

## リスクに基づくモニタリングとは

### 解説

医薬品評価委員会 データサイエンス部会

小宮山 靖

今回の話題は、今まさにホットな話題、リスクに基づくモニタリングです。「中央モニタリング」、「リモートモニタリング」、「リスクに基づくSDV」などの構成要素のハウツーに気を取られず、この新しいモニタリング手法を適切に利用するために、その本質を理解することが重要です。個別の方法について詳細な手順を説明することはせず、重要なポイントを解説し、全体像の理解、個別の方法の理解に役立てていただきたいと思います。

### はじめに

リスクに基づくモニタリング (Risk-Based Monitoring ; RBM) という言葉を耳にする機会が増えてきました。RBMの“部品”である「中央モニタリング(Centralized Monitoring)」、「リモートモニタリング(Remote Monitoring)」、「リスクに基づくSDV (Risk-Based Source Data Verification)」なども議論されるようになってきました。また、GCP省令第21条第1項および第26条の7第1項にかかわるガイダンス(以下、GCPガイダンス)では、「臨床研究中核病院等が当該実施医療機関およびその他の施設において治験の実施(データの信頼性保証を含む)を適切に管理することができる場合においては必ずしもすべての治験データ等について原資料との照合等の実施を求めものではない」と記載されました。これらの“部品”やGCPガイダンスでの記載を断片的にとらえて、そのハウツーばかりに気を取られてしまうと本質を見失ってしまう可能性があります。ここでは個別の方法について詳細な手順を説明することはせず、重要なポイントを解説し、全体像の理解、個別の方法の理解に役立てていただきたいと思います。

### 欧米の規制当局が先行して公表したRBMIに関する指針案

2011年8月に、米国食品医薬品局 (FDA) が「業界へのガイダンス(案)：臨床試験の監視ーリスクに基づくモニタリング手法」<sup>1)</sup>を、欧州医薬品庁(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(案)」<sup>2)</sup>をほぼ同時に公開しています。いずれも共通の問題認識をもち、その打開策として品質マネジメントの手法を臨床試験の実施、特に監視活動に導入することを提案したものでした。

共通の問題認識というのは簡潔にまとめれば、企業が依頼者となる治験で行われているモニタリング手法は高コストであるにもかかわらず、規制当局の査察などでは相変わらず重大な問題がみつかっており、コストとそれによって得られる価値のバランスが良くないこと、問題への対処は問題が発生した後の是正措置が主であり、問題を予測して問題が起きにくいプロセスを構築したうえで行うプロセス管理が十分に根付いていないことです。

承認申請における(品質マネジメントでいうところの)直接の顧客である欧米の規制当局が上記の指針案

1) 【邦訳】業界へのガイダンス：臨床試験の監視ー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<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM269919.pdf>

2) 【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[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)

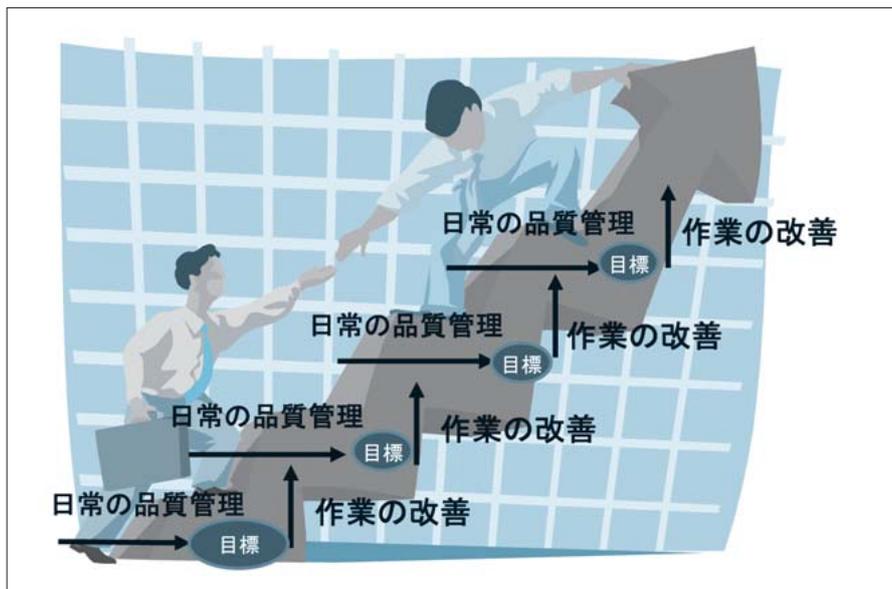


図1 品質マネジメント

で「こちらの方向に向かうべきではありませんか」と提案してくれていますし、日本の規制当局もGCPガイドランス、RBMに関する事務連絡<sup>3)</sup>を発出して歩調を合わせてくれています。過去の経験に囚われることなく、萎縮せずに新しい方法論を議論する土壌が日本でもできあがったといえます。

## 品質管理／品質マネジメント小史

工業製品の生産分野を中心に発展してきた品質管理／品質マネジメントの歴史を振り返ってみると、RBMの理解に役立つかもしれません。品質管理は品質マネジメントの一要素であり、設定された目標に速やかに到達するための活動を指します。一方、品質マネジメントは品質に関する組織の経営方針に直結し、目標を設定することを含みます(図1)。この階段を上っていくためのエンジンがPDCAサイクルです。すなわち、目標を立て、その目標を達成するための手段を計画(Plan)します。そして実施のための準備をし、実施(Do)します。さらにその実施の結果が目標に比べてどうであったかをチェック(Check)し、最後にその結果に基づいてアクション(Act)を取ります<sup>4)</sup>。図1の水平方向の矢印「日常の品質管理」は

1つの治験と広い意味でとらえることもできますし、ある治験に参加する施設のある特定の手順と狭くとらえることもできます。なお、ここでいう作業の改善は品質を維持・向上するための活動であって、後述するクリティカルなデータにかかわらない事項にこだわった、いわゆる“Over Quality”に該当する活動ではありません。

工業製品の生産分野でも黎明期の品質管理は、できた不良品<sup>5)</sup>をはじくことを目的とした厳格な出荷検査や受け入れ検査が中心でした。不良品がお客様に渡らないように生産工程の出口で管理していたので「出口管理」と呼ばれます。1954年に第4回デミング賞本賞を受賞した西堀栄三郎は、「プロセス管理を通じて検査をなくすことが品質管理の究極的目標である」と発言していました。検査にかかるコストは、不良品が作られなければ本来無駄なコストです。検査をなくす活動として最も期待されたのが、**プロセス管理(Process Control)**であり、「品質は検査で作られるのではなくプロセスが作る」という基本理念でした。不良品も一連のプロセスの中で作られるのですから、プロセスを不良品ができにくい安定な状態に保つことが基本です。安定な状態を超えた変動(事象)

3) 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

4) 山田秀, TQM品質管理入門, 日経文庫(2006)

5) 現在の品質管理では「不良(Defective)」という用語を用いることは推奨されず、「不適合(Non-Conformity)」という用語が好まれている。

が現れるということは、プロセスに影響を与える見逃せない原因(Assignable Cause)があるはずで、この原因を潰していけばプロセスはますます安定して品質を作りこむ能力(工程能力(Process Capability))は向上していきます。このようなシナリオで工程能力を向上させていったプロセス管理の流れは、1960年代には定着していました。1960年代後半から1970年代にかけて日本製品の品質、すなわち日本の「品質を作りこむ能力」は著しく向上し、無検査という西堀の夢はほぼ実現し、不良品の割合はppm(1万分の1%)単位で表現されるまでになりました。このように、管理技術は出口管理からプロセス管理、さらにプロセスより上流のプロセス設計に向かうようになって行きました<sup>6)</sup>。

## 臨床試験での品質管理／品質マネジメント

現在でも品質を作りこむ技術を持たない国や産業分野では、不良品を世の中に出さないことが品質管理の中核となっており、実際に検査重視の品質管理がされています。われわれがかかわっている臨床試験の世界ではどうでしょう？ 重要なデータの不備、プロトコル逸脱、重要な手順の不順守などの問題(不良品に相当する)が起きにくいようにプロセスに品質を作りこむ活動が定着しているでしょうか？ 出口管理になっていないでしょうか？ 問題は起こるがままに発生し、後から消火活動のように是正措置を行うことに終始していないでしょうか？ 無検査で大丈夫だと胸を張っていえますか？ 工業製品の生産分野で成功を収めたセオリーを、データや情報を扱っているわれわれの業務に適用するためには、少し考え方の整理が必要です。

### 1. 臨床試験における質<sup>7)</sup>の定義

質(品質)の今日的な定義は**目的への適合(Fitness for Purpose)**とされています。われわれの究極の目的は、GCPの目標でもある次の2つであるといえます。

- ①被験者の人権の保護、安全の保持および福祉の向上を図ること
- ②治験の科学的な質および成績の信頼性を確保する

### こと

①についてはGCPガイダンスに説明があるように、ヘルシンキ宣言の順守、被験者・社会にとっての期待される利益によって危険を冒すことが正当化される場合に限り治験を開始し継続すべきことなどです。同意の手順はもちろんこれに含まれます。

②がデータの質と深い関係があります。EMAのリフレクションペーパー案にはデータの質の定義が以下のように述べられています。同様の認識がFDAのガイダンス案にも明確に述べられています。

**治験によって生成されたデータの質は、良い意思決定を下支えするために十分であるべきである。データの質が十分であるとは、「意思決定の結果が、生成されたデータの質がたとえ完璧であったとしても(通常、これは実現不可能)違ったものにならないはずである」といい換えることもできる。**

質の高いデータ・情報とは、エラーや不備をまったく含まない完璧なもの(エラー・フリー)ではなく、たとえ意思決定の後にエラーや不備が発見されたとしても、すでに行われた意思決定を変更する必要がないデータ・情報であるといえます。つまり、本当に質が高かったのかは後からわかるものです。これは1999年に米国医学研究所(Institute of Medicine)が提唱した定義で<sup>8)</sup>、世界中で受け入れられてきたものです。

### 2. クリティカル・データ／プロセスと、 そうでないデータ／プロセスの峻別

重大なエラーや不備があったときに重要な意思決定(承認の意思決定、ある安全性情報について注意喚起を行うという意思決定、治験を中止するという意思決定、当該医薬品の開発を中止するという意思決定など)がくつがえる可能性に直結するデータやプロセスとは、「目的への適合」を考え合わせると以下のようになります。

#### 有効性データ

- 主要評価項目
- 副次評価項目(意思決定上、重要であるとプロトコルで特定されている場合)
- これらの主要な解析計画において共変量として扱

6) ここに記載した品質管理の歴史観は、筑波大学の椿広計先生からいただいた講義資料に基づいています。

7) 品質も質も英語ではQualityで同一ですが、工業製品のような品物には品質という用語を、データや情報に対しては質という用語を用いるのが、最近のお作法です。

8) Davis JR, Nolan VP, Woodcock J, Estabrook RW. Eds. Assuring Data Quality and Validity in Clinical Trials for Regulatory Decision Making. Workshop Report. Roundtable on Research and Development of Drugs, Biologics, and Medical Devices, Division of Health Sciences Policy, Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press (1999)

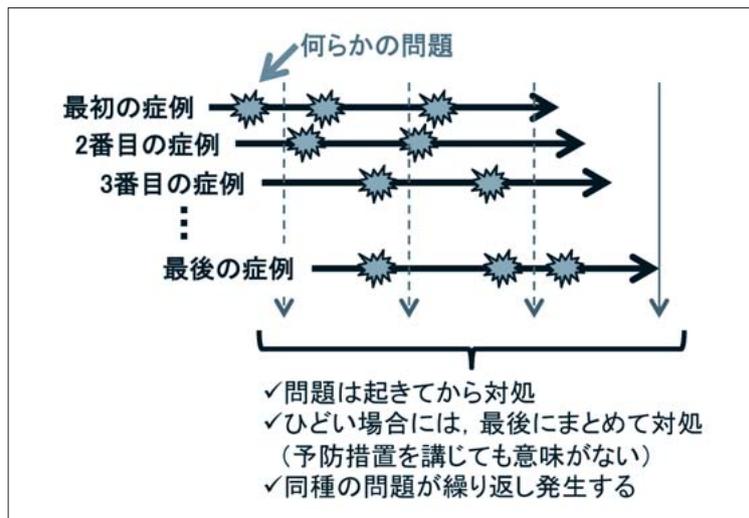


図2 従来のモニタリング手法

われることが事前規定されているデータ項目（患者背景、投与前の値や重症度など）

#### 安全性データ

- 重篤な有害事象
- 治療の中止の原因となった有害事象
- 他の重要な有害事象 [注意]

#### プロセス

- 被験者の安全性や倫理的な治療を下支えするプロセス(同意、顕著な臨床所見が発生した場合の対応など)
- データの質を下支えするプロセス(原資料の整備、盲検性の維持、重要なデータに関する測定、評価者間変動の制御など)

[注意] 安全性データやこれに関連するデータは「何でもかんでも重要」になりがちです。「他の重要な有害事象」については、前号の本シリーズ<sup>9)</sup>を参照してください。

有効性データ、安全性データとして示したデータ項目は、FDA、EMAの指針案で、クリティカル・データ(Critical Data；決定的に重要な意味をもつデータ)と呼んでいるもので、クリティカル・データとそうでないデータ Non-critical Dataとを明確に区別し、監視のレベルやデータ確認の程度、問題が見つかった場合の対応などを変えることが推奨されています。

クリティカル・データ／プロセスと、そうでない

データ／プロセスの線引きは明確かつシンプルであるべきです。グレーな部分を残せば、そこに仕事の山ができることは経験的に明らかでしょう。

#### 従来のモニタリング手法

製薬企業が依頼者となる治験において世界中で行われてきた従来のモニタリング手法のうち、非効率な典型例を図2に示します。治験の監視活動は伝統的に、かなりの仕事量の100%SDV(すべてのデータのSDV)に象徴される実地モニタリング(オンサイトモニタリング：治験参加施設にモニターが赴いて行うモニタリング)に過度に依存してきました。しかし、これは発見された問題に対して事後的な対応を行うことに主眼を置いたアプローチであり、問題を即座に発見したり再発防止したりする力は限られています。一度になるべく多くのSDVを行おうと考え、訪問間隔を長くすればするほどこれは顕著になっていきます。実際、100%SDVを実施していても、規制当局が行う査察で問題が見つからないということにはなっていません。多くのリソースが、クリティカル・データ／プロセスとそうでないデータ／プロセスを分けることなく画一的に適用されていることが、重要でない問題に対し重要な問題と同程度の労力をかけるという非効率を生んだり、注力すべき重要な問題が見逃されたりということにつながっています。

9) 小宮山, 【ホットな話題をわかりやすく解説】治験における臨床検査値の取り扱い方, 製薬協ニュースレター No.156, 7-11, 2013年7月

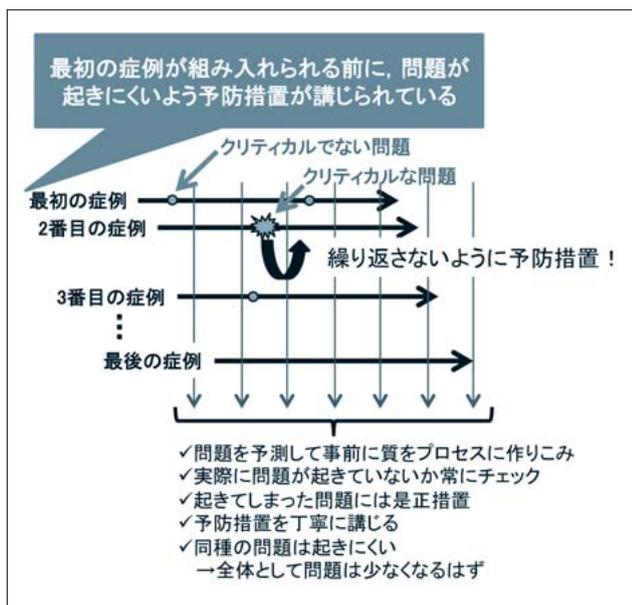


図3 リスクに基づくモニタリング(RBM)

## リスクに基づくモニタリング(RBM)

RBMにおけるプロセス管理の概念図を図3に示します。上から下に引いた矢印は何らかの監視活動を意味し、必ずしも実地モニタリングを伴うものではありません。

RBMは、業務の結果として得られたデータに軸足を置いて管理する「出口管理」から、「プロセス管理」に移行することを促すものです。最初の被験者が組み入れられる前に質は作りこまれます。事前に想定できなかった問題や予防措置が機能しなかったために生じた問題は速やかに発見され、同様な問題が繰り返さないように新たな予防措置が講じられます。図2のアプローチに比べて結果的に問題は少なくなるはずです。

そのために必要なことは以下の5つであるとTransCelerate<sup>10)</sup>は提案しています。

- (1) エラーや問題を生じにくいプロセスを事前に作る
- (2) どのような指標でリスクを評価するかを決め、実地モニタリングを発動するための基準を用意する

- (3) 初期の症例についてリスク評価を行い、その後も継続してリスク評価を行うこと
- (4) クリティカル・データ/プロセスに注目し、リソースを集中させること
- (5) 試験の実施中に発見された問題やリスクに応じてモニタリング活動の構成や程度(実地モニタリングの頻度、データを確認する範囲、SDVを行う場合はサンプリングの割合)を変化させること

これらは治験ごとに作成されるモニタリング計画に反映されます。モニタリング計画は、その治験に関連したリスクを軽減するために行われる予防措置を含めてモニターに対する指示が記載されており、施設での業務が開始してから業務が完了するまでモニターを手引きするものです。試験のさまざまなステージ(被験者組み入れ、実施、フォローアップなど)において、何に着目して監視するかが記載され、その方法に何らかの変更があったときには、それが反映されます。つまり、モニタリング計画は一度作ったら変更しない文書ではなく、治験を実施しながら必要に応じて改定される文書です。

TransCelerateは、モニタリング計画、データマネジメント計画、解析計画などの業務計画を有機的に結びつけIntegrated Quality Risk Management Plan (IQRMP; 統合された品質リスクマネジメント計画)として扱うことも提案しています。

中央モニタリングやリモートモニタリングを最大限活用することもRBMの特徴です。中央モニタリングでは、EDCで入力されたデータだけでなく、入力時刻などの管理データを含めて監視します。時間は問題発見のための重要な評価項目の1つです<sup>11)</sup>。たとえば、EDC入力までに時間がかかり過ぎては迅速な問題発見というRBMの目的が果たせなくなります。TransCelerateは、被験者のビジットからEDC入力までの期待時間を契約書に記載することを勧めています。中央モニタリングは、あらゆる参加施設を対

10) TransCelerate BioPharma Inc. (TransCelerate) は、安全で有効な治療がより効率よく市場に提供されることに役立つ革新的なプロセス改善を行うために協力する製薬企業やバイオテクノロジー企業で構成されるNPO法人。TransCelerateが公表したポジションペーパーにはRBMを実装するための具体的なアイデアが詰まっています。http://www.transceleratebiopharmainc.org/content/risk-based-monitoring-methodology-position-paper

11) David Sulzburg, Deming principles applied to processing data from case report forms, Drug Information Journal 36:135-141 (2002)

象に行うので施設横断的な治験全体の監視を行う活動です。データマネジメント、統計解析など実地モニタリングを行わない担当者も実施できます。各施設の問題だけでなく、他の施設に比べて問題が多く発生している施設を特定し、監視を強めたり、質の作りこみ活動にリソースを配分する等の判断を支援することも中央モニタリングの重要な役割です。オフサイトモニタリングとも呼ばれるリモートモニタリングは、モニターが施設のシステムにアクセスすることによってデータを確認する活動です。アクセス対象に原データ（最初に記録されたデータ；First recorded data。オリジナルデータとも呼ばれる）が含まれる場合は、データによってはSDVを行うこともできます。このように他のモニタリング手法を併用することによって、実地モニタリングでは施設の外からでは実施できない活動を絞ることができ

ます。  
図3の概念図からもわかるように、RBMが焦点を当てている「品質マネジメントを適用する場」は治験参加施設です。RBMはモニタリングのためでなく、治験データの最上流にある施設内の品質マネジメントをしっかりとやることを目指した活動、重要な仕事にリソースを適切に配分しようとする活動であるともいえます。

## 症例の組み入れ前～初期の症例で やっておくべきこと

RBMでは、最初の症例が組み入れられる前にリスク（この時点では問題として顕在化していない）が特定され、問題が起きにくいよう予防措置が講じられます。リスクには3つのレベルが考えられます<sup>10)</sup>。

- ①被験薬のあらゆる治験に共通するリスク（プログラムレベル）：クリティカル・データ／プロセスの最初のリストが作られ、プログラムが進むにしたがい更新される可能性があります。
- ②ある治験に特有で施設によらず想定されるリスク（プロトコルレベル）
- ③施設ごとに想定されるリスク（施設レベル）

①と②は、すべての施設に共通するリスクなので、全施設に配布する資料（プロトコル、CRFと記入の手引き、他の補足資料）が予防措置の基本的なツールとなり、全施設を対象とした説明会、トレーニングなどで補強することになるでしょう。

③は、施設に特有なリスクなので個々の施設に対して個別の予防措置を講ずることになります。施設の普段の業務や診療の手順・習慣と異なる手順、複雑な手順、煩雑な手順をプロトコルが要求する場合、同種の治験と異なる手順をプロトコルが要求する場合に問題が生じやすいことはよく知られています。①②③のレベル分けは依頼者側の視点です。施設にとっては、重篤な有害事象の報告手順など多くの治験で共通する手順と、そうでない手順に分かれるでしょう。各社ばらばらの対応が必要な手順は特に注意が必要です。

このような視点でリスクを特定し、クリティカル・データ／プロセスを優先させ、問題の発生しやすさも勘案して予防措置を講じていきます。予防措置は、施設ごとにワークフロー図を作成し施設の関係者に周知してもらう方法もあるでしょうし、留意事項を簡潔に大きく書いた紙を掲示したり手渡ししたりする、2人で読み合わせをする、声に出して指差し確認を行うといった一見、“あかぬけない方法”もあるでしょう。可能な場合は、最初の被験者が組み入れられる前に予行演習を行うのも良いかもしれません。どれも**立派な質の作りこみ活動**です。重要なことは、質の作りこみ活動に施設の関係者だけでなくプロトコルの要求事項やリスクをよく知っているモニターが共同でかわかることです。

治験の準備段階で質の作りこみを行った後、最初の被験者が組み入れられます。治験開始の早い段階で実地モニタリングを行うことは、FDAやEMAの指針案でも推奨されています。最初のクリティカルなプロセス（重篤な有害事象の報告など）が動いたときに同様なアプローチを採用することも考えられます。事前に講じられた予防措置がうまく機能しているかを見定めるためです。うまく機能していないならば質の作りこみ活動がさらに必要です。リスクを想定できていなかったのかもしれませんが、予防措置が不十分であったのかもしれませんが、予防措置がうまく機能していることが確認された場合は、基本的な監視の方法を中央モニタリングやリモートモニタリングに移行させます。

## 確認しなくてもよいデータがある理由

RBMが理想的に機能すればサンプリングSDVどころか、SDVをほとんど実施しないことすらあり得ます。注意したいのは、欧米や日本の規制当局が手放しに「全部のデータを確認しなくてもいいですよ」と

いっているのではないことです。なぜ確認しなくてもよいデータがあるのでしょうか。それは、「確認しても問題などみつかるわけがないと自信をもって見えるから」です。そのためには、クリティカルなデータやプロセスに、質が作りこまれていること、想定できなかった問題は即座に発見され、繰り返し問題が発生しないよう効果的な予防措置が講じられることが必要で、このような活動に達成感を感じるほどの努力が払われていることが大前提です。仕事の間引き、手抜きでは決してありません。

## 施設あたりの症例数が多いことも大切

事前にプロセスに質を作りこむための努力は、施設あたりの症例数によらず手間がかかるはずで、ある施設で、実際に治験に組み入れられる被験者が数例という状況では、手間をかけても得るものは少ないかもしれません。また、治験実施中に問題が発見されて予防措置を講じても、改善を活かすチャンスが少ないので恩恵は少ないでしょう。**RBMは施設あたりの症例数（あるいは治験担当医師あたりの症例数）が多いほど効果的なアプローチです。**症例数が多い施設ではRBMを適用し、症例数が少ない施設では従来型のモニタリングを行うという柔軟な対応も考えられます。しかし、どんな場合であっても事前に発生しやすい問題を特定し、予防措置を講じるという質の作りこみは可能な範囲で行うべきです。

## 何よりも大切なこと

今後RBMは本当に根付くのでしょうか。欧米が先行して提案されているRBMの概念や、その前提条件は、「綺麗すぎて現場とはかけ離れている」と感じる方は多いかもしれません。しかし、あらゆる施設の現場とかけ離れているわけではありませんよね。ある治験に参加するすべての施設でRBMを画一的に適用するのではなく、できる施設、信頼関係が確立された施設から始めて少しずつ適用施設を増やし、次第に合理的な体制にもっていくほうが实际的です。つまり、RBMはいつからでも始められるものです。

施設との信頼関係に関連して注目したいのが、FDAの指針案に記載されている以下の一文です。

**FDAは、1988年に臨床試験のモニタリングの指針を公表している。最近、廃止されたこの指針には、**

**「試験を監視するための最も効果的な方法は、試験実施期間中を通してモニターと試験に参加する医師が人対人のつながりを維持することである」と書かれていた。このガイダンスが発出された当時、スポンサーは、試験に参加する医師との有意義なコミュニケーションの方法として、施設への訪問以外にはほとんど持ち合わせていなかった。**

「昔は人対人のつながりが試験の監視の拠り所だったが、IT技術が飛躍的に進化した現在では、もっといろいろな方法が使える」という文脈で書かれています。しかし、われわれが扱っているのは情報／データであってネジや工業製品ではありませんし、ベルトコンベアも存在しません。施設の治験業務において、1つ1つの情報／データの流れは人が作っているものです。いわなくてもやってくれる情報／データの流れは限られていて、多くの情報／データの流れは治験にかかわる人たちが作りあげるものです。合意のものとの段取りの積み上げと、そこに至るまでの「外からは見えない努力」が円滑なシステムを作っています。つまり、日々の監視の対象はデータやプロセスであっても予防措置を講じる相手はデータを扱う人、プロセスの中にいる人であることが多いのです。これは、欧米の公表物ではあまり強調されていないポイントですが、われわれのプロセスに質を作りこむための肝なのではないでしょうか。人対人のつながり、人と人との信頼関係、そういうものが基礎になれば、われわれのプロセスに質を作りこむ活動は立ち行かないと思います。多額の初期投資や費用対効果がすぐにみえないことが導入の障壁となったEDCと異なり、企業の経営層や治験業務の責任者が腹をくくりさえすれば導入可能なRBMは急速に広まっていくことでしょう。「欧米先行で日本が遅れているから、やらないといけない」と受け身でとらえるのではなく、「日本のValue（価値）を活かせる分野かもしれない」と考えることはできないでしょうか。何年か経って、欧米で大失敗なんてことも可能性はゼロではありません。万一そんな局面になっても、「日本だけはRBMがうまく行った」といわしめるところまで持って行ける潜在能力がわれわれにはあると信じます。今日の品質管理の基礎、工程能力を高めるためのさまざまな方法論を築いた日本なのですから。