

6.30pm	Close of day 1 Drinks and networking	G Rosano, S Wassmann, JC Kaski
--------	---	--------------------------------------

Clinical Trials: Day 2 (PRACTICAL WORKSHOPS)

Time	Title	Speaker
8.30am	Registration	
8.45am	Welcome and objectives	G Rosano, S Wassmann, JC Kaski
9.00am	GOOD CLINICAL PRACTICE Gill Lambert	Chair/s: BS Lewis H Drexel
11.00am	Refreshments and networking	
11.30am	STATISTICAL ISSUES IN CLINICAL TRIALS – BASIC NOTIONS <ul style="list-style-type: none"> • Randomised controlled trials • Observational trials and registries • Meta-analyses • Systematic reviews 	Chair/s: A Niessner T Walther A Niessner R Kondapally R Kondapally P Holt
1.00pm	Lunch and networking	
2.00pm	HOW TO INTERPRET CLINICAL TRIAL DATA Panelists: S Wassmann, BS Lewis, H Drexel, G Rosano Examples from recent trials	Facilitators: JC Kaski S Agewall
3.30pm	HOW TO WRITE A MANUSCRIPT: HOW TO MAKE THE MOST OF YOUR DATA Panelists: G Rosano, S Wassmann, A Niessner, T Walther <ul style="list-style-type: none"> • Selecting the appropriate journal • How to structure and format the manuscript, organise the data, prepare figures and tables, discuss the findings, write the conclusions and abstract • Characteristics of a good manuscript 	Facilitators: S Agewall JC Kaski

	<ul style="list-style-type: none"> • How to increase the chance of getting it accepted • Perspectives of an Editor-in-Chief 	
5.00pm	Certificates and closing remarks	G Rosano S Wassmann JC Kaski
5.30pm	Close of day 2	

臨床試験のモニタリングと監査に関する ガイドライン

I. 基礎編

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
『治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究』班
及び

大学病院臨床試験アライアンス

平成 27 年 3 月

医師主導治験及び研究者主導臨床試験の
モニタリング・監査ガイドラインの公表に寄せて

臨床試験は新たな医薬品・医療機器や医療技術の開発に欠かすことの出来ないステップです。臨床試験によって得られたデータは、新規医薬品・医療機器等の有効性と安全性を評価するための情報として用いられ、その影響は臨床試験に参加した被験者にとどまらず、その臨床試験結果の影響を受ける全ての患者に及びます。これらの人々の人権保護、及び安全と福祉を確保するためには、臨床試験の科学的な質とデータの信頼性を担保することが必要不可欠となります。

モニタリングや監査は、臨床試験の科学的な質とデータの信頼性を確保する手段であり、治験では GCP に則りこれまでも実施されてきました。また今般、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」においても、侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行う臨床試験ではモニタリングと（必要に応じて）監査の実施が新たに求められることとなりました。

治験ではモニタリングと監査に要する業務量と費用が大きな比重を占めていますが、人的および経済的資源に限られる医師主導治験や研究者主導臨床試験で、従来の企業治験と同様の方法でこれを実施するのは困難です。研究者及び試験実施医療機関は、モニタリングと監査の意義を理解した上で、臨床試験の目的や性質等に応じて、適切かつ効率的なモニタリングと監査を実施しなければなりません。

このような背景より、平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究」班、及び大学病院臨床試験アライアンスが共同で「モニタリング・監査ガイドライン作成委員会」を設置し、各研究組織におけるモニタリングと監査の体制整備およびその実施に活用できる資料を提供する目的で、本ガイドラインを作成しました。本ガイドラインで対象とする臨床試験は、医師主導多施設共同治験から施設内臨床試験まで多様であり、当然のことながらモニタリング等の手法は臨床試験のレベルに応じて変化します。今後、研究責任者がモニタリング・監査を実施する際に、本ガイドラインを柔軟に活用していただければ幸いです。

モニタリング・監査のあり方は、IT 化などの科学技術の進歩により変化します。また実際の事例を共有することも重要です。本ガイドラインの内容をより充実させていくために今後も忌憚のないご意見をお聞かせください。

モニタリング・監査ガイドライン作成委員会
代表者 渡邊裕司

『臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン』作成委員会

厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 『治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究』班

研究代表者：渡邊 裕司	浜松医科大学医学部 臨床薬理学講座
研究分担者：宮崎 生子	(独) 医薬品医療機器総合機構 規格基準部
花岡 英紀	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部
大津 敦	(独) 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター
研究協力者：成川 衛	北里大学大学院薬学研究科 医薬開発学
笠井 宏委	京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター
姚 香景	大阪大学大学院医学系研究科 早期・探索の臨床試験拠点
青谷恵利子	北里大学臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部
安田 尚之	(独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部
田島 康則	(独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部
松井 和浩	(独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部
高杉 和弘	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会
白井 利明	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会
松下 敏	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会
山本 学	日本医師会治験促進センター 研究事業部
富安 里江	(独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部
高浦 葉月	(独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部
石田 真理	(独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部
佐藤 暁洋	(独) 国立がん研究センター 研究支援センター
桑木多佳子	(独) 国立がん研究センター 研究支援センター
須崎 友紀	大阪大学大学院医学部附属病院 未来医療開発部

大学病院臨床試験アライアンス

鶴嶋 英夫	筑波大学附属病院 臨床研究推進・支援センター
土岐 浩介	筑波大学附属病院 臨床研究推進・支援センター
菅原 岳史	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部
青柳 玲子	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部
笠井 祥子	東京医科歯科大学医学部附属病院 臨床試験管理センター
荒川 義弘	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター
高田 宗典	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター
日下 由紀	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター
赤堀 眞	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター
宮崎 富子	大学病院臨床試験アライアンス 推進室事務局
増子 寿久	大学病院臨床試験アライアンス 推進室事務局

目次	
1. 序文	1
1.1. 背景	1
1.2. 目的と適用	1
2. 用語の定義	2
3. 品質システムの構築	2
3.1. 臨床試験における品質管理・品質保証体制	2
3.1.1. 品質管理・品質保証体制構築の必要性	3
3.1.2. 担当者の役割・責務の明確化と標準業務手順書の重要性	4
3.1.3. データ管理と記録の保存	4
3.1.4. モニタリングと監査の役割	6
3.2. 品質向上のための PDCA Cycle	7
3.2.1. PDCA サイクルとは	7
3.2.2. 早期の問題把握	8
3.2.3. 発見された問題の解決（適切な CAPA の実施）	8
4. Risk Based Approach	9
4.1. 基本的な考え方	9
4.2. リスクの評価方法	10
4.3. リスクの指標	10
5. 臨床研究実施体制の構築における留意点	11
5.1. 臨床試験計画の倫理的、科学的妥当性の確保	11
5.2. 研究機関の長による自己点検	12
5.3. 倫理審査委員会の役割	12
5.4. 教育・訓練の重要性	12
5.5. 人的資源の確保	13
5.6. 研究不正等への対応	13
参考文献	14
添付資料	17

1. 序文

1.1. 背景

臨床試験は人を対象として実施されるため、被験者の人権保護、及び安全と福祉の確保が重要である。また、臨床試験によって得られたデータは、医薬品や医療機器等の新しい医療技術の効果と安全性を評価する際の情報として用いられることから、臨床試験の科学的な質及びデータの信頼性の確保が必要不可欠である。

近年、本邦における臨床試験を取り巻く環境は変化を続けている。国際化と IT 化が推進されてきた一方で、不適切な研究実施や研究費不正使用等の度重なる報道により、臨床試験に対する社会の目は一層厳しくなっている。

臨床研究・治験活性化5か年計画 2012¹⁾には、取り組むべき課題のひとつとして、“臨床研究・治験の実施体制の整備”と“臨床研究等における倫理性及び質の向上”が掲げられている。また、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針²⁾」（以下、倫理指針という）は、臨床研究の品質マネジメントの必要性について明記され、侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行う臨床試験ではモニタリングと（必要に応じて）監査の実施が求められている。

従来、治験においてモニタリングと監査に要する業務量と費用は大きな比重を占めており、業務効率化の必要性が指摘されている。特に医師主導治験や研究者主導臨床試験では人的および経済的資源に限りがあるため、侵襲（軽微な侵襲を除く）・介入を伴う研究者主導臨床試験においてモニタリングと監査を従来の治験と同様の方法で行うのは困難である。したがって、研究者及び試験実施医療機関には、各々の研究組織としての特殊性を考慮したうえで、モニタリングと監査の計画・実施・評価について基本的な考え方を整理し、臨床試験の種類・目的・内容に応じて、自ら具体的な運用方法について検討することが求められている。

このような背景より、平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究」班（研究代表者:渡邊 裕司）及び大学病院臨床試験アライアンスが共同で「モニタリング・監査ガイドライン作成委員会」を設置し、各研究組織におけるモニタリングと監査の体制整備に活用できる資料を提供する目的で、本ガイドラインを作成するに至った。

1.2. 目的と適用

本ガイドラインは、研究組織・医療機関が品質と信頼性の高い医師主導治験及び研究者主導臨床試験を実施するために、モニタリングと監査において留意すべき点を具体的に示す。これにより、研究者及び医療機関が理解を深め、主体的にモニタリングと監査を実施できるようにすることを目的とする。

なお、モニタリングと監査の活動による到達目標は、以下のとおりである。

- 1) 被験者ならびに試験関係者の安全を保持すること

- 2) 試験実施状況及びデータを確認し、信頼性を高めること
- 3) GCP 及び関連法規制、並びに試験実施計画書や手順書等の遵守状況の確認を行うこと
- 4) 研究者及び研究協力者に対する教育の機会を提供すること

本ガイドラインの適用範囲は、医師主導治験を含む研究者主導臨床試験の実施体制、試験の準備と管理、及び実施医療機関における試験の実施に係る業務とする。開発業務受託機関（以下、CRO という）や Academic Research Organization（以下、ARO という）に業務を外部委託する場合は、当該業務についても本ガイドラインの適用範囲に含む。

モニタリングと監査のモデルプランでは、Risk Based Approach の考え方と実施方法を具体的に例示することにより、最低限実施すべき項目を明確にする。

本ガイドラインおよび添付資料は、各研究組織・実施医療機関において臨床試験実施体制を見直す際の参考資料となるように作成したものである。「I. 基礎編」には品質管理と品質保証に関する基本的な概念を説明し、他の2編にはモニタリングと監査の具体的な手順を示している。これらを各機関の責任により自由に引用・改変して、実務に活用していただきたい。

2. 用語の定義

本ガイドラインで用いる用語は、基本的に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」³⁾（平成9年 厚生省令第28号。以下、GCP 省令という）および倫理指針を用いることとした。そのため、本ガイドライン作成時点で公布されている GCP 省令 第2条および倫理指針第1章第2に定義されている用語並びに ICH ガイドライン等において定義され汎用されていると考えられる用語については割愛し、本ガイダンスにおいて使用された重要と思われる用語について定義する。

用語の定義については、基礎編添付資料1を参照のこと。

3. 品質システムの構築

3.1. 臨床試験における品質管理・品質保証体制

臨床試験の品質マネジメントは、目標とする品質を達成するために、関係者の役割と責務を明確にすること、標準業務手順書（Standard Operating Procedures : 以下、SOP という）を定めて遵守すること、各プロセスでの適切な品質管理活動（モニタリング等）を行うこと、更に、それらが確実に行われているかを第三者の立場で評価（監査）して結果を体制の維持・改善等に活かす品質保証活動を系統的に行うことにより実践される。モニ

タリングと監査は品質管理・品質保証活動の重要な部分ではあるが、この二つの活動のみで臨床試験の品質と信頼性を担保することは難しく、適切な体制とプロセスの構築が必要である。

承認申請を目的とした治験は、遵守すべき法規制とその内容が明確に示されていることから、企業主導治験では一定の品質管理・品質保証体制が整備されてきた。

医師主導治験については、自ら治験を実施する者の責務である治験の準備や治験の管理に関する業務を CRO や ARO 等へ外部委託している場合が多いため、各研究組織・実施医療機関は今後更なる品質管理・品質保証体制の整備を必要としている。

一方、治験以外の研究者主導臨床試験は、これまでヘルシンキ宣言⁴⁾等の倫理原則および各種の倫理指針を参照して実施されてきたが、近年、品質や信頼性に関わる問題が発生しており、各研究組織・実施医療機関における研究の実施と支援体制の見直しが急務である。

倫理指針では、信頼性や品質に関して果たされるべき機能として、研究機関の長による自己点検、倫理審査委員会によって必要な場合に行われる調査、モニタリング、監査を挙げている。特に侵襲（軽微な侵襲を除く）・介入を伴う臨床試験に対して、倫理指針第 8 章「研究の信頼性確保」の第 20 項として規定が新設され、2015 年 10 月よりモニタリングや、必要に応じて第三者的な立場の者による監査の実施が求められている。

3.1.1. 品質管理・品質保証体制構築の必要性

本邦における治験の品質基準は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」⁵⁾（以下、薬機法という）、GCP 省令及びその関連通知等⁶⁾の適用される法規制であり、研究者主導臨床試験の場合は倫理原則及び倫理指針となる。

人を対象とした医学研究のための国際的な倫理原則にはヘルシンキ宣言があり、臨床試験の倫理的・科学的な質を確保するための国際基準として ICH-GCP⁷⁾がある。ICH-GCP はガイドラインであるが、日米欧等の各地域・各国の状況に応じた形で法規制に取り込まれており、承認申請を目的とした臨床試験を主な対象としているが、それ以外の臨床研究にも適用できる。

ICH-GCP の各条項には臨床試験の国際的な品質基準が記載されている。特に「2. THE PRINCIPLES OF ICH GCP」に記載されている 13 項目からなる ICH-GCP の基本原則は国際的に受け入れられる品質基準を示す重要な事項である。

ICH-GCP の基本原則の 2.13 項では、臨床試験の各局面において品質を確保するための手順・システムを導入することが求められている。「5.1 Quality Assurance and Quality

Control (QA/QC)」では、プロトコル、GCP、適用される法規制を遵守して臨床試験の実施・データ作成・記録・報告が行われることを確保するために、文書化された SOP を作成し、QA/QC システムを導入・維持することは「スポンサー」の責務であることが明記されている。すなわち、ICH-GCP が示す品質管理・品質保証体制や品質システムを導入していない臨床試験では、その試験結果について国際水準の信頼性を保証することは困難となる。

3.1.2. 担当者の役割・責務の明確化と標準業務手順書の重要性

1) 研究責任医師等の責務

研究者主導臨床試験では、倫理指針において最終的な責任は研究機関の長にあると規定されている。必要な体制と規定の整備の責任は研究機関の長にあるが、試験・研究の計画及び適切な実施のための関係者の指導・管理の責任は研究責任医師にあるのはいかなる臨床研究においても同様である。

なお、医師主導治験では、自ら治験を実施する者は、治験責任医師として「治験の実施」に係る責務だけではなく、企業治験であれば企業の責務にあたる「治験の準備」と「治験の管理」に係る責務も負う。

2) 役割・責務の割り当てと標準業務手順書

臨床研究は様々な職種が患者をとりまく環境で実施される。研究準備の段階から関係者の役割と責務 (Role & Responsibility) を明確化し、適切な者に業務を割り当て、策定した標準業務手順を遵守し、プロセスを管理する体制の整備が重要である。

品質管理・品質保証体制の構築には、各種の標準業務手順書を作成しなければならない。CRO・ARO 等にこれらの作成業務支援を依頼してもよいが、医師主導治験の場合は自ら治験を実施する者に、それ以外の研究者主導臨床試験の品質管理・品質保証体制の整備、SOP 作成の責務は研究機関の長にある。

3.1.3. データ管理と記録の保存

1) 原データ・原資料の原則、ALCOA (ALCOACCEA)

臨床試験では、正しく適切に保管されたデータ・記録等により、行われた試験の再構築を可能とすることが求められる。

データ・記録の基本原則として「ALCOA」は世界的標準となっている。この ALCOA を臨床試験関係者全員が十分理解し、実践することが重要である。

ALCOA の考え方が文書化されたものが、FDA の Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations (2007)⁸⁾ である。原資料 (紙、電子等、媒体に係わらず) に求める 5 つの基本要素が ALCOA として示されており、欧米

では ALCOA の原則が広く理解されている。WHO の GCP Handbook (2005) ⁹⁾ においても ALCOA 原則に言及している。

日本においても、日本診療情報管理学会 診療録記載指針、診療情報の提供等に関する指針等 ^{10)・12)} に「診療記録の訂正は、訂正した者、内容、日時等がわかるように行わなければならない」という ALCOA と同様の原則が明記されている。これは臨床研究に限定されるものではなく、医療において重要なデータ・記録の基本原則と理解すべきである。

また、「治験等の効率化に関する報告書について」 ¹³⁾ においても、提言として「実施医療機関は、データの発生源である自らが正確かつ完全なデータを収集し、データの品質を管理する体制を整備する。その方策のひとつとして、『ALCOA』に基づいたデータ収集手順（以下、略）」と記載されている。

なお、EMA では更に 4 つの要素を追加して、「ALCOACCEA」原則としている ¹⁴⁾。

Attributable (帰属／責任の所在が明瞭である)

Legible (判読／理解できる)

Contemporaneous (同時性があること)

Original (原本である)

Accurate (正確である)

Complete (完結している)

Consistent (矛盾がない)

Enduring (永続的である)

Available when needed (必要時に取り出せる)

ALCOA 原則を踏まえた具体的な対応や解説については割愛するが、原則を理解する一助として、欧米の教育研修で頻繁に用いられる説明を示す。

'Sign and Date'

- (記録する者がその場で)、日付と共に署名を残すこと。
- 尚、検査・観察・評価を行った者自身が「記録する者」である。

'No record, No action'

- 記録されていないことは、行っていないものと第三者 (FDA 査察官や監査担当者) はみなす。
- 口頭説明だけでは、実施したことの証明にはならない。

2) データ管理、電子データ処理システム

原データの発生から、最終的に集計解析が行われるまでの間には多くのプロセスがあり、試験の信頼性を確保するためには、適切な品質管理、データ管理が必要である。試験開始

前に品質管理上の重要事項は手順書、計画書、マニュアル等に文書化し、必要な教育・訓練と経験のある者によって、文書化された手順書類に従ってデータ管理を行うことが必要である。

(例：症例報告書 (CRF) 作成、EDC 等システムのアクセス管理、症例登録、適格性確認、逸脱症例取扱、データベース設計・構築、コーディング、データ入力、データチェック (ロジカル、マニュアル等)、プログラムバリデーション、データクエリー、データクリーニング、データ固定・解除・再固定、開鍵、データバックアップ、作業記録・データ保管等)。

品質管理・信頼性の観点からみると、多施設共同治験の場合は紙 CRF よりも EDC 利用の方が望ましい点も多い (例：自動的に監査証跡が残る点等)。ただし、電子データ処理システムを利用する場合は、そのシステムのバリデーションがなされたものでなければならない。特に医師主導治験の場合は、使用する電子データ処理システムは、GCP や ER/ES 指針^{15)・16)}等の適用される法規制に適合していなければならない。

データは、意図しないエラーや変更、アクシデントによる消失、故意による改ざんが生じないように、確実に保管されなければならない。保管されたデータ・記録によって、その試験のデータ管理プロセスの適切性と信頼性が確認できることが必要である。

3) 情報、記録等の保管

医師主導治験では GCP 等の法規制に従い、記録等の保管の手順書を定め、適切な方法で必要な期間の保管が求められる。(GCP 第 15 条の 2、第 26 条の 12 等)

倫理指針では、研究機関の長は手順書を定め、適切な保管の監督が求められている。なお、保管期間は可能な限り長期間とされているが、特に侵襲 (軽微な侵襲を除く)・介入試験については、より確実な保管のために、研究終了から 5 年、又は結果最終公表報告から 3 年のいずれか遅い日までと期間が規定されていることに留意する。(倫理指針第 19 (5))

3.1.4. モニタリングと監査の役割

品質管理では、モニタリング担当者だけが品質管理活動を行うのではなく、各プロセスで業務を担う者がそのプロセスの品質責任者であるという認識で業務に当たることが重要である。特に重要な業務やエラーが起きやすい業務には、チェックリストを用いて確認する、相互確認する (Peer Review)、或いは、品質を点検する専門担当者を置く等の体系的な方法を活用する。品質保証としての監査は、第三者として、適用される法規制や手順等の遵守、モニタリングを含む全ての品質管理活動の適切性、遵守性について体系的な評価を行い、臨床試験の責任者に報告・提言する役割を担う。

GCP や倫理指針で求められているモニタリングとは、品質管理活動の一つである。予め規定された要件 (教育・訓練、スキル、経験、資格等) を満たす者が指名され、モニタリング手順書やモニタリング計画書に従ってモニタリングを行い、問題事項を認めるときは、

その業務の実施者に指摘し、改善を求め、その内容を報告書に記録し、臨床試験の責任者に提出する。

一方、監査は、品質保証活動のひとつであり、臨床試験の実施者及びモニタリング担当者から独立した立場で、計画書や適用される手順書類及び法規制等への遵守性に関して、体系的に評価する立場である。モニタリングと同様に、予め文書で規定された要件を満たす者が監査担当者として指名される。監査報告書は自ら治験を実施する者・研究責任者および研究機関の長に対して提出される。必要に応じて改善措置を提案する。

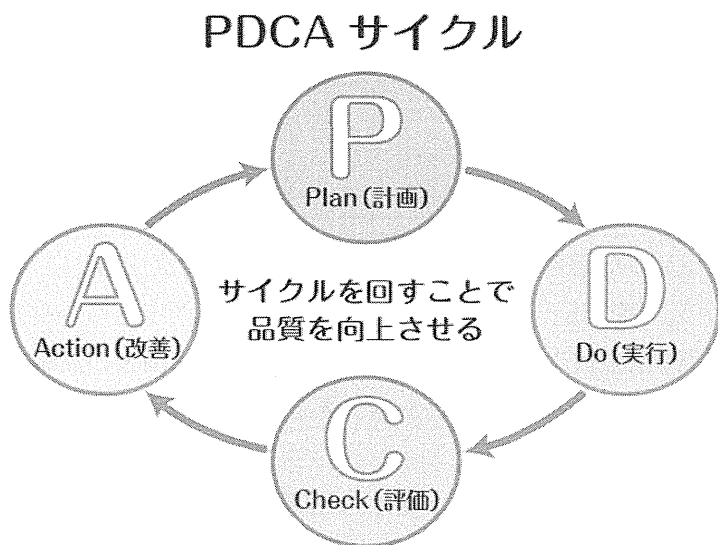
なお、医師主導治験の場合は、モニタリング手順書、監査手順書及び監査計画書、モニタリング報告書及び監査報告書は医療機関の長から治験審査委員会に提出され審議されなければならない。治験審査委員会はその内容を確認し、治験が適切に実施されていることを審査し、文書で医療機関の長に通知する。これにより、モニタリング、監査、治験審査委員会が相互にその治験が適切に実施されているかを点検する形となっている。

3.2. 品質向上のための PDCA Cycle

3.2.1. PDCA サイクルとは

品質システムのマネジメントでは PDCA サイクル (Plan- Do- Check- Action) の概念が基本となる。このサイクルを回すことで品質を向上できると考える。この手法は工業製品の製造の生産管理や品質管理等で広く用いられてきた手法であり、海外でも「KAIZEN」活動として実施されている。

リスクベースの品質管理は、以下のように PDCA サイクルを回す。試験実施中に問題が見つかった際には、その問題点の評価に基づき、方法を変更する等を繰り返し、このサイクルを動かしていく。



(1) Plan (計画)

- リスク評価に基づき品質目標を設定し、具体的な行動計画を立案する。

(2) Do (実行)

- 計画に則り、業務を実行する。

(3) Check (評価)

- 計画に従い、業務が行われていることを確認する。
- 収集した情報を評価・分析し、見つかった問題に関して分析し、原因を探る。

(4) Action (改善)

- 分析結果から、解決策を立て、実行する。
- 解決策には、是正措置及び予防措置を含む。計画の見直しを行う。

PDCA サイクルを回した結果は、次の計画に反映され、継続的に PDCA サイクルが回ることにより、品質の改善が行われる。

臨床試験におけるモニタリングや監査においても上記のサイクルの概念を取り入れて計画を立案し、業務を実施し、問題に関して評価・改善を行っていくことが重要である。特に、モニタリングや監査で見つかった事項が、単に是正措置のみでよいかを評価し、試験全体に及ぶような問題については、是正措置に加え、予防的な措置の必要性を考察することが重要である。

3.2.2. 早期の問題把握

試験が終了してからモニタリングや監査を実施し、例えばデータの科学的な信頼に影響する試験実施計画書からの重大な逸脱等、後に修正不能な問題点が見つかった場合には、本来の目的とするデータが得られない可能性がある。そのため、試験の難しさや研究者の経験や実施体制を考慮し、タイムリーにモニタリングや監査を行い、問題点を把握していくことは大変重要である。また長期にわたる試験では、後述するリスク評価に基づくモニタリングや監査を計画・実施することにより、重要なデータやプロセスの実施状況を定期的に確認し、その後の解決策を講じることは信頼性のあるデータを得るために重要な手段となる。

3.2.3. 発見された問題の解決 (適切な CAPA の実施)

モニタリングや監査で問題が見つかった場合には、以下のような手順で解決する。

- 発生した問題の原因分析を行う。例えば、実施医療機関のモニタリングで見つかった問題の場合には、問題が当該医療機関だけの問題か、または試験実施計画書の記載が不十分であった等、全医療機関で発生する可能性のある、あるいは影響を及ぼす問題かを特定する。
- 分析した原因をもとに、問題の解決策を検討する。発生した問題自体の是正措置及び必要に応じて予防措置 (トレーニングの提供、プロセスの改善など) の必要性について

でも検討し計画する。

是正措置・予防措置は、一般的に CAPA (Corrective and Preventive Action) と呼ばれる。

- ・ 検討した是正措置及び予防措置を実施し、記録する。

なお、解決策を検討する際は、問題の重大性と作業量を考慮した上で、最初に定めたモニタリング計画書の変更についても考慮する必要がある。場合によっては、人的資源の投入など大規模な改変が必要になることもある。

CAPA の対応については、基礎編添付資料 2 を参照のこと。

4. Risk Based Approach

FDA は 2013 年 8 月に「Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring」¹⁷⁾を、EMA は 2013 年 11 月に「Reflection paper on risk based quality management in clinical trials」¹⁸⁾を公表した。両方に共通しているのは「Quality Risk Management」という考え方である。日本においても 2013 年 7 月に「リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方」の事務連絡¹⁹⁾が発出されている。

このなかで、Quality は「fitness for purpose」すなわち「目的への適合」と定義されている。臨床試験を行う目的は、通常、新医薬品の承認を目的としたデータの取得や、社会的・学術的に意義のあるエビデンスの創出であることから、この目的を果たすには、科学的な質及び試験結果の信頼性が求められる。これは GCP の目的である「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」に直結している。Risk Based Approach では、必要で十分な quality をいかに担保するかが課題となる。

現在の本邦におけるモニタリングや監査活動では、問題が発生した後の是正措置が中心となっており、モニタリング担当者が頻回に実施医療機関を訪問して 100%SDV を行うことも多い。しかし、このようなモニタリングは品質上の問題解決の最善策とは言い難い。また限られたコストと人的な資源の有効利用の観点からみると、使用した資源に対して得られる成果が小さいことも問題となる。「Quality Risk Management」を各規制当局が提言したのは、このような背景を鑑みたものである。なお、2015 年 1 月現在、ICH においても 1996 年に Step4 となった“E6 Good Clinical Practice”の改訂作業が行われており、Quality Risk Management に関する記載が追加される予定である。

4.1. 基本的な考え方

一定の資源（費用、人員等）で効率的な品質管理・品質保証を行うには、リスクベースの考え方が必要となる。特に経済的・人的資源が少ない研究者主導の臨床試験では、すべ

てを詳細に確認することは不可能であるため、開始前に当該試験のリスクを評価し、リスクに基づくモニタリングや監査方法を決定することが重要である。

臨床試験の内容は多岐にわたるため、試験のリスク評価を個別に行い、モニタリングと監査の方法を決定する必要がある。したがって、各研究機関では、臨床試験の基本的なリスク分類・評価方法について、あらかじめ基本的な考え方を定めておくことが望ましい。その際は、Quality Risk を低く、問題が発生しにくい品質管理・品質保証の体制の構築を行う。

Risk Based Approach は、問題が発生した後の是正措置中心の「出口管理」から「プロセス管理」による品質管理への変換となる。このようなアプローチを導入する場合には、プロセスをあらかじめ明確に定義・構築していかななくてはならない。

4.2. リスクの評価方法

リスクの評価方法は、ICH Q9 ガイドライン「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」²⁰⁾の 4.3 「リスクアセスメント」に記載されている手法が参考となる。リスクとは、「危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ (ISO/IEC Guide51)²¹⁾」である。つまり、発生する頻度が少ない問題であっても、データに重大な影響を与える可能性がある場合には、リスクが高いと評価される。したがって、リスク評価ではリスクの優先度を考察し、リスクを総合的に評価することが重要となる。リスクの評価は、以下の 3つのステップで行う。

- (1) リスクの特定（うまくいかない可能性があるものは何か）
- (2) リスクの分析（うまくいかない可能性（確率）はどれくらいか）
- (3) リスクの評価（うまくいかなかった場合、どんな結果（重大性）となるのか）

リスクは臨床試験の開始前に調査し、特定し、リスクの回避や軽減の方策を図ることが重要である。例えば、研究者主導臨床試験を ARO 等のアカデミアが支援する研究体制では、限られた資源がリスク因子となり、On-site モニタリングの頻度は少なくなることが想定される。特にこのような臨床研究では、リスクを正しく評価し、効率的な品質マネジメントを行うことが重要である。

4.3. リスクの指標

リスクの指標は、当該実施医療機関や各診療グループの品質システムや手順に依存する。また、臨床試験の侵襲性の大きさや試験デザインの複雑性といった試験毎に考慮すべき事項及び研究責任者・実施医療機関の責任医師の臨床試験の経験や試験実施体制（スタッフの経験、能力及び支援体制を含む）によりリスクが異なってくる。リスクになり得る因子としては、一般的に以下の項目が挙げられる。

- 試験の目的

- 対象となる治療法の安全性、治療法・検査の侵襲性
- 試験デザインの複雑さ
- 評価項目の種類、特殊性（評価者の技量に左右されるような評価、通常診療と異なる手順による評価、等）
- 対象集団の臨床的な複雑さ
- 試験医薬品／医療機器／技法の特殊性
- 医療機関／担当医師の臨床試験の経験、医療機関の実施体制（CRC の配置の有無、等）
- 業務委託先の CRO・ARO 等の臨床試験の経験
- 紙 CRF／eCRF（EDC 利用）によるデータの収集
- 収集するデータの量

なお、どのような臨床試験であっても、「被験者保護（人権、安全性、等）に悪影響を及ぼす」または「試験の信頼性に悪影響を及ぼす」因子があるか否かを、注意深く検討する必要がある。リスクの評価方法については標準化し、手順を定めておくことが望ましい。リスク評価の具体的な方法については、モニタリングと監査の各編に示す。

5. 臨床研究実施体制の構築における留意点

モニタリングと監査の実施のみでは、臨床研究のクオリティマネジメントは十分でない。その他に留意すべき事項について、臨床研究の実施体制整備に関連するものを列記する。

5.1. 臨床試験計画の倫理的、科学的妥当性の確保

臨床試験の計画は、自ら治験を実施する者または研究責任者の責務である。臨床試験の計画書は倫理的、科学的に妥当な内容となるよう、生物統計家等の専門家を活用して、十分検討されなければならない。科学的に妥当でない臨床試験を人を対象として実施することは、倫理的に許容されない。

例えば、臨床試験計画に係る以下の項目について事前に確認することにより、臨床試験の品質と信頼性の確保の一助となる。

- 生物統計家等の専門家が検討に加わり、解析計画（症例数設計、解析手法等）の妥当性を十分に検討したか。
- 適切な解析方法か。バイアスや偏りが生じ、試験結果の信頼性を失う恐れはないか。
- データが収集されてから解析計画やデータ取扱いを変更していないか。あらかじめデータマネジメント及び統計解析の計画書に規定しているか。
- 特殊な評価指標を用いる場合、その指標の信頼性、妥当性を確認しているか。
- 必須と考えられる検査・評価以外に、不必要なデータを収集していないか。被験者への不要な侵襲を増やしていないか。欠測データの発生や、データ収集時のエラーが発生する恐れはないか。

- 計画書の記載は明瞭簡潔か。分担医師、CRC 等の関係者が理解しやすい記載か、誤った解釈が生じる恐れはないか。
- 利益相反に関する問題はないか。

5.2. 研究機関の長による自己点検

研究機関の長は、その研究組織の体制を構築し、必要な規定を定め、実施する臨床試験の統括責任を負う。研究機関の長は、適用される GCP 等の関連法規や倫理指針に従って臨床試験が適切に実施されているかを確認する目的で、「自己点検」を行うことが重要である。これを確実に実施することにより、品質・信頼性を確保した試験の基盤となる、研究機関としての自覚と教育の機会提供に繋がる。

自己点検の内容、点検を行う者・組織、頻度等については、組織機能の継続的監視機能として自己点検の具体的な方法と手順を検討し、文書化し、適切に実施することが望まれる。

5.3. 倫理審査委員会の役割

倫理審査委員会は、臨床研究の品質管理・品質保証において 2 つの重要な機能を有する。倫理審査委員会は、臨床試験の倫理的科学的妥当性、及び研究者等の利益相反等について、中立かつ公正な立場で審議する重要な機能を有する。臨床試験の実施前、計画変更、信頼性に疑義を生じた事案の報告、年次報告及び終了報告等を確実に審議するためには、今後、更なる機能強化が求められる。

倫理審査委員会のもう一つの重要な機能は、侵襲・介入試験に関する必要な「調査」を行うことができる点にある。さらに、倫理審査委員会は試験実施の適切性及び試験結果の信頼性を確保することを目的に、臨床試験計画書の変更や研究中止等の必要な意見を研究機関の長に対して述べることができる。

この中立的・公正な委員会による「調査」については、倫理指針にも ICH-GCP にも詳細は記載されていない。海外の実態としては、実地調査ではなく、必要な場合に追加文書を要求する書面調査が多い。

倫理委員会による「調査」は、今後、具体的な内容・方法が検討され、適格な人材の確保が行われ、適切に実施されるならば、臨床試験の品質・信頼性の確保に大きく寄与することが期待される。倫理指針では、侵襲・介入試験に対して監査は必須ではなく「必要に応じて」行うこととされており、試験実施側から中立・公正な立場である倫理委員会の調査機能は重要性が増すと考えられる。

5.4. 教育・訓練の重要性

ICH-GCP の基本原則 2.8 項、GCP 省令、及び倫理指針において、試験に関与する者は必要な教育・訓練を受けなければならないことが明記されている。

臨床試験業務に携わる前に必要なスキル・能力を獲得していること、試験実施中を通じて維持していることが必要であり、継続的な教育・訓練の実施が求められる。

特に重要な責務を持つ者は、予め手順書に任命要件を明記し、それを満たす教育・訓練を行う必要がある。特に国際共同試験では、その重要性がより強く認識されている。欧米の規制当局による **Inspection** やグローバル試験の監査では適格な者が業務を行っていることの確認として、履歴・経歴書と共に、当該試験の役割が担える教育が行われていることを示す記録の確認が行われる。

臨床試験に係る者は **GCP** 教育等の受講記録は必須であり、適切な教育を受けていることが証明できるような記録の作成と保存が必要となる。

倫理指針には、関係者の教育に係る要件として以下の記載がある。

- ・ 研究者等：倫理並びに必要な知識及び技術の教育・研修を研究の実施に先立ち受けなければならない、更に、研究期間中も適宜継続して受けなければならない
- ・ 研究機関の長：研究の体制整備のひとつとして、当該研究機関の研究者等の教育・訓練の確保の措置を講じるだけでなく、自らも受ける
- ・ 倫理委員会：倫理委員会の設置者は、倫理委員会の委員だけでなく、事務に従事する者も含めて、審査及び関連業務に関する教育・研修確保のための措置を講じる
- ・ 倫理委員会委員及び事務に従事する者：審査、業務に先立ち、倫理的観点及び科学的観点からの審査等に必要な知識習得のための教育研修を受け、その後も適宜継続した教育・研修を受ける

5.5. 人的資源の確保

品質管理の基準である **ISO-9000** では、人的資源の確保は要求事項のひとつである。臨床研究においても、適格な者、適切な人数の確保なしには、一定の品質、信頼性を確保することは難しい。**SOP** を整備した場合でも、効率的なプロセスを規定した場合であっても、必要十分な人員数の確保と維持は重要事項である。

現状のアカデミア・医療機関においては、長期間の継続的雇用や、長期的な人材の育成が難しい現状がある。教育研修の体制を整備する際は、経験とスキルの維持、蓄積、共有、継承が可能な体制を構築することが重要である。人的資源の確保が適切に行えるよう研究機関としてのガバナンス強化が望まれる。

5.6. 研究不正等への対応

倫理指針では、研究の実施の適切性や結果の信頼性が損なわれるような事実や情報が認められた場合、研究責任者及び研究者等による速やかな報告、研究機関の長による必要な措置等に関する規定がある。倫理指針への不適合 (**Non-compliance**) の程度が重大な場合は、倫理審査委員会の審議結果を厚生労働大臣等へ報告し、公表しなければならない。

多くのグローバル製薬企業等では、疑義が生じた場合に、当事者以外の適切なものによる迅速な調査・評価を行えるように「Scientific Misconduct」の SOP が規定されている。研究機関においても、研究不正等の信頼性に関わる疑義が生じた場合に、速やかな報告・調査・措置が取られるよう、あらかじめ手順を規定するとともに、研究関係者への周知が必要である。

文部科学省は従来のガイドラインを見直し、2014年8月(2015年4月運用開始)に「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」²²⁾を発行、厚生労働省も同様のガイドライン²³⁾を2015年1月に新たに公表した。両ガイドラインともに、研究機関等において、研究者の行動規範や、不正行為の疑惑が指摘されたときの調査手続や方法などに関する規程、体制等を適切に整備する旨が記載されている。

倫理指針では、研究不正等への対応について以下のとおり規定されている。

- ・ 研究者等：速やかに研究責任者または研究機関の長に報告
- ・ 研究責任者：速やかに研究機関の長に報告、必要に応じて研究停止か中止、又は計画書変更
- ・ 研究機関の長：
 - 報告を受けた場合は、速やかに必要な措置を講じる
 - 指針に適合していないことを知った場合は、速やかに倫理委員会の意見を聞き、必要な対応を行うとともに、不適合の程度が重大であるときは、その対応の状況・結果を厚生労働大臣（及び文部科学大臣）に報告、公表しなければならない

参考文献

- 1) 文部科学省・厚生労働省. 臨床研究・治験活性化5か年計画2012.
http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120403_3.pdf (accessed 2015-3-23)
- 2) 文部科学省・厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号). 2014.
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000069410.pdf> (accessed 2015-3-23)
- 3) 厚生省. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成九年三月二十七日厚生省令第二十八号、最終改正平成二六年七月三〇日厚生労働省令第八七号). 1997.
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000028.html> (accessed 2015-3-23)
- 4) World Medical Association, 日本医師会訳. ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的原則. 2013.