

令和4年度 臨床研究・治験従事者研修

臨床研究に携わる医師・歯科医師 が知っておくべき品質管理について

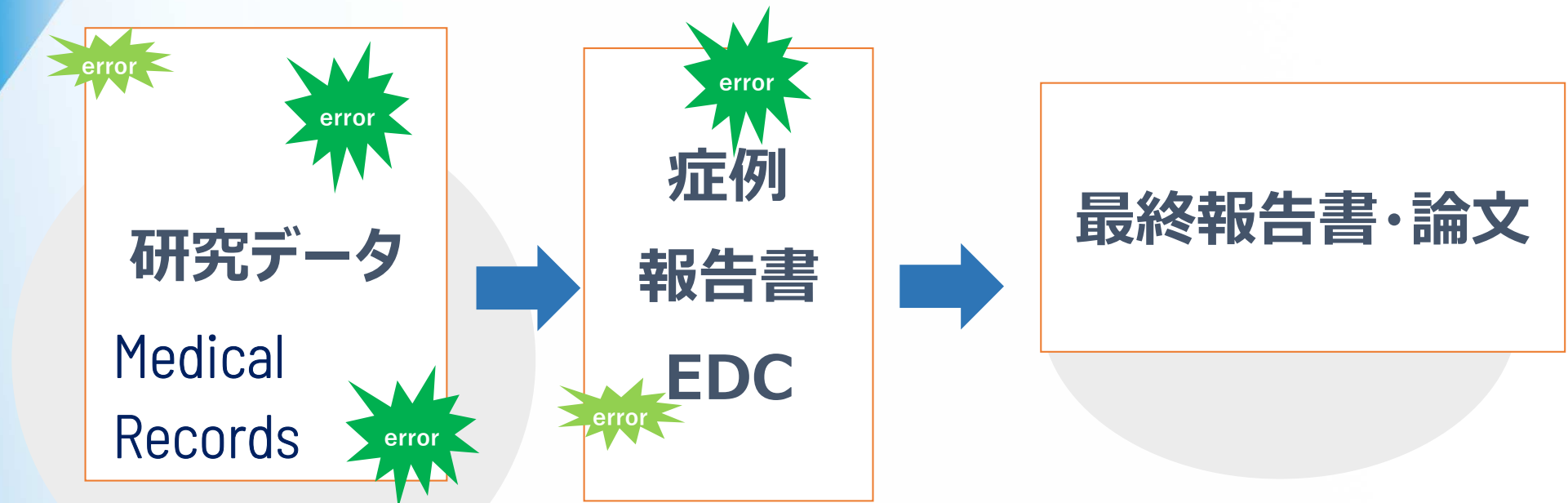
2022.12.10

国立がん研究センター 東病院
臨床研究支援部門 研究推進室
小林恵子

- 1.モニタリングとは
- 2.モニタリングの種類
- 3.モニタリングの流れ
- 4.モニタリング計画の立案
- 5.モニタリング関連文書の作成
- 6.モニタリングの実施

1. モニタリングとは

1. モニタリングとは



第3者によるデータの確認がされない



品質が確保されていない, 誤りのあるデータを用いた解析結果となり、その結果を用いた最終報告となる**リスクが常に存在している...**

データの品質を管理し、適正に確保することが重要!!

1. モニタリングとは

研究のデータの品質を確保する



臨床研究の実施に関与しない第三者（モニター）が、カルテや同意書などの原資料★、実施状況を確認する。また、収集されたデータと原資料を照合することで研究者のヒューマンエラーを防ぎ、正しいデータ収集のサポートをする。



モニタリング

★原資料とは

カルテや同意書など研究データの元となる医療情報等のことを「原資料」といい、臨床研究では頻繁に用いられます。

1. モニタリングとは

必須文書

作成・保管しなければならない文書の確認

→ 同意書、IRB承認文書などを閲覧して、関連法規・倫理指針やプロトコルの手順通りに実施されているかどうかを確認する

症例データ

原資料を直接閲覧し、研究の適正な実施を確認

→ 原資料（カルテなど）を閲覧して、検査、適格性、治療方法、有害事象など、研究計画に従って適切に実施されているかを確認する

必須文書や適正な実施状況の確認

発生した問題点を研究者へ伝える

再発の防止策の検討と実施

より適正な研究の実施

エラーが起こりにくい品質管理体制
「プロセス管理」

1. モニタリングとは

モニターの要件

1. **モニターとして、人を対象とする医学研究に関する倫理指針（2021.03.23告示）、臨床研究法（平成29年04.14公布）、GCP（2020.08.31改正）を理解していることが必要**
2. **当該研究において直接研究等を実施する業務に従事しないこと**
（研究責任医師等は、モニターとなることができない）

また、以下の要件であることが望ましい。

- ① **モニタリングに関する基本的な教育を受けていること**
- ② **モニタリングの手順を理解していること**
- ③ **研究実施計画書・同意説明文書・当該研究に適用される業務手順書
など当該研究に適用される文書を理解していること**

2. モニタリングの種類

2. モニタリングの種類

【 モニタリングの種類 】

- (1) 実地モニタリング (on-site monitoring)
- (2) 遠隔モニタリング (off-site monitoring)
- (3) 中央モニタリング (central monitoring)

【 モニタリングの手法 】

- (1) サンプルングモニタリング
- (2) リスクベースドモニタリング

2. モニタリングの種類

【 モニタリングの種類 】

- (1) 実地モニタリング (on-site monitoring)
- (2) 遠隔モニタリング (off-site monitoring)
- (3) 中央モニタリング (central monitoring)

【 モニタリングの手法 】

- (1) サンプルングモニタリング
- (2) リスクベースドモニタリング

2. モニタリングの種類

(1) 実地モニタリング (on-site monitoring)

モニターが**実施医療機関**を直接訪問する。

①原資料：カルテや同意書などの閲覧し、症例報告書との整合性を確認する。

②必須文書：必要な文書が正しく保管されているかなど管理状況などを確認する。

└─────────▶ **直接閲覧:SDV(Source Data Verification)**

メリッ
ト

**直接、モニターの目で
カルテ情報等を確認することがで
きる**



最も確実な品質管理

デメ
リット

訪問に要する交通費や人的リソース等の制約がある

2. モニタリングの種類

(2) 遠隔モニタリング (off-site monitoring)

電話やFAX, e-mail, EDC等を活用し、**医療機関を訪問せずに実施するモニタリング**

- 電子的症例報告書（EDC）のデータを見て研究の進捗状況やプロトコル遵守状況を確認する
- モニタリング計画で計画されていない場合でも、電話やe-mailなどで研究者とプロトコルの遵守状況や被験者の安全性情報、たとえば重篤な有害事象などを確認する

メリット

交通費や時間的な制約が少ない

デメリット

原資料とEDCが整合しているかは確認できない。記載されなくても、照合することができないため、重要な問題事項が見逃されることがある
保管文書の確認はできない

2. モニタリングの種類

(3) 中央モニタリング (Central Monitoring)

研究データを**中央で一括管理・分析・評価**し、その情報を基に研究の実施状況を確認するモニタリング

- 多施設共同研究における研究体制全体の進捗管理と施設間差やハズレ値などを同定する研究全体の品質管理
- 実地や遠隔モニタリングの代わりとして用いられる手法ではない。**データマネジメント担当者が実施**することがほとんどである



中央モニタリングは実施医療機関の要件・組織が整っているなど実施するための条件が必要

2. モニタリングの種類

【 モニタリングの種類 】

- (1) 実地モニタリング (On-site monitoring)
- (2) 遠隔モニタリング (Off-site monitoring)
- (3) 中央モニタリング (Central monitoring)

【 モニタリングの手法 】

- (1) サンプルングモニタリング
- (2) リスクベースドモニタリング

2. モニタリングの種類

【 モニタリングの手法 】

(1) サンプルングモニタリング

モニタリング対象症例もしくは重要なデータを抽出してモニタリングを実施する方法

メリット

限られたリソースを有効活用できる

デメリット

サンプリングしていない症例データの多くに問題が存在していた、ということが研究の最後になって判明する可能性がある

医療
機関
A

実施

error

実施

実施

実施

医療
機関
B

実施

実施

error

error

error

error

error

実施

小

リスク

大



2. モニタリングの種類

【 モニタリングの手法 】

(2) リスクベースドモニタリング

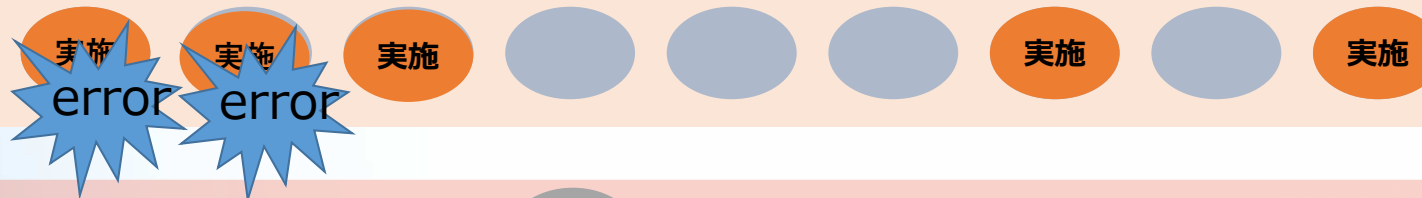
研究に関する**リスク（データの重要性・ミスの起こりやすさ）**に応じてモニタリングを実施する方法

- 症例数が多い実施医療機関
- 研究の経験が少ない実施医療機関
- 研究初期の症例
- 研究にとって重要な項目（主要評価項目等）
- 治療方法が複雑で間違いやすい
- 注意を要する有害事象

プロセス管理で
重要なポイント

研究の早期は重点的にモニタリングを実施し、
中高期のエラーを減らすように工夫する

施設
A



施設
B



小

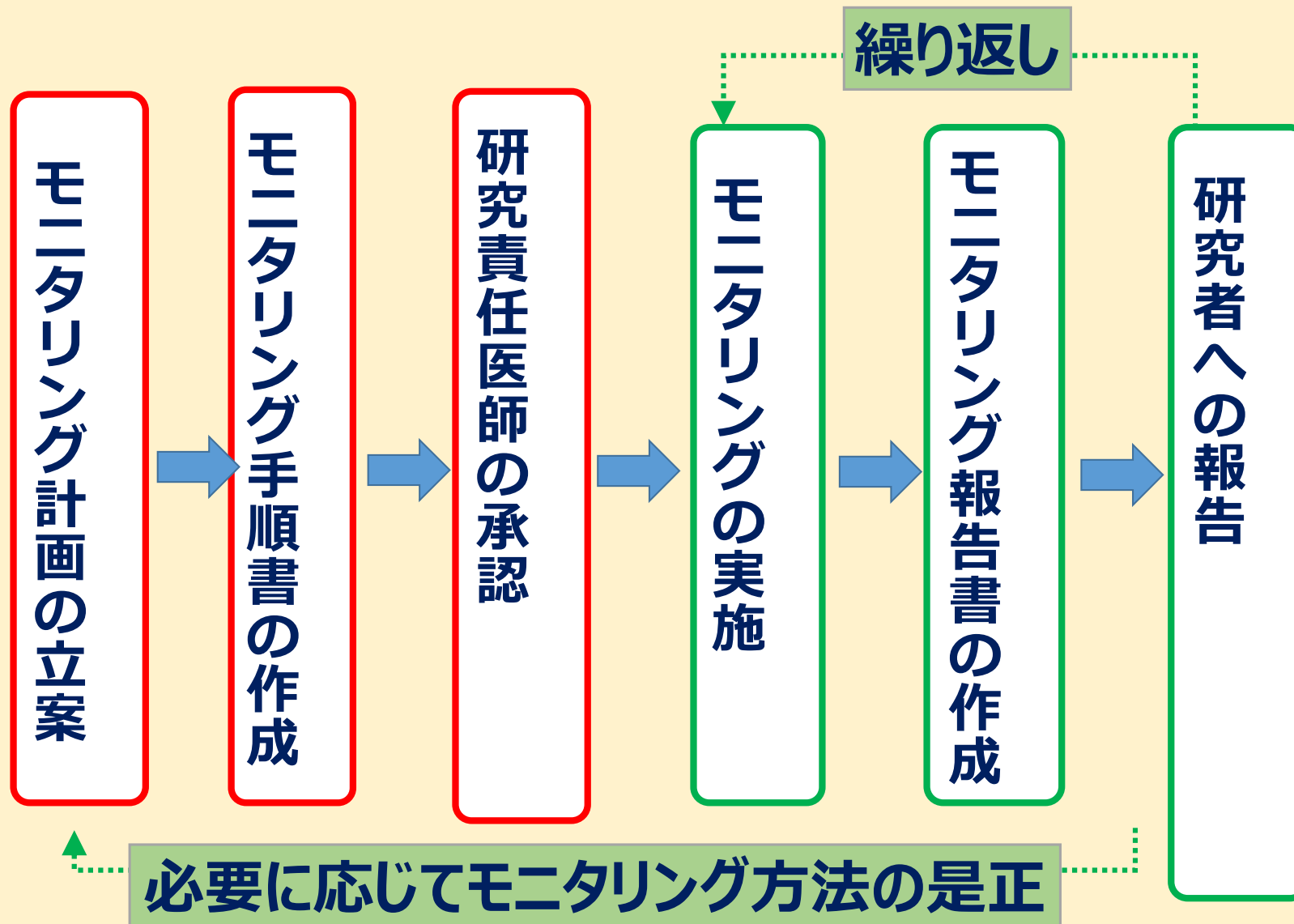
リスク

大



3. モニタリングの流れ

2. モニタリングの流れ



4. モニタリング計画の立案

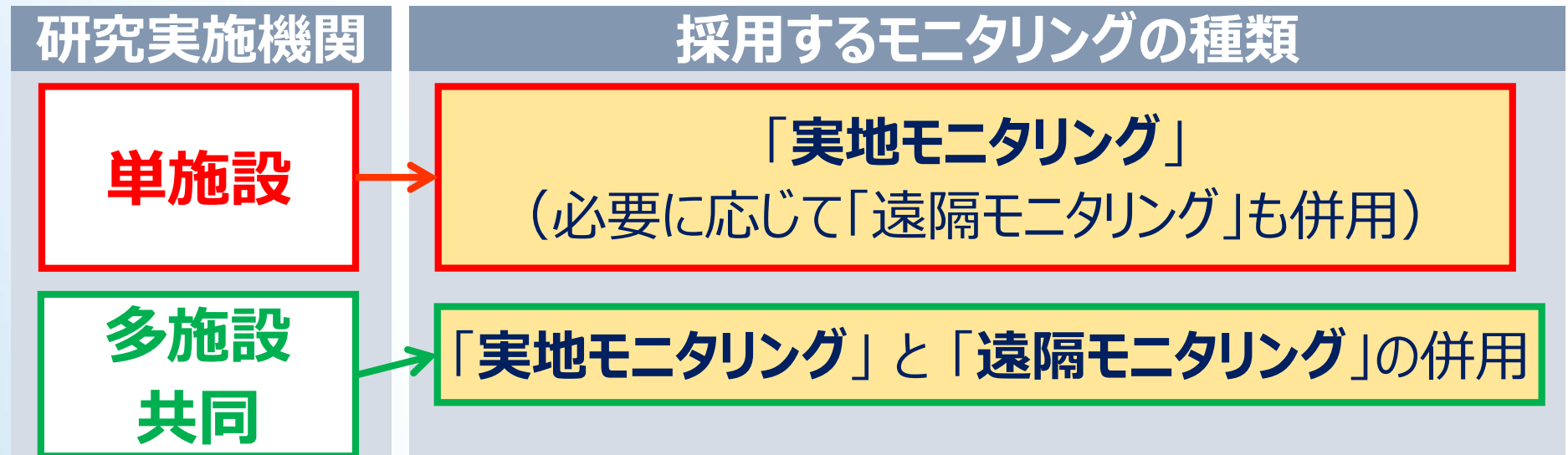
4. モニタリング計画の立案

モニタリング手順書・計画書の作成

- (1) モニタリングの種類
- (2) モニタリングの対象範囲（項目）
- (3) モニタリング頻度
- (4) モニタリング計画の見直し基準

4. モニタリング計画の立案

(1) モニタリングの種類



*データセンター等による「中央モニタリング」の併用も可能

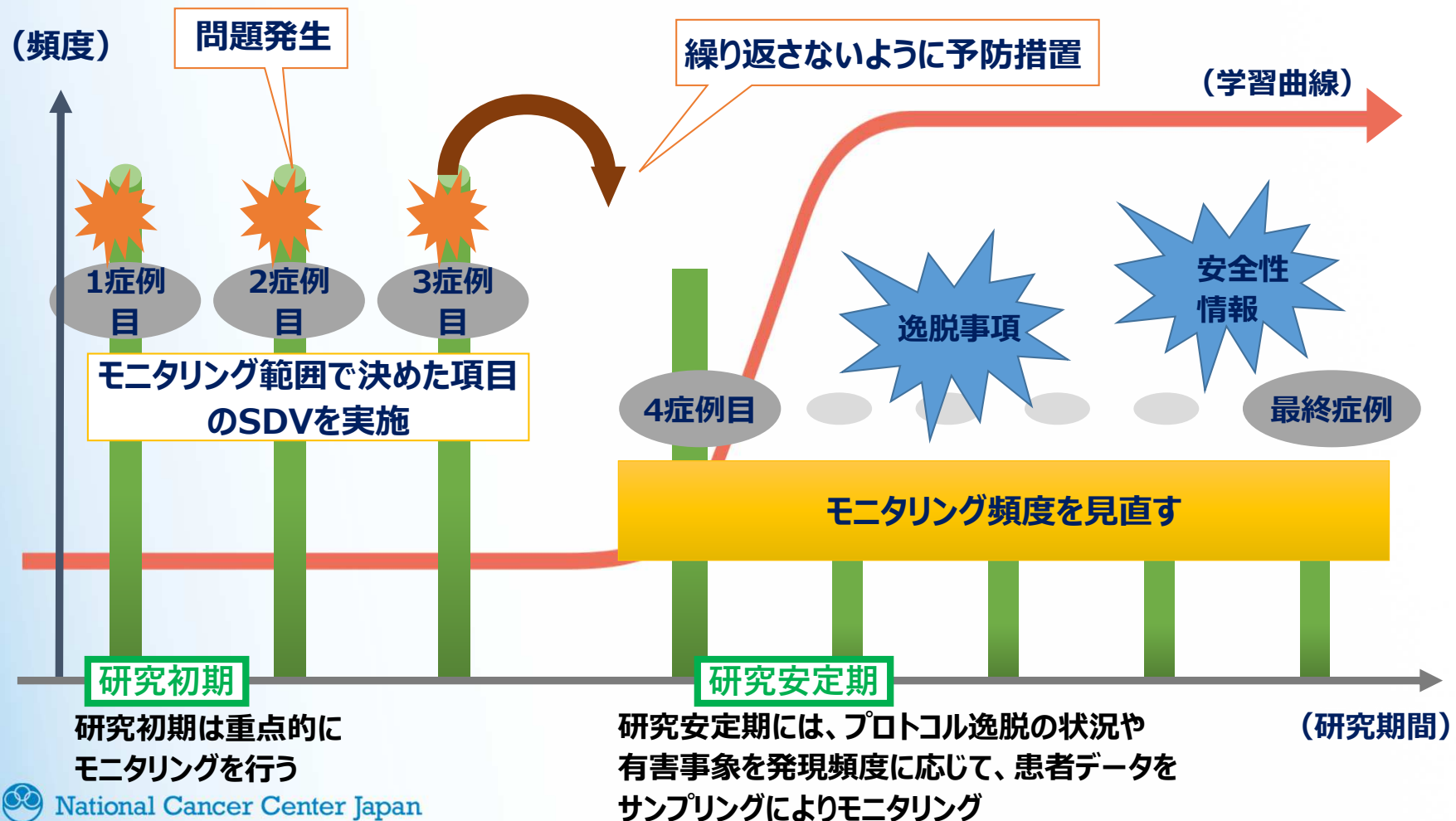
(2) モニタリングの対象範囲 (例：リスクベースドモニタリング)

- 重要な文書 例) 同意書
- 適格基準に関するデータ
- 主要評価項目に関するデータ
- 重篤な有害事象
- 間違いが起こりやすいと想定されるデータなど

4. モニタリング計画の立案

(3) モニタリング頻度

可能な限り多数のデータをモニタリングすることが理想であるが、研究開始時を重点的に実施する。その後は是正措置を実行してやや頻度を落とす。



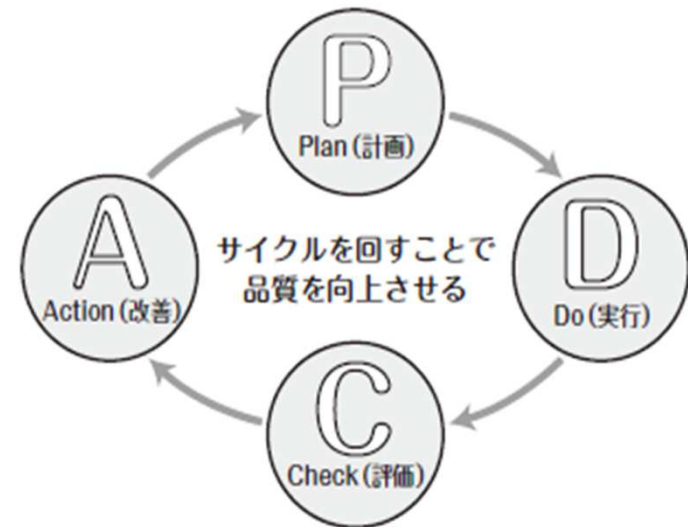
4. モニタリング計画の立案

(4) モニタリング計画の見直し基準

研究実施中に高いリスク項目の品質に問題があれば、モニタリング方法を見直し、実施している研究の品質を改善する。

リスク		アクション
プロトコル逸脱 有害事象の発生頻度 ・・・等	正常	問題がないことから対応無
	注意	モニタリングの頻度を（回数・対象ともに）増やす
	一次中断	計画研究計画の見直し

PDCA サイクル



- (1) Plan (計画)
 - リスク評価に基づき品質目標を設定し、具体的な行動計画を立案する。
- (2) Do (実行)
 - 計画に則り、業務を実行する。
- (3) Check (評価)
 - 計画に従い、業務が行われていることを確認する。
 - 収集した情報を評価・分析し、見つかった問題に関して分析し、原因を探る。
- (4) Action (改善)
 - 分析結果から、解決策を立て、実行する。
 - 解決策には、是正措置及び予防措置を含む。計画の見直しを行う。

5. モニタリング関連文書の作成

5. モニタリング関連文書の作成

モニターは次の関連文書を作成する。

- (1) モニタリング手順書／計画書
／リスクマネジメントプラン
- (2) モニタリングチェックリスト
- (3) モニタリング報告書

5. モニタリング関連文書の作成

(1) .1 モニタリング手順書の作成

当該研究のためのモニタリング手順書／計画書を作成する。
総括的な内容は、モニタリング計画書に記載する、プロトコルごとの細かい規定は計画書に記載するなど、それぞれの書類に何を記載するか決める。

【手順書作成、改訂の流れ】

モニタリング手順書	モニター	研究責任医師	CRB／倫理委員会など
作成	手順書作成	承認	承認
変更（改訂）	改訂案作成	承認	承認

(1) .2 リスクマネジメントプランの作成

5. モニタリング関連文書の作成

(1) .2 リスクマネジメントプランの作成 【例】

		リスクの 特定	リスク検討 会議	リスクの評価				リスクコントロール					実施中のリスク レビュー項目		
項目		特定した リスク 「（誰） が（何） をし、 （どのよ うな状 況）にな るリスク」		頻度	重大性	検出性	優先度	リスクを 減らす 方策 「（誰） に対して （何）を （どのよ う）にする」	リスクを減 らす方策を 記載する文書	実施者	実施状況	リスクを減 らす方策実施後の 残存リスク	リスク レビュー項目	帳票/ 帳票作成者	品質許容 限界の設定有無

5. モニタリング関連文書の作成

(2) モニタリングチェックリストの作成

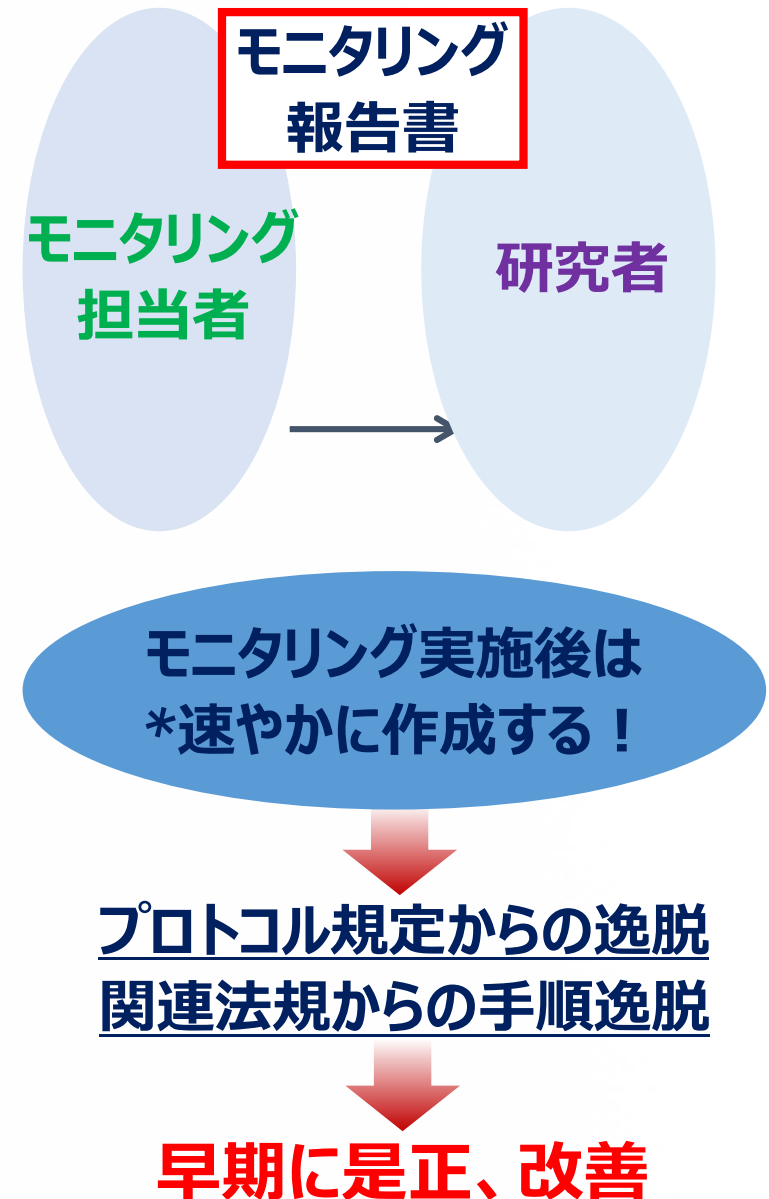
実際にモニタリングを行う場合、個人差やチェック漏れを防ぐために、
事前にチェックリストを作成し、そのリストに沿って実施することで、確実な品質管理を行うことができる。

5. モニタリング関連文書の作成

(3) モニタリング報告書の作成

◆モニタリング報告書の内容

- プロトコル遵守状況
- 安全性の確保状況
- 症例報告書データの信頼性



*モニタリング手順書に提出時期を定める。

6. モニタリングの実施

6. モニタリングの実施

【 モニタリングの目的 】

(1) 倫理性を担保するためのモニタリング

ヘルシンキ宣言、関連法規、GCPなど、研究を実施するための基本原則に従っていることを確保する

(2) データの信頼性を確保するためのモニタリング

研究で得られたデータの信頼性を確保する

6. モニタリングの実施

(1) 倫理性を担保するためのモニタリング

ヘルシンキ宣言、関連法規、GCPなど、研究を実施するための基本原則に従っていることを確保する

目 的	確認するもの
◆<u>研究の適切な運営管理の確認</u> ① IRB/CRB／倫理審査委員会の承認を得て実施されていること ② 患者さんの同意を得て実施されていること	・ 審査委員会の提出資料、審議結果、議事録など関連書類の保管状況 ・ 同意書（原本） 等  正しい手順の実施を裏付ける書類

6. モニタリングの実施

(2) データの信頼性を確保するためのモニタリング

研究で得られたデータの信頼性を確保する

目 的	確認するもの
◆患者集団の適格性確認 選択基準、除外基準や併用療法の規定を逸脱していない患者が登録されていることを確認する	・ カルテ, 画像 等 原資料
◆研究実施の適切性 プロトコルに規定されている手順に従って規定の治療、検査、観察項目が実施されていること、プロトコルの規定通りに評価が実施されていることを確認する	・ カルテ, 画像 等 原資料
◆症例報告書データの適切性 症例報告書に記載されているデータが、カルテ情報と一致しているかどうかを確認する	・ 症例報告書 ・ カルテ, 画像 等 原資料

6. モニタリングの実施

研究責任医師等の保管資料 【例】

	研究開始前	実施中	終了時
研究計画書	●	▲（変更の場合）	
同意説明文書	●	▲（変更の場合）	
モニタリング手順書	●	▲（変更の場合）	
モニター指名書	●	▲（変更の場合）	
その他各種手順書	●	▲（変更の場合）	
倫理審査委員会の承認書	●	▲（変更の場合）	
モニタリング報告書	●	●	●
重篤な有害事象報告（写）		▲（発生の場合）	
症例報告書		▲（入力中）	●
病院長への継続報告		●（1年以上の場合）	
病院長への終了報告			●

まとめ

**効率と品質を最優先したモニタリングを
計画し、実施することで**

クオリティの高い研究結果を創出する！

Back up