

臨床研究の品質保証 (監査の立場から)

—より高い品質と信頼性を保証するために—

品質保証統括責任者
久保田晴久
(2021.07.21 臨床研究認定対象講習会)

1

本日の講演内容

1. 身近な臨床研究の不正
2. 臨床研究における監査とは（法令・指針）
3. 監査の流れと研究責任者等の行うこと
4. よくある質問
5. 監査の指摘事例

2

身近な臨床研究の不正

- ・ 5 大学病院のディオバン事件（2014年）
- ・ 大阪大学/国立循環器病センターの論文撤回（2020年）
- ・ 昭和大学医学部の論文撤回（2021年）
- ・ 新型コロナ研究に係る論文撤回（2020年～）

3

ディオバン事件 統計的異質性

www.thelancet.com Vol 379 April 14, 2012

Yoshiki Yui

yoshiki@kuhp.kyoto-u.ac.jp

	Valsartan group		Control group*	
	Baseline	Achieved	Baseline	Achieved
Jikei Heart Study (3081例)				
Mean (SD) SBP	139 · 2 (11)	132 · 0 (14)	138 · 8 (11)	132 · 0 (14)
Mean (SD) DBP	81 · 4 (11)	76 · 7 (8)	81 · 4 (11)	76 · 6 (9)
Kyoto Heart Study (3031例)				
Mean (SD) SBP	157 (14)	133 (14)	157 (14)	133 (14)
Mean (SD) DBP	88 (11)	76 (11)	88 (11)	76 (10)
Valsartan Amlodipine Randomized Trial (1021例)				
Mean (SD) SBP	158 (19)	135 (13)	158 (18)	135 (14)
Mean (SD) DBP	93 (13)	80 (10)	94 (13)	80 (10)

SBP=systolic blood pressure. DBP=diastolic blood pressure.*Conventional treatment without angiotensinreceptor blockers in Jikei and Kyoto studies; amlodipine in Valsartan Amlodipine Randomized Trial.

Table: Baseline and achieved blood pressure in the Jikei Heart Study, Kyoto Heart Study, and Valsartan Amlodipine Randomized Trial

4

ディオバン事件

事件の概要

(事件の概要) Wikipediaより抜粋

高血圧治療薬であるディオバン（一般名：バルサルタン）の医師主導臨床研究にノバルティス日本法人のノバルティスファーマ社の社員が統計解析者として関与した利益相反問題（COI: Conflict of Interest）、および、臨床研究の結果を発表した論文のデータに問題があったとして一連の論文が撤回された事件を指す。

ディオバンの日本での臨床研究には、5大学（京都府立医科大学・東京慈恵会医科大学・滋賀医科大学・千葉大学・名古屋大学）が関わり、それぞれ、Kyoto Heart Study、Jikei Heart Study、SMART (the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial)、VART (The Valsartan Amlodipine Randomized Trial)、Nagoya Heart Studyを実施し、論文を発表した。しかし2018年8月にNagoya Heart Study論文が撤回され、のちに上記の5論文のすべてが撤回(retraction)された。

5

ディオバン事件

事件の経緯

2007年4月に『ランセット』で発表されたJikei Heart Studyの結果に関しては、当初からその信頼性に疑問が投げかけられ、多くの臨床疫学専門家が「限りなく黒に近い灰色」と評していた。

2008年8月に東京都健康長寿医療センターの桑島巖副院長は、『週刊日本医事新報』4397号にJikei Heart StudyとCASE-Jの問題点を指摘した。

2009年には東京大学山崎力教授も自著の中で批判的評価を下した。

2011年7月には、NPO法人臨床研究適正評価教育機構（J-CLEAR）を立ち上げ理事長に就任した桑島が再び『週刊日本医事新報』4550号にて、Jikei Heart Studyに対する懸念を表明した、

2012年4月14日に、京都大学医学部附属病院循環器内科の由井芳樹助教授が、ランセット(The Lancet) 誌で、2012年5月19日に週刊日本医事新報で、2012年10月5日には月刊循環器(CIRCULATION) 誌で、日本で行われたバルサルタン臨床試験(Jikei Heart Study, Kyoto Heart Study, VART)の統計学的な異質性を指摘した。

⇒その後、厚労省の検討会の設置、報告。さらに臨床研究法の制定・施行（2018年4月）につながった。

6

大阪大学病院/国立循環器病センターの ハンプ研究 不正の発表（先進医療、特定臨床研究）

当院にて発生した論文不正と臨床研究についてのご報告 2020年08月18日（抜粋）

大阪大学医学部附属病院元医員が発表した学術論文において研究活動上の特定不正行為が疑われるとする告発があり、論文執筆時に所属していた大阪大学および国立循環器病研究センターで調査を行った結果、5編の論文に不正（データのねつ造、改ざん）が見つかりました。5編の不正論文のうちの1編が当院を研究代表施設とする臨床研究「非小細胞肺癌手術適応症例に対する周術期hANP（ハンプ）投与の多施設共同ランダム化第Ⅱ相比較試験（JANP study）」の計画書に参考論文として用いられており、この不正により、肺癌手術の際に試験薬を投与する上での安全性判断の基礎となるデータに疑問が生じることになりました。この臨床研究は当院を含め、全国から10施設が参加しています。研究全体では335人の患者さんに参加して頂き、当院では57人の患者さんに参加して頂きました。

⇒2021年1月 特定臨床研究の中止、先進医療の取り下げを公表。

7

大阪大学病院/国立循環器病センターの ハンプ研究

発覚の時期及び契機

発端は告発文書

2017年（平成29年）12月8日付けの文書にて、大阪大学及び国立循環器病研究センターに対して、過去、両機関に所属していた者が筆頭著者もしくは責任著者として発表した21編の論文にねつ造及び改ざんが認められるとする申立てがあった。

（大阪大学は12月11日に受理。国立循環器病研究センターは12月12日に受理。）

8

大阪大学病院/国立循環器病センターの ハンプ研究 両機関の調査結果

▶ (1) 認定した特定不正行為の種別

- ▶ **ねつ造・改ざん**

▶ (2) 特定不正行為に係る研究者

- ▶ ① 特定不正行為に関与したと認定した研究者
- ▶ **大阪大学医学部附属病院・元医員/国立循環器病研究センター生化学部・元室長**（以下「元医員/元室長」という。）
- ▶ ② 特定不正行為があったと認定した研究に係る論文等の内容について責任を負う者として認定した研究者
- ▶ 共著者の不正行為への関与は認められなかった。
- ▶ **(特定不正行為：捏造、改ざん、盗用の不正**（文部科学省ガイドライン 2014.08.26）)

9

大阪大学病院/国立循環器病センターの ハンプ研究

(3) 特定不正行為の具体的な内容

1) 大阪大学

元データとなるカルテに記載された数値と異なる数値を用いて論文のグラフ等が作成されているものがあつた。なお、確認可能なカルテ情報による検証の結果、**グラフの再現ができない**などの結論が出ている。

2) 国立循環器病研究センター

本来、**数式が記入されているはずの欄の一部が空白となっている、又は特定の数値が入力されており**、そのデータ（一次データ）を用いて二次データが計算され、その計算結果とは異なる二次データを用いて作図されているものなどがあつた。

(4) 機関としての対応

特定不正行為を認定した論文については、取り下げが妥当であることの勧告を元医員/元室長に行うこととしている。

10

昭和大学医学部講師の論文撤回

2021年5月28日 昭和大学は、医学部麻酔科学講師のU氏が発表していた論文計142本に不正があったことを公表。うち、117本に捏造や改ざんの重大な不正があり、すべての論文の取り下げを指示。

捏造：研究を行わず、患者背景を含めたすべてのデータを捏造した論文。研究を行わず、実在する患者の患者背景を使用してデータを捏造した論文。その他

改ざん：生データと異なる数値を使用した論文。症例報告で事実と異なる合併症や薬剤名を使用した論文。

不適切なオーナーシップ：全く研究に関与していない筆頭著者、共著者。

11

昭和大学医学部講師の論文撤回

不正行為の発生要因と再発防止策（日本麻酔科学会U氏論文調査特別委員会）

1. 発生要因

①U氏の研究公正に対する意識の欠如 ②研究実施体制の不備 ③研究データの管理体制の欠如 ④業績に基づく組織運営体制 ⑤著者としての責任に対する認識欠如と職場環境

2. 再発防止策

①各施設での研究倫理教育の徹底 ②日本麻酔科学会として研究倫理に関する周知の徹底③適正な管理体制の徹底④研究活動不正行為告発窓口の周知による未然防止⑤研究不正事例の学会ホームページでの広報による会員への注意喚起

← 品質管理、品質保証の観点からの指摘が脆弱

12

新型コロナウイルス研究に係る論文撤回

撤回された代表的論文

撤回された海外3論文

① New England Journal of Medicine (NEJM) 20200501発表⇒20200604撤回

ACE阻害薬やARBのCOVID-19患者への影響について、心血管疾患の既往は院内死亡率の増加と関連があったが、治療薬の使用は死亡率増加と関連が見られなかった

② Lancet 20200522発表 ⇒20200604撤回

クロロキンやヒドロキシクロロキンを投与された患者の死亡率減少効果が見られず、心室性不整脈のリスクは有意に増加していた

③ Social Science Research Network, (SSRN) 20200419発表⇒撤回

2群の総致死率を比較すると、イベルメクチン使用群は1.4% コントロール群は8.5% 重症化し気管内挿管を行った患者の致死率は、イベルメクチン使用群は7.3% コントロール群は21.3%であった。(本論文は査読前のプレプリント)

13

新型コロナウイルス研究に係る論文撤回

論文作成の背景

NEJM及びLANCETの論文は、いずれも米国Harvard大学医学部のMandeep R. Mehra氏が筆頭著者として執筆した論文。

いずれの試験も米国の医療情報分析会社であるSurgisphere社が保有する電子カルテデータ等から収集した情報をもとに解析したもの。

論文発表後に多くの疑問が出され、著者らが原データへのアクセスを試みたが、アクセス、第三者監査ができず撤回。

新型コロナの拡大に伴い、査読前の論文が溢れ、不正が拡散。

なお、イベルメクチンについては、日本国内で北里大学が医師主導治験を実施中で興和(株)が、企業治験を開始。

14

Retraction Watch 論文撤回サイト

Who has the most retractions? Here's our unofficial list (see notes on methodology), which we'll update as more information comes to light:

上位10件中、4件が日本人（1, 3, 4, 7） 偶然とは言い難い！！

1. [Yoshitaka Fujii](#) (total retractions: 183) See also: [Final report of investigating committee](#), [our reporting](#), [additional coverage](#)
2. [Joachim Boldt](#) (155) See also: [Editors-in-chief statement](#), [our coverage](#)
3. [Yoshihiro Sato](#) (105) See also: [our coverage](#)
4. [Jun Iwamoto](#) (81) See also: [our coverage](#)
5. [Ali Nazari](#) (69) See also: [our coverage](#)
6. [Diederik Stapel](#) (58) See also: [our coverage](#)
7. [Yuhji Saitoh](#) (53) See also: [our coverage](#)
8. [Adrian Maxim](#) (48) See also: [our coverage](#)
9. [Chen-Yuan \(Peter\) Chen](#) (43) See also: [SAGE](#), [our coverage](#)
10. [Fazlul Sarkar](#) (41) See also: [our coverage](#)

15

1. 身近な臨床研究の不正
2. 臨床研究における監査とは（法令・指針）
3. 監査の流れと研究責任者等の行うこと
4. よくある質問
5. 監査の指摘事例

16

監査とは？ 一般的定義

監査（かんさ、audit または auditing）とは、ある事象・対象に関し、遵守すべき法令や社内規程などの規準に照らして、業務や成果物がそれらに則っているかどうかの証拠を収集し、その証拠に基づいて、監査対象の有効性を利害関係者に合理的に保証すること。監査人が誰であるかによる分類として、外部監査、内部監査、監査役監査などがある。（Wikipediaより）

17

臨床研究における監査 (治験GCP)

第2条 定義

モニタリングの定義

18 この省令において「モニタリング」とは、治験又は製造販売後臨床試験が適正に行われることを確保するため、治験又は製造販売後臨床試験の進捗状況並びに治験又は製造販売後臨床試験がこの省令及び治験の計画書（以下「治験実施計画書」という。）又は製造販売後臨床試験の計画書（以下「製造販売後臨床試験実施計画書」という。）に従って行われているかどうかについて治験の依頼をした者（以下「治験依頼者」という。）若しくは製造販売後臨床試験の依頼をした者（以下「製造販売後臨床試験依頼者」という。）が実施医療機関に対して行う調査又は自ら治験を実施する者が実施医療機関に対して特定の者を指定して行わせる調査をいう。

18

臨床研究における監査 (治験GCP)

監査の定義

19 この省令において「監査」とは、治験又は製造販売後臨床試験により収集された資料の信頼性を確保するため、治験又は製造販売後臨床試験がこの省令及び治験実施計画書又は製造販売後臨床試験実施計画書に従って行われたかどうかについて治験依頼者若しくは製造販売後臨床試験依頼者が行う調査、又は自ら治験を実施する者が特定の者を指定して行わせる調査をいう。

19

臨床研究における監査 (治験GCP)

GCP省令 監査は必須 治験依頼者が責任者

第23条 治験依頼者は、監査に関する計画書及び業務に関する手順書を作成し、当該計画書及び手順書に従って監査を実施しなければならない。

2 監査に従事する者（以下「監査担当者」という。）は、監査に係る医薬品の開発に係る部門及びモニタリングを担当する部門に属してはならない。

3 監査担当者は、監査を実施した場合には、監査で確認した事項を記録した監査報告書及び監査が実施されたことを証明する監査証明書を作成し、これを治験依頼者に提出しなければならない。

GCPガイドンス

1 監査の目的は、治験の品質保証のために、治験が本基準、治験実施計画書及び手順書を遵守して行われているか否かを通常のモニタリング及び治験の品質管理業務とは独立・分離して評価することにある。

20

臨床研究における監査

(GCP以外の法律、指針における監査)

臨床研究法、再生医療法及びヒト生命科学・医学系倫理指針に監査が規定されているが、研究責任医師等による監査担当者の指名、監査計画書の作成、監査手順書の作成、監査担当者による監査報告書の作成・提出など、多少の表現の違いはあるがGCPと同様の規定を設けている。

最も異なるのはGCPにはスポンサーがいることと、GCPは監査が必須であるのに対してこれらの法律、指針は「必要に応じて」実施とされていること。

21

臨床研究における監査

(ヒト生命科学・医学系倫理指針)

必要性の判断基準

ヒト生命科学・医学系倫理指針ガイダンス

監査の必要性 第14, 2号

監査の必要性については、研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、研究の質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、一義的には研究計画書の作成に際して研究責任者が判断し、その判断の妥当性を含めて倫理審査委員会の審査を受ける必要がある。

↓

- ①臨床研究の成果が医療、社会に与える影響、インパクトの大きさ
- ②研究対象者への侵襲度と予測されるリスク及び研究対象者の得られる利益

22

各法令、指針での比較

	監査の実施	監査担当者の指名	監査計画、手順書の作成	監査担当者の指導・監督	監査報告書の提出先
GCP（薬機法）	必須	治験依頼者、医師主導治験は代表者	治験依頼者、医師主導治験は代表者	治験依頼者、医師主導治験は代表者	治験依頼者、医師主導治験は代表者及び医療機関の長（理事長）
ヒト生命科学・医学系倫理指針	必要に応じ	研究責任者	研究責任者	研究責任者	研究責任者及び研究機関の長（理事長）
臨床研究法	必要に応じ	研究責任医師	研究責任医師	研究責任医師	研究責任医師
再生医療法	必要に応じ	実施医療機関の管理者（病院長）	実施医療機関の管理者（病院長）	実施医療機関の管理者（病院長）	実施医療機関の管理者（病院長）

1. 身近な臨床研究の不正
2. 臨床研究における監査とは（法令・指針）
- 3. 監査の流れと研究責任者等の行うこと**
4. よくある質問
5. 監査の指摘事例

監査の流れと研究責任者等が行うこと

1. 監査の必要性を研究責任者・研究責任医師が判断する。（再生医療は医療機関の管理者（病院長）が判断）

各軌範での必要性の判断基準は以下の通り（再掲）

① ヒト生命科学・医学系倫理指針

監査の必要性については、**研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、研究の質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、一義的には研究計画書の作成に際して研究責任者が判断し、その判断の妥当性を含めて倫理審査委員会の審査を受ける必要がある。**

② 臨床研究法

「必要に応じて」は、**当該臨床研究の対象者数、対象者への不利益の程度、モニタリング等で見出された問題点、利益相反管理計画を考慮して検討する旨である。**

③ 再生医療法

「必要に応じて」とは、**当該再生医療等を受ける者の数、再生医療等を受ける者への不利益の程度、モニタリング等で見出された問題点、利益相反管理計画を考慮して検討する旨である。**

25

監査の流れと研究責任者等が行うこと

NCGM監査手順書ひな型での監査対象試験の例示

（「臨床研究等」とは各法令、指針で定める医学研究の全体を指す。）

- ① 臨床研究法に定める特定臨床研究に該当する臨床研究等
- ② 再生医療法に定める第一種再生医療等技術を用いた臨床研究等及び第二種再生医療等技術を用いた臨床研究等のうち相対的にリスクが高いと判断される臨床研究等
- ③ 先進医療Bとして研究計画に基づき実施する臨床研究等（特定臨床研究以外のもの）
- ④ 学会の作成する診療ガイドラインのサポータティブデータとなるなど、EBM診療の根拠となることを企図して実施する製造販売後臨床試験などの臨床研究等
- ⑤ ①～④以外の臨床研究等であって高難度の医療技術を用いて実施する臨床研究等
- ⑥ 臨床研究等の実施途中で、研究の信頼性に大きな影響を与える不備が発生した等の理由からセンター理事長・病院長又は倫理審査委員会が監査の実施を指示した臨床研究等

26

監査の流れと研究責任者等が行うこと

2. 研究責任者等は監査手順書・監査計画書を作成し、監査担当者を指名する

- 研究責任者等は、監査手順書・監査計画書を作成し、適用される法令、指針に従い各種倫理審査委員会の審議（承認）を受け、理事長又は病院長に実施の許可を受ける。

監査手順書はNCGMのひな型を参照し、準拠する法令、指針、当該臨床研究の特徴に応じて作成することができる。

- 研究責任者等は、プロトコール又は監査担当者指名書で監査担当者を指名する。

27

監査の流れと研究責任者等が行うこと

3. 監査の準備

監査の実施に先立ち、監査担当者は監査計画書、監査手順書に従い、以下をメール又は電話で確認する。（試験開始前、実施中、終了後の監査で監査対象ユニット、監査対象資料等は異なる。）

【確認事項】

- 監査対象ユニット及び連絡者（研究責任者等、研究事務局、各倫理審査委員会事務局、データマネジメント、モニタリング、薬剤管理、統計解析、外部委託機関、その他）
- 監査実施日の調整
- ユニットごとの監査対象資料、監査範囲、閲覧方法の決定
- 事前に入手する資料の確認と依頼
- 監査実施日の対応者の確認

28

監査の流れと研究責任者等が行うこと

4. 監査実施日（当日）

監査担当者は**事前に作成したチェックリストをもとに監査を実施する。**

各ユニットの対応者は、資料の閲覧、保管庫等の視察、インタビュー等について監査担当者に対応する。（以下は例示で、監査のタイミング及び各ユニットごとに異なる）

新型コロナ禍のもとでは、事前に入手した資料の書面監査及び照会・回答のみで終了する場合が増えている。

- ・ 臨床研究関連文書（プロトコル、安全性管理手順書、モニタリング手順書、その他）の閲覧
- ・ 研究責任者の保存文書（臨床研究の申請・承認に関する文書、IC関係、COI関係、モニタリング報告書、その他）
- ・ 機関の長の保存文書
- ・ CRF、データベースの閲覧
- ・ 各種審査委員会の保存文書
- ・ 電子カルテの閲覧、CRFとの照合
- ・ 試験薬保管場所等の視察
- ・ その他各ユニットが保存すべき原資料の閲覧
- ・ 監査終了後の監査担当者による概要説明

29

監査の流れと研究責任者等が行うこと

5. 監査報告書を作成し、研究責任者等に提出する

監査担当者は、各ユニットの監査結果を、必要に応じて事実関係を再確認したうえで監査報告書として作成し、研究責任者等に提出する。

データの修正、プロトコルの不適合、運営上の改善等がある場合は、回答期限を定めて指摘事項として監査報告書に記載する。

6. 監査結果に対応する

研究責任者等は、**監査報告書に指摘事項や勧告がある場合、関係ユニットの責任者と協議のうえ、実施終了時期、対応責任者を含めた対応方針を監査担当者へ回答し、是正や予防のための措置を講じる。**

30

監査の流れと研究責任者等が行うこと

7. 回答確認書を提出する

監査担当者は回答書の内容が了承できる場合は、回答確認書を研究責任者・研究責任医師に提出する。 回答期限内に完了しない場合は、フォローアップを行う。

8. 監査証明書を発行する

監査担当者は当該臨床試験に係るすべての監査（試験開始前、実施中、終了後監査）が終了したときは研究責任者等に監査証明書を発行する。

31

1. 身近な臨床研究の不正
2. 臨床研究における監査とは（法令・指針）
3. 監査の流れと研究責任者等の行うこと
- 4. よくある質問**

32

よくある質問

1. 監査とモニタリングの違い
2. システム監査とは
3. 監査と査察の違い
4. 中央モニタリングとは
5. 疾病等と有害事象

33

監査とモニタリングの違い

教科書的な説明

モニタリング：品質要求事項を満たすことに焦点を合わせた品質管理マネジメントの一環として、臨床研究が適正に行われることを確保するため、研究がどの程度進捗しているか並びに準拠する法令又は指針及び研究計画書に従って行われているかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう。

監査：品質要求事項が満たされているという確信を与えることに焦点を合わせた品質保証マネジメントの一環として研究結果の信頼性を確保するため、研究が準拠する法令又は指針及び研究計画書に従って行われたかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう。

実務的な違い

- | | | | |
|--------------------------|-------------|-----------|---|
| 1. 担当者の独立性 | 監査 > モニタリング | 4. 調査対象部署 | 監査 > モニタリング
(監査担当者はモニターの業務を監査するが、逆はない) |
| 2. 即時対応性 (修正、予防) | モニタリング > 監査 | 5. コスト | モニタリング ≫ 監査 |
| 3. 調査の頻度及び
調査データ・記録の量 | モニタリング ≫ 監査 | | |

34

システム監査とは

臨床研究に係る監査の種類

1. 試験毎監査⇔システム監査（両者を同時に実施することがある）
2. 定期的監査⇔臨時監査（何らかの不都合が発生したとき）

システム監査

個別試験の監査とは別に**研究横断的に行う監査**で、実施医療機関等における臨床研究等の実施支援体制、研究者等に対する教育・研修システム、データの収集・記録・集積のデータマネジメント、モニタリング、統計解析、文書・記録・資料の保管管理、臨床研究等に使用する電子システムその他、**実施医療機関等において臨床研究等を適切に実施するための基盤体制に関する監査**

⇒充実したシステムが構築され、適切に機能していれば試験ごと監査のウエイトは低くできる。

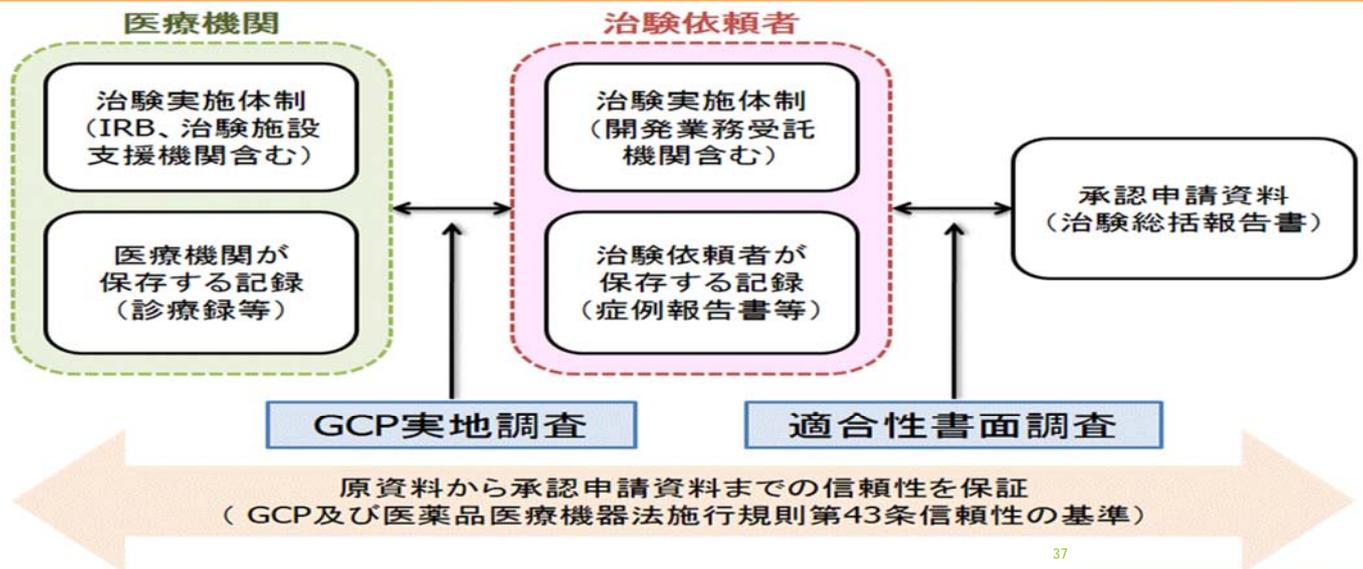
35

監査（Audit）と査察（Inspection）の違い

- ① 「査察」とは公権力を持つ行政機関（国税庁、消防署等）が、調査対象の関連法令への適合性を調査し、**調査の結果に応じて、改善命令等の措置を講ずること。**
- ② 薬機法の治験に関する条文及びGCP省令・関連通知、臨床研究法には「査察」の用語はなく、「立ち入り検査」、「調査」が使用されている。
PMDAのGCP調査では、「適合性書面調査」と「GCP実地調査」の用語が使用されているが、実質的には「査察」と考える。⇒ 次ページ参照。
- ③ **PMDAのGCP調査の結果、重大な違反がある場合は、一医療機関のすべての症例の申請資料からの削除や特定の症例の削除などがあり、この場合は、申請資料の再解析が必要になる。違反の内容は審査報告書に記載される。**
- ④ FDAはGCP査察の結果、**重大なGCP違反を犯した研究医師の氏名、違反内容等を Disqualified List及びDebarment Listに公表している。**

36

適合性書面調査及びGCP実地調査によるデータの信頼性の確認



37

中央モニタリングとは(1)

モニタリングの種類は大きく分けて以下の3つが挙げられる。(臨床薬理学会ガイドランス) 多施設共同研究では①、②、③を組み合わせる実施されることが多い。

① **On-siteモニタリング**：試験実施医療機関を訪問し、試験の実施体制を現場で確認し、原資料等の直接閲覧を行うモニタリング手法。もっとも確実で効果的な手法ではあるものの、訪問に要する交通費や時間等の制約がある。On-siteモニタリングを実施しない場合、モニタリング対象が試験実施医療機関から提供されるCRF情報のみとなり、重篤な有害事象の報告漏れなどの重要な問題点が見逃される可能性がある。(コストが一番高い。)

② **Off-siteモニタリング**：電話やFAX、E-mail等を活用し、試験実施医療機関以外で実施するモニタリング手法。主に臨床試験の進捗状況の確認や、手続きに関する資料の確認に有効である。

③ **中央モニタリング**：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モニタリング手法。症例ごとの継続的データの比較やデータ別の症例間比較などに特に有用である。(主に多施設共同研究で、中央データセンターのデータマネージャーが実施するモニタリング)

38

中央モニタリングとは(2)

中央モニタリング

① 試験開始後にデータを中央で一括管理・分析・評価してその情報に基づき実施するモニタリング。これは、モニター、データマネジャー、生物統計家などが行う。

取扱うデータとしては主にデータセンターで確認可能な内容が基本となり、原資料へのアクセスはできない。

② 中央モニタリングにより実施する項目（例）

・eCRF（入力状況、重篤有害事象/有害事象の発現状況、クエリー発生/対応状況）
・逸脱の発生状況確認
・症例登録等の進捗状況確認
・中止症例の内容確認
・中央測定/臨床検査データの異常 など

③ 中央モニタリングでは、データを定期的に確認し、同一実施医療機関内や実施医療機関間におけるデータをタイムリーに評価し、未入力データ、一貫性に欠けるデータ、重大なエラー等を発見し、モニタリング報告書等により報告する。また、試験実施計画書からの逸脱、データの異常値、データ収集における高頻度のエラー、報告遅延、他の実施医療機関よりも中止・脱落が多い等のハイリスク医療機関の特定を行うことにも活用する。

39

疾病等と有害事象

「疾病等」は、臨床研究法と再生医療法のもとで使用され、「有害事象」はヒト生命科学・医学系倫理指針その他の指針で使用されている。両者の違いは、因果関係の有無である。

（1）疾病等

特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む。）で、特定臨床研究との因果関係が否定できない有害事象をいう。

（2）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。）をいう。

特定臨床研究のプロトコルで、疾病等及び有害事象を収集する旨を規定している場合があるが、この場合、有害事象の取り扱いについて、プロトコル又は手順書で明確にしておく必要がある。（例：表題は「重篤な疾病等及び有害事象」としてあるが、実際の収集対象は疾病等のみ）

40

1. 身近な臨床研究の不正
2. 臨床研究における監査とは（法令・指針）
3. 監査の流れと研究責任者等の行うこと
4. よくある質問
- 5. 監査の指摘事例**

41

監査報告書

1. 監査結果は監査報告書に記載され、研究責任者等に提出される。（監査対象の臨床研究名、監査日時、対象部署及び対応者、監査実施者、監査結果等）
2. 監査の結果、特に被験者の人権保護に反する事項や試験の主要評価項目に影響する逸脱等は重大な違反・逸脱となる。これらを含めた違反・逸脱については、**指摘事項として**「・・・について、・・・すること。」と記載される。

法令や試験計画書等に違反・逸脱はしないが、臨床研究の信頼性を高めるために実施することが望ましい事項などについては、**推奨事項として**「・・・について、・・・することが望ましい。」のように記載される。
3. 2. でデータの修正等を指摘された事項について、研究責任者は回答書を作成し、監査責任者に提出する。 推奨事項について回答義務はない。

42

監査での指摘事例

同意取得

- ・ 説明文書や同意書書式の不備（重要な説明の記載漏れ、旧版の使用など）
- ・ 同意書の記載不備、紛失。（**予め手渡された日にちを記載**）
- ・ 同意取得前のスクリーニング検査の一部未実施、事後検査（**紹介医療機関の検査不備（原資料が確認できない等）を含む**）
- ・ 遺伝子検査等の追加的研究に係る同意の取得不備
- ・ 再同意の不備（研究対象者の参加継続の意思に影響を与えうる情報又はプロトコルの改訂があったが、提供して再同意を取得していなかった）
⇒**軽微と判断し、再同意を取得しない場合は、根拠・理由を記録し、保存しておく。**

プロトコルからの逸脱

- ・ 選択/除外基準に抵触する研究対象者の登録・組入れ
- ・ 選択/除外基準に一部不適合の研究対象者を組入れた経緯、根拠の記録がない
- ・ 中止基準の不遵守
- ・ visit検査の未実施、検査時期・方法の逸脱
- ・ プロトコルの細部を定めた手順書に従っていない

43

監査での指摘事例

安全性情報伝達

- ・ 重篤有害事象（SAE）報告/重篤な疾病等の漏れ、遅れ。 各倫理委員会等への報告不備。

原資料・症例報告書（CRF）

- ・ CRF作成等の根拠となる原資料の紛失/保存不備 ⇒**あらかじめ各部署の保存すべき原資料を決めておき、各部署に周知しておく**
- ・ 原資料とCRFとの不整合

試験薬・併用薬

- ・ 試験薬の誤投与（実薬とプラセボの投与ミスなど）
- ・ 試験薬の使用方法（用法・用量・投与薬剤等）の不遵守
- ・ 外来投薬でのコンプライアンス不備
- ・ 併用禁止薬の投与
- ・ 試験薬保管状況の不適切性（温度管理が必要な薬剤の病棟保管）

44

監査での指摘事例

その他

- ・ プロトコルその他の作成文書の記載不備
(スタディカレンダーと記述文章の不一致、有害事象と疾病等の取り扱い、その他)
- ・ モニタリング報告書作成の根拠となるモニタリング記録の保存不備
- ・ 逸脱事項への対応の不備
- ・ 多施設共同研究における研究代表医師への報告不備
- ・ 研究代表医師としての参加施設への通報不備
- ・ 先進医療手続きなどへの対応の不備

45

高い品質と信頼性の確保された臨床研究を！！

以下の3要素が満たされた臨床研究

- ① クリニカルアクションに応え、目的とするアウトカムが得られる科学的で医学的意義のある研究計画か？ (科学性、医学的意義)
- ② 研究計画に則って臨床研究が進められ、個々の症例報告の作成、データの集積・取扱いが正確で適正か？ (正確性、網羅性)
- ③ 倫理性、研究手続き等に関する種々の法令、指針、手順書等を遵守して臨床研究が実施されたか？ (倫理性、遵法性)

高い品質と信頼性の確保された臨床研究が実施されるようお願いします！！

46

ご清聴ありがとうございました。

連絡先：hkubota@hosp.ncgm.go.jp

内線 3546

47

追補

48

ディオバン事件 厚生労働省検討会報告

高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について
(中間とりまとめ) 2013年(平成25年)10月8日

赤字部分の一部は、その後、臨床研究法に反映されている。

1. 臨床研究の質の確保と被験者保護

(対応が必要な主な事実関係)

- 今般の事案は医学的研究課題の解明に向けられたものと言えない可能性があること。
- データ管理が不適切であり、また意図的に操作され、誤った結論を導いたこと。
- 臨床研究の実施責任者としての対応が不十分であること。
- 倫理審査委員会が歯止めとならなかったこと。
- 検証を後から行おうとしても資料がすでに廃棄されていたこと。
- 研究者の被験者保護の視点が十分でないこと。

49

ディオバン事件 厚生労働省検討会報告

2. 研究機関と製薬企業の利益相反の管理体制及び製薬企業のガバナンス

(対応が必要な事実関係)

- 製薬企業から研究機関への資金提供及び労務提供等の透明性が図られていないこと。
- 製薬企業の社内のガバナンスが欠如していると考えられたこと。
- 大学及び製薬企業双方において、利益相反の問題を俯瞰し、対処する機能がないこと。

3. 薬事法に基づく対応の必要性

(対応が必要な事実)

- データ操作・取り下げとなった論文に基づくディオバンの広告が結果的に誇大広告に該当するおそれがあること。

4. 非常勤講師の委嘱のあり方

(対応が必要な事実)

- ノバルティス社の元社員は大阪市立大学非常勤講師の肩書を有していたが、大阪市立大学が元社員を非常勤講師に委嘱した経緯が不明であること。また、講義実績がほとんどないにもかかわらず漫然と非常勤講師の委嘱を継続していたこと。

50

よく知られる「監査」の例

◎会計検査院（Boad of Audit of Japan）が行う会計監査。

国の収入支出の決算、政府関係機関・独立行政法人等の会計、国が補助金等の財政援助を与えているものの会計などの検査で会計検査と呼ばれる。

◎公認会計士又は監査法人によって実施される公認会計士監査。

公認会計士監査の目的は、企業の財務情報の信頼性の保証にあり（公認会計士法1条）、企業の経営者が作成した財務諸表が、企業の実態をすべての重要な点において適正に表示しているかどうかについて監査し、その結果を意見として表明することにある（監査基準第一）

◎国、都道府県の保険当局が保険医療機関、保険薬局、保険医等に行う監査。

個別指導の結果などにより、保険診療の内容又は診療報酬の請求について、**架空や水増し請求等の『不正』、『著しい不当』が疑われる場合に実施**。監査要綱に則って、保険医療機関と保険医が行う療養の給付が療養担当規則等法令の規定にしたがって適正に実施されているか、診療報酬の請求が適切であるか等について**事実関係を把握し、保険医療機関、保険医について公正かつ適切な措置をとる**。⁶¹

臨床研究における監査 (ヒト生命科学・医学系倫理指針 令和3年4月公布)

試験（侵襲 \cap 介入）の監査の実施は「必要に応じて」、研究責任者が責任者

第14 モニタリング及び監査

(1) 研究責任者は、研究の信頼性の確保に努めなければならないが、**侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより、モニタリング及び必要に応じて監査を実施しなければならない。**

(2) 研究責任者は、当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより適切にモニタリング及び監査が行われるよう、**モニタリングに従事する者及び監査に従事する者に対して必要な指導・管理を行わなければならない。**

(3) 研究責任者は、監査の対象となる研究の実施に携わる者及びそのモニタリングに従事する者に、**監査を行わせてはならない。**

(4) モニタリングに従事する者は、当該モニタリングの結果を研究責任者に報告しなければならない。また、**監査に従事する者は、当該監査の結果を研究責任者及び研究機関の長に報告しなければならない。**

(5) モニタリングに従事する者及び監査に従事する者は、その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その業務に従事しなくなった後も同様とする。

(6) 研究機関の長は、(1)の規定によるモニタリング及び監査の実施に協力するとともに、当該実施に必要な措置を講じなければならない。⁵²

臨床研究における監査 (臨床研究法)

施行規則 総則 (1) 定義 (第1条関係)

①～⑤ 省略

モニタリングと監査の定義

⑥ モニタリング

臨床研究に対する信頼性の確保及び臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われていることを確保するため、当該臨床研究の進捗状況並びに当該臨床研究がこの省令及び研究計画書に従って行われているかどうかについて、**研究責任医師が特定の者を指定して行わせる調査**

⑦ 監査

臨床研究に対する信頼性の確保及び臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料の信頼性を確保するため、当該臨床研究がこの省令及び研究計画書に従って行われたかどうかについて、**研究責任医師が特定の者を指定して行わせる調査**

53

臨床研究における監査 (臨床研究法)

施行規則 監査の実施は「必要に応じて」、研究責任医師が責任者

第十八条 (監査)

研究責任医師は、必要に応じて、研究計画書ごとに監査に関する一の手順書を作成し、当該手順書及び研究計画書に定めるところにより、**監査を実施させなければならない。**

2 研究責任医師は、監査の対象となる臨床研究に従事する者及びそのモニタリングに従事する者に、監査を行わせてはならない。

3 監査に従事する者は、当該監査の結果を研究責任医師に報告しなければならない。

4 前条第四項の規定は、臨床研究を多施設共同研究として実施する場合において、前項の報告を受けた研究責任医師について準用する。

(モニタリング及び監査に従事する者に対する指導等)

第十九条

研究責任医師は、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者が行うモニタリング及び監査に関し、**必要な指導及び管理**を行わなければならない。

54

臨床研究における監査 (臨床研究法)

課長通知

(18) 規則第18条関係 ②は必要性の判断基準

① (監査) 手順書においては、臨床研究の品質保証のために、通常のモニタリングなどの品質管理業務とは独立・分離して評価を行い、原資料を直接閲覧することにより臨床研究が適切に実施されていること及び記録の信頼性が十分に保たれていることを確認するため、当該研究における監査の必要性、実施する場合の担当者や適切な実施時期を計画し、計画された監査が適切に行われるよう具体的な手順を定めること。なお、手順書に記載すべき内容を研究計画書に記載する場合は、当該研究計画書の記載をもって手順書とみなすことができる。

② 「必要に応じて」は、当該臨床研究の対象者数、対象者への不利益の程度、モニタリング等で見出された問題点、利益相反管理計画を考慮して検討する旨である。

③ 研究責任医師は、監査担当者から監査の結果報告を受けること。

(19) 規則第19条関係 「必要な指導及び管理」とは、自施設において、モニタリング及び監査の実施が計画のとおり適切に履行されていることを確認することをいう。

55

臨床研究における監査 (再生医療法)

施行規則

監査の定義、監査の実施は「必要に応じて」、医療機関管理者が責任者

定義 十一

「監査」とは、研究として再生医療等を行う場合において、研究に対する信頼性の確保及び再生医療等を受ける者の保護の観点から研究により収集された資料の信頼性を確保するため、当該研究がこの省令及び研究計画書に従って行われたかどうかについて、再生医療等の提供を行う医療機関の管理者が特定の者を指定して行わせる調査をいう。

第八条の六 (監査)

研究として再生医療等を行う医療機関の管理者は、必要に応じて、研究計画書ごとに監査に関する一の手順書を作成し、当該手順書及び研究計画書に定めるところにより、監査を実施させなければならない。

2 研究として再生医療等を行う医療機関の管理者は、監査の対象となる研究に従事する者及びそのモニタリングに従事する者に、監査を行わせてはならない。

56

臨床研究における監査 (再生医療法)

3 監査に従事する者は、当該監査の結果を、研究として再生医療等を行う医療機関の管理者に報告しなければならない。

4 前項の報告を受けた研究として再生医療等を行っている医療機関の管理者は、再生医療等を多施設共同研究として行っている場合にあっては、必要に応じ、当該報告の内容を代表管理者に通知しなければならない。

(モニタリング及び監査に従事する者に対する指導等)

第八条の七

研究として再生医療等を行う医療機関の管理者は、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者が行うモニタリング及び監査に関し、必要な指導及び管理を行わなければならない

57

臨床研究における監査 (再生医療法)

課長通知

(20) 省令第8条の6関係 **監査計画と監査手順書**

① 手順書においては、研究の品質保証のために、通常のモニタリングなどの品質管理業務とは独立・分離して評価を行い、原資料を直接閲覧することにより研究が適切に実施されていること及び記録の信頼性が十分に保たれていることを確認するため、当該研究における監査の必要性、実施する場合の担当者や適切な実施時期を計画し、計画された監査が適切に行われるよう具体的な手順を定めること。なお、手順書に記載すべき内容を研究計画書に記載する場合は、当該研究計画書の記載をもって手順書とみなすことができる。また、手順書の作成については、「厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令」に基づく電磁的記録の作成を行うことができる。

58

臨床研究における監査 (再生医療法)

②は必要性の判断基準

② 「必要に応じて」とは、当該再生医療等を受ける者の数、再生医療等を受ける者への不利益の程度、モニタリング等で見出された問題点、利益相反管理計画を考慮して検討する旨である。

③ 再生医療等を行う医療機関の管理者は、監査担当者から監査の結果報告を受け

ること。

(21) 省令第8条の7関係

「必要な指導及び管理」とは、自施設において、モニタリング及び監査の実施が手順書に定められた計画のとおり適切に履行されていることを確認することをいう。