

- <http://www.med.or.jp/wma/helsinki.html#ja> (accessed 2015-3-23)
- 5) 厚生労働省. 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（昭和三十五年八月十日法律百四十五号、最終改正平成二六年十一月二七日厚生労働省令第一二三号）. 2013.  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000045726.html> (accessed 2015-3-23)
  - 6) 厚生労働省. GCP・その他関連通知. 日本医師会治験促進センター.  
<http://www.jmacct.med.or.jp/plan/gcp.html> (accessed 2015-3-23)
  - 7) International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice. E6(R1). 1996.  
<http://www.pmda.go.jp/files/000156725.pdf> (accessed 2015-3-23)
  - 8) Food and Drug Administration. Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations .2007.  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070266.pdf> (accessed 2015-3-23)
  - 9) World Health Organization. Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP): Guidance for implementation. 2005.  
<http://apps.who.int/medicinedocs/index/assoc/s14084e/s14084e.pdf> (accessed 2015-3-23)
  - 10) 日本診療情報管理学会. 診療録記載指針. 2007.  
[http://www.jhim.jp/rinri/index\\_sisin.html](http://www.jhim.jp/rinri/index_sisin.html) (accessed 2015-3-23)
  - 11) 都立病院診療録等記載検討委員会編. 都立病院における診療録等記載マニュアル. 2000.  
<http://www.byouin.metro.tokyo.jp/hokoku/guideline/documents/sinryoroku.pdf>  
(accessed 2015-3-23)
  - 12) 厚生労働省. 診療情報の提供等に関する指針（平成 15 年 9 月 12 日医政発第 0912001, 一部改正 平成 22 年 9 月 17 日医政発 0917 第 15 号）. 2009.  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/06/s0623-15m.html> (accessed 2015-3-23)
  - 13) 厚生労働省. 治験等の効率化に関する報告書について（平成 23 年 6 月 30 日医政研発 0630 第 1 号）. 2011.  
[https://www.jmacct.med.or.jp/member/chiken5\\_20110630.pdf#search='治験等の効率化に関する報告書について（平成 23 年 6 月 30 日医政研発 0630 第 1 号）'](https://www.jmacct.med.or.jp/member/chiken5_20110630.pdf#search='治験等の効率化に関する報告書について（平成 23 年 6 月 30 日医政研発 0630 第 1 号）')  
(accessed 2015-3-23)
  - 14) European Medicines Agency. Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials

- (EMA/INS/GCP/454280/2010). 2010.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2010/08/WC500095754.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/08/WC500095754.pdf) (accessed 2015-3-23)
- 15) 厚生労働省. 治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方の一部改正について. (平成 26 年 7 月 1 日事務連絡). 2014.  
[http://www.jmacct.med.or.jp/plan/files/gcp140701\\_1.pdf](http://www.jmacct.med.or.jp/plan/files/gcp140701_1.pdf) (accessed 2015-3-23)
- 16) 厚生労働省医薬食品局長. 医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について. (ER/ES 指針). (平成 17 年 4 月 1 日薬食発 0401022 号). 2005. <http://www.pmda.go.jp/files/000158308.pdf> (accessed 2015-3-23)
- 17) Food and Drug Administration. Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring 2013.  
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm269919.pdf> (accessed 2015-3-23)
- 18) European Medicines Agency. Reflection paper on risk based quality management in clinical trial. 2013.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500155491.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf) (accessed 2015-3-23)
- 19) 厚生労働省. リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について (平成 25 年 7 月 1 日事務連絡). 2013.  
<http://www.pmda.go.jp/files/000161664.pdf> (accessed 2015-3-23)
- 20) International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH-Q9. 品質リスクマネジメントに関するガイドライン(平成 18 年 9 月 1 日薬食審査発第 0901004 号). 2006.  
<http://www.pmda.go.jp/files/000155974.pdf> (accessed 2015-3-23)
- 21) International Organization for Standardization and International Electrotechnical Commission. Safety aspects - Guidelines for their inclusion in standards. ISO/IEC Guide 51:2014.
- 22) 文部科学省. 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. 2014.  
[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/houdou/26/08/1351568.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/26/08/1351568.htm) (accessed 2015-3-23)
- 23) 厚生労働省. 厚生労働分野の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. 2015.  
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagaku/husei2.pdf> (accessed 2015-3-23)

## 添付資料

基礎編添付資料 1：用語の定義

基礎編添付資料 2：CAPA（Corrective Action & Preventive Action  
是正措置・予防措置）の対応について

## 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」（平成 9 年厚生省令第 28 号。以下「GCP 省令」）および「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。以下「倫理指針」）を用いることとした。そのため、GCP 省令第 2 条および倫理指針第 1 章第 2 にて定義されている用語ならびに 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本資料で定義することを割愛し、これらの用語以外で、本ガイドラインにおいて使用した重要と思われる用語について、本資料で定義する。

- **Academic Research Organization (ARO)**

「アカデミック臨床研究機関」のこと。大学等の研究機関において、臨床研究の実施を支援する機関。

- **EDC (Electronic Data Capturing)**

臨床試験において、データを紙媒体を経由せず、電子データの形式で直接収集すること又は収集する方法のこと。

- **Interactive Voice Response System (IVRS) / Interactive Web Response System (IWRS)**

音声自動応答/web により症例登録、試験薬の管理等を行うシステム。本システムを用いることにより、症例登録の進捗、被験者への試験薬の割付、医療機関における試験薬の在庫等の状況をリアルタイムに一元的に確認、管理ができる。

- **Remote モニタリング**

実施医療機関を訪問せずに遠隔地より実施するモニタリング。インターネット等を利用して、原資料を直接的に閲覧する Remote SDV も含まれる。

- **Scientific Misconduct**

「科学における不正行為」のこと。科学の学問としての規範や研究を行う際に遵守すべき研究倫理基準に違反する行為。

- **エンドポイント**

臨床試験において、治療行為の意義を評価するために、試験実施計画書に設定される評価項目。

- **サンプリングモニタリング**  
臨床試験に組み入れられた全症例の全データをモニタリングで確認するのではなく、予め定められた方法に従って抽出（サンプリング）された症例あるいはデータをモニタリングの対象とする手法。
- **第一症例**  
臨床試験において、当該試験に最初に組み入れられた症例。または、多施設共同試験においては、医療機関毎に最初に試験に組み入れられた症例を意味することもある。
- **データクエリー**  
臨床試験において、症例報告書や EDC 等を介して収集されたデータに対して、疑問点を解消するために実施される要求事項。
- **データマネジャー**  
「治験・臨床研究におけるデータマネジメント業務に携わる者」をいう。データ管理センター等で業務に携わるセントラルデータマネジャーと治験・臨床研究実施施設で業務に携わるローカルデータマネジャーに大別される。セントラルデータマネジャーは、試験実施計画書の作成支援、症例報告書設計、データベース構築・管理、適切な患者データの登録、データ入力・処理、バリデーション、解析結果及び報告書のレビュー等多施設共同試験等において、中央でのデータの品質管理を行う。ローカルデータマネジャーは、試験計画書管理、患者のデータの適格性の確認、症例報告書作成支援、モニタリング・監査への対応等、医療機関でのデータの品質管理を行う。
- **トランスレーショナルリサーチ (TR)**  
「橋渡し研究」のこと。アカデミアでの基礎研究成果（シーズ）を臨床応用し、医療として患者に還元するための研究。
- **利益相反**  
外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態をいう。  
公正かつ適正な判断が妨げられた状態としては、データの改ざん、特定企業の優遇、研究を中止すべきであるのに継続する等の状態が考えられる。

## CAPA (Corrective Action & Preventive Action 是正措置・予防措置) の 対応について

監査における指摘事項や、モニタリングにおいて発見された試験実施計画書からの逸脱等、臨床試験の品質に影響があると判断された事象が確認された場合には、当該事例の発生経緯のみならず、速やかで具体的な解決および再発防止策の策定など、将来に向けての対応が重要視されている。そこで、ガイドライン本文とは分けて、CAPA (Corrective Action & Preventive Action: CAPA) の基本的なアプローチ方法を紹介する。

### ・ CAPA の基本的な考え方

CAPAとは、“Corrective Action” (以下、CA) すなわち是正措置、および“Preventive Action” (以下、PA) 、すなわち予防措置を示している。これは、品質管理においては特に新しい概念ではない。すでにISOやFDAにおいては品質改善活動の標準的なアプローチとして取り入れられており、FDAのWebではCorrective and Preventive Action (CAPA) 概念の紹介<sup>1)</sup>と共に、FDAのInspection結果<sup>2)</sup>としてCAPAに関する指摘が散見されている。モニタリング活動および監査活動においては、例えば試験実施計画書からの逸脱や、遵守すべき手順書や法令等からの逸脱が確認された場合を想定し、それらを「Non-compliance 事例」と定義してアプローチする手法である。

### ・ Non-compliance 事例の記録と評価

Non-compliance 事例 (以下、NC 事例) が確認された場合、担当者はその内容を確認し、記録する。特別な様式を利用する必要は無いが、モニタリングであればモニタリング報告書に、監査であれば監査報告書に、その内容と経緯を記録する。

当該事例の評価に際しては、担当者のみではなく、当該業務を管理する責任者等と協議することが重要である。ここで、当該事例をどのように評価して区別 (グレード分け) するかは、あらかじめ定めておく必要がある。区別に応じて CAPA の作成および追跡調査の方法を変更しても構わない。例えば、Minor な事例と区別される場合には、CA のみを作成してもよい。

NC 事例の評価は、“重大”と“非重大”に大別される。分類の際には、試験結果及びデータの信頼性、試験を実施する上で被験者への倫理性及び安全性への影響の有無がポイントとなる。軽微な逸脱であっても繰り返し発生しているのであれば“重大”と捉える必要がある場合がある。そのため、評価に際しては一定の臨床試験の経験を有し、改善活動の要否ならびに部門横断的な体制改善などを適切に判断できる者と協議して、その対応手順を事前に定めておくことが必要である。実際に個別の事例の評価を行う際にも、適切に判断できる者が協議に参加することが重要である。

#### ▪ CAPA の作成

CAPA 作成の重要なポイントは、“試験自体の信頼性”、“データの信頼性”について第三者的な視点をもって当該事例を判断し、当該臨床試験に対する対応方針を適切に速やかに決定し、記録することである。状況により「当該データの削除」、「当該試験の新規被験者登録の中断」、「当該試験の中止」及び「当該医療機関における全ての試験の中断」等の対応を行うことが想定されるため、速やかな決定/判断が求められる。そのため、CAPA を誰が起案し、どの様なプロセスで決定/最終化するかを事前に決定しておく必要がある。

##### ➤ Root Cause Analysis (RCA) の実施

CAPA の作成プロセスは、NC 事例が発生した根本的な原因追究から始める。エラーを看過してしまう、あるいはエラーを想定していない体制やプロセスはないか、それが原因となり NC 事例が誘発されたのではないかとこの視点から検証を開始する。解決策・改善策を検討するうえで原因追及は不可避であり、この作業を怠ると誤った解決策を導き、再発防止に効力を発揮しない場当たりの対応となる可能性がある。

RCA では、エラーの発生率をいかに下げるか、エラーを見逃す体制に対する改善策をいかに明確に示すかが重要である。エラーや逸脱の原因を「ヒューマンエラー」で一括りにして済ませて原因追及を止めてしまうと、その時点で根本的な解決策が立案できなくなる。

具体的な方法論については多くのガイダンス等が公表されているので参照されたい。

##### ➤ CA の作成

RCA により明らかにされた発生原因毎に、「現状に対する改善策」を作成する。「なぜこのエラーや逸脱は発生してしまったのか」を即時的に解決する手段が「現状に対する改善策」に繋がる。

適切な分析に基づき発生原因を解消する手段を明確にする。さらに、具体的な改善の方法を明記（例：手順書の改訂、新たな確認手順の追加、確認頻度の改訂）し、いつまでに誰が責任をもって取り組むかを明確に記録する。

場合によっては、発生したエラーは複数の要因により引き起こされることもあり、CAPA は複数の部門で並行して発生原因に応じた対応策が実施される可能性もある。

##### ➤ PA の作成

再発防止のためには、組織や体制の整備を含め、再発防止に効果があると考えられる手段を分析し、いつまでに誰が何に取り組むかを明確に記載する。即時的な対応ではなく、同様のケースを生じさせないための“プロセスの追加”、“プロセスの変更”、“リソースの投入”等が鍵となるため、標準業務手順書等の大幅な改訂や組織改編等も考慮しなけれ

ばならない。特に、リソースの投入や抜本的な改革を行う場合には、具体的な Action の実施時期を考慮した対応策が求められる。

関係者の認識不足やスキル不足が認められた場合は、再トレーニングおよび定期的なトレーニングの実施は不可避であり、教育カリキュラム自体の見直しも必要となることもある。関係者間で具体的なトレーニング計画を立案し、教育体制を再構築することが求められる。また、インシデントやエラーの情報は「Lessons Learned」として適切に共有され、体験型ワークショップ等での定期的な学習により、再発防止に取り組むことが重要である。

#### ▪ CAPA の実行

CAPA の実行においては、状況を管理（モニタリング）する役割と、実際に実行する役割を明確にしておくことが重要である。

CAPA の実行は、被監査部門、被監査部門員、および対応策を講じる必要があると判断された部門の責任者が作成した対応策を参照し、各々の Action Plan 毎に実施する。その際、Action Plan の実行状況は随時及び定期的にモニタリングされる必要があり、事前に定めた CAPA の実行期限内に Action が終了するまで、確認される。また、“重大”と判断された場合の Action については、上位管理者が適切に状況を把握する必要がある。

CAPA の実行状況は、可能であれば定期的に複数の部門の担当で構成された委員会形式で確認することが、臨床試験の実施体制を即座に議論するとの観点から推奨される。

もし、CAPA に定められた Action が期限内に完了しない場合には、関係者に情報を伝達し、CAPA 実行期限の延長について検討し、その経緯を記録する。この手順と記録を明確にすることが重要である。

なお、CAPA の実行管理は、特定の管理担当者を指名して行うことが望ましい。特に複数の診療科が複数の臨床試験を実施するような場合は、これらの状況を集約的に管理する。また、品質管理部門を設置している場合は、“自発的改善活動”と監査活動等を組み合わせ、一元的管理により組織的な改善活動に取り組むことができる。

#### ▪ CAPA のフォローアップ

CAPA の実行は、いわば単発的な活動である。また、品質管理活動の視点から見ても、モニタリングや監査活動はある一時点での状況判断に過ぎず、当該試験にのみ発現した事象なのか、それとも医療機関全体に係る体制的な問題から発現した事象なのか、判断することは容易ではない。そのため、監査における指摘に基づいて、一元的に組織の臨床試験実施体制全体を分析することが、品質確保の重要な要素となる。

#### ▪ CAPA を通してみる品質改善活動



## 基礎編添付資料 2 : CAPA の対応について

CAPA の概念に基づいた品質改善活動は、監査のみならず、自主点検等における日頃の品質管理活動にも有用な概念である。監査活動において作成された CAPA の情報を、他の品質に関する問題点と統合して一元的に管理することにより、臨床試験全体を意識した、有用な品質管理プロセス管理が可能となる。

また、CAPA には“再発を抑止する”対応策が記載されていることから、CAPA が実際に効力を発揮し、エラーが継続的に発生してないことを確認するプロセスが必要である。

CAPA のフォローアップの必要性は前項で述べているが、CAPA のフォローアップと合わせて、ある一定の期間エラー等の発現状況の調査を実施し、定点観測的にエラーの発現状況を再確認することがリスクの低減で重要である。追跡調査の期間と頻度については、任命を受けた適格な担当者が過去に発生した事象と対応策の内容を鑑み、品質管理計画の一環として、調査計画を立案し、調査を実施することが品質改善活動として必要と考えられる。

### <参考>

1) <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm170612.htm> (Accessed 2015-3-18)

2) <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/default.htm> (Accessed 2015-3-18)

以上

# 臨床試験のモニタリングと監査に関する ガイドライン

## Ⅱ. モニタリング編

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 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・探索的臨床試験拠点
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. モニタリングの基本的考え方.....	1
1.1. モニタリングを考える上での前提条件.....	1
2. モニターの要件.....	2
3. モニタリングの種類.....	2
4. モニタリング計画および実施、報告.....	3
4.1. モニタリング計画と手順書の作成、およびモニターの指名.....	3
4.2. モニタリングにおけるモニターの責務.....	3
4.3. モニタリング計画の策定及びその実施に関する具体的な方策.....	3
4.3.1. モニタリング計画及び手順書の策定時.....	3
4.3.2. モニタリングの方法や頻度、集中度等を選択する要素.....	4
4.3.3. モニタリング業務の実施.....	4
4.3.4. モニタリング業務実施時の確認事項.....	5
4.4. モニタリング報告書の作成.....	6
5. モニタリング手順書の見直し.....	7
6. 研究者（研究責任者）の責務.....	7
添付資料.....	9

## 1. モニタリングの基本的考え方

臨床試験は人を対象として実施されるものであり、モニタリングとは、臨床試験の実施において被験者の人権と福祉が保護されていること、臨床試験データが正確かつ完全で原資料に照らして検証できること、および臨床試験が最新の試験実施計画書、GCP ならびに適用される規制要件を遵守して実施されていることを確認する行為である。このため、当該臨床試験の研究責任者（医師主導治験であれば、自ら治験を実施する者）は、自ら定めたモニタリング手順書に従ってモニタリングを実施することが課せられている。

モニタリングにおいては、大きく分けて次の 2 つの視点からの確認が必要である。第一は、臨床試験により得られるデータが臨床試験の目的や内容に合致しているか、被験者の安全性の視点からみて問題ないか、さらにはこれに加えて、その内容の信頼性が保証されていることの確認が必要である。第二は、試験の実施体制や試験責任医師の能力等の試験実施のシステム、試験が適切に実施されていること等の実施状況の確認である。

これまでの臨床試験（治験）におけるモニタリングは、モニターが試験実施医療機関を訪問し、カルテ等の原資料を直接閲覧する「On-site モニタリング」と呼ばれる手法が中心であった。しかし最近では EDC を利用し、臨床試験データを中央で一括管理評価する「中央モニタリング」や E-mail や電話、FAX などを利用した「Off-site モニタリング」といった訪問による直接閲覧を伴わないモニタリング手法もその特性を活かした上で選択されている。モニタリングを実施する者については、例えば、医師主導治験等の薬事承認を目的とした試験や多施設共同大規模検証試験については、電子的なデータ管理を取り入れた上で、研究の実施には携わらない者によるモニタリングが適切と考えられる。一方、単施設での臨床試験や探索的試験等では研究者同士の相互モニタリングなども検討されうる。

今後の我が国の臨床試験においては、これまでの画一的なモニタリングではなく、試験の目的及び内容に照らしたデータの重要性や被験者の安全性確保の観点から試験の品質に及ぼす影響を評価し、中央モニタリングと On-site または Off-site により施設ごとに実施するモニタリングを適切に組み合わせながら、より体系的かつ効率的なモニタリングを計画し実施して行くことが重要と考えられる。このような背景の下、本ガイドラインⅡ. モニタリング編では、臨床試験におけるモニタリングを計画し実施する際の基本的考え方を示すものである。

### 1.1. モニタリングを考える上での前提条件

適切なモニタリングを実施するためには、そもそも研究責任者が臨床試験の目的を達成できるよう、当該試験の実施計画を十分に吟味して立案し、実施に当たって必要な全ての事項を簡潔明瞭に当該実施計画書に記載しておくことが必要不可欠である。さらに、被験者の安全性を十分に担保しながら、臨床試験の目的を達成するためには、臨床試験の品質を確保する必要があること、それを達成するためにはデータ管理が重要であること等を、臨床試験に携わる関係者が共通の認識として十分に理解している必要がある。

また、治験等審査委員会や倫理審査委員会においては、申請された臨床試験の計画について、様々な角度から十分な検討ができる審査体制が求められる。

加えて、適切に臨床試験を実施できるよう、研究機関の長は、研究責任者および研究者やCRC、さらには治験等審査委員会及び倫理審査委員会の委員が、研究倫理、臨床試験実施の規制・手続き（薬機法・GCP等の規制、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、試験実施計画書及びEDCシステムについての基本的知識等）、試験実施計画書作成のための試験デザインや基本的統計知識等、臨床試験の実施において必須となる知識等を習得するための教育体制を整備することも重要である。

このような前提条件を満たして初めて、各臨床試験のリスクに応じたモニタリングの実施が可能となる。

## 2. モニターの要件

モニターとはGCPあるいは関連指針、試験実施計画書等に定められた「モニタリング」を実施する担当者である。以下にモニターの要件を示す。なお、臨床試験のモニタリングは、当該臨床試験の実施に関わらない者によってなされることが望ましいが、試験のリスクによっては、研究者同士の相互モニタリング等も許容可能と考える。その場合も、以下のモニターの要件を満たした上で、モニタリングを実施する。

- モニタリング業務に必要な科学的、臨床的知識を有していること
- GCPや適用される規制要件に関する教育履歴を有していること  
(公に実施されたトレーニングの他、e-learning等の受講も可)
- 試験実施計画書、被験者への説明文書、各種手順書等の内容を十分に理解していること
- モニタリング担当者として、当該臨床試験の研究責任者（医師主導治験であれば、自ら治験を実施する者）から指名を受けていること

## 3. モニタリングの種類

モニタリングの種類として、大きく分けて以下の3つが挙げられる。試験の実施に当たっては、各モニタリング手法の特性を理解し、試験のリスクに応じて適切なモニタリング手法を選択することが重要である。

- ① 0n-siteモニタリング： 試験実施医療機関を訪問し、試験の実施体制を現場で確認し、原資料等の直接閲覧を行うモニタリング手法。もっとも確実に効果的な手法ではあるものの、訪問に要する交通費や時間等の制約がある。0n-siteモニタリングを実施しない場合、モニタリング対象が試験実施医療機関から提供されるもののみとなり、重篤な有害事象の報告漏れといった重要な問題点が見逃される可能性がある。

- ② Off-siteモニタリング： 電話やFAX、E-mail等を活用し、試験実施医療機関以外で実施するモニタリング手法。主に臨床試験の進捗状況の確認や、手続きに関する資料の確認に有効である。
- ③ 中央モニタリング： 試験データを中央で一括管理・分析・評価し、その情報を基に確認を行うモニタリング手法。症例ごとの継時的データの比較やデータ別の症例間比較などに特に有用である。

#### 4. モニタリング計画および実施、報告

##### 4.1. モニタリング計画と手順書の作成、およびモニターの指名

当該臨床試験の研究責任者は、試験の位置づけ（承認申請やガイドライン策定に係る試験等の社会的重要性）、試験のリスク（被験者に対するリスクおよびエラーを生じるリスク）および利益相反のレベル（トランスレーショナルリサーチにおいて開発者自らが臨床試験を実施する場合、市販後において広告等に利用されるであろう試験等）や、試験における重要な項目（重要なデータやプロセス）の特定、医療機関別のリスク等を評価した上で、必要とされる品質管理水準を設定し、それに応じたモニタリング体制、モニタリング手法、モニタリングの頻度を計画し、試験の目的に合致したモニタリング手順書を作成する。作成手順の詳細については、「リスクに基づくモニタリング手順案」（モニタリング編添付資料1）を参照のこと。

また、研究責任者はモニタリング体制に応じてモニターの候補者を選択し、2. に示した要件を満たしていることを確認した上で指名する。

##### 4.2. モニタリングにおけるモニターの責務

モニタリングにおけるモニターの責務は、i) 治験が適正に実施されていることの確認、ii) 必要な事項が正確に記録されていることの確認、iii) データの信頼性の確認、iv) モニタリング結果の報告に大別される。

##### 4.3. モニタリング計画の策定及びその実施に関する具体的な方策

###### 4.3.1. モニタリング計画及び手順書の策定時

モニタリングの目的は、被験者の安全性を確保し、臨床試験の品質を担保することであるが、同時に限られた資源の中でより効果的にモニタリングを実施できるように工夫する必要がある。画一的なモニタリングを行うのではなく、その試験の位置づけやリスク等に応じて、On-site モニタリングや中央モニタリング等の様々な手法を組み合わせ、より体系的かつ効率的なモニタリングを実施し、試験の質を担保することが求められる。



#### 4.3.2. モニタリングの方法や頻度、集中度等を選択する要素

モニタリング計画では当該臨床試験の科学的妥当性及び被験者の安全性に影響する重要な項目を特定する必要がある。これは、重要と考えられる項目に対しては、重点的にモニタリングを行うことが望ましいからである。重要な項目としては、具体的には以下のような項目が挙げられる。

- 1) 同意説明及び同意取得
- 2) 被験者の適格性（被験者の選択・除外基準の遵守等）
- 3) 主要評価項目
- 4) 安全性評価項目（重篤な有害事象や重要な（注目すべき）有害事象）
- 5) 試験薬の取り扱い（割り付けの適切性等）
- 6) データの信頼性に関する手順（盲検性の確保、試験実施計画書からの逸脱等）
- 7) 安全性の確保に関する手順（重篤な有害事象発現時の対応および適切な報告、中止基準の遵守等）
- 8) 研究全体の基本的な手順の遵守など

これらの項目の重要度（当該項目のエラーや逸脱が臨床試験にどの程度の影響を与えるか）を把握し、重要な因子と考えられる項目についてはより重点的に実施するなど、モニタリング計画の策定にあたっては、On-site モニタリングと中央モニタリングを適切に組み合わせることで緩急をつけた計画を策定し、リスクを察知した場合は適宜モニタリング範囲を拡大するなど弾力的に運用することにより、臨床試験の品質向上及び業務の効率化が図られることが期待される。

#### 4.3.3. モニタリング業務の実施

指名されたモニターは、以下(4.3.4.(1)-(3))に例示するモニタリング業務を、試験開始前から終了時まで、試験実施期間を通じて行う。確認すべき内容の詳細は試験によって異なるため、事前にモニタリングすべき事項について十分に検討し、モニタリング手順書に規定しておく。なお、適切かつ効率的なモニタリングを実施するには、以下の方法も検討することが望ましい。例えば、単施設において探索的に適応内の試験を実施する場合などでは、臨床試験の実施に必要な知識等の習得が可能な教育体制が整備され実施されていれば、治験等審査委員会や倫理審査委員会における審査の中で、試験実施体制について確認することは可能である。また、多施設で臨床試験を実施する場合には、研究事務局が各施設の試験実施体制や手順書等について、施設選定調査時や On-site モニタリングにて確認するという方法が考えられる。さらに、試験開始前に試験参加施設を集めて、試験実施計画書の確認、データ登録方法や有害事象発生時の対応等の重要事項について、共通理解を得ておくことも効果的かつ効率的なモニタリングの実施に役立つ。

#### 4.3.4. モニタリング業務実施時の確認事項

モニタリング業務を実施する上で、確認すべき事項を試験の実施時期別に以下に示す。これらの確認事項をすべて一律の方法により網羅的に確認する必要はなく、試験や医療機関毎のリスクおよび試験の実施時期に応じて、確認の範囲および方法を決定することが重要である。

以下に示したモニタリング時の確認事項は、試験の初期の段階や試験実施計画書や手順が複雑な場合に特に有用と考えられる。試験当初のモニタリングにおいて、これらの体制が確立されていることが確認できれば、例えば単施設で小規模で行われている探索的試験等は、以後も適切に試験の品質を担保しながら進めていくことが可能であると予想され、効率的なモニタリングが可能と考えられる。逆に、初期のモニタリングで問題点が多数検出されるような場合には、その原因を特定し、研究者の臨床試験実施に必要な知識の理解度や試験実施体制について、確認や見直しが必要になる。具体的には、データマネージャー (DM) や解析担当者が、Web (EDC、Interactive Voice Response System (IVRS)、Interactive Web Response System (IWRS)、中央測定検査項目等) を利用し、集約されたデータにおいて施設間のばらつきを解析し、それを基にリスクの高い実施施設や研究者の特定等を行い、On-site モニタリングや Remote モニタリング等の中から、各施設及び項目に対して適切と考えられる方法を選択することで、より適切なモニタリングの実施が可能になる。

例えば、同意説明文書や重要な評価項目、安全性評価項目等は重要な項目であり、それらに対して全例モニタリングを行うことは妥当である。しかしながら、限られた資源で効率的かつ効果的なモニタリングを実施するためには、リスクが低いと推察される実施施設においては、サンプリングモニタリングとすること等も検討されるべきであり、逆にリスクが高いと推察される実施施設においては全例モニタリングを行う必要があるかもしれない。

以上、臨床試験におけるリスク因子及び施設等の実施体制におけるリスクを特定し、そのリスクの内容やレベルに応じたモニタリングを実施することが重要である。

モニターは、モニタリング時に医療機関側が未確認の逸脱事項を発見した際には、直ちにその内容を研究責任医師に報告し、適切な対応を依頼する。また、逸脱内容の詳細を記録し、同様の逸脱の再発を防止するための適切な措置を講じるよう依頼する。

なお、多施設共同で EDC システム等の電子システムを利用して実施する臨床試験においては、On-site モニタリングで実施する事項のうち、Remote でも同様又はより適切に実施できる事項 (データの一貫性及び安全性の全般的な確認や実施医療機関内又は実施医療機関間におけるデータのばらつき等) については、中央モニタリングを併用することで、モニタリングがより適正かつ効率良く実施できるようになることが期待される。(モニタリング編添付資料 2 を参照)

### (1) 試験開始前

試験開始前には、以下に例示するモニタリング業務を実施することにより、試験開始前手続きの妥当性や、試験実施にあたり十分な体制が整っていることを確認する。

- ・ 試験責任医師、および試験実施医療機関の要件の確認
- ・ 治験審査委員会／倫理委員会の審査結果の確認
- ・ 公開データベースへの試験の登録の確認
- ・ 試験薬／試験機器管理の確認
- ・ 試験に関する文書または記録の保存体制の確認 等

### (2) 試験実施中

試験実施中には、以下に例示するモニタリング業務を実施することにより、試験実施前に確認した体制が維持されていること、試験が試験実施計画書、各業務手順書、適用される規制要件に従って実施されていること、および被験者の人権と福祉が保護されていることを確認する。

- ・ 被験者からの同意取得の確認
- ・ 被験者の登録状況、および適格性の確認
- ・ 試験実施計画書の遵守状況の確認
- ・ 症例報告書と原資料の照合および原資料の記載内容の確認
- ・ 安全性情報への対応の確認
- ・ 治験審査委員会／倫理委員会へ必要な報告がなされていることの確認
- ・ 試験薬／試験機器管理の確認
- ・ 試験に関する文書または記録の保存の確認 等

### (3) 試験終了時

試験終了時には、以下に例示するモニタリング業務を実施することにより、未報告のデータが無く、問題点として挙げられた事項がすべて解決済みであることを確認する。

- ・ 症例報告書と原資料の照合および原資料の記載内容の最終確認
- ・ 未使用試験薬／試験機器の返却・廃棄の確認
- ・ 試験に関する文書または記録の保存の最終確認
- ・ 治験審査委員会／倫理委員会への終了報告書の提出の確認 等

#### 4.4. モニタリング報告書の作成

モニターは、モニタリング実施の都度、モニタリング報告書を作成し、当該臨床試験の研究責任者へ報告を行う。以下にモニタリング報告書に記載すべき事項を示す。

- ・ モニタリングを行った日時、場所
- ・ モニターの氏名

- ・ モニタリングの際に説明等を聴取した責任医師や協力者等の氏名
- ・ モニタリング結果の概要
- ・ 重大な発見事項/事実、逸脱等
- ・ 逸脱等に対して講じられるべき措置および当該措置に対するモニターの見解

また、実施医療機関の長や治験等審査委員会及び倫理審査委員会は、当該試験の適切な実施に関する責務を有することから、必要に応じてモニタリング報告書を確認して、適切に対応することが望ましい。例えば、年次報告書の中にモニタリング報告書の内容を含めることなども検討されうる。

一方、医師主導治験においては、モニターは、モニタリング報告書を自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長に提出する必要がある（GCP第26条の8第2項）。また、モニタリング報告書の提出を受けた医療機関の長は、治験審査委員会の意見を聴く必要がある（GCP第31条第3項）。

## 5. モニタリング手順書の見直し

モニタリング手順書は、モニタリングで確認された当該試験の実施状況に応じて継続的に見直しを行い、必要に応じて随時改訂を行う。実施医療機関ごとのデータ品質の違いなど、実際運用してみて初めて明らかになるリスクも多い。当初作成した内容にしばられるのではなく、継続的にリスクの再評価を行い、モニタリング手法や頻度の変更を検討するなど、柔軟に対応することでさらに効果的かつ効率的なモニタリングが可能となる。

## 6. 研究者（研究責任者）の責務

モニタリングを適切に実施するにあたり研究者（研究責任者）が遵守すべき責務を以下に示す。

第一に、臨床試験実施のプロセスがわかる記録（原資料）の整備が必要である。通常診療のための診療録の記載に加えて、臨床試験のために特別に記載すべき事項があることを理解し、双方を適切に記録するためのルールと体制を確立する必要がある。これらの記載については、研究責任者やCRCだけでなく、第三者（モニター等）が見て経緯がわかるようにしておくことが求められる。例えば、被験者の適格性に疑義がある場合、問題ないと判断した根拠が記載されているか（医師の判断、依頼者に確認した内容等）や、手順を逸脱した理由が記載されているか（検査を実施しなかった等）、有害事象が生じたときの判断が記載されているか（判断の根拠や報告の手順等）等が挙げられる。

第二に、研究責任者は、研究者をはじめとした当該臨床試験の関係者が、臨床試験の品質確保の重要性を十分に認識し、原資料と矛盾のない正確な症例報告書の作成等の責務が自らにあることを自覚して行動することを指導する責務がある。関係者の共通理解のもと、