

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。

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。 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。
	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。
	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

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？ ※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
試験責任医師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体制・機器等はそろっているか？ 臨床試験を実施するための知識を有するか？ （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 YES/NO/NA
試験手続きの妥当性確認 （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？ 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？ 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？ 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 YES/NO/NA YES/NO/NA 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？ 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？ 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？ 定められた方法で被験薬等の投与が行われているか？ 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？ 定められた期限で症例報告書が記載されているか？	YES/NO/NA YES/NO/NA YES/NO/NA YES/NO/NA YES/NO/NA 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？ 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 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？ 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 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？ 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？ （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） 症例報告書が記載ルールに則って記載されているか？ データの欠測、記載漏れ等がないか？	YES/NO/NA YES/NO/NA YES/NO/NA 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？ 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 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？ 試験薬等の出納の記録が適切か？	YES/NO/NA 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？ 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ものは試験実施の要件を満たすか？	YES/NO/NA YES/NO/NA

添付資料2 モニタリングにおけるチェック項目例

[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

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

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

平成 27 年 3 月

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・監査のあり方は、IT 化などの科学技術の進歩により変化します。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。

モニタリング・監査ガイドライン作成委員会
代表 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	(独) 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター
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	大阪大学大学院医学系研究科 早期・探索的臨床試験拠点
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
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	(独) 国立がん研究センター 研究支援センター
桑木多佳子	(独) 国立がん研究センター 研究支援センター
須崎 友紀	大阪大学大学院医学部附属病院 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

目次

1. 監査.....	1
1.1. 監査の基本的考え方.....	1
1.2. 監査担当者の要件と任命.....	1
1.3. 監査の種類.....	2
1.4. 監査の流れと頻度.....	3
2. Risk Based Approach に基づく監査計画の立案.....	3
3. 監査の実施・報告.....	5
3.1. 監査の準備.....	5
3.2. 監査の実施.....	5
3.3. 監査の結果報告.....	6
3.4. 監査証明書の発行.....	7
3.5. 監査記録の保存.....	7
4. 監査後の研究責任者、被監査部門等による対応.....	7
4.1. 指摘事項に対する回答の作成.....	7
4.2. CAPA の作成、実行、管理.....	8
添付資料.....	9

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2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2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 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手順に従い、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ー

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、カテゴリーに分類して記録・報告する。カテゴリーの定義は、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)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 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 を参照のこと。

添付資料

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

監査編添付資料 1-別添 1： 監査モデル案

監査編添付資料 1-別添 2： 監査計画書モデル案

監査編添付資料 2： 監査チェックポイントとチェックリスト

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ものである必要がある。）

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・方法等を判断する。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 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）
- (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} (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 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。