

シンポジウム2 ● 臨床試験のモニタリングはどうあるべきか？

日本での企業治験，臨床研究でのモニタリングの現状

東北大学病院 臨床研究推進センター

小居 秀紀

はじめに

2012年3月30日に文部科学省および厚生労働省から「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」が発出された¹⁾。これは「全国治験活性化3か年計画」(1年延長)、「新たな治験活性化5か年計画」に続くものであるが、これまでの9年間は「より臨床に近い開発後期の治験」の活性化が中心であったのに対し、今回の計画はそのタイトルが示すとおり、臨床研究全体の活性化・推進に主眼を置いたものになっている。つまり、日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出や日本の医療水準、医療技術の向上のために、開発早期の「橋渡し研究」「開発早期の治験」「Proof of Concept (POC) 試験」や、市販後の「標準治療などのエビデンスの創出につながるような大規模臨床研究」などの積極的な実施を目標としている。

一方、日本における薬事規制の面では、治験では法令である「医薬品の臨床試験の実施の基準 (Good Clinical Practice : GCP)」を準拠して実施されるが、臨床研究では行政ガイドラインである「臨床研究に関する倫理指針」などに則り実施される。なお、欧米ではエビデンスを創出するような臨床研究はICH-GCPに準拠することが常識である²⁾。両者は「倫理性」「科学性」では同様と考えるが、臨床研究に関する倫理指針には「信頼性」に関する規定がない。このことが、日本における研究者主導臨床研究でのモニタリングや監査への対応、さらには、臨床データの質や臨床試験そのものの信頼性に大きく影

響している。

本稿では、日本における企業治験と研究者主導臨床研究のモニタリングの現状と課題、今後の日本における臨床試験のモニタリングのあり方、方向性について述べてみたい。

1 モニタリングの定義，分類

モニタリングとは、臨床試験がGCP、適応される規制および手順書、実施計画書などに従って実施され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。また、ICH-GCPにおけるモニタリングの目的は、(a) 被験者の人権と福祉が保護されていること、(b) 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、(c) 臨床試験が最新の実施計画書、GCP並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、モニタリングは、図1に示すとおり、原資料の確認の有無、症例報告書 (Case Report Form : CRF) と原資料の照合の有無により、モニタリング、直接閲覧 (Direct Access : DA)、SDV (Source Data/Document Verification) に分類される。

2 臨床データの流れと品質管理活動

図2に治験における臨床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CRFが作成される。CRFのデータは、モニターによるSDVと疑義対

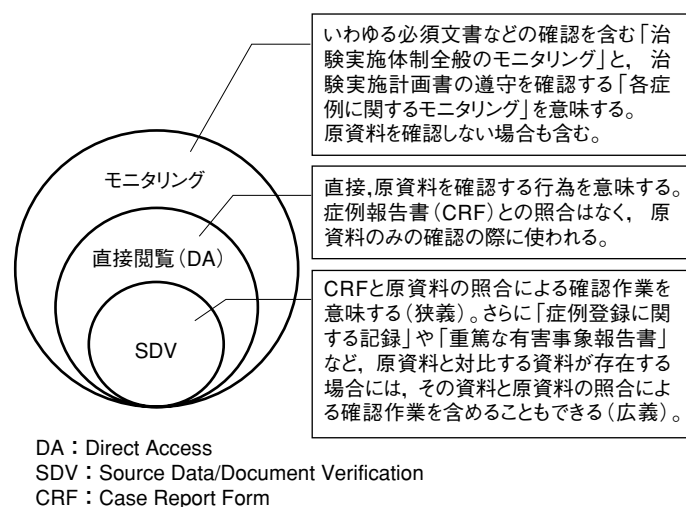


図 1 モニタリング, 直接閲覧 (DA), SDV

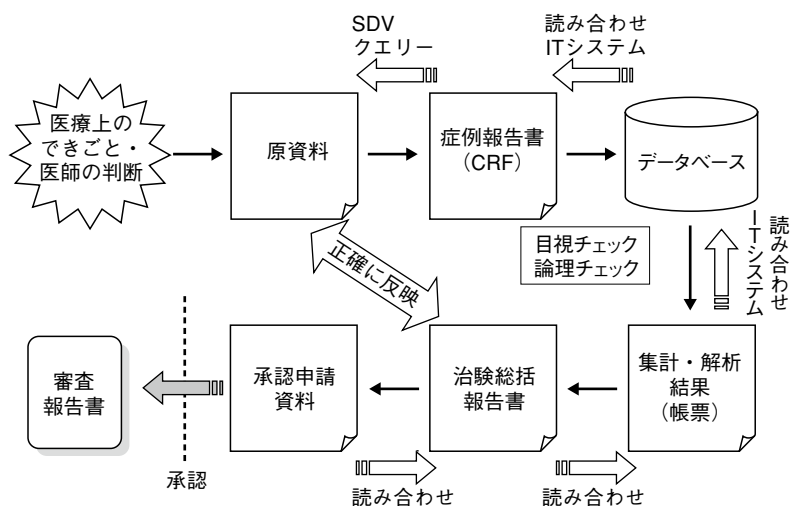


図 2 臨床データの流と品質管理活動 (治験の場合)

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, 規制当局による信頼性調査では, 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している。

3 企業治験でのモニタリングの現状

表 1 に On-site monitoring, Off-site monitoring の定義と内容を示す。

企業治験でのモニタリングの現状は, モニターによる, 症例登録時の適格性確認の直接閲覧 (DA) や全症例/全項目の SDV が行われている。これらにより臨床データの信頼性は確保されるものの, モニターの生産性や, 人件費・交通費などのコスト面が課題となっている。

しかし, これらの課題を解決すべく, 品質を確保したうえでのモニタリング効率化への取り組みは, 海外, 日本ともに開始されている。

海外では, FDA からは “A Risk-Based Approach to Monitoring” がドラフトガイドライン³⁾として,

表 1 On/Off-site monitoring の定義と内容

On-site monitoring :
モニターが医療機関に訪問して医療関係者とともに行うべきもの
●適格性確認直接閲覧 (DA), 全症例/全項目 SDV
●サンプリング SDV
Off-site monitoring :
モニターが医療機関に訪問せず, 会社/医療機関にてそれぞれ行うべきもの
●リモート SDV
●中央モニタリング (リモート SDV 以外)
●医療機関における原資料/データマネジメント

表 2 研究者主導臨床研究でのモニタリングの現状

On-site monitoring :
モニターが医療機関に訪問して医療関係者とともに行うべきもの
→原則, 医療機関を訪問しての SDV は実施しない
→一部の臨床試験では, サンプリング SDV を実施
Off-site monitoring :
モニターが医療機関に訪問せず, 会社/医療機関にてそれぞれ行うべきもの
→中央でのデータマネジメントは実施
→医療機関における原資料/データマネジメントはほぼ実施できていない (→CRC 関与は少ない)

CRC : Clinical Research Coordinator

EMA からは “Reflection paper on risk based quality management in clinical trials”⁴⁾が 2011 年 8 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いる。FDA のガイダンスには, すべての臨床試験において, 100%SDV を実施する必要はなく, 臨床試験の内容によっては, 中央モニタリング (Centralized Monitoring) の手法の導入を推奨することが記載されている。

一方, 日本では, 「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」において, On-site monitoring の手法に分類されるサンプリング SDV や Off-site monitoring の手法に分類されるリモート SDV が推奨され, 実績も出ている。また, 平成 24 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。さらに, 中央モニタリ

表 3 臨床試験のモニタリングの今後の方向性

治験 (企業治験, 医師主導治験)
●モニタリング手法の創意工夫, 組み合わせ
・サンプリング SDV, 中央モニタリングの導入
・Risk-Based Approach の導入
●医療機関における原資料/データマネジメントの推進
研究者主導臨床研究→ICH-GCP 準拠へ
●企業治験におけるモニタリング効率化の応用
・サンプリング SDV の導入
・中央モニタリングとセントラルデータマネジメントの融合
・医療機関における原資料/データマネジメントの推進

ングやサンプリング SDV の前提となる医療機関における原資料マネジメントやデータマネジメントに関する議論も広がっている。

4 研究者主導臨床研究でのモニタリングの現状

表 2 に研究者主導臨床研究でのモニタリングの現状を示す。

一部の臨床試験ではサンプリング SDV を採用しているものの, ほとんどは医療機関を訪問しての SDV は実施していない。また, 中央でのデータマネジメントは実施しているものの, 医師や CRC (Clinical Research Coordinator) などの会合や訓練, 詳細な手順書の提供, 統計学的にコントロールされた方法でのデータ抽出と検証, 電話・ファックスなどの Off-site monitoring の手法を併用した「中央モニタリング」が実現できているものはほとんどない。さらに, CRC が関与しないものも多く, 医療機関における原資料マネジメントやデータマネジメントも十分とは言い難い。

5 臨床試験のモニタリングの今後の方向性

表 3 に研究者主導臨床研究でのモニタリングの現状を示す。

治験においては, 依頼者側では, 種々のモニタリング手法の創意工夫と, それらの組み合わせを前提とした実施計画の策定により, より効率的かつ質の確保と信頼性を保証したモニタリングの実施体制の確立が期待される。特に「Risk-Based Approach」導入の際には, リスクの評価は, 有効性確認のみならず, 被験者の人権と福祉の保護, 適切な安全性評価

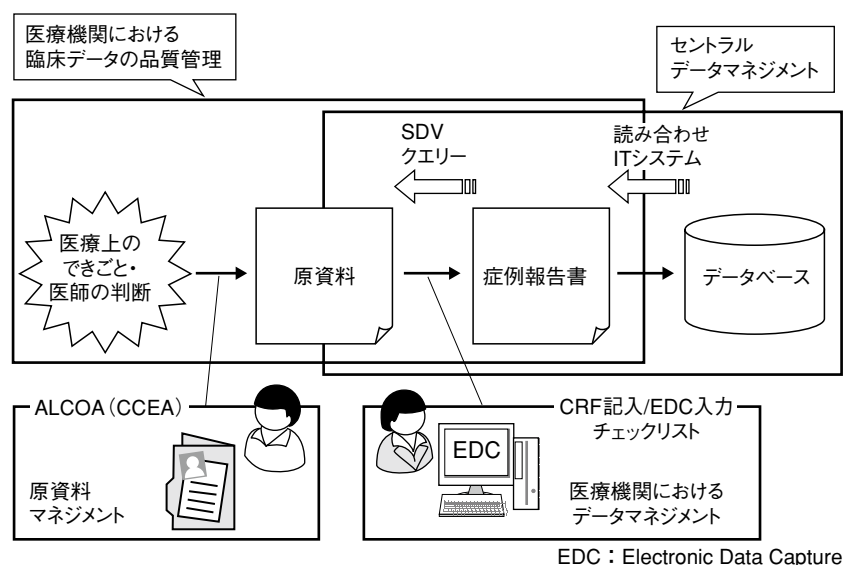


図 3 臨床データの流と医療機関における品質管理活動

にも十分配慮した実施計画の策定や実施体制の構築が必須である。また、医療機関側では、図3に示した医療機関における臨床データの品質管理活動（原資料マネジメント、医療機関におけるデータマネジメント）を推進していくことが重要である。なお、この推進には、担当者の役割定義・業務内容や配置費用についても、十分な議論が必要である。

一方、研究者主導臨床研究においては、限られた予算のなかではあるが、企業治験で実績のあるモニタリング効率化の取り組みの応用により ICH-GCP 準拠につなげたい。特に、サンプリング SDV による第三者での原資料と症例報告書の整合性確認プロセスの導入、中央モニタリングとセントラルデータマネジメントの融合による効果的な信頼性確保の仕組みの確立、医療機関における原資料マネジメントやデータマネジメントの実践が、研究者主導臨床研究の質の向上と信頼性保証につながると考える。

おわりに

日本における治験の強みは、評価基準の統一性、

選択・除外基準違反の少なさ、被験者の規則正しい来院、フォローアップの確実性、データの正確性などの「質」の高さである。治験でのモニタリングに関する工夫のさらなる推進と研究者主導臨床研究への応用が、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。

文 献

- 1) 臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012. 文部科学省・厚生労働省. 平成 24 年 3 月 30 日.
- 2) 臨床研究推進ガイドライン. 日本臨床試験研究会. 平成 24 年 7 月 1 日.
- 3) FDA Draft Guidance. Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations—A Risk-Based Approach to Monitoring. 2011.
- 4) EMA. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials (Draft). 2011.