

1. はじめに
2. 臨床研究における品質マネジメント
QMS、RBA、QbDの概念の理解
3. モニタリング（データの信頼性確保）
QMS/RBA実装の効果を最大化するために
4. まとめ



公益社団法人 日本医師会 治験促進センター

Center for Clinical Trials, Japan Medical Association

Google 提供

治験・臨床研究の実施に役立つ
お助けツール
治験関連情報

- Home
- 医師主導治験
- 大規模治験ネットワーク
- 通知 / 治験活性化計画関連
- 治験関連情報
- 臨床試験調査
- カット・ドゥ・スクエア

Home > 治験関連情報 > 治験・臨床研究の実施環境に関する研究成果物

治験関連情報



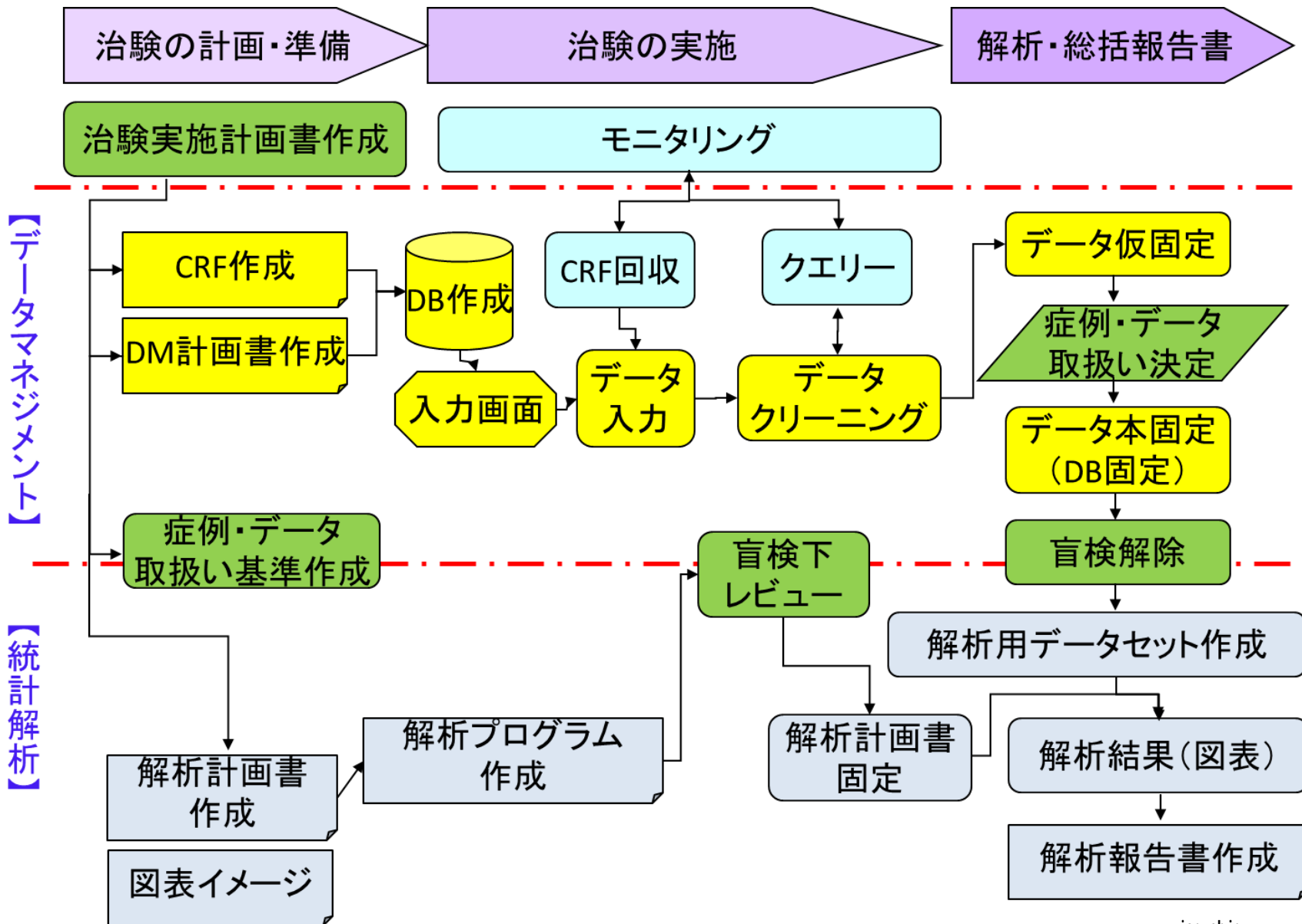
医師主導治験に係るデータマネジメント手順書等の作成 WG

医師主導治験や臨床研究におけるデータの品質管理業務をアカデミアで実施する機会が増加しているため、プロトコルやモニタリングと並び、臨床試験データの品質管理に重要なプロセスである、データマネジメント手順書及び計画書の雛形、症例及びデータの取扱いに関する手順書、症例及びデータ取扱い基準の雛形、並びに、医師主導治験に係るデータマネジメント、症例及びデータの取扱いに関する解説資料を作成した。

これまで、日本医師会治験促進センターのホームページに掲載された成果物は、医師主導治験のみならず、研究者主導臨床研究における手順書、計画書の作成にも参考資料として活用されてきた。今回の成果物も、臨床研究法下で実施する特定臨床研究などにも参考になると考える。

- > 会合のお知らせ
- > ダウンロード素材
- > 治験啓発資料等のご案内
- > 臨床試験のためのe-Training center

**データマネジメント計画書雛形
症例及びデータの取扱い基準雛形**



解析計画、症例及びデータの取扱い：事前合意の意義

- 将来、論文として公表したい時に、どんな図表を出せば、他人を納得させられるか？

Pi-Sunyer, Xavier, et al. "A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management." *New England Journal of Medicine* 373.1 (2015): 11-22.

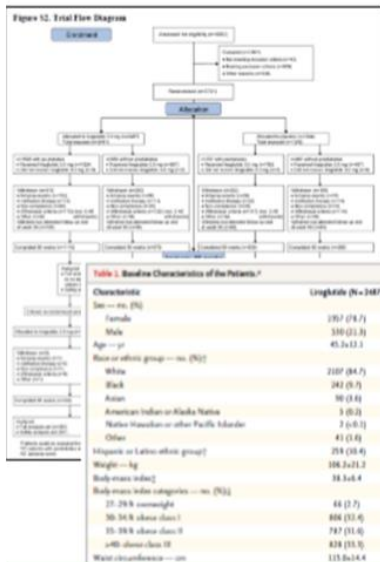


Table 2. Changes in Coprimary End Points and Cardiovascular Risk Factors between Baseline and Week 56^a

End Point	Liraglutide (N=1037)	Placebo (N=1225)	Estimated Treatment Difference, Liraglutide vs. Placebo (95% CI) ^b	P Value
Coprimary end points				
Change in body weight	-8.6±6.7	-2.6±5.7	-5.4 (-5.8 to -5.0)	<0.001
% of body weight	-8.4±7.3	-2.6±5.3	-5.8 (-6.0 to -5.5)	<0.001
Loss of ≥5% body weight (N/%)	63/2			
Loss of ≥10% body weight (N/%)	13/1			
Body weight-related end points				
Body-mass index	-3.0±2.6			
Waist circumference (cm)	-8.3±7.3			
Glycemic control variables				
Glycated hemoglobin (%)	-0.10±0.28			
Fasting glucose (mg/dL)	-7.1±10.4			
Fasting insulin (mU/L)	-12.6			
Fasting C-peptide (nM)	-8.9			
Vital signs				
Systolic blood pressure (mm Hg)	-4.2±12.3			
Diastolic blood pressure (mm Hg)	-2.6±8.7			
Pulse (beats/min)	2.5±9.8			
Fasting lipid profile				
Total cholesterol (mg/dL)	-3.1			
LDL	-1.0			
HDL	2.3			
VLDL	-13.1			
Non-HDL	-5.1			
Triglycerides	-13.3			
Free fatty acids	1.7			

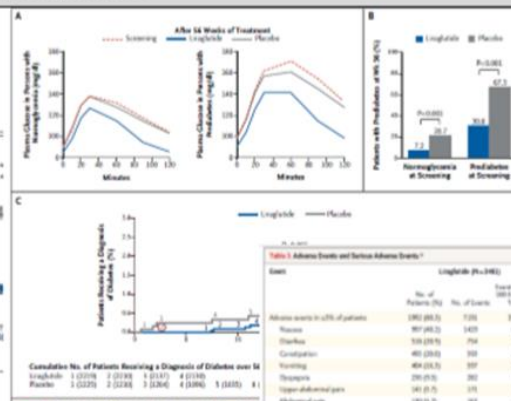
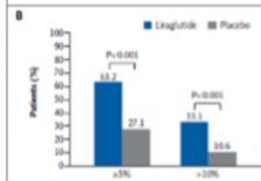
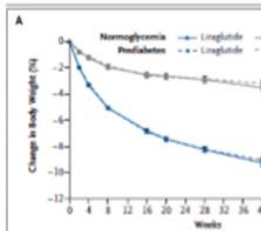


Figure 3. Liraglutide and Glucose Levels during Oral Glucose Tolerant Test

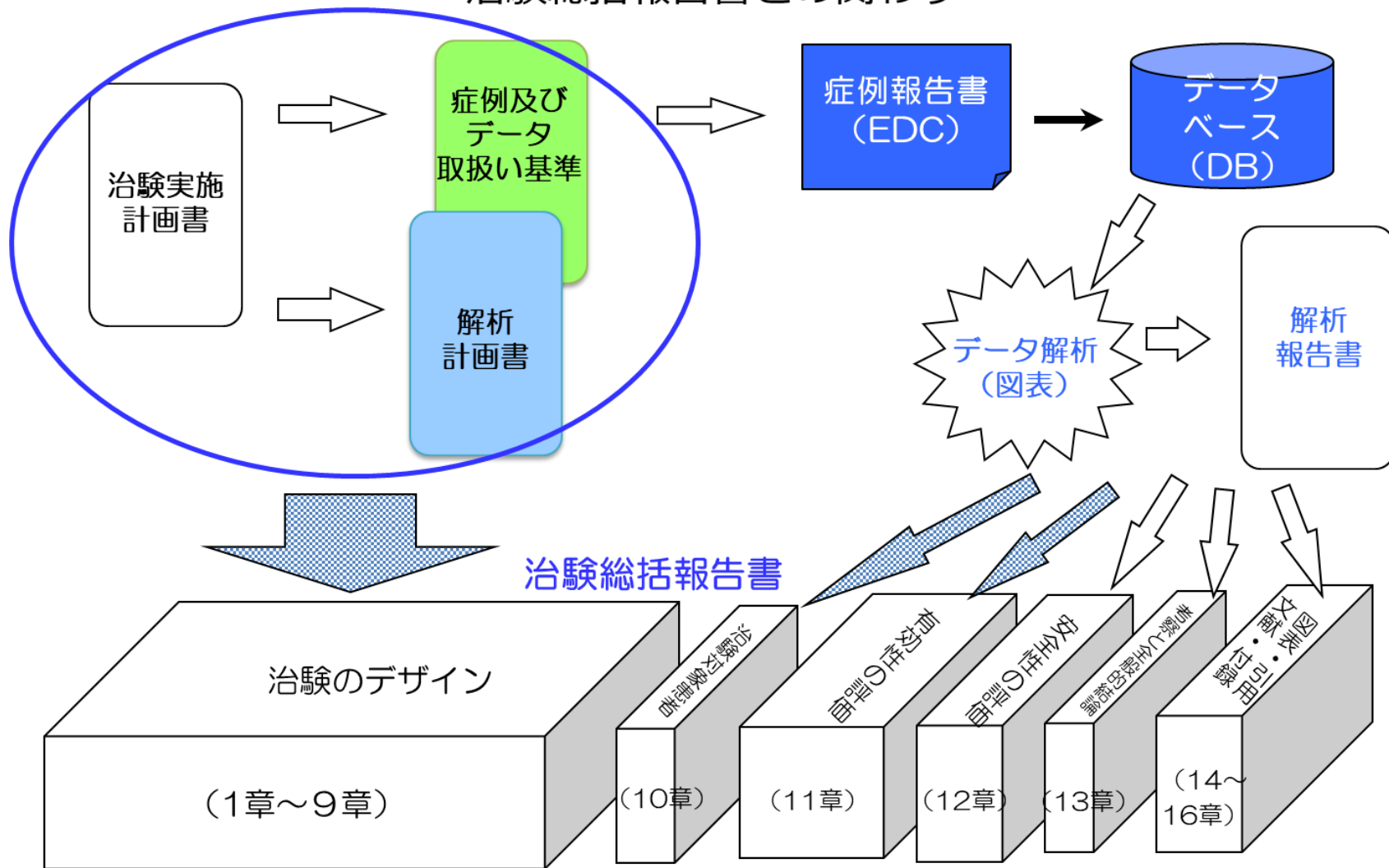
Table 3. Adverse Events and Serious Adverse Events^a

Event	Liraglutide (N=1037)	Placebo (N=1225)
Adverse events in ≥1% of patients	100 (9.7)	100 (8.2)
Diarrhea	87 (8.4)	14 (1.2)
Stomach pain	75 (7.3)	14 (1.2)
Constipation	40 (3.9)	14 (1.2)
Nausea	39 (3.8)	14 (1.2)
Upper abdominal pain	34 (3.3)	14 (1.2)
Abdominal pain	33 (3.2)	14 (1.2)
Headache	32 (3.1)	14 (1.2)
Upper respiratory tract infection	22 (2.1)	14 (1.2)
Insomnia	21 (2.0)	14 (1.2)
Cellulitis	19 (1.8)	14 (1.2)
Pharyngitis	18 (1.7)	14 (1.2)
Upper respiratory tract infection	17 (1.6)	14 (1.2)
Stomach pain	16 (1.5)	14 (1.2)
Diarrhea	15 (1.4)	14 (1.2)
Stomach pain	14 (1.3)	14 (1.2)
Headache	13 (1.2)	14 (1.2)
Stomach pain	12 (1.1)	14 (1.2)
Diarrhea	11 (1.0)	14 (1.2)
Stomach pain	10 (0.9)	14 (1.2)
Headache	9 (0.8)	14 (1.2)
Stomach pain	8 (0.7)	14 (1.2)
Headache	7 (0.6)	14 (1.2)
Stomach pain	6 (0.5)	14 (1.2)
Headache	5 (0.4)	14 (1.2)
Stomach pain	4 (0.3)	14 (1.2)
Headache	3 (0.2)	14 (1.2)
Stomach pain	2 (0.1)	14 (1.2)
Headache	1 (0.0)	14 (1.2)

- 早期に解析計画書、症例及びデータ取扱い基準を作成
 - 無駄がなく、必要なデータを確実に収集できる
 - 確実・適切な図表(TLF)を作成できる
 - 恣意的な症例・データの採否でないことを説明できる
 - 実施中に解析対象症例の集積をモニタリングできる
 - 臨床試験総括報告書を早期完成できる

解析計画、症例及びデータの取扱い：研究計画とは？

治験実施計画書、解析計画書、症例及びデータ取扱い基準と
治験総括報告書との関わり



(「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて(平成8年5月1日 薬審第335号)」より引用)

1. 定義
2. 解析対象集団について
 - 2.1 有効性解析対象集団
 - 2.2 安全性解析対象集団
3. 症例取扱い基準（○：採用、×：不採用）
 - 3.1 登録違反例
 - 3.2 未介入例
 - 3.3 評価項目未観測例
 - 3.4 不適格例（選択基準、除外基準の違反）
 - 3.5 プロトコル治療及び評価の違反例
 - 3.6 治験実施方法違反例
 - 3.7 併用治療違反例（併用禁止薬の使用、併用禁止療法の施行）
 - 3.8 その他
4. 測定値の取扱い及び採否
5. 症例及びデータ取扱いの検討、決定
 - 5.1 症例及びデータ取扱いの検討
 - 5.2 症例及びデータ取扱い検討への参加者
 - 5.2 症例及びデータ取扱いの決定
6. 症例及びデータ取扱い決定の独立性
7. 症例及びデータ取扱い検討の記録、保管
8. 改訂履歴

<参考資料>

症例及びデータ取扱い基準（雛形）

症例及びデータ取扱い基準の作成時期

第1.0版は治験実施計画書のIRB承認後速やかに、解析計画書と並行して作成。
（第1例目の症例登録前が望ましい）
その後、第1.0版で充足できない事項が生じた場合は、自ら治験を実施する者等との協議を踏まえ、追補・改訂。

モニタリング (Monitoring) (GCP Glossary 1.38)

臨床研究の進行状況を調査し、臨床研究が研究計画書、標準業務手順書(SOP)、GCP及び適用される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを確認する活動

⇒ モニタリングは、臨床研究運営側の品質管理(Quality Control)活動の一部。
(データマネジメント(DM)も同様に、QC活動の一部)

臨床研究毎に、モニタリング手順書、計画書に基づき、研究代表(責任)医師が指名するモニタリング担当責任者、担当者(担当者指名は責任者の場合あり)が実施する。

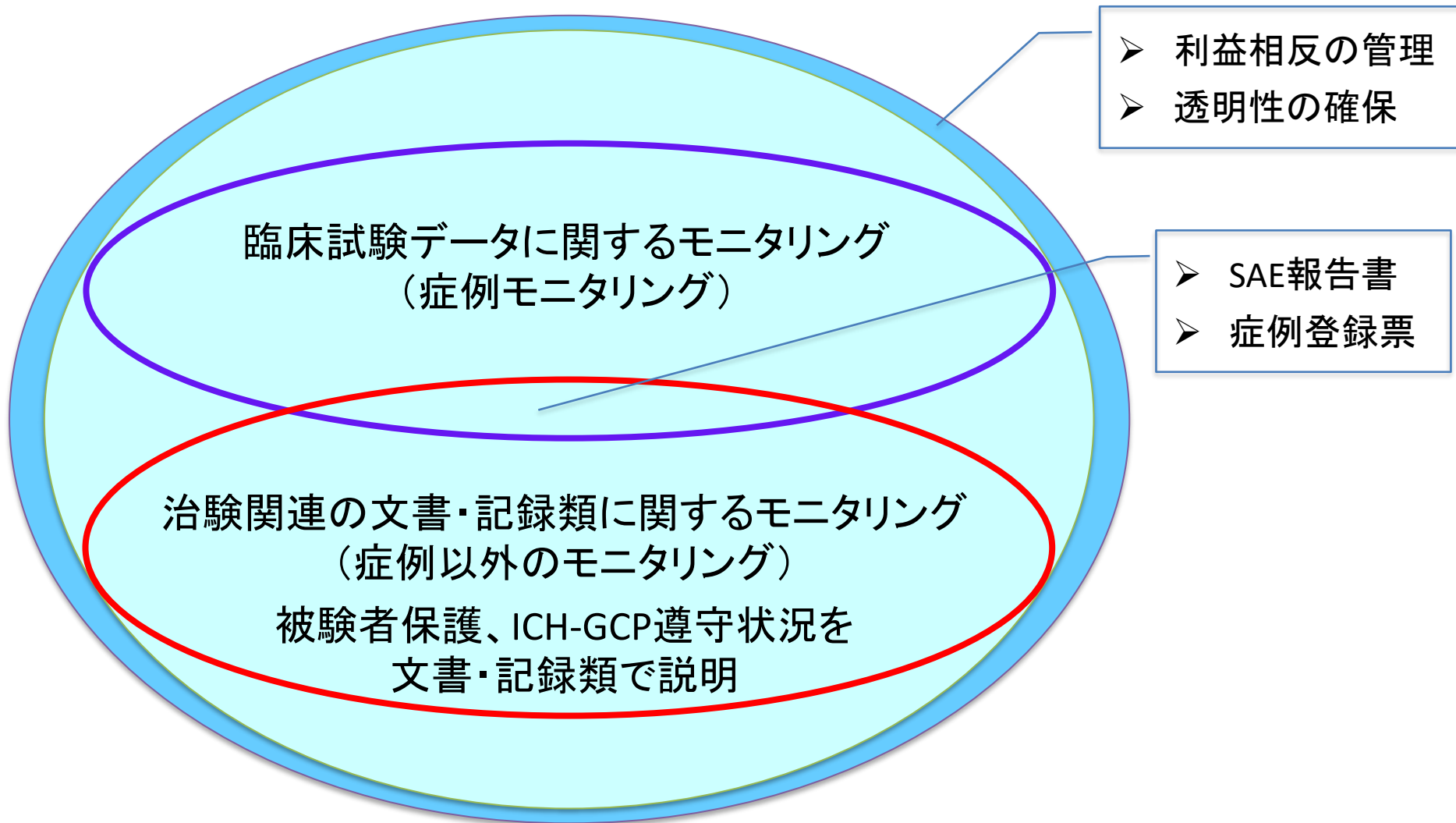
監査 (Audit) (GCP Glossary 1.6)

評価の対象となった研究に係わる業務の実施、データの記録、解析、その正確な報告が、研究計画書、スポンサーの標準業務手順書(SOP)、GCP及び適用される規制要件に従って行われたか否かを確定するため、研究に係わる業務及び文書を体系的かつ独立に検証すること

⇒ 監査は、臨床研究運営とは独立した「第三者」による体系的、独立の検証活動。

臨床研究毎に、監査手順書、計画書に基づき、研究代表(責任)医師が指名する監査担当責任者、担当者(担当者指名は責任者の場合あり)が実施する。

ICH-GCP (ICH E6ガイドライン) の遵守





手順書・計画書テンプレート (中央／施設訪問モニタリング)

下記の資料は医療機関内の実際の運用に合うか確認してご利用ください。

手順書、計画書・報告書の雛形は適宜修正して使用してください。

また、手順書・計画書・報告書を作成にあたっては、「対象とする医学系研究に関する倫理指針」

(平成26年

関連法規を

なお、本資

本資料の利

テンプレート

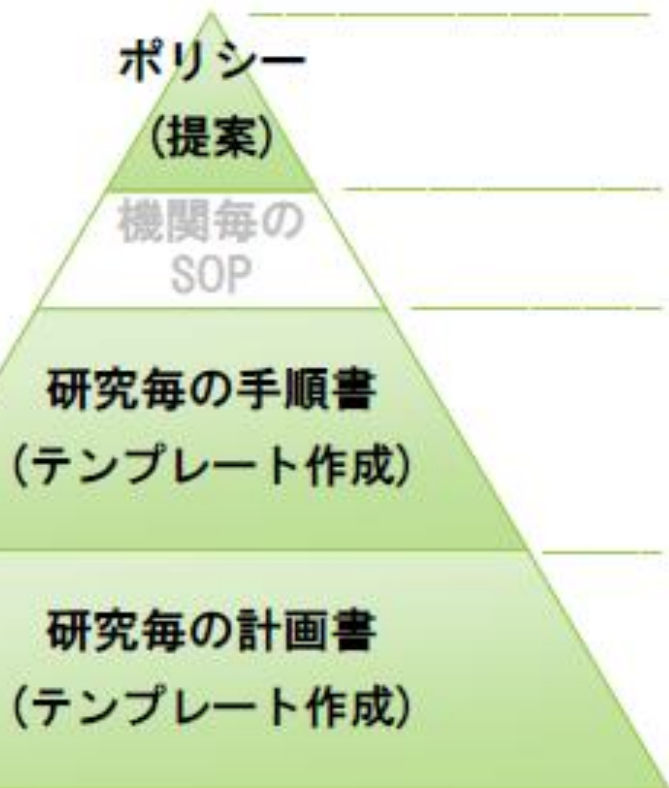
モニタリング手順書

本手順書テンプレートは、研究者が臨床研究を実施する際に、研究単位でのモニタリング実施手順を定める際に使用できます。本手順書の記載はあくまでも記載例であり、研究計画に応じて適宜修正を行ってください。

モニタリング計画書・報告書

本計画書はテンプレートです。ご使用の際は、研究計画及び手順書に基づき適宜修正を行ってください。

また、報告書の書式はあくまでも参考書式であり、書式の名称、レイアウト、記載内容等は、研究計画等に応じて適宜修正して使用してください。



モニタリングポリシー

- モニタリングとは、研究の品質と信頼性を確保し被験者の安全の保持や人権を保護する目的で研究が適切に行われているかを確認するための品質管理活動です
- 問題点を抽出することが重要であり違反の摘発が目的ではありません
- 研究の品質や信頼性の確保のためにはモニタリング以外にもデータ管理に関する検討や整備が不可欠であり研究実施に際してはそれらも含めて研究組織、体制を構築することが重要です
- すべての臨床研究において品質管理のためのプロセスを取り入れるべきです

臨床研究は、患者さんのご協力を得て実施されるものです。倫理的な面はもちろん、得られた研究結果が最終的に患者さんの治療等につながられるようにするためには、科学的な品質、信頼性も求められます。研究実施に際しては、しっかりとその『責任』を考え、必要十分な品質管理を検討し、実行することを心がけましょう。

- ポリシー、モニタリング手順書等がダウンロードできます ■
<http://www.mextnw.hosp.tohoku.ac.jp/handouts/002/>

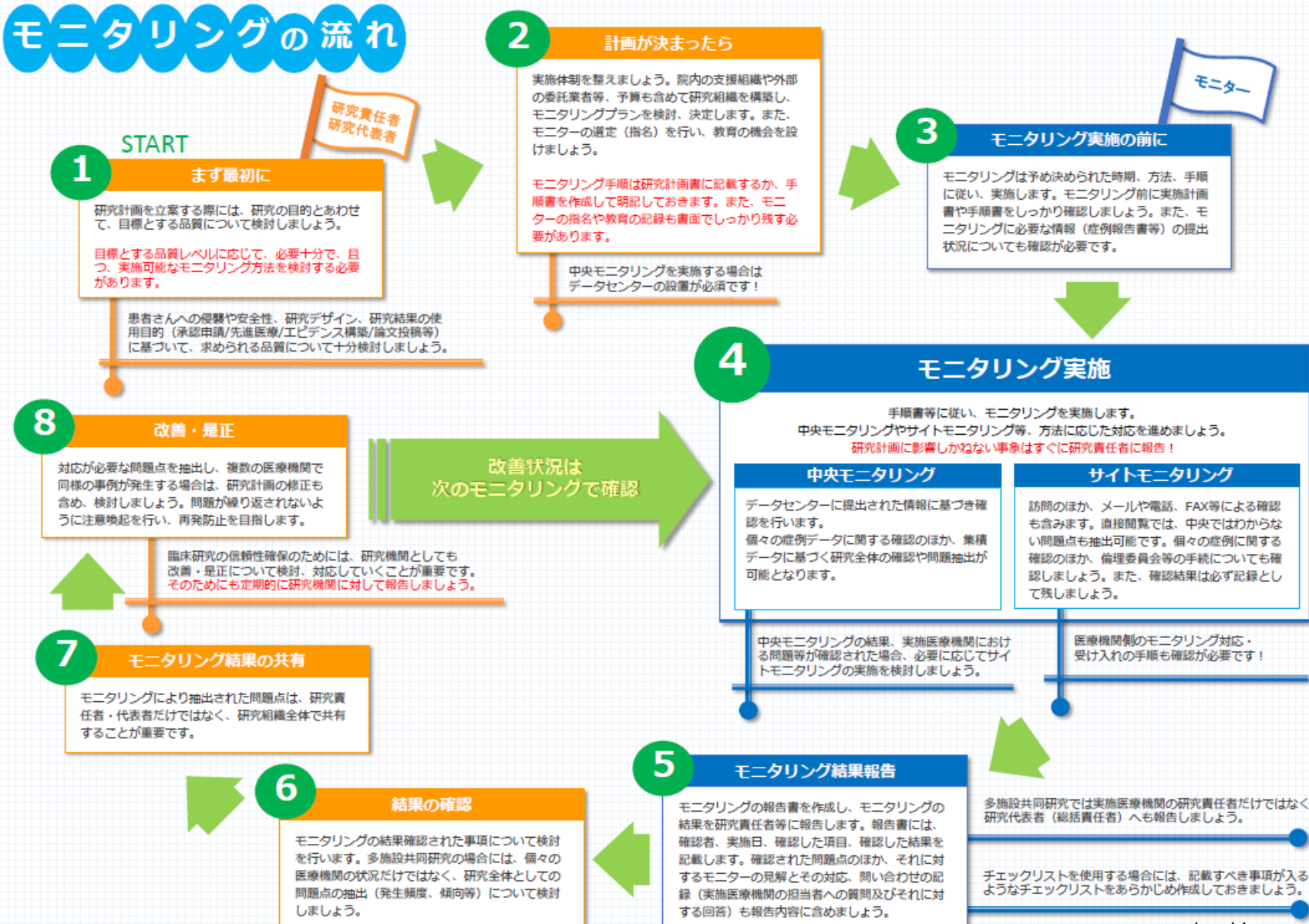
■ 本パンフレットに関する問い合わせ先 ■
橋渡し研究加速ネットワークプログラム ネットワーク構築事業 事務局
東北大学ネットワーク事務局
Email : trnw-office@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

本パンフレットは国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の支援を受けて作成されました

(2015年11月 発行)
www.icrweb.jp

モニタリングパンフレット：モニタリングの流れ

モニタリングの流れ



用語の整理：中央モニタリング、サイトモニタリング

On-Site Monitoring

On-Site Monitoring

医療機関を訪問して実施する
モニタリング

(SDVを含む)

(SDV : Source Data/Document
Verification)

<実施者> モニター

Off-Site Monitoring

電話、FAX、E-mail、Web会議シ
ステム等を活用し、医療機関を訪問
しないで実施するモニタリング

<実施者> モニター

サイトモニタリング

中央モニタリング

Centralized Monitoringで抽出され
た課題・リスクに基づき、問題あり
と思われる医療機関を訪問して
実施するモニタリング
(SDVを含む)

<実施者> モニター

Centralized Monitoring

臨床試験データを、中央で一括
管理・分析・評価し、その情報に
基づき実施するモニタリング

<実施者> データマネジャー、
統計解析担当者、
スタディマネジャー 等

医療機関を訪問して、**“診療録等原資料を見てみないと”、**
“研究者やCRC等に聞いてみないと” 分からないことがある

- 原資料にあるが、症例報告書（EDC）データにない
 - 有害事象の挙げ漏れ
 - 重篤な有害事象の解釈違い（「有害事象」記載ありのこともある）
- 症例報告書（EDC）にデータはあるが、その収集手順、プロセスが間違っている
 - 同意取得プロセス、同意文書保管の妥当性
 - 主要評価項目の評価手順の相違（患者日記記載手順違反等）
 - プロトコル治療中止、脱落の妥当性
 - 検査・評価の順序の妥当性、来院のズレ
 - 原資料記載の改ざん、不正（生年月日の虚偽）
- 医療機関ドキュメントが適切に保管されていない

症例の取り扱いに影響？
臨床試験の科学的な質

サイトモニタリングで確認する事項

適切なプロセス？



治験審査委員会



病院長



同意取得



診察



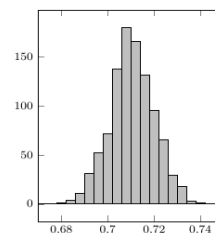
検査etc

再現できる？



実施計画書

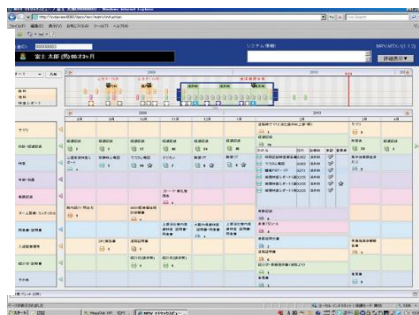
赤字部分が
モニタリングで確認
する事項です。



解析



同意書



診療記録等

原資料

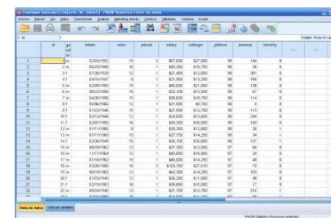


症例報告書
(CRF)

整合性確認
データ操作はない？



EDC



データベース

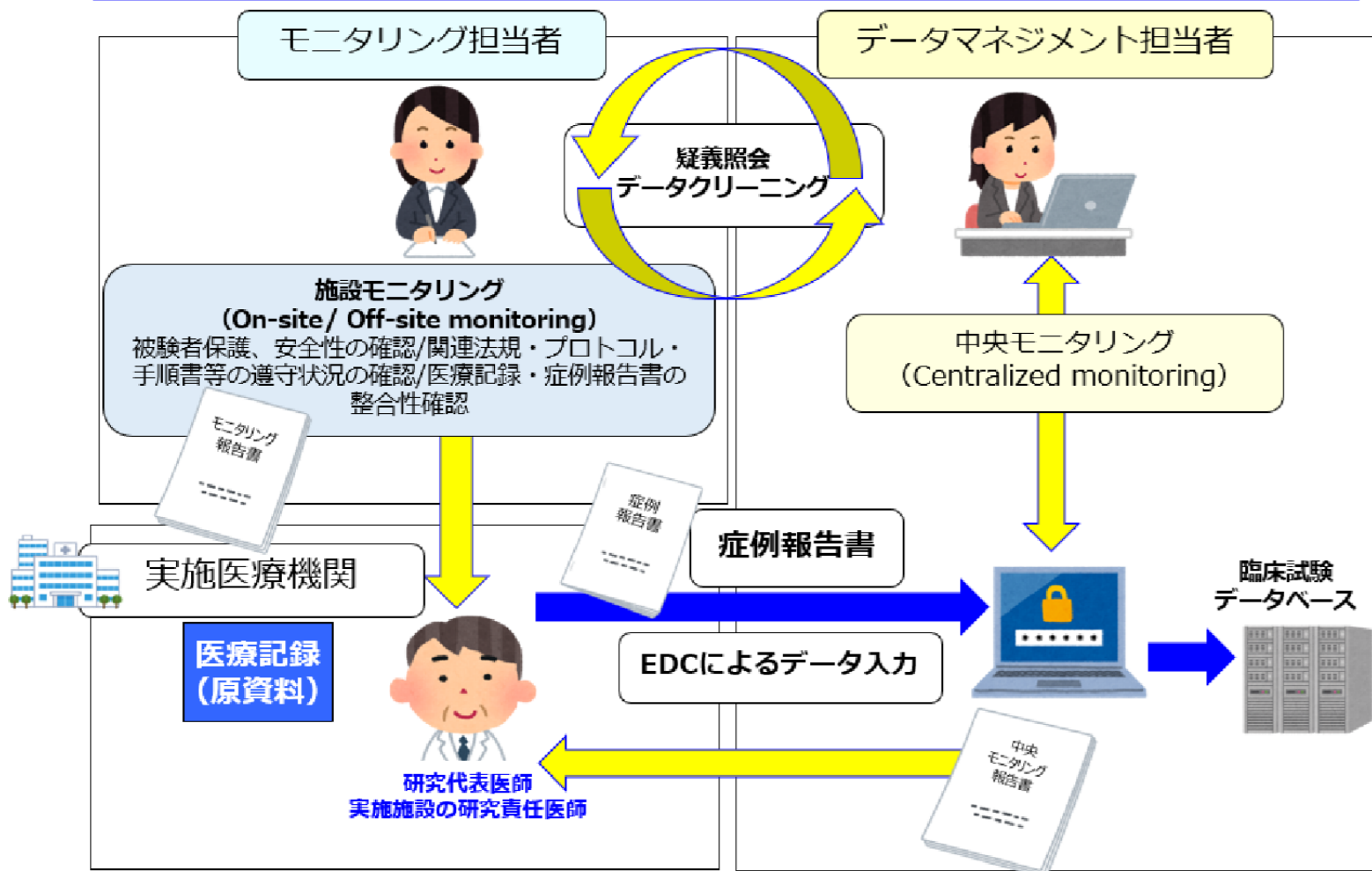
入力データ間の齟齬、
外れ値等確認
データ操作はない？

(「慶應義塾大学病院 松嶋由紀子先生 講演資料」より引用)
www.icrweb.jp

モニタリング実施体制イメージ図①：施設＋中央

モニタリング実施体制イメージ図①

モニタリング担当者による施設モニタリングとデータマネジメント担当者による中央モニタリング

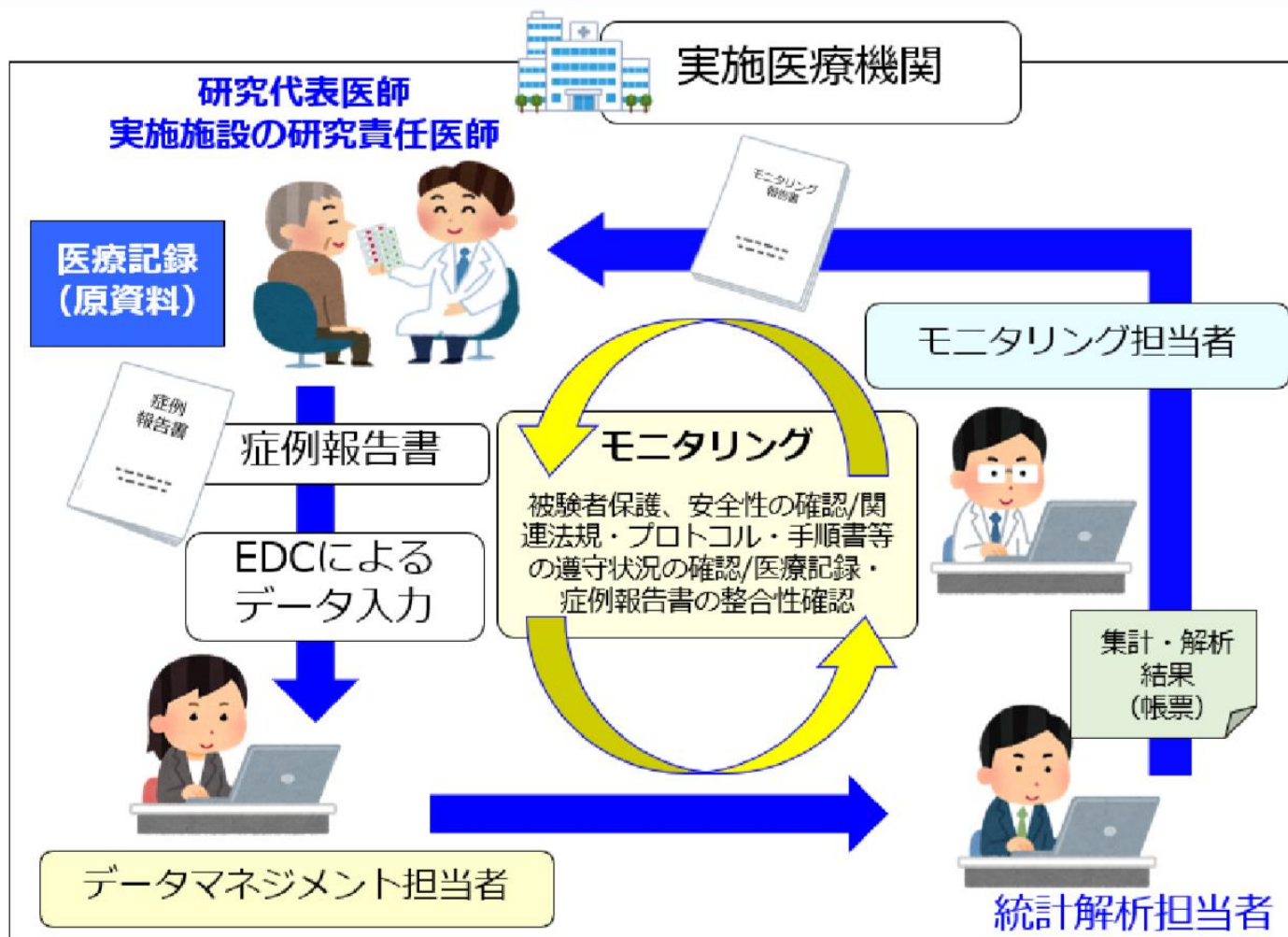


(「日本医師会治験促進センター『臨床研究法対応モニタリング手順書等検討WG』検討資料」より引用)

www.icrweb.jp

モニタリング実施体制イメージ図④：研究G内モニター

モニタリング実施体制イメージ図④ 診療科内でモニタリング担当者を指名して実施するモニタリング



(「日本医師会治験促進センター『臨床研究法対応モニタリング手順書等検討WG』検討資料」より引用) www.icrweb.jp

データマネジメント部門とモニタリング部門との協業

モニタリング部門

データマネジメント部門

モニター

データ
マネージャー

日々のDM業務

(施設)モニタ
リング報告書

中央モニタリング
報告書

オンサイト
モニタリング

クエリー回答

クエリー発行

中央
モニタリング

実施医療機関

EDCによる
データ入力

臨床試験
データベース

www.icrweb.jp

中央モニタリングによる集積するデータの評価（統計的解析を含む）は、以下のとおり利用することができる。

- (a) データの欠測、不整合及び外れ値、事前に予測されていたデータのばらつきがないこと並びに治験実施計画書からの逸脱の特定
- (b) 実施医療機関内及び施設間におけるデータの範囲、一貫性及び変動等、データの傾向の検討
- (c) 実施医療機関内又は施設間におけるデータ収集及び報告の体系的又は重大な過誤、データ操作の疑い若しくはデータの完全性の問題を示す可能性の評価
- (d) 実施医療機関の特性及び性能指標の分析
- (e) オンサイトモニタリング実施対象の実施医療機関及び（又は）プロセスの選択

（「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（薬生薬審発0705第7号，令和元年7月5日）」より引用）

www.icrweb.jp



JCOGxxxx (phase III)

研究グループ:	試験名称:	登録年
音楽療法研究グループ		
研究代表者:	登録開始日:	XXX年XX月XX日
XXXX XXXX		
研究事務局:	登録終了予定:	XXX年XX月
XXXX XXXX		
データマネージャー:	登録終了予定:	XXX年XX月
XXXX		
医学的コメンタ:	プロトコル改正:	なし
XXXX	プロトコル改訂:	なし
	JCOG 運営事務局	

0.9. 選擇狀況



NCNPにおける中央モニタリングの担当者は、データマネジメント責任者、データマネジャー、モニタリング責任者、モニター、統計解析責任者（統計解析担当者）、研究開発計画支援担当者、調整管理・実務担当者である

以下の項目について中央モニタリングを行い、評価会議を実施し、中央モニタリング報告書の評価を行った。

中央モニタリングの項目

- ・登録状況（登録症例数、月次・医療機関別）
- ・症例情報（背景情報、進捗状況、中止内訳、中止詳細）
- ・症例報告書入力状況（入力状況、クエリ発行、回答状況）
- ・研究計画書からの逸脱
- ・重篤な有害事象の発現
- ・その他、研究の進捗に関する問題点

中央モニタリング：中央モニタリング報告書（別紙1）

中央モニタリング報告書（2015 年 10 月）

試験課題名：

（臨床試験 略称）

主任研究者： ●● ●● （●●病院 ●●科）

副主任研究者： ●● ●● （●●病院 ●●科）

中央事務局： ●●病院 ●●科

統計解析責任者： ●● ●●

データセンター：

DM 責任者： ●● ●●

DM 担当者： ●● ●●

PM 責任者： ●● ●●

モニタリング担当者： ●● ●●

試験進捗： 登録中

登録開始日： 2015 年 4 月 1 日

登録終了予定： 2016 年 3 月 31 日

追跡終了予定： 2018 年 3 月 31 日

実施計画書作成： 2015 年 2 月 3 日（第 1.0 版）

実施計画書改訂： 2015 年 3 月 20 日（第 1.1 版）

2015 年 7 月 1 日（第 1.2 版）

モニタリング対象： 2015 年 10 月 19 日までに入力された CRF

作成日： 2015 年 10 月 26 日

※入力及びデータクリーニングが完了していませんので、最終解析時にデータが変更される場合があります。

➤ 研究課題名
（略称 等）

➤ 研究組織
（主任研究者、中央事務局 等）

➤ 中央モニタリング担当者
（DM、STAT、PM、モニター 等）

➤ プロトコル作成、改訂 履歴
（作成日・改訂日、版数）

➤ モニタリング対象期間

➤ 作成日

➤ 留意コメント

※ 入力及びデータクリーニングが完了していませんので、最終解析時にデータが変更される場合があります。

- 統計的手法を用いたRisk分析の効率性

- 日本では、**1医療機関あたりの登録症例数が少なく、バラツキも大きい。**
- そのため、統計的手法を用いたRisk分析では、問題あるかもしれない医療機関が抽出できないかもしれない。



“トリガー”となる項目に基づき、会議体で議論の上で決定

《実施医療機関、責任医師単位で評価(例)》

登録症例：上位●%	⇒ 試験全体への影響大
データ入力：遅延	⇒ 大きな問題の潜在（同意未取得、未介入等）
画像データ提出：遅延	⇒ 未撮像（不適格例登録、主要評価への影響）
重大な逸脱：発生	⇒ 被験者保護、薬効評価への影響
軽微な逸脱：多	⇒ 適正な試験実施への疑念
AE、SAE報告：多（少）	⇒ 適正な試験実施への疑念、薬効評価への影響

（別紙2）

2018 年 月 日

中央モニタリング 評価会議 会議記録

研究課題名	
開催日時	年 月 日（ ） : ~ :
開催場所	
出席者 （敬称略）	中央モニタリング担当者 データマネジメント責任者： データマネジメント担当者： モニタリング責任者： モニター： 統計解析責任者： 研究・開発計画支援担当者： 調整管理実務担当者：
会議資料	中央モニタリング報告書（作成日：20XX 年 XX 月 XX 日）
評価結果	

（別紙3）

2018 年 月 日

中央モニタリング 評価結果報告書

研究代表医師

殿

調整管理実務担当者

中央モニタリングに関する評価を実施いたしましたので、その結果を報告いたします。

記

研究課題名	
会議開催日時	年 月 日（ ）： ～：
会議開催場所	
会議出席者 （敬称略）	中央モニタリング担当者 データマネジメント責任者： データマネジメント担当者： モニタリング責任者： モニター： 統計解析責任者：

モニタリング計画書 別紙5

第●回 モニタリング結果報告書 (テンプレート)

【研究課題名】

主任研究者： ●● ●● (所属・職名)

作成日：20XX 年 XX 月 XX 日

公益財団法人先端医療振興財団
臨床研究情報センター

モニタリング計画書 別紙5

1. 中央モニタリング

1.1 中央モニタリング結果

1.2 中央モニタリングに関する問題点について

2. 施設モニタリング

2.1 施設モニタリング結果

2.2 施設モニタリングに関する問題点について

3. データマネジメント(データクリーニング)

3.1 データマネジメント(データクリーニング)に関する問題点について

4. 今後のモニタリング計画

4.1 今後のモニタリング計画について

モニタリング計画の変更： ☐ 要 ☐ 不要

次回の中央モニタリングの予定： 20XX 年 XX 月

4.2 その他

確認項目、報告頻度
(変更の場合の決定
プロセス等)を、あ
らかじめモニタリング
計画書で規定する

「中央モニタリング評価会議」においては、中央モニタリング担当者同士で、中央モニタリング報告書を見ながら、さまざまな視点から 意見交換をした。作成された報告書は、研究代表医師に提出・対応協議を行う。その後、サイトモニタリングとの統合を経て、各実施医療機関にフィードバックされる。

■ 評価会議の議論

1回目

- 症例登録が遅延。実施医療機関へ候補症例の検討と組み入れを依頼。また、追加施設に関する速やかな立ち上げを行う。
- 中止の原因となった症状についての確認

2回目

- 中止理由について、再考の依頼。
- 登録手順およびEDC設計からは、登録後投与前中止症例数をタイムリーに把握することが難しい。
- 実施医療機関に積極的に問合せをするほか、研究の運用としてエントリー症例のオーバーランを許容する必要あり。
- 引き続き症例エントリーを推進。

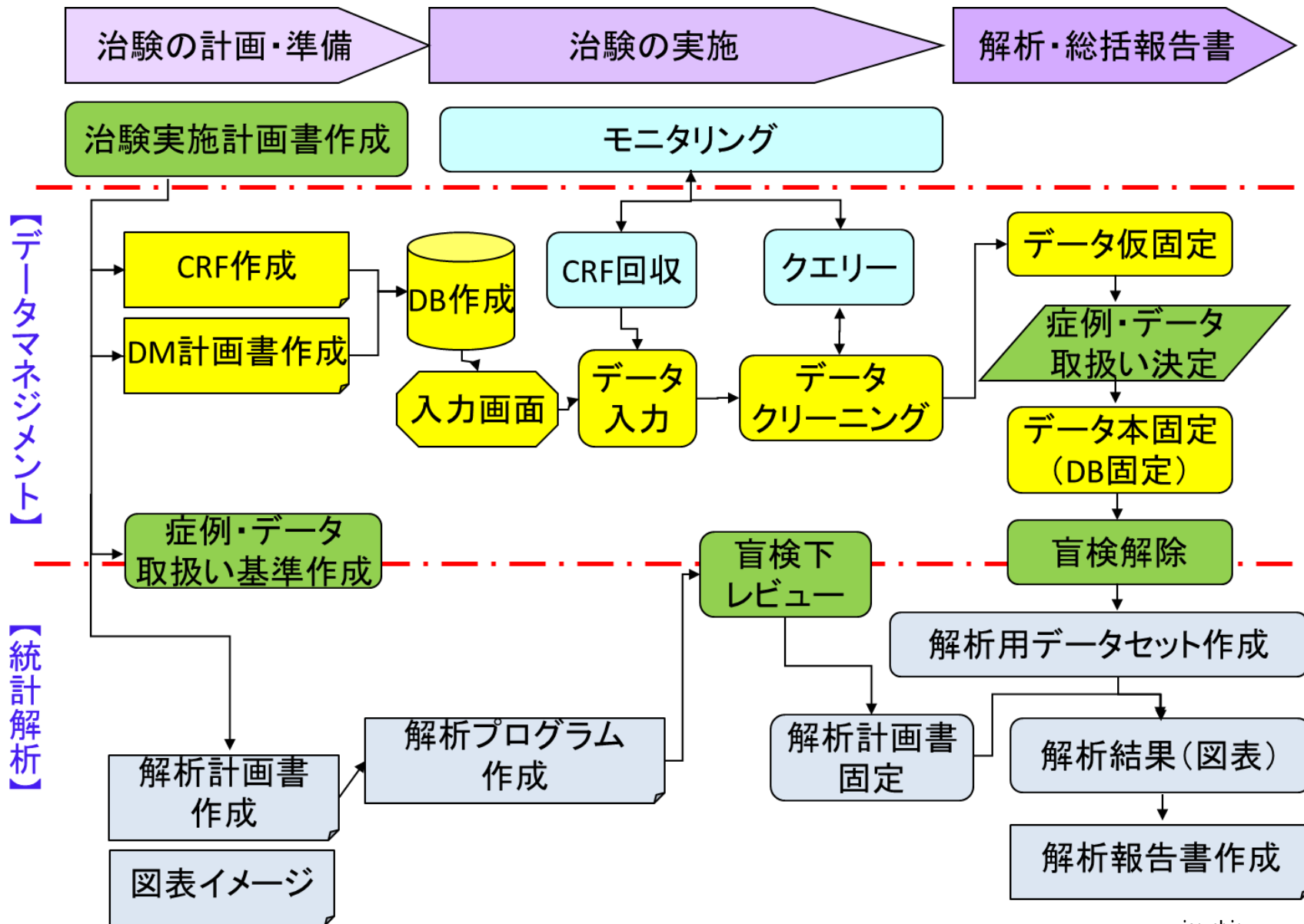
3回目

- 今回は、ビジュアル分析ツールで作成したグラフを活用し、研究の状況を視覚的に把握することができた。
- 2020年5月以降、症例登録スピードの抑制がみられたがCOVID-19の影響が考えられた。一方でエントリー済みの症例に対しては、COVID-19の影響はそれほど多くはみられていない。
- 症例のエントリーが完了。今後はデータ固定にむけて研究推進していく。

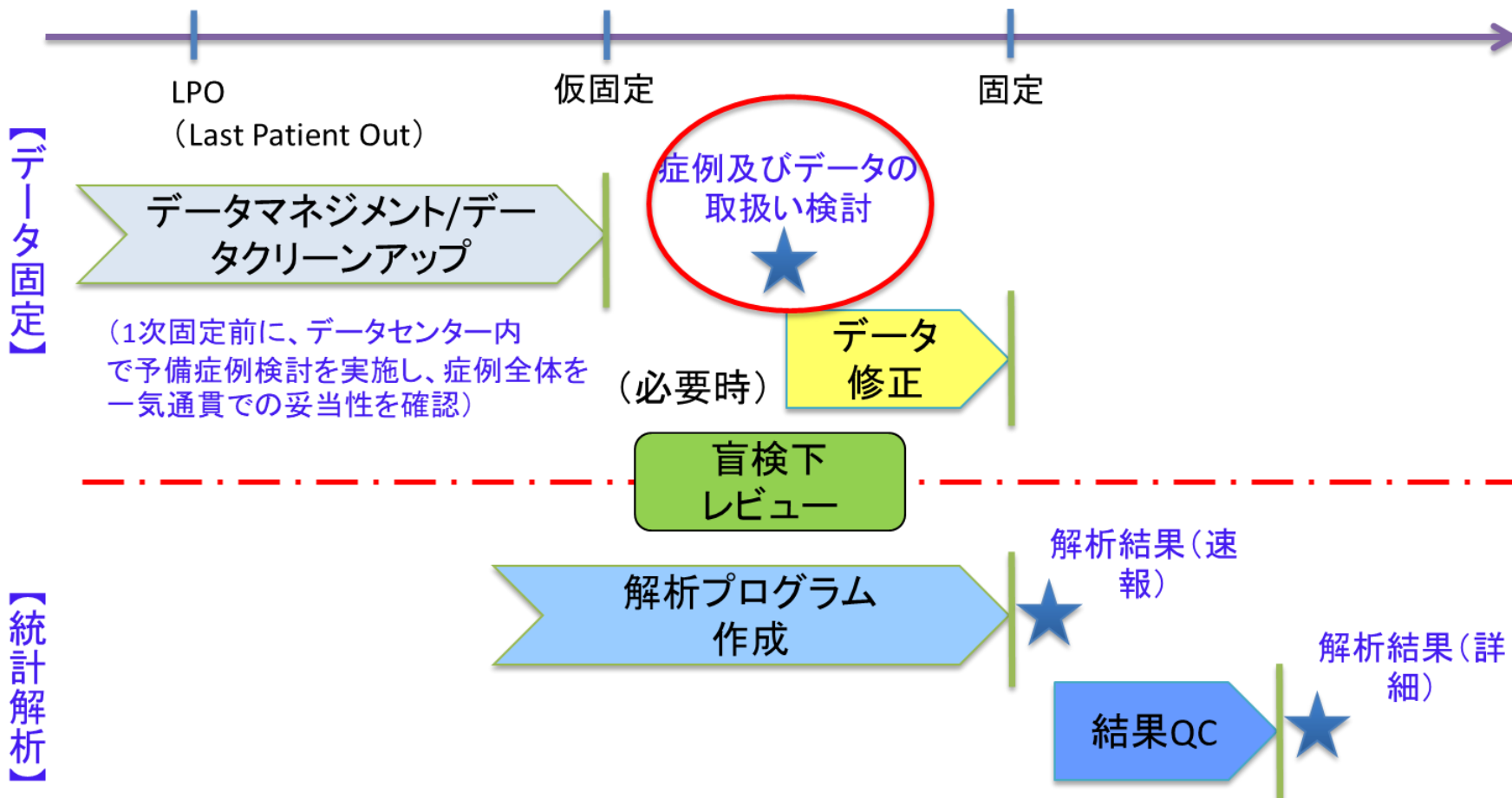
～中央モニタリング報告書の結果から～

中央モニタリングの結果に基づく on siteモニタリングは不要と考えられた。

日本医師会治験促進センターWG：スコープ（再掲）



データ固定と統計解析のスケジュール



症例及びデータの取扱い検討は、解析用データセットの固定に必要な『**解析対象集団**』を決定するプロセス。**会議体で実施しても良い。**

「症例及びデータ取扱い基準」と「症例及びデータ取扱い検討時の資料」との関係：構成の比較

症例及びデータ取扱い基準	症例及びデータ取扱い検討時の資料
3. 症例取扱い基準	2. 症例の取扱い(○:採用、×:不採用)
3.1 登録違反例	2.1 登録違反例
3.2 未介入例	2.2 未介入例
3.3 評価項目未観測例	2.3 評価項目未観測例
3.4 不適格例(選択基準、除外基準の違反)	2.4 不適格例(選択基準、除外基準の違反)
3.5 プロトコル治療及び評価の違反例	2.5 プロトコル治療及び評価の違反例
3.6 治験実施方法違反例	2.6 治験実施方法違反例
3.7 併用治療違反例(併用禁止薬の使用、併用禁止療法の施行)	2.7 併用治療違反例(併用禁止薬の使用、併用禁止療法の施行)
3.8 その他	2.8 その他
4. 測定値の取扱い及び採否	3. 測定値の取扱い及び採否

症例及びデータ取扱い基準「3. 症例取扱い基準」の目次に従い、問題症例を挙げ、その採否案を記載することで、症例及びデータ取扱い検討時に使用する「検討資料」が作成できる。

1. はじめに
2. 臨床研究における品質マネジメント
QMS、RBA、QbDの概念の理解
3. モニタリング（データの信頼性確保）
QMS/RBA実装の効果を最大化するために
4. まとめ

- はじめに
 - GCP Renovation
 - 臨床試験データの流れと質管理活動
- 臨床研究における品質マネジメント
 - QMS、RBA、QbDの概念の理解
 - QMS/RBAの歴史的背景、今後の方向性（DCTへの対応）
- モニタリング（データの信頼性確保）
 - 統計解析、症例及びデータの取扱い：事前合意の意義
 - サイトモニタリングと中央モニタリングの組み合わせ
 - サイトモニタリング（直接閲覧、SDV）の必要性
 - 中央モニタリングによる「RBA⑤リスクコミュニケーション」

ご清聴ありがとうございました！



国立研究開発法人
国立精神・神経医療研究センター

小居 秀紀（おい ひでき）

〒187-8551

東京都小平市小川東町4-1-1

TEL; 042-341-2712 / FAX; 042-341-2120

E-mail; oih@ncnp.go.jp