

2013 日本臨床試験研究会 教育セミナー

臨床研究におけるモニタリングーRisk Based Approach for Monitoringー

事例報告 1 : 米国およびアジア太平洋における セントラルモニタリングの実施例

Association of Clinical Research Professionals (ACRP) Asia Pacific

Joanna Louie

最初に、従来のモニタリングと、central statistical monitoringという用語でも知られる centralized risk-based monitoring(RBM)、これら2つの歴史を概観したい。RBMの理念は、the US Food and Drug Administration(FDA)¹⁾ と the European Medicines Agency(EMA)²⁾ から最近公表された2つのガイダンス、およびthe Clinical Trials Transformation Initiative(CTTI) が行った仕事を支持するものである。モニタリング活動に関するこれらすべての推奨やガイダンスの最終的な到達点は患者の安全性確保であり、医薬品や医療機器のあらゆる臨床試験における、データの品質向上が最も重要な目標となる。

研究者自身によるモニタリング

米国において、the National Institutes of Health (NIH) や the National Cancer Institute(NCI) は、主要なアカデミアの施設、たとえばDuke 大学 (Durham, NC), Johns Hopkins 大学 (Baltimore, MD), New York-Presbyterian 大学, New York 大学, カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) および Cedars-Sinai Medical Center (Los Angeles) などと協力して、多年度にわたり臨床試験を成功に導いてきた。それらの施設は、大規模なオンサイトモ

ニタリングを行うことなしに、研究者主導臨床試験 (investigator-initiated trials : IIT) を管理してきた。なぜなら、the NIH Intramural Research Program (IRP) あるいはthe treatment effects monitoring committees と同程度に、研究者自身が現場でモニタリングを行っているからである。

従来のモニタリングの欠点

モニタリング管理に関する企業のゴールドスタンダードは、計画に従って、あるいは被験者が登録された時点ごとのどちらかで頻繁な施設訪問を行うことである。このようなオンサイトモニタリングは受動的であるため、訪問は実際のイベントや偏りが起こってしまった後になり、後ろ向きで、リスクや偏りの是正あるいは管理が間に合うことはない。また、モニターたちは定期的に訪問するので、試験の質管理や患者の保護にそれほど重要でない地域に、ときに多くの時間をとられていることもある。このいわば“伝統的モニタリング”は、私たち全員、経験があるはずであり、それ以外の方法には抵抗がある。なぜなら、人々は変化を避けるからである。

私たちは、原資料との照合を100%実施し、管理としてバインダーごとにまとめてレビューしている。この種のモニタリングは、リスクの同定に基づ

くものではなく、むしろ収集データ量やカットオフ値を決定するためのデータの多さに基づくものである。また、モニターたちの頻繁な交代や、それによる意思疎通の欠如や団結力の低下、システム上の誤り、そして活動の重複のため、資源が無駄になることもある。さらに重要な点は、伝統的モニタリングでは、モニタリング活動をサポートするデータツールをまったく、あるいはほとんど利用できないことである。

欧米のレギュラトリー管理

2013年8月、FDAは、私たちがセントラルモニタリングともよぶrisk-based monitoringに関するガイダンス¹⁾を発表した。ガイダンスの目的は、データの量ではなく、質を高めようとするものである。ガイダンスでは、“effective monitoring of clinical investigations by sponsors is critical to the protection of human subjects and the conduct of high-quality studies.(スポンサーによる臨床研究の効果的なモニタリングには、被験者の保護と高品質の研究の実施が重要である)”と強調されている。また、モニタリング活動の戦略を“modern, risk-based approach that focuses on critical study parameters and relies on a combination of monitoring activities to oversee a study effectively.(評価されるべき重要な研究指標に焦点をしばり、研究を効果的に視察できるようモニタリング活動の組合せによる、リスクをもとにした現代的なアプローチ)”を反映したものと説明する。ガイダンスでは特に、必要に応じたセントラルモニタリングのさらなる利用を強調する。

2013年11月にEMAが発表した「Reflection paper (考察書)」²⁾も同様に、スポンサーがrisk-based approachを採用し、プロトコル中で認めた特定のリスクに関して数値化するように推奨している。そして、研究対象として重要なそれらの変数について、試験計画は、セントラルモニタリング、品質保証、原資料との照合・検証(source data verification : SDV)に重点を置くべきだとする。

セントラルモニタリングの必要性

過去20年以上にわたって、臨床試験は、実施件数の増加とともに複雑化している。複雑化した最大

の原因は研究者間の経験の相違である。多くの臨床試験を経験している研究者もいるが、未経験の若い研究者たちもあり、未経験のためスポンサーから依頼されたプロトコルやガイドラインから逸脱する可能性をもつ。別の理由として、各施設のインフラストラクチャーの相違もあげられる。臨床試験を実施する大規模医療機関、地域病院、診療所などのなかには、臨床研究を行うためのインフラが十分に整備されている施設もあるが、そうでないところもある。また、大規模医療施設には多くの治療選択肢があるが、選択肢がそう多くない小さい施設もある。

より小さな地域社会で臨床研究を立ち上げることは、あまりに小さい施設は除くとして、設備は十分でない可能性もあるが、臨床研究の経験があれば臨床研究に適した病院になる可能性がある。しかし、そのためには、スポンサーはその施設を十分に調査することが重要である。それは、目的とする方向からの逸脱を発見できればよく、頻繁なモニタリングを意味していない。また、臨床試験が地理的に散在することは、特にアウトソーシングにおいて、異なる施設での経験は一貫していないことを意味している。したがって、すべての施設で同じことが起きると考えてはならず、それぞれの施設の相違を見極める必要がある。

昨今、電子技術の進歩により、中央にいるスタッフ、スポンサー、開発業務受託機関(contract research organization : CRO)、そして臨床試験を管理する機関は、大規模な電子システムやばく大な電子記録に接している。電子システムや電子記録は、統計学的評価、管理の質および有効性を向上させることで、セントラルモニタリングの使用機会を産み出す。患者の安全性、データの品質、試験の完全性などを損うリスクを回避するために、私たちはセントラルモニタリングを推奨する。セントラルモニタリングは、オンサイトモニタリングより不正を発見しやすく、誤りやリスクの同時進行での管理を可能にして、リスクの高い医療機関やデータセンターを割り出すことができる。

セントラルモニタリングのプロセス

新しい臨床試験のプロトコルでは、セントラルモニタリングはリスク評価から始まる。リスク評価

とは、エンドポイントや患者の安全性、そして開発計画全体に影響する重要な意味をもつデータ（クリティカルデータ）やその核心を見極めることである。リスク評価の後、戦略および当初のモニタリング計画を立てる。試験のモニタリングは、主要なリスク指標（key risk indicators：KRIs）とデータ記録に基づいて、臨床試験を修正し改善する可能性がある³⁾。

セントラルモニタリングの最初のプロセスは、ITシステムからのデータ収集である。セントラルモニタリングのモニターたちは、セントラルモニタリング活動を実施するために、リアルタイムにデータへアクセスする必要がある。そのため、スポンサーやCROは、信頼できるITのインフラを必要とする。セントラルモニタリングにおいて、モニターは、RBM計画であらかじめ決められた、患者の安全性やデータの信頼性に影響を与える因子について、統計的に分析・評価を行う。その際、モニターは、クリティカルデータのなかで想定から外れる傾向を発見すべきである。発見後には、リスクを是正する、あるいは減ずるために是正・予防措置（Corrective Action & Preventive Action：CAPA）計画として、発見内容を詳細に記録する。CAPA計画には、オンサイトモニターによる活動やフォロー、そして、CAPA計画中でのリスクの軽減や治療の明確な記録収集も含まれる。臨床試験において、製品安全性に必要なエビデンスを支持する活動を見極めることが重要である。

サイトモニターも必要である。セントラルモニタリングのモニターが問題を発見したら、オンサイトモニタリングのモニターは、試験事務局に報告し、それらの傾向がなぜ存在するかを決定するために決められた手順でその地域を視察し、そして逸脱を曝露あるいは発見するために異常な傾向を精査する。その後、オンサイトモニタリングのモニターは、同様の失敗の再発を防ぐために、CAPA計画における文書として発見したことを完結させ、CAPA計画の実施が有効であることを確信し、全スタッフを再教育し、新しい適切な手順を構築する。

事例紹介

私たちが経験したセントラルモニタリングの例を

示す。脳卒中の臨床研究において、セントラルモニタリングのモニターは、主要評価項目に影響を与えうるクリティカルデータであるthe NIH Stroke Scale(NIHSS)の点数で、通常からはずれる分析的傾向を発見した。オンサイトモニタリングのモニターが、セントラルモニタリングのモニターの報告によって異常傾向を発見するためにその施設を訪問した。そして転記ミス、および、あるいは管理者がNIHSSの認定を受けていない可能性があることを発見した。管理者がNIHSSの認定を受けていないことは、一般的に管理者は内科医である米国では異例なことであった。発見されたことは文書化され、修正あるいは改善が実施された。この例では、NIHSSの実施者の再教育と資格更新、および全スタッフの再教育が必要であった。

Centralized Risk-Based Monitoring(RBM)

この目的を限ったアプローチ(targeted approach)は、データや臨床試験の品質を向上させ、効率を著しく高める。それは、臨床的モニタリング活動において、特に不必要なモニターの訪問を減少させることで、費用の軽減ができる。通常モニターの訪問にかかる費用は、臨床試験の総費用の30%を占めているので、意義深い。RBMを採用すると、特に臨床研究実施施設において、タイミング良く誤りを是正し、不必要な訪問を減らすので、スタッフは必要なことに時間を割くことができる。

セントラルモニタリングの推進

FDAはセントラルモニタリングを、不正行為を含め、データの偏りや異常を検出するのにオンサイトモニタリングより効率的であると推奨している。新技術であるEDC(electronic data capture)システムがセントラルモニタリングに導入され、オンサイトモニタリングの信頼性を低下させた。データ自体が生物統計学者に対して、施設外のスタッフによる綿密な調査、あるいはまた、必要であれば、施設内での綿密な調査が必要な潜在的なリスクや傾向への注意を喚起する。

セントラルモニタリング推進における懸念のひとつは、実施にあたり多くの専門分野にわたるチームが必要になることである。米国でもアジアでも、技

術を習得した臨床研究スタッフの雇用が十分でない。

もうひとつの懸念は、製薬会社が保守的であり、新技術や改革の導入が遅れていることである。原材料から100%のデータが収集されなかった場合に、あるいは、EDCといった新技術に不慣れなために起こりうる余計なリスクにも心配がある。これには、当局によるレギュラトリプロセスが影響する可能性がある。この観点から、ほとんどの組織はセントラルモニタリングの機能を、通常モニタリングやオンサイト活動の補助に限定している。

したがって、効率的なセントラルモニタリングのチームには、統計的手法を発展させるために、研究実施施設で記録されたデータを使用でき、あるいは試験を通してレビューする際のガイドとなる、データ分析技術をもつスタッフが含まれていなければならない。データ分析技術をもつスタッフは、それ以降の調査計画の発案を可能にするために、他施設と一致しないデータポイントを発見する必要もある。モニタリングプロセスで戦略や手順をフォローする必要があり、あるいは施設訪問を行うモニターを増員するために、チームには臨床的なモニタリング経験者がいるとよい。そして、データをどのように分析するか、どのようにモニターするか知識に加えて、チームは、ハイリスクを定量化できる広範囲にわたる医学的知識にも精通していなければならない。安全性や監視に慣れたスタッフもチームに参加すべきである。

セントラルモニタリングを行うモニターは、GCPや生命科学の背景を理解している必要がある。そして、上級の統計学的、分析的な、ビジネススキルを身につけていなければならない。また、定性的、定量的の両者からリスクを解釈する能力、戦略的にセントラルモニタリング活動を遂行できる能力を身に付けている必要がある。しかしながら、FDAは、スポンサーに対してセントラルモニタリングの適切な訓練を実際に提示するよう求めているが、指導者の数が十分ではなく、訓練する機会も十分ではない。そのうえ、セントラルモニタリングの訓練をされた、あるいは教育された人々の数も十分ではない。

もうひとつの問題は、クリニカルオペレーションにおけるITシステムがうまく統合されていないこ

とである。セントラルモニタリングのモニターは、どのようにして分析者に対し必要なデータセットを準備するか、また、多くの異なるデータソースから必要な情報をどのように発掘していくかについて知る必要がある。

Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI) について

The CTTI(<http://www.ctti-clinicaltrials.org>) はFDAとDuke大学によって、2008年に設立された。CTTIは、臨床試験の品質向上と効率化を探索するために、またRBMのフレームワークを構築するために、官学の共同で生まれた組織である。CTTIについては多くの課題があるが、リスクを同定する一般的なツールの開発やリスクの誘引を検討している。さらに、臨床試験のリスクを低、中、高と分類するツールについても開発中で、最良の臨床試験のモニタリングを確認するために、パイロット試験も実施している。CTTIのウェブサイトでは、セントラルモニタリングのプロセスについて多くの情報が掲載されており、スポンサーや研究者に示唆を与えている。

セントラルモニタリングの推進

将来、スポンサーが先を見越して、伝統的モニタリングのこれまでの経験をもとにRBMを導入し、FDAのガイダンスに準拠して研究を行うことは進歩である。また、研究スタッフらは、自身らが抱える研究運営上のリスクを評価すべきであり、システム中の弱点がどこにあらうとも、運営方法を改善する新技術や新手順を採用することが必要である。また、患者の安全性を損なうリスクを評価しなくてはならない。つまり、研究スタッフはモニタリング戦略と、セントラルモニタリングおよびオンサイトモニタリングにおける活動を融合させて、RBMのアプローチを反映した研究戦略を採用すべきである。

しかしながら、問題は、大量のデータを生み出すITシステムが実施施設によって異なっていることである。時宜を得た解決方法を提供する集約的情報として、これらのデータを統合する必要がある。私たちは、Trial Master File(TMF) システム、EDCおよび治験管理システム (Clinical Trials Management

System : CTMS) を利用しており、それらは現在、米国の多くの研究施設で手順書の代わりに使用されている。しかし、それらのシステムは多くの企業から販売されているが、互換性がない。そのため、CTTIや他の研究では、互換性のない状況で進行している。今後、クラウドコンピューティングやクラウドコミュニケーションおよび分析技術を通して、中心となる情報のプロセスを私たちのビジネスインテリジェンスに統合しようとしている。

まとめ

RBMに関するFDAのガイダンスは、スポンサーやCROに対し、費用削減と生産性の向上を目的として科学的に妥当な方法を模索することを奨励している。適切なセントラルモニタリングの実施を保証するには、手順は開始前から準備されるべきであり、

そうでないと、より多くの費用がかかり、リソースが枯渇してしまう可能性がある。研究チームは、早期にRBMのインフラストラクチャーを確立しなくてはならない。スポンサーは、リソースを聡明に賢明に配分できるように、財政的観点からモニタリング活動を継続的に行わなくてはならない。リソースの配分は、費用の予測を改善しばらつきを最小化するために、最適に行われるべきである。

文 献

- 1) Guidance for industry: Oversight of clinical investigations — A risk-based approach to monitoring. Silver Spring, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2013.
- 2) Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. London, UK: European Medicines Agency; 2013
- 3) Whitaker J. Approaches to risk-based monitoring in clinical trials. Life Science Leader 2013;5(10):50-2.

(編集部が当日の講演速記録をもとにまとめた)

会 員 連 絡

第 2 回 JSCTR 認定 GCP エキスパート[®] 試験合格者

[順不同]

松尾 直美 (埼玉医科大学国際医療センター)
 島田 諭 (富山化学工業株式会社)
 山竹 卓宏 (富山化学工業株式会社)
 小出 恵子 (新潟県立がんセンター新潟病院)
 永井かおり (国立病院機構名古屋医療センター)
 内藤 芳江 (社会医療法人雪の聖母会聖マリヤ病院)
 佐々木敦子 (広島市立広島市民病院)
 若林 政義 (小野薬品工業株式会社)
 名村 洋子 (株式会社 イーピーメント)

永田 珠貴 (イーピーエス株式会社)
 浅見 亮子 (富山化学工業株式会社)
 佐々木哲哉 (昭和大学病院)
 田村 祐子 (株式会社 キャピタルメディカ)
 山崎 真弓 (第一三共株式会社)
 新海美加子 (株式会社 イーピーメント)
 清水 充子 (京都大学医学部附属病院)
 山口 志織 (株式会社 リニカル)