

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

4 日本臨床試験学会モニタリング技能検定制度の設計の現状

日本臨床試験学会モニタリング技能検定検討委員/

京都府立医科大学研究開発・質管理向上統合センター (発表時)/日本医科大学医療管理学 (現在)

松山 琴音

はじめに

2015年4月に施行された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ではモニタリングや必要に応じた監査の実施を求めるようになり、2016年11月にStep 4に達したICH-GCPでも品質管理計画書に基づく、リスク管理や品質確保が求められた。これらの新たな品質管理およびその管理システムに対応していくために、アカデミアで実施される臨床研究を主たる対象として、モニタリング技能を一定の水準に保つための技能検定制度を導入することを、日本臨床試験学会(JSCTR)モニタリング技能検定検討委員会において、現在定期的に協議を行っている。本発表においては、その制度設計に関する概略を報告した。

1 JSCTR モニタリング技能検定検討委員会

JSCTR モニタリング技能検定検討委員会は、第7回日本臨床研究学会総会での代表理事からの提示を受けて、アカデミア主導によるモニタリング技能検定の制度設計を目的として、従来の認定制度委員会とは別に設置することが、平成28年3月29日付に案内され、公募に基づき委員会が組織された。当時の募集要件は次のとおりである。

1) モニタリング技能検定検討委員会の目的

- ①11月に実施するモニタリング研修の検討
- ②モニタリング技能検定のためのカリキュラムの作成
- ③モニタリング技能検定の設計 (Computer-based Testing [CBT] 方式検討を含む)

④モニタリング技能検定問題の作成

2) メンバーの要件および募集要件

- ①平成28年4月22日までに年会費を納入した正会員
- ②モニタリング技能検定に対して積極的に参加する意思があること
- ③交通費は委員会規定により支給する
- ④モニタリング業務経験者 (3年以上)

募集人員: 若干名

活動: 月1回程度

対象: アカデミア, 業界 (製薬会社, 医療機器), CRO など

募集期間: 平成28年4月1日～平成28年4月22日

活動期間: 1年間 (注: 平成29年度末まで活動継続中)

上記公募により選出された委員により、初回会合を平成28年5月31日として、制度設計が開始された。制度設計の根幹となる検討項目については次のとおりである。

- ・技能検定制度導入の必要性および背景
- ・技能検定として評価する技能の内容
- ・受験資格
- ・技能認定の目標とするところ (モニタリングコアコンピテンシー)

本シンポジウムにおいては、途中段階の報告となった。

2 技能検定制度導入の必要性および背景

昨今の高血圧治療薬に代表される研究不正事案などから、再発防止のためにどのように臨床研究の品質を確保するか、という議論が高まった¹⁾。モニタリングが臨床

The Current Situation about the Authorization System for Testing One's Skills of Monitoring Conducted by Japan Society of Clinical Trials and Research

Kotone Matsuyama: Department of Medical Management, Nippon Medical School/Member of the Panel of Planning Authorization System for Testing One's Skills of Monitoring Conducted by Japan Society of Clinical Trials and Research

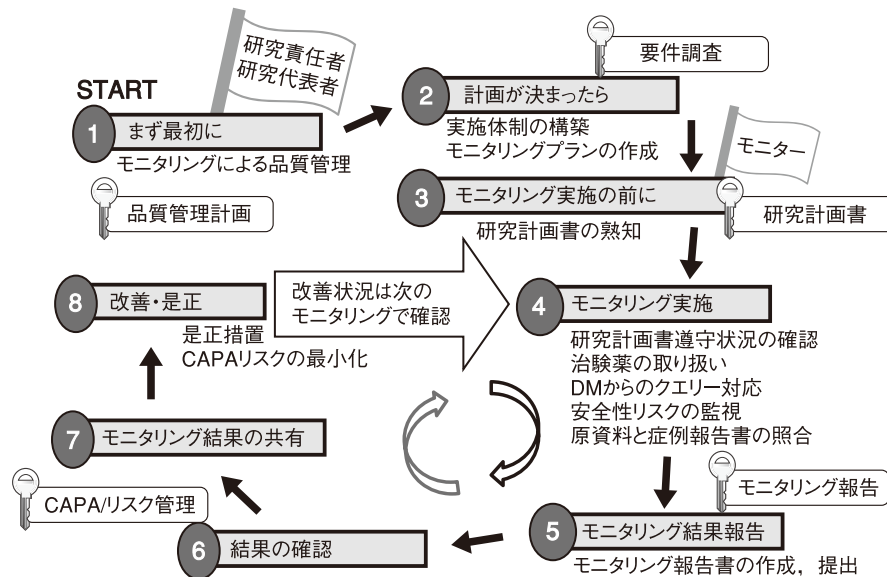


図 1 モニタリングプロセスの概観

研究のなかで実施すべきものとして位置付けられたのは、平成 27 (2015) 年 4 月施行の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(倫理指針)において、侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴い介入を行う臨床研究については、モニタリングと必要に応じた監査の実施が求められるようになってからである²⁾。本指針は経過期間を経て同年 10 月から施行されることになったわけであるが、かなり高い品質管理が求められる治験におけるモニタリングとは異なり、臨床研究におけるモニタリングとして最低限必要な事項が何で、どのようなモニタリングを実施すべきであるか、具体的に求められる品質管理のレベルも、その実施を行うべきモニタリング担当者の人的要件も、指針中に明確な基準はなかった。つまりスポンサー、すなわち研究責任者たる医師・研究者の側に、どのようなモニタリングを行えばその研究にとって十分であるかの説明責任が委ねられたわけである。このような背景から治験のみならず、医師主導研究も含めたモニタリングの重要性は高くなってきているが、その研究に求められる品質目標を設定して実効性のあるモニタリングを実施するためには、実際のモニタリングにかかる業務の明確化と、モニタリングを行う担当者のスキルを上げるための方策が必要である。

一方で品質管理やモニタリングの手法をめぐっては、昨今、計画段階も含めたプロセス全体を管理することによる質の最適化を行うべきという考え方にに基づき、手法として risk based なモニタリング、あるいは中央モニタリングの活用をするべきという、パラダイムシフトがある³⁾。よって、モニタリングの計画から実施の手順を

表 1 モニタリング「技能」としての要素

- ・品質管理計画書：研究の出口に見合う品質の組み込み (QbD)
- ・実施計画書：適切なメトリクスの設定および品質管理関連項目
- ・モニタリングとして実施する業務：実例含めた指摘能力の向上や知識セット
 - ―症例モニタリング, SDV
 - ―リスク管理, リスク回避
 - ―手続きモニタリング
- ・CAPA/リスク管理

概観することで、どのような知識・スキルといった技能を認定すべきかについて次に検討を行った。モニタリングの計画から実施のプロセスについては、本委員会に所属する先生方が以前に発表された、橋渡し TR ネットワーク相互モニタリングワーキンググループ (WG) 成果物をベースとした⁴⁾(図 1)。

モニタリングのプロセスを確認すると、モニタリングの実施にたどり着くまで、いくつかの鍵となるステップがあることがわかる。次にこれらのステップについて、概観する。

3 モニタリング技能を考えるうえで重要なステップ

本委員会ではモニタリング技能として考えるべき重要なステップがどのようなものかを検討した。注目した項目は表 1 に示すとおりであり、以降に順を追って説明する。

1) 品質管理計画書

モニタリングは臨床研究の品質管理活動であるが、まず研究の品質としてどの程度が求められるのかにより、モニタリングを実施すべきレベルが異なってくる。被験者の安全性、データの信頼性が確保された臨床研究を完遂するために、どのように実施プロセス全体に品質管理をかけていくかを明示したものが品質管理計画書であり、このなかにモニタリングをどのような品質目標、あるいは品質管理方針のもとで行うべきかが記載される⁵⁾。臨床試験実施中に文書化されたとおりにプロセスが履行され、品質の要求事項と品質コントロールの測定結果を監視して、改善活動を行うことで、リスクを未然に防ぎ、確実に出口に至る質の高い成果物を得るプロセスマネジメントが初めて成就する。

2) 実施計画書

次に実施計画書の作成のステップに注目する。実施計画書（プロトコル）は、言うまでもなく臨床研究実施時のオペレーションについて記載されるものであるが、この文書のなかにも満たすべき品質管理項目が記載される。品質目標を満たすためにモニタリングすべき項目には、研究の評価項目（エンドポイント）に直結する有効性の指標以外にも、被験者保護の観点からの安全性評価項目や同意プロセスの適切性などの観点があり、それらがモニタリング可能な手順、あるいは品質管理項目として、実施計画書に組み込まれていることが望ましい。つまり、実施計画書が完成してからモニタリング項目やモニタリング手順を決めることは好ましくなく、実施計画書のドラフトができてから、実施計画書をブラッシュアップするまでの間に、適切な品質管理項目と品質管理手順を組み込むことが重要である。このように、研究の品質に対して決定的な項目のことを“Critical to Quality” (CtQ) factor と呼び、一連のプロセスへ品質が確保されるような組み込みを行う開発手法を Quality by Design (QbD) という。ICH-Q8 (R2) 製剤開発に関するガイドラインに示された定義によれば、QbD とは、「事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法」とあり、事前の科学的な検討と想定されるリスクを検討したうえで、「測定可能な品質評価指標（メトリクス）により可視化可能な品質目標を定め、品質目標を達成するような開発アプローチ」と考えることができる。

3) モニタリング業務

研究の実実施計画書までが定まると、モニタリング担当者は具体的なモニタリングの実施に向け、モニタリング計画書の作成に入る。モニタリング計画書は、品質管理

計画書に定義されてその研究において実現しようとする品質目標と、品質目標を達成するために実施する手段を段階的に体系化し、モニタリングの項目および実施の手順について明確に記載したものである。モニタリングはモニタリング計画書に則り実施される。モニタリング実務に関しては、施設に赴き原資料を参照して問題なく実施されているかの確認を行う症例モニタリングや、関連する手順・手続きや書類などが適切かを確認するドキュメントモニタリング、施設訪問を伴わない中央モニタリング等、モニタリングを実践し、問題に対処するためのスキルも当然必要とされる⁶⁾。また、モニタリングは「問題が起きてから」の対処になると、同時多発的に多くの施設で並行して同じ問題が起こる可能性が高くなり、再発防止に向けた取組み（是正措置）が後手に回る可能性が高い。よって、事前に予測できるリスクに対しては当初に対応していくことが望ましい。いわゆる「リスクベースドアプローチ」といわれるようなリスクに応じたモニタリングを計画し、実践することである。

4) リスクベースドアプローチによるモニタリングの実践

プロジェクトマネジメントの知識体系（PMBOK）において、リスクとは、発生が不確実な事象または状態であり、もし発生した場合、スコープ、スケジュール、コスト、および品質などの1つ以上のプロジェクト目標にプラスあるいはマイナスの影響を及ぼすものと定義されている⁷⁾。ICH-E6 (R2) ガイドラインでは、リスクに対応することに関して、不確実な事象、状態であったとしても、「被験者保護」と「データの信頼性確保」の観点から、リスクを特定して適切に管理、対策を練っておくことがスポンサーの責務として求められている。「リスク」があることが問題ではなく、「リスク」を把握せず放置しておくことが問題を大きくする。よって、先行して「予防的に」リスクに対して措置を講じることが重要である。リスクベースドアプローチによるモニタリングの実践にあつては、リスクを特定して、対策を定め、確実に履行することで、研究全体の質を向上させることが可能になる⁸⁾ (図2)。リスクベースドアプローチはモニタリング費用を低減するために導入するという誤謬があるが、以上のようなリスクに対して確実に、先手を打つ対処によって、結果としてモニタリング費用の低減に役に立つことがある、という理解をするべきである。

結 論

臨床研究の信頼性が確保されるようなモニタリングを実施するためには、実施計画書に記載された内容をプロセスに落とし、出口に見合った品質を確保するに足るようにすることが必要である。このため、本技能検定では、

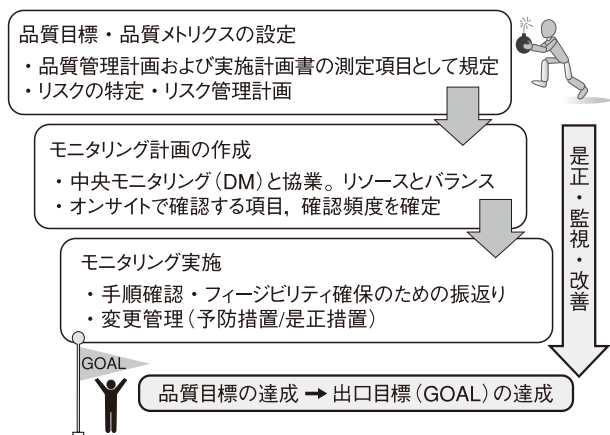


図 2 リスクベースアプローチの手順

モニタリングを行う際に必要なスキルセットおよび品質管理，リスク評価に関する基本的な知識体系に大まかに分け，それぞれに技能に関する評価を行うことを念頭において検討制度を設計している。本学会シンポジウム以降の進捗として，初回検定を2017年12月から2018年1月に実施することとなり，検定試験に向けた準備中である。

【謝 辞】

本稿を作成するにあたり，モニタリング技能検定検討委員会の諸先生には多大なご助力をいただきました。ここに謹んで御礼を申し上げます。

〔JSCTR モニタリング技能検定検討委員会（順不同・敬称略）：山口拓洋（東北大学大学院医学研究科），樽野弘之（第一三共株式会社），小林裕直（塩野義製薬株式会社），岩崎幸司（武田薬品工業株

式会社），小居秀紀（国立精神・神経医療研究センター），吉田浩輔（株式会社リニカル），松嶋由紀子（慶應義塾大学病院），稲田実枝子（九州大学病院），加藤ひろえ（北海道大学病院），川影美千代（国立長寿医療研究センター），三浦俊英（東北大学ネットワーク事務局）（注：所属は2017年1月当時）〕

文 献

- 1) 厚生労働省「高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について（中間とりまとめ）」平成25年10月8日
- 2) 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，平成29年2月28日一部改正）
- 3) Risk-Based Monitoring Methodology Position Paper, TransCelerate Biopharma, Inc, 30 May 2013
<http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2016/01/TransCelerate-RBM-Position-Paper-FINAL-30MAY2013.pdf.pdf>
- 4) 橋渡し研究加速ネットワークプログラムネットワーク構築事業相互モニタリングワーキンググループ編『モニタリング～臨床研究の信頼性確保～』，2015年11月
http://www.mextnw.hosp.tohoku.ac.jp/handouts/002/index_sub/file/pamphlet_151222.pdf
- 5) 治験・臨床研究のクオリティマネジメントプランの策定に関する成果物，平成27年度公益社団法人日本医師会治験促進センター委託事業
<http://www.jmacct.med.or.jp/information/qualitymanagement.html>
- 6) 小居秀紀，AROにおけるモニタリング・監査：具体的な手法について，薬理と治療 2015; 43: s192-7.
- 7) 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）—第5版—.
- 8) 岩崎幸司，臨床研究における Quality Management (QM) へのリスクベースアプローチ，薬理と治療 2015; 43: s185-91.