

わが国において、基礎研究のレベルは高く、承認市販後の臨床研究の発表や論文文化は数多く存在し、バイオマーカーの探索的研究も多い。しかしながら、POC試験を成功させるための探索的バイオマーカーの方法論や検証方法について新薬を開発する研究者が十分検討して進めているとは言いがたい。従来と異なりわが国においても1st in humanを含む多くの早期開発臨床試験が行われ始めている。探索的バイオマーカー研究を行うためのインフラ整備についてオンコロジー・トランスレーショナル・メディスンとしてもう一度検証することが必要と思われる。

#### 文 献

- 1) Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints : Preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001 ; 69 : 89-95.
- 2) Dancey JE, Dobbin KK, Groshen S, et al. Guidelines for the development and incorporation of biomarker studies in early clinical trials of novel agents. Clin Cancer Res 2010 ; 16 : 1745-55.
- 3) Food and Drug Administration. Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions. Available from : URL : <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126957.pdf>
- 4) ゲノム薬理学における用語集. 薬食審査発第0109013号, 薬食安発第0109002号(平成20年1月9日). Available from : URL : [http://www.pmda.go.jp/ich/e/e15\\_08\\_01\\_09.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e15_08_01_09.pdf)
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 「ICH E16 : 薬物応答と関連するゲノムバイオマーカー(案)」に関するご意見・情報の募集について. Available from : URL : [http://www.pmda.go.jp/ich/e/step3\\_e16\\_09\\_07\\_31.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/step3_e16_09_07_31.pdf)
- 6) Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 2020-7.

\* \* \*

## 治験コーディネーター

Clinical research coordinator

国立がん研究センター東病院臨床開発センター 臨床試験支援室

大久保靖子・佐藤暁洋\*

治験コーディネーター(clinical research coordinator: CRC)は、新医薬品を承認するための基準である「医薬品の臨床試験の実施に関する省令(good clinical practice: GCP)が1998年に新GCPとして大きく改訂され、治験支援スタッフの養成の必要性が高まり誕生した職種である。GCP省令のなかでは「治験協力者」(GCP省令第2条14)という位置づけではあるが、現在、治験を実施するためにはなくてはならない存在であり、CRCが治験に関わることで治験のスピード、品質等が大きく改善されたといっても過言ではない。

治験におけるコーディネーターの役割は、“コーディネートする=各部を調整し全体をまとめる”ことである(図1)。治験を円滑に実施していくために医療機関内では被験者と医師、各部門の担当者とのコーディネートが必要となり、また医療機関と治験依頼者との連絡役をCRCが務める。また、CRCはGCP省令をはじめ臨床研究に関する倫理指針等の省令やガイドラインを理解することが治験のクオリティを確保するために必須とされている(図2)。

現在、CRCの多くは医療職の有資格者(看護師、薬剤師、臨床検査技師等)であるが、CRCとして就業

するための資格要件は法律などでは規定されていないため、CRCが所属する各医療機関または実施医療機関支援施設(site management organization: SMO)がCRCの要件を独自に規定している。ただし、CRCの認定制度を各団体が独自に作っておりCRC養成研修を実施している(表1, 2)。

日本病院薬剤師会の調査によると1998~2005年における5団体(厚生労働省、文部科学省、日本看護協会、日本臨床衛生検査技師会、日本病院薬剤師会)のCRC養成研修会受講者の累計は4,524人と発表されており、そのほかSMOが独自で実施しているCRC養成研修を含めるとさらに多くの人数がCRC養成研修を受講し臨床現場で活躍しているものと推測される。

CRCが関与することで治験のクオリティが高くなるのが臨床現場で認識され、さらに治験以外の臨床試験全般にも積極的にCRCが関与する医療機関も出てきている。筆者が所属する国立がん研究センター東病院でも、臨床試験支援室が研究者主導の臨床研究を主に支援するCRC部門として稼働している。

また、2007年より文部科学省および厚生労働省で治験実施体制の整備を目指し「新たな治験活性化5カ年計画」が策定されCRCの呼称が「治験コーディネーター」から「臨床研究コーディネーター」に改められている。

本稿では、CRCの業務内容について概説する。

### CRC業務(図3)

#### 1. 治験開始前のCRC業務

治験は、治験依頼者である製薬企業がGCP省令で定められた実施医療機関と責任医師の要件に該当した医療機関を選定して治験を依頼し、責任医師および実施医療機関と合意したのち、責任医師が当該医療機関の倫理審査委員会(institutional review board: IRB)に審査依頼を行う。以下に、倫理審査委員会への審査依頼までの各ステップにおけるCRC業務について述べる。

##### (1) 治験依頼

CRCに新規治験の情報が伝達されるのは、治験依頼者と責任医師との合意前後であることが多く、候補症例の対象となる疾患の患者数等医学的な部分は責任医師が判断するが、治験に必要な他部門との関連事項については、治験依頼者とCRCを含めた各担当者との間で協議が行われる。

各担当者との協議なしに治験依頼者と責任医師のみで治験実施の合意がされる場合があるが、治験開始にあたり数々のトラブルが生じることもあるためCRCは常に新規治験の情報を収集することが必要となる。

##### (2) 倫理審査委員会

合意後、治験開始に向け支援業務がはじまり、この時期は治験を円滑に進めるための準備が主な業務となる。責任医師がIRBに治験実施を申請するが、これに必要な提出資料作成の支援業務、なかでも被験者への説明同意(インフォームド・コンセント)に使用する説明・同意文書作成の協力もCRCの重要な業務である。説明文書の記載事項については、GCP省令で定められており、

\* Yasuko Okubo・Akihiro Sato  
Clinical Trial Section, Research Center  
for Innovative Oncology, National Cancer  
Center Hospital East

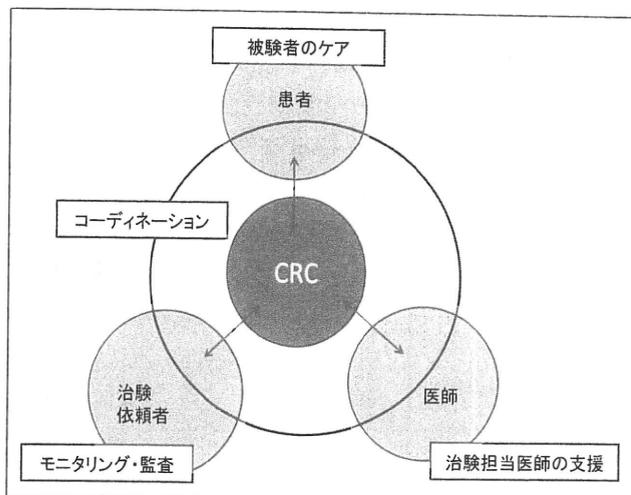


図1 CRCの役割

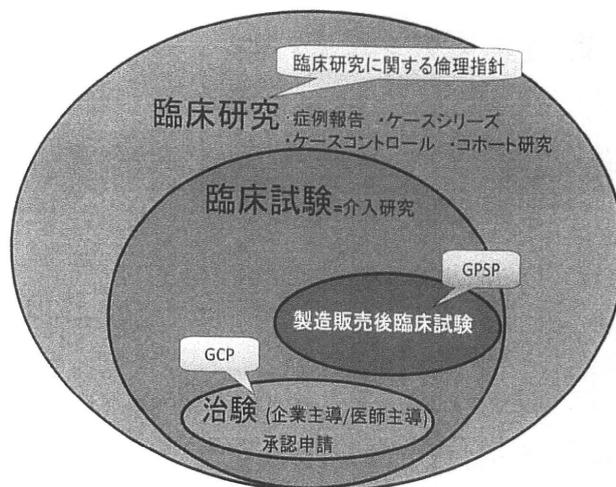


図2 臨床試験の位置づけと該当法/指針

表1 CRCの養成研修

	対象者	期間
厚生労働省 (日本薬剤師研修センター)	上級者: 5年以上の病院勤務歴 (選考基準あり) 初級	講義2日 講義5日間 実習3週間
文部科学省	国公私立大学病院勤務	講義4日間 グループワーク1日
日本看護協会	実務経験5年以上の看護師 (参加条件あり)	講義5日間 オプション実習5日間
日本病院薬剤師会	会員の病院薬剤師	講義3日間 フォローアップ研修2日間
日本臨床衛生検査技師会	会員	講義3日間

表2 CRC認定制度

日本薬理学会認定CRC	日本薬理学会	2002年に制定。医薬品の臨床試験の支援スタッフとして広い知識と練磨された技能をそなえたすぐれたCRCを育成し、社会一般の人々がより有効かつ安全な薬物治療の恩恵を受けられるよう貢献できることを目指している。
SoCRA CCRP	SoCRA 日本支部	臨床試験専門職に対してトレーニングと継続教育を提供し、国際的な認定プログラムを確立・維持する非営利団体
日本SMO協会公認CRC	日本SMO協会	2005年4月1日に発足。会員会社の所属CRCのスキルアップを目指している。

その内容を大きく変更することは不可であるが、説明文書の案を吟味し被験者が治験の内容を十分に理解しやすい説明文書となるように支援している。

IRBに提出する書類のなかで治験協力者リストへ記載されている治験分担医師、治験協力者を最終確認するのもこの時期である。治験は、治

験分担医師、CRCを含むその他の治験協力者(特殊検査の対応が必要な場合には検査技師等)がIRBにて承認されることが必要であり、承認後当該治験業務に直接携わることが可能となる。

### (3) スタートアップミーティング

IRBの提出資料の支援が終了後、スタートアップミーティングの準

備に取りかかる。スタートアップミーティングの目的は、治験関連部署の業務手順と業務役割の明確化である。関連部署すべてのスタッフが参加しその場で治験に必要な業務調整ができることが理想的であるが、さまざまな事情により現実的には難しく、多くの実施医療機関では部署ごとに開催しているのが実情であるが、治験を円滑に進めるために重要度はかなり高いといえる。

CRCは、治験実施計画書(プロトコル)ごとに関連部署との協力が必要な内容を整理し、重要と思われる部署へはスタートアップミーティングへの参加を促すために日時の調整等も行う必要がある。治験関係者合同のスタートアップミーティングが開催できずに各部署での開催になった場合にはCRCが全体を把握し各部門のスタッフに治験情報の連絡/伝達をすることが必要となる。

### (4) 資材管理

治験は症例報告書、同意説明文書を含む多くの書類や資料等を扱うことになるため書類の準備・整備保管等を行い、治験を開始するにあたり不足が生じないようにすることも重要である。また、治験開始後、プロトコル・同意説明文書改訂が生じた場合には、IRBで変更の承認を受け

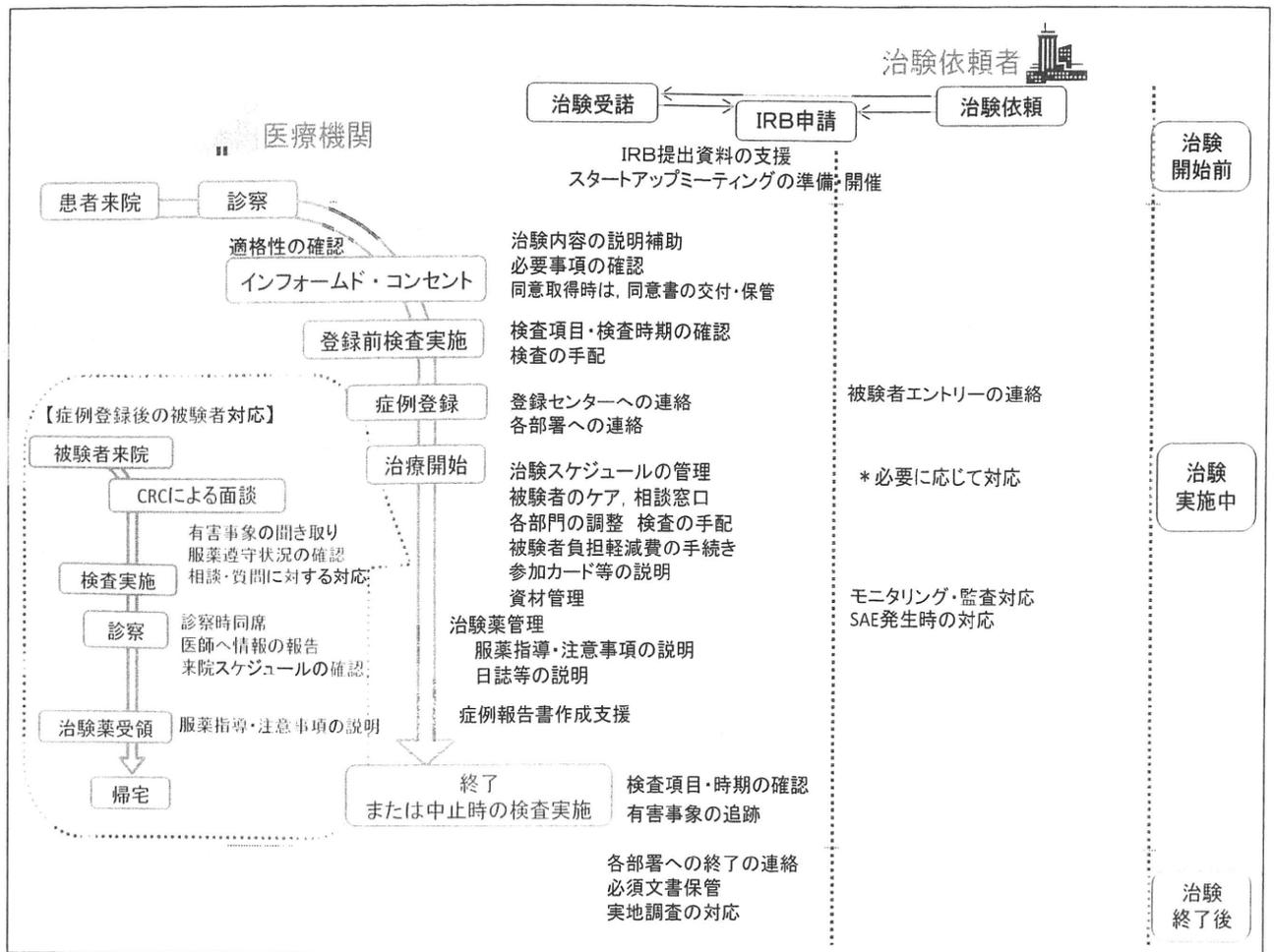


図3 CRC業務

た資料を使用しなければならないため設置場所の管理も必要である。

## 2. 治験実施中のCRC業務

スタートアップミーティング後、患者登録からすべての登録症例の治験スケジュールが終了し、発現した有害事象(adverse event: AE)の追跡調査終了後までのCRC業務について以下に示す。

### (1) 症例登録

治験は治験参加施設すべてがプロトコルに則り治験を実施しなければならない。プロトコルには、適格・除外基準、登録方法、治験薬投与方法、検査項目、スケジュール、中止基準等治験を実施するために必要な事項、終了後の解析方法、各種報告の手順等治験で必要とするすべての内容が記載されている。このプロト

コルによって定められた方法から外れた場合は「逸脱」となり、報告書作成が必須とされ逸脱の重大さによっては治験の実施継続の検討もされることがある。

症例登録までの支援業務は、まず治験責任医師または治験分担医師(以下「医師」という)より治験の候補者としての被験者の情報を入手し適格性のスクリーニングを行う。適格基準・除外基準等の医学的判断を伴う項目については医師が確認し適格か否かの判断を下すが、CRCは全般にわたり再確認を実施する。確認漏れのために不適格患者が登録された場合は、データは解析の一部分のみの採用、もしくはデータそのものが使われないこともあり、また医学的に不適切な患者が登録されると倫理的にも問題となるため、特に

逸脱が起りそうなる項目(既往歴、検査データ、併用薬等)については慎重に確認していくことが必要である。

スクリーニング終了後、インフォームド・コンセントの補助説明を実施する。CRCは医師の説明内容を確認し実施するが、患者が自分の意志で参加が決定できるようにするために、患者の理解度によって1時間前後またはそれ以上の時間を費やし、説明文書に記載されている内容を説明し、患者と家族からの質問等に対応する場合もある。この際に既往・合併症、他院通院歴等必要な情報も入手し、治験では祝日・年末年始も可能な限りのスケジュールの遵守が必要とされるためプロトコルのスケジュール通りに来院が可能かどうかの被験者の都合を確認するこ

とも重要である。

## (2) 症例登録後

### ① スケジュール管理

症例登録後は、来院・検査・投薬などのスケジュール管理が重要となる。治験はスケジュール通りに実施することが重要であるため、臨時診察などが生じた場合等も検査実施も含めてスケジュール管理を調整することが必要とされ、各来院日には、必ず次の来院日・検査予定などを被験者に確認することがデータの欠測や来院のズレによる逸脱を防ぐことができ治験の質を保つことにつながる。

### ② 被験者来院時

被験者の来院時は診察前に被験者と面談し、AEの発現状況、治験薬の服薬遵守状況、被験者の相談などの対応を行う。入手した情報は診察時に医師に報告しAEの重症度やAEによる治験継続の可否の判断を確認する。また、治験に必要な情報として自他覚症状(評価項目)、治験薬の遵守状況は必ず記録として残すことが必要である。

症例報告書で報告される事項は、カルテに記載された内容を原資料として作成される。原資料として扱われるものは医師の診療録、すべての検査結果、入院した場合には看護師記録等治験期間中に発生した被験者に関するすべての情報であり、治験依頼者によるモニタリングにて症例報告書記載内容との整合性を確認されるため正確な情報を記録していくことが大事である。治験登録中の被験者のカルテ記録は、通常診療より記載内容が多くなるが、被験者の状態を正確に記載するためにあらかじめ治験薬に応じて発現しやすいAEシールや電子カルテの場合にはAEテンプレート等を使用する工夫なども取り入れられている。

被験者の対応は、治験の候補症例

となってからの関わりであり、短時間で被験者とのラポール(信頼関係)を形成することの難しさや医療コミュニケーション技術の技量が関与してくることもあるが被験者保護の観点からはCRCが関与する必要性は高いとされることもある。

### ③ 治験薬管理

治験薬の取り扱いは、GCP省令にて治験薬管理者の指名が規定されており、治験開始前に検討された業務手順に沿って医師が治験薬を処方し調剤後被験者に手渡すことになる。治験薬は国内での未承認薬(適応拡大を除く)が使用されるため薬剤管理は厳重であり投与後または服用後の空瓶・空シートの回収を必須とすることが多い。そのため治験薬に関わるCRC業務は、治験薬が内服薬の場合には被験者に空シートの回収・保管・返却等に関わる注意事項を説明、注射剤においては空瓶の返却が必要な場合は関係部署への周知徹底、プロトコルにて服薬日誌が設定されているときは被験者に記載方法の説明等の支援を行う。

また、被験者には飲み忘れ、AE出現時の対処方法等も説明し治験薬投与開始後も安全が確保されるように支援をしなければならない。内服薬の場合に最も注意しなければならないことは、治験薬の服薬によって被験者が不安になり自己中止・減量をしたり、有害事象発生後も症状を我慢して服薬を継続することなどがないようにすることである。

### ④ 症例報告書の作成支援

CRCの症例報告書の作成支援は、GCP省令にて医学的判断を伴わない転記業務とされている。診療録を確認しながら必要項目を症例報告書へ転記し、不明点や医学的判断を伴う部分、特に発現した有害事象と治験薬との因果関係については医師に確認し症例報告書の作成を支援して

いる。

現在の症例報告書のデザインは、情報を1冊にまとめる冊子型、ある条件のもとにわけられている分冊型、医療機関よりインターネットなどを通じて電子的に情報を取得する(electronic data capture: EDC)がある。症例報告書のデザインに応じて、提出期限も異なるため治験ごとに対応していかなければならない。

### ⑤ 有害事象報告

新薬開発において安全性の観点からは有害事象情報が重要であるため、被験者の対応が最も多いCRCは、被験者の観察を充分に行い被験者からの訴えもしっかりと聞くことが必要である。

有害事象は、その時点までに実施された治験で観察されている事象を「既知」として扱い症例報告書の報告とするが、「既知」の事象であっても重症度の高いものについては、治験依頼者への報告が義務づけられておりその対応が必要となる。また、その時点までに観察されていない事象は、「未知」として報告の緊急性は高く、場合によっては治験の中止に至ることもあり得る。

CRCは治験薬の情報を治験薬概要書から入手し発現した事象が既知または未知の事象かの確認を行う。未知の場合には、医療機関内の報告手順に応じて、病院長および治験依頼者に連絡を行い対応しなければならない。また治験では重篤な有害事象(serious adverse events: SAE)の項目が定められており該当するのはすべて報告が義務づけられている。

#### 【重篤な有害事象の定義】

#### 薬事法施行規則第273条

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのある
3. 治療のために入院または入

院期間の延長が必要となる

4. 障害
5. 障害のつながるおそれのある
6. 上記1.～5. に準じて重大なもの
7. 後世代における先天的疾病または異常など

#### ⑥ 検査実施時

治験で設定されている検査実施については、スケジュールと同様に検査項目の欠測防止と実施時期のズレ等に細心の注意をしていく必要がある。血液検査が中央測定として設定されている治験では、治験開始前に検体採取から外注検査提出までの手順を整備しておくことが重要である。検体が中央測定の場合には、提出先が国内、海外に問わず検査結果の確認が数日後になってしまうため、その場合の検査結果による薬剤の投与や院内同時検査実施時の被験者の負担を考えた対応を予め検討しておく必要がある。

検査項目は、通常の対象疾患で実施している検査項目と異なる項目もあるため治験用の検査セットを組むなどの欠測防止のための工夫が必要である。この他、実施医療機関内における検査(画像検査、心電図等)についてもプロトコルにて検査実施条件が規定されていることがあるため

必要に応じて関係部署への依頼が必要となる。

#### ⑦ 治験依頼者への対応

治験には、製薬企業または開発業務受託機関(contract research organization: CRO)のモニターが各医療機関を担当している。CRCは、治験が円滑に進行することとクオリティを保つために担当モニターとコミュニケーションを十分に図ることが重要である。またCRCはモニターと医療機関の連絡係となることも多く、治験が進むにつれ信頼関係を築いていくことが治験実施中においてのポイントでもある。

#### 3. 治験終了後のCRC業務

治験終了後は、GCP省令にて定められている必須文書の整備と保管が義務付けられており、保管期間はGCP省令にて規定されているため破棄することがないように関係部署への周知徹底が必要とされる。また、治験終了後、当局の現地調査を受けることもあるため治験関連の必須文書の管理は実施医療機関内で所定の保管場所等を決めておくことが必要である。

#### おわりに

国内においてのCRCの支援内容

は最近まで治験に限定されていたが、CRCの存在による臨床試験の質の確保が認識されるにつれ、治験に限らず臨床試験全般への関わりを期待されている。しかし企業の合併や国公立病院の規定などにより、CRC認定を持っていたとしてもほかの医療職にくらべて常勤化が難しいといった環境による高い転職率などが問題となっており、実際には治験の支援だけで精一杯であるのが多くの施設での現状である。臨床試験全体へ活動範囲を広げていくためには、常勤化などの環境整備が今後必要となってくる。

現在、行政を含めての治験実施体制の基盤作りに取り組んでいるが、治験に従事するCRCの環境を整備することがわが国においての実施体制の基盤作りに大きく関与することは確かであるといえよう。

#### 文献

- 1) 中野重行・他：日本薬理学会 CRC テキストブック第2版。医学書院、2007。
- 2) 新見美由紀・他：ナースのための臨床試験入門。医学書院、2010。
- 3) 厚生労働省：新たな治験活性5カ年計画中間見直しに関する検討会報告平成22年7月6日
- 4) 日本病院薬剤師会：補遺版 治験事務局担当者のためのガイドブック改正GCPに対応するために。メディカ出版、2009。

## モニタリングと監査

Study Monitoring and Audit

国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床試験支援室

長谷川裕美・佐藤 暁洋\*

綿密に練られた臨床試験実施計画書(プロトコル)の重要性は、研究者の間でも認識されていることであろう。また臨床試験を実施するにあたって倫理審査委員会での審査を経て臨床試験実施施設の長の許可を得なくてはならないこともすでに常識となっている。しかし臨床試験により信頼できる結果を導くためには、これだけでは不十分である。

臨床試験は人を対象に人が行うものなので、患者の都合があわずに検査スケジュールが規定をオーバーした、患者の体調がわるかったため薬剤を変更したなど、計画通りには進まない事態が必ず生じる。また臨床試験は人が実施するので、手順間違いやデータの転帰ミスなど、ヒューマンエラーも必ず発生する。

このように不確実な状況のもとで実施された臨床試験の結果は、当初計画していた問いに答えるものなのか? これに答える方法がモニタリングおよび監査である。モニタリングは実施状況を確認し、問題点の把握と再発防止を行う品質管理のための活動で、試験の計画段階から終了後まで全般的に実施する。監査は試験が計画に基づいて実施され、試験結果が信頼できるものであることを保証する品質保証のための活動で、主に試験終了後に行われる。

本稿では、モニタリングと監査について実施方法の概要を紹介する。

モニタリングとは

ICH 医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)のガイドライン(臨床評価 24 巻別冊 1996)によると、モニタリングとは「治験の進行状況を調査し、治験が治験実施計画書、標準業務手順書(standard operational procedure : SOP), GCP および適用される規制要件に従って実施、記録および報告されていることを保証する行為」と定義されている。実際には、これらを確認する過程で、予め決められた手順に従わずに試験が実施されていたり、誤った記録や報告がなされているケースが発見されるため、それを修正し再発防止策を施すことも合わせて行っている。これらは試験から正しい結果を導くための科学的な正確さを担保する活動であり、同時に患者の安全や人権が尊重されているかといった倫理面についても担保する。

モニタリングにはつぎの三つの方法がある。

- ① 施設訪問モニタリング
- ② 中央モニタリング
- ③ 効果安全性評価委員会による監視

適用される規制要件(GCP や臨床試験に関する倫理指針など)、予算や人員などのリソースに応じて、一つもしくは全部など、どの方法を実施するかを選択することになる。各モニタリング方法については後に詳述する。

各種倫理指針、適用される規制、

プロトコル、SOP の四つの規準に従って、これらの規定に従って試験が実施されたかを確認し(逸脱の有無)、これらに従っていない場合はその理由を精査する。逸脱が発生していた場合は実施施設において逸脱を繰り返さないためのフィードバックも重要となる。個々の患者の逸脱だけでなく、全施設および全症例の集計データから逸脱の傾向を確認することも大変重要で、他施設関係者には注意喚起となる。同様の逸脱が頻発するようであれば、試験依頼者からニュースレターなどで注意喚起を促したり、場合によっては逸脱の発生原因がプロトコルの不備による(説明が不足していた、非現実的な実施手順やスケジュールであったなど)ことが判明し、プロトコル改訂や補訂文書を発行したりする場合もある。

逸脱が生じること自体はわるいことではない。はじめに述べたが、患者の安全を優先させるために逸脱しなければならない場合もあるだろうし、ヒューマンエラーをゼロにすることは不可能だからである。大切なことは、逸脱が生じた場合に実施施設ではその事実を隠さずに記録し報告し、再発防止に努めることである。またモニタリングを実施する側は逸脱を摘発し追求するのではなく、事実確認と再発防止策を実施施設の関係者と共に考え、他施設の関係者と共有し再発防止に努めることである。

なお、国内外を問わず治験の場合は、モニタリングの定義、実施内容、モニターの要件などがGCPなどの関連法規により細かく規定されているのでそれらに従って実施しなければならない。詳細は関連法規(社団法人日本医師会治験促進センター [http://www.jmacct.med.or.jp/report/d\\_gcp.html](http://www.jmacct.med.or.jp/report/d_gcp.html) 2010年12月10日

\* Hiromi Hasegawa · Akihiro Sato  
Clinical Trial Section, Research Center  
for Innovative Oncology, National Cancer  
Center Hospital East

アクセスを参照されたい。

以降は各モニタリング方法について、概要と特徴、メリット・デメリットについて詳述する。

### 施設訪問モニタリング

施設訪問モニタリングとは、試験依頼者(治験であれば製薬または医療機器メーカー、医師主導治験であれば自ら治験を実施する者、研究者主導臨床研究であれば研究責任者)から委託されたモニターとよばれる担当者が医療機関に赴き、カルテなどの診療録を確認しながら実施状況やデータを確認する方法である。

データが転帰ミスなどなく正しく報告されているか確認することはもちろんのこと、診療録から個々の患者の臨床経過を確認することで一つ一つのデータが妥当であるかを確認する。

たとえば重篤な有害事象が発生した場合を考えよう。検査データが異常値を示したり、生理学的検査が異常所見を呈したりするかもしれない。これらはデータ集合としては異常値として検出されるだろう。また、投与スケジュールを遅らせたり、投与量を減量したり、対処療法として使用が禁止されている薬剤を投与したり、プロトコルの規定から逸脱した治療が行われる場合もある。しかし一人の患者の経過としてみると異常値を呈する理由があり、異常値自体がデータ報告ミスではないことが理解できる。また逸脱した対処療法も患者の安全を最優先した結果であり、倫理的にも医学的にも正しい行為であり報告ミスやプロトコルへの理解不足による結果ではないことが理解できる。このように診療録から個々の患者の臨床経過を確認することによって、収集したデータ一つ一つが妥当であるかを検証できる

のである。

なお、データが転帰ミスなどなく正しく報告されているかを確認するために、データセンターへ提出された症例報告書(case report form: CRF)と診療録の記載を照合する作業が行われる。この作業を特にsource data verification (SDV)という。

これまでに説明してきた実施状況やデータ確認のほかに、各種倫理指針や適用される規制やプロトコルやSOPで保管が義務づけられている文書の保管状況も確認する。たとえば倫理審査委員会の承認証や被験者からの同意文書、試験薬の管理簿などがあげられる。

そのほかに、医療機関が実施施設として相応しいかどうか確認するために、試験薬の管理状況や血液検査や心電図やCTなどの検査機器などの設備が要件を満たしているか運用状況も含め確認する。また、当該施設の倫理審査委員会の体制や運営状況と記録の保管も確認しなくてはならない。そのほかに必要な医師やCRCなど必要な人員も確保しなくてはならない。これらは、試験実施中はもちろんのこと、試験実施前に確認することも重要である。

施設訪問モニタリングを実施する際に留意しなければならない点は、医療機関に属さないモニターが患者の診療録を閲覧するという点である。試験依頼者は試験開始前に実施施設側から閲覧の許可を得なければならず、施設側がこれを許可しない場合は、当該臨床試験に参加させてはいけなく、診療録の閲覧だけでなく、試験実施施設要件の確認調査への協力も保証しなければならない。

### 中央モニタリング

中央モニタリングとは、医療機関

から報告されたデータ(主にCRFに記載されたデータ)をもとに試験の実施状況を確認する方法である。データマネジメントの一環としてデータマネージャーが行う場合や、データマネージャーとは別に担当者を設けて行う場合がある。

中央モニタリングでは個々の患者の臨床経過に加え、データの種別ごとにデータ集合として捉えることでデータのトレンドを確認し、そこから試験全体の逸脱や有害事象の傾向を確認し、同様の逸脱や有害事象が頻発している場合はニュースレターなどで注意喚起を行う。中央モニタリングと施設訪問モニタリングの違いの概要を図1に示す。

有害事象に関しては、投与日と検査データや有害事象の発生状況をプロットすることで投与日からどのぐらいの期間で検査値の変動や症状経過の傾向が掴める場合がある。ほかにも特定の有害事象の発生と背景因子の関連性も示される場合もある。これにより逸脱の場合は再発の防止に、有害事象の場合は、実施医療機関の関係者がその発生傾向を知ることによって患者へ試験治療を安全に提供することへとつながる。

そのほかにも症例集積状況の遷移、背景因子や有害事象や有効性データ(開示の範囲には制限があるが)の集計を定期的にニュースレターなどで関係者全員へ情報提供することで、試験へのモチベーションを維持させることにも役立ち、ひいては試験の確実な実施へとつながる。

しかし、中央モニタリングでは、実際の臨床経過がCRFで正しく報告されているという保証ができないため、中央モニタリングに一部のサンプリング症例に対する施設訪問モニタリングを実施したり、監査によってこれを担保したりすることが

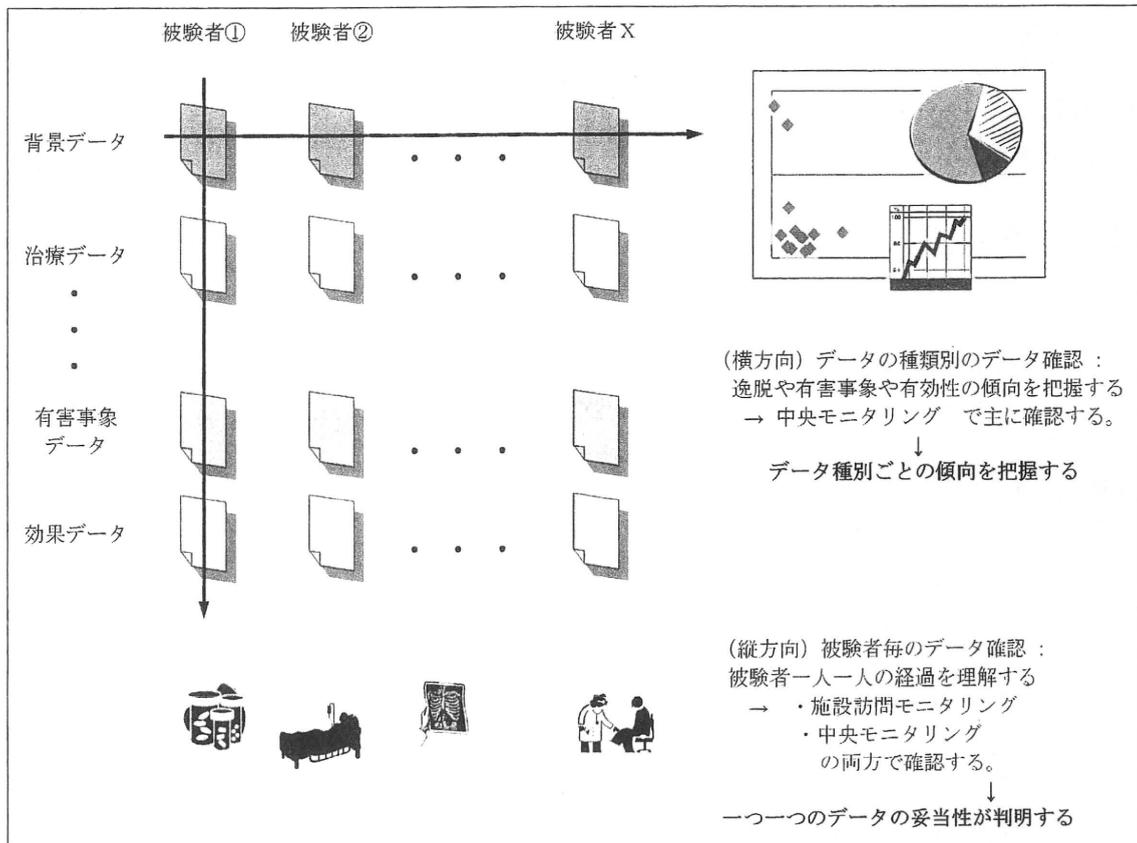


図1 中央モニタリングと施設訪問モニタリングの違い

望ましい。

中央モニタリングは施設訪問モニタリングとくらべ金銭的・人的コストが少なく済むという利点があり、研究者主導の臨床試験ではこのモニタリング方法がよく用いられている。

ICH-GCP や GCP においても、中央モニタリングを認めているが、たとえば「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について(薬食審査発第 1001001 号)では「試験の方法(評価項目等を含む)が簡単であり、参加実施医療機関の数および地域的分布が大規模であるなどのために実施医療機関等への訪問によるモニタリングが困難である治験において、治験責任医師等または治験協力者等の会合及びそれらの人々に対する訓練や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の抽出と検証、治験責任

医師等との電話、ファックス等による交信等の手段を併用することにより、治験の実施状況を調査し、把握することが可能かつ妥当である場合である」という条件が示されており、治験での運用はまだ限定的である。

#### 効果安全性評価委員会

試験に利害関係のない第三者的な立場から試験の実施状況を監視する委員会で、試験依頼者が指名した対象疾患の専門家や生物統計家から構成される。独立モニタリング委員会とよばれたりもする。

試験の進捗、安全性や有効性のデータを適切なタイミングで評価し、試験継続やプロトコル変更の可否を試験依頼者へ提言する。ある程度登録が進んでデータが得られた段階で、当初予想したよりも試験治療に効果がみられなかったり、重篤

な有害事象が頻発し、その試験治療が危険過ぎたりということが明らかになる場合がある。このような場合に試験を継続することは倫理的に問題であるため、登録途中であっても試験を中止しなくてはならない。逆に、明らかに試験治療が既存の治療方法とくらべすぐれている場合は、いち早く臨床へ導入しなくてはならないし、特にランダム化比較試験の場合は劣っている既存治療へ割り付けられる被験者がでてくることになるため倫理的にも問題となる。

以上の理由から、試験途中で第三者的な公平な立場から試験継続可否を評価することは効果安全性評価委員会の重要な役割の一つである。

ただし、途中の不完全なデータ(この場合は予定症例数に満たないデータという意味で、個々の症例においてデータクリーニングが済んでいないという意味ではない)を利用して

評価することは注意が必要である。不完全データによる評価結果自体が、完全なデータによる評価結果を予測できるか否かという問題があり、途中結果を知ることにより後の試験実施において評価にバイアスがかかる可能性もある。予測性の問題に対しては、生物統計学的観点から検討した評価のタイミング方法を試験計画の段階で決定しておかなければならない。

バイアスの問題に対しては、評価安全性評価委員会からの情報漏洩がないよう徹底することで対応する。

### 監査とは

ICH-GCP によると監査とは、「評価の対象となった治験にかかわる業務の実施、データの記録、解析、その正確な報告が治験実施計画書、治験依頼者の標準業務手順書、GCP および適用される規制要件に従って行われたか否かを確定するため治験に関わる業務及び文書を体系的かつ独立に検証すること」とある。

つまり、臨床試験がプロトコールに沿って実施されデータが収集され得られた結果に間違いのないことにお墨付きを与える、品質保証である。監査の実施は客観性が求められており、試験実施とは関係のない独立した部署が担当する。治験であれば製薬メーカー内の監査専門の部署が担当したり、外部の関発業務受託機関(Contracted Research Organiza-

tion ; CRO)へ委託したりする。

監査は通常、全被験者のすべてのデータを回収し解析が終了した後に実施される。監査担当者は、医療機関はもちろんのこと、試験依頼者やデータセンターや中央検査機関にも赴き調査する。全医療機関・全症例を調査することはまれで、登録した被験者数が多い機関や逸脱が頻発した医療機関を中心に監査が実施される。

確認する内容は、関連法規、倫理規定、プロトコールおよび SOP に従って業務を行い必要な記録を保管しているかであり、モニタリングでの確認内容と同じである。違いは、監査は臨床試験の結果に間違いがないか、信頼できるかを確認するものであり、結果を得るために定めた規準にどの程度従って実施されたかを確かめることである。そのほかにもモニタリングは当該試験の quality 向上へ帰するが、監査は当該試験自体の quality ではなく将来実施される別の試験での実施 quality 向上へ帰することになる。

監査で大切なことは、残された記録から実施事項を再現(説明)できるかどうかである。監査を受ける側は、後で実施経過を再現(説明)できるように、試験実施中から記録を整理して保管することである。

監査は試験の結果が正しいか否かを保証するものであるため、逸脱があった場合でも正しい結果が得られていれば問題とはならない。逸脱を

摘発することが目的ではないため、監査を受ける機関は逸脱など試験実施中に生じたトラブルを隠さず公表すべきである。監査担当者もこの点に留意し、結果に影響しないランダムエラー程度の逸脱であれば、追求するのは避けるべきと考えられる。

### おわりに

以上、モニタリングと監査について概説した。臨床試験の実施は計画どおりに進まないため、これを踏まえた上で正しい結果を得るためにはモニタリングと監査は必須であり、実施にはトレーニングされた人材が必要である。時間と労力を費やした臨床試験を無駄にしないためにも、これらの品質管理・品質保証の手法を正しく取り入れて臨床試験を実施して頂きたい。

### 文 献

- 1) 厚生労働省：「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について(薬食審査発第 1001001 号)。平成 20 年 10 月 1 日。
- 2) 臨床評価刊行会：ICH 医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)のガイドライン(臨床評価 24 巻別冊 1996)
- 3) 新美美由紀・他：ナースのための臨床試験入門。医学書院、2010。
- 4) Stuart J Pocock : Clinical Trials, A Practical Approach. JOHN WILEY & SONS Ltd, 1983.
- 5) Susan S Ellenberg et al. : Data Monitoring Committees in Clinical Trials, A Practical Perspective, JOHN WILEY & WONS LTD, 2003.

