

適切な体制で実施されている臨床試験においては、臨床試験のリスクに応じたモニタリング方法を選択することで、臨床試験の品質確保が十分になると期待される。

添付資料

モニタリング編添付資料 1： リスクに基づくモニタリング手順案

－医師主導治験を対象としたモニタリング計画の構築とそのモデルプラン－（案）

モニタリング編添付資料 2： モニタリングにおけるチェック項目例

添付資料1：リスクに基づくモニタリング手順案
－医師主導治験を対象としたモニタリング計画の構築とそのモデルプラン－（案）

目次

1.	リスクに基づくモニタリングについて	1
2.	リスクに基づくモニタリングを行うための前提条件	1
3.	その他の考慮すべき事項	2
4.	モニタリング手順とモニタリング計画書作成	2
4.1.	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（A）	3
4.2.	モニタリングの対象となる試験のリスク評価（B）	3
4.3.	モニタリングを計画する際に考慮すべき因子（C）	4
4.3.1.	考慮すべき因子	4
4.3.2.	考慮すべきその他の因子	5
4.3.3.	モニタリング体制・担当者の決定	5
4.4.	モニタリング計画書の作成（D）	6
4.4.1.	モニタリング手法の記載	6
4.4.2.	モニタリング結果の報告に関する記載	7
4.4.3.	不正の管理に関する記載	7
4.4.4.	モニタリングの質の確保に関する記載	7
4.4.5.	モニタリング計画の変更に関する記載	7
5.	モニタリングの種類	7
5.1.	モニタリング手法の種類とモニタリング対象	7
5.1.1.	On-siteモニタリング	8
5.1.2.	Off-siteモニタリング	9
5.1.3.	中央モニタリング	9
5.2.	実施時期について	10
5.2.1.	試験開始前	10
5.2.2.	試験開始後	10
6.	その他の注意事項	10
6.1.	計画書とCRFのデザインについて	11
6.2.	研究者教育とコミュニケーション	11
6.3.	CROへのモニタリング業務の委託について	11
7.	モニタリングモデル案について	12
7.1.	モデル案1：医師主導治験	12
7.1.1.	モニタリング実施体制	12
7.1.2.	モニタリングの手法	12

7.1.3.	モニタリング実施内容案.....	12
7.1.4.	その他モニタリング計画書に記載すべき事項.....	16
7.2.	モデル案2：試験の位置づけ(社会的重要性)の小さい試験.....	17
7.2.1.	モニタリング実施体制.....	17
7.2.2.	モニタリングの手法.....	17
7.2.3.	モニタリング項目と内容.....	17

1. リスクに基づくモニタリングについて

モニタリングガイドラインの付則として、「リスクに基づくモニタリングの手順案」を定める。なお、本稿を読むにあたり、「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 日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）および「Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations - A Risk-Based Approach to Monitoring」(US FDA August 2012)を参考にされたい。

臨床試験におけるモニタリングは、被験者保護と臨床試験の高い品質の確保のために重要であり、その効率的な計画が臨床試験の成功に必要である。限られた資源（人的・経済的資源と時間的な制約）の中でモニタリングを実施する場合、画一的なモニタリングよりも、試験プロセスにおける脆弱な部分や評価項目の重要度に応じて重みづけのあるモニタリングを実施したほうが、試験の目的に合致したより高い品質の試験結果を得ることが可能となる。これは単一の試験ばかりでなく、複数の試験を限られたリソースで実施する場合も同様であり、各試験のレベルに応じて重みづけのあるモニタリングを実施したほうが、全体としてより高い品質の試験結果が導かれる。リスクに基づくモニタリングとは、限られたリソースから、より品質の高い試験結果を得るための手法であり、電磁的なデータ管理など、臨床試験環境の進歩により、被験者の保護とデータの質の確保のための新しい形のモニタリング計画の構築が可能となった。つまりリスクに基づくモニタリングとは、重要で発生しやすいデータの質に関するリスク、被験者の保護のリスク、研究の不正のリスクなどを回避、軽減させることに加えて、研究の遂行およびその過程に大きな変化（例えば、別の被験者保護のリスク回避策を計画すること）をもたらすことができる方法と考えられる。

また、治験におけるリスクに基づく SDV (Source Data Verification) 手法とは、治験の目的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、当該治験の品質に及ぼす影響を考慮し、あらかじめ定められた方法に従って抽出したデータを対象として SDV を行う方法をいう。なお GCP ガイダンスにおいては治験の実施を適切に管理できる場合は、必ずしもすべての治験のデータ等について原資料との照合等の実施を求めるものではないとされている。（GCP 第 26 条の 7 第 1 項ガイダンス 5）

以下は、医薬品や医療機器等を対象とする医師主導治験等（以下臨床試験）を対象としたモニタリングの手順について例示を行うものであるが、試験の多様性に鑑み、これに拘束されるものでなく、個々の試験の特性に応じた適切なモニタリング計画書を策定することが重要である。また、本稿についても、リスクに基づくモニタリングの経験の蓄積により、さらに発展したリスクに基づくモニタリング手順案となることが望まれる。

2. リスクに基づくモニタリングを行うための前提条件

モニタリングを行うための前提となるさまざまな要素について治験責任医師および関係者、医療機関等が守るべき事項について示す。参考：リスクに基づくモニタリングに関す

る基礎的考え方（平成 25 年 7 月 1 日厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡）

- (1) 責任医師および医療機関は速やかにデータを提出するよう努める必要がある。
- (2) リスクに基づくモニタリング（および SDV）の目的および手続きについて責任医師等、CRC が十分理解をするとともに、正確な症例報告書（CRF: Case Report Form）の作成に責務があることを理解し行動する必要がある。
- (3) 治験のプロセス管理に重点をおいた症例報告書の作成がなされる必要がある。
- (4) 治験の目的を達成するために明解な試験デザインのもと、必要な事項にしぼりデータを収集し、簡潔明瞭な症例報告書を作成する必要がある。
- (5) 治験の目的、試験デザイン、エンドポイント、試験対象集団、治験責任医師や医療機関等の経験、治験の実施体制について事前に評価される必要がある。

3. その他の考慮すべき事項

リスクに基づくモニタリングでは 2 に示すこと以外にも考慮すべき事項が多くある。その基本的考え方として、モニタリング計画書を事前に策定し、実施中は継続的なモニタリングにより、プロセス管理を行うことがある。すなわち、モニタリングは、品質管理・品質保証体制の一環として行うものであり、モニタリングを実施する前提として、適切な試験の実施計画・実施手順の策定、教育・研修、正確なデータの収集と管理、記録の保存などの一連の行動を研究者自らが GCP、本手順などに基づいて遵守している必要がある。

4. モニタリング手順とモニタリング計画書作成

臨床試験におけるモニタリング手順を下記に示す。本手順では、第一に試験における重要な項目の特定(A)を行い、その上で、試験のリスク（試験の位置づけや利益相反のレベルを含む）を評価（B）し、そのリスク評価結果に応じてモニタリング体制、モニタリング手法、モニタリングの頻度を、モニタリングを計画する際に考慮すべき因子をもとに決定(C)し、モニタリング計画書を作成（D）することが必要である。

- | | |
|------|--|
| 4.1. | 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（A） |
| 4.2. | モニタリングの対象となる試験のリスク評価（B）
(1) リスクの特定
(2) 分析
(3) 決定 |
| 4.3. | モニタリングを計画する際に考慮すべき因子（C）
重要な項目、試験実施時期、医療機関毎のリスクに応じたモニタリングの手法と範囲の決定 |
| 4.4. | モニタリング計画書の作成（D） |

4.1. 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（A）

はじめに、試験における重要な項目の特定とは、“被験者に対する安全性”と“データや試験の結果”とに大きく影響する重要な項目を特定することを意味する。この重要項目を特定する目的は、これらの項目を重点的に適時モニタリングを行うことで、問題の拡大を予防すること（プロセスの管理）が望ましいと考えるためである。

試験におけ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

4.2. モニタリングの対象となる試験のリスク評価（B）

リスク管理の基本は、予め想定されうるリスクを特定し、これを分析し、リスクに応じた手順（対策）を策定し、かつ、慎重に観察して進めることであり、モニタリングは被験者保護と研究の正当性の視点から、研究の手順が守られているか、未知の重篤有害事象等の予期しない事象が発生していないか、を中心にリスクに応じた手順に基づき確認することになる。

(1) リスクの特定

リスクの特定において、臨床試験で収集するデータの種類を特定するとともに、データを収集するための手順を確認する必要がある。この手順には、被験者の安全性とデータの信頼性を確保する手段が含まれていなければならない。リスクには、被験者の安全性に対するリスクとデータや試験の結果にエラーを生じるリスクに分類される。

被験者の安全性に対するリスクとは、侵襲性の高い治療や予測される副作用を必ずしもいうのではなく、コントロールできない有害事象をもたらすリスクである。したがって、開発早期の試験では、より安全性確保を重視したモニタリングに重点を置き、未知の重篤な副作用を早期に発見し、健康被害の拡大を防ぐことが重要である。

データや試験の結果にエラーを生じるリスクとは、試験の評価等に影響する因子であり、開発後期の検証的試験においては、より信頼性の確保に重点を置くことが重要である。

(2) 分析

リスクの分析では、エラーが発生する割合を検討すること、その結果が被験者保護や研

究不正への影響を検討すること、さらに、それが及ぼす範囲を検討する必要がある。例えば主要評価項目が特殊な検査である場合は、検査が適切に実施されないといったリスクの発生頻度が高く、かつ影響度も大きい（試験の成績への影響が大きい）可能性を検討する必要がある。

(3) 決定

リスク分析をしたのち、リスクの順位付けを行い、総合的なリスクを決定する。
なお、詳細は、7.1.3 と 7.2.3 のモニタリング実施内容案を参考のこと。

4.3. モニタリングを計画する際に考慮すべき因子 (C)

4.3.1. 考慮すべき因子

試験開始時は予期しない問題や試験実施計画書の間違った理解などによってエラーが発生する可能性が高い。このように試験の初期段階では、経験の浅い施設や研究者を中心に重点的にOn-site モニタリングを行い、監視する必要がある。一方で試験が進んで問題の発生が減少した場合、On-siteモニタリングの頻度や対象を削減することは妥当である。

また、中央モニタリングで試験開始後に責任医師の能力の問題が特定されることもあり、そのような医療機関に対しては改めてOn-siteモニタリングを実施し、監視活動を強める必要がある。

以下に、モニタリングを計画する際に考慮すべき因子を示す。

- (1) 試験デザインの複雑さ
- (2) 評価項目の種類、特性（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）
- (3) 対象集団の臨床的な複雑さ（重篤な有害事象が発生しやすいなど）
- (4) 試験実施体制に関する要因
- (5) 責任医師の経験と能力と医療機関の体制の評価
- (6) Electronic Data Capture
- (7) 安全性の問題 試験医薬品／医療機器／技法の特殊性（Phase I等、人で初めての使用となる臨床試験など）
- (8) 試験の相
- (9) 収集するデータの量

以下、考慮すべき因子についての一部具体的事項を示す。

(1) 試験デザインの複雑さ

試験実施計画書デザインや診断/臨床評価方法、試験薬/データ等の取扱い手順が複雑な場合は、研究責任者は事前の研究会や講習によりトレーニングを実施する。

(4) 試験実施体制に関する要因

多施設共同試験において、試験実施計画書の解釈の違いや理解不足から逸脱が想定される

場合は、Q&Aを整備するとともに、実施中に逸脱の傾向を把握し、手順の見直し等の対策と注意喚起を行う。

(5) 責任医師の経験と能力と医療機関の体制の評価

モニタリングの手法や範囲、頻度等を決定するにあたり、責任医師（医療機関）毎の経験と能力を評価することも重要である。

- ・ 研究責任医師やスタッフの知識・経験
- ・ スタッフのリソース
- ・ 各種手順書の整備状況、データマネジャーを含むスタッフの配置などの研究体制
- ・ 中央モニタリングによる逸脱の確認とその頻度

(7) 安全性の問題

開発早期で人での使用経験の浅い医薬品・医療機器等を使用する試験では、非臨床試験または先行する臨床試験で特定された副作用リスクおよび予測しない有害事象の発生、安全性の報告に関する体制等に注目しモニタリングを実施する。

4.3.2. 考慮すべきその他の因子

利益相反のレベルによる評価

(1) 企業主導の臨床試験（治験を除く）

公正な情報提供義務に相反し、営業に有利な結果を誘導するようなバイアスやデータ不正等の疑念を持たれないように、モニタリングの客観性を確保し、可能な限り監査を実施するなど、より客観的な品質管理を行う。

(2) 試験結果が広告等に利用される可能性のある医師主導の臨床試験

医薬品・医療機器等の製造販売会社から直接またはNPO等を通じて資金提供を受けているかを確認するとともに、資金提供元企業とは独立した実施体制により透明性と中立性を確保し、客観的なモニタリングを実施する。

(3) トランスレーショナルリサーチ等で開発者自らが早期の臨床試験を実施する場合

研究者自らがベンチャー企業を起こし開発者として臨床試験を実施する場合、深刻な利益相反が生ずる可能性がある。利益相反委員会での審議とともに、研究の実施にあたっては、症例の適格性や同意の確認を症例検討会または複数の者で行い、少数例実施したところで効果安全性評価委員会等を開催して試験の継続の可否を評価するなど、密室性を排除し透明性と安全性を確保することが重要である。モニタリングは、開発早期は全症例を対象に、その過程が適切に実施され、報告すべき有害事象がなされているかを適時に確認する。

4.3.3. モニタリング体制・担当者の決定

モニタリング担当者は、試験の位置づけ（社会的影響の大きさ）及び個々の試験の内容や実施体制によるリスク評価等に応じて適切な担当者あるいは組織が担うことが想定される（下記表に示す）。例えば、当該試験から得られたデータを承認申請の際に使用する場合は

どは、GCP 省令を遵守することが必要であり、治験の実績のある ARO/CRO が選択肢として考えられる。一方、探索的試験で単独の医療機関で実施している場合、かつ、日常診療との乖離や侵襲性が小さな場合では、試験参加者自らが立場を分けてチェックリスト等を用いてモニタリングを行うことも許容される。

また、試験としての社会的重要性が高く、かつ、リスクが高いと判断した場合には、当該試験の実施に直接関与しない者による広範で頻回のモニタリングが求められる。一方で試験としてリスクが比較的低いと判断した場合については、当該試験に関与する者の中で、施設間で相互にモニタリングを実施するなど、立場を分けてモニタリングを実施することも許容され、モニタリングの範囲や頻度についてもより効率化されうると考えられる。

表 1. モニタリング担当者の例

いずれの場合も、モニタリング業務についての教育を受けていることが要件である。

試験のリスク	モニタリング担当者の例
高	ARO/CRO など当該試験実施者以外の者
	当該試験に参加している他医療機関の研究者あるいは CRC、事務局等
	当該試験に参加していない同じ医療機関のモニタリング担当者（注 1）
低	当該試験に参加している研究者等（注 2）

注 1：施設モニタリング担当者：研究責任者から指名を受けた同じ医療機関の研究者や CRC 等。教育を受けていれば、研究者同士の相互モニタリングも可能。

注 2：単独の医療機関で探索的に実施され、かつ、日常診療との乖離や侵襲性の小さな試験に限る。この場合は、必ずしもモニタリング業務に関する専門教育の受講を要件とせず、チェックリストによる自己点検でもよい。

ただし、医師主導治験では、「モニターは、当該モニタリングの対象となる実施医療機関において当該治験に従事してはならない。（GCP 第 26 条の 7 第 2 項）」ので、当該治験に参加している研究者等は自分の所属している医療機関のモニタリングは実施できない。

4.4. モニタリング計画書の作成（D）

モニタリング計画書には、モニタリングの手法、研究責任者およびモニタリング担当者の責務、研究に対する規制上の要件が記載されていなければならない。また、研究の概要、目的、重要なデータ、研究の方法なども必要である。以下にモニタリング計画書の構成と内容を示す。

4.4.1. モニタリング手法の記載

- (1) いつ誰がどのようなモニタリング手法でどのような確認を行うのか（日本医師会治験促進センターのモニタリング計画書等を参考するとよい）
- (2) モニタリングの計画、頻度を増減する根拠・基準（リスクに応じ、どの部分が効率化

できるのかを根拠・基準とともに記載する)

- (3) モニタリング実施後は、活動内容、所見、今後のアクション等について、モニタリング報告書として記録
- (4) モニタリングの実施体制（モニタリング報告書の提出先、逸脱事項の報告先、重篤な有害事象の収集方法等）

4.4.2. モニタリング結果の報告に関する記載

- (1) モニタリング報告書の形式、内容、時期と達成すべき事項
- (2) 結果の報告を行うための適切なプロセス

4.4.3. 不正の管理に関する記載

- (1) 深刻な不正が発生した場合の管理
- (2) 是正措置

4.4.4. モニタリングの質の確保に関する記載

- (1) モニタリングのためのトレーニング
- (2) モニタリングに対する監査
- (3) モニタリングの評価

4.4.5. モニタリング計画の変更に関する記載

モニタリング計画の変更の要件（例えば、重大な逸脱もしくは軽微な逸脱が発生し、是正措置を講じた後も同様の逸脱が発生する場合は、モニタリングの手法や実施頻度の変更を検討する）。

5. モニタリングの種類

5.1. モニタリング手法の種類とモニタリング対象

モニタリングには、広い意味で、モニターと研究責任者や研究スタッフとのコミュニケーションが含まれる。モニタリングの手法については大きくOn-site, Off-site、中央の3種類に分けることができる。*

(*FDAのガイドラン上モニタリングは、Centralized monitoringとOn-site monitoringに分類されている。)

- (1) リスクに基づくモニタリングを行うためには、様々な形のモニタリング手法の組み合わせおよび従来のモニタリング形式からの変更が必要となる。従来のモニタリングの代わりに中央モニタリングを用いることも可能であり、そのうえで、試験において重要度が高い原資料にアクセス可能な場合や、CRF データが原資料である場合などに、その真正性を検証する必要がある。このためには、研究施設のスタッフとの適切なコ

コミュニケーションを図ることも重要である。以下にその具体的組み合わせ方法を示す。

(2) 中央モニタリング

- ① 提出されたデータに基づきデータの質を確認し、データ収集や報告におけるシステム的なエラーを生じる可能性のあるサイトを推定する。
- ② 統計学的解析を行い、On-site モニタリングでは発見できないデータの傾向を特定する。
- ③ サイトの特徴や組み入れ等の適格性、データを分析し、不適切な施設を特定する。
- ④ 重要なデータが正しいことをシステムを用いて自動的に調べる。
- ⑤ 規制に基づいて行われる業務 (IRB 承認通知など) の確認をする。

(3) On-site モニタリングの実施

リスクの高い施設に対する On-site モニタリングを①-⑤に基づいて実施する。

(4) 原資料とその裏付けの確認を重要な項目について実施する

試験において重要度が高い原資料にアクセス可能な場合や、CRF データが原資料である場合などに、その真正性を検証する。

(5) 研究施設の手続きや IC、記録の確認

- ① IC が適切に取られていることを確認することは非常に重要なモニタリング行為であり、個人情報保護の問題を解決可能なら、インターネットやメールを利用した自動化した中央モニタリングは、とても有用と考えられる。
- ② 医療機関の原資料の確認をすべて行うのではなく、電子化された症例報告書 (eCRF) や研究情報フォーマット (例えばワークシート) 等を用いてリスクに基づくモニタリングが可能である。

5.1.1. On-site モニタリング

本手法は試験実施医療機関を訪問して行うモニタリングである。医療機関を訪問しなければ実施できないことを中心に行う。また、メール等の他の方法でも実施できるが訪問が有効と判断されたものについて実施する (表2)。On-site モニタリングを有効に行うことで、さらに中央モニタリング等で特定されたリスク等の課題の解決、発見された課題の是正措置およびリスク予防措置に有効な場合がある。

表2 On-site モニタリングにより実施する項目

<ul style="list-style-type: none"> ・原資料と CRF の照合 ・同意文書の閲覧による確認 ・試験薬管理状況の目視確認 ・文書の閲覧、保管状況の確認 ・主要評価項目の評価方法や試験実施手順の確認 (対面による綿密なコミュニケーションが必要な場合) など
--

5.1.2. Off-site モニタリング

電話、FAX、郵送、E-mail 等を用いて実施医療機関を訪問せずに実施するモニタリングである。医療機関を訪問しなくてもできるモニタリングを実施する（表 3）。

表 3. Off-site モニタリングにより実施可能な項目

<ul style="list-style-type: none"> ・データ入力状況の確認 ・被験者の来院スケジュールの確認 ・Query（問題）が解決したかの確認 ・文書の送付、受領 ・症例登録等の進捗状況確認 ・臨床検査値の確認（中央測定の場合） ・逸脱原因の確認、再発防止策の協議 	など
---	----

当該モニタリング手法では、主に個別の医療機関に対する対応を行う。

5.1.3. 中央モニタリング

試験開始後にデータを中央で一括管理・分析・評価してその情報に基づき実施するモニタリングである。これは、モニター、データマネジャー、生物統計家などが行う。観察するデータとしては主にデータセンターで確認可能な内容が基準となる。（表 4）必ずしも eCRF を用いた場合にのみ実施できるものではなく、タイムリーに紙 CRF を収集し、そのデータを中央でデータベースに入力して観察することも可能である。

表 4. 中央モニタリングにより実施する項目

<ul style="list-style-type: none"> ・eCRF（入力状況、重篤有害事象/有害事象の発現状況、クエリー発生/対応状況） ・逸脱の発生状況確認 ・症例登録等の進捗状況確認 ・中止症例の内容確認 ・中央測定の臨床検査データの異常 	など
---	----

中央モニタリングでは、データを定期的に確認し、同一実施医療機関内や実施医療機関間におけるデータをタイムリーに評価し、未入力データ、一貫性に欠けるデータ、重大なエラー等を発見し、モニタリング報告書等により報告する。また、試験実施計画書からの逸脱、データの異常値、データ収集における高頻度のエラー、報告遅延、他の実施医療機関よりも中止・脱落が多い等のハイリスク医療機関の特定を行うことにも活用する。

5.2. 実施時期について

モニタリングの実施時期とその手法の使い分けは、モニタリング手法の特性を理解して、リスクに応じて行う（モニタリング編添付資料2 モニタリングにおけるチェック項目例も参照のこと）。以下の実施時期ごとのモニタリング手法についての例を示すが、リスク分析を通してその方法は試験ごとに異なる。

5.2.1. 試験開始前

(1) 実施体制や手順書の確認

On-site または可能であれば Off-site で行う。特に、経験の浅い施設や研究者に対してはより重点的に On-site で実施する。

(2) 事前の研究会や講習会の活用

On-site または集合して研究会や講習会を行い、実施計画や手順の理解を深め、適格基準や臨床評価項目の解釈等について標準化を図る。特に、複雑な実施計画や手順、日常診療では実施しない検査/臨床評価方法については、必要に応じて On-site で実地に講習を行う。

5.2.2. 試験開始後

(1) 試験が適正に実施されていることの確認（重要項目等の確認）

必要な事項が正確に記録されていることの確認（原資料の保存の確認、有害事象の記録の確認、試験関連文書の確認）。

(2) データの信頼性の確認（原資料との照合）

これらは、原則 On-site モニタリングで重要項目（同意取得方法、適格性の確認、試験薬の管理調剤、併用禁止療法、主要な評価項目に関する臨床評価等）の確認を中心に、開始後早期はより厚く実施し、問題がなければ頻度・対象を削減し、逆に問題があれば、頻度・対象を拡大する。特に、経験の浅い施設・研究者の場合は、重点的に On-site モニタリング、または適切であれば Off-site モニタリングで確認する。

中央モニタリングにより進捗、逸脱・中止や有害事象の発生頻度を定期的に解析し、リスクの高い医療機関や研究者を特定し、適時、追加の On-site モニタリングを実施する。

(3) リスクに基づいた SDV（On-site モニタリング）で確認する症例数や項目の検討

一般にリスクが大きい項目については、On-site モニタリングの割合を増やし、リスクが小さい項目については On-site モニタリングの割合を減らしてその他の手法でモニタリングを実施する。また、On-site 以外のモニタリング手法で問題が見つかった場合には、是正措置、予防措置のために On-site モニタリングの割合を増やして対応する。

6. その他の注意事項

臨床試験の質を確保するための品質管理手法の一つとしてモニタリングが実施される。必要に応じ、他の品質管理手法とともに併用される必要がある。

6.1. 計画書と CRF のデザインについて

試験計画書の立案および CRF の策定においてリスクに基づくモニタリングの視点が求められる。効率的で科学的に妥当な実施計画書では逸脱発生リスクも少なく、CRF のデザインも可能な限り記述式の項目を減らすなどの工夫が求められる。EDC のロジカルチェック機能は正確なデータの収集の観点から推奨される。

6.2. 研究者教育とコミュニケーション

リスクに基づくモニタリングの導入にあたり、研究者および関係者の教育が不可欠である。また、研究者、スタッフ、モニターとの情報共有を含めたコミュニケーションは重要である。これに伴い、さまざまな逸脱防止策が可能となる。

6.3. CRO へのモニタリング業務の委託について

臨床研究の難易度、Feasibility の観点から、モニタリング機能を外部の CRO に業務委託することが考えられる。

この場合、CRO の SOP で運用するのか医療機関の SOP で運用するのか、モニタリング内容のレビューを誰が行い、品質管理の観点からリスクの許容範囲とするのか許容範囲を超えており直ちに是正措置を講じる必要があるのかのマネジメント機能が発揮される体制構築が重要である。

7. モニタリングモデル案について

7.1. モデル案 1：医師主導治験

(申請データ取得のための試験、検証的試験、未承認の治療を対象とした試験、多施設共同、二重盲検試験等)

7.1.1. モニタリング実施体制

試験自体のリスクが大きいため、ARO/CRO など当該試験実施者以外の者によるモニタリングとする。

7.1.2. モニタリングの手法

On-site、Off-site、中央の 3 手法を重要データ・プロセス等、医療機関のリスク、試験実施時期(試験開始前、開始後、(実施中、終了間近))に応じて使い分ける。

以下に示す中央モニタリングを行うとともに、その結果に応じてモニタリング手法の変更を行う。

- ① 提出されたデータ (eCRF など) を元に、データの質を確認する
- ② 統計学的解析を行い、On-site モニタリングでは発見できないデータの傾向を特定する
- ③ サイトの特徴や組み入れ等の効率性、データを分析し、不適切な施設を特定する
- ④ 重要なデータが正しいことをシステムを用いて自動的に調べる
- ⑤ 規制に基づいて行われる業務 (IRB 承認通知など) の確認をする

7.1.3. モニタリング実施内容案

[]内は、4.1 試験における重要な項目に該当

{ }内は、4.3 モニタリングを計画する際に考慮すべき因子に該当

以下の表では、重要なモニタリング項目等 (A) からリスクを特定し評価、分析 (B) した上でそれぞれの事項について、High Risk Factor / Low Risk Factor として、モニタリングに際し注意すべき事項 (C) を参考に、モニタリング手法を組み合わせ (5 および 7.2) モニタリング計画 (D) を確定する。

なお、多施設共同試験に伴う要因、責任医師の経験と能力、EDC、試験の相、収集するデータの量についても考慮する必要がある。

モニタリング項目	High Risk Factor	Low Risk Factor
試験開始手続きの妥当性 [研究全体の基本的な手順の遵守など]	SOP の内容、手続き書類の作成、保管状況、倫理審査委員会での審議内容などを On-site で確認する。	Off-site で医療機関担当者から状況を確認する。
被験者登録状況	中央 で観察する。登録が進まない場合、On-site で登録の促進を行う。	中央 で観察する。登録が進まない場合、On-site で登録の促進を行う。
被験者の適確性 [被験者の適格性（被験者の選択・除外基準の遵守等）]	第一症例から数症例について、可能な限り早期に On-site で確認し、問題のない場合は、その後の症例は Off-site で医療機関担当者から状況を確認する。さらに新たな問題が発生しない場合は、登録された症例情報を Off-site あるいは中央 で確認する。 {試験デザインの複雑さ} {対象集団の臨床的な複雑さ}	第一症例から数症例について On-site で確認し、問題のない場合は、その後の症例は確認を省略する。
同意説明の実施方法及び同意書の保管状況 [同意説明及び同意取得]	第一症例から数症例については、可能な限り早期に同意が適切に取得されていることを On-site で確認する。 全症例について On-site で保管されていることを確認する。	可能であれば、第一症例については、同意が適切に取得されていることを On-site で確認する。 全症例について On-site で保管されていることを確認する。
	ICが適切に取られていることを確認することは非常に重要なモニタリング行為であり、個人情報保護の問題を解決可能なら、インターネットやメールを利用した中央モニタリングは、とても有用と考えられる	

臨床試験実施計画書の遵守状況 [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）]		第一症例から数症例について On-site で確認し、問題のない場合は、その後の症例は Off-site で CRF の入力データや医療機関担当者から状況を確認する。新たな問題が発生しない場合は、中央において逸脱の内容、重要度、頻度および反復性等を施設間で分析し、あらためてリスクが高いと評価される医療機関に対して、On-site モニタリングを集中的に実施する。 {試験デザインの複雑さ}	第一症例について On-site で確認し、問題のない場合、中央で逸脱の内容、重要度、頻度および反復性等を施設間で分析し、あらためてリスクが高いと評価される医療機関に対して、On-site モニタリングを集中的に実施する。
		数例の On-site による確認で違反のあった場合は是正策・予防策を講じた上で On-site で確認する症例を増やし、問題の発生がなくなるまで On-site での観察を継続する。	
		特定の重要な手順（主要評価項目が特殊な検査の場合など）がある場合については、該当する手順について全例での確認を行う。	
		試験計画からの逸脱事項を把握した場合は、試験責任医師および多施設共同試験の場合は必要に応じて研究代表医師等に連絡するとともに、モニタリング報告書に逸脱の内容や講じた措置等を記録する。	
症例報告書と原資料の照合 (SDV)	重要なデータ（試験前に特定する） [主要評価項目]	全症例で On-site による照合を行う。 {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）}	
	重要以外	一部症例での確認を行い問題がなければ、残りの症例は医療機関担当者の自主点検に任せる。	医療機関担当者の自主点検に任せる。

<p>(医薬品の試験の場合) 試験薬の管理状況 [試験薬の取り扱い(割り付けの適切性等)]</p>	<p>被験者への試験薬の払い出し状況や未使用試験薬の回収状況について、管理表等を On-site または Off-site により確認する。また、CRF より得られる試験薬の使用状況とも照合し、必要に応じて On-site で現物の在庫状況との確認も行う。</p>	<p>被験者への試験薬の払い出し状況や未使用試験薬の回収状況について、管理表等を On-site または Off-site により確認する。</p>
<p>試験実施中～終了時の手続き実施状況 [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)] [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)]</p>	<p>重篤な有害事象の報告、試験計画の変更、年次報告(GCP 準拠か倫理指針準拠かによって異なる)等が適切に行われているか、重要な手続きについての確認を On-site で行う。 {対象集団の臨床的な複雑さ} {安全性の問題 試験医薬品/医療機器/技法の特殊性(Phase1など、人で初めて使用となる臨床試験など)}</p>	<p>重篤な有害事象の報告、試験計画の変更、年次報告(GCP 準拠か倫理指針準拠かによって異なる)等が適切に行われているかについて、治験審査等委員会や倫理審査委員会等の医療機関担当者が担うこととする。</p>
<p>記録類の保管状況</p>	<p>試験開始前、試験実施中および試験終了時等の複数のタイミングで、On-site で全ての記録類の保管状況を確認する。</p>	<p>試験終了時に、CRF の原データを中心に On-site で保管状況を確認する。</p>

7.1.4. その他モニタリング計画書に記載すべき事項

(1) モニタリング結果の報告に関する記載

モニターは、モニタリングの結果を、報告書を用いて、モニタリング終了後、リードモニターの確認を経て、研究責任者に直ちに報告する。

一方、医師主導治験においては、モニタリング報告書は、自ら治験を実施する者と実施医療機関の長に報告する。

(2) 不正の管理に関する記載

深刻な不正が発生した場合には、モニターは、モニタリング終了後、その結果をリードモニターの確認を経て、研究責任者に直ちに報告する。研究責任者は、その是正措置を講じる。

(3) モニタリングの質の確保に関する記載

モニタリングを行う者は適切なトレーニングを受け認定を受ける必要がある。また、研究責任者は、モニタリングに対する監査やモニタリングの評価を行う。

(4) モニタリング計画の変更に関する記載

重大な逸脱もしくは軽微な逸脱が発生し、是正措置を講じた後も同様の事例が発生する場合は、モニタリングの手法や実施頻度の変更を検討し、モニタリング計画書の変更を行う。