

2024年度
臨床研究実施のための講習会

2024年6月7日

臨床研究におけるモニタリング

先端医療開発センター
モニタリング・監査部門

杉本 修治

モニタリングってなんだ!?

〈研究責任者/研究者編〉

- ☆研究の質と信頼性の確保
- ☆被験者の人権の保護
安全性と福祉の確保



そもそも
モニタリングってなんだ？

医学系倫理指針 第1章 総則
第2 用語の定義

モニタリングの定義（医学系倫理指針）

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。

臨床研究法施行規則
1. 総則 (1) 定義

モニタリングの定義（臨床研究法）

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

品質目標の設定～出口と品質の関係



品質は顧客が決める

目的に応じて、求められる品質が変わる

モニタリングの役割

- 臨床試験データに関するモニタリング(症例モニタリング)
- 臨床試験関連ドキュメントに関するモニタリング(症例以外のモニタリング)

SAE報告・対応
逸脱・不適合の対応・予防

被験者の保護

利益相反の管理
透明性の確保

試験結果の信頼性確保

クリティカルな**プロセス**

クリティカルな**データ**

研究計画書(プロトコル)
作成段階で同定する



モニタリングの役割

臨床試験の質

臨床試験が適切に実施されること

- 倫理審査等の遵守
 - 審査手続き関連
 - 同意説明文書(IC)
 - 安全性報告
- コンプライアンス
 - 利益相反(COI)
- 進捗状況



データの質

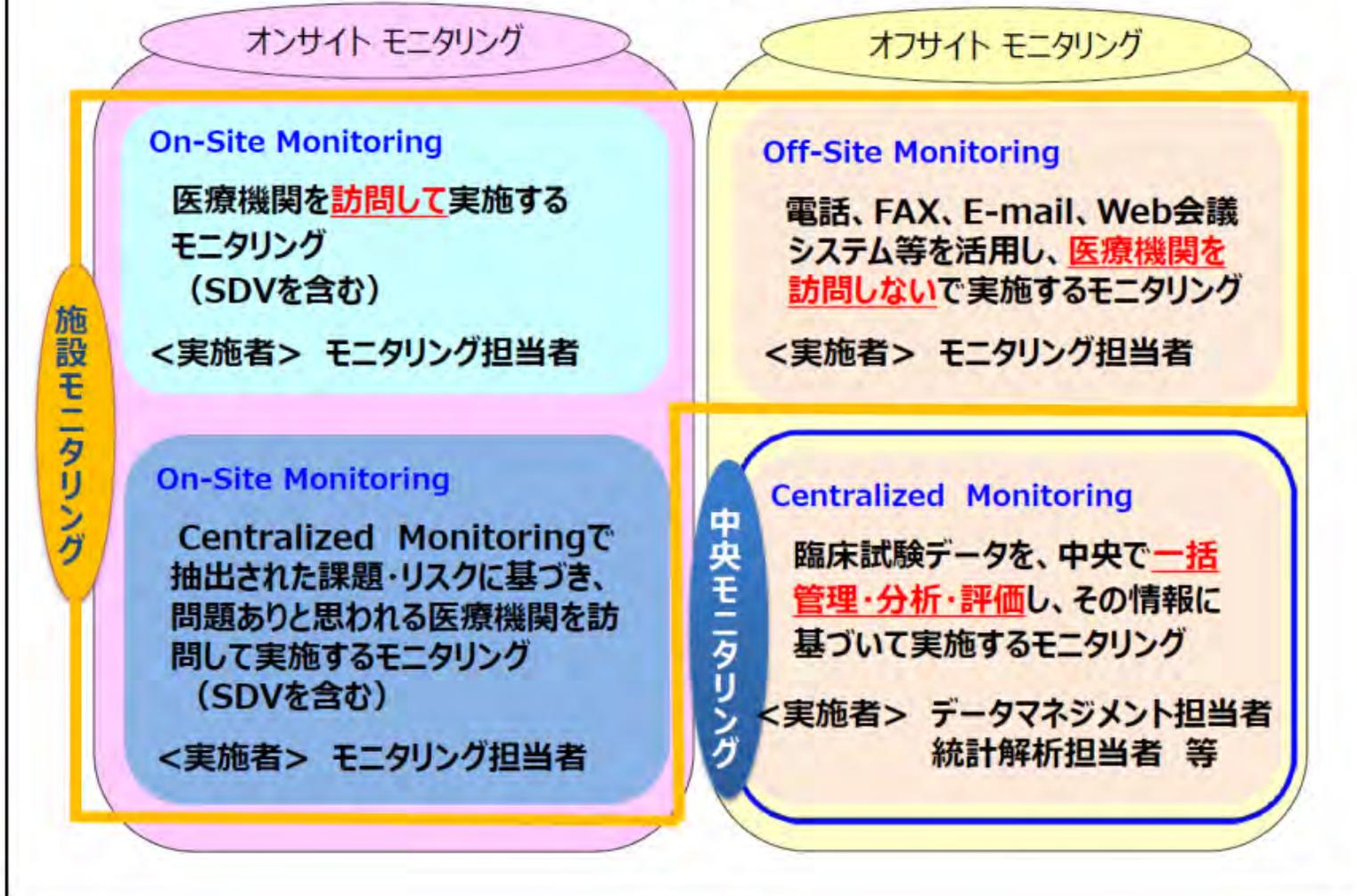
臨床試験データが適切に集計・解析されること

- 症例データの質
 - 原資料との整合性
- 解析に用いないデータの収集方法
 - モニタリング報告書
- データ収集プロセスの管理
 - 各種手順書



モニタリングの実施方法と対象

モニタリングの実施方法



モニタリングの対象

全症例

全症例・全ての項目

サンプリング

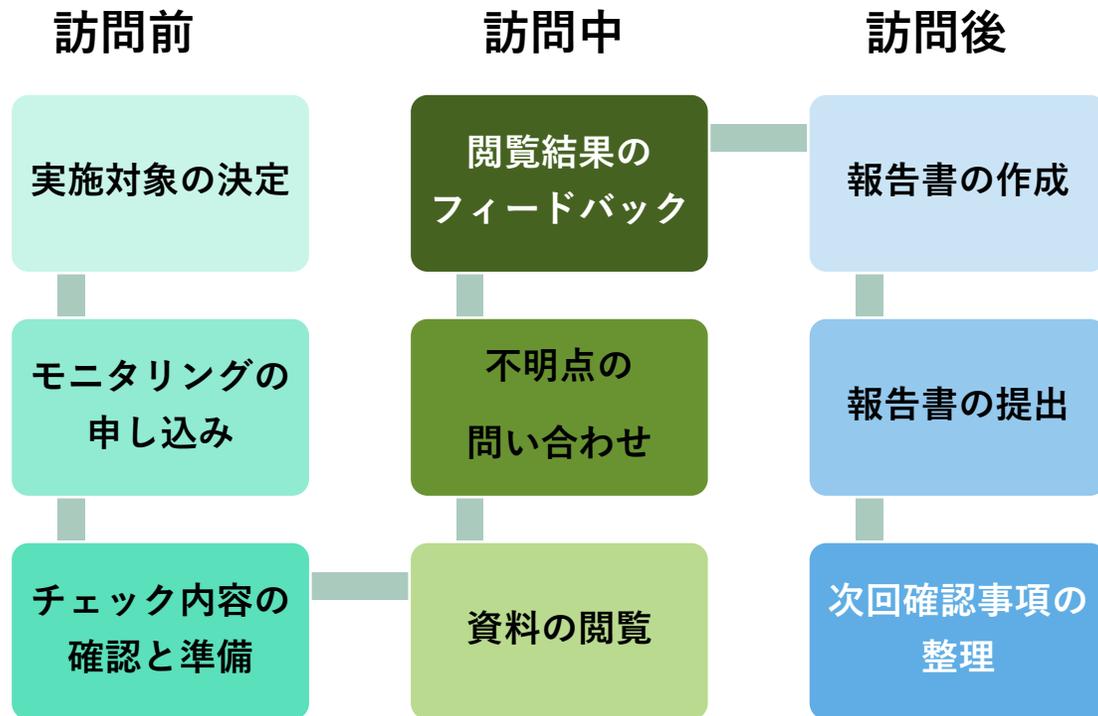
あらかじめ定められた方法に従って抽出したデータについてSDVを実施する

リスクベースド

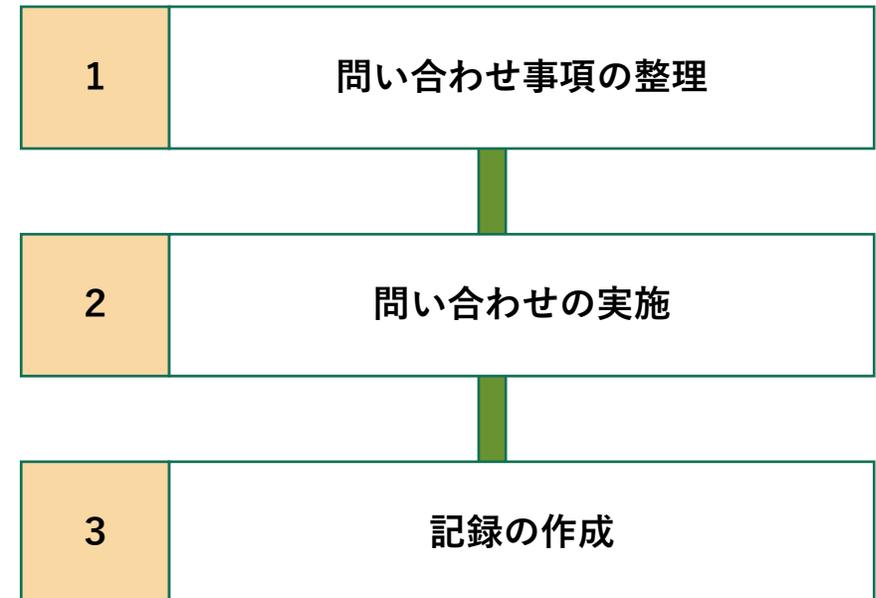
リスクに基づき対象を選定する
(Risk Based approach to Monitoring)

オンサイトモニタリング (On-Site-Monitoring)

医療機関を訪問して実施

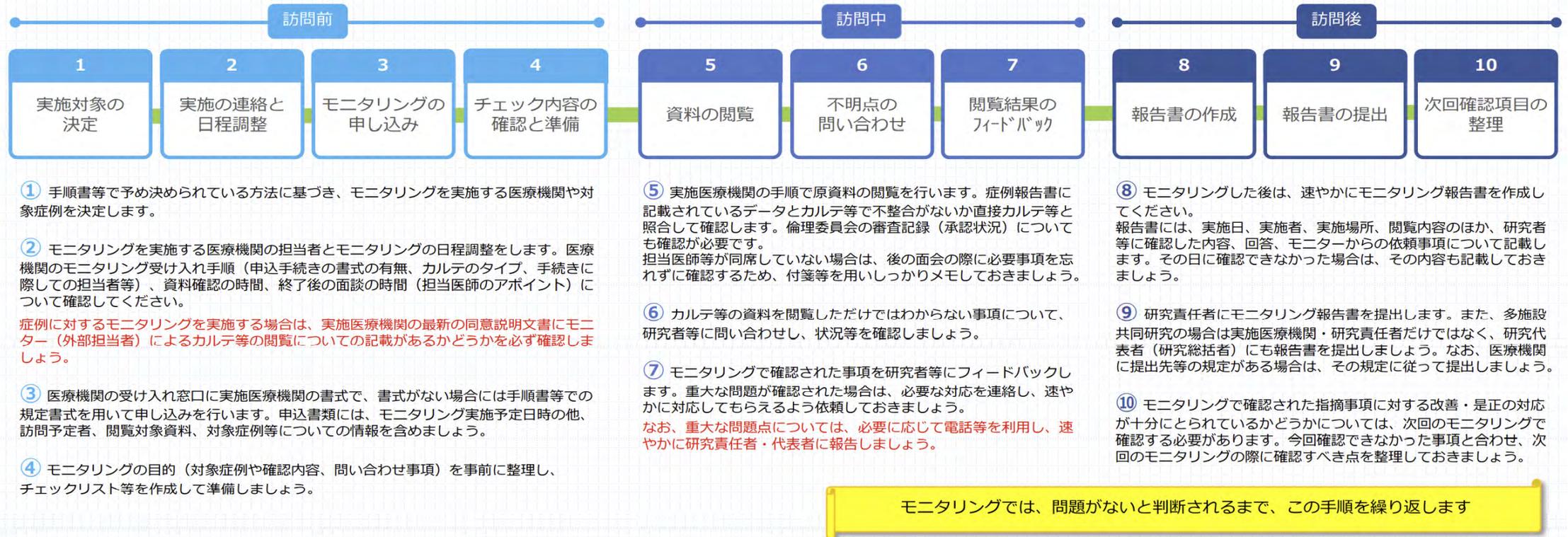


Email、電話、Fax による確認

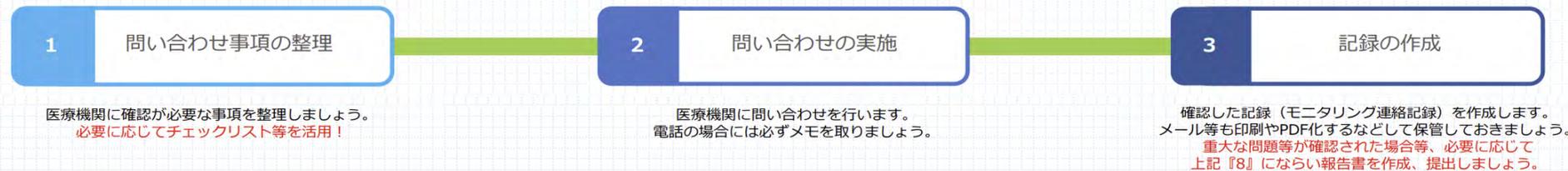


予め決められた時期・方法・手順に従う

医療機関を訪問して実施するモニタリング



Email、電話、FAXによる確認



中央 モニタリング

中央モニタリングは、研究データを中央のデータセンターで一括管理・分析・評価し、その情報をもとに確認を行います。
そのため、中央モニタリングを実施するためには『データセンター』としての業務を担う部署もしくは担当者を設置することが必須となります。
多施設共同研究等、参加医療機関や症例数が多い研究で利用されることの多い方法で、研究期間中を通して個々の症例に関する確認を行うほか、集積データを用いた確認を行います。

中央モニタリングの結果、実施医療機関における問題等が確認された場合は、必要に応じてサイトモニタリングの導入・実施を検討しましょう。

個々の症例の確認

提出された症例報告書の確認

実施医療機関から提出された症例報告書の件数を確認します。EDCの場合は入力状況を確認しましょう。

適格性の確認

登録票のチェックだけではなく、既往歴や合併症、併用薬剤等の情報に基づき、適格性に問題がないか確認します。

有害事象の確認

有害事象の報告がないかを確認します。有害事象報告のページだけではなく、併用治療やコメント等も含めて確認を行います。重篤な有害事象の場合は詳細を確認し、緊急の報告等、必要な対応がとられているかも確認しましょう。

治療内容の確認

研究としての治療（試験治療）の内容や方法、併用療法等について、実施計画書からの逸脱等の問題が発生していないか確認します。重大な逸脱事項については、研究責任者や研究代表者にも報告しましょう。

逸脱の確認

適格性や治療内容以外にも、検査が許容されている期間内に実施されているか、欠測がないか等、他の逸脱の有無を確認します。

記載漏れの確認

提出された報告書に記載漏れ（空欄）がないかどうかを確認します。

研究参加状況の確認

報告書が提出された症例の研究参加継続や中止、終了等、個々の症例の進捗状況を確認します。

報告内容の不整合の確認

提出された報告書全体を見て、内容に不整合がないかどうかを確認します。

集積データの確認

研究全体の進捗状況の確認

研究実施組織全体（多施設共同研究の場合は全施設）での進捗状況を確認し、取りまとめます。当初の計画からの遅延の有無等についても確認しましょう。

進捗状況については、必要に応じてグラフを作成する等、計画と現状とがわかりやすいようにまとめましょう。

症例に関する情報の確認

研究に登録された症例の情報を取りまとめます。性別や背景情報の偏りの有無のほか、脱落している症例の頻度や機関毎の差についても確認しましょう。

症例報告書の提出状況の確認

報告書の提出状況に関する情報を取りまとめます。研究組織全体のほか、実施医療機関毎の情報もまとめ、提出の遅れがないかを確認します。

問い合わせ・回答状況

個々の症例の確認において発生した問い合わせ事項等について、実施医療機関への問い合わせの件数や未回答の件数についての情報をまとめます。

有害事象発生状況の確認

研究全体で確認された有害事象の情報を取りまとめます。頻発している有害事象がないか、当初の予想とは異なる未知の有害事象の発生状況はどうか、研究全体としての傾向を確認します。

逸脱の発生状況

研究全体で確認された逸脱の情報を取りまとめます。同じ逸脱が複数の機関で確認されるような場合には研究計画修正の必要が生じることもありますので、全体の傾向についてしっかり確認しましょう。

問い合わせの内容の確認と整理

問い合わせの実施

必要に応じて修正や追加報告の依頼を行います

記録の作成

データマネジメントに関する問題
及び実施医療機関に関する問題の抽出と整理

実施医療機関における問題点が抽出された場合、必要に応じてサイトモニタリングの実施を検討しましょう。

中央モニタリング報告書の作成

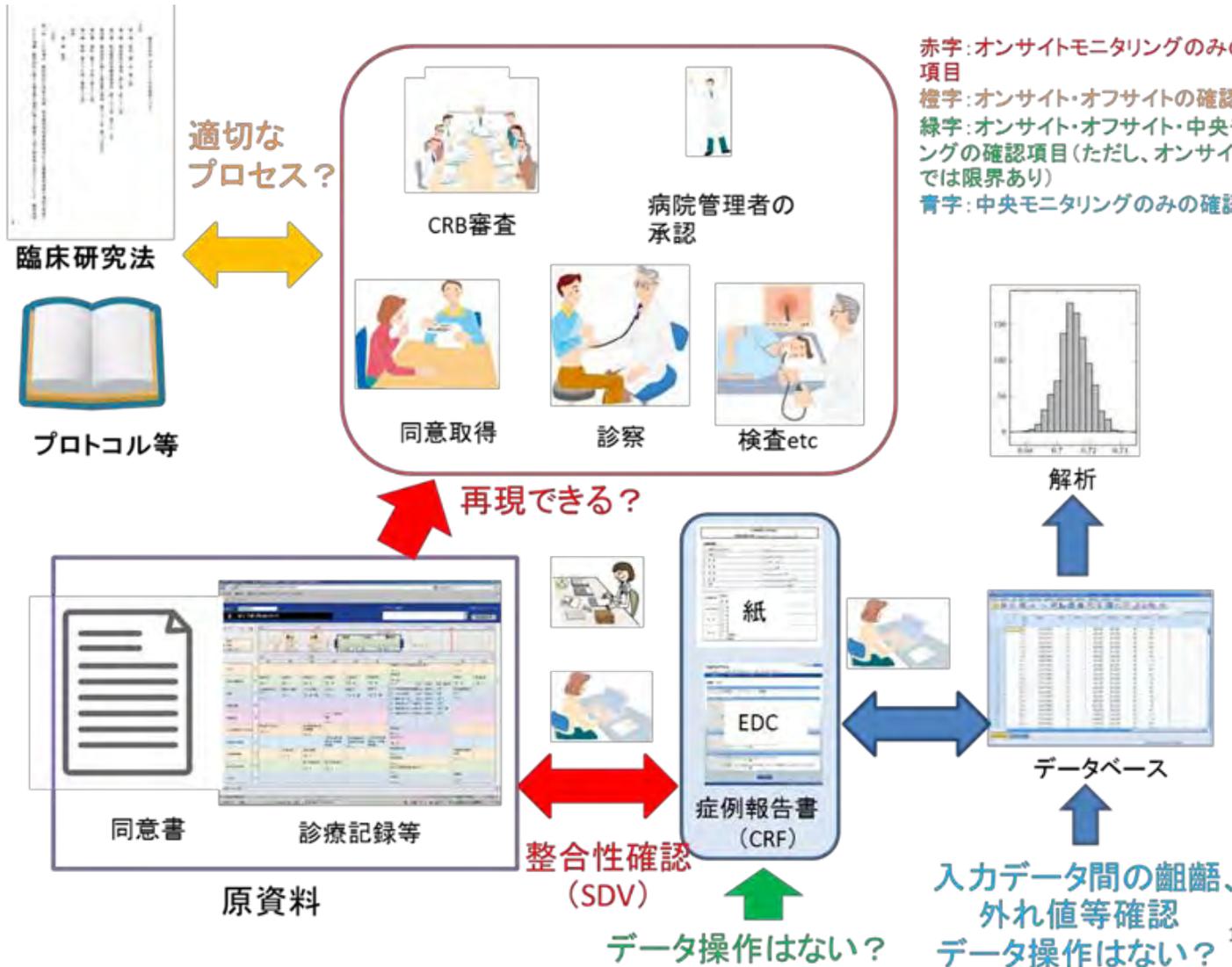
中央モニタリング報告書の提出

中央モニタリングでは、報告された内容に基づいて様々な確認を行います。そのため、研究開始前に報告書式（登録票、症例報告書、EDC等）を作成する際には、適格性に関する内容（同意取得に関する情報を含む）や治療の実施状況を提出された報告内容から確認できるよう、内容やデザインを十分に検討しましょう。実施日や測定値等を記載するデザインにすることもおすすめです。

モニタリング手法と確認可能な内容

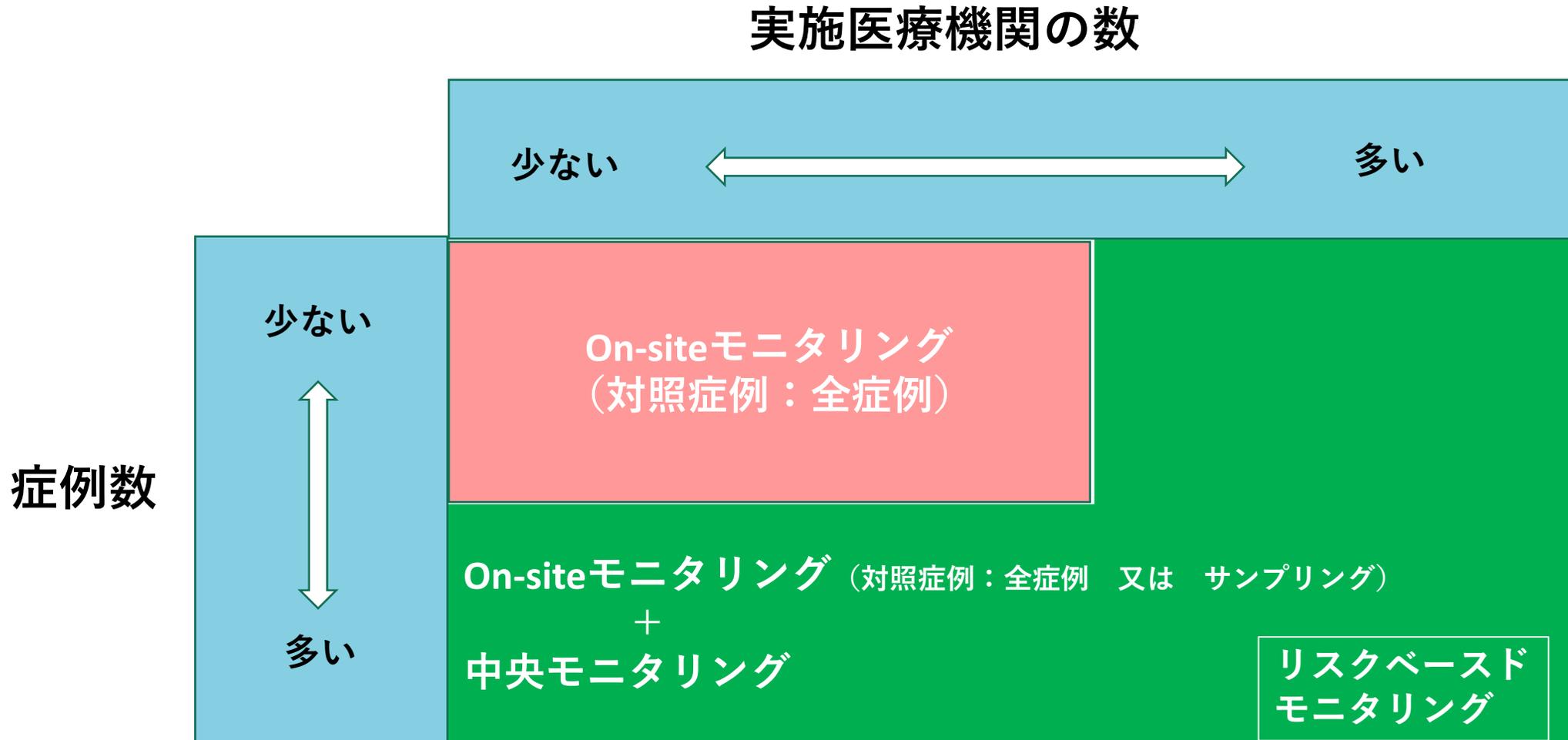
臨床研究法下で実施する特定臨床研究のモニタリング手順書等、関連ツール

http://www.jmacct.med.or.jp/information/monitoring_sop.html



	確認項目	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
症例	全体の症例登録・進捗状況			○
	同意プロセス	○	○	○
	同意書の原本の保管状況	○		
	適格性	○	○	○
	割付・登録プロセス	○	○	○
	研究計画書遵守状況	○	○	○
	AE/SAE発生状況	○	○	○
	データの妥当性	○	○	○
	データの妥当性入力エラー	○	○	○
	欠損データ	○		○
	外れ値			○
	データの不一致	○	○	○
	データの喪失	○		
	疑義紹介対応	○	○	
文書	CRB、厚生労働省への手続き	○	○	
	文書 (原本) 保管状況	○		
	試験薬管理状況	○	○	

一般的なモニタリング手法(選択)の考え方



- 多施設のモニタリングでは、必要に応じてOff-siteモニタリングを組み合わせる
- モニターが少ない場合、症例数、施設数に関係なくリスクベースドモニタリングを行う

ややこしかったら、これだけはモニタリングを実施する！

モニタリングの必須5項目チェック



1. 認定臨床研究審査委員会（CRB）で承認された契約は締結されているか？
2. 対象とする集団は適切（適格：除外基準は守られている）か？
3. 同意は取得（同意書が保管）されているか？
4. 主要評価項目は正しく記録・報告されているか？
5. 有害事象（疾病等）特に重篤な有害事象（疾病等）は正しく記録・報告されているか？

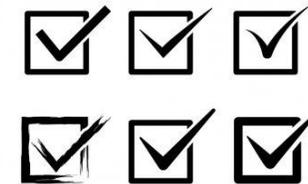


一般的なモニタリングの体制の考え方

研究対象者の保護

質の高い臨床
研究の実施

規制・手順等に
従っての実施



モニタリング業務をARO/CROへ委託する研究

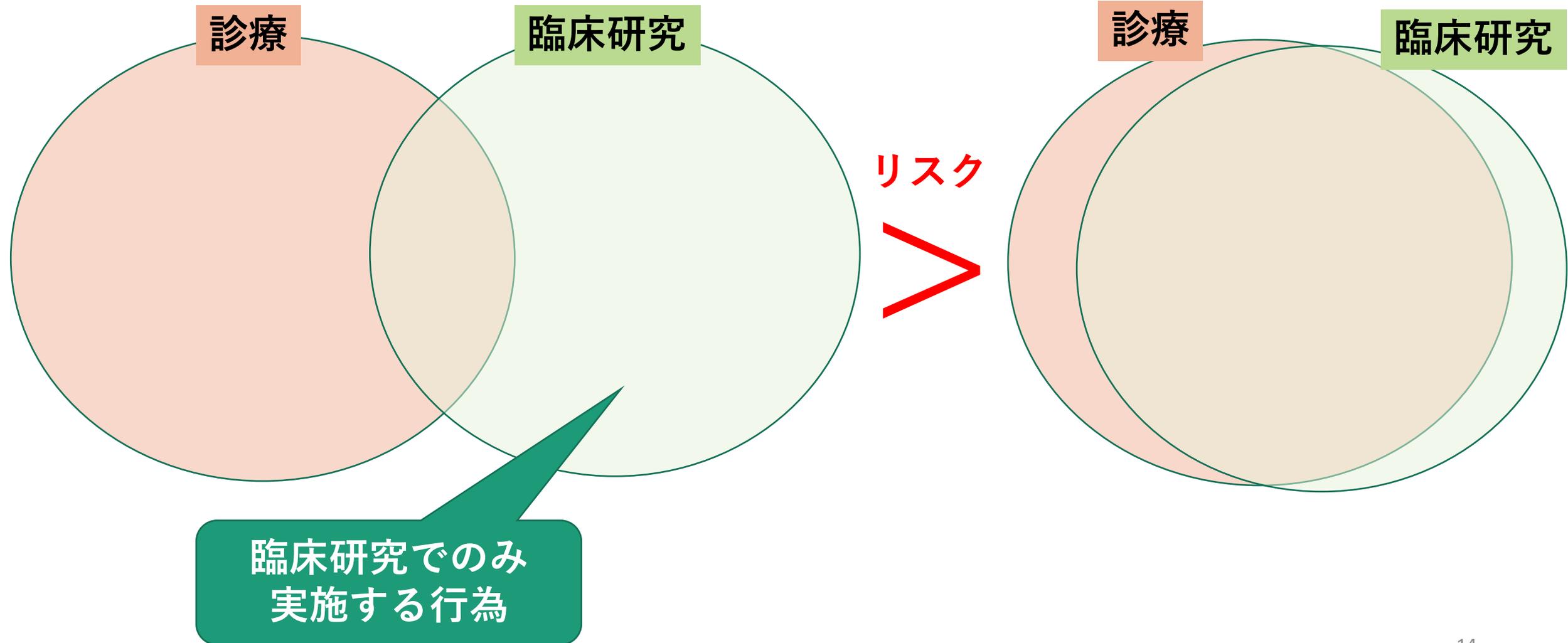
研究者等によるモニタリングが許容される研究

- 治験
- 臨床研究法に基づく研究
- リスクの高い研究
- リスクが中程度でも複数の施設参加を伴う研究

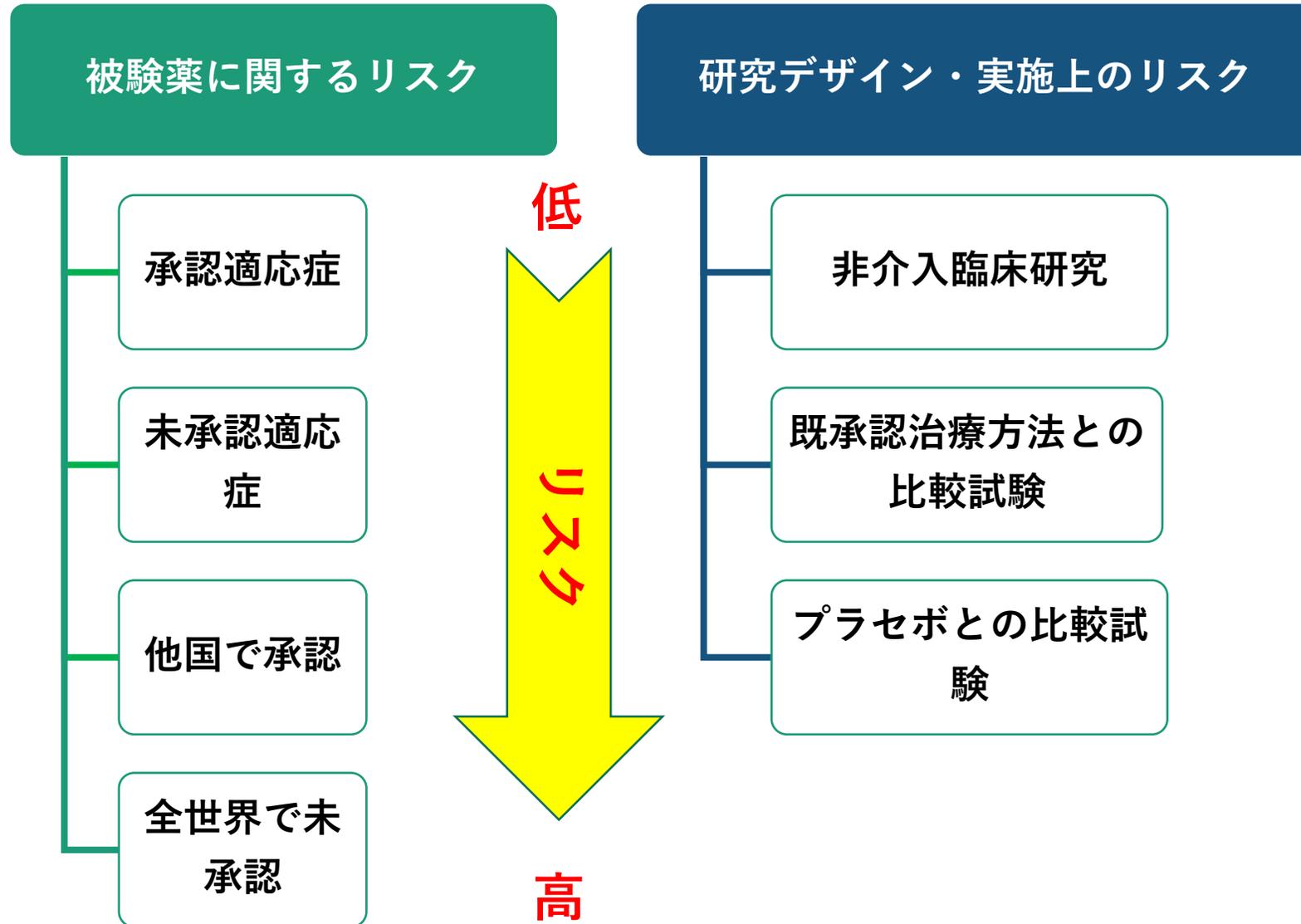
➤ 左記以外の研究

予算等の問題から研究者等が担当

診療と臨床研究 : リスクの考え方



研究デザインによるリスクの考え方



新型コロナウイルス感染症の影響下での医薬品、医療機器及び再生医療等製品の治験実施に係るQ & Aについて

2020年3月27日作成

2020年4月2日更新

2020年4月21日更新

2020年5月26日更新

現在実施中の医薬品、医療機器及び再生医療等製品の治験において、新型コロナウイルス感染症の影響により**治験実施計画書の規定及び通常の手順と異なる対応を取らざるを得ない場合は、被験者の安全確保を最優先とした上で、経緯及び対応の記録を残し、その妥当性について説明できるようにしてください。**また、実施医療機関において疑義が生じる場合の対応については、まずは治験依頼者と協議・相談してください。これまでにいただいたお問い合わせに対する回答を、以下にご紹介しますので参考としてください。なお、内容については、今後のお問い合わせに応じて更新いたします。

Q 3 実施医療機関への訪問が制限されているため、モニタリング計画の通りにオンサイトモニタリングができない場合、どのように対応したらよいか。（治験依頼者）

A 3 オンサイトモニタリングができない場合のリスク評価を行った上で、中央モニタリングを含め、代替となるモニタリング手法を検討すること。その結果を踏まえてモニタリング計画等を見直し、変更した方法について文書化しておくこと。なお、オンサイトモニタリングができない理由及びその対応の記録を作成し保存すること。

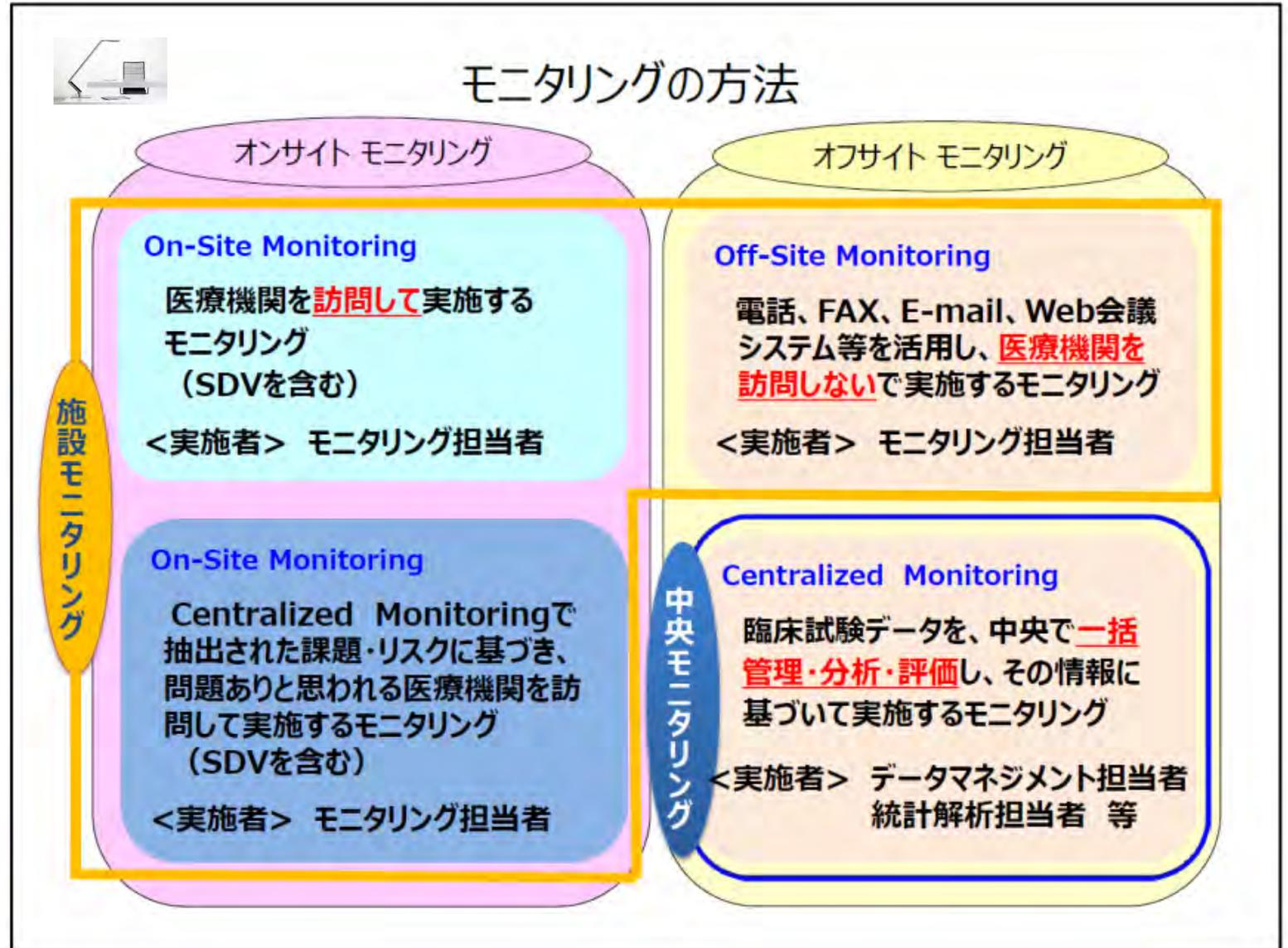
結局、どのように対応すればいいのか ??



リモートでのモニタリングの手法



近年新型コロナ対策により、リモートモニタリングによる施設モニタリングが利用されている



リモートで 品質を担保できる方法とは何か？



- リモートモニタリング：電話等でプロセスの有効性を確認
- リモートアクセスモニタリング：プロセスの有効性を確認、SDR、SDVを実施
- オンサイトモニタリング：プロセスの有効性を確認、SDR、SDVを実施

従来のオンサイトモニタリング

- 被験者背景
- 適格性確認
- 有害事象
- 併用薬
-
-



カルテ全体を確認

- 同意書
- 臨床検査結果
- 症状日誌
- 画像検査結果
- 臨床症状評価
-
-



該当部分を確認

- 事務局保管文書
- IRB保管文書
- 責任医師保管文書



該当部分を確認

原資料作成プロセスの確認

リモートモニタリングで対応

- 被験者背景
- 適格性確認
- 有害事象
- 併用薬
-
-

- 同意書
- 臨床検査結果

- 事務局保管文書
- IRB保管文書
- 責任医師保管文書

どうやってリモートで
確認するか？

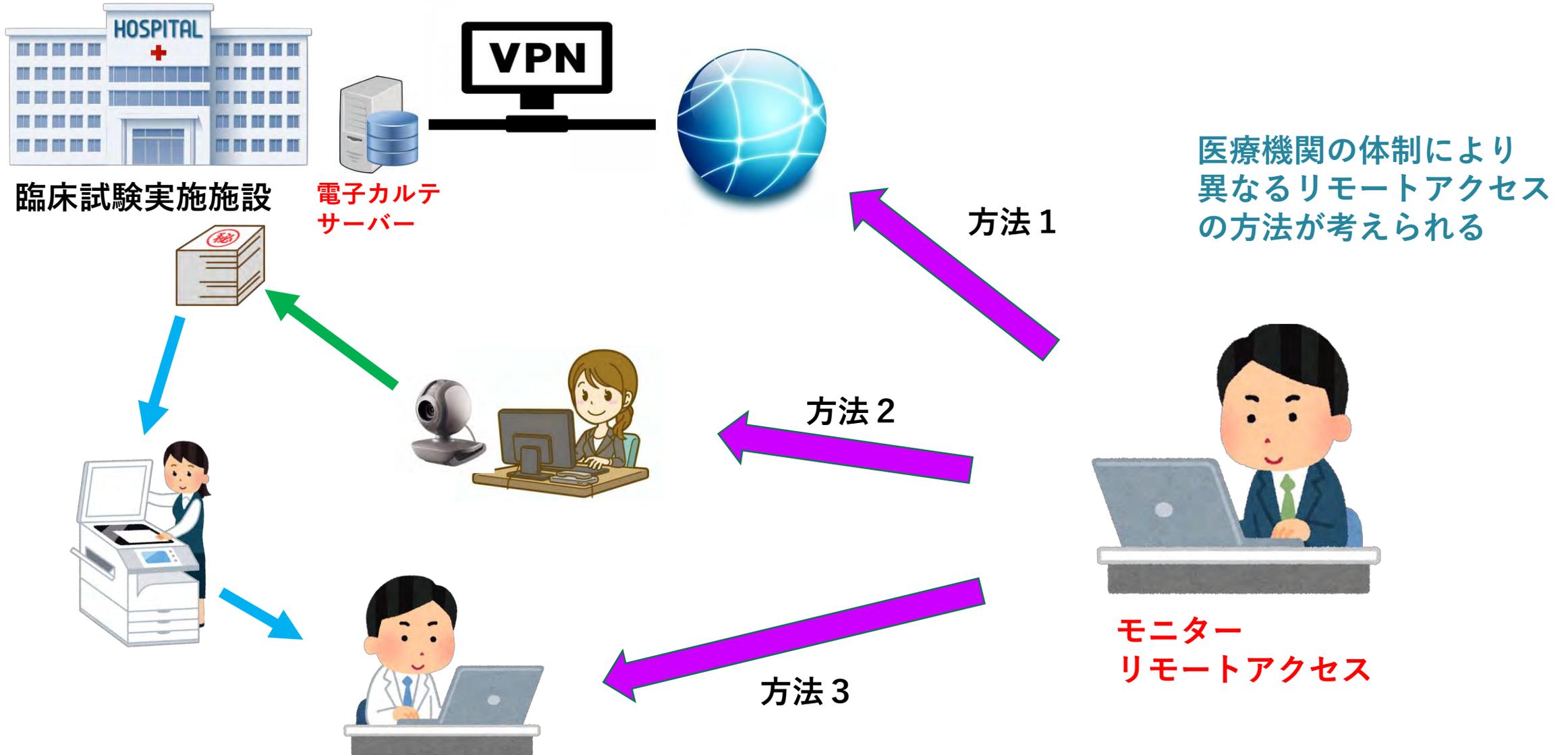
カルテ全体を確認

該当部分を確認

該当部分を確認

原資料作成プロセスの確認

Web会議システムを用いたリモートアクセスの手法



個人情報保護法と医療機関



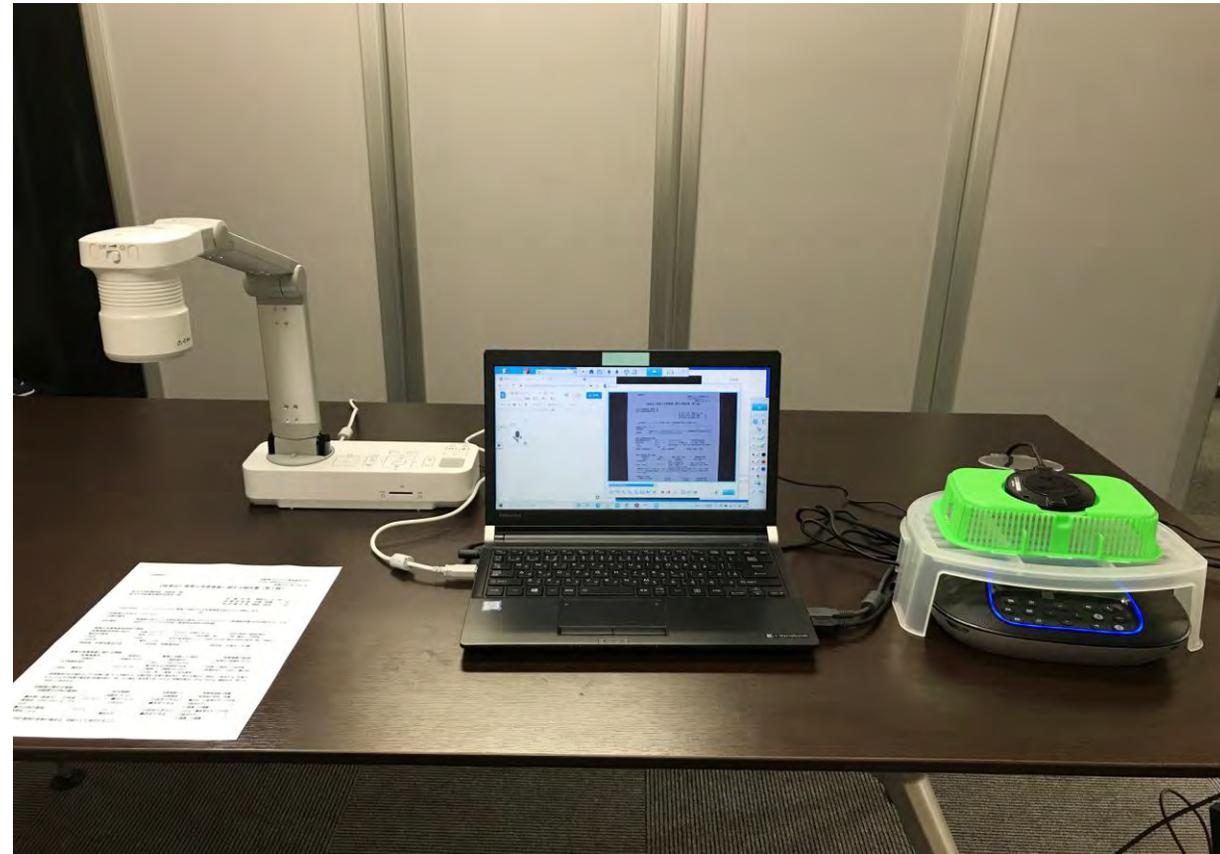
医療機関は、個人情報取引事業者に位置付けられ、患者の診療情報を含めて個人情報の適切な取得・保管・利用などについての管理上の義務を負っている

- 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン
- 厚生労働省「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン（第5版）」
- 経済産業省「医療情報を受託管理する情報処理事業者における安全管理ガイドライン（第2版）」
- 総務省「クラウドサービス事業者が医療情報を取り扱う際の安全管理に関するガイドライン（第1版）」
- GCP省令・ガイダンス・契約・各団体ガイドライン等

音声入力技術を用いたリモートモニタリングの 有用性に関する検討

音声入力者の言い間違いを含めても誤入力率は高くても数%程度であった。同音異義語、専門用語等は特に誤入力の可能性も高くなるが、業務に精通している者同士でのコミュニケーションには問題にならない程度であると考えられる。また音声入力することにより直接文字入力するよりも対話時間が明らかに減少した。

現在の音声入力技術レベルは臨床研究のリモートモニタリングに応用可能なレベルにあると考えられ、また本技術を含めたICTの革新は、今後臨床研究事務局やモニターの業務効率だけでなく、業務遂行可能者の範囲を拡大させる可能性を有していることが示唆された。



リモートアクセスモニタリングをしたいけど……

対応できる
スタッフが
いない

タイムリーな原
資料作成ができ
ない

モニタリングの
対応をする時間
がとれない

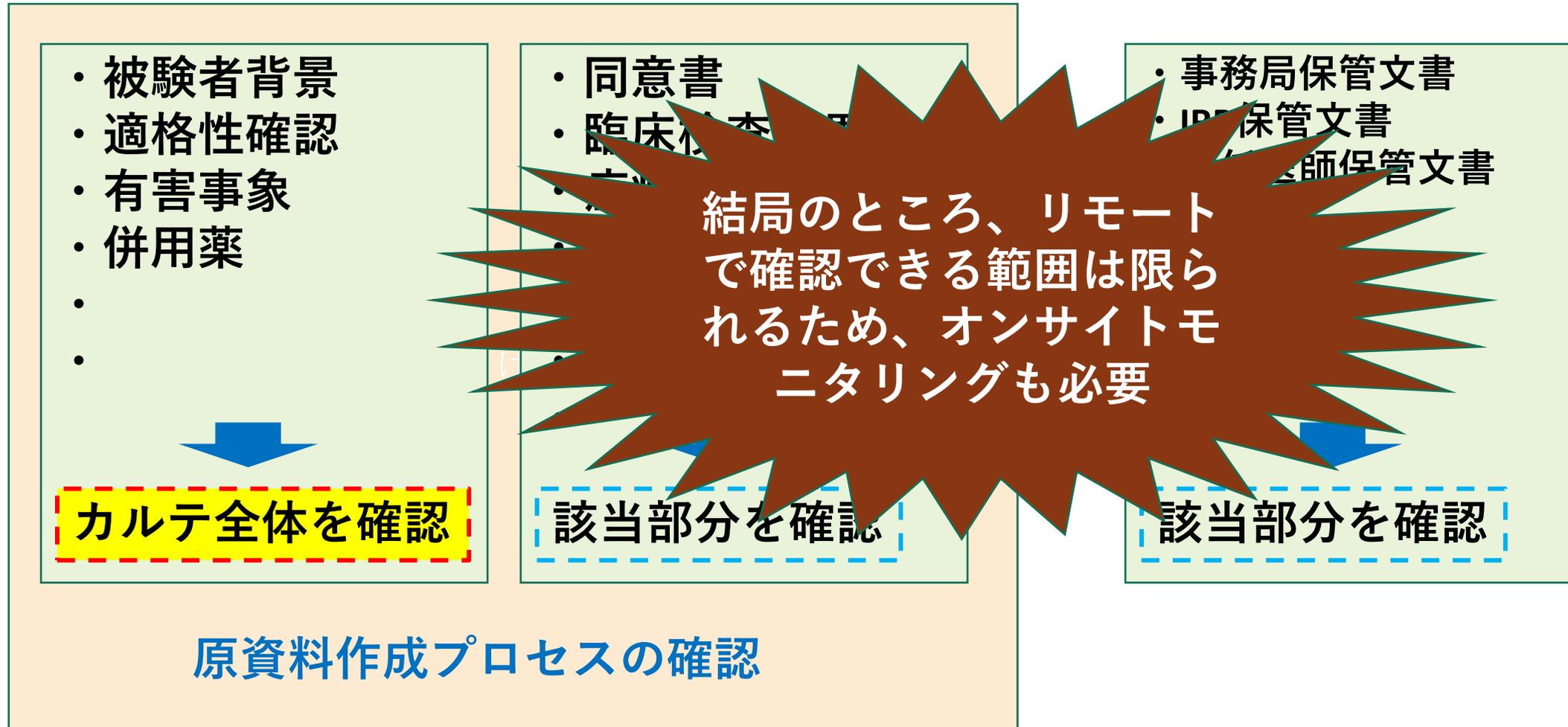
原資料を提供
できない

資料のマスキ
ングが大変

EDC入力を
タイムリー
にできない



リモートアクセスモニタリングの実際



- リモートモニタリング：電話等でプロセスの有効性を確認
- リモートアクセスモニタリング：プロセスの有効性を確認、SDR、SDVを実施
- オンサイトモニタリング：プロセスの有効性を確認、SDR、SDVを実施

オンサイトモニタリング（施設訪問）の必要性

医療機関を訪問して、「診療録等原資料を見る」、「研究者やCRC等に聞く」を実施しないと分からないこともある

- 原資料にあるが、症例報告書（EDC）データにない
 - ✓ 有害事象の見落とし
 - ✓ 重篤な有害事象の解釈違い
 - ✓ 同意取得後に選択/除外基準違反が判明した症例の逸脱（登録票未送付、症例報告書データ未収集の場合等）
- 症例報告書（EDC）データにあるが、その収集手順、プロセスが異なっている
 - ✓ 同意取得プロセス、同意文書保管の妥当性
 - ✓ 主要評価項目の評価手順の相違
 - ✓ プロトコル治療中止、脱落の妥当性
 - ✓ 試験薬管理表とCRFに記載された服薬状況の整合性
 - ✓ 検査・評価の順序の妥当性、来院日のズレ
 - ✓ 原資料記載の改ざん、不正（誤記など）
- 医療機関で保管が必要な文書が適切に保管されていない



施設のルール等、画一的なリモートモニタリングで確認出来ない内容も多い

モニタリングの実施方法



- リモートアクセスモニタリングは、100%SDVを前提とした考え方ではなく、プロトコルの特性に合わせ、データの優先順位をつけて効果的に活用すべきである (RBA: Risk Based Approach)
- SDV中心のモニタリングから、リモートモニタリング (リモートアクセス、電話等を含む) を活用し、医療機関における試験特有のプロセス構築状況の確認、プロセスアプローチの実施状況の確認が重要となる。
- プロセスアプローチを確認するには、お互いがプロフェッショナルとして関係性管理がなければ適切なリスクコミュニケーションが成立しない。

Risk Based Approach (RBA)

を用いたモニタリング

全例モニタリング (臨床研究等:小規模試験)

Risk Based Monitoring (治験等:大規模試験)

◆ 品質の管理方法

【出口管理】
発生したエラーに対して修正

【プロセス管理】
事前のリスクを特定・評価
↓
リスクに対して予防措置
↓
発生したエラーに対して是正措置

◆ モニタリング方法

施設訪問が主

必要に応じて、複数の手法を組み合わせる
・ On Site/ Off Site monitoring
・ Centralized monitoring等

◆ データの質の確保

全てのデータに対してSDV

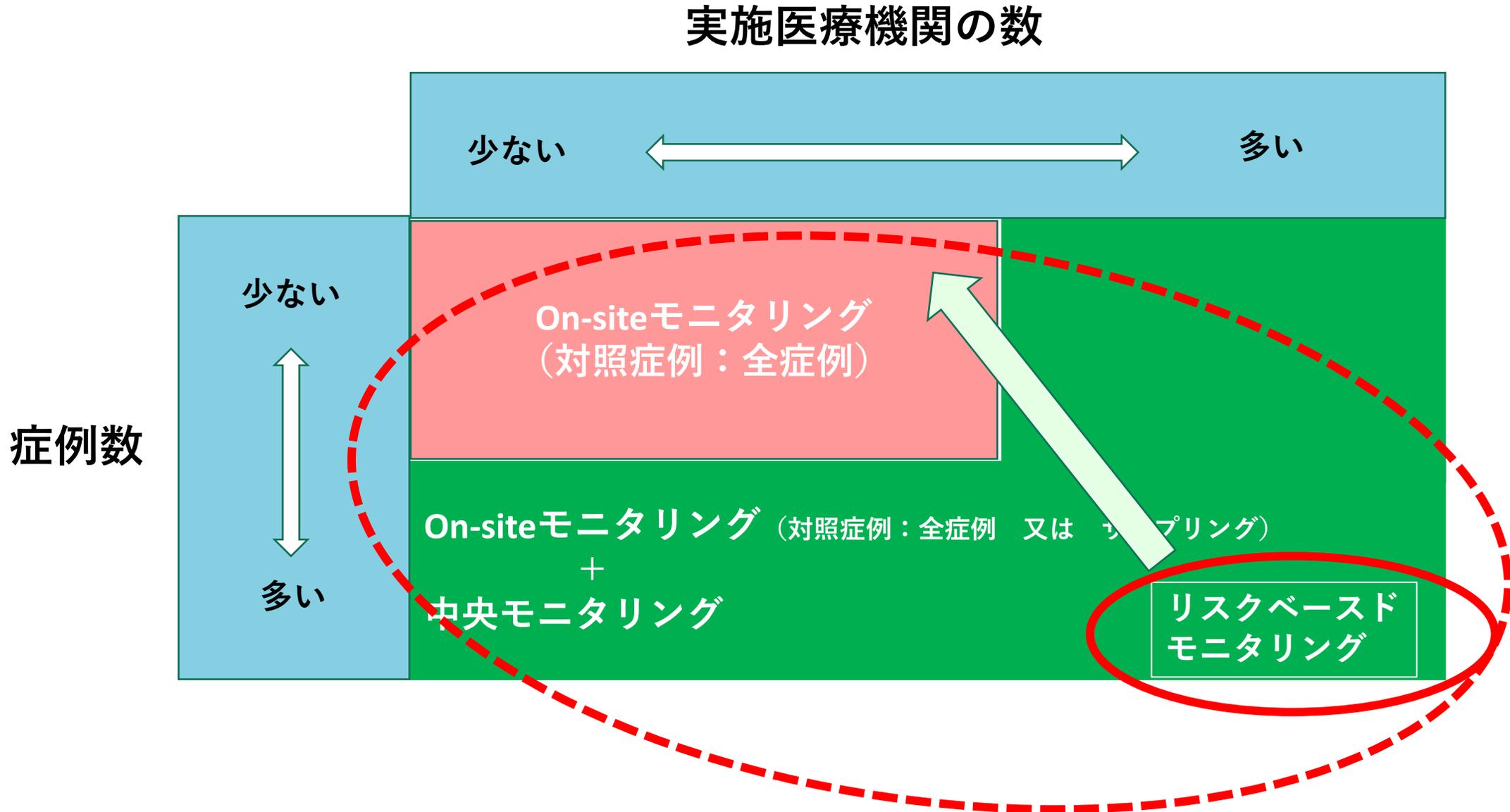
・リスクレベルに応じて限られたデータに対してSDV
・そのデータに関わるプロセスを確認(SDR)

◆ 施設訪問時期

定期的に訪問
(全施設画一的に訪問)

Issue や risk に応じて訪問
(施設により異なる)

リスクベースドモニタリングを全てに展開する



これまでの臨床研究の流れ

Clinical Question



臨床研究計画立案



臨床研究計画書
説明同意文書
手続き等



臨床研究実施



画像



カルテ



検査



出口管理

品質保証・被験者保護

サンプリング調査、全例調査

従来のモニタリング
(出口管理)



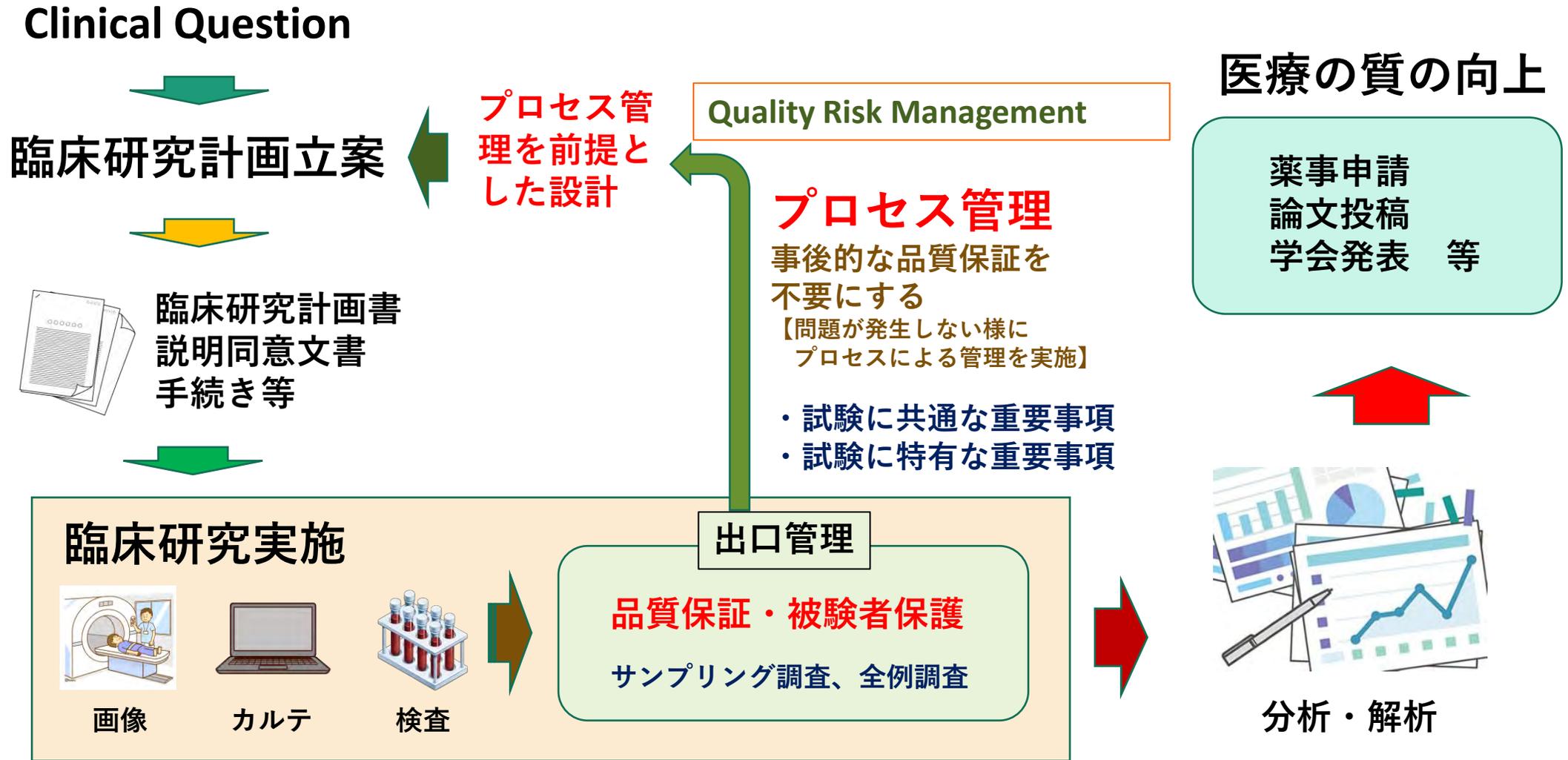
医療の質の向上

薬事申請
論文投稿
学会発表 等



分析・解析

今後、これからの臨床研究の流れ（Quality Management）



- ◆ 事後的なモニタリング、監査が無駄なコストと思えるほど、各施設のプロセスに質が組み込む
- ◆ 試験/研究に関わる全ての組織、施設において、問題が起こりにくいプロセスを作り上げる

RBAとは -臨床研究の品質確保におけるRBA-

Quality Management (QM) : 品質マネジメント

品質方針及び品質目標達成のための体系的な活動

治験PM/QMS ポケット資料集
品質マネジメント より要約

QMには様々な要素が含まれる。

その重要な構成要素の1つとして、リスクに焦点を当てたQRMがある。

Quality Risk Management (QRM) : 品質リスクマネジメント

- 品質に対するリスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する体系的なプロセス
- リスクとは危害の発生する確率とそれが顕在化した場合の重大性の組み合わせであると認識されている

品質リスクマネジメントに関するガイドライン より一部改変

QRMを履行する活動がRBAである。

Risk Based Approach (RBA) : リスクに基づく取組み

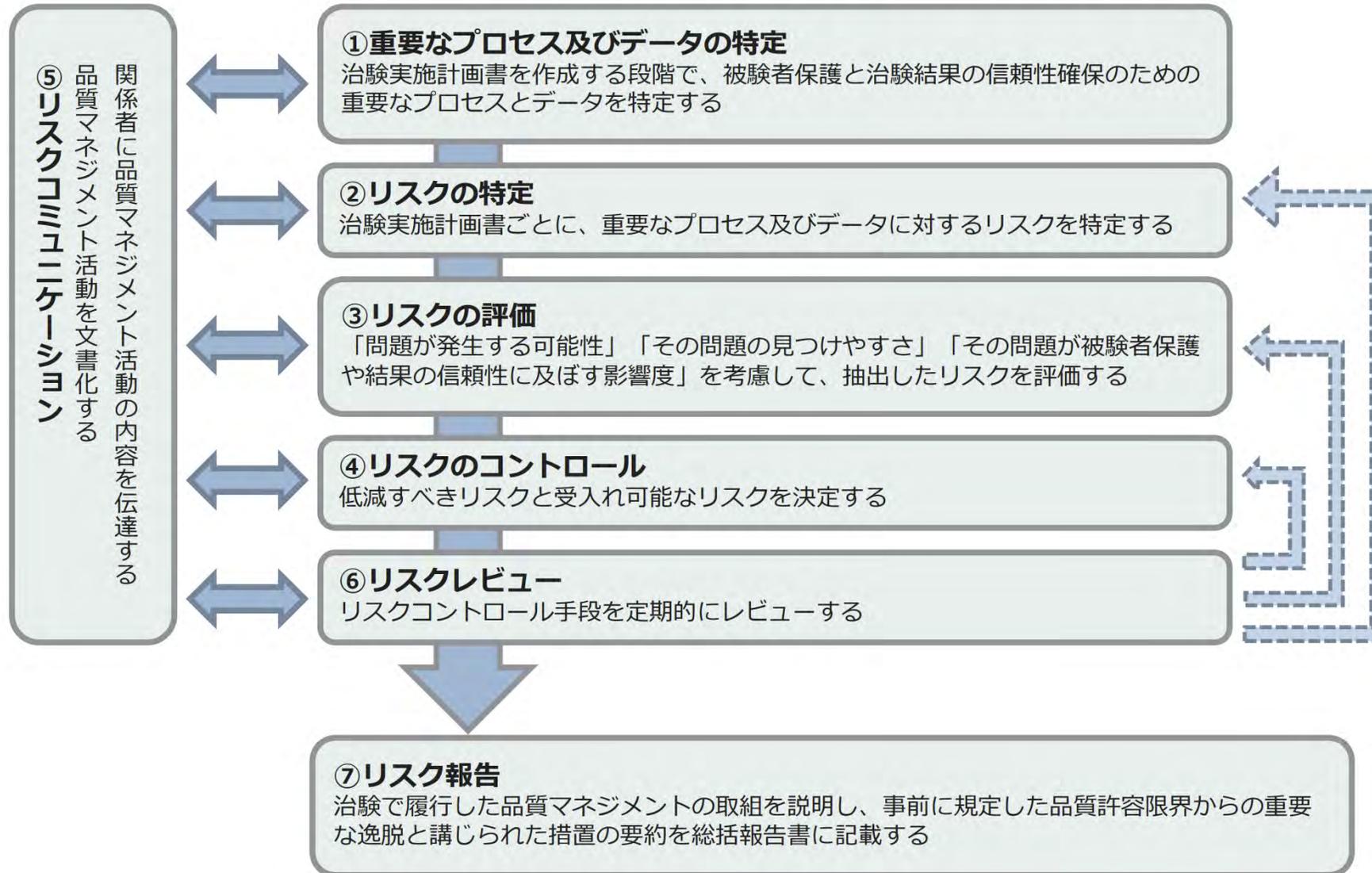
- QRMの体系に則りリスクとその大きさを判定し、リスクの大きさに応じた対応をとること

Point

- RBAとは、品質マネジメント(QM)の重要な要素である品質リスクマネジメント(QRM)に則り、リスクの大きさに応じた取組みをすること

RBAとは - RBAの体系 -

品質リスクマネジメントプロセスと各ステップの関係



登場人物

アイコンの説明



R 実行責任者（Responsible）

業務を果たす責任を有する者



A 説明責任者（Accountable）

業務の方針、手順、進捗、結果を説明できる者



C 協議先（Consult）

決定前に相談、意見を求められる者



I 報告先（Informed）

決定にかかわらず情報のみが提供される者



治験調整医師

試験の責任を有する者



プロジェクトリーダー

治験調整医師から依頼又は指名を受けてプロジェクトを管理する者。プロジェクトメンバーの招集、決定事項の管理を担当する者

プロジェクトメンバー



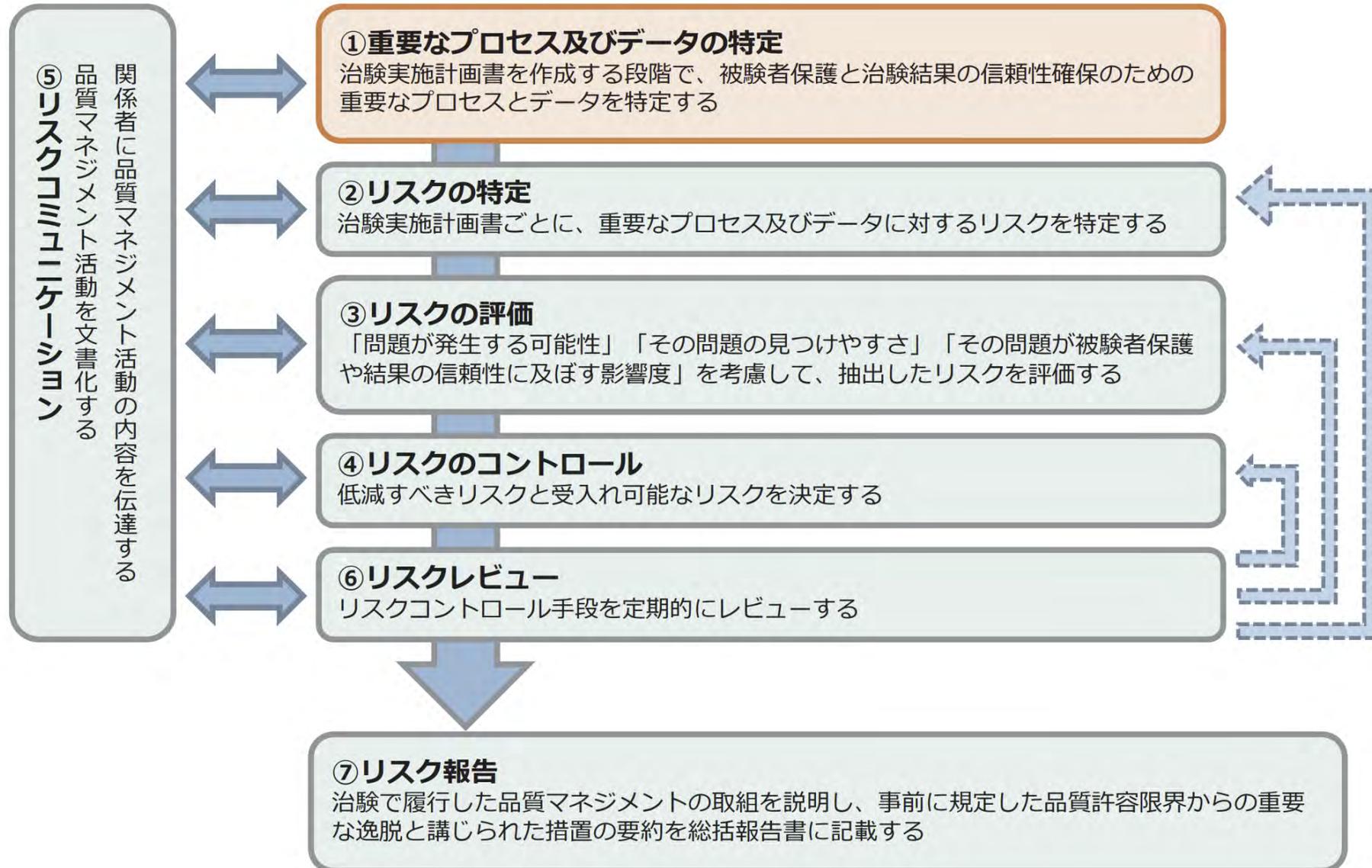
治験調整医師/治験責任医師/治験分担医師/生物統計家/モニター/データマネージャー・/CRC等

RBAにおける実施体制

多職種が参加が鍵

プロセス		登場人物の役割
1	重要なプロセス及びデータの特定	
2	リスクの特定	
3	リスクの評価	
4	リスクのコントロール	
5	リスクコミュニケーション	
6	リスクレビュー	
7	リスク報告	

リスクマネジメントの全体図



【特定されたCtQの一覧の例】

重要なデータ	重要なプロセス	重要なプロセス／データとして特定した理由
同意取得に関するデータ	同意取得のプロセス	被験者保護
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、当該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したデータ)	有効性データの収集手順	試験結果の信頼性確保
重要な安全性データ (重篤な有害事象、試験の中止の原因となった有害事象等)	<ul style="list-style-type: none"> 重要な安全性データの収集手順 重篤な有害事象の報告手順 中止の原因の確認手順 	被験者保護 試験結果の信頼性確保

例 1) 登録基準の記載が複雑であり、対象としていない研究対象者が登録され、研究結果に影響を与える

リスク	・登録基準を誤ったまま研究対象者が登録される（登録基準を満たしていない研究対象者が登録される）	CtQ として扱う
原因	・誤解しやすい登録基準の記載 ・登録基準が複数ある ・実施医療機関が登録基準を理解していない	
影響	・有効性評価の結果が信頼できない値となる ・解析対象集団からの脱落	

例 2) 測定に使用する医療器具の使用方法を誤ることで、データが欠測又は不適切なデータとなって、有効性評価に影響を与える

リスク	・有効性評価に用いる医療器具の使用方法を誤る	CtQ として扱う
原因	・研究対象者が使用方法を理解していない ・対象集団において使用法の難易度が高い装置の利用	
影響	・有効性評価項目の欠測、信頼できない値の発生 ・有効性評価が実行不能	

Risk Based Approach 実施のための説明書

例 3) 前治療薬の収集範囲および収集期間が不明瞭である

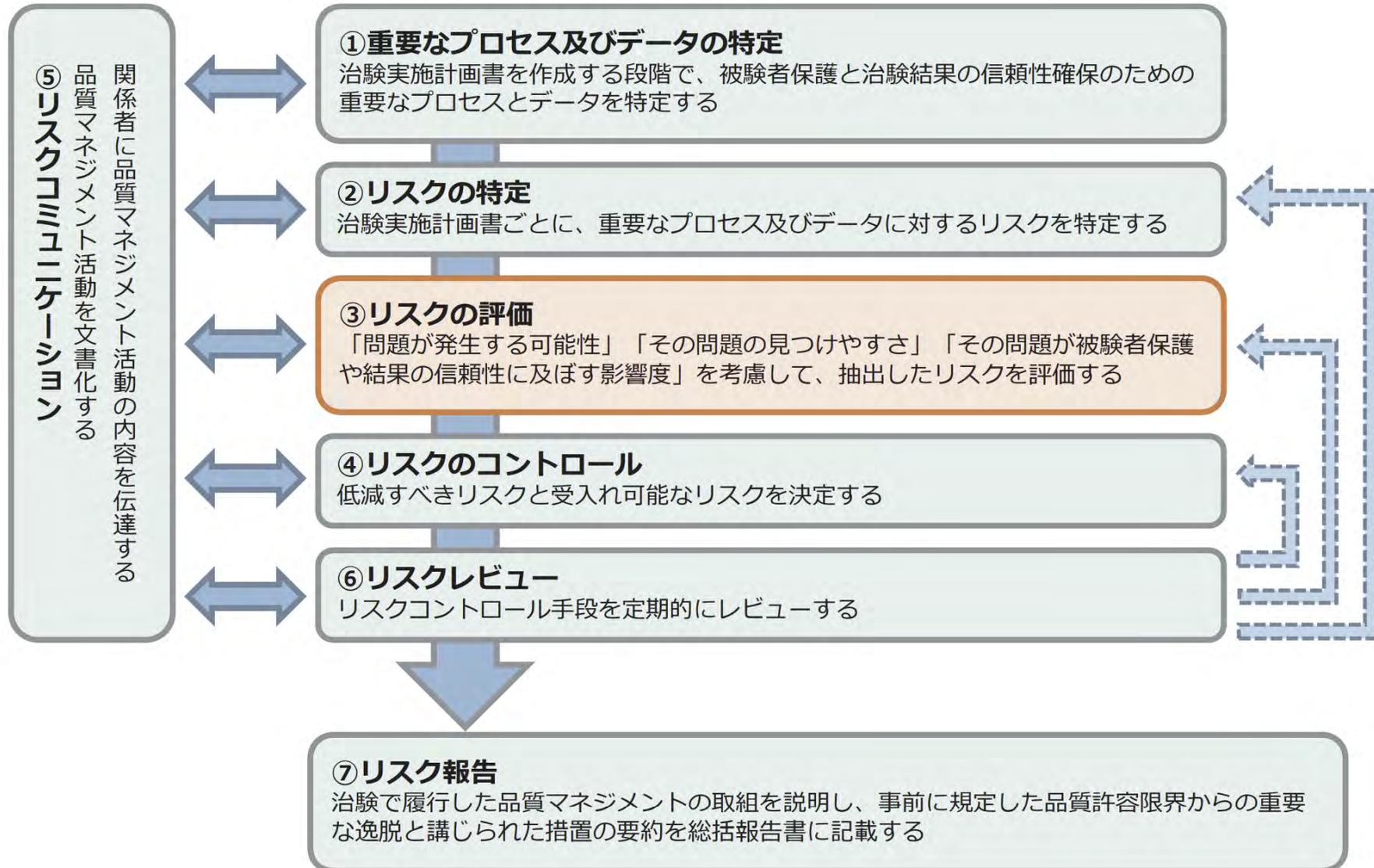
リスク	・ 前治療の収集期間が研究対象者により異なる	CtQ とはしない
原因	・ 研究計画書に収集期間の記載がない	
影響	・ 前治療薬の情報が解釈できない	

例 4) 妊娠・避妊に関する基準がないことで、妊娠患者のエントリー又は研究中に妊娠が発生する可能性がある

リスク	・ 妊娠患者をエントリーする	CtQ として扱う
原因	・ 研究計画書に妊娠/避妊に関する基準がない ・ 対象集団に起こりうる事象が検討されていない	
影響	・ 胎児/母体に対する安全性上の問題が生じる ・ 解析対象集団からの脱落	

Risk Based Approach 実施のための説明書

リスクマネジメントの全体図

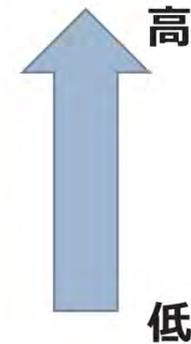


リスク評価の具体例 - レベルによる評価 -



➤ リスクのレベルを点数化し、それぞれ掛け合わせて評価した場合の例

レベル	定性的な指標	定量的な指標
5	頻発する	10%超
4	しばしば発生する	10%以下～1%超
3	ときどき発生する	1%以下～0.1%超
2	起こりそうにない	0.1%以下～0.01%超
1	まず起こり得ない	0.01%以下



リスク	既存のコントロール	レベル(数値が高い方がリスクが高いと定義)			優先度
		頻度 (1～5)	影響 (1/5/10)	検出性 (1～5)	
測定方法・評価基準が施設間で異なるため統一した評価ができないリスク	測定方法・評価基準を手順書に定め施設選定時に確認する	2	1	2	4
中央測定した検査データをタイムリーに確認することができないリスク	Vendorのウェブサイトにおける確認サービスを利用する	3	5	1	15
来院間隔が長いため来院間の異常が検出できないリスク	患者日誌を用いて情報収集する	4	5	4	80

リスク評価の具体例

- 点数化による評価 -



- リスク評価の3項目をそれぞれ点数化（例えば大10、中5、小1とする）し、掛け合わせて点数化し、評価した場合の例

特定されたリスク	リスクが顕在化した場合の影響度 ^a	リスクが顕在化する可能性 ^b	リスクが顕在化した際の検出性 ^c	リスク評価結果 ^d
除外基準XXXに抵触した被験者が登録される	10	5	5	250

- ・ a-c : 最大を10点とし、影響や程度等が高度のものほど高い点数とする。
- ・ d : $d = a \times b \times c$ で算出する。

リスク評価の具体例

- カテゴリ区分による評価 -

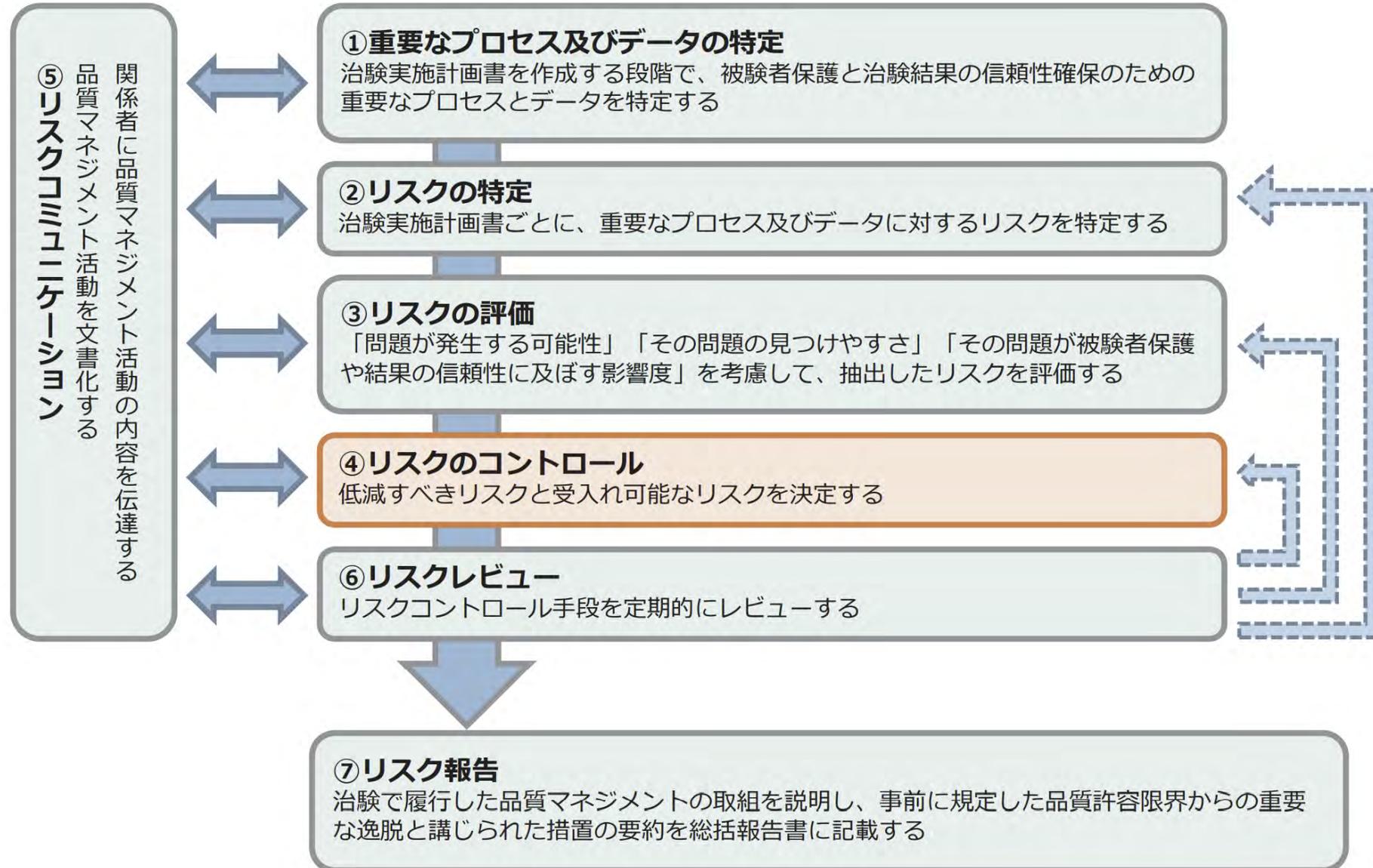


➤ 発生頻度（高・低）、影響（大・小）の評価を行う例

NO.	リスク事象	発生頻度 高・低	影響 大・小	原因
1	有効性評価に用いる医療器具の使用方法を誤る	高	大	<ul style="list-style-type: none">・被験者が使用方法を理解していない・対象集団に対しての使用難易度が高い
2	妊娠患者がエントリーする	低	大	<ul style="list-style-type: none">・プロトコルに妊娠/避妊に関する基準がない・対象集団に起こりうる事象の検討がされていない

臨床試験における QMS の実装に向けた実践的な取り組み～ケーススタディを用いた品質管理ツールの現場での活用事例～、
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会、2018年7月 より引用一部改変

リスクマネジメントの全体図



リスク低減策の検討 - 管理表への記載 -



プロジェクトメンバー

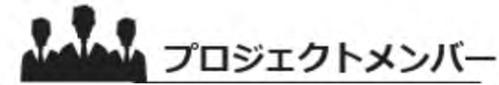
<リスク低減策>

リスク	優先数	受容/ 低減*	低減策
登録基準を満たしていない被験者が登録される	40	低減	<ul style="list-style-type: none"> 治験実施計画書の登録基準の記載を明確にする チェックリストを作成・提供 事前の教育の徹底により基準の理解を深める
入力項目が多く入力ミスが発生する	60	低減	<ul style="list-style-type: none"> 入力項目がわかりやすく、入力しやすい構成となるよう、eCRFを設計する 不要なデータをなくす（研究計画を見直す）
中央測定した検査データをタイムリーに確認できない	15	受容	—

*受容：受け入れ可能なリスク/低減：低減すべきリスク（受け入れ可能なレベルを決めておく）

リスク低減策の検討

- リスク低減策の例 -



～ リスク低減策の例 ～

治験実施計画書の変更

- ・ 試験デザイン ・ 適格性基準 ・ 各種手順
- ・ 用法用量、使用上の留意事項

不要なデータや手順をなくす
複雑な手順を簡便にする

データ収集項目の変更

各種手順書/計画書/マニュアルの変更

- ・ モニタリング ・ データレビュー ・ 解析計画

EDCの設定により
エラーを出にくくする
(オートクエリの設定等)

特殊なプロセスのインストラクション資材作成

トレーニングの実施

わかりやすい
マニュアルを作成する

RBAの実施体制 . . .

プロセス		登場人物の役割
1	重要なプロセス 及びデータの特定	 <p>参加するメンバーに経験者がいないと機能しない可能性がある</p> <p>リスクに対する視点が異なる リスクの評価に差がある リスクのコントロールの考え方が異なる</p>
2	リスクの特定	
3	リスクの評価	
4	リスクのコントロール	
5	リスクコミュニケーション	
6	リスクレビュー	
7	リスク報告	 <p>R A 治験調整医師 R プロジェクトリーダー C I プロジェクトメンバー</p>

Risk Based Approach (RBA)

を導入したモニタリング

(リスクベースドモニタリング)

種類	CTQ		リスクの特定	リスク評価			モニタリング項目計画					
	項目①	項目②		発生頻度	影響度	優先度	モニタリング項目	方法	実施者	実施時期	オンサイトモニタリング確認項目	中央モニタリング確認項目
文書	契約書	臨床研究保険	記載不備等	小	大	大	締結状況	オンサイトモニタリング リモートモニタリング	モニタリング担当者	研究開始前	契約内容、必要な手続きの確認、研究責任医師、実施医療機関の管理者が作成・保管する文書の確認 不適合事項の記録、重大な不適合状況の確認	
		資金提供		小	大	大				研究開始前 年に1回実施		
		外部委託		小	大	大				研究開始前 年に1回実施		
	同意書 説明文書	同意書	不適切な同意取得	小	大	大	同意取得状況	オンサイトモニタリング 中央モニタリング モニタリング	モニタリング担当者 中央モニタリング担当者	【オンサイトモニタリング】 ・同意取得1例目 ・オンサイトモニタリングを実施した際に取得している全症例 【中央モニタリング】 ・適宜実施	同意・再同意の取得状況の確認 jRCTに登録された研究責任医師、分担医師による説明書及び同意取得状況の確認 代諾者の適切性の確認等	登録状況
		説明文書	最新版数かどうか	大	大	大	同意取得状況	オンサイトモニタリング	モニタリング担当者	版数に変更された後	承認された最新の説明文書かどうか	

種類	CTQ		リスクの特定	リスク評価			モニタリング項目計画					
	項目①	項目②		発生頻度	影響度	優先度	モニタリング項目	方法	実施者	実施時期	オンサイトモニタリング確認項目	中央モニタリング確認項目
データ	有効性	適格基準 除外基準	不適格症例の 組み入れ	中	大	大	適格性の確認	オンサイトモニタリング 中央モニタリング モニタリング	モニタリング担当者 中央モニタリング担 当者	【オンサイトモニタリング】 ・最初の3症例を実施 ・問題がなかった場合 ○例症例毎 ・問題があった場合、問題が発 生しなくなるまで 【中央モニタリング】 ・適宜実施	適格性の確認 除外基準の確認 (原資料から確認する)	適格性・除外基準 治療前背景因子等
		主要評価項目	測定状況 データ等の妥 当性	小	大	大	主要評価項目の 測定状況・デー タ等の妥当性	オンサイトモニタリング 中央モニタリング モニタリング	モニタリング担当者 中央モニタリング担 当者	【オンサイトモニタリング】 ・最初の3症例を実施 ・1年毎等(定期的) ・重篤な有害事象発生時 ・中止例に限定 【中央モニタリング】 ・適宜実施	主要評価項目の評価手順の確認 (研究計画書に規定された手順 に従っているか) EDCと原資料との照合 重大な不適合の報告状況の確認	主要評価項目データの 欠測の有無 明らかなデータの転 記・入力ミス
	安全性	疾病等報告	疾病等報告の 報告漏れ	大	大	大	疾病等報告を含 む全ての有害事 象・不具合	オンサイトモニタリング 中央モニタリング モニタリング	モニタリング担当者 中央モニタリング担 当者	【オンサイトモニタリング】・ 最初の3症例を実施 ・問題がなかった場合 重篤な有害事象症例及 び中止例に限定して実施 ・問題があった場合、問題が発 生しなくなるまで全例実施 【中央モニタリング】 ・適宜実施	重篤な有害事象を始めとした全 ての安全性情報を確認し、その 中で疾病等の報告の対象となる かを確認する 重大な不具合等の報告状況の確認	全ての有害事象データ 有害事象報告の施設間 のばらつき 重篤な有害事象の発生 件数、重篤な有害事象 に関する情報 疾病等報告の対象とな る有害事象データの抽 出

モニタリング業務をARO/CROへ委託
すると、対応がめんどくさい。
違反の摘発のイメージが強い



研究者等によるモニタリング

- ★ モニターに必要な資格はoirない（十分なトレーニング体制がない）
- ★ モニタリングテキストのひな型に従って、対応すればいい
- ★ モニタリング報告書（簡易的なひな形）はチェックを受けない



過去・現在の経験から読み取れるモニタリングの支援状況と今後の課題

— 生命医学指針レベルの臨床研究 —

- ※ 症例モニタリングにおける指摘の大半は【研究開始前】【1～3症例】に発生していた。
- ※ 開始後早期にモニタリングを実施し、発生していた問題点に対して改善策を講じた場合、その後に同じ指摘は繰り返されていなかった。
- ※ CRCがサポートする臨床研究は「重大な不適合」となる選択・除外基準の不遵守や、重篤な疾病等の報告漏れについての指摘が無い。サポートがない場合は注意。
- ※ 各課題の想定されるリスクをCRC等と共有し協働することで、より効果的な品質管理(リスクの最小化)が期待できる。



過去・現在の経験から読み取れる モニタリングの支援状況と今後の課題



- ※ 多施設の臨床研究或いは多くの症例を取り扱う臨床研究において、中央モニタリングは特に有効であるが、試験開始早期の問題を抽出するのは不向きである。また、施設のローカルルールなど読み取れない場合があるためサイトモニタリングとの連携が重要である。

学会発表等から読み取れる 研究者自らが行うモニタリングの支援状況と今後の課題

《浮き彫りになった問題点と課題》

1. モニタリング報告書の記載不備が多い
2. モニタリング実施時期及び確認ポイントに関する理解不足
3. 共同研究機関である他施設におけるモニタリングが実施困難



- ☆ 金沢大学附属病院の特定臨床研究に関しては、経験が蓄積されたモニタリング監査部門で受託させて下さい。
(試験ごとに最適の品質保証計画を提案させていただきます)
- ☆ 特定、非特定、観察研究の種類を問わず、モニタリングのご相談ください。全て対応させていただきます。
- ◇ 臨床研究の目的に合わせたモニタリング計画の作成(主にRBM)、臨床研究者のじゃまをせず、適切なタイミングでのモニタリングの実施を心掛けています。

