

2023上級者臨床研究コーディネーター養成研修

臨床研究実施における リスク管理 (QMS)

国立がん研究センター東病院
医薬品開発推進部門／臨床研究支援部門
スタディマネージャー 小村 悠 (IRCA認定 QMS 2015 准審査員)



ISO9001 (QMSの国際標準規格) 基本骨格

プロセスアプローチ

ISO9001規格では「プロセスアプローチ」が中心の概念となっている。

PDCAサイクル

リスク及び機会への取組み

「PDCAサイクル」と「リスクに基づく考え方」が「プロセスアプローチ」を補完することにより、プロセス及びシステムを全体的にマネジメントすることが可能となる。



パフォーマンス向上へ



QMSってなに

品質管理 (QC) :

品質を(期待される) **一定のレベルに保つ**ための **個々の活動**
(手順書等に従った業務, 結果の検証, 記録の保存など)

品質保証 (QA) :

品質が保たれることを保証するための **体系的な活動**
(手順書等の管理, 記録の管理, 教育など)

品質マネジメント (QM) :

品質計画 (QP)

品質改善 (QI)

求める品質を定め, その品質を満たすための **能力を向上する活動**
(体制変更, 手順書等の改訂, 逸脱への対応, など)

品質マネジメントシステム (QMS) :

品質をマネジメントするための **組織的な活動**

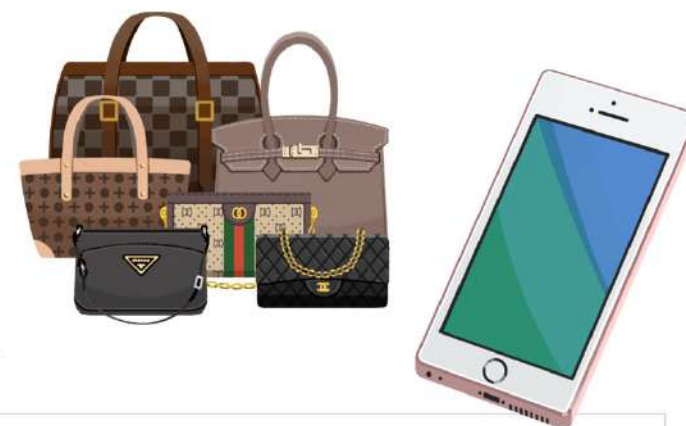
「PDCAサイクル」, 「プロセスアプローチ」, 「リスクに基づく考え方」



良い品質とは？



ブランド品の洋服やバッグ
高級レストランのフルコースディナー
超高画質カメラなど多機能搭載のスマートフォン

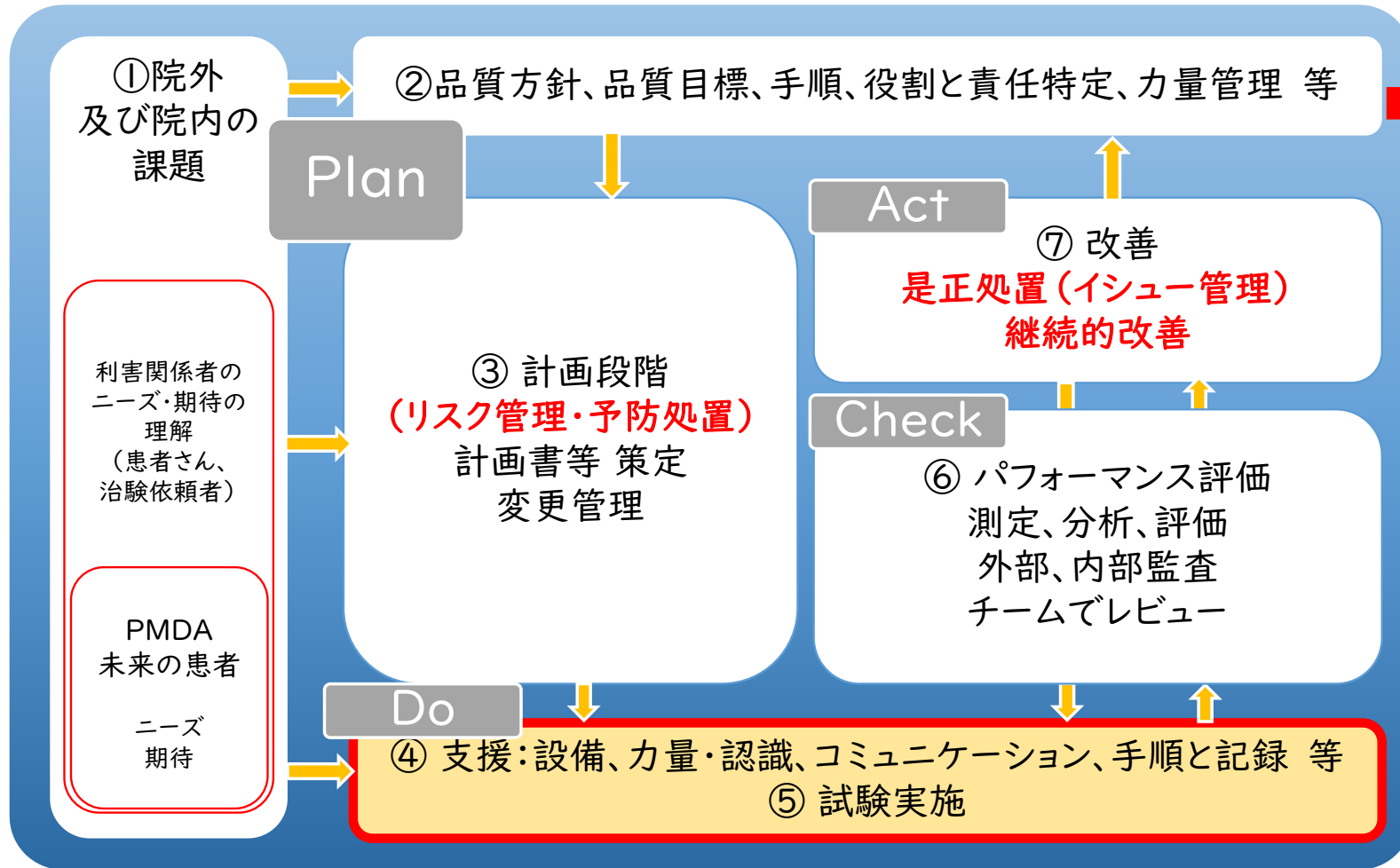


品質定義	参考元
対象に本来備わっている特性の集まりが、要求事項を満たす程度	JIS Q9000:2015 (ISO9000の日本語訳)
要求に対する適合	クロスビーの定義
品質は誰かにとっての価値である	ワインバーグの定義
システムが稼働するとき、どこまで真のビジネス(ユーザ)ニーズに合っているかということ	ジェームズ・マーチンの定義
1、顧客満足を生み出す機能の存在 2、それらの機能の信頼性	ジュランの定義



品質が良いとは、**顧客の要求を満たすこと**であり、
品質は**顧客満足の達成度**と考えることができる。

臨床試験におけるPDCAサイクル



PDCAは単なるツールで目的ではない

実際これがないと、業務は何となくできる

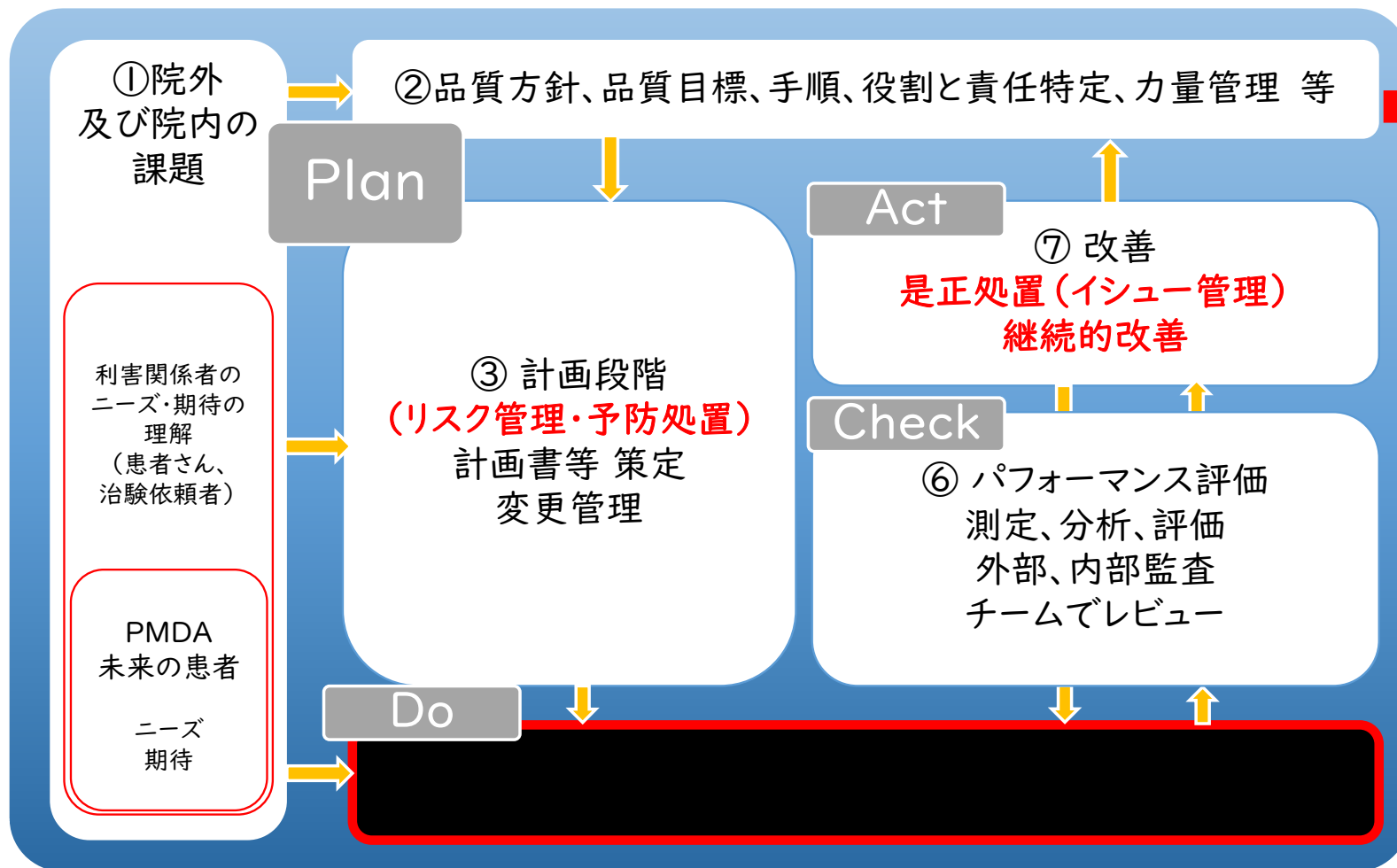
でもこれがないとPDCAは回らず、いつまでたっても単発作業Doの繰り返し

リスク管理 (予防処置) やイシュー管理 (再発防止策) も所詮は絵に描いた餅



(2021年版 治験PM/QMS ポケット資料集より)

臨床試験におけるPDCAサイクル



PDCAは単なるツールで目的ではない

実際これがないと、業務は何となくできる

でもこれがないとPDCAは回らず、いつまでたっても単発作業Doの繰り返し

リスク管理 (予防処置) やイシュー管理 (再発防止策) も所詮は絵に描いた餅



(2021年版 治験PM/QMS ポケット資料集より)

プロセスってなに？
プロセス管理ってなに？



ローソン「プレミアムロールケーキ」



北海道産小麦を使用したふわっとロどけのよい生地と、北海道産生クリームを配合した乳味感がありながら後味がすっきりとした専門店品質クリームをとじこめました。

ローソン標準価格167円(税込)
カロリー219kcal

(ローソンHPより)

https://www.lawson.co.jp/recommend/original/detail/1453035_1996.html

(講師はローソンとは利益相反関係にはありません)

「小学校開校50周年記念だから、生徒600人に給食でこのロールケーキを出そう」
とした場合、あなたなら何を確認しますか？

「プレミアムロールケーキ」製造プロセス

THIS IS ME!!

お客様が何を求めているか(美味しさと安全)ということに対するローソンの答え = プロセスがローソン

生地作り

生地作り

卵や砂糖などの原料を正確に量り、混ぜ合わせます。



機械で攪拌し、原料を混立しています。



ここがポイント
生地をふんわり仕上げするため、2本の攪拌手間で丁寧に混ぜ合わせます。

焼成

焼成

できあがった生地は焼成する機械にゆっくり投入されます。



季節によって設定温度を調節して焼き上げます。



焼きあがったスポンジの焼き色をはがし、色ムラや厚みなどをチェックします。



クリーム

クリーム

北海道産の生乳からできたクリームやグラニュー糖などを選びます。



クリームを攪拌し、泡立てしています。



ここがポイント
原材料の投入時だけでなく、各工程でききあがったものを再度計量し、規定どおりになっているかをチェックします。



クリームのできあがりをチェック。できあがったクリームはすばやく盛り付けする工程へ運ばれます。

スポンジカット

スポンジカット

ロールケーキのサイズにあわせて機械で均一にカットします。



盛り付け

盛り付け

カットしたスポンジを手作業で筒型に組み立てます。



ここがポイント
スポンジがややゆがんでしまっているため、ほつれないように筒型に入れていきます。

クリームを機械で泡立てます。



クリームを入れたケーキの筒にフィルムをかぶせます。



機械でラッピングします。



全量検知機で全量が入れられているかどうかをチェックします。



完成品、戻送センターに送られ、店舗に配送されます。



ここがポイント
最終の検量機などで検量していないかどうか、店舗に届くまで最終チェックを行います。

(写真・文ともに出典: <https://www.lawson.co.jp/company/activity/social/consumer/safety/#prcake>)

コンビニのロールケーキの品質って？



最上級リゾートホテル「アマン京都」の
「丹波栗のモンブラン」6200円 (税・サービス料込/おみやげ付き)

最高級の和栗として名高い丹波栗を贅沢に使用した絞りたてのモンブランクリームの中には、栗と同じく京丹波で採れた黒豆のブリュレ、和三盆の生クリーム、抹茶のガナッシュとふわふわの栗ムースが!土台はしっとり焼き上げたヘーゼルナッツフィナンシェを採用し、仕上げには黒胡麻のチュイルでおめかし。6層に重なった秋の味わいは、ひと口ごとにおいしいハーモニーを奏でます。
(写真・文ともに出典:<https://rurubu.jp/andmore/article/14757>)

⇒コンビニにこれを求めますか？



品質とは、質が高ければよいというものではない!!

⇒お客様が何を求めているか、そこにいかに合致しているかが品質



Fitness for Purpose (目的への適合性)



「本文書では、臨床試験における質を、目的への適合性と考える。

臨床試験の目的は、参加者を保護しながら、リサーチクエスチ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。」

(「臨床試験の一般指針」令和4年12月23日 薬生薬審発1223 第5号 厚生労働省課長通知)

「Quality of a clinical study is considered in this document as **fitness for purpose**.

The purpose of a clinical study is **to generate reliable information** to answer the research questions and support decision making **while protecting study participants**。」

(「GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL STUDIES (ICH-E8(R1))」 6 October 2021 ICH HARMONISED GUIDELINE)

⇒ 組織の状況や規模によって品質のあり方は異なる

⇒ 臨床試験の種類によっても求められる品質は異なる (治験? 観察研究?)

⇒ 「誰」が「何」を求めているかを特定して、

その要求事項にもとづいてプロセスを明確化していくことが重要



誰が何を求めているのか

みんなで考える



➤ 目の前の患者さん

「被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上に対する配慮が最も重要であり、科学と社会のための利益よりも優先されるべきである。」

(GCP 第1条 ガイダンス 2(2))

➤ 未来の患者さん

科学的に有効性の高い薬をいかに早く患者さんに届けるか

⇒科学的な実施計画書に沿った正しいデータを出し、「治験依頼者」から承認申請し、「規制当局」に承認されなければならない。

➤ 過去の患者さん

協力してくれた患者さん、この治験に参加したことは本当にこの患者さんにとって良かったのかな…

「科学的に妥当な方法を用いない研究は正しい結果が得られない。

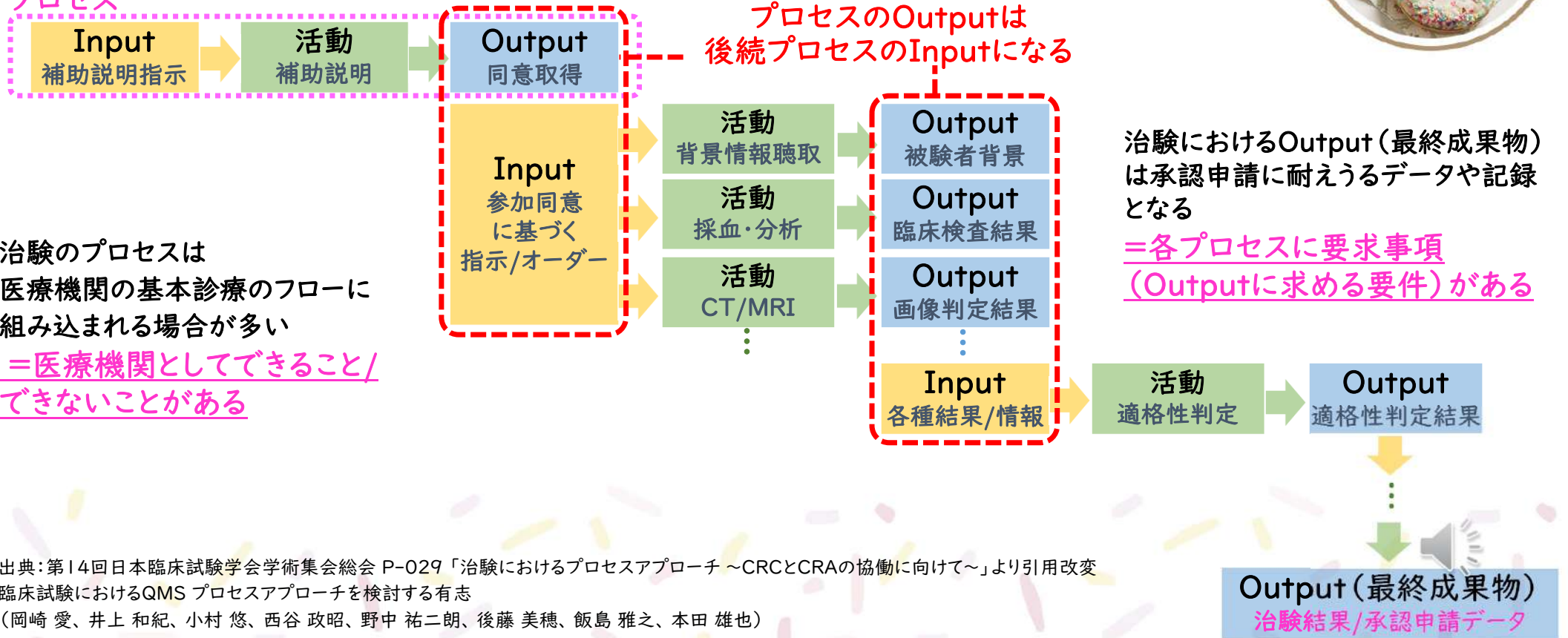
ゆえにこの様な研究は人を対象とする研究では非倫理的である。

研究を科学的に実施することは倫理的に実施することの必要条件と言える」

プロセスとは・・・



1つの
プロセス



出典:第14回日本臨床試験学会学術集会総会 P-029 「治験におけるプロセスアプローチ ～CRCとCRAの協働に向けて～」より引用改変
臨床試験におけるQMS プロセスアプローチを検討する有志
(岡崎 愛、井上 和紀、小村 悠、西谷 政昭、野中 祐二郎、後藤 美穂、飯島 雅之、本田 雄也)

プロセス管理とは・・・



複雑で、たくさんある臨床試験のプロセスを整理して、
それぞれの関係を明確にし、みんなと共有することで、
アウトプットの質を確保し、最終成果物の質を確保する活動

なんのために??

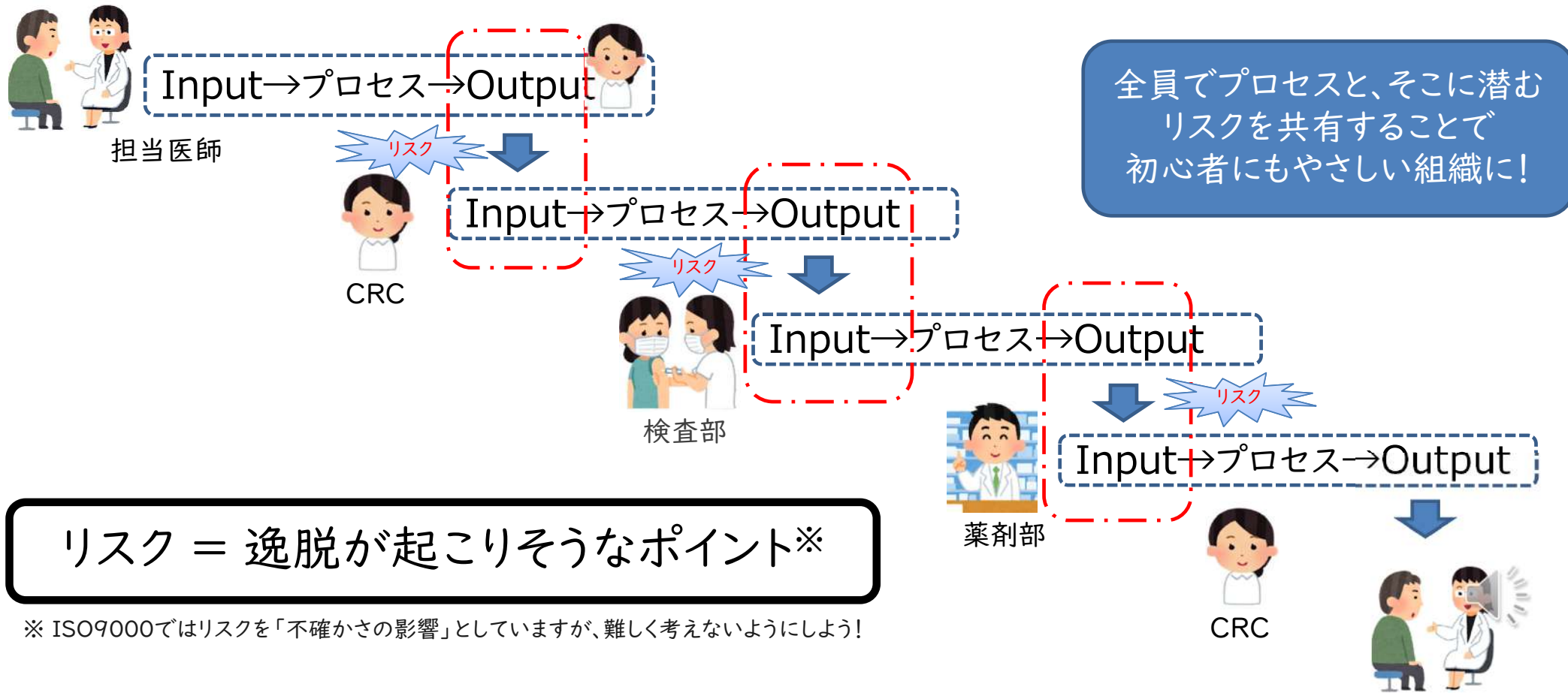


プロセスを管理すると何かいいことあるの？

- 1.どこにリスクがあるかが見えてくる
- 2.何が重要なプロセスなのかが見えてくる
- 3.逸脱が発生しても個人を責めなくなる
- 4.標準化・単純化・省思考
- 5.モニターとのコミュニケーション



医療機関における標準治療プロセス

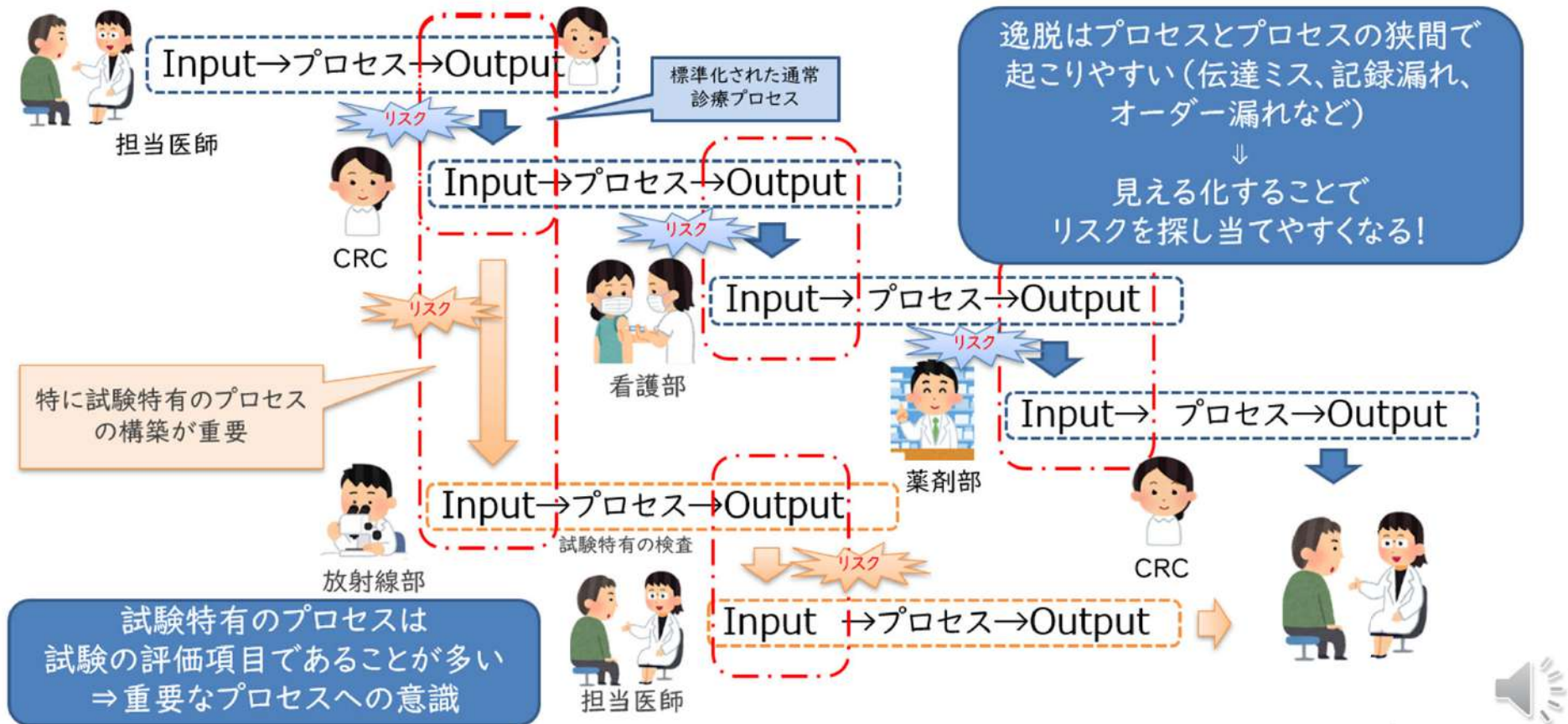


リスク = 逸脱が起こりそうなポイント※

※ ISO9000ではリスクを「不確かさの影響」としていますが、難しく考えないようにしよう!

(実際はもっと複雑な場合もありますが、単純化したイメージ図です) 16

試験特有のプロセスとの相互関係



出典: 第22回CRCと臨床試験のあり方を考える会議

P-052 「治験におけるプロセスアプローチ本当に大丈夫? ~QMS概念で紐解く医療機関のあるべき姿と依頼者のしなやかな対応~」より引用改変
臨床試験におけるQMS プロセスアプローチを検討する有志(井上和紀、岡崎 愛、小村 悠、西谷 政昭、野中 祐二郎、後藤 美穂、飯島 雅之、本田 雄也)

プロセス管理は人に優しい

プロセス管理前

逸脱が起きたら
個人を責める



逸脱を隠すようになる
⇒研究不正

プロセス管理導入後

逸脱が起きたのはみんなで決めた
プロセスが悪かった

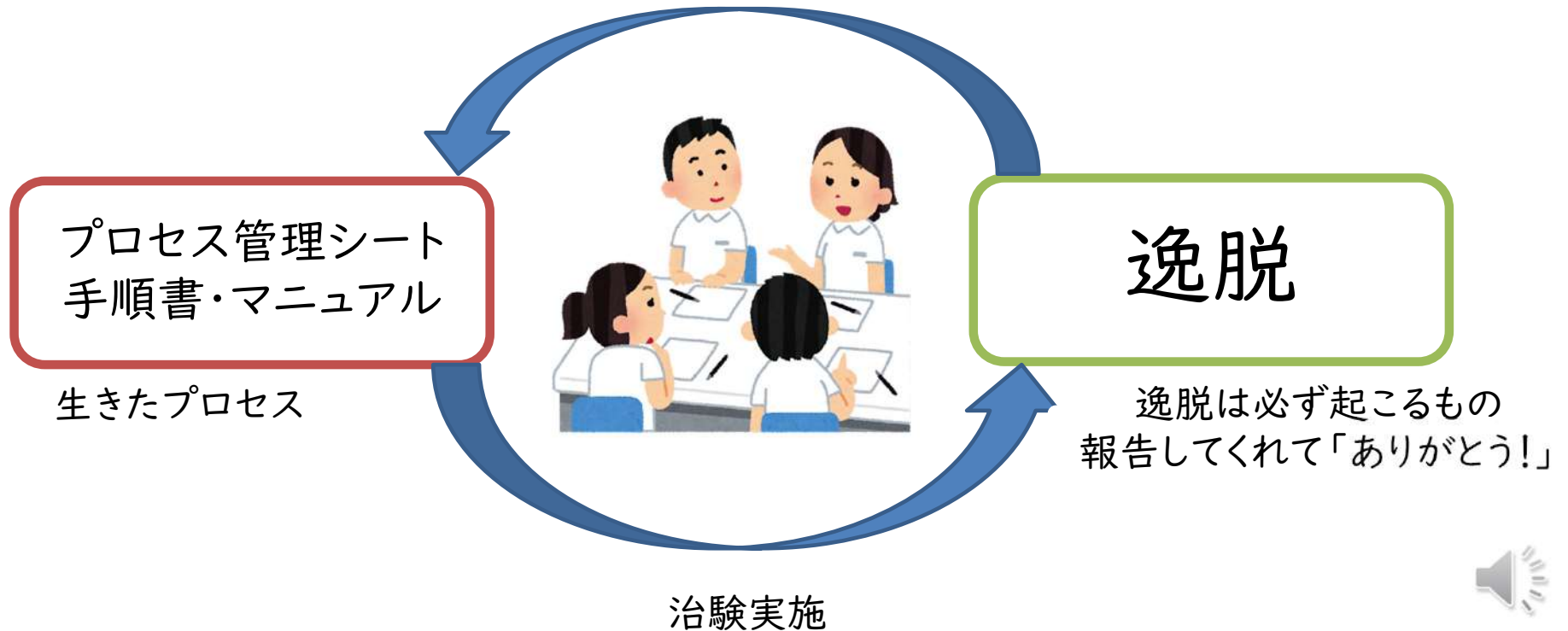


プロセスの改善につながる
⇒報告してくれて「ありがとう！」

改善のサイクルをぐるぐるぐるぐる回そう



改善は必ずプロセスに立ち戻る



標準化・単純化は「省思考」につながる



誤解 標準化するとマニュアル人間（応用が利かない人）しかできないんじゃない？

みんなでプロセスを見える化することで、


ベストプラクティスの共有

他の人の良いやり方を知ることができる

重点思考

重要なことは実は少ししかないことが見えてくる
重要なことに力をそそぐ

省思考

毎回業務を実施するたびにどのようにするか考えずに済む 
「考えずに済むことは考えず、考えるべきことを考えられる」

モニタリングから見たプロセス管理と出口管理



【出口管理】



商品を作るプロセスの質が悪く、出来上がる商品に欠陥（エラー）が多い。そのため、お客様に不良品が渡らないよう、生産工程の出口で商品全てを検査（チェック）し、欠陥のある商品をはじく。

検査にかかるコストは、不良品が作られなければ本来無駄なコスト



【プロセス管理】



欠陥（エラー）の起こりにくい質の高いプロセスで商品を作成するため、完成品における欠陥商品の割合は極めて少なく、許容範囲内におさまる。そのため、完成品全てを最後に検査（チェック）する必要はない。



品質は検査（チェック）で作られるのではなく、「プロセス」が作る！

医療機関プロセスがBlackboxの中に



【出口管理】

Blackbox

商品を作るプロセスの質が悪く、出来上がる商品に欠陥（エラー）が多い。そのため、お客様に不良品が渡らないよう、生産工程の出口で商品全てを検査（チェック）し、欠陥のある商品をはじく。

検査にかかるコストは、不良品が作られなければ本来無駄なコスト



【プロセス管理】

Blackbox

欠陥（エラー）の起こりにくい質の高いプロセスで商品を作成するため、完成品における欠陥商品の割合は極めて少なく、許容範囲内におさまる。そのため、完成品全てを最後に検査（チェック）する必要はない。



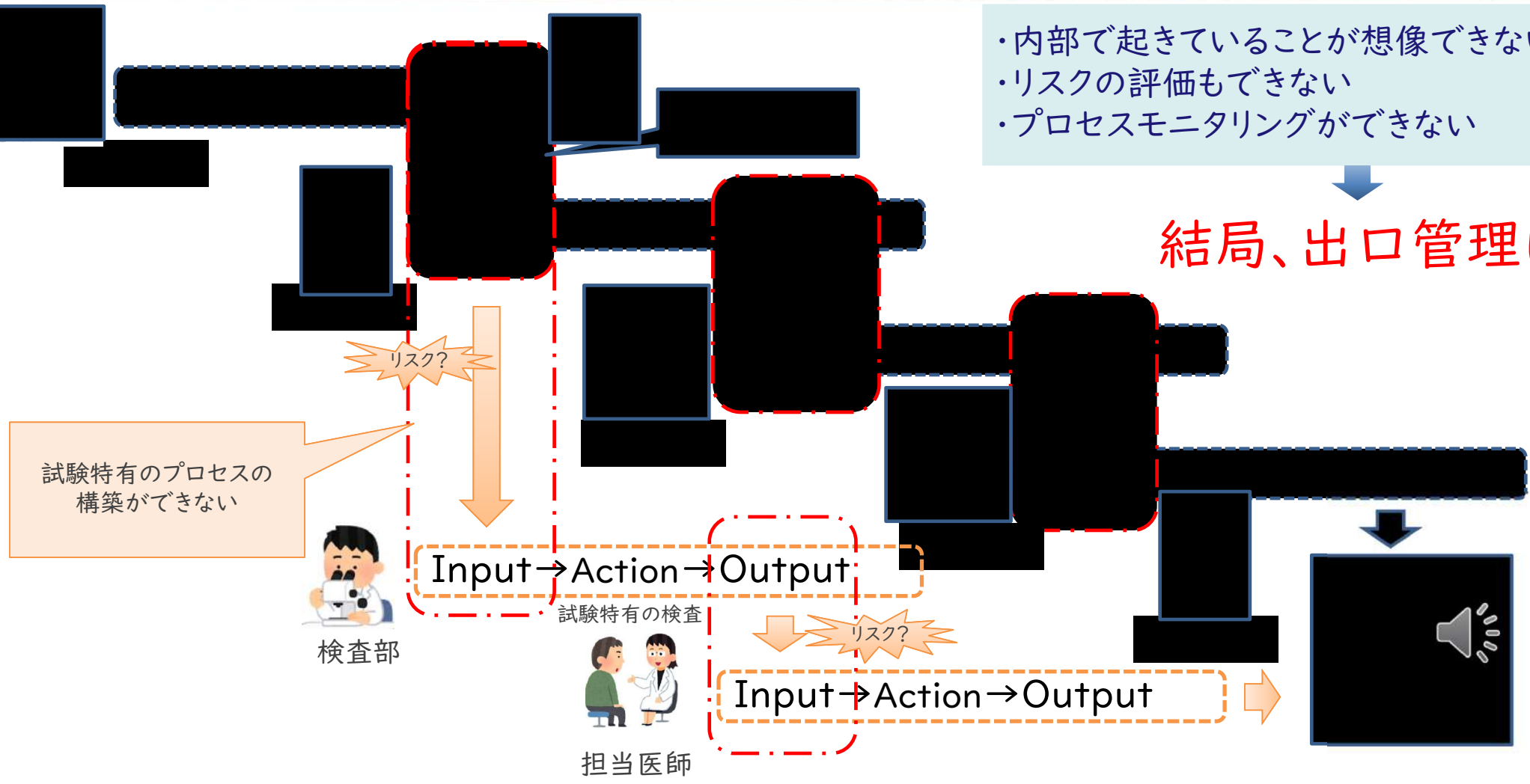
品質は検査（チェック）で作られるのではなく、「プロセス」が作る！

まっ暗闇の中を動き回るモニタリング



- ・内部で起きていることが想像できない
- ・リスクの評価もできない
- ・プロセスモニタリングができない

結局、出口管理に



CRCもモニターも同じ絵を見たい



プロセス



プロトコル

3.3.1 開かれた対話を支える文化の形成

ツールやチェックリストだけに頼るのではなく、特定の試験や開発プログラムの質にとって何が重要であるかについて、**批判的思考や率直で前向きな対話**を重視し、それに報いる文化の形成することが推奨される。

率直な対話は、質を確保するための革新的な方法の開発を促進する。

柔軟性を欠く画一的なアプローチは推奨されない。(ICH-E8(R1) 臨床試験の一般指針より)

どうやってプロセス管理
するの？



北海道大学病院の場合

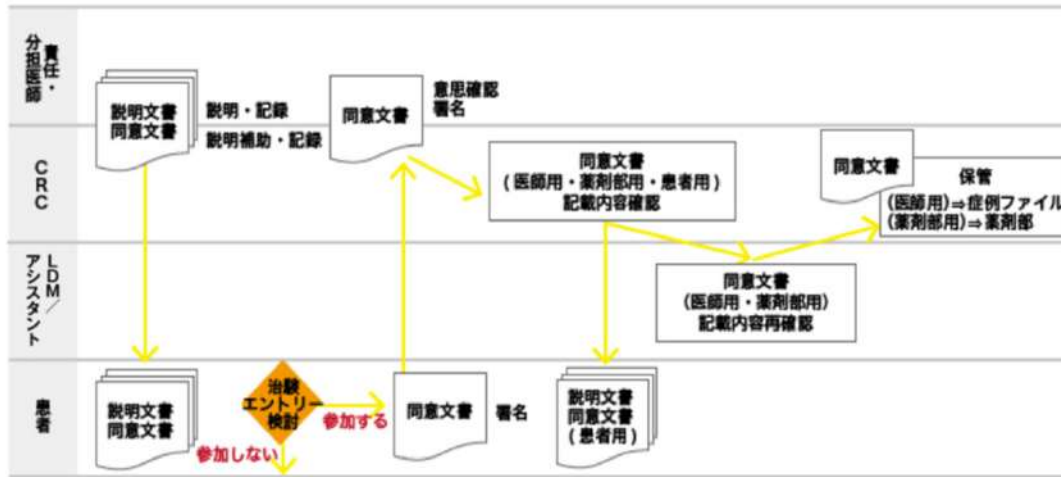
THIS IS ME!!

資料①：治験説明・同意取得の流れ

※ GCP第50条～第55条に則り実施

説明文書は製本されたもの又はホチキス止めたものとし、同意文書は①医師用、②薬剤部用、③患者用の原則3枚複写で作成

凡例 □ 作業(その他) □ 文書 □ 複数文書 ◆ 判断



画像をクリックすると拡大表示されます

CRCは責任(分担)医師の治験説明にできるだけ同席し、責任(分担)医師の治験説明後、CRCは患者の理解や疑問を確認し説明補助を行う。患者自身が考え自由意思で参加、不参加を決定できるよう時間的

0:体制構築

- ①: 治験説明・同意取得の流れ
- ②: 適格性の確認の流れ(割付まで)
- ③: 患者の来院時の流れ
- ④: 治験薬の流れ(内服)
- ⑤: 治験薬の流れ(注射)
- ⑥: 治験継続の意思確認の流れ(再同意)
- ⑦: AE・SAE発生時の流れ
- ⑧: 臨床検査の流れ
- ⑨: 生理検査・画像検査の流れ
- ⑩: 原資料作成～症例報告書作成までの流れ
- ⑪: 逸脱発生時の流れ
- ⑫: 治験中止・終了時の流れ
- ⑬: 必須文書の保管について

必見

出典:北海道大学病院臨床研究開発センター ホームページ
https://crmic.huhp.hokudai.ac.jp/page/?content=135#flow_img01

帝京大学医学部附属病院の場合

THIS IS ME!!

プロセスシート(テンプレート)の項目

業務プロセス		要求事項	業務手順詳細	管理ツール	場所	成果物 (原資料特定)
大項目	中項目					

記載例(同意に関連するプロセス)

大項目:「同意説明」、「同意取得」、「再同意の取得」と区分

※当院における骨格となるプロセスシートの一例

中項目	要求事項	業務手順詳細	管理ツール	場所	成果物 (原資料特定)
Drから連絡を受ける	被験者候補の連絡	連絡を受けたら、診療科に向かう			
場所の確保	プライバシーの確保	1.医師の指定した場所 2.CRCが探す場合、診療科の看護婦さん等に確認			
同意説明補助	患者に治療について理解してもらう	0.医師に説明内容を確認 1.挨拶 2.所要時間の確認 3.患者に医師から説明された内容を確認 4.説明(状況にあわせて) ※初診時の場合は情報量少ない、説明はするがエントリーできない可能性があることをお伝え 5.医師の再診察へ(Drに患者の参加の意志を伝える) 6.スクリーニング名簿に記載する	同意説明文書 スクリーニング名簿		スクリーニング名簿

- そのVisitで実施することを対応開始～終了まで時系列で、具体的に「誰が・いつ・何をするか」記載
- 誰が対応しても統一した原資料を残すことができるよう成果物の作成方法やツールがあれば指定

必見

出典:帝京大学医学部附属病院 治験事務局ホームページ
<https://www.teikyo-hospital.jp/hospital/section/chiken/applicants/index.html>

まずはやっていることを文字や図にしてみよう!



- ① 業務の流れを言ってもらい、そのまま文字に起こす
- ② その文字に起こしたのを見ながら業務をしてみて、自分なりに分かりやすくカスタマイズしてみる

そうすると、

- ・他の人と違うやり方をしていたり(業務の標準化)
- ・文字に起こした流れと実際に違っていたり(リスク)
- ・こうした方が良いと気づいたり(改善活動)

に繋がります



これが第一歩です

リスク管理



これまで話したプロセス・アプローチ、
プロセス管理シートを作る過程で
すでにリスクを踏まえた計画が策定されているはずです。

その上で、さらにリスクマネジメントが必要となるのは以下のふたつの場合

① ある試験で逸脱が発生して、他の試験でも同様の逸脱が発生することが予想される場合

→プロセス管理シートに立ち戻って、組織の基本プロセスを見直す→改善活動

② これまでのプロセスにはない新たな、または試験固有のプロセスを導入する場合

→たとえば新たにeConsentを導入することになったら？ リスク検討が必要

リスクへの取り組みの選択肢



- ① リスクを回避する
- ② リスク源を除去する
- ③ 起こりやすさ又は結果を変える
- ④ リスクを共有する
- ⑤ 情報に基づく意思決定によってリスクを保有する
- ⑥ ある機会を追求するためにそのリスクを取る



⇒ たとえばeConsentを例にしてそれぞれを見てみよう

① リスクを回避する

リスクを完全に避けるための対応策を採用すること

例) 「eConsentを使わない」



② リスク源を除去する

リスクの原因となる要因や活動を取り除くこと。

例) 外来のwi-fiが弱くて、肝心な時にeConsentが使えないかもしれない・・・



<取り得る対策>

- ① 外来にwi-fi電波発信機を設置する
- ② ポケットwi-fiを準備する



③ 起こりやすさ又は結果を変える



リスクの発生確率や影響を軽減するための手段を取ること。

例) 肝心な時に患者さんもCRCもeConsentの操作がわからなくなった!

<取り得る対策>

- ① テスト環境を用意して事前に十分に練習しておく
- ② 事前にヘルプデスクにすぐ連絡できる準備をする



④ リスクを共有する



保険を取る、またはパートナーシップや契約を通じて
リスクを第三者と共有する。

例) 急いで同意が必要な時に、eConsentシステムがうまく作動しない



<取り得る対策>

事前に治験依頼者やベンダーにそうなる可能性を共有し、
万が一の際は、紙版の同意説明書を用いる承諾を得ておく



⑤ 情報に基づく意思決定によってリスクを保有する

これはリスクを受け入れることを意味しますが、
その上で十分な情報やデータに基づいて意思決定を行うことを
強調しています。

例) デジタルデバイスを扱えない高齢者が参加同意できないリスク

⇒スマートフォンを所有していない高齢者の割合を調べ、
逆に、eConsentを使用することによって増加する候補者の数を試算し、
そのリスクとベネフィットのバランスでeConsent導入を意思決定する。



⑥ ある機会を追求するためにそのリスクを取る



これはリスクを受け入れることを意味しますが、その背後には特定の機会や利益を追求する目的があることを強調しています。

例) eConsent導入に様々な苦労や工数増加が予想され、導入出来ても、実際同意取得困難で試験が成功しない可能性がある

⇒それでも苦難を乗り越えて試験を成功したあかつきには、患者さんへの利益だけではなく、病院にとっても大きな評判に繋がり、試験受託件数も増加するので、リスクを受け入れ導入決定する。



リスクに唯一の最適解はない



これらのリスク対策は、状況や目的に応じて適切に選択されるべきものであり、一つの最適な答えが存在するわけではない

リスク対応策が決まったら、

⇒ 組織のプロセス管理シート

⇒ その治験の管理ファイル

などに組み込んでいく。

⇒ ただし、すべてのリスクに一律に対応を求めるものではない



THIS IS ME!!

プロセスアプローチ

ISO9001規格では「プロセスアプローチ」が中心の概念となっている。

ISO9001
(QMSの国際標準規格)
基本骨格

PDCAサイクル

リスク及び機会への取組み

「PDCAサイクル」と「リスクに基づく考え方」が「プロセスアプローチ」を補完することにより、プロセス及びシステムを全体的にマネジメントすることが可能となる。

パフォーマンス向上へ

うまくいくための3つの「つ」



作りやすい

ムリせず、できることから始める。いまあるものを使っていく
まずは、いま組織の中にあるシステムやルールを整理して、見直してみる

使いやすい

続けやすい

たとえばマニュアルは複雑すぎると、誰も読まないし、誰も理解できない
シンプルすぎても、内容が薄くて具体的な行動につながらない
使いやすく続けやすいマニュアルは「だれが何をすればよいかかわかる」
要求されていることを特定して「必要なことが定められている」

最後に・・・



QMSは人に優しい!!

プロセス管理もみんなに優しい!!

優しくない、楽しくない、複雑すぎて面倒くさいと感じたら、

やり方を考え直そう!!



THANK YOU

苦情受付窓口 : ykomura@east.ncc.go.jp

