



臨床試験のモニタリングと監査

JCOG運営事務局
サイエンス部門
関野 雄太

- ① 臨床試験の品質とモニタリング・監査
- ② モニタリングの詳細とレポートの見方
- ③ 監査の詳細と評価の実際
- ④ まとめ

KEYWORD :

「臨床試験の品質」と「データの信頼性」



アンケート① 「モニタリングレポート」

JCOCのモニタリングレポートを、

① 読んだことがあり、その内容も概ね理解している

② 見たことはあるが、その内容はあまりよくわからない

③ 見たことがない・初めて聞いた

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

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), CDDP(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)の併用が非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



アンケート②「監査」について

JCOG以外も含めて、

- ①監査を受けたことがある
- ②監査を受けたことはないが、どのようなことをやるかは知っている
- ③監査とはどのようなものか、あまりよくわからない



① 臨床試験の品質とモニタリング・監査

①-1：品質管理と品質保証とは？

①-2： 「品質」が悪いと何が困るの？

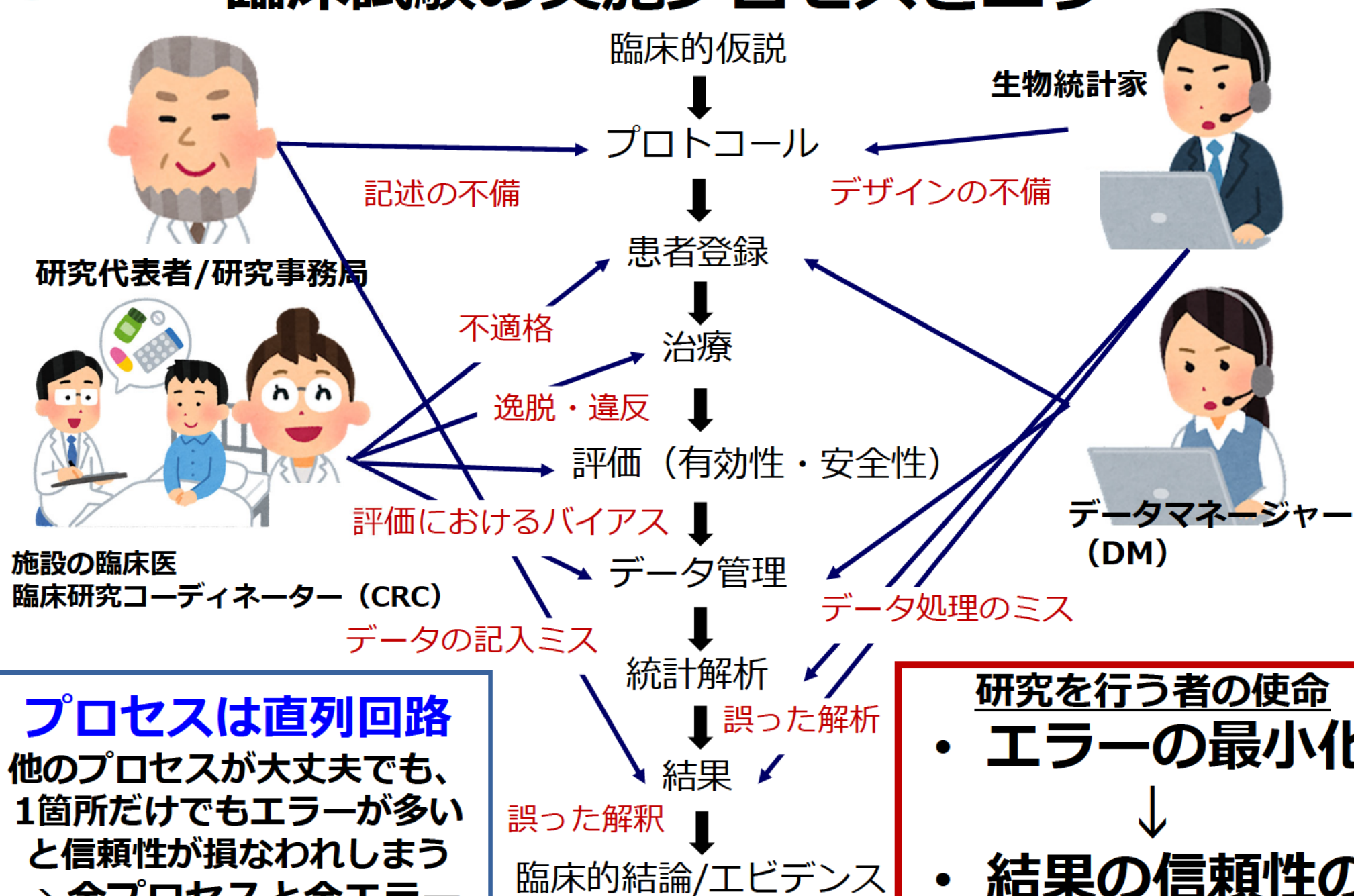
①-3： 臨床試験では、QCとQAはどのように定められているの？

臨床試験の「品質（Quality）」を保つためにどのようなことが行われているのだろうか？





臨床試験の実施プロセスとエラー



プロセスは直列回路

他のプロセスが大丈夫でも、
1箇所だけでもエラーが多い
と信頼性が損なわれしう
→ 全プロセスと全エラー
が管理の対象

営利目的での利用はご遠慮ください

研究を行う者の使命

- エラーの最小化
- ↓
- 結果の信頼性の確保



工業製品のQC：品質管理とQA：品質保証

品質管理：QC Quality Control	目標とする品質に近づけるための持続的な チェックとフィードバックの仕組み	管理
品質保証：QA 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	保証

品質管理：QC



品質保証：QA

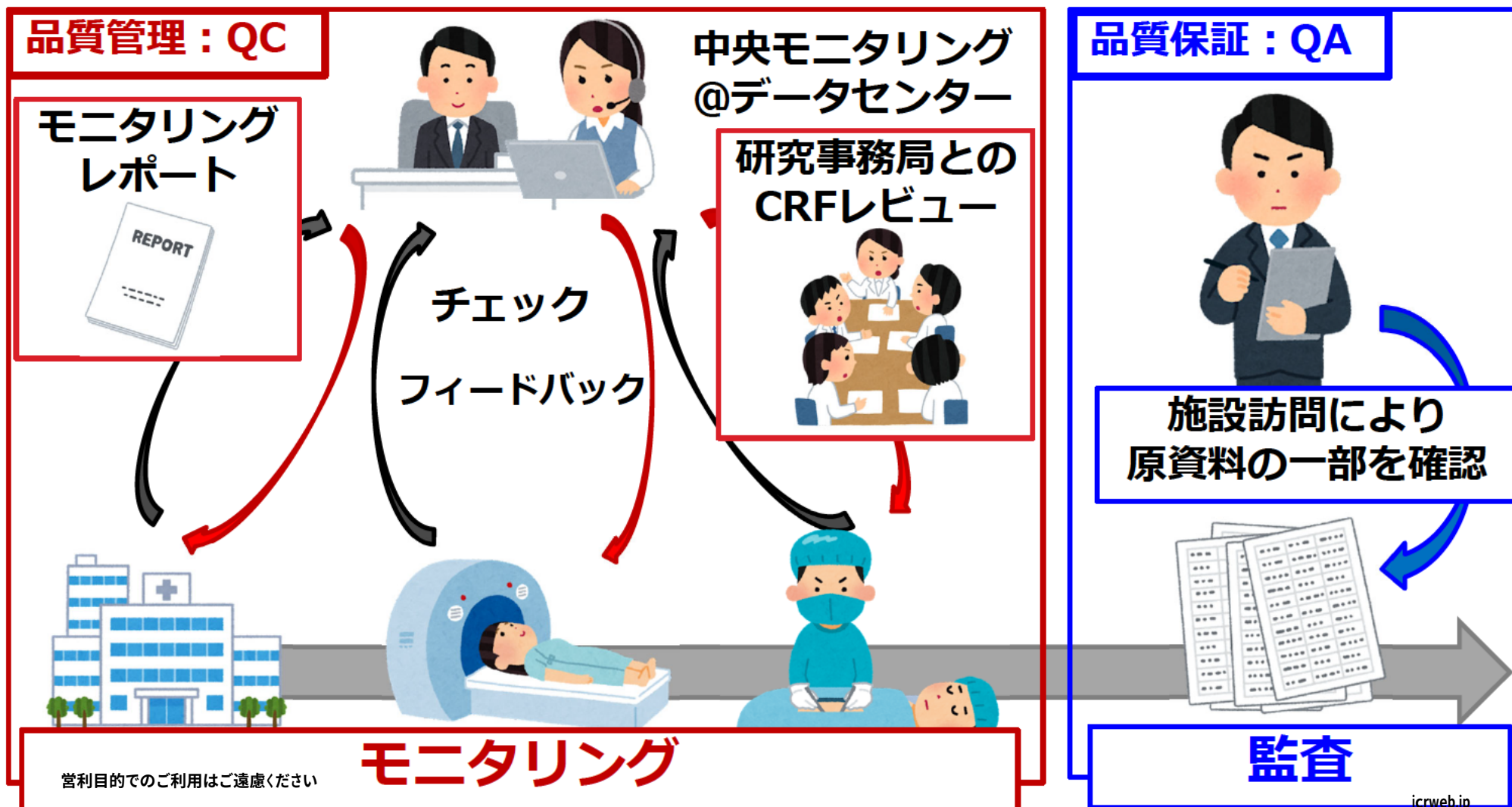




JCOG研究のQC : 品質管理とQA : 品質保証



品質管理 : QC Quality Control	目標とする品質に近づけるための持続的な チェックとフィードバックの仕組み	管理
品質保証 : QA 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	保証



品質管理

品質保証

(Quality Control: **QC**)

(Quality Assurance: **QA**)

目標とする品質に近づけるための
持続的なcheck & feedback

一定の品質に保たれていること
(信頼性)の確認作業

モニタリング (+ 監査※)

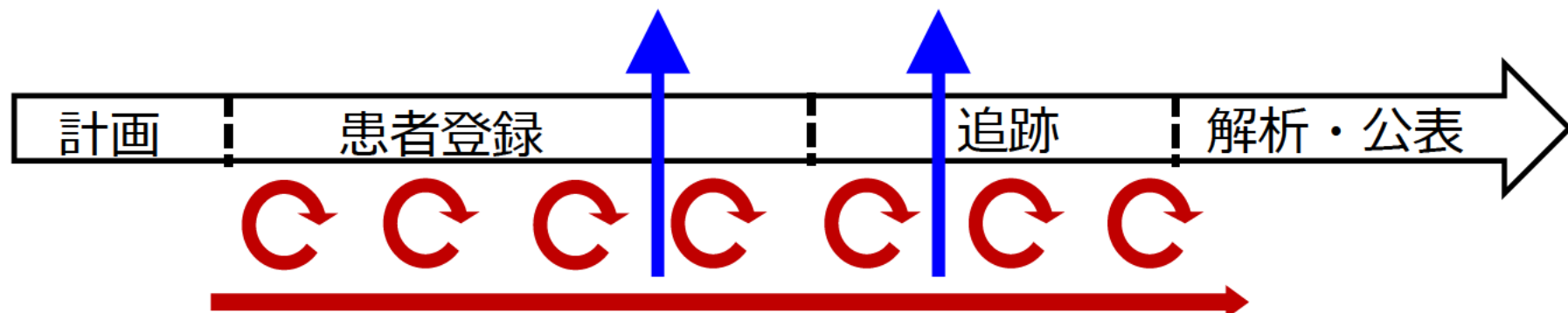
監査

- 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

- 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)

- 当事者**による**継続的**な対応

- 第三者**による**断面的**な対応



① 臨床試験の品質とモニタリング・監査

①-1：品質管理と品質保証とは？

①-2： 「品質」が悪いと何が困るの？

①-3：臨床試験では、QCとQAはどのように定められているの？

臨床試験の「品質（Quality）」を保つためにどのようなことが行われているのだろうか？



エラー例①：追跡調査の品質が悪い場合

- 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：追跡調査のデータが1年以上更新されていない場合、モニタリングレポートに掲載

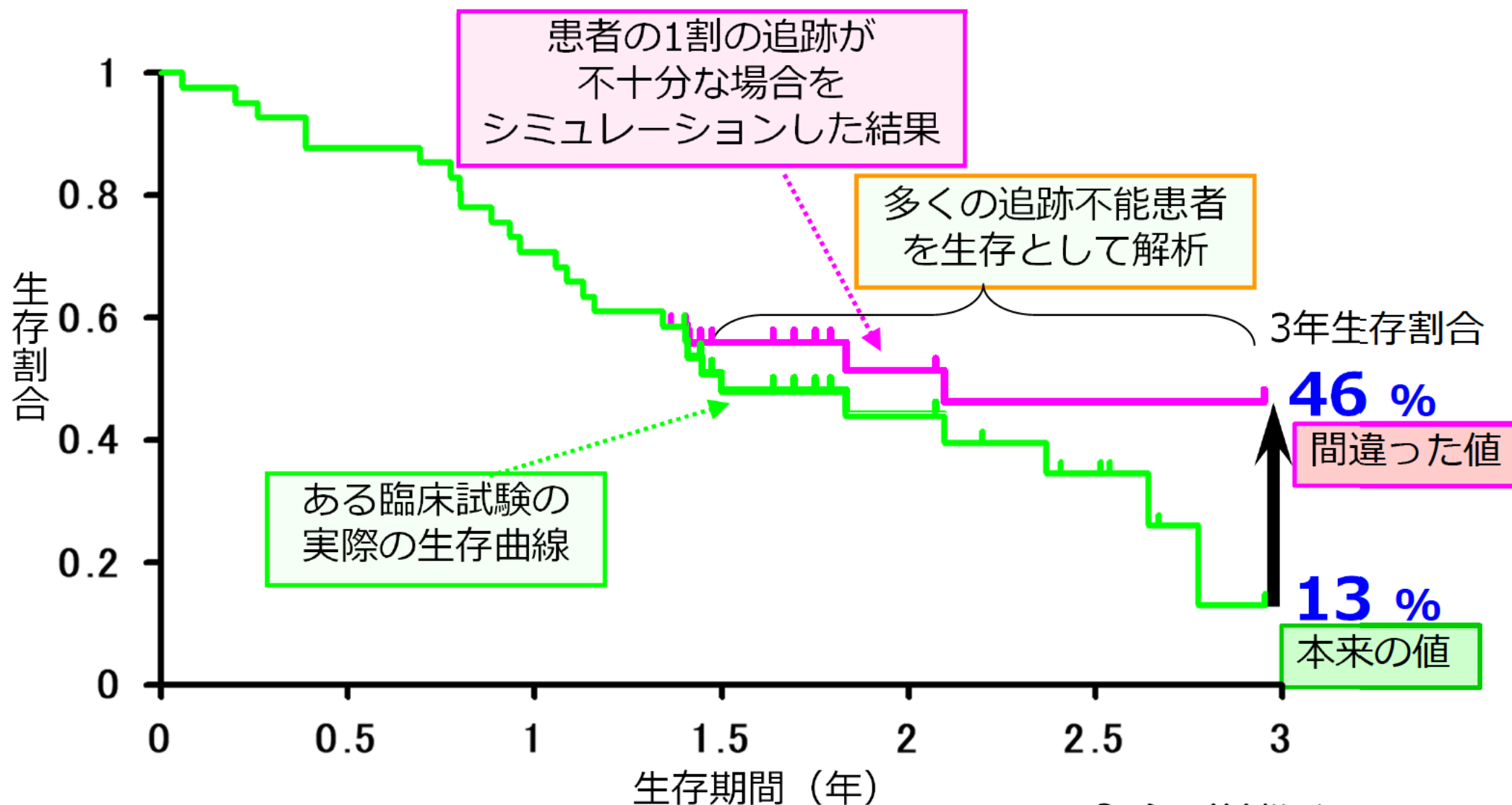
【モニタリングレポートでの記載例】

8.X 追跡調査のデータがアップデートされていない例

番号	施設名	最終生存確認日	担当医コメント
13	A病院	2019/6/23	全く連絡とれず、音信不通です
51	Bがんセンター	2021/3/30	2021/3/30より来院なし
123	D医療センター	2020/12/21	2020/12/21に他院紹介。その後の情報ありません



エラー例①：不十分な追跡調査のシミュレーション



By Dr. M.Niimi

本当は良くない治療法を
「誤って」、良いと結論する可能性



エラー例②：逸脱が多すぎる場合のシミュレーション

<JCOG1204>

**根治手術ができた
再発高リスク乳癌患者**

術後5年以内の再発割合が30%
以上と想定される集団

ランダム化

A群

標準フォローアップ
診察、マンモグラフィ、
1年毎の腫瘍マーカー

B群

**インテンシブ
フォローアップ**
診察、マンモグラフィ、
3か月毎の腫瘍マーカー
6か月毎のCTなど

A群の実施状況

逸脱	理由
腫瘍マーカーを 6か月毎に実施	施設の採血セットをそのま ま使用してしまった
胸腹部CTを実施	患者希望

B群に近い内容！

B群の実施状況

逸脱	理由
腫瘍マーカー測定せ ず	医師がオーダーを失念し た
予定より3か月遅れ の検査	検査の時期を誤認した
画像検査を実施せず	患者希望

A群に近い内容！

優越性試験、Primary Endpoint = 全生存期間（OS）

A群で規定より頻度の高い検査、B群で頻度の低い検査になる逸脱が多い場合
（B群は頻度の高い検査によりOSが改善するという考え）

→両群の差が薄まり、研究者が評価したいものが正確に評価できないことに。



臨床試験の「品質」が悪い場合の影響

**α エラー
相当**

➤ エラー例①：不十分な追跡調査

- 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

**β エラー
相当**

➤ エラー例②：過多の逸脱

- 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

➤ 正しい結論を導けず、試験結果の信頼性×



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**」
 - 【JCOGで目標とする品質】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
 - QC&QAは「結果の信頼性」確保のキモ
- エラーの最小化が研究者/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
 - 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！**

① 臨床試験の品質とモニタリング・監査

①-1：品質管理と品質保証とは？

①-2：「品質」が悪いと何が困るの？

①-3：臨床試験では、QCとQAはどのように定められているの？

臨床試験の「品質（Quality）」を保つためにどのようなことが行われているのだろうか？



倫理指針上の定義

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス（令和4年6月6日）より

- 第2 用語の定義
 - (39) 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。
 - (40) 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。
- 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、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、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、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。

臨床研究法上の定義

臨床研究法施行規則（令和4年厚生労働省令第47号）令和4年4月1日施行より

- 第一条
 - 六 モニタリング
 - 「モニタリング」とは、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をいう。
 - 七 監査
 - 「監査」とは、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をいう。
- 第十七条
 - 研究責任医師は、研究計画書ごとにモニタリング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、モニタリングを実施させなければならない。
- 第十八条
 - 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。

基本的には倫理指針と同様



倫理指針と臨床研究法の違い

倫理指針

臨床研究法

モニタリング	義務 (侵襲&介入)	必須
監査	<u>必要に応じて</u>	<u>必要に応じて</u>
担当者	14章(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。	第18条 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。

基本的には同様の内容



監査-「必要に応じて」とは？

- **【倫理指針】** 指針ガイダンス 第14(1)-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。
- **【臨床研究法】** 施行通知「臨床研究法施行規則の施行等について」規則第18条関係
 - 「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。



QUIZ①

【品質管理と品質保証について、次の中から正しいものをすべて選べ】

1. 品質保証はQuality Control (QC)のことである。
2. 品質管理の確認で問題がわかった場合、施設における手順の修正と改善が必要である。
3. 臨床試験のモニタリングは、品質保証に該当する。
4. 品質保証は、目標とする品質に近づけるための持続的な確認とフィードバックのことである。
5. 「逸脱」が臨床試験の結果に影響を及ぼすことはない。



QUIZ①

【品質管理と品質保証について、次の中から正しいものをすべて選べ】

- ✕ 1. 品質保証はQuality Assurance (QA)のことである。
- 2. 品質管理の確認で問題がわかった場合、施設における手順の修正と改善が必要である。
- ✕ 3. 臨床試験のモニタリングは、品質管理に該当する。
- ✕ 4. 品質管理は、目標とする品質に近づけるための持続的な確認とフィードバックのことである。
- ✕ 5. 「逸脱」が臨床試験の結果に影響を及ぼすことはある。

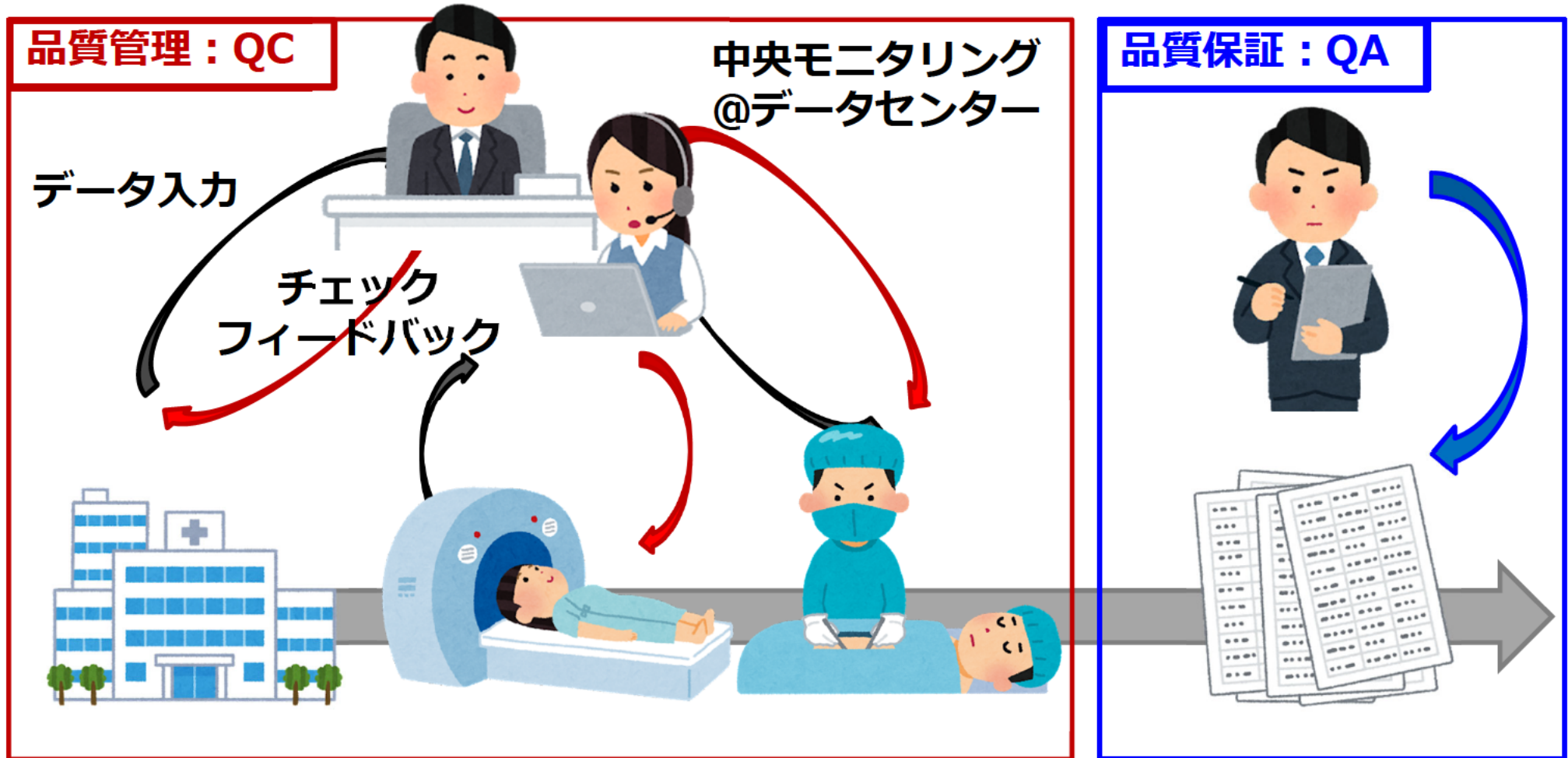


② モニタリングレポートの見方



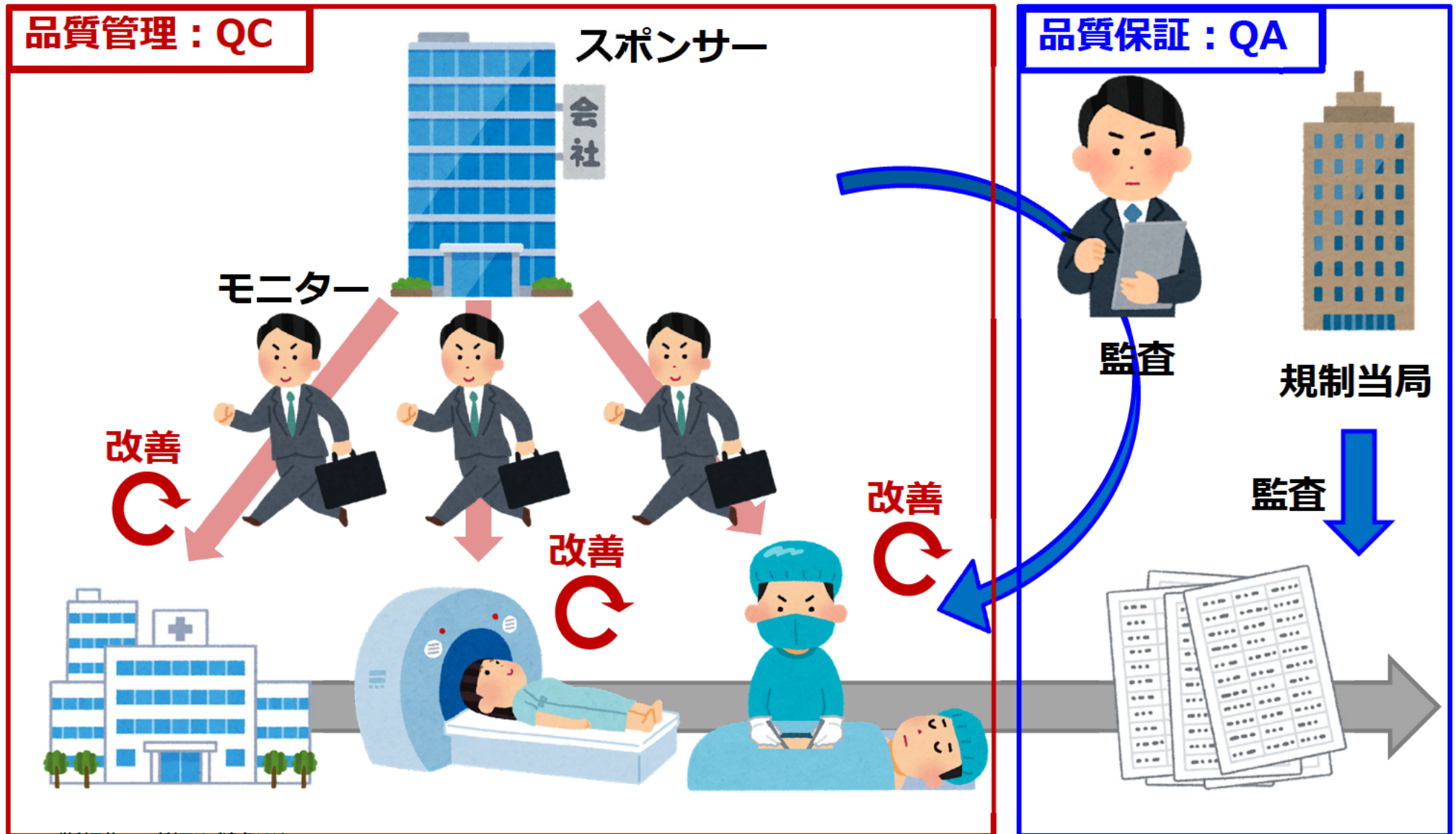
モニタリングの種類と内容

① 中央モニタリング（研究者主導臨床試験）



モニタリングの種類と内容

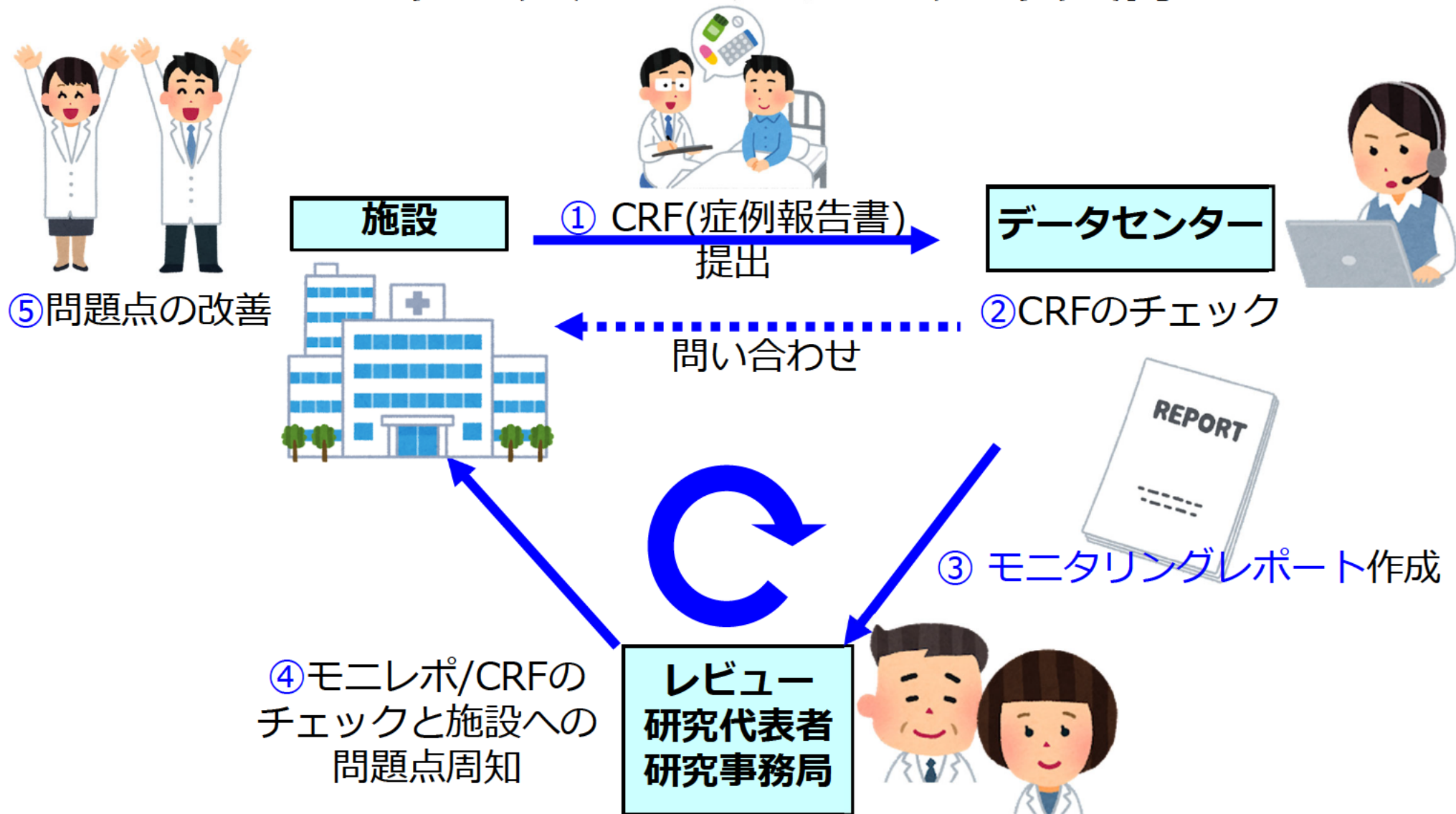
②施設訪問モニタリング（企業治験）



モニタリングの種類

	JCOGでの 中央 モニタリング Central/In house	施設訪問 モニタリング On site/Site visit
採用	研究者主導臨床試験（一部治験）	企業主導治験
方法	データセンター がCRF/eCRF（電子CRF）などの 提出書類により実施状況を確認 （電話・メールなども併用）	モニターが施設を訪問し 、原資料の閲覧、研究者との面談などにより 実地に実施状況を確認
利点	すべての施設を少数の担当者が点検するためバラツキが少ない コストが低い	原資料の閲覧により詳細に点検することが可能 速やかなフィードバック
欠点	原資料を閲覧しないため、正しいデータが報告されているかどうかわかりにくい	コストが高い

多くの研究者主導試験では「中央モニタリング＋監査」方式を採用
※研究者主導の臨床試験の国際標準



- ・ 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により、施設へのフィードバック、品質の向上を図る



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/eCRF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？





モニタリングレポートの見方



JCOGモニタリングレポートの閲覧

<配付資料でご確認ください>

JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)は、国立がん研究センター研究支援センターが直接支援する多施設共同臨床研究グループです。

お問い合わせ | アクセス | 求人情報 | サイトマップ | English | Googleでサイト内検索

総合トップページへ

JCOGの基本情報

- JCOGについて
- JCOGポリシー
- JCOGの組織
- 参加施設
- 研究実績

がん治療の進歩のために

一般の皆さん・患者さんはこちら
JCOGが行っている臨床試験の情報を公開しています。

研究者・医療関係者の皆さんはこちら
各種手引き・資料・教材をご覧いただけます。

JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)は、国立がん研究センター研究支援センターが直接支援する多施設共同臨床研究グループです。

お問い合わせ | アクセス | 求人情報 | サイトマップ | English | Googleでサイト内検索

総合トップページへ

JCOGの基本情報

- 一般の皆さん・患者さん
- 研究者・医療関係者の皆さん

トップページ (研究者・医療関係者の皆さん向け)

JCOG臨床試験に関わる研究者(臨床医・医療従事者)および、その他の医療関係者の皆さんを対象に、臨床研究に関する情報を掲載しております。

マークは認証が必要です
※ファイルは「保存」をしてから開いてください

JCOG Web Entry System
Web登録、施設研究者変更手続きはこちらから

モニタリングレポート、有害事象報告書ダウンロード

※ JCOG参加施設間で試験に関する情報を共有し、臨床研究に関する倫理指針および各施設の規定に従い適切に対応することを目的としてモニタリングレポートと有害事象報告書類を掲載します。
掲載された資料は上記目的のみに使用するものとし、関係者以外への転送、情報提供等はご遠慮ください。

※ コンテンツ内のファイルはサイズが大きいものがあるため、デスクトップ等に保存してから閲覧するようにしてください。そのまま閲覧しようとするとファイルが開かない可能性があります。

最新のJCOG共同研究報告書

- 2019年10月 JCOG共同研究報告書(第32集)

最新のモニタリングレポート

- JCOG1703 2019年度後期モニタリングレポート
- JCOG1308C 2019年度後期モニタリングレポート
- JCOG1303 2019年度後期モニタリングレポート
- JCOG1114C 2019年度後期モニタリングレポート
- JCOG1016 2019年度後期モニタリングレポート

JCOG1303	DARTS(P-III)	早期乳癌に対する内分泌療法と化学療法を比較するランダム化比較試験
JCOG1308	RE-GEND-pIII	再発腸癌に対する用量増量モノゾロミド+ペパシズマブ連続する多施設共同ランダム化第III相試験
JCOG1703	MACS	初発腸癌に対する可及的摘出術+カルムスチン脳内留置用線療法と可及的摘出術+モノゾロミド併用化学放射線療法の比較試験

患者登録

放注QAチェックリストダウンロード方法

調査票入力

プロトコル/CRF記入マニュアルダウンロード

モニタリングレポート/有害事象報告書ダウンロード

役割登録(研究責任医師・分担医師・支援者)

研究ごとの役割について_審査機関_CRB_ver.1.0

患者登録と調査票入力(EDC)の操作説明とデモ環境
※ 本ページの下部にある【患者登録と調査票入力(EDC)の操作説明とデモ環境】にリンクさせています。

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

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

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)の併用が非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



JCOGモニタリングレポート：表紙



モニタリングのフィードバック
→モニタリング内容を踏まえての
データセンターからのコメント

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. プロトコール治療逸脱の可能性
7. 安全性の評価
8. 有効性の評価

グループ名	グループ
試験番号	JCOG
2019 年度前期定期モニタリングのフィードバック	

レポート 対応章	項目	データセンターからのコメント
1 章	登録状況	2018 年 8 月 24 日で登録終了しました。
2 章	CRF 提出/データ入力状況	追跡調査発送時点からレポート提出までに未提出 CRF に対応 いただいております。すでに登録終了してから 1 年経過してい ますので提出できる状況です。至急ご対応をお願いいたします。 ・CRF 未提出の 2 施設 31 枚の施設名 病院: No316、507、562 (計 21 枚) No565 (計 10 枚)
2 章	データに対する問い合わせ状況	下記の施設はご対応をお願いいたします。なお、2018 年後期の モニタリングでも未提出施設としてあがっております。 ・CRF 不明点に対する問い合わせ 1 施設 1 枚の施設名 病院 (1 枚) ・追跡調査用紙の不明点に対する問い合わせ 病院 (7 枚) 病院 (1 枚)
3 章	適格性	なし
4 章	割付調整	
4 章	背景因子	
5 章	後治療	
5 章	治療中	
6 章	プロトコル	
7 章	安全性の	
7 章	二次がんの発生状況	なし
8 章	有効性の評価	なし
8 章	イベント発生状況不明患者	生存データが 1 年以上更新のない例が 18 例です。(2018 年後 期は 16 例) 患者さんの転院はやむを得ない状況ではありませ が、増悪や再発、生存確認が可能となるよう、参加施設で体制を 整備していただくようお願いいたします。

グループ班会議などでは施設名も公開を

営利目的でのご利用はご遠慮ください

表紙は最低限
確認してください！

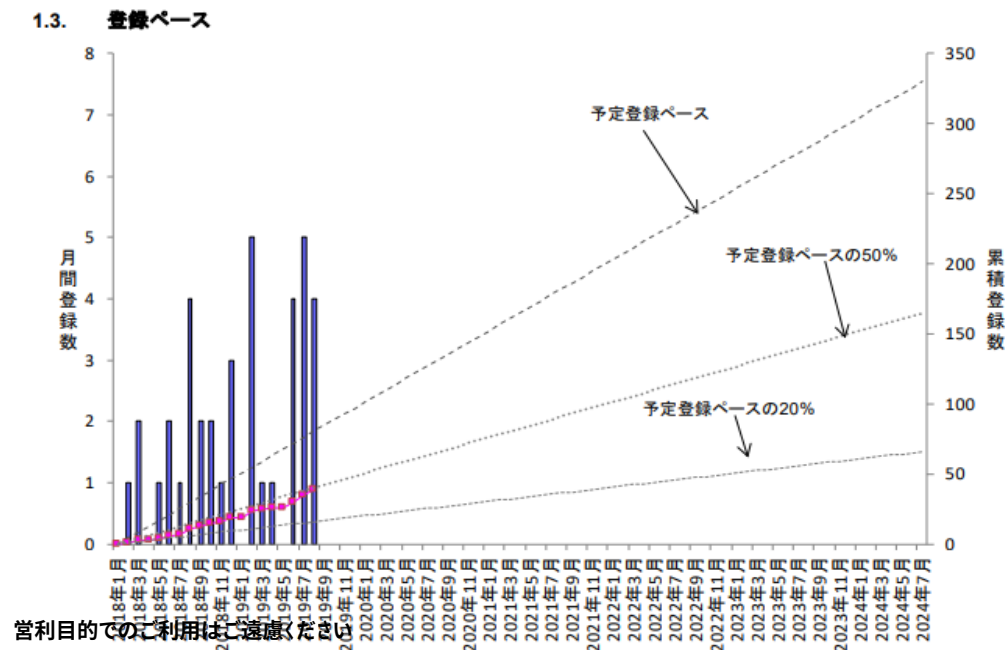
見てほしいところ

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.登録ペース



登録ペース不良・・・

- 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？
- 研究事務局から適格性のアンケート調査が行われる可能性あり
- **試験早期中止ポリシーにより、登録不良の場合、試験が早期中止となる場合があります。**

見てほしいところ

- 2.2.追跡調査の依頼と回収状況
- 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

未入力 e-CRF の督促と回収状況

	依頼冊子数	依頼施設数	未入力冊子数	未入力施設
未入力 e-CRF 督促	152 冊	20 施設	72 冊	13 施設
督促後も未入力/入力中施設 [redacted] 病院(8 冊)、[redacted] 病院(1 冊)、 [redacted] 病院(3 冊)、[redacted] 病院(10 冊)、 [redacted] 病院(3 冊)、[redacted] 大学(6 冊)、 [redacted] がんセンター(1 冊)、[redacted] 病院(24 冊)、 [redacted] がんセンター(5 冊)、[redacted] 大学(1 冊)、[redacted] 病院(1 冊)、 [redacted] がんセンター(5 冊)、[redacted] 医療センター(4 冊)				

e-CRF の不明点・未入力の問い合わせと回収状況

	依頼件数	依頼施設数	未回答件数	未回収施設
不明点・未入力の問い合わせ	164 件	29 施設	0 件	0 施設

追跡調査の不明点・未入力の問い合わせと回収状況

	依頼件数	依頼施設数	未回答件数	未回収施設
不明点・未入力の問い合わせ	55 件	20 施設	0 件	0 施設

データの集計ができません。

- 自施設はリストにあがっていませんか？
- CRFのため込み、eCRFの未入力はありませんか？
- 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！
- 督促されたにもかかわらず、未対応ということはありませんか？

見てほしいところ

3.適格性の検討

A			登録日(2015/6/22)の約2年11ヶ月前に卵巣がんの既往 <担当医コメント> 2012/7/18 手術、ステージⅢC、 2015/3/20TC 終了。現在再発所見なし。	除外規準に該当か。	登録時不適格
---	--	--	--	-----------	--------

6.プロトコール逸脱の可能性の検討

－ 治療開始規準・治療変更規準の不遵守

B		病院	開始規準 不遵守	CRT 1コース	化学療法をday2より開始している。 <担当医コメント>病棟都合で入院が1日ずれた。	逸脱
B		病院	投与量 不遵守	導入化療 2コース	CDDPを113%の投与量で投与。 補足:登録時体重61.7kg、2コース開始前体重56.35kg(-5.35kg)、DOC、5-FUは104%にて投与。	逸脱

試験の質（信頼性）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？
- ・ 治療変更規準は守られていますか？（施設独自の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

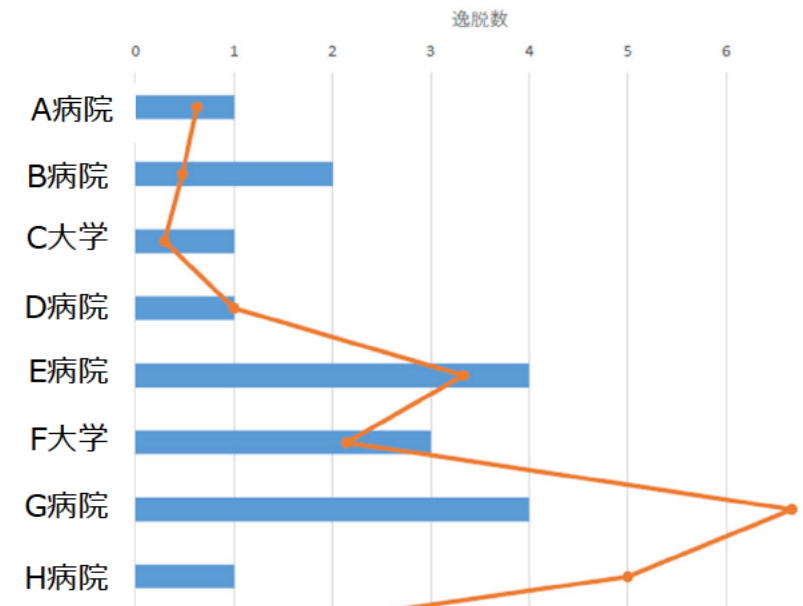
6. プロトコール逸脱の可能性の検討-検査に関する逸脱

治療開始前に実施する検査

群	施設名	項目	詳細	グループ検討結果
A	FF中央病院	HBs 抗体、HBc 抗体	検査忘れ	逸脱
A	GG県立病院	12誘導心電図	規定 + 7日に実施	逸脱
A	XXがんセンター	Ca, Alb	COVID-19 で来院できず	逸脱 (やむを得ない)

逸脱数

逸脱数 / 登録数比



プロトコール治療後に実施する検査

群	施設名	検査時期	検査項目	検査日	グループ検討結果
A	XXがんセンター	術後6か月	頭部MRI/CT	欠測	逸脱
A	YY病院	術後6か月	胸部CT	術後221日	逸脱

試験の質 (信頼性) を高めるために・・・ (正しい評価/患者リスクの最小化)

- エンドポイント/患者リスクに関する検査はモレなく行ってください！
- 治療前、治療中の検査はプロトコール通りに行われていますか？
- 同じ逸脱の繰り返しはありませんか？

→自施設の検査項目セットの見直しを！

営利目的でのご利用はご遠慮ください

JCOGデータセンターからのお願い

- CRF/eCRFは期限内に提出を！
 - CRFに基づく中央モニタリングは品質管理（QC）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、エラーを最小化
 - 提出されないと、フィードバックがかからず、エラー継続のリスク
 - 試験途中でもデータの信頼性は重要
- 各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
- お時間のない時には表紙(フィードバック)だけでもご確認を！



QUIZ②

【JCOGにおけるモニタリングについて、次の中から正しいものをすべて選べ】

1. 施設訪問モニタリングである。
2. モニタリングは患者登録中の試験のみが対象である。
3. モニタリングレポートは、臨床試験の参加施設も見る
ことができる。
4. プロトコール逸脱例について、施設に配慮するため具
体的な施設名を公表せず、グループ班会議で改善のた
めの検討を行った。
5. モニタリングレポートを活用することで、臨床試験の
質を高めることができる。

【JCOCにおけるモニタリングについて、次の中から正しいものをすべて選べ】

- ✕ 1. 中央モニタリングである。
- ✕ 2. モニタリングは患者登録中/追跡調査中の試験が対象である。
- 3. モニタリングレポートは、臨床試験の参加施設も見ることができる。
- ✕ 4. プロトコール逸脱例について、施設名を公表しつつ、グループ班会議で改善のための検討を行った。
- 5. モニタリングレポートを活用することで、臨床試験の質を高めることができる。

- ① 臨床試験の品質とモニタリング・監査
- ② モニタリングの詳細とレポートの見方
- ③ **監査の詳細と評価の実際**
- ④ まとめ

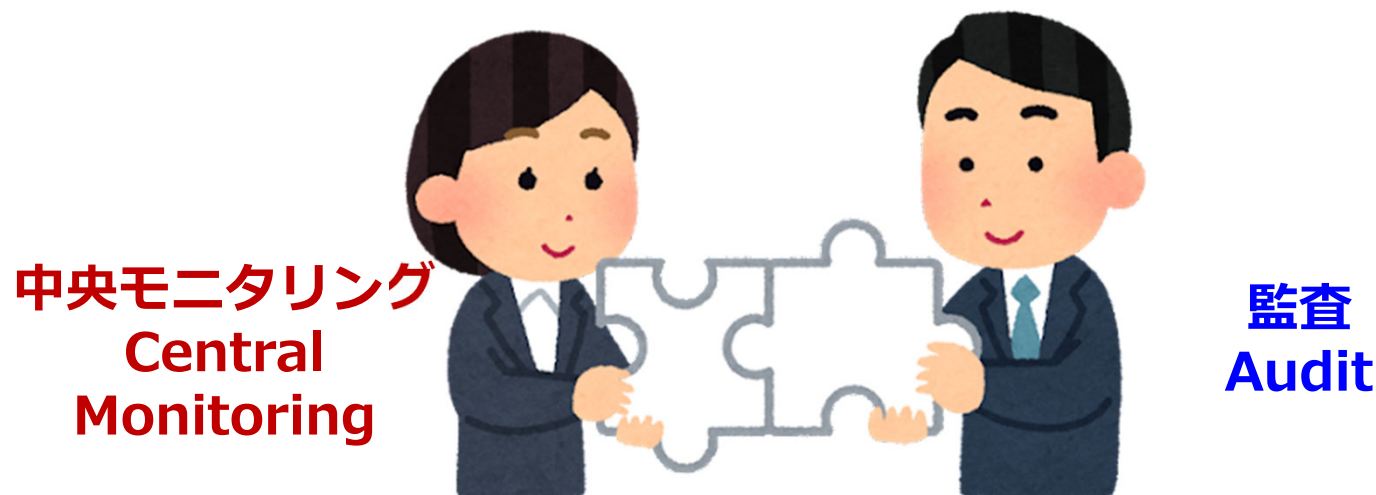
KEYWORD :

「臨床試験の品質」と「データの信頼性」



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：同意書の確認
 - 例：CRF/eCRF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
 - そのため、研究者主導試験では施設訪問監査が必須



- 中央モニタリングと監査は相補的な関係
- どちらも必要

- 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（故意ではないうっかりミス）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（研究不正：捏造、改竄、盗用）

- 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、研究不正には厳しく対処



JCOG監査の流れ

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)



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

※ 施設 = 1診療科単位
→ 医療機関によっては、複数施設が対象に。

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



Peer review方式
自らの医療機関以外を
訪問監査



医療機関A



医療機関B



医療機関C



医療機関D

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 〇, △, □

12:50-14:40 施設2 婦人科腫瘍グループ（婦人科）
JCOG0602 登録番号 〇, △, □

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 〇, △
JCOG0603 登録番号 〇, △

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 〇, △, □

- **当該医療機関から参加している診療科（施設）が順番に監査を受ける**

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
	施設研究責任者	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	■■■■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】JCORG0504、JCORG0911		
	【第2部】JCORG0504 登録番号 〇、△、□		
	2:50 ~ 14:40 婦人科腫瘍グループ		
	【第1部】JCORG0503、JCORG0505、JCORG0602		
	【第2部】JCORG0602 登録番号 〇、△、□		
	4:50 ~ 16:40 大腸がんグループ		
	【第1部】JCORG0212、JCORG0603、JCORG0903、JCORG0910		
監査対象研究 監査対象症例	【第2部】JCORG0212 登録番号 〇、△、□		
	JCORG0603 登録番号 〇、△、□		
	16:50 ~ 17:40 放射線治療グループ		
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		
	■■■■ (特定非営利活動法人がん臨床研究機構)		
監査担当者	■■■■ (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)		
施設立会人	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。		
	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。		
施設立会人	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

- 事前に実施要項が配布されますので、資料の準備や立ち会いスタッフの調整をお願い致します。

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（同意書など）
 - 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（DM）によるチェックが終了したCRF/eCRFと原資料（カルテデータ）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



評価項目と点数の付け方

項目	「問題あり」の内容（★：重大な問題あり）	減点
研究機関の長（もしくはIRB）または医療機関の管理者による試験実施の承認	承認の事実が確認できない（★）	45
試験実施承認書の保管	施設研究責任者が承認書を保管していない	20
研究機関の長（もしくはIRB）または医療機関の管理者による改正/改訂の承認（改正/改訂ごと）	改訂に関する医療機関の承認書が確認できない	5
	（患者のリスクの増大やエンドポイントに影響のある） プロトコル改正の承認書を保管していない（★）	30
使用中の説明文書・同意書フォーム	CRB が承認した説明文書・同意書を用いていない	15
	必須項目の一部が含まれていない	5
	モデル文書から大きく改変されている箇所がある（★）	20
同意書の保管	同意書が保管されていない（★）	30
	臨床研究法下の試験で、原資料において、説明・同意の記録がなく、同意の事実が確認できない（★）	100
同意書の署名	署名が研究責任医師または研究分担医師ではない	10
データの正確性	重大な報告漏れが新たに認められた場合	20
	CRF 報告内容と原資料の情報との不一致	5
CRF のコピー	CRF のコピーが保管されていない（1例につき）	1

※100点からの減点方式。上記は「JCOC監査評価規準」の一部抜粋。

営利目的でのご利用はご遠慮ください



総合評価：点数＋重要項目のまとめ

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	—	状況に応じて緊急措置 (登録一時停止など) の後、監査委員会/運営 委員会で対応を協議
⑦不正行為あり	—	

「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、**検査日が規定外**であり入力時にアラート

10. 臓器機能 (登録前14日以内に測定)			
	好中球数 (ANC: 好中球+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) ($\leq 100 \text{ U/L}$)	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	
	ALT (GPT) ($\leq 100 \text{ U/L}$)		
	血清クレアチニン ($\leq 1.0 \text{ mg/dL}$)		
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。	

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

- 実際に検査を実施していないが、規定内の日付に変更し、アラートを回避し登録してしまった。
- 「**虚偽報告**」となるため、絶対不可！！
- ペナルティー：1年間の登録停止など



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 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



QUIZ③

【JCOGにおける監査について、次の中から正しいものをすべて選べ】

1. 違反摘発が目的である。
2. 監査事務局スタッフのみが監査対象医療機関を訪問する。
3. 倫理的に重要なものやprimary endpointに影響を及ぼすものを優先して確認する。
4. 患者同意文書（IC文書）が確認できない場合、不正行為ありとみなす。
5. 監査結果は、病院長には報告されない。



QUIZ③

【JCOCにおける監査について、次の中から正しいものをすべて選べ】

- ✕ 1. 違反摘発が目的ではない（うっかりミスの最小化）。
- ✕ 2. 監査事務局スタッフやJCOC研究者（他試験の研究事務局など）が監査対象医療機関を訪問する。
- 3. 倫理的に重要なものやprimary endpointに影響を及ぼすものを優先して確認する。
- ✕ 4. 患者同意文書（IC文書）が確認できない場合でも、不正行為ではない（監査減点対象ではもちろんある）。
- ✕ 5. 監査結果は、病院長にも報告される。



Take home messages

- 臨床試験の「品質」とは「**データの信頼性**」
 - 臨床試験にはさまざまなエラーがつきものである。
 - 研究を行う者の使命と対応

エラーの最小化

データの信頼性の確保

品質管理：QC

品質保証：QA

モニタリング

監査

- 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！
- JCOGでは中央モニタリング（QC）と施設訪問監査（QA）
- データの信頼性を高めるために、**CRFの期限内の提出・モニタリング・監査**への協力をお願いいたします！



JCTN共通ガイドライン

www.jctn.jp

- 9つの多施設共同臨床試験グループ（JALSG, JCOG, JGOG, JCCG, WJOG, HGCSG, KSCC, LOGiK, TORG）で共通のガイドライン
 - 中央モニタリング、施設訪問監査、有害事象報告
 - 目的：Phase IIIグループでの手順の標準化
 - JCTNウェブサイト（www.jctn.jp）で公開済み
 - モニタリングレポートの雛形（Word）、監査チェックシートも付録として公開、誰でも許諾なく使用可能

中央モニタリングに関する共通ガイドライン
(JCTN-モニタリングガイドライン)
—ver1.1.1—

Common Central Monitoring Guideline
in Japanese Cancer Trial Network



Ver1.0発効 2015年4月1日
Ver1.1発効 2019年3月1日
Ver1.1.1発効 2019年5月10日

施設訪問監査に関する共通ガイドライン
(JCTN-監査ガイドライン)
—ver1.1.1—

Common Audit Guideline
in Japanese Cancer Trial Network



Ver1.0発効 2015年4月1日
Ver1.1発効 2019年3月1日
Ver1.1.1発効 2019年5月10日

有害事象報告に関する共通ガイドライン
(JCTN-有害事象報告ガイドライン)
—ver1.1.1—

Common Adverse Events Reporting Guideline
in Japanese Cancer Trial Network



Ver1.0発効 2015年4月1日
Ver1.1発効 2019年3月1日
Ver1.1.1発効 2019年5月10日