

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

スライド資料集



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

 は第2版で追加した事例

目次

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2
- 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3

(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4
- 2-2. 「Day0」「Day1」表記の解釈相違によるEDC許容範囲設定ミス NEW5

(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6
- 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 NEW7

(4) 機関の長の許可

- 4-1. 特定臨床研究の説明文書改訂 NEW8

(5) 研究計画

- 5-1. 試料・情報の二次利用 NEW9

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10
- 1-2. 旧版の説明文書・同意文書による同意取得11
- 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12
- 1-4. 口頭同意のみでの症例登録 NEW13
- 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 NEW14

(2) EDC運用管理

- 2-1. EDCシステム変更に伴う影響とリスク15
- 2-2. 研究データの信頼性を守るためのアカウント管理 NEW16

(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17
- 3-2. 研究計画書に規定された試験薬の投与量の逸脱18
- 3-3. 試験薬の投与量間違い NEW19
- 3-4. 試験薬の処方運用の逸脱 NEW20
- 3-5. 他院への入院時の併用禁止薬の使用21

(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22

(5) 責任医師の不在

- 5-1. 研究責任者の不在期間の発生 NEW23

(6) 対象者

- 6-1. 割付後の治療群間違い NEW24
- 6-2. 選択基準を満たさない研究対象者の組み入れ NEW25

(7) 報告遅延

- 7-1. 安全性情報の報告遅延 NEW26

(8) 定期報告の手続きの不備

- 8-1. jRCTの提出忘れ NEW27
- 8-2. 実施医療機関の管理者報告忘れ NEW28
- 8-3. 定期報告書の誤記 NEW29

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)30
- 1-2. 不適切なデータの取扱いや解析方法(2) NEW31
- 1-3. データの紛失32
- 1-4. 必須文書の紛失 NEW33

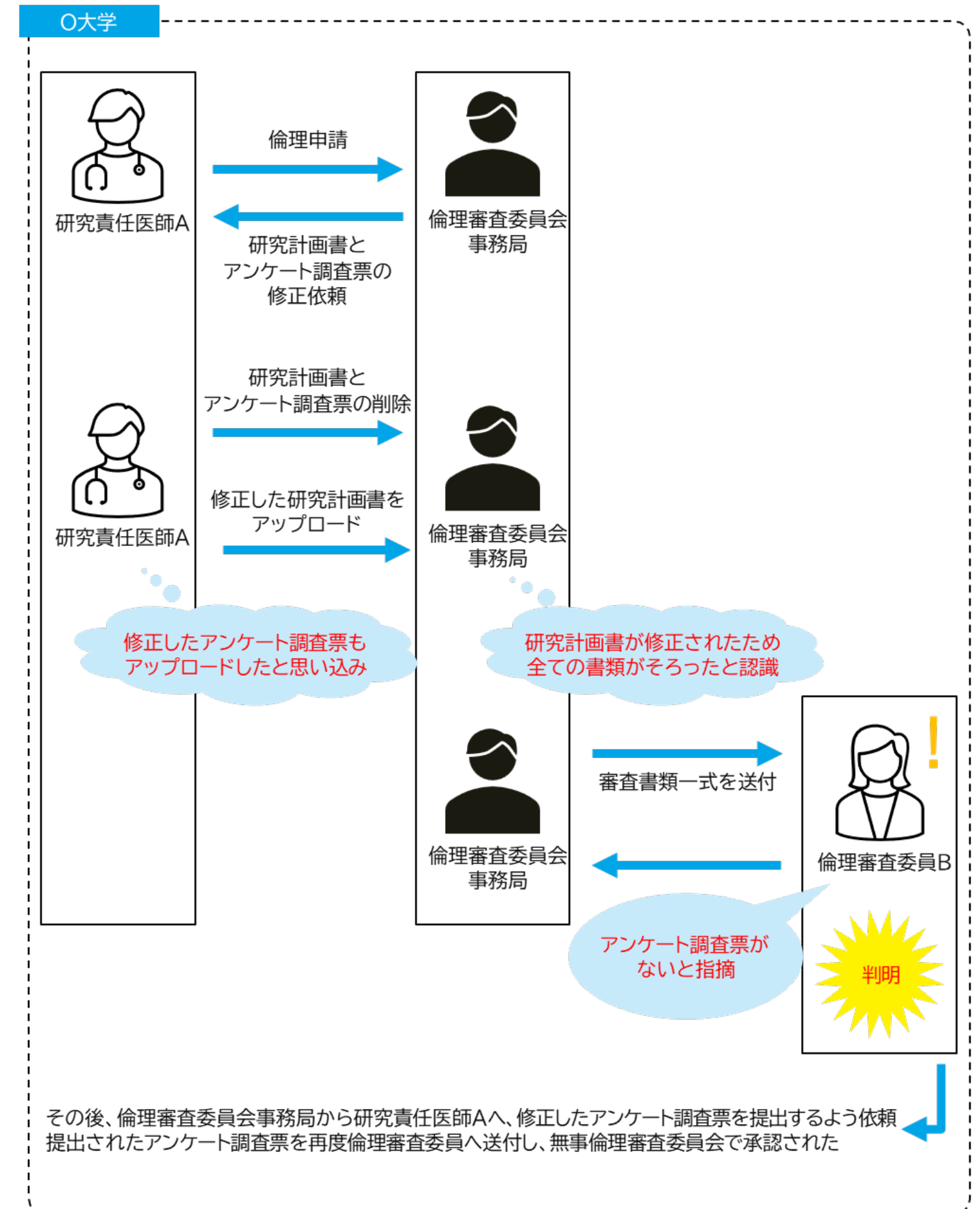
(2) 同意

- 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 NEW34

倫理審査資料の不足

倫理指針:ヒヤリハット事例

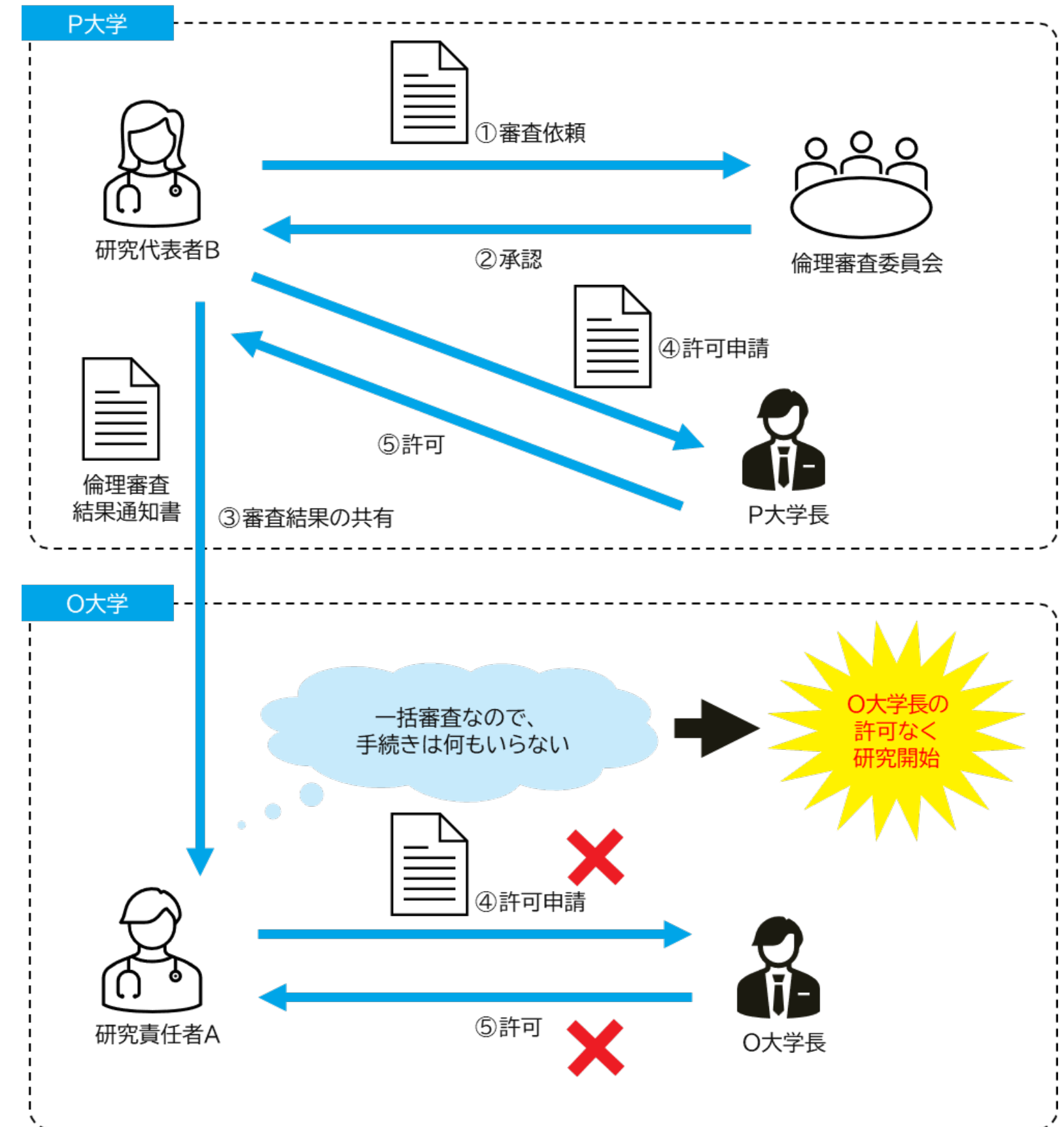
- ① O大学は、倫理審査の電子申請システムを導入している。
- ① 研究責任者Aは、アンケート調査を行う研究について、システムを利用した倫理申請を行った。申請のためアップロードしたファイルは、研究計画書、説明文書、同意書、アンケート調査票など10程度であった。倫理審査委員会事務局で確認したところ、誤字等が見つかったため、研究計画書とアンケート調査票を修正依頼した。このため研究責任者Aは、研究計画書とアンケート調査票を削除した。
- ① 研究責任者Aは、研究計画書とアンケート調査票を修正した後、再度アップロードしたが、このとき研究計画書のみをアップロードし、アンケート調査票はアップロードしたものだと思ってしまった。
- ① 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だと思込み、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。
- ① 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。



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

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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・コンセンストを取得し、研究目的での検査を行った。
- ⑤ 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。

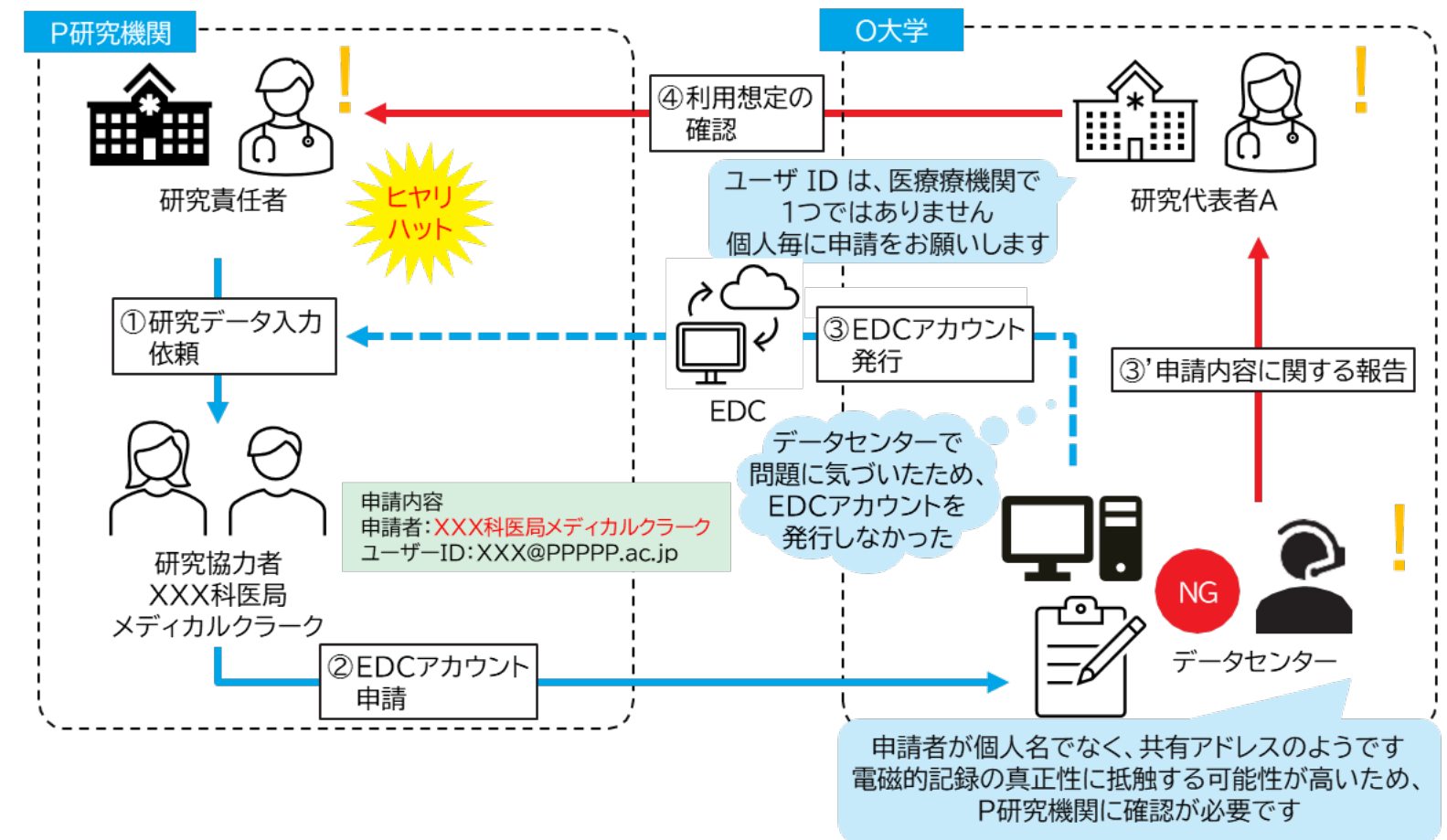


電磁的記録の真正性を脅かすアカウント申請

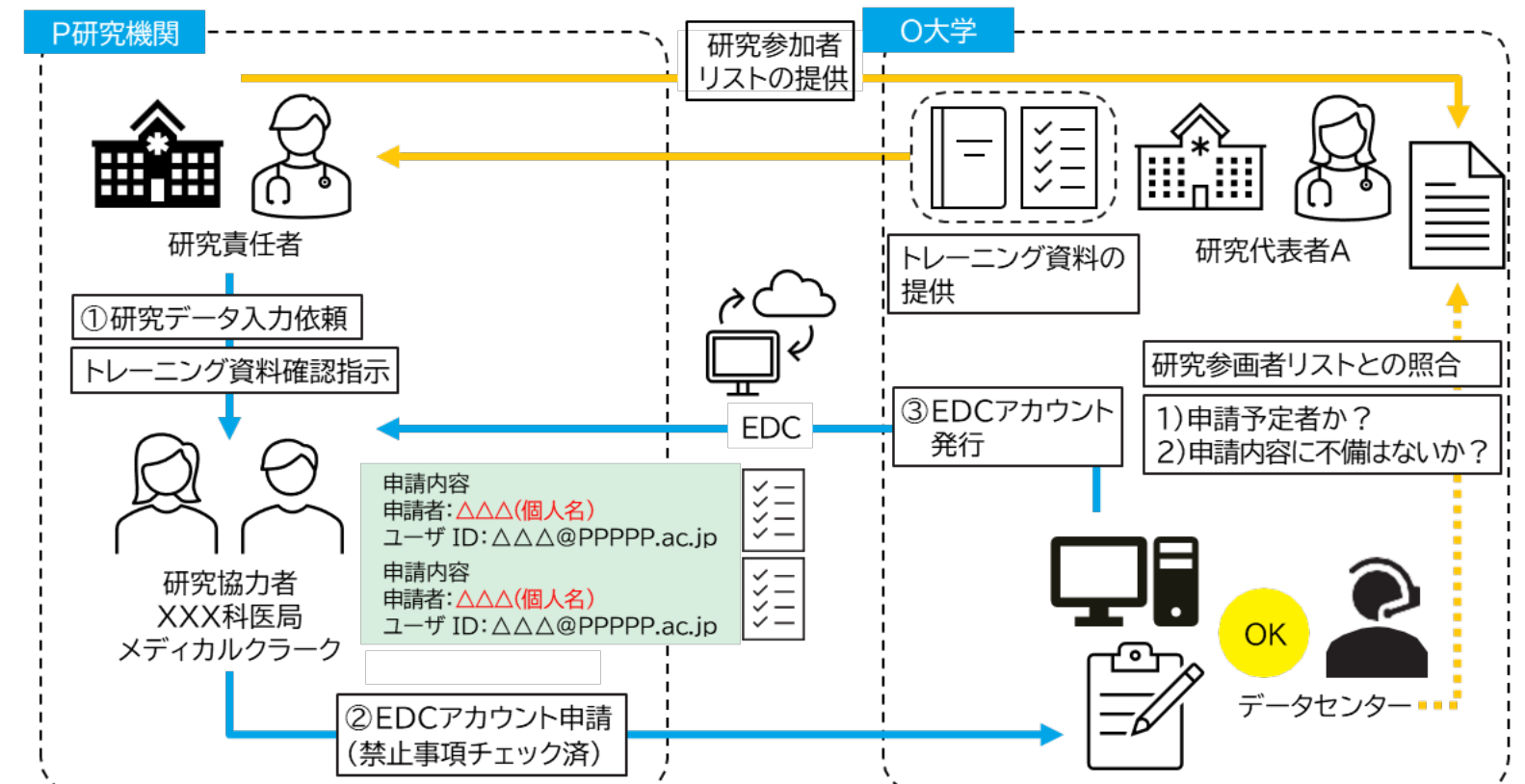
倫理指針:ヒヤリハット事例

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。

<ヒヤリハットの例>



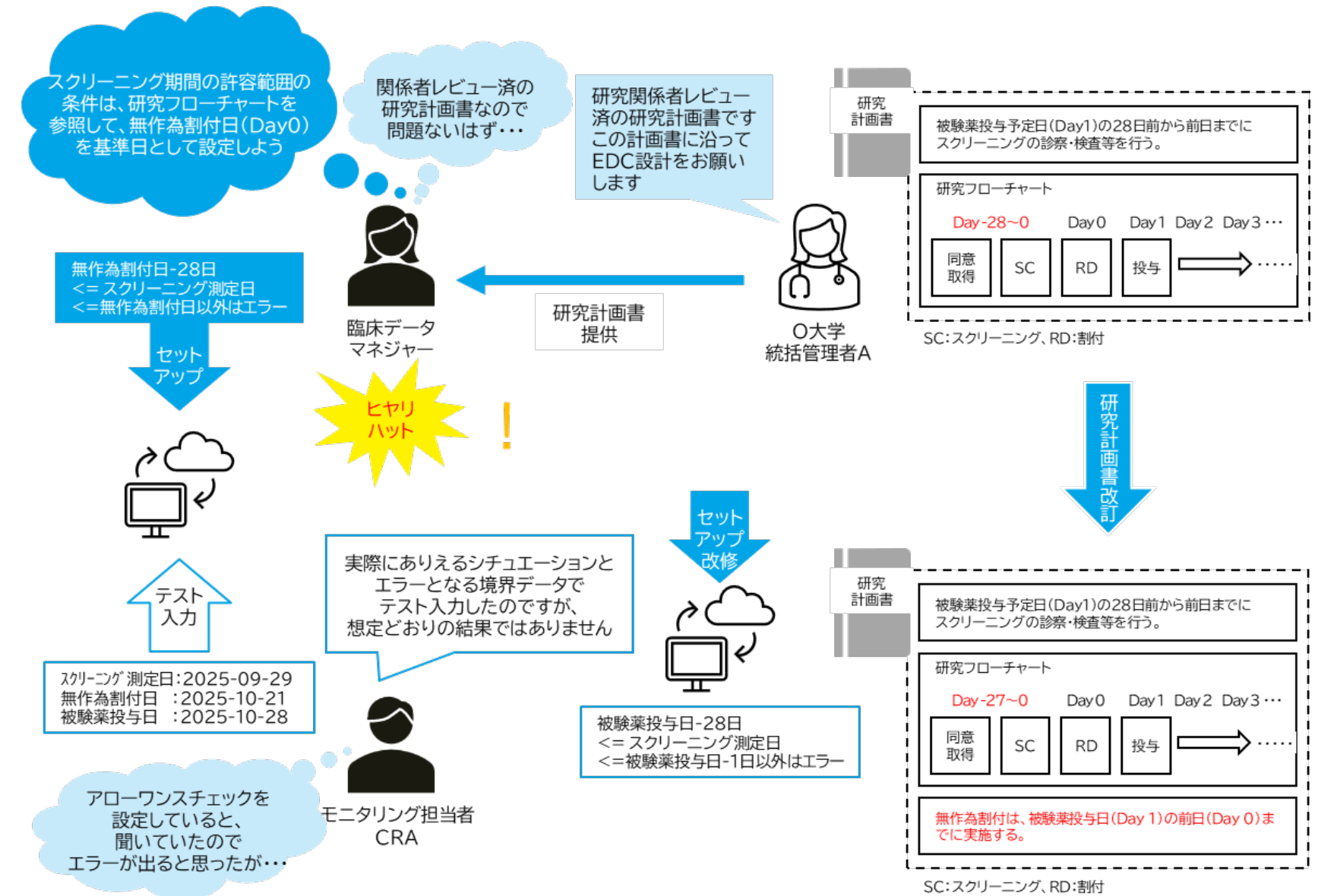
<対応策の例>



「Day0」「Day1」表記の解釈相違によるEDC許容範囲設定ミス NEW

臨床研究法:ヒヤリハット事例

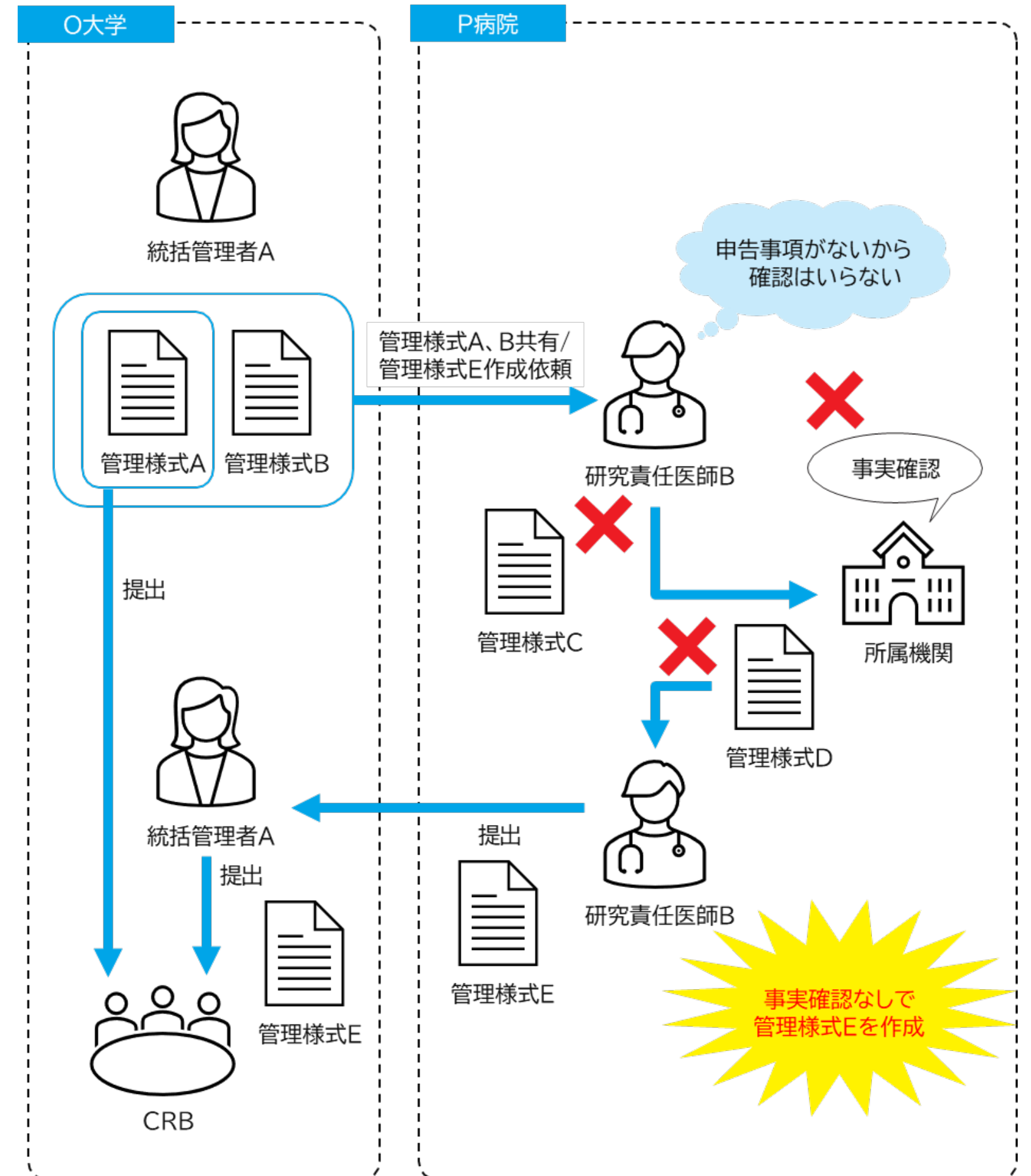
- ① 起点日「Day0」と「Day1」の誤認識により、アローワンス(許容範囲)チェックのずれが発生した。
- ② O大学の統括管理者Aは、臨床研究法に基づく特定臨床研究を実施するため、研究関係者レビュー済の研究計画書を臨床データマネジャー(CDM)に提供して、Electronic Data Capture (EDC)設計を依頼した。
- ③ 研究計画書には、本文に「被験薬投与予定日(Day1)の28日前から前日までにスクリーニングの診察・検査等を行う。」という記載が1カ所あり、研究フローチャートでは、同意取得、スクリーニング期間は「Day-28~0」、無作為割付は「Day0」、被験薬投与は「Day1」と記載されていた。
- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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いことを確認した。
- ⑦ 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。
- ⑧ 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。
- ⑨ 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。



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

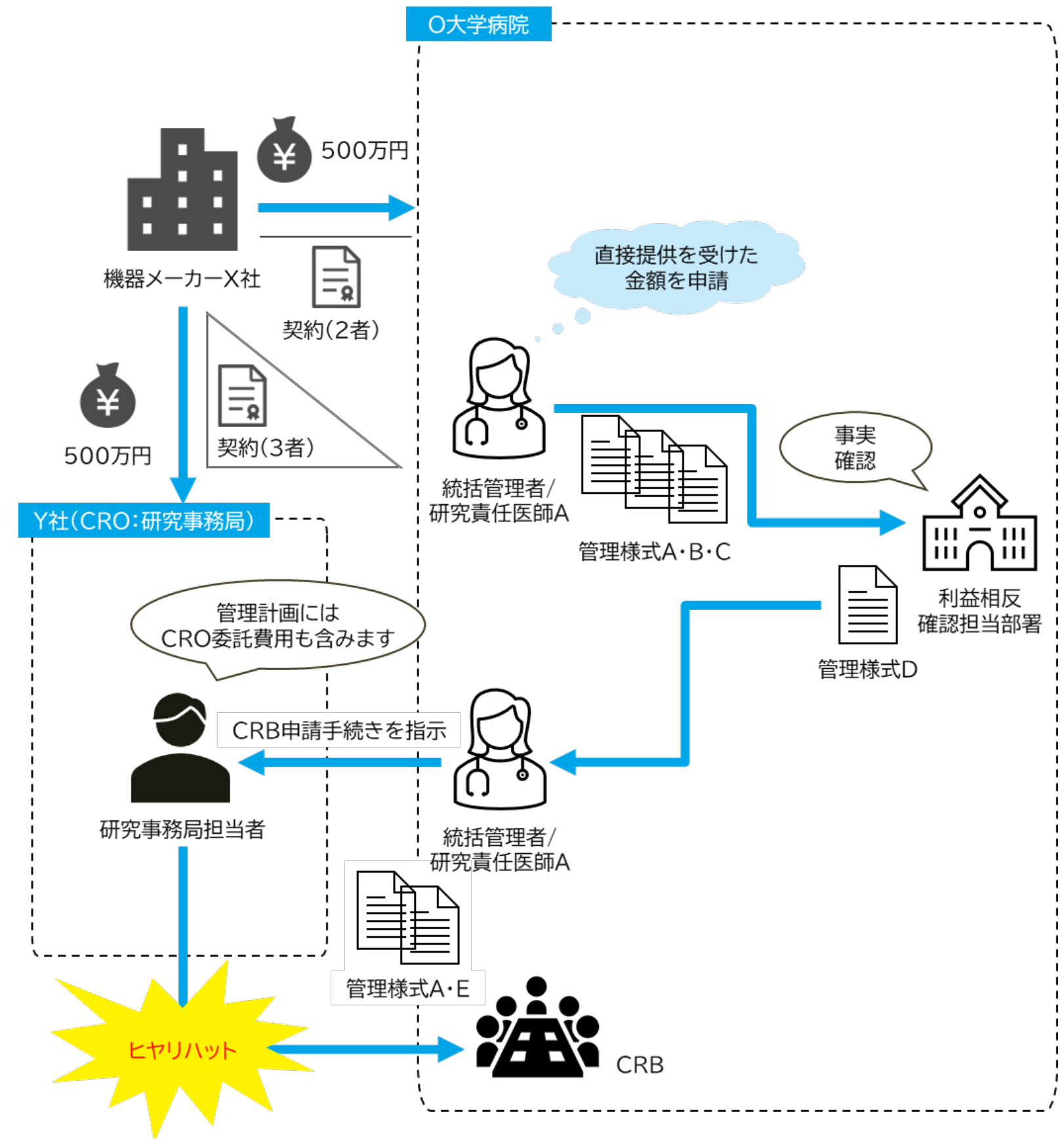
- ① O大学病院の医師Aは、自身を統括管理者とし、近隣の病院であるP病院を実施医療機関とする多施設共同研究を計画した。当該研究は、臨床研究法に基づく特定臨床研究に該当することから、実施医療機関ごとに「利益相反管理計画(管理様式E)」を作成し、認定臨床研究審査委員会(CRB)に提出する必要があった。
- ② 統括管理者Aは、P病院の医師Bに対して「利益相反管理計画(管理様式E)」の作成を依頼し、「利益相反管理基準(管理様式A)」、「関係企業等報告書(管理様式B)」を共有した。
- ③ P病院の研究責任医師Bは、共有された「利益相反管理基準(管理様式A)」、「関係企業等報告書(管理様式B)」を基に、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。
- ④ 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。
- ⑤ 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ドンス」(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。



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

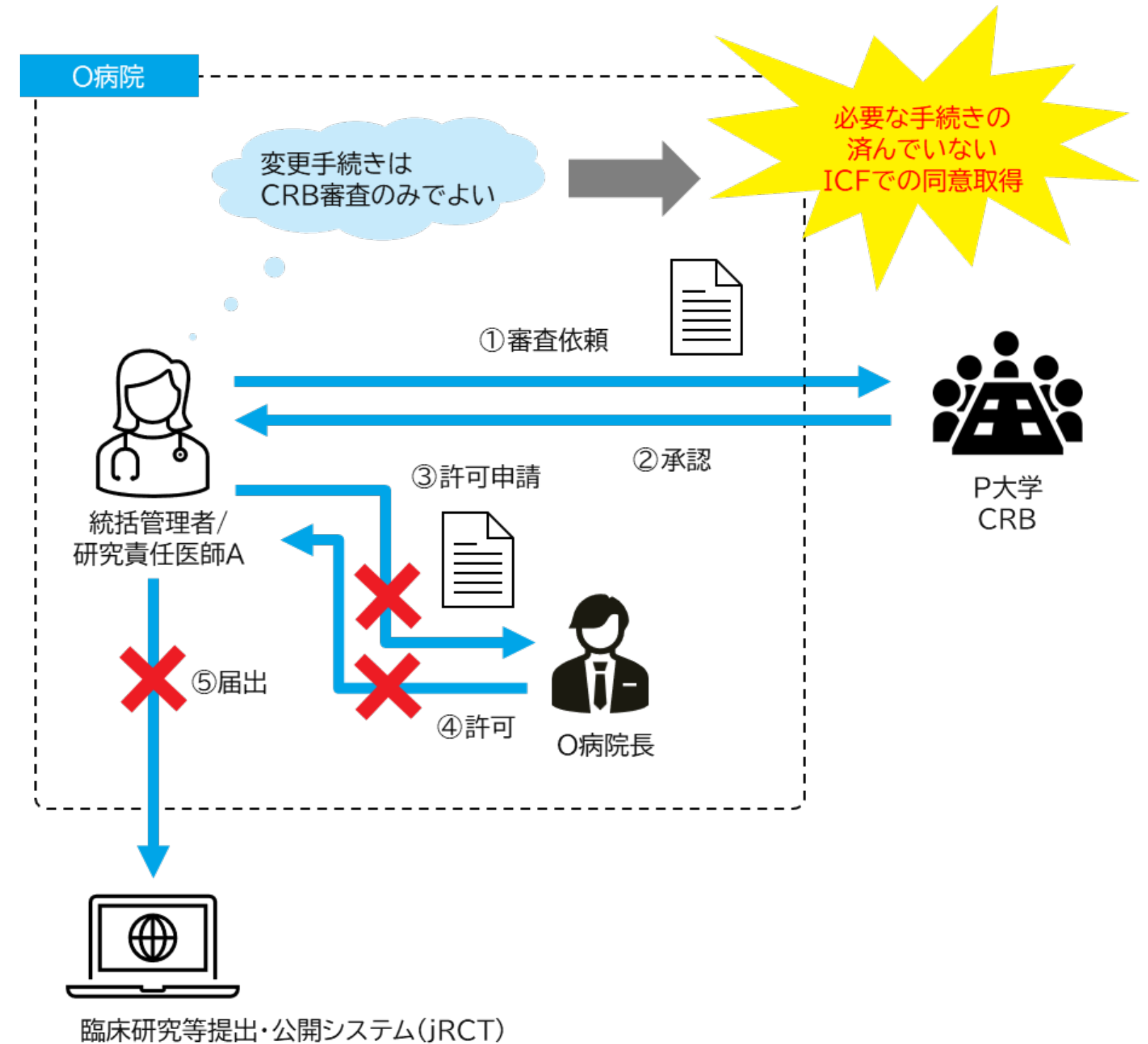
- ① O大学病院の医師Aは、医療機器メーカーのX社より資金提供を受け、自身を統括管理者兼研究責任医師とし、O大学病院を実施医療機関とする特定臨床研究を実施する予定である。
- ② X社は、研究資金としてO大学病院に対して500万円を支払うこととし、X社とO大学病院の間で、資金提供契約を締結した。また、X社はそのことに加え、研究事務局業務を担当する医薬品開発業務受託機関(CRO)であるY社に対して500万円の支払いを行うこととし、資金提供契約は別に、X社、Y社、O大学病院の3者契約を締結することとした。
- ③ O大学病院では、「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」(特記事項を参照)によ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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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。



特定臨床研究の説明文書改訂 NEW

臨床研究法:不適合事例

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。

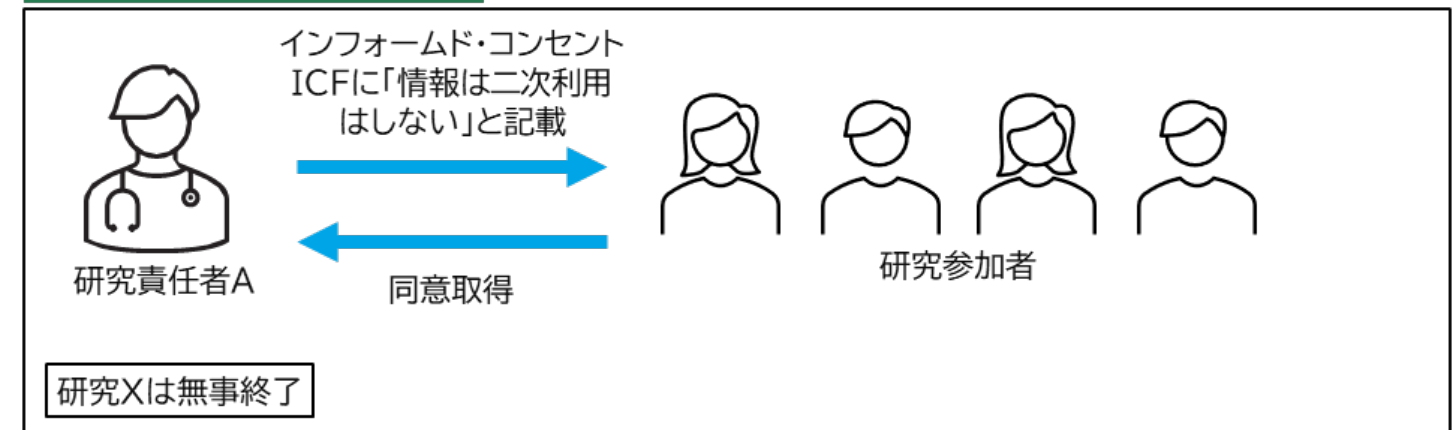


試料・情報の二次利用 NEW

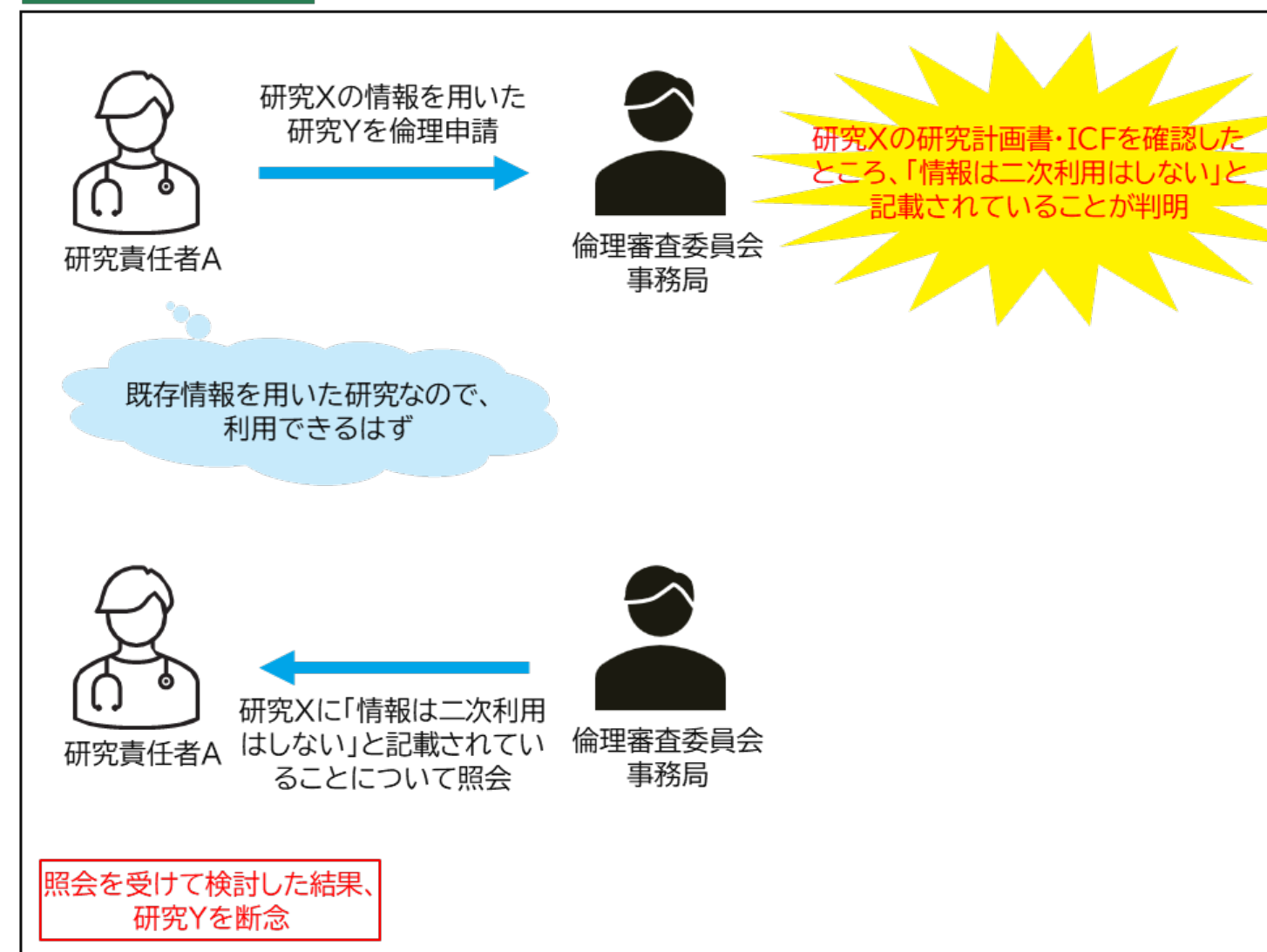
倫理指針:ヒヤリハット事例

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。

2015～2016年 研究X



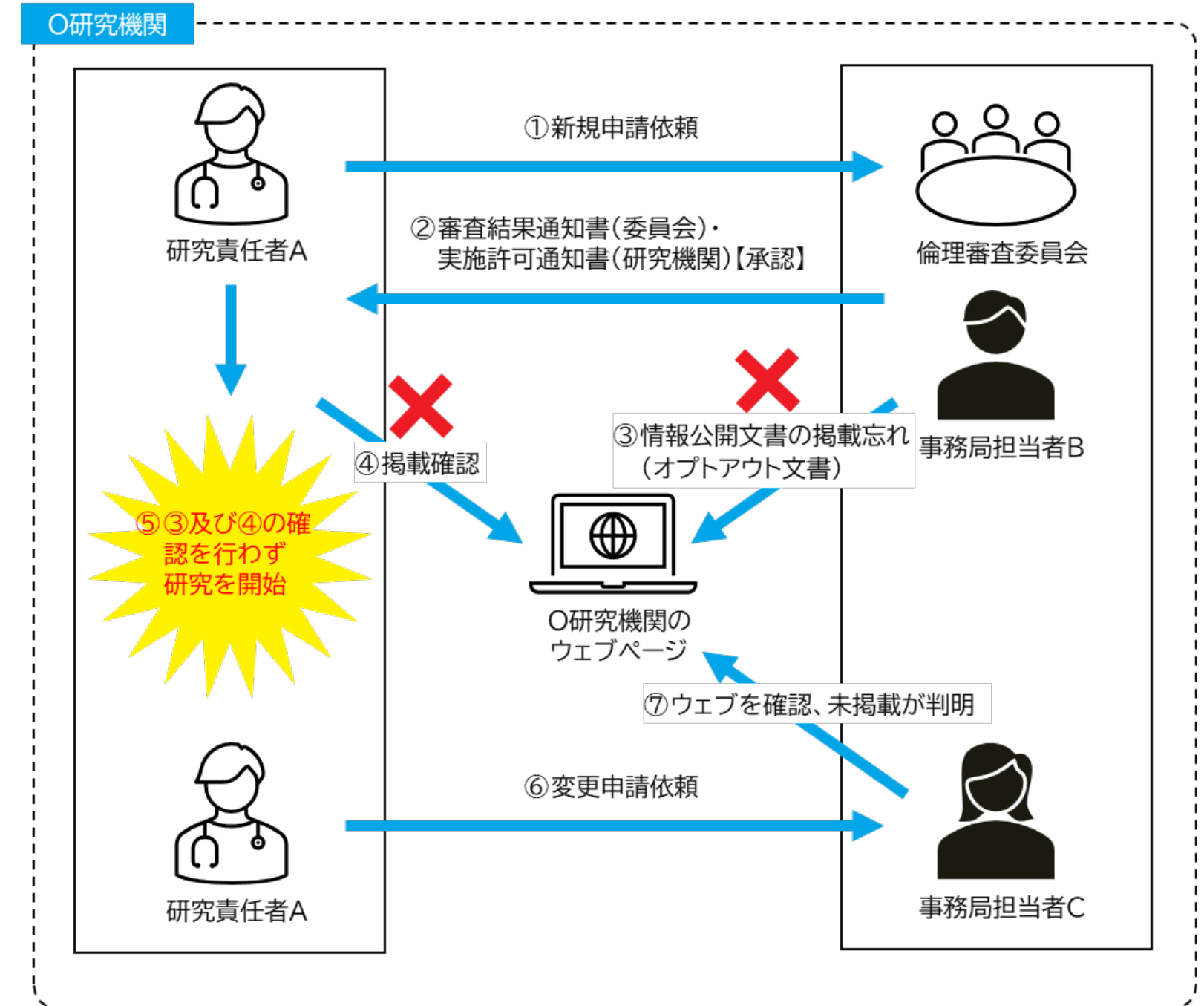
2025年 研究Y



オプトアウト手続きの未実施

倫理指針:不適合事例

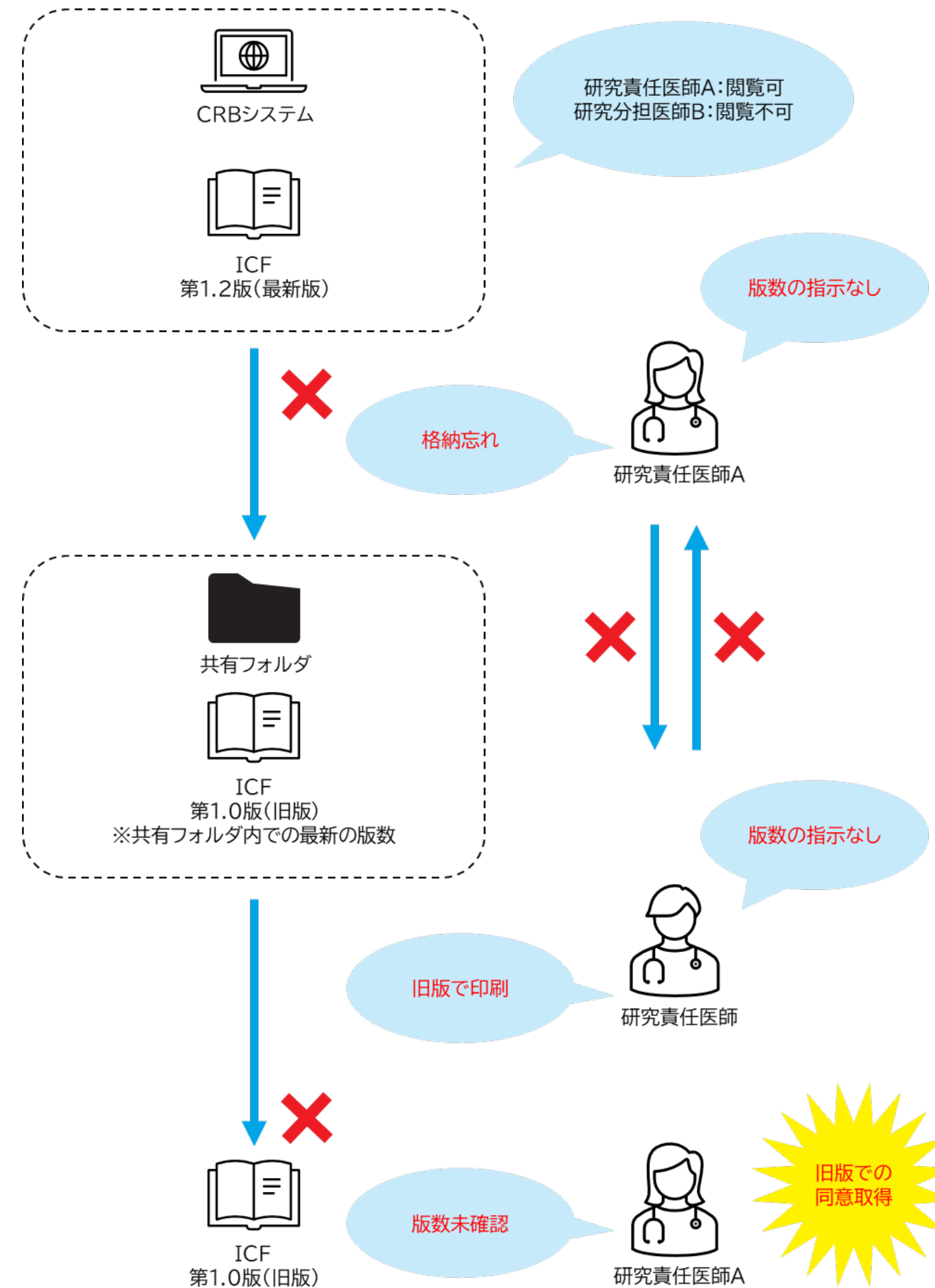
- 研究責任者Aは、既存情報(過去のカルテ情報)を用いた研究を計画し、研究計画書と情報公開文書(オプトアウト文書)を所属するO研究機関の倫理審査委員会に申請した。
- 倫理審査委員会で、研究責任者Aの研究は承認となったことを受け、O研究機関の倫理審査委員会事務局担当者Bは、倫理審査委員会の審査結果通知書とO研究機関長の実施許可通知書を研究責任者Aに送付した(倫理審査委員会事務局担当者BはO研究機関における研究機関の長の倫理審査委員会事務局担当者も兼ねる)。
- O研究機関においては、O研究機関長の実施許可通知書を臨床研究者へ送付後に、倫理審査委員会事務局担当者がO研究機関のウェブページに情報公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。



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

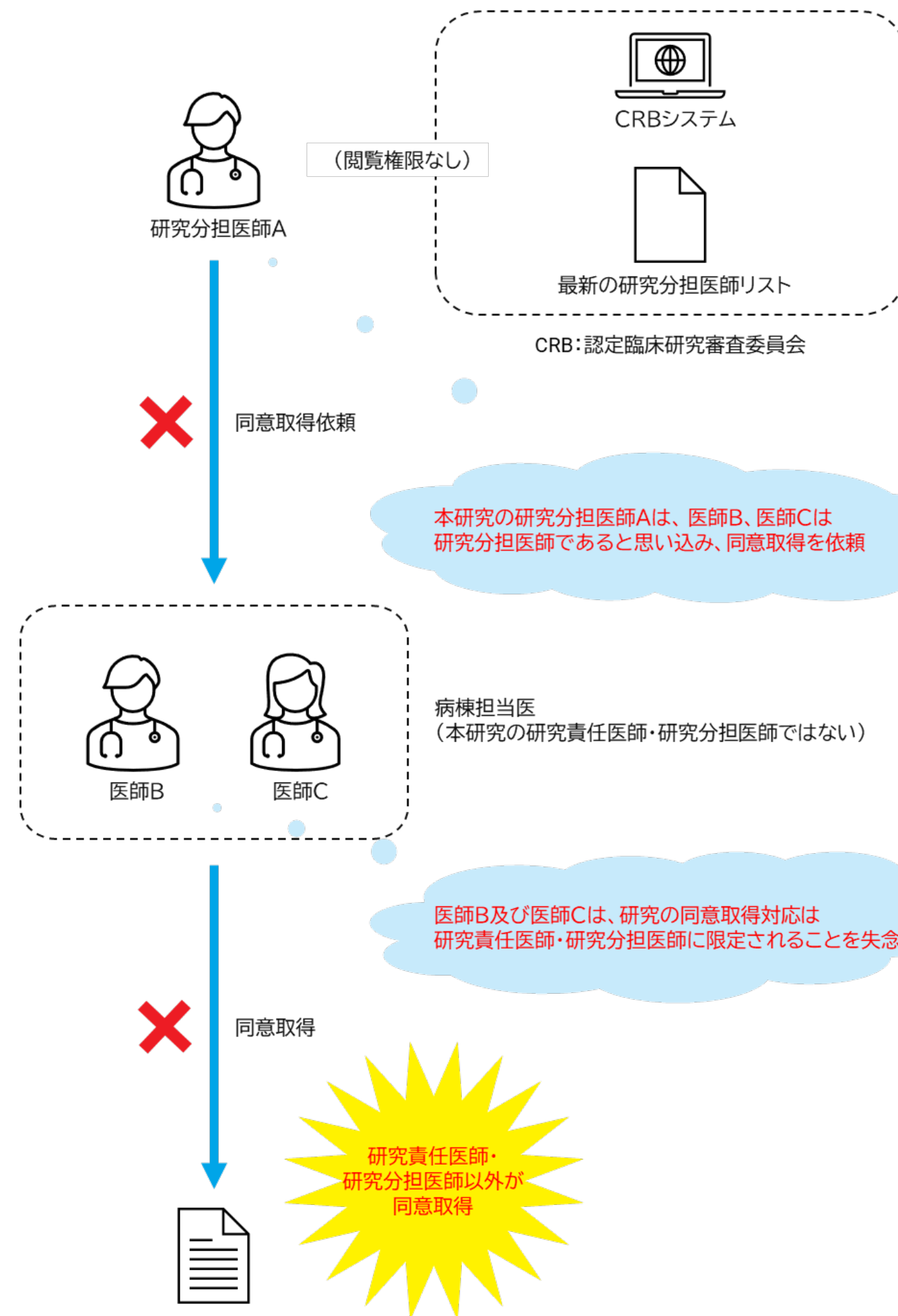
- ① 関係者だけがアクセス可能な共有フォルダを作成し、研究に関する資料は共有フォルダにて保管・管理していた。
- ① 認定臨床研究審査委員会(CRB)にて新規審査が承認され、病院長による実施許可が済み、臨床研究等提出・公開システム(jRCT)で初回公表されたため、第1例目の候補者へ同意説明を行うため、研究責任医師Aは研究分担医師Bに説明文書・同意文書(ICF)を印刷し準備するよう指示した。
- ① 研究分担医師Bは、研究の共有フォルダより承認された最新の版数は第1.0版と認識し、第1.0版のICFを印刷した。しかし、実際の最新の版数は第1.2版であった。
- ① 研究責任医師Aは、準備されたICF第1.0版にて同意を取得した。
- ① 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。
- ① 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。
- ① 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。
- ① 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。



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

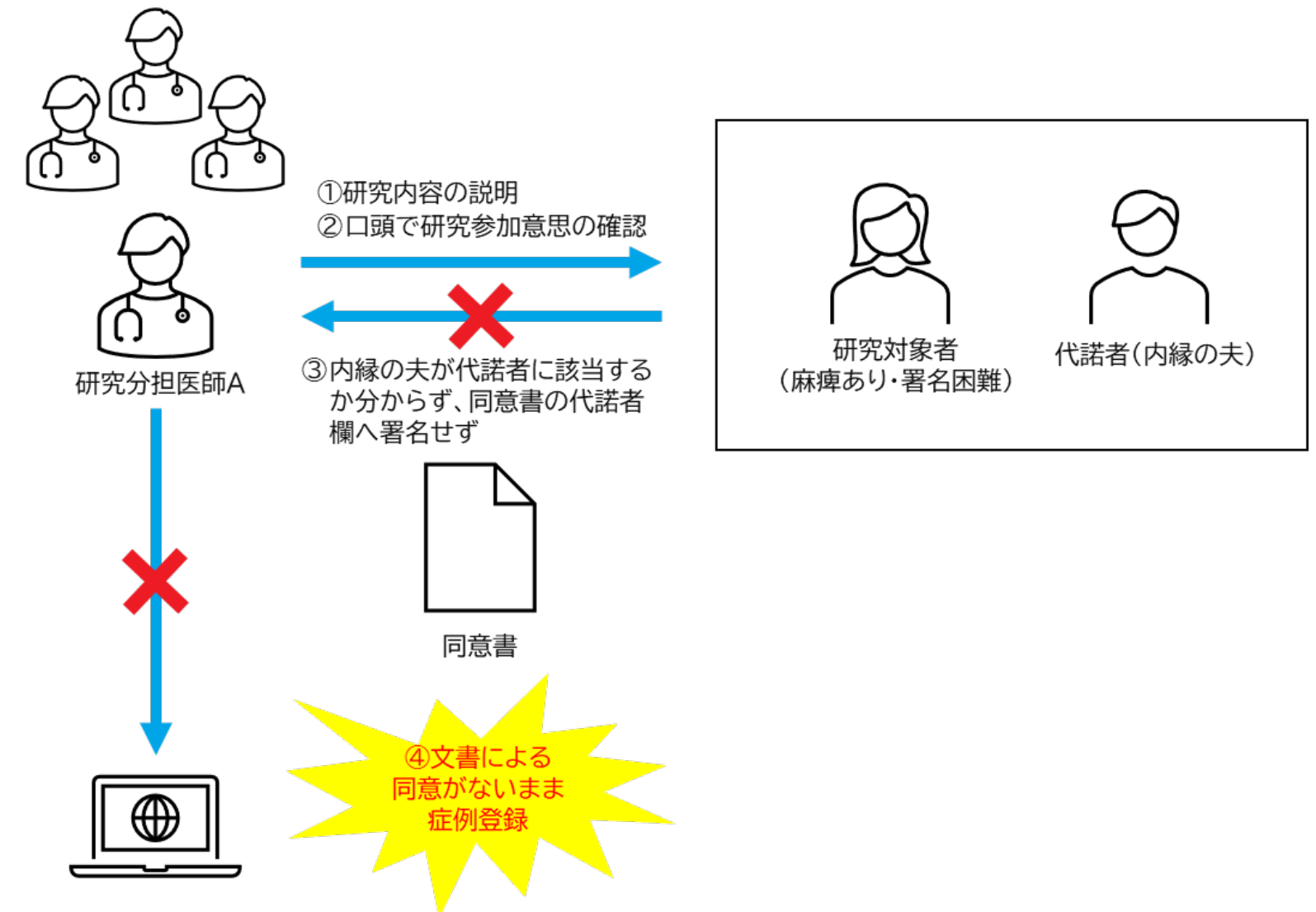
- ① 入院手術を伴う介入研究であり、通常診療にて入院手術が決定した患者が対象となる研究である。
- ① 候補者には入院説明時に研究内容の説明も行うこととなっていた。
- ① 検査・手術に係る複数の同意書とともに研究についての同意も取得予定で、研究分担医師Aは、同じ診療科の医師B及び医師Cに臨床研究の説明・同意取得を依頼した。医師B及び医師Cは当該研究の研究分担医師ではなかった。
- ① 医師B及び医師Cは対応し、当該研究に関する同意書の説明医師欄に医師B及び医師Cが署名した。
- ① 研究責任医師・研究分担医師以外の医師による同意取得となっていることが、モニタリングにて判明した。
- ① 介入前であったため、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。
- ① 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。
- ① 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。



口頭同意のみでの症例登録 NEW

臨床研究法:不適合事例

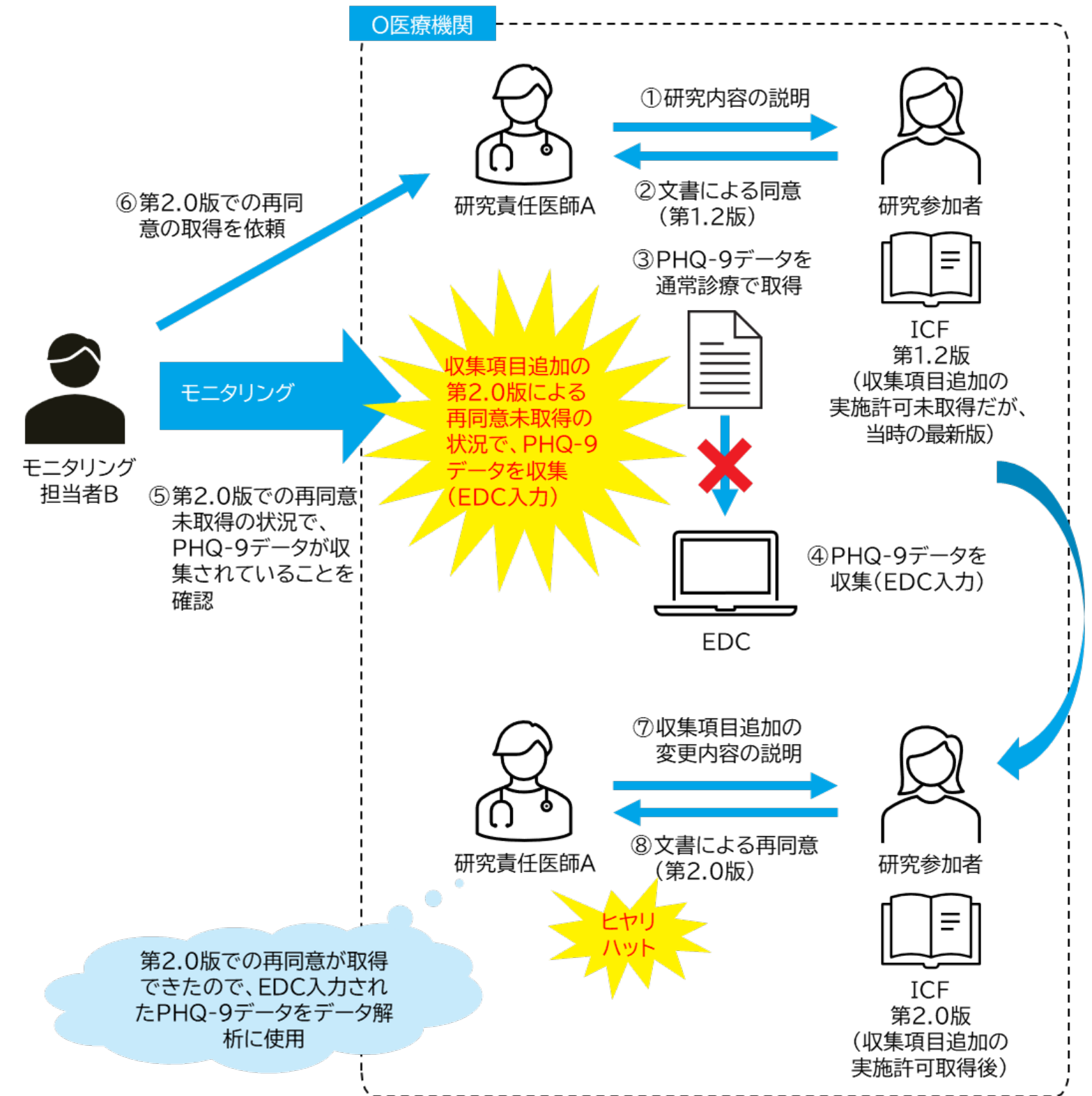
- ① 多施設共同で実施する急性期疾患を対象とした特定臨床研究において、研究分担医師Aが研究対象者に対して、投与直前に研究内容を説明し、口頭による研究参加意思確認を行い、同意文書を渡し、署名を依頼した。
- ② その後、研究分担医師Aは他の研究分担医師が研究対象者署名済みの同意書を取得していると誤認し、確認が行われないまま金曜日の夜に症例登録を実施した。
- ③ 週明けに臨床研究コーディネーターより同意文書に署名がないことを指摘され、文書同意が未取得のまま症例登録が行われたことが判明した。同日、本人及び内縁の夫に再度説明の上、同意書に署名を取得した。



データ収集項目追加を含む改訂における再同意未取得 NEW

臨床研究法:ヒヤリハット事例

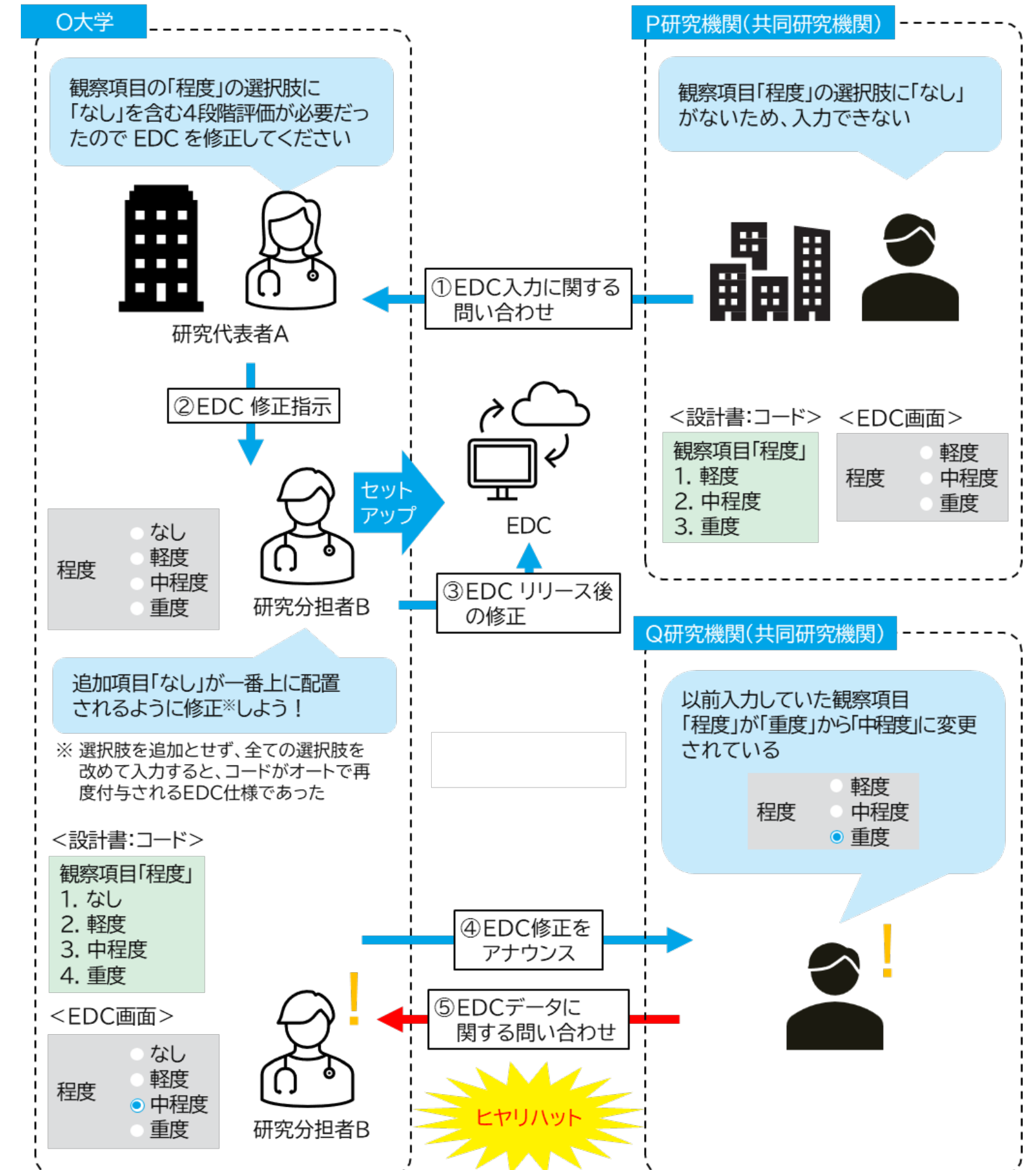
- ① うつ病患者を対象とした国内未承認薬の特定臨床研究で、主要評価項目は研究開始8週後におけるMADRS(モンゴメリー-アスベルグうつ病評価尺度)の合計スコアのベースラインからの変化量である。目標症例数の20%の登録が進んだ段階で、評価者によるMADRS評価の妥当性を高めることができないかとの議論を踏まえ、データ収集項目に自己記入式のうつ病評価尺度であるPHQ-9(Patient Health Questionnaire-9)を追加することが決定された。研究事務局において、各実施医療機関での評価者による対面評価と研究参加者による自己記入式評価の差分を確認し、その差分が大きい場合に研究事務局か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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。



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

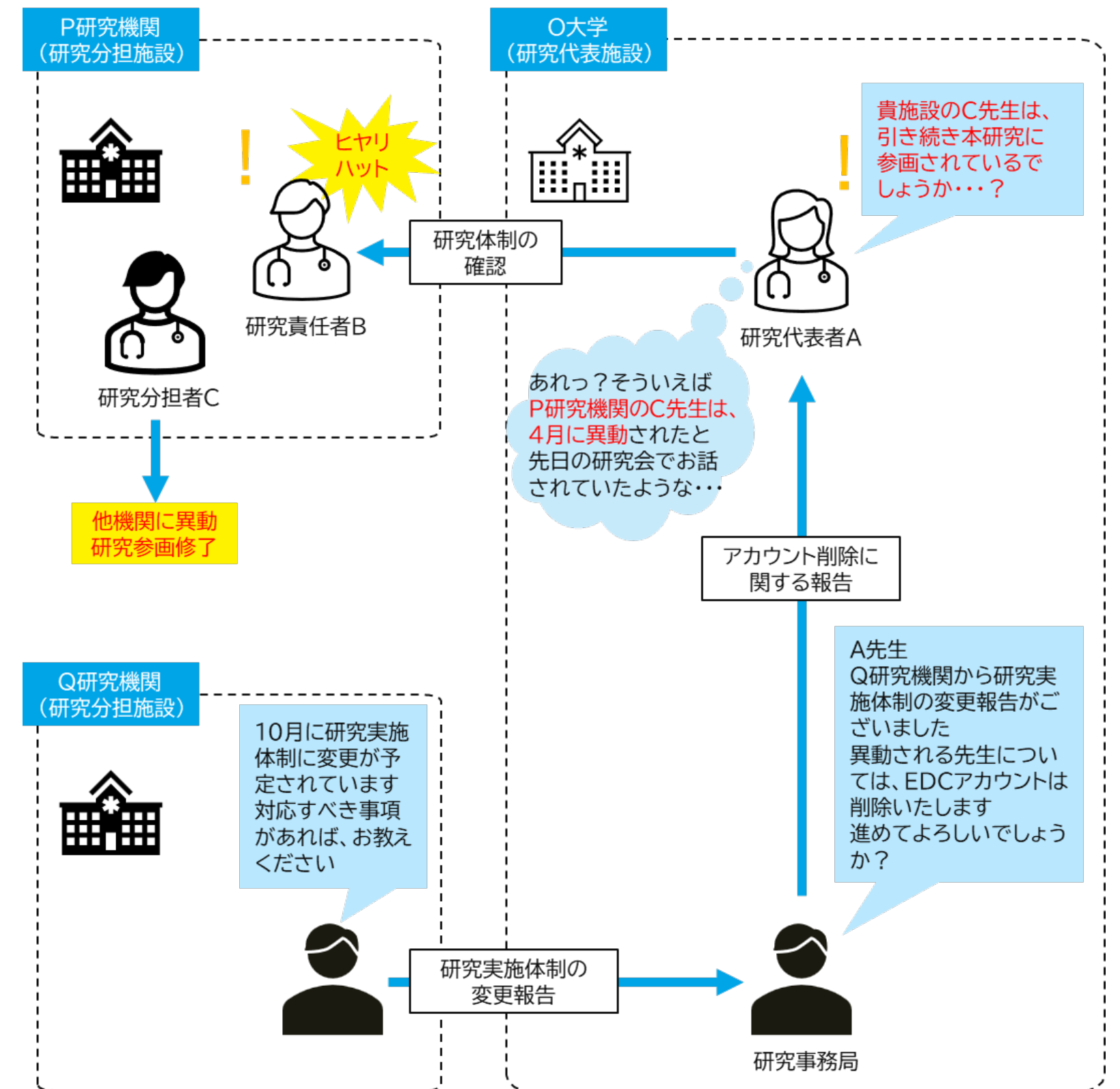
- ① O大学で進行中の多機関共同研究において、観察項目「程度」の選択肢が変更されたことにより、Electronic Data Capture (EDC) システムのデータ整合性に問題が発生した。
- ② O大学の研究代表者Aは、P研究機関から「観察項目「程度」に「なし」の選択肢がないため、入力できない」との連絡を受け、研究分担者Bに観察項目の選択肢変更を指示した。
- ③ 研究分担者Bは「程度」を「軽度」「中程度」「重度」の3段階から「なし」を含む4段階にEDCシステムを変更したが、この変更により「重度」が「中程度」に置き換わり、データ整合性が損なわれた。
- ④ 具体的には、システム変更前に「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気づかず、本番移行を行った。
- ⑤ 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。



研究データの信頼性を守るためのアカウント管理 NEW

倫理指針:ヒヤリハット事例

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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関する対応の中で、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。
- ⑤ 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。



使用期限切れの試験薬の研究対象者への投与

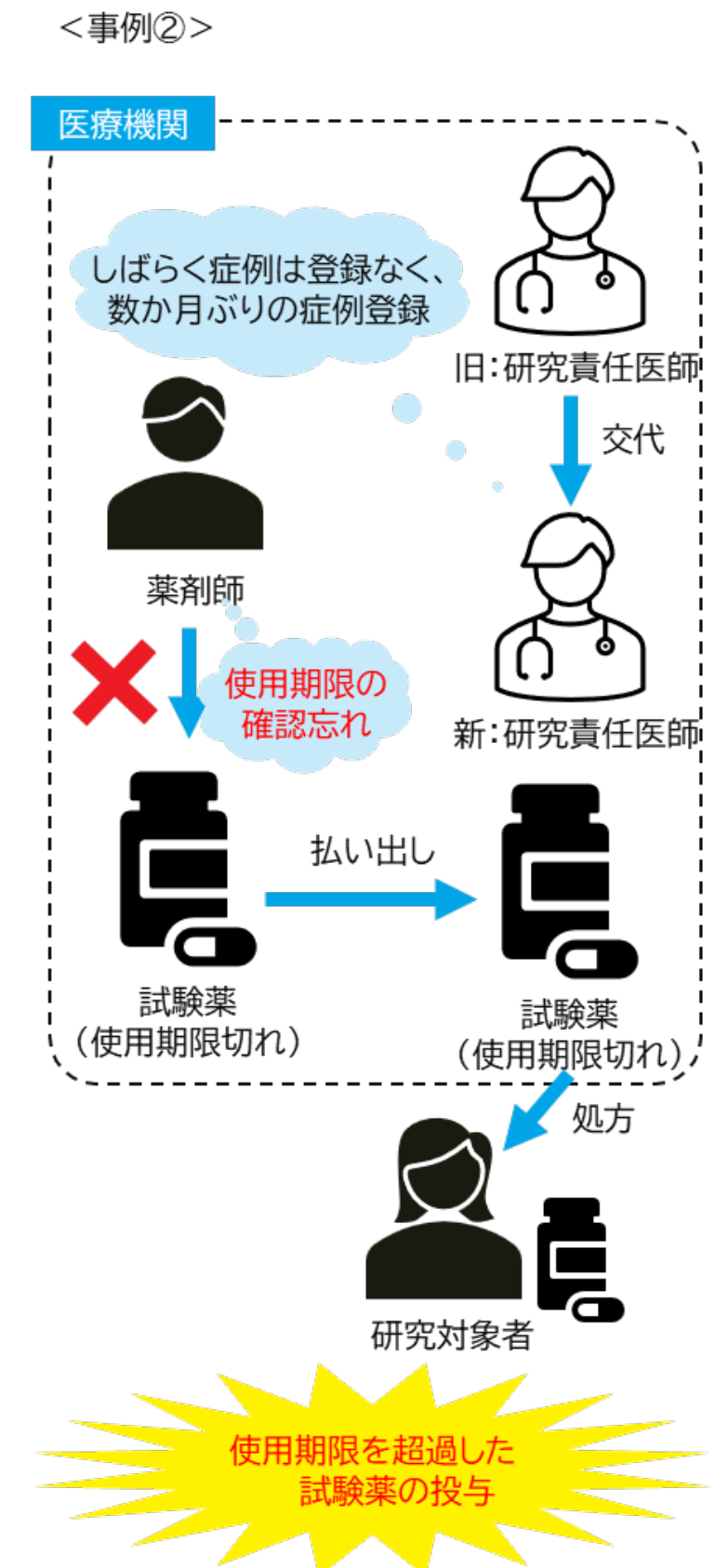
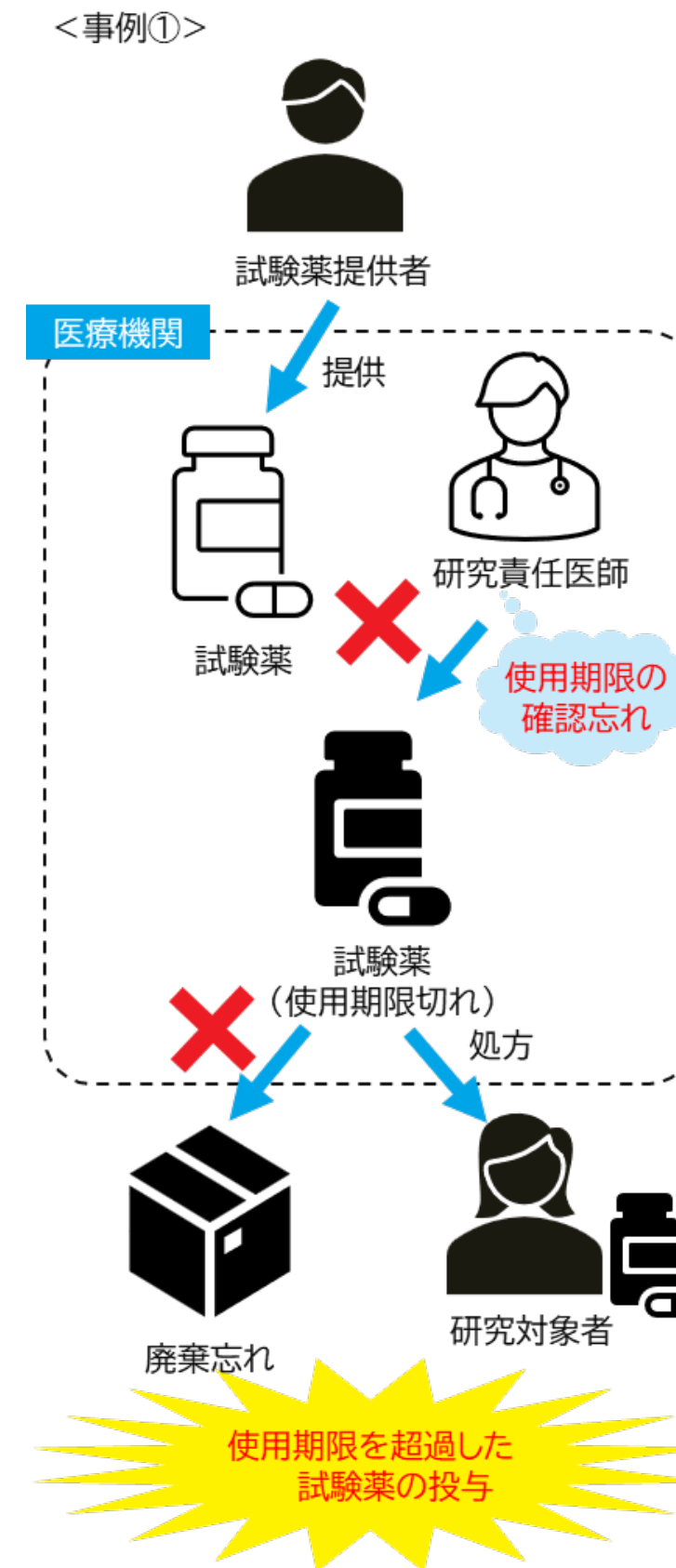
臨床研究法:不適合事例

<事例①(多施設共同研究:研究代表施設において使用)>

- ① 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)>

- ① 同意取得し、登録後、試験薬の内服投与を開始した。
- ① 後日、払い出した薬剤師が、試験薬の期限切れに気付いた。
- ① 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。
- ① 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。
- ① 研究対象者に謝罪し、薬剤の効果期待とおりにならない可能性があることを伝えて、了承を得た。



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

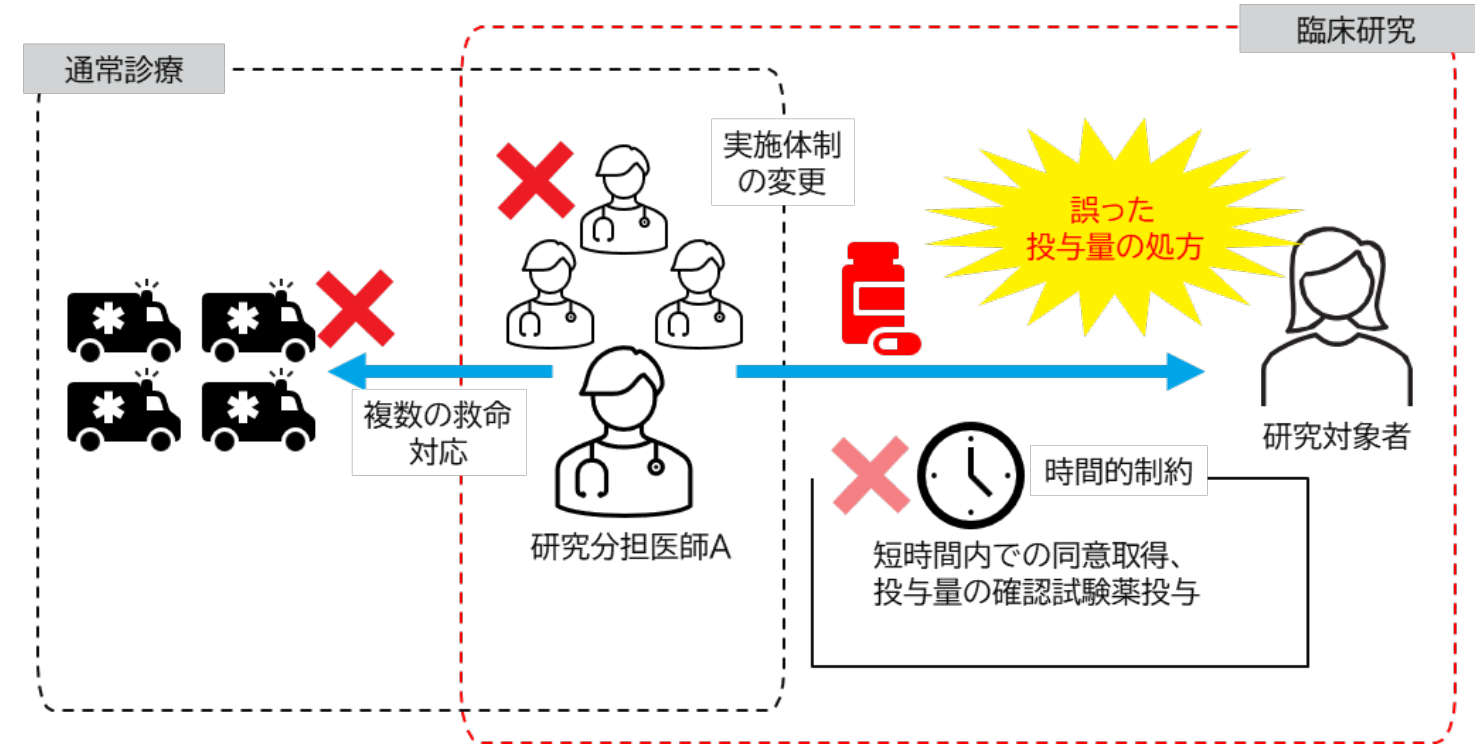
<事例①>

- 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。

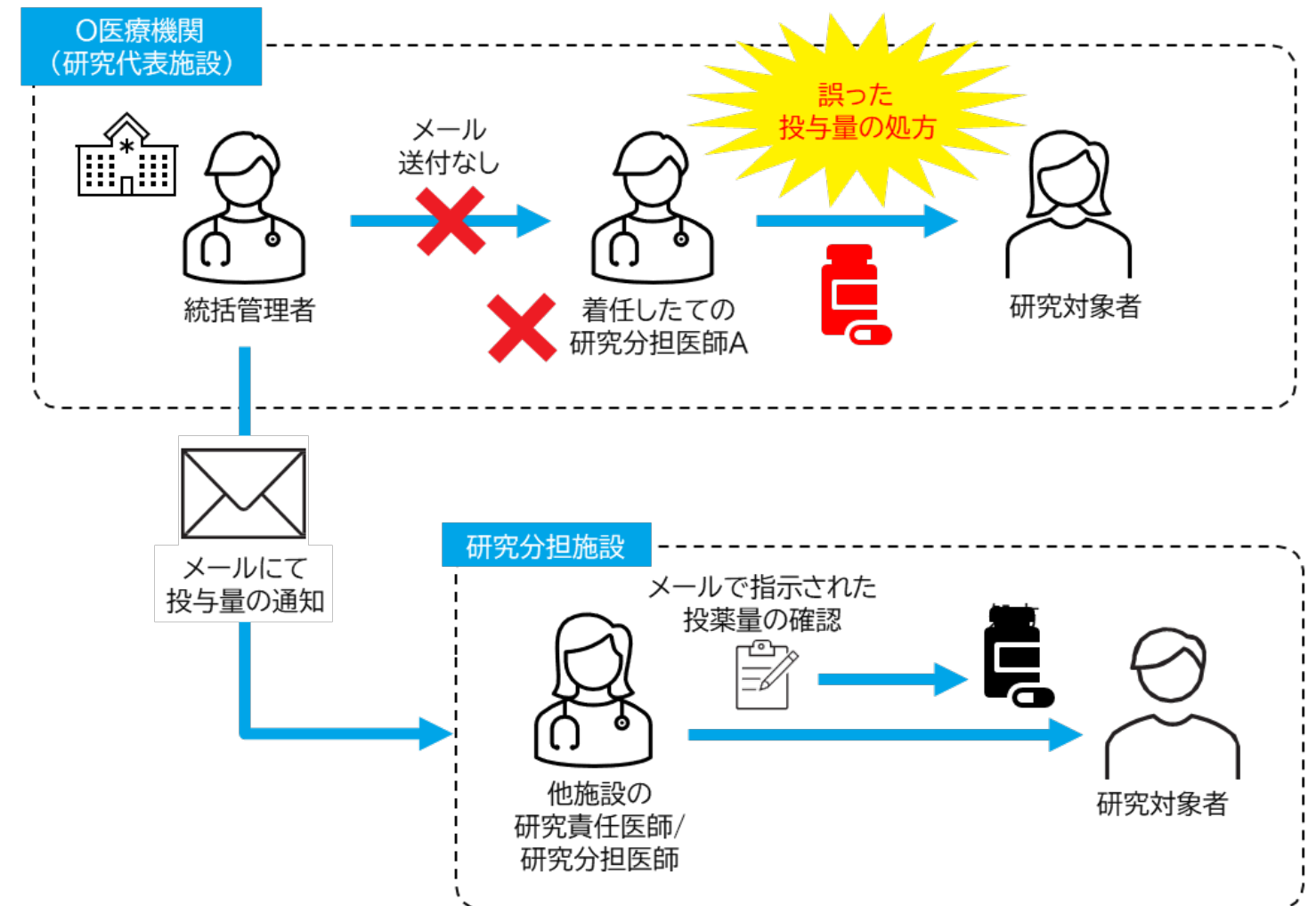
<事例②>

- 研究代表施設である〇医療機関において、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。

<事例①>



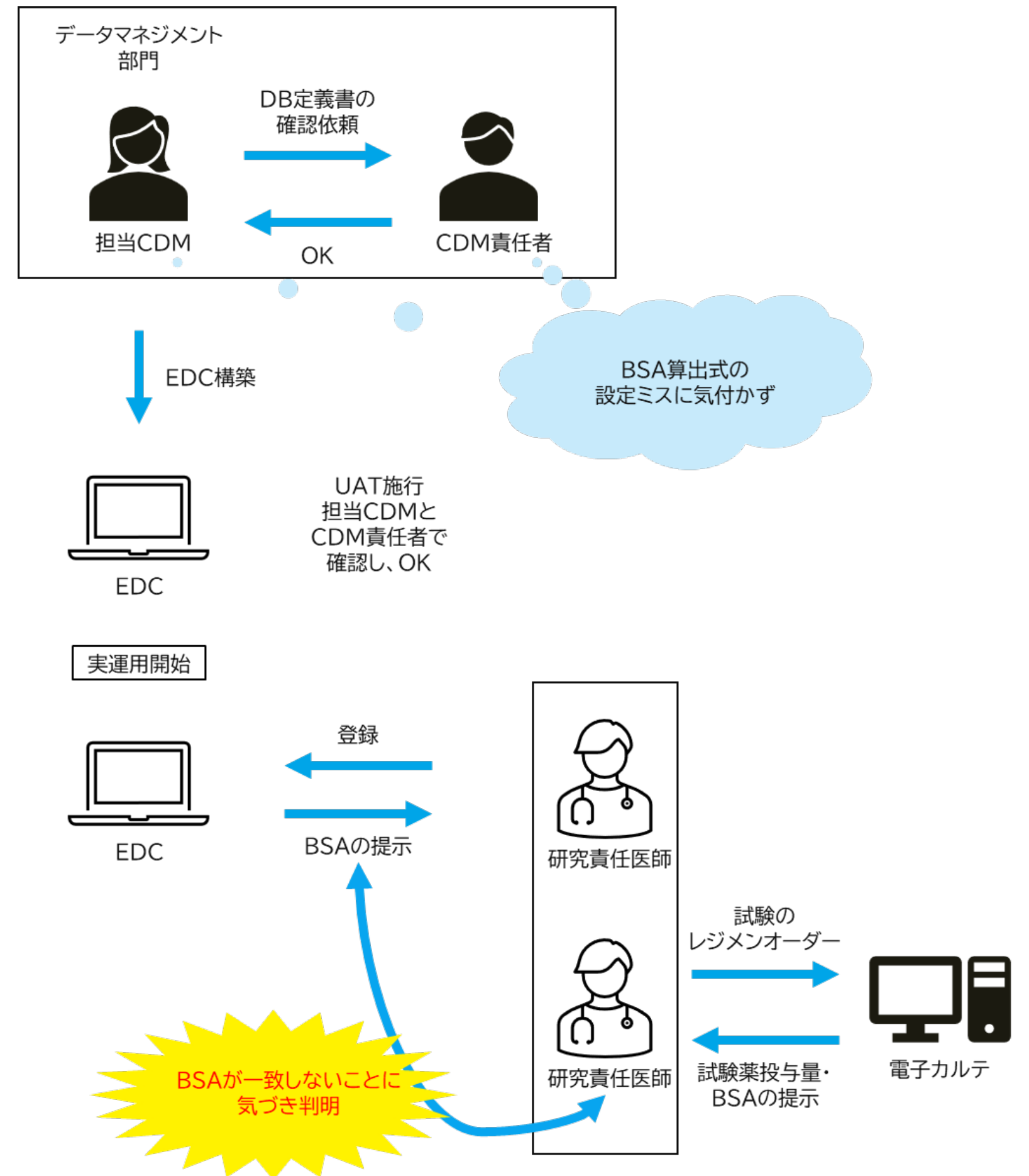
<事例②>



試験薬の投与量間違い NEW

臨床研究法:ヒヤリハット事例

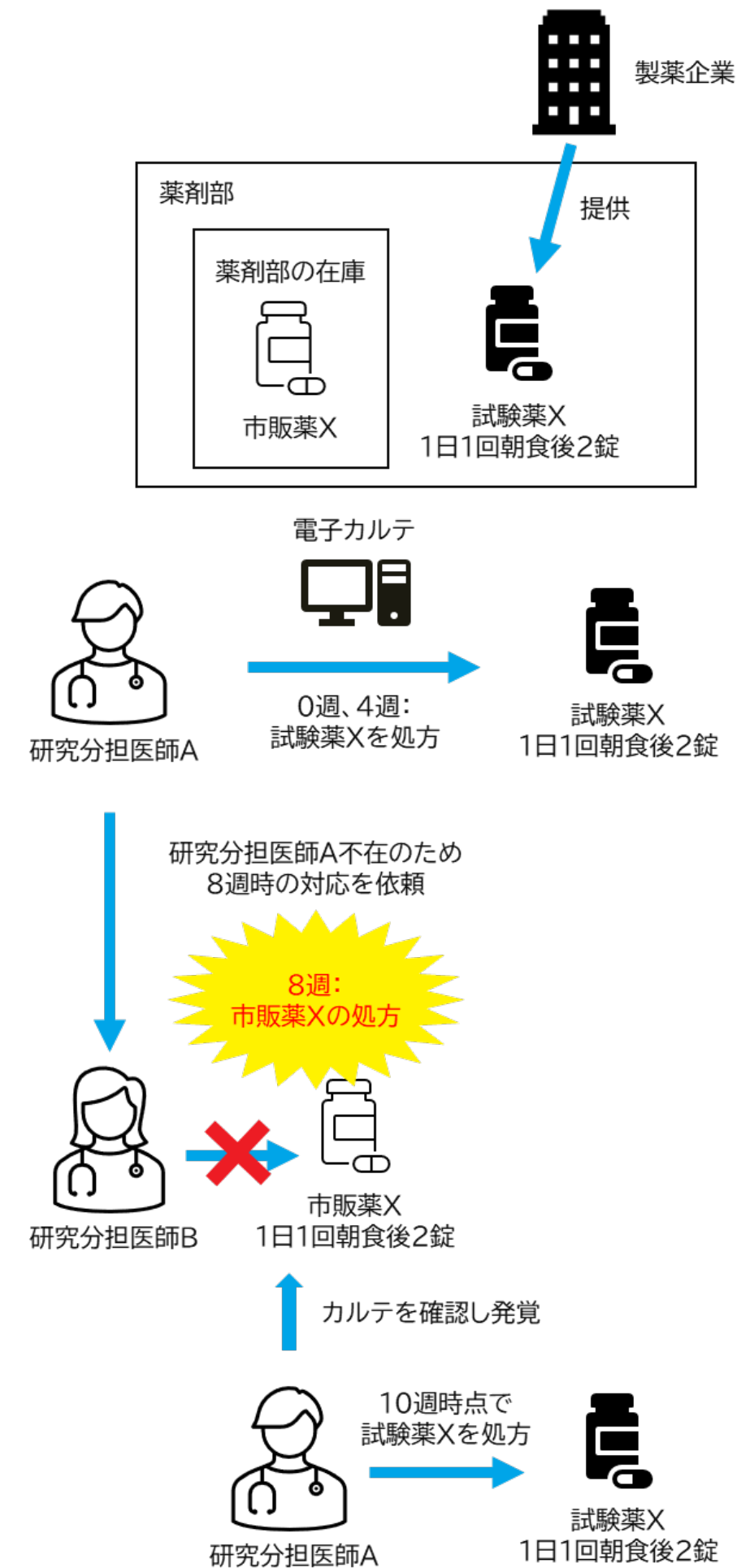
- ① 肺癌に対する細胞障害性抗癌剤を用いた特定臨床研究を計画した。
- ① 細胞障害性抗癌剤の投与量は、体表面積(BSA:Body Surface Area)から算出することとなっており、BSA算出式としてDuBois(デュポア)式(特記事項を参照)を用いることとなっていた。DuBois式は、身長と体重から算出される。
- ① 担当臨床データマネジャー(CDM)が、データベース(DB)定義書を作成、CDM責任者がこれを確認し、特に問題がないため、このDB定義書を基にElectronic Data Capture(EDC)構築を行った。このとき、身長・体重を入力するとBSAを導出するようになっていた。
- ① 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。
- ① 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。
- ① 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。
- ① 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。



試験薬の処方運用の逸脱 NEW

臨床研究法:不適合事例

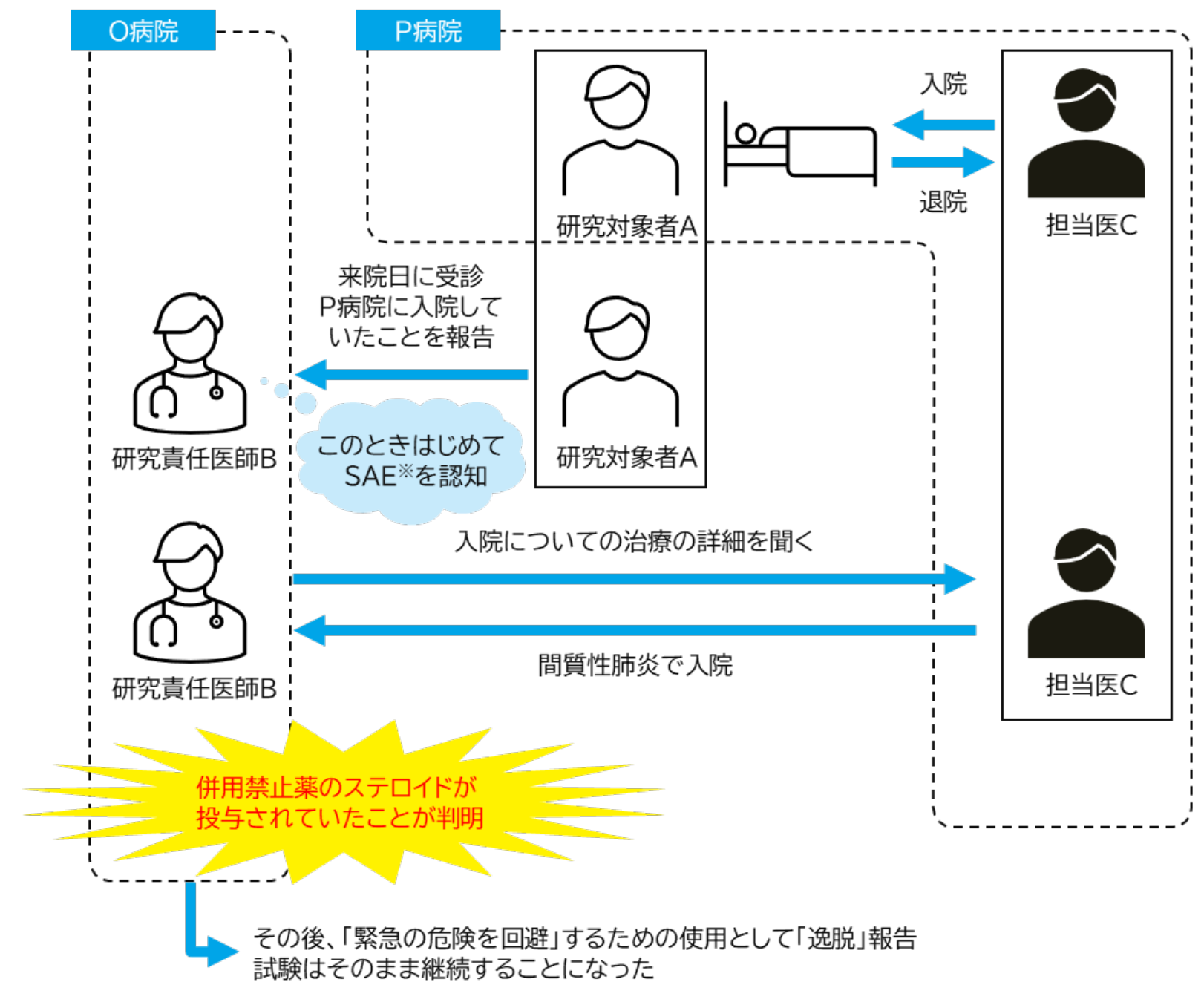
- ① 市販薬Xの適応外使用の特定臨床研究において、研究用の市販薬X(試験薬X)は製薬企業より提供されたものを使用していた。
市販薬Xの適応内の用法・用量:1日1回朝食後1錠
本研究の用法・用量:1日1回朝食後2錠
- ① 試験薬Xは薬剤部で管理されるが、薬剤部の在庫にある市販薬とは別に保管・払い出しを行っている。
- ① 研究対象者は、試験薬Xを1回2錠、1日1回朝食後に12週間服用。4週ごと(0週、4週、8週)に来院し、試験薬を処方するスケジュールとなっていた。
- ① 薬剤部とは事前に打ち合わせを行い、オーダー項目に「試験薬X(1回2錠、1日1回朝食後)」が設定された。
- ① 研究対象者の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。
- ① 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。
- ① 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。
- ① 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。
- ① 安全性に大きな問題はなかった。



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

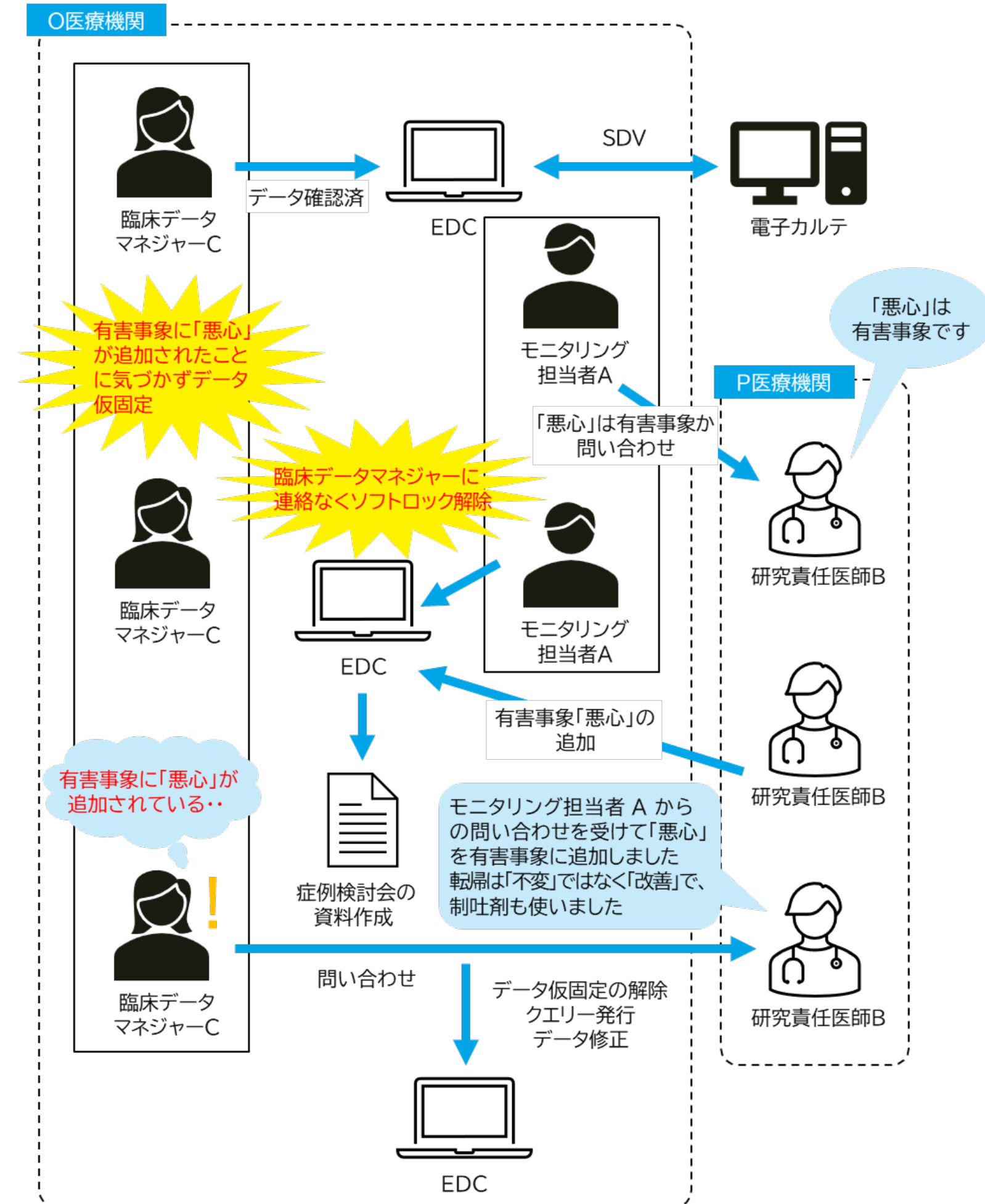
- ① O病院において、特定臨床研究(未承認薬を使用した単施設の少数例対象の試験)に参加中の研究対象者Aが、来院日に受診した際、研究責任医師Bに、実は肺炎でP病院に入院していたことを伝えた。「疾病等」への該当性など詳細の確認のため、P病院の担当医Cに情報提供をお願いしたところ、間質性肺炎のためステロイドが使用されたことが判明した。本研究において、ステロイドは併用禁止薬であった。



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

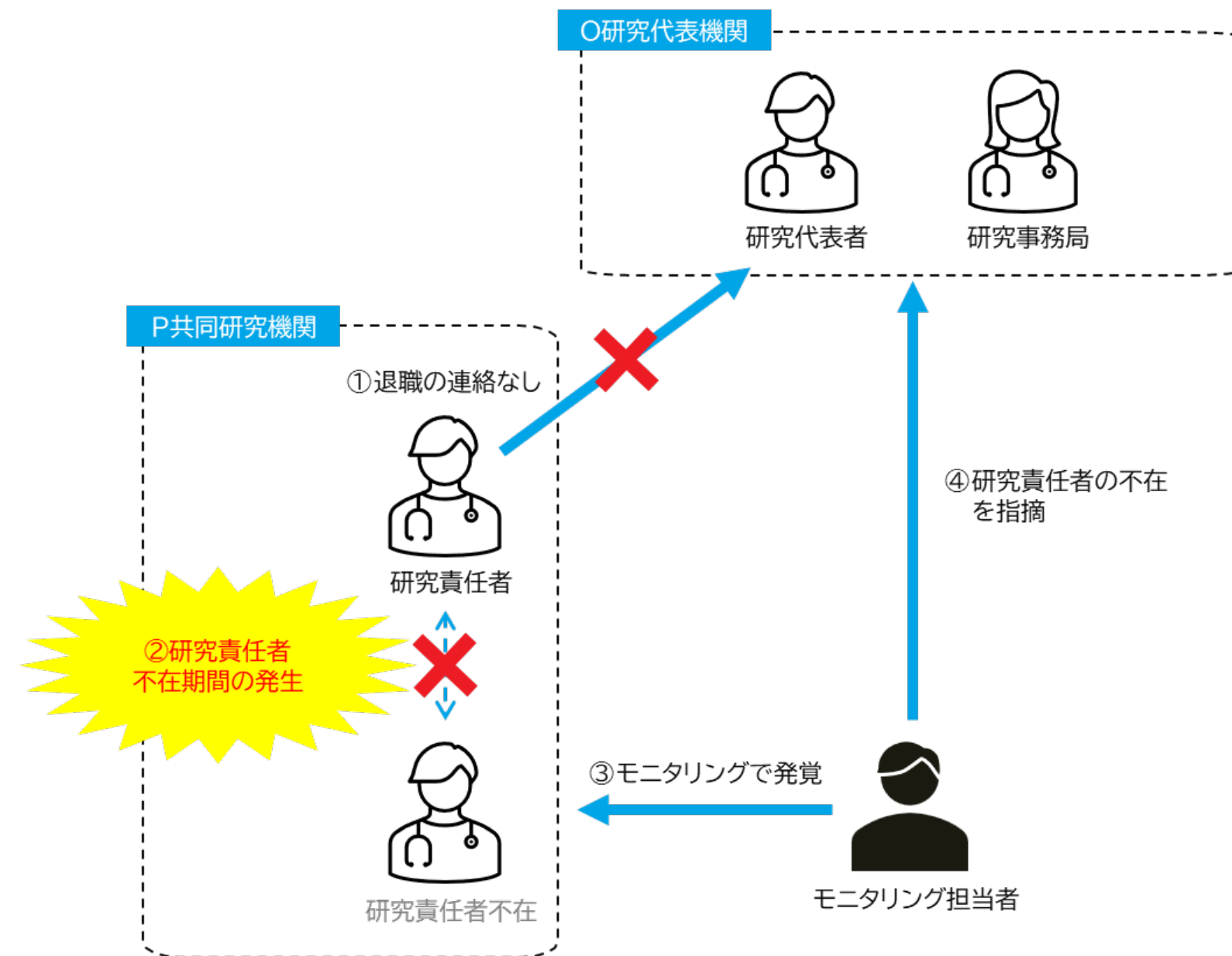
- ① O医療機関のAcademic Research Organization(ARO)部門に所属するモニタリング担当者Aは、P医療機関を訪問し、臨床研究法に基づく特定臨床研究において、原資料とEDCデータとの照合による確認(Source Data/Document Verification[SDV])を実施した。
- ② その際に、「悪心」が有害事象として挙げ漏れである可能性を確認し、研究責任医師Bに照会したところ、「悪心」を有害事象に挙げることが妥当であるとの判断であった。そのため、その場で、モニタリング担当者AはElectronic Data Capture(EDC)のソフトロックを解除し、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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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。



研究責任者の不在期間の発生 NEW

倫理指針:不適合事例

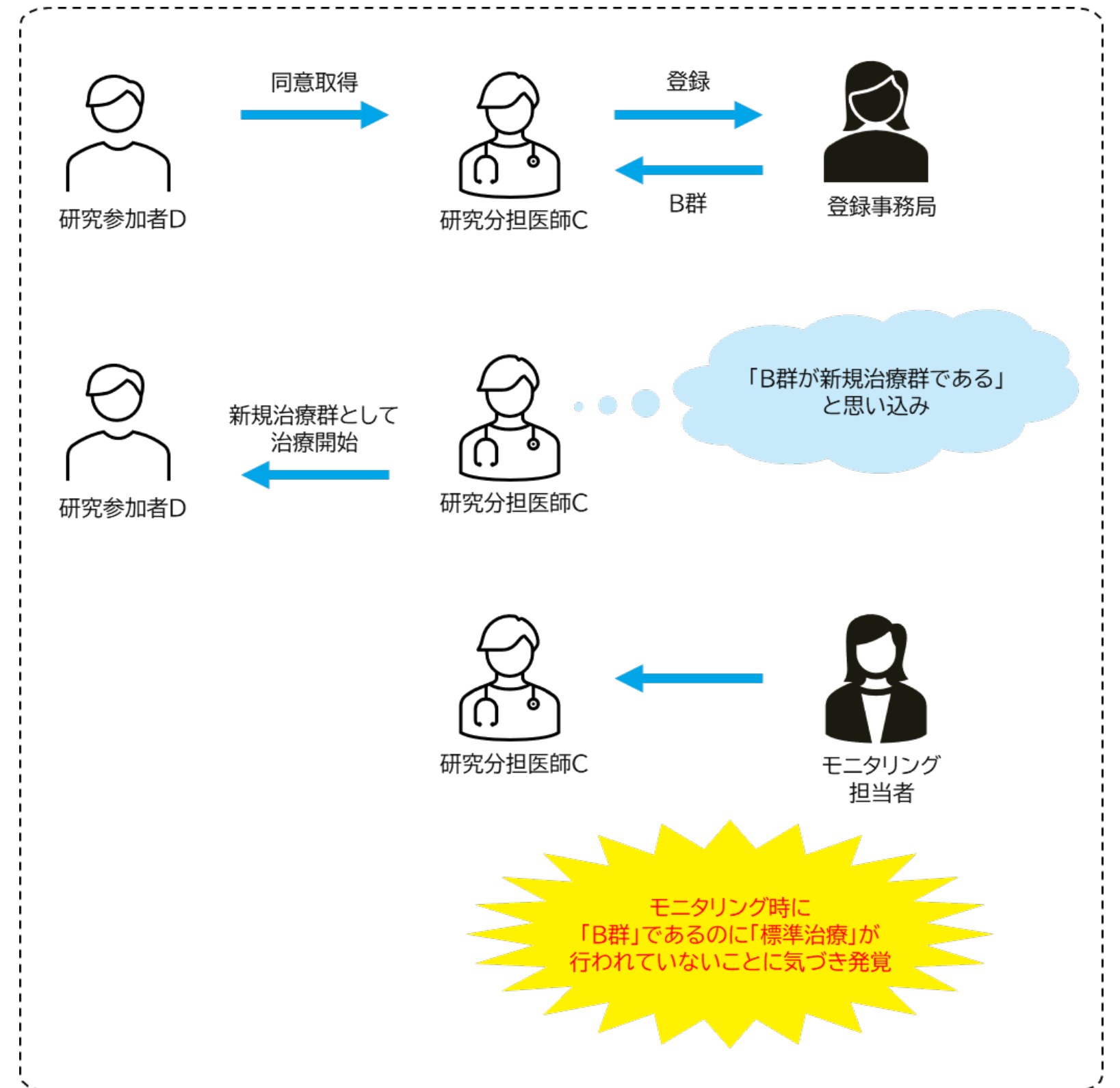
- ① 多機関共同の介入研究において、P共同研究機関の研究責任者が3月末で退職した。
- ② 研究代表者及び研究事務局への連絡がなく、当該機関において研究責任者の不在期間が発生した。
- ③ 5月にモニタリング担当者からの指摘により発覚した。
- ④ 症例の登録期間中に研究責任者の不在期間が発生したが、観察期間中の研究対象者はいなかった。



割付後の治療群間違い NEW

臨床研究法:不適合事例

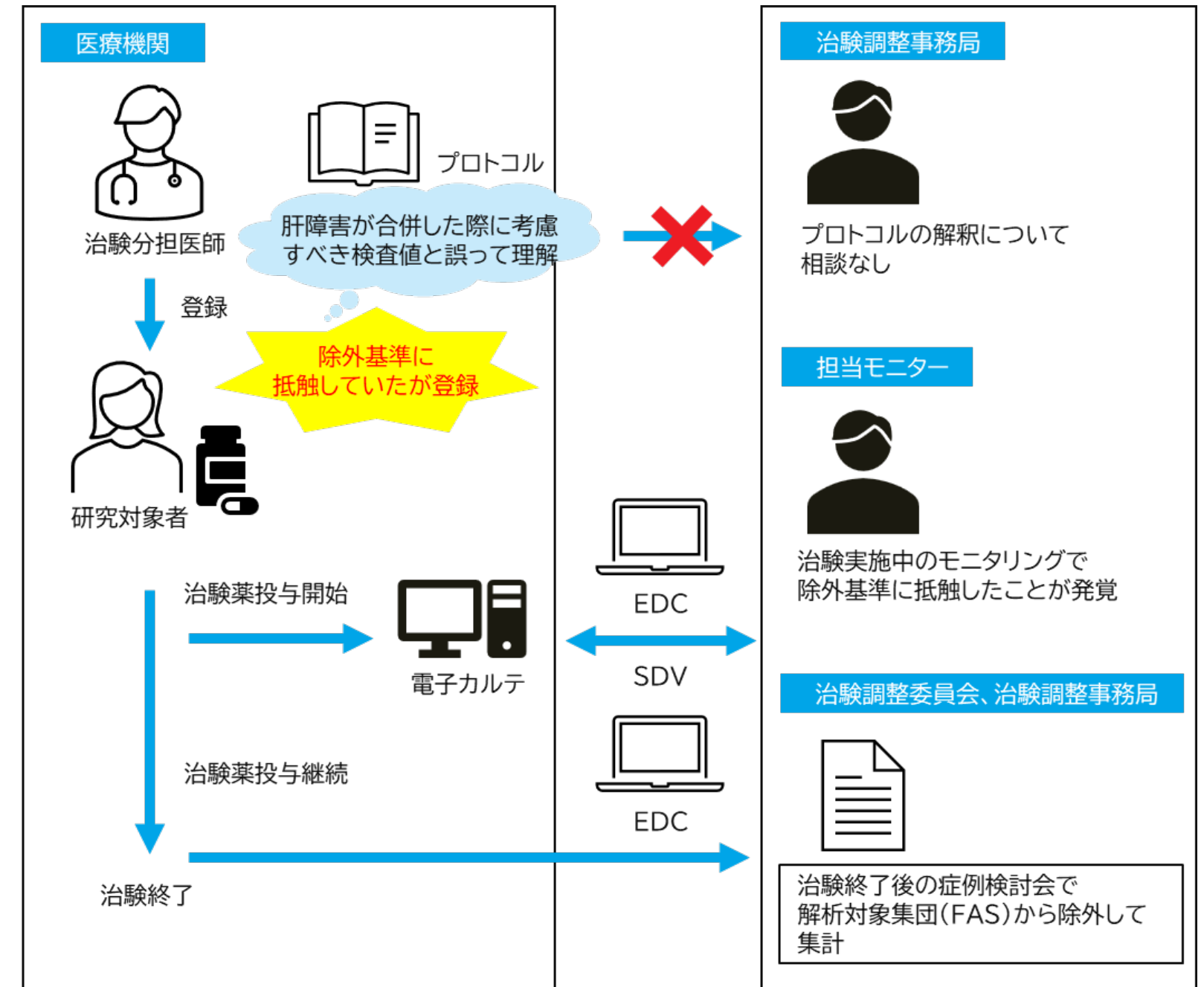
- ① 新規治療であるA群と標準治療であるB群を、ランダム化比較する特定臨床研究において、研究分担医師Cは、研究参加者Dから同意取得した後、登録事務局へ登録申請し、割付を依頼した。
- ① 割付の結果、B群(標準治療群)となったが、割付票には、「B群」とだけ記載されていた。
- ① 研究分担医師Cが、「B群が新規治療群である」と思い違いをし、新規治療群(実際はA群)の治療を開始した。
- ① モニタリングを行った際、モニタリング担当者から治療群の間違いを指摘され発覚した。



選択基準を満たさない研究対象者の組み入れ NEW

GCP省令:不適合事例

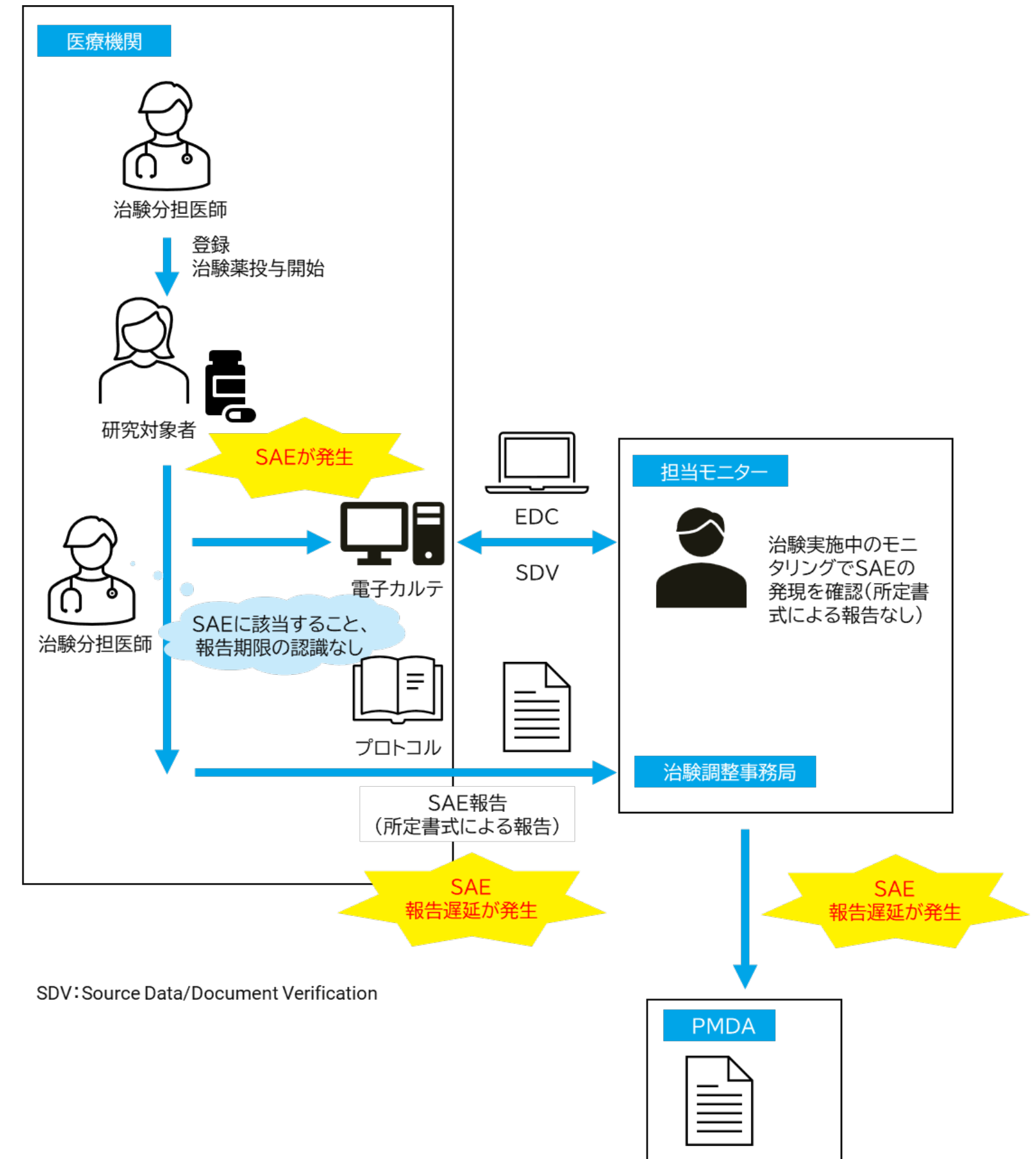
- ① 選択基準を満たさない研究対象者が治験に組み入れられていた。
- ① 治験薬投与開始後にモニタリングを行った際、除外基準に抵触した研究対象者が登録されていたことが判明した。
- ① 治験担当医師は除外基準に規定された検査値は肝障害が合併した際に適用される項目と誤って理解し、事前に事務局にも確認されなかった。
- ① 治験薬は投与を継続し、治験を完了した(投与された研究参加者に安全性上の問題は発生しなかった)。
- ① 症例検討会で選択基準を満たさない(除外基準に抵触)研究参加者として最大の解析対象集団(FAS)から除外して集計した。



安全性情報の報告遅延 NEW

GCP省令:不適合事例

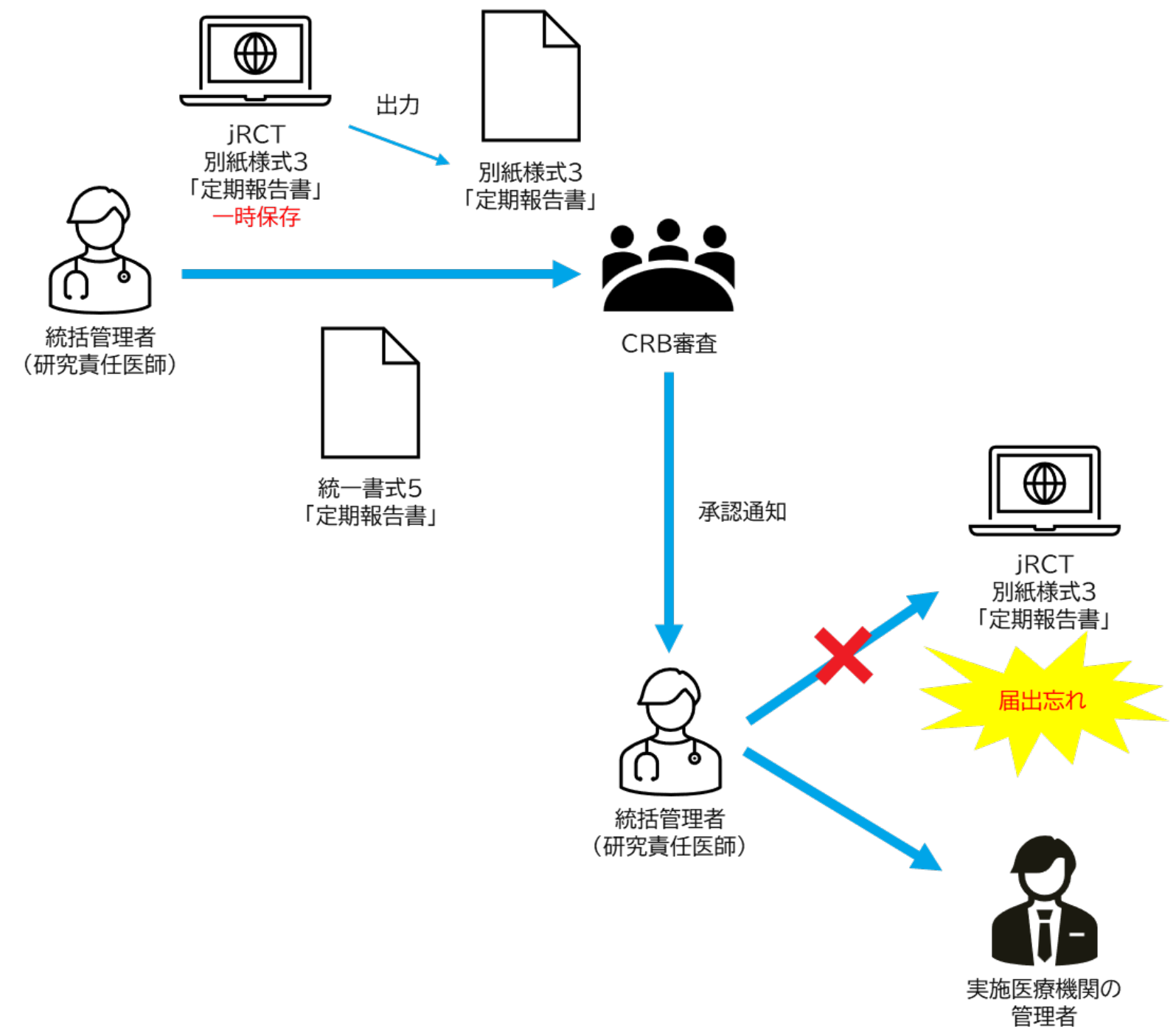
- ① 重篤な有害事象(SAE)が発現したが、実施施設からの報告が遅延し、その結果、当局への報告期限も遅延した。
- ① 治験実施中のモニタリングでElectronic Data Capture(EDC)データからSAEの発現を確認した。
- ① 医療機関に問い合わせたところ、治験担当医師がSAEの該当基準、報告期限を理解していなかった。
- ① 急ぎ、治験担当医師及び臨床研究コーディネーター(CRC)がSAEの報告手続きを進めたが、規制当局への報告期限も遅延した。



jRCTの提出忘れ NEW

臨床研究法:不正・不適合事例・ヒヤリハット例

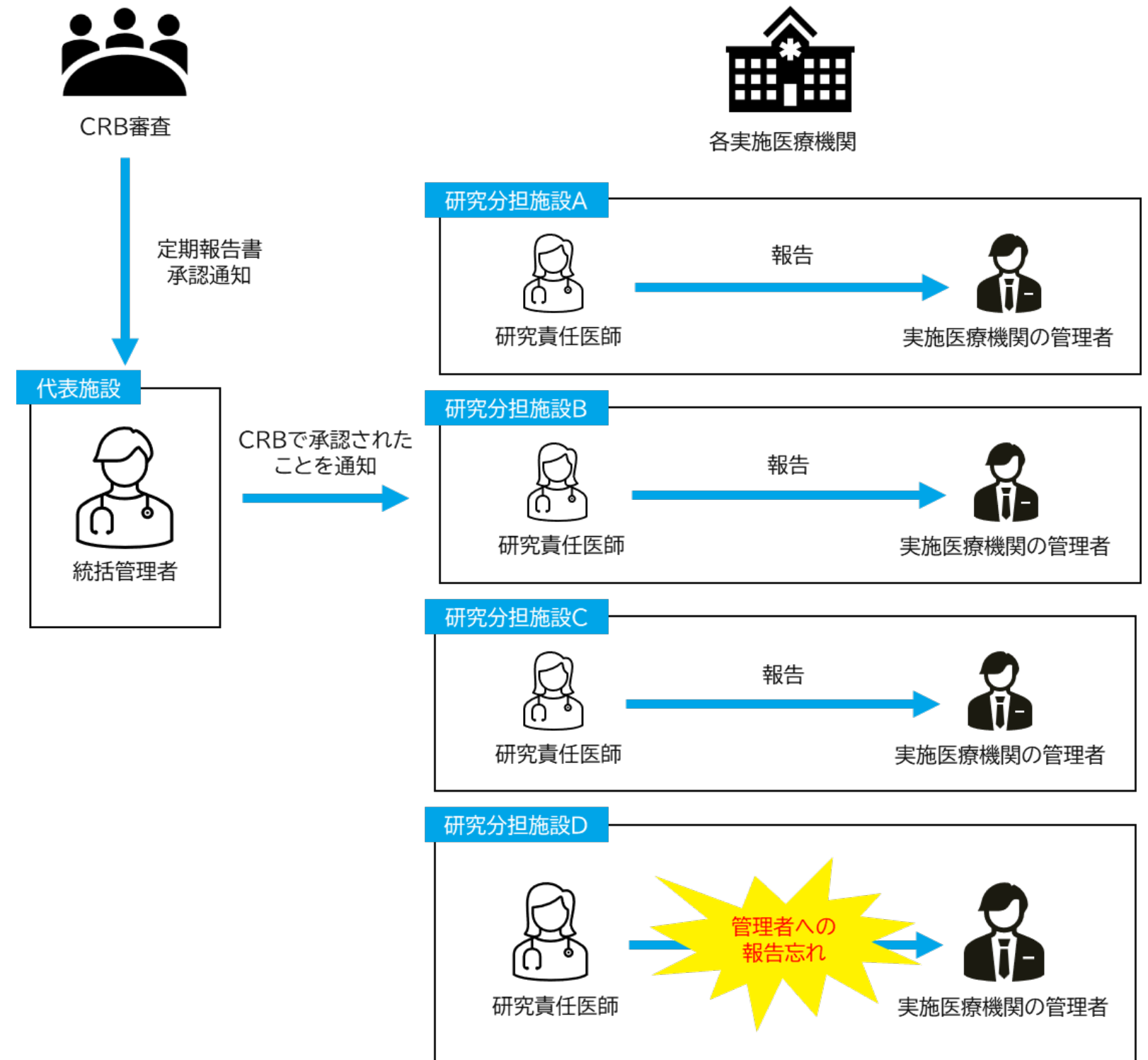
- ① 研究責任医師が統括管理者を兼ねる単施設で実施する特定臨床研究において、定期報告の時期にさしかかり、臨床研究等提出・公開システム(jRCT)で別紙様式3「定期報告書」を作成し一時保存した。
- ② 一時保存した別紙様式3「定期報告書」および統一書式5「定期報告書」を、認定臨床研究審査委員会(CRB)へ提出した。
- ③ CRBより承認通知を受け取ったため、管理者報告を行った。
- ④ jRCTで一時保存した別紙様式3「定期報告書」についてjRCT上でも「届出」を行う必要があったが、失念した。
- ⑤ 翌年の定期報告を行う際、昨年度の定期報告がjRCT上で一時保存のままであったことに気づき、一年遅れでjRCTにて「届出」を行った。



実施医療機関の管理者報告忘れ NEW

臨床研究法:不正・不適合事例・ヒヤリハット例

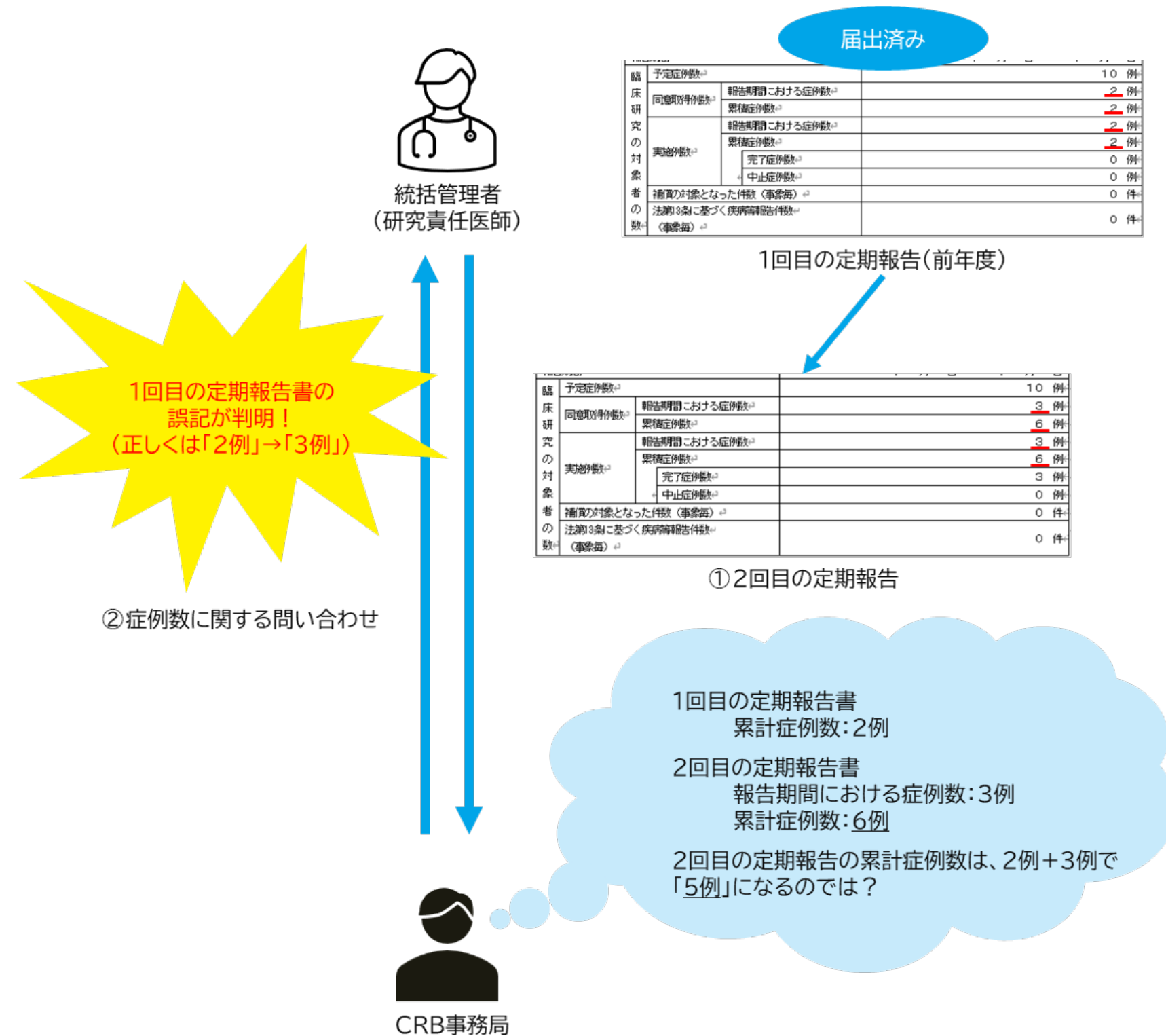
- ① 多施設共同で実施する特定臨床研究に分担施設として参加していた。
- ① 定期報告の時期が来たため、代表施設にて認定臨床研究審査委員会 (CRB)へ定期報告を行い、承認された旨が分担施設へ通知された。
- ① 分担施設において定期報告を管理者報告する必要があったが、管理者へ報告していなかった。
- ① 半年後、研究会議において定期報告の対応状況についての確認があり、管理者報告が必要であることを認識し、対応した。



定期報告書の誤記 NEW

臨床研究法:不正・不適合事例・ヒヤリハット例

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。



不適切なデータの取扱いや解析方法(1)

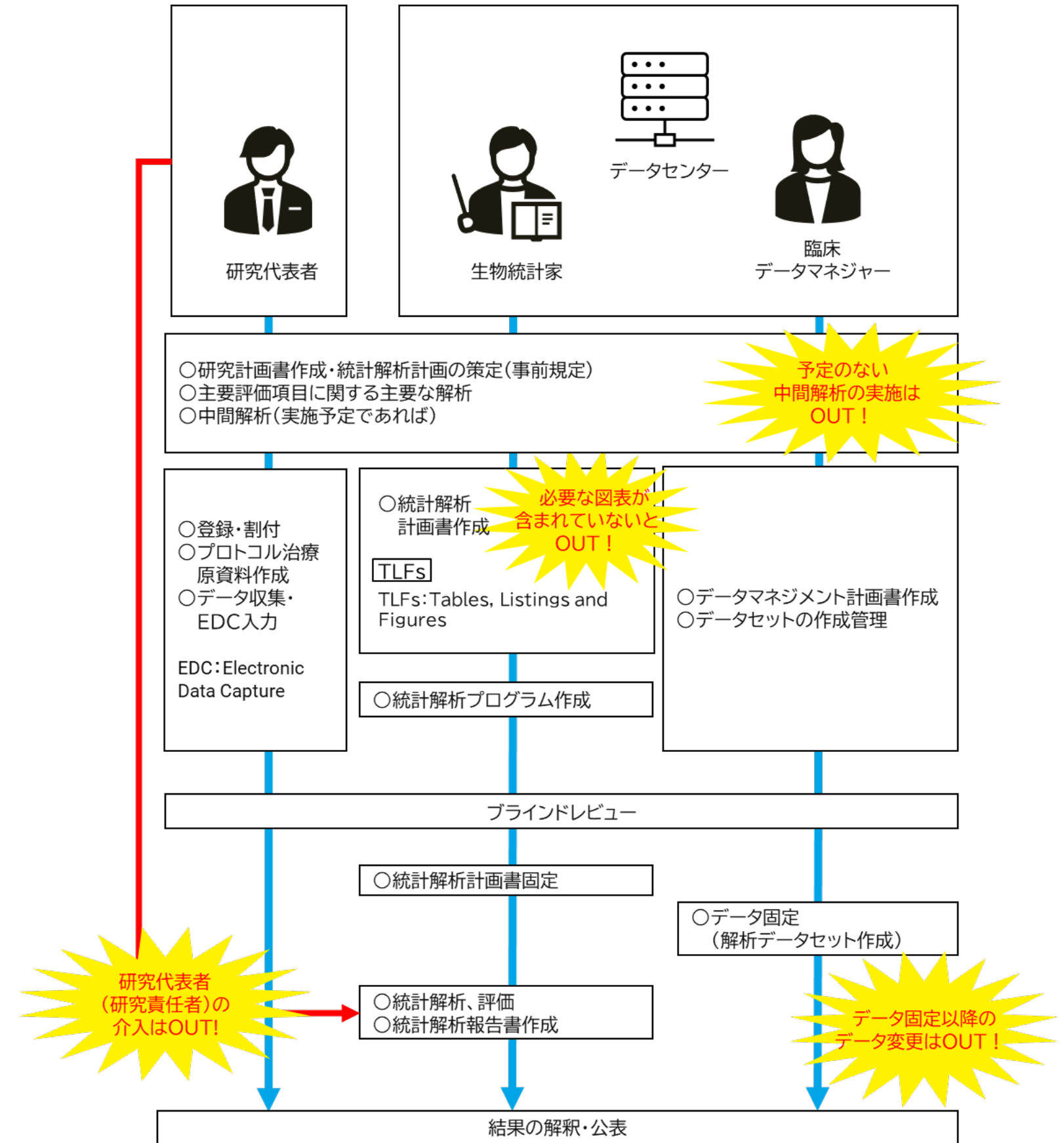
臨床研究法・GCP省令:不適合事例

<臨床研究法>

- ① 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。
- ② 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>

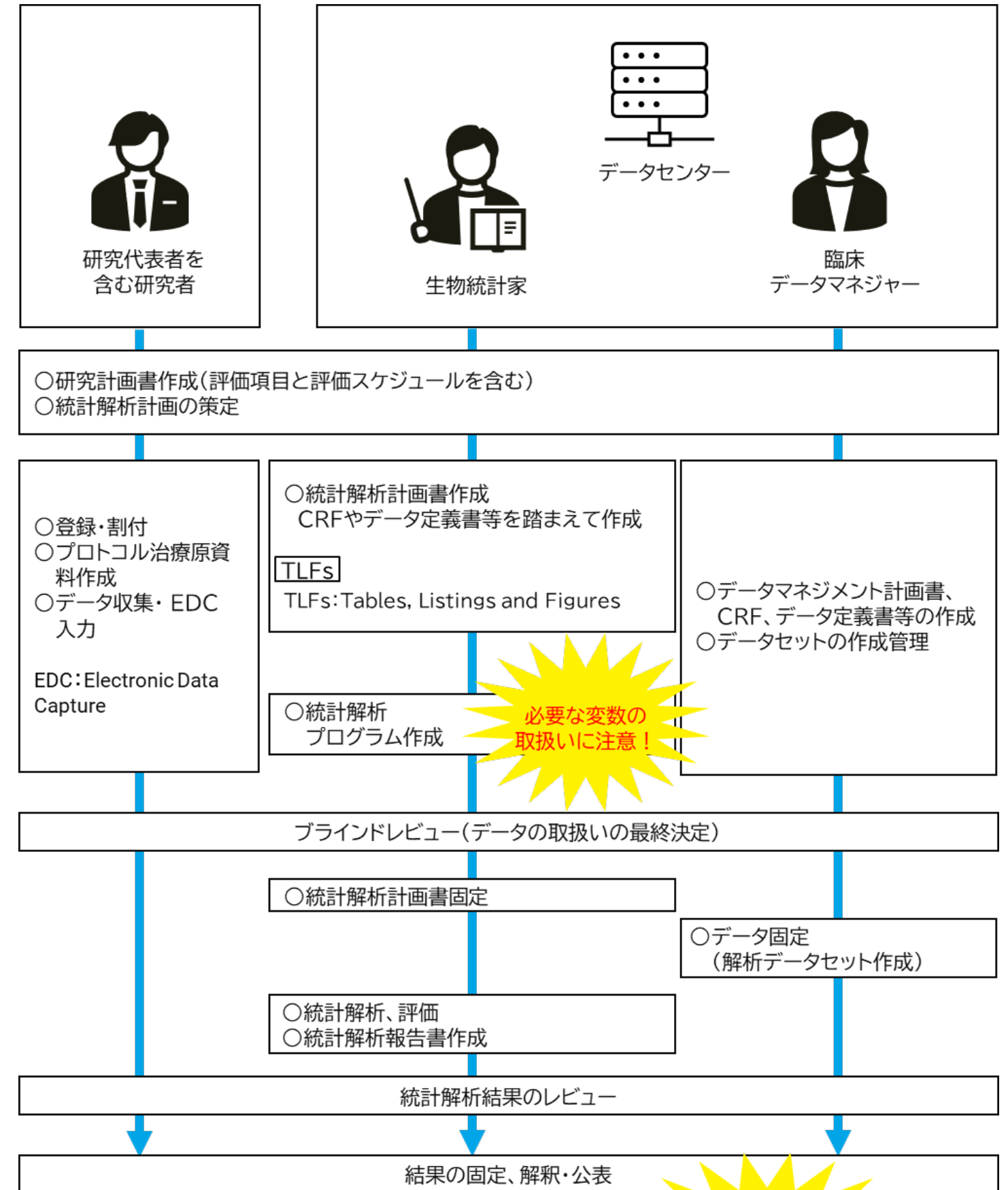
- ① 研究報告書作成時に必要な図表類が統計解析報告書の結果に含まれていなかった。



不適切なデータの取扱いや解析方法(2) NEW

倫理指針:ヒヤリハット事例

- ① 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。



データの紛失

倫理指針・臨床研究法・GCP省令：不適合事例

<生命・医学系指針>

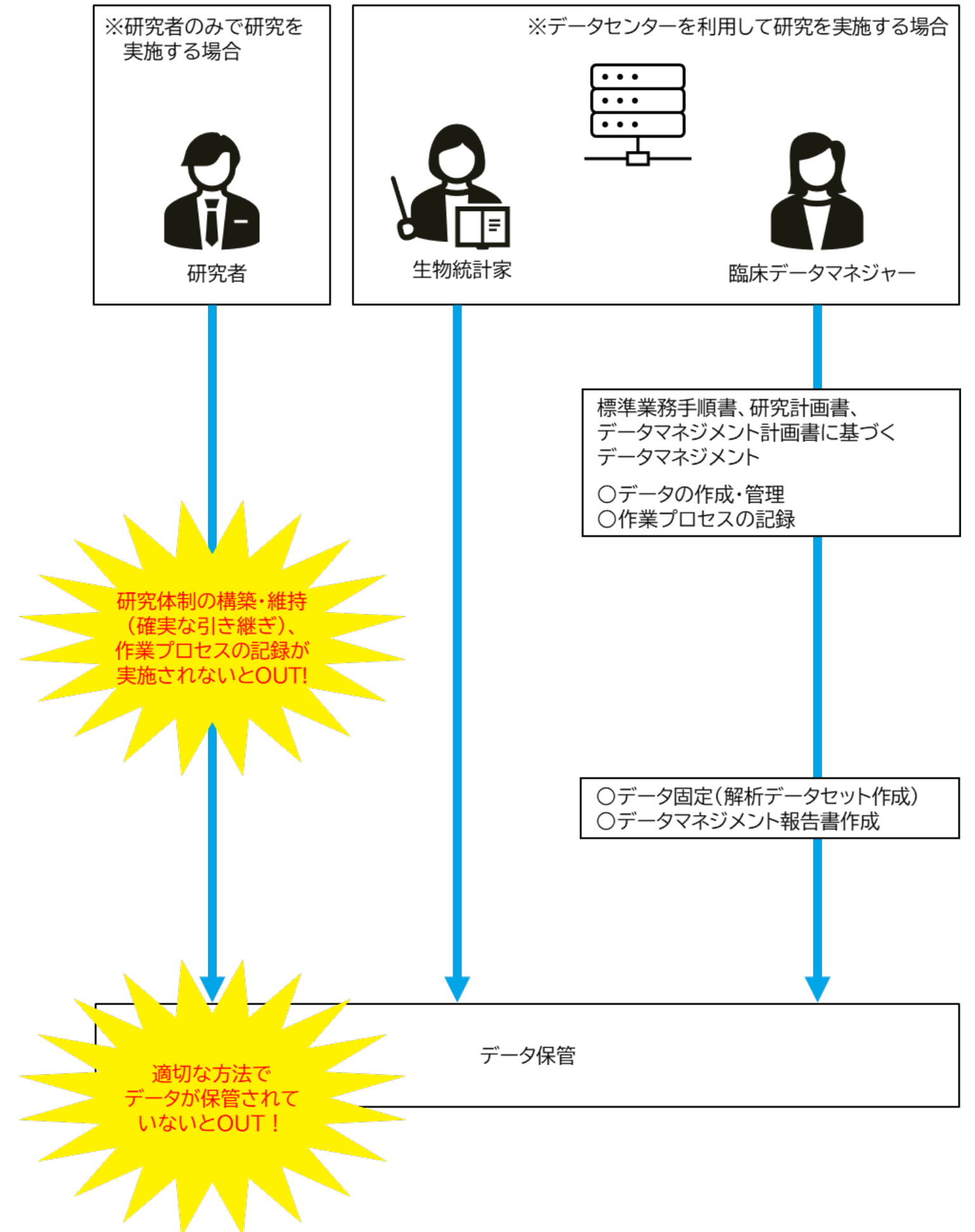
- ① 要配慮個人情報を含む研究データ(診療録から抜き出し加工したデータ)をUSBメモリにて保存していたが紛失した。

<臨床研究法>

- ① 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>

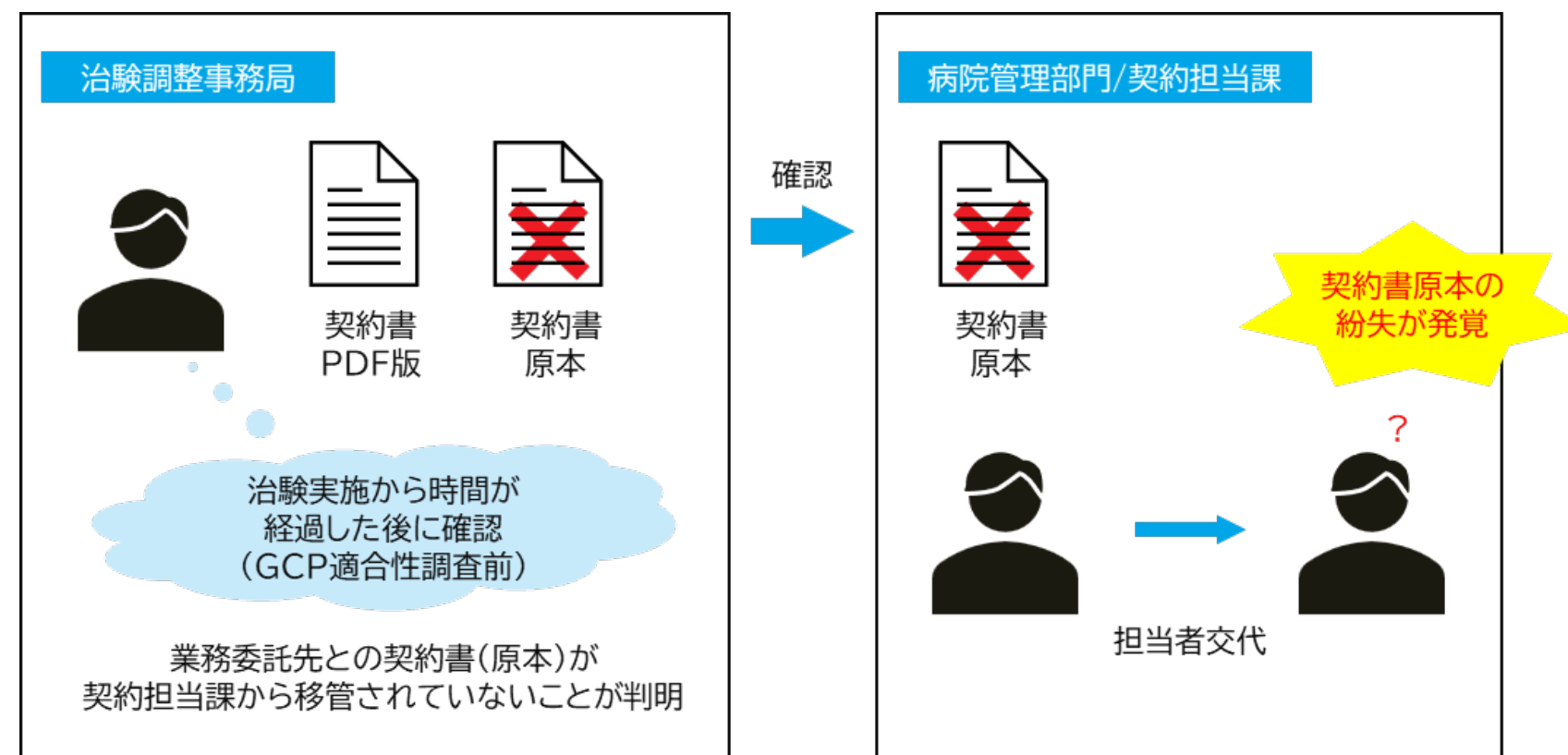
- ① 信頼性調査時にデータの紛失が判明した。



必須文書の紛失 NEW

臨床研究法:不適合事例

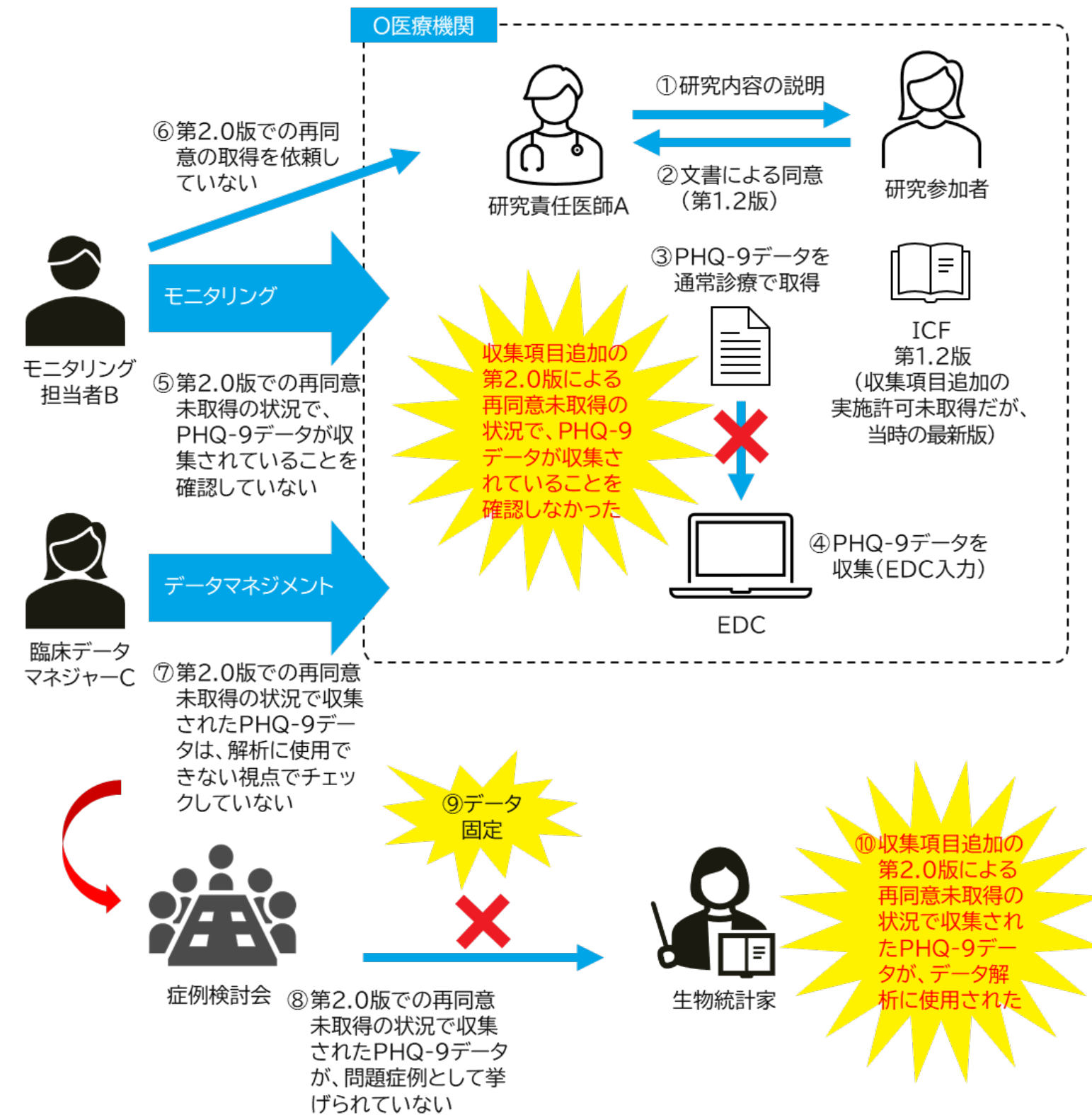
- ① 治験調整事務局が、薬事承認申請後のGCP適合性調査に向けて、記録の保存状況(業務委託先との契約書の所在)を確認したところ、契約書PDF版は契約担当課から受領していたものの、該当する契約書(原本)が移管されていないことが判明した。
- ② 治験調整事務局が、病院管理部門の契約担当課に問い合わせたところ、契約担当課でも当該契約書は保存されておらず、契約担当者の交代時の書類管理の引き継ぎが完了しておらず、契約書を紛失していることが判明した。



データ収集項目追加の再同意未取得のままデータ解析 NEW

臨床研究法: 不適合事例

- ❶ 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。
- ❷ 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。
- ❸ 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。
- ❹ 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。
- ❺ 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。
- ❻ 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。
- ❼ 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。



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

杏林大学医学部附属病院 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