

「臨床研究」で求められる モニタリングの考え方



国立長寿医療研究センター
先端医療開発推進センター 臨床研究支援部
田中誠也



今回の講習会は未経験者・初級者をターゲットにしております。

未経験者・初級者でも理解し易いように個人的な見解を含めつつ可能な限り要点を絞って、簡略化しながらお話させていただきます。

そのため、専門用語の定義等が若干異なる可能性があること、細部に関しては実際に行う研究の内容・目的によって異なる可能性があることを予めご了承ください。



本日のお話の内容

- ・ モニタリングとは？
- ・ モニタリングの軸となる3つのポイント
- ・ モニタリングプラン立案の概要

本日のお話の範囲

臨床研究

人を対象とする
生命科学・医学系研究
に関する倫理指針
(倫理指針)

臨床研究法

治験

医薬品の臨床試験の実
施の基準に関する省令
(GCP省令)

今回のセミナーのメインターゲットは、
「臨床研究」に対するモニタリング

モニタリングとは

倫理指針

第2 用語の定義 (39) モニタリング

研究が適正に行われていることを確保するため、研究がどの程度進捗しているか並びにこの指針及び研究計画書に従って行われているかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう。

臨床研究法

臨床研究法施行規則 第1条 ⑥

「モニタリング」とは、臨床研究に対する信頼性の確保及び臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われていることを確保するため、当該臨床研究の進捗状況並びに当該臨床研究がこの省令及び研究計画書に従って行われているかどうかについて、研究責任医師が特定の者を指定して行わせる調査をいう。



モニター
モニタリングを行う者

研究者による自己点検

モニタリングの目的

✖ エラーの無い完璧な研究を実施するために研究者を取り締まること

○ 品質に影響を与えるような問題が発生していないか、発生しそうなリスクはないかを調査し、実施している研究が一定の品質を保つことが出来ているかを確認すること

⇒ **一定**：一つに定まって動かないこと

⇒ **品質**：品物の状態・性質（倫理・科学性）

**研究の状態を
一定のレベル保つ**



モニタリングのおかげで大事に至る前に
問題がわかって良かったです。

モニタリングが必須の臨床研究

倫理指針

第14 モニタリング及び監査

(1) 研究責任者は、研究の信頼性の確保に努めなければならない、**侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うもの**を実施する場合には、当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより、**モニタリング**及び必要に応じて監査**を実施しなければならない。**

臨床研究法

臨床研究法施行規則 第17条

研究責任医師は、**研究計画書ごとに**モニタリングに関する一の手順書を作成し、当該手順書及び研究計画書に定めるところにより、**モニタリングを実施させなければならない。**

倫理指針：侵襲あり（軽微な侵襲を除く）・介入ありの研究

臨床研究法：全ての特定臨床研究

何気なくやっているモニタリング

- Excelに入力したデータをダブルチェック
- データをチェックしていたら、エラーを見つけた
何が違っていたのか確認する
- 実験の手順を記録して、その手順が間違っていないか、誰かに見てもらう

普段の自己点検とモニタリングの違い

- ①あらかじめ自分で決めた計画通りに点検する
- ②点検した結果を記録する
- ③結果を関係者に報告する

『モニタリングの計画を立てる』とは？

5W1Hを考える

- ①Who：誰が ②What：何を ③When：いつ
④Where：どこで ⑤Why：どんな目的で ⑥How：どのように

モニタリングプランを考える



何をどこまでモニタリングすればいいんだろう？
倫理指針や臨床研究法で求められる研究の品質
モニタリングの方法・内容・レベルってなんだろう？

倫理指針におけるモニタリングのレベル

倫理指針

ガイダンス 第14 モニタリング及び監査

- 2 (前略) また、研究責任者は**モニタリングに関する手順書**、監査に関する手順書を作成することで実施手順については研究計画書の定めに替えることができる。その際、第7 (1) ②⑤の規定により、当該手順書も研究計画書と同様に、**倫理審査委員会への付議等の手続き**を行う必要がある。
- 3 (2) の規定に関して、**モニタリングの手法については、画一的なものではなく個々の研究の目的や性質等によって、適切かつ効率的に行われることが求められる。**

**何をどこまでモニタリングするかは、
研究の目的や研究者の意向次第**

臨床研究法におけるモニタリングのレベル

臨床研究法

臨床研究法施行規則 【運用通知】 規則第17条関係

①モニタリングを実施する場合にあっては、次に掲げる事項について留意する事

- (ア) 臨床研究の対象者の人権の保護、安全の確保が図られていること。
- (イ) 臨床研究が最新の実施計画、研究計画書及び本規則を遵守して実施されていること。
- (ウ) 臨床研究の実施について臨床研究の対象者から文書により同意を得ていること。
- (エ) 記録等が正確であることについて原資料等に照らし合わせて検証すること。

②手順書においては、当該研究のリスクに応じて重点的に確認する事項を定めるなど、当該研究におけるモニタリングの方法や関係者の責務についてあらかじめ計画を立て、計画されたモニタリングが適切に行われるよう具体的な手順を定めること。

モニタリング手順書もCRB審査書類 施行規則第40条

何をどこまでモニタリングするかは、
研究の目的や研究者の意向次第

計画を立てる上で注意すべき点

臨床研究法

<モニタリング> 施行規則第17条 第2項

研究責任医師は、モニタリングの対象となる臨床研究に従事する者に、当該者が直接担当する業務のモニタリングを行わせてはならない。

【運用通知】 規則第17条関係 ⑤

対象者への研究実施が適切に実施されているかダブルチェックが働くよう担保できれば、同じ臨床研究に従事する他の研究分担医師がモニタリングを行っても差し支えない。

①自分で行った業務を自分で確認できない

②研究分担医師がモニタリング行う場合は、ダブルチェックが必要

※自分が行った業務のモニタリングはダブルチェックでも実施できない

『結果を記録する』とは？

臨床研究法

臨床研究法施行規則 【運用通知】 規則第17条関係 ④

モニタリングの結果は、疾病等、不適合等の重要な発見事項又は事実関係等の内容を要約した報告書によって取りまとめること。



**モニタリングの結果を
報告書にまとめる**

モニタリングの記録

- 記録無し＝モニタリング未実施

⇒記録無し≠モニタリングで問題無し

⇒「問題無し」の場合、「問題無し」と記載したモニタリング報告書が提出が必要

- 確認した内容を具体的に記載する

×同意が適切に取得されていることを確認した

↓

○研究責任医師又は研究分担医師が説明した

○説明日以降に同意取得している

○同意取得後、研究に関連する検査を行っている

- 第三者が客観的に確認できないものは、モニタリング出来ない

×同意取得時に、質問や相談の機会や検討時間を十分に与えた

×問題があった時に報告

○問題があっても、なくてもモニタリングした結果を報告

あらかじめ、何をどのように確認し、どのように報告書にまとめるか決めておく必要がある

⇒モニタリングチェックリスト・報告書テンプレート

モニタリングチェックリスト・ 報告書テンプレート

【適格性確認・同意説明・登録・被験者背景】					ver.00			
同意説明								
項目					データ	チェック	コメント	
1	同意・説明文書	診療録と説明文書・同意文書の被験者氏名が一致している。						
2	版数	CRBからの承認および施設管理者からの許可が得られ、JRCTに情報公開されている最新の説明文書、同意文書である。				版		
3	同意取得日	説明日が同意取得日以前であり、かつ、（服薬・医療機器使用・再生医療等製品使用）開始日が同意取得日以降である。			/ /			
4	説明者	研究に関する説明は、研究責任医師もしくは研究分担医師リスト（統一様式1）（以下、「医師」）に記載されている医師が行っている。						
5	原本確認	同意文書の原本が保管されている。						

										ver.00					
モニタリング報告書															
研究課題名															
研究計画書番号															
実施機関名 国立長寿医療研究センター															
実施日時	年 月 日 xx:xx ~ xx:xx														
方法	☐ 訪問	☐ 電話	☐ FAX	☐ E-mail	☐ その他										
場所															
面会者															
モニタリング実施者															

モニタリング結果の報告先

臨床研究法

臨床研究法施行規則 第17条

- 3 モニタリングに従事する者は、当該モニタリングの結果を**研究責任医師**に報告しなければならない。
- 4 前項の報告を受けた研究責任医師は、臨床研究を多施設共同研究として実施する場合は、必要に応じ、当該報告の内容を**研究代表医師**に通知しなければならない。この場合において、当該研究代表医師は、当該通知の内容を他の研究責任医師に情報提供しなければならない。

モニタリングの結果を『報告する』とは？

モニタリングは
モニタリング報告書を作成し
研究責任医師に報告し
研究責任医師より受領確認を得て
初めて「実施した」と言える。

※上記3点のいずれが抜けても、「実施した」とは言えない

モニタリングとは？

あらかじめ定めた計画に従い、
臨床研究の進捗を確認し、
その結果を研究責任医師に報告することで、
臨床研究の品質の担保に寄与する業務

品質管理



モニタリングで確認すること

- ・ **手続きモニタリング**：必要な事務手続きをとっているか
- ・ **症例モニタリング**：同意取得からデータ固定まで、対象者への対応は適切か

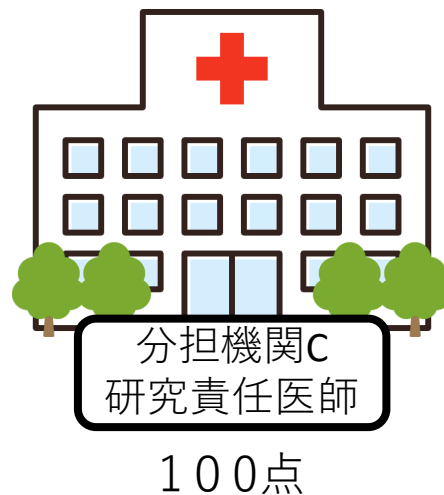
⇒ 特に重要なポイント

- ・ 同意取得・適格性確認
- ・ 主要評価項目
- ・ 安全性情報（AE・SAE）
- ・ 原資料と症例報告書の整合性

それ以外をやらなくていいわけではない点に注意！！

多施設共同研究におけるモニタリング

研究の品質は
全施設共通

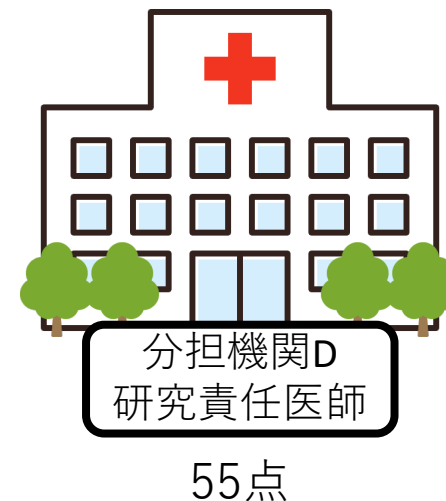
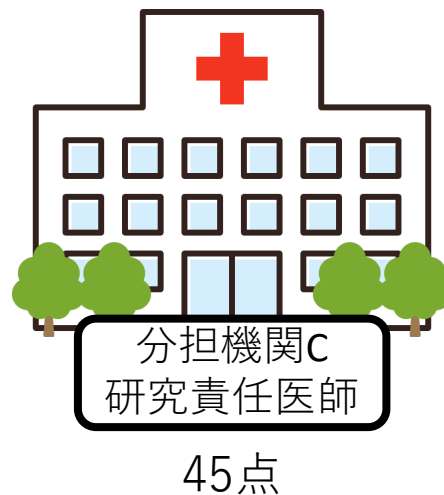


この研究の品質：10点

多施設共同研究におけるモニタリング

研究の品質は
全施設共通

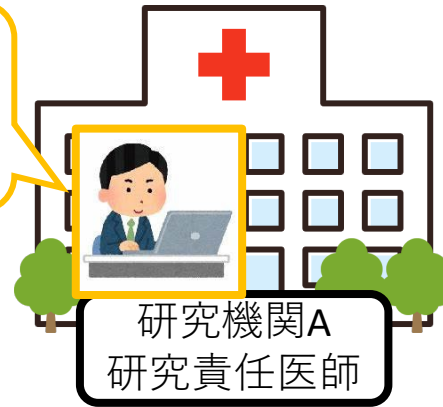
**代表機関が
モニタリングの方法を指定すること
で品質の可能な限り均てん化を図る**



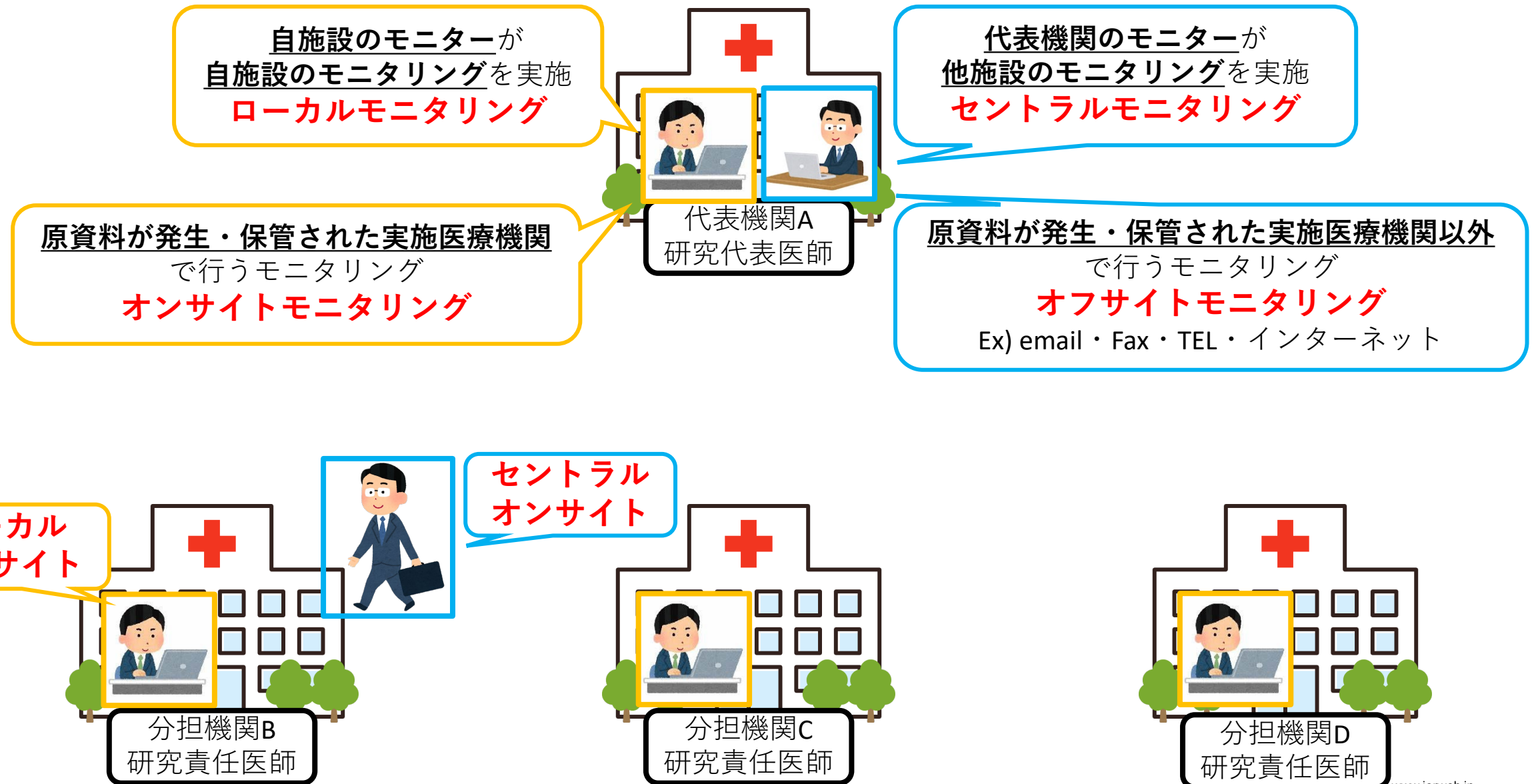
この研究の品質：45点

単施設研究におけるモニタリング

自施設のモニターが
自施設のモニタリングを実施



多施設共同研究におけるモニタリング



モニタリングの計画を立てるとは（実施）

- ・ **確認時期** : いつ（○例目登録時・随時 etc）
- ・ **確認場所** : どこで（オンサイト・オフサイト etc）
- ・ **確認者** : 誰が（ローカル・セントラル，モニター要件 etc）
- ・ **確認症例数** : どの症例の（全例・サンプリングetc）
- ・ **確認項目** : どの項目の（同意取得状況の適切性など）
- ・ **確認内容** : どの内容を（分担研究医師が説明しているか etc）
- ・ **確認方法** : どの原資料を用いて（電子カルテ，ワークシート，同意文書etc）
- ・ **確認濃度** : どの程度詳細に
（データの有無，原資料間の整合性，医師判断の妥当性）
などなど

モニタリングを行うのか，を明確にする

モニタリングの計画を立てるとは（提出）

モニタリングの結果を

- ・ **報告書式** : どのようにまとめて（報告書etc）
- ・ **報告方法** : どうやって（報告書をメール・郵送etc）
- ・ **報告期限** : いつまでに（モニタリング後○日まで）
- ・ **報告者** : 誰が（ローカルモニターetc）
- ・ **報告先** : 誰に（研究責任医師、セントラルモニターetc）

報告し、

- ・ **受領確認** : 誰の（研究責任医師、研究代表医師etc）

もってモニタリング業務を完了とするのかを定めること

- ・ **逸脱対応** : 逸脱が発生していた場合や逸脱が生じる可能性が高い場合の措置を誰が行うか
などなど

モニタリングの確認濃度（適格性判断の場合）

- ・ **確認濃度**：どれぐらい詳細に確認するのか

⇒ 記録があるだけでいいのか
適格性判断のシートを記載しているか

⇒ 色々な情報の整合性まで確認するのか
適格性判断について複数の記録間で内容が一致しているか
ex) 選択基準：認知機能低下なし

ワークシート：認知機能低下なしに☒, 電子カルテ：MMSE15点

MMSEは15点だが、日常生活上は問題なく認知機能低下とは言えないと医師が判断

⇒ 医師の判断は妥当か
ex) 上記医師の判断は妥当か

『モニタリングの計画を立てる』とは？

臨床研究法

臨床研究法施行規則 【運用通知】 規則第17条関係

①モニタリングを実施する場合にあっては、次に掲げる事項について留意する事

- (ア) 臨床研究の対象者の人権の保護、安全の確保が図られていること。
- (イ) 臨床研究が最新の実施計画、研究計画書及び本規則を遵守して実施されていること。
- (ウ) 臨床研究の実施について臨床研究の対象者から文書により同意を得ていること。
- (エ) 記録等が正確であることについて原資料等に照らし合わせて検証すること。

②手順書においては、当該研究のリスクに応じて重点的に確認する事項を定めるなど、当該研究におけるモニタリングの方法や関係者の責務についてあらかじめ計画を立て、計画されたモニタリングが適切に行われるよう具体的な手順を定めること。

モニタリングレベルの決め方がわからない



モニタリングのレベル設定

医薬品の
特性

対象被験者

背景情報の
確認範囲

医薬品等の
使用頻度

検査の種類

検査の頻度

来院頻度

観察期間

モニター
要件

9つの要素からモニタリングレベルを4つに分類し、
レベルごとにモニタリング手順書・チェックリストの雛形を作成

モニタリングのレベル設定

ビギナー

- 必要な記録の有無（対象症例をベーシックよりも少なく）

ベーシック

- 必要な記録の有無

アドバンス

- 記録間の整合性の確認

プロフェッショナル

- 医学的判断の妥当性



支援部門とのサポート

○研究者からの要望や研究実施体制といった実現可能性を考慮し、モニタリングレベルや内容を調整

○モニタリング手順書・モニタリング計画書・モニタリングチェックリストの作成支援

○On the job trainingによるモニター教育

★ 未経験・初級モニターやモニタリングを必要とする臨床研究の経験
★ が乏しい研究責任医師でも実施可能なモニタリング体制の構築



Take home message

- ・モニタリングとは、研究の品質（状態）を一定に保つための自己点検であり、エラーの取り締まりではない
- ・モニタリングのポイントは事前に立案した計画通りに実施し、結果を報告書にまとめ、関係者に報告すること
- ・モニタリングプラン立案は、実施される研究の内容や目的に応じて目標とする品質を定め、その品質を保つためにセンทรัลとローカル、オンサイトとオフサイトなどの手法を組み合わせで検討する