

# FIH 試験において「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）-」を効率的に活用する為の工夫点

本書には、医療技術実用化総合促進事業の「Risk-based approach の実装に係る取組み」の成果物である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 1.0 版（以下、手順書）および 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）-（以下、説明書）に基づき、特定臨床研究における臨床研究者を中心とする多職種（スタディマネジャー、データマネジャー、モニター、クリニカルリサーチコーディネータ）チームで First in Human (FIH) 試験に Risk Based Approach を実装した結果、効率的に手順書を活用するためのポイントを示す。なお、説明の利便性から便宜上、本文書では「スタディマネジャー」、「データマネジャー」、「モニター」、「クリニカルリサーチコーディネータ」の職種名で記載しているが、必ずしもそれらの呼称がついた人材が必要というものではなく、組織の中でそれぞれの職種に準じた役割を担うことができる人材が RBA 実装を進めていくことを意図した表現である。

## 1. 効率的に手順書及び説明書を活用する際のポイント

データの信頼性および被験者の安全性確保の観点より、FIH 試験においては、研究開始前のリスク抽出は特に重要で、臨床研究者を中心とする多職種での取り組みが結果として効率的な臨床研究実施に繋がると考え、多職種で RBA を実施した。表 1 に手順書の内容（左）と単施設・医療機器・FIH・少数例の特定臨床研究において効率的に手順書及び説明書を活用する際のポイント（右）を「多職種で取り組む際のポイント」と「医療機器 FIH 試験に実装する際のポイント」に分けて示す。ポイントにおいて空欄の箇所は手順書に基づき実装した際に問題点とならなかった手順である。

表1 アカデミアにおける Risk Based Approach に関する手順書の内容と単施設・医療機器・FIH・少数例の特定臨床研究において効率的に手順書及び説明書を活用する際のポイント

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）-	単施設・医療機器・FIH・少数例の試験において 効率的に手順書及び説明書を活用する際のポイント				
<p><b>1. 目的</b></p> <p><b>2. 適用範囲</b></p> <p><b>3. 略語・用語の定義</b></p> <p><b>4. 実施体制</b></p> <p>研究責任医師（研究代表医師）：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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・研究分担医師：臨床研究の対象者の対応、評価を行うもの</li> <li>・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</li> </ul> <p>RBA における実施体制は以下の通りとする。</p> <p>RACI：</p> <p>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）</p>	<p><b>4. 実施体制</b></p> <p>&lt;臨床研究者を中心とする多職種（StM、DM、Mo、CRC、Dr.）で取り組む際のポイント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 臨床研究者を中心とする多職種（スタディマネジャー（StM）、データマネジャー（DM）、モニター（Mo）、クリニカルリサーチコーディネータ（CRC）、支援組織の医師（Dr.））で実施する際のロードマップを図1に示す。</li> <li>▪ 確実かつスムーズな進行には多職種で抽出された意見の取り纏めやレベル感の調整を行い、目標としている CRB 申請や被験者エントリー時期等の研究スケジュールに支障が生じないようにリスクマネジメントプロセスを進めるための支援をするため、RBA を習得しているプロジェクトメンバー（以下、RBA コアメンバー）を設置する。</li> </ul>				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%; text-align: center;">研究責任医師 (研究代表医)</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">研究責任医師 (研究代表医)</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">(研究代表医 師)</td> </tr> </table>		研究責任医師 (研究代表医)	研究責任医師 (研究代表医)	(研究代表医 師)	<p>&lt;医療機器 FIH 試験に実装する際のポイント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FIH 試験においては、被験者の安全性を重視する観点から、当</li> </ul>
	研究責任医師 (研究代表医)	研究責任医師 (研究代表医)	(研究代表医 師)		

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）-				単施設・医療機器・FIH・少数例の試験において 効率的に手順書及び説明書を活用する際のポイント
	師)	師) が指名したも の*	研究責任医師 研究分担医師 研究支援者 等	<p>該研究の実施に関わらない医師等の医療者（本研究においては脳外科医）および試験機器に関する詳細情報を持つ試験機器提供者が RBA を実施するプロジェクトメンバーとして参画することが有効である。</p>
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	
<p>( )：多施設共同研究の場合 *：研究分担者から指名する</p> <p><b>5. 品質方針及び品質目標</b></p> <p>研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者は、「5.1 品質方針の策定」及び「5.2 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。</p>				<p><b>5. 品質方針及び品質目標</b></p> <p>&lt;臨床研究者を中心とする多職種（StM、DM、Mo、CRC、Dr.）で取り組む際のポイント&gt;</p> <p>品質方針および品質目標の設定については、RBA コアメンバーが試験内容に沿って原案作成等のサポートを行い、研究責任医師（研究</p>

<p>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）-</p>	<p>単施設・医療機器・FIH・少数例の試験において 効率的に手順書及び説明書を活用する際のポイント</p>
<p><b>5.1 品質方針の策定</b></p> <p>研究責任医師（研究代表医師）は、以下の事項を満たす品質方針を策定し、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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul> <p><b>5.2 品質目標の設定</b></p> <p>研究責任医師（研究代表医師）は、「5.1 品質方針の策定」で定めた品質方針を達成するため、品質目標を設定し、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。</p> <p><b>6. 手順</b></p> <p><b>6.1 重要なプロセス、データの特定</b></p> <p>(1) 研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者は、研究計画書骨子作成時点で臨床研究の対象者の保護及び研究結果の信頼性確保のために、重要なプロセス及びデータ（CtQ）を特定する。</p> <p>(2) 研究責任医師（研究代表医師）又は研究分担者は、特定した CtQ をリスク管理表に記載する。</p>	<p>代表医師）及び研究分担者に確認および協議し定める。</p> <p><b>6. 手順</b></p> <p><b>6.1 重要なプロセス、データの特定</b></p> <p>&lt;臨床研究者を中心とする多職種（StM、DM、Mo、CRC、Dr.）で取り組む際のポイント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ スタディマネジャーは、研究責任医師（研究代表医師）、研究分担者と相談し、リスクマネジメントプロセスを開始するために、協議に必要なプロジェクトメンバーを招集する。また、確実にスムーズな進行には多職種で抽出された意見の取り纏めやレベル感の調整を行い、目標としている CRB 申請や被験者エント</li> </ul>

<p>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）-</p>	<p>単施設・医療機器・FIH・少数例の試験において 効率的に手順書及び説明書を活用する際のポイント</p>
<p><b>6.2 リスクの特定</b></p> <p>(1) 研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者は、CtQ に対するリスクを特定する。</p>	<p>リー時期等の研究スケジュールに支障が生じないようにリスクマネジメントプロセスを進めるための支援をするため、RBA を習得しているプロジェクトメンバー（以下、RBA コアメンバー）を設置する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 公表されているトレーニング資料等を用いた事前のトレーニングで、RBA に関わるノウハウを習得している RBA コアメンバーが、他のプロジェクトメンバーに RBA に関する教育を行う。また、研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者は、プロジェクトメンバーが同じ目線かつ温度感で行動できるように品質方針、目標を説明する。</li> <li>▪ 研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者は、協議するにあたり、プロジェクトメンバーに研究計画書骨子等の必要情報を提供する。</li> </ul> <p>&lt;医療機器 FIH 試験に実装する際のポイント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FIH 試験においては、被験者の安全性を重視する観点から当該研究の実施に関わらない医師等の医療者（本研究においては脳外科医）および試験機器に関する詳細情報を持つ試験機器提供者が RBA を実施するプロジェクトメンバーとして参画することが有効である。</li> </ul> <p><b>6.2 リスクの特定</b></p> <p>&lt;臨床研究者を中心とする多職種（StM、DM、Mo、CRC、Dr.）で取り組む際のポイント&gt;</p>

<p>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）-</p>	<p>単施設・医療機器・FIH・少数例の試験において 効率的に手順書及び説明書を活用する際のポイント</p>
<p>(2) 研究責任医師（研究代表医師）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。</p> <p><b>6.3 リスクの評価</b></p> <p>(1) 研究責任医師（研究代表医師）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）、起こりやすさ、検出の容易さを評価する。</p> <p>(2) 研究責任医師（研究代表医師）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。</p> <p>(3) 研究責任医師（研究代表医師）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。</p> <p><b>6.4 リスクのコントロール</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 研究責任医師（研究代表医師）又は研究分担者に加えて複数の研究支援者で取り組む場合は、全メンバーの検討結果をリスク管理表に取りまとめて必要に応じて調整（複数の解釈ができるような記載や想定リスクの内容について必要に応じてリスク提示者へヒアリングおよび記載整備、類似リスクの整理等）する。</li> </ul> <p>&lt;医療機器 FIH 試験に実装する際のポイント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ インプット資料として、機器開発提供者からの試験機器概要書記載背景等の情報提供が重要である。</li> </ul> <p><b>6.3 リスクの評価</b></p> <p>&lt;臨床研究者を中心とする多職種（StM、DM、Mo、CRC、Dr.）で取り組む際のポイント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ リスクの影響（重大性）、起こりやすさ、検出の容易さを評価要素とする場合は公表されているトレーニング資料等を用いて評価要素に関するトレーニングを事前に実施する。</li> </ul> <p><b>6.4 リスクのコントロール</b></p>

<p>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）-</p>	<p>単施設・医療機器・FIH・少数例の試験において 効率的に手順書及び説明書を活用する際のポイント</p>
<p>(1) 研究責任医師（研究代表医師）又は研究分担者は、「6.3 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。</p> <p>(2) 研究責任医師（研究代表医師）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。</p> <p>(3) 研究責任医師（研究代表医師）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。</p> <p><b>6.5 リスクコミュニケーション</b></p> <p>(1) 研究責任医師（研究代表医師）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。</p> <p>(2) 研究責任医師（研究代表医師）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。</p> <p><b>6.6 リスクレビュー</b></p> <p>(1) 研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者は、リスク管理</p>	<p>&lt;臨床研究者を中心とする多職種（StM、DM、Mo、CRC、Dr.）で取り組む際のポイント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ より実効性の高いリスク低減策の設定においては、RBA コアメンバーを中心に研究責任医師の了解のもとで実際の診療科の医師や類似領域の研究を経験した院内スタッフへのインタビューを実施することも有効である。</li> </ul> <p><b>6.5 リスクコミュニケーション</b></p> <p>&lt;臨床研究者を中心とする多職種（StM、DM、Mo、CRC、Dr.）で取り組む際のポイント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 関与する人数が多いため、それぞれの検討した経緯を公開すべく、リスク管理表上でリスク軽減策までの検討経緯を示して一元管理するなどの工夫が有効。</li> <li>▪ 最新版の実施報告書がどれであるかの状況を周知するため共有フォルダ等のツール利用が情報共有に有用。</li> </ul> <p><b>6.6 リスクレビュー</b></p> <p>&lt;臨床研究者を中心とする多職種（StM、DM、Mo、CRC、Dr.）で取</p>

<p>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）-</p>	<p>単施設・医療機器・FIH・少数例の試験において 効率的に手順書及び説明書を活用する際のポイント</p>
<p>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。</p> <p>(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（研究代表医師）及び研究分担者は、その原因の追究と対策を早急に講じる等、必要に応じて「6.1 重要なプロセス、データの特定」から「6.4 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。</p> <p>(3) 研究責任医師（研究代表医師）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。</p> <p><b>6.7 リスク報告</b></p> <p>(1) 研究責任医師（研究代表医師）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。</p>	<p>り組む際のポイント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>試験開始後、モニタリングの結果や試験を実施する中で発生した問題等から、研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者はリスク管理表に記載されたリスク低減策が有効に機能しているかを確認する。リスクの低減策が不十分である、または、新たなリスクが発生している場合は RBA コアメンバーおよび必要に応じて多職種（StM、DM、Mo、CRC、Dr.）へ情報共有を行い、再度適切なリスク低減策の追加検討を行う。</li> </ul> <p><b>6.7 リスク報告</b></p> <p>&lt;臨床研究者を中心とする多職種（StM、DM、Mo、CRC、Dr.）で取り組む際のポイント&gt;</p> <p>研究責任医師（研究代表医師）及び研究分担者はリスクレビューで共有された内容についてまとめ、本研究においては総括報告書に「臨床研究の品質管理状況（臨床研究法および研究計画書等の順守状況）」として記載。当該記載内容については研究責任医師、StM、及び Mo でレビューを行い最終化した。</p> <p>総括報告書に記載内容は以下とした。</p> <p>総括報告書への記載ポイント：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・RBA の取り組みの要約</li> </ul>

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）-	単施設・医療機器・FIH・少数例の試験において 効率的に手順書及び説明書を活用する際のポイント
	・品質目標（QtL）の達成状況結果 ・重大不適合有無の結果

## 2. 臨床研究者を中心とする多職種（StM、DM、Mo、CRC、Dr.）でRBAを実施する際のロードマップ

臨床研究者を中心とする多職種（StM、DM、Mo、CRC、Dr.）でRBAに取り組むにあたり、リソースを効率的に投入する為、支援職種ごとのリスクマネジメントプロセスへの介入時期を図1に示す。RBA コアメンバーは全メンバーの調整、推進役を担う者を示す。

なお、本対象研究の条件は単施設・医療機器・FIH・少数例であり、試験機器の安全性（疾病等および不具合の有無）を確認する事が主目的である為、立案段階において統計的な観点が用いられる事は少ないと判断し、統計解析担当者は含めていない。また、図1の職種名は職種に限定するものではなく、冒頭に述べた通り、職種名はその業務を担う人材を意図し、各医療機関の研究支援体制や支援業務範囲等の背景を考慮する必要がある。

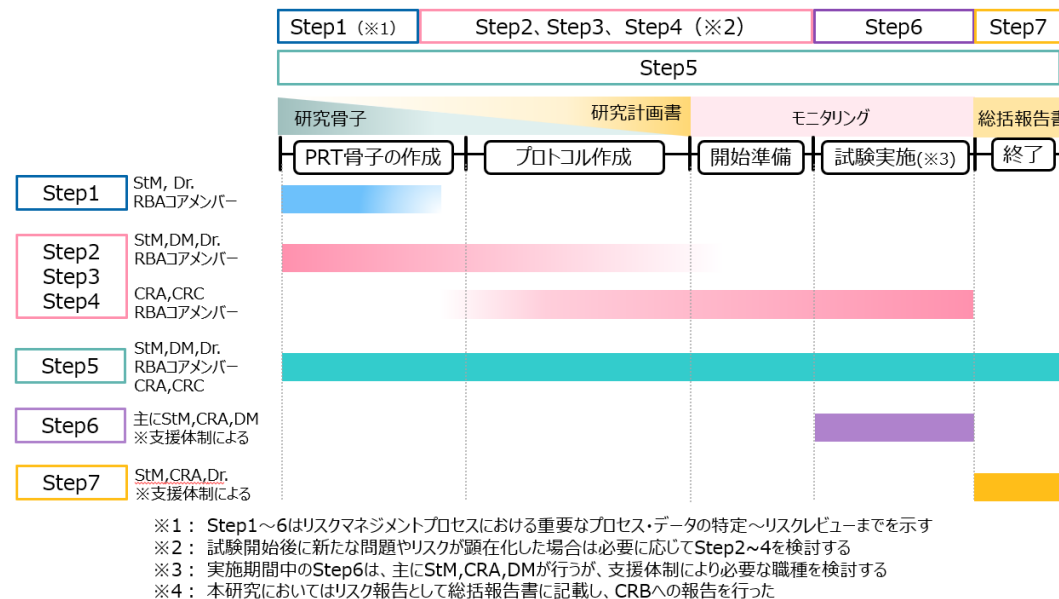


図1 スタディマネジャー（StM）、データマネジャー（DM）、モニター（Mo）、クリニカルリサーチコーディネータ（CRC）、支援組織の医師（Dr.）でRBA実施体制を構築する際の、職種ごとのリスクマネジメントプロセスへの介入タイミング

<図1の各Stepの補足説明>

	補足説明
Step1 (重要なプロセス、データの特定)	StM、Dr.、RBA コアメンバーが研究開始段階で定めるが、進めていく段階で見直し/修正を行う場合もあり、開始段階に限定するものではない。
Step2 (リスクの特定) Step3 (リスクの評価) Step4 (リスクのコントロール)	リスクの特定、評価およびそれに基づく軽減策について効率的に各種 Role が取り組むタイミングを示す。なお当院では臨床試験計画立案を支援する Dr.および DM (EDC 構築に関与する場合) が臨床試験の計画段階で支援する体制であり、多職種の中でも早期段階での介入としている。
Step5 (リスクコミュニケーション)	Step2~4 で各種 Role の介入タイミングが異なっているが、協議結果等をリスク管理表に残すことにより全メンバーで共有可能にしておく必要がある。
Step6 (リスクレビュー)	臨床研究の支援体制による。
Step7 (リスク報告)	臨床研究の支援体制による。