



European Federation of Pharmaceutical
Industries and Associations

Risk Based Monitoring (RBM)

CRA用 説明スライド

EFPIA Japan RBM 定着Task

2018年10月16日 (2020年11月18日 更新)

	タイトル	スライド番号
1	本資料の目的	3
2	RBMが提言された背景	4～9
3	RBMの意義	10～11
4	従来のモニタリングとの違い	12
5	リスクの特定・評価・管理	13～20
6	医療機関のプロセス管理	21～26
7	モニタリング手法	27～35
8	治験依頼者側/医療機関側のメリット	36～37
9	RBMのよくある疑問や誤解	38～42
10	EFPIA Japan RBM 定着 タスクメンバー	43～44

- CRAがRBMを理解する。
- 自信を持って医療機関に説明できるようになる。
- 臨床試験の品質向上を図る。

【RBMについての欧米日のガイダンス】

FDA

- Guidance for Industry “oversight of Clinical Investigations-A Risk-Based Approach to Monitoring-”(U.S. Department of Health and Human Services、Food and Drug (Administration) August 2013

EMA

- Reflection paper on risk based quality management in clinical trials(EMA/269011/2013) 18 November 2013

厚生労働省

- 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する症例」のガイダンス (2019年7月5日)
- 薬生薬審発0705第7号 “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”(2019年7月5日)

【ガイダンス以外でRBMが明記されているもの】

ICH GCP E6(R2)

- Addendum 「5.0 Quality management」でSponsorはQuality managementについて、risk-based approachを用いることが明記された。(2017年6月14日 EMA , 2018年2月28日 FDA, 2019年7月5日 PMDA)

Guidance for Industry

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

August 2013
EMA/269011/2013/EN
Reflection paper on risk based quality management in clinical trials

Reflection paper on risk based quality management in clinical trials
Draft

Draft Agreed by the CHMP for release for consultation

31 May 2011

薬生薬審発 0705 第7号
令和元年7月5日

各都道府県衛生主管部（局）長 宛

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 官 庁 ）

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

医薬品の治験等の実施の基準に適合した治験等の円滑な実施に当たって参考となるガイダンス（以下「GCPガイダンス」という。）については、「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。

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH)

ICH HARMONISED GUIDELINE

INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1):
GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE

E6(R2)

- 今までは100%のデータ照合が当たり前で、その方法によって問題を発見し解決することがモニタリングの主な業務であった。
- 試験の規模、参加国の多様化により、今までのような100%のデータ検証では時間とコストがかかる割には、治験の質に関わる問題の発生率を減らすことはできなかった。
- IT技術の発達により、症例報告書や検査報告書なども紙媒体から電子媒体へ移行したことから、CRAが施設に訪問することなく事前にデータを確認することが出来る環境となった。
- 問題が発生してから対処するのではなく、いかに問題が発生しないように管理するかに注力することが治験の質を上げると考えられるようになり、より効率的で効果的なモニタリング方法としてRBMが提言された。

2.2. RBMが提言された背景 ～ FDAガイドラインの概略 ～

治験の質を維持するために、治験依頼者にはモニタリングの実施が求められている。

全てのデータを100%検証するために頻回にon-site monitoringを実施することがFDA推奨方法だと依頼者が理解していた。※

※(FDAガイドライン「Background」より抜粋)

学術研究機関や政府機関の試験ではすべてのデータを100%検証するon-site monitoringはあまり利用されず、主に中央モニタリングや他のモニタリング方法が用いられている。※

治験依頼者にモニタリングアプローチの変更を検討することを推奨するため、以下を目的としてリスクに基づくモニタリング方法が提言された。

- データの質に対する重要なリスクについての防止、軽減
- 被験者の保護と治験の完全性
- 試験の実施及び管理の継続的な改善

(FDAガイドライン「FDA's Rationale for Risk-Based Monitoring」より要約)

【FDAが推奨するモニタリングの方法】

(FDAガイドライン「モニタリング方法の概要」より要約)

Centralized monitoring

施設/試験横断的に実施

- 治験実施医療機関以外の場所の遠隔で実施
- (FDAではOff-site monitoringの概念がない)

On-site monitoring

治験実施医療機関で実施

- データ入力 of 誤り
- 原資料又はCRFの欠測の確認
- 試験の記録が医療機関に存在することを保証
- 治験実施計画書及び治験薬の投薬遵守を評価

2.3. RBMが提言された背景 ～ EMAガイドラインの概略 ～

ICH-E6(R1) : 1996年より抜粋

「依頼者は品質保証及び品質管理のためのシステムを実施及び維持し、品質を確保するために必要な手順の実施が要求されている。」

現行のon-site monitoringでは時間と費用がかかりすぎるわりには、回避できるレベルの問題の発生が多い。※

国際共同治験、試験デザインの複雑化により発生する問題に違いがあるのに、モニタリング方法の範囲や重さに変わりがない。※
⇒問題の大小にかかわらず同じ方法を取っている。

テクノロジーの発達で利用可能なアプローチ方法が増えてきた。※

※(EMA Reflection Paper「Introduce」より抜粋)

依頼者に対し、治験の質を管理する方法として、リスクに応じたアプローチが必要であり、より体系的かつリスクに基づくアプローチに移行することが提言された。

- 優先度の高いリスクに基づくアプローチの開発
 - ✓ リスクの優先順位の設定
 - ✓ リスクコントロール
 - ✓ 実施中に発生した新たな情報の評価
 - ✓ リスクマネジメントツールの開発
 - ✓ リスクコミュニケーション

(EMA Reflection paper「Risk based quality management」より抜粋)

リスクを同定するための情報収集

- システムレベルで収集された情報
- プロジェクトレベルで収集された情報

(EMA Reflection paper「Risk management」より抜粋)

2.4. RBMが提言された背景

～ J-GCPガイドラインの改正 (2019/7/5)～

第21条第1項 2で「モニタリングに対してリスクに基づく体系的な取組を策定すべきである」と明言

モニタリングに要する業務量が多く、費用がかかり、治験の活性化に向けて更なる効率化が必要。

「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」においても、治験手続の効率化における短期的目標に「サンプリングSDVの在り方の検討を含め、モニタリング業務を効率化する」ことが挙げられている。

RBM及びSDV手法の適用に際しての基本的考え方

(PMDAのRBMの基本的考え方:2019年7月5日抜粋)

【依頼者に対して】

- モニタリング戦略、モニタリングにおける全ての関係者の責務、使用する様々なモニタリング手法及びその使用根拠は、モニタリング計画書において明確化すべきである。
- 治験の目的を達成するために必要な事項に絞ってデータ収集を行う等、試験のデザインを簡潔明瞭なものにすることが重要である。
- リスクに基づくモニタリング及びSDVの具体的な手法を検討する際には、治験の目的、試験デザイン、エンドポイント、試験対象集団並びに治験担当医師、実施医療機関等の経験や治験実施体制等を考慮すべきである。

なお、RBMは品質マネジメントの一環として実施されるものである。→「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(2019年7月5日)」

【実施医療機関に対して】

- モニタリング手法の多様化に伴い、SDVによらないモニタリングが実施されることを考慮し、実施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。
- リスクに基づくモニタリング及びSDV手法を活用する際には治験の品質確保のため、治験責任医師、治験分担医師、CRC等の関係者が本手法の目的及び手続きについて十分理解していることが必要である。その上で、当該関係者は、実施医療機関において正確なCRFを作成すること等の責務が自らにあることを自覚して行動することが求められる。
- 治験のプロセス管理に重点を置いて、正確なCRFが作成されるための適切な方策を実施することが必要である。
 - 治験に関連して実施医療機関で収集されるデータを適切に管理するため、通常でも診療録に記録が残される事項(情報)と治験のために特別に記録を残すべき事項を明確に区別し、双方を適切に記録に残すためのルールと体制を確立すること等

2.5. RBMが提言された背景

～ICH-GCP E6のRBMに関する改訂点の概略～

依頼者は、治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が、治験実施計画書、GCP及び適用される規制要件を遵守して行われることを保証するために、標準業務手順書に基づく品質保証及び品質管理システムを履行し、保持する責任を有する。(ICH-GCP E6より抜粋)

治験の規模、複雑さ及び費用が増大している。

電磁的なデータ記録・報告の利用が進展したことは、他の手法の導入を促進した。

品質管理に関する新たな概念が出てきた

(出口管理からプロセス管理へ)

テクノロジーの発達

(紙ベースから電子へ)

業務分担の細分化・複雑化(外部委託)

・プロトコール作成: メディカルライターの外注

・モニタリング: CROへの外注

・データマネジメント: CROへの外注

・外注した業務をいかに管理するかが課題

◎外注した業務も責任は全て依頼者にある

ICH-GCP E6 (R2)のRBMに関する主な記載の要約

【治験の品質管理: Quality Management】

以下の内容が明記された。

- Quality Management System (QMS)が必要であること
- Risk Based Approachの手法を用いること
- 被験者の保護及びデータの完全性に関する治験固有のリスクに応じたモニタリングプランを作成すべきであること

【テクノロジーへの対応】

原資料の考え方(電磁的記録)、必須文書管理(電子的管理)、委託業務の監督責任における要件の明確化

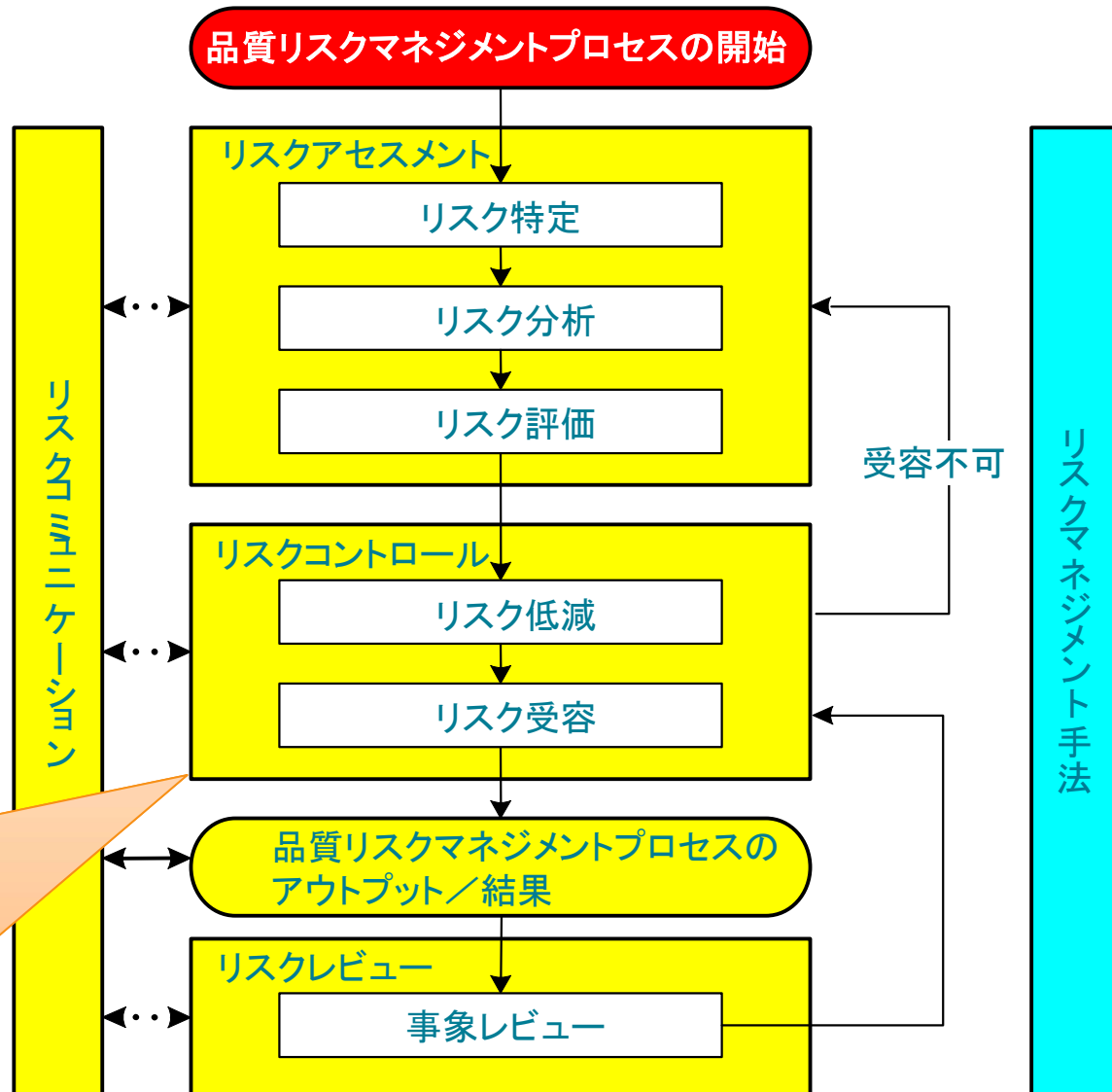
3.1. Risk Based Monitoringの意義 ～プロセス管理の視点から～

- RBM とは、被験者の安全性とデータの品質に影響を及ぼす分野に重点をおき、適切なモニタリングの方法を用いることで、より体系的かつ効率的に試験の品質を担保するモニタリング手法である。
- RBM では、医療機関における治験実施の**プロセス**を管理することにより、予め問題の起こらない仕組み作り、その後は仕組みが適切に動いていることを継続して確認する。（「出口管理」から「プロセス管理」に着眼する。）
- 「出口管理」では臨床試験のデータの信頼性を保証するため、既に作成された原資料やその他の記録、症例報告書等の内容を確認し、結果の間違いを見つけて修正してきたが、問題の発生を未然に防ぐには十分ではなかった。
- プロセスが適切に継続して動いていれば、そのプロセスから作り出されるデータに重大な問題が発生するリスクは軽減すると考えられ、未然に潜在的な問題を防ぐことができる。

3.2. Risk Based Monitoringの意義 ～プロセス管理の仕組み～

ICH-E6(R2)の
クオリティマネジメントの
方法として、ICH-Q9
(品質リスクマネジメント)
が導入されている。

何がリスクであるかを評価し、それに対して予め問題が起こらない仕組みを作ることによってリスクを低減する。
このリスク評価や仕組み作りのアクションはCRAだけでなく、治験依頼者の治験実施計画作成スタッフや医療機関のスタッフと協力して実施する。



4. 従来のモニタリングとの違い

従来のモニタリング	Risk Based Monitoring	参照 スライド番号
❖ 品質管理の方法		
< 出口管理 > 発生したエラーに対して修正	< プロセス管理 > 事前のリスク特定・評価 ↓ リスクに対して予防措置 ↓ 発生したエラーに対して是正措置	13 - 26
❖ モニタリング手法		
施設訪問が主	必要に応じて、複数の手法を組み合わせる ・ On site/off site monitoring ・ Centralized monitoring 等	27 - 30
❖ データの質の確保		
すべてのデータに対してSDV	・ リスクレベルに応じて限られたデータに対してSDV ・ そのデータに関わるプロセスを確認(SDR)	31 - 34
❖ 施設訪問時期		
定期的に訪問 (全施設画一的に訪問)	Issueやriskに応じて訪問 (施設により異なる)	35

5.1. リスクの特定・評価・管理

～ リスクの特定 ～

① リスクの特定

“潜在的に高いリスク”及び“重要なデータ”を特定し、その“リスクレベルを評価”する。

1) 一般的な臨床試験で共通するリスク

＜リスクの例＞

分類	リスク
同意取得	「同意説明文書に不備がある」、「同意取得手順が不適切である」
逸脱	「逸脱が発生する」、「逸脱が再発する」、「逸脱が記録されていない」
有害事象	「有害事象が報告されない」、「有害事象が適切に評価されていない」
被験者登録	「選択・除外基準に合致しない被験者が登録される」
症例報告書	「症例報告書への入力が遅い」、「データ入力の誤り」
治験薬	「治験薬が受領されていない」、「服薬不遵守」、「治験薬保管が適切でない」

2) 計画した臨床試験に特有で発生するリスク

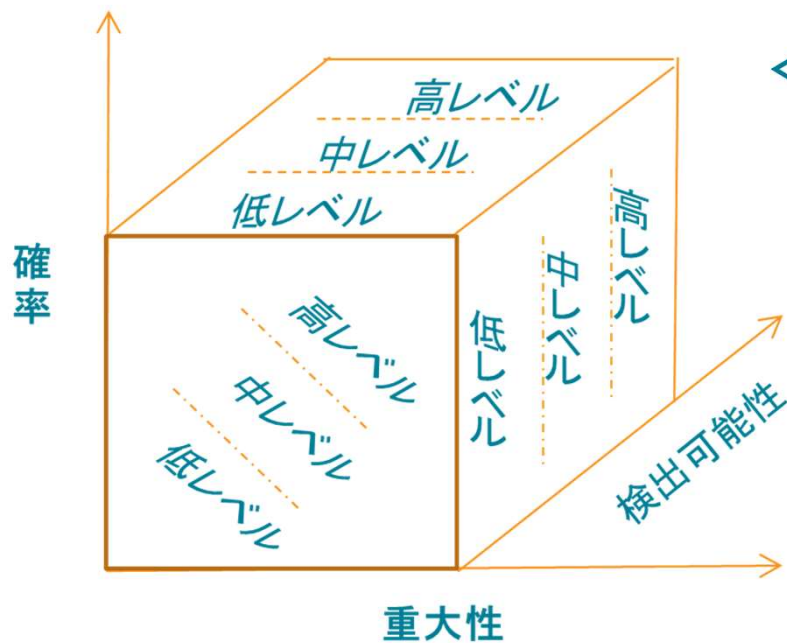
「試験のエンドポイントに関するリスク」、「疾患特有のリスク」など

5.2. リスクの特定・評価・管理 ～ リスクレベルの評価 ～

② リスクレベルの評価

リスクを特定した後はリスクレベルを評価して優先順位付けを行う。

- 例)
- ・ 発生の確率(Probability)
 - ・ 発生した時の重大性(Impact)
 - ・ 検出可能性(Detectability)



<リスクの優先順位付けの例>

段階	確率
1	頻発する
2	しばしば発生する
3	ときどき発生する
4	起こりそうにない
5	まず起こりそうにない

リスク項目	確率 (1～5 段階)	重大性 (1～5 段階)	検出性 (1～5 段階)	優先度
有害事象が報告されない	3	4	4	48
症例報告書への入力が遅い	5	1	3	15
服薬不遵守	2	4	3	24

5.3. リスクの特定・評価・管理 ～ リスクの管理(1) ～

③-1 リスクの管理: Risk Indicator (リスク指標) の設定

Risk Indicator(RI) : リスクの顕在化(または、そうなりそうな状況)をタイムリーに察知し、問題の発生や影響をできる限り抑えることを目的として設定するモニタリングの指標

<リスク指標(RI)の例>

分類	リスク指標(RI)
被験者の安全性	有害事象 ☐ 被験者別または医療機関別の発現頻度や傾向を比較 ☐ 重篤な有害事象の報告タイミング(有害事象発現日と報告日を評価) ☐ 未報告の可能性のある有害事象の有無
データ品質	症例報告書 入力 ☐ Visit date(来院日)から入力完了までの日数 ☐ 未入力ページ ☐ 責任医師署名までのタイムライン
	クエリー対応 ☐ クエリーの傾向 ☐ 未対応や再回答が必要なクエリーの数 ☐ クエリー対応に要する日数
治験薬	治験薬管理、投与状況、服薬遵守 ☐ 治験薬の受領(IVRS/IWRSによるタイムリーな確認) ☐ 治験薬の交付(症例報告書とIVRS 割付の整合性確認) ☐ 服薬遵守(治験薬交付・回収数量と服薬状況の確認)

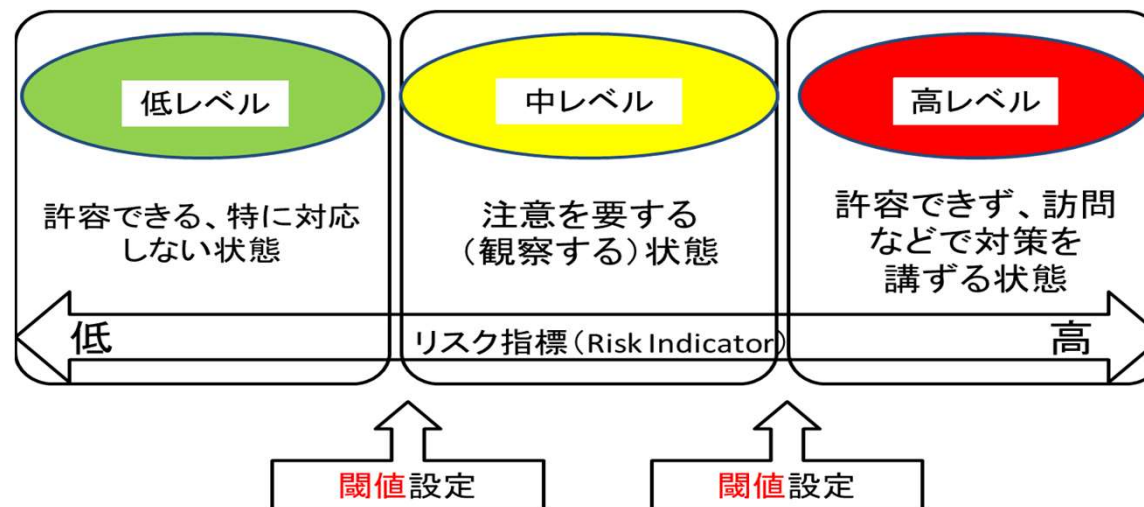
5.3. リスクの特定・評価・管理 ～ リスクの管理(2) ～

③-2 リスクの管理: Key Risk Indicator(重要なリスク指標)に 対し「閾値(Threshold)」を設定

< Key Risk Indicator(KRI) の例 >

- **Site Performance (施設)**
症例登録・脱落数、データ入力スピード、クエリー発生率 など
- **Clinical data (データ)**
治験実施計画書からの逸脱件数、有害事象の発生頻度 など
- **Monitoring (モニタリング)**
原資料の作成状況、医療機関スタッフの交代、トレーニング状況 など

「閾値(Threshold)」を設定



Question: 治験を実施する上で潜んでいる医療機関における問題点(リスク)には、どのようなものがありますか？

Answer: 具体的な事例として以下のようなものが挙げられます。

- 必須文書の保管・管理状況
例) 適切なタイミング・対応者によって保管/管理されている
- GCPの遵守状況
例) 過去における監査・当局から重大な指摘事項の要否
- 施設スタッフの十分な時間とリソース
例) 治験実施計画書に沿った手順を十分に実施可能なリソースが必要
- タイムリーなCRFの作成/Trainingの実施状況
例) 治験依頼者の要求に対し、Commitすることが出来る
- 治験薬の適切な保管・管理状況
例) 治験薬の形状/保管方法等に応じて手順書に遵守した管理を実施
- 十分な経験を要する施設・スタッフ
例) その領域における専門性・経験を十分に有しているかの確認

【補足】 治験依頼者ごとに考え方が異なるため、リスクの重さが異なることがあります。

Question: 治験実施計画書にもリスクは潜んでいますか？

Answer: はい。様々なパラメータを用いて、治験依頼者は治験実施計画書のリスクを予め特定しています。

【補足】以下のようなパラメータが挙げられます。

- 特殊な薬物動態学的評価の要否
例) 頻回かつ入院を要するPK採取が必須である
- 特殊な治験薬または調剤方法
例) 実薬とPlaceboで見分けが付くため、施設内でUn-blind Staffの特定が必要
- 特殊検査の実施やその頻度
例) 侵襲性の高いBiopsy検査など
- 第三者機関による評価設定の要否
例) 抗がん剤試験における独立データモニタリング委員会(IDMC)等

Question: RBMはリスクを冒して実施するモニタリングなのでしょうか？

Answer: いいえ。各企業、各プロトコール等に応じた重要項目に焦点を当てるという考えから来ています。被験者の安全性及びデータの質に重大な影響を及ぼす部分に着目し、潜在的なリスクを最小限にすることを目的としています。

【補足】

決して治験依頼者側の負担を減らすためだけの目的で実施しているのではないことを医療機関には説明する必要があります。

また、リスクを最小限にするために様々なモニタリングの方法(On-site、Off-site、Centralized Monitoring)を取り入れています。

Question: 医療機関のリスク評価は誰が行うのでしょうか？

Answer: 治験依頼者ごとに異なります。ただし、医療機関と接することが一番多いCRAは日頃より担当施設のリスクを注視することが重要と考えられます。

【補足】

リスク評価の方法は、治験依頼者ごとに設定されています。以下のポイントを実施前に確認して進めていきましょう。

When(いつ)	例) 立上げ時期、Monitoring開始前/開始中
Where(どこで)	例) 医療機関への訪問の可否
Who(だれが)	例) CRA、データマネージャー
What(何を)	例) リスクを評価する項目の確認
Why(なぜ)	例) 主要評価項目などCritical Dataに関する逸脱の繰り返し
How(どのように)	例) システム上でのTracking管理の可否

6.1. 医療機関のプロセス管理： CRAによる具体的なアクション ～試験開始前～

院内における治験実施の手順及び原資料の作成手順が明確に規定されていることを医師、CRC、事務局担当者へのインタビュー等を通じてモニタリングで確認する。

Tips

治験実施手順及び原資料作成手順の確認ポイントの一例

- 同意説明、取得プロセス

同意説明の経緯が記録に残るプロセスとなっているか。

いつ、誰が、何を説明し、いつ同意を取得したか、どの記録に残るのか。

- 安全性・有効性の評価プロセス

規定された検査の実施経緯、評価が記録に残るプロセスとなっているか。

いつ、誰が測定、記録、評価を行うか、どの記録に残るのか。

6.1. 医療機関のプロセス管理： CRAによる具体的なアクション ～試験開始前～

不適切もしくは不足しているプロセスがある場合は、Issue発生の予防措置としてプロセスの変更、新たなプロセスの構築を依頼する。

Tips

プロセスの変更、新たなプロセスを構築してもらう上で気を付けるポイント

- 不適切な点、不足している点を明確に把握しているか。
- 無理なく続けられる実施可能な手順か。
- 後から検証可能な手順となっているか。
- 関係者全員に周知されるか。

6.2. 医療機関のプロセス管理： CRAによる具体的なアクション ～試験開始後～

原資料の閲覧や医師、CRCへの聴取により、規定通りに治験が実施されていること、原資料が作成されていることを確認する。

Tips

治験実施手順及び原資料作成手順の確認ポイントの一例

- **同意説明、取得プロセス**
被験者に十分な検討時間を与えたことが再現できる記録となっているか。
説明日時と署名日時の時系列に矛盾点は無いか。
- **安全性・有効性の評価プロセス**
実施された手順を再現できる記録となっているか。
各検査の時系列に矛盾点は無いか、評価のタイミングは適切か。

不適切なプロセスがあった場合には、是正措置、再発防止策が取られていることを確認する。

Tips

是正措置、再発防止策を確認する上で気を付けるポイント

- 根本原因が特定されているか。不適切な箇所を修正するだけでは同様の事が繰り返される可能性があり、根本的な解決になっていない。根本的に解決出来るような措置や防止策となっているかを確認する。
- 期限内に実行されているか。
- 是正措置や再発防止策の実施結果が記録されているか。
- 再発していないかどうかを確認する。

6.3. 医療機関のプロセス管理: ～ FAQ (1) ～

Question: 医療機関のプロセスを確認しましたが、プロセスが構築されておらず、その重要性についても理解されていませんでした。モニターとしてどのようなサポートができるのでしょうか？

Answer: 具体的には以下のようなActionが考えられます。

- RBMの目的を伝達し、理解を得る。
- 具体的に構築が必要な項目について説明、及びこれらを示す記録(SOP、根拠資料)の作成依頼
例)
 - 原資料作成手順の明確化
 - 設備及び測定機器等の精度管理手順の整備
 - 必要なトレーニングの実施
 - 責任者の設置(主に事務局、IRB)
- 「原資料作成手順の明確化」については、ALCOACに基づいた作成の重要性について説明し、理解を得る。

※ ALCOACについてはEFPIA作成資料を参照

EFPIA「原資料に求められるもの ALCOAの原則」リンク先:

http://www.efpia.jp/link/ALCOA_Training_materials_for_web_F_J.pdf

6.3. 医療機関のプロセス管理： ～ FAQ (2) ～

Question:どの程度までプロセスを確認すべきでしょうか？

Answer: 治験開始前は再現性が確認できるレベル(同じ手順を第3者が実施した時に、同じ結果が得られるレベル)までは掘り下げて確認する必要があります。治験実施中はそれらの管理状況を確認することになりますが、実施手順や頻度は各社の決まりに従ってください。

Question:プロセス確認シートの内容はどんなものですか？

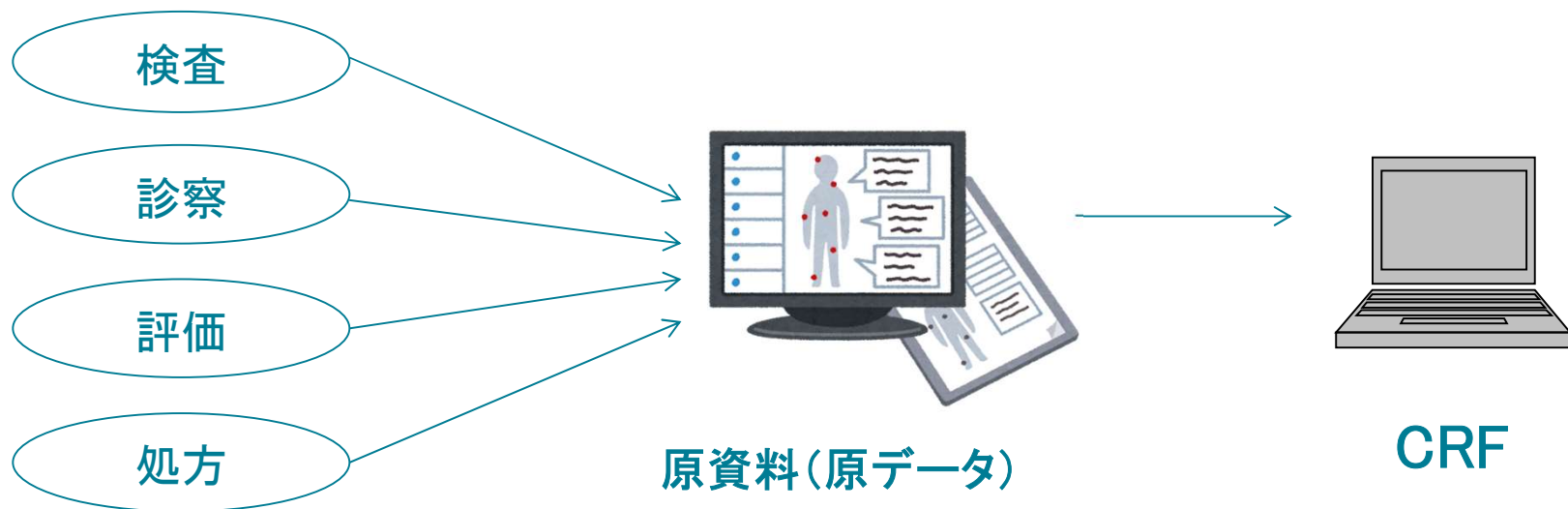
Answer: 重点を置いている部分は各社で異なりますが、治験実施に係る院内手順を確認するもの、治験データが記録されてからCRFに転記されるまでの流れを特定するもの、両者が合わさったものがあります。製薬協で「治験データの記録プロセスの確認リスト」を作成しているので参考にしても良いでしょう。

製薬協プロセス確認リストのリンク先；

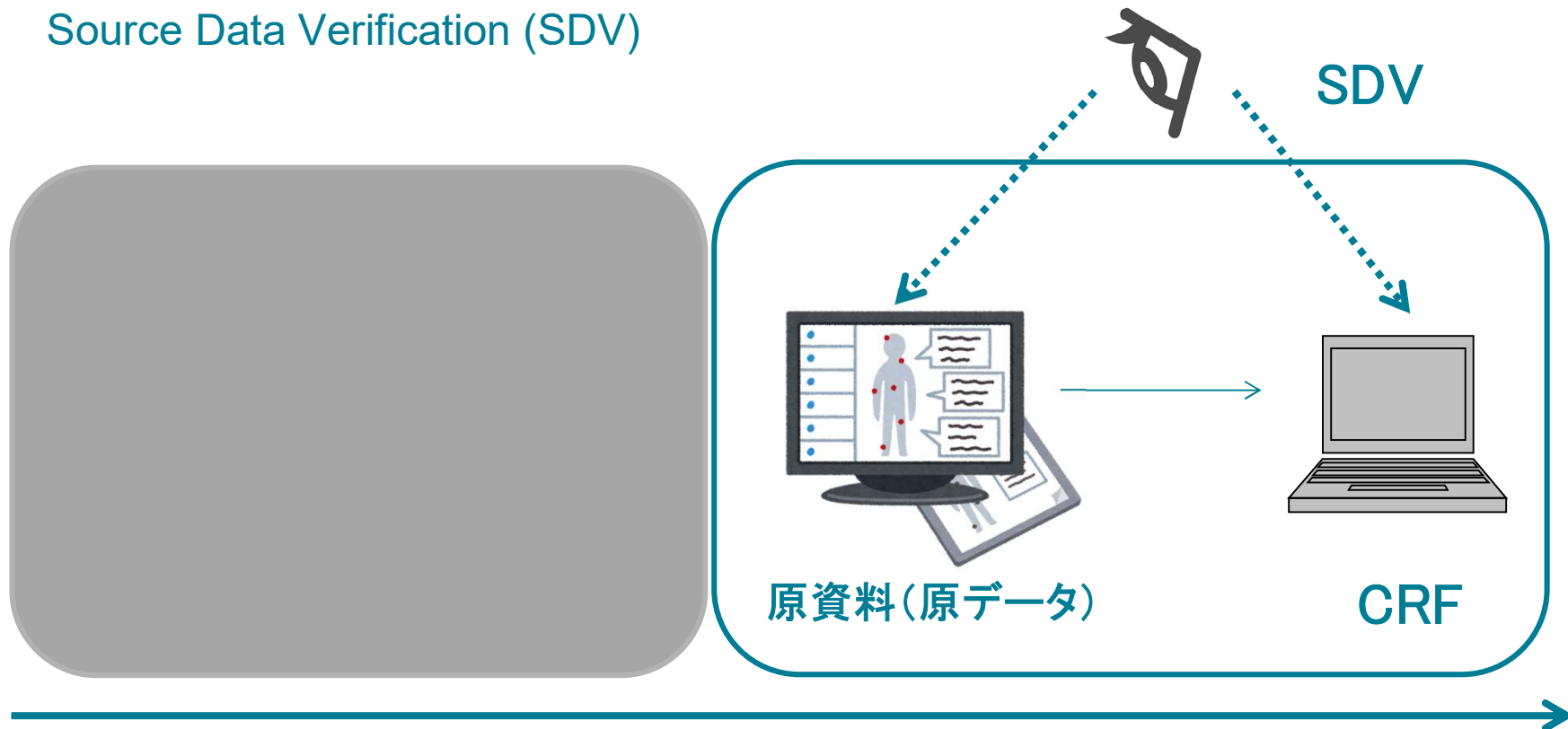
http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/chiken_process.html

- On-site、Off-site、Centralized monitoring等のモニタリング手法を組み合わせ、また使い分けて治験データの品質を確保します。
- RBMではCRA以外の担当者がモニタリングすることがあります。
- On-site monitoringでは、
 - 医療機関でのデータ品質管理プロセスが適切に構築されているかを確認します。
 - 重要な項目にフォーカスしたSDVを実施します。
- Off-site monitoringでは、
 - On-siteでないと確認できない項目（原資料の確認）以外は、電話やメールで確認します。
- Centralized monitoringでは、
 - 施設間のデータ比較などを行い、比較結果に基づいて確認すべき内容が発生します。
 - 電子データを活用し、データの傾向分析、問題点、外れ値の早期特定を実施します。
- On/Off-site monitoringについては、過去のEFPIA成果物を参考にしてください。
 - On Off-site Monitoringの適性化
http://efpia.jp/link/Recommendation_of_On_Off-site_Monitoring_Process_J.pdf
 - On Off-site Monitoringアクションリスト
http://efpia.jp/link/On_Off-site_Monitoring_Action_list_J.pdf

CRFが作成されるまでのプロセス



Source Data Verification (SDV)



時系列

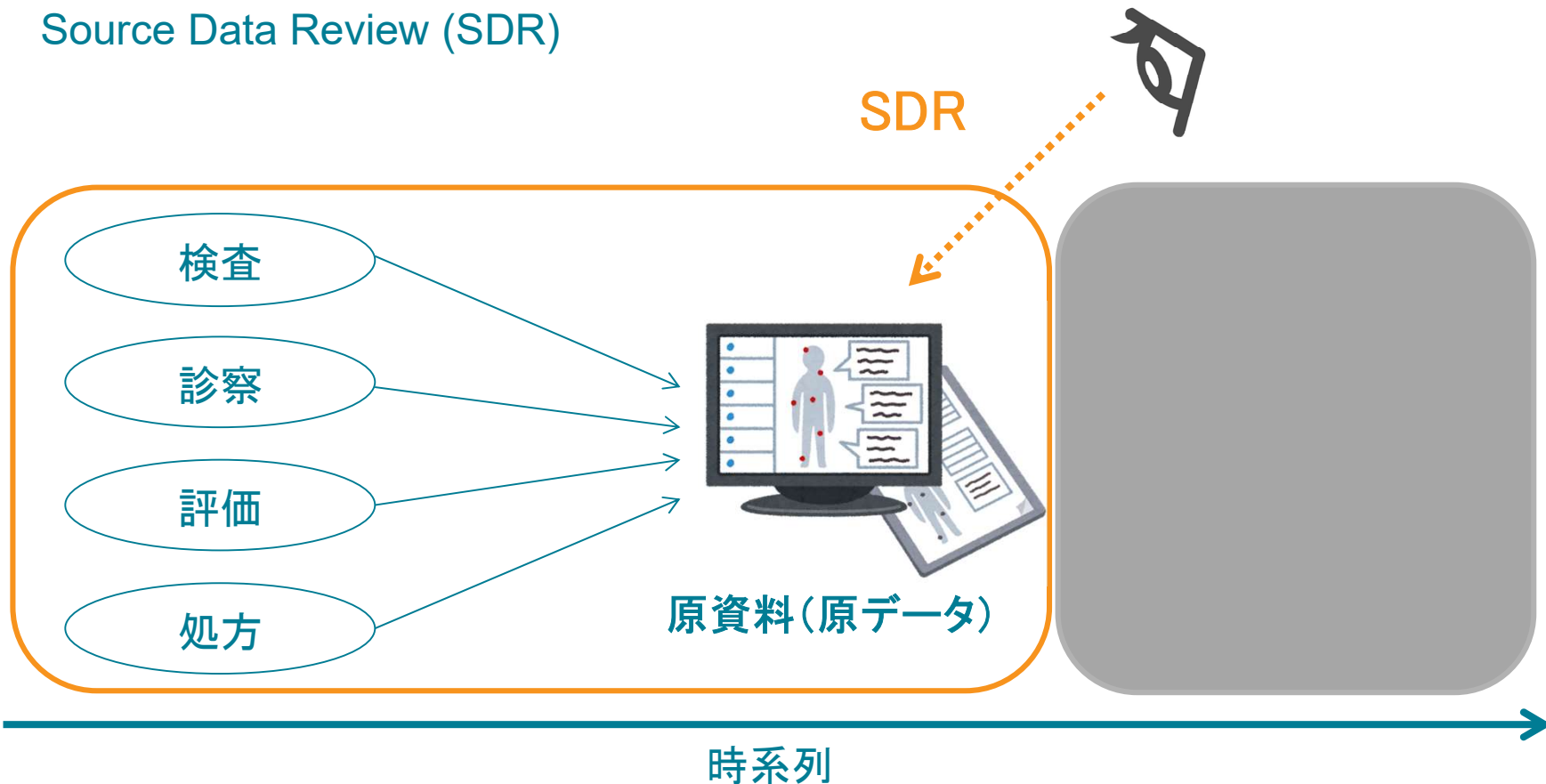
確認対象： 原資料(原データ)とCRF

着目しているプロセス： データが正しく転記されているか

担保できるデータの品質： 原資料(原データ)とCRFの整合性

しかし、原資料(原データ)が作成されるまでのプロセスは見えない。

Source Data Review (SDR)



確認対象： 原資料(原データ)

着目しているプロセス： 原資料(原データ)が作成されるまで全般

担保できるデータの品質： 原資料(原データ)

「試験のプライマリーエンドポイントや重要なセカンダリーエンドポイントなど試験結果の信頼性に影響を与えるデータ／試験手順、及び重篤な有害事象(SAE)や試験中止に至るような被験者の重要なデータ／試験手順」*

クリティカルデータ/プロセスの特定には、評価時に決定されたリスクレベルが考慮される。

クリティカルなデータの品質に影響するプロセスはクリティカルなプロセスとして扱われる。

クリティカルデータの例

- 「プライマリーエンドポイントの評価項目」
- 「有害事象」
- 「治験薬コンプライアンス」 など

クリティカルプロセスの例

- 「有効性(プライマリーエンドポイント)評価のプロセス」
- 「有害事象の確認プロセス」
- 「同意取得のプロセス」 など

7.4. モニタリング手法

～ On-site (SDR) で確認すること～

(例)

項目		CRAが確認すること
クリティカルデータ	原資料の確認 (例: プライマリーエンドポイントの評価項目、有害事象)	- ALCOACを順守して原資料を作成しているか。 - Delegationされた者が原資料の記録、確認を実施しているか。
	治験管理体制や手順の確認 (例: 有害事象の報告、治験薬コンプライアンス)	- AE/SAEをタイムリーに報告し、資料作成を正しく行っているか。 - 各種検査結果はDelegationされた者がタイムリーに確認・評価しているか。
クリティカルプロセス	同意取得	- 版数や氏名などの整合性 - 適切な手順でICを取得しているか。
	設備、資材	精度管理の運用は適切か。
	治験薬	- 適切に投与されているか。 - Delegationされた者が管理しているか。 - 被験者日誌の運用と服薬数などの整合 - 適切な温度で保管されているか。 - 保管温度や払い出しの記録が適切か。
	検体サンプル	- 適切に保管、ラベリングされているか。 - 温度記録、輸送記録の確認

7.5. モニタリング手法 ～ SDV・SDRの手法～

- 試験または施設のリスク分類に応じてSDVまたはSDRにて確認すべき範囲が変わる。(以下は手法の一例)
 - リスク分類によりサンプリングした被験者データについてSDV/SDR
 - リスク分類によりクリティカルなデータについてSDV/SDR

(例)

リスク分類と確認対象症例(%)			
Monitoring activity	High	Medium	Low
<各施設の1例目> ・ 全てのクリティカルデータのSDV ・ 全てのクリティカルデータのSDR	75～100% 75～100%	50～75% 25～75%	0～50% 0～25%
<2例目以降の対象症例> ・ 全てのクリティカルデータのSDV ・ 全てのクリティカルデータのSDR	15～25% 25～40%	5～15% 10～25%	0～5% 0～10%
<全症例> ・ ICFに関するデータのSDV ・ ICFに関するデータのSDR	75～100% 75～100%	25～75% 50～75%	0～25% 25～50%

Question: SDRを実施する頻度(患者数)は、試験期間中一定か？

Answer: リスク評価は試験期間中も行われます。そのためSDRの頻度(患者数)は変更となります。

Question: RBM適用試験では、有害事象の報告漏れの確認も、SDR対象患者のみか？

Answer: 個別患者については、そのとおりです。ただし、有害事象の報告漏れが生じないよう、医療機関での記録・報告プロセスを確認しておくことが重要です。

7.7. モニタリング手法

～リスクマネジメントに基づいたモニタリングの実施～

- クリティカルなプロセスやデータに注力します。①
- ①から見られたリスクを事前に設定されているリスク指標及び閾値をもとに評価します。
- そのリスクの大きさに合わせてモニタリング活動を調整します。②
- リスク指標を継続的に評価することで早期に問題を発見し、根本原因の特定による再発防止あるいは問題の軽減策を適用します。
- リスクが「高レベル」になった指標は直ちに対応が必要ということではなく、これらの指標に対して意識的に評価を実施していくことで試験期間を通じて、適切に品質を管理します。

① リスクの評価

② リスクに合わせたモニタリングの実施



タイムリーなモニタリングによる迅速なリスク評価

- IT技術の発達によりタイムリーなリスク管理を行うことで、早期にリスク削減のアクションが実施される。
- 出口管理ではなくプロセス管理を行うことで、リスクが軽減される。

データ品質の向上と被験者の安全性確保

- 出口管理による整合性確認からプロセス管理にシフトすることで、データ品質の向上が期待できる。
- プロセスに焦点を当てることで問題の発生を未然に防ぐことができる。また、問題が起きた際も根本原因の特定がしやすくなり、再発防止へと繋がる。

承認申請期間の短縮

- データの質向上により承認申請のスピードがあがり、結果として治療を必要としている患者さんにいち早く薬剤を提供できる。

重要な逸脱の未然防止

- RBMにより重大なリスクに対して早期にリスク削減のアクションが実施される。
(RBMツールの評価によりリスクが存在する項目への早期アクション)
- 出口管理ではなくプロセス管理を行うことで、リスクが削減される。

治験データに対する質の向上

- プロセス管理により治験データが体系的に作成される。
- プロセスの手順書を作成する場合、手順書に作業を落とし込むことでプロトコールの理解が深まる。

医療機関内の品質管理プロセスが確立する

- 同じプロセス管理で、企業治験、医師主導治験、臨床研究で共通基盤となり、高品質で実施できる。
- 担当者に依存せず、プロセス管理に基づき対応ができる。

CRCの対応時間の減少(トータルとして)

- リスクを低減できれば、CRCの対応時間の減少に繋がる。
- モニタリング訪問時の問合せ事項が減る。

RBMのよくある疑問や誤解
(今までの説明を理解していればすべて説明できます！)

疑問や誤解	事実
RBMは、モニタリング活動を減らすことですか。	いいえ。 リスクに応じてタイムリーに適切なモニタリング手法を組み合わせ実施しています。＜p27-35参照＞
RBMの導入は、CRAのサイトモニタリングにのみ影響がありますか。	いいえ。 CRAのみならず、会社のさまざまな部門が関与しています。詳細は各社で異なりますが、モニタリング部門をはじめ、統計解析やデータマネジメントの部門が連携を取りながら様々なモニタリング手法を用いてリスク管理をおこなっています。
RBMの導入は、モニタリングコストの削減が目的ですか。	いいえ、それだけではありません。 RBMの導入は、「問題が発生してから対処するのではなく、いかに問題が発生しないように管理するかに注力することが治験の質を上げると考えられるようになり、より効果的なモニタリング方法」として提言されました。モニタリングコスト(費用及び時間)の削減は結果的なものです。
リモート SDVを導入している施設なので、RBMを実施しなくても良いのではないのでしょうか。	いいえ。両者は全く種の違うものです。 リモート SDVは、原資料とEDCデータの照合を効率的に遠隔で行うものであり、リスクアセスメント/コントロール/レビューにてQuality Managementを行うRBMとは根本的に違います。ただし、両方を組み合わせることによって、更なる効率化を見込むことができます。

疑問や誤解	事実
医療機関側の手間が増えますか。	いいえ。 医療機関は必要に応じて品質管理プロセスの見直しを実施する必要がありますが、医療機関が責任を持って実施すべきことは変わりません。
施設側にはメリットがないように感じます。	いいえ。 RBMの導入により医療機関内の品質管理プロセス確立・改善につながると期待できます。その他のメリットについてはp37参照。
Off-site monitoringの必要性やメリットがわからない。On-site monitoringを減らすためですか。	いいえ、単純にOn-site monitoringの回数を減らすことが目的ではありません。 On-site、Off-site、Centralized monitoring等のモニタリング手法を組み合わせ、また使い分けて治験データの品質を確保します。 On-siteでないと確認できない項目(原資料の確認)以外は、Off-site monitoringを積極的に活用すると、On-site monitoring時には本当に必要なことに集中することができます。
訪問回数減少により医療機関とのコミュニケーション不足によるエラーやリスクが増えますか。	いいえ。 IT技術の発達により、コミュニケーションの手法も多様化しています。Face to Faceだけが適切なコミュニケーションではありません。タイムリーに適切な手法を選択したコミュニケーションが行うことができます。

疑問や誤解	事実
RBMの目的はQualityの向上だけですか。	いいえ。 プロトコルは、当局やIRBレビューを経て被験者の安全性に最大限考慮して作成されていることから、RBMによる徹底したプロセス管理によって逸脱やIssueを発生させないことは、すなわち被験者の安全性を担保することになります。
非対象症例や非対象データは確認しないのですか。	いいえ、そうとは限りません。 各社対応は異なりますが、試験を実施する上で、医療機関でのデータ品質管理プロセスに問題がある場合、試験期間中に施設の品質に問題があった場合や中央モニタリングでリスク上昇が確認された場合など、非対象症例に対してSDV/SDRを行うことがあります。
治験データの品質が低下する恐れがあり不安です。SDVを実施しないデータがあることで、当局査察の際に不整合を指摘されるのではないかと不安です。	いいえ、決して品質は低下しません。 RBMはリスクに応じてタイムリーに適切なモニタリング手法を組み合わせて実施するため、被験者の安全性と治験データの信頼性は確保できます。 なお、医療機関における品質確保の責任は医療機関自身にあります。治験の品質を担保するために、医療機関で被験者の経過が追える記録(原資料)の作成が必要です。このため、院内手順の確立とALCOACの遵守が重要です。＜P10 参照＞

疑問や誤解	事実
治験依頼者は仕事を施設に押し付けて楽をしたいだけではないですか。	いいえ。 RBMは本来、“依頼者のモニタリング手法”であり、GCPで規定された治験実施医療機関の長の責務、治験責任医師の責務、治験依頼者の責務はRBM導入前後で変わっていません。
治験依頼者の責務はRBM導入前後で変わっていませんが、SDV/SDRの対応時間が削減できていると思います。削減された時間をどう使うのでしょうか。	問題が発生しないように管理することに時間を使うことができます。例えば、SDV/SDRまたはその他のモニタリング手法により見つかったリスクやエラーを回避する方策を施設と協議する時間に充てることができます。また、CRAひとりあたりの担当施設数を増やすことができます。その結果、治験の生産性向上に寄与します。
Off site Monitoringにて、CRAが直接原資料を見ない事でCRAに解釈や受け取り方の違いが発生しないのでしょうか。	Off site Monitoringを実施する場合、確認する事項を事前にピックアップし共有して実施します。また、確認した結果はFollow up Letter等を使用し、双方で内容に相違がないか確認する事も違いが発生させない方法の一つになると考えます。また、原資料の作成プロセスを事前に（試験開始時に）確認することにより、原資料における解釈の齟齬は減らせると考えています。なお、クリティカルデータ/プロセスについてはこれまで同様On site Monitoringを実施します。

リーダー

グラクソ・スミスクライン株式会社

金崎 雅之

メンバー

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社

相馬 敬史

アストラゼネカ株式会社

山奥 隆示

アストラゼネカ株式会社

金子 寛哉

グラクソ・スミスクライン株式会社

東海 康之

サノフィ株式会社

小野 あすか

中外製薬株式会社

江村 菜穂美

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

五十川 みのり

ノバルティスファーマ株式会社

藤井 由記

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

町野 功

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

三輪 裕孝

バイエル薬品株式会社

山下 幸司

ヤンセンファーマ株式会社

片桐 史郎

ユーシービージャパン株式会社

俣野 瑞

リーダー

グラクソ・スミスクライン株式会社

金崎 雅之

メンバー

アストラゼネカ株式会社

金子 寛哉

サノフィ株式会社

小野 あすか

サノフィ株式会社

吉野 智明

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

姜 美樹

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

近藤 尚平

ノバルティスファーマ株式会社

藤井 由記

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

町野 功

バイエル薬品株式会社

山下 幸司

ユーシービージャパン株式会社

俣野 瑞

ユーシービージャパン株式会社

相馬 忠明

本資料はEFPIA共通の資料であり、用語や手順の細部については各社の資料とは異なる点がある可能性があります。

CRAのRBMの理解向上が目的なので、必要に応じて各社で追記・変更を加えても構いません。

但し、本資料で追記・変更を加えたページについては、EFPIAのロゴは使用しないようにお願いします。