



令和4年度

モニタリング及びデータマネジメント研修

モニタリング（データの信頼性確保） ～QMS/RBA実装の効果を最大化するために～

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター（NCNP）

病院 臨床研究・教育研修部門（CREP）

情報管理・解析部長

（併任）情報管理・解析部 モニタリング室長

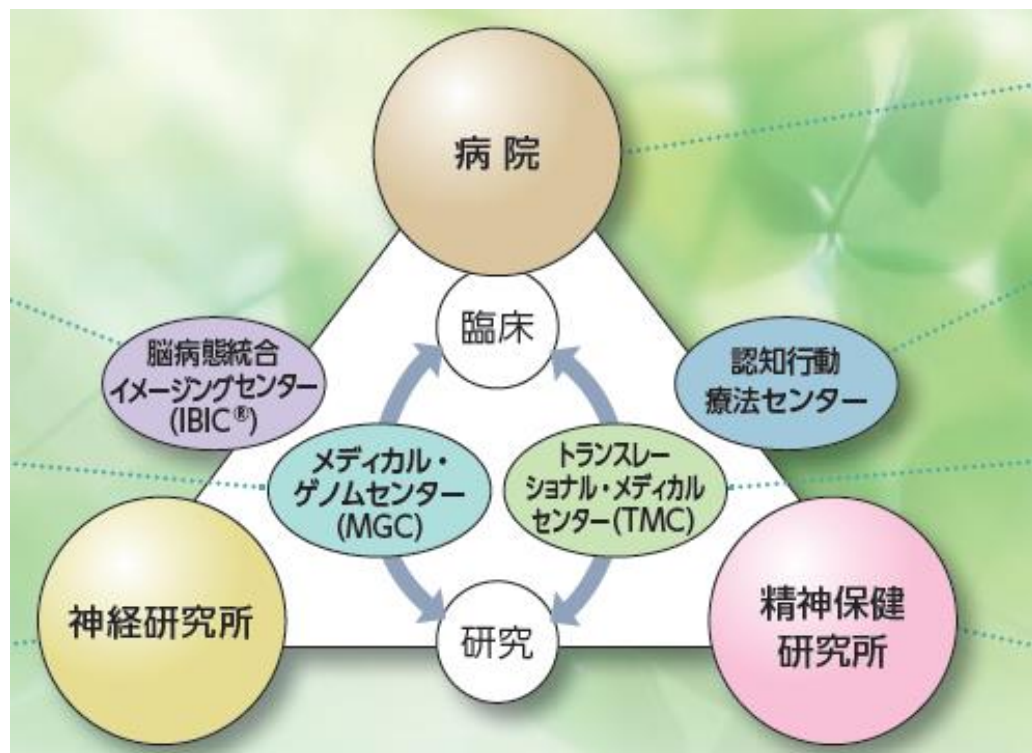
小居秀紀

1. はじめに
2. 臨床研究における品質マネジメント
QMS、RBA、QbDの概念の理解
3. モニタリング（データの信頼性確保）
QMS/RBA実装の効果を最大化するために
4. まとめ

1. はじめに
2. 臨床研究における品質マネジメント
QMS、RBA、QbDの概念の理解
3. モニタリング（データの信頼性確保）
QMS/RBA実装の効果を最大化するために
4. まとめ

＜基本理念＞

当センターは、病院と研究所が一体となり、**精神疾患、神経疾患、筋疾患、及び発達障害の克服**を目指した研究開発を行い、その成果をもとに高度先駆的医療を提供するとともに、全国への普及を図ることを使命としております。



《ARO機能》

- 病院 臨床研究・教育研修部門
- トランスレーショナル・メディカルセンター (TMC)

病 院

TMC

センター長：小牧

診療部など

臨床研究・教育研修部門

部門長：小牧

合計23名
モニター：2名
DM：5名
生物統計家：3名
医師：2名

情報管理・解析部
(部長：小居)
臨床研究・治験のデザインや計画立案の支援及び品質マネジメントに関する業務を行います

臨床研究支援部
(部長：中村)
臨床研究・治験の計画、管理、実施、薬事対応、そして臨床・研究の倫理・法的・社会的課題支援を行います

教育研修部
(部長：瀬川)
医療・臨床研究従事者の資質向上を目指した教育・研修を担当します

開発戦略室 (室長：石塚)
臨床開発につながるシーズを見出し、臨床開発に発展させる戦略立案に関する支援を行います

ビジネスディベロップメント室 (室長：小牧)
産学連携活動や知財に関わる相談、契約支援を行います

臨床研究監理室 (室長：玉浦)
倫理・臨床研究審査委員会の運営と臨床研究管理を行います

臨床研究計画・解析室 (室長：竹田) 2名
研究デザイン・計画立案の技術的支援やデータ解析を行います

生物統計解析室 (室長：大庭) 3名
研究デザイン・計画立案の生物統計学的支援やデータ解析、解析方法の研究を行います

データマネジメント室 (室長：波多野) 5名
臨床研究・治験実施のデータマネジメントや患者情報等のデータベース管理を行います

モニタリング室 (室長：小居) 2名
臨床研究・治験実施の品質マネジメント(中央/施設モニタリング等)を行います

生命倫理室 (室長：有江)
研究と臨床における倫理的・法的・社会的課題に関する支援を行います

臨床研究支援室 (室長：石塚)
特定臨床研究、医師主導治験等の臨床試験の計画・準備・管理、薬事対応に関する支援を行います

臨床研究・治験推進室 (室長：中村)
治験・臨床研究を円滑に実施できるようIRBの運営、ORCによる支援を行います

教育研修室
医療従事者に係る教育・研修の管理を行います

臨床研究教育研修室 (室長：横井)
臨床研究・治験に係る教育研修の管理を行います

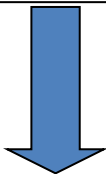
研究倫理、倫理的原則の流れ

ニュルンベルク綱領



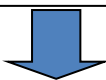
1964年

ヘルシンキ宣言



2003年

臨床研究に関する倫理指針



2014年

人を対象とする医学系研究
に関する倫理指針



2021年

人を対象とする生命科学・医学系研究
に関する倫理指針



1996年

ICH-GCP (ICH E6 (R1))



1997年

答申GCP



1997年

J-GCP (運用通知 (課長通知))



2016年 Step4
2019年 Step5

ICH-GCP (ICH E6 (R2))



GCP Renovation (E8 & E6)

2018年

臨床研究法 (2018年4月1日施行)

➤ 医の倫理（倫理的観点）

- 人体実験の反省から被験者の自己決定権の確立

- ニュルンベルク綱領

- インフォームド・コンセントの重要性

- 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）

➤ 品質管理と品質保証（「ISO」の観点）

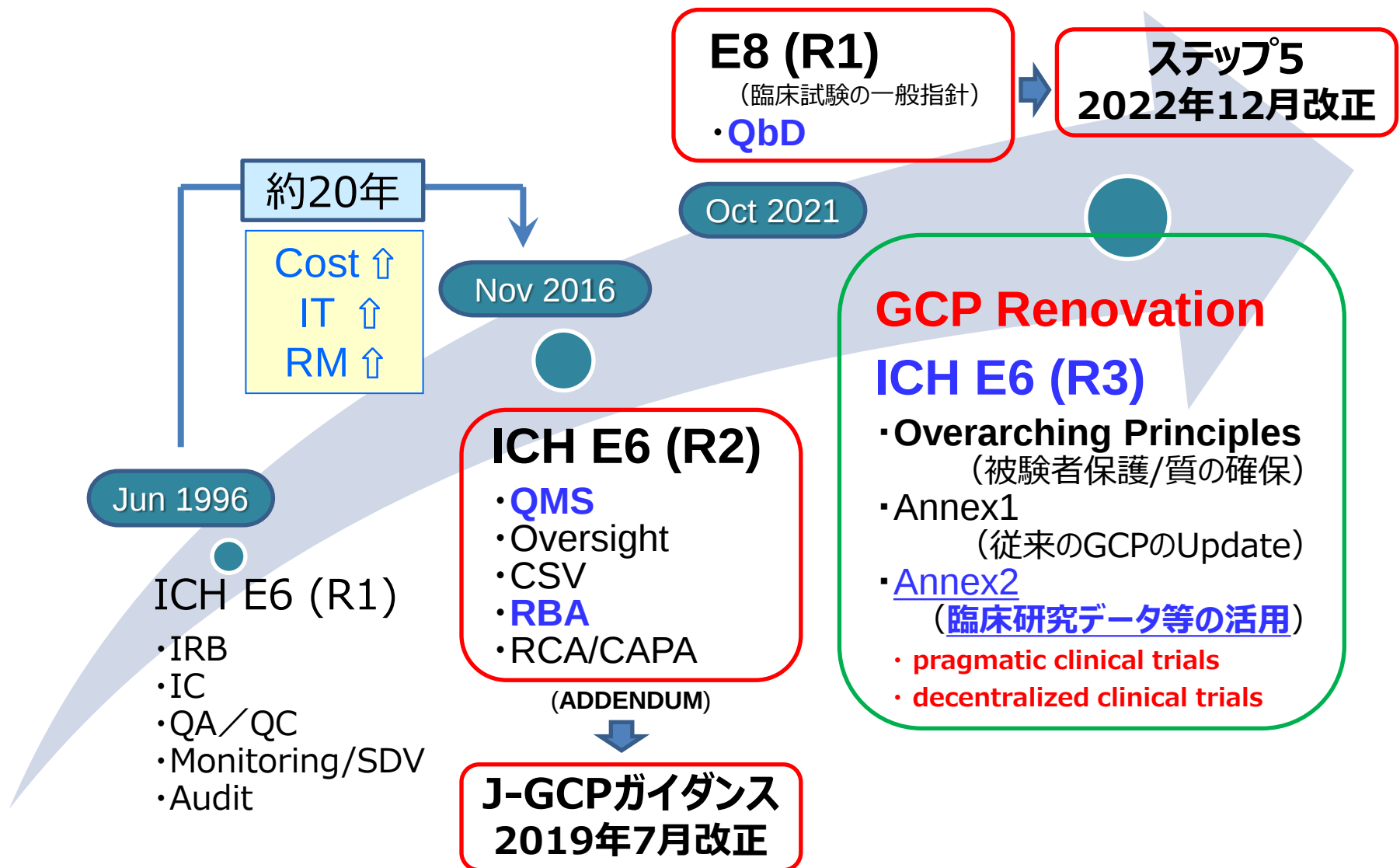
- 標準業務手順書

- 臨床試験データの信頼性（モニタリング、監査）

“ヘルシンキ宣言”では、あらゆるヒトを対象とした医学研究は、ヘルシンキ宣言を遵守して実施されなければならないとしている。

- 第18回世界医師会総会（開催地フィンランドのヘルシンキ）で採択
- “ニュルンベルク綱領”を基に作成
- 科学的・倫理的に妥当である研究計画書を作成すること
- 臨床研究を実施する研究者、Sponsor等から独立した倫理審査委員会で、研究計画が科学的・倫理的に十分に審査され承認を受けること
- 被験者に対して十分に文書による説明を行い、被験者の自発的、自由意思に基づいた文書によるインフォームド・コンセントを取得すること
- プライバシー、秘密の保持および個人情報を守ること

GCP Renovation : ICH E8/E6の改訂/刷新



(「GCPポケット資料集2020 p205-207」より引用、一部改変)
www.icrweb.jp

- 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づく患者レジストリ構築に関わる臨床研究等のレジストリデータのデータシェアリングや二次利用・第三者提供による、病因・病態の解明、新規医療開発等の薬事目的での利活用
- 「臨床研究法」に基づく特定臨床研究データの新規医療開発等の薬事目的での利活用
- 「医薬品医療機器法」に基づく治験データの被験者個別データ (Individual Participant/Patient Data IPD) レベルでの統合解析に基づくプラセボ反応予測因子や実薬反応予測因子の解明

等につながる、データ駆動型研究の推進は、今後の医療の質の向上、新規医療開発の進展において、重要なテーマの一つである。

- 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長／厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長、
「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について、
薬生薬審発0323第1号／薬生機薬審発0323第1号：令和3年3月23日.
- 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長／厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長、
「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について、
薬生薬審発0323第2号／薬生機薬審発0323第2号：令和3年3月23日.

特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について

(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡 令和4年3月31日)

別添 特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例

1. 特定臨床研究で得られた試験成績を承認申請に利用する場合には、**承認申請における当該臨床研究の位置付け等を総合的に考慮した上で求められる信頼性の水準が判断される**。承認申請に利用される特定臨床研究の試験成績について求められる信頼性の水準を満たしているかは、承認申請後に適合性調査により確認されることになる。**特定臨床研究の研究責任医師は、当該臨床研究の適切な実施を担保するとともに、当該研究の信頼性担保の状況について説明できることが必要である。そのため、申請者は研究責任医師との間で適合性調査に関する協力体制を構築していることが望ましい**。なお、特定臨床研究に対するGCP実地調査の実施の必要性は、求められる信頼性の水準や申請者に対する適合性書面調査の結果に基づき判断される。

(「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について (厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡 令和4年3月31日)」より引用)

<続き>

具体的に個別の申請事例をもとに、求められる信頼性の水準を満たすための留意点・考え方の一例としては以下のとおり。

- ① 研究責任医師が作成した症例報告書からデータセットの作成、集計解析及び解析報告書の作成までの過程の適切性を研究責任医師が適切に説明できること。また、申請者が承認申請に利用するにあたり当該手順の適切性を確認できること。
- ② 国内において製造販売承認を取得している医薬品を使用している場合は、当該医薬品について研究責任医師が承認事項に基づく適切な保管等の管理を行うこと。有効性及び安全性評価、並びに対象者保護の観点から、適切な品質が保持された医薬品が用いられたことを研究責任医師が適切に説明できること（例えば、ロット番号や使用期限、保管条件の遵守状況など適切な記録）。
- ③ モニタリングの方法は、リスクや実施可能性に応じて、オンサイトモニタリング、オンサイトモニタリングと中央モニタリングの組合せ、又は中央モニタリングを選択することができるが、いずれの場合であっても、その方法を選択した妥当性を研究責任医師が適切に説明できること。
- ④ 監査の実施の必要性及び方法は、リスクや実施可能性に応じて選択することができるが、いずれの場合であっても、その方法を選択した妥当性を研究責任医師が適切に説明できること。
- ⑤ モニタリングや監査において実施される原資料の直接閲覧は必ずしも全症例を対象とする必要はないものの、リスクや実施可能性に応じて、症例を抽出する場合の妥当性について研究責任医師が適切に説明できること。
- ⑥ 監査を実施する場合は、研究責任医師とは独立した第三者であることを研究責任医師が適切に説明できること（例えば、当該特定臨床研究から独立していることが確認できる臨床研究中核病院の研究支援部門等が実施等）。
- ⑦ 対象者保護の観点から副作用情報の収集状況及びその妥当性を、研究責任医師が適切に説明できること。

（「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡 令和4年3月31日）」より引用）

特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について

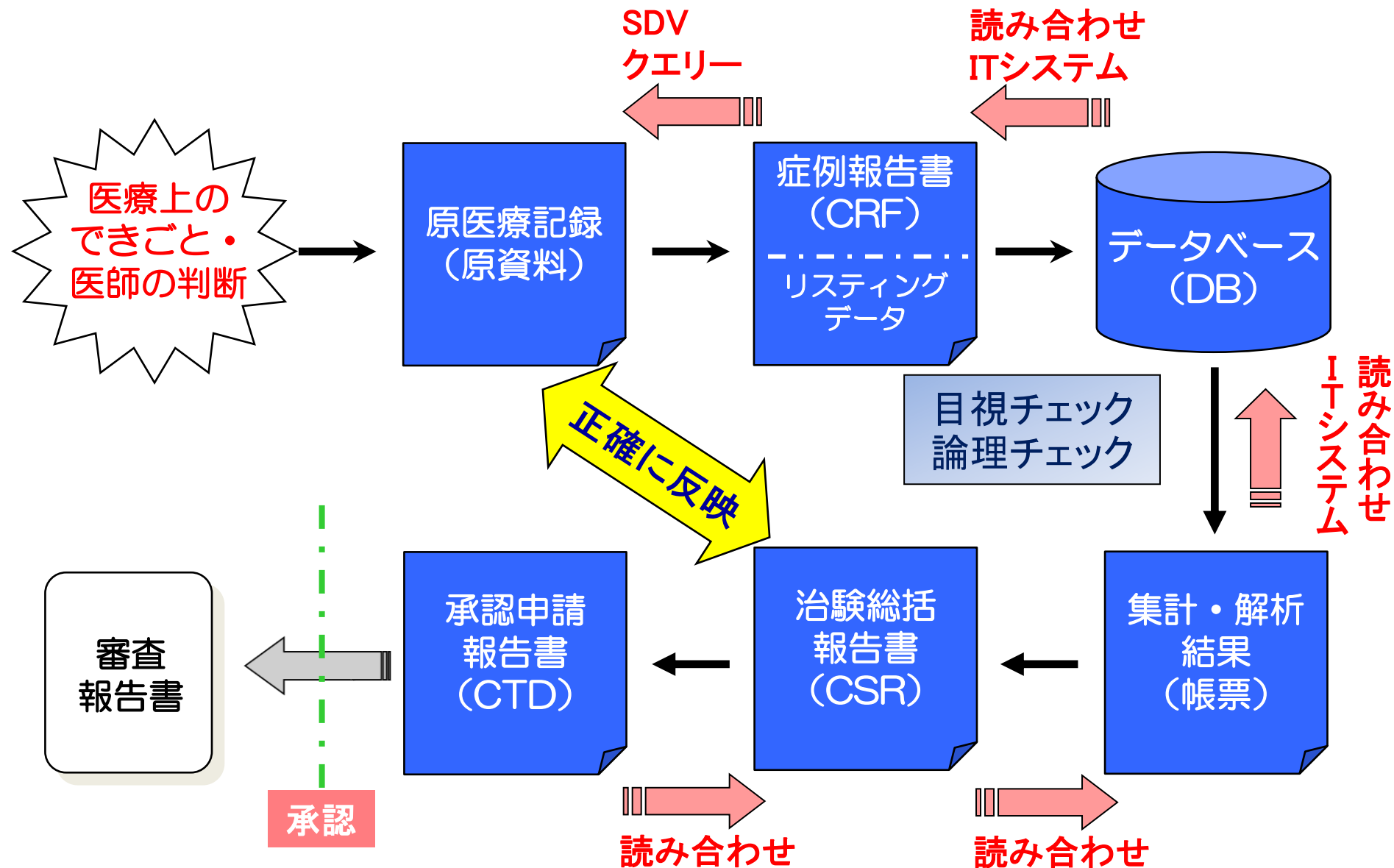
(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡 令和4年3月31日)

別添 特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例

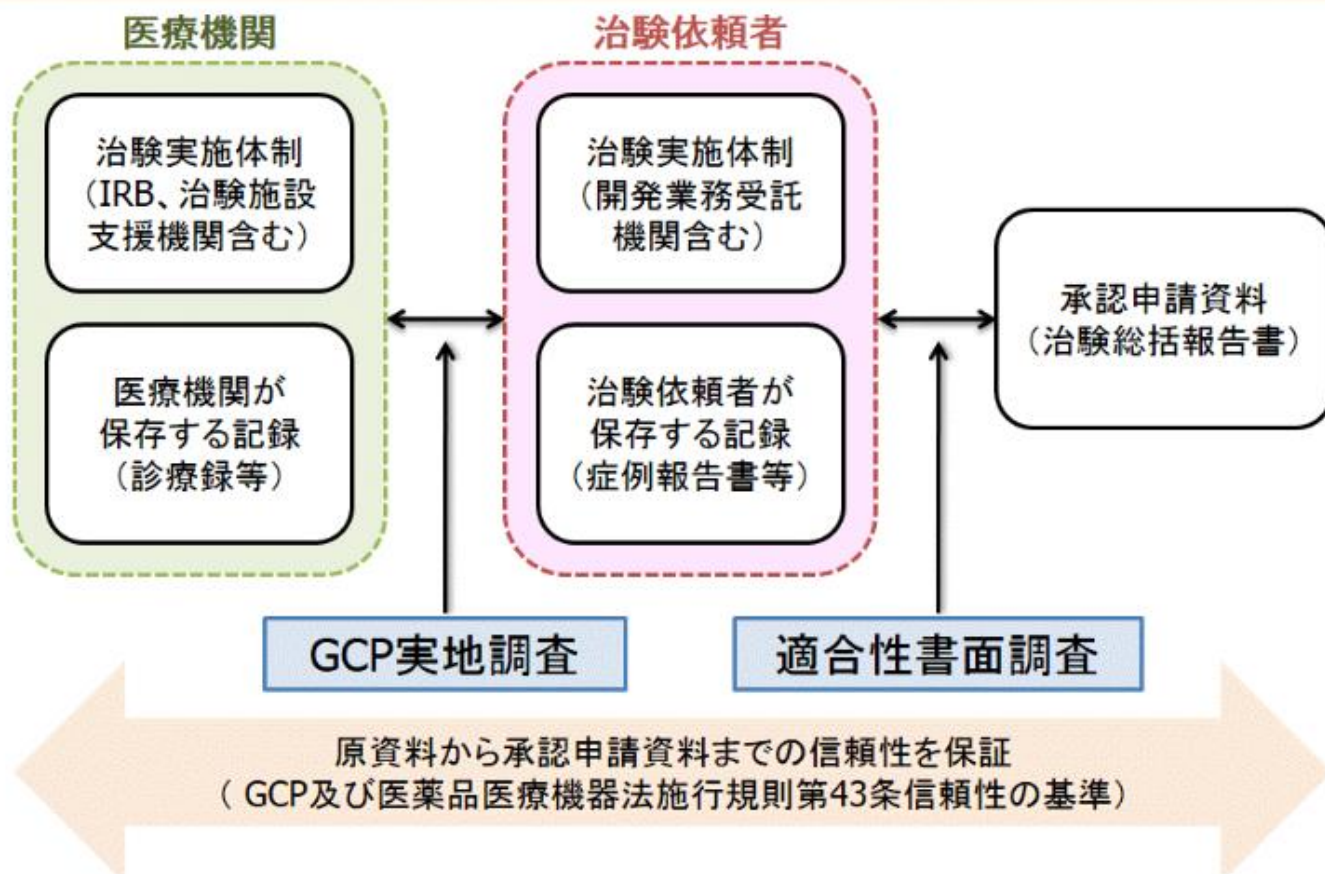
2. 特定臨床研究の承認申請に係る資料としての利活用の可否については、
 1. に示された信頼性の担保に関する留意点・考え方の例に加え、**特定臨床研究で得られた試験成績の論文化の状況や関連ガイドラインの記載状況等の背景情報も考慮の上、総合的に判断される**ものであること。
3. 特定臨床研究で得られたデータを利用して承認申請を行う場合には、**当該特定臨床研究の研究責任医師が、申請者による試験データの利用が可能となるような適切な患者同意を得ている**こと。

(「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について
(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡 令和4年3月31日)」より引用)

www.icrweb.jp

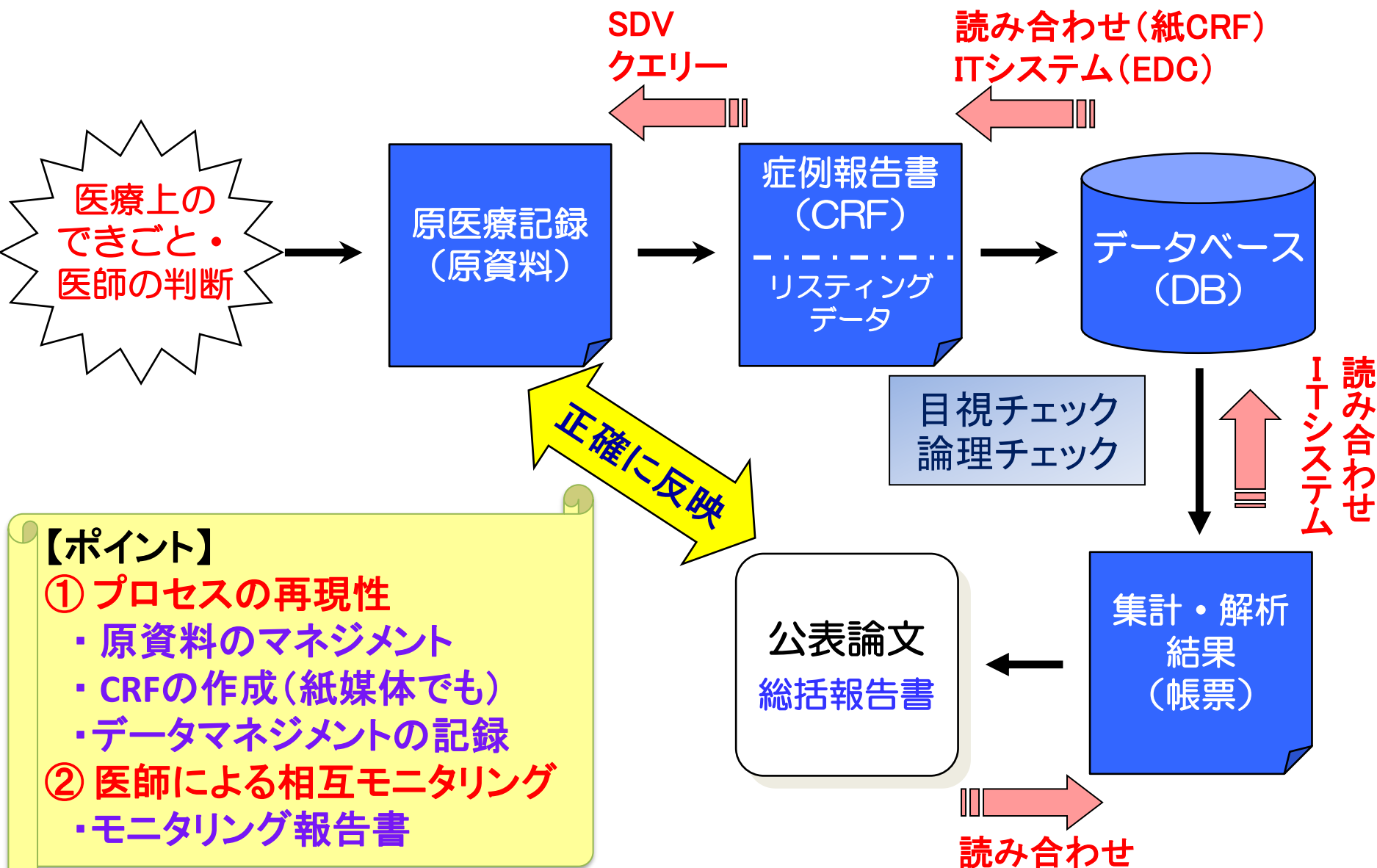


適合性書面調査及びGCP実地調査による データの信頼性の確認



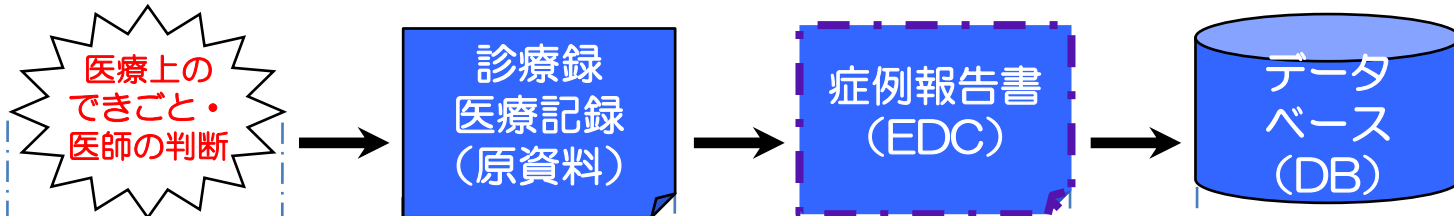
我が国では、適合性書面調査とGCP実地調査を組み合わせることにより、国際レベルでの申請品目の生データから申請資料までの信頼性を保証しています。

(「独」医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページ」より引用)

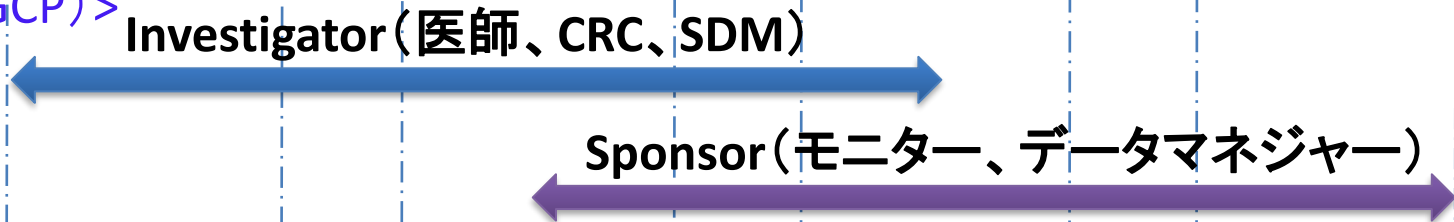


医師、CRC、モニター、データマネージャーの業務範囲

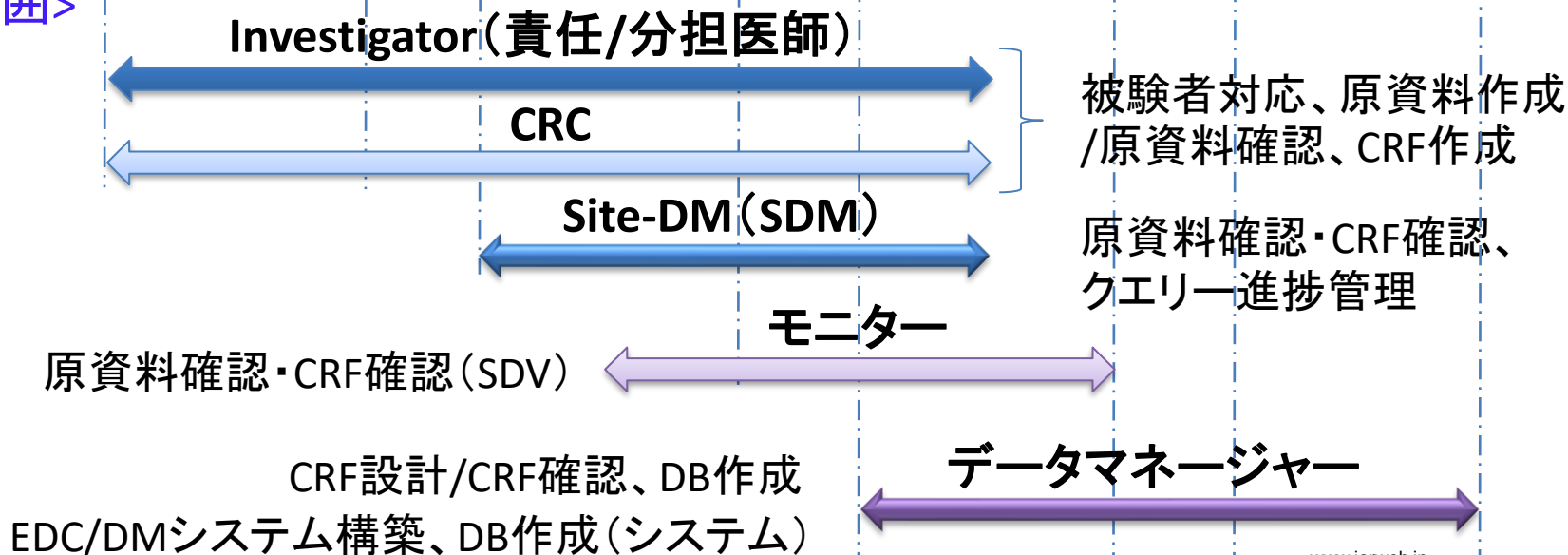
<臨床試験データの流れ>



<ICH-GCP (J-GCP)>

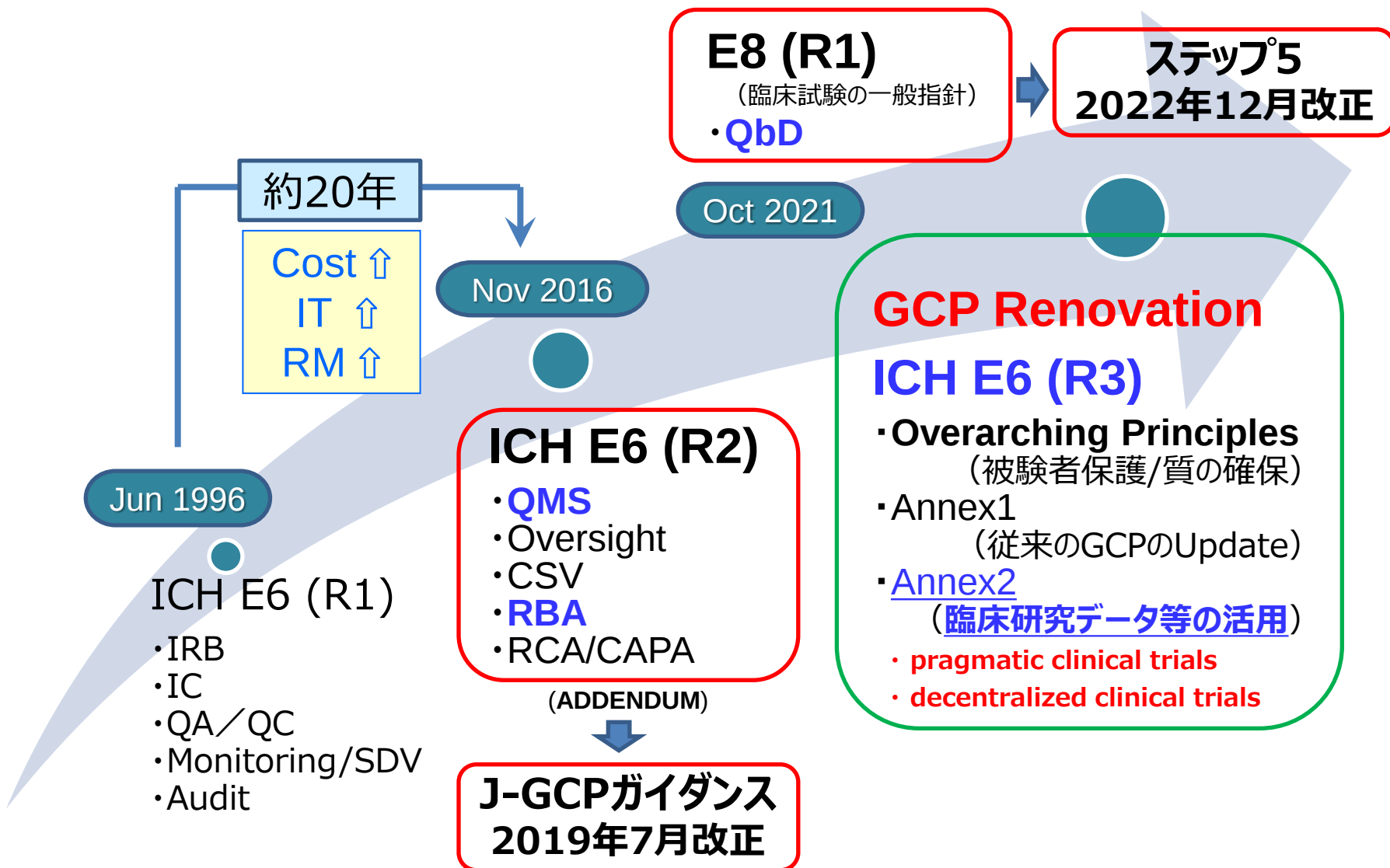


<業務範囲>



1. はじめに
2. 臨床研究における品質マネジメント
QMS、RBA、QbDの概念の理解
3. モニタリング（データの信頼性確保）
QMS/RBA実装の効果を最大化するために
4. まとめ

GCP Renovation : ICH E8/E6の改訂/刷新（再掲）



(「GCPポケット資料集2020 p205-207」より引用、一部改変)
www.icrweb.jp

- **QMS (Quality Management System) :**

品質マネジメントシステム。臨床研究を実施する際に、その実施体制やデータの取り扱い等について、どのように管理していくのか、その信頼性をどのように担保していくのかといった、品質に関する方針や目標を立て、それを達成しようとする仕組み。

(「やさしいISO9001 (JISQ9001) 品質マネジメントシステム入門」からの引用改変)

- **RBA (Risk Based Approach) :**

リスクベースドアプローチ。リスクマネジメントの手法を使ってリスク（危険性）を特定し、リスクの大きさに合わせた対応をとること。

(令和3年度AMED「Risk Based Approachの実装に係る取組み」成果物「Risk Based Approach 研修テキスト (第1版)」より引用)

- **QbD (Quality by Design) :**

計画に基づいた質の確保の考え方。何が結果に影響を及ぼすかを明らかにしてプロセスを作り込み、研究対象者/被験者の安全性とデータの質を作り込むこと。

(令和3年度AMED「Risk Based Approachの実装に係る取組み」成果物「Risk Based Approach 研修テキスト (第1版)」より引用)

採択内容

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）は令和4年度「研究開発推進ネットワーク事業」の公募について、課題評価委員会 [PDF](#) において厳正な審査を行った結果、下記の通り採択課題を決定いたしましたのでお知らせいたします。

	分野等、公募研究開発課題	研究開発課題名	研究代表者	所属	役職
1	国民に向けた医学系研究の情報発信	「医学系研究の成果をわかりやすく発信する手引き」の普及と改善の提案	山田 恵子	埼玉県立大学	准教授
2	研究マネジメント人材の育成	アカデミアシーズの実用化に向けた研究開発体制における研究マネジメント人材の育成システム開発に関する研究	菊地 佳代子	国立成育医療研究センター	室長
3	研究計画立案及び実装が可能となる研究支援	臨床研究中核病院以外のAROにおける	浅田 隆太	岐阜大学	准教授
		制の構築			
4-2	QMS の実装に向けたRBA の概念に関する研究者及び研究支援者への教育	地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、QMSの実装に向けたRBAの概念に関する研究者及び研究支援者への教育資材の作成に資する研究	小居 秀紀	国立精神・神経医療研究センター	部長

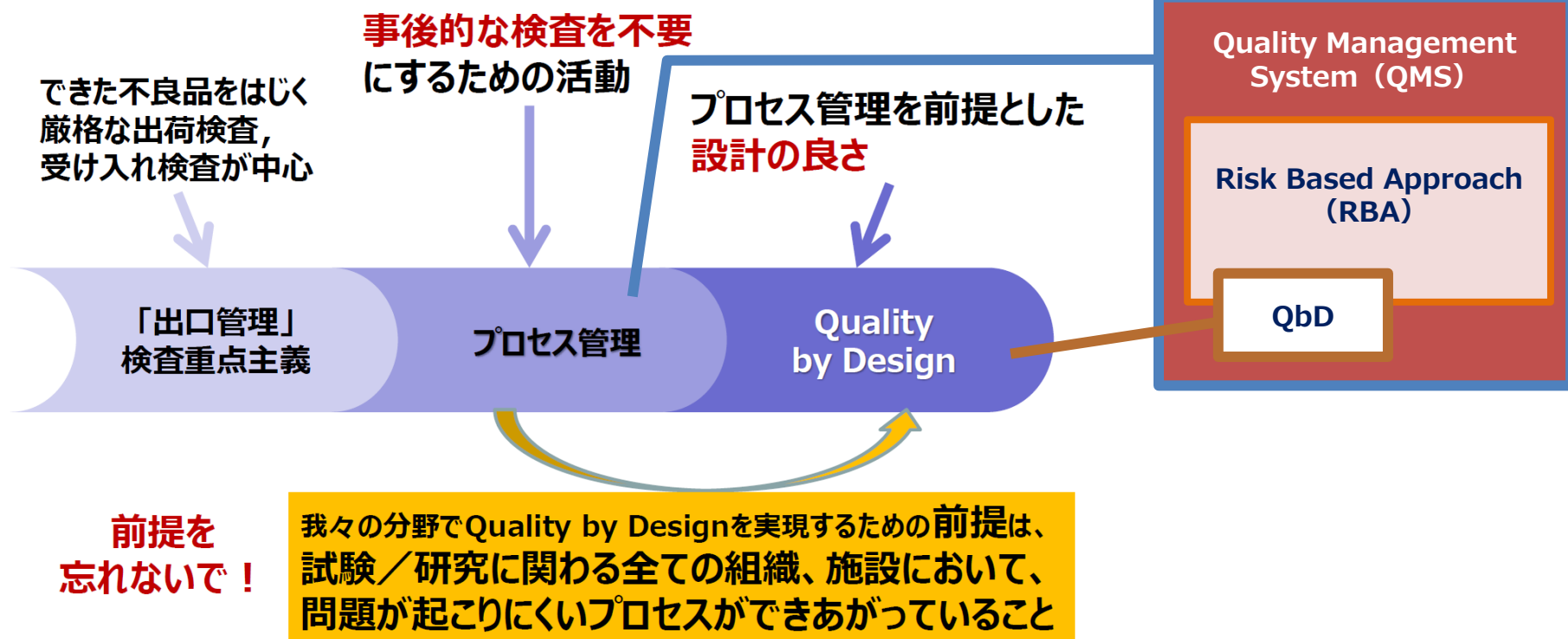
研究開発課題名：地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、QMSの実装に向けたRBAの概念に関する研究者及び研究支援者の教育資材の作成に資する研究

対象：臨床研究中核病院以外の医療機関（Sponsorの役割**、**Investigatorの役割**）**



品質管理・品質マネジメントの歴史

2020年の
臨床薬理学会
教育講演より



本研究班10月度全体会議「GCP Renovation の方向性」日本製薬工業協会・小宮山靖氏発表資料 より

(『令和4年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業「地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、QMSの実装に向けたRBAの概念に関する研究者及び研究支援者への教育資料の作成に資する研究」研究班におけるアンケート調査 説明資料』より引用)

www.icrweb.jp

CQMS (Clinical Quality Management System) ; 臨床品質マネジメントシステム

研究者主導臨床研究・医師主導治験におけるQMS (Clinical Quality Management System (CQMS) ; 臨床品質マネジメントシステム) : 研究者主導臨床研究・医師主導治験において、品質に関する方針や目標を立て、それを達成しようとする仕組み。

品質マネジメントとは、品質保証するための活動

問題の発生を未然に防ぐ活動

1 臨床研究・医師主導治験などにおける要求水準にあった成果物を出す

- GCP、臨床研究法、倫理指針の規制で何が求められるのか
- 臨床研究の目的は何か（治療法、診断法、予防法の開発、etc…）
- 臨床研究の目指すところはどこか（PMDAの承認か、学術雑誌への論文掲載か、etc…）

これらを考慮して
科学的・倫理的に
妥当な計画を立てる

2 期待される品質を一定に保つための、標準化

- 個人差をなくし、誰がいつやっても安定的に品質を保ち、同じ成果物をだせるように

3 PDCA (Plan, Do, Check, Act) サイクル

- PDCAサイクルを回しながら、品質の向上を目指す ⇒ 次スライド

(『令和4年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業「地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、QMSの実装に向けたRBAの概念に関する研究者及び研究支援者への教育資料の作成に資する研究」研究班におけるアンケート調査 説明資料』より引用)

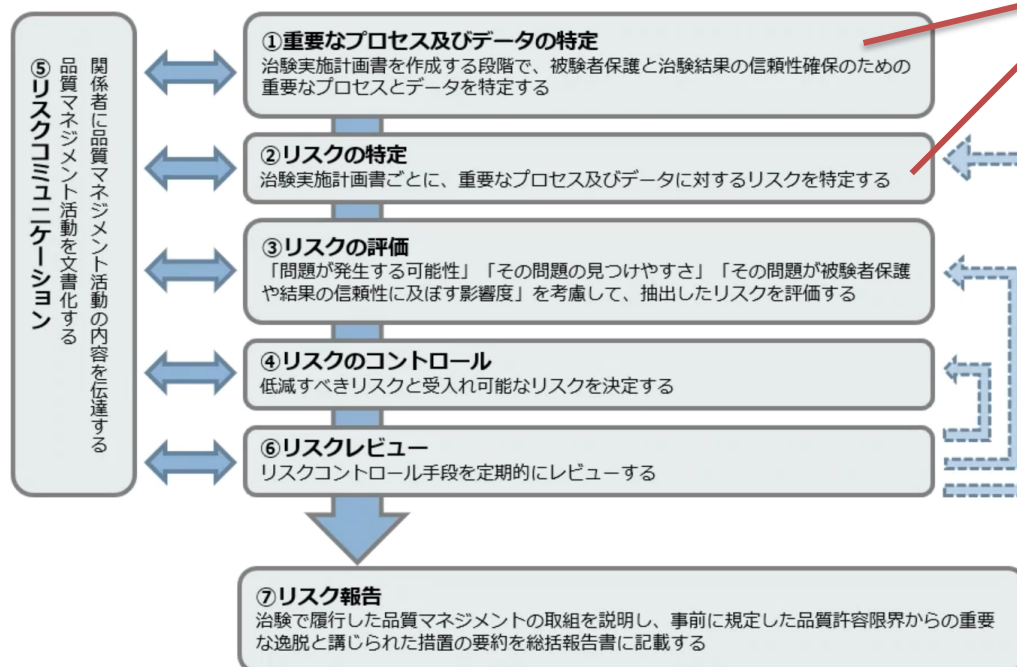
www.icrweb.jp

RBA (Risk Based Approach ; リスクベースドアプローチ)

研究者主導臨床研究・医師主導治験におけるRBA (Risk Based Approach ; リスクベースドアプローチ) : リスクマネジメントの手法を使ってリスク(危険性)を特定し、リスクの大きさに合わせた対応をとること。

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



Risk Based Approach 研修テキスト 第1版より

試験共通の重要なプロセス及びデータ

●重要なプロセス

- 同意の取得
- 適格性基準の確認
- 研究対象薬の管理
- 重篤な有害事象 (SAE)、疾病等報告への対応、報告プロセス 等

●重要な安全性データ

- SAE
- 治療の中止に至ったAEや他の重要なAE 等

試験特有の重要なプロセス及びデータ

●重要な有効性データ

- プライマリーエンドポイント、キーセカンダリーエンドポイント 等

●重要な安全性データ

- 過去の安全性情報から特定される重要なAE 等

併せて、これらのプロセス及びデータの逸脱がどこまで許容可能か基準や指標を予め設定しておく

(『令和4年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業「地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、QMSの実装に向けたRBAの概念に関する研究者及び研究支援者への教育資料の作成に資する研究」研究班におけるアンケート調査 説明資料』より引用)

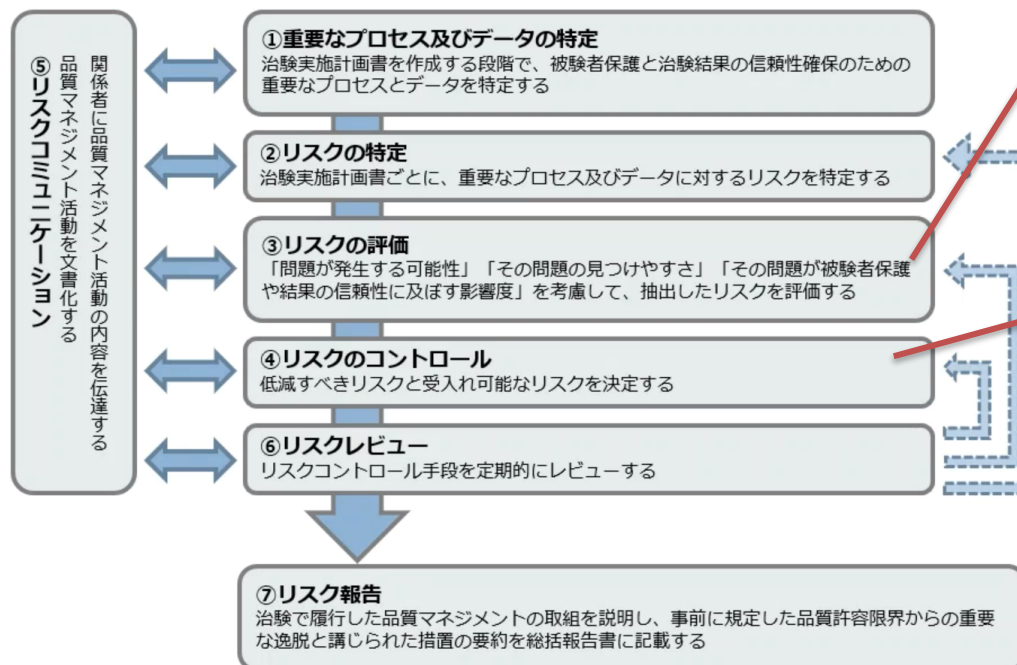
www.icrweb.jp

RBA (Risk Based Approach ; リスクベースドアプローチ)

研究者主導臨床研究・医師主導治験におけるRBA (Risk Based Approach ; リスクベースドアプローチ) : リスクマネジメントの手法を使ってリスク(危険性)を特定し、リスクの大きさに合わせた対応をとること。

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



Risk Based Approach 研修テキスト 第1版より

- ①**発生する可能性(頻度)** : 特定されたリスクが顕在化する確率がどの程度か
- ②**見つけやすさ(検出の容易さ)** : リスクが顕在化した際にどの程度検出しやすいか
- ③**被験者保護や信頼性への影響度** : リスクが顕在化した場合、データの完全性、被験者の安全性、各種規制の遵守への影響がどの程度か

リスクの重要性(③リスク評価の判断結果)に合わせて、リスク低減策を検討する
【リスク低減策の事例】

登録基準を満たしていない被験者が登録される	・プロトコルの記載を明確にする ・チェックリストを提供 ・教育の徹底
症例報告書の入力項目が多くミスが発生する	・入力しやすい構成とする ・不要データをなくす

➡ 低減しきれない場合は継続して状況確認を行う必要がある

(『令和4年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業「地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、QMSの実装に向けたRBAの概念に関する研究者及び研究支援者への教育資料の作成に資する研究」研究班におけるアンケート調査 説明資料』より引用)

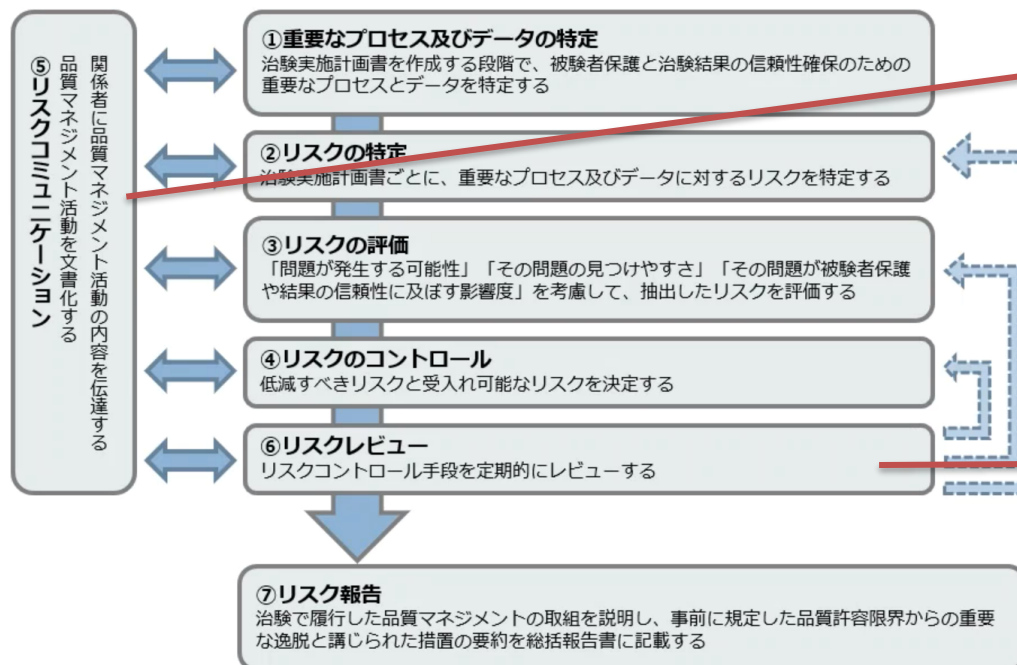
www.icrweb.jp

RBA (Risk Based Approach ; リスクベースドアプローチ)

研究者主導臨床研究・医師主導治験におけるRBA (Risk Based Approach ; リスクベースドアプローチ) : リスクマネジメントの手法を使ってリスク (危険性) を特定し、リスクの大きさに合わせた対応をとること。

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



試験実施期間中のリスクレビュー及び継続的な改善を促進するため、必要な情報を試験関係者と下記の情報を文書化して共有・伝達する。

- ・各ステップの結果
 - ・モニタリング、データマネジメントの結果
 - ・逸脱報告書
 - ・安全性情報
- 等

- ・履行した①～⑤の効果及び妥当性に問題がないか確認をする (事前に設定した基準や指標を元にリスクレビューを行う)
- ・最新の知識や経験を踏まえて、実施しているリスク軽減策が適切であるか、確認する
 - ー問題が発生した場合の対応は適切か
 - ー発生した問題に対する是正措置・予防措置が適切であり、同様の問題が別に発生していないか

Risk Based Approach 研修テキスト 第1版より

(『令和4年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業「地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、QMSの実装に向けたRBAの概念に関する研究者及び研究支援者への教育資材の作成に資する研究」研究班におけるアンケート調査 説明資料』より引用)

QbD (Quality by Design ; 計画に基づいた質の確保の考え方)

研究者主導臨床研究・医師主導治験におけるQbD (Quality by Design ; 計画に基づいた質の確保の考え方) : 何が結果に影響を及ぼすかを明らかにしてプロセスを作り込み、研究対象者/被験者の安全性とデータの質を作り込むこと

3 臨床試験における質の設計

- 臨床試験に対するクオリティ・バイ・デザインの方法は, 被験者保護と信頼性の高い意味のある結果を得ることを担保するための, 質に関する重要な要因 (Critical to Quality Factors) と, それら要因に対するリスク管理に焦点を当てることを含む。



ICHE8 (R1) 「臨床試験の一般指針」改訂概要 PMDA発表資料 より

(『令和4年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業「地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、QMSの実装に向けたRBAの概念に関する研究者及び研究支援者への教育資料の作成に資する研究」研究班におけるアンケート調査 説明資料』より引用)
www.icrweb.jp

ICH E6 : 医薬品の臨床試験の実施の基準

☐ ICH 医薬品規制調和国際会議
☐ ガイドライン
☐ Quality: 品質 品質に関するガイドライン
☐ Safety: 安全性 非臨床に関するガイドライン
☐ Efficacy: 有効性 臨床に関するガイドライン
▶ ICH-E1
▶ ICH-E2
▶ ICH-E3
▶ ICH-E4
▶ ICH-E5

E6(R1)		医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令	ステップ5	1997.3.27
		医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について 	ステップ5	1997.3.27
	E6	(原文) Guideline for Good Clinical Practice 	ステップ5	
E6(R2)		「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正 	ステップ5	2019.7.5
		治験における品質マネジメントに関する基本的考え方について 	ステップ5	2019.7.5
		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 	ステップ5	2019.7.5
		治験に係る文書又は記録について 	ステップ5	2019.7.5
		(原文) Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice 	ステップ5	
E6(R3)		医薬品の臨床試験の実施の基準の改正	ステップ1	
		Good Clinical Practice	ステップ1	

- ステップ5: 各極における国内規制への取入れ
- ステップ4: ICH調和ガイドライン 最終合意(英文のみ)

(「独」医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページより引用)
www.icrweb.jp

Guidance for Industry

Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring

**Draft Guidance
2011/8/29に発出**

Services
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)
Office of Good Clinical Practice (OGCP)
Office of Regulatory Affairs (ORA)
August 2013
Procedural

OMB Control No. 0910-0733
Expiration Date: 03/31/2016
See additional PRA statement in section VII of this guidance.

2013年8月
FDA ガイダンス

各都道府県衛生主管部（局） 御中

事務連絡
平成 25 年 7 月 1 日

厚生労働省医薬食品局審査管理課

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

治験のモニタリングにあたっては、「『医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令』のガイダンスについて」（平成 24 年 12 月 28 日付薬食審発 1228 第 7 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、以下「GCP ガイダンス」という。）において、必ずしもすべての治験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ことが示されており、このようなリスクに基づくモニタリング手法の導入により、被験者の安全性及び治験の信頼性を確保しつつ、治験関連業務の効率化に資するものと期待されています。

今般、平成 24 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「医師主導治験等の運用に関する研究」において、リスクに基づく SDV 手法等の適用による治験のモニタリング業務の効率化を図るための方策・考え方についての検討がなされ、研究報告書がとりまとめられました。

つきましては、本研究報告書を踏まえ、リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方を別添のとおりとりまとめましたので、業務の参考として、貴管下関係業者及び医療機関等に対して周知いたしますよう御配慮願います。

2013年（平成25年）7月
厚労省 事務連絡



18 November 2013
EMA/269011/2013
Compliance and Inspection

Reflection paper on risk based quality management in clinical trials

Draft Agreed by the Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) for release for consultation	31 May 2011
Draft Adopted by the Good Clinical Practice (GCP) Inspectors Working Group for consultation	14 June 2011
Start of public consultation	5 August 2011
End of consultation (deadline for comments)	15 February 2012
Agreed by the Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) for publication	13 September 2012
Adopted by GCP Inspectors Working Group	12 September 2013

Keywords	Quality Management, Risk Management, Quality Tolerance Limit, Risk Control, Clinical Trial
----------	--

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HS • United Kingdom
Telephone: +44 (0)20 7418 5400 • Facsimile: +44 (0)20 7418 5416
E-mail: info@ema.europa.eu • Website: www.ema.europa.eu

An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2013. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

2013年11月
EMA リフレクションペーパー

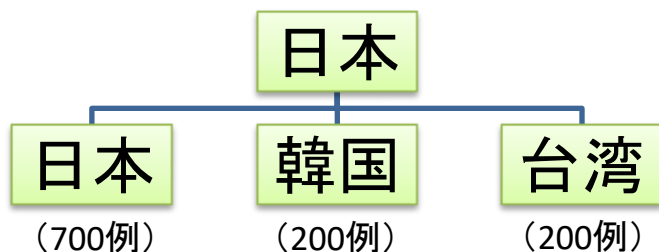
モニタリングの実施責任を果たすため、Sponsorが多様な手法が使用可能であることを明確化

⇒本邦の Risk-based approach (RBA) の実装状況は、企業治験での Risk-based approach to Monitoring (RBM) が先行

Summary of Changes –ICH E6(R2) Step4

Number of amended items	Name of the amended section	Number and name of the amendment
1	Introduction	
3	1. Glossary	1.63 Certified Copy, 1.64 Monitoring Plan, 1.65 Validation of Computerized Systems
2	2. The principles of ICH GCP	2.10 - irrespective of the type of media used 2.13 - essential to ensure human subject protection and reliability of trial results
3	4. Investigator PI Oversight ALCOAC	4.2 Adequate Resources 4.2.5 – Supervising (PI Oversight) 4.2.6 - ensure individual/party is qualified to perform those trial-related duties 4.9 Record and Reports 4.9.0 – Source data should be ALCOA (attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, and complete)
16	5. Sponsor QMS CRO Oversight CSV RBM Issue manage RCA and CAPA	5.0 Quality Management 5.01, 02, 03, 04, 05, 06, 07 - Risk-based approach 5.2 Contract Research Organization (CRO) 5.2.2 oversight of any trial-related duties 5.5 Trial Management, Data Handling, and Record Keeping 5.5.3 (a) – Validation of system on a risk assessment 5.5.3 (b) – SOP should cover system setup, installation, and use 5.5.3 (h) – Integrity of the data 5.18 Monitoring 5.18.3 – Risk-based approach to monitoring 5.18.6 (e) – Monitoring Report of on-site and /or centralized monitoring 5.18.7 – Monitoring Plan 5.20 Noncompliance 5.20.1 – Root cause analysis and implement appropriate CAPA
1	8. Essential documents Certified Copy	8.1 Introduction – Storage system (eTMF), continuous access to CRF data, certified copy

抗インフルエンザ薬：アジア共同治験（第Ⅲ相）



同一のプロトコル・同一のデータ
セットのアジア共同治験データを
使用した国内薬事承認 第1号

<Sponsorの役割（「準備」「管理」）>（ICH-GCP準拠）

- プロトコル、治験薬概要書：英語版原本、日本語翻訳
- 説明文書見本：各国言語版、英語翻訳版での確認
- 有効性評価の統一化：患者日記記載マニュアル、検査キット（体温計）の配布
- 臨床試験データの一元管理（多言語対応EDC導入、日本において一括のデータマネジメント）

<Investigatorの役割（「実施」）>

- スタートアップミーティング：現地CRO主催、Sponsor同席
- 重篤な有害事象（SAE）報告：各国の薬事規制への対応
- Co-Monitoring の実施

<GCP調査、GCP査察>

- FDAによるGCP査察（第Ⅱ相） ⇒ **実施医療機関** + **治験依頼者（ICH-GCP準拠）**
- PMDAによるGCP実地調査・適合性書面調査（**優先審査品目 第1号**）、PMDAによる**台湾の実施医療機関へのGCP実地調査**

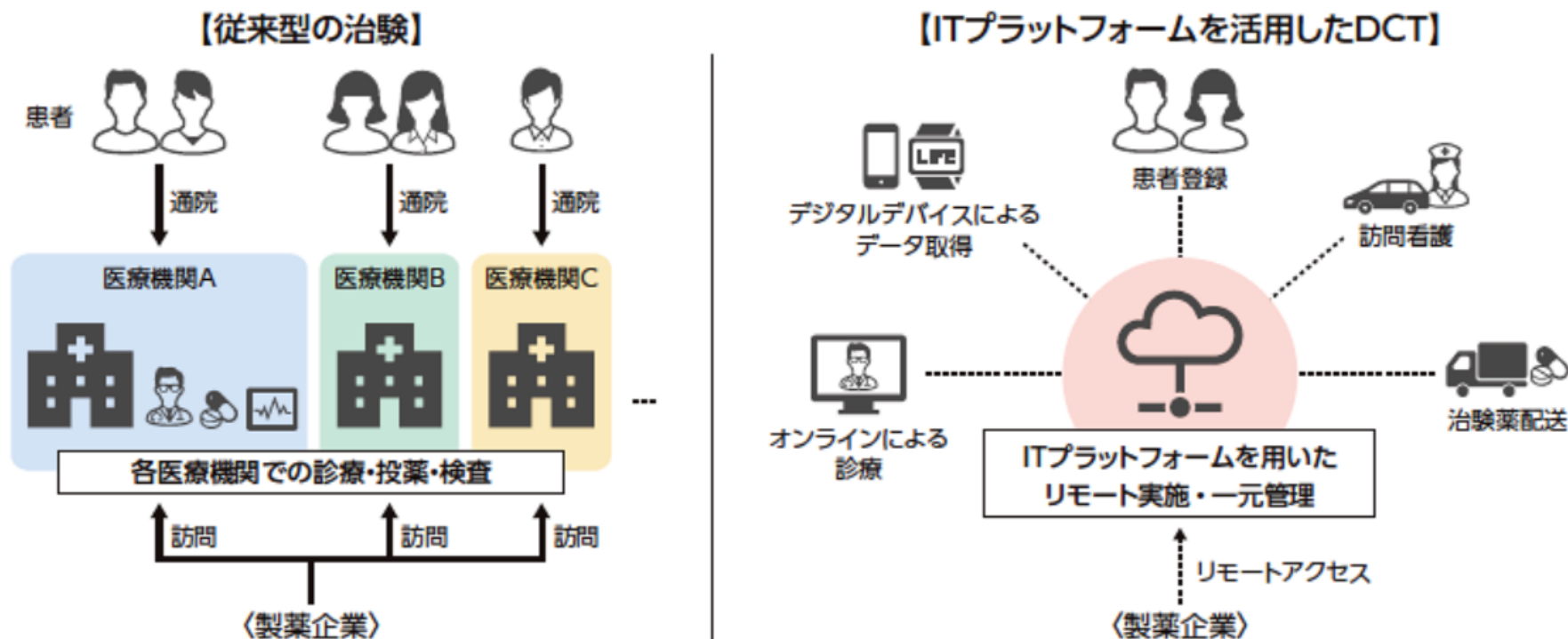
【実施手順】

- ①実施計画書、SOP、各種手順書・マニュアル類の確認 ⇒ **QMS**
- ②重要なプロセス・データに関わる治験の実施に関わる文書・記録類の確認 ⇒ **RBA**

【確認内容】

- ・ COIの確認（導入元のバイオベンチャーの経営者の氏名を読み上げ、知っているかと質問）
- ・ Form FDA 1572の確認（プロトコル合意書、契約書への治験責任医師の署名にて説明）
- ・ 各実施医療機関のキックオフミーティングの記録（議事の内容、議事録の確認）、有効性評価標準化のトレーニング・マニュアル類の確認、教育記録の確認
 - ⇒ キックオフミーティング会議記録の作成、会議参加者の署名
- ・ 治験薬のモニターによる手交、温度管理の記録、治験薬配送の記録（宅配便の受領伝票）
 - ⇒ 治験薬の実施医療機関への直送
- ・ モニターによるCRFの修正（モニターによるDCFの管理への疑念）
 - ⇒ EDCを介したDM担当者からの直接のクエリー発行
- ・ 解析用データセット作成のプロセスの確認（DBロック後の解除⇒薬物濃度測定結果入力への指摘）
- ・ 治験管理システムの確認（治験終了届後であったため、モニター閲覧画面に患者割付結果が表示）
 - ⇒ FDAが求める「監査証跡」の普及

【図】 ITプラットフォームを活用したDCTの概念図



出所：三菱総合研究所

(『「分散型臨床試験」によるイノベーションの加速」三菱総合研究所ホームページ』より引用)

ツールの種類	内容
遠隔対話システム	オンライン診療等に用いられる、遠隔・非接触で被験者の観察・評価を可能とするシステム
ePRO	スマートフォン、パソコン等を使用して、被験者や介護者から自己記入式の症状評価や測定データを記録するシステム
eConsent	情報通信技術等を用いて、被験者、代諾者から臨床試験参加のインフォームド・コンセントを取得する方法
ウェアラブルデバイス	身体の一部に装着することで、被験者の生体モニタリング情報を自動的に取得・送信するシステム
eSource	原資料となる被験者の診療記録、検査データ、試験薬投与記録等を電磁的に記録するシステム

(「小居秀紀, リモート臨床試験実施中における運営・管理, 施設内手続きの実際, PHARM STAGE, 22 (1) : 18-25, 2022.4) 」より引用)

精神疾患レジストリ：レジストリシステムの概要

研究参加の
文書同意

ePRO登録の
同意

