

[Brief Report]

ICH-GCP 適用臨床試験に必要な 効率化された施設訪問モニタリング支援体制の構築

Establishment of an Effective Monitoring Support System for ICH-GCP Compliant Trials



齋藤 明子 ^{*1}	傍島 秀晃 ^{*1 #}	目黒 文江 ^{*1 #, *2}	福田 祐介 ^{*1 #, *2 #, *3}
稲吉美由紀 ^{*1 #, *3 #}	近藤 直樹 ^{*1 #, *3 #}	平野 隆司 ^{*1 #}	米島 正 ^{*1}
中村 和美 ^{*1}	鶴田 優子 ^{*1}	長門佳世子 ^{*1}	平野 陽子 ^{*1 #}
石山 薫 ^{*1 #, *4 #}	辻本有希恵 ^{*1 #, *4}	小松原一雄 ^{*1 #, *5 #}	松下五十鈴 ^{*1 #, *5 #}
佐藤 栄梨 ^{*1 #, *6}	麻生嶋和子 ^{*1 #, *6}	田島 実弥 ^{*1 #, *6 #}	若狭健太郎 ^{*1 #, *6}
西村 友美 ^{*1 #, *6}	武田 和憲 ^{*2 #}	江面 正幸 ^{*2}	松本 純夫 ^{*3}
武田 純三 ^{*3 #}	大島 久二 ^{*3}	是恒 之宏 ^{*4}	上松 正朗 ^{*4}
井口 東郎 ^{*5 #}	石井 浩 ^{*5 #}	岡田 靖 ^{*6}	大野 真司 ^{*7 #}
堀部 敬三 ^{*8}			

ABSTRACT

Considering the high cost required for monitoring including source document verification (SDV) to ensure the quality of industry-sponsored clinical trials, it is important to establish a monitoring system for investigator-initiated trials that can conduct efficient monitoring with limited resources. In April 2013, National Hospital Organization (NHO) Nagoya Medical Center was selected as a hospital of the project for clinical research core hospital and we developed

^{*1}独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究企画管理部 モニタリング・監査室 (旧 臨床研究事業部 モニタリング支援室) ^{*2}独立行政法人 国立病院機構 仙台医療センター ^{*3}独立行政法人 国立病院機構 東京医療センター ^{*4}独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター ^{*5}独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター ^{*6}独立行政法人 国立病院機構 九州医療センター ^{*7}独立行政法人 国立病院機構 九州がんセンター ^{*8}独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター #モニタリング支援体制時の所属を記載

Akiko M. Saito^{*1}, Hideaki Sobajima^{*1 #}, Fumie Meguro^{*1 #, *2}, Yusuke Fukuda^{*1 #, *2 #, *3}, Miyuki Inayoshi^{*1 #, *3 #}, Naoki Kondo^{*1 #, *3 #}, Ryuji Hirano^{*1 #}, Tadashi Yonejima^{*1}, Kazumi Nakamura^{*1}, Yuko Tsuruta^{*1}, Kayoko Nagato^{*1}, Yoko Hirano^{*1 #}, Kaoru Ishiyama^{*1 #, *4 #}, Yukie Tsujimoto^{*1 #, *4}, Kazuo Komatsubara^{*1 #, *5 #}, Isuzu Matsushita^{*1 #, *5 #}, Eri Sato^{*1 #, *6}, Kazuko Asoshima^{*1 #, *6}, Miya Tajima^{*1 #, *6 #}, Kentaro Wakasa^{*1 #, *6}, Yumi Nishimura^{*1 #, *6}, Kazunori Takeda^{*2 #}, Masayuki Ezura^{*2}, Sumio Matsumoto^{*3}, Junzo Takeda^{*3 #}, Hisaji Oshima^{*3}, Yukihiro Koretsune^{*4}, Masaaki Uematsu^{*4}, Haruo Iguchi^{*5 #}, Hiroshi Ishii^{*5 #}, Yasushi Okada^{*6}, Shinji Ohno^{*7 #}, Keizo Horibe^{*8}: ^{*1}Division of Monitoring and Audit, Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, ^{*2}National Hospital Organization Sendai Medical Center, ^{*3}National Hospital Organization Tokyo Medical Center, ^{*4}National Hospital Organization Osaka National Hospital, ^{*5}National Hospital Organization Shikoku Cancer Medical Center, ^{*6}National Hospital Organization Kyushu Medical Center, ^{*7}National Hospital Organization Kyushu Cancer Medical Center, ^{*8}Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

a monitoring support system utilizing the NHO network. From the seven NHO hospitals, monitor candidates were selected according to the acquisition of an advanced CRC certification and a GCP passport of the Japan Society of Clinical Trials and Research. After the monitor candidates received initial and continuous training, they were assigned to GCP-compliant clinical trials. The NHO monitoring system has supported one ICH-GCP-compliant international collaborative trial and eleven J-GCP-compliant trials. During this activities, we have developed a check sheet for skill management for monitor and project leader. Several IT systems were also developed to improve information sharing required for monitoring. Utilizing the NHO network, we have developed an effective monitoring support system.

(Jpn Pharmacol Ther 2019 ; 47 suppl 1 : s67-86)

KEY WORDS モニタリング, ICH-GCP, 効率化, monitoring support system, ICH-GCP compliant trials, efficiency

はじめに

国立病院機構 (National Hospital Organization: NHO) は、明治時代から戦後までに全国に開設された陸海軍病院や結核療養所由来の旧国立病院・国立療養所を引き継ぐかたちで2004年独立行政法人として発足し、医療の提供、臨床研究の推進、医療従事者の育成という3つの業務を中心に、現在、141医療機関を統括運営している。NHO名古屋医療センターは、2013年4月に臨床研究中核病院整備事業の対象に選定され、NHO本部と連携し、NHOが一体となって日本の臨床研究を推進していく役割を担ってきた。当事業の目的は、日本初の革新的な医薬品、医療機器等の創出、難治性疾患や小児疾患などの新規治療開発、最適な治療法の確立を目指した国際水準の質の高い臨床研究の推進であり、ARO協議会第4回学術集会(2016年8月31日)のASIA ARO Network Workshop『Global ARO Network Building: Overview of Japan ARO Network』においても言及されたように、特に大規模な後期開発の臨床試験の推進・支援が求められている。NHOには、約7700名の医師のなかに、key opinion leaderとよばれる各疾患領域のエキスパートがおり、約5万床の病床数と併せて、臨床試験で重要な症例集積力につながる強みがある。また、NHOにある21疾患領域の研究ネットワークには、グループリーダーが設置され、国立病院機構外の医療機関とも連携し、大規模臨床試験の推進、リクルート体制を確立できる環境が備わっており、エビデンスレベルの高い臨床試験を実現可能な環境が整っている。

一方、社会情勢は、デリオバン事件に代表される臨床研究の不適正事案を受け、臨床研究の質向上を目指した臨床研究法をはじめとする各種法規制が整備され、

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practice (ICH-GCP) 適用の国際水準の臨床研究、省令GCP適用の医師主導治験、エビデンス創出のための臨床研究推進に向け、モニタリングを主軸とした品質管理活動は臨床研究の成否を握る重要な課題である。

原資料との照合 (source document verification: SDV) を含む施設モニタリングにかかるコストは極めて高額であることが知られている。日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会調べによるとモニタリングコストは全治験の40%かかっていることが報告されており¹⁾、欧米においても、モニタリング費用は、第Ⅲ相治験にかかるコストの約3割、9000万ドルもの高額が費やされていることが報告されている^{2~4)}。

平成29年度科学研究費予算額2284億円はこの10年間で1.2倍に増加しているものの、採択研究数も約45000件であったものから75000件以上へと増加しているため、科学研究1課題あたりの助成額も、10年前の平均額297万円から248万円へと低下している<http://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/27_kdata/>。限られた医療資源のなかで、信頼性の高いエビデンスを創出するために、コストを意識し、質を維持したまま効率的で意味のあるモニタリング活動を実施する体制整備が求められている。

そこで品質管理業務が適正に担えるモニタリング体制を構築し、継続的にモニターを育成しながら、効率的に業務支援が担える体制をNHO内部に整備することを目的とした。



図 1 モニタリングハブシステムの組織化

方 法

モニタリングハブ組織化とモニター要件・育成

2012 年度より NHO の治験中核病院の 5 施設（東京医療センター、名古屋医療センター、大阪医療センター、四国がんセンター、九州医療センター）に、東北・北海道をカバーするための地域性を考慮した仙台医療センターを加えた 6 施設を地域ブロックごとのモニタリングハブ拠点とし、施設訪問モニタリングを実施する中央支援組織「モニタリングハブシステム」として発足させた。臨床研究の品質管理目標に向かって、開始から終了までの課題に取り組むことで、エビデンスレベルの高い臨床研究結果を創出するための体制整備である（図 1）。

上級者治験コーディネーター（上級者 CRC：専任として継続した 3 年以上の CRC 経験を有し、厚生労働省または（独）医薬品医療機器総合機構が主催する上級者 CRC 研修に参加し、かつ、治験・臨床研究協力者として担当プロトコル 10 以上、担当症例数が通算 30 症例以上の実務経験を有する者）取得者、かつ日本臨床試験学会（Japan Society of Clinical Trials and Research: JSCTR）認定 GCP パスポート取得者、またはこれに相当する知識・経験を有する者をモニター要件とした。また、製薬企業や開発業務受託機関（contract research organization: CRO）出身モニター 1 名、および CRO 3 社（株式会社アイクロスジャパン、株式会社メディクロス、クレイス株式会社）との業務提携を行うことによりモニター指導者を常時 2～3 名確保し、導入教育と on the job training

（OJT）を中心とした継続教育の担当者とした（図 1）。

モニタリング実務の遂行

臨床試験ごとにモニタリングの責任者、およびプロジェクトリーダーを定め、モニタリング責任者とプロジェクトリーダーが中心となりモニタリング計画書や様式類を作成し、モニタリング開始前にモニター教育を行った。教育を受けたモニターは指名を受けてモニタリング業務を実施した。企業治験などではモニターが担当することの多いスポンサー（医師主導治験の場合、治験調整医師）と参加医療機関との間の各種業務調整や、CRO などとの契約等は、臨床試験ごとに設置された調整事務局が担い、モニターは、参加医療機関や責任医師要件確認、薬剤の管理体制の確認と、症例モニタリングを担当した。参加医療機関における必須文書管理状況、施設内審査委員会（institutional review board: IRB）審議状況の確認等は、各臨床試験の調整事務局側でも把握されるため、管理用シートを協力して作成し、情報共有する体制とした。

モニタリング実務は、実施前、実施中、実施後に大まかに分類することが可能である。実施前は、訪問先施設担当者とのアポイント取得、訪問に際しての各種手続き、担当試験に関する各種資料の読み込みや当該施設のホームページや窓口担当者などからの情報収集、提出された症例報告書の内容確認などの業務を行った。モニタリング訪問当日は、必須文書の管理状況、薬剤管理状況、SDV などを実施し、必要時は責任医師や担当 CRC との

面談により、プロトコル遵守状況、有害事象、効果判定、登録促進などの確認を行うこととした。モニタリング実施から1週間以内にモニタリング報告書を作成してプロジェクトリーダーと責任者へ提出することとした。モニタリング報告書は、プロジェクトリーダーとモニタリング責任者が内容を点検したうえで、実施より3週間以内にスポンサー（医師主導治験の場合、治験調整医師）に提出し、承認を得た後、モニタリングを実施した医療機関あてに提出する手順とした。ハブモニターは、所属している医療機関のなかでCRCや治験事務局業務などの治験支援業務を主たる業務とする者の併任としているため、モニターとしての業務時間は、所定業務時間の40%エフォートを超えないかたち（所定業務時間が週あたり40時間の場合、モニタリング業務時間は16時間〔2日〕以内）に抑えられるような体制を確保することとした。試験ごとにプロジェクトリーダー、モニタリング担当者を選定する業務は、名古屋医療センターが中心となって担い、各ハブモニターの医療機関内での他業務の量を考慮して調整した。

モニター教育評価システムの構築

モニターの育成状況を経時的に把握するため、モニタリング業務工程に合わせてスキル管理用の項目を抽出し、モニターが自ら半年に1回以上の定期的な自己評価（現状把握）と目標値の設定ができるような『スキル管理表』を作成した。モニターによる自己評価は、評価者によるヒアリングも含めた客観的な評価も可能な仕様とし、ベースラインからの変化量をスキル向上度として、達成度評価が行える仕様とした。

結 果

体制整備、モニター選定と育成

モニタリングハブ6拠点と、その他協力施設として九州がんセンターよりモニター候補者を各1~4名ずつ、累積24名に対してモニター教育を行い、うち17名は訪問モニタリング実績を積み、継続教育担当者によるOJTも含めた育成を行った。九州がんセンターのモニターは、参加を予定して初期研修を行ったが、兼務困難となり、支援業務の実施ができなかった（表1）。モニターは、NHO名古屋医療センター臨床研究センターの臨床研究事業部モニタリング支援室の併任とした。各拠点には、モニタリング業務やGCPをはじめとする規制要件について記載された教材などを購入・配布し、GCPパスポート取得を支援した。また、コンピュータ、Wifi、業務用携帯電話等、モニタリング関連資材を貸与した。

表 1 育成モニター

モニタリングハブ拠点	治験事務局担当者/ 上級CRC	訪問実績を有する モニター数
仙台医療センター	2*/1	2*
東京医療センター	2*/1	2*
名古屋医療センター	3/4	6
大阪医療センター	1/2	2
四国がんセンター	0/2	2
九州医療センター	2/3	4
九州がんセンター	0/2	0
合計	10/14	17

*仙台医療センターの治験事務局担当者1名は東京医療センターへ異動したため、1名重複している

モニター育成を目的とした研修会の一覧を表2に示す。初期研修には、モニタリングハブシステムの概要と組織化について、モニタリング総論としてのビジネスマナー、関係者間のコミュニケーションスキル、必須文書作成・管理、プロトコル理解、症例報告書（case report form: CRF）記載方法、CRFと原資料との整合確認（SDV）能力など、および省令GCPやICH-GCPの知識、電子的データ収集（EDC）システム“Ptosh”および必須文書管理システム“Tdoch”の概要と使い方、治験・ICH-GCP適用臨床試験計画概要とモニタリング手順、国際共同研究を実施する際の注意点などを含めた座学を行った後、ロールプレイ、SDV実習なども取り入れた。まずは、EDCを利用して実施中の多施設共同試験を対象とし、モニタリング対応が可能になるよう、プロトコル改訂を行い、試験的にモニタリングを実施した。事前にモニタリング計画・チェックマニュアル等を作成して教育した後、モニタリング業務の担当者として指名した。モニターには、あらかじめ定めた症例のモニタリングを担当させ、項目ごとのSDVを、所要時間の測定と合わせて行わせ、実施上の問題点などを抽出し検討した。モニター間での評価のバラつきは、プロトコル記載やモニタリング計画書・チェックリスト、CRF入力マニュアルなど、事前計画に不備がある場合生じていた⁵⁾。疾患領域の特殊性、専門性に関する知識不足も課題であり^{5,11)}、これは後述する継続研修のなかに取り入れた。

継続研修には、臨床試験に特化した教育（初期導入、データセンターとモニター間の打合せ、モニター間での情報共有）を、月1回のテレビ（TV）定例会として実施した。また、医師主導治験やICH-GCP適用の国際共同

表 2 モニター教育

会議タイプ	実施日	研修内容
初期研修 (対面*またはTV)	2012年2月21~22日* 2014年9月16日 2014年10月1日 2014年10月14日 2014年10月28日 2016年4月13日 2016年5月11日 2016年5月17日 2016年5月25日 2017年4月5日 2017年4月18日 2017年4月19日 2017年4月26日 2017年7月13日 2017年7月25日 2017年8月7日	・ARO 臨床研究事業部の概要 ・モニタリングハブシステム組織化の概要および運用について ・モニタリング総論 (ICH-GCP と省令 GCP の相違点, 質管理) ・データマネジメント, 電子的データ収集システム (EDC) の説明 ・治験計画届出について ・治験副作用報告について ・統計的原則について ・治験総括報告書について ・ICH ガイドライン, 治験薬概要書の作成について ・必須文書管理 (TMF, ISF ファイルおよび関連資料, およびその保管について) ・国内/国際共同試験におけるモニタリングの注意事項 ・モニタリング対象の各種試験説明 ・モニタリング計画概要 ・モニタリング実施手順の説明, ロールプレイ, 実習 ・必須文書管理 (TMF, ISF ファイルおよび関連資料, およびその保管について) ・国際共同研究における TMF, ISF ファイルおよび関連資料の確認について ・リモートで行う開始前モニタリングについて (解説) ・EDC 「Ptosh」 トレーニングと ER/ES 指針 ・試験文書管理システム 「Tdoch」 の概要説明, など
初期研修 (e-learning)	適宜	1. 医薬品医療機器等法概論 2. 医薬品製造販売指針 第 I 部 3. 医薬品製造販売指針 第 II 部 4. 医薬品製造販売指針 第 IV 部 5. 総括報告書について 6. モニターとモニタリング 7. 監査とは (品質保証と品質管理とモニタリング) 8. モニタリングの実際 9. 治験中のモニタリング (逸脱防止対応について) 10. モニタリング報告書の書き方の基本 11. GCP, 非 GCP 確認テスト 12. ビジネスマナーとビジネスコミュニケーション
継続研修 (対面*またはTV)	2013年5月29日* 2013年9月20日* 2014年3月13日* 2014年7月28日* 2017年1月15日* 2017年9月29~30日* 2018年3月23日* 2014年9月10日 2014年8月13日~ 2018年3月7日 毎月第2水曜日 (全40回)	・モニタリング実施体制全体の運用, 整備と連携方法について ・実施中, 計画中の各種試験の進捗と試験ごとの連携体制について ・モニタリング対象試験の確認, 各種 SOP の確認 ・モニタリング計画 (実施体制および手順など) の確認 ・疾患領域に関する知識・情報共有 (急性リンパ性白血病 (ALL)・再発 ALL の治療, 難治性気胸, 神経芽腫, リンパ腫など) ・施設モニタリング実施上の問題点に関する情報共有と対策 ・国際共同研究を実施する際の注意点 ・モニタリング計画書および関連書類の用語統一, 手順等の見直し ・モニタリング方法論 ・リモートで行うモニタリングについて (模擬実習, 実践) ・定期的安全性情報の共有 ・リンパ腫, 神経芽腫: 疾患と治療 ・リスクベースドモニタリング ・必須文書管理の実際 ・ICH-GCP 解説 ・省令 GCP, ICH-GCP, FDA, EMA 規制要件による違い ・臨床研究法について ・EDC 「Ptosh」, ER/ES 指針について, および追加機能等の確認 ・試験文書管理システム 「Tdoch」 について, および追加機能等の確認 ・その他, モニタリング用各種システム整備状況の進捗 ・研究活動 (実データを用いたサンプリング SDV シミュレーション解析結果検討) ・グループワーク ・その他活動報告, 意見交換 など

Abbreviation. Academic Research Organization, ARO; International Conference on Harmonisation, ICH; Good Clinical Practice, GCP; Electronic Data Capture, EDC; Investigator site file, ISF; Trial master file, TMF; Electronic Record/Electronic Signature, ER/ES; Acute lymphoblastic leukemia, ALL; Food and Drug Administration, FDA; European Medicines Agency, EMA. *対面会議形式を採用したもの。

多施設共同臨床試験のモニタリング実務を行う際は、必ずモニター指導者とのペア作業のなかでOJTを実施するとともに、業務用携帯やインターネット電話などを用いた中央との情報共有を図りながら育成した。年1回の対面によるモニター研修会では、リスクベースドモニタリングなどモニタリング手法に関するもの、疾患領域の専門的な知識の習得やカルテ・検査結果の読み方など、現場ニーズに対応した課題のなかからテーマを選び、外部講師を招いた座学と実習を併せたかたちで実施した。モニタリング実施上の問題点に関しては、実務のなかで検討し、研究会や学会発表も行った^{5~12)}。

支援実績

名古屋医療センターのモニタリング責任者が試験ごとにモニタリング計画書を作成し、各ハブの業務過密性を調査したうえで、モニタリング業務のプロジェクトリーダー施設および担当のハブモニタリング施設を決定した。担当ハブモニタリング施設の候補モニターに対し、モニタリング責任者またはプロジェクトリーダーによるモニタリング教育を行った後、担当モニターの指名を行い、モニタリング支援を開始した。プロジェクトリーダーは主に名古屋医療センターが担当し、1試験(H7N9-TAK-P12)で四国がんセンターが担当した。5年間のモニタリングハブ活動において、臨床試験ごとのモニタリング担当期間中の訪問モニタリング業務実績を表3にまとめた。担当モニターによるモニタリング業務の実働時間と往復の移動時間の合計を人日換算してモニタリング業務時間を求めた。ハブモニタリング施設ごとの担当モニターの所定業務時間に対するモニタリング業務時間の割合をエフォート(%)実績としてまとめた。1訪問あたり1~3名のモニターが対応したものもあるため、訪問回数よりモニタリング業務時間(人日)が高くなっている。モニタリング訪問前は、各自でプロトコル、同意説明文書、手順書、各施設の症例報告書などの事前チェックを行い、必要に応じて多地点でのTV会議打合せなどを行った。モニタリング訪問後はモニタリング報告書の作成、プロジェクトリーダー・モニタリング責任者による点検時、必要に応じて施設への再問合せやフォローなど内勤業務を行った。訪問前後の内勤業務時間はエフォート実績に含めていないが、自主的に一部測定していた5名のモニターから聴取したところ、担当試験の特性による変動があるものの、実働エフォートの2~3倍程度の業務量と見積られた。ハブモニタリング施設のエフォートは、1試験あたり数%であり、内勤時間を考慮しても施設ごとに20%以下にとどまっていた。一方、プ

ロジェクトリーダー・モニタリング責任者の業務は、モニタリングハブ多拠点間でのモニタリング業務に関わる情報共有等の調整や、データマネジメントを担うデータセンターとモニター間の情報共有に関する調整などが必要であり、モニタリング責任者やプロジェクトリーダーを担当した名古屋医療センターや四国がんセンターのモニタリング業務エフォートは、時期により週24時間以上(50%エフォートを超える)の業務量となっていた。

食道がんを対象とした食道がんワクチンのランダム化比較医師主導治験(CHP-NY-ESO-1-02)は、実施医療機関14施設のうち3施設を名古屋医療センターが担当した。モニタリングはエイツーヘルスケア株式会社(旧株式会社ベル・メディカルソリューションズ)と協業しており、モニタリングハブのなかで名古屋医療センターが単独で担当した。施設訪問モニタリングでは、調査票回収と症例モニタリング、必須文書確認等を行った。モニタリング方法の打合せに関しては、メール・電話・対面会議を活用した。

H7N9株のインフルエンザワクチンに関する4つの第I、II相医師主導治験(H7N9BK_P1, H7N9BK_P2, H7N9-KD-P12, H7N9-TAK-P12)は、NHO本部が調整事務局を担い、H7N9BK_P1の第I相試験はFirst in humanの試験であった。調整事務局とモニターは、TV会議を利用して事前にモニタリングのタイミングや方法などモニタリング計画について十分協議し、参加医療機関側と治験調整事務局側の両者についてモニタリングを実施した。開始前の施設要件や標準業務手順書(standard operating procedure: SOP)関連資料の確認は、ホームページやメール等で事前に資料を入手し、リモートでの確認を行い、施設訪問時は、医療機関側で適切に保管されているか確認することで効率化を図った。また、施設要件やSOP、IRB関連資料など、必須文書の確認は治験事務局のバックグラウンドを有するモニター、症例モニタリングはCRCのバックグラウンドを有するモニターが、主に対応することで、資料確認の時間を短縮する効率化を図った。

小児リンパ腫や神経芽腫、白血病等の小児がん(BZM-ALL-1, ALC-ALCL, BV-HLALCL, CRZ-NBALCL)や、難治性リンパ管疾患(NPC-12T-LM)、続発性難治性気胸(J-TALC2)を対象とした第I、III相の医師主導治験においては、あらかじめ作成した施設要件調査シートを用いて、参加医療機関側へ施設・責任医師要件や医療機関側の標準業務手順書類の整備状況、候補被験者の見通し、治験薬管理体制、医療機器や臨床検査の精度管理体制、施設基準値の提供や、医師主導治験の実施実績などを事前に調査し、必須書類は、名古屋医療センターが

独自に開発した Tdoch や公益社団法人 日本医師会 治験促進センター (JMACCT) が開発した治験業務支援システム “カット・ドウ・スクエア (CtDOS2)” を用いて配布や回収に利用し、リモートで確認を行い、訪問にて適切な保管の確認を行った。症例あたりのモニタリング業務時間に関しては、がん領域、多剤併用試験、観察期間、担当モニター数など治験特性や支援体制により、業務量が増減していた^{10,12)}。

IntReALL SR 2010 は、小児急性リンパ性白血病を対象とした日欧小児がんの研究グループ (International BFM グループ) の 19 か国が参加して実施される ICH-GCP 適用の国際共同第Ⅲ相臨床試験である。日本では 44 施設が参加し、60 例が登録される予定である。当該試験のスポンサーが作成したモニタリング計画書に準じて実施しており、試験開始前モニタリングは電話で、試験開始後の症例モニタリングは、医療機関 1 例目、4 例目の組入れ後、および評価終了時を必須とし、他は必要に応じ適宜実施している。必須文書は一部 Tdoch で管理し、リモートモニタリングも採用した。開始前モニタリングは、各実施医療機関の事務局担当者あての電話モニタリングの実施方法をまとめたマニュアルを作成し、TV 会議を用いた模擬練習を行ってから実務を開始した。症例モニタリングは、確認項目ごとの確認方法を定め、品質のバラつきが生じないように努めた。

IT による効率化を目指した体制整備

多地点でのモニタリング育成・実務の円滑な活動を目的とし、IT による効率化を目指した体制整備の実績を以下に示す。

1) テレビ会議システムの導入、電子的データ収集 (electronic data capture: EDC) システム “Ptosh” の活用

モニタリングハブ 7 拠点間を接続する TV 会議システムを導入・設置し、月 1 回の定例会や治験実施前の打合せ等を TV 会議を用いて実施し、連携や情報共有を図った。名古屋医療センターで完全内製された EDC システム “Ptosh” を用い、リスクベースドアプローチに関わる研究活動も行った⁶⁾。

2) 臨床試験ファイル (trial master file: TMF) の電子的管理ツール “Tdoch” の活用

名古屋医療センターにて、臨床試験ファイル (TMF) の電子的管理ツールとして、“Tdoch” を開発した。必須文書をはじめとする情報を研究機関の関係者および担当モニター双方が閲覧、利用できるウェブサイトであり、調整事務局からは、研究計画書最新版などをアップロードし実施医療機関へ配布する、また医療機関固有の資料や IRB 承認書等を施設側からアップロードし、モニター

が当該施設へ訪問前に、確認できるようになる。モニターは、訪問に先立ち、事前にリモートから Tdoch にアップロードされた文書・記録類の内容を確認できるため、医療機関訪問時は同一書類の存在を確認すればよく、必然的に業務時間短縮が可能となる。ただし、Tdoch を活用するためには、実施医療機関側からの書類アップロード等の協力が不可欠であり、対応されない場合は、医療機関訪問先での必須文書の所在と内容確認が必要となっていた。先進医療 B の臨床試験 (UMIN000010386)、医師主導治験 (UMIN000016991)、ICH-GCP 適用国際共同研究 (IntReALL SR 2010, UMIN000015424) の 3 つの多施設共同試験にて使用中である。当該システムは、国際学会 Drug Information Association (DIA) の有志により、ICH-GCP で定められている必須文書以外にもコアとなる文書が存在することから、これらの文書を整理するために整備された TMF Reference Model ver. 3.0 をベースとしている。今後、Tdoch 管理ユーザーを EDC システム利用ユーザーと連携できるようにアプリケーションが刷新される予定である。

3) モニタリング報告書管理システム “Monizou” の活用

名古屋医療センターで、モニタリング報告書の作成～点検～承認～スポンサー/研究代表者提出までをオンラインで一元管理できるツール “Monizou” を開発し、2018 年 4 月開始の ICH-GCP 適用国際共同試験 (Asia-wide, multicenter open-label, phase II non-randomised study involving children with Down syndrome under 21 year-old with newly diagnosed, treatment naïve acute lymphoblastic leukemia, ASIA DS-ALL 2016, NCT03286634) にて使用を開始した。

4) 臨床検査値における有害事象重症度判定ツール “AECalc” の活用

臨床検査基準値に基づく有害事象の重症度判定は、特に小児においては、細かく年齢別性別基準値による判定が必要となるため、管理が煩雑である。そこで、これに対応可能な有害事象の毒性評価ツールである Excel アプリケーションとして名古屋医療センターにて作成され、以下より公開されている (<<https://github.com/nnh/AECalc>>)。これまで、症例ごとの臨床検査値変化に基づく有害事象重症度評価を目的として、5 医師主導治験、14 施設に AECalc を使用している。

モニター教育評価システムの構築と運用

臨床試験開始から終了までのモニタリング業務工程 (必要な準備業務、およびモニタリング業務) の洗い出しと、ICH-GCP、省令 GCP に添った見直しを行い、11 大

表 3 モニタリング実績

試験略名 (UMIN-CTR)	試験名	研究種別	疾患領域	モニタリング 対象施設 [†]	モニタリング 対応症例数 [†]	モニタリン グレポート 作成回数
CHP-NY-ESO-1-02 (UMIN000007905)	根治切除術後食道癌の NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する IMF-001 の多施設共同無作為化比較試験	第Ⅱ相	食道がん	3 施設 (愛知がん, 名大, 名古屋医療)	一次登録 72 二次登録 11	71 回
H7N9BK_P1 (UMIN000014865)	鶏卵培養不活化全粒子鳥インフルエンザ A (H7N9) ワクチンの免疫原性および安全性の検討	第Ⅰ相	非がん 健常人	本部 CRB 1 施設 (東京)	15	CRB 2 回 施設 11 回
H7N9BK_P2 (UMIN000015814)	鶏卵培養不活化全粒子鳥インフルエンザ A (H7N9) ワクチンの免疫原性および安全性の検討	第Ⅱ相	非がん 健常人	本部 CRB 5 施設 (三重, 金沢, 千葉東, 九州, 別府)	120	CRB 1 回 施設 39 回
H7N9-KD-P12 (UMIN000016577)	KD-295-H7N9 の免疫原性および安全性の検討	第Ⅰ, Ⅱ相	非がん 健常人	本部 CRB 2 施設 (名古屋, 横浜)	50	CRB 1 回 施設 16 回
H7N9-TAK-P12 (UMIN000016768)	TAK-750 の免疫原性および安全性の検討	第Ⅰ, Ⅱ相	非がん 健常人	本部 CRB 2 施設 (三重, 近畿中央)	50	CRB 1 回 施設 12 回
J-TALC2 (JMAIIA00272)	続発性難治性気胸に対する滅菌調整タルクを用いた胸膜癒着術の第Ⅱ相医師主導治験	第Ⅱ相	非がん 難治性気胸	7 施設 (杏林, 帝京大, 日大, 名古屋医療, 名古屋市立, 聖マリ, 岡山赤十字)	10 (予定症例数 30)	46 回
NPC-12 T-LM (UMIN000028905)	難治性リンパ管疾患に対する NPC-12 T (シロリムス) の有効性及び安全性を検討する多施設共同第Ⅲ相医師主導治験	第Ⅲ相	非がん 難治性リンパ管腫	5 施設 (慶應, 成育, 岐阜大, 京都府立医大, 九大)	5 (予定症例数 10 例以上)	13 回
BZM-ALL-1 (UMIN000015980)	小児及び若年成人の難治急性リンパ性白血病患者に対するボルテゾミブ併用多剤化学療法の安全性及び薬物動態を検討する第Ⅰ相試験	第Ⅰ相	血液がん	4 施設 (聖路加, 名古屋医療, 福島医大, 阪市総)	3	50 回
ALC-ALCL (UMIN000016991)	小児及び若年成人の難治急性リンパ性白血病患者に対するボルテゾミブ併用多剤化学療法の安全性及び薬物動態を検討する第Ⅰ相試験	第Ⅰ相	血液がん	3 施設 (聖マリ, 九がん, 名古屋医療)	10	114 回
BV-HLALCL (JMAIIA00229)	再発又は難治性の CD30 陽性ホジキンリンパ腫又は全身性未分化大細胞リンパ腫の小児患者を対象としたブレントキシマブ ベドチン (SGN-35) の第Ⅰ相試験	第Ⅰ相	血液がん	3 施設 (北大, 名古屋医療, 九大)	6	51 回

モニタリング責任者/モニター 取りまとめ施設	担当モニター数	仙台 業務時間 (人日) エフォート (%)*	東京 業務時間 (人日) エフォート (%)*	名古屋 業務時間 (人日) エフォート (%)*	大阪 業務時間 (人日) エフォート (%)*	四国がん 業務時間 (人日) エフォート (%)*	九州 業務時間 (人日) エフォート (%)*	エフォート (%)* 合計	モニタリング対応期間
CRO/CRO	5	0	0	96 [2.8%]	0	0	0	2.8%	2014/8/29～2018/1/30
名古屋/名古屋	5	0	0	21 [6.6%]	0	4 [1.3%]	0	7.8%	2014/8/28～2014/12/25
名古屋/名古屋	10	8 [0.5%]	6 [0.4%]	28 [1.7%]	0	13 [0.8%]	9 [0.6%]	3.9%	2014/12/11～2015/10/8
名古屋/名古屋	5	9.5 [1.4%]	0	8.5 [1.3%]	0	0	10 [1.5%]	4.1%	2015/2/20～2015/10/27
名古屋/四国がん	6	0	0	6.5 [2.1%]	3 [1.0%]	0	6.5 [2.1%]	5.1%	2015/3/23～2015/6/26
名古屋/名古屋	14	0.5 [0.02%]	4.5 [0.1%]	12.5 [0.4%]	6.5 [0.2%]	6.5 [0.2%]	0.5 [0.02%]	1.0%	2017/1/23～2018/3/23 現在
名古屋/名古屋	6	0	0	7 [1.1%]	1 [0.2%]	0	0	1.3%	2017/9/19～2018/3/23 現在
名古屋/名古屋	8	3 [0.1%]	10 [0.5%]	43 [2.0%]	1 [0.1%]	12 [0.5%]	0	3.1%	2014/12/11～2016/5/2
名古屋/名古屋	9	0	10 [0.2%]	64 [1.2%]	0	7 [0.1%]	0	1.5%	2015/3/13～2018/3/23 現在
名古屋/名古屋	4	0	0	70 [4.2%]	0	0	0	4.2%	2016/2/9～2018/3/23 現在

表 3 モニタリング実績 (つづき)

試験略名 (UMIN-CTR)	試験名	研究種別	疾患領域	モニタリング 対象施設 [†]	モニタリング 対応症例数 [†]	モニタリン グレポート 作成回数
CRZ-NBALCL (UMIN000028075)	クリゾチニブの再発または 難治性 ALK (anaplastic lymphoma kinase)陽性未分 化大細胞型リンパ腫 (ana- plastic large cell lymphoma, ALCL) に対する第 I/II 相 および再発または難治性神 経芽腫に対する第 I 相医師 主導治験	第 I, II 相	血液がん 神経芽腫	4 施設 (聖マリ, 成育, 名古屋医 療, 九大)	第 I 相 6 第 II 相 0 (予定 症例数: 11)	第 I 相 13 回
IntReALL SR 2010 (UMIN000015424)	第一再発小児急性リンパ性 白血病標準リスク群に対す る第 III 相国際共同臨床研究 実施計画書	ICH-GCP 適用国際 共同第 III 相試験	血液がん	19 か国参加, 国内 44 施設 (北 大, 旭川医大, 札幌北楡, 札 幌医大, 中通総合, 福島医 大, 東北大, 山形大, 新潟県 がん, 昭和大, 神奈川こど も, 埼玉小児, 成田赤十字, 千葉こども, 都立小児, 慶應 大, 成育, 聖路加, 獨協, 茨 城こども, 国がん, 国立国際 医療, 山梨大, 名古屋医療, 名古屋第一赤, 金沢大, 福 井大, 浜松医大, 静岡こど も, 三重大, 大阪大, 大阪市 立, 京大, 京都府立医大, 兵 庫こども, 高知医療, 岡山 大, 広島大, 広島赤十字・原 爆, 鹿児島大学, 九大, 佐賀 大, 大分大, 長崎大)	35 (国内予定症 例数 60)	51 回

Abbreviation. Contract research organization, CRO; Central institutional review board, CRB.

[†]モニタリング期間中に各ハブの担当モニターがモニタリング対応した施設数, 症例数を示している。他 CRO などと協業した場合, 他機関が対象とした施設や症例は含めていない。

分類, 59 評価項目より構成されるモニター育成用スキル評価表 (表 4a), およびモニタースキル評価表に併せて用いる 15 分類より構成されるモニタープロジェクトリーダースキル評価表 (表 4b) を作成した。両者とも, スキル評価表は, 「1: 説明を受けた, 補助を受け実施できる, 2: 一人でできる, 3: 教育・フォローできる」の 3 段階評価での回答を採用し, 迷う場合は低い点数をつけることとした。モニタースキル評価表は, 業務内容に合わせ, 臨床試験開始前・実施中・終了時の 3 時点で評価できる書式とした。モニタープロジェクトリーダースキル評価表は, 難易度を A (低), B (高) の 2 段階に分類した。モニター育成用スキル評価表の適切性を評価するため, 2017 年 7 月より 12 月にかけてパイロット的に 12 名のモニターに対し 2 時点で自己評価と半年後の自身

の目標値設定を行った結果を図 2 に示す。スキル評価点は 2 時点とも平均 2.0, 最小値 1, 最大値 3, 中央値 2.0 であり, 目標値は平均 2.4, 最小値 1, 最大値 3, 中央値 2.0 であった。2.5 以上の高い目標値が設定されていた, 治験薬, 症例モニタリング, モニタリング報告書などの大分類については, モニターの関心が高く現場ニーズがあるととらえ, 関連する講義や, グループディスカッション等を含む実習を取り入れた 1 泊 2 日の研修会開催や, OJT 教育を施した。

考 察

平成 25 年 4 月に名古屋医療センターが NHO の代表として, 臨床研究中核病院 (平成 27 年度より臨床研究品質

モニタリング責任者/モニター 取りまとめ施設	担当モニター数	仙台 業務時間 (人日) エフォート (%)*	東京 業務時間 (人日) エフォート (%)*	名古屋 業務時間 (人日) エフォート (%)*	大阪 業務時間 (人日) エフォート (%)*	四国がん 業務時間 (人日) エフォート (%)*	九州 業務時間 (人日) エフォート (%)*	エフォート (%)* 合計	モニタリング対応期間
名古屋/名古屋	6	0	0	7 [1.0%]	0	0	1 [0.2%]	1.2%	2017/8/31～2018/3/23 現在
名古屋/名古屋	15	3 [0.03%]	2.5 [0.02%]	33 [0.3%]	4 [0.03%]	5 [0.04%]	7.5 [0.06%]	0.5%	2014/5/1～2018/3/23 現在

*モニタリング期間中に各ハブの担当モニターが訪問モニタリング業務に費したモニタリング業務時間(担当モニターによるモニタリング業務の実働時間と往復の移動時間の合計を人日で示したもの)、及びエフォート(モニタリング業務時間の所定業務時間に対する割合)を示した。訪問前後の内勤業務時間は含めていない。

確保体制)整備事業の対象に選定されたことを受け、NHO ネットワークを活かした施設訪問モニタリング支援体制を構築した。6 拠点をモニタリングハブ施設として組織化し、これまで累積 24 名のモニター育成と、うち 17 名のモニターによる、1 つの ICH-GCP 適用国際共同臨床試験と 11 の医師主導治験の支援実績を積んだ。一般的な企業治験などではモニターが担当することの多いスポンサーと各参加医療機関との調整や各種契約等の業務は、臨床試験の調整事務局が担い、参加医療機関における必須文書や IRB 審議状況進捗等は IT を駆使した電子的方法で情報を中央に集約させ、調整事務局と協力して情報管理を行うことにより、モニターがリモートで確認できるよう体制を整えた。これにより、多施設間でのモニタリング支援体制の組織化において問題となる情報共

有や、併任に伴うモニタリング業務エフォート制限への対応が可能となり、妥当なエフォート(コスト)で高品質の臨床試験を実現する体制として整備された。治験においては 30～40%^{1～4)}を占めるとされているモニタリング業務エフォートが、複数試験を担当し、訪問前後の活動を考慮しても、施設あたり 20%以下に抑えられた結果であり、効率的なモニタリング業務支援が実現可能な体制となっていると考えられた。

モニタリング実務のなかで生じた問題点は、TV 会議システムの整備により、月 1 回の TV 会議等で情報共有を図ることで、モニター間での品質レベルの確認や問題点への対応などを適宜実施してきた。高品質でのモニタリング支援を行うためには、個々のモニターのスキル向上が必要不可欠である。スキル評価表の開発により、各

表 4a モニタースキル評価表

項目	自己評価 (現在)			3～6 か月後の目標値			自己評価結果			プロジェクトリーダーによる他者評価 (現在)		
	開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時
評価日	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /
1	書類作成・確認											
1.1	治験開始に必要な書類が揃っており、内容に問題がないことが確認できる											
1.2	医療機関での書類（治験実施計画書、治験計画届等）に変更があった場合、適切に書類が作成・報告されているかの確認ができる											
1.3	報告が必要な変更等がすべて報告されており、問題がないことを確認できる											
2	訪問準備											
2.1	モニタリング計画に基づき、訪問スケジュールを立てることが出来る											
2.2	訪問先へ適切な方法（メール・電話等）で連絡・調整を行い、必要な準備の働きかけができる											
2.3	訪問時に必要な書類・資材の準備を行い、確認事項を事前に明らかにしておくことができる											
2.4	調査すべき項目（調査用チェックリスト）を事前に確認し、理解できている											
2.5	関与するスタッフ（治験責任医師、治験分担医師、CRC、治験薬管理者など）を事前に確認できている											

表 4a モニタースキル評価表 (つづき)

項目		自己評価 (現在)			3~6 か月後の目標値			自己評価結果			プロジェクトリーダーによる他者評価 (現在)		
		開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時
評価日		20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /
2.6	訪問先の原資料の形態 (電子カルテ, 紙カルテ) を事前に確認し, 必要なアクセス権を事前に取得している												
3 訪問時の行動													
3.1	適切なコミュニケーションを行い, 相手の状況に応じ臨機応変な対応ができる												
4 要件調査													
4.1	担当医療機関の SOP や実施体制を確認し, その施設での治験実施のプロセスの確認ができる												
4.2	問題があった場合, 改善について必要な提案ができる												
5 治験薬													
5.1	治験薬に関する手順書を理解することができる												
5.2	治験薬に関する手順書に従い, 治験薬が管理されていることを確認できる												
5.3	治験薬の管理状況を, 治験薬管理表, 残薬, 原資料から確認し, 問題があった場合は, 担当者との協議ができる												
5.4	治験薬に関する手順書を理解し, 適切に回収・廃棄等がされていることを確認できる												
5.5	治験薬管理表やその他の治験薬に関わる原資料がすべて整っており, 内容に問題がないことを確認できる												

表 4a モニタースキル評価表 (つづき)

項目	自己評価 (現在)			3~6 か月後の目標値			自己評価結果			プロジェクトリーダーによる他者評価 (現在)		
	開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時
評価日	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /
6	治験関連書類 (治験計画届書・治験実施計画書・CRF・モニタリング計画書等)											
6.1	治験実施計画書の内容 (疾患・薬剤の特性等) を理解し、実施に問題がある場合は作成者に提案できる											
6.2	該当試験の FAQ を事前に確認できている											
6.3	(必要に応じて)EDC トレーニングを受講し、CRF 記載手順書に従い、CRF の記載方法を理解している											
6.4	データクリーニングの流れ (DC 部門との連携) を理解している											
6.5	モニタリング計画書の内容を理解できている											
6.6	治験計画届書に変更が必要な情報を入手した場合は適切な対応が出来る											
7	必須文書											
7.1	必須文書についての流れを理解している											
7.2	必須文書チェックリストを事前に作成できている											
7.3	必須文書の保管方法・保管場所について、院内 SOP に従って管理されていることを確認できる											
7.4	医療機関保管の必須文書が GCP, 院内 SOP 等に従って適切に保管されていることを確認できる											

表 4a モニタースキル評価表 (つづき)

項目	自己評価 (現在)			3~6 か月後の目標値			自己評価結果			プロジェクトリーダーによる他者評価 (現在)		
	開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時
評価日	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /
8 症例 SDV												
8.1	SDV 実施予定被験者の経過を整理し、SDV 時の確認事項を明らかにできる											
8.2	確認事項に応じて、医師、CRC 対応の準備ができる											
8.3	スクリーニング名簿を確認することができる											
8.4	同意書 (原本) を確認できる											
8.5	ICF 改訂がある場合、プロセス (口頭同意の有無、IRB 審議状況など) を確認することができる											
8.6	治験に関する事項を原資料から読み取ることができる											
8.7	適格な症例が組み入れられていることを確認できる											
8.8	被験者に発生した AE・SAE・逸脱を感知し、その内容を CRC や医師に報告し、対応を要請することができる											
8.9	SAE が発生した際、治験実施計画書や標準業務手順書などの手順に従い対応されていることを確認することができる											
8.10	逸脱が発生した場合、治験実施計画書や標準業務手順書などの手順に従い対応されていることを確認し、かつ適切な是正措置をとることができる											

表 4a モニタースキル評価表 (つづき)

項目		自己評価 (現在)			3~6 か月後の目標値			自己評価結果			プロジェクトリーダーによる他者評価 (現在)		
		開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時
評価日		20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /
8.11	原資料と EDC/CRF との整合を確認し、不整合について CRC や医師に適切にフィードバックができる												
8.12	治験実施計画書・GCP を遵守して治験が継続していることを確認できる												
8.13	原資料が ALCOA に沿って記録・保管されていることを確認できる												
8.14	モニタリング計画書に従って、実施が必要なすべての SDV が問題なく終了していることを確認できる												
9 モニタリング報告書													
9.1	訪問目的に従い、報告事項を漏れなく記載し、記載内容について自己点検を行うことができる												
9.2	モニタリング計画書に規定された作成・チェック・承認フローに従って遅滞なく提出できる												
9.3	必須文書チェックリストを完成させモニタリング報告書と共に提出できる												
10 訪問後の対応													
10.1	訪問時に積み残しとなった事項に対して、事後処理ができる												
10.2	(ICH-GCP 準拠の場合に限り) Follow-up letter の提出が問題なくできる												

表 4a モニタースキル評価表 (つづき)

項目		自己評価 (現在)			3~6 か月後の目標値			自己評価結果			プロジェクトリーダーによる他者評価 (現在)		
		開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時	開始前	実施中	終了時
評価日		20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /
10.3	必要に応じてフォローアップのモニタリング報告書を提出できる												
11	その他												
11.1	タイムマネジメントができています												
11.2	SAE 発生時の報告手順を理解できています												

Abbreviation. Clinical Research Associate, CRA; Clinical research coordinator, CRC; Standard operating procedure, SOP; Source document verification, SDV; Electronic Data Capture, EDC; Case report form, CRF; Data center, DC; Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate, ALCOA; International Conference on Harmonisation, ICH; Good Clinical Practice, GCP; Serious adverse events, SAE.

モニターは、自らのスキルを可視化し、明確な目標設定を行ったうえで実務経験を積むことができるようになった。さらに、スキル評価表は、被評価者による自己評価と自身での目標値設定を行った後、評価者と面談を行い内容の適切性評価ができるように運用変更した。継続教育担当者側も、モニターの特性・弱点を適切に理解したうえで、OJT や研修計画、個別の教育プログラム立案に役立てることができ、スキル評価表の有効活用が実現すると考える。定期的評価による、評価表の妥当性確認や継続的モニター育成は今後の課題である。

一方、多施設間でのモニタリング支援体制の組織化における問題点・限界も存在する。われわれが多く扱った希少疾患領域の臨床試験においては、症例集積のスピードが測りづらく、モニタリング実務発生のスケジュールが立てにくいという特性があり、各モニタリングハブ施設内での主業務のかたわら、併任としてのモニタリング業務にかけられる時間的制約があることから、突発的なモニタリング業務依頼への対応が困難となることが多かった。さらに再発・難治性の小児がんの治験・臨床試験においては、原病に対する多剤併用抗がん剤による治療期間は半年から3年などと長期に及ぶことが多く、分厚いカルテから症例ごとの経過を把握するのに時間を要し、合併症、既往症はもとより、それらが当該症例の臨床経過に及ぼす影響なども考慮しながら丁寧にフォローすることが難しい。必然的に、症例経過のなかで確認された有害事象や併用薬は、その関係が複雑で数も多いため、確認に要する時間が多くなる。併任業務として複雑

な臨床試験のモニタリング業務を実施する場合、訪問やその前後の業務量として人日エフォートにて表出されるものより、精神的・身体的負荷が大きという結果が、後日実施したアンケート調査 (内部資料) から明らかとなった。多施設かつ併任業務としてモニタリング活動を実施するにあたって、業務内容の明確化や業務量、訪問タイミングなどの計画立案は必ずしも容易ではないことが明らかとなった。モニタリング業務の業務内容別の所要時間 (コスト) を引き続き計測し、業務効率化に役立てる方法論を探索することが重要であると考えられた。また、専任モニターの増員が必要不可欠であると考え、新たにモニタリング担当者として常勤2名を採用した。品質を維持したまま、さらなる支援体制の強化を図る。

結 論

国立病院機構内にモニタリング支援体制を構築し、これまで累積24名のモニター育成と、うち17名のモニターによる、1つのICH-GCP適用国際共同臨床試験と11の医師主導治験の支援実績を積んだ。IT活用や調整事務局、データセンターなど他部署との連携を図ることにより、効率的なモニタリング支援が実現できることが明らかになった。一方で、多施設での支援体制に伴う問題点も明らかとなった。試験ごとに求められる品質に見合うモニタリング業務内容と業務量の見定めをより明確化するため、個々の業務にかかる時間 (コスト) の計測を継続し、リスクベースドアプローチの各種方法論を探索

表 4b モニタープロジェクトリーダースキル評価表

項目					自己評価 (現在)	3～6か月後 の目標値	自己評価	PL等による 他者評価
				評価日	20 / /	20 / /	20 / /	20 / /
1	A	CRAの施設訪問への同行（随時）	未経験又は経験浅なCRAの原資料との照合SDV訪問に同行し、OJTを実施する。 OJTにて気づいた点等のフィードバックをCRAに実施する。					
2	A	情報共有	NMC内で実施の試験全体におけるモニタリングの共通事項のCRA内情報共有等。					
3	A	モニタリング報告書のレビュー	経験浅なCRAが1名でSDV実施した際のモニタリング報告書の一次レビューを行う。					
4	A	治験実施計画書を確認し、CRAの中で生じた疑義事項をまとめ、問い合わせ、統一見解を持つ	各CRAは実施される試験の治験実施計画書を読み込み、試験開始前時点での疑問点を挙げる。PLは各CRAの疑問点をまとめ、モニタリング責任者等へ問い合わせを行う。問い合わせの回答結果に伴い、CRAとして統一した見解が必要な事項については、CRA内での統一見解をまとめる。					
5	B	新人CRAのトレーニング実施状況の確認	新人CRAの初期トレーニングの実施状況をシラバス等と照合し確認する。 未実施項目、遅延項目がある場合には、実施を指示する。					
6	B	各CRAの業務評価（定期）実施	3か月～半年に1回、定期的に各CRAの業務評価を実施する。					
7	A	モニタリング計画書（案）、モニタリング報告書雛形、必須文書チェックリスト雛形の作成もしくは雛形の確認	実施される試験のモニタリング計画書案を作成し、モニタリング責任者へ提出する。 もしくは、他CRAにモニタリング計画書案作成を指示する。なお、作成した計画書案の一次確認を実施する。					
8	B	各施設のメイン担当者の決定	モニタリング責任者と協議し、施設のメイン担当者を決定する。					
9	B	治験調整事務局等への試験進捗の確認（随時）とモニタリングの全般的スケジュールの策定	治験調整事務局へ試験の進捗を随時確認する。なお、試験ごとのPLに本業務を実施させる場合には、全CRAへの情報共有を実施する。モニタリング責任者と協議し試験進捗に併せたモニタリングの全般的スケジュールを策定する。					
10	A	開始前モニタリングの実施の指示	モニタリング計画に基づき、開始前モニタリングの実施スケジュールを立て、担当者に実施時期等を指示する。					

表 4b モニタープロジェクトリーダースキル評価表 (つづき)

項目				評価日	自己評価 (現在)	3～6か月後 の目標値	自己評価	PL等による 他者評価
					20 / /	20 / /	20 / /	20 / /
11	A	開始前モニタリングの進捗状況を確認	各施設の開始前モニタリングの予定⇒実施⇒完了状況を確認する。遅れなどがある場合には、担当者へ指示する。					
12	A	治験実施中モニタリング実施の指示 (症例, 必須文書)	モニタリング計画に基づき, 症例モニタリングおよび必須文書直接閲覧の実施スケジュールを立て, 担当者に実施時期等を指示する。					
13	A	治験実施中モニタリングの進捗状況を確認	各施設の症例モニタリングおよび必須文書直接閲覧の予定⇒実施⇒完了状況を確認する。遅れなどがある場合には, 担当者へ指示する。					
14	A	終了時モニタリングの実施の指示	モニタリング計画に基づき, 終了時モニタリングの実施スケジュールを立て, 担当者に実施時期等を指示する。					
15	A	終了時モニタリングの進捗状況を確認	各施設の終了時モニタリングの予定⇒実施⇒完了状況を確認する。遅れなどがある場合には, 担当者へ指示する。					

Abbreviation. Clinical Research Associate, CRA; Source document verification, SDV; On the job training, OJT.

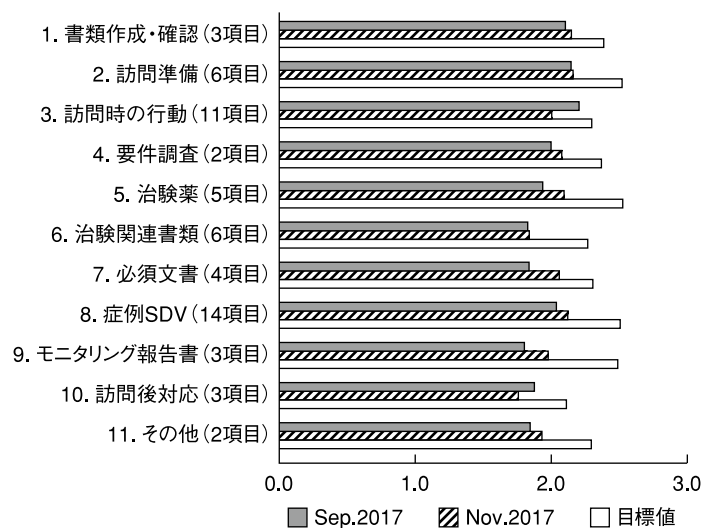


図 2 スキル評価結果

しつつ、品質を維持したまま、さらなるモニタリング支援体制の強化を図る予定である。

要 旨

【背景と目的】

原資料との照合 (source document verification: SDV) を含む施設モニタリングにかかるコストは極めて高額で、第Ⅲ相治験では年間数千万～数億円とされている。臨床研究の不適正事案を受け、臨床研究の質向上を目指した臨床研究法をはじめとした各種法規制が整備され、ICH-GCP 適用の国際水準での臨床研究の推進が期待されている。一方、リソースが限られる研究者主導臨床試験の品質を維持するには、臨床研究のリスクを事前に分析し、研究目的を遂行するために必要な品質目標を立て、妥当なコストで品質管理業務を行うことが必要不可欠である。平成 25 年 4 月に国立病院機構(NHO)名古屋医療センターは、臨床研究中核病院(平成 27 年度より臨床研究品質確保体制)整備事業の対象に選定されたことを受け、NHO ネットワークを活かした施設訪問モニタリング支援体制の構築を試みた。

【方 法】

NHO 治験中核病院(東京医療、名古屋医療、大阪医療、四国がん、九州医療)に仙台医療、九州がんを加えた7拠点より、上級者CRCかつ日本臨床試験学会のGCP パスポート取得者相当の者をモニター候補として選定し、初期・継続研修にて育成し、ICH-GCP 適用の国際共同研究および医師主導治験の支援を行った。

【結 果】

2012 年より累積 24 名のモニター候補を選定し、これまで1つのICH-GCP 適用国際共同臨床試験と 11 の医師主導治験の支援を行った。実務のなかで確認された問題点は継続研修の課題として業務改善と育成に役立て、スキル評価表にて、個々の能力向上を測定する仕組みも構築した。多施設間での組織化において必要な情報共有やモニタリング業務の効率化を図るため、IT を活用し、妥当なコストで高品質の臨床試験を実現する体制も整備してきた。多施設かつ併任業務としてモニタリング活動を実施することの問題点を解決すべく、専任モニターの雇用等、新たな試みも取り入れ、さらに支援体制を強化中である。

【謝 辞】

モニタリングハブ組織化にご尽力いただきました、仙台医療センター所属の矢田充男氏、旧名古屋医療センター所属の伊藤定信

氏、現名古屋医療センター所属の大森麻由氏、坂本志織理氏、旧大阪医療センター所属の北川智子氏、旧九州がんセンター所属の玖須さつき氏、荒巻聖氏、および OJT を含む教育活動へご助力いただきました株式会社アイクロスジャパン所属の松浦宏美氏、旧株式会社アイクロスジャパン所属の吉越洋文氏、横田侑子氏、旧株式会社メディクロス所属の後藤英樹氏、栗山茉莉子氏、クレイス株式会社所属の川崎臣人氏、中川沙織氏、本活動の事務局としてご助力いただきました名古屋医療センター所属の伊藤由子氏に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) 「新たな治験活性化 5 カ年計画の中間見直しに関する検討会」報告 (H22.1.19)
Available from URL: http://www.jmacct.med.or.jp/plan/files/chiken5_20100222_1.pdf (accessed July 24, 2018)
- 2) Funning S, Grahnén A, Eriksson K, et al. Quality assurance within the scope of Good Clinical Practice (GCP) — what is the cost of GCP-related activities. A survey within the Swedish Association of the Pharmaceutical Industry (LIF) 's members. Qual Assur J 2009; 12: 3-7.
- 3) Rubenstein AH. Aligning Cultural and Financial Incentives for Clinical Trials. Commentary, Institute of Medicine, Washington, DC. Available from URL: <http://nam.edu/wp-content/uploads/2015/06/HSP-Drugs-Aligning-Cultural-and-Financial.pdf>. May 4, 2012 (accessed July 24, 2018)
- 4) Eisenstein EL, et al. Sensible approaches for reducing clinical trial costs. Clin Trials 2008; 5 (1): 75-84.
- 5) 中村和美, 傍島秀晃, 伊藤定信ほか. ICH-GCP 適用臨床研究に必要な施設訪問モニタリング支援体制の構築. In: 日本臨床試験研究会第 5 回学術集会講演抄録集, 東京, p1-7, 2014 年 3 月 14 日.
- 6) 齋藤明子, 傍島秀晃, 中村和美ほか. ICH-GCP 適用臨床研究に必要な施設訪問モニタリング支援体制の構築. In: 第 67 回国立病院総合医学会抄録集, 金沢, O-15-3, 2013 年 11 月 8 日.
- 7) 齋藤明子, 傍島秀晃, 中村和美ほか. サンプリング SDV (Source document verification). In: 日本臨床試験研究会第 5 回学術集会抄録集, 東京, p1-6, 2014 年 3 月 14 日.
- 8) 鶴田優子, 中村和美, 米島正ほか. 臨床研究コーディネータ(CRC)がモニター(CRA)を兼務する場合の効率化に関する検討. In: 日本臨床試験学会第 8 回学術集会総会抄録集, 大阪, p6-04, 2017 年 1 月 27 日.
- 9) 中村和美, 長門佳世子, 平野隆司ほか. 健常者対象のワクチン医師主導治験におけるモニタリング業務の効率化検討. In: 日本臨床試験学会第 8 回学術集会総会抄録集, 大阪, p6-09, 2017 年 1 月 27 日.
- 10) 長門佳世子, 中村和美, 小松原一雄ほか. 医師主導治験におけるモニタリング業務量の測定. In: 日本臨床試験学会第 8 回学術集会総会抄録集, 大阪, p6-10, 2017 年 1 月 27 日.
- 11) 平野陽子, 長門佳世子, 中村和美ほか. ARO モニタリングにおける教育評価システムの構築. In: 第 71 回国立病院総合医学会抄録集, 高松, p1-2p-315, 2017 年 11 月 11 日.
- 12) 長門佳世子, 中村和美, 小松原一雄ほか. 医師主導治験におけるモニタリング業務量の測定. In: 第 71 回国立病院総合医学会抄録集, 高松, p1-2p-316, 2017 年 11 月 11 日.