
モニタリング業務のPrinciple ～ あるべきCRAの姿 ～ CRA教育資料

2020年10月23日

R&D Head Club

Build Efficient Clinical Trial Environment in Japan

Working Group 2作成

本資料作成にあたっては、以下の方々にご協力を頂きました。
この場をお借りしてお礼申し上げます。

1. 本Workingにご協力頂いているCRCの皆さん

名前	医療機関名／会社名
石山 薫	国立病院機構 近畿中央呼吸器センター ※
榎本 有希子	日本大学医学部附属板橋病院 ※
木村 雪絵	国立がん研究センター東病院
後藤 美穂	トライアドジャパン株式会社

※CRA Role検討チーム

名前	医療機関名／会社名
佐々木 由紀	北海道大学病院
鈴木 千恵子	浜松医科大学医学部附属病院
鶴丸 雅子	長崎大学病院
森下 典子	国立病院機構本部

敬称略，氏名50音順

2. 一般社団法人 日本CRO協会加盟会社

Working Group2メンバー

名前	会社名
伊勢 千明	アストラゼネカ株式会社
岩佐 崇大	アッヴィ合同会社
有働 建史	ファイザーR&D合同会社
酒井 優	MSD株式会社
佐野 俊治	MSD株式会社 ※
鈴木 達也	サノフィ株式会社 ※

※CRA Role検討チーム

名前	会社名
田中 一徳	サノフィ株式会社 ※
中村 亜依	塩野義製薬株式会社 ※
長谷川 薫	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
水戸部 学	日本イーライリリー株式会社
武笠 裕次	ノバルティスファーマ株式会社
山地 宏和	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社

敬称略，氏名50音順

本資料の利用について

本資料は製薬会社, CROを問わず, CRAに求められる基本的資質, 価値観への理解を深め, **あるべきCRAの姿**に近づくためにどうすれば良いのか, 何をしなければならないのかを考えて頂くための教育資料として作成しました.

本資料が新たにCRA業務を開始する方のみならず, 経験を積んだCRAの方にも, CRAの基本に立ち戻るきっかけとして, 定期的な教育を通して**あるべきCRAの姿**に近づく一助となれば幸いです.

- スライド12, 15には自社の事例を基にディスカッションができるようシートを挿入しています. 問題や課題が発生した際には本資料を利用頂き, 解決に向けての検討にご活用下さい.
- スライドに記載しきれなかった事項は, 解説や補足事項と共にノート部分に記載していますので, 併せてご確認下さい.

本資料の利用に制限はありません. ぜひ継続的にご活用下さい.

モニタリング業務のPrinciple ～ あるべきCRAの姿 ～ CRA教育資料

～加速する臨床開発の国際化～

日本の治験にいま求められること

国際共同試験における日本の現状

- 治験環境の変化（ICH-E17等）により，必ずしも日本で全ての症例を集める必要がなくなった
- アジア他国における治験のトレンドは，**Low Cost & High Speed**，それに加え，最近では**Quality**も改善されつつある
- 当局が審査プロセスを大きく改善した中国を筆頭に，アジア諸国で国際共同試験におけるアクティビティが活発化している
- 国際共同試験における日本の相対的な治験パフォーマンスの位置付けが低下している

パフォーマンス評価の時代へ・・・

Quality

Cost

Speed

- 治験のパフォーマンスを示し続けることができない国，地域，施設は国際共同試験に参加できなくなる
- 継続的に日本の価値（高品質な治験データ）を示しながら，**Cost**と**Speed**においても国際競争力を高める必要がある
- **CRA**も一人ひとりが**Quality, Cost, Speed**を意識し，**パフォーマンスを最大化することが急務となっている**
 - 同じ症例数を組み入れるために，他国よりも多くの**CRA**が必要となる現状
 - **CRA**が多く必要となることによる，**Cost**パフォーマンスの低下

～加速する臨床開発の国際化～

日本の治験にいま求められること

- 国際共同試験の実施件数が年々増加する中、PMDAによる調査のみならず、FDAやEMAによる査察もしばしば実施されるようになってきている。
- FDAやEMAによる査察は原則、医療機関のみで実施されるため、PMDAによる調査とは異なり、実施された治験に関する質疑応答については医療機関の中で完結しなければならない状況にある。加えて、医療機関内における治験の全ての責任は治験責任医師にあることから、査察は主として治験責任医師に対して行われる。
- 治験の立ち上げから終了までの業務について、業務に関わる人が、それぞれの役割をしっかりと果たすために、医療機関と治験依頼者の役割を明確にし、協働及び業務の効率化を検討することが重要である。
- これにより、国際共同試験において継続的に日本の価値（高品質な治験データ）を示しながら、コストとスピードにおいても国際競争力を高めることに繋がる。



モニタリング業務のPrinciple(あるべき姿)

製薬協:2016年タスクフォース3成果物より引用

基本理念(モニタリング業務を行う目的であり, モニタリング業務の根底にある基本的な考え)

私たちモニターは, 高い倫理観を持ち, 信頼性が確保されたデータを収集することで, より良い医薬品を1日も早く患者さんに届けることに貢献します

共有する価値観(モニターが意識し優先すべき価値の高い視点であり, 基本理念から行動基準に落とし込む際に大切にしたいもの)

- 高い倫理観に基づき判断・行動すること
- 治験の科学的な質と成績の信頼性を確保すること
- 実施医療機関とともに治験環境の向上に取り組むこと

行動基準(基本理念及び共有する価値観を満たすための基本となる行動)

1. GCPの本質を見極め, 本当に大事な事項に焦点をあて, 判断・行動します
2. 被験者の保護を最優先にモニタリングを実施します
3. 治験データの科学的な質や信頼性確保の担い手としての自覚を持ち, モニタリングを実施します
4. いつでも公正・正直で責任感のある行動を心がけ, 実施医療機関との信頼関係を築きます
5. 実施医療機関に対し, 適切かつ迅速な情報提供を行います
6. 実施医療機関に対し, 不必要・過剰な要求は行いません
7. 実施医療機関とともに, リスクの最小化を図ります

モニタリング業務のPrinciple(あるべき姿)

～ R&D Head Club WG 2追加 ～

R&D Head Club Working Group 2として、以下を追加します。

共有する価値観

- 被験者がヒトであり、被験者の協力がなければ治験が成立しないこと

行動基準

- 被験者への感謝と思いやりの気持ちを忘れず、被験者の安全性を優先します

CRCは患者さんに寄り添って対応する場面が多い一方で、CRAはデータ重視の対応になりがちです。しかし、CRAも一度「自分事」として考えてみる必要があります。

- 自分の家族がその疾患にかかった時、その治験への参加を勧められますか？
- そのプロトコルに規定されている検査を受けるのが自分の家族だったとしたら、どう思いますか？
- 患者さんの状態が悪化している時、重篤な有害事象が起きた時、その患者さんが自分の家族だったら、どう思いますか？

アンケート調査により再確認された課題

「モニタリング業務のPrinciple（あるべき姿）」は2016年8月に公表されたものです。4年以上経過した現在でも現状に沿った内容となっているかを確認するために、本資料のCase StudyにR&D Head Club WG 2 Workshopにおいてあげられた事例を追加し、CRO協会加盟会社及びR&D Head Club加盟会社の協力を得、起こりうる可能性についてのアンケート調査を実施しました。その結果、大きく分けて2つの課題があることを改めて確認しました。

※調査項目はBack Upスライド参照

1. 依頼者の計画上・運営上の課題

2. CRAの理解不足・知識不足・教育不足・経験不足に起因する課題

- オーバークオリティ
- コミュニケーションスキルの欠如 等



しかし、実際は・・・ 医療機関から依頼者、CRAはこう見えてます ①

R&D Head Club WG2 Workshop等における意見より

CRA1人あたりの担当施設数が増えない現状。
以前よりも医療機関で実施すべき業務は医療機関で実施しているのに、なぜ？

医療機関側の責任下にある書類について、確認させて欲しいと言ってくるのは何故？
時には「作成しました」と、お願いをしていないのに対応してくれる場合もある。
有難い一方で、いいのかな...と思う。

対応が遅い訳ではないのに、定期的にEDCクエリ回答案を送ってくれるCRAがいる。
依頼者があまり関与しない方が良くようにも思うけど、会社指示で実施していることなの？

Note to File等も頼んでないのに作ってくれる場合があるけど、依頼者の好む内容になっていなくても、
必要な事項が記載されていればいいのでは？

RBMを導入しても、導入された感じがしない。SDVでカルテを丸写ししているCRAもまだいる。
Off-site monitoring 時に長時間電話で拘束され、詳細を聴取・・・これがRBMなの？

特にCRO-CRAはオーバークオリティになりがちな印象。依頼者から求められているの？

QMSやRBMを主眼においた治験依頼者ごとに異なるログの作成・・・医療機関にとってはとても負担。



しかし、実際は・・・ 医療機関から依頼者、CRAはこう見えています ②

R&D Head Club WG2 Workshop等における意見より

逸脱はないに越したことはないけど、軽微な逸脱なのか、重大な逸脱なのか、内容によって対応を変えるべき。

患者さんに思いを馳せていないような、データ重視の心無い発言をされるCRAに対し、怒りの感情が出てきてしまうことがあります。

何でもCRCに連絡して、判断や行動を求めてくるのは、治験責任医師の責務遂行を阻止しているのでは？

RBMやコロナウイルスの名目で、医療機関側にオフサイトモニタリング（CRCを介したモニタリング）の対応が求められ、医療機関側の負担が増大しています。

モニタリング教育を受けていないCRCを介してリモートで原資料を閲覧した場合、データの信頼性は誰が責任を持つの？



コロナウイルスの影響でCRAが在宅ワークになった際、医療機関によってはCRCが施設で対応する時間も人数も限られる状況下、時間が確保しやすくなった(?) CRAから、「これ今必要？」と思う問合せが増えました。現場分かっていますか？



モニタリング業務のPrinciple(あるべき姿)

身近で起きたトラブル事例，医療機関からの指摘や要望等を元に，それはどのような背景から起こったのか想像し，モニタリング業務の「あるべき姿」について社内で議論してみてください。



医療機関の負荷, オーバーワークリティをなくすために...

- 臨床試験の質を確保することは大事ですが、やりすぎていませんか？
全てに100点を求めてはいませんか？
- 社内のSOPを遵守することだけでなく、治験を実施している医療現場が今どのような状況なのだろうか？と想像しながら臨機応変に対応できていますか？
- 医療機関側に何か対応を依頼する際は、まず事前に必要性をよく検討し、相手が納得できる説明をすることが不可欠です。
きちんと説明し、納得が得られていますか？
依頼者の一方的な事情で業務を依頼したりしていませんか？
- 医療機関の対応方針を含め、治験開始前にしっかり確認し、双方が合意した上で業務を進めることができますか？
- これまで当たり前だったことが、当たり前ではないかもしれないという意識をもって、断捨離できる業務は断捨離し、真に重要な業務にFocusをあてて業務ができていますか？



CRAに求められる資質・Mind

化合物のプロファイルを明確にするために、
収集したデータや情報がどのように使われるか、
利用できるかを考えながらモニタリングを行う
ことができる

育薬精神

常に向上心を持ち、知識やスキルの
向上に努める意識
本質を見極め、必要なことにFocusして
業務を実施できる力

柔軟性

望まれるCRA

医療機関側と依頼者側両方
の視点で考えることができ、
Focusすべき業務を理解し、
円滑なコミュニケーションと信頼関係のもと、
関係者と協力しながら業務を遂行できる

CRAとして
のプロ意識

自分の発言や行動が治験そ
のものや、治験に係わる人に
どのような影響を与えるかを
考える力

倫理的視点を持ち、GCP、
SOPや手順書の内容に
ついて、根拠や本質を十分
理解した上で、真に重要なこと
は何かを考えながら行動する
ことができる

「考えて行動する」ことを日々心掛けることで
目標に近づけます！

被験者を自身の親な
どに置き換えて考え
対応できる力

思考力・
判断力

想像力

相手の発言の意図や状況を的確に理解
し、必要な判断、行動ができる力
(忖度ではなく)
時には「ダメなものはダメ」と言うことがで
きる強い意思

主体性・当
事者意識

担当施設で起こる全てのことを自身のこと
として捉え、主体的に考え行動する意識



CRAに必要な資質・Mind

自社編

CRAに必要な資質・Mindが欠けていると、どのような事態が起こり得るのか、各社事例をあげて議論し、必要な資質・Mindについて考えてみて下さい。

育薬精神

CRAとしての
プロ意識

想像力

主体性・
当事者意識思考力・
判断力

柔軟性

各段階において留意すべきこと

治験依頼者

- 無理のないスケジュール設定
- 分かりやすく実施可能なプロトコルの作成
- 対応方針の明確化
- CRAのトレーニング及び理解度の確認
- 要件調査で確認する範囲の明確化、適切なチェックリストの作成

- **Project**の方針決定
例) 逸脱, **RBM**, 各種書類の運用
※医療機関で納得して受け入れられる内容かをチェック
- **CRA**のトレーニング及び理解度の確認

- データ回収スケジュールの早期提示
- 頻発する逸脱や留意事項等全施設に影響する可能性のあるものの情報共有
- 分かりやすい**EDC**クエリの発出
- **100点**ではなく、合格点を狙う
- **CRA**のスキルアップのための継続的な支援

- クロージングミーティングを実施し、良かった点、反省点を振り返り、次試験に活かす
- グローバルルールと諦めず、必要な事は改訂に向けた努力を

施設選定

依頼～契約

治験実施中

終了

CRA

- 疾患、治験薬及びプロトコルに関する十分な理解
- 要件調査で説明すべき事項、確認すべき事項・範囲の理解
- 実施可能性を見極めた施設選定 (※Dr.との関係性のみで選定しない)
- **PI**の責務を説明

- 合意前に実施可能性の再確認
- **EDC**への入力期限やスケジュール等、当該治験で要求する事項で、医療機関側の**Task**に影響するものを事前合意
- 業務分担の確認、合意
- 手順書や**Project**方針の十分な理解

- **SUM**等を利用して医療機関と依頼者でしっかりと作戦会議の場を持ち、必要な準備が整ったことを確認して登録を開始することが重要 ※試験成功に向けた協力体制
- 医療機関へ適切かつ迅速な情報提供を行い、リスクを最小化する (全体最適の視点)
- 各種手順書の遵守が原則だが、逸脱発生時は試験への影響の程度、背景等を確認した上で適切に対応することが重要
- **SDV**で**Focus**すべき事項の理解と実施
- **EDC**クエリ回答案等、医療機関側の業務を積極的にサポートするのではなく、医療機関が自律的に対応できるための協力を行う。依頼時の合意、理解は十分だったかの振り返り

常に意識して行動

- 依頼者は**GCP**で要求されている以上の業務を“必須業務”と考えて、**CRA**に要求していないか？また、**CRA**は医療機関に過剰な依頼をしていないか？
- **CRA**は実施すべき業務に**Focus**して責務を果たしているか？

Stop Over Quality!

On-site / Off-site Monitoringの適性化

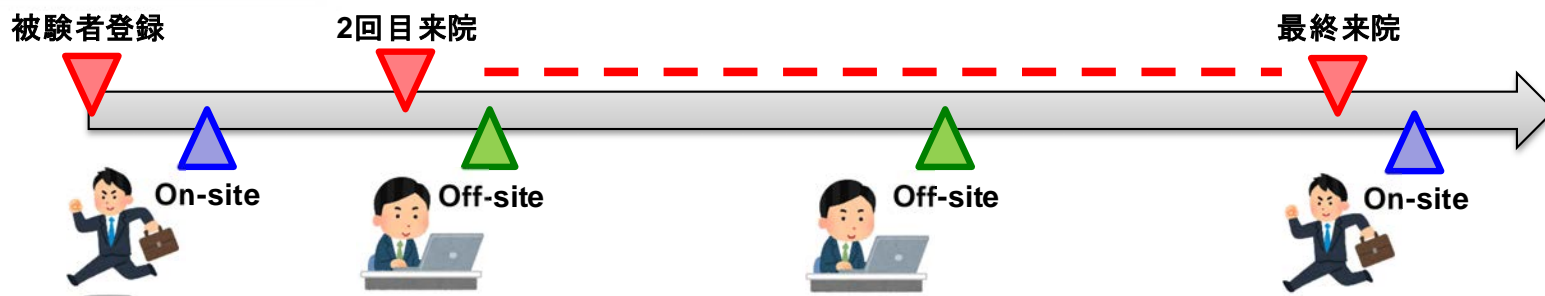
事前準備

あらかじめ当該治験におけるモニタリングの実施手順について、医療機関と協議し、合意しておく。
(On-siteで実施すること, Off-siteで実施すること, 医療機関が実施すること, CRAが実施すること 等)

医療機関

- ALCOA-Cに基づいた原資料, 書類の作成と整備
- タイムリーなCRF作成
- 不明点の早期解消

Off-site Monitoringの一例



CRA: Off-site monitoring

- ① EDCデータ等リモートで確認できるものは全て事前に確認
- ② 不明点や問題点をピックアップ
- ③ 施設への依頼事項を簡潔にまとめ, メール等で連絡
- ④ 十分な回答期限をもって, メールで回答を求める
(電話は補助的ツールとするのが好ましい)
 - 進捗や問題点の確認, 対応方法の協議
 - 事前に問合せをした内容に関する確認



RBMは治験の効率化のためにも積極的な導入が求められますが, CRAが本来実施すべき業務をCRCに依頼したり, 電話で原資料を隅から隅まで読み上げてもらう等の行為は本来あるべき姿ではなく, RBMやOff-siteの概念とも異なる行為です。

継続して成長・改善し続けるために・・・

自らの行動の過不足を日常的に確認し、改善のためのサイクルを回すことが重要

何のために、何故それを行うのか？

Why

誰が行うのか？
誰に対して行わなければならないのか？

Who

CRAの役割・存在意義

薬の安全性と有効性を証明する症例データを収集し、その薬剤が将来患者さんの役に立つのか、試験の結果を出す仕事。CRAが担う役割・責任は非常に大きい

いつ実施するのが適切か？
いつ実施しなければならないのか？

When

Focusすべきことは何か？

What

どのように行うべきか？
それが最善か？

How

依頼者 or 医療機関
どこで行うべきことか？

Where



最後に・・・

改めて、CRAの役割・存在意義について考えてみましょう。

患者さんのカルテにアクセスすることを許され、医療現場から生の声を聞くことができるのがCRAです。

CRAが回収したデータが良くも悪くも試験の結果に繋がり、その薬剤が将来患者さんの役に立つのか否かの判断に影響します。

患者さんの善意のもとに実施される治験、患者さん一人ひとりのデータの重さをしっかり受け止めながら、感謝の気持ちを持って、何よりも患者さんの安全性を最優先に、責務を全うすることが求められます。

CRAの業務効率化と適正化が、日本の治験のコストダウンと国際競争力アップに繋がります！



参考資料

治験環境の変化に柔軟に対応するために、CRAのスキルアップのために、何が必要かを継続的に議論、教育するための参考としてください。

- 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会臨床評価部会タスクフォース3
「モニタリング業務の Principle (あるべき姿)
<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/principle.html>
- 第18回 CRCと臨床試験のあり方を考える会議2018 in 富山
日本がグローバル試験から排除される日～最悪のシナリオを回避するための意識・行動改革～
http://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/2018/10/2018_CRC_slide.pdf#search=%27%E6%97%A5%E6%9C%AC%E3%81%8C%E3%82%B0%E3%83%AD%E3%83%BC%E3%83%90%E3%83%AB%E3%81%8B%E3%82%89%E6%8E%92%E9%99%A4%E3%81%95%E3%82%8C%E3%82%8B%E6%97%A5%27
- EFPIA Japan RBM定着Task
Risk Based Monitoring (RBM) CRA説明用スライド
http://efpia.jp/link/RBM_for_CRA.pdf

Buck Up

アンケート調査項目 ①

依頼者の計画上・運営上の問題

No.7 治験依頼者都合による強引な被験者来院日調整の依頼

No.9 精度管理に関する理解不足、説明不足

No.10 実施医療機関選定時に用いるチェックリストの不適切な内容

No.18 治験終了通知書の直接閲覧のためのみの訪問

No.25 スケジュール等依頼者側の都合だけしか考えられない

モニターの理解不足・知識不足・教育不足・経験不足

オーバークオリティ

No.8 カルテとワークシートの重複記載

No.16 リスクに基づくモニタリングの実施を理由にした過剰対応の要求

No.19 直接閲覧時の実施医療機関側記録からの必要以上の情報収集

No.21 治験薬管理者以外の医療機関スタッフによる治験薬使用状況の記載

No.29 医療機関作成の書類に関し、CRAが「確認させてほしい」と過剰に確認を依頼してくる・介入してくる

No.30 逸脱に関しCriticalなものは仕方がないが、Minorな逸脱まですべてCAPAを要求している

アンケート調査項目 ②

モニターの理解不足・知識不足・教育不足	
No.11	同意説明文書作成手順の理解不足
No.13	重要なモニタリング手順に対する実施医療機関との事前協議不足
No.14	治験責任医師面会時の CRC 立ち会い
No.15	重要な治験マイルストーンの共有不足
No.17	実施中の治験に関する問題点の共有の未実施
No.20	知識不足に起因する信頼関係の破綻
No.26	マニュアルや手順書通りにしか行動できない
No.22	実施医療機関 SOP に記載すべき GCP ガイダンス内容の範囲
No.23	同意説明文書改訂に伴う被験者への治験継続の意思確認の必要性判断
No.24	他者システム使用者識別符号 (identification : 以下、 ID) を使用した電子カルテへのログイン
コミュニケーションスキルの欠如	
No.12	重篤で予測できない副作用報告に対する治験責任医師判断の未確認
No.27	自ら忖度して医療機関の業務をサポートしている (頼まれてもいないのに) 例) EDC クエリ回答案 (英語)
No.28	Dr. に定期的に面会することに重きを置いている

その他ツール

(課題)

Do's

こうあるべき

Don'ts

してはならない

価値観, 行動基準

End of slides