

---

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

—ver1.0—

---

## Common Central Monitoring Guideline in Japanese Cancer Trial Network



Ver1.0 発効 2015 年 4 月 1 日

## 序文

本ガイドラインは、国立がん研究センター研究開発費 26-A-22「共同研究グループ間およびがん診療連携拠点病院間の連携によるがん治療開発研究の効率化と質的向上のための研究」班(主任研究者: 福田治彦)のデータセンター連携小班(小班長: 中村健一)において検討を行い、各グループの承認を経て発効したものである。この小班のミッションは、多施設共同臨床試験グループの中央支援機構の業務実施手順の情報共有および標準化であり、2008年よりがん研究助成金研究班 20 指-6として各グループにおける試験実施体制や各種の手順の情報交換を行ってきた。2013年からはがん研究開発費 23-A-16として単なる情報共有のみならず、実施手順の標準化を図る試みを開始し、今回、有害事象報告、中央モニタリング、施設訪問監査の実施手順についてのコンセンサスをまとめ、6グループ共通のガイドラインとして公表することとなった。それにあわせて、26-A-22 データセンター連携小班を構成する Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)、Japan Clinical Oncology Group (JCOG)、Japan Clinical Research Support Unit (J-CRSU)、Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG)、Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma Study Group (JPLSG)、West Japan Oncology Group (WJOG)の6グループを包括して Japanese Cancer Trial Network (JCTN)と称することとし、本ガイドラインの略称を「JCTN-モニタリングガイドライン」とした。

米国では National Cancer Institute (NCI) ががんの多施設共同試験グループを監視・支援する体制がとられており、NCI 主導で各グループ共通の登録システム、Electronic Data Capture (EDC) システム、有害事象報告システム、監査報告システムが既に導入されている。これらのシステムの標準化には研究者および中央支援機構の手間の軽減のみならず、臨床試験の質の担保、データの互換性、共同試験の促進といった数多くのメリットが存在する。

近年、日本からも研究者主導の多施設共同試験のエビデンスが数多く発信されるようになってきたが、日本の各臨床試験グループにおける試験実施手順には相違点が多く、複数の臨床試験グループに参加する研究者に不要な手間を強いることとなっていた。実施手順の標準化には様々なメリットが存在することは多くの関係者も認識するところであるが、現在日本には NCI のような臨床試験グループを統括・支援する機関は存在しないため、これらの標準化は各臨床試験グループが自発的に進める必要がある。本ガイドラインが、作成に携わった 6 グループのみならず、日本における他の臨床試験グループでも活用されることで、日本の研究者主導臨床試験の標準化が進み、臨床試験の質の向上、共同試験の推進につながることを期待する。

### ガイドライン作成担当

国立がん研究センターがん研究開発費 26-A-22

「共同研究グループ間およびがん診療連携拠点病院間の連携によるがん治療開発研究の効率化と質的向上のための研究」班(主任研究者: 福田治彦) データセンター連携小班(小班長: 中村健一)

成人白血病治療共同研究グループ(JALSG) 本田純久

日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG) 福田治彦、中村健一、富井裕子、柴田大朗、加幡晴美

日本臨床研究支援ユニット(J-CRSU) 関根信幸、田村正一郎

婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG) 青谷恵利子、野中美和、金津佳子

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG) 齋藤明子

西日本がん研究機構(WJOG) 中村慎一郎

ガイドライン審査担当

JALSG 幹事会	代表	直江知樹
JCOG 運営委員会	運営委員会委員長	飛内賢正
J-CRSU 臨床研究支援事業運営委員会	運営委員長	大橋靖雄
JGOG 理事会	理事長	杉山徹
JPLSG 運営委員会	運営委員長	足立壮一
WJOG 理事会	理事長	中西洋一

## 目次

序文.....	1
1. はじめに.....	4
1.1. 本ガイドラインの位置づけ.....	4
1.2. 品質保証・品質管理とモニタリングの目的.....	4
1.3. 中央モニタリングと施設訪問モニタリング.....	4
2. 適用範囲.....	5
3. 用語の定義.....	5
3.1. 研究代表者(Study Chair).....	5
3.2. 研究事務局(Study Coordinator/Physician Coordinator).....	5
3.3. 施設研究責任者(Site Investigator).....	5
3.4. データセンター(Data Center).....	6
3.5. プロトコール(Study Protocol).....	6
4. モニタリング担当者.....	6
4.1. モニタリング実施者.....	6
4.2. モニタリング担当者の要件.....	6
4.3. 守秘義務.....	6
5. モニタリング計画.....	6
5.1. モニタリングの対象.....	6
5.2. モニタリング計画.....	6
5.3. モニタリングの報告の頻度.....	6
6. モニタリングの実施.....	7
6.1. モニタリングの項目.....	7
6.2. モニタリング項目のマスキング.....	9
6.3. 症例検討の際の施設名の掲載.....	9
6.4. 研究代表者、研究事務局によるデータレビュー.....	9
6.5. 参加施設に対するレビュー結果のフィードバック.....	9
7. モニタリング結果の報告.....	9
8. モニタリングに関する記録の保管.....	9
付表 1 モニタリングレポートテンプレート.....	10

## 1. はじめに

### 1.1. 本ガイドラインの位置づけ

臨床試験の結果の信頼性を確保するためには品質管理・品質保証活動の一環として、モニタリングおよび監査の実施が不可欠である。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 27 年 4 月 1 日施行)」においても、「侵襲(軽度な侵襲を除く)を伴う介入研究」では「モニタリングおよび必要に応じて監査を実施すること」と規定された。

本ガイドラインは、恒常的な中央支援機構を有するがんの臨床試験グループとして活動している JALSG/JCOG/J-CRSU/JGOG/JPLSG/WJOG(以下、6 グループ)における中央モニタリングの標準的な手順をグループ間の合意に基づき文章化したものである。より詳細な手順は、グループごとにその組織構成、実施する試験の特性に応じて別途定めることを想定している。また、上記以外の臨床試験グループが、本ガイドラインを使用しても差し支えない。その場合には、各グループの責任のもとに使用することとし、特に 6 グループの許諾を要さない。

### 1.2. 品質保証・品質管理とモニタリングの目的

臨床試験の結果の信頼性すなわち「品質」は、モニタリングや監査のみによって保証されるものではない。試験の立案から結果の公表に至る一連のプロセスの中で、総合的・継続的に品質管理および品質保証を行うことによって保証される。これらのプロセスには、モニタリングや監査とともに、適切な臨床試験計画の立案、プロトコルの作成、適切な手順のもとでの試験の実施、データマネジメントといった活動が含まれることに留意する必要がある。

モニタリングは、試験開始から終了に至る一連のプロセスの中で、試験がプロトコルや各種規制要件等に則って安全かつ倫理的に実施されていることを確認し、またデータが正確に記録・報告されていることを確認するための品質管理活動である。一連の臨床試験実施プロセスで生じるエラーの最小化がモニタリングの目的であり、研究者等に対して絶えずフィードバックを行うことでデータの質を向上させることが最終的なゴールとなる。

### 1.3. 中央モニタリングと施設訪問モニタリング

一般的なモニタリングの手法としては、収集された症例報告用紙(case report form: CRF)のデータと参加施設における原資料との照合を伴う施設訪問モニタリングと、データセンターに収集される CRF のデータに基づき行う中央モニタリングが存在する。

本ガイドラインを作成した 6 グループで実施される臨床試験は、予定登録患者数、参加施設数とも大規模な後期開発の臨床試験が主である。米国でがんの後期開発の主体となっている National Cancer Institute (NCI)-sponsored cooperative groups では、当該研究グループで行われる臨床研究を通して得られるデータの完全性の保護を目的とし、データ収集と分析のあらゆるプロセスを試験毎ではなく、施設レベルで評価する手法がとられている。施設要件、研究スタッフの資格や、当該研究グループで行われる臨床試験の管理・規定方針に対するコンプライアンスへの審査を行うことで、継続的に研究グループ全体の質向上を目指すという考え方である。この活動の一環として、リスクに基づく方法による原資料の確認(Source Data Verification, SDV)が行われる。

一方、欧州の代表的な多施設共同臨床試験グループである European Organisation for Research and Treatment of Cancer(EORTC)ではリスクに応じて試験ごとにモニタリングの方法・頻度を変えている。すなわち低リスクの試験では中央モニタリングのみ、中リスクの試験では中央+施設訪問モニタリング(サンプリング SDV)、高リスクの試験では中央+施設訪問モニタリング(インテンシブ SDV)と、リスクに応じてモニタリングの濃淡を変え、それに加えてモニタリングとは別に、モニタリング担当部門とは別の部門が品質保証活動として施設訪問監査を実施するという方法を採用し

ている(ただし監査の頻度は、3年で全施設を一巡する米国に比べて非常に低い)。

品質管理活動を試験毎に加えるモニタリング手法に重点を置くEORTCと、研究グループレベルでの恒常的な品質管理活動として監査を実施するNCIという手法の相違はあるものの、中央モニタリングを基本として、それに施設訪問によるSDVを含めた評価を加えるという概念自体はNCIでもEORTCでも変わりがなく、いずれもデータの完全性を保証するための活動である。

JCTNの6グループでは、主に米国NCI方式の中央モニタリング+施設訪問監査の方式で品質管理活動、品質保証活動を行っており、そのうち本ガイドラインでは中央モニタリングに限って基本的な手順を示すこととする。施設訪問監査については別途「JCTN 監査ガイドライン」に示す。以下、本ガイドラインでの「モニタリング」とは「中央モニタリング」をさす。

なお、平成24年12月28日付の省令GCPガイダンスでも試験の特性に応じて中央モニタリングを行うことが許容されており、本ガイドラインに示す手順は省令GCPに定めるモニタリングの要件を逸脱するものではない。

## 2. 適用範囲

本ガイドラインは、Japanese Cancer Trial Networkの6グループ(JALSG/JCOG/J-CRSU/JGOG/JPLSG/WJOG)で実施されるがん領域の臨床試験のうち、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って行う試験のモニタリングを行う際の基本的な方針について定めるものである。医師主導治験および国際共同臨床試験で他の規制等も考慮する必要がある場合等は本ガイドラインの対象外であるが、先進医療制度下の試験は本ガイドラインの対象に含まれる。また、企業からの委託や他の研究グループと共同で実施する試験等で、本ガイドラインを適用せず、個別に検討されたモニタリング手順を適用することは許容される。

## 3. 用語の定義

### 3.1. 研究代表者(Study Chair)

臨床試験に関わる責務の包括的な責任を有する研究者。

補足:臨床試験グループによって、統括責任者、研究実施責任者等と呼ばれることがある。多施設共同研究では「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」における「研究責任者」の役割の一部(例:研究全体の中止の決定)を、各施設の研究責任者を代表して担う者と解釈される。

### 3.2. 研究事務局(Study Coordinator/Physician Coordinator)

臨床試験に関わる責務の包括的な実務を行う研究者。

補足:研究代表者が兼務する場合もある。臨床試験グループによっては研究事務局を置かずに研究代表者がその役割を担う場合もある。多施設共同研究では「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」における「研究責任者」の役割の一部(例:研究計画の作成・変更)を、各施設の研究責任者を代表して担う者と解釈される。

### 3.3. 施設研究責任者(Site Investigator)

参加施設において臨床試験に関わる責務の包括的な責任を有する研究者。

補足:「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」における「研究責任者」の責務のうち、参加施設ごとに対応が必要な要件につきその役割を担う者と解釈される。

### 3.4. データセンター(Data Center)

多施設臨床試験グループで実施される臨床試験のデータの収集・解析を行うほか、臨床試験実施に関する様々な支援を行う組織。

補足:臨床試験グループによって、コーディネーティングセンター、データコーディネーティングセンター、中央事務局等と呼ばれることがある。また、グループによっては、データの収集・解析以外の調整業務や支援業務を担う組織をデータセンターとは別に「運営事務局(Operations Office)」等として設けることもある。

### 3.5. プロトコル(Study Protocol)

研究実施計画書。

補足:「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」における研究計画書にあたる。

## 4. モニタリング担当者

### 4.1. モニタリング実施者

モニタリングは各グループにおけるデータセンター、および、研究代表者、研究事務局が主体となり実施する。

### 4.2. モニタリング担当者の要件

モニタリング担当者は、次の要件を満たす者とする。

- ・ 臨床研究の倫理原則を理解している
- ・ プロトコル、説明同意文書、研究組織、関連する規制要件を理解している
- ・ 守秘義務を遵守できる
- ・ 関係者との円滑なコミュニケーションを図ることができる

### 4.3. 守秘義務

モニタリング担当者は時期を問わず、モニタリングで知りえた患者の個人情報をも漏洩してはならない。また、モニタリングの内容・結果を、関係者以外の者に規定の手順を経ずに伝えてはならない。各グループにおいてはモニタリング担当者の守秘義務の実効性が担保されるよう、就業規則や標準業務手順書等の中で守秘義務に関する適切な規定を設ける。

## 5. モニタリング計画

### 5.1. モニタリングの対象

モニタリングは、各グループで患者登録中、追跡中の全試験の、全登録患者を対象に行う。

### 5.2. モニタリング計画

各試験のモニタリング計画(頻度、方法等)についてはプロトコルに定め、詳細については、各グループの標準業務手順書や、登録前に定める試験毎のモニタリング計画書の中で定める。

### 5.3. モニタリングの報告の頻度

中央モニタリングの結果は、原則として年2回、試験毎に定期モニタリングレポートの形にまとめて発行する。試験のリスクや登録ペース等に応じて発行の頻度を年1回とすることや年2回を超える頻度とすることは許容される。具体的な頻度は各試験のプロトコルに定める。

## 6. モニタリングの実施

### 6.1. モニタリングの項目

#### 1) 必須項目

以下は原則として各試験の定期モニタリングレポートに含めるべき項目とする。

各項目に挙げた「検討のポイント」は、「6.4.研究代表者、研究事務局によるデータレビュー」の際に検討するポイントの例であり、これらの検討結果は研究代表者や研究事務局により参加施設へフィードバックすることが望ましい。

項目	解説	検討のポイント(例)
研究概要	研究の目的、対象、エンドポイント、プロトコル治療、予定登録数、予定登録期間、プロトコル改訂の履歴等の研究概要を記載する。研究概要にあげる項目は各グループの方式に従う。	—
登録状況	施設別登録数、登録ペース(予定登録ペースと実登録ペースの比較)、施設別 IRB 承認状況について記載する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>試験の進捗状況は予定通りか？</li> <li>登録ペースが不良な場合、改善する手立てはあるか？</li> </ul>
CRF 回収状況	当該モニタリング実施時点までの CRF 回収状況を記載する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>CRF 回収状況が不良な施設が特定の施設に偏っていないか？</li> </ul>
適格性の検討	不適格の可能性のある症例をリストアップし、適格か不適格かの判断結果を示す	<ul style="list-style-type: none"> <li>不適格例を減らす工夫はあるか？</li> </ul>
治療開始前 の中止例の検討	登録後、プロトコル治療開始前にプロトコル治療中止となった患者についてリストアップする。	<ul style="list-style-type: none"> <li>当該患者の登録に問題はなかったか？治療中止は妥当であったか？</li> </ul>
背景因子の集計	登録時背景因子の集計を行う(例: Stage 別、組織型別の登録数)。ランダム化比較試験の場合には群別の集計を示し、著しい偏りが無いことを確認する	<ul style="list-style-type: none"> <li>群間で背景因子の偏りは存在しないか？ランダム化が適切に行われているか？</li> <li>背景因子の分布が事前の想定から大きく外れていないか？</li> </ul>
治療中止理由	プロトコル治療中止理由の集計を行う。各患者の終了/中止理由を以下のいずれかのカテゴリーに分類して集計することが推奨される。 1.プロトコル治療完了 2.プロトコル治療無効 3.有害事象による中止 4.有害事象との関連が否定できない患者拒否 5.有害事象との関連が否定できる患者拒否 6.治療期間中の死亡 88.その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>不適切な理由により治療中止がなされていないか？</li> <li>有害事象関連の中止(3と4の理由による中止)が想定を超えて多すぎないか？(患者リスクの最小化が保たれているか？)</li> </ul>
プロトコル逸脱 の可能性がある症 例の検討	プロトコル逸脱の発生状況を掲載する。プロトコル逸脱の種類別に逸脱の数を示す方法や、症例毎にプロトコル逸脱の詳細を検討する方法がある。モニタリングレポートへの掲載の方法は各グループの方式に従う	<ul style="list-style-type: none"> <li>プロトコル逸脱の頻度、程度は許容範囲内か？</li> <li>逸脱が特定の施設に偏っていないか？</li> <li>逸脱を減らす手立てはないか？</li> <li>プロトコル記載の不備が逸脱の原因となっていないか？</li> </ul>
安全性の評価	重篤な有害事象の発生状況と、一般的な有害事象の発生頻度を掲載する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発生頻度は許容範囲内か？</li> </ul>



項目	解説	検討のポイント(例)
	重篤な有害事象の発生状況については、モニタリングレポートに詳細を掲載する方法と、詳細検討は一連の有害事象報告の中で行い、モニタリングレポートには重篤な有害事象の頻度を種類別/群別に示す方法がある。これらのモニタリングレポートへの掲載の方法は各グループの方式に従う。	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な有害事象への対応は臨床的に適切か？</li> <li>効果・安全性評価委員会への有害事象報告は適切になされているか？</li> <li>毒性中止や重篤な有害事象の発生が、プロトコル逸脱に伴って生じていないか？</li> </ul>
二次がんの検討	二次がんの発生を、有害事象報告の対象から除外している場合には二次がんの発生状況について、モニタリングレポートへの掲載を必須とする。	<ul style="list-style-type: none"> <li>二次がん発生リスクが特定の群で高くないか？</li> </ul>

## 2) オプションとする項目

試験の特性やグループの事情にあわせて、試験の品質管理上の問題となりうる項目を追加する。以下に示すものはオプションとする項目の例であり、これらの項目を含めないことや、これ以外の項目を追加することは許容される。

項目	解説	検討のポイント(例)
割付調整因子の変更	割付調整因子で用いた背景因子の情報が、治療前報告等で後から変更になった患者のリストを掲載する。登録時の割付調整因子の報告が適切になされていることの確認に用いる。	<ul style="list-style-type: none"> <li>適切なランダム化に関わる割付調整因子が適切に報告されているか？</li> <li>変更が特定の施設に偏っていないか？</li> </ul>
治療経過の集計	プロトコル治療の内容やコンプライアンスを示すための、治療経過の集計。例としては、手術を含む試験の場合には手術所見用紙や病理所見用紙にある各項目の集計、化学療法の試験の場合には実施コース数の集計やコース開始延期割合、投与レベル減量割合等が挙げられる。	<ul style="list-style-type: none"> <li>プロトコル治療変更の頻度やコンプライアンスは想定内か？</li> </ul>
後治療の集計	群間で後治療に偏りが無いことが想定される場合等には、モニタリングレポートで後治療の集計を掲載する。ただし、後治療の頻度により PFS のイベント数など有効性のエンドポイントを類推可能な場合があるため、施設研究者向けのモニタリングレポートでは群をマスクすることが望ましい。	<ul style="list-style-type: none"> <li>後治療の偏りはないか？偏りは想定内か？</li> </ul>
有効性の評価	Primary endpoint が time-to-event 型エンドポイントの場合には、群をプールしたイベント数をモニタリングレポートに掲載する。有効性のエンドポイントの集計を行う場合には、群をプールした状態で集計するか、群別の集計結果を研究者にマスクする形でモニタリングレポートに掲載する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>主たる解析時点で想定どおりのイベント数が得られる見通しか？(サンプルサイズの再計算や追跡期間の延長を検討する必要はないか？)</li> </ul>
イベント発生状況不明患者の検討	長期間追跡されてない患者や、増悪等のイベント評価が予定どおり行われていない患者のリストアップを行う。	<ul style="list-style-type: none"> <li>適切に追跡が行われているか？追跡不能患者が予想以上に多くないか？</li> </ul>
その他	グループによっては施設訪問監査でデータ修正が必要となった患者の詳細、QOL 調査の回収状況、匿名化番号の使用状況等が掲載されることがある。	—

## 6.2. モニタリング項目のマスキング

定期モニタリングレポートにおける集計項目のうち、患者登録、治療、評価等にバイアスを生じうるリスクのある項目については、集計結果をマスクした上でレポートを発行してもよい。マスクする項目については、研究代表者、研究事務局と協議して事前に定め、マスクする項目の性質とレポート配布範囲に応じて複数のモニタリングレポート（例：施設研究者向けレポートではマスク、研究代表者・研究事務局向けレポートではマスクしない）を作成してもよい。

一般に参加施設の研究者に対してマスキングすべき項目の例としては以下が挙げられる。

- ・ 有効性のエンドポイントの群間比較（例：群別の腫瘍縮小効果）
- ・ 単群試験の場合の有効性のエンドポイントの集計（例：全生存期間）

## 6.3. 症例検討の際の施設名の掲載

適格性の検討や、プロトコル逸脱の可能性のある症例の検討、重篤な有害事象のリストアップの際などに、施設名つきでリストアップするグループも存在する。施設名つきでリストアップすることのメリットは、特定の施設で系統的に不適格例の登録や逸脱が発生していないかを検討できることが挙げられる。本ガイドラインではモニタリングレポート上の詳細検討に施設名を含めるかどうかは規定せず、各グループの運用に任せる。

## 6.4. 研究代表者、研究事務局によるデータレビュー

定期モニタリングレポートの内容の検討や、施設から収集されたデータの不明点の検討、モニタリング上の問題点の解決などのため、定期的に研究代表者、研究事務局によるデータレビューを行う。定期モニタリングレポート発行の頻度にあわせて行うことが推奨されるが、具体的な頻度については研究代表者、研究事務局とデータセンターが協議して決定する。

## 6.5. 参加施設に対するレビュー結果のフィードバック

研究代表者、研究事務局は、上記のレビューによって明らかとなった問題点を、メールや会議の場で参加施設の研究者と情報共有し、その改善に努める。

## 7. モニタリング結果の報告

データセンターは、作成した定期モニタリングレポートを、研究事務局、研究代表者に提出する。モニタリングレポートは、この他にもグループ毎に定めた適切な宛先に提出する。

研究事務局、研究代表者は定期モニタリングレポートを参加施設の研究者と共有し、問題点の検討、フィードバックを行う。

効果・安全性評価委員会等で定期モニタリングレポートの審査を行うかどうかは各グループの規定に従う。

各参加施設の研究責任者が、研究機関の長に対して研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を報告する際、定期モニタリングレポートを資料として提出しても差し支えない。

## 8. モニタリングに関する記録の保管

各参加施設における臨床試験に関する資料およびデータセンターにおけるモニタリングに関連した記録の保管期間は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の規定に従い、「当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日」までとする。

付表 1 モニタリングレポートテンプレート