CTR
CLINICAL & TRANSLATIONAL RESEARCH CENTER
KEIO UNIVERSITY HOSPITAL

アカデミアのモニタリング担当者に求められるリスクの視点

慶應義塾大学病院
臨床研究推進センター
桃井章裕（Akihiro Momoi Ph.D.）

厚生労働省 臨床研究総合促進事業
臨床研究・治験従事者等に対する研修プログラム
令和5年度 モニター研修

なぜ、アカデミアのモニタリング担当者にリスクの視点が必要なのか？

リスクとは？

リスク（Risk）

An uncertain event or condition that, if it occurs, has a positive or negative effect on one or more project objectives.

（PMBOK® Guide – Sixth Edition）

顕在化した場合に、プロジェクト（研究）の目的に、
ポジティブ又はネガティブに影響する不確かな出来事又は状況

臨床研究におけるリスクとは？

- 研究対象が希少疾患である
- 不十分な支援体制
- 適時・適切な同意取得
- 複雑な適格基準、投与・中断・中止基準
- 通常診療と異なる検査や煩雑なプロセス
- 研究データの捏造、改竄、盗用
- 臨床研究法、GCP省令等の認識不足

被験者の人権の保護、安全性の確保、
又は研究で収集されるデータの信頼性に影響を与えるもの

臨床研究に対する普遍的な要求事項

ICH-GCP Introduction

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety, and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.

薬事承認を目的としたデータ取得や社会的で学術的に意義のあるエビデンスの創出のために、被験者の人権の保護、安全性の保持及び福祉の向上を図ること、科学的な質及び成績の信頼性を確保すること

臨床研究の信頼性を確保するとは？

ICH-GCP 5.1 Quality Assurance and Quality Control

5.1.1 The sponsor is responsible for implementing and maintaining quality assurance and quality control systems with written SOPs to ensure that trials are conducted and data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with the protocol, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).

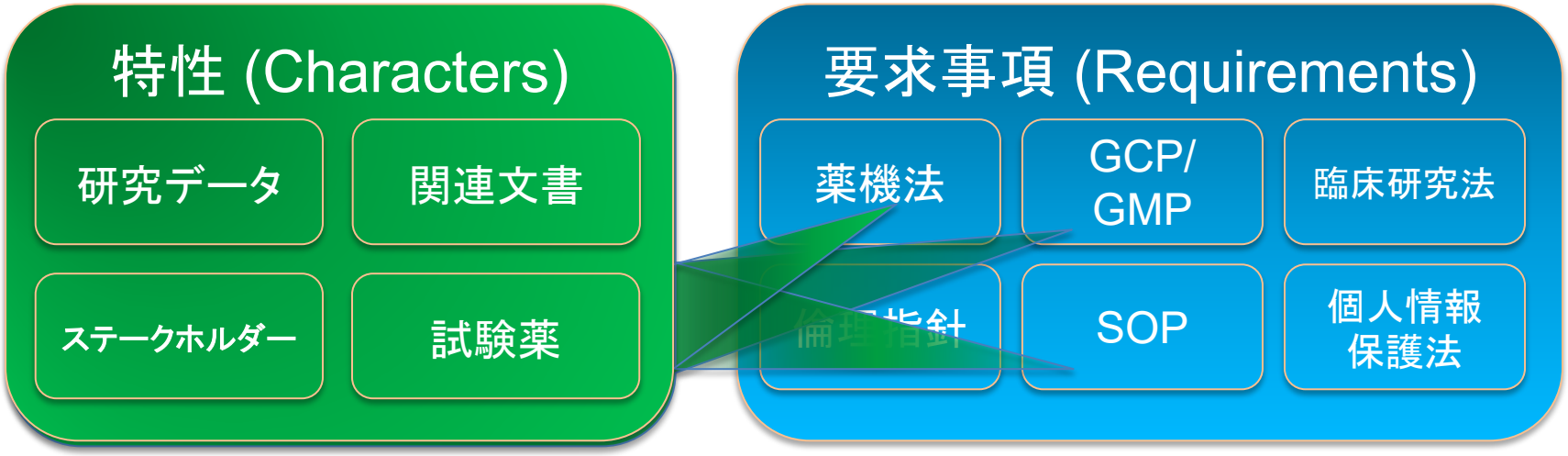
品質保証・品質管理体制を導入・維持していない臨床研究は、

結果に対する信頼性を保証することは困難であり、要求基準を満たしたとは言えない

信頼性の高い臨床研究とは？

品質（Quality）

- 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（ISO9000）



特性の持つ品質が規制・手順に適合していること

信頼性を疎かにすることの影響

Articles

Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study

RETRACTED

研究チームや実施医療機関の信頼性の失墜だけでなく、
未来の医療開発へ多大なる影響を与えてしまう

臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策

国立大学附属病院長会議（平成25年9月19日）

3）品質管理・品質保証：品質管理は、本来自らまたはグループで行うもので、臨床研究のあらゆる段階において、臨床研究に求められる品質を達成するために行う個々の活動のことであり、品質保証システムの一環として実施する。具体的には、データ管理やモニタリング等の活動が該当する。一方、品質保証は、品質管理が正しく実施され、臨床研究の実施、データ収集、記録、報告が求められる基準を遵守していることを保証するために設定された体系的活動である。

7）モニタリング：一般的に、モニタリングは、臨床研究の責任者から依頼されたモニタリング担当者（モニター）が、臨床研究が実施計画書に従って適正に実施され、症例報告が正しくなされているかを調査し、必要に応じて改善を求め、その結果を報告することを言い、品質管理活動として実施する。

臨床研究の品質管理＝モニタリング

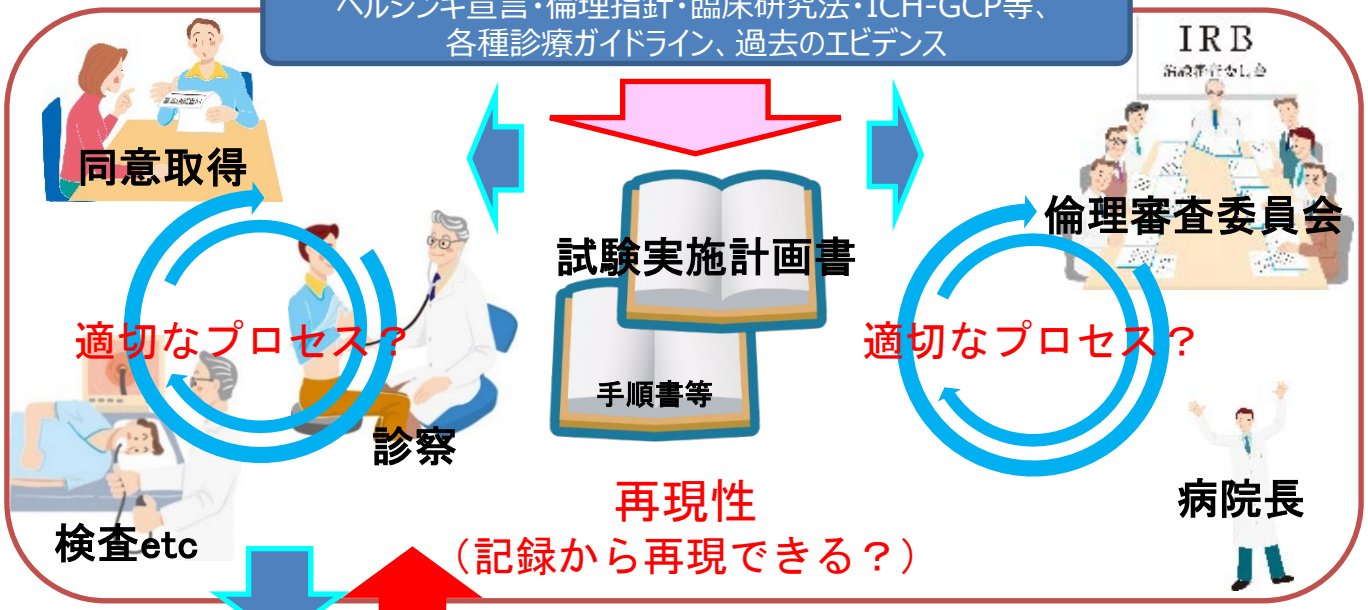
モニタリングの定義

GCP（治験）	臨床研究法	倫理指針
GCPガイダンス 第2条_8	臨床研究法施行規則 1.総則(1)定義	倫理指針ガイダンス 第1章総則第2用語の定義
治験等が適正に行われることを確保するため、治験依頼者若しくは自ら治験を実施する者又は製造販売後臨床試験依頼者より指名されたモニターが、治験等の進行状況を調査し、本基準並びに治験実施計画書（又は製造販売後臨床試験実施計画書）及び手順書に従って実施、記録及び報告さ れていることを保証する活動である	臨床研究に対する信頼性の確保及び臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われていることを確保するため、当該臨床研究の進捗状況並びに当該臨床研究がこの省令及び研究計画書に従って行われているかどうかについて、研究責任医師が特定の者を指定して行わせる調査	研究が適正に行われることを確保するため、研究がどの程度進捗しているか並びにこの指針及び研究計画書に従って行われているかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう

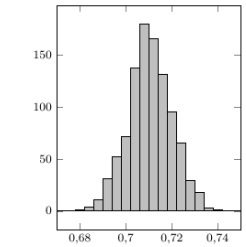
研究が適正に行われることを確保するため、規制要件、プロトコール並びに手順書等に従って研究が行われていることを保証する活動

モニタリングで確認していること

ヘルシンキ宣言・倫理指針・臨床研究法・ICH-GCP等、
各種診療ガイドライン、過去のエビデンス



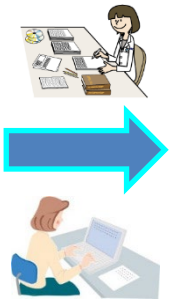
承認申請・論文



解析

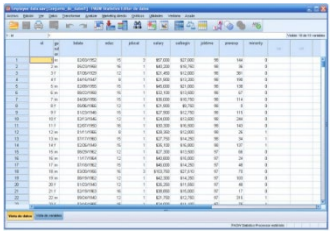
同意書　診療記録等

原資料



症例報告書
（CRF）

客観性
（照合できる？）



データベース

実証性（系統的におかしなデータはないか）

何か違和感を感じませんか？

モニタリングの対象となるものは
研究過程で収集・作成されたデータ・記録、原資料など

顕在化したリスク（イシュー）を検出できるが、
潜在的なリスクの視点はどこで必要になるのか？

ICH-GCP E6（R2）の流れを受けて（1）

GCPガイダンスが改正（2019.7.5）
（薬生薬審発0705第3号　令和元年7月5日）
モニタリングの実施に当たっては、**リスクに基づく取組を策定すべき**であること、適切なモニタリング方法の選択が可能であること及び選択したモニタリング戦略の根拠を文書化（モニタリング計画書への記載等）すべきであることが示された。

治験における品質マネジメントに関する基本的考え方（2019.7.5）
（薬生薬審発0705第5号　令和元年7月5日）
品質マネジメントにおいては、簡潔な治験実施計画書の作成、関係者への適切な教育訓練等により、**治験の計画段階から品質の確保を行う**ことも重要である。

モニタリング担当者にも、品質確保のためのリスクへの取組みとして
計画段階から品質マネジメントへの関与が求められるようになった

ICH-GCP E6（R2）の流れを受けて（2）

リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方（2019.7.5）

（薬生薬審発0705第7号　令和元年7月5日）

リスクに基づくモニタリング及びSDVの具体的な手法を検討する際には、治験の目的、試験デザイン、エンドポイント、試験対象集団、治験責任医師 及び実施医療機関等の経験、治験の実施体制等が考慮されるべきである

リスクに基づく考え方とは？

「リスクに基づく考え方（Risk-Based Approach）」

リスクに基づくモニタリングは、品質マネジメントの一環として実施されるもの

1. 重要なプロセス及びデータの特定（被験者保護・信頼性確保に影響するもの）
2. リスクの特定（重要なプロセス及びデータに対するリスクを特定）
3. リスクの評価 （①発生確率、②検出可能性、③影響度）
4. リスクのコントロール（低減すべきリスク選択、費用対効果が見合う取組み）
5. リスクコミュニケーション（実施中のリスクレビュー及び継続的改善）
6. リスクレビュー（定期的なレビュー）
7. リスク報告（総括報告書に、履行した品質マネジメントの取組みを記載）

リスクマネジメントプロセス

治験における品質マネジメントに関する基本的考え方
（薬生薬審発0705第5号　令和元年7月5日）

リスクマネジメントプロセス
（リスク特定⇒評価⇒対応策検討⇒対応⇒振り返り）
に沿って、臨床研究の品質を確保すること

ICH-GCP E6（R3）に向けて

ICH-E6 Good Clinical Practice (GCP) Explanatory Note (19 April 2021)

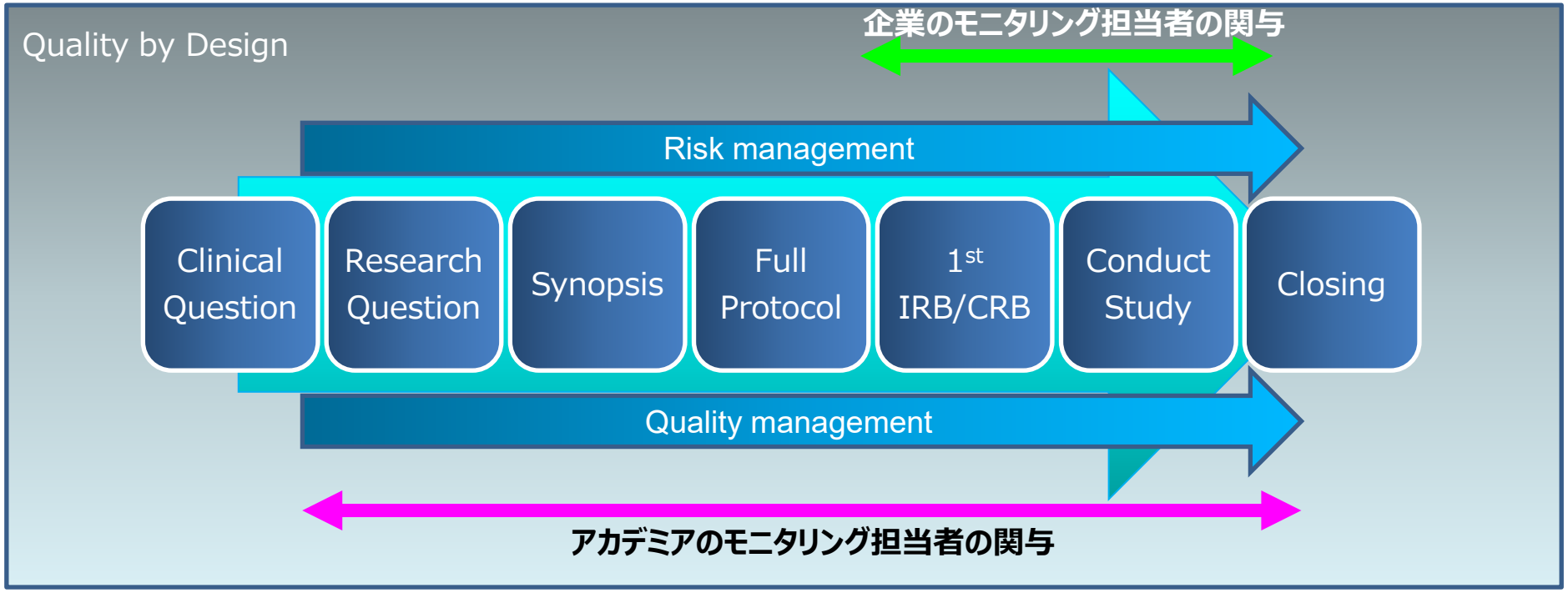
7.3

Quality by design in clinical trial sets out to ensure that the quality of a trial is driven proactively by designing quality into the study protocol and processes. This may involve the use of a prospective, multidisciplinary approach to promote the quality of protocol and process design, and clear communication of how this will be achieved. Quality by design approaches should be applied across the clinical trial and supporting processes.

臨床試験における“Quality by design”は、プロトコル及びプロセスに質をデザインすることにより、試験の質を積極的に向上させることを目的としている。この中には、プロトコル及びプロセスデザインの質を促進させるための前向きでかつ多くの専門分野に渡るアプローチの使用、並びに達成させるための明確なコミュニケーションが含まれることがある。”Quality by design”によるアプローチは臨床試験とそれを支えるプロセス全体に適用されるべきである。

アカデミアのモニタリング担当者には、
研究全体に渡る広範なリスクの視点が求められる

Quality by Designを適正に行うためには？



モニタリング担当者だけでは
研究全体に渡るリスクをカバーするのは困難

アカデミア主導研究では多職種支援者（StM, STAT, DM, MO, CRC等）が
計画段階から積極的に関与し、質の高いプロトコルを作成することが求められている

プロトコル（実施計画書）とは？

本来は、外交儀礼の意で、背景（文化や宗教など）が異なる複数の人々がスムーズに交流できるように定められた、世界共通のルールを指す（国家間で解釈に齟齬があってはならない）

（A formal international agreement; Cambridge Dictionary）

➢ICH GCP E6 (R2) 1.44

Protocol：研究の目的、デザイン、方法、統計学的な考察及び組織について記述した文書

➢SPIRIT 2013（Standard Protocol Items: Recommendations For Interventional Trials）

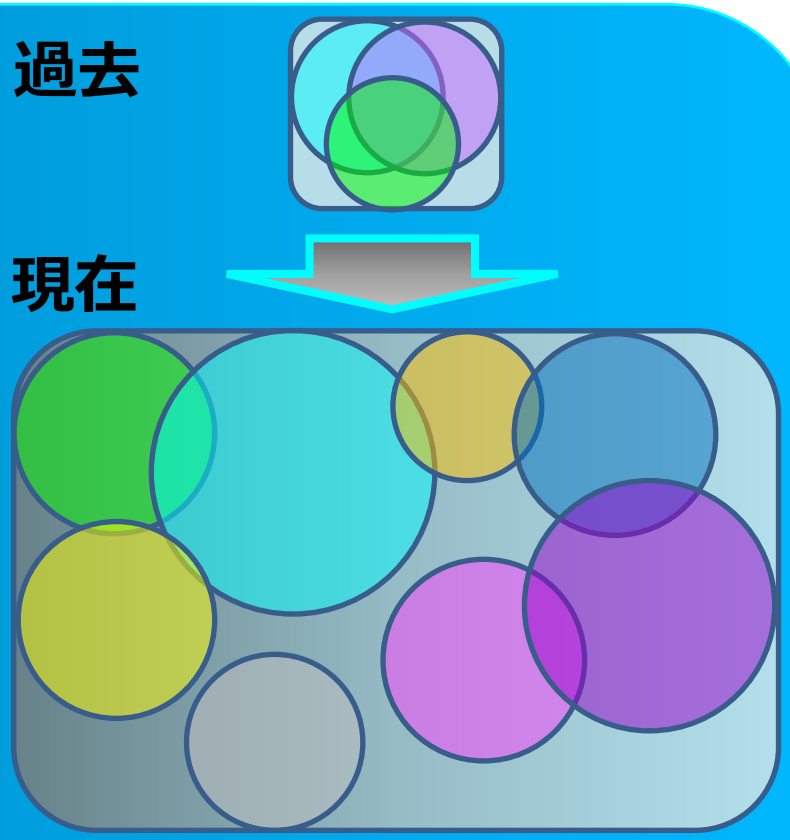
試験の背景・論拠・目的・研究対象・介入・方法・統計学的解析・倫理事項・普及計画・管理に関しての理解、試験方法と実施の重要な点の再現、および倫理承認から結果の普及に至るまで試験の科学的・倫理的厳密性の評価を可能にする、十分詳細に書かれた文章である

臨床研究に関与する全ての人が理解できる文書である（解釈にバラツキがあってはならない）

リスクが軽減されたプロトコルを作成するためには
多職種支援者の多様な視点・意見を取り込み共に作り上げることが重要

研究計画には多様な視点が必須

Clinical Questionの問題範囲の拡大、高度に専門化が進むResearch Questionの解決に取り組むためには、対処する諸問題への専門性を持ち、かつ、相乗作用を生み出せる多様なコンピテンシーを持つ多職種支援者（研究者、StM、STAT、DM、MO、CRC、倫理、患者）から成るチームが必要！



プロトコルを作成するために検討を要する範囲と
専門性の重なり具合のイメージ

不確実性が拡大しているResearch Questionを解明するためには、
多職種支援者の多様な視点を持ち寄り、より誤差の少ないプロトコルを作成することが重要

リスクの視点に基づいたモニタリング計画の策定

モニタリング計画はモニタリング計画書として文書化しておく

GCPガイダンスが改正（2019.7.5）（薬生薬審発0705第3号　令和元年7月5日）

第26条の7 第1項6

被験者保護及びデータの完全性に関する治験固有のリスクに応じたモニタリング計画書を作成すること。モニタリング計画書では、モニタリング戦略、モニタリングにおける全ての関係者の責務、使用する様々なモニタリング方法及びその使用根拠について説明するとともに、重要なデータ及びプロセスのモニタリングについても強調して説明すべきである。

重要なプロセス及びデータに応じた
試験固有のリスクに対応できる
モニタリング計画書を作成しておく必要がある

重要なプロセス・データとは？

重要なプロセス・データ

被験者保護及び臨床的意義、試験結果の信頼性確保の観点から、研究の結果や解釈に好ましくない影響を及ぼしうるプロセス及びデータを指す

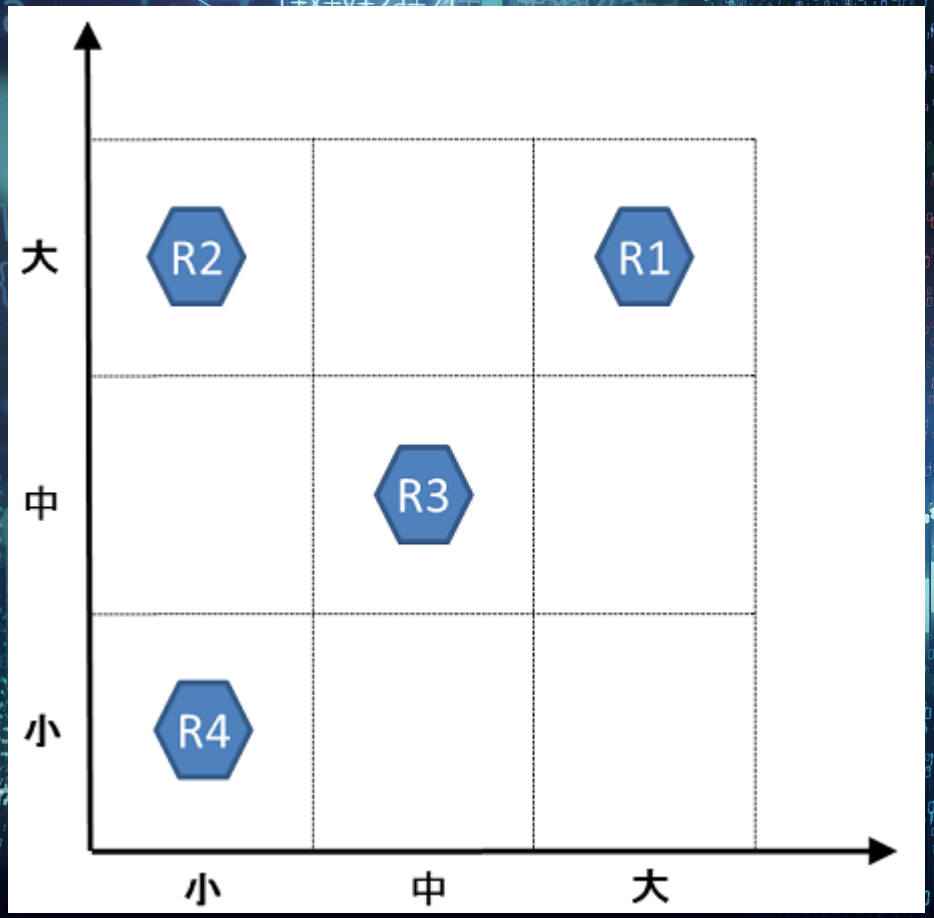
↓

合理的かつ効果的なリスク評価のために、
不遵守や逸脱等が発生した場合に、研究の倫理性、科学性、
信頼性が損なわれるものを特定する

リスク評価の基本的考え方

試験結果にどこまで影響
（科学性・倫理性両面の観点で）

影響度



発生可能性

通常の手順と異なる程、発生可能性は高い

研究におけるリスクの種類とは

A）薬剤や試験特有の介入に伴う被験者のリスク

B）試験デザインや方法等に関連するリスク

MRC/DH/MHRA, Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical trials of investigational Medical Products

A）薬剤や試験特有の介入に伴う被験者のリスク

臨床研究のリスクの評価は、研究に参加しなかった場合のリスクとのバランスで評価する。

患者が，Standard Medical Care（標準治療）を受けた場合と比較し、

- Type A:リスクが変わらない
- Type B:リスクが少し大きい
- Type C:リスクがとても大きい

MRC/DH/MHRA, Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical trials of investigational Medical Products

B）試験デザインや方法等に関連するリスク

A）薬剤や試験特有の介入に伴う被験者のリスク

B）試験デザインや方法等に関連するリスク

- プロトコル特有の手順に関連する被験者のリスク
- 個人情報保護と被験者の同意に関連するリスク
- 臨床試験の結果の信頼性に関するリスク

MRC/DH/MHRA, Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical trials of investigational Medical Products

適切なリスク評価のために、
上記に該当しない研究実施体制に関するリスクも考慮する

リスクに対してどのようなモニタリング手法を用いるのか

- On-site Monitoring（オンサイトモニタリング）
- Off-site/Remote Monitoring
  （オフサイト/リモートモニタリング）
- Central Monitoring（中央モニタリング）

On site monitoring（オンサイトモニタリング）

実施医療機関を訪問して行うモニタリング

＜確認項目＞

- 原資料とCRFの照合
- 同意説明文書の閲覧による確認（原本確認）
- 試験薬管理状況の目視確認
- 文書の閲覧、保管状況の確認（手続き関連）
- 主要評価項目の評価方法や試験実施手順の確認
- 逸脱原因の確認、再発防止策の協議　　等

直に原資料等を確認し、高リスクのものに対応する手法

Off-site/Remote Monitoring（オフサイト/リモート モニタリング）

電話、Fax、郵送、E-mail等を用いて
実施医療機関を訪問せずに実施するモニタリング
※最近では、遠隔で電子カルテを閲覧できる実施医療機関も出始めている

→医療機関を訪問しなくてもできるモニタリング（ただし、間接的な確認）

＜確認項目＞
- データ入力状況の確認
- 被験者の来院スケジュールの確認
- 倫理審査委員会手続き等実施状況の確認
- データクリーニングの過程で発生した問題の解決確認
- 逸脱原因の確認、再発防止策の協議等

被験者の存在、同意取得等の臨床試験の実施プロセス等は確認できない。

コミュニケーションツールを用いて、中リスクのものに対応する手法

Central Monitoring（中央モニタリング）

**データを中央で一括管理、分析、評価して
その情報に基づき実施するモニタリング**

データベースが必須

eCRF使用が前提だが、紙CRFでも、タイムリーな収集とデータベースへの入力ができれば実施可能

＜確認項目＞
- 重篤有害事象/有害事象の発現状況
- 逸脱の発生状況
- 症例登録等の進捗状況確認
- 中止症例の内容確認
- 中央測定の臨床検査データの異常等

原資料とCRFのデータの整合性が取れていることが大前提！！！

不安があれば、施設訪問により確認要
（On site monitoring）

入力されたデータを基に、低リスクのものに対応する手法

リスクに応じてモニタリング手法を決める

Liz wool, Risk-Based monitoring: Demystified! 一部改変ACRP global conference 2013

Risk Evaluation

Low risk	Medium risk	High risk
リスク例 ・臨床検査値 ・副次評価項目の一部 ・探索的評価項目 ・SAEや逸脱の発生状況	・IRB・EC手続き状況 ・煩雑な検査スケジュール ・研究独自の評価プロセス （主要評価以外）	・同意書・取得プロセス ・適格性確認プロセス ・主要評価項目 ・副次評価項目の一部
Central monitoring	Off site monitoring	On site monitoring

リソース等の条件

モニタリング計画

アカデミア主導研究では、リスクとリソース条件に応じた
モニタリング手法の取捨選択が重要

いつモニタリングを行うのか？

モニタリング形態	頻度（例）
Central monitoring	➢ 登録期間中　月1回 ➢ 登録期間終了後　6か月に1回
On site monitoring	➢ 各実施医療機関の1例目の術後1か月または治療前から術後合併症のEDCデータの入力確認後1か月以内 ➢ 各施設の1例目登録後1年毎 ➢ 試験終了時
Off site/ Remote monitoring	➢ 各施設の1例目登録前 ➢ 主要評価項目測定の来院前 ➢ SAEや逸脱発生時

適切な頻度の考え方：
新たなリスクやイシューを見つけ、実施した是正措置等が、効果的に品質管理につながるタイミング（注意：臨床研究毎に異なる）+リソースを総合的に検討して決める

適切なモニタリング頻度とは？

研究者：通常診療の範囲内で実施する治療を2群に割り付けるだけで、選択・除外基準が煩雑ではないので、不適格になることはほぼないです。だから、モニタリングは研究開始から1年後に実施します。

質　問：例えば、1年後、目標症例数の半分が登録されていて、そのうち2割に不適格が認められたらどうしますか？

（症例数設定根拠で想定する脱落数を超えてしまった・・）

評価項目の解析が可能な症例数を
確保できなくなってしまうリスクがある

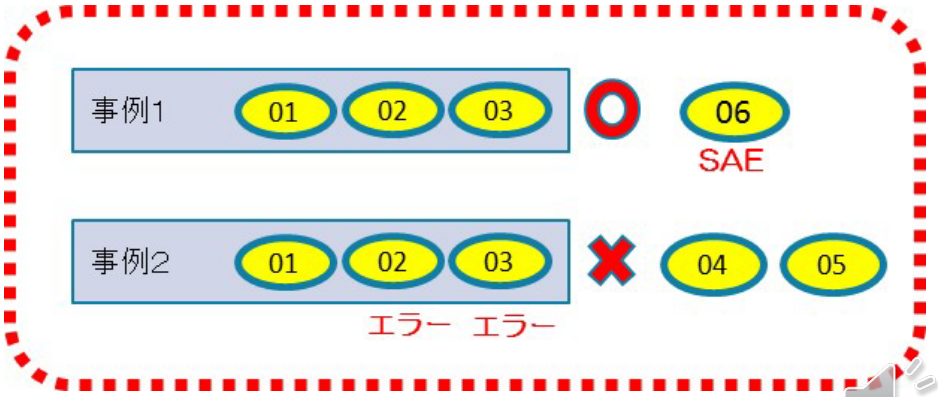
モニタリング計画例（1）

症例単位での実施

最初の n 例は原資料等を確認し、以降の症例は必要に応じて実施する

モニタリング方法例

- エントリー順に1～3症例目までを原資料等を直接確認、評価する。
- 実施された症例において一定の品質基準を示すことができれば、以降の症例は、必要に応じて実施する。
  - ・4症例目以降は、全項目で実施しない。
  - ・4症例以降も一定の品質基準を満たすまで、全ての症例実施
- 一定の品質基準確認後もSAE、重大な逸脱など問題発生がある症例を抽出し実施対象とする



モニタリング計画例（2）

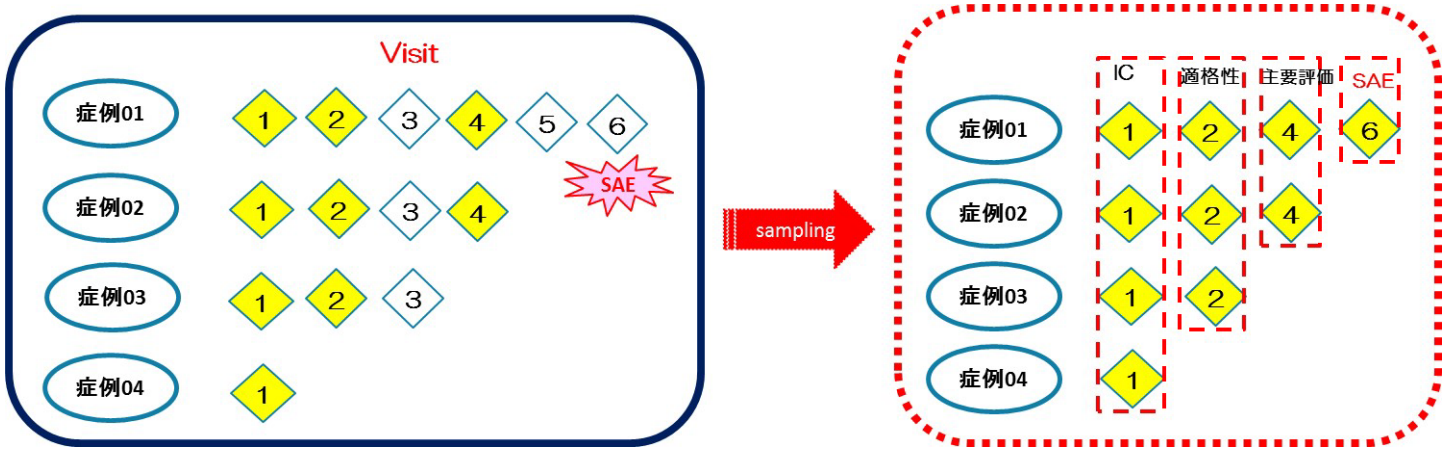
データ単位での実施

特定のデータだけを抜き取る方法（重要なデータを予め特定）

モニタリング方法例

- 事前に当該臨床研究に対する重要なデータを特定し、特定のデータに対して100%SDVを実施する
- SDVを実施するデータの特定

V1：同意取得、V2：適格性、V4：主要評価項目、V6：SAE/逸脱発生時



モニタリング計画書作成までの流れ

1. 研究固有の重要なプロセス・データの特定
2. 1.に基づいたリスク評価
3. モニタリング戦略（手法・時期・頻度・データ項目等）の検討
4. モニタリング計画の策定
5. モニタリング計画書の作成

※1.「モニタリングに関する手順書」はIRB審議資料であるが、モニタリング計画書は1例目の同意までに作成する
※2.「モニタリングに関する手順書」とは、モニタリングが適切に行われることを保証するため、自ら治験を実施する者が作成する手順書をいう。その内容には、モニターを選定するための手続き（モニターの要件を含む。）、モニタリングの具体的な方法（モニタリング計画書で示すことも可能。）、モニタリング報告書の取扱い等が含まれていること。

ご清聴ありがとうございました