

## 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

研究課題：ICH-GCP水準を担保する臨床試験体制整備と規制対応に関する研究

(医師主導治験等におけるモニタリング・監査について)

### 分担研究報告書

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
瀬戸 宏格	(独)医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部
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 品質管理委員会*

研究要旨：臨床試験の質を確保するために QC, QA は言われて久しい。我が国では、医師主導治験等の研究成果を発表するにあたり世界標準の臨床試験の質の管理が必須となっており、そのためのモニタリング及び監査を行うことは喫緊の課題である。一方、リスクに基づくモニタリングという新しい概念も近年導入されている。本研究では医師主導治験等におけるモニタリング・監査のあり方を検討し、その考え方・具体的なモデル案について提言する。

## A . 研究目的

臨床試験の質を確保するための方法として、その品質管理(QC)と品質保証(QA)に関する行為は、臨床試験の質の確保において非常に重要なものとなっている。

その中、臨床試験の科学性と、臨床試験のデータの質の確保は表裏一体の関係である。試験におけるモニタリング及び監査業務は、治験において、その質の確保に大きな役割を担ってきている。我が国の治験の質は、この確保の過程の中で、飛躍的に躍進してきたところである。

しかし、平成 15 年に薬事法が改正され、研究者主導による医師主導治験が実施可能となった。また、平成 27 年には統合指針が施行され、臨床試験全般においても、モニタリングおよび監査が必要とされるに至っている。さらに昨今の高血圧治療薬の臨床試験に関する事案は臨床試験の質のありようについて社会に大きく問題を提起した。現在、私たちは、臨床試験自体が、研究者の個人の信頼に付託された時代から、研究機関の責任において実施されることが社会から要請されるに至った変換期にいたのであり、この中で臨床研究が実施されるものでなければならない。したがって、研究者が国際的に信頼に足る研究を行うためには、その科学性を裏打ちするものとして試験が適切に管理されているものにする必要がある。

一方、リスクに基づくモニタリング・監査という新しい概念が近年、技術の進展と

ともに導入されてきている。これは、従来の 100%SDV の手法によるモニタリングや監査からの変換を求めるとともに、より適切な手法を効率的かつ効果的に行うことを目的とするもので、今後の指針となるべきものである。

本研究では、これらの状況を踏まえ、医師主導治験等におけるモニタリング・監査のあり方を調査検討するとともに、検討の結果として、考え方(案)及び具体的モデル案について提案するものである。

## B . 研究方法

本ガイドラインの策定にあたっては、モニタリングチームと監査チームの 2 班を設置して検討を進めた。2 班で、基礎編、モニタリング編、監査編を検討し、結果は 3 部構成とした。

それぞれの編の構成にあっては、相互に意見交換をしたうえで、定期的に対面での会議を行い、内容整備を図っていった。

なお、基礎編では、そもそも臨床試験において実施すべき必須事項等をも含めることとした。

### (倫理面への配慮)

本検討は、これまでの情報・考え方をもとに医師主導治験等におけるモニタリング・監査のあり方を検討するものであるため、倫理的問題は発生しない。

## C . 研究結果

1 基礎編：本編では、そもそもの臨床試験における質の管理および保証についての基本的な考え方およびその背景、法的根拠等を整理した。また、用語の定義および CAPA についても添付資料として示す。以下、本編の目次を示す。

1. 序文
  - 1.1. 背景
  - 1.2. 目的と適用
2. 用語の定義
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
    - 3.1.1. 品質管理・品質保証体制構築の必要性
    - 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
    - 3.1.3. データ管理と記録の保存
    - 3.1.4. モニタリングと監査の役割
  - 3.2. 品質向上のための PDCA Cycle
    - 3.2.1. PDCA サイクルとは
    - 3.2.2. 早期の問題把握
    - 3.2.3. 発見された問題の解決（適切な CAPA の実施）
4. Risk Based Approach
  - 4.1. 基本的な考え方
  - 4.2. リスクの評価方法
  - 4.3. リスクの指標
5. 臨床研究実施体制の構築における留意点
  - 5.1. 臨床試験計画の倫理的、科学的妥当性

の確保

- 5.2. 研究機関の長による自己点検
- 5.3. 倫理審査委員会の役割
- 5.4. 教育・訓練の重要性
- 5.5. 人的資源の確保
- 5.6. 研究不正等への対応

### 参考文献

添付資料 1：用語の定義

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

2 モニタリング編：本編では、モニタリングを行うための考え方とともに、添付資料には、最近のリスクに基づくモニタリング方法について、欧米のガイドラインを参考に、我が国でとりうると思われる具体的方法論を整理した。本考え方では、いわゆる 100%SDV から、リスクを勘案した様々な手法を用いた臨床試験の質の管理体制への変換をも示している。以下、本編の目次を示す。

1. モニタリングの基本的考え方
  - 1.1. モニタリングを考える上での前提条件
2. モニターの要件
3. モニタリングの種類
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
  - 4.2. モニタリングにおけるモニターの責務

- 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
  - 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
  - 4.3.3. モニタリング業務の実施
  - 4.3.4. モニタリング業務実施時の確認事項
- 4.4. モニタリング報告書の作成
- 5. モニタリング手順書の見直し
- 6. 研究者（研究責任者）の責務

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）

添付資料 2： モニタリングにおけるチェック項目例

3 監査編：本編では、監査に関していくつかの視点に基づいて具体的な方法を示した。システム監査と個別監査の従来の方法に加え、Routine Audit / For-cause Audit Risk Based Approach に基づく監査計画の立案、CAPA (Corrective & Preventive Action: 是正・予防措置) について整理した。また、研究責任者( 或いは研究責任者が指名した者 ) の CAPA の作成から具体的な改善策の実行及び完了までのプロセス記録の管理を行う方法についても示した。以下、本編の目次を示す。

## 1. 監査

- 1.1. 監査の基本的考え方
- 1.2. 監査担当者の要件と任命
- 1.3. 監査の種類
- 1.4. 監査の流れと頻度
- 2. Risk Based Approach に基づく監査計画の立案
- 3. 監査の実施・報告
  - 3.1. 監査の準備
  - 3.2. 監査の実施
  - 3.3. 監査の結果報告
  - 3.4. 監査証明書の発行
  - 3.5. 監査記録の保存
- 4. 監査後の研究責任者、被監査部門等による対応
  - 4.1. 指摘事項に対する回答の作成
  - 4.2. CAPA の作成、実行、管理

添付資料 1： リスクに基づく試験毎の監査計画立案・実施手順の構築について

添付資料 1-別添 1： 監査モデル案

添付資料 1-別添 2： 監査計画書モデル案

添付資料 2： 監査チェックポイントとチェックリスト

## D. まとめ

臨床試験の質の確保のため、本研究における考え方に、欧米で進められる新たな手法と、リスクに基づく管理という視点からみた手法、を取り込むことができた。

これらの方法により、新しい形のモニタリング及び監査を実施機関において実施することが可能となる。しかしながら、本ガイドラインに示された方法は、様々検討

をする余地があり、モニタリング・監査の経験を通して、更なる改善を行う必要がある。

現在、臨床研究の大きな変換点にあるが、研究の科学性と被験者保護が適切に確保されるため、本考え方を活用した臨床試験を行い、その適切な質を確保できていけるとする成果を示していく必要がある。

本ガイドライン作成にあっては、国立大学病院臨床試験アライアンスとの合同チームを設置し、作成にあたり関係者には多大な貢献を頂き、感謝したい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

\* 以下協力者を示す

鶴嶋 英夫 筑波大学医学部附属病院  
臨床研究推進支援センター

土岐 浩介 筑波大学医学部附属病院  
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