ヒヤリハットと不適合事例に学ぶ臨床試験のクオリティマネジメント

未然に防ぐリスクと質向上のための実践的アプローチ

一般社団法人 日本臨床試験学会
Japan Society of Clinical Trials and Research
JSCTR

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development
AMED

はじめに

一般社団法人日本臨床試験学会（Japan Society of Clinical Trials and Research: JSCTR）は、我が国の臨床試験･臨床研究の推進と質の向上を図ることを目的に、2009年9月1日に設立された学会です。本学会のミッションは、臨床試験・臨床研究に携わる幅広い専門職の知識と技術の向上を図り、これまでに存在しない職種の枠を超えた情報交換の場を提供し、研究の質の向上と効率化を推進することです。

本学会の活動は9つの常設委員会及び特定の業務を行うことを目的とした時限付の特別委員会を軸として成り立っておりますが、今般、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）と連携し、臨床研究者、臨床研究専門職の立場からの研究公正･研究倫理における課題解決に必要な事項を検討することを目的として、研究公正･研究倫理検討特別委員会を設置いたしました。公正な研究活動の推進にかかる活動は、臨床試験に特化した我が国における唯一無二の本学会にとっても非常に重要な内容であることから、臨床研究者、臨床研究専門職の立場に特有の課題や作法等を踏まえたテキストブックを作成いたしました。

関係の皆さまのご理解・ご協力をどうぞよろしくお願い申し上げます。

日本臨床試験学会(JSCTR)研究公正・研究倫理検討特別委員会　委員長　山口　拓洋

臨床試験・臨床研究における研究公正・研究倫理の推進に向けて

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)は、これまで、研究活動における不正行為に至らず済んだケース(以下「ヒヤリ・ハット事例」)を収集し、「研究公正に関するヒヤリ・ハット事例集」を作成・発行するとともに、その普及・啓発を図るためのワークショップ等を実施することで、研究不正の防止や公正な研究活動の推進にかかる活動を展開しています。

日本臨床試験学会は、AMEDと連携し、臨床研究者、生物統計家、スタディマネジャー、臨床データマネジャー、モニタリング担当者、倫理審査委員会／認定臨床研究審査委員会事務局担当者から構成される「研究公正・研究倫理検討特別委員会」を設置し、臨床研究専門職の立場に特有の課題や作法等を踏まえた、研究公正・研究倫理に係る「ヒヤリハット事例」と「不適合事例」を収集し、『ヒヤリハットと不適合事例に学ぶ臨床試験のクオリティマネジメント－未然に防ぐリスクと質向上のための実践的アプローチ－』を作成しました。今後も教育セミナーや学術集会総会等の場を活用し、本書の普及・啓発に努めてまいります。

日本臨床試験学会(JSCTR)研究公正・研究倫理検討特別委員会　副委員長　小居　秀紀

＜略語＞

本書で使用されている主な略語は、以下のとおりです。

生命・医学系指針　：　人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針

ARO　：　Academic Research Organization　研究機関や医療機関等を有する大学等がその機能を活用して、医薬品開発等を含め、臨床研究・非臨床研究を支援する組織

CDM　：　Clinical Data Manager　臨床データマネジャー

COI　：　Conflict of Interest　利益相反

CRB　：　Certified Review Board　認定臨床研究審査委員会

CRC　：　Clinical Research Coordinator　臨床研究コーディネーター

CRF　：　Case Report Form　症例報告書

CRO　：　Contract Research Organization　医薬品開発業務受託機関

EDC　：　Electronic Data Capture　臨床試験や治験において、研究参加者の症例報告書に記載されるデータを電子的に収集・管理するシステム

GCP　：　Good Clinical Practice　医薬品の臨床試験の実施の基準(省令)

ICF　：　Informed Consent Form　説明同意文書

IRB　：　Institutional Review Board　治験審査委員会

jRCT　：　Japan Registry of Clinical Trials　臨床研究等提出・公開システム

SDV　：　Source Data／Document Verification　モニタリング担当者が原資料を直接閲覧し、提出されたデータ(主に症例報告書)を原資料と照合・確認し、データの質を保証する作業

目　次

1.研究準備段階 2

(1)倫理審査等の手続き

1-1.倫理審査資料の不足 …… 2
1-2.研究分担施設における利益相反管理に係る手続き不備 …… 4
1-3.多機関共同研究における研究機関の長の実施許可の未取得 …… 6

(2)EDCユーザー管理

2-1.電磁的記録の真正性を脅かすアカウント申請 …… 8

2.研究実施段階 10

(1)インフォームド・コンセント、オプトアウト

1-1.オプトアウト手続きの未実施 …… 10
1-2.旧版の同意説明文書による同意取得 …… 12
1-3.研究責任医師・研究分担医師以外の医師による同意取得 …… 14

(2)EDC運用管理

2-1.EDCシステム変更に伴う影響とリスク …… 16

(3)試験薬管理

3-1.使用期限切れの試験薬の研究対象者への投与 …… 18
3-2.研究計画書に規定された試験薬の投与量の逸脱 …… 20
3-3.他院への入院時の併用禁止薬の使用 …… 22

(4)他職種連携

4-1.変更されたEDCデータが確認されないまま仮固定 …… 24

3.研究取りまとめ段階 26

(1)データの取扱い・解析、データセットの管理

1-1.不適切なデータの取扱いや解析方法 …… 26
1-2.データの紛失 …… 28

4.その他の主なヒヤリハット・不適合事例一覧 30

あとがき 32

1-1.倫理審査資料の不足　倫理指針:ヒヤリハット事例

■ 事例概要

・O大学は、倫理審査の電子申請システムを導入している。
・研究責任者Aは、アンケート調査を行う研究について、システムを利用した倫理申請を行った。申請のためアップロードしたファイルは、研究計画書、説明文書、同意書、アンケート調査票など10程度であった。倫理審査委員会事務局で確認したところ、誤字等が見つかったため、研究計画書とアンケート調査票を修正依頼した。このため研究責任者Aは、研究計画書とアンケート調査票を削除した。
・研究責任者Aは、研究計画書とアンケート調査票を修正した後、再度アップロードしたが、このとき研究計画書のみをアップロードし、アンケート調査票はアップロードしたものと思ってしまった。
・倫理審査委員会事務局も修正された研究計画書を確認したため、アンケート調査票についても修正されたものと思い込み、全ての審査資料がそろったと考え、倫理審査委員Bに資料を送付した。
・倫理審査委員Bが審査資料にアンケート調査票がないことに気づき､倫理審査委員会事務局に連絡して判明した。

■ 背景・要因

・研究責任者Aは、研究計画書をアップロードした時点で、全てに修正は終了したと思い違いをしてしまった。
・倫理審査委員会事務局は、研究責任者が修正した研究計画書の提出があったことで、申請書類が全てそろったと思い違いをしてしまった。

■ 想定されるリスク

・倫理審査のされていないアンケート調査票で研究を行ってしまうおそれがあった。また、審査が行われていないアンケートは、問題のある内容であった可能性がある。
・審査資料の不足により再度の倫理審査が必要となり、研究開始も遅れる可能性がある。

■ 回避が可能だったポイント

・研究責任者Aは、修正すべき書類が2点であることを認識していれば回避できた。
・倫理審査委員会事務局も、修正すべき書類が2点であることを認識していれば回避できた。
・倫理審査委員Bが、全ての申請書類を確認していたため回避できた。

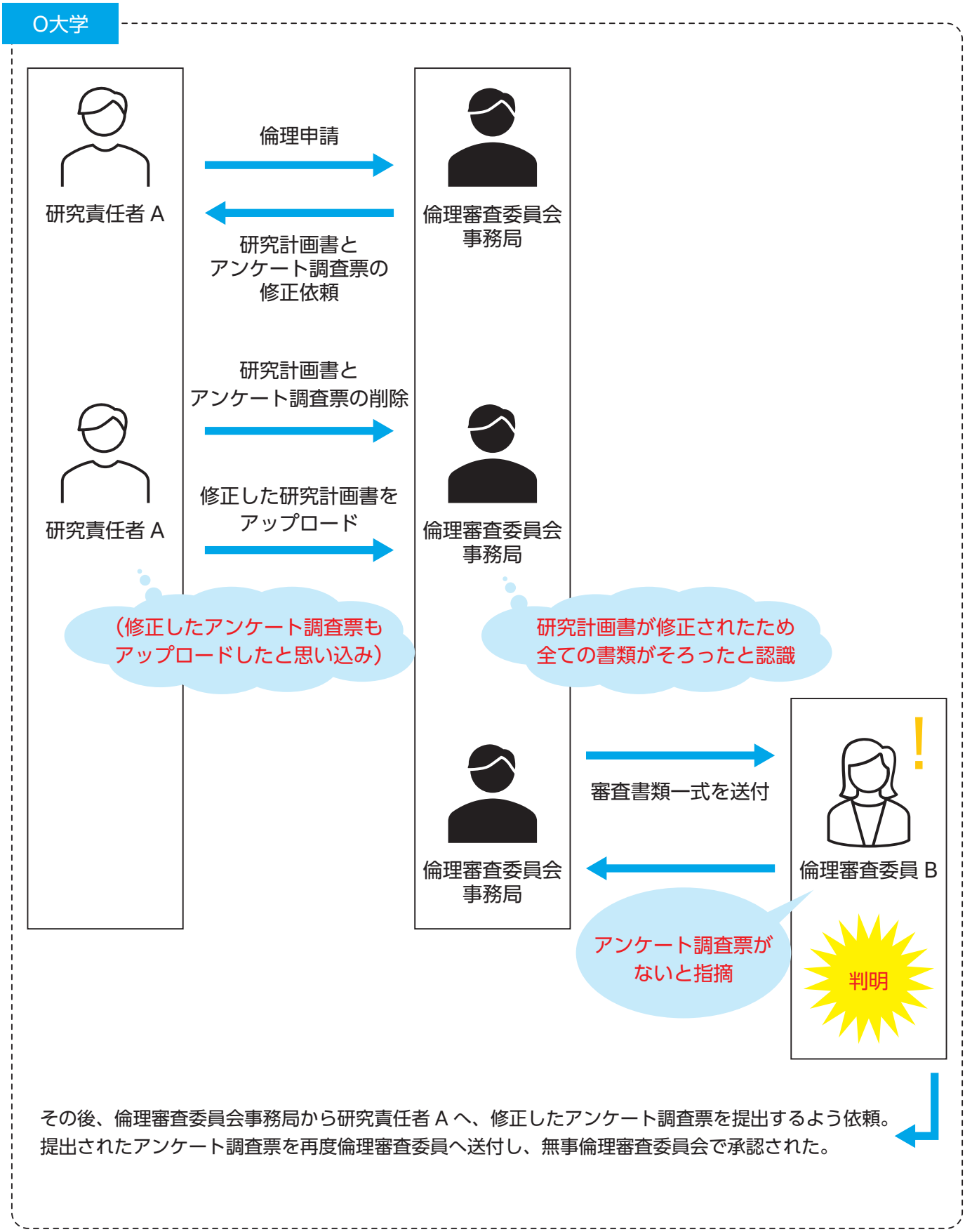
■ 予防策・対応策

＜予防策＞
・倫理審査委員会事務局は、修正が必要な資料を研究者及び他の倫理審査委員会事務局員に分かるように明示する。
・研究者は、倫理審査委員会事務局が提示した修正が必要な資料を確認してからアップロードする。

＜対応策＞
・倫理審査委員会事務局から研究責任者Aへ、修正したアンケート調査票をアップロードするよう指示した。研究責任者Aが、修正したアンケート調査票をアップロードしたのち、倫理審査委員会事務局から再度倫理審査委員Bへ資料を送付した。倫理審査委員会で審査の上、無事承認された。

■ 特記事項

・類似の例として、研究責任者が修正した研究計画書をアップロードしたつもりが、以前のバージョンであったという例もある。


O大学
研究責任者 A
倫理申請
研究計画書と
アンケート調査票の
修正依頼
倫理審査委員会
事務局
研究計画書と
アンケート調査票の削除
研究責任者 A
修正した研究計画書を
アップロード
倫理審査委員会
事務局
（修正したアンケート調査票も
アップロードしたと思い込み）
研究計画書が修正されたため
全ての書類がそろったと認識
審査書類一式を送付
倫理審査委員会
事務局
倫理審査委員 B
アンケート調査票が
ないと指摘
判明
その後、倫理審査委員会事務局から研究責任者 A へ、修正したアンケート調査票を提出するよう依頼。
提出されたアンケート調査票を再度倫理審査委員へ送付し、無事倫理審査委員会で承認された。

1-2.研究分担施設における利益相反管理に係る手続き不備

臨床研究法:不適合事例

■ 事例概要

・O大学病院の医師Aは、自身を研究代表医師とし、近隣の病院であるP病院を実施医療機関とする多施設共同研究を計画した。当該研究は、臨床研究法に基づく特定臨床研究に該当することから、実施医療機関ごとに「利益相反管理計画（管理様式E）」を作成し、認定臨床研究審査委員会（以下「CRB」）に提出する必要があった。
・研究代表医師Aは、P病院の医師Bに対して「利益相反管理計画（管理様式E）」の作成を依頼し、「利益相反管理基準（管理様式A）」、「関係企業等報告書（管理様式B）」を共有した。
・P病院の研究責任医師Bは、共有された「利益相反管理基準（管理様式A）」、「関係企業等報告書（管理様式B）」を基に、自身の利益相反状況を確認し、また、P病院の研究分担医師となる全ての医師から直接聞き取りを行った。その上で、申告すべき利益相反がないと判断し、「利益相反管理計画（管理様式E）」を作成した。その際、所属機関における利益相反確認手続きは行わなかった。
・研究代表医師Aは、研究計画書や同意説明文書とともに、P病院の研究責任医師Bが作成した「利益相反管理計画（管理様式E）」をCRBに提出した。CRBにおいて当該研究は承認され、それぞれの医療機関の長の許可、jRCTの公開を経て研究が開始された。
・P病院の手順書では、「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」（特記事項参照）による利益相反管理手順が規定されていた。研究開始後に行われたモニタリングにより、P病院における利益相反確認手続きが適切に行われていないことが指摘された。

■ 背景

・P病院の研究責任医師Bは、臨床研究法に基づく特定臨床研究を行うことが初めてであり、臨床研究法における利益相反管理方法を知らなかった。
・P病院で、生命・医学系指針に基づく研究を開始する際、研究者自身が申告すべき利益がないことを確認できれば、それ以上の手続きは不要とされていた。研究責任医師Bは、特定臨床研究においても申告すべき利益相反がないと判断できればそれ以上の確認手続きは行わずに「利益相反管理計画（管理様式E）」を作成することができると考えた。

■ 想定される影響

・研究責任医師Bは、P病院における利益相反状況の確認を、手順に基づき再度行った上で「利益相反管理計画（管理様式E）」を作成する必要がある。それによって、申告すべき利益相反状態にあることが確認されれば、「利益相反管理基準（管理様式A）」に基づき、研究計画書や同意説明文書への追記や、監査の実施などの対応が求められる可能性がある。

■ 発生要因

・臨床研究法では厚生労働省より標準的な利益相反管理方法が示されており、原則として示された方法による手続きが求められている。P病院でも当該方法に基づく様式や手続きが手順書によって規定されていたが、P病院の研究責任医師Bはそのことを認識していなかった。

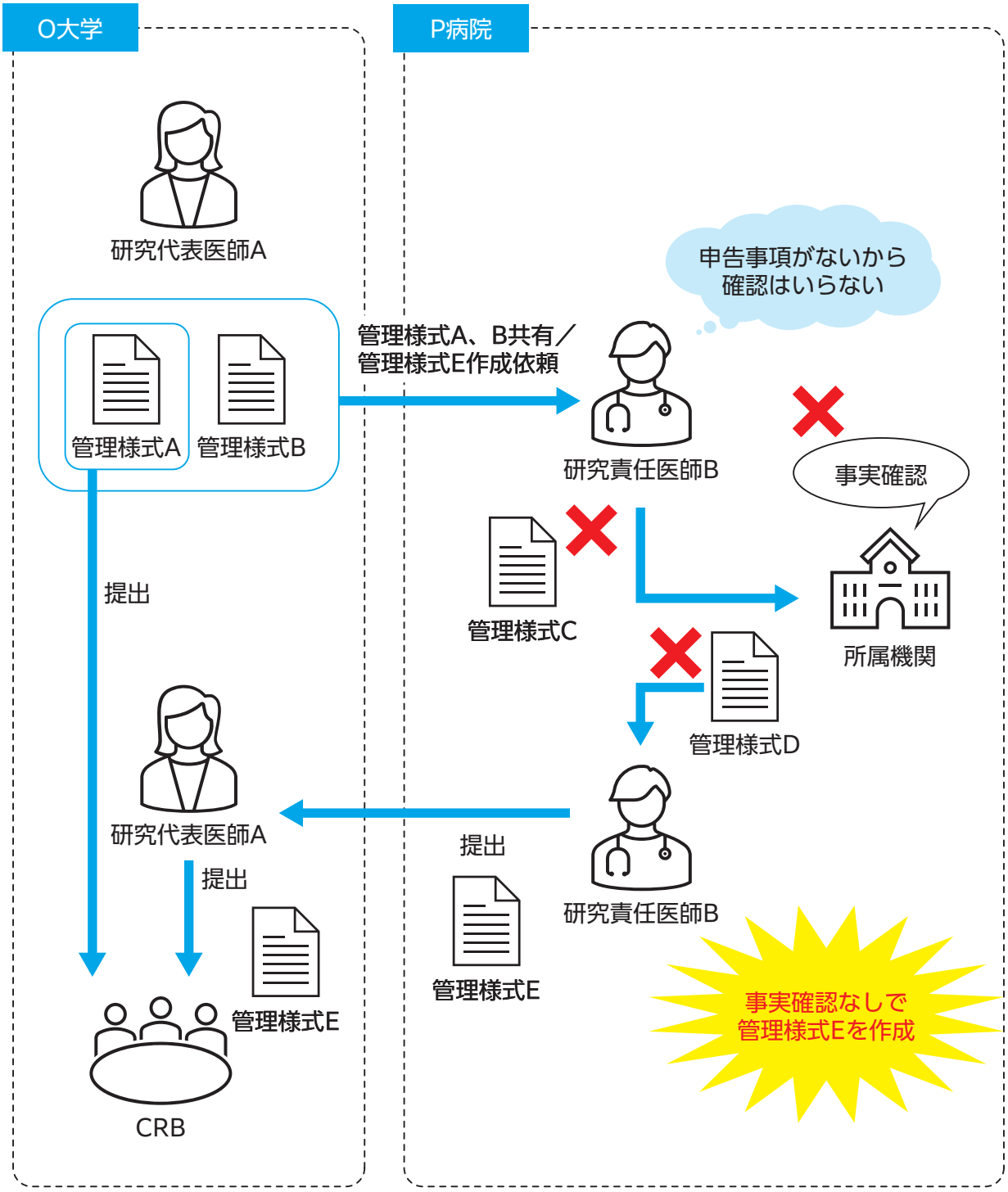
■ 予防策・対応策

・臨床研究者は、規制の違いによる手続きの違いについて理解する必要がある。生命・医学系指針では、研究機関ごとで利益相反管理方法を定めていることが多いのに対し、臨床研究法では、厚生労働省より標準的な利益相反管理方法が示されていることを認識する必要がある。
・臨床研究法に基づく臨床研究の実施に慣れていない機関を実施医療機関とする際は、研究代表医師や研究事務局が、利益相反の手続きをはじめとする諸々の手続きを案内するなどといった体制を構築することも、対策として有効である。

■ 特記事項

・「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について（平成30年11月30日厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）」では、「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」によって標準的な利益相反管理方法が示されている。（https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000422858.pdf）

・当該ガイダンスでは、研究者自身が申告すべき利益相反がないと判断した場合であっても、全ての研究責任医師、研究分担医師が「研究者利益相反自己申告書（管理様式C）」を作成し、所属機関において確認が必要とされている。また、所属機関は「研究者利益相反自己申告書（管理様式C）」の事実確認を行った上で、「利益相反状況確認報告書（管理様式D）」を研究責任医師、研究分担医師者に発行し、研究責任医師はその確認を踏まえた上で「利益相反管理計画（管理様式E）」を作成する必要があるとされている。



1-3.多機関共同研究における研究機関の長の実施許可の未取得

倫理指針：不適合事例

■ 事例概要

・O大学の研究者AとP大学の研究者Bは、Bを研究代表者、AをO大学の研究責任者とする多機関共同研究を実施することになった。
・研究代表者Bは数年前に医学系研究を実施したことはあったが、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（以下「生命・医学系指針」）」が施行されてからは研究を開始したことはなく、今回の研究が指針改正後に初めて実施する研究であった。生命・医学系指針では「原則として一括審査」が規定されていることを何となく聞いていた研究代表者Bは、Bの所属機関であるP大学が設置した倫理審査委員会に、O大学を含む一括審査として本研究の審査を依頼することとした。
・倫理審査委員会から承認の結果を受けた研究代表者Bは、委員会承認資料一式（研究計画書、同意説明文書など）と倫理審査結果通知書を研究責任者Aに送付した。研究責任者Aも生命・医学系指針に基づいて研究を実施することは初めてであったが、研究代表者Bから一括審査において承認されたと聞いたため、倫理審査等の手続きをBが行っており、自身が行うことはないと考え、すぐに研究を開始することとした。
・研究責任者Aは、適格基準に合致する研究対象者よりインフォームド・コンセントを取得し、研究目的での検査を行った。
・研究責任者Aは、O大学の倫理審査委員会事務局に別件について相談をする機会があり、倫理審査委員会事務局員Cに、本研究の手続きを振り返りながら「一括審査によって研究開始の手続きが簡便になった」と話したところ、Cより「倫理審査と所属機関における研究実施許可は別の手続き」であり、研究を開始する前にO大学の研究機関の長から研究の実施許可を得ることが必要であったことを聞かされた。

■ 背景

・研究責任者Aは、生命・医学系指針に基づいた研究を実施することが初めてであり、倫理審査の付議に関する手続きが変更されたことを知らなかった。（倫理審査委員会による審査の手続きと、研究機関の長による実施許可の手続きの違いについて認識していなかった。）
・研究代表者Bもその認識が十分ではなく、倫理審査委員会の結果を共有するにあたって、許可手続きが必要であることを研究責任者Aに案内していなかった。

■ 想定される影響

・適切な手続きを経ずに取得した検査データの取扱いや研究対象者への再説明の必要性などについて検討する必要がある。
・研究責任者Aは、所属する研究機関の長の許可を得ずに研究を実施しているため、生命・医学系指針からの重大な不適合に該当する。そのため、倫理審査委員会での審査の後、担当大臣に報告の上、公表する必要がある。

■ 発生要因

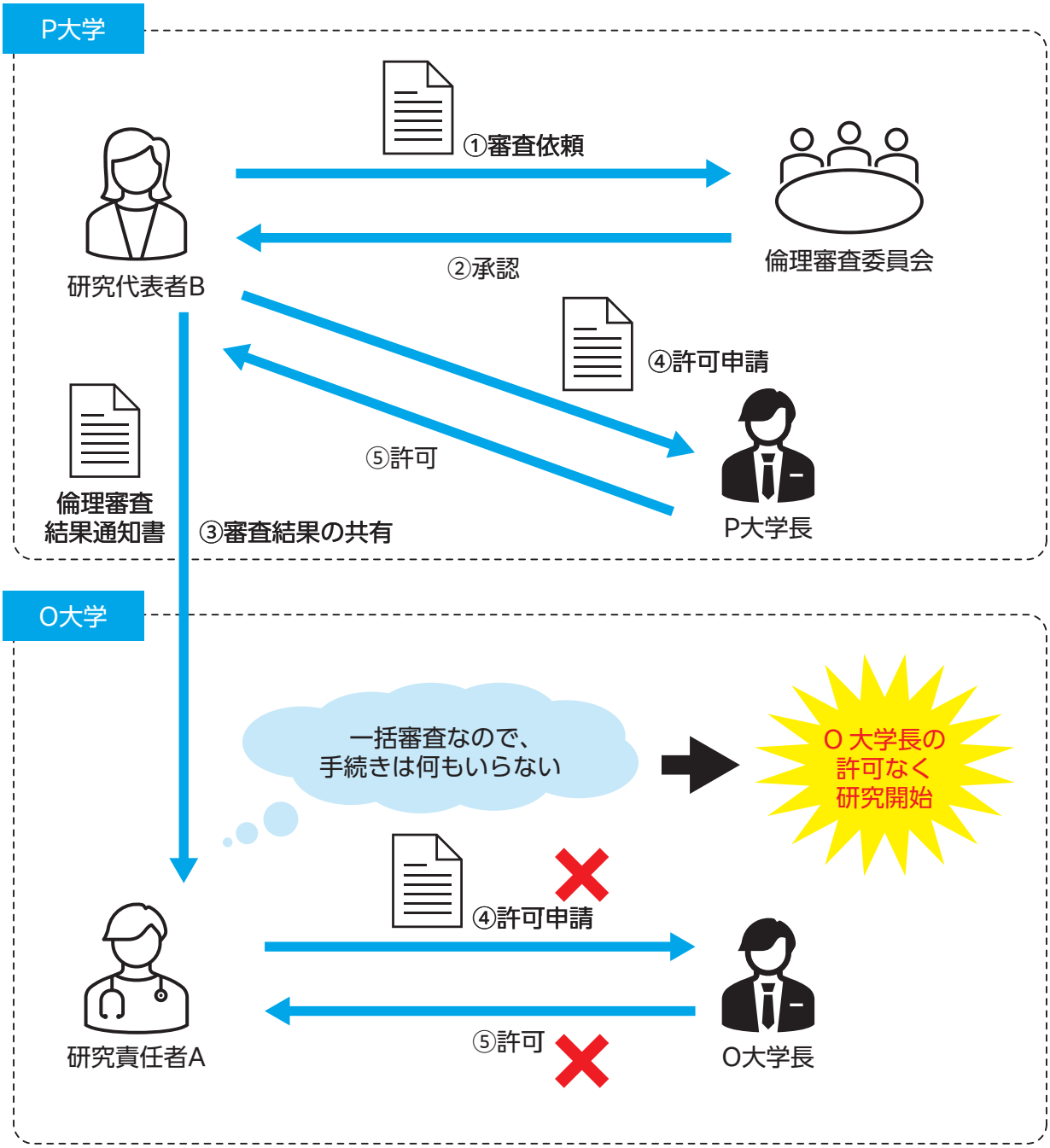
・研究代表者Bと研究責任者Aは、いずれも最新の規制やそれらに基づく手続きを十分把握していなかった。
・研究責任者Aは必要な手続きを、他の研究者や所属機関の担当事務局等に確認せずに研究を開始した。

■ 予防策・対応策

・研究の実施に先立ち、最新の規制や手続きを理解しておくことは臨床研究者の責務とされる。そのため、あらかじめ教育･研修を受講するなど、必要な知識の習得をすることが求められる。また、不明な手続き等があれば、所属機関の担当事務局に照会するなど、不明なままで手続きを進めないことが重要とされる。
・一括審査を行う場合においては、研究代表者や研究事務局が、共同研究機関に対して必要な手続き等について適切なアナウンスを行うとともに、機関の許可状況等について適宜把握しておくなどの体制を構築することも対策として有効である。（研究代表者Bが研究責任者Aに対し、O大学の実施許可書の共有後に研究開始を行うよう指示するなど。）

■ 特記事項

・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（以下「医学系指針」）と生命・医学系指針では、倫理審査等における付議手続きが異なる。
・医学系指針では、倫理審査委員会の付議手続きは研究機関の長を経由して行われ、委員会から審査結果の通知も研究機関の長を経由して行われていた。ほとんどの研究機関において、倫理審査委員会の事務局の担当者と研究機関の長の事務局業務を兼ねていた。また、審査結果が「承認」であった場合のほとんどにおいては、同時に研究機関としての許可も兼ねていたため、研究者は、倫理審査の付議手続きにおいて、所属機関における許可手続きが行われているという認識に欠けがちであった。
・一方、生命・医学系指針では、研究責任者が倫理審査委員会の審査手続きと研究実施許可の手続きの双方を行うこととされている。一の倫理審査委員会により一括した審査を行うことで、研究代表者が共同研究機関の倫理審査手続きをまとめて行った場合であっても、共同研究機関における実施許可の手続きは必要となる。



2-1.電磁的記録の真正性を脅かすアカウント申請　倫理指針:ヒヤリハット事例

■ 事例概要

・O大学が代表を務める多機関共同研究において、EDCシステムの利用者アカウント申請に不適切な申請が行われた。
・具体的には、共同研究機関であるP研究機関から「XXX科医局メディカルクラーク」という名前で、共通のメールアドレスを使用したアカウント申請が行われた。
・この申請は、ユーザーID及びパスワードは、個別に管理され、他のユーザーと共有してはならないというEDCシステムの利用規定に反しており、システムの信頼性とデータの真正性を脅かすリスクが存在した。
・O大学のデータセンターの確認プロセスにおいて、申請されたアカウントが共有利用を想定したものであることが分かったため、誤った利用は未然に防ぐことができた。
・後日、P研究機関の申請者は個人名と個人のメールアドレスを用いて再申請し、問題は解決された。

■ 背景・要因

・P研究機関のメディカルクラークは、業務を個人のものではなく、医局全体の業務として捉え、業務を「共有」して作業を進めたいという意向が強く働いて、共通のメールアドレスを利用した申請を行った。
・O大学や共同研究機関の研究マネジメントにおいて、アカウント管理の重要性や「ER／ES指針」に基づく適切な運用方法を明示した教育・訓練が欠如していた。

■ 想定されるリスク

・適切なEDCの利用により、「ER／ES指針」における電磁的記録の「誰が、いつ、何を行ったか」という情報の記録が可能となるが、アカウントの「使い回し」となる利用は、電磁的記録の作成者を明確にする「真正性」を脅かす。
・紙文書と電磁的記録を比較すると、紙文書の場合、筆跡や署名、押印などで作成者が特定できるが、電磁的記録の場合、同じソフトを使えば、同じものが誰でも作れるため、作成者を特定するためには、作成記録が残るシステムの適正な利用が必要になる。1つのアカウントを複数のユーザーが共有するアカウントの「使い回し」は許容されない。

■ 回避が可能だったポイント

・申請者の名前が個人名でなく、「XXX科医局メディカルクラーク」であったため、指摘が容易であった。
・O大学のデータセンターの確認プロセスにて、EDCアカウント付与前にO大学の研究代表者Aに状況報告を行ったため、アカウントの「使い回し」を未然に防ぐことができた。

■ 予防策・対応策

・EDCシステムを利用して症例報告書を電磁的記録で作成するにあたっては、EDCシステムの基本知識や症例報告書のデータ入力方法等について、教育・訓練を実施してその記録を残す。
・教育・訓練を行う資料等に具体的な禁止事項を明記する。
・アカウント申請時のテンプレートに、以下のような「チェック項目」を設けて、確認済のチェックを記入させる等の行為により不適切なアカウント申請・管理を抑止する。
　☑ 自らのユーザー名とパスワードを使用してEDCシステムに入力したデータに対し、責任を負うこと。
　☑ ユーザー名、パスワードを他人に教えてはいけないこと。
　☑ ユーザー名、パスワードを記載した紙を机上に放置したままとしたり、画面に貼ってはならないこと。
・研究実施体制や予算規模によっては、本事例のようにデータセンターの支援が受けられない場合が容易に推察されるが、アカウント申請・管理のリスクを検出できるよう研究参画者リストを活用し、適切な確認プロセスを構築することも可能である。
・研究開始時には、研究責任者、研究分担者、研究協力者の研究参画者リストを各機関から受領する。リストにない者からのアカウント申請があれば、当該機関に問い合わせを行う。
・研究期間中には、異動・退職等で研究に参画しなくなったアカウントを漫然と提供する状態は避けるべきである。各機関に対し、少なくとも1年に1回（例えば、研究者の異動時期を踏まえて毎年5月に行うなど）研究参画者リストの確認依頼を行い、削除すべきアカウントがないかを確認する。

■ 特記事項

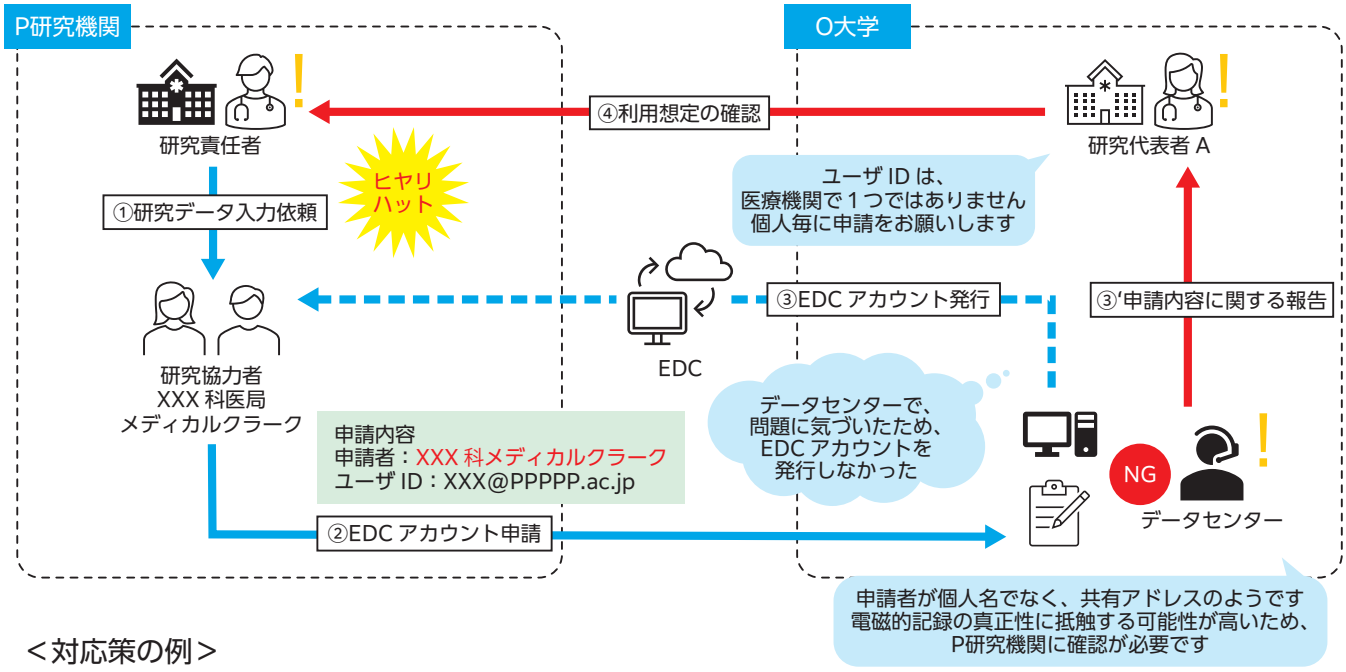
・「ER／ES指針」では、電磁的記録の「真正性」が求められており、「誰が、いつ、何を行ったか」を明確に記録することが義務付けられている。個人IDとパスワードを使って操作を行うことでその操作が誰によって行われたかを明確にするEDCシステムにおいて、アカウント管理は非常に重要であり、アカウントの「使い回し」や共有は、決して許容されるべきではない。適切なアカウント管理によりデータの信頼性が担保され、後の監査に対応できる体制が構築される。

参照資料:

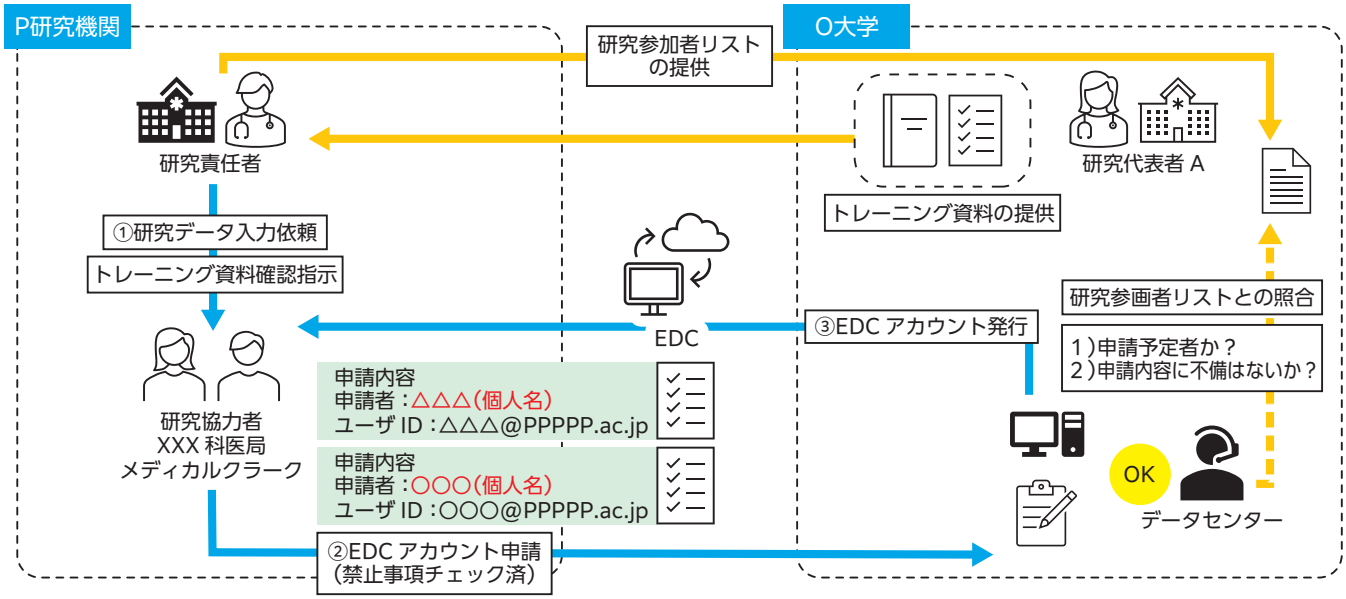
・医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について（平成17年4月1日薬食発第0401022号 ER／ES指針）
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta8216&dataType=1&pageNo=1

・電子化情報の規制要件・発出物ハンドブック 付録　ER／ES指針の解説（日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 電子化情報部会 タスクフォース4 2022年3月31日）
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/tcjmdm0000000xf5-att/EI_20220331_ereshb-a1.pptx

＜ヒヤリハット事例＞



＜対応策の例＞



1-1.オプトアウト手続きの未実施　倫理指針:不適合事例

■ 事例概要

・研究責任者Aは、既存情報(過去のカルテ情報)を用いた研究を計画し、研究計画書と情報公開文書(オプトアウト文書)を所属するO研究機関の倫理審査委員会に申請した。
・倫理審査委員会で、研究責任者Aの研究は承認となったことを受け、O研究機関の倫理審査委員会事務局担当者Bは、倫理審査委員会の審査結果通知書とO研究機関長の実施許可通知書を研究責任者Aに送付した。(倫理審査委員会事務局担当者BはO研究機関における研究機関の長の倫理審査委員会事務局担当者も兼ねる。)
・O研究機関においては、O研究機関長の実施許可通知書を臨床研究者へ送付後に、倫理審査委員会事務局担当者がO研究機関のWEBページに情報公開文書を掲載する手順となっていた。
・倫理審査委員会事務局担当者Bは他部署から異動となったばかりであったことから、情報公開文書の掲載が自分の担当業務であることを認識しておらず、情報公開文書の掲載をしなかった。
・研究責任者Aは、実施許可通知書を入手したと同時に自動的にオプトアウト手続きが行われているものと考え、O研究機関のWEBページに自身の研究が掲載されているかどうかを確認せずに研究を開始した。
・研究責任者Aが倫理審査委員会に当該研究の変更審査を依頼した際、倫理審査委員会事務局担当者CがO研究機関のWEBページを確認したことで情報公開文書が未掲載であることが判明した。
・オプトアウト手続きがなされないまま研究が開始されており、生命・医学系指針上の不適合に該当する。研究責任者Aは、倫理審査委員会に不適合報告書を提出した。

■ 背景

・O研究機関は、総務課の担当業務の一つとして倫理審査委員会事務局業務があり、担当者は定期的に人事異動となる。
・異動の際に、業務の引継ぎが十分になされていなかった。

■ 想定される影響

・研究への参加を拒否する機会が提供されておらず、研究対象者にとっては研究に参加しない意思を示す機会が失われた。
・医療機関や臨床研究者への信頼が損なわれる可能性がある。

■ 発生要因

・倫理審査委員会事務局担当者Bは、情報公開文書の掲載が自分の担当業務であることを認識していなかった。
・情報公開文書の掲載は、倫理審査委員会事務局担当者1名のみで行っていた。
・情報公開文書がWEBページに掲載された旨を、臨床研究者へ連絡する手順がなかった。
・研究責任者Aは、許可手続きと同時に自動的にオプトアウト手続きが行われているものと考え、WEBページに自身の研究が掲載されたと思い込み、確認しなかった。

■ 予防策・対応策

・倫理審査委員会事務局におけるオプトアウト手続きを含む業務マニュアルを作成する。
・倫理審査委員会事務局担当者間で、O研究機関のWEBページへ情報公開文書が掲載されたことをダブルチェックする手順とする。
・倫理審査委員会事務局は、情報公開文書がWEBページに掲載されたら臨床研究者へ連絡する手順とする。
・臨床研究者は、研究開始前にWEBページに研究情報が公開されていることを確認する。
・手続きの流れはフロー化し、院内専用のWEBページなど、臨床研究者がよくアクセスする場所に公開する。

■ 特記事項

・生命・医学系指針におけるオプトアウトとは、研究対象者等に通知又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置き、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障する方法をいう。(※)

・「研究対象者等に通知」とは、研究対象者等に直接知らしめることをいい、研究の性質及び試料・情報の取扱い状況に応じ、内容が研究対象者等に認識される合理的かつ適切な方法を取る。(※)

【例】

1)ちらし等の文書を直接渡すことにより知らせる。

2)口頭又は自動応答装置等で知らせる。

3)電子メール、FAX 等により送信し、又は文書を郵便等で送付することにより知らせる。

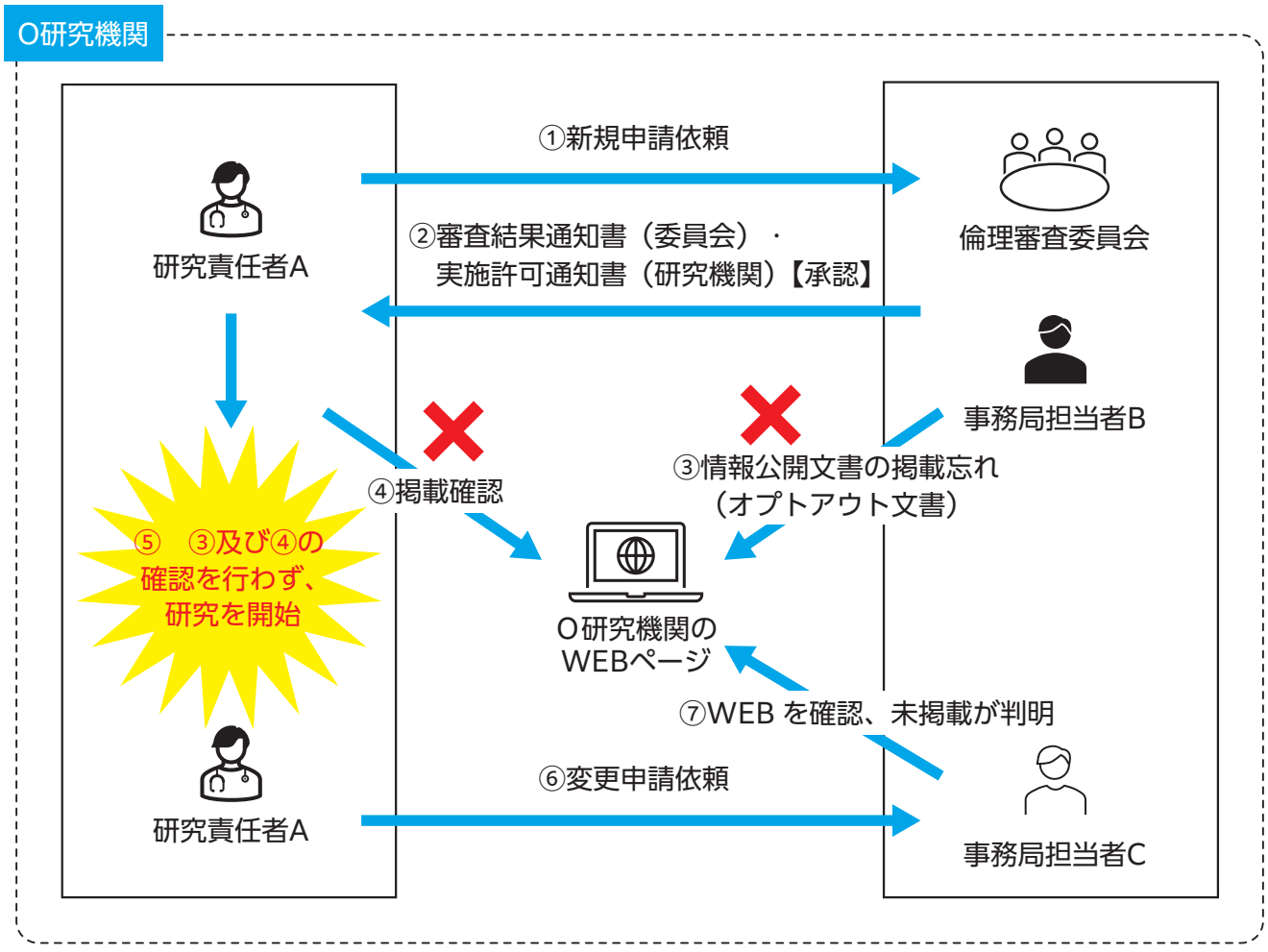
・「研究対象者等が容易に知り得る状態」とは、広く一般に研究を実施する旨を知らせること(不特定多数の人々が知ることができるように発表すること)をいい、公開に当たっては、研究の性質及び試料・情報の取扱い状況に応じ、合理的かつ適切な方法を取る。なお、当該研究機関の長は、当該公開場所及び公開方法の妥当性について確認する必要がある。(※)

【例】

1)研究機関のWEBページのトップページから1 回程度の操作で到達できる場所への掲載

2)医療機関等、研究対象者等が訪れることが想定される場所におけるポスター等の掲示、パンフレット等の備置き・配布

(※)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6年4月1日)参照



1-2.旧版の同意説明文書による同意取得　臨床研究法:不適合事例

■ 事例概要

・関係者だけがアクセス可能な共有フォルダを作成し、研究に関する資料は共有フォルダにて保管･管理していた。
・認定臨床研究審査委員会にて新規審査が承認され、病院長による実施許可済み、jRCTで初回公表されたため、第1例目の候補者へ同意説明を行うため、研究責任医師Aは研究分担医師Bに同意説明文書を印刷し準備するよう指示した。
・研究分担医師Bは、研究の共有フォルダより承認された最新の版数は第1.0版と認識し、第1.0版の同意説明文書を印刷した。しかし、実際の最新の版数は第1.2版であった。
・研究責任医師Aは、準備された同意説明文書第1.0版にて同意を取得した。
・旧版での同意取得となっていることがモニタリングにより判明した。
・第1.0版にて同意取得済みの研究対象者については、第1.2版での文書による再同意を取得し、研究を継続した。
・第1.0版から第1.2版への改訂内容は、記載整備及び誤記修正のみであり、研究参加の意思に影響を及ぼす内容ではなく、不適合ではあるが重大な不適合には該当しないと研究責任医師Aは判断した。
・旧版での同意取得となった旨、病院長へ不適合報告を行った。

■ 背景

・認定臨床研究審査委員会申請システムより承認された最新の資料を確認することができるが、当該委員会申請システムは、研究責任医師及び申請者が閲覧者を追加していく運用となっており、研究分担医師Bは、当該研究の閲覧権限を付与されていなかった。

■ 想定される影響

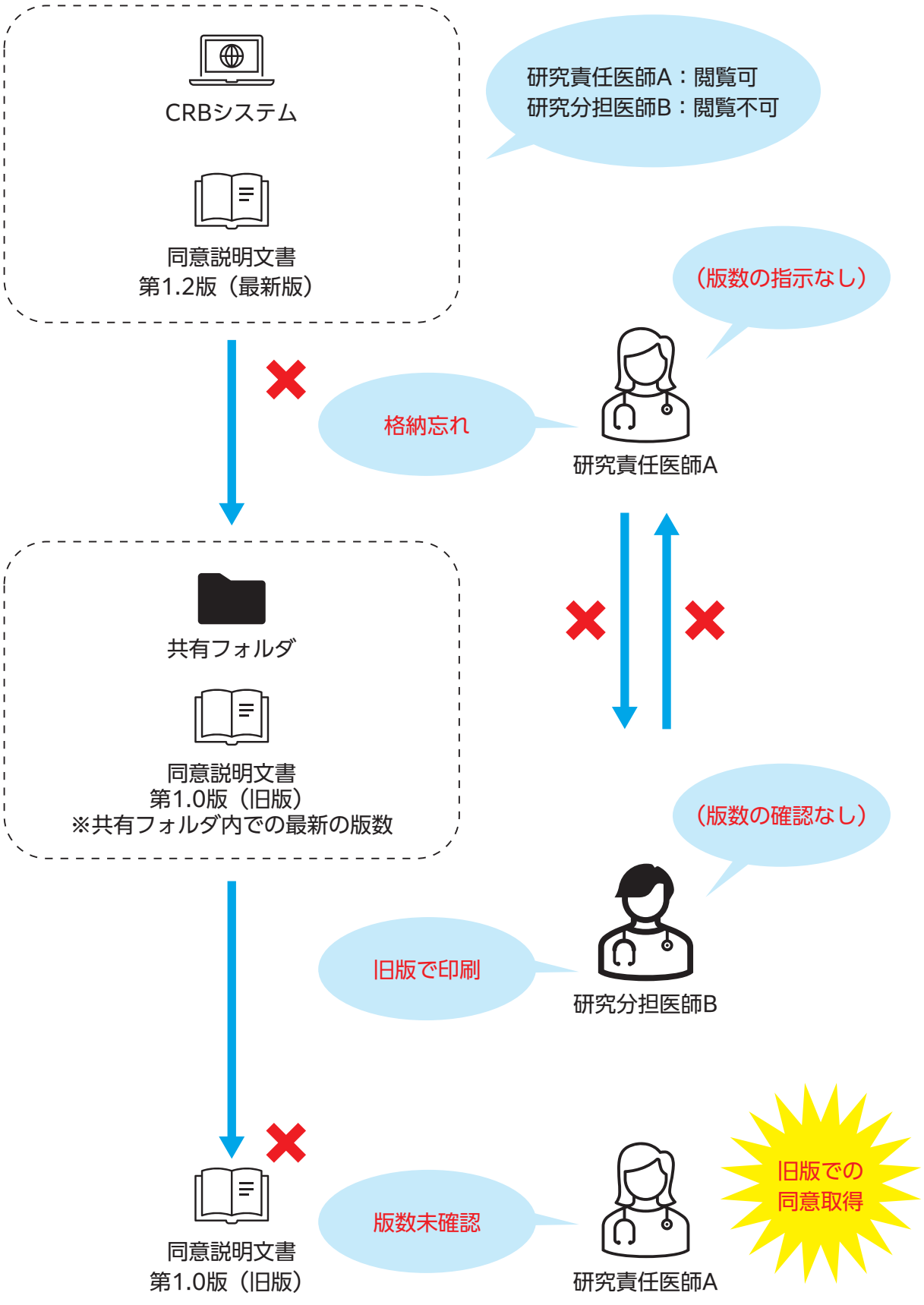
・今回の事例の場合、旧版から最新版への変更内容は記載整備及び誤記修正程度であったため大きな影響はなかったが、旧版での同意取得は、同意説明文書に最新の情報が反映されていないため、研究対象者が正確かつ最新の情報に基づいて研究への参加を検討できておらず、倫理的な問題が発生する可能性がある。

■ 発生要因

・研究責任医師Aは、研究分担医師Bに最新の版数を共有しておらず、研究分担医師Bも版数を確認しなかった。
・研究責任医師Aは、承認された同意説明文書第1.2版を共有フォルダへ格納し忘れた。
・研究分担医師Bは、委員会申請システムへアクセスすることができず、研究責任医師Aからの聞き取り及び研究の共有フォルダ以外に最新の版数を確認する手段がなかった。
・研究責任医師Aは、準備された同意説明文書の版数を確認しなかった。

■ 予防策・対応策

・関係者に委員会申請システムへのアクセス権限を付与し、最新の版数は委員会申請システムより確認する。
・研究の共有フォルダを整理し、委員会で承認された最新版を明確にする。
・研究責任医師・研究分担医師は、同意説明文書を使用する前には、最新の版数であるかを確認する。


CRBシステム
同意説明文書
第1.2版（最新版）
研究責任医師A：閲覧可
研究分担医師B：閲覧不可
（版数の指示なし）
格納忘れ
研究責任医師A
共有フォルダ
同意説明文書
第1.0版（旧版）
※共有フォルダ内での最新の版数
（版数の確認なし）
旧版で印刷
研究分担医師B
同意説明文書
第1.0版（旧版）
版数未確認
研究責任医師A
旧版での
同意取得

1-3.研究責任医師・研究分担医師以外の医師による同意取得

臨床研究法:不適合事例

■ 事例概要

・入院手術を伴う介入研究であり、通常診療にて入院手術が決定した患者が対象となる研究である。
・候補者には入院説明時に研究内容の説明も行うこととなっていた。
・検査／手術に関係する複数の同意書とともに研究についての同意も取得予定で、研究分担医師Aは、同じ診療科の医師B及び医師Cに臨床研究の説明・同意取得を依頼した。医師B及び医師Cは当該研究の研究分担医師ではなかった。
・医師B及び医師Cは対応し、当該研究に関する同意書の説明医師欄に医師B及び医師Cが署名した。
・研究責任医師・研究分担医師以外の医師による同意取得となっていることが、モニタリングにて判明した。
・介入前であったため、研究分担医師Aが改めて臨床研究の説明・同意取得を行い、研究は継続した。
・研究責任医師は不適合に該当すると判断し、病院長へ不適合報告を行った。
・研究責任医師は、「重大な不適合」ではなく「不適合」と判断した見解について文書に記録し、保管した。

■ 背景

・研究分担医師Aは、他の研究で医師B及び医師Cが研究分担医師であったため、当該研究においても医師B及び医師Cが研究分担医師であると誤認識していた。
・医師B及び医師Cは、臨床研究の説明・同意を取得できる医師は、研究責任医師・研究分担医師に限定されることを失念していた。

■ 想定される影響

・研究責任医師や研究分担医師以外の医師は、当該研究の内容について教育を受けていないため、研究対象者が研究に関する十分な説明を受けずに研究参加へ同意した可能性がある。

■ 発生要因

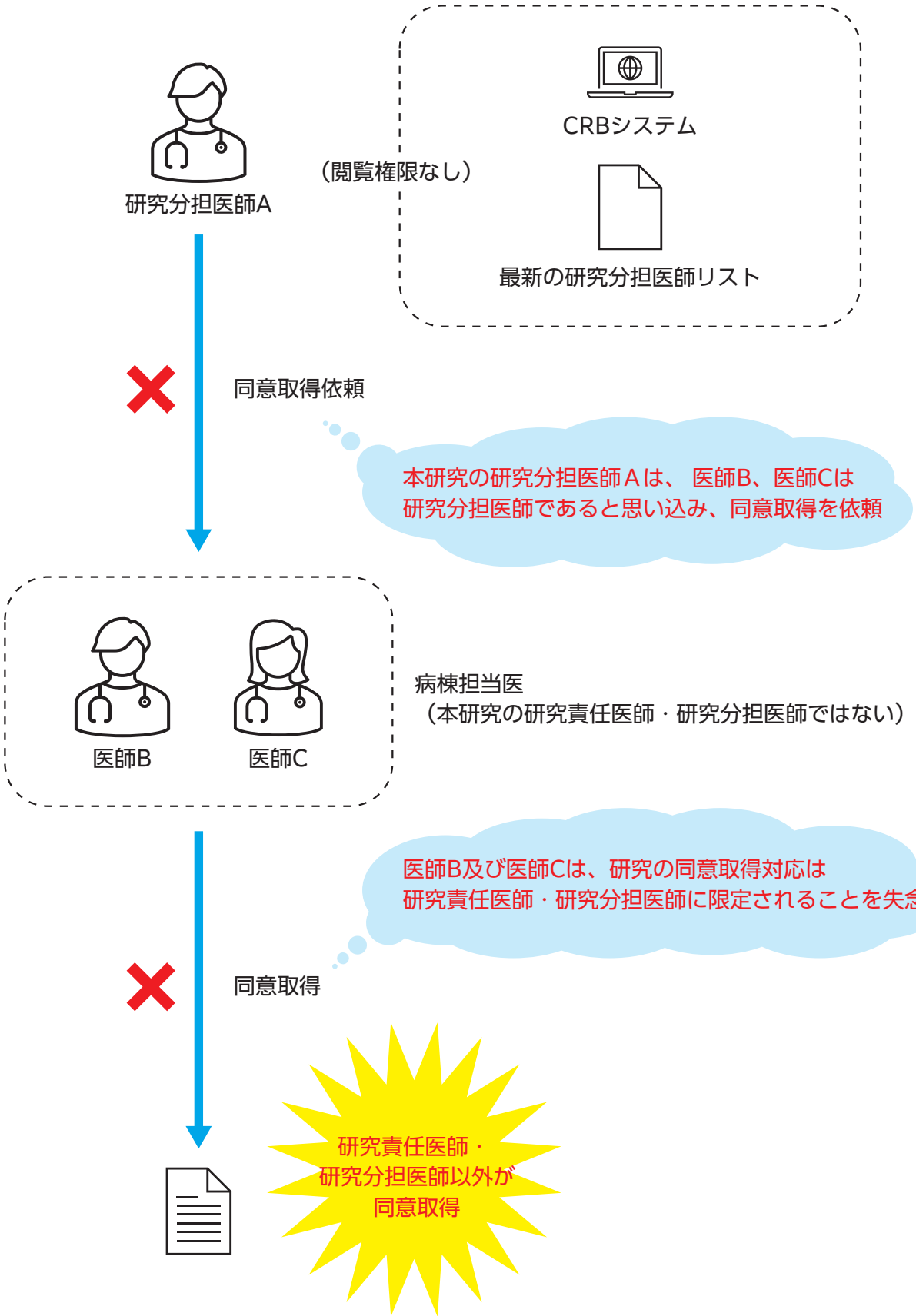
・研究分担医師Aは、最新の研究分担医師リストを確認できず、他の研究では医師B及び医師Cが研究分担医師であったため、当該研究においても医師B及び医師Cが研究分担医師であると誤認識していた。
・医師B及び医師Cは、臨床研究の説明・同意を取得できる医師は、研究責任医師・研究分担医師に限定されることを失念していた。

■ 予防策・対応策

・各研究における最新の承認済み研究分担医師リストを、どの医師も確認できるようにする。
・臨床研究の説明・同意を取得可能な医師は、研究責任医師・研究分担医師に限定されることを再教育する。
・入院を伴う研究の場合は、病棟担当医も研究分担医師に含める。
・病棟担当医が多数おり全てを研究分担医師にできない場合は、診療科として病棟担当医の中から本研究対応担当を決定し、研究分担医師とした上で、当該医師が研究内容の説明・同意取得を行う体制とする。

■ 特記事項

・特定臨床研究における「重大な不適合」とは、臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。「重大な不適合」について、臨床研究法施行通知には、「例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいい、臨床研究の対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものについては含まない」とある。
・今回の事例では、研究介入前に改めて研究分担医師が研究内容について説明し、研究参加の意思を確認し、同意を得ることができたため、重大な不適合ではなく通常の不適合と研究責任医師が判断されたが、同意プロセスの不遵守については、不適合の重大性を特に慎重に検討する必要がある。


CRBシステム
最新の研究分担医師リスト
（閲覧権限なし）
研究分担医師A
同意取得依頼
本研究の研究分担医師Aは、 医師B、医師Cは
研究分担医師であると思い込み、同意取得を依頼
医師B
医師C
病棟担当医
（本研究の研究責任医師・研究分担医師ではない）
医師B及び医師Cは、研究の同意取得対応は
研究責任医師・研究分担医師に限定されることを失念
同意取得
研究責任医師・
研究分担医師以外が
同意取得

2-1.EDCシステム変更に伴う影響とリスク　倫理指針:ヒヤリハット事例

■ 事例概要

・O大学で進行中の多機関共同研究において、観察項目「程度」の選択肢が変更されたことにより、EDCシステムのデータ整合性に問題が発生した。
・O大学の研究代表者Aは、P研究機関から『観察項目「程度」に「なし」の選択肢がないため、入力できない。』との連絡を受け、研究分担者Bに観察項目の選択肢変更を指示した。
・研究分担者Bは『程度』を「軽度」「中程度」「重度」の3段階から「なし」を含む4段階にEDCシステムを変更したが、この変更により「重度」が「中程度」に置き換わり、データ整合性が損なわれた。
・具体的には、システム変更前に「重度」としてコード「3」が入力されていた症例が、変更後に「中程度」のコード「2」に置き換えられ、データの整合性が損なわれた。研究分担者Bはそのようなコード変更に気づかず、本番移行を行った。
・Q研究機関から『観察項目「程度」が「重度」から「中程度」に変更されている。』と報告があり、データ変更が判明した。

■ 背景・要因

・多忙な臨床研究者は、EDCシステムの要件定義段階で十分な時間が取れない場合が多く、リリース後に「抜けている項目を追加したい」といった変更が行われがちである。
・アカデミアにおける臨床研究は、患者の個別の状況や医療現場の変化に直面する動的な環境であるため、プロトコル改訂や新たなデータ項目の追加が頻繁に発生するため、リリース後に変更を要する場合が多い。

■ 想定されるリスク

・EDCシステム変更により、既存データが意図しない修正を受け、データの整合性が崩れたことで、研究結果の信頼性が損なわれるリスクが生じた。

■ 回避が可能だったポイント

・EDCシステムの変更を行って間もなく、Q研究機関から問い合わせがあった。

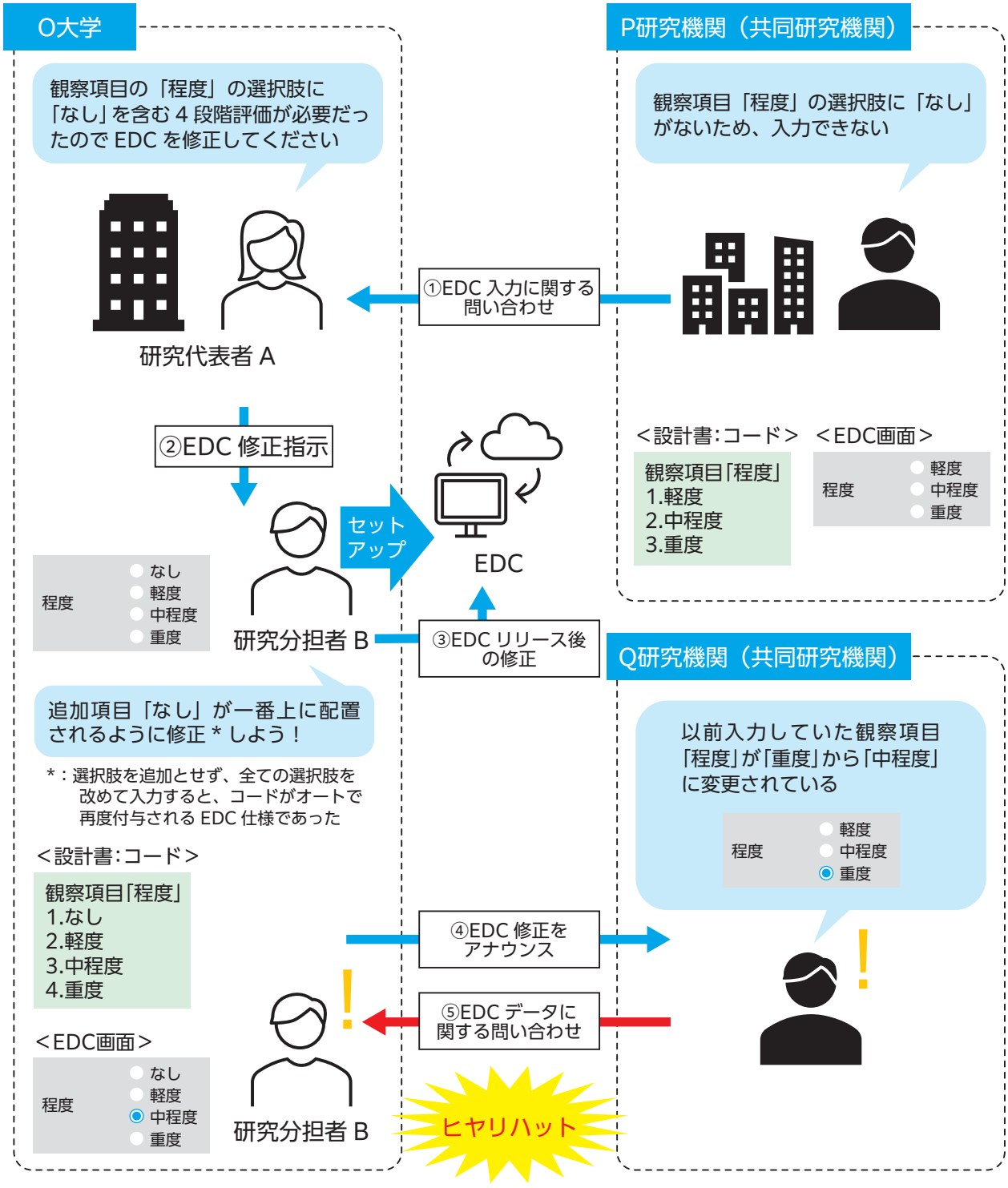
■ 予防策・対応策

＜予防策＞
・初期段階での期待値設定
EDCシステムのリリース前に、臨床研究者や関係者と共にシステムの仕様や機能について明確に合意し、誤解や変更リスクを最小限に抑える。
・適切なレビューの実施
EDCシステムのリリース前に、関連するステークホルダー(臨床研究者、可能ならば、臨床データマネジャー、システム開発者、生物統計家)がシステム設計内容を共有、レビューし、目的に合致しているかを確認する。
・変更時の影響を考慮
EDCシステムのリリース後に、システム変更を行う際には、データ整合性や再現性への影響を考慮し、予期しない問題を引き起こさないようにする。
・変更後の十分な検証
やむを得ず変更を行う場合、新しいデータ項目の設計と既存データの整合性を確認し、変更が研究データに与える影響を最小化する。
・研究結果への影響を最小化
システム変更が研究結果に及ぼす影響を評価し、誤った結論を避けるため慎重に対応する。

＜対応策＞
・速やかな情報共有と入力停止
Q研究機関からの報告を受けて、全研究機関に事例を周知し、EDCシステムへの入力を一時停止した。
・データ影響範囲の特定
監査証跡を確認し、変更に影響を受けた症例を特定した。
・データ修正とシステム再リリース
観察項目「程度」を元のコードに戻し、選択肢「なし」にコード「4」を追加してデータ整合性を保ち、システムを再リリースした。
・再開と新ルールの周知
EDCシステムの再開を通知し、観察項目の変更と新ルールを全研究機関に周知した。

■ 特記事項

・本事例は、最終解析結果に影響を与える前に判明した事例であるため、ヒヤリハット事例とした。
・EDCシステムの初回リリース後に変更を加えることは、研究データの信頼性に重大なリスクをもたらすため、変更を避けることが研究の正確さと信頼性を維持するために非常に重要である。変更を実施する場合、システム変更前に十分なレビューとテストを行い、変更後に既存のデータに影響を与えないこと、すなわちデータの整合性が保たれていることを再確認する必要がある。加えて、予期しないデータ誤りを早期に発見し、速やかに修正するためのプロセスを事前に整備しておくことが不可欠である。



3-1.使用期限切れの試験薬の研究対象者への投与

臨床研究法:不適合事例

■ 事例概要

＜事例①(多施設共同研究：研究代表施設において使用)＞
・使用期限を大幅に超過した試験薬(市販薬だが、試験薬提供者から提供)を研究対象者に投与してしまった。
＜事例②(単施設：シングルアームの介入試験)＞
・同意取得し、登録後、試験薬の内服投与を開始した。
・後日、払い出した薬剤師が、試験薬の期限切れに気付いた。
・研究対象者に確認したところ、特に有害事象は発生していなかった。
・試験薬の製造業者に確認したところ、期限切れの試験薬使用による有害事象については特に報告がないとのことであった。
・研究対象者に謝罪し、薬剤の効果が期待とおりに出ない可能性があることを伝えて、了承を得た。

■ 背景

＜事例①＞
・使用期限を超過した試験薬は、試験薬管理手順書に従い遅滞なく廃棄されるべきであったが、廃棄されずに保管されていた。
＜事例②＞
・試験薬の使用期限の確認なく研究対象者に払い出され、投与された。
・これまで研究を主導してきた研究責任医師が、留学のため交代となった。新しい研究責任医師になったがしばらく症例登録はなかった。数か月してようやく登録されたときに本事案が発生した。本試験では、試験薬を研究グループで購入し、それを薬剤師が預かって払い出ししていた。

■ 想定される影響

・研究対象者の安全性に影響を及ぼす可能性がある。
・試験薬の有効性、安全性が適切に評価されない。

■ 発生要因

＜事例①＞
・使用期限を大きく超過した試験薬が未廃棄のまま保管されていた。
・試験薬の払い出し時に使用期限が確認されなかった。
＜事例②＞
・研究責任医師・研究分担医師が交代した。(情報の引継ぎがなされていなかった)
・試験薬の払い出し時に使用期限が確認されなかった。

■ 予防策・対応策

＜事例①＞
・定期的に試験薬の使用期限を確認する。
・使用期限をわかりやすく記載する。
・使用期限が超過した試験薬は使用期限切れであることを明確にわかるようにした上で隔離保管する。
＜事例②＞
・試験薬が院内採用薬であれば、院内の在庫から使用するようにする。
・院内採用薬でない場合(研究グループで購入した場合)は、定期的に期限切れが生じていないか確認をする。

■ 特記事項

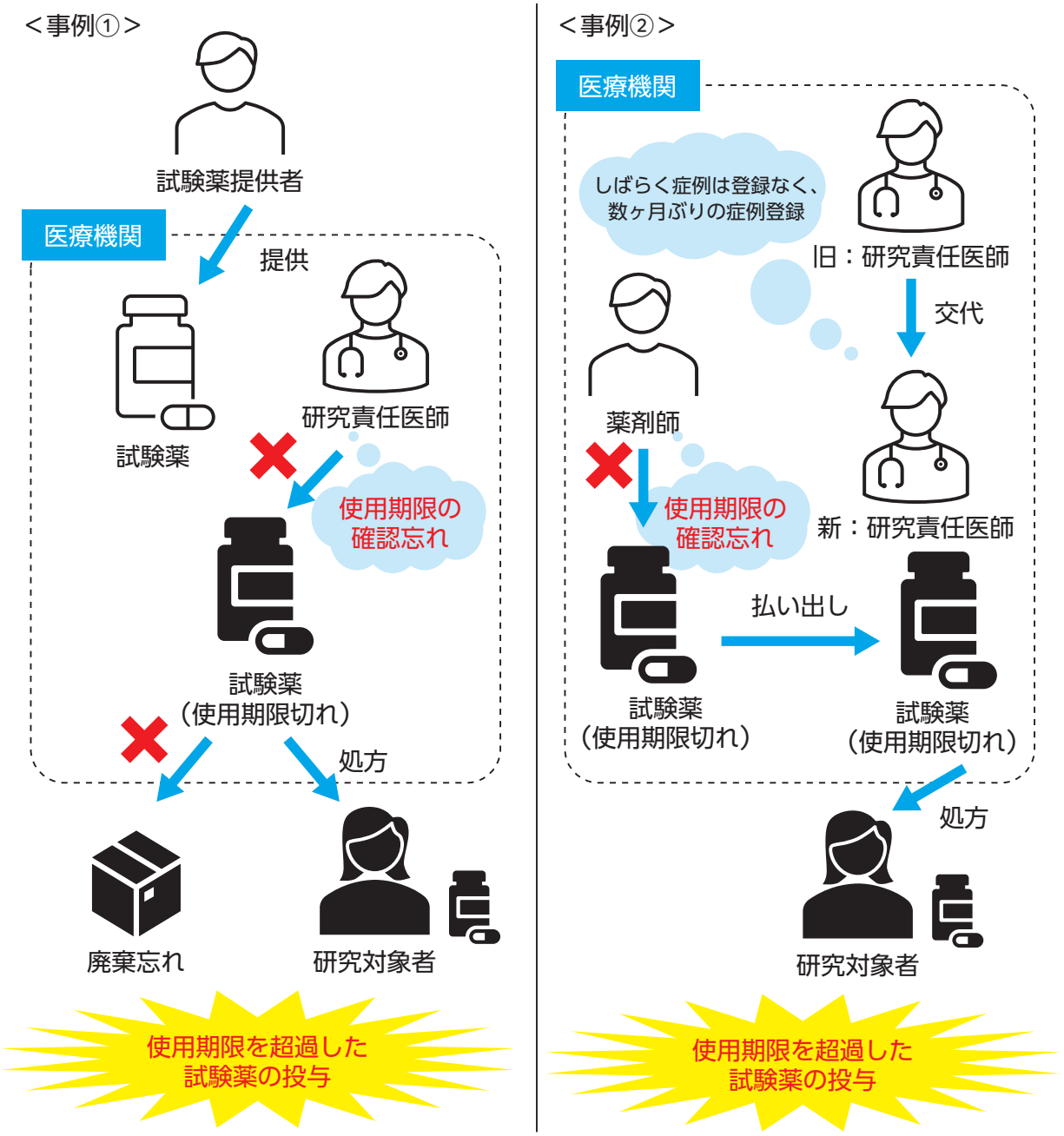
使用期限切れの試験薬が研究対象者に投与された情報を入手したら・・・

・不適合情報の入手（試験薬名、ロット番号、使用期限、研究対象者登録番号、試験薬投与情報、有害事象発現状況）
・研究対象者の安全性確保（試験薬投与を中止する、有害事象発現状況の確認、処置、経過観察）
・試験薬提供者への報告、試験薬安定性データの確認
・症例検討会で当該症例の有効性／安全性の取扱いの決定

本件はGCP省令下／治験でも起こりうる事例である。

＜予防策＞

・使用期限が近づいた時点で治験調整事務局から治験薬管理担当者に周知する。
・管理条件を逸脱した場合、治験調整事務局に連絡すること、治験調整事務局の指示があるまで当該治験薬を使用しないことをスタートアップ会議で説明する。
・治験薬提供者に使用期限切れ、保管条件を逸脱した治験薬の取扱いを確認しておく。



3-2.研究計画書に規定された試験薬の投与量の逸脱　臨床研究法:不適合事例

■ 事例概要

＜事例①＞
・救急での臨床研究で、限られた時間内に体重換算で決められた量を投与する必要があった。多くの症例を登録してきた施設において、投与量の確認ミスから過量投与が発生した。
＜事例②＞
・研究代表施設であるO医療機関において、研究分担医師Aは、研究計画書に規定された化学療法の1コース目に薬剤Aを50mg投与するところ、誤って150mgを投与した。投与された研究対象者に安全性上の問題は発生しなかった。

■ 背景

＜事例①＞
・限られた時間内に同意説明、投与量の確認、試験薬の投与を行う必要があった。
・中心となって実施する研究責任医師・研究分担医師の異動など、実施体制に変更があった。
・救急の現場にて、複数の救命対応と並行して臨床試験を実施していた。
＜事例②＞
・研究代表施設であるO医療機関以外の研究分担施設へは投与量を通知するメールを送付していたが、O医療機関にはメールが送付されていなかった。
・人事異動により着任した研究分担医師Aが初めて試験薬を処方した。

■ 想定される影響

・研究対象者の安全性に影響を及ぼす可能性がある。
・試験薬の有効性、安全性が適切に評価されない。

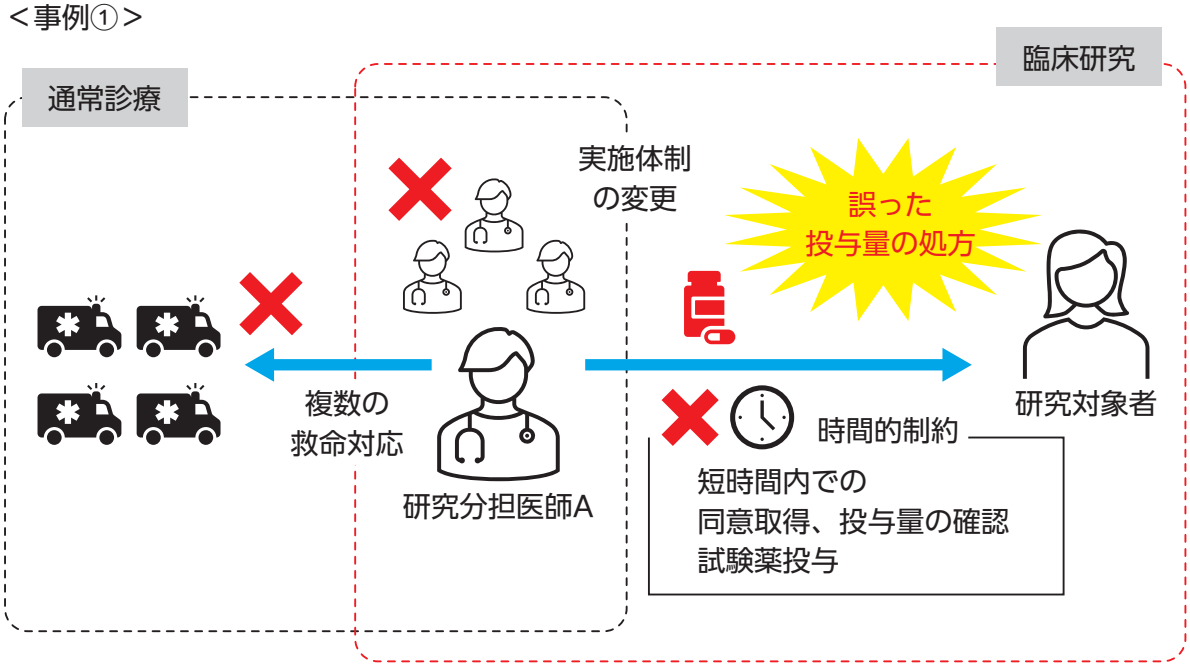
■ 発生要因

＜事例①＞
・時間制約に対する焦りがあった。
・何症例も経験してきた慣れによる確認不足があった。
＜事例②＞
・研究計画書の記載内容の確認が不足していた。
・研究代表施設であるO医療機関には投与量を通知するメールを送付していなかった。
・人事異動により着任した研究分担医師Aが初めて処方したケースであり、試験薬の処方量を誤認していた。

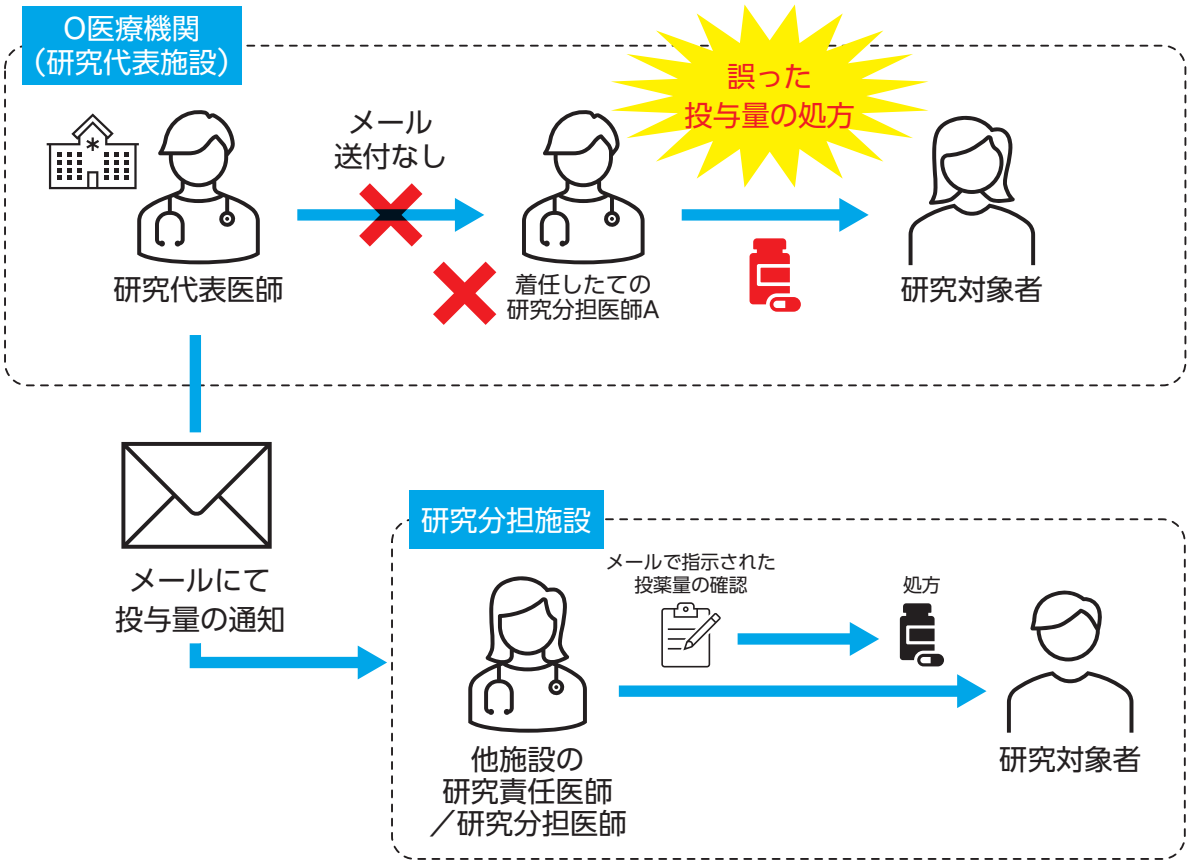
■ 予防策・対応策

＜事例①＞
・複数の研究責任医師・研究分担医師で投与量を確認する。
＜事例②＞
・研究計画書の再確認を行った。
・O医療機関にも投与量を通知するメールを送付する手順とした。

＜事例①＞


臨床研究
通常診療
実施体制
の変更
誤った
投与量の処方
複数の
救命対応
研究分担医師A
研究対象者
時間的制約
短時間内での
同意取得、投与量の確認
試験薬投与

＜事例②＞


O医療機関
（研究代表施設）
メール
送付なし
誤った
投与量の処方
研究代表医師
着任したての
研究分担医師A
研究対象者
メールにて
投与量の通知
研究分担施設
メールで指示された
投薬量の確認
処方
他施設の
研究責任医師
／研究分担医師
研究対象者

3-3.他院への入院時の併用禁止薬の使用　臨床研究法:不適合事例

■ 事例概要

・O病院において、特定臨床研究(未承認薬を使用した単施設の少数例対象の試験)に参加中の研究対象者Aが、来院日に受診した際、研究責任医師Bに、実は肺炎でP病院に入院していたことを伝えた。「疾病等」への該当性など詳細の確認のため、P病院の担当医Cに情報提供をお願いしたところ、間質性肺炎のためステロイドが使用されたことが判明した。本研究において、ステロイドは併用禁止薬であった。

■ 背景

・研究対象者Aの居住地が、O病院から遠方であったため、近医であるP病院を受診した。このとき間質性肺炎を認めたため、同院に緊急入院となった。

■ 想定される影響

・安全性に問題があるため併用禁止としている場合、研究対象者に健康被害が発生する恐れがある。
・プロトコール違反となり、臨床研究のデータから除外される可能性がある。

■ 発生要因

・研究計画書において、併用禁止薬であるものの、研究対象者の緊急の危険を回避するための使用は許容することを記載していなかった。
・他院受診時には、研究参加中であり併用禁止薬があることを伝えなければならなかったが、そのことを研究対象者Aが認識できていなかった。

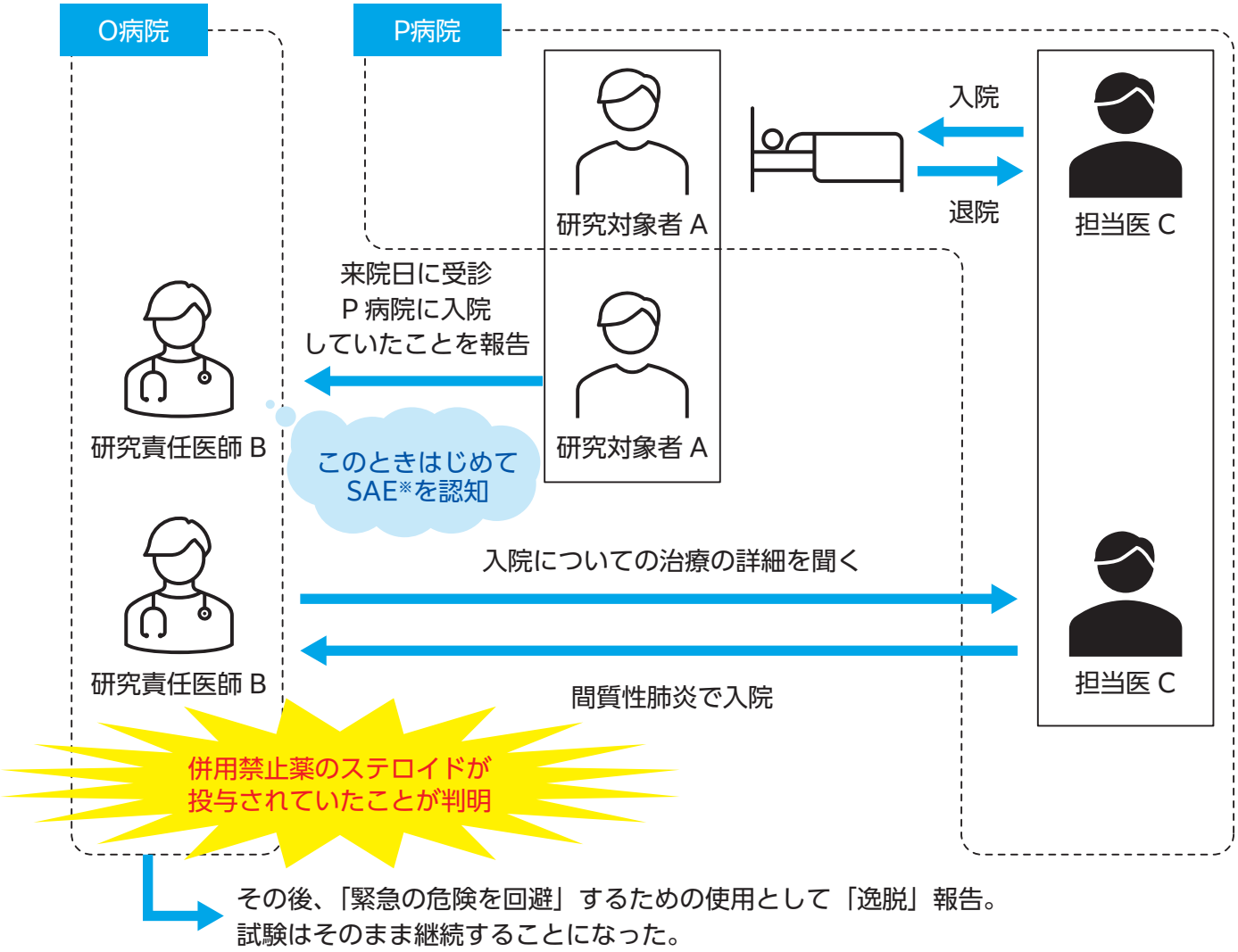
■ 予防策・対応策

<予防策>
・研究計画書の併用禁止薬の項に、「研究対象者の緊急の危険を回避するための併用禁止薬の使用は許容する」等を記載する。
・研究対象者に対して、研究概要を記載した「研究参加カード」を渡す。この中には、併用禁止薬及び併用制限薬についても記載する。他院を受診した場合は研究参加カードを担当医に見せるよう指導する。また、他院に入院することになった場合は、研究責任医師／研究分担医師又はCRCに連絡することを記載する。
・研究対象者の家族にも可能な限り同席してもらい、説明する。

<対応策>
・間質性肺炎という「緊急の危険を回避する」ためにステロイドが使用されたということで、「不適合」であっても「特に重要なもの」に該当しなかった。(臨床研究法施行規則の施行等について(平成30年2月28日医政経発0228第1号厚生労働省医政局経済課長／医政研発0228第1号同研究開発振興課長通知)2.(14))

■ 特記事項

・試験によっては、併用禁止薬の使用が中止基準に該当することがあるため、研究計画書の記載を確認する。
・間質性肺炎の発生については疾病等報告の要否の検討も必要である。



(※) 重篤な有害事象(SAE)について

重篤な有害事象(Serious Adverse Event：SAE)とは、ICH E2Aガイドラインに基づき、投与量にかかわらず、医薬品が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事(有害事象　Adverse Event：AE)のうち、「①死に至るもの、②生命を脅かすもの、③治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの、④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、⑤先天異常・先天性欠損を来すもの、⑥その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応」をいう。

臨床研究法では、疾病等のうち、「①死亡、②死亡につながるおそれのある疾病等、③治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等、④障害、⑤障害につながるおそれのある疾病等、⑥③から⑤まで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等、⑦後世代における先天性の疾病又は異常」(内容はSAEとほぼ同じ)については、CRBへ報告が必要である。さらに、未承認・適応外の医薬品等を用いた特定臨床研究では、「予測できない疾病等のうち①②に該当するもの」については厚生労働大臣への報告が必要である。これらの疾病等報告については報告期限が決まっているので注意が必要である。

(臨床研究法の概要：https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000647734.pdf)

本事例では、「他院に入院」したが、「因果関係が不明」であるため、SAEとした。研究責任医師Bが担当医Cに詳細を確認し、因果関係ありと判断した場合は、CRBへ疾病等報告が必要である。

4-1.変更されたEDCデータが確認されないまま仮固定　臨床研究法:ヒヤリハット事例

■ 事例概要

・O医療機関のAROに所属するモニタリング担当者Aは、P医療機関を訪問し、臨床研究法に基づく特定臨床研究において、原資料とEDCデータとの照合による確認(SDV)を実施した。
・その際に、「悪心」が有害事象として挙げ漏れである可能性を確認し、研究責任医師Bに照会したところ、「悪心」を有害事象に挙げることが妥当であるとの判断であった。そのため、その場で、モニタリング担当者AはEDCのソフトロックを解除し、医療機関発のDCF(Data Collection Form)機能を使用し、EDCに有害事象「悪心」のデータ加筆を確認して、SDVを終了した。
・一方、臨床データマネジャーCは、既にP医療機関における当該特定臨床研究のEDCデータの確認(ロジカルチェック、マニュアルチェック)や医療機関へのクエリー(External DCF)の対応を済ませており、モニタリング担当者AがSDVのためにP医療機関を訪問し、その結果EDCデータが加筆されていたことを認識しないまま、データ仮固定の手続きが進められた。
・その後、症例検討会の資料を作成した臨床データマネジャーCが、「悪心」の有害事象が追加になっていることに気づき、モニタリング担当者Aに状況を確認するとともに、研究責任医師Bに状況を確認したところ、上記経緯の説明があった。さらに、有害事象の転帰(不変→改善)の修正と、併用薬(制吐剤)の加筆が必要であることが判明した。
・その後、臨床データマネジャーCは、研究責任医師Bと協議し、データ仮固定の解除手続きの後に、O医療機関へのクエリー(External DCF)を発行し、研究責任医師BによりEDCデータの加筆修正が行われた。
・本事例においては、P医療機関ではCRCの関与はなかった。

■ 背景・要因

・モニタリング担当者Aと臨床データマネジャーCの連携不足
・研究責任医師B、モニタリング担当者Aの、EDCデータの転帰の修正と併用薬の追加が漏れていたことの要因の理解不足
・研究責任医師Bの、モニタリング担当者からの照会、臨床データマネジャーのクエリー(External DCF)により、EDCデータの加筆修正が行われることの理解不足

■ 想定されるリスク

・本来実施すべきデータクリーニングが実施されない状況でデータ固定されてしまう。
・誤ったデータセットに基づき統計解析が実行され、誤った結論が得られる可能性がある。
・有害事象の転帰(不変→改善)と、併用薬(制吐剤)に関するEDCデータの加筆修正が行われないままデータ固定となってしまう。

■ 回避が可能だったポイント

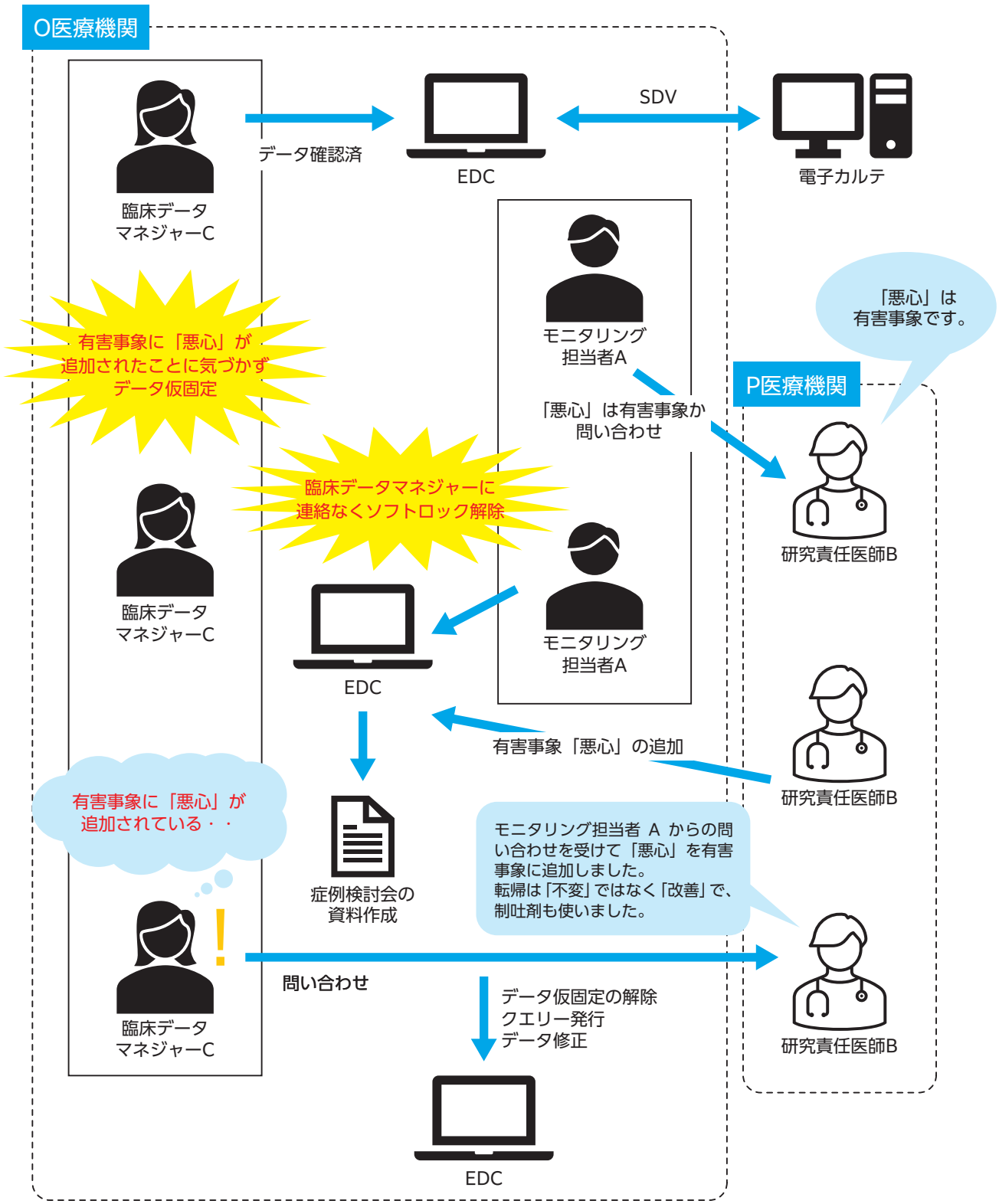
・モニタリング担当者Aと臨床データマネジャーCの日頃からの業務連携
・研究責任医師B、モニタリング担当者Aに対する、臨床データマネジャーCの確認内容の理解
・研究責任医師BのEDCデータクリーニングのプロセス、及びソフトロックされたEDCデータをロック解除する際の手順の理解

■ 予防策・対応策

・モニタリング担当者が原資料とEDCデータに対してSDVを実施した後、臨床データマネジャーがEDCデータの確認を行う。その後、モニタリング担当者と臨床データマネジャーとの間で情報共有(Internal DCF)が行われ、最終的に実施医療機関に対してクエリー(External DCF)が実施されるプロセスを導入する。
モニタリング担当者は、SDVの結果、臨床データマネジャーにより確認済みのEDCデータが修正された際には、必ず臨床データマネジャーに対して確認依頼を徹底する。
・上記のように、モニタリング担当者と臨床データマネジャーの連携を強化したうえで、臨床データマネジャーは、クエリー(External DCF)によるデータ修正以外に「意図しない」データ更新がないか、EDCデータの確認時に監査証跡を確認し、監視を行う。

■ 特記事項

・臨床データマネジャーとモニタリング担当者の役割定義・業務分担（一義的原則）
　➢臨床データマネジャーの業務：症例報告書内の不整合の解消、はずれ値の除外
　➢モニタリング担当者の業務：原資料とEDCデータの不整合の解消、矛盾の説明
・「モニタリング担当者確認⇒臨床データマネジャー確認」の順序は変更できない。
　➢モニタリング担当者からの照会／回答の終了前に、臨床データマネジャーからのクエリー発行／回答を実施しても、その後モニタリング担当者による再SDV実施後にEDCデータの修正があった場合、再度臨床データマネジャーによる確認を行う必要がある。



1-1.不適切なデータの取扱いや解析方法

臨床研究法・GCP省令:不適合事例

■ 事例概要

＜臨床研究法＞

・ARO やデータセンターの支援がない臨床研究者のみで実施している特定臨床研究において、研究計画書の統計解析に、中間解析の実施が規定されていないにも関わらず、中間解析を実施し、学会発表した。

・データ固定時に臨床データマネジャーが作成した臨床試験データセットから、データ解析担当者が作成する解析用データセット変換の際にデータ変更がなされた。

＜GCP省令＞

・研究報告書作成時に必要な図表類が統計解析報告書の結果に含まれていなかった。

■ 背景・要因

・支援組織がなく臨床研究者のみで臨床試験が計画・実施され、計画された最終解析実施前に、研究代表者の意向で統計解析を実施させ学会発表した。

・計画したとおりにデータが取り扱われなかった。

・必要な統計解析が計画されていなかった。

■ 想定される影響

・科学的に妥当でない結論が公表される。

・誤ったデータの取扱いのもとで統計解析が実行され、誤った結論が得られる可能性がある。

・本来必要な結果が公表されず、研究の結論や解釈に影響を及ぼす。

■ 発生要因

・研究代表者を含む、臨床研究者への臨床試験方法論の教育が徹底されていなかった。

・臨床研究者以外の臨床試験専門職の関与がなかった。

・生物統計家が役割を怠った。研究のクオリティマネジメントが適切に適用されていなかった。

・生物統計家のデータの取扱いが不適切であった。

・統計解析計画書に必要な図表類が含まれていなかった。

■ 予防策・対応策

・研究代表者を含む、臨床研究者への臨床試験方法論の教育を徹底する。

・臨床研究者以外の臨床試験専門職を支援者として関与させ、クオリティマネジメント計画を適切に適用する。生物統計家を含む研究支援者の意見に耳を傾けてもらえるよう、コミュニケーションを徹底する。

・中間解析を計画・実施する目的、意義について、臨床研究者に説明をする。

・生物統計家が自ら統計家の行動基準について認識する。

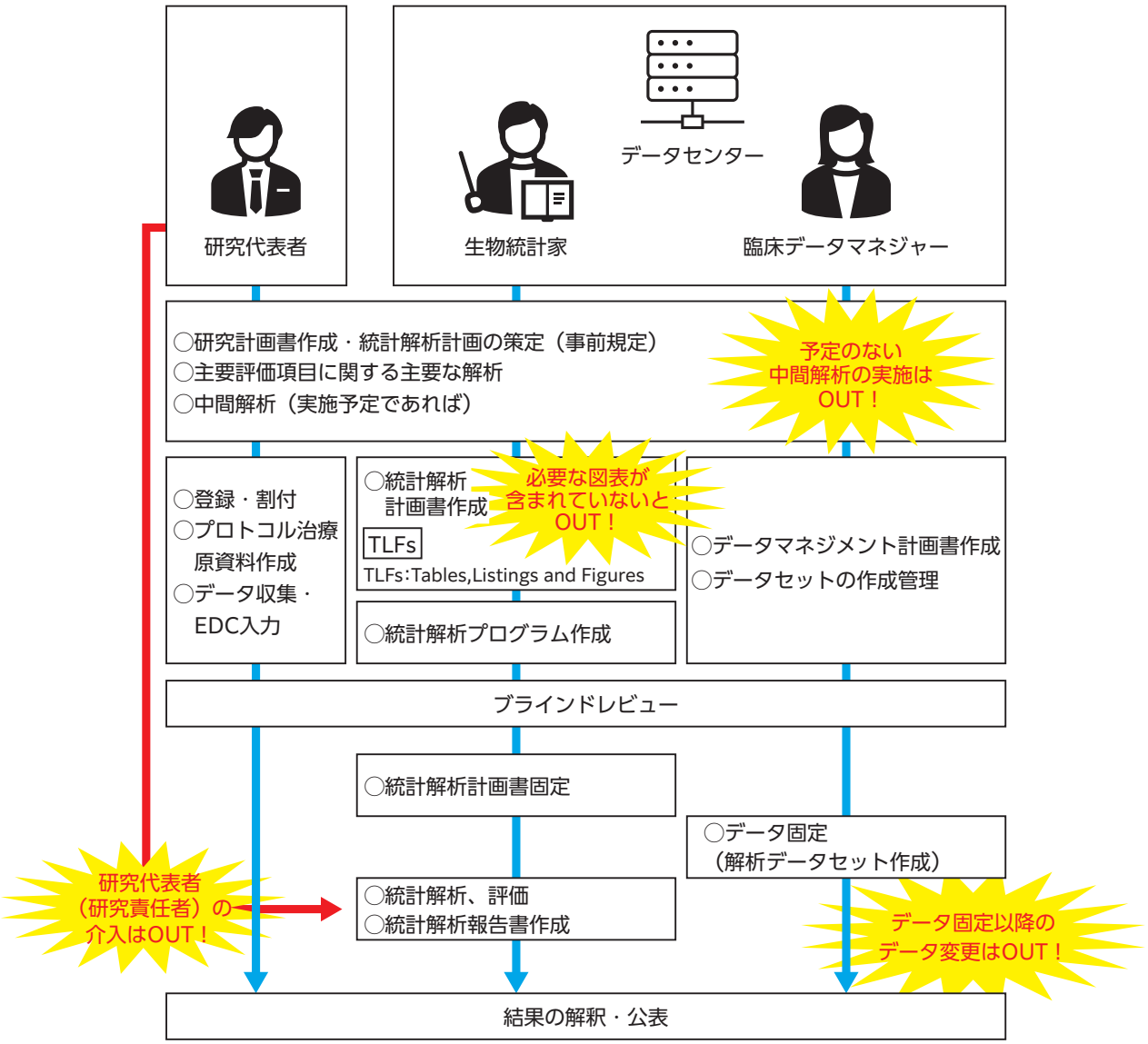
・データ等の取扱い基準について事前に規定し遵守するとともに、品質管理（QC）にて基準に従った対応がなされているか確認する。

・研究代表者及び生物統計家が、統計解析計画書固定前に、必要な解析方法、図表類が規定されていることを確認する。

■ 特記事項

・臨床試験は、臨床試験専門職種がチームを構成して実施するようになってきている。臨床試験チームで各職種がその役割を果たすことで初めて臨床試験の質が担保される。
・臨床試験には適切な資格と経験を併せ持つ生物統計家の計画段階からの実質的な関与が必須である。統計解析の主要な内容や個々の研究対象者やデータを解析対象に含めるかどうかなどの取扱いは、試験開始前に作成された研究計画書（プロトコル）、各種手順書、計画書に明記すべきである。

参考資料：
・ICH-E9　臨床試験のための統計的原則
　https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0031.html
・臨床研究に関する日本計量生物学会声明
　https://www.biometrics.gr.jp/news/all/seimei_20131126.pdf
・統計家の行動基準（日本計量生物学会）
　https://www.biometrics.gr.jp/news/all/standard_20150310.pdf
・医師主導治験に係るデータマネジメント手順書等、関連ツール
　https://www.j-sctr.org/tools/dmp.html



1-2.データの紛失

倫理指針・臨床研究法・GCP省令:不適合事例

■ 事例概要

＜生命・医学系指針＞
・要配慮個人情報を含む研究データ（診療録から抜き出し加工したデータ）をUSBメモリにて保存していたが紛失した。

＜臨床研究法＞
・解析データセットの保管が適切になされず、PC破損等で当該解析データセットが紛失した。

＜GCP省令＞
・信頼性調査時にデータの紛失が判明した。

■ 背景

・臨床試験におけるデータマネジメントのプロセスの記録が確認できなかった。研究者が異動したため当時の経緯をたどれなかった。
・要配慮個人情報を含む研究データが適切に保管管理されていなかった。

■ 想定される影響

・研究データ、個人情報が漏洩する可能性がある。
・データ解析が適切に実施できず、研究結果を得ることができない。

■ 発生要因

・研究者が異動したため当時の経緯をたどれなかった。
・解析データセットの保管について手順が定まっていなかった。
・研究データをUSBメモリに保存しており、個人管理していた。

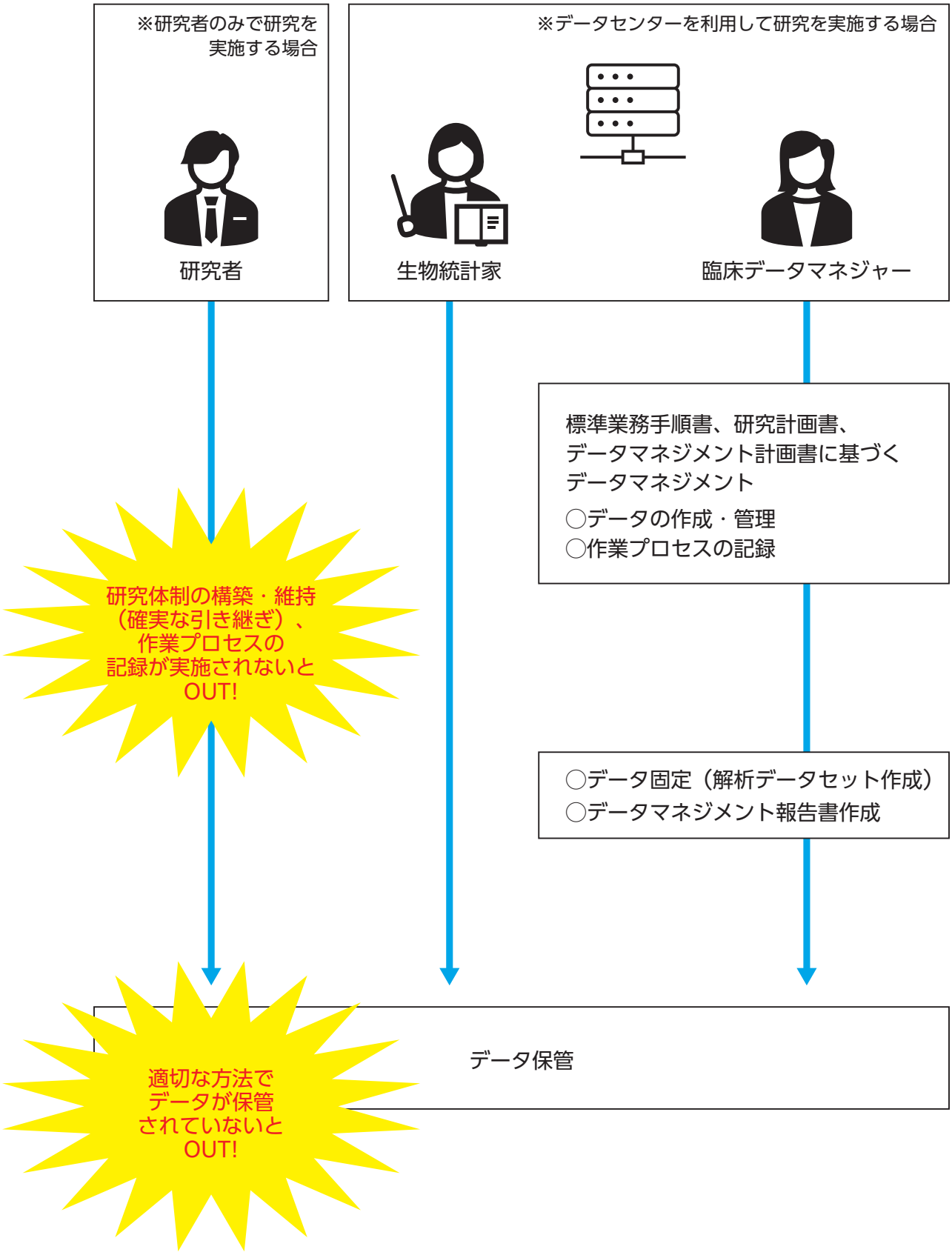
■ 予防策・対応策

・解析データセットの保管方法について、手順書に定める。
・USBメモリ等を用いてのデータの管理は行わない。
・信頼性調査に向けて治験実施時に医薬品医療機器総合機構（PMDA）チェックリストに沿って記録の保存を確認する。
・担当者が異動する際は引き継ぎを徹底し（手順書を準備しておくことが望ましい。）、当時の経緯をたどれるよう記録を残しておく。

■ 特記事項

・臨床試験データの収集及び管理の方法とそのスケジュールは、全体的な臨床試験データの質に影響を及ぼす重要な要因である。
・研究対象者の個人データの保護を保証するための手順を実装すべきである。
・臨床試験に関する各種ガイダンスのみならず、個人情報保護法等、個人データの保護に関連する規制に従う必要がある。
・データを適切に保存するためには,セキュリティ（システム）の保持、データのバックアップの実施等が必要である。

参考資料：
・生命科学・医学系倫理指針の解説書（日本臨床試験学会 生命科学・医学系倫理指針TF）
https://www.j-sctr.org/wgroup/index.html
・ICH-E8　臨床試験の一般指針
https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0030.html
・ICH-E6　GCP（医薬品の臨床試験の実施基準）
https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0028.html


※研究者のみで研究を
実施する場合
研究者
※データセンターを利用して研究を実施する場合
生物統計家
臨床データマネジャー
標準業務手順書、研究計画書、
データマネジメント計画書に基づく
データマネジメント
◯データの作成・管理
◯作業プロセスの記録
研究体制の構築・維持
（確実な引き継ぎ）、
作業プロセスの
記録が実施されないと
OUT!
◯データ固定（解析データセット作成）
◯データマネジメント報告書作成
データ保管
適切な方法で
データが保管
されていないと
OUT!

4. その他の主なヒヤリハット・不適合事例一覧

前頁までに掲載した事例以外にも、以下のようなヒヤリハット・不適合事例（34事例）があがりました。
このような場合は、相談やルールの確認等を行うようにしてください。

1.研究準備段階

	概要	分類
IRB 申請	各種委員会への委嘱手続き、業務委託先（例：モニタリング、監査、治験薬管理、治験保険など）の決定に時間を要したことから、IRB 申請、治験開始が遅延した。	GCP 省令 ヒヤリハット
利益相反	研究代表医師から CRO に研究事務局業務を委託した特定臨床研究において、利益相反手続き時に、企業から CRO に支払われた業務委託費を含めず、CRO から研究責任医師に直接支払われる 1 例あたりの症例登録費用のみを申告していた。	臨床研究法 倫理指針 ヒヤリハット
機関の長の許可	多施設共同の特定臨床研究において、CRB で定期報告が審議・承認されたが、分担施設で管理者に報告していなかった。	臨床研究法 不適合事例
	倫理審査委員会の承認後、所属研究機関の長の実施許可を得ずに、第 1 症例目の介入を開始した。	倫理指針 不適合事例
EDC ユーザー管理	研究責任医師の EDC アカウント権限をスポンサーに付与しそうになったが、EDC アカウント申請時の確認手順により不適切な申請が回避された。	臨床研究法 ヒヤリハット
	練習のための架空症例を EDC の本番環境に登録した。	倫理指針 ヒヤリハット

2.研究実施段階

	概要	分類
責任医師の不在	多施設共同研究において、分担施設の研究責任医師の退職後、研究代表医師や研究事務局に報告がなく、症例の観察期間中に研究責任医師の不在期間が発生した。	臨床研究法 不適合事例
同意	同意取得前に試験治療目的で入院させようとした。	臨床研究法 ヒヤリハット
	ジェネリック医薬品も使用可としている特定臨床研究において、新たに販売開始となったジェネリック医薬品の製造会社を追加した利益相反確認が必要になるが、それを実施する前に処方しようとした。	臨床研究法 ヒヤリハット
	多施設共同の介入研究において、口頭で同意を得た後、誰かが署名をもらったと勘違いし、結果的に口頭同意のみで症例登録した。	臨床研究法 不適合事例
	再同意が必要な改訂内容であったにも関わらず、改訂後の同意説明文書での再同意を取得しなかった。	GCP 省令 不適合事例
	同意書の原本を紛失した。	臨床研究法 倫理指針 不適合事例
症例登録・患者割付	祝日に同意を取得したが、症例登録センターが休みであったため、症例登録は翌日行うことにして服薬を開始した。	臨床研究法 不適合事例
対象者	新規治療である A 群、標準治療である B 群に割付られるランダム化比較試験において、患者割付の結果は B 群であったにも関わらず、研究責任医師が間違えて A 群の治療を開始した。	臨床研究法 不適合事例
	選択基準を満たさない研究対象者を組み入れた。	臨床研究法 不適合事例
	事前登録された研究対象者とは別の研究対象者のデータが入力されていた。	倫理指針 ヒヤリハット

	概要	分類
試験薬	身長・体重の値から体表面積（BSA）を導出する EDC 上の計算式に誤りがあったが、施設側が手動で算出した BSA から試験薬投与量を設定したため、研究対象者の安全性への影響は回避された。	臨床研究法 ヒヤリハット
	市販薬の適応外使用を伴う臨床研究において、研究用として製薬企業から搬入された薬剤を使用する研究計画であったが、誤って研究用ではなく市販薬を使用した。	臨床研究法 不適合事例
	注射薬の特定臨床研究において、製造過程ではプラセボ薬と実薬の識別は不能であるが、調製の過程で識別可能であることが判明し、試験薬の調製は、非盲検薬剤師が実施する計画に変更した。	臨床研究法 ヒヤリハット
	治験実施期間中に必要な治験薬供給量が不足した。	GCP 省令 ヒヤリハット
報告遅延	重篤な有害事象が発現したが、実施施設の報告が遅延し、その結果当局への報告期限も遅延した。	GCP 省令 不適合事例
	医師主導治験において、担当者の GCP の理解不足により、モニタリング報告書、監査報告書が IRB に報告されていなかった。	GCP 省令 不適合事例
EDC ユーザー 管理	異動した研究分担医師の EDC アカウントが速やかに削除されず､EDC データ修正･閲覧可能な状態が長期間に及んだ。	臨床研究法 ヒヤリハット
モニタ リング	研究計画書には施設モニタリングを実施する旨が明記されているが、モニタリング手順書では中央モニタリングとなっていた。	臨床研究法 倫理指針 ヒヤリハット
データの 取扱い	研究責任者は入力済データを症例ごと削除したいとの依頼を CDM に行ったが、CDM はデータの信頼性の観点からデータ修正等の運用で対応するように案内した。	倫理指針 ヒヤリハット
資金不足	研究途中で資金不足となり、研究計画書で規定した検査のうち実施できない項目があり、複数症例で副次評価項目であった項目が欠測した。	臨床研究法 不適合事例

3.研究取りまとめ段階

	概要	分類
データの 取扱い	起点日「Day0」と「Day1」の誤認識により、アローワンスチェックのずれが発生した。	臨床研究法 ヒヤリハット
	統計解析時に、本来用いるべき変数でなく別の類似の変数を用いて評価項目を定義し、プログラミングした。	臨床研究法 ヒヤリハット
対象者	統計解析プログラムの作成ミス及び QC が甘く、誤った解析対象者が選択された。	GCP 省令 ヒヤリハット
	統計解析図表のグラフフォーマットの設定ミスで群の凡例が逆になった。	GCP 省令 ヒヤリハット
同意	データ収集項目追加に関する研究計画書改訂前に同意取得・症例登録された研究対象者について、改訂後の再同意が得られないままデータ解析した。	臨床研究法 不適合事例
データの 誤送信	医療機関から CRF データ写しを要求され、宛先を誤って別の医療機関に送付した。	臨床研究法 ヒヤリハット
報告遅延	総括報告書の作成期限を認識違いしており、臨床研究法で定められた期間内を超えるところであった。	臨床研究法 ヒヤリハット
データの 紛失	契約担当者の交代に伴う書類管理の引き継ぎが完了しておらず、必須文書（業務委託先との契約書）が紛失していることが判明した。	GCP 省令 不適合事例

あとがき

本書は、臨床試験・臨床研究専門職の立場に特有の課題や作法等を踏まえた、研究公正・研究倫理に係る「ヒヤリハット事例」と「不適合事例」を収集し、研究不正の防止や公正な研究活動を推進につなげることを目的としたテキストブックです。臨床試験・臨床研究はチームプレイであり、実践を伴う学問です。

また、本書は、実際に臨床現場で汗をかいてご活躍されている専門家の先生方の最新の知識や経験に基づいて作成されています。各専門職種に限らず、臨床研究に携わる全ての方々にとって、研究不正の防止や公正な研究活動の推進の一助になれば幸いです。また、内容に関して、読者の方々の率直なご意見をぜひいただけますと幸いです。日本臨床試験学会としては、同様の活動は継続して行っていく所存ですので、関係の先生方の引き続きのご尽力をどうぞよろしくお願い申し上げます。

最後になりましたが、作成に携わってくださった執筆者の先生方に心よりお礼を申し上げます。多忙な日常業務の傍ら何度も打ち合わせを重ね、ご執筆、ご議論、ご編集いただき、本当にありがとうございました。

執筆者・監修者

東北大学 大学院医学系研究科 医学統計学分野
東北大学病院 臨床試験データセンター　センター長・教授
山口　拓洋

国立精神・神経医療研究センター 病院
臨床研究・教育研修部門 情報管理・解析部　部長
小居　秀紀

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門
研究企画推進部 臨床研究支援室
一村　昌彦

岡山大学病院 新医療研究開発センター
データサイエンス部 データマネジメント室　室長
倉本　宏美

大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部
臨床研究センター モニタリンググループ　主任
樽井　弥穂

三重大学医学部附属病院 臨床研究開発センター
血液・腫瘍内科　センター長・教授
田丸　智巳

東北大学病院 臨床研究監理センター
被験者保護部門　特任講師
横田　崇

令和7年2月　初版発行
発　　行：国立研究開発法人日本医療研究開発機構
制作協力：株式会社Piic

JSCTR
一般社団法人 日本臨床試験学会
Japan Society of Clinical Trials and Research

AMED
国立研究開発法人日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development