

分子イメージング臨床研究に関するリスクベースド・モニタリングの考え方

リスクマネジメントは、リスクを特定し、その頻度・重篤度を分析・評価し、害の発生や拡大を防ぐことを目的とする活動である¹。2015年4月に施行された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」では、2015年10月以降、指針の定義する「軽微でない侵襲」及び「介入」のある研究に対して、モニタリング及び必要に応じて監査を行うことを義務付けている。臨床研究におけるモニタリングと監査は、研究の品質管理／品質保証（QC/QA）活動であるが、リスクベースド・モニタリングは、QC/QA活動にリスクマネジメントの考え方を組み合わせたものであり、リスクの高低に応じてリソースを配分して管理する手法であり、近年国内外で推奨されている²³⁴⁵⁶⁷。リスクは、研究対象者にとっての安全性・倫理性と関わるもの、研究結果の信頼性と関わるものがあり、多くは相互に不可分で関連しあっているが、それぞれの観点から、有害事象や、結果の信頼性を損ねる事象を未然に予測・防止し、発生してしまった場合には適切に対応し害を最小限にとどめることができるように、事前に体制を整備しておく必要がある。

このような考え方から、分子イメージング臨床研究に焦点をあてたリスク特定の観点、それぞれに対するマネジメントのポイント、害発生時の対応（いずれもすべてではなく、重要な点を挙げている）、を以下に示す。

分子イメージング臨床研究は、治療薬臨床試験とは異なり、連続的な治療薬投与を行わず、特にPETの場合には薬理作用が想定されない化合物を投与するため、治療薬臨床試験との比較においては「低リスク」に相当する場合が多いと考えられる。その一方で、撮像時の被験者取扱いや、放射性物質による被ばくなど、薬理作用以外のリスクを十分に検討すべき場合もあるため、リスクの高低に応じた対応を検討するための観点を示すものである。

モニタリングと監査の活動においては、一般にリスク要因が多い研究計画ほど、実施頻度を高める、中央モニタリングのみならず実地モニタリングを行う、実施後のチェックのみならず開始前のチェックを行う、研究者や研究協力者がトレーニングを受ける体制を整備する、などの対応が必要である。

PET撮像によって有害事象が発生する可能性は治療薬臨床試験と比べて低い確率であると考えられるが、想定しうる有害事象に対しては、医療提供のスキーム、健康被害補償の手順などを事前に確認しておく必要がある。特に、撮像に関連する部門と、発生しうる有害事象への治療提供に対応する部門が地理的に離れていたり、撮像施設内のリソースが限られている場合（独立したPETセンターなど）においては、対応可能な他部門や外部機関との連携や取り決めが必要になる場合もある。万が一、重大な有害事象や、結果の信頼性を損ね

る重大な問題が発生してしまった場合には、個別事象ごとに適切な対応をとる他、指針に従って、必要な場合には、機関の長に報告した上、倫理審査委員会の意見を得て、必要とされれば管轄官庁への報告・公表を行うなどの対応が必要になる。

研究の倫理性と信頼性を損ねることがないように、PET 分子イメージングの特性を踏まえたリスクベースド・モニタリング計画の立案に、本文書が寄与することが望まれる。

1. 被験者の安全性に直接関わるリスク

【身体への侵襲によるリスク】

- 動脈採血がある
- 髄液採取がある
- 採血回数が多い

対象者への侵襲行為については、日常診療の中で行いその結果を研究に利用するのか、研究を目的として実施するのか、についての考え方を明確にし、研究計画書にも明記する。日常診療で必要とされる範囲を超える場合には、研究を目的とする侵襲行為と位置づける。日常診療に必要な範囲で行った結果を研究に利用する場合でも、当該情報を研究利用する場合にはその旨を計画書に明記する。

侵襲度の高い行為は、当該行為に習熟した者が行う。新たな研究者や研究協力者が従事する場合には、過去の経験、特に害発生時の対応の知識や経験、訓練や資格が必要な行為はその適格性について、確認する。

- 被ばく線量が高い

被ばく線量評価に特化した専門知識・技術を持つ者または委員会等が線量評価を行う（被験者の放射線防護については、日本核医学会での検討に基づく提言がある⁸⁹⁾。

因果関係が明確な害が短期に発生する可能性は低いが、被ばくの影響が懸念された場合に備えて、わかりやすく十分な説明を準備する。

- 適格基準や撮像当日の管理が十分でない場合に害作用が発生するおそれがある

例えば MRI の場合に、閉所恐怖、金属装着等の事前確認をチェックシート等で確実にを行う。

【被験者の負担によるリスク】

- 撮像時間が長い
- 診療施設と撮像施設が異なるため日常生活を超えた患者（特に重篤な疾患の患者）の移動（特に長距離）がある
- 複数のモダリティまたはフォローアップ等により検査回数が単回を超える

撮像が低侵襲であることによって、検査行為全体による対象者の負担についての配慮が不十分にならないよう、計画段階で十分に検討する。医薬品等による侵襲ではなく心理的・身体的負担が軽微ではない場合には、倫理指針上「軽微ではない侵襲」と位置づけられることに留意した管理体制を設ける。

特に、患者を対象とする検査で、日常的に移動する範囲を超えて研究目的による移動が発生する場合（特

定の研究機関でしか行えない検査を行う場合等)には、研究行為ではない、移動中に発生しうる事故の防止、発生した場合の対応についても事前に検討しておく。

【被験者の特性によって発生するリスク】

- 小児を対象とする
- 高齢者・同意能力を欠く成人を対象とする
- 妊婦・妊娠可能女性を対象とする

これらの「弱者」とされるような対象者を組み入れる臨床研究は、対象者の予想されるベネフィットが高いのでない限りは、これらの者を対象とする医療技術の開発であって、他の対象者では代替できない場合にのみ、対象者の特性を十分に検討した安全性評価と管理を前提として許容される。一方、研究参加によるベネフィットが大きいと予想できる場合には、弱者であることのみを理由に除外することは倫理的でないという考え方もありうるので、倫理審査委員会において十分検討する必要がある。

妊婦を対象とする研究は、妊婦及び胎児にとってのリスクとベネフィットを評価する必要がある。妊娠可能女性を対象とする場合には、必要とされる避妊方法を明確にする。

- 実施施設職員を対象者から除外しない

【倫理・精神心理的リスク】

- 重篤な疾患や遺伝性疾患と関連した画像評価を伴う

重篤な疾患や遺伝性疾患と関連した画像評価を伴う研究においては、遺伝子解析・遺伝子診断と関連した倫理的問題を伴う場合がある。問題の特質は主として以下のようである。

- ・ 研究によって重篤な疾患に関する不確実な発生リスクに関する知見が得られるが治療法が確立していない。
- ・ 遺伝性疾患の場合には、研究により得られる知見が本人以外に及ぶ可能性がある。
- ・ 研究により得られる評価が確立していない情報について、本人・家族等の知る権利・知らないでいる権利によるディレンマへの対応（カウンセリング体制を含む）。
- ・ 情報が漏洩した場合の問題が大きい。特に雇用に関わる場合。
- ・ 対象者及び研究対象となる集団に対するスティグマの可能性。

これらの問題について、計画段階で倫理・法学等人文社会系の専門家もまじえて十分に検討し、起こりうる問題への対応を事前に検討しておく必要がある。

- 剖検による病理相関研究を含む

画像診断の確定診断（または参照基準）が死後の剖検である研究では、下記の倫理・法的事項を開始前に明確にしておく必要がある。

- ・ 撮像時の生前同意。
- ・ 死体解剖保存法に基づく剖検に対する遺族の承諾・剖検試料の移送・保存。
- ・ 研究についての代諾者の同意の取得手続き・研究用資料の取扱い・保存。

- 個人情報保護の体制

診療情報を研究に用いる際の匿名化、識別記号との対応表の管理、情報の安全管理体制等について担当者を置かず、個々の研究者が対応している場合がある。このような場合、個々の研究者のコンピュータや研究室においてアクセス制限やパスワード管理をする必要がある。予め計画された機会以外に、体外発表等を目的として一部のデータを抽出し分析する行為は、できる限り避けたほうがよい。個人情報保護の体制は計画段階で確認し、計画書や手順書に明確化しておく必要がある。

2. 被験者の安全性と研究結果の信頼性の双方に影響するリスク

【薬剤関連】

- **first-in-human** または臨床使用経験が少ない新規化合物である

新規の PET 薬剤を用いる臨床試験における非臨床安全性試験については日本核医学会「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤の基準 II. 非臨床安全性基準」を参考とし、非臨床試験の結果に基づいて臨床試験の計画を立てる。

PET 薬剤の **first-in-human** 試験において評価すべき項目として、まず安全性に関して、低分子の PET 薬剤はいわゆる「マイクロドーズ」で薬理作用が想定されないが、一定の安全性の確認と救急対応（他施設との連携も含む）の計画は必要である。抗体等の生物由来 PET 薬剤は、生物由来原料に起因するリスクを考慮する必要がある。つぎに、薬物動態（全身動態、血中薬物動態および血液代謝分析）や被ばく線量を測定する場合には、これらの測定精度を上げるために、測定方法や解析方法について、事前に十分な検討が必要である。

- **PET 薬剤の品質・投与量**

PET 薬剤の品質、投与量は、安全性のみならず試験結果に影響する。十分な評価の上、計画書または手順書に明確化しておく必要である。

薬剤製造の品質管理については、日本核医学会の認証制度があるが、認証を取得していない施設・薬剤においても、研究対象者の安全性、目的とする研究結果の信頼性を確保しうる体制を施設として整備しておく必要がある。個別の薬剤の臨床使用においては、製造記録と品質試験の記録を確認し、使用する薬剤が規定通り製造できていると判断できる責任者が確認したうえで使用することが必要不可欠である。

【撮像・検査技術関連のリスク】

- **新たに開発された機器で臨床使用経験がないか、少ない**

新しい機器とくに撮像装置を研究に用いる場合には、安全性、解析方法等について、十分な評価の上、計画書または手順書に明記しておく必要がある。特に必要である場合には、第三者的な立場からの専門家の評価を得ることが有用である場合がある。

- **撮像条件（漏出、体動、安静、待機時間、撮像時間、画像再構成条件等）、読影・評価・解析方法等が結果に大きく影響するが、計画書または手順書等において十分に規定されていない**

撮像条件は、安全性のみならず試験結果に影響する。待機時間は、1分違って結果に影響する場合もあ

れば、10分違って影響しない場合もあるので、個々の条件について十分な評価の上、それに応じて計画書または手順書に明記しておく必要がある。探索段階であって規定できない項目がある場合には、その旨を明記し、症例を重ねるごとに検討していく場合にはそのプロセスを追跡できるように記録する。

画像の標準化については、日本核医学会の認証制度があるが、認証を取得していない施設においても、被験者の安全性、目的とする研究結果の信頼性を確保しうる体制を施設として整備しておく必要がある。

【試験デザイン・実施体制】

- 試験デザインが複雑、または一般的でないものである
- 試験計画内容に対する研究者の習熟度が十分でない

このような場合には、詳細な手順を計画書または手順書に明記し、研究者・協力者における十分な事前の打合せが必要である。フィジビリティ・スタディや、トレーニングを行い、その計画や実施記録を文書化することが有用である場合もある。

- 利益相反が大きい
- 時間・資金・人員等に制約がある、成果に対する要請が強い

利益相反、リソースの制約、成果に対する要請が強い場合には、制約の大きい中で望ましい研究結果を出さなければならないという圧力が強く、安全性や信頼性を損ねる事態が発生しやすい。開始当初より実現可能な計画を立案し、問題を引き起こす可能性のある情報を早期に情報共有し解決する相互信頼関係を築いておく必要がある。事務手続き的な管理体制を過大にすることが却って不正を誘発する事態となることにも留意し、日常的に対応可能なコンプライアンス体制を育成していくことが望まれる。

3. 結果の信頼性に影響するリスク

【研究計画の形態】

- 多施設共同臨床試験等、試験の規模が大きい
- 国際共同臨床研究等背景の異なる地域との共同研究である

多施設共同研究の場合には、施設における日常診療の体制、規制の解釈・運用が異なるため、単施設研究では問題とならない事象が開始後に明らかになることもあるため、多施設共同研究の経験豊富な人材を適切に配置する、十分な時間的余裕をもって準備を進めるなどの対応が必要になる。計画変更や問題発生時の迅速な情報共有・連絡体制も不可欠である。

国際共同研究の場合には、日常診療・規制の違いのみならず、文化的な背景も考慮して計画立案する必要がある。

【情報システム】

- 電子的医療情報システムの整備状況

医療情報システムは結果の信頼性に直接影響する。正しく適切に記録され、保管されたデータに基づくものでなければ、研究結果の再現性は得られない。このため、原資料となるデータの作成と必要な場合の

修正は、アクセス制限された環境の中で、それを行った者の氏名、日付、内容が記録されなければならない。

電子的診療録は「真正性」「見読性」「保存性」が原則とされる。原資料の原則として世界標準とされるALCOAの原則とは、「Attributable（帰属／責任の所在が明瞭である）／Legible（判読／理解できる）／Contemporaneous（同時性があること）／Original（原本である）／Accurate（正確である）」とされる。診療録や信頼性の保証された医療情報システムの中で研究データを取得・保存することが基本であり、これ以外の方法でデータを取得・保存する必要がある場合には、手順を明確に規定しておく必要がある。なお、治験における電磁的記録の活用については通知¹⁰¹¹があるので参考にされたい。

【研究倫理・信頼性保証体制】

● 施設における研究倫理・信頼性保証の担当部門・組織等の整備状況

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」では「軽微でない侵襲」及び「介入」のある研究にモニタリング及び必要に応じて監査を義務づけているが、モニタリング及び監査の担当者は研究責任者の指名による者であり、その計画立案、報告書の提出先は研究責任者とされ、監査のみ機関の長にも提出が求められている。モニタリングと監査の担当者の質と実施内容の信頼性を、研究から独立して確保する仕組みが指針によって求められていないため、研究倫理、信頼性保証を担当する組織が施設において整備されているか否かによって、モニタリングと監査の水準は影響を受ける可能性がある。

信頼性保証活動に十分な人的・資金的・時間的資源が提供されていない施設においては特に、本文書や参考文献に示した文書に示したような、リスク分析の考え方にに基づき、ハイリスク領域に資源を配分するリスクマネジメント計画、モニタリング・監査計画が、より重要になる。

(参考文献)

-
- ¹ International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH-Q9. 品質リスクマネジメントに関するガイドライン. 平成 18 年 9 月 1 日薬食審査発第 0901004 号.
<http://www.pmda.go.jp/files/000155974.pdf>
- ² Food and Drug Administration. Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring 2013.
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm269919.pdf>
- ³ European Medicines Agency. Reflection paper on risk based quality management in clinical trial. 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf
- ⁴厚生労働省. 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. 平成25 年7 月1 日事務連絡.
<http://www.pmda.go.jp/files/000161664.pdf>
- ⁵国立大学附属病院長会議常置委員長宮崎勝; 国立大学附属病院臨床研究推進会議会長門脇孝. 臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策. 平成25年9月19日
http://www.univ-hosp.net/guide_cat_02_5.pdf
- ⁶中央モニタリングに関する共通ガイドライン (JCTN-モニタリングガイドライン) – ver1.0–. Common Central Monitoring Guideline in Japanese Cancer Trial Network Ver1.0 発効 2015 年 4 月 1 日.
- ⁷厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 『治験活性化に資するGCPの運用等に関する研究』班; 大学病院臨床試験アライアンス. 臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン. 臨床薬理. 2015; 46(3): 133-178.
https://www.jscpt.jp/press/2015/pdf/150601_all.pdf
- ⁸ 社団法人日本アイソトープ協会医学・薬学部会医療放射線管理専門委員会, 一般社団法人日本核医学会放射線防護委員会. 核医学診療施設における研究ボランティアの放射線被ばくの現状と今後の課題—RI を投与する臨床研究または治験を受けるボランティアの被ばくに関するアンケート調査報告. <http://www.jrias.or.jp/report/pdf/hibaku.pdf>
- ⁹ 日本核医学会 放射線防護委員会. 生物医学研究志願者の放射線防護に関する提言. 平成 23 年 10 月 26 日. <http://www.jsnm.org/tsuutatu/11-10-28>
- ¹⁰厚生労働省. 治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方の一部改正について. 平成 26 年 7 月 1 日事務連絡.
- ¹¹厚生労働省医薬食品局長. 医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について. (ER/ES 指針). 平成 17 年 4 月 1 日薬食発 0401022 号.