

橋渡し研究戦略的推進プログラム 拠点間ネットワーク
モニタリングに係る取組 ワーキンググループ

モニタリングってなんだ!?

〈研究責任者/研究者編〉



このパンフレットについて

このパンフレットはモニタリング体制を構築する研究責任者及び初めてモニタリングに従事する方（以下、モニター）、特に研究者の方を主な対象として、モニタリングとその背景に関する基本的事項を、できるだけわかりやすく整理・紹介することを目的に作成しました。

モニタリングを実施する前の準備資料としてお役立ていただければ幸いです。

用語は、基本的に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（以下、医学系倫理指針）」で使用されている用語を用います。

2017年4月に臨床研究法が公布されましたので、参考で巻末に留意事項を記載しております。「臨床研究法施行規則（案）（概要）2017年12月28日」をもとに作成していますので、今後発出される省令や通知等を必ずご確認ください。

目次

- ① モニタリングが求められる研究とは
- ② 侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴い介入を行う研究
- ③ 介入の定義
- ④ モニタリングって何？
- ⑤ モニタリングと監査の違い
- ⑥ 研究責任者の責務
- ⑦ 研究者等の責務
- ⑧ モニターの責務
- ⑨ モニタリング計画をたてましょう ～方法～
- ⑩ 研究の流れとモニタリング
- ⑪ モニタリングの流れ ～実施前・実施中・終了時～
- ⑫ モニタリングポリシー

参考

1. 臨床研究法（1）
2. 臨床研究法（2）
3. 法制度による見直しの考え方（ポイント）
4. 医療における規制の区分について
5. 臨床研究法の概要

①

モニタリングが求められる研究とは

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (医学系倫理指針)」が施行



モニタリング
監査

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 普及促進ポスター (厚生労働省ホームページより)

研究対象者等の保護のため、研究責任者等の責務、インフォームド・コンセント/インフォームド・アセント、倫理審査委員会の役割等の規定の拡充

研究の信頼性の確保のため、利益相反の管理、研究に係る情報等の保管、モニタリング/監査の規定を新設・整備

まずは、指針の本文を入手しましょう

http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1443_01.pdf

ガイダンス

http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1500_02.pdf

臨床研究法

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000163413.pdf>

「指針」では何が変わったの？



モニタリングが求められる研究

研究	該当する規制	施行	モニタリング及び監査の実施
侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴い介入を行う研究	人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（医学系倫理指針）	平成27年4月1日	平成27年10月1日施行
遺伝子治療等臨床研究	遺伝子治療等臨床研究に関する指針	平成27年10月1日	平成27年10月1日
再生医療等に関する研究	再生医療等の安全性の確保に関する法律	通知※ 平成27年9月15日	平成27年10月1日

※「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づき研究を実施するに当たり留意すべき事項について (平成27年9月15日医政研究0915第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (医学系倫理指針)」の主なポイント

臨床研究における利益相反やデータ不正に係わる事件が相次いで報道され、「臨床研究に関する倫理指針」が見直されました。見直された医学系倫理指針において、臨床研究の質の確保、研究対象者の安全の保持や人権を保護する目的で、侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行う臨床研究ではモニタリングと（必要に応じて）監査の実施が新たに求められることとなりました。モニタリングや監査は、治験ではGCPに則りこれまでも実施されてきました。

臨床研究については
法的規制が存在しませんでした、
2017年4月に臨床研究法が公布されました

法のもと特定臨床研究*で
モニタリングが求められています



*「特定臨床研究」とは、

- ① 未承認・適応外の医薬品等の臨床研究
- ② 製薬企業から資金の提供を受けて実施する医薬品等の臨床研究



モニタリングが必要な「**侵襲（軽微な侵襲を除く）**を伴い介入を行う研究」って何？

医学系倫理指針 第1章 総則
第2 用語の定義

侵襲の定義

研究目的で行われる、穿刺（せんし）、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体又は精神に傷害又は負担が生じることをいう。

軽微な侵襲の定義

侵襲のうち、研究対象者の身体及び精神に生じる傷害及び負担が小さいものを「軽微な侵襲」という。

原則として、「投薬」や「CT・PET検査」は「軽微な侵襲」ではない。

「侵襲」「軽微な侵襲」については
研究責任者が判断し、その妥当性を含めて
倫理審査委員会で審査します。



(相互モニタリングワーキンググループパンフレットより)

「侵襲あり」と判断される例

- 未承認薬、適応外薬の研究（試験）
- 投薬：既承認医薬品を研究目的で当該承認の範囲内で投与（承認の範囲内であっても「侵襲」に該当する）
- 放射線照射：研究目的で一定の条件を設定して行われる放射線照射
- 心的外傷に触れる質問
- 精神の恒常性を乱す行為（質問、研究目的で意図的に緊張、不安等を与える等）によって、研究対象者の精神に負担が生じる場合

「軽微な侵襲」と判断される例

1. 一般健康診断において行われる同程度の採血や胸部単純X線等撮影
2. 造影剤を用いないMRI撮像
3. 上乗せの（少量の）穿刺・切開・採血・組織切除
4. 質問票による調査で、研究対象者に精神的苦痛等が生じる内容を含むことをあらかじめ明示して、研究対象者が匿名で回答又は回答を拒否することができる等、十分な配慮がなされている場合

★ポイント

- ✓ 研究対象者の年齢や状態等も考慮
- ✓ 16歳未満の未成年者を研究対象者とする場合には身体及び精神に生じる傷害及び負担が必ずしも小さくない可能性を考慮して、慎重に判断
- ✓ 原則として、「投薬」や「CT・PET検査」は「軽微な侵襲」ではない

「侵襲なし」と判断される例

- 通常診療で得られた残余検体を既存試料・情報として用いる場合
- 既承認医薬品を研究目的で投与する場合であっても、その成分や用法・用量等によっては、研究対象者の身体及び精神に生じる傷害及び負担が極めて小さい場合
- 研究目的でない日常診療における投薬（Registry研究、介入を伴わない前向き観察研究等）
- 特定の食品・栄養成分の摂取（食経験のあるもの）
- 尿・便・喀痰、唾液・汗等の分泌物、抜け落ちた毛髪・体毛の採取
- 表面筋電図や心電図の測定、超音波画像の撮像（長時間のものを除く）
- 短期間で回復するような運動負荷- 文科省の新体カテストと同程度のもの

★ポイント

- ✓ 診療上の必要性があって実施する検査等は「侵襲」とは見なさい。あくまでも研究実施に伴い追加されるものに限る

介入の定義

研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因（健康の保持増進につながる行動及び医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む）の有無又は程度を制御する行為（通常の診療を超える医療行為であって、研究目的で実施するものを含む。）をいう。

1. 「人の健康に関する様々な事象」

個々の患者における傷病の状態のほか、共通する属性を有する個人の集合（コホート）における健康動向やある種の疾患の発生动向等

- 健康の保持増進につながる行動
例) 適度な運動や睡眠、バランスの取れた食事、禁煙等の日常生活における行動等
- 医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査
- 人の健康に関する事象に影響を与える要因で、その有無や程度を制御し得るもの
例) 看護ケア、生活指導、栄養指導、食事療法、作業療法等

2. 「制御する」とは

割り付けすれば「介入」

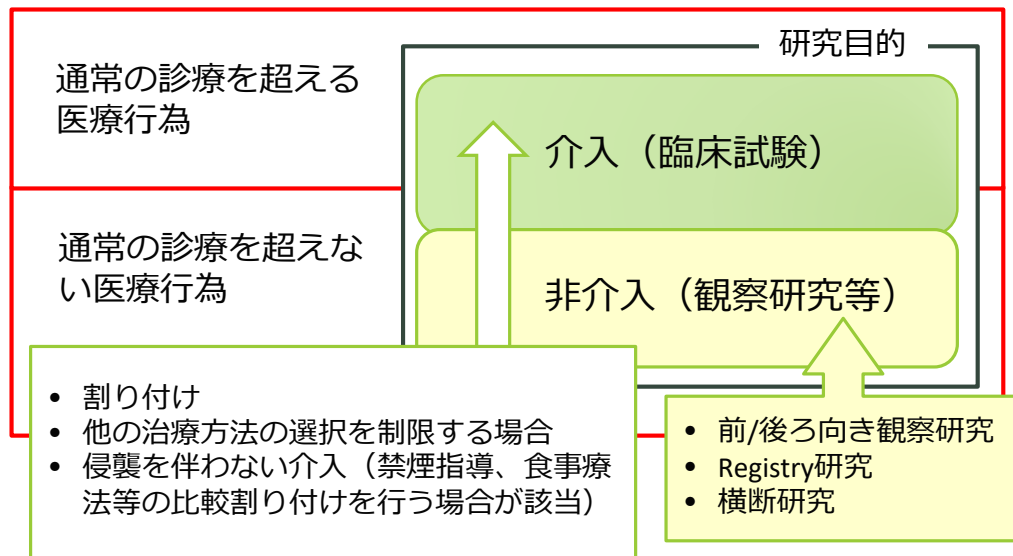
意図的に変化させ、又は変化しないようにすること

- 研究計画書に基づいて作為又は無作為の割り付けを行うこと（盲検化又は遮蔽化を行う場合を含む。）
- 群間比較のため研究対象者の集団を複数の群に分けて行うこと
- 対照群を設けず単一群（シングルアーム）に特定の治療方法、予防方法その他、研究対象者の健康に影響を与えられようとする要因に関する割り付けを行うこと

3. 「通常の診療を超える医療行為」

- 未承認医薬品・医療機器の使用
- 既承認医薬品・医療機器の承認等の範囲（効能・効果、用法・用量等）を超える使用
- その他新規の医療技術による医療行為

介入のまとめ



臨床研究ポケット資料集2016 一部改変

	侵襲あり (軽微な侵襲を除く)	軽微な侵襲	侵襲無し	
	投薬・治療医療機器・手術等	採血等を伴う検査等の臨床研究	食品・運動負荷・保健指導等	
介入研究	同意	◎ (文書)	○ (口頭+記録可)	
	審査	○ (本審査)	○ (本審査)	
	登録	○	○	
	補償	○ (一部保険加入)	△ (有無の記載)	×
	有害事象	◎	△	×
	モニタリング	○	×	×
	監査	必要に応じて	×	×

対応の違い

- 有害事象の対応は、重篤で未知の場合に厚労大臣報告：◎のみ
- 研究計画書に対応を予め記載：◎と○のみ
- 生じた場合に研究チーム・施設内で情報共有：◎○△

「介入」も定義されているのか…





そもそも
モニタリングってなんだ？

医学系倫理指針 第1章 総則
第2 用語の定義

モニタリングの定義（医学系倫理指針）

研究が適正に行われ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。

臨床研究法施行規則
1. 総則 (1) 定義

モニタリングの定義（臨床研究法）

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

倫理審査委員会事務局から
初回申請時にモニタリング手順書を
つけるように指導された

モニタリングプランを考えると
言われても…



モニタリングの目的

モニタリングは、研究の質と信頼性を確保し研究対象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。

モニタリングと臨床研究

「研究」は研究対象者の身体、精神に大きな影響を与える場合があるため、研究対象者の人権の保護、及び安全性と福祉の確保が重要であり、研究によって得られたデータは、新しい医療技術の有効性と安全性を評価するための情報として用いられることから、研究の科学的な質及びデータの信頼性の確保が必要です。研究実施に際しては、研究責任者はその責任を考え、必要十分な品質管理を検討し実行します。

具体的にモニターがする「調査」とは？

医学系倫理指針及び研究計画書に従って研究が行われているかを調査し、必要に応じて改善を求め、その結果を報告します。

- 症例報告書と原データの一致の確認
- 必要な文書の保管の確認
- 適切な手順のインフォームド・コンセントの確認 等

モニタリング手順書

モニタリング計画、方法が決まりましたら、モニタリング手順を研究計画書に記載するか、モニタリング手順書を作成します。モニタリング手順書を作成した場合は、研究計画書とともに倫理審査委員会に資料として提出し、審査を受ける必要があります。雛形（テンプレート）を参照して、モニタリング手順を明文化しましょう。

モニタリング手順書のテンプレートは橋渡し研究戦略的推進プログラム モニタリングに係る取組ワーキンググループのホームページにて配布しています

http://www.mextnw.hosp.tohoku.ac.jp/handouts/002/wp/wp-content/uploads/rm/sop_151211.pdf

モニタリングの実施体制

「実施体制」については、モニタリングに従事する者の氏名及び当該研究機関との関係を含めて記載する必要があります。実施体制は、手順書でなく実施計画書に記載します。



モニタリングと監査はどう違うの？

医学系倫理指針
第8章 研究の信頼性確保
第20 モニタリング及び監査

監査の定義（医学系倫理指針）

研究結果の信頼性を確保するため、研究がこの指針及び研究計画書に従って行われたかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう。

監査の第三者性

研究責任者は、監査の対象となる研究の実施に携わる者及びそのモニタリングに従事する者に、監査を行わせてはならない。

監査報告書

監査に従事する者は、当該監査の結果を研究責任者及び研究機関の長に報告しなければならない。監査に従事する者が報告する結果には、日付、実施場所、担当者の氏名、監査の対象、監査結果の概要等が含まれる。

監査は計画的に

監査は計画的に行う。監査手順書に従って行う。モニタリングをはじめとする研究実施中の品質管理業務が適切に行われていることをモニターとは独立・分離した立場から確認する。

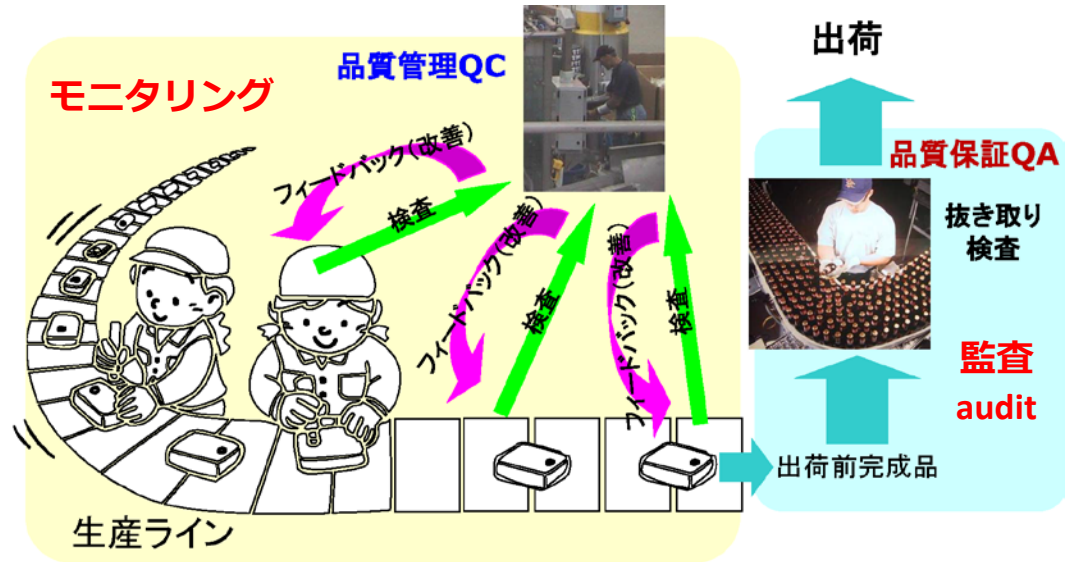
臨床研究法施行規則
1. 総則 (1) 定義

監査の定義（臨床研究法）

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により収集された資料の信頼性を確保するため、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たかどうかについて、研究責任医師が特定の者を指定して行わせる調査

モニタリングと監査の違い

工場での生産を例にとりますと、製品の目標とする品質に近づけるため生産ライン上の製品の持続的なチェックと改善をするのがモニタリングで、出荷前完成品を抜き取り検査をして、一定の品質に保たれていること（信頼性）を確認するのが監査にあたります。



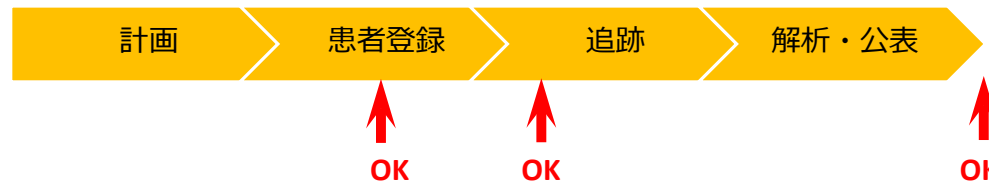
モニタリング

モニタリングは継続的なチェック&フィードバックにより研究の質向上を目指します。試験の内容に応じチェックの頻度や方法は変わり得ます。



監査

監査は一時点の断面的なチェックにより一定の質が保たれていることを確認します。研究者やモニタリング担当者から独立した監査担当者が実施します。





研究責任者が指定さえすれば、モニターは誰でもなれるの？

モニタリングを実施させなければならない

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、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。

指導・管理を行わなければならない

研究責任者は、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適切にモニタリング及び監査が行われるよう、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者に対して必要な指導・管理を行わなければならない。

モニターを指名する

研究責任者はモニタリングに従事する者及び監査に従事する者について、研究に関する倫理並びにモニタリング、監査の実施に必要な知識等を有している者を指定することが適当である。

研究責任者は

- モニタリング結果を確認する
- モニタリング結果の共有（研究代表者、研究者等）をする
- 改善・是正する
 - 改善策（是正措置・予防措置）
 - 改善策を手順書や計画書に反映



研究責任者

モニタリング手順を定める

研究責任者はモニタリング方法の他にモニタリングに従事する者の責務や評価項目等、当該研究におけるモニタリングの適切な範囲及び方法を決定し、研究計画書に定める必要がある。

モニタリングの手法

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。

モニタリングの手法については、例えば、あらかじめ定められた方法により原資料等を直接確認することのほか多施設共同研究においては、EDC (Electronic Data Capture) を用いた方法等による、中央にてデータを一括管理し評価すること等も考えられるが、一義的には研究責任者が作成する研究計画書にその実施体制及び実施手順を記載し、その妥当性を含めて倫理審査委員会による審査を受ける必要がある。

モニタリング手順書は倫理審査委員会への付議等の手続きを行う

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これに替えることができる。その際、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。

モニタリングに従事する者に監査を行わせてはならない

研究責任者は、監査の対象となる研究の実施に携わる者及びそのモニタリングに従事する者に、監査を行わせてはならない。

モニター要件

研究に関する倫理並びにモニタリングの実施に必要な知識等を有しているもの



医学系倫理指針で求められる
報告を知っておこう！

医学系倫理指針
第2章 研究者等の責務等

重大な懸念が生じた場合

研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合には、速やかに**研究機関の長及び研究責任者に報告**しなければならない。

倫理的妥当性・科学的合理性を損なう事実

研究者等は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに**研究責任者に報告**しなければならない。

実施の適正性若しくは 研究結果の信頼を損なう事実・情報

研究者等は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに**研究責任者又は研究機関の長に報告**しなければならない。

研究責任者による隠蔽の懸念

研究責任者に報告した場合であって、当該研究責任者による隠蔽の懸念があるときは、**研究機関の長に直接報告**する必要がある。

重大な懸念

- 情報の漏えい
- 研究の参加について研究対象者の自発的な意思決定が制限された場合
- 重大な有害事象が発生した場合
- 研究の継続に影響を与えるような情報を知り得た場合

研究の倫理的妥当性を損なう事実

- インフォームド・コンセントを受ける手続の不備
- 個人情報の不適切な取扱い等

科学的合理性を損なう事実・情報

- 研究開始後に判明した新たな科学的な知見や内容
- 国内外の規制当局において実施された安全対策上の措置情報等
- 研究開始前に研究責任者が研究計画に記載した、研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の総合的評価が変わり得るような事実

研究の実施の適正性を損なう事実や情報

- 研究の実施において、研究計画に基づく研究対象者の選定方針や研究方法から逸脱した等の事実や情報

研究結果の信頼を損なう事実や情報

- 研究データの改ざんやねつ造といった事実や情報

損なうおそれのある情報

- 上記のような内容を知り得てから、事実であるか確定するまでの情報をいう。

大臣への報告（研究機関の長の責務）

- 倫理審査委員会の審査又は研究機関の長の許可を受けずに研究を実施した場合
- 必要なインフォームド・コンセントの手続を行わずに研究を実施した場合
- 研究内容の信頼性を損なう研究結果のねつ造や改ざんが発覚した場合



モニターは、
モニタリングを実施するたびに
「モニタリング報告書」を作成し、
すみやかにモニタリングの結果を
研究責任者に報告します

モニタリング報告書

「モニタリング報告書」は研究の質と信頼性を保つための記録、モニタリング業務を裏付ける重要な記録です。モニタリング報告書が作成されていないのは、モニターがモニタリングを適切に実施していないものと見なされます。

【モニタリング報告書様式例】

サイトモニタリング報告書

(実施医療機関名)
(研究責任医師又は担当部署等)

(モニター)

下記研究について実施したモニタリングの結果について、下記のとおり報告します。

研究課題名		
実施日時	年 月 日 時 分 ~ 時 分	
実施方法	<input type="checkbox"/> 医療機関を訪問せずに実施 <input type="checkbox"/> 医療機関を訪問して実施 (直接閲覧) 実施場所:	
モニタリング実施者	●●●● (●●大学附属病院 ●●センター)	
実施機関対応者	●●●● (●●大学医学部附属病院 ●●科)	
対象症例		
確認事項	<input type="checkbox"/> 研究実施体制 <input type="checkbox"/> 同意取得手順 <input type="checkbox"/> 報告内容の正確性 <input type="checkbox"/> 試験薬 / 機器の管理 <input type="checkbox"/> 倫理指針	<input type="checkbox"/> 倫理審査委員会等手続状況 <input type="checkbox"/> 研究対象者の適格性 <input type="checkbox"/> 有害事象の対応 <input type="checkbox"/> 記録の作成や保存

必須記載項目

1. 実施日時
2. 実施場所
3. モニターの氏名
4. 対応者氏名
5. モニタリング結果
6. (モニターの所見)

業務の効率化、品質の確保を図るためにも
記載項目を統一することも重要



モニタリング結果を研究責任者に報告

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者に報告しなければならない。また、監査に従事する者は、当該監査の結果を研究責任者及び研究機関の長に報告しなければならない。

モニタリング報告書作成

モニタリングに従事する者が報告する結果には、モニタリング方法に応じて変わり得るが、日付、実施場所、担当者の氏名、モニタリング結果の概要等が含まれる。

守秘義務

モニタリングに従事する者及び監査に従事する者は、その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その業務に従事しなくなった後も同様とする。

報告内容の共有

モニタリングに従事する者及び監査に従事する者は、各共同研究機関の研究責任者を統括する研究代表者（総括責任者）を置いている場合には、研究代表者にもそれぞれの報告内容を共有することが望ましい。

研究機関の長はモニタリングに協力

研究機関の長はモニタリングに従事する者及び監査に従事する者に対して、情報等の閲覧に協力する必要がある



研究機関の長

モニタリング報告書記載の留意点

- ① 易読性
- ② 正確性
- ③ 迅速性
- ④ 個人情報（被験者の個人情報は記載しない）
- ⑤ 記載後自己確認（誤字・脱字）

モニタリング方法

要求される品質レベルに加え、施設数（単施設/多施設）、症例数などにに基づき、モニタリング方法を決めます。施設数や症例数が少ない場合は、サイトモニタリングが簡便です。施設数や症例数が多い場合は、体系的なエラーのチェックやリソース等を考慮し中央モニタリングを検討します。医師主導治験や先進医療Bなど要求される品質レベルが高い場合は、原資料とデータとの一致がより厳密に求められるほか、早期のフィードバックが必要となりますので、多施設・多症例であってもサイトモニタリング（中央モニタリングとの併用）を検討しましょう。

要求される品質管理・品質保証の基準（レベル）と具体的手順

試験の種類	要求される基準 *1	品質管理の基準に応じた手順のイメージ *2
新薬の治験	高い ↑ ↓ 低い	A,B,C,D
製造販売後臨床試験		A,B,C
先進医療B		A,B,C
検証的試験 (学会による診療ガイドラインの作成等)		A,B
探索的試験 (多施設または多数症例)		A,B
探索的試験 (単施設少数例)	低い	A

* 1 臨床試験の潜在的リスク、臨床的重要性、利益相反状態に応じて決める

* 2 イメージであり、個々の試験の位置づけにより決める

- A 実施施設での品質管理・記録（原資料）の保存・データのトレーサビリティ
- B 専門家によるデータ管理
- C モニタリング（中央/オンサイト）
- D 監査

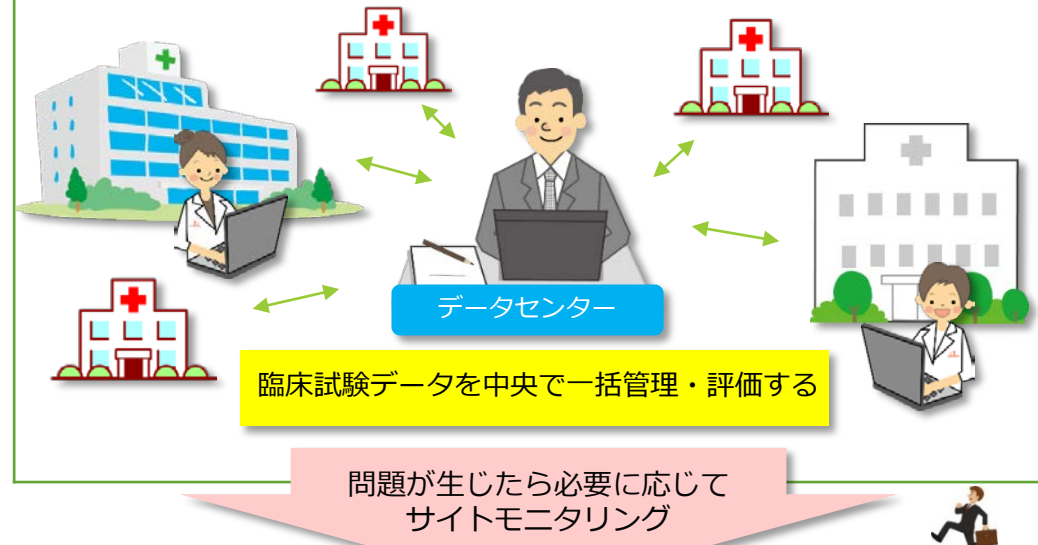
国立大学附属病院長会議
「臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策」より抜粋

中央モニタリング

中央モニタリングは、研究データを中央のデータセンターで一括管理・分析・評価し、その情報をもとに確認を行います。そのため、中央モニタリングを実施するためには『データセンター』としての業務を担う部署もしくは担当者を設置することが必須となります。

多施設共同研究等、参加医療機関や症例数が多い研究で利用されることの多い方法で、研究期間中を通して個々の症例に関する確認を行うほか、集積データを用いた確認を行います。中央モニタリングの結果、実施医療機関における問題等が確認された場合は、必要に応じてサイトモニタリングの導入・実施を検討しましょう。

データセンターに提出された情報に基づき確認を行います。個々の症例データに関する確認のほか、集積データに基づく研究全体の確認や問題抽出が可能となります。

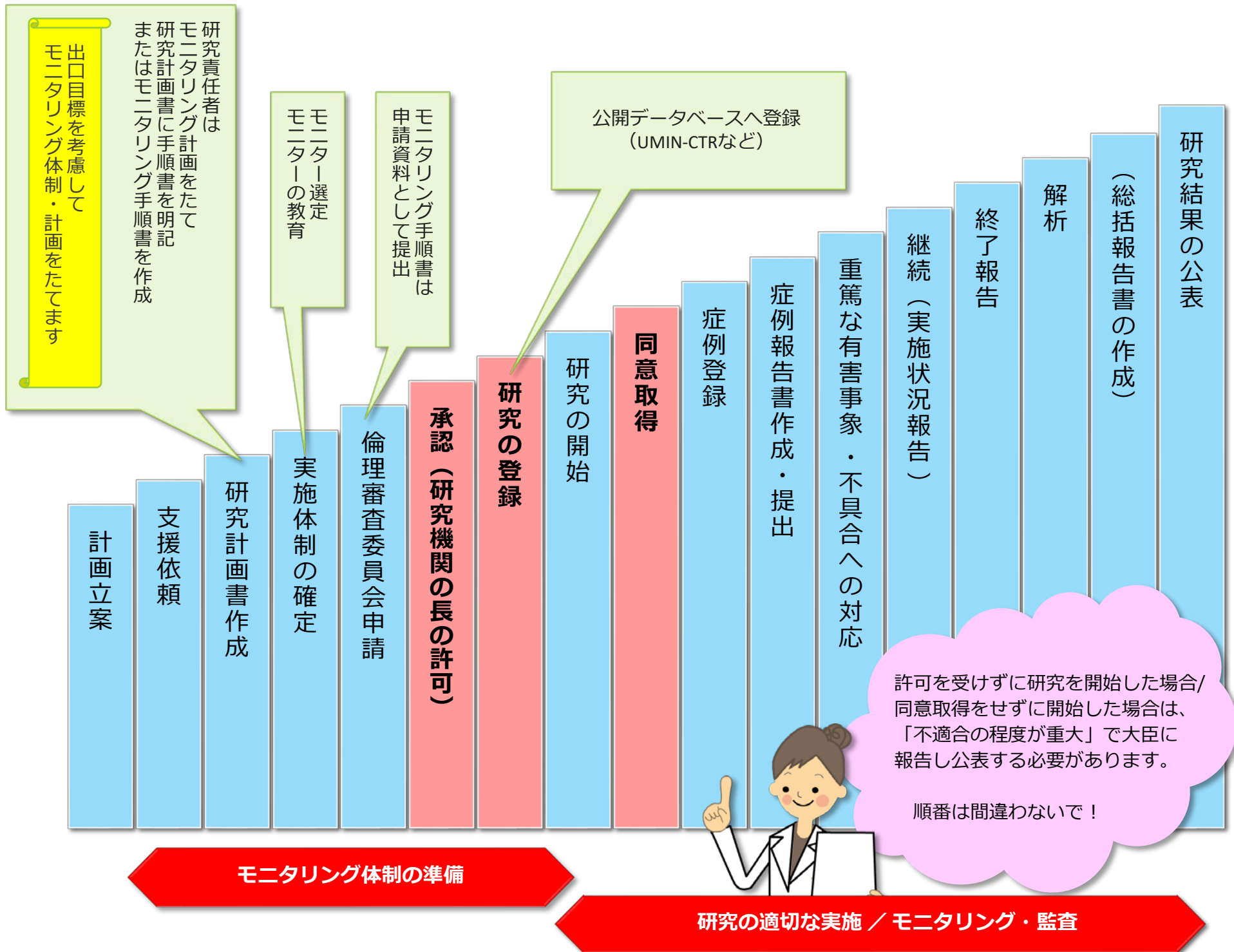


サイトモニタリング

医療機関を訪問して実施するモニタリングです。サイトモニタリングでは、実施医療機関に対してモニターが訪問、Email、電話、FAX等の手段により、研究の実施体制や原資料を直接閲覧し、報告内容との整合性の確認を行います。モニタリングを実施するタイミングや方法については、あらかじめ研究計画書や手順書等により決定しておきます。

訪問のほか、メールや電話、FAX等による確認も含まれます。直接閲覧では、中央ではわからない問題点も抽出可能です。個々の症例に関する確認のほか、倫理委員会等の手続についても確認しましょう。また、確認結果は必ず記録として残しましょう。

⑩ 研究の流れとモニタリング





研究責任者

<ul style="list-style-type: none"> ■ 研究の内容や目的等に基づき目標とする品質レベルを決定 ■ モニタリング手法の決定 <ul style="list-style-type: none"> • 手順書作成 ■ モニタリング体制の整備 <ul style="list-style-type: none"> • モニター指名（指名書作成） • モニターの教育管理 	<ul style="list-style-type: none"> ■ モニタリング実施状況の確認 <ul style="list-style-type: none"> • モニタリング報告書 • 報告内容の評価 • 是正措置の検討・実行 ■ 評価・措置 <ul style="list-style-type: none"> • 研究機関・研究者全体で共有 • 必要時、計画書見直し等の検討 	<ul style="list-style-type: none"> ■ データ信頼性担保 <ul style="list-style-type: none"> • データ保管管理 • 研究結果の公表
---	---	--

モニタリング担当者

<ul style="list-style-type: none"> ● モニタリング教育受講（講習、e-learning） ● モニター指名を受ける ● 研究責任者と運用確認 ● 研究計画及びモニタリング手順の確認 ● モニタリングツール準備 <ul style="list-style-type: none"> • チェックリスト作成 • 各種文書やデータの保管方法/システムなどの確認 ● 実施前モニタリング（手順書・計画書に従い実施） <ul style="list-style-type: none"> • 実施体制の確認 • 手続き関連文書（承認状況等）の確認 • モニタリング報告書作成/結果報告 	<ul style="list-style-type: none"> ● 実施中モニタリング <ul style="list-style-type: none"> • 進捗状況確認 • 手続き関連文書（変更申請等）の確認 • 症例に関するモニタリング • 各種報告書の確認（SAE、重大な逸脱） • モニタリング報告書作成/結果報告 • 是正措置後の確認 	<ul style="list-style-type: none"> ● 終了後モニタリング <ul style="list-style-type: none"> • 終了手続の確認 • 保管文書の確認 • モニタリング報告書作成/結果報告 • 結果報告
--	---	---



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

橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠点間ネットワーク
モニタリングに係る取組ワーキンググループ



「臨床研究法」って??

日本では、臨床研究については法的規制が存在しませんでした。

また、臨床研究に関する指針では、データの信頼性保証に関する規定がGCPほど厳格ではありませんでした。



臨床研究法について

臨床研究は、医薬品・医療機器等の開発候補物質が実用化可能かといった開発の探索的研究手段として、重要なものです。また、同種同効薬同士の有効性に関する比較研究や、手術と抗がん剤の組み合わせとの関係で最も効果的な医薬品投与時期の研究など、様々な診療ガイドライン等の検討を行う場面においても臨床研究が実施されています。

今般、医薬品等を人に対して用いることにより、その医薬品等の有効性・安全性を明らかにする臨床研究を法律の対象とすることとし、臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進し、もって保健衛生の向上に寄与することを目的として、臨床研究の実施の手続、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定める「臨床研究法」が平成29年4月に公布されました。

厚生労働省ホームページより

(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>)

臨床研究に関する規制のあり方、データの信頼性確保に関する問題が顕在化

利益相反・
データ不正に
かかわる事件

倫理指針の
見直し

新医学系指針
2015年4月施行

モニタリング監査
(必要に応じて)

新医学系指針の
遵守だけでは
不十分

臨床研究法

(平成29年法律第16号)

公布：2017年4月
施行：2018年4月
(予定)

日本の臨床医学研究の信頼回復をすすめる

臨床研究法の遵守が求められる臨床研究

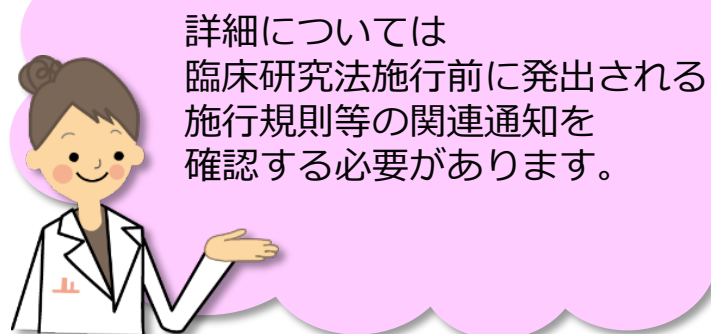
次のいずれかに該当する場合は『特定臨床研究』となり、医学系倫理指針ではなく、臨床研究法を遵守して研究を実施することが求められます。

- ① 未承認・適応外の医薬品等の臨床研究
- ② 製薬企業等から資金の提供を受けて実施する医薬品等の臨床研究

医学系倫理指針との違い

臨床研究法では、以下の点が医学系倫理指針と大きく異なります。

- 各実施機関の倫理委員会ではなく、厚生労働省が認定する『認定臨床研究審査委員会』において審査、承認を受ける必要があります。
 - ★『認定倫理審査委員会』ではなく、臨床研究法のもとで厚生労働省が認定する委員会です。
- 厚生労働大臣に実施計画を届け出る必要があります。また、研究終了後にも厚生労働大臣への報告（総括報告書の作成）が必要となります。
- 侵襲・介入の有無による判断によらず、「特定臨床研究」ではモニタリングの実施が必要となります。



実施計画、研究計画書等承認

【 臨床研究法 】		【 医学系倫理指針 】	
意見 具申	認定臨床研究審査委員会 ★認定倫理審査委員会ではない！	申請	倫理審査委員会
結果 報告	実施医療機関の管理者	承認	研究機関の長の許可
提出 (届け出)	厚生労働大臣に 実施計画を届け出		

認定臨床研究審査委員会に提出する実施計画書と厚生労働大臣に届け出する計画書は別物です。届け出は必要事項のみ記載します



研究責任医師

実施計画（プロトコル）の概要

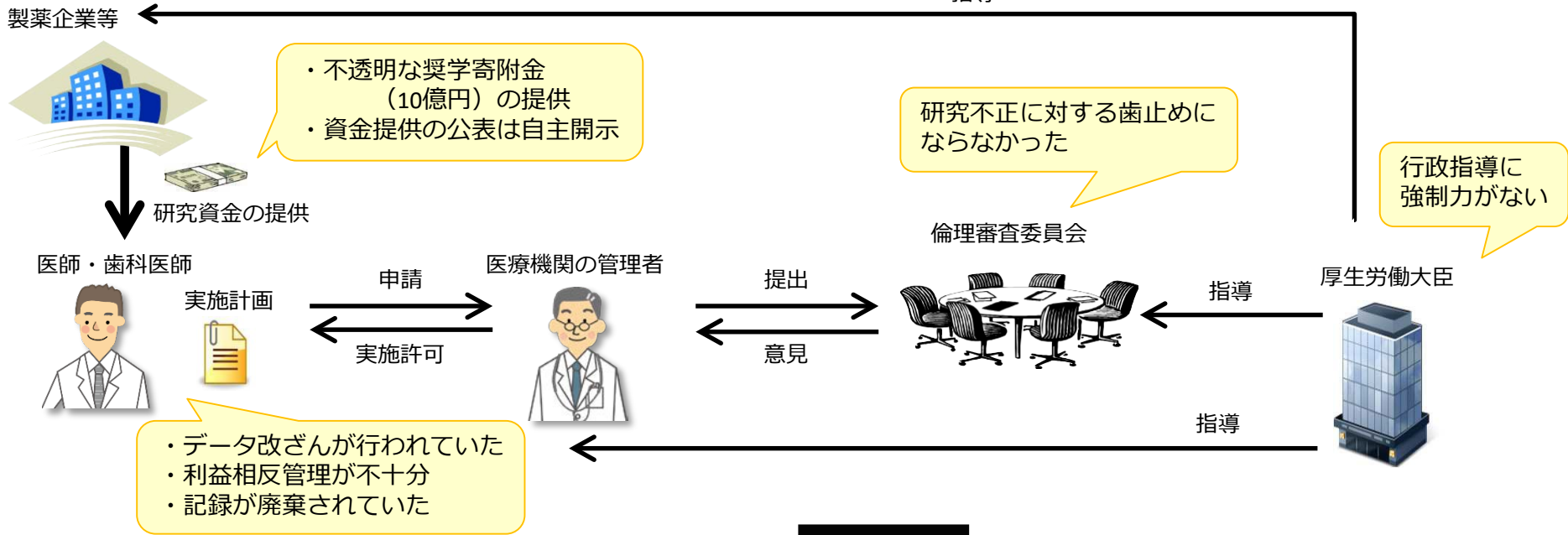
実施計画の記載事項
臨床研究実施体制
臨床研究実施計画の背景と根拠
臨床研究の目的
臨床研究のデザイン
臨床研究の対象者の選択基準等
臨床研究の対象者に対する治療
有効性の評価
安全性の評価
統計解析
臨床研究の品質管理及び品質保証
倫理
データの取扱い及び記録の保存
補償及び医療の提供
公表について
研究期間

必要事項を
記載

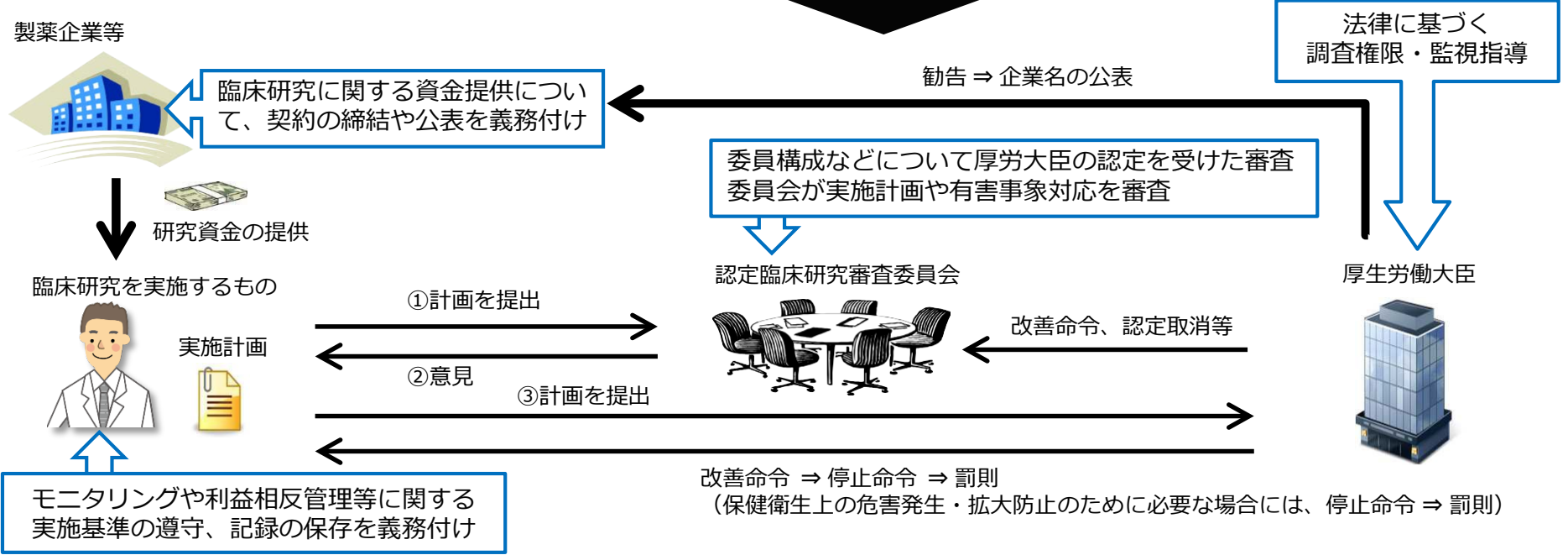
届出の概要

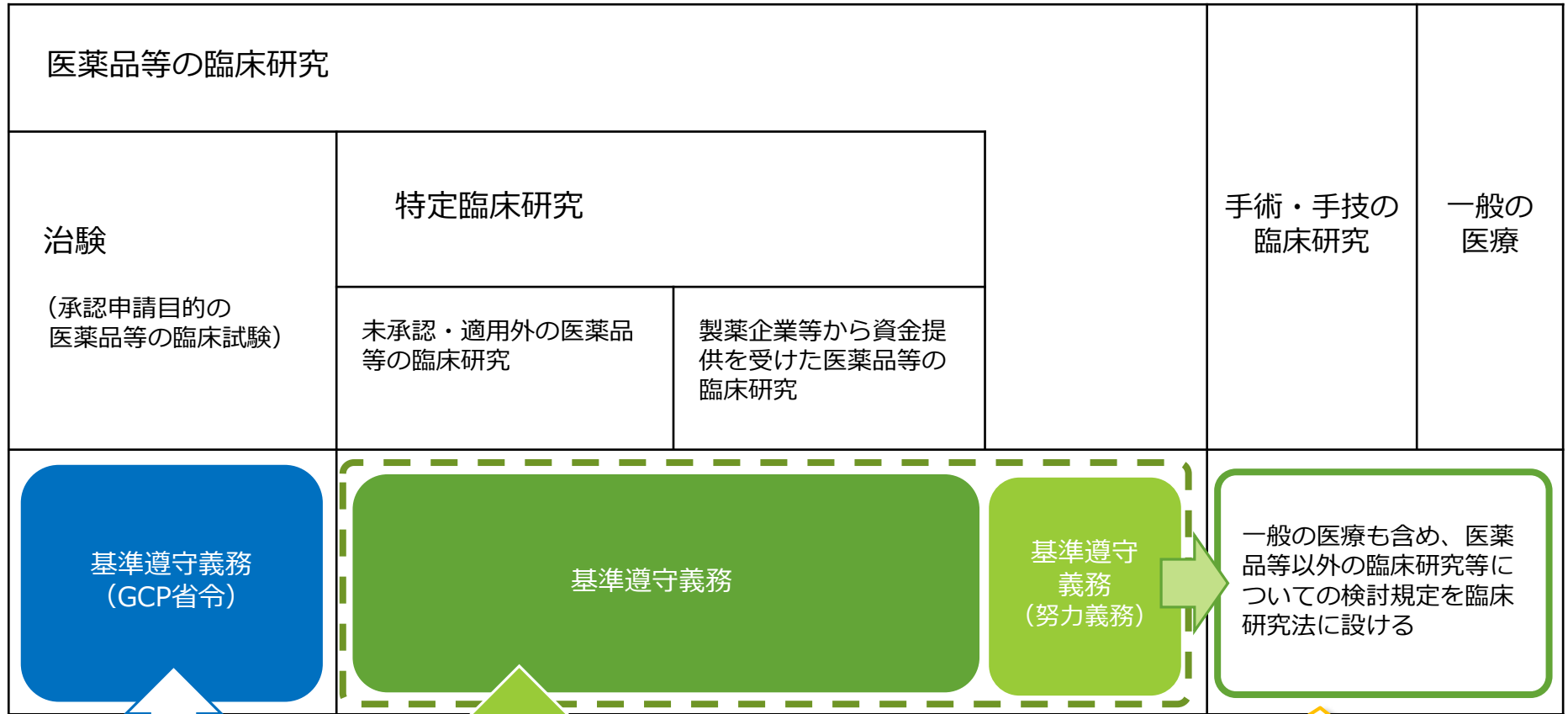
届出事項
臨床研究実施体制
臨床研究の目的
臨床研究のデザイン
臨床研究の対象者の選択基準等
有効性の評価
安全性の評価
臨床研究の品質管理及び品質保証
補償及び医療の提供
研究期間

【見直し前】倫理指針に基づく実施・指導体制



【見直し後】法律に基づく実施・指導体制





医薬品医療機器等法

臨床研究法

高難度新規医療技術及び未承認新規医薬品等を用いた医療の提供については、

- ①各病院ごとに提供の適否等を判断する部門の設置
- ②当該部門を中心とした審査プロセスの遵守等を
 - ・特定機能病院については承認要件として義務付け
 - ・その他の病院については努力義務とする

(平成28年6月10日省令公布)

※平成29年4月以降適用



臨床研究法 (平成29年法律第16号) の概要

法律の概要

臨床研究の実施の手続、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めることにより、臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進し、もって保健衛生の向上に寄与することを目的とする。

施行期日

公布の日（平成29年4月14日）から起算して1年を超えない範囲内において政令で定める日

厚生労働省「臨床研究法概要」
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000172649.html>)

法律の内容

1. 臨床研究の実施に関する手続

(1) 特定臨床研究（※）の実施に係る措置

- ① 以下の特定臨床研究を実施する者に対して、モニタリング・監査の実施、利益相反の管理等の実施基準の遵守及びインフォームド・コンセントの取得、個人情報の保護、記録の保存等を義務付け。

※ 特定臨床研究とは

- ・ 薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究
- ・ 製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究

- ② 特定臨床研究を実施する者に対して、実施計画による実施の適否等について、厚生労働大臣の認定を受けた認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出することを義務付け。

- ③ 特定臨床研究以外の臨床研究を実施する者に対して、①の実施基準等の遵守及び②の認定臨床研究審査委員会への意見聴取に努めることを義務付け。

(2) 重篤な疾病等が発生した場合の報告

特定臨床研究を実施する者に対して、特定臨床研究に起因すると疑われる疾病等が発生した場合、認定臨床研究審査委員会に報告して意見を聴くとともに、厚生労働大臣にも報告することを義務付け。

(3) 実施基準違反に対する指導・監督

- ① 厚生労働大臣は改善命令を行い、これに従わない場合には特定臨床研究の停止を命じることができる。
- ② 厚生労働大臣は、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のために必要な場合には、改善命令を経ることなく特定臨床研究の停止等を命じることができる。

2. 製薬企業等の講ずべき措置

- ① 製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に対して資金を提供する際の契約の締結を義務付け。
- ② 製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に関する資金提供の情報等（※詳細は厚生労働省令で規定）の公表を義務付け。

モニタリングポリシー

- 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品質管理のためのプロセスを取り入れるべきです

臨床研究は、患者さんのご協力を得て実施されるものです。倫理的な面はもちろん、得られた研究結果が最終的に患者さんの治療等につながられるようにするためには、科学的な品質、信頼性も求められます。

研究実施に際しては、しっかりとその『責任』を考え、必要十分な品質管理を検討し、実行することを心がけましょう。

- ポリシー、モニタリング手順書等がダウンロードできます ■
<http://www.mextnw.hosp.tohoku.ac.jp/handouts/002/>
(メニュー>成果物のページ参照)

■ 本パンフレットに関する問い合わせ先 ■
橋渡し研究戦略的推進プログラム 拠点間ネットワーク
モニタリングに係る取組 事務局
東北大学ネットワーク事務局

Email : trnw-office@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

