

監査の指摘事例に基づく実施上の注意点

臨床研究センター監査室
徳留なほみ

1. 監査とは

2. 当院の監査の体制

3. 当院で監査を行って判明した傾向

1. 監査とは

2. 当院の監査の体制

3. 当院で監査を行って判明した傾向

臨床研究に対する監査の目的

- **目的は臨床研究の品質保証**

臨床研究が法規制等/プロトコル/手順書を遵守して行われているかどうかをモニタリング及び研究の品質管理業務とは独立・分離して評価を行う。

- **研究対象者の保護、倫理性確保** 人権、安全、福祉などへの配慮は適切か
- **データの信頼性** 研究計画や実施方法は適切か、データや成果は信頼できるか
- **法規制等の遵守** 法や倫理指針、プロトコル等は守られているか
- **実施体制の適切性** 各種の規定、手順書、各担当者の役割分担等は適切か

監査が必要な臨床研究

監査は、全ての治験や臨床研究に対して行われるものではありません。
では、どのような治験や臨床研究に対して、監査が求められているのでしょうか。
ここでは、法律や倫理指針の規定箇所の抜粋をご紹介します。

医師主導治験（GCP省令）

第26条の9（監査）

自ら治験を実施する者は、監査に関する計画書及び業務に関する手順書を作成し、
（中略）当該計画書及び手順書に従って監査を実施させなければならない。

人医学系研究（倫理指針）

第21 モニタリング及び監査

(1) 研究責任者は、（中略）侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより、モニタリング及び必要に応じて監査を実施しなければならない。

再生医療等に該当する研究 （再生医療等安全性法等）

第8条の6（監査）

研究として再生医療等を行う医療機関の管理者は、必要に応じて、研究計画書ごとに監査に関する一の手順書を作成し、当該手順書及び研究計画書に定めるところにより、監査を実施させなければならない。

特定臨床研究（臨床研究法施行規則）

第18条（監査）

研究責任医師は、必要に応じて、研究計画書ごとに監査に関する一の手順書を作成し、当該手順書及び研究計画書に定めるところにより、監査を実施させなければならない。

<参考1>

施行通知「臨床研究法施行規則の施行等について」（18）規則第18条関係②
「必要に応じて」は、当該臨床研究の対象者数、対象者への不利益の程度、モニタリング等で見出された問題点、利益相反管理計画を考慮して検討する旨である。

<参考2>

「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について」

別添 臨床研究法における利益相反管理ガイダンス3. A. (5)

様式A 利益相反管理基準 基準5<要旨>

研究責任医師は、対象薬剤製薬企業等と利益相反がある場合には（中略）研究期間中に監査を受けること。

別添 臨床研究法における利益相反管理ガイダンス3. A. (8)

様式A 利益相反管理基準 基準8<要旨>

研究責任医師は、対象薬剤製薬企業等に在籍している者及び過去2年間に在籍していた者が研究に従事する場合には（中略）データ管理、統計・解析には従事させて差し支えないが、その場合、研究期間中に監査を受けること。

監査担当者の役割

監査担当者は、個々の治験・臨床研究が適正な実施体制の下、適切に実施されているかを、研究責任者の責任範囲のみならず、総合的に評価します。

治験・臨床研究に関する実施の許可等



機関の長



各種審査委員会等

研究責任者



－ 実施組織 －

研究者
プロジェクトマネジャー
CRC
試験薬管理者
モニター
データマネジャー
生物統計家
その他

－ 基準文書 －

法 / 諸規則、省令、
ガイドライン（倫理指針等）

治験・臨床研究の種類に応じた
品質管理目標

手順書（SOP） プロトコル チェックリスト
ワークシート その他

－ 実施内容 －

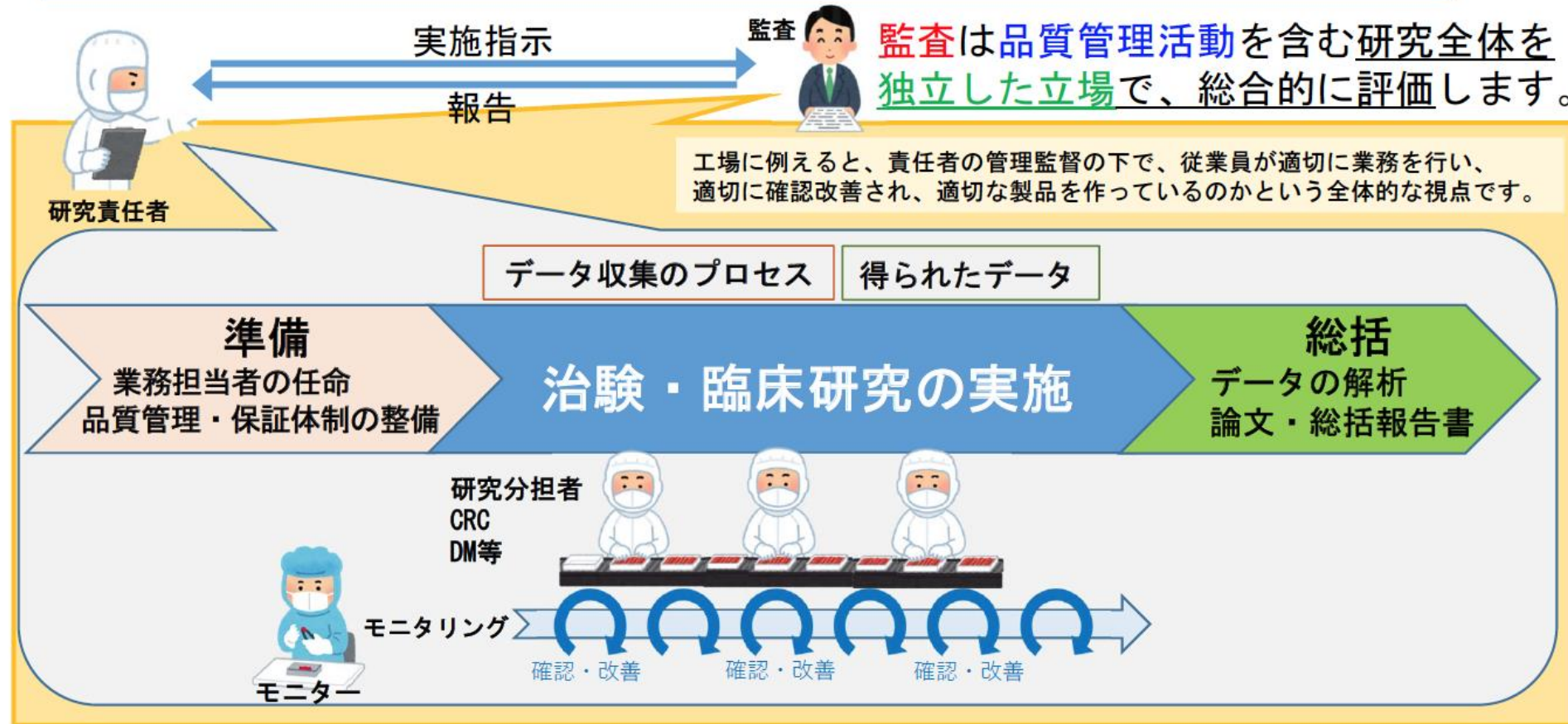
治験・臨床研究の実施 試験薬管理 モニタリング データマネジメント
生物統計 メディカルライティング その他

監査
AUDIT



監査とモニタリングの違い

監査とモニタリングの違いが分かりにくいと言われますが、何が違うのでしょうか。



「臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン」より

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。

モニタリングは、品質管理活動のひとつである。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。

1. 監査とは

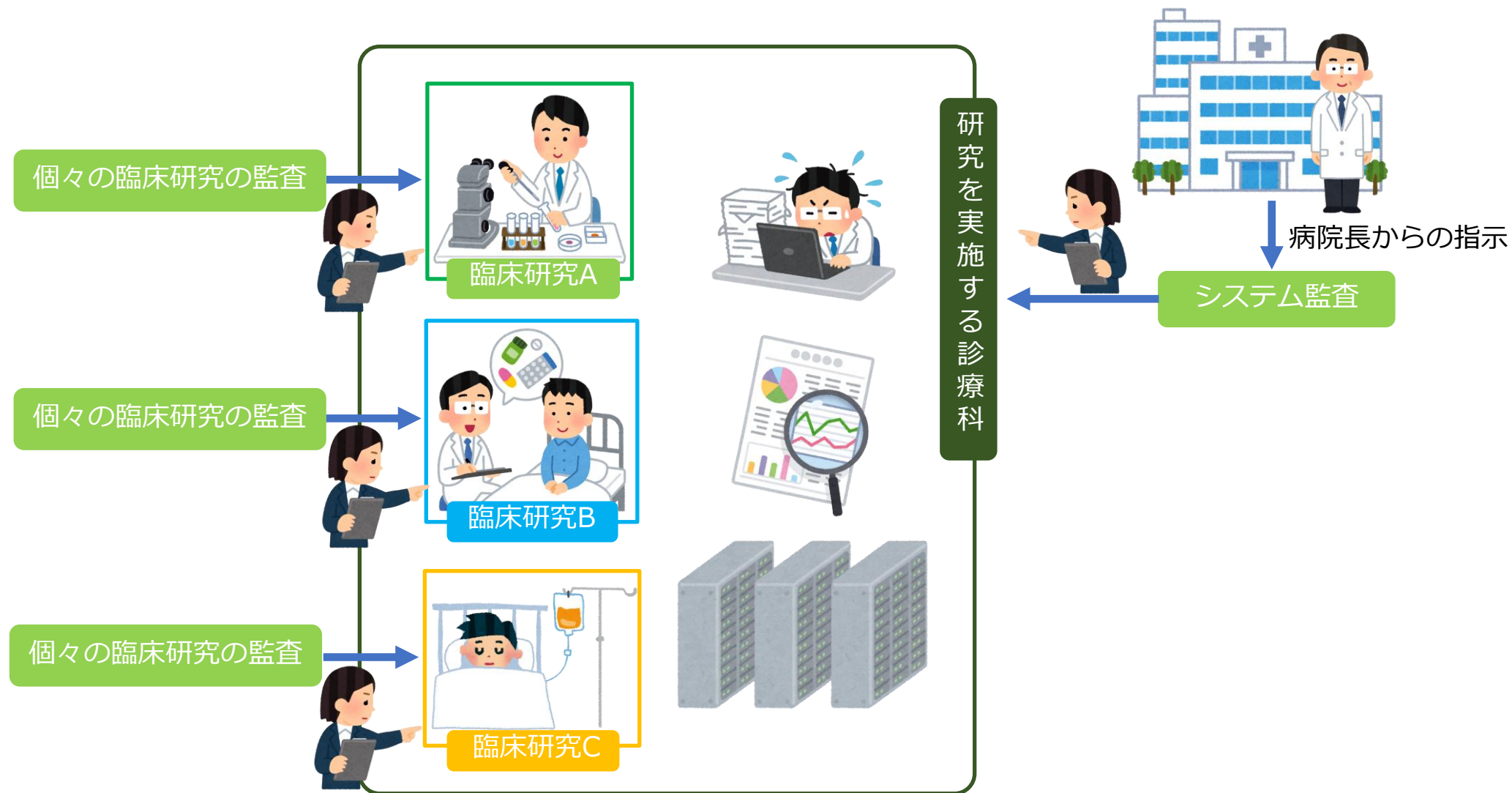
2. 当院の監査の体制

3. 当院で監査を行って判明した傾向

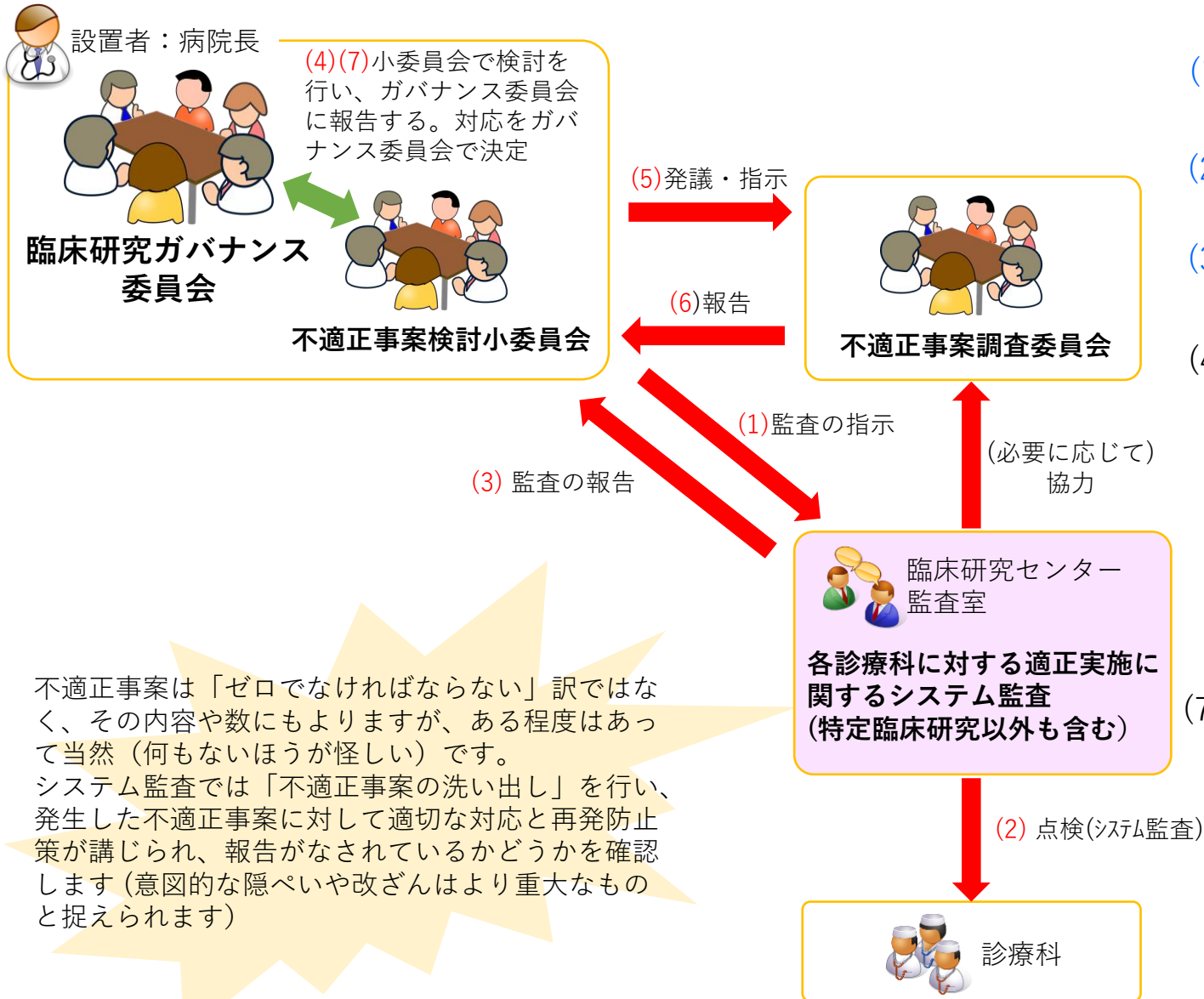
監査の種類

個々の臨床研究の監査：個別の臨床研究について、実施体制や実施状況を確認するもの

システム監査：臨床研究を実施する機関の体制や、その体制のもとで行われる種々の臨床研究の状況について横断的に確認するもの



臨床研究センター 監査室によるシステム監査の流れ



不適正事案は「ゼロでなければならない」訳ではなく、その内容や数にもよりますが、ある程度はあって当然（何もないほうが怪しい）です。
システム監査では「不適正事案の洗い出し」を行い、発生した不適正事案に対して適切な対応と再発防止策が講じられ、報告がなされているかどうかを確認します（意図的な隠ぺいや改ざんはより重大なものと捉えられます）

- (1) 臨床研究ガバナンス委員会は、臨床研究センター監査室に診療科に対するシステム監査を指示する。
 - (2) 臨床研究センター監査室は、臨床研究ガバナンス委員会から指示のあった診療科に対してシステム監査を行う。
 - (3) 臨床研究センター監査室は、システム監査の結果を臨床研究ガバナンス委員会に報告する。
 - (4) 不適正事案小委員会は、臨床研究ガバナンス委員会への報告を受けて、当該特定臨床研究に関する検討を行う
- 必要に応じて
- (5) 臨床研究ガバナンス委員会は、不適正事案に対する調査委員会設置の指示(調査委員長の名を含む)する。
 - (6) 調査委員会は当該特定臨床研究に対する調査・原因究明・分析、必要な対応案(改善・中止)等に関する報告を行う。
 - (7) 不適正事案検討小委員会は、調査委員会の報告内容を確認し、是正措置（中止指示、再発防止策の実施、関係者処分等）について検討し、臨床研究ガバナンス委員会に報告する。臨床研究ガバナンス委員会は、不適正事案検討小委員会での検討結果を確認するとともに、是正措置(中止指示、再発防止策の実施、関係者処分等)を研究者に勧告する。

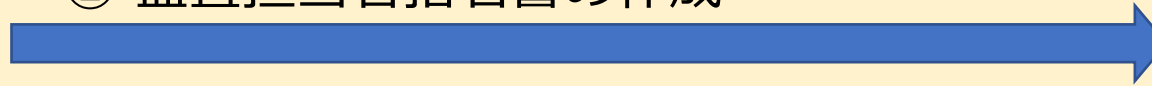
個々の臨床研究の監査の流れ

研究責任医師
研究代表医師



監査前

- ① 監査手順書の作成（雛形あり）
- ② 監査担当者指名書の作成



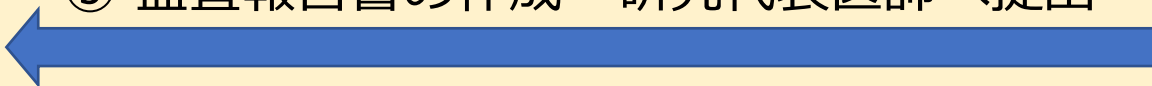
監査担当者



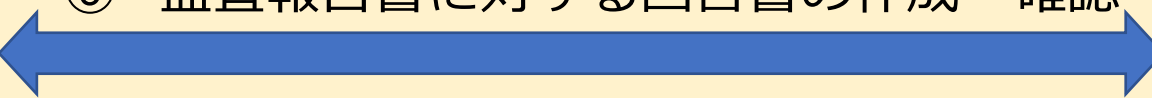
監査実施

監査後

- ⑤ 監査報告書の作成・研究代表医師へ提出



- ⑥ 監査報告書に対する回答書の作成・確認



監査の対象

- ① 実施体制
- ② 研究計画書等の作成およびその改訂
- ③ COI管理
- ④ 倫理審査委員会・認定臨床研究審査委員会の審査
- ⑤ jRCT（厚生労働省）届出、UMIN登録内容
- ⑥ 健康被害補償の有無
- ⑦ 医薬品等の管理状況
- ⑧ 疾病等報告、有害事象報告
- ⑨ 臨床研究の実施
- ⑩ 同意取得
- ⑪ 症例報告書と原資料の照合
- ⑫ 不適合の管理
- ⑬ モニタリング
- ⑭ 記録の保管管理
- ⑮ 教育訓練
- ⑯ その他

監査結果のカテゴリー

カテゴリー
研究実施体制
倫理審査委員会
利益相反（Conflict of Interest）
研究実施計画書及びその改訂
同意取得（説明文書等を含む）
症例報告書と原資料との照合（Source Document Verification: SDV）
重篤な有害事象（Serious Adverse Events: SAE） 報告
研究実施計画書からの逸脱
モニタリング
その他

監査所見のGrade

監査所見のGradeがMinor, Major, Criticalのものは、対応が望まれる。

Grade	
Critical	重大な違反、逸脱、不遵守 被験者の権利、安全又は福祉を脅かす 研究の質と信頼性に過大な影響を及ぼす
Major	違反、逸脱、不遵守 被験者の権利、安全又は福祉を脅かす可能性がある 研究の質と信頼性に影響を及ぼす
Minor	軽微な違反、逸脱、不遵守 Critical、Majorに該当しない
Comment	違反、逸脱、不遵守ではなく、Critical、Major、Minorに該当しない が、最善ではない

1. 監査とは

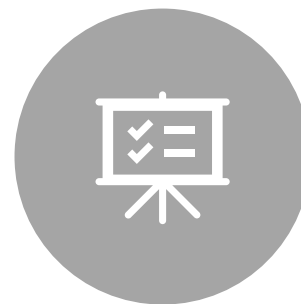
2. 当院の監査の体制

3. 当院で監査を行って判明した傾向

特に指摘が多いもの



研究実施体制



研究実施計画書及びその改訂



同意取得



SAE報告・疾病等報告

研究実施体制 1

- 研究分担者（医師）は所定の研修を修了していること
- 人事異動等で人員の変更があった場合には**その都度**変更申請が必要

研究責任医師・研究分担医師のみが研究に参加すること（＝同意取得）ができます。

和歌山県立医科大学長 / 和歌山県立医科大学附属病院長 様

受付番号：

I. 申請の取扱い

1. 提出日	年 月 日
2. 所属名	
3. 所属長の確認（研究責任者の所属が研究科の場合はユニット主任又は講座主任、病院の場合は診療科（部長）	署名 (印)
4. 研究責任者職氏名	職名： 氏名： (印)
5. 記載事項に関する問い合わせ先	担当者名： 連絡先：

II. 申請の概要（選択式の項目は、該当する記述のチェックボックスをマークしてください。）

1) 研究概要	
1. 審査対象	☐ 人を対象とする医学系研究 ☐ 人を対象とする医学系研究以外の研究 ※人を対象とする医学系研究とは… 人を対象として、傷病の成因及び病態の理解並びに傷病の予防方法並びに医療における診断方法及び治療方法の改善又は有効性の検証などを目的に実施されるもの。（侵襲や介入がないものでも含まれる場合があります。） 詳細は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス」第1章第2「用語の定義」（1）参照。
2. 課題名	

3. 研究分担者 所属・職名・氏名	
----------------------	--

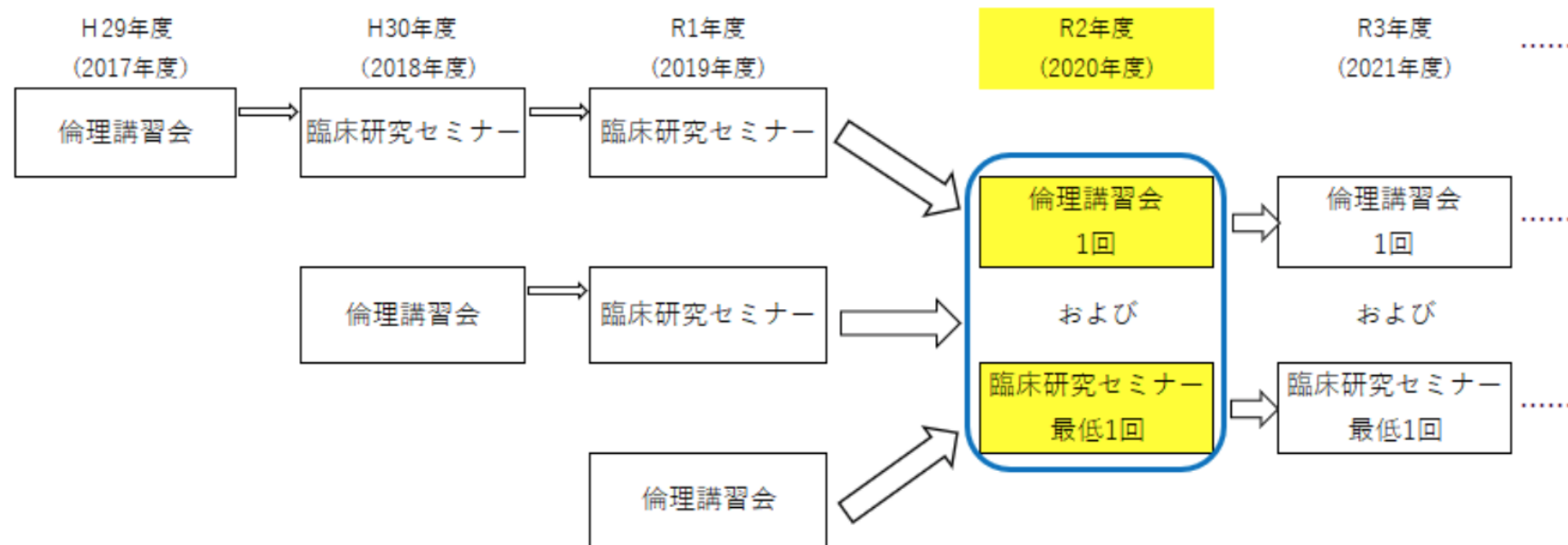
2020年度から教育・研修が変更になりました

2019年度までの受講状況に関係なく、**2020年度からすべての研究者に新しい要件を適用されます。**

2020年度に**新制度での研修を受講しない場合は、2021年度以降の倫理審査委員会、臨床研究審査委員会への申請はできません。**

<2020年度からの受講の流れ>

- ・ 毎年、倫理講習会と臨床研究セミナーを各1回ずつ受講が必要です
- ・ 倫理講習会と臨床研究セミナーを受講する順番はどちらでも構いません
- ・ eAPRINの受講は、認定要件から除外します



受講の順番はどちらでも構いません

研究実施体制 2

- 研究組織とフローは実情に即したものに
- 人事異動等で人員の変更があった場合には都度変更申請が必要

それぞれの担当者はその役割に当たっていることを知っていますか？

19. 研究組織

下記は、研究組織の一例であり、試験によっては、プロトコル検討委員会、監査委員会、割付責任者、効果安全性評価委員会等の記載が必要になるため、適宜変更すること。

1) 研究責任者（多施設共同試験の場合は、研究代表者）

氏 名	機関名、部署・所属、役職

2) 統計解析担当者（存在する場合）

氏 名	機関名、部署・所属、役職

3) データマネジメント責任者（データセンターをおかない場合はデータ管理者でも可）

氏 名	機関名、部署・所属、役職

4) モニタリング担当者

氏 名	機関名、部署・所属、役職

5) 監査担当者（存在する場合）

氏 名	機関名、部署・所属、役職

6) 試料・情報等に関する管理責任者（存在する場合）

氏 名	機関名、部署・所属、役職

7) 個人情報分担管理者（対応表を用いる場合は必須）

氏 名	機関名、部署・所属、役職

8) 研究事務局

名称	所在地、電話番号、FAX 番号、E-mail

研究実施計画書及びその改訂

第〇〇版

プロトコール改正(エンドポイントに大きな影響を及ぼす変更)の場合には版数を1増加させ、枝版を0に戻す。プロトコール改訂(エンドポイントに大きな影響を及ぼさない変更)の場合には版数を変化させず、枝番のみ1増加させる。

変更履歴表

改訂番号	年月日	変更内容	変更理由
1.0	201X.0X.XX	制定	—

倫理審査委員会初回承認時には、1.0版になるようにすること。1.0版からは、プロトコール改正、改訂を問わず、倫理審査委員会に報告すること。

- 全ての版の研究実施計画書を保管してください。
- 改訂があった場合には変更申請をお願いします。

同意取得

本学の介入研究の研究計画書の雛形には以下のような記載例があります。

[文書による同意の記載例] [↩](#)

担当医は試験の開始に先立ち、同意説明文書・同意書を用いて被験者にわかりやすく説明を行い、被験者には十分に考える時間を与え、被験者が試験の内容をよく理解したことを確認したもとで試験への参加について依頼する。同意文書は説明をした医師名、説明を受け同意した被験者名、同意を得た日付を記載し、医師、被験者各々が署名する。そして、

同意取得

*****研究課題名*****

※同意書は、以下の（１）～（３）のいずれかを選択して使用してください。

（１）本人のみの場合

研究責任者： 殿

同 意 書

私は、「研究課題名」の実施計画について、事前に十分な説明を受け、本研究への参加は自由意思で決めることができること、不参加であっても不利益のないこと、いつでも参加の取り消しができること、プライバシーが保たれること及び本研究の結果が公表されることなどを理解した上で、本研究に参加することに同意いたします。

説明年月日： 年 月 日

担当医師：

同意年月日： 年 月 日

同意者（本人）：

同意取得

*****研究

※同意書は、以下の（１）～（３）のいずれか

（１）本人のみの場合

研究責任者： 殿

同

私は、「研究課題名」の実施計画について、
は自由意思で決めることができること、
参加の取り消しができること、プライバシー
保護などについて理解した上で、本研究に参加

和歌山県立医科大学 同意書 第〇版

作成日：20 年 月 日

1. 同意取得時点で最新の（倫理審査委員会承認された）同意文書かどうか
2. 同意説明文書の改訂が行われている場合には、再同意が取得されているか

説明年月日： 年 月 日

担当医師：

同意年月日： 年 月 日

同意者（本人）：

同意取得

*****研究課題名*****

※同意書は、以下の（１）～（３）のいずれか

（１）本人のみの場合

研究責任者： 殿

同意

私は、「研究課題名」の実施計画については自由意思で決めることができること、不参加の取り消しができること、プライバシーが適切に保護されること、本研究に参加することの意義とリスクを理解した上で、本研究に参加することに同意します。

説明年月日： 年 月 日

担当医師：

同意年月日： 年 月 日

同意者（本人）：

1. 担当医師と同意者の署名は適切か（「被験者本人の署名あるいは記名押印」等のプロトコルの規定通りに行われているか）

- 筆跡も照合しています。別人の署名はすぐにわかります。
- 代筆者・代諾者を設ける場合にはそのように規定することが必要です。

2. 説明年月日と同意年月日、治療開始日時の時系列が適切か

記載の整合性の証明のためにはカルテ記載が役に立ちます。

同意取得：実際にあった案件

- 同意書の紛失
- 違う研究の同意書で同意取得
- 同意者署名欄に本人以外の名前での署名
- 明らかに別人が署名している
- 未告知のため・本人が理解困難なため本人以外の家族に説明して家族が同意
- 未告知のはずなのに悪性腫瘍の治療目的の同意書に署名がある（本当に本人？）
- 改訂はされているが倫理審査委員会で承認されていない同意書を用いて同意取得
- 改訂されて承認されているが最新の同意書で再同意を得ていない
- 説明を行った担当医師が分担医師ではない
- 治療が始まってから同意を得ている
- 説明年月日よりも同意年月日の方が時系列的に早い

記載の整合性・正当性の証明のためにはカルテ記載が役に立ちます。

SAE報告・疾病等報告

有害事象

実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病もしくはその徴候(臨床検査値の異常を含む)。

重篤な有害事象

有害事象のうち、次のいずれかに該当するもの。

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 子孫に先天異常を来すもの

SAE報告・疾病等報告

有害事象

報告を行う期間は研究計画書に定められています。

実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病もしくはその徴候(臨床検査値の異常を含む)。

重篤な有害事象

有害事象のうち、次のいずれかに該当するもの

必ずしも研究対象者の状態が重篤であることを意味せず、**入院または入院期間の延長でも SAE に該当します。**

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 子孫に先天異常を来すもの

SAE報告・疾病等報告

- 臨床研究中に発生した重篤な有害事象が報告されていない（臨床研究に参加している症例と認識されていない可能性がある。特に観察期間中）
- SAE報告がファイルされていない
- 効果安全性評価委員会で意見が分かれた場合にどのように意志決定するかの手順が定められていない
- 倫理審査委員会で有害事象報告がなされた記録が議事録に存在しない

さいごに

- **監査の目的は臨床研究の品質保証**

臨床研究が法規制等/プロトコル/手順書を遵守して行われているかどうかの評価です。

- **研究対象者の保護、倫理性確保** 人権、安全、福祉などへの配慮は適切か
- **データの信頼性** 研究計画や実施方法は適切か、データや成果は信頼できるか
- **法規制等の遵守** 法や倫理指針、プロトコール等は守られているか
- **実施体制の適切性** 各種の規定、手順書、各担当者の役割分担等は適切か

ご静聴ありがとうございました。

