

島根県立中央病院

臨床研究モニタリングに関する標準業務手順書

平成 30 年 12 月 25 日

(目的及び適応範囲)

第1条 本手順書は、島根県立中央病院における臨床研究に対し適切なモニタリング業務を実施するため、研究者等、病院長及びモニタリング担当者の標準的手順を定めるものである。

モニタリングとは、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研究計画書、各手順、関連法規、及び関連する指針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ものに行わせる調査をいう。研究責任者が本手順書に規定した業務を共同研究機関に委嘱する場合には、本手順書の「研究責任者」を「共同研究機関の研究責任者」に読み替える。

なお、臨床研究の共同研究機関として参加する場合には、当該臨床研究におけるモニタリングの手順書に従いモニタリングを行う。

(実施体制及びその責務)

第2条 研究責任者は、次の各号に定める事項を遵守しなければならない。

- (1) 当該臨床研究の社会的、医学的意義（ベネフィット）とリスクの評価を行い、当該臨床研究の実施を判断する。
- (2) モニタリングレベル判定表（別添1）に基づき、必要とされる品質管理水準を設定し、モニタリングに関する計画を立案する。モニタリング実施体制及び実施手順について、モニタリング計画書の作成、もしくは、研究計画書に規定する。（別添5：研究計画書記載案）
モニタリングの手法については、あらかじめ定められた方法により原資料等を直接確認することのほか、多施設共同研究においては、EDC（Electronic Data Capture）を用いた方法等による、中央にてデータを一括管理し評価すること等も考えられる。
- (3) 倫理審査申請時までにモニタリング担当者を指名する。（別添2）
- (4) 本手順書並びに個々の研究ごとに定めたモニタリング計画に従い、モニタリング担当者にモニタリングを実施させる。
- (5) モニタリング報告書を点検し、必要に応じてフォローアップを行う。モニタリングで問題が発見された場合、モニタリング担当者とは相談のうえ、再発を防止するため適切な措置を講じる。
- (6) 臨床研究が適切にモニタリングされていることを保証する。
- (7) モニタリングに必要となる臨床研究関連資料をモニタリング担当者に提供する。
- (8) モニタリング担当者への各種教育を行う。

2 モニタリング担当者は、次の各号に定める事項を遵守しなければならない。

- (1) 本手順書、モニタリング計画書及び研究責任者の指示に従い、モニタリングを実施する。
- (2) モニタリングで問題を発見した場合、研究責任者とともに再発を防止するため適切な措置を講じる。
- (3) モニタリング実施の都度、モニタリング報告書を作成し、研究責任者に報告を行う。

3 病院長は、次の各号に定める事項を遵守しなければならない。

- (1) 研究責任者が実施させるモニタリングに協力する。
- (2) モニタリングの際、モニタリング担当者の求めに応じ、原資料等全ての臨床研究関連資料を閲覧に供する。
- (3) 当該臨床研究の適切な実施に関する責務を有していることから、必要に応じてモニタリング報告書を確認して、適切に対応する。また、必要に応じて倫理審査委員会に臨床研究の実施の適切性について意見を聴き、継続の可否について判断する。

(モニタリング担当者の要件)

第3条 モニタリング担当者とは、適応される関連法規および指針、研究計画書あるいはモニタリング計画に定められた「モニタリング」を実施する者である。研究責任者は研究のレベルに応じて、モニタリング担当者を指名するが、以下の要件を満たした上で、モニタリングを実施する。また、モニタリング担当者は、当該臨床研究の監査は行わない。

- (1) モニタリング業務に必要な知識並びに倫理的、科学的、臨床的知識を有していること。
- (2) 本臨床研究の実施に関連する各関連法規等に関する教育・研修等を継続的に受けていること。
- (3) 研究計画書、研究対象者への説明文書及び各種手順書等の内容を理解していること。

(モニタリング担当者の指名)

第4条 研究責任者は、前条の要件を満たした者を当該臨床研究のモニタリング担当者として指名する（別添2）。指名は研究計画書への記載をもって行ってもよい。指名はその所属を明確にして指定してあれば、必ずしも特定の個人を指名することを要しない。研究責任者は、病院長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより適切にモニタリングが行われるよう、モニタリングに従事する者に対して必要な指導・管理を行う。

(モニタリング計画の作成)

第5条 研究責任者は、モニタリング担当者と協議のうえ、モニタリングレベル判定表(別添1)を参考にモニタリング計画を作成する。モニタリング実施体制及び実施手順は、研究計画書に規定することも可能である。なお、モニタリング計画書には、以下の事項を含めることとする。

- (1) モニタリング担当者
- (2) モニタリング方法
- (3) モニタリング実施時期・回数
- (4) モニタリング報告方法

(モニタリング業務)

第6条 モニタリング業務は、個々の研究のモニタリング計画に記載する。モニタリング担当者は、臨床研究の実施状況に応じて、モニタリングを行う。これらは参加研究機関において実地で行う(On-siteモニタリング)が望ましいが、Off-siteモニタリング(電話、E-mail、FAX、Web会議、郵送等)により十分に実施できる場合には、この限りでない。研究協力機関において実施するモニタリングの頻度と実施時期については、研究協力機関の独自性もふまえ、研究代表施設に準じたものとする。なお、モニタリングの結果、関連する指針及び法規、研究計画書又は手順書からの逸脱事項が確認された場合、モニタリング担当者はその旨を研究責任者に直ちに伝え、再発を防止するための適切な措置を講じるとともに、必要に応じて研究責任者は病院長に報告する。

- 2 研究責任者は、モニタリング担当者へ以下に示す最新の文書を提供する。
 - (1) 研究計画書
 - (2) 症例報告書の見本(該当する場合)
 - (3) 説明文書及び同意文書
 - (4) 当院の臨床研究に係る規程及び手順書等
 - (5) 安全性情報(該当する場合)
 - (6) その他、モニタリングを実施する上での必要な関連文書

(モニタリング報告書の作成)

第7条 モニタリング担当者は、以下の事項を記載したモニタリング報告書(別添3)を作成する。

- (1) モニタリング実施日時、場所
- (2) モニタリング担当者の氏名

(3) モニタリングの際に面談を行った研究者等の氏名

(4) モニタリング結果の概要

モニタリング担当者が点検した内容の要約、重要事項（逸脱、欠陥を含む）、結論

(5) 研究計画書からの逸脱等を確認した際に、研究責任者に報告した事項

(6) (4)に対して講じられるべき措置及び当該措置に関するモニタリング担当者の見解

ただし、自己点検については、自己点検報告書（別添4）を作成し、研究責任者が保管を行う。

2 モニタリング報告書の提出

(1) モニタリング担当者は、研究責任者にモニタリング実施後2週間以内にモニタリング報告書（別添3）を提出する。また、必要に応じて共同研究者にモニタリング報告書の写しを提供する。

(2) 自己点検については、病院長の求めに応じ自己点検報告書（別添4）の写しを提出する。

(3) 病院長、倫理審査委員会は、必要に応じてモニタリング報告書を確認し、適切に対応する。また、必要に応じて継続審査の際にモニタリング報告書の内容を含める。

（守秘義務）

第8条 モニタリング担当者は、正当な理由なく、当該業務の遂行上知り得た当該臨床研究に関する情報及び研究対象者の秘密を漏らしてはならない。当該モニタリング業務終了後も同様とする。

（改廃）

第9条 本手順の改廃は、臨床研究治験審査委員会の審議を経て、病院長の決裁によるものとする。

附則

（施行期日）

本手順書は平成30年12月25日から施行する。

別添1 モニタリングレベル判定表

レベル	研究の種類	モニタリング担当者	モニタリング手法	実施時期・回数	確認項目
A	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医師主導治験 ・ 先進医療B ・ 未承認の医薬品・医療機器を使用 ・ 企業の広告へ利用 ・ 診療ガイドラインへの反映 等 	①、②、③ <ul style="list-style-type: none"> ・ 医師主導治験、先進医療Bは① ・ 医師主導治験、先進医療B以外は、安全性へのリスク（新規性、安全性情報の充足性、盲検性、検証的、多施設共同試験等）、研究対象者の脆弱性（社会的弱者等）等を考慮し決定 	On-site Off-site	<ul style="list-style-type: none"> ・ ●例目の登録までは各登録時 ・ 登録から●ヵ月、その後は見直し評価を行い、回数を決定 ・ SAE発生時 	別添3参照
B	<ul style="list-style-type: none"> ・ 承認済医薬品・医療機器を承認外で使用 ・ エビデンス又は確立した医療慣行による裏付けがない 等 	①、②、③	Off-site中心 On-site	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重大な逸脱発生時 ・ 終了時 	
C	<ul style="list-style-type: none"> ・ 承認済医薬品・医療機器を承認内で使用し、割付を行う ・ エビデンス又は確立した医療慣行による裏付けがある ・ その他、レベルA、B以外 等 	③、④	自己点検	<ul style="list-style-type: none"> ・ 開始時 ・ 半年に1回 ・ SAE発生時 ・ 重大な逸脱発生時 ・ 終了時 	別添4参照
モニタリング担当者対応番号一覧 ①CROのモニタリング専門家 ②当該臨床研究に参加している他医療機関の研究者又はCRC等（研究者相互モニタリング） ③当該臨床研究に参加していない同じ医療機関の研究者、CRC又は臨床研究治験管理室等 ④当該臨床研究に参加している参加者					

モニタリング担当者指名書

島根県立中央病院
病院長殿

研究責任者

所属：

氏名：

下記の者を当該研究のモニタリング担当者として指名いたします。

【研究課題名】

【モニタリング担当者】

所属：

氏名：

【指名理由】

上記の者は、次の要件を満たしており、研究のモニタリング担当者として適任であると判断した。

- (1) モニタリング業務に必要な知識並びに倫理的、科学的、臨床的知識を有していること。
- (2) 本臨床研究の実施に関連する各関連法規等に関する教育・研修等を継続的に受けていること。
- (3) 研究計画書、研究対象者への説明文書及び各種手順書等の内容を理解していること。

研究責任者 _____ 殿

モニタリング報告書

研究課題名	
モニタリング実施日時	西暦 年 月 日 : ~ :
モニタリング担当者 (氏名/所属)	
モニタリング方法	<input type="checkbox"/> 訪問 <input type="checkbox"/> 電話 <input type="checkbox"/> FAX <input type="checkbox"/> メール <input type="checkbox"/> 郵送 <input type="checkbox"/> その他 ()
モニタリング場所	
面談者 (氏名/所属)	
報告日	西暦 年 月 日
モニタリング実施事項	<input type="checkbox"/> 実施医療機関/研究責任者の要件調査 <input type="checkbox"/> 同意取得の実施状況/同意文書の保管状況の確認 <input type="checkbox"/> 適格性確認 <input type="checkbox"/> 症例登録状況/研究進捗状況の確認 <input type="checkbox"/> 研究計画書の遵守状況の確認 <input type="checkbox"/> 逸脱事項への対応の確認 <input type="checkbox"/> 有害事象への対応の確認 <input type="checkbox"/> 原資料と症例報告書の照合 <input type="checkbox"/> 必須文書の保管状況の確認 <input type="checkbox"/> 試験薬等の保管状況の確認 <input type="checkbox"/> 倫理審査委員会の対応状況の確認 <input type="checkbox"/> 研究実施体制の変更の有無の確認 <input type="checkbox"/> 研究の終了に関する業務 <input type="checkbox"/> その他 ()
特記事項 (モニタリング結果の要約、研究責任者等への報告・指示事項、モニタリング担当者の対応事項等)	<input type="checkbox"/> 問題なし <input type="checkbox"/> 問題あり

モニタリング責任者確認日	西暦 年 月 日
モニタリング責任者	

自己点検報告書

研究課題名	
自己点検実施日	西暦 年 月 日
研究責任者	
モニタリング担当者	
実施時期	<input type="checkbox"/> 研究開始前 <input type="checkbox"/> 研究実施中 <input type="checkbox"/> 研究終了/中止時

研究開始時 点検事項	
研究計画の倫理審査委員会の承認	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
共同研究者リストの作成	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
利益相反申告	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
データベースへの登録	<input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 未

研究実施中 点検事項	
研究対象者の適格性	<input type="checkbox"/> 適格基準とおり組入れ <input type="checkbox"/> 適格基準の逸脱あり ()
同意取得の実施状況	<input type="checkbox"/> 当該研究対象者の研究手順実施前に同意取得 <input type="checkbox"/> 問題あり ()
説明文書・同意文書の保管状況	<input type="checkbox"/> 適切に保管(原本を研究責任者又はCRCが保管) <input type="checkbox"/> 適切に保管(原本を医療情報で保管) <input type="checkbox"/> 問題あり () <input type="checkbox"/> その他 ()
重篤な有害事象の対応	<input type="checkbox"/> 該当なし <input type="checkbox"/> 対応済み(院長等への報告) <input type="checkbox"/> 未対応 ()
研究と因果関係が否定できない有害事象	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
研究計画書からの逸脱	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ()
研究計画書等の変更	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり⇒ <input type="checkbox"/> 変更申請済 <input type="checkbox"/> 変更申請未
研究等実施報告書の提出(年1回)	<input type="checkbox"/> 提出済み(年月) <input type="checkbox"/> 未提出
共同研究者の変更	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり⇒ <input type="checkbox"/> 変更申請済 <input type="checkbox"/> 変更申請未
利益相反状態の変化	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり⇒ <input type="checkbox"/> 申告済 <input type="checkbox"/> 申告未

研究終了/中止時 点検事項	
研究終了/中止報告書の提出	<input type="checkbox"/> 提出済み <input type="checkbox"/> 研究継続中 <input type="checkbox"/> 未提出
データベースへの研究結果公表	<input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 研究実施中

【想定：A/B レベル多施設共同試験 off-site/on-site】

モニタリング

モニタリングとは、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研究計画書や各手順書及び関連法規、関連する指針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ものに合わせる調査をいう。

(1)モニタリングの具体的手法

本研究では中央モニタリング（EDC に入力されたデータをデータマネージャーによって確認を行うモニタリング）、Off-site モニタリング（電話・E-mail・FAX または Web 会議など施設に訪問せずに行うモニタリング）及び On-site モニタリング（指名されたモニターが施設を訪問し行う方法）を組み合わせて行う。本研究のモニタリング担当者は●●所属のモニターとする。

- 1)中央モニタリングはインターネット（EDC）により収集されたデータを基に実施する。
- 2)中央モニタリングの結果、入力されたデータの内容確認（誤入力疑われる場合や欠損データの追加・記入などに関して）クエリを発行し、回答を得るが、回答の結果必要があれば当該施設担当者（研究者や CRC など研究補助者）に連絡を取る。その連絡方法は電話、FAX、E-mail、Web 会議などで行うが、どの方法であっても被験者の個人情報がかき消された状態で行う。
- 3)Off-site モニタリングの結果、研究の遂行に問題があると判断されるときには、On-site モニタリングを行い、データの整合性を保証するために必要な記録の閲覧を実施し、所見があれば当該施設担当者（研究者や CRC など研究補助者）と面談する。面談結果を含め、実施の記録は「モニタリング報告書」に記載し、研究責任者に実施後 2 週以内に提出する。それ以外のモニターによる On-site モニタリングは下記の実施時期に定める。

(2)モニタリングの実施時期

- 1)1 症例目が登録されたら、Off-site モニタリングを実施し、適格性や同意取得方法、登録方法の確認を行う。その結果問題があれば、是正処置を行い必要に応じて On-site モニタリングを行う。●症例登録まではこの方法で手順の確認を行う。その後、特に懸念事案がなければ、●症例登録毎、または●ヵ月毎に行う。
- 2)その他、予期しない重篤な有害事象発生時や研究の遂行に大きく影響する事案などが報告された場合は随時モニタリングを行う。
- 3)実施時期についてはデータの入力状況やクエリへの回答状況、また On-site モニタリングでの進行状況等により見直しを行うこととする。実施時期の見直し結果については、「モニタリング報告書」に記載をすることとし、研究責任者に「モニタリング報告書」の提出をもって報告とする。

(3)モニタリング内容

- 1)研究機関の実施体制
- 2)被験者登録状況、同意取得状況
- 3)被験者登録の妥当性
- 4)被験者情報、議事録、CRF など本研究に関わる資料の保管状況

- 5)研究計画書遵守状況
- 6)症例報告書の記載内容の信頼性（原資料との照合）
- 7)試験薬／試験機器管理の確認
- 8)有害事象に関する適切な記録と報告
- 9)公開データベースの登録・終了状況
など

(4)研究計画書の逸脱・不遵守

研究計画書の逸脱・不遵守が認められた場合には、モニターはこれらを「モニタリング報告書」に記録し、研究責任者あるいは施設担当者に対し研究を適正に実施するよう要請する。

【想定：B レベル 中央モニタリングと off-site 主体】

モニタリング

モニタリングとは、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研究計画書や各手順書及び関連法規、関連する指針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ものに行わせる調査をいう。

(1)モニタリングの具体的手法

本研究では中央モニタリング（EDC に入力されたデータをデータマネージャーによって確認を行うモニタリング）、Off-site モニタリング（電話・FAX または Web 会議など施設に訪問せずに行うモニタリング）を中心に行うが、必須文書の確認などのため On-site モニタリング（指名されたモニターが施設を訪問し行う方法）を組み合わせて行う。本研究のモニタリング担当者は●●所属のモニターとする。

- 1)中央モニタリングはインターネット（EDC）により収集されたデータを基に実施する。
- 2)中央モニタリングの結果、入力されたデータの内容確認（誤入力が疑われる場合や欠損データの追加・記入などに関して）クエリを発行し、回答を得るが、回答の結果必要があれば当該施設担当者（研究者や CRC など研究補助者）に連絡を取る。その連絡方法は電話、FAX、Web 会議などで行うが、どの方法であっても被験者の個人情報がかき消された状態で行う。
- 3)Off-site モニタリングの結果、必要に応じて研究者が指名したモニターによって On-site モニタリングを行い、データの整合性を保証するために必要な記録の閲覧を実施し、所見があれば当該施設担当者（研究者や CRC など研究補助者）と面談する。面談結果を含め、実施の記録は「モニタリング報告書」に記載し、研究責任者に実施後 2 週以内に提出する。

(2)On-site モニタリングの実施時期

- 1)1 例目が登録されたら、Off-site モニタリングを実施し、適格性や同意取得方法、登録方法の確認を行う。その結果問題があれば、是正処置を行い必要に応じて On-site モニタリングを実施する。
- 2)その後、特に懸念事案がなければ保管文書の確認のため、●症例登録毎、または●ヵ月毎に行う。その他、予期しない重篤な有害事象発生時や研究の遂行に大きく影響する事案など、随時必要と思われる場合に行う。
- 3) 実施時期についてはデータの入力状況やクエリへの回答状況、On-site モニタリングにより見直しを行うこととする。

(3)モニタリング内容

- 1)研究機関の実施体制
- 2)被験者登録状況、同意取得状況
- 3)被験者登録の妥当性
- 4)被験者情報、議事録、症例報告書など本研究に関わる資料の保管状況
- 5)研究計画書遵守状況
- 6)症例報告書の記載内容の信頼性（原資料との照合）
- 7)試験薬／試験機器管理の確認
- 8)重篤な有害事象の発生状況
- 9)公開データベースの登録・終了状況

など

(4)研究計画書の逸脱・不遵守

研究計画書の逸脱・不遵守が認められた場合には、モニターはこれらを「モニタリング報告書」に記録し、当該研究責任者あるいは研究分担者に対し研究を適正に実施するよう要請する。

【想定：単施設 B レベル On-site 当院のみ】

モニタリング

モニタリングとは、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研究計画書や各手順書及び関連法規、関連する指針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ものに行わせる調査をいう。

(1) モニタリングの具体的手法

本研究のモニタリング担当者は●●所属のモニターとする。

1) 1 例目が登録されたら、モニタリングを実施し、適格性や同意取得方法、登録方法の確認を行う。その結果問題があれば、是正処置を行う。

その後、特に懸念事案がなければ、●症例登録毎、または●ヵ月毎に行う。

2) その他、予期しない重篤な有害事象発生時や研究の遂行に大きく影響する事案など、随時必要と思われる場合に行う。

3) 実施時期や内容については、モニタリングでの進行状況により見直しを行うこととする。実施時期の見直しについては、研究責任者に「モニタリング報告書」の記載をもって報告とする。

(2) モニタリング内容

1) 研究機関の実施体制

2) 被験者登録状況、同意取得状況

3) 被験者登録の妥当性

4) 被験者情報、議事録、症例報告書など本研究に関わる資料の保管状況

5) 研究計画書遵守状況

6) 症例報告書の記載内容の信頼性（原資料との照合）

7) 試験薬／試験機器管理の確認

8) 重篤な有害事象の発生状況

9) 公開データベースの登録・終了状況

など

(3) 研究計画書の逸脱・不遵守

研究計画書の逸脱・不遵守が認められた場合には、モニターはこれらを「モニタリング報告書」に記録し、当該研究責任者あるいは研究分担者に対し研究を適正に実施するよう要請する。

【想定：レベルC】 自主点検記載案

モニタリング

モニタリングとは、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研究計画書や各手順書及び関連法規、関連する指針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ものに行わせる調査をいう。

モニタリング担当者は研究者または研究者から指名された施設モニタリング者とする。自主モニタリングは研究開始～登録前までに1度、その後概ね6ヵ月に1回、研究終了時に実施し、「自主点検報告書」の項目について確認を行い、報告書として保管し、病院長の求めに応じて提出を行う。