

[Case Report]

研究者主導型臨床試験における限られた資源を 効率的に用いたモニタリング手法の検討

Development of an Efficient Monitoring Method for Investigator-initiated Clinical Trials: Lessons from the Experience of ATACH- II Trial



平瀬 佳苗^{*1,2} 福田 真弓^{*1,3} 岡崎 周平^{*1,3} 魚谷美保子^{*2}
大原 博美^{*2} 古川あけみ^{*2} 豊田 一則^{*3} 山本 晴子^{*1,2}

ABSTRACT

Background and Objectives In order to achieve a data quality monitoring in investigator-initiated clinical trials with limited resources, the development of an efficient, low-budget, and high-quality monitoring method is required. We reported a new monitoring method which we applied to the quality monitoring of an international and investigator-initiated multi-center clinical trial.

Methods We retrospectively reviewed the monitoring reports of Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH- II) trial in Japanese sites and examined the efficacy of the new monitoring method by combining on-site and remote monitoring using a web-conference system. Additionally, we compared the data quality of the sites with clinical research coordinators (CRC) to those without CRC.

Results We monitored 209 cases in 13 Japanese sites from May 2013 to February 2016. Support from CRC was available in 6 sites. Remote monitoring was useful to verify the source documents, however, on-site monitoring was needed to check the adverse events. The voluntary reporting rate of adverse events was higher in the sites with CRC than those without CRC (60.7% vs 25.8%).

Conclusions Remote monitoring in combination with on-site monitoring was useful to save human resource and budget. Proper understanding of the concept of adverse events may extend the possibility of remote monitoring.

(Jpn Pharmacol Ther 2016 ; 44 suppl 2 : s150-4)

KEY WORDS data quality management, remote monitoring, on-site monitoring, investigator-initiated clinical trial

^{*1}国立循環器病研究センター研究開発基盤センターデータサイエンス部 ^{*2}国立循環器病研究センター臨床試験推進センター ^{*3}国立循環器病研究センター脳血管内科

Kanae Hirase^{*1,2} Mayumi Fukuda-Doi^{*1,3} Shuhei Okazaki^{*1,3} Mihoko Uotani^{*2} Hiromi Ohara^{*2} Akemi Furukawa^{*2}
Kazunori Toyoda^{*3} Haruko Yamamoto^{*1,2}

^{*1}Department of Data Science, Research and Development Initiative Center, National Cerebral and Cardiovascular Center ^{*2}Center for Advancing Clinical and Translational Sciences, National Cerebral and Cardiovascular Center ^{*3}Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

はじめに

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」では、研究の信頼性の確保のため、侵襲を伴う介入研究においてモニタリングの実施が必須となった。研究者主導型臨床試験では企業治験と異なり、モニタリングに関する専門的知識や経験を有する人材は必ずしも多くない。一方、限られた予算のなかで、contract research organization (CRO) との契約や新たなモニターの雇用も難しい状態である。限られた資源を活用しつつ、試験の質を担保するためのモニタリングをどのようなものにするべきかは、国立循環器病研究センター（当センター）でも喫緊の問題である。

われわれは、米国 National Institute of Health (NIH) 出資の研究者主導型国際多施設共同臨床試験〔Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II¹⁾〕において、国内中央施設として、当センターを除く国内13施設へのモニタリングを2013年より担当した。ATACH-IIは、脳出血急性期の適切な降圧目標確立のための第Ⅲ相国際共同試験であり、脳出血発症4.5時間以内に治療が開始された患者における、90日後の死亡および重度機能障害の割合を積極降圧療法群と標準降圧療法群で比較検討する試験である。参加国は米国、日本、中国、韓国、台湾、ドイツの6カ国、試験期間は2012年3月1日～2015年12月15日、症例登録総数は1000例（国内288例）であった。

2014年に各参加施設への初回訪問モニタリング時の質疑応答記録を検討したところ、以下のような結果であった。①疑義の40.2%は、入力済み electronic data capture (EDC) を確認することにより訪問前に指摘できるため、中央モニタリングで代用可能と考えられた。②訪問時に発生した疑義の87.3%は、カルテとの齟齬、記載漏れなど原資料の特定に関する問題であった。③2回目以降のモニタリングでは、初回指摘内容に対する改善が認められた（2015年の日本臨床試験学会第6回学術集会にて報告）。

ATACH-IIにおけるモニタリングでは、当初、毎月1施設を訪問し、source document verification (SDV) を実施していたが、2015年9月以降、試験

の早期終了に伴い、毎月3～4施設のペースでモニタリングを行う必要が生じた。そこで、上記の結果を踏まえて、質を担保しつつ短期間に多くの施設・症例を確認できるモニタリングを目指し、訪問モニタリングにリモートモニタリングを組み合わせる手法をとった。これらの経験を振り返り、モニタリング手法の問題点を検討したので、報告する。

対象と方法

米国より提示されたモニタリングプランに沿って、2013年5月～2016年2月に実施した国内13施設209例（当センターを除く）に対し、直接閲覧およびリモートモニタリングを実施した（最終観察まで終了した最初の3症例は100%SDV、4症例目以後は必須formをサンプリングSDV。中央モニタリングは米国データセンターが担当）。

リモートモニタリングについては、clinical research coordinator (CRC) の支援がある施設で、前回モニタリングからの確認事項を画面で確認できると予想される3施設を対象に、当センターのウェブ会議システムを使用して実施した。ウェブ会議にあたっては、webEX (Cisco) システムを使用し、会議用マイクスピーカー (YAMAHA, PJP-50USB) とウェブカメラ (Logicool, HD Pro Webcam C920) を、パーソナルコンピュータと接続して実施した。

施設訪問モニタリングとリモートモニタリング時の疑義事項、モニタリング施設の対応状況、リモートモニタリングの利点・問題点などについて検討した。

結 果

1 モニタリング全般について

全209例中、同意撤回1例、死亡1例、最終観察時連絡がつかなくなった1例を除いた206例で、最終観察までデータ収集を完了していた。

CRC支援のある施設（CRC支援群）と支援のない施設（支援なし群）でのEDC入力やdata clarification request (DCR) 対応、入力内容について比較を行った（表1）。初回モニタリング時点では、カルテとの齟齬はCRC支援群116件、支援なし群89件と

表 1 治験コーディネーター (CRC) 支援の有無による比較

CRC 支援	施設数	EDC 平均入力 日数	DCR 平均対応 日数	初回モニタリング時				AE の 自発 報告率*
				原資料の不備			ワークシート 使用施設	
				カルテとの齟齬	原資料記載なし	複数記載あり		
あり	6 施設	47.1 日	49.8 日	116 件	17 件	3 件	6 施設	60.70%
なし	7 施設	27.7 日	31.8 日	89 件	80 件	5 件	1 施設	25.80%

*有害事象 (AE) の自発報告率: AE の報告総数に対するモニタリング前に報告済み件数の百分率

CRC 支援群が多かったものの、それ以外の原資料の不備は支援なし群より少ない傾向があった。有害事象 (adverse event: AE) 報告総数に対するモニタリング前報告済み AE 件数、すなわち AE の自発報告率は CRC 支援群で 60.7%, 支援なし群 25.8% と、CRC 支援群で明らかに多かった。一方で EDC 平均入力日数は、CRC 支援群 47.1 日 (12.7~88.3 日)、支援なし群 27.7 日 (14.9~43.1 日)、DCR 対応に要した平均日数は、CRC 支援群 49.8 日 (8.3~51.02 日)、支援なし群 31.8 日 (3.53~66.67 日) と施設間でのバラツキが大きく、CRC 支援の有無と対応の速さには関連がみられなかった。

実際の訪問では、初回モニタリング訪問時に原資料に記載がないことを指摘すると、「臨床研究ではそこまで記載していませんでした」と言われることが多かった。カルテ上、AE と思われる症状について指摘した際も、医師から「治療薬との因果関係はないので AE ではない」という回答が多く、原資料の重要性や AE の定義について改めて説明が必要であった。しかし、モニタリングの回数を重ねるにつれて、各施設ともに意識的に原資料に必要な情報を記載する工夫がみられたり、AE の認識に変化がみられたりした。一方で、EDC 入力や DCR 対応にかかる日数については、大きな変化はみられなかった。

2 リモートモニタリングについて

訪問モニタリングの代替手段として、CRC 支援のある 3 施設に対して、下記の手順でリモートモニタリングを実施した。

1) 事前確認

必要に応じて、施設側にワークシートの一部や入院サマリー、CT 画像の画面キャプチャなど、個人情報はずべてマスキング後 PDF 化したものを、メー



図 1 リモートモニタリングの実際

ルで送信を依頼した。これらの資料をもとに、事前に EDC 入力内容との確認を行った。

2) 当日 (1 回 1.5 時間程度)

①当センター内の webEX システムを用いて、ウェブ会議を準備した (本システムはセキュリティ面も整備済みであり、会議の内容は録画・録音ともに不可とした)。モニタリングを受ける施設側は、施設所有パソコン付属のカメラ、もしくはモニターが事前に送付したウェブカメラを使用した (図 1)。

②施設側担当者がウェブカメラを通して、ワークシート・同意書などの紙の原資料を順に提示し、モニターが提示された映像を確認した。確認した内容について随時質疑応答を行い、その時点で未対応の DCR へ施設担当者が回答した。必要に応じてその場でモニターが EDC 上に DCR を発行し、後日施設担当者が回答した。原資料の追記修正時は、施設担当者が再度修正後の原資料を提示し、モニターが修正履歴を確認した。

③本システムでは電子カルテの直接閲覧が困難であるため、電子カルテ記載事項の確認が必要な際には、後日メールにて施設担当者より確認結果の回答を得た。

表 2 リモートモニタリングの実際

施設	A	B	C
施設側担当者	CRC	CRC	CRC
対応時間	1 時間 10 分	30 分で中止	約 1 時間 30 分
対象症例数	4 症例	10 症例予定→1 症例で中止	5 症例
内容	・前回モニタリング時、未確認事項および新規 1 症例について、ワークシートと EDC 入力内容との確認 ・当日、DCR 4 件発行し、1～2 週間後までに回答された	・新規症例について、ワークシートと EDC 入力内容との確認	・前回モニタリング時、未確認事項について、ワークシートと EDC 入力内容との確認 ・前回未回答 DCR 10 件について、当日説明後に回答入力された ・倫理委員会申請書類の確認 ・web システムへの必須文書の登録方法や書類の確認方法について説明
問題点	接続時、画像は見えるが、音声の接続に時間を要した (パソコンの設定の問題)	原資料がカルテ内にあるものが多く確認できなかったこと、途中で通信不良となったため中止し、別途訪問日を設定した	途中 CRC が被験者対応のため、約 15 分中断した

④試験終了手続きについては、画面共有機能を利用して、モニター側のパソコン画面を施設担当者と供覧し、書類の登録および確認方法などについての説明を行った。

3) 事 後

①当日確認できなかった原資料や倫理委員会結果通知書などがあれば、個人情報をもマスクング後 PDF 化したものをメール送信いただき、確認した。

②施設側の作業の進捗状況に応じて、随時 E メールや電話等で対応を促した。

このような手法で、訪問モニタリングの間に、リモートモニタリングを組み合わせることで、モニタリング回数は月 1 施設から月 3～4 施設に増やすことができた (表 2)。画像を通して対面で確認作業をするため、何について質問しているかを共有しやすく、また対応の遅れていた DCR や確認事項について、その場で議論することでスムーズな回答・確認ができた。一方、問題点として、通信環境の影響が、途中で画質の低下、動画のフリーズにより中断を余儀なくされた施設が 1 施設あった。また、途中で被験者対応のために 15 分程度中断した施設も 1 施設あった。

考 察

EDC 入力や DCR 対応のスピードには施設間格差が大きく、CRC 支援の有無は必ずしも関係があるとは言えず、施設の試験実施体制や環境の差によるものと考えられた。たとえば、被験者エントリー時の関係各部署による業務フローが確立していたり、問題が発生した際に即座に改善策を検討して実践していたり、といった要素が、そのまま対応の速さなど施設のアクティビティに反映していると考えられた。

CRC 支援施設では、治験での経験からか、試験開始当初よりワークシートの使用によりカルテ記録を補完する傾向があり、原資料に対する意識の高さがかうかがえた。一方で、治験ほど厳密に記録を残さない傾向があるようにも感じられた。しかし、臨床試験においても、事実経過を適切に記録し、その記録を信頼性保証のため適正に保管しておくことが重要である²⁾と、齊藤も述べているように、治験が研究者主導型臨床試験にかかわらず、記録に対する認識は統一していく必要があると考える。

原資料の不備への対策としては、どこまでどのように記録を残すのかといった品質管理のレベルを、試験の目的に応じて事前に明確にしておくべきとも考える。当該試験では、脳出血発症から 4.5 時間以

内に降圧薬の投与を開始するため、発症時間、来院時間、同意取得時間、登録割付時間、投与開始時間など、時間経過に関する情報が大変重要であった。カルテ記載では、記載者が複数あった場合に同一イベントの記録時刻にわずかなずれが生じたり、分単位で正確な時刻の記載がなかったりすることがあった。これらは試験上、原資料の齟齬にあたり、修正を求めることとなる。試験開始時点でこれらの重要性を周知していれば、原資料の齟齬や不備を防止できたかもしれない。さらにワークシートやカルテのテンプレートを活用することによって、カルテの記載漏れを防止することができ、すべての試験参加施設に対してこうした工夫を広めることで、試験全体の質をそろえることになると思う。

今回行ったリモートモニタリングでは、ウェブ会議の手法をとることで、対象施設との間に、新たなシステム構築などの準備をすることなく、簡便に実施できた。原資料をウェブカメラやPDFで確認することで、基本的な入力情報の確認については訪問モニタリングの代用となりえる部分があった。一方で、報告されていないAEの発見は、リモートモニタリングでは難しく、研究者個々のAEに対する正しい理解により、自発報告を増やすことが重要と考える。また、ウェブ会議中、双方ともにカメラの前に拘束されたり、通信環境によっては中断を余儀なくされたりといった問題もあるが、その場で確認作業が完了するというメリットは大きいと考える。ウェブカメラでの確認事項を厳選し、事前に通信環境の確認を十分行うことで、拘束時間の短縮などの改善は図れるのではないかと考える。また、当試験では必須文書をEDCと同じシステムに登録する手順となっていたが、リモートモニタリング時に画像

共有システムにより、こちら側の画面を示しながら、登録手順を説明することもでき、単なる原資料確認だけにはとどまらない活用法も考えられる。試験実施手順上の大きな問題が発生していない施設であれば、中央モニタリングによるロジカルチェックとリモートモニタリングにより、訪問モニタリングの回数は最低限に抑えることができると考える。

ま と め

試験の質を向上させるためにも、試験開始時点で品質管理のレベルを、試験の目的に応じて明示しておくべきである。リモートモニタリングは、中央モニタリングと訪問モニタリングの間を補完する意味で有用である。研究者個々への原資料やAEに対する正しい知識の浸透により、データの質の向上につながり、リモートモニタリングの可能性を上げられると考える。この結果を、他の臨床試験のモニタリングプラン作成にも活かしていきたい。

【謝 辞】

ATACH-II試験のモニタリングにおいて、ご協力いただいたご施設の担当医師、CRCのみなさま方に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. N Engl J Med 2016; 375: 1033-43.
- 2) 齊藤裕子. 試験の実施とCRFの作成・報告. In: 大橋靖雄, 荒川義弘編. 臨床試験の進め方. 南江堂; 2008. p.168.