

「分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準」の追補2

臨床試験の信頼性確保のための考え方

臨床試験データの信頼性確保のための「モニタリングと監査」と呼ばれる仕組みは、被験者の人権と安全性の確保、試験結果の信頼性の確保について、第三者的な観点から担保するためのものである。「臨床研究」「疫学研究」指針を統合した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（以下、「倫理指針」）が2015年4月1日に施行され、同指針の定義による「侵襲」（軽微な侵襲を除く）及び「介入」のある研究は、2015年10月1日以降に開始するものから、モニタリング及び必要に応じて監査の実施が義務づけられている。

日本核医学会では、2014年1月以来、モニタリングと監査の考え方を、「臨床試験の信頼性確保のための考え方」として示してきた。近年、「リスクベースド・モニタリング」の考え方も広く議論されているが、PETイメージング臨床研究においては、人体の生理的メカニズムや薬物の作用機序についての探索的な臨床研究の段階と、保険診療や薬事承認を目指す検証的な臨床試験の段階が考えられるという認識の上に立って、適切な「リスクベースド・モニタリング」¹の体制を、各研究機関、各研究プロジェクトにおいて採用していくことが望ましいと考える。

その際に、PET特有の性質として以下のことを考慮すべきである。

- PET薬剤の投与量は物質としてごく微量である。
- 放射線被ばくがある。
- PET撮像を受けることが被験者にとって負担となる。
- 院内製造の場合、当該医療機関の責任で品質管理される。
- PET画像や定量値が、使用するPETカメラと撮像方法に依存する。
- PET画像の評価結果が、評価・解析方法に依存する。

このようなPETの特性を十分考慮して、リスクの大きい部分を重点的にモニタリングすべきである。

¹ 研究目的に照らしたデータの重要性や被験者の安全確保の観点から、研究の品質に及ぼす影響を考慮し、あらかじめ定めた項目についてモニタリングを行うという考え方。全症例についてモニタリングを行う・実地で直接閲覧により行うという方法に対し、サンプリングしたデータについて行う・実地に赴かず中央から電子媒体を利用して行う、などの方法をいう。リスク分類の際の着眼点については国内外で様々な考え方が示されている。日本核医学会では「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」を作成した。

モニタリングにおいては、倫理審査委員会承認に基づく機関の長の許可文書、研究対象者の同意文書の保管状況はいかなる場合にも確認が必要である。臨床試験登録、健康被害補償のための措置、適格性確認・有害事象への対応と報告・記録保管の体制整備なども、研究開始前の対応・準備が欠かせない事項である。

PET 分子イメージングに特有の事項としては、院内製剤の品質試験結果が確認されていること、PET 薬剤投与条件（特に放射能投与量）、撮像条件が計画書又は手順書における設定から許容できない逸脱をしていないことを確認する必要がある。さらに、得られたデータから研究目的を達成するための解析に至るまでのプロセスに不整合がないことを、できる限り確認できるようにしておくことが望ましい。治療薬の効果判定に PET を用いる場合にも、計画書又は手順書に PET 薬剤の品質確認、投与条件・撮像条件の項目を設けておくことによってモニタリングにおける確認が可能になる。機器類の精度管理については、施設の状態や研究体制に応じた品質管理体制を設けておくことが望ましい。

モニタリングと監査の活動は、各研究機関や研究グループが倫理指針に従って設定するものである。CRO（contract research organization：開発業務受託機関）等に業務を委託することも可能である。研究・医療機関内での ARO（academic research organization）の支援、機関相互の支援体制なども、今後さらに促進されることが望まれる。

なお、日本核医学会では、モニタリングと監査に関して参考になる資料をホームページで公表または紹介することとしたので、参照されたい。

1. 研究計画書

以下に述べる「原資料」「症例報告書」「モニタリング」「監査」は、いずれも、研究計画書（プロトコル）が基本となる。すなわち、研究計画書に基づいて研究が実施されて原資料が作成され、そこから症例報告書が作成され、それらに対してモニタリングと監査が行われる。したがって、研究計画書を適切に作成することがきわめて重要である。研究計画書にも関連文書にも記載の無いことは、当然原資料も無く症例報告書の記載も無いので、モニタリングも監査も実施できない。なお、研究計画書には、モニタリングおよび監査の有無と方針や方法および担当者の氏名を記載する。

複数の研究プロジェクトに適用される文書、たとえば PET 薬剤の製法と品質試験法などは、当該医療機関における別立ての文書として整理し、当該プロジェクトの研究計画書から引用する形をとるのが便利である。

2. 原資料

研究対象者に関する診療録、薬剤投与記録、検査記録、画像データなどの生データのことであり、モニタリング、監査、その他必要に応じて行われる調査において直接閲覧の対象となる。

通常の診療録を超える範囲の情報を、研究を目的として被験者より収集する場合、または、特別な理由があって、生データ以外の資料を原資料として扱う必要がある場合には、計画書または手順書等において定義し、信頼性確保のための方法を明確にする。

一方、予定外の手順・形式で得られた情報を原資料とする場合には、記録を行った者の氏名、日付、必要に応じて入手の経緯を、記録しておく。

原資料を修正する必要がある場合には、修正を行った者、日付、理由を記録しておく。

3. 症例報告書 (case report form : CRF)

原資料のデータ及びそれに対する研究者等の評価を研究対象者ごとに記載した文書。研究計画書に基づき、分析の対象とする情報を記録する。症例報告書に記載する項目は、症例報告書の見本または様式を倫理審査委員会の審査資料に添付するか、または、研究計画書から読み取れるようにしておくことが望ましい。

症例報告書は、原則として症例ごとに作成するが、複数の症例の情報を表形式で集計したものであっても、研究対象者ごとにデータを把握することができるものであれば、表形式のデータを症例報告書と称する場合もある。

症例報告書の修正においては、修正を行った者、日付、理由を記録しておく。

4. モニタリング

研究が適正に行われることを確保するため、研究がどの程度進捗しているか並びにこの指針及び研究計画書に従って行われているかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう。

なお、実施施設を訪問して実地で直接閲覧を行うことによるモニタリングを「実地モニタリング」(または「オンサイトモニタリング」)、施設訪問を行わず必要な資料を提出させてチェックするかまたは電子システムや質問紙票方式で行うモニタリングを「中央モニタリング」(または「セントラルモニタリング」「オフサイトモニタリング」)という。

モニタリングには、全症例を見るか(ランダムまたは一定の基準にしたがって)抽出した症例のみを見るか、多施設研究の場合に全施設をモニタリングするか特定の施設のみか、また、すべてのデータ項目を見るか特定の重要な(リスクの高い)項目のみを確認するかなど、さまざまな方式がある。研究の目的と特性、モニタリングの体制やコストを考慮して、詳細を決め、モニタリングの手順書に記載しておく。

5. 監査

研究結果の信頼性を確保するため、研究がこの指針及び研究計画書に従って行われたかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう。原則として研究データ収集後に行われる。

6. 解析データセット

研究目的に沿った解析を行うための情報の集合で、多くは、行と列に配列され表形式になったもので、データベースのテーブルに相当するものであるが、異なる形式である場合もある。必要に応じて、画像データ、試料等と関連付けられている。

7. 直接閲覧

資料の内容を直接目視で確認する作業。

8. Source Data Verification : SDV

直接閲覧によって、原資料、症例報告書、解析データセット等の、それぞれについて、また相互の照合により、誤記、整合性、規制適合性等の確認を行う。結果はモニタリング・監査の報告書に記載し、研究責任者に報告される。

SDV を全例について行う場合の方法を「全例 SDV」、全例について行わず、事前に定められた合理的な論拠に従ってサンプリングして行う方法を「サンプリング SDV」という。

9. リスクベースド・アプローチ

リスク要因を、頻度・重篤度等の観点から分析・特定し、低リスク事象よりも高リスク事象にリソースを集中させる考え方。モニタリング・監査を、オンサイト、オフサイト、全例、サンプリングの各方法をいかなる組み合わせで行うかについて、リスクベースド・アプローチにより検討する。

参考

- 1) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令第28号)(GCP省令)
- 2) 「「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用に関する省令」のガイダンスについて」の一部改正等について(平成25年4月4日. 薬食審査発第0404第4号.) (GCPガイダンス)
- 3) 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. (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline : Guideline for Good Clinical Practice E6. 10 June 1996.) (ICH-GCP)
- 4) 2011 International Standards Organization (ISO) Clinical investigation of medical devices for human subjects – good clinical practice (ISO 14155:2011)
- 5) 文部科学省 厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針. 平成26年12月22日 及びそのガイダンス. 平成27年2月9日.
- 6) 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.
- 7) 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>

8) European Medicines Agency. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. 2013.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf

9) 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.jsct.jp/press/2015/pdf/150601_all.pdf