

AROにおけるモニタリング・監査： 具体的な手法について

公益財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センタープロジェクトマネジメント部
小居 秀紀

はじめに

2014年12月22日に発出された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」では、侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴い、介入を行う研究について、研究責任者に対し、モニタリングや必要に応じた監査が求められることとなった¹⁾。

これにより、従来の「臨床研究に関する倫理指針」にはなかった『信頼性』の規定が加わり、Good Clinical Practice (GCP) の精神である『倫理性・科学性・信頼性』を充足することで、エビデンス創出につながるような臨床研究をICH-GCP 準拠で実施している欧米と同様となった。ただし、これはあくまでガイドラインであり、法的規制下でない状況は変わっておらず、現在も臨床研究の法制化についての議論が進められている。

一方、研究者主導臨床研究の運営資金は脆弱である。モニタリングや監査の導入には、データの信頼性を確保したうえで効率性も考慮した工夫が必須であり、academic research organization (ARO) には、その具体的な手法の確立と実装が期待される。

本稿では、研究者主導臨床研究のモニタリング、監査の具体的な手法について提案したい。

1 モニタリングの目的, 役割

モニタリングとは、臨床研究がGCP、適応される規制および手順書、実施計画書等に従って実施され

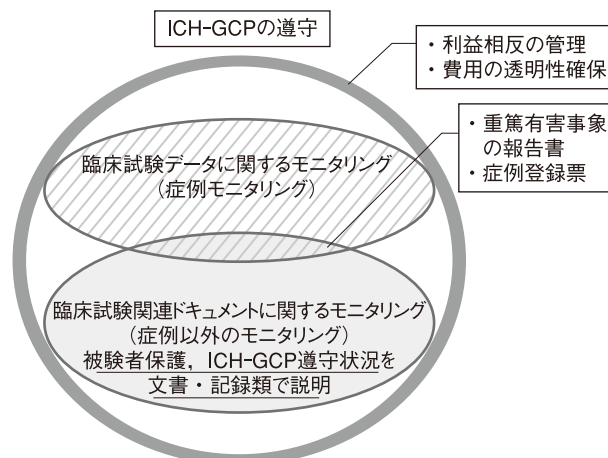


図1 モニタリングの役割：データの質管理, 信頼性確保

ていることを確認する活動であり、ICH-GCP に定義された品質管理に該当する。ICH-GCP におけるモニタリングの目的は、①被験者の人権と福祉が保護されていること、②報告された臨床データが正確かつ完全で、原資料に照らして検証できること、③臨床試験が最新の実施計画書、GCP ならびに適応される規制要件を遵守して実施していること、を確認することと定義されている。

また、モニタリングには、図1に示すとおり、臨床試験データに関するモニタリング（症例モニタリング）と、被験者保護や関係する薬事規制、プロト

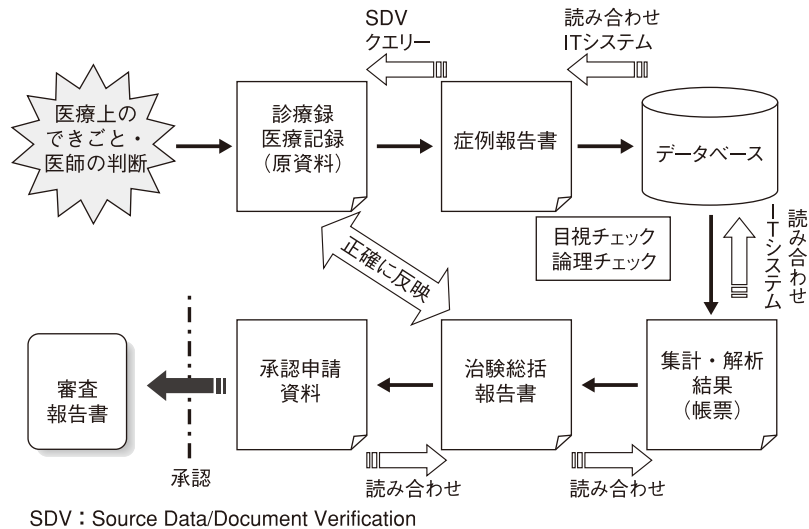


図 2 臨床試験データの流れと品質管理活動 (企業/医師主導治験)

コルなどの遵守状況をドキュメントで確認するモニタリング (症例以外のモニタリング) があるが、データの質管理、信頼性確保の観点からは症例モニタリングが重要であり、本稿では症例モニタリングを中心に述べる。ただし、前述の臨床研究法制度化への対応、すなわち ICH-GCP 準拠での臨床研究の実施には、症例以外のモニタリングも重要であり、現在の治験 (企業治験, 医師主導治験) でのプロセス、ドキュメント管理を理解したうえで、より効率性を高めた手法の確立が求められる。

なお、モニタリング効率化への取り組みでは、FDA からの “A Risk-Based Approach to Monitoring”²⁾ ガイダンスと EMA からの “reflection paper on risk based quality management in clinical trials”³⁾ が、同じ 2011 年 8 月に公表されたドラフトを経て、2013 年 8 月、11 月に公表された。また、日本でも厚生労働省からの “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”⁴⁾ が 2013 年 7 月に公表された。いずれも、臨床試験のリスクを評価したうえで適切な管理方法を採用することを提案しており、FDA のガイダンスでは、すべての臨床試験において、100% の source data/document verification (SDV) を実施する必要はなく、その内容によっては、centralized monitoring の導入が推奨されている。さらに、2012 年 12 月 28 日発出の GCP ガイダンスにおいても、第 21 条第 2 項の「他の方法により十分にモニタリングを実施することができる場合」の例と

して「中央モニタリング」の手法が明記されている。

この中央モニタリングの手法をいかに定義し、具体的な運用方法を確立するか、研究者主導臨床研究におけるモニタリング、監査の実装の key success factor (KSF) と考える。

2 臨床試験データの流れと品質管理活動

図 2 に治験における臨床試験データの流れと品質管理活動を示す。医療上のできごと・医師の判断が原資料に記録され、その記録に基づき症例報告書が作成される。症例報告書のデータは、モニターによる SDV と疑義対応、中央でのデータマネジメント (目視チェック, 論理チェック) によるクエリーへの対応を経て、データベースがロックされる。そのデータに基づき集計・統計解析がなされ、その結果をもとに治験総括報告書、さらに承認申請資料が作成される。臨床試験データに関するモニターの役割は、SDV による原資料と症例報告書の整合性確認と疑義対応、モニタリングによる適切な原資料の記録と保存確認および適切なクエリー回答の確認による品質管理活動といえよう。ちなみに、規制当局による GCP 査察/適合性調査では、原資料の内容が業務手順・プロセスに従って実際に行われ、治験総括報告書や承認申請資料に正確に反映されているか否かを確認する⁵⁾。

なお、研究者主導臨床研究の主な成果物は公表論文となるが、医療上のできごと・医師の判断から集

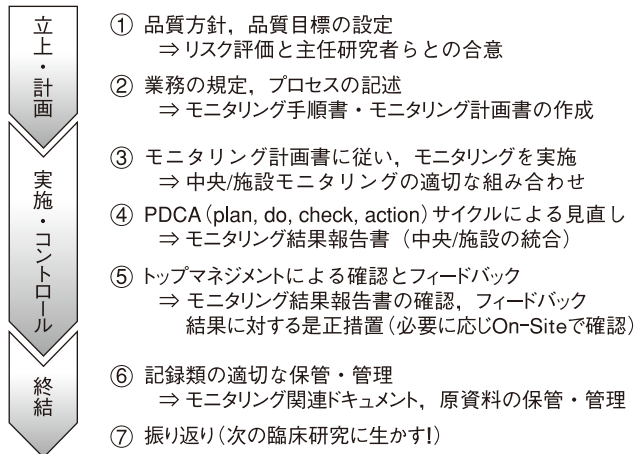


図 3 品質マネジメントの手順, プロセス

計・解析結果までの流れは治験と同様である。

3 品質マネジメントの手順, プロセス

図 3 に品質マネジメントの手順, プロセスを, プロジェクトマネジメントのライフサイクルである立上, 計画, 実施, コントロール, 終結に従い整理した。

立上・計画フェーズでは, まず, 品質方針, 品質目標を設定する。ここではリスク評価と主任研究者や資金提供者ら関係者の合意が重要となる。リスク評価では, 研究フェーズや研究デザイン, 被験者からの同意取得の難易度や症例確保の見込みといった「臨床研究の概要」と, 個々の研究参加施設の実施体制や研究者, 支援スタッフの教育・研修体制, 責任医師の経験や clinical research coordinator (CRC) のアサインといった「研究参加施設の概要」の 2 面での評価が必要だろう。また, 求められる品質レベルの設定には, 図 4 に示した, 利益相反や費用透明性, 被験者の安全性確保といった指標も参考になる。特に, 研究者主導臨床研究は「医療の一形態である」こともあり, 要件を満たさないで参加できないといった判断ではなく, リスクが高いことを認識したうえで, 実施体制整備や人員確保といった課題解決を進めながら臨床研究を実施することが必要となる場合もある。

次に, 業務を規定し, プロセスを記述する。具体的には, モニタリング手順書, 計画書を作成することになるが, この際には, まず図 5 に示したような,

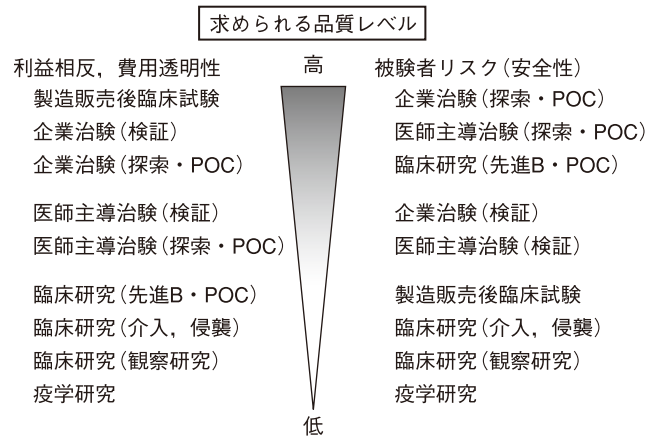


図 4 品質方針, 品質目標の設定: 主任研究者等との合意

用語の整理が必要である⁶⁾。研究者主導臨床研究のモニタリングでは, 特に centralized monitoring が重要である。モニターが医療機関を訪問して実施する SDV や, モニターが医療機関を訪問しないで, 電話, fax, e-mail, web 会議システムなどを活用して実施するモニタリングとは異なり, 症例報告書の情報をもとに, 臨床試験データを中央で一括管理・分析・評価し, その情報に基づいて実施するモニタリングである。さらに, 同じ医療機関を訪問して実施するモニタリングでも, 中央モニタリングで抽出された課題・リスクに基づき, 問題ありと思われる医療機関を訪問して実施するモニタリング (SDV を含む) を定義することも, 中央モニタリングを軸としたモニタリング計画策定の際に重要になると考える。その理由は, 表 1 に整理したとおり, centralized monitoring には限界があり, 医療機関を訪問し, 診療録等の原資料を確認しないとわからないことがあること, さらにそのなかには, 主要評価項目の評価手順の相違や有害事象の挙げ漏れなど, 臨床試験の科学的な質や症例の取り扱いに影響するものもあるからであり, たとえサンプリングであっても, 事前に SDV を実施する旨を宣言することに大きな意味があると考ええる。

なお, 症例報告書情報に基づく中央モニタリングでの留意点のひとつに, 日々のデータマネジメントとの役割分担がある。症例報告書内のデータ不整合の解消や外れ値の確認, computerized system validation (CSV) が確認でき監査証跡が説明できる electronic data capture (EDC) の活用など, 日々のデー

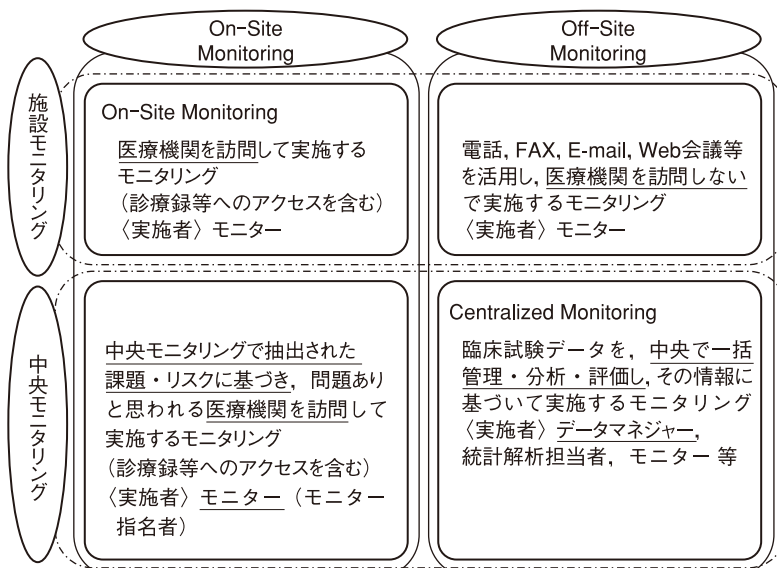


図5 用語の整理：施設モニタリング/中央モニタリング

表1 臨床試験における“Risk”: On-Site Monitoring の必要性

医療機関を訪問して、“診療録等原資料をみてみないと”、“研究者やCRCらに聞いてみないと” わからないこともある

- ・原資料にあるが、症例報告書のデータにない
 - －有害事象の挙げ漏れ
 - －重篤な有害事象の解釈違い（「有害事象」記載ありのこともある）
 - －同意取得後に選択/除外基準違反が判明した症例の脱落（登録票未送付、症例報告書データ未収集の場合など）
- ・症例報告書にデータがあるが、その収集手順、プロセスが間違っている
 - －同意取得プロセス、同意文書保管の妥当性
 - －主要評価項目の評価手順の相違（患者日記記載手順違反など）
 - －プロトコル治療中止、脱落の妥当性
 - －試験薬管理表と服薬状況の整合性
 - －検査・観察、評価の順序の妥当性、来院のズレ
 - －原資料記載の改ざん、不正（生年月日の虚偽など）
- ・医療機関ドキュメントが適切に保管されていない

臨床試験の科学的な質／症例の取り扱いに影響？

タマネジメント業務が適切に実施されることが中央モニタリング実装の前提である。

次の実施・コントロールフェーズでは、PDCA (plan, do, check, action) によるプロセスの見直しと、トップマネジメントによる確認と関係者へのフィードバックが重要となる。

図6に臨床試験データのの流れとモニタリング報告、進捗報告について示す。モニタリング報告では、SDVを含む施設モニタリングに関する報告書と、症例報告書情報に基づく中央モニタリングに関する報

告書、さらにそれらを統合した「モニタリング結果報告書」を作成する。このモニタリング結果報告書は、主任研究者への報告・協議を経て、効果安全性評価委員会や各研究参加施設に報告される。さらに倫理審査の機能強化の面から、各研究参加施設での継続審査時の審査資料として活用されることも期待される。

実施・コントロールフェーズの課題は、中央モニタリング報告書の分析・評価の方法・プロセスやその結果に基づく改善アクションと、SDVにて課題抽

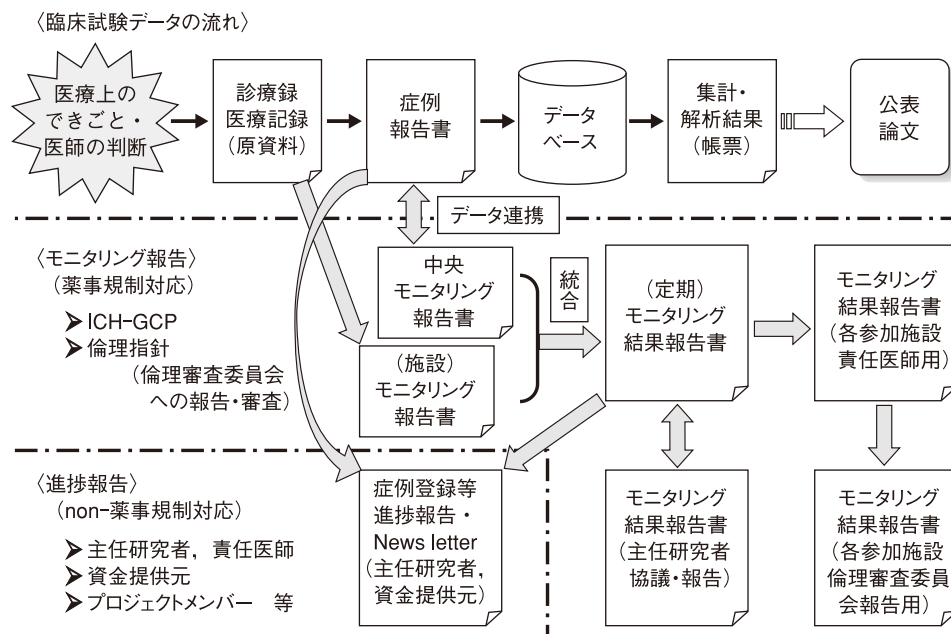


図 6 臨床試験データの流れとモニタリング報告、進捗報告

出された際の症例の取り扱い(症例やデータの採否)である。今後、経験を積み重ねるなかで、ノウハウが蓄積されるものと期待する。

最後の終結フェーズでは、記録類の適切な保管・管理となるが、何より重要なことは「振り返り」であり、同時期に実施される臨床研究や次の臨床研究に生かすことに大きな意義がある。

研究者主導臨床研究のモニタリングでは、中央モニタリングと施設モニタリングを、その研究概要や個々の研究参加施設のリスク評価に基づき適切に組み合わせることで、データの信頼性を確保したうえで、効率性も考慮したモニタリングが実現できると考える。

4 研究者主導臨床研究における監査

監査では、組織体制やそれぞれの担当者の役割や業務内容の定義、教育・訓練の実施状況などを確認する体系的な「システム監査」と、個々の臨床研究の実施体制やプロセスとデータの一部を確認する「臨床研究ごとの監査」がある。

表2に研究者主導臨床研究における監査の具体的な業務内容を例示するが、これまでの医師主導治験を含む研究者主導臨床研究の監査は、主に「臨床研究ごとの監査」として実施されてきた。今後、研究

者主導臨床研究全体の底上げ、信頼性確保のためには、「システム監査」への対応が重要であり、そのためには、組織としてそれぞれの機能ごとに標準業務手順書を制定し、それに基づき業務を実施する仕組み作りが求められる。

おわりに

本稿では、研究者主導臨床研究におけるモニタリング、監査について述べた。臨床試験データの信頼性確保には、主任研究者、研究責任医師の臨床研究への高い意識、理解が必須であり、データの発生源である医療機関における品質管理活動の重要性も、今後さらに議論が進むだろう。また、利益相反マネジメントや費用の透明性の確保は、臨床研究実施の大前提である。

日本で実施される治験の強みは、評価基準の統一性、選択・除外規準違反の少なさ、被験者の規則正しい来院、フォローアップの確実性、データの正確性等の「質」の高さである。これらは研究者主導臨床研究においても同様であり、その強みを生かしたモニタリング、監査の実装が、日本における臨床研究全体の活性化に貢献するものと期待する。

表 2 研究者主導臨床研究の監査：業務内容（例）

No	業務内容	実施時期
1	事前準備（監査方針協議，監査計画書・監査チェックリスト作成） 「監査手順書の協議，監査対象資料の確認，研究事務局業務の確認など」	実施計画書 固定時
	研究事務局の訪問監査	
2	「研究事務局のシステム，標準業務手順書（SOP），試験薬・機器提供の保管 管理方法など」	試験開始時
3	実施医療機関の訪問監査（サンプリング）← 回数は試験ごとに設定 「試験薬・機器搬入および管理記録，必須文書，倫理審査委員会関連記録， 試験関係者との情報交換，原資料との直接閲覧（SDV），インタビューなど」	試験開始時， 試験実施中 または終了時
4	試験終了時の監査 「必須文書，モニタリング報告書，品質管理（QC）記録，安全性情報記録， 試験薬・機器回収記録など」	試験手続き 終了時
5	試験報告書（案）の監査 「症例報告書，データマネジメント記録，統計解析報告書，品質管理（QC） 記録，添付資料など」	試験報告書 （案）作成時
6	監査報告書の作成	監査終了時
7	監査証明書の作成	試験報告書 固定後

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 12 月 22 日（ガイダンス，平成 27 年 3 月 31 日改訂）
- 2) FDA Guidance: Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations—A Risk-Based Approach to Monitoring. 2013
- 3) EMA. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. 2013
- 4) 厚生労働省医薬食品局審査管理課．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
- 5) 小居秀紀．日本での企業治験，臨床研究のモニタリングの現状．薬理と治療 2013; 41 supplement: S88-S91.
- 6) 日本医師会治験促進センター．モニタリング計画書等雛型．平成 27 年 4 月 1 日 <http://www.jmacct.med.or.jp/clinical-trial/enforcement.html>