

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

3.0 版 作成日 2024 年 4 月 1 日

1. 目的と適用範囲

本手順書は、愛媛大学で実施する治験を除く臨床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。

研究責任医師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」が「共同研究機関の研究責任者」に該当する。

なお、他機関主管の臨床研究の共同研究機関として加わる場合には、当該臨床研究におけるモニタリング手順書を優先する。

2. 実施体制及び責務

2.1.1 研究責任者の役割

実施医療機関における本研究の倫理性、安全性、ならびにデータの信頼性を保つため、モニタリングを管理・監督する。

多機関共同研究の場合は、研究代表者が各実施医療機関における倫理性、安全性、並びにデータの信頼性を確保するため、各実施医療機関に対するモニタリングを一元的に管理・監督する。

2.1.2 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、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に関する手順を研究計画書等に記載する。
- (3) 研究責任者は本手順書 2.4 の要件を満たすことを確認した上で当該研究のモニタリング担当者（以下、「モニター」という）を指名し、本手順書及び研究計画書等に従いモニタリングを実施させる。指名は研究計画書又はモニタリング担当者指名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は要しない。
- (4) 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。
- (5) 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。（多機関共同研究の場合は、当該医療機関以外の研究責任者と情報を共有する）
- (6) 研究責任者は、必要と判断した場合や、承認した倫理審査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。
- (7) 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、倫理審査委員会、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。

(8) 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。

2.2.1 モニターの役割

モニターは、当該研究の品質管理を担当し、研究対象者の人権保護、安全と福祉の確保、臨床研究の科学的な質とデータの信頼性を確認するためにモニタリングを担当する。

2.2.2 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、臨床研究法及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及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

2.3.1 セントラルモニタリング担当者（データマネジメント担当者）の役割

セントラルモニタリング担当者は症例報告書の設計等のデータ収集方法を計画し、報告された症例報告書のレビュー等の管理を通じて、統計解析用のデータセットを作成する。

2.3.2 モニタリングにおけるセントラルモニタリング担当者の責務

(1) 当該研究の進捗状況や本研究がヘルシンキ宣言、臨床研究法、倫理指針及び研究計画書等を遵守して行われていること、データ解析を実施するために必要な臨床研究データが正確であること、そのデータの信頼性が十分に保たれていることを症例報告書（EDC）のデータ等を用いて確認する。

- (2) 症例報告書（EDC）のデータ等から、本研究の適切な実施に影響を及ぼすと考えられる事項を確認した場合、あるいは研究計画書や各種手順書に照らして不適合事項等を確認した場合、その旨を研究代表者、研究責任者及びモニタリング担当者等の研究関係者に報告する。
- (3) 中央モニタリング報告書を定期的に作成し、研究代表者に提出する。

2.4 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

2.5.1 医療機関の長の責務

- (1) 研究責任者等がモニターに実施させるモニタリングに協力する。
- (2) モニタリングの際に、モニターの求めに応じて原資料等の全ての臨床研究関連記録を閲覧に供する。
- (3) モニターに対して必要な知識及び技術に関する教育・研修の機会を確保するため、臨床研究支援センターにセミナーや研修会を開催させる。

3. モニタリング業務

3.1 モニタリング計画の作成

研究責任者は研究の実施に先立ち、モニターと協議して、モニタリング手順書及び計画書を作成する。

モニタリング手順書等には以下の項目について記載する。

- (1) モニタリング方法
- (2) モニタリング実施時期
- (3) モニタリング報告方法
- (4) 記録の保管方法

また、研究責任者はモニタリング計画で当該臨床研究の科学的妥当性及び研究対象者の安全に影響する重要な項目を特定する必要がある。これらの項目の重要度（当該項目のエラーや逸脱が臨床研究に与える影響）を把握し、重要な因子と考えられる項目についてはより重点的にモニタリングを実施する等の対策を講ずる。重要な項目としては以下のような項目が挙げられる。

- (1) 同意説明及び同意取得
- (2) 研究対象者の適格性（研究対象者の選択・除外基準の遵守等）
- (3) 主要評価項目

- (4) 安全性評価項目（重篤な有害事象や重要な注目すべき有害事象）
- (5) 試験薬等の取扱い（割付の適切性等）
- (6) データの信頼性に関する手順（盲検性の確保、研究計画書からの逸脱等）
- (7) 安全性の確保に関する手順（重篤な有害事象発現時の対応及び適切な報告、中止基準の遵守等）
- (8) 研究全体の基本的な手順の遵守 等

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。

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。

3.2 モニタリングの実施

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。

モニタリングの結果、関連する指針及び法規、研究計画書からの逸脱事項（不適合）が確認された場合、モニターはその旨を研究責任者及び必要に応じて当該研究機関に直ちに伝え、研究責任者ととも再発防止のための適切な措置を講ずる。

3.3 モニタリング報告書の作成

モニターは以下の事項を記載したモニタリング報告書を作成する。

- (1) モニタリング日時
- (2) モニタリング実施場所
- (3) モニター氏名
- (4) モニタリングの際に面会を行った研究者等の氏名
- (5) モニタリング結果の概要（点検を行った内容の要約・逸脱及び不適合事項）
- (6) 研究計画書からの逸脱及び不適合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見解

3.4 モニタリング報告書の提出

モニターは、モニタリング実施後に速やかにモニタリング報告書を研究責任者に提出する。研究責任者はモニタリング報告書の内容に関して、必要に応じて研究分担者と情報共有を行う。多機関共同研究の場合は共同研究機関の研究責任者にモニタリング報告書の写しを提供する。

3.5. 記録の保管の確認

モニターは必要に応じて、研究者等、試験薬/試験機器管理者、倫理審査委員会事務

局に対して、記録が適切に保管されているかを確認する。

4. モニタリング結果に基づく対応

4.1 症例報告書の修正

(1) 原資料との不整合があった場合、研究責任者/分担者は、必要に応じて症例報告書を修正する。

(2) 研究責任者/分担者は、修正日、修正者を記載し、修正履歴が残るように修正する。重大な変更（主要評価、重篤な有害事象評価等）は変更理由も記載する。

4.2 品質管理レベル向上のための対応

(1) 研究責任者はモニタリング結果を受け、品質管理レベル向上の方策を講ずる。

(2) 研究責任者は必要に応じて、モニタリング結果を受けて講じた品質管理レベル向上のための方策に関する記録を作成する。

倫理審査委員会倫理審査委員会倫理審査委員会 4.3 不適合の対応

モニターは、当該研究の適切な実施に影響を及ぼすと考えられる事項あるいは関連する指針及び法規、研究計画書及び各種手順書からの不適合事項を確認した場合、当該事項を速やかに研究責任者に伝え、必要に応じて研究責任者へ不適合の再発防止策等を提案する等、適切な措置を講ずる。

また、モニターは、研究責任者が関連する指針及び法規に基づき、適切に実施医療機関の管理者へ報告していることを確認する。また、重大な不適合については倫理審査委員会へ適切に報告・対応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。

1. 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
第3.0版	2024年4月1日	記載の整備

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
セントラルモニタリング	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、多機関共同研究等）、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 セントラル	<ul style="list-style-type: none"> ・ 開始前(施設・体制) ・ 登録時（●症例目の登録までは必須） ・ 実施中（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（不適合）発生時 ・ 終了時 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意取得状況 ・ 適格性 ・ 手順 ・ 原資料と CRF の内容との照合 ・ 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 セントラル		
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	Off-site セントラル 自己点検 (On-site)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 開始時及び終了時 ・ 初回登録時 ・ 実施中（●ヶ月に 1 回） ・ SAE 発生時（試験薬・機器との因果関係が否定出来ないもの） ・ 重大な逸脱（不適合）発生時 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意文書の保管状況 ・ 適格性 ・ SAE の発生状況 ・ 重大な逸脱（不適合）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。

承認番号	
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
モニタリング方法	<input type="checkbox"/> 訪問（訪問場所： _____） <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（ _____ ）
モニタリング時期	<input type="checkbox"/> 開始前 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了時 <input type="checkbox"/> その他（ _____ ）
立会者 <input type="checkbox"/> なし	所属： _____ 氏名： _____
閲覧資料	<input type="checkbox"/> 研究計画書 <input type="checkbox"/> 同意説明文書 <input type="checkbox"/> 同意書 <input type="checkbox"/> 診療録（電子カルテ・ワークシート） <input type="checkbox"/> 試験薬管理記録 <input type="checkbox"/> 研究対象者登録表 <input type="checkbox"/> CRF（EDC） <input type="checkbox"/> 倫理審査委員会手続き関連 <input type="checkbox"/> その他（ _____ ）
研究対象者識別コード	
モニタリング内容	<input type="checkbox"/> 倫理審査委員会手続き関連及び保管資料の確認 <input type="checkbox"/> 問題なし <input type="checkbox"/> 問題あり（→特記事項に記載） <input type="checkbox"/> 試験薬管理関連資料の確認 <input type="checkbox"/> 問題なし <input type="checkbox"/> 問題あり（→特記事項に記載） <input type="checkbox"/> 実施体制の管理 <input type="checkbox"/> 問題なし <input type="checkbox"/> 問題あり（→特記事項に記載） <input type="checkbox"/> 関係する法規・実施計画書及び手順書の遵守 <input type="checkbox"/> 問題なし <input type="checkbox"/> 問題あり（→特記事項に記載） <input type="checkbox"/> 適格性の確認 <input type="checkbox"/> 問題なし <input type="checkbox"/> 問題あり（→特記事項に記載） <input type="checkbox"/> 有害事象の有無 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有→ <input type="checkbox"/> 重篤な有害事象報告（→特記事項に記載） <input type="checkbox"/> その他（ _____ ）
特記事項 （講じられた措置・再発防止策等の詳細を記載）	

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。

承認番号	
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
特記事項	

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。

承認番号	
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
特記事項	

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。

承認番号	
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
重篤な有害事象報告	<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
特記事項	