

## ■ Topics | トピックス

## リスクに基づくモニタリング(RBM)の導入上の課題と留意点 第1回〈全2回〉

製薬協 医薬品評価委員会は、昨年より「リスクに基づくモニタリング(Risk Based Approach to Monitoring, RBM)」の概念の理解を促すための活動を行ってきました。RBMの実装を考える際に参考となるように、この活動を通してRBMの実装について寄せられたさまざまな疑問について、今回から2回にわたってトピックスごとに回答します。

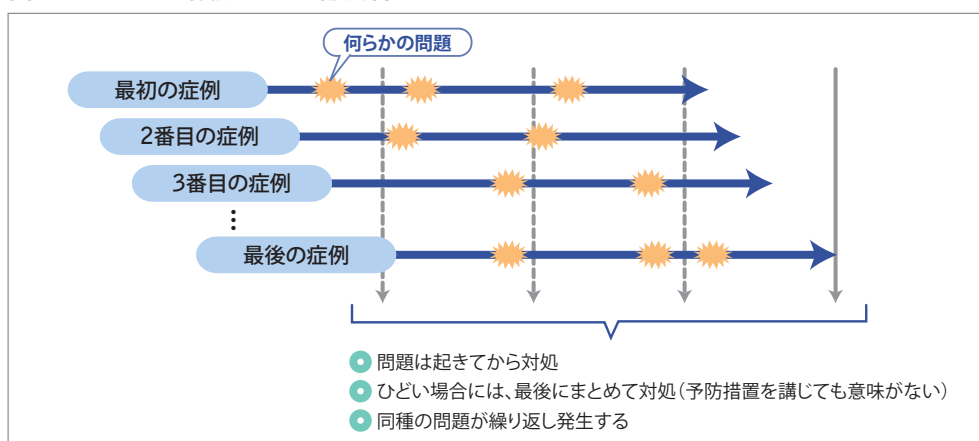
### はじめに

2013年8月に米国食品医薬品局(Food and Drug Administration、FDA)が「業界へのガイダンス：臨床試験の監視－リスクに基づくモニタリング手法」[1]を、2013年11月には欧州医薬品庁(European Medicines Agency、EMA)が「臨床試験のリスクに基づく品質マネジメントについてのリフレクションペーパー」[2]を、最終版として公表し、アメリカ、ヨーロッパではRBMが実装の段階に入りました。いずれも2011年8月に「案」[3][4]を公開してから約2年という速さです。

一方、日本では2013年7月に厚生労働省 医薬食品局 審査管理課から事務連絡[5]が発出されましたが、RBMを実装した国際共同治験の実施例として一部の外資系企業の事例があるものの、まだ準備段階といえます。実装経験がない企業にとっては、RBMについての理解が得られているとは言い難く、さまざまな疑問や不安から実装に踏み切れないという観があります。

RBMを理解するうえで最も重要なことは、これが治験データにおける品質管理アプローチの変化だということです。これまでの治験データの品質管理は、発生してしまった問題をオンサイトモニタリングで発見し、是正措置を行い、それを繰り返すという、いわゆる出口管理のアプローチでした(図1)。

図1 これまでの治験データの品質管理



[1] 【邦訳】業界へのガイダンス：臨床試験の監視－リスクに基づくモニタリング手法, 根岸, 小宮山, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス45(10): 793-806, 2014年10月号. 原文は次を参照。 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM269919.pdf>

[2] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500155491.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf)

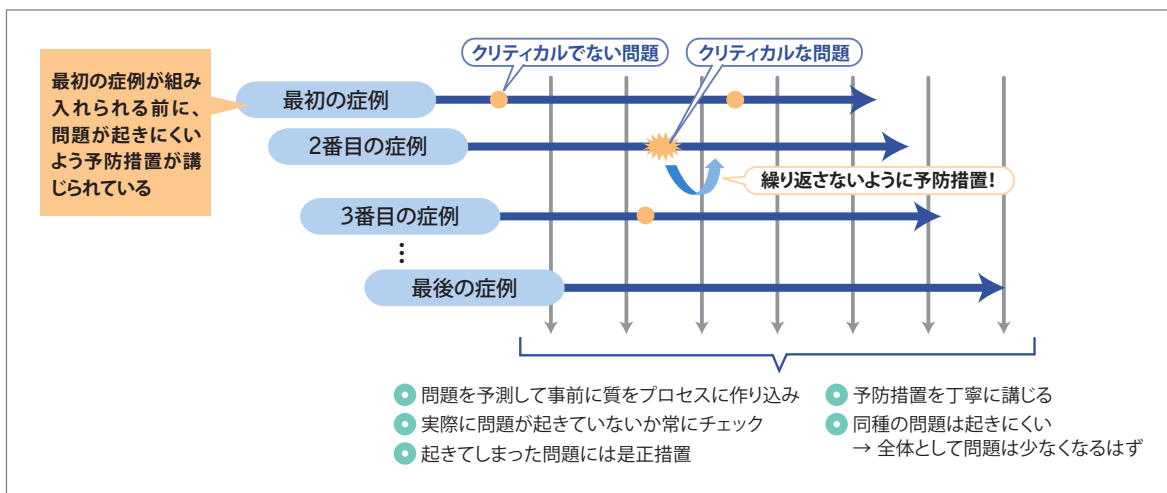
[3] 【邦訳】業界へのガイダンス：臨床試験の監視－リスクに基づくモニタリング手法, 小宮山, 根岸, 野口, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス44(6): 480-490, 2013年6月号. 原文は次を参照。 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM269919.pdf>

[4] 【邦訳】臨床試験のリスクに基づく品質マネジメントについてのリフレクションペーパー(熟慮の結果得られた考えを記した文書), 小宮山, 三沢, 酒井, 野口, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス44(7): 550-561, 2013年7月号. 原文は次を参照。 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500110059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf)

[5] 厚生労働省医薬食品局審査管理課, リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について, 事務連絡, 平成25年7月1日.

一方、RBMにおける治験データの品質管理は、事前にリスクを評価し、そもそも問題を発生しにくくする、また発生してしまった問題に対しては是正措置だけでなく予防措置を施すことで再発を防ぐ、というプロセス管理のアプローチです(図2)。RBMの全体像は、製薬協ニュースレター No.157 [6]でもわかりやすく紹介していますので、ご参照ください。

図2 RBMにおける治験データの品質管理



RBMが提唱されるきっかけの1つは、コストに見合うだけの品質を担保できないことでした [7]。それゆえ、RBMのメリットとして施設訪問頻度の低下に伴うコスト削減効果 [8] が挙げられることも多いのですが、これは副産物と捉えるべきです。電子的情報収集 (Electronic Data Capture、EDC) の実装をはじめとする近年の治験環境の変化は、中央モニタリングの信頼性を高め、品質保証における施設訪問への依存を軽減しました。このような状況において、オンサイトモニタリングの主たる目的は、各施設でプロセスが適切に運用されているかどうかの確認をすることで、品質の高いデータを生み出すプロセスが実装できていればデータ転記の精度確認に執着することは無意味です。規制要件として100%のデータ照合を求めていることは、FDAガイダンス、EMAリフレクションペーパー、厚生労働省の事務連絡でも、述べられている通りです。

全般

- Q. EDCを導入していないのですが、RBMは実装できますか？
- Q. エラーはどの程度まで許容されるのでしょうか？
- Q. 治験実施計画書や症例報告書の作成方法は変わるのでしょうか？

**A** EDCを導入していなくてもRBMを実装することは可能ですが、そのメリットを享受するためには、データ収集方法を工夫する必要があります。

リスクに応じた施設訪問を実施するためには、中央モニタリングで施設ごとのリスクを随時評価する必要があります。そのためには逐次性の高いデータが必要条件です。逐次性に欠けるデータで評価した場合、リスクが高くないと判断された施設でもすでに取り返しのつかない問題が発生しているかもしれません。FAXなどの施設訪問を要さず、かつ逐次性の高いデータ収集手段により定期的な施設訪問の頻度を減らし、中央モニタリングで評価したリスクに応じて施設訪問を行うことは、EDCの場合と同様に効果的でしょう。

[6] 【ホットな話題をわかりやすく解説】リスクに基づくモニタリングとは、小宮山、製薬協ニュースレター No.157、10-16、2013年9月。  
 [7] CTTI Expert meeting Summary of an Expert Meeting  
 [8] Eisenstein et al., Clinical Trials, 2008 ; 5 :75.

一方で、データ収集に訪問が必要な場合には、定期的な施設訪問の頻度を減らすと、リスクに応じた施設訪問の必要条件であるデータの逐次性が失われてしまいます。したがって定期的な施設訪問頻度は維持すべきです。定期的に施設訪問を行ってれば、中央モニタリングで施設のリスクを評価する意味は少ないため、訪問時に徹底的なモニタリングを行います。中央モニタリングの利用は、施設訪問時のモニタリングでは検出しにくい部分にとどめるべきでしょう。

RBMでは、施設ごとのリスク評価にあらゆる利用可能なデータを用いることが推奨されます。EDCに限らず、音声自動応答システム(Interactive Voice Response System、IVRS)などの被験者登録・割り付けにかかわるデータ、必須文書の入手状況など、電子化が進んでいけばあらゆる治験にかかわるデータが利用可能とも考えられます。

エラーの許容範囲は一概には決められません。エラー率が0.1%だったとしても、そのエラーが結論に影響を及ぼすものであれば許容できませんし、結論に影響しない軽微なものであれば30%のエラー率でも許容されるかもしれないからです。どの程度のエラー率まで許容できるかは、リスク評価の段階で考慮すべきで、治験実施計画書や症例報告書(Case Report Form、CRF)の作成にあたっては、リスク・アセスメントで特定されたリスクの回避または軽減策を盛り込む必要があります。

治験データの品質マネジメントにおいて、入念な事前準備は最も重要な要素であり、事前準備が不十分な場合には、治験実施中に是正・予防措置を繰り返し行う必要があり、それに伴いモニタリングの負荷も大きくなります。これらの事前準備の要素は、データ収集手法を問わず取り入れ、試験の品質を向上させるべきです。

## リスク・アセスメント

**Q. いつ、誰が、何を、どうやって検討するのですか？**

**Q. 結果を何に使うのですか？**

**Q. 一度評価したリスクは変えてはいけないのですか？**

**A** 品質リスク・マネジメントの1つのモデルである「ICH-Q9」ガイドライン<sup>[9]</sup>では、リスク・アセスメントはリスク・マネジメント・プロセスのはじめの一歩として記述されています。RBMは品質リスク・マネジメントの治験版といえるので、リスク・アセスメントはプロセスのはじまり、つまり治験開始の初期(準備)段階に実施します。リスク・アセスメントの実施には、モニタリングを実施するモニタリング担当者(Clinical Research Associate、CRA)や品質管理担当者、前臨床の担当者、治験薬製造担当者、薬事担当者、ライティング担当者、データ・マネジメント(Data Management、DM)担当者、統計担当者など治験に携わるさまざまなメンバーがかかわります。

リスク・アセスメントを行う際、まずは治験におけるさまざまな状況をイメージしながらICH-Q9ガイドラインにある以下の3つの質問を考えてみてください。

- ・何がうまくいかないかもしれないのか？
- ・うまくいかない可能性はどれくらいか？
- ・うまくいかなかった場合、どんな結果(重大性)となるのか？

これらの質問に対する答えをもち、次に挙げる3つのステップでリスク・アセスメントを行っていきます。

### 【ステップ1：リスクの特定】

リスクの特定では、「何がうまくいかないかもしれないのか」の答えとして浮かんできたものをすべて書き出します。この時、その答えに影響範囲によって大きく3つに分類しておきます。

- ・その治験薬のすべての臨床試験にかかわるもの(プログラムレベル)
- ・その臨床試験全体にかかわるもの(治験実施計画書レベル)
- ・特定の実施施設のみにかかわるもの(施設レベル)

<sup>[9]</sup>「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」,薬食審査発第0901004号/薬食監麻発第0901005号,平成18年9月1日

## 【ステップ2：リスクの分析】

リスクの分析では、特定したリスクに対して「うまくいかない可能性はどれくらいか」、「うまくいかなかった場合、どんな結果(重大性)となるのか」を考え、そこにリスクのみつけにくさ(検出困難度)も加えて、それぞれのリスクの高さを定性的または定量的に決定します。

## 【ステップ3：リスクの評価】

リスクの評価では、リスクの重大性を評価するための目安(リスク基準)と分析したリスクを比較して、そのリスクは許容できるものかを決定します。ちなみに、リスクの分析と評価を一緒に行うことが一般的です。

リスク評価の結果、許容できないリスクについては、リスクを回避するための措置や回避できない場合のリスク軽減策を、データを生み出すプロセスに反映させます。治験においては、治験薬概要書、治験実施計画書、モニタリング計画、解析計画書、トレーニング計画書などさまざまな計画書や手順書に加え、症例報告書のデザインも対象となります。

たとえば、日常診療では実施しないような調査項目があれば、薬効評価の一貫性に影響を与える可能性があるリスクとなります。このような調査項目は日常診療からの乖離が大きければ大きいほど、施設によって実施された結果のばらつきが大きくなります。この調査項目が主要評価項目であれば、ばらつきの大きさ(一貫性の欠如)は許容できないリスクと評価されます。このリスクに対して、評価の手順や規則を作成し、評価者に対してトレーニングを行うといったリスク軽減策を講じることになります。

このように、リスク・アセスメントは特別なことではなく、これまでも実践してきていることです。ただし、網羅的にリスクを評価するためにスタディー・チーム全員が参画して行うことが重要です。

なお、治験開始前に十分な検討をしてリスク・アセスメントを実施しても、事前に特定できなかったリスクあるいは想定以上の頻度やインパクトのあるリスクが検出されることがあります。その際は、何度でもリスクを再評価し、予防措置を講じて、リスク・マネジメントのPDCAサイクルを回していきます。

## モニタリング計画

Q. だれが、いつ作成するのでしょうか？

Q. どのような内容が含まれるのでしょうか？

Q. 従来のモニタリング計画とは何か違うのでしょうか？

**A** リスク・アセスメントにおいて事前に特定・分析・評価されたリスクをさまざまな活動や計画書に落とし込み、エラーや問題を起こしにくいプロセスを事前に作り込むための手段の1つに、モニタリング計画の作成があります。

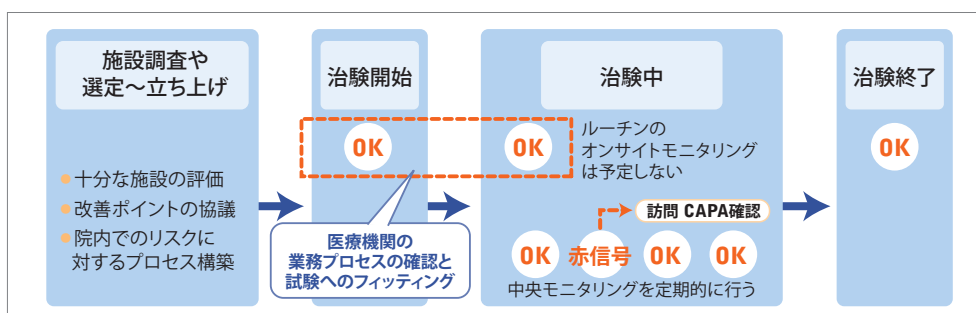
RBMを導入するにあたり、治験依頼者は各試験において、モニタリングの方法、責任、試験特有の要件を記載したモニタリング計画を試験開始前までに作成することが求められます。もちろん、リスク・アセスメントの結果に基づいてモニタリングにかかわるスタディー・チーム全員で内容を検討し、作成しなければなりません(図3)。

従来のモニタリング計画は、標準業務手順書(Standard Operating Procedures、SOP)や原資料との照合・検証(Source Data Verification、SDV)の手順書レベルのもので、どの試験でも使い回せる画一的な内容のものが多かったと思われます。しかし、RBMを適用するのであれば、試験ごとに、どういう場合にどのタイプのモニタリングを実施するか、頻度・タイミング・程度はどうするかなどについて具体的に記載することになります。リスク・アセスメントで特定されたデータやプロセスに対するクリティカルなリスクを予防・軽減することに焦点をあてるべきです。

たとえば、試験中に実施される中央モニタリングの1つとして、被験者ごとの有害事象(Adverse Event、AE)発現数を施設ごとと比較することが挙げられます。全施設の平均数の上下30%を閾値として設定するなどして、閾値を超える違いがみられた施設では、担当医師のAEに関する認識が誤っている可能性も踏まえて、オンサイト・モニタリングによる原因の調査と対処(AE報告に関する再トレーニングなど)を規定する場合があります。

なお、モニタリング計画に含める内容(項目)は、FDAガイダンスに以下のように記載されています。

図3 モニタリング計画(事例)



### 【モニタリング方法の記述】

- ・モニタリングの方法(中央、オンサイト/オフサイト)とその用い方
- ・計画されたモニタリングのタイミング、頻度、程度を決定する基準

### 【モニタリング結果の情報伝達】

- ・モニタリング活動の報告やほかの文書の書式、内容、タイミング、保管の要件
- ・適切な情報伝達のためのプロセス
  - 通常モニタリング結果の上位責任者やほかの関係者(CRO、DMなど)への情報伝達
  - 重要なモニタリング上の問題の適切な担当者への迅速な報告
  - DM担当者やほかの関係者からモニターへの情報伝達

### 【不遵守の管理】

- ・モニタリングでみつかった未解決または重大な問題に対処するためのプロセス
- ・以下のことを確認するプロセス
  - 重大な逸脱が発見された場合に、根本原因分析が行われたこと
  - モニタリングによって発見された問題に対処するために、適切な是正・予防措置が講じられたこと

### 【質の高いモニタリングの確保】

- ・モニタリング担当者が必要かつ具体的なトレーニングの記述
- ・担当者がモニタリング計画、規制、手順などに従ってモニタリングを行っていることを確認するために計画された監査

### 【モニタリング計画の改訂】

以下のようなことが起こった場合は、モニタリング計画の改訂につながることもあるため、モニタリング計画をタイムリーに改訂できるプロセスを確立しておく必要があります。

- ・治験実施計画書の改訂
- ・重要な治験実施計画書逸脱の定義の変更
- ・試験の信頼性にかかわる新たなリスクの発覚

リスクに応じた適切なモニタリング活動が継続的に実施されるために、モニタリング計画は、適切なタイミングで変更していくべきドキュメントです。治験実施計画書変更、逸脱とする定義の変更など、試験のインテグリティに影響を与えるような事実やリスクが特定された場合にはモニタリング計画の変更を検討することになるでしょう。

(医薬品評価委員会 データサイエンス部会 根岸 孝博、古野 和城、黒瀬 陽子、篠田 光孝、杉浦 友雅、高橋 寛明、高橋 博子、村岡 了一)