



RBM に対する実施医療機関監査ガイダンス

目次

1. 序文および目的	3
2. 対象	3
3. 実施医療機関監査の計画	3
3-1 リスク評価手順書および評価結果の入手	3
3-2 監査予定施設の選定・監査実施日数	4
3-3 事前準備	4
3-3-1 リスク評価手順書・結果	4
3-3-2 モニタリング計画書	4
3-3-3 モニタリング報告書	5
3-3-4 実施医療機関スタッフの対応状況	5
3-3-5 実施医療機関における QMS 手順	5
3-3-6 重大逸脱	5
3-3-7 RBM に関する教育記録	6
3-3-8 その他	7
4 監査実施	8
4-1 実施医療機関の QMS 体制についてのインタビュー	8
4-2 スタッフへのインタビュー	8
4-3 施設ツアー	9
4-4 資料の確認	9
4-4-1 原資料の確認	9
4-4-2 その他	10
5 監査報告書	10
6 是正措置 / 予防措置	11
6-1 是正措置 / 予防措置作成	11
6-2 是正措置 / 予防措置の確認および追跡監査	11
7 まとめ	11
8 参考資料	13

1. 序文および目的

ICH E6 (R2) に Risk Based Monitoring (以下、RBM) が記載される中、治験実施計画書等から考えられるリスクを洗い出し、治験自体のリスクおよび実施医療機関のリスクを鑑みたモニタリングが計画され、その計画に則り RBM が実施されるようになってきた。

国内実施医療機関監査を対象とし、RBM を導入している治験における監査手法について留意点を検討した。

本検討事項が、RBM を導入している治験依頼者、今後導入する治験依頼者に対し、RBM を導入している治験に対する監査はどうするべきなのかを結論づける導きの一助となれば幸いである。

2. 対象

実施医療機関監査：国内で RBM を導入している治験施設に対する監査

3. 実施医療機関監査の計画

3-1 リスク評価手順書および評価結果の入手

RBM では、治験自体のリスクと実施医療機関毎のリスク評価が治験依頼者の被監査部門等（以下、被監査部門等）により行われる。

- 治験自体のリスク：治験実施計画書のデザインの複雑性、対象疾患の診断の難易度、対象領域の開発経験の浅いこと、治験薬の管理・投与方法の複雑性等
- 実施医療機関毎のリスク：実施医療機関の治験実施体制の整備が不十分なこと、モニター経験年数の浅いこと、SMO 関与の無または浅いこと、治験実施経験の浅いこと、実施している治験数の多いこと等

RBM を導入している治験の監査計画を立案するにあたり、監査部門は、被監査部門等による治験自体のリスクならびに実施医療機関毎のリスクの評価手順書および評価結果を入手し、確認しておく必要がある。その際、被監査部門等より入手した両リスク評価の結果に疑義が生じた場合には、必要に応じてヒアリングを行う等により、監査計画立案までに疑義を解消しておく。

リスク評価手順書の改訂または両リスクの再評価が行われた際も同様に、被監査部門等より改訂された手順書および再評価結果を入手し、確認する。場合によっては、監査計画の変更も考慮する必要がある。

本項で述べる監査の計画とは、監査対象治験、監査時期、監査予定施設数とする。

なお、両リスク評価結果と以下の項目を参考に、監査の計画を立案する。

- 優先順位の高い監査対象治験：RBM を初めて導入した治験、RBM の経験が浅い治験依頼者の治験担当責任者（プロジェクトマネージャー等）が担当している治験、RBM で問題が発生している治験
- 監査時期：被監査部門等が高リスクと判断した治験は早期に実施する
- 監査予定施設数：従来の選定と変更がないと思われるが、治験自体のリスクおよび実施

医療機関毎のリスク評価結果が低い場合、監査予定施設なしという結果になる可能性もあり得ると考える。しかしながら、リスクが低いと評価された実施医療機関であっても、当該実施医療機関において重大な問題が見落とされていた場合、試験結果への影響が大きくなる可能性があるため、監査予定施設の選定は慎重に実施すべきである。

3-2 監査予定施設の選定・監査実施日数

監査予定施設を選定する際には、被監査部門等から入手した、実施医療機関毎のリスク評価結果を参考とし、監査予定施設を検討し決定する。既に実施された監査結果を参考に施設を選定する場合もある。

監査実施日数（社内事前確認も含む）は、実施医療機関で新たに発生する可能性がある品質マネジメントシステム（以下、QMS）の手順書の確認も踏まえて決定する。社内事前確認期間においては、中央モニタリング報告書等を確認するため、従来の監査より日数を要する可能性がある。

3-3 事前準備

実施医療機関監査の事前準備として、被監査部門等から以下の資料を入手し、確認する。

- リスク評価手順書・結果
- モニタリング計画書
- モニタリング報告書
- 実施医療機関スタッフ対応状況（スタッフの治験経験年数など）
- 実施医療機関における QMS 手順書
- 重大逸脱
- 教育記録

従来のモニタリングが実施されている治験に比べ、RBM の治験では入手・確認する資料が増加する。以下、各々の資料の確認内容を記載する。

3-3-1 リスク評価手順書・結果

治験自体のリスク評価ならびに実施医療機関毎のリスク評価手順書およびそれらの結果（改訂版を含む）を入手し、以下について確認する。

- リスク評価手順書に従い評価されているか。
- 両リスク評価結果が RBM にどのように反映されているか。

3-3-2 モニタリング計画書

モニタリング計画書を入手し、以下について確認する。

- 入手したリスク評価結果（治験自体のリスク、実施医療機関毎のリスク）が反映されたモニタリング手順であるか。リスク評価手順書が改訂されている場合、改訂内容がモニタリング計画書に反映されているか
- 各種モニタリングの実施有無および適用範囲（各々のモニタリングで確認する項

目・確認方法等)が記載されているか。以下に記載例を示す。

- オンサイトモニタリング:実施医療機関の訪問頻度、サンプリングの割合、SDV 実施率、SAE の確認割合、問題事項に対するモニターの対応有無および対応時間、症例モニタリングに関連する文書 (SDV チェックリスト等)
- オフサイトモニタリング:モニタリング頻度、メール・電話・FAX 等の確認方法
- 中央モニタリング:モニタリング頻度、EDC の確認内容 (クエリ対応率、AE 発現率)

3-3-3 モニタリング報告書

前項 3-3-2 の各種モニタリングに関連するモニタリング報告書を入手し、モニタリング計画書通りにモニターが実施しているか確認する。

3-3-4 実施医療機関スタッフの対応状況

実施医療機関スタッフ (以下、スタッフ) の速やかな EDC への入力やクエリ対応状況等を EDC の監査証跡等から確認する。

3-3-5 実施医療機関における QMS 手順

近年は実施医療機関におけるプロセス管理や治験データの品質管理の推進が求められるようになってきている。しかし、ICH E6 (R2) では、治験依頼者に対して QMS 体制の構築および実装を要求しているが、実施医療機関に対して要求した記載にはなっていない。そのため、QMS 体制を構築している実施医療機関は多くないかもしれない。

実施医療機関において QMS 手順書が作成されている場合、入手し、実施医療機関における QMS 手順について確認する。入手不可の場合、モニターにインタビュー等で確認する。

なお、現時点では実施医療機関において QMS 手順書が作成されていることは少ないと思われるため、作成されていない場合には実施医療機関訪問時に QMS 体制についてインタビューで確認する。

3-3-6 重大逸脱

GCP ガイダンス第 22 条にて求められているとおり、逸脱及びその再発防止策の検討等の対応記録は重要である。

重大な逸脱が発生している場合、被験者の安全性・倫理性および当該治験の科学的信頼性に著しい影響がないかどうか、また、モニタリング計画書等に従って、報告・調査・措置がとられているかどうかについて、モニタリング報告書から確認する。

当該施設において、モニターやスタッフによるクリティカルな問題が発生しないための対策が不十分であった可能性があるため、モニタリング計画書、リスク評価手順・結果、モニタリング報告書、教育記録などの資料から、施設選定時や治験開始初期段階におい

て次のような事前対策がとられていたのかどうかを確認しておく必要がある。

- 当該実施医療機関で起こりえる問題の特定（施設選定時のリスクアセスメント）
- 実施体制や院内プロセスの変更・追加・改善（治験開始初期段階での予防措置の策定）
- スタッフの理解度に応じたトレーニング

もし、実施医療機関特有の実施体制や品質管理プロセスに対してあまり注意が払われておらず、他の施設と一律的な対策しか取られていない、モニターが訪問頻度を減らすことを優先してスタッフとの事前協議をしっかりと行っていなかったならば、問題が起こらないための事前対策が不十分だった可能性がある。

また、重大な逸脱が発生した後、効果的に是正措置／予防措置がとられており再発防止に繋がっているかどうかという観点で、次のような対応がとられていたのかどうかについても、確認しておく。

- 重大な逸脱が発生したことを察知してから、モニターはタイムリーに実施医療機関を訪問して、スタッフと共に、その問題と影響を把握し、発生原因の究明とそれに基づく是正措置／予防措置を適切にとっているかどうか
- 問題が解決され再発リスクが少なくなったと判断されるまで、モニターは訪問頻度を上げる必要性や SDV 項目の変更等について検討していたか
- モニタリング計画書やリスク評価結果の変更が必要であるか関係部門で協議されているか（リスクの再評価）

以上のような観点から、監査担当者の視点で何かしらのリスクを感知したならば、監査実施時のインタビュー、施設ツアーまたは資料確認などで、被験者の安全面、倫理面およびデータの品質面で見過ごされているクリティカルな問題がなかったかどうかや今後の実施におけるリスクの有無などを確認する必要がある。

なお、RBM ではオンサイトモニタリングの頻度が減少する可能性があることから、モニターの訪問によって治験実施計画書等からの逸脱を検出できる機会が少なくなることが危惧される。そのため、実施医療機関監査時には報告されていない逸脱が存在する可能性を考慮して監査を実施する。

3-3-7 RBM に関する教育記録

ICH-GCP の基本原則 2.8 項、GCP 省令および倫理指針において、試験に関与する者は必要な教育・訓練を受けなければならないことが明記されている。

GCP 等の必須教育以外に、RBM の教育を実施することの目的には、リスクに対する適切な是正措置／予防措置がとられず大きな問題に繋がることを防ぐことにある。従って、RBM に関する教育は、治験依頼者から当該治験に係る全ての治験関係者（モニター、スタッフ）に対して実施されていることが前提であり、監査担当者は、事前資料として教育資料・教育記録を入手して適切に教育が実施されていることを確認しておく必要がある。なお、RBM の実施体制において特に重要な責務を持つ治験関係者や経験が浅い

治験関係者に対しては、役割を十分に担えるための教育が行われていたのかどうかという視点で確認しておく。また、すでに当該治験で問題が発生している場合においては、以下のような項目に対する教育の不足が問題発生に起因していないか、リスクに対する対応策が教育内容通りに実施されているかどうかなどについても考慮する。

- RBM の概念（リスクに基づく品質管理、プロセス管理、期待される成果など）
- 当該治験のリスク部分（クリティカルデータの特定、リスクが存在するプロセスなど）
- 当該治験のリスクに対する対応策
- 役割分担、責任範囲（データ管理は実施医療機関の責務など）
- モニタリング方法（オンサイト、オフサイト、中央モニタリング）
- モニタリングでの確認項目・頻度
- モニタリング結果の伝達方法（問題が見つかった場合の対応方法）

教育は、当該治験中に適宜継続して実施されることが望ましく、モニタリング計画書が変更・見直しされている場合には変更内容をモニターに教育しているかについても確認しておく。

もし、治験の開始前や実施中の教育記録が存在しない場合には、モニターやスタッフが RBM を理解するためにどのような措置がとられていたのかをヒアリングしておき、監査時のインタビューなどで、RBM に関して誤った認識や判断をしていないか、誤認識や知識不足によって重大なリスクに繋がる可能性はないかなどについて確認する。

3-3-8 その他

事前準備に関する上記項目について、疑義等が発生した場合には、監査担当者は被監査部門等にインタビューを実施し、施設監査前に問題点をクリアにしておかなければならない（会社によっては、疑義等が発生していない場合でも必須でインタビューを実施されている）。

また、RBM を初めて導入した治験、RBM の経験が浅い治験依頼者の治験担当責任者（プロジェクトマネージャー等）が参加している治験、RBM で問題が発生している治験などでは、被監査部門等がリスクを低いと評価した場合でも、監査担当者の視点でリスクが高いと判断することがあるかもしれない。監査として重要ポイントやリスクが高いと判断する部分を洗い出しておき、施設訪問時に効果的で効率的な確認ができるようにしておく。

監査計画書の変更が生じる場合（例：クリティカル所見の発生）は、従前の手順で改訂を実施することもある。

4 監査実施

4-1 実施医療機関の QMS 体制についてのインタビュー

モニタリングを RBM に移行するためには、実施医療機関において治験のプロセスやデータの品質を適切に管理できる体制が構築されていることが必要である。そのため、RBM を導入した治験の実施医療機関監査では、以下の視点での確認が重要になると考えられる。

- 実施医療機関において QMS 体制が構築されているか。
- スタッフに対して QMS の教育が実施されているか。
- QMS は適切に機能しているか。

実施医療機関における QMS に関して例えば以下のような項目について、品質管理部門の担当者へのインタビューや資料閲覧を通して実施医療機関監査時に確認する必要があると考える。

- QMS に関する手順書が作成されているか。作成されている場合は閲覧して内容を確認する。作成されていない場合はインタビューで聞き取りするとともに手順書の作成を提案する。
- QMS に関する手順書の管理状況（管理者、改廃訂など）を確認する。
- スタッフへの QMS に関する教育の実施状況を確認する。実施し記録が残されている場合は、教育内容、頻度、教育対象者等を確認する。教育を実施しているがその記録を残していない場合は、記録を残すように提案する。教育を実施していない場合は、教育を実施するように提案する。

4-2 スタッフへのインタビュー

RBM を行うためには、スタッフが、以下を正しく理解していることを確認する必要がある。

- RBM の概念
- 治験データのプロセス管理の重要性
- モニターが確認しないデータを含む全データの品質管理の重要性

RBM を理解していることが必要なスタッフとしては、治験責任医師、治験分担医師、CRC、主要評価項目の測定・評価に携わるスタッフ（例：放射線技師）などがあげられる。

これらスタッフに対する RBM に関する教育の実施の有無を教育記録／インタビューにより確認する。可能であれば、インタビューを通して理解の程度を確認する。

また、治験依頼者（モニター等）から治験特有の RBM について教育を受けて理解しているかどうかを教育記録／インタビューにより確認する。治験実施計画書ごとにリスクが異なるため、治験自体のリスクについてスタッフが理解しているかを確認する。なお、事前準備段階でモニターによるスタッフへの教育記録を確認している場合（3-3-7 項）実施医療機関監査当日はこの教育記録の確認は省略することができる。

治験プロセスや治験データの品質管理方法について品質管理を担っている主な担当者にインタビューして確認する。QMS や品質管理の手順書が作成されている場合は、その手順書に従って実施されているかを確認する。治験プロセスの品質管理では通常診療と手順が異なるな

どの理由で発生する可能性がある逸脱に対して予防措置が講じられているかが重要であると考え。また、重要なデータだけでなく、モニターがモニタリングしていないデータに対する品質管理方法についても確認する必要がある。

4-3 施設ツアー

施設ツアーでは、同意取得のプロセス、治験薬の保管から調製・投与に関わるプロセス、評価項目の測定プロセス、検体の採取から検体の処理のプロセス等、各治験で重要と考えられた一連のプロセスについて、その業務が実際に行われた場所を訪問するとともに必要に応じてインタビューを実施する。RBMの有無に関わらず、治験プロセス全体を通じて治験実施計画書及び定められた手順に従って適切に実施され、被験者の保護および治験から得られる結果の信頼性に影響を及ぼす逸脱がなかったかについて確認を実施する。治験薬の取り扱いに関わる盲検性の維持確保等について確認する。

上記の観点からRBMを実施している治験であっても、基本的には各社で通常の治験で実施している監査における施設ツアーと大きな違いはないと考えられる。しかし、3-3-6 重大逸脱の項に記載した内容が発生した場合は、RBM特有の事項に留意する。

リモートSDVを実施している場合は、信頼性の確保のため、以下を確認する。但しこれらに限定されるものではない。

- システム管理者の指名記録
- システム管理に関する手順書（セキュリティ管理、ウィルス対策、使用機器のメンテナンス等）
- トラブル対応（サポート）に関する手順書
- リモートSDVの手順書（リモートSDVの適応範囲、利用する治験依頼者の要件、利用の申込みから実施までの手順、閲覧のためのIDやパスワードの管理、システムの操作手順、個人情報のマスキングやデータスキャンに関する手順、リモートSDVの実施場所がSMOの設置したサテライト閲覧室である場合には利用手順や管理手順等）
- モニターに対するリモートSDVのトレーニング実施とその記録
- リモートSDV実施場所のセキュリティ状況

4-4 資料の確認

4-4-1 原資料の確認

第三者の視点から、当該治験のプロセスが、治験実施計画書や定められた手順に従って実施されたことを確認する。治験に関わる行為がALCOA - CCEAに従って記録されていることの確認および症例報告書と原資料間の整合性の確認が行われる。原資料には監査証拠が含まれており、第三者が確認した際にも治験に関わるデータやその医学的判断等の記録から、実施された治験の経過が再現できることが重要である。被験者保護やデータの信頼性に重大な影響を及ぼす事項について重点的に確認を行う点は従前の監査と相違はない。

RBM の実施の有無に関わらず、抽出によって原資料の確認を行う。RBM を実施している治験の監査については、以下のアプローチが考えられるがこれらに限定されるものではない。各社の監査の考え方、運用によって判断すべきものであるため、監査部門としての事前協議が必要である。

(1) データの信頼性確認

SDV 実施の有無に関わらず、従来の監査と同様に抽出を行うことで原資料および症例報告書を確認する。

(2) リスクベースドアプローチの適切性確認

SDV の対象箇所と非対象箇所を各々抽出した上で確認を行い、監査結果を比較する。

(3) リスク検出の適切性確認

SDV 実施の有無に関わらず、監査が重要と評価する項目^{*}について確認する。

^{*}監査が重要と評価する主な項目を以下にあげる。これらは従前の監査と相違はない。

- 同意説明および同意取得の記録
- 被験者のスクリーニング・適格性の判断に関する記録
- 主要評価項目のデータ・評価に係わる記録（主要評価項目の検体処理も含む）
- 有害事象に関する記録
- 当該治験の中止に関わる記録
- 治験薬の割付に関する記録
- 治験薬の保管管理・調製・投与に関する記録
- 治験薬の投与量増減・休薬/再開に関する記録

4-4-2 その他

実施医療機関の長、治験審査委員会の設置者及び治験責任医師等が実施医療機関で保存する文書・記録について GCP、手順書、治験実施計画書等を遵守して実施されていることが文書化され、適切に保存されていることを確認する。

5 監査報告書

RBM の有無によって、監査報告書への記載内容は大きく変わることはないが、以下に、監査報告書作成時の留意点を記載する。但し、監査報告書の記載方法、考え方は各社で異なるため、必要に応じて、監査報告書への記載を検討して頂きたい。

- RBM を導入した治験であったことを記述する。
- RBM が規定通り行われたか否かを記述する。
- RBM の確認結果を記述する。
- 監査対象データの、モニターによる SDV 実施の有無を記述する。

6 是正措置 / 予防措置

6-1 是正措置 / 予防措置作成

是正措置 / 予防措置の求め方は各社各様である。そのため、必要に応じて以下を参考にして頂きたい。

監査担当者は、監査結果において、RBM におけるリスク評価に問題があると判断した場合、製造業で用いられる 4M (Man (人) Machine (設備) Material (材料) Method (方法)) に着目し、是正措置 / 予防措置の作成時に要求レベルを提示することも必要であり、記載は SMART (Specific (明確な) Measurable (測定できる) Achievable (達成できる) Realistic (現実的な) Time Driven (期限)) であることも必要である。

また、初めての監査でなかった場合、過去に実施された是正措置 / 予防措置の影響も確認しなければならない。

監査で発見された問題 (指摘) において、是正措置 / 予防措置作成時に以下を含めて検討しなければ再発防止・未然防止には至らないことがある。

- Root cause : 問題 (指摘) の根本原因
- Impact analysis : 問題 (指摘) が治験若しくは会社に与える影響の分析
- Correction : 検出された不適合を除去するための処置
- Corrective action : 不適合の原因を除去し、再発を防止するための処置
- Preventive action : 起こり得る不適合またはその他の起こり得る望ましくない状況の原因を除去するための処置
- Risk analysis : 是正措置 / 予防措置作成完了までに半年以上経過する場合のリスク分析

以上より、リスク評価自体の問題の有無も是正措置 / 予防措置に記載が必要になると判断すると判断する。

6-2 是正措置 / 予防措置の確認および追跡監査

是正措置 / 予防措置の確認、追跡監査の方法は各社で異なるため、必要に応じて、以下を参考にして頂きたい。

(1) 是正措置 / 予防措置の確認

- 是正措置 / 予防措置が計画した通りに実施されたかの確認
- 是正措置 / 予防措置の効果の確認 (Effectiveness check)

(2) 追跡監査

監査で発見された問題に対し、更なる監査が必要と判断した場合に実施する。

例：クリティカル所見時に監査施設数の増加、監査対象の追加 等

7 まとめ

今回の活動は、RBM を導入する治験が増えつつある中で、RBM を取り入れた治験の実施医療機関監査の手法等の留意点について検討を行った。

作成された RBM の関連文書を基に、どこにリスクがあるのかを特定し、効果的・効率的な監査

を行うための監査計画、その時期、監査施設数などの立案、監査実施等に寄与できる項目の留意点を検討した。

本検討事項を、RBMを導入している治験に対する監査計画、監査実施、監査報告書作成等に活用して頂けると幸いである。

8 参考資料

日本 QA 研究会 成果物 資料 No.13C13

日本 QA 研究会 成果物 資料 No.15C11

ICH-GCP 2.13

ADDENDUM

Aspects of the trial that are essential to ensure human subject protection and reliability of trial results should be the focus of such systems.

Responding to Inspection Findings: MHRA

ISO9001:2015 Quality Management Systems-Requirements

RBM 関連の通知類

EMA 18 November 2013	Reflection paper on risk based quality management in clinical trials
US-FDA August 2013	Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring
厚生労働省医薬食品局審査管理課 平成 25 年 7 月 1 日(2013 年 7 月 1 日)	事務連絡 リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方

ICH E6 (R2) step 4	“Risk based approach”
----------------------	-----------------------