

臨床研究における品質管理

横浜市立みなと赤十字病院セミナー
2018年6月22日

東京医科歯科大学
RU機構 URA室 兼
統合研究機構 医療イノベーション推進センター
榛澤義明

office.innv@tmd.ac.jp

臨床研究に求められること

国民の健康の保持増進、患者の傷病からの回復
生活の質の向上に資する知識を得ることを目的とする



* 1998年 臨床試験の一般指針

一般的原則

- ★ 被験者の保護
- ★ 科学的な臨床試験のデザインと解析

* 倫理性(ethics)

* 科学的な正確性

* 倫理性(ethics)

* 科学的な正確性

1947年 ニュルンベルグ綱領 (ナチス人体実験裁判由来)
1964年 ヘルシンキ宣言 (医師会 医学研究の倫理規範)
1979年 ベルモントレポート (米国人権侵害の臨床研究多発)
3原則・人格の尊重・善行・正義
・ I C ・ リスクベネフィット ・ 被験者の選択

1980年 薬事法
1989年 旧G C P
1996年 I C H - G C P
1997年 新G C P

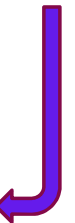
2002年 疫学研究に関する倫理指針(05,07年改正)

2003年 臨床研究に関する倫理指針(審査, SAE報告, IC)~04, 08年改正(個人情報, 匿名化, 試料管理)~2014 **統合**

(2005,2017)ヒトゲノム・遺伝子解析研究 (2002,2015,2017)遺伝子治療等臨床研究に関する指針
(2013,2014)ヒト幹細胞を用いる臨床研究(廃) (2014) ヒトE S細胞を用いる臨床研究
(2014) 再生医療等の安全性の確保等に関する法律

2014年 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (2017年改正)

2018年 臨床研究法



国内の研究不正に関する報道の一例

2013/3/8	TV朝日	ノーベル賞候補者・A I 氏に不正疑惑…東北大が正式調査へ
2013/5/11	日経	三重大准教授がデータ捏造 懲戒解雇に
2013/4/2	読売	元教授の14論文に捏造・改ざん…京都府医大
2013/7/11	道新	降圧剤の論文データに操作 京都府立医大「結論に誤りの可能性」
2013/7/30	道新	慈恵医大でも血圧データ操作 論文撤回へ、降圧剤臨床問題
2013/7/25	朝日	東大43論文に改ざん疑い 元教授グループ、大半は画像 調査委、撤回促す
2014/3/31	日経	筑波大教授らが研究論文で不正
2014/4/12	産経	大阪薬科大で論文不正 教授を停職処分 大学は公表せず
2014/5/18	読売	論文不正で処分教授の別の4本、米誌で取り下げ(大阪薬科大学)
2014/5/20	共同通信	金沢大教授、指導院生の論文盗用 出勤停止の懲戒処分
2014/6/4	毎日	STAP細胞研究白紙に主論文撤回
2015/1/9	産経	ネットで論文画像の類似,匿名Aが指摘,東大や阪大などの生命科学系約80本(24施設)
2015/11/6	読売	教え子の卒論、ほぼ全文を無断引用…教授処分へ(福岡教育大)
2016/1/4	毎日	岡山大学における論文不正問題
2016/9/1	共同通信	東大 医学系4研究室11論文について研究不正告発文
2016/9/7	厚労省	研究活動における不正事案について(国立長寿医療研究センター)



Retraction Watch ...

- 世界中の論文撤回について 集めたサイト (他にもあり)
- 日本の研究不正は目立つ “Japan Retraction” サイト

Retraction Watch

Tracking retractions as a

Archive for the 'japan retractions' Category

University revokes PhD of first author on retracted STAP stem cell papers

with 4 comments

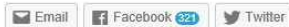
Waseda University has revoked the doctorate degree of the first author on the now-retracted *Nature* papers about a technique to create stem cells.

The technique — which claimed to provide a new way to nudge young cells from mice into pluripotency — was initially described in two 2014 *Nature* papers, both first-authored by Haruko Obokata. However, the papers were soon mired in controversy, corrected, then [retracted later that year](#) due to “several critical errors,” some of which were categorized by a RIKEN investigation as misconduct.

Shortly after *Nature* retracted the two papers, Waseda revoked Obokata's doctorate degree — on a probationary basis, [according to the university](#). [Read the rest of this entry](#)



Share this:



Written by Alison McCook
November 4th, 2015 at 12:00 pm

Posted in [data issues](#), [faked data](#), [freely available](#), [japan retractions](#), [misconduct investigations](#), [molecular biology](#), [nature publishing group](#), [nature retractions](#), [not reproducible](#)

Retraction watch web siteより引用

➡ “研究不正” 黒木登志夫著



中公新書より引用

撤回率
2004～
2014

撤回数	2014年6月25日	2016年6月30日
世界	1,395	2,625
⑥ 米国	442	931
④ 中国	129	279
⑦ ドイツ	95	152
⑤ 日本	95	146
⑨ 英国	84	158
オランダ	80	113
① インド	76	143
カナダ	55	96
⑧ イタリア	48	91
③ 韓国	44	68
② イラン	41	67

2年間（2016年6月30日時点）で、米国、中国、インドが約2倍に増えた。

内訳	2014年6月25日	2016年6月30日
総数	1,244	2,591
画像操作	242	427
盗用	233	401
重複	202	382
偽装データ	174	359
再現不能	173	298
研究者エラー	95	179
オーサーシップ	65	146
信頼できない結果	64	150
IRB（治験審査委員会）承認ない	44	64
データエラー	36	142
データ誤使用	34	53
ミスコンダクト調査	—	326

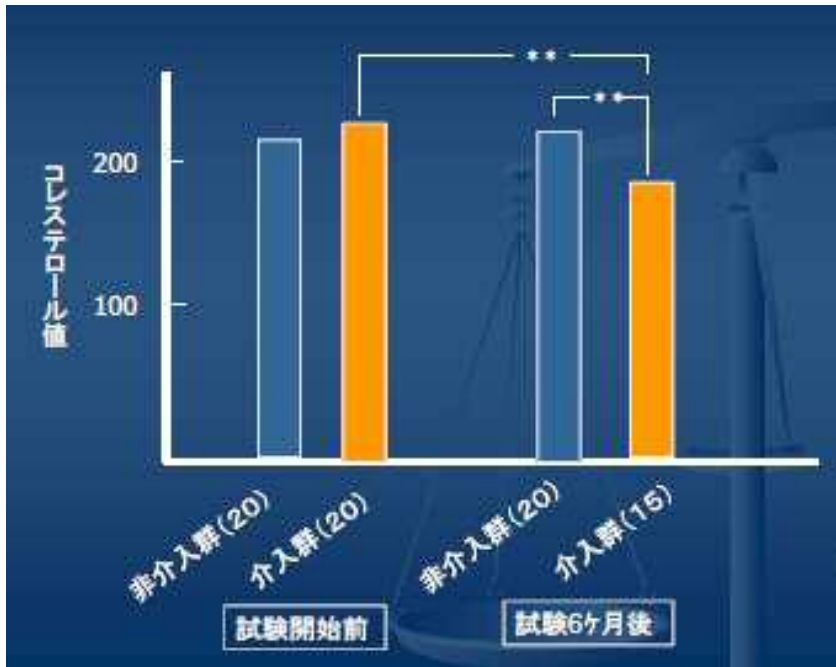
分野	2014年6月25日	2016年6月30日
総数	1,272	2,364
基礎生命科学	424	770
—細胞生物学	231	333
—免疫学	68	103
—神経科学	67	139
—分子生物学	—	119
—遺伝学	—	105
臨床研究	487	1,050
—心臓学	79	127
—腫瘍学	144	213
化学	75	141
物理学	54	93
心理学	92	141

事例) 食事によるコレステロール値への影響

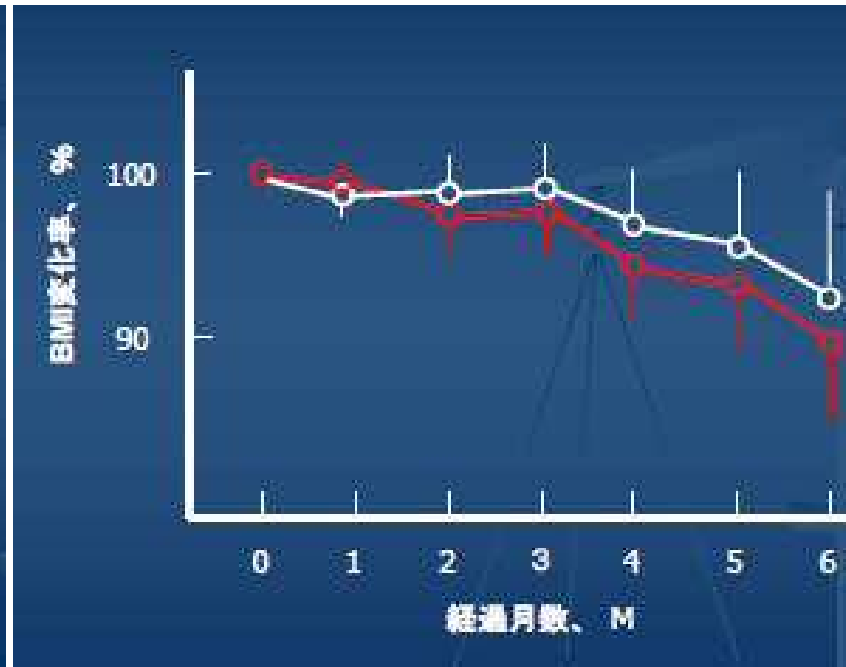
- 選択基準：血漿コレステロール値;200以上, $20 \leq \text{BMI} < 30$
- 除外基準：収縮期血圧 ($\geq 140\text{mmHg}$), 21時以降夕食摂取
- デザイン：ランダム化非盲検比較試験
- 方法：介入群：麦を朝50g、晩100g含む食事を6ヵ月
対照群：通常の食事を毎日摂食し6ヵ月
- 評価：血漿コレステロール推移、体重推移
- 研究対象者：各20名 計40名

(福岡大 細井 ICR資料)

結果と結論



コレステロール値



BMI 変化量

- 麦飯 摂取群は6カ月後有意にコレステロール値を下げた
- BMI値は両群とも有意な低下を示したが 両群間で有意な差はなかった
- よって 麦飯にコレステロール値を下げる効果があることが証明された

(福岡大 細井 ICR資料)

この報告は信頼できるのか？



実はこんなことがあった

- ▶ 集計元のデータがどこにあるのかわからなくなった
- ▶ 途中で脱落している例が介入群が多かった 3名（大量の麦飯つらい）
- ▶ 2名は6カ月後 異常に高い値であったが確認しても理由が不明なので、除外した。→ 本当に有意差がついたのか？

（交絡因子の可能性）

- ▶ 麦をこんなに摂取したらほかのものが食べられなくなるのでは
- ▶ お世話になっている先生の研究なので迷惑をかけないように食事を摂生した。（通常の食事でもBMIが低下）

これらを確認するのがデータマネジメント、モニタリング、監査の役割



信頼性保証されることが求められる

- ▶ 一見 質の良さそうな結果が示されても どのような状況で研究がおこなわれ、データが扱われたか が問題
- ▶ インパクトファクターの高い雑誌に掲載されたからと言っても...
- ▶ これまでの不正は、根拠データが見つからない、他の研究のデータをその研究のデータとして提示、データを不適切に除外する など
- 信頼性保証とは、評価する人が信頼して保証できるといえる事で、それを導く為に行う品質管理、品質保証が重要になる

品質の特性

- ▶ 複数の評価機軸によって評価される「構成概念」
- ▶ 誰が評価するか
 - ・ 医歯学コミュニティ、スポンサー、患者さん、世の中の人々
- ▶ どう評価される
 - ・ あたりまえの品質：不正なし、客観的に品質管理・保証されている
 - ・ 卓越した品質：標準治療に比ベインパクト大？（結果だけではない）

質の高い臨床試験とは

- ▶ 明確な目的・仮説のもと
- ▶ 中立で経験ある統計家の参加で適切にデザインされ
- ▶ 独立・中立的データセンターにより管理され
- ▶ 統計解析などデータの品質が保証され
- ▶ 実地医療に役にたつ論文となる
- ▶ 研究者の利益相反は開示され透明性ある経費で実施

by 大橋靖雄（中央大）



質を高める臨床研究の方法

● デザイン (指針・標準業務手順書 (SOP : Standard Operating Procedure))

- ▶ 研究計画書
- ▶ 症例報告書 (CRF: Case Report Form)

● 管理 (正確な測定・評価・記録は当然のことながら)

- ▶ データクリーニング、モニタリング：データ等を客観的に確認
- ▶ 生物統計専門家関与：適切な解析により正確な評価

● 保証

- ▶ 監査

● コミュニケーション、トレーニング

- プロトコル、手順の共有化 (疑問点の解消)、研究期間中のイベントの共有
- 品質管理・品質保証の概念を研究者が意識する
- デザイン、結果解析は生物統計専門家に相談する

研究実施計画書作成におけるポイント I

<1> 目的 : 研究の必要性、当該疾患でどのようなアウトカムを求めるか明確に

<2> 選択・除外基準 : 箇条書きにする（具体的な記載）

*** 選択基準** : 有効な場合その集団に適用することが妥当と思われる

- 例) ①血清中のC型肝炎ウイルス抗体陽性の患者
②投与前4週間のうちに2週以上間隔をおいて2回測定したALT値が正常値上限を超える患者
③同意取得時において年齢20歳以上の患者

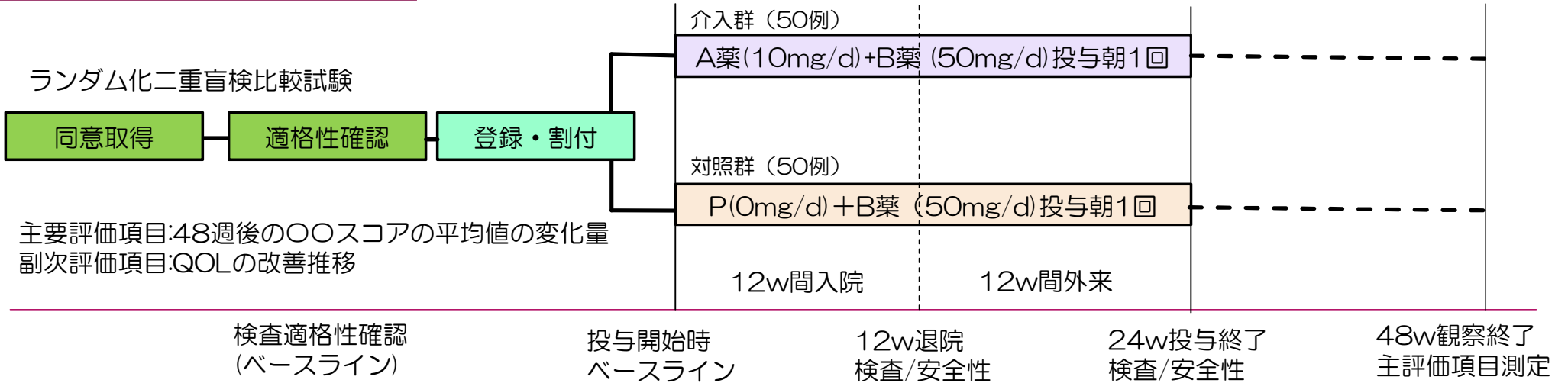
*** 除外基準** : 組み入れが倫理的か 有効性と安全性の評価が妥当か

- 例) ①心筋梗塞の既往を有する患者
②腎障害（血清クレアチニンが2.0 mg /dL以上）を有する患者
・・・薬剤が承認された後、診療においてはこれら疾患があるから投与不可とするものではない
（この試験で倫理的に除外）
③本剤及び後発品、以下（…）の薬物療法を受けた患者



研究実施計画書作成におけるポイント II

< 3 > 研究方法を図示する



< 4 > 主要評価項目、副次評価項目を明確に示す

主要評価項目は 一つ それ以外は副次、明確な評価/中止基準を

- 例)
- 主要評価項目 開始48週後の開始時値に対する〇〇スコアの変化量平均値の2群間差
 - 副次評価項目 QOLの推移、開始時12、24、48週目の〇〇値の推移
 - 安全性評価項目 有害事象 (副作用) 発生件数、 重篤な有害事象発生件数



研究実施計画書作成におけるポイント Ⅲ

<5> 評価項目 スケジュール表を示す

○投与前測定、●投与後測定、◎主評価項目

項目	前観察期間	投与開始日	投与期間（入院）	投与期間（外来）	後観察期間
時期	同意	0週	12週後	24週後	48週後or中止時
同意・背景確認	○				
試験薬投与		←		→	
主評価項目		◎		○	◎
臨床検査	○	○	●	●	○
QOL検査	○	(○)	●	●	○
有害事象		←		→	→
許容期間			±1週	±4週	±4週

* **許容期間の範囲を設定**する。（逸脱をさけるために時期に合わせて）

* **必要なデータのみ収集する（欠測値を減らす、有害事象詳細情報は別途カルテから情報収集）**

* 以下に当てはまらないデータ収集はしない

・ **目的達成に必要、** ・ **適切に層別するために必要、** ・ **解析に必要な予後因子として認められている、**

・ **適格性を確認するため必要、** ・ **安全性を保証するため必要、** ・ **義務付けられている**

研究実施計画書作成におけるポイント IV

<6> 組織体制

- * 担当者と役割を記載し、各々の役割についてはマニュアル（手順書）も用意
 - ・ 研究責任者、共同研究者（学内外）、代表責任者(多施設共同研究)
 - ・ 研究事務局、試験薬管理者、登録センター、CRC、データマネジャー、モニター、監査
 - ・ 統計専門家、医学専門家、割付管理責任者
 - ・ 効果安全性評価委員会、（独立データモニタリング委員会）



<7> 統計関連（統計解析計画書に記載）

- * バラツキ、バイアスを小さくし 広い対象に適用できる結論を得られる（相反する事象）
- * 症例数の算定：探索的か検証的か、優越性か非劣性か、プラセボ対照か実薬対照か
- * 解析対象集団：
 - ・ ITT (intention to treat) : 最大の解析対象集団：ランダム化された全対象者を含める
 - ・ FAS (full analysis set) : 適格基準外、介入を受けていない、割付後全データなしを外す
 - ・ PPS (per protocol set) : 介入遵守、重大なプロトコル違反なし、データ利用可能
- * 欠測値、外れ値の扱い方(時系列データ) Last Observation Carried Forward (LOCF)、Mean Imputation(MI)、Worst Observation Carried Forward (WOCF), Baseline O.C.F. (BOCF)等

デザイン

統計専門家の関与

- ▶ 研究デザイン：**観察研究**：横断的、ケースコントロール、前向きコホート
介入研究：パラレル、クロスオーバー
- ▶ バイアス：**選択バイアス（登録）、情報バイアス（測定バイアス）、交絡**
選択基準と除外基準の設定、マッチング、ランダム抽出、**ランダム割付**、盲検化
解析時に回避：ITT,PPS集団の分析による頑健性（**ロバストネス**）確認
- ▶ 推測統計：母数と推定値、標準誤差、**区間推定**（信頼区間）、**仮説検定**（帰無仮説・対立仮説）
- ▶ 例数の設定：目的に応じた必要例数
- ▶ 検定の前提：正規性、等分散性
- ▶ 群間比較：**連続量データ比較**（パラメトリック検定 正規性あり）
（t検定、ボンフェローニ補正法、ダネット検定、1元配置分散分析、2元配置分散分析）
順序カテゴリーデータ比較（ノンパラメトリック検定 正規性なし）
（マンホイットニー検定、ウイルコクソン順位検定）
2値データ、順序ないカテゴリーデータ比較
（ χ^2 検定、フィッシャー、リスク比とオッズ比）
- ▶ 2変数間関係：相関分析、回帰分析 等々 （参考 親切的な医療統計学 奥田千恵子）



CRF (Case Report Form : 症例報告書) DMと作製

- ▶ モニタリングを実施する研究では必須 (利用データの客観化)
- ▶ 集計するデータのみ収集 (他はカルテに戻ればわかる)
 - ・ CDASH (Clinical Data Acquisition Standards Harmonization)
- ▶ タイムリーな記載 (前観測日以後のデータを集める)
- ▶ 記載する内容
 - ・ 研究対象者 (匿名化コード番号・背景)、担当研究者名
 - ・ 同意取得日、研究開始日、観察日、記載日
 - ・ 選択基準・除外基準に必要なデータ
 - ・ 主要/副次評価項目に関連するデータ
 - ・ 薬剤投与歴・機器使用歴 (併用療法含む)
 - ・ 有害事象
 - ・ その他必要に応じてテキスト記載内容 (特記事項など)

eACReSSで作成したeCRF例

研究に必要なデータを観察毎に記載するシートを作る

番号
背景

新薬○○○治療(治療群)
(患者背景・炎症の程度・採血・心電図・胸部X線検査・胸部CT)

登録

試験番号	試験名	登録コード
患者ニックネーム	症例番号	
Visit No.	(実施日:)	同意取得日
生年月日	性別	同意日

検査値

検査日 例: 2011/7/30

検査項目	単位	値	参考値
白血球数	$\times 10^3/\mu\text{L}$		血球Na mEq/L
赤血球数	$\times 10^6/\mu\text{L}$		血球Cl mEq/L
ヘモグロビン量	g/dL		血球K mEq/L
ヘマトクリット	%		血球Ca mg/dL
血小板数	$\times 10^4/\mu\text{L}$		総蛋白 g/dL
MCV	fL		AST(GOT) U/L
MCH	pg		ALT(GPT) U/L
MCHC	%		LDH U/L
リンパ球	%		γ -GTP U/L
単球	%		BUN mg/dL
好中球	%		クレアチニン mg/dL
好酸球	%		ACE IU/L/37°C
好塩基球	%		リゾチーム $\mu\text{g/ml}$
			s-L2R U/mL
			HbA1c %

感染症検査
HIV抗体
HIV抗体
HCV抗体
HTLV-1抗体

ツバク/タバコ/喫煙歴

主要評価項目

有害
事象

画像
データ

検査日	例: 2011/7/30
心電図検査	
検査日	例: 2011/7/30
胸部X線検査	
検査日	例: 2011/7/30
胸部CT検査	

研究薬
併用薬

併用薬

登録

試験番号	試験名	登録コード
患者ニックネーム	症例番号	
Visit No.	(実施日:)	同意取得日
生年月日	性別	

併用薬名	用法	用量	投与開始日	投与終了日	中止期間・用量変更等	備考
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

有害事象報告

登録
マクロを有効にしてください

試験名	試験番号
患者ニックネーム	登録コード
生年月日	性別
同意取得日	本登録日
	診療科
	担当医
	投与開始日
	投与終了日

項目	有害事象名	発現日	重症性	重症度	転帰	転帰日	研究薬の処置	研究薬との因果関係	研究継続の有無	記入日	備考
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
	その他										

By 萬巴里子氏



原資料への記録 ; ALCOAの原則

FDA ALCOA	日本語	即ち
A ttributable	帰属/責任所在が明確	だれがいつ記載したか（日付と名前）
L egible	判読/理解できる	読める字で、簡潔明瞭に記載（PC入力で改善）
C ontemporaneous	同時である	タイムリーに記載（追記では日付も）
O riginal	原本である	最初に記載された記録を重視
A ccurate	正確である	事実を正しく客観的に記録すること

EMA CCEA	日本語	即ち
C omplete	完結している	他がみても診療内容が妥当で納得できる記載
C onsistent	矛盾がない	時系列的矛盾なし、不備・改ざん・削除がない
E nduring	永続的である	鉛筆等での記載は避ける、残ること
A vailable when needed	必要時に取り出せる	容易に検索できるように整理、ファイルされている



データマネジメント・モニタリングにおけるポイント

- ◆ 早期の確認(誤記、未測定項目、適格対象者、機器の誤差、データ矛盾)…理由？
- ◆ 記載者のデータピックアップの違い (ルールの確認)
- ◆ 安全性情報・逸脱情報の確認
- ◆ 同意書・適格性の再確認 (SDV (直接閲覧) : 全例が望ましい)
- ◆ 統計解析前のデータクリーニング

(評価項目・CTCAEコーディング・Data Baseに合致)



管理

データチェック

- ・ 矛盾したデータ
(ex; 投与開始日が同意取得日より先?)
- ・ 欠測しているデータ
- ・ 誤入力データ
(ex; 明らかに異常値
基準値範囲 尿酸 2.4~5.8mg/dL)
…目視チェックはダブルチェック

- ・ システム・CRFの作成 (ロジカルチェックの組込)
- ・ 客観的なチェック (ex.モニター・DM)
- ・ データ項目の整理
(真に必要なデータのみを取得する)
- ・ 安全性：有害事象のコーディング

Visit1 eCRF (登録時・治療開始前)							
※ 黄色いセルは自動表示されます。							
試験番号	SHIKEN-2	試験名	〇〇を起因とする△△炎症に対する新規治				
症例番号	0000000005	担当医師	医科 花子				
識別ID	TMP0000005	病院名	東京医科歯科大学				
被験者ニックネーム	test11	生年月日	1988/4/5	性別	女		
割付結果	介入群	薬剤コード	介入群				
同意取得日	2017/10/5	仮登録日	2017/9/28	本登録日	2017/9/28		
実施日	2017/9/28	Visit No.	1				

総蛋白 (TP)	7.2	g/dL
Alb	4.8	g/dL
BUN	12	mg/dL
クレアチニン	-	mg/dL
尿酸	90	mg/dL
LDH		U/L

EDC; ロジカルチェック

DM; チェック

モニター; チェック

データ管理の段階で逸脱・エラーを防ぐ

モニタリング

- ▶ 目的：研究対象者および関連ある患者の人権保護、安全と福祉を確保する
 - ➡ 臨床研究の科学的な質とデータの信頼性を担保する手段
- ▶ 医学系指針：侵襲介入研究で必須（臨床研究法でも特定臨床研究は必須）
- ▶ その研究に直接関与しない者が第三者として実施し研究責任者に報告
 - ➡ モニター（モニタリング担当者）
（研究責任者の指名、カルテを読める、研究者・監査兼ねない）

どのように実施するか？（モニタリングSOP）

- ▶ 基本的に **モニター**、**原資料**、**CRF**が必要（オンサイトの場合）
- ▶ **原資料**：研究対象者に係る同意書、診療録、検査ノート、画像、研究薬の投与記録等の研究の事実経過の再現と評価に必要な記録
- ▶ モニターが
 - ・ 研究開始前から終了後まで
 - ・ 指針/法、SOP、研究計画書等に従い
 - ・ 手続きどおり臨床研究が行われているかを確認
 - ・ **原資料**と**CRF**の記載に矛盾がないかなどを確認
 - ・ モニタリング報告書を作成、研究責任者に報告し、逸脱がないように注意を促す。

モニタリング手順書 (特定臨床研究では厚生局に提出)

- ▶ モニタリングの方法を具体的に示した手順書（計画書）
- ▶ 研究計画書に詳細記載あれば不要だが、申請時に添付することが好ましい
- ▶ 記載内容
 - ・ モニタリングの種類（手法）（セントラルのみ、オンサイトのみ...等）
 - ・ モニター担当者名（セントラルではDM=モニターとみなす場合あり）
 - ・ 原資料の選定
 - ・ （症例）同意取得・登録時、開始前、研究中1、2、3...、中止・終了後における確認事項・時期
 - ・ （体制）SOP、委員会議事録、研究薬・研究機器管理状況等 確認事項・時期
 - ・ モニタリング報告書様式等

管理

モニタリングの種類

体制（システム）モニタリング

- 倫理審査委員会議事録
- 申請書類、薬剤の管理状況
- 重篤有害事象報告対応
- 逸脱報告対応 等

確認する対象で分類

症例モニタリング

- 症例データ照合
（カルテ＊CRF）
- 同意書・同意撤回書
- 逸脱報告
- 有害事象報告

モニタリングの種類

実施方法（場所）で分類

オフサイト モニタリング

- 施設訪問せずに実施する症例CRFクリーニング
- 電話、メール、FAX等で問い合わせ確認し訂正する。

オンサイト モニタリング

- 研究者等に面談し
 - 直接 原資料を確認
 - CRF 追記・訂正を即実施
- ★いわゆるモニタリング

セントラル（中央）モニタリング

- 多施設共同研究で主施設の事務局等が症例CRFを入手しデータクリーニングする（DM業務）
- 定期的に情報まとめて報告する
- EDCの利用が主（オフサイト）
- 必要に応じてオンサイトを行う（JCOGではオンサイト＝監査）

モニタリング体制例

- ▶ ① オフサイト（セントラル） + オンサイトモニタリング（監査*）
 - ・ データセンターがeCRFをクリーニング（データマネジメントDM）
 - ・ 施設で直接閲覧（SDV） 施設毎モニター or センターのモニター*）

* JCOGでは監査として対応

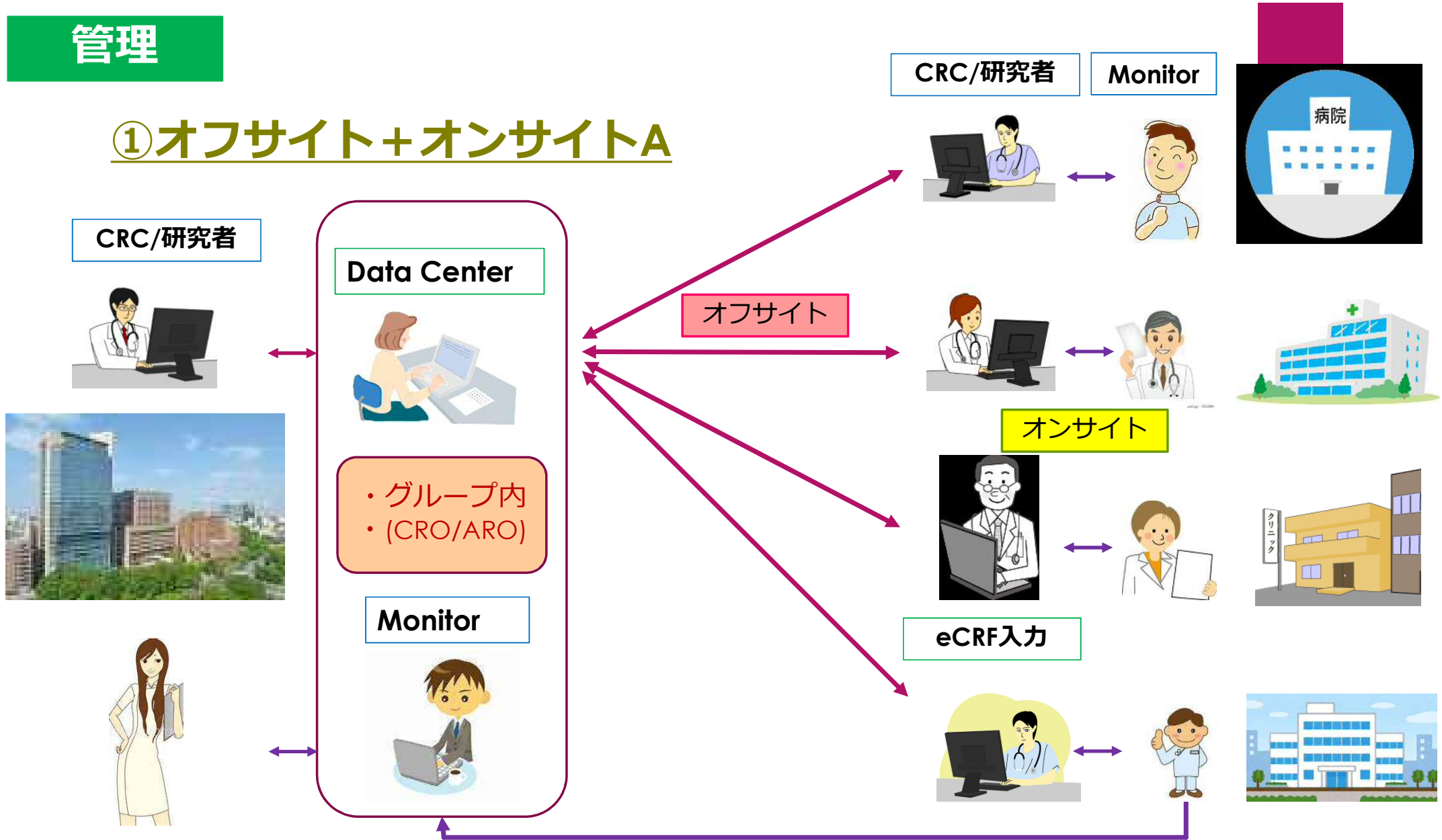
- ▶ ② オンサイトのみ
 - ・ 施設のモニターがCRFを確認 （共同研究では相互訪問なども）
 - ・ センターのモニターが参加施設に訪問（少数施設なら可能）

- ▶ ③ オフサイトのみ（単施設でも複数施設でも（セントラル））
 - ・ EDCを用いてeCRF内容をチェック➡クエリーを出しDCF訂正
 - ・ 必要に応じてメール、電話等で確認も あるいは 監査が入る場合も

（セントラル（中央）モニタリングでは定期的に情報集計し報告する場合もある）

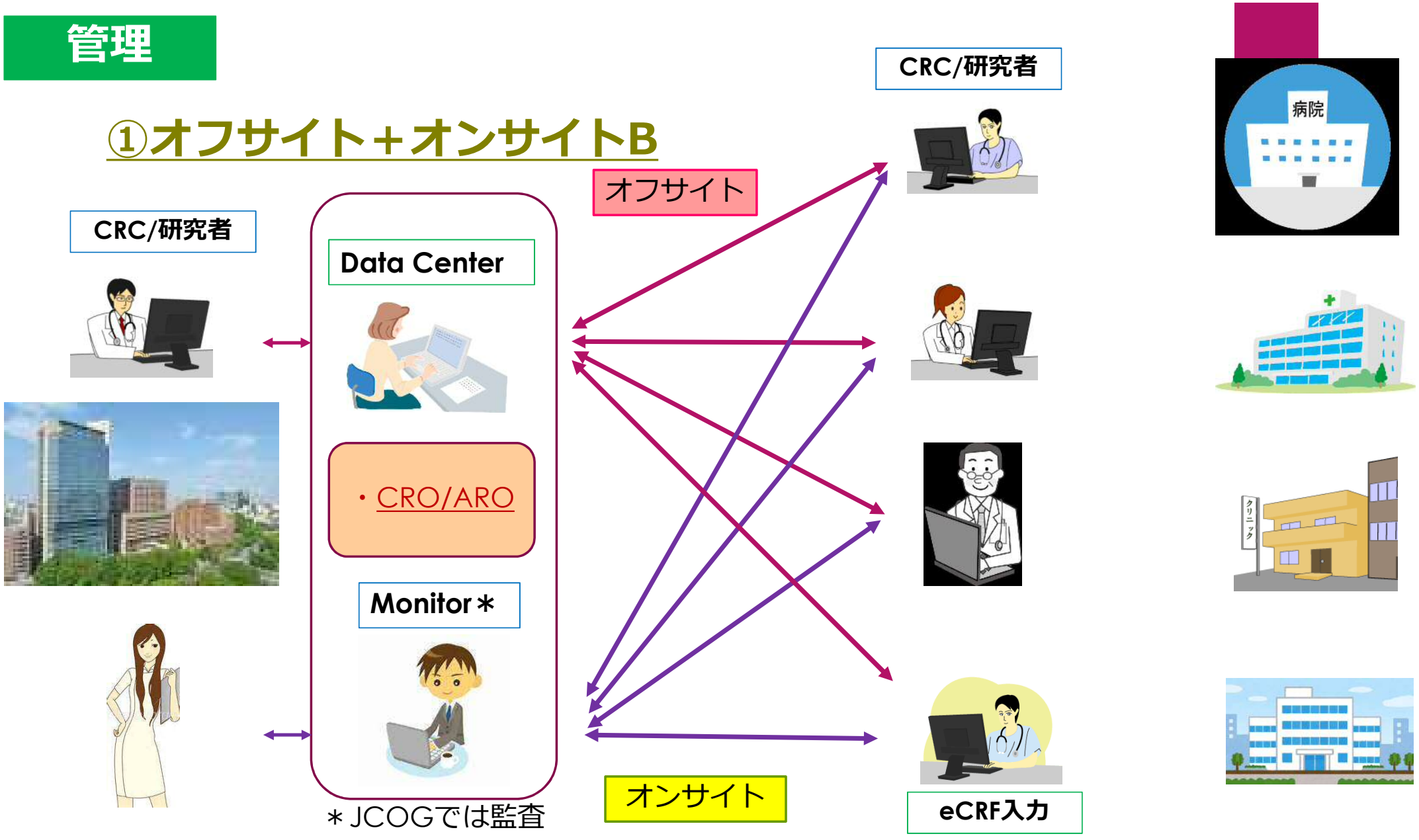
管理

① オフサイト+オンサイトA



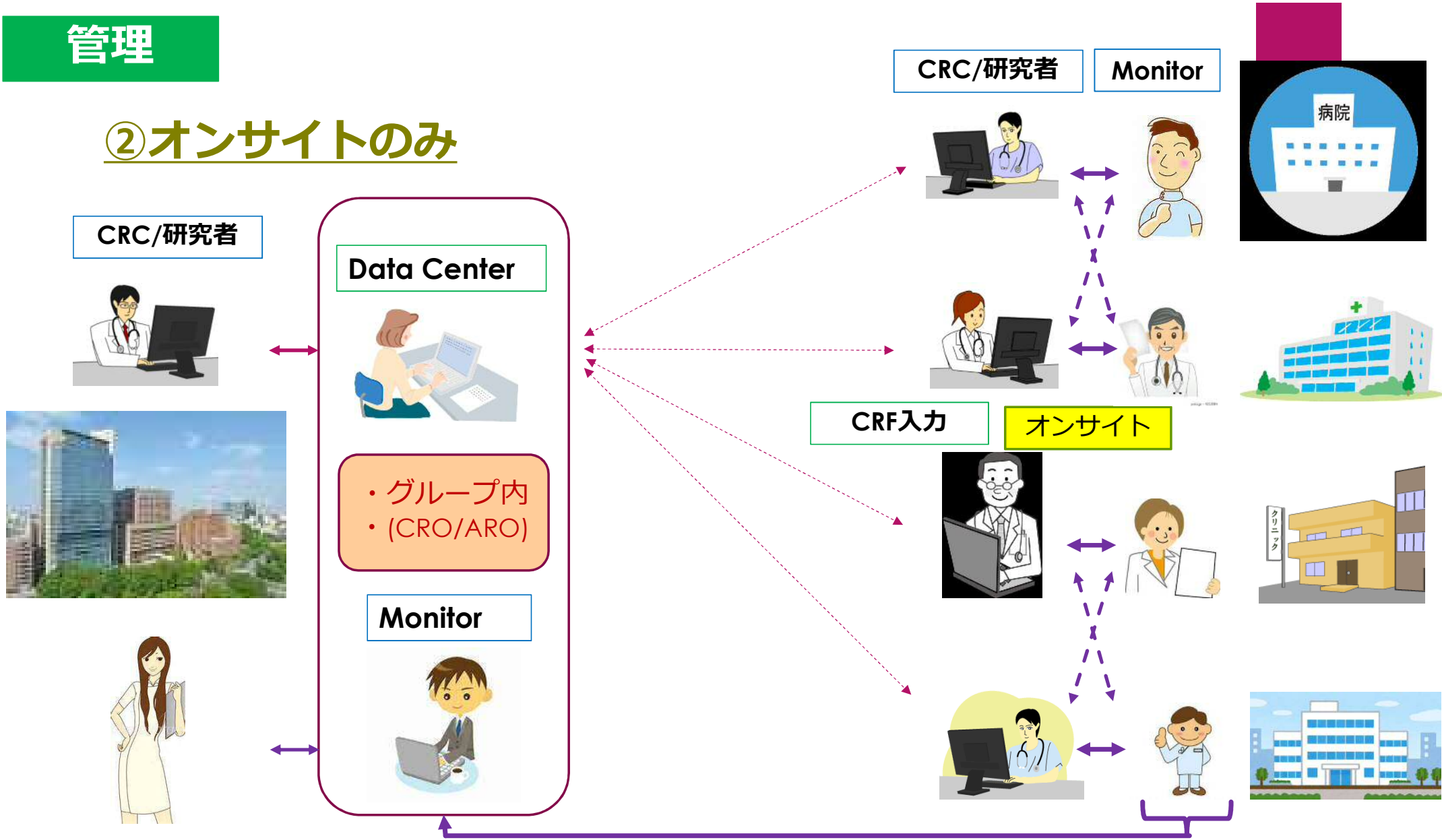
管理

① オフサイト+オンサイトB



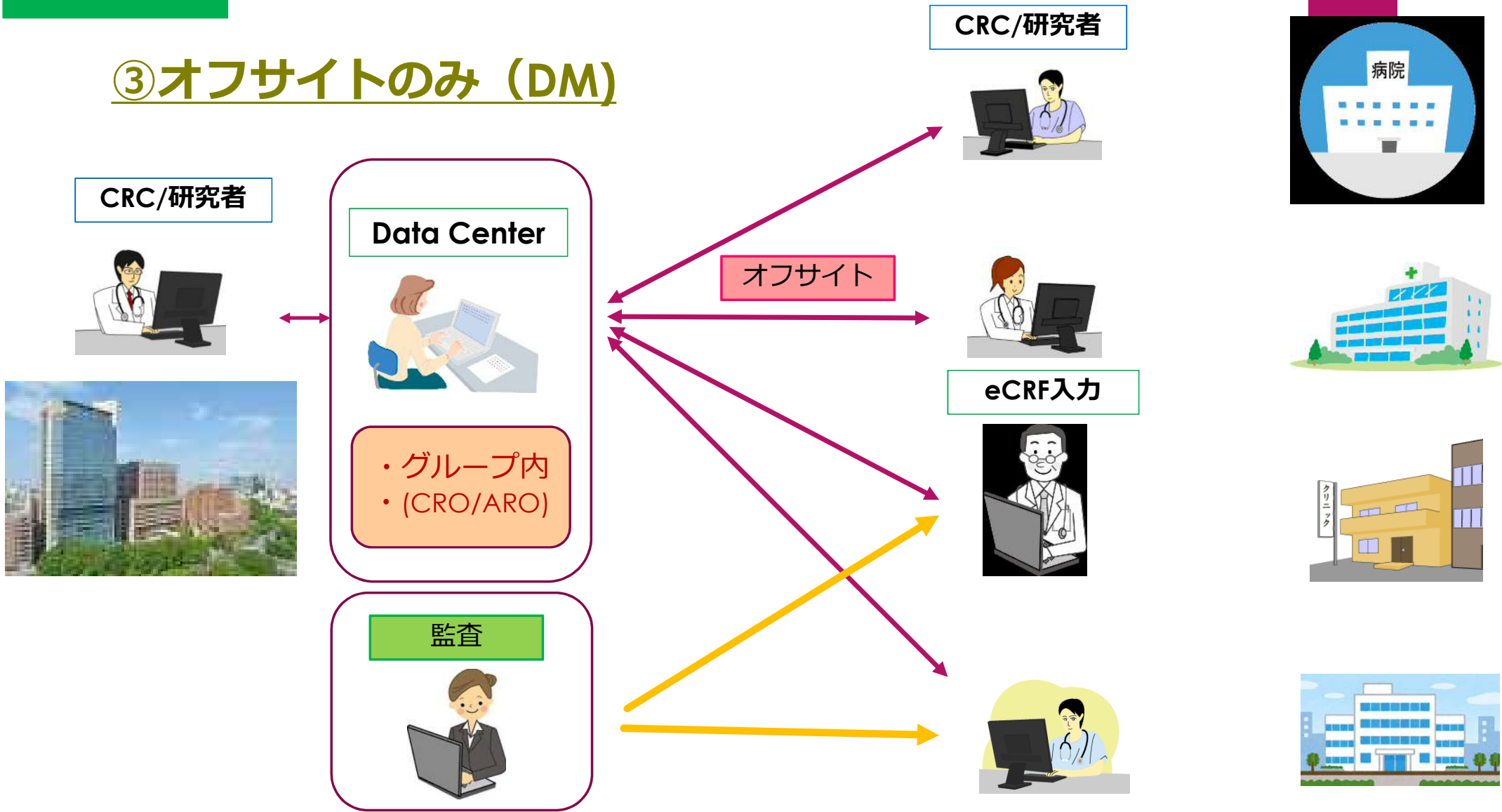
管理

② オンサイトのみ



管理

③ オフサイトのみ (DM)



管理

モニタリング報告書 (例)

研究責任者 _____ 氏
 研究機関の長 (所属機関長/学部長/研究所長) _____ 氏
 (西)臨床研究監視委員会/ (由) 倫理審査委員会 _____ 氏
 臨床研究/ (由) 倫理審査委員会 _____ 氏
 研究代表者 (共同研究時) _____ 氏 (※必ず字宛を記載)

20__年__月__日 (参考書式2)

モニタリング報告書

(虚例モニタリング: 研究終了時)

モニター名 _____
 所属: _____
 氏名: _____

研究課題名	〇〇〇を対象とする〇〇〇を用いた療法の新法との比較研究 (虚例) (研究管理番号: 〇〇〇〇〇〇〇〇)		
実施日時	20__年__月__日 __時__分 ~ __時__分		
研究機関の名称	_____		
モニタリング対応者	所属:	職名:	氏名:
	所属:	職名:	氏名:
	所属:	職名:	氏名:
	所属:	職名:	氏名:
モニタリング方法	<input type="checkbox"/> 訪問 (モニタリング場所: _____) モニター同行者: _____) <input type="checkbox"/> TEL <input type="checkbox"/> Eメール <input type="checkbox"/> その他 (_____)		

虚例登録番号: _____
 【検査】 終了時 (〇)月日(日付: _____)

A: 最新の臨床研究実施計画書に従って、検査・観察・評価が実施されていることの確認

① 検査は投薬前/機器使用前に行われている	<input type="radio"/> はい	<input type="radio"/> いいえ
② (1) 臨床検査が行われている (毎月)	<input type="radio"/> はい	<input type="radio"/> いいえ
③ (2) 放射線画像評価が行われている (〇ヶ月後、△ヶ月後)	<input type="radio"/> はい	<input type="radio"/> いいえ
④ (3) 自覚症状が確認されている (Visit 毎)	<input type="radio"/> はい	<input type="radio"/> いいえ
⑤ ...	<input type="radio"/> はい	<input type="radio"/> いいえ
⑥ ...	<input type="radio"/> はい	<input type="radio"/> いいえ
⑦ ...	<input type="radio"/> はい	<input type="radio"/> いいえ
⑧ ...	<input type="radio"/> はい	<input type="radio"/> いいえ
⑨ ...	<input type="radio"/> はい	<input type="radio"/> いいえ
⑩ 身長・体重が測定されている (6ヶ月後、12ヶ月後)	<input type="radio"/> はい	<input type="radio"/> いいえ
⑪ 合併症がある場合 悪化がない	<input type="radio"/> はい	<input type="radio"/> いいえ
⑫ 有害事象 (副作用) がない (有る場合は特記事項へ)	<input type="radio"/> はい	<input type="radio"/> いいえ

B: 研究薬の投与/研究機器の使用

・研究薬が予定通り投与されている (処方箋) 処方率 (_____ %) / 研究機器が適切に使用されている	<input type="radio"/> はい	<input type="radio"/> いいえ
・研究薬/研究機器が正しく保管/管理されている	<input type="radio"/> はい	<input type="radio"/> いいえ

C: データの保管の確認

例) 中央倫理審査委員会へ送付したデータの予し (CD または DVD) が保管されている	<input type="radio"/> はい	<input type="radio"/> いいえ
---	--------------------------	---------------------------

D: 安全性に関する確認

① 有害事象の有無 有 無

⇒ 「有」の場合
 症例報告書と原資料との直接閲覧による場合 一致 不一致 (特記事項に記載)

② 重大な有害事象の有無 有 無

⇒ 「有」の場合
 ・ 重大な有害事象報告が _____ 病院長、審査委員会委員長、監視委員会委員長及び研究代表者へ提出されている。 はい いいえ
 ・ 症例報告書と原資料との直接閲覧による場合 一致 不一致 (特記事項に記載)

E: 逸脱事項の有無 有 無

緊急の逸脱か 否か はい いいえ

逸脱ある場合は、研究責任者へ報告されている はい いいえ

重要な逸脱の場合には、病院長、審査委員会委員長、監視委員会委員長及び研究代表者へ報告されている はい いいえ

F: 中止・脱落の有無 有 無

⇒ 「有」の場合
 症例報告書と原資料との直接閲覧による場合 一致 不一致 (特記事項に記載)

G: 症例報告書と原資料との直接閲覧による場合

カルテ、検査値表等記載とCRFの照合 一致 不一致 (特記事項に記載)

H: 終了・中止の手続き

・終了時後の治療について説明 はい いいえ

・終了報告がされているか はい いいえ

【特記事項】

承認番号	モニタリング日	区別	虚例番号	時期	Visit	緊急
例) R2015-200	20__年__月__日	<input type="checkbox"/> 他例	例) 0100-001	<input type="checkbox"/> 開始前 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了	例) 4	<input type="checkbox"/>

提出先: (西) 臨床研究監視委員会へ ethics@rctc.or.jp + 臨床研究監視委員会へ ethics@rctc.or.jp
 (由) 倫理審査委員会へ ethics@rctc.or.jp + 倫理審査委員会と中央倫理審査委員会の2か所に提出
 (同時) 虚例報告書と原資料を提出するときに監視委員会/倫理審査委員会へも提出
 (その他) 各都道府県倫理審査委員会/ 各学内倫理審査委員会へも提出

保証

監査

- ▶ 品質保証：品質管理方法も含んで研究の品質を保証する
(モニタリングがきちんに行われているかも確認する)
- ▶ 時期：必ずしも終了後に行うわけでない 研究中也実施
- ▶ 方法：指針、SOP、研究計画書に従って問題なく研究が実施されているか？ 事例をPick upして確認する。

コミュニケーション、トレーニング

- ・ 研究の質を高めるための各段階での対応を理解する
- ・ 発生した問題点・解決方法を共有する
- ・ タイムリーな情報交換と定期的ミーティング



研究計画

研究開始

研究中

研究終了

解析・報告

研究計画書
(主評価項目)
同意説明書
同意書
原資料
申請書類

CRF設計

同意書
適格性・登録
評価基準

CRF (背景、ゼロ
ベースデータ、評
価項目)
モニタリング/DM
(監査)

スケジュール
(許容期間)
有害事象
逸脱有無
中止

CRF (主副評価項
目、安全性項目)
変更書類
モニタリング/DM
(監査)

終了状況
有害事象
逸脱有無

CRF (主要評価項
目、副次評価項目、
安全性評価項目)
手続き書類
モニタリング/DM
(監査)

CRF
データレビュー
固定
統計解析

報告作成
(監査)

安全性情報の取扱い

- ▶ 指針：
 - ・ 侵襲のある臨床研究において生じた重篤な有害事象を報告(長)
 - ・ 侵襲介入研究で未知・関連性否定できない重篤有害事象は厚生労働大臣へ報告する
 - 法：
 - ・ 疾病等の報告、不具合の報告として重篤な事象は厚生労働大臣へ報告する(内容により報告期限異なる)
 - ▶ SOP：
 - 安全性情報の報告に関する標準業務手順書
 - (法) 疾病等報告に関する標準業務手順書 (厚生局へ提出)
- 計画書：研究固有の有害事象 (頻度多い等)
- ➡ いずれもSOPなどに示された書式に記載し報告を行う
(共同研究で決められた書式があればそれを用いてもよい)



Wrap Up

- ▶ 臨床研究に求めること、研究不正、 臨床研究の質について
- ▶ 研究の質を上げるための要素：デザイン、管理、保証、コミュニケーション・トレーニング
- ▶ デザイン：研究計画書、CRF の内容・作り方（ACReSSの活用）・統計
- ▶ 管理：データクリーニング、モニタリングの方法と選択,モニタリング報告書（システム）
- ▶ 保証：監査
- ▶ コミュニケーション・トレーニング
- ▶ 安全性情報：手順、報告対象（SAE,AE)と報告書式、時期、 厚生労働大臣への報告



ご清聴ありがとうございました