

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—Risk Based Approach for Monitoring—

事例報告 3： がんの多施設共同臨床試験グループにおける 臨床試験・国際共同試験のモニタリング

独立行政法人国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター薬事安全管理室／
JCOG データセンター統計部門

柴田大朗



JCOG の概要

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センターでは、JCOG (Japan Clinical Oncology Group) というがんの多施設共同臨床試験グループの恒常的なデータセンター機能・中央支援機能を担っている。

まず本題に入る前に二つ、誤解を避けるために伝えしておきたいことがある。

一つ目は、私の使う中央モニタリングという用語は、他の演者の方々の使用されたセントラルモニタリングや中央モニタリングという言葉、あるいは昨今巷で議論されている中央モニタリングという言葉と必ずしも 1 対 1 では対応していないことである。それは、私たちが行っているモニタリングの由来が、規制に対応するためのものではなく、臨床試験の質や被験者保護にどのように対応するかということを考えつつ、積み上げられてきたものだからである。ただし両者には相互に重なる部分もあり、これからリスクベースのモニタリングやセントラルモニタリングを導入・検討する際に、なんらかのヒントになると考えている。言葉の使い方としてふだん議論している中央モニタリングとニュアンスが違うと思われる方は、この点をご留意いただきたい。

二つ目は、他のグループとの共同試験・国際共同試験については、まだ公表されていない試験も含ま

れるため、計画の段階で何を意図して、何を想定して準備を進めたかという概略に留めさせていただく。それが実際の試験運用のなかでどのように働いたかなどについては、ここでは省略したい。

JCOG は、恒常的ながんの多施設共同臨床試験グループで、恒常的なものであるところがポイントである。つまり、ある一つの臨床試験を実施するためにグループを作り、試験が終わったらグループを解散するというものではなく、研究組織が恒常的にあり、新しい臨床試験を計画・実施し、試験が終わると、次の新しい試験を計画するという環境で臨床試験を行っている。

JCOG のなかには、16 の専門分野別のサブグループ (研究グループ) がある。多くは臓器別で、なかには内視鏡、放射線治療など、モダリティ別のグループもある。それとは別に、データセンター、運営事務局という名称の臨床試験の実施を支援する機能、効果・安全性評価委員会、プロトコル審査委員会などの恒常的な委員会組織などをもっている。参加している医療機関は、2013 年 1 月の段階で 189 医療機関で、594 の診療科が含まれている。登録されている担当医の数は少し古いデータだが、3000 人弱である。CRC は 300~400 人で、被験者登録中のアクティブな臨床試験が常時 30~35 試験あり、年間

Case Report 3 : Monitoring of Clinical Trials and Global Clinical Trials Conducted by a Cancer Cooperative Study Group

Taro Shibata : Japan Clinical Oncology Group Data Center/Regulatory Science Section, Multi-institutional Clinical Trial Support Center, National Cancer Center

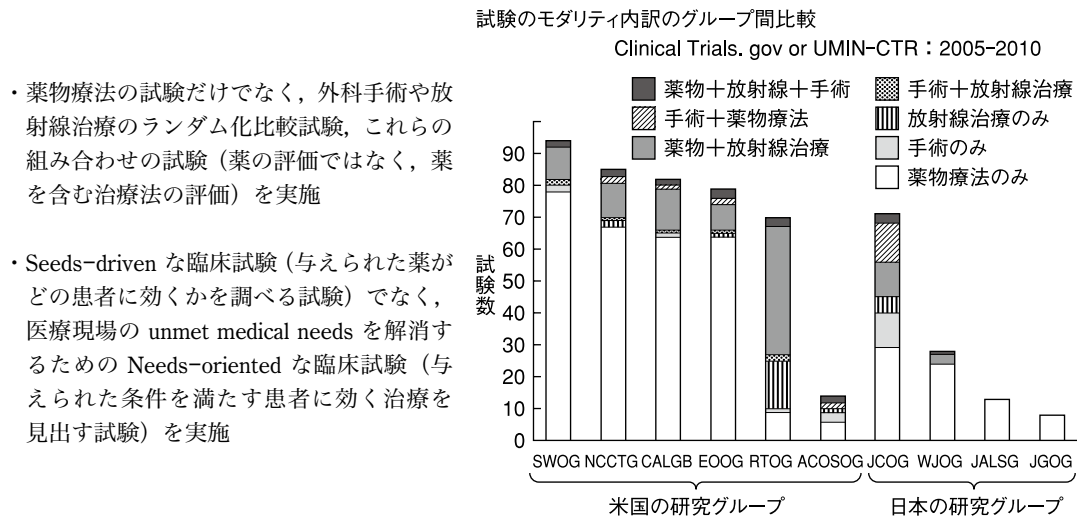


図 1 JCOG の概要

Kunieda F, Nakamura K, et al. J Clin Oncol 2011 ; 29 (suppl ; abstr e16554).

の患者登録数がおおよそ 3000 人前後である。追跡中の試験や、追跡終了後の発表準備をしているものも多数ある。

グループの特徴

グループの特徴としては、恒常的なグループであることに加え、医療機関や診療科が参加するうえで一定のハードルを越える必要があることがあげられる。ハードルの一つ目は、16 の専門分野別のサブグループのなかでの評価である。たとえば、胃がん領域の先生方が新しい医療機関を追加したい場合、定型的なルールがあるわけではないが、新たに参加する医療機関の先生方の研究実態、診療実態、患者数などを判断し、専門家コミュニティ内での研究実施環境に対するクオリフィケーションがなされたうえで、その施設が推薦されるという流れになっている。また 2 段階目に、JCOG 全体として、一定の規準を満たした医療機関であるか、診療体制だけでなく JCOG 試験に協力していただく研究体制が確保されているかを確認するための書面審査をし、参加施設に加わっていただくか否かが決定される。常時出入りはあるが、そのような前提で参加施設が決定されているので、個々の臨床試験を実施する際に、ある程度前提とすべき常識が共有できるというメリットもある。

実施する研究には、薬物療法の試験だけでなく、外科手術や放射線治療のランダム化比較試験、ある

いはこれらを複数組み合わせた治療法（集学的治療）の評価を行う試験も含まれている。薬物療法に関しては、薬事承認されている医薬品の製造販売承認後の評価をしているが、単独の評価だけではなく薬をその一部として含む集学的治療の評価も行っている。SWOG など米国の多施設共同グループと、日本の研究グループでどのような試験を行っているのかを、試験のモダリティがわかるように集計したデータを図 1 に示す。両国の多くの試験グループで薬物療法単独の試験が 8 割を占めるなか、RTOG という放射線治療に特化したグループと JCOG だけが、薬物療法単独ではなく、手術のみ、放射線治療のみ、手術と放射線治療、手術と薬物療法、これら三つの組み合わせなどの臨床試験を、割合としても試験数の実数としても多く手掛けている。

私たちは目の前にある薬がどういう患者さんに有効であるかをもちろん調べるが、製薬企業とは役割が異なるため、動機としては薬をどう世の中に出すかという視点ではなく、臨床現場のアンメットメディカルニーズに対応するためにどういう薬を使うか、どういうモダリティの治療をするかを考えるという形の、シーズではなくニーズが議論の発端となるような臨床試験を行っている。

JCOG で行われるモニタリングの目的

JCOG では、他の恒常的グループとの共同臨床試

験や国際共同臨床試験も行っている。これまでに経験した研究スタイルは、①共通のプロトコールにより、同一試験を地域ごとに別のデータセンターを置いて実施するタイプと、②ほぼ同一のプロトコールにより、地域ごとに別のデータセンターを置き最終的に併合解析を予定して実施するタイプとがある。また、まだ実現には至っていない計画段階のものであるが、海外のグループの研究に日本側から参加しようというもの、すなわち③海外のプロトコールにより、海外に置かれたデータセンターへ日本からデータを報告するというタイプもある。

まず、JCOG の試験の一般的なモニタリングの方法について紹介する。というのは、国際共同試験であっても、ふだん JCOG で行っているものと基本的な考え方は変わらないからである。上述の①～③まで、それぞれにデータ管理、モニタリング上の留意点が異なるが、国際共同試験だから特別なことがあるというよりも、まず単一グループの臨床試験、国内他グループとの共同臨床試験であっても同様の論点がある。

JCOG のモニタリングの目的は、大きく分けて二つあり、試験に参加している患者のリスクを最小化することと、臨床試験の質の担保である。目の前の患者に対する倫理的配慮と、将来の患者に対する倫理的配慮と言い換えることもできる。単純にデータの記載ミスが減らすというだけでなく、試験に参加している患者に対する配慮も当然必要である。また、データの質が担保されていないいいかげんな臨床試験データを世に出すことは、本当は効果のない治療法など医療として不適切なものを臨床現場に導入することにつながるので、将来の患者に対する倫理的配慮を欠いた行為であるともいえる。言い換えると、科学的な臨床試験をすることが、将来の患者に対して適切な治療を提供することにつながる、逆に非科学的・ずさんな臨床試験をすることは、将来の患者に対して不適切な医療を提供することになるので、それは単に形式的な問題として科学的にいいかげんであるというだけでなく、医療に関わる者として倫理的配慮を欠いた行為であるということにある。

一方で、将来の患者のことだけ考えていても足りないところがあり、目の前の患者が将来の患者のために犠牲になってよいわけではない。そのため、目

の前の患者に対する配慮と将来の患者に対する配慮が、車の両輪のようなかたちで行われなければならないというスタンスをとっている。それが、モニタリングの二つの目的につながる。

CRF レビューによるチェック体制

通常の JCOG が行う試験では、施設訪問の監査は行っているが、試験実施中の施設訪問モニタリングは実施していない。ただし JCOG において、医師主導治験として実施している臨床試験では、施設訪問モニタリングを実施している。その場合も全例を一律にモニタリングするのではなく、リスクベースで行おうという方針で計画している。なお、現時点では紙のケースレポートフォーム (CRF) のデータをデータセンターのデータマネージャーが入力する方法を採用しているが、現在 EDC (electronic data capture) の導入を進めている。

中央モニタリングで行っている内容の概略は、次のとおりである。まず参加医療機関から紙の CRF が送られてくる。送られてきたものをデータマネージャーが精査する際、当然記載項目 (変数) ごとの確認をするが、それだけではなく、患者ごとの複数の CRF にわたる臨床経過に不自然な点はないかの確認も行う。私は生物統計家としてデータの解析に関わっているが、統計家は変数ごとにみて、ありえない値が含まれているなどということに気づくことはできるが、患者の一連の診療経過のなかでおかしなことが起こっているかどうか (その原因には、書き間違いや、CRF に記入された医師、CRC の勘違い等いくつかありうる) に気づくことは困難である。JCOG データセンターでは、データマネージャーがそれをチェックしている。CRF を精査して不明点・疑問点がある場合は、参加医療機関の担当医に問い合わせをし、確認している。

JCOG でのモニタリングの特徴として、もう 1 点、データマネージャーだけでなく、データセンターの医師、各試験の実施を実質的に担っている医師・研究者 (研究事務局) が、不明点の確認をデータマネージャーとともに行うプロセスを設けていることがあげられる。私たちはこのプロセスを「CRF レビュー」とよんでいる。CRF レビューはとても重要で、単にデータマネージャーだけの判断ではなく、その試験

を自ら実施しようとしているモチベーションが最も高い医師・研究者で、かつその領域に対して一番詳しい方が CRF の内容を精査することで、形式的な質の担保ではなく、中身を伴った質の担保が可能となる。なお、これは、研究者がデータの質の担保を「どこかのだれか」に丸投げして当事者意識を失ってしまうことを回避する手立てにもなっている。データの入力ミスなどを避けるための手段としては、ダブルエントリーがあるが、JCOG データセンターではこれは行っておらず、複数名による読み合わせによる確認を行っている。また半年に一度「定期モニタリングレポート」という名称のレポートを作成し、その時点での登録状況、毒性の情報、逸脱等の情報を取りまとめている。これを行うことの副次的な効用として、実際に集計作業を行うのでイレギュラーな数字が見いだされるなど、間接的にデータの入力ミスを減らすことにも貢献している。

フィードバックの重要性

もう一つ、JCOG で行っているモニタリングで重要なプロセスがフィードバックである。すべての臨床試験で、半年に一度、登録状況、CRF 回収状況、毒性発現状況、逸脱等を含む試験の進捗状況を把握できる「定期モニタリングレポート」を作成し、研究グループに参加している医師に配布する。ただし、半年に一度すべての解析をしているわけではない。当然のことだが、検証的な解析の群間比較などは定期モニタリング時には行っていない。そういう検証的な解析は、プロトコルに定めた手順に従って別途中間解析を実施し、結果を研究グループ側に提示することはせず、効果・安全性評価委員会で審議している。この半年に一度作成する定期モニタリングレポートを、研究グループ側で分析・精査し、参加施設や担当医師に今後とるべき対応のフィードバックをしている。

定期モニタリングの実際

定期モニタリングレポートの具体的な内容として、研究概要、登録状況、モニタリング内容等が記載されている。まず、登録状況は、参加医療機関別に登録数や、登録にあたっての各医療機関内で定められている条件等、被験者登録集積ペースのグラフ

等を掲載している。次に、定期モニタリング時にどのようなデータマネジメントの作業を行ったかを記述している。また、追跡調査や CRF の回収状況についての詳細情報も書くようにしている。その情報を提示する際には、医療機関名をマスクすることなく、個別の医療機関名を添えて記載する。つまり、どこそこの病院からは未回収の CRF が何枚あり、登録番号何番の患者と何番の患者のどの CRF が回収されていない、といった情報を定期モニタリングレポートに医療機関名入りで記し、研究に参加する医療機関全体で共有する。そのため、研究グループのなかで、どこそこの医療機関で CRF の提出状況が悪いといったことが把握できる。さらに、JCOG では適格条件を満たさない、すなわち、不適格な患者は絶対に登録を許さないことになっているが、登録した後に判明した情報によって適格性がゆらいでしまうこともある。そういう場合には、当該被験者に対して適格性の検討が必要となるため、患者を特定できる情報は提示していないが、医療機関名、担当医がどういう解釈をしているかというコメント、データセンター側の解釈・コメントと、CRF レビューでの研究事務局の先生方や研究グループとしての検討結果を記録するようにしている。

また、治療経過の要約情報も提示している。これは、その時点でプロトコル治療を終了した人数・終了の理由の内訳やプロトコル治療を中止した人数・中止理由の内訳などの要約である。また、予定どおりにプロトコル治療が行われなかった場合には、どのような理由で中止されたのか、それに対してデータセンター側がどのような判断をしているのか、最終的に研究グループ側が当該領域の専門家としてどのような判断をしたのかなどを記録し、これも医療機関名入りにしている。そのため、仮にプロトコルの規定に従わない逸脱による中止が多く出ている場合にも、情報を提示する仕組みを設けておくことで即座にわかる。その際、プロトコルの規定からの逸脱の可能性があるというデータマネージャーが判断したものは、定期モニタリングレポートにリストアップし、参加医療機関名を明記し、どのような逸脱（ないしは逸脱の可能性が考えられる状況）があったのか、どのような経過であったのかを記載し、逸脱とみなすべきか、プロトコルの規定の範

囲内と解釈可能であるのかを評価するようにしている。これも参加医療機関名入りなので、どこの医療機関に逸脱（ないしは逸脱の可能性が考えられる状況）が多いかが研究に参加しているすべての医師に共有される。

プロトコルの規定からの逸脱の可能性がある症例の情報を示すときには、患者単位で記載するケース、逸脱の分類別に記載するケース、集学的治療の臨床試験の場合にはモダリティごと、たとえば術前化学療法をして手術をし、手術後に放射線治療というプロトコル治療の場合には、それぞれのモダリティごとに記載するケース、逸脱の内容とモダリティの組み合わせで記載するケースなど、試験内容によって最適なものを選ぶようにしている。

有害事象、重篤な有害事象についても、CRFに記載されている事象の集計結果、有害事象報告の内容などを定期モニタリングレポートに記載する。一般的な有害事象について、集学的治療の試験の場合は、モダリティ別に記載している。たとえば、放射線治療によるもの、手術によるもの等と、仕分けて提示する。なお、モダリティ別の集計はCRFの設計そのものをこのような集計が可能となるよう、モダリティ別に記録をとるようにしているからできることであり、予期される有害事象等をプロトコルに記載する際にも、モダリティ別の記載を行っている。あるいはモダリティ別に分離不能な事象もありうるので、そのようなものについては、まず事象を記録していただき、その事象と各モダリティの因果関係を記していただく、という方式を採る場合もある。単剤の薬物の評価を行う臨床試験であれば、このような工夫は不要だが、集学的治療の評価、薬物療法以外の治療法の評価にあたってはこのような工夫をしなければ、試験の質を保つこと・被験者のリスクを最小化することは困難であると感じている。

特にJCOGはがんの第III相試験を主に行っているため、追跡期間が長期に及ぶ。5年、場合によっては10年、15年追跡する試験もある。JCOGではlost to follow-upを最小化するために、半年に一度、予後に関する追跡調査をし、そこで一定期間、最終生存確認日等の情報の更新がないケースについて、リストアップするようにしている。

逸脱の精査による区別

研究グループ側での検討事項としては、上述の定期モニタリングレポートに基づいて、適格性の判断を要する症例や逸脱（あるいは逸脱の可能性のある状況）について判断がされる。この際、逸脱を単に数字だけ提示して要約・提示するのは、個人的には不毛だと思っている。なぜなら、逸脱にはいくつかの理由があり、その理由に言及することなく要約した数値を示すことは、問題解決につながらないからだ。

大きな理由としては、プロトコルの規定やプロトコルの記載内容が（実際に臨床試験として実施してみると）、不適切であったために逸脱が生じているのか、プロトコルの規定や書きぶりは適切であるが担当医が不適切な対応をとったために逸脱が生じているのか、あるいは、まれではあるがもう一つのケースとして、プロトコルの規定や書きぶりも担当医の対応も妥当であるけれども、やむをえず生じた逸脱であるのか、これらのいずれによって逸脱が起こっているのかを区別しないかぎり、臨床試験の質の向上はできず被験者に対する配慮という点でも不十分であるためである。

もし逸脱のリストを精査したときに、どう見ても担当医の対応が不適切であるせいではなく、プロトコルの規定、たとえばプロトコル治療の減量規定やプロトコル治療の中止規準などが不適切であるために、担当医がプロトコルに従うことができないという事例が多いようであれば、プロトコルを改訂するべきという話になる。また、どう考えてもプロトコルの規定のほうが医学的に妥当であるのに、特定の医師や参加医療機関に逸脱が多いのであれば、その医療機関の体制や対応を直していただく必要があるという話になる。そのほか、どう考えてもだれも不適切な対応をしているわけではないものの、たとえばたまたま台風や自然災害等で、予定どおりの治療・検査ができなかったなどという逸脱であれば、それはそれとして扱うべきである。このような分析を可能とするように仕分けて提示することは、フィードバックをかけるため・原因を特定するためには欠くことができない。

CRF の回収状況から得られる情報

CRF の回収状況も重要な情報になる。参加医療機関によっては CRF をなかなか提出してもらえないところや、データマネージャーからの問い合わせに対する回答がないところなどがある。そういう状況は記録をし、特定の医療機関の CRF 回収状況・問い合わせへの回答状況が悪いということであれば、研究代表者や研究事務局などの先生方からの問い合わせ・リマインドもしていただいている。データセンターやデータマネージャーに丸投げというスタンスではなく、研究の当事者として医師・研究者が質を保つために行動をとるということが大切で、そのような行動をとっていただく仕組みにしている。

有害事象報告はプロトコルで規定した規準で報告義務が課せられているが、CRF には書いてあるものの報告がされていないケースをデータマネージャーがみつけた場合には、報告対象になる事象ではないか研究事務局を通して参加医療機関に問い合わせるようにしている。

参加医療機関の絞り込みによる質の担保

JCOG では最初に述べたように、参加医療機関を事前に絞り込んでいる。つまり、ある臨床試験を立ち上げたときに「一見さん」の医療機関が入ってくる仕組みにはしていない。それが中央モニタリングでうまくいっている理由でもある。そのため、他のグループとインターグループスタディ・国際共同試験を実施しようと計画するときに、相手側もその試験単独のために設けられた研究組織ではなく、ある程度恒常的な組織であってほしいというのがこちらの希望である。

まずそれぞれの研究組織内で体制が整備されていないと、参加医療機関の質の担保がとれず、データマネジメント等の実務がうまく進まない。また、指揮命令系統がはっきりしていない組織と何かトラブルがあったときに、たとえばデータマネージャーが問い合わせをしても回答を得られないときに、だれが責任をとるのが明確にならないといった問題を避けるための手立てともいえる。

それぞれの研究グループでしっかりと臨床試験が組め、質を担保して実行できる状況になっていることが、インターグループスタディ・国際共同試験を

実施するための大前提である。少しハードルが高いかもかもしれないが、かぎられたリソースのなかで一定の質を保って結論を出し、可能なかぎり多くの臨床試験を実施しようとする、ある程度入り口でハードルを設けざるをえないということである。

研究グループ間での協力体制

また、研究グループ間の協調体制をどのようにするかも大切な要件になる。それぞれの研究グループが、すでに有している機能があれば、それを活用するようなかたちで研究を計画・実施しないと、インターグループスタディ・国際共同試験を実施するメリットが小さくなってしまう。さらに、国際共同試験の場合には地域差がどうしても生じてしまう。臨床試験に関連する規制やガイドライン、医療保険制度などの違いは、ときに深刻な問題を引き起こす。米国と日本での違いは広く知られているが、その差異をどう吸収するかを事前につめておく必要がある。加えて、インターグループスタディ・国際共同試験では、臨床試験実施中の研究グループ間の情報のやりとりをどう行うかを決めておくことも、試験の質を担保するために必要である。

最近では臨床医の先生方なら英語でコミュニケーションができるが、特に、国際共同試験では国と国をつなぐリエゾン担当の先生が役割を果たすうえで、単に英語でやりとりができるというだけでは不十分で、プラスアルファの部分、タイムリーに適切にコミュニケーションをとっていただくことが必要になる。企業の治験に医師が参加する場合は、こういうことは企業がフォローしてくれるが、研究者主導臨床試験の場合には、リエゾン担当・外国との窓口になる医師が相当大変な役割を果たしている。

なお、これまで JCOG が経験したインターグループスタディ・国際共同試験では、研究グループそれぞれにデータセンターを置く方式を採用している。これによって生じる中間解析時のデータセットのやりとり・データセットの統合の手順や、試験実施期間中のデータマネジメントの方法について、事前につめておく必要が出てくることにも注意が必要であると考えている。

当然のことだが、コラボレーションの方法はこの方式にかぎらない。もう一つ考えられるのが、デー

タセンターを一つ置き、1ヵ所でデータを集積する方式、たとえば外国のデータセンターにすべての医療機関からデータを登録するというシンプルな方法である。データセットの併合の手間のみに着目すると、研究グループごとにデータセンターを置く方法は面倒である。しかし、CRFへの情報の入力の手間(たとえば全部英語で入力する、というケースなど)を考えると、医師であれば入力できるかもしれないが、医師以外の支援スタッフではそれが対応できないケースも出てくる。また、仮にCRFへのデータ入力まではできても、英語で入力された内容に対するクエリーへの対応を英語で行うことは、臨床試験のデータ管理に不慣れな方では、医師であっても困難なケースが生じうる。さらに、データマネージメントの実務を、「一見さん」の参加医療機関とコンタクトをとりながら行うことは、そのコストを高くしてしまう。

試験全体の負担を考えると、すべての関係者が英語で容易にコミュニケーションができ、医療体制もまったく同一で、初対面のデータマネージャーと各参加医療機関の医師・スタッフ同士でも、以心伝心でコミュニケーションがとれるという理想的な状況であれば、確実に単一のデータセンターを置くほうが負担は軽くなる。ただし、現実にはそうではなく、それぞれの研究グループ・地域にデータセンターを用意しておくほうが、中央モニタリングを前提とした臨床試験では負担が軽いというのが、現時点での私たちの判断である。

データセットの統合について

研究グループごとにデータセンターを置く方式を採用する場合、試験経過中の定期モニタリングレポートの作成は、各研究グループ・地域別にそれぞれ作成・検討して、その検討結果を相互に交換して評価するという方式をとっている。これまで行ったインターグループスタディ・国際共同試験では、中間解析、主たる解析、最終解析はJCOGデータセンター側がイニシアチブをとって解析をして、他のグループ側が確認するという方法をとっていた。

データセットの統合を容易にするためには当然事前準備が必要で、データベースの定義書などを事前に共有し、同一定義のデータベースを用意したうえ

で試験を開始する。JCOGで用いる標準的なデータベース定義では、変数がおおよそ2千数百あるが、それを試験開始前に相手方のデータセンターに渡し、データベースの定義(データマネージメントの静的な側面)を共通化して試験を始める。なお、インターグループスタディ・国際共同試験のCRFレビューは、それぞれの研究グループごとに行うことにしているが、研究者やデータマネージャー・データセンターのスタッフ等ができるだけ相手方のレビューにも参加できるようにするというスタンスをとっている。インターグループスタディ・国際共同試験を実施する際のデータの面での留意点としては、データベースの定義を共通化するだけではデータセットを統合することは困難で、データベースにデータをどのように入力するか、データマネージャーがどのようなタイミングでどのような働きをするか、というデータマネージメントの動的な側面のすり合わせも行っておかないと、臨床試験の実施中の管理がうまくできなくなる。具体的には中間解析等に困難が生じることがあげられる。

このデータマネージメントの動的な側面のすり合わせはとても重要である。中央モニタリングの方法が異なっても、最終的に固定されるデータセットが同じ定義に基づく構造をとっていれば、データの解析は実施できる。しかし、中央モニタリングは単に出来上がりのデータセットの質を担保することのみが目的ではない。また、がんの第III相試験では中間解析を実施することが一般的なもので、試験終了時に帳尻があっていればそれでよいということにはならない。特に中間解析時の問題は深刻で、事前にデータベースの定義を共通化し、入力方法の統一まで図っていても、実際にはデータセットの併合が容易でないという経験をして強く懸念を抱くようになった。

なぜ、試験実施途中でのデータセットの併合が困難であるかについては、①定義と実際の乖離、実はデータの構造が違っていた、定義どおり設計されていなかったということ、②(最終解析のときには問題にならないが、試験の途中の段階の解析では問題になる状況として)データベースのテーブルにレコードを登録するタイミングがグループ間で違っていた、③(前項と同様の状況として)テーブルにレ

コードを登録するタイミングだけでなく、フィールドにデータを入力するタイミングや、データに不明点があったとき、訂正があったときにどういう対処をするかという研究グループごとの動きの違いのつめが甘かったこと、などが原因である。あるいは、CRF やデータベースの定義等に外形的には差がないものの、事前の意思疎通が不十分であったために、実際に入力されるデータの意味が異なっている、データセンター内でのデータマネージャーが受け持つ役割がグループ間で違うために、話が通じないなどということも起こりうる。こういった問題の多くは（データの意味が異なっていたというケースを除き）、試験が終了した時点での最終解析時には時間をかけることで、対応できないわけではないが、それでは試験の実施途中に中央モニタリングによって担っている役割を十分に果たすことができない。これらの経験は相手側のグループの問題というよりも、私が担当していたときに事前のつめが甘かったということなので、反省している点である。

臨床試験の質を担保する意識のありよう

最後に一つ指摘しておきたいことがある。施設訪問モニタリングか中央モニタリングかという二択で考えると、中央モニタリングのほうがコストが低いのは事実であるものの、モニタリング担当者のコストだけを比較して後者を選択すると、おそらく大失敗する。被験者保護や科学的な質の担保を実現しつつ、中央モニタリングで試験を実施するためには、中央モニタリングの実務担当者は入力ミスを指摘する役割を担うだけでなく、一連のデータから患者の経過を把握する視点をもつ必要があり、データセンター外の研究代表者や研究事務局の役割を担ってい

る先生が、各参加医療機関に情報をフィードバックして、ときには嫌われ者になって被験者保護や科学的な質の向上に当事者として、積極的に関与していただくことが必要となる。企業の治験の場合には、臨床医はこういう仕事は行わずに済んでいるが、研究者主導の臨床試験で中央モニタリング方式で試験をしようすると、研究者が自ら汗をかく必要が出てくる。

中央モニタリングで増える負担はほかにもある。各医療機関の医師や CRC は、施設訪問モニタリング方式の試験であれば、モニターによって微に入り細にわたって丁寧に確認してもらえる事項を、中央モニタリング方式の試験の場合には電話・FAX や e メールという手段で、少し隔靴搔痒の感があるようなやりとりを通して問い合わせに答える必要が出てくるので、確実に負担が増える。負担が増えることを、各医療機関の先生方が理解していただけない場合には「治験の場合にはモニターさんが全部やってくれるのに」などと言われかねないが、そのような理解で臨床試験に関与される研究者ばかりとなったら試験が動かなくなってしまう。中央モニタリングによって、モニタリングのコストを下げられるという点だけではなく、逆に負担が増える点も知っておいていただく必要がある。参加医療機関の医師・スタッフを含む臨床試験に関与する方々が、それぞれお客様、お殿様、お姫様という状況では試験は動かず、当事者として協力する必要があるということを自覚していただくこと、また、それは一定程度の負担増を意味することを覚悟していただくことなしに、臨床試験を中央モニタリングによって質を保ちつつ、実施することは困難であろうと考える。