

RBA 聞いたことはあるけれど実はよく知らない用語たち

東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター
モニタリング室

臨床研究界隈にあふれる用語たち

「聞いたことはあるけれど、実はよく知らない・・・」という用語、多いのではないですか。





QMS

Quality Management System（品質マネジメントシステム）

⇒臨床研究・医師主導治験において、品質に関する方針や目標を立て、それを達成するための仕組み



RBA

Risk Based Approach（リスクベースドアプローチ）

⇒リスクマネジメントの手法を使ってリスク（危険性）を特定し、リスクの大きさに合わせた対応をとること

どちらも製造分野を中心に導入されていた品質マネジメントの考え方／手法
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が明記された。

日本国内でも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、「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）」が発出され、2019年1月1日以降に治験計画届を出す治験は、RBAを実施することとなった。

とりあえず知っておこう **QMS** について

品質マネジメントとは、品質保証するための活動

問題の発生を未然に防ぐ活動

1 臨床研究・医師主導治験などにおける**要求水準**にあった成果物を出す

- 臨床研究の目的は何か（治療法、診断法、予防法の開発、etc…）
- 臨床研究の目指すところはどこか（PMDAの承認か、学術雑誌への論文掲載か、etc…）
- GCP、臨床研究法、倫理指針の規制で何が求められるのか

これらを考慮して
科学的・倫理的に
妥当な計画を立てる

2 期待される品質を一定に保つための、**標準化**

- 個人差をなくし、誰がいつやっても安定的に品質を保ち、同じ成果物をだせるように

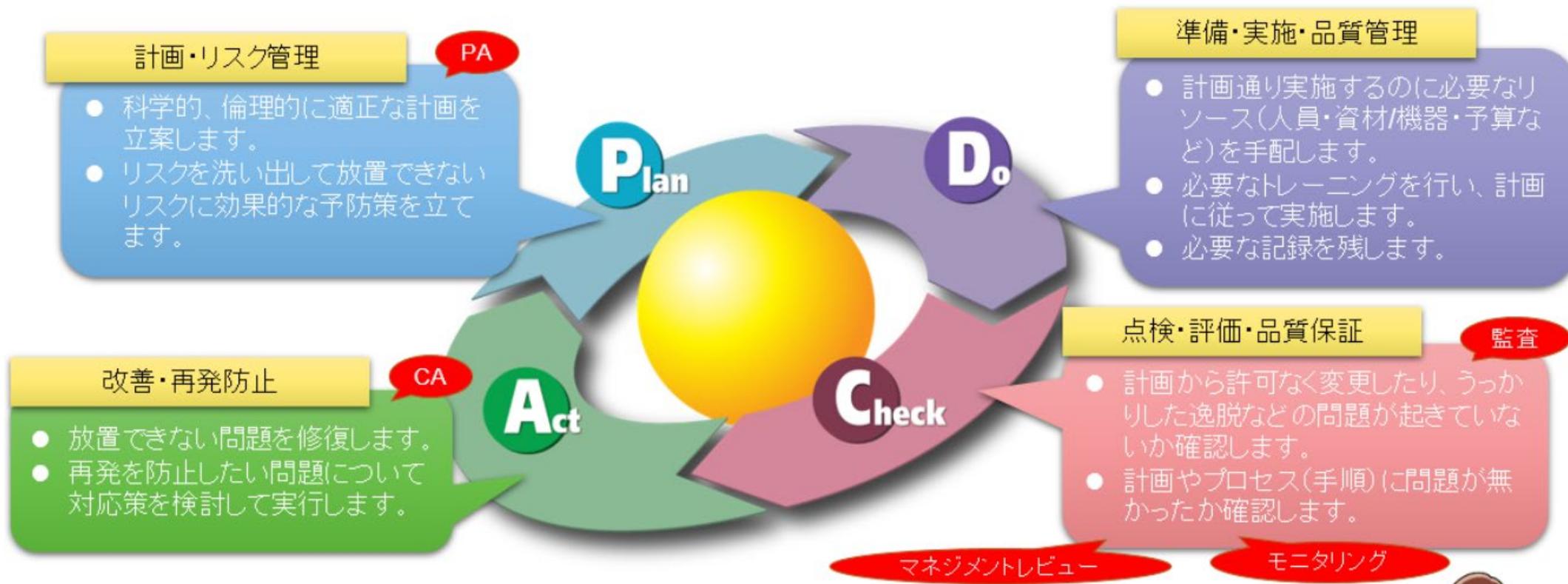
3 **PDCA (Plan, Do, Check, Act) サイクル**

- PDCAサイクルを回しながら、品質の向上を目指す ⇒ 次スライド

品質マネジメントとは、品質保証するための活動

問題の発生を未然に防ぐ活動

PDCAサイクルはQMSのエンジンである



CAPA

Corrective Action : 是正措置
Preventive Action : 予防措置

研究者主導臨床研究・医師主導治験におけるQMS (Clinical Quality Management System (CQMS) ; 臨床品質マネジメントシステム) : 研究者主導臨床研究・医師主導治験において、品質に関する方針や目標を立て、それを達成しようとする仕組み。

CQMS活動の目標 (参考例)

定例会議の実施
情報共有や情報管理方法の均一化

治験に係る文書等の保管

ファイルに整備され
いつでも記録を見ることが
できる

治験関連トレーニング

採用時/異動時、GCP、
SOPの各トレーニング教材
やプランが整備されている

院内外の他部署への 連絡・調整

どのプロジェクトでも同じ
動きとなるようなコミュニ
ケーションプランがある

品質管理

自己点検/自己評価が
各スタッフに浸透している

リスクマネジメント

事前に治験業務の中で
リスクを特定・対策を基に
プロセスを構築している

イシューマネジメント

治験で生じた逸脱につい
て重大性の判定、CAPA
(*) を検討・決定、担
当者間の情報共有する

ナレッジマネジメント

過去に得られたノウハウ
を集約し、経験を共有
化する、経験知 (暗黙
知) を形式知にする

マネジメントレビュー

CQMSが適切、妥当、
かつ有効に機能している
ことを上層部がレビューす
る仕組みがある

通常業務の中では行っていない手順、
重要なデータの取得について予め対策
を取っておく

- ・ ICF改訂時の手順を周知
- ・ フローを作成して配布

逸脱/不適合について、重大性に応じ
てどこまで対応する必要があるか検討
また、会議やメールで情報共有する

当院では「品質マネジメントシステ
ムに関する標準業務手順書」に従う

とりあえず知っておこう RBA について

QMS

Quality Management System（品質マネジメントシステム）

⇒臨床研究・医師主導治験において、品質に関する方針や目標を立て、それを達成するための仕組み

QRM

Quality Risk Management（品質リスクマネジメント）

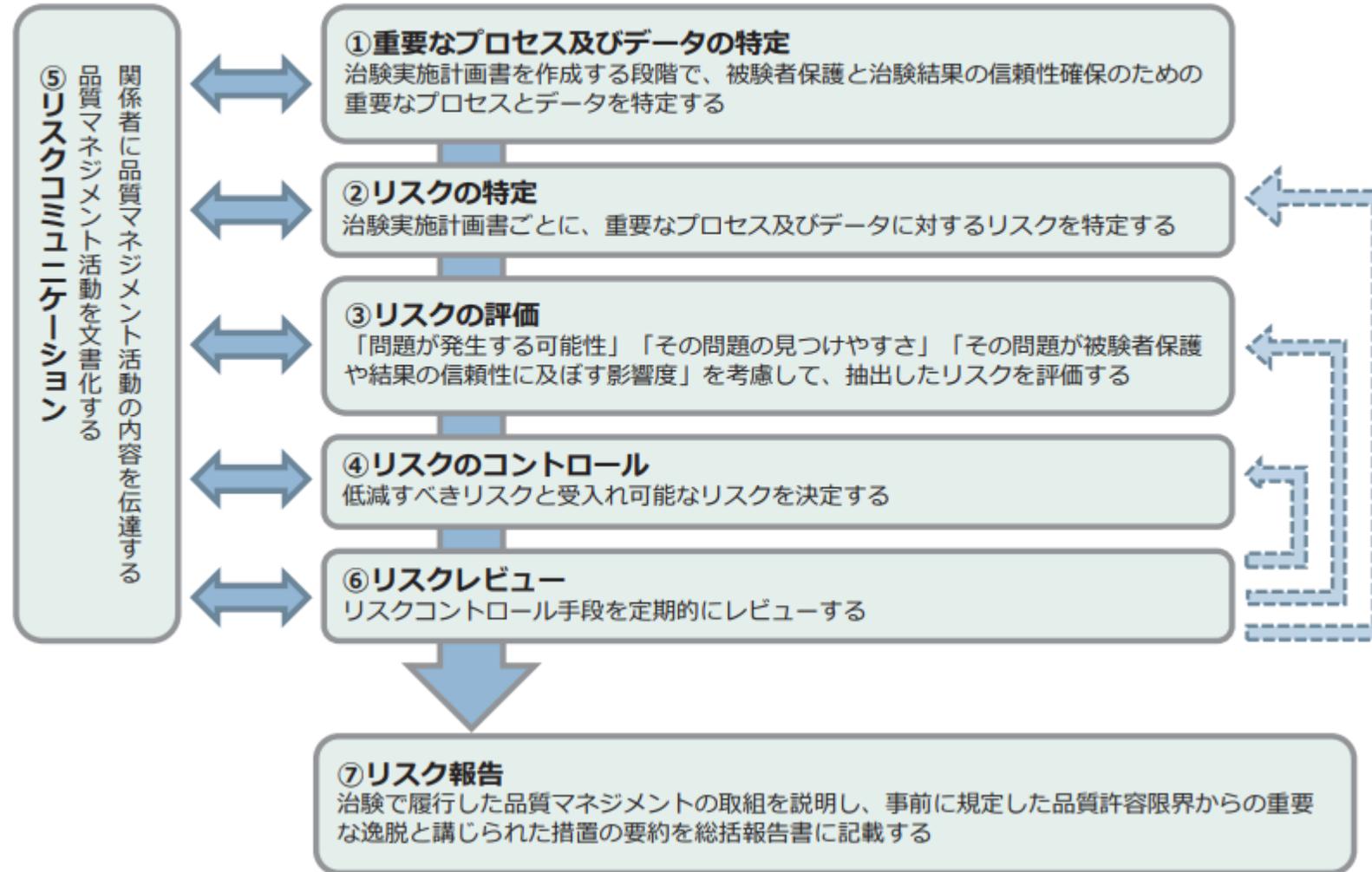
⇒品質に対するリスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する体系的なプロセス

RBA

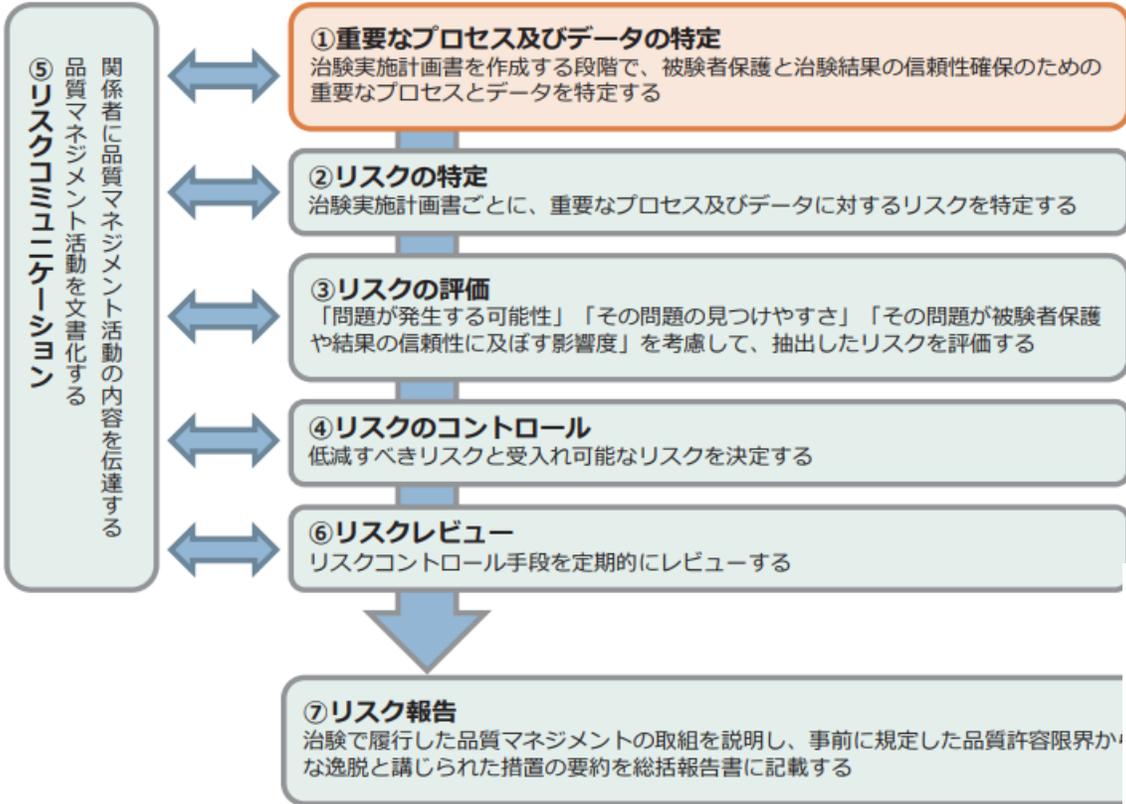
Risk Based Approach（リスクベースドアプローチ）

⇒QRMの体系に則り個々の試験のリスク（危険性）に着目し、そのリスクの大きさに合わせた対応をとること

RBAの体系（7つのステップの全体像）



リスクマネジメントの全体図



Quality Tolerance Limit
(品質許容限界)
QTL定義書を事前に作成する



Critical to Quality
(重要なプロセス及びデータ)

※今後用語の定義変更あり

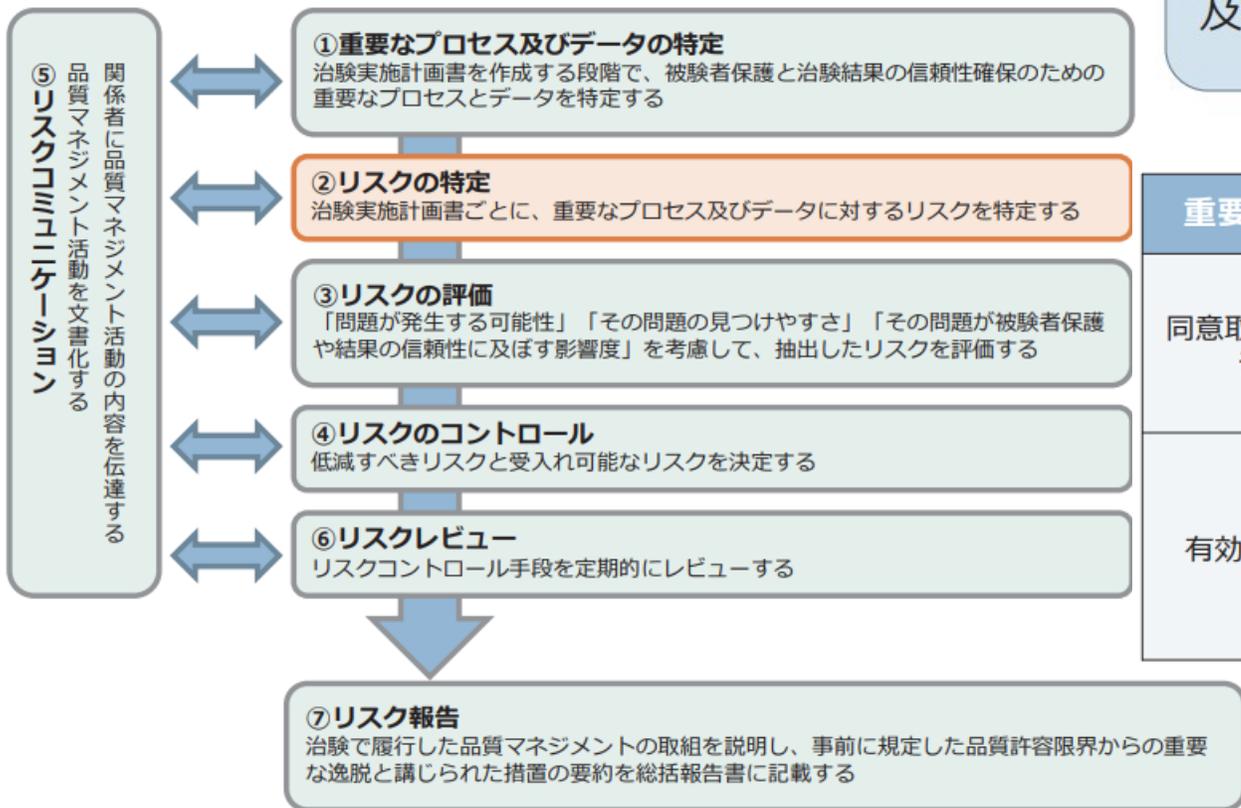
【特定されたCtQの一覧の例】

重要なデータ	重要なプロセス	重要なプロセス/データとして特定した理由
同意取得に関するデータ	同意取得のプロセス	被験者保護
有効性データ (主要評価項目、重要と特定された副次評価項目、当該試験で明らかにしようとする結果を解釈する上で重要と特定したデータ)	有効性データの収集手順	試験結果の信頼性確保
重要な安全性データ (重篤な有害事象、試験の中止の原因となった有害事象等)	<ul style="list-style-type: none"> 重要な安全性データの収集手順 重篤な有害事象の報告手順 中止の原因の確認手順 	被験者保護 試験結果の信頼性確保

【品質許容限界のパラメータの例】

重要なデータ	重要なプロセス	品質許容限界のパラメータ
同意取得に関するデータ	同意取得のプロセス	<ul style="list-style-type: none"> 登録基準に関する逸脱症例の割合 同意撤回症例の割合
有効性データ (主要評価項目、重要と特定された副次評価項目、当該試験で明らかにしようとする結果を解釈する上で重要と特定したデータ)	有効性データの収集手順	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目データが欠測した症例の割合 治験治療を早期中止した症例の割合 追跡不能症例の割合
重要な安全性データ (重篤な有害事象、試験の中止の原因となった有害事象等)	<ul style="list-style-type: none"> 重要な安全性データの収集手順 重篤な有害事象の報告手順 中止の原因の確認手順 	

リスクマネジメントの全体図



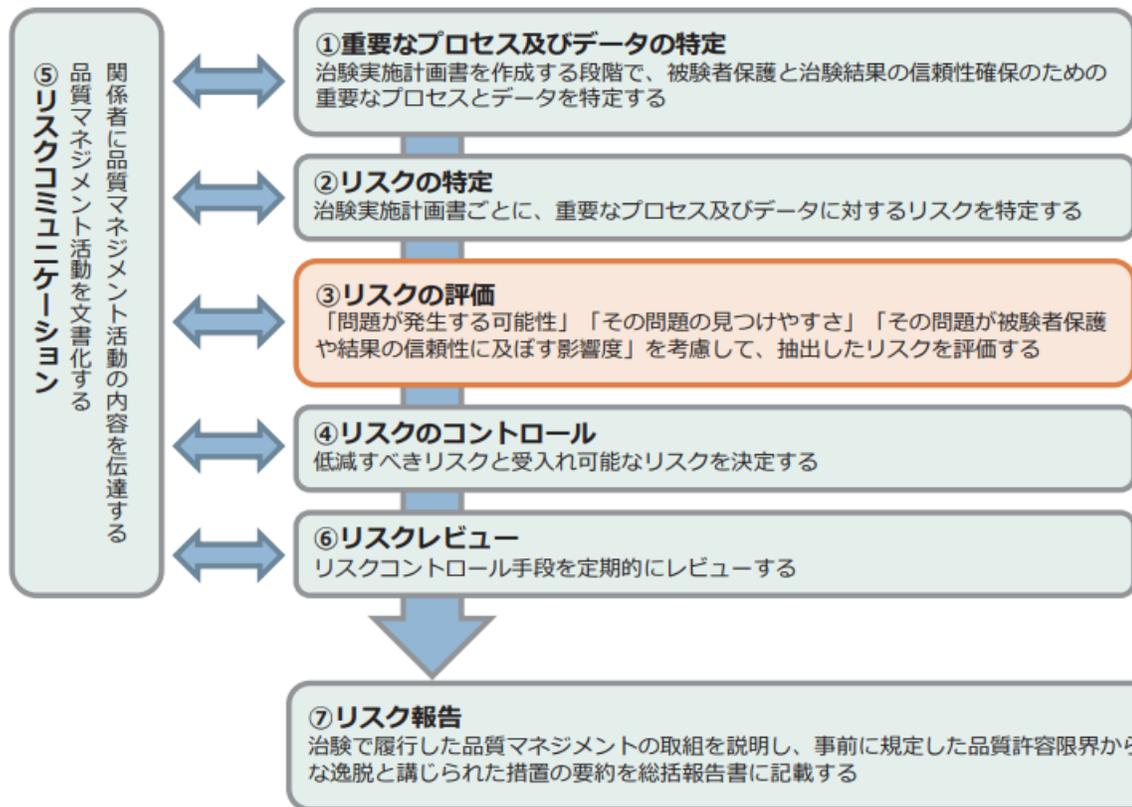
特定された重要なプロセス及びデータ (CtQ)



リスクの特定

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

リスクマネジメントの全体図



② リスク決定の3要素



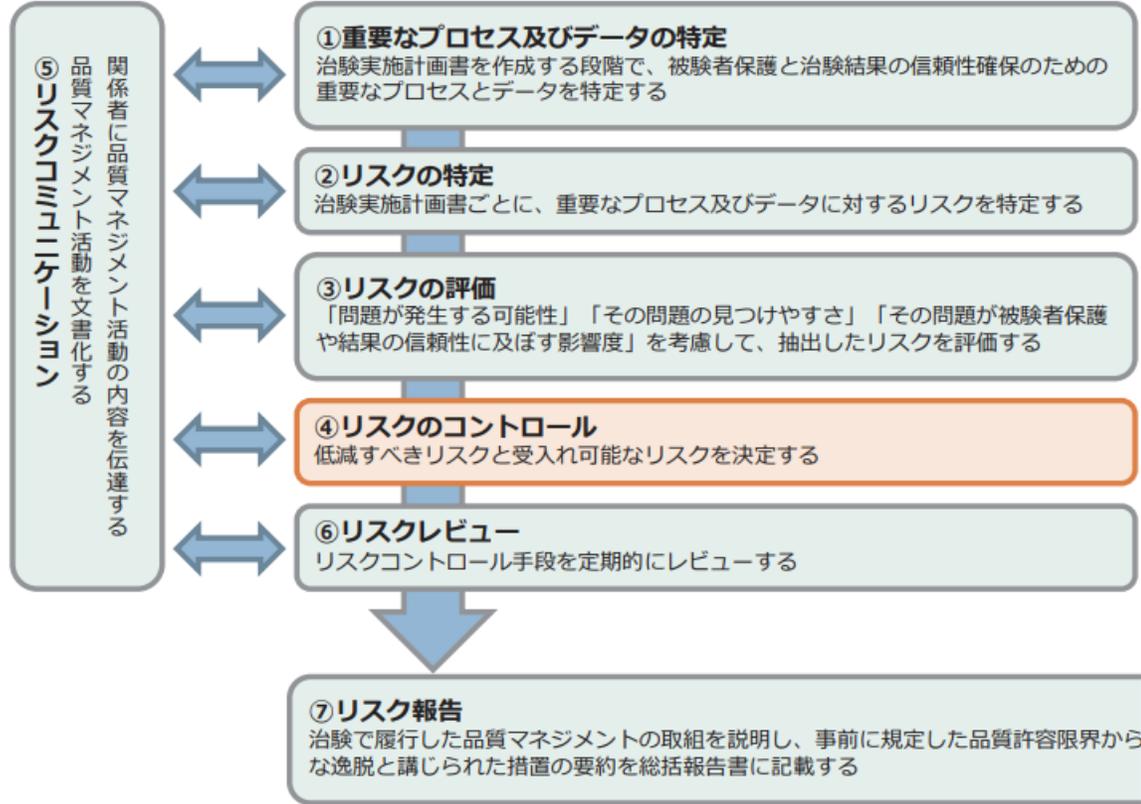
- ① 頻度（起こりやすさ）**：特定されたリスクが顕在化する確率がどの程度かを判断する。
- ② 検出性（検出の容易さ）**：リスクが顕在化した際にどの程度検出しやすいかを判断する。検出性が高いほど、通常はリスクが低いことを意味する。
 □ 例えば、データをリアルタイムで集中的に確認できる場合、オンサイトモニタリングでしか確認できないリスクよりも低いスコアとなる。
- ③ 影響（重大性）**：特定されたリスクが顕在化した場合、本試験への影響がどの程度であるか判断する。各リスクについては以下の観点で検討する
 □ 試験のデータの完全性
 □ 被験者の安全性
 □ GCPの遵守

リスク管理表を用いて評価

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

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

リスクマネジメントの全体図



Risk Indicator (リスク指標)

リスクの顕在化を察知し、問題の発生や影響を可能な限り抑えることを目的として設定する指標

<リスク低減策>

リスク	優先数	受容/低減*	低減策
登録基準を満たしていない被験者が登録される	40	低減	<ul style="list-style-type: none"> 治験実施計画書の登録基準の記載を明確にする チェックリストを作成・提供 事前の教育の徹底により基準の理解を深める
入力項目が多く入力ミスが発生する	60	低減	<ul style="list-style-type: none"> 入力項目がわかりやすく、入力しやすい構成となるよう、eCRFを設計する 不要なデータをなくす（研究計画を見直す）
中央測定した検査データをタイムリーに確認できない	15	受容	-

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

Risk Indicator

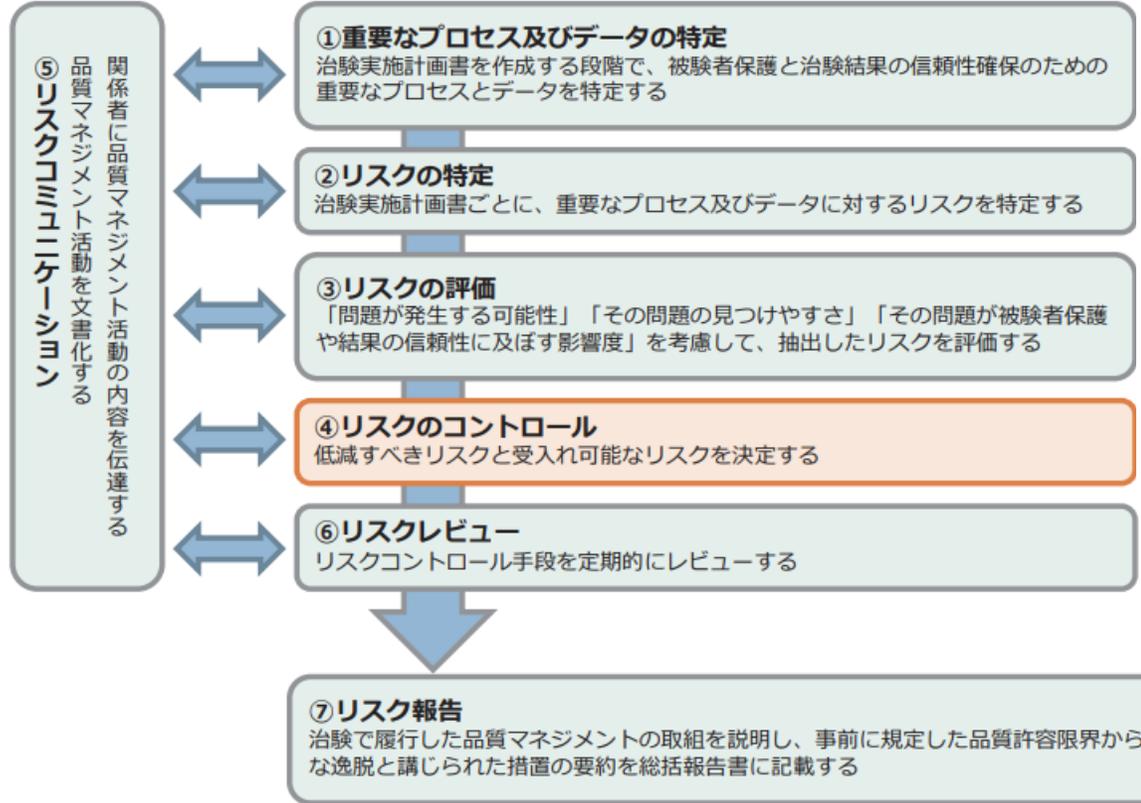
→ 特定されたリスクを時間の経過とともにモニタリングするために使用する指標

閾値

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

リスク	Risk Indicator	閾値	対応
入力項目が多く入力ミスが発生する	クエリ発生数	入力データ数の5%以内	5%未満：Off siteモニタリングで注意 10%未満：Off siteモニタリングで指導 20%未満：On siteモニタリングで根本原因分析 1施設でなく全体的に多い場合は、入力ルールの再考も考慮

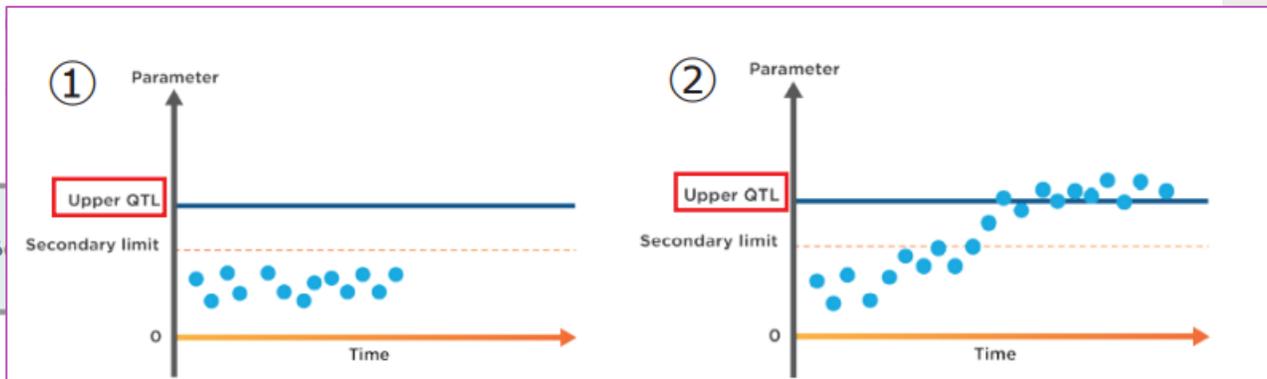
リスクマネジメントの全体図



Step1で作成したQTL定義書も併せて確認する

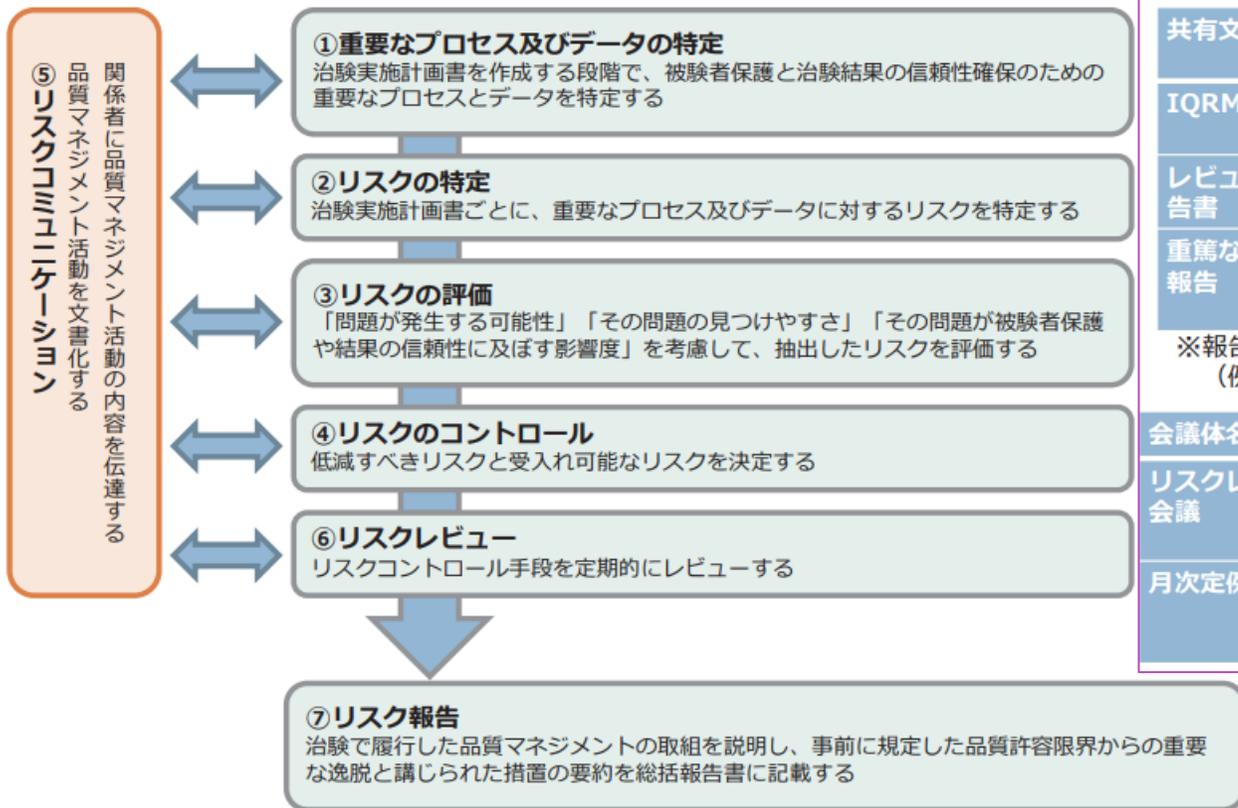
～ QTLの定義の例 ～

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	●%



- ① 検討中のリスク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

リスクマネジメントの全体図



【コミュニケーション計画の例】

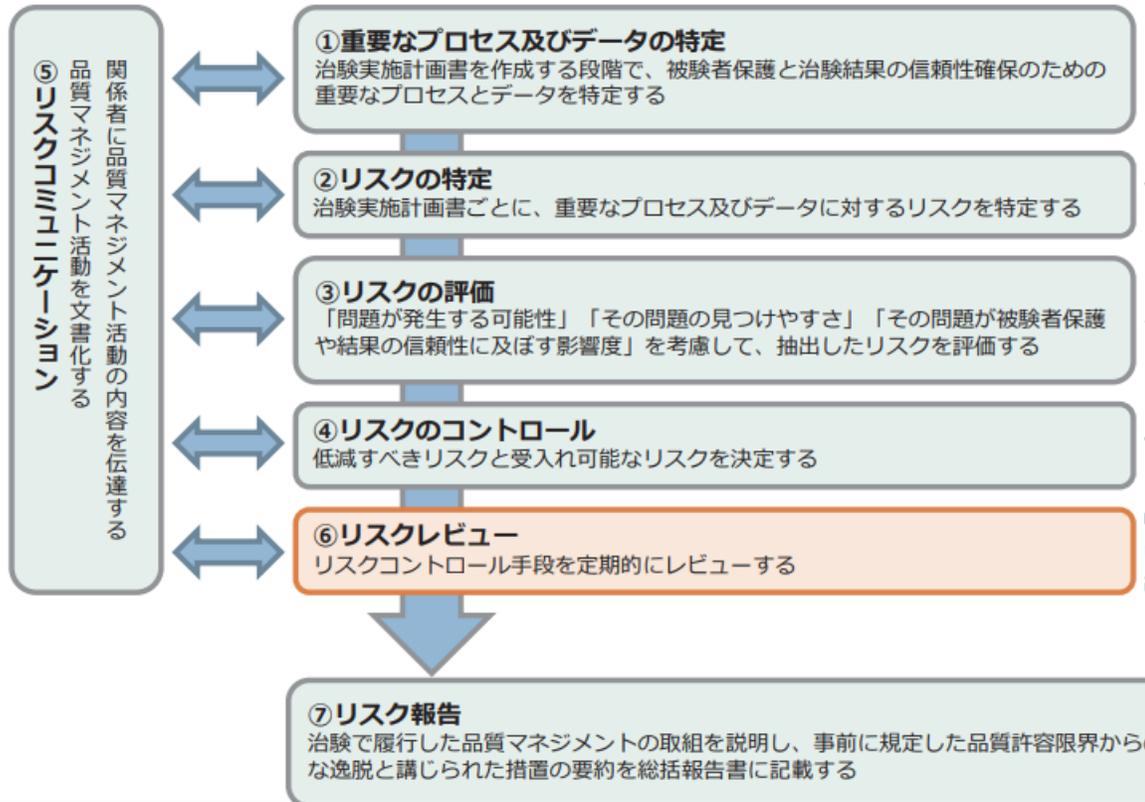
※表を用いた例示となっているが、コミュニケーション計画は表形式に限るものではない。関係者間で周知・共有しやすくまとめたうえで合意することが重要。

共有文書名	目的	時期	共有先	保管・共有方法	発信者
IQRMP	品質管理方法の共有	随時	プロジェクトメンバー	Webシステム上の共有フォルダ	プロジェクトリーダー
レビュー結果報告書	リスクレビュー結果の共有	リスクレビュー会議後	プロジェクトメンバー	Webシステム上の共有フォルダ	プロジェクトリーダー
重篤な有害事象報告	安全性情報の共有、注意喚起	報告受領後14日以内	プロジェクトメンバー 実施医療機関	安全性情報共有システム	安全性情報担当者

※報告毎に共有する際の条件を設定することも考え得る
(例) 重篤な有害事象：本試験との因果関係が否定できないものに限る

会議体名称	目的	参加者	頻度	手段	開催者
リスクレビュー会議	リスクの評価 リスクマネジメントプロセスの見直し	リスク評価担当メンバー	月1回及び必要時	会議開催 必要時に限り 書面開催	治験調整医師
月次定例会議	進捗状況の共有 リスクレビュー結果の共有	プロジェクトメンバー	月1回 ※定期開催のリスクレビュー会議後	会議開催	プロジェクトリーダー

リスクマネジメントの全体図



【例】
・ CtQ：症例登録プロセス

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

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

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

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

- 💡 イシューに対する根本原因を特定する
 - ・ まずは詳細な情報を収集する
 - ・ 必要に応じてプロセスの再実施を行う
- 💡 CAPA作成時には、既に開始している対応の妥当性についても検討する

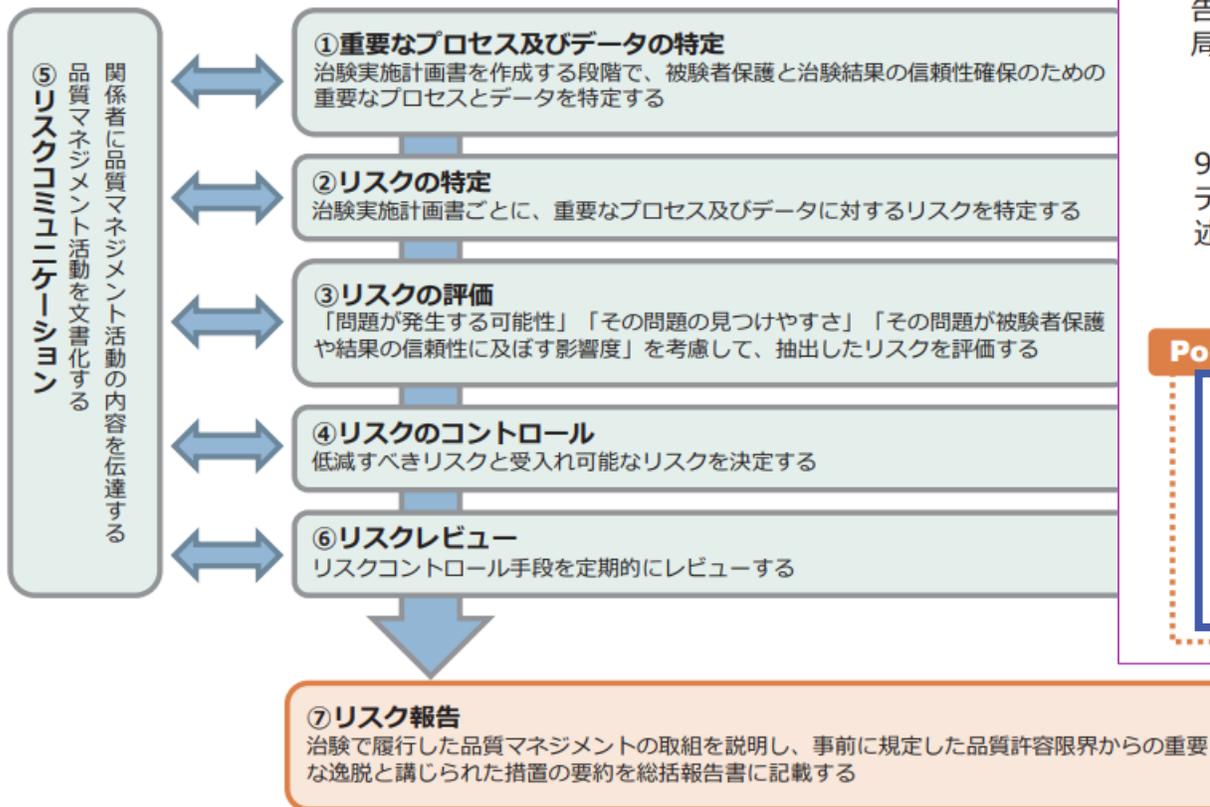
現時点の状況：10施設で50例登録

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

【リスクレビュー結果の例】 ※QTLパラメータ等はスライド7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「登録規準の記載が不明確」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規準の再周知を実施
Risk Indicator① (施設毎のスクリーニング脱落率)
→ **B施設で閾値 (中レベル) を超えている!**
登録時のモニタリング回数を増やす
Risk Indicator② (施設毎の不適格症例数)
→ **A,B,C,D施設で閾値 (高レベル) を超えている! / E施設で閾値 (中レベル) を超えている!**
登録規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

レビュー結果は報告書にして関係者間で共有する

リスクマネジメントの全体図



「リスクの報告」に係る規制

総括報告書において、治験で履行した品質マネジメントの取組を説明し、事前に規定した品質許容限界からの重要な逸脱及び講じられた措置の要約を記載する。（「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」（平成8年5月1日付け薬審第335号厚生省薬務局審査課長通知）の「9.6データの品質保証」）

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

9.6 データ品質保証

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

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

Point

- ✓ 総括報告書において、治験で履行した品質マネジメントの取組を説明する
- ✓ 規定された品質許容限界（QTL）からの重要な逸脱及び講じられた措置の要約を記載する
- ✓ 上記の2点について、総括報告書の「9.6 品質保証」もしくは付録（セクション16）に記載する

QbD

Quality by Design : 試験の品質に関わる重要な項目への注力 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こむ

試験の質を実施計画書及び実施計画に関連する各種手順（検査やモニタリング、トレーニング等の手順を含む。以下、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 Prospective に確保することを目指す考え方

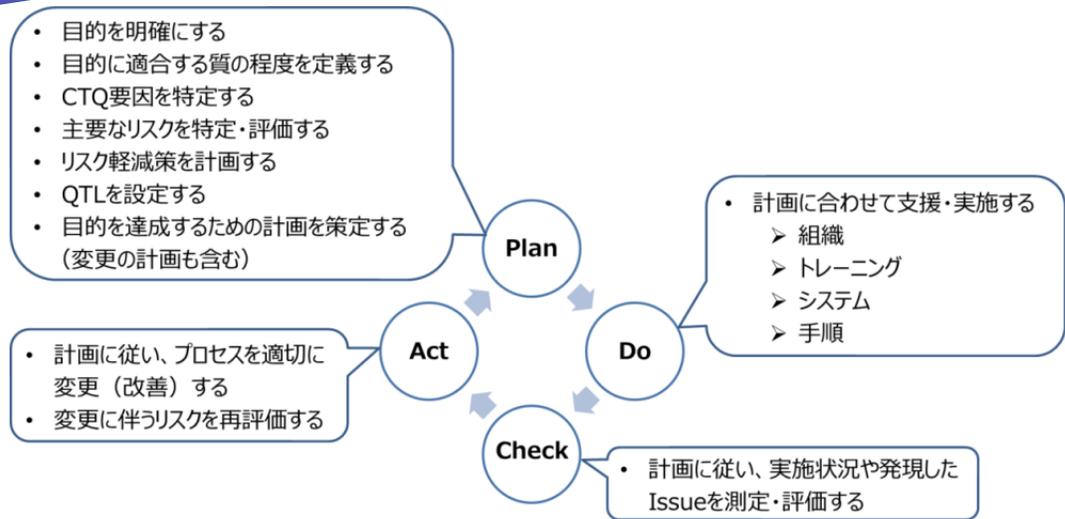
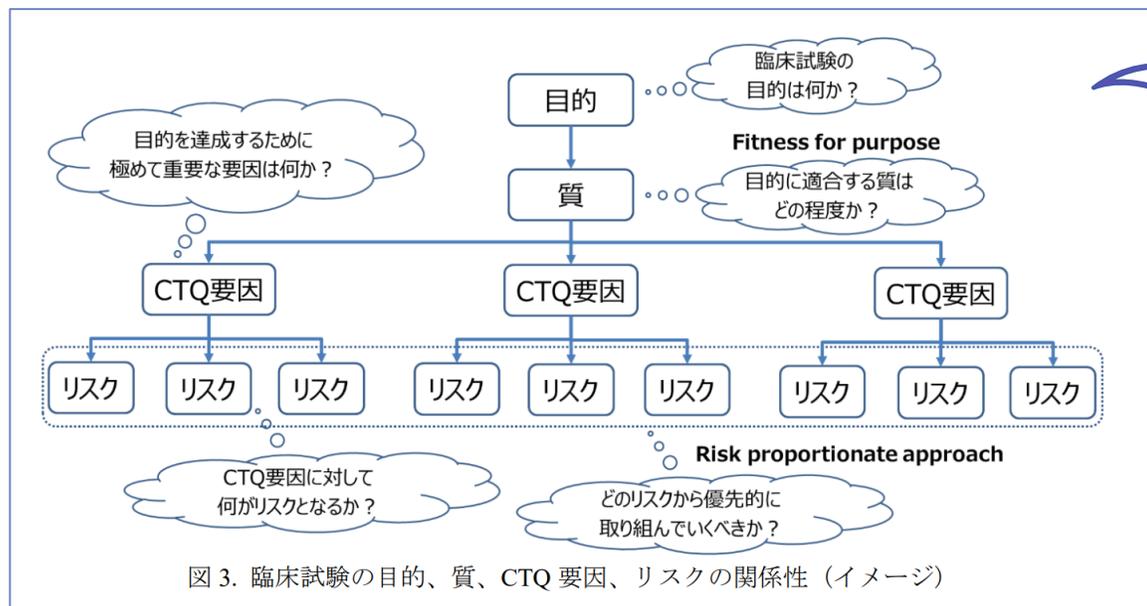


図 4. PDCA サイクルで示す臨床試験のクオリティ・バイ・デザイン



品質管理・品質マネジメントの歴史

2020年の
臨床薬理学会
教育講演より



**前提を
忘れないで！**

我々の分野でQuality by Designを実現するための**前提**は、
試験／研究に関わる全ての組織、施設において、
問題が起こりにくいプロセスができあがっていること



BiQ Build in Quality : 実施側の
プロセスへの質の作りこみ

最後に

研究の品質管理は研究者と研究支援者みんなで行き組むもの
RBAのSTEPだけを見ると「面倒くさい・・・」と思うかもしれませんが

研究を実施するにあたり、どこに気を付けて、何に注力すればよいか、
みんなで評価して、可視化して、共有することで、被験者保護と研究の品質
管理を行うことができます。

ICH-E8の近代化、ICH-E6の“GCP Renovation”が開始されています。
研究の品質管理の考え方は、ますます進化していきますので、
関係者でしっかり取り組んでいきましょう。