

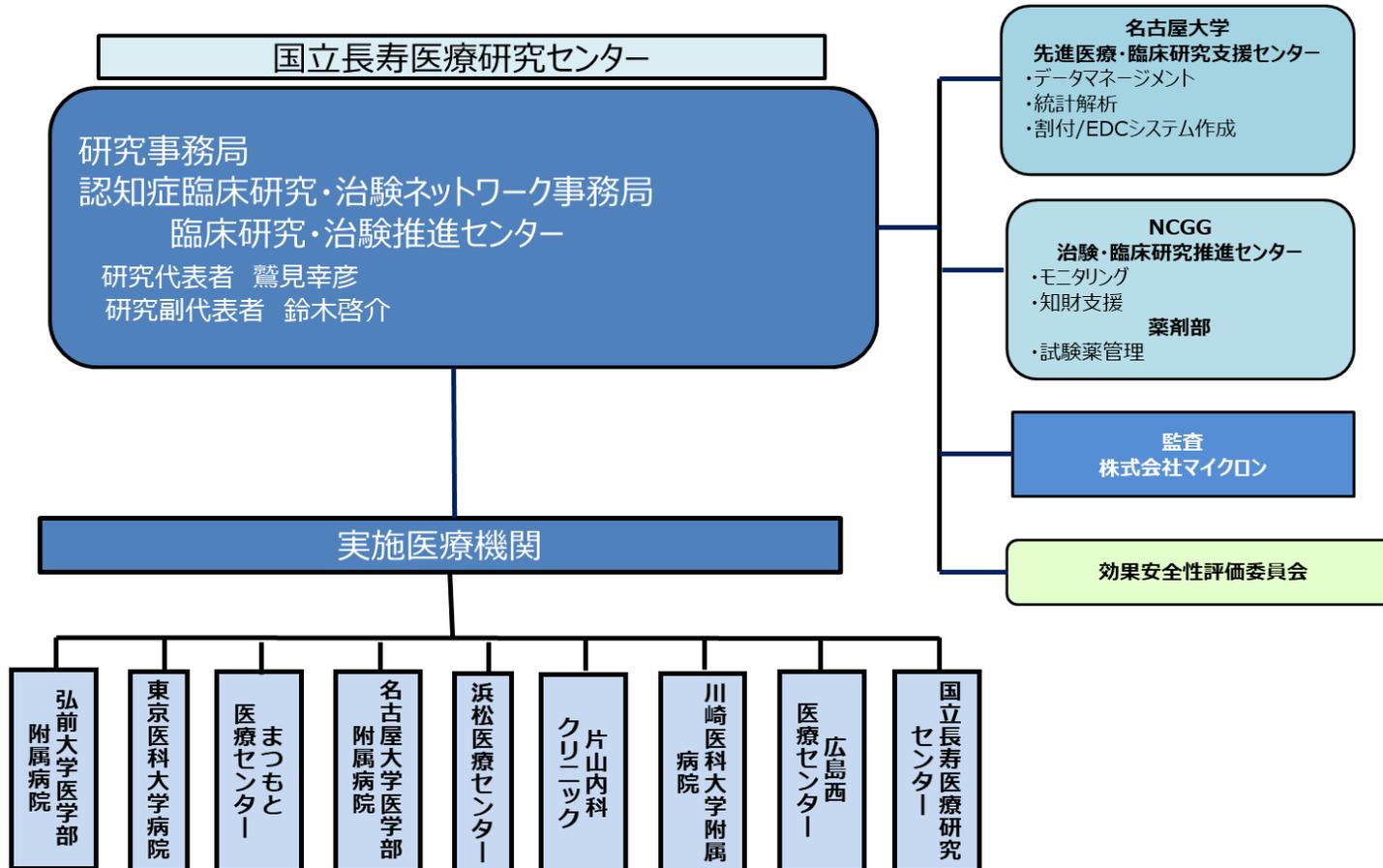
2022（令和4）年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業  
「地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、QMSの実装に向けたRBAの概念に関する研究者及び研究支援者への教育資材の作成に資する研究」  
臨床研究・医師主導治験におけるQMS/RBAに関するWebセミナー  
2023年2月15日（水）Web

# 非臨床研究中核病院における QMSの実装に向けた支援の実例 ～RBA一歩手前の取り組み～

鈴木 啓介

国立長寿医療研究センター  
先端医療開発推進センター

## ゾニサミドによるレビー小体型認知症 BPSD軽減効果の検証 —有効性検証試験—



倫理指針下の介入研究として開始し、特定臨床研究へ移行

# ■ 研究デザイン

多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較法でICH-GCPに準拠し医師主導型臨床研究として行う

	休薬期間	薬効評価期間
ゾニサミド100mg群		ゾニサミド100mg+乳糖0.5g/日
Placebo群		乳糖1.0g/日

-4週

0週

2週

4週



評価

評価

評価

**目標症例数：90例**

**主要評価項目：NPI**

**副次評価項目：MMSE、認知機能変動評価尺度、UPDRSなど**

# ■ ゾニサミド

## もともとは抗てんかん薬

- 1989年に上市され、てんかんの治療薬として有効性、安全性が確立
  - 商品名はエクセグラン®
  - 通常用量は1日200～400mg、最高600mg
- その後、パーキンソン病における効果が発見され、2010年にトレリーフ®として発売、2018年にレビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムの効能・効果を追加
  - パーキンソン病では1日1回50mg
  - レビー小体型認知症では1日1回25mg

# ■ モニタリングの基本方針

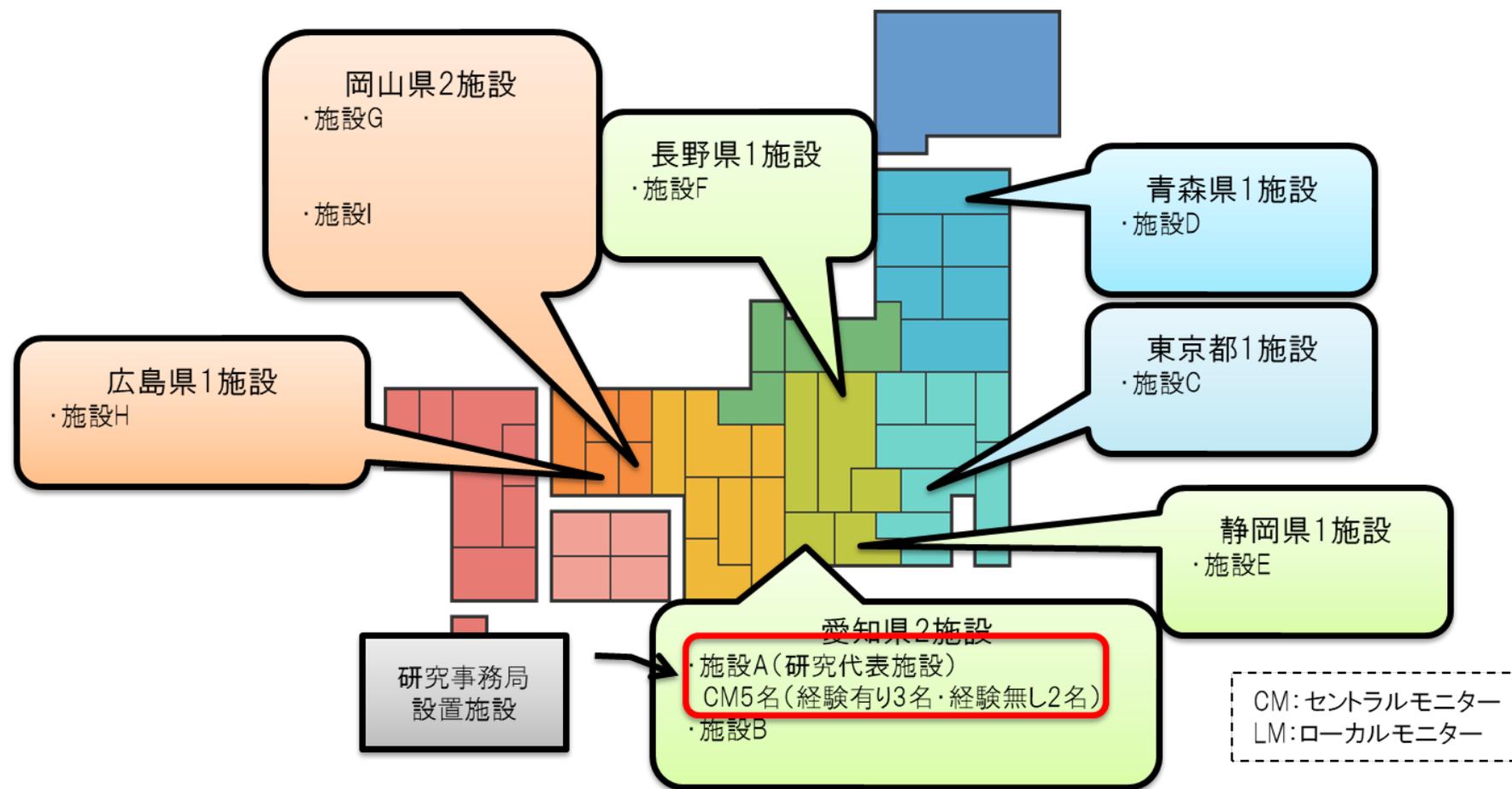
## 当初はなるべく省力化を目指す

- 登録1例目、5例目、10例目で実施
- 同意は全例で確認
- EDCを構築したが、オンサイトでのモニタリング実施も必要
  - ローカルモニターとセントラルモニター
- チェックリスト等のツールを活用

**限られたリソースで実施可能なモニタリング体制整備が課題**

# ■ モニタリング体制における課題①

田中ら.薬理と治療.48(S2); 2020



・研究代表施設のモニターは様々な研究業務を兼務しており、全共同研究施設のオンサイトモニタリングを担当するのは困難。

## ■ 課題に対する対応策①

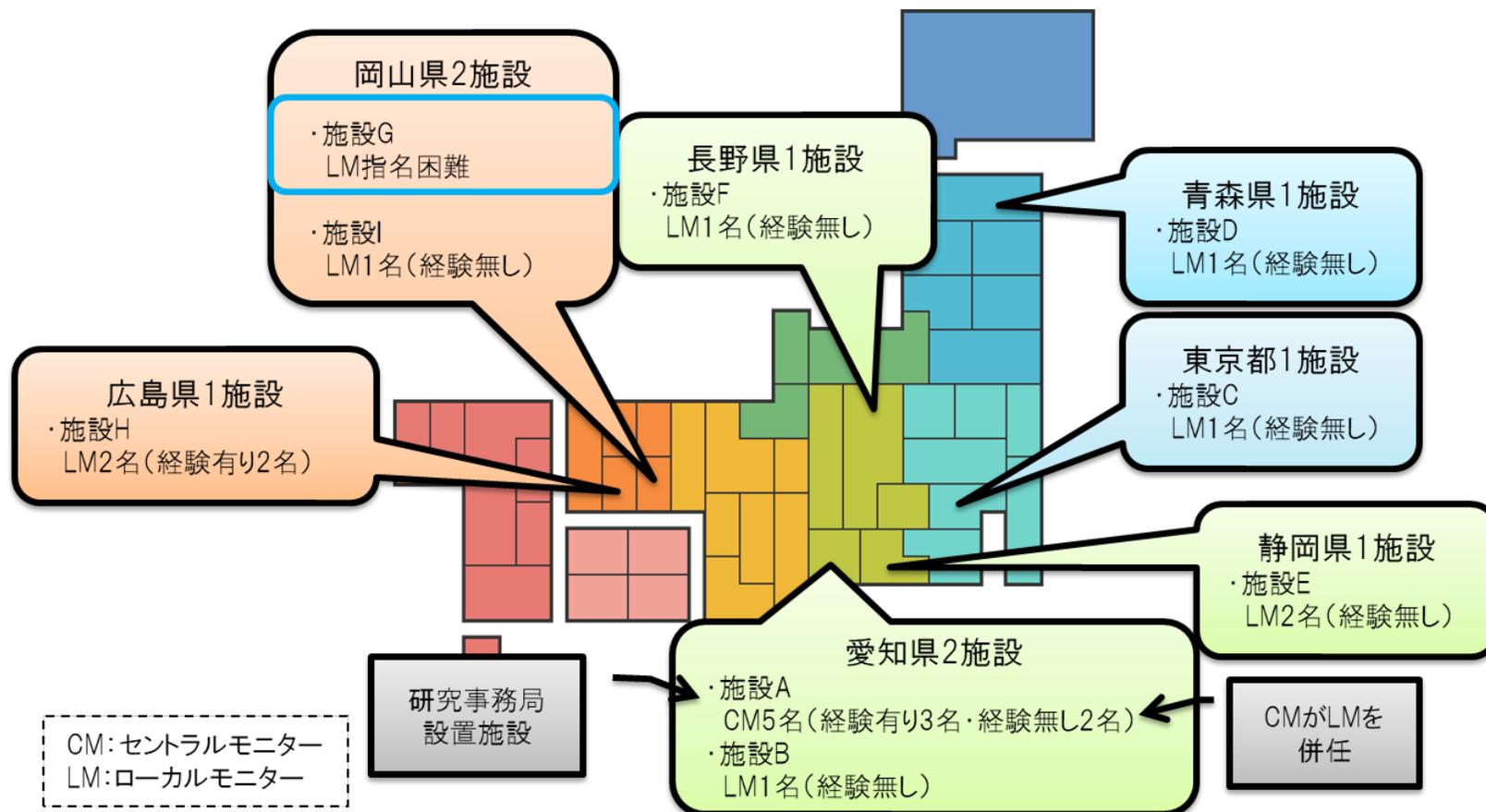
- 各研究機関にローカルモニターを設置することを考慮し、事前 to 取得した実施体制の情報を to もとに、モニタリング手順書およびモニタリング計画書の作成を開始
- 施設毎にモニタリングの質が異なる可能性がある



- 各施設の実状に合わせた実用的（柔軟かつ効率的）な体制構築
  - 1) オンサイトとオフサイトモニタリング  
セントラルとローカルモニタリング } 施設の実状に合わせて使い分けが出来るように手順書・計画書を整備
  - 2) 症例モニタリングに関しては、サンプリングモニタリングを採用
  - 3) 全施設の倫理審査に関する手続きの確認はセントラルモニターがオフサイトで対応

# ■ モニタリング体制における課題②

## 各施設のスタートアップミーティングで実態調査



・多くの施設のLMがその他の業務を兼務し、かつモニタリング業務未経験

・LMが指名困難な施設も存在

## ■ 課題に対する対応策②

- 研究代表施設のモニターはあくまで兼務

⇒ セントラルモニターが全施設でオンサイトモニタリングを実施するのは困難



- ・ 可能な限り各施設で指名したローカルモニターが対応

- 各施設のローカルモニターもほぼ兼務、未経験者も

- ローカルモニターを確保できない施設も

⇒ 各施設間のモニタリングの質に大きなばらつきが生じる可能性



- ・ 品質の均てん化を目的としたモニタリング業務補助ツールを作成
- ・ 各施設の実状に合わせてセントラルモニターが支援

# ■ モニタリングチェックリストの作成

【適格性確認・同意説明・登録・割付・試験開始前】					
被験者識別コード 0x-001					
<input type="checkbox"/> 適格性確認・同意説明					
項目			データ	チェック	コメント (問題のあった項目について記載してください)
1	説明日	<ul style="list-style-type: none"> <li>本臨床試験について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、<b>被験者及び代諾者（本人が同意能力を欠く場合は、代諾者のみ）</b>の自由意思による文書同意を得ている</li> <li>同意日は説明日以降である</li> </ul>	201x/4/5	Y	
	同意取得日		201x/6/5	N	
	手交日			N/A	
2	説明日	<ul style="list-style-type: none"> <li>本臨床試験について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、<b>被験者及び代諾者（本人が同意能力を欠く場合は、代諾者のみ）</b>の自由意思による文書同意を得ている</li> <li>同意日は説明日以降である</li> </ul>	201x/4/5	Y	
	同意取得日				
	手交日				
3	説明日	<ul style="list-style-type: none"> <li>本臨床試験について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、<b>被験者及び代諾者（本人が同意能力を欠く場合は、代諾者のみ）</b>の自由意思による文書同意を得ている</li> <li>同意日は説明日以降である</li> </ul>			
	同意取得日				
	手交日				
4	説明日	<ul style="list-style-type: none"> <li>本臨床試験について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、<b>研究援助者</b>の自由意思による文書同意を得ている</li> <li>同意日は説明日以降である</li> </ul>			
	同意取得日				
	手交日				
5	説明日	<ul style="list-style-type: none"> <li>本臨床試験について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、<b>研究援助者</b>の自由意思による文書同意を得ている</li> <li>同意日は説明日以降である</li> </ul>			
	同意取得日				
	手交日				
6	説明日	<ul style="list-style-type: none"> <li>本臨床試験について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、<b>研究援助者</b>の自由意思による文書同意を得ている</li> <li>同意日は説明日以降である</li> </ul>			
	同意取得日				
	手交日				
7	説明日	<ul style="list-style-type: none"> <li>本臨床試験について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、<b>研究援助者</b>の自由意思による文書同意を得ている</li> <li>同意日は説明日以降である</li> </ul>			
	同意取得日				
	手交日				
8	説明日	<ul style="list-style-type: none"> <li>本臨床試験について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、<b>研究援助者</b>の自由意思による文書同意を得ている</li> <li>同意日は説明日以降である</li> </ul>			
	同意取得日				
	手交日				
9	説明日	<ul style="list-style-type: none"> <li>本臨床試験について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、<b>研究援助者</b>の自由意思による文書同意を得ている</li> <li>同意日は説明日以降である</li> </ul>			
	同意取得日				
	手交日				
③ 同意取得時にBPSDが認められ、治療開始時のNPIトータルスコアが <b>2点以上</b> である				Y	
④ 同意取得時にBPSDが認められ、治療開始時のNPIサブスコアで「妄想」「幻覚」の2項目の合計が <b>2点以上</b> である				Y	

**確認すべき項目を可能な限り明確に**

**チェックリスト作成における一部の業務はCROに委託  
モニタリング報告書は本チェックリストに対応する形で作成**

# ■ その他の補助ツールの作成

- ・ モニタリングチェックリスト記載マニュアル
- ・ モニタリング実施マニュアル
- ・ モニタリング関連文書保管ファイル など

## モニタリング報告書 (閲覧対象が1症例の場合)

チェックリスト記載マニュアル  
②モニタリング報告書  
閲覧対象が1症例の場合  
Ver.1.1.2 (2018/4/10作成)

□症例モニタリングを1例のみ実施した場合

「モニタリング結果の概要」  
左上方に「対象症例」の記載  
欄があるシート

「モニタリング結果の概要」

被験者識別コードを記載

- ・ デフォルト：対象症例 0x-001
- ・ 入力方法：「チェックリスト④適格性確認・同意説明・登録・割付・試験開始前」のシートの被験者識別コード入力欄に番号を入力すると、ここに転記される。※詳細は「チェックリスト④適格性確認・同意説明・登録・割付・試験開始前」の記載マニュアルを参照

---

モニタリング結果の概要

<input type="checkbox"/> 適格性確認・同意説明	<input type="checkbox"/> 問題なし	<input type="checkbox"/> 問題あり
<input type="checkbox"/> 登録・割付	<input type="checkbox"/> 問題なし	<input type="checkbox"/> 問題あり
<input type="checkbox"/> 試験開始前	<input type="checkbox"/> 問題なし	<input type="checkbox"/> 問題あり
<input type="checkbox"/> 投与2週目	<input type="checkbox"/> 問題なし	<input type="checkbox"/> 問題あり
<input type="checkbox"/> 投与4週目	<input type="checkbox"/> 問題なし	<input type="checkbox"/> 問題あり
<input type="checkbox"/> 完了または中止	<input type="checkbox"/> 問題なし	<input type="checkbox"/> 問題あり

「チェックリスト④適格性確認・同意説明・登録・割付・試験開始前」  
「チェックリスト⑥投与2週目」  
「チェックリスト⑥投与4週目」  
「チェックリスト⑦完了または中止」  
のシートの該当箇所を「■」にすると、  
ここも「■」に変わる。

※詳細はチェックリスト④～⑦の記載マニュアルを参照。

キーボードで該当する項目の「□」を「■」に変更して下さい。

# ■ その他の補助ツールの作成

- ・ モニタリングチェックリスト記載マニュアル
- ・ モニタリング実施マニュアル
- ・ モニタリング関連文書保管ファイル など

## 原資料とは？

- 試験の事実経過の再現と評価に必要な記録を指します。
- 原資料の特定の際には“ALCOA”の原則を意識して下さい。
  - A:Attributable (帰属性：サイン/日付)
  - L:Legible (判読できる)
  - C:Contemporaneous (同時発生している)
  - O:Original (最初に記載した)
  - A:Accurate (正確に)



- 原資料になる可能性のある資料
  - カルテ情報、ワークシート
  - 処方箋、レントゲン検査等の検査結果
  - 問診票、CRCメモ、付箋
  - 臨床検査結果一覧、来院毎の検査結果報告書
  - 患者日誌、データ用紙 など。

4

## 2.原資料に関する協議（参考例）

- 認知機能評価およびUPDRSの評価結果は評価用紙に記載し、血液検査の結果は電子カルテ上の情報を使用、**その他の患者情報**（診断名や病歴、併用禁止薬など）やそれに伴う**医師の判断や対応**（DLB以外の認知症の否定や血液検査の変動の有無、有害事象への対応）に関しては、**ワークシート**の情報を本研究のデータとして使用した場合。



- 協議の結果、以下を原資料とした。
  - 認知機能検査・UPDRS：評価用紙
  - 血液検査：電子カルテ
  - その他：ワークシート

※特に、**該当するデータが複数ある場合**（MMSEの結果が評価用紙とワークシートに記載してある場合など）には、**いずれのデータが原資料に該当するのか、注意して特定して下さい。**

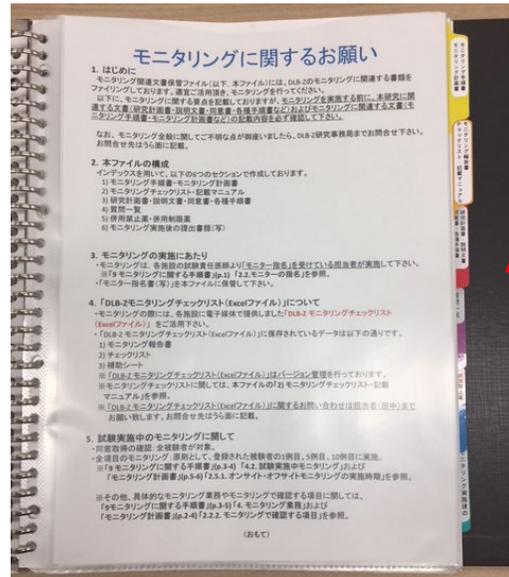
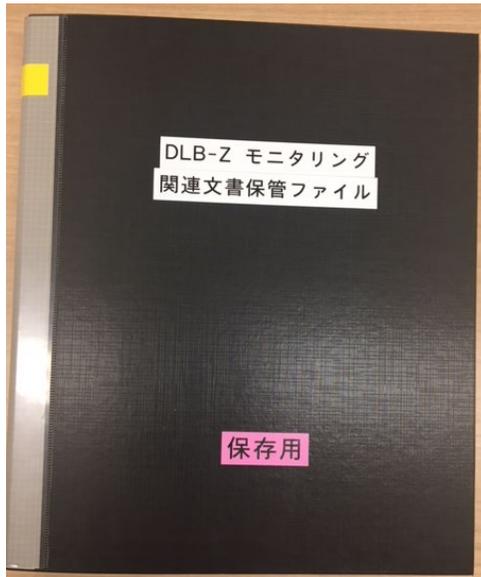
**※施設によって状況が異なりますので、最終的には試験責任医師等との協議のもと、原資料を特定して下さい。**

5

**モニタリング実施前の準備からモニタリング報告書提出までの流れを記載**

# ■ その他の補助ツールの作成

- ・ モニタリングチェックリスト記載マニュアル
- ・ モニタリング実施マニュアル
- ・ モニタリング関連文書保管ファイル など

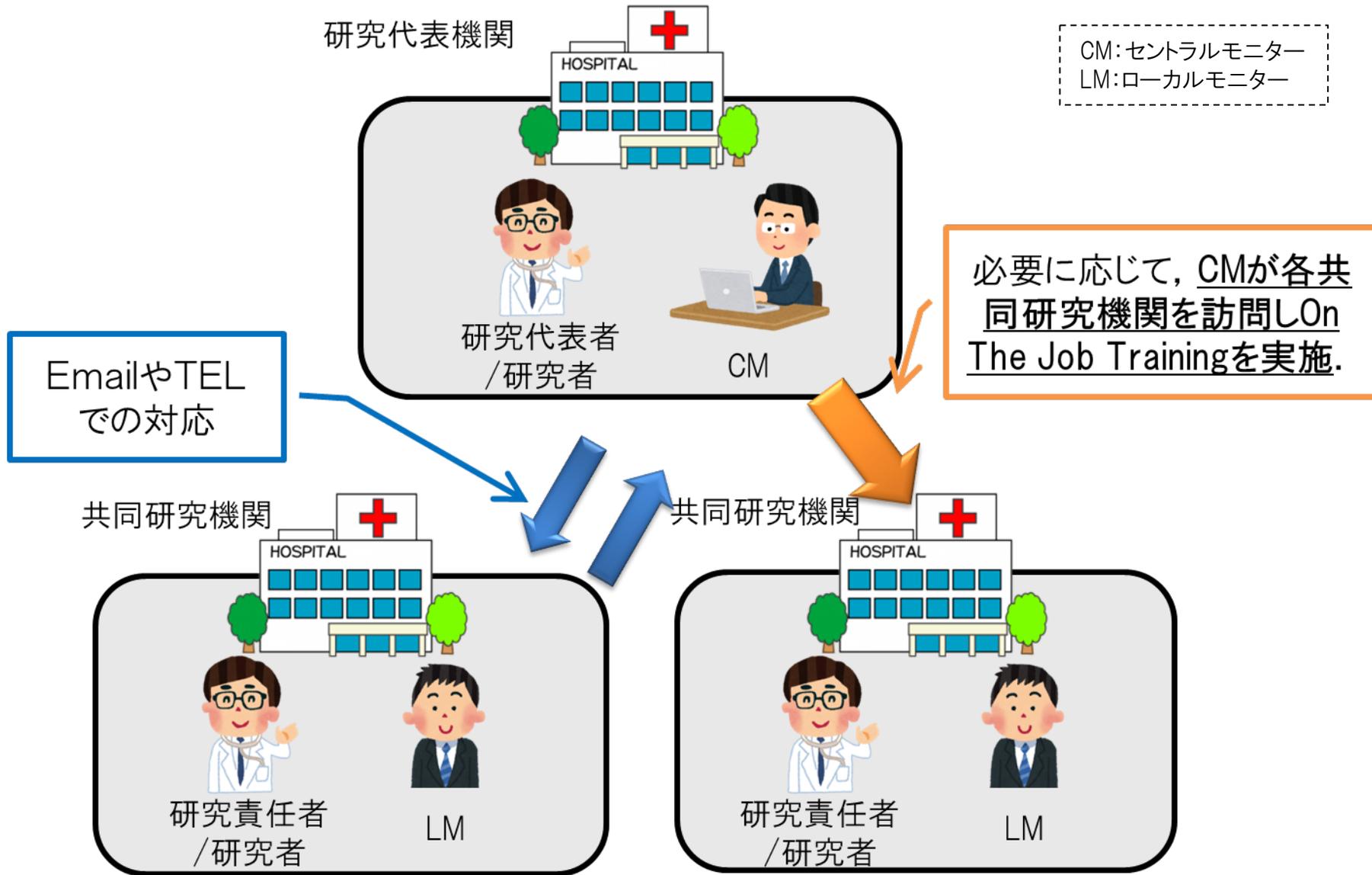


**【目次】**

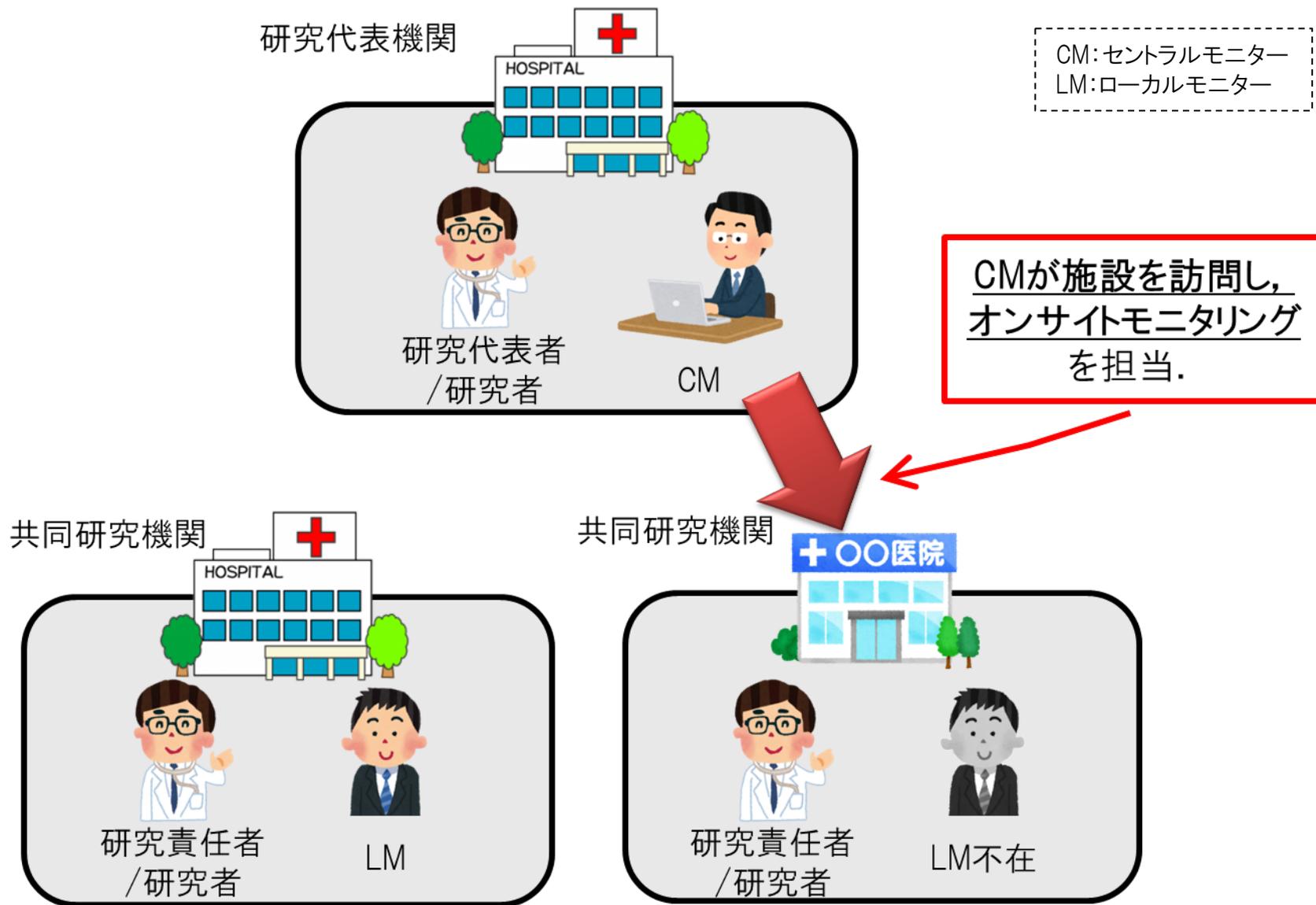
- モニタリングに関するお願い
- モニタリング手順書・計画書
- モニタリング報告書・チェックリスト・記載マニュアル
- 研究計画書・説明文書・同意文書・各種手順書
- 質問一覧
- 併用制限薬・禁止薬リスト
- モニタリング実施後提出書類

モニタリングで必要な文書や作成した文書を一括管理できるファイルを作成

# ■ 各施設のローカルモニターへの支援



# ローカルモニター不在の施設への支援



# 必要経費の比較

田中ら.薬理と治療.48(S2); 2020

	本モニタリング体制	A社 (CRO)	B社 (CRO)	東京大学 (ARO)	大阪大学 (ARO)
概算 金額	241万円	800万円	1600万円	388万円※	2255万円※
算出 条件	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 研究補助員2名の人件費込み</li><li>・ CMとLMの人件費は含めず</li><li>・ CROへの業務委託費用込み</li></ul>	割引なし	割引なし	学外のアカデミア価格	学外のアカデミア価格

すべての費用算出に旅費は含めず

※一般公開されている料金表をもとに研究者が算出した額

## ■ モニタリング体制に関するまとめ

- オンサイトとオフサイト、セントラルモニターとローカルモニターを各施設の実状に合わせて組み合わせることで、限られたリソースでも一定の品質担保が可能
- 当初は倫理指針下の介入研究として、省力化を目指していたが、結果として臨床研究法にも適合（監査でも確認済み）
- 費用対効果も良好

# ■ NCGG401試験

放射性リガンド $[^{11}\text{C}]$ NCGG401の脳内ミクログリア  
イメージング製剤としての有効性及び安全性に関する研究



**PET製剤のFirst in Human試験かつ特定臨床研究  
研究計画書を含む文書作成やCRC業務、モニタリングなどを支援**

# ■ モニタリング業務に関する支援方針

## リソース不足のためモニタリング業務のすべては支援できない

- モニタリングに関する文書作成の支援
  - 手順書・計画書・チェックリスト等
- モニター教育の支援
  - 研究補助員をモニターに指名
  - オンサイトモニタリングでのOJT

安全性・有効性評価 (PET検査)			
	項目	データ	チェック
1	PET検査		
	以下の手順に従いPET検査が実施されている (不遵守の手順がある場合: 該当項目にNをつける)		
	血漿タンパク結合率用採血が行われている。		
	[ <sup>11</sup> C]NCGG401の投与時間が記録されている。		
	[ <sup>11</sup> C]NCGG401の投与量、比放射能、体重、化合物量が記載されている。		
	投与されたNCGG401の化合物量が0.7 μg/kg 体重 以下である。		
	投与された[ <sup>11</sup> C]NCGG401注射液の容量が0.1 mL/kg 体重 以下である。		
	PET検査中の繰り返し動脈血採血記録に採血時間が記録されている。		
	PET検査の結果が匿名化された状態で保管されている。		
	PET検査に関する記録が作成されていない場合①: PET検査に関する記録を作成することを医師に依頼した。		
	PET検査に関する記録が作成されていない場合②: 医師がPET検査に記録を作成したことを確認した。		
	症例報告書の記載が、医師が作成したPETに関する記録と一致している。		
	不整合があった場合①: 不整合があったことを医師へ報告し、修正を依頼した。		
	不整合があった場合②: 対応を依頼した箇所が、適切に対応されていることを確認した。		

**結果としてRisk Based Approach (RBA)**

## ■ 最後に

- 人的リソースが少ない非臨床研究中核病院における臨床研究でも、工夫次第でSponsor、Investigatorそれぞれに必要なモニタリング業務を支援できる
- リソースが少ないからこそ「Risk Based Approach」に基づくQMSの構築が重要
- 支援者レベルでもRBAの実装はまだまだ、研究者レベルへの実装をどうする？