

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

令和3年度研究開発推進ネットワーク事業

「4研究の信頼性確保」成果発表会

浜松医大主催 WEB会議 2022/03/15 9:00-10:30

研究開発代表者

藤田医科大学

研究統括監理部 松浦晃洋

臨床研究の「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、エラーが現実にかかること

例) ハザード : 散薬
リスク : 飲みにくい
イシュー : 未服薬

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。

3

CD/CPの議論に必要な情報：整理の例

【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

JSQA
2016
&
製薬協
2020

資料を共有することは可能

膨大！！読まない

使えるようにしたい

4

バーチャルなリスク評価のためのチームワーク

1. チームワーク（オンラインワークショップ）の準備

オンラインホワイトボードStrapの利用説明会

対象となる計画書の選定・・・研究申請者の許可取得

NW事業 計画書関連書類閲覧サイトによる共有

リスク事例と低減策の収集と整理・ボードへの貼り付け



JSQA2016 & JPMA2020 を参照

CD/CP抽出・評価・低減策のチームワークの説明会

2. チームワークの実施：計画書の読み込みとリスク



3. チームワーク：意見交換会

5

2021/9月～

・リスク抽出・評価のチームワーク

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

・リスク抽出・評価のチームワーク

HM20-292 自己免疫視床下部下垂体疾患のマーカー

HM20-413 精神神経疾患患者に対する食事指導・歩行運動療法

・チームワークにもとづく意見交換会 2021/11/19, 2022/3月末

～2022/3月

・新規申請におけるリスク抽出（事前審査）

HM21-533 微量元素異常の放射光を用いた組織診断

リスク抽出・評価のチームワークのまとめ 4課題について

	プロセス CP	リスク項目の数	リスク評価の幅	リスク低減策の数	委員			支援・事務局	
					医療の専門家	法律の専門家	一般の方	研究支援者	事務担当者
1	試験説明・同意取得	38 (12_6_14_6)	1,2,3,4,6,9	22 (9_3_6_4)	9 (1_2_3_3)	6 (1_1_2_2)	3 (2_0_0_1)	11 (4_0_7_0)	10 (3_5_2_0)
2	対象者選択・登録・割付	13 (4_3_3_3)	1,2,4	13 (4+3+3+3)	8 (2+3+3+0)	2 (0_0_0_2)	1 (0_0_0_1)	3 (2_0_1_0)	1 (0_0_1_0)
3	試験薬・医療機器等	6 (2_0_3_1)	2,4	3 (2_0_0_1)	1 (0_0_1_0)	2 (1_0_0_1)	0	3 (1_0_2_0)	0
4	臨床検査	3 (2_0_1_0)	2,3	2 (2_0_0_0)	1 (1_0_0_0)	1 (1_0_0_0)	0	1 (0_0_1_0)	0
5	試験継続の意思確認（再同意）	5 (2_0_3_0)	6	1 (1_0_0_0)	0	0	0	3 (1_0_2_0)	2 (1_0_1_0)
6	AE/SAE について	25 (9_2_12_2)	1,2,3,4,6	9 (4_2_1_2)	5 (2_1_1_1)	3 (1_1_0_1)	0	9 (2_0_7_0)	8 (4_0_4_0)
7	逸脱	9 (3_2_3_1)	1,2,3,4,6	3 (1_2_0_0)	2 (0_1_1_0)	2 (1_1_0_0)	0	3 (1_0_2_0)	2 (1_0_1_0)
8	原資料・症例報告書	6 (1_0_5_0)	2,4	1 (0_0_1_0)	0	2 (1_0_1_0)	0	3 (0_0_3_0)	1 (0_0_1_0)
9	試験中止・終了	4 (2_0_2_0)	4	0	0	1 (1_0_0_0)	0	3 (1_0_2_0)	0
	プロセス合計	109		54	26	19	4	39	24

				委員			支援・事務局		
	データ CD	リスク項目の数		リスク低減策の数	医療の専門家	法律の専門家	一般の方	研究支援者	事務局
	主要評価項目	3 (3_0_0_0)	4,6	3 (3_0_0_0)	1 (1_0_0_0)	0	0	2 (2_0_0_0)	0
	副次評価項目	3 (1_0_1_1)	2	2 (0_0_1_1)	0	0	0	1 (1_0_0_0)	0
	データの信頼性・計画書からの逸脱	4 (2_2_0_0)	4	4 (2_2_0_0)	3 (1_2_0_0)		0	0	1 (1_0_0_0)
	審査委員会における問題点	3 (2_1_0_0)	3	0	0	2 (1_1_0_0)	0	0	1 (1_0_0_0)
	その他	3 (0_3_0_0)	1,3,4	3 (0_3_0_0)	0	2 (0_2_0_0)	0	0	1 (0_1_0_0)
	データ/IRB 合計	16		12	4	4	0	3	3

CR21-010 小脳への経頭蓋電気刺激

チームワークのまとめ

分野：リハビリテーション
 対象：脳卒中後上肢機能障害
 特定臨床研究（臨研法）

リスク抽出・評価のチームワークのまとめ

CR21-010 小脳への経頭蓋電気刺激

プロセス CP	リスク項目の数	リスク評価の幅	リスク低減策の数	委員			支援・事務局	
				医療の専門家	法律の専門家	一般の方	研究支援者	事務担当者
1 試験説明・同意取得	12	2,4,6	9	1	1	2	4	3
2 対象者選択・登録・割付	4	2,4	4	2			2	
3 試験薬・医療機器等	2	4	2		1		1	
4 臨床検査	2	2,3	2	1	1			
5 試験継続の意思確認（再同意）	2	6	1				1	1
6 AE/SAE について	9	2,3,4,6	4	2	1		2	4
7 逸脱	3	2,4	1		1		1	1
8 原資料・症例報告書	1	4			1			
9 試験中止・終了	2	4			1		1	
プロセス合計	37		23	6	7	2	12	9

データ CD	リスク項目の数	リスク低減策の数	委員			支援・事務局	
			医療の専門家	法律の専門家	一般の方	研究支援者	事務局
主要評価項目	3	4,6	1			2	
副次評価項目	1	2				1	
データの信頼性・計画書からの逸脱	2	4	1				1
審査委員会における問題点	2	3		1			1
データ/IRB 合計	8		2	1	0	3	2

11

プロセスにおけるリスク評価

対象者の特徴：上肢運動麻痺

CR21-010 小脳への経頭蓋電気刺激

プロセス	リスク項目	リスク評価	リスク低減策
1 試験説明・同意取得	説明文書において、被験者に実施する内容及びそれによるプロコンがわかりにくい	F3*I2=6	図や表を使って説明する方法をより詳しく記載する
	文章だけでは実施内容がわかりづらい	F2*I3=6	図や表を多く挿入する
	入院そのもののリスク・負担の説明が不十分	リスク2	説明文書に記載。説明時に詳しく説明する
	入院の必要性など不利益に関する事項の取り扱いがやや不十分	F2*I3=6	説明書に記載追加、説明時の運用の改善
	被験者においては、自分がどのグループに参加できるのかが気になったり、参加のきっかけになると思うので、割付方法を丁寧に周知した方がよい。	リスク2	
	責任医師・分担医師以外による同意取得	F3*I2=6	説明文書と分担医師リストをセットして保管
	麻痺により署名できない場合の立会人の署名漏れ	F3*I2=6	同意書に立会人の署名欄を作る
本研究に特有のリスク	最新版ではない説明文書で同意が取得される	F3*I2=6	旧版の説明文書のストックは捨てる。または電子カルテに文書登録する。
	補償に関する記載が不十分（補償の範囲）	F3*I2=6	医法研ガイドラインの「補償の内容」を参考にする

12

重み付け：プロセス

対象者の特徴：上肢運動麻痺

CR21-010 小脳への経頭蓋電気刺激

臨床研究全般に共通

NA

説明文書において、被験者に実施する内容及びそれによるプロコンが、分かりにくい F3*I2=6

ST

有害事象をどのように拾うのかが不明。意識的に患者に聴取しないと把握が困難。

F3 I1 リスク 3

NA/UK

被験者は実施する内容とメリットとリスクを知って参加したい。分かりやすい図や表を使い丁寧に記載・説明する

ST

事前に想定されるAEのチェックリストを用意必要なものを聴取する。どこまで拾いあげるかも手順が必要。一方では、全てを把握するのが非現実的。研究実施の妨げとなる懸念も。

本研究・分野に特有の項目

BA

麻痺により署名できない場合の立会人（代筆者）の署名漏れ F3*I2=6

NT

MRI検査の流れが明記されていない。最適刺激に必要な撮像漏れが起こりうる F1*I3=3

BA

同意書に立会人（代筆者）の署名欄を作る 効果4

NT

MRI検査室との申し合わせ 効果3

13

重み付け:データ/CRB

対象者の特徴：上肢運動麻痺

CR21-010 小脳への経頭蓋電気刺激

臨床研究全般に共通

IY

検査スケジュール実施の不確実性 F2*I2=4

WM/BA

CRBへの報告後、厚生局への届出忘れ F2*L2=4

IY

カルテとは別に検査手順書、図を作成する 効果3

WM/BA

事務局での把握・チェックとフィードバック

本研究・分野に特有の項目

IY/BA

上肢運動機能評価のばらつきリスク F3*I2=6

YY

上肢CI訓練の施行者である作業療法士（研究分担者）の経験や技能の差が結果に影響を与えるリスク F2*I2=2

IY/BA

評価法のマニュアル化 評価者の限定 効果3

YY

作業療法士の経験年数の目安を計画書に明記しておく。訓練者の限定 効果1

14

注意すべき項目の抽出

リスク評価における優先順位@意見交換会

リスク	NA 説明文書において、被験者に実施する内容及びそれによるプロコンが、分かりにくい F3*I2=6	BA 麻痺により署名できない場合の立会人（代筆者）の署名漏れ F3*I2=6	IY/BA 上肢運動機能評価のばらつきリスク F3*I2=6
リスク低減策	NA 説明文書において、被験者に実施する内容及びメリット/デメリットをわかりやすくする 効果3	BA 同意書に立会人（代筆者）の署名欄を作る 効果4	IY/BA 評価法のマニュアル化 評価者の限定 効果3
モニタリング項目への反映 何が大切か	NA 研究の内容をよく理解した上で同意したか？ 同意書の確認	BA 同意書の署名欄における代筆・同意の確認	IY/BA 評価者の限定の確認 マニュアルの確認 スコアのばらつきは？

CR21-017 慢性冠症候群への新世代ステント チームワークのまとめ

分野：循環器

対象：冠不全、ステント治療

特定臨床研究（臨研法）

重み付け：CP/CD

特徴：特殊なステント、抗血小板薬 CR21-017 慢性冠症候群への新世代ステント

臨床研究全般に共通

NS/NT

説明文書が長くわかりにくい

後日同意の真正について疑義を持たれる

F2*I2 リスク4

NT

利益相反が伝わりにくい

F2*I1 リスク2

IY

不利益の記述が少ない

F2*I1 リスク2

IY

選択基準・除外基準が多い

F2*I2 リスク4

ST

AEが多いと予想される

チェックリストを用意

BA

29. 同意能力の不適切な評価

本人から同意を取得しているが、看護記録等から理解能力が十分ではないことが判明する可能性

本研究・分野に特有の項目

YY

アスピリンの早期中止によるメリット（出血リスクの低減）とデメリット（血栓症のリスクの増大）について、説明を受けてもわかりにくい

F2*I2 リスク2

IY

研究参加によるS社ステント使用への誘導

F2*L2 リスク4

NT

介入が特殊で研究期間内に予定登録症例数に達するか不明瞭

F1*I1 リスク1

NT

試験薬から施設基準抗血小板療法への切り替えにおける間違い

F1*I2 リスク2

IY

PCI評価方法のばらつき

リスク F2*L2 リスク4

17

注意すべき項目の抽出

リスク評価における優先順位@意見交換会

リスク

NS/NT

説明文書が長くわかりにくい
後日同意の真正について疑義も

F2*I2 リスク4

IY

研究参加によるS社ステント使用への誘導

F2*L2 リスク4

IY

PCI評価方法のばらつき

リスク F2*L2 リスク4

リスク
低減策

NS/NT

説明に時間をかける、図や表を用いる

効果3

IY

カンファレンスなど慎重な治療方針決定

効果1

IY

PCI判定内容の一元管理

効果2

モニタリング
項目への反映
何が大切か

NA

説明文書がわかりやすくなったか
内容をよく理解した上で同意したかを確認する
時間を取る

BA

説明文書の利益相反に関する記載をよく説明する

IY/BA

評価者の限定・訓練
マニュアル作成
ばらつき確認

18

HM20-292 自己免疫性視床下部下垂体疾患の自己抗原 チームワークのまとめ

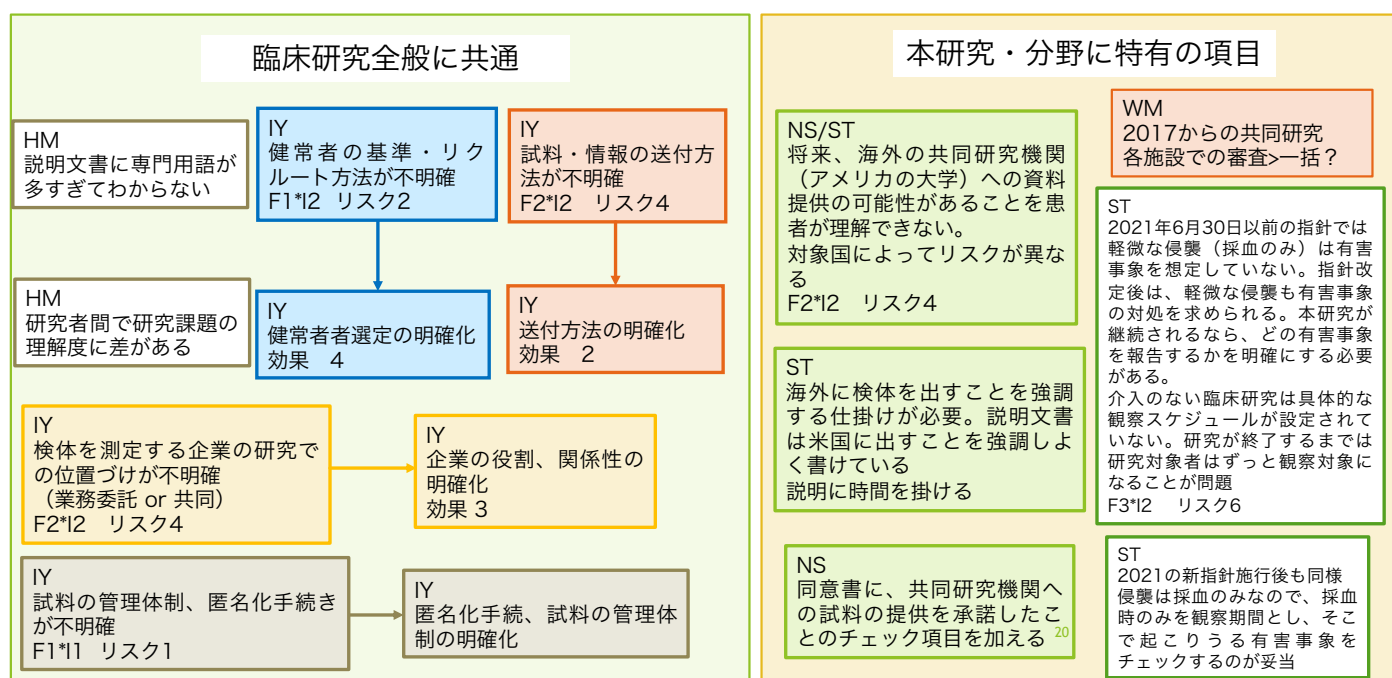
分野：内分泌

対象：自己免疫性視床下部下垂体疾患

観察研究（指針）

19

重み付け：CP/CD 特徴：観察・多機関共同研究 HM20-292自己免疫性視床下部下垂体疾患の自己抗原



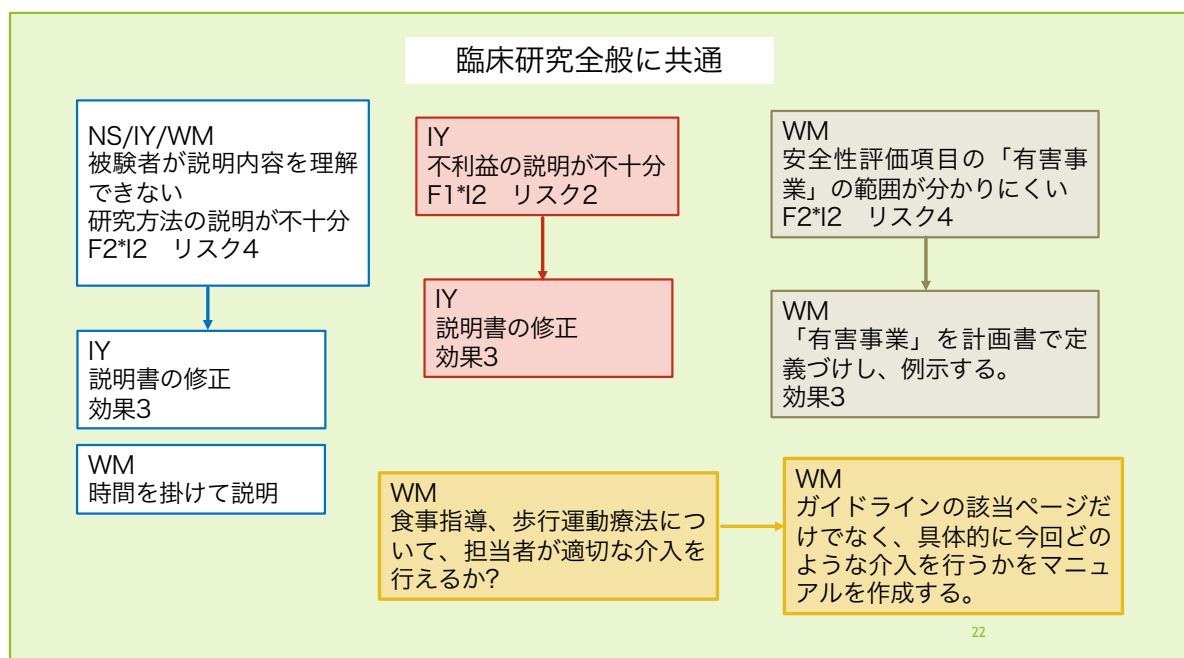
HM20-413 精神疾患患者に対する 食事指導と歩行運動療法

チームワークのまとめ

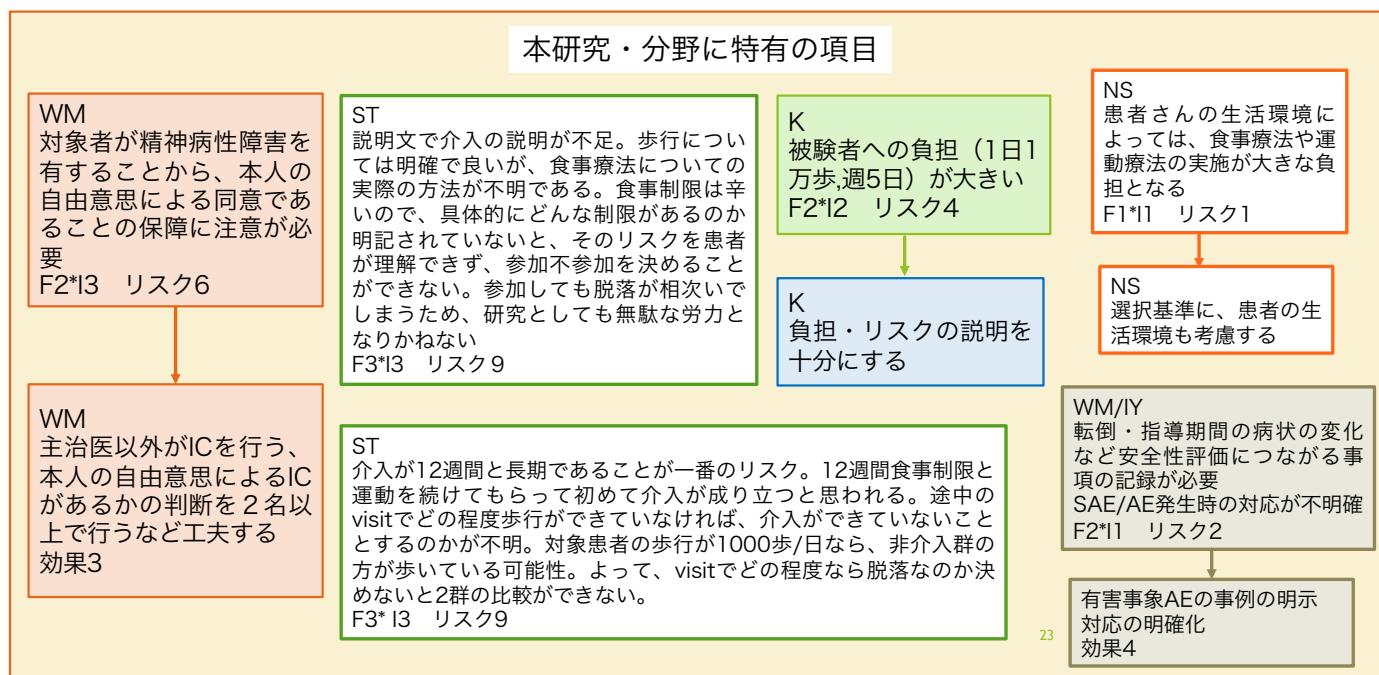
分野：精神神経科
対象：精神病性障害患者
軽微な介入研究（指針）

21

重み付け：CP/CD 特徴：精神病性障害 HM20-413精神疾患患者に対する食事指導と歩行運動療法



22



NW事業のまとめ

1. リスクベースモニタリング導入のため、あらかじめ理解すべき基礎知識を整理して教材を作成して説明した。
2. 4つの研究計画書及び関連文書を精査し、オンラインホワイトボード上で意見交換用のひな形プラットフォームを用いて、課題の抽出・リスク評価・低減策について検討した。
3. WEB意見交換会を開催し、リスク評価のすり合わせを行った。全ての研究計画において共通する課題と分野・疾患・研究の複雑さによる特有の課題を抽出し、リスクの重み付けを行った。
4. それぞれのモニタリング手順書に優先順位に応じた項目を挿入することで、モニタリング手順書とした。

今後の課題

1. 参加者に生物統計の専門家が参加できなかったので、データの信頼性の議論がやや弱かった。そこまでの専門性が高くなくとも少し勉強すればそれなりの議論ができるかも知れない。ブラックボックス化しない工夫も必要。
2. 付箋の記載だけでは、リスク評価がばらついたり、真意が読み取れないことがあった。WEB意見交換会が摺り合わせに非常に有用であった。
3. Strap上の重み付けから、直接手順書に転送・挿入できるようなシステムを目論んでいたが、現状、難しい。意見交換会では抽出した付箋の意見をワードに整理して共有した上で行った。WEB会議やチャット機能でStrapを使いながらできれば手間が省けるが、かなり利用に習熟する必要がある。
4. 研究参加医療機関のリスク評価によるモニタリング手法の選択などではできなかった。もう少し長期間行う必要がある。