

第 6 回モニタリング 2.0 検討会 for RBM レポート

モニタリング 2.0 検討会

〔はじめに〕

治験におけるモニタリングをより効率的に行う手法である Risk Based Monitoring(RBM)は、治験依頼者側数社は既に実装・試験運用段階にある。現段階において、当然ではあるが各社毎の RBM 手法は一樣ではない。医療機関側についても、RBM に関する一層の理解は勿論のこと、その導入に際する混乱や Over Spec 化あるいは作業負荷増大を防がなければならず、メッセンジャーであるモニターの十分な理解と、医療機関側に対する適正な説明が重要である。

今回、モニタリング 2.0 検討会では、RBMに関するFDA/EMA/OECDおよび厚生労働省のガイダンス、通知¹⁾²⁾³⁾⁴⁾を概説した上で、治験依頼者側と医療機関側におけるRBMの実装例や受入れ経験を紹介した。さらに、RBMにおけるモニターとCRCの役割について、異なるそれぞれの立場の参加者によるディスカッションを行ったので、その結果について以下の通り紹介する。

〔実施概要〕

1. 参加者

2014 年 9 月 20 日(土)、聖路加国際病院研修室にて実施した。参加者は、製薬企業 8 社 11 名、CRO 9 社 11 名、医療機関 9 施設 9 名、SMO 3 社 4 名、その他 2 名、計 37 名が参加された。

2. RBM に関する概要と実装例に関する基調プレゼンテーション

1) RBM に関するガイダンスと通知概説 ((株)ACRONET 北川雅一)

EMA、FDA、OECD 及び厚生労働省からの RBM に関する通知内容が紹介された。どの通知も概念的な内容であり、具体的な手法を定めたものではない。一方、プロトコルの簡潔明瞭化が RBM の所期の成果を得るために重要な事項であることは共通である。

2) 治験依頼者の RBM 実装例 (ノバルティスファーマ(株) 高橋英司)

ノバルティスファーマにおける RBM の取り組み概要が紹介された。RBM 導入前に該当試験の治験責任医師及びメイン CRC に対して、「RBM の概略」及び「医療機関にお願いしたいこと」を説明された。お願いしたことは、ALCOA 原則に基づく適切な原資料の作成と eCRF データの速やかな入力 of 2 点であった。

3) 医療機関における RBM 受入れ経験 (日本大学医学部附属板橋病院 榎本有希子)

モニタリング業務の効率化における問題点とそれに対する提言がなされた。それを踏まえた上で、実際に RBM を受け入れた医療機関側としての経験や感想、対応策が述べられた。また、日大板橋病院におけるデータ管理への取り組み (LDM : Local Data Manager) の配置によるスピード・品質・コストの観点からのデータ信頼性確保への取り組み) が紹介された。

3. グループディスカッションの方法

今回、RBM の導入にあたり、モニターと CRC の留意すべき役割について、以下の 5 シーンをテーマとしたグループディスカッションを実施した。

想定シーン

初めて RBM を医療機関に説明する
サイトでのトラブル発生とき
オンサイトでエラーを発見したとき
オフサイトでのコミュニケーション

参加者を治験依頼者側(製薬企業/CRO)と医療機関側(医療機関/SMO)に各 5 グループに分け、治験依頼者側は議論するテーマを固定し、医療機関側がラウンドする形で、ディスカッションした。終了後、各グループ代表がまとめを発表後、総合討論を行った。

〔ディスカッションの概要〕

1)医療機関側の留意点

- RBM の本質を考えた場合、通常の治験業務を通常通り行っている施設については、RBM が導入によっても医療機関の業務内容は全く変わらないはずである。
- 一方で、治験実施に際して、これまでモニターの多くの支援を要している医療機関は、モニターの訪問頻度減少により治験業務が滞ることが予想される。このような施設に RBM を導入すると、負担感が増大するだけに捉えられる可能性がある。
- RBM 対象となった医療機関は、リスクが少ない施設としてスキルやマネジメントが治験依頼者に認められたという認識を持ち、それをモチベーションに変えて業務を行うことで、より良い治験環境が作れる。
- RBM 対象施設は、ALCOA 原則や LDM を通じて、自らのデータに責任を持てる体制であることが求められる。

2)治験依頼者側の留意点

- RBM が導入される時点で、治験依頼者は RBM 導入に至った背景・目的、関与する人達の役割を説明すべき。
- RBM と称し、医療機関に多くの追加の作業を課すような手法は、望ましいものではない。
- モニターも RBM について本質を十分に理解した上で、医療機関側に説明し実施していくことが重要。モニターの理解が低ければ、医療機関に決まりごとだけを通知するような運用になり、理解不足に起因する業務量の増加や、非効率的な SDV も既に報告されている、また、医療機関側では一方的に負担を押し付けられるような印象を受ける可能性がある。
- トラブルが発生した場合、内容や必要性に応じて、モニターは施設と相談し、訪問・メール・電話等の手段を判断して解決すべき。トラブルが発生しても、RBM によって訪問回数が規定されているから施設に行けないと誤った認識を持つモニターがいるが、RBM 実施の有無にかかわらず、これまでと同様トラブルはタイムリーに解決を図っていくべきである。その意味において、施設でのトラブルは RBM 実施の有無とは関連性が低い。
- 治験の目的の達成を確保しつつ、収集するデータのスリム化を RBM 導入に際して実施すべきであり、「スリム化できない理由」を排除すべきである。
- 実装例の一つに、CRF を医療機関側と協議してデータのスリム化を実施している依頼者もある。
- プロトコルをシンプルにすることと同様に、誤解のない明瞭なものにすること。モニターへの問合わせを要するような解釈（運用）は RBM を導入するプロトコルとして不適格である。

3) RBM 導入に伴う懸念点

- モニターの訪問回数減少による人間関係の希薄化が想定される。そのため、問題が起こった場合の原因究明が困難となるのではないかと。
- RBM を一部の限られた医療機関だけの手法としないためにも、モニターの支援が欠かせない医療機関を、RMB 導入可能な施設とするための方策。
- 施設への訪問頻度が減少する分、オフサイトで医療機関側のスタッフを長時間拘束する実装事例が見受けられる。
- PMDA での実地調査で、ミスが見つかった場合、大丈夫かという懸念がある。

4)RBM を成功させるための課題

- RBM を一部の限られた医療機関だけの手法としないため、(本来の医療機関業務に対して) モニターの支援が欠かせない医療機関を、RMB 導入可能な施設とするための方策。
- RBM に関する概念は共通しているため、各社統一説明資料（EFPIA の ALCOA 資料のようなもの）があるとよい。

- RBM に対して、どこが効率化され、どの程度コストが削減できるのか等のエビデンスが出てくれば、日本においても RBM が根付く動機となりうる。
- CRC のモニタリングの拘束時間のような数値で「見える化」することで、RBM 導入に CRC が協力的になることが期待できる。
- エラーが発見された場合、そのエラーの重要性や試験に及ぼす影響に応じ、医療機関側・治験依頼者側で相互に原因分析を行い、プロセスを見直すことが重要。
- 医療機関側の方がエラーに関する情報や経験を持っている。エラーに対する対応や要求は治験依頼者ごとに異なる可能性があるため、医療機関としての対応方法を確立頂き、医療機関側から治験依頼者に発信する体制を構築してほしい。
- RBM の運用が企業ごとに異なれば、医療機関側の手間が増加する恐れがあり、RBM 運用の標準化が望まれる。

4. 総合討論

- 実地調査について

エラーは 0 にはならないが、事前に設定したリスク発生時の対応プロセスが機能したかどうかは問われるのではないかと。たとえば、施設訪問の頻度を上げる、再トレーニングを実施する等、計画書に記載されている対応や手順のプロセスがきちんととれていれば、多少のエラーがあってもよいのではないかと。重要な部分で問題があれば、そのプロセス自身がおかしいということは指摘されると思うが、そうではない（結果に影響しない）部分に関しては十分 RBM が通用するのではないかと考える。

- RBM 導入に際して、医療機関側に Risk 評価指標をどこまで説明するのか？

講演にあった Centralized monitoring が新しく入ってくる RBM の概念である。そのような手法等の詳細に関しては、逆に医療機関側に伝えることはできない。なぜなら、どこを重点的にみるのかまたはどこを見ないのかが分かってしまうと、そこがバイアスになってしまう。したがって、治験依頼者側としてはあくまでも大枠の概念までしか話せないというのが現状である。

Trans Celerate BioPharma Inc.(TBI)という非営利団体が RBM に関して統合して進めていく動きがある。各社の RBM 実装例も基本は同じで、各社ごとに若干カスタム化されているが、今後 TBI を通じて大枠は統合されていくと考えている。そうすれば、医療機関への説明も標準化できることが期待される。

- RBM 導入に伴うコミュニケーションや人間関係を今後どうしていくのが良いか。

CRC の活動が益々重要になってくるのではないかと。SMO との定期的なミーティングも対策の一つになるかもしれない。RBM を導入し訪問頻度が減少すれば、その分、モニターの担当施設数は増える。モニターは、今まで以上に高いコミュニケーション能力が要求される。

- RBM の導入に伴い医療機関側の業務が増えることが想定される。医療機関側のリソース増加の必要性は共通認識か？

RBM が導入されたとしてもデータの品質管理は医療機関の責任にあることに変わりはない。そこができていない医療機関では、これまでモニターが支援していた部分がなくなるため、業務は増えるかもしれない。RBM を実施するから医療機関側の人員を増やさなければいけないという話ではない。本来であれば、モニタリングの回数が減る分、医療機関の負担は減るはずである。

一方で、RBM と称して医療機関にモニターの業務を医療機関に強いることは避けねばならない、

- RBM 導入でコストダウンが期待できるのか？

現在、特に最初の導入時期は、コストが上がる可能性があると考えている。トレーニングを重ねるごとに下がっていきやすいのではないかとというスタンスでいる。

RBM が浸透し、モニターが少なくてもよいのなら、大きな効率化になる。その分、医療機関側への報酬が増えてくる可能性もあり、医療機関側はより充実したリソースを揃えることができるという配慮ができる。施設単位ではなく、業界全体の治験コストという観

点で、厚労省が考え、後押しするようなことも期待したいが、TBIのような組織が業界全体で検討していくことも考えられる。

これ以上、日本の治験の品質を良くする必要はないと考えているので、プロトコルをサンプルにしてデータ量を半分くらいにすることが、コスト面でも重要と考える。

〔まとめ〕

RBMに関しては近年多くのセミナーが開かれているものの、現実的に実装した場合の現場のプレイヤー（モニター、CRC）が具体的にどのような問題に直面し、どう対応しているのかについて、今回有意義な議論ができた。しかし、限られた時間のため、継続した情報共有と課題の抽出、解決策の提案の場が必要と思われる。

〔謝辞〕

本会の実施に際し、会場、資材のご協力をいただきました聖路加国際病院石橋寿子様に深謝申し上げます。

〔引用文献〕

- 1) Reflection paper on risk based quality management in clinical trials 2013 年 9 月
- 2) Guidance for Industry; Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring (FDA) 2013 年 8 月
- 3) OECD RECOMMENDATION OF THE COUNCIL ON THE GOVERNANCE OF CLINICAL TRIALS 2012 年 12 月
- 4) 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（厚労省） 2013 年 7 月