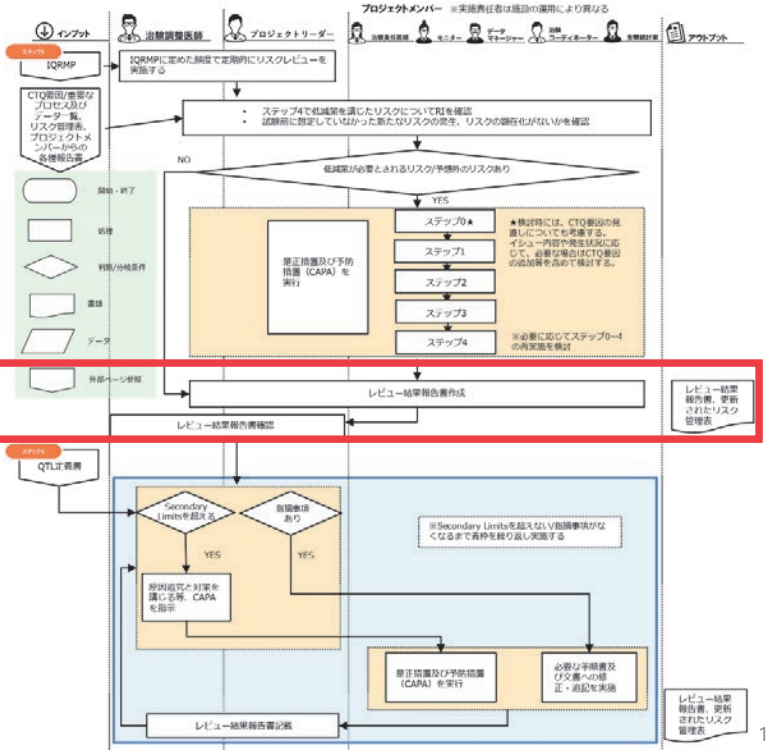
リスクの変化を確認する

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




186

RBA実装に係る取組み：ステップ6

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

## リスクレビューの手順③　～レビュー結果報告書作成～

**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。**

- プロジェクトメンバーは、手順①で確認した内容や手順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

「Risk Based Approach実施のための説明書」より

187

RBA実装に係る取組み：ステップ6

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

## リスクレビューの手順③　～レビュー結果報告書作成～

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：不適格症例割合

・目標症例数に対して不適格症例が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格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。
・対策として登録基準および適格性確認時の要点を施設関係者に再周知することとした。

Risk Indicator②：施設毎の不適格症例数

・A,B,C,D施設にて、不適格登録が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。

<新たな対応事項>

不適格症例割合が試験参加者の20%を超えており、本事項は試験の結果に影響を及ぼすと考えられるため、**CTQ要因として「参加者の適格性」を挙げ、リスク評価を実施する。**

**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。

188

RBA実装に係る取組み：ステップ6

## 本ステップのフローチャート④

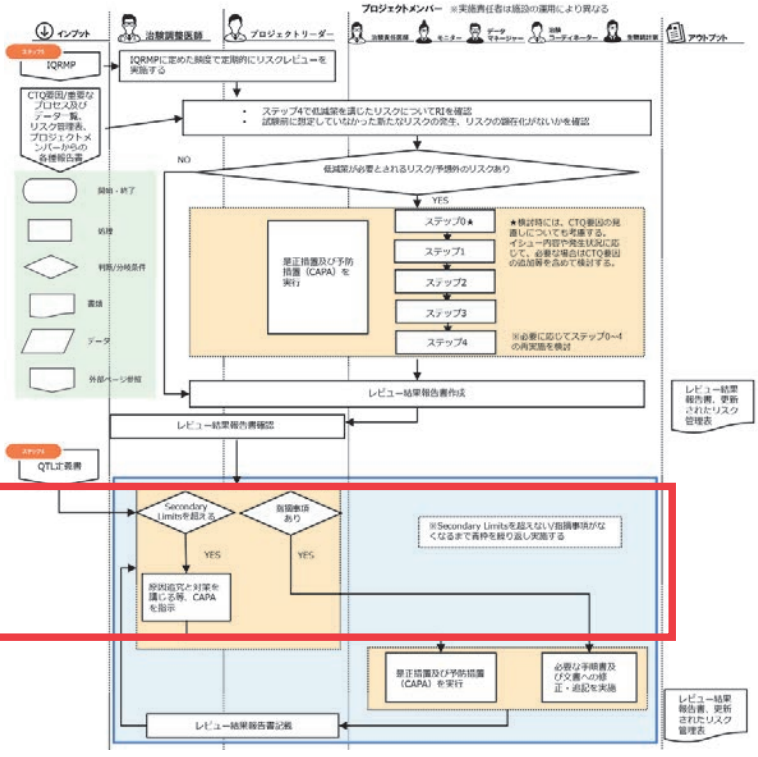
リスクの変化を確認する

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




189

RBA実装に係る取組み：ステップ6

治験調整医師　プロジェクトリーダー

## リスクレビューの手順④　～レビュー結果報告書を基にCAPAを指示～

**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。**

- 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。

190

RBA実装に係る取組み：ステップ6

治験調整医師　プロジェクトリーダー

## リスクレビューの手順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

191

RBA実装に係る取組み：ステップ6

# 本ステップのフローチャート⑤

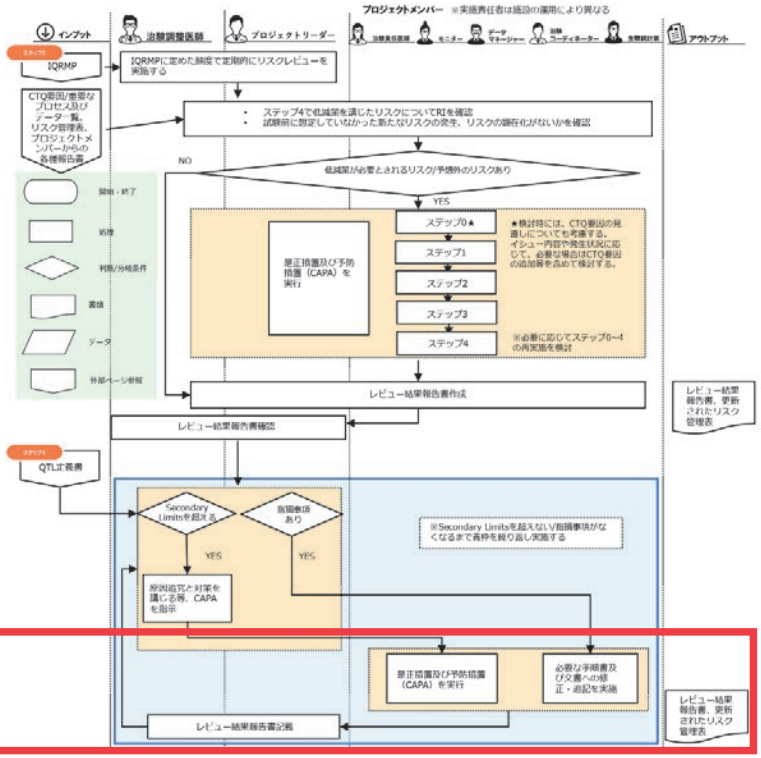
リスクの変化を確認する

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




192

RBA実装に係る取組み：ステップ6

# リスクレビューの手順⑤ ～CAPAの実行～

プロジェクトメンバー

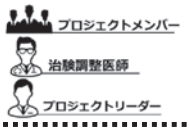
**5. プロジェクトメンバーは、レビュー結果報告書を確認し、CAPAを実行する。その際、必要に応じて手順書及び文書の修正・追記の対応を行う。**

- 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、定期的に当該イシューが発生していないかの確認を行う。尚、各イシューへの対応状況は、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。

193

RBA実装に係る取組み：ステップ6

## リスクレビューの手順⑤　～CAPAの実行～




### 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「CTQ要因の特定」～「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



RBA実装に係る取組み：ステップ6

## 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


- アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書
  - 治験レベル（GCPレベル） -
- Risk Based Approach実施のための説明書
  - 治験レベル（GCPレベル） -
- 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について
- 薬生薬審発0831号　令和5年8月31日
  品質リスクマネジメントに関するガイドラインの改正について
- ICH E8（R1）臨床試験の一般指針
- Bhagat, Ruma et al. “Quality Tolerance Limits:
  Framework for Successful Implementation in Clinical Development”
  Therapeutic innovation & regulatory science(2021)

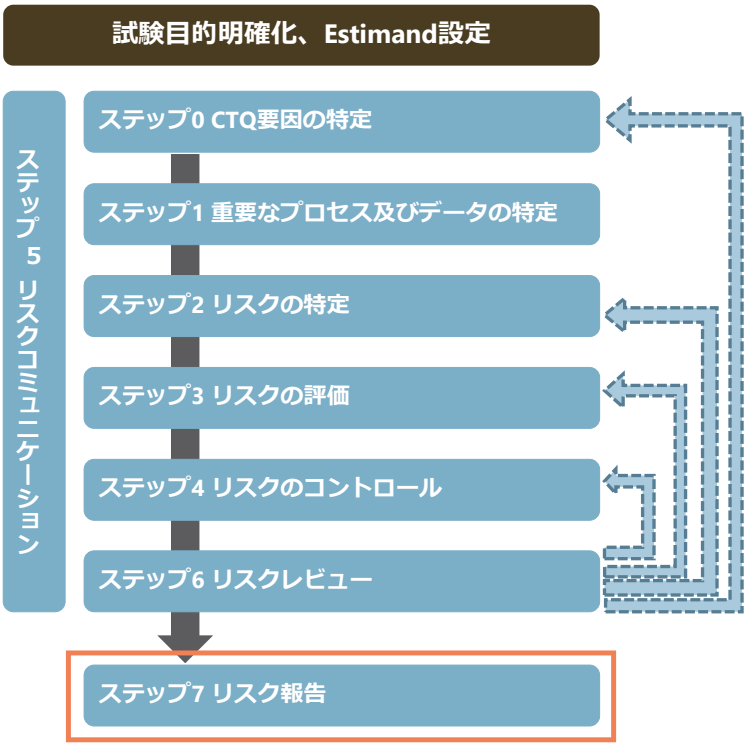
RBA実装に係る取組み：ステップ7

# RBA実装に係る取組み
# ステップ7：リスク報告

197

RBA実装に係る取組み：ステップ7

## リスクマネジメント実施のための手順




WG1成果物「Risk Based Approach実施のための説明書」より

198

RBA実装に係る取組み：ステップ7

# 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
- CTQ要因に関連する重要な品質上の問題、及び講じられた改善措置

▼

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**

199

RBA実装に係る取組み：ステップ7

# 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 CTQ要因に関連する重要な品質上の問題及び講じられた改善措置の要約を記載できる

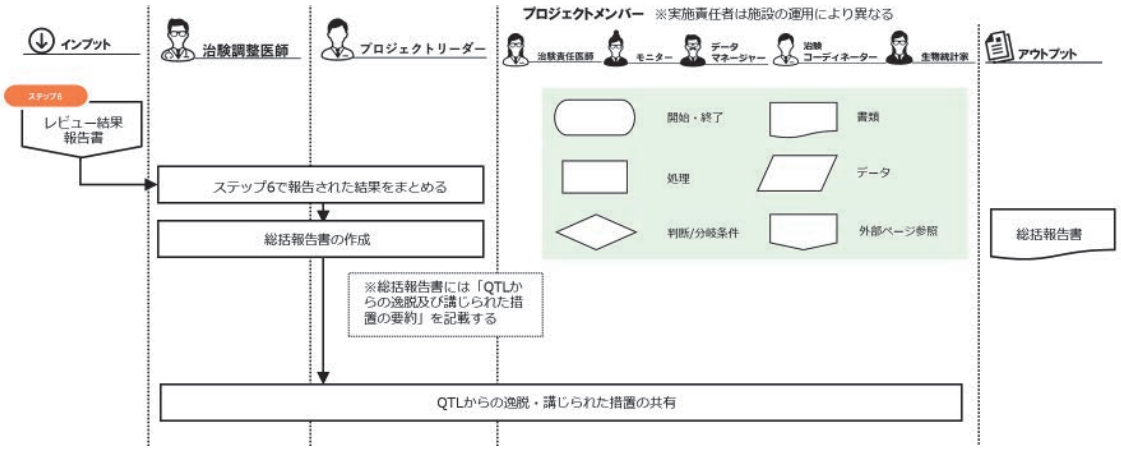
**Point**

✓ 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重要な品質上の問題点（CTQ要因に対するリスクの管理を行うための閾値／QTLの超過を含む）に関係する内容をまとめておくとよい。

200

RBA実装に係る取組み：ステップ7

# 本ステップのフローチャート






RBA実装に係る取組み：ステップ7

# 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

RBA実装に係る取組み：ステップ7

# 「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。
- ✓ CTQ要因に関連する重要な品質上の問題、及び講じられた改善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

203

RBA実装に係る取組み：ステップ7

# ステップ7：登場人物

アイコンの説明

R　実行責任者（Responsible）
C　協議先（Consult）
A　説明責任者（Accountable）
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




204

RBA実装に係る取組み：ステップ7

# 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 CTQ要因に関連する重要な品質上の問題、及び対応方法**

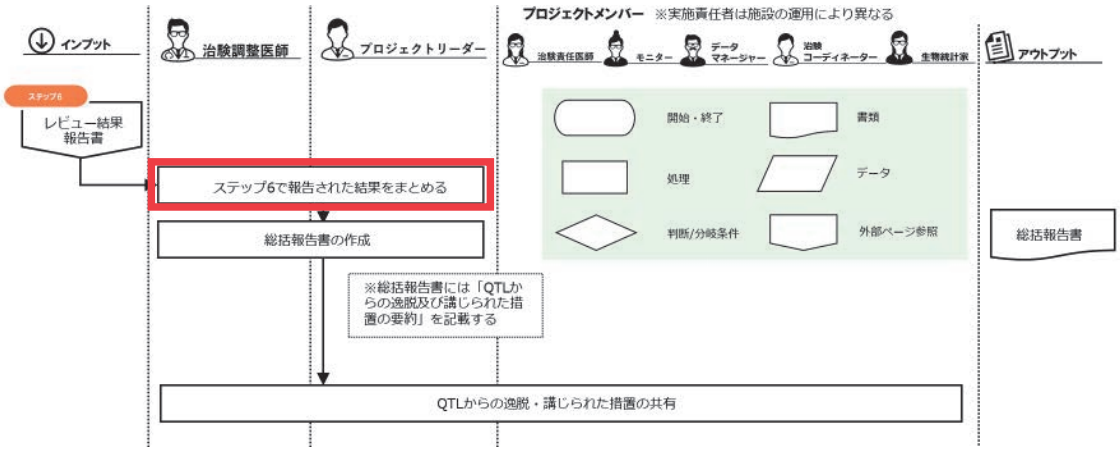
なぜ総括報告書に上記の内容を記載するのか…？

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。

205

RBA実装に係る取組み：ステップ7

# 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

206

RBA実装に係る取組み：ステップ7

治験調整医師
プロジェクトリーダー

## 総括報告書へ記載する文書の作成①

**①治験で履行した品質マネジメントの取り組みを説明する文書の作成**
実施した品質マネジメントの取り組み全般の説明として、**IQRMP**の要約等を記載する。

**！ 復習「IQRMPとは…？」**

統合された品質マネジメント計画書。試験特有の特定されたリスクや注力すべき重要なデータのためのアクションプランやプロセスを記載する、リスク管理表に関する文書及び各部門が作成した計画書の業務計画を有機的に紐づけた計画書。

例）治験実施計画書の作成段階において、試験参加者の保護及び試験結果の信頼性確保のためにCTQ要因（主要評価項目）を特定し、CTQ要因に関わる重要なプロセス及びデータに対するリスクを抽出・評価し必要に応じリスク低減策を検討した。・・・・・・治験実施中におけるリスクレビュー及び継続的な改善を促進するため、品質マネジメント計画書（IQRMP）を作成した。
治験実施中は、モニターがモニタリングを行い、治験実施医療機関において治験が治験実施計画書およびGCPを遵守して適切に行われていることを確認した。また、原資料（原データ）等の治験関連記録を直接閲覧し、症例報告書その他の報告書の記載内容が正確であることを確認した。モニター、データマネジメント担当者および統計解析担当者が、データ取扱いの各段階をそれぞれ点検・確認した。また、IQRMPに従い、品質マネジメント活動の効果及び妥当性が維持されているかを確認するため、定期的にリスクレビューを実施した・・・・

**Point**

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

207

RBA実装に係る取組み：ステップ7

## 前ステップの復習 - CTQ要因に関連とは？ -

**治験開始前** 事前に下記を規定しておく **ステップ4**

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

**Secondary limits** QTLに到達する可能性を最小限に抑えるために設定された閾値
※アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書より

**Risk Indicator** リスク管理表で挙げられた項目に対する指標

**治験実施中** 定期的にリスクレビューを実施 **ステップ6**



- Secondary limitsを超えるリスクの再評価（Risk Indicatorの閾値を超える）
- 事前に想定していない事象の有無

▼

原因の追究と対策を講じる、CTQ要因の見直し

▼

原因と対策をレビュー結果報告書に記載する

▶ **CTQ要因に関連**
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

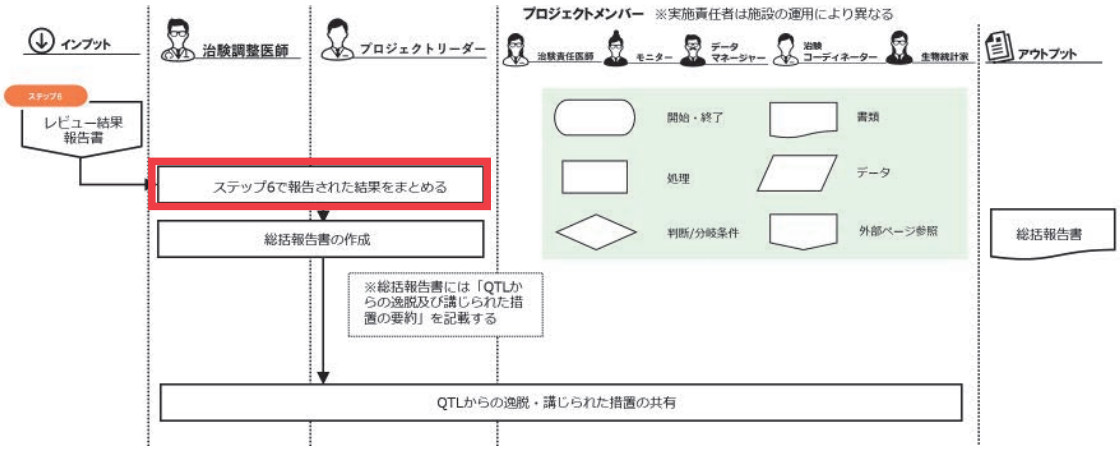
**治験終了後** **ステップ7**

**CTQ要因に関連する問題＝品質に影響と考え総括報告書に内容と対応を記載する**

208

RBA実装に係る取組み：ステップ7

# 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**「 CTQ要因に関連する重要な品質上の問題、及び講じられた改善措置の要約」**をまとめる



RBA実装に係る取組み：ステップ7

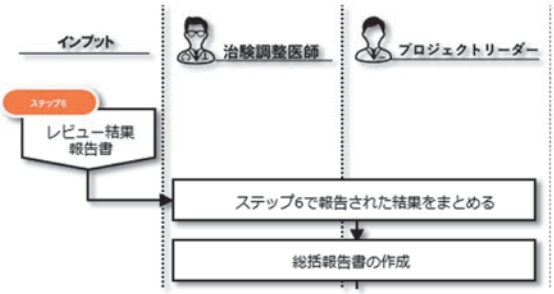
# 総括報告書へ記載する文書の作成②

治験調整医師
プロジェクトリーダー

「重要な品質上の問題点及び講じられた改善措置の要約」は、どのように臨床試験総括報告書 （ICH E3参照）に記載すべきでしょうか？



**～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

▼

レビュー結果報告書の記載事項のうち、以下の2点に着目する

- CTQ要因に関連する重要な品質上の問題
- QTL定義書を確認し、QTLを超える逸脱

▼

QTLを超えるまでの経緯を確認する

CTQ要因に対するリスク管理のため設定した許容範囲（ acceptable ranges）

※スライド60より

**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

RBA実装に係る取組み：ステップ7

＜実際の対応例＞

CTQ要因に対するリスク管理のため設定した許容範囲（acceptable ranges）

※スライド60より

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 | 参加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、投与中の参加者状態を複数担当者で確認する | 該当の逸脱1件 | 被験者安全性に重大な影響がある可能性 |

**«イシューの例（リスクレビュー時）»** ステップ6

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

※次ページに続く 211

RBA実装に係る取組み：ステップ7

治験調整医師

プロジェクトリーダー

## 総括報告書へ記載する文書の作成②

### ②CTQ要因に関連する重要な品質上の問題、及び講じられた改善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「○○（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を満たさない参加者、除外基準1に該当する参加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、呼吸状態の悪い参加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 212

RBA実装に係る取組み：ステップ7

治験調整医師
プロジェクトリーダー

## 総括報告書へ記載する文書の作成②

**Point**

「CTQ要因に関連する重要な品質上の問題点（QTLからの重要な逸脱）」、
「講じた改善措置の要約」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「○○（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を満たさない参加者、除外基準1に該当する参加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、呼吸状態の悪い参加者に十分注意して治験を行う事とした。

※次ページに続く 213

RBA実装に係る取組み：ステップ7

治験調整医師
プロジェクトリーダー

総括報告書へ記載する文書の作成②

Point

「CTQ要因に関連する重要な品質上の問題点（QTLからの重要な逸脱）」、
「講じた改善措置の要約」に該当する部分（赤字）に着目

CTQ要因に関連する品質上の問題点と
講じた改善措置の要約だけでよい？？



＜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「○○（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

＜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、呼吸状態の悪い参加者に十分注意して治験を行う事とした。

※次ページに続く 214

RBA実装に係る取組み：ステップ7

治験調整医師
プロジェクトリーダー

## 総括報告書へ記載する文書の作成②

**Point**

「CTQ要因に関連する重要な品質上の問題点（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「○○（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に該当する参加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。



RBA実装に係る取組み：ステップ7

治験調整医師
プロジェクトリーダー

## 総括報告書へ記載する文書の作成②

### ②CTQ要因に関連する重要な品質上の問題点及び講じた改善措置の要約を記載した文書の作成

総括報告書の記載例

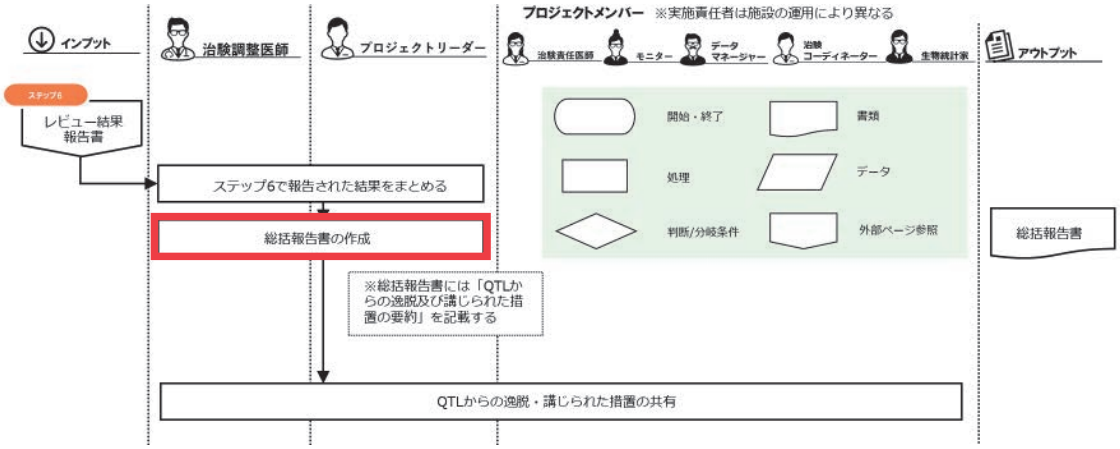
試験実施計画書○項に記載の通りCTQ要因特定を行い、品質マネジメント計画を立て、それに従いリスクレビューを行った。
試験開始後20例登録時点で重篤な有害事象「○○（重大な呼吸器疾患）」により1例が死亡、1例が治験中止となった。当該有害事象は治験薬による頻度の高い有害事象であり、効果安全性評価委員会の判断により、プロトコルを改訂し、呼吸不全に関する「除外基準」と「休薬基準」を設けた。**試験全体を通して実施した措置**
80例目、82例目で新たに同事象による治験中止が発生し、QTLを超えた。
**CTQ要因に関連する重要な品質上の問題点**
原疾患による呼吸の状態が悪かったことが原因で、登録例数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、呼吸状態の悪い参加者に十分注意して治験を行う事とした。
**講じた改善措置の要約**

**Point**

- ✓ CTQ要因に関連する重要な品質上の問題点及び講じた改善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。

RBA実装に係る取組み：ステップ7

# 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

217

RBA実装に係る取組み：ステップ7

治験調整医師
プロジェクトリーダー

# 総括報告書へ記載する文書の作成③

## ③ 総括報告書の記載例

**治験で履行した品質マネジメント取り組みの説明として、「CTQ要因」を記載する**

例）治験実施計画書の作成段階において、参加者の保護及び試験結果の信頼性確保のために*CTQ*要因（主要評価項目）を特定し、*CTQ*要因に関わる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。

**CTQ要因に関連する重要な品質上の問題及び講じられた改善措置の要約**

218

RBA実装に係る取組み：ステップ7

# ステップ7：リスク報告 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
（特定したCTQ要因を含む）
②CTQ要因に関連する重要な品質上の問題及び講じられた
改善措置の要約

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

CTQ要因に関連する重要な品質上の問題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

219

RBA実装に係る取組み：ステップ7

# 参考文献


- **アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書**
  **- 治験レベル（GCPレベル） -**
- **Risk Based Approach実施のための説明書**
  **- 治験レベル（GCPレベル） -**
- **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について**
- **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**


220

執　筆　花岡　英紀、服部　洋子、井上　雅明、樋掛　民樹、大久保真春、
加賀山祐樹、久古　　敦、堀　　真琴、恵比須春菜、寶　　彩香、
井澤　優希、金井　貴子、佐藤　貴子、中嶋　利典、川上真理子、
小原　真穂、渡邊　拓夢、河南　　彩、大塚友紀子、塩見裕希乃、
渡邉　果奈、堂前いのり、髙橋　　旭
（千葉大学医学部附属病院　臨床試験部）
山田　知美、山本　洋一、樽井　弥穂、甲田　　亨、前阪　和城、
権　　泰史、上島　暁世
（大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部）
白井加代子、村上　　愛、高橋　龍斗、松田　　純
（北海道大学病院　臨床研究開発センター）
山口　拓洋、三浦　俊英、髙田　宗典、川邉　庸介、神　　啓佑
（東北大学病院 臨床試験データセンター／臨床試験品質保証室）
安生　健太、朱田　仁恵、磯村　玲子
（国立がん研究センター中央病院　臨床研究支援部門　研究企画
推進室部）
小林　恵子、高草　舞子、小村　　悠、小西　彩子、篠原　理恵、
本郷　恭子
（国立がん研究センター東病院　臨床研究支援部門　研究推進室）
田中　佑美
（東京大学医学部附属病院　臨床研究推進センター）
神山　圭介
（慶応義塾大学病院　臨床研究監理センター）
原田　英治、桃井　章裕、水谷　泰暢
（慶應義塾大学病院　臨床研究推進センター）
安藤　昌彦、鍬塚八千代、山本　敬子、諸橋　朱美
（名古屋大学医学部附属病院　先端医療開発部データセンター）
多田　春江、加藤　貴雄、池田　香織、池田　靖子、中川　聡史
（京都大学医学部附属病院　先端医療研究開発機構）
佐藤　善弘、久保　寿夫、蔵田　靖子、渋川　勝一、田村奈津子
（岡山大学病院　新医療研究開発センター）
田中　千春、豊﨑　佳代、船越　公太、森田　憲司
（九州大学病院　ARO次世代医療センター）
飯島喜美子、柳谷妃奈子、井上　　栞、小倉　秀剛、井上　　栞
（順天堂大学医学部附属順天堂医院　臨床研究・治験センター）
槇本　博雄、梶川　清香、樋口江利子、村上　　冴、山口　亜弓、
清水　　瞳、津田　達志
（神戸大学医学部附属病院　臨床研究推進センター）
細萱　直希、中島佐和子、成田さわな、木谷理恵子、上沢　　修
（長崎大学病院　臨床研究センター）

（アドバイザリーボード）
医薬品医療機器総合機構　理事（技監）　宇津　　忍
医薬品医療機器総合機構　信頼性保証部長　上野　清美
TransCelerate BioPharma Inc.
アストラゼネカ株式会社　小谷　綾子

## Risk Based Approach 研修テキスト　第３版

2022 年 3 月11日 第 1 版第1 刷発行
2024 年 3 月 8 日 第 2 版第1 刷改訂
2026 年 3 月18日 第 3 版第1 刷改訂
編　集　千葉大学医学部附属病院臨床試験部
連絡先　千葉大学医学部附属病院臨床試験部
〒260–8677 千葉市中央区亥鼻1–8–1
TEL 043–226–2737 ／ FAX 043–226–2735

印　刷　正文社