〔部会資料〕

医療機関主導の品質管理体制構築に向けて
～Risk based approach の導入の提案～

2015 年 6 月

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 1〕

目次

はじめに.....1
1 医療機関における品質管理.....2
1.1 治験における医療機関の品質管理システムの整備・確立の重要性.....2
1.2 治験における品質管理の基本的な考え方.....2
1.3 治験における Risk Based Approach（RBA）による品質管理.....4
1.4 医療機関が自ら品質管理に取り組むことにより得られる効果.....5
2 RBA に基づく品質管理プロセス構築方法.....7
2.1 リスクシートの説明.....7
2.2 医療機関におけるリスクシートの作成方法.....10
2.3 医療機関におけるリスクシートの活用方法及び運用時の留意点.....11
2.4 リスクシートを用いたリスクの特定から対策検討までの具体事例.....11
2.5 手順・ルールの文書化・トレーニングの実施・リソースの管理の重要性.....16
3 Risk Based Approach to Monitoring（RBM）の紹介.....20
3.1 治験依頼者が取り組む手法「RBM」.....20
3.2 RBM 導入による医療機関側の効果と、RBM 導入時の留意点.....24
おわりに.....26
参考文献.....27

別添　リスクシート

はじめに

近年、治験のグローバル化、治験手順の複雑化、医療機関の多様化、画期的な IT ツールの開発等、治験を取り巻く環境は年々変化し続けている。また、これまでのような画一的かつ出口管理による品質管理の実施から、リスクに基づくモニタリングに代表されるようなプロセス管理を用いた新たな治験の品質管理手法へと変わりつつある。

国内では厚生労働省医薬食品局審査管理課より 2013 年 7 月 1 日に事務連絡“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”[1)] が発出され、リスクの高い事項にリソースを集中するモニタリングの実施方法が推奨されている。本事務連絡においては、リスクに基づくモニタリングを導入するためには、医療機関における治験実施体制の整備や各種治験実施手順を確立し、医療機関自身による適切な品質管理を行うことが重要であることが記されている。

一方、諸外国においても欧州医薬品庁（以下、EMA）、米国食品医薬品局（以下、FDA）がそれぞれ 2013 年に Risk Based Approach（以下、RBA）をモニタリングに適用する指針[2) -3)] を最終化し、モニタリング業務の正確性・的確性の向上と効率を図るために Risk Based Approach to Monitoring（以下、RBM）の手法を推奨している。

日本製薬工業協会（以下、製薬協）臨床評価部会 2014 年度タスクフォース 1 では、治験依頼者の観点で医療機関において起こり得る「被験者保護や治験データの信頼性に影響を及ぼすリスク」について洗い出しを行い、その根本原因や対策を検討した。更に、治験の品質管理を行う重要性についても医療機関自身が確認し、実際に医療機関において品質管理を行う際に取り組むべき治験業務の参考と成るべく、本書をまとめた。リスクについては、その原因、対策も具体的に記述したリスクシート（別添）を作成しているので、個々の医療機関や治験に応じて適宜引用・改変して、実務に活用いただきたい。なお、「治験全体のスピードやコストに影響を及ぼすリスク」については本資料に含めていないが、治験依頼者が医療機関選定で評価する点としては重要であるため、製薬協臨床評価部会より発行されている“医療機関におけるマネジメント業務の検討”（2014 年度発出）[4)] も参考にされたい。

また、治験依頼者が導入を進める RBM についての理解を深めていただくために RBM についての解説も記載した。

本書が医療機関での治験業務における品質管理/品質改善活動を見直すきっかけとなるとともに治験依頼者が取り組んでいる RBM についての理解を深める参考となり、医療機関・治験依頼者双方にとってのより良い治験環境の構築や、医療機関自らによる臨床試験・臨床研究の実施の一助となれば幸いである。

1 医療機関における品質管理

1.1 治験における医療機関の品質管理システムの整備・確立の重要性

品質管理とは「ユーザーの要求に合った品質の品物又はサービスを効果的に提供することを目的とした手段」と一般的に定義することができる[5)]。そして、目的達成のためには、代表者の責任によるガバナンスの構築とコミュニケーションの確保に、組織として取り組む必要がある。

これを治験に置き換えると「被験者の人権保護、安全の保持及び福祉の向上を図ること」、「治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保すること」が品質管理の目的と言うことができる。そして、これらを的確に実現するためには、医療機関における品質管理への考え方や医療機関の長の責任による体制の構築や医療機関内外のコミュニケーションの充実が重要になる。

一方、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）による平成 26 年度の GCP 実地調査での指摘事項[6)]をみると、CRF データの疑義に対する指摘件数（改善すべき事項として取り上げられたもの）は年々減少傾向にあるものの、治験実施計画書からの逸脱、被験者同意等、CRF データ以外に対する指摘件数は毎年一定の割合で発生している。このことは、これまでの画一的に行われてきた 100%SDV に代表される従来の方法が必ずしも品質を担保する方法とは限らないことを示している。

医療機関は、治験において被験者への対応（指導・管理、診療による評価等）を行い、被験者からの情報入手、適切な原資料への記録や保管、そして CRF データを記載することが責務である。治験依頼者は、治験実施計画書を作成し、これに従って治験が行われていることをモニタリングすることが責務である。つまり、医療機関における治験業務の品質管理においては、治験依頼者は自らが治験を実施するわけではないため限定的な役割を果たすに過ぎず、品質管理として治験データを収集する業務の上流に位置する被験者への対応、記録の作成の役割を担う医療機関が品質管理プロセスを構築・運用することが重要になる。

1.2 治験における品質管理の基本的な考え方

品質管理の基本的な考え方である PDCA サイクル（Plan-Do-Check-Action cycle）は、“JIS9001:2008 品質マネジメントシステム-要求事項”では、以下のように解説される。

- Plan ：顧客要求事項及び組織の方針に沿った結果を出すために、必要な目標及びプロセスを設定する。
- Do ：それらのプロセスを実行する。
- Check ：方針、目標及び製品要求事項に照らしてプロセス及び製品を監視及び測定し、その結果を報告する。
- Action ：プロセスの成果を含む実施状況を継続的に改善するための処置をとる。

治験業務における「CRF 入力」という業務に PDCA サイクルをあてはめて図に示し、説明を加える（図 1.2-1）。まず CRF を期限内に正確に入力するという目標を立て、目標を達成するために CRF 入力手順（いつ、誰が、どのように、原資料の特定、入力内容確認方法）を計画する。その計画段階から、問題を生じさせにくい（「リスク」の軽減）手順を定めるという、「予防措置」を講じておく（Plan）。定めた手順に則って CRF へ入力する（Do）。計画通り、CRF が正確に入力されたか確認し、問題の発生による目標への影響（重大性や発生頻度）を確認する。具体的にはクエリーの内容、入力期限の遵守状況、重要な項目の間違い等を評価する。そして、その結果を関係者と共有する（Check）。多く発生した問題、影響の大きい問題が確認された場合は、その問題の原因を特定し、入力手順の変更や入力ルールの再確認等の根本原因の解決を行う（Action）。これを継続的に繰り返し、改善策を講じ過程や仕組みに着目し管理のサイクルを回すことで、より問題の起きにくい手順を構築することが可能となる。

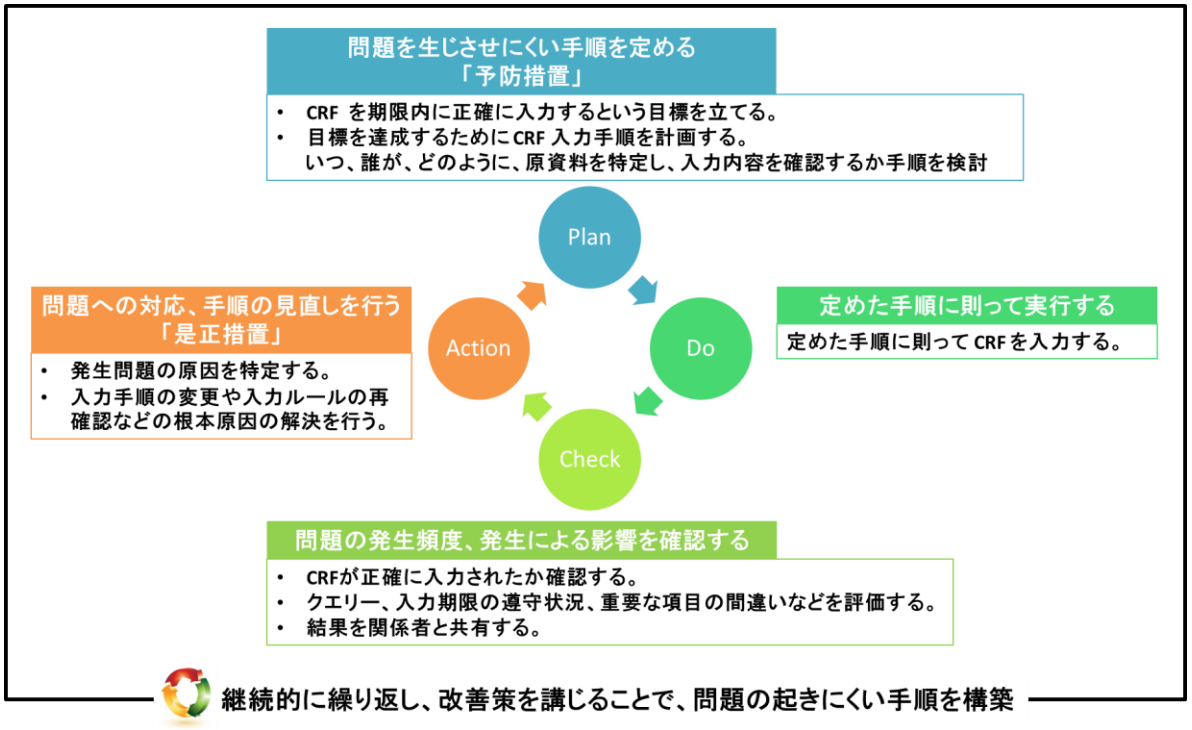

図 1.2-1 治験における PDCA サイクルの概念図

これらの手順については医療機関内でいつ、誰が担当しても一定の対応が取れるよう手順書を作成する等により、業務を「形式知化※」することも提案する。品質管理を医療機関に導入し、問題発生の予防や軽減、問題の早期発見、問題発生時の是正措置、再発防止のための予防措置、措置の評価ができる体制を整え、形式知化を進めることは、1 つの治験だけでなく医療機関全体としてその手順をあらゆる治験、その他の臨床試験に活用することも可能となる。

※形式知化：形式知とは、客観的で言語化できる知識を意味する。ナレッジマネジメントでは、言語化、視覚化、数値化、マニュアル化された知識とされている。本書では、「形式知化」を医療機関の知識やノウハウを手順書等に表現することとして記した。

これまで治験業務に関して品質管理/品質改善活動に取り組めずにいた医療機関においては、まずは PDCA サイクルを活用した各作業プロセスの改善活動に着手することを提案する。一方、品質管理の体制が十分に構築されている医療機関においては、その管理方法が、担当者個人に依存するものではないか、客観的に評価することができるものなのかを、今一度確認することが重要である。また、客観的に評価するためには、品質管理プロセスや目標に影響する可能性がある問題点を可視化する必要がある。可視化することは、医療機関において均一な手順かつ目標とする質を担保しながら業務を行うことを可能とする足がかりとなる。

なお、本項で述べた品質管理の考え方は、品質マネジメントシステムについて言及している“ISO9001 品質マネジメントシステム―要求事項”、“ISO9004 組織の持続的成功のための運営管理―品質マネジメントアプローチ”から一部引用している。上記で述べたプロセス管理を中心とした品質マネジメントシステム構築の参考としていただきたい。

1.3 治験における Risk Based Approach（RBA）による品質管理

以前の品質管理は、治験依頼者、医療機関ともに、問題発生時にその都度問題を解決する「出口管理」が主流であったと言える。しかし、近年ではリスクの治験品質に及ぼす影響度によって予防措置や確認の程度を適切に変化させる RBA が注目されている。

RBA の考え方は ICH の合意（Q9）に基づき 2006 年に発出された“品質マネジメントに関するガイドライン”[7] に「An effective quality risk management approach」として記されており、製薬協臨床評価部会では、治験へのリスクマネジメントによる品質管理の応用について、2013 年の成果物“モニタリングの効率化に関する提言”[8] で示した。本提言においては、リスクに基づく品質管理とは、リスクの特定と評価、リスクコントロール、リスクコミュニケーション、レビューからなる一連のプロセスを管理することであり、試験期間を通じてそのサイクルを循環させることであるとしている。そこで、本書では、リスクに基づく品質管理の最初のプロセスであり、実務担当者から発信できる「リスク評価」の詳細を言及することとした。

リスク評価は、「リスクの特定」、「リスクの分析」、「リスクの評価」の 3 ステップの順に実施する。「リスクの特定」では、医療機関、治験実施計画書ごとに想定されるリスクを全て抽出する。「リスクの分析」では「問題が発生した時の重大性」と「その問題の発生の頻度」により優先度を決定する。「リスクの評価」では、特定されたリスクの重大性と頻度が許容可能かを予め自ら定めた基準と比較し、必要な処置を講じる（図 1.3-1）。

リスク評価の結果、リスクが小さいと判断された場合も予防措置や確認を何もしなくていいというわけではない。品質を担保するためにリスクに応じて適切に対応する必要がある。

また、治験開始以前に十分なリスクを評価しても、治験実施中に特定されなかったリスクや優先すべきリスクが新たに見つかることもある。繰り返しリスクを評価し、リスクに基づいた PDCA サイクルを用いたプロセス管理を実践することが重要となる。

なお、本書における「リスク」とは、治験における「事前に危害の発生を予測できる問題点」を示している。「リスク」及びその原因を事前に特定し、対策を行うことで、「事前に危害の発生を予測できる問題点」を減らし、治験における全体的な品質を向上させることが可能となる。

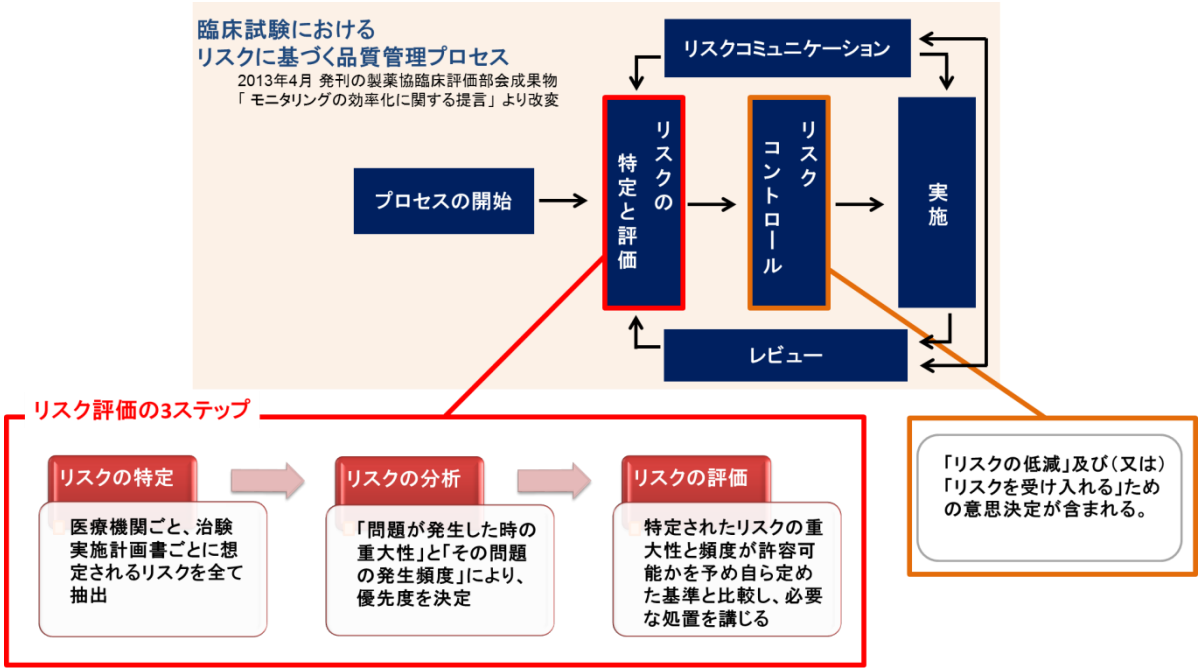

図 1.3-1 RBA によるリスクマネジメントプロセスの概念図

医療機関は、今までもヒヤリハット対策活動[9)]等、日常的に「医療機関ごとの実情に応じた」医療事故の「リスク対策」に取り組み、効果的に問題の発生を減少させている。治験においてもヒヤリハット対策と同様に、リスクに基づく品質管理プロセスの構築に取り組んでいただきたい。

そこで、治験依頼者の観点にて医療機関で起こり得るリスクとその原因について検討し、更に実際に医療機関において治験業務に関する品質管理を行う際の取り組み方を 2 章にまとめた。個々の医療機関の状況に置き換えて、リスク評価を行ったうえで品質管理に活用いただきたい。

1.4 医療機関が自ら品質管理に取り組むことにより得られる効果

リスクマネジメントを行うことによる、治験実施上の効果は以下のようなものが考えられる。

- 予防策に取り組むことにより得られる効果
  - ✧ 問題の発生が減る。
  - ✧ 情報が共有され、同様な問題の再発防止を進めていくことができる。
  - ✧ それぞれの医療機関に応じた、最適な業務体制になる。

- 手順の形式知化により得られる効果
  - 実際に行っている手順が明確になる。
  - 実施者や実施時期が異なっていても共通する手順が分かり、業務の標準化ができる。
  - 同じ目的を達成するために、実際には（例えば担当者によって）複数の手順が存在していることが判明する。問題点が見つけやすくなり、改善がしやすくなる。
  - 誰が担当しても統一したプロセスで業務ができる。

- 品質管理体制が整備されることにより得られる効果
  - 監査、GCP 実地調査等に対して、特段の準備が不要になる
  - 一般診療等の治験以外の業務にも応用できる。
  - 患者、治験依頼者や規制当局等、外部からの評価が容易になり、安心感・信頼感が得やすくなる。

当然のことながら、品質管理やリスクマネジメントの概念を理解しただけでは、これらの成功が保証されるものではない。成功には、医療機関内における知識の共有、再発防止のための組織的な取り組みが重要である。加えて、治験依頼者等の医療機関外関係者の協力も不可欠である。組織化とその維持のためには医療機関内における手順の作成や新たな人員配置が必要となる場合も想定されるが、一時的な負担増を考慮しても導入を検討する価値はあるものと考える。

2 RBA に基づく品質管理プロセス構築方法

1.3 項にて記載したように、RBA に基づく品質管理を医療機関において実践するにあたっては、リスクを特定、分析、評価した上でそれぞれのリスクの発生原因を分析して問題が生じにくいプロセス（手順）を治験開始前に構築し運用することが重要である。また、治験開始後においても、リスクの重大性や発生頻度を評価して定めたプロセスの妥当性を見直し、必要に応じてプロセスを改善することが重要である。

そこで、本タスクフォースでは、以下の通り医療機関における被験者保護や治験データの信頼性に影響を及ぼすリスクについて、その特定から対策を講じるまでの検討を行い、治験を実施する上で一般的に生じるリスクとその原因及び対策を記載したリスクシート（別添）を作成した。本リスクシートを、医療機関においてリスクを抽出し、その原因及び対策を講じる上での参考としていただきたい。

我々は、リスクに対する対応をとるためにプロセスの形式知化を勧めているが、医療機関における様々な手順を全て手順書にして形式知化すべきであるということではない。医療機関における治験業務の中で、重要かつ問題の発生する可能性が高い作業を手順書に定める等、対応に強弱をつけるべきであると考えている。リスクシートを作成し医療機関におけるリスクの全体を把握することで、力を入れるべき点の特定が可能となる。

2.1 リスクシートの説明

本タスクフォースで作成したリスクシートの各項目の説明、リスクシートの考え方を図式化し、以下に示す（図 2.1-1）。なお、治験を実施する上で一般的に生じるリスクの中から、同意取得・IRB に関連する事項についてリスクシートを作成した。

（1）リスク（分類・表出する可能性のある問題）

被験者保護や治験データの信頼性に影響を及ぼすリスクを抽出し、内容に応じて分類した。なお、治験依頼者で発生するリスクについては、医療機関で検討すべき事項ではないため、リスクシートに含めていない。

（2）リスク発生原因

リスクの発生原因となる事項を記載した。また、その「原因」が発生する「原因」について更に分析し、「原因」を深掘りすることで（一般的に 5 回程度なぜ？を繰り返す）、リスクを回避するための対策を講じるために必要な根本原因を特定した。

（3）リスクを回避するための対策

各リスクの根本原因に対する対策を記載した。同じ原因に対しても様々なアプローチ方法が考えられるが、その中から特に重要と考えられる対策を抽出して記載した。

(4) リスクの優先度

リスクシートを作成する際に考慮すべきリスクの優先度は、発生した時の重大性と発生頻度によって特定することとした。なお、重大性、発生頻度は医療機関ごと、治験実施計画書ごとに異なるため、本リスクシートではブランクとしている。

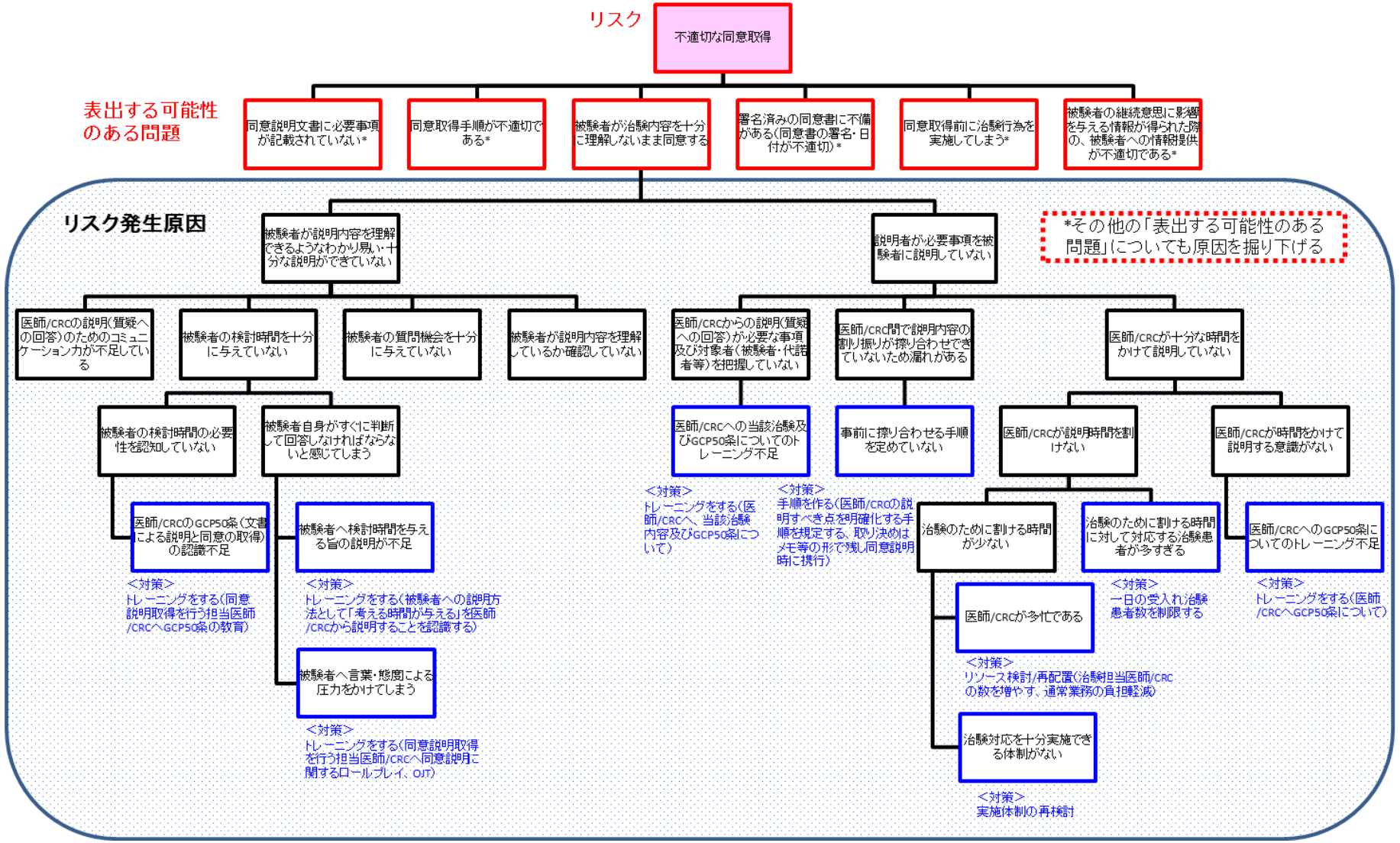

図 2.1-1 リスクシートの考え方を図式化

2.2 医療機関におけるリスクシートの作成方法

リスクや根本原因は医療機関、治験実施計画書によって異なるため、本タスクフォースで作成したリスクシートに記載した対策だけではなく、状況に応じた対策が必要である。そこで、添付のリスクシートを引用又は改変し、各医療機関におけるリスクシートの作成を提案する。基本的な作成方法は、前項で示した添付のリスクシート作成方法を参照されたいが、本項では各医療機関で作成する際の留意点を示す。

なお、治験実施計画書固有のリスクに対する対策については治験実施計画そのものに影響を及ぼす可能性があるので、治験依頼者との協議が必要となる場合がある。

(1) リスク（分類・表出する可能性のある問題）

リスクは「被験者保護や治験データの信頼性に影響を及ぼすリスク」だけでなく、「治験全体のスピードやコストに影響を及ぼすリスク」と考えられるものも抽出する。また、治験実施計画書、治験依頼者によらず発生するリスクについては、医療機関個々で常時検討を開始することができるため、リスクシートは治験受託状況に関わらず、作成を開始する。

(2) リスク発生原因

原因は 1 つではない場合が多いため、考えられる多くの原因を重複のないように抽出することが重要である。また、その「原因」が発生する「原因」について深掘りし、リスクを回避するための対策を講じるために必要な根本原因を特定する。原因分析は、他に根本原因がないと考えられるまで掘り下げることが重要である。

(3) リスクを回避するための対策

対策の実施対象、実施時期を明確に記載することが必要である。なお、根本原因に対して複数の対策が生じる場合には、根本原因の掘り下げが不十分な可能性もあるため、留意が必要である。

(4) リスクの優先度

リスクが発生した時の重大性、発生頻度を検討する明確な指標はなく、医療機関ごと、治験実施計画書ごとに協議していただきたい。なお、重大性が高い事項としては、例えば被験者の安全性に関する事項や試験実施を下支えする同意に関する倫理的な事項、また発生により臨床試験結果の信頼性を著しく損ねる事項（原資料の整備、盲検性の維持、重要なデータに関する測定等）が挙げられる。

2.3 医療機関におけるリスクシートの活用方法及び運用時の留意点

RBA に基づく品質管理を医療機関において実践するためには、リスクシートの作成が最終目的ではない。リスクシートを作成することにより、医療機関内におけるリスクを網羅的に把握し、原因分析等を行い、その中で重大性及び頻度が高いリスクに優先して対策を講じる。また、優先度の高いリスクについては手順書化のうえトレーニングをする一方で、優先度の低いリスクについてはフローを作成するに留める等、対応方法に強弱をつけた対策を講じることが必要である。なお、リスクシートで抽出した各リスクについては、抜本的対策を行うことが重要だが、組織体制の変更等で実施に時間がかかる場合には、医療機関の状況に応じて緊急度及び実現度が高いものを優先して実行する。また、1 つのリスクに対して複数ある対策の中から、プロセス構築に寄与するものを優先して実行するとリスク回避に効果的である。

次に、リスク評価及びその対策の妥当性は繰り返し再評価する必要がある。随時、問題の発生状況を確認し、当初のリスク評価と実施状況に乖離がないか、新たに発生頻度の高い若しくは影響の大きい問題が確認されていないかを評価し、問題と判断した場合は、その問題の原因を特定し、再度対策を設定し実行する。これを継続的に繰り返すことで、より問題の起きにくい手順を構築することが可能となる。

このように、問題点の把握や再評価等、PDCA サイクルを有効に回す上でリスクシートが重要なツールとなる。リスクシートを用いてリスクを特定した上でそれぞれのリスクに対する品質管理の PDCA サイクルを回すことにより、医療機関としてのリスクを把握した上で重要な課題に重点的に注力した品質管理が可能となる。

これまでに、製薬協臨床評価部会より“治験の効率的実施に向けた品質管理プロセスに関する提言〔医療機関における治験データの記録から症例報告書作成まで〕”（2012 年度発出）[10] において、医療機関における「原資料への記録から症例報告書作成までの品質管理プロセスの確立」に向けたツールも発行されているので、治験データに関するリスク対策を講じる際の参考としていただきたい。

2.4 リスクシートを用いたリスクの特定から対策検討までの具体事例

本項では、2.1 項の理解を深めるために、リスクシートの中のリスクの分類より「同意取得」を例に挙げ、リスクの特定からリスクを回避するための対策に至る品質管理プロセス構築方法を具体的に説明する。更に、医療機関における被験者保護や治験データの信頼性に影響を及ぼすリスクとして、「逸脱」「有害事象」「被験者選定」「CRF」「治験薬」「治験関連文書」の分類より提示されている表出する可能性のある問題、及び直結するリスク発生原因（リスク発生原因①）を列挙する。リスクシートとともに本文を確認いただき、医療機関においてリスクの特定から対策検討までの参考となれば幸いである。

同意取得に関するリスク

被験者保護に影響を与えるリスクの 1 つである「不適切な同意取得」というリスクについて検討する（図 2.4-1)。表出する可能性のある問題としては、「同意説明文書に必要事項が記載されていない」「被験者が治験内容を十分に理解しないまま同意する」「署名済みの同意書に不備がある」「同意取得手順が不適切である」「同意取得前に治験行為を実施してしまう」「被験者の継続意思に影響を与える情報が得られた際の、被験者への情報提供が不適切である」の 6 項目を考えた。

6 項目の中で、「同意取得手順が不適切である」のリスク発生原因を分析した場合、「同意能力を欠くものを対象とする試験において適切な代諾者からの同意がない」「立会人が必要な被験者の同意取得において、立会人がいない」「治験医師、治験協力者として指名・承認された者以外が同意説明をする」「IRB で承認済の最新の同意説明文書を使用していない」の 4 つの原因（リスク発生原因①）を考えた。

「治験医師、治験協力者として指名・承認された者以外が同意説明する」というリスク発生原因について、更に原因を深掘りすると、「治験協力者リストで指名・承認される前に業務を行う」「治験協力者リストで指名することを失念する」という 2 つの原因（リスク発生原因②）を特定した。

「治験協力者リストで指名・承認される前に業務を行う」というリスク発生原因について、更に原因を深掘りすると、「指名・承認されているものと思い込む」「指名・承認される前に業務を行うべきでないことを知らない」という 2 つの原因（リスク発生原因③）を特定した。

「指名・承認されているものと思い込む」というリスク発生原因について、更に原因を深掘りすると、「指名・承認された旨の連絡通知方法が規定されていない」という 1 つの原因（リスク発生原因④）を特定した。

本原因については、更なる深掘りができないことより、根本原因として考えられ、その対策としては「手順・ルールを文書化する。(治験協力者リストが指名・承認された旨の連絡通知方法を規定する)」を講ずることができる。

同様に、「同意取得」における全ての表出する可能性のある問題から、リスク発生原因の深掘りを行い、根本原因を特定し、その対策を事前に講ずることで、「同意取得」のリスクを軽減することが可能となる。

このように、リスクに対して原因を分析する際には、原因は重複なくかつ漏れなく挙げることができているか、その「原因」が発生する「原因」について深掘りし、リスクを回避するための対策を講じるために必要な、根本原因を特定できているかを確認する必要がある。また、その際、先入観に基づいて検討範囲を狭めていないかという確認も重要である。リスクの根本的な発生原因が特定できていないと、効果的な対策を講じることができないのである。

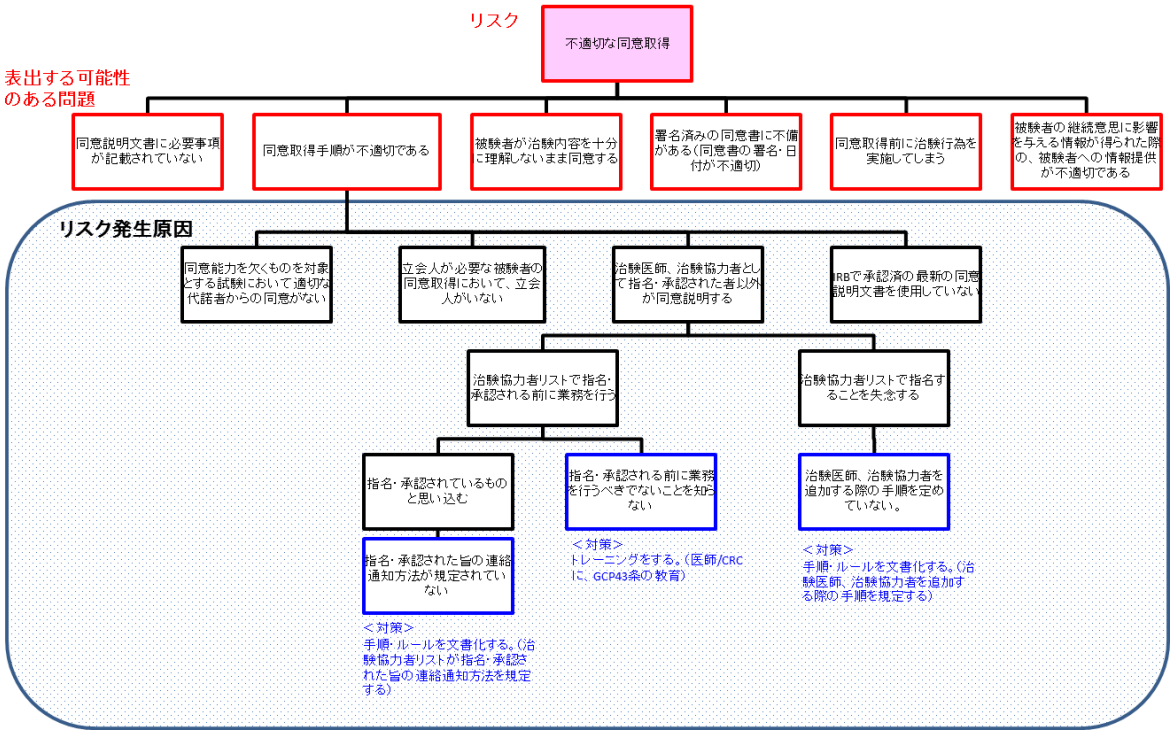

図 2.4-1 同意取得に関するリスクの例

以降に「逸脱」「有害事象」「被験者選定」「CRF」「治験薬」「治験関連文書」の分類より提示されている表出する可能性のある問題及び直結するリスク発生原因（リスク発生原因①）を列挙する。

逸脱に関するリスク

表出する可能性のある問題	リスク発生原因①
逸脱が発生する。	治験スタッフが治験実施計画書の規定を正しく理解していない。
	治験実施医療機関に必要な体制や設備・機材がない。
	他の診療科や他の医療機関が、被験者が治験に参加していることを知らない/治験実施計画書の規定を理解していない。（医療機関内、医療機関間の連携・情報伝達不足）
	被験者が来院規定や遵守事項を理解していない。（医師/CRC が十分に説明していない）
逸脱が再発する。	逸脱と認識していないために、同様な逸脱を繰り返す。
	発見が遅延するために、同様な逸脱を繰り返す。
	逸脱が発生したことを医療機関内で報告/共有していない。
	再発防止策を立てていない/十分でない。
	再発防止策が機能しているか評価していない。
逸脱が記録されていない。	逸脱について記録が必要な事項を認識していない。（何を記載するか認識がない/統一されていない）
	記録すべき原資料を特定していない。（誰がどこに記録するかの認識がない/統一されていない）
	逸脱を、速やかに記録しないため、記載漏れが生じる。（ALCOA の理解不足）

有害事象に関するリスク

表出する可能性のある問題	リスク発生原因①
有害事象が適切に評価されていない。	有害事象/副作用の評価に問題がある。 ［有害事象/副作用の定義を理解していない、評価基準（重篤性・因果関係等）を理解していない］
	有害事象として取り上げられていない。 （有害事象/副作用の定義を理解していない、見落としがある、十分に情報を被験者から聴取できていない等）
有害事象の評価が原資料に記録されていない。	有害事象の評価に関して、原資料への記載が必要な事項を認識していない。 （原資料に何を記載するか認識がない/統一されていない）
	記録すべき原資料が特定されていない。 （誰がどこに記録するかの認識がない/統一されていない）
	有害事象の評価結果を、速やかに原資料に記録しないため、記載漏れが生じる。 （ALCOA の理解不足）
有害事象発生時に被験者に対して、治験実施計画書で規定された処置・対応をしない。 （治験中止/減量/休薬基準に該当するが、行われていない等）	医師/CRC が治験実施計画書を理解していない。
	他科/他院を受診時、他科/他院の医師が被験者が治験に参加していることを知らない。
重篤な有害事象が適切に報告されない。	重篤な有害事象と判断しているが、治験依頼者に報告しない。 （報告が必要なことを認識していない、報告手順が決まっておらず抜け落ちる）
	重篤な有害事象と判断しているが、治験依頼者への報告が遅延する。 （直ちに報告が必要なことを認識していない、報告手順が決まっておらず抜け落ちる）
	重篤な有害事象の報告先（治験依頼者及び医療機関の長）に漏れがある。 （必要な報告先を認識していない）

被験者選定に関するリスク

表出する可能性のある問題	リスク発生原因①
選択/除外基準に合致しない被験者が登録される。	医師/CRC が治験実施計画書を理解していない。
	治験実施計画書を理解しているが、以下いずれかの理由により、適格性の確認が不十分である。 ・医療機関内のカルテ等からの情報の確認が不足している ・被験者から十分に情報を聴取していない ・他院から情報を十分に収集できていない

CRF に関するリスク

表出する可能性のある問題	リスク発生原因①
評価/検査結果を正確かつ完全に CRF に記載していない。	原資料の記録を正確に CRF に入力していない。 （入力内容を確認していない、原資料が明確／明瞭に記載されていない）
	原資料を適切に記録していない。 （記録が保存されていない、複数の原資料に異なった内容が記録されている、原資料への記載方法が明確にされていない）
決められた期限内の CRF へのデータ入力、又はクエリー対応ができない。 （CRF に記載されることで表出してくる問題の発見が遅くなる）	医師/CRC が CRF へのデータ入力/回答に十分な時間を確保していない。
	CRF 入力/クエリー回答方法を理解していない。
	入力に必要なデータがそろったこと/クエリーが発生したことに速やかに気づかない。
	原データの記録が遅い。

治験薬に関するリスク

表出する可能性のある問題	リスク発生原因①
治験薬の保管/在庫管理が適切に行われていない。	治験薬の温度/湿度管理を適切に実施していない。
	緊急時（震災、停電、不慮の事故等）に必要な対応が取れる体制がない。
	治験薬管理者（補助者含む）以外が治験薬にアクセスする。 （治験薬を施錠管理できない場所に保管している等）
	治験薬管理者（補助者含む）が治験薬に関わる資料（治験薬管理表等）を適切に記載していない。
	在庫管理を適切に行っていないことから、治験薬が不足する。
	医療機関内で治験薬を紛失する。
	被験者から治験薬を回収しない。
	治験薬の盲検性が保たれない。
治験実施計画書を遵守して治験薬が使用されない。	被験者が治験薬を服薬しない、紛失する、用法用量を遵守しない。 （被験者が服用方法/取り扱い方法を理解していない）
	適切でない治験薬を被験者に投与する。 （処方を間違える、調製/払い出しを間違える、有効期限切れの治験薬等）

治験関連文書に関するリスク

表出する可能性のある問題	リスク発生原因①
医療機関内にあるべき文書が存在しない。	必要な文書を作成していない。 （作成が必要との認識がない、文書ごとの作成者が定まっていない）
	文書を作成したが、必要な提出先（IRB 等）に提出していない。 （提出先を認識していない、提出/受領状況を管理していない）
	文書を紛失/保管期間内に破棄している。 （文書保管に関する手順が明確でない）
文書の内容に誤りがある。	記載すべき内容を理解していない。 （当該文書に求められる GCP、SOP の要件の理解不足、記載する様式自体が誤っている）
	作成した文書の内容が適切か確認していない。

2.5 手順・ルールの文書化・トレーニングの実施・リソースの管理の重要性

前項で示したように、網羅的にリスクを抽出し、原因を分析し、根本原因を特定した結果、多くの場合において手順・ルールの文書化、トレーニング不足が挙げられた。

定められた手順がないために個々の担当者が個人の知識や経験で業務を実施することによって発生する問題や、トレーニング不足のために発生してしまう問題というのは治験業務の中で多いと考えられる。よって、個人の知識や経験だけに頼らず、仕組み作りをして業務遂行するためには手順書を整備する、個人ではなく組織全体の知識として蓄積する、能力向上及び個々の事象に対する解決策のためのトレーニングを計画的に実施することが非常に重要である。

例えば、「不適切な同意取得」が想定されるリスクであるならば、何らかの理由（原因）があることで不適切な同意取得が行われるのであり、それが起きないような準備・体制・方法を採用することが対策である。具体的には、治験開始前に GCP 教育を徹底するとともに、治験実施中にも不備が確認された場合には再教育を実施する、チェックリストを使用して確認手順を標準化する、手順書に運用手順を明記し、リソース管理を実施する等が挙げられる。この体制作りは、原因や医療機関ごとの個々の事情等により異なる（図 2.5-1）。

あらかじめ想定したリスクの予防策を「手順」として定め手順書等（SOP、業務マニュアル等の手順を文書化した物）で文書化しておくこと、「トレーニングの実施」により周知を図り「知らないこと」により発生するリスクを軽減することは、リスクマネジメントを実行するうえで重要である。

更に、これらの実行に際しては、組織の代表者によるガバナンスの構築が必要であることは言うまでもないが、実際には業務責任者を配置する等、確実に実行できる体制を構築することが重要となる。

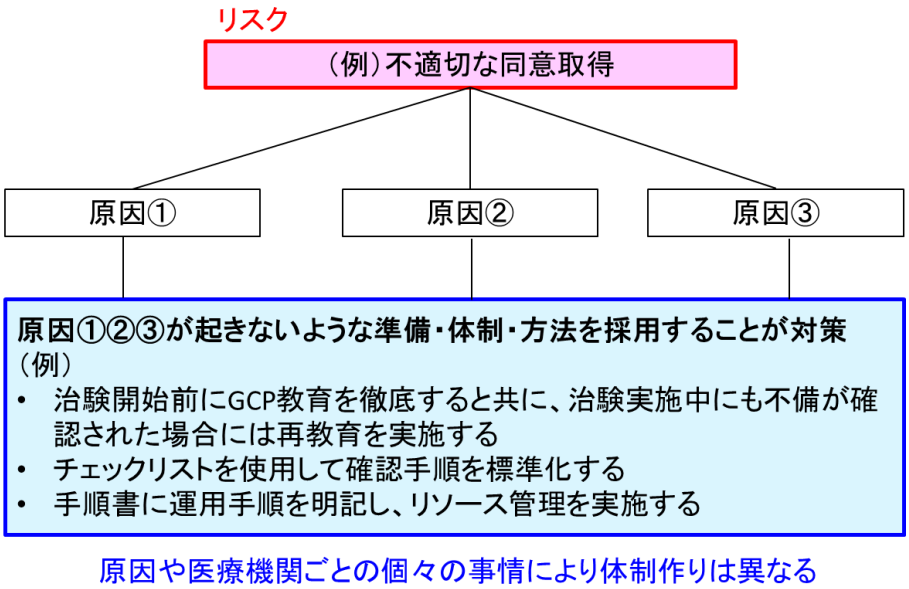

図 2.5-1 リスクに対する体制構築方法

＜手順・ルールの文書化＞

「手順」として文書化する目的としては、個々の担当者が個人の知識や経験で業務を実施することによって発生する問題を軽減させるものである。

手順・ルールの文書化のためには、(1) どの試験にも共通する手順は手順書等としてまとめる、(2) 試験ごとに異なる手順については、必要に応じて手順を文書により作成し、これを管理及び周知し、誰が行っても同様に実施できるようにする、(3) 手順書に沿って業務が実施されているか確認し、実施されていないのであれば、原因を分析し対策を講じる、(4) 手順書の変更が必要な場合の手順書の改訂方法と周知の方法を定める、等の実施が必要と考えられる。普段、当たり前のように行っている業務も、実施者・実施内容・実施時期が明確に手順書等に文書化され、その手順書等が簡単にアクセスできるようにしていない限り、新たなスタッフが参画したケースや、違うメンバーが同じ業務を行う場合に同様の手順で業務が遂行されず、以前の経験が活かされずに同じ間違いを生じるリスクに曝されることとなる。以下に、「手順がない場合」、「手順書はあるが、手順書に沿って業務が実施されていない場合」について、原因、対策について記載するので参考にされたい。

(1) 手順がない場合

第一段階の原因として以下の 2 点が考えられる。

原因 1)：手順作成の必要性が認識されていない

原因 2)：手順作成の必要性は認識しているが、作成していない

そもそも原因 1) の場合には、まず前述の「手順」として文書化する目的や整備方法についてのトレーニング等を用いて認識することが必要となる。一方で原因 2) の場合には、「手順書等を整備するための知識を有している人材が不足している」、「手順書等を整備するためのマン

パワー不足」の原因が考えられる。これらには、専門的知識を有する適切な経験者等からの意見を参考に手順書等の整備を実施する（適切な経験者等の選定にあたっては他の医療機関や治験依頼者に適宜相談する）、あるいは医療機関内のリソースで対応する場合、プロジェクトチームの発足及び、整備担当者を決め一時的に他の業務負荷を減らして対応するという対策を講じることができる。

(2) 手順書はあるが、手順書に沿って業務が実施されていない場合

第一段階の原因として以下の 3 点が考えられる。

原因 1）：手順が周知されていない

原因 2）：手順を守る意識がない/守れない

原因 3）：手順通りに実施されていないことに気付かない（手順通りに実施したと思い込む）

原因 1）の場合には、手順に関してトレーニングする（トレーニング担当者や業務責任者が、手順の確認をする機会を作る）という対策を講じることができる。

原因 2）の場合には、更に原因として以下の 2 点が考えられる。

原因 2）-A：必須でない手順・書類・確認が多い等、手順が複雑すぎて実態に即していない

原因 2）-B：手順通りに実施するために必要な時間がない

原因 2）-A の場合、更に原因分析をすると「手順作成者が実態を理解していない」、「作成された手順を業務担当者が事前に確認していない」、「現場の問題点がフィードバックされず、手順の見直しを行っていない」が考えられる。実態に即した手順を作成する方法としては、まず、手順作成者が手順作成前に実態の把握に努め、手順作成時に業務担当者が確認する手順とし、実際に手順に沿って業務を実施し何か問題があった場合には、問題点の情報を共有し、現場の業務に即して無駄を省いた効率的な手順へとする必要がある。

原因 2）-B の場合、医療機関にて業務担当者を増員するといったリソース検討/再配置が必要である。

原因 3）の場合、原因としては、「記憶に頼って業務を実施し、手順書等を確認するという認識がない」、「確認時に手順書等に簡単にアクセスできない」が考えられる。前者の場合、手順を確認してから作業を始めることを習慣づける、ダブルチェックの体制を作る、チェックリストを用いた自己チェック方法を策定する、後者の場合、PC のデスクトップに手順へのショートカットを置いておく、デスクの上に打ち出しを置いておくという対策を講じることができる。

＜トレーニングの実施＞

「トレーニングの実施」の目的としては、治験を実施する上で必要な最新の規制（GCP 等）や各種手順書等の必要な項目の周知を図り「知らないこと」により発生するリスクを軽減することであり、リスクマネジメントを実行するうえでトレーニングは欠かせないものである。しかしながら、網羅的にリスクを抽出し、原因を分析し、根本原因を特定した場合、トレーニング不足によると考えられるものがある。その原因としては、トレーニングの目的や必要性を対象者が理解していない、トレーナー・資料が不足している、トレーニング対象者と内容においてニーズが一致していない、トレーニングを実施する時間が不十分である等が考えられる。

よって、「スタートアップミーティング」等の各種打ち合わせでのトレーニング実施機会や、座学だけでは学ぶことが難しい「ロールプレイ」等を組み合わせた実践的なトレーニングの実施、時間に囚われずに受講可能な「WEB トレーニング」等の実施方法について検討し、効果的にトレーニングを実施することが重要である。そのためには、まずは、適切な対象者に適切な内容のトレーニングが実施されるように体系だったトレーニング計画を立てる必要がある。そして、トレーニングが計画通り適切に実施されているか、トレーニングログ等で確認する必要がある。更に、内容が理解されているかの確認を、理解を深めるために必要に応じて繰り返し実施し、理解が不十分であれば、その原因を分析し対策を講じることが重要である。理解が不十分の原因として、トレーナー・資料の不足が考えられる場合は、対策として必要に応じて外部に委託することも考えられる。また、トレーニング対象者と内容において、ニーズが一致していないのであれば、トレーニング計画の見直しが必要となる。トレーニングが不十分で問題が起きた場合は、再トレーニングの実施とトレーニング計画の見直しが必要となる。

これまでに、製薬協臨床評価部会より“医療機関向けトレーニング資料（2015 年 5 月）の公開”（2014 年度発出）[11] において、トレーニングに対する基本的な考え方や、医療機関内で使用できる体系的なトレーニング資料（雛型）も発行されているので、個々の医療機関にてトレーニング体制を見直す際に、そちらも参考にされたい。

＜リソースの管理＞

手順の整備・トレーニングの実施に加えて、リスクを軽減するための対応としてリソースについて考慮する必要がある。手順が整備され、トレーニングが実施されていたとしても、治験業務においてリソースが不足しているがために、十分な対応がとれず問題が発生することがある。リソースを適切に管理するためには、個々の医療機関にて受託試験数が適切であるかも含めて、医療機関としてのキャパシティがあるかを確認する必要がある。また、個々の担当者間の能力と担当業務内容/量を評価し、適切な業務配分を行う必要があり、これらに関する手順を定め、組織的・計画的に管理することが重要である。

これまでに、製薬協臨床評価部会より“医療機関におけるマネジメント業務の検討”（2014 年度発出）[4] が発行されているので、リソース管理手法及び予測・管理計画の参考にされたい。

3 Risk Based Approach to Monitoring（RBM）の紹介

治験依頼者は個々の治験のデータ/プロセスのリスク（重大性と発生頻度）を検討し、リスクの高いデータ/プロセスを優先的に確認及び対応・対策を講じる、RBM の手法を取り入れつつある。1、2 章では医療機関が自立した品質管理体制を構築する方法を述べてきた。本章では医療機関が品質管理を円滑に進めることを前提に、治験依頼者が導入を進める RBM を理解することで、治験依頼者のみならず医療機関もメリットを享受し、双方にとってより良い治験環境の構築に繋がる可能性があることを述べたい。

3.1 治験依頼者が取り組む手法「RBM」

治験依頼者は、ガイドライン発出等による規制当局の推奨も受けて、従来のモニタリング手法による品質管理の考え方を見直し、新たなモニタリング手法である RBM を取り入れようとしている。これまでのモニタリングから大きく変化する点は、従来の 100%SDV に代表される成果物を確認して問題を発見し修正するという「出口管理」の手法から、問題の発生を予測し予防するために、品質管理のプロセスそのものに照準を当てた「プロセス管理」が主体になるということである（図 3.1-1）。すなわち、治験準備段階から事前にリスクを特定して予防策を講じるとともに、そのリスクに応じて Centralized monitoring を中心に On-site monitoring、Off-site monitoring を治験ごとのニーズにより組み合わせたモニタリング計画を立てて実行していくこととなる（図 3.1-2）。

なお、FDA のガイドラインでは、Centralized monitoring を Off-site monitoring の一種として分類しているが、ここでは Centralized monitoring と Off-site monitoring を分けた形で記載する。

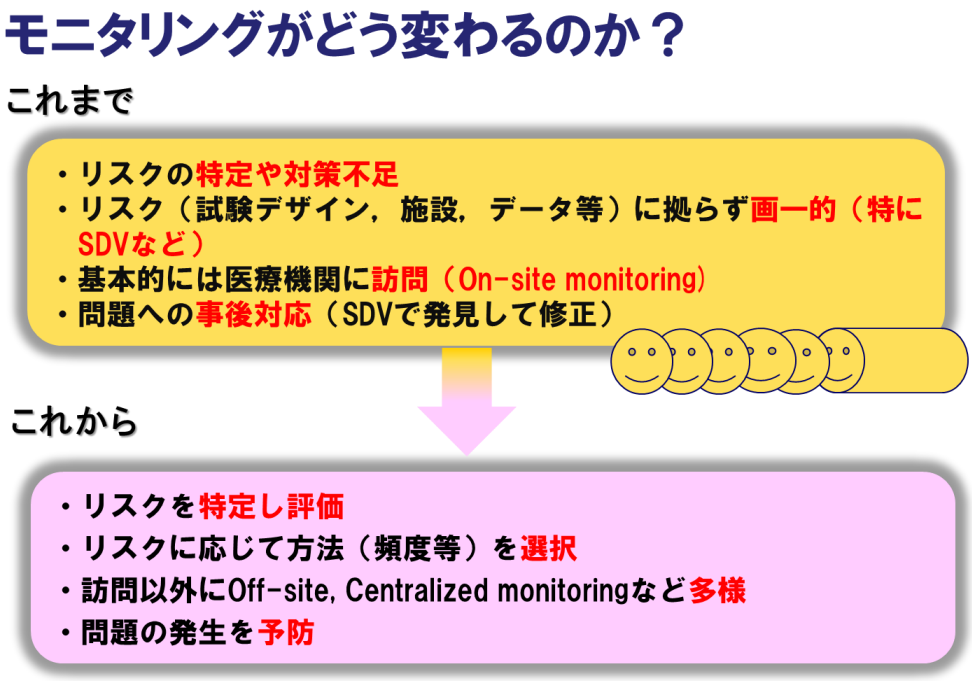

図 3.1-1 RBM 導入によるモニタリングの変化

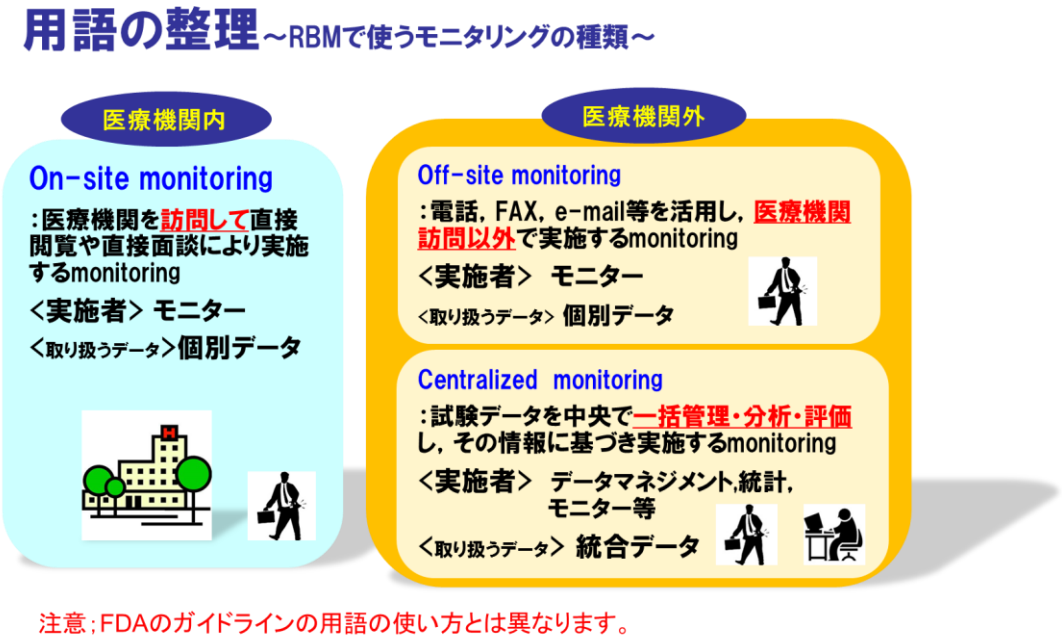

図 3.1-2 用語の整理（RBM で使うモニタリングの種類）

ここで、前述の Centralized monitoring については、RBM では重要なモニタリング手法となるため、更に説明を加える。Centralized monitoring では Electronic Date Capture システム（以下、EDC）、Interactive voice response system/Interactive web response system（以下、IVRS/IWRS）、中央検査データ、登録センター情報等をタイムリーに中央で確認（治験依頼者のレビュー担当者等が試験全体を俯瞰的に確認）し、試験全体のデータを横断的に確認することで、国や医療機関ごとに、データの外れ値やエラーの偏り（傾向）等がないかを検出する。また、治験実施計画書からの逸脱、データの異常値、データ収集における高頻度のエラー、報告遅延等を定期的に確認し、リスクが潜在する医療機関の抽出、リスクのある治験手順の早期発見等に活用する。このような医療機関を抽出した場合には、On-site monitoring の頻度を増やし予防措置や是正措置の依頼を行い、リスクのある治験手順等を発見した場合にはその手順の改善依頼を行う。一方、リスクが低いと評価された場合には、モニターによる医療機関での原資料の直接閲覧や直接面談による情報収集等、実地で確認する必要のある On-site monitoring の頻度を最小限に抑えることもできる。

つまり、Centralized monitoring は、起こってしまった問題点だけでなく問題点に発展する前のリスクを早期に発見するための手段であるともいえる。

次に、治験依頼者が RBM を実施するにあたり重要な対応や体制の構築（RBM でない場合においても必要な事項を含む）を以下に示す。

- 治験実施計画書、CRF、CRF 記入マニュアル、その他手順書等を問題が発生しにくいように作り込む。
- 重要なデータやプロセス等のモニタリングで注力すべき点を治験ごとに特定し、リスクに応じたモニタリングプランを作成する。
- 必要に応じ、Off-site monitoring や Centralized monitoring を実施する組織、体制を整える。
- 医療機関の状況の評価をより容易にするために、様々なデータを一元的に分析することでリスクを可視化する。
- 常に様々な視点から試験の状況を確認し、逸脱等の原因となったリスクを特定のうえ、予防措置や是正措置を講じていく。

RBM 導入試験を例とした Centralized monitoring、On-site monitoring、Off-site monitoring の使い分けについての概念図を図 3.1-3 に示す。

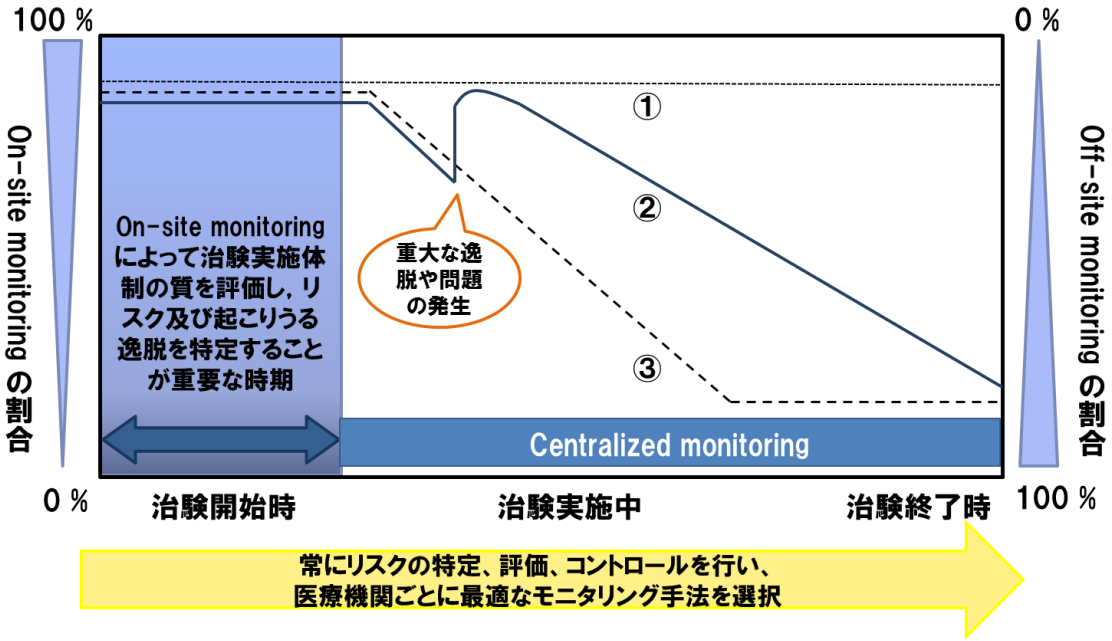

図 3.1-3 On-site monitoring と Off-site monitoring の頻度における概念図

＊製薬協臨床評価部会より発出した“モニタリングの効率化に関する提言”（2012 年度）[8)]
にて示した図を一部改変（Centralized monitoring と Off-site monitoring を分けた）

まず、治験開始時のモニタリングとして、医療機関での治験実施体制を確認のうえ医療機関ごとのリスク評価を実施し、必要に応じて医療機関と治験依頼者の間で試験ごとに予想されるリスクの予防措置について協議を行う（質の作り込み）。

治験開始後は、従来のモニタリング手法による試験と RBM 導入試験で変化が生じる。従来のモニタリングは、治験期間を通じて On-site monitoring にて、頻回に医療機関の状況を実地で確認するという観点から、線①で示すことができる。一方、RBM 導入試験で医療機関のリスクが低いと評価された場合は、Centralized monitoring および Off-site monitoring による結果のいずれも適切であれば、On-site monitoring の頻度を下げたモニタリング方法となるため線③で示すことができる。しかし、重大な逸脱や問題の発生が確認された場合には、線②のように再度 On-site monitoring の頻度を上げ、重点的な確認、再度のトレーニング等が必要になると考えられる。なお、医療機関のリスクが継続的に高い場合には、On-site monitoring と Off-site monitoring の頻度は線①に近いものとなる。このように、治験の品質（被験者保護と臨床試験データの質）を確保するために、RBM 導入試験では医療機関ごとのリスクに応じたモニタリング手法が採られるようになる。

しかしながら、RBM が効果的に機能するためには治験依頼者だけがモニタリングの手法を変えれば良いというわけではない。臨床試験が実際に行われ、データの発生源でもある医療機関における試験の品質管理が基礎として重要になる。医療機関の果たすべき役割（治験実施プロセスの構築や、問題発生防止策等）と治験依頼者の果たすべき役割（問題を発生させない状況の作り込み）の両方が満たされれば RBM の導入はより効果的となり、より良い治験環境を構築、治験の質を確保することができる。

3.2 RBM 導入による医療機関側の効果と、RBM 導入時の留意点

3.1 項で述べたとおり、RBM 導入試験では IT システムが医療機関のリスク評価に活用されることにより、治験依頼者へ集積される EDC、IVRS/IWRS、中央検査データ、登録センター情報等を統合し、治験薬単位や試験全体、国別、医療機関別、症例別での傾向や問題点を試験開始時点から試験期間全体を通して分析・評価可能な体制が構築される。そうすることで早期にリスクや問題が特定され、問題解決、是正措置といった改善活動を試験の早期段階から行うことが可能になる。つまり医療機関、治験依頼者双方においての円滑で適切な試験実施及び質の向上といった利益をもたらす可能性がある。

＜RBM 導入による医療機関側の効果＞

RBM 導入試験が円滑に実施された医療機関における主な効果は、以下の 4 点が考えられる。

（1）被験者の安全性確保

- 速やかに報告、評価されている重篤な有害事象だけでなく、試験全体での有害事象の発生傾向（発生増加や極端に発生がない、特定の医療機関での異常発生又は未報告等）が試験期間を通じて定期的に評価、分析され、フィードバックを受けることにより、これまで以上に被験者の安全性の確保に繋がる。

（2）問題が早期に特定されるため、試験への影響の最小化が可能になる。

- 入力データの総合的な評価、分析の機会（Centralized monitoring でのレビュー）が増加することで、早期に問題が特定され、特定された問題に対する必要な予防あるいは是正措置が実施される結果、速やかな再発の減少が期待され、試験への影響の最小化が可能になる。
- 定期的かつ速やかなデータの分析により、クエリー回答の迅速化や問い合わせ量の低減が図られる。

（3）医療機関での治験の質の向上に繋がる。

- 治験依頼者の医療機関横断的な確認結果のフィードバックを受けることにより、医療機関自らでは気付きにくい改善点を知ることができる可能性がある。

（4）医療機関での効率化につながる。

- 治験依頼者のモニターによる On-site monitoring に対応する時間が減ることにより、医療機関のリソースが有効に活用できる。

＜RBM 導入試験を実施する際の医療機関での留意点＞

医療機関の責務は RBM 導入試験でもこれまでと基本的に変わりはなく、医療機関の責務を果たすために自立した品質管理体制を整えることが大切である。ただし、RBM 導入試験においては、この要求を満たす医療機関が高い評価を得て、選別されることが考えられる。

そこで、RBM 導入試験を実施する際には、治験依頼者と医療機関の間で RBM の基本概念やプロセスを共に理解し、試験を関係者全員で円滑に進めていく体制が重要である。具体的に理解、留意すべき事項として以下の点が挙げられる。なお、これらの事項は従前より医療機関に求められる要件ではあるが、RBM 導入試験ではより高いレベルで求められることになる。

- 医療機関自らの治験関連の品質管理が前提にあり、不可欠である。
- 品質管理が適切に行われるためには、医療機関内の各関係者間、各部門間の連携や意識の統一が重要である。
- 治験開始前に医療機関と治験依頼者の両者が本来実施するべき役割分担を明確にしておくことや、原資料の特定、原資料の作成プロセスにおける ALCOA の原則の徹底、治験依頼者へ報告する必要のある内容等を事前に協議し（見直しが必要な場合にはその都度速やかに）、文書化しておくことが混乱を招かないための鍵となる。
- タイムリーかつ正確な EDC へのデータ入力が、Off-site monitoring や Centralized monitoring の効果に影響する。
- 問題が発生する場合には、医療機関で原因を特定し優先的に解決するための措置を講じることが重要である。
- Centralized monitoring や Off-site monitoring では確認が困難な点、つまり直接閲覧や直接面談でのみ情報収集出来る点（連絡文書などの保管状況確認等を含む）については、より一層医療機関の品質管理が重要となる。
- 治験依頼者からのモニタリング結果のフィードバック（医療機関における問題点、懸念の共有）を受け、根本原因を特定し、解決していくことで医療機関内における質の作り込みに生かすことができる。

なお、RBM の導入当初は、一時的に RBM の基本概念やプロセスの理解についての誤解や、モニタリング手法が変わることによる混乱が想定される。例えば、Centralized monitoring や Off-site monitoring の実施に伴い担当モニターの面談でのコミュニケーションが減少することで、お互いの認識に齟齬が生じる可能性や、面談に代わるコミュニケーションの質が低いことにより効率が低下する可能性が考えられる（人間関係の悪化、頻繁なメール、電話等）。これらコミュニケーションに基づく問題を克服するためには、治験依頼者側のモニター教育、指導等はもとより、医療機関関係者においても積極的に不明点等を再確認し、改善に向けて依頼者側へ提案（面談以外のコミュニケーション方法を受け入れる等）をする等の対策を検討することが重要である。

最後に、RBM 導入試験では治験依頼者と医療機関との間で治験開始から終了まで一貫した視点でのリスク評価を行い、問題の特定及び改善活動に繰り返し取り組んでいくことで、結果として試験の品質の向上が期待できる。

業務の標準化をはじめとする適切な治験実施体制を構築し、PDCA サイクルにより構築した体制を見直すことで、更に医療機関としての品質管理体制が向上する。その結果、各治験スタッフのレベルの向上や、予防可能なトラブル対応の減少による業務負荷の軽減・人員の有効活用といった側面にも繋がると考えられる。

おわりに

近年、プロセス管理に基づく治験の品質管理手法が推奨され、医療機関自らが適切な治験の品質管理を行う重要性は、益々高まっている。治験を実施する医療機関は、被験者の安全性と最終的な治験データの質の両方に大きく関わっており、医療機関で行う治験実施手順の遵守やデータの正確性の確保のための品質管理は、治験全体の質を担保するうえでの鍵となる。

製薬協臨床評価部会 2014 年度タスクフォース 1 では、医療機関での治験業務に関する品質管理の参考となるべく、医療機関で起こり得るリスクとその発生原因、対応策等について治験依頼者の観点で検討し、本書をまとめた。

医療機関内における品質管理体制の構築の第一歩として、広く認知されている PDCA サイクルの導入から開始いただきたい。その際には、医療機関の状況に応じて、限られた治験や業務・手順に適用することから開始し、対象範囲を段階的に拡大してもよいかもしれない。更に、治験開始前にリスクの特定と評価を行い、品質確保のためのプロセスを作り込む、という RBA の手法で医療機関内において問題が発生しにくい仕組み、体制を構築することを提案したい。本書は、医療機関が RBA による品質管理の取り組みを始める、あるいは更なる向上を目指す際のヒントとなるべく、リスク評価の具体事例をリスクシートとして提案した。なお、各リスクについては、抜本的対策を行うことが重要ではあるが、そのために着手時期が徒に遅れることは好ましくない。医療機関の状況に応じて、緊急度及び実現度が高いものや、複数ある対策の中から、プロセス構築に寄与するものを優先するなど可能なことから着手していただきたい。医療機関では医療事故に対するヒヤリハット対策で優れた実績やノウハウを既に持っているはずである。その経験とも融合させ、医療機関ごとの実情に応じた品質管理体制を作り上げていただきたい。

国内外のガイダンス等の発出を機に、治験依頼者側は RBA をモニタリングに導入することを始めているが、試験内容の多様性や医療機関で利用可能なリソースを考えれば、医療機関自らが行う医師主導試験や臨床研究こそ RBA に基づく品質管理が有用であると考える。治験で構築した品質管理体制は、医療機関にとって企業主導治験のみならず、医師主導試験や臨床研究でも応用できるはずである。

品質管理体制が整備された医療機関が増加することで、日本として医薬品開発の国際競争力を持つことになり、日本での国際共同治験が増加するとともに、日本からの evidence 構築を通じて世界に貢献できることとなる。このような観点では、近い将来日本においても、品質管理体制が整備されていると評価された医療機関に治験が集中するようなことが起こり得るかもしれない。

企業主導治験において、RBM という治験依頼者のモニタリング手法導入をきっかけに、医療機関においても RBA の理解と実行に向けた行動が推進され、企業主導治験のみならず、医師主導試験や臨床研究の環境をより充実させることができると考える。本書がその一助になれば、タスクフォースメンバー一同にとって望外の喜びである。

参考文献

1） 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
平成 25 年 7 月 1 日　事務連絡　厚生労働省医薬食品局審査管理課
http://www.jmacct.med.or.jp/plan/files/gcp130704_2.pdf

2） Reflection paper on risk based quality management in clinical trials
2013 年 11 月 18 日　欧州医薬品庁
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf

3） Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring
2013 年 8 月　米国食品医薬品局
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM269919.pdf

4） 医療機関におけるマネジメント業務の検討
2014 年 4 月　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
http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/management.html

5） ISO9000 ファミリー規格
国際標準化機構

6） 平成 26 年度 GCP 研修会資料「治験を実施する医療機関における留意点」
独立行政法人医薬品医療機器総合機構・公益財団法人　日本薬剤師研修センター
http://www.pmda.go.jp/files/000161665.pdf

7） 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 厚生労働省医薬品食品局審査管理課長
https://www.pmda.go.jp/files/000155974.pdf

8） モニタリングの効率化に関する提言〔治験手続きの電子化、リモート SDV、Risk based monitoring〕
2013 年 4 月　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 6
http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/monitoring_02.html

9） リスクマネージメントマニュアル作成指針
平成 12 年 8 月 22 日　リスクマネージメントスタンダードマニュアル作成委員会
http://www1.mhlw.go.jp/topics/sisin/tp1102-1_12.html

10）治験の効率的実施に向けた品質管理プロセスに関する提言〔医療機関における治験データの記録から症例報告書作成まで〕
2012 年 4 月　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 1
http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/chiken_process.html

11）医療機関向けトレーニング資料（2015 年 5 月）の公開
2015 年 5 月　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 4
http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/training.html

臨床評価部会　タスクフォース 1

（2014 年度）　医療機関主導の品質管理体制構築に向けて
～Risk based approach の導入の提案～

資料作成者

アステラス製薬株式会社	河野　博道	(リーダー)
武田薬品工業株式会社	中村　由希	(サブリーダー)
大塚製薬株式会社	北山　裕梨	(サブリーダー)
旭化成ファーマ株式会社	大塚　哲史	(サブリーダー)
MSD 株式会社	米山　崇子	
キッセイ薬品工業株式会社	高橋　秀臣	
グラクソ・スミスクライン株式会社	加瀬　悟史	
興和株式会社	橋本　和治	
塩野義製薬株式会社	香川　由美	
生化学工業株式会社	辻　佑直	
第一三共株式会社	武政　智恵	
大正製薬株式会社	生田　朋久	
大日本住友製薬株式会社	坂口　玲子	
田辺三菱製薬株式会社	徳永　大林鹿	
帝人ファーマ株式会社	田﨑　大祐	
ブリストル・マイヤーズ株式会社	櫟本　由美	～2014 年 12 月
Meiji Seika ファルマ株式会社	藤田　俊樹	
株式会社ヤクルト本社	鈴木　健太	
ヤンセンファーマ株式会社	大井　広一	

監修

部 会 長	中島　唯善	武田薬品工業株式会社
監　　事	藤井　あゆみ	興和株式会社
担当		
政策委員	青木　寛	帝国製薬
推進委員	白井　利明	第一三共株式会社

以上の資料作成に当たり、医薬品評価委員会 稲垣委員長並びに本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。