

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 臨床研究における Quality Management (QM) への リスクベースドアプローチ

武田薬品工業株式会社メディカルアフェアーズ部
岩崎 幸司

はじめに

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」¹⁾ (倫理指針) により、2015年10月から「軽微でない侵襲」かつ「介入」を伴う臨床研究においては「モニタリング」が義務づけられ、「必要に応じて監査を実施する」ことが明記された。これに伴い臨床研究において、どのようにモニタリング、監査を実施するのかを検討したガイドラインが報告されている²⁻⁴⁾。これらのガイドラインは、網羅的であり、かつ基本を的確にとらえた優れたガイドラインであるが、人的資源および資金が必ずしも潤沢ではない臨床の現場で臨床研究を進めていく場合には、これらに直ちに忠実に従うことは困難である。

倫理指針において「モニタリング・監査」が明記された理由は、臨床研究の「質」を維持・向上させるためである。ここで、臨床研究の「質」について考えてみると、①臨床研究そのものが適切に実施されること、②臨床研究のデータが適切に収集され、集計解析されることの2つの切り口がある。①に関しては、倫理指針、GCPなどの各種規制要件およびコンプライアンスの遵守、利益相反の管理ならびに臨床研究全体の進捗状況 (スケジュール、予算の遵守) が、②に関しては、症例データの「質」としての原資料 (医療記録) との整合性、データ収集プロセスにおける「質」の管理が考えられる。この「質」について考える際に臨床研究をひとつのプロジェクト

とみなして、プロジェクト・マネジメント (PM) の概念を導入してみると、「モニタリング」および「監査」は quality management (QM) における「質」を維持・向上させるための手法のひとつであることがわかる。

また、限られた人的資源および資金を効率的に活用して臨床研究の「質」を維持・向上するためには、臨床研究を構成する要素のうち、重要な要素を的確に特定してその「質」を重点的に確保する方法を選択することがポイントである。このためには、PMの知識体系のうち risk management (RM) のツールと技法を活用することが有効である。

さらに、臨床の現場はつねに変化し続けており、人はそれぞれみな異なる体質、意識、考え方を有しているように、きわめて流動的な状況で臨床研究を進めなければならない。このような状況はプロジェクトをマネジメントする際にも日常的に起こっていることである。PMの領域では、変化に対応するために change management (CM) を活用している。

本稿では、多様性の高い臨床研究の「質」を維持・向上させるために、PMの理論のうち QM, RM および CM を取り上げ、主として研究者が主導する臨床研究 (IICS: investigator initiated clinical study) に導入するアプローチについて紹介する。

表 1 自分の臨床研究の「目指すべき質」の事例

項目	ICH-GCP	倫理指針	自分の臨床研究
本臨床研究の審議	治験審査委員会 審議資料：臨床研究実施計画書、CRF、同意説明文書、治験薬概要書、補償に関する資料、研究責任者の最新の履歴書等	倫理審査委員会 審議資料：臨床研究実施計画書（および同意説明文書）	各医療機関の規定 審議資料： ・臨床研究実施計画書 ・同意説明文書 ・添付文書（比較薬剤のみ） ・補償に関する資料 ・研究責任者の最新の履歴書
合意書	必要	規定なし	不要
COI 管理	規定なし	規定あり	研究責任者のみ管理
研究分担者リスト	必要	必要	必要
履歴書の作成・提供	研究責任者 研究分担者	規定なし	研究責任者 研究分担者
モニタリング	必要	必要	必要
監査	必要	必要に応じて	不要
記録の保存	規定あり	規定あり	中止または終了後 5 年間
臨床検査の精度管理の保証	必要	規定なし	必要

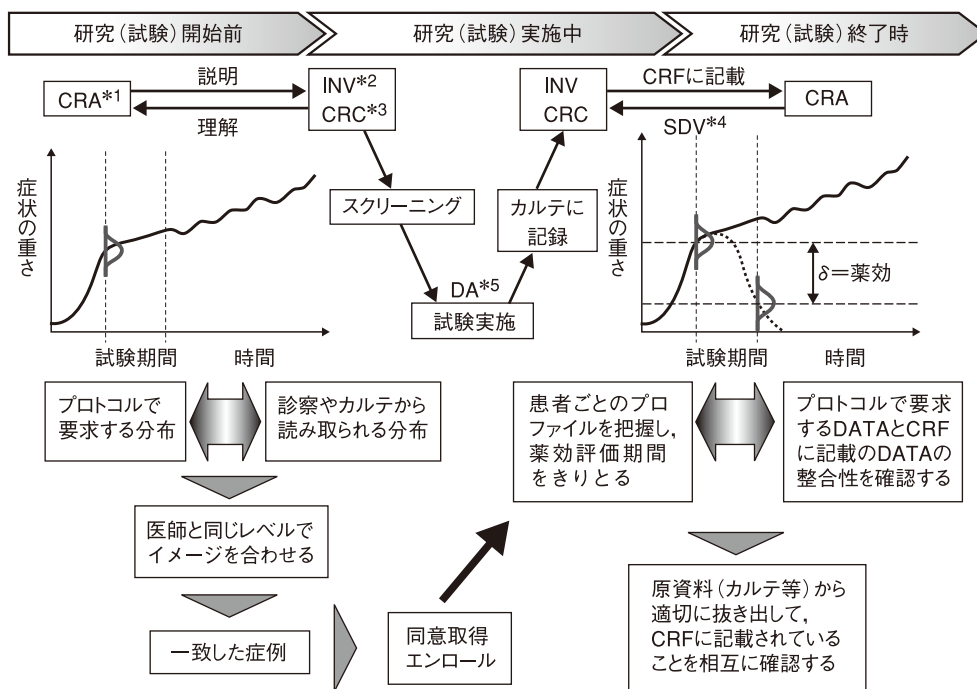
1 Quality Management (QM)

PM のガイドブックでは、QM とは「顧客の要求にあった品質の製品やサービスを経済的に作り出すための一連のプロセスのことである」と定義されている⁵⁾。この定義をさらに分解してみると、「品質：quality」は、「製品やサービスに備わっている特性の集まりが要求事項を満たす程度」のことと定義されている⁶⁾。ここで「顧客満足」とは顧客による「質」の評価結果として、顧客の要求水準を満たしていることを意味している。臨床研究における顧客の要求を具体的に考えてみると、「診療上の新しい方法（予防法、診断法、治療法など）開発できること」、「すでに存在している診療上の方法（予防法、診断法、治療法など）に関する新しい臨床的エビデンスを得ることができること」、「厚生労働省、PMDA の審査に適合し、承認されること」および「目指した学術雑誌に論文が掲載されること」などがある。

これらの要求を満たすための水準としては、「倫理指針、GCP などの規制要件」、「目指す学術雑誌の採択基準」などが考えられる。ここで、臨床研究を計画する段階では、その研究が目指すべき「質」について十分に検討しておく必要がある。たとえば、治験では医薬品・医療機器の製造承認を取得するた

めに必要な「質」の基本的事項が GCP で規定され、具体的な「質」については、対面助言・事前面談（治験相談・簡易相談）などにより申請しようとする企業と PMDA が事前に申請データパッケージの「質」について合意してから進められている。それでは、IICS では、どのようにして臨床研究の「質」を決めればよいのだろうか。QM の基本に立ち返って考えると、研究者が学術雑誌での公表を目標とするのであれば、目指す学術雑誌に採択される「質」を確保する必要がある。このように考えると倫理指針および ICH-GCP などの基準は、研究者が実施する臨床研究の「質」を決める際の参考ではあるが、必ずすべてを遵守するものではなく、研究者が IICS の「目指すべき質」を決定しなければならないことがわかる（表 1）。

臨床研究の実施段階では、臨床研究計画書（プロトコル）の内容を参画する医療関係者間での説明・理解するプロセス、研究対象者をスクリーニングし、対象として登録し、プロトコルで定められた介入等を実施するプロセス、実施した内容を医療記録（カルテなど）に記録し、その情報からプロトコルが要求する情報を症例報告書用紙（CRF）に記載するプロセス、CRF データをクリーニングし、解析デー



*1CRA : Clinical Research Associate, *2INV : Investigator,

*3CRC : Clinical Research Coordinator, *4SDV : Source Document Verification,

*5DA : Direct Access

図 1 臨床研究(試験)におけるプロセスマネジメント

タセットを作成するプロセス, 統計解析を実施するプロセスおよび解析結果を報告書にまとめて論文化するプロセスなどの数多くのプロセスを経て, 臨床研究の成果としての価値が創出される。QM の観点では, これらのプロセスを一つひとつマネジメントするプロセス・マネジメントの概念が適用できる。プロセス・マネジメントは, 各プロセスの手順と成果物の品質基準を明確に定義し, 各プロセスが基準に従った成果物を作成していれば, 全体として基準に適合した成果物が得られるとする手法である。臨床研究においては, 「研究開始前」には選択基準に合致し, 除外基準に抵触しない適切な研究対象者を選択できるように準備し, 「研究実施中」にはプロトコルで要求されている検査, 薬剤の処方等が逸脱しないようにモニタリングし, 「研究終了時」には収集されたデータをクリーニングし, 解析プログラムのバリデーションを確認するような各プロセスで達成すべき基準をクリアしようとする活動がプロセス・マネジメントである (図 1)。

2 Change Management (CM)

プロトコルができあがり, 倫理委員会などでの審査が終了すると, 臨床研究の実行プロセスに入る。実行プロセスでは, スケジュールおよび予算計画に従って実行できているかどうかを確認しながら対応を進めていくが, このプロセスをコントロール・プロセスという。コントロール・プロセスでは, コントロールする項目と計画の許容範囲を明確にし, 実績と比較することが重要である。スケジュールであれば, マイルストーンとして設定した第 1 症例目の登録時期, 全症例の 50% を登録する時期, 登録終了時期に対して, 目標値からの乖離を何日まで許容するかなどがこれに該当する。研究対象者の来院時期, 臨床検査の実施時期等はプロトコルまたは逸脱基準書に許容範囲が設定され, 逸脱した場合の対応方法も記載されていることが多いが, 臨床研究全体のスケジュール, 予算については記載されていないことが多い。これらを含めて, 臨床研究を進めていくうえで計画を変更しなくてはならなくなる際の対応方法を事前に決めておくことを CM という。

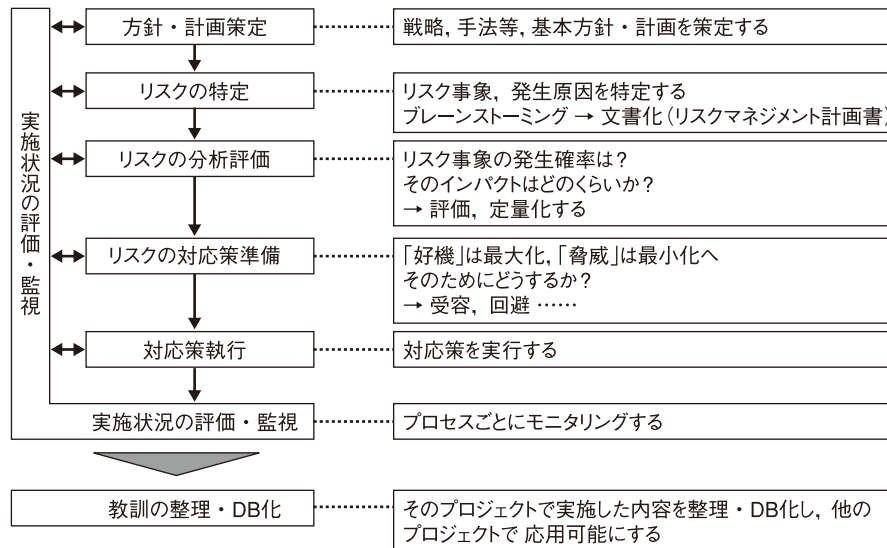


図2 リスク・マネジメント・プロセス

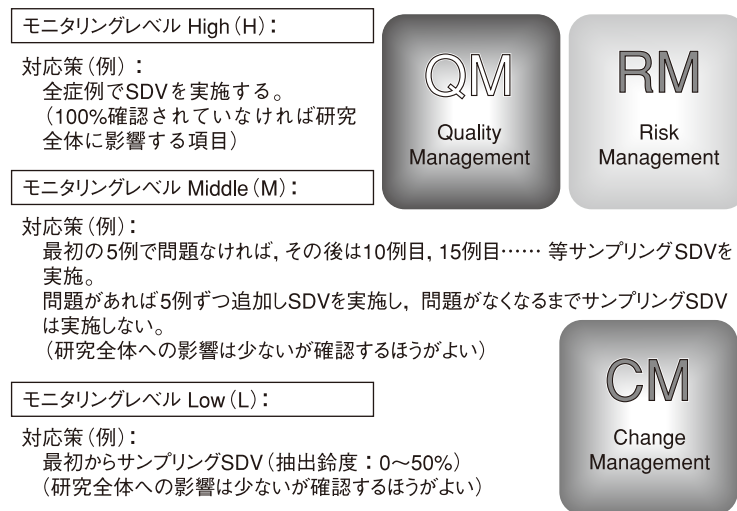


図3 モニタリング・レベルと対応策の事例

すなわち, 計画は変更を余儀なくされる事態に陥った際に, 変更案を検討するメンバー, 変更内容を決定する責任者, 変更内容を伝達すべき相手および変更の記録方法を事前に決定して関係者で合意しておく手法がCMである。

3 Risk Management (RM)

リスクとは, 「これから遂行しようとするプロジェクトの目的に対して影響を与える不確実な出来事であり, それによって引き起こされる結果と影響度」のことと定義されている⁷⁾。すなわち, リスクは「リスク事象」, 「不確実性」および「影響度」か

ら構成されている。「リスク事象」は「そのリスクはどのような内容か?」, 「不確実性」は「そのリスクはどの程度の発生確率か?」, 「影響度」は「そのリスクはどれくらいのインパクトがあるか?」に回答することにより説明できる。このリスクをマネジメントするプロセスは, 「方針・計画策定」, 「リスクの特定」, 「リスクの分析評価」, 「リスクの対応策準備」, 「対応策実行」および「実施状況の評価・監視」からなる (図2)。

臨床研究におけるリスク・マネジメント・プロセスは, 基本方針としてリスクが顕在化したときに, 何に与える影響が最も重要であるか? を考えてリス

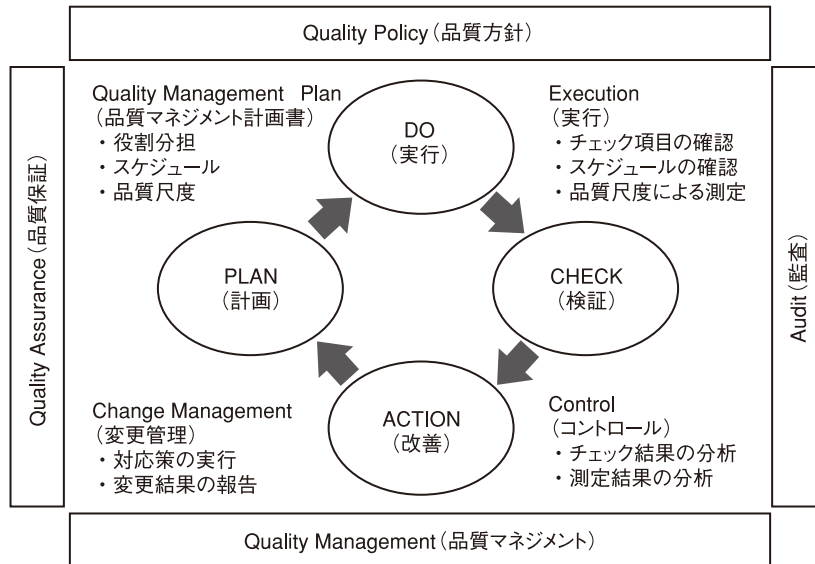


図 4 Quality Management (QM) と Quality Assurance (品質保証) の基本概念

クを特定する。その臨床研究の成果物が「解析結果」を得ることであれば、同意の取得、主要評価項目および副次評価項目に影響を与えるデータ収集項目は重要なリスクとして特定することができる。たとえば、介入を伴う臨床研究では研究対象者から文書による同意が取得できていなければ、すべてのデータを利用することができない。ところが、臨床研究に関する同意説明、文書による同意取得は通常の診療では実施されることはなく、臨床研究に特異的な行動である。また、高血圧治療薬の降圧効果が主要評価項目であれば、血圧値が正確に測定され記録されていることが必要である。しかしながら、プロトコルで血圧値の測定手順について「血圧の測定は収縮期および拡張期の血圧値がそれぞれ ± 5 mmHg 以内の変動になるまで繰り返し測定し、最後の3回の平均値をCRFに記録する」ことが要求されている場合には、リスクとしての血圧値の誤りの発生確率はきわめて高くなる。その理由は、日常診療では血圧値の測定は1回の場合が多く、最近改訂された高血圧治療ガイドライン (JSH2014)⁸⁾においても「1機会原則2回測定し、その平均をとる」と定められており、このプロトコルで要求している血圧値の測定手順が、通常の診療で実施されている手順と大きく異なっているからである。

このように特定したリスクについて分析評価した

後、モニタリングの手順を設定する。すなわち、プロトコルで定義したデータ収集項目ごとに、リスクを考慮してモニタリングする手順とレベルを決定する。たとえば、モニタリング・レベルを高くする (high) と判断したデータ収集項目については、全症例で原資料 (医療記録など) との照合 (source data verification: SDV)を実施することが考えられる (図3)。

4 臨床研究におけるQuality Management (QM) へのRisk Based Approach (RBA)

QMは、1950年代にデミング (W. E. Deming) 博士によって日本にもたらされたPDCA (plan-do-check-action) サイクル (デミングサイクルともいう)⁹⁾を基本とする「質」を継続的に改善手法に基づいている。すなわち、品質方針 (quality policy) に基づいて品質マネジメント計画書 (QM Plan) を作成し (plan)、品質尺度やチェック項目を用いて「質」を確認し (do)、測定およびチェックの結果を分析し (check)、改善のための対応策を実行する (action) ことにより、継続的に「質」を改善することがQMの基本であり、このQM活動が計画に従って実施されているかどうかを確認することにより、「質」を保証する (quality assurance) 手段のひとつが「監査 (audit)」である (図4)。

QMにRMとCMの概念を活用して、臨床研究の

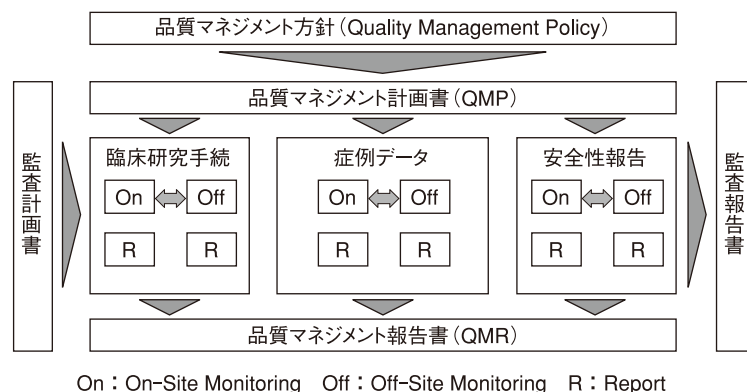


図 5 臨床研究における Quality Management (QM) の Risk Based Approach

マネジメントに導入したのが、「臨床研究における Quality Management (QM) の Risk Based Approach (RBA)」である(図 5)。臨床研究の最終成果物である論文に採択される「質」を品質マネジメント方針 (quality management policy) に記載し、その方針に従って品質マネジメント計画書 (QMP) を作成する。この QMP には臨床研究手続、症例データおよび安全性報告について、研究機関に対して実施するモニタリング (on-site monitoring) とデータベース上で実施するモニタリング (off-site monitoring) の計画および報告方法の手順を記載し、PDCA サイクルを実行することにより得られた結果をまとめて品質マネジメント報告書 (QMR) を作成する。また、臨床研究の「質」を保証するために必要に応じて監査計画書を作成して監査を実施する。この監査は、QMP に記載された手順に従い臨床研究の「質」を確保するための行動がとられたかどうかを確認するために実施し、実施した結果は監査報告書に記録する。

おわりに

Risk based monitoring (RBM) については、FDA¹⁰⁾、EMA¹¹⁾ および厚生労働省¹²⁾ からそれぞれガイダンスが公表されている。これらは、いずれも研究者が認識しておくべき RBM の考え方を的確にまとめたものであり、臨床研究を実施しようとする研究者にとってはきわめて有用な示唆を与えるものである。しかしながら、いずれもやや具体性に欠けることに加えて CM の概念が記載されていない。本稿では、臨床研究を実施するに際して PM の知識体系から

QM に RM を加え、さらに CM の概念を導入することにより、効率的に臨床研究の「質」を確保する方法について概説した。現在、臨床研究における QM への RBA のさらに具体的な内容について検討を進めているので、今後その結果についても報告して行きたいと考える。

文 献

- 1) 厚生労働省、文部科学省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」. 平成 26 年 12 月 22 日.
http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1443_01.pdf
- 2) 中央モニタリングに関する共通ガイドライン (JCTN モニタリングガイドライン) Ver. 1.0. Common Central Monitoring Guideline in Japanese Cancer Trial Network. Ver. 1.0, 2015.4.1.
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000074839.pdf>
- 3) 施設訪問調査に関する共通ガイドライン (JCTN 監査ガイドライン) Ver. 1.0. Common Audit Guideline in Japanese Cancer Trial Network. Ver. 1.0, 2015.4.1.
http://jctn.jp/doc/JCTN_audit_guideline_ver1_0.pdf
- 4) 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, 大学病院臨床試験アライアンス. 臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン. Jpn J Clin Pharmacol Ther 2015; 46: 133-78.
- 5) 日本プロジェクトマネジメント協会編著: 改訂 3 版 P2M プログラム & プロジェクトマネジメント標準ガイドブック. 日本能率協会マネジメントセンター; 2014. pp.359-404.
- 6) Project Management Institute: プロジェクトマネジメント知識体系ガイド (PMBOK® ガイド) ー第 5 版ー.

- Project Management Institute Inc; 2013. pp.227-54.
- 7) 日本プロジェクトマネジメント協会編著: 改訂 3 版 P2M プログラム & プロジェクトマネジメント標準ガイドブック. 日本能率協会マネジメントセンター; 2014. pp.333-58.
 - 8) 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会編: 高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH2014). 日本高血圧学会; 2014.
https://www.jpnsh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf
 - 9) 小谷直也, 古殿幸雄. Dr. W. E. デミングの経営管理. 国際研究論叢 2011; 25: 15-25.
 - 10) FDA. Guidance for Industry. Oversight of Clinical Investigators—A Risk-Based Approach to Monitoring. 2013.
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm269919.pdf>
 - 11) EMA. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf
 - 12) 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.
http://www.jmacct.med.or.jp/plan/files/gcp130704_2.pdf