

# 臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
『治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究』班  
及び  
大学病院臨床試験アライアンス

## 医師主導治験及び研究者主導臨床試験の モニタリング・監査ガイドラインの公表に寄せて

臨床試験は新たな医薬品・医療機器や医療技術の開発に欠かすことの出来ないステップです。臨床試験によって得られたデータは、新規医薬品・医療機器等の有効性と安全性を評価するための情報として用いられ、その影響は臨床試験に参加した被験者（研究対象者）にとどまらず、その臨床試験結果の影響を受ける全ての患者に及びます。これらの人々の人権保護、及び安全と福祉を確保するためには、臨床試験の科学的な質とデータの信頼性を担保することが必要不可欠となります。

モニタリングや監査は、臨床試験の科学的な質とデータの信頼性を確保する手段であり、治験では GCP に則りこれまでも実施されてきました。また今般、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」においても、侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行う臨床試験ではモニタリングと（必要に応じて）監査の実施が新たに求められることとなりました。

治験ではモニタリングと監査に要する業務量と費用が大きな比重を占めていますが、人的および経済的資源に限られる医師主導治験や研究者主導臨床試験で、従来の企業治験と同様の方法でこれを実施するのは困難です。研究者及び試験実施医療機関は、モニタリングと監査の意義を理解した上で、臨床試験の目的や性質等に応じて、適切かつ効率的なモニタリングと監査を実施しなければなりません。

このような背景より、平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究」班、及び大学病院臨床試験アライアンスが共同で「モニタリング・監査ガイドライン作成委員会」を設置し、各研究組織におけるモニタリングと監査の体制整備およびその実施に活用できる資料を提供する目的で、本ガイドラインを作成しました。本ガイドラインで対象とする臨床試験は、医師主導多施設共同治験から施設内臨床試験まで多様であり、当然のことながらモニタリング等の手法は臨床試験のレベルに応じて変化します。今後、研究責任者がモニタリング・監査を実施する際に、本ガイドラインを柔軟に活用していただければ幸いです。

モニタリング・監査の方法は、IT 化などの科学技術の進歩によっても変化します。また実際の事例を共有することも重要です。本ガイドラインの内容をより充実させていくために今後も忌憚のないご意見をお聞かせください。

平成 27 年 5 月

『臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン』作成委員会  
代表者 渡邊 裕司

『臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン』作成委員会

厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
『治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究』班

|             |                            |
|-------------|----------------------------|
| 研究代表者：渡邊 裕司 | 浜松医科大学医学部 臨床薬理学講座          |
| 研究分担者：宮崎 生子 | (独) 医薬品医療機器総合機構 規格基準部      |
| 花岡 英紀       | 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部          |
| 大津 敦        | 国立がん研究センター 先端医療開発センター      |
| 研究協力者：成川 衛  | 北里大学大学院薬学研究科 医薬開発学         |
| 笠井 宏委       | 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター     |
| 姚 香景        | 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部        |
| 青谷恵利子       | 北里大学臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部 |
| 安田 尚之       | (独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部     |
| 田島 康則       | (独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部     |
| 松井 和浩       | (独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部     |
| 高杉 和弘       | 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会   |
| 白井 利明       | 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会   |
| 松下 敏        | 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会   |
| 山本 学        | 日本医師会治験促進センター 研究事業部        |
| 瀬戸 宏格       | (独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部     |
| 富安 里江       | (独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部     |
| 高浦 葉月       | (独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部     |
| 石田 真理       | (独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部     |
| 佐藤 暁洋       | 国立がん研究センター 東病院             |
| 桑木多佳子       | 国立がん研究センター 研究支援センター        |
| 須崎 友紀       | 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部        |

大学病院臨床試験アライアンス

|       |                            |
|-------|----------------------------|
| 鶴嶋 英夫 | 筑波大学附属病院 臨床研究推進・支援センター     |
| 土岐 浩介 | 筑波大学附属病院 臨床研究推進・支援センター     |
| 菅原 岳史 | 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部          |
| 青柳 玲子 | 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部          |
| 笠井 祥子 | 東京医科歯科大学医学部附属病院 臨床試験管理センター |
| 荒川 義弘 | 東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター     |
| 高田 宗典 | 東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター     |
| 日下 由紀 | 東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター     |
| 赤堀 眞  | 東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター     |
| 宮崎 富子 | 大学病院臨床試験アライアンス 推進室事務局      |
| 増子 寿久 | 大学病院臨床試験アライアンス 推進室事務局      |

本ガイドラインは、上記の作成委員会によって平成 27 年 3 月に厚生労働省班研究報告書に成果として報告された。

「臨床薬理」編集委員会では、作成委員会からの申し出を受け、本文をそのまま掲載するものである。ただし、本誌の掲載スタイルにあわせて体裁は変更させていただいた。また一部ではあるが、必要に応じて変更した。なお、copyright は厚生労働省科学研究費補助金医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業『治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究』班ならびに大学病院臨床試験アライアンスに帰属する。 日本臨床薬理学会編集委員会

# 目次

## I. 基礎編

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| <b>1. 序文</b> .....                  | <b>136</b> |
| 1.1. 背景                             | 136        |
| 1.2. 目的と適用                          | 136        |
| <b>2. 用語の定義</b> .....               | <b>136</b> |
| <b>3. 品質システムの構築</b> .....           | <b>137</b> |
| 3.1. 臨床試験における品質管理・品質保証体制            | 137        |
| 3.1.1. 品質管理・品質保証体制構築の必要性            | 137        |
| 3.1.2. 担当者の役割・責務の明確化と標準業務手順書の重要性    | 137        |
| 3.1.3. データ管理と記録の保存                  | 138        |
| 3.1.4. モニタリングと監査の役割                 | 139        |
| 3.2. 品質向上のためのPDCAサイクル               | 139        |
| 3.2.1. PDCAサイクルとは                   | 139        |
| 3.2.2. 早期の問題把握                      | 139        |
| 3.2.3. 発見された問題の解決（適切なCAPAの実施）       | 140        |
| <b>4. Risk Based Approach</b> ..... | <b>140</b> |
| 4.1. 基本的な考え方                        | 140        |
| 4.2. リスクの評価方法                       | 140        |
| 4.3. リスクの指標                         | 141        |
| <b>5. 臨床研究実施体制の構築における留意点</b> .....  | <b>141</b> |
| 5.1. 臨床試験計画の倫理的、科学的妥当性の確保           | 141        |
| 5.2. 研究機関の長による自己点検                  | 141        |
| 5.3. 倫理審査委員会の役割                     | 141        |
| 5.4. 教育・訓練の重要性                      | 142        |
| 5.5. 人的資源の確保                        | 142        |
| 5.6. 研究不正等への対応                      | 142        |
| <b>参考文献</b> .....                   | <b>143</b> |

## II. モニタリング編

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| <b>1. モニタリングの基本的考え方</b> .....    | <b>144</b> |
| 1.1. モニタリングを考える上での前提条件           | 144        |
| <b>2. モニターの要件</b> .....          | <b>144</b> |
| <b>3. モニタリングの種類</b> .....        | <b>145</b> |
| <b>4. モニタリング計画および実施、報告</b> ..... | <b>145</b> |
| 4.1. モニタリング計画と手順書の作成、およびモニターの指名  | 145        |
| 4.2. モニタリングにおけるモニターの責務           | 145        |
| 4.3. モニタリング計画の策定及びその実施に関する具体的な方策 | 145        |

|                                 |            |
|---------------------------------|------------|
| 4.3.1. モニタリング計画及び手順書の策定時        | 145        |
| 4.3.2. モニタリングの方法や頻度、集中度等を選択する要素 | 145        |
| 4.3.3. モニタリング業務の実施              | 145        |
| 4.3.4. モニタリング業務実施時の確認事項         | 146        |
| 4.4. モニタリング報告書の作成               | 147        |
| <b>5. モニタリング手順書の見直し</b> .....   | <b>147</b> |
| <b>6. 研究者（研究責任者）の責務</b> .....   | <b>147</b> |

## III. 監査編

|  |            |
|--|------------|
| <b>1. 監査</b> .....                             | <b>148</b> |
| 1.1. 監査の基本的考え方                                 | 148        |
| 1.2. 監査担当者の要件と任命                               | 148        |
| 1.3. 監査の種類                                     | 148        |
| 1.4. 監査の流れと頻度                                  | 149        |
| <b>2. Risk Based Approachに基づく監査計画の立案</b> ..... | <b>149</b> |
| <b>3. 監査の実施・報告</b> .....                       | <b>150</b> |
| 3.1. 監査の準備                                     | 150        |
| 3.2. 監査の実施                                     | 150        |
| 3.3. 監査の結果報告                                   | 150        |
| 3.4. 監査証明書の発行                                  | 151        |
| 3.5. 監査記録の保存                                   | 151        |
| <b>4. 監査後の研究責任者、被監査部門等による対応</b> .....          | <b>151</b> |
| 4.1. 指摘事項に対する回答の作成                             | 151        |
| 4.2. CAPAの作成、実行、管理                             | 151        |

## IV. 添付資料

|  |     |
|--|-----|
| 基礎編添付資料1：用語の定義                             | 152 |
| 基礎編添付資料2：CAPAの対応について                       | 153 |
| モニタリング編添付資料1：<br>リスクに基づくモニタリング手順案          | 155 |
| モニタリング編添付資料2：<br>モニタリングにおけるチェック項目例         | 163 |
| 監査編添付資料1：リスクに基づく試験毎の<br>監査計画立案・実施手順の構築について | 165 |
| 監査編添付資料1-別添1：監査モデル案                        | 167 |
| 監査編添付資料1-別添2：<br>監査チェックポイントとチェックリスト        | 169 |
| 監査編添付資料1-別添3：監査計画書モデル案                     | 177 |

## 臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン

## I. 基礎編

## 1. 序文

## 1.1. 背景

臨床試験は人を対象として実施されるため、被験者の人権保護、及び安全と福祉の確保が重要である。また、臨床試験によって得られたデータは、医薬品や医療機器等の新しい医療技術の効果と安全性を評価する際の情報として用いられることから、臨床試験の科学的な質及びデータの信頼性の確保が必要不可欠である。

近年、本邦における臨床試験を取り巻く環境は変化を続けている。国際化とIT化が推進されてきた一方で、不適切な研究実施や研究費不正使用等の度重なる報道により、臨床試験に対する社会の目は一層厳しくなっている。

臨床研究・治験活性化5か年計画2012<sup>1)</sup>には、取り組むべき課題のひとつとして、“臨床研究・治験の実施体制の整備”と“臨床研究等における倫理性及び質の向上”が掲げられている。また、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針<sup>2)</sup>（以下、倫理指針という）は、臨床研究の品質マネジメントの必要性について明記され、侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行う臨床試験ではモニタリングと（必要に応じて）監査の実施が求められている。

従来、治験においてモニタリングと監査に要する業務量と費用は大きな比重を占めており、業務効率化の必要性が指摘されている。特に医師主導治験や研究者主導臨床試験では人的および経済的資源に限りがあるため、侵襲（軽微な侵襲を除く）・介入を伴う研究者主導臨床試験においてモニタリングと監査を従来の治験と同様の方法で行うのは困難である。したがって、研究者及び試験実施医療機関には、各々の研究組織としての特殊性を考慮したうえで、モニタリングと監査の計画・実施・評価について基本的な考え方を整理し、臨床試験の種類・目的・内容に応じて、自ら具体的な運用方法について検討することが求められている。

このような背景より、平成26年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「治験活性化に資するGCPの運用等に関する研究」班（研究代表者：渡邊裕司）及び大学病院臨床試験アライアンスが共同で「モニタリング・監査ガイドライン作成委員会」を設置し、各研究組織におけるモニタリングと監査の体制整備に活用できる資料を提供する目的で、本ガイドラインを作成するに至った。

## 1.2. 目的と適用

本ガイドラインは、研究組織・医療機関が品質と信頼性の高い医師主導治験及び研究者主導臨床試験を実施するために、モニタリングと監査において留意すべき点を具体的に示す。これにより、研究者及び医療機関が理解を深め、主体的にモニタリングと監査を実施できるようにすることを目的とする。

なお、モニタリングと監査の活動による到達目標は、以下のとおりである。

- 1) 被験者ならびに試験関係者の安全を保持すること
- 2) 試験実施状況及びデータを確認し、信頼性を高めること
- 3) GCP及び関連法規制、並びに試験実施計画書や手順書等の遵守状況の確認を行うこと
- 4) 研究者及び研究協力者に対する教育の機会を提供すること

本ガイドラインの適用範囲は、医師主導治験を含む研究者主導臨床試験の実施体制、試験の準備と管理、及び実施医療機関における試験の実施に係る業務とする。開発業務受託機関（以下、CROという）やAcademic Research Organization（以下、AROという）に業務を外部委託する場合は、当該業務についても本ガイドラインの適用範囲に含む。

モニタリングと監査のモデルプランでは、Risk Based Approachの考え方と実施方法を具体的に例示することにより、最低限実施すべき項目を明確にする。

本ガイドラインおよび添付資料は、各研究組織・実施医療機関において臨床試験実施体制を見直す際の参考資料となるように作成したものである。「I. 基礎編」には品質管理と品質保証に関する基本的な概念を説明し、他の2編にはモニタリングと監査の具体的な手順を示している。これらを各機関の責任により自由に引用・改変して、実務に活用していただきたい。

## 2. 用語の定義

本ガイドラインで用いる用語は、基本的に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令<sup>3)</sup>（平成9年厚生省令第28号。以下、GCP省令という）および倫理指針を用いることとした。そのため、本ガイドライン作成時点で公布されているGCP省令第2条および倫理指針第1章第2に定義されている用語並びにICHガイドライン等において定義され汎用されていると考えられる用語については割愛し、本ガイダンスにおいて使用された重要と思われる用語



について定義する。

用語の定義については、基礎編添付資料1 (p.152) を参照のこと。

### 3. 品質システムの構築

#### 3.1. 臨床試験における品質管理・品質保証体制

臨床試験の品質マネジメントは、目標とする品質を達成するために、関係者の役割と責務を明確にすること、標準業務手順書 (Standard Operating Procedures: 以下、SOP という) を定めて遵守すること、各プロセスでの適切な品質管理活動 (モニタリング等) を行うこと、更に、それらが確実に行われているかを第三者の立場で評価 (監査) して結果を体制の維持・改善等に活かす品質保証活動を系統的に行うことにより実践される。モニタリングと監査は品質管理・品質保証活動の重要な部分ではあるが、この二つの活動のみで臨床試験の品質と信頼性を担保することは難しく、適切な体制とプロセスの構築が必要である。

承認申請を目的とした治験は、遵守すべき法規制とその内容が明確に示されていることから、企業主導治験では一定の品質管理・品質保証体制が整備されてきた。

医師主導治験については、自ら治験を実施する者の責務である治験の準備や治験の管理に関する業務を CRO や ARO 等へ外部委託している場合が多いため、各研究組織・実施医療機関は今後更なる品質管理・品質保証体制の整備を必要としている。

一方、治験以外の研究者主導臨床試験は、これまでヘルシンキ宣言<sup>4)</sup>等の倫理原則および各種の倫理指針を参照して実施されてきたが、近年、品質や信頼性に関わる問題が発生しており、各研究組織・実施医療機関における研究の実施と支援体制の見直しが急務である。

倫理指針では、信頼性や品質に関して果たされるべき機能として、研究機関の長による自己点検、倫理審査委員会によって必要な場合に行われる調査、モニタリング、監査を挙げている。特に侵襲 (軽微な侵襲を除く)・介入を伴う臨床試験に対して、倫理指針第8章「研究の信頼性確保」の第20項として規定が新設され、2015年10月よりモニタリングや、必要に応じて第三者的な立場の者による監査の実施が求められている。

##### 3.1.1. 品質管理・品質保証体制構築の必要性

本邦における治験の品質基準は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」<sup>5)</sup> (以下、薬機法という)、GCP 省令及びその関連通知等<sup>6)</sup>の適用される法規制であり、研究者主導臨床試験の場合は倫理原則及び倫理指針となる。

人を対象とした医学研究のための国際的な倫理原則にはヘルシンキ宣言があり、臨床試験の倫理的・科学的な質を確保するための国際基準として ICH-GCP<sup>7)</sup>がある。ICH-

GCP はガイドラインであるが、日米欧等の各地域・各国の状況に応じた形で法規制に取り込まれており、承認申請を目的とした臨床試験を主な対象としているが、それ以外の臨床研究にも適用できる。

ICH-GCP の各条項には臨床試験の国際的な品質基準が記載されている。特に「2. THE PRINCIPLES OF ICH GCP」に記載されている13項目からなる ICH-GCP の基本原則は国際的に受け入れられる品質基準を示す重要な事項である。

ICH-GCP の基本原則の2.13項では、臨床試験の各局面において品質を確保するための手順・システムを導入することが求められている。「5.1 Quality Assurance and Quality Control (QA/QC)」では、プロトコル、GCP、適用される法規制を遵守して臨床試験の実施・データ作成・記録・報告が行われることを確保するために、文書化された SOP を作成し、QA/QC システムを導入・維持することは「スポンサー」の責務であることが明記されている。すなわち、ICH-GCP が示す品質管理・品質保証体制や品質システムを導入していない臨床試験では、その試験結果について国際水準の信頼性を保証することは困難となる。

#### 3.1.2. 担当者の役割・責務の明確化と標準業務手順書の重要性

##### 1) 研究責任医師等の責務

研究者主導臨床試験では、倫理指針において最終的な責任は研究機関の長にあると規定されている。必要な体制と規定の整備の責任は研究機関の長にあるが、試験・研究の計画及び適切な実施のための関係者の指導・管理の責任は研究責任医師にあるのはいかなる臨床研究においても同様である。

なお、医師主導治験では、自ら治験を実施する者は、治験責任医師として「治験の実施」に係る責務だけでなく、企業治験であれば企業の責務にあたる「治験の準備」と「治験の管理」に係る責務も負う。

##### 2) 役割・責務の割り当てと標準業務手順書

臨床研究は様々な職種が患者をとりまく環境で実施される。研究準備の段階から関係者の役割と責務 (Role & Responsibility) を明確化し、適切な者に業務を割り当て、策定した標準業務手順を遵守し、プロセスを管理する体制の整備が重要である。

品質管理・品質保証体制の構築には、各種の標準業務手順書を作成しなければならない。CRO・ARO 等にこれらの作成業務支援を依頼してもよいが、医師主導治験の場合は自ら治験を実施する者に、それ以外の研究者主導臨床試験の品質管理・品質保証体制の整備、SOP 作成の責務は研究機関の長にある。

### 3.1.3. データ管理と記録の保存

#### 1) 原データ・原資料の原則、ALCOA (ALCOACCEA)

臨床試験では、正しく適切に保管されたデータ・記録等により、行われた試験の再構築を可能とすることが求められる。

データ・記録の基本原則として「ALCOA」は世界的標準となっている。この ALCOA を臨床試験関係者全員が十分理解し、実践することが重要である。

ALCOA の考え方が文書化されたものが、FDA の Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations (2007)<sup>8)</sup>である。原資料(紙、電子等、媒体に係わらず)に求める5つの基本要素が ALCOA として示されており、欧米では ALCOA の原則が広く理解されている。WHO の GCP Handbook (2005)<sup>9)</sup>においても ALCOA 原則に言及している。

日本においても、日本診療情報管理学会 診療録記載指針、診療情報の提供等に関する指針等<sup>10-12)</sup>に「診療記録の訂正は、訂正した者、内容、日時等がわかるように行わなければならない」という ALCOA と同様の原則が明記されている。これは臨床研究に限定されるものではなく、医療において重要なデータ・記録の基本原則と理解するべきである。

また、「治験等の効率化に関する報告書について」<sup>13)</sup>においても、提言として「実施医療機関は、データの発生源である自らが正確かつ完全なデータを収集し、データの品質を管理する体制を整備する。その方策のひとつとして、『ALCOA』に基づいたデータ収集手順(以下、略)」と記載されている。

なお、EMA では更に4つの要素を追加して、「ALCOACCEA」原則としている<sup>14)</sup>。

Attributable (帰属/責任の所在が明瞭である)

Legible (判読/理解できる)

Contemporaneous (同時性がある)

Original (原本である)

Accurate (正確である)

Complete (完結している)

Consistent (矛盾がない)

Enduring (永続的である)

Available when needed (必要時に取り出せる)

ALCOA 原則を踏まえた具体的な対応や解説については割愛するが、原則を理解する一助として、欧米の教育研修で頻繁に用いられる説明を示す。

#### ‘Sign and Date’

- (記録する者がその場で)、日付と共に署名を残すこと。
- 尚、検査・観察・評価を行った者自身が「記録する者」

である。

#### ‘No record, No action’

- 記録されていないことは、行っていないものと第三者 (FDA 査察官や監査担当者) はみなす。
- 口頭説明だけでは、実施したことの証明にはならない。

#### 2) データ管理、電子データ処理システム

原データの発生から、最終的に集計解析が行われるまでの間には多くのプロセスがあり、試験の信頼性を確保するためには、適切な品質管理、データ管理が必要である。試験開始前に品質管理上の重要事項は手順書、計画書、マニュアル等に文書化し、必要な教育・訓練と経験のある者によって、文書化された手順書類に従ってデータ管理を行うことが必要である。

(例: 症例報告書 (CRF) 作成、EDC 等システムのアクセス管理、症例登録、適格性確認、逸脱症例取扱、データベース設計・構築、コーディング、データ入力、データチェック (ロジカル、マニュアル等)、プログラムバリデーション、データクエリー、データクリーニング、データ固定・解除・再固定、開鍵、データバックアップ、作業記録・データ保管等)。

品質管理・信頼性の観点からみると、多施設共同治験の場合は紙 CRF よりも EDC 利用の方が望ましい点も多い(例: 自動的に監査証跡が残る点等)。ただし、電子データ処理システムを利用する場合は、そのシステムのバリデーションがなされたものでなければならない。特に医師主導治験の場合は、使用する電子データ処理システムは、GCP や ER/ES 指針<sup>15,16)</sup>等の適用される法規制に適合していなければならない。

データは、意図しないエラーや変更、アクシデントによる消失、故意による改ざんが生じないように、確実に保管されなければならない。保管されたデータ・記録によって、その試験のデータ管理プロセスの適切性と信頼性が確認できることが必要である。

#### 3) 情報、記録等の保管

医師主導治験では GCP 等の法規制に従い、記録等の保管の手順書を定め、適切な方法で必要な期間の保管が求められる。(GCP 第 15 条の 2、第 26 条の 12 等)

倫理指針では、研究機関の長は手順書を定め、適切な保管の監督が求められている。なお、保管期間は可能な限り長期間とされているが、特に侵襲(軽微な侵襲を除く)・介入試験については、より確実な保管のために、研究終了から5年、又は結果最終公表報告から3年のいずれか遅い日までと期間が規定されていることに留意する。(倫理指針第 19 (5))

### 3.1.4. モニタリングと監査の役割

品質管理では、モニタリング担当者だけが品質管理活動を行うのではなく、各プロセスで業務を担う者がそのプロセスの品質責任者であるという認識で業務に当たることが重要である。特に重要な業務やエラーが起きやすい業務には、チェックリストを用いて確認する、相互確認する（Peer Review）、或いは、品質を点検する専門担当者を置く等の体系的な方法を活用する。品質保証としての監査は、第三者として、適用される法規制や手順等の遵守、モニタリングを含む全ての品質管理活動の適切性、遵守性について体系的な評価を行い、臨床試験の責任者に報告・提言する役割を担う。

GCP や倫理指針で求められているモニタリングとは、品質管理活動のひとつである。予め規定された要件（教育・訓練、スキル、経験、資格等）を満たす者が指名され、モニタリング手順書やモニタリング計画書に従ってモニタリングを行い、問題事項を認めるときは、その業務の実施者に指摘し、改善を求め、その内容を報告書に記録し、臨床試験の責任者に提出する。

一方、監査は、品質保証活動のひとつであり、臨床試験の実施者及びモニタリング担当者から独立した立場で、計画書や適用される手順書類及び法規制等への遵守性に関して、体系的に評価する立場である。モニタリングと同様に、予め文書で規定された要件を満たす者が監査担当者として指名される。監査報告書は自ら治験を実施する者・研究責任者および研究機関の長に対して提出される。必要に応じて改善措置を提案する。

なお、医師主導治験の場合は、モニタリング手順書、監査手順書及び監査計画書、モニタリング報告書及び監査報告書は医療機関の長から治験審査委員会に提出され審議されなければならない。治験審査委員会はその内容を確認し、治験が適切に実施されていることを審査し、文書で医療機関の長に通知する。これにより、モニタリング、監査、治験審査委員会が相互にその治験が適切に実施されているかを点検する形となっている。

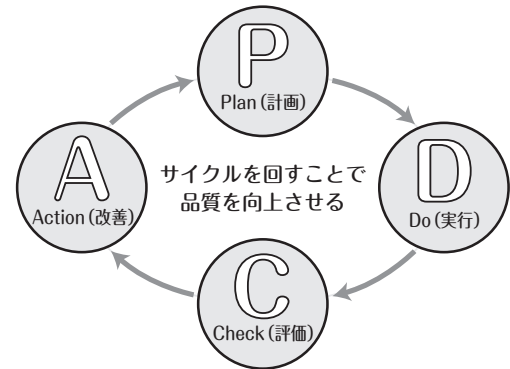
## 3.2. 品質向上のための PDCA サイクル

### 3.2.1. PDCA サイクルとは

品質システムのマネジメントでは PDCA サイクル（Plan-Do-Check-Action）の概念が基本となる。このサイクルを回すことで品質を向上できると考える。この手法は工業製品の製造の生産管理や品質管理等で広く用いられてきた手法であり、海外でも「KAIZEN」活動として実施されている。

リスクベースの品質管理は、以下のように PDCA サイクルを回す。試験実施中に問題が見つかった際には、その問題点の評価に基づき、方法を変更する等を繰り返し、このサイクルを動かしていく。

## PDCA サイクル



#### (1) Plan（計画）

- リスク評価に基づき品質目標を設定し、具体的な行動計画を立案する。

#### (2) Do（実行）

- 計画に則り、業務を実行する。

#### (3) Check（評価）

- 計画に従い、業務が行われていることを確認する。
- 収集した情報を評価・分析し、見つかった問題に関して分析し、原因を探る。

#### (4) Action（改善）

- 分析結果から、解決策を立て、実行する。
- 解決策には、是正措置及び予防措置を含む。計画の見直しを行う。

PDCA サイクルを回した結果は、次の計画に反映され、継続的に PDCA サイクルが回ることにより、品質の改善が行われる。

臨床試験におけるモニタリングや監査においても上記のサイクルの概念を取り入れて計画を立案し、業務を実施し、問題に関して評価・改善を行っていくことが重要である。特に、モニタリングや監査で見つかった事項が、単に是正措置のみでよいかを評価し、試験全体に及ぶような問題については、是正措置に加え、予防的な措置の必要性を考察することが重要である。

### 3.2.2. 早期の問題把握

試験が終了してからモニタリングや監査を実施し、例えばデータの科学的な信頼に影響する試験実施計画書からの重大な逸脱等、後に修正不能な問題点が見つかった場合には、本来の目的とするデータが得られない可能性がある。そのため、試験の難しさや研究者の経験や実施体制を考慮し、タイムリーにモニタリングや監査を行い、問題点を把握していくことは大変重要である。また長期にわたる試験では、後述するリスク評価に基づくモニタリングや監査を計画・実施することにより、重要なデータやプロセスの実施状況を定期的に確認し、その後の解決策を講じることは信頼性のあるデータを得るために重要な手段となる。



### 3.2.3. 発見された問題の解決 (適切な CAPA の実施)

モニタリングや監査で問題が見つかった場合には、以下のような手順で解決する。

- 発生した問題の原因分析を行う。例えば、実施医療機関のモニタリングで見つかった問題の場合には、問題が当該医療機関だけの問題か、または試験実施計画書の記載が不十分であった等、全医療機関で発生する可能性のある、あるいは影響を及ぼす問題かを特定する。
- 分析した原因をもとに、問題の解決策を検討する。発生した問題自体の是正措置及び必要に応じて予防措置 (トレーニングの提供、プロセスの改善など) の必要性についても検討し計画する。

是正措置・予防措置は、一般的に CAPA (Corrective and Preventive Action) と言われる。

- 検討した是正措置及び予防措置を実施し、記録する。

なお、解決策を検討する際は、問題の重大性と作業量を考慮した上で、最初に定めたモニタリング計画書の変更についても考慮する必要がある。場合によっては、人的資源の投入など大規模な改変が必要になることもある。

CAPA の対応については、基礎編添付資料 2 (p. 153) を参照のこと。

## 4. Risk Based Approach

FDA は 2013 年 8 月に「Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations - A Risk-Based Approach to Monitoring」<sup>17)</sup> を、EMA は 2013 年 11 月に「Reflection paper on risk based quality management in clinical trials」<sup>18)</sup> を公表した。両方に共通しているのは「Quality Risk Management」という考え方である。日本においても 2013 年 7 月に「リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方」の事務連絡<sup>19)</sup>が発出されている。

このなかで、Quality は「fitness for purpose」すなわち「目的への適合」と定義されている。臨床試験を行う目的は、通常、新医薬品の承認を目的としたデータの取得や、社会的・学術的に意義のあるエビデンスの創出であることから、この目的を果たすには、科学的な質及び試験結果の信頼性が求められる。これは GCP の目的である「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」に直結している。Risk Based Approach では、必要で十分な quality をいかに担保するかが課題となる。

現在の本邦におけるモニタリングや監査活動では、問題が発生した後の是正措置が中心となっており、モニタリング担当者が頻回に実施医療機関を訪問して 100% SDV を行うことも多い。しかし、このようなモニタリングは品質上の問題解決の最善策とは言い難い。また限られたコストと人的な資源の有効利用の観点からみると、使用した資源に対して得られる成果が小さいことも問題となる。「Qual-

ity Risk Management」を各規制当局が提言したのは、このような背景を鑑みたものである。なお、2015 年 1 月現在、ICH においても 1996 年に Step 4 となった「E6 Good Clinical Practice」の改訂作業が行われており、Quality Risk Management に関する記載が追加される予定である。

### 4.1. 基本的な考え方

一定の資源 (費用、人員等) で効率的な品質管理・品質保証を行うには、リスクベースの考え方が必要となる。特に経済的・人的資源が少ない研究者主導の臨床試験では、すべてを詳細に確認することは不可能であるため、開始前に当該試験のリスクを評価し、リスクに基づくモニタリングや監査方法を決定することが重要である。

臨床試験の内容は多岐にわたるため、試験のリスク評価を個別に行い、モニタリングと監査の方法を決定する必要がある。したがって、各研究機関では、臨床試験の基本的なリスク分類・評価方法について、あらかじめ基本的な考え方を定めておくことが望ましい。その際は、Quality Risk を低く、問題が発生しにくい品質管理・品質保証の体制の構築を行う。

Risk Based Approach は、問題が発生した後の是正措置中心の「出口管理」から「プロセス管理」による品質管理への変換となる。このようなアプローチを導入する場合には、プロセスをあらかじめ明確に定義・構築していかなくてはならない。

### 4.2. リスクの評価方法

リスクの評価方法は、ICH Q9 ガイドライン「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」<sup>20)</sup>の 4.3「リスクアセスメント」に記載されている手法が参考となる。リスクとは、「危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ (ISO/IEC Guide 51)<sup>21)</sup>」である。つまり、発生する頻度が少ない問題であっても、データに重大な影響を与える可能性がある場合には、リスクが高いと評価される。したがって、リスク評価ではリスクの優先度を考察し、リスクを総合的に評価することが重要となる。リスクの評価は、以下の三つのステップで行う。

- (1) リスクの特定 (うまくいかない可能性があるものは何か)
- (2) リスクの分析 (うまくいかない可能性 (確率) はどれくらいか)
- (3) リスクの評価 (うまくいかなかった場合、どんな結果 (重大性) となるのか)

リスクは臨床試験の開始前に調査し、特定し、リスクの回避や軽減の方策を図ることが重要である。例えば、研究者主導臨床試験を ARO 等のアカデミアが支援する研究体制では、限られた資源がリスク因子となり、On-site モニタリングの頻度は少なくなることが想定される。特にこのよ



うな臨床研究では、リスクを正しく評価し、効率的な品質マネジメントを行うことが重要である。

#### 4.3. リスクの指標

リスクの指標は、当該実施医療機関や各診療グループの品質システムや手順に依存する。また、臨床試験の侵襲性の大きさや試験デザインの複雑性といった試験毎に考慮すべき事項及び研究責任者・実施医療機関の責任医師の臨床試験の経験や試験実施体制（スタッフの経験、能力及び支援体制を含む）によりリスクが異なってくる。リスクになり得る因子としては、一般的に以下の項目が挙げられる。

- 試験の目的
- 対象となる治療法の安全性、治療法・検査の侵襲性
- 試験デザインの複雑さ
- 評価項目の種類、特殊性（評価者の技量に左右されるような評価、通常診療と異なる手順による評価、等）
- 対象集団の臨床的な複雑さ
- 試験医薬品／医療機器／技法の特殊性
- 医療機関／担当医師の臨床試験の経験、医療機関の実施体制（CRCの配置の有無、等）
- 業務委託先のCRO・ARO等の臨床試験の経験
- 紙CRF／eCRF（EDC利用）によるデータの収集
- 収集するデータの量

なお、どのような臨床試験であっても、「被験者保護（人権、安全性、等）に悪影響を及ぼす」または「試験の信頼性に悪影響を及ぼす」因子があるか否かを、注意深く検討する必要がある。リスクの評価方法については標準化し、手順を定めておくことが望ましい。

リスク評価の具体的な方法については、モニタリングと監査の各編に示す。

### 5. 臨床研究実施体制の構築における留意点

モニタリングと監査の実施のみでは、臨床研究のクオリティマネジメントは十分でない。その他に留意すべき事項について、臨床研究の実施体制整備に関連するものを列記する。

#### 5.1. 臨床試験計画の倫理的、科学的妥当性の確保

臨床試験の計画は、自ら治験を実施する者または研究責任者の責務である。臨床試験の計画書は倫理的、科学的に妥当な内容となるよう、生物統計家等の専門家を活用して、十分検討されなければならない。科学的に妥当でない臨床試験を人を対象として実施することは、倫理的に許容されない。

例えば、臨床試験計画に係る以下の項目について事前に確認することにより、臨床試験の品質と信頼性の確保の一助となる。

- 生物統計家等の専門家が検討に加わり、解析計画（症

例数設計、解析手法等）の妥当性を十分に検討したか。

- 適切な解析方法か。バイアスや偏りが生じ、試験結果の信頼性を失う恐れはないか。
- データが収集されてから解析計画やデータ取扱いを変更していないか。あらかじめデータマネジメント及び統計解析の計画書に規定しているか。
- 特殊な評価指標を用いる場合、その指標の信頼性、妥当性を確認しているか。
- 必須と考えられる検査・評価以外に、不必要なデータを収集していないか。被験者への不要な侵襲を増やしていないか。欠測データの発生や、データ収集時のエラーが発生する恐れはないか。
- 計画書の記載は明瞭簡潔か。分担医師、CRC等の関係者が理解しやすい記載か、誤った解釈が生じる恐れはないか。
- 利益相反に関する問題はないか。

#### 5.2. 研究機関の長による自己点検

研究機関の長は、その研究組織の体制を構築し、必要な規定を定め、実施する臨床試験の統括責任を負う。研究機関の長は、適用されるGCP等の関連法規や倫理指針に従って臨床試験が適切に実施されているかを確認する目的で、「自己点検」を行うことが重要である。これを確実に実施することにより、品質・信頼性を確保した試験の基盤となる、研究機関としての自覚と教育の機会提供に繋がる。

自己点検の内容、点検を行う者・組織、頻度等については、組織機能の継続的監視機能として自己点検の具体的な方法と手順を検討し、文書化し、適切に実施することが望まれる。

#### 5.3. 倫理審査委員会の役割

倫理審査委員会は、臨床研究の品質管理・品質保証において二つの重要な機能を有する。

倫理審査委員会は、臨床試験の倫理的科学的妥当性、及び研究者等の利益相反等について、中立かつ公正な立場で審議する重要な機能を有する。臨床試験の実施前、計画変更、信頼性に疑義を生じた事案の報告、年次報告及び終了報告等を確実に審議するためには、今後、更なる機能強化が求められる。

倫理審査委員会のもう一つの重要な機能は、侵襲・介入試験に関する必要な「調査」を行うことができる点にある。さらに、倫理審査委員会は試験実施の適切性及び試験結果の信頼性を確保することを目的に、臨床試験計画書の変更や研究中止等の必要な意見を研究機関の長に対して述べることができる。

この中立的・公正な委員会による「調査」については、倫理指針にもICH-GCPにも詳細は記載されていない。海外の実態としては、実地調査ではなく、必要な場合に追加

文書を要求する書面調査が多い。

倫理審査委員会による「調査」は、今後、具体的な内容・方法が検討され、適格な人材の確保が行われ、適切に実施されるならば、臨床試験の品質・信頼性の確保に大きく寄与することが期待される。倫理指針では、侵襲・介入試験に対して監査は必須ではなく「必要に応じて」行うこととされており、試験実施側から中立・公正な立場である倫理審査委員会の調査機能は重要性が増すと考えられる。

#### 5.4. 教育・訓練の重要性

ICH-GCPの基本原則2.8項、GCP省令、及び倫理指針において、試験に関与する者は必要な教育・訓練を受けなければならないことが明記されている。

臨床試験業務に携わる前に必要なスキル・能力を獲得していること、試験実施中を通じて維持していることが必要であり、継続的な教育・訓練の実施が求められる。

特に重要な責務を持つ者は、予め手順書に任命要件を明記し、それを満たす教育・訓練を行う必要がある。特に国際共同試験では、その重要性がより強く認識されている。欧米の規制当局によるInspectionやグローバル試験の監査では適格な者が業務を行っていることの確認として、履歴・経歴書と共に、当該試験の役割が担える教育が行われていることを示す記録の確認が行われる。

臨床試験に係る者はGCP教育等の受講記録は必須であり、適切な教育を受けていることが証明できるような記録の作成と保存が必要となる。

倫理指針には、関係者の教育に係る要件として以下の記載がある。

- 研究者等：倫理並びに必要な知識及び技術の教育・研修を研究の実施に先立ち受けなければならない、更に、研究期間中も適宜継続して受けなければならない
- 研究機関の長：研究の体制整備のひとつとして、当該研究機関の研究者等の教育・訓練の確保の措置を講じるだけでなく、自らも受ける
- 倫理審査委員会：倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会の委員だけでなく、事務に従事する者も含めて、審査及び関連業務に関する教育・研修確保のための措置を講じる
- 倫理審査委員会委員及び事務に従事する者：審査、業務に先立ち、倫理的観点及び科学的観点からの審査等に必要な知識習得のための教育研修を受け、その後も適宜継続した教育・研修を受ける

#### 5.5. 人的資源の確保

品質管理の基準であるISO9000では、人的資源の確保は要求事項のひとつである。

臨床研究においても、適格な者、適切な人数の確保なしには、一定の品質、信頼性を確保することは難しい。SOP

を整備した場合でも、効率的なプロセスを規定した場合であっても、必要十分な人員数の確保と維持は重要事項である。

現状のアカデミア・医療機関においては、長期間の継続的雇用や、長期的な人材の育成が難しい現状がある。教育研修の体制を整備する際は、経験とスキルの維持、蓄積、共有、継承が可能な体制を構築することが重要である。人的資源の確保が適切に行えるよう研究機関としてのガバナンス強化が望まれる。

#### 5.6. 研究不正等への対応

倫理指針では、研究の実施の適切性や結果の信頼性が損なわれるような事実や情報が認められた場合、研究責任者及び研究者等による速やかな報告、研究機関の長による必要な措置等に関する規定がある。倫理指針への不適合(Non-compliance)の程度が重大な場合は、倫理審査委員会の審議結果を厚生労働大臣等へ報告し、公表しなければならない。

多くのグローバル製薬企業等では、疑義が生じた場合に、当事者以外の適切な者による迅速な調査・評価を行えるように「Scientific Misconduct」のSOPが規定されている。研究機関においても、研究不正等の信頼性に関わる疑義が生じた場合に、速やかな報告・調査・措置が取られるよう、あらかじめ手順を規定するとともに、研究関係者への周知が必要である。

文部科学省は従来のガイドラインを見直し、2014年8月(2015年4月運用開始)に「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」<sup>22)</sup>を発行、厚生労働省も同様のガイドライン<sup>23)</sup>を2015年1月に新たに公表した。両ガイドラインともに、研究機関等において、研究者の行動規範や、不正行為の疑惑が指摘されたときの調査手続や方法などに関する規程、体制等を適切に整備する旨が記載されている。

倫理指針では、研究不正等への対応について以下のとおり規定されている。

- 研究者等：速やかに研究責任者または研究機関の長に報告
- 研究責任者：速やかに研究機関の長に報告、必要に応じて研究停止か中止、又は計画書変更
- 研究機関の長：
  - ・ 報告を受けた場合は、速やかに必要な措置を講じる
  - ・ 指針に適合していないことを知った場合は、速やかに倫理審査委員会の意見を聞き、必要な対応を行うとともに、不適合の程度が重大であるときは、その対応の状況・結果を厚生労働大臣（及び文部科学大臣）に報告、公表しなければならない

## 参考文献

- 1) 文部科学省・厚生労働省. 臨床研究・治験活性化5か年計画 2012. [http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120403\\_3.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120403_3.pdf) (accessed 2015-3-23)
- 2) 文部科学省・厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号). 2014. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijin-kanboukouseikagakuka/0000069410.pdf> (accessed 2015-3-23)
- 3) 厚生省. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成九年三月二十七日厚生省令第二十八号、最終改正平成二六年七月三〇日厚生労働省令第八七号). 1997. <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000028.html> (accessed 2015-3-23)
- 4) World Medical Association. 日本医師会訳. ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的原則. 2013. <http://www.med.or.jp/wma/helsinki.html#ja> (accessed 2015-3-23)
- 5) 厚生労働省. 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和三十五年八月十日法律百四十五号、最終改正平成二六年一月二七日厚生労働省令第一二三号). 2013. <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000045726.html> (accessed 2015-3-23)
- 6) 厚生労働省. GCP・その他関連通知. 日本医師会治験促進センター. <http://www.jmacct.med.or.jp/plan/gcp.html> (accessed 2015-3-23)
- 7) International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice. E6 (R1). 1996. <http://www.pmda.go.jp/files/000156725.pdf> (accessed 2015-3-23)
- 8) Food and Drug Administration. Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations. 2007. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070266.pdf> (accessed 2015-3-23)
- 9) World Health Organization. Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP) : Guidance for implementation. 2005. <http://apps.who.int/medicinedocs/index/assoc/s14084e/s14084e.pdf> (accessed 2015-3-23)
- 10) 日本診療情報管理学会. 診療録記載指針. 2007. [http://www.jhim.jp/rinri/index\\_sisin.html](http://www.jhim.jp/rinri/index_sisin.html) (accessed 2015-3-23)
- 11) 都立病院診療録等記載検討委員会編. 都立病院における診療録等記載マニュアル. 2000. <http://www.byoin.metro.tokyo.jp/hokoku/guideline/documents/sinryoroku.pdf> (accessed 2015-3-23)
- 12) 厚生労働省. 診療情報の提供等に関する指針(平成15年9月12日医政発第0912001、一部改正平成22年9月17日医政発0917第15号). 2009. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/06/s0623-15m.html> (accessed 2015-3-23)
- 13) 厚生労働省. 治験等の効率化に関する報告書について(平成23年6月30日医政研発0630第1号). 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2010/08/WC500095754.pdf](https://www.jmacct.med.or.jp/member/chiken5_20110630.pdf#search='治験等の効率化に関する報告書について(平成23年6月30日医政研発0630第1号)'>https://www.jmacct.med.or.jp/member/chiken5_20110630.pdf#search='治験等の効率化に関する報告書について(平成23年6月30日医政研発0630第1号)'</a> (accessed 2015-3-23)</li>
<li>14) European Medicines Agency. Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials (EMA/INS/GCP/454280/2010). 2010. <a href=) (accessed 2015-3-23)
- 15) 厚生労働省. 治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方の一部改正について. (平成26年7月1日事務連絡). 2014. [http://www.jmacct.med.or.jp/plan/files/gcp140701\\_1.pdf](http://www.jmacct.med.or.jp/plan/files/gcp140701_1.pdf) (accessed 2015-3-23)
- 16) 厚生労働省医薬食品局長. 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. (ER/ES指針). (平成17年4月1日薬食発0401022号). 2005. <http://www.pmda.go.jp/files/000158308.pdf> (accessed 2015-3-23)
- 17) Food and Drug Administration. Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring 2013. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm269919.pdf> (accessed 2015-3-23)
- 18) European Medicines Agency. Reflection paper on risk based quality management in clinical trial. 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500155491.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf) (accessed 2015-3-23)
- 19) 厚生労働省. リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について(平成25年7月1日事務連絡). 2013. <http://www.pmda.go.jp/files/000161664.pdf> (accessed 2015-3-23)
- 20) International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH-Q9. 品質リスクマネジメントに関するガイドライン(平成18年9月1日薬食審査発第0901004号). 2006. <http://www.pmda.go.jp/files/000155974.pdf> (accessed 2015-3-23)
- 21) International Organization for Standardization and International Electrotechnical Commission. Safety aspects – Guidelines for their inclusion in standards. ISO/IEC Guide 51 : 2014.
- 22) 文部科学省. 研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン. 2014. [http://www.mext.go.jp/b\\_menu/houdou/26/08/1351568.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/26/08/1351568.htm) (accessed 2015-3-23)
- 23) 厚生労働省. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン. 2015. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijin-kanboukouseikagakuka/husei2.pdf> (accessed 2015-3-23)



## 臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン

## II. モニタリング編

## 1. モニタリングの基本的考え方

臨床試験は人を対象として実施されるものであり、モニタリングとは、臨床試験の実施において被験者の人権と福祉が保護されていること、臨床試験データが正確かつ完全に原資料に照らして検証できること、および臨床試験が最新の試験実施計画書、GCP ならびに適用される規制要件を遵守して実施されていることを確認する行為である。このため、当該臨床試験の研究責任者（医師主導治験であれば、自ら治験を実施する者）は、自ら定めたモニタリング手順書に従ってモニタリングを実施することが課せられている。

モニタリングにおいては、大きく分けて次の二つの視点からの確認が必要である。第一は、臨床試験により得られるデータが臨床試験の目的や内容に合致しているか、被験者の安全性の視点からみて問題ないか、さらにはこれに加えて、その内容の信頼性が保証されていることの確認が必要である。第二は、試験の実施体制や試験責任医師の能力等の試験実施のシステム、試験が適切に実施されていること等の実施状況の確認である。

これまでの臨床試験（治験）におけるモニタリングは、モニターが試験実施医療機関を訪問し、カルテ等の原資料を直接閲覧する「On-site モニタリング」と呼ばれる手法が中心であった。しかし最近では EDC を利用し、臨床試験データを中央で一括管理評価する「中央モニタリング」や E-mail や電話、FAX などを利用した「Off-site モニタリング」といった訪問による直接閲覧を伴わないモニタリング手法もその特性を活かした上で選択されている。モニタリングを実施する者については、例えば、医師主導治験等の薬事承認を目的とした試験や多施設共同大規模検証試験については、電子的なデータ管理を取り入れた上で、研究の実施には携わらない者によるモニタリングが適切と考えられる。一方、単施設での臨床試験や探索的試験等では研究者同士の相互モニタリングなども検討されうる。

今後の我が国の臨床試験においては、これまでの画一的なモニタリングではなく、試験の目的及び内容に照らしたデータの重要性や被験者の安全性確保の観点から試験の品質に及ぼす影響を評価し、中央モニタリングと On-site または Off-site により施設ごとに実施するモニタリングを適切に組み合わせながら、より体系的かつ効率的なモニタリングを計画し実施していくことが重要と考えられる。このような背景の下、本ガイドライン II. モニタリング編では、臨床試験におけるモニタリングを計画し実施する際の基本

的考え方を示すものである。

## 1.1. モニタリングを考える上での前提条件

適切なモニタリングを実施するためには、そもそも研究責任者が臨床試験の目的を達成できるよう、当該試験の実施計画を十分に吟味して立案し、実施に当たって必要な全ての事項を簡潔明瞭に当該実施計画書に記載しておくことが必要不可欠である。さらに、被験者の安全性を十分に担保しながら、臨床試験の目的を達成するためには、臨床試験の品質を確保する必要があること、それを達成するためにはデータ管理が重要であること等を、臨床試験に携わる関係者が共通の認識として十分に理解している必要がある。

また、治験等審査委員会や倫理審査委員会においては、申請された臨床試験の計画について、様々な角度から十分な検討ができる審査体制が求められる。

加えて、適切に臨床試験を実施できるよう、研究機関の長は、研究責任者および研究者や CRC、さらには治験等審査委員会及び倫理審査委員会の委員が、研究倫理、臨床試験実施の規制・手続き（薬機法・GCP 等の規制、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、試験実施計画書及び EDC システムについての基本的知識等）、試験実施計画書作成のための試験デザインや基本的統計知識等、臨床試験の実施において必須となる知識等を習得するための教育体制を整備することも重要である。

このような前提条件を満たして初めて、各臨床試験のリスクに応じたモニタリングの実施が可能となる。

## 2. モニターの要件

モニターとは GCP あるいは関連指針、試験実施計画書等に定められた「モニタリング」を実施する担当者である。以下にモニターの要件を示す。なお、臨床試験のモニタリングは、当該臨床試験の実施に関わらない者によってなされることが望ましいが、試験のリスクによっては、研究者同士の相互モニタリング等も許容可能と考える。その場合も、以下のモニターの要件を満たした上で、モニタリングを実施する。

- モニタリング業務に必要な科学的、臨床的知識を有していること
- GCP や適用される規制要件に関する教育履歴を有していること（公に実施されたトレーニングの他、e-learning 等の受講も可）

- 試験実施計画書、被験者への説明文書、各種手順書等の内容を十分に理解していること
- モニタリング担当者として、当該臨床試験の研究責任者（医師主導治験であれば、自ら治験を実施する者）から指名を受けていること

### 3. モニタリングの種類

モニタリングの種類として、大きく分けて以下の三つが挙げられる。試験の実施に当たっては、各モニタリング手法の特性を理解し、試験のリスクに応じて適切なモニタリング手法を選択することが重要である。

- ① On-site モニタリング：試験実施医療機関を訪問し、試験の実施体制を現場で確認し、原資料等の直接閲覧を行うモニタリング手法。もっとも確実で効果的な手法ではあるものの、訪問に要する交通費や時間等の制約がある。On-site モニタリングを実施しない場合、モニタリング対象が試験実施医療機関から提供されるもののみとなり、重篤な有害事象の報告漏れといった重要な問題点が見逃される可能性がある。
- ② Off-site モニタリング：電話やFAX、E-mail等を活用し、試験実施医療機関以外で実施するモニタリング手法。主に臨床試験の進捗状況の確認や、手続きに関する資料の確認に有効である。
- ③ 中央モニタリング：試験データを中央で一括管理・分析・評価し、その情報を基に確認を行うモニタリング手法。症例ごとの継続的データの比較やデータ別の症例間比較などに特に有用である。

## 4. モニタリング計画および実施、報告

### 4.1. モニタリング計画と手順書の作成、およびモニターの指名

当該臨床試験の研究責任者は、試験の位置づけ（承認申請やガイドライン策定に係る試験等の社会的重要性）、試験のリスク（被験者に対するリスクおよびエラーを生じるリスク）および利益相反のレベル（トランスレーショナルリサーチにおいて開発者自らが臨床試験を実施する場合、市販後において広告等に利用されるであろう試験等）や、試験における重要な項目（重要なデータやプロセス）の特定、医療機関別のリスク等を評価した上で、必要とされる品質管理水準を設定し、それに応じたモニタリング体制、モニタリング手法、モニタリングの頻度を計画し、試験の目的に合致したモニタリング手順書を作成する。作成手順の詳細については、「リスクに基づくモニタリング手順案」(モニタリング編添付資料1 (p.155))を参照のこと。

また、研究責任者はモニタリング体制に応じてモニターの候補者を選択し、2. に示した要件を満たしていることを確認した上で指名する。

### 4.2. モニタリングにおけるモニターの責務

モニタリングにおけるモニターの責務は、i) 治験が適正に実施されていることの確認、ii) 必要な事項が正確に記録されていることの確認、iii) データの信頼性の確認、iv) モニタリング結果の報告に大別される。

### 4.3. モニタリング計画の策定及びその実施に関する具体的な方策

#### 4.3.1. モニタリング計画及び手順書の策定時

モニタリングの目的は、被験者の安全性を確保し、臨床試験の品質を担保することであるが、同時に限られた資源の中でより効果的にモニタリングを実施できるように工夫する必要がある。画一的なモニタリングを行うのではなく、その試験の位置づけやリスク等に応じて、On-site モニタリングや中央モニタリング等の様々な手法を組み合わせ、より体系的かつ効率的なモニタリングを実施し、試験の質を担保することが求められる。

#### 4.3.2. モニタリングの方法や頻度、集中度等を選択する要素

モニタリング計画では当該臨床試験の科学的妥当性及び被験者の安全性に影響する重要な項目を特定する必要がある。これは、重要と考えられる項目に対しては、重点的にモニタリングを行うことが望ましいからである。重要な項目としては、具体的には以下のような項目が挙げられる。

- 1) 同意説明及び同意取得
- 2) 被験者の適格性（被験者の選択・除外基準の遵守等）
- 3) 主要評価項目
- 4) 安全性評価項目（重篤な有害事象や重要な（注目すべき）有害事象）
- 5) 試験薬の取扱い（割り付けの適切性等）
- 6) データの信頼性に関する手順（盲検性の確保、試験実施計画書からの逸脱等）
- 7) 安全性の確保に関する手順（重篤な有害事象発現時の対応および適切な報告、中止基準の遵守等）
- 8) 研究全体の基本的な手順の遵守など

これらの項目の重要度（当該項目のエラーや逸脱が臨床試験にどの程度の影響を与えるか）を把握し、重要な因子と考えられる項目についてはより重点的に実施するなど、モニタリング計画の策定にあたっては、On-site モニタリングと中央モニタリングを適切に組み合わせることで緩急をつけた計画を策定し、リスクを察知した場合は適宜モニタリング範囲を拡大するなど弾力的に運用することにより、臨床試験の品質向上及び業務の効率化が図られることが期待される。

#### 4.3.3. モニタリング業務の実施

指名されたモニターは、以下(4.3.4.(1)-(3))に例示す

るモニタリング業務を、試験開始前から終了時まで、試験実施期間を通じて行う。確認すべき内容の詳細は試験によって異なるため、事前にモニタリングすべき事項について十分に検討し、モニタリング手順書に規定しておく。なお、適切かつ効率的なモニタリングを実施するには、以下の方法も検討することが望ましい。例えば、単施設において探索的に適応内の試験を実施する場合などでは、臨床試験の実施に必要な知識等の習得が可能な教育体制が整備され実施されていれば、治験等審査委員会や倫理審査委員会における審査の中で、試験実施体制について確認することは可能である。また、多施設で臨床試験を実施する場合には、研究事務局が各施設の試験実施体制や手順書等について、施設選定調査時や On-site モニタリングにて確認するという方法が考えられる。さらに、試験開始前に試験参加施設を集めて、試験実施計画書の確認、データ登録方法や有害事象発生時の対応等の重要事項について、共通理解を得ておくことも効果的かつ効率的なモニタリングの実施に役立つ。

#### 4.3.4. モニタリング業務実施時の確認事項

モニタリング業務を実施する上で、確認すべき事項を試験の実施時期別に以下に示す。これらの確認事項をすべて一律の方法により網羅的に確認する必要はなく、試験や医療機関毎のリスクおよび試験の実施時期に応じて、確認の範囲および方法を決定することが重要である。

以下に示したモニタリング時の確認事項は、試験の初期の段階や試験実施計画書や手順が複雑な場合に特に有用と考えられる。試験当初のモニタリングにおいて、これらの体制が確立されていることが確認できれば、例えば単施設で小規模で行われている探索的試験等は、以後も適切に試験の品質を担保しながら進めていくことが可能であると予想され、効率的なモニタリングが可能と考えられる。逆に、初期のモニタリングで問題点が多数検出されるような場合には、その原因を特定し、研究者の臨床試験実施に必要な知識の理解度や試験実施体制について、確認や見直しが必要になる。具体的には、データマネジャー (DM) や解析担当者が、Web (EDC、Interactive Voice Response System (IVRS)、Interactive Web Response System (IWRS)、中央測定検査項目等) を利用し、集約されたデータにおいて施設間のばらつきを解析し、それを基にリスクの高い実施施設や研究者の特定等を行い、On-site モニタリングや Remote モニタリング等の中から、各施設及び項目に対して適切と考えられる方法を選択することで、より適切なモニタリングの実施が可能になる。

例えば、同意説明文書や重要な評価項目、安全性評価項目等は重要な項目であり、それらに対して全例モニタリングを行うことは妥当である。しかしながら、限られた資源で効率的かつ効果的なモニタリングを実施するためには、

リスクが低いと推察される実施施設においては、サンプリングモニタリングとすること等も検討されるべきであり、逆にリスクが高いと推察される実施施設においては全例モニタリングを行う必要があるかもしれない。

以上、臨床試験におけるリスク因子及び施設等の実施体制におけるリスクを特定し、そのリスクの内容やレベルに応じたモニタリングを実施することが重要である。

モニターは、モニタリング時に医療機関側が未確認の逸脱事項を発見した際には、直ちにその内容を研究責任医師に報告し、適切な対応を依頼する。また、逸脱内容の詳細を記録し、同様の逸脱の再発を防止するための適切な措置を講じるよう依頼する。

なお、多施設共同で EDC システム等の電子システムを利用して実施する臨床試験においては、On-site モニタリングで実施する事項のうち、Remote でも同様又はより適切に実施できる事項（データの一貫性及び安全性の全般的な確認や実施医療機関内又は実施医療機関間におけるデータのばらつき等）については、中央モニタリングを併用することで、モニタリングがより適正かつ効率良く実施できるようになることが期待される。

(モニタリング編添付資料 2 (p. 163) を参照)

#### (1) 試験開始前

試験開始前には、以下に例示するモニタリング業務を実施することにより、試験開始前手続きの妥当性や、試験実施にあたり十分な体制が整っていることを確認する。

- 試験責任医師、および試験実施医療機関の要件の確認
- 治験審査委員会／倫理審査委員会の審査結果の確認
- 公開データベースへの試験の登録の確認
- 試験薬／試験機器管理の確認
- 試験に関する文書または記録の保存体制の確認 等

#### (2) 試験実施中

試験実施中には、以下に例示するモニタリング業務を実施することにより、試験実施前に確認した体制が維持されていること、試験が試験実施計画書、各業務手順書、適用される規制要件に従って実施されていること、および被験者の人権と福祉が保護されていることを確認する。

- 被験者からの同意取得の確認
- 被験者の登録状況、および適格性の確認
- 試験実施計画書の遵守状況の確認
- 症例報告書と原資料の照合および原資料の記載内容の確認
- 安全性情報への対応の確認
- 治験審査委員会／倫理審査委員会へ必要な報告がなされていることの確認
- 試験薬／試験機器管理の確認
- 試験に関する文書または記録の保存の確認 等



### (3) 試験終了時

試験終了時には、以下に例示するモニタリング業務を実施することにより、未報告のデータが無く、問題点として挙げられた事項がすべて解決済みであることを確認する。

- 症例報告書と原資料の照合および原資料の記載内容の最終確認
- 未使用試験薬／試験機器の返却・廃棄の確認
- 試験に関する文書または記録の保存の最終確認
- 治験審査委員会／倫理審査委員会への終了報告書の提出の確認 等

#### 4.4. モニタリング報告書の作成

モニターは、モニタリング実施の都度、モニタリング報告書を作成し、当該臨床試験の研究責任者へ報告を行う。以下にモニタリング報告書に記載すべき事項を示す。

- モニタリングを行った日時、場所
- モニターの氏名
- モニタリングの際に説明等を聴取した責任医師や協力者等の氏名
- モニタリング結果の概要
- 重大な発見事項／事実、逸脱等
- 逸脱等に対して講じられるべき措置および当該措置に対するモニターの見解

また、実施医療機関の長や治験等審査委員会及び倫理審査委員会は、当該試験の適切な実施に関する責務を有することから、必要に応じてモニタリング報告書を確認して、適切に対応することが望ましい。例えば、年次報告書の中にモニタリング報告書の内容を含めることなども検討される。

一方、医師主導治験においては、モニターは、モニタリング報告書を自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長に提出する必要がある（GCP 第 26 条の 8 第 2 項）。また、モニタリング報告書の提出を受けた医療機関の長は、治験審査委員会の意見を聴く必要がある（GCP 第 31 条第 3 項）。

#### 5. モニタリング手順書の見直し

モニタリング手順書は、モニタリングで確認された当該試験の実施状況に応じて継続的に見直しを行い、必要に応じて随時改訂を行う。実施医療機関ごとのデータ品質の違いなど、実際運用してみて初めて明らかになるリスクも多い。当初作成した内容にしばられるのではなく、継続的にリスクの再評価を行い、モニタリング手法や頻度の変更を検討するなど、柔軟に対応することでさらに効果的かつ効率的なモニタリングが可能となる。

#### 6. 研究者（研究責任者）の責務

モニタリングを適切に実施するにあたり研究者（研究責

任者）が遵守すべき責務を以下に示す。

第一に、臨床試験実施のプロセスがわかる記録（原資料）の整備が必要である。通常診療のための診療録の記載に加えて、臨床試験のために特別に記載すべき事項があることを理解し、双方を適切に記録するためのルールと体制を確立する必要がある。これらの記載については、研究責任者や CRC だけでなく、第三者（モニター等）が見て経緯がわかるようにしておくことが求められる。例えば、被験者の適格性に疑義がある場合、問題ないと判断した根拠が記載されているか（医師の判断、依頼者に確認した内容等）や、手順を逸脱した理由が記載されているか（検査を実施しなかった等）、有害事象が生じたときの判断が記載されているか（判断の根拠や報告の手順等）等が挙げられる。

第二に、研究責任者は、研究者をはじめとした当該臨床試験の関係者が、臨床試験の品質確保の重要性を十分に認識し、原資料と矛盾のない正確な症例報告書の作成等の責務が自らにあることを自覚して行動することを指導する責務がある。関係者の共通理解のもと、適切な体制で実施されている臨床試験においては、臨床試験のリスクに応じたモニタリング方法を選択することで、臨床試験の品質確保が十分になされると期待される。

## 臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン

## Ⅲ. 監査編

## 1. 監査

## 1.1. 監査の基本的考え方

監査は、臨床試験のモニタリング又は品質管理業務とは独立、分離されたものであり、その目的は、試験の品質保証のために、試験の実施並びに試験実施計画書、標準業務手順書（Standard Operating Procedure：以下、SOP という）、GCP 及び適用される規制要件等の遵守状況を客観的な立場から評価することである。

監査業務を実施する担当者を監査担当者と呼び、監査担当者は次項 1.2. に示す要件を満たした上で、当該臨床試験のスポンサー（臨床試験の立案および管理について責任を負う個人、企業、施設または組織であり、医師主導治験であれば「自ら治験を実施する者」）が定めた監査手順書に従って監査を行う。

GCP において、監査は監査手順書及び監査計画書に従って実施することが必須とされているが、その具体的な実施方法は示されていない。GCP ガイダンスには、「監査には治験のシステムに対する監査および個々の治験に対する監査があり、個々の治験に関する監査は、当該治験の重要性、被験者数、治験の種類、被験者に対する治験の危険性及びモニタリングでみられた問題点を考慮して、監査の対象や時期を決定した上で行う」ことが示されている。また、監査担当者が作成した監査の記録や監査報告書については、重大な違反があった場合を除き、規制当局の調査時に閲覧を求めないとされている。

一方、倫理指針では、監査は侵襲・介入試験に対して“必要に応じて”実施することが求められている。研究計画書にはモニタリングと監査の方法と手順を記載すること、および承認された研究計画書に従って監査を行うこととされているが、その具体的な実施方法は示されていない。

当該臨床試験の品質管理・品質保証の内容・方法をどのように行うかの判断は一義的には実施責任者にあり、試験実施計画書に明記すべきである。効果的かつ効率的に監査を実施するためには、当該臨床試験の実施責任者が試験のリスク評価に基づいて監査を実施するか否かを検討し、具体的な監査計画を策定・実施していくことが重要である。また、監査の手順、監査担当者の要件、監査の頻度、監査対象機関及びプロセスの選定等については、予め、監査手順書、監査計画書等に規定する必要がある。

## 1.2. 監査担当者の要件と任命

監査担当者は、当該臨床試験の実施及びモニタリングに

従事していない独立した立場の者で、以下の要件を満たす者でなければならない。なお、同一機関に所属する者が監査担当者であっても、独立性が担保されている場合は差し支えない。

- 監査業務に必要な臨床試験の倫理原則、科学的、臨床的知識及び品質管理・品質保証の知識を有していること
- GCP や薬機法等の適用される規制要件に関する教育・研修を継続して受けていること
- 試験実施計画書等や当該試験の実施手順書等の内容を十分に理解していること
- 以下のスキルを有すること
  - ・ 試験の問題点を把握し、問題点の分析、対処方法について適切に判断できる
  - ・ 監査の結果を総合的見地から評価できる
  - ・ 医療スタッフと適切なコミュニケーションがとれ、的確な勧告や助言ができる
  - ・ 公正不偏の立場を保持できる

これらの要件を満たす監査担当者を、研究責任者が任命する。なお、研究機関内で研究機関の長が監査担当者を任命し、機関内で実施する監査業務を担う監査担当者として任命することも可能である。

## 1.3. 監査の種類

監査の種類は、その内容から以下の二つに大別される。

## ① システム監査

臨床試験の実施組織・体制、システムの適切性を評価する監査。

医療機関及び試験の準備と管理に係る組織等における臨床試験体制・システムが適正に構築され、適切に機能しているかを評価する。例えば、組織と機能、各責務の明確な割当、必要なスタッフの配置と時間の確保、SOP 整備と遵守状況、臨床試験に関する教育研修、試験実施計画書・説明同意文書の品質確保のプロセス、データの品質管理プロセス、IRB/倫理審査委員会の体制、検査室の品質プロセスや関連検査機材の品質管理、試験薬や試験機器の管理、安全性情報の報告と管理、関係者間の情報伝達とコミュニケーション状況、原資料・臨床試験記録類の管理等について、評価を行う。

## ② 臨床試験毎の監査

個別の臨床試験を評価する監査。

当該臨床試験が治験実施計画書、標準業務手順書、

GCP 及び適用される規制要件等を遵守して行われているか否か、また試験で得られた結果の信頼性が確保されているか否かを評価する。

システム監査と臨床試験毎の監査を組み合わせることにより、より効果的な監査方法の選択肢となり得る。

なお、上述の分類とは別に、監査を行う理由という観点から以下の種類がある。

#### ① Routine Audit

前述の二つは通常、予め監査計画を立てて行われることから Routine Audit とみなす。

#### ② For-cause Audit

関連する法規制からの重大な違反、被験者の安全上の重大な問題、及び研究不正行為が疑われる場合には、For-cause Audit と呼ばれる監査を行う場合がある。For-cause Audit は重大な疑義が疑われる場合等に、疑義の有無や事実関係を検証し、必要な対策につなげるために重要な信頼性を担保するための特別な監査活動である。Directed Audit と呼ばれることもある。

### 1.4. 監査の流れと頻度

監査担当者は、監査対象とする項目・プロセスに関する記録を入手し、適用される関連法規や標準業務手順書、実施計画書等に照らして遵守しているか確認・評価する。

監査の頻度、対象、範囲は、リスク評価に基づき決定し、監査計画書に記載する。ただし、リスク評価に変更が生じた場合、または For-cause Audit の対象となるような疑義が生じた場合には、必要に応じて監査計画を変更し、監査頻度の変更、追加監査の実施を行う。

監査担当者は、監査により確認した事項、認められた所見、指摘事項等の監査結果を記録に残す。監査結果に監査担当者による考察及び必要な場合に改善提案を記載した監査報告書を作成する。監査報告書は手順書等で予め決められた報告先（研究責任者、医療機関の長等）に提出する。

監査の流れは以下のとおりである。監査担当者の任命と監査計画の立案、監査の実施及び報告とその後の対応に関する詳細については本編 3 項を参照のこと。

監査担当者の任命 → 監査計画の立案 → 監査の実施 → 監査結果の報告 → 指摘事項への回答受領及び回答内容の妥当性の確認

### 2. Risk Based Approach に基づく監査計画の立案

監査の活動は、GCP に「当該治験の規制当局に対する申請上の重要性、被験者数、治験の種類、被験者に対する試験の危険性のレベル及びモニタリング等で見出されたあらゆる問題点を考慮して、治験依頼者、実施医療機関及び治験の実施に係るその他の施設に対する監査の対象及び時期等を決定した上で行うこと」と記載されているように、リ

スクに応じて実施するものである。

試験開始前には基礎編 4.2. 項 (p. 140) に記載した「リスクによる評価」を行い、その評価結果をもとに監査計画を立案する。

監査編添付資料 1 (p. 165) に、モデル案となる「リスクに基づく試験毎の監査計画立案・実施手順の構築について」を示す。

なお、監査計画を立案する上で、考慮すべき点について以下に記載する。

#### (1) 個々の試験の監査及びシステム監査を組み合わせた監査活動

研究機関で臨床試験を実施する支援体制が構築（ARO、データセンター等）され、標準化された手順により業務を行っている場合には、試験を横断したシステム監査を行うことで、業務プロセスを評価することができる。例えば、以下に示す業務はシステム監査で行い、システム・体制の品質や信頼性を高めることにより、試験毎の監査では監査対象としない方法が可能となる。

- 試験薬管理（薬剤部で一括に管理している場合）
- 安全性情報の評価・管理業務
- データマネジメント業務（EDC の構築、DM 業務、等）
- 総括報告書の作成業務

一方、医療機関の診療科内で業務が適格な者に割り当てられ、手順が標準化されている体制の場合には、当該診療科を対象とする定期的なシステム監査を実施することも有効な監査となり得る。

なお、システム監査を実施する場合には、監査頻度（例えば 3 年に 1 回）を監査手順書や監査計画等に記載しておくこと、及び重大な問題が見つかった際には監査頻度を増やす等の検討が必要である。

研究機関や診療科、研究グループの実施体制により、システム監査と試験毎の監査を組み合わせ、より効果的な監査手法を選択することが必要である。

#### (2) モニタリング業務の評価

モニタリング業務の適切性は、重要な監査対象である。医療機関に対する監査では、モニタリング活動が適切に行われていることも評価する。

監査計画立案時には、モニタリングの実施方法・時期を勘案し、監査時期・内容等を決定し、モニタリング業務が予め定められた手順に従って実施されていることを評価することが重要である。

「リスクに基づくモニタリング」が計画され実施された場合には、その実施方法の適切性を評価し、監査結果によってはモニタリング方法の変更を求めることもある。

#### (3) 実施医療機関の監査

以下について予め規定しておく。

- 監査を実施する医療機関の抽出率、抽出基準（多施設



共同試験の場合)

抽出率に関しては、試験実施責任者及びモニタリング部門による医療機関・参加医師別のリスク評価を参考に、参加医療機関・参加医師の経験等を鑑み、決定する。

#### • 監査の対象

- ・症例データ：抽出された対象症例について、抽出して確認するデータ（適格性確認、SDV、同意取得状況等）
- ・必須文書：治験審査委員会/倫理審査委員会の文書、契約書等

### 3. 監査の実施・報告

監査の業務は、あらかじめ定めた監査手順書及び監査計画書に従い行う。

#### 3.1. 監査の準備

##### (1) 監査実施の連絡と日程調整

監査担当者は、監査計画に従い、被監査部門と監査の日程を調整する。日程確定後、監査実施を文書で通知する。

なお、実施医療機関の監査を実施する場合には、監査担当者は当該医療機関の順手に従い、必要に応じて監査実施の申請手続きを行う。訪問する関連部署（薬剤部等）、面会者との日程調整を行う。

##### (2) 資料等の準備

監査担当者は、監査を効率的に実施するために、事前の情報収集を行い、準備を行う。例えば以下の準備が必要である。

- ・監査で閲覧する文書を被監査部門に連絡する。
- ・対象となる監査に必要な手順書等を入手する。
- ・チェックリスト作成等の監査実施の準備を行う。
- ・データ閲覧に際し、EDCやカルテ等へのアクセス権取得が必要となる場合には、事前に申請手続きを行う。

#### 3.2. 監査の実施

監査担当者は、「監査手順書」及び「監査計画書」に則り監査を実施する。例として以下に示した項目について確認、評価を行うが、これに限定しない。リスク評価に基づいて確認項目を抽出し、監査の目的に応じた評価を効率的に実施するために、チェックリストに優先順位を付すことも有用である。

監査当日は、試験責任医師と関係者が集合して当該監査の目的と内容を共有するミーティングから開始することが望ましい。また、終了時には試験責任者及び関係者が参加し、監査担当者による総括ならびに監査結果の口頭報告を行い、監査所見の確認を行う。特に改善を要する指摘事項（必要に応じて改善提案）の有無とその内容について確認、説明する時間をもつことが重要である。

- ・試験実施体制及びスタッフの業務分担と変更記録時の対応
- ・IRB または倫理審査委員会の審査状況（委員の構成と開催頻度、審議資料と審議時期、議事録の確認、試験実施計画書や SOP 改訂に伴う変更審議、継続審査等）
- ・安全性情報、特に重篤な有害事象報告の取扱い
- ・試験薬および試験機器の保管状況
- ・最新の試験実施計画書、試験薬概要書、安全性情報に基づいた臨床試験の実施
- ・被験者のスクリーニング及び同意取得のプロセス
- ・説明同意文書の内容と保管状況
- ・症例報告書と原資料の照合（抽出した症例、リスクに応じて抽出した照合項目）
- ・責任医師・分担医師・研究協力者の教育・研修・情報伝達に関する記録
- ・関連部署の訪問（検査室、薬剤部、治験管理室、IRB 事務局等）と関係者へのインタビュー
- ・逸脱記録の取扱い
- ・記録の保存と保管状況
- ・その他

#### 3.3. 監査の結果報告

##### (1) 結果の分類カテゴリ

監査担当者は、監査により認められた所見は、重大性、試験結果への影響の程度を判断し、カテゴリに分類して記録・報告する。カテゴリの定義は、あらかじめ監査手順書に規定しておくことが望ましい。以下に例を示す。

- ・CRITICAL（違反）：  
その不遵守によって当該臨床試験の科学的信頼性または被験者の安全性に著しい影響があり、速やかに何らかの改善策を講じる必要があるもの
- ・MAJOR（重大な逸脱）：  
その不遵守によって当該臨床試験の科学的信頼性または被験者の安全性に影響を与えた可能性があり、タイムリーな介入による再発防止を要するもの
- ・MINOR（その他）：  
軽微な逸脱を含む、上記に該当しないあらゆる不遵守

##### (2) 監査の結果報告の流れ

監査担当者は、監査終了後、監査報告書を作成し、研究責任者、研究機関の長など、あらかじめ監査手順書に規定される期限内に提出が必要な者に提出する。GCP（医師主導治験）および倫理指針では、研究責任医師および研究機関の長への提出が求められている。

医師主導治験の場合は、監査報告書は治験審査委員会の審議が必要である。

なお、CRITICAL な問題で緊急性を要する場合には、速やかに報告を行うことが重要である。CRITICAL な指摘事項の報告方法・期限・報告先についても手順書で規定する

ことが望ましい。

### 3.4. 監査証明書の発行

監査を行い、監査証明書が必要とされる場合は、監査担当者は監査証明書を発行する。

(医師主導治験の場合等)

監査証明書の発行の手順、記載項目、提出先等は監査手順書に規定する。

### 3.5. 監査記録の保存

#### (1) 保管する記録

研究機関、自ら治験を行う者（医師主導治験）、もしくは監査担当者は、適用される規制等に従って、以下の記録を保管する。

- 1) 監査担当者の履歴書、要件を満たすことを示す文書（教育研修記録等）
- 2) 監査担当者の契約書（外部委託時、秘密保持契約を含む）
- 3) 監査に関する記録（監査計画書、監査報告書、被監査部門の回答書等の記録）
- 4) 監査証明書

監査証明書は、医師主導治験では治験総括報告書の別添として保管する。

その他の文書については、当局からの求めがあれば提出できるように別途保管する。

#### (2) 監査結果のデータベース化

すべての監査記録はデータベース化し、実施日および回答書を受領して改善状況の確認を行うためのフォローアップ監査の必要性（必要時）を記載した記録と共に保存することが望ましい。

## 4. 監査後の研究責任者、被監査部門等による対応

被監査部門が監査報告書を受領した後の手順を示す。なお、本編 3.3. (1) (p. 150) に記した CRITICAL とされた重大な所見に関しては、可及的速やかに対応する必要があることに留意する。

### 4.1. 指摘事項に対する回答の作成

監査担当者より監査報告書を受領した研究責任者及び被監査担当者は、指摘事項の内容を確認し、事前に定められた期限までに、回答を作成し、監査担当者に提出する。

回答は研究機関の長および監査報告書が配付された者にも併せて提出する。その際に CAPA（Corrective & Preventive Action：是正・予防措置）（基礎編添付資料 2 (p. 153) を参照）を想定して作成することが一般的である。研究責任者（或いは研究責任者が指名した者）は、CAPA の作成から具体的な改善策の実行及び完了までのプロセス記録の管理を行う。

### 4.2. CAPA の作成、実行、管理

CAPA の基本的な構成は「現状に対する改善」と「再発を予防する改善」の対応策である。CAPA は、品質管理の基本的な概念であり、FDA による Web での詳細な紹介など、Web を介して立案や運用方法など詳細な情報を入手することが可能である。

改善対応策の策定時には、発生原因を明らかにすることが重要であり、もし発生原因が複数ある場合には、発生原因毎に対応改善策を作成する。

適切な分析に基づいて発生原因を解消する手段を明確にし、具体的な改善の方法並びに改善策毎に期限及び対応する責任者を明確に CAPA として記載する。

「再発を予防する改善策」では、組織や体制の再整備を含め、明らかに再発防止に効果があると考えられる手段を策定する必要がある。特に、“プロセスの追加もしくは変更”及び“人的、資金的、または物質的なリソースの投入”等の組織的な対応には、相応の上位の責任者が対応改善策に対して実行責任を持つ必要がある。そのためには、回答作成に際しては、相応の責任者へ適切な情報を提供し、回答に対する了承等を得る必要がある。

CAPA の作成等に関する詳細は、基礎編添付資料 2 (p. 153) を参照のこと。

## IV. 添付資料

### 基礎編添付資料 1： 用語の定義

#### 用語の定義

本ガイドラインで用いる用語は、基本的に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年厚生省令第 28 号。以下「GCP 省令」）および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号。以下「倫理指針」）を用いることとした。そのため、GCP 省令第 2 条および倫理指針第 1 章第 2 にて定義されている用語ならびに ICH ガイドライン等において定義され汎用されていると考えられる用語については本資料で定義することを割愛し、これらの用語以外で、本ガイドラインにおいて使用した重要と思われる用語について、本資料で定義する。

- **Academic Research Organization (ARO)**  
「アカデミック臨床研究機関」のこと。大学等の研究機関において、臨床研究の実施を支援する機関。
- **EDC (Electronic Data Capturing)**  
臨床試験において、データを紙媒体を経由せず、電子データの形式で直接収集すること又は収集する方法のこと。
- **Interactive Voice Response System (IVRS)/Interactive Web Response System (IWRS)**  
音声自動応答/web により症例登録、試験薬の管理等を行うシステム。本システムを用いることにより、症例登録の進捗、被験者への試験薬の割付、医療機関における試験薬の在庫等の状況をリアルタイムに一元的に確認、管理ができる。
- **Remote モニタリング**  
実施医療機関を訪問せずに遠隔地より実施するモニタリング。インターネット等を利用して、原資料を直接的に閲覧する Remote SDV も含まれる。
- **Scientific Misconduct**  
「科学における不正行為」のこと。科学の学問としての規範や研究を行う際に遵守すべき研究倫理基準に違反する行為。
- **エンドポイント**  
臨床試験において、治療行為の意義を評価するために、試験実施計画書に設定される評価項目。
- **サンプリングモニタリング**  
臨床試験に組み入れられた全症例の全データをモニタリングで確認するのではなく、予め定められた方法に従って抽出（サンプリング）された症例あるいはデータをモニタリングの対象とする手法。
- **第一症例**  
臨床試験において、当該試験に最初に組み入れられた症例。または、多施設共同試験においては、医療機関毎に最初に試験に組み入れられた症例を意味することもある。
- **データクエリー**  
臨床試験において、症例報告書や EDC 等を介して収集されたデータに対して、疑問点を解消するために実施される要求事項。
- **データマネジャー**  
「治験・臨床研究におけるデータマネジメント業務に携わる者」をいう。データ管理センター等で業務に携わるセントラルデータマネジャーと治験・臨床研究実施施設で業務に携わるローカルデータマネジャーに大別される。セントラルデータマネジャーは、試験実施計画書の作成支援、症例報告書設計、データベース構築・管理、適切な患者データの登録、データ入力・処理、バリデーション、解析結果及び報告書のレビュー等多施設共同試験等において、中央でのデータの品質管理を行う。ローカルデータマネジャーは、試験計画書管理、患者のデータの適格性の確認、症例報告書作成支援、モニタリング・監査への対応等、医療機関でのデータの品質管理を行う。
- **トランスレーショナルリサーチ (TR)**  
「橋渡し研究」のこと。アカデミアでの基礎研究成果(シーズ)を臨床応用し、医療として患者に還元するための研究。
- **利益相反**  
外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態をいう。  
公正かつ適正な判断が妨げられた状態としては、データの改ざん、特定企業の優遇、研究を中止すべきであるのに継続する等の状態が考えられる。



## 基礎編添付資料 2： CAPA の対応について

### CAPA（Corrective Action & Preventive Action 是正措置・予防措置）の対応について

監査における指摘事項や、モニタリングにおいて発見された試験実施計画書からの逸脱等、臨床試験の品質に影響があると判断された事象が確認された場合には、当該事例の発生経緯のみならず、速やかで具体的な解決および再発防止策の策定など、将来に向けての対応が重要視されている。そこで、ガイドライン本文とは分けて、CAPA（Corrective Action & Preventive Action：CAPA）の基本的なアプローチ方法を紹介する。

#### • CAPA の基本的な考え方

CAPA とは、“Corrective Action”（以下、CA）すなわち是正措置、および“Preventive Action”（以下、PA）すなわち予防措置を示している。これは、品質管理においては特に新しい概念ではない。すでに ISO や FDA においては品質改善活動の標準的なアプローチとして取り入れられており、FDA の Web では Corrective and Preventive Action（CAPA）概念の紹介<sup>1)</sup>と共に、FDA の Inspection 結果<sup>2)</sup>として CAPA に関する指摘が散見されている。

モニタリング活動および監査活動においては、例えば試験実施計画書からの逸脱や、遵守すべき手順書や法令等からの逸脱が確認された場合を想定し、それらを「Non-compliance 事例」と定義してアプローチする手法である。

#### • Non-compliance 事例の記録と評価

Non-compliance 事例（以下、NC 事例）が確認された場合、担当者はその内容を確認し、記録する。特別な様式を利用する必要は無いが、モニタリングであればモニタリング報告書に、監査であれば監査報告書に、その内容と経緯を記録する。

当該事例の評価に際しては、担当者のみではなく、当該業務を管理する責任者等と協議することが重要である。ここで、当該事例をどのように評価して区別（グレード分け）するかは、あらかじめ定めておく必要がある。区別に応じて CAPA の作成および追跡調査の方法を変更しても構わない。例えば、Minor な事例と区別される場合には、CA のみを作成してもよい。

NC 事例の評価は、“重大”と“非重大”に大別される。分類の際には、試験結果及びデータの信頼性、試験を実施する上で被験者への倫理性及び安全性への影響の有無がポイントとなる。軽微な逸脱であっても繰り返して発生するのであれば“重大”と捉える必要がある場合がある。そのため、評価に際しては一定の臨床試験の経験を有し、改

善活動の要否ならびに部門横断的な体制改善などを適切に判断できる者と協議して、その対応手順を事前に定めておくことが必要である。実際に個別の事例の評価を行う際にも、適切に判断できる者が協議に参加することが重要である。

#### • CAPA の作成

CAPA 作成の重要なポイントは、“試験自体の信頼性”、“データの信頼性”について第三者的な視点をもって当該事例を判断し、当該臨床試験に対する対応方針を適切に速やかに決定し、記録することである。状況により「当該データの削除」、「当該試験の新規被験者登録の中断」、「当該試験の中止」及び「当該医療機関における全ての試験の中断」等の対応を行うことが想定されるため、速やかな決定/判断が求められる。そのため、CAPA を誰が起案し、どのようなプロセスで決定/最終化するかを事前に決定しておく必要がある。

#### • Root Cause Analysis（RCA）の実施

CAPA の作成プロセスは、NC 事例が発生した根本的な原因追究から始める。エラーを看過してしまう、あるいはエラーを想定していない体制やプロセスはないか、それが原因となり NC 事例が誘発されたのではないかとこの視点から検証を開始する。解決策・改善策を検討するうえで原因追及は不可避であり、この作業を怠ると誤った解決策を導き、再発防止に効力を発揮しない場当たり的な対応となる可能性がある。

RCA では、エラーの発生率をいかに下げるか、エラーを見過ごす体制に対する改善策をいかに明確に示すかが重要である。エラーや逸脱の原因を「ヒューマンエラー」で一括りにして済ませて原因追及を止めてしまうと、その時点で根本的な解決策が立案できなくなる。

具体的な方法論については多くのガイダンス等が公表されているので参照されたい。

#### • CA の作成

RCA により明らかにされた発生原因毎に、「現状に対する改善策」を作成する。「なぜこのエラーや逸脱は発生してしまったのか」を即時的に解決する手段が「現状に対する改善策」に繋がる。

適切な分析に基づき発生原因を解消する手段を明確にする。さらに、具体的な改善の方法を明記（例：手順書の改訂、新たな確認手順の追加、確認頻度の改訂）し、いつまでに誰が責任をもって取り組むかを明確に記録する。

場合によっては、発生したエラーは複数の要因により引き起こされることもあり、CAPA は複数の部門で並行して発生原因に応じた対応策が実施される可能性もある。

### ・PAの作成

再発防止のためには、組織や体制の整備を含め、再発防止に効果があると考えられる手段を分析し、いつまでに誰が何を取り組むかを明確に記載する。即時的な対応ではなく、同様のケースを生じさせないための“プロセスの追加”、“プロセスの変更”、“リソースの投入”等が鍵となるため、標準業務手順書等の大幅な改訂や組織改編等も考慮しなければならない。特に、リソースの投入や抜本的な改革を行う場合には、具体的なActionの実施時期を考慮した対応策が求められる。

関係者の認識不足やスキル不足が認められた場合は、再トレーニングおよび定期的なトレーニングの実施は不可避であり、教育カリキュラム自体の見直しも必要となることもある。関係者間で具体的なトレーニング計画を立案し、教育体制を再構築することが求められる。また、インシデントやエラーの情報は「Lessons Learned」として適切に共有され、体験型ワークショップ等での定期的な学習により、再発防止に取り組むことが重要である。

### ・CAPAの実行

CAPAの実行においては、状況を管理（モニタリング）する役割と、実際に実行する役割を明確にしておくことが重要である。

CAPAの実行は、被監査部門、被監査部門員、および対応策を講じる必要があると判断された部門の責任者が作成した対応策を参照し、各々のAction Plan毎に実施する。その際、Action Planの実行状況は随時及び定期的にモニタリングされる必要があり、事前に定めたCAPAの実行期限内にActionが終了するまで、確認される。また、“重大”と判断された場合のActionについては、上位管理者が適切に状況を把握する必要がある。

CAPAの実行状況は、可能であれば定期的に複数の部門の担当者で構成された委員会形式で確認することが、臨床試験の実施体制を即座に議論するとの観点から推奨される。

もし、CAPAに定められたActionが期限内に完了しない場合には、関係者に情報を伝達し、CAPA実行期限の延長について検討し、その経緯を記録する。この手順と記録を明確にすることが重要である。

なお、CAPAの実行管理は、特定の管理担当者を指名して行うことが望ましい。特に複数の診療科が複数の臨床試験を実施するような場合は、これらの状況を集約的に管理する。また、品質管理部門を設置している場合は、“自発的改善活動”と監査活動等を組み合わせ、一元的管理により組織的な改善活動に取り組むことができる。

### ・CAPAのフォローアップ

CAPAの実行は、いわば単発的な活動である。また、品質管理活動の視点から見ても、モニタリングや監査活動はある一時点での状況判断に過ぎず、当該試験にのみ発現した事象なのか、それとも医療機関全体に係る体制的な問題から発現した事象なのか、判断することは容易ではない。そのため、監査における指摘に基づいて、一元的に組織の臨床試験実施体制全体を分析することが、品質確保の重要な要素となる。

### ・CAPAを通してみる品質改善活動

CAPAの概念に基づいた品質改善活動は、監査のみならず、自主点検等における日頃の品質管理活動にも有用な概念である。監査活動において作成されたCAPAの情報を、他の品質に関する問題点と統合して一元的に管理することにより、臨床試験全体を意識した、有用な品質管理プロセス管理が可能となる。

また、CAPAには“再発を抑止する”対応策が記載されていることから、CAPAが実際に効力を発揮し、エラーが継続的に発生していないことを確認するプロセスが必要である。CAPAのフォローアップの必要性は前項で述べているが、CAPAのフォローアップと合わせて、ある一定の期間エラー等の発現状況の調査を実施し、定点観測的にエラーの発現状況を再確認することがリスクの低減で重要である。追跡調査の期間と頻度については、任命を受けた適格な担当者が過去に発生した事象と対応策の内容を鑑み、品質管理計画の一環として、調査計画を立案し、調査を実施することが品質改善活動として必要と考えられる。

### <参考>

- 1) <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm170612.htm> (accessed 2015-3-18)
- 2) <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/default.htm> (accessed 2015-3-18)

# モニタリング編添付資料 1： リスクに基づくモニタリング手順案

## —医師主導治験を対象としたモニタリング計画の 構築とそのモデルプラン— (案)

### 目次

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| 1. リスクに基づくモニタリングについて                 | 155 |
| 2. リスクに基づくモニタリングを行うための前提条件           | 156 |
| 3. その他の考慮すべき事項                       | 156 |
| 4. モニタリング手順とモニタリング計画書作成              | 156 |
| 4.1. 試験における重要な項目（重要なデータやプロセス）の特定 (A) |     |
| 4.2. モニタリングの対象となる試験のリスク評価 (B)        |     |
| 4.3. モニタリングを計画する際に考慮すべき因子 (C)        |     |
| 4.3.1. 考慮すべき因子                       |     |
| 4.3.2. 考慮すべきその他の因子                   |     |
| 4.3.3. モニタリング体制・担当者の決定               |     |
| 4.4. モニタリング計画書の作成 (D)                |     |
| 4.4.1. モニタリング手法の記載                   |     |
| 4.4.2. モニタリング結果の報告に関する記載             |     |
| 4.4.3. 不正の管理に関する記載                   |     |
| 4.4.4. モニタリングの質の確保に関する記載             |     |
| 4.4.5. モニタリング計画の変更に関する記載             |     |
| 5. モニタリングの種類                         | 158 |
| 5.1. モニタリング手法の種類とモニタリング対象            |     |
| 5.1.1. On-site モニタリング                |     |
| 5.1.2. Off-site モニタリング               |     |
| 5.1.3. 中央モニタリング                      |     |
| 5.2. 実施時期について                        |     |
| 5.2.1. 試験開始前                         |     |
| 5.2.2. 試験開始後                         |     |
| 6. その他の注意事項                          | 160 |
| 6.1. 計画書とCRFのデザインについて                |     |
| 6.2. 研究者教育とコミュニケーション                 |     |
| 6.3. CROへのモニタリング業務の委託について            |     |
| 7. モニタリングモデル案について                    | 160 |
| 7.1. モデル案1：医師主導治験                    |     |
| 7.1.1. モニタリング実施体制                    |     |
| 7.1.2. モニタリングの手法                     |     |
| 7.1.3. モニタリング実施内容案                   |     |
| 7.1.4. その他モニタリング計画書に記載すべき事項          |     |
| 7.2. モデル案2：試験の位置づけ（社会的重要性）の小さい試験     |     |
| 7.2.1. モニタリング実施体制                    |     |
| 7.2.2. モニタリングの手法                     |     |
| 7.2.3. モニタリング項目と内容                   |     |

### 1. リスクに基づくモニタリングについて

モニタリングガイドラインの付則として、「リスクに基づくモニタリングの手順案」を定める。なお、本稿を読むにあたり、「リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について」（平成25年7月1日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）および「Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring」（US FDA August 2012）を参考にされたい。

臨床試験におけるモニタリングは、被験者保護と臨床試験の高い品質の確保のために重要であり、その効率的な計画が臨床試験の成功に必要である。限られた資源（人的・経済的資源と時間的な制約）の中でモニタリングを実施する場合、画一的なモニタリングよりも、試験プロセスにおける脆弱な部分や評価項目の重要度に応じて重みづけのあるモニタリングを実施したほうが、試験の目的に合致したより高い品質の試験結果を得ることが可能となる。これは単一の試験ばかりでなく、複数の試験を限られたリソースで実施する場合も同様であり、各試験のレベルに応じて重みづけのあるモニタリングを実施したほうが、全体としてより高い品質の試験結果が導かれる。リスクに基づくモニタリングとは、限られたリソースから、より品質の高い試験結果を得るための手法であり、電磁的なデータ管理など、臨床試験環境の進歩により、被験者の保護とデータの質の確保のための新しい形のモニタリング計画の構築が可能となった。つまりリスクに基づくモニタリングとは、重要で発生しやすいデータの質に関するリスク、被験者の保護のリスク、研究の不正のリスクなどを回避、軽減させることに加えて、研究の遂行およびその過程に大きな変化（例えば、別の被験者保護のリスク回避策を計画すること）をもたらしことができる方法と考えられる。

また、治験におけるリスクに基づくSDV（Source Data Verification）手法とは、治験の目的に照らしたデータの重要性や被験者の安全性確保の観点から、当該治験の品質に及ぼす影響を考慮し、あらかじめ定められた方法に従って抽出したデータを対象としてSDVを行う方法をいう。なおGCPガイダンスにおいては治験の実施を適切に管理できる場合は、必ずしもすべての治験のデータ等について原資料との照合等の実施を求めるものではないとされている。（GCP第26条の7第1項ガイダンス5）

以下は、医薬品や医療機器等を対象とする医師主導治験等（以下臨床試験）を対象としたモニタリングの手順について例示を行うものであるが、試験の多様性に鑑み、これに拘束されるものでなく、個々の試験の特性に応じた適切なモニタリング計画書を策定することが重要である。また、本稿についても、リスクに基づくモニタリングの経験の蓄積により、さらに発展したリスクに基づくモニタリング手順案となることが望まれる。



## 2. リスクに基づくモニタリングを行うための前提条件

モニタリングを行うための前提となるさまざまな要素について治験責任医師および関係者、医療機関等が守るべき事項について示す。参考：リスクに基づくモニタリングに関する基礎的考え方（平成25年7月1日厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡）

- (1) 責任医師および医療機関は速やかにデータを提出するよう努める必要がある。
- (2) リスクに基づくモニタリング（およびSDV）の目的および手続きについて責任医師等、CRCが十分理解をするとともに、正確な症例報告書（CRF：Case Report Form）の作成に責務があることを理解し行動する必要がある。
- (3) 治験のプロセス管理に重点をおいた症例報告書の作成がなされる必要がある。
- (4) 治験の目的を達成するために明解な試験デザインのもと、必要な事項にしばりデータを収集し、簡潔明瞭な症例報告書を作成する必要がある。
- (5) 治験の目的、試験デザイン、エンドポイント、試験対象集団、治験責任医師や医療機関等の経験、治験の実施体制について事前に評価される必要がある。

## 3. その他の考慮すべき事項

リスクに基づくモニタリングでは2に示すこと以外にも考慮すべき事項が多くある。その基本的考え方として、モニタリング計画書を事前に策定し、実施中は継続的なモニタリングにより、プロセス管理を行うことがある。すなわち、モニタリングは、品質管理・品質保証体制の一環として行うものであり、モニタリングを実施する前提として、適切な試験の実実施計画・実施手順の策定、教育・研修、正確なデータの収集と管理、記録の保存などの一連の行動を研究者自らがGCP、本手順などに基づいて遵守している必要がある。

## 4. モニタリング手順とモニタリング計画書作成

臨床試験におけるモニタリング手順を下記に示す。本手順では、第一に試験における重要な項目の特定（A）を行い、その上で、試験のリスク（試験の位置づけや利益相反のレベルを含む）を評価（B）し、そのリスク評価結果に応じてモニタリング体制、モニタリング手法、モニタリングの頻度を、モニタリングを計画する際に考慮すべき因子をもとに決定（C）し、モニタリング計画書を作成（D）することが必要である。

- 4.1. 試験における重要な項目（重要なデータやプロセス）の特定（A）
- 4.2. モニタリングの対象となる試験のリスク評価（B）
  - (1) リスクの特定

(2) 分析

(3) 決定

- 4.3. モニタリングを計画する際に考慮すべき因子（C）
  - 重要な項目、試験実施時期、医療機関毎のリスクに応じたモニタリングの手法と範囲の決定
- 4.4. モニタリング計画書の作成（D）

### 4.1. 試験における重要な項目（重要なデータやプロセス）の特定（A）

はじめに、試験における重要な項目の特定とは、“被験者に対する安全性”と“データや試験の結果”とに大きく影響する重要な項目を特定することを意味する。この重要な項目を特定する目的は、これらの項目を重点的に適時モニタリングを行うことで、問題の拡大を予防すること（プロセスの管理）が望ましいと考えるためである。

試験における重要な項目としては、具体的には以下のような項目が挙げられる。

- (1) 同意説明及び同意取得
- (2) 被験者の適格性（被験者の選択・除外基準の遵守等）
- (3) 主要評価項目
- (4) 安全性評価項目（重篤な有害事象や重要な（注目すべき）有害事象）
- (5) 試験薬の取扱い（割り付けの適切性等）
- (6) データの信頼性に関する手順（盲検性の確保、試験実施計画書からの逸脱等）
- (7) 安全性の確保に関する手順（重篤な有害事象発現時の対応および適切な報告、中止基準の遵守等）
- (8) 研究全体の基本的な手順の遵守など

### 4.2. モニタリングの対象となる試験のリスク評価（B）

リスク管理の基本は、予め想定されうるリスクを特定し、これを分析し、リスクに応じた手順（対策）を策定し、かつ、慎重に観察して進めることであり、モニタリングは被験者保護と研究の正当性の視点から、研究の手順が守られているか、未知の重篤な有害事象等の予期しない事象が発生していないか、を中心にリスクに応じた手順に基づき確認することになる。

#### (1) リスクの特定

リスクの特定において、臨床試験で収集するデータの種類を特定するとともに、データを収集するための手順を確認する必要がある。この手順には、被験者の安全性とデータの信頼性を確保する手段が含まれていなければならない。リスクには、被験者の安全性に対するリスクとデータや試験の結果にエラーを生じるリスクに分類される。

被験者の安全性に対するリスクとは、侵襲性の高い治療や予測される副作用を必ずしもいうのではなく、コントロールできない有害事象をもたらすリスクである。した

がって、開発早期の試験では、より安全性確保を重視したモニタリングに重点を置き、未知の重篤な副作用を早期に発見し、健康被害の拡大を防ぐことが重要である。

データや試験の結果にエラーを生じるリスクとは、試験の評価等に影響する因子であり、開発後期の検証的試験においては、より信頼性の確保に重点を置くことが重要である。

#### (2) 分析

リスクの分析では、エラーが発生する割合を検討すること、その結果が被験者保護や研究不正への影響を検討すること、さらに、それが及ぼす範囲を検討する必要がある。例えば主要評価項目が特殊な検査である場合は、検査が適切に実施されないといったリスクの発生頻度が高く、かつ影響度も大きい（試験の成績への影響が大きい）可能性を検討する必要がある。

#### (3) 決定

リスク分析をしたのち、リスクの順位付けを行い、総合的なリスクを決定する。

なお、詳細は、7.1.3と7.2.3のモニタリング実施内容案を参考のこと。

### 4.3. モニタリングを計画する際に考慮すべき因子 (C)

#### 4.3.1. 考慮すべき因子

試験開始時は予期しない問題や試験実施計画書の間違った理解などによってエラーが発生する可能性が高い。このように試験の初期段階では、経験の浅い施設や研究者を中心に重点的に On-site モニタリングを行い、監視する必要がある。一方で試験が進んで問題の発生が減少した場合、On-site モニタリングの頻度や対象を削減することは妥当である。

また、中央モニタリングで試験開始後に責任医師の能力の問題が特定されることもあり、そのような医療機関に対しては改めて On-site モニタリングを実施し、監視活動を強める必要がある。

以下に、モニタリングを計画する際に考慮すべき因子を示す。

- (1) 試験デザインの複雑さ
- (2) 評価項目の種類、特性（評価者の技量に左右されるような評価、通常診療と異なる手順による評価、等）
- (3) 対象集団の臨床的な複雑さ（重篤な有害事象が発生しやすいなど）
- (4) 試験実施体制に関する要因
- (5) 責任医師の経験と能力と医療機関の体制の評価
- (6) Electronic Data Capture
- (7) 安全性の問題 試験医薬品/医療機器/技法の特殊性（Phase I 等、人で初めての使用となる臨床試験など）
- (8) 試験の相
- (9) 収集するデータの量

以下、考慮すべき因子についての一部具体的事項を示す。

#### (1) 試験デザインの複雑さ

試験実施計画書デザインや診断/臨床評価方法、試験薬/データ等の取扱い手順が複雑な場合は、研究責任者は事前の研究会や講習によりトレーニングを実施する。

#### (4) 試験実施体制に関する要因

多施設共同試験において、試験実施計画書の解釈の違いや理解不足から逸脱が想定される場合は、Q&A を整備するとともに、実施中に逸脱の傾向を把握し、手順の見直し等の対策と注意喚起を行う。

#### (5) 責任医師の経験と能力と医療機関の体制の評価

モニタリングの手法や範囲、頻度等を決定するにあたり、責任医師（医療機関）毎の経験と能力を評価することも重要である。

- 研究責任医師やスタッフの知識・経験
- スタッフのリソース
- 各種手順書の整備状況、データマネージャーを含むスタッフの配置などの研究体制
- 中央モニタリングによる逸脱の確認とその頻度

#### (7) 安全性の問題

開発早期で人での使用経験の浅い医薬品・医療機器等を使用する試験では、非臨床試験または先行する臨床試験で特定された副作用リスクおよび予測しない有害事象の発生、安全性の報告に関する体制等に注目しモニタリングを実施する。

#### 4.3.2. 考慮すべきその他の因子

利益相反のレベルによる評価

##### (1) 企業主導の臨床試験（治験を除く）

公正な情報提供義務に相反し、営業に有利な結果を誘導するようなバイアスやデータ不正等の疑念を持たれないように、モニタリングの客観性を確保し、可能な限り監査を実施するなど、より客観的な品質管理を行う。

##### (2) 試験結果が広告等に利用される可能性のある医師主導の臨床試験

医薬品・医療機器等の製造販売会社から直接または NPO 等を通じて資金提供を受けているかを確認するとともに、資金提供元企業とは独立した実施体制により透明性と中立性を確保し、客観的なモニタリングを実施する。

##### (3) トランスレーショナルリサーチ等で開発者自らが早期の臨床試験を実施する場合

研究者自らがベンチャー企業を起こし開発者として臨床試験を実施する場合、深刻な利益相反が生ずる可能性がある。利益相反委員会での審議とともに、研究の実施にあたっては、症例の適格性や同意の確認を症例検討会または複数の者で行い、少数例実施したところで効果安全性評価委員会等を開催して試験の継続の可否を評価するなど、密室性を排除し透明性と安全性を確保することが重要である。モニタリングは、開発早期は全症例を対象に、その過程が適

切に実施され、報告すべき有害事象がなされているかを適時に確認する。

#### 4.3.3. モニタリング体制・担当者の決定

モニタリング担当者は、試験の位置づけ（社会的影響の大きさ）及び個々の試験の内容や実施体制によるリスク評価等に応じて適切な担当者あるいは組織が担うことが想定される（表1）。例えば、当該試験から得られたデータを承認申請の際に使用する場合などは、GCP 省令を遵守することが必要であり、治験の実績のある ARO/CRO が選択肢として考えられる。一方、探索的試験で単独の医療機関で実施している場合、かつ、日常診療との乖離や侵襲性が小さな場合では、試験参加者自らが立場を分けてチェックリスト等を用いてモニタリングを行うことも許容される。

また、試験としての社会的重要性が高く、かつ、リスクが高いと判断した場合には、当該試験の実施に直接関与しない者による広範で頻回のモニタリングが求められる。一方で試験としてリスクが比較的低いと判断した場合には、当該試験に関与する者の中で、施設間で相互にモニタリングを実施するなど、立場を分けてモニタリングを実施することも許容され、モニタリングの範囲や頻度についてもより効率化されうると考えられる。

表1 モニタリング担当者の例

いずれの場合も、モニタリング業務についての教育を受けていることが要件である。

| 試験のリスク | モニタリング担当者の例                       |
|--------|-----------------------------------|
| 高      | ARO/CRO など当該試験実施者以外の者             |
|        | 当該試験に参加している他医療機関の研究者あるいは CRC、事務局等 |
|        | 当該試験に参加していない同じ医療機関のモニタリング担当者（注1）  |
| 低      | 当該試験に参加している研究者等（注2）               |

注1：施設モニタリング担当者：研究責任者から指名を受けた同じ医療機関の研究者や CRC 等。教育を受けていれば、研究者同士の間で相互モニタリングも可能。

注2：単独の医療機関で探索的に実施され、かつ、日常診療との乖離や侵襲性の小さな試験に限る。この場合は、必ずしもモニタリング業務に関する専門教育の受講を要件とせず、チェックリストによる自己点検でもよい。

ただし、医師主導治験では、「モニターは、当該モニタリングの対象となる実施医療機関において当該治験に従事してはならない。（GCP 第26条の7第2項）」ので、当該治験に参加している研究者等は自分の所属している医療機関のモニタリングは実施できない。

#### 4.4. モニタリング計画書の作成（D）

モニタリング計画書には、モニタリングの手法、研究責任者およびモニタリング担当者の責務、研究に対する規制上の要件が記載されていなければならない。また、研究の概要、目的、重要なデータ、研究の方法なども必要である。以下にモニタリング計画書の構成と内容を示す。

#### 4.4.1. モニタリング手法の記載

- (1) いつ誰がどのようなモニタリング手法でどのような確認を行うのか（日本医師会治験促進センターのモニタリング計画書等を参考するとよい）
- (2) モニタリングの計画、頻度を増減する根拠・基準（リスクに応じ、どの部分が効率化できるのかを根拠・基準とともに記載する）
- (3) モニタリング実施後は、活動内容、所見、今後のアクション等について、モニタリング報告書として記録
- (4) モニタリングの実施体制（モニタリング報告書の提出先、逸脱事項の報告先、重篤な有害事象の収集方法等）

#### 4.4.2. モニタリング結果の報告に関する記載

- (1) モニタリング報告書の形式、内容、時期と達成すべき事項
- (2) 結果の報告を行うための適切なプロセス

#### 4.4.3. 不正の管理に関する記載

- (1) 深刻な不正が発生した場合の管理
- (2) 是正措置

#### 4.4.4. モニタリングの質の確保に関する記載

- (1) モニタリングのためのトレーニング
- (2) モニタリングに対する監査
- (3) モニタリングの評価

#### 4.4.5. モニタリング計画の変更に関する記載

モニタリング計画の変更の要件（例えば、重大な逸脱もしくは軽微な逸脱が発生し、是正措置を講じた後も同様の逸脱が発生する場合は、モニタリングの手法や実施頻度の変更を検討する）。

## 5. モニタリングの種類

### 5.1. モニタリング手法の種類とモニタリング対象

モニタリングには、広い意味で、モニターと研究責任者や研究スタッフとのコミュニケーションが含まれる。モニタリングの手法については大きく On-site、Off-site、中央の3種類に分けることができる。\*

(\*FDA のガイドライン上モニタリングは、Centralized monitoring と On-site monitoring に分類されている。)

- (1) リスクに基づくモニタリングを行うためには、様々な形のモニタリング手法の組み合わせおよび従来のモニタリング形式からの変更が必要となる。従来のモニタリングの代わりに中央モニタリングを用いることも可能であり、そのうえで、試験において重要度が高い原資料にアクセス可能な場合や、CRF データが原資料である場合などに、その真正性を検証する必要がある。このためには、研究施設のスタッフとの適切なコミュニケーションを図ることも重要である。以下にその具体的な組み合わせ方法を示す。
- (2) 中央モニタリング
  - ① 提出されたデータに基づきデータの質を確認し、



データ収集や報告におけるシステム的なエラーを生じる可能性のあるサイトを推定する。

- ② 統計学的解析を行い、On-site モニタリングでは発見できないデータの傾向を特定する。
  - ③ サイトの特徴や組み入れ等の適格性、データを分析し、不適切な施設を特定する。
  - ④ 重要なデータが正しいことをシステムを用いて自動的に調べる。
  - ⑤ 規制に基づいて行われる業務（IRB 承認通知など）の確認をする。
- (3) On-site モニタリングの実施  
リスクの高い施設に対する On-site モニタリングを①-⑤に基づいて実施する。
- (4) 原資料とその裏付けの確認を重要な項目について実施する  
試験において重要度が高い原資料にアクセス可能な場合や、CRF データが原資料である場合などに、その真正性を検証する。
- (5) 研究施設の手続きや IC、記録の確認  
① IC が適切に取られていることを確認することは非常に重要なモニタリング行為であり、個人情報保護の問題を解決可能なら、インターネットやメールを利用した自動化した中央モニタリングは、とても有用と考えられる。
- ② 医療機関の原資料の確認をすべて行うのではなく、電子化された症例報告書（eCRF）や研究情報フォーマット（例えばワークシート）等を用いてリスクに基づくモニタリングが可能である。

#### 5.1.1. On-site モニタリング

本手法は試験実施医療機関を訪問して行うモニタリングである。医療機関を訪問しなければ実施できないことを中心に行う。また、メール等の他の方法でも実施できるが訪問が有効と判断されたものについて実施する（表2）。On-site モニタリングを有効に行うことで、さらに中央モニタリング等で特定されたリスク等の課題の解決、発見された課題の是正措置およびリスク予防措置に有効な場合がある。

表2 On-site モニタリングにより実施する項目

- ・原資料と CRF の照合
- ・同意文書の閲覧による確認
- ・試験薬管理状況の目視確認
- ・文書の閲覧、保管状況の確認
- ・主要評価項目の評価方法や試験実施手順の確認（対面による綿密なコミュニケーションが必要な場合）など

#### 5.1.2. Off-site モニタリング

電話、FAX、郵送、E-mail 等を用いて実施医療機関を訪問せずに実施するモニタリングである。医療機関を訪問しなくてもできるモニタリングを実施する（表3）。

表3 Off-site モニタリングにより実施可能な項目

- ・データ入力状況の確認
- ・被験者の来院スケジュールの確認
- ・Query（問題）が解決したかの確認
- ・文書の送付、受領
- ・症例登録等の進捗状況確認
- ・臨床検査値の確認（中央測定の場合）
- ・逸脱原因の確認、再発防止策の協議 など

当該モニタリング手法では、主に個別の医療機関に対する対応を行う。

#### 5.1.3. 中央モニタリング

試験開始後にデータを中央で一括管理・分析・評価してその情報に基づき実施するモニタリングである。これは、モニター、データマネージャー、生物統計家などが行う。観察するデータとしては主にデータセンターで確認可能な内容が基準となる（表4）。必ずしも eCRF を用いた場合のみ実施できるものではなく、タイムリーに紙 CRF を収集し、そのデータを中央でデータベースに入力して観察することも可能である。

表4 中央モニタリングにより実施する項目

- ・eCRF（入力状況、重篤有害事象/有害事象の発現状況、クエリー発生/対応状況）
- ・逸脱の発生状況確認
- ・症例登録等の進捗状況確認
- ・中止症例の内容確認
- ・中央測定の臨床検査データの異常 など

中央モニタリングでは、データを定期的に確認し、同一実施医療機関内や実施医療機関間におけるデータをタイムリーに評価し、未入力データ、一貫性に欠けるデータ、重大なエラー等を発見し、モニタリング報告書等により報告する。また、試験実施計画書からの逸脱、データの異常値、データ収集における高頻度のエラー、報告遅延、他の実施医療機関よりも中止・脱落が多い等のハイリスク医療機関の特定を行うことにも活用する。

#### 5.2. 実施時期について

モニタリングの実施時期とその手法の使い分けは、モニタリング手法の特性を理解して、リスクに応じて行う（モニタリング編添付資料2 モニタリングにおけるチェック項目例（p.163）も参照のこと）。以下に実施時期ごとのモニタリング手法についての例を示すが、リスク分析を通してその方法は試験ごとに異なる。

##### 5.2.1. 試験開始前

###### (1) 実施体制や手順書の確認

On-site または可能であれば Off-site で行う。特に、経験の浅い施設や研究者に対してはより重点的に On-site で実

施する。

## (2) 事前の研究会や講習会の活用

On-site または集合して研究会や講習会を行い、実施計画や手順の理解を深め、適格基準や臨床評価項目の解釈等について標準化を図る。特に、複雑な実施計画や手順、日常診療では実施しない検査/臨床評価方法については、必要に応じて On-site で実地に講習を行う。

### 5.2.2. 試験開始後

#### (1) 試験が適正に実施されていることの確認（重要項目等の確認）

必要な事項が正確に記録されていることの確認（原資料の保存の確認、有害事象の記録の確認、試験関連文書の確認）。

#### (2) データの信頼性の確認（原資料との照合）

これらは、原則 On-site モニタリングで重要項目（同意取得方法、適格性の確認、試験薬の管理調剤、併用禁止療法、主要な評価項目に関する臨床評価等）の確認を中心に、開始後早期はより厚く実施し、問題がなければ頻度・対象を削減し、逆に問題があれば、頻度・対象を拡大する。特に、経験の浅い施設・研究者の場合は、重点的に On-site モニタリング、または適切であれば Off-site モニタリングで確認する。

中央モニタリングにより進捗、逸脱・中止や有害事象の発生頻度を定期的に解析し、リスクの高い医療機関や研究者を特定し、適時、追加の On-site モニタリングを実施する。

#### (3) リスクに基づいた SDV (On-site モニタリング) で確認する症例数や項目の検討

一般にリスクが大きい項目については、On-site モニタリングの割合を増やし、リスクが小さい項目については On-site モニタリングの割合を減らしてその他の手法でモニタリングを実施する。また、On-site 以外のモニタリング手法で問題が見つかった場合には、是正措置、予防措置のために On-site モニタリングの割合を増やして対応する。

## 6. その他の注意事項

臨床試験の質を確保するための品質管理手法の一つとしてモニタリングが実施される。必要に応じ、他の品質管理手法とともに併用される必要がある。

### 6.1. 計画書と CRF のデザインについて

試験計画書の立案および CRF の策定においてリスクに基づくモニタリングの視点が求められる。効率的で科学的に妥当な実施計画書では逸脱発生リスクも少なく、CRF のデザインも可能な限り記述式の項目を減らすなどの工夫が求められる。EDC のロジカルチェック機能は正確なデータの収集の観点から推奨される。

### 6.2. 研究者教育とコミュニケーション

リスクに基づくモニタリングの導入にあたり、研究者お

よび関係者の教育が不可欠である。また、研究者、スタッフ、モニターとの情報共有を含めたコミュニケーションは重要である。これに伴い、さまざまな逸脱防止策が可能となる。

### 6.3. CRO へのモニタリング業務の委託について

臨床研究の難易度、Feasibility の観点から、モニタリング機能を外部の CRO に業務委託することが考えられる。

この場合、CRO の SOP で運用するのか医療機関の SOP で運用するのか、モニタリング内容のレビューを誰が行い、品質管理の観点からリスクの許容範囲とするのか許容範囲を超えており直ちに是正措置を講じる必要があるのかのマネジメント機能が発揮される体制構築が重要である。

## 7. モニタリングモデル案について

### 7.1. モデル案 1：医師主導治験

（申請データ取得のための試験、検証的試験、未承認の治療を対象とした試験、多施設共同、二重盲検試験等）

#### 7.1.1. モニタリング実施体制

試験自体のリスクが大きいため、ARO/CRO など当該試験実施者以外の者によるモニタリングとする。

#### 7.1.2. モニタリングの手法

On-site、Off-site、中央の3手法を重要データ・プロセス等、医療機関のリスク、試験実施時期（試験開始前、開始後、（実施中、終了間近））に応じて使い分ける。

以下に示す中央モニタリングを行うとともに、その結果に応じてモニタリング手法の変更を行う。

- ① 提出されたデータ（eCRF など）を元に、データの質を確認する
- ② 統計学的解析を行い、On-site モニタリングでは発見できないデータの傾向を特定する
- ③ サイトの特徴や組み入れ等の効率性、データを分析し、不適切な施設を特定する
- ④ 重要なデータが正しいことをシステムを用いて自動的に調べる
- ⑤ 規制に基づいて行われる業務（IRB 承認通知など）の確認をする

#### 7.1.3. モニタリング実施内容案

以下の表5では、重要なモニタリング項目等 (A) からリスクを特定し評価、分析 (B) した上でそれぞれの事項について、High Risk Factor/Low Risk Factor として、モニタリングに際し注意すべき事項 (C) を参考に、モニタリング手法を組み合わせ (5 および 7.1.2) モニタリング計画 (D) を確定する。

なお、多施設共同試験に伴う要因、責任医師の経験と能力、EDC、試験の相、収集するデータの量についても考慮する必要がある。

[ ] 内は、4.1. 試験における重要な項目に該当

{ } 内は、4.3. モニタリングを計画する際に考慮すべき因子に該当

表5 モニタリングモデル案1：医師主導治験

| モニタリング項目  | High Risk Factor   | Low Risk Factor   |
|---|--|---|
| 試験開始手続きの妥当性<br>[研究全体の基本的な手順の遵守など]   | SOPの内容、手続き書類の作成、保管状況、倫理審査委員会での審議内容などを On-site で確認する。   | Off-site で医療機関担当者から状況を確認する。   |
| 被験者登録状況   | 中央で観察する。登録が進まない場合、On-site で登録の促進を行う。   | 中央で観察する。登録が進まない場合、On-site で登録の促進を行う。  |
| 被験者の適確性<br>[被験者の適格性（被験者の選択・除外基準の遵守等）]   | 第一症例から数症例について、可能な限り早期に On-site で確認し、問題のない場合は、その後の症例は Off-site で医療機関担当者から状況を確認する。さらに新たな問題が発生しない場合は、登録された症例情報を Off-site あるいは中央で確認する。<br>{試験デザインの複雑さ}<br>{対象集団の臨床的な複雑さ}                                   | 第一症例から数症例について On-site で確認し、問題のない場合は、その後の症例は確認を省略する。   |
| 同意説明の実施方法及び同意書の保管状況<br>[同意説明及び同意取得]   | 第一症例から数症例については、可能な限り早期に同意が適切に取得されていることを On-site で確認する。<br>全症例について On-site で保管されていることを確認する。   | 可能であれば、第一症例については、同意が適切に取得されていることを On-site で確認する。<br>全症例について On-site で保管されていることを確認する。                            |
| 臨床試験実施計画書の遵守状況<br>[データの信頼性に関する手順（盲検性の確保、試験実施計画書からの逸脱等）]   | ICが適切に取られていることを確認することは非常に重要なモニタリング行為であり、個人情報保護の問題を解決可能なら、インターネットやメールを利用した中央モニタリングは、とても有用と考えられる。  |   |
|   | 第一症例から数症例について On-site で確認し、問題のない場合は、その後の症例は Off-site で CRF の入力データや医療機関担当者から状況を確認する。新たな問題が発生しない場合は、中央において逸脱の内容、重要度、頻度および反復性等を施設間で分析し、あらためてリスクが高いと評価される医療機関に対して、On-site モニタリングを集中的に実施する。<br>{試験デザインの複雑さ} | 第一症例について On-site で確認し、問題のない場合、中央で逸脱の内容、重要度、頻度および反復性等を施設間で分析し、あらためてリスクが高いと評価される医療機関に対して、On-site モニタリングを集中的に実施する。 |
|   | 数例の On-site による確認で違反のあった場合は是正策・予防策を講じた上で On-site で確認する症例を増やし、問題の発生がなくなるまで On-site での観察を継続する。   |   |
|   | 特定の重要な手順（主要評価項目が特殊な検査の場合など）がある場合については、該当する手順について全例での確認を行う。<br>試験計画からの逸脱事項を把握した場合は、試験責任医師および多施設共同試験の場合は必要に応じて研究代表医師等に連絡するとともに、モニタリング報告書に逸脱の内容や講じた措置等を記録する。  |   |
| 症例報告書と原資料の照合 (SDV)  | 重要なデータ（試験前に特定する）<br>[主要評価項目]   | 全症例で On-site による照合を行う。<br>{評価項目の種類、特殊性（評価者の技量に左右されるような評価、通常診療と異なる手順による評価、等）}                                    |
|   | 重要以外   | 一部症例での確認を行い問題がなければ、残りの症例は医療機関担当者の自主点検に任せる。  |
| (医薬品の試験の場合)<br>試験薬の管理状況<br>[試験薬の取扱い（割り付けの適切性等）]   | 被験者への試験薬の払い出し状況や未使用試験薬の回収状況について、管理表等を On-site または Off-site により確認する。また、CRF より得られる試験薬の使用状況とも照合し、必要に応じて On-site で現物の在庫状況との確認も行う。  | 被験者への試験薬の払い出し状況や未使用試験薬の回収状況について、管理表等を On-site または Off-site により確認する。   |
| 試験実施中～終了時の手続き実施状況<br>[安全性評価項目（重篤な有害事象や重要な（注目すべき）有害事象）]<br>[安全性の問題<br>[安全性の確保に関する手順（重篤な有害事象発現時の対応および適切な報告、中止基準の遵守等）] | 重篤な有害事象の報告、試験計画の変更、年次報告（GCP 準拠か倫理指針準拠かによって異なる）等が適切に行われているか、重要な手続きについての確認を On-site で行う。<br>{対象集団の臨床的な複雑さ}<br>{安全性の問題 試験医薬品/医療機器/技法の特殊性（Phase 1 など、人で初めて使用となる臨床試験など）}                                    | 重篤な有害事象の報告、試験計画の変更、年次報告（GCP 準拠か倫理指針準拠かによって異なる）等が適切に行われているかについて、治験審査等委員会や倫理審査委員会等の医療機関担当者が担うこととする。               |
| 記録類の保管状況  | 試験開始前、試験実施中および試験終了時等の複数のタイミングで、On-site で全ての記録類の保管状況を確認する。  | 試験終了時に、CRF の原データを中心に On-site で保管状況を確認する。  |



## 7.1.4. その他モニタリング計画書に記載すべき事項

## (1) モニタリング結果の報告に関する記載

モニターは、モニタリングの結果を、報告書を用いて、モニタリング終了後、リードモニターの確認を経て、研究責任者に直ちに報告する。

一方、医師主導治験においては、モニタリング報告書は、自ら治験を実施する者と実施医療機関の長に報告する。

## (2) 不正の管理に関する記載

深刻な不正が発生した場合には、モニターは、モニタリング終了後、その結果をリードモニターの確認を経て、研究責任者に直ちに報告する。研究責任者は、その是正措置を講じる。

## (3) モニタリングの質の確保に関する記載

モニタリングを行う者は適切なトレーニングを受け認定を受ける必要がある。また、研究責任者は、モニタリングに対する監査やモニタリングの評価を行う。

## (4) モニタリング計画の変更に関する記載

重大な逸脱もしくは軽微な逸脱が発生し、是正措置を講

じた後も同様の事例が発生する場合は、モニタリングの手法や実施頻度の変更を検討し、モニタリング計画書の変更を行う。

## 7.2. モデル案2：試験の位置づけ(社会的重要性)の小さい試験

(探索的試験、非盲検、単施設等、既承認の範囲内で実施される試験等)

リスクの低い試験については、以下に示すモニタリングモデル案も考慮するものとする。

## 7.2.1. モニタリング実施体制

試験の位置づけ(社会的重要性)が小さいため、自医療機関試験担当者によるモニタリングを行う。

## 7.2.2. モニタリングの手法

医療機関試験担当者によるモニタリングなので基本的には、On-site モニタリングを行う。

## 7.2.3. モニタリング項目と内容

以下の表6に重要なモニタリング項目と内容について具体例を示す。

表6 モニタリングモデル案2：試験の位置づけ(社会的重要性)の小さい試験

| モニタリング項目            |                  | モニタリング内容  |
|---------------------|------------------|---|
| 試験開始手続きの妥当性         |                  | SOPの内容、手続き書類の作成、保管状況、倫理審査委員会での審議内容などを確認する。  |
| 被験者登録状況             |                  | 省略することも可能   |
| 被験者の適格性             |                  | 第一症例から数症例について確認を行う。問題がない場合については、その後の症例は確認を省略可能とする。  |
| 同意説明の実施方法及び同意書の保管状況 |                  | 第一症例登録時に関して説明方法を同意説明者に確認すると共に同意書の内容についても閲覧を行い、確認する。<br>全症例について同意書が保管されていることを確認する。   |
| 臨床試験実施計画書の遵守状況      |                  | 第一症例から数症例について確認し、問題がない場合、その後の確認を省略することも可能とする。<br><br>数例の確認で違反のあった場合は、是正策・予防策を講じた上で、確認する症例を増やし、問題の発生がなくなるまで観察を継続する。<br><br>試験計画からの逸脱事項がある場合は、モニタリング報告書に残し、責任医師に連絡する。 |
| 症例報告書と原資料の照合(SDV)   | 重要なデータ(試験前に特定する) | 登録初期の被験者データについて抜き取りで照合を行う。  |
|                     | 重要以外             | 省略することも可能   |
| 試験実施中～終了時の手続き実施状況   |                  | 重篤な有害事象の報告、試験計画の変更、年次報告(GCP準拠か倫理指針準拠かによって異なる)等が適切に行われているかについて、治験審査等委員会や倫理審査委員会等の医療機関担当者が担うこととする。  |
| 試験薬の管理状況(医薬品の試験の場合) |                  | 市販医薬品を用いる場合、確認不要  |

## モニタリング編添付資料 2： モニタリングにおけるチェック項目例

**〔試験開始前〕**

| 実施項目   | 詳細確認項目  | 確認結果      |
|--|---|-----------|
| 試験実施医療機関は試験実施の要件を満たしているか                       | 試験の実施に必要な文書(試験実施計画書、試験薬概要書あるいは添付文書、研究対象者への説明用文書※)は提供され、保管されているか？<br>※提出すべき文書は試験ごとあるいは倫理審査委員会/治験審査委員会ごとに異なる。 | YES/NO/NA |
|  | 試験の実施に必要な体制・機器等はそろっているか？  | YES/NO/NA |
| 試験責任医師は試験実施の要件を満たしているか                         | 臨床試験を実施するための知識を有するか？<br>(臨床試験の実施経験、分担者としての経験、教育の受講歴などを確認)   | YES/NO/NA |
| 試験手続きの妥当性確認<br>(倫理審査委員会への審査を依頼し、試験実施の承認を得ているか) | 医療機関の SOP に則った適切な必要書類が倫理審査委員会へ提出済か？   | YES/NO/NA |
|  | 倫理審査委員会/治験審査委員会の審議が必要書類に基づいて行われたか？  | YES/NO/NA |
|  | 倫理審査委員会/治験審査委員会の審査の結果「承認」されて、研究機関の長の許可を得ているか？   | YES/NO/NA |
|  | UMIN などの臨床研究登録サイトに研究を登録しているか？   | YES/NO/NA |
|  | 必要な契約を締結しているか？  | YES/NO/NA |

**〔試験実施中〕**

| 実施項目                   | 詳細確認項目  | 確認結果      |
|------------------------|---|-----------|
| 研究対象者登録状況の確認           | 事前に予定したペースで研究対象者が登録されているか？  | YES/NO/NA |
|                        | 選択基準・除外基準に合致した研究対象者が登録されているか？   | YES/NO/NA |
|                        | 研究対象者に適切に同意説明を行い、同意を取得しているか？  | YES/NO/NA |
|                        | 研究対象者から入手した同意書が保管されているか？  | YES/NO/NA |
| 試験実施計画書の遵守状況の確認        | 試験に関連する研究対象者の観察・検査は同意取得後に行われているか？                                     | YES/NO/NA |
|                        | 研究対象者の観察・検査の項目は漏れなく実施されているか？  | YES/NO/NA |
|                        | 研究対象者の観察・検査の時期は手順に基づいて実施されているか？                                       | YES/NO/NA |
|                        | 定められた方法で被験薬等の投与が行われているか？  | YES/NO/NA |
|                        | 併用禁止薬の使用は無く、併用禁止療法も行われていないか？  | YES/NO/NA |
| 逸脱事項への対応の確認            | 試験計画書からの逸脱が適切に定められた報告先に報告されているか？                                      | YES/NO/NA |
|                        | 発生した逸脱に関して適切に対応し、予防策が講じられているか？  | YES/NO/NA |
| 重篤有害事象への対応状況の確認        | 重篤有害事象が定められた報告先(研究責任者、研究機関の長、倫理審査委員会/治験審査委員会、他の試験参加医療機関)に適切に報告されているか？ | YES/NO/NA |
|                        | 重篤有害事象が適切に症例報告書に記載されているか？   | YES/NO/NA |
| 原資料と症例報告書の照合 (SDV)     | 原資料は ALCOA の原則に則って作成されているか？   | YES/NO/NA |
|                        | 症例報告書に記載された内容は、原資料の記載と照らして正確か？<br>(注意：試験ごとに定められた照合の必要な項目について確認する)     | YES/NO/NA |
|                        | 症例報告書が記載ルールに則って記載されているか？  | YES/NO/NA |
|                        | データの欠測、記載漏れ等がないか？   | YES/NO/NA |
| 必要資料の保管状況の確認           | 試験に参加した研究対象者の原資料が必要な期間保管される体制がとられているか？                                | YES/NO/NA |
|                        | 倫理審査委員会/治験審査委員会等の審議の記録等が保管されているか？                                     | YES/NO/NA |
| 試験薬等の管理状況の確認           | 試験薬等が適切な温度、保管条件で保管されているか？   | YES/NO/NA |
|                        | 試験薬等の出納の記録が適切か？   | YES/NO/NA |
| 倫理審査委員会/治験審査委員会対応状況の確認 | 倫理審査委員会/治験審査委員会に試験の実施状況の年次報告を実施しているか？                                 | YES/NO/NA |
| 試験実施体制の変更の有無確認         | 試験計画を変更する場合、適切に倫理審査委員会/治験審査委員会に報告を行っているか？                             | YES/NO/NA |
|                        | 試験担当医師の変更等がある場合、新たに担当医師となった者は試験実施の要件を満たすか？                            | YES/NO/NA |

## 〔試験終了時〕

| 実施項目           | 詳細確認項目   | 確認結果      |
|----------------|--|-----------|
| 必要資料の保管状況の最終確認 | 試験に参加した研究対象者の原資料が必要な期間保管される体制がとられているか？         | YES/NO/NA |
|                | 倫理審査委員会/治験審査委員会等の審議の記録等が保管されているか？              | YES/NO/NA |
| 試験の終了報告        | 研究機関の長、倫理審査委員会/治験審査委員会等への試験終了の報告が文書で遅滞なく行われたか？ | YES/NO/NA |
| 試験薬等の管理状況の確認   | 試験薬が必要に応じて回収あるいは廃棄されたか？                        | YES/NO/NA |



## 監査編添付資料 1： リスクに基づく試験毎の監査計画立案・ 実施手順の構築について

臨床試験毎に監査計画を立案、実施する際は、以下のステップで検討するとよい。

当該試験の品質管理と品質保証の方法については一義的には研究責任者の責任であるが、実際には、以下の業務を研究責任者が適切な者を任命して実施させることとなる。

監査のステップについては、研究機関の組織体制や当該試験の体制に依存することが多い。例えば、ARO 組織として監査組織が確立している場合や、CRO に委託する場合には、監査担当者の任命・決定が最初に行われるが、場合によっては、試験のリスクを考慮した後に監査担当者を選定する場合などのように時期が前後することもある。ステップ 5 の監査手順書の作成も、監査計画書と同時ではなく、早い時期に作成される場合もある。

ステップ 1：試験リスクに基づく監査担当者の決定  
 ステップ 2：試験内容と実施体制等に関する情報収集  
 ステップ 3：品質管理体制と試験リスクの評価  
 ステップ 4：監査対象、実施時期の決定  
 ステップ 5：監査手順書、監査計画書の作成  
 ステップ 6：監査の実施  
 ステップ 7：監査結果による監査計画見直しの必要性の検討

### ステップ 1：試験リスクに基づく監査担当者の決定

監査担当者は、試験のリスクを考慮して下表の者あるいは組織が担うことが想定される。ただし、ここに示す者に限定するものではない。

監査は独立性を求められることから、当該治験に参加している研究者、CRC 等（他施設を含む）が監査を行うことはできない。

| 試験のリスク | 監査担当者  |
|--------|--|
| 高      | ARO/CRO などの監査担当者                               |
| 低      | 当該試験に関与しない、同じ医療機関の研究者や CRC 等、他の施設研究者や CRC 等も許容 |

なお、研究責任者は、監査手順書に規定された要件を満たす者を監査担当者に指名する。（品質管理・品質保証、監査に関わるスキル等、一定の教育研修を受け、関連する法規制、監査手順等を理解した者である必要がある。）

### ステップ 2：試験内容と実施体制等に関する情報収集

当該試験の内容、及び実施体制、品質管理体制を把握するために試験開始前に以下を入手する。

- ・試験実施計画書、及び当該試験の実施体制を示す文書
- ・リスク評価に関する情報

- ・モニタリング手順書、安全性評価手順書、データマネジメント (DM) 計画書等の品質管理に係る当該試験の特有の手順書
- ・試験のスケジュール

### ステップ 3：品質管理体制と試験リスクの評価

入手した文書に基づいて、実施体制・品質管理体制のリスクを評価する。

試験に対するリスク評価に加え、監査計画立案時には以下の因子も考慮することが重要である。

<試験実施体制・品質管理体制の評価>

- 調整委員会、事務局等の有無、実績
- ARO/CRO 機能のサポート支援 (DM を含む) の有無、実績
- モニタリング・点検体制の力量レベル

<過去の監査（或いは適合性調査）実施の有無、結果>

- 過去に当該研究代表者が実施した試験の監査実施の有無、その結果
- ARO/CRO 等による監査実施の有無、その結果

### ステップ 4：監査対象、実施時期の決定

ステップ 3 で評価したリスクに応じて、監査担当者は試験毎に監査実施の有無、内容・方法を判断する。また、限られた費用・期間で効果的に監査を行うために、具体的な方法を検討すべきである。例えば、Low Risk Study であれば重要な監査項目のみを頻度を限定して実施することが可能である。品質保証体制が構築されているのであれば、監査を実施しないことも選択できる。

High Risk Study、Low Risk Study に対応する 2 つの監査モデル案を監査編添付資料 1-別添 1 (p. 167) に示す。試験毎の監査では、以下に示す監査対象について、監査実施の要否及び監査実施時期を決定する。

- (1) 研究代表者（及び試験調整事務局）の業務に対する監査（詳細は監査添付資料 1-別添 2：監査チェックポイントとチェックリスト参照 (p. 169)）
- (2) 治験責任医師／研究責任者／医療機関に対する監査 (Site Audit)

多施設共同試験の場合には、抽出した実施医療機関を訪問し、監査を実施する。

施設の抽出方法については、以下に例を示すが、これに限定するものではない。対象施設数は監査結果を考慮し、抽出率の増減を行うことがある。

| 施設の抽出率     | High Risk Study                      | Low Risk Study |
|------------|--------------------------------------|----------------|
| Site Audit | >10% or $\sqrt{N}$<br>(大規模試験の場合は 5%) | 0-5%           |

その他、詳細はステップ6に示す。

### (3) 委託先に対する監査

当該試験でCRO/ARO、検査機関等へ試験業務の一部を委託している場合には、その委託業務を評価する監査を実施するか否かを検討する。標準化された業務でリスクが低いと考えられる業務を委託している場合には、必要に応じて選定時に調査等を行い、監査を省略することも可能である(e.g. 検査機関で検査案内に記載された範囲内の検査を実施する場合など)。また、委託実績が多い委託先の場合は、最近の監査結果で問題を認めなかった場合は監査の省略が可能である。

委託先の監査・適合性調査等の実績の情報等を基に、リスクを評価して実施の要否、時期を判断する。

監査目的に応じ、委託契約後、試験中、終了時などの監査時期を決定する。

### (4) システム監査を計画、実施している場合

すでに試験横断的に業務手順を確認していることから、当該業務を試験毎の監査対象外とすることができる。

## ステップ5；監査手順書、監査計画書の作成

監査の手順、報告書の作成・提出先、監査担当者の要件、監査対象項目などは、予め「監査手順書」に記載する。監査手順書の例は日本医師会治験促進センターのホームページに公開されている。監査計画の作成に関しても手順書に規定する。監査計画書の例は監査編添付資料1-別添3(p.177)に示す。

監査所見に対する被監査部門からの回答の入手についても手順書に記載する。

## ステップ6；監査の実施

### (1) 試験の進捗状況の確認

監査計画に従い実施するために、実施部門とコンタクトを取り、試験の進捗状況を把握する。

### (2) 実施医療機関の監査

実施医療機関の監査を行うにあたり留意する点を記載する。

#### 1) 実施医療機関の選定方法

① 一般的には以下の基準により医療機関を選定する。

- エントリー症例数が多い
- エントリーが早い
- 監査を受けた経験がない
- 重篤な有害事象が報告されている
- 試験実施計画書からの逸脱が多い
- モニタリングで問題が多く認められている
- その他何らかの理由で監査の必要性が認められる

② 監査対象の実施医療機関を選定する際は以下の点に注意する。

- Risk Based Approach を用いた手法である Risk Based Monitoring (以下、RBM) によるモニタリングを実施している場合には、実施機関を High Risk Site、Low Risk Site 等に分類し、モニタリング実施方法が決定されている。モニタリングの適切性を評価するために、High Risk Site だけではなく、Low Risk Site も監査対象機関として選定することも考慮する。
- 研究者主導臨床試験グループで多施設共同試験を実施する場合は、試験実施手順が確立しており、医療機関の監査を定期的(e.g. 3年毎)に実施し、新規の参加医療機関に対しては参加後すみやかに監査を実施する方法もある。
- 医療機関(研究機関)内で各診療科を定期的に監査対象とし、監査対象試験を抽出して監査を実施する体制が構築され、システム監査を実施し品質を確認している場合には、試験毎の監査を省略することも可能である。

#### 2) 監査対象項目の決定(以下に例を示す)

- データを確認する症例数(e.g. 実施症例数の10%など)
- 確認・照合する手順/データの種類や項目(e.g. 割り付けの適切性、全データポイント、適格性基準に合致しているか、主要評価項目、主要評価項目に影響する手順の遵守状況、減量、SAE報告、等)
- 同意取得状況の確認(e.g. 全例、30例以上の場合には症例抽出を行うなど)
- 記録の保管状況

#### 3) 監査実施時期

試験計画に通常診療では行わない手順があるなど、試験リスクが高い、複雑な試験に対しては早期に監査を実施することが望ましい。監査時期に関しては具体的に監査手順書及び監査計画書に記載する。

## ステップ7；監査結果による監査計画見直しの必要性の検討

監査の結果を踏まえ、試験全体の監査計画に影響を及ぼす所見について確認することが重要である。監査所見の内容と重要度に応じて、事前に策定した監査計画の見直しについても検討する。必要に応じて、“フォローアップ監査”、“症例抽出率の変更”、“監査対象施設の追加”、“システム監査の実施”等について検討する必要がある。

なお、試験の状況に応じて監査の回数や時期を変更する旨を監査計画に記載している場合には、監査結果に基づき監査計画を再検討した記録を作成する。

監査編添付資料 1-別添 1：監査モデル案

| 監査時期・監査対象・監査項目  | High Risk Study<br>(10 施設が多施設共同試験医師主導治験を想定)  | Low Risk Study<br>(単施設、且つ、リスクの低い臨床研究を想定) |
|---|--|--|
| <p>&lt;試験開始時&gt; (試験実施準備終了後の早い時期)<br/>試験実施体制 (研究代表者・調整医師・調整事務局等)</p>                                    | <p>研究代表者/調整医師 (事務局) の保管している文書を確認し、必要な SOP が作成され、責務が割り当てられ、SOP に従って準備業務が行われ、実施体制が適切であるか確認</p>                               | <p>実施しない</p>                             |
| <p><input type="checkbox"/> 試験実施計画書、同意説明文書等の作成</p>  | <p><input type="checkbox"/> (必要に応じ作成経緯確認)</p>  |  |
| <p><input type="checkbox"/> 治験/倫理審査委員会審議、治験届等</p>   | <p><input type="checkbox"/></p>  |  |
| <p><input type="checkbox"/> 試験実施体制 (調整医師・事務局、モニター指名、CRO・ARO、検査会社等との業務委託、効果安全性委員会委員への業務委託、手順書作成、教育等)</p> | <p>(必要に応じ、リスクの高い外部委託先に対する監査実施を検討)</p>  |  |
| <p><input type="checkbox"/> 試験薬/機器の提供会社との協議、契約 (試験薬/機器の提供、概要書の入手、安全性情報への提供)</p>                         | <p><input type="checkbox"/></p>  |  |
| <p><input type="checkbox"/> 試験特有の手順書の作成 (モニタリング手順書、DM 計画書等)</p>   | <p><input type="checkbox"/></p>  |  |
| <p><input type="checkbox"/> 提供された試験薬の管理 (割り付け等含む)</p>   | <p><input type="checkbox"/></p>  |  |
| <p><input type="checkbox"/> IT システムの構築に関する文書 (EDC、IVRS、IWRS 等)</p>                                      | <p>(必要に応じ、DM データセンターを対象に監査実施を検討)</p>   |  |
| <p><input type="checkbox"/> 補償</p>  | <p><input type="checkbox"/></p>  |  |
| <p>&lt;試験実施中&gt;<br/>試験実施体制 (研究代表者・調整医師・調整事務局等)</p>   | <p>試験全体に関わる管理・調整が適切に実施されているか確認<br/>試験期間、試験の内容により適切な時期に実施</p>   | <p>実施しない</p>                             |
| <p><input type="checkbox"/> 試験実施計画書、同意説明文書等の改訂管理</p>  | <p><input type="checkbox"/></p>  |  |
| <p><input type="checkbox"/> 試験調整委員会、効果安全性委員会等</p>   | <p><input type="checkbox"/></p>  |  |
| <p><input type="checkbox"/> 安全性情報管理、委員会等への報告、規制当局への報告、参加施設への報告等</p>                                     | <p><input type="checkbox"/></p>  |  |
| <p><input type="checkbox"/> モニタリング状況確認 (中央モニタリング、On-site モニタリング、リスクベース等)</p>                            | <p><input type="checkbox"/></p>  |  |
| <p><input type="checkbox"/> データマネジメント状況確認</p>   | <p>(必要に応じて)</p>  |  |
| <p><input type="checkbox"/> 記録保管状況確認</p>  | <p><input type="checkbox"/></p>  |  |
| <p>&lt;試験実施中&gt;<br/>医療機関監査</p>   | <p>実施医療機関を訪問して監査を実施<br/>抽出数：3 施設 (<math>\sqrt{n}</math>)<br/>最初の施設は、組み入れ開始後早期の段階で実施<br/>(例：登録開始 3 ヶ月後の段階で実施症例数が一番多い施設)</p> | <p>実施する</p>                              |
| <p><input type="checkbox"/> 治験/倫理審査委員会での審査・報告状況 (試験開始時、実施状況報告、有害事象報告その他必要な報告)、治験届等</p>                  | <p><input type="checkbox"/> (倫理審査委員会の承認、実施状況報告書が提出されたことの確認、倫理審査委員会の承認後試験が開始されていることを確認)</p>                                 | <p>○<br/>△ (必要に応じて)</p>                  |
| <p><input type="checkbox"/> 試験実施体制の確認 (分担医師、協力者等の業務の実施状況)、トレーニンング状況</p>                                 | <p>(分担された担当者が業務を行っていることを確認)</p>  | <p>○<br/>△ (必要に応じて)</p>                  |



| 監査時期・監査対象・監査項目  | High Risk Study<br>(10 施設)の多施設共同試験医師主導試験を想定)   | Low Risk Study<br>(単施設、且つ、リスクの低い臨床研究を想定)                       |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> モニタリング実施状況                             | <input type="checkbox"/> (モニタリング報告書があることを確認。手順書に従っているか確認)<br><input type="checkbox"/> (モニタリング報告書が IRB で審議されているか確認)<br><input type="checkbox"/> (実施されている場合、中央モニタリングについても確認) | △<br>(必要に応じて)  |
| <input type="checkbox"/> 有害事象発生時の調整医師／研究代表者への報告、研究機関の長、規制当局への報告 | <input type="checkbox"/> (試験実施計画書の規定に従い、調整医師等に規定通りに報告されていることを確認。規制当局に副作用報告がされているかを確認。調整事務局から他の施設への報告を確認)   | <input type="checkbox"/> (必要に応じて当局への報告、倫理審査委員会への報告がされていることを確認) |
| <input type="checkbox"/> 被験者からの同意取得                             | <input type="checkbox"/> (全例：再同意を含む IC 文書を確認)  | <input type="checkbox"/> (抽出した症例の IC 文書を確認)                    |
| <input type="checkbox"/> 症例報告書／データ                              | <input type="checkbox"/> (抽出症例 (例：実施症例数の 10%) のデータを照合)<br>(場合により、全データ照合症例と重要項目抽出データ照合症例を組み合わせて実施)  | <input type="checkbox"/> (抽出した 1 例の適格性基準及び主要評価項目のデータを照合)       |
| <input type="checkbox"/> 試験実施計画書の遵守状況、逸脱時の取扱い                   | <input type="checkbox"/> (抽出症例で必要な対応が行われていることの確認)  | <input type="checkbox"/> (抽出した 1 例で状況を確認)                      |
| <input type="checkbox"/> 原データの保管                                | <input type="checkbox"/> (原データが保管されていることを確認)   | <input type="checkbox"/> (原データの保管に関して確認。上記抽出例で保管状況を確認)         |
| <input type="checkbox"/> 責任医師ファイル (資料の保管)                       | <input type="checkbox"/> (関連担当部署を訪問し確認)  | <input type="checkbox"/> (倫理審査委員会の承認文書等の重要な文書のみ)               |
| <input type="checkbox"/> 関連部署の業務 (試験薬管理、検体の処理・保管、機器の精度管理等)      | <input type="checkbox"/> (特に CRF、DM データ等の保管管理体制)   | 実施しない  |
| <input type="checkbox"/> 記録類保管体制 (電子データ含む)                      | <input type="checkbox"/> (総括報告書作成時に監査を実施)  | 実施しない  |
| <input type="checkbox"/> <試験終了後>                                | <input type="checkbox"/> (DM 計画書が作成され、DM が計画通りに実施されていることの確認)   | 実施しない  |
| <input type="checkbox"/> データマネジメント業務                            | <input type="checkbox"/> (解析計画書が作成され、解析が計画通りに実施されていることの確認)   |  |
| <input type="checkbox"/> 解析報告書の確認                               | <input type="checkbox"/> (各種委員会等の記録の確認)  |  |
| <input type="checkbox"/> 試験実施計画書で定められた事項 (各種委員会) の確認            | <input type="checkbox"/> (試験薬の実施医療機関からの回収、試験終了／中止届出等を確認)   |  |
| <input type="checkbox"/> 試験終了手続き (試験終了届出等)                      | <input type="checkbox"/> (総括報告書の作成、管理に関して確認)   |  |
| <input type="checkbox"/> 総括報告書／論文                               |  |  |

## 監査編添付資料 1-別添 2：監査チェックポイントとチェックリスト

監査実施には、システム監査や試験単位の監査など、それぞれの監査目的に応じたチェックポイントがある。そのため、重要なポイントを以下に列挙し、各種の監査のスタイルに応じて使用できるチェックリストを作成した。

### < 監査チェックポイント >

監査における確認項目は、それぞれの監査目的に応じて重要視されるポイントを加味して変更される。しかし、基本的な“逸してはならないポイント”は以下のとおりと考える。

- 試験実施体制が適切に構築され、手順書等の記録により確認できること
- 試験開始前に適切に第三者（治験審査委員会、倫理審査委員会等）により試験の内容等が審議されていること
- 試験開始前に必要であれば試験情報を所定の機関（UMIN 等）に登録されていること
- 試験開始前に必要な手順書や記録用紙等が整備されていること
- 事前に定められた手順書・法令等を遵守して試験が実施されていること
- 被験者から適切に同意が取得され、記録が保持されていること
- 被験者の安全性が確保されていること
- 試験のデータや記録が適切に保持されていること
- 試験に必要な機器の校正記録や測定データが保持されていること
- 電磁的に記録を保持するのであれば、適切なシステムを利用してデータが保全されていること
- 試験終了後の書類等が適切に保存されること
- 逸脱等の疑義事項が生じた場合、適切に記録され、経緯が判断可能なこと

### 監査チェックリスト

本チェックリストは目的に応じて必要な箇所を選択して使用し、併せて調査項目を追加して使用する。

Study Name  
Study Number (Code, ID)  
Site Name  
Investigator Name  
Audit Style

#### <<試験実施体制>>

| チェック項目   | Yes/No/NA | コメント |
|--|-----------|------|
| (試験実施体制に関する記録)<br>試験実施体制に関する記録/手順書等が作成されていることの確認 |           |      |
| ➢ 医療機関の体制（組織図）                                   | □/□/□     |      |
| ◇ 試験実施体制（概要）を明記した記録の作成                           | □/□/□     |      |
| ◇ 試験に関係する部門の特定                                   | □/□/□     |      |
| ◇ 外部への業務委託                                       | □/□/□     |      |
| ◇ IT システムの管理                                     | □/□/□     |      |
| ➢ 試験実施（体制）に関する標準業務手順書の作成                         | □/□/□     |      |
| ◇ 試験実施手順   | □/□/□     |      |
| ◇ IRB 等への審議依頼の手順                                 | □/□/□     |      |
| ◇ 試験関連書類/記録保管の手順                                 | □/□/□     |      |
| ◇ 試験薬・試験機器等の保管の手順                                | □/□/□     |      |
| ◇ 検体等の保管の手順                                      | □/□/□     |      |
| ◇ IT システム等の利用等に関する手順                             | □/□/□     |      |
| ◇ 教育の手順  | □/□/□     |      |
| ◇ 保険加入/補償の手順                                     | □/□/□     |      |
| ◇ 診療情報の授受に関する手順                                  | □/□/□     |      |
| ◇ 試験情報の登録/公開に関する手順                               | □/□/□     |      |
| ◇ 試験関連業務担当者の指名に関する手順                             | □/□/□     |      |
| ➢ 試験実施に関する指名記録の作成                                | □/□/□     |      |
| ◇ 記録保管責任者  | □/□/□     |      |
| ◇ 試験薬・試験機器等管理責任者                                 | □/□/□     |      |
| ◇ 検査関連業務管理責任者                                    | □/□/□     |      |
| ◇ IT システム管理責任者                                   | □/□/□     |      |
| ◇ 教育管理責任者  | □/□/□     |      |
| ◇ 保険/補償管理責任者                                     | □/□/□     |      |
| ◇ 試験情報の登録/公開責任者                                  | □/□/□     |      |
| ◇ その他（ )   | □/□/□     |      |





| チェック項目   | Yes/No/NA  | コメント |
|--|--|------|
| (モニタリング)<br><ul style="list-style-type: none"> <li>▶ モニタリング計画書の作成に関する確認</li> <li>▶ 品質管理計画に基づく、当該試験におけるモニタリング計画書が適切な手順を踏まえて承認・作成されている</li> <li>▶ モニタリング計画書の版数が付されている</li> <li>▶ モニタリング報告書の書式と作成期限が明記されている</li> <li>▶ モニタリングの種別に伴う、手順・頻度等を示した文書が作成されている</li> <li>▶ モニターの指名記録が作成されている</li> <li>▶ モニタリング記録による適切な報告に関する確認</li> <li>▶ 試験開始までの手順等についてモニタリングを実施している</li> <li>▶ モニタリング報告書が作成されている</li> <li>▶ モニタリングにおいて発見された逸脱等の処置が講じられたことが記録されている</li> <li>▶ モニターからの報告に基づき、研究責任者等の適切な対応の確認</li> <li>▶ 逸脱報告書が作成されている</li> <li>▶ 改善活動が実施されている</li> <li>▶ 改善のためのアクションが記録されている</li> <li>▶ 再発予防のためのアクションが記録されている</li> <li>▶ モニタリング報告書の記録の保管状況の確認</li> <li>▶ モニタリング報告書</li> <li>▶ フォローアップレポート</li> <li>▶ その他必要となる連絡文書</li> </ul> | <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> |      |
| (盲検化に伴う試験薬剤等の割付け)<br><ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 盲検化に伴う手順・記録等の確認</li> <li>▶ 盲検化の手順書が作成されている</li> <li>▶ 緊急時の開錠の手順を示した手順書が作成されている</li> <li>▶ 緊急時の開錠実施実施者が特定されている</li> <li>▶ 試験薬剤等の割付けに関する実施の確認</li> <li>▶ 盲検作業を実施した記録が作成されている</li> <li>▶ 緊急時の開錠の手順を交付した記録が作成されている</li> </ul>  | <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p>   |      |
| (IT システムの利用)<br><ul style="list-style-type: none"> <li>▶ IT システムの設置に関する確認</li> <li>▶ 試験で使用される IT システムが特定されている</li> <li>▶ IT システムに必要な要件・書類が確認できる</li> <li>▶ 必要な手順書が作成されている</li> <li>▶ 緊急時の連絡先が特定されている</li> <li>▶ 試験開始までに IT システムが適切に稼働している</li> <li>▶ システム管理者が明確に記録されている</li> <li>▶ 適切な ID とパスワードで管理されている</li> <li>▶ 電子システムのセキュリティ、バックアップ等の体制が適切であることを確認する</li> <li>▶ IT システム利用状況の確認</li> <li>▶ 当該システムの利用に関するトレーニングが、個々のユーザーに実施されている</li> <li>▶ 当該システムへのアクセス制限が設定され、ID が適切に管理されている</li> </ul>   | <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p>                           |      |

| チェック項目   | Yes/No/NA  | コメント |
|--|--|------|
| (試験薬・試験機器の管理の実施体制)<br><ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 試験薬(試験機器 (試験薬等) に関する記録保管の確認</li> <li>▶ 試験薬等の供給契約書</li> <li>▶ 試験薬等の受領書</li> <li>▶ 試験薬等の試験成績等、品質に係る記録</li> <li>▶ 試験薬等の管理機器の特定</li> <li>▶ 試験薬等の管理機器の整備・校正に関する記録</li> <li>▶ 試験薬等の管理機器の定期的なアラーム等のテストの記録</li> </ul>   | <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p>   |      |
| (試験薬等の管理)<br><ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 試験薬等の管理に関する全般的な確認</li> <li>▶ 試験薬の管理手順書の策定と設置</li> <li>▶ 試験薬等の管理記録台帳の設置</li> <li>▶ 試験薬等の管理責任者および管理者の指名記録</li> <li>▶ 試験薬等の管理機材</li> <li>▶ 試験薬等の温度管理の要否</li> <li>▶ 試験薬等の温度管理台帳の設置</li> <li>▶ 試験薬の処方手順</li> <li>▶ 試験薬等の表示 (ラベル) の適切性 (多施設試験) 試験薬等の交付等の手順の適切性</li> <li>▶ 試験薬の保存条件、使用期限、調整方法について説明がなされていることの確認</li> <li>▶ 試験薬の保存等に関する文書が提供されている</li> <li>▶ 試験薬の保存等に関するトレーニングの実施が記録されている</li> <li>▶ 試験機器の保存条件、使用期限、使用方法について説明がなされていることの確認</li> <li>▶ 試験機器の保存等に関する文書が提供されている</li> <li>▶ 試験機器の保存等に関するトレーニングの実施が記録されている</li> </ul> | <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> |      |
| (試験特有の検査・評価)<br><ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 当該試験の実施において実施される特殊検査・評価 (特有の技能が必要とされる検査・評価) に関する確認</li> <li>▶ 試験特有の検査が特定されている</li> <li>▶ 当該検査の手順書が策定されている</li> <li>▶ 当該検査の実施に携わる担当者が特定されている</li> <li>▶ 当該検査で使用される機器が特定されている</li> <li>▶ 当該検査で使用される機器の整備・校正に関する記録が作成されている</li> <li>▶ 当該検査で使用される検査・評価の結果の記録の保存方法を示した文書が作成・保管されている</li> <li>▶ 当該試験において実施される特殊検査・評価に携わる担当者の資格等の確認</li> <li>▶ 当該検査・評価に係る資格を示した記録</li> <li>▶ 当該検査・評価に関する</li> </ul>  | <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p>   |      |



| チェック項目   | Yes/No/NA  | 備考  |
|--|--|---|
| <p>(モニタリングの確認)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ On-site モニタリングが適切に実施されていることの確認</li> <li>▶ モニタリングの実施時期が適切である</li> <li>▶ モニタリングの頻度が適切である</li> <li>▶ On-site モニタリングにおいて、試験実施関係者に適切にアプローチしている                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 医師</li> <li>◇ 試験協力者</li> <li>◇ 薬剤師等</li> <li>◇ 文書保管・管理者</li> </ul> </li> <li>▶ On-site モニタリングにおいて、保存するべき文書が確認されている</li> <li>▶ モニタリング報告書が適切な時期に作成されている</li> <li>▶ モニタリングが発見された逸脱等的是正措置に関する記録の作成とモニターの見解等が報告されている</li> <li>▶ モニターからの連絡文書が作成されている</li> <li>▶ モニターによる教育の記録が保管されていることを確認している</li> <li>▶ 被験者の同意が適切に取得され、被験者の安全性が確保されていることを確認している</li> </ul> | <p>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□</p> | <p>SDV が実施されていることの確認</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ SDV が開始され、適切なタイミングに SDV が実施されている</li> <li>▶ チェックリスト等を利用して、SDV を実施している</li> <li>▶ SDV を実施して、不整合が確認された場合には、適切に関係者に確認等している</li> </ul> <p>(試験薬等の確認)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 試験薬等の管理状況を適切にモニタリングしていること</li> <li>▶ 試験期間、保存条件</li> <li>▶ 試験期間を通して十分な量が交付されている</li> <li>▶ 試験実施計画書で規定された方法で投与等されている</li> <li>▶ 試験薬等の管理に必要となる機器が十分に確保されている</li> <li>▶ 試験薬等の取扱い手順書等が適切に保管されている</li> <li>▶ 試験薬等の管理の記録が適切に記録・保管されている</li> </ul> <p>(中央モニタリングの確認)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ モニタリングの実施時期が適切である</li> <li>▶ 中央モニタリングで確認した記録が残されている</li> <li>▶ 分析・評価等実施した記録が残されている</li> <li>▶ 分析・評価の結果を適切に関係者に情報提供した記録が残されている</li> <li>▶ 分析・評価の結果、改善を要する事象を確認した場合、適切にモニタリング部門等関係者に改善指示している</li> <li>▶ 中央モニタリングの結果は、定期的に評価されている</li> </ul> |

| チェック項目   | Yes/No/NA  | 備考   |
|--|--|--|
| <p>(組み入れられた症例に関する確認)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 適切な同意が取得されていることの確認</li> <li>▶ 被験者から試験行為が実施される前に文書で同意が取得されている</li> <li>▶ 被験者から適切な版の説明文書で同意が取得されている</li> <li>▶ 被験者から直接同意が取得できない場合、適切な代諾者から同意が文書で得られている</li> <li>▶ 被験者が同意を適切に得られないと判断される年齢の場合                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 適切なアセント文書が作成されている</li> <li>◇ 適切なアセント文書を用いて同意が取得されている</li> <li>◇ 適切な同意取得者から文書による同意が得られている</li> </ul> </li> <li>▶ 被験者もしくは代諾者に説明文書ならびに同意書の写しが手交されている</li> <li>▶ 被験者もしくは代諾者に対して熟考するに十分な時間を与えている</li> <li>▶ 同意書の版が更新された場合                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 版を改訂するまでに、被験者に改訂する理由ならびに情報を提供している</li> <li>◇ 版を改訂するまでに、被験者に改訂する理由ならびに情報を提供したことが記録されている</li> <li>◇ 適切な時期に文書により同意が取得されている</li> </ul> </li> <li>▶ 試験開始時に被験者から直接同意を取得することが困難な場合において、試験期間中に被験者から同意を取得することが妥当と判断される状況になった場合 (例：年齢が達した、意識レベルの変化)、被験者から適切に同意を取得している</li> </ul> | <p>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□</p> | <p>試験の原データが適切に管理されていることの確認</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 紙の場合、適切にファイリングされている</li> <li>▶ 電磁データが適切に保持されていて、表示・印刷等で情報が確認できる</li> <li>▶ 検査データ等が適切に保全されている</li> <li>▶ 他院・他科からの情報が保全されている</li> <li>▶ 原データが適切に管理され、修正等も履歴が確認できる</li> <li>▶ 紙の原資料をスキャン等して電磁化した場合、適切な手順が講じられ記録されている</li> </ul> |



| チェック項目  | Yes/No/NA  | 備考 |
|---|--|----|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>被験者が試験の途中で試験から離脱した場合の確認<br/>                     被験者の安全性が確認され、適切に追跡調査していること<br/>                     の確認<br/>                     &gt; 試験から離脱した理由が明確に記録されている<br/>                     &gt; 離脱時に有害事象が生じたままである場合、適切に追跡調査が実施されている<br/>                     &gt; 他院に入院している場合、適切に情報を入手して記録している</li> </ul>   | <p>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□</p>   |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>(症例報告書/データの確認)<br/>                     症例報告書等に関する手順を定めた記録ならびに実施の確認<br/>                     &gt; データ品質確保の手順書が作成されている<br/>                     &gt; 事前に取決められた業務プロセスが遵守されている<br/>                     &gt; 症例報告書の確認手順書に基づいて記載内容が確認されている<br/>                     &gt; 症例報告書の確認内容が確認されている<br/>                     &gt; ロジカルチェックの記録が作成されている<br/>                     &gt; マニュアルチェックの記録が作成されている</li> </ul>  | <p>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□</p>                               |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>(症例報告書の管理)<br/>                     症例報告書が適切に管理されていること<br/>                     &gt; 適切な時期に症例報告書が作成されている<br/>                     &gt; 適切に症例報告書の内容が確認されている<br/>                     &gt; 適切に症例報告書が確認され、内容情報(データ)が固定されている<br/>                     &gt; 固定された症例報告書が適切に保存・管理されている</li> </ul>   | <p>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□</p>                               |    |
| *紙による症例報告書の場合   |  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>紙の症例報告書が適切に管理されていること<br/>                     &gt; 症例報告書の管理責任者が特定され管理される体制である<br/>                     &gt; 施錠管理可能なキヤビネット等を利用して保存・管理されている<br/>                     &gt; 症例報告書は適切に管理され、記載された症例報告書の記載内容が容易に変更できない</li> </ul>   | <p>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□</p>   |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>(治験審査委員会/倫理審査委員会への情報)<br/>                     治験審査委員会/倫理審査委員会に対して適切に情報が提供され、適切に審議されていること<br/>                     &gt; 安全性情報が適切に提供された場合<br/>                     &gt; 被験者に報告するべき有害事象が生じた場合<br/>                     &gt; 逸脱が生じた場合<br/>                     &gt; 試験実施体制に変更が生じた場合<br/>                     &gt; 定期的な試験の実施状況について報告・審査を受ける時期に達した場合<br/>                     &gt; (医師主導治験) モニタリング報告書<br/>                     &gt; (医師主導治験) 監査報告書</li> </ul> | <p>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□</p> |    |

| チェック項目  | Yes/No/NA  | 備考 |
|---|--|----|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>(IT システム (EDC を含む) の利用)<br/>                     IT システムの適正な運用の確認<br/>                     &gt; 新たにシステムを利用する者にアクセス権限が適切に付与されている<br/>                     &gt; 関係者が臨床試験に関与しなくなった場合、速やかにアクセス権が削除されている<br/>                     &gt; 当該 IT システムへの ID 一覧が定期的に確認されている<br/>                     &gt; 新たにシステムを利用する者のトレーニング実施記録が作成されている<br/>                     &gt; 当該システムにおけるインシデントが発生した場合、記録が作成されている<br/>                     &gt; データが適切に定期的バックアップされている<br/>                     &gt; 当該システムのデータリカバリが適切にテストされている</li> </ul> | <p>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□</p> |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>IT システムに不具合が生じた場合の対応<br/>                     &gt; データが入力できない場合の対応策が講じられている<br/>                     &gt; データが適切に転送できない場合の対応策が講じられている<br/>                     &gt; データが適切にバックアップされたことが記録されている</li> </ul>  | <p>□/□/□<br/>□/□/□<br/>□/□/□</p>   |    |

《試験終了後》

《一般的な事項》

| チェック項目  | Yes/No/NA  | 備考 |
|---|--|----|
| (試験終了手続き)<br>試験の終了に伴う各種の手続きが実施されていることの確認  |  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 治験終了届が提出されている</li> <li>➢ 院内で定められた手続きが実施されている</li> <li>➢ 治験審査委員会/倫理審査委員会に手続きがされている</li> <li>➢ 試験薬試験機器が返却されている</li> <li>➢ 試験関係者へ試験の終了が連絡されている</li> </ul> | <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> |    |
| (記録類の保管状況の確認)<br>原資料等の全ての治験関連記録が作成・管理等されていることの確認  |  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 試験関係資料が保存責任者に移管されている</li> <li>➢ 症例報告書が保存責任者に移管されている</li> <li>➢ 電磁情報を保存する場合、保存方法や保存媒体が明確に定義されている</li> </ul>   | <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> |    |
| (モニタリング)<br>モニタリング活動が適切に完了されていることの確認  |  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 試験終了に伴うモニタリング報告書が作成されている</li> <li>➢ 試験終了時に、全てのモニタリングで確認された解決するべき対応事項が実施され、完了している</li> </ul>  | <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> |    |

《症例報告書の管理》

| チェック項目  | Yes/No/NA  | 備考 |
|---|--|----|
| (症例報告書の管理 (紙 CRF の場合))<br>症例報告書に関する全ての対応が完了していることの確認  |  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 適切な時期に、症例報告書作成者から管理者に移管されている</li> <li>➢ 固定された症例報告書は入退出管理が可能な場所に施錠管理のできるキャビネット等で保管されている</li> <li>➢ 症例報告書の入出库管理記録が作成されている</li> </ul> | <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> |    |

《データの取扱い》

| チェック項目   | Yes/No/NA  | 備考 |
|--|--|----|
| (症例報告書の確認作業完了の確認)<br>症例報告書の確認作業が完了していることの確認  |  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 事前に取決められた業務プロセスを遵守している</li> <li>➢ 症例報告書の確認手順書に基づいたチェックが完了している</li> <li>➢ ロジカルチェックが完了している</li> <li>➢ マニュアルチェックが完了している</li> <li>➢ 症例報告書の確認が完了した旨を示した記録の確認</li> </ul>  | <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> |    |
| (データ入力及び修正 (紙 CRF の場合))<br>紙 CRF 特有のプロセスの確認  |  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ データ修正を行う権限を与えられた者の名簿 (アクセス権限履歴の確認) が作成されている</li> <li>➢ 入力データの品質確保の手段が講じられている (例: ダブルエントリー及びコンベンアの実施等)</li> <li>➢ 入力に関する試験ことの特有の手順等                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ データ入力マニュアルの作成</li> <li>◇ 入力に際しての詳細作業記録</li> </ul> </li> <li>➢ 電子データの変更履歴が作成されている</li> <li>➢ データ入力の作業記録が作成されている</li> </ul> | <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> |    |
| (コーディング)<br>MedDRA) 等コーディングの結果の確認  |  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 適切な時期に適切な手法でコーディング案が作成されている</li> <li>➢ 適切にレビューされ固定されている</li> <li>➢ 全ての事例が第三者により対比確認することが可能である</li> </ul>  | <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> |    |

《データの固定》

| チェック項目  | Yes/No/NA  | 備考 |
|---|--|----|
| データが固定されていることの確認  |  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 固定に関する記録の作成</li> <li>➢ 固定後に、電子データが最終的に検証された記録</li> <li>➢ 固定後にデータ修正が必要になった場合に、定められた手順による記録</li> <li>➢ データ固定の日時等を確定した記録中間固定</li> <li>➢ Clinical Cut Off データを作成している場合には、各々の固定の実施</li> <li>➢ 盲検試験の場合電子データが開錠前に固定されている</li> </ul> | <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> |    |

《解析用データセットの作成》

| チェック項目  | Yes/No/NA  | 備考 |
|---|--|----|
| 解析用データセットが適切に電子データ固定後に実施されていることの確認  |  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 電子データの固定日時と、解析用データセットの作成時期に矛盾がない</li> <li>➢ 解析用データセットが解析担当者に交付されている</li> </ul> | <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> |    |

《PK 測定データの固定》

| チェック項目   | Yes/No/NA   | 備考 |
|--|---|----|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>PK 測定業務の委託</li> <li>適切な時期に検体等を移管している</li> <li>事前に取決められた業務プロセスに則って、PK データが納品されていることの確認</li> <li>測定機関から入手した PK 測定データが最終化されている記録</li> <li>データが適切に提供されていることを試験実施責任者が確認した記録</li> <li>盲検試験の場合、PK データが開錠後に報告されている</li> </ul> | <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> |    |

《データの取扱い》

| チェック項目   | Yes/No/NA  | 備考 |
|--|--|----|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>(データの取扱いに関する資料)</li> <li>議事録が適切に作成され、記録されていることの確認</li> <li>議事録に署名、捺印、確認日が記録されている</li> <li>データの取扱いが明確に示されている</li> <li>安全性情報について適切に検討されている</li> <li>データ検討の結果、症例報告書の修正又は追記等が必要になった場合、下記の記録の確認</li> <li>担当医師への問合せ及び確認の記録</li> <li>症例報告書の修正履歴に関する記録</li> </ul> | <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> |    |

《盲検化の解除》

| チェック項目  | Yes/No/NA                 | 備考 |
|---|---------------------------|----|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>(開錠に係る資料の確認)</li> <li>キートン表、緊急キートンの開錠状況の事前確認が適切に実施されていることの確認</li> </ul>    | <p>□/□/□</p>              |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>(開錠に先立つ症例固定の実施)</li> <li>症例固定：年 月 日 終了</li> <li>データの固定：年 月 日 終了</li> </ul> | <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> |    |

《効果安全性評価委員会》

| チェック項目   | Yes/No/NA                 | 備考 |
|--|---------------------------|----|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>(委員会の会議または検討に係る資料の確認)</li> <li>議事録等（委員の署名、捺印、確認日）</li> <li>効果安全性評価委員会の提言に従って試験を継続、変更、及び中止又は中断していることの確認</li> </ul> | <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> |    |

《総括報告書の作成》

| チェック項目   | Yes/No/NA   | 備考 |
|--|---|----|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>(総括報告書の作成)</li> <li>総括報告書が適切に作成されていることの確認</li> <li>適切な時期に作成されている</li> <li>適切な構成である</li> <li>解析結果に基づいた記載である</li> <li>適切にレビューされている</li> <li>適切に修正/固定されていて、適切な版管理がなされている</li> <li>適切な情報が添付されている</li> </ul> | <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> |    |

《試験結果等の公開》

| チェック項目   | Yes/No/NA  | 備考 |
|--|--|----|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>(試験結果の報告・公開)</li> <li>試験の結果に関して適切に情報公開・情報登録等されていることの確認</li> <li>適切な時期に試験結果が登録されている</li> <li>適切に結果が把握できる</li> <li>解析結果に基づいた記載である</li> <li>適切にレビューされている</li> <li>適切な情報が添付されている</li> </ul> | <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> <p>□/□/□</p> |    |



### 監査編添付資料 1-別添 3： 監査計画書モデル案

医師主導治験/臨床試験の監査を行う場合は、限られた監査のリソース（人員、コスト、時間等）の中でより効果的な監査を行う為に、Risk Based Approach に基づく監査計画を立案することが重要である。Risk Based Approach の基本概念は本ガイドライン基礎編 4 項（p. 140）、Risk Based Approach に基づく監査の計画方法は本ガイドライン監査編 2 項（p. 149）に記載している。

監査計画書のモデルとして、まず、リスクが高いとされる事例として、GCP に従って行われる医師主導治験を例に説明する。リスクが低い場合の事例としては、重要なポイントに絞った監査の事例は、そのリスクの内容と試験の内容によって相当違いがあると考えられる。一例として、多施設共同医師主導治験を想定した監査計画書案を添付する（次ページ）。

医師主導治験においては、監査手順書と監査計画書の作成責任は自ら治験を行う者であり、治験の開始に先立ち、医療機関の長に提出し、治験審査委員会の意見を聞き、承認を得ることが必要である。また、変更する場合も同様の手順となる。（監査結果報告書、監査証明書は監査担当者が作成し、自ら治験を行う者及び医療機関の長に提出し、医療機関の長は治験審査委員会に提出して意見を聞かなければならない。）

監査計画書の公開されている様式として、日本医師会治験センターの監査の実施に関する手順書の様式 1 監査計画書（下記）がある。

（参照：治験薬 [http://www.jmacct.med.or.jp/clinical-trial/files/12\\_sop\\_y.doc](http://www.jmacct.med.or.jp/clinical-trial/files/12_sop_y.doc)（accessed 2015-3-23））

（参照：治験機器 [http://www.jmacct.med.or.jp/clinical-trial/files/12\\_sop\\_k.doc](http://www.jmacct.med.or.jp/clinical-trial/files/12_sop_k.doc)（accessed 2015-3-23））

様式 1

年 月 日

【多施設共同医師主導治験の場合の監査計画書の記載について】

- 監査の範囲（監査対象）は、システム監査或いは、同じ対象・体制に対する他の試験の監査で既に問題が無いと評価されている場合は、範囲を減らすことを考慮。
- CRO、ARO、SMO 等に試験の準備、管理、実施等の業務を委託している場合で、新規委託の場合はリスクに応じて、監査対象に追加、或いは削減を考慮。

監査計画書

医療機関の長 \_\_\_\_\_ 殿

自ら治験を実施しようとする者 \_\_\_\_\_

＜―― 自ら治験を行う者から医療機関の長宛の形  
(医師会の書式は、監査責任者から自ら治験を行う者宛の形式)

＜―― 「監査担当者」は SOP に規定されている要件を満たす者を自ら治験を行う者が文書で指名する。

＜―― GCP の「治験の準備」が終了後、早い時期に、実施体制が適切に構築されているか監査する。  
具体的には、手順書の作成、手順書に従ったプロトコル・ICF 等の作成、IRB 承認、治験員、調整委員会の設置・業務、各種委員会設置、モニター指名、治験薬入手・管理、等。

＜―― その治験の実施体制によるが、調整事務局の監査で確認できない場合（例、外部委託等）は、適宜、データセンター、CRO を対象に委託業務の体制の適切性を確認。

＜―― 治験実施中に、モニタリング、安全性報告等が適切に実施されているか確認。  
治験調整委員会・事務局として把握できている範囲を対象（通常、調整事務局対象）

＜―― 予め SOP で全体の施設数の内、監査対象とする施設数、抽出基準等を記載。  
実施時期は、複数施設予定する場合、治験実施期間の前半で 1 施設監査することで、その結果問題が認められた場合に他の施設においても予防措置を講じることが可能となる。モニタリングプランの見直しにも反映可能となる。具体的な予定年月を記載するのではなく、施設予定症例数の〇割が組み入れられた時点という記載も可能。

＜―― 「治験の管理」が適切に行われているか（治験後半に実施する場合）、行われたか（終了時に実施の場合）を調整委員会・医師、事務局等を対象に行う。

＜―― 対象とする治験の DM 業務、解析業務が既に他のシステム監査が行われ、特に問題が無い場合は、監査の内容を簡便なものとすることも可能。

|                                |                       |                     |
|--------------------------------|-----------------------|---------------------|
| 治験課題名                          |                       | 備考<br>(対象資料等は別紙に記載) |
| 治験実施計画書番号                      |                       |                     |
| 治験薬識別記号                        |                       |                     |
| 監査担当者                          |                       |                     |
| 監査の範囲（監査対象）                    | 監査実施時期                |                     |
| 治験実施体制<br>(治験調整委員会・事務局)        | 治験準備終了後<br>(○○年○月～○月) |                     |
| 治験実施体制<br>(データセンター、CRO、その他)    | 治験準備終了後<br>(○○年○月～○月) |                     |
| モニタリング、安全性報告等<br>(調整委員会・事務局)   | 治験実施中<br>(○○年○月～○月)   |                     |
| 医療機関監査 施設 1                    | 治験実施中<br>(○○年○月～○月)   |                     |
| 医療機関監査 施設 2                    | 治験実施中<br>(○○年○月～○月)   |                     |
| 医療機関監査 施設 2                    | 治験実施中<br>(○○年○月～○月)   |                     |
| 治験実施体制<br>(治験の管理状況、調整委員会・事務局等) | 治験後半、或いは終了時           |                     |
| DM、解析、総括報告書                    | 治験終了時                 |                     |