

シンポジウム3 ●臨床研究のモニタリング～現場からの提言～

総論：臨床研究のモニタリングのあり方

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター臨床研究支援部門モニタリングユニット

萩村 一人

はじめに

2015年10月以降、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（倫理指針）により、「軽微ではない侵襲」かつ「介入」を伴う臨床研究においては、「モニタリング」の実施が義務づけられた。

倫理指針の改訂以降、臨床研究のモニタリングは「だれが行うか？ 何をするか？」について、さまざまな議論がなされており、徐々に各方面からのガイドライン、手順書や書式などが提案されてきているが、現場レベルでの具体的な業務に落としこめていない。「何をするか？」については、対象とする臨床研究の品質基準に応じて実施する内容が整理されてきているが、「だれが行うか？」については、研究者自らまたは医療機関の支援部門に所属する clinical research coordinator (CRC) やモニター経験者で実施されている事例が多く、それぞれで一長一短があり、そもそもの人員不足やそれに伴うモニタリング担当者の教育など、各医療機関で試行錯誤している。そこで、本稿では、各医療機関での悩みをどのように解決していくか、総論としてモニタリングのあり方を述べる。

併せて、慶應義塾大学病院でも、2015年4月以降、「なぜモニタリングが必要なのか、始めるにあたり何をすべきか、注意する点は何か」など、学内の研修等を通して研究者に示してきたので、その事例を紹介する。

1 臨床研究のモニタリング教育はどうする？

各医療機関に臨床研究のモニタリング経験者が少

ないなかで、モニタリング担当者の教育と育成が課題である。治験のモニタースキルまでは不要だが、臨床研究ではどこまでの教育を必要とするかのコンセンサスは得られておらず、各医療機関の判断に委ねられているのが実情である。このような状況下では、各医療機関で臨床研究モニターのプロフェッショナルを育成するのではなく、まずは、研究者らが「モニタリング＝品質管理」が理解できること、あくまでも臨床研究の底上げのための教育が必要であると考ええる。

慶應義塾大学病院では、研究者自らによるモニタリング実施を推進しており、2015年7月～2016年2月にかけて学内限定セミナーを3回開催した。その内容は、①モニタリングの考え方、②同意取得と重篤な有害事象（SAE）報告、③症例報告書の作成とモニタリング計画書と題して、基本的な考え方と最低限の準備とこれだけは実施して欲しいことに重点をおいて実施した。

シンポジウム3では、教育手法への取り組みについて、九州大学病院の稲田実枝子先生より「モニタリングに関する研究者の教育」と題して講演されたので、参照されたい。

2 臨床研究のモニタリングはだれが行う？

モニタリングはだれが行うかについては、各医療機関の事情もあり、自前のモニターを配置する場合もあれば、CRC経験者や研究者自らでの実施、または当該研究の経費が許すのであれば外部CRO等への委託など、いろいろと取り組みがなされている

表 1 臨床研究のモニタリングはだれが行う？

	モニタリング 実施者	開始前モニタリング (手続きモニタリング)	実施中モニタリング (症例モニタリング)	全般
研究機関内で 実施	モニター	◎院内の手続きは熟知	△十分な経験があるとは言い難い	×人員確保、育成が難しい
	CRC		◎自施設のカルテ閲覧については プロフェッショナル	×CRC 業務との両立が困難
			◎自施設の医師に対してははっきり とものを言える	×治験と異なり費用の確保が 難しい
	研究者	△院内手続きを十分把握し ていない場合もある	○カルテ記載内容は正確に把握で きる	×モニタリングのための時間 を確保するのは困難 ×モニタリングそのものの理 解不足
相互 モニタリング	研究者	×他院の手続きモニタリン グをすることは困難		
	CRC	○ SOP に基づき手続き状 況を確認することは問題 なく実施可能	○カルテ閲覧は問題なく可能	×CRC 業務との両立が困難 (自施設のモニタリングを する以上に厳しい)
アウト ソーシング	ARO	×一般に手続きモニタリン グの経験は少ない	○経験を積みつつある	×すべての研究施設で利用で きるわけではない
	CRO・SMO	◎十分な経験あり	◎十分な経験あり	×一般に費用が高額 (と言われる)

(「CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2015, 共催セミナー」より発表者の許可を得て転載)

が、だれが実施しても一長一短がある (表 1)。

院内 CRC が自施設のモニタリングをすることは、「研究者にものをはっきり言える」という点では、自施設 CRC ならではの強みである。しかしながら、相互モニタリングのケースも含め、CRC 業務との両立に難しい点も多い。研究者自らがモニタリングを行うという考えは、診療録からのデータ確認の点では最善だが、一方で、意外とご自身の施設での規定・手続きを知らない場合も多く、手続きモニタリングの実施の点で不安がある。

施設内で専任モニターが用意できれば、多くの問題は解決するが、人員確保や育成のための予算の点で、academic research organization (ARO) 機能を備えた一部の施設でしか実現できていないのが現状である。そのように考えると、「臨床研究のモニタリングはだれが行う？」に対しては、「だれが行っても一長一短。まずは、適材適所、できる人が必要なモニタリングを実施する」ということから始めるしかないと考える。

慶應義塾大学病院では、学内のモニタリング研修を通して、研究者自らによるモニタリング実施を推進しているが、2016 年 1 月以降は、モニタリング計

画書作成の段階から、臨床研究推進センター・臨床研究支援部門が参画し、場合によっては、研究者と分担してのモニタリングを実施している。

シンポジウム 3 では、CRC 経験者が実施したモニタリング事例について、名古屋大学医学部附属病院の安藤幸子先生より「CRC がモニタリングを行うことについて」と題して講演されたので参照されたい。

3 臨床研究のモニタリングは何をする？

教育のめどがつき、モニタリング担当者も確保できたとなると、次に考えるべきものは「何をするか？＝手順」が必要となる。しかし、治験並みのモニタリングをする必要がないことはわかるが、対象とする臨床研究に対してどれくらいの品質基準を必要とするかは定まったものがない。また、参考にするべきモニタリングに関する各種ガイドラインは出てきているが、品質管理の基準を高く設定している臨床研究では参考にしやすいが、研究者や支援者からは実施する臨床研究ではどこまで基準を下げてよいのかわからないという疑問が多くみられ、実際の現場で使用する基準に落とし込んで使えていないのが実情である。

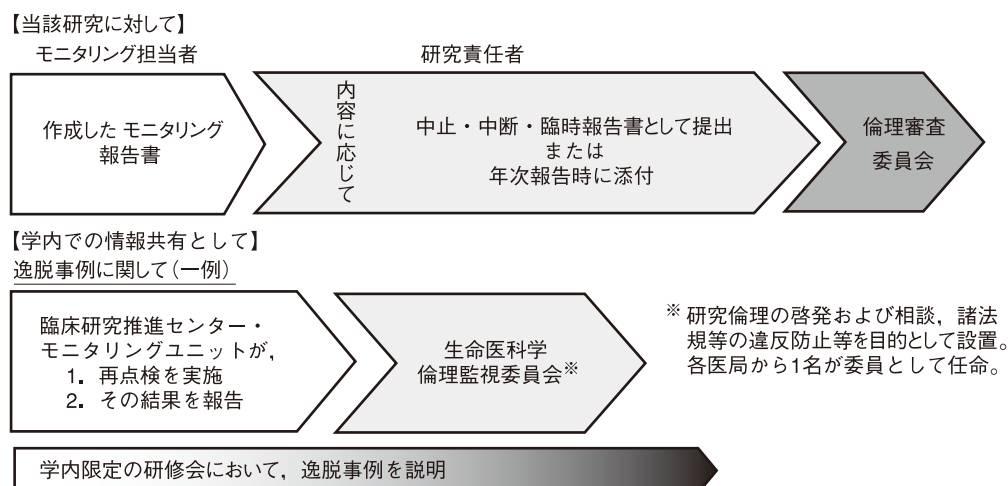


図 1 慶應義塾大学病院における臨床研究のモニタリング結果の報告手順と情報の共有

表 2 慶應義塾大学病院が目指す臨床研究における信頼性保証とは

➤研究者自らが、“自信を持って大丈夫と言える”臨床研究を実施すること
 ➤その“大丈夫”と言えるように、研究者自らが主体となってモニタリングを実施すること
 そうすれば、研究の目的に対する結論の根拠をさかのぼる場合、
 プロセスの妥当性を含め、何年たっても、だれがやっても、正確に原データにたどり着けるはず。

慶應義塾大学病院では、2015年4～6月にかけて、実施中の臨床研究（先進医療B：6試験、任意で抽出した臨床研究：1試験）における実態調査を行った。その点検内容は、実施計画書と倫理指針の遵守状況として、同意取得とSAE報告に絞って確認を行った。この点検結果より、当院のみで実施する臨床研究を想定し、何から点検すべきかを洗い出し、それを落とし込んだモニタリング計画書の雛形を作成した。

シンポジウム3では、研究者を想定した初心者モニターの実務に即した支援ツールの紹介として、大阪大学医学部附属病院の渡邊貴恵先生より『品質マネジメントサブWGの「研究者主導臨床研究におけるモニタリング支援」成果報告』と題して講演されたので参照されたい。

4 モニタリング結果はだれに報告する？

モニタリングは実施することが重要ではなく、モ

ニタリング結果に基づく是正措置と必要に応じた実施計画の修正といったPDCA（plan-do-check-act）サイクルが回るようにモニタリングを実施し、その結果をフィードバックすることが重要である。この部分に関しては、まだ徹底できていないのが実情であり、今後の課題である。

慶應義塾大学病院では、研究責任者より倫理審査委員会にモニタリング結果が報告されるが、その内容に応じて、その都度の臨時報告や年次報告に分けて、倫理審査委員会へ報告している。また、逸脱事例があった場合には、当センターの臨床研究支援部門により再点検が行われ、その結果を生命医科学倫理監視委員会に報告するという手段もある。逸脱事例については、学内限定の研修会において、研究者らへの周知・共有を行っている（図1）。

おわりに

モニタリングを行うことの理想は、risk based monitoringを用いた効率的かつ質の高い臨床研究の実施であるが、人的・経済的・時間的リソースがないなかで何から手をつければよいのか悩んでいるのが現実である。今は、モニタリング担当者が考えながら手探りでを行い、いろいろと事例を積み上げていく段階であり、各医療機関での取り組みを成功例・失敗例を問わずに共有していくことが重要と考える。

最後に、慶應義塾大学病院でモニタリングを説明するうえで使用しているキーメッセージを紹介して終わりにしたい（表2）。