

2020年度 第4回 臨床研究実施のための講習会

モニタリング

1

金沢大学附属病院 先端医療開発センター

モニタリング・監査部門 杉本 修治

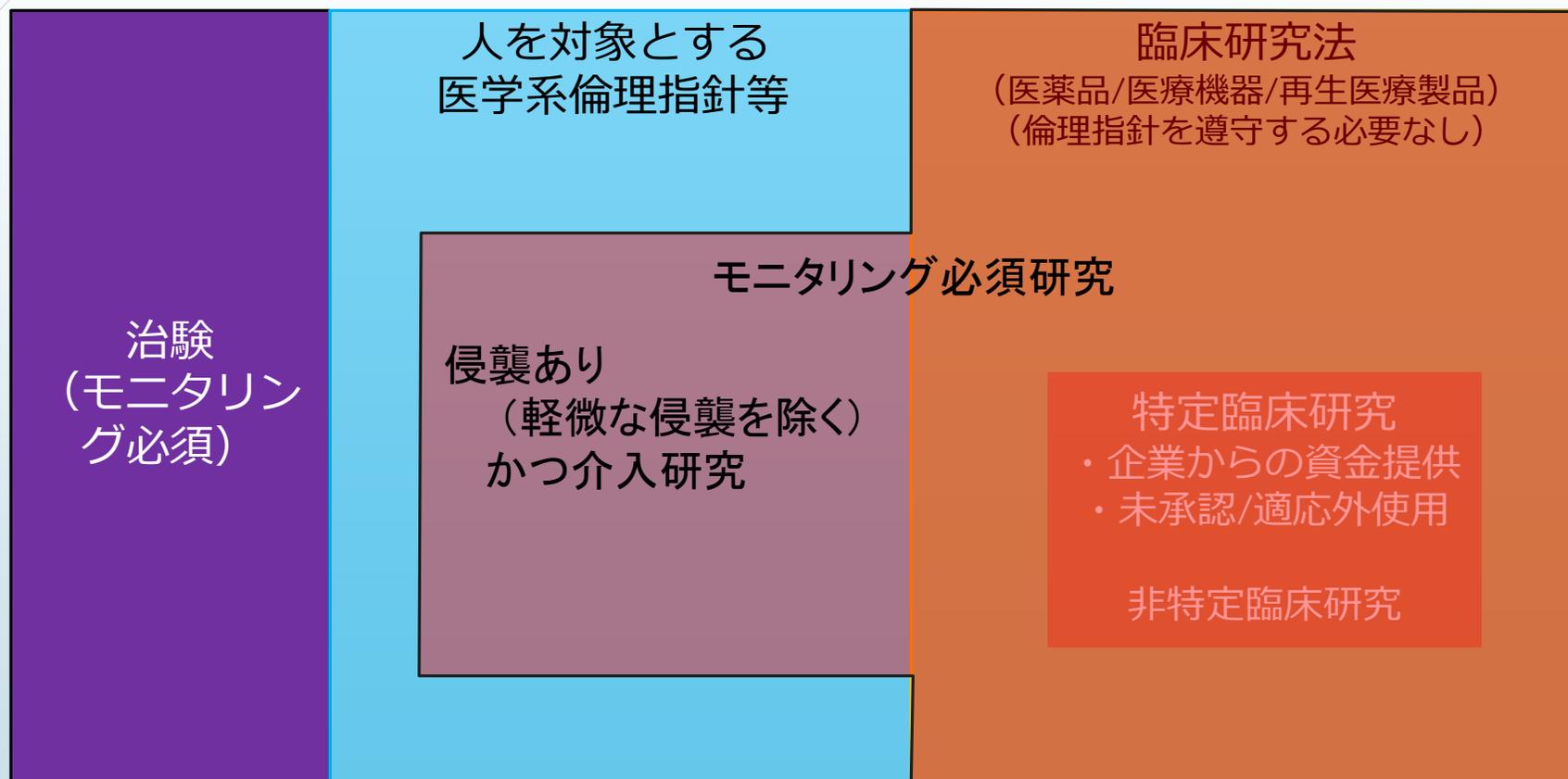
「この研究にはモニタリングが必要でしょうか？」

**「モニタリングが必要でしたら、
何をすればよいでしょうか？」**

**「研究費が十分でないのですが、
モニタリングを委託できますか？」**

「・・・・・・・・モニタリング・・・・・・・・」

モニタリングが必須な臨床研究



臨床試験で絶対にやってはいけないこと

4

最重大行為

1. 倫理審査委員会（および当局）への報告を怠ること

例) 倫理審査を受けずに試験実施（初回審査承認前に同意取得も含む）

- ・ 因果関係の否定できない重篤な有害事象の発生等、**試験継続の可否にかかわる案件を報告しない**
- ・ **中間解析で安全性を確認した後、研究を進める**

臨床研究では
当該文書がない = 実施していない
扱いになります

2. 被験者からの同意取得・再同意取得を怠ること

例) 当該試験と**類似した試験に対する同意を転用**

倫理審査委員会が承認した**最新版以外の説明文書を使用**

被験者の参加意思に影響を与えるような試験変更を説明しない

分担医師リストにない医師による同意取得

3. 被験者の安全を確保対応をしないこと

例) 中止基準を無視する

データチェックよりこれらのモニタリングの方が重要です！

重大な倫理指針違反報告

5

重大な倫理指針違反があったとして2006年～2016年にWebsite上にその内容が公開された13事例

主たる重大な倫理指針違反の内容をピックアップ（重複あり）

- ▶ 初回倫理審査委員会承認前から同意取得または採血等を開始：7例
- ▶ 同意未取得又は同意説明以外の試料採取：5例
- ▶ データ又はカルテの改ざん：2例

モニタリングは、最低限、試験開始に関する倫理審査と同意の取得（加えて重篤な有害事象報告）に関してご確認が必須です。

札幌医大の重大な倫理指針違反①

6

臨床研究倫理指針違反に関する調査及び再発防止策に関する報告書
平成30年6月13日 札幌医科大学

研究概要

- ▶ 非侵襲的非介入観察研究（他研究や診療で採取した血液や骨髄検体を使用）
- ▶ 研究目的：造血器疾患における酸化的DNA損傷および遺伝子発現異常の解析
- ▶ 研究対象：当院に入院精査歴のある血液リンパ系腫瘍及びその類縁疾患 13名

モニタリング非必須研究

倫理指針違反

- ▶ 研究計画書と論文間で、研究対象（健常人検体使用）と検討方法（検査項目、骨髄間質細胞の分離法、DNA障害の検証法）に乖離あり。研究計画書の変更に関するIRBへの申請手続きを怠っていた。
- ▶ ほとんどが診療目的で過去に取得された保存試料を使用していたが、過去に取得された保存試料を用いることは、研究計画書に明確には記載されていなかった。
- ▶ 保存試料の研究使用に関する同意書は診療録に保存していたため、法定保存期間を過ぎている現在、（試料採取時の）書面の確認はできなかった。
- ▶ 13名中8名は研究開始後に来院歴がない一方で、研究開始後の日付での同意書が保管されていた。転院等で同意書の取得困難な対象者への説明と取得は、いつ・どこで・誰が説明を行い同意取得をしたのか確認できないことから、署名の真正を確認できなかった。

説明承諾の実施と取得は、臨床研究に関して遵守すべき倫理指針の根幹であり、その不遵守は「重大な倫理指針違反」と認定した

札幌医大の重大な倫理指針違反②

7

その後

- 同診療科の他の臨床研究に関し、調査を実施。倫理指針違反および業務手順書遵守違反が認められた。

背景（モニタリングに係る部分）

- 研究が適正に行われていることを確認するモニタリングは、その信頼性を担保する有効な手段である。調査で問題が発覚した研究においても、モニタリングの実施により解消できる案件が多数あった。

再発防止策（モニタリングに係る部分）

- 侵襲を伴う介入研究がモニタリングの対象となっているが、これを**観察研究も含めた全ての研究**に年1回以上のモニタリングの実施を義務づける。これにより、研究計画書と実施内容が乖離していないか、確認作業を行う。

札幌東徳洲会病院の倫理指針違反事例概要①

- 使用薬剤メーカーと研究責任者で共同して研究計画書を作成した。メーカーより奨学寄付金50万円（主に検体測定費用）の納付の申し入れがあり、双方で検討して寄付金に見合った**15症例**を研究対象人数とした。
- 1 検体当たりの測定費用が半額にダンピングされたことから、医師は症例数を**30例**に変更することを考えた。
- 2012年12月3日：倫理委員会で計画が**承認されることを見込んで患者から同意を取得**し、順次採血を行った。
- 2012年12月18日：院内倫理委員会にて審査され、寄付金に関する研究計画書への記載を条件に承認となった。この時、**既に研究を開始していることは説明されなかった**。
- 2012年12月21日：訂正された研究計画書が提出され、研究承認通知が発行された。
- 2012年12月28日：寄付金50万円が振り込まれた。
- 2013年1月上旬：**メーカーが**検体測定結果及び薬剤投与量のデータを医師より入手したところ、**被験者背景や検体測定ポイントが研究計画書と異なることに気づいた**。
- 2013年6月13日：計画書・同意書・予定被験者数、研究期間の延長に関する審査申請書が提出された。
- 2013年6月25日：院内倫理委員会にて審議され、徳洲会グループの共同倫理委員会での審査が望ましいとの意見が出された。この時、**既に変更された計画書で研究を実施していることについて研究責任者からの報告はなかった**。
- 2013年7月下旬：徳洲会グループの共同倫理委員会事務局より、研究実施状況の報告を求められ、予定被験者数15例のところ、30例の被験者を登録していたことが発覚した。

札幌東徳洲会病院の倫理指針違反事例概要②

- 2013年8月7日: 共同倫理委員会で審議され、院内倫理委員会へ差し戻しとなった。この時、先行する試験について監査の対象になる場合があるとのコメントを受けた。
- 2013年8月16日: 臨床研究申請事務が研究実施状況を調査したところ、**研究に参加した被験者の同意日が全て2012年12月3日**になっており、**来院履歴と合致しない**こと、**研究開始承認前に同意**が取られていたこと及び検体の採取が行われていたことが明らかとなった。
- 2013年9月5日: 院内倫理委員会内に「緊急専門倫理委員会」が設置され、事実検証と再発防止策に関する検討が開始された。
- 2013年11月21日: 緊急専門倫理委員会より院長に健康被害発生の有無に関する調査結果が報告された。
 - 初回倫理委員会提出前から採血指示をオーダーしていた。**選択基準に合致する症例は30症例中4症例**だった。
 - 入院又は入院の延長に関する**重篤な有害事象が11症例に21件**認められた。**医師からの報告は一度もなかった**。なお、試験の参加又は採血を行ったことが直接の原因と考えられる根拠は得られなかった。
- 2014年4月17日: 個人情報に関して**メーカー**を再調査したところ、被験者30症例の**氏名、ID等個人情報**に該当する情報を入手していたことが判明した。

札幌東徳洲会病院の倫理指針違反事例の整理①

出展:「臨床研究に関する倫理指針」違反に関する調査報告 2014年5月15日 札幌東徳洲会病院

10

同意取得と採血

日付	内容
2012年11月29日 ~12月14日	被験者組み入れを意識した採血指示のオーダー
2012年12月3日	同意取得、採血開始
2012年12月21日	試験計画承認
2013年6月13日	計画書・同意書変更に関する審査申請書が提出
2013年8月16日	研究開始承認前に同意が取られていたこと及び検体の採取が行われていたことが臨床研究申請事務の調査により発覚

モニタリング実施で
指針違反確認可能

研究対象者人数

日付	内容
2012年11月	メーカーと医師で相談し、奨学寄付金から実施可能な15症例
2012年11月下旬	検体測定日が半額にダンピングされたことから、30症例可能と医師が判断
2012年12月21日	試験計画承認（15症例）
2013年6月13日	予定被験者数変更に関する審査申請書が提出
2013年7月下旬	30例の被験者を登録していたことが発覚

モニタリング実施で
指針違反確認可能

札幌東徳洲会病院の倫理指針違反事例の整理②

出展:「臨床研究に関する倫理指針」違反に関する調査報告 2014年5月15日 札幌東徳洲会病院

11

メーカーの関与

日付	内容
	医師とメーカー側担当者、学術担当者が研究デザインについて議論し、担当者が研究計画書及び同意説明文書を作成した。その記録として担当者の氏名が文書のプロパティに残されていた。
2012年12月18日	院内倫理委員会にて審査。医師より利益相反に関して資金援助はないと報告があったが、委員よりhepcidinの測定費用について問われてメーカーからの寄附金にて実施するとの回答があったため、その旨研究計画書に記載することとの指摘を受けた。
2012年12月28日	メーカーより奨学寄附金50万円が振り込まれた。
2013年1月上旬	メーカーが医師よりhepcidinの測定結果及びESA製剤投与量のデータを入手。被験者背景や測定ポイントが研究計画書と異なることに気づいた。 (担当者は被験者の体重、氏名、ID等を入手していた) メーカーから医師へ研究計画書を変更した方がよいと助言し、メーカーが変更研究計画書を作成した。
2013年6月不明	メーカーより医師へ、現研究は意味をなすものにならない、新規に寄附金を出す事はできないが、実施したいのであれば、新たに研究計画書を立案し、実施してみてもどうかとの提案があり、医師も同意、メーカーが新たな研究計画書を作成した。

モニタリング実施
で計画書不遵守
確認可能

メーカーをモニタ
リングしない限り、
個人情報漏えい
確認不可能

札幌東徳洲会病院の倫理指針違反事例の整理③

12

出展:「臨床研究に関する倫理指針」違反に関する調査報告 2014年5月15日 札幌東徳洲会病院

安全性情報について

モニタリング実施で
指針違反、計画書
不遵守確認可能

日付	内容
	重篤な有害事象に関する研究責任者から医療期間の長へは一度もなかった（研究計画書には因果関係の有無に関わらず速やかに報告との記載有）。
2013年11月21日	緊急専門倫理委員会より院長に健康被害発生の有無に関する調査結果を報告。
	適格性基準非合致例：30症例中26症例 Hb値が基準より高値：22症例 2項目以上の非合致：9症例
	重篤な有害事象：有害事象57件中21件（11症例）
	健康被害：特になしと判断（緊急専門委員会が個々の症例を確認）

モニタリングを実施していれば、問題を早期に改善することが可能だったと思われる

「この研究にはモニタリングが必要でしょうか？」

「モニタリングが必要でしたら、
何をすればよいでしょうか？」

「研究費が十分でないのですが、
モニタリングを委託できますか？」

「・・・・・・・・モニタリング・・・・・・・・」

金沢大学附属病院における臨床研究法下の モニタリング業務に関するアンケート調査

船坂 龍善、堀川 尚嗣、杉本 修治

金沢大学附属病院 先端医療開発センター

【目的】

金沢大学付属病院で臨床研究法下で実施されるモニタリング業務に対する意識調査と具体的な活動方法に対する考え方を収集する

【対象試験】

2019年8月31日までに金沢大学CRBで承認された臨床研究

【アンケート詳細】

先端医療開発センター モニタリング担当者以外のモニターが対象

【アンケート結果】

対象臨床研究数：18

回答 7 / 10

図1. アンケート調査内容

16

臨床研究法下におけるモニタリング業務に関するアンケート調査にご協力ください

臨床研究法の施行に伴い、先端医療開発センター監査・モニタリング部門では特定臨床研究のモニタリング担当者のモニタリングに対する考え方や当部門に対する要望をアンケート調査することで今後の活動の参考にさせて頂きたいと考えています。忌憚のないご意見をお願いいたします(□にはチェック✓を入れてください)。

Q1. あなたの職種を教えてください

医師 看護師 薬剤師 その他()

Q2. 国家資格取得後の経験年数を教えてください

~2年目 3~5年目 6~10年目 11~20年目 21年目以降

Q3. これまでに臨床研究を行ったことがありますか？

- 主研究者として臨床研究を行ったことがある
(回)
- 主研究者として臨床研究を行ったことはないが共同研究者として行ったことがある
(回)
- 主研究者として臨床研究を行ったことはないが多施設研究の共同研究者として行ったことがある
(回)
- 上記経験はないが、所属施設において臨床研究に関わったことがある
(回)
- 臨床研究を行ったことがない

Q4. これまでに治験を行ったことがありますか？

- 主研究者として治験を行ったことがある
(回)
- 主研究者として治験を行ったことはないが共同研究者として行ったことがある
(回)
- 主研究者として治験を行ったことはないが多施設研究の共同研究者として行ったことがある
(回)
- 上記経験はないが、所属施設において治験に関わったことがある
(回)
- 治験を行ったことがない

Q5. 今回の臨床研究以外にモニタリング担当者を行った経験がありますか？

経験がある(回) 経験が無い

Q6. 臨床研究法の施行で、モニタリングをご担当されている臨床研究のモニタリング業務が法律で義務付けられたことに関してお伺いいたします(当てはまるものをお選びください:複数回答可)

- 法律で義務付けられたモニタリング業務の内容を十分理解している
- 法律で義務付けられたモニタリング業務の内容を確認した程度である
- 法令に基づきモニタリング業務が遂行できる
- 法令に基づきモニタリング業務が遂行できるか不安がある
- 法令に基づく臨床研でのモニタリング業務とそれ以外のモニタリング業務の差が不明
- 法律で義務付けられたモニタリング業務の内容に関して理解していない
- その他()

Q7. 金沢大学附属病院業務支援の Home Page (<https://gyome.hosp.kanazawa-u.ac.jp/>)先端医療開発センターからのお知らせに特定臨床研究におけるモニタリング計画書のひな形が掲載されているのをご存知ですか？

- 確認し、十分に内容を理解した 一応チェックした 知っているがまだ確認していない
- 知らない

Q8. 先端医療開発センター監査・モニタリング部門に対するご要望をお聞かせください

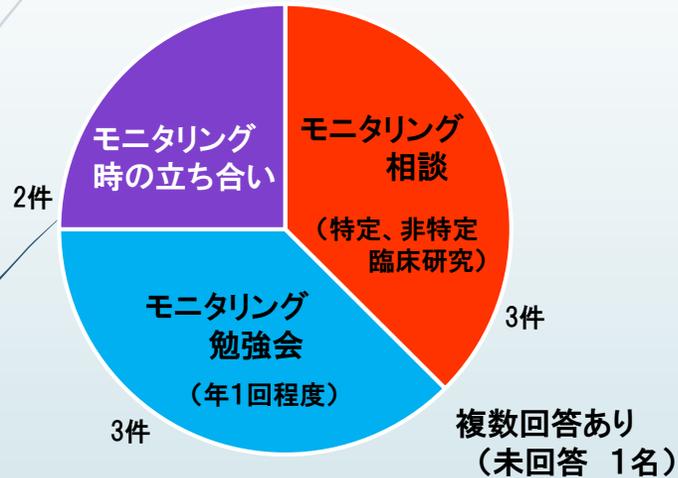
- 臨床研究毎に何をどのようにモニタリングすればよいのか相談したい
(特定臨床研究 特定臨床研究以外の臨床研究)
- モニタリング業務に関する勉強会を開催して欲しい
(年1回程度 左記以外:)
- モニタリング業務を実施する際に都合があれば立ち会ってもらいたい
- その他

ご意見欄 ご自由にお書きください。

ご協力誠にありがとうございました。
今後ともよろしくお願い申し上げます。

金沢大学附属病院先端医療開発センター
モニタリング・監査部門

図6. 先端医療開発センター
モニタリング部門に対する要望(Q8)



- ☆ 金沢大学附属病院が特定臨床研究に関しては、ご依頼があれば全てモニタリング監査部門で受託させていただきます。
- ☆ 特定、非特定、観察研究の種類を問わず、臨床研究のモニタリング計画書の作成のご依頼があれば、対応致します。

「この研究にはモニタリングが必要でしょうか？」

「モニタリングが必要でしたら、
何をすればよいでしょうか？」

「研究費が十分でないのですが、
モニタリングを委託できますか？」

「・・・・・・・・モニタリング・・・・・・・・」

モニタリングが必要でしたら、 何をすればよいのでしょうか？

モニタリングの目的：

- 臨床研究の品質マネジメントの一環として、問題の有無を確認し、問題があれば研究者にフィードバックして改善を求めることで、臨床研究の品質を維持・管理する

モニタリングの主な確認事項

- 被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上が図られていること
- 最新の臨床研究実施計画書、各種関連法規、省令及び病院内規程等を遵守して実施されていること
- 責任医師又は分担医師から報告されたデータ等が正確かつ完全で原資料等の治験関連記録に照らして検証できること
- 研究の進捗

全例モニタリング (臨床研究等：小規模試験)	Risk Based Monitoring (治験等：大規模試験)
<p>◆ 品質の管理方法</p> <p><出口管理></p> <p>発生したエラーに対して修正</p> 	<p><プロセス管理></p> <p>事前のリスク特定・評価</p> <p>↓</p> <p>リスクに対して予防措置</p> <p>↓</p> <p>発生したエラーに対して是正措置</p>
<p>◆ モニタリング方法</p> <p>施設訪問が主</p>	<p>必要に応じて、複数の手法を組み合わせる</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ On Site/ Off Site monitoring ・ Centralized monitoring 等
<p>◆ データの質の確保</p> <p>全てのデータに対してSDV</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ リスクレベルに応じて限られたデータに対してSDV ・ そのデータに関わるプロセスを確認 (SDR)
<p>◆ 施設訪問時期</p> <p>定期的に訪問 (全施設画一的に訪問)</p>	<p>Issue や risk に応じて訪問 (施設により異なる)</p>

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

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

医薬品の治験等の実施の基準に適合した治験等の円滑な実施に当たって参考となるガイダンス（以下「GCPガイダンス」という。）については、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」（平成 24 年 12 月 28 日付け薬食審査発 1228 第 7 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別添として示しており、治験等の実施におけるリスクに基づくモニタリングについては、「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」（平成 25 年 7 月 1 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医

モニタリングの方法

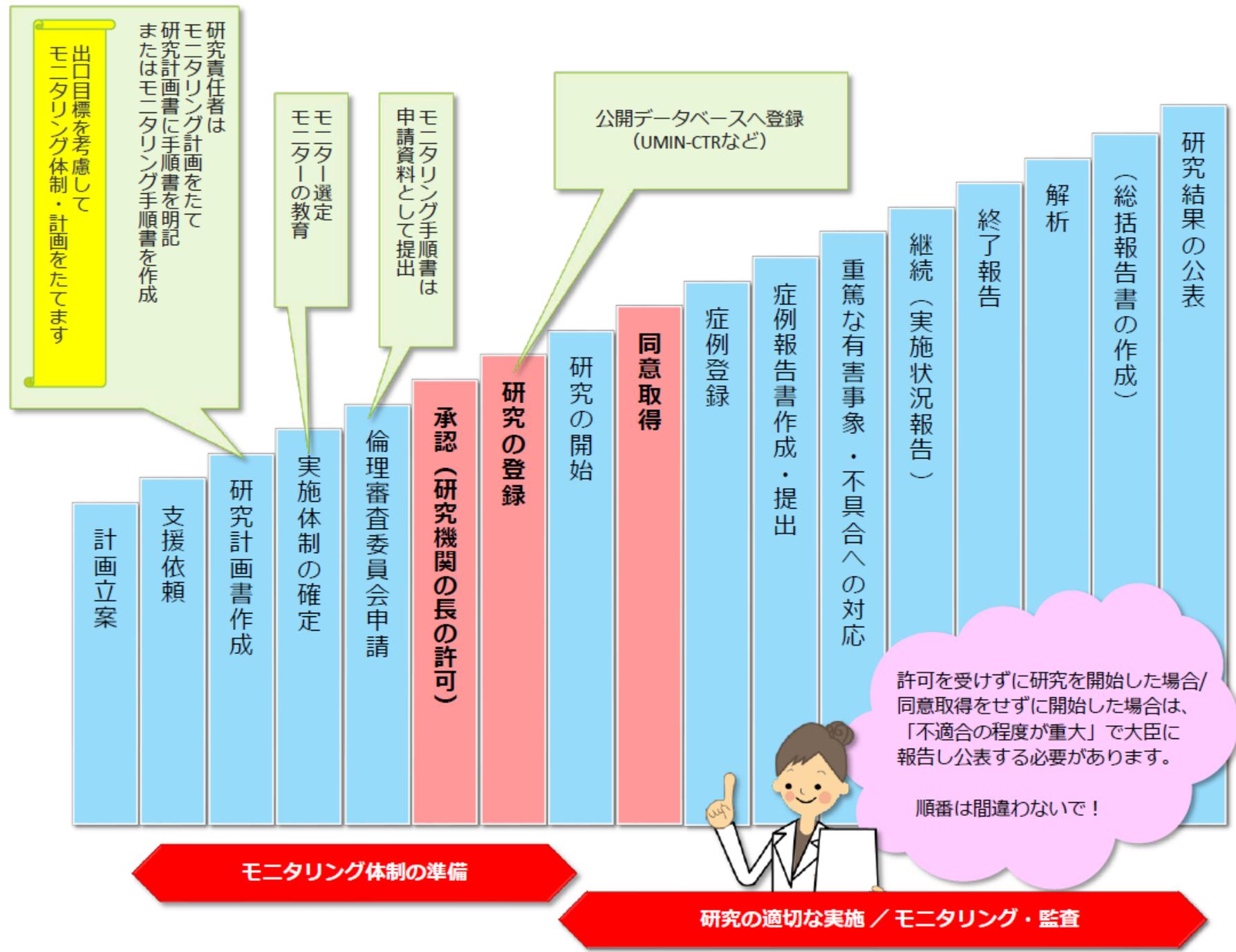
22

	直接閲覧	オフサイトモニタリング	中央モニタリング
方法	実施医療機関に出向く（オンサイトモニタリング）か原資料を閲覧可能なインターネットサイトにアクセスすることにより、カルテ等や必須文書等の実施医療機関にある資料（原資料）を直接閲覧する。	電話、Fax、email 等を用いて実施医療機関に出向かずにモニタリングする。	EDC (Electronic Data Capture)、登録票や回収された症例報告書等の試験データを中央で一括管理・分析・評価し、その情報を基に確認を行う。
メリット	網羅的なモニタリングが可能で、臨床研究の品質管理精度が一番高い。	確認したい内容が特定できている（例えば登録進捗状況確認等）場合、効率的にモニタリングできる。	実施医療機関への出張が不要。 モニター工数が少なくて済む。 実施施設毎のモニタリングレベルが同一。
デメリット	オンサイトモニタリングを実施した場合、実施医療機関への出張や閲覧時間の制約があり、多施設共同研究の場合、費用がかかる。	実施医療機関に尋ねたこと以外の情報は得られないので、モニタリングすべき事項を網羅的にモニタリングすることはできない。	実施医療機関から提供された情報を基にしているため、必要な情報が提供されないという問題点が見逃される可能性がある。

- ・症例報告書と原資料の照合は直接閲覧が主体
- ・多施設共同研究の場合は中央モニタリングが多い
- ・中央モニタリングで問題が認められた場合は直接閲覧を実施等、ミックスしてもよい

オンサイトモニタリングによる 直接閲覧でしか確認できないこと

- ▶ 文書保管状況
- ▶ 症例報告書の記載漏れ
 - ✓ 有害事象、合併症、既往症、併用療法、併用薬、等々
- ▶ その他、症例原資料と報告書データの正確性
 - ✓ 改竄、不正、誤記



モニタリング手順書および計画書

25

- ▶ **モニタリングの方法（手順）を定める**
- ▶ **信頼性確認のレベル（品質レベル）を定める**
 - ✓ **タイミング**
 - 実施前、実施中、実施後
 - ✓ **項目**
 - 網羅的に or リスクの高い箇所を重点的
 - ✓ **頻度**
 - 100% or リスクに依存してピックアップ
 - ✓ **方法**
 - 直接閲覧
 - オフサイトモニタリング
 - 中央モニタリング
 - チェックリストの使用の有無

モニタリングが必要でしたら、 何をすればよいでしょうか？

モニタリングの目的：

- 臨床研究の品質マネジメントの一環として、問題の有無を確認し、問題があれば研究者にフィードバックして改善を求めることで、臨床研究の品質を維持・管理する

モニタリングの主な確認事項

- 被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上が図られていること
- 最新の臨床研究実施計画書、各種関連法規、省令及び病院内規程等を遵守して実施されていること
- 責任医師又は分担医師から報告されたデータ等が正確かつ完全に原資料等の治験関連記録に照らして検証できること
- 研究の進捗



説明・同意
適格性確認
安全性

被験者保護

27

- ▶ 同意
- ▶ 再同意
- ▶ 被験者の選定
- ▶ プロトコールの逸脱（被験者への影響を重視）
- ▶ 副作用等発生時の対応
- ▶ 被験者に対する補償措置
- ▶ その他、被験者への影響を考慮

被験者保護

28

同意：

- ✓ 研究開始手続き終了後から説明開始
- ✓ 手続き方法（文書による同意等）
- ✓ 同意者（本人や代諾者等）
- ✓ 最新版
- ✓ 同意文書の保管

再同意：

- ✓ 安全性に係る説明文書の改訂
- ✓ 責任医師の変更等

被験者の選定：

- ✓ 選択規準に合致している
- ✓ 除外規準に呈さない
- ✓ 適切な登録手順
- ✓ 中止規準を満たさない

プロトコルの逸脱（被験者への影響を重視）：

- ✓ 計画された登録症例数

Q: 研究従事者（研究責任医師や分担医師）ではありませんが、主治医なので研究を説明し、同意を取得しました。問題ありませんでしょうか？

A: 主治医であっても、研究従事者でなければ同意は取得できません。

Q: 代諾者から同意を取得した臨床研究において、再同意の取得が必要な場合、初回同意を取得した代諾者以外から同意を取得することは可能でしょうか？

A: 常に同一の代諾者から同意を取得しなければならないという決まりはありませんが、

- ①臨床研究法課長通知では説明・同意文書の様式に「代諾者の選定方針」を記載する必要があること
- ②改訂部分のみを説明した場合、新たな代諾者は当該研究を真に理解されたとは言えない可能性があること

から、初回同意を取得した代諾者から再同意を取得することが望ましいと思われます。

代諾者が異なる場合にはカルテに理由を記載しておいた方が良いかと思われます。

被験者保護

29

副作用等発生時の対応：

- ✓ 有害事象の有無と措置の内容
- ✓ 重篤な有害事象発生時の手順
 - 重篤な有害事象報告書の作成
 - 因果関係の確認
 - 既知未知判断
 - 当局報告の有無
 - 転帰

被験者に対する補償措置：

- ✓ 計画書や説明同意文書の記載の有無
- ✓ 補償措置の内容

その他、被験者への影響を考慮：

- ✓ 安全性情報の改訂（研究薬概要書、添付文書、その他安全性情報）
- ✓ 中止症例があった場合、その理由

有害事象：実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）

Q: 研究薬服用期間中に外出していると、隕石が落ちてきて肩に怪我をされました。これは有害事象でしょうか？

A: 有害事象です（副作用にはあたりません）。

Q: 研究開始前より合併症として高血圧を有していらっしゃいました。研究薬服用開始後も血圧が高いのですが、これは有害事象にあたりますでしょうか？

A: 研究開始前と同程度に血圧が高い場合、有害事象にあたりません。（より高くなった場合は有害事象にあたる可能性あり。（高血圧の悪化））

Q: 仮登録中に風邪をひかれました。これは有害事象でしょうか？

A: 計画書に有害事象としてとり始める時期が記載されていない場合、有害事象にあたる可能性があります。（ex. 「プロトコル治療開始後を有害事象とする」と計画書に記載されていた場合は該当せず）

重篤な有害事象発生時の手順書

30

公開サイト：<http://icrek.w3.kanazawa-u.ac.jp/scholar/process-2/>

名称：金沢大学医薬保健研究域及び附属病院における人を対象とする医学系研究に係る重篤な有害事象・安全性情報の報告に関する手順書

対象臨床研究：侵襲を伴った「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従った研究

報告対象：重篤な有害事象 (Serious Adverse Event, SAE) (因果関係は問わない)

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの

第1報の報告：責任医師は電子申請システムを用いてSAEの発生を知った時点から72時間以内に「【医薬品】重篤な有害事象に関する報告書(第一報)(別紙様式1)」又は「【医療機器】重篤な有害事象及び不具合に関する報告書(第一報)(別紙様式2)」を提出

多施設共同研究で他施設からの報告の場合：

「他の研究機関で発生した、侵襲を伴う研究に関連する重篤な有害事象に関する報告書(別紙様式3)を提出

追跡調査：研究責任医師は第一報提出後新たな情報を入手した場合、あるいは有害事象の転帰が確定した場合、**続報を提出**

モニタリングで確認すべきこと

32

臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン
臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 2015; 46(3): 133-178

確認すべきこと：

- 被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上が図られていること
- **最新の臨床研究実施計画書、各種関連法規、省令及び病院内規程等を遵守して実施されていること**
- 責任医師又は分担医師から報告されたデータ等が正確かつ完全で原資料等の治験関連記録に照らして検証できること

＋ 研究の進捗程度確認(人を対象とする医学系研究に関する倫理指針)

計画書や規制遵守

33

- ▶ GCP省令
 - ▶ 臨床研究法
 - ▶ 先進医療
 - ▶ 倫理指針
 - ▶ 病院規程・手順書
 - ▶ 研究実施計画書
- 等々

<実施前>

文書確認

- 実施体制・要件
- 研究開始手続き
- 審査委員会による審査
- 当局提出

Q: (倫理) 審査委員会では、倫理面のみ審査されるのでしょうか

A: 倫理指針では倫理審査委員会の責務として、「倫理的観点及び科学的観点から、研究機関及び研究者等の利益相反に関する情報も含めて中立的かつ公正に審査を行う」とあります。

大阪市立大学 土屋 貴志先生のWebsite

<http://www.lit.osaka-cu.ac.jp/user/tsuchiya/resources/KenkyuRinri.pdf>

研究倫理(2017年度版・大阪市立大学全学共通大学院科目スライド)より

倫理審査を行う際に留意しているポイント

1. 研究は業務と異なることを理解しているか
2. 研究の目的に意義はあるか
3. 目的を達成できる研究手法を用いているか
4. 大きな負担を研究対象者にかけないか
5. 研究対象者を公平に選んでいるか
6. 研究対象者にわかりやすい説明をしているか
7. 強制力がかかることなく依頼できるか

「業務」と研究の区別

- **業務**（診療、検査、治療、ケア、教育、など）：

すでに有効性が確立していることを、その対象者に利益をもたらすために行う

- **研究**（実験、調査、など）：

まだ有効性が確立していないことを行う。

第一の目的は、その対象者に利益をもたらすことではなく、治療法・教育法などの開発や科学的知識の獲得によって、他の人々や人類全体に利益をもたらすことにある

* その対象者に利益がもたらされるのは「たまたま」

＜実施後＞

文書確認

- ▶ 必須文書保管状況
- ▶ 終了手続き
 - ✓ 審査委員会による審査
 - ✓ 終了報告
- ▶ 当局提出
- ▶ 研究薬の管理状況（廃棄状況を含む）

モニタリングで確認すべきこと

38

臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン
臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 2015; 46(3): 133-178

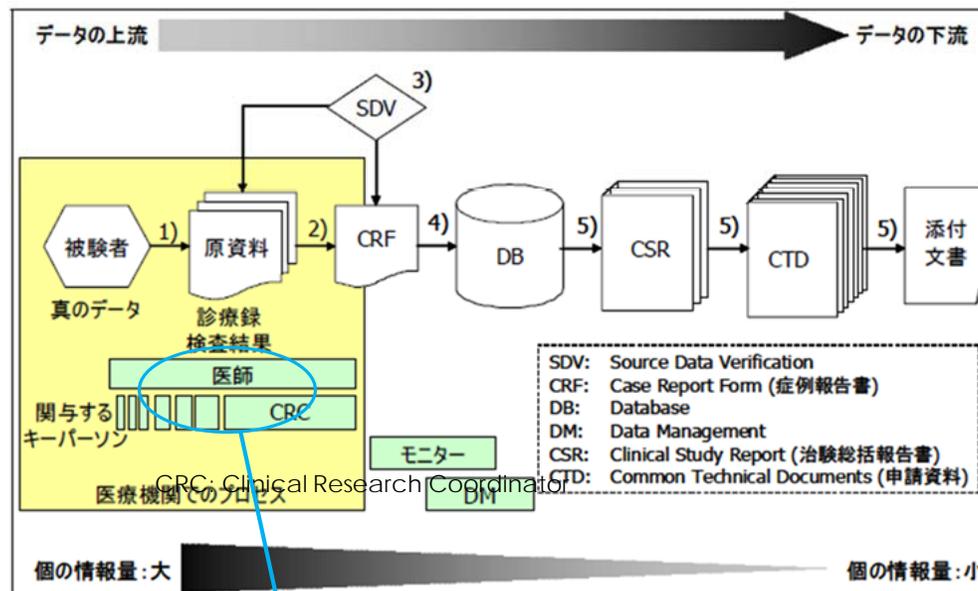
確認すべきこと：

- ▶ 被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上が図られていること
- ▶ 最新の臨床研究実施計画書、各種関連法規、省令及び病院内規程等を遵守して実施されていること
- ▶ 責任医師又は分担医師から報告されたデータ等が正確かつ完全で原資料等の治験関連記録に照らして検証できること

＋ 研究の進捗程度確認（人を対象とする医学系研究に関する倫理指針）

実施医療機関におけるデータ品質管理について 1/3

■ 治験におけるデータの流れ



実施医療機関でのプロセス

- 1) 被験者の情報を原資料へ記録するプロセス
- 2) 原資料からCRFへ記載をするプロセス
- 3) SDV
- 4) CRFからデータベースへ入力するプロセス
- 5) データベースのデータを加工しアウトプットするプロセス

引用資料 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会: 治験の効率的実施を目指した医療機関での品質管理. 2011年6月

原資料と症例報告書の内容の照合を行う

原資料と症例報告書

40

原資料：研究薬の投与等や診療により得られたデータその他の記録

(ex. カルテ、検査結果票、研究薬管理表)

症例報告書：原資料および研究責任医師や研究分担医師の評価を研究対象者ごとに記載した文書

症例報告書を回収 → 記載内容を集計 → 総括報告書を作成 → 論文作成、学会発表

原資料

- ▶ ALCOA (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate)に従った原資料
- ▶ 事前に特定しておくことが望ましい

(ex. 許容範囲内に2回測定した場合、症例報告書の記載を原資料とする箇所)

症例報告書関連

- ▶ 原資料と症例報告書のSDV (Source Data Verification)

Q: 症例報告書を作成しなくともExcelでデータ管理してはいけませんか？

A: データの改ざんが容易、修正履歴が残らない、都合のよい項目だけを後から集計してもわからない、ファイルコピーが簡単で持ち出しやすい、入力ミスや入力式ミスに気づきにくい、等々、品質管理の点から問題があります。

モニタリングで確認すべきこと

41

臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン
臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 2015; 46(3): 133-178

確認すべきこと：

- ▶ 被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上が図られていること
- ▶ 最新の臨床研究実施計画書、各種関連法規、省令及び病院内規程等を遵守して実施されていること
- ▶ 責任医師又は分担医師から報告されたデータ等が正確かつ完全で原資料等の治験関連記録に照らして検証できること

＋ 研究の進捗程度確認(人を対象とする医学系研究に関する倫理指針)

臨床研究に求められる信頼性レベル

42

- ▶ アカデミアでは人的資源も資金も限られている！
- ▶ 研究毎に求められる信頼性レベルは異なる
- ▶ 必要なレベルの基準はあっても十分なレベルの基準はない
(モニタリングや監査が必要な基準はあっても、レベルに見合った詳細確認項目の基準はない)

	監査	モニタリング	従うべき規制/指針
治験、製造販売後臨床試験	○	○	GCP
研究責任医師が(当該臨床研究で使用する医薬品等の製造販売業者等の役員等)利益相反要件に該当する特定臨床研究	○	○	臨床研究法
上記以外の特定臨床研究		○	臨床研究法
先進医療		○	臨床研究法/倫理指針
侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴う介入研究		○	倫理指針
上記以外の倫理指針に従った研究			倫理指針

「この研究にはモニタリングが必要でしょうか？」

「モニタリングが必要でしたら、
何をすればよいでしょうか？」

「研究費が十分でないのですが、
モニタリングを委託できますか？」

「・・・・・・・・モニタリング・・・・・・・・」

業務メニュー

インフォームドコンセント

医療機器安全管理情報(M
E 機器管理センター)

薬剤部・医薬品安全管理関
係のお知らせ

診療・看護hard copy類用書類

看護業務支援

先進医療 患者確定票及び実施運
送票

感染制御部から
のお知らせ

輸血部

輸血のポイント
資料・お知らせ

臨床倫理

コンサルティングチーム
からのお知らせ

検査部から
のお知らせ

先端医療開発センター
からのお知らせ

病理診断科・病理部
からのお知らせ

光学医療診療部から
のお知らせ

化学療法レジメ一覧

最初に戻る

○必要書類

- ・臨床研究支援・申請書(様式1)
- ・作成中の実施計画書
- ・作成中の同意説明文書
- ・作成中の試験薬/機器概要書(作成する場合)

※申請書類の受領後、メールにて受理通知をお送りします。

通知が届かない場合は、先端医療開発センター・臨床研究管理事務局
(内線7590・2048)へご連絡ください。

■モニタリング関係雛形

○手順書

- ・モニタリングSOP_特定臨床研究_簡易版_医局モニタリング_雛形_20190304
- ・モニタリングSOP_特定臨床研究_簡易版_中央モニタリング_医局モニタリング_雛形_20190304

○モニタリングチェックリスト

- ・特定臨床研究モニタリングチェックリスト_簡易版_雛形_20190304
- ・特定臨床研究以外モニタリングチェックリスト_簡易版_雛形_20190304

○必須文書

- ・特定臨床研究必須文書一覧_雛形_20190304

○指名書、報告書

- ・モニター指名書_雛形_20190304
- ・モニタリング報告書(表紙)_雛形_20190304
- ・重大な逸脱と疑われる報告_雛形_20190304

医学倫理審査委員会及びヒトゲノム遺伝子解析研究倫理審査委員会に関しては
医薬保健系事務部総務課(内線 2110)へお問い合わせください。

詳しくは、先端医療開発センターホームページをご確認ください。

<http://icrek.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

病院業務支援

(<https://gyomu.hosp.kanazawa-u.ac.jp>)

先端医療開発センターからのお知らせ

に掲示

参考) 臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドラインのチェック項目

45

臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン
臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 2015; 46(3): 133-178

探索的試験、非盲検、単施設等、既承認の範囲内で実施される試験等のモニタリング項目例

(試験開始前)

実施項目	詳細確認項目	確認結果
試験実施医療機関は試験実施の要件を満たしているか	試験の実施に必要な文書(試験実施計画書、試験薬概要書あるいは添付文書、研究対象者への説明用文書※)は提供され、保管されているか? ※提出すべき文書は試験ごとあるいは倫理審査委員会/治験審査委員会ごとに異なる。	YES/NO/NA
	試験の実施に必要な体制・機器等はそろっているか?	YES/NO/NA
試験責任医師は試験実施の要件を満たしているか	臨床試験を実施するための知識を有するか? (臨床試験の実施経験、分担者としての経験、教育の受講歴などを確認)	YES/NO/NA
試験手続きの妥当性確認 (倫理審査委員会への審査を依頼し、試験実施の承認を得ているか)	医療機関の SOP に則った適切な必要書類が倫理審査委員会へ提出済か?	YES/NO/NA
	倫理審査委員会/治験審査委員会の審議が必要書類に基づいて行われたか?	YES/NO/NA
	倫理審査委員会/治験審査委員会の審査の結果「承認」されて、研究機関の長の許可を得ているか?	YES/NO/NA
	UMIN などの臨床研究登録サイトに研究を登録しているか?	YES/NO/NA
	必要な契約を締結しているか?	YES/NO/NA

(試験終了時)

実施項目	詳細確認項目	確認結果
必要資料の保管状況の最終確認	試験に参加した研究対象者の原資料が必要な期間保管される体制がとられているか?	YES/NO/NA
	倫理審査委員会/治験審査委員会等の審議の記録等が保管されているか?	YES/NO/NA
試験の終了報告	研究機関の長、倫理審査委員会/治験審査委員会等への試験終了の報告が文書で遅滞なく行われたか?	YES/NO/NA
試験薬等の管理状況の確認	試験薬が必要に応じて回収あるいは廃棄されたか?	YES/NO/NA

(試験実施中)

実施項目	詳細確認項目	確認結果
研究対象者登録状況の確認	事前に予定したベースで研究対象者が登録されているか?	YES/NO/NA
	選択基準・除外基準に合致した研究対象者が登録されているか?	YES/NO/NA
	研究対象者に適切に同意説明を行い、同意を取得しているか?	YES/NO/NA
	研究対象者から入手した同意書が保管されているか?	YES/NO/NA
試験実施計画書の遵守状況の確認	試験に関連する研究対象者の観察・検査は同意取得後に行われているか?	YES/NO/NA
	研究対象者の観察・検査の項目は漏れなく実施されているか?	YES/NO/NA
	研究対象者の観察・検査の時期は手順に基づいて実施されているか?	YES/NO/NA
	定められた方法で被験薬等の投与が行われているか?	YES/NO/NA
	併用禁止薬の使用は無く、併用禁止療法も行われていないか?	YES/NO/NA
	定められた期限で症例報告書が記載されているか?	YES/NO/NA
逸脱事項への対応の確認	試験計画書からの逸脱が適切に定められた報告先に報告されているか?	YES/NO/NA
	発生した逸脱に関して適切に対応し、予防策が講じられているか?	YES/NO/NA
重篤有害事象への対応状況の確認	重篤有害事象が定められた報告先(研究責任者、研究機関の長、倫理審査委員会/治験審査委員会、他の試験参加医療機関)に適切に報告されているか?	YES/NO/NA
	重篤有害事象が適切に症例報告書に記載されているか?	YES/NO/NA
	重篤有害事象が適切に報告されているか?	YES/NO/NA
原資料と症例報告書の照合 (SDV)	原資料は ALCOA の原則に則って作成されているか?	YES/NO/NA
	症例報告書に記載された内容は、原資料の記載と照らして正確か? (注意: 試験ごとに定められた照合の必要な項目について確認する)	YES/NO/NA
	症例報告書が記載ルールに則って記載されているか?	YES/NO/NA
	データの欠測、記載漏れ等がないか?	YES/NO/NA
必要資料の保管状況の確認	試験に参加した研究対象者の原資料が必要な期間保管される体制がとられているか?	YES/NO/NA
	倫理審査委員会/治験審査委員会等の審議の記録等が保管されているか?	YES/NO/NA
試験薬等の管理状況の確認	試験薬等が適切な温度、保管条件で保管されているか?	YES/NO/NA
	試験薬等の出納の記録が適切か?	YES/NO/NA
倫理審査委員会/治験審査委員会対応状況の確認	倫理審査委員会/治験審査委員会に試験の実施状況の年次報告を実施しているか?	YES/NO/NA
試験実施体制の変更の有無確認	試験計画を変更する場合、適切に倫理審査委員会/治験審査委員会に報告を行っているか?	YES/NO/NA
	試験担当医師の変更等がある場合、新たに担当医師となった者は試験実施の要件を満たすか?	YES/NO/NA

前述した「モニタリングで確認すべきこと」で説明した内容がチェック項目

- ☆ **金沢大学附属病院が特定臨床研究に関しては、ご依頼があれば全てモニタリング監査部門で受託させていただきます。**
- ☆ **特定、非特定、観察研究の種類を問わず、臨床研究のモニタリング計画書の作成のご依頼があれば、対応致します。**

Backup

モニタリングレベル、頻度、方法の一例

日本臨床試験学会 第8回学術集会

シンポジウム 2 ●臨床研究におけるモニタリング— 指針改訂を受けての取組み

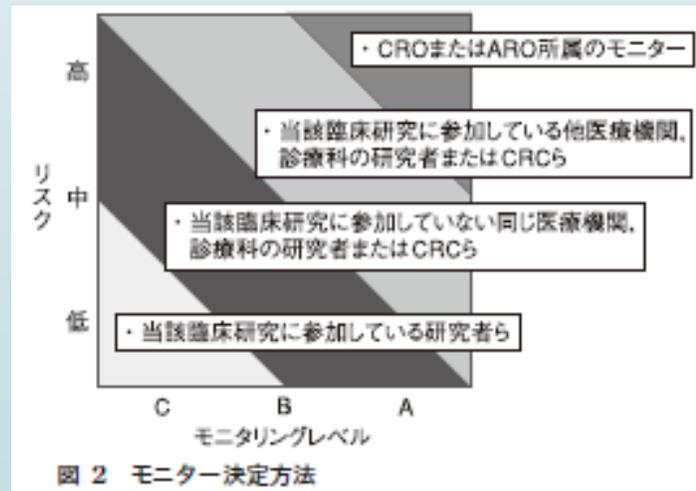
1 研究者主導臨床研究における限られたリソースで実施するモニタリング

鳥取大学医学部附属病院次世代高度医療推進センター
遠藤 佑 輔

表 1 モニタリングレベル判定表

レベル	研究の種類	モニタリング方法	モニタリング症例数
A	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医師主導治験 ・ 先進医療 B ・ 未承認の医薬品・医療機器を使用 ・ 企業の広告へ利用 ・ 診療ガイドラインへの反映 など 	on-site 中央モニタリング off-site	全症例の 30~100%
B	<ul style="list-style-type: none"> ・ 承認済医薬品・医療機器を承認外で使用 ・ エビデンスまたは確立した医療慣行による裏付けがない など 	中央モニタリング off-site on-site	全症例の 10~30%
C	<ul style="list-style-type: none"> ・ 承認済医薬品・医療機器を承認内で使用し、届付を行う ・ エビデンスまたは確立した医療慣行による裏付けがある ・ その他、レベル A, B 以外 など 	自己点検	全症例の 10~30%

モニタリングレベルを3段階に分け、安全性へのリスク(新規性、安全性情報の充足性、盲検性、検証的、多施設等)、研究対象者の脆弱性(社会的弱者等)、信頼性等を考慮してモニターを決定



モニタリング報告書

49

研究責任医師へ伝達すべき報告

検査実施と数値の確認結果

研究実施計画書、GCP等からの逸脱の有無

改善提案を含む

データマネージャーに伝達すべき(記録として残しておくべき)内容の報告

クエリーやData Clarification Form (DCF)の発行を減らす目的の報告

申請資料になる可能性がある場合

申請後の実地調査を意識した報告

実地調査官が確かめたいと思う点を想定

実地調査時にはモニタリング実施者が退職していたとしても問題がないように記載

etc. 説明日と同意取得日が同一だった場合、説明に要した時間

臨床的に問題とならない検査値異常について「個人の変動範囲内」と理由付けした
場合の試験実施前検査値

調査官は書類しか見ません
文書化することが重要です

臨床研究に求められる信頼性レベル

50

- ▶ アカデミアでは人的資源も資金も限られている！
- ▶ 研究毎に求められる信頼性レベルは異なる
- ▶ 必要なレベルの基準はあっても十分なレベルの基準はない

(モニタリングや監査が必要な基準はあっても、レベルに見合った詳細確認項目の基準はない)

臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策
H25.9.19 国立大学附属病院長会議

特定臨床研究>
・モニタリング必須
・監査は非必須

試験の種類	要求される基準 *1	品質管理の基準に 応じた手順のイメージ *2
新薬の治験 製造販売後臨床試験 先進医療 B 検証的試験 (学会による診療ガイドラインの作成等)	高い	A, B, C, D
探索的試験 (多施設 または 多数症例)	低い	A, B, C
探索的試験 (単施設少数例)		A

図1. 要求される品質管理・品質保証の基準 (レベル) と具体的手順

*1 臨床試験の潜在的リスク、臨床的重要性、利益相反状態に応じて決める

*2 イメージであり、個々の試験の位置づけにより決める。A, 実施施設での品質管理・記録 (原資料) の保存・データのトレーサビリティ、B, 専門家によるデータ管理、C, モニタリング (中央 / オンサイト)、D, 監査

人を対象とする医学系
研究に関する倫理指
針前に公表されたもの。

倫理指針では侵襲 (軽
微な侵襲を除く) を伴う
介入研究ではモニタリ
ングの実施を求める

リスクレベルにあわせたモニタリング方法（例示）

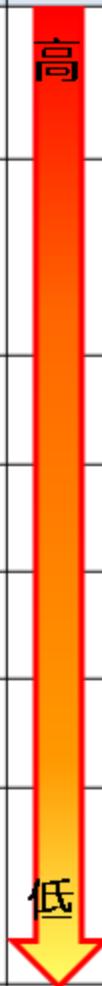
リスクレベル	頻度	対象	サンプリング率*	実施者
①	同意取得時、登録時 初回投与時、各コース終了時、 SAE発生時、 症例毎終了／中止時、 試験終了時 倫理委員会手続き発生時	同意取得 重篤な有害事象 症例報告書（全項目） 関連規制・プロトコル遵守状況 倫理委員会手続き	全症例 全項目	外部委託** （AROモニタリングユニット、 データマネジメント部門 もしくはCRO（開発業務受 託機関））
②	同意取得時、登録時 初回投与時、SAE発生時、 症例毎終了／中止時、 試験終了／中止時	同意取得 重篤な有害事象 症例報告書（適格基準、主要評 価項目、副次的評価項目） 関連規制・プロトコル遵守状況		外部委託 （AROモニタリングユニット、 データマネジメント部門 もしくはCRO）
③	同意取得時、登録時 初回投与時、SAE発生時、 試験終了／中止時	同意取得 重篤な有害事象 症例報告書（適格基準、主要評 価項目、副次的評価項目）		外部委託 （AROモニタリングユニット、 データマネジメント部門 もしくはCRO）
④	同意取得時、登録時 初回投与時、SAE発生時、 試験終了／中止時	同意取得 重篤な有害事象 症例報告書（適格基準、主要評 価項目）		診療科内のモニタリング担当 者、もしくはデータマネジメ ント部門
⑤	同意取得時、 SAE発生時、 試験終了／中止時	同意取得 重篤な有害事象		診療科内のモニタリング担当 者



サンプリング率*：全症例（N）のx%や \sqrt{N} のように、症例に対する抽出割合を決定したり、初期は全症例・全項目としそのモニタリング結果により残りの抽出割合を設定したり、特にリスクの大きい項目のみ抽出して確認するなど、さまざまなサンプリング方法があります。

外部委託**：ここでいう”外部”とは研究グループ外を意味します。ガイダンス等ではモニタリング担当者の属性について言及されていませんが、リスクレベルの高い臨床研究については研究グループ外の第三者をご検討ください。

リスクレベルにあわせた監査（例示）

リスクレベル	方法	対象	サンプリング率	実施者
①	施設監査	試験責任医師 試験事務局	高 	外部委託* (ARO監査ユニット or CRO)
	ドキュメント監査	試験責任医師 試験調整事務局 データマネジメント・解析部門		外部委託
②	施設監査	試験責任医師 試験事務局		外部委託
	ドキュメント監査	試験責任医師 試験調整事務局		外部委託
③	施設監査 ドキュメント監査	試験責任医師 試験事務局		外部委託
④	施設監査	試験責任医師	外部委託	
⑤	原則実施しない (重大な不適正行為の発生時など必要に応じて実施)		外部委託	

外部委託*：ここでいう”外部“とは研究グループ外を意味します。「監査に従事する者は当該研究に携わる者およびモニタリングに従事する者以外であれば、当該研究機関内の者でもよい」と『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス』に記載されています。研究責任者は、機関内外の適切な第三者を指定する必要があります。