

シンポジウム2 ●臨床研究におけるモニタリング——指針改訂を受けての取り組み

2 研究者主導型多施設共同臨床試験におけるモニタリングの体制整備

国立研究開発法人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 (脳血管内科)

福田 真弓

国立研究開発法人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 (脳神経内科)

岡崎 周平

はじめに

研究者主導型臨床試験では、企業治験と異なり、限られた予算・人員のなかで、効率的で質の高いモニタリングを行うことが必要とされる。国立循環器病研究センターでは、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で得た経験をもとに、現在、多施設共同研究における新しいモニタリング体制の整備に取り組んでいる。本稿では、当センターにおけるモニタリング体制の整備状況や、効率化への取り組み、これまでに明らかになった問題点とその解決法の模索について報告するとともに、わが国における脳卒中臨床試験のネットワーク (Network for Clinical Stroke Trials: NeCST) でのモニタリング体制の構築についても紹介したい。

1 国立循環器病研究センターにおけるモニタリング実施体制

脳卒中分野に限らず、研究者主導型国際共同臨床研究における日本のプレゼンスは必ずしも高いとはいえない。その原因のひとつには、研究者、研究支援者ともに知識・経験が不足していることがあげられる。日本では多施設共同臨床試験運営の経験者がそもそも少なく、試験ごとに研究組織をつくっては解散の繰り返しになっているため、有効な経験の蓄積ができていない。さらに、研究支援人材 (モニター, clinical research coordinator:

CRC, data manager, project manager: PM, 統計家など) が不足する一方で、業務効率化が十分に進んでいないことから、リソース不足のなかでのオーバーワークとなっている現状がある。

当センターでは、データサイエンス部臨床研究品質管理室がモニタリング計画の立案や訪問モニタリングを担当し、同部内で中央モニタリングを担当する DM/統計室と連携して、研究者の支援を行っている。しかし、室員 (医師3名, CRC1名) に企業治験でのモニター経験者はなく、専任者がいないなど、慢性的なリソース不足は否めない状況である。

2 限られたリソースをどう活かすか (国際共同試験の経験)

われわれは、2013年より、米国 NIH 出資の研究者主導型国際多施設共同臨床試験である Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II 試験において、自施設を除く国内13施設の訪問モニタリングを担当した。ATACH-II は、国内既承認降圧薬を用いた脳出血急性期の血圧管理に関する2群無作為化比較試験であり、結果は2016年に New England Journal of Medicine 誌に発表された¹⁾。本試験では米国・日本・中国・韓国・台湾・ドイツから1000名の症例が登録されたが、そのうち約30%が日本からの登録であった。

Developing Efficient Monitoring Strategies for Investigator-initiated Multicenter Clinical Trials

Mayumi Fukuda-Doi: Department of Data Science, Research and Development Initiative Center, and Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center Shuhei Okazaki: Department of Data Science, Research and Development Initiative Center, and Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center

ATACH-IIでは、electronic data capture (EDC) を用いた中央モニタリングを米国データセンターが担当し、当センターは国内各施設に対し、年1~2回の頻度での訪問モニタリングを行った。訪問モニタリングの内容として、各施設登録開始直後の数例は100%のsource data verification (SDV) を行い、以降はあらかじめ設定された項目に対する選択的SDVを行った。SDVに加えて、モニタリング計画書に沿って同意説明文書や試験関連文書の確認や、適切な有害事象報告がなされているかなど、試験運営上の問題発生の有無についても確認した。

日本国内各施設の100% SDV 対象症例(13施設、計31症例)に関する訪問モニタリングの結果を分析したところ、モニタリングで発生した疑義事項全体のおよそ4割が、訪問前の事前準備段階で発見されていた。また、モニタリング当日に発見された疑義事項の大部分も、原資料とelectronic case report form (eCRF) の齟齬や原資料記載不備などに起因した単純疑義であった。これらのことから、EDCを活用することによって、疑義事項の多くは中央モニタリングで発見・解決可能であると考えられ、さらにeCRFの内容を工夫し、原資料をあらかじめ特定しておくなど、誤記や記載漏れを防止する仕組みをつくっておくことで、疑義照会の頻度自体を低減することができると考えられた。一方で少数であるが、訪問モニタリングで判明した同意書や必須文書にかかる重大な問題も存在し、これらについては、早期発見・早期情報共有が再発防止に重要と考えられた²⁾。

さらに、CRC支援の有無と施設パフォーマンスについて比較を行ったところ、eCRFの入力や疑義照会への対応の速さと支援の有無に関連は認められなかったが、CRC支援のある施設は、支援のない施設と比較してワークシートの使用率が高く、原資料の特定できないデータが相対的に少なかった。また、CRC支援のある施設では有害事象の自発的な報告率が高かった(60.7% vs 25.8%)。以上のことから、原資料特定の観点からもワークシートの活用は有意義であり、特にCRC支援のない施設では有害事象の報告漏れに注意が必要であることが示唆された³⁾。

ATACH-IIの経験から、われわれは、risk based monitoringで中央モニタリングを有効活用することによって研究の質を一定以上に担保することは可能であること、一方で、研究実施上の重大な問題を早期に発見するために訪問モニタリングが重要であることを学んだ。中央モニタリングとの連携によって、高リスク症例、施設などを特定することで、訪問モニタリングを効率化し、時期、場所、内容を厳選して、単なるSDVのためではなく、施設とのコミュニケーションの手段として活用すべきと考

えられた。

しかしながら、academic research organization (ARO) に在籍するモニターは圧倒的に不足しており、少ない人数で全国各地の参加施設を定期的に訪問するのは、現実的ではない場合がある。特に循環器疾患の臨床試験の特徴として、大規模で必要症例数および参加施設が多く、試験のフォローアップ期間も長期化する傾向にあるため、モニター数の絶対的な不足は否めない。そこでわれわれは、ATACH-II試験において、CRC支援がある3施設に対して、web会議システム(Cisco WebEX™)を使用したりリモートモニタリングを試験的に実施した。実施結果は別報で詳しく述べたが³⁾、Webカメラを通じて、同意書の内容など基本的な情報の確認については訪問モニタリングの代替手段になりうると考えられた。また、画面の共有機能などシステムをうまく活用することによりスムーズな情報伝達が可能となるため、施設と中央とのコミュニケーションに関して、中央モニタリングと訪問モニタリングの補完手段として有用と考えられた。

さらにATACH-IIでは、各国関連法規や倫理指針など臨床試験関連の規制要件の差異から生じる、国際共同試験特有の運営上の問題も経験した⁴⁾。

3 新たな臨床試験ネットワークの整備

上記のATACH-IIの経験から、モニタリングの実施にとどまらず、効率的な試験運営のためには、研究組織全体でのノウハウ蓄積と研究基盤整備が重要と考えられた。そこで現在、国立循環器病研究センターでは、日本国内における脳卒中臨床研究ネットワーク(NeCST)の整備に取り組んでいる⁵⁾。

われわれデータサイエンス部は、ネットワーク内の中央調整部門としてNeCSTで実施される臨床試験のデータの管理やモニタリングに参画する。そのために、試験立案段階の早期から自らも研究に参画し、研究計画書やモニタリング手順書の作成支援を行う体制を構築した(図1)。また、当センターで実施する臨床試験のモニタリング方法を標準化するため、試験のリスクに応じたモニタリング手法の判定フローチャートを作成した(図2)。今後臨床研究法の内容などを踏まえて、本フローチャートも改訂を行う予定であるが、現時点では侵襲を伴う介入試験のうち、適応外医薬品・医療機器を用いた臨床試験(治験を除く)をデータサイエンス部におけるモニタリングの対象とし、中央モニタリングを核として、必要に応じて訪問モニタリングを提供している。既承認・適応内の臨床試験については、研究者にモニタリングツールの提供や実施にかかる助言を行うことで、研究者主導のモニタリングを支援し、必要に応じて中央モ

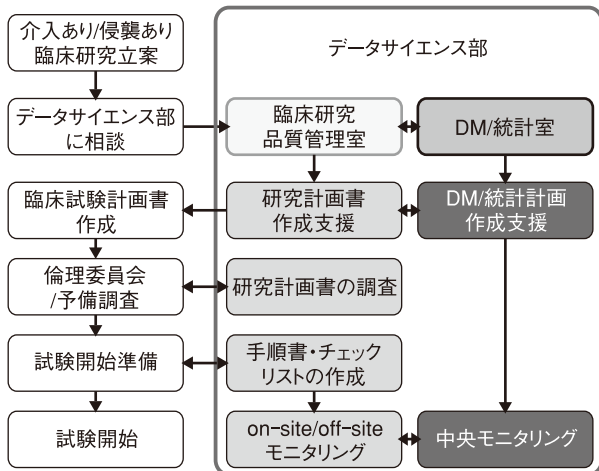


図1 計画立案から試験開始までの支援体制

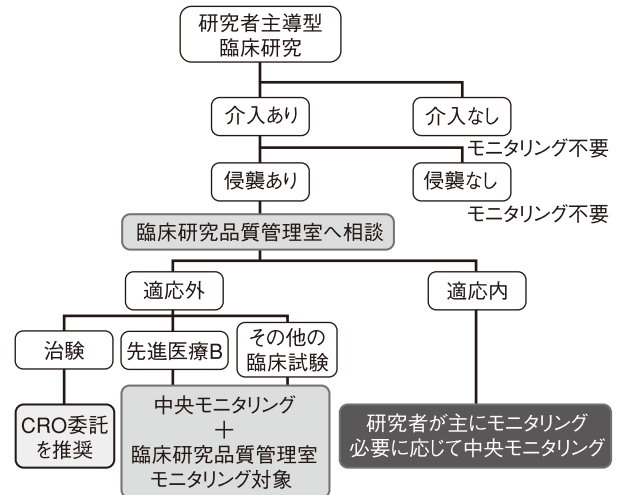


図2 モニタリングレベル判定フローチャート

ニタリングの受託を行っている。

さらに、NeCSTでは、モニタリングを含めた中央調整部門の業務を効率化するため、臨床試験管理システムとして主にネットワークで行われる試験向けのEDCと安全性情報（有害事象報告）および試験必須文書のクラウド管理ツールを導入した。

今後の臨床試験ネットワークの発展と、グローバルスタンダードの導入のためには、国外のネットワークとの連携も重要である。NeCSTでは欧州・米国などの脳卒中研究者グループと積極的に交流を深めており、2016年6月には、米国の臨床試験グループStrokeNetとNeCSTの合同会議を開催した。本会議では、研究者のみならず、統計家、PM、モニターなどの実務担当者も出席し、日米の臨床試験の枠組みや法規制、保険制度の相違について相互理解を深めるとともに、今後の国際共同試験実現の可能性について意見交換を行った。

4 今後の課題

効率的な訪問モニタリングのために、中央モニタリングとの連携強化は重要な課題と考えられる。当センターでは、統計的アプローチを駆使した中央モニタリングと訪問モニタリングの連携のあり方について模索している。また、NeCSTでは、今後脳卒中を含む循環器疾患臨床試験の特色や固有のリスクに配慮したモニタリングプランの立案も必要と思われる。さらに、将来的には疾患領域を超えた他の臨床試験ネットワークとの連携によつ

て、組織内にとどまらない試験運営のノウハウ蓄積や研究基盤共有の構築を構想している。

おわりに

研究者主導型多施設共同研究の推進に向けて、国立循環器病研究センターモニタリング部門の経験と現在の取組み、今後の課題について報告した。研究の適正性・信頼性を担保しつつ、有意義なりソース配分を行うために、徹底した業務効率化への取組みと組織全体でのノウハウ蓄積が重要である。

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 (11): 1033-43.
- 2) 平瀬佳苗, 大平博美, 魚谷美保子ほか. 研究者主導型臨床試験の質の向上のために訪問モニタリングの果たす役割 日本臨床試験学会第6回学術総会, 2015.
- 3) 平瀬佳苗, 福田真弓, 岡崎周平ほか. 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. 薬理と治療 2016; 44 (Suppl. 2): s150-4.
- 4) Fukuda-Doi M, Hamasaki T, Kai Y, et al. Differences in regulatory systems governing clinical trials. Copmarison between Japan and US. Society for Clinical trials 35th Annual Meeting. 2015.
- 5) Toyoda K, Yamamoto H, Koga M. Network for Clinical Stroke Trials(NeCST) for the Next Stroke Researchers in Japan. Stroke 2016; 47 (2): 304.