

データのモニタリング

<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

中央モニタリング

データモニタリング委員会

まとめ

参考文献

無断転載禁止

はじめに

臨床研究において、目的に合った臨床研究データを適切に収集し、集計・解析を行うことは、臨床研究の結果を正しく解釈するためにとっても重要です。臨床研究によって得られた臨床データの品質が保証されていれば、安心して集計に使うことができますし、こうした研究から得られた結果や知見は、診療において活用され、その後の研究にも貢献します。

臨床データの収集に際しては、ただ症例報告書を回収したり、コンピュータネットワーク上に構築された EDC (Electronic Data Capture) システムにデータが入力されるのを確認したりするだけではなく、データをさまざまな観点からレビューし、モニタリングしていく必要があります。それらの臨床データが、医療機関内の電子カルテデータと整合しているかどうかは、研究モニタリングにおける原資料の閲覧 (SDV; Source Document Verification) で検証できますが、臨床データの内容や経時的な動きもモニタリングしていくことにより、臨床研究をさらに適切に管理することができます。



また、研究によっては、研究の妥当性と被験者の安全性を担保するためにデータモニタリング委員会を設置し、研究実施中に有効性・安全性に関する評価を行う場合もあります。

学習目標

- ・ 中央モニタリングについて理解する。
- ・ データモニタリング委員会について理解する。

中央モニタリング

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。モニタリングの役割として、被験者の利益を守ること、研究の安全性と信頼性を担保すること、医療現場に信頼できる知見を随時提供すること、などが挙げられます[1]。「研究のモニタリング」の単元でも、モニタリングの観点を学習できます。一般的なモニタリングの手法としては、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電子カルテ上の原デ

ータと整合しているかどうかを実地で(当該医療現場に赴いて)確認する**オンサイトモニタリング**と、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**オフサイトモニタリング**、そして症例報告書の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**中央モニタリング**があります。

医薬品規制調和国際会議 (ICH ; International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) の Efficacy : 有効性 臨床に関するガイドラインにおける、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準のガイドライン」の補遺 (E6(R2)) [2] では、中央モニタリングで実施する内容として、以下が提案されています。

- ・欠測データ、不整合データ、外れ値、想定外のデータのばらつきやプロトコル逸脱の同定
- ・集団全体および施設ごとの、データの範囲、一貫性、ばらつきなど、データの傾向の調査
- ・集団全体および施設ごとの、データ収集や報告過程等で発生したエラーの評価
- ・各施設の患者背景因子等の解析
- ・オンサイトモニタリングを行う上での、対象施設およびモニタリング内容の選択

他にも、施設ごとの登録状況、症例報告書回収状況なども中央モニタリングで確認します。また、施設ごとにデータチェックにより発行されたクエリの件数を確認し、エラーの傾向や改善方法についての検討も行います [3]。

中央モニタリングは、「データの管理」の単元で述べられている「データチェック」とは異なり、臨床研究参加施設間で、各指標の傾向や外れ値などを多角的に評価し、臨床研究全体の質を管理することも目的の一つです。また、ほかの関連部門とのコミュニケーションや問題点の共有も、中央モニタリングを行う際に考慮すべきポイントです。

特にデータマネジャーとモニタリング担当者との連携は重要で、中央モニタリングは中央で一括管理された症例報告書のデータに対して行いますので、モニタリング担当者とデータマネジャーが連携して中央モニタリングを実施する場合があります。他にも、データマネジャーがモニタリングを十分に理解した上で、中央モニタリング担当者として中央モニタリングを実施する場合もあり、研究に応じたさまざまな体制で中央モニタリングは実施されます。



中央モニタリングで行う内容や担当者の要件、対象施設、実施頻度などは、事前に決定しモニタリング計画書

に詳細を記載しておきます。

中央モニタリングの結果は研究ごとに定期モニタリングレポートの形にまとめ、研究代表者や研究事務局、参加施設など、モニタリング計画書で定義した宛先へフィードバックします。

データモニタリング委員会

データモニタリング委員会とは、上述の中央モニタリングとは異なり、被験者の安全性、研究の信頼性および研究結果の妥当性を担保することを目的として、臨床研究ごとに設置される委員会です。モニタリング担当者ではなく、研究の評価に必要とされる専門性を有する委員から構成されます。

データモニタリング委員会の主たる責務としては、(1)被験者の利益を守ること、(2)将来の患者に最良の治療を提供できるように研究の完全性と信頼性を担保すること、(3)信頼できる最終結果を迅速かつ確実に利用できるようにすること、等が挙げられます[3]。有効性・安全性を評価する介入研究、特に、致死的な疾患に対する介入研究などにおいては、介入のベネフィットとリスクをモニタリングすることが重要です。モニタリングによって、被験者の利益を守りつつ、研究で得られた知見を随時臨床現場に提供することができるため、重要な倫理的ニーズに応えることができます。また、モニタリングによる定期的な中間評価を行うことで、被験者の登録状況が予定より遅れていたり、脱落率が高く結果の信頼性が担保できないなどの場合に、研究の実施計画書が適切だったのかどうかを確認したり、有害事象が予想をはるかに上回る割合で発生している場合に、用量・用法の調整を提言したり、研究中止を勧告することが可能になります。

一般的には、データモニタリング委員会の委員は研究責任者（研究依頼者が存在する場合には依頼者）により指名されます。中間データを評価するにあたり、この時点での解析結果を知ることになる場合もあるため、データモニタリング委員会は研究関係者ではない第三者が委員となって、中立の立場で結果を評価することが必要です。また、データモニタリング委員会では、医学・倫理・安全性・科学性に関する問題を適切に議論し、研究の継続や中止に関する勧告を適切に行うことが求められるため、臨床医学者や生物統計家およびさまざまな分野の専門家をデータモニタリング委員に含める必要があります。多くの場合、生命倫理学・疫学・基礎研究等の他分野の専門家も含めるべきとされています[3]。データモニタリング委員会に



必要な専門家は研究ごとに異なり、データモニタリング委員の数も、研究の内容や、必要とされる専門家の種類によって決まります。

データモニタリング委員会の業務としては、以下が挙げられます[3]。

①研究開始前

研究責任者もしくは研究依頼者が作成したデータモニタリング委員会の手順書について、問題なくモニタリングできるかどうかレビューを行います。

②研究実施中

研究開始早期には、被験者の登録状況を評価し、予定よりも遅れている場合は研究関係者へ注意喚起および解決策を用意するよう提案します。その他、適格基準の遵守率やデータ収集の精度なども確認します。

介入群ごとの有効性・安全性データを評価することも研究実施中の重要な業務です。被験者の利益を守るためにも、研究初期から安全性の評価は始めたほうがよいでしょう。また、ベネフィット・リスクの評価のためにも、中間解析時には有効性・安全性データを注意深く評価する必要があります。評価後は、研究責任者らに研究デザインやデータの品質管理、および研究の継続・中止に関する勧告を行います。

③研究終了後

データモニタリング委員会は、研究中に有効性・安全性データを評価していることから、研究責任者らが最終結果を評価する会議に招集される場合があります。データモニタリング委員会が研究結果の評価に補助的に関与することは有益な場合もありますが、委員会の独立性を保つという観点から、データモニタリング委員が結果報告書や論文の著者になることは適切ではありません。

すべての臨床研究でデータモニタリング委員会の設置が必要というわけではありませんが、重要なアウトカムを評価する場合などは取り入れるのがよいでしょう。例えば一つの指標として、以下のいずれかに当てはまる場合は設置を検討してみてください。

- 有効性・安全性を評価する介入研究である
- 死亡を評価する研究である
- 介入により許容しがたい有害事象が生じる可能性がある
- 主要評価項目の検証的結論が得られれば、安全性や副次評価項目の評価は不十分であっても研究を早期終了することが倫理的に可能である

まとめ

臨床研究において、目的に合った臨床研究データを適切に収集し、集計・解析を行うことは、臨床研究の結果を正しく解釈するために重要です。中央モニタリングは、臨床研究データの質を保証するために行われる活動の一つです。中央モニタリングを実施するためには、研究ごとに求められるデータの質を保証できるようにモニタリングの内容、実施頻度などを事前に決めておき、モニタリング計画書に記載しておく必要があります。

また、有効性・安全性を評価する介入研究、特に、致死的な疾患に対する介入研究などにおいては、被験者の利益を守り、研究の完全性と信頼性を担保するために、データモニタリング委員会が設置される場合があります。データモニタリング委員会では、研究実施中に有効性・安全性データを評価し、研究責任者らに研究デザインやデータの品質管理、および研究の継続・中止に関する勧告を行います。

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。

参考文献

- [1] Susan S. Ellenberg, Thomas R. Fleming, David L. DeMets (著). 平川晃弘(監訳). 臨床試験のためのデータモニタリング委員会 実践ガイドブック. サイエントリスト社. 東京. 2017.
- [2] 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). 2016.
- [3] Japanese Cancer Trial Network (JCTN). 中央モニタリングに関する共通ガイドライン ver1.0. 2015.