



CTR ///
CLINICAL & TRANSLATIONAL RESEARCH CENTER
KEIO UNIVERSITY HOSPITAL

慶應義塾大学病院
臨床研究推進センター

アカデミアのモニタリング担当者に求められる 品質とリスクの視点

慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター

桃井章裕



臨床試験に対する普遍的原則

—品質管理の歴史的変遷—



臨床試験における負の歴史

1. ナチスの人体実験（1939-1945）：第二次世界大戦中の正確な被害者は不明

- 倫理的欠陥：被験者の強制参加、人道無視
- 教訓：被験者の自発的な同意は絶対不可欠である

2. タスキギー梅毒実験（1932-1972）：アメリカで約600人

- 倫理的欠陥：治療法があるにもかかわらず、被験者に知らせず、自然経過を観察
- 教訓：被験者の最善の利益と知る権利は、研究の目的よりも優先される

3. サリドマイド事件（1950年代後半-1960年代初頭）：世界各国で約1万人

- 倫理的欠陥：妊婦への安全性データが不十分なまま投与され、多くの胎児に重篤な被害
- 教訓：薬の有効性だけでなく、安全性を厳格に評価することが不可欠



倫理原則の誕生へ



倫理原則の確立

1. ニュルンベルク綱領（1947年）

「被験者の自発的な同意」を臨床研究の最も重要な原則として明記。

2. ヘルシンキ宣言（1964年）

医師だけでなく医学研究に関わる全ての個人、チーム、組織の倫理規範として、被験者の利益を科学や社会の利益に優先することを規定。

3. ベルモント・レポート（1979年）

以下の3つの倫理原則が明確化

- **人格の尊重 (Respect for Persons)** : 被験者の自律性を尊重し、十分な情報提供と同意を得ること
- **善行 (Beneficence)** : 被験者の安全を最大限に確保し、危害を最小化すること
- **正義 (Justice)** : 研究の便益と負担が公正に分配されること



科学的信頼性の確立ーICH-GCPの制定ー

1970年代後半、被験者保護の倫理的な問題に加えて、FDAはデータの意図的な改ざんや不適切な記録管理が多発し、承認申請データの信頼性が危機に瀕することに直面していた。これに対応するため、「データは真実でなければならない（Data Integrity）」という原則を確立し、SDVや監査による「出口管理」を強化するGCPの制定に至った。

- 1996年：国際的な医薬品の臨床試験の実施基準が制定
- 1997年：日本でも「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP省令）として交付



「被験者保護」だけでなく、「提出されるデータが真実であること」もGCPの絶対要件に！



臨床試験に対する普遍的な要求事項

ICH-GCP Introduction

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects.

Compliance with this standard provides public assurance that [the rights, safety, and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.](#)

薬事承認を目的としたデータ取得や社会的で学術的に意義のあるエビデンスの創出のために、[ヘルシンキ宣言の原則に基づき被験者の人権の保護、安全性の保持及び福祉の向上を図ること、科学的な質及び成績の信頼性を確保すること](#)



臨床試験の信頼性を確保するとは？

ICH-GCP 5.1 Quality Assurance and Quality Control

5.1.1 The sponsor is responsible for implementing and maintaining [quality assurance and quality control systems](#) with written SOPs to ensure that trials are conducted and data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with the protocol, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).



[品質保証・品質管理体制](#)を導入・維持していない臨床試験は、

結果に対する信頼性を保証することは困難であり、要求基準を満たしたとは言えない



ICH-GCP E6 (R1) が重視したこと

初期のGCPは、不正なデータ生成や記録の不備・欠落を事後的に発見することに重きを置いていた。

- 文書化の徹底：すべての活動の記録を義務付け、監査証跡（Audit Trail）の概念を導入
- SDVの義務付け：CRFのデータが「原資料」と完全に一致することをモニタリング担当者が確認する作業を重視
- 独立した監査：モニタリングとは別に、スポンサーが監査を通じて、システムとプロセスが適切に機能しているかを点検する仕組みを導入



我々のモニタリング活動は、歴史的に確立された「科学的な真実」を守るための活動であったが、

この「出口管理」の方法自体が、後の非効率性の原因に・・・



研究不正が生んだ新たな信頼性の視点



研究不正は未だ臨床試験の信頼性を脅かす問題

nature

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾ Subscribe

nature > news feature > article

NEWS FEATURE | 19 February 2025 | Correction [27 February 2025](#)

Exclusive: These universities have the most retracted scientific articles

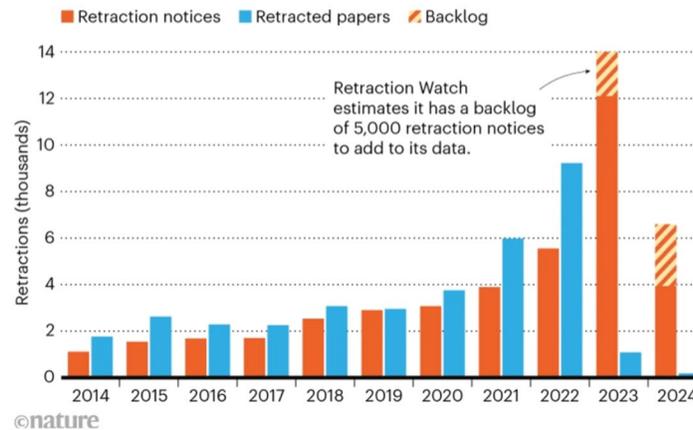
A first-of-its-kind analysis by *Nature* reveals which institutions are retraction hotspots.

By Richard Van Noorden

<https://www.nature.com/articles/d41586-025-00455-y>

A TIDE OF RETRACTIONS

Data from Retraction Watch show a trend of increasing retractions over the past decade. Notices are published by journals when they retract a paper, and are often about papers from previous years. 'Retracted papers' represents papers published in that individual year that are retracted.



The Retraction Watch Leaderboard

Who has the most retractions? Here's our unofficial list (see notes on methodology), which we'll update as more information comes to light:

1. [Joachim Boldt](#) (220) See also: [Editors-in-chief statement](#), [our coverage](#)
2. [Yoshitaka Fujii](#) (172) See also: [Final report of investigating committee](#), [our reporting](#), [additional coverage](#)
3. [Yoshihiro Sato](#) (124) See also: [our coverage](#)
4. [Hironobu Ueshima](#) (124) See also: [our coverage](#)
5. [Ali Nazari](#) (104) See also: [our coverage](#)
6. [A Salar Elahi](#) (92) See also: [our coverage](#)
7. [Jun Iwamoto](#) (91) See also: [our coverage](#)
8. [Diederik Stapel](#) (58) See also: [our coverage](#)
9. [Yuhji Saitoh](#) (56) See also: [our coverage](#)
10. [Adrian Maxim](#) (48) See also: [our coverage](#)

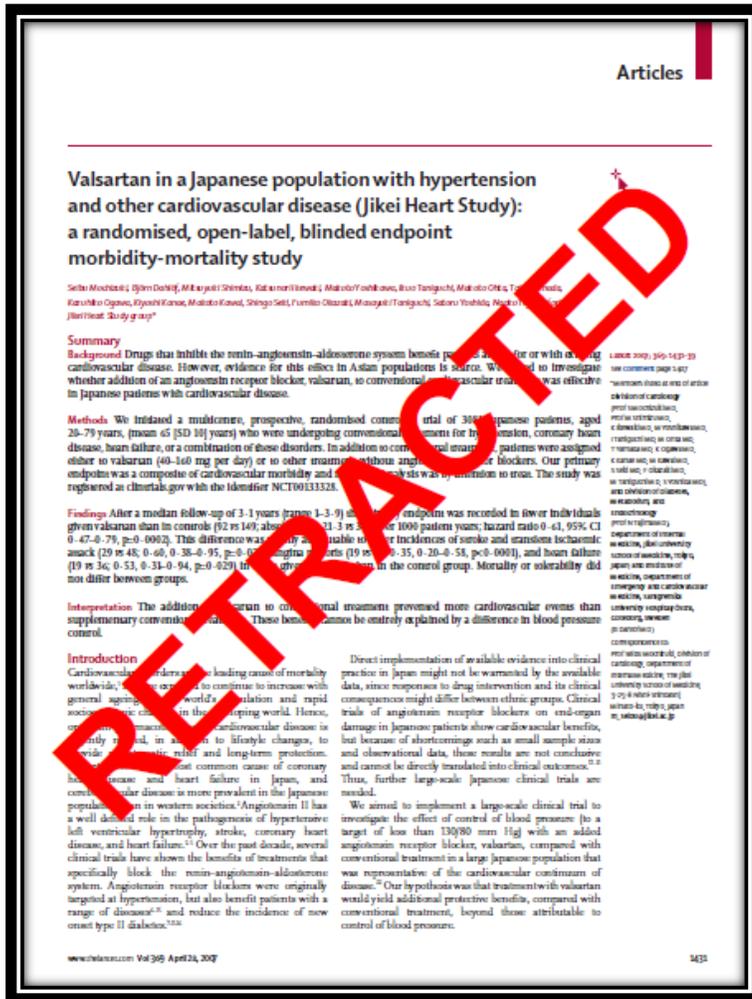
<https://retractionwatch.com/the-retraction-watch-leaderboard/>

2023年に撤回論文数は10,000件超え。。

研究不正は過去の問題ではなく、今この瞬間にも起きている危機でもある。



臨床研究法施行に繋がった研究不正



「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討会委員会」報告書 (平成26年4月11日)

- 我が国の**臨床研究に対する信頼性**を大きく損ねるなど、国益の損失にもつながる重大な問題である。
- 世界的に権威のある医学雑誌からの関連論文の撤回、研究データの人為的な操作により事実と異なる結論が導き出されたことが判明するなど、**臨床研究の質**に関する問題が複数の大学において明らかになった。

臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策(国立大学附属 病院長会議(平成25年9月19日))

品質管理・品質保証：**品質管理**は、本来自らまたはグループで行うもので、臨床研究のあらゆる段階において、**臨床研究に求められる品質を達成するために行う個々の活動**のことであり、品質保証システムの一環として実施する。具体的には、データ管理や**モニタリング等の活動**が該当する。

臨床研究の品質管理の在り方が改めて問われた

臨床研究に必要とされる信頼性の多様化

臨床研究法施行規則 第九条（臨床研究の基本理念）

臨床研究は、臨床研究の対象者の生命、健康及び人権を尊重し、次に掲げる事項を基本理念として実施しなければならない。

- 一 社会的及び学術的意義を有する臨床研究を実施すること
- 二 臨床研究の分野の特性に応じた科学的合理性を確保すること
- 三 臨床研究により得られる利益及び臨床研究の対象者への負担その他の不利益を比較考量すること
- 四 独立した公正な立場における審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の審査を受けていること
- 五 臨床研究の対象者への事前の十分な説明を行うとともに、自由な意思に基づく同意を得ること
- 六 社会的に特別な配慮を必要とする者について、必要かつ適切な措置を講ずること
- 七 臨床研究に利用する個人情報 を適正に管理すること
- 八 臨床研究の質及び透明性を確保すること



現代的な課題である質の確保、個人情報の保護、研究の透明性といった、
いわゆる社会的信頼性への視点が求められる



アカデミアのモニタリング担当者に求められる 品質とリスクの視点とは？



臨床試験におけるモニタリングの定義

GCP(治験)	臨床研究法	倫理指針
<p>GCPガイドンス 第2条_8</p> <p>治験等が適正に行われることを確保するため、治験依頼者若しくは自ら治験を実施する者又は製造販売後臨床試験依頼者より指名されたモニターが、治験等の進行状況を調査し、本基準並びに治験実施計画書（又は製造販売後臨床試験実施計画書）及び手順書に従って実施、記録及び報告されていることを保証する活動である</p>	<p>臨床研究法施行規則 1.総則(1)定義</p> <p>臨床研究に対する信頼性の確保及び臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われていることを確保するため、当該臨床研究の進捗状況並びに当該臨床研究がこの省令及び研究計画書に従って行われているかどうかについて、研究責任医師が特定の者を指定して行わせる調査</p>	<p>倫理指針ガイドンス 第1章総則第2用語の定義</p> <p>研究が適正に行われることを確保するため、研究がどの程度進捗しているか並びにこの指針及び研究計画書に従って行われているかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう</p>
求められる品質基準		
高	高～中	中～低

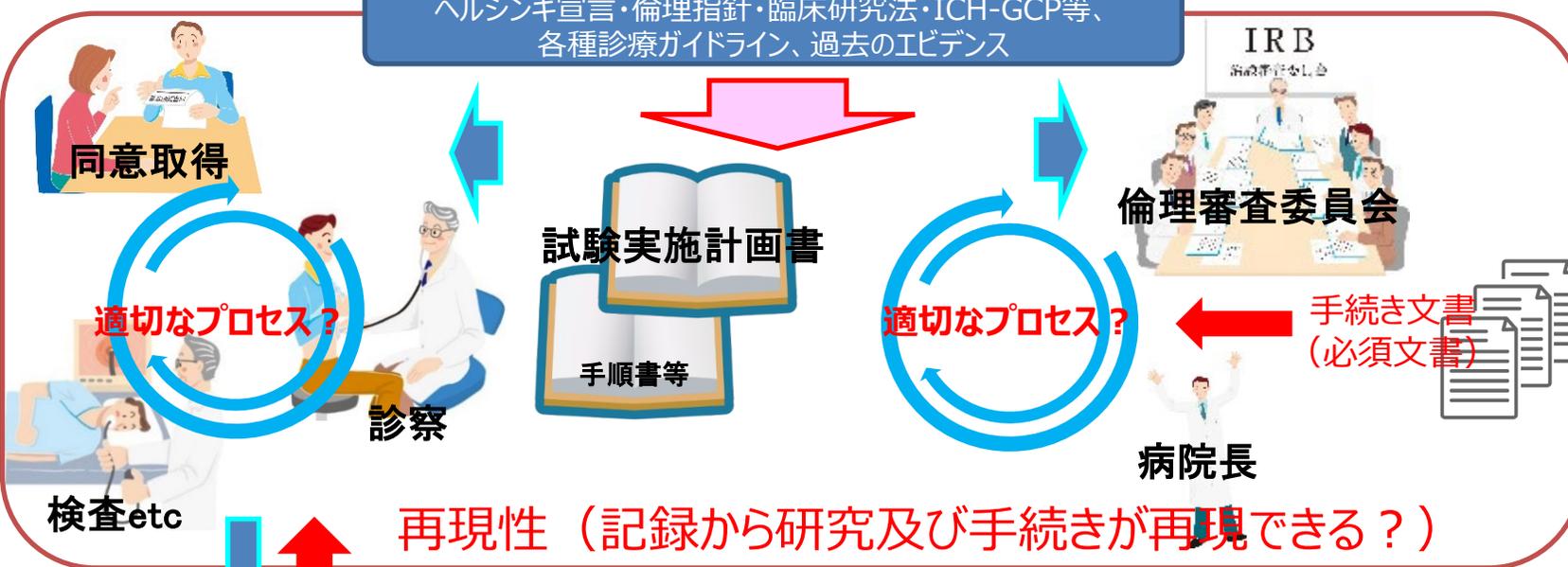


研究が適正に行われることを確保するため、規制要件、プロトコル並びに手順書等に従って研究が行われていることを保証する活動

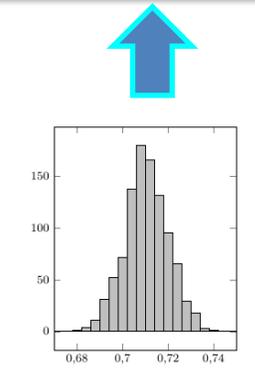


研究過程を通じたモニタリングのイメージ

ヘルシンキ宣言・倫理指針・臨床研究法・ICH-GCP等、
各種診療ガイドライン、過去のエビデンス



承認申請・論文



解析

再現性 (記録から研究及び手続きが再現できる?)

同意書 診療記録等
原資料

客観性 (照合できる?)

紙 EDC
症例報告書 (CRF)

データベース
実証性 (系統的におかしなデータはない?)

倫理性

研究対象者の
 ✓ 人権
 ✓ 安全
 ✓ 福祉
 + 研究倫理

科学性

科学性の3本柱
 ✓ 再現性
 ✓ 客観性
 ✓ 実証性

出口管理としてのモニタリングの限界

ICH-GCP E6 (R1) においては、出口管理としての研究データ取得後のモニタリングによる品質管理が、つまり、全症例・全データのモニタリングが重視された (SDV至上主義)。そのため、E6 (R1) は、行き過ぎた規制遵守への偏重により、リソースコストの増大と非効率性を生む結果となった。



臨床試験の品質管理は、出口管理ではなく、
プロセス管理 (RBA・RBMの概念導入) とリスク意識の醸成に向けて
ICH-GCP E6 (R2) として進化することとなる



臨床試験における品質（Quality）とは？

品質：Quality

- 品物またはサービスが、使用目的を満たしているかどうかを決定するための評価の対象となる固有の性質・性能の全体（JIS Z 8101:1981）
- 本来備わっている特性の集まりが要求事項を満たす程度（ISO9000）

正直イメージが……

“Quality” in clinical trials is defined as the absence of errors that matter to decision making—that is, errors which have a meaningful impact on the safety of trial participants or credibility of the results (and thereby the care of future patients). (referred to CTTI Quality by design)

<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/quality-by-design/>

臨床試験における“質”とは、

試験参加者の安全性や結果の信頼性に重大な影響を与えるエラーがないことを意味する

エラーは検出するだけでなく、その背後にあるリスクを把握することが重要

リスク (Risk) とは？

リスク(Risk)

An uncertain event or condition that, **if it occurs**, has a positive or negative effect on one or more project objectives.

(PMBOK® Guide – Sixth Edition)



顕在化した場合に、研究（プロジェクト）の目的に、
ポジティブ又はネガティブに影響する不確かな出来事又は状況



臨床試験におけるリスクとは？

- 不十分な研究実施体制
- 解釈にばらつきが多いプロトコル・手順書
- 頻回な同意説明文書の改訂や不適格な者による説明・同意
- 複雑な適格基準・減量基準・中止基準
- 通常診療と異なる検査や複雑な研究プロセス
- 系統誤差を引き起こすバイアス
- 研究データの捏造、改竄、盗用
- 臨床研究法、GCP省令等の認識不足

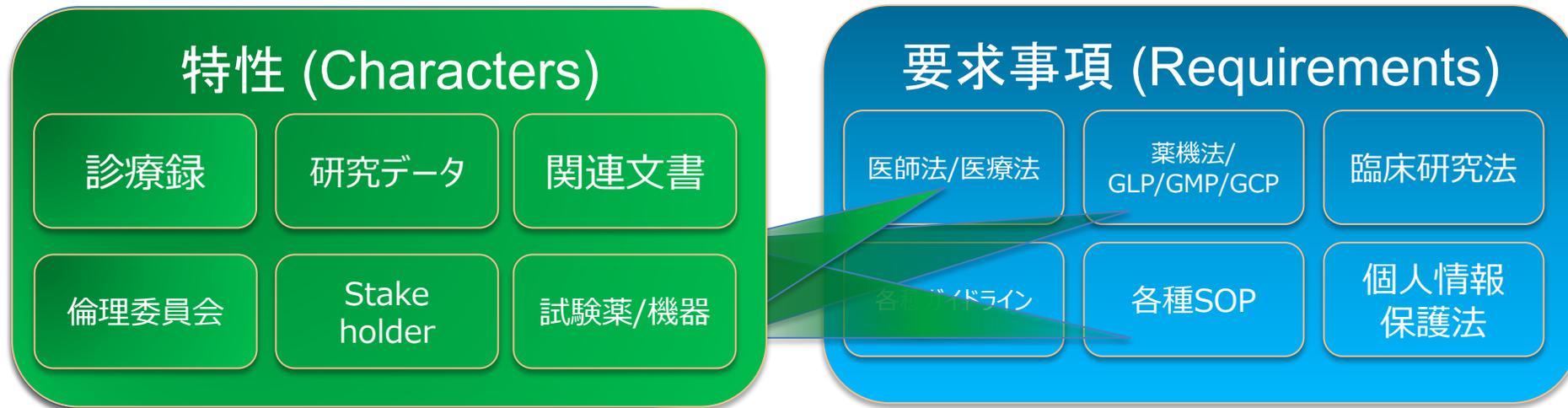
臨床試験参加者の人権の保護、安全性の確保、

又は収集されるデータの信頼性（プロセスを含め）に影響を与えるもの



臨床試験の適正な実施のためには

臨床試験を適正に実施するためには、試験に関わる特性それぞれが、規制要件や手順書等に適合しており、かつ、試験参加者の人権・安全・福祉や、データの信頼性に著しい影響を与えるエラーがないことが示されなければならない。



リスクとエラーの適切な管理 (Management) と監視・調整 (Control) が不可欠



ICH-GCP E6 (R2) の流れ (1)

GCPガイドンスが改正 (2019.7.5)

(薬生薬審発0705第3号 令和元年7月5日)

モニタリングの実施に当たっては、**リスクに基づく取組を策定すべき**であること、適切なモニタリング方法の選択が可能であること及び選択したモニタリング戦略の根拠を文書化 (モニタリング計画書への記載等) すべきであることが示された。

治験における品質マネジメントに関する基本的考え方 (2019.7.5)

(薬生薬審発0705第5号 令和元年7月5日)

品質マネジメントにおいては、簡潔な治験実施計画書の作成、関係者への適切な教育訓練等により、**治験の計画段階から品質の確保を行う**ことも重要である。



モニタリング担当者にも、品質確保のためのリスクへの取組みとして
計画段階から品質マネジメントへの関与が求められるようになった



ICH-GCP E6 (R2) の流れ (2)

リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方 (2019.7.5)

(薬生薬審発0705第7号 令和元年7月5日)

リスクに基づくモニタリング及びSDVの具体的な手法を検討する際には、治験の目的、試験デザイン、エンドポイント、試験対象集団、治験責任医師 及び実施医療機関等の経験、治験の実施体制等が考慮されるべきである



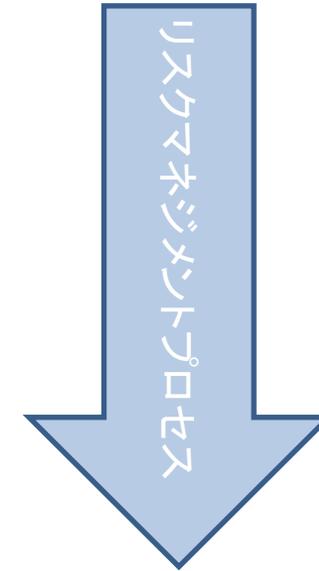
リスクに基づく考え方とは？



「リスクに基づく考え方（Risk-Based Approach）」

リスクに基づくモニタリングは、品質マネジメントの一環として実施されるもの

1. 重要なプロセス及びデータの特特定（被験者保護・信頼性確保に影響するもの）
2. リスクの特特定（重要なプロセス及びデータに対するリスクを特特定）
3. リスクの評価（①発生確率、②検出可能性、③影響度）
4. リスクのコントロール（低減すべきリスク選択、費用対効果が見合う取組み）
5. リスクコミュニケーション（実施中のリスクレビュー及び継続的改善）
6. リスクレビュー（定期的なレビュー）
7. リスク報告（総括報告書に、治験で履行した品質マネジメントの取組みを記載）



治験における品質マネジメントに関する基本的考え方
(薬生薬審発0705第5号 令和元年7月5日)

リスクマネジメントプロセス（リスク特特定⇒評価⇒対応策検討⇒対応⇒振り返り）

に沿って、臨床試験の品質を確保すること



ICH-GCP E6 (R2) の流れ (3)

[GCPガイドスが改正 \(2019.7.5\)](#) (薬生薬審発0705第3号 令和元年7月5日)

第26条の7 第1項6

被験者保護及びデータの完全性に関する治験固有のリスクに応じたモニタリング計画書を作成すること。モニタリング計画書では、モニタリング戦略、モニタリングにおける全ての関係者の責務、使用する様々なモニタリング方法及びその使用根拠について説明するとともに、重要なデータ及びプロセスのモニタリングについても強調して説明すべきである。



リスクに応じたモニタリング計画を策定することが、
臨床試験の重要なデータとプロセスの適正な管理に繋がる



プロセス管理からの、さらなる進化

ICH-GCP E6 (R2) の「Risk-Based Approach」の概念導入により、臨床試験の品質管理は盤石になったと考えられたが、リスクを特定・評価しても、何を最重要として品質管理すべきかの認識を欠いたため、予想と反し、モニタリングの焦点が拡散することとなってしまった（先程挙げたリスク全てを対象にモニタリングすればリソースコストは増大するばかり・・・）。

上記課題を経て、「臨床試験の設計思想」を根本的に変革することが求められ、以下の概念が登場することとなる。

- Critical to Quality factor : 試験参加者の安全性やデータの信頼性に決定的に不可欠な要因
- Quality by design : リスクを未然に防止するための、計画段階からの質の作り込み



ICH-GCP E8 (R1) – 品質を積極的に作り出す視点へー

2022年、ICH-GCP E8 (R1)「臨床試験の一般指針」が国内実装となり、以下にフォーカスが当てられている。

1. 品質の再定義 : Fitness for Purpose (目的への適合性)

- 品質とは、単なる規制遵守ではなく、「臨床試験の目的に適合していること」（すなわち、被験者保護と科学的信頼性の確保に役立っていること）と明確に定義

2. Quality by Design (QbD) の導入

- 品質は「チェック（事後検証）」で作り出すものではなく、「計画・設計段階で作り込み」積極的に質の向上を目指す

3. Critical to Quality (CtQ) 要因へのフォーカス

- 被験者の安全性、結果の信頼性に著しい影響を与える要因に焦点を当てる

4. 品質マネジメントシステム (QMS) と継続的なリスク管理

- 臨床試験のライフサイクルを通じ、リスクに応じたアプローチにより、CtQに対するリスク管理を継続的に行う



ICH-GCP E6 (R3) の実装を控えて

I. INTRODUCTION

This guideline builds on key concepts outlined in ICH E8(R1) General Considerations for Clinical Studies. This includes fostering a quality culture and proactively designing quality into clinical trials and drug development planning, identifying factors critical to trial quality, and engaging stakeholders, as appropriate, using a **proportionate risk-based approach**.

~
Clinical trials should be designed to protect the rights, safety and well-being of participants and assure the reliability of results. **Quality by design** should be implemented to identify the factors (i.e., data and processes) that are critical to ensuring trial quality and the risks that threaten the integrity of those factors and ultimately the reliability of the trial results. Clinical trial processes and risk mitigation strategies implemented to support the conduct of the trial should be proportionate to the importance of the data being collected and the risks to trial participant safety and data reliability. Trial designs should be operationally feasible and avoid unnecessary complexities.

Proportionate risk-based approach を用いて

- 品質文化の醸成
- 臨床試験や医薬品開発計画に積極的な質を作り込むこと
- 臨床試験に重要な影響を及ぼす要因を特定
- 適切なステークホルダーの関与

Quality by design を実装する

- 臨床試験の質を確実にするために重要なプロセスとデータの特定
- 臨床試験の一貫性を脅かす又は結果の信頼性に重大な影響を与えるリスクの特定



特に品質とリスクが強調されている！



E6 (R3) では“Quality”と“Risk”への言及が増える

II. PRINCIPLES OF ICH GCP

6. **Quality** should be built into the scientific and operational design and conduct of clinical trials.

6.1 **Quality** of a clinical trial is considered in this guideline as fit for purpose. The **quality** and amount of the information generated during a clinical trial should support good decision making.

6.2 Factors critical to the **quality** of the trial should be identified. These factors are attributes of a trial that are fundamental to the protection of participants, the reliability and interpretability of the trial results and the decisions made based on those trial results. **Quality** by design involves focusing on the design of all components of the trial in order to maximise the likelihood of trial success (i.e., that the trial will answer the research question).

6.3 Strategies should be implemented to avoid, detect and address serious non-compliance with GCP, the trial protocol and applicable regulatory requirements to prevent recurrence.

E6ガイドラインにおける

➤ “Quality”の使用頻度：R2_43回→R3_78回（1.8倍）

- 試験デザインや実施プロセスは、科学的かつ倫理的に高い品質を達成するために計画されるべき
- 品質は試験全体の成功に直結すると位置づけ、クリティカルデータやプロセスの特定が重要
- Quality by Designの考えに基づき、試験の早期段階からリスクと品質を管理するアプローチが推奨



E6 (R3) では“Quality”と“Risk”への言及が増える

II. PRINCIPLES OF ICH GCP

7. Clinical trial processes, measures and approaches should be implemented in a way that is proportionate to the risks to participants and to the importance of the data collected.

7.1 Trial processes should be proportionate to the risks inherent in the trial and the importance of the information collected. Risks in this context include risks to the rights, safety and well-being of trial participants as well as risks to the reliability of the trial results.

7.2 The focus should be on the risks to participants beyond those associated with standard medical care. The risks relating to investigational products that have a marketing authorisation when used in the clinical trial context may differ from the routine care of patients and should be taken into consideration.

7.3 Risks to critical to quality factors should be managed prospectively

E6ガイドラインにおける

➤ “Risk”の使用頻度 : R2_37回→R3_74回 (2.0倍)

- リスク評価は試験計画段階から行い、モニタリングだけでなく、試験全体を通じて継続的に行うべき
- システムとプロセスのリスクに基づく意思決定を行い、重要なデータやプロセスを保護する
- 品質に影響を与えるリスクに前向きに対処する



GCP renovation により、モニタリング担当者はどう変化すべきか

GCP renovationにより、臨床試験の品質の構造化アプローチ（試験を成功させるための重要な部分に、計画的・集中的に取り組んで進める方法）が明確になる。

つまり、アカデミアのモニタリング担当者は、

1. CtQ要因を脅かすリスクに対して、モニタリングを集中させる
2. 計画段階からエラーが起こりにくいプロセスの構築に積極的に参画する
3. 臨床試験のライフサイクル全体に渡る信頼性（Integrity）の一翼を担う



これまで以上に、アカデミアのモニタリング担当者には
臨床試験全般に渡る一貫した品質とリスクに対する視点が必要となる



これからのアカデミアのモニタリング担当者がカバーする領域



- ① 計画段階：CtQに影響する要因や誤差（エラー）の発生しにくいプロセス（リスク軽減）への構築に関与（QbD, RBA）
- ② 実施段階：試験が持つ不確実性（リスク）に対してAdaptive Risk-based Monitoringで対応し、CtQに影響するエラーがあれば、修正・是正・再発防止策を提案し（RCA・CAPA提案）、プロセスの精度を向上させる

③臨床試験の全体に渡る“Quality”と“Risk”を **戦略的にManagement**



ご清聴ありがとうございました

