



JCOG
Japan Clinical Oncology Group

臨床試験のモニタリングと監査

JCOG運営事務局 研究支援部門
片山 宏

JCOG臨床試験セミナー入門編 2016年10月15日



本日のトピックス

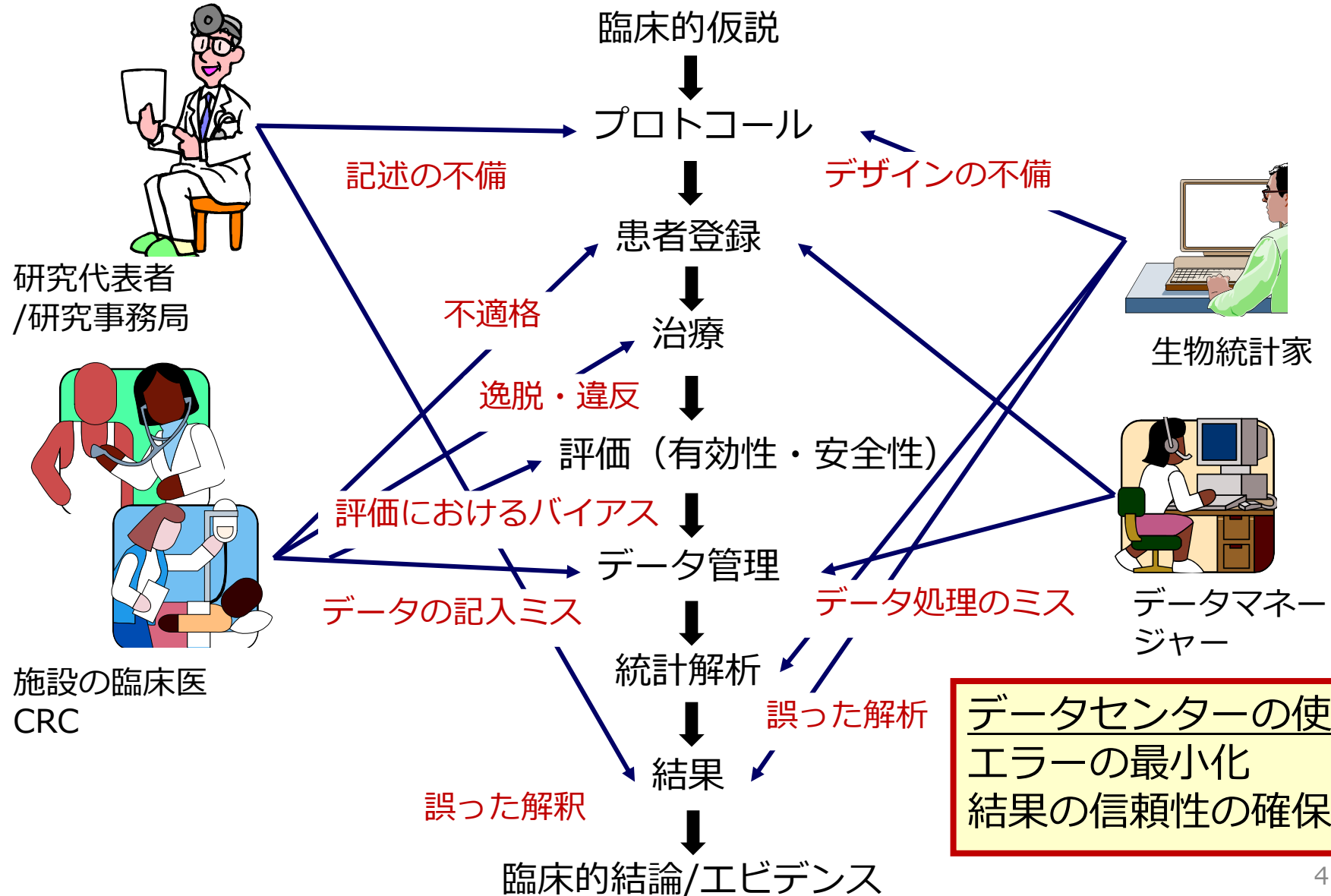
- 臨床試験における「品質」とは？
 - 「品質」が悪いと何が困るの？
 - なぜ品質管理（QC）と品質保証（QA）は必要？
- 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」
 - モニタリング・監査について
- モニタリングって何？
 - JCOGの中央モニタリングはどうやってるの？
 - モニタリングレポートの見方は？
- 監査って何？
 - JCOGの監査では何を見てるの？
 - 監査で気をつけるべきポイントは？



臨床試験における「品質」とは？



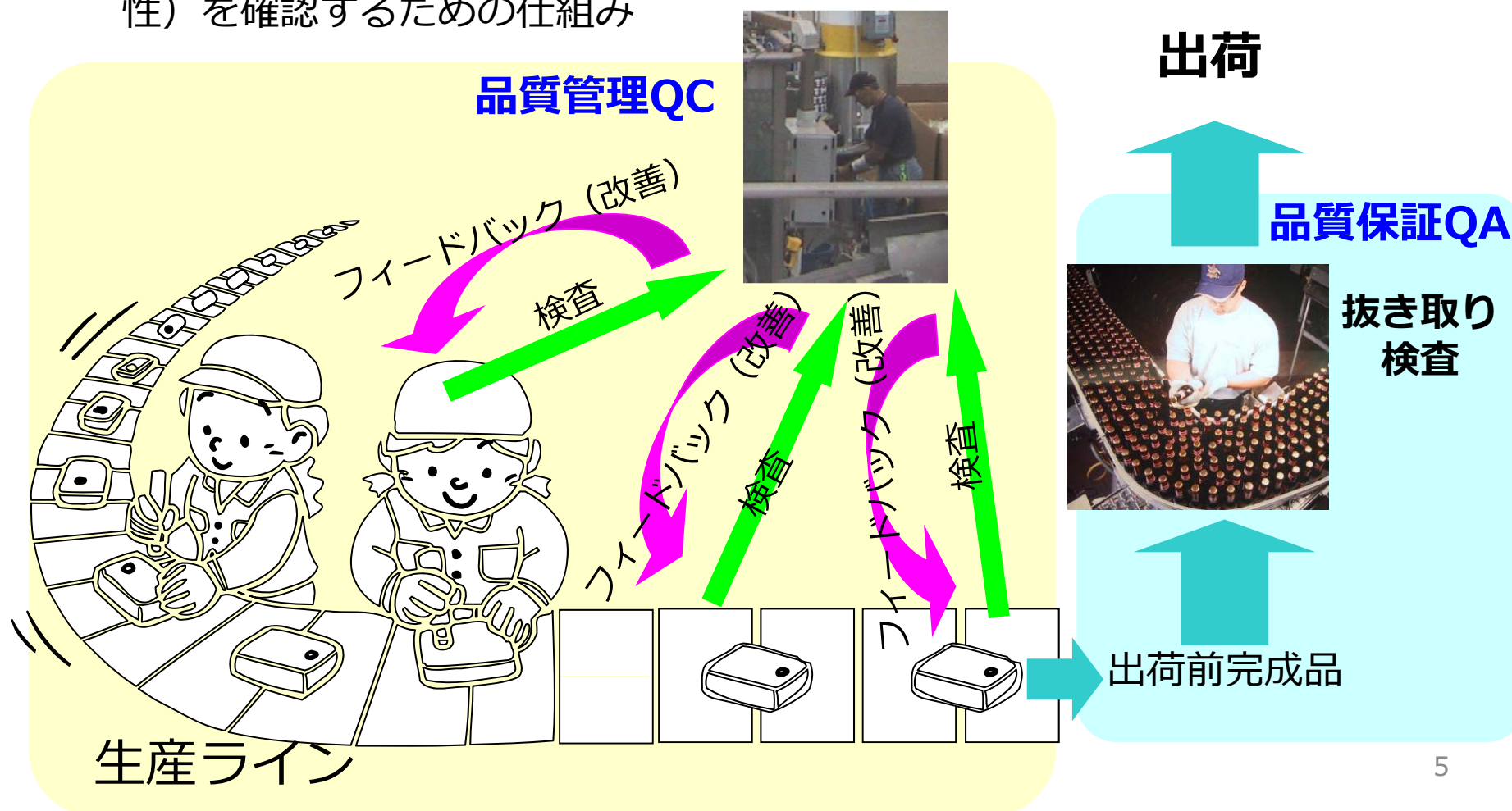
臨床試験の実施プロセスとエラー





品質管理と品質保証-工場の例

- 品質管理 (Quality Control) : 目標とする品質に近づけるための持続的な check & feedbackの仕組み
- 品質保証 (Quality Assurance) : 一定の品質に保たれていること (信頼性)を確認するための仕組み





品質管理と品質保証-臨床試験の場合

品質管理QC





QCとQA

- **品質管理** (Quality Control: QC)
 - 目標とする品質に近づけるための持続的なcheck & feedback
 - 臨床試験では「モニタリング」
 - 主に試験実施中に生じるエラーをチェック
 - 問題がある場合は、主に試験実施プロセスの修正と改善
- **品質保証** (Quality Assurance: QA)
 - 一定の品質に保たれていること（信頼性）の確認作業
 - 臨床試験では「監査」
 - 施設訪問により施設手順を確認し、原資料を抜き取り調査
 - 問題がある場合は、施設における手順の修正と改善



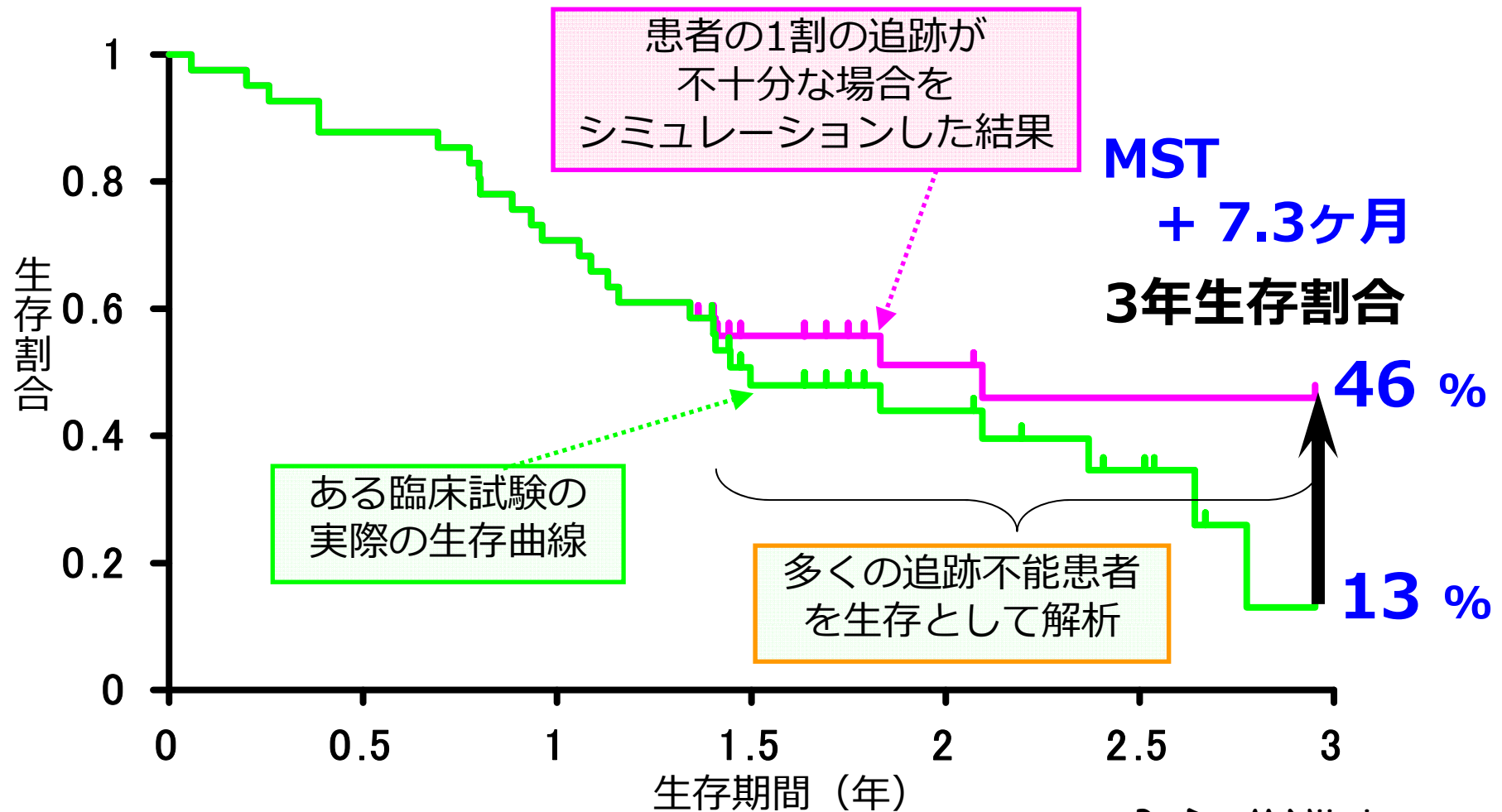
エラーの例1：不十分な追跡調査

- 登録後、生存/死亡の情報を6か月に1回追跡調査用紙に記入し報告
- 不十分な追跡調査はモニタリングレポートに掲載
 - 追跡調査のデータが1年以上更新されていない例

番号	施設名	最終生存確認日	担当医コメント
13	A病院	2003/6/23	全く連絡とれず、音信不通です
51	Bがんセンター	2006/3/30	2006/3/30より来院なし
94	C大学病院	2005/3/10	
123	D医療センター	2005/12/21	05/12/21より他院紹介。その後の情報ありません



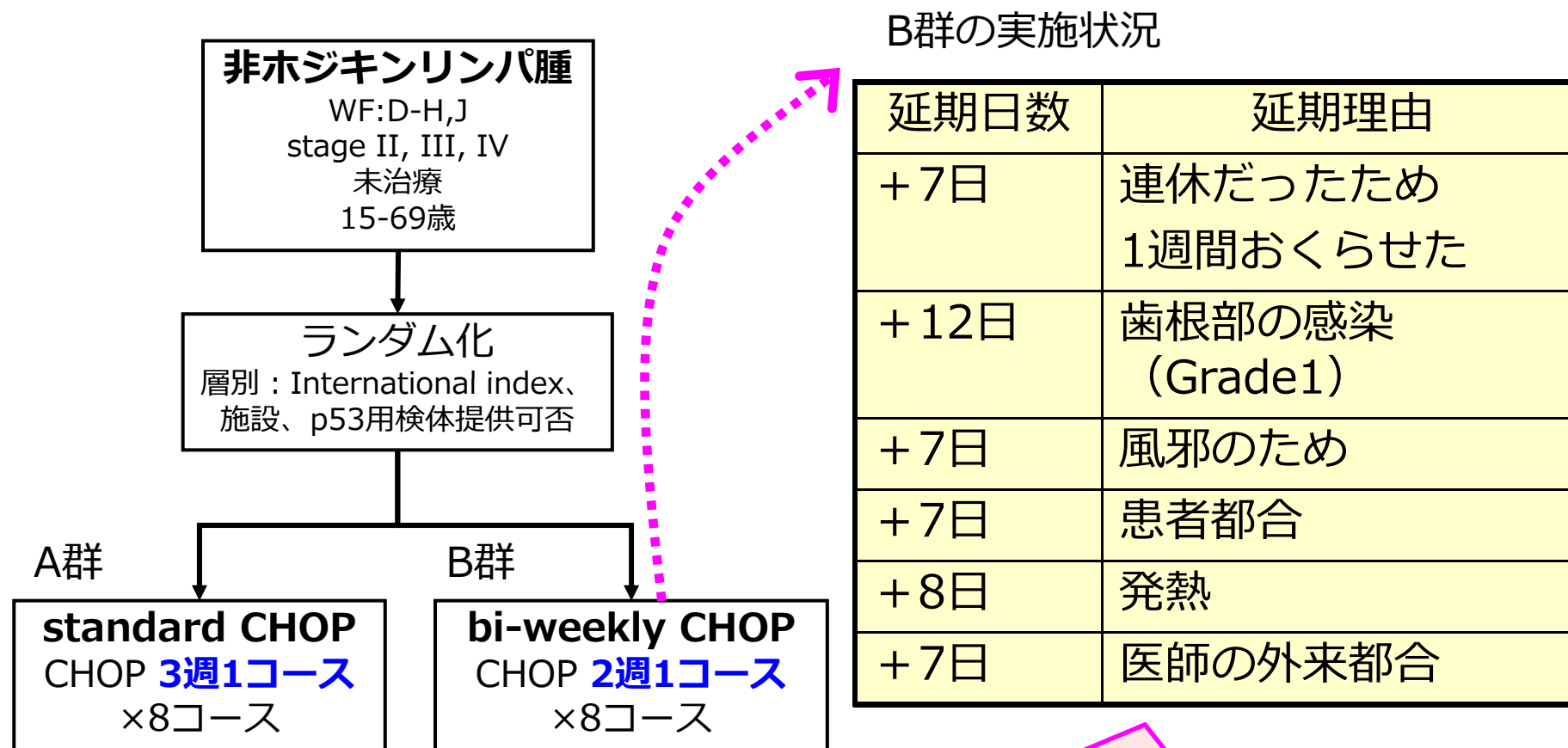
不十分な追跡調査だと・・・



By Dr. M.Niimi



エラーの例 2 : 逸脱が多すぎると



2週毎の治療レジメンだが、実際には3週毎になっている例が多発
→適切な群間比較ができない！



QA & QCはなぜ必要？

- データ管理がいい加減なほど、治療法が誤って「有効」と結論されてしまう！
 - 本当は良くない治療法を誤って「良い」と結論
 - α エラー
- Clinical questionに対応した「比較」ができなくなる！
 - せっかく良い治療法でも「良くない」と結論
 - β エラー
- どちらにしても正しい結論を導けないことは同じ



結果の信頼性は臨床試験の命

- 臨床試験における「品質」＝「結果の信頼性」
 - QC&QAは「結果の信頼性」確保のキモ
- エラーの最少化が研究者/データセンターの責務
 - 人間が行っている以上、エラーは必ず生じる
 - 結論、臨床的意思決定、データの解釈が変わらないレベルの品質を担保する
 - 絶えずフィードバックを行い、エラーを最小化
 - 試験の後半にはエラーが減った・・・が理想
- QC/QAにより結果の信頼性を確保し、正しい結論を患者さんの元へ！



人を対象とする医学系研究に関する倫理指針



人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000069410.pdf>

- これまでの臨床指針と疫学指針が統合
- 2015年4月1日施行
 - モニタリング・監査は2015年10月1日施行
- 何が変わった？
 - モニタリングの義務化（侵襲&介入）
 - 必要に応じた監査の実施（侵襲&介入）



指針上の定義

- 第2 用語の定義
 - (28) モニタリング
 - 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本指針及び研究計画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。
 - (29) 監査
 - 研究結果の信頼性を確保するため、研究が本指針及び研究計画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



モニタリングの種類

- 指針ガイダンス 第20-3

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000080275.pdf>

- …モニタリングの手法については、画一的なものではなく個々の研究の目的や性質等によって、適切かつ効率的に行われることが求められる。

施設訪問モニタリング

- モニタリングの手法については、例えば、あらかじめ定められた方法により~~原資料等を直接確認~~することのほか、多施設共同研究においては、EDC（Electronic Data Capture）を用いた方法等による、~~中央にてデータを一括管理し評価すること~~等も考えられるが、一義的には研究責任者が作成する~~研究計画書にその実施体制及び実施手順を記載し、その妥当性を含めて倫理審査委員会による審査を受ける必要がある。~~

中央モニタリング

施設訪問モニタリングか中央モニタリングかは
どちらでも良い・・・どうすればよい？



品質管理と品質保証-臨床試験の場合

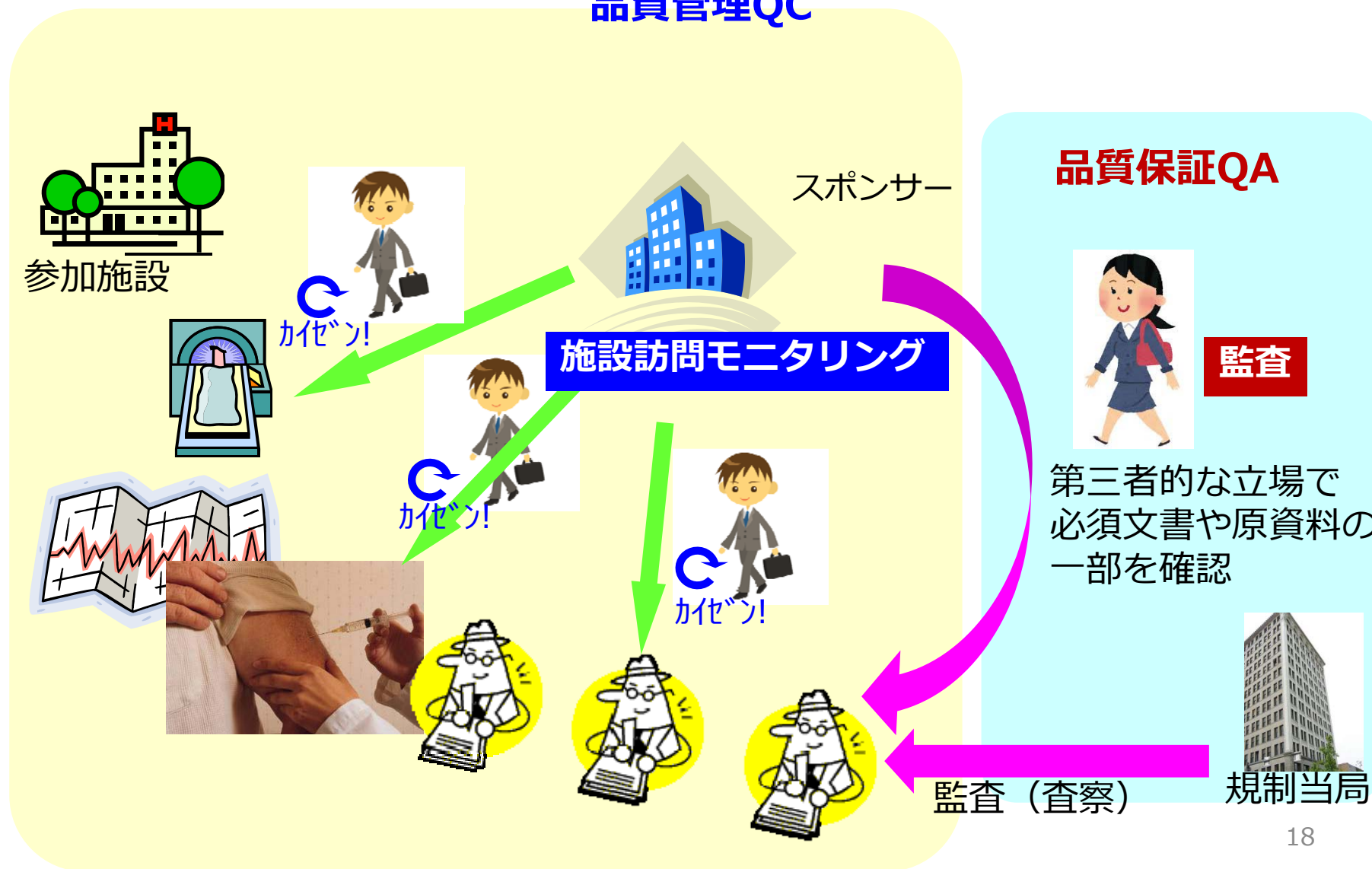
品質管理QC





施設訪問モニタリング（治験）

品質管理QC





モニタリング・・・どちらですべき？

- 施設訪問モニタリング or 中央モニタリング
 - どちらが適切かは試験の設定によって異なる（両方やってもよい）

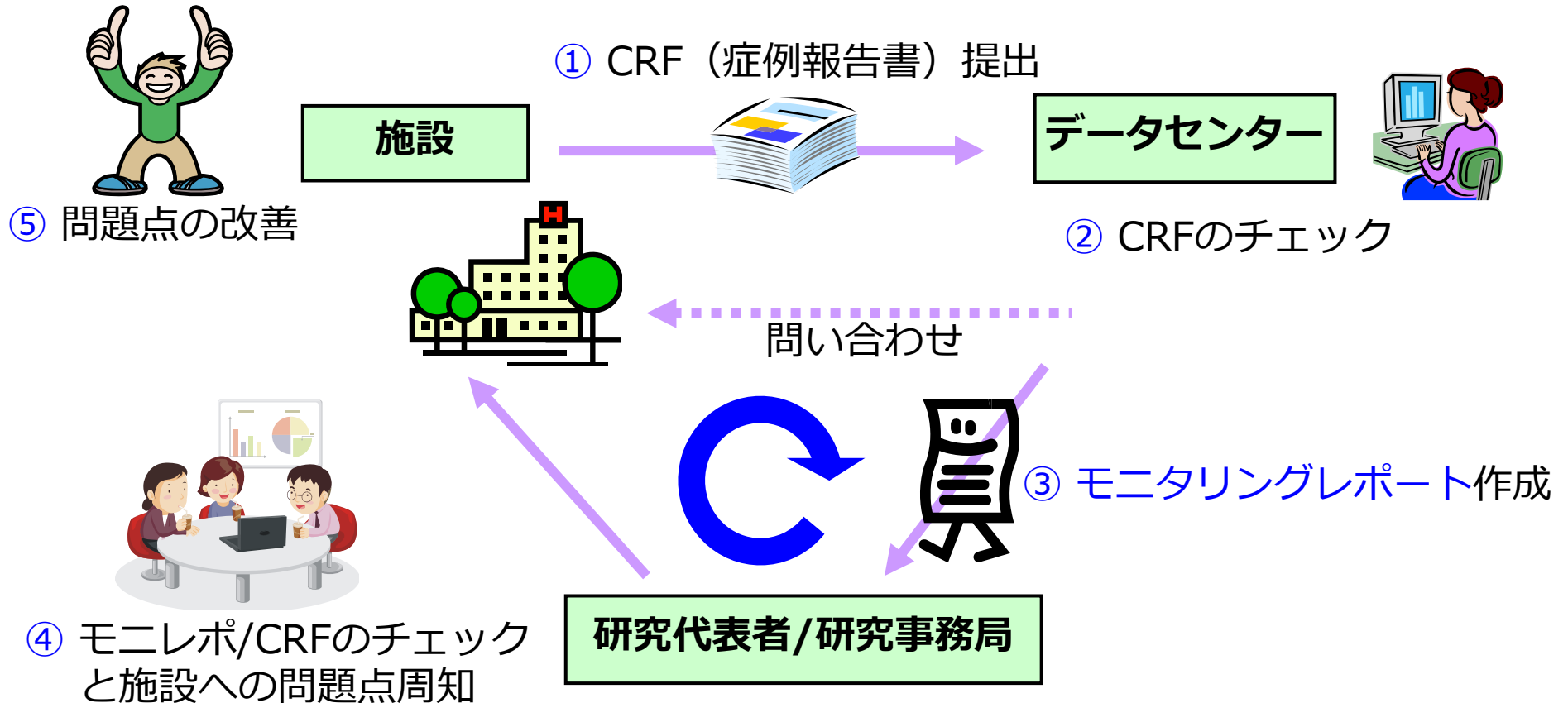
患者登録数	少ない	<u>施設訪問モニタリング</u> ✓ 系統的なエラーを見つける意義は少ない。かえって簡便。
	多い	<u>中央モニタリング</u> + 施設訪問監査 ✓ 系統的なエラーのチェックが重要。コストが安い。
実施体制	試験毎で変わる	<u>施設訪問モニタリング</u> ✓ 参加施設の質を早めにチェックする必要あり
	恒常的な組織で実施	<u>中央モニタリング</u> + 施設訪問監査 ✓ 継続的な監査による「施設」の質の向上が、各「試験」の質の向上につながる
データの質の要求水準	治験等	<u>施設訪問モニタリング</u> ✓ 原資料とデータセットの一致がより厳密に求められる ✓ より早期のフィードバックが必要
	通常の研究者主導試験	<u>中央モニタリング</u> + 施設訪問監査 ✓ 結論が変わらないレベルの正確性が担保されればよい



JCOGにおける 中央モニタリングの実際



JCOGの中央モニタリング



- ・ モニレポは半年ごと、全試験・全登録例を対象に作成
- ・ このサイクルの繰り返しのにより、施設へのフィードバック、品質の向上を図る



JCOGモニタリングレポート

2011 年度前期定期モニタリングレポート JCOGxxxx (phaseⅢ)

骨肉腫術後補助化学療法における Ifosfamide 併用の効果に関するランダム化比較試験

研究グループ:	試験進捗:	登録中
骨軟部腫瘍グループ		
研究代表者:	登録開始日:	XXXX 年 XX 月 XX 日
XXXX		
研究事務局:	登録終了予定:	XXXX 年 XX 月
XXXX		
データマネージャー:	追跡終了予定:	XXXX 年 XX 月
XXXX		
医学的コメント:	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		

提出日:XXXX 年 XX 月 XX 日

0. 研究概要

0.1. 研究目的

転移のない切除可能な高悪性度骨肉腫に、MTX(methotrexate)、ADM(adriamycin)、CCDP(cisplatin)の3剤による術前化学療法を行い、Standard responder に対する術後化学療法として、IFO(ifosfamide)の併用が併用に対して優れているかどうかをランダム化比較にて評価する。また、XXXX。

0.2. 対象

- 1) 原発巣の画像と切開生検により得られた腫瘍材料の病理組織診断により、高悪性度骨肉腫と診断されている
- 2) 1)の診断に用いた生検材料で、未染標本が10枚以上作成できる、もしくは作成済みである
- 3) 原発巣が上肢帯を含む上肢、下肢帯を含む下肢に存在する
- 4) 原発巣が切除可能と見込まれる
- 5) 臨床病期がIIA、IIB、IIIのいずれかである(TNM-UICC 2002年度版)
- 6) 高悪性度骨肉腫の既往がない
- 7) XXXX

0.3. エンドポイント

Primary endpoint : A, B 群の無病生存期間
Secondary endpoints : G 群の無病生存期間、群ごとの無再発生存期間、群ごとの全生存期間、術前増悪割合 XXXX

0.4. 治療

A, G 群:術前化学療法(MAP)6コース→手術療法→術後初回化学療法(AP)1コース→術後化学療法(MAP)9コース
B 群:術前化学療法(MAP)6コース→手術療法→術後初回化学療法(AP)1コース→術後化学療法(MAP+IF)11コース



0.5. 割付調整因子

施設、T 因子(T1 vs. T2, T3)、発生部位(下肢帯 vs. 下肢帯を除くその他の部位)

0.6. 予定登録数、登録期間、追跡期間

予定登録数:200 名。ただし、standard responder として二次登録ランダム割付される患者数として 100 名。
登録期間:6 年、追跡期間:10 年

0.7. 解析

- 1) 中間解析:予定登録数の半数の登録が得られた時期と、二次登録後すべての登録患者のプロトコル治療が終了する時期の2回行なう。登録の一時中止は行なわない。
- 2) 主たる解析:二次登録終了3年後の追跡調査に基づいて行なう。2019年2月予定。

0.8. プロトコル改正・改訂

なし

0.9. 進捗状況

特記事項なし

• 半年に1回発行

– 前期モニタリングレポート

- 6月頃に追跡調査発送

→ 9月頃にモニレポ発行

– 後期モニタリングレポート

- 12月頃に追跡調査発送

→ 翌3月頃にモニレポ発行

• 患者登録中/追跡期間中の全試験が対象

• 章構成は全試験共通

• 最新版はwebで閲覧可能



JCOCモニタリングレポートの内容

2011 年度前期定期モニタリングレポート JCOCxxxx (phaseⅢ)

骨肉腫術後補助化学療法における Ifosfamide 併用の効果に関するランダム化比較試験

研究グループ:	試験進捗:	登録中
骨軟部腫瘍グループ		
研究代表者:	登録開始日:	XXXX 年 XX 月 XX 日
XXXX		
研究事務局:	登録終了予定:	XXXX 年 XX 月
XXXX		
データマネージャー:	追跡終了予定:	XXXX 年 XX 月
XXXX		
医学的コメント:	プロトコル改正:	なし
XXXX	プロトコル改訂:	なし
JCOC データセンター		
JCOC 運営事務局		

提出日:XXXX 年 XX 月 XX 日

0. 研究概要

0.1. 研究目的

転移のない切除可能な高悪性度骨肉腫に、MTX(methotrexate)、ADM(adriamycin)、CCDP(cisplatin)の3剤による術前化学療法を行い、Standard responder に対する術後化学療法として、IFO(ifosfamide)の併用が併用に対して優れているかどうかをランダム化比較にて評価する。また、XXXX。

0.2. 対象

- 1) 原発巣の画像と切開生検により得られた腫瘍材料の病理組織診断により、高悪性度骨肉腫と診断されている
- 2) 1)の診断に用いた生検材料で、未染標本が10枚以上作成できる、もしくは作成済みである
- 3) 原発巣が上肢帯を含む上肢、下肢帯を含む下肢に存在する
- 4) 原発巣が切除可能と見込まれる
- 5) 臨床病期がIIA、IIB、IIIのいずれかである(TNM-UICC 2002年度版)
- 6) 高悪性度骨肉腫の既往がない
- 7) XXXX

0.3. エンドポイント

Primary endpoint : A、B 群の無病生存期間
Secondary endpoints : G 群の無病生存期間、群ごとの無再発生存期間、群ごとの全生存期間、術前増悪割合、XXXX

0.4. 治療

A、G 群:術前化学療法(MAP)6コース→手術療法→術後初回化学療法(AP)1コース→術後化学療法(MAP)9コース
B 群:術前化学療法(MAP)6コース→手術療法→術後初回化学療法(AP)1コース→術後化学療法(MAP+IF)11コース

0.5. 割付調整因子

施設、T 因子(T1 vs. T2、T3)、発生部位(下肢帯 vs. 下肢帯を除くその他の部位)

0.6. 予定登録数、登録期間、追跡期間

予定登録数:200名。ただし、standard responder として二次登録ランダム割付される患者数として100名。
登録期間:6年、追跡期間:10年

0.7. 解析

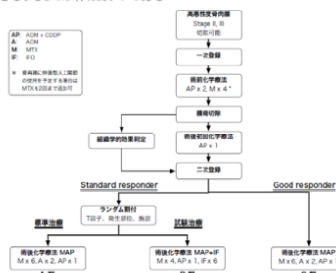
- 1) 中間解析:予定登録数の半数の登録が得られた時期と、二次登録後すべての登録患者のプロトコル治療が終了する時期の2回行なう。登録の一時中止は行なわない。
- 2) 主たる解析:二次登録終了3年後の追跡調査に基づいて行なう。2019年2月予定。

0.8. プロトコル改正・改訂

なし

0.9. 進捗状況

特記事項なし



0. 研究概要
1. 登録状況
2. 今回のモニタリング作業
3. 適格性の検討
4. 背景因子・治療の集計
5. 治療経過要約
6. プロトコル治療逸脱の可能性の検討
7. 安全性の評価
8. 有効性の評価
9. 転院患者一覧
10. 監査委員会からの修正依頼案件
11. QOL調査票回収状況



なぜモニタリングレポートが重要？

-参加施設の観点から

- モニタリングレポートがないと・・・
 - 試験の進捗がわからない
 - CRF未提出でも気づかない
 - 自施設が不適格例を登録したことに気づかない
 - 誤解に基づき毎回逸脱していても気づかない
 - 予想以上に毒性が強くても適切な対応がとれない



何に注意して見ればいいのか？

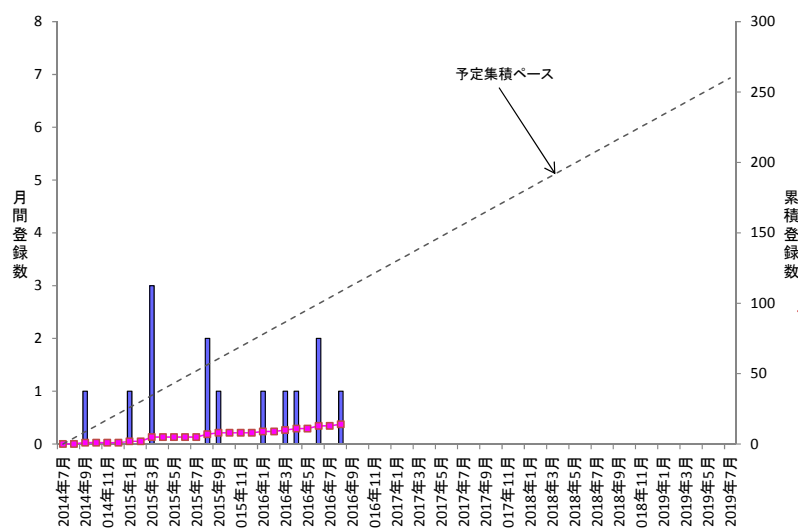


見てほしいところ

- 1.登録状況
 - 1.1.参加施設別登録数

	施設名	登録可能 状況	A群	B群	計
	XX大学病院	○	0	0	0
	●●病院	○	0	0	0
	YY大学医学部附属病院	○	0	0	0
	▲▲医科大学	○	1	0	1
	ZZ大学病院	○	0	0	0
	■●大学医学部	○	1	0	1
	AB大学	○	0	0	0

- 1.3.集積ペース



低空飛行・・・

- 適格となる患者さんは見逃していませんか？
- もれなくICしていますか？
- 研究事務局からアンケート調査される可能性あり！



見てほしいところ

- 2.2.追跡調査の依頼と回収状況
 - 督促後も回答のない施設：XX中央病院
- 2.3.未回収CRF・不明点のついての問い合わせ
 - 登録適格性確認票 未回収施設一覧

施設名	未回収枚数	未回収登録番号	担当医コメント
AAがんセンター	1枚	709	
BB病院	1枚	240	
CC県立がんセンター	1枚	867	
DD県立総合病院	1枚	1181	紛失した
EE大学医学部	8枚	905、925、935、965、969、 1104、1154、1187	
市立FF病院	4枚	363、550、562、565	

データの集計ができません・・・

- 自施設はリストに上がっていませんか？
- CRFをため込んでいませんか？
- データセンターor研究事務局から督促される可能性あり！
- 督促される前にご対応お願いします。



見てほしいところ

- 3.適格性の検討
- 6.プロトコル逸脱の可能性の検討
 - 治療開始規準の不遵守
 - 治療変更規準の不遵守

試験の質を高めるために・・・

- 自施設で不適格の患者を登録していませんか？
- 治療前、治療中の検査はプロトコル通りに行われていますか？
- 治療変更規準は守られていますか？（俺んちレジメンで実施していませんか？）
- 同じ逸脱の繰り返しはありませんか？



見てほしいところ

- 6. プロトコル逸脱の可能性の検討
 - 検査に関する逸脱

術後呼吸機能検査

群	施設名	検査時期	検査日	グループ検討結果
A	XXがんセンター	術後6か月	欠測	逸脱
A	XXがんセンター	術後6か月	欠測	逸脱
A	YY病院	術後6か月	術後221日	逸脱
B	XXがんセンター	術後6か月	欠測	逸脱
B	ZZ大学病院	術後6か月	術後146日	逸脱

登録前の血液検査

群	施設名	詳細	グループ検討結果
A	FF中央病院	HBs抗体、HBc抗体	逸脱
A	GG県立病院	HBs抗体、HBc抗体	逸脱
A	XXがんセンター	HBs抗体、HBc抗体	逸脱
A	ZZ大学病院	HBV-DNA（HBs抗体+）	逸脱

正しい評価ができません・・・

- ・ エンドポイントに関連する検査はモシなく検査を！
- ・ 自施設の検査項目セットの見直しを！



JCOGデータセンターからのお願い

- CRFは期限内に提出を！
 - CRFに基づく中央モニタリングはJCOG品質管理のキモ
 - 中央モニタリング結果を施設にフィードバックし、エラーを最少化
 - 試験途中でもデータの信頼性は重要
 - 未提出、問い合わせ中データが多いと中間解析にも影響
- 施設でもモニタリングレポートの活用を！
 - 施設のアクティビティの把握
 - 不適格登録の最小化
 - 不適切な治療中止の防止
 - 不適切な逸脱の最小化



監査



指針上の定義

- 第2 用語の定義
 - (28) モニタリング
 - 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本指針及び研究計画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。
 - (29) 監査
 - 研究結果の信頼性を確保するため、研究が本指針及び研究計画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



監査-「必要に応じて」とは？

- 指針ガイダンス 第20-2
 - 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。



JCOGにおける 監査の実際



JCOG監査の方法

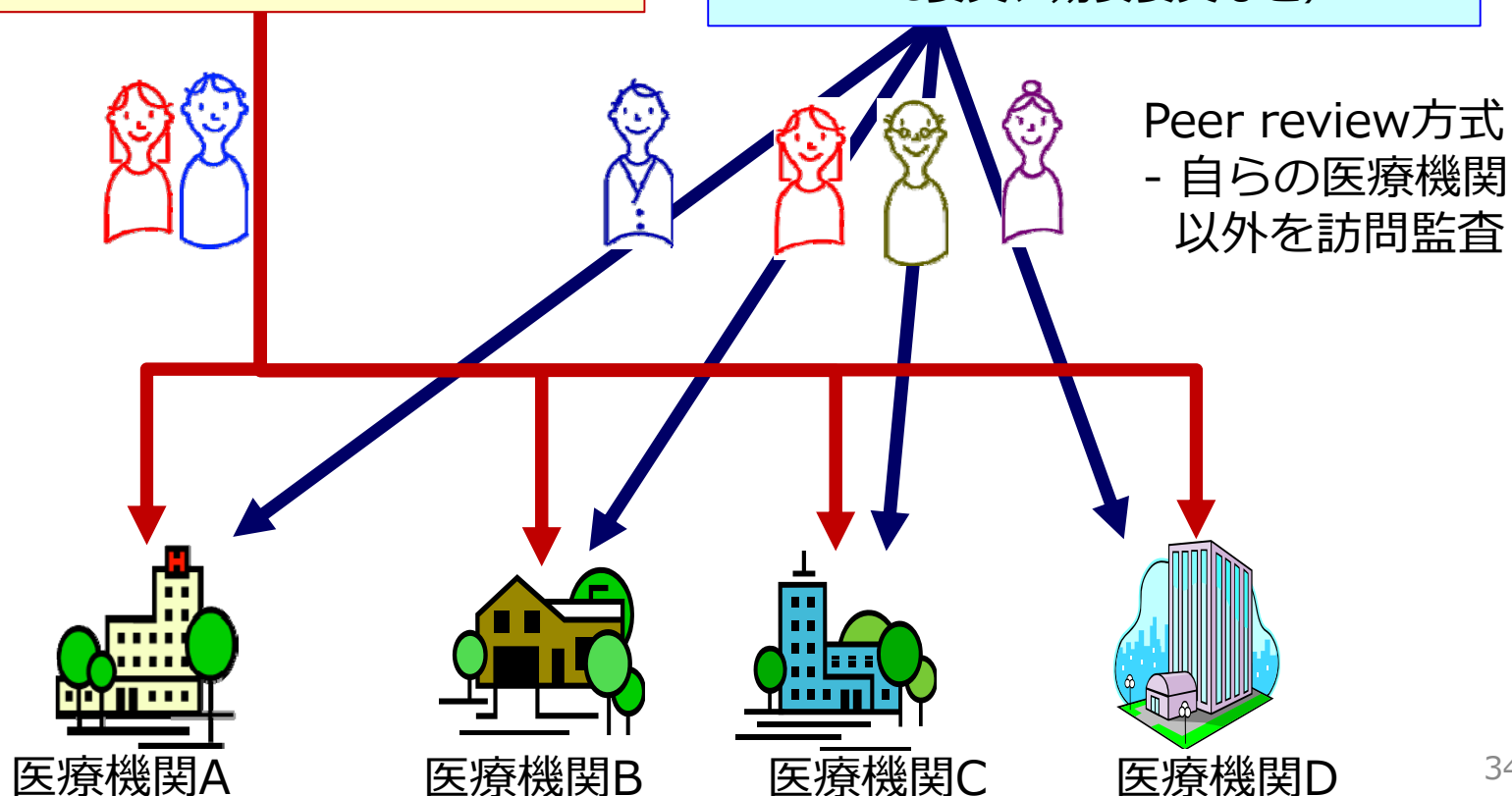
監査委員会
(グループ代表者で構成)

審査・指示 ↓ ↑ 報告

監査事務局スタッフ
(JCOG運営事務局 品質保証部門)

JCOG研究者 (医師)
(他試験の研究事務局、
PRC委員、効安委員など)

- 監査チーム (2-4名)
- 同一医療機関内の複数の診療科に対し監査を実施
- 評価は施設 (診療科) ごと

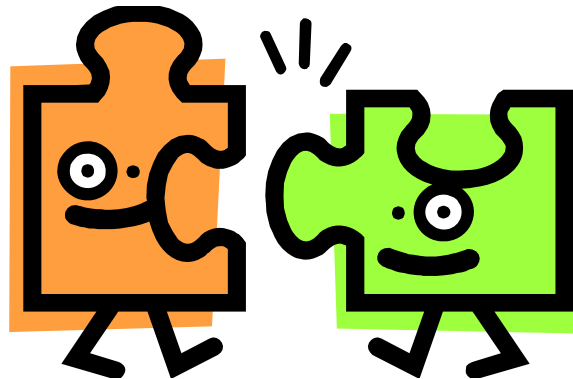




なぜ監査が重要？

- 多くのことは中央モニタリングでわかるが・・・
- 施設に行かないとわからないこともある
 - 例：IRB承認書、同意書の確認
 - 例：CRFに記載されたデータの正確性
- 中央モニタリングだけでは「データの信頼性」は十分ではない
 - 研究者主導試験では施設訪問監査が必須

中央モニタリング
Central
Monitoring



監査
Audit

- 中央モニタリングと監査は相補的な関係
- どちらも必要
- どちらを重視するかはバランスの問題



JCOGの監査

- 目的：参加施設でのデータ信頼性の確保/質の向上
 - 報告データと原資料の照合が基本
 - 登録中の試験を優先
 - Honest error（うっかりミス）の最小化が目的
 - 違反摘発が目的ではない

Honest Error（うっかりミス）

- 「ゼロ」にすることは不可能
- 結論が変わらない程度であれば一定の範囲で許容
- エラーの頻度が多くなると問題
- 許容される範囲内に留まるようにすることが必要

Misconduct（不正行為：改竄、捏造、虚偽）

- 故意に事実をねじ曲げる、架空の物を作り出す
- あってはならない

違反摘発が目的ではないが、misconductには厳しく対処



施設訪問監査の実施例

監査対象医療機関：〇〇がんセンター

- 10:00-11:50 施設1 脳腫瘍グループ（脳神経外科）
JCOG0504 登録番号 ○, △, □
- 12:50-14:40 施設2 婦人科腫瘍グループ（婦人科）
JCOG0602 登録番号 ○, △, □
- 14:50-16:40 施設3 大腸がんグループ（消化器外科）
JCOG0212 登録番号 ○, △
JCOG0603 登録番号 ○, △
- 16:50-17:40 施設4 放射線治療グループ（放射線科）
JCOG0701 登録番号 ○, △, □



監査当日の手順

JCORG 監査実施要項

監査対象施設	〇〇がんセンター	
	脳腫瘍グループ	施設研究責任者 〇〇〇〇 先生 施設コーディネーター 〇〇〇〇 先生
	婦人科腫瘍グループ	施設研究責任者 〇〇〇〇 先生 施設コーディネーター/医療機関コーディネーター 〇〇〇〇 先生
	大腸がんグループ	施設研究責任者 〇〇〇〇 先生 施設コーディネーター 〇〇〇〇 先生
	放射線治療グループ	施設研究責任者 〇〇〇〇 先生
		施設コーディネーター 〇〇〇〇 先生
監査実施日時 監査対象研究 監査対象症例	■■■■ 年 ■■■■ 月 ■■■ 日 (金) 9:50 ~ 17:40	
	9:50 ~ 10:00 監査担当者による打ち合わせ	
	10:00 ~ 11:50 脳腫瘍グループ 【第1部】JCOG0504、JCOG0911 【第2部】JCOG0504 登録番号 〇、△、□	
	12:50 ~ 14:40 婦人科腫瘍グループ 【第1部】JCOG0503、JCOG0505、JCOG0602 【第2部】JCOG0602 登録番号 〇、△、□	
	14:50 ~ 16:40 大腸がんグループ 【第1部】JCOG0212、JCOG0603、JCOG0903、JCOG0910 【第2部】JCOG0212 登録番号 〇、△ JCOG0603 登録番号 〇、△	
	16:50 ~ 17:40 放射線治療グループ 【第1部】JCOG0701、JCOG0906 【第2部】JCOG0701 登録番号 〇、△、□	
監査実施会場	〇〇がんセンター 〇〇棟3階カンファレンスルーム	
監査担当者	■■■■ (特定非営利活動法人がん臨床研究機構) ■■■■ (特定非営利活動法人がん臨床研究機構) 〇〇〇〇 (〇〇大学医学部附属病院)	
監査方法	監査担当者による原資料の直接閲覧によりJCORG研究の実施状況を調査します。 (JCORGポリシー No.24 監査を参照ください。)	
準備いただきたい資料	【第1部】に記載の研究 IRB/倫理審査委員会の承認に基づく医療機関の長の承認書 研究実施のために管理されているプロトコル、説明文書・同意書 【第2部】に記載の研究(上記「監査対象症例」に記載の登録番号に該当する患者) 診療録、X線・CT等の画像診断フィルム*、診断レポート(病理・画像等)、臨床検査データ、治療記録(手術、放射線治療、化学療法等)、看護記録、説明文書、同意書、有害事象の報告に関する記録、その他プロトコルごとに規定された書類 提出したCRFのコピー *電子カルテ等で確認可能な場合は、フィルム原本は不要です。	
施設立会人	監査当日は、担当医師、CRC等、少なくとも1名の立ち会いをお願いします。 また、電子カルテ等を使用されている場合は、当該システム閲覧のためのアクセス権をお持ちの方の立ち会いをお願いします。	

- 監査開始時刻までに
あらかじめ準備された資料を
監査会場にお持ちください

- 医師、CRC等、少なくとも1名の
立ち会いをお願いします
 - 電子カルテ等を使用されている場合
はカルテ閲覧のアクセス権をお持ち
の方が立ち会ってください

- 監査の流れ
 - 監査の目的などの簡単な説明
 - 第1部(研究ごと)の資料のチェック
 - 第2部(症例ごと)の資料のチェック
 - 監査結果(概要)のまとめ



監査のポイント

- 優先的にチェックするもの
 - 倫理的に重要なもの
 - Primary endpointに影響を及ぼすもの
 - 中央モニタリングでチェックしづらいもの
- 報告データの正確性のチェック
 - データマネージャーによるチェックが終了したCRFと原資料を照合
 - 新たに逸脱を見つけることは意図しない
 - 逸脱があったとしても、事実が正しく報告されていればよい
 - 正しく報告されていれば中央モニタリングで検討可能
 - 臨床的に妥当な逸脱やプロトコール不備による逸脱もある



評価項目と点数の付け方

評価項目			「不適」の規準	分母	配点
研究単位 の確認項目	IRB承認書管理 (初回、改正)	研究実施（登録開始前）およびプロトコル改正に関するIRB承認書が確認できず	承認数	5	
	プロトコル管理	最新版プロトコルなし（説明文書・同意書を含む）	研究数	5	
	CRFコピー管理	CRFコピーの保管なし	症例数	5	
患者単位 の確認項目	患者の同意	同意書が確認できない or 登録後の同意 or 同意書に不備あり	症例数	25	
	登録前必須検査	登録前必須検査の実施なし or プロトコル不遵守	項目数	10	
	登録適格性	不適格あり	症例数	25	
	データの 正確性	治療経過	データ一致割合 = CRF報告と原資料データが一致した項目数／確認項目数	項目数	5
		臨床検査値		項目数	10
		有害事象	G3以上の有害事象の報告漏れあり	症例数	5
		生存／死亡	CRF報告内容と原資料の情報が不一致	症例数	5
評価スコア合計				100	



重要項目：点数によらず「不可」

- ⑦ 不正行為あり
 - 虚偽報告、捏造、改竄の可能性が判明
 - 評価以前の重大問題
- ⑥ 不可/重大な問題あり
 - IRB承認なし
 - 患者の同意なし
- ⑤ 不可/要改善
 - IRB承認書の紛失（IRB承認の事実の確認できる）
 - 同意書の紛失（同意の事実の確認できる）
 - 不適格が監査で新たに判明
 - 複数かつ監査症例の半数以上で重大な報告漏れあり

より深刻





総合評価：点数＋重要項目

評価区分	評価スコア合計	監査後の対応
①完璧（perfect !!）	100点	- 改善勧告なし - 監査結果はさらなる品質向上のために活用
②優（excellent !）	90点以上 100点未満	
③良（good）	80点以上 90点未満	
④可（acceptable）	60点以上 80点未満	
⑤不可 （unacceptable） / 要改善	60点未満	- 改善勧告あり - 施設は改善計画を策定し実行 - 次回の監査で改善状況を確認
⑥不可 （unacceptable） / 重大な問題あり	—	
⑦不正行為あり	—	



結果の通知

年 月 日	
〇〇がんセンター 〇〇グループ 施設研究責任者 〇〇〇〇先生 施設コーディネーター 〇〇〇〇先生	
〇〇がんセンター 病院長 〇〇〇〇先生 JCOG9999 研究代表者/研究事務局 〇〇〇〇先生 JCOG〇〇グループ代表者 〇〇〇〇先生 JCOG データセンター長 福田治彦 先生 JCOG 運営事務局長 中村健一 先生 JCOG 代表者 田村友秀 先生	
JCOG 監査委員会 委員長 下山正徳	
JCOG 監査結果通知書	
次のとおり、JCOG 監査の結果をお知らせします。	
監査結果	
JCOG 監査番号	■■■■■
監査実施日	年 月 日
監査対象施設	医療機関名 〇〇がんセンター 研究グループ 〇〇グループ
総合評価	③良 (good) <詳細は別添の監査結果報告書を参照ください。>
JCOG 監査委員会の勧告	
改善計画の提出を伴う改善勧告はありませんが、適格性の判断に関するカルテの記録が不明確であるとの指摘がありますので、施設内でカルテの記載方法の見直しを検討してください。	
JCOG1234 の No.△の死亡日の誤記が指摘されていますので、データセンターはデータの修正を検討してください。	
その他、監査結果報告書の指摘事項を確認のうえ、今後の参考としてください。	
以上	

- 施設（診療科）単位で評価
- 総合評価とJCOG監査委員会からの勧告
- 監査結果は関係者に通知
 - 監査実施医療機関の長
 - 研究グループ代表者
 - 研究代表者/事務局
 - データセンター/運営事務局
 - JCOG代表者



監査：よくあるhonest error

- 医療機関（IRB）の承認
 - プロトコール改正・改訂時のIRB承認なし
- プロトコール等の管理
 - 説明文書の最新版への更新なし
- 患者の同意
 - 同意書の患者署名日が登録日より後
- 登録適格性
 - 適格性判断に必要な病理レポートの保管なし
- データの正確性
 - 検査データ一覧表の隣の列（違う日付）の値を転記
- 実施/管理体制
 - 施設研究責任者が交代
 - 引き継ぎ不十分で関連記録の保管場所が不明





「不正行為あり」の例

- 登録前検査日の虚偽報告
 - （実例）検査値はすべて適格規準を満たしていたが、検査日を入力するとアラートが表示

10. 臓器機能		（登録前14日以内に測定）	
		好中球数(ANC: 桿状核球+分葉核球) ($\geq 1,500 /\text{mm}^3$)	1500 $/\text{mm}^3$
		ヘモグロビン ($\geq 10.0 \text{ g/dL}$)	10 g/dL
		血小板数 ($\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$)	10 $\times 10^4 /\text{mm}^3$
血算検査日	2016/9/11 (例: 2016/04/01)	※測定項目ごとに検査日が異なる場合は、最も古い日付を入力してください。	
		AST(GOT) ($\leq 100 \text{ U/L}$)	
		ALT(GPT) ($\leq 100 \text{ U/L}$)	
		血清クレアチニン ($\leq 1.5 \text{ mg/dL}$)	
生化学検査日	(例: 2016/04/01)	※測定項目ごとに検査日が異なる場合は、最も古い日付を入力してください。	

Web ページからのメッセージ

検査日から15日以上経過しているため適格規準を満たしません。再検査してください。規準を満たすために事実とは異なる値を入力すると、虚偽報告となります。

OK

11.		
	HIV抗体	○ - ○ + ○ 不明 未検
HIV抗体検査日	(例: 2016/04/01)	

- 日付を変更すると、アラートが消え登録できてしまう
- 「**虚偽報告**」となるため、絶対不可！！
- ペナルティー：1年間の登録停止



Take home messages

- 臨床試験の「品質」とは「データの信頼性」
 - データセンター、参加施設の使命はエラーの最小化とデータの信頼性の確保
 - 「結論、データの解釈が変わらない」レベルを目標
- 中央モニタリングと施設訪問監査
 - 相補的、どちらも必要
 - どちらも目的は「データの信頼性」の確保
 - QC&QAにより結果の信頼性を確保し、正しい結論を患者さんのもとへ！