令和5年度 初中級モニター研修

1月27日に実施する演習内容と事前課題の説明

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 モニタリング室

当日のスケジュール（予定）

※時間は変更となる可能性があります

9:30 - 9:50　（20分）	開会のあいさつ・研修背景の紹介・アンケート
9:50 - 11:20　（90分）	**<演習①> リスクの確認・検討** 事前抽出リスク内容の確認、リスク検討
11:20 - 12:00（40分）	**<講義> モニタリング手順書、計画書の作成**
12:00 - 13:00（60分）	お昼休憩　※演習の進行状況により、休憩時間は前後することがあります
13:00 - 15:30（150分）	**<演習②> モニタリング計画書の作成** リスク評価結果のモニタリング計画書の反映
15:30 - 16:00（30分）	まとめ・発表準備
16:00 - 17:00（60分）	グループ発表
17:00 - 17:10（10分）	講評・総括・アンケート
17:10 - 17:30（20分）	グループ懇談

＜事前資料確認～研修当日まで＞

研修
8週間前～

モニタリング基礎
【ウェビナー】

モニター経験
1年未満の方
は聴講

RBAの基礎を
確認したい方は
聴講（任意）

RBA基礎勉強会
【Web】

全受講者
必須

アカデミアモニターに
求められるリスクの視点
【ウェビナー】

CROCOから
こちらをご視聴ください

研修
4週間前～

モニタリング手順書

モニタリング計画書ひな型

プロトコル概要説明資料

模擬プロトコル・Q&A

リスク評価表

研修当日までに、
このリスク評価結果から必要と思われる
モニタリング方法を考えてきて下さい

模擬プロトコルを読んで、
リスク見本を確認してください。
リスクを各自一つ挙げてください

※ 1/20（土）まで ※

研修
1週間前～

Zoom等、当日案内

【研修当日】
2024/1/27（土）

＜事前課題の進め方＞

※8週前案内※　＜資料格納場所：CROCO＞

1. 各自、必要なウェビナーの聴講、勉強会を受講し、モニタリング、RBAについて学ぶ

※4週前案内 ※　＜資料格納場所：OneDrive＞

2. 模擬プロトコルにおける重要なプロセス・データ（次頁）を確認する
   ※重要なプロセス・データ ⇒研究の結果や解釈に影響する（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で好ましくない影響を及ぼしうる）プロセス及びデータ

3. 模擬プロトコルを読んで、リスク評価表の内容を確認する（抽出されたリスクと各リスクの発生可能性・影響度・総合評価、評価理由、低減策）

4. 適格性に関するリスクを抽出し、当該リスクの発生可能性・影響度・総合評価、評価理由、低減策を考え、OneDrive上のリスク管理表に記載する

5. 各リスクに対してモニタリングで対応すべきかどうかを検討し、モニタリングで対応すべきリスクについて、モニタリング手法、内容、時期・頻度、モニタリング計画書に反映する項を考える

模擬プロトコルにおける重要なプロセス・データ

重要なプロセス	重要なデータ
• 同意取得プロセス • 適格性判定プロセス	• 同意書 • 症例登録票
• 有効性データの評価・測定の手順 ⇒腫瘍縮小効果の判定プロセス	• 有効性データ（主要評価項目、重要と特定された副次評価項目、該当試験で明らかにしようとする結果を解釈する上で重要と特定されたデータ） ⇒CT（又はMRI）検査データ
• 重要な安全性データの評価・測定、重篤な有害事象の報告、中止原因の確認プロセスなど ⇒DLT（主要評価項目）やSAE判定プロセス ⇒薬物動態の評価・測定プロセス ⇒薬力学的効果の評価・測定プロセス	• 重要な安全性データ（重篤な有害事象、試験中止の原因となった有害事象等） ⇒DLTやSAE判定に関するデータ ⇒薬物動態に関するデータ ⇒薬力学的効果に関するデータ

上記の重要なプロセス・データ、One Drive上のリスク評価表の内容を参考に
適格性に関するリスクを抽出してみましょう

＜事前課題＞

リスク評価表

① 事前に配布された模擬プロトコルを読んで、適格性に関するリスクを１つ挙げてください
② 上記①で挙げたリスクについて発生可能性・影響度・総合評価を「大・中・小」で評価し、評価理由と低減策を記載してください

リスク管理表										モニタリング計画で反映する項			
No	大分類	小分類	リスク（想定するエラーの内容）	発生可能性	影響度	総合	評価の理由	低減策	モニタリング対象か ●－YES	モニタリング手法	モニタリング内容	モニタリング時期・頻度	モニタリング計画書に反映する項
	適格性		①				②						
1	適格性	手順		中	大	大							
2	治験手順	投与量行手順											

リスクに記載する内容は
「除外基準●に記載された▲▲
の確認が漏れるリスク」のように
具体的に記載してください

＜事前課題＞

リスク評価表

③ 抽出された各リスクに対して、モニタリングで対応すべきかどうかを記載してください
④ モニタリング手法、内容、時期・頻度、モニタリング計画書に反映する項を考えてみてください
（演習当日はグループワークを行います　※こちらは必須ではないが、できる限り実施）

リスク管理表										モニタリング計画で反映する項			
No	大分類	小分類	リスク（想定するエラーの内容）	発生可能性	影響度	総合	評価の理由	低減策	モニタリング対象か ●－YES	モニタリング手法	モニタリング内容	モニタリング時期・頻度	モニタリング計画書に反映する項
	適格性		①				②						
1	適格性	手順							③			④	
2	治験手順	投与量レベル移行手順											

事前課題ではオレンジ色のセル
①～③を必ず記載してください
※ ④は演習当日グループで検討しますので、
記載しないでください

<演習①> 事前抽出リスク内容の確認、リスク検討

リスク評価表

① リスク管理表全体の内容をグループで再確認します
② 時間に余裕があれば、グループメンバーが挙げたリスクの詳細について1～2つ確認し、追記します
※「モニタリング対象か」の列は、次の<演習②>でグループの意見を確認します

リスク管理表										モニタリング計画で反映する項			
No	大分類	小分類	リスク（想定するエラーの内容）	発生可能性	影響度	総合	評価の理由	低減策	モニタリング対象か ●－YES	モニタリング手法	モニタリング内容	モニタリング時期・頻度	モニタリング計画書に反映する項
	適格性												
1	適格性	手順		中	大	大							
2	治験手順	投与量レベル移行手順		中	中	中							

＜演習②＞ リスク評価結果のモニタリング計画書の反映

リスク評価表

① リスクに対するモニタリング要否、モニタリング手法（On-site/Off-site/Central）、
　モニタリング内容、時期・頻度、モニタリング計画書に反映する項を協議し、リスク評価表に記載します
② 上記①で決定したモニタリング計画をモニタリング計画書案に追記します

リスク管理表										モニタリング計画で反映する項			
No	大分類	小分類	リスク（想定するエラーの内容）	発生可能性	影響度	総合	評価の理由	低減策	モニタリング対象か ●-YES	モニタリング手法	モニタリング内容	モニタリング時期・頻度	モニタリング計画書に反映する項
												①	

本計画書に影響を与えるリスク	リスク検出方法・対応が反映された項
① 例） 同意取得前に適格性確認に関する治験行為が行われるリスク（選択基準 10、除外基準 1）	例） 2.2 2)直接閲覧実施時期 2.3.5 治験開始前準備 2.4.2 適格性の確認
②	
③	

②

モニタリング計画書案

モニタリング実施時期（目安）	直接閲覧の対象
＊被験者登録後速やかに	被験者の適格性に関する情報 同意取得～登録までの情報 ※1 例目の適格性確認時に問題が発覚した場合、2 例目も同様のタイミングで実施する。
＊●コース終了後 ・●コース終了後 2 週以内	●コース終了時までの情報

＜演習②＞ リスク評価結果のモニタリング計画書の反映

モニタリング計画書案

※以下の表にモニタリングに関係するリスク項目と対応について記載する

本計画書に影響を与えるリスク	リスク検出方法・対応が反映された項
① 例) 同意取得前に適格性確認に関する治験行為が行われるリスク（選択基準 10、除外基準 1）	例) 2.2 2)直接閲覧実施時期 2.3.5 治験開始前準備 2.4.2 適格性の確認
②	
③	
④	
⑤	

※オフサイトモニタリングの詳細対応、時期の設定が必要な場合に以下を記載する。

表 1. オフサイトモニタリング実施時期

モニタリング実施時期	確認の対象
治験開始前	・
治験実施中　1 回/月	・
施設における治験中止/治験終了時	・

に関するチェックリスト」、「治験関連文書に関するチェックリスト」を作成しモニタリング責任者が確認を行う。

2.3.2 要件調査

モニタリング担当者は、実施医療機関、治験責任医師及び治験審査委員会が本治験を実施するために求められる要件を満たすことを確認するため、初回 IRB 承認後速やかにチェックリストを用いて調査する。モニタリング責任者は、モニタリング担当者による調査結果に基づき、実施医療機関及び治験責任医師の要件に問題がないか確認する。

決定したモニタリング計画を

モニタリング計画書（ひな型）に追記します

✓計画書に反映したリスク一覧の更新

✓モニタリング実施時期・頻度・確認対象の追記

✓計画書の具体的なモニタリング対応の追記・修正

演習当日に使用する資料

- 治験実施計画書
  「●●●」
- プロトコールQ&A
- モニタリングに関する手順書
- モニタリング計画書 Draft版
- リスク評価表

- 下記2つの事前コンテンツのスライド（必要に応じて）
  ・プロトコル概要スライド
  ・アカデミアモニターに求められるリスクの視点

これらの資料は当日参照できるよう、
お手元にご用意の上、
ご参加ください

臨床試験の品質管理
モニタリング手順書、計画書の作成

千葉大学医学部附属病院
臨床試験部

樋掛　民樹

2024年1月27日 初中級モニター研修

目次

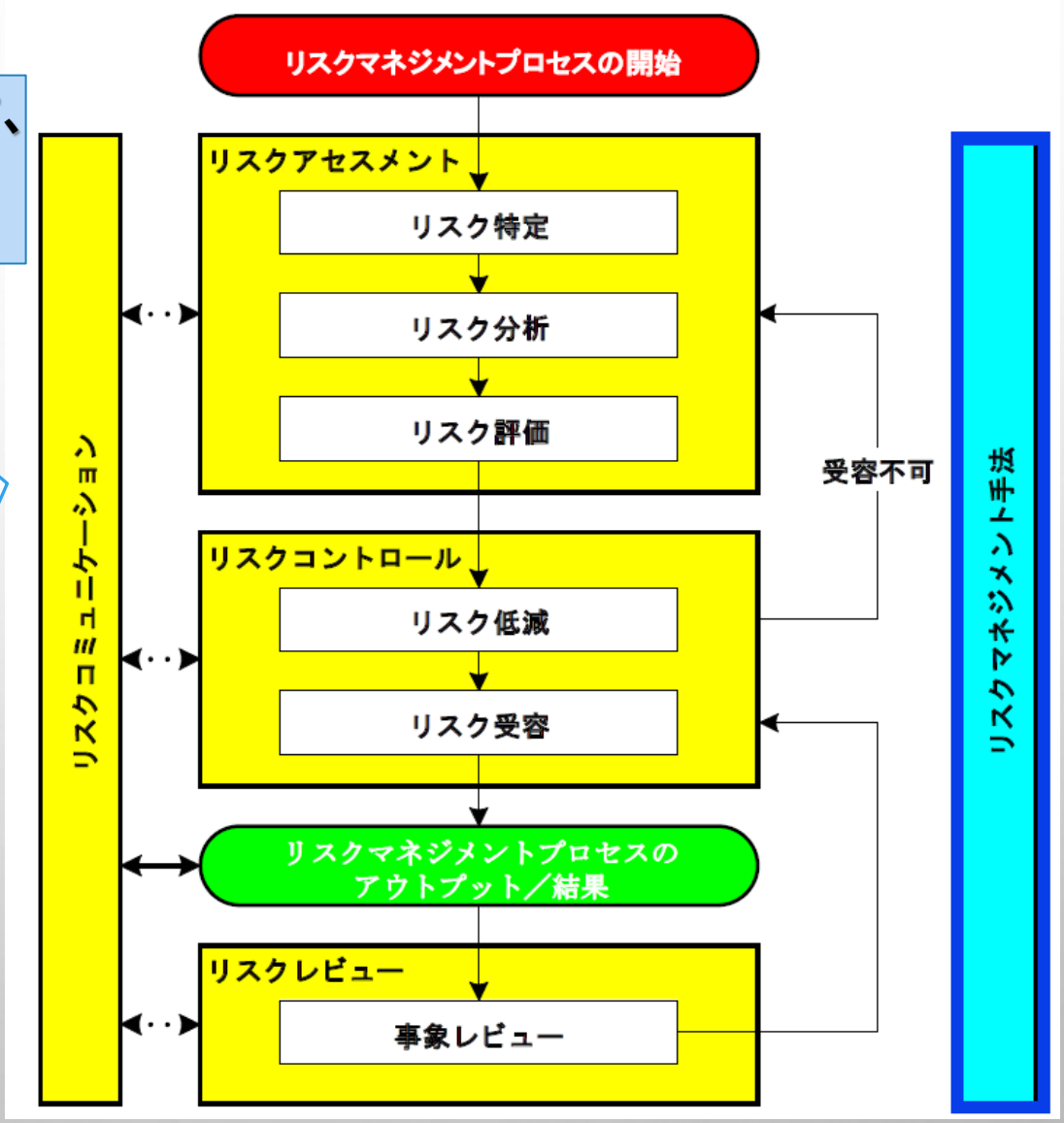
- 臨床試験におけるリスクマネジメントとモニタリング
- 本演習について

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行なうものではなく、医療機関のスタッフと協力して実施すること。



ICH-Q9 品質マネジメント　ブリーフィング・パックより引用

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)であると考える

◆形式性を決定する要素は３つ
✓不確実性
　－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
　－リスクに関する意思決定の重要性
✓複雑性
　－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！！

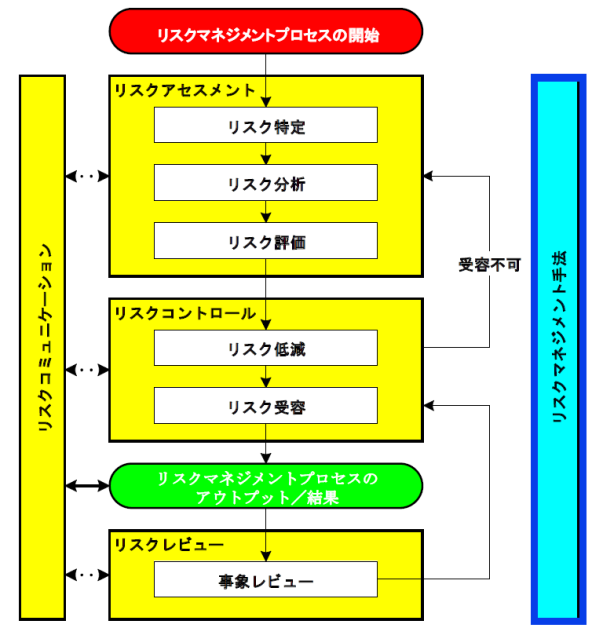
ICH-Q9（R1）※における形式性という考え方

※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））

一般的には、

治験（高い形式性）　＞　臨床研究（低い形式性）

といえそうであるが、あくまで科学的根拠に基づいた形式性が必要



この作業がすべての
手順に完璧に必要？

結局のところ・・
QMS/RBAの運用をどのように実施する場合でも
リスクマネジメントの流れは大きく変わらないが、
試験によってその具体的な方法、ツール、チーム
メンバーは異なる。

さらに、品質管理担当者としてのモニタリングの
立場やチームへの関り方も変わる。

どのような形式性でもrobust※なリスクマネジメントを行う事が肝要

※robust：頑丈な、長持ちする、頑強な、断固とした、妥協しない、安定している、堅固な　　英辞郎on the WEBより

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

これまでの品質管理、これからの品質管理

品質管理の基本は、是正措置・予防措置（CAPA）重視から、
試験開始前のプロセス設計（Build-in Quality）重視となってきている

【出口管理中心】
検査・点検
CAPA

→

【プロセス管理中心】
目的に応じた効果的な
プロセス設計とその管理

- 実施された研究内容/データを一律全て確認し、必要に応じて是正措置・予防措置（CAPA)を講じる
  - ✓ プロトコールの遵守状況
  - ✓ 研究対象者の安全性の確保
  - ✓ 同意取得の適切性
  - ✓ 原資料とデータの整合性
  - ✓ （必要に応じて）試験薬の管理、検査方法等
  - ✓ 記録の保管状況、等

→

- 研究計画書作成段階から、問題が起こりにくい手順・プロセスを策定し、あらかじめリスクを想定することで、その内容に応じてモニタリング方法・監査の必要性を検討する
  - ✓ 重要なデータ・プロセスを定義し、それらに対するリスクを検討し、そのリスクに対して重点的にモニタリングを行う。
  - ✓ EDCで収集した研究データを確認し、データの欠測や不整合、計画書からの逸脱やデータの一貫性などを中央モニタリングを行い、検出する。

※もし問題が起きた場合は適切にCAPAを実施

Quality by Design＋プロセス管理、リスク管理 が重要

臨床研究ポケット資料集より、一部改変

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、開始前（計画段階）には実際に起こるかどうかわからない。
※不確定/未想定な要素の存在

これは品質管理活動の結果からしか分からない

・モニタリングの目的

✓不確定な要素を発生させない（適切なプロセス管理）
✓逸脱の是正、未想定な要素の確認（想定外の逸脱/Issue）
✓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）

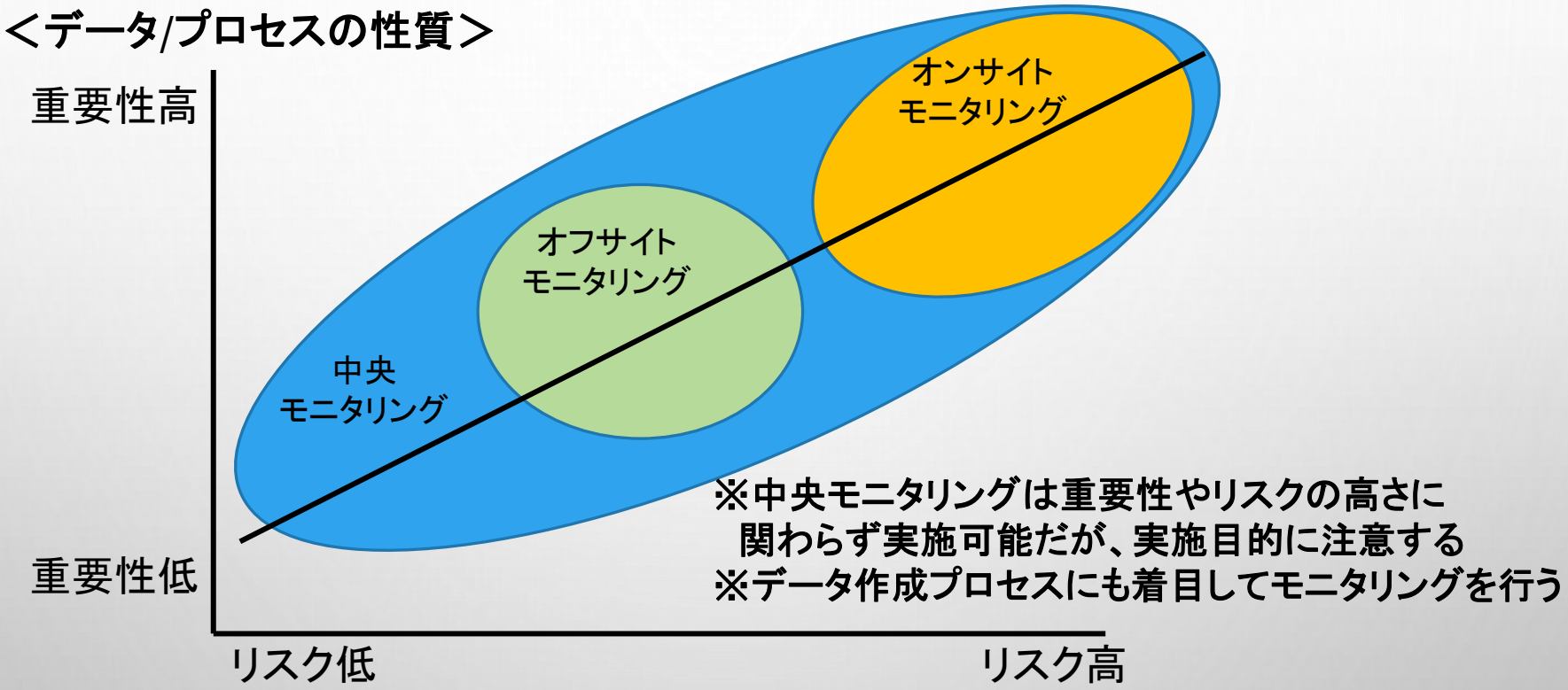
※なお、品質管理に係わる活動はモニタリングだけではなく、
手順の周知（IMなど）、DM、監査、医療機関内の管理プロセスなど、
様々な要素があり、それぞれがQMS/RBAの結果を踏まえて計画される

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	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	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
・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	・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	・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 ・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、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



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）

効果的なモニタリング計画の作成

①リスクに関係なく重要な項目（同意、適格性、SAE等）の確認や、開始前の原資料作成プロセスの確認など、試験内容に因らないモニタリングについては予め設定する。

②リスクに基づき対応しなければならない具体策を特定し、リスクが顕在化しない、顕在化しても把握できるよう、モニタリングを決定する。

ただし、以下のような懸念点も・・・

✓リスク評価の結果だけモニタリングすればよいわけではない（想定していないリスクの可能性）

✓リスク評価の結果は、モニタリング範囲、時期を決めてくれない場合が多い

✓リスクは個々の施設の問題点（例えばCRCがいない等）を明らかにしてくれない

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

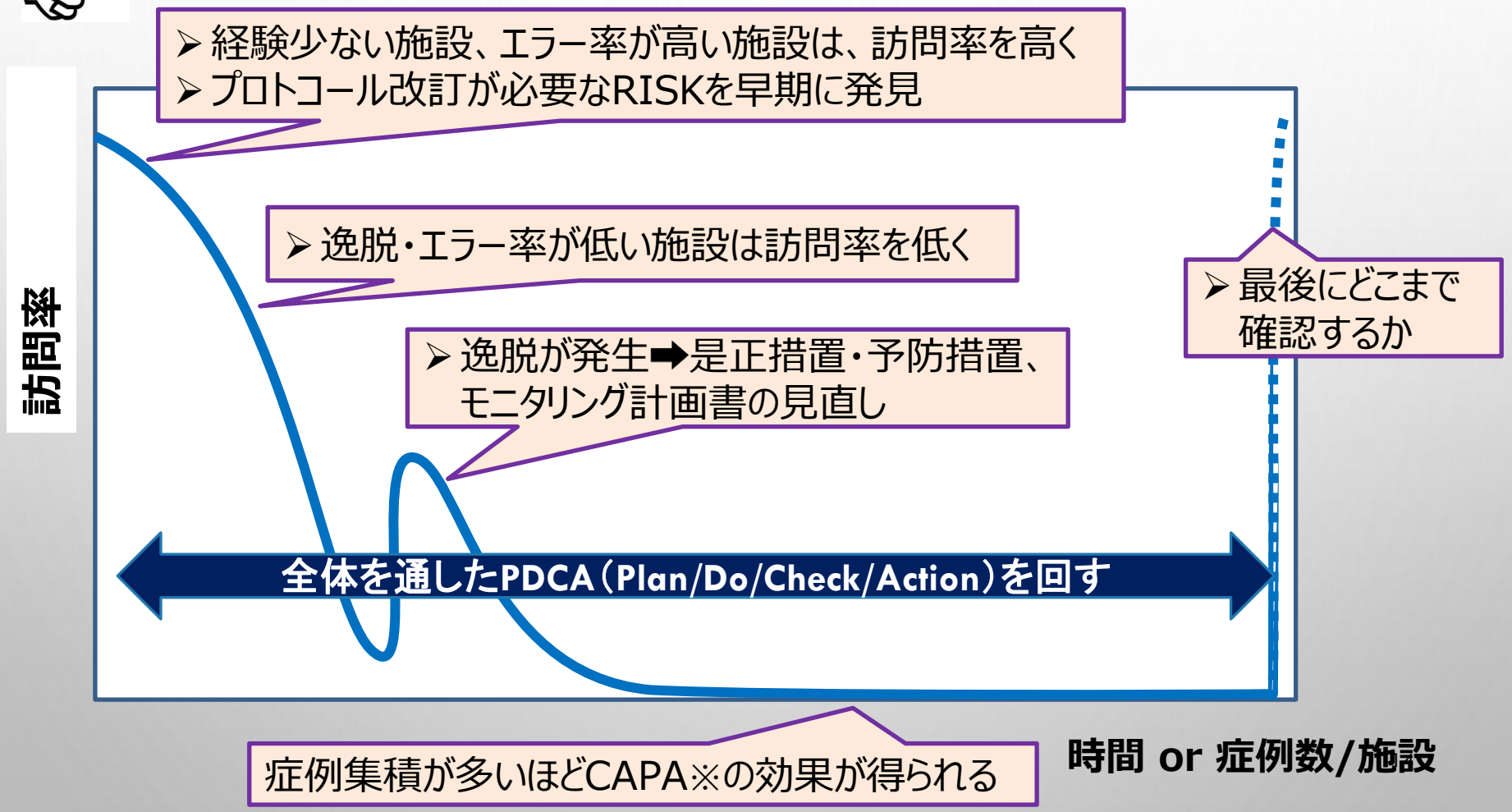
立てられると、なおよい。

※問題がありそうな施設を重点的にモニタリングできる

＜参考＞

モニタリングによる改善活動の取り組み

■初期段階での是正措置・予防措置が重要



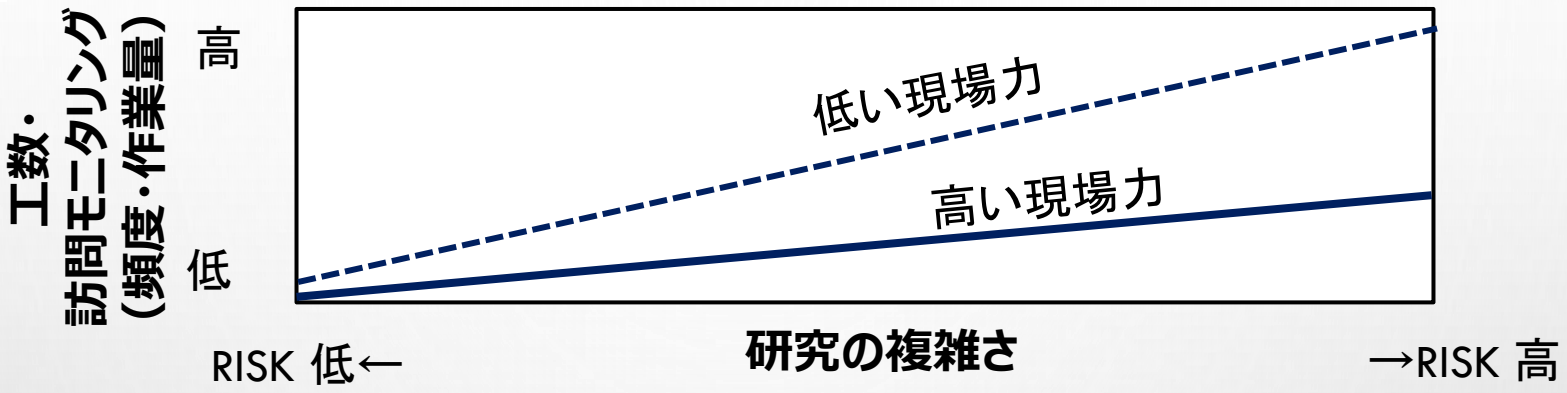
※CAPA：Corrective Action/Preventive Action

臨床研究ポケット資料集より、一部改変

＜参考＞

モニタリングの種類と内容

訪問モニタリングの必要性は実施体制等に依存する



この過程における逸脱・エラーの確率が高ければ、
訪問等で確認・根本原因を究明する必要あり

注意：
異常は検出できても、正常範囲の
入力・記録は信じるしかない？

原資料
（生データ・文書）

計画書遵守

EDC(eCRF)
入力

CRF
記入・送付

オフサイト・中央
モニタリング

問い合わせ・確認（クエリー）

臨床研究ポケット資料集より、一部改変

２．演習について

本日午後は・・

①リスクに関係なく重要な項目（同意、適格性、SAE等）を考慮した確認/タイミングや、開始前の原資料作成プロセスの確認などの試験内容に因らないモニタリングは予め設定する。

②リスクに基づき対応しなければならない具体策を特定し、リスクが顕在化しない、顕在化しても把握できるよう、モニタリングを決定する。

↑この部分について主に演習します。

＜用意している資料＞

モニタリングに関する手順書

モニタリング計画書

治験実施計画書番号：HXX-創薬-一般-XXX

＜演習②＞ リスク評価結果のモニタリング計画書の反映

リスク評価表

① リスクに対するモニタリング要否、モニタリング手法（On-site/Off-site/Central）、
　モニタリング内容、時期・頻度、モニタリング計画書に反映する項を協議し、リスク評価表に記載します
② 上記①で決定したモニタリング計画をモニタリング計画書案に追記します

リスク管理表										モニタリング計画で反映する項			
No	大分類	小分類	リスク（想定するエラーの内容）	発生可能性	影響度	総合	評価の理由	低減策	モニタリング対象か ●=YES	モニタリング手法	モニタリング内容	モニタリング時期・頻度	モニタリング計画書に反映する項
			病のwash outが開始されている										

本計画書に影響を与えるリスク	リスク検出方法・対応が反映された項
① 例） 同意取得前に適格性確認に関する治験行為が行われるリスク（選択基準 10、除外基準 1）	例） 2.2 2)直接閲覧実施時期 2.3.5 治験開始前準備 2.4.2 適格性の確認
②	
③	

モニタリング計画書案

①

②

モニタリング実施時期（目安）	直接閲覧の対象
＊被験者登録後速やかに	被験者の適格性に関する情報 同意取得～登録までの情報 ※1 例目の適格性確認時に問題が発覚した場合、2 例目も同様のタイミングで実施する。
＊●コース終了後 ・●コース終了後 2 週以内	●コース終了時までの情報

＜演習②＞ リスク評価結果のモニタリング計画書の反映

モニタリング計画書案

※以下の表にモニタリングに関係するリスク項目と対応について記載する

本計画書に影響を与えるリスク	リスク検出方法・対応が反映された項
① 例) 同意取得前に適格性確認に関する治験行為が行われるリスク（選択基準 10、除外基準 1）	例) 2.2 2)直接閲覧実施時期 2.3.5 治験開始前準備 2.4.2 適格性の確認
②	
③	
④	
⑤	

※オフサイトモニタリングの詳細対応、時期の設定が必要な場合に以下を記載する。

表 1. オフサイトモニタリング実施時期

モニタリング実施時期	確認の対象
治験開始前	・
治験実施中　1 回/月	・
施設における治験中止/治験終了時	・

に関するチェックリスト」、「治験関連文書に関するチェックリスト」を作成しモニタリング責任者が確認を行う。

2.3.2 要件調査

モニタリング担当者は、実施医療機関、治験責任医師及び治験審査委員会が本治験を実施するために求められる要件を満たすことを確認するため、初回 IRB 承認後速やかにチェックリストを用いて調査する。モニタリング責任者は、モニタリング担当者による調査結果に基づき、実施医療機関及び治験責任医師の要件に問題がないか確認する。

決定したモニタリング計画を

モニタリング計画書（ひな型）に追記します

✓計画書に反映したリスク一覧の更新

✓モニタリング実施時期・頻度・確認対象の追記

✓計画書の具体的なモニタリング対応の追記・修正

午後の実施スケジュール

13:00～14:40
・リスクに対するモニタリング要否の検討
・モニタリング方法の検討

モニタリング計画で反映する項			
モニタリング手法	モニタリング内容	モニタリング時期・頻度	モニタリング計画書に反映する項

エクセルに入力⇒

14:40～15:30
・モニタリング計画書ひな形に反映（ワードに記載）

本計画書に影響を与えるリスク	リスク検出方法・対応が反映された項
① 例） 同意取得前に適格性確認に関する治験行為が行われるリスク（選択基準 10、除外基準 1）	例） 2.2 2)直接閲覧実施時期 2.3.5 治験開始前準備 2.4.2 適格性の確認
②	
③	

モニタリング実施時期（目安）	直接閲覧の対象
＊被験者登録後速やかに	被験者の適格性に関する情報 同意取得～登録までの情報 ※1 例目の適格性確認時に問題が発覚した場合、2 例目も同様のタイミングで実施する。
＊●コース終了後 ・●コース終了後 2 週以内	●コース終了時までの情報

◇リスクに関するモニタリング計画作成のポイント◇

✓モニタリング要否について

リスク、評価内容、低減策によって管理が可能か否か
リスクが顕在化した時、重大な事象となりうるか。

✓モニタリング方法について

①リスクの予防の観点

実施施設における低減策が機能しているか、またはモニタリングで低減策の実行を確認するための最善の方法を検討

※状況によってはモニタリング担当者が低減策を実施する事でも可

②試験中のリスク管理の観点

リスクの顕在化を確認できるようなモニタリング方法を検討

※今回はDMなど他の品質管理機能について前提条件を設定していないため、モニタリングのみで考えてみてください。

✓モニタリング範囲、時期、頻度について

これらは、リスクの重大性や発生可能性を考慮して考える。

例）Primaryに影響する重大なリスク＝頻度は高く、全症例オンサイト　など

このとき、Primaryの検査タイミングなども考慮するとよい。