

シンポジウム2●リスクベースドアプローチ——モニタリングと監査を考える 臨床研究のQuality Management 臨床研究の品質を高めるために

浜松医科大学医学部臨床薬理学講座
渡 邊 裕 司

はじめに

臨床試験は新たな医薬品・医療機器や医療技術の開発に欠かすことのできないステップである。臨床試験によって得られたデータは、新規医薬品・医療機器等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、その影響は臨床試験に参加した被験者にとどまらず、その臨床試験結果の影響を受けるすべての患者に及ぶ。これらの人々の人権保護、および安全と福祉を確保するためには、臨床試験の科学的な質とデータの信頼性を担保することが必要不可欠となる。

臨床試験の科学性や倫理性を確保するためには、当然のことだが、科学的に合理性のあるプロトコル、被験者へのていねいな説明と適正な同意の取得、プロトコルに沿ったデータの収集、記録、保管が大前提となる。モニタリングや監査は、臨床試験の科学的な質とデータの信頼性を担保する手段として、治験ではGCPに則りこれまでも実施されてきた。さらに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」¹⁾においても、平成27年(2015年)10月からは侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴う研究であって介入を行う臨床試験では、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った。一方、従来の企業治験ではモニタリングと監査に要する業務量と費用は大きな比重を占め、その手法は「重箱の隅をつつくような」とか「オーバークオリティ」と揶揄される画一的・網羅的なものとなっている。しかし、人的および経済的資源が限ら

れる医師主導治験や研究者主導臨床試験で、従来の企業治験と同様の方法でこれを実施するのは困難であり、またすべきではない。研究者および試験実施医療機関は、モニタリングと監査の意義を理解したうえで、臨床試験の目的や性質等に応じて、適切かつ効率的なモニタリングと監査を実施する必要がある。

このような背景より、平成26年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「治験活性化に資するGCPの運用等に関する研究」班²⁾、および大学病院臨床試験アライアンスが共同で「モニタリング・監査ガイドライン作成委員会」を設置し、各研究組織におけるモニタリングと監査の体制整備およびその実施に活用できる資料を提供する目的で、「臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン」³⁾を作成した。本稿では上記ガイドラインにおいて示すリスクに基づくモニタリングや監査について概説するが、詳しい内容は日本臨床薬理学会ホームページ上からダウンロード可能(https://www.jscpt.jp/press/2015/pdf/150601_all.pdf)なガイドライン本編を参照いただきたい。

1 リスクに基づくモニタリング

FDA(US Food and Drug Administration: 食品医薬品局)は2013年8月に「Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations—A Risk-Based Approach to Monitoring」⁴⁾を、EMA(European Medicines Agency: 欧州医薬品庁)は2013年11月

に「Reflection paper on risk based quality management in clinical trials」⁵⁾を公表した。両方に共通しているのは「quality risk management」という考え方である。日本においても2013年7月に「リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方」⁶⁾の事務連絡が発出されている。このなかで、qualityは「fitness for purpose」すなわち「目的への適合」と定義されている。臨床試験を行う目的は、通常、新医薬品の承認を目的としたデータの取得や、社会的・学術的に意義のあるエビデンスの創出であることから、この目的を果たすには、科学的な質および試験結果の信頼性が求められる。これはGCPの目的である「被験者の人権の保護、安全性の保持及び福祉の向上を図ること」、「科学的な質及び成績の信頼性を確保すること」に直結している。Risk based approachでは、必要で十分なqualityをいかに担保するかが課題となる。

現在のわが国におけるモニタリングや監査活動では、問題が発生した後の是正措置が中心となっており、モニタリング担当者が頻回に実施医療機関を訪問して100% SDV (source data/document verification)を行うことも多い。しかし、このようなモニタリングは品質上の問題解決の最善策とは言い難い。また、限られたコストと人的な資源の有効利用の観点からみると、使用した資源に対して得られる成果が小さいことも問題となる。Quality risk managementを各規制当局が提言したのは、このような背景を鑑みたものである。なお、ICHにおいても1996年にStep 4となった“E6 Good Clinical Practice”の改訂作業が行われており、quality risk managementに関する記載が追加される予定である。

1) 基本的な考え方

一定の資源(費用, 人員等)で効率的な品質管理・品質保証を行うには、リスクベースの考え方が必要となる。特に経済的・人的資源が少ない研究者主導の臨床試験では、すべてを詳細に確認することは不可能であるため、開始前に当該試験のリスクを評価し、リスクに基づくモニタリングや監査方法を決定することが重要である。臨床試験の内容は多岐にわたるため、試験のリスク評価を個別に行い、モニタリングと監査の方法を決定する必要がある。したがって、各研究機関では、臨床試験の基本的なリス

ク分類・評価方法について、あらかじめ基本的な考え方を定めておくことが望ましい。その際は、quality riskを低く、問題が発生しにくい品質管理・品質保証の体制の構築を行う。Risk based approachは、問題が発生した後の是正措置中心の「出口管理」から「プロセス管理」やproactiveな品質管理への変換となる。このようなアプローチを導入する場合には、プロセスをあらかじめ明確に定義・構築していかなくてはならない。

2) リスクの評価方法

リスクの評価方法は、ICH Q9 ガイドライン「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」の4.3「リスクアセスメント」に記載されている手法が参考となる⁷⁾。リスクとは、「危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ (ISO/IEC Guide 51)」である。つまり、発生する頻度が少ない問題であっても、データに重大な影響を与える可能性がある場合には、リスクが高いと評価される。したがって、リスク評価ではリスクの優先度を考察し、リスクを総合的に評価することが重要となる。リスクの評価は、以下の3つのステップで行う。

- ①リスクの特定：うまくいかない可能性があるものは何か
- ②リスクの分析：うまくいかない可能性(確率)はどれくらいか
- ③リスクの評価：うまくいかなかった場合、どのような結果(重大性)となるのか

リスクは臨床試験の開始前に調査し、特定し、リスクの回避や軽減の方策を図ることが重要である。たとえば、研究者主導臨床試験をAROなどのアカデミアが支援する研究体制では、限られた資源がリスク因子となり、on-site モニタリングの頻度は少なくなることが想定される。特にこのような臨床研究では、リスクを正しく評価し、効率的な品質マネジメントを行うことが重要である。

3) リスクの指標

リスクの指標は、当該実施医療機関や各診療グループの品質システムや手順に依存する。また、臨床試験の侵襲性の大きさや試験デザインの複雑性といった試験ごとに考慮すべき事項および研究責任者・実施医療機関の責任医師の臨床試験の経験や試験実施体制(スタッフの経験, 能力および支援体制

を含む)によりリスクが異なってくる。リスクになりうる因子としては、一般的に以下の項目があげられる。

- ・試験の目的
- ・対象となる治療法の安全性、治療法・検査の侵襲性
- ・試験デザインの複雑さ
- ・評価項目の種類、特殊性（評価者の技量に左右されるような評価、通常診療と異なる手順による評価、等）
- ・対象集団の臨床的な複雑さ
- ・試験医薬品/医療機器/技法の特殊性
- ・医療機関/担当医師の臨床試験の経験、医療機関の実施体制（CRCの配置の有無、等）
- ・業務委託先のCRO・ARO等の臨床試験の経験
- ・紙CRF/eCRF（EDC利用）によるデータの収集
- ・収集するデータの量

なお、どのような臨床試験であっても、「被験者保護（人権、安全性、等）に悪影響を及ぼす」または「試験の信頼性に悪影響を及ぼす」因子があるか否かを、注意深く検討する必要がある。リスクの評価方法については標準化し、手順を定めておくことが望ましい。リスク評価の具体的な方法については、ガイドライン本編を参照されたい。

2 リスクに基づくモニタリングを行うための前提条件

モニタリングは、品質管理・品質保証体制の一環として行うものであり、モニタリングを実施する前提として、適切な試験の実施計画・実施手順の策定、教育・研修、正確なデータの収集と管理、記録の保存などの一連の行動を研究者自らがGCP、本手順などに基づいて遵守している必要がある。またモニタリング計画書を事前に策定し、実施中は継続的なモニタリングにより、プロセス管理を行うことが必要である。モニタリングを実効性の高いものとするには前提となるさまざまな要素が存在する。以下に治験責任医師および関係者、医療機関等が守るべき事項について示す。

- ①責任医師および医療機関は速やかにデータを提出するよう努める必要がある。
- ②リスクに基づくモニタリング（およびSDV）の

目的および手続きについて、責任医師ら、CRCが十分理解をするとともに、正確な症例報告書（CRF: case report form）の作成に責務があることを理解し行動する必要がある。

- ③治験のプロセス管理に重点をおいた症例報告書の作成がなされる必要がある。
- ④治験の目的を達成するために明解な試験デザインのもと、必要な事項にしぼりデータを収集し、簡潔明瞭な症例報告書を作成する必要がある。
- ⑤治験の目的、試験デザイン、エンドポイント、試験対象集団、治験責任医師や医療機関等の経験、治験の実施体制について事前に評価される必要がある。

3 監査の基本的考え方

監査は、臨床試験のモニタリングまたは品質管理業務とは独立、分離されたものである。その目的は、試験の品質保証のために、試験の実施ならびに試験実施計画書、標準業務手順書、GCPおよび適用される規制要件等の遵守状況を客観的な立場から評価することである⁸⁾。

GCPにおいて、監査は監査手順書および監査計画書に従って実施することが必須とされているが、その具体的な実施方法は示されていない。GCPガイダンスには、「監査には治験のシステムに対する監査および個々の治験に対する監査があり、個々の治験に関する監査は、当該治験の重要性、被験者数、治験の種類、被験者に対する治験の危険性及びモニタリングでみられた問題点を考慮して、監査の対象や時期を決定した上で行う」ことが示されている。また、監査担当者が作成した監査の記録や監査報告書については、重大な違反があった場合を除き、規制当局の調査時に閲覧を求めないとされている。

一方、倫理指針¹⁾では、監査は侵襲・介入試験に対して“必要に応じて”実施することが求められている。研究計画書にはモニタリングと監査の方法と手順を記載すること、および承認された研究計画書に従って監査を行うこととされているが、その具体的な実施方法は示されていない。

そこで、臨床試験の品質管理・品質保証の内容・方法をどのように行うかの判断は一義的には実施責

任者にあり、試験実施計画書に明記することになる。効果的かつ効率的に監査を実施するためには、当該臨床試験の実施責任者が試験のリスク評価に基づいて監査を実施するか否かを検討し、具体的な監査計画を策定・実施していくことが重要である。また、監査の手順、監査担当者の要件、監査の頻度、監査対象機関およびプロセスの選定等については、あらかじめ、監査手順書、監査計画書等に規定する必要がある。

このような背景のもと、「臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン」監査編³⁾では、臨床試験における監査を計画し実施する際の基本的考え方を示し、併せて、監査モデルプランおよびチェックリストを提示している。

おわりに

本稿で紹介した「臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン」³⁾で対象とする臨床試験は、医師主導多施設共同治験から施設内臨床試験まで多様であり、当然のことながらモニタリング等の手法は臨床試験のレベルに応じ変化し、IT化などの科学技術の進歩によっても変化する。モニタリングや監査の方法をより適切なものとするためには実際の事例を広く共有することも重要と思われる。

文 献

- 1) 文部科学省・厚生労働省. 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)
- 2) 平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究」報告書(研究代表者: 渡邊裕司)
- 3) 「臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン」. 臨床薬理 2015; 46: 133-78.
(https://www.jsct.jp/press/2015/pdf/150601_all.pdf)
- 4) Food and Drug Administration. Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations—A Risk-Based Approach to Monitoring. 2013.
- 5) European Medicines Agency. Reflection paper on risk based quality management in clinical trial. 2013.
- 6) 厚生労働省. リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について(平成 25 年 7 月 1 日事務連絡)
- 7) International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH-Q9. 品質リスクマネジメントに関するガイドライン(平成 18 年 9 月 1 日薬食審査発第 0901004 号). 2006.
- 8) 増子寿久, 渡邊裕司. モニタリングと監査の実施のためのガイドラインの提案. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2015; 46: 512-6.