

HOKKAIDO
UNIVERSITY

Risk-based approach実装から見てきた課題と モニタリングによるリスク低減策について

○村上 愛¹、布川 信太郎¹、白井 加代子¹、三浦 亜利紗¹、宮腰 崇¹、前田 憲一郎¹、
磯江 敏幸¹、佐藤 典宏¹1. 北海道大学病院医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 プロモーションユニット
臨床研究開発センター

背景・目的

近年、アカデミアにおいてもQMS及びRBAを取り入れた品質管理を行い、Quality by Designに基づいた臨床試験の実施が求められる。当センターは、AMED 医療技術実用化総合促進事業で実施している「Risk-based approach (RBA) の実装に係る取組み」に参加し、その成果物である「アカデミアにおけるRBAに関する手順書」及び関連様式集に基づき、2022年度より医師主導治験でのRBA実装を試みている。本発表では、RBA実装において現時点までに確認された問題点と課題、そしてモニタリングによるリスク低減策の事例を報告する。

方法

2023年に治験届を提出した再生医療等製品の医師主導治験において、RBAの実装を目指し治験準備段階でAMED事業の成果物を参考に本試験用の「RBAに関する手順書」を作成した。当該手順書を用いて、当センターの治験支援チームで、重要なプロセス・データ (CtQ) の特定～リスクコミュニケーションまでの5ステップを実施した。また支援チーム内で問題点等の精査を行い、当センターにおけるRBA実装の今後の課題を整理した。

RBAを実装した医師主導治験の概要

対象疾患	脳出血
開発対象	自家再生医療等製品
試験デザイン	第 I / II 相試験 (探索的試験) 単施設、単群、オープン試験
評価項目	主要評価項目：安全性 副次評価項目：安全性、有効性
施設数・症例数	1施設・8症例
チーム体制	研究者、プロジェクトマネージャー、 治験調整事務局、 細胞培養加工施設、 モニタリング、データマネジメント、 統計解析、CRC

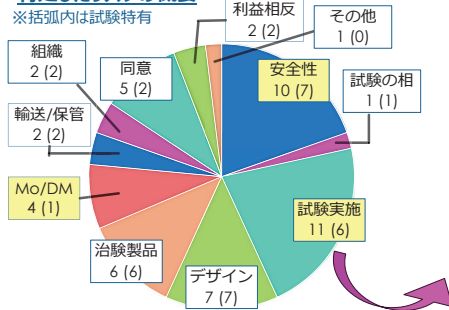
結果

	実施内容	主な良かった点	主な問題点	今後の課題・改善点
ステップ1 重要なプロセス・データの特定	<ul style="list-style-type: none"> 重要なプロセス:9件 重要なデータ:5件 	<ul style="list-style-type: none"> 試験特有のCtQを複数特定 治験実施計画書や同意説明文書雛型作成と並行して検討し、相互補完の効果 	<ul style="list-style-type: none"> 検討不十分のまま雛型の記載例を採用 「被験者保護」「信頼性確保」を理由にCtQ数が増加 	<ul style="list-style-type: none"> CtQとする理由も含めチーム全体で十分な検討を行う 試験共通と試験特有を意識する
ステップ2 リスクの特定	<ul style="list-style-type: none"> リスクカテゴリー:11件 リスク総数:51件 	<ul style="list-style-type: none"> 開発初期段階から関わっているメンバーが試験特有のリスクを具体化 リスク評価表見本を参照 	<ul style="list-style-type: none"> CtQに限らずリスクの特定が作業化 実施医療機関目線のリスクの特定が不足 	<ul style="list-style-type: none"> CtQに対するリスクを中心に特定する 実施医療機関を巻き込む
ステップ3 リスクの評価	<ul style="list-style-type: none"> 最優先リスク:6件 優先リスク:36件 非優先リスク:9件 	<ul style="list-style-type: none"> 簡略化したリスク評価方法を組み込んだ管理表を作成 試験全体を俯瞰し逸脱を回避すべき重要なリスクを再確認 	<ul style="list-style-type: none"> 簡略化によりリスクの優先度の差別化が困難 「影響度」評価が「高」に偏り優先リスクが増加 リスク評価者の経験値や理解度による影響 	<ul style="list-style-type: none"> 「検出性」も評価する 点数化して定量的に評価する
ステップ4 リスクのコントロール	<ul style="list-style-type: none"> 受容リスク:21件 低減リスク:30件 低減策:49件 Risk Indicator:35件 QTLパラメータ:9件 	<ul style="list-style-type: none"> 治験実施計画書や同意説明文書雛型、モニタリング計画等にリスク低減策を反映 多部門からの建設的な指摘による気付き 	<ul style="list-style-type: none"> 低減策実施後の「許容できない」残存リスク QTLの限界値が極端 リスク低減策の選択肢不足 実施医療機関とのリスク低減策に関する情報の共有不足 	<ul style="list-style-type: none"> 受容できないリスクの低減策に注力する リスクコントロール方針を実施医療機関及びチーム全体に周知する
ステップ5 リスクコミュニケーション	<ul style="list-style-type: none"> IQRMP作成まで3か月 定例会議及びe-mail 	<ul style="list-style-type: none"> 定例会議及びe-mailを併用することで会議時間を短縮 	<ul style="list-style-type: none"> その他の具体的なコミュニケーション方法の検討に時間を要し「コミュニケーション計画書」の作成が遅延 	<ul style="list-style-type: none"> 情報共有方法を明確に定める

役割や参入時期の異なるチームメンバーでリスク評価することで、相互的に理解が深まり、それぞれの目線から懸念点のすり合わせができた。また、自家再生医療等製品・FIH試験という特性から、試験特有のCtQやリスクをチーム内で事前に共有できた点は有意義であり、具体的なリスク低減策に繋がった。一方、研究者の各ステップへの関与はPMを通じた間接的な対応にとどまった。また、時間確保が難しく、複数部門を動員・調整することが困難で、PM及びモニタリング部門以外は関与できなかった。チーム全体及び実施医療機関を巻き込むため、まずはRBAに関する教育の期間を整えることも、今後の重要な課題である。

特定したリスクの概要

※括弧内は試験特有



自己由来の再生医療等製品の第 I / II 相 (FIH) 試験であることから、被験者からの原料採取、治験製品製造、独立安全性評価委員会による治験継続適否の確認等に
関するプロセス・データが試験特有として多く特定された。

モニタリングによるリスク低減策

リスクカテゴリー	特定したリスク	リスク低減策
安全性	有害事象の報告漏れが発生する可能性がある。	モニタリングによる確認を行う。 特に該当症例については独立安全性評価委員会開催前にモニタリングを実施する。 スケジュール
試験実施	被験者背景のデータ収集不備がある可能性がある。	全症例モニタリングによる確認を行う。 対象症例
モニタリングデータ管理	施設が迅速にデータ入力しない場合、独立安全性評価委員会の開催が遅延する可能性がある。	独立安全性評価委員会開催のために必要な情報 (項目) を必要最低限に絞る。 対象項目

考察・結論

CtQ一覧及びリスク管理表等を作成し、RBAステップ1～5まで実施した。これまでに見えてきた主な問題点のうち、
①主にPM及びモニタリング部門で対応した点 ②CtQが検討不十分であった点 ③リスク評価の簡略化によりリスクの強弱がつきにくかった点
については、優先的に改善していく必要がある。さらに、症例登録開始後にステップ6:リスクレビューを進め、リスク低減策の効果を確認しつつ、
新たなリスクが発生した際には適宜ステップ1～4を繰り返しながら、最終的なステップ7:リスク報告を踏まえ、効率的な試験実施を目指したい。
そのために、支援チーム内、そして当センター内において、RBAに関する教育の機会を増やしていくことも重要な課題の1つである。
これまでのRBA実装経験並びにAMED事業からの参考情報を活かし、今回整理した課題に取り組んでいくことで、当センターで支援する臨床
試験の品質管理、品質向上へ繋げていきたい。

チーム全体を巻き込む！ 試験特有のCtQを熟考する！ リスク評価方法を見直す！ RBAの教育機会を増やす！