

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～

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

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部

渡邊 貴恵

はじめに

倫理指針の改訂に伴い、橋渡し研究加速ネットワークプログラムの相互モニタリングワーキング内に品質マネジメントサブWG¹⁾を結成し、臨床研究におけるモニタリング支援を検討した。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(統合指針)では、侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴う介入研究においてはモニタリングの実施が求められているが、研究者主導臨床研究ではリソースが限られていることが多く、専任のモニターによるモニタリングを徹底することは困難である。そのため、研究者による自己点検を含む相互モニタリングや、clinical research coordinator (CRC) が立場を変えてモニタリングを実施することが想定される。また、限られたリソースで研究の信頼性を確保するためには、研究のリスクに基づく品質マネジメントの概念を取り入れることが重要であるが、わが国では、モニタリングに対するさまざまな考え方や指標が混在し、モニタリング手法や教育についても研究機関等に委ねられており、研究者によるモニタリングの実務上の支援ツールはないのが現状である。

そこで、本サブWGではアカデミアでの現状の問題点を検討し、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を作成した。これらの検討および成果物、運用上の問題点について、大阪大学医学部附属病院での事例を含めて報告する。

1 モニタリングポリシー、支援ツール作成

本サブWGに参加する各大学(大阪大学、東北大学、慶應義塾大学、東京大学)における現状と取り組みを調査した(表1)。実施状況と統合指針施行後の研究実施体制、モニタリング支援体制を調査し、共通する問題点を抽出した。共通の問題点は、臨床試験の実施に関する理解不足、モニタリングに関する認識不足、品質マネジメントの考えの欠如、リソースの限界(人、時間、資金)と考えられた。これら検討結果に基づき、必要な支援ツールとして「ポリシー」「モニタリング手順書」「モニタリング計画書」「初心者用モニタリングパンフレット」を作成した(図1)。

臨床研究におけるモニタリングの指標となる概念を明確にする必要があると考え、モニタリングの方針を「ポリシー」として定めた(図2)。モニタリング概念、アカデミアのあるべき研究実施体制の提言、重要な項目を掲載した。さらに統合指針の規定に従い、研究計画と併せて作成が求められるモニタリング手順のテンプレートを作成した。手順書としての利用のほか、必要部分を抜粋しての利用も想定し、さまざまな手法の標準的な手順を明記した。

実務の際に利用可能で詳細なマニュアルの必要性から、モニタリングの手順を詳細に記載したモニタリング計画書を作成した。具体的な手順に加え、リスクに応じたモニタリング手法を選択する際の考え

表 1 統合指針の施行に向けての各大学における取組み

大学	取組み	具体的内容
大阪大学	研究者主導研究（CRC 支援なし）を対象に研究者と専任モニターによるテストモニタリングを実施	◆実施状況から、直接閲覧によるモニタリングの重要性を認識、モニタリングツールを作成・提供 ◆研究者向けのモニタリング教育の重要性を認識、研究者モニターを想定したモニタリング講習を実施
東北大学	指針に則った標準業務手順書の整備	◆Ⅰ～Ⅳ種のレベル区分の制定（Ⅰ・Ⅱ種のみモニタリングを規定）と自己点検の必須化 ◆モニタリング記録、チェックシート等のモニタリングで使用するテンプレートの提示
慶應義塾大学	研究者による品質管理に向けた院内ルールの整備	◆研究者自らがモニタリングを実施することの意義を徹底 ◆モニタリング計画を作成するための倫理審査申請書の改定
東京大学	研究者主導研究の振り分けと支援センターが主導する一元管理体制の構築	◆検証研究（先進医療/多施設第Ⅲ相）は原則支援センターがフルサポートする研究実施体制 ◆探索研究（単施設小規模試験）では支援センター品質管理部門が試験開始～終了まで各科品質管理担当者を支援/モニタリング報告書・DM 報告書・固定データの支援センターへの提出義務化

出所：品質マネジメントサブWG 渡邊貴恵 他：リスクに基づく品質マネジメントの概念を取り入れたモニタリング業務の検討，日本臨床薬理学会学術大会（2015 年 12 月）

方のほか、疾患領域を問わない標準的な報告書（施設訪問によるモニタリング，中央モニタリング）の雛形も作成した。

さらにモニタリング業務の周知と普及の必要性から、モニター経験のない研究者等を対象として、初心者向けパンフレット型モニタリング説明資料を作成した。パンフレットは、モニタリングの基本的な流れ、重要事項をわかりやすく示し、モニタリング教育や啓発活動にも利用できるよう構成を検討し作成した。橋渡し研究加速ネットワークプログラムの相互モニタリングワーキングの HP 上に、支援ツールすべてを公開し自由にカスタマイズして利用できるようにしている²⁾。

2 「研究者によるモニタリング」事例

次に、大阪大学医学部附属病院での「研究者によるモニタリング」事例である。当院では専任のモニターは 4 名配属されているが、モニタリングが求められる研究者主導の臨床研究が年間約 100 あり、専任のモニターがすべて実施するのは困難である。

まず、2014 年 11 月現在稼働中の CRC 支援のない

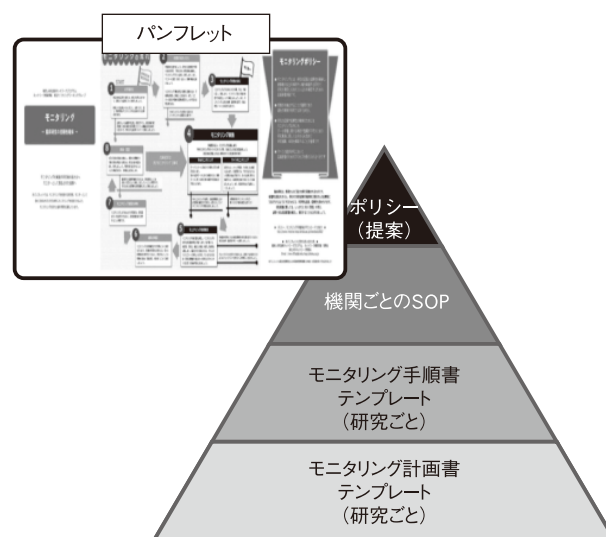


図 1 支援ツールの体系

SOP: standard operating procedure

2つの臨床試験を対象にテストモニタリングを実施し、研究者による自己点検的なモニタリングと専門のモニターによるモニタリングを比較調査した。結果、同意書記載・保管の不備、研究登録票の改訂管理不備による適格・除外基準からの逸脱などが散見

橋渡し研究加速ネットワークプログラム
ネットワーク構築事業 相互モニタリングワーキンググループ
リスクに基づく品質マネジメントの概念を取り入れたモニタリング業務の検討
サブワーキンググループ

モニタリングポリシー

1. 基本的考え方（目的、方針）

- ・モニタリングとは、研究の品質と信頼性を確保し、被験者の安全の保持や人権を保護する目的で、研究が適切に行われているかを確認するための品質管理活動です。
- ・問題点を抽出し改善することが重要であり、違反の摘発が目的ではありません。
- ・研究の品質や信頼性の確保のためには、モニタリング以外にも、データ管理に関する検討や整備が不可欠であり、研究実施に際しては、それらも含めて研究組織、体制を構築することが重要です。
- ・すべての臨床研究において、プロセス管理による品質管理を導入すべきです。

2. 要件及び教育

- ・「モニタリングに従事する者」は、『ヘルシンキ宣言』『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』ならびに臨床研究に関連する各種規制についての教育を受けていることが必要です。
- ・臨床研究に関する倫理的な側面に関する教育のみならず、科学的な考え方や臨床研究の方法についても教育を受け、理解していることが重要です。
- ・研究機関は、研究者に対する教育の機会を十分に設ける必要があります。また、研究から得られた情報に基づき、教育プログラムの見直しを行うべきであると考えます。
- ・研究機関により実施された教育プログラムだけではなく、個々の研究に関する研修の記録もすべて適切に残す必要があります。
- ・「モニタリングに従事する者」は、モニタリングの実施に先立ち研究計画について十分な教育を受け、内容を理解していることが必要です。十分な研修を受けたうえで、当該研究におけるモニタリング業務を開始すべきであると考えます。

3. 方法

- ・研究計画の立案の際に、リスク評価に基づき品質目標を設定することが重要です。
- ・品質目標に応じて、必要十分で、且つ、実施可能なモニタリング方法を検討することが重要です。
- ・各モニタリング手法の利点及び欠点を把握したうえで、求める品質目標の品質管理ができるよう、研究計画に基づいて事前に十分な検討を行い、監査等を含め、研究全体でのプロセス管理による品質管理を十分に検討する必要があります。

4. 報告と対応

- ・モニタリングは、改善を目的として実施するものであることから、モニタリングで確認された事項を適切に報告することが重要です。
- ・研究責任者は報告内容に基づき、当該研究計画や当該研究実施体制の見直しを行う一方で、研究実施機関に対しても改善すべき事項を伝えなければなりません。
- ・研究実施機関においては、研究実施における問題点を集積し、研究者の教育計画の見直し、実施体制の整備等、改善を図る必要があります。

これらの活動を全ての研究機関で実施することにより、日本の臨床研究全体の質の向上につながることを期待できると考えます。

図 2 モニタリングポリシー

したが、チェックリストなしでの研究者によるモニタリングでは、指摘漏れが生じた。研究者がチェックリストを使用してモニタリングを再度実施することで指摘漏れは改善した。調査結果から、オンサイトモニタリングの重要性を認識し、支援ツールの提供、研究者へのモニタリング教育の早急な対応の必要性が考えられた。

当院でモニタリング体制を明文化したポリシーを定め、概念だけでなく研究リスクによる実施体制、モニタリング手法、モニター要件を明確化した。モニタリングは、当該研究の実施に関与しない者によってなされることが望ましいが、研究者同士の相互モニタリング等も許容されると明記し、モニター要件は、講習で教育を受けた研究者等とし、担当医は当該研究対象者のモニタリングは実施できないとした。

一方、研究者へのモニタリング教育の内容は、座学でモニタリングの基本内容を習得するだけでなく、演習で模擬の実施計画書でチェックリストを使用した直接閲覧の実施からモニタリング報告書の作成までを体験する実務教育に重点をおいたものとした。なお、多忙な研究者のニーズに合わせ、e-learning システムを構築し他施設のモニタリング担当者も受講できるよう公開している³⁾。

最後に研究者主導多施設共同臨床研究（大阪大学が研究代表）において、モニタリング教育を受けた研究者がモニターとなる事例を紹介する。この研究は、倫理審査委員会で研究のリスクをレベル3と求められ、モニタリングと監査で品質管理・保証をする。モニタリング担当者は研究者、監査は監査部の監査担当者が実施する。倫理審査委員会承認までの研究者との検討は、面談が2回、メールでの相談が6回である。研究者は支援ツールからモニタリング手順書、チェックリスト型モニタリング報告書を作

成し、さらに他施設のモニタリング担当者に理解しやすい平易な表現でモニタリング業務を説明するスタートアップミーティング (MG) を開催するに至った。開始前モニタリングを実施したが、監査での指摘はなく現在も研究者によるモニタリングは実施されている。

おわりに

共通した標準的な手順等の支援ツールの作成、提供により、研究者主導臨床研究においてモニタリングを導入する際の一助になると考えられる。また、研究者自身がモニタリングを経験することで、モニタリングの視点を知り、臨床研究とその品質管理に対する理解が深まることが期待できる。今後、作成した支援ツールの有用性を検証し、必要に応じて改訂していく必要がある。さらに、支援ツールを用いた教育（トレーニング）方法を提案し、モニタリングが研究者の過剰な負担にならないよう、かつ、求められる目標の品質管理ができるよう、研究者に寄り添いデータの信頼性を上げる支援を継続していく。

文 献

- 1) 橋渡し研究加速ネットワークプログラム ネットワーク構築事業
相互モニタリング体制の構築 相互モニタリングワーキンググループ
<http://www.mextnw.hosp.tohoku.ac.jp/handouts/002/>
- 2) RM サブ WG ポリシー、手順書、計画書、パンフレット
http://www.mextnw.hosp.tohoku.ac.jp/handouts/002/sub_rm/#pageLink02
- 3) 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部 e-learning, チェックリスト/報告書
<http://www.hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp/monitoring/index.html>