

臨床研究の監査マニュアル

本監査マニュアルの利用方法について

一般社団法人日本 QA 研究会第 13 期 GCP 部会第 4 分科会第 B グループ が作成した「臨床研究の監査手順書ガイド」は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針；平成 29 年 2 月 28 日一部改正（以下、倫理指針）」を基準文書として、監査実務経験の少ない監査担当者が企業主導の臨床研究に対する監査を監査手順書に従って実施する際に留意すべき点、着眼すべき点、並びに監査実施時の考え方をガイド形式で解説したものである。一方、本監査マニュアルは、上記臨床研究に対する信頼性確保を目的に監査を実施する際、「いつ」「どこで」「何を」「誰に」「なぜ」「どのようにして」行えばよいか実地監査（臨床研究実施医療機関での監査）、文書監査（研究計画書等に対する監査）及び業務監査（データマネジメント業務等に対する監査）を対象として、その方法を解説したものである。

本監査マニュアルは、Ⅰ．総論とⅡ．各論に大別され、Ⅰ．総論では主に監査対象となる項目や場面に対して、「いつ」「どこで」「何を」「誰に」確認すればよいか、Ⅱ．各論ではその時に「何を」「なぜ」「どのようにして」確認すればよいかを解説書形式でまとめている。また、本監査マニュアルには、規制要件（倫理指針等）、規定文書（研究計画書、標準業務手順書等）に対する監査の着眼点だけではなく、臨床研究の信頼性を確保する上で実施が望ましい事項の確認も解説に含まれている。なお、監査実施後に監査報告書を作成する場合、規制要件、規定文書に対する逸脱事項を所見とし、逸脱ではない事項については、今後対応が望ましい推奨事項等として所見と推奨事項を適切に区別し、監査結果を研究責任者及び研究機関の長へ報告していただきたい（本監査マニュアルで使用される各用語並びに監査結果の評価（指摘事項の判断）は「臨床研究の監査手順書ガイド」を参照）。臨床研究に対する監査を実施する場合、本監査マニュアルで解説したすべての事項を監査対象とする必要はなく、臨床研究のリスクや信頼性確保の目的に応じた監査を実施すればよい。その際、監査対象とする事項の中で特に監査ポイントや監査方法が分からない事項や戸惑った事項に対して参照していただければ幸いである。

なお、本監査マニュアルでは、監査を行う上で GCP 部会第 4 分科会第 B グループが重要と考える項目のみについて、監査の着眼点及び監査方法をまとめており、倫理指針で規定されたすべての事項を網羅しているものではないこと、及び今後、規制要件の改定に伴ってさらに記載内容の更新が必要であることを付け加える。

本監査マニュアルの活用により、監査実務経験の少ない監査担当者が臨床研究のリスクに応じた監査を実施する際の一助になることを期待する。

2018 年 3 月

一般社団法人日本 QA 研究会 GCP 部会
第 13 期 第 4 分科会第 B グループ

目次

I.総論.....	4
II.各論.....	10
1. 研究事務局・倫理委審査委員会事務局での研究手続に関する確認	10
1) 研究事務局	
2) 倫理審査委員会	
3) 利益相反	
4) 有害事象／重篤な有害事象（手続き関係）	
2. 臨床研究実施医療機関（診察・検査実施場所等）での確認【実地監査】	18
2.1 研究対象者に関する原資料及び研究プロセスの確認	18
1) 同意取得	
2) 研究計画書の遵守状況	
3) モニタリング・監査等	
2.2 原データと症例報告書データ間での整合性確認と研究データの信頼性確保	26
1) 研究データの信頼性	
2) 原データと症例報告書データ間の整合性確認	
3) 有害事象としての適切な把握と評価	
3. 臨床研究実施施設内ツアーでの関連事項の確認【実地監査】	30
1) 研究薬／研究物質等保管部門	
2) 臨床検査値測定部門（検査部・外部測定機関）	
3) 試料・検体保管部門	
4) 資料、記録保管部門	
4. 研究データ管理部門（データマネジメント部門、統計解析担当）【業務監査】	35
1) データマネジメント（DM）業務	
2) 統計解析業務	
5. 研究計画書、研究報告書【文書監査】	38
1) 研究計画書	
2) 研究報告書・公表論文等	
6. 臨床研究全般における共通の留意事項	41
1) 研究データの信頼性確保のための方法	
2) 電子システムのバリデーション	
3) 個人情報	
4) 研究者等の責務	
7. その他（参考）	51

I. 総論

研究対象者が登録される研究機関及び共同研究機関（共同の臨床研究実施医療機関を含む）で実施される医療又は研究行為等（医療行為に伴って作成される文書を含む）、及びモニタリングに対して行う**実地監査**においては、事前に監査対象となる臨床研究実施医療機関に、インタビュー対象となる研究関係者の同席、閲覧対象となる資料の準備、ツアー対象となる臨床研究実施医療機関内の各部署との調整を依頼したうえで、様々な監査対象者、監査対象資料、監査対象部署に対して監査を実施することとなる。

また臨床研究全般に関係する業務（データマネジメント業務、統計解析業務等）に対する**業務監査**や、臨床研究全般に関係する文書（研究計画書、研究結果報告書等）に対する**文書監査**に際しては、当該業務や文書作成が実施される研究機関を訪問する。これらの監査を実施する場合にも、同様に訪問先と事前調整し、監査対象者、監査対象資料を明確にしておく必要がある。

本監査マニュアルでは、臨床研究の監査経験の浅い監査担当者でも理解を容易にするために、各監査を実施する場面毎に、どのような人と面談し、どのような資料をどのように確認するのかを解説する。「I. 総論」では、監査の種類毎（実地監査については監査を実施する場面毎）の確認項目やポイントの概要を、「II. 各論」では、各監査・場面におけるより具体的かつ詳細な確認ポイント及び確認方法について解説する。

また、実地監査では、訪問先の研究機関又は臨床研究実施医療機関により、監査対象者・監査対象資料が混在する場合や下記に示した1～3の区分とは異なって監査対象者・監査対象資料が配備・保存されている場合もあるが、そのような場合でも、意識して下記の区分に監査対象を分ければ監査のポイントや監査方法を見失い難くなる。また、研究機関内で使用されている電子システム（電子カルテ、データ管理システム等）を確認する場合には、研究機関の監査対応担当者（以後、対応担当者）に依頼し、予め当該電子システムのアクセス権を得ておく等が必要である。

1. 研究事務局・倫理審査委員会事務局等での研究手続きに関する確認【実地監査】

ここでは、研究事務局、倫理審査委員会事務局、利益相反審査委員会事務局（設置されている場合）を訪問し、各事務局員を対象としたインタビューを実施（事務局・委員会業務プロセスの確認等）並びに各事務局での保存されている資料を閲覧する。

一口に「事務局に関する資料」と言っても、各事務局単位で資料が保管されている場合が多いため、予め、研究機関の対応担当者に依頼して、監査で確認したい資料を一か所に集約させておけば集中して確認することが容易となる。

一般に事務局に対する監査のポイントは以下の2点に集約される。

1) 各事務局・委員会が適切に構築されていること

事務局・委員会構築の要素としては、人員、手順（書）、設備が該当する。

このうち人員については、各業務担当者（研究者・委員会委員を含む）の指名・教育

訓練の実施状況（指名記録、委員名簿、教育訓練記録等）、手順書についてはその整備状況（各手順書作成・承認手順、改訂手順を含む）、設備については業務場所、資料保存場所、コンピュータ等の備品の配備状況を、主として確認する。

また、委員会については設置の経緯（外部の委員会を利用している場合は契約状況）も併せて確認する。

2) 各事務局・委員会の業務が手順書とおりに適切に実施（運用）されていること

業務の運用については、監査対象となる臨床研究に関わる審査依頼等の手続き、審議結果の通知、契約締結等に関わる文書を確認し、その適切性（手順書遵守状況）を評価する。

併せて、臨床研究の登録・公表状況、委員会の手順書・委員名簿の公開状況、各事務局・委員会に関わる資料の保存状況も確認する。なお、委員会の手順書・委員名簿が研究機関のホームページにて公表されている場合、監査実施前の事前準備段階で確認しておくといよい。

上記とは別に、重篤な有害事象（SAE）が発生した時の対応のうち、厚生労働大臣・倫理審査委員会・他研究機関への報告、保険加入等の手続き関係資料については各事務局で確認することが想定される。

この場合、2項 2.1 で確認した有害事象のうちすべての重篤な有害事象に関する対応が漏れなく実施されていることを確認することが望ましい（監査当日、時間的にすべてを確認することが困難な場合には重篤な有害事象を適宜抽出して確認する）。有害事象情報（特に重篤な有害事象）の取扱いは、研究対象者の安全性を確保するうえで非常に重要であると共に「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」等の法令等にも規定されており、適切な取扱いが要求されていることを意識する必要がある。

2. 臨床研究実施医療機関（診察・検査実施場所等）での確認【実地監査】

診察・検査実施場所等においては、専ら、監査対象となる臨床研究に限定した研究実施プロセス及び資料を確認する。

研究対象者に関わる資料は診療・検査実施場所等において一括して保存されている場合が多いが、他科の診療録、検査結果等は一括されていない場合もあるため、1項の場合と同様に、予め研究機関の対応担当者に依頼して確認したい資料を一か所に集約させておくことが望ましい。

診療・検査実施場所等で確認する監査対象資料は多岐に渡り数量も多く、何を確認するためにこの資料を見ているのかを意識し、確認のポイントを明確にして監査を実施する必要がある。

2.1 研究対象者に関する原資料及び研究プロセスの確認

診療場所等において確認する原資料には、同意書、説明・同意文書、診療録（紙、電

子)、ワークシート、各種検査画像・記録等があり、監査対象資料は多岐に渡る。臨床研究で得られる原データ/原資料を特定し、これら資料の存在の有無、資料が適切なプロセスで正確に作成されているか、及び原資料間でデータに矛盾がないか等を確認する。

また、監査対象となる研究プロセスも、同意取得、スクリーニング（研究対象者の選定基準遵守の確認）、研究対象者の割付、盲検性維持、研究薬・研究物質投与、研究機器使用、必要な検査の実施等、多岐に渡る。各研究プロセスが研究計画書に則って、適切な者により、適切な時期に、適切な方法で実施されたかどうかを監査対象資料の閲覧や監査対象者へのインタビュー等により確認する。なかでも、同意取得不備や選定方針（選択・除外基準）違反、その他倫理指針からの重大な逸脱が認められた症例は、研究結果の集計時に除外される可能性が高く、これらの遵守状況は非常に重要であるので特に注力して確認する必要がある。

2.2 原データと症例報告書データ間での整合性確認及び研究データの信頼性確保

個々の研究データが、原データから相違なく症例報告書に反映されているかを確認するため、症例報告書の写しを持参（又は訪問先で e-CRF にアクセス；EDC によるデータ収集の場合）し、症例報告書に記載された各データと該当する原データとの照合、及び原データに記載された必要な情報（特に有害事象や併用薬剤の情報）が漏れなく症例報告書に拾われているかが確認の主体となる。

研究データの信頼性確保は、原データから最終の報告書・論文等まで、すべてのデータが一貫して正確に漏れなく受け渡されていることが重要である。このうち本項では、最初の段階（原データ→症例報告書）の信頼性を確認することを意識する必要がある。ここでデータの上流（原データから症例報告書までのデータの流れ）に問題が無いことが確認できて初めて、後述する 4 項、5 項で実施するデータの下流（症例報告書のデータに基づいたデータ管理・統計解析から報告書の作成までのデータの流れ）の監査を実施することが可能となる。

3. 研究機関内ツアーによる確認【実地監査】

研究機関内のツアー対象部署としては、研究薬・研究物質・研究機器保管場所、研究検体採取・保管（採血・採尿等）場所、臨床検査測定場所、診察・検査実施場所、記録保管場所等が想定される。

ツアーでは、各部署内に設置されている研究薬・研究物質、研究検体、記録保管庫のアクセス管理（入退出者、鍵管理、盗難・紛失防止対策）、防火・防災状況（消火器、温度感知器、スプリンクラー等の設置）、室内・冷蔵庫・冷凍庫の温度管理等の状況（温度逸脱の検出方法、温度逸脱の有無等）を確認するとともに、当該部署の業務担当者の指名記録の確認やインタビュー（管理プロセスの確認等）、保存資料の確認を実施する。

4. 研究データ管理部門（データマネジメント、統計解析）【業務監査】

業務監査の対象として、本監査マニュアルではデータマネジメント及び統計解析業務について解説する。

当該業務実施機関を訪問し、監査対象業務に関わる手順書の確認、各業務担当者へのインタビュー（当該業務プロセスの確認等）、業務実施記録（点検記録を含む）の確認（各種業務手順書に則って業務が時系列に問題なく実施され報告されているか）、使用される電子システムのバリデーション・アクセス管理状況等（アカウント、ID、パスワード等）を確認する。

5. 研究計画書、研究報告書【文書監査】

文書監査の対象として、本監査マニュアルでは研究計画書及び研究報告書について解説する。

当該文書の文書作成プロセス（改訂を含む）及び点検手順、これらの実施状況を作成担当者へのインタビュー（作成プロセス等の確認）や資料より確認するとともに、文書の科学的妥当性、文書内・他文書間の記載の整合性等を確認する。

併せて研究計画書については、倫理指針への適合性を確認し、研究報告書については研究計画書及び統計解析報告書等の記載内容と照合する。

6. 臨床研究全般における共通の留意項目

臨床研究全般における共通の留意項目として下記の3項目を解説する。これらの項目は独立した監査項目として確認するのではなく、上記1項～5項の監査実施時に留意し、疑義があった場合には問題点として取り上げる項目である。

1) 研究データの信頼性確保のための方法

研究に伴い発生するすべての記録（研究データ記録以外の記録も含む）は、紙媒体、電子媒体に関係なく ALCOA 原則に基づいて作成されなければならない（修正時も同様）。これを、記録作成手順（書）、作成・承認者の署名・日付、原データとの照合や業務担当者へのインタビュー（記録作成プロセス等の確認）等により確認する。

特に改ざん、ねつ造が疑われる記録についてはデータの信頼性はもとより、臨床研究全体の信頼性を失う危険性があるため監査において注意して確認する必要がある。

2) 電子システムの管理

臨床研究に用いられるすべての電子システム（研究データ管理に用いられるシステム以外のシステムも含む）は適切にバリデートされるとともに、改竄を防ぐためにアクセス管理され監査証跡が残されており（真正性）、記録が読める形式で（見読性）、倫理指針等に規定された期間保存される（保存性）システムであることを、バリデーション関連記録やシステム管理手順書・記録等により確認する。

3) 個人情報

研究記録に含まれるすべての個人情報は、アクセス権を有する者以外に開示されていないことを、個人情報管理手順書や種々の研究関連記録、及び業務担当者へのインタビュー（個人情報管理プロセスの確認）により確認する。

更に、上記の各場面における監査に共通する留意事項として下記が挙げられる。

<監査対象事項の抽出>

監査は、臨床研究のリスクに応じて対象プロセス、対象症例、対象資料、対象データを抽出にて実施する。抽出に際しては、監査対象となる臨床研究のリスク、当該監査の目的、監査担当者の方針等に照らして、必要かつ注力すべき項目や症例をリスクベースで抽出することが肝要である。

<事前調査>

監査では一般的に、限られた時間内に複数の相手への面談によるインタビュー、多種類の資料閲覧、複数の部署への訪問（ツアー）が必要であるため、時間的に非常にタイトなものとなる。このため、監査対象となる研究機関を訪問する前にできるだけ多くの資料・情報を入手し、事前調査を行い、訪問先の問題点（らしきものを含む）を予め洗い出すと共にインタビュー事項を準備しておくことが望ましい。事前調査を行うことにより、訪問先では現地でなければ接することができない事項の確認に注力することができる。

<点検・モニタリングの確認>

監査は研究の品質管理活動とは独立して実施する活動であるが、品質管理活動が適切に実施されていれば当該研究の品質が確保されている可能性は高くなる。そのため、研究の品質管理活動（文書作成者や業務実施者自身、及び業務担当部署内の者による点検、並びにモニタリング活動）の手順やその実施状況を資料閲覧やインタビューを通して確認することで、監査対象範囲の一部を省略することが可能となる。

<監査の目的>

監査の目的は規定文書、研究計画書等に対する逸脱やデータエラー（原データと症例報告書データ間の齟齬等）の有無を確認し、問題があった場合には速やかな対処（修正）検討を研究機関に促すと共に、根本原因を特定し、再発の防止（是正措置）、今後発生するかも知れない問題を未然に防止する方策（予防措置）を研究機関に計画、実行していただくことである。また、監査担当者の役割として、取られた対処（修正）を確認し、計画された改善策（是正措置・予防措置）が妥当であること、及び確実に実行され、効果的であったことを確認することである。再発防止のトリガーとして「現状ではこの様な逸脱やエラーが発生しているので、改善策を構築して実施する必要がある」ことを監査にて研究責任者等に気付かせることが重要である。

監査対象は多岐に渡り対象事項の抽出確認が基本であるため、最低限、下記のような重大な影響を及ぼす問題点（リスクが高い問題点）を看過しないよう留意する必要がある

ある。そのためには、個々の事象のチェックや照合に終始するのではなく、研究実施体制全体を鳥瞰的に確認・評価する姿勢が重要である。

<リスクが高い問題点>

(以下例示、これらに限定されるものではない)

臨床研究においてヘルシンキ宣言、倫理指針、研究計画書及び研究契約書等からの重大な逸脱並びに利益相反に関する重大な問題がある場合、

- ✓ 臨床研究が成立しなくなる（データの改ざん・ねつ造、初回の倫理審査委員会の未審議、品質が担保できない研究薬の使用等）
- ✓ 当該症例のデータが使えなくなる（同意不備、選定基準不適合、多くの重要な原データ／原資料の未作成、紛失等）
- ✓ 研究対象者の人権の保護や安全の保持が損なわれてしまう（個人情報への漏えい、有害事象発生時の未措置、重篤な有害事象発生時の対応・報告等の不備、品質が担保できない研究薬の投与等）

監査は、確認された事実に基づいて、倫理指針等の規制要件や研究計画書等の規定文書に対する逸脱の有無を評価するものであり、「いくつ以上のエラーや問題点（所見）を見つけなければならない」といった数的タスクを求めるものではない。監査対象の臨床研究の品質管理が適切に実施されていれば、「問題点なし」といった監査結果もあり得る。また、監査の結果、臨床研究実施に対してよい点があれば、「Good point」として研究責任者等に報告する事も重要である。

一方、監査を実施して何も問題点がなかった場合には、本当に当該研究が適切に実施されたためなのか、それとも監査担当者の力量（問題発見能力）不足に起因する可能性は無いかを考える（振り返ってみる）姿勢も必要である。

Ⅱ. 各論

1. 研究事務局・倫理委審査委員会事務局での研究手続に関する確認

1) 研究事務局

倫理審査委員会及び臨床研究に関する事務手続きについて倫理指針、業務実施手順書等を遵守し、円滑に行える体制が整備できていることを記録や研究事務局担当者へのインタビューから確認する。

1 【臨床研究実施契約書の内容、締結経緯について】

臨床研究実施にあたり、研究依頼者と研究機関又は研究機関と共同研究機関が関わり、契約書の締結が必要な場合、以下の事項に関して、契約書の内容、締結過程の妥当性を確認する。

- ・ 倫理審査委員会の承認、研究機関の長による研究実施の決定がなされた後に契約が締結されていること
- ・ 契約締結日以降に研究が開始されていること
- ・ 契約完了日が研究期間より後に設定されていること
- ・ 契約延長が行われている場合には、契約の空白期間がないこと
- ・ 契約書の締結が適切な者により行われていること
 (研究機関の長と研究依頼者により署名又は記名・捺印(日付)されていること、共同研究機関が関わる臨床研究では、各共同研究機関との間で臨床研究実施契約が締結され、研究機関の長と共同研究機関の長により署名又は記名・捺印(日付)されていることを確認する)
- ・ 契約書に以下に示す必要事項が規定されていること
 - ✓ 研究課題名
 - ✓ 研究内容(契約者それぞれの役割と責任を明確にしているか)
 - ✓ 研究責任者名
 - ✓ 契約期間
 - ✓ 記録の保存に関する事項
 - ✓ 研究対象者の秘密の保全に関する事項
 - ✓ 費用に関する事項
 - ✓ 研究の倫理的実施に関する事項
 - ✓ 研究の終了・中断又は中止に関する事項
 - ✓ 研究の実施状況及び結果の報告、公開に関する事項
 - ✓ 再委託の禁止に関する事項
 - ✓ 損害賠償に関する事項
 - ✓ モニタリング、監査、倫理審査委員会、規制当局による調査受入に関する事項
 - ✓ 契約の解除に関する事項

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 研究対象者の健康被害の補償に関する事項 ✓ 知的財産権に関する事項 <p>その他の契約として以下が考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究機関と倫理審査委員会 ・ 研究機関と CRO や検体測定機関等の外部受託機関
2	<p>【組織体制（人員・設備）】</p> <p>臨床研究を実施する研究機関（共同研究機関及び臨床研究実施医療機関を含む）の組織体制に関して以下の事項を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究を実施するにあたり、十分な人材が確保されていること （研究機関の Web page 等で公開されている組織図や研究事務局へのインタビューにて確認する。また、事務局へのインタビューにて、同時進行中の臨床研究数と人員／業務量から監査対象となる臨床研究への業務負荷について確認する） ・ 研究を実施するにあたり、十分な設備が設置されていること （研究機関の Web page 等で公開されている施設設備一覧や施設内ツアー、研究事務局等へのインタビューで確認する） ・ 研究実施に関わる担当者（研究分担者、研究協力者、研究事務局、研究薬管理者、記録管理者等）が研究責任者又は研究機関の長により指名されていること （指名に関しては、個々の指名書でなくても、研究指名者リスト、研究実施体制に関する文書等が作成されていればよい） ・ 倫理審査委員会／利益相反審査委員会等が設置されていること、又は委託が可能であること ・ 研究対象者の緊急時の受入れ体制、受入れ施設が確保されていること
3	<p>【業務実施手順書】</p> <p>臨床研究を実施する研究機関（共同研究機関及び臨床研究実施医療機関を含む）の業務実施手順書に関して以下の事項を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床研究実施に関する手順書が作成されていること ・ 手順書が倫理指針改正時及び定期的（例；2年に1度程度の頻度で見直しが見ましい）に改訂されて維持、管理されていること ・ 臨床研究実施に関する手順書の内容が、倫理指針の内容と矛盾なく、必要な事項が規定されていること ・ 倫理指針で規定されている以下に関する手順書・規程・チェックシート等が作成されていること <ul style="list-style-type: none"> ✓ 研究機関の長が自ら行う点検（チェックシート等）[倫理指針第 6 の 2. ガイダンス 3] ✓ 個人情報等の安全管理（手順書）[倫理指針第 15 の 2. ガイダンス 5] ✓ 重篤な有害事象が発生した際に研究者等が実施すべき事項（手順書）[倫理指針第 18 の 3(1). ガイダンス 1] ✓ 利益相反（規程）[倫理指針第 19. ガイダンス 2]

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 人体から取得された試料及び情報等の保管（手順書）[倫理指針第 20. ガイダンス 7] ✓ モニタリング・監査に関する手順書（研究計画書に実施手順を規定することも可）[倫理指針第 21. ガイダンス 2]
4	<p>【事務手続き】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究事務局での事務手続きが業務実施手順書を遵守して行われていること ・ 臨床研究を実施するための組織体制、業務、設備等に関する文書及び記録が適切に保管されていること <p>文書の例；業務実施手順書、各担当者指名書（作成されている場合）、前項 3 に記した手順書・規程・チェックシート等</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 手順書の規定により作成される成果物が適切に保管されていること <p>記録の例；各種契約書、倫理審査委員会への審査依頼記録、審査資料、審査結果記録等</p>
5	<p>【監査、調査経験】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 過去に受けた監査や規制当局からの調査経験についてインタビューで確認する。 ・ 監査、調査を受けた実績がある場合、問題点や所見の有無、その内容について確認する。

2) 倫理審査委員会

倫理審査委員会が倫理指針、手順書等を遵守し、適切に組織されていること、及び手順書「倫理審査委員会の組織及び運営に関する規程」に従って、倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者が任命され、業務が行われていることを記録や事務局担当者へのインタビューから確認する。

1.	<p>【設置・組織体制】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 倫理審査委員会が研究機関に設置されていること (研究機関に倫理審査委員会が設置されていない場合は、外部の倫理審査委員会へ審査の委託をしていることを確認する) ・ 「倫理審査委員会の組織及び運営に関する規程」に従って、倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者が組織され、業務が行われていること ・ 倫理審査委員会を運営するにあたり、十分な能力と人材が確保されていること[倫理指針第 10 の 1]
2	<p>【手順書（記載内容を含む）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 倫理審査委員会に関する手順書（倫理審査委員会の組織及び運営に関する規程）が作成され、倫理指針等が適切に反映されていること ・ 当該手順書に審査開催条件、審査承認条件、審査委員構成等に関し規定されていること ・ 当該手順書に迅速審査の適用範囲、審査方法等の実施手順に関し規定されていること ・ 迅速審査の適用範囲が、倫理指針第 11 の 3 に規定されている内容に照らして、適切であること ・ 特に「倫理審査委員会の組織及び運営に関する規程」として、以下の事項が規定されていること[倫理指針第 10 の 2. ガイダンス 3] <p>(1) 委員の構成及び任期</p>

	<ul style="list-style-type: none"> (2) 委員長の選任方法 (3) 全会一致が困難な場合の議決方法 (4) 審査資料の保管場所や保管方法等 (5) その他運営に関する必要な事項
3	<p>【契約】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 外部の倫理審査委員会に審査依頼している場合、審査に関する契約が締結され、契約書が保管されていること ・ 適切な者により契約が締結されていること ・ 契約締結日と審査業務開始日に時間的な矛盾がないこと
4	<p>【倫理審査委員】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 倫理審査委員が任命され、任期が定められていること ・ 倫理審査委員名簿が作成されていること ・ 倫理審査委員の構成が倫理指針第 11 の 2(1)の要件を満たしていること <ul style="list-style-type: none"> ✓ 倫理審査委員会名簿から委員要件を満たしていることを確認する ✓ 倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者が 1 年に 1 回は教育、研修を受講していることを記録から確認する ・ 倫理指針に定められている倫理審査委員の構成要件ごとに、十分な委員が指名されていること ・ 委員の立場が明確であること（非専門家委員、外部委員等）
5	<p>【開催・承認】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 適切な倫理審査委員により審査が行われていること ・ 監査対象となる臨床研究に対して、審査され、審査結果通知書が発行されていること ・ 迅速審査の結果は倫理審査委員会の意見として取扱い、すべての委員に報告されていること（すなわち、迅速審査が実施された場合には、次回の倫理審査委員会での結果が報告されていることを審査議事録から確認する） ・ 重篤な有害事象等、安全性に関する議題が委員会審査で審議されていること（安全性に関する審査は迅速審査できない）
6	<p>【議事録・記録（保存を含む）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 審査議事録が作成されていること ・ 委員名簿に記載された審査委員により臨床研究の実施、継続の採否が適切に審査されたことが議事録から読み取れること ・ 研究機関の長、研究責任者等、研究に関わる者が審査に参加していないことが議事録から読み取れることが望ましい。なお、議事録に記録されていない場合は、事務局にインタビューして確認すること
7	<p>【手続き業務・運用】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究機関の長から倫理審査委員会へ研究実施、変更の採否に関して審査依頼が行われ、審査依頼書及び審査資料が保存されていること ・ 倫理審査委員会での承認結果通知書が作成され、保存されていること

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 承認結果が文書により研究機関の長に報告されていること ・ 承認結果通知書の内容に問題がないこと ・ 審査の質を確認するために以下のような内容について事務局へインタビューすることも有用である。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 倫理審査委員への審査資料の送付について（倫理審査委員会開催の何日前まで送付するのか） (2) 欠席委員の事前収集意見の審議への影響について (3) 倫理審査委員会委員長不在時の審査開催について (4) 研究機関の長、研究責任者、研究に関わる者の倫理審査委員会への参加について。 <p>また、これら当事者の審査時（採否決定時）の退席状況</p>
8	<p>【倫理審査委員会報告システム】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 「倫理審査委員会の組織及び運営に関する規程」並びに「委員会名簿」が、公表されていること ・ 倫理審査委員会の開催状況及び審査の概要が、年1回以上、公表されていること ・ 倫理審査委員会の開催状況には、審査日及び開催場所の他に、委員の出席状況、会議の審議時間等が記載されていること
9	<p>【記録の保存】</p> <p>倫理審査委員会が保管すべき文書、記録について、適切に管理、保存されているか、記録の確認及び保管庫のツアーや倫理審査委員会事務局へのインタビューにて確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 倫理審査委員会が審査を行った研究に関する審査資料等が、倫理指針第20の(5)に定められている期間、適切に保管されていること ・ 受託数に見合った保存スペースが確保されていること ・ 事務局が、定期的に保存状況を確認していること

3) 利益相反

利益相反（Conflict of Interest ; COI）とは、狭義では「個人としての利益相反」と「組織としての利益相反」がある。

個人としての利益相反は、外部との経済的な利益関係[※]等によって、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される事態をいう（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）。

[※]経済的な利益関係とは、研究者が所属し研究を実施する機関以外から給与等（コンサルタント料、謝金、受託研究、研究助成金の受け入れ、株式、特許等）を受け取ることをいう。

組織としての利益相反の例として、研究機関が、特定企業から多額の寄付金を受けている場合や、未公開株、ロイヤルティなどのエクイティを持っている場合などに潜在的な利益相反状態の発生が想定される。したがって、臨床研究の信頼性確保には、研究データの信頼性に加えて研究を実施する上での運用面での透明性の確保が必要となる。本項では研究者の利益相反に関して監査時に留意すべき確認事項を示す。

<p>なお、利益相反が存在してはいけないということではない。監査時には、研究機関が、利益相反の実態を把握し、それらを適切にマネジメントし、また、情報開示等により透明性が担保されていることを確認する。</p>	
1	<p>【組織体制（委員会、手順書）】</p> <p>臨床研究を実施する研究機関の研究者に対して、利益相反に関する以下の事項を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 利益相反審査を行うための組織が設置されていること[倫理指針第 11.の 1(1)] ・ 利益相反審査委員会が設置されている場合には審査委員が指名され、審査委員名簿が作成、管理されていること ・ 利益相反管理、審査等に関する手順書が作成されていること <p>例) 利益相反審査手順書</p>
2	<p>【手続き業務・運用】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 利益相反管理、審査等に関する手順書に則って、関連する文書が作成されていること 例) 利益相反に関する自己申告書、利益相反審査委員会への審査依頼記録、利益相反審査資料（研究者毎の記録）、審査結果通知書、当該機関としての評価基準に基づく評価結果、情報開示記録 ・ 研究計画書及び説明・同意文書に利益相反に関する状況の記載があること[倫理指針第 8 の(1) ⑫、第 12 の 3 ⑬] ・ 利益相反に関する教育が実施されていること[倫理指針第 4 の 3. ガイダンス 2] ・ 利益相反状態の有無を確認すること ・ 利益相反状態であったとしても適切な管理（申告、評価、公開等）がなされていること
3	<p>【利益相反状況確認時の留意点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 利益相反状態の適・不適について、社会的な背景、研究の緊急性・必要性、施設や研究所のおかれている状況、研究の特殊性等を勘案する必要があることから、標準的・統一的な評価基準は存在しない。そこで、監査時には当該機関の評価基準に基づく評価結果が遵守され、それに基づく適切な措置が実施され、逸脱の無いことを確認する。 ・ 利益相反の管理については、臨床研究の開始時だけでなく、利益相反発生時のタイムリーな報告や定期的、継続的なモニタリング及び管理の行われていることを確認する。 ・ 監査時には、客観性、公平性を損なうという印象を社会に与えることがないように臨床研究を実施する研究機関による管理が行われていることを確認することが重要である。

4) 有害事象／重篤な有害事象（手続き関係）

重篤な有害事象、特に予測できない重篤な有害事象の発生は、当該研究対象者だけでなく、すべての研究対象者の重大な健康被害に直結する可能性のあることから、迅速かつ適切な対応が必要である。監査では、その点を踏まえて、下記の事項を確認する。

1. 運用体制：重篤な有害事象の発見、評価、処置・措置、報告、対策、情報公開等
2. 有害事象としての適切な把握と評価
3. 重篤な有害事象発生時の適切な対応
 - ① タイムリーな処置・措置

	<ul style="list-style-type: none"> ② 関係者への連絡 ③ 倫理審査委員会における審査 ④ 臨床研究全体での対策検討 ⑤ 厚生労働省への速やかな報告及び公開 <p>なお、「2. 有害事象としての適切な把握と評価」については2.3項で解説する。</p>
(1) 運用体制	
1	<p>【運用体制：(計画書)】</p> <p>研究計画書に以下の事項が記載されていることを確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究の実施に関連して起こり得る有害事象[倫理指針第8の(1). ガイダンス 15] ・ 研究の実施に伴うすべての有害事象の発生状況について、研究責任者から研究機関の長への定期報告（原則、年1回）[倫理指針第5の2(6). ガイダンス 9] ・ 侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応[倫理指針第8の(1) ⑱]
2	<p>【運用体制：(インフォームド・コンセント)】</p> <p>説明・同意文書にも、研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスクとして、研究の実施に関連して起こり得る有害事象が記載されていることを併せて確認する。[倫理指針第12の3]</p>
3	<p>【運用体制：(手順書)】</p> <p>手順書には、侵襲を伴う研究の実施において、重篤な有害事象の発生を知った場合の速やかな対応として、以下の事項が記載されていることを確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 発生時の研究者等が実施すべき事項 [倫理指針第18の3(1)] ・ 発生時の研究者等による研究対象者への説明等、必要な措置並びに研究責任者及び研究機関の長への速やかな報告 [倫理指針第18の1、第4の1(5)] ・ 発生時の研究責任者による研究機関の長への速やかな報告と対応 [倫理指針第18の2、第18の3(2)] ・ 当該有害事象の発生に係る情報の、研究責任者から研究者等並びに共同研究機関の研究責任者への伝達による速やかな情報共有 [倫理指針第18の2] ・ 発生時の研究責任者による効果安全性評価委員会の必要に応じての設置並びに有害事象等の評価及びそれに伴う研究の継続の適否、研究の変更についての審議 [倫理指針第18の2. ガイダンス 4] ・ 発生時の研究機関の長による倫理審査委員会への諮問及び審査結果に基づく必要な措置の実施 [倫理指針第18の3(2)] ・ 下記の対象に合致する重篤な有害事象発生の報告を受けた場合、研究機関の長による厚生労働省への速やかな報告 [倫理指針第6の4(3)、第18の3(3)] <p>対象：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の実施において、予測できない重篤な有害事象で当該研究との直接の因果関係が否定できないもの</p>
4	<p>【運用体制：教育及び理解度の確認】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 手順書を活用する研究者等に対する教育が実施されていることを確認する。

	<ul style="list-style-type: none"> 研究者等が手順書に記載された報告体制／方法について、理解しているかどうかをインタビューにて確認する。
(2) 重篤な有害事象発生時の適切な対応	
1	<p>【規定、手順書等の遵守状況（発生後）】</p> <p>重篤な有害事象が発生した場合に、前項「(1) 運用体制」の記載項目等について、適切に実施されていることを以下の事項等により確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究対象者への説明が実施され、また治療処置やリスク低減措置が講じられていること 研究対象者が登録された研究機関及び共同研究機関で発生したすべての重篤な有害事象が研究者等から速やかに研究責任者等に報告されていること 重篤な有害事象の発生毎に以下の記録を確認する。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 研究責任者へ報告された重篤な有害事象に関する記録 ✓ 研究機関の長へ報告された重篤な有害事象に関する記録 ✓ 共同研究機関の研究責任者へ報告された重篤な有害事象に関する記録 ✓ 倫理審査委員会に関する記録 <ul style="list-style-type: none"> 有害事象等の評価及びそれに伴う研究の継続の可否、計画の変更について審議されたことが確認できる記録 ✓ 研究機関の長の活動に関する記録 <ul style="list-style-type: none"> すべての重篤な有害事象について、倫理審査委員会へ速やかに諮問し、審査結果に基づいて、研究の継続や変更について速やかに決断し、また、適切な対応や必要な措置を講じていることが確認できる記録 ✓ 厚生労働大臣へ報告義務のある重篤な有害事象（未知で、かつ、研究との因果関係が否定できない場合）が発生した場合の当該有害事象に対する対応状況・結果の厚生労働大臣への報告と公表の記録 [倫理指針第 18 の 3(3)、第 6.4(3). ガイダンス 8] 研究の実施に伴うすべての有害事象の発生状況が、研究計画書の記載に基づき、定期的に研究責任者から研究機関の長に報告されていること（原則、年 1 回） <p>備考：</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 有害事象と判断した時期の適切性についても確認する。 <ul style="list-style-type: none"> 例) 本来、医師が気付くべきところを気付かず、遅れてモニターが気付く等 ✓ 手順書で有害事象を知った日から報告までの日数を規定している場合には、規定期限内に報告されていることを確認する。 ✓ 期限の設定の有無に係わらず、すべての対応について、妥当な理由もなく、不用意に情報が放置されたままになっていないことを確認する。

2. 臨床研究実施医療機関（診察・検査実施場所等）での確認

2.1 研究対象者に関する原資料及び研究プロセスの確認

研究対象者に関する原資料及び研究プロセスの確認

臨床研究実施医療機関（診療・検査実施場所等）において、研究責任者は自身が計画した臨床研究をヘルシンキ宣言、倫理指針及び研究計画書を遵守して適切に実施する責任がある。また、研究計画書で規定され当該臨床研究で必要とされるデータを適切に得ると共に記録として残す必要がある。研究責任者が保管・管理する文書及び記録について、監査担当者は先ず、資料閲覧することにより、臨床研究で得られる原データ／原資料を特定する。その後、これら原資料の存在の有無を確認し、資料が適切なプロセスで作成されているか、研究計画書で要求される研究データが正確に記録されているか、及び原資料間でデータに矛盾がないか等を確認する。

また、研究プロセスの適切性に関して、同意取得、スクリーニング（研究対象者の選定基準遵守の確認）、研究対象者の割付、盲検性維持、研究薬・研究物質投与・研究機器使用、必要な検査、有害事象評価等が研究計画書に則って、適切な者により、適切な時期に、適切な方法で実施されたかどうかを資料閲覧や対象者へのインタビュー等により確認する。

さらにモニタリングが手順書に則って適切に行われたかを臨床研究実施医療機関での実地監査及びモニタリング報告書／記録等の閲覧を通して確認する。本項では、監査担当者がこれら確認項目に対して、研究対象者に関する原資料と研究プロセスの適切性を確認する際の監査の着眼点を示す。

1) 同意取得

同意取得は、臨床研究を実施する上で最重要事項であり、研究対象者からの同意取得は研究責任者、研究者等の責務である。なお、研究協力者が説明同意過程で研究者等を補助することもある。適切な同意取得と同意書が保管されていない場合、その研究対象者の研究データは使用できなくなる可能性があるため同意取得に関する確認は極めて重要な監査項目である。

倫理指針には「必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しない」研究も規定されているが、一般的には、監査を実施する研究（侵襲あり・介入あり）ではインフォームド・コンセントを受けることは必須である。

なお、研究計画の内容（侵襲あり／侵襲なし・介入あり／侵襲なし・介入なし）により、同意取得方法に違いがあるため、倫理指針第5章「インフォームド・コンセント」の規定を十分理解したうえで同意取得に関する監査を実施する必要がある。

1 【説明・同意文書書式の記載内容】

説明・同意文書書式（同意書と説明・同意文書の一体型の書式を含む）の記載内容について、監査実施前に入手が可能な場合、事前に以下の事項を確認する。

- ・ 倫理指針第12の3に規定された内容が記載されていること（研究の内容により該当し

	<p>ない項目は除く)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 説明文書の内容が研究計画書と矛盾がないこと ・ 説明文書が一般の研究対象者にも容易に理解できる文面、用語で記載されていること。アセント作成においてはより平易な表現で記載されていること ・ 研究の実施に関連して起こり得る有害事象が説明文書に記載されていること（これまでに認められている研究薬・研究物質・研究機器の有害事象が記載されていること） ・ モニタリング担当者や監査担当者が研究対象者の診療録や診療情報を閲覧する旨、及び研究対象者の秘密は保全される旨が記載されていること <p>【同意書書式の記載内容】</p> <p>同意書書式の記載内容について、監査実施前に入手が可能な場合、事前に以下の事項を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 参加する臨床研究が特定できること ・ 研究責任者の所属と氏名が特定できること ・ 自由意思により同意取得できる旨が明記されていること ・ 説明者の署名、説明日記入欄があること ・ 説明補助者の署名、説明日記入欄があること ・ 研究対象者の署名、同意日記入欄があること ・ 未成年等が研究対象者になる臨床研究の場合、代諾者の署名、同意日記入欄があること ・ 版番号又は発効日が記載されていること
2	<p>【研究対象者のリクルーティングプロセス】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ リクルーティングの方法（プロセス）を研究責任者／研究分担者／研究協力者へのインタビューにて確認する。 ・ 社会的弱者（臨床研究を実施する研究機関の職員、生活保護者、ホームレス等）が正当な理由もなく当該臨床研究に登録されていないこと（診療録に保険証写がある場合はその確認） <p>研究対象者が当該研究機関の職員であった場合、強制的に登録されていないことが確認できる文書の確認等</p> <p>例）研究対象者が臨床研究参加への同意に際して強制的な参加でない旨を示した確認書、研究責任者による誓約書等</p>
3	<p>【同意取得までのプロセス（説明者、説明時間、説明場所、Q&A等）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 倫理審査委員会で承認された説明・同意文書を用いて同意が取得されていること（再同意についても同様） ・ 適切な書式の同意書にて同意取得されていること ・ 同意取得された同意書の記載内容に問題がなく、同意書が保管されていること <p>以下の事項に関して研究責任者／研究分担者／研究協力者にインタビューにて確認する。また、複数の者から回答された内容に矛盾がないことを確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 同意取得前に研究責任者／研究分担者／研究協力者が十分な時間をかけて説明してい

	<p>ること。その後、研究対象者に研究参加に関して十分に考える時間が与えられていること（同意書の説明日と同意日と同じ場合には重要）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 説明補助者がいる場合には、その者が行った説明内容、役割 ・ 他の研究対象者・患者から隔離された状況で説明していること（健康者を対象とした臨床研究を除く） ・ 「説明・同意文書」の内容に関して研究対象者から個別に質問を受ける機会が与えられていること ・ 研究対象者から質問を受けた場所と質問内容をインタビューにて確認すること ・ 同意取得が確認された後に研究行為が開始されたこと。研究対象者の診療録が作成されている場合には、診療録中の説明同意、同意取得がなされた記載を確認することが望ましい。
4	<p>【同意書の原本確認】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ モニタリング担当者や監査担当者が研究対象者の診療録や診療情報を閲覧する旨、及び研究対象者の秘密は保全されることに同意が得られていない場合、その研究対象者の医療情報を監査担当者が閲覧できないため、診療録を閲覧する際、先ずは同意書原本を確認し、研究対象者から同意が取得されていることを確認する。 ・ 同意取得された研究対象者数や監査実施時間に依存するが、同意書の原本確認は可能な限り数多く行うことが望ましい。 ・ 同意書同意書に説明者、説明補助者の署名（日付）、研究対象者の署名（同意日）が記載されていることを確認する。 ・ なお、未成年等が臨床研究の研究対象者である場合、又は立会人が必要な者が研究対象者である場合、上記に加えて代諾者又は立会人の署名（同意日）が記入されていることを確認する。 ・ 同意書（原本）の修正は、原則として記載者が行わなければならない。その修正者、修正日、修正理由が同意書等に記録されていること。同意書等に修正に関する記録がない場合、必ず、研究者等に修正の経緯、修正者、修正理由を確認する。
5	<p>【筆跡（研究対象者、研究者等、説明補助者）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 同意書の署名の筆跡が研究対象者と説明者、説明補助者（研究責任者／研究分担者／研究協力者）で明らかに異なっていること <p><筆跡の確認方法></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究対象者の筆跡は、問診票／問診アンケートと同意書の間で確認できる場合がある。 ・ 研究責任者／研究分担者／研究協力者の筆跡について、診療録等、他の記録が紙媒体で作成されている場合、それら文書と同意書の間で確認することができる。
6	<p>【代諾者】</p> <p>同意取得の際に、代諾者がいる場合は以下の点に留意して確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 未成年者が研究対象者となる臨床研究の場合、代諾者から同意取得していること ・ 研究対象者本人ではなく、代諾者による同意が必要である（あった）理由が適切であること

	<ul style="list-style-type: none"> 代諾者の適格性（法定代理人等）
7	<p>【立会人】</p> <p>同意取得の際に、立会人がいる場合は、以下の点に留意して確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 立会人の必要な者が研究対象者となる臨床研究の場合、立会人の署名、署名日が記載されていること 立会人が必要である（あった）理由が、適切であること 立会人の適格性（第三者性） 立会人による署名の意味するところが明確である（研究計画書・説明文書に明記されている）こと
8	<p>【署名の代筆】</p> <p>同意書への署名に関しては、可能な限り研究対象者自らが署名する必要がある。研究対象者の同意に限らず、代筆は好ましくないが、同意の署名が立会人による代筆である場合は以下の点を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究計画書・説明文書に立会人が同意の署名を代筆できる条件等が適切に記載され、かつ順守されていること
9	<p>【他研究への検体利用に関する同意】</p> <ul style="list-style-type: none"> 当該臨床研究から取得された血液検体等が他の研究で利用される場合には、その利用について別途同意書が作成されていること、又は臨床研究の説明・同意文書、同意書又はその一体型の書式に他の研究に利用する旨の項目が規定され研究対象者から同意が取られていることを同意書から確認する。
10	<p>【Pharmacogenomics (PGx) に関する同意】</p> <ul style="list-style-type: none"> 当該臨床研究で採られた検体に関して、PGx に関する研究が別途計画されている場合、PGx に関する説明・同意文書が作成され、同意取得されていることを同意書から確認する。
11	<p>【データの二次利用に関する同意】</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と、同意を受ける時点において想定される内容とを示して、同意が取得されていることを確認する。 [倫理指針第 12 の 3⑳] 想定される内容を可能な限り説明した場合でも、同意を受ける時点で特定されなかった研究への試料・情報の利用の手続きについて、その後、利用目的が新たに特定されたときは、新たに同意を取得する手続きは要しないが、研究計画書を作成又は変更し、新たな利用目的についての情報を研究対象者に通知又は公開し、研究が実施されることについて同意撤回の機会を保証しているか確認する。 [倫理指針第 12 の 4]
12	<p>【再同意プロセス】</p> <p>研究対象者の研究参加継続意思に影響を及ぼす情報に基づく説明・同意文書の改訂時において以下の点を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 文書による再同意取得前に口頭での同意が取られ、診療録等に記録されていること

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 再同意に用いた説明・同意文書が倫理審査委員会で承認されていること ・ 再同意に関して同意が取得され、その同意書が保存されていること
13	<p>【同意書原本保存】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 同意書の汚損滅失のリスクがない保存方法であることを確認する。少しでも汚損滅失のリスクが考えられる場合には、保存方法、保存場所の変更を依頼すること

2) 研究計画書の遵守状況

研究計画書の以下の重要事項について、実際の業務が研究計画書に則って実施されていることを実地監査で原資料閲覧（診療録、ワークシート、各種検査画像、検査記録、処方記録、研究薬管理記録等）や監査対象者へのインタビューにて確認する。下記欄には、研究薬・研究物質のうち研究薬を例に各項目に関する監査の着眼点を示す（同意に関する着眼点については、前項を参照）。

- (1) 選定方針（選択・除外基準）への抵触の有無
- (2) washout 薬の中止の医学的判断の妥当性
- (3) 併用禁止薬／併用制限薬の使用の有無
- (4) 研究薬割付
- (5) 盲検性維持
- (6) 研究薬の投与方法・投与量
- (7) 研究薬の増量、減量、中止、再開の適切性
- (8) 来院、スケジュール評価実施の適切性
- (9) 有効性評価及び安全性評価の実施
- (10) 有害事象の発生等

1	<p>【選定方針（選択・除外基準）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 選定方針に抵触する研究対象者が登録されていないこと （登録された研究対象者の外来診療録、過去の診療録に記録されている既往歴、合併症、診療内容、臨床検査値、併用薬、前治療薬等の研究対象者背景及びスクリーニング検査結果を確認して選定方針に抵触していないことを確認する）
2	<p>【Washout 薬】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究計画書で併用禁止薬等が規定されている場合、研究開始前までに併用禁止薬（前治療薬等）が中止され、研究計画書の当該併用薬の規定に抵触していないこと ・ この場合、外来診療録、過去の診療録に記録されている当該治療薬が適切な理由（医学的判断、研究対象者の希望等）で中止されていることを記録又はインタビューから確認する。
3	<p>【併用禁止薬】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床研究開始後に併用禁止薬が使用されていないこと ・ 併用禁止薬が使用されている場合、その使用理由が明確であること（有害事象治療等） ・ 併用制限薬が使用されている場合、研究計画書で規定した条件を満たしていること ・ 併用薬が使用されている場合、選定方針、研究の中止基準、併用禁止薬の基準に抵触し

	ないこと（臨床研究開始後の診療録、処方記録、患者日誌等から確認する）
4	【研究薬割付】 <ul style="list-style-type: none"> 研究計画書に定められた割付責任者により、予め定められた手順に従って割付が実施されていること
5	【盲検性維持】 <ul style="list-style-type: none"> 盲検性維持が要求される臨床研究において、研究薬の容器、外箱などに研究薬を特定する情報が記載されていないこと 盲検性を維持する必要がある場合、盲検性の維持、解除及び緊急時の対応に関する手順が定められ、当該手順に従って業務が実施されていること 一部、非盲検の研究者等が指名されている場合は、実地及びインタビューにて非盲検担当者と盲検担当者との業務スペースの区分やコミュニケーション方法、実際の業務内容を確認する。 重篤な有害事象や緊急のために盲検が開錠された場合には、開錠の手順に従った対応がとられ、記録が作成されていること
6	【投与方法・投与量】 <ul style="list-style-type: none"> 研究計画書に規定された投与方法及び投与量で研究対象者に投与されていることを診療録、処方記録、研究薬管理記録等から確認する。
7	【研究薬の増量、減量、中止、再開の適切性】 <ul style="list-style-type: none"> 研究開始後の研究薬の増量、減量、中止、再開が研究計画書で規定された方法で行われていることを確認する（重要事項）。 本事項に関して、研究計画書からの逸脱が発生していた場合、研究責任者（医師等）に研究対象者への安全性の影響を確認し、その後適切な処置がとられているかを診療録やインタビューにて確認すること
8	【来院、スケジュール評価実施の適切性】 <ul style="list-style-type: none"> 研究計画書で規定されたスケジュールに従って研究対象者が来院し、来院日が原資料から確認できること 研究計画書で規定されたスケジュールに従った診察、検査、投与、評価等が実施され研究計画書で要求される研究データが原資料に記録されていること 原データが記録されたすべての資料が保存されていること 原資料間で研究データに矛盾がないこと
9	【有効性評価及び安全性評価の実施】 <ul style="list-style-type: none"> 研究計画書で規定された有効性評価（例；問診、研究特有検査・評価等）が実施され、研究責任者／研究分担者（医師等）による診断結果が原資料に記録されていること 研究計画書で規定された安全性評価（例；問診、バイタルサイン、心電図、胸部 X 線、臨床検査）が実施され、研究責任者／研究分担者（医師等）による診断結果が原資料に記録されていること 患者日誌や患者によるアンケート、スコア評価が行われている場合、記録中に未記入箇所がないこと及びこれら記録が原資料として保存されていること

	<ul style="list-style-type: none"> 評価実施者の主観が有効性、安全性評価に影響し易い評価項目については、実施・評価手順書／マニュアル等が作成されて統一性のある評価が医師等により行われていること。これら手順書が作成されていない場合、同一の医師等により行われていることが望ましい。 有効性及び安全性評価に関する研究データについては以下が特に重要である。 <p>記録：6項「臨床研究全般における共通の留意事項」1)ALCOA原則に則った記録方法に基づいて記録されていること（修正されている場合も同様）。</p> <p>整合性：原資料間の研究データが整合していること</p>
10	<p>【有害事象の発生】</p> <ul style="list-style-type: none"> 診療録、臨床検査結果、各評価結果から有害事象が適切に症例報告書にあげられていることを Source Document(Date) Verification (SDV) にて確認する。特に重篤な有害事象については監査にて見落としがないよう十分に気をつけること 有害事象又は重篤な有害事象と推測される記述が診療録等で認められているにも関わらず症例報告書に記載されていない場合、又は重篤な有害事象として取り扱われていない場合、必ず、症例報告書にあげなかった理由（医学的判断）又は重篤な有害事象と判断しなかった理由を医師等に確認する。また、本件に関してモニタリングが実施され、モニタリング記録に残されているか確認する。臨床検査結果について、医学的に問題がない場合には、その旨の医師等の判断結果が残されていることを確認する。
11	<p>【研究期間全体を通しての着眼点】</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究計画書からの逸脱が発生した場合に、逸脱の発生内容が明確となり、研究実施、研究データへの影響度が評価されていること。また、根本原因の特定、再発防止策が計画され、実施されていることを記録やインタビューから確認する。

3) モニタリング

倫理指針では、モニタリングは「研究が適正に行われることを確保するため、研究がどの程度進捗しているか並びにこの倫理指針及び研究計画書に従って行われているかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう。」と定義されている。研究責任者は侵襲、介入を伴う臨床研究を実施する場合、研究の信頼性を確保するために適切な者をモニター担当者又は監査担当者として指名し、モニタリング及び必要に応じて監査を実施させる必要がある。また、研究機関の長は、実施を許可した臨床研究に対して最終的な責任を負う必要があるため、臨床研究の適切な監督という意味で、モニタリング、監査結果に対してとられた措置についても最終責任を有すると解釈できる。したがって、モニタリングの実施は臨床研究の信頼性確保のために必要とされる業務である。臨床研究実施医療機関にて実施するオンサイトモニタリング、臨床研究実施医療機関外で実施するオフサイトモニタリング、症例毎に実施するモニタリング及びコンピュータシステムを用いる中央モニタリング等、様々なモニタリング方法が考えられるため、モニタリング方法に適した監査方法を適用する必要がある。

一般にモニタリング実施に関する適切性は、主に臨床研究実施医療機関での実地監査とモニタ

リング記録／報告書の閲覧を通して評価する。	
そこで本項では、臨床研究に対してモニタリングの実施が計画されている場合、臨床研究の信頼性確保のために実施されたモニタリング業務に対する監査の着眼点を示す。	
1	<p>【手順書】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ モニタリングに関する実施手順(モニタリングに関する手順書を作成することでこれに替えることができる)及び実施体制が研究機関の長の許可を受けた研究計画書に規定されていること [倫理指針第8の(1)⑤、第21の(1)]
2	<p>【モニター指名】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ モニタリングに従事する者が研究責任者により指名され、指名記録が保存されていること [倫理指針第21の(2)]
3	<p>【モニタリング記録／報告書】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 当該手順に則ったモニタリングが実施されていること [倫理指針第21の(1)] ・ モニタリング結果が当該手順に従って研究責任者に報告されていること [倫理指針第21の(4)] ・ モニタリングに従事する者が報告する結果には、日付、実施場所、担当者の氏名、モニタリング結果の概要等が含まれる。ただし、モニタリング方法に応じて変わり得る。 ・ モニタリング結果の概要に以下の事項（一例として記載）に対する確認結果が記載されていること <p><研究手続きに関する事項></p> <p>共同研究機関（臨床研究実施医療機関を含む）の選定 研究責任者の要件 倫理審査委員会の開催及び委員会による承認結果 倫理審査委員会に提出した審査資料等 契約 研究薬交付／回収 研究終了</p> <p><症例に関する事項></p> <p>同意取得 選定方針（選択・除外基準）に対する適格性 研究計画書からの逸脱 有害事象（診察結果や臨床検査値の異常値に関して、有害事象としなかった場合の理由等） 重篤な有害事象（報告を含む） 研究薬の温度逸脱の有無（温度逸脱があった場合、研究薬の品質に関する評価結果等） 併用薬 併用禁止薬使用の有無 研究薬投与／減量／増量／中止</p>

原データと症例報告書データの矛盾に関する理由 原データの特定

2.2 原データと症例報告書データ間での整合性確認と研究データの信頼性確保

原データと症例報告書データ間での整合性確認と研究データの信頼性確保

臨床研究の信頼性確保には、研究データの信頼性と研究を実施する上での運用面での透明性の確保が必要となる。本項では、研究データの信頼性についての考えと信頼性を得るための活動に関して監査時に留意すべき確認事項を示す。

先ず、研究データの信頼性を確保するためには、個々の研究データが、原データから相違なく正確に症例報告書に記載／入力されている必要がある。前述の 2.1 項で記載したとおり、原データ／原資料を特定し、各資料の内容を監査にて確認する。研究計画書で規定された評価、検査がすべて実施され、診療録等の原資料に正確に記録されていること、原資料の作成プロセスに問題がないこと、原資料間でデータに矛盾がないこと、すべての原資料が保存されていることを確認する。この原資料の確認で問題がなければ、次いで原資料中の原データが正確に症例報告書に記載されていることを SDV で確認する必要がある。また、診療録等における有害事象が疑われる記述、記録や臨床検査値の異常値について、研究責任者／研究分担者（医師）の医学的な判断がなされていることを確認することも重要となる。

上述した原データから最終の報告書・論文等まで、すべてのプロセスを通して研究データが正確に受け渡されていることが、研究データの信頼性を確保する上で重要となる。本項では主に臨床研究実施医療機関でのデータ閲覧時における原データと症例報告書データ間の不整合の確認及び原データから症例報告書までのデータの流れの妥当性確認に関する監査の着眼点を示す。

1) 研究データの信頼性確保

1	<ul style="list-style-type: none"> 2014年の倫理指針の改正、2017年の臨床研究法の公布と、近年、臨床研究に関わる制度の整備が進むが、その要因の一つとして、臨床研究に関する不適正事案が多発したことにある。不適正事案のうち、一部の臨床研究におけるデータの操作の疑いと、これに起因する関係論文の撤回や誇大広告の疑いを引き起こした事案のインパクトは特に大きく、臨床研究の信頼性回復のための動きが加速された経緯がある。 <p>このように、臨床研究に関わる信頼性の中でも臨床研究結果に関わるデータ（以下、「研究データ」）の信頼性確保は非常に重要であり、臨床研究に対する監査を実施するうえで、研究データの品質管理システムの構築と実施状況は重要な確認・評価ポイントとなる。</p>
2	<ul style="list-style-type: none"> 一般的に研究データは以下のプロセスを経て集計・解析される。 <p>なお臨床研究の規模や種類によっては、下記プロセスの幾つかが省略又は統合されてい</p>

	<p>る場合もある。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">原データ→(ワークシート)→症例報告書→データベース →症例検討(データの採否決定)→データ固定*→統計解析(図表作成を含む) →成果物(研究報告書・公表論文等)</p> </div> <p>* 収集されたデータに対してデータクリーニングが行われ、データの疑義や欠落が解消された後にデータが固定され、固定されたデータセットを用いて統計解析が行われる。</p> <ul style="list-style-type: none"> 最初の原データ作成から最終の成果物作成に至るすべてのプロセスで、一貫して、データが正確に、かつ漏れることなく受け渡されるシステムが構築され、かつこのシステムが履行されていることを確認・評価することが監査担当者のタスクである。
--	---

2) 原データと症例報告書間での整合性確認

1	<ul style="list-style-type: none"> 上記のプロセスのうち、原データの作成から症例報告書の記載まで(e-CRFを用いている場合にはデータ入力まで)のプロセスは、個々の研究機関で実施されるので実地監査で確認する。一方、多施設共同で実施される臨床研究では、症例報告書のデータ入力以降のプロセスはデータ管理・統計解析・報告書作成等を担当する研究機関(又は業務委託先)で実施される場合があるので、業務監査又は文書監査で確認する。 実地監査では、研究データ以外にも確認する事項が多数あり時間が限られるので、研究データ関連のシステム構築については、予め各種業務手順書、担当者指名記録、システム構築者・DM担当者が作成する文書、モニタリング報告書等を確認し、問題点の有無、問題点がある場合にはどこが問題かを予め調査することが望まれる。 <p>一方、個々のデータについての原データと症例報告書との照合は監査対象とした研究機関内でのみで実施可能であるため事前調査は行えない。全データの照合は時間的に無理な場合が多いので、照合するデータの選択(抽出)方法を予め設定しておくのがよい。</p> <p>例)</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 症例を決めて、当該症例に関わるすべてのデータを照合する。 ② データ(項目)を決めて、全症例の当該データを照合する。 (この場合、主要評価項目等、重要度の高いデータを選択する。) ③ ①②の混合。①を数症例照合し、不整合が散見される項目に絞って全症例を照合する等。 <p>2.1 項「研究対象者に関する原資料及び研究プロセスの確認」で示した事項に関して、いくら原データが正確に作成・記録されたとしても症例報告書に正確に入力されない場合には研究データの信頼性を確保することが出来ないため、原データと症例報告書の照合は重要である。ただし照合の目的は、両者の不整合(間違い)を探すことではなく、不整合の発生状況を通じて、研究データの品質管理システムを評価することであることに留意する必要がある。</p>
2	<ul style="list-style-type: none"> 近年、GCP 省令下で実施される治験においては、医療機関内のデータの品質管理は多数の関係者によりきめ細かく実施(当該治験担当のCRCによる確認[点検]やモニタ

	<p>一による頻繁な原データと症例報告書との照合 [モニタリング] 等) されている場合が多くなってきている。</p> <p>一方、臨床研究においては、治験と比べて人的資源が乏しい場合が多いため、データの作成者や入力者自身による作成・入力時点での確認や他業務担当者による二次確認、モニターではなく DM 担当者等による原データと症例報告書との照合等(何れも点検に該当)、何らかの方法での品質管理システムの構築と運用が望まれる。</p>
3	<ul style="list-style-type: none"> 監査担当者は、監査対象となる研究機関においてどのような品質管理システムが構築され、当該システムが適切に運用されているかどうかの観点から、関連する記録・資料(原資料の存在確認、原資料間及び原資料と症例報告書間のデータの照合を含む)の閲覧、及び文書化されていない事項については関係者へのインタビューにより、データ管理のプロセス毎に監査を行う必要がある。

3) 有害事象の適切な把握と評価

臨床研究において、有害事象に基づいて研究対象者の安全性を評価することが非常に重要である。臨床研究に参加することにより、研究責任者／研究分担者(医師等)は研究対象者が臨床研究に参加している期間に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象(有害事象)をすべて、収集、評価(重篤な有害事象、副作用としての判断)する必要がある。監査担当者は、監査対象とした研究対象者に対して、すべての有害事象が研究責任者／研究分担者(医師等)により適切に収集され、評価されているかどうか、かつ有害事象と推察される記述や結果が医療記録(診療録、看護記録、臨床検査報告書、各種評価報告書等)にある場合には、その事象が有害事象又は重篤な有害事象(副作用としての評価を含めて)であるかを確認しなければならない。

1	<p>【臨床検査値】</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床検査結果やその他各種検査結果に異常値がないかを確認する。 臨床検査結果等に正常範囲を超えた数値(異常値)がある場合、医学的判断(臨床的な問題の有無)が行われ、記録が残されていることを確認する。 正常範囲からの逸脱(異常値)があるにも係わらず、有害事象かどうかの研究責任者／研究分担者(医師等)による判断の記録がない場合、研究対象者の生理的変動範囲内であるか等、医学的判断を研究責任者／研究分担者にインタビューにて確認する。 <p>備考： 臨床検査値の正常範囲は、測定機関毎にバリデートされており、測定機関毎に正常範囲が微妙に異なる場合が多いが、当該測定機関毎の正常範囲は必ず設定されている。</p>
2	<p>【診療録等】</p> <p>診療録・看護記録等を閲覧・確認し、有害事象を疑わせる記載がある場合、有害事象としての取扱いの見落としがないことを確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 症例報告書に有害事象として取り扱われていないが、診療録・看護記録等に記載されている有害事象を疑わせる事象については、有害事象としない医学的判断等を研究責任者／研究分担者にインタビューにて確認する。

	<ul style="list-style-type: none"> 臨床検査値以外の安全性情報（問診、バイタルサイン、心電図、胸部 X 線等）、有効性評価指標（期待していた評価指標が逆に悪化等）や理学的指標（体重、浮腫等）の異常から有害事象が疑われる場合もあるため、有害事象としての取扱いの有無を研究責任者／研究分担者に確認する。 実地監査の事前に確認したモニタリング報告書等に、有害事象を疑わせる記載がある場合、上記と同様に、その医学的判断について、研究責任者／研究分担者にインタビューにて確認する。
3	<p>【症例報告書への記載】</p> <ul style="list-style-type: none"> 診療録、臨床検査結果、各評価結果等から有害事象が適切に症例報告書に記載されていることを SDV にて確認する。特に重篤な有害事象については監査にて見落としがないうよう十分に気を付けること。 有害事象として扱われているものの、重篤の疑いがあるにもかかわらず、重篤な有害事象として取り扱われていない場合は、重篤と判断しなかった理由を研究責任者／研究分担者にインタビューにて確認する。 <p>重篤な有害事象とは [倫理指針第2の(28)] :</p> <p>有害事象（研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じたすべての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候）のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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

3. 臨床研究実施施設内ツアーでの関連事項の確認

1) 研究薬等保管管理部門	
臨床研究実施医療機関で研究薬等を保管・管理する必要がある研究を監査対象とする時の留意すべき事項を示す。研究薬等は医薬品、医療機器及び食品、補助食品（サプリメント）、化粧品などを含む。研究薬等の保管、管理に関して、記録閲覧、担当者インタビュー、ツアーでの実地確認を通して保管、管理の妥当性を確認する。	
組織体制（人員、手順書、設備）	
1	【人員、手順書、設備】 <ul style="list-style-type: none"> 研究薬等の管理を適切に行うために十分な人員と設備が構築されていること 研究薬等の管理に関する手順書が作成されていること 当該手順書には主に以下の内容が含まれること <ul style="list-style-type: none"> 研究薬等の規格、安定性及び使用期限等に関する事項 研究薬等の使用方法、保存条件等に関する事項 研究薬等の保存管理（廃棄を含む）に関する事項
2	【管理者指名】 <ul style="list-style-type: none"> 研究薬等の管理者が研究責任者により指名され、指名記録が保存されていること
3	【セキュリティ】 <ul style="list-style-type: none"> 研究薬等の保管庫への出入りが管理されていること 研究薬等の保管庫が施錠可能であること 研究薬等の保管庫の鍵が適切な者（研究薬管理者等）により管理されていること
4	【温度管理、記録、逸脱管理】 <ul style="list-style-type: none"> 研究薬等の保管庫の温度管理が実施され、記録されていること （温度記録が可能な温度ロガー又は温度管理システムが使用されていること） 研究薬等の保管庫の温度逸脱の有無が記録されていること 温度逸脱が早期に検出できる設備、体制があること （温度逸脱が発生した際、アラートが出る温度ロガー又は温度管理システムが使用されていること）
5	【バックアップ体制】 <ul style="list-style-type: none"> 停電、災害時のバックアップ体制（非常電源の確保など）が構築されていることをインタビューなどから確認する。 室内冷暖房機、冷蔵庫等の機器類の故障時の対応手順を確認する。
業務プロセス	
1	【研究薬等の管理記録】 <ul style="list-style-type: none"> 研究薬等の管理に関する手順書、管理記録、使用記録等が施錠可能なキャビネット等に適切に保管されていること
2	【研究薬等の管理、保管】 <ul style="list-style-type: none"> 研究薬等の入手から使用までの手順について確認する。

	<ul style="list-style-type: none"> 研究機器等を使用する場合、定期的（又は使用前）に精度管理が行われていることを確認する。 研究薬等の研究薬提供者への返却又は臨床研究実施医療機関での廃棄についての手順を確認する。 使用済み、未使用の研究薬等が区別して保管管理されていることを確認する。 他の臨床研究の研究薬等と区別して保管管理されていることを確認する。 研究薬等の温度逸脱の有無を確認する（研究薬等の保管期間中の温度記録等を確認し研究薬等の保存条件に適合していることを確認する）。
3	<p>【研究薬等の管理に関する記録確認の具体例】</p> <p><研究薬等の入手に関する記録></p> <ul style="list-style-type: none"> 交付（納付）書及び受領書の記載内容を確認する。 交付日及び受領日の整合性、交付先名称などを確認する。 交付数量及び受領数量を確認する（研究計画書の使用予定数との整合性など）。 研究薬等の使用期限と研究期間の整合性を確認する。 <p><研究薬等の保管記録（払い出し／使用等の記録）及び未使用の研究薬等の返却又は廃棄に関する記録></p> <ul style="list-style-type: none"> 研究薬等の保管記録と研究対象者への使用記録との整合性を確認する。 研究薬等の使用期限内に使用されたことを確認する。 研究薬等の使用後の被包（パッケージ）及び未使用の研究薬等の返却書及び回収書と保管記録との整合性を確認する。 研究薬等の廃棄が臨床研究実施医療機関で行われる場合は、手順書に従って個人情報の漏洩がなく、環境に影響を与えない方法で処理されていることを確認する。
4	<p>【温度等逸脱発生時の報告・対応プロセス】</p> <ul style="list-style-type: none"> 温度等逸脱が発生した後の手順が規定されていること （逸脱発生後の報告手順が規定されているか、又は運用としてどうしているかを研究薬等の管理者にインタビューする）

2) 臨床検査測定部門（検査部、外部測定機関）

臨床検査測定部門にて、研究計画書で規定された各種検査が適切に実施されているか、組織体制、業務プロセスの観点で以下の事項を確認する。

(1) 組織体制（人員、手順書、設備）

1	<p>【人員、設備】</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床検査測定部門の組織体制についてインタビューにて確認する。 臨床検査測定及び検体管理を適切に行うために十分な人員と設備が構築されていることをツアー及びインタビューにて確認する。 当該研究における外部測定機関利用の有無を確認する。
2	<p>【認証書】</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床検査測定設備の適格性及検査結果の信頼性に関する証明について、第三者機関によ

	る認証が取られていること（日本医師会、日本臨床衛生検査技師会等による認証書を確認する）。
3	<p>【機器マニュアル、校正・保守点検、バリデーション】</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床検査測定に使用する機器に関する操作手順書・マニュアルの有無を確認する。 各種測定機器の校正及び保守点検が定期的実施され、その記録が保存されていること（臨床検査測定部門内での校正実施記録、測定機器メーカーによる保守点検記録等）を確認する。 各種検査法についてバリデーションが実施されていることを記録から確認する。 各測定がバリデートされた方法で実施されていることを記録から確認する。
4	<p>【セキュリティ】</p> <p>検査室への入退出に関するセキュリティについてインタビューにて確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 検査室への出入りが管理されていること 検査室が施錠可能であること 検査室の鍵が適切な者（部門管理者等）により管理されていること
5	<p>【バックアップ体制】</p> <p>バックアップ体制についてインタビューにて確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 測定機器がメンテナンスにて使用出来ない場合、又は故障した場合のバックアップ体制 停電、災害時のバックアップ体制（測定機器、検体が保管されている冷蔵庫及び冷凍庫に対する非常電源の有無等について） 検査データ、検査結果のバックアップ体制（バックアップ頻度、遠隔地サーバーの設置等）
(2) 業務プロセス	
1	<p>【検体受領から検体測定、結果報告プロセス】</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究の検体を受領してから測定、研究責任者への結果報告までのプロセスについてインタビューにて確認する。 検査の生データ、報告書等の保管についてインタビューにて確認する（紙保管、電子保管、保管場所、保存サーバー等）。
2	<p>【外部測定機関への委託】</p> <ul style="list-style-type: none"> 検体測定を外部委託している場合、試料、検体の送付手順と検査データの手順について検査室担当者にインタビュー等で確認する。 検体測定を外部委託している場合、下記が実施されていることを確認する。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 秘密保持契約書の締結 ✓ 委託先の調査・選定 ✓ 業務委受託契約書の締結
3	<p>【異常値の確認】</p> <ul style="list-style-type: none"> 異常値が検出されたときの判断方法、取り扱い及び研究責任者等への報告について検査室担当者にインタビューにて確認する。 溶血等により再採血・再測定を要する場合の対応プロセス、異常値の取扱いについて検

	査室担当者にインタビューにて確認する。
--	---------------------

3) 試料・検体保管部門

試料・検体保管管理に関して、研究実施計画書、標準業務手順書等で規定されたプロセス、方法で適切に管理され、試料・検体の安定性、データの信頼性が確保されていることを記録及びインタビューから確認する。

1	<p>【温度管理、記録、逸脱管理】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 検体保管庫の温度管理が実施され、記録されていること (温度記録が可能な温度ロガー又は温度管理システムが使用されていること) ・ 検体保管庫の温度逸脱の有無が記録されていること ・ 温度逸脱を検出できる設備、体制であること (温度逸脱が発生した際、アラートが出る温度ロガー又は温度管理システムが使用されていること)
2	<p>【温度逸脱発生時の報告・対応プロセス】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 温度逸脱が発生した後の手順が規定されていること (温度逸脱が発生後の報告手順が規定されているか、又は運用としてどうしているかを検査室担当者にインタビューする)
3	<p>【検体入手、廃棄】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 検体の入手から廃棄までの手順を確認する。 ・ 検体廃棄の方法を確認する。
4	<p>【セキュリティ】</p> <p>試料、検体保管庫への入退出に関するセキュリティについて検査室担当者にインタビューにて確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 試料、検体保管室への出入りが管理されていること ・ 試料、検体保管室が施錠可能であること ・ 試料、検体保管室の鍵が適切な者（部門管理者等）により管理されていること
5	<p>【バックアップ体制】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 試料、検体を保管している冷蔵庫／冷凍庫のメンテナンス時や、故障した場合のバックアップ体制について検査室担当者にインタビューにて確認する。 ・ 停電、災害時のバックアップ体制（冷蔵庫、冷凍庫に対する非常電源の有無等）について検査室担当者にインタビューにて確認する。

4) 資料・記録保管部門	
<p>研究実施計画書、研究機関の標準業務手順書等で規定されたプロセス、方法で、臨床研究に関わる資料・記録が必要な期間、適切に保管されることを記録及びインタビューから確認する。必要に応じて当該臨床研究の資料の保管状況をつアールで確認する。</p>	
(1) 組織体制（人員、手順書、設備）	
1	<p>【人員、手順書】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 資料保管に関して適切な人員が割り当てられていること ・ 資料保管管理に関する手順が規定されていること
2	<p>【資料保管・管理者】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 資料保管庫の管理者が指名されていること
3	<p>【セキュリティ】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 施錠可能な資料保管庫があること ・ 鍵の管理が適切な者（資料管理責任者等）により行われていること ・ 資料保管庫への入出が制限されていること。 ・ 資料保管庫への入出について記録が残されていること。
4	<p>【防災対策】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 資料保管庫の防火、防水、防虫、防鼠対策が施されていること 例；スプリンクラー（キャビネットの防水カバーを含めて）、消火器（二酸化炭素、粉末等）、煙探知機等の設置、定期的な防虫、防鼠が実施されている。
(2) 業務プロセス	
1	<p>【資料の保管、管理】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床研究で作成されたすべての記録、文書が必要な期間施錠可能なキャビネット等の保管庫で保管管理されていること ・ 資料識別（ラベリング等）が適切に行われていること ・ ロッカー、キャビネットの表面に臨床研究が特定できる情報がないこと ・ 研究実施中、終了後の資料保管方法、保管場所等について確認する。 ・ 外部保管庫の利用の有無（契約を含めて）を確認する。 ・ 資料保存期間について確認する。

4. 研究データ管理部門（データマネジメント部門、統計解析担当）【業務監査】

1) データマネジメント (DM) 業務	
<p>データマネジメント業務は、有効性評価結果や安全性評価結果としてのデータ採用の可否を判断及び研究データを固定する上で非常に重要となる。データマネジメント業務に関して、組織体制構築や手順書作成・管理、システムバリデーション確認から業務完了までのプロセスについてその適切性を確認する必要がある。</p>	
1	<p>【組織体制】</p> <ul style="list-style-type: none"> DM 業務を実施するにあたり、DM 業務経験を有する十分な人員と設備が準備されていること
2	<p>【手順書】</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究機関で DM 業務を行う場合、DM 業務に関する手順書が作成されていること DM 業務を CRO 等の外部受託機関に委託する場合、当該 CRO で DM に関する手順書が作成されていること
3	<p>【責任者、担当者の指名】</p> <ul style="list-style-type: none"> DM 業務の開始に先立ち、DM 責任者、担当者が指名されていること（役割、責任が明確になっていること） なお、製薬企業等の社員が DM 業務を行う場合は、その役割と責任を製薬企業等との契約書等で明確に規定していること DM 業務開始前に必要なトレーニングを受講しており、その記録が保存されていること
4	<p>【システムバリデーション（バリデーション計画書、バリデーション報告書）】</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究で使用するデータベースに関して、DM 業務開始前までに適切にシステムバリデーションが実施されていること システムバリデーション実施前にバリデーション計画書が作成されていること システムがバリデートされていることを保証するバリデーション報告書が作成されていること
5	<p>【DM 業務関連（データマネジメント計画書／データマネジメント報告書）】</p> <ul style="list-style-type: none"> DM 業務の開始に先立ち、DM 計画書が作成されていること DM 業務（データチェック・クリーニング、コーディング等）が DM 計画書に則り実施されていること マニュアル入力の場合、入力データと症例報告書データ等との整合性があることをサンプリングして確認する。 DM 計画書で作成されるすべての記録が保存され、それら記録から DM 業務が再現できること DM 業務の完了後に DM 報告書が作成されていること

6	<p>【手順書、データマネジメント計画書への遵守状況（データ採否決定、固定、データ解除、再固定等を含む）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ データの採否決定、固定が DM 計画書に従って実施されていること ・ 収集された全研究対象者に関わるすべてのデータが、次ステップの統計解析に用いられたこと ・ 仮に採用されなかったデータが発生した場合、採用しなかった妥当な理由が（DM 報告書等に）記録されていること ・ データ固定の記録が作成されていること ・ データ固定後に固定解除が発生した場合、固定解除と再固定が DM 計画書に則って行われたこと ・ 固定解除した妥当な理由が（DM 報告書等に）記録されていること ・ 固定されたデータがデータセットとして取り纏められ、統計解析業務に使用されていること ・ データマネジメント計画書に基づいたデータ管理結果がデータマネジメント報告書に正確に記録され、品質管理がされていること
7	<p>【外部委託】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ DM 業務を外部委託している場合、下記が実施されていることを確認する。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 秘密保持契約の締結 ✓ 委託先の調査・選定 ✓ 業務委受託契約の締結 （委託業務内容、役割分担、経費が明確に記載されていること） ✓ 委託先による DM 計画書・DM 報告書の作成 ✓ 委託先による各種手順書（コーディング手順書、症例報告書記載手順書、e-CRF 使用時にはユーザ管理手順書等）の作成（契約内容による）

2) 統計解析業務

統計解析業務は、固定された研究データを用いて、有効性及び安全性について有意性のある結果の有無を評価するために実施され、その解析結果が研究報告書の原データとなる。統計解析業務に関して、組織体制構築や手順書の作成・管理、システムバリデーション確認から業務完了までのプロセスについてその適切性を確認する必要がある。

1	<p>【組織体制】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 統計解析業務を実施するにあたり、統計解析経験を有する十分な人員と設備が準備されていること
2	<p>【手順書】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究機関で統計解析業務を行う場合、統計解析業務に関する手順書が作成されていること ・ 統計解析業務を CRO 等の外部受託機関に委託する場合、当該 CRO で統計解析業務に関する手順書が作成されていること

3	<p>【責任者、担当者の指名】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 統計解析業務の開始に先立ち、統計解析担当者は指名されていること（役割、責任が明確になっていること） ・ なお、製薬企業等の社員が統計解析業務を行う場合は、その役割と責任を製薬会社等との契約書等で明確に規定していること ・ 統計解析業務開始前に必要なトレーニングを受講しており、その記録が保存されていること
4	<p>【システムバリデーション（バリデーション計画書、バリデーション報告書）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床研究で使用する統計解析システムに関して、統計解析業務開始前までに適切にシステムバリデーションが実施されていること ・ システムバリデーション実施前にバリデーション計画書が作成されていること ・ システムがバリデートされていることを保証するバリデーション報告書が作成されていること
5	<p>【統計解析業務（統計解析計画書／統計解析報告書）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ データ固定前までに、統計解析計画書が作成されていること ・ 統計解析業務の完了時に、統計解析報告書が作成されていること
6	<p>【手順書、統計解析計画書への遵守状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 統計解析業務（図表作成を含む）は統計解析計画書に則って実施されていること ・ 統計解析計画書で作成されるすべての記録が保存され、それら記録から統計解析業務が再現できること ・ 統計解析計画書に基づいた解析結果が統計解析報告書に正確に記録され、品質管理が行われていること
7	<p>【外部委託】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 統計解析業務を外部委託している場合、下記が実施されていることを確認する。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 秘密保持契約書の締結 ✓ 委託先の調査・選定 ✓ 業務委受託契約書の締結 （委託業務内容、役割分担、経費が明確に記載されていること） ✓ 委託先による統計解析計画書・統計解析報告書の作成

5. 研究計画書、研究報告書【文書監査】

1) 研究計画書	
研究計画書の確認は、文書監査として研究計画書最終案が作成された時点で実施することが望ましい。	
1	<p>【手順書】</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究計画書作成に関する手順書／マニュアルが作成されていること 作成者、承認者が誰であるか明確に規定されていること
2	<p>【作成、承認プロセス】</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究計画書（最終案、最終版）が手順書／マニュアルに則って過不足なく作成され、適切な者により承認されていること 研究計画書作成に関する手順書や品質管理に関する手順書に則り、記載内容の品質が確認されていること（記録やインタビューにて確認する） 研究計画書最終案については、作成者が特定できること 研究計画書最終版については、作成者、承認者（記名捺印又は署名）、作成日及び承認日が記録から確認できること 研究計画書を変更する場合においても上記と同様であること
3	<p>【研究計画書の記載項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 倫理指針第8項(1)に規定された25項目の必要事項が記載されていること（研究の内容により該当しない項目は除く） 当該臨床研究全体に関する実施体制（共同研究機関を含む研究者等の役割、責任）が明確に記録されていること <p>特に、研究の進捗及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を原則1年に1回、研究機関の長への報告に関する事項が記載されていること</p> <p>また、研究計画書には、研究の実施に関連して起こり得る有害事象が記載され、さらに、侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応が記載されていることを確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 重篤な有害事象が発生した場合の研究対象者のリスク低減の処置・措置（研究計画書ではなく、有害事象の取扱いに関する手順書等への記載でもよい） ✓ 研究者等から研究機関の長へ報告すべき有害事象の範囲、報告の方法等
4	<p>【作成・変更・承認手続き】</p> <p>研究実施前及び研究計画の変更前に以下のことが実施されていること</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究計画書の作成及び変更に関して、研究責任者から研究機関の長に許可の依頼を行っていることを確認する。 倫理審査委員会で研究実施及び研究の変更の承認が出されていることを承認結果通知書から確認する。
5	<p>【研究計画書と他資料間での内容の整合性】</p> <p>監査時の文書内、他文書間での整合性の確認は、以下の事項に関してサンプリングにて実</p>

	<p>施する。なお、研究計画書の品質及び品質管理にリスクがあると想定される場合には、サンプリング数量を増やすことも考慮に入れる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究計画書内で記載内容が整合していることを確認する。 ・ 研究計画書と他文書（説明・同意文書、研究薬管理手順書、その他各種手順書等）と記載内容が整合していることを確認する。 ・ 研究計画書の記載内容の妥当性、他文書との整合性、同一文書内での記載の整合性を確認する。 ・ 品質を確認した記録と品質確認された研究計画書最終案等の記録が保存されていることを確認する。
--	--

2) 研究報告書・公表論文等

研究報告書、公表論文等の作成に関して、以下を確認する。研究方法の記載が研究計画書と相違ないこと、及び用いられているデータ・図表が、統計解析報告書に記載されているものと相違ないことを確認する。ここで重要なのは、データのねつ造・改ざんが行われていないか、という観点で確認することである。

(1) 研究報告書

1	<p>【手順書／マニュアル】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究報告書作成に関する手順書／マニュアルが作成されていること
2	<p>【作成、承認プロセス】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究報告書（最終案、最終版）が手順書／マニュアルに則って過不足なく作成され、適切な者により承認されていること ・ 研究報告書最終案については、作成者が特定できること ・ 研究報告書最終版については、作成者、承認者（記名押印又は署名）、作成日及び承認日が記録から確認できること ・ 研究報告書を変更する場合においても上記と同様であること
3	<p>【記載内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究計画書の研究方法が研究報告書に記載され矛盾がないこと ・ 研究計画書で規定されたすべての評価項目結果（有効性、安全性等）が記載されていること ・ 統計解析計画書で規定された方法及び解析報告書に記載された解析結果が記載されていること ・ 研究費、研究薬、試料等の供与を受けた場合、その旨が記載されていること ・ 利益相反管理に関する事項が記載されていること ・ 都合の悪い結果（副作用の発現、期待した効果の未発現等）も記載されていること
4	<p>【文書内、他文書間での整合性】</p> <p>監査時の文書内、他文書間での整合性の確認は、以下の事項に関してサンプリングにて実施する。なお、研究報告書等の品質及び品質管理にリスクがあると想定される場合には、サンプリング数量を増やすことも考慮に入れる。</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究報告書の概要と本文の記載内容が整合していること ・ 研究報告書と他文書（説明・同意文書、研究薬管理手順書、その他各種手順書、研究計画書、統計解析報告書、その他研究関連の原データ等）と記載内容が整合していること ・ 資料間・資料内の整合性については主として以下を確認する。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 該当する解析報告書（図表を含む）との整合性 ✓ 研究計画書に対して作成された個票（症例一覧表、有害事象一覧表等）との整合性（個票が作成された場合） ✓ 本文と図表との整合性 ・ 文書表記・体裁等については以下事項が適切であるか確認する。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 記述の論理的妥当性 ✓ 記述の文法的妥当性（誤字・脱字等を含む） ✓ 文書体裁（改頁・改行、文頭位置、フォント・文字サイズ等）の妥当性 ✓ 同一事項の表記統一性 ✓ 図表タイトル、単位表示、脚注の妥当性
5	<p>【品質管理】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究報告書作成に関する手順書や品質管理に関する手順書に品質管理方法に関する記載があり、そのとおり実施されていることを確認すること ・ 品質を確認した記録と品質確認された研究報告書（最終案）等の記録が保管させていることを確認する。
6	<p>【公表】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 公表に関して留意する事項は、6.4) 研究者等の責務の項「(2) 3. 研究の登録・公表（研究実施前、実施中、終了後）」を参照
(2) 公表論文	
1	<p>【手順】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 公表論文成果物の作成・レビュー、公表の承認等の手順／運用について記録、作成者へのインタビューから確認する。
2	<p>【投稿規程】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究者等が投稿規程を理解していること
3	<p>【手順、投稿規程に対する遵守性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 公表論文が投稿規程を遵守して作成されていること ・ 公表論文の記載内容が投稿規程を満たしていること ・ 論文公表にあたって研究機関の手順、運用に従った手続きがとられていること（公表のための承認取得等）
4	<p>【品質管理】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 公表論文作成に関する手順書や品質管理に関する手順書に公表論文作成に関する記載があり、そのとおり実施されていることを確認する。 ・ 公表論文書の記載内容の妥当性、研究報告書等の他文書との整合性、同一文書内での記載の整合性をサンプリングにて確認する。

- ・品質を確認した記録と品質確認された公表論文（最終案）等の記録が保存されていることを確認する。

6. 臨床研究全般における共通の留意事項

1) 研究データの信頼性確保のための方法

臨床研究全般に渡って研究データの品質管理が求められ、臨床研究実施医療機関で得られた原データから最終の研究報告書・論文等まですべてのデータが正確に漏れなく受け渡されることでデータの信頼性が確保され、臨床研究の信頼性を保証することにつながる。データの信頼性を確保するツールの一つとして ALCOA 原則に則った記録方法がある。また、データの信頼性確保のための記録のプロセスとして、監査証跡を追える記録方法や記録システムが必要となる。

研究データを完全にねつ造又は改ざんすることは極めて難しく、必ず、記録の時系列上の矛盾や監査証跡上の懸念が浮き彫りになる。研究データの信頼性を確保するため（ねつ造や改ざんの懸念をもたれないため）には、ALCOA 原則に基づいた記録、監査証跡、原データの特定、電子システムの ID/パスワード管理が非常に重要となる。これら研究データの信頼性を確保する方法が臨床研究実施医療機関での原データの記録から研究報告書又は論文等の成果物完成まで臨床研究全般に渡って必要となる。

1 【ALCOA 原則にもとづいた記録方法】

研究データ/資料の信頼性を確保する方法として、ALCOA 原則（ALCOA-CCEA 原則とも呼ばれる）に則った記録方法がある。原データ/原資料は紙資料、電子資料に関係なく ALCOA 原則に則って記録がされる必要がある。臨床研究の活動で作成されるすべての記録、文書が ALCOA 原則に則って作成されていることを確認する。

具体的には以下の点が重要となる。

- ・ 原データ/原資料がいつ、誰によって記録されたかが明確であること。また、原データ/原資料が適切な者により記録/作成されていること（Attributable）
（データ修正時も同様であり、ALCOA 原則は修正に至った監査証跡となる。）
- ・ 原データ/原資料が判読可能であること。修正されている場合はいつ、誰が、どのような理由で修正したかが分かる記録であること（Legible）
例）容易に消すことが出来ない筆記具で記録されていること（鉛筆書きは不可）
二重線などで修正され、修正前の記録が判読可能であること（塗りつぶし、修正液使用による修正は不可）
- ・ 原データ/原資料が作成と同時に記録されていること（Contemporaneous）
- ・ 原データ/原資料が最初に記録されたオリジナルであること（Original）
- ・ 原データ/原資料に誤りがなく正確に記録されていること（Accurate）

その他、ALCOA 原則に追加される方法として、以下がある。

- ・ 原データ/原資料が過不足なく完全に記録されていること（Complete）
- ・ 原データ/原資料の記録/作成に時系列的な矛盾がないこと。また、他の関連するデータ/資料間で矛盾がないこと（Consistent）

	<p>(研究データが2種以上記録されている場合、両者で矛盾がないことを確認し、それらのデータが症例報告書に適切に転記されていることを確認する。)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原データ／原資料が永続的に利用可能な状態であること (Enduring) ・ 原データ／原資料が常に利用可能であること (Available when needed)
2	<p>【原データ／原資料】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原データが ALCOA 原則に則って作成されていること ・ どの研究データが原データであるかが明確か。複数の原データ (らしきもの) は存在しないか。仮に複数存在した場合、どの研究データが原データであるかが取り決められていること <p>例) 数値の異なる複数枚の結果シートの存在や診療録等と結果シートとの数値が異なる場合がある。このような場合には、経緯、どちらを原データとする取決めか等をヒアリングする必要がある。事前にどのデータ (資料) を原データ (原資料) とするかを取り決めて文書化することが望ましい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 診療録等とは別資料の原データ (臨床検査結果シート、画像診断報告書、心電図等) に研究責任者／研究分担者 (医師等) が医学的評価を行ったことを示す記録 (署名・日付等) があること ・ 原データがコピーとして保存されている場合、そのコピーがサートイファイドコピーとしての成立条件を満たしていること (下記6項参照) ・ 原データが修正されている場合には、いつ、誰が、どのような理由で修正したかが分かること ・ 原データ／原資料は漏れなく保存されていること ・ 原データに電磁的記録が含まれる場合には、適切に作成・保管されていること
3	<p>【原データが記録される主な原資料】</p> <p>臨床研究の研究結果に関わる原データが記録される主な原資料として、以下のデータ (記録) が想定される。臨床研究実施医療機関内には多種・多様な原資料が存在することに留意する必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 診療録 (同意書、説明・同意文書、問診票等を含む) ・ 看護記録 ・ 臨床検査報告書／データ ・ 画像データ (X線、CT、MRI等の画像) 及びその診断記録 (画像検査報告書等) ・ バイタルデータ (身長、体重、体温、血圧、脈拍等の測定結果) ・ 病理組織診断記録 ・ 心電図チャート ・ その他の特殊検査結果 (Performance Status: PS、QOLの調査票、Visual Analogue Scale: VAS等の各種検査結果) ・ 重篤な有害事象報告書 ・ ワークシート ・ 研究協力者等のメモ

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者日誌等 ・ 研究薬管理関係文書（研究薬交付書／回収書、研究薬管理表等） ・ 他院レター ・ 他院からの紹介状
4	<p>【ねつ造・改ざんを疑わせる事実の確認】</p> <p>研究データや結果にねつ造や改ざんを疑う記録がないか、各種記録の作成の時系列や記録と記録の相互で矛盾が無い、筆跡、修正内容等の監査証跡を注意深く確認する。また、複数の研究者に対して同じ質問を行い、回答に矛盾点がないかをインタビューにて確認することも有用である。</p>
5	<p>【電子記録・ID 又はパスワードの管理、システムバリデーション】</p> <p>研究データ／文書が電子記録として作成され、保存されている場合、以下の事項について確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究に使用される電子システム（電子診療録、eCRF、測定機器、データ管理・統計解析業務に使用するシステム等を含む）のバリデーションが取られていること。 <p>インタビューにて、電子カルテの会社名、システム名、バージョン名、バリデーション実施・記録の有無等を確認する。なお、監査当日のインタビュー対応者が IT の専門ではない場合が多いため、事前に電子システムチェックリスト／質問表等を提供し記入を依頼しておくことも有用である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子記録作成、修正記録の監査証跡が残されていること ・ 電子システムのアカウント設定、管理が行われていること ・ 電子システムへのアクセスに関して ID 及びパスワード管理が適切に行われていること（インタビュー等で確認すること） ・ 電子データに関しては、見読性、真正性、保存性が確保された状態で記録、保管されていること
6	<p>【サーティファイドコピーとして成立する条件】</p> <p>研究データ／記録が感熱紙など、経年劣化（印字消失）する記録の場合は、原本と相違ないことを保証したコピー（サーティファイドコピー）を作成し、原本と共に保存する必要がある。以下にその着眼点を示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 感熱紙などの原データに関して、サーティファイドコピーが作成されていること ・ サーティファイドコピー作成に関する手順が規定されていること ・ 手順書で規定された者が、サーティファイドコピーを作成し、署名、作成日を記録していること ・ サーティファイドコピーに作成者が署名、作成日が記録され、原本と相違ないことを作成者が保証した記録となっていること ・ サーティファイドコピーと共に原本記録が保管されていること
7	<p>【ワークシート】</p> <p>ワークシートとは、下記の場合に作成される書式を指す。</p> <p>① 通常診療時にはカルテ等に記載されない研究特有の情報（有害事象の重症度、重篤性、</p>

	<p>因果関係、転帰等) を記載する (原データに相当)。</p> <p>② 症例報告書の記載を容易にするために、一定の事項 (有害事象、併用薬、併存疾患等) を診療録から転記する (原データではなく二次データとなる)。</p> <p>実地監査でワークシートと症例報告書とを照合する際に、以下の事項を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ①のワークシートと症例報告書の記載内容に齟齬がないこと ・ ②のワークシートの場合には、ワークシートではなく該当する原資料と症例報告書を照合し、記載内容に齟齬はないかを確認する (なお、原データとワークシートの記載内容に齟齬がないことも確認が必要)。 ・ ワークシートの作成者が適切であること <ul style="list-style-type: none"> (①のワークシートの記載事項は医師等の判断であるため、医師にしか作成できない。 ②のワークシートは原データからの転記であるので看護師、研究協力者等でも差支えない)。 ・ ワークシートが修正されている場合には、いつ誰が、どのような理由で修正したかが分かること ・ ワークシート作成時に何らかの点検 (点検、ピアレビュー等) がなされていること ・ ワークシート作成時の点検の手順書が作成されていること (あるいは手順が決められていること) ・ モニター又は点検担当者は、①のワークシートと症例報告書とを照合していること ・ モニター又は点検担当者は、②のワークシートと症例報告書とを照合していないこと ・ モニター又は点検担当者は、②のワークシートと診療録等の原データとを照合していること
8	<p>【症例報告書】</p> <p>実地監査で原データと症例報告書とを照合する際に、以下の事項を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原データと症例報告書の記載内容に齟齬がないこと ・ 診療録に記載された有害事象は、漏れなく症例報告書に記入されていること <ul style="list-style-type: none"> (有害事象と推定される事象が診療録に記載されているにも関わらず症例報告書に記入されていない場合には、有害事象と見なさなかった理由を研究責等 (医師等) に確認する必要がある。) ・ 症例報告書の作成者が適切であること <ul style="list-style-type: none"> (研究者等 (医師等) の医学的判断、コメント等の事項を直接、症例報告書に記入する場合は、研究者等 (医師等) にしか記入できない。原データ、ワークシートからの転記であれば看護師、研究協力者等でも差支えない。) ・ 症例報告書作成時に何らかの点検 (点検、ピアレビュー等) がなされていること ・ 症例報告書作成時の点検の手順書が作成されていること (あるいは手順は決められていること) ・ モニター又は点検担当者は、原データと症例報告書とを照合していること ・ データマネジメント (DM) 担当者やモニターを介した症例報告書のクリーニングが行われていること

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 疑義事項問合せ（クエリ）に対してタイムリーに対応されていること ・ 症例報告書が修正されている場合には、いつ、誰が、どのような理由で修正したかが分かること ・ 症例報告書が完成後又は修正後、研究責任者が症例報告書を確認していること ・ 症例報告書が電磁的システム（e-CRF）の場合には、適切に作成・保管されていること ・ 症例報告書作成、修正にあたっての監査証跡が残されていること
--	---

2) 電子システムのバリデーション

臨床研究に関わる業務に用いられたコンピュータ化システムについて、信頼性が確保されていることを記録から確認する。

確認に際しては“「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて（薬食審査発 1228 第 7 号 平成 24 年 12 月 28 日）”中、第 26 条 12（記録の保存）の解説 5～7 が参考となる

5. 自ら治験を実施する者は、データの処理に電子データ処理システム（遠隔操作電子データシステムを含む。）を用いる場合には、次の事項を実施すること。
 - (1) 電子データ処理システムが、完全性、正確性、信頼性及び意図された性能についての自ら治験を実施する者の要件を満たしていることを保証し、文書化すること（すなわちバリデーションされること。）。
 - (2) 当該システムを使用するための手順書を整備すること。
 - (3) 当該システムが、入力済みのデータを消去することなしに修正が可能で、データ修正の記録をデータ入力者及び修正者が識別されるログとして残せる（すなわち監査証跡、データ入力証跡、修正証跡が残る）ようにデザインされていることを保証すること。
 - (4) データのセキュリティ・システムを保持すること。
 - (5) データのバックアップを適切に行うこと。
 - (6) データの修正を行う権限を与えられた者の名簿を作成し、管理すること。
 - (7) 盲検化が行われている場合には、盲検性が保持されるようにすること。
6. 自ら治験を実施する者は、処理中にデータの変換を行う場合には、処理前のデータと処理後のデータを常に対比し得ることを保証すること。
7. 自ら治験を実施する者は、各被験者について報告されたすべてのデータの識別を可能にする明確な被験者識別コードを用いること。

1 【コンピュータ化システムバリデーション（CSV）の実施状況の確認】

- ・ CSV とは各種業務に使用するコンピュータ化システムにおいて、期待される結果を与えることを検証し、文書化することである（2011 島津製作所「新コンピュータ化システム適正管理ガイドラインの概要」より転記）。
- ・ 臨床研究実施に使用される各コンピュータ化システムに関して CSV が実施されていることを記録、インタビューなどから確認する。
- ・ 確認対象となるシステムとして、データマネジメント、統計解析、電子症例報告書（eCRF）、業務委託者との間の検査データ授受等が考えられる。

	<ul style="list-style-type: none"> 確認対象となる文書として、バリデーション計画書及びバリデーション報告書等（市販のソフトウェアを用いる場合には仕様書等）が考えられる。
2	<p>【コンピュータ化システムの使用状況の確認】</p> <ul style="list-style-type: none"> コンピュータ化システムを使用するための手順書が作成され、コンピュータ化システム当該手順書に従って取り扱われていることを記録から確認する。

3) 個人情報

個人情報の取扱いに関しては、研究主体毎に適用される法律等が異なるが、倫理指針ではすべての研究者が遵守すべき統一的なルールを定めているため、倫理指針の遵守は必須である。個人情報保護法並びに倫理指針、手順書などを遵守し、適切に管理、提供又は受領されていることを記録から確認する。

1	<p>【研究依頼者への提出記録、検体、研究対象者識別コードリスト】</p> <p><研究依頼者が入手するすべての文書・記録></p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究実施医療機関（研究対象者が登録されている臨床研究実施医療機関）が、研究依頼者（研究を依頼している企業、研究機関、行政等）へ研究対象者の個人情報が記載された文書を提出している場合、その個人情報箇所が必ずマスキングされていたことを研究者等へのインタビューなどから確認する。 <p><試料・検体></p> <ul style="list-style-type: none"> 検体ラベルに個人情報が特定される記載がないこと（検体ラベルが匿名化されていること） <p><研究対象者識別コードリスト></p> <ul style="list-style-type: none"> 原則、臨床研究実施時の研究対象者情報は、研究対象者識別コードリスト等を用いて研究対象者の管理がなされていること
2	<p>【個人情報入手の有無】</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究依頼者が保存する文書、記録に研究対象者の個人情報を特定できる記載がないこと
3	<p>【PGx 研究での二重匿名化】</p> <ul style="list-style-type: none"> PGx 研究が実施される場合、研究対象者情報は二重の匿名化が行われていること
4	<p>【試料・情報提供又は受領】</p> <ul style="list-style-type: none"> 一連の試料・情報の授受の内容について、事後に追跡できるように授受の記録が作成・保管されていること。又は、研究計画書等に明記されていること [倫理指針第8の(1). ガイダンス 5]
5	<p>【対応表】</p> <ul style="list-style-type: none"> 対応表を作成して匿名化する場合においては、対応表が適切に管理されていること
6	<p>【ゲノムデータ・ゲノム情報】</p> <ul style="list-style-type: none"> 人体から取得された試料をゲノム解析することにより、個人識別符号に該当するゲノムデータを取得することが想定される場合は、当該ゲノム解析が「本人識別行為」に該当するため、匿名加工情報又は非識別加工情報として用いることができないことに留意す

	<p>る。[倫理指針第2の(26), (27). ガイダンス6]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ゲノム等の新規入手、既存資料・情報の提供・取得においては、以下の関連指針も遵守していることを確認する。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 個人情報の保護に関する法律についてのガイドライン（匿名加工情報編）（平成28年個人情報保護委員会告示第9号）（平成29年3月一部改正） ✓ ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成29年2月28日一部改正） ✓ 遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成29年4月7日一部改正）
--	---

4) 研究者等の責務

(1) 研究機関の長

研究機関の長が以下の責務（倫理指針で規定された中で特に重要な事項）を適切に果たしていることを記録や研究事務局へのインタビューから確認する。

1	<p>【研究実施・変更の許可】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究責任者から研究の実施・変更の許可を求められた臨床研究に関して、倫理審査委員会に意見を求め、研究実施・変更の採否を判断している記録（審査結果決定通知書等）を確認する。
2	<p>【研究実施体制（人員・組織）、規定（手順書）、設備の整備・運用】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究の実施のための適切な体制。規定を整備していることを記録（webで公開されている組織体制、臨床研究実施、倫理審査委員会審査、利益相反審査に関する手順書等）、研究事務局へのインタビューから確認する。
3	<p>【自己点検・評価】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 当該研究が倫理指針に適合していることを点検、評価することを規定した手順書、点検のためのチェックシート等が作成されていることを確認し、その手順に従った成果物が作成されていることを確認する。なお、手順書がない場合には自己点検方法の運用を実務担当者にインタビューで確認し、実際の成果物（点検記録等）を確認することによりその妥当性を判断する。
4	<p>【厚生労働大臣への報告】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施中の臨床研究について、倫理指針に対して重大な不適合事項が生じた場合、厚生労働大臣に報告、公表していることを記録から確認する。 ・ 侵襲を伴い、介入を行う研究において、予測できない重篤な有害事象が発生し、研究との因果関係が否定できない場合、速やかに厚生労働大臣に報告し、対応の結果を公表していることを記録から確認する。
5	<p>【モニタリング・監査への協力】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 当該臨床研究の監査を通して、モニタリング、監査が適切に実施できるようすべての資料、情報等への閲覧に供しているか総合的に判断する。
6	<p>【重篤な有害事象への対応】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 侵襲を伴う研究の場合、重篤な有害事象等が発生した際に研究者等が実施すべき事項を記した手順書が作成されていることを確認する。また、その内容が適切であるか確認す

	る。
7	<p>【研究の点検】</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究がこの倫理指針に適合していることについて、その実施手法及び時期を定めただうえで、研究機関の長自らが点検及び評価を行い、その結果に基づき適切な対応をとっていることを、研究事務局へのインタビューや記録から確認する。
(2) 研究責任者	
臨床研究の研究責任者が以下の責務（倫理指針で規定された中で特に重要な事項）を適切に果たしていることを記録や研究責任者へのインタビューから確認する。	
1	<p>【研究対象者の安全性に対する措置】</p> <ul style="list-style-type: none"> 未承認薬又は既承認薬であっても適応外使用や添付文書を遵守しない等、「通常の医療の範囲を超える医療行為」に該当する臨床研究の場合、補償のために保険に加入する等の措置がとられているかを確認する。
2	<p>【研究実施・変更の依頼】</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究の実施及び変更の許可を研究機関の長に依頼した記録（研究責任者が作成した研究実施依頼書等）を確認する。
3	<p>【研究の登録・公表（研究実施前、実施中、終了後）】</p> <p>研究責任者が臨床研究の登録・公表に関して以下の役割を果たしていることを記録から確認する。</p> <p><研究開始前></p> <ul style="list-style-type: none"> 介入を伴う臨床研究について、研究責任者が研究開始前に公開データベース（国立大学附属病院長会議、一般財団法人日本医薬情報センター又は公益社団法人日本医師会が設置）に研究の概要を登録していること <p><研究実施中></p> <ul style="list-style-type: none"> 研究責任者が同データベースに研究計画書の変更及び進捗を更新していること <p><研究終了後></p> <ul style="list-style-type: none"> 研究責任者が同データベースに研究結果を登録していること
4	<p>【研究機関の長への報告】</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究の進捗及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を原則1年に1回、研究機関の長に報告していること
5	<p>【手順書・研究計画書の遵守／逸脱対応（記録を含む）】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本研究が研究機関の手順書及び研究計画書を遵守して実施されているか、研究関連記録から確認し、何らかの逸脱があった場合には、逸脱内容の研究実施に対する影響について評価されているか、記録や研究責任者へのインタビューから確認する。
6	<p>【重篤な有害事象への対応】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本研究で発生した重篤な有害事象について手順書に従った対応が行われていること（例） 侵襲を伴う研究の実施において、重篤な有害事象の発生を知った場合、速やかに研

	<p>究機関の長に報告するとともに適切な対応をとっているか確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 多施設共同臨床研究の場合、すべての重篤な有害事象を共同研究機関の研究責任者に共有していることを確認する。
7	<p>【逸脱有無の確認とその後の対応】</p> <p>臨床研究で作成される資料から、倫理指針、手順書、研究実施計画書等からの逸脱の有無を以下の要点を踏まえて確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 逸脱の内容が研究の継続に影響を与えるものではないこと 逸脱の発生が記録され、また、その逸脱の研究実施又は研究データに与える影響が評価され記録されていること（診療録、ワークシート、Note to file 等に記録） 逸脱に対して修正、是正措置、予防措置（必要な場合）が図られ、同じ逸脱事項が継続的に起きていないこと <p>注）倫理指針に対して重大な不適合事項が生じている場合、厚生労働大臣に報告、公表が必要となる。</p>
8	<p>【研究者／担当者指名】</p> <ul style="list-style-type: none"> 当該臨床研究を実施するために十分な知識と技能を有するものを研究者として指名していること（研究者の資質は、教育研修記録や過去の臨床研究実績等を研究責任者へのインタビューから確認する） 臨床研究を開始する前及び研究に関わる担当者を追加する前に研究責任者が各担当者を指名していること <p>なお、各担当者（研究者等）の指名については、形式的な指名書が作成されていなくとも各担当者が誰でどのような役割を果たすかを識別できる文書等（研究分担者・担当者リスト、当該臨床研究の組織体制表等）が作成されていることでよい。</p>
9	<p>【教育・研修の実施】</p> <p>研究責任者が臨床研究を実施する研究機関（臨床研究実施医療機関を含む）の研究者等に対して、必要となる教育、研修の機会を与えているか確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究に関する一般的な教育、研修の機会を継続的に研究者等に提供していること（倫理指針、GCP 等に関する学会参加、施設内研修の有無） 当該臨床研究実施前に研究内容に関する説明会等を実施していること
10	<p>【モニタリングと監査の実施】</p> <p>侵襲、介入を伴う臨床研究を実施する場合、研究責任者は研究の信頼性を確保するためにモニタリングを実施させていることを確認する（モニタリングの適切性の確認については、2.2 項 3) (1) モニタリングを参照）。また、必要に応じて監査を実施させている場合には、当該監査が適切に実施されたかを確認することも重要な責務である（監査業務の適切性の確認ポイントについては、7. 項 その他を参照）。</p>
<p>(3) 研究分担者・研究協力者</p> <p>研究責任者の監督の下、臨床研究の各担当業務を行う研究の当事者である。</p> <p>以下に研究分担者・研究協力者が果たすべき主な責務を示す。</p>	

1	<p>【重篤な有害事象への対応】</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究者等が当該臨床研究で規定された重篤な有害事象が発生した際の対応手順を理解し、行動しているかインタビューや記録から確認する。 <p>例) 侵襲を伴う研究において、重篤な有害事象の発生を知った場合、研究対象者等への説明等、必要な措置を講じるとともに速やかに研究責任者に報告しているか</p>
2	<p>【教育・研修の受講】</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究者等が、当該臨床研究が開始される前又は各研究者が業務を開始する前に研究実施に必要な知識及び技術に関する教育・研修を受けていることを確認する。教育・研修に関して詳細な記録が作成されていない場合、研修、説明会等への出席者リストの確認とインタビューによる研修内容の確認が出来れば、許容可能である。 継続研修として少なくとも年に1度程度、臨床研究を実施するために必要となる一般的な教育、研修を受けていることを記録から確認する。受講する教育、研修の内容については、学会、講習会参加、e-learning など受講形態は問わない。
3	<p>【指名されていない者による研究実施の有無】</p> <ul style="list-style-type: none"> 当該臨床研究に指名された研究者等以外の者が研究に関わっていないことを診療録、ワークシート、各報告書等の記録やインタビューを通して確認する。
4	<p>【研究者指名、教育研修受講、業務開始日の時間的關係】</p> <ul style="list-style-type: none"> 各研究者の教育、研修終了後に研究者による業務が開始されていること 当該臨床研究への担当者指名の後に研究者による業務が開始されていること 十分な教育研修を受けた者が研究者に指名されていること

7. その他（参考）

(1) 監査	
<p>倫理指針では、監査は「研究結果の信頼性を確保するため、研究がこの指針及び研究計画書に従って行われたかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう。」と定義されている。</p> <p>研究機関の長は、実施を許可した研究に対して最終的な責任を負う必要があり、研究の適切な監督にはモニタリング及び監査の適切な実施を監督することも含まれる。モニタリングの適切性については、当該臨床研究を対象とする監査にて確認することが可能であるが、監査の適切性については、さらに第三者による確認が必要となる。</p> <p>本項では、前回実施された監査業務に対して、別の監査担当者が業務監査として実施する場合、又は新たな臨床研究に対して監査が実施された場合、研究機関の長又は研究責任者の立場として、監査実施の適切性を確認するための事項、視点を以下に示す。</p>	
1	<p>【手順書】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 監査に関する手順、実施体制が研究機関の長の許可を受けた研究実施計画書に記載されていること、又は監査に関する手順書が作成されていること [倫理指針第 8 の(1)㉔、第 21 の (1)]
2	<p>【監査担当者指名】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 監査担当者が研究責任者により指名され、記録が保存されていること [倫理指針第 21 の(2)] ・ 監査担当者が監査の対象となる研究の実施に携わる者及びそのモニタリングに従事する者ではないこと [倫理指針第 21 の(3)]
3	<p>【監査の実施】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 監査の手順書に則って適切に監査が実施されていること ・ 監査実施により、問題点解決のための品質保証活動が適切に機能していること
4	<p>【監査結果の報告】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 既に実施された監査に対して、監査の結果が研究責任者及び研究機関の長に報告されていること [倫理指針第 21 の(4)]

一般社団法人日本 QA 研究会 GCP 部会
第 4 分科会第 B グループ

2018 年 3 月作成

臨床研究の監査マニュアル

一般社団法人日本 QA 研究会
〒108-0073 東京都港区三田 1-4-28
三田国際ビル 6 階
TEL : 03-6435-2118 FAX : 03-6435-2119

本資料は一般社団法人日本 QA 研究会の成果物です。

私的使用又は引用等を除き、無断複製、無断転載することを禁じます。