RBA 教育研修・導入ガイドンス

第 1.0 版

2024 年 10 月 8 日作成

日本医療研究開発機構（AMED）
医療技術実用化総合促進事業「RBA 実装のための取組み」
WG3 RBA に関する教育活動

＜本資料の趣旨・目的＞

＜本資料の趣旨＞

本資料は、医療技術実用化総合促進事業「RBA 実装のための取組み」において作成した「Risk Based Approach 研修テキスト 第2版」の補遺に当たるものである。現在、Quality Management（以下、QM）は臨床研究、臨床試験を実施するうえで必要な品質を確保するために必要な考え方であり、その詳細は大阪大学の e-learning システム「CROCO」の「2021 年度開催 品質マネジメント講習」など、様々な教育ツールで紹介されている。本ガイドスは Quality Management System（以下、QMS）の考えに基づいた体制のもと、QM の具体的な実行方法としての Risk-based Approach（以下、QMS/RBA）を実践する、もしくは実践したい各臨床試験実施医療機関（以下、各医療機関）の研究者・研究支援職が、「AMED 医療技術実用化総合促進事業 RBA 実装のための取組み」（以下、本事業）における成果物を利用・実装するためのものである。

＜本ガイドスの目的＞

令和6年度、私たちはこれまでの本事業の教育研修活動や臨床研究中核病院における QMS/RBA 実装、教育を通じて QMS/RBA 実装における教育課題を整理した。本資料に QMS/RBA 実装、教育する際の留意点をまとめ、QMS/RBA に関する活動を各医療機関で Lead する者（もしくはその予定がある者）が利用することを目的としている。

<RBA 実装における成果物とその役割>

- ・ 本事業において作成された RBA に関連する手順書・説明書等の成果物とその説明は以下の通りである。
 - 成果物公開 URL : https://www.amed.go.jp/program/list/16/01/004_seika.html
(2024 年 3 月時点)

<成果物：RBA に関する手順書（以下、「手順書」）>

- ・ **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 3.0 版
- ・ **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 2.0 版
- ・ **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 2.0 版

<説明>

「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、手順書を作成するにあたって、参考資料として用いることを想定している。詳細な手順については、説明書を参考に別途定める必要がある。

<成果物：RBA 実施のための説明書（以下、「説明書」）>

- ・ **Risk Based Approach 実施のための説明書**
 - 治験レベル（GCP レベル） - 第 2.0 版
- ・ **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 2.0 版
- ・ **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 2.0 版

<説明>

各医療機関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、「説明書」を参照する必要があり、体制に応じて実現可能な手順を検討する必要がある。

<成果物：様式集>

- ・ **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 テンプレート
 - 重要なプロセス・データ一覧
 - リスク管理表
 - リスク管理表/リスク事例集

<説明>

「様式集」は、各医療機関もしくは臨床試験個別に RBA の実践に必要な様式を選択し、利用することができる。

また、リスク管理表などについては、組織の体制やシステムに応じて改変する事が可能である。

<RBA 実装における成果物とその役割>

<成果物：講義資料>

・ RBA 教育研修講義資料（STEP0 から STEP7）

- 説明音声付動画（e-learning） URL：以下いずれかから利用できる

ICRweb： <https://www.icrweb.jp/my/index.php>

CROCO： <https://bvits.dmi.med.osaka-u.ac.jp/croco/login.aspx>

CREDITS： <https://www.uhcta.com/uth/member/>

<説明>

「講義資料」は「手順書」「説明書」の内容を講義説明用にまとめた資料であり、本事業 WG にて作成した研修カリキュラム・プログラムを基準に作成している。

一般的な RBA の考え方について説明している資料であり、関係者に教育又は説明を行う場合、各医療機関もしくは臨床試験個別に設定したリスク管理表のひな型や関連資料の運用について、説明資料を追加する必要がある。

e-learning 資料として説明音声付動画も利用することで、一般的な RBA 理解の一助となる。

1. はじめに

QMS/RBA Leader への Message

ここでは、臨床試験における各個人の役割の中で QMS/RBA に関する対応を具体的に考え、各臨床試験に実装するための具体策の検討、調整を担う担当者や、QMS/RBA を理解し品質マネジメント活動を提案、実行できる人物が活動を Lead していくことを期待し、「QMS/RBA Leader」(Lead (案内、先導)する者)と呼称する。臨床試験に関わるものであれば誰もが「QMS/RBA Leader」として活動し、臨床試験の品質マネジメントに携わることができるため、あらゆる役割の担当者が本事業成果物を手に取り、活用してほしいと考えている。そのため、本ガイダンスに記載する事項は、臨床研究中核病院だけでなく、臨床研究/臨床試験を実施しようとするすべての医療機関/ARO の教育研修において利用することができる考え方としてまとめたものである。

ICH-Q9(R1)(品質リスクマネジメント)においては、品質マネジメント活動の労力、形式性(formality)、文書化の程度はリスクの程度に相応すべきであることを理解して実施する必要があるとされている。つまり、試験の目標やリスクの大きさ等に対して必要な品質のレベルを設定し、より厳密な手順や体制で管理する高度なマネジメント(高い形式性)が必要か、レベルを下げた管理/手順(低い形式性)でもよいか、その品質マネジメントレベルを判断しながら実施することができる。臨床研究中核病院のような専門的な体制がなくとも、設定されたその試験の目標や必要な品質のレベルに応じて検討されたリスクの大きさによって管理のレベルを下げたとしても、合理的で一貫したマネジメントができるのであれば、適切な品質マネジメント活動であると本事業では考えている。

どのような体制やシステムを利用したとしても、その品質マネジメント活動が品質管理として各医療機関/ARO 等組織で機能することを目指し、すでにある体制や品質管理システムに合った QMS/RBA 対応を行い、より重要な項目や重要な要素、重要なプロセス・データ(ICH-E8(R1)においては Critical to Quality Factor)に関する対応に力を入れることで、無理のない持続的な品質管理を目指してほしい。

2. QMS/RBA 実装に向けて

各医療機関における QMS/RBA 導入の際のポイント・注意点

- 以下①～④は各医療機関/ARO 等組織における臨床試験での QMS/RBA 実装までの流れの例である。医療機関等における実装は各担当役割の理解が必須であり、運用検討段階から各ステークホルダーや必要な関係者、担当者に協力を得ることを推奨する。

<臨床試験における QMS/RBA 実装の例>

- ① 組織の QMS において臨床試験に関係するシステム、人員、リソースを確認する。
- ② 試験における品質管理活動（プロトコル作成、モニタリング、データマネジメント等）を参考に、品質マネジメント活動におけるステークホルダー/利害関係者、協力担当者を整理する。
- ③ 必要なステークホルダー等の協力を得て、実施したい手順を明確にする。
- ④ 本事業成果物を参考に、手順(書)にまとめ、関係者（プロジェクトメンバー）に共有する。

なお、各臨床試験だけではなく、組織の標準手順として検討する場合も同様である。その際、組織全体の QMS と各臨床試験の実施に関する QMS/RBA と分けて考える場合もあるため注意する。

- QMS もしくは RBA の具体的な運用詳細については、**各医療機関/ARO の体制に合わせて独自に決定する必要があり、本事業成果物に記載された手順を参考に、組織や試験の体制に合わせた運用を検討する必要がある。**

QMS/RBA に関する教育・研修実施の際のポイント・注意点

- 各医療機関における QMS/RBA の実装にはプロジェクトメンバー、実務担当者の教育が必須である。一般的な手順を示した本事業の講義資料「RBA 教育研修講義資料」や「e-learning」を利用する事が可能であるが、教育・研修の目的に合わせ、全般的に以下の点を注意して説明、実施する必要がある。

- ① QMS/RBA で使用される用語の定義の統一、理解
- ② 一般的な QMS/RBA 対応に対して独自に設定した各医療機関/ARO 等における個別の手順の説明
- ③ 事前のリスク評価など QMS/RBA 活動が、具体的にどのような品質管理活動につながるのかといった臨床試験における品質管理の全体像の説明

- 講義だけでなく、演習によって教育を行う際は、以下に注意する。

- ① 教育対象（治験、臨床研究法下の臨床試験、生命・医学系指針下の臨床試験）の整理
- ② 出来る限り多職種を交えた多角的な視点での検討（実際の試験運用に近づける）
- ③ 目的に沿った試験設定と、参加者に合わせた難易度設定（過去実施した試験を利用するとよい）
- ④ 演習目的に合った時間設定（どのステップの何を演習したいのか明確にする）
- ⑤ ファシリテーターの活用（参加者だけの議論だと議論が進みにくい）

※各ステップの「演習による教育を行う際の注意点」は次項「各ステップにおける実装、教育・演習注意点」に記載する。

- RBA の各ステップにおける研修等の個別の注意点は次項「各ステップにおける実装、教育・演習注意点」にまとめるが、本事業成果物の「手順書」、「説明書」を実装するための補助資料であることに留意する。

3. 各ステップにおける実装、教育・演習注意点

ステップ1 重要なプロセス・データの特定

<実施のポイント・注意点>

※本項目に関連する内容は ICH-E8 (R1) においては Critical to Quality Factor として文言が整理されており、ICH-E6 (R3) に関する国内通知、GCP/GCP ガイダンス施行 (STEP5) 後、具体的な対応変更の可能性があるので留意する。

- RBA 実装前から実施している試験実施計画書作成方針や手順のどの段階で特定すべきか、特定時期を明確にする。
- 臨床試験における重要なプロセス・データは最終的なデータ項目やその項目を収集するプロセスと紐づけて特定する必要があることに留意する。
- 「試験実施計画書骨子」作成段階に臨床試験における重要なプロセス・データの特定をしようとする場合、「主要評価項目 (●●に関するデータ)」などと重要な要素を特定することができるが、具体的なプロセス・データ項目がないため、具体的なリスク検討が難しい。従って、骨子段階でリスク評価を行う場合、目的や範囲を調整し、重要な要素に関してのみ重要なプロセス・データを特定してもよい。試験開始前に複数回に分けてリスクの検討を実施することも可能であるため、重要な要素、手順を評価者が理解できるよう調整する必要がある。
- ステップ2以降は具体的に想定するプロセス・データに対する問題となる原因・要素 (ハザード) を検討し、リスクを抽出の上で、mitigation (低減策) も具体的に実施できるよう検討を進める必要があるため、ステップ2以降の具体的なリスク評価の実施タイミングに注意[※]する。

※ Critical to Quality Factor を検討する場合にも同様にリスク検討のタイミングに注意する

各役割に応じた対応ポイント (試験実施にあたり代表的な役割を記載)

<研究者、臨床研究コーディネーター (CRC)、支援者 (スタディマネージャー、統計解析担当者 (STAT)、データマネージャー (DM)、モニタリング担当者等) >

- 対象疾患や組み入れを想定している被験者の状態を考慮して、被験者保護、有効性評価の観点から試験として重要な要素や、具体的なプロセス・データを検討する。
- 一般診療におけるプロセス及び一般的な治験プロセスと、試験特有のプロセスを区別して整理する。
- 「試験実施計画書骨子」段階では医師、スタディマネージャー、STAT など限られた役割担当者のみでもよい。

演習による教育を行う際の注意点

- 重要なプロセス・データの範囲や考え方は個人・組織によって異なるため、試験の目的に沿って決定するための前提条件[※]を設定する必要がある。
※例えば、試験結果の解釈に直接影響するデータ など
- 試験実施計画書骨子段階の設定であれば試験目的の変更などもあり得るため、骨子段階なのか、具体的な手順 (フルプロトコル) 検討段階なのかを明確にし、検討範囲を明らかにする。
- 演習の内容・目的は、Critical to Quality Factor など重要な要素を設定する、重要なプロセス・データを具体的な手順・データ項目まで落とし込む、など、参加者の教育目的に沿って設定する。

ステップ 2 リスクの特定

＜実施のポイント・注意点＞

- リスク内容、リスクに関連するハザード（問題となる原因・要素）と、リスクの影響を明確にする。
- 各担当者の役割の違いによって、同じリスクでも原因や影響が異なる可能性があることに留意する。
- 各リスクと重要なプロセス・データとの関係性を明らかにし、試験特有であるかなど、そのリスクの性質を明らかにする。

各役割に応じた対応ポイント（試験実施にあたり代表的な役割を記載）

＜研究者＞

- 日常診療で行わない試験特有の行為や手順に対するリスクを検討する。

＜CRC＞

- 一般的な治験では行わない試験特有の行為や手順に対するリスクを検討する。

＜支援者（スタディマネージャー、STAT、DM、モニタリング担当者等）＞

- 試験デザインの複雑さ、実施体制におけるリスク、試験における各役割に関連したリスクや、試験特有の行為や手順に対するリスクを検討する。
また、試験全体の担当者の役割や対応を整理する必要がある。

演習による教育を行う際の注意点

- 各役割に応じたリスクの抽出、重要なプロセス・データとの関連性、試験特有であるかなど、明確に記録できる研修資料を用意する。
- 演習実施の際は、使用するプロトコルやリスク評価に関連する用語、考え方を揃える必要がある。

ステップ3 リスクの評価

<実施のポイント・注意点>

- リスクの評価（重大性、発生可能性、検出性）によって決まる優先度の決定方法は、各項目の点数や高低など様々であり、点数化の指標がないと各担当者の評価にばらつきが生じてしまう。評価の指標を明確にし、各担当者に周知する必要がある。
- 上記評価の指標を決めたとしても、各担当者の役割の違いによって、重大性、発生可能性、検出性の評価結果が異なる可能性があるため、予め取りまとめ方法や担当者を明確にする。

各役割に応じた対応ポイント（試験実施にあたり代表的な役割を記載）

<研究者、CRC、支援者（スタディマネージャー、STAT、DM、モニタリング担当者等）>

- 各役割に応じた評価を行うことでよいが、取りまとめや最終決定を行う方法、担当者を明確にする。

演習による教育を行う際の注意点

- 評価方法について事前に評価の方針を明確にする。
- 評価のための客観的指標をできる限り研修資料として準備する。
（例えば、一般診療と比べ特殊な検査か否か、データの記録方法などを説明した資料）

ステップ4 リスクのコントロール

<実施のポイント・注意点>

- リスクの評価結果（優先度）から低減策の要否を検討するとともに、各リスクの関連する文書・手順を明確にする必要がある。
- 低減策を検討後、試験実施中にそのリスクを監視する担当者を明確にし、必要に応じて Risk Indicator を設定するが、設定方法や設定の必要性について、実現可能性を踏まえて慎重に検討することを推奨する。Risk Indicator の設定を行う場合、どの品質管理活動（モニタリングやデータマネジメントなど）から収集できるか、また、その閾値に根拠があるかについて明確にし、その後の具体的な対応を検討しなければならないことに留意する。

各役割に応じた対応ポイント（試験実施にあたり代表的な役割を記載）

<研究者、CRC>

- 試験特有の対応を実施しなければならない場合、実際の診療、検査を担当者が問題なく実施できることを確認する。

<研究者、調整医師/委員、スタディマネージャー>

- 低減策について、全試験実施医療機関での実施可能性を考慮する。
- すべての低減策をプロトコル改訂に反映させるのではなく、研究全体の品質マネジメント活動と関連させる対応をイメージし、手順書やトレーニングなども考慮する。
- 品質目標にあった対応がとられており、QTL や RI などの指標が研究目的に合致しているか確認する（オーバークオリティの防止）。

<支援者（STAT、DM、モニタリング担当者等）>

- リスク低減策がどのように自身の役割における品質管理活動に反映され、実現可能であるか確認する。
- 各試験実施医療機関に関係する低減策や対応を全施設で適切に行うことができるか確認する。

演習による教育を行う際の注意点

- リスクに対する低減策や指標の設定の検討は役割毎に視点が異なるため、教育対象者の役割と研修目的を明確にして実施する必要がある。
※例えば、研究代表者、調整医師/委員、スタディマネージャーといった役割を持つ担当者には、本ステップの結果、試験実施中に行うレビュー対応（ステップ6）の予定を文書（IQRMP など）にまとめる演習を行う、など
- 限定された役割の担当者のみで演習を行う際は、品質管理活動全体をイメージするために、他の役割担当者が実施する対応がイメージできるよう前提条件を補足説明する必要がある。

ステップ5 リスクコミュニケーション

<実施のポイント・注意点>

- ステップ4までのリスク評価結果と品質管理のための具体的な対応策を試験関係者に共有する方法（Investigators Meeting やトレーニング動画、手順書など）を決定する。
- 品質マネジメント計画を統合してまとめた文書の形式（ワード、エクセルなど）を選択し、関係者に共有する方法も合わせて検討する。

各役割に応じた対応ポイント（試験実施にあたり代表的な役割を記載）

<研究代表者、調整医師/委員、スタディマネージャー>

- 試験の管理業務を行う担当者を中心に、試験全体の品質マネジメント計画を整理のうえ、コミュニケーション計画を策定して共有する。
- 各試験実施医療機関の担当者レベルに伝達する必要がある対応の要否、必要であれば誰が伝達するかなど整理して試験関係者に共有する。

演習による教育を行う際の注意点

- ステップ4までのリスク評価結果と品質管理のための具体的な対応策を試験関係者に共有するまでの具体的なイメージを持つ。
- コミュニケーション計画を立てる中心的な役割がスタディマネージャーなどに限られるため、教育対象者に留意する。
- IQRMP など、品質マネジメント計画を統合してまとめた文書を作成する演習の場合も、教育対象者の役割によって検討できる範囲が異なるため注意する。

ステップ6 リスクレビュー

<実施のポイント・注意点>

- 実施するレビュー項目、目的（例えば、新たなリスクの有無、RI等指標の確認など）を明らかにし、参加者、関連する手順書/計画書や記録方法、実施タイミングなどを予め検討し、品質マネジメント計画を統合してまとめた文書や品質マネジメント計画、リスク管理表などに記載する。
- リスクレビューでは各品質管理（モニタリングやデータマネジメントなど）の結果を参照するため、目的に応じて必要な記録を取りまとめられるよう、試験開始前に具体的な手順を各担当者と調整する必要がある。
- Issue（イシュー）は本事業手順書では「既に顕在化している解決すべき事象」とされているが、実際の運用に合わせて具体的にどのような事象であるか明確にする必要がある。
どのような場合に是正措置、予防措置が必要であるか、重大なイシューについても定義し、重大なイシューに対する是正措置、予防措置（CAPA）を行うために必要な対応や関係する担当者・役割を整理して共有する。例えば、
イシュー＝「逸脱」、「手順書の不遵守」、「GCP違反」など
重大なイシュー＝「逸脱のうち試験実施計画書に記載の重大な逸脱/違反」、「GCP違反」などと区別する。
- CAPAが必要となる（重大な）イシューは、その原因分析ができるよう、試験実施医療機関の医師、CRCや各品質管理担当者より可能な限り情報を得る。また、分析を実施する担当者、対応を決定する担当者を明確にし、原因分析と対策を適切に実施できることが重要となる。
CAPAの実施範囲は試験の規模や目的によって変更するとよい。
- CAPA対応に関する判断を行う者、責任者を明確にし、イシューの記録方法を予め定めておく。

各役割に応じた対応ポイント（試験実施にあたり代表的な役割を記載）

<研究者、CRC>

- 重大なイシューに関するCAPAや試験全体で対応すべき事項を医学的観点、試験実施可能性の観点から検討する。

<研究代表者、調整医師/委員、スタディマネージャー>

- 重大なイシューが試験に及ぼす影響を確認し、原因分析、CAPA計画を立案のうえ、各品質管理担当者（モニタリングやデータマネジメント担当者など）に共有し、必要な対応が適切に実施されていることを確認、記録する（イシューマネジメント）。

<支援者（STAT、DM、モニタリング担当者等）>

- 各品質管理活動の結果がリスクレビューに利用されるため、各品質管理活動に関する計画書（モニタリング計画書やデータマネジメント計画書など）に沿って適切に進める必要がある。
- 仮に中央モニタリングで必要なデータを取りまとめる場合、それらデータをリスクレビューに利用することも可能であるが、各品質管理活動の目的と混同しないよう留意する。
- イシューに対するCAPA検討の結果、各品質管理担当者が対応すべき事項がある場合、速やかに対応のうえ、必要な責任者に報告する。

演習による教育を行う際の注意点

- 「リスクレビュー」で具体的に何を実施するか、いつ実施するか、明確にしたうえで演習を行う必要がある。
- 演習で教育すべきテーマとして、
 - ・ リスクレビューを行うための材料（各品質管理の結果の情報）をどのようにまとめるか、
 - ・ まとめられた材料・情報をどのように判断するか、
 - ・ 判断した結果をどこに記録するか(新たなリスク、RI 等に関する対応、 이슈ーなど、それぞれ異なる)、
 - ・ CAPA を検討するための原因分析に何を用いてどのように行うか、
 - ・ CAPA の実効性をどのように確認するか、など試験実施中に行うべき対応が様々あるため、教育目的と教育対象者について十分に注意する必要がある。
- 各品質管理活動の結果がどのように記録、保管されるかによってリスクレビューの方法が異なるため、実際の運用に近い対応を想定して実施することで具体的なイメージを共有できる。

ステップ7 リスクの報告

対応内容は本事業の手順書、説明書の通りであり、本ガイダンスでは取り扱わない。

4. 改訂履歴

版番号	改訂日	改訂理由／内容
1.0 版	2024 年 10 月 8 日	新規作成

本資料に関する問い合わせ先：

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部：「RBA 実装のための取り組み」WG3 RBA に関する教育活動 事務局

Tel:043-311-3063 Mail: rba-wg3_kensyu@ml.chiba-u.jp

執筆

WG3（RBAに関する教育活動）

樋掛 民樹、大久保 真春、黒川 友哉、服部 洋子、井上 雅明、神 啓佑、中嶋 利典、渡邊 果奈

（千葉大学医学部附属病院 臨床試験部）

権 泰史、甲田 亨、西村 有起

（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

（北海道大学病院 臨床研究開発センター 品質管理部門）

山口 拓洋、高田 宗典、石黒 美由希

（東北大学病院 臨床試験データセンター）

朱田 仁恵

（国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部）

高草 舞子、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 研究者主導試験推進部門）

水谷 泰暢

（慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター 臨床研究支援部門）

安藤 昌彦、山本 敬子

（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）

加藤 貴雄、河野 健一

（京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構 臨床研究推進部）

中島 佐和子

（長崎大学病院 臨床研究センター）