

## 研究のモニタリング

<教材提供>

AMED 支援「国際誌プロジェクト」提供

無断転載を禁じます

無断転載禁止

目次

はじめに

臨床研究の流れとモニタリング

品質管理活動としての研究のモニタリング

研究のモニタリングの種類

モニタリング担当者の要件

リスクベースドモニタリング

モニタリングと監査

まとめ

参考文献

無断転載禁止

## はじめに

「この研究にはモニタリングは必要でしょうか？」よく聞くフレーズです。「必要としたら何をすればいいのでしょうか？」これもよく聞くフレーズです。モニタリングを実施することによって研究がどうなるのか、まずはこれを理解することが必要です。これが理解できればご自身の研究を計画する際にデータをどのようにどのタイミングで確認を行い、保管する資料の確認をいつ行うのが適切か判断することが容易になります。

**モニタリング**は臨床研究の科学的な質やデータの信頼性を確保する方法の一つです。人々の人権保護ならびに安全性確保のためには臨床研究の科学的な品質やデータの信頼性が担保されることが必要不可欠です。企業治験の場合には、モニタリングは治験依頼者または CRO (Contract Research Organization; 開発業務受託機関) に所属するモニターが実施します。医師主導治験や研究者主導臨床研究でも CRO にモニタリングを委託することはありますが、研究資金が十分でないことも多く、実施医療機関に所属する人がモニタリングを行う場合もあります。研究者は“任せて安心”ではなく、自身の研究についてどのように臨床研究の質やデータの信頼性を確保することができるのかを考えることが重要となってきます。



## 学習目標

- モニタリングとはなにか、なぜ必要なかを説明できる
- モニタリング担当者の役割を説明できる
- モニタリングの種類・手法を説明できる
- 自身の研究について、どのような手法のモニタリングが必要なかが説明できる

## 臨床研究の流れとモニタリング



図1 臨床研究の流れ

臨床研究のおおまかな流れを図1に示します。臨床研究を始めるにあたって、まず研究開始前に、研究の実施計画書や同意説明文書、使用予定の試験薬の概要書を必要に応じて準備します。これらが準備できたら、参画してくれる実施医療機関を探し、実施計画書等の内容をこれらの医療機関の研究責任者らと合意し、研究としての倫理審査を受ける手配をします。倫理審査が完了したら、必要に応じ実施医療機関との契約手続きを行います。

研究実施中は、試験薬を研究用に用意する場合は試験薬を交付したり、被験者を登録したりして、計画書どおりに研究を遂行します。被験者が来院するタイミングでデータが収集され、そのデータを症例報告書に記入していきます。症例報告書が完成したらこれらを医療機関から回収します。実施中はこの作業を繰り返し実施していきます。

試験終了後には、すべての試験薬および症例報告書の回収を終え、症例報告書に記載されたデータに基づき、集計、分析を行って、結果を報告書にまとめます。

こうした臨床研究の流れは、関連規制や規則、組織や研究チームで定めた手順に沿っていきなくてはなりません。また、症例報告書に記載されたデータは正しくなければ研究そのものが意味をなしませんので、症例報告書上のデータと医療機関保管の原データとが整合している必要があります。これらのことを、研究者自身が自己チェックしながら研究をすすめるのはもちろん重要ですが、他者によって確認していく方法がモニタリングです。

研究のモニタリングの観点とは、この一連の研究の流れが、被験者の安全を保持しているか、適切な順番で適切な実施者により行われているか、計画書や手順書、関連法規制を遵守して実施しているか、症例報告書記載のデータと医療機関に保管されている診療データとが整合しているかどうか、などです。例えば、臨床研究を実施する際には、倫理審査が完了する前に研究を始めてはいけませんし、研究計画書どおりに研究を実施して、研究対象者から研究参加の同意を文書(口頭などの他の方法も可能なことがあります)で取らなくてはなりません。



現在の「臨床研究法」や「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が制定される前は、臨床研究(GCP(Good Clinical Practice)準拠の治験を除く)に対してモニタリングは必須ではなく、研究者の良心と自主的なチェックのみに任されていました。しかし、それでは必ずしも臨床研究の信頼性が確保できず、臨床データが正しく収集されないことが数々の事例からわかってきたため、法規制や指針によって一部の研究を除きモニタリングが義務付けられることとなりました。

## 品質管理活動としての研究のモニタリング

モニタリングは「品質管理活動」と言われることがしばしばあります。臨床研究の品質管理というのは、品質目標を達成するために研究責任者をはじめとする関係者の責務と役割を明確にすること、業務手順書を作成してそ

れを遵守すること、研究の各プロセス(実施前、実施中、終了時など)で適切にモニタリングを行うこと、などです。モニタリング担当者の活動範囲は広く、モニタリング活動を各プロセスにおいてタイムリーに実施することによって、速やかなエラーの発見と措置、ならびに今後発生しうる同様のエラーを事前に防ぐことが可能となります。

品質管理システムの PDCA サイクルというものを耳にされたことがあると思います。組織が管理システムを構築する際にまず考えることは、組織が取り組むべき課題(目標)の設定です。課題の設定のためには、組織の内外にあるリスクを洗い出し、それらのリスクを管理する必要があります。この考え方は臨床研究の品質管理においても同じです。まず、臨床研究の品質目標および計画を立て(Plan)、計画に従い業務を実施します(Do)。その後、計画に従って業務が実施できたかを確認し、確認した情報を分析・評価するとともに問題点が発見された場合はそれについて分析を行い(Check)、その結果に基づき解決策を立てるとともに、必要な場合には計画の見直しを行います(Act)。これを繰り返すことにより、継続的な品質改善が行われることとなります。

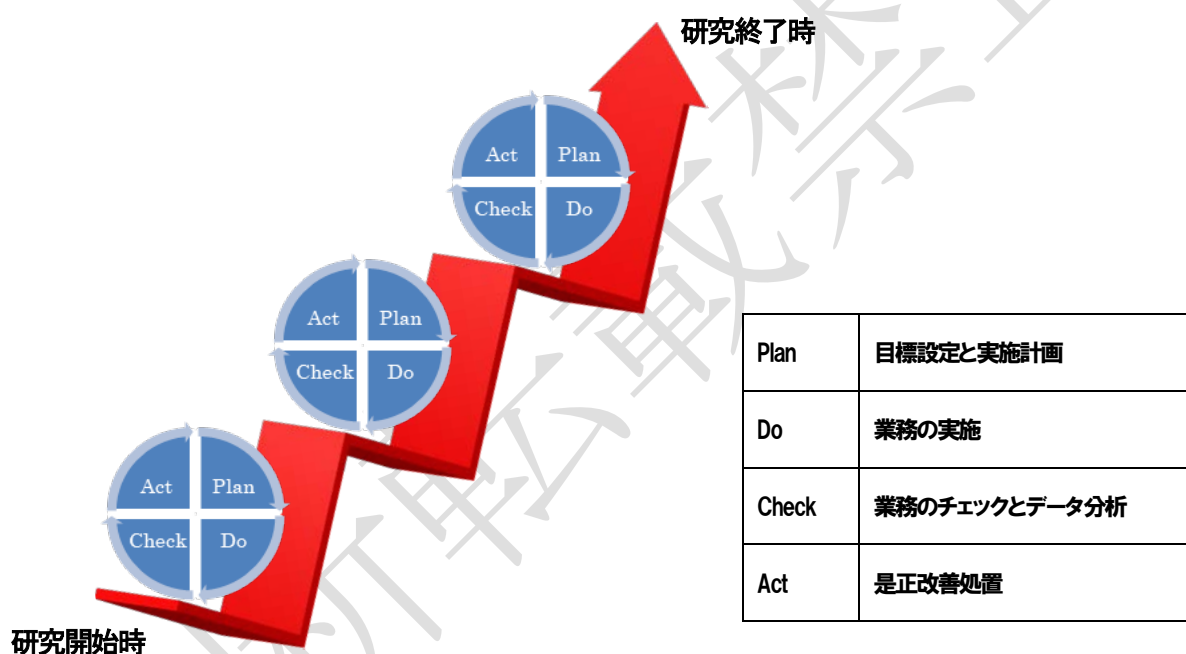
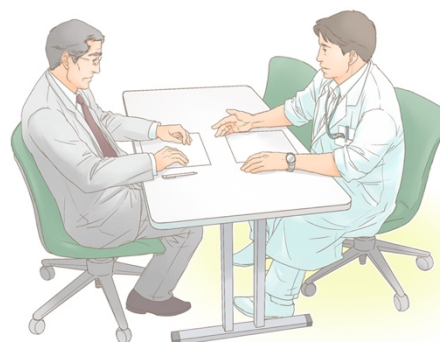


図2 PDCA サイクル

研究におけるモニタリングでは、まずは研究責任者が研究の位置付けやリスク、利益相反のレベル等を考慮し、評価した上で必要な品質管理のレベルを設定し、それに応じたモニタリング体制の構築とモニタリング手順書を作成します。モニタリング担当者の役割は、定められた手順書や計画書に従い研究の開始前から終了時までの各段階においてその時期における要確認事項が何かを設定し、それをタイムリーに確認し、速やかにフィードバックを行うことによって、研究の質を確保することです。モニタリング担当者は、研究期間を通して研究者に報告や提言を行うことができる立場を有しているという点で、研究協力者とはまた異なる立場で研究を支える人、ということになります。モニタリング担当者とは、決して「できていないことや間違っただけを指摘する悪役」ではなく、「良い研究にしていく同志」だと理解するのがいいでしょう。加えて、品質管理活動はモニタリング担当者だけが行う活動ではなく、当該研究に関係する全員で取り組むとより一層、研究全体の品質確保につながることは間違いありません。

## 研究のモニタリングの種類

前述したように、モニタリングは臨床研究の実施状況や、症例報告書に記載されたデータが診療録などの原資料上の原データと整合しているかどうかを確認するものなので、実地で(当該医療現場に赴いて)実施するオンサイトモニタリングが従来は一般的でした。日本の GCP にもモニタリングは実地で行うものとされています。一方で、関連文書や契約書、同意説明文書などの文書が電子化されていて、適切なシステムに格納されており、遠隔地からでもそれらにアクセスできる環境が整っているなど、必ずしも現地でモニタリングを行わなくても、十分に目的を果たすと考えられる場合は、実地以外での実施も可能とされています。実地以外で行う方法としては例えば、電話や FAX、Web 上での会議などを併用して適宜必要な情報入手しながら、現地での臨床研究の実施状況を把握するオフサイトモニタリングと呼ばれる方法、また、中央でデータを一括管理・分析・評価し、その情報を基に確認を行う中央モニタリングと呼ばれる方法などがあります(中央モニタリングについては、単元「データのモニタリング」をご参照ください)。



モニタリングでは、以下の二つの視点からの確認が必要です。

1. 臨床研究により得られるデータが研究の目的や内容に合致しているか、被験者の安全性の視点からみて問題ないかなどの信頼性の保証の視点
2. 研究責任者の経験や研究遂行能力等を含む研究実施体制や、研究が適切に実施されているかなどの実施状況の確認の視点

研究内容によって、サイトモニタリングと中央モニタリングとを適切に組み合わせてモニタリングを行うことにより、効率的に品質管理を行うことができます。

### オンサイトモニタリング:

実施医療機関を訪問し、研究実施体制を現場で確認し、原資料等の直接閲覧を行うモニタリング手法のことです。もともと確実で効果的な手法ですが、施設訪問に要する費用が掛かりまた時間等の制約も発生します。オンサイトモニタリングを行うことにより、例えば被験者同意を文書にて行われ適切に保管しているかどうか、重篤な有害事象の報告のような診療録などの原資料に記載されている情報が漏れていないかどうか、などの重要な事項を確認することができます。

### オフサイトモニタリング:

電話や FAX、E-mail、Web 会議システム等を活用し、実施医療機関以外で実施するモニタリング手法のことをいいます。Web 会議形式で実施すると、遠隔からでもオンサイトモニタリングのように同意書が適切に記載され、保管されていることを確認することも可能と考えられますので、オンサイトモニタリングとうまく組み合わせると効率よく実施できます。

### 中央モニタリング:

研究データを中央で一括管理・分析・評価し、その情報を基に確認を行うモニタリング手法のことをいいます。

症例ごとの継続的収集データの比較などに特に有用です。原資料との照合はできませんが、収集したデータ項目間の整合性をチェックすることにより、齟齬が発見された場合実施施設に問い合わせを行うことで、データのクリーニングを行うことができます。

なお、サイトモニタリング担当者は、この中央モニタリングにて発見された重要な問題点やリスク等について実施医療機関を訪問して確認することにより、中央モニタリングのフォローアップを行うことができますので、中央モニタリングとサイトモニタリングの連携により、全体として効率的なモニタリングが可能となると考えられます。

---

## モニタリング担当者の要件

前述したように、研究者主導臨床研究ではリソースの確保が困難なことがあります。単施設研究や探索的研究などでモニタリングの必要性がさほど大きくないと考えられる研究では、内部の人であるけれども当該研究に携わらない人をモニターとして設定するとか、研究者どうしの相互モニタリングなども検討してよいでしょう。しかしながら、研究の品質管理を担うのがモニターですので、“だれでもいいや”ではうまく実施することができません。研究責任者は以下の要件を満たす人を指名してモニタリングを実施するのがよいでしょう。

- ・ モニタリング業務に必要な科学的、臨床的知識を有していること
- ・ GCP や適用される規制要件に関する教育履歴を有していること(公に実施されたトレーニングの他、e-learning 等の受講も許容される)
- ・ 研究実施計画書、被験者への説明文書、各種手順書等の内容を十分に理解していること

人を対象とした医学系研究に関する倫理指針、臨床研究法、GCP 等でこのような要件について触れているのでぜひご参照ください。

---

## リスクベースドモニタリング

2016年11月、ICH(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 医薬品規制調和国際会議) GCPに補遺が作成され、モニタリングをリスクに基づいて行うこと、モニタリングプランを策定した上で計画的に行うことが義務付けられました。リスク評価の流れは GCP で決められているものの、リスク評価そのものの手法は規定されておらず、リスクは臨床研究チームの決めた方針で評価することができます。

FDA(Food and Drug Administration; アメリカ食品医薬品局)はモニタリングのリスクベースアプローチをガイダンスとして公表しています。リスクに基づいてモニタリングプランを策定する際、以下のような点に考慮すべきであるとしています。

- 臨床研究デザインの複雑さ
- 主要評価項目のタイプ:客観的な指標(臨床検査値、死亡、入院などの判定基準がある)か、記述的で解釈を要する基準を用いているのか
- 対象集団の臨床的な複雑さ(重篤な疾患など)
- 地理的要素(医療習慣の異なる地域を含んでいるか)

- CI (Clinical Investigator) の経験、スポンサーと CI との関係
- EDC (Electronic Data Capture) の利用
- 当該被験薬／機器の安全性
- 当該臨床研究のステージ (時期)
- データの量 (症例数、研究期間の長さ、施設数など)

リスク評価はその臨床研究を実施するチーム全体で取り組みます。臨床研究のデザインが複雑であるとか責任医師の経験が不十分であったりという場合にはその臨床研究としてリスクが高い、と判断できます。その場合は、研究の開始時にサイトイニシエーションミーティング (説明会、スタートアップミーティングなどとも言います) を各医療機関で開催して、研究責任者や研究分担者、研究協力者に参加してもらい、十分に研究計画や手順を説明することを、モニタリングプランに入れるとよいでしょう。上記のさまざまな観点からリスクを評価し、リスクが高いほど、頻回にオンサイトモニタリングを計画するとか、一回のモニタリングに十分に時間を取るなどの、対策を取ることが必要です。

---

## モニタリングと監査

モニタリングとは別に「**監査**」という活動があります。モニタリングは上述のように、試験計画書やモニタリング手順書などに従ってモニタリングを行い、問題を発見した場合には実施者に指摘を行うとともに改善を求める品質活動です。一方監査は、臨床研究の実施者やモニタリング担当者から独立した第三者の立場で、試験計画書のほか適用される規制や手順書類を遵守して研究が実施されているかどうかを、モニタリング活動もすべて含めて評価をするもので、**品質保証活動**と呼ばれます。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針には、監査の定義を「研究結果の信頼性を確保するため、研究がこの指針及び研究計画書に従って行われたかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査」とされているので、監査といえば研究の最後にのみ行うもの、と思われるかもしれませんが、監査の時期は定められているものではなく、監査時までの品質を保証するために研究実施中のある時点で監査を行うこともできます。モニタリングと同様に PDCA サイクルの概念のもと、活動を計画し実施し、見つかった問題に対して評価、改善を行うことは重要です。



---

## まとめ

モニタリングは「品質管理活動」の一環であり、当該臨床研究が所定の規制要件や手順に沿って行われたかどうかを確認する有用な方法です。モニタリング担当者の役割は、研究の各段階においてその時期における要確認事項が何かを設定し、それをタイムリーに確認し、速やかにフィードバックを行うことによって、研究の質を確保することです。

モニタリングは、当該臨床研究や実施医療機関に関するリスクを評価した上で、計画 (モニタリングプラン) を立て、その計画に沿って行います。サイトモニタリングと中央モニタリングとを適切に組み合わせてモニタリング



を行うことにより、効率的に品質管理を行うことができます。

本単元は、日本医療研究開発機構(AMED)が実施する研究公正高度化モデル開発支援事業(第一期)の「医系国際誌が規範とする研究の信頼性にかかる倫理教育プログラム」(略称:AMED 支援国際誌プロジェクト、信州大学・大阪市立大学)によって作成された教材です。作成および査読等に参加した専門家の方々の氏名は、[こちら](#)に掲載されています。

無断転載禁止

---

## 参考文献

Food and Drug Administration. Guidance for Industry; Oversight of Clinical Investigations –A Risk-Based Approach to Monitoring. 2013.

National Institute of Health. Data sharing Policy and Implementation Guidance. 2003.

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』班 及び 大学病院臨床試験アライアンス (2015)「臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン」、臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 46(3): 133-178.

文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 29 年 2 月 28 日一部改正)