

研究者向け 臨床研究への RBA 実装ガイドンス

R7 年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業 浅田班成果物

第 1.0 版(2026 年 3 月31日作成)

目次

第 1 章 RBA の基本的な概念.....	1
第 2 章 RBA の重要な手順.....	4
第 3 章 事例を用いた RBA の重要な手順.....	12
参考資料	22

※本資料には AI 生成技術を用いて作成した画像が含まれます。内容の理解を補助する目的で使用しています。

【本ガイドラインのスコープ】

本資料は R7 年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業 浅田班により作成された『臨床試験への RBA 実装ガイダンス』です。
本ガイダンスは、研究者が自発的に RBA(Risk Based Approach)を実装できるよう支援することを目的としています。

第 1 章 RBA の基本的な概念

1.1 RBA 実装の前提となる「研究の要」のとりえ方

臨床研究は、重要な要素が相互に作用することで成立しています。一般的には、同意取得、研究参加者登録、評価、データ管理といった中で、それぞれの研究において倫理面・科学的観点から個別具体的に研究の質に極めて重要な『研究の要』を CTQ 要因(Critical to Quality factors) と位置づけています。

本ガイダンスでは、こうした「研究の要」を見極め、優先度を踏まえて管理し、実際の運用に落とし込むための視点を整理しています。

1.2 研究の目的と求められる質

目的：リサーチクエスチョン(RQ)に答えを出し、意思決定^(※)に活用すること

※意思決定の例：

次のステップに研究を進めるか、個別の患者にその治療を適応するか、標準治療とみなすか、次の試験のコントロールにするか、薬事申請をするか

研究目的が定まると、その目的に適合した「研究の質」の水準が定義されます。質とは、絶対的な高さではなく、目的を達成するために要求される適切なレベル(Fit for Purpose) を意味します。表 1 に、同じ疾患 A の治療薬 X と Y を比較する試験での、目的の違いに応じて求められる質の基準が大きく変わる事を示しました。「研究の質」の高いレベルが求められる事例として「検証的試験」、高いレベルが必ずしも要求されない事例として「探索的臨床研究」をイメージし「研究の質」を比較しています。実際は次項 1.3 の図で示した「意思決定の社会的重要度」に応じた研究の質の検討が必要となる点にご留意ください。

表 1. 試験目的に応じた質の考え方の例示

試験の種類	検証的試験 (例:標準治療を Y ではなく X にするか判断)	探索的臨床研究 (例:2 つの標準治療(X と Y)を使い分けるための確認)
目的	薬事申請	EBM(Evidence-Based Medicine)
エビデンスレベル	強い(社会的意思決定の根拠)	低い(臨床現場での参考情報)
求められる質	高い	高すぎる必要はない
バイアス	できるだけ許容しない	許容することもある
必要な品質管理	研究固有の“研究の要”は厳格に確保し、一般的に重要な要素についても求められる意思決定の水準を維持する	“研究の要”を中心に徹底する

1.3 研究の質の高低を決めるロジック

各研究の意思決定の重要度によって求められる研究の質は異なります。研究の質の管理に必要なリソースを調整(Risk proportionality)する考え方をします。

試験の種類	意思決定の社会的な重要度	求められる研究の質	リソース配分
治験	大	高 (重要+その他)	大
先進医療B			
薬事承認を目指した特定臨床研究			
検証的臨床研究 (学会による診療ガイドラインの作成等)	↑	↑	↑
探索的臨床研究 (多施設または多数症例)	小	低 (重要のみ)	小
探索的臨床研究 (単施設少数例)			

『橋渡し研究戦略的推進プログラム 拠点間ネットワーク モニタリングに係る取組 ワーキンググループ「モニタリングってなんだ!？」』より引用し改変

1.4 RBA の考え方

RBA は研究の要に重点を置き、影響の大きいリスク(※)から優先的に対策する考え方です。医療安全管理で重要な手順を決めて事前にリスクを防ぎ、問題が起きた場合は PDCA(※※)で改善する方法と同様です。表 2 では、日常診療と RBA の共通点を“見える化”しました。

表2. RBA と医療安全のリスク対策プロセスの共通点

医療安全管理でやっていること	研究(RBA)でやっていること
患者の氏名確認のような共通の手順とは別に、個別のマニュアルの要否を決める	研究目的に応じた質の程度(高低)を決め、研究特有の手順の明確化の要否を検討する
医療行為における重要な手順をクリニカルパスとして定めて、事故を未然に防ぐ	「研究の要」を軸に研究の設計段階から計画書にプロセスを組み込んでいく QbD(Quality by Design) の視点で問題発生を防ぐ
カンファで適応を検討し、パスにない対応が必要ないか確認する	個々の研究参加者を保護し、研究開始後も『研究の要』に関わる新たなリスクの発生がないか確認し転ばぬ先の杖を講じる
それでも発生してしまったインシデントへの PDCA を回していく	リスク対策～モニタリング～改善要否の検討～改善策の策定という PDCA を回していく

※研究におけるリスクの具体例については下記資料①～③をご参照ください。

※※PDCA; Plan(計画)、Do(実行)、Check(評価)、Act(改善)の 4 段階を繰り返し、業務効率を継続的に向上させる管理手法。

①『臨床研究の品質に影響を及ぼす臨床研究リスク事例集』(R5 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)

②『リスク評価チェックリスト』(R5～6 年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業 萩森班 研究開発課題名f: RBA 実装事例の蓄積と臨床研究中核病院以外の ARO において効果的な RBA 実装を可能とするためのツール整備)

- ③ 『リスク評価/管理表』(R5～6 年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業 山田班 研究開発課題名:薬事承認を目指した医療機器開発の RBA 実装と特定臨床研究における品質管理汎用性ツールの開発)

1.5 本章のまとめ

研究目的に合わせて「研究の要(CTQ 要因)」を押さえ、求められる質を確実に確保することが重要です。次章では RBA の考え方をを用いた実践的な進め方を示します。

第 2 章 RBA の重要な手順

本章では、臨床研究・治験において RBA を実践するための重要な手順(ステップ)について、以下のポイントに整理して示しています。

1. RBA では、CTQ 要因に関連するリスクを優先して取り扱う
 - ✓ CTQ 要因は、研究の目的を踏まえ、参加者の安全性および研究結果の信頼性の観点から、研究ごとに特定されていることに留意する。
 - ✓ すべてのリスクではなく、研究の品質や安全性に直接影響する CTQ 要因に影響を与える重要領域に絞り、重点的に管理する。
2. CTQ 要因に紐づくリスクの特定とリスクの評価は、多くの臨床研究専門職が参加して多角的に検討することが重要である
 - ✓ 臨床研究者、スタディマネジャー、臨床データマネジャー、生物統計家、モニタリング担当者、CRC、監査担当者などの多様な専門職が参画することで、リスクの抽出漏れや視点の偏りを防ぐことができる。
3. リスク特定では、以下の観点を重視する
 - ✓ 研究特有のプロセスや日常診療との差異
 - ✓ 研究者が特に重視する項目
 - ✓ Estimand への影響の有無
4. 特定したリスクは、影響度・発生頻度・検出性の観点から評価し、優先度を決定する
 - ✓ CTQ 要因への影響の大きさを踏まえてスコアリングし、どのリスクに重点的に対策を行うべきかを明確にする。
5. CTQ 要因に基づき特定・評価したリスクに絞って対応することで、リソース配分を最も重要なポイントに優先させることで効率的かつ効果的なリスク管理が行える。

RBA は、研究の特性やリスクの大きさに応じて重要な事象に重点的に対応するための考え方であり、本章では考え方を理解し、重要な手順を実践できることを目的とします。

詳細の手順、評価方法、様式およびツールについては、『RBA 手順の実践ガイド』(AMED 研究開発推進ネットワーク事業「臨床研究の質確保と効率的なマネジメントを目指した RBA の実装」(R5～6 年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業 萩森班 研究開発課題名:RBA 実装事例の蓄積と臨床研究中核病院以外の ARO において効果的な RBA 実装を可能とするためのツール整備)(R5～6 年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業 山田班 研究開発課題名:薬事承認を目指した医療機器開発の RBA 実装と特定臨床研究における品質管理汎用性ツールの開発)を参照してください。

2.1 RBA の全体像

RBA は、研究の質を守るために、特に重要な項目(CTQ 要因)に関わるリスクを見つけて、優先順位をつけて管理するための考え方です。

実際に RBA を進める前に、まずは「実施体制が整っているか」(研究の実施体制)、「研究の品質として目指すゴールは何か」(品質方針・品質目標)を確認しておくことが大切です。

そのうえで、表 1 に示した一連の手順に沿って RBA を進めていきます。

表 3 では、RBA の流れをよりイメージしやすくするために、私たちが日常生活の中で自然に行っているリスク対応の例もあわせて紹介し、2.2 項以降で各ステップの実践ポイントを具体的に示す構成としています。

なお、表 3 で示したステップは、研究の進捗や状況に応じて実施されるものであり、固定的なものではありません。状況に応じて柔軟に対応するイメージを「研究における RBA 実践プロセスの全体像」として図1に示しています。

表 3.RBA の手順

ステップ	手順	実施時期	主な手順 (RBA で行うこと)	日常生活でしていること (例:自動車で目的地へ向かうケース)
準備	品質方針・品質目標の策定とメンバーでの共有	研究計画書の検討から研究実施計画書固定まで	研究の実施体制、研究の目的・品質方針・品質目標をメンバーで確認し共通認識を持つ。	ルート共有(行き先や行程)、ドライブの目的(ビジネス)を同行者と確認する。
1	CTQ 要因の特定	研究計画書の検討から研究実施計画書固定まで	研究の目的(例:承認申請を目的として主要評価項目の達成基準を満たす)を踏まえ参加者の安全性および研究結果の信頼性の観点から、研究の品質に大きく左右する要素を研究実施計画書や関連文書及び規制要件等から抽出する。CTQ要因は研究ごとに特定される。	ドライブの最重要条件を確認する。 ・目的はビジネスでアポイントを取得しており、面会時間は限られている。 ・公共交通機関で行くのは難しい目的地になる。
2	リスクの特定	研究計画書の検討から最初の研究参加者登録前	CTQ 要因を基に、品質目標の達成を妨げる可能性のある具体的な事象や弱点(リスク)を研究に関する周辺状況の整理および既存データ(過去の経験)の分析を通じて洗い出す。 【例】主要評価が通常診療で使用しない評価方法を用いるため、評価医師による評価のブレが予想される 【例】希少疾患のため症例集積が進まない	行程は平坦な道だが、天気は大雪。ここから想定されるトラブルを考える。 ・大雪のため、悪路が予想される ・路面凍結も予想される

3	リスクの評価	研究計画書の検討から最初の研究参加者登録前	特定したリスクの影響度(重要度)、発生可能性(頻度)、検出性に基づきスコアリングし、優先順位を決定する。影響度(重要度)については、各リスクが「何を推定しようとしているか(Estimand)」に与える影響の大きさを考慮し評価する。 【例】研究特有の評価方法を用いるため、通常診療よりも評価に習熟を要し、評価のばらつきが生じることが予想される(発生可能性が高い) 【例】EDC のデータでは評価プロセスが正しいかまでは判断できない(検出が困難) 【例】希少疾患のため症例集積が進まない(発生可能性が高い)	・アポイントの時間に遅刻する(影響が大きい)。 ・大雪による路面凍結により通常よりも時間を要することが予想される(発生可能性が高い)。 ・天気予報アプリや道路交通状況アプリで状況はタイムリーに判断できる(検出は容易)
4	リスクコントロール	研究計画書の検討から最初の研究参加者登録前	優先度の高いリスクに対し低減策(運用やモニタリング手段)を設定し RBA 実践に組み込む。 【例】通常診療で使用しない評価方法のトレーニング実施(対策の実施) 【例】モニタリングで評価プロセスが正しいか確認をする。回数を増やす(監視強化) 【例】希少疾患のため症例集積が進まない場合は期間延長する(代替案)	・悪路を走破するために車種は 4WD を選び、路面凍結のためにスタッドレスタイヤを装備する(対策の実施)。 ・天気予報アプリや道路交通状況アプリで状況確認(監視強化) ・早めの出発や迂回路の確認(代替案) ・天気予報から視界不良は置きにくいと考えて、フォグランプの装備の無い車種でも可とする(許容)

			【例】通常診療で使用しない評価のうち、探索的項目はリスクとしない(許容)	
5	リスクコミュニケーション	研究実施中	評価したリスクとコントロール方法を関係部署・ベンダー・実施医療機関等に共有し合意形成を図る。また継続して情報共有を行う。	ドライバーと同行者で道路や天気の状態を確認し、随時、安全運転の判断を共有する。
6	リスクレビュー	研究実施中	モニタリング結果や新たな情報に基づきリスク状況とコントロールの有効性を定期的に見直す。	ドライバーと同行者で道路や天気の状態を確認しながら、スタッドレスタイヤで安全に走行できるか、迂回路など別の方法が必要かどうか考えながら進む。 現在地と目的地までの残りの距離を定期的を確認し、予定通りの時間に到達できるかを計算し、必要に応じて進路を再検討する。
7	リスク報告	研究終了後	リスク評価の結果・対応内容・レビュー結果を総括報告書等に文書化し関係部署・実施医療機関やスポンサーへ報告する。	目的地に到着後、面会を終え、状況を上司に報告する。

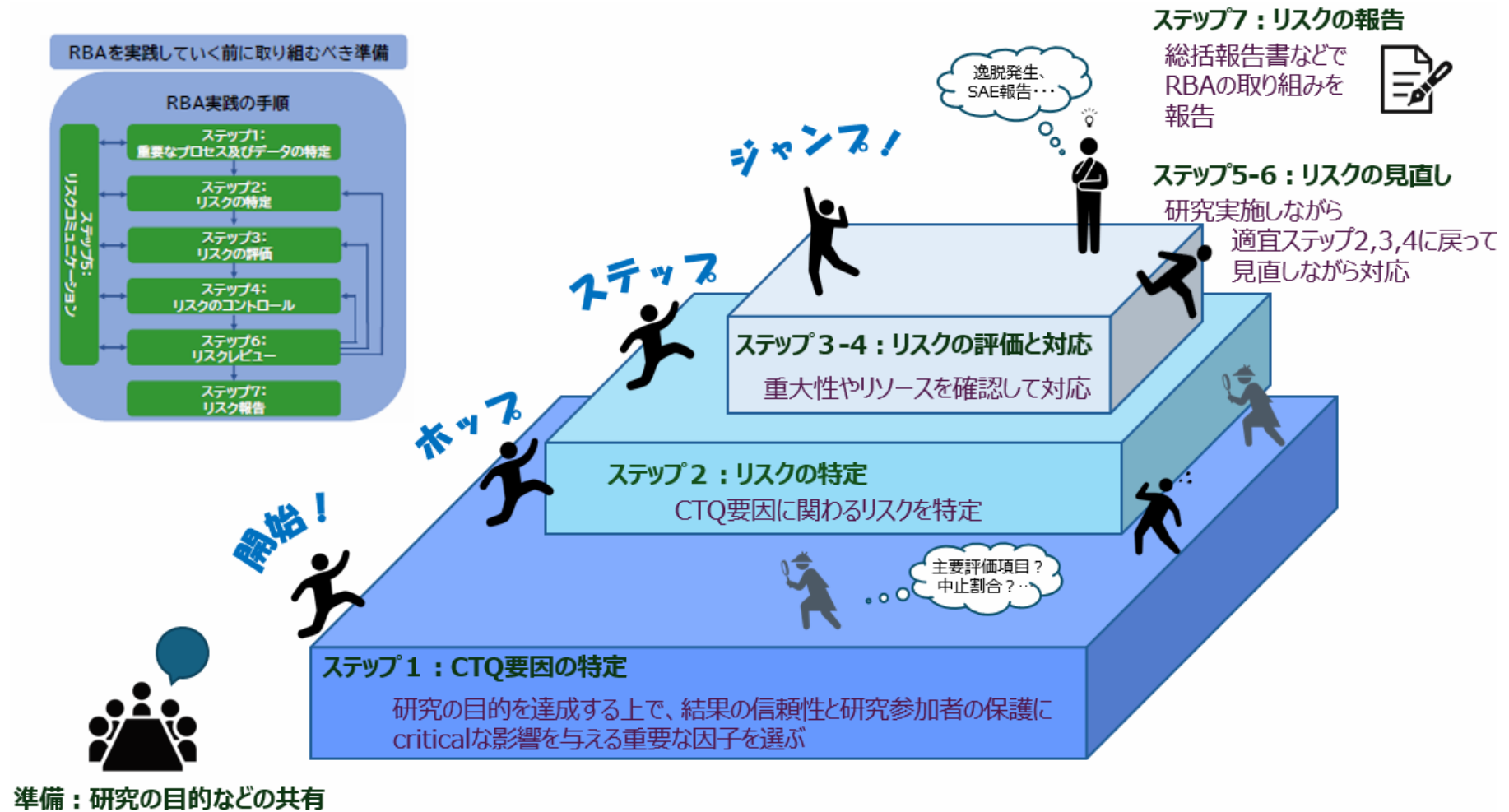


図 1. 研究における RBA 実践プロセスの全体像～各ステップとアクションの関係図～

2.2 RBA 実践に向けた準備

RBA を適切に実践するためには、RBA 実践前の準備が重要です。
研究全体の実施体制を整備し、各担当者の役割と責任を明確にするとともに、品質方針および品質目標を関係者間で共有する必要があります。これにより、後続の CTQ 要因の特定、リスクの特定およびリスクの評価において、何を重要と考えるかの共通認識の形成につながります。また、CTQ 要因の特定後においても、なぜ CTQ 要因として特定されたのかの理解につながり、関係者間で共通した研究の品質管理が実施できることとなります。
〔参照〕RBA 手順の実践ガイド 第 1 章(実施体制、品質方針・品質目標)

2.3 リスクの特定

RBA では、すべてのリスクを網羅的に扱うのではなく、CTQ 要因に関連するリスクに限定して検討することが基本です。なお、CTQ 要因は、研究の目的を踏まえ、参加者の安全性および研究結果の信頼性の観点から、どの患者を対象にするか・何をアウトカムにするか等から研究ごとに特定されます。

リスクの特定は、多角的な視点をとりにいるために多職種間で議論を行うことが望ましいです。特定された CTQ 要因に対応してリスクを特定し、リスクの特定はそのプロセスが日常診療とは異なるプロセスか(当該研究に特有のプロセス、日常診療では取得しないデータ)、また研究者が重視している項目であるかなどを考慮しつつ検討します。

〔参照〕RBA 手順の実践ガイド 第 2 章(CTQ・リスクの特定)

2.4 リスクの評価および対応

特定したリスクについては、その影響度、発生頻度、検出性を考慮して評価し、管理の優先順位を決定します。このとき、設定された Estimand に対して、特定したリスクが与える影響の大きさを考慮して評価することが重要になります。また、多角的な視点でリスクを考えることが出来るため、評価の際にも多職種で評価を行うことが望ましいです。

2.4.1. リスクの評価

研究の結果に影響を与える事象を優先的に管理するために、以下の観点から特定したリスクを定量的・定性的に評価を行います。

- ・影響度:結果解釈、研究参加者の人権保護、安全性への影響の大きさを評価する。
- ・発生頻度:リスク事象が起こりうる確率を評価する。
- ・検出性:事象発生時に適切に検知できるかを評価する。

【ポイント】

1.Estimand との関連性を評価に組み込む

各リスクが「何を推定しようとしているか(Estimand)」にどう影響するかを重視する。

2. 多職種で多角的に評価することで見落としを軽減

臨床研究者、スタディマネジャー、臨床データマネジャー、生物統計家、モニタリング担当者、CRC、監査担当者など、複数の専門職が関与することが望ましい。

3. 評価基準の共有と標準化

評価者間の認識のばらつきを避けるため、以下を事前に準備する:

- ✓ CTQ 要因とその特定の根拠
- ✓ 評価指標の定義(例:3 段階評価の基準の明確化)
- ✓ 評価方法の説明・認識合わせの場(トレーニング・ミーティング等)

ただし、全員の評価が完全に一致する必要はない。評価の差異は各職種の専門的視点の違いを反映するものとして、差異の理由から潜在的なリスクを追加で抽出する契機にもなる。

2.4.2. リスクへの対応(コントロール)

リスクの評価の結果、対応が必要と判断されたリスクに対しては、リソースを考慮して低減策や監視方法ならびに対応者を検討します。

低減策実施後は、残存リスクが許容可能な水準にあるかを確認することが重要となります。

1. 低減策・監視頻度・対応者の検討

評価結果に基づき、対応が必要と判断されたリスクに対して以下を決定する。

低減策(リスク緩和策):作業手順の明確化、訓練強化、システムによるエラーチェックなど

・ 監視方法・監視頻度:オンサイト(訪問) / リモート(EDCの確認など) / 中央モニタリングの組み合わせ、重要プロセスのフォーカス化

・ 対応者(責任者・実施者):誰が、いつ、どの方法で監視・対応するかを明確化

2. 残存リスクの確認

低減策を実施した後、以下を確認する。

・ 残存リスク(Residual Risk)が許容可能な水準かどうか

・ 許容基準を満たさない場合は、追加の低減策や監視を再検討する。

[参照]RBA 手順の実践ガイド 第 3 章(リスク評価・リスクコントロール)

2.5. リスクの見直し(コミュニケーション、レビュー及び報告)

RBA は一度計画して終わるものではなく、研究の進行に応じてメンバーで情報共有しながら継続的に見直すことでより効果的な実施が可能となります。

研究期間中の定期的なリスクレビューを通じて、対策の有効性や発生頻度(発生件数)、検出方法の妥当性を確認し、必要に応じて修正やリスクの追加を行います。

リスクを見直した結果は研究終了後に総括報告書等で報告します。

[参照]RBA 手順の実践ガイド(リスクレビュー、リスク報告、経験学習)

第 3 章 事例を用いた RBA の重要な手順

本章では、第2章で説明した RBA の手順を事例に基づいて解説します。より明確なイメージを持ち、実践に活かせるようにすることを目的としています。4 つの事例における実際の手順を示すとともに、各事例の特徴および RBA を進める際に留意した点を以下にまとめています。

事例	研究の特徴	RBA 検討メンバー	留意した点
1	特定臨床研究 (研究者自らが RBA 実装)	・研究者(統括管理者や窓口担当の研究者) ・統括管理者が所属する支援組織(研究コンサル(臨床医)、CRA、DM、STAT)	・研究の要をおさえた品質管理方針 ・研究者が自主的に運用できること
2	医薬品、 特殊な疾患	StM、CRA、DM、STAT	・対象疾患について、経験のある施設とない施設が混在していた。 ・治験実施計画書の固定後に RBA を開始したため、計画書改訂以外のリスク低減策を優先した。
3	医薬品、 希少疾患、 研究期間が短期間	主幹施設:PI・StM・CRA・DM、 支援施設:StM・CRA・DM・STAT	・治験実施計画書の固定前に RBA を開始したため、改訂が可能なリスクについては計画書改訂を優先した。
4	医療機器、 第 I 相、 主目的が安全性評価	治験調整医師、StM、CRA(外部委託)、DM、STAT、主幹施設の CRC	・RBA 経験の浅いメンバーで実施したため、CTQ やリスクの取捨選択、リスク対応の基準を事前に定めず、RBA を進めながら適宜判断した。 ・医療機器の FIH 試験であり、1 例ずつ安全性が確認されてから次の症例が登録できるデザインであったため、定期的なリスクレビューではなく、進捗に応じて随時リスクレビューを実施した。

用いた事例の詳細については、AMED 成果物である『リスク事例集』(R5～6 年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業 萩森班 研究開発課題名:RBA 実装事例の蓄積と臨床研究中核病院以外の ARO において効果的な RBA 実装を可能とするためのツール整備)を参照してください。

また、リスク評価については、同成果物の『RPN の考え方』を参照してください。

RPN の考え方(抜粋)

・RPN Risk Priority Number による優先度について
RPN の値の大きいものから優先して低減策を検討します。RPN の低いものは受け入れ可能と判断します。

・RPN による優先度決定時の留意点
重みづけがされていないリスク評価による RPN は、影響度・頻度・検出性の 3 つの要素に対して、重みの違いが考慮されていない点数であることに注意が必要です。

場合によっては、重大性と発生頻度の重要性は、検出性よりも高い場合があります。リスク優先度を検討する場合は、組み合わせによって計算上は同じ RPN 値であっても、この点に留意して選択する必要があります。

そのため RPN の大小だけでなく、総合的な判断で優先度を決定することを推奨します。

3.1 事例

【事例 1】 EBM を目的とした探索的な特定臨床研究、モニタリングは診療科の医師モニターが担当
RBA の手順

ステップ	手順	実施時期	事例1で行ったこと
準備	品質方針・品質目標の策定とメンバーでの共有	研究計画書の検討から研究実施計画書固定まで	CRB 申請前の研究骨子のブラッシュアップを研究者(統括管理者や窓口担当の研究者)と支援組織(研究コンサル(臨床医)、CRA、DM、STAT)で実施した。具体的には以下の視点で議論を行った。 ・研究者、研究コンサル、STATで研究骨子に基づいた研究の目的や意義、実施方法、例数設計やデータ解析の方向性、実施体制等の研究計画書作成に向けた議論を実施した。
1	CTQ 要因の特定		研究者は研究の目的や上記の議論を踏まえて以下の視点で「研究の要」を特定した。 ・有効性(Critical なデータにおける研究特有なプロセスの有無等) ・安全性(試験薬や試験機器で懸念される事象等) ・被験者保護、倫理面(特殊な同意取得プロセスや適格性確認方法の有無等)
2	リスクの特定	研究計画書の検討から最初の研究参加者登録前	リスク評価/管理表(第 1 章「1.4RBA の考え方」参照)も参考に研究者は研究の設計段階から「研究の要」をおさえたプロセスや手順を組み込む QbD の視点で研究計画書のブラッシュアップを行い、研究計画書案を作成した。 「研究の要」は研究計画書やモニタリング手順書に記載することで研究コンサルとCRAに共有された。
3	リスクの評価		
4	リスクコントロール		

			研究計画書案を研究コンサル、CRA、DM、STATでレビューし「研究の要」に紐づく Critical なプロセスや周辺データの取扱いや評価方法のチェックに加え、研究管理上で注意すべきポイントや実施体制等といった研究の実現性も考慮したブラッシュアップを行い研究者が最終版とした。
5	リスクコミュニケーション	全て	研究者と医師モニターに対し支援組織CRAから事前レクチャーを実施した。レクチャーは研究開始前に実施し、研究計画書およびモニタリング手順書の他に以下のツールを活用した。 ・「教育動画:臨床研究に必要な RBA のミニマムスタンダードを学ぶ」 (R5～6 年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業 山田班 研究開発課題名:薬事承認を目指した医療機器開発の RBA 実装と特定臨床研究における品質管理汎用性ツールの開発、筑波大学 T-CReDO ホームページ公開資料) ・「特定臨床研究を成功させるための重要ポイント」、「臨床研究において研究者が留意すべきデータ管理に関する Tips」 (筑波大学 T-CReDO ホームページ公開資料) また、研究骨子～研究計画～CRB審議～第一症例登録～最終症例終了～終了手続き(総括報告書作成)の各段階において関係者間でリスク対策の構築～リスク対策の効果判定～改善要否の検討～改善策の策定と PDCA を回した。
6	リスクレビュー	研究実施中	医師モニターは「モニタリングチェックツール 兼 報告書様式」を使用してモニタリングを実施した。モニタリング報告書の起票や統括管理者への提出も医師モニターが実施した。生じた問題点に対しては原因分析と再発防止策を講じて都度PDCAを回した。支援職モニターも随時相談に応じた。 ・「モニタリングチェックツール 兼 報告書様式」 (R5～6 年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業 山田班 研究開発課題名:薬事承認を目指した医療機器開発の RBA 実装と特定臨床研究における品質管理汎用性ツールの開発、筑波大学 T-CReDO ホームページ公開資料)
7	リスク報告	研究終了後	総括報告書に品質に関する項目を設け当該研究における品質管理状況(研究の要として特定した項目やプロセスの遵守状況、重大な不適合の報告状況、重篤な疾病等の報告状況等)を記載しCRBへの報告とした。

【事例 2】対象疾患:耳鼻科疾患、対象年齢:12 歳以上、開発の相:第 III 相医師主導治験

RBA の手順

ステップ	手順	実施時期	事例 2 で行ったこと
準備	品質方針・品質目標の策定とメンバーでの共有	研究計画書の検討から研究実施計画書固定まで	「適応拡大の薬事申請を目的とした治験」「信頼性調査に耐えうる品質が必要」について関係者間で共有し、管理対象とするリスクレベル(リスク受容基準:リスク評価 6 点以内、影響度が 2 点以内)を関係者で確認した。QTL は StM と STAT で検討し、治験調整医師へ確認した。
1	CTQ 要因の特定		すでに研究実施計画書が固定されていたため、その前提で CTQ 特定を行った。StM、CRA、DM、STAT で検討し、特殊な疾患であり日常診療で行わないプロセスが多いことから「治験手順」を CTQ 要因として特定した。
2	リスクの特定		StM、CRA、DM、STAT がまず個別にリスクを洗い出し、「来院スケジュールの複雑さ」「治癒判定」等が挙げられた。治験調整事務局で意見を取りまとめ、リスク検討会議を開催したが、「来院スケジュールの複雑さ」は本研究特有ではなく他の治験でも一般的にみられる範囲であるとし、リスクとしては特定しなかった。
3	リスクの評価	研究計画書の検討から最初の研究参加者登録前	特定されたリスク「治癒判定」に対してリスク検討会議で次のように評価した。 影響度(重要度):評価項目は中央判定であるため、施設での治癒判定は評価へ影響しないが、プロトコル治療の実施には影響するため影響度は「高(3 点)」とした。 発生可能性: 経験のある施設とない施設が混在しているため「中(2 点)」とした。 検出性:治験終了後の中央判定との比較以外に検出手段がなく、検出は困難であるため「高(3 点)」とした。
4	リスクコントロール		影響度(重要度)が高く、リスク受容基準を超えていたためリスク低減策を設定した。リソースも考慮し、以下の対策とした。

			・経験豊富な治験調整医師が、治癒判定のポイントを各施設へ周知する
5	リスクコミュニケーション	研究実施中	治験調整医師とリスク管理表を共有し、関係者定例会やモニタリング報告書を通じて、各症例のプロトコル治療の進捗や症例の有害事象の状況を把握し、リスク発生の早期検知に努めた。また、治験調整事務局は各責任医師と連絡を取り、状況確認を行った。
6	リスクレビュー		隔週または月例の関係者定例会やモニタリング報告書で確認しつつ、症例登録期間中は 3 カ月ごと、それ以降は定例会でレビュー要否を検討し、必要に応じてリスクレビュー会議を開催した。なお、例示したリスク以外のリスクにも、リスクレビュー会議の結果、取り下げとなったリスクがあった。
7	リスク報告	研究終了後	治験総括報告書第 9 章に RBA を実施したこと及び QTL 逸脱がなかったことを記載した。重大なリスクの発生がなかったためリスク管理表は添付資料としなかった。

【事例 3】対象疾患:自己免疫性疾患、対象年齢:18 歳以上、開発の相:第 Ib 相医師主導治験、CTQ 要因:症例集積

RBA の手順

ステップ	手順	実施時期	事例 3 で行ったこと
準備	品質方針・品質目標の策定とメンバーでの共有	研究計画書の検討から研究実施計画書固定まで	「他の治験の結果を補完することを目的とした治験であるため、治験として最低限、規制を遵守していることが必要」について関係者間で共有し、管理対象とするリスクレベル(リスク受容基準:リスク評価 6 点以内、影響度が 2 点以内)を関係者で確認した。QTL は StM と STAT で検討し、治験調整医師へ確認した。
1	CTQ 要因の特定		治験実施計画書固定前から CTQ 特定を開始した。CTQ 特定は StM のみで実施し、対象疾患が希少疾患であることから、CTQ-F として「症例集積」を特定した。
2	リスクの特定	研究計画書の検討から最初の研究参加者登録前	主幹施設の PI、主幹施設及び支援施設の StM・CRA・DM・STAT で検討し、複数のリスクを特定した。主なリスクを以下に示した。 ① 選択基準に関わる検査値が活発に変動する希少疾患のため、基準を満たさず組み入れが進まない。 ② 対象疾患について、3 つの診断基準が混在していたため判断に迷う。 ②については、治験実施計画書固定前であったため、1 つの診断基準に準拠するよう治験実施計画書へ反映した。
3	リスクの評価		特定されたリスク①に対してリスク検討会議で次のように評価した。 影響度(重要度):症例集積が進まないことによって、主要評価項目である被験薬の安全性確認が十分に得られない可能性があるため、影響度は「高(3 点)」とした。

			発生可能性:対象疾患が日本では約 1500 人の希少疾患であり、また活動性が高い疾患であることから、発生可能性が高く見積もられるため、発生可能性も「高(3 点)」とした。 検出性:医師主導治験でモニタリング頻度が限られるため、検査値の変更をタイムリーに把握しにくく、検出性にも「高(3 点)」とした。
4	リスクコントロール		RPN が 27 点と最高得点であったことから、3つのリスク低減策を設定した。そのうち、以下を治験実施計画書に盛り込み、具体的な対策とした。 ・スクリーニング脱落した場合でも再エントリー可能とし、再度検査基準値を満たせば組み入れ可能とする(治験実施計画書を修正)。
5	リスクコミュニケーション	研究実施中	治験調整医師とリスク管理表を共有し、関係者定例会やモニタリング報告書を通じて、各症例のプロトコル治療の進捗や有害事象の状況を把握し、リスク発生の早期検知に努めた。
6	リスクレビュー		実施期間が半年程度と短かったため、隔週の関係者定例会やモニタリング報告書で状況を確認し、必要に応じてリスクレビュー会議を開催した。複数回のレビューを重ねる中で、当初リスクとして特定した内容が実際にはリスクとはならず、リスク項目から取り下げられたり、逆に当初は想定していなかった事項が、新たなリスクとして特定されたりすることがあった。短期間で終了した治験であったが、終了時の定例会では、リスクとして特定した内容が、「今後新たに実施予定の別の試験に活かせるのではないか」との意見があった。
7	リスク報告	研究終了後	治験総括報告書第 9 章に RBA を実施したこと及び QTL 逸脱がなかったことを記載した。重大なリスクが発生していないためリスク管理表は添付資料としなかった。

【事例 4】対象疾患:循環器疾患、対象年齢:18 歳以上、開発の相:第 I 相医師主導治験(医療機器)

RBA の手順

ステップ	手順	実施時期	事例 4 で行ったこと
準備	品質方針・品質目標の策定とメンバーでの共有	研究計画書の検討から研究実施計画書固定まで	「治験として最低限、規制を遵守していることが必要」「医療機器の治験で第 I 相であるため全体的に注意すべきことが多いと想定される」について関係者間で共有した。第 I 相治験で症例数も少なく、安全性の評価が主要目的であることから、QTL は設定しなかった。
1	CTQ 要因の特定		研究実施計画書固定前から CTQ 特定を開始した。治験調整医師、StM、CRA(外部委託)、DM、STAT、主幹施設の CRC が参加した。RBA 経験が浅いメンバーが多かったため、StM がとりまとめ役となり、「CTQ は治験が成功するために何が必要か」という問いかけを行い、全員から意見を収集した。挙げた CTQ 候補はすべて採用した。
2	リスクの特定	研究計画書の検討から最初の研究参加者登録前	治験調整医師、StM、CRA(外部委託)、DM、STAT、主幹施設の CRC にて検討し、挙げたリスクはすべて採用した。主なリスクは以下の 2 点である。 ① 1 例組み入れ後、効果安全性委員会による審議を経て次の症例の組み入れが可能となるデザインであるため、委員会開催前など症例登録不可期間に誤って登録されるリスク ② 治験機器の輸送中に温度逸脱が発生し、使用不可となるリスク
3	リスクの評価		特定されたリスクについてリスク検討会議で評価した。メンバー全員で評価を行い、リスクの主たる対応者となる職種を確認したうえで、その担当者の意見を尊重し、影響度(重要度)・発生可能性・検出性の点数を決定した。
4	リスクコントロール		リスクコントロールのカットオフ値は設けず、話し合いによりコントロール策を決定した。治験実施のリソースや運用も含めて、具体的な対策を講じた。

5	リスクコミュニケーション	研究実施中	治験調整医師と StM がリスク管理表を共有し、症例の進捗に応じた関係者会議(CRC は不参加)やモニタリング報告書を通じて、各症例のプロトコル治療の進捗、有害事象、医療機関での実施状況を把握し、リスク発生の早期検知に努めた。症例登録と効果安全性委員会開催が重なり、メンバーの多忙が予想されたため、SOP ではリスクレビューを半年に 1 回と規定していた。
6	リスクレビュー	研究実施中	定例会で情報共有を行っていたが、1 例のみの実施時点ではリスクレビューを行わなかった。2 例目の症例登録後、効果安全性評価委員会の開催後のタイミングで 1 回目のリスクレビューを実施した。2 回目は症例が入らず治験の動きがなかったため、3 例目が登録された半年後に開催した。このように定期的なレビューは難しかった。
7	リスク報告	研究終了後	本治験は現在も実施中であるが、治験総括報告書に RBA を実施した旨を記載する予定である。記載箇所は検討中だが、第 5 章(データの品質保証)もしくはそれに相当する章への記載を予定している。

2.6. 本章のまとめ

本章では、4 つの事例を通じて RBA の各ステップが実務において、どのように運用されたかを示しました。これらの事例は、RBA が単なる形式的な手順ではなく、研究の特性に応じて柔軟に適用し、その時点で参加可能な多職種が協働しながら継続的に運用していくプロセスであることを示しています。すべての職種が揃わない状況であっても、可能な範囲で関係者が集まり、実務に即した形で進めていくことが重要です。

本章の重要なメッセージは、RBA を形式的に実施すること自体が目的ではないということです。研究ごとに異なる状況や制約を踏まえ、その研究にとって実際に運用可能な方法で手順を進めることこそが、RBA の本質であると考えます。この本質を踏まえることで、研究の重要性・リスク・実施体制に見合った研究につながり、結果として適切な品質マネジメントを行いやすくなります。

参考資料

深掘りポイント

臨床試験の目的(purpose)と Risk proportionality について

● 臨床試験の目的(purpose)

臨床試験の目的(purpose)は、参加者を保護しながら、リサーチクエスションに答えるために、信頼できる情報を生成し、意思決定を支援することである。

[ICH GCP E8(R1) 2.2 臨床試験のデザイン、計画、実施、解析及び報告への科学的なアプローチ]

なお、リスクプロポーショナリティは、TransCelerate から発行された文書「Risk Proportionality Framework」の中でも以下のように定義されており、この試験の目的(purpose)に応じて、最も重要な点に焦点を当てて適切な管理策やリスク低減策を評価し、実施すること、と考えられます。

● リスクプロポーショナリティ(Risk Proportionality)

定義:

リスクプロポーショナリティと

は、臨床試験の参加者の権利・安全・健康、または試験結果の信頼性に対して、潜在的な影響に見合った適切な管理策やリスク低減策を評価し、実施することを指します。この考え方は、開発計画、試験デザイン、試験実施、試験結果の報告において適用されることが望ましく、最終的には最も重要な点に焦点を当てた、目的に適合した(目的に応じた:fit for purpose)アプローチを実現することを意図しています。

「リスクプロポーショナリティ(Risk proportionality)」は、「リスクに応じた(proportionate to risk)」あるいは「リスクベースアプローチ(risk-based approach)」と同義の概念です。

(Risk Proportionality の定義原文)

Risk Proportionality

Definition:

Risk proportionality is assessing and implementing controls and mitigations that are balanced with the potential impact the risk may have on the rights, safety, well-being of trial participants, and/or reliability of trial results. As such, risk proportionality is ideally applied in development planning, trial design, trial conduct and reporting of trial results with the ultimate intent to have a fit for purpose approach that focuses on what matters most.

“Risk proportionality” is synonymous with “proportionate to risk” and “risk-based approach”.

<https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/ich-e6-asset-library/#RiskProportionality>

過去の成果物一覧

AMED橋渡し・臨床加速プロジェクト	臨床研究開発推進事業 RBAの実装に係る取組み成果物
橋渡し研究プログラム (橋渡し研究支援プログラム)	1.臨床研究の種別に応じたRBA手法の検討
臨床研究開発推進事業 (医療技術実用化総合促進事業)	RBA手順書・説明書 (治験・特定臨床研究・その他臨床研究レベル)
臨床研究・治験推進研究事業 (生物統計家育成推進事業)	RBA手順書関連用式集： 論文FTL案・重要なプロセス及びデータ一覧・リスク管理表・QTL定義書・IQRMP・Issue Tracking Log
臨床研究・治験推進研究事業 (アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築事業)	臨床研究リスク事例集(令和5年WG2成果物)
研究開発推進ネットワーク事業	2.グローバルの動向を見据えたリスク評価基準の検討
橋渡し研究プログラム (大学発医療系スタートアップ支援プログラム)	RBA実装状況海外調査・臨床研究リスク事例集 グローバル動向を見据えたRBA手法の検討(報告書)
	3.RBAに関する教育活動
	RBA教育研修カリキュラム・プログラム 講義用資料・ガイダンス
	RBA研修テキスト

4

研究開発推進ネットワーク事業 令和3年主な成果物

1 国民に向けた医学系研究の情報発信

2 スタディマネージャーの育成

3 研究計画立案及び実装が可能となる研究支援

業務プロセス分担表(南班)、業務フロー(佐古班・平川班)

4-① RBAの実装に向けた実態調査と必要とされる整備、方策等の提案

研究者主導臨床研究におけるQbD手順書(梅村班)
教育資料・チェックシート

4-② 効率的なモニタリングの実施支援に係る取組(松浦班・桑原班)

RBM導入ワークフロー・基礎知識・リスク抽出評価・他

4-③ RBM、RBAを取り入れた研究において参加機関に求められる整備等の検討(福田班)

特定臨床研究・先進医療の業務フローチャート・必須文書index

研究開発推進ネットワーク事業 令和4年主な成果物

1 国民に向けた医学系研究の情報発信

2 研究マネジメント人材の育成

3 研究計画立案及び実装が可能となる研究支援

業務フロー(浅田班・関水班)、特定臨床研究ガントチャート(乾班)、QbD Rrotocol Brushing Up Process(松山班)

4-① RBAの実装に向けた整備、方策等の提案及び推進

RWD研究のためのRBA実装・研修資料(田野島班)
FIHにおけるRBA実装・手順書・リスク管理表(橋本班)
指針介入研究を対象とするRBA リスク管理表(村山班)

4-② QMS の実装に向けたRBA の概念に関する研究者及び研究支援者への教育(小居班)

集合研修の教育資料 IQRMP* 講義動画・資料 CtQリスト

*統合品質リスクマネジメント計画書

研究開発推進ネットワーク事業 令和5-6年採択課題

- 1 研究マネジメント人材の育成と職種ネットワークの強化(菊池班)
- 2-1 QbDを前提とした研究計画立案と準備段階における多職種協働の支援体制整備(浅田班)
- 2-2 医療機関ネットワーク強化とDCT実施体制の展開(谷口班・長堀班・吉田班)
- 3-1 臨床研究の質確保と効率的なマネジメントを目指したRBAの実装(萩森班・山田班)
- 3-2 QMSの概念に関する研究者及び研究支援者への教育(小居班)

研究開発推進ネットワーク事業 令和7年採択課題

- 1 QbDの実装とProportionality を考慮したRBAの導入(浅田班・萩森・山田・小居班分担)