

第6回JCOG患者市民セミナー

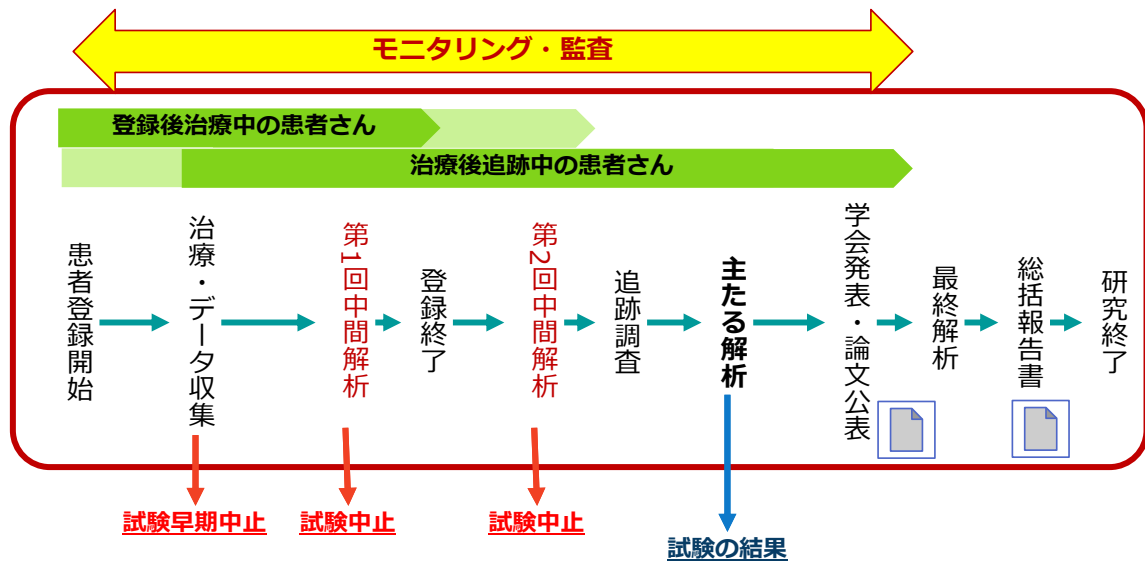
科学性と倫理性を保つ仕組み

講義2 モニタリングと監査

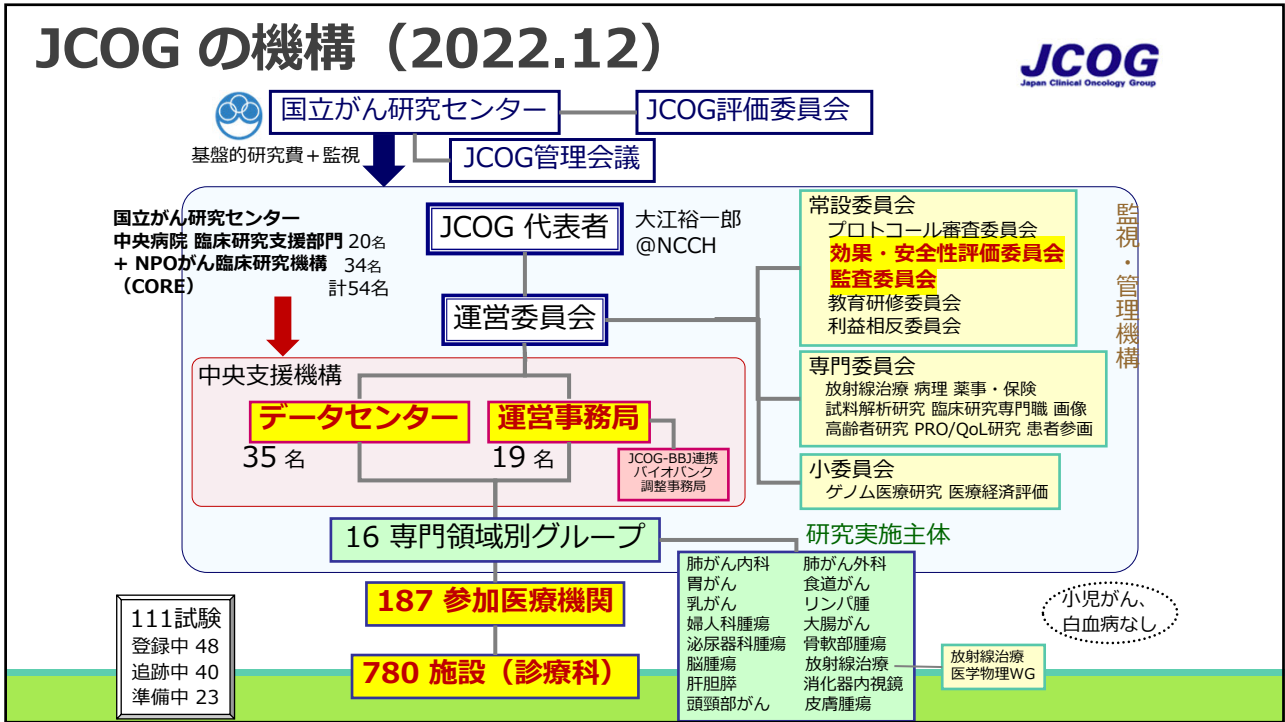
JCOGデータセンター  
福田 治彦

1

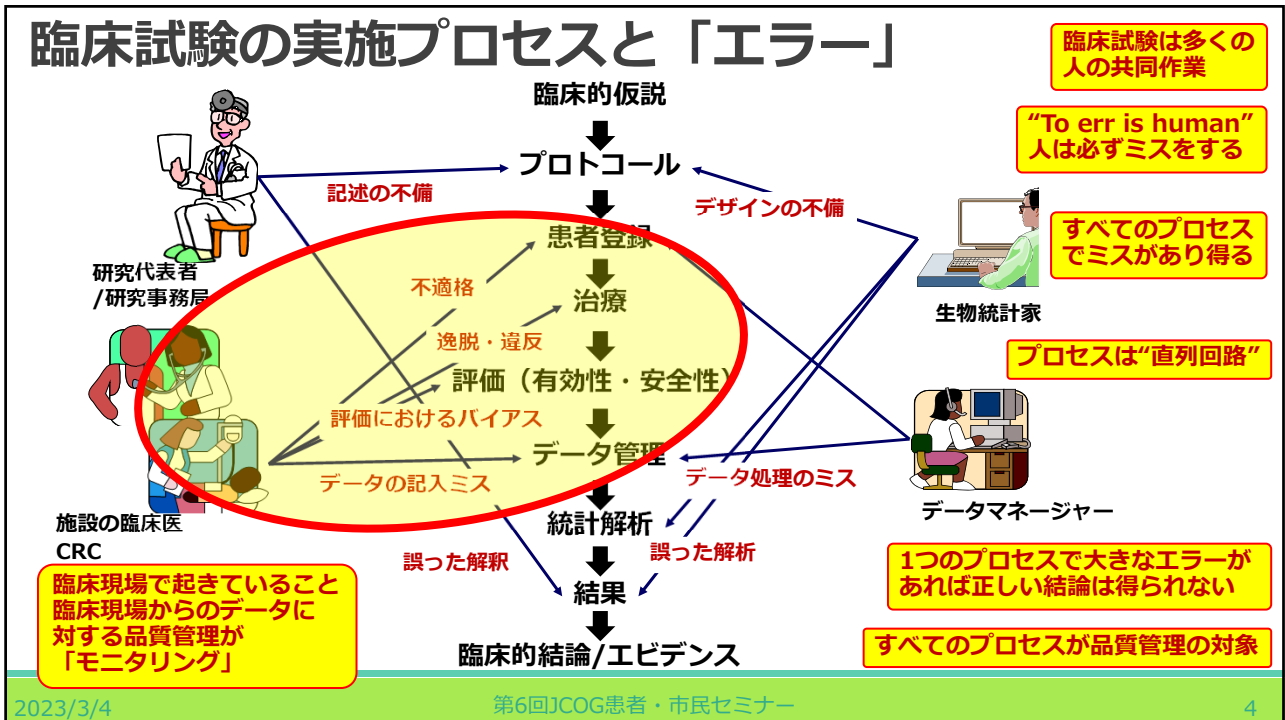
JCOG試験の流れ



2



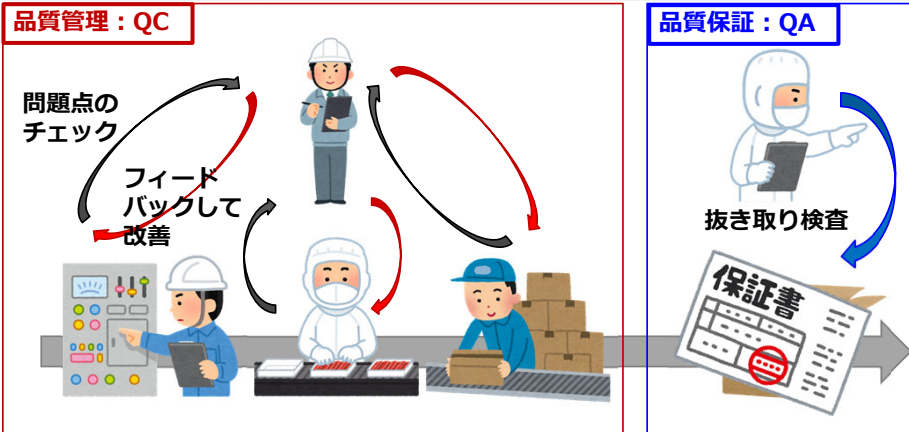
3



4

## QC/品質管理とQA/品質保証：工業生産を例に

<b>品質管理：QC</b> Quality Control	目標とする品質に近づけるために、 <b>継続的に</b> 、問題点の <b>チェック</b> と <b>フィードバック</b> を行って品質を <b>改善</b> する仕組み
<b>品質保証：QA</b> Quality Assurance	一定の品質に保たれていることを <b>確認</b> して、品質にお墨付を与える（ <b>保証</b> する）仕組み



2023/3/4

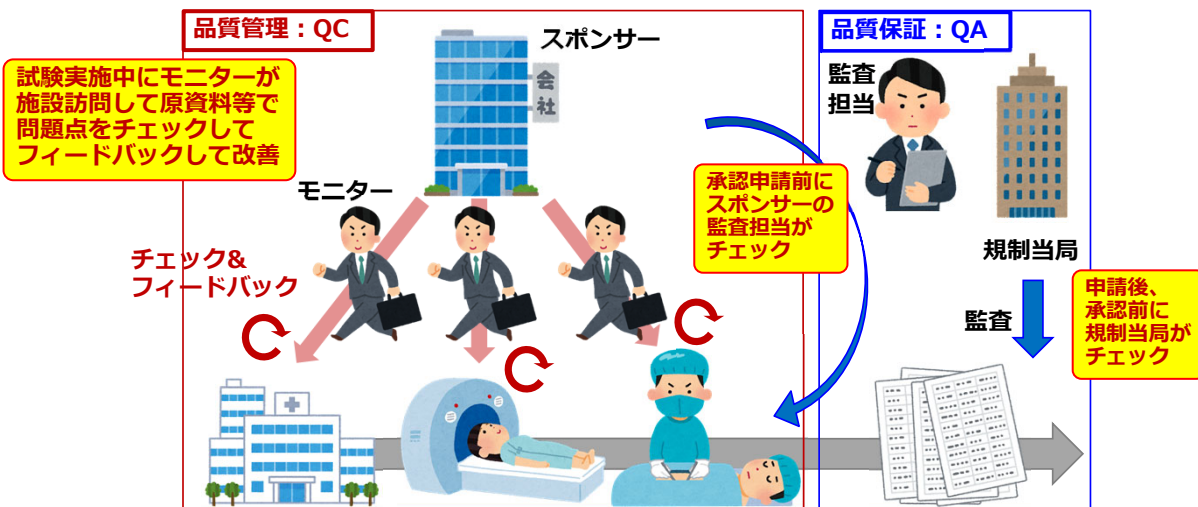
第6回JCOG患者・市民セミナー

5

5

## QC/品質管理とQA/品質保証：臨床試験では？

- 企業治験で一般的な形：**施設訪問モニタリングと監査**



2023/3/4

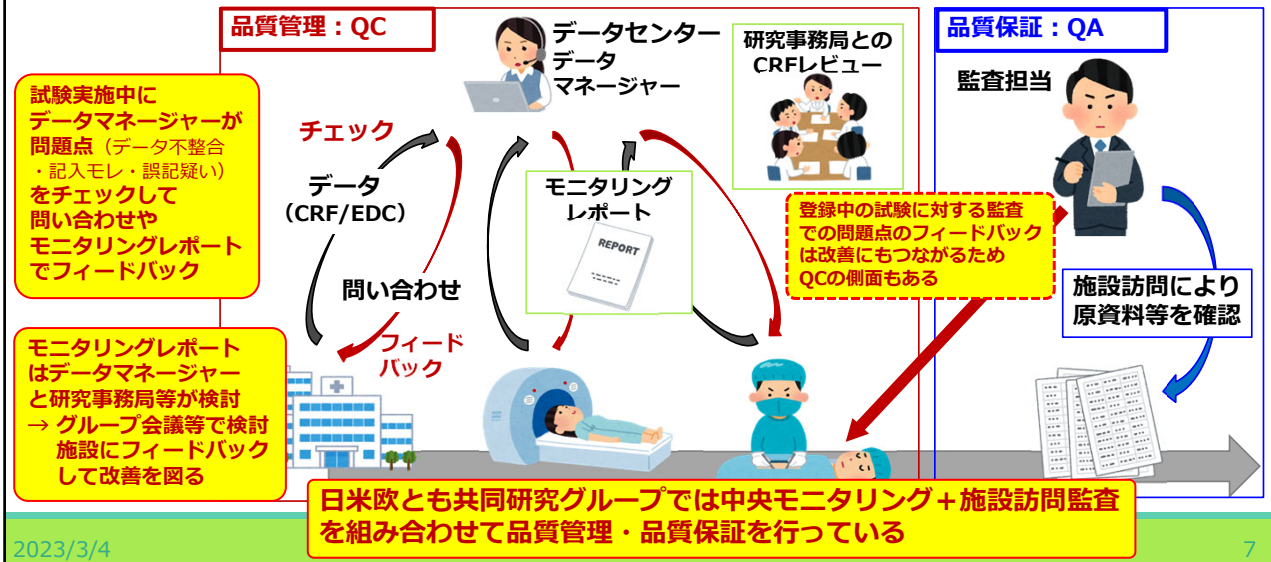
第6回JCOG患者・市民セミナー

6

6

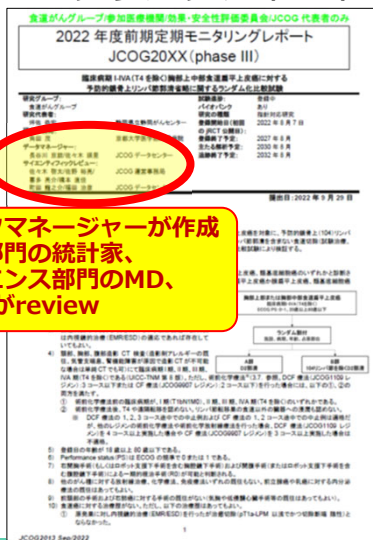
# QC/品質管理とQA/品質保証：臨床試験では？

- 研究者主導臨床試験で一般的な形：**中央モニタリング + 監査**



## JCOGにおけるモニタリングの実際

- モニタリングレポート



データマネージャーが作成  
統計部門の統計家、  
サイエンス部門のMD、  
DC長がreview

- 年2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/追跡中の**全試験**が対象
- 参加施設の研究者（担当医・CRC）は最新版をwebで閲覧可能
- 施設IRB/医療機関の長に提出可（年次報告等）

# JCOGにおけるモニタリングの実際

## モニタリングレポート



## 全試験で章構成は標準化

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. 背景因子の集計
5. 治療経過要約
6. プロトコル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

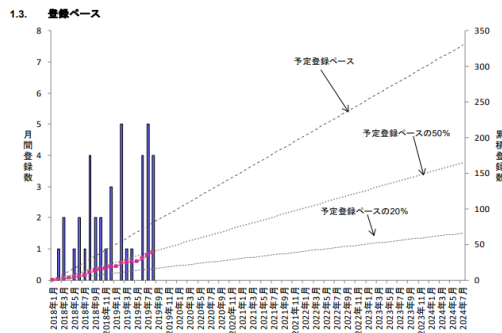
# 登録状況

## 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

どの施設の登録が多い/少ない/ゼロか？  
少ない/ゼロ施設に注意喚起

## 1.3. 登録ペース



予定登録ペースの何%の進捗か？  
50%を下回っていると  
早期中止勧告があり得る

# データ提出状況 (CRF・追跡調査)

- 2.2. 追跡調査の依頼と回収状況
- 2.3. 未回収CRF・不明点のついでの問い合わせ

### 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		病院(8 冊)、		病院(1 冊)、
		病院(3 冊)、		病院(10 冊)、
		病院(3 冊)、		大学(6 冊)、
		がんセンター(1 冊)、		病院(24 冊)、
		がんセンター(5 冊)、		大学(1 冊)、
		がんセンター(5 冊)、		病院(1 冊)、
		がんセンター(5 冊)、		医療センター(4 冊)

どの施設がデータ (CRF) を出していないか (施設名を明示)

### 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

# 適格性・逸脱

- 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

登録されるべきでない人 (試験治療が危険な人など) が登録されていないか?

避けられた不適格か? (今後は減らせるか) やむを得なかったか?

特定の施設にかたよっていないか?

- 6. プロトコ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	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 <th>投与量不遵守</th> <th>導入化療2コース</th> <th>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。</th> <th>逸脱</th>	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

危険な逸脱ではないか? → 患者さんのリスクを高めてないか?  
有効性を落とす逸脱ではないか? → 患者さんのベネフィットを低めてないか?

特定の施設にかたよっていないか? → かたよっていれば施設に注意喚起  
施設によらず満遍なく起きている → プロトコルに問題あり → 改訂を検討

試験実施中に不適切な逸脱が減っていくのが理想



# 治療経過要約：治療中止理由の検討

治療経過要約  
対象：2010年7月31日までの登録例 260例

	A群	B群	合計
プロトコル治療中・治療終了報告未回収など	32	27	59
プロトコル治療終了または中止	98	103	201
終了または中止の理由			
1.プロトコル規定の治療完了	77	70	147
2.原病の悪化	6	9	15
3.有害事象	10	16	26
4.有害事象との関連が否定できない患者拒否	1	1	2
5.有害事象との関連が否定できる患者拒否	2	2	4
6.プロトコル治療中の死亡	1	3	4
88.その他	1	2	3

「完了」以外のプロトコル治療中止理由及び終了理由の検討を要する例  
以下、網掛けはグループによる検討済み

No.	施設名	中止理由	コース	担当医コメント	データセンターコメント	グループ検討結果
1	XX大学医学部	2.無効	術前4	中止基準には至っていないが長軸径7%、2方向積和にて14%の増大を認めため、患者の家族からプロトコル中止の希望があった	術前化学療法4コース中の効果判定にて中止。悪心、食欲不、嘔吐 Grade 3.	4.有害事象と関連のある患者拒否
3	XX大学部附属	中止理由の施設判断	術後初回1	担当医コメント(状況の詳細)	データセンターコメント(補足説明)	事象と関連する患者拒
4	XXがんセンター	3.有害事象	術前2	MTX に対する薬剤アレルギー Grade 3 (7/21 術前2コース day1 出現)	て中止。定型項目以外の Grade 3 の(術前化療) 非血液毒性項参照。	
6	XX大学医学部	3.有害事象	術前2	CDDP による腎機能障害、MTX 投与後の排泄遅延、クレアチニン高値、クレアチニウムアランス低下(「プロトコル 6.3.4 4」を2回認めた為中止した)	術前化学療法2コースにて中止。2コース MTX 血中濃度 48時間:5.8×10 <sup>6</sup> M、72時間:1.57×10 <sup>6</sup> M、2コース Cr 最高値	3.有害事象

原則、完了と原病悪化による中止以外の治療中止をリストアップ

続けるべき治療を不適切にやめていないか？  
やめるべき治療を不適切に続けていないか？

中止理由の研究事務局判断

特定の施設で中止理由がかたよっていないか？

# 安全性の評価

A群

検査項目	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	%Grade 3-4	%Grade 4	合計	欠損
白血球	10	25	42	20	2	22.2	2.0	99	
ヘモグロビン	15	17	42	19	6	25.3	6.1	99	
血小板	87	3	6	2	1	3.0	1.0	99	
好中球	5	6	31	36	21	57.6	21.2	99	
アルブミン	12	71	13	1	-	1.0	-	97	2
総ビリルビン	84	8	6	1	0	1.0	0	99	
AST(GOT)	71	23	4	1	0	1.0	0	99	
ALT(GPT)	56	39	3	1	0	1.0	0	99	
クレアチニン	66	27	6	0	0	0	0	99	
高ナトリウム血症	95	4	0	0	0	0	0	99	
低ナトリウム血症	29	51	-	14	5	19.2	5.1	99	
高カリウム血症	50	44	4	0	1	1.0	1.0	99	
低カリウム血症	80	18	-	1	0	1.0	0	99	
高カルシウム血症	93	4	0	0	0	0	0	97	2
低カルシウム血症	57	38	2	0	0	0	0	97	2

毒性は想定した範囲内か？  
(強すぎないか)

JCOGでは群別の毒性データをモニタリングレポートに掲載  
群をマスクしないことで評価にバイアス(かたより)は起こり得るが  
(毒性が軽いと予想されている群では毒性が軽く報告されやすい)  
どの程度の毒性が出ているのかを担当医が知った上で治療を行う方が  
患者さんの安全性は守られると考える(科学より倫理を優先)

# 安全性の評価

- 重篤な有害事象（副作用）**

7. 安全性の評価  
 プロトコル 14.1.2. 重篤な有害事象  
 各群の在院死亡が5例/群となった時点で、最終的な在院死亡割合が3%を超えることが明らかであるために、登録を一時中止し、試験の継続の可否について効果・安全性評価委員会に審査を依頼する。

7.1. 重篤な有害事象/有害事象  
 以下、網掛けはグループによる検討済み、因果関係: A: not related, B: unlikely, C: possible, D: probable, E: definite  
 ▼: 有害事象/有害反応出現前のプロトコル治療途切

7.1.1. プロトコル治療中および最終プロトコル治療日から30日以内の死亡

No.	群	施設名	治療中止理由	死因	登録日から	最終治療日から	詳細	委員会審査結果/グループ検討結果
73	C	XXX病院	死亡	TRD	99日	7日	<p>【急送報告より抜粋】            死因はエピソードより当初、心血管系イベントもしくは肺塞栓症を最も疑った。剖検を行ったところ、心室内に800mlの血液を認め、心タンポナーズであったが、心破裂や明らかな心筋梗塞の所見は認めなかった。心タンポナーズの原因は明らかにならず、肺塞栓症との因果関係もはきりなかった。吻合部等、手術操作部位にも明らかな異常は認められず、肺塞栓症の所見も認められなかった。脳に軽度の浮腫を認めたものの、脳出血を示唆する所見も認められなかった。</p> <p>【施設研究責任者/担当医の見解】            術前より明らかな心電図異常もなく、術後ICUにおいても治療を要する不整脈は認めなかった。しかし、急激な経過をとったこと、心停止の直前に背部及び右肩痛、呼吸苦を訴えたこと、直前まで意識があったことを考えると心血管系のイベントが最も疑われると考えている。剖検で典型的には機能的に心筋梗塞を疑う所見は認められなかったが、死因は心不全と考えた。化学放射線療法との因果関係は機能的には考えないが、手術との因果関係はあると考えている。</p>	委員によるプロトコル治療との因果関係判定 肺塞栓症疑い(予期される): possible 死亡: definite 4/38 委員会にて報告済み
104	B	XXXセンター	期間中の死亡	TRD	13日	6日	<p>6. 治療            期間中の死亡            ▼治療前検査に関する逸脱(6.2.参照)            【効果判定時期に関する逸脱(6.5.1.参照)】            【急送報告より抜粋】            1コースday10 気腫性腸炎発症、心停止、蘇生、day11 死亡。</p>	委員によるプロトコル治療との因果関係判定 胃腸障害-その他(気腫性腸炎) 可能性: probable 死亡: definite

**経過の詳細**

**プロトコル逸脱の有無**  
 プロトコルを守って重篤な有害事象  
 → プロトコル治療は危険  
 → プロトコル改訂を検討  
 プロトコルを逸脱して重篤な有害事象  
 → 施設に警告・必要なら登録停止

**効果・安全性評価委員会の審査結果を踏まえた最終判断**

- やむを得なかったか?
- 避けられたか?
- どうしたら防げるか?

を検討して次の患者さんのリスクの最小化を図る

**データ/結論の信頼性の担保だけでなく患者さんの安全性の担保もモニタリングの重要な意義**

# なぜ監査が必要か？

- 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：同意書の存在と署名の適正性・説明と同意のカルテ記録
  - 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  
Central Monitoring

監査  
Audit

・ 中央モニタリングと監査は相補的な関係



## JCOGの監査：目的

- 目的：参加施設でのデータの信頼性の確保/試験の質の向上
- 報告データと原資料の照合が基本
- 登録中の試験を優先 – フィードバックによる改善を期待（QCの側面）
- **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
- ただし、エラーが多いと結論に影響し得るため問題
- 許容される範囲内に留まるようにする必要あり

### 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（患者登録停止など）

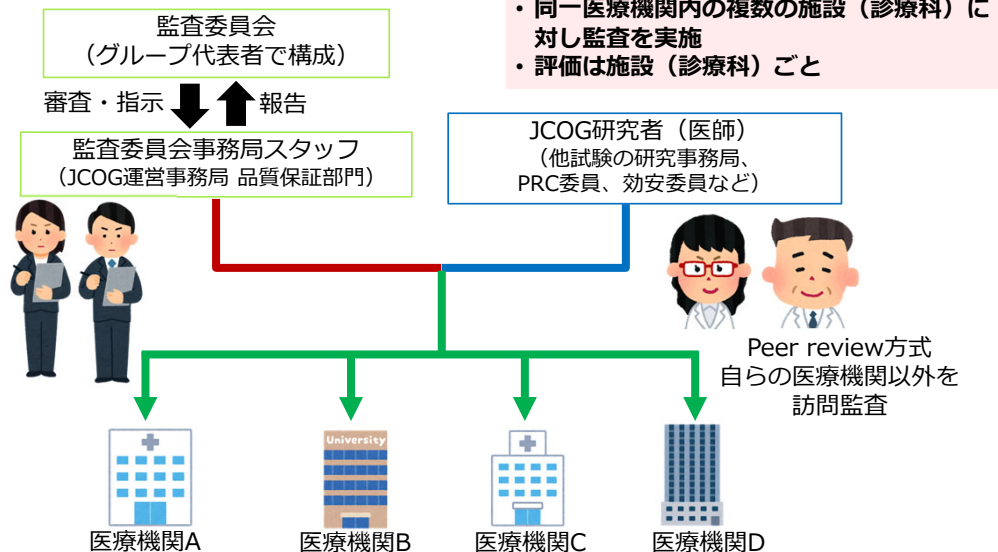
2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

17

17

## JCOG監査の方法



2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

18

18

## 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 ○, △, □

- 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

2023/3/4

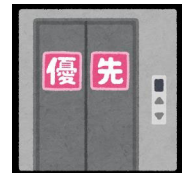
第6回JCOG患者・市民セミナー

19

19

## 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・同意の記録など）
  - Primary endpoint に影響を及ぼすもの（再発/増悪/死亡など）
  - 中央モニタリングでチェックしづらいもの（画像検査の記録など）
- **報告データの正確性のチェック**
  - データマネージャー（DM）によるデータクリーニングが終了した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
    - 逸脱を見つける労力を省くことで監査する試験数・患者数を多く



2023/3/4

第6回JCOG患者・市民セミナー

20

20

## 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
	<b>(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 (★)</b>	<b>30</b>
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	<b>同意書が保管されていない (★)</b>	<b>30</b>
	<b>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 (★)</b>	<b>100</b>
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。「JCOG監査評価規準」の一部抜粋。

## 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>改善勧告なし</li> <li>監査結果はさらなる品質向上のために活用</li> </ul>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>改善勧告あり</li> <li>施設は改善計画を策定し実行</li> <li>次回の監査で改善状況を確認</li> </ul>
⑥不可 (unacceptable) / 重大な問題あり	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>
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	AC1099	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
- 総合評価と監査委員会からの勧告
- 監査結果は関係者に通知
  - 医療機関の長
  - グループ代表者
  - 研究代表者/研究事務局
  - データセンター/運営事務局
  - JCOG代表者

**試験結果の信頼性の担保（QA）**  
 +  
**問題点の改善による今後の試験の質の向上（QC）**

## まとめ

- 臨床試験の「品質」とは **データの信頼性** と **患者さんの安全**
- 臨床試験にはさまざまなエラーがつきもの
- 研究を行う者の使命と対応

<b>エラーの最小化</b>	<b>データの信頼性の確保</b>
品質管理：QC	品質保証：QA
モニタリング+監査	監査

- JCOGでは中央モニタリング（QC）と施設訪問監査（QA）により品質を確保