モニタリング手順書

研究課題名

●●●

研究計画書番号

●●●

作成者名

●●●

第　●　版

　作成日　20●年　●月　●日

**目次**

[1. 目的・適用範囲 2](#_Toc489025084)

[2. 責務 2](#_Toc489025085)

[2.1　当該医療機関の研究責任者の責務 2](#_Toc489025086)

[2.2　研究責任医師の責務 2](#_Toc489025087)

[2.3　モニタリング従事者の責務 3](#_Toc489025088)

[3. データ品質レベル 3](#_Toc489025089)

[3.1　データに求める品質レベルの設定 3](#_Toc489025090)

[3.2　品質基準の設定 3](#_Toc489025091)

[4. モニタリング体制 5](#_Toc489025092)

[5. モニター指名 5](#_Toc489025093)

[6. モニタリングの開始 5](#_Toc489025094)

[7. モニタリング方法 6](#_Toc489025095)

[7.1　中央モニタリング 6](#_Toc489025096)

[7.1.1　中央モニタリングにおける確認項目 6](#_Toc489025097)

[7.1.1.1　個々の症例に対する確認 6](#_Toc489025098)

[7.1.1.2　集積データを用いた確認 7](#_Toc489025099)

[7.2　サイトモニタリング 7](#_Toc489025100)

[7.2.1　サイトモニタリングにおける確認項目 7](#_Toc489025101)

[7.3　モニタリング対象の選択 8](#_Toc489025102)

[8. モニタリング実施時期 8](#_Toc489025103)

[8.1　中央モニタリングの実施時期 9](#_Toc489025104)

[8.2　サイトモニタリングの実施時期 9](#_Toc489025105)

[9. モニタリング結果の報告 10](#_Toc489025106)

[9.1　中央モニタリング報告書の作成、提出 10](#_Toc489025107)

[9.2　サイトモニタリング報告書の作成、提出 10](#_Toc489025108)

[10. モニタリング結果に基づく改善 11](#_Toc489025109)

[11. 守秘義務 11](#_Toc489025110)

[12. 記録の保存 11](#_Toc489025111)

[13. 手順書の改訂 11](#_Toc489025112)

[14. 改訂履歴 12](#_Toc489025113)

＜本テンプレート中の黒文字：例文（研究内容、モニタリング手順に沿うよう適宜修正すること）＞

＜本テンプレート中の青文字：作成時の留意事項（作成時に削除すること）＞

1. **目的・適用範囲**

本手順書は、「＜研究課題名＞」（以下、本研究）において、研究者等及びモニタリング従事者が、モニタリングを適切に実施するための手順その他必要な事項を定めるものである。

1. **責務**

### **2.1　当該医療機関の研究責任者の責務**

1. 当該医療機関の研究責任者は、当該研究が、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び適用される規制を遵守して行われていること、並びに研究機関の長の許可を受けた研究計画書に従って研究が適正に実施されていることを確認し、その結果の信頼性を確保するため、モニタリングを実施させる。
2. 当該医療機関の研究責任者は、モニタリング従事者に対しモニタリングの実施に関して適切な指示を与え、モニタリングの結果問題が発生した場合には適切な措置を講ずる。
3. 当該医療機関の研究責任者は、モニタリングの結果、研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、遅滞なく研究機関の長に報告を行い、必要に応じて研究計画や各種手順等の見直しを行う。
4. 当該医療機関の研究責任者は、モニタリングの結果、研究の実施の適正性もしくは研究結果の信頼を損なう事実もしくは情報または損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに研究機関の長に報告を行う。
5. 当該医療機関の研究責任者は、モニタリング従事者からモニタリングの報告を受けた場合、当該実施医療機関の研究者等及び研究責任医師にその報告内容を報告し、モニタリングの結果を共有する。
6. 当該医療機関の研究責任者は、実施医療機関及び研究機関全体の研究の質の向上のため、定期的にモニタリングの結果を実施医療機関の長もしくは本臨床研究を審査、承認した委員会等に報告する。

### **2.2　研究責任医師の責務**

＜本項目は多施設共同研究の場合であって、倫理指針第７の１(2)の規程により研究計画書に定めている場合に記載する。単施設試験の場合、研究責任医師＝当該医療機関の研究責任者であることから本項目は不要。＞

研究責任医師は、モニタリングの結果を当該医療機関の研究責任者と共有し、必要に応じて研究者等への周知や注意喚起を行う。また、本臨床研究の実施組織全体における問題発生状況を把握し、必要に応じて研究計画や各種手順等の見直しを検討する。

### **2.3　モニタリング従事者の責務**

1. モニタリング従事者は、当該医療機関の研究責任者が要求する事項についてモニタリングを実施することにより、研究が適正に実施されていることを確認する。

＜本項目は多施設共同研究の場合であって、倫理指針第７の１(2)の規程により研究計画書に定めている場合には、「当該医療機関の研究責任者」を「研究責任医師」へ修正。＞

1. モニタリング従事者は、原資料を直接閲覧すること等により、必要な事項が正確に記録されていることを確認する。
2. モニタリング従事者は、報告された内容の確認や原資料との照合、当該医療機関の研究責任者等からの聞き取り等を通じて、データの信頼性の確認を行う。
3. モニタリング従事者は、モニタリングにより確認された事項について、適切な時期に当該医療機関の研究責任者及び研究責任医師に報告する。
4. **データ品質レベル**

　本手順書は、当該医療機関の研究責任者により実施前に設定するデータ品質レベルを達成することを目標に、本研究で実施するモニタリング方法を定めるものとする。

### **3.1　データに求める品質レベルの設定**

本研究は「●●●」レベルを目標として実施し、「ヘルシンキ宣言」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「東北大学における人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」並びに関連法規を遵守して実施する。

＜「●●●」当該研究で収集されるデータに求める品質レベルをご記載下さい。＞

【記載例】

・ICH-GCP/J-GCP等の規制の要求事項を満たすレベル

・海外有名論文Acceptレベル

・最終的にデータを利用し、規制当局に申請するレベル

・薬事承認申請／先進医療による保険収載／学術ガイドライン収載を目標にし、調査にも対応可能とするレベル

（・社会的及び学術的な意義を有する研究の実施）等

### **3.2　品質基準の設定**

当該医療機関の研究責任者及びモニタリング従事者は、設定したデータ品質レベルに従い、具体的な数値等を入れた定量可能な目標（評価尺度）を以下のように設定し、品質の評価方法とその測定方法を決定し、品質基準を規定する。モニタリング従事者はその設定した品質基準についてモニタリングを行い、その結果を基に適宜これを見直すものとする。

＜品質基準設定の考え方＞

設定した品質レベルに従い品質基準を設定する。その際には、当該研究実施の目的を達成するために、被験者の人権保護、安全の保持、福祉の向上を図ること、及び研究の科学的な質及び成績の信頼性を確保することを勘案し、具体的な項目を挙げ、目標をどの程度達成することが求められるかを明確に記載する。以下はあくまで例示であり、研究毎に解析対象集団となり得る症例数を考慮し、統計学的に許容可能な範囲で設定すること。従って、事前に研究責任医師、生物統計家、データマネージャー、モニタリング担当者等で協議のうえ決定することが望ましい

記載例

**科学的項目**

＜品質レベルによらず、全ての研究で以下の項目を満たすことを推奨します。＞

* 登録症例に関しては、選択基準・除外基準のうち、科学的な質に関する項目について100％適合している。
* 主要評価項目に関しては、データエラー（文書の紛失、カルテ内の不整合、カルテの記載間違い、CRF/eCRFの転記間違い等）率0％であることを保証する。

＜3.1で設定した品質レベルを保証するため、個々の試験毎に許容範囲を検討し、以下の記載例より取捨選択/数字を修正してください。その他、必要に応じて追加してください。＞

* プロトコル治療に関しては、用法・用量及び投与期間において、有効性評価に影響する逸脱を目標症例●例のうち●件以内に、また、安全性評価に影響する逸脱を目標症例●例のうち●件以内に留める。
* 併用禁止薬、併用禁止療法に関しては、有効性評価に影響する逸脱を目標症例●例のうち●件以内に、また、安全性評価に影響する逸脱を目標症例●例のうち●件以内に留める。
* 検査、観察項目に関しては、有効性評価に影響する逸脱を目標症例●例のうち●件以内に、また、安全性評価に影響する逸脱を目標症例●例のうち●件以内に留める。
* 副次的評価項目に関しては、データエラー（文書の紛失、カルテ内の不整合、カルテの記載間違い、CRF/eCRFの転記間違い等）率が●％以下である。

**倫理的項目**

＜品質レベルによらず、全ての研究で以下の項目を満たすことを推奨します＞

* 登録症例に関しては、選択基準・除外基準のうち、被験者の人権の保護及び安全の保持に関する項目について100％適合していることを保証する。
* 全ての研究対象者（脱落患者も含む）において、適切な手順により同意が取得されていることを確認する。
* 同意書のデータエラー（文書の紛失、カルテの記載間違い、CRF/eCRFの転記間違い等）率が0％である。

＜3.1で設定した品質レベルを保証するため、個々の試験毎に許容範囲を検討し、以下の記載例より取捨選択/数字を修正してください。その他、必要に応じて追加してください。＞

* プロトコル治療に関しては、用法・用量及び投与期間において、被験者の人権の保護及び安全の保持に影響する逸脱を目標症例●例のうち●件以内に留める。また、不適切な治療中止は発生させない。
* 併用禁止薬、併用禁止療法に関しては、被験者の人権の保護及び安全の保持に影響する逸脱を目標症例●例のうち●件以内に留める。
* 検査、観察項目に関しては、被験者の人権の保護及び安全の保持に影響する逸脱を目標症例●例のうち●件以内に留める。

**その他の項目**

＜3.1で設定した品質レベルを保証するため、個々の試験毎に許容範囲を検討し、以下の記載例より選択/数字を修正してください。その他、必要に応じて追加してください。＞

* 症例登録に関しては、予定期間内で完了する。
* CRF/eCRFへのデータ入力は、●稼働日以内に行う。

1. **モニタリング体制**

本研究におけるモニタリングは、＜サイトモニタリング・中央モニタリング＞を行う。

実施体制は以下の通りである。

＜当該研究のモニタリング実施体制を選択し、記載してください。＞

|  |  |
| --- | --- |
| サイトモニタリング従事者の所属 |  |
| 中央モニタリング従事者の所属 |  |

1. **モニター指名**

当該医療機関の研究責任者は、本研究のモニタリング従事者を指名する。サイトモニタリングについては、本研究計画においてモニター指名を受けているサイトモニタリング担当者が実施する。また、中央モニタリングについては、モニター指名は必須とはしないが、予め中央モニタリング担当者を決定し、データマネージャー等が実施する。

＜中央モニタリングを実施しない場合には、中央モニタリングに関する記載を削除してください。多施設共同研究の場合、「当該医療機関の研究責任者」を「研究責任医師」へ修正。＞

1. **モニタリングの開始**

モニタリング従事者は、研究ならびに研究に対するモニタリング開始に先立ち、以下の資料を入手し、モニタリング実施に必要な情報を得る。

　・研究計画書

　・同意説明文書

　・症例報告書

　・研究実施に係る各種手順書及び手引き

　・その他、研究実施に際して用いられるツール等

また、上記資料に基づき、以下の事項について確認を行い、問題事項が確認された場合は速やかに当該医療機関の研究責任者及び研究責任医師に報告する。

①研究計画書、同意説明文書等の内容が、倫理指針等、遵守すべき規制要件を満たしていること。

②本研究において、研究対象者に生じた健康被害に対する補償を行うための保険への加入その他の必要な措置が講じられていること。

③指針等の規定に基づき、本研究の開始に先立ち、本研究の概要が、以下のいずれかの公開データベースに登録されていること。

　○大学病院医療情報ネットワーク研究センター 臨床試験登録システム（UMIN-CTR）

http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm

○一般財団法人日本医薬情報センター iyaku Search（医薬品データベース）

http://database.japic.or.jp/is/top/index.jsp

○公益社団法人日本医師会 治験促進センター臨床試験登録システム（JMA CCT）

https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/

1. **モニタリング方法**

　本研究では、以下の方法を用いてモニタリングを実施する。

＜実際に行う予定のモニタリング手法を記載して下さい。（中央モニタリングを行わない場合には、7.1～7.1.1.2は不要。サイトモニタリングを行わない場合には、7.2～7.2.1は不要。）＞

### **7.1　中央モニタリング**

研究データを中央のデータセンターで一括管理・分析・評価し、その情報を基に確認を行うことでモニタリングを実施する。中央モニタリングでは、本研究を実施している期間を通して、提出された資料にもとづき、確認を行う。

### **7.1.1　中央モニタリングにおける確認項目**

中央モニタリングにおいては、以下の２つの確認を行う。

### **7.1.1.1　個々の症例に対する確認**

データセンターに提出された症例報告書に記載された情報に基づき、以下の各項目の確認を行う。

* + 1. 症例の登録適格性
    2. 進捗状況（中止/脱落の有無を含む）
    3. 併用治療に関する事項
    4. 有害事象
    5. 研究計画書からの逸脱
    6. 報告漏れ及び報告内容における不整合の有無

＜項目については各研究に応じて確認すべき事項を検討し、適宜修正して下さい。＞

これらの各項目について確認した結果、不明点や不整合が確認された場合、モニタリング従事者は速やかに症例報告書を提出した実施医療機関の研究者等にE-mail、FAX、電話、郵送等の手段を用いて問い合わせを行い、回答を得る。また、それらの対応の記録を残す。なお、研究計画に影響を及ぼすおそれのある重大な問題が確認された場合は、速やかに当該医療機関の研究責任者及び研究責任医師に報告する。

＜『研究責任医師』に関する記載は、多施設共同研究の場合であって、倫理指針第７の１(2)の規程により研究計画書に定めている場合に記載して下さい。＞

### **7.1.1.2　集積データを用いた確認**

原則として●ヵ月毎に、データセンターに提出され蓄積されたデータに基づき、以下の各項目の確認を行う。

* + - 1. 進捗状況
      2. 症例情報
      3. 症例報告書提出状況
      4. 実施医療機関への問い合わせ及び回答状況
      5. 有害事象
      6. 研究計画書からの逸脱
      7. データマネジメントに関する問題点及び実施医療機関における問題

　　＜集積データを用いた確認を行う頻度の設定は、期間で設定するほか、『●症例毎』というように症例集積状況に応じて実施するような設定もあります。研究に合わせて記載を修正して下さい。項目については各研究に応じて確認すべき事項を検討し、適宜修正して下さい。＞

### **7.2　サイトモニタリング**

実施医療機関に対して、モニタリング従事者が訪問、またはEmail、電話、FAX等の手段により、研究の実施体制、原資料との整合性の確認等を行う。施設モニタリングは、研究開始前、研究実施中、研究終了（中止・中断）後に実施する。

### **7.2.1　サイトモニタリングにおける確認項目**

施設モニタリングにおいては、以下の各項目に関する確認を行う。

* + 1. 実施医療機関における実施体制
    2. 研究計画の倫理委員会等における手続き
    3. 研究対象者からの同意取得手順
    4. 研究対象者の適格性
    5. 有害事象/重篤な有害事象/不具合の対応
    6. 試験薬/試験機器の管理
    7. 記録の作成や保存
    8. その他、倫理指針ならびに研究計画書等の遵守
    9. 症例報告書記載内容の正確性（Source Data Verification）

### **7.3　モニタリング対象の選択**

記載例：医療機関単位の選択

* 本研究では、本研究に参加している全参加医療機関数の50％である●施設を選択し、モニタリングを実施する。なお、選定する医療機関の条件は登録症例数が多い医療機関、重篤な有害事象が発生している医療機関等から選択する。
* 本研究では、本研究に参加している全●医療機関から3～4医療機関を選定し、モニタリングを実施する。なお、選定する医療機関の条件は登録症例数が多い医療機関、重篤な有害事象が発生している」医療機関等から選択する。

記載例：症例単位の選択

* 本研究では、最初の1～3症例は、登録時の適格性をサイトモニタリングで確認する。その結果問題なしと判断した場合、4例目以降の適格性確認は実施しない。問題ありと判断した場合、3例ずつ追加しサイトモニタリングを行い、問題がなくなるまで続ける。

記載例：データ単位の選択

* 本研究では、登録適格性、主要評価項目に係るデータ及び安全性に係るデータ（有害事象）のみ、全症例に対してサイトモニタリングを実施する。その他の項目は中央モニタリングで確認する。

記載例：全症例を対象とする場合

* 本研究では、症例登録された全ての症例を対象としてモニタリングを実施する。

＜データ品質レベルに応じてモニタリング方法を選択して下さい。対象の選択（ターゲットSDVやサンプリングモニタリング）を行う場合には、記載例を元に記載しますが、対象の選択を行わずモニタリングする場合には、「7.3対象の選択」の記載は不要です。＞

1. **モニタリング実施時期**

＜中央モニタリングのみを行う場合には、「8.2サイトモニタリング実施時期」の記載は不要です。サイトモニタリングのみを行う場合には「8.1中央モニタリングの実施時期」の記載は不要です。中央モニタリング及びサイトモニタリングを行う場合には、両方記載して下さい。＞

### **8.1　中央モニタリングの実施時期**

中央モニタリングのうち、個々の症例に対するモニタリングについては、症例報告書等の資料、情報を入手次第、速やかに確認を行う。集積データを用いたモニタリングについては、原則として●ヶ月毎に実施する。

### **8.2　サイトモニタリングの実施時期**

モニタリング従事者によるサイトモニタリングの実施時期、頻度は、以下の通りとする。

＜研究の品質レベルに応じて、加筆修正してください＞

＜研究開始前＞

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 確認対象 | 方法 | 内容 | 実施時期 |
| 実施体制、倫理審査委員会の手続き等 | 訪問  メール  電話 | 研究機関において作成する研究に関する業務手順書の有無、直接閲覧実施の可否、倫理審査委員会の手続き等 | 研究対象者組入れ前 |

＜研究実施中＞

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 確認対象 | 方法 | 内容 | 実施時期 |
| 同意取得 | 訪問  メール | 同意取得状況 | 研究対象者の同意取得後速やかに |
| 研究対象者の適格性 | 訪問 | 研究対象者の組み入れの適格性（選択基準、除外基準）、患者背景、併用薬・併用療法、合併症・既往歴、他院への受診の有無、等 | 原則として、症例登録後速やかに |
| ｎ回目Visit | 訪問 | 有害事象発生状況、併用薬・併用療法、バイタルサイン、検査、他科・他院への受診の有無、試験薬の投与/試験機器の使用状況等 | n回目Visit終了からn+1回目Visit終了まで |
| 中止時 | 訪問 | 上記に加え、中止基準 | 中止後n週間以内 |
| 追跡期間終了時 | 訪問  メール  電話 | 追跡中の有害事象の転帰、検査結果 | 追跡期間終了後n週間以内 |
| 重篤な有害事象発生時 | 訪問 | 確認対象となる事象の詳細内容 | 発生時（ただし、必要と認められる場合） |

＜研究終了時＞

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 確認対象 | 方法 | 内容 | 実施時期 |
| 必須文書 | 訪問 | 臨床研究の遂行に必要な各種手順書や原資料の保管場所、管理状況等 | 倫理審査委員会への中止/終了報告後速やかに |
| 試験薬管理の確認 | 訪問 | 未使用試験薬の返却・破棄の確認 | 最終研究対象者の投与終了後速やかに |

1. **モニタリング結果の報告**

＜中央モニタリングのみを行う場合には、「9.2サイトモニタリング報告書の作成、提出」の記載は不要です。サイトモニタリングのみを行う場合には「9.1中央モニタリング報告書の作成、提出」の記載は不要です。中央モニタリング及びサイトモニタリングを行う場合には、両方記載して下さい。＞

### **9.1　中央モニタリング報告書の作成、提出**

集積データを用いたモニタリングが終了した後、得られたデータと個々の症例に対する確認結果を取りまとめて、●ヶ月毎に中央モニタリング報告書を作成する。なお、中央モニタリング報告書には以下の項目を記載する。中央モニタリング報告書作成後、速やかに当該医療機関の研究責任者および研究責任医師に提出する。

＜中央モニタリング報告書＞

* + - 1. データの集計締切日
      2. モニタリング担当者の氏名
      3. 研究進捗状況
      4. 症例報告書提出状況/EDC入力状況
      5. 実施医療機関への問い合わせ及び回答状況
      6. 有害事象
      7. 中止症例
      8. 逸脱/違反症例
      9. データマネジメントに関する問題点及び実施医療機関における問題点

### **9.2　サイトモニタリング報告書の作成、提出**

モニタリング従事者は、訪問により実施したサイトモニタリングにおいて確認した事項について、モニタリングを行った毎にモニタリング報告書を作成する。なお、モニタリング報告書には以下の内容を含める。サイトモニタリングの報告書を作成した後、速やかに当該医療機関の研究責任者および研究責任医師に提出する。

＜『研究責任医師』に関する記載は、多施設共同研究の場合であって、倫理指針第７の１(2)の規程により研究計画書に定めている場合に記載する。＞

＜サイトモニタリング報告書＞

* + - 1. モニタリングを実施した日時、実施場所、方法
      2. モニタリング従事者の氏名
      3. 実施医療機関における当該モニタリング実施に際しての対応者
      4. モニタリング結果の確認項目
      5. 発見した違反や逸脱の事実及び講じた措置
      6. モニター見解

1. **モニタリング結果に基づく改善**

当該医療機関の研究責任者又は研究責任医師はモニタリングにより得られた事項について、改善・予防措置の実施が必要と判断する場合には、研究者等へ伝達し、適切な対応されたことを確認する。また、定期的にリスク評価を実施し、必要に応じて各手順等の見直しを行う。

1. **守秘義務**

モニタリング従事者は、その業務上知りえた情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その業務に従事しなくなった後も同様とする。

1. **記録の保存**

研究責任医師、当該医療機関の研究責任者及びモニタリング従事者は、自らが保存すべきモニタリングに関する資料について、適切に保管するものとする。

1. **手順書の改訂**

当該医療機関の研究責任者及び研究責任医師は、モニタリングにより得られた情報及び設定したデータ品質レベルに基づき、試験の品質及び関連するリスクを定期的に評価し、モニタリングの手法や頻度、対象の選択基準等、本手順書に定める事項について継続的に見直しを行い、必要に応じて改訂を行う。

1. **改訂履歴**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 版番号 | 改訂日 | 改訂理由/内容 |
| 第1版 | 20XX年YY月ZZ日 | 新規作成 |