

臨床試験の品質管理 モニタリング手順書、計画書の作成

～試験によって最適なモニタリング計画の考え方～

千葉大学医学部附属病院

臨床試験部

樋掛 民樹

2025年1月19日 初中級モニター研修

目次

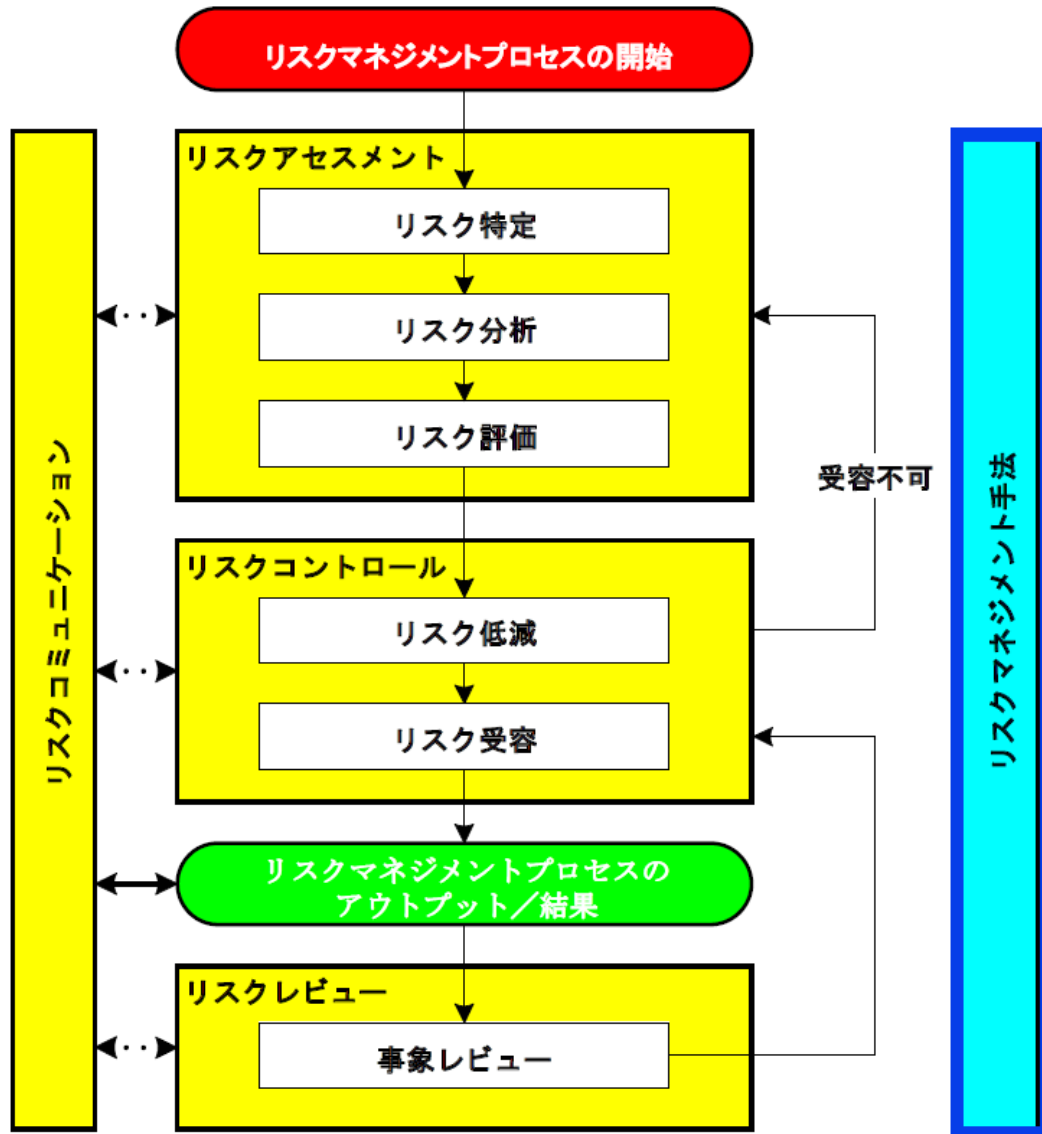
- **臨床試験におけるリスクマネジメントとモニタリング**
- **本演習について**

1. 臨床試験におけるリスクマネジメント とモニタリング

品質リスクマネジメント (リスクベースドアプローチ/RBA) の考え方

品質マネジメントの手法として、ICH-Q9（品質リスクマネジメント）が導入されている。

- 何が**リスク**であるかを**評価**し、それに対して予め問題が起こらない**仕組みを作る**ことで**リスクを低減**する。
- このリスクの評価や仕組みづくりのアクションは品質管理の業務を担うモニターだけでなく、**医療機関のスタッフと協力して実施**すること。



品質リスクマネジメント (リスクベースドアプローチ/RBA) の考え方

AMED 医療技術実用化総合促進事業 RBAの実装に係る取り組み 成果物

治験レベル、特定臨床研究レベル、
指針下臨床研究レベル、
それぞれにおけるRBA手順や説明をまとめています。

講義資料（音声付き）は、
以下 3 つのelearningサイトに載せています。

<ICRweb>

<https://www.icrweb.jp/my/index.php>

<CREDITS>

<https://www.uhcta.com/uth/member/>

<CROCO>

<https://bvits.dmi.med.osaka-u.ac.jp/croco/Common/>

【成果物一覧 URL】

https://www.amed.go.jp/program/list/16/01/004_seika.html

Risk Based Approach

Risk Based Approach 研修テキスト
第2版

品質リスクマネジメント (リスクベースドアプローチ/RBA) の考え方

各STEPにおいて実施した検討結果を統合し、
検討したリスクや管理すべき指標（QTLやRI/閾値）を共有する。

RBA Step 1

- ・重要なプロセス
及びデータの一覧
- ・QTLのパラメータ
(QTL=品質許容限界)

※E6(R3)以降は
CtQfactor/許容範囲

RBA Step 2・Step 3

- ・リスク管理表

RBA Step 4

- ・リスク低減策
- ・QTL定義書
- ・RI/閾値
(RI=リスク指標)

治験実施計画書

各種手順書・計画書

紐
づ
け
・
統
合

Point

IQRMP（統合された品質
管理計画）の作成・共有は
試験開始までに！



IQRMP
(RBA Step5)

共有



プロジェクトメンバー

治験調整医師/治験責任医師/治験
分担医師/生物統計家/モニター/
データマネージャー・/CRC等

ICH-Q9（R1）※における形式性という考え方

※ICH-Q9 品質リスクマネジメントに関するガイドラインの改正（2023年8月31日（注：2023年10月4日一部訂正））

【形式性 = formality】

＜高いレベルの形式性＞

リスクマネジメントの全てを明確に実施し、チームやファシリテーターを起用する

＜低いレベルの形式性＞

独立したリスクマネジメントを行わず、すでにある品質システムを利用し、一部のリスクマネジメントのみを実施する。チームは利用しない。

◆形式性は二者択一的な概念ではない

⇒低から高までの範囲を持つ連続体（又はスペクトラム）であると考え

◆形式性を決定する要素は3つ

✓不確実性

ーある問題に対するハザード（潜在的な原因）や危害そのものやリスクに対する知識の不足

✓重要性

ーリスクに関する意思決定の重要性

✓複雑性

ープロセスや領域の複雑性

不確実性、重要性、複雑性に基づいた形式性の選択

リソースの制約など、非科学的な根拠はNO！！

ICH – E8 (R1) におけるリスク管理

臨床試験における質の設計を含む、臨床開発のライフサイクルに関する指針

2. 一般的原則

2.1 試験の参加者の保護

2.2 臨床試験のデザイン、計画、実施、解析及び報告への科学的なアプローチ

2.3 医薬品開発への患者からの情報の反映

3. 臨床試験における質の設計

臨床試験に対するクオリティ・バイ・デザインの方法(3.1 項)は、参加者の権利、安全性及び福利の保護、信頼性の高い意味のある結果を得るための質に関する重要な要因 (critical to quality factors; 以下「CTQ 要因」) に焦点を当てることと、リスクに応じたアプローチによりそれら要因に対するリスク管理を行うことを含む。

3.1 臨床試験におけるクオリティ・バイ・デザイン

3.2 CTQ 要因

3.3 CTQ 要因を特定するアプローチ

7. CTQ 要因を同定するための留意事項

A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations Questions and Answers

Guidance for Industry 2023/4 FDA

※抜粋して要約しています

A. モニタリングアプローチ

Q2. モニターは開始前に確認した重要なリスクのみをモニタリングすればよいか？

- ・No！
- ・開始時に確認できていないリスクが実施施設で起こっていないか確認する
- ・予想されなかったリスクを確認できるようモニタリングを実施する

Q3. モニタリング方法や頻度、内容はどのように考えて決めるべきか。

- ・試験全体のリスクと実施施設特有のリスクをどちらも管理できるよう整理する。
必ずしも施設特有の問題点を全施設に関係させる必要はない。
- ・試験の序盤では重点的に実施し、手順が確立されれば、減弱することも検討。
- ・重要なデータやプロセス、リスクに焦点を当てれば頻回なモニタリングは不要。

試験全体だけでなく、実施施設がどのような施設なのかが、モニタリング方針決定の要素となる！

A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations Questions and Answers

Guidance for Industry 2023/4 FDA

※抜粋して要約しています

B.モニタリング計画

Q6.どのような要素をモニタリング計画に含めるべきか？

- ・モニタリング計画はリスクアセスメントをもとに研究計画毎に作成される。
- ・モニタリング計画は「試験特有」、「実施施設特有」のどちらのリスクも取り扱う。
- ・モニタリングは「予想できる」リスクと、「予想できない」リスクどちらも**管理**する。

計画には具体的に以下の要素を含める（一部抜粋）

- ・ランダム化等がプロトコルに沿って行われていること
- ・サンプリングモニタリングが合理的な情報のもと、実装できること
- ・イシュー（問題）が起こった際にモニタリング担当者が即座に報告すること
- ・重要なイシューが他施設で起こっておらず、プロトコル等の改訂につながること

必要なのは・・・問題が起こらないよう管理し、
問題が起こってもすぐに是正するための管理！！

リスク評価と品質管理（モニタリング等）の関係性

・QMS／RBAの目的

Quality by Designの考え方を主軸とした試験計画、実施されるプロセスの適切性、実行（実効）性を、リスク評価を通して評価、検討する。

➡ 具体的な計画、品質管理計画を作成するにあたり、
どこに注力すればよいかわかる

ただし、開始後、実際に何が起こるかわからない部分も。

※不確定/未想定な要素の存在

QbDによって品質が維持
できたかは品質管理活動の
結果からしか分らない

・モニタリングの目的

- ✓不確定な要素を発生させない（適切なプロセス/リスク管理）
- ✓逸脱の是正、未想定な要素の確認（想定外の逸脱/Issueの管理）
- ✓データの整合性の確認（特に重要な/リスクのあるデータ/プロセス）

※なお、品質管理に係わる活動はモニタリングだけではなく、
手順の周知（IMなど）、DM、監査、医療機関内の管理プロセスなど、
様々な要素があり、それぞれがQMS/RBAの結果を踏まえて計画される

モニタリングの種類と内容

オンサイトモニタリング	オフサイトモニタリング	中央モニタリング
方法：主に現地訪問 ＜特徴＞ ・カルテなどの原資料を直接確認することで、手順に沿って実施されていることを確認できる ・訪問しないと直接閲覧ができないことが多い ◇試験実施プロセスを直接確認したい場合に有用	方法：電話、メール、WEB会議、EDC確認など ＜特徴＞ ・場所を選ばずに実施可能 ・自由な時間に対応可能 ・遠隔で入手できる手続き書類、EDC入力状況などを確認する ・実施手順や記録の正確性の確認は難しい ◇試験実施プロセスがある程度確立している場合であれば、有用	方法：EDCデータの傾向を確認、試験全体の問題の傾向を確認 ＜特徴＞ ・施設横断的に、試験全体の問題の把握が可能 ・問題のありそうな施設をあぶりだすことが可能 ・問題があるかどうかは、オンサイトモニタリングやオフサイトモニタリングを実施しないと確定しないことが多い ・必要なデータがないと確認できない。 ◇試験の目的に沿って、^{※8} オンサイト/オフサイトモニタリングを補完できる

モニタリングでは、実施した事だけでなく、開始前の体制や実施予定のプロセスもチェックする

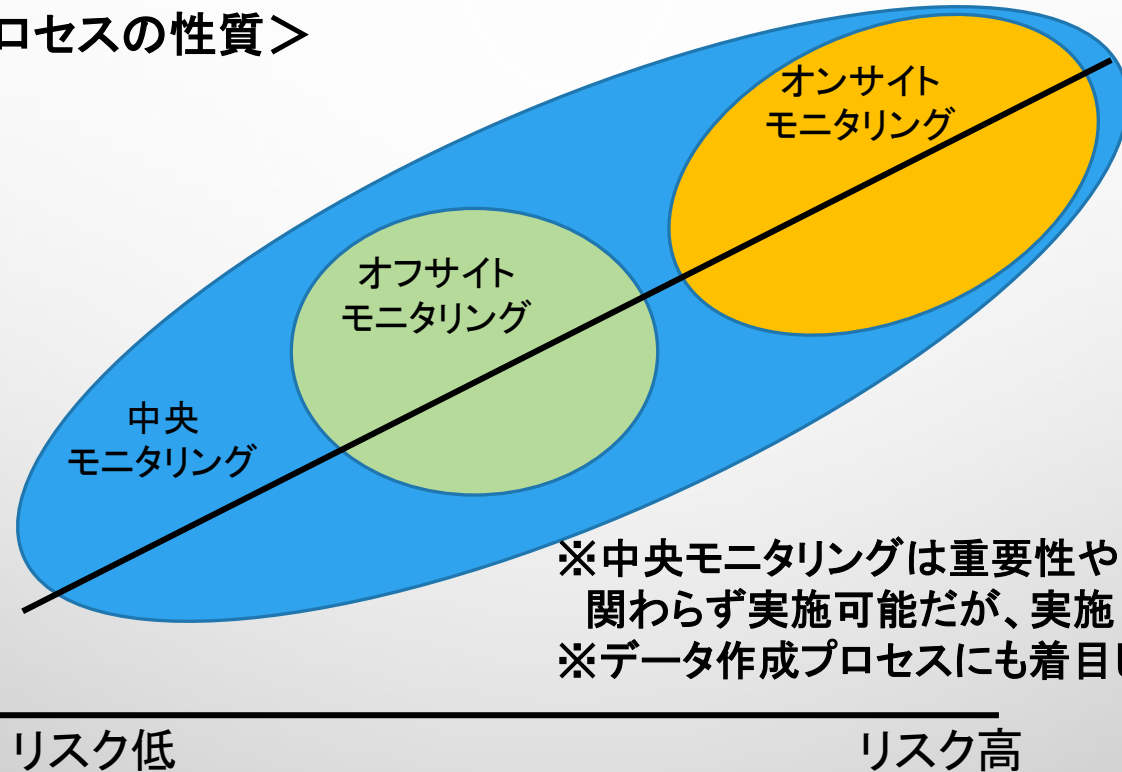
モニタリング方法はどう決める？

- ・リスク評価、重要なデータ/プロセスに基づいた決定イメージ

＜データ/プロセスの性質＞

重要性高

重要性低



※中央モニタリングは重要性やリスクの高さに
関わらず実施可能だが、実施目的に注意する
※データ作成プロセスにも着目してモニタリングを行う

これらを

- 1) いつ
- 2) どの範囲を
- 3) どのように

行うか、具体的に決め、モニタリング計画書に記載する（根拠も重要）

リスク評価と品質管理（モニタリング等）の関係性

試験開始前

プロトコル・
手順 Ver.1.0

施設の
プロセス
調整

反映

試験実施中

試験
実施

CRF
作成

データ収集
プロセス

データ入力結果・
入力プロセス

リスク

※まだ起こっていない事象

<開始前>

オンサイト／オフサイト

リスクが起らないようにする確認？

起こった 이슈の確認？

どちらの観点か

イシュー

※既に起こった事象

<実施中>

オンサイト／オフサイト

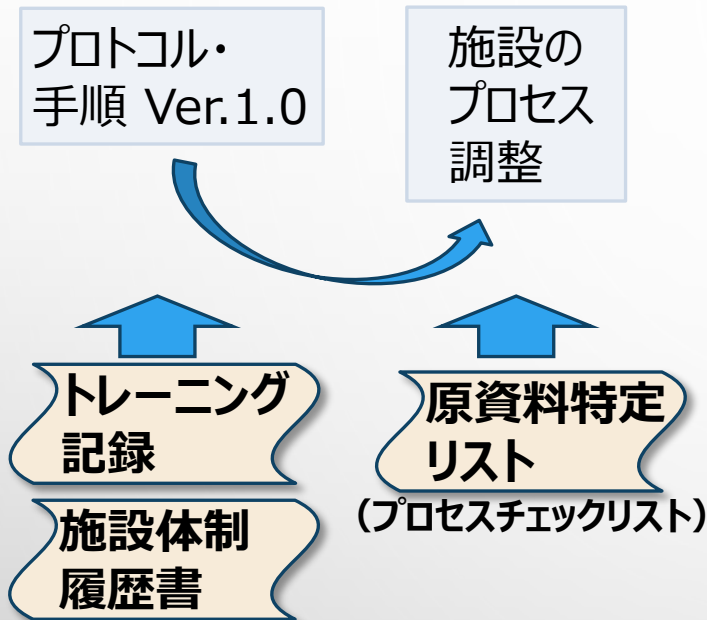
データクリーニング

中央モニタリング

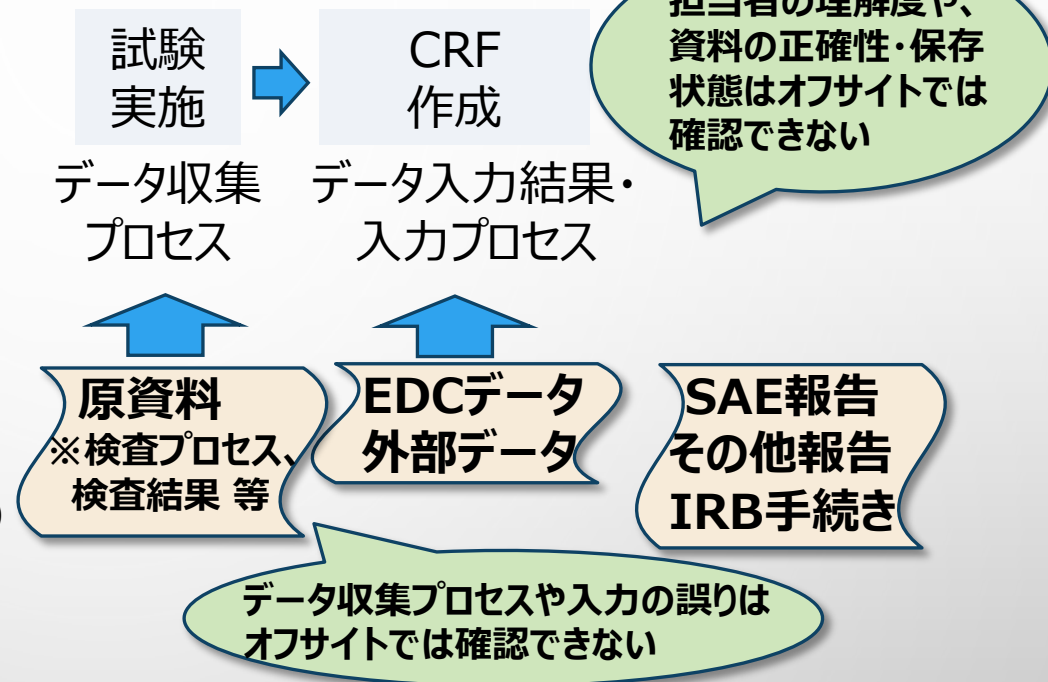
Point!!! 中央モニタリングやデータクリーニングは既にあるデータを評価するため、イシューを確認するためのチェックとなることが多い。

オンサイトとオフサイトのバランスをどう考えるか

試験開始前



試験実施中



<試験特有>

原資料作成やEDC入力に対するリスク

低い ← 高い

オフサイト

直接確認せず、一部の確認できるデータで判断

オンサイト

全てのデータを直接確認

<試験共通>

施設体制や試験全般に対するリスク

低い ← 高い

オフサイト

聞き取りにて確認
一部資料を確認

オンサイト

全ての資料を確認し、関係者に聞き取り

モニタリング計画作成の流れ

- ①モニタリング方針の決定
- ②モニタリング対象の決定
- ③モニタリング方法の決定
- ④確認時期・内容の決定

これらは以下の要素の
組み合わせによって決定する

- ・計画作成時のリスク評価結果
試験特有事項(リスク)多い
＝施設の対応事項が多い
＝データのばらつきが大きい
＝モニタリングが多い
- ・試験共通事項の品質管理方針
リスク多い(医師、CRC、施設)
＝モニタリングが多い

◎実際には利用できるリソースも考慮する
⇒リソースが限られていても、
失敗しにくいプロセスを構築すれば
一定の品質を実現可能！

①モニタリング方針の決定

まずは・・・

RBA (QbD) の結果から、どのような試験であるかを確認する

例示：重要なプロセス及びデータ



試験共通の重要なプロセス及びデータ

● 重要なプロセス

- 同意の取得
- 適格性基準の確認
(特にリスクが高いために設定されている除外基準)
- 盲検性の維持
- 治験使用薬の管理
- SAEへの対応、報告プロセス
- SAE、中止に至ったAE、重要なAEの転帰確認 等

● 重要な安全性データ

- SAE
- 治療の中止に至ったAEや他の重要なAE 等

試験特有の重要なプロセス及びデータ

● 重要な有効性データ

- プライマリーエンドポイント、キーセカンダリーエンドポイント 等

● 重要な安全性データ

- 過去の安全性情報から特定される重要な有害事象 等

多くの試験に
共通する部分
(医療機関ごとの
標準的な部分)

特定の試験の
実施に関わらず
準備が可能

試験の都度
短期間で準備
が必要

個々の試験に
特有な部分

データのばらつきを
抑える規定

<試験特有プロセス>

- ・通常診療では実施しない手順
- ・試験ごとに調整する手順

がどのくらいあるのかによって、

「試験実施に係る者」

「プロセスの複雑さ」

がより多く、複雑になっていく

<試験特有データ>

- ・通常診療と異なる評価指標
- ・評価者の主観による判断
- ・測定機器の精度による誤差

がどのくらいあるのかによって、

「評価に関する事前調整」

「機器の指定、検査プロセス」

がより多く、複雑になっていく

②モニタリング対象の決定

【確認すべき3要素・リスクマップイメージ】

● = 1データ

原資料/原データ
プロセス リスク

高

低

高

EDCデータの
重要度

高

実施施設
体制リスク

調整しないと各データの
リスクが拡散する

重要度
リスク
高

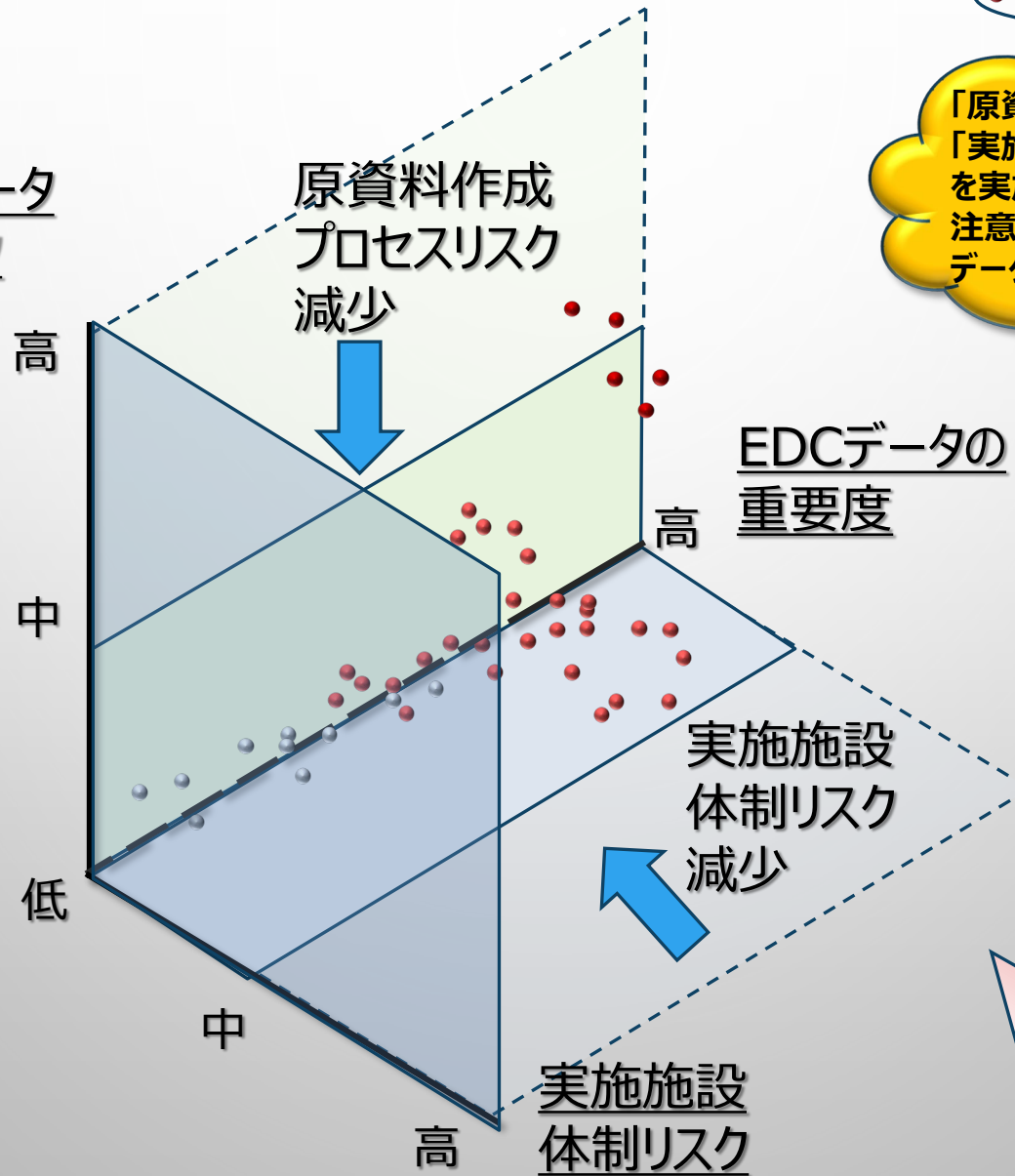
重要度
リスク
低

②モニタリング対象の決定

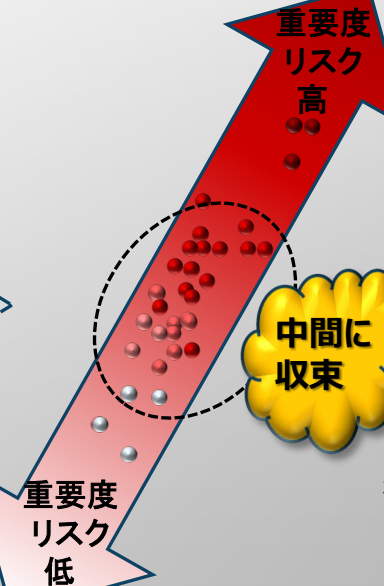
【確認すべき3要素・リスクマップイメージ】

● = 1データ

原資料/原データ
プロセス リスク



「原資料作成プロセスリスク」
「実施施設体制リスク」
を実施施設毎に調整し、
注意しなければならない
データを明確にする

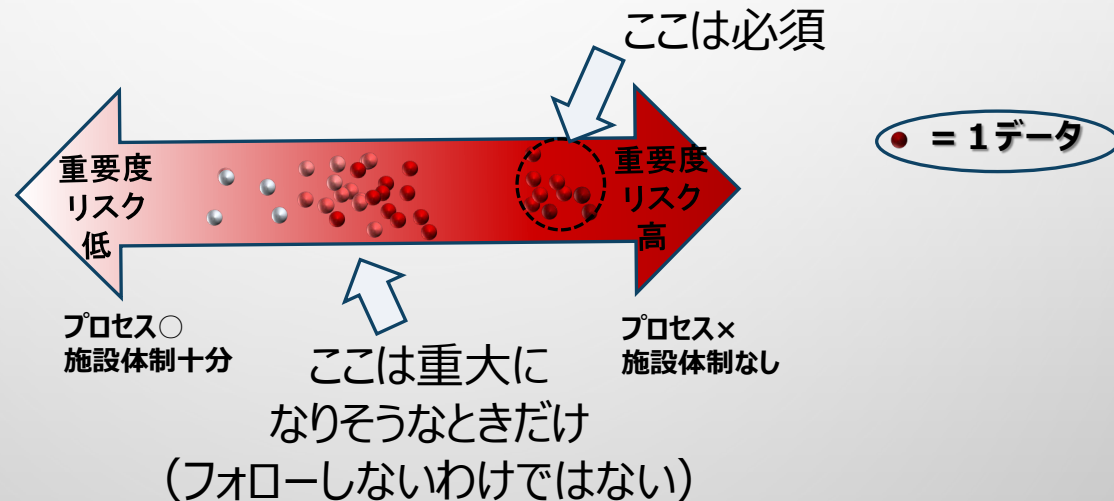


③モニタリング方法の決定

<体制に基づいて計画（対応できる人員、費用がない場合）>

体制やプロセスに関するリスクを試験計画（RBA）段階でできる限り減らしたうえで・・・

- ➡ 実施可能なオンサイト/オフサイト/中央モニタリング方法を確認のうえ、
- ・低減しきれなかったリスク高データに対してモニタリング方法を設定する。
 - ・いずれかのモニタリングで重大な問題となり得る事象が確認された場合は、追加のモニタリングを実施する。

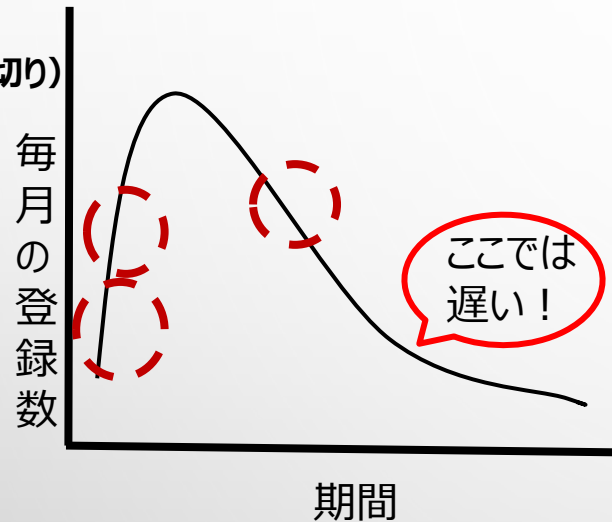


品質確認体制が十分でない場合は、事前のQbDが最重要！
重大な問題が起こっていないかを中心にモニタリング対象を決定！
※臨床研究であれば、研究者間でのオンサイト確認も検討する

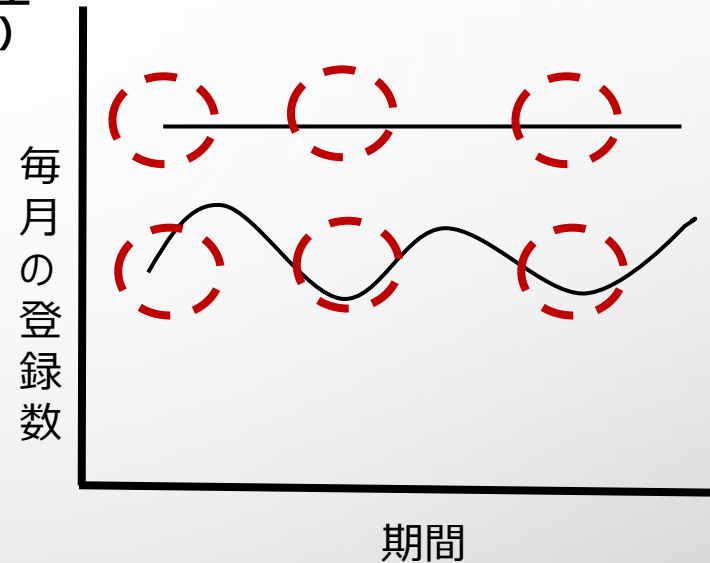
④モニタリング確認時期、内容の決定

問題が発見されたとしても対処可能な時期とは？

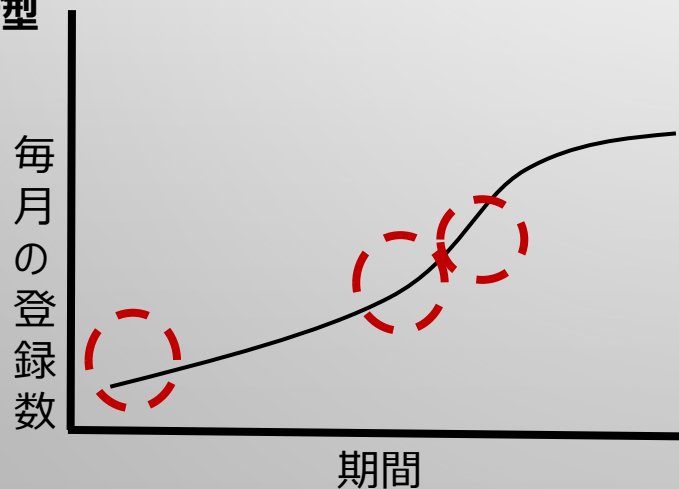
スタート
ダッシュ型
(先行逃げ切り)



フラット型
(平坦)

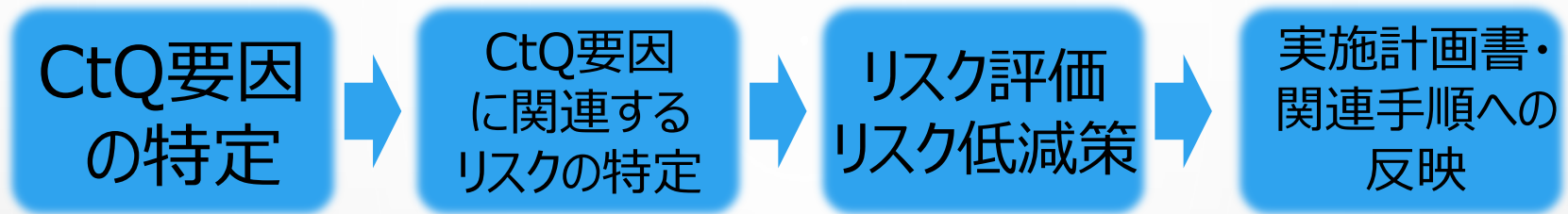


追い上げ型



登録が大きく進む前、
○の期間の実施することで、
その後の症例のリスクを減少
することができる

RBA結果のモニタリング計画への反映



これらは試験/データのIntegrityを高める活動・・・

リスクの低減策の方針は「モニタリングありき」ではなく、試験計画/手順への反映

「試験開始前」

- ・事前の治験システムに組み込まれた低減策が適切に試験関係者に共有されているか、
- ・試験実施者が適切に実施できる体制にあるか、
- ・リスク評価や低減策の内容をもとに作成された手順が実施できるか確認

「試験実施中」

- ・規定された手順で実施されたか確認
- ・検討されなかった新たな問題やリスクがあるか確認

検討されたリスクの検出
+ 想定できなかったリスクの検出

試験特有/重要なデータ・プロセスに対する具体的な確認手順は、RBAの結果から検討する必要がある！

RBA結果のモニタリング計画への反映

例 1)

<リスク内容>

主要評価の●●検査結果について、通常臨床で評価しない▼▼値の考慮が必要で、計算方法を誤り、データに偏りが生じる可能性がある。

<低減策>

- 検査結果の評価に▼▼値が必要であることを事前に周知徹底する。
- EDC入力項目に●●検査結果だけでなく、▼▼値を入力し、結果を自動計算する。

<残存リスク> 担当者へ説明されない、▼▼値の測定/記録プロセスがない可能性

モニタリング計画への反映

<開始前>

- 担当者に必要な説明が実施されているか
(トレーニング記録を) 確認する
- ▼▼値が測定できる体制か確認する
- ▼▼値が測定、記録されるプロセスを確認する

オフサイトで確認可能

オフサイト/オンサイトで確認

<実施中>

- 特になし

施設毎に事前に測定に関するプロセスが構築されていれば、EDC入力（オフサイト）でフォロー可能。

オンサイトでは、記録の保管とEDC整合性を確認すればよい。

※データのばらつきが心配であれば中央モニタリングで確認も可能

RBA結果のモニタリング計画への反映

例 2)

<リスク内容>

入院期間中、朝に測定する主要評価の●●検査結果について、入院時に複数データ採取タイミングがあるため、誤ったデータが入力される可能性がある。

<低減策>

- 検査結果の評価は朝のデータであることを事前に周知徹底する。

<残存リスク> EDCに関連データを全て入力しないため、データの確認/入力ミスの可能性

モニタリング計画への反映

<開始前>

- ・担当者に必要な説明が実施されているか
(トレーニング記録を) 確認する
- ・データの記録者、確認者、医師判断のプロセスを確認する

オフサイトで確認可能

<実施中>

- ・記録された●●検査結果が
プロトコルで指定するデータであることを
確認する
※データ判断プロセスも合わせて確認

オンサイトで確認

- ※記録/判断プロセスに問題があるか、
原資料を直接確認しなければ確認
できない、かつ間違いやすい
- ※開始後、数例は早期に確認したい

RBA結果のモニタリング計画への反映

RBAで評価したリスクからモニタリング方針全体を決めることも可能かもしれないが・・・

QbDを目的としたRBA（RBQM）は、
【リスクに基づいた試験計画、手順検討を行う活動】

QbDによって管理された計画は、個々の実施医療機関/担当者が十分に実行できる体制であることが前提条件となります。

※企業治験は候補施設が実行可能な計画/手順であることを確認したうえで治験を依頼できるが、医師主導試験では候補施設の実行可能性が低い可能性も・・・

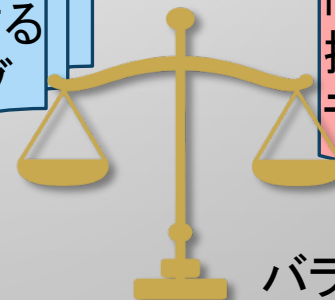
医師の臨床試験
経験不足

支援体制（CRC）
不足、多忙

試験実施施設の
体制不足

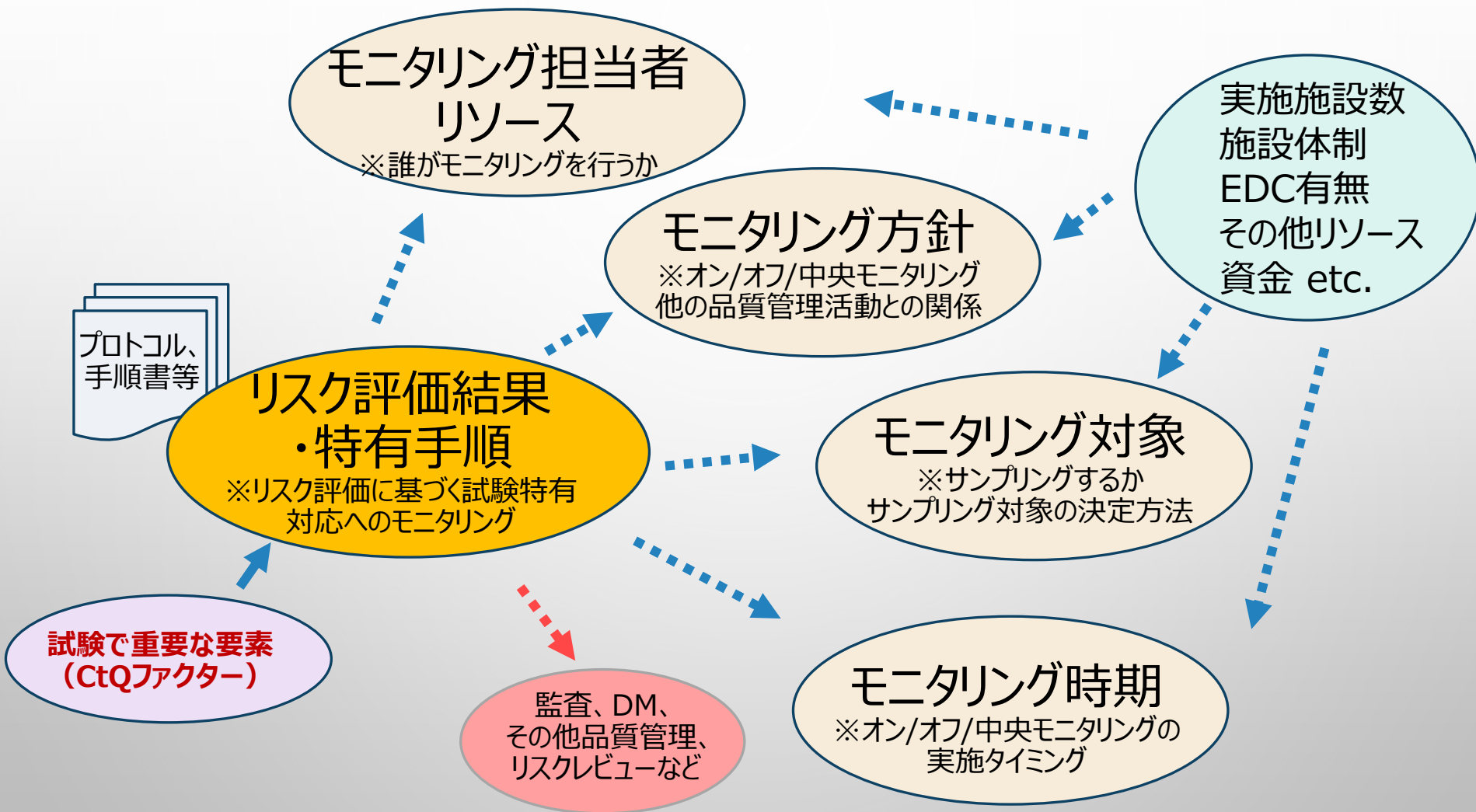
リスク評価
結果に対する
モニタリング

新たなリスク、
問題を適格に
把握する為の
モニタリング



バランスが大事！

RBA結果のモニタリング計画への反映



重要な要素を加味したリスク評価結果を各モニタリング要素に反映することで、
効率よく、重要な点を押さえて品質管理を実施することができる

効果的なモニタリング計画の作成

＜懸念点に対する対策＞

【想定していないリスクの可能性】

- 実施者（医師/CRC）によるプロセスの適切な実施
- 逸脱事項、Issueを確実に確認できる対応
（ただし、全データ/プロセスを100%確認する必要はない）

【モニタリングの範囲、時期】

- 試験目的(重要な要素/データ/プロセス)に応じたモニタリング範囲
- 試験の期間、Visit間隔、症例登録間隔に応じて、
オンサイト、オフサイト、中央モニタリングの時期を決める。
※事後ではなく、できる限り事前に対処できる計画

【施設体制、施設プロセス】

- 施設体制や施設のデータ作成プロセスに着目した計画が
立てられると、なおよい。
※問題がありそうな施設を重点的にモニタリングできる

リスク評価（RBA）が（でき）ない場合の モニタリング計画の作成

＜懸念点に対する対策＞

【試験のどこに問題が起こる可能性があるかわからない】

- 試験として落としたいデータ/プロセスを確認
- 問題が起こる可能性のある個所をピックアップ（簡易リスク評価）
- 試験特有の手順の有無を確認

簡易的でもよいので、
問題が起こってほしくない
箇所等を確認しておくとい

↓以下については同様

- 試験目的(重要な要素/データ/プロセス)に応じたモニタリング範囲
- 試験の期間、Visit間隔、症例登録間隔に応じて、
オンサイト、オフサイト、中央モニタリングの時期を決める。
※事後ではなく、できる限り事前に対処できる計画
- 施設体制や施設のデータ作成プロセスに着目した計画が
立てられると、なおよい。
※問題がありそうな施設を重点的にモニタリングできる