

臨床試験の実施基準からの逸脱情報収集・分析方法に関する研究

品質マネジメント研究

5214F015-6

田仲俊樹

指導教員

棟近雅彦

A Study on the System to Collect and Analyze Information of Deviation from Practice Standards for Clinical Studies

TANAKA Toshiki

1. 研究背景と目的

医薬品の臨床試験の実施では、まず、実施を依頼する組織(以下、治験依頼者)が作成した実施計画書(以下、プロトコル)や資材が、医療機関に提供される。つぎに、医療機関は、プロトコルの要求を実現する作業プロセスを設計し、被験者を選定して試験を実施する。以上より、治験依頼者は、被験者のデータが得られる。したがって、臨床試験は、治験依頼者から外注する形で行われる。

治験依頼者は、実施を依頼した試験の品質確保のため、実施基準である「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」や、各試験のプロトコル等からの逸脱がないか適宜確認している。逸脱は、試験成績の信頼性や、被験者の安全性等に影響を与える可能性がある。そのため、治験依頼者にとって、逸脱の発生低減は重要な課題である。しかし、逸脱を認知した際、再発を防止するために、どのような情報を収集・分析し、どのような対策を立案すべきか明らかでない。その結果、同様の逸脱が繰り返し発生している。

この理由として、①外注であること、②外注先の特殊性、③調査者の特殊性の3つが挙げられる。①は、臨床試験の実施は、治験依頼者と医療機関の事業内容が大きく異なるため、互いの常識が共有されず、通常の製造業の外注に比べてエラーが起りやすいことによる。そのため、外注において必要な対策を検討する必要がある。②は、医療機関の多くは品質マネジメントシステム(以下、QMS)に精通しておらず、自ら効果的な対策を立案できないこと、また、医療機関は、開発した医薬品の将来的な顧客であるため、治験依頼者が効果的な対策の立案を強く求めることは難しいことによる。そのため、治験依頼者が、医療機関の対策立案をサポートする仕組みが必要である。③は、治験依頼者に指名されて逸脱を確認する担当者(以下、モニター)は、医療現場に精通していないため、プロトコルや作業プロセスの問題点に気付かず、これらを要因として特定することが難しいことによる。そのため、モニターが医療機関と連携してこれらを特定できるようにする必要がある。

そこで本研究では、以上の3つを考慮して、臨床試験の実施基準からの逸脱情報収集・分析方法を提案することで、効果的に逸脱の発生を低減することを目的とする。

2. 本研究のアプローチ

本研究では、まず、臨床試験の実施形態を考慮して逸脱を分類し、分析対象を整理する。つぎに、対象とした逸脱について、逸脱の分析や医療機関での調査により、要因を把握する。そして、その結果を用いて、モニターが医療機関と連携して要因を特定できる報告書(以下、逸脱報告書)

の書式を作成する。さらに、外注で必要な対策をその目的で分け、対策のレベルとして整理し、各レベルについて、要因と効果的な対策の考え方(以下、対策の立案方法)を対応付けることで、対策の立案方法一覧表を作成する。また、対策の改善対象を考慮することで、対策立案者を検討する。なお、その際、医療機関が実施する対策については、その立案・実施をサポートする対策立案者を検討する。以上をふまえ、逸脱情報収集・分析体制を定めることで、臨床試験の実施基準からの逸脱情報収集・分析方法を提案する。

ここで、1章で示した臨床試験の実施形態の特殊性と、本研究の提案内容の関係を整理したものを、表1に示す。

表 1. 臨床試験の実施形態の特殊性と提案内容の関係性

臨床試験の実施形態の特殊性	関係する本研究の提案内容
①外注であること	対策の立案方法一覧表(5.2節)
②外注先の特殊性	対策立案者(5.3節)
③調査者の特殊性	逸脱報告書の書式(5.1節)

3. 分析対象とする逸脱の整理

臨床試験の実施は、1章で示したその形態を医療機関側から捉えた場合、要求が文書の形で伝達される点で、製品開発と類似の活動である。また、その中でも特に、図面や試作品といった文書以外のものによる要求の伝達が困難な点で、ソフトウェア開発に類似しているといえる。

Nakajo, et al.^[1]は、ソフトウェア開発におけるエラーを整理している。そこで、これを参考に、製薬企業 A 社の 24 試験で 10 ヶ月間に発生した 1077 件の逸脱情報を用いて、起こりうる逸脱の発生経緯を分類した。表 2 に示す。

表 2. 逸脱の発生経緯の分類

発生経緯	定義	件数
要求伝達エラー	プロトコルの要求が作業プロセスの設計に対し、意図したように伝わらなかった誤り。	177件
実施エラー	プロトコルの要求は正しく伝わっていたが、悪意なく、妥当な理由がないにも関わらず、プロトコルの要求から外れた人間の行為。	645件
危険回避目的の医療上やむを得ない理由により、被験者の安全性を確保するため、医療処置	プロトコルの要求から外れた人間の行為。	74件
悪意ある不正行為	悪意をもってプロトコルの要求から外れた人間の行為。	0件
不可抗力	通常、医療従事者が注意を尽くしても避けることができない、外部より発生し、プロトコルの要求から外れる結果を招いた事象。	181件

表 2 より、要求伝達エラーと実施エラーが約 8 割を占める。これらは、工学的に低減可能なエラーである。

Nakajo, et al.は、要求伝達エラーを要求解釈エラーと要求展開エラーに、実施エラーを作業エラーと情報伝達エラーに分類した。しかし、被験者は通常の作業者に比べて管理が難しいので、たとえば、生活習慣が不規則な被験者の服薬漏れを作業エラーとして捉えることは適切でない。このようなエラーを低減するためには、医療機関が作業エラーを起こしやすい人を選定したエラー(以下、被験者選定エラー)として捉えるべきである。以上より、表 3 のエラーによる逸脱を分析対象とする。

表 3. 各エラーの定義

発生経緯	エラーの種類	定義
要求伝達エラー	要求解釈エラー	要求を解釈する際のエラー
	要求展開エラー	要求を認識し、作業プロセスを設計する際のエラー
実施エラー	作業エラー	外部の情報をもとに、予め有している知識や技術を用いて、各自に与えられた作業を行う際のエラー
	情報伝達エラー	業務に関する情報の送受信を行う際のエラー
	被験者選定エラー	作業エラーを起こしやすい人を被験者に選定するエラー

4. 逸脱の要因の把握

4.1. 要求伝達エラーの要因の把握

要求伝達エラーの要因を把握するため、まず、表 2 の 177 件について、プロトコルを参照しながら、適宜、追加調査も実施し、分析した。つぎに、治験依頼者に依らない結果を得るため、以下の調査を実施した。

調査対象：5 施設の治験コーディネーター(医療機関で医師の指示の下、試験の実施をサポートする職種、以下、CRC)
調査内容：プロトコルの要求を正しく理解(解釈や認識)できず発生した逸脱と、その際のプロトコルの記載

以上より、プロトコルの問題点を要因として抽出できた。

表 4. 要求伝達エラーの要因(一部)

エラーの種類	要因	説明
要求解釈エラー	隠れた前提プロセス	隠れた前提となるプロセスが含まれており、意図された通りに解釈できない
	用語の隠れた前提	用語の定義に関して隠れた前提が含まれており、意図された通りに解釈できない
要求展開エラー	イベント駆動型の記載	禁止や制限、条件処理などを一定期間求める記載であり、フロー駆動型の記載に比べて認識力が弱まりやすく、作業プロセスを設計する際に考慮しづらい
	...	...
	関連要求の散在	関連する要求が一箇所にまとまって記載されておらず、要求を見逃したまま作業プロセスを設計することを誘発する
	プロセス展開の負荷	複数の要求を考慮しながら作業プロセスを設計する必要がある、負荷が高い

4.2. 実施エラーの要因の把握

まず、4.1 節と同様に分析と調査を実施し、作業エラー、情報伝達エラーの要因を把握した。つぎに、被験者選定エラーの要因を把握するため、5 施設の CRC に対し、被験者選定エラーの発生を防ぐための実施事項について調査した。その結果、以下の 3 点を設定していた。したがって、要因は、不適切に設定されたこの 3 点のいずれかである。

●調査項目：被験者について調査する項目 例) 理解力、参加姿勢、仕事の忙しさ、家族の協力可否
●調査方法：各調査項目について調査する方法 例) 被験者観察、カルテの確認、看護師への調査、面談
●評価基準：各調査項目の調査結果を評価する際の基準 例) バイト感覚の参加ではないか、処置拒否経験の有無

以上より把握した要因を、その要因が作業プロセスの構成要素(標準・人・作業方法)のどこにあるかで整理した。

表 5. 実施エラーの要因(一部)

要因の所在	エラーの種類	要因	説明
標準	作業エラー + 情報伝達エラー	標準を作っていないかった 標準が間違っていた (標準が不十分であった) 標準を知らなかった	— — —
		...	...
作業方法	作業エラー	作業対象の散在	必要な作業対象が一箇所にまとまっておらず、それぞれ別の場所にある
		...	...
		対象物の大きさ・形状	対象物の大きさ・形状により、固定や保持が難しい
	情報伝達エラー	不明確な論理表現	不明確でわかりにくい論理表現のため、正しい理解が難しい
		媒体の特性や形式が、見間違え、聞き間違えなど情報の混同を誘発する	
		確認困難な伝達結果	伝達内容が相手に伝わったかどうか確認が難しい、できない
被験者選定エラー	被験者選定エラー	不適切な調査項目	被験者選定時の調査項目が適切でなく、作業エラーを起こしやすい人を選定する
		不適切な調査方法	被験者選定時の調査方法が適切でなく、作業エラーを起こしやすい人を選定する
		不適切な評価基準	被験者選定時の評価基準が適切でなく、作業エラーを起こしやすい人を選定する

5. 逸脱情報収集・分析方法の検討

5.1. 逸脱報告書の書式の作成

従来、モニターが、逸脱の調査時にどのような情報を収集・分析すればよいかという観点は十分に与えられておらず、要因の特定は、モニターや医療機関の力量に依存していた。その結果、多くの場合、「プロトコルの理解不足」や「注意不足」が要因とされていた。そこで本研究では、4 章の結果を用いて、図 1 の逸脱報告書の書式を作成した。

基本情報			要因一覧		
モニター	所属		発生経緯	エラーの種類	要因
プロトコルNo.			要求伝達 エラー	要求解釈 エラー	隠れた前提プロセス 用語の隠れた前提 イベント駆動型の記載 社会適応のバイアス 通常診療のバイアス 他記録のバイアス
医療機関(診療科)				要求展開 エラー	改訂前要求のバイアス 他の要求のバイアス 要求の記載形式 要求の論理表現 類似表現の存在 関連要求の散在 プロセス展開の負荷
調査期間	年 月 日～ 年 月 日			作業エラー + 情報伝達 エラー	標準を作っていないかった 標準が間違っていた(不十分であった) 標準を知らなかった 技能不足のために標準どおりできなかった 標準に従う気がなかった (重要性を認識していなかった)
調査対象(職種)				作業エラー	作業対象の散在 不適切な効率化 類似作業の繰返し 作業の中断 記憶への依存 複数の選択肢 出現頻度の低い情報 知識・記憶のバイアス 外部情報によるバイアス 情報の表示方法 外見の類似 名前の類似 動作完了の表示 対象物の大きさ・形状 不明確な論理表現 混同しやすい媒体 確認困難な伝達結果 不適切な調査項目 不適切な調査方法 不適切な評価基準
逸脱の内容			実施 エラー		
実際に行われたこと					
本来すべきこと					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					
どのような方法・条件で					
どうした					
誰が					
誰に					
いつ					
どこで					
何に・何を					

まず、「個別の対策」のレベルで、要求伝達エラーの要因に対しては、文書を改善する対策が有効である。Nakajo, et al.^[2]は、仕様書をエラーブルーフ化の原理を用いて改善している。エラーブルーフ化とは、エラーの発生率を下げるため、作業方法に関して工夫することである。また、丸山ら^[3]は、医療機関が理解しやすいプロトコールについて検討している。そこで、これらを参考に、各要因に対して有効な対策の立案方法を検討し、要因と対応付けた。作業エラーと情報伝達エラーの要因に対しては、中條^[4]が要因の所在ごとに有効な対策を示しており、中條ら^[5]が作業方法の要因にエラーブルーフ化の原理を用いた対策の立案方法を対応付けている。そのため、これらを参考に、要因と対策の立案方法を対応付けた。被験者選定エラーの要因に対しては、設定した点を見直す対策が有効である。ただし、試験成績の信頼性に影響を及ぼす被験者選定になってはいけない。そこで、試験成績の信頼性に影響を及ぼさない範囲で見直すことを対策の立案方法とした。

以上を整理した結果を表7に示す。対策立案時は、対象となる要因に対応づく対策の立案方法を特定すればよい。

表7を用いて対策を立案する際、対策の改善対象により、その対策を立案・実施可能な職種・部門が異なる。そこで、表7に対策の改善対象、対策立案者を対応付けて整理した。

表 7. 対策の立

なお、各試験は、通常、複数の医療機関で実施される。そのため、医療機関へ提供するプロトコルや資材を改善する対策Ⅱは、同じ試験を実施する他の医療機関で、同様の逸脱の発生を未然に防ぐ効果もあると考えられる。

治験依頼者は、体系的、かつ効果的に逸脱の発生低減を進められる体制を定めておく必要がある。そこで、これまでの検討をふまえ、図2の体制を定めた。

以上をまとめ、臨床試験の実施基準からの逸脱情報収集・分析方法として提案する.

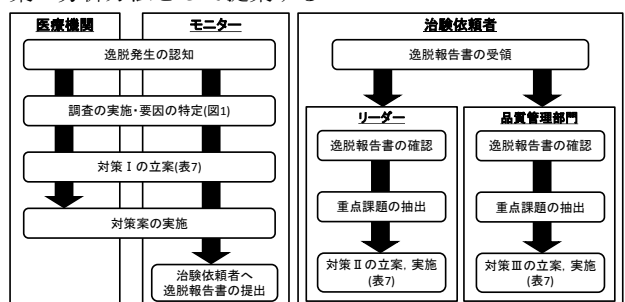


表 7. 対策の立案方法一覧表(一部)

発生経緯	エラーの種類	要因	個別の対策					医療機関の臨床試験実施システムに対する対策	治験依頼者の臨床試験実施システムに対する対策				
要求伝達エラー	要求解釈エラー	隠れた前提プロセス 用語の隠れた前提	プロセスの明確化 用語の定義 エラーブルー化の原理						対策の定着化 対策事例の整理				
	要求展開エラー	イベント駆動型の記載 社会適合のバイアス 通常診療のバイアス 他試験のバイアス 改訂前要求のバイアス 他の要求のバイアス 要求の記載形式 要求の論理表現 類似表現の存在 関連要求の散在 プロセス展開の負荷	集中化、共通化		個別化、特別化	適合化							
			能動化	注意の明示	対応業務の明示								
			統一化 対称化	識別化 注意の明示 記載様式の特長化	冗長化 記載様式の適正化								
			対称化	記載様式の限定	識別化 注意の明示	記載様式の適正化							
			併記化										
			集約化										
			類似表現の存在	冗長化									
			関連要求の散在	文書構造の検索容易化									
			プロセス展開の負荷	フロー形式化 認知負荷削減									
			実施エラー	作業エラー + 情報伝達エラー	標準の作成					標準作成の仕組みの改善			
					標準の再検討					標準作成の注意点の整理			
教育					教育の仕組みの改善								
訓練					訓練の仕組みの改善								
動機付け					動機付けの仕組みの改善								
エラーブルー化の原理													
排除	完全代替化	一部代替化			集中化、共通化	個別化、特別化	適合化						
取り除く 先に行う	連結	情報の可視化 指示と記録			グループ化 同期化 モジュール	個別化 注意喚起	携帯化 固定化						
対策の定着化 対策事例の整理					対策の定着化 対策事例の整理								
被験者選定エラー	不適切な調査方法 不適切な評価基準	調査方法の見直し(試験成績の信頼性に影響を及ぼさない範囲で) 評価基準の見直し(試験成績の信頼性に影響を及ぼさない範囲で)					対策の定着化 対策事例の整理						

6. 検証

6.1. 提案方法の有効性の検証

A社の逸脱情報に対し、A社の品質管理部門の3名が、モニター役、リーダー役、品質管理部門役として、要因の特定段階から提案方法を用いることで有効性を検証した。一例として、以下の逸脱情報への適用結果を示す。

【逸脱情報】
逸脱の内容
被験者Aの後観察期検査(許容範囲:治験薬投与終了・中止日から35日以内)を、投与中止日後36日目に実施した。
従来の調査結果
医師やCRCは、許容範囲が、投与中止日後ではなく、中止判断日後35日以内であると勘違いしていた。
従来の対策 (対策立案者: モニター)
モニターが、プロトコールの記載を再度説明する。

まず、モニター役は、従来の調査結果に対し、図1を用いて要因の特定を試みた。その結果、可能性のある発生経緯、エラーの種類、要因が複数考えられ、要因特定には情報が不足していることがわかった。また、追加で調査すべき事項も明らかになった。したがって、モニターは、図1を用いることで、逸脱の調査時にどのような情報を収集・分析すればよいかという観点を得られるといえる。

なお、可能性が高いと考えた“関連要求の散在”をこの逸脱の要因とした。詳細は、プロトコールで「治験薬投与中止日は、治験薬最終服薬日とする。」という定義の記載ページが、許容範囲の記載ページから離れていたことである。つぎに、この要因に対し、表7により対策を立案した。

表 8. 立案した対策案

職種・部門(役)	対策のレベル	対策の立案方法	対策案
モニター	個別の対策	集約化	プロトコールの手引き書における許容範囲の記載ページに、治験薬投与中止日の定義を追記する。
リーダー	個別の対策	集約化	プロトコールを改訂し、許容範囲の記載ページに、治験薬投与中止日の定義を追記して明示する。
リーダー	個別の対策	参照化	プロトコールを改訂し、許容範囲の記載ページに、治験薬投与中止日の定義が記載されている節番号・ページ番号を記載して参照させる。
品質管理部門	治験依頼者の臨床試験実施システムに対する対策	対策の定着化(集約化)	プロトコール作成に関する標準業務手順書において、プロトコールの雛形に対し、許容範囲の記載ページにも用語の定義を明記するよう記載する。
品質管理部門	治験依頼者の臨床試験実施システムに対する対策	対策事例の整理(集約化)	プロトコール作成に関する標準業務手順書において、許容範囲の記載ページにも関連する用語の定義を記載するとよいと残しておく。

表8より、従来の対策よりも効果的と考えられる対策が立案されたことがわかる。また、リーダー役や品質管理部門役が立案した対策は、従来の対策よりも再発防止効果の及ぶ範囲が広いことがわかる。そのため、提案方法を用いることで、効果的な逸脱の発生低減が期待できるといえる。

6.2. 逸脱報告書の書式の有用性の検証

逸脱報告書の書式により、医療機関で実際に要因を特定できることを検証するため、医療機関XのCRC2名に2件の逸脱に対して図1を用いてもらった。その結果、2件とも要因は特定された。また、「要因一覧」で整理された要因を一つ一つ確認することで、プロトコールや作業プロセスにおけるどのような問題点がエラーにつながったのか考えることができた、との意見が得られた。したがって、逸脱報告書の書式は、逸脱の要因の特定に有用といえる。

7. 考察

7.1. 本研究の意義

本研究では、まず、臨床試験の実施をソフトウェア開発と類似の活動と捉え、逸脱を分類して要因を把握した。そ

して、その結果を用いて、逸脱報告書の書式を作成した。この書式では、プロトコールや作業プロセスの問題点が「要因一覧」として整理されているため、医療機関と連携した調査で用いることで、全てのモニターが要因を特定できるようになる。なお、把握した要因以外にも要因が存在する可能性はあるが、1077件の逸脱情報を分析し、医療機関5施設でも調査を実施したため、大きな抜け漏れはないと考えられる。したがって、把握した要因は、逸脱の発生低減を進める活動の土台となるものといえる。

つぎに、外注で必要な対策のレベルを3つ示し、各レベルについて、要因と効果的な対策の立案方法を対応付けた。また、改善対象を考慮して対策立案者を検討した。その結果、ある要因に対して、誰がどの目的で、どの改善対象に、どのような考え方で対策を立案すればよいか明らかになった。そのため、治験依頼者は、医療機関が実施しやすい臨床試験の実現に向け、提供するプロトコールや資材、標準業務手順書の改善が可能となる。モニターは、担当する医療機関の臨床試験の実施の質向上に向け、効果的な対策案を立案し、医療機関に提示することができる。

7.2. 提案方法の今後の展望と活用法

近年、規制当局が、治験依頼者に対し、臨床開発におけるQMSの構築を求めている。逸脱情報は、臨床開発における重要な品質情報の一つである。そのため、提案方法は、QMSの根幹をなす品質情報の収集・分析に関するものであり、将来的に、QMS構築の一助となると考えられる。

また、業界全体で効率的に逸脱を低減することも重要である。そのためには、提案方法を用いた分析結果を治験依頼者や医療機関の間で共有することが有効であり、今後、業界や規制当局の取り組みが求められるといえる。

8. 結論と今後の課題

本研究では、逸脱の分析や調査により、要因を把握した。そして、臨床試験の実施形態の特殊性を考慮して、逸脱報告書の書式、対策の立案方法一覧表を作成し、対策立案者を検討することで、逸脱情報収集・分析方法を提案した。

今後の課題として、提案方法による逸脱の発生低減効果の検証や、逸脱の未然防止方法の確立等が挙げられる。

参考文献

- [1] Takeshi Nakajo, et al. (1991): “A Case History Analysis of Software Error Cause-Effect Relationships”, IEEE TRANSACTIONS ON SOFTWARE ENGINEERING, 17, 8, pp. 830-838
- [2] Takeshi Nakajo, et al. (1993): “A Case History Development of a Foolproofing Interface Documentation System”, IEEE TRANSACTIONS ON SOFTWARE ENGINEERING, 19, 8, pp. 765-773
- [3] 丸山秩弘ら(2013): “実施医療機関と治験依頼者の相互理解に基づく「治験実施計画書作成の手引き」の作成”, 第34回日本臨床薬理学会学術総会
- [4] 中條武志(1993): “ヒューマンエラー事例の分類に基づく作業管理システムの評価”, 「品質」, 23, 3, pp. 105-113
- [5] 中條武志ら(1985): “作業のフルプルーフ化に関する研究—製造におけるフルプルーフ化の方法(1)—”, 「品質」, 15, 4, pp. 78-87