

臨床試験における品質管理・品質保証

国立がんセンター研究所 JCOGデータセンター

新美 三由紀

ASCO (American Society of Clinical Oncology; アメリカ臨床腫瘍学会)でのプレナリーセッションでの発表に misconduct (不正行為, 捏造)があったというレポートが世界中に FAX されたことがあります。その後の乳癌治療を大きく変えるかもしれない程のインパクトがあった発表だったため、このレポートの衝撃はとても大きなものでした。この発表を行った研究組織が監査されたところ、患者が存在しない、カルテがない、治療法が違っていたなど、要するにこの臨床試験に虚偽があったとが判明しました。「天下の ASCO」と言われるくらい癌の領域では権威がある学会でも、発表前にこの misconduct を発見できなかったのです。また、「Fraud Is BAD, Studying Fraud Is HARD! (捏造・虚偽は悪いものである。しかしそれを見つけることはとても難しいものである。)」という論文もあります。臨床試験において抗がん剤の過剰投与が問題となった Dana-Farber Cancer Institute 事件もあります。アメリカではデータ捏造やデータ改竄などに対して罰則があり、その関係者の名前が公表され、インターネット上にブラックリストが公開されています。日本でも、医師が患者の同意を得ずに臨床試験に登録したことが発覚し、患者の自己決定権の侵害であるとの判決が下された事件が起っています。

このような虚偽や不正のない科学性・倫理性が保証された臨床試験を確保するために、臨床試験の品質管理・品質保証が考えられました。

品質管理 (Quality Control: QC) は元々製造業を始めとして日本のお家芸となっているものです。工場に例をとると、その生産課程において適宜検査をし、もし、問題点がみつかればそれをフィードバックして改善していく、この繰り返し品質管理の基本です。これに対して品質保証 (Quality Assurance: QA) とは、出来上がったものをいくつか抜き取り検査し、あらかじめ設定した品質基準をクリアしたかを確認するものです。

これらを臨床試験に応用すると

・品質管理 (Quality Control: QC)

質の向上のための確認とフィードバックを指し、臨床試験が正しく行えているか否かそのプロセスをチェックし、正しく行われていない場合にはプロセスの修正と改善を行います。試験に関与したすべての人が行うべきことであり、医師だけ、CRC だけ、施設データマネージャーだけがやるものではありません。また、臨床試験の進行中から行うべきものです。

・品質保証 (Quality Assurance: QA)

通常、臨床試験が終わった後、その臨床試験が正しく行われたか否かを試験実施に関係のない第三者が評価するものです。

施設データマネージャーが関与してくるのは品質管理 (QC) になります。実際に各施設で行う QC としては、プロトコルの IRB 承認・患者リクルート・症例登録・CRF 記載などの各プロセスでのチェックがあります。それぞれのプロセスの中でエラーが低く抑えられていなければなりません。

臨床試験のプロセスにおけるエラーは大きく次の2つに分けられます。

・Misconduct, Fraud (不正行為, 改竄, 捏造)

故意に事実をねじ曲げ、架空の物を作り出すこと。つまり、一つでもあったらすべてが否定

されるくらい言語道断のエラーであり、なくて当たり前のエラーです。「黙認」も同じ責任であるという認識が必要です。

・ Honest Error (うっかりミス)

これを「ゼロ」にすることは不可能ですが、エラーの頻度が多くなると問題になります。これは教育や経験や仕組みによって減らすことが可能です。エラーを減らす仕組みを考え出すことはデータマネージャーにもできる仕事です。また、結論が変わらず、かつ被験者の安全が確保できる範囲のエラーであることが重要です。そして許容範囲のレベルにまで抑えることが目標となります。

このほかにも臨床試験におけるエラーには次のようなものも含まれます。

- 1) データエラー；カルテの記載が間違っている，CRF へ間違っ て転記してしまったなど。
- 2) プロトコル逸脱・違反；プロトコルに規定された通りに実施されなかったというエラーですが，これは必ずしもデータとして残されているとは限りません。
- 3) 不適格，誤登録；これも規定通り実施されなかったというエラーですが，何らかの証拠が残されていることが多く，発見されやすいエラーです。
- 4) ドキュメントの紛失；これは施設データマネージャーが責任を持って防ぐことのできるエラーです。同意書，IRB 承認書等を含む，全ての原資料が対象となります。カルテの記載ミスよりも，同意書や IRB 承認書などの紛失は重要な問題となります。

臨床試験の各プロセスにおいてエラーを低く抑える (QC を実現する) ためには，各施設におけるデータマネージメント (Local DM) が非常に重要です。モニタリングや中央判定 (Central/Extramural Review) も重要です。モニタリングとは施設データマネージャーが知らないうちに行っている業務の一つだとも言えます。

モニタリングの具体的な内容

登録の進捗: 登録スピード, 同意取得率など
試験の実施状況: 適格性, コンプライアンス, 逸脱など
安全性: 有害事象の発生頻度, 内容, 死亡など
データ収集と内容: 収集スピード, エラーなど
施設間の問題: 特定の施設の問題, 施設間差など

試験がプロトコル通りに適切に実施されているか否かを試験実施中から調査し，問題点をフィードバックして解決していく定期的な作業は，モニタリングの一つの方法といえます。モニタリングは全症例が対象 (症例単位が原則) です。具体的にチェックする項目は右に示すとおりです。治験では「SDV (原資料と CRF の照合) = モニタリング」と間違われていることがよくありますが，CRF が原資料通りに書けていることをチェックするだけがモニタリングではありませんし，モニターが行うものだけがモニタリングではありません。院内でできるモニタリングもあります。施設データマネージャーにはこの院内モニタリングを行っていただきたいと思います。モニタリングによって問題点を発見し，改善を図り (フィードバック)，ミスやエラーの再発防止をしてください。間違えた，検査していなかったということがわかった時には再発防止が重要です。1 回目のミスは許されますが，2 回目は自分達施設としてのミスだと思ってください。モニタリングは臨床試験に関係するスタッフみんなで役割分担しておくことも大事です。1 人だけで抱え込まないようにしましょう。

品質保証 (QA) は，試験の QC 活動が適切に実施されていたか否かを試験実施後に調査し，その試験の倫理性と科学性を保証する活動になります。実際には監査というかたちで行われます。監査の対象は全症例ではなく，監査に来る施設もあれば来ない施設もありますし，見る症例もあれば見ない症例もあります。QC が適切に行われていますよという「お墨付き」をもらうのが監

査だと考えてもらえばよいと思います。がん集学的治療財団の臨床試験でも、将来監査が行われるようになった時には医師や施設データマネージャーの業務を評価しに来てくれるのだと喜んで受け入れてください。規制当局が違反の摘発に来ることもありますが、これは査察といわれ、監査とは異なります。この場合は最初から違反だと疑って来るので、厳しい追及も行われます。

監査で見つかる問題点として、同意書の紛失やプロトコール違反などがあります。監査で初めて抗癌剤の過剰投与がわかったこともあります。そのような例は、病院内のモニタリングで事前に見つけていて欲しかったと思います。データマネージャーがCRFに転記する時にはこのような点を十分チェックして、2人目が起こらないように気を付けて欲しいと思います。また、治療効果の判定方法がわかっていないのではないかと思うこともあります。施設データマネージャーは実際に効果判定を行うわけではありませんが、判定方法を是非覚えていて欲しいと思います。勉強して先生に判定方法を教えてあげられるくらいの知識を身につけて下さい。

品質管理と品質保証は、臨床試験に係わるすべての人に関係します。アシスタントであってもできる品質管理があります。自分ができる品質管理は何かを考えてください。それによって1人の患者さんが救われることがあるかもしれませんし、新しい治療法が開発されるかもしれません。

監査で見つかる問題点 その1

・IRB / 倫理委員会

- 承認書紛失, 承認なし
- IRBの質, IRB事務局の質

・適格性, IC

- 最新の検査値でない(昨日適格, 今日不適格, 今日登録?)
- 複数の検査値から選択(Hb: 血算で不適格, 血ガスで適格?)
- 同意書の紛失, IRB承認を受けた書式以外の同意書書式を使用
- 自分の病院の臨床検査の詳細を知らない医師

・プロトコール治療

- CRFに書かれていない支持療法のプロトコール違反
- 監査で初めてわかった抗がん剤の過剰投与
- プロトコール規定の薬剤が, 病院で採用されていない

監査で見つかる問題点 その2

・治療効果

- 施設での効果判定データなし(施設外判定をそのまま使用)
- 効果判定方法の理解不足 誤解
- 増悪・再発日, 無増悪 無再発日の理解不足 誤解

・有害事象

- 系統的逸脱: 規定の検査を敢えて行わなかった
- 担当医の頭の中だけにある原資料(CRC記載のCRFと不一致)
- 情報不足の中央判定により, 誤った解釈

・データの信頼性

- 秘書による記入(医学的に考えられないデータ)
- 代理サイン(「記入者」が何も知らない)
- カルテ内に書かれたデータの相互矛盾
- CRFのコピーが原資料?