

「医師主導治験における監査マニュアル」

目 次

はじめに	1
監査実施の準備	2
治験組織体制	3
業務手順書の作成	6
治験実施計画書等の作成	8
IRB への初回審査申請	10
治験計画届書の提出	12
治験薬の受入れ	13
同意説明と同意取得	15
症例登録	17
モニタリング	19
治験薬の投与	21
治験薬の管理	23
IRB への変更審査申請	25
治験計画変更届書	26
緊急回避（治験実施計画書からの緊急の逸脱）	27
新たな安全性情報	29
有害事象の取り扱い	31
年次報告	33
症例報告書	34
治験薬の回収	36
治験終了（中止・中断）	38
データマネジメント	40
統計解析	42
治験総括報告書	44
治験終了届書の提出	45
記録の保存	47

はじめに

一般社団法人日本 QA 研究会 GCP 部会第 4 分科会第 B グループでは、臨床研究と医師主導治験の監査技法の検討を行った。このうち、医師主導治験の監査技法の検討では、前期（第 12 期、2014 年～2015 年度）、同グループで作成した「医師主導治験に関するチェックリスト」https://www.jsqa.com/seikabutsu/open/gcp_bukai/151218-2/を参考として監査対象項目別に監査の方法を解説した「医師主導治験における監査マニュアル」（以下、本マニュアル）を作成した。

監査対象項目については、治験の進捗に合わせた項目ごとに序文（医師主導治験と企業治験の違い、監査方法の概説）、関連条文（対象項目に該当する GCP 省令）、監査対象資料等（調査・確認すべき資料名）、監査ポイント（調査・確認する内容や監査実施上の注意点等）、More Info.（監査を実施する上で参考となる情報等）を示して解説した。

本マニュアル作成に当っては、医師主導治験と企業治験における監査の相違点、医師主導治験と企業治験に共通した監査上の留意点についても検討を行った。また、GCP 監査の初心者でも理解できるような記述方法にも心がけた。

本マニュアルではまだ解説不足の部分や他にも言及すべき事項もあると思われるが、まずは本マニュアルを足掛かりに医師主導治験における監査の一手段として参照頂ければ幸いである。

なお、本マニュアルでは以下の条件をつけた。

- ・ 治験薬提供者がいる場合に限定した。
- ・ 単施設での実施のみならず、多施設共同治験（治験調整事務局設置）の場合も考慮した。
- ・ 医薬品に限定した（医療機器や再生医療等製品には対応していない）。

2018 年 3 月
一般財団法人日本 QA 研究会 GCP 部会
第 13 期 第 4 分科会 第 B グループ

監査実施の準備

医師主導治験の監査担当者に指名された場合、初めに自身が当該治験を実施する医療機関において当該治験の実施（その準備及び管理を含む）及びモニタリングに従事していない事（第26条の9）を確認する。もし、開発業務受託機関（CRO：Contract Research Organization）又は治験薬提供者に所属しているのであれば、当該治験の自ら治験を実施する者（多施設共同治験の場合は治験調整医師を含む。以下同様）又は自ら治験を実施する者が所属している実施医療機関の長と監査に関する委受託契約が締結済みであることも確認しておく（第15条の8）。

医師主導治験と企業治験で監査の実施方法の主な違いは「監査に関する計画書及び業務に関する手順書を実施医療機関の長に事前提出する」や「治験審査委員会（IRB：Institutional Review Board）の審議を受けなければならない」点などがあるが、詳細は以降の各項目で記載する。

監査担当者は、監査に関する計画書及び業務に関する手順書を自ら治験を実施する者が実施医療機関の長に提出する前の案の段階、もしくはIRB審議後の固定された段階のどちらかで入手されると思う。どちらの段階でも入手後すぐにこれらの内容を確認する。確認のポイントは、当該治験の実施計画書等から、治験の組織体制、治験薬の特徴、治験実施予定期間、実施医療機関数や目標症例数等を考慮し、監査業務を行うに当たり、不明点や監査対象に不備はないかを確認する。もし修正が必要なら、自ら治験を実施する者に提案すること。監査に関する計画書及び業務に関する手順書の作成例は、公益社団法人日本医師会治験促進センターのホームページや、医療機関で独自の様式が作成されているので参考にされたい。

監査の実施時期・方法としては、治験の進捗に合わせて、治験薬の投与開始前、投与開始後の初期、投与開始後の中・後期、データ固定後等に分割して監査を行うパターンか、最近ではプロセス管理を主体にして、治験スケジュールの初期に重点を置いた監査を行うパターンもある。これらのように監査時期をいくつかに分割した場合、その時期の監査対象の概略を監査に関する計画書に示するのが一般的である。もちろん、治験期間や規模によっては治験の最初と最後の2回だけ、又は治験総括報告書が完成した後に一括で監査を行う場合や治験実施中に1回だけ（直接閲覧等を中心にした実施医療機関への監査）という場合もあり得るので、監査の実施時期や監査対象の範囲等は自ら治験を実施する者とよく協議してから決定されることをお勧めする。さらに、これらの監査をどこ（場所）で行うのかについてもできる限り自ら治験を実施する者と協議して決めておくことをお勧めする。例えばITを活用し、監査対象場所には訪問せずに監査を行うことも可能な場合もあり、監査に関する計画書を作成するときには、監査対象資料の監査場所について可能な限り特定しておくことが望ましい。

最後に、多施設共同治験の場合、監査担当者が作成する監査報告書及び監査証明書の提出先が、監査対象の実施医療機関のみの場合や、当該治験に参加しているすべての実施医療機関の場合など様々である。一方、GCPでは提出先として「自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長」（第26条の9）とのみ規定されている。したがって、提出先を特定できるよう、予め自ら治験を実施する者と協議し、監査に関する業務手順書に定めておくことを推奨する。

治験組織体制

基本的には医師主導治験と企業治験との違いはない。強いて言えば呼称が医師主導治験の場合は「自ら治験を実施する者」、企業治験の場合は「治験依頼者」である点のみである。ただし、医師主導治験で行う多施設共同治験では、自ら治験を実施する者が治験を調整する業務（治験計画の届出、副作用情報の通知や報告等）を治験調整医師又は治験調整委員会へ委嘱可能である点が異なる。

監査では、実施医療機関に属する者がモニターや監査担当者に指名されている場合はそれぞれの要件（第26条の7、第26条の9）を満たしていることを確認する。

関連条文

- 第15条の2（業務手順書等）第2項
- 第15条の8（業務の委託）第1項
- 第15条の9（被験者に対する補償措置）
- 第26条の4（委嘱の文書の作成）
- 第26条の5（効果安全性評価委員会の設置）第1項、第2項
- 第26条の7（モニタリングの実施）第2項
- 第26条の9（監査）第2項

監査対象資料等

- 当該医療機関で医師主導治験の実施を許可したことを示す文書
- 治験組織体制が記載された文書（治験実施計画書等）
- 治験組織体制に関する指名書等
- 治験調整医師（治験調整委員会）への委嘱に関する文書、治験調整医師等の責務に関する文書/治験調整医師等との業務分担等の手順書（治験調整医師（治験調整委員会）の業務に関する手順書）（多施設共同治験で治験調整医師（治験調整委員会）が置かれている場合）
- 効果安全性評価委員会（独立データモニタリング委員会）の委員名が記載された文書、委員の委嘱書（効果安全性評価委員会（独立データモニタリング委員会）が設置されている場合）
- 業務委受託契約書（モニタリング業務、データマネジメント業務、解析業務や監査業務、治験調整医師（治験調整委員会）の事務局業務等を開発業務受託機関に委託している場合）
- 被験者に対する補償措置について記載された文書（付保証明書等を含む）、健康被害の補償に係る手順書（自ら治験を実施する者又は治験調整医師（治験調整委員会）で被験者に対する補償措置を講じている場合）
- 業務委受託契約書、検体等の検査機関の精度管理記録（臨床検査等を中央検査機関等に依頼している場合）
- モニターの指名に関する記録
- 監査担当者の指名に関する記録

監査ポイント

治験実施計画書等を中心に以下の治験の組織体制を確認する。

- ▶ 治験の組織・体制
 - (1) 治験の組織体制について記載された文書（治験実施計画書の別冊等）が作成されていることを確認する。
 - (2) 治験の組織体制（効果安全性評価委員会の委員、外部の専門家、モニター、監査担当者、DM 担当者、解析担当者、等）について指名等の手続きが手順書等に従って行われていることを確認する。
- ▶ 治験調整医師（治験調整委員会）
 - (1) 治験実施計画書に治験調整医師（治験調整委員会）の氏名、職名が記載されていることを確認する。
 - (2) それぞれの自ら治験を実施する者から治験調整医師（治験調整委員会）への業務の委嘱に関する文書が作成されていることを確認する。
 - (3) 手順書や委嘱書等に自ら治験を実施する者と治験調整医師（治験調整委員会）の業務範囲、委嘱する業務の手順が記載されていることを確認する。
- ▶ 効果安全性評価委員会（独立データモニタリング委員会）
 - (1) 治験実施計画書に効果安全性評価委員会について記載されていることを確認する。
 - (2) 効果安全性評価委員会の委員名が記載された文書（治験実施計画書やその別冊など）が作成されていること、委員の所属等から委員の適格性に問題がないことを確認する。
- ▶ 開発業務受託機関との業務委受託等
 - (1) 治験実施計画書に開発業務受託機関の名称、所在地、委託する業務の範囲が記載されていることを確認する。
 - (2) 自ら治験を実施する者又は治験調整医師（治験調整委員会）（自ら治験を実施する者本人が治験の実施の準備及び管理に係る業務の全部又は一部の委託契約を締結することが適切でない場合には、実施医療機関の長）が開発業務受託機関と契約を締結していることを確認する。
 - (3) 契約書に以下の事項（第 15 条の 8 第 1 項）が記載されていることを確認する。
 - 1) 当該委託に係る業務の範囲
 - 2) 当該委託に係る業務の手順に関する事項
 - 3) 前号の手順に基づき当該委託に係る業務が適正かつ円滑に行われているかどうかを自ら治験を実施する者又は実施医療機関が確認することができる旨
 - 4) 当該受託者に対する指示に関する事項
 - 5) 指示を行った場合において当該措置が講じられたかどうかを自ら治験を実施する者又は実施医療機関が確認することができる旨
 - 6) 当該受託者が自ら治験を実施する者又は実施医療機関に対して行う報告に関する事項
 - 7) 当該委託する業務に係る被験者に対する補償措置に関する事項
 - 8) その他当該委託に係る業務について必要な事項
 - ・ 業務終了後も開発業務受託機関で継続して保存すべき文書又は記録及びその期間
 - ・ 規制当局による調査時に開発業務受託機関が保存すべき文書又は記録のすべての

記録を直接閲覧に供すること

- 被験者に対する補償措置
 - (1) 健康被害の補償のための措置（保険への加入その他必要な措置）について確認する。
 - (2) 補償に係る手順書の作成について確認する。
- 中央検査機関等
 - (1) 治験実施計画書に検査機関の名称、所在地、測定を実施する項目が記載されていることを確認する。
 - (2) 検査機関等と契約を締結していることを確認する。
 - (3) 自ら治験を実施する者が検査機関における精度管理等を保証する記録等を入手、保存していることを確認する。
- モニターの指名
 - (1) 治験実施計画書にモニター（モニターが複数である場合はその代表者）の氏名、職名及び電話番号等が記載されていることを確認する。
 - (2) 実施医療機関に属する者がモニターに指名されている場合、当該治験の実施に従事しない者が指名されていることを確認する。
- 監査担当者の指名
実施医療機関に属する者が監査担当者に指名されている場合、治験の実施及びモニタリングに従事しない者が指名されていることを確認する。

More info.

被験者に対する補償措置については、治験調整医師（治験調整委員会）が保険に加入する 경우가多いが、個別に実施医療機関で自ら治験を実施する者が対応する治験もある。その場合は実施医療機関監査の際に被験者に対する補償措置について確認する必要がある。

業務手順書の作成

医師主導治験と企業治験との違いは、医師主導治験では「実施医療機関及び治験責任医師の選定に関する手順書」の作成が求められていない点である。自ら治験を実施する者が作成しなければならない業務手順書の種類とその内容については、公益社団法人日本医師会日本医師会治験促進センターのホームページに掲載されているので参照することを推奨する。なお、最近では医師主導治験に関わる業務手順書を実施医療機関で保有しているケースもあり、中には医療機関のホームページで公開している場合もある。

ここでは下記の監査対象資料等で各手順書名を列挙しているが、あくまでも参考としていただきたい。また、GCPを遵守して治験を実施するために必要な組織・体制、被験者の安全性確保、治験薬の取扱い、データの取扱い等に関する手順等が当該手順に従った作業が行われる前に規定されていることを確認しておくことが望ましい。

監査の実施時期については、できる限り治験開始前から治験開始後のなるべく早い時期に治験事務局（多施設共同治験の場合には治験調整事務局）で各種業務手順書の整備状況を確認しておくことが望ましいが、治験開始後に手順書通りに各業務が行われているかを確認していくことで、対象となる業務手順書の有効性（手順書の要求事項が正しいのかどうか）も評価していく。

また、多施設共同治験の場合には治験調整医師と各実施医療機関の自ら治験を実施する者との間での連絡体制（安全性情報を中心とする危機管理体制、治験実施計画書や治験総括報告書の作成プロセスの明確化、症例情報の共有化と症例データの取扱い等の検討、データマネジメントや統計解析の情報交換）が治験調整事務局を中心に整備され、必要に応じて特有の手順書が作成されている。特に企業治験では困難な手法を用いた医師主導治験もあり、その場合には治験実施計画書や別に設定した手順書等で規定している手順もある。業務手順書だけでは治験実施の適切性は判断できないことを監査担当者は知っておく必要がある。

関連条文

- 第15条の2（業務手順書等）第1項
- 第26条の5（効果安全性評価委員会の設置）第2項

監査対象資料等

- 治験実施計画書の作成に関する手順書、治験薬の管理に関する手順書、副作用情報等の収集に関する手順書、記録の保存に関する手順書、治験薬概要書の作成に関する手順書、モニタリングに関する手順書、監査に関する手順書、総括報告書の作成に関する手順書
- 作成されている場合：
効果安全性評価委員会の審議に関する手順書、治験調整医師等との業務分担等の手順書、健康被害の補償に係る手順書

監査ポイント

基本的には以下の事項を確認する。ただし、手順書の遵守状況については、該当業務の GCP や治験実施計画書への遵守状況を確認していく中で確認していく。特に問題所見が認められた場合には自ら治験を実施する者と手順書への抵触に該当する事項なのかどうかを良く確認した上で監査所見を固定する。

➤ 手順書の存在

- (1) 作成者（又は作成責任部署）が明確で作成日を特定でき、当該業務等について責任ある者による承認と承認日を特定できる手順書が存在することを確認する。
- (2) 成立した手順書の効力発生日（発行日等）が当該手順に従って作業を行う前であることを確認する。
- (3) 改訂されている場合には当該手順に従って作業を行う期間をカバーできる改訂日であることを確認する。
- (4) 改訂内容による治験に影響がないことを確認する。

➤ 手順書の遵守

治験開始後に手順書通りに各業務が行われているかを確認していくことで、対象となる業務手順書の有効性（手順書の要求事項が正しいのかどうか）も評価していく。

More info.

業務手順書は、治験ごとに自ら治験を実施する者が作成する 경우가多いが、Academic Research Organization (ARO) 等が関与する治験の場合、医師主導治験共通の手順に関しては予め用意された業務手順書がひな形として用いられる場合がある。いずれの場合も業務手順書は自ら治験を実施する者が作成することが GCP で規定されているため、その記録（承認書等）が必要である。

治験実施計画書等の作成

医師主導治験と企業治験との違いは、記載しなければならない事項に違いがある。医師主導治験の治験実施計画書には「治験責任医師となるべき者の氏名及び職名」の記載は求められていないが、「治験薬提供者の氏名及び住所」を記載しなければならない。

自ら治験を実施する者は、治験薬提供者から入手した治験薬の品質、毒性及び薬理作用に関する試験その他治験を実施するために必要な試験に関する情報に基づき、治験実施計画書、治験薬概要書及び説明文書を作成する。この情報の入手を確実にを行うためには、自ら治験を実施する者が治験薬提供者と契約を締結するなど必要な措置を講じているかを監査で確認する必要がある。

なお、医師主導治験では、企業治験の作成過程とは異なり、治験実施計画書の作成過程を記録に残す意識が薄い可能性があるのでできる限り未然に防ぐような働きかけが必要と考えられる（少なくとも第 1.0 版以降の改訂については改訂に至る記録として監査証跡を残すように求めていくことが望ましい）。

また、治験実施計画書の作成で、自ら治験を実施する者と独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談結果が反映されているのであればその相談記録（メールや電話によるやり取りの内容を記載した記録等）も作成過程の記録となる。

関連条文

- 第 15 条の 3（毒性試験等の実施）
- 第 15 条の 4（治験実施計画書）
- 第 15 条の 5（治験薬概要書）
- 第 15 条の 6（説明文書の作成）
- 第 51 条（説明文書）

監査対象資料等

- 治験実施計画書
- 治験実施計画書の作成に関する手順書
- 症例報告書の見本（必要に応じて）
- 治験薬概要書
- 治験薬概要書の作成に関する手順書
- 説明文書
- 補足資料：PMDA との相談記録

監査ポイント

可能な限り、治験実施計画書が作成されるまでの経過を確認する。その際、PMDA とのやり取りの記録、統計家との検討の経過等があれば確認することが望ましい。また、この治験実施計画書と合せて、作成された治験薬概要書と説明文書及び同意文書の記載要件等も確認し、これら資料間の記載内容に矛盾がないことを確認する。

➤ 治験実施計画書

- (1) 治験薬の品質、毒性及び薬理作用に関する試験、その他治験を実施するために必要な試験に関する情報の提供について、治験薬提供者と協議し、契約を締結するなど必要な措置を講じているか確認する。
- (2) 治験実施計画書が治験実施計画書の作成に関する手順書に従い作成されていること、治験実施計画書に第 15 条の 4 第 1 項（治験の実施に係る業務の受託者、治験薬提供者について記載が必要なことに注意する）、第 2 項、第 3 項（該当する場合）の内容が記載されていることを確認する。

➤ 治験薬概要書

- (1) 治験薬概要書が治験薬概要書の作成に関する手順書に従い作成されていることを確認する。
- (2) 治験薬概要書に記載されている内容が治験の段階に応じた最新情報に基づき作成されたものであり、第 15 条の 5 第 1 項の事項を含むことを確認する。

➤ 説明文書及び同意文書

自ら治験を実施する者（治験責任医師に限る）が説明文書を作成しており、その内容には第 51 条第 1 項に掲げる事項を含み、同条第 2 項の事項を含まないことを確認する。

More info.

基本的に監査では業務手順書に従って治験実施計画書等が作成されているかどうか確認するが、保存文書について規定がない場合は、治験実施計画書の作成に関する手順書に従い最初に版番号を付与された治験実施計画書以降を監査対象とする。

PMDA との相談等記録のうち、電話での対応については書面で記録に残すことが望ましい。また、電話での対応結果が治験実施計画書の作成に影響を与えている事象であれば、できる限り PMDA にメール等で内容確認を行い、そのメールでの通信記録を残しておく。

IRB への初回審査申請

医師主導治験と企業治験との違いは、医師主導治験の場合、実施医療機関の長に事前提出資料として「モニタリングに関する手順書」及び「監査に関する計画書及び業務に関する手順書」を提出しなければならない点である。

過去の医薬品・医療機器等 GCP/GPSP 研修会（主催：PMDA）にて医師主導治験の GCP 適合性調査の指摘事例として「モニタリングに関する手順書」及び「監査に関する計画書及び業務に関する手順書」が事前提出資料として提出されていない旨の紹介がされているため、監査を実施する際にも注意する必要がある。

関連条文

- 第 15 条の 7（実施医療機関の長への文書の事前提出等）

監査対象資料等

- 治験実施申請書（医）書式 3
- GCP ガイダンス第 32 条（第 1 項）（第 2 項）2(2)～(6)に定められている以下の資料
 - (2) 自ら治験を実施しようとする者による治験においては、第 15 条の 7 各号に掲げる文書
 - ① 治験実施計画書
 - ② 治験薬概要書（第 15 条の 5 第 2 項の規定により改訂されたものを含む。）
 - ③ 症例報告書の見本（治験実施計画書において、症例報告書に記載すべき事項が十分に読み取れる場合は、当該治験実施計画書をもって症例報告書の見本に関する事項を含むものと解してよい。）
 - ④ 説明文書
 - ⑤ モニタリングに関する手順書
 - ⑥ 監査に関する計画書及び業務に関する手順書
 - ⑦ 治験分担医師となるべき者の氏名を記載した文書
 - ⑧ 治験薬の管理に関する事項を記載した文書
 - ⑨ GCP の規定により自ら治験を実施する者及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書
 - ⑩ 治験の費用に関する事項を記載した文書（第 15 条の 7 の解説の 10 を参照）
 - ⑪ 被験者の健康被害の補償に関する事項を記載した文書
 - ⑫ 実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第 41 条第 2 項各号に掲げる記録（文書を含む。）を閲覧に供する旨を記載した文書
 - ⑬ 実施医療機関がこの省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合（第 46 条に規定する場合を除く。）には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる 旨を記載した文書
 - ⑭ その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な 事項を記載した文書
- 注) 第 26 条の 6 第 3 項により治験実施計画書・治験薬概要書が、第 54 条第 2 項により説明文書が改訂される場合がある。

- (3) 被験者の募集手順（広告等）に関する資料
- (4) 被験者の安全等に係る報告（第 15 条の 4 第 4 項に規定する情報その他治験を適正に行うために重要な情報を記載した文書）（第 31 条第 2 項参照）
- (5) 治験責任医師となるべき者の履歴書（医）書式 1
- (6) その他 IRB が必要と認める資料（企業との連携がある場合、利益相反に関する資料等）
- 治験審査依頼書（医）書式 4
- IRB 議事録
- 治験審査結果通知書（医）書式 5
- 治験実施計画書等修正報告書（医）書式 6（ある場合）
- 補足資料：実施医療機関の治験に係る業務に関する手順書、IRB に関する手順書、IRB 委員名簿

監査ポイント

「治験実施申請書（医）書式 3」に記載されている添付資料一覧と実際に提出されている資料から不足している資料がないことを確認する。

- 治験実施申請書及び添付資料
 - (1) 添付資料の内容に不備がないか確認する。
 - (2) 書類の作成日が以下の通りで、時系列に逆転がないか確認する。なお、実施医療機関の手順書等に提出期限等が定められている場合は範囲内であることを確認する。
 - ・ 作成日時系列：治験実施申請書 ≤ 治験審査依頼書 ≤ IRB 開催日 ≤ 治験審査結果通知書
 - (3) IRB の手順書が GCP に適合しているかを確認する。
 - (4) IRB 議事録より委員会が成立していることを確認する。
 - (5) IRB 議事録より当該申請が審議されていることを確認する。
 - (6) IRB 議事録は単に審議結果のみではなく、質疑、応答などの主な内容が簡潔に記載されていることを確認する。
 - (7) IRB 議事録の委員出席記録と「治験審査結果通知書（医）書式 5」の委員出席記録が一致していることを確認する。また、委員に当該治験に関与している治験責任医師、治験分担医師や治験協力者が含まれている場合には当該委員が審議・裁決には参加していないことが記録されていることを確認する。
 - (8) 審議に必要な場合には治験分担医師の履歴書も確認する。治験責任医師等となるべき者の履歴書には、当該 治験責任医師等の学歴とともに、過去に治験責任医師等その他医学的な専門家として治験に参加した経歴等や学会の認定医等の情報も含んだものであることが望ましい。

More info.

事例：自ら治験を実施する者は、予め、監査計画書を実施医療機関の長に提出し、治験の実施の承認を得なければならないが、提出していなかった。（平成 27 年度 医薬品・医療機器等 GCP/GPSP 研修会 講演要旨集）

IRB は、監査計画書が提出されないまま、治験の実施について審査し、問題ない旨の意見を述べていた。（平成 27 年度 医薬品・医療機器等 GCP/GPSP 研修会 講演要旨集）

治験計画届書の提出

医師主導治験と企業治験との違いは、医師主導治験は IRB による治験実施可否に関する審査で承認を得た後に、自ら治験を実施する者が厚生労働大臣に届出を行うのに対し、企業治験では実施医療機関との契約締結前に提出する点である。したがって、医師主導治験の場合、治験計画届書の提出日が IRB の承認日以降であることが重要である。また、届出が受理された日から起算して 30 日又は 2 週間程度*を経過した後でなければ治験を開始することができないため、実施医療機関の治験責任医師（又は治験薬管理者）に治験薬提供者から治験薬を提供する日及び治験調整医師から治験薬を払出す日や被験者からの同意取得の日等が上記日数を経過していることを監査にて確認することは重要である。

*30 日又は 2 週間程度：届出時期（計画届～治験契約）については、新有効成分/新投与経路/新配合割合の薬物を日本で初めて人に投与する場合は 30 日間、それ以外の場合は 2 週間程度と規定されている（薬機法第 80 条の 2 第 2 項）。

関連条文

- 第 15 条の 7（実施医療機関の長への文書の事前提出等）

監査対象資料等

- 治験届書及び添付資料（治験薬概要書、治験実施計画書、説明文書及び同意文書、当該治験の依頼を科学的に正当と判断した理由を記した文書等）
- 補足資料：実施医療機関の長による当該治験実施に関する承認書

監査ポイント

治験計画届書及び添付資料の有無を確認し、以下の事項を満たしていることを確認する。なお、初回届出に伴い PMDA からの照会事項があった場合には、その対応事項等についても確認する。

- 治験計画届書及び添付資料
 - (1) 薬食審査発 0531 第 4 号（平成 25 年 5 月 31 日）の各項目を網羅していることを確認する。
 - (2) 届出日は IRB 承認日以降であることを確認する。
 - (3) 添付資料に、以下の資料が含まれていることを確認する。
 - ・ 最新の治験薬概要書
 - ・ 治験実施計画書
 - ・ 説明文書及び同意文書
 - ・ 症例報告書の見本（治験実施計画書から十分に読み取れない場合）
 - ・ 当該治験の実施を科学的に正当と判断した理由を記した文書

More info.

治験計画届書に対する監査は、自ら治験を実施する者が所属する医療機関の治験事務局又は治験調整事務局の監査を行う際に行うと監査が行いやすい。治験計画届書に係る資料の確認は基本的に企業治験の場合と同じであるが、詳細は医薬品製造販売指針の「治験の計画の届出」に記載されているので参考とされたい。なお、監査の立場からは科学的見地に基づいた治験計画が立案されていることの確認を行う必要はなく、各監査対象資料間の整合性確認に留めることで差し支えない。

治験薬の受入れ

医師主導治験と企業治験との違いは、治験薬提供者という存在である。製薬企業（治験薬提供者）から治験薬の提供を受ける場合、自ら治験を実施する者は治験薬 GMP の要件を満たす治験薬の提供が受けられるよう、治験薬の品質確保に関して、予め治験薬提供者と取決めを行う必要がある。

監査では、明確な取決めが行われていること、本取決めに従って、自ら治験を実施する者が治験薬提供者から治験薬及び治験薬の製造、品質に関する記録を入手していることを確認する。

関連条文

- 第 26 条の 2（治験薬の管理）
- 第 26 条の 3（治験薬の品質の確保）

監査対象資料等

- 治験薬
- 治験薬提供者との契約書／取決め書等
- 治験薬の製造に関する記録
- 治験薬の品質試験結果に関する記録
- 治験薬の受領の記録
- 治験薬が治験薬 GMP に従って製造されたことを証明する記録
- 盲検下の治験薬の割付けコードの開封手順書（盲検下の治験の場合）
- 補足資料：治験実施計画書、治験薬の管理に関する手順書、治験計画届書

監査ポイント

治験薬の治験実施医療機関での受入れについて、以下の事項を確認する。

- 治験薬の直接の容器又は被包
以下の事項が原則邦文で記載されていることを確認する。なお、直接の容器又は被包が小さくて記載できない場合は、他の容器又は被包に記載されていてもよい。また、直接治験薬を確認できない場合、記載内容及び容器、包装形態を治験実施計画書又は治験薬の管理に関する手順書から確認する方法もある。
 - ・ 治験用である旨
 - ・ 自ら治験を実施する者の氏名及び職名並びに住所
 - ・ 化学名又は識別記号
 - ・ 製造番号又は製造記号
 - ・ 貯蔵方法、有効期間等を定める必要があるものについては、その内容
- 治験薬に添付する文書
治験薬に添付する文書、治験薬、その容器もしくは被包（内袋を含む）に以下の事項が記載されていないことを確認する。
 - ・ 予定される販売名
 - ・ 予定される効能又は効果
 - ・ 予定される用法又は用量

➤ 治験薬の輸送及び保存

治験薬の輸送及び保存中の汚染や劣化を防止するため必要な措置が講じられていることを以下のことより確認する。また、治験調整医師から各実施医療機関へ輸送する場合も同様に確認する。

- ・ 適切な治験薬の容器、包装形態である。
- ・ 貯蔵条件下で輸送されていたことが記録より確認できる。

➤ 製造記録及び品質成績

- (1) 治験薬の製造に関する記録、品質試験結果に関する記録（治験薬が使用期間中安定であることを示すもの）が入手されていること、治験薬の受領（提供を受けた治験薬の数量及び年月日）の記録が作成されていることを確認する。
- (2) 治験薬の品質が担保されていることを治験薬提供者より入手した「治験薬が治験薬 GMP に従って製造されたことを証明する記録」より確認する。
- (3) 上記の要件を満たすため、自ら治験を実施する者は治験薬提供者と取決めを行っていることを確認する。

➤ 治験薬の受入れ

- (1) 治験計画届書の届出受理後に治験薬を入手していること（30 日調査の対象となる治験の場合は、治験計画届書の届出を PMDA が受理した日から起算して 30 日経過してから治験薬を入手していること。それ以外は、治験計画の届出提出後 2 週間程度経過してから治験薬を入手していること。）を治験薬の受領の記録から確認する。
- (2) 盲検下の治験では、医療上の緊急時に治験薬の識別が直ちにできるよう措置が講じられていることを治験薬の割付けコードの開封手順書より確認する。

同意説明と同意取得

医師主導治験と企業治験との違いはない。

監査では、同意文書の保管状態について確認を行うが、同意が得られたプロセス（工程）について関係者（治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者）から聴取し、同意取得に先立ち、十分理解できるように説明し、考える時間を十分与え、自発的に同意したのであり強制的な同意取得ではなかったことを確認する。

関連条文

- 第 15 条の 6（説明文書の作成）
- 第 15 条の 7（実施医療機関の長への文書の事前提出等）
- 第 41 条（記録の保存）
- 第 50 条（文書による説明と同意の取得）
- 第 51 条（説明文書）
- 第 52 条（同意文書等への署名等）
- 第 53 条（同意文書の交付）
- 第 54 条（被験者の意思に影響を与える情報が得られた場合）
- 第 55 条（緊急状況下における救命的治験）

監査対象資料等

- 説明文書
- 署名済み同意文書（再同意を含む）

監査ポイント

同意取得状況の適切性を確認することについて、医師主導治験特有な事項は特にない。監査では、参加いただく被験者に対する倫理性を確認するため、治験責任医師を中心にヒヤリングを行う等での確認作業も行う。また、症例の直接閲覧を行う前に同意の取得について確認しておくことが望ましい。

- 説明文書
説明文書には第 51 条に規定されている項目が記載されていることを確認する。
- 被験者への説明
 - (1) 説明から同意までのプロセスについて治験責任医師等へのヒヤリング等を行い、以下の確認をする。
 - ・ 被験者に質問をする機会を与え、かつ、当該質問に十分に答えているか。
 - ・ 同意の取得方法について具体的な説明を求める。特に GCP で規定されている「十分に説明し、治験への参加について自由意思による同意を文書により得ること。」についての実施状況を確認する視点でヒヤリング内容を聴取するとよい。
 - (2) ヒヤリングとは別にカルテやワークシートの記載から、いつ説明して、いつ同意を取得したのかを確認し、上記(1)と乖離していないことを確認するとよい。

▶ 同意文書への署名

(1) 被験者となるべき者、説明を行った治験責任医師等、立会人、治験協力者が、それぞれが日付を記載して、これに記名押印し、又は署名しているかを確認する。ここでは、上記したヒヤリング等での確認事項との整合性も同意文書等の記載内容からも確認することが重要である。

- ・ 原則として同意文書の署名を代筆することは認められていない。
- ・ 治験責任医師等は、治験責任医師等及び被験者となるべき者が記名押印し、又は署名した同意文書の写しを被験者又は代諾者に交付していることを確認する。

(2) 同意文書の確認時に可能な範囲で筆跡についても整合性を確認する(同意文書が複数存在する場合など。治験コーディネーター (CRC) が同意文書を代筆したケースも報告されているので注意が必要である。)。

(3) 治験によっては事前に説明を行ったにもかかわらず説明日に被験者が納得して署名しているケースもあるので、説明日と署名日が同一の場合は経緯を治験責任医師等を確認するとよい(文書による同意の前に治験責任医師等が口頭で治験について説明している場合もある。)。

▶ 治験への継続参加

(1) 治験への参加の継続について、被験者又は代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合に、速やかに口頭で説明し、その旨の記録を残してあるかどうかを確認する。

(2) 被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合には、治験責任医師は、速やかに説明文書を改訂し、予め IRB の承認の通知文書を受領した後、すでに治験に参加している被験者に対して、治験への参加の継続について被験者又は代諾者から自由意思による同意を文書により得たのかを、説明文書の改訂日付と再同意の日付との整合性を含めて確認する(治験が終了した症例については原則として再同意を取得する必要はない。具体的には診療記録の口頭同意の記録を確認し、改訂された説明文書による文書同意の記録を確認する。)。

▶ 緊急状況下における救命的治験での同意

「緊急状況下における救命的治験」の場合の同意に関しては、被験者から事前の同意を得ることが不可能で、かつ、代諾者と連絡が取れない場合にも治験が行われることが計画されている場合には、その旨及び第 54 条の項目が治験実施計画書に記載されていることを確認する。

More info.

同意説明と同意取得に関する信頼性の保証は治験のプロセス上、特に重視されている。同意取得に関しては、企業治験も医師主導治験も同意取得は治験責任医師が GCP 第 50 条を遵守して行うため、どちらもプロセスが変わることはない。

症例登録

医師主導治験と企業治験との違いはない。

監査では、被験者の選定も含め症例登録が適切に行われていることを確認する。多施設共同治験で登録センターを治験調整事務局主体で行う場合には被験者から同意取得後に各実施医療機関と登録センター（データセンター）との連絡状況（FAX 又はメール等）が適切に行われているかどうかも監査対象とする。

関連条文

- ▶ 第44条（被験者となるべき者の選定）

監査対象資料等

- ▶ 被験者登録に関する文書（症例登録票又は被験者識別コードのリスト／被験者登録名簿／被験者のスクリーニング名簿）、原資料（診療録）
- ▶ 補足資料：同意文書、症例報告書、ワークシート等の原資料、被験者の選定・除外基準の記載資料（治験実施計画書、説明文書等）、登録手続きに際して登録センター等を設置している場合にはその登録手続き関連資料（治験実施計画書又は治験調整事務局以外の外部施設で行う場合には該当する契約書と手続き方法を示した手順書等）、盲検試験の場合には薬剤番号を割り付けた資料

監査ポイント

事前に、治験実施計画書及び説明文書で治験の目的と矛盾しない「被験者の選定基準及び除外基準」が規定されていることを確認しておく。その上で、自ら治験を実施する者が以下の事項を遵守して被験者を選定し、症例登録を適切に行っていることを確認する。確認方法としては基本的に被験者登録に関する文書、症例報告書、ワークシート等に記録された被験者選定に関する記録類を閲覧することにより行う。

- ▶ 被験者登録に関する文書等
 - (1) 以下の事項を踏まえた被験者選定状況について確認する。なお、必要に応じて治験協力者や治験責任医師へのインタビューにより、当該治験における被験者の同意取得状況を確認する。
 - ・ 被験者の選定に際しては、定められた被験者の選定・除外基準に従っているか。
 - ・ 倫理的及び科学的観点から、治験の目的に応じ、健康状態、症状、年齢、同意の能力等を十分に考慮して選定しているか。
 - ・ 被験者となることがやむを得ない場合を除き、同意の能力を欠く者を選定していないか。
 - ・ 治験に参加しないことにより不当な不利益を受けるおそれがある者を選定する場合にあっては、当該者の同意が自発的に行われるよう十分な配慮を行っているか。
 - (2) 被験者登録に関する文書は適切に作成（被験者氏名・同意日、被験者識別番号、薬剤番号、カルテ番号等に矛盾がないか）されているかを確認する。

- (3) 同意取得後に被験者の選定・除外基準に抵触していることが判明した場合には、直ちに治験を中止するとともに被験者登録に関する文書にも中止の旨が判別できるように記録されているかを確認する（被験者登録に関する文書等の監査時には中止・脱落例の識別がタイムリーに行われているかどうかも同時に確認する）。
- (4) 選択・除外基準の項目に臨床検査値等が設定されている場合、いつ時点の測定値を使用するかを事前に確認し、自ら治験を実施する者が測定結果を確認しているか、また、一連の症例登録の記録において、時系列に矛盾がないかを確認する。

More info.

症例登録は従来から電話や FAX で行われてきたが、IWRS（Interactive Web Response System）による症例登録や EDC と連携した症例登録も採用され始めている。

モニタリング

医師主導治験と企業治験との違いは、医師主導治験では、モニタリングに関する手順書及びモニタリング報告書が実施医療機関の長へ提出され、IRBでの審査対象となる点である。

監査では、適切なモニターによってIRBにて承認されたモニタリングに関する手順書に従ってモニタリングが行われていること及びその結果がモニタリング報告書として報告されていることを確認する必要がある。

なお、モニターが行うモニタリング業務への要求も企業治験とは異なる点が多く、注意を要する。つまり、医師主導治験での監査ではモニター業務の適切性を確認対象とするのではなく、モニタリング活動の結果を踏まえて、治験の品質管理が適切に行われているかどうかを確認していくことに注力すべきである。

また、モニターは実施医療機関の品質管理を行う立場であることから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いない者であること、GCP又は治験実施計画書から逸脱していることを確認した場合には直ちに当該医療機関の治験責任医師及び必要に応じて医療機関の長にも報告し、逸脱の再発を防止するための適切な措置を講じなければならない。

このように、医師主導治験におけるモニタリング業務は治験の品質管理を行うための業務であり、監査ではこれらのモニターによる予防措置・改善処置等を始めとする品質管理活動が適切に行われているかどうかを確認する。

また、多施設共同治験の場合には治験調整医師から各実施医療機関の自ら治験を実施する者に対して、共通したモニタリング手順書が提供され、各実施医療機関のIRBによる審査を受けていることも確認する。

関連条文

- ▶ 第26条の7（モニタリングの実施）
- ▶ 第26条の8（モニタリングの責務）
- ▶ 第31条（継続審査）第4項

監査対象資料等

- ▶ モニタリングに関する手順書
- ▶ モニター指名記録
- ▶ モニタリング報告書
- ▶ 補足資料：指名したモニターの適格性調査資料（履歴書、教育履歴等）、モニタリング報告書の点検及びフォローアップに関する文書（モニタリング報告書に記載があれば可）、（自ら治験を実施する者が治験を中止・中断した場合）治験の中止又は中断に関する文書（モニタリング報告書に記載があれば可）、治験の中止又は中断に関する詳細な説明文書、モニタリング手順書及びモニタリング報告書についてIRBで審査した記録（治験審査依頼書、治験審査結果通知書、IRB議事録等）

監査ポイント

監査の実施時期について、治験開始前に自ら治験を実施しようとする者とよく協議の上、決定しておく。治験の規模にもよるが、前述したように医師主導治験におけるモニタリング業務の目的が品質管理にあることを踏まえれば、当該業務の監査は実施医療機関を対象とした監査で行うことが一般的である。できる限り、治験開始後の初期、治験実施中、治験終了後の三段階に分けて監査を行うことを推奨する。多施設共同治験の場合には実施医療機関ごとにこの実施時期を分けて行う。また、モニタリング業務を外部委託した場合には、委託契約の確認やモニターの適格性の確認をどのように行っているか等も必要に応じて調査対象とする。

▶ モニタリング業務

- (1) 自ら治験を実施する者がモニタリングに関する手順書を作成していることを確認する。
- (2) 自ら治験を実施する者がモニターを指名していること、及びその際、モニターの履歴書、教育記録を確認していることを確認する。
- (3) モニタリング業務をCROに委託している場合には、その委託契約書があり、委託する業務内容、契約期間等が適切に記載され、治験開始前に締結されていることを確認する。

▶ モニタリング報告書の作成

- (1) モニタリング実施後、その都度、モニタリングに関する手順書に基づきモニタリング報告書を作成し、自ら治験を実施する者と実施医療機関の長に提出していることを確認する。
- (2) モニタリングに関する手順書に従って、適切な時期にモニタリングが実施されていることを確認する。
- (3) 治験実施計画書からの逸脱があった場合には、モニターが遵守を確保するべく講じた措置の記録が適切に作成されていることを確認する。

▶ モニタリング報告書の確認

- (1) 実施医療機関の長が受領したモニタリング報告書をIRBへ審査依頼していることを確認する。
- (2) IRBでは審査依頼を受けたモニタリング報告書について審議していることを確認する。

More info.

医師主導治験におけるモニター活動が品質管理に重点が置かれていることは前述した通りである。企業治験で通常行っているような活動をモニターには要求されていないことが多いので、監査を行う場合には、手順書やモニタリング計画書から、モニタリング業務の内容を事前に把握しておくことが重要である。また、医師主導治験におけるモニタリングの目的はそもそも企業治験とは異なるため、企業治験のモニタリングへの監査に慣れていても、医師主導治験におけるモニタリング活動、モニタリングへの監査の目的の違いをまず理解しておくことが重要である（例えば、企業治験では治験依頼者と治験責任医師、実施医療機関及び治験に係るその他の施設との間の情報交換の主役を務めることとされているが、医師主導治験では通常はこのような業務は行わない。）。

モニタリング報告書の作成や提出漏れを確認する際に実施医療機関に提出された直接閲覧実施連絡票と照合すると発見できる場合がある。

多施設共同治験の場合、モニタリング報告書を治験調整医師（治験調整委員会）に提出する場合があるので、監査の際は治験調整事務局からモニタリング報告書を入手すると効率的である。

治験薬の投与

医師主導治験と企業治験との違いはない。

治験実施計画書で治験薬の投与方法等について規定されているが、その他に治験薬管理手順書等を予め定め、この手順書で治験薬の保管管理、治験薬の処方、調剤、払出、被験者への投与/交付等の治験薬の取扱い手順を規定しているのが一般的である。監査ではこれら予め定められた方法で治験薬の投与が行われていることを確認する。

通常、実施医療機関への監査で原資料と症例報告書との整合性を確認するときに合せて、当該医療機関で作成された治験薬管理表、保管されている治験薬の在庫数量等から治験薬の収支を確認し、実際に処方されたことを示す記録（カルテ等の原資料）と症例報告書から、処方日・処方数量・被験者の服薬数量・返却数量等の整合性を確認していくことにより、正しく投与されているか否かを確認していく。

記載内容や治験薬の収支に矛盾等があれば、その理由等が原資料やモニタリング報告書で明確にされているのかも確認し、治験薬投与において治験実施計画書からの逸脱等がないかを合せて確認しておくといよい。

関連条文

- 第26条の2（治験薬の管理）
- 参考：企業治験の場合：第39条（治験薬の管理）

監査対象資料等

- 原資料（診療録や処方箋等、治験薬の処方記録）、治験薬の保管・管理記録、治験薬の投与記録、（規定されているならば）その他の治験薬管理手順書等に規定されている取扱を裏付ける資料（例えば、治験薬の空き包の回収記録、処方時に治験薬管理補助者が被験者に説明することが規定されていればその実施記録、等）
- 補足資料：治験実施計画書、説明文書、治験薬管理手順書、症例報告書、モニタリング報告書

監査ポイント

以下、確認事項の例を示す。

- (1) 治験薬管理手順書等に従い、治験薬の処方、調剤、払出、被験者への投与/交付が行われていることを確認する。
- (2) 治験責任医師又は治験分担医師が治験薬を処方していることを確認する。
- (3) 治験薬管理者又は治験薬管理補助者により、治験薬の調剤、払出、被験者への交付が行われていることを確認する。
- (4) カルテ等の原資料に記録された治験薬投与の記録や症例報告書から、被験者への投与状況が適切かどうかを確認する。
- (5) 治験薬管理手順書等に規定されている取扱を裏付ける資料から、規定されている手順が実施されていることを確認する。
- (6) 割付番号、投与量、数量等が治験実施計画書や被験者登録票に従っていることを確認する。
- (7) 治験薬の処方～交付に関する記録（治験薬管理表等）が保存されていることを確認する。

More info.

治験薬の調剤や調製に際して治験薬の割り付けが行われる場合がある。その場合、手順どおり業務が行われているかどうか確認する必要があるが、二重盲検法では監査担当者が割付けの内容を知らされないこととされている（GCP ガイダンス第2条）ため、監査を実施する際には注意が必要である。

薬剤師法第27条では、処方箋の保存期間は三年間と規定されているが、治験薬の処方箋はGCPに規定された期間保存が必要であることに注意する。

企業治験でも医師主導治験でも共通する事項だが、治験薬の調製や投与等で特殊な方法が用いられる場合*には、その調製や投与に際してダブルチェック体制（治験薬調製者と調製方法が手順に従っているか視覚的に確認する者、又は投与実施者と投与方法が手順に従っているか視覚的に確認する者）が採られる。この場合には一般的にダブルチェックしたことを示す記録（チェックシート等）を用いられることが多い。そのため監査ではこれらの記録類も確認対象とする。

*特殊な方法としては、複雑な希釈方法にて治験薬の調製を行う場合、投与速度を一定にした持続投与を行う場合の投与機器の設定、静脈内投与で他剤と併用投与する場合の投与ルートの確認等が想定される。

治験薬の管理

医師主導治験と企業治験との違いはない。

監査での保管庫の温度管理記録、治験薬の保管場所の確認については、治験薬の保存条件や実施医療機関の規模に応じて必要に応じて行うことで差し支えない。

関連条文

- 第 26 条の 2 (治験薬の管理)
- 第 39 条 (治験薬の管理)

監査対象資料等

- 治験薬管理者の選任の記録
- 治験薬の管理に関する手順書・治験薬の溶解方法その他の取扱方法を説明した文書
- 治験薬管理表
- 保管庫の温度管理記録 (必要に応じて)
- 治験薬の保管場所 (必要に応じて)

監査ポイント

以下、確認事項の例を示す。

- (1) 治験薬管理者の指名に関する文書 (指名書の作成や手順書における規定等) が作成されていることを確認する。治験薬管理者の資格要件 (実施医療機関の医師、歯科医師、薬剤師) が適切であることを確認する。
- (2) 最新の治験薬の管理に関する手順書、治験薬の溶解方法その他の取扱方法を説明した文書が治験薬管理者に提供されていることを確認する。
- (3) 治験薬が規定された条件で保管されていることを確認する。
- (4) 保管条件からの逸脱があった場合は対応が適切に行われたかどうか確認する。
- (5) 治験薬管理表に以下の内容について記録されていることを確認する。
 - ・ 日付
 - ・ 数量
 - ・ 製造番号又は製造記号
 - ・ 使用期限 (必要な場合)
 - ・ 治験薬及び被験者識別コード
- (6) 治験薬管理表の記録について以下の事項について確認する。
 - ・ 治験薬の受領、在庫、被験者ごとの使用状況、未使用治験薬の返却・処分について記録されていることを確認する。
 - ・ 受領書、返却書 (処分の記録) との整合性について確認する。
 - ・ 治験薬管理表の記録状況について確認する場合は、治験実施症例を選定し、被験者ごとの治験薬の使用状況との整合性や治験薬管理者等が治験薬を取り扱っているかどうか確認する。

(7) 治験薬の保管場所を実地に確認する場合は以下の事項について確認する。

- ・ 施錠と鍵の管理
- ・ 他の治験薬との区分
- ・ 回収した治験薬の保管状況（未使用治験薬と区分して保管されていることを確認する）
- ・ 温度計等の設置、温度異常等があった場合の対応（治験薬管理者に緊急連絡が行われる、自家発電装置に切り替わる等）

More info.

- 治験薬の保存条件からの逸脱があった場合は、逸脱に関する記録とその対応について記録されていることを確認する。
- 保管温度等、保存条件からの逸脱については、治験薬提供者に照会して品質に問題がないことを確認した記録を保管しておくことが望ましい。

IRB への変更審査申請

医師主導治験と企業治験との違いはない。

監査では、変更内容が適切な時期に申請されていることを確認する。

関連条文

- 第 15 条の 7 (実施医療機関の長への文書の事前提出等)

監査対象資料等

- 治験に関する変更申請書 (医) 書式 10
- 治験審査依頼書 (医) 書式 4
- IRB 議事録
- 治験審査結果通知書 (医) 書式 5
- 治験実施計画書等修正報告書 (医) 書式 6 (ある場合)
- 補足資料：実施医療機関の治験に係る業務に関する手順書、IRB に関する手順書、IRB 委員名簿

監査ポイント

以下、確認事項の例を示す。

- (1) 治験実施計画書等*の変更が生じている場合、それらについて「治験に関する変更申請書 (医) 書式 10」が提出されていることを確認する。
*治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書の見本、説明文書・同意文書、モニタリングに関する手順書、監査に関する計画書及び業務に関する手順書、治験責任医師、治験分担医師等
- (2) IRB の手順書等で定められている迅速審査対象外の変更については通常審査が行われていることを「IRB 議事録」及び又は「治験審査結果通知書 (医) 書式 5」より確認する。
- (3) 「治験審査結果通知書 (医) 書式 5」の内容が「IRB 議事録」と相違がないことを確認する。
- (4) 「治験実施計画書等修正報告書 (医) 書式 6」が作成されている場合、適切に対応していることを確認する。
- (5) 書類の作成日が以下の通りで、時系列に逆転がないか確認する。なお、実施医療機関の手順書等に提出期限等が定められている場合は範囲内であることを確認する。
 - ・ 作成日時系列：治験に関する変更申請書 ≤ 治験審査依頼書 ≤ IRB 開催日 ≤ 治験審査結果通知書

More info.

治験責任医師の変更が行われていた場合、実施医療機関の変更手続きに加え、治験計画変更届書を変更の前に届け出る必要がある。なお、治験分担医師の変更については、変更後 1 年以内に治験変更計画届書を届け出ることによって問題ない。

治験計画変更届書

医師主導治験と企業治験との違いはない。

治験計画届書に変更が生じる場合には、①原則として変更前に届出ることになっているが、②軽微な事項は変更後6か月を目安に届出ればよく、③予定被験者数、治験薬交付数量の治験実施に伴う変更は治験終了届書に記載すればよいとされているので、変更内容と届出時期に注意が必要である。なお、②に該当する事項は、下記関連条文の参考に記載した通知に記載されている。

関連条文

- GCP 省令：治験計画変更届に関する記載はない
- 参考：薬機法施行規則 269 条「薬物に係る治験の計画の届出」、「自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて（薬食審査発 0531 第 4 号（平成 25 年 5 月 31 日）」1-(6)-②治験計画変更届書

監査対象資料等

- 治験計画変更届書、及び変更事項に関する資料
- 補足資料：治験計画届書、治験審査結果通知書（審査された場合）

監査ポイント

以下、確認事項の例を示す。

- (1) 治験計画変更届が保管されていることを確認する（変更がある場合）。
- (2) 変更事項が序文①に該当する下記事項である場合、届出が変更前であることを確認する。
 - ・ 軽微ではない治験開始日の変更
 - ・ 治験期間の延長
 - ・ 予定される用法及び用量の変更
 - ・ 実施医療機関の追加
 - ・ 治験責任医師の交代
 - ・ 治験調整医師/調整委員会の構成医師の追加
- (3) 変更事項が序文の②に該当する事項である場合、届出時期が変更後およそ6か月以内であることを確認する。なお6か月以内に治験が終了した場合は、治験終了届書に記載すればよい。

More info.

治験審査結果通知書がある場合、通知日と届出日との前後関係を以下の例示のように確認するとよい。

実施医療機関の追加：治験計画変更届出日が「治験審査結果通知書の実施医療機関の長の通知日 ≤ 届出日 ≤ 治験薬搬入日・被験者同意説明日」であることを確認する。

治験責任医師の交代：治験計画変更届出日が「治験審査結果通知書の実施医療機関の長の通知日」と同じかそれ以前であることを確認する。

緊急回避（治験実施計画書からの緊急の逸脱）

医師主導治験と企業治験との違いは、「緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する報告書」（医）書式 8 の提出先が異なる点のみである。

監査では、治験責任医師や治験分担医師が被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかった事象が発生した場合、治験責任医師がその理由を記載した文書（医）書式 8 を作成し、直ちに実施医療機関の長に提出していることを確認する。また、実施医療機関の長を経由して IRB にも提出されていることを確認する。

GCP では求められていないが手順書に定められている場合、医師主導治験における多施設共同治験の場合には当該事象が治験調整医師にも速やかに伝達され、治験調整医師の判断により必要に応じて他の実施医療機関の治験責任医師へ当該事象の内容が伝達されているか否かも確認しておく。

関連条文

- 第 46 条（治験実施計画書からの逸脱）

監査対象資料等

- 「緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する報告書」（医）書式 8
- 「治験実施計画書からの緊急の逸脱又は変更」の記録
- 補足資料：「治験実施計画書からの緊急の逸脱又は変更」について審査した IRB での審議資料と議事録、モニタリング報告書 等

監査ポイント

以下、確認事項の例を示す。

- 治験実施計画書からの緊急の逸脱又は変更があった場合
 - (1) 治験責任医師又は治験分担医師が緊急の逸脱又は変更の記録を作成したことを確認する。
 - (2) 緊急の逸脱又は変更に関する文書の記載内容について以下の事項を確認する。
 - ・ 記録作成日が記載されているか
 - ・ 治験責任医師の記名・押印又は署名があるか
 - ・ 逸脱又は変更の内容及び理由について記載があり適切か
 - (3) 緊急の逸脱又は変更に関する文書について治験責任医師が直ちに実施医療機関の長へ報告したことを確認する。
 - (4) 当該事項の報告を受けた実施医療機関の長は当該文書を IRB に提出したことを確認する。
 - (5) 当該事項に関する IRB での審議記録及び審査結果通知書があることを確認する。
 - (6) 当該文書について実施医療機関の長が了承したことを示す文書があることを確認する。
- 多施設共同治験の場合
 - (1) 当該事項について治験責任医師と同一人物である自ら治験を実施する者が治験調整医師に速やかに報告したことを確認する。
 - (2) 報告を受けた治験調整医師は報告内容を検討し、必要に応じて（多くは有害事象と判断される場合だが、治験実施計画書に問題がある場合も想定される）他の共同治験施設の自ら治験を実施する者（治験責任医師）に連絡したことを確認する。

More info.

治験調整医師（又は治験調整事務局）と他の自ら治験を実施する者との間のやり取りの記録も保管が必要な書類となる場合があるため、保管状況（保管義務期間）も含めて確認することが必要である。

新たな安全性情報

医師主導治験と企業治験との違いはない。

自ら治験を実施する者は積極的に該当情報を収集する責務があり、治験開始前に情報収集方法について文書により定めておくことが必要である。新たな安全性情報を入手した場合には自ら治験を実施する者（治験調整医師が判断した場合でも、各施設の自ら治験を実施する者はその判断に同意するか否かという形で判断していることが必要）は、治験継続の可否等を検討し、必要に応じて治験実施計画書及び治験薬概要書の改訂等の措置を行う必要がある。その結果を当該情報とともに実施医療機関の長に報告することが求められる。また、入手した新たな安全性情報については IRB の審査対象となる。

監査では新たな安全性情報の入手し対応に至るまでの工程が定められた手順により適切に行われているか関連資料を基にして確認していく。

関連条文

- ▶ 第 26 条の 6（副作用情報等）

監査対象資料等

- ▶ 副作用情報等の収集に関する手順書（多くの場合、有害事象の取扱いに関する手順書又は治験実施計画書に併記されている）
- ▶ 安全性定期報告（DSUR）
- ▶ 補足資料：有害事象の取扱いに関する手順書、重篤な有害事象に関する報告書、モニタリング報告書、治験薬の添付文書（既承認薬で改訂された場合）、治験実施計画書、治験薬概要書、説明文書、IRB の継続審査に関する資料 等
- ▶ 補足資料（多施設共同治験の場合）：それぞれの自ら治験を実施する者とやり取り（監査証跡）のすべて（このやり取りにより、治験調整医師、及び、それぞれの自ら治験を実施する者がどのように判断したのかを再現できるかどうかを確認する）

監査ポイント

以下、確認事項の例を示す。

- ▶ 治験開始前又は開始後初期に確認すべき事項
 - (1) 副作用情報等の収集に関する手順書（治験実施計画書や別途定める有害事象の取扱いに関する手順書等で規定する場合もある）が定められていることを確認する。
 - (2) 多施設共同治験の場合には、副作用情報等の収集に関する手順書の内容について治験調整医師及び各実施医療機関の自ら治験を実施する者の合意が得られていることを確認する。
 - (3) 副作用情報等の収集に関する手順書の作成日は治験薬投与前かどうかを確認する。
 - (4) 副作用情報等の収集に関する手順書の記載要件として以下の事項に関する手順が定められていることを確認する。
 - ・ 自ら治験を実施する者による新たな安全性情報の収集方法に関する手順
 - ・ 多施設共同治験の場合には治験調整医師と他の自ら治験を実施する者との間で新たな安全性情報について、速やかに情報交換する方法（情報交換の記録を確認できる方法で

あること)

- ・ 得られた新たな安全性情報について自ら治験を実施する者が行う安全性の評価（発現状況、治験薬との因果関係、未知・既知の判断、重篤性の区分等）の手順
- ・ 安全性の評価結果により、自ら治験を実施する者が薬機法施行規則第 273 条に従い、規制当局へ届け出る手順

➤ 治験薬投与後に確認すべき事項

- (1) 治験薬の副作用情報等（被験者の安全に悪影響を及ぼし、治験の実施に影響を与え、又は治験継続に関する IRB の承認を変更する可能性のある情報）について収集・検討していることを確認する。
- (2) 治験薬の副作用情報等を実施医療機関の長へ速やか（情報入手後 1 ヶ月以内）に提供していることを確認する。
- (3) 治験薬について、未知で重篤な副作用及び既知で重篤（死亡・死亡のおそれ）な副作用の発生に関する情報を入手した際に、実施医療機関の長（複数の実施医療機関において治験を実施する際には他の実施医療機関の治験責任医師を含む）へ直ちに通知していることを確認する。
- (4) 治験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項、又はその他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときには、必要に応じ、治験実施計画書及び治験薬概要書を手順書に従って改訂していることを確認する。
- (5) 新たな重要な情報が得られた場合には、治験薬概要書の改訂に先立って、実施医療機関の長及び規制当局にこれらの情報を報告していることを確認する。ただし、治験薬提供者から報告される事項（措置報告、研究報告等）は報告不要。

More info.

安全性情報の検討結果によっては、治験実施計画書、治験薬概要書、説明文書等の改訂措置が行われる場合がある。その場合には改訂後の記載内容に当該事象の評価内容が適切に反映されていることや、治験中の被験者に対しては再同意のための文書による説明と再同意の取得が行われていることも確認する。

有害事象の取り扱い

医師主導治験と企業治験との違いはない。ただし、重篤な有害事象が発生した場合には、治験責任医師は実施医療機関の長だけでなく、他の実施医療機関の治験責任医師（多施設共同治験の場合）及び治験薬提供者に直ちに報告を行わなければならない。

また、医師主導治験においては、被験者に健康被害が生じた場合に求められる補償措置は、必ずしも自ら治験を実施する者による保険への加入に基づく金銭の支払いに限られるものではなく、実施医療機関において被験者の健康被害に対する補償措置を履行するための手順書を予め定めておく必要がある。監査では当該治験に適用する補償方策が明確にされていることを確認する。

関連条文

- 第 15 条の 9（被験者に対する補償措置）
- 第 31 条（継続審査等）第 2 項
- 第 39 条の 2（業務の委託等）
- 第 45 条（被験者に対する責務）第 3 項、第 4 項
- 第 48 条（治験中の副作用等報告）第 3 項

監査対象資料等

- 実施医療機関の治験の実施に関する手順書
- 健康被害の補償に関する治験施設支援機関の手順に関する文書
- 重篤な有害事象に関する報告書（医薬品治験）（医）書式 12-1
- 重篤な有害事象に関する報告書（医薬品治験：詳細記載用）（医）書式 12-2
- 治験審査依頼書（医）書式 4
- IRB 議事録
- 治験審査結果通知書（医）書式 5
- 補足資料：健康被害の補償に関する自ら治験を実施する者の手順書、有害事象の取扱いに関する手順書、治験実施計画書、カルテ等の原資料

監査ポイント

以下、確認事項の例を示す。

- (1) 実施医療機関の長が被験者に生じた健康被害に対する補償措置を履行するための手順を定めていることを確認する。また、実施医療機関の長及び治験責任医師等が被験者に生じた有害事象に対して適切な医療が提供されるよう、事前に必要な措置を講じていることを確認する。
- (2) 治験施設支援機関（SMO）に治験の実施に係る業務の一部を委託している場合には、当該 SMO が治験責任医師又は実施医療機関とともに、当該受託業務により生じた健康被害の補償のための手順を定めていることを確認する。
- (3) 有害事象が生じた場合には、有害事象に対して十分な医療が被験者に提供されているか、有害事象に対する治療が必要である旨を治験責任医師等が被験者に通知しているかをカルテ等の原資料から確認する。

- (4) 治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には、手順書に従い適切に健康被害補償業務が実施されているか確認する。
- (5) 治験責任医師が治験薬の副作用によると疑われる重篤な有害事象の発生を認めたときは、直ちに実施医療機関の長、他の実施医療機関の治験責任医師、治験薬提供者に報告していることを確認する（統一書式（医）書式 12-1, 2）。
- (6) 重篤な有害事象が発生した実施医療機関において、治験継続の適否の審査が行われていることを確認する。

More info.

予め、治験実施計画書等において治験薬の安全性評価に重要と規定された有害事象がある場合は、当該有害事象を治験薬提供者との取り決めに従って治験薬提供者に報告されていることを確認する。

重篤な有害事象は、医薬品医療機器法施行規則に従って PMDA に報告が必要な場合があるので、必要な場合は PMDA への報告状況について確認する。なお、PMDA への報告は、多施設共同治験の場合は治験調整医師（治験調整委員会）が行う場合がほとんどである。

年次報告

医師主導治験と企業治験との違いはない。

監査では、実施医療機関の治験に係る業務に関する手順書に記載されている頻度で継続審査が行われていること、及び治験実施状況報告書の記載内容に不備がなく、適切に治験の継続について審査されていることを確認する。

関連条文

- 第31条（継続審査等）第1項

監査対象資料等

- 治験実施状況報告書（医）書式11
- 治験審査依頼書（医）書式4
- IRB 議事録
- 治験審査結果通知書（医）書式5
- 補足資料：医療機関の治験に係る業務に関する手順書、IRB に関する手順書、IRB 委員名簿

監査ポイント

以下、確認事項の例を示す。

- (1) 治験期間が1年を超える場合、1年に1回以上継続審査が行われていることを確認する。
- (2) 治験実施状況報告書（医）書式11の「治験実施状況」については、重篤な有害事象の発生の有無、治験実施計画書からの逸脱の有無を事前にモニターから確認し、有りの場合にはそれらが適切に記載されていることを確認する。
- (3) 書類の作成日が次であるか確認する。なお、医療機関の手順書等に提出期限等が定められている場合は範囲内であることを確認する。
 - ・ 作成日時系列：治験実施状況報告書 ≤ 治験審査依頼書 ≤ IRB 開催日 ≤ 治験審査結果通知書
- (4) 初回申請時に医療機関の長が治験を行うことの適否について意見を聞いた IRB で継続審査が行われていることを確認する。なお、専門 IRB にも意見を聞いている場合には、当該専門 IRB の意見を聞いたかも確認する。
- (5) IRB 議事録より継続審査が行われていることを確認する。
- (6) IRB 議事録より委員会出欠状況が治験審査結果通知書と相違がないことを確認する。

More info.

治験の実施状況報告は、企業治験と異なるところはなく「1年に1回以上」の起算日については医療機関の手順書等で定められていればそれに従うが、もし、定められていない場合、起算日は企業治験では、「治験契約を締結した日を起算日として、その日から1年を超える場合」とされている（参照：詳細 GCP 省令日本 QA 研究会編薬事日報社 194 頁）ので、医師主導治験の場合は「医療機関の長から治験の実施の承認を得た日」と解するのが妥当と思われる。

症例報告書

医師主導治験と企業治験との違いはない。

監査のタイミング等によっては監査方法が異なってくる。つまり、治験実施中にいわゆる実施医療機関への監査の中で直接閲覧を行って確認する場合と、自ら治験を実施する者が症例報告書を回収し、症例固定後に行う監査（個々の治験の監査）では監査の方法が異なる。前者の場合、原資料との整合性を確認することが主であるが、後者の場合には整合性確認は行わず、適切な手順によって点検・収集されていること、及び治験実施計画書に基づき適切に記載されていることを確認する。特に症例検討会等で症例の取扱いに変更が必要な場合など、症例報告書回収後の修正変更が適切に行われていることも確認の対象となる。前者のみの監査とするか、後者も含めた監査を行うのかは監査に関する計画書や手順書を作成するときに自ら治験を実施する者と決定しておく。また、この決定時には最終的に症例報告書がどこに保存されるのかを確認しておくことも重要である。

関連条文

- 第47条（症例報告書）

監査対象資料等

- 原資料、検査の基準値及びその範囲、症例報告書、症例報告書の変更及び修正記録、治験実施計画書からの緊急の逸脱又は変更の記録、原資料との矛盾を説明した記録
- 補足資料：治験実施計画書、治験分担医師及び協力者リスト、モニタリング報告書、症例報告書の見本、症例報告書の記載方法及び変更又は修正の手引書（EDCの場合には入力マニュアル）、署名・印影一覧表等

監査ポイント

症例報告書を紙で残すケースを想定して以下の確認項目を示すが、電子媒体（e-CRF）を利用する場合には確認不要或いは対象資料名を読替えて取り扱う。

- (1) 症例報告書の見本が作成されていることを確認する。
- (2) 被験者ごとに症例登録票（登録日）が作成されていることを確認する。
- (3) 署名・印影一覧表があることを確認する。
- (4) 臨床検査基準値一覧があることを確認する。
- (5) 治験の実施に先立ち「症例報告書等の記載、変更及び修正に関する手引書」又はそれに相当する文書が作成されていることを確認する。
- (6) 症例報告書に対応して診療録等の原資料（診療録、治験実施計画書に規定された各種検査データ、適格性確認票等）が適切に保管されていることを確認する。
- (7) 症例報告書の記載内容は診療録等の原資料と矛盾がないかどうかを確認する。矛盾がある場合は、その理由を説明する記録が作成され、その記録が保存されていることを確認する。
- (8) 症例報告書の記載に変更や修正がある場合、「症例報告書等の記載、変更及び修正に関する手引書」に従って適切に行われていることを確認する。

（その他、有害事象の発生、治験実施計画書からの逸脱等の対応が適切に行われているかについても確認する。）

More info.

多施設共同治験の場合、症例報告書の様式の作成や症例報告書の点検やデータのレビューはDM担当者により行われることが多い。監査を行う場合は、DM業務に関する文書、記録も参考にするとよい。

治験薬の回収

医師主導治験と企業治験との違いは、医師主導治験の場合、治験薬回収の方法については治験薬提供者と協議し決定している場合が多い。

その方法を治験薬提供者との取り決め又は治験薬の管理に関する手順書等に記載されている場合が多いため、監査では、治験薬の回収手順がこれらの文書に記載されている方法と相違が無いことを確認する。

なお、治験によっては治験薬を回収せず、実施医療機関で廃棄する場合もある。その場合は、上記取り決め又は手順書に記載されている方法で廃棄されていること及び治験薬管理表より収支を確認することが必要である。

関連条文

- 第26条の2（治験薬の管理）
- 第39条（治験薬の管理）

監査対象資料等

- 治験薬等返却書、治験薬管理表、治験薬処分の記録（廃棄等が行われていた場合）
- 補足資料：治験薬提供者との取決め書、治験薬の管理に関する手順書、治験薬等受領書、症例報告書

監査ポイント

以下、確認事項の例を示す。

- 治験薬等返却書
治験薬等返却書の有無と以下の記載内容を確認する。
 - ・ 実施医療機関名、治験薬管理者名、返却日、治験薬名、数量又は組番、製造番号又は Lot. 番号等の記載があるか。
 - ・ 治験薬管理者又は返却者（治験薬管理者と異なる場合）の記名・押印又は署名があるか。
 - ・ 返却数量は使用数量及び交付数量から算出された数量と一致しているか。
 - ・ 二重盲検比較試験の場合は、返却日は開鍵会以降か、又は開鍵会以前であっても開鍵会までに回収した薬剤が封印されていた事実を示す資料があるか（例：治験薬割付責任者の陳述等）
- 治験薬管理表
治験薬管理表の有無と以下の記載内容を確認する。
 - ・ 治験薬管理者の署名又は記名・押印があるか。
 - ・ 日付、数量又は組番、製造番号又は Lot. 番号、治験薬名（治験課題名）及び被験者識別コードが記載されているか。
 - ・ 治験薬の受領、払出し、返却に関する記載は治験薬等返却書（治験薬収支一覧表）と矛盾がないか。

➤ 回収治験薬等の保管

回収治験薬等の保管状況（回収治験薬の保管庫）について以下を確認する。

- ・ 回収治験薬は区別して保管され、治験薬等回収書と矛盾がないか。
- ・ 未在庫治験薬、当局見本、識別不能性確認用（二重盲検比較試験の場合）が保管されているか。
- ・ ただし、これらの対象となる治験薬が治験薬提供者側で保管されている場合も多く、その場合には、必要に応じて、治験薬提供者側での保管状況を確認する。

More info.

企業治験の多くの場合、各治験の個々の監査又はシステム監査で治験薬の回収に関する監査を実施している。しかし、医師主導治験の場合には実施医療機関での治験薬管理に関する監査で治験薬の収支を確認することで、治験中の管理状況の適切性から回収以降の監査を実施しない場合もある。したがって、治験薬の回収に関する監査の実施については（できれば監査計画策定時）、自ら治験を実施する者と相談して決定しておくことを推奨する。

治験終了（中止・中断）

医師主導治験と企業治験との違いはない。

自ら治験を実施する者から当該実施医療機関の長により承認された治験終了報告書（中止・中断の場合には治験中止報告書）が IRB で適切に審議・承認されていることを確認する。

関連条文

- 第 26 条の 10（治験の中止等）：自ら治験を実施する者
- 第 40 条（治験の中止等）：実施医療機関の長
- 第 49 条（治験の中止等）：治験責任医師

監査対象資料等

- 治験終了（中止・中断）報告書（医）書式 17
- 治験審査依頼書（医）書式 4
- IRB 議事録
- 治験審査結果通知書（医）書式 5
- 補足資料：モニタリング報告書、カルテ等の原資料、治験中止届書、治験終了届書

監査ポイント

上記関連条文には、自ら治験を実施する者、実施医療機関の長、治験責任医師の 3 者に対して、それぞれの実施すべき項目が記載されている。そのため、それぞれの立場で必要な書類がやり取りされているか、被験者に通知された結果があるか等の確認が必要となる。

- 自ら治験を実施する者
(ただし、第 46 条の被験者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由のために治験実施計画書に従わなかった場合は除く。)
 - (1) モニタリング等の指摘により GCP や治験実施計画書に違反し、適正な治験に支障を及ぼした場合、治験を中止したことを「治験終了（中止・中断）報告書（医）書式 17」より確認する。さらに、不遵守のため治験を中止した場合には、規制当局に速やかに報告したことを「治験中止届書」より確認する。
 - (2) 治験を中断し、又は中止する場合には、速やかその旨及びその理由を医療機関の長に文書により通知したことを「治験終了（中止・中断）報告書（医）書式 17」より確認する。
 - (3) 収集された臨床試験の試験成績に関する資料が、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の第 14 条の 3（特例承認）に規定する申請書に添付されない場合には、その旨及びその理由を医療機関の長に文書により通知したことを確認する。
- 治験責任医師
 - (1) 第 40 条第 2 項の通知により治験が中断され、又は中止されたときは、被験者に速やかにその旨を通知し、適切な医療の提供その他必要な措置を講じたことを「カルテ等原資料」より確認する。

- (2) 治験を中断し、又は中止したときは、実施医療機関の長に速やかにその旨及びその理由を文書により報告したことを「治験終了（中止・中断）報告書（医）書式17」より確認する。
- (3) 治験を終了したときは、医療機関の長にその旨及びその結果の概要を文書により報告したことを「治験終了（中止・中断）報告書（医）書式17」より確認する。

➤ 実施医療機関の長

- (1) 自ら治験を実施する者から「治験終了（中止・中断）報告書（医）書式17」にて、治験を中断し、又は中止する旨の通知を受けたとき又は第26条の10第3項の規定により自ら治験を実施する者から申請書に添付されないことを知った旨の通知を受けたときは、速やかにその旨及びその理由を治験責任医師及びIRB等に文書により通知したことを確認する。
- (2) 治験責任医師から「治験終了（中止・中断）報告書（医）書式17」にて治験を中断し、又は中止する旨の報告を受けた場合は、速やかにその旨及びその理由をIRB等及び治験依頼者に文書により通知したことを確認する。

More info.

治験の終了手続きが完了すると、治験実施医療機関を含め、CROやSMOに保存されている当該治験資料に関する閲覧について契約事項に記載がない限り監査の受入れを認めない場合もあるので、関係する契約書等の記載要件には注意を要する。

また、医師主導治験を大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）などへ登録している場合には、その登録内容が該当治験の終了等（中止・中断含む）になっていることが望ましい。

データマネジメント

医師主導治験と企業治験との違いはない。

データの取扱いについて予め定められた手順（治験実施計画書及び別途定めた「データマネジメントに関する計画書」等）に従って、症例データ等が取扱われていることを確認する。特に注意すべきは治験薬提供者（医薬品等製造販売業者等）が症例固定に関わっている場合で、症例固定を統括する者として、自ら治験を実施する者もしくは自ら治験を実施しようとする者が指名したデータマネジメントの責任者（DM 責任者：治験薬提供者以外の者で、治験薬提供者と利益関係を有しない者に限る）がデータの取扱いを管理していることを確認する。また、電子データを取り扱うため、治験薬提供者がデータ処理を協力して行っている場合にはデータ処理のどのような工程で関与しているのかが手順書等で明確にされており、その工程はDM 責任者の管理監督下で作業されていることを確認しておく。

関連条文

- 第 26 条の 11（総括報告書）
- 第 26 条の 12（記録の保存等）

監査対象資料等

- 症例及びデータの取扱いに関する基準文書、症例の取扱いに関する記録（症例検討会を開催した場合にはその記録）、症例固定を行ったことを示す文書（仮固定を行った場合には仮固定を行った記録）、データマネジメントに関する計画書（DM 計画書）、データマネジメントに関する報告書（DM 報告書）、効果安全性評価委員会に関する記録（開催された場合）、開鍵に関する記録（二重盲検比較試験の場合）
- 補足資料：治験実施計画書、症例報告書、モニタリング報告書、治験薬の割付けに関する記録（二重盲検比較試験の場合）

監査ポイント

以下、確認事項の例を示す。

- データマネジメント（DM）に関する事項
 - (1) DM 計画書が作成されていることを確認する。
 - (2) DM 計画書の作成者及び承認者（自ら治験を実施する者又は実施医療機関の専門家）が明確にされていることを確認する。
 - (3) DM 計画書に記載された業務内容は治験実施計画書と矛盾がないかを確認する。
 - (4) 治験実施計画書の改訂等により新たな業務が発生した場合や業務内容に大きな変更がある場合は DM 計画書を改訂していることを確認する。
 - (5) DM 報告書が作成されていることを確認する。
 - (6) 作成された DM 報告書の作成者及び承認者（自ら治験を実施する者又は実施医療機関の専門家）が明確にされていることを確認する。
 - (7) DM 業務の実施内容は治験実施計画書及び DM 計画書と矛盾がないことを確認する。

- ▶ 症例固定に関する事項
 - (1) 自ら治験を実施する者は「症例及びデータの取扱い基準（症例採否基準）」を作成・承認していることを確認する。
 - (2) 症例検討会用の資料が作成され、症例採否基準に従って症例検討結果が作成されていることを確認する。
 - (3) 症例検討会では症例等の取扱い・対応について検討していることを確認する。
 - (4) 症例検討会よりも前に入力データの仮固定を実施した記録があることを確認する。
 - (5) 症例検討会の結果による措置を実施した後に入力データの固定を実施した記録があることを確認する。
- ▶ 二重盲検比較試験の場合
 - (1) 予定より早いエマージェンシーキーの開封の有無を確認する。
 - (2) 開封が行われていた場合には、開封記録の記載内容について以下の内容を確認する。
 - ・ 開封年月日の記載はあるか。
 - ・ 実施医療機関名、治験薬名、治験識別番号が記載されているか。
 - ・ 自ら治験を実施する者が開封記録を作成しているか。
 - ・ 開封の理由が記載されているか。
 - (3) 開鍵に関する記録について以下の記載内容を確認する。
 - ・ 開鍵の日時が記載されているか。
 - ・ 開鍵の出席者が記載されているか。
 - ・ 症例等への対応がすべて終了し、開鍵前に症例固定が行われた記録があるか（問題症例等への対応がすべて終了していることの確認を含む）。
 - ・ 開鍵迄、適切に治験薬割付け表及びエマージェンシーキーが保管・管理されていたか。
 - ・ 開鍵時に薬剤の盲検性が保証されていたことが確認されているか。
- ▶ 効果安全性評価委員会の開催が計画されていた場合
 - (1) 効果安全性評価委員会に関する記録があることを確認する。
 - (2) 効果安全性評価委員会標準業務手順書に従い、会合の記録が作成されていることを確認する。

More info.

データベース化にあたり、予めデータの取扱いについて信頼性を担保できるような状態となることが大切である。また、電子データの取扱いについてはER/ES指針（電磁的記録及び電子署名の利用に関する指針）等に従うことが求められる。

入力データの誤りや追加データがあった場合、データ固定の解除が行われる場合がある。その場合はデータの再固定の手順について確認することが必要である。

統計解析

医師主導治験と企業治験との違いはない。

監査対象資料とする統計解析計画書、解析プログラムの検証記録及び統計解析報告書を作成しない治験もある。その場合には、これら一連のデータ集計・解析に関する方法（工程・手順）を示す資料が治験開始前に作成されているか、又は治験実施計画書等で解析方法が示されている。いずれにしても予め定められた方法で収集したデータを集計し解析していることを確認する。

一般的には統計解析に関する計画書や報告書が作成される。その場合にはこの計画書や報告書と治験実施計画書との間で記載内容に矛盾がないことも確認する。

また、統計解析を統括する者として、自ら治験を実施する者もしくは自ら治験を実施する者が指名した統計解析の責任者（治験薬提供者以外の者に限る）がデータの集計・解析を管理していることを確認する。治験薬提供者が本イベントの業務に関与している場合には、その業務内容が手順書等で明確にされており、統計解析責任者の管理監督下で業務が行われていることを確認しておく。

関連条文

- 第 26 条の 11（総括報告書）
- 第 26 条の 12（記録の保存等）

監査対象資料等

- 統計解析計画書、解析プログラムの検証記録、データベース、統計解析報告書
- 補足資料：治験実施計画書 等

監査ポイント

以下、確認事項の例を示す。

- 統計解析計画書
 - (1) 統計解析計画書（又はそれに準ずる資料）が作成されているか。
 - (2) 統計解析計画書（又はそれに準ずる資料）の作成者・承認者は自ら治験を実施する者又は自ら治験を実施しようとする者が指名した者か。
 - (3) 統計解析計画書（又はそれに準ずる資料）は治験実施計画書と矛盾がないか（治験実施計画書が統計解析計画書を兼ねている場合は本確認不要）。
- 解析プログラム
 - (1) 解析プログラムが作成されている場合にはそのプログラムの検証記録は作成されているか。
 - (2) 該当する各解析プログラムの検証は統計解析報告書（治験総括報告書が統計解析報告書を兼ねている場合には治験総括報告書）の作成日よりも前に行われているか。
- 統計解析報告書
 - (1) 統計解析報告書（又はそれに準ずる資料）が作成されているか。
 - (2) 統計解析報告書（又はそれに準ずる資料）の作成者・承認者は自ら治験を実施する者が指名した者か（治験総括報告書が統計解析報告書を兼ねている場合には本確認不要）。
 - (3) 解析結果は治験実施計画書の解析方法、統計解析計画書（又はそれに準ずる資料）と矛盾しないか。

More info.

データの集計・解析にあたり、予め集計・解析の手順について、信頼性を担保できるような状態となっていることが大切である。追加の解析が行われていた場合は、その手順が妥当であるかどうか確認すべきである。

解析プログラムの検証はダブルプログラミングによって行われる場合が多い。

解析用データセットの作成についても必要な場合は確認する。

治験総括報告書

医師主導治験と企業治験との違いはない。

治験総括報告書の監査を行わない場合も想定されるが、監査を行う場合には、治験総括報告書の記載内容が治験総括報告書ガイドラインの記載事項を満たし、かつその内容が治験実施計画書、症例報告書、データマネジメント及び統計解析に関する資料と整合していることを確認する。なお、治験総括報告書の作成に当っては、作成を外部委託する場合や、多施設共同治験の場合には治験調整医師が代表して作成する場合もある。そのため、作成の経緯について予め定められた手順に従って作成されているかどうかを確認することが大切である。

関連条文

- 第 26 条の 11 (総括報告書)
- 第 26 条の 12 (記録の保存等)

監査対象資料等

- 治験総括報告書作成に係る担当者一覧、治験総括報告書の作成経緯、治験総括報告書
- 補足資料：治験実施計画書、契約書、治験審査結果通知書、症例報告書、問題症例等についての対応の記録、開鍵に関する記録、統計解析報告書等

監査ポイント

以下の監査ポイントは参考例であり、治験総括報告書の監査を行う場合には、どんな内容・項目を対象に監査を行うのかを自ら治験を実施する者と予め相談して決定しておく。

- 治験総括報告書の監査における基本的確認事項
 - (1) 治験総括報告書の作成に関する手順に従って作成されているか。
 - (2) 「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン(平成 8 年 5 月 1 日薬審第 335 号)」に示された項目が網羅されているか。
 - (3) 治験の標題、目的、計画、方法、選択・除外基準等は治験実施計画書と矛盾がないか。
 - (4) IRB 委員の氏名と職名、審議された年月日は治験審査結果報告書と矛盾がないか。
 - (5) 治験期間は症例報告書の期間(最初の被験者登録日～治験の最終観察日)と矛盾がないか。
 - (6) 治験総括報告書に自ら治験を実施する者の署名、日付の記載があるか。
 - (7) 治験総括報告書に記載された治験成績の内容は図表及び統計解析報告書(又はそれに準ずる資料)と矛盾がないか(統計解析報告書又はそれに準ずる資料を作成しない場合においては少なくとも統計解析結果の出力データ(電子媒体)について治験総括報告書掲載データとのサンプリング照合を行う)。
 - (8) 治験総括報告書の概要が本文中の記載内容と矛盾しないか。
- 治験総括報告書の作成を外部に委託している場合は上記事項に加えて以下を確認
 - (1) 治験実施計画書に規定した作成委託先と矛盾がないか。
 - (2) 委受託契約書(又はそれに準ずる資料)の委託業務内容は治験計画書と矛盾がないか。
 - (3) 自ら治験を実施する者によるレビューが適切に行われているか。

治験終了届書の提出

医師主導治験と企業治験との違いはない。

治験終了届書の監査を行わない場合も想定されるが、監査を行う場合には、自ら治験を実施する者から当該実施医療機関の長に提出された治験終了報告書（中止・中断の場合には治験中止報告書）が IRB で適切に審議・承認されていることを確認し、その上で、当局に提出された治験終了届書（中止・中断の場合には治験中止届書）が「自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて（平成 25 年 5 月 31 日 薬食審査発 0531 第 4 号）」の記載要件を満たしていることを確認する。

関連条文

- 第 15 条の 7（実施医療機関の長への文書の事前提出等）
（終了届書に係る条文はないが、治験計画届書と扱いは同等と考えられ、IRB 承認後に自ら治験を実施する者が当局に治験の終了を届け出る）
- 参考：自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて（平成 25 年 5 月 31 日 薬食審査発 0531 第 4 号）

監査対象資料等

- 治験終了報告書（中止・中断の場合には治験中止報告書）、治験終了通知書（作成している場合）、治験終了届書
- 補足資料：治験終了報告書（中止・中断の場合には治験中止報告書）を審査した IRB の議事録、治験実施計画書、治験計画届書、治験計画変更届書（あれば）、治験薬の収支が確認できる資料（治験調整医師への治験薬返却に関する資料）等

監査ポイント

以下、確認事項の例を示す。

- (1) 自ら治験を実施する者が作成した治験終了報告書が実施医療機関の長から IRB 委員長へ通知されているか。
- (2) 治験終了報告書には治験の概要について記載されているか。
- (3) 治験終了届書（中止・中断の場合には治験中止届書）には届出者の押印があるか。
- (4) PMDA の受付印があるか（治験計画変更届書も同様）。
- (5) 治験終了届書（中止・中断の場合には治験中止届書）は「自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて（平成 25 年 5 月 31 日、薬食審査発 0531 第 4 号）」の各項目を網羅しているか。
- (6) 治験中止届書が提出されている場合には届書には中止時期、中止理由、中止決定後の対応状況の具体的な記載がなされているか。
- (7) 治験終了届書（中止・中断の場合には治験中止届書）に記載された実施医療機関ごとの治験薬の交付数量、使用数量、回収数量、被験者数は治験薬等返却書（薬剤収支一覧表）と矛盾がないか。

More info.

治験届出に係る資料の調査は基本的に企業治験で行う監査と変わりはないが、詳細は医薬品製造販売指針の治験の取扱いにおいて治験の計画の届出について記載されているので必要に応じて参考とされたい。

記録の保存

医師主導治験と企業治験との違いは、企業治験の治験依頼者が保管しなければならない「実施医療機関との契約書」は医師主導治験にはなく、その代わりとして「承認書（実施医療機関の長による承認のための文書）」を自ら治験を実施する者は保存しなければならない（第 26 条の 12）。

監査では、自ら治験を実施する者（第 26 条の 12）、治験審査委員会（第 34 条）及び実施医療機関（第 41 条）で定められている記録が手順書に従い適切に保存されていることを実施医療機関に訪問して確認するのがよいと考える。なお、多施設共同治験で治験調整医師に業務を委嘱している場合、自ら治験を実施する者が保管する記録が治験調整医師又は治験調整事務局にて保管している場合がある。委嘱の記録又は手順書等を予め確認し、どの資料がどこに保管されているかを把握された方がよい。

関連条文

- 第 26 条の 12（記録の保存等）：自ら治験を実施する者
- 第 34 条（記録の保存）：治験審査委員会の設置者
- 第 41 条（記録の保存）：実施医療機関の長
- その他の参照すべき条文：第 15 条の 1（業務手順書等）、第 15 条の 4（治験実施計画書）、第 15 条の 8（業務の委託）、第 26 条の 2（治験薬の管理）

監査対象資料等

- 自ら治験を実施する者が保存すべき治験記録等に関する手順書
- 治験実施計画書、承認書、総括報告書、その他 GCP の規定により自ら治験を実施する者が作成した文書又はその写し
- 症例報告書、IRB の意見について実施医療機関の長から自ら治験を実施する者に通知された文書、その他 GCP により実施医療機関の長又は治験分担医師から入手した記録
- モニタリング、監査その他の治験の実施の基準及び管理に係る業務の記録
- 治験を行うことにより得られたデータ
- 治験薬に関する記録（治験薬の製造に関する記録及び品質試験に関する記録、治験薬授受の記録、治験薬提供者から提供を受けた場合にはその数量及び年月日の記録、治験薬の処分の記録、記録の取扱いに関する治験薬提供者との契約書等）
- 補足資料：当該治験で用いる記録の保存に関する手順書、治験実施計画書、外部の記録保存施設との契約書（保存を外部委託した場合）等

監査ポイント

監査対象資料が該当する手順書等や治験実施計画書に従って作成され、保存されていることを確認する。同時に記載内容の適格性（矛盾や不整合がないかどうか等）も確認する。これらの該当資料の保存状況については他の監査対象項目で調査していく事項であることからここでは省略する。

また、治験終了後の最終保存に関する監査を実施することはないものと推察される。そこで、治験開始前に作成する監査計画書を策定するときに、記録の最終保存等の監査の実施の有無については、自ら治験を実施する者とよく協議して決定する。

以下、一般的な記録保存に関する確認事項の例を示す。

- (1) 自ら治験を実施する者が保存すべき治験記録等の取扱いに関する手順書の有無を確認し、保存対象の記録等が特定されていること、予め保存場所が定められていること、保存資料の管理責任者が特定されていることなどを確認しておく。これらの事項については治験実施計画書で規定している場合もある。
- (2) 保存期間については製造販売承認日から 5 年又は再審査終了日のいずれか遅い方までの期間、保存されることが規定されていることを確認する。特に GCP では製造販売の承認を受ける日又は治験の中止若しくは終了の後 3 年を経過した日のうちいずれか遅い日までと規定されている。

More info.

他の項目（統計解析）でも触れたが、電磁的記録での保管については、ER/ES 指針（電磁的記録及び電子署名の利用に関する指針）を意識した調査も求められる。つまり、電磁的記録に対する見読性・保存性・真正性に問題がないか確認しておくことも重要である。中でも見読性や保存性を考慮した場合、使用するソフトウェアや記録媒体の耐用年数等に配慮がなされているかどうか等も確認しておく必要がある。

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

医師主導治験における監査マニュアル

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。