

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

第2版



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



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

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、昨年度、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係る活動は、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。今年度、ワークショップ等で得られた事例をさらに加えた第2版を発行いたしました。

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

日本臨床試験学会（JSCTR）は、2024年度に、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（CRB）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」を掲載した『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ー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。その周知には、2025年2月に開催した第16回学術集会総会のセッションや、AMED主催で2025年9月13日と12月20日の2回開催されたワークショップ等で、本書の普及・啓発や臨床試験・臨床研究における研究公正・研究倫理の推進に努めてまいりました。

2025年度には、第1版に掲載していた「ヒヤリハット・不適合事例一覧」から抽出したり、2025年9月13日に開催されたワークショップの議論から取り上げたヒヤリハット・不適合事例を追加して、『第2版』を作成しました。具体的なヒヤリハット・不適合事例が発生した際の是正措置や予防措置等の検討や、その背景/背景・要因、想定されるリスク/影響、回避が可能だったポイント/発生要因、予防策・対応策等を体系的に理解するための参考資料としてご活用いただければ幸いです。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、研究公正・研究倫理の推進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。

医学系指針	： 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
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
AE	： Adverse Event 有害事象
AMED	： Japan Agency for Medical Research and Development 国立研究開発法人日本医療研究開発機構
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
BSA	： Body Surface Area 体表面積
CAPA	： Corrective Action and Preventive Action 是正措置と予防措置
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium
CDM	： Clinical Data Manager 臨床データマネジャー
COI	： Conflict of Interest 利益相反
CRA	： Clinical Research Associate 臨床開発モニター
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
DB	： Database データベース
DCF	： Data Clarification Form又はData Correction Form 症例報告書のデータに対して、確認又は修正を行うための文書
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
ER/ES	： Electronic Record/Electronic Signature 電子データ/電子署名
FAQ	： Frequently Asked Questions よくある質問
FAS	： Full Analysis Set 最大の解析対象集団
FPI	： First Patient In 臨床試験における最初の患者登録
GCP	： Good Clinical Practice 医薬品の臨床試験の実施の基準（省令）
ICF	： Informed Consent Form 説明文書・同意文書（説明同意文書又は同意説明文書ともいう）
ICH	： International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 医薬品規制調和国際会議

ICMJE	： International Committee of Medical Journal Editors 国際医学雑誌編集者会議
IRB	： Institutional Review Board 治験審査委員会
ITT	： Intent-to-treat ランダム化された全ての対象者の集団
JRCT	： Japan Registry of Clinical Trials 臨床研究等提出・公開システム
JSCTR	： Japan Society of Clinical Trials and Research 一般社団法人日本臨床試験学会
PMDA	： Pharmaceuticals and Medicinal Devices Agency 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	： Per-protocol set 研究計画書を遵守した対象者の集団
QC	： Quality Control 品質管理
SAE	： Serious Adverse Event 重篤な有害事象
SDTM	： Study Data Tabulation Model CDISCで開発された標準規格の一つで、治験における個々の患者データについて、薬事規制当局への電子データ申請を推進するために開発されたもの
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
TLF	： Tables, Listings, and Figures 図表・リスト
UAT	： User Acceptance Test 受け入れテスト

本書は2026年1月時点の法令・指針に準じて作成しておりますが、利用にあたっては最新の法令・指針をご確認ください。

目次

 は第2版で追加した事例です

はじめに	1
------	---


略語	2
----	---

1. 研究準備段階	6
-----------	---


(1) 倫理審査の手続き

1-1. 倫理審査資料の不足	6
1-2. 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	8

(2) EDC設定管理

2-1. 電磁的記録の真正性を脅かすアカウント申請	10
2-2. 「Day0」「Day1」表記の解釈相違によるEDC許容範囲設定ミス 	12

(3) 利益相反

3-1. 研究分担施設における利益相反管理に係る手続き不備	14
3-2. 企業資金によりCRO委託費用を支弁する場合の利益相反管理 	16

(4) 機関の長の許可



4-1. 特定臨床研究の説明文書改訂 	18
--	----

(5) 研究計画


5-1. 試料・情報の二次利用 	20
---	----

2. 研究実施段階	22
-----------	----

(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	22
1-2. 旧版の説明文書・同意文書による同意取得	24
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	26
1-4. 口頭同意のみでの症例登録 	28
1-5. データ収集項目追加を含む改訂における再同意未取得 	30

(2) EDC運用管理

2-1. EDCシステム変更に伴う影響とリスク	32
2-2. 研究データの信頼性を守るためのアカウント管理 	34

(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	36
3-2. 研究計画書に規定された試験薬の投与量の逸脱	38
3-3. 試験薬の投与量間違い <small>NEW</small>	40
3-4. 試験薬の処方運用の逸脱 <small>NEW</small>	42
3-5. 他院への入院時の併用禁止薬の使用	44
(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	46
(5) 責任医師の不在	
5-1. 研究責任者の不在期間の発生 <small>NEW</small>	48
(6) 対象者	
6-1. 割付後の治療群間違い <small>NEW</small>	50
6-2. 選択基準を満たさない研究対象者の組み入れ <small>NEW</small>	52
(7) 報告遅延	
7-1. 安全性情報の報告遅延 <small>NEW</small>	54
(8) 定期報告の手続きの不備	
8-1. jRCTの提出忘れ <small>NEW</small>	56
8-2. 実施医療機関の管理者報告忘れ <small>NEW</small>	58
8-3. 定期報告書の誤記 <small>NEW</small>	60
3. 研究取りまとめ段階	62
(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(1)	62
1-2. 不適切なデータの取扱いや解析方法(2) <small>NEW</small>	64
1-3. データの紛失	66
1-4. 必須文書の紛失 <small>NEW</small>	68
(2) 同意	
2-1. データ収集項目追加の再同意未取得のままデータ解析 <small>NEW</small>	70
4. その他の主なヒヤリハット・不適合事例一覧	72
あとがき	75

1. 研究準備段階 (1) 倫理審査の手続き

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、修正した研究計画書をアップロードした時点で、全ての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。

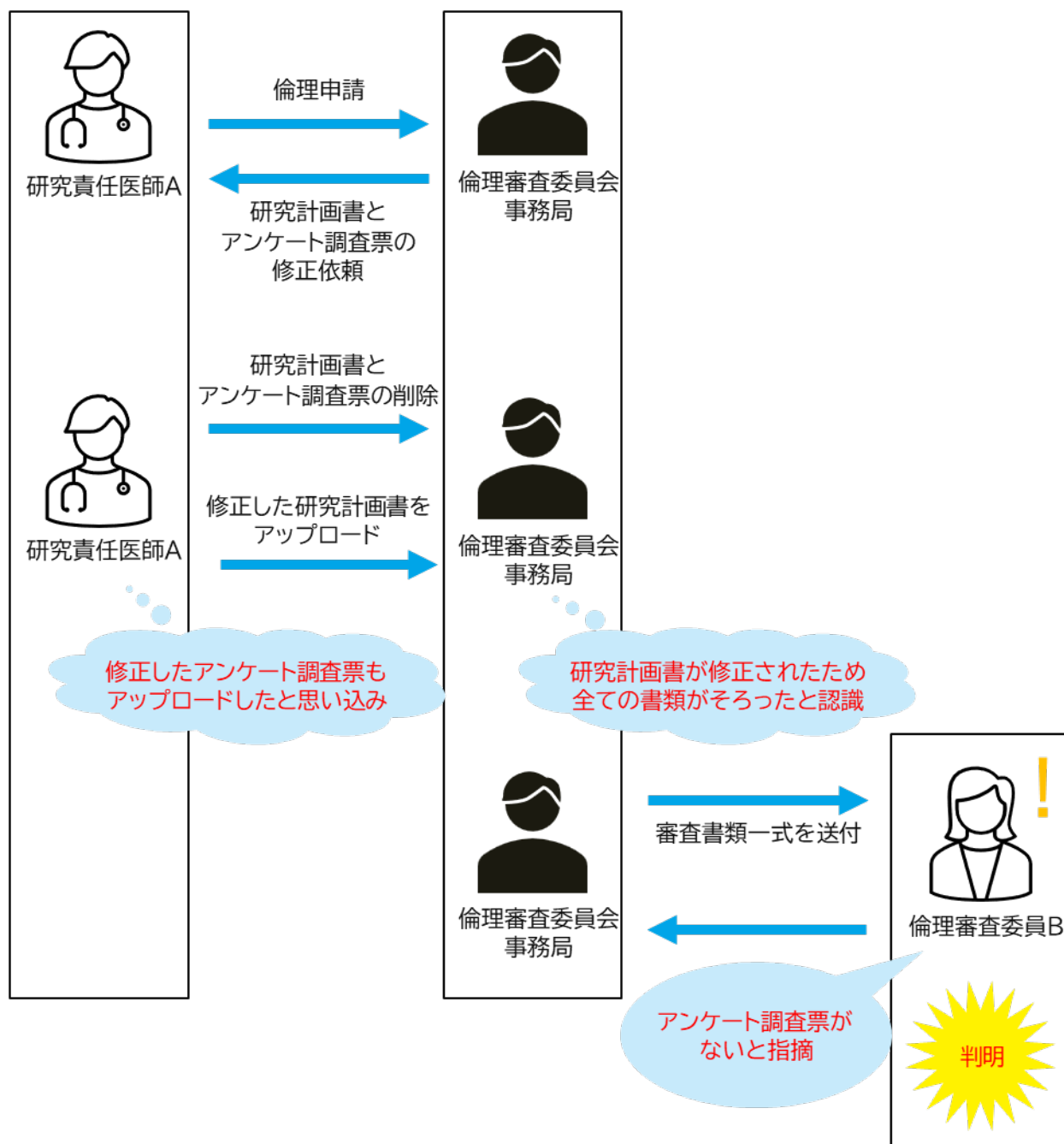
< 対応策 >

- 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。

■ 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



その後、倫理審査委員会事務局から研究責任医師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. 研究準備段階 (1) 倫理審査の手続き

1-2. 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、説明文書・同意文書など）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

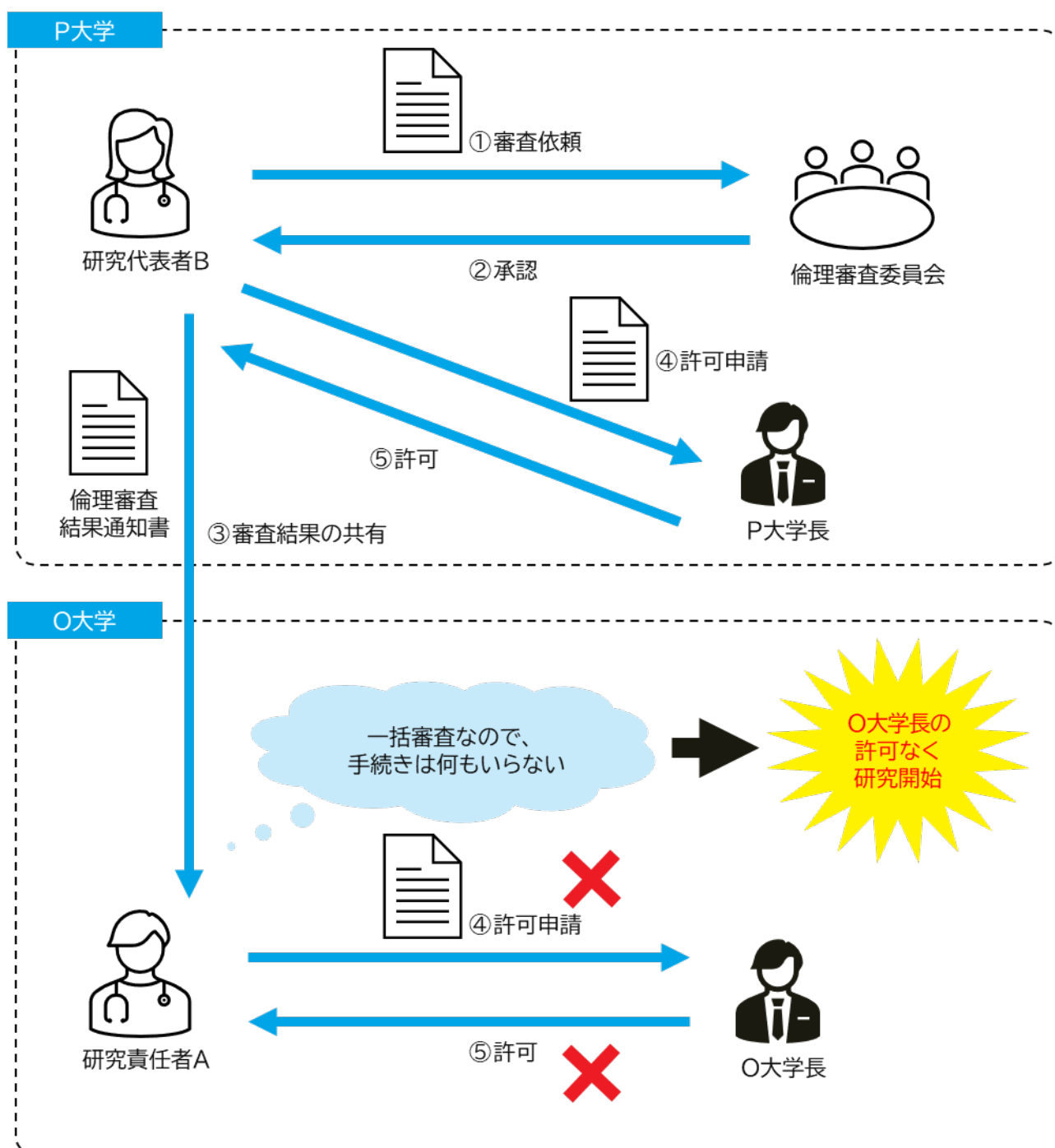
- 研究代表者Bと研究責任者Aは、いずれも最新の規制やそれらに基づく手続きを十分把握していなかった。
- 研究責任者Aは必要な手続きを、他の研究者や所属機関の担当事務局等に確認せずに研究を開始した。

■ 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。
- 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（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（医学系指針）と人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（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。一つ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。



1. 研究準備段階 (2) EDC設定管理

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、Electronic Data Capture (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り、画面等に貼りつけることは行わないこと。
- 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。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。

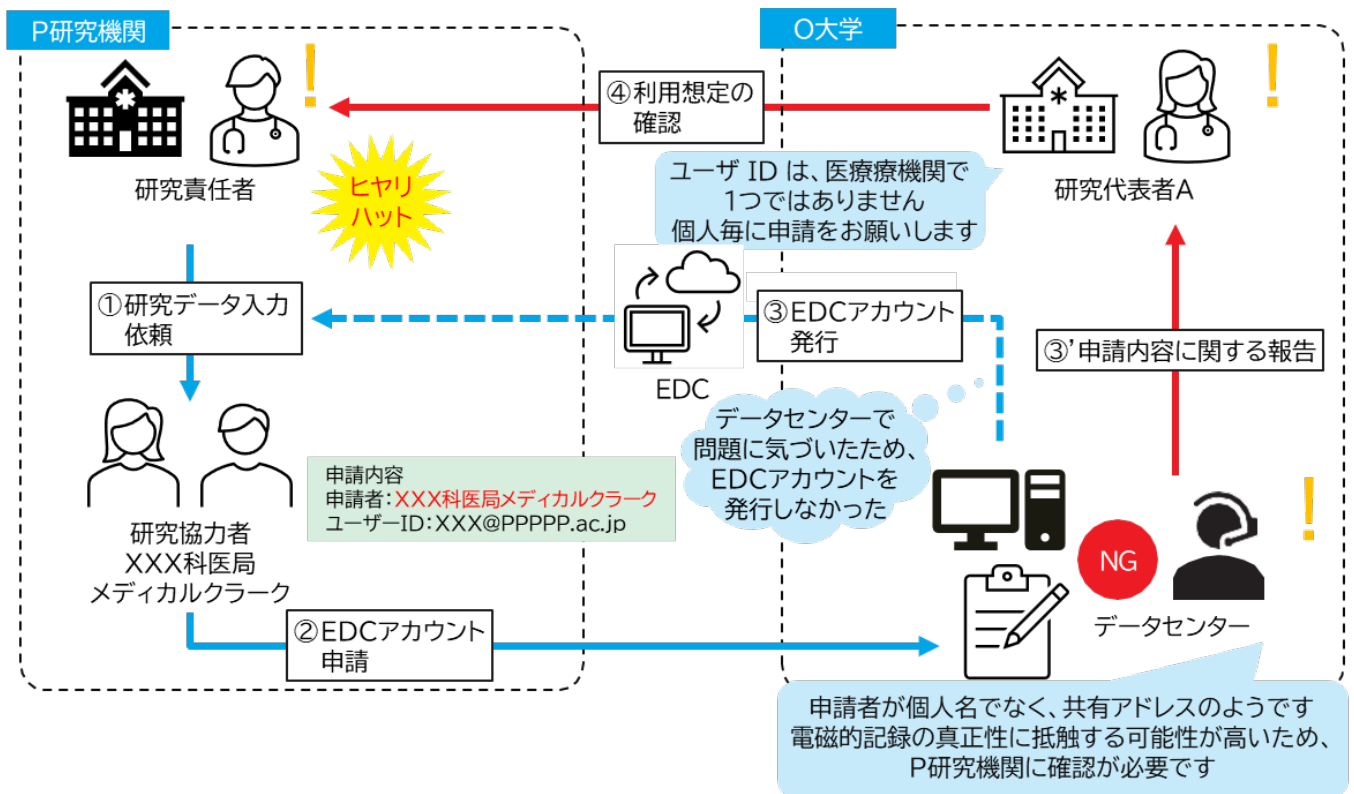
■ 特記事項

- 「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。

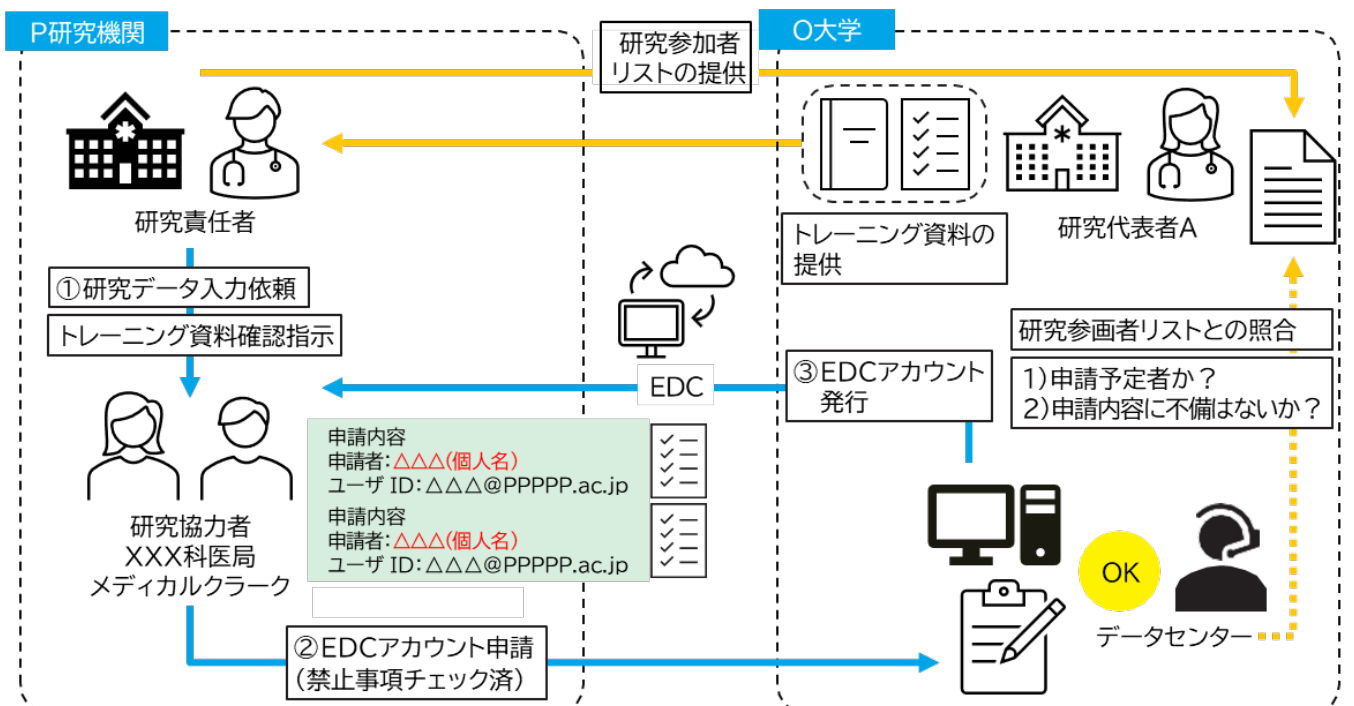
< 参考資料 >

- ・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&pag
- ・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/EI_202505_ereshb.html

< ヒヤリハットの例 >



< 対応策の例 >



1. 研究準備段階 (2) EDC設定管理

2-2. 「Day0」「Day1」表記の解釈相違によるEDC許容範囲設定ミス



臨床研究法:ヒヤリハット事例

■ 事例概要

- 起点日「Day0」と「Day1」の誤認識により、アローワンス（許容範囲）チェックのずれが発生した。
- O大学の統括管理者Aは、臨床研究法に基づく特定臨床研究を実施するため、研究関係者レビュー済の研究計画書を臨床データマネージャー（CDM）に提供して、Electronic Data Capture（EDC）設計を依頼した。
- 研究計画書には、本文に「被験薬投与予定日（Day1）の28日前から前日までにスクリーニングの診察・検査等を行う。」という記載が1ヵ所あり、研究フローチャートでは、同意取得、スクリーニング期間は「Day-28～0」、無作為割付は「Day0」、被験薬投与は「Day1」と記載されていた。
- CDMは、条件設定に直結しやすい研究フローチャートを参照して、無作為割付日（Day0）を基準日とするスクリーニング期間の許容範囲をEDCに実装した。
- CDMは、EDC設計が進んだ段階で、臨床研究コーディネーター（CRC）や臨床開発モニター（CRA）等の研究関係者にEDCレビューを依頼したところ、CRAから実運用上想定されるスクリーニング日程をもとにエラーとなる境界データで入力したところ、研究計画書の想定とは異なり、EDCでは許容範囲外としてエラー判定されないとの報告を受けた。これにより、研究計画書の意図とEDC設計に認識の相違があることが判明した。
- CDMは、統括管理者AにEDCレビューにおける問題を報告し、共に研究計画書の内容を再確認したところ、本文と研究フローチャートの記述に不一致があったこと、被験薬投与の前日に無作為割付を行うことは研究計画書上、明確に規定はされていなかったことを確認した。
- 統括管理者Aによれば、研究フローチャートの無作為割付の「Day0」は、「被験薬投与の前日までに実施」を表す記載であり、「被験薬投与前日」を定義する意味ではなかった。
- CDMは、これらの認識不一致を踏まえて、EDCの設定を見直し、スクリーニング期間の許容範囲を被験薬投与日（Day1）基準に是正した。
- 統括管理者Aは、①研究フローチャートを「Day-28～0」から「Day-27～0」へ是正、②「被験薬投与予定日（Day1）の28日前から前日までにスクリーニングを行う」旨を該当箇所に明記、③「無作為割付は被験薬投与日（Day1）の前日（Day0）までに実施する」旨を「本文」の該当箇所に新規で追記し、研究計画書を改訂した。

■ 背景・要因

- 研究関係者間ではレビューを通じて当該意図は共有されていたが、研究計画書には「Day0」の定義や「Day0＝被験薬投与前日までに無作為割付」の明記がなかったため、CDMはDay0を「被験薬投与の前日」と認識してしまった。
- 研究計画書が「関係者レビュー済」として提供されたため、CDMは研究計画書の精査、本文と研究フローチャートの照合を実施せず、不整合を設計段階で見落とし、フローチャート記載を優先してEDCを設定した。

■ 想定されるリスク

- スクリーニング検査が本来の許容範囲外でもエラーで検出されないため、不適格の研究対象者を組み入れてしまうことで、プロトコル逸脱が発生し、統計解析に影響を及ぼすおそれがある。
- EDCの判定誤りにて、本来適格な研究対象者を不適格と誤判定し、参加機会を逸するおそれは、研究対象者の不利益に繋がる。

※本事例では、登録漏れは発生しなかったものの、類似事例には要注意。

■ 回避が可能だったポイント

- CRC・CRA等の研究関係者によるEDCレビューを実施したことで、EDC許容範囲設定ミスが判明した。
- 既に作成済みの研究計画書であっても、全体の精読と本文・フローチャートの整合性確認を行い、設計根拠を多面的に点検していれば、記載の乖離や暗黙の前提に気づけた。

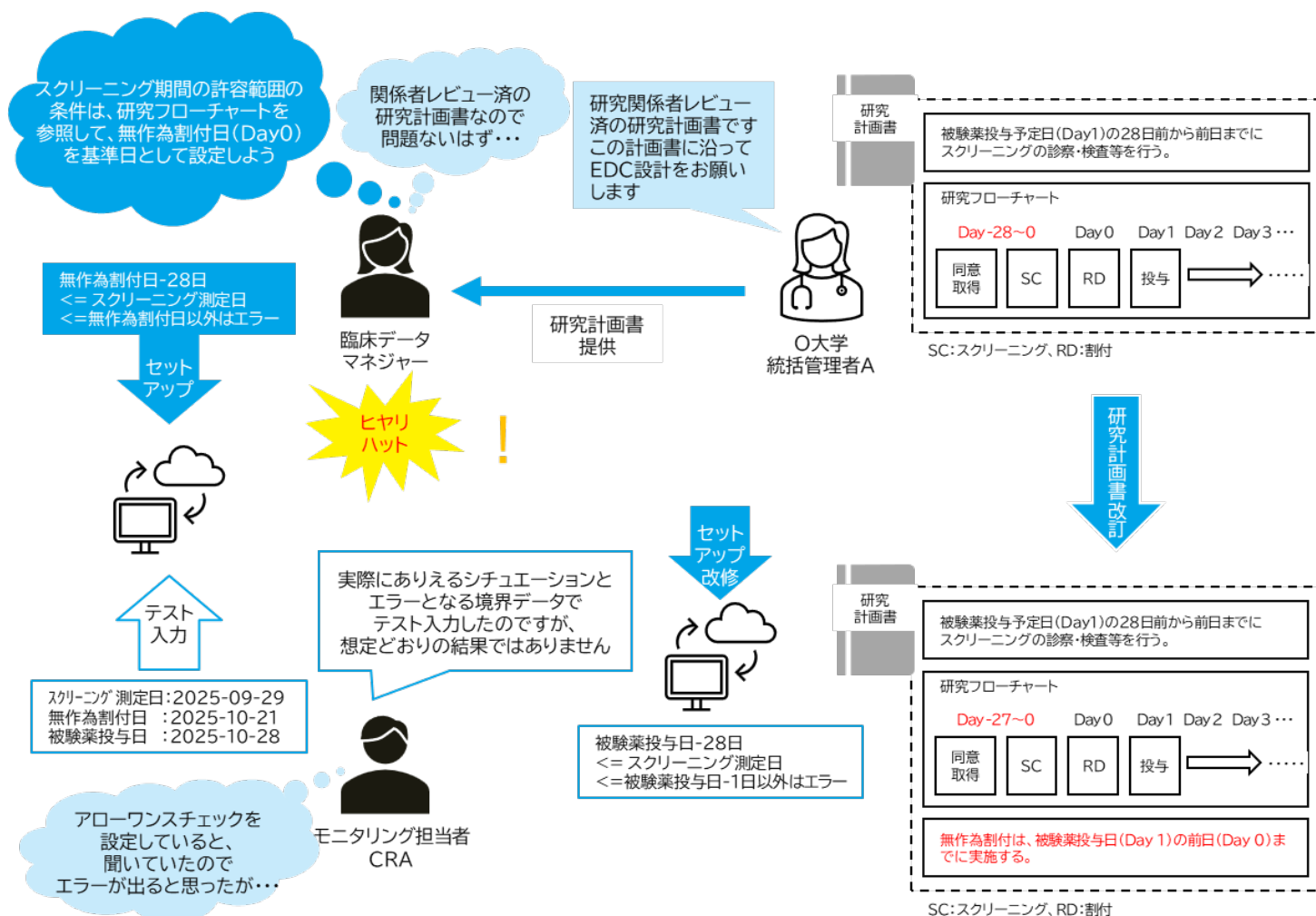
■ 予防策・対応策

- 「Day0」を用いる研究では、研究計画書上で「Day0」の定義（例：投与前日/当日）を明確に記載し、その記載が実施スケジュール表やEDC仕様にも一致していることを確認する。

- 研究計画書上で、ゆらぎのない基準日＝被験薬投与日（Day1）を明示し、期間表現は「被験薬投与日－28日～－1日」のように基準日起点で記載する。仮にアローワンス基準日が検査やVisitによって異なる場合は、それを明示して共通認識を可視化する。
- EDC設計前に十分な時間がない場合でも、最良の成果は多職種アプローチで得られるとされるため、時間制約下でも関係当事者の入力を取り入れた設計・開発が望ましい。

■ 特記事項

- Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) Study Data Tabulation Model (SDTM) Implementation Guideでは、Study Day の起点（Day 1）は、被験薬の初回投与日（First Exposure）と定義されており、その前日は「Day-1」と表現される。このため、「Day 0」は使用されず、明確に「Day0」は存在しない」と記載されている。
- したがって、SDTM形式でデータ提出が求められるような治験等では、「Day0」は定義上排除されていることになる。
- 一方で、特に外科的・単発イベント型の試験では、その実施手順（例：術前投薬、入院前検査等）においては、「Day0（＝前日）」という表記が慣用的に用いられることがしばしば見られる。
- 「Day0」の使用について、明示的に禁止された規定（ICH、GCP省令等）はないため、使用自体は研究責任医師等の裁量に委ねられている実情がある。
- 「Day0」のような慣用的な記述は、解析仕様やシステム設計との乖離が生じる可能性があることに留意し、設計の段階から定義の明確化と共通認識の可視化を進めることが、臨床研究におけるデータの質と信頼性を高める鍵となる。



1. 研究準備段階 (3) 利益相反

3-1. 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、自身を統括管理者とし、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（CRB）に提出する必要があった。
- 統括管理者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。
- 統括管理者Aは、研究計画書や説明文書・同意文書（ICF）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、臨床研究等提出・公開システム（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」（特記事項を参照）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ていた。

■ 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ICF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

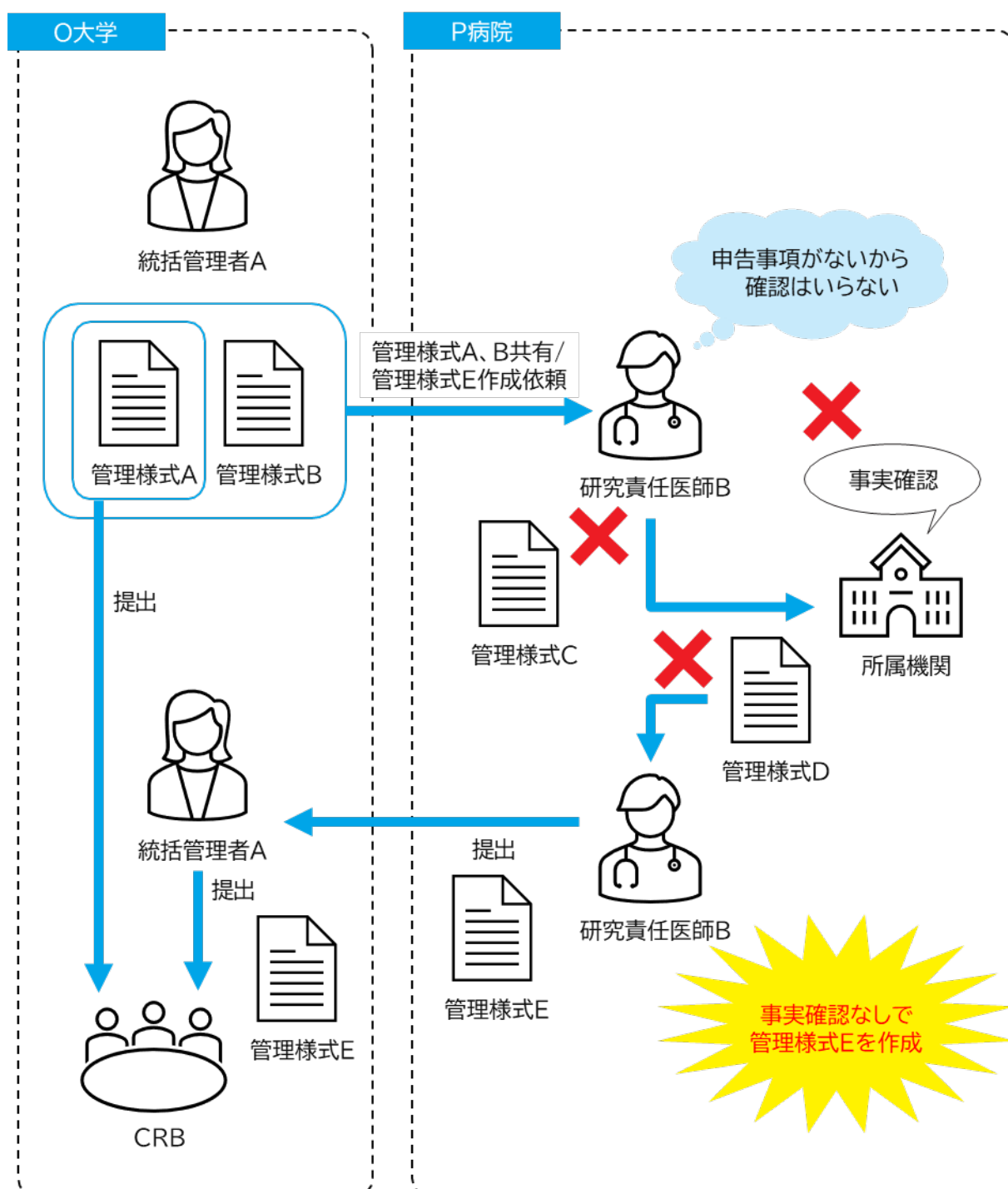
- 臨床研究法では厚生労働省より標準的な利益相反管理方法が示されており、原則として示された方法による手続きが求められている。P病院でも当該方法に基づく様式や手続きが手順書によって規定されていたが、P病院の研究責任医師Bはそのことを認識していなかった。

■ 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。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。
- 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、統括管理者や研究事務局が、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。

■ 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（令和7年5月15日医政研発0515第12号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/10800000/001489048.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。なお、下図では割愛しているが、アカデミアや医療機関等に所属する個人が統括管理者となる場合も、同様に利益相反管理様式C、D、Eの手続きが必要となる。



1. 研究準備段階 (3) 利益相反

3-2. 企業資金によりCRO委託費用を支弁する場合の利益相反管理 NEW

臨床研究法: ヒヤリハット事例

■ 事例概要

- O大学病院の医師Aは、医療機器メーカーのX社より資金提供を受け、自身を統括管理者兼研究責任医師とし、O大学病院を実施医療機関とする特定臨床研究を実施する予定である。
- X社は、研究資金としてO大学病院に対して500万円を支払うこととし、X社とO大学病院の間で、資金提供契約を締結した。また、X社はそのことに加え、研究事務局業務を担当する医薬品開発業務受託機関（CRO）であるY社に対して500万円の支払いを行うこととし、資金提供契約は別に、X社、Y社、O大学病院の3者契約を締結することとした。
- O大学病院では、「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」（特記事項を参照）による利益相反管理手順が規定されていた。医師Aは臨床研究実施にあたり、「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）」、「研究者利益相反自己申告書（管理様式C）」を作成し、研究分担医師に対しても、「研究者利益相反自己申告書（管理様式C）」の作成を指示した。その際、「関係企業等報告書（管理様式B）」には、提供を受ける研究費として、O大学病院に直接支払われる500万円を記載した。
- O大学病院の利益相反確認部署は、提出された「研究者利益相反自己申告書（管理様式C）」が、医師Aや研究分担医師個人の利益相反状況と相違ないこと、「利益相反管理基準（管理様式A）」に基づいて管理されていることを確認した上で、「利益相反状況確認報告書（管理様式D）」を作成した。また、医師Aはそれらを受け、「利益相反管理計画（管理様式E）」を作成した。
- 認定臨床研究審査委員会（CRB）への審査依頼にあたり、研究事務局であるY社の担当者がCRBへ提出する資料を確認した際に「利益相反管理計画（管理様式E）」に記載されているX社からの受入金額に、自社への委託費用が計上されていないのではないかと疑義を持ち、医師Aに照会をかけた。
- 医師Aは、委託費用を経費の加算がされていないことに気づき、「利益相反管理計画（管理様式E）」を修正した上で、CRBに資料を提出した。

■ 背景・要因

- CROへの委託費用はX社からY社に直接支払われることとなるため、自身に対する費用の支払いに含まれる認識に乏しかった。
- 「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」に示される「利益相反管理のプロセス」では、「利益相反状況確認報告書（管理様式D）」の発行にあたって、所属機関は、「利益相反管理基準（管理様式A）」、「研究者利益相反自己申告書（管理様式C）」の確認を基に確認を行うこととされており、「関係企業等報告書（管理様式B）」の確認プロセスは含まれていない。O大学病院においても、「関係企業等報告書（管理様式B）」の確認は行われておらず、医師Aの認識を修正する機会がないまま書類が作成された。

■ 想定されるリスク

- 「利益相反管理基準（管理様式A）」推奨基準では、研究計画書及び説明文書に利益相反状況を記載するとともに、研究結果公表時にも同様の開示を求めている。これらの記載が適切になされていない資料に基づき、CRBで審査が行われるおそれがあった。その結果、利益相反管理が不十分なまま研究が実施され、研究の透明性及び公正性が損なわれる可能性があった。

■ 回避が可能だったポイント

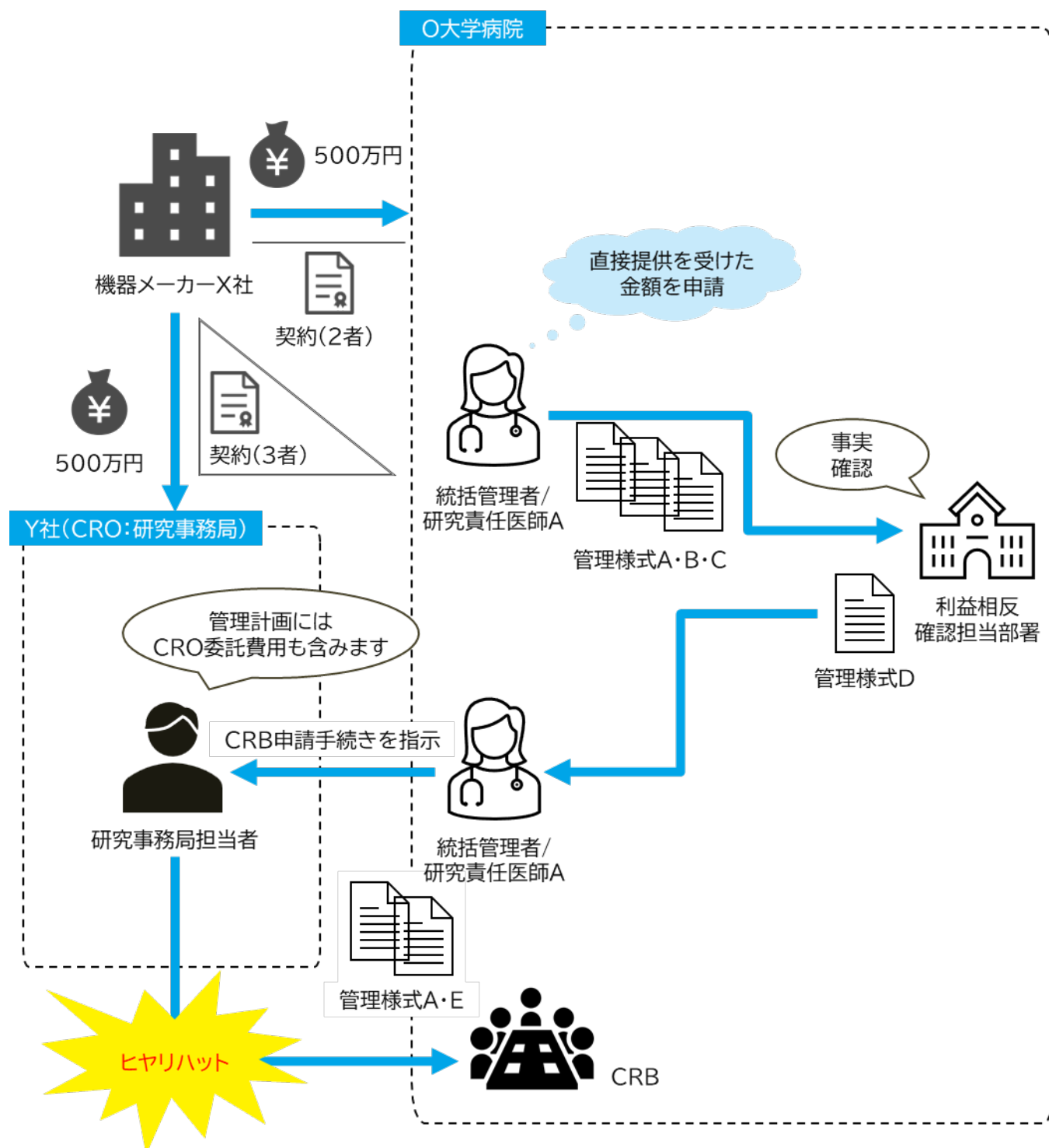
- 医師Aに、利益相反に関する十分な理解があれば回避できる可能性があった。また、医師A以外のO大学病院関係者（契約担当部署や利益相反担当部署）が、契約内容と利益相反関連書類との齟齬を確認できていれば回避できる可能性があった。
- 結果的には、CROであるY社の担当者が資料に疑問を覚え、医師Aに照会を行ったことで回避することができた。

■ 予防策・対応策

- 利益相反管理については、統括管理者や研究者の責務であることが原則である。そのため、統括管理者や個々の研究者自身が適切な利益相反管理について十分理解する必要がある。
- 一方で、統括管理者/研究責任医師Aの施設の契約担当部署又は利益相反担当部署と連絡を取りながら必要な手続きを確認するなど、統括管理者の認識が誤っていた場合の確認体制を構築することも有用である。

■ 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（令和7年5月15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/10800000/001489048.pdf>）。
- 臨床研究法においては、臨床研究の責任の主体は統括管理者にあるとされる。研究事務局業務やモニタリング業務、監査業務をはじめとする臨床研究の実施に関する業務の一部を委託する場合、統括管理者の責任の下で委託される必要がある。



1. 研究準備段階 (4) 機関の長の許可

4-1. 特定臨床研究の説明文書改訂

臨床研究法: 不適合事例

■ 事例概要

- O病院の医師Aは、実施中の特定臨床研究の統括管理者兼研究責任医師を務めている。また、O病院には認定臨床研究審査委員会（CRB）の設置はなく、実施中の特定臨床研究は、P大学が設置するCRBに審査を依頼している。
- 医師Aは研究対象者からインフォームド・コンセントを得る際、説明内容が難解であるとの意見があったことを受けて、使用している説明文書・同意文書（ICF）をより分かりやすく改訂しようと考えた。そこで、ICFの記載の順番や補足説明を追加する変更申請をCRBに提出した。なお、当該変更では、研究計画書の変更や実施計画の記載項目の変更は生じず、ICFの記載内容のみの変更であった。
- 医師AはCRB承認後、早速、新たに組み入れる研究対象者への説明に改定後のICFを用いて説明を行った。
- 同意取得後に行われたモニタリングにおいて、モニターよりCRB承認後に「実施医療機関の長の許可手続き」と「実施計画の変更手続き」が必要であり、それらを完了させた上で改訂後のICFが使用可能であることを伝えられた。

■ 背景

- 統括管理者兼研究責任医師である医師Aは、新規申請時にはO病院の支援部署やP大学CRB事務局に相談し、手順の確認を行いながら、実施医療機関の管理者の許可手続きや実施計画の届け出手続きを行った。一方で、変更申請にあたっては改めて相談等を行わず、十分な理解がないまま手続きを進めた。Aは、研究計画書や実施計画の変更も生じない今回の変更については、CRBの承認を得れば手続きが完了すると誤認していた。
- 自機関のCRBにおいて審査を行なう場合、CRBの承認手続きと実施医療機関の管理者の許可手続きが一連の流れとして行われることも多いが、本事案では他機関であるP大学CRBに審査を依頼しており、O病院の許可担当事務局は変更申請が行われたことを把握していなかった。

■ 想定される影響

- 実施医療機関の管理者の許可や、実施計画の変更手続きの終了後、改定後のICFを用いた研究対象者への再説明や不適合報告の必要性などについて検討する必要がある。

■ 発生要因

- 臨床研究法における変更申請が有効となるタイミングは、「変更内容」と「実施医療機関の規程等」によって異なる（特記事項を参照）が、統括管理者兼研究責任者医師Aは、その理解に乏しかった。また、変更に関する手続きを軽視し、支援部署やCRB事務局に十分な確認を行わなかった。

■ 予防策・対応策

- 統括管理者や研究責任医師は、臨床研究施行規則や実施医療機関の規程等を確認し、CRBでの変更審査後にどのような手続きが必要なのかを十分理解する。

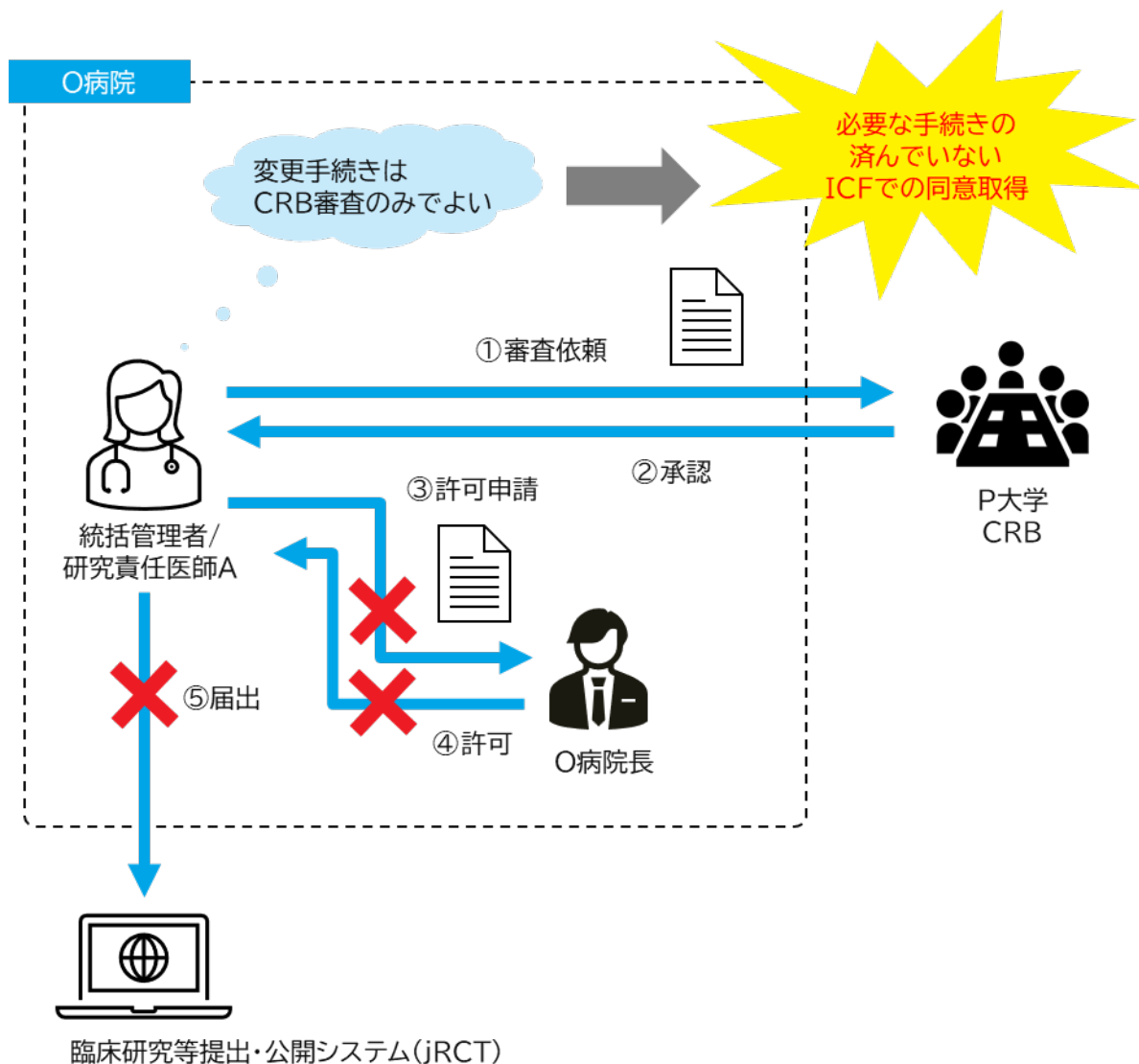
■ 特記事項

- 臨床研究法に基づく各変更手続きが有効となるタイミングは、以下の通りである。
 - ① 実施計画の変更を伴う変更（④を除く）：
CRBの承認および実施医療機関の管理者の許可を得た後、厚生労働大臣（臨床研究等提出・公開システム [JRCT]）への届出が完了した日
 - ② 実施計画の変更を伴わない研究計画書等の変更（施設の規程等により管理者許可が必要とされるもの）：
CRBの承認後、実施医療機関の管理者の許可を得た日
 - ③ 実施計画の変更を伴わない研究計画書等の変更（施設の規程等により管理者許可が不要とされるもの）：
CRBからの承認通知（審査結果通知）を受領した日

④ 実施計画の「軽微な変更」：

変更が生じた日（※事後手続きのため、届出を待たずに実施可能。変更から10日以内にjRCT更新およびCRBへの通知を行う。CRB審査および管理者許可は不要。）

- 実施計画における「特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容」は、多くの場合、「別紙のとおり」と記載した上で、説明文書及び同意書を添付することとなる。このような記載方法をとる場合、説明文書の内容を変更すると、実施計画本文の記載自体は変わらないものの、別紙として添付する書類に変更が生じることとなる。この別紙の変更は「①実施計画の変更を伴う変更（④を除く）」に該当するため、実施医療機関の管理者の許可を取得した後に実施計画の変更手続きを行う必要がある。
- 変更申請に限らず、定期報告や疾病等報告、不適合報告など、研究開始後に生じる各種報告においても、CRB審査後に研究責任医師から実施医療機関の管理者への報告手続きが必要となる。このため、これらの手続きについて十分留意する必要がある。臨床研究法改正後の各種手続きについては、「臨床研究法における統括管理者の導入と今後の体制に関する参考資料（<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/001489856.pdf>）も参考にされたい。



1. 研究準備段階 (5) 研究計画

5-1. 試料・情報の二次利用

倫理指針: ヒヤリハット事例

■ 事例概要

- O大学の研究責任者Aは、2015～2016年、薬剤Bを用いた単機関の研究である研究Xを施行し完遂した。このとき研究計画書及び説明文書・同意文書（ICF）には、「研究で得られた情報の二次利用はしない」ことを記載し、同意を得ていた。
- 2025年、研究責任者Aは、薬剤Bに関する新たな論文から着想を得た研究Yを計画した。研究Yは、研究Xで得られた情報を用いて行う研究とした。
- 研究責任者Aは、研究Yの研究計画書等を倫理審査委員会事務局へ提出した。
- 倫理審査委員会事務局は、研究Xの情報を利用する研究であることから、研究Xの研究計画書及びICFを改めて確認したところ、「研究で得られた情報の二次利用はしない」と記載されていることを発見した。
- このため倫理審査委員会事務局は、研究責任者Aに対して上記の照会を行った。研究責任者Aは、これを受けて検討した結果、研究Yを断念した。

■ 背景・要因

- 研究責任者Aは、約10年前の研究Xの内容に関して大部分を忘れていたが、情報を保管してあることだけは認識していた。
- 研究責任者Aは、研究Xの情報について、既存情報として利用できるものと考えていた。

■ 想定されるリスク

- 研究Xの参加者からの同意内容に違反する可能性があった。

■ 回避が可能だったポイント

- 研究責任者Aは、研究Xの研究計画書及びICFを再度確認していれば回避できた。
- 倫理審査委員会事務局が、試料・情報を入手した以前の研究Xを確認することによって回避することができた。

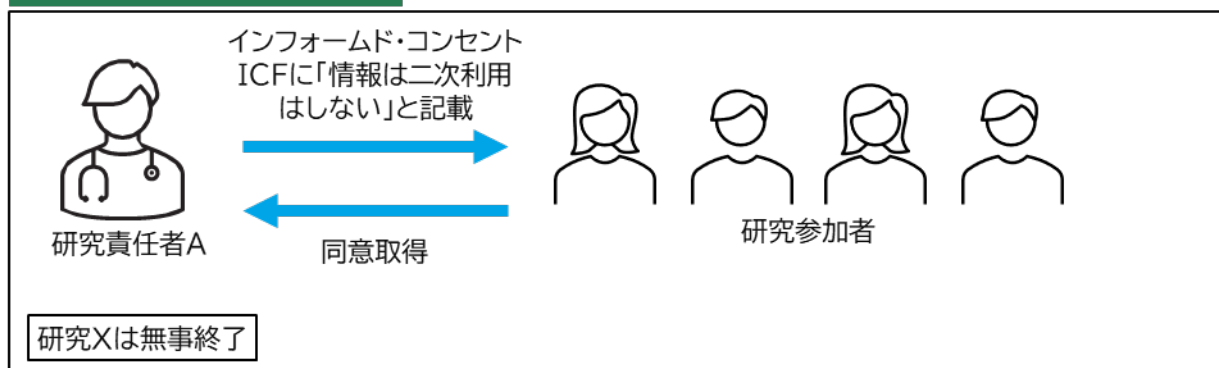
■ 予防策・対応策

- 研究者は、既存試料・情報を利用する場合は、その試料・情報がどのように入手されたかを確認する。
- 倫理審査委員会事務局は、既存試料・情報を利用する研究が申請されたときには、試料・情報を入手した以前の研究内容について確認を行う。

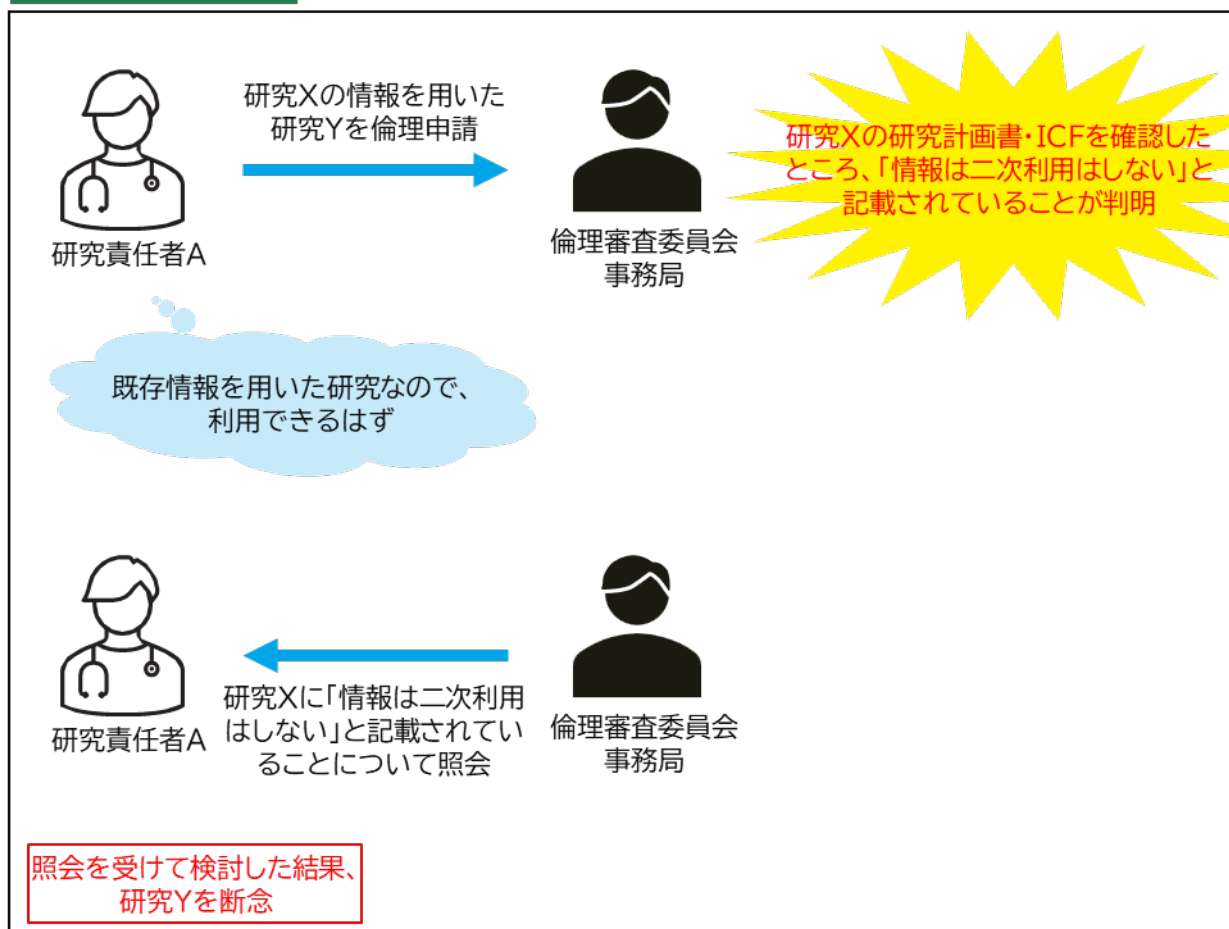
■ 特記事項

- 研究によって収集した試料・情報について、当初は二次利用しないと考えていても、後々新たな知見等から二次利用したくなることがある。このため、二次利用に関する同意内容の取得については、重々検討する必要がある。二次利用する可能性がある場合は、あらかじめその旨を研究計画書及びICFに記載する。
- 近年、臨床試験で収集したデータを、他者が検証・再解析できるように提供することをデータシェアリングといい、国際医学雑誌編集者会議（ICMJE）などをはじめとして世界中で採用されている。このため、論文発表時にデータの提供が求められることがあり、研究計画書及びICFに氏名等を記号等に置き換える等の加工を行った上でデータを提供する可能性があることを記載しておくことが望ましい。

2015～2016年 研究X



2025年 研究Y



2. 研究実施段階 (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

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研究機関のウェブ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研究機関のウェブ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研究機関のウェブ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。
- 情報公開文書がウェブ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、ウェブ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研究機関のウェブ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、情報公開文書がウェブ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、研究開始前にウェブ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、院内専用のウェブページなど、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。

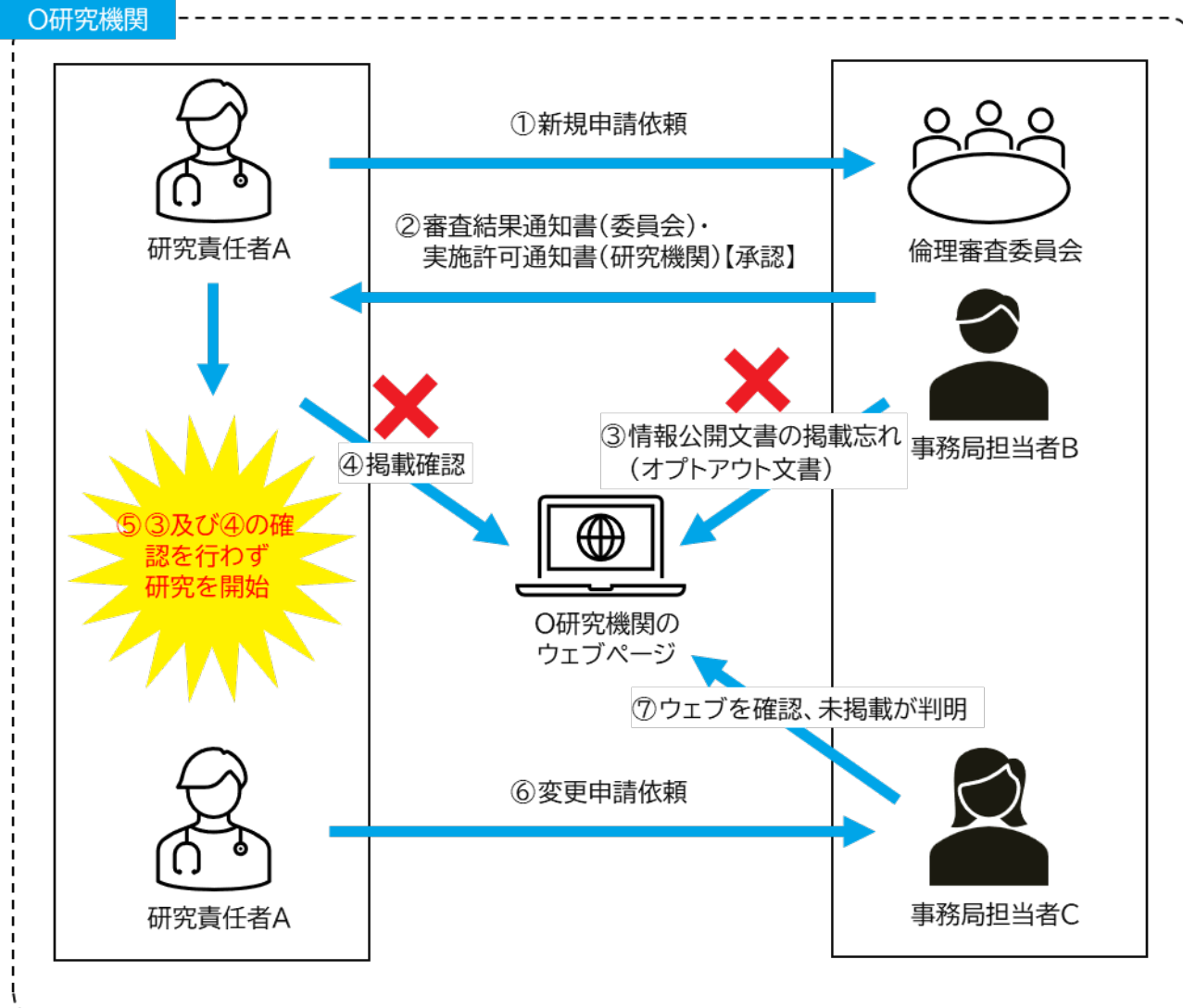
- 「研究対象者等が容易に知り得る状態」とは、広く一般に研究を実施する旨を知らせる（不特定多数の人々が知ることができるように発表する）ことをいい、公開にあたっては、研究の性質及び試料・情報の取扱い状況に応じ、合理的かつ適切な方法を取る。なお、当該研究機関の長は、当該公開場所及び公開方法の妥当性について確認する必要がある。^(※)

【例】 1) 研究機関のウェブ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）

○研究機関



2. 研究実施段階 (1) インフォームド・コンセント、オプトアウト

1-2. 旧版の説明文書・同意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（CRB）にて新規審査が承認され、病院長による実施許可が済み、臨床研究等提出・公開システム（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に説明文書・同意文書（ICF）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ICF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ICF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

- 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

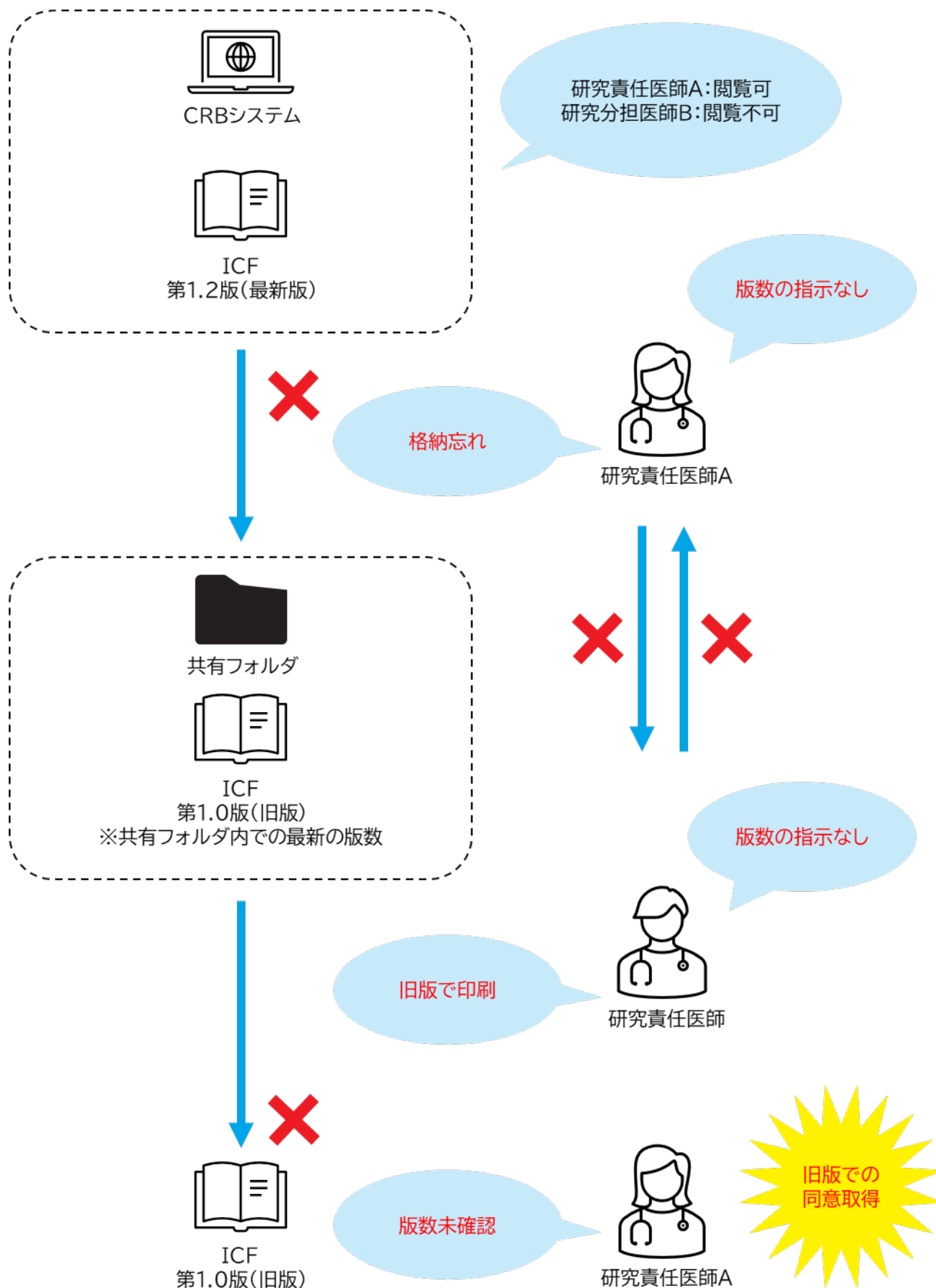
- 今回の事例の場合、旧版から最新版への変更内容は記載整備及び誤記修正程度であったため大きな影響はなかったが、旧版での同意取得は、ICFに最新の情報が反映されていないため、研究対象者が正確かつ最新の情報に基づいて研究への参加を検討できておらず、倫理的な問題が発生する可能性がある。

■ 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ICF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ICF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、ICFを使用する前には、最新の版数であるかを確認する。



2. 研究実施段階 (1) インフォームド・コンセント、オプトアウト

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

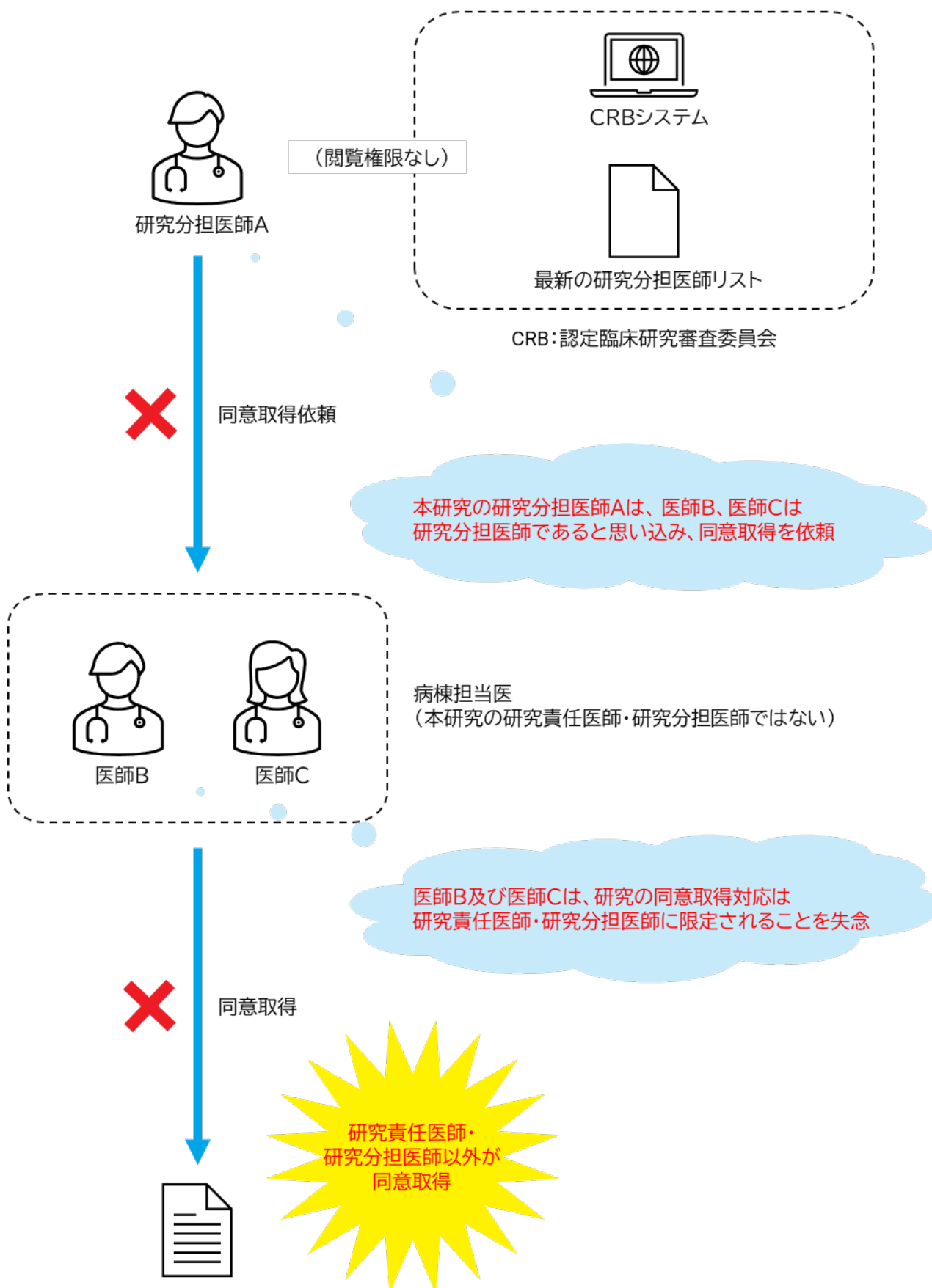
- 研究分担医師Aは、最新の研究分担医師リストを確認できず、他の研究では医師B及び医師Cが研究分担医師であったため、当該研究においても医師B及び医師Cが研究分担医師であると誤認識していた。
- 医師B及び医師Cは、臨床研究の説明・同意を取得できる医師は、研究責任医師・研究分担医師に限定されることを失念していた。

■ 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したが、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。



2. 研究実施段階 (1) インフォームド・コンセント、オプトアウト

1-4. 口頭同意のみでの症例登録 NEW

臨床研究法: 不適合事例

■ 事例概要

- 多施設共同で実施する急性期疾患を対象とした特定臨床研究において、研究分担医師Aが研究対象者に対して、投与直前に研究内容を説明し、口頭による研究参加意思確認を行い、同意文書を渡し、署名を依頼した。
- その後、研究分担医師Aは他の研究分担医師が研究対象者署名済みの同意書を取得していると誤認し、確認が行われないまま金曜日のよるに症例登録を実施した。
- 週明けに臨床研究コーディネーターより同意文書に署名がないことを指摘され、文書同意が未取得のまま症例登録が行われたことが判明した。同日、本人及び内縁の夫に再度説明の上、同意書に署名を取得した。

■ 背景

- 急性期疾患を対象としているため、いつでも対応できるよう、複数の研究分担医師が関与していた。
- 研究対象者と内縁の夫のそれぞれに説明を行ったが、研究対象者は麻痺のため署名できず、内縁の夫が公正な立会人に該当するか否かが不明であったため、同意書への公正な立会人の欄への署名を躊躇した。

■ 想定される影響

- 研究対象者が文書による正式な同意をしていないため、インフォームド・コンセントの原則に反する。
- 臨床研究法に基づく同意取得手続きの不履行に該当する。
- 文書同意がない症例は、研究データとして使用できない可能性がある。
- 研究体制の不備が露呈し、研究全体の信頼性に影響を及ぼす。

■ 発生要因

- 複数の医師が関わっていたため、「研究対象者からの同意取得」、「付添人への説明済み」といった情報から、同意書への署名済みと誤認したまま確認せずに症例登録を進めてしまった。
- 多くの研究分担医師が関与しており、文書同意を取得する担当医師が明確となっていなかった。
- 口頭同意後の文書同意取得プロセスが整備されていなかった。
- 症例登録前の同意取得状況の確認手順が不十分であった。
- 急性期の疾患が対象であったため、通常臨床対応としても同時並行で多くの検査や治療を行っていた。そのため、研究分担医師を含む複数の医師が関わっており、同意取得に関して文書同意を得ているという思い込み（情報の錯綜）が発生した。

■ 予防策・対応策

< 対応策 >

- 他に口頭同意のみで登録された症例がないかを確認する。
- 該当症例のデータの取扱いについて、症例検討会で協議する。
- 不適合報告書を作成し、実施医療機関の管理者へ報告する。
- 重大な不適合であると研究責任医師が判断した場合は、統一書式7「重大な不適合報告書」を作成し、認定臨床研究審査委員会（CRB）へ提出する。
- 全参加施設へ研究代表者より緊急レターにて情報共有・注意喚起する。
- 同意に関わる全施設の全研究者に対し、同意に関する再教育を実施する。

< 予防策 >

- 薬剤投与時には研究対象者のベッドサイドに同意文書をおいて投与直前に同意文書を再度確認する。
- 当該研究における公正な立会人の範囲を、関係者間で明確に定める。
- 症例登録前に文書同意取得の確認のプロセスを入れる。
- 同意取得を行う担当医師を明確にし、文書による同意取得後は記録・報告を義務化する。
- 症例登録システムに「文書による同意取得日」を入力しないと登録できない仕様に変更する。

■ 特記事項

医薬品の臨床試験の実施の基準（省令）ガイダンスにおいて、代諾者および公正な立会人は次のように説明されている。

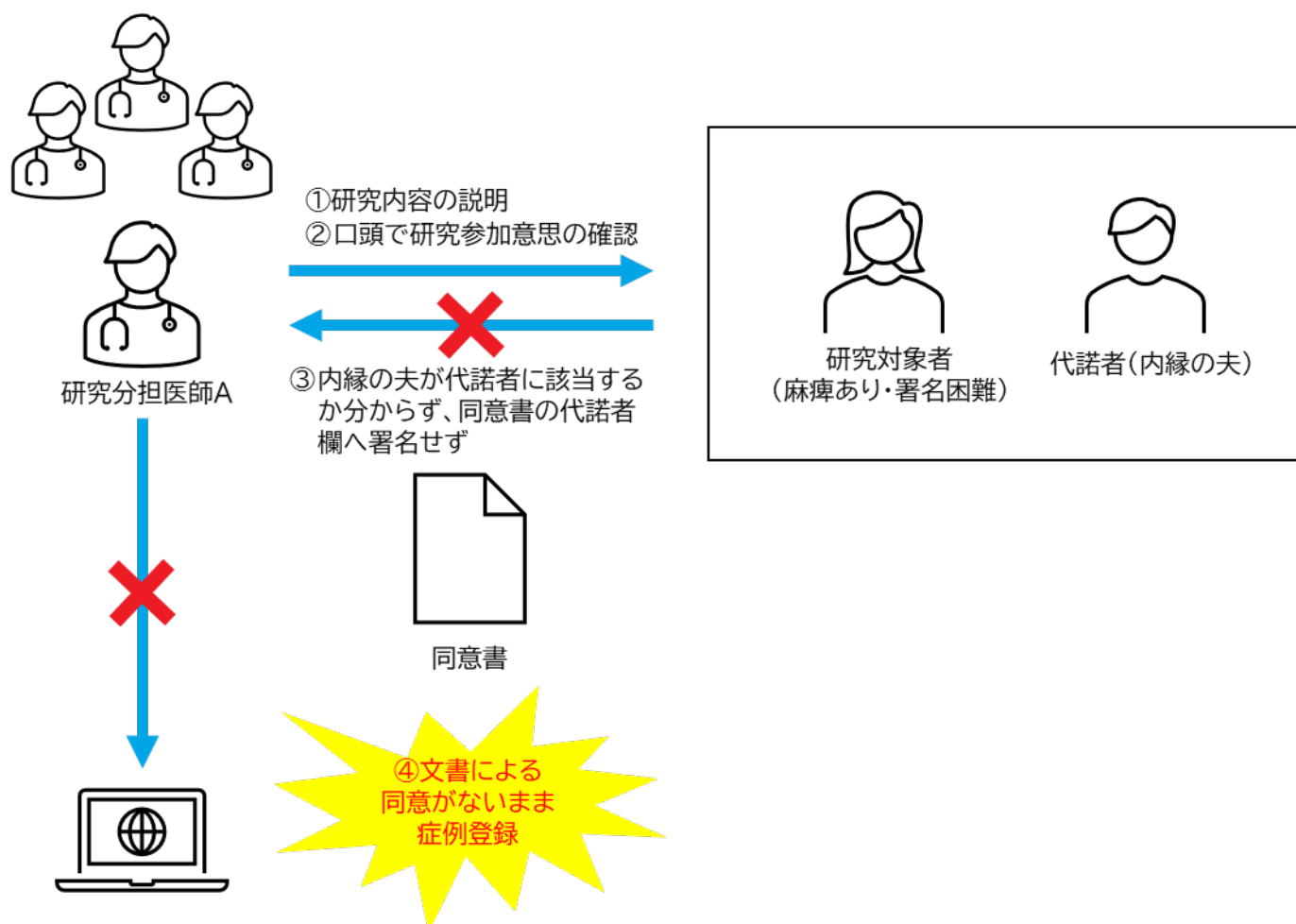
<代諾者>

治験への参加について、被験者に十分な同意の能力がない場合に、被験者とともに、又は被験者に代わって同意をすることが正当なものと認められる者であり、被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これらに準じる者で、両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、被験者の最善の利益を図りうる者であること。

<公正な立会人>

治験の実施から独立し、治験に関与する者から不当に影響を受けない者で、被験者（又は代諾者）が同意文書等を読むことができない場合又は疾病等の影響で自ら同意文書に署名し、日付を記入することができない場合にインフォームド・コンセントの過程に立ち会う者である。なお、治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者は、説明する側の立場の者であり、公正な立会人としては適当でない。

項目	代諾者	公正な立会人
研究対象者の状態	同意能力が十分でない（例：未成年、認知症など）	同意能力はあるが署名や文書の読解が困難（例：目が見えづらい、利き手麻痺など）
役割	本人に代わって同意する	同意の過程に立ち会い、適正性を証明する
立場	被験者の法的・倫理的代理人	第三者（当該臨床研究に関与しない者）



2. 研究実施段階 (1) インフォームド・コンセント・オプトアウト

1-5. データ収集項目追加を含む改訂における再同意未取得

臨床研究法:ヒヤリハット事例

■ 事例概要

- うつ病患者を対象とした国内未承認薬の特定臨床研究で、主要評価項目は研究開始8週後におけるMADRS（モンゴメリー-アスベルグうつ病評価尺度）の合計スコアのベースラインからの変化量である。目標症例数の20%の登録が進んだ段階で、評価者によるMADRS評価の妥当性を高めることができないかとの議論を踏まえ、データ収集項目に自己記入式のうつ病評価尺度であるPHQ-9（Patient Health Questionnaire-9）を追加することが決定された。研究事務局において、各実施医療機関での評価者による対面評価と研究参加者による自己記入式評価の差分を確認し、その差分が大きい場合に研究事務局から当該研究責任医師にフィードバックすることで、MADRS評価のばらつきの軽減につながる可能性を期待した中央評価システムの実装を目的とした変更である。そこで、データ収集項目へのPHQ-9の追加及び副次評価項目へのPHQ-9スコアの変化量の追加に関する研究計画書及び説明文書・同意文書（ICF）が改訂され（それぞれ第1.2版⇒第2.0版）、認定臨床研究審査委員会（CRB）での承認、臨床研究等提出・公開システム（jRCT）公開が行われた。また、Electronic Data Capture（EDC）のシステム改修も行われた。
- P医療機関のAcademic Research Organization（ARO）部門に所属するモニタリング担当者Bは、O医療機関を訪問し、施設モニタリングを実施した。研究責任医師Aが担当する1例目、2例目の研究参加者において、改訂前の第1.2版のICFで同意が取得されていることを確認した。O医療機関では管理者の実施許可取得に時間を要することもあり、研究計画書及びICFの第2.0版改訂に関する実施許可は未取得であり、最新版としては第1.2版が有効であった。
- 一方、データ収集項目へのPHQ-9の追加は、研究事務局からメールで周知されたこともあり、1例目では8週後のPHQ-9データが、2例目では4週後・8週後のPHQ-9データが、モニタリング実施時点でEDCに入力されていた。
- モニタリング担当者Bは、研究責任医師Aに対して、第2.0版改訂により追加となったPHQ-9データがEDCに入力されていることを説明し、O医療機関の実施許可取得後に、1例目、2例目の研究参加者に対して、第2.0版のICFによって、再同意を取得するように説明し、了解を得た。
- 後日、モニタリング担当者Aは、メールにて、研究責任医師Aから、O医療機関の実施許可取得後に、1例目、2例目の研究参加者に対して第2.0版のICFによって再同意を取得した旨の報告を受けた。そのため、EDCに入力されたPHQ-9データを前述の中央評価システムやデータ解析に使用した。

■ 背景・要因

- 研究責任医師Aは、研究計画書やICFの改訂は、実施医療機関管理者の実施許可取得後に有効となることは理解しており、当時有効な最新版である第1.2版のICFによって新規同意を取得していた。
- PHQ-9は、うつ病患者の自己記入式評価尺度としては一般的であり、通常診療として、外来の待ち時間にPHQ-9データを取得することはある。
- 研究実施中に追加となったPHQ-9データを収集（EDC入力）し、データ解析に使用する場合には、改訂後の第2.0版のICFによる再同意の取得が必要である。

■ 想定されるリスク

- 改訂後の第2.0版のICFによる再同意が取得できなかった場合には、EDCに入力されたPHQ-9のデータは削除し、中央評価やデータ解析に使用できない。
- 研究実施中に追加となったPHQ-9データを、改訂後の第2.0版以降のICFによる再同意の取得がないまま、中央評価やデータ解析に使用されてしまう。

■ 回避が可能だったポイント

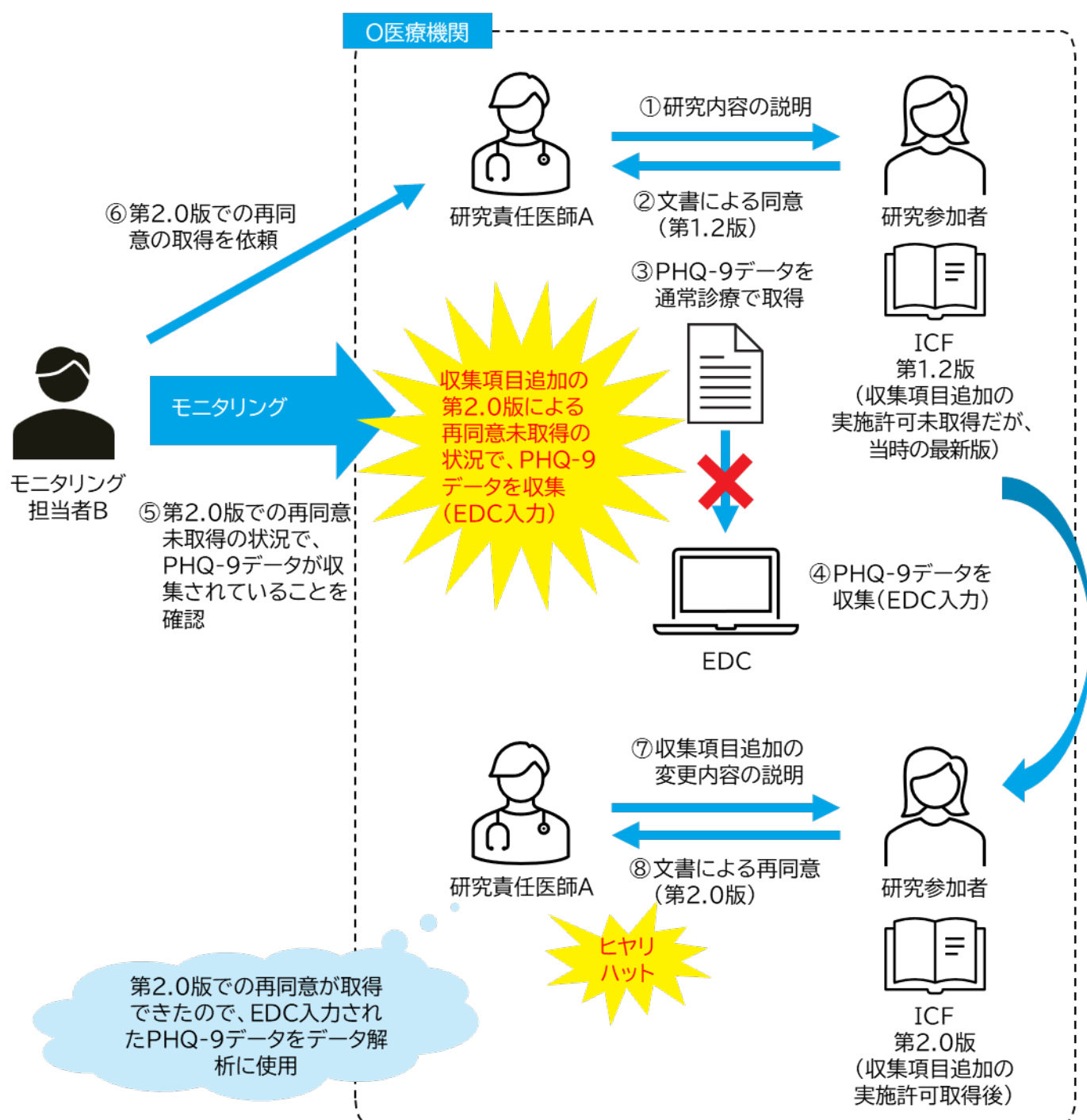
- 第2.0版のICFに対するP医療機関管理者の実施許可取得後に、研究目的で収集する項目のデータ取得を開始することが、臨床研究法に基づく手続きである。研究責任医師Aは、臨床研究法に基づく手続きを理解しており、当時有効な最新版である第1.2版のICFによって新規同意を取得していた。
- 一方、研究実施中のデータ収集項目の追加決定後の、CRB承認・jRCT公開・実施医療機関管理者の実施許可取得の手続きに要する時間を鑑みると、臨床試験全体の品質の確保や円滑な臨床試験の実施の観点からの最適な研究マネジメントの方法があっても良いと思われる。

■ 予防策・対応策

- 1例目、2例目の研究参加者に対して、第2.0版のICFによって再同意を取得することができたこと、追加となったデータ収集項目が通常診療の中で取得することがあり得るものであったことがあり、当該実施医療機関では第2.0版のICFが有効となる前に取得したPHQ-9データを、データ解析に使用することができた。
- 一方、データ収集項目が追加となった最新のICFでの再同意が取得できなかった場合で、追加となったデータ収集項目が通常診療で取得されることが一般的ではない（明らかに研究目的で収集したデータである）場合には、その項目の種類や内容等によって、個別に判断が求められることがあり得る。

■ 特記事項

- 研究計画書やICFの改訂は、CRB承認・jRCT公開・実施医療機関管理者の実施許可を経て、有効となる。統括管理者が主体で対応するCRB承認やjRCT公開、各研究責任医師が主体で対応する各実施医療機関の実施許可取得では、対応者や対応時期が異なり、改訂内容の周知方法やそのタイミング、並びに各実施医療機関における有効時期等の研究マネジメントは難しい面がある。
- 臨床試験実施中に追加されたデータ収集項目は、通常診療の中で取得することがあるものもあり、その種類・内容等によって、実施医療機関におけるデータ取得開始時期や、臨床試験におけるデータ収集（EDC入力）開始時期を考慮する必要がある。
- 臨床試験に協力いただいた研究参加者の厚意に報いるためにも、状況に応じた適切な判断が求められることがあることを、統括管理者や研究責任医師・研究分担医師、臨床試験専門職等の関係者が理解し、個別事例に対して真摯・誠実に対応することが期待される。



2. 研究実施段階 (2) EDC運用管理

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、Electronic Data Capture (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>

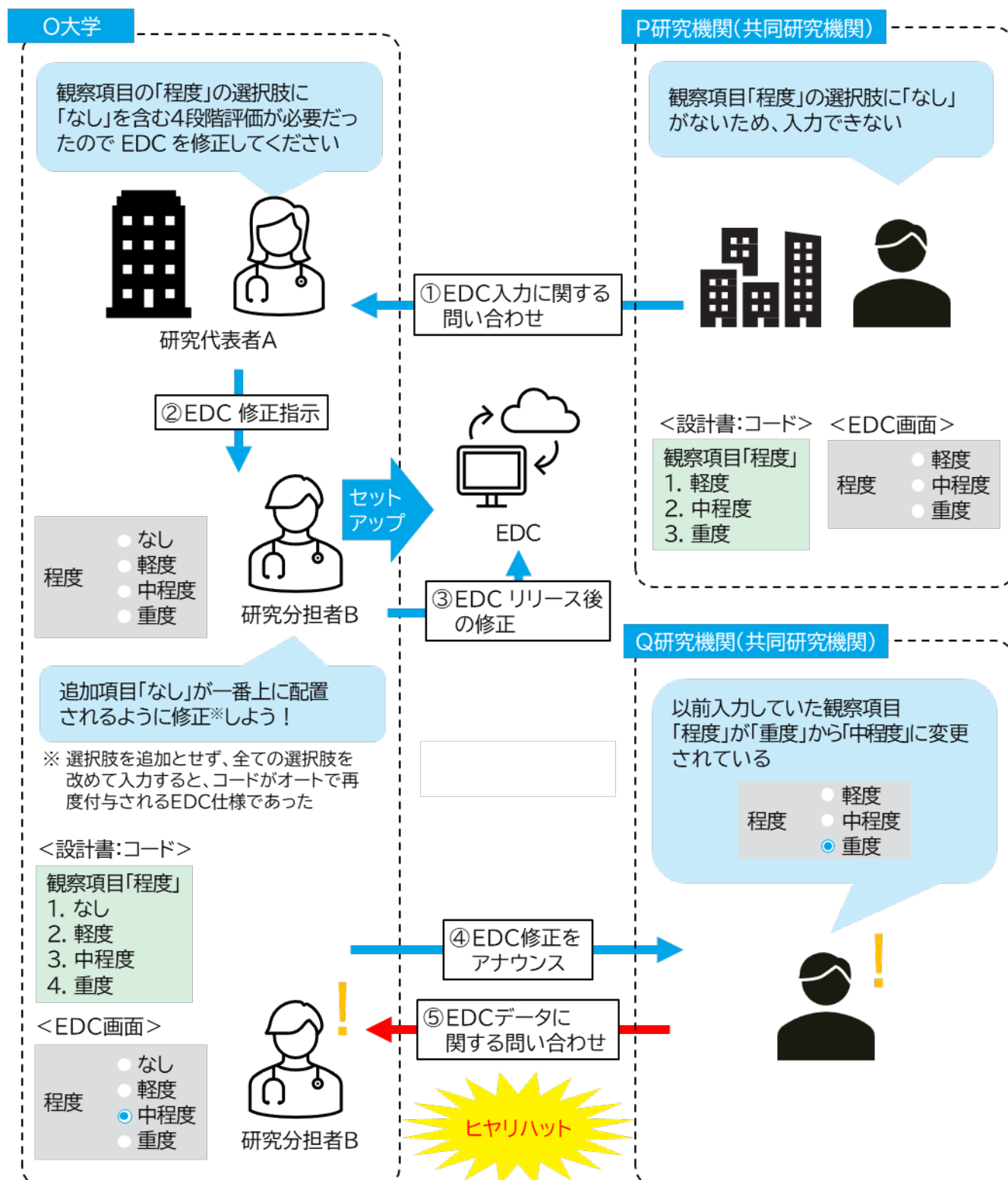
- 初期段階での期待値設定：EDCシステムのリリース前に、臨床研究者や関係者と共にシステムの仕様や機能について明確に合意し、誤解や変更リスクを最小限に抑える。
- 適切なレビューの実施：EDCシステムのリリース前に、関連するステークホルダー（臨床研究者、可能ならば、臨床データマネジャー、システム開発者、生物統計家）がシステム設計内容を共有、レビューし、目的に合致しているかを確認する。
- 変更時の影響を考慮：EDCシステムのリリース後にシステム変更を行う際には、データ整合性や再現性への影響を考慮し、予期しない問題を引き起こさないようにする。
- 変更後の十分な検証：やむを得ず変更を行う場合、新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。



■ 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、他機関に異動した研究分担者のElectronic Data Capture (EDC) アカウントが削除されず、EDCデータ修正・閲覧可能な状態が長期間に及んだ。
- 具体的には、共同研究機関であるP研究機関の研究分担者Cが所属機関を異動し、本研究に関与しなくなったにもかかわらず、EDCシステム上のアカウントが削除されず、修正・閲覧が可能な状態が数か月にわたり継続していた。
- 本事例には、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、という各種ガイドラインが要求する適正なユーザー管理、及び研究データ管理の基本原則に反している状態が存在した。
- O大学の研究事務局が、別の共同研究機関Qの研究実施体制の変更に係る対応の中で、偶然判明したものであった。なお、幸いにも、当該アカウントを用いた不適切なアクセス記録は確認されなかった。
- O大学の研究事務局は、速やかに研究分担者CのEDCアカウントの削除手続きを実施した。

■ 背景・要因

- P研究機関の研究責任者Bは、研究分担者Cの異動をO大学に明確に伝達していなかった。
- P研究機関内にて、研究分担者Cの異動に関する情報は把握されていたものの、O大学の研究事務局に研究体制変更を報告すべきとの意識が欠如していた。
- O大学では、異動・退職等の際にEDCアカウントを見直し・削除するための連絡経路や責任体制が整備されておらず、実運用において対応が遅延し、アカウント管理が後手に回る状況が生じた。

■ 想定されるリスク

- 異動・退職等で研究に参画しなくなった利用者のアカウントを放置することは、研究データの真正性と信頼性を損なう要因となる。
- 適切に無効化されていないアカウントは、不正又は誤ったアクセスの温床となり、情報の漏洩やデータ改ざんのリスクを高める。
- 「誰が、いつ、何を行ったか」という記録の明確化が不十分となり、研究データの透明性や説明責任が失われる。
- これらの状態は、研究責任者が負うデータ管理義務及び研究データ管理の基本原則に反するものであり、研究成果の信頼性に疑義を生じさせる可能性がある。

■ 回避が可能だったポイント

- 研究分担者Cは、研究参画期間を通じて、また研究参画終了後も、自身のEDCアカウントを他者に使用させることなくID・パスワードを適切に管理していた。
- 研究分担者Cは、異動によって研究に関与しなくなったことを自ら認識していたため、たとえアカウントが有効なままであっても、EDCへのアクセスや操作は一切行っていなかった。

■ 予防策・対応策

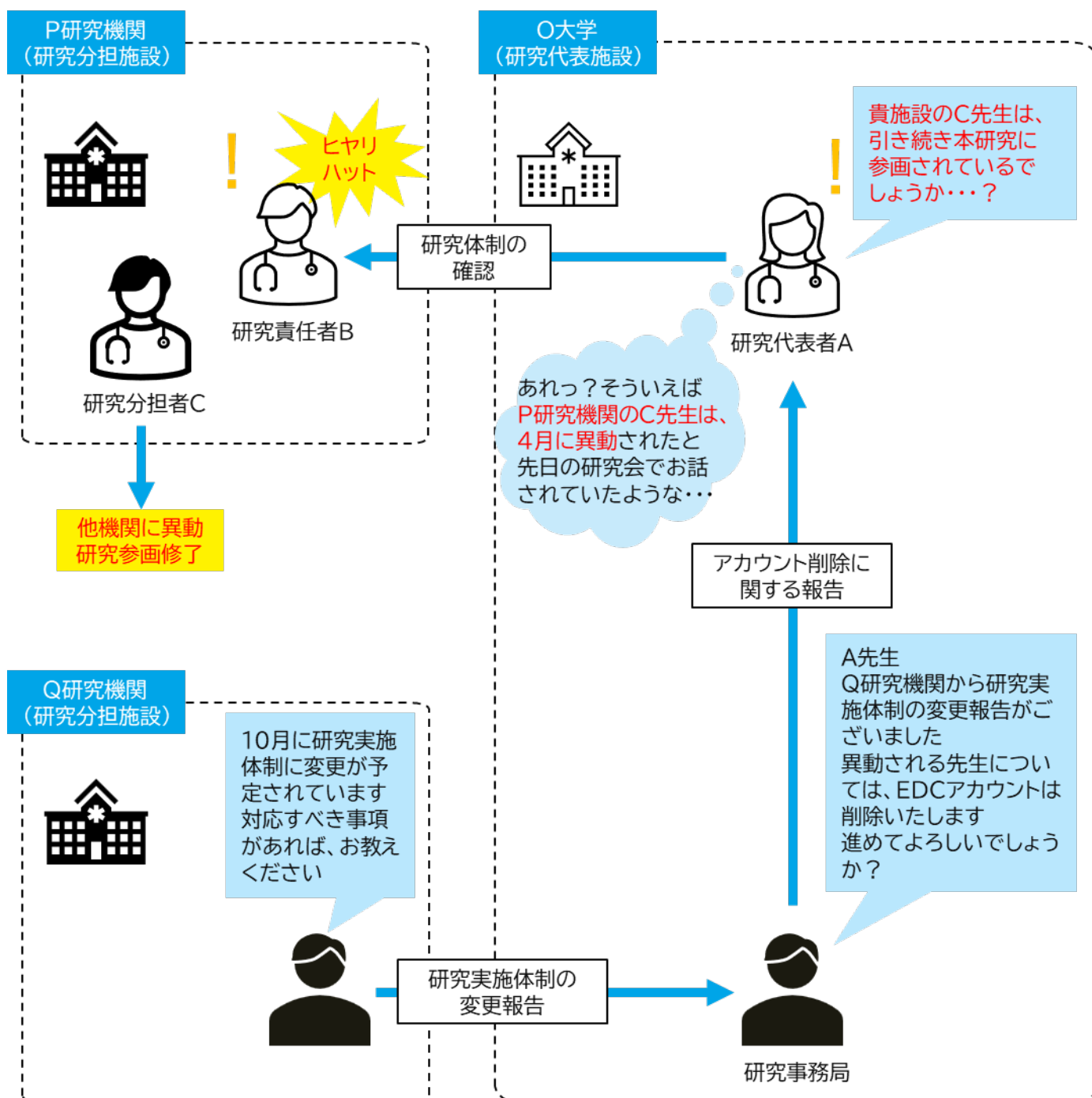
1. 研究体制変更時の情報共有
 - 研究参加施設から研究事務局に異動・退職といった体制変更情報が共有されるよう、事前に運用体制を整備しておく。研究開始時のオリエンテーションや説明資料に「研究責任者、研究分担者、研究協力者の研究参画者の変更は速やかに報告すること」を明記し、関係者に周知徹底する。
2. アカウント管理手順の明確化
 - 研究責任者は、アカウントの発行・削除・権限変更に関する対応が漏れなく行えるよう、研究事務局や臨床研究専門職らと連携し、基本的な手順や対応方針を整理・共有しておく。

3. 研究参画者リストの定期点検

- 研究期間中に異動・退職等により研究に関与しなくなった者のアカウントが有効なままとならないよう、研究参画者リストと照合し、EDCアカウントの棚卸しを定期的に行う。
- また、アカウント管理を担う部署やベンダーと連携し、EDCアカウント一覧を提供してもらい、研究施設に対してその一覧を用いた確認を依頼するなど、不要なアカウントが残存しないよう定期的な点検・対応を行う体制を整える。

4. 利用者教育と自己管理の仕組みの整備

- EDCのアカウント管理においては、他者との共有を禁止し、ID・パスワードの適切な管理について、利用開始前に理解を得るための確認項目や説明資料などの仕組みを設けておく。



2. 研究実施段階 (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

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。
- 使用期限を分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分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（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を確認する。

■ 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・・・

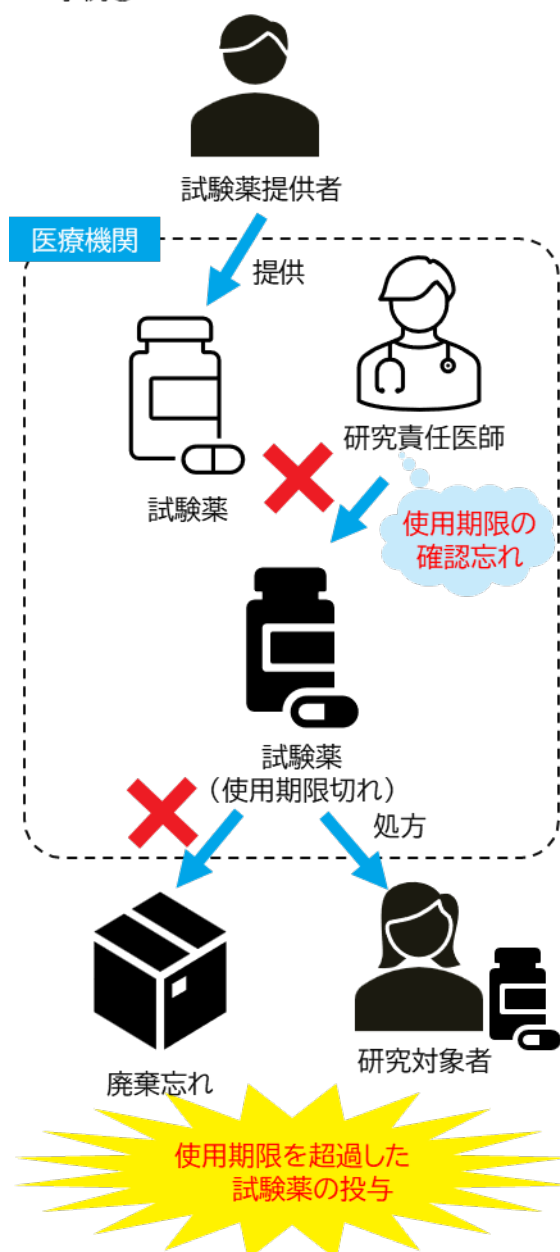
- 不適合情報の入手（試験薬名、ロット番号、使用期限、研究対象者登録番号、試験薬投与情報、有害事象発現状況）
- 研究対象者の安全性確保（試験薬投与の中止、有害事象発現状況の確認、処置、経過観察）
- 試験薬提供者への報告、試験薬安定性データの確認
- 症例検討会で当該症例の有効性・安全性の取扱いの決定

本件はGCP省令下や治験でも起こりうる事例である。

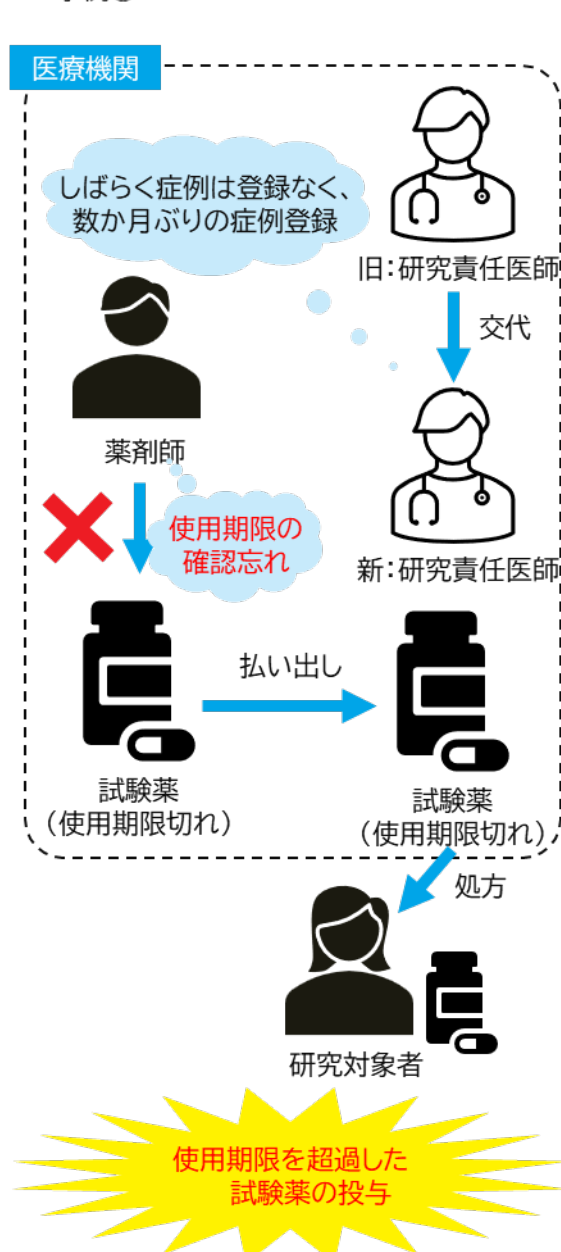
<予防策>

- 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。

<事例①>



<事例②>



■ 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

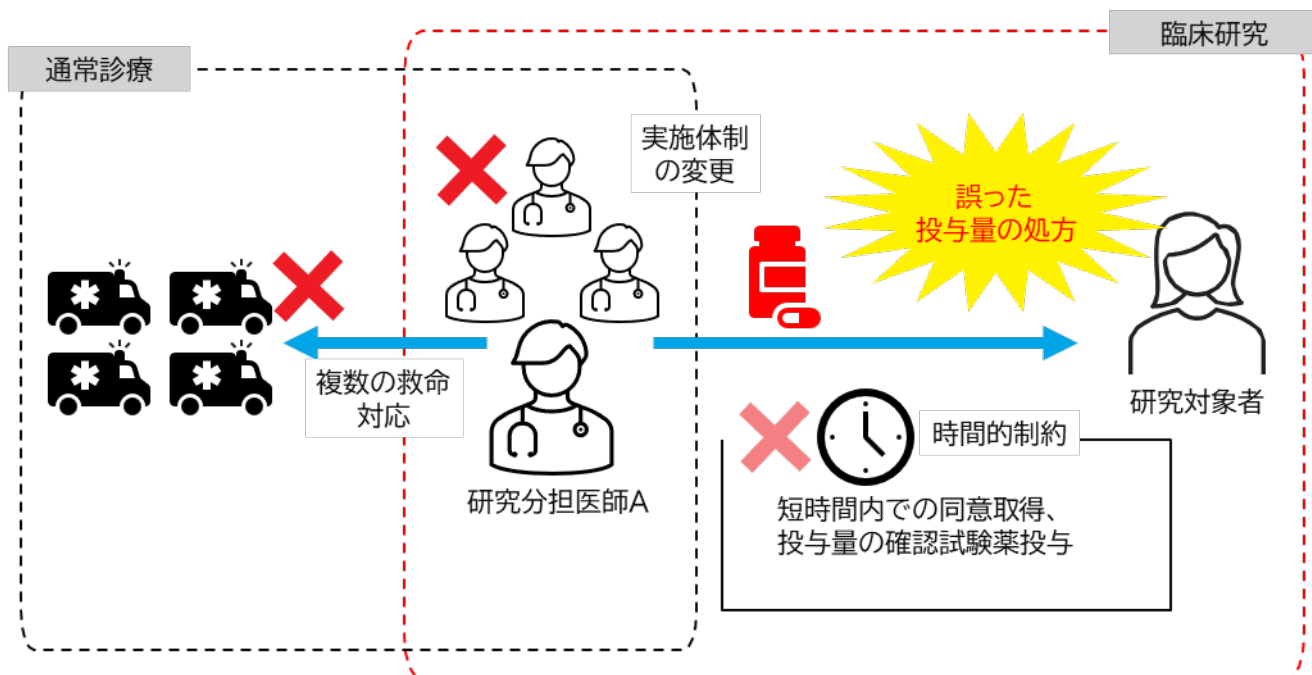
<事例①>

- 複数の研究責任医師・研究分担医師で投与量を確認する。

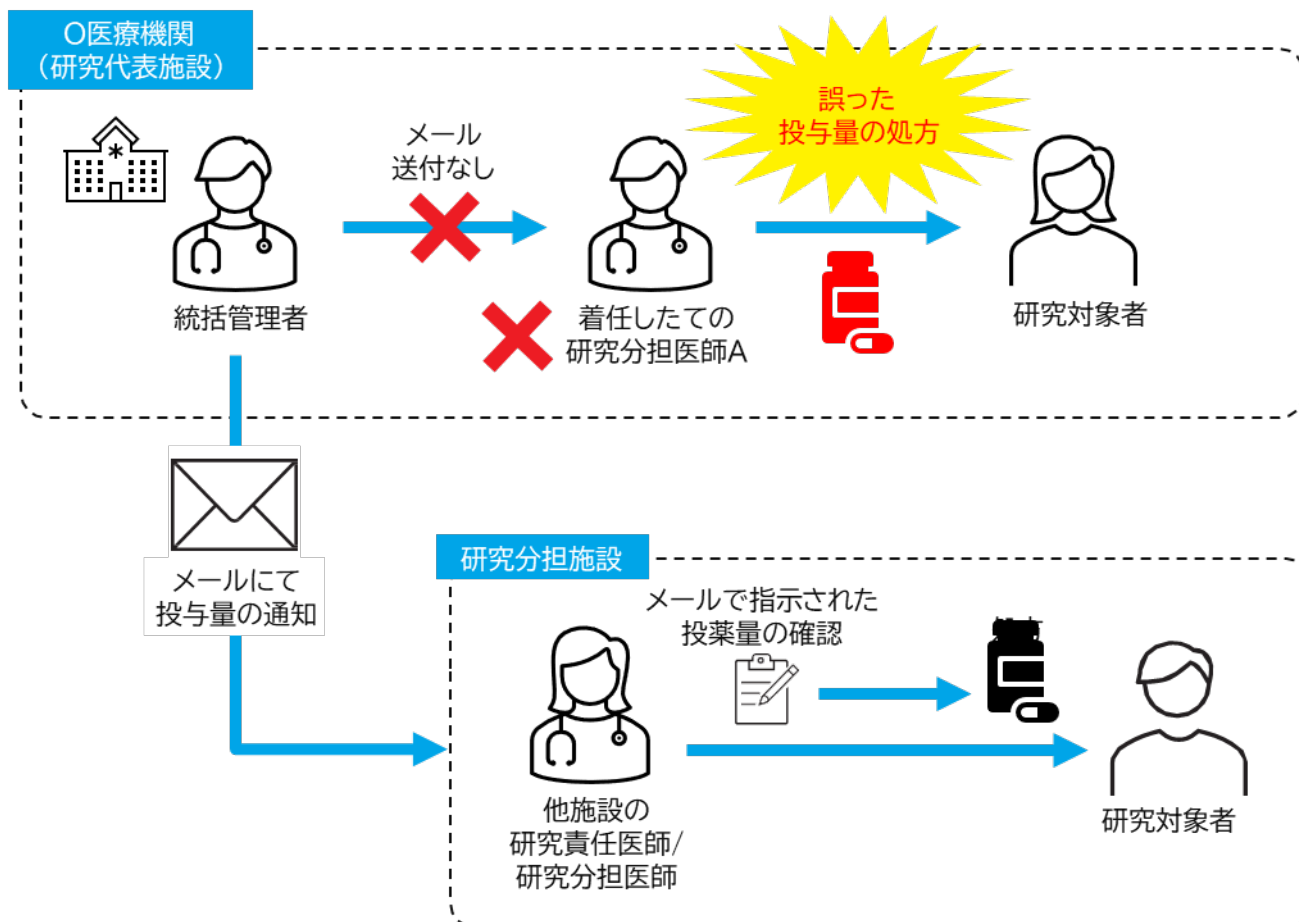
<事例②>

- 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>



<事例②>



■ 事例概要

- 肺癌に対する細胞障害性抗癌剤を用いた特定臨床研究を計画した。
- 細胞障害性抗癌剤の投与量は、体表面積（BSA：Body Surface Area）から算出することとなっており、BSA算出式としてDuBois（デュボア）式（特記事項を参照）を用いることとなっていた。DuBois式は、身長と体重から算出される。
- 担当臨床データマネジャー（CDM）が、データベース（DB）定義書を作成、CDM責任者がこれを確認し、特に問題がないため、このDB定義書を基にElectronic Data Capture（EDC）構築を行った。このとき、身長・体重を入力するとBSAを導出するようになっていた。
- EDC構築後、担当CDMとCDM責任者が、ユーザー受入テスト（UAT：User Acceptance Test）を施行し、テストスクリプトどおりの結果であったため合格とし、本EDCの実運用を開始した。
- 研究責任医師が、第1例目の登録時にEDCで表示されたBSAが、電子カルテのレジメン登録から算出されたBSAと一致しないため、研究事務局へ連絡がありEDCのBSA算出式の間違いが判明した。
- 投与量はBSAから算出する試験であったが、実際には施設側にてマニュアルで算出したBSAから投与量を設定していたため影響は出なかった。
- 原因を調べたところ、DB定義書は正しかったが、EDC構築時のBSA算出式の設定ミスであることが分かった。

■ 背景・要因

- 担当CDMが、DB定義書からEDC構築時に、BSAの設定ミスがあった。
- 担当CDMとCDM責任者も計算式の意味を理解していなかったため、BSAの適正範囲等を認知しておらず、UAT時にも気づけなかった。

■ 想定されるリスク

- 細胞障害性抗癌剤の過量投与により、著しい白血球減少をきたし、これにより発熱性好中球減少を発症し、さらには敗血症にいたるなど、生命の危機に関わる重大な副作用が発生する可能性があった。

■ 回避が可能だったポイント

- DB定義書からEDC構築時の設定ミスがあったが、担当CDMとCDM責任者が気づけなかった。
- 担当CDMとCDM責任者は、UAT時にテストスクリプトどおりの結果であったため合格としていたが、BSAの適正範囲等を知っていれば常識的な結果でない事に気づけた可能性があった。
- 本研究の運用上、BSAはEDC上の値を用いる手順になっていなかったため、研究参加者の安全性に影響はなかった。

■ 予防策・対応策

- プロジェクト全体で、プロトコルの評価項目や安全性に係る項目を事前にリスク評価にて洗い出し、予防策を講じる（リスクベースド・アプローチ）。
- 研究の主要評価に重要な項目やリスクの高い項目については、担当CDM（ユーザー側）がUATにてシステムテストとは別のスクリプトを作成し、テストを行う。
- モニターや研究担当医師に、臨床的な観点から、実際に想定されるデータパターンを用いた入力確認や動作確認を依頼し、EDCに実装されたロジックの妥当性を検証する。
- 臨床現場で想定される入力パターンや判断基準に基づいたチェックが重要であるため、EDCの設計・テスト段階においては、モニターや研究担当医師など、現場視点での妥当性確認を行う体制とする。

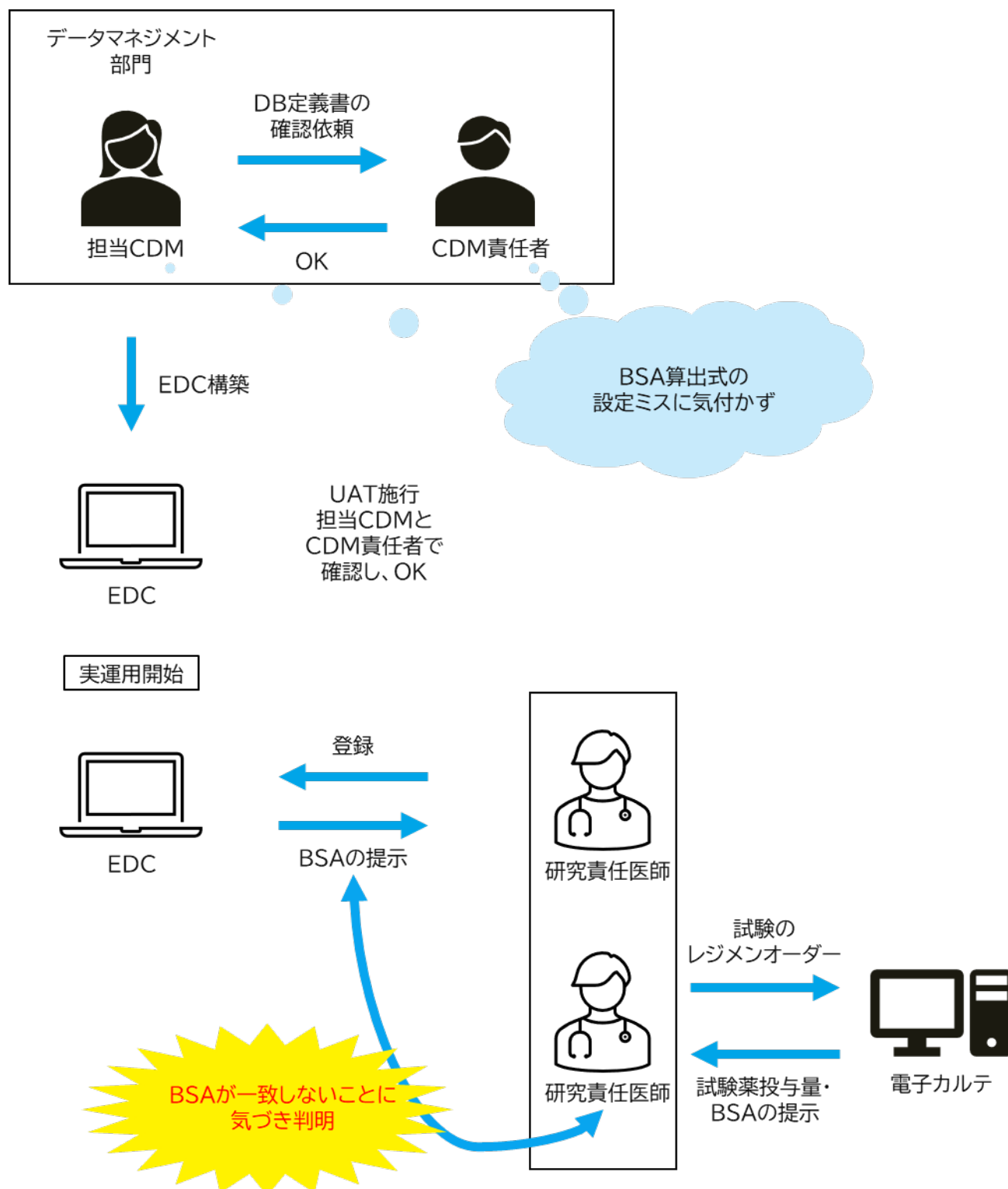
■ 特記事項

- BSAの計算式は多数あるが、国際的には、DuBois式が広く利用されている。
$$BSA(m^2) = W^{0.425} \times H^{0.725} \times 0.007184 \quad (W: \text{体重 [kg]}, H: \text{身長 [cm]})$$

身長160cm、体重60kgの人で、BSA1.62m²である。BSAは、1～2m²の範囲内で収まることが多い。

< 参考資料 >

- DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med 1916;17:863-71.



2. 研究実施段階 (3) 試験薬管理

3-4. 試験薬の処方運用の逸脱

臨床研究法：不適合事例

■ 事例概要

- 市販薬Xの適応外使用の特定臨床研究において、研究用の市販薬X（試験薬X）は製薬企業より提供されたものを使用していた。
市販薬Xの適応内の用法・用量：1日1回朝食後1錠
本研究の用法・用量：1日1回朝食後2錠
- 試験薬Xは薬剤部で管理されるが、薬剤部の在庫にある市販薬とは別に保管・払い出しを行っている。
- 研究対象者は、試験薬Xを1回2錠、1日1回朝食後に12週間服用。4週ごと（0週、4週、8週）に来院し、試験薬を処方するスケジュールとなっていた。
- 薬剤部とは事前に打ち合わせを行い、オーダー項目に「試験薬X（1回2錠、1日1回朝食後）」が設定された。
- 研究対象者の8週時の来院日に研究分担医師Aが不在だったため、研究分担医師Bが対応した。
- 研究分担医師Bは試験薬を処方したつもりであったが、誤って試験薬Xではなく市販薬Xを1日1回朝食後2錠で処方した。
- 薬剤部は、処方指示どおり、市販薬Xを払い出し、薬剤部から服用量に関する疑義照会はなかった。
- 後日、研究分担医師Aが誤処方に気づき、研究対象者へ連絡し、10週時点で来院していただいた上で再度処方した。
- 安全性に大きな問題はなかった。

■ 背景

- 研究分担医師Aが当該試験のほとんどの研究対象者を担当しており、研究分担医師Bは当該試験の研究対象者の対応にあたったことがなかった。
- 研究分担医師Bも研究開始時に当該研究のトレーニングを受けていたが、日数が経過していたため、本試験における試験薬の処方の運用を失念していた。

■ 想定される影響

- 試験薬の投与に関する逸脱により、症例データの解析対象から除外される可能性がある。
- 再来院が必要となり、研究対象者への負担が大きくなる。

■ 発生要因

- 研究分担医師Bが試験薬の処方運用を失念していた。
- 担当医師が不在となる場合の引き継ぎが不十分であった。
- 研究分担医師Bが本試験の内容を理解していなかった。
- 薬剤部が処方量の疑義を見逃した。

■ 予防策・対応策

<対応策>

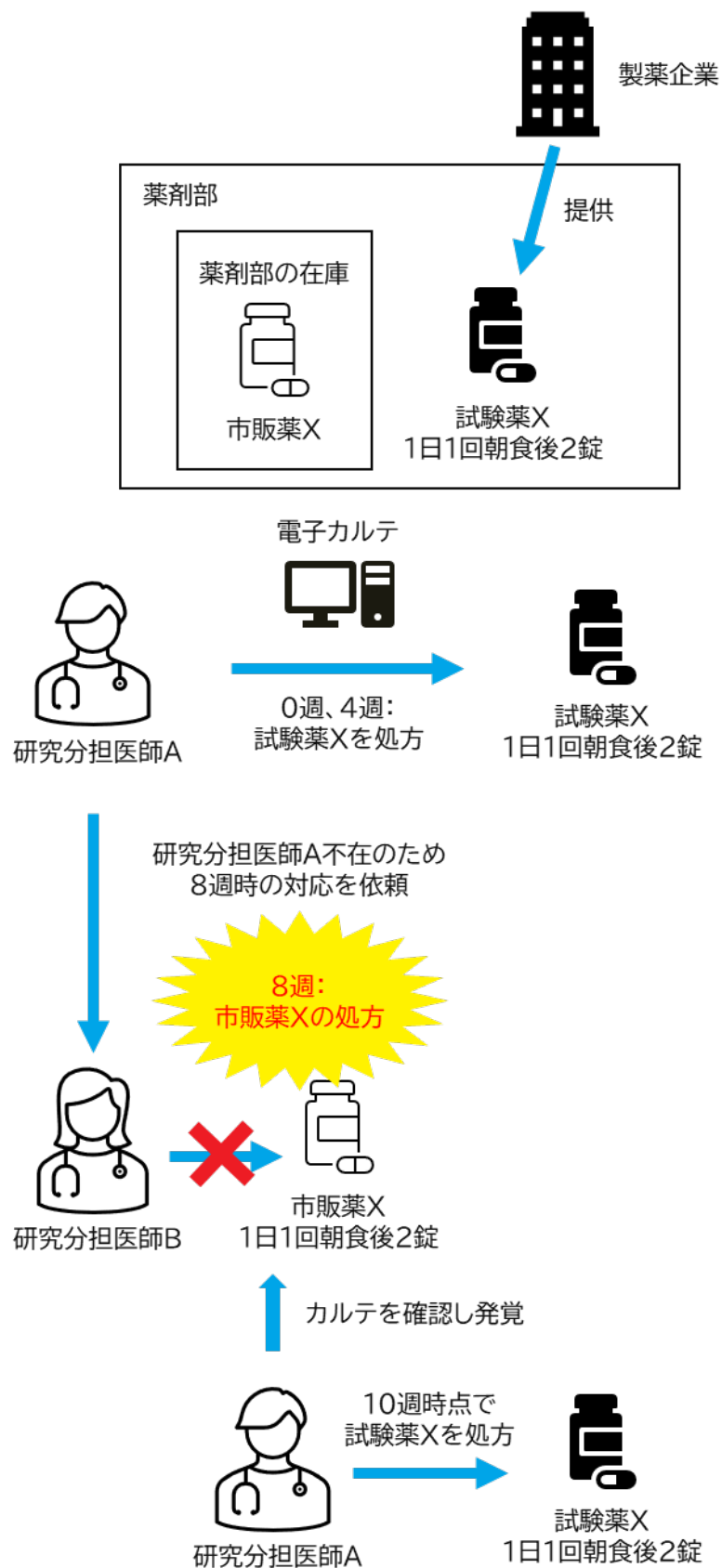
- 該当症例のデータについて、症例検討会での取扱いを協議する。
- 不適合報告書を作成し、実施医療機関の管理者へ報告する。
- 重大な不適合と研究責任医師が判断した場合は、統一書式7「重大な不適合報告書」を作成し、認定臨床研究審査委員会（CRB）へ提出する。

<予防策>

- 代理の医師が対応する際、研究運用の注意点を引き継ぐ体制を整備する。
- 処方内容の疑義を見逃さない体制とするため、疑義照会の手順を見直し、薬剤部内での徹底を図る。

■ 特記事項

- 医薬品を取り扱う臨床研究に従事する際には、医薬品の品質管理や取り扱い方法について十分な理解が求められる。特に、厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「臨床研究に用いる医薬品等の品質の確保のために必要な措置について」（医政研発0302第5号、平成30年3月2日 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000196145.pdf>）を一読し、通知に示された品質確保のための措置を遵守することが望ましい。



■ 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おそれがある。
- プロトコル違反となり、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>

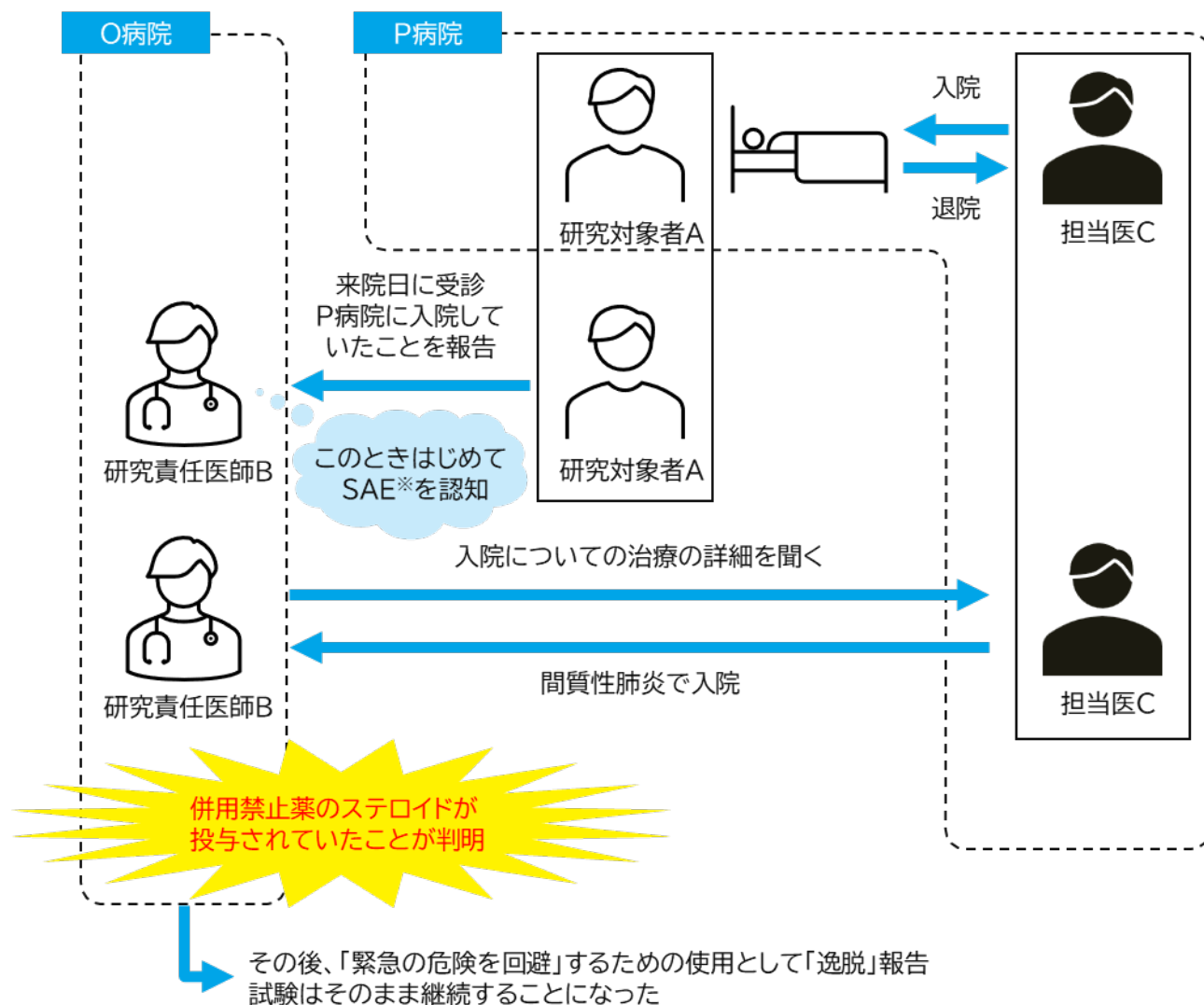
- 研究計画書の併用禁止薬の項に、「研究対象者の緊急の危険を回避するための併用禁止薬の使用は許容する」等を記載する。
- 研究対象者に対して、研究概要を記載した「研究参加カード」を渡す。この中には、併用禁止薬及び併用制限薬についても記載する。他院を受診した場合は研究参加カードを担当医に見せるよう指導する。また、他院に入院することになった場合は、研究責任医師／研究分担医師又は臨床研究コーディネーターに連絡することを記載する。
- 研究対象者の家族にも可能な限り同席してもらい、説明する。

<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）
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000202843.pdf>）

■ 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（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〔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、認定臨床研究審査委員会（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。

2. 研究実施段階 (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

臨床研究法:ヒヤリハット事例

■ 事例概要

- 医療機関のAcademic Research Organization (ARO) 部門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 (Source Data/Document Verification [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の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Electronic Data Capture (EDC) のソフトロックを解除し、医療機関発のData Clarification/Collection Form (DCF) 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、臨床データマネージャー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ージャー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、臨床データマネージャー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、○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医療機関では臨床研究コーディネーターの関与はなかった。

■ 背景・要因

- モニタリング担当者Aと臨床データマネージャー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、臨床データマネージャー (CDM) 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と臨床データマネージャー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、臨床データマネージャー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。

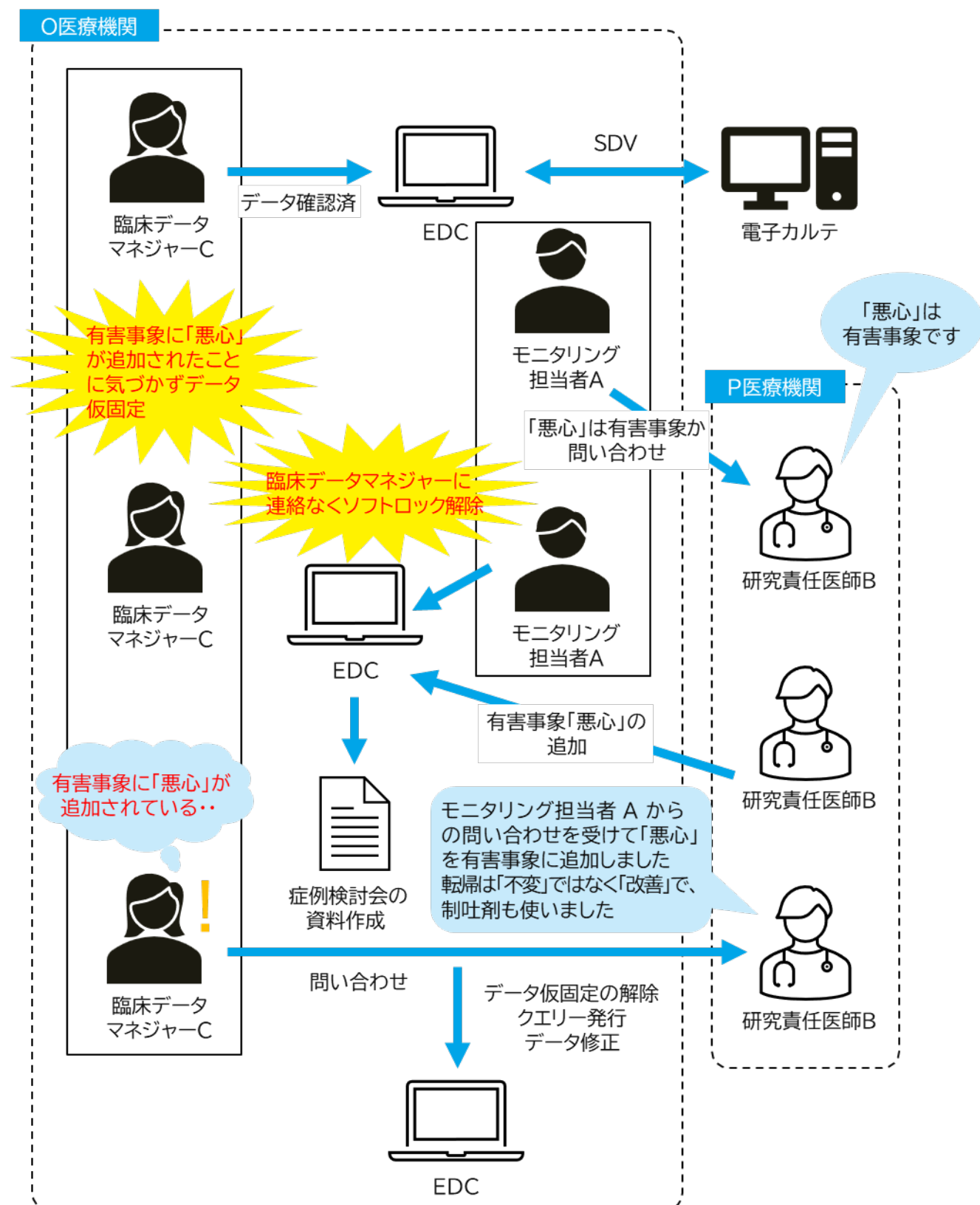
■ 予防策・対応策

- 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、CDMがEDCデータの確認を行う。その後、モニタリング担当者とCDM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、CDMにより確認済みのEDCデータが修正された際には、必ずCDMに対して確認依頼することを徹底する。
- 上記のように、モニタリング担当者とCDMの連携を強化した上で、CDM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

- CDMとモニタリング担当者の役割定義・業務分担 (一義的原則)
 - CDM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→CDM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、CDM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CDMによる確認を行う必要がある。



2. 研究実施段階 (5) 責任医師の不在

5-1. 研究責任者の不在期間の発生

倫理指針:不適合事例

■ 事例概要

- 多機関共同の介入研究において、P共同研究機関の研究責任者が3月末で退職した。
- 研究代表者及び研究事務局への連絡がなく、当該機関において研究責任者の不在期間が発生した。
- 5月にモニタリング担当者からの指摘により発覚した。
- 症例の登録期間中に研究責任者の不在期間が発生したが、観察期間中の研究対象者はいなかった。

■ 背景

- いずれの共同研究機関も臨床研究の経験が豊富であったため、研究代表者及び研究事務局は、実施体制の変更時の連絡について各機関任せとなっていた。

■ 想定される影響

- 観察期間中の研究対象者がいた場合、適切な対応ができず、重大な不適合に発展する可能性がある。
- 研究責任者が不在のまま研究が継続されると、責任の所在が不明確となり、研究の信頼性や倫理的妥当性に影響する。
- 研究代表者や研究機関の長への報告・手続きが滞る可能性がある。

■ 発生要因

- 研究責任者の退職について、研究代表者・研究事務局に報告されなかった。
- 共同研究機関内で研究体制に変更が生じる際の連絡体制が不十分だったため、異動がある際には研究代表者や研究事務局へ事前に連絡が必要なることを、共同研究機関へ伝えていなかった。
- 研究責任者自身が、研究責任者としての自覚が薄かった。
- 研究責任者の退職に伴う業務引き継ぎが適切に行われていなかった。

■ 予防策・対応策

<対応策>

- 研究責任者の不在が判明した時点で、研究代表者が当該機関に連絡し、後任者の選任を依頼する。
- 当該機関における新規症例の組み入れを一時中断し、倫理委員会へ研究責任者変更の申請を行い、承認後に再開する。
- 研究対象者がいなかったことを確認し、研究データへの影響がないことを記録する。

<予防策>

- 異動の多い時期（3月など）は特に、研究実施体制の変更時には、速やかに研究代表者・研究事務局へ報告するよう注意喚起する。
- 定例会議を開催する等、共同研究機関における研究責任者の在任状況を定期的に確認する運用を導入する。
- 研究開始時に、退職・異動時の連絡ルールを明文化し、各機関に周知する。

■ 特記事項

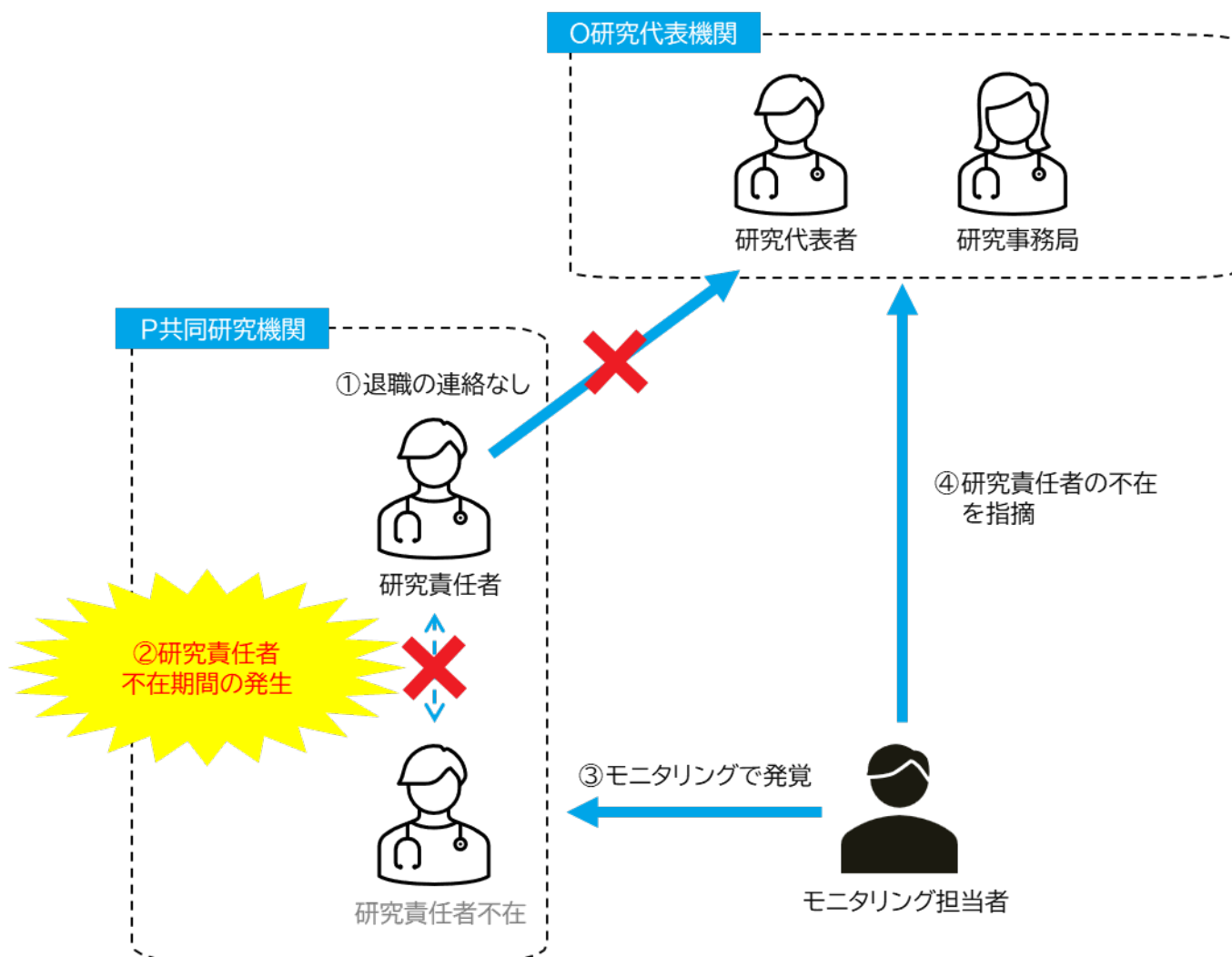
- 上記事例以外のタイミングで研究責任者不在期間が発生した場合の対応について補足する。

<事例①：全ての研究対象者の研究期間は終了しており、終了手続きの準備中であった場合>

- 速やかに研究責任者の変更申請（研究計画書等の改訂を含む）を実施する。

<事例②：研究責任者の不在期間に研究参加中の研究対象者がいた場合>

- 新規症例の組み入れを中断する。
- 速やかに研究責任者の変更申請、研究計画書・説明文書・同意文書等の変更申請を実施する。
- 変更にあたり研究責任者となる者へのトレーニング等が必要で時間を要する場合は、必要に応じて、一旦研究分担者を研究責任者へ変更するなど、最速で実施体制の構築ができる方法を検討する。



2. 研究実施段階 (6) 対象者

6-1. 割付後の治療群間違い

臨床研究法:不適合事例

■ 事例概要

- 新規治療であるA群と標準治療であるB群を、ランダム化比較する特定臨床研究において、研究分担医師Cは、研究参加者Dから同意取得した後、登録事務局へ登録申請し、割付を依頼した。
- 割付の結果、B群（標準治療群）となったが、割付票には、「B群」とだけ記載されていた。
- 研究分担医師Cが、「B群が新規治療群である」と思い違いをし、新規治療群（実際はA群）の治療を開始した。
- モニタリングを行った際、モニタリング担当者から治療群の間違いを指摘され発覚した。

■ 背景

- 診療に忙しく、B群の治療内容を確認せずに「B群が新規治療群である」と勘違いし、新規治療群として治療を開始してしまった。
- 研究責任医師や他の研究分担医師へ、治療群の確認を行わなかった。

■ 想定される影響

- 本事例では、新規治療（A群）を行ったが、解析はB群（標準治療）とされるため、研究結果に差が出にくくなり、主要エンドポイントを達成できない可能性がある（特記事項を参照）。

■ 発生要因

- 割付票には「B群」とだけ記載されていた。
- 研究担当医師が、研究計画書でB群の治療内容を確認していなかった。
- 研究担当医師が、複数名で治療の確認を行っていなかった。

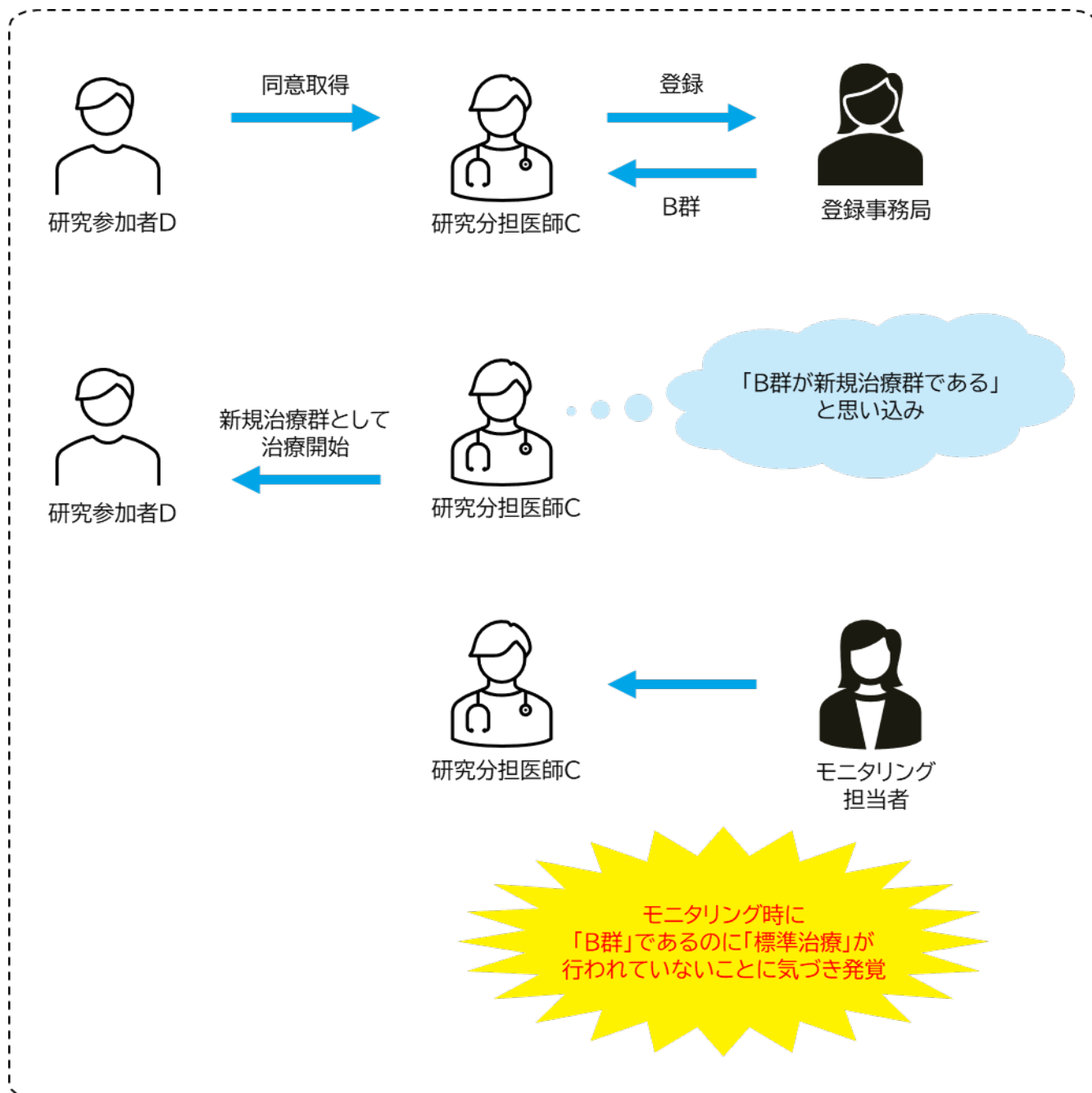
■ 予防策・対応策

- 割付群について、研究担当医師が複数名で確認し、情報を共有する。
- 割付票には、「A群」「B群」だけでなく、「A群（新規治療群）」「B群（標準治療群）」のように治療の記載も入れる。
- 本研究対象者について、引き続きA群（新規治療群）の治療を行う。

■ 特記事項

- 臨床試験では、実際の治療にかかわらず、最初に割り付けられた群に基づいて解析を行う。これをintention-to-treat (ITT) 解析という。評価すべきは治療の企図であり、割り付けこそ治療の企図を反映したものである。しかし、実際には本件のように治療群間違いなどが含まれるため、群間の差は弱まり有効性は過小評価することになる。^(*)
- これに対して、研究計画書を遵守した対象者の集団（PPS）を設定して解析を行う場合があり、これをper-protocol解析という。これは、治療が完璧に行われた場合の有効性を示すことになるが、現実にはあり得ない想定であり、またランダム性も崩れてしまうため、参考として行われる。^(*)

(*) 臨床研究の教科書 川村孝著 医学書院



2. 研究実施段階 (6) 対象者

6-2. 選択基準を満たさない研究対象者の組み入れ

GCP省令:不適合事例

■ 事例概要

- 選択基準を満たさない研究対象者が治験に組み入れられていた。
- 治験薬投与開始後にモニタリングを行った際、除外基準に抵触した研究対象者が登録されていたことが判明した。
- 治験担当医師は除外基準に規定された検査値は肝障害が合併した際に適用される項目と誤って理解し、事前に事務局にも確認されなかった。
- 治験薬は投与を継続し、治験を完了した（投与された研究参加者に安全性上の問題は発生しなかった）。
- 症例検討会で選択基準を満たさない（除外基準に抵触）研究参加者として最大の解析対象集団（FAS）から除外して集計した。

■ 背景・要因

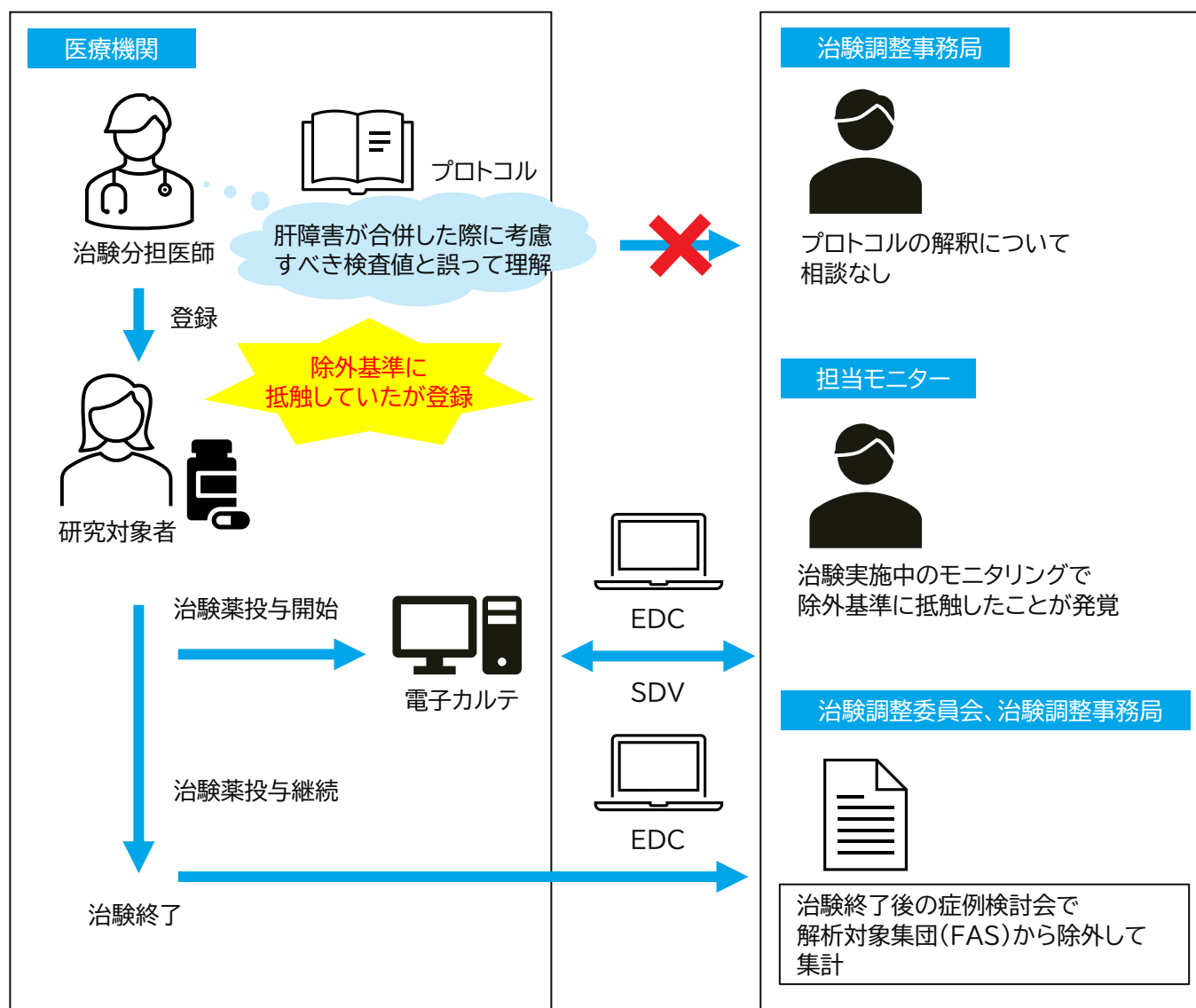
- 治験責任医師、治験分担医師、治験関係者のプロトコルの理解不足、プロトコルの解釈の誤り。
- 誤解を招くプロトコルの記載。

■ 想定される影響

- 当該症例を除外して集計する必要がある、試験の有効性、安全性が適切に評価できない。
- 研究参加者の安全性に影響を及ぼすおそれがある。

■ 予防策・対応策

- 他施設においても、問い合わせ内容や対応状況を周知するなど、スタートアップ会議でプロトコル内容を十分に説明する。
- 施設側で判断に迷う場合は、事務局へ問い合わせする。
- 「是正措置と予防措置」（CAPA）を導入する。
- 「よくある質問」（FAQ）を参加施設へ配信する。
- 治験薬投与開始前のモニタリングで適格性を確認する。



EDC: Electronic Data Capture、SDV: Source Data/Document Verification

2. 研究実施段階 (7) 報告遅延

7-1. 安全性情報の報告遅延

GCP省令:不適合事例

■ 事例概要

- 重篤な有害事象（SAE）が発現したが、実施施設からの報告が遅延し、その結果、当局への報告期限も遅延した。
- 治験実施中のモニタリングでElectronic Data Capture（EDC）データからSAEの発現を確認した。
- 医療機関に問い合わせたところ、治験担当医師がSAEの該当基準、報告期限を理解していなかった。
- 急ぎ、治験担当医師及び臨床研究コーディネーター（CRC）がSAEの報告手続きを進めたが、規制当局への報告期限も遅延した。

■ 背景・要因

- 治験担当医師がSAEの該当基準、報告期限を理解していなかった。

■ 想定される影響

- 当局から遅延理由書の提出を求められる。
- 薬事承認申請後の適合性調査で当局から「GCP不適合」と判断される。

■ 予防策・対応策

- 事務局からスタートアップ会議で参加施設にSAEの該当基準及びその報告期限について説明する。
- 「是正措置と予防措置」（CAPA）を導入する。
- CRCが有害事象の発現状況を確認し、治験担当医師と情報共有を行う。
- 治験担当医師から治験関係者への問合せを行う。
- モニターによるオフサイトモニタリングを通じて、有害事象の発現状況確認を行う。

■ 特記事項

< 参考資料 >

- 治験中の副作用及び不具合等報告制度（独立行政法人医薬品医療機器総合機構〔PMDA〕ホームページ）
<https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0011.html>

治験中に治験依頼者又は自ら治験を実施する者が入手した副作用、不具合等の情報のうち、医薬品医療機器法施行規則等で定められているものは、治験依頼者又は自ら治験を実施する者が知ったときから7日又は15日以内（不具合のみの場合30日以内）にPMDAに報告することが求められています。

- 臨床研究法に関する報告の制度（PMDAホームページ）
<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/clinical-trial-act/0001.html>

臨床研究法疾病等報告は、臨床研究法第14条の規定に基づき、研究責任医師が法で定める特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病等を知った場合に、厚生労働大臣に報告することが義務づけられています。また、これらの報告については、法第16条第4項の規定に基づき、PMDAに対して報告することが義務づけられています。

2. 研究実施段階 (8) 定期報告の手続きの不備

8-1. jRCTの提出忘れ

臨床研究法：不正・不適合事例・ヒヤリハット例

■ 事例概要

- 研究責任医師が統括管理者を兼ねる単施設で実施する特定臨床研究において、定期報告の時期にさしかかり、臨床研究等提出・公開システム（jRCT）で別紙様式3「定期報告書」を作成し一時保存した。
- 一時保存した別紙様式3「定期報告書」および統一書式5「定期報告書」を、認定臨床研究審査委員会（CRB）へ提出した。
- CRBより承認通知を受け取ったため、管理者報告を行った。
- jRCTで一時保存した別紙様式3「定期報告書」についてjRCT上でも「届出」を行う必要があったが、失念した。
- 翌年の定期報告を行う際、昨年度の定期報告がjRCT上で一時保存のままであったことに気づき、一年遅れでjRCTにて「届出」を行った。

■ 背景・要因

- 特定臨床研究の定期報告は、CRBの手続き、実施医療機関の管理者報告とともに、jRCT上でも別紙様式3「定期報告書」を届け出る必要がある。CRBの手続きが完了したことで報告手続きが完了したと統括管理者が誤認し、jRCTの届出を失念した。

■ 想定されるリスク

- 研究実施状況が厚生労働省に適切に報告されない。
- 行政からの指導対象となる可能性がある。

■ 発生要因・回避が可能だったポイント

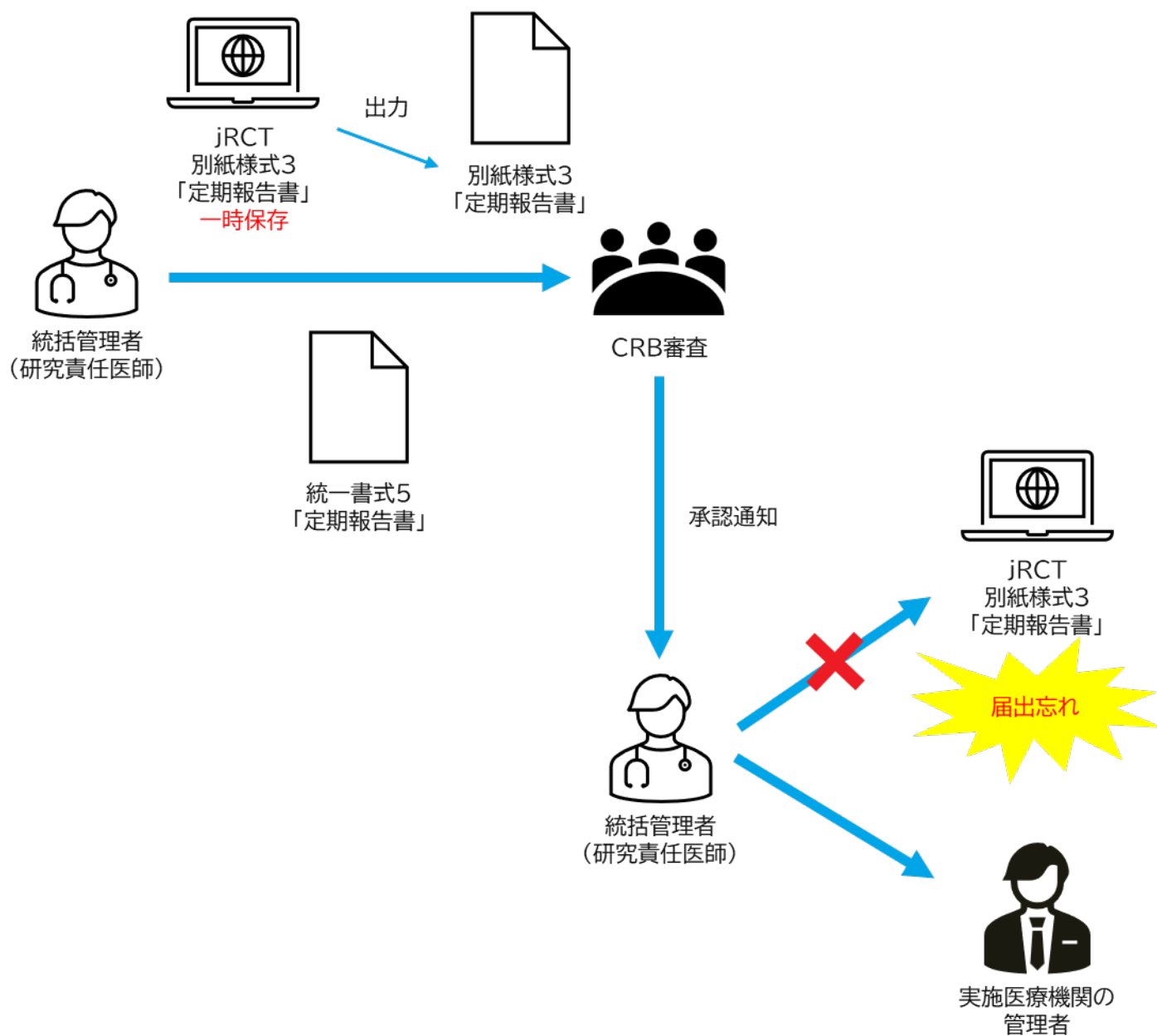
- CRBの手続きが完了したことで定期報告の手続きが完了したと統括管理者が誤認した。

■ 予防策・対応策

- 定期報告フローを文書化し、関係者で共有する。

■ 特記事項

- 特定臨床研究の定期報告は、
 - CRB審査（臨床研究法第十七条、臨床研究法施行規則第五十九条参照）
 - 実施医療機関の管理者への報告（臨床研究法施行規則第二十二條第一項、第五十九条第五項および第六項参照）
 - jRCT上での届出（臨床研究法第十八条、臨床研究法施行規則第六十条参照）の3つの手続きが必要である。



2. 研究実施段階 (8) 定期報告の手続きの不備

8-2. 実施医療機関の管理者報告忘れ

臨床研究法:不正・不適合事例・ヒヤリハット例

■ 事例概要

- 多施設共同で実施する特定臨床研究に分担施設として参加していた。
- 定期報告の時期が来たため、代表施設にて認定臨床研究審査委員会(CRB)へ定期報告を行い、承認された旨が分担施設へ通知された。
- 分担施設において定期報告を管理者報告する必要があったが、管理者へ報告していなかった。
- 半年後、研究班会議において定期報告の対応状況についての確認があり、管理者報告が必要であることを認識し、対応した。

■ 背景・要因

- 定期報告については代表施設の対応のみで、各実施医療機関での管理者報告は不要と当該研究責任医師が誤認していた。

■ 想定されるリスク

- 管理者（病院長等）への報告義務を履行していない。
- 実施医療機関の管理者が該当臨床研究の実施状況を確認できず、臨床研究の適正な実施を確保するために必要な措置をとることができない。

■ 発生要因・回避が可能だったポイント

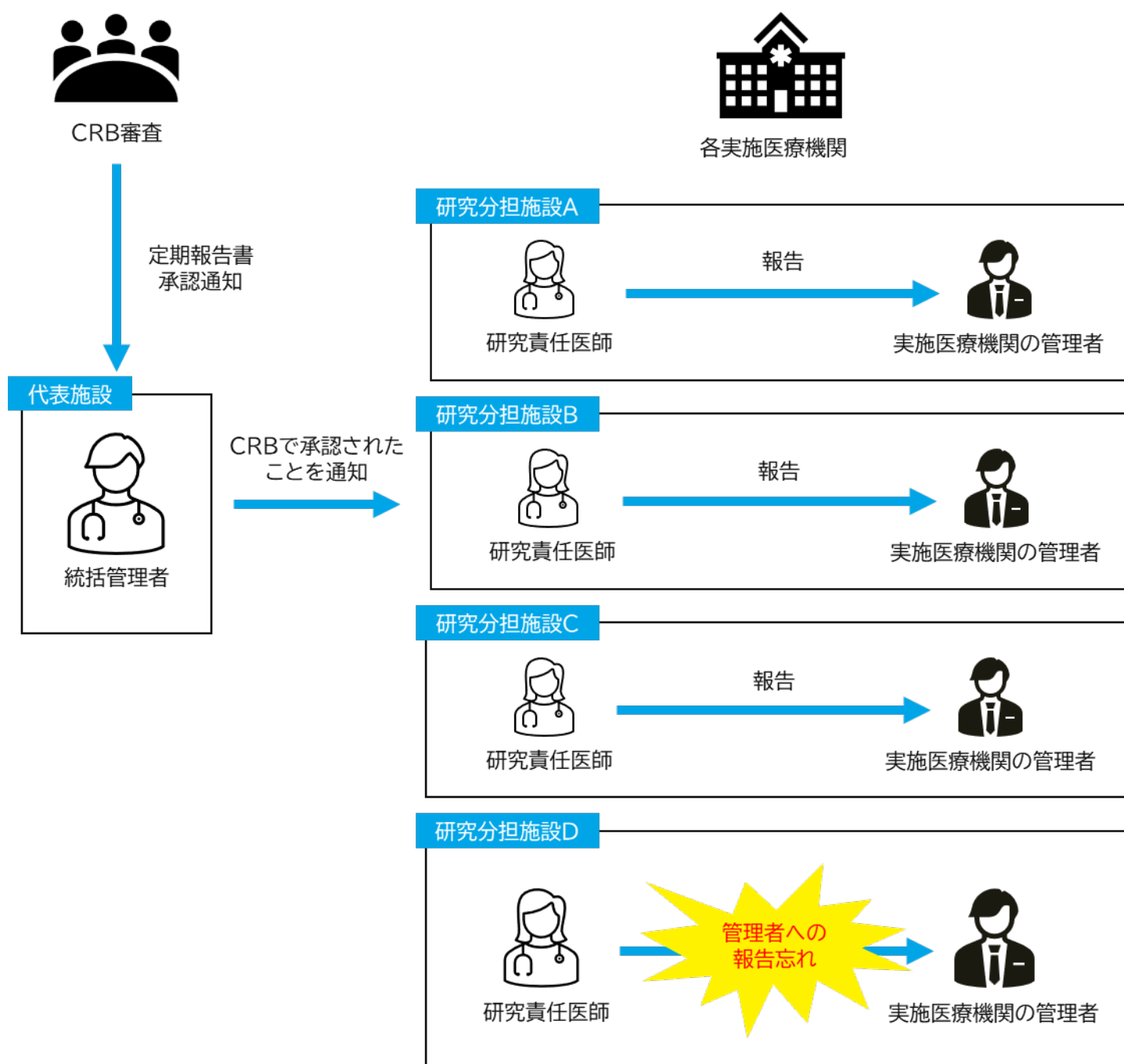
- 分担施設の研究責任医師が管理者報告の義務を理解していなかった。
- 代表施設からの通知内容に、分担施設での追加対応事項が明記されていなかった。
- 代表施設による定期報告の対応状況の確認が半年後となり、確認までに長期間の空白が生じた。

■ 予防策・対応策

- 代表施設からのメール文に「分担施設における管理者報告の必要性」を明記する。
- 施設内で定期報告の時期に管理者報告の有無をチェックする運用を導入する。
- 定期報告の管理者への手続きが完了した時点で、速やかに代表施設へ情報を共有し、代表施設が手続き状況を適切に把握できる運用とする。

■ 特記事項

- 特定臨床研究の定期報告は、
 - CRB審査（臨床研究法第十七条、臨床研究法施行規則第五十九条参照）
 - 実施医療機関の管理者への報告（臨床研究法施行規則第二十二條第一項、第五十九条第五項および第六項参照）
 - 臨床研究等提出・公開システム（jRCT）上での届出（臨床研究法第十八条、臨床研究法施行規則第六十条参照）の3つの手続きが必要である。



2. 研究実施段階 (8) 定期報告の手続きの不備

8-3. 定期報告書の誤記

臨床研究法:不正・不適合事例・ヒヤリハット例

■ 事例概要

- 研究責任医師が統括管理者を兼ねる単施設で実施する特定臨床研究において、臨床研究開始後、2回目の定期報告を行った。
- 定期報告書を認定臨床研究審査委員会（CRB）へ提出したところ、CRB事務局より定期報告書に記載した症例数に対する問い合わせがあった。
- 過去に提出済みの定期報告書を遡って確認したところ、昨年に提出した定期報告書にも症例数の誤記があることが判明した。
- 地方厚生局へ修正申立書を提出し、受理済みの定期報告のロックを解除してもらった上で正しい数字に修正した。
- 2回目の定期報告（統一書式5「定期報告書」および別紙様式3「定期報告書」）に加え、修正した1回目の統一書式5「定期報告書」および別紙様式3「定期報告書」もCRBへ提出した。

■ 背景・要因

- 統括管理者が、定期報告書の内容は正確でなくてもよいと認識しており、確認不足があった。

■ 想定されるリスク

- 修正申立ての手続きや再報告に時間を要する。
- データの信頼性に疑義が生じる。
- 統括管理者・研究責任医師が該当臨床研究の実施状況を正確に把握していないことで、問題の発生（予定症例数超過等）時に臨床研究を適正に実施するために必要な措置をとることができない（臨床研究法施行規則第十条第四項参照）。

■ 発生要因・回避が可能だったポイント

- 症例数の管理が複数のシステム（Microsoft ExcelやElectronic Data Capture [EDC] 等）に分散しており、1回目の定期報告時より整合性確認が不十分であった。

■ 予防策・対応策

- 定期報告書作成時に、症例数などの内容についてダブルチェックする手順を追加する。
- 研究開始時から症例数や報告履歴を一元的に管理する進捗管理表を作成する。
- 定期報告作成時には臨床データマネージャーに最新の登録状況を確認する。

■ 特記事項

- 特定臨床研究の定期報告は、
 - CRB審査（臨床研究法第十七条、臨床研究法施行規則第五十九条参照）
 - 実施医療機関の管理者への報告（臨床研究法施行規則第二十二條第一項、第五十九条第五項および第六項参照）
 - 臨床研究等提出・公開システム（jRCT）上での届出（臨床研究法第十八条、臨床研究法施行規則第六十条参照）の3つの手続きが必要である。
- 事例概要に記載した対応については、各CRBにより運用が異なるため、過去に報告した内容に不備等があった際は、各CRB事務局へ問い合わせ、対応する必要がある。



届出済み

臨床研究の対象者の数	予定症例数 ¹⁾	10 例
臨床研究の対象者の数	報告期間における症例数 ²⁾	<u>2</u> 例
	累積症例数 ³⁾	<u>2</u> 例
	報告期間における症例数 ²⁾	<u>2</u> 例
	累積症例数 ³⁾	<u>2</u> 例
実施例数 ⁴⁾	完了症例数 ⁵⁾	0 例
	中止症例数 ⁶⁾	0 例
	補填の対象となった件数 (事業費) ⁴⁾	0 件
法第3条に基づく疾病等報告件数 ⁷⁾ (事業費) ⁸⁾		0 件

1回目の定期報告 (前年度)

臨床研究の対象者の数	予定症例数 ¹⁾	10 例
臨床研究の対象者の数	報告期間における症例数 ²⁾	<u>3</u> 例
	累積症例数 ³⁾	<u>6</u> 例
	報告期間における症例数 ²⁾	<u>3</u> 例
	累積症例数 ³⁾	<u>6</u> 例
実施例数 ⁴⁾	完了症例数 ⁵⁾	3 例
	中止症例数 ⁶⁾	0 例
	補填の対象となった件数 (事業費) ⁴⁾	0 件
法第3条に基づく疾病等報告件数 ⁷⁾ (事業費) ⁸⁾		0 件

① 2回目の定期報告

1回目の定期報告書の
誤記が判明！
(正しくは「2例」→「3例」)

② 症例数に関する問い合わせ



1回目の定期報告書
累計症例数: 2例

2回目の定期報告書
報告期間における症例数: 3例
累計症例数: 6例

2回目の定期報告の累計症例数は、2例+3例で「5例」になるのでは？

3. 研究取りまとめ段階 (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(1)

臨床研究法・GCP省令:不適合事例

■ 事例概要

＜臨床研究法＞

- Academic Research Organization（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かかわらず、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ー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

- 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下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種との関与がなかった。
- 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

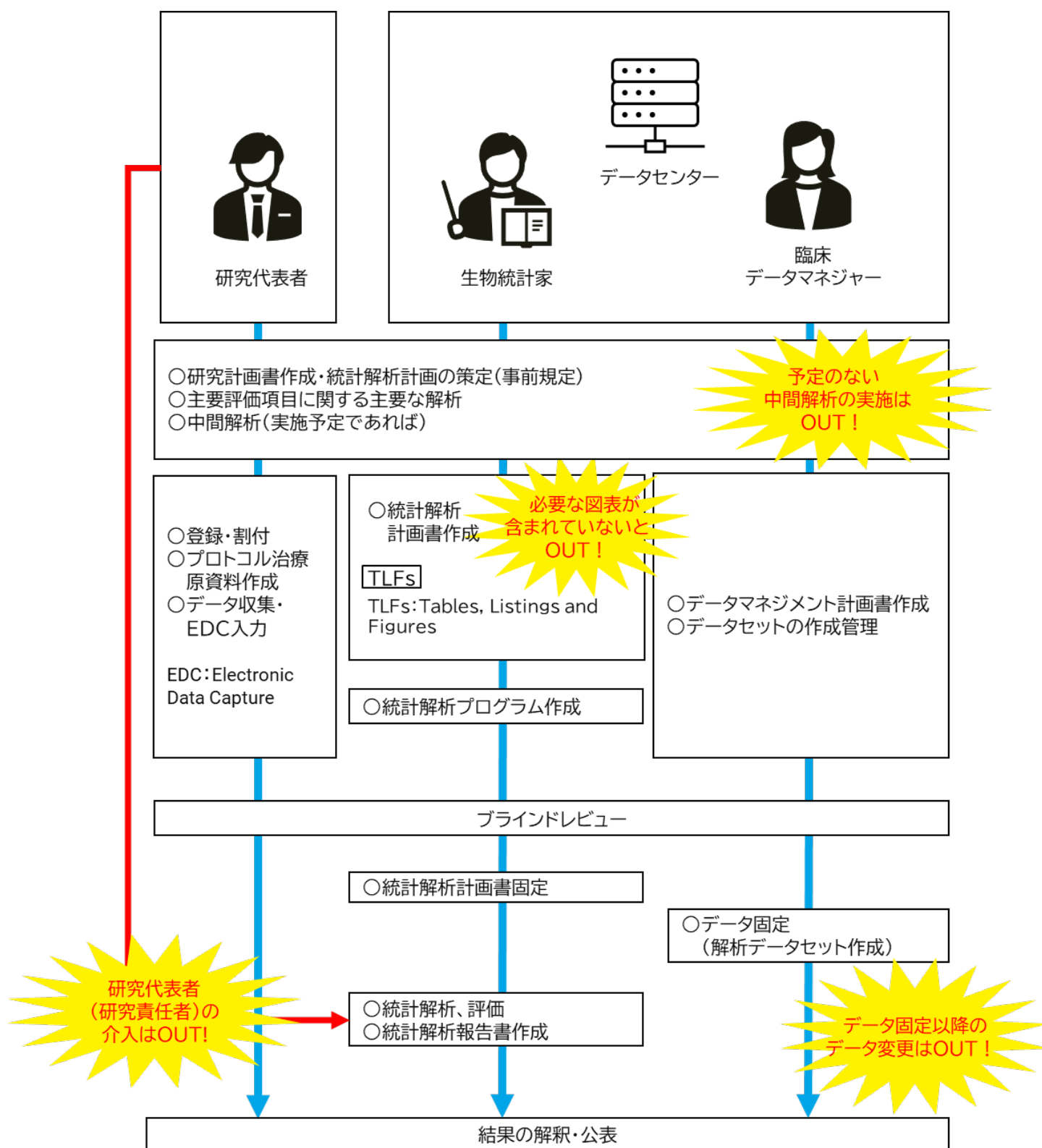
- 研究代表者を含む、臨床研究者への臨床試験方法論の教育を徹底する。
- 臨床研究者以外の臨床試験専門職種が支援者として関与し、クオリティマネジメント計画を適切に適用する。生物統計家を含む研究支援者の意見に耳を傾けてもらえるよう、コミュニケーションを徹底する。
- 中間解析を計画・実施する目的、意義について、臨床研究者に説明し、理解していただく。
- 生物統計家が自ら統計家の行動基準について認識する。
- データ等の取扱い基準について事前に規定し遵守するとともに、品質管理（QC）にて基準に従った対応がなされているか確認する。
- 研究代表者及び生物統計家が、統計解析計画書固定前に、必要な解析方法、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、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>



3. 研究取りまとめ段階 (1)データの取扱い・解析、データセットの管理

1-2. 不適切なデータの取扱いや解析方法(2)

倫理指針:ヒヤリハット事例

■ 事例概要

- 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。

■ 背景・要因

- 統計解析担当者が当該解析に用いる変数を誤って認識していた。品質管理（QC）担当者である統計解析責任者も異なる類似の変数の使用に気づかず、別の研究担当者の統計解析結果報告書レビュー時に発覚した。

■ 想定されるリスク

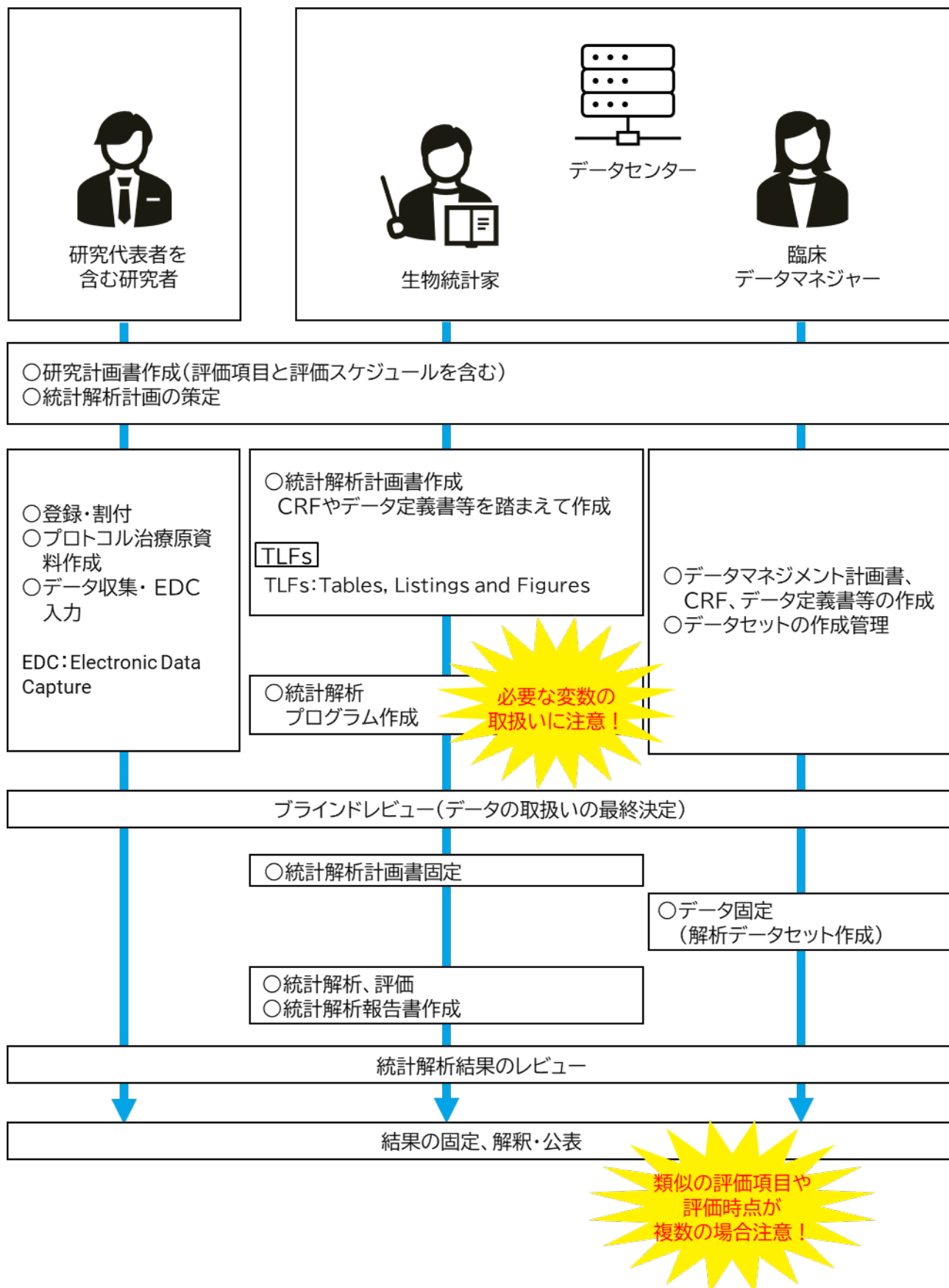
- 誤ったデータの取扱いの下で統計解析が実行され、誤った結果が得られる可能性がある。

■ 回避が可能だったポイント

- 統計解析担当者及び統計解析責任者が研究計画書、症例報告書（CRF）やデータ定義書等のデータマネジメント関連文書を正確に理解した上で、統計解析計画書（図表・リスト [TLF] 含む）、統計解析プログラム等を作成・レビューしておらず、解析結果のレビュー時に変数の取扱いの確認を怠った。

■ 予防策・対応策

- 生物統計家（統計解析担当者、統計解析責任者）が研究計画書をきちんと理解する。統計解析に用いる評価項目と測定スケジュールについては、類似の評価項目がある場合、同一評価項目が複数時点で測定されている場合などは取扱いに特に注意する。これらを踏まえて、統計解析計画書（TLF含む）、統計解析プログラム等を作成・レビューするとともに、結果のレビュー段階で再度確認する。
- 類似の評価項目がある場合、同一評価項目が複数時点で測定されている場合などは、生物統計家以外の臨床研究者も、統計解析結果のレビュー時には、特に注意して結果を確認する。



3. 研究取りまとめ段階 (1) データの取扱い・解析、データセットの管理

1-3. 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

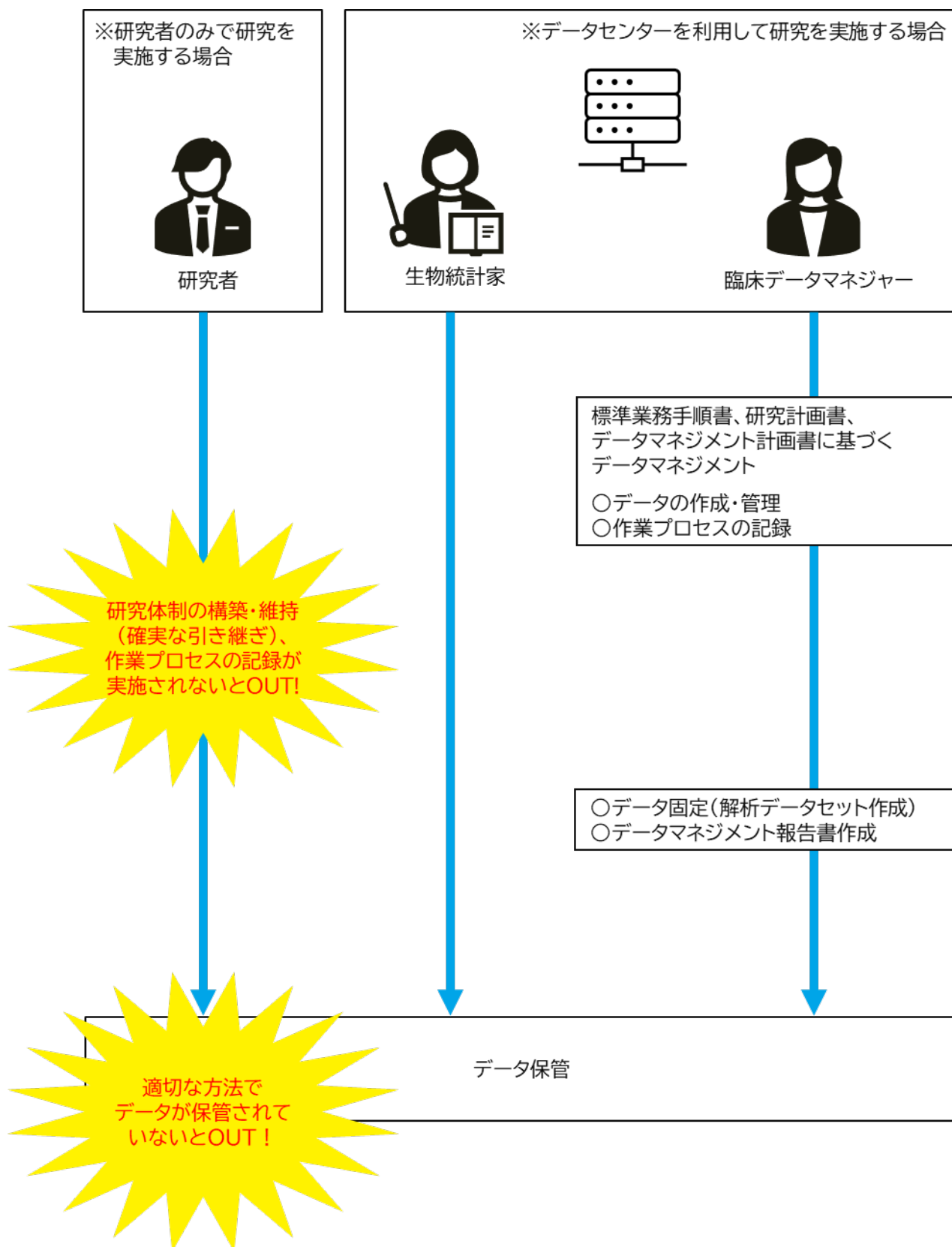
- 解析データセットの保管方法について、手順書に定める。
- USBメモリ等を用いてのデータの管理は行わない。
- 信頼性調査に向けて治験実施時に医薬品医療機器総合機構（PMDA）チェックリストに沿って記録の保存を確認する。
- 担当者が異動する際は引き継ぎを徹底し（手順書を準備しておくことが望ましい）、当時の経緯をたどれるよう記録を残しておく。

■ 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>



3. 研究取りまとめ段階 (1)データの取扱い・解析、データセットの管理

1-4. 必須文書の紛失 NEW

臨床研究法:不適合事例

■ 事例概要

- 治験調整事務局が、薬事承認申請後のGCP適合性調査に向けて、記録の保存状況（業務委託先との契約書の所在）を確認したところ、契約書PDF版は契約担当課から受領していたものの、該当する契約書（原本）が移管されていないことが判明した。
- 治験調整事務局が、病院管理部門の契約担当課に問い合わせたところ、契約担当課でも当該契約書は保存されておらず、契約担当者の交代時の書類管理の引き継ぎが完了しておらず、契約書を紛失していることが判明した。

■ 背景・要因

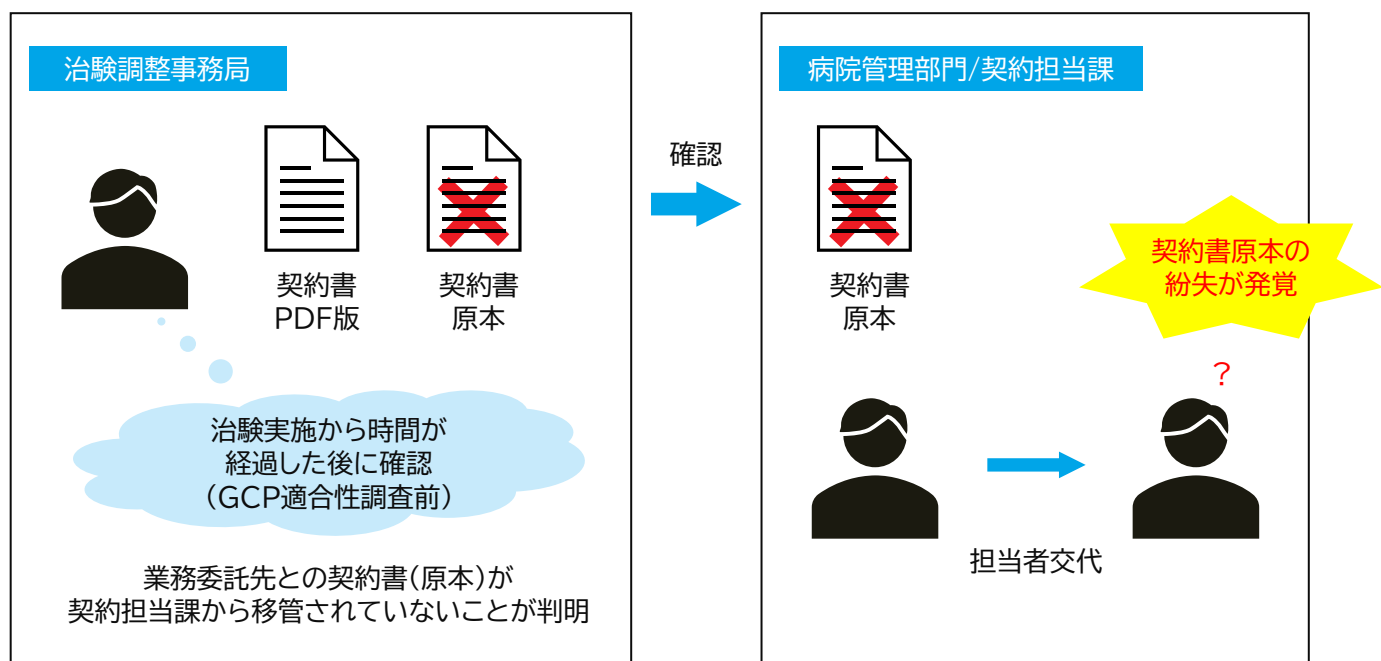
- 業務委託先の選定、契約手続きは病院管理部門/契約担当課で担当している。
- 契約締結時に契約担当課から契約書のPDF版を受領していたものの、契約書原本の部門移管が遅れた。
- 契約担当者の交代時の書類管理の引継ぎができていなかった。

■ 想定されるリスク

- 薬事承認申請後のGCP適合性調査で、当局から「GCP不適合」と判断される。

■ 予防策・対応策

- 業務委託先と契約締結がされた時点で契約担当課から書類を移管しておく。



3. 研究取りまとめ段階 (2) 同意

2-1. データ収集項目追加の再同意未取得のままデータ解析

臨床研究法: 不適合事例

■ 事例概要

- うつ病患者を対象とした国内未承認薬の特定臨床研究で、主要評価項目は研究開始8週後におけるMADRS（モンゴメリー-アスベルグうつ病評価尺度）の合計スコアのベースラインからの変化量である。目標症例数の20%の登録が進んだ段階で、データ収集項目への自己記入式のうつ病評価尺度であるPHQ-9（Patient Health Questionnaire-9）の追加及び副次評価項目へのPHQ-9スコアの変化量の追加に関する研究計画書及び説明文書・同意文書（ICF）が改訂され（それぞれ第1.2版⇒第2.0版）、認定臨床研究審査委員会（CRB）での承認及び臨床研究等提出・公開システム（jRCT）公開が行われた。また、Electronic Data Capture（EDC）のシステム改修も行われた。
- P医療機関のAcademic Research Organization（ARO）部門に所属するモニタリング担当者Bは、O医療機関を訪問し、施設モニタリングを実施した。研究責任医師Aが担当する1例目、2例目の研究参加者において、改訂前の第1.2版のICFで同意が取得されていることを確認した。O医療機関では管理者の実施許可取得に時間を要することもあり、研究計画書及びICFの第2.0版改訂に関する実施許可は未取得であり、最新版としては第1.2版が有効であった。
- データ収集項目に追加されたPHQ-9データは、主要評価項目ではないため、モニタリング実施時にEDC入力の有無を確認していなかった。そのため、モニタリング担当者Bは、研究責任医師Aに対して、1例目、2例目の研究参加者に対して、第2.0版のICFによって再同意を取得する旨の申し入れをしていなかった。
- P医療機関のAROに所属する臨床データマネジャーCは、第1.2版のICFでの同意取得に基づき収集されたPHQ-9データは、第2.0版以降のICFによる再同意未取得の場合にはデータ解析に使用できないことを認識していなかったため、その視点からのチェックはしておらず、クエリ発行もなかった。
- 症例及びデータの取扱いを決定する症例検討会でも、再同意未取得症例におけるPHQ-9データ収集は問題症例として挙げておらず、削除されないままデータ固定となり、固定されたデータセットに基づきデータ解析が行われた。
- 終了時監査の際に、監査担当者より、PHQ-9の収集項目追加の改訂に関する第2.0版以降のICFによる再同意未取得症例のPHQ-9データが、データ解析に使用されている可能性を指摘された。
- 再確認の結果、複数症例のPHQ-9データが解析用データセットに含まれていることを確認した。その時期は既にCRB終了報告後であり、データ解析結果が記載された総括報告書はCRB終了報告時に提出されていた。ただし、jRCT終了報告時の総括報告書の概要（臨床研究結果の要約）の公開手続きを実施する段階ではなかった。

■ 背景

- 研究責任医師A、モニタリング担当者B、臨床データマネジャーCは、研究実施中にデータ収集項目が追加された場合には、当該データをデータ解析に使用するためには、改訂されたICFによる再同意取得が必要であることの認識が不十分であった。
- 終了時監査の照会事項への対応で、データ解析結果の修正が必要となることがあることの認識が不十分であった。

■ 想定される影響

- 第1.2版のICFでの同意取得に基づき収集されたPHQ-9データで、第2.0版以降のICFによる再同意未取得の場合は、当該データを削除したデータセットを作成し、それに基づきデータ再解析を行う必要がある。
- データ再解析結果に基づき、CRB終了報告時に提出した総括報告書を改訂し、再度CRBに提出する必要がある。

■ 発生要因

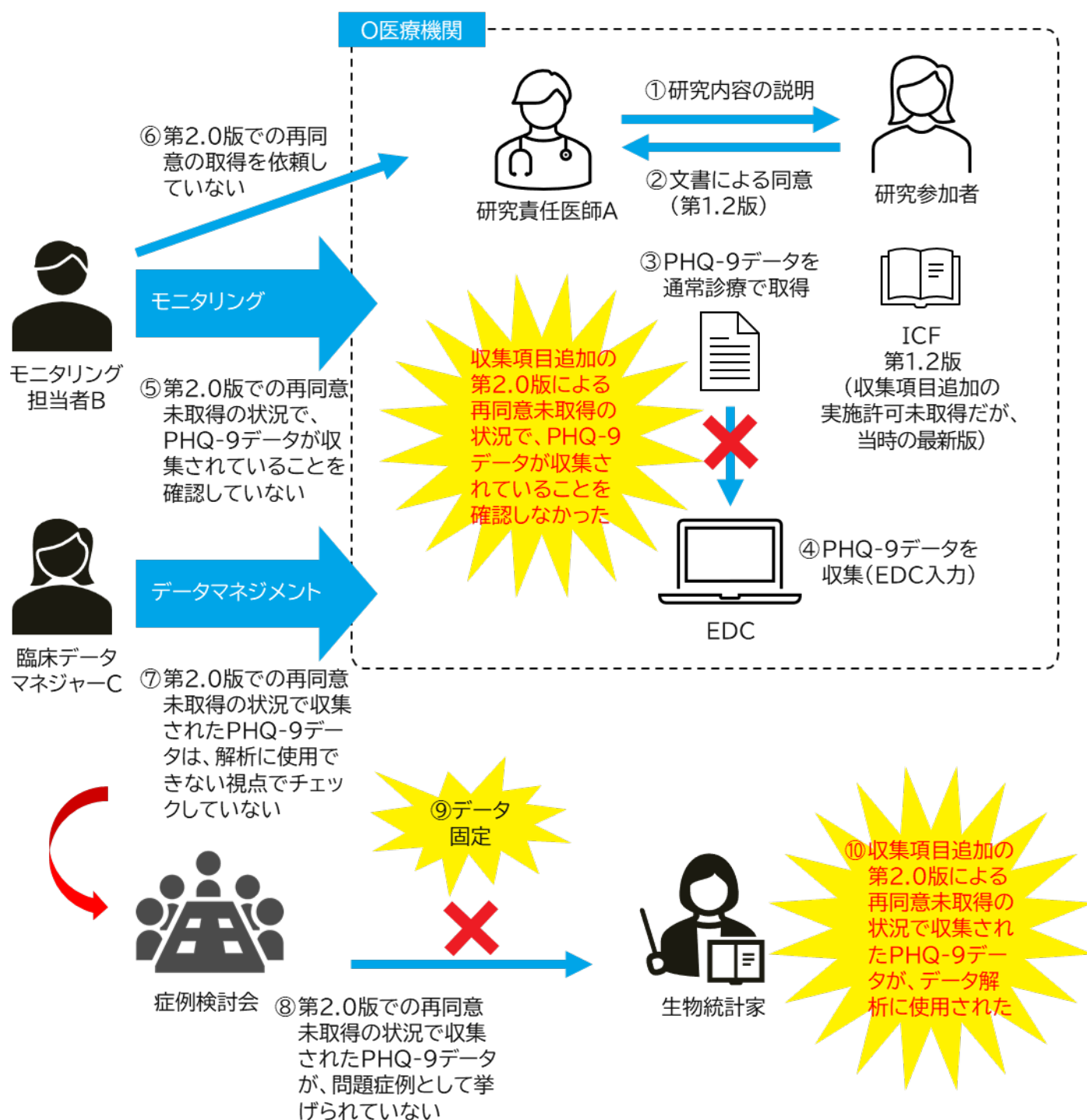
- 研究責任医師A、モニタリング担当者B、臨床データマネジャーC等の臨床研究者、臨床試験専門職が、研究実施中にデータ収集項目が追加された場合には、当該データをデータ解析に使用するためには、改訂されたICFによる再同意取得が必要であることの認識が不十分であり、それぞれが担当する業務手順に落とし込めていなかった。
- 臨床研究法では、すべての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了してから原則1年以内に、総括報告書を作成し、CRBに終了報告する必要があることの認識はあったものの、終了時監査の照会事項への対応で、データ解析結果の修正が必要となることとスケジュール面での整合性が取れていなかった。

■ 予防策・対応策


- 臨床研究者、臨床試験専門職は、研究実施中にデータ収集項目の追加することの影響をよく理解したうえで、それぞれが担当する業務手順に落とし込む。
- 臨床研究法では、すべての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了してから原則1年以内に、総括報告書を作成し、CRBに終了報告する必要があることを認識したうえで、モニタリング、データ仮固定、症例検討会、データ固定、臨床試験データセット、解析用データセット、データ解析、総括報告書作成のスケジュールリングを行う。
- 終了時監査については、終了時監査の照会事項への対応で、データ解析結果の修正が必要となることを認識したうえで、上記のスケジュール面での整合性を鑑み、その要否も含め、実施時期を設定する。

■ 特記事項



- 統括管理者、研究代表医師・研究事務局（臨床研究者）、スタディマネジャー、モニタリング担当者、臨床データマネジャー、生物統計家等の専門職が、臨床試験実施中にデータ収集項目が追加された場合には、改訂されたICFでの再同意取得後でないと、当該データをデータ解析に使用できないことを認識したうえで、実施医療機関におけるデータ取得やデータ収集（EDC入力）、モニタリングやデータマネジメント、症例検討会資料作成、データ固定後の臨床試験データセットや解析用データセット作成等で、それぞれの業務手順に落とし込む必要がある。
- 臨床研究法では、すべての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了してから原則1年以内に、総括報告書及びその概要を作成し、CRBに終了報告する必要がある。終了時監査は、総括報告書、データ解析結果の図表、解析用データセット等が対象となるが、CRB終了報告期限を鑑みて、総括報告書の作成時期や、終了時監査の実施時期（要否を含む）を設定する必要がある。







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（41事例、このうち  は第2版で追加した事例）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
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
盲検性の確保	 錠剤を用いた二重盲検試験において、ボトルの重さが明らかに違ったことで盲検性が維持されないおそれがあった。	臨床研究法 ヒヤリハット
同意	 多機関共同研究のFPI前の分担機関研究者へのヒアリングにおいて、実施医療機関外の医師が、分担医師ではないにもかかわらず同意取得を担う予定であることが分かった。	臨床研究法 ヒヤリハット

2. 研究実施段階

	概要	分類
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
	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
	 CRBで承認される前のICFが誤って使用され、未承認版により同意取得が行われていた。	臨床研究法 不適合事例
	 同意文書が適切に保管されず、他の臨床試験の資料に紛れていた。	臨床研究法 ヒヤリハット
	 複数研究を担当する分担施設の研究者が、代表施設の説明文書・同意文書改訂の通知に気づかず、変更申請を行わないまま旧版を用いて研究を実施していた。	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	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
ICF改訂	 ICF改訂版についてCROからの紙媒体の納入が候補患者の来院に間に合わず、院内CRCが新版ICF（事前搬入分）を印刷して対応し、適切な手順に基づいて再同意を取得した。	臨床研究法 ヒヤリハット

4. その他の主なヒヤリハット・不適合事例一覧

2. 研究実施段階（つづき）

	概要	分類
ICF改訂	NEW ICF改訂予定時点では口頭同意での対応が適切であったが、誤ってIRB承認前の改訂版ICF（事前搬入分）を使用して再同意を取得した。	GCP省令 不適合事例
試験薬	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
試験薬管理	NEW 研究実施許可から登録までの期間に薬剤の規格が変更されていたが、臨床研究用のレジメン登録が未対応のままで、規格変更に気づかず倍量投与が行われ、投与後に病棟薬剤師の指摘により判明した。	倫理指針 不適合事例
	NEW 依頼者からの在庫確認に対し、経験の浅いCRCが十分量があると誤って回答したため、患者来院直前に不足が判明した。最終的に来院までに準備できたが、追加配送を要する状況となった。	GCP省令 ヒヤリハット
盲検性の確保	NEW 盲検下で管理すべきフォルダへの閲覧権限が、本来閲覧権限を持たないものに付与されており、盲検性を損なうおそれがある状況となっていた。	臨床研究法 ヒヤリハット
倫理審査等の手続き	NEW 複数診療科にて実施していた試験において、責任医師とは異なる科の分担医師の異動を把握できず、当該分担医師が一時不在となっていた。必要な手続きを欠いたまま、後任の医師により研究関連行為が実施されていた。	倫理指針 不適合事例
	NEW 多機関共同研究で他の機関の設置した倫理審査委員会による一括審査を受けたが、自機関特有の事項（例：自機関の研究者等の変更）は、委員会審査を経ずに研究機関の長の許可のみで変更されていた。	倫理指針 不適合事例
	NEW 研究開始時に利益相反の申告漏れがあった。	倫理指針 不適合事例
	NEW 実施医療機関がモニタリング報告書のIRBへの提出を行っていなかった。	GCP省令 不適合事例
	NEW 研究期間が過ぎていることに気づかず、変更申請が間に合わなかった。	臨床研究法 不適合事例
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
中間解析	NEW 計画されていた中間解析が行われない可能性があった。	臨床研究法 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

4. その他の主なヒヤリハット・不適合事例一覧

2. 研究実施段階（つづき）

	概要	分類
データ収集・管理	EDC入力で特別な対応（例：定期Visitと中止時検査を同時実施した時の重複データ、規定外来院）が必要な場合のルールが統一されておらず、データ固定前（電子署名後）に調整を行った。	臨床研究法 ヒヤリハット
	ベンダーによるシステムアップデートにより、自動入力・外部データ連携・初期値設定などのロジックに予期しない変更が入り、誤ったデータがEDCに自動入力されるエラーが発生した。	倫理指針 ヒヤリハット
報告遅延	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
CRB定期報告	分担施設が定期報告時期に利益相反に関する書類を代表施設へ提出していたが、CRBから審議結果が届かず照会したところ、代表施設が当該書類の審議依頼を行っていなかった。	臨床研究法 不適合事例
有害事象報告	多施設共同研究において、有害事象の報告件数に施設間で大きな乖離があり、報告基準や解釈に不統一が生じた。	倫理指針 ヒヤリハット
SAE報告等の遅延	SAEや不適合例の報告数が想定より少ない状況から、重大性判断や報告にばらつきがある可能性が示唆された。臨床研究専門職による支援や明確なルールがない場合には判断が個々に委ねられやすく、報告の遅れにつながり得と考えられた。	臨床研究法 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
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
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
論文投稿	研究責任者として実施した単機関臨床研究における主解析論文を異動先の所属で発表した。研究計画書には研究データは外部に持ち出さない旨が明記されており、研究分担者は共著に入っていない（研究データを外部に持ち出している可能性がある）。	倫理指針 不適合事例

4. 研究の全ての段階

	概要	分類
EDCユーザー管理	個人のメールアドレスとパスワードが複数のアシスタントに共有され、本来の権限を持たないものがEDCを操作していた。	臨床研究法 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。今年度は、昨年度から新たに事例を追加し、さらに有効活用いただけるように配慮しました。

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。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し、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ればと存じます。日本臨床試験学会としては、同様の活動を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

杏林大学医学部付属病院 臨床研究センター
副センター長、企画・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 DX推進室
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

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

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

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

令和8年2月 第2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： 一般社団法人YORIAILab



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



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