

令和 5 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

目 次

1. 本資料の目的と作成・改定の経緯	2
2. 略語・用語	3
3. リスク事例集の策定に際しイメージした臨床研究レベル	9
4. 本文書の考慮事項（利用上の注意）	10
1) 利用方法	10
2) 推奨事項	10
3) 利用上の注意	10
4) リスク事例の蓄積・メンテナンス	11
5) 本文書のリスク分類	11
6) 実施体制・実施システムのリスク	13
5. リスク評価について	14
6. リスク評価事例（治験レベル）	15
7. リスク評価事例（特定臨床研究／指針下臨床研究レベル）	29
8. 参考	37

1. 本資料の目的と作成・改定の経緯

令和3年度（2021年）本事業WG2成果物として公開したリスク評価表見本（本文書）は、TransCelerate RACT、旧・日本医師会治験推進センター（JMACCT）リスク評価表（現在、日本臨床試験学会から治験・臨床研究のお助けツールとして公開）を参考に、国内のアカデミアで利用しやすいリスク評価表見本として作成しました。その後、2年間の経過の中で、WG1の協力による利用状況調査の結果、臨床試験のQMS（品質管理システム）におけるRBAの実装に際して、臨床研究中核病院の各拠点では、本文書はリスク事例集として利用されることが多いことが分かりました。具体的には、リスクの特定・評価あるいはその前段階で、どのようなリスクを洗い出すかを考えるリファレンスとしての利用です。また、特定されたリスクは、WG1のリスク管理表（令和4（2022）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」）あるいは各拠点で作成したリスク管理表を用いて、評価と管理が行われているため、リスク管理表と本文書の位置づけ、使い方を明確にして欲しいという要望も寄せられました。

これらを踏まえ、令和5年度（2023年）のWG2の活動として、本文書の実際の利用実態に合わせて、『臨床研究リスク事例集』と名称を変更し、WG1、WG3のこれまでの成果物とも整合を図りながら見直しを行いました。主な変更点は、「治験レベル」と「特定臨床研究レベル（臨床研究法下での臨床研究）」、「指針化臨床研究レベル（生命・医学系指針下での介入研究など）」のリスク事例について、臨床研究固有のリスクと実施体制・実施システムのリスクに大別し整理したこと、リスクの分類をWG1のリスク管理表の分類にできるだけ合わせて並べ替えたことなどです。なお、実施体制・実施システムのリスク事例は本文書とは別にまとめました。

まだまだ用語やリスク分類の統一については、十分でないところもあり、一部は対比表で読み替えて頂かなくてはならない部分もあります。また、臨床研究のQMSへのRBA実装に大きく関与するICH E6 GCPも、GCPリノベーションの流れの中で大幅な改定が検討されています。さらに、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や臨床研究の対象となる医療のモダリティーチェンジにより、臨床研究の品質に係るリスクも常に変化していくことが予想されます。このような状況であるため、本文書は随時更新文書（Living Document）であり、利用されるユーザーご自身の手で、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。

改めて本文書を、今後もご活用頂けましたら幸いです。

なお、TransCelerate RACT、JMACCTリスク評価表の一部を参考とさせて頂きましたが、国内アカデミアでの利用を想定し、本WG独自の観点での検討を加えたため、TransCelerate RACT、JMACCTリスク評価表とは異なる内容となっています。このリスク事例集についてのご質問は本WGへお願いします。TransCelerate、臨床試験学会へのお問い合わせはご遠慮ください。

2024年2月

令和5年医療技術実用化総合促進事業

Risk-based approach 実装のための取組みWG2

Email: rba-wg2-jim@ml.chiba-u.jp

2. 略語・用語

略語	日本語名	意味
	英語名	
AE	有害事象	被験者に生じたあらゆる好ましくない/意図しない医療上の出来事(臨床検査値の異常を含む)。必ずしも当該医薬品との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。
	Adverse Event	
AESI	特に注目すべき有害事象	WHOとユネスコにより設立された国際医学団体協議会(CIOMS)により、定められている用語。開発品の安全性上の特徴を明らかにするために、同種同効薬や類薬の安全性プロファイル、および構造活性相関や安全性薬理の情報などから想定した有害事象のこと。
	Adverse Events of Special Interest	
ALCOA	ALCOA 原則	データの完全性(データインテグリティ)を証明するために満たさなければならない原資料に求められる要件(FDA) Attributable: 帰属/責任の所在が明確である、Legible: 判読/理解できる、Contemporaneous: 同時である、Original: 原本である、Accurate: 正確である
	ALCOA Principle	
ARO	アカデミック臨床研究機関	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。
	Academic Research Organization	
CAP	米国病理学会	病理医/検査医、臨床検査技師で構成される世界で最も規模が大きい学会の一つ。活動の一つに技能試験(PT: Proficiency Testing)プログラムの提供があり、日本国内では一般的に「CAP サーベイ」として名が通っている。主に国際的な外部精度管理評価として用いられる。
	The College of American Pathologists	
CBER	生物製品評価研究センター	生物製品(ワクチン、血液、血液製剤、細胞・遺伝子治療薬、移植関連製品、再生医療製品、感染防御委医療機器など)の承認審査、製版後安全対策、医薬品情報及び広告の監視、品質等確保、バイオテロ対策。
	Center for Biologics Evaluation and Research	
CDER	医薬品評価研究センター	医薬品の承認審査、製版後安全対策、医薬品情報及び広告の監視、品質等確保。
	Center for Drug Evaluation and Research	
CDRH	医療機器・放射線保健センター	医療機器、放射線機器などの承認審査、製版後安全対策、対象機器に関する基準策定、規制。
	Center for Devices and Radiological Health	
CIOMS	国際医学団体協議会	世界保健機構(WHO)と国際連合教育科学文化機関(UNESCO)が1949年に共同で設立した、医学生物学に関する学会の代表者から構成されるスイスのジュネーブに本部を置く非政府組織の国際学術団体。医学生物学分野において国際的に広く受け入れられる基本的な声明を提案することを目的とする。
	Council for International Organizations of Medical Sciences	
COI	利益相反	科学的客觀性の確保や研究対象者の利益を保護するという研究者や研究機関の責任に、不当な影響を与え、重大なリスクを生じうるような利害の対立状況。
	conflict of interest	

略語	日本語名	意味
	英語名	
CRC	研究コーディネーター	研究対象者と研究責任医師/責任者、さらに研究依頼者との連絡役となり、研究を実施する研究責任医師/責任者の指示の下、医学的判断、医療行為を伴わない研究業務の支援や、研究に関わる事務的業務、業務を行う院内スタッフ間の調整等、研究業務全般をサポートする者。
	Clinical Research Coordinator	
CRF	症例報告書	各被験者に関して、プロトコルに規定された収集情報（項目）を記録するためのフォーム（様式）。臨床試験の依頼者（Sponsor、医師主導治験の治験責任者を含む）に報告するすべての情報（項目）を記録する様式。オンラインで利用される、電子化された症例報告書は「eCRF」という。
	Case Report Form	
CRO	開発業務受託機関	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。
	Contract Research Organization	
CSM	統計的中央モニタリング	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。
	Centralized Statistical Monitoring	
CSV	コンピュータ化システムバリデーション	医薬品製造設備のコンピュータ、マイコン等を内蔵した分析装置、運用する組織、工程、手順について、 CSV ガイドライン（医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン）の適用が求められる。
	Computerized System Validation	
CTMS	臨床試験管理システム	治験（臨床研究）における、試験の管理に使用されるソフトウェアシステムの総称。
	Clinical Trial Management System	
DMC	データモニタリング委員会	進行中の臨床試験の中で蓄積されるデータを定期的にレビューし、その結果に基づいて試験継続の適切性や計画変更の必要性を治験依頼者（医師主導治験の場合の治験責任医師を含む）に勧告するために設置される専門家委員会
	Data Monitoring Committee	
EC	倫理審査委員会	ヘルシンキ宣言に基づき医学研究/臨床研究が国際法及び実施国の国内法に則り倫理的な方法で実際されることを保証することに責任を負う機関。米国は IRB、REB (Research Ethical Board)、欧州では EC、REC (Research EC)、IEC (Independent EC) などの異なる呼称で呼ばれることがあるが、基本的に研究者/依頼者（Sponsor）から独立して、治験を含む臨床試験、臨床研究の倫理的審査を行う組織である。日本では、IRB は主として医薬品や医療機器の承認に関する治験についての審査を行い、倫理審査委員会はそれ以外の臨床試験、臨床研究および疫学研究の審査を行うなど研究倫理審査委員会として別機関として構成される場合が多い。
	Ethics Committee	

略語	日本語名	意味
	英語名	
eCRF	電子症例報告書	電子化された症例報告書。
	Electronic Case Report Form	
EDC	電子的臨床試験情報収集	インターネット上で電子的に臨床研究のデータを収集し、管理するシステム。医療機関側のスタッフが直接パソコン等の端末に入力した臨床データを、モニターやデータマネジャーがリアルタイムで監視・チェックし、それぞれ操作の履歴を残すこと（監査証跡）、データ入力の遅延や不整合の早期検出を行うことが可能となる。
	Electronic Data Capture	
ePRO	電子的患者報告アウトカム	専用の機器やスマートフォン等を使用し、電子的に収集される PRO。
	Electronic Patient Reported Outcome	
eTMF	電子治験関連文書	電磁的記録で構成される TMF。
	Electronic Trial Master File	
FDA	アメリカ食品医薬品局	日本の厚生労働省に似た役割を持つ。FDAは、消費者が通常の生活を行う際に接する機会がある様々な製品（食品、医薬品、動物薬、化粧品、医療機器、玩具など）の安全性・有効性を確保するための政府機関である。FDAの中で新薬の承認審査を主に担当する組織は CDER (Center for Drug Evaluation and Research) と呼ばれており、アメリカで医薬品を販売するためには、この CDER (FDA) の承認を取得する必要がある。
	Food and Drug Administration	
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準	ICH が定めた臨床試験を実施するための基準であり、日本では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。
	Good Clinical Practice	
HA	保健衛生規制当局	特定の地域の病院、医療サービスを管理する組織。通常、臨床試験においては、臨床試験を行う国の保健当局を指す。
	Health Authority	
ICH	医薬品規制調和国際会議	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。
	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	
IP	臨床研究用薬（治験薬）	臨床研究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。既承認医薬品であっても、承認されていない（製剤組成又は包装）方法で使用する場合、あるいは承認されていない適応症に用いる場合或いは承認された用途についてさらに情報を収集する目的で用いる場合には、既承認医薬品も臨床研究用薬に含まれる。
	Investigational Product	

略語	日本語名	意味
	英語名	
IRB	治験審査委員会（臨床試験審査委員会）	国内の法令通知では、治験審査委員会（IRB）とされる。治験/臨床試験を行うことの適否やその他の。治験/臨床試験に関する調査を実施する第三者的な機関を指す。治験/臨床試験依頼者や治験/臨床試験責任医師等とは独立したメンバーで構成される。
	Institutional Review Board	
ISO	国際標準化機構	スイスのジュネーブに本部を置く非政府機関であり、主な活動は国際的に通用する規格を制定すること。
	International Organization for Standardization	
IVRS	音声自動対応システム	電話での自動応答による、治験における“無作為化割付”や“治験薬供給”に関する業務全般を管理する為のシステム。
	Interactive Voice Response System	
IWRS	ウェブ自動対応システム	Web 画面での操作による、治験における“無作為化割付”や“治験薬供給”に関する業務全般を管理する為のシステム。
	Interactive Web Response System	
KPI	重要パフォーマンス指標	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
	Key Performance Indicator	
KRI	重要リスク指標	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。
	Key Risk Indicator	
MST	第三者的専門チーム	臨床試験実施施設あるいはプロジェクトで設置される安全性評価の第三者的専門チーム。
	Medical Surveillance Team	
OMPT	医療品たばこ部門	FDA の 4 部局の一つ。CBER,CDER,CDRH、CTP（たばこセンター）、OSMP（特別医療プログラム部）からなる。
	Office of Medical Product and Tobacco	
OSMP	特別医療プログラム部	オーファン製品、小児用製品、組合せ製品などに関する規制、調整のほか、GCP や諮問委員会に関する全体調整を行う部署。
	Office of Special Medical Programs	
PGx	ファーマコゲノミクス	ヒトゲノムのバリエーションが人の薬物応答にどのように影響するかを研究するもの。
	Pharmacogenomics	

略語	日本語名	意味
	英語名	
PMC	市販後コミットメント調査	承認時に FDA と製薬企業が書面で合意した調査。承認品目について承認審査過程で特定された不足情報を補うことを目的とする。PMC の実施に法的な拘束力はない。
	Post Marketing Commitments	
PMR	市販後義務調査	2007 年の FDA 再生法成立の基づき、市販後に企業に対して必要があれば安全性の課題検討を義務付ける。 以下の 4 つの条件下において、PMR を義務付けることができる。 -早期承認 (Accelerated Approval) を認めた場合 -子供の服用に関する情報が承認時に十分でない場合 -動物実験のみで承認された場合 -危険性 (risk) を評価する必要がある場合
	Post Marketing Requirement	
PRO	患者報告アウトカム	臨床アウトカムの一つであり、症状や QOL に関して、患者が自分自身で判定し、その結果に医師を始め他の者が一切介在しないという評価方法である。例えば、症状日誌や SF-36、VAS 等の患者が自ら報告する症状程度 (outcome)。
	Patient Reported Outcome	
QbD	(設計による品質)	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。
	Quality by Design	
QMS	品質管理システム	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し、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。GCP (IC GCP (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。
	Quality management systems	
QRM	品質リスク管理	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。
	Quality Risk Management	
RBA	リスクに基づく考え方	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。 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 (IC GCP (R2)) では、臨床試験の品質管理への導入が義務付けられた。
	Risk Based Approach	
RBQM	リスクベース品質管理	リスクベースの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。
	Risk Based Quality Management	
SAE	重篤な有害事象	有害事象のうち、以下のもの。 「死に至るもの」「生命を脅かすもの」「治療のための入院または入院加療期間の延長が必要なもの」「永続的または重大な障害／機能不全につながるもの」「先天異常を来すもの」。
	Serious Adverse Event	

略語	日本語名	意味
	英語名	
SPA	(試験計画書特別評価制度)	医薬品評価研究センター (CDER) および生物製剤評価研究センター (CBER : Center for Biologics Evaluation and Research) が SPA のために採用した一般方針および手順に関する情報を規定するガイダンスで定められた、がん原性試験、最終製品の安定性試験、主要な臨床第Ⅲ相試験のプロトコルについて相談できる制度。プロトコルのデザイン、主要評価項目、試験の遂行、データ解析、効能効果、用法用量など、あらゆる事項について助言・コメントが得られる。
	Special Protocol Assessment (Guidance for Industry)	
TMF	治験関連文書	ICH-GCP で規定している Essential Document (必須文書) に、治験の実施及びデータの品質に対する評価を補助する文書を加えた一連文書。
	Trial Master File	
VAT	付加価値税	日本の消費税のようなもので、EU やアジアなどの国で、物やサービスの購買時に課せられる間接税。
	Value Added Tax	
アウトカム試験	アウトカム試験	目標とする治療効果 (outcome) が達成されたかどうか見る試験。
	Outcome study	
イベントドリブン試験	イベント主導型試験	主要評価の発現が定められた数に達するまで継続する試験。
	Event Driven Trial	
依頼者	(治験依頼者、研究依頼者)	臨床試験に責任を持ち、開始する者。単一の個人、製薬企業、政府機関、学術機関、民間団体、その他の組織が sponsor になり得る。試験の開始と実施の両方を行う個人は sponsor-investigator と定義づけられる。日本においては、現状では、臨床研究法、指針において明確な定義がされていない。
	Sponsor	
対照薬	対照薬	治験又は製造販売後試験において被験薬と比較する目的で用いられる薬剤。
	Comparator (Product)	
治験使用薬	治験使用薬	被験薬ならびに被験薬の有効性及び安全性の評価のために使用する、プロトコルにて使用する薬剤が一般名などにより規定された薬剤（既承認成分および/または未承認成分を含む薬剤）。具体的には、被験薬、対照薬、併用薬、レスキュー薬、前投与薬、希釈液等が該当する。
	Drugs used in (the) clinical trial	
治験薬	治験薬（臨床研究用薬）	被験薬および対照薬。
	Investigational drug (Product)	
被験薬	被験薬	治験の対象とされる薬物又は製造販売後臨床試験の対象とされる医薬品。治験薬は対照薬も含めた治験で使われる薬剤ですが、被験薬は研究対象となる薬物（薬剤）です。英語では、用語としての厳格な区別がされず、どちらも IP と表現されることがあり、文脈からの判断が必要な場合がある。
	Study drug (Product)	

(注：他の資料と共用しているため、一部、本書では使用されていない略語・用語についても記載している。)

3. リスク事例集の策定に際しイメージした臨床研究レベル

臨床研究のレベルを、研究の実践的な目的に照らし、医薬品、医療機器、治療法の製造販売承認申請、診療ガイドラインのエビデンス構築、論文の投稿、などを想定した上で、関連する法令指針から以下の様なレベル（図1）に分類し、研究のリスクを検討しました。

▶ 治験レベル（GCP下の研究に相当）：

薬機法、省令GCP、ICH-GCPに従って実施される医薬品、医療機器の臨床試験（治験）

▶ 特定臨床研究レベル（臨床研究法下の研究に相当）：

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（生命・医学系指針下の研究に相当）：

薬機法、臨床研究法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

本文書の作成では、研究の予算、要員、必要なプロセスの規模（図1）も踏まえた検討を行い、臨床研究リスク事例集を「治験レベル」と「特定臨床研究レベル・指針下臨床研究レベル」の二つの様式として提示しました。

しかし、実際のリスク事例が、レベルによって厳密に区分されるものではなく、リスク事例集としては、前述のとおり、ユーザーご自身の手で扱いやすいものを選択し、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・最適化して利用頂くことを意図しています。



図1 臨床研究のレベル

※ 薬機法：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
省令 GCP：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
医療機器 GCP：医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令
再生医療法：再生医療等の安全性の確保等に関する法律
再生医療 GCP：再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令
先進医療 B：(健康保険法等の一部を改正する法律)

4. 本文書の考慮事項（利用上の注意）

臨床研究のQMSへのRBAの実装において、RBAプロセスは7つのプロセスで説明されています（図2）。これらのプロセスは、本事業のWG3成果物『Risk Based Approach 研修テキスト』で詳しく解説されています。今回の見直しでは、このプロセスの中で本文書を利用することを前提として検討を行っています。

1) 利用方法

WG1の協力による利用状況調査から、本文書は、ステップ2での参考資料として利用されることが多いことが伺われましたが、WG2では、RBAプロセスにおいて次のような利用もできるのではないかと考えています。これらにご利用頂いた際には、可能であれば、その活用事例をWG2事務局までお寄せいただけすると幸いです。

【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す。

2) 推奨事項

本文書を利用するにあたって、利用者はWG3成果物『Risk Based Approach 研修テキスト』にあるRBA教育研修講義用資料やe-learningコンテンツを用い、教育を受けることを推奨します。

3) 利用上の注意

臨床研究におけるリスクを網羅的に全て事例として掲げることは不可能であり、また先にも述べたように、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や臨床研究の対象となる医療のモダリティーチェンジにより、臨床研究の品質に係るリスクも常に変化していくため、臨床研究個々の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、その都度、臨床研究に関わるメンバーで、しっかりと検討する必要があります。

一部の方から、本文書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で、定型的なチェックリストとすると、本文書に記載されていないリスクを見失う危険性、変化していくリスクの特性を誤って認識してしまう危険性、研究の目的に照らして検討不要であるリスクまで網羅的・定型的に過剰に検討してしまう危険性、などが危惧されます。そのため本文書は、あくまで参考資料としての位置づけ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については、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）、教育と訓練（リスク管理や品質管理のスキルの向上）に有益だと考えています。しかしながら、本文書を頻繁に改定すること、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、などは現時点では残念ながら困難であるため、このような取り組みは、臨床研究実施医療機関各々の自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て、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の共有データベースの構築や、人工知能（Ai）を用いリスク予測・評価をより効率的に行うような取り組みも期待されるところです。

5) 本文書のリスク分類

本文書は、TransCelerate RACT、旧 JMACCT リスク評価表の一部を参考としましたが、リスクの分類については、臨床研究中核病院で行われる臨床研究の特性を考慮して独自の分類としました。このため、TransCelerate RACT のリスク分類（Category）をほぼ踏襲してリスク項目として例示している WG1 のリスク管理表の様式とは大きく異なるものになっていました。また、本文書の治験レベル、特定臨床研究レベル/指針下臨床研究レベルでもそれぞれのレベルの相違を考慮し、リスク分類の統一を行うことを敢えて行いませんでした。

しかしながら、リスクの特定、評価のプロセスでの利用に際して、これらの文書間での相違で、若干混乱が生じるというご意見が寄せられたことを踏まえ、今回の見直しで、これらを統一することが可能であるか検討を行いました。その結果、リスク名称まで統一を行うと、さらにその内容の確認を行う必要が発生し、相当の時間を要すると判断されたため、今回は、WG1 のリスク管理表様式のリスクの並び順にできるだけ沿うような形で、本文書のリスク事例の並べ替えを行い、リスク名称の統一までは行いませんでした。リスク名称については、以下のリスク分類一覧表で相当するリスクの対比関係を確認して頂き、必要があれば各拠点で改良・統一を図って頂きたいと考えています。

なお、利用方法の項に記載したように、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、医療機関共通のリスクとして管理すべき事項である「実施体制・実施システムのリスク」も、リスク管理の側面からは重要な事項であるため、別項目として提示しています。

リスク分類一覧表

リスク事例集（本文書）		リスク管理表
治験レベル	特定臨床研究レベル/指針下臨床研究レベル	項目
リスク分類	分類	
1. 同意（研究固有）	1. 同意	1 IC
2. 安全性	2. 安全性	2 安全性
3. 試験実施	3. 研究実施	3 試験フェーズ
4. 試験デザイン	4. 研究デザイン	4 複雑さ
		5 テクノロジー
		6 被験者集団
5. モニタリング、データ管理	5. 研究管理	7 CRF のソースとなるデータの収集
		8 評価項目
6. 組織（研究固有）		9 組織の業務経験
7. 治験薬/試験薬	6. 臨床研究に用いる医薬品等	10 治験薬/治験機器/治験製品
8. 治験薬の輸送/保管（研究固有）		11 治験薬/治験機器/治験製品の輸送/供給網
9. 盲検化		12 盲検化
10. 外部委託（研究固有）		13 運用上の複雑さ
11. 国際共同治験（研究固有）		14 地理
12. 利益相反（研究固有）		15 その他

6) 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QRM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。本文書では、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考えられ、また、研究や治験薬のデザインによっては、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。本文書では、そのような検討の際の参考となるようなリスク事例を試験固有のリスク事例の一部として、断り（“研究固有”と注記）を加えて、「実施体制・実施システムのリスク」に係るものであっても掲げています。

実施体制・実施システムのリスク一覧表

治験レベル	特定臨床研究レベル/指針下臨床研究レベル
治験薬の輸送/保管	研究管理（主幹施設）
組織	実施医療機関
外部委託	
国際共同試験	
同意	
利益相反	

5. リスク評価について

本文書の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。

リスクの評価については、本事業のWG1の成果物として作成された「アカデミアにおけるRisk Based Approachに関する手順書 - 治験レベル相当 -」の記載、WG3の成果物である「Risk Based Approach研修テキスト」の教育研修講義用資料の具体例を参考にして下さい。

実際にリスクの特定を行い、スコア化を行うと、自分たちの経験で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、この調整は利用者による経験と知識の集積で補正する必要がある部分になります。

海外では、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精度や評価のスピードを上げる方法など、リスク評価へのフィードバックとして多様な考え方が検討され始めています。

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、簡便に素早くリスク分析を行うために、複雑なスコア化ではなく定性的な方法による考え方を利用することも考えられ、今後の検討課題の一つになると考えています。

6. リスク評価事例（治験レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	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. 同意（研究固有）	同意の取得に関するリスクを検討する			
1.1 同意 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? 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
1.2 同意 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? 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		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
1.3 同意 撤回	同意の撤回が発生するか? 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 検査項目の数が多い 試験期間中の制限事項が多い		治験期間は短期間（4週以内） 試験期間中の制限項目が少ない
1.4 同意 再同意	追跡調査などで再同意が必要になるか? 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。
1.5 同意 付随試験	そのプロトコルでは付随試験があるか? 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 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
1.6 同意 同意取得の補助者	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? 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

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
2.安全性	被験者の安全性に対する既知のリスクを検討	臨床試験（治験）実施施設において潜在的または特定された安全リスク判定の標準手順がある場合、個別の検討事項の下ではなく、全体的なリスク分類に入力することができる		
2.1 安全性 安全性リスク評価	MST 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? 臨床試験の安全性評価に関わる専門チーム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/研究代表医師が特定したリスク	MST 又は MST が存在しない場合、治験調整医師/研究代表医師が判断した潜在的なリスク	特定のリスクも潜在的リスクもない
2.2 安全性 被験薬位置付け	その化合物は既承認薬か? 安全性の情報が少ない（新規物質の Phase I、Phase II A 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
2.3 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 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 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 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
2.4 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? (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/薬剤クラスに重篤な副作用/毒性及び規制で指定された、AESI がある	化合物/薬剤クラスに重篤な副作用/毒性または AESI がある	化合物/薬剤クラスに重篤な副作用/毒性、AESI のどちらもない
2.5 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? 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、規制当局のフィードバックの誤った適用（未反映を含む）	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
2.6 安全性 相互作用	その化合物に他の薬物との重要な相互作用があるか？	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

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
3.試験実施	試験の相、試験実施計画の複雑性・煩雑性などによるリスクを検討する			
3.1 試験の相 試験の相	治験の場合、その Phase はどこか？ 試験の相に内在するリスク（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
3.2 試験の相 主要試験(製造承認申請)	治験の場合、その試験は主要(ピボタル)試験か？	製造販売承認申請の主要部分（ピボタル）	Phase III 試験を必要とする承認済み製品の一部変更・新適応の治験、または、特定の国を対象としたラベリング試験や規制当局からの意見による特定の承認後安全性試験	Phase III 試験を必要としない一部変更申請（例：製造販売後合意事項）や論文化目的で実施される試験
3.3 試験実施 通常診療との対比	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？ 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。 施設と被験者への潜在的な影響、例えば、被験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	多くの新しい複雑・煩雑な手順である。	新しい手順であるが、複雑・煩雑ではない。いくつかの領域では一般的である。 新しい手順ではないが、多くの手順がある。	新しい手順も、複雑な手順もない。
3.4 試験実施 薬物動態	当該試験は薬物動態の検体（サンプル）を収集するか？ 収集する場合は収集する時点数を考慮	複数の PK（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）	単純な PK：1 日 1 測定。1 つの対照薬。規定来院時（ビジット）のみ。	PK 測定なし
3.5 試験実施 試験、検査の複雑性	複雑性・煩雑性により被験者の負担が増加するか？ 不遵守や同意撤回の可能性を考慮	被験者は MRI や生検のような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、被験者は少なくとも 24 時間滞在を 2 回行うこと必要とする	通常診療の範囲の定期的な来院のみである 日誌のような報告ツール（PRO）を使用しない

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
4.試験デザイン	試験デザインによるリスクを検討する			
4.1 試験デザイン イベント判定	当該試験のイベントは判定を必要とするか? 判定を必要とするイベントの数、判定パッケージの一部として必要となる文書の量、判定の追跡/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が判定される	一つのイベントタイプが判定される	外部の判定を必要としない
4.2 試験デザイン デザイン	そのプロトコルは標準的ではない設計か?	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、オープンラベル、単盲検、二重盲検の割合、コントロールペネル、等）	クロスオーバー試験	標準的な試験デザイン
4.3 試験デザイン 対象疾患重症度	当該対象集団の疾患の重症度は? SAE の可能性や被験者のリスク、併存疾患、期待される結果、病態の複雑さを考慮	2次、3次治療を受けている被験者 生命を脅かす病気		1次治療を受けている患者 初期段階の疾患
4.4 試験デザイン 被験者数	無作為抽出された被験者数は? 施設レベルで登録可能な被験者の最大数を考慮（データ参照前） Cf. 対象例数（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）、対象例数が大きいと組入れや症例管理のリスクが上がる	>3000 or 1-50 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	300-3000	50-300
4.5 試験デザイン 実施施設数	施設数はいくつか?	>300 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	50-300	1-50

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
4.6 試験デザイン 適格基準	<p>その適格性基準はどのくらい具体的になっているか？</p> <p>解釈が分かれるような曖昧な表現がないか 確定診断の記録の観点から何が必要か？</p> <p>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</p> <p>対象集団に基づいた層別を考慮</p> <p>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</p>	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
4.7 試験デザイン 妊娠	<p>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？</p> <p>投与量変更や評価方法の違いを考慮</p>	<p>妊娠可能な女性が複数の手段で避妊をする必要がある</p> <p>複数の手段が要求されることに関連して遵守のリスク</p>	<p>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</p>	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
4.8 試験デザイン 再スクリーニング	<p>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？</p> <p>再スクリーニングを許容する状況を考慮</p> <p>再スクリーニングされた被験者を追跡する方法を考慮</p>	<p>特定の状況で再スクリーニングが許される</p> <p>再同意や被験者 ID 番号に関する問題を考慮すること</p>		プロトコルで、再スクリーニングは許容されていない
4.9 試験デザイン 投与デザイン	<p>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？</p> <p>用量漸増または用量調節のアルゴリズムを考慮</p>	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	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

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
4.10 試験デザイン 収集項目	<p>主要評価項目、副次評価項目をどのように収集するか？</p> <p>PRO を使う主観的なエンドポイントはあるか？</p> <p>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？</p> <p>エンドポイントの評価に資格やトレーニングが必要か？</p> <p>利用したベンダーに問題があったか？</p> <p>第3者（例：検査機関、判定委員会）が関連するリスクを考慮</p> <p>ベンダーを利用した経験の有無を考慮</p> <p>機器の校正・較正に必要な条件を考慮</p>	<p>臨床評価のみ</p> <p>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</p>	<p>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</p>	ラボ・診断データのみ
4.11 試験デザイン データ欠損	<p>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？</p> <p>追跡不能や同意撤回によるデータ欠損の問題を考慮</p>	<p>エンドポイント試験、あるいは死亡をアウトカムとした試験</p>	<p>治療の中止後にデータの収集を必要とするような追跡調査がある試験</p>	追跡調査なし
5.モニタリング、データ管理	データ収集方法に基づいたデータの完全性に関するリスクを検討する			
5.1 モニタリング、 データ管理 IT ツール	<p>データ取得に用いる新規ツール/装置があるか？</p> <p>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？</p> <p>評価に対して、ePRO、iPad、バイタルサイン測定装置、その他の装置を考慮すること。その装置の使用がどれほど難しいか、どれほどトレーニングを必要とするかを考慮</p> <p>eTMFなどの新規技術も考慮</p>	<p>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。</p>	<p>そのシステム/装置は標準治療に対して比較的新しいものであるが、他のプログラムすでに使用されている。</p>	<p>システム/装置は使用されない、もしくは標準治療として世界的に共通に使用されている。</p>

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
5.2 モニタリング、 データ管理 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？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？ 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？ 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？ 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	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）
5.3 モニタリング、 データ管理 PRO	被験者は ePRO を使用するか、紙の日誌を使用するか？ 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 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	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 ↓ 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
5.4 モニタリング、 データ管理 中央データ評価	データ入力から中央データ評価（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？ 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	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中央評価に利用可能な状態になっている
5.5 モニタリング、 データ管理 データ管理システム	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？ 問題を検出するために、試験の早期に各ベンダーからのデータを品質管理できるかを考慮 そのデータは継続的にレビュー可能か考慮	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

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
5.6 モニタリング、データ管理 データ量	データ量が中央モニタリングの実施に影響するか? (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	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 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超250未満の症例、3ヶ月から1年の試験施設 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施設超、250症例超、1年超の試験期間 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
5.7 モニタリング、データ管理 データ固定	データ固定を複数回行うか? 中間解析やDMCレビューを考慮すること。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すことになるが、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	中央評価を行う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
6.組織(研究固有)	試験のプログラムを調整する際にその組織においてリスクとなりうるものを検討する			
6.1 組織 経験	治験薬/試験薬に対する組織の経験があるか? 治療領域、適応、同じ薬剤クラスの他の化合物を考慮 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
7.治験薬/試験薬	治験薬の管理に対するリスクを検討する			
7.1 治験薬/試験薬 投与経路	どのような投与経路? 急性期治療の状況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	1日に複数回の経口投与がある	急性期の治療としての管理された静注投与や1日1~2回の経口投与
7.2 治験薬/試験薬 入手	治験薬の入手や使用に対するリスクはあるか? 予算、過剰投与、製造時間などを考慮 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	高額 長期/複雑な製造が必要 (例:分子量の大きな化合物) 有効期限が短い 投与に新しい装置を利用する	中程度の費用 程々の複雑な製造を必要 1年以上の有効期限	安価 標準的な製造プロセス 長期の有効期限 投与に新しい装置は必要ない
7.3 治験薬/試験薬 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? 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問題がある	被験薬を除く治験使用薬が必要だが安全性に影響なし	被験薬を除く前投与薬なし

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
7.4 治験薬/試験薬 レスキュー治療	レスキュー治療は許容されているか? レスキュー治療は盲検化されているか? レスキュー治療は標準治療か? レスキュー治療のアルゴリズムを考慮	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
7.5 治験薬/試験薬 中断/再開	中断/再開は許容されているか? 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		プロトコルに中断、再開時の基準および手順等が文書により規定されている
7.6 治験薬/試験薬 希釈液/資材	特殊な希釈液または資材が投与に必要か? 希釈液の提供方法について考慮 (希釈液は施設で調達するか、もしくは提供されるか) 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 施設での治験薬の調製に関するリスクを考慮	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
7.7 治験薬/試験薬 使用期限	化合物の使用期限があるか? 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? 対照薬のある場合、使用期限は治験薬と揃っているか? 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 交換等が必要になる場合、その頻度、方法を考慮 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	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
7.8 治験薬/試験薬 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 処方に別の非盲検チームが必要 試験薬が麻薬	冷蔵製品	標準的な処方(例えば、錠剤、液剤、室温/常温で安定) 特別な操作は不要

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
8.治験薬の輸送/保管 (研究固有)	輸送とサプライチェーンのリスクを検討する			
8.1 治験薬の輸送/ 保管 輸送・保管条件	輸送と保管について、温度、光、湿度の制限があるか? 化合物は輸送中に冷蔵する必要があるか? 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? 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 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
8.2 治験薬の輸送/ 保管 輸送・保管設備	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? 目標症例数に柔軟性があるか? 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、治験薬の余剰保管がない	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
8.3 治験薬の輸送/ 保管 同一治験薬の複数試 験使用	一施設で同一の薬剤を使用する複数の試験があるか? 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。
9.盲検化	盲検化のタイプとその実施が試験のリスクに与える影響を検討する			
9.1 盲検化 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? 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? 例えば、単盲検試験でのボトルやキット等、ダブルダミー、実薬 vs プラセボ、クロスオーバーといったような試験デザインを考慮	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。	オープンラベルの試験薬

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
9.2 盲検化 管理	どのように盲検の割り当てが管理/作成されるか? 例えば IVRS/IWRS のように、盲検の割付がシステム化されている等、割付の管理がどのようにされているか考慮	治験実施施設の薬剤師が盲検化を行う	手動の薬剤割付（登録センターなどの手順書に基づいた手作業による薬剤割付）	自動薬剤割付（IVRS/IWRS などの利用）
9.3 盲検化 割付調製	盲検化された治験薬は施設で調製されるか? 非盲検薬剤師や非盲検モニターの必要性を考慮	施設の薬剤師が盲検化治験薬を調製する		製造会社から盲検化済みの薬剤を受領する
9.4 盲検化 盲検性の破綻（治験 薬デザイン）	盲検性が破られるリスクは何か? 実薬とプラセボとでサイズの違いがあるなどの場合にオーバーカプセルを利用するかどうか等、どのように盲検性を維持するか考慮 試験期間中に治験薬の交換が発生する場合のリスクを考慮	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。	錠剤。被験者は試験を通じて同じ薬剤を受け取る。
9.5 盲検化 盲検性の破綻（プロ セス）	治験薬を介すこと以外に、被験者の盲検性が破られる潜在的リスクはあるか? 治験薬の盲検性が破られる可能性のある検査結果があるか、ある場合に検査機関で盲検性が破られないようにするための手順はある考慮 盲検性を破る可能性がある検査結果、有害事象について考慮	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。		他に盲検を破るようなものはない
10.外部委託（研究固 有）	外部委託（アウトソーシング）の程度と性質が試験のリスクに与える影響を検討する			
10.1 外部委託 外部委託範囲	どの程度外部委託をしているか? どういった業務内容を外部に委託しているか? 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?	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
10.2 外部委託 外部委託先	ベンダーの経験レベルはどの程度か? 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	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

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
10.3 外部委託検査機関	中央検査機関と院内検査機関のどちらが使用されるか? 中央検査機関が使用される場合、中央および院内検査機関で検査について、調整されているか? 各実施医療機関の検査結果をどのように一致させるか? 検査機関において、データの整合性に関する問題がこれまでに発生したことがあるか? 保管中の検体が紛失するリスクを考慮	院内検査機関のみ	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 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
10.4 外部委託他の関係者が試験に介入することで発生するリスクの影響範囲を判定する	公的研究機関、実行委員会または運営委員会が介入するか? 判定委員会は介入しますか? コミュニケーション、判断、文書化に与える影響を考慮 事象の識別から判定までの手順に関して、メトリックスを追跡する能力を考慮 委員会の経験を考慮	この種の委員会との経験がない。経験不足の委員会メンバー		手順書やコミュニケーション経路が確立されている
10.5 外部委託ツール・検査の信頼性	データ・ツールやバイオマーカーの複雑性は何か? ツールや検査のバリデーションは適格であるか? 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。	一つの未知/比較的新規のデータタイプ	旧知のデータタイプ
11.国際共同試験(研究固有)	参加する国ごとの規制/市販に対する考慮がリスクに与える影響を検討する	リスク評価/低減は国ごとに行われる必要がある-モニタリング計画はそれに合わせて変更可能である		
11.1 国際共同試験実施国の特定の要件	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? 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

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
11.2 国際共同試験 国際要件	参加を規制している国があるか? 他国の安全保障上の規制、データの規制に抵触しないか? 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に参加がない
11.3 国際共同試験 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? 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
11.4 国際共同試験 地域の標準治療	プロトコルは現地の標準治療と整合しているか? 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
11.5 国際共同試験 地域/人種/民族	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? 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
11.6 国際共同試験 治験薬/試験薬	被験薬を除く治験使用薬の処方はその国で可能か? (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 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
11.7 国際共同試験 検体	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? 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

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
11.8 国際共同試験 規制当局/倫理委員会	<p>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？</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>例えば、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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 ・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） ・短期間に多くの被験者をリクルートするリスク ・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、認可に時間がかかるず、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
11.9 国際共同試験 追跡不能例	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。
12. 利益相反（研究固有）	臨床研究の利益相反のリスクを検討する			
12.1 利益相反 審査	<p>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？</p> <p>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</p>	利益相反に関する情報の開示が不適切である。		
12.2 利益相反 管理	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。

7. リスク評価事例（特定臨床研究／指針下臨床研究レベル）

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
1.1 同意 同意の手順	同意取得が煩雑か？ 例：救急搬送時で研究対象者の意識がない	○通常の手順での同意取得が困難		○一般的な手順での同意取得
1.2 同意 研究対象者	研究対象者に未成年や認知症が含まれているか？ 例：小児を対象とした試験	○研究対象者に未成年や認知機能低下の研究対象患者が含まれる		○研究対象者に未成年や認知機能低下の研究対象者が含まれない
2.1 安全性 承認の有無	研究に用いる医薬品等は製品か？ 研究に用いる医薬品等は未承認か？	○未承認である	○市販品で適応外の使用である ※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 ※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
2.2 安全性 有害事象の発現	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 ※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。 ○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（安全性プロファイ尔が確定していない）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 ※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（安全性プロファイ尔が確定されている）、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 ※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（安全性プロファイ尔が確定されている）、重大な有害事象の報告はない

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
2.3 安全性 治療の位置づ け	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
2.4 安全性 併用する治療	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 ※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 ※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
2.5 安全性 医薬品等の調 整	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) ○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
2.6 安全性 投与方法等	臨床研究に用いる医薬品等の投与 方法の理解は十分か？ 試験機器の使用方法の理解は十分 か？	○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
3.1 研究実施 研究の種類	試験の種別は？	○承認を目指す研究である	○侵襲性の高い介入研究、または臨床 研究法下の研究である	○侵襲の少ない介入研究、観察研究で ある

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
3.2 研究実施 実施手順（研究責任医師/責任者等）	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？ 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 ※日常診療で行う標準的な治療手順を越える新しい又は複雑な手順の習得が必要である	○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 ※研究責任医師/責任者等が日常診療で行う標準的な治療手順と異なる手順はあるものの、複雑ではなく、トレーニングで十分対応できる。 ※日常診療で行う標準的な治療手順ではあるが、日常診療に比べると実施すべき手順が多い	○日常診療の範囲である ※研究責任医師/責任者等が日常診療で行う標準的な治療手順の範囲内である
3.3 研究実施 実施手順（研究対象者）	実施手順が研究対象者に与える負担は大きいか？	○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 ※確認事項（来院頻度、検査項目数、診療に必要な病院滞在時間 等）	○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 ※確認事項（来院頻度、検査項目数、診療に必要な病院滞在時間 等）	○実施手順の研究対象者への負担はない ※確認事項（来院頻度、検査項目数、診療に必要な病院滞在時間 等）
4.1 研究デザイン 目的	研究の目的は何か？ 目的による対象例数やデザインは単純か？	○限られた集団の少数例を対象に、対照群をおいた安全性及び至適用量の探索試験である	○比較的多い症例で有効性・安全性の検討を行う、対照群をおいた検証試験である	○多くの症例で有効性・安全性を確認する無作為化なしの単群の試験である
4.2 研究デザイン	研究デザインは新規のものか？	○新しい研究デザインを用いている（アダプティブデザイン等）	○既存のデザインであるが、特殊な評価方法を用いている（クロスオーバー試験等）	○既存の研究デザインである（並行群間試験、要因試験、漸増法試験、固定用量用量反応性試験等）
4.3 研究デザイン サンプルサイズ	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

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
4.4 研究デザイン 実施施設	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
4.5 研究デザイン 対象集団（適格規準）	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
4.6 研究デザイン エンドポイント	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 ○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てエンドポイントデータが収集できる
4.7 研究デザイン エンドポイントの評価	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
4.8 研究デザイン 盲検化	盲検化はされているか？	○盲検試験である		○非盲検試験である
4.9 研究デザイン ランダム化	ランダム化はされているか？	○ランダム割付		○割り付けない
4.10 研究デザイン 対象集団（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

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
4.11 研究デザイ ン 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
4.12 研究デザ イ ン 組み入れの容 易さ	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数分おり、目標 症例数達成は容易である
5.1 研究管理 研究責任者	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
5.2 研究管理 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
5.3 研究管理 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、手順書等を整備 する等の管理をしていない ○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、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
5.4 研究管理 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
5.5 研究管理 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

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
5.6 研究管理 機器の精度管理	評価項目に関する測定を行う機器の精度管理が適格であるか？	<ul style="list-style-type: none"> ○研究に使用する機器の管理方法を確認していない。 ○日常点検、定期点検が実施されていない 	<ul style="list-style-type: none"> ○適切に日常点検、定期点検を実施しているが、記録がない 	<ul style="list-style-type: none"> ○研究期間中、適切に日常点検、定期点検を実施しており、それを記録している
5.7 研究管理 検査室の体制	検査室の体制は整っているか？ (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)	<ul style="list-style-type: none"> ○運用が標準化されていないラボを利用する 	<ul style="list-style-type: none"> ○運用の標準化がなされたラボを利用する 	<ul style="list-style-type: none"> ○運用が国際的に標準化されたラボを利用する ○ラボを利用しない
5.8 研究管理 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？	<ul style="list-style-type: none"> ○検証されていないシステムにおいて文書の管理を行う。 		<ul style="list-style-type: none"> ○検証されたシステムにおいて文書の管理を行う
5.9 研究管理 データの収集方法	データの収集には E D C を使用するか？	<ul style="list-style-type: none"> ○紙 CRF 		<ul style="list-style-type: none"> ○EDC
5.10 研究管理 C S V	使用する E D C やその他のコンピュータシステムのバリデーションは適格なものであるか？	<ul style="list-style-type: none"> ○バリデーション非対応 		<ul style="list-style-type: none"> ○バリデーション対応
5.11 研究管理 C O I	利益相反管理は適格に行われているか？	<ul style="list-style-type: none"> ○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 	<ul style="list-style-type: none"> ○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 	<ul style="list-style-type: none"> ○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
5.12 研究管理 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？	<ul style="list-style-type: none"> ○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 ○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 		<ul style="list-style-type: none"> ○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 ○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

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
5.13 研究管理指針、規制への遵守	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
5.14 研究管理予算管理	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おらず、再度申請や確保に向けた活動が必要 ○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
5.15 研究管理特許、知財	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 ○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） ○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
5.16 研究管理ロードマップ・スケジュール	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
5.17 研究管理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
6.1 臨床研究に用いる医薬品等投与経路	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

リスク分類	検討事項 考慮事項	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
6.2 臨床研究に用いる医薬品等 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
6.3 臨床研究に用いる医薬品等 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 ○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
6.4 臨床研究に用いる医薬品等 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 ○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 ○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

8. 参考

1. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構医療実用化促進事業成果物
Risk-based approach 実装のための取組み
https://wwwAMED.go.jp/program/list/16/01/004_seika.html
2. 成果物 1： 臨床研究の種別に応じた RBA 手法の検討
RBA 手順書関連様式集
<https://wwwAMED.go.jp/content/000112039.xlsx>
3. 成果物 2：グローバルの動向を見据えたリスク評価基準の検討
臨床研究リスク評価表見本
<https://wwwAMED.go.jp/content/000097254.pdf>
4. 成果物 3：RBA に関する教育活動
RBA 教育研修講義用資料
<https://wwwAMED.go.jp/content/000097257.pdf>
5. 成果物：Risk Based Approach 研修テキスト 第 1 版
<https://wwwAMED.go.jp/content/000097262.pdf>
6. TransCelerate BioPharm
TEMPLATE: RACT (TransCelerate RACT)
<https://www.transceleratebiopharmainc.com/initiatives/risk-based-monitoring/>
7. 一般社団法人日本臨床試験学会
治験・臨床試験のお助けツール
DM・モニタリング・監査計画書等の元となるクオリティマネジメントプランの立案ツール (<https://wwwJ-sctr.org/tools/qualitymanagement.html>)
リスク評価表
https://wwwJ-sctr.org/tools/files/list_checklist.xlsx

謝辞

本文書は、冒頭の経緯の部分でも記載したとおり、本事業の成果物『臨床研究リスク評価表見本』を、本事業の「臨床研究の種別に応じたRBA手法の検討」を行っているWG1のメンバーの皆様に実際に利用していただき寄せられた意見を基に改定の作業を開始しました。ご協力いただいたWG1のメンバーの皆様に感謝申し上げます。

本文書について、レビューとご意見を寄せいただき、RBA教育研修講義用資料への反映を頂きましたWG3のメンバーの皆様に御礼申し上げます。

作成： 令和5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、高橋 旭、恵比須 春菜、井澤 優希、佐藤 貴子（千葉大学医学部附属病院 臨床試験部）

樽井 弥穂、西村 有起、田中 宏美（大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部）

布川 信太郎（北海道大学病院 臨床研究開発センター 品質管理部門 モニタリング室）

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 研究推進室）

西村 勉（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）

佐藤 善弘（岡山大学病院 新医療研究開発センター 監査部）

船越 公太、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）

藤林 和俊、小倉 秀剛、中松 将大、飯島 喜美子（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）

児玉 知之、清水 瞳（神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター）

作成協力：

WG1 花輪 道子（千葉大学医学部附属病院 臨床試験部）

WG3 橋掛 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。