

モニタリングの実施に関する標準業務手順書

愛媛大学医学部附属病院

2.0 版 作成日 2021 年 10 月 1 日

1. 目的と適用範囲

本手順書は、当該研究における倫理性、安全性、ならびにデータの信頼性の担保を目的として、研究責任者等及びモニターが、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。

2. 実施体制及び責務

2.1. 研究責任者の責務

- (1) 研究責任者は、当該研究がヘルシンキ宣言の精神に基づいて実施され、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（倫理指針）、臨床研究法及び研究計画書を遵守して行われていること、ならびに研究の進捗及び研究データが正確であることについて、原資料（研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料）に照らして検証できることを確認するため、モニタリングを実施させる。
- (2) 研究責任者は、モニタリング報告書を確認し、モニタリングが計画のとおり適切に実施されていることを確認する。問題発生時には適切な措置を講ずる。
- (3) 研究責任者は、モニタリングの結果、本研究の倫理的妥当性、研究実施の適正性もしくは研究結果の信頼性を損なう事実も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、遅滞なく実施医療機関の管理者に報告を行い、必要に応じて研究分担医師等への周知や注意喚起、研究計画や各種手順書等の見直しを行う。
（多施設共同研究の場合は、当該医療機関以外の研究責任者と情報を共有する）
- (4) 研究責任者は、必要と判断した場合や、承認した倫理委員会及び実施医療機関の管理者から求められた場合、適宜モニタリングの結果を報告する。
- (5) 研究責任者は、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリング担当者、倫理委員会、厚生労働省等の必要な範囲内に置いて当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧することがある旨を説明文書に記載の上、インフォームド・コンセントを受ける際に研究対象者等に説明を行う。
- (6) 研究責任者はモニタリングが本手順書及び本手順書に基づいたモニタリング計画書に従い実施されていることを保証する。

2.2. モニターの指名

研究責任者は、本手順書 2.3 の要件を満たすことを確認した上で当該研究のモニターを指名する。

指名は研究計画書への記載をもって行い、その属性を明確にしてあれば、必ずしも

特定の個人を指名することを要しない。

2.3. モニターの要件

モニターは以下に示す内容の教育を受け、研究に関する倫理的原則を理解し、モニタリングに必要な科学的及び臨床的知識を有するものとする。

- (1) 当該研究計画書、標準業務手順書等の研究関連資料
- (2) 研究関連法規、ガイドライン等
- (3) 研究対象者のプライバシーの機密の保全
- (4) 医学、薬学、看護学、臨床検査学等、自然科学系の基礎知識
- (5) その他、モニタリング業務に必要な研究関連知識

2.4. モニターの責務

- (1) モニターは、研究の進捗状況や本研究がヘルシンキ宣言、倫理指針、臨床研究法および研究計画書等を遵守して実施されていること、ならびに臨床研究データが正確であることについて、症例報告書（EDC）と原資料等（診療録、保管文書、臨床研究関連記録）により確認する。
- (2) モニターは、モニタリングにより、研究の適切な実施に影響を及ぼすような事項を確認した場合、あるいは研究計画書および各種手順書に照らして不適合事項等を確認した場合は、当該事項を速やかに研究者等に伝え、それらの事項の再発を防止するための適切な措置を講ずる。必要に応じて実施医療機関の長に対して報告が行われていることを確認する。
- (3) モニターは、モニタリング報告書を作成し研究責任者に提出する。モニタリング結果報告書には次の項目を記載する。なお、自己点検については「自己点検報告書」を作成し、研究責任者が保管を行う。
 - ① モニタリング実施日時及び実施場所
 - ② モニターの氏名
 - ③ モニタリングの際に説明等を聴取した研究責任者等の氏名
 - ④ モニタリング結果の概要（点検した内容の要約及び重要な発見事項あるいは事実、逸脱及び欠陥、結論を含む）
 - ⑤ (2)の規定により研究責任者等に伝えた事項及びそれに基づいて講じた措置内容
 - ⑥ ⑤に規定する事項について講じられるべき措置及び当該措置に関するモニターの所見

3. モニタリングの準備

研究責任者はモニターと協議して、モニタリングの実施に先立ち、下記の確認等を行った上でモニタリング手順書及び計画書を作成する。また、特定臨床研究の場合は以下の臨床研究法施行規則を確認の上、モニタリング手順書及び計画書を作成すること。

(1) 研究手順の確認

各実施医療機関における症例登録から終了までの研究手順、研究関係者の役割を確認する。また、実施医療機関等において研究関係者が研究手順等を確認するミーティングが開催される場合は、必要に応じてモニターも立会い、手順を確認する。

(2) 原資料に関する協議

研究責任者等と協議を行い、原資料の確認を行う。

(3) モニタリングに必要な資料の入手

モニターは、モニタリングを実施する上で必要な資料を研究責任者等より入手する。

臨床研究法施行規則第 17 条関係

モニタリングを実施する場合にあっては、次に掲げる事項について留意すること。

- (ア) 臨床研究の対象者の人権の保護、安全の確保が図られていること。
- (イ) 臨床研究が最新の実施計画、研究計画書及び本規則を遵守して実施されていること。
- (ウ) 臨床研究の実施について臨床研究の対象者から文書により同意を得ていること。
- (エ) 記録等が正確であることについて原資料等に照らして検証すること。

4. モニタリング業務

モニターは、研究責任者等の研究関係者、実施医療機関及び研究に係わるその他の研究関連組織に対して、個々の研究のリスクレベル（表 3）に応じて適切な手法・頻度でモニタリングを実施する。

4.1. モニタリング内容

モニタリング事項はモニタリング手法（表 1）や個々の研究のリスクレベル（表 3）に応じて適切な項目を検討し、研究ごとにモニタリング手順書及び計画書に規定する。

① 研究対象者の登録状況・同意取得等の確認

研究者による同意説明及び研究対象者、代諾者等の自由意思による同意を研究計画書に記載された方法で文書にて取得されていることを確認する。また、研究対象者が研究計画書に規定されている選択基準に合致し、除外基準に抵触していないことを確認する。

② 遵守状況の確認

研究期間を通じて、研究が研究計画書、倫理指針又は臨床研究法を遵守して実施されていることを確認する。不遵守を発見した場合には、研究対象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るものを除き、研究者等に内容を伝え再発を防止するよう申し入れを行い、速やかにモニタリング報告書を作成し研究責任者に提出する。

③研究対象者の有害事象の対応

有害事象の発現有無の確認を行うとともに、発現した有害事象が診療記録及び症例報告書に有害事象として正しく取り扱われていることを確認する。また重篤な有害事象又は疾病等報告について適切に対応されていることを確認する。

④研究用試験薬または試験機器等の管理状況の確認

研究用試験薬または試験機器等の管理が適切に行われているか確認する。

⑤研究記録の確認

研究の記録として原資料等に必要な情報（倫理委員会承認記録、同意書、診療録等、在庫状況等、重篤な有害事象及び不具合に関する情報等）が適切に記載され、保存されていることを確認する。

⑥症例報告書と原資料の照合

症例報告書と原資料との照合を行う。照合する項目については研究責任者が事前に特定する。症例報告書の記載内容等に疑義事項がある場合には、研究責任者に疑義事項を伝える。

⑦倫理審査委員会の手続きの確認

1年に1回以上、研究責任者より研究実施状況報告書又は定期報告が実施医療機関の長に提出され、倫理委員会による審査が行われていることを確認する。また、研究期間中を通じて医療機関の長へ報告、通知すべき事項が生じた場合、適切に倫理委員会に報告、通知あるいは承認を得る手続きを文書で行っていることを確認する。必要に応じて厚生労働大臣への報告を行っていることを確認する。

⑧終了報告書の確認

研究責任者より研究終了報告書が医療機関の長に提出されたことを確認する。

⑨文書の保存状況の確認

医療機関の長及び研究責任者が、研究期間を通じて、関連法規等で規定されている文書を適切に作成及び保存していることを確認する。

5. 守秘義務

モニターはモニタリングの際に知り得た全ての情報を正当な理由なく他に遺漏してはならない。ただし、厚生労働省が実施する監査、実地調査など、やむを得ない事情のある場合はその限りでない。なお、モニターはその職を離れた後も守秘義務を負う。

6. 資料等の保存

研究責任者は、倫理指針、臨床研究法、本研究の研究計画書に基づき、本手順書、モニタリング報告書、ならびにモニタリングに係る業務の記録等を保管する。記録の廃棄の手順は研究計画書に従う。

7. 改訂履歴

版番号	作成日・改訂日	改訂理由／内容
第 1.0 版	2015 年 10 月 1 日	新規作成
第 2.0 版	2021 年 10 月 1 日	統合指針・臨床研究法に合わせて改訂

表1 モニタリング手法

モニタリング手法	
On-site モニタリング	研究機関を訪問して行うモニタリング
Off-site モニタリング	研究機関を訪問せずに、電話、Fax、並びに E-mail 等の手段を用いて実施するモニタリング
中央モニタリング	臨床研究データを中央で一元管理・分析・評価し、その情報に基づき、研究責任者等との電話、Fax、E-mail 等による交信等の手段を併用することにより実施するモニタリング
研究者自主点検	研究者自身が定期的な点検作業を行うモニタリング

表2 略語一覧

略語	
CRO	開発業務受託機関 (Contract Research Organization)
ARO	アカデミック臨床研究機関 (Academic Research Organization)
CRC	臨床研究コーディネータ (Clinical Research Coordinator)
SAE	重篤な有害事象 (Serious Adverse Event)

表 3 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 (例)	確認項目 (例)
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 ・ 企業広告への利用や診療ガイドラインへの反映等 ・ 承認済医薬品を承認外の投与方法で使用し、かつ承認済用量より高用量で使用する ・ 健常人を対象とする軽微ではない侵襲を伴う研究 	①、②、③ ・ 医師主導治験、先進医療 B は① ・ 上記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、多施設共同研究等)、研究対象者の脆弱性 (社会的弱者等) を考慮し決定	On-site Off-site	<ul style="list-style-type: none"> ・ ●症例目の登録までは各登録時 ・ 登録から●ヶ月、その後は見直し評価を行い回数を決定 ・ SAE 発生時 ・ 重大な逸脱発生時 ・ 終了時 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意取得状況 ・ 適格性 ・ 手順 ・ 資料の保管状況 ・ 施設の体制
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		
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 	①、②、③、④	自己点検	<ul style="list-style-type: none"> ・ 開始時及び終了時 ・ 半年に 1 回 ・ 試験薬・機器との因果関係が否定出来ない SAE 発生時 ・ 重大な逸脱発生時 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意文書の保管状況 ・ SAE の発生状況 ・ 重大な逸脱の発生状況

モニタリング担当者対応番号一覧

- ①CRO 又は ARO 所属のモニタリング専門者
- 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又は CRC 等
- ④当該臨床研究に参加している研究者等

年 月 日

モニタリング結果報告書

《研究責任者》 殿

《モニター所属》

《氏名》

下記のとおり、モニタリングを実施いたしましたのでご報告申し上げます。

研究課題名	
モニター	所属部署： 氏名：
モニタリング日時	西暦 年 月 日 時 分～ 時 分
モニタリング場所 (訪問で行った場合のみ記載)	
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 ()
立会者	所属： 氏名：
研究対象者 (研究対象者識別コード)	
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

年 月 日

自己点検報告書

《研究責任者》 殿

下記のとおり、研究開始前モニタリングを実施いたしましたのでご報告申し上げます。

研究課題名	
モニタリング担当者	
自己点検実施日	西暦 年 月 日 時 分～ 時 分

研究開始時 点検事項	
研究計画書の倫理審査委員会の承認	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
研究計画書等の変更	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
研究関連書類の保管状況	<input type="checkbox"/> 適切に保管 <input type="checkbox"/> 問題あり
研究分担者リストの作成	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
研究対象者リストの作成	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 該当なし
同意書の作成	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 該当なし（口頭同意の手順記載 <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 <input type="checkbox"/> 非該当

年 月 日

自己点検報告書

《研究責任者》 殿

下記のとおり、研究実施中モニタリングを実施いたしましたのでご報告申し上げます。

研究課題名	
モニタリング担当者	
自己点検実施日	西暦 年 月 日 時 分～ 時 分

研究実施中 点検事項	
研究関連書類の保管状況	<input type="checkbox"/> 適切に保管 <input type="checkbox"/> 問題あり
研究対象者リストの作成	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 該当なし
研究対象者の適格性	<input type="checkbox"/> 適格基準通り組入れ <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開始前に同意取得 <input type="checkbox"/> 問題あり
説明文書・同意書の保管状況	<input type="checkbox"/> 適切に保管 <input type="checkbox"/> 問題あり
重篤な有害事象の対応	<input type="checkbox"/> 該当なし <input type="checkbox"/> 対応済み <input type="checkbox"/> 未対応 ()
研究と因果関係が否定されない有害事象	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
研究計画書からの重大な逸脱	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ()
研究計画書等の変更	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ⇒ <input type="checkbox"/> 変更申請 済 <input type="checkbox"/> 変更申請 未
研究実施報告書の提出	<input type="checkbox"/> 提出済み (年 月) <input type="checkbox"/> 未
研究分担者の変更	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ⇒ <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"/> あり <input type="checkbox"/> なし ⇒ <input type="checkbox"/> 申告 済 <input type="checkbox"/> 申告 未

年 月 日

自己点検報告書

《研究責任者》 殿

下記のとおり、研究終了・中止時モニタリングを実施いたしましたのでご報告申し上げます。

研究課題名	
モニタリング担当者	
自己点検実施日	西暦 年 月 日 時 分～ 時 分

研究終了／中止時 点検事項	
研究関連書類の保管状況	<input type="checkbox"/> 適切に保管 <input type="checkbox"/> 問題あり
研究対象者リストの作成	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 該当なし
研究対象者の適格性	<input type="checkbox"/> 適格基準通り組入れ <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開始前に同意取得 <input type="checkbox"/> 問題あり
説明文書・同意書の保管状況	<input type="checkbox"/> 適切に保管 <input type="checkbox"/> 問題あり
重篤な有害事象の対応	<input type="checkbox"/> 該当なし <input type="checkbox"/> 対応済み <input type="checkbox"/> 未対応 ()
研究と因果関係が否定されない有害事象	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
研究計画書からの重大な逸脱	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ()
研究計画書等の変更	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ⇒ <input type="checkbox"/> 変更申請 済 <input type="checkbox"/> 変更申請 未
研究実施報告書の提出	<input type="checkbox"/> 提出済み (年 月) <input type="checkbox"/> 未
研究分担者の変更	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ⇒ <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"/> あり <input type="checkbox"/> なし ⇒ <input type="checkbox"/> 申告 済 <input type="checkbox"/> 申告 未
研究終了／中止報告書の提出	<input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 未
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"/> 非該当