

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 2 : 臨床試験の管理——Risk Based Monitoring

アサン医療センター臨床試験センター

Yun Jung Choi

本講演のテーマは、韓国で行われている研究者主導臨床試験の現状である。国が異なれば、用語の使い方が異なる可能性がある。韓国では、臨床試験は次の2種類、スポンサー主導臨床試験 (SIT) と研究者主導臨床試験 (IIT) に分類されている。例外はあるものの、通常SITは製品の承認申請で行われ、IIT は市販後に行われる。2012年、韓国食品医薬品局 (MFDS) は、合計670件の臨床試験の実施を許可した。IIT は新薬臨床試験 (INDs : investigational new drugs) の26%を占め、韓国で実施されるIITの約15%がアサン医療センター (Asan Medical Center : AMC) で管理されている。韓国では、施設が異なれば、臨床試験のモニタリングは異なったアプローチを採用しているが、AMCで行われている臨床的モニタリングは韓国内で一般的に実施されているものである。この講演では、実例とともにAMCで管理するIIT, そしてAMCの行うIITモニタリングを紹介し、今後の課題も述べる。

アサン医療センターにおける学術研究

IITは、AMCが管理する臨床試験の50%を占めている。IITへの支援は、学術研究事務室 (academic research office : ARO) とよんでいる施設内の開発業務受託機関 (contract research organization : CRO) が担当している。AROは2012年に政府の推奨により設立され、特に単施設試験よりさらに多

くのリソースを必要とする多施設共同試験および国際共同試験を支援している。AROには臨床試験センター (Clinical Trials Center : CTC) と Human Research Professional Center (HRPC) の2つのセンターがあり、Asan Institute for Life Sciences内で独立した附属施設となっている。Human Research Protection Centerの監督下でポリシーを決め、GCPなどの指導を担当する教育ユニットと、施設内で監査を行う品質保証ユニットがある。

AROには、プロジェクト管理、臨床研究・臨床試験、およびレギュラトリー業務を包括するいくつかのルールがある。また、臨床試験の各ステージで異なる範囲のサービスを提供している。たとえば、ステージの計画、プロトコルや症例報告書 (case report form : CRF) の改善、書類編纂、契約管理などである。AROは、臨床試験の終了時に臨床試験記録を作成するのと同様、試験の最中にモニタリング、データ処理および管理なども実施している。これらすべての活動は、政府の資金助成プログラムにより援助されている。

AMCは、韓国の国家臨床試験事業団 (Korea National Enterprise for Clinical Trials : KoNECT) により、韓国内で2ヵ所しか選択されないGlobal Center of Excellence in Clinical Trials 2012に指定されている。最近、AROは、がん領域、消化器領域、泌尿器領域を含む7つの治療領域で15の異なる臨床

試験に参加している。これらの試験は、すべて電子の症例報告書 (eCRF) を用いている。9試験で、現在、データモニタリング、データ処理およびデータ管理を行い、4試験で継続中である。

Risk based monitoring(RBM)

risk-based monitoring(RBM) のおもなコンセプトは、データ源すべてを照合するかわりに、的をしぼったモニタリングを行うことである。問題となるのは「どのように的をしぼるのか」である。その回答はRBMを実施するなかで主要ポイントを探ることができる。と単純化できる。モニターされている臨床的なデータポイントやプロセスを選択することによって、モニタリングの目標にできる。たとえば、患者の権利を確保するためのインフォームドコンセントを行う過程に的をしぼることが可能である。あるいは、試験参加のための患者の適格性を判断する過程に的をしぼれる。

RBMを実施するためには試験開始前にモニタリング計画を設定すべきである。モニタリング計画は、セントラルモニタリングの比率を適度に増加させ、患者の権利を確保するという目的に合わせ、エンドポイントのような臨床試験のパラメータに焦点をあて作成すべきである。具体例をあげると、あらかじめ定められた境界域を超えるか下回るかで、重篤な有害事象 (serious adverse events : SAE) の発生率をモニタリングの目標に設定する。私たちは、オンサイトモニタリングないしリモートモニタリングのさまざまな特徴を導きだせる。特定の最初のイベントがオンサイトモニタリングの導入契機となる可能性もある。したがって、この的をしぼったモニタリングは、各試験施設で患者の安全性とデータの完全性を確保しながら、時間を短縮させたモニタリングのより包括的なバックアップとなりうる。

2013年に出版された米国レポート¹⁾によると、施設内モニタリング、施設内監査・施設管理、RBMのデータ処理・データ管理などにかかる試験費用の20%まで削減できる。しかしながら、そのレポートでは、計画および開始費用の若干の増加をも示している。理論的には、RBMは20%まで臨床試験費用を削減できるが、IITはしばしば予算の制約のために難題に直面する。おもな理由は、ほとん

どの場合、データモニタリング、管理やモニタリングに割ける予算がほとんどない、あるいはまったくないことである。AMCはRBMと代わりうるアプローチを採用している。RBMの目的は、より少ない費用で被験者の権利を保護しながら、データ品質を向上させることである。これが、モディファイド、あるいはテラメイドのRBMとして知られている。

AMCは、試験の複雑さによって原資料の照合・検証 (source data verification : SDV) の機会を減らし、臨床的データセットに関してSDVを行い、またより少ない予算で品質を向上させるため、AMCは予算支援プログラムを実施している。予算支援プログラムは2つ用意されており、1つ目は施設内の基金で、2つ目はデータ処理・データ管理を支援する基金である。

2010年以降、AMCは総計69の臨床試験を支援し、これらは試験選択から1年以内にHPRCの監査を実施した。もし施設内基金による援助が決められれば、AMCは100%の試験で監査を実施する。試験プロトコルがデータ管理活動が必要なIITにおいて、特にそれがPOC(proof-of-concept) 試験であれば、AMCはデータ管理料支援プログラムを実施する。そうなれば、データ管理料の50%は削減できる。AMCは、EDC(electronic data capture) の導入を計画しているが、AMCは近年、Promasys(Leiden, Netherlands), Medrio(San Francisco, CA) や iCReaT(Korea National Institute of Health) の商業的EDCシステムを使用している。Promasysは第Ⅲ相臨床試験に特化したデータのeCRFツールで、多国間あるいは多施設共同試験にはMedrio7、確証的試験にはiCReaTを利用している。

施設内監査

品質を向上させるため、依頼されたすべての研究で、AMCは最初の組み入れ症例に対して、HPRC QA 施設内監査を行っている。AMCは、試験登録で患者の適格性を確認するために導入基準および除外基準を再検証する。AMCは、2012年には113の施設内監査 (そのうち30%がIIT)、2013年には144の施設内監査 (そのうち36%がIIT) を行った。SITとIITのモニタリングの成果は次のようなことである。インフォームドコンセントの書類やAEおよび

SAE書類を取得するプロトコルの相違において、IITのほうがより偏りがあり、コメントが多く、逸脱が多いことが示された。AMCは、MFDS, 米国FDA, 厚生労働省 (MHLW) と医薬品医療機器総合機構 (PMDA), the European Medicines Agency (EMA) から、1年をとおして数回の監査を受けている。監査のほとんどで、それほど大きな問題は指摘されていない。

臨床試験の実例

脳卒中の試験を例に示す。AMCはオンサイトモニタリングを少なくとも12ヵ月ごとに行い、患者同意文書、患者導入基準および除外基準、アウトカムデータ、治療の割り付け、SAEについて、100%SDVを行った。また、AMCは施設内で100%のSDVを実施して、リモートモニタリングで患者の10%をランダムに選択して評価した。eCRFとして入力されたすべてのデータは、遠隔システムを用いて検証した。モニタリングで予定されたタイムラインから重大な逸脱はすべて、説明と記録を必要とする。ランダム化された患者数に対するプロトコルからの重大な逸脱率を基準にしたところ、2施設があらかじめ設定された境界を超えていた。そこで、私たちは2施設に対し早期オンサイトモニタリング訪問を実施し、プロトコル理解の不足に原因があることを発見した。そこで私たちは、その施設のスタッフを再教育してシステム全体を見直したところ、すべての品質を向上させることができた。それらの一施設はSAEが高率であったことから、早期のオンサイトモニタリングを行い、教育がレギュラトリーコンプライアンスにつながったといえる。

また、B型肝炎に関する別の試験では、2施設がクエリー対象症例で高率を示した。そこで、私たちはまた、早期のオンサイトモニタリングを実施し、原因がプロトコルの理解不足にあると結論した。早期のオンサイトモニタリングはシステム上のエラーを防ぐとともに、全データの質を向上させ

る結果となった。オンサイトモニタリングが潜在的に必要となる理由は、コーディネーター (clinical research coordinator : CRC) の離職、クエリー率の向上、薬剤コンプライアンスの低下、およびプロトコルから逸脱した数などで、それらはプロトコルのデザインにもよる。

今後の課題

私たちは、プロトコルデザイン、被験者分布、操作手順、そして試験実施施設に関して考慮すべきことを創出する知識を構築できるように、現実の経験に基づいたRBMの、より多くのデータを収集する必要がある。また、私たちは、プロトコルデザインを精査して、クリティカルエンドポイントが明確に決められているかどうか、あるいはデザインが複雑かどうか、エンドポイントが主観的であるかどうかを決める必要がある。さらに、私たちは、被験者分布について、分布の変動が予想されていたかどうか、あるいは特定の有害事象があるかどうかと、自問自答すべきである。試験の遂行では、CROや外部業者を依頼するかどうかを考えなければならない。もしまた別の経路がコミュニケーションを妨げるなら、問題の十分な理解が必要な別の構成要素があるため、メッセージを伝達することが困難になるだろう。

データ収集の方法も、紙のCRF、あるいはEDC、あるいはそれらの組み合わせかを検討するべきである。実施施設では、主任研究者あるいは実施施設は臨床試験の運営で十分な経験をつむ必要がある。そして、医療施設は最近のスタッフの離職があったかどうか。これらは、モニタリング計画をRBMに進展させるために、あらかじめ検討しておかなければならない主要な判断要素でもある。

文 献

- 1) Risk-based monitoring: Reduce clinical trial costs while protecting safety and quality. Delaware: PwC; 2013.

(編集部が当日の講演速記録をもとにまとめた)