

# GCP レター

## 今回のテーマ

【リスクに基づくモニタリング

(RBM: Risk Based Monitoring)】

第 19 号 2016 年 2 月 29 日発行

発行者

アドバイザリーボード

弦間昭彦<sup>1)</sup>、小林広幸<sup>2)</sup>  
長谷川直樹<sup>3)</sup>、石橋寿子<sup>4)</sup>

1) 日本医科大学

2) 東海大学医学部 臨床薬理学

3) 慶應義塾大学医学部 感染制御センター

4) 聖路加国際病院 研究管理部

今回は、リスクに基づくモニタリング(以下、「RBM」)についてお話ししてゆきましょう。RBM の導入により、被験者の安全性及び治験データの信頼性を確保しつつ、治験プロセスの効率化を可能にすることが期待されています。

米国食品医薬品局(FDA)は2013年8月に「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」を、欧州医薬品庁(EMA)は2013年11月に「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」を公表し、米国や欧州ではRBMが実装の段階に入りました。

では、日本はどうでしょうか? ……平成24(2012)年12月28日に改正されたGCP省令第21条及び第26条の7に係るガイダンスにおいて、「治験の実施を適切に管理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を求めるものではないこと」や、これまで例外的な手法であった「中央モニタリング」を例外としないことが明記されました。また、2013年7月には、FDAガイダンスやEMAリフレクションペーパーと共通な認識を持った事務連絡「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」が、厚生労働省 医薬食品局(現:医薬・生活衛生局)審査管理課より発出されました。しかしながら、製薬企業の間でモニタリング手法等が統一されておらず、RBMの標準化には、もう少し時間がかかるといえるでしょう。

各国の規制当局では、以下のような共通の認識を持ち、

その打開策として品質マネジメントの手法を導入することを提案しています。



まだまだ先は長いかも…

## 厚生労働省・FDA・EMAの共通認識

- ❑ 施設訪問し、100%SDVをおこなう現在のモニタリング手法は、高コストであるにもかかわらず、規制当局の査察において相変わらず**重大な問題**が発覚している。

### 【H25年度のGCP実地調査で認められた事例】

- ・ 治験実施計画書に規定された投与前検査を同意取得に先立って実施した。
- ・ 探索的な遺伝子解析など別途文書による同意を必要とする検査に関し、同意を得ていない被験者から採血を行っていた。
- ・ 他の試験の治験薬を投与していた。
- ・ 割り付けられた投与群と異なる投与群の治験薬を投与していた。等

- ❑ 現在のモニタリング手法では、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を起きにくくする方策を構築していくプロセスが十分に根付かないこと。
- ❑ クリティカルなデータやプロセスに焦点を当てるリスクに基づくモニタリング手法は、被験者の安全性及び治験データの信頼性を高め、依頼者が定期的に訪問し全てのデータを確認する従来法よりも効率的であること。

## RBMの概念

RBM というと、そのツールである『中央モニタリング』、『リモートモニタリング』、『サンプリング SDV』などが議論の中心となっていることが多く、RBMの本質を理解できずに、誤解が生じている場合がありますか?

ここでは、よく耳にするRBMに対する誤解とRBMによるプロセス管理の概念について簡単に説明します。

## RBMに対する誤解

みなさんは、RBMについて、こんなふうに誤解していませんか?

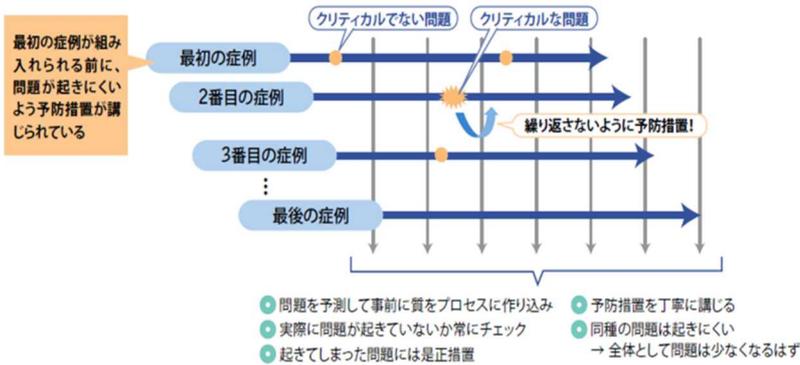
- ❌ 訪問ではなく電話やメールでの確認だから、1時間は電話で拘束されちゃうかな?
- ❌ クリティカルなデータ以外は間違っても問題ないよね?
- ❌ RBMって、つまりサンプリングSDVでしょ?
- ❌ 問題のない医療機関ではモニタリングは行わない?
- ❌ RBMって、依頼者が実施するもので、医療機関には関係ないよね? 等



## RBM によるプロセス管理の概念

RBM によるプロセス管理とは・・・

被験者の安全性及び治験データの信頼性を確保するために、事前にリスクを評価したうえで、エラーの起きにくい治験実施プロセスを構築し、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**というものです。



(引用：「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、小宮山靖、JPMA News Letter No.157(2013/09))

### クリティカルデータの一例

■被験者の安全性に関するもの

例えば・・・

同意説明、選択除外基準、SAE、妊娠例、注目すべき有害事象、薬剤起因性検査値異常、中止例等

■治験データの信頼性に関するもの

例えば・・・

主要評価項目、SAE、解析対象集団の採否にかかわる逸脱等

## 医療機関に求められること

RBM の目指すところは、「プロセスによる質の作り込み」です。医療機関には、「治験開始前に、エラーの起きにくい治験実施体制を構築すること」や「治験開始後も問題が起きていないことを常にチェックし、問題発生時にプロセスの見直し・再構築すること」が求められます。また、併せて、適切な原資料の作成（ALCOA+C）も求められるでしょう。（『ALCOA+C』については、GCP レター 第 17 号（2015 年 11 月 30 日発行）で説明しておりますので、ご参照ください。）

とは言っても・・・

「医療機関では通常の診療もおこなわれており、治験実施体制を構築する時間がない!!!」

「依頼者によって RBM の方法や求めるレベルが異なるのでそれに合わせるの大変!!!」

という声が聞こえてきそうですね。

でも、一度構築したプロセスを別試験にも適用（応用）することは可能と考えられます。基本的なプロセスに試験特有の手順を加えればよいのです。以下に、構築するプロセスの例とプロセスフローの一例（同意取得の一部）を紹介します。

### 構築するプロセスの例

- スクリーニング
- 同意取得(再同意取得を含む)
- 登録
- 被験者来院時の対応
- 主要評価項目に関する対応
- 治験薬の管理(搬入・回収を含む)
- AE 発生時の対応
- SAE 発生時の対応
- 安全性情報入手時の対応
- 逸脱発生時の対応
- 中止時の対応
- EDC 入力 等

### 【参考】

業務フロー	担当者	業務内容	注意事項/備考
① 医師への伝達	ORC( )	1. 医師に本日必要な対応についてプロトコルを確認の上、伝達を行う。	※同意取得時に行わなければならない対応事項を事前にまとめておく事。
② 来院・受付	ORC( )	1. 当日の受付担当者より被験者候補者の来院について直接又は電話連絡をつける。 2. 該当患者の診察に合わせ、診察室まで待機を行い、医師に最新の同意説明文書を渡す。	※同意説明文書は被験者症例ファイル内に保管、改訂された場合、院長の指示・決定通知を SMA より確認し、適切に差し替えを行う。
③ 診察	Dr.( )	1. 医師は被験者候補者を診察し、当該試験への参加の可否を確認する。	
④ 同意説明 診療録、同意文書	Dr.( )	1. 医師は被験者候補者に最新の同意説明文書を用いて説明を行う。 2. 医師は被験者候補者に ORC の紹介を行う。 3. 医師は診療録に同意説明について記録する。	※最新の同意説明文書であることを確認する。
⑤ 同意説明の補助 同意文書	ORC( )	2. 事前に取り決めた同意説明補助部分において、被験者候補者に説明を行う。	
⑥ 同意取得 説明文書・同意文書 (被験者用)の交付 診療録、同意文書	Dr.( )	1. 医師は被験者候補者に治験参加への同意の意思を確認し、参加の場合は、同意文書に署名いただく。 2. 医師は診療録に同意取得について記録する。	
		1. 同意文書の記載内容(署名日・署名)を確認する。	

## アドバイザーボード運営事務局からのお知らせ

今回の GCP レターはいかがでしたか。  
GCP レターに対するご意見、ご指摘、ご感想などがございましたら、アドバイザーボード運営事務局までお寄せ願います。

アドバイザーボード運営事務局のメールアドレス：  
[ssi-advisory\\_board@j-smo.com](mailto:ssi-advisory_board@j-smo.com)

GCP レターのバックナンバー：  
[http://www.j-smo.com/gcp\\_archive/](http://www.j-smo.com/gcp_archive/)



### 【次回の発行予定】

インフルエンザが流行ってきました。

手洗い・うがい・マスクで予防を行い、お身体大事にお過ごしください。

次回の GCP レターは 3 月 31 日発行予定です。

楽しみにしていて下さいね。



### サイトサポート・インスティテュート(株)

東京都港区芝浦 1-1-1

浜松町ビルディング

TEL：03-6779-8160（代表）

URL：<http://www.j-smo.com/>



サイトサポート・インスティテュート株式会社