

リスクベースモニタリングの効率的支援システムに関する研究

参加者説明用資料 2021/09/09

CRB委員（医学・法律・一般）、事務担当者、支援者

研究開発代表者
藤田医科大学
研究統括監理部 松浦晃洋

1

リスクベースモニタリングの効率的支援システムに関する研究

目的

リスクベースモニタリング(RBM)は、ICH-E6(R2)に基づき臨床試験の質や安全性に影響を及ぼす重要なデータやプロセスにおけるリスクを特定、評価、監視、軽減することにより臨床試験の質を保証する試みである。あらかじめ計画書に組み込まれた品質Quality by Designにより、研究対象者の安全性Participant protectionと研究データの信頼性Data Integrity の確保を効率的に行うための方略である。

本提案ではRBM導入の手助けとなるワークフローを樹立する。初めてRBMを導入する機関ではリスク回避の対策が組み込まれた理想的な計画書が提出されるとは限らない。既存の計画書及び関係書類をモデルにして、RBM習熟度の異なるメンバーも含んだチームを作り、RBMに必要な様々な考え方を考慮しつつ（必要な知識の習得）、オンライン上で意見交換をして、課題の抽出とリスク評価・軽減・防止策を練る。RBMに適したモニタリング手順書（プラン）を作成する。ほかの分野・疾病の研究に利用しうる一般化したモニタリング手順書のひな形を作成する。

2

前提

- 事業実施機関はRBMの経験に乏しい。
- 複数名のチームを形成する：チーム構成員は様々な背景を持ちモニタリングの経験者とは限らない。
- Web環境を整えディスカッションサイトへのアクセス・データ共有を容易にする。

*4-①RBA実装に向けた調査・整備・方策提案の担当機関と連絡を密に取り、提案や指示に基づき事業の追加・修正などを行う。「4 研究の信頼性確保」事業全体の方向性に沿わせる。RBMには様々な公的・商業的な講習会、成果物やソフトがあるので参考にする。

進め方

RBMの考え方を確認し取り入れながら、

- 研究業務プロセスの理解
- 計画書及び関連書類をもとに、課題の抽出とリスク評価を行う
- 抽出した課題とリスク設定の理由を討議し摺り合わせる
- 研究の種類（侵襲・介入・未承認・適応外・企業資金）により潜在的にあるリスクの種類と程度を知る
- 疾患や分野に特有の課題・リスクが存在しうるので、事例を参考に抽出する。リスク軽減・防止などの対策を行う
- 研究実施機関毎の特性（逸脱や有害事象の頻度、CRF記入の遅延、係わるスタッフ人員の数と経験など）を評価する
-

3

臨床研究の代表的な業務プロセス

- 【1】説明・同意取得
- 【2】研究対象者の適格性確認、登録・割付
- 【3】試験薬
- 【4】検査
- 【5】研究継続の意思確認（再同意取得）
- 【6】AE・SAE発生時
- 【7】逸脱発生時
- 【8】原資料・症例報告書作成
- 【9】試験中止・終了

4

決定的に重要なデータ

1. 主要評価項目
2. 安全性評価項目（重要な有害事象や注目すべき有害事象）
3. データの信頼性に関する手順（盲検性の確保、試験実施計画書からの逸脱等）
4. 安全性の確保に関する手順（重篤な有害事象発現時の対応及び適切な報告、中止基準の遵守等）
5. 研究全体の基本的な手順の遵守など

試験における重要な項目 リスクシート

製薬協 2015.6
医薬品評価委員会 臨床評価部会

5

これまでの進行状況

- 第1回打合せ RBM-NW事業のコアメンバーによる打ち合わせ 6/3（金）1500-1630
- Strapホワイトボードのハンズオンセミナー 6/9（水）1500-1630
参加者：全員 講師 グッドパッチ
- 第2回打合せ 6/23（水）RBM事業の概要と進め方
参加者：コアメンバー、研究協力者
- StrapボードのCD/CP抽出ひな形の作成 6/10 ——— 7/2
コアメンバーで素案作成———>全員に提示して改良
- RBM支援システムのキックオフミーティング 7/7（水）WEB会議
 - ・対象となる計画書の選定。分野と種類の決定
 - ・事業の進行方法の共有と確認
 - ・成果物イメージの共有ボードのひな形をどのように提供するかを協議
- チームワーク用ひな形ボードの作成（リスク項目・低減策入り） 7/15-8/31

6

リスクベースモニタリングの「リスク」とは？

逸脱（起きてしまったこと）も逸脱に繋がる原因や可能性（まだ起きていないが、放っておくと危ないもの）も**広い意味の「リスク」**と呼ぶことがある。厳密には以下の注意が必要。

ハザード Hazard

被験者の危険、障害、逸脱、エラーになりうる要因（課題・問題）

リスク Risk

要因（課題・問題）を残したまま試験を実施すること

イシュー Issue

危険、障害、逸脱、エラーが現実起きること

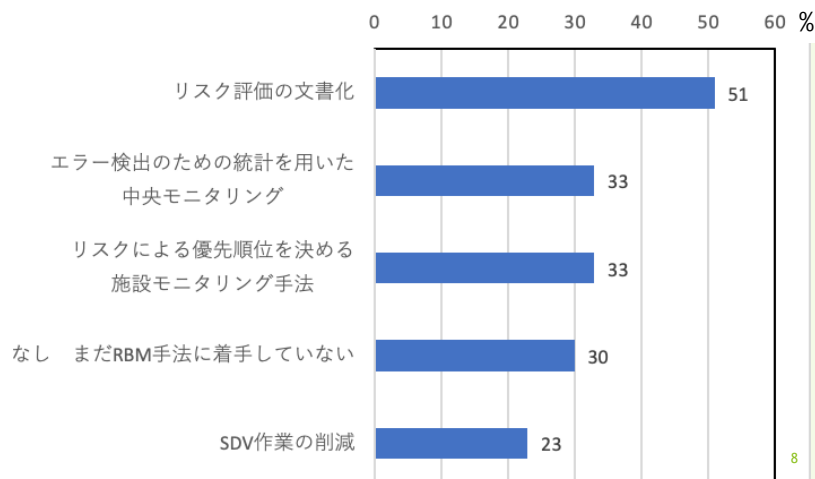
例) ハザード：散薬
リスク：飲みにくい
イシュー：未服薬

7

RBM的手法への入口は

RBMの実装に対する障壁のひとつ：どこから始めればいいのか分からない！

RBM的手法：どこから取り組んだか？



8

RBM導入のストラテジー

- 
- リスク評価の文書化（言語化）から始める
 - リスク評価を行うため、部門横断的に数日間のワークショップを行う。縦割りより生産的なリスク低減に繋がる
 - ◆ 煩わしいと思うメンバーも多い
 - 予め規定された一般的なリスクから開始し、その後、個々の試験特有のリスクについて洗い出す

✓ 効率的かつリスク評価に時間を割くことの価値を見出しやすい

CD/CPの議論に必要な情報は何か？

決定的に重要なデータとプロセス（CD/CP：Critical Data/Critical Process）事例収集

臨床研究のプロセスにおける

ハザード・リスク・リスク低減策について
治験のモニタリングの経験からの事例収集

研究の種類や分野に特有の課題

ハザード・リスク・リスク低減策について
治験のモニタリングの経験からの事例収集

あらかじめ
集めて
整理する

「見える化」
で
「考える助け」
になる

バーチャル解析のチームワークによるCD/CPの抽出

研究計画の段階でハザード・リスクを把握し、特に決定的に重要なプロセスやデータを中心にエラーや逸脱が生じないように、低減策を練る。
重点的にモニタリングする・・・早期に行うことで問題が生じ易い所に気づき、precautionに繋がる。

CD/CPの議論に必要な情報：整理の例

JSQA
2016
&
製薬協
2020

【1】 治験説明・同意取得におけるリスク事例と低減策①		
イベント項目名	実施医療機関におけるリスク	リスクの所在、低減策（例）
①同意説明 （説明文書及び同意文書） 同意補助説明（CRC）	旧版の説明文書を用いて説明する	説明文書が最新版であることを確認する 最新の治験審査結果通知書を確認する
	説明文書を取り違えて説明する （治験薬は同じだが比較試験と 長期投与試験の取り違い）	参加する治験の説明文書または プロトコル番号を確認する
	代諾者として不適切な者に説明する	代諾者となりえる者の範囲を確認する
	責任医師/分担医師が説明しない	GCP理解不足/GCP再教育する
	治験審査委員会承認前の説明文書で説明する	治験審査委員会から実施医療機関の長に治験の実施 を承認する決定を下し治験審査結果通知書入手後 （責任医師に通知後）に開始する
	説明文書を被験者へ提供するのを失念する 治験内に関する説明が不十分 （来院日、検査内容、投薬等）	手順、フローを規定する 質問をする機会を与え、質問に十分に答える
②治験参加の検討	十分な検討期間を被験者に与えていない	十分な時間を与える
	治験への参加又は治験への 継続参加に関し、 不当な影響を及ぼしている。 自由意思でない	責任医師と被験者（患者）の関係にあることに 留意し、不当な影響とならないように注意する
	質問をする機会を与え、かつ、 当該質問に十分に答えていない	被験者が質問する機会があることを伝え、 質問に答えることで自由意思で判断してもらう

資料を共有することは可能だが・・・



膨大！！読まない



使えるようにしたい

11

RBM導入チームワーク用のプラットフォーム：全体像

ひな型

プロセス

リスク
低減策例

リスク事例

チームの作業場所

Strap

共有

8%

12

プラットフォーム：チームワーク作業用

プロセス

データ

Strap



プラットフォーム：リスクの事例

Strap



プラットフォーム：リスク低減策の事例



Strap

RBMの導入に向けたリスクの抽出と評価の為にチームワークの進め方

- 1) NW事業用の計画書などを閲覧するサイトを立ち上げて資料を配置・・・次のスライド参照
- 2) Strap（オンラインホワイトボード）の簡単な利用マニュアルを準備・・・済み 資料 PDF
- 3) チームワークで各参加者が実施すること基本情報を含むマニュアルを作成・・・「簡易マニュアル」
- 4) 外部委員・内部委員に対して、NW事業の説明を行い参加者を募る・・・8/5に済み 「お願い文書」
- 5) 参加者候補にマニュアル・計画書サイトなどを知らせる
- 6) 参加者候補にはStrap経由でメールが行くので、ボードを用いたチームワークを開始する
- 7) 選定済みの計画書は二つ。他のも暫時追加予定。約1ヶ月で締切。WEBでの意見交換会を行う
初回案内 9/6予定ー約3週間作業（締切9/24予定）ー9月下旬にWEB意見交換会（未調整）
- 8) リスク評価と重み付けに基づく重点的モニタリングのチェックリスト・手順書などを作成
- 9) 意見交換会の内容を踏まえ、AMEDに進捗状況を報告する・・・10月初旬～中旬

AMED-NW事業 計画書関連書類 閲覧サイト

書類閲覧

ヘルプ ログアウト

会議名 令和3年度AMED事業

会議選択に戻る

まずは二つの特定臨床研究（研究責任医師の承諾済み）からスタート

その他(研究)

整理番号	課題	診療科	書類閲覧
CR21-010	小脳への経頭蓋電気刺激後の上肢運動機能の向上		書類閲覧
CR21-017	慢性冠症候群または非ST上昇型急性冠症候群をリマインダーとして、開する多施設前向きシングルアームオープンラベル試験		書類閲覧

タイトル	PDF	更新日時
01_研究計画書		2021/07/15 18:21
02_説明同意文書		2021/07/15 18:21
03_医薬品等の概要を記載した書類_ミューン技研DC-Stimulator (1)		2021/07/15 18:21
04_利益相反管理基準_様式A		2021/07/15 18:21
05_利益相反管理計画_理様式E		2021/07/15 18:21
06_研究分担医師リスト		2021/07/15 18:21
07_モニタリング手順書		2021/07/15 18:21

CR21-010 小脳への経頭蓋電気刺激

CR21-017慢性冠症候群への新世代ステント

<https://fujita.bvits.com/conference/login.aspx?ReturnUrl=%2fconference%2fCommon%2f>

チームワーク：リスク評価のまとめ

- CD/CPのリスク評価：重み付け・・・例）3段階 主観で良い。理由を付ける
次ページの「頻度と重要度」のマトリクス表を参考に記載してください。
- 低減策・・・例）事例を参考にする 他の低減策はないかを考える
- モニタリング手法の検討・・・例）初期にオンサイトが効果的

モニタリングのためのチェックリスト

- プラットフォームから重要度の高い項目を抽出する・・・理由を記する、なぜ
- タイミングと方法・・・いつ、どこで、何を、どのようにモニターするのか
- 医療機関毎のリスクの違い・・・どうやって把握するか、どのような注意喚起が有効か？

リスクの重みづけを評価するスコア表

起こりやすさ・影響度（重要性）マトリクス

（参考資料, JPMA 2021年7月）

各リスクの起こりやすさ（頻度）とリスクが発生した場合のプロジェクト目標に及ぼす影響を
格子状に位置付けたもの

参考：PMBOK第6版(Project Management Institute)

起こりやすさ・影響度マトリクスの例

起こりやすさ 高 (3) 中 (2) 低 (1)	3	6	9
	2	4	6
	1	2	3
	低 (1)	中 (2)	高 (3)
	影響度		

起こりやすさ・影響度マトリクスの使い方

- ① 各リスクの発生確率と影響度を分析する
- ② 起こりやすさ×影響度からリスク・スコアを求める
- ③ リスク・スコアに応じて優先順位をつけて対策を講じる

参考：医療機関におけるマネジメント業務の検討
（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、2014年4月）

最終的なリスク評価は意見交換会で決定する予定。起こりやすさが不明なら、影響度のみを【低・中・高】評価して下さい

成果物として予定しているもの

- RBM導入のワークフロー（ステップと留意点）
 - * オンラインホワイトボードのひな形（一般的なリスク事例入り）
 - * バーチャル事例のリスク評価・軽減などの情報の整理した資料
 - * ボード利用のマニュアル
 - * リスク抽出のチームワーク進行マニュアル
- CD/CP抽出・リスク評価の分野別の具体例と意見交換の概要
- RBM用モニタリング手順書ひな形・計画書ひな形
 - 項目、チェックリストなどの概要
 - 方法、責任の所在、要件など詳しいもの
- RBM実施（実装）上の注意点・問題点
 - 이슈が生じたときの対応方法
 - 新規申請への適用