（臨床研究法　対応）

モニタリング手順書作成の手引きＩ

　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　Ver.1.0　　　　2016年8月15日

　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　医療イノベーション推進センター

* 本手引き書は、臨床研究法に基づく臨床研究をはじめ、モニタリングを予定している医学系指針による臨床研究において「臨床研究の実施におけるモニタリングの実施に関する標準業務手順書」を補完し、当該研究において、モニタリング担当者が、品質管理レベルに従い、モニタリングを適切に実施するための計画及び具体的な手順その他必要な事項を定めるモニタリング手順書を策定するための手引きです。
* 本計画書はＵＨＣＴアライアンスの手引きを参考にしています。モニタリングの手法によって取捨選択して研究に合わせた計画書を作成ください。
* お気づきの点がございましたら医療イノベーション推進センター

office.innv@tmd.ac.jpまでお知らせいただけますと幸いです。

【表紙】

モニタリング手順書

切除不能○癌に対する○○療法と

抗がん剤△△療法の有効性に対する検討

研究計画書番号：

公開データベース（ｊRCT）登録番号：

国立大学法人　東京医科歯科大学

所属　　　：○○科

研究責任医師：○○　○○

|  |  |
| --- | --- |
| 版番号 | 作成日 |
| 1.0版 | 20ＸＸ年Ｘ月Ｘ日 |
|  |  |

（中央）：多施設共同で行う場合のセントラルモニタリングの追記記載例

本手引きはオフサイト＋オンサイトモニタリングを行う場合を想定して作成していますが、研究により単施設：オンサイトのみ　多施設：オフサイト（＋一部オンサイトか監査）中心のようにバリエーションが考えられるので、以下内容については研究に合わせ取捨選択してください

ここで、オフサイトモニタリングは主にEDCを利用して訪問しないで行うモニタリングを、

オンサイトモニタリングは保管場所で原資料とCRFを照合する方法としている。

電子カルテは端末があれば学内どこからでも閲覧可能だが、一般的にはオンサイトモニタリングで原資料として扱う場合を示し、EDCはeCRFを含むのでカルテ照合等ではオンサイトでも用いる。

## １.　モニタリング手法の種類とモニタリング対象

本研究に関してはEDC（Electronic Data Capture）（例）ACReSS）を用いた　オフサイト（中央）モニタリングを実施する、同時に施設（毎）のモニタリング担当者による、オンサイトモニタリングを行うものとする。リスクベースドモニタリング（RBM）を行うためには以下の重視すべき項目を軸にモニタリングを実施していく。

１.１　オフサイト（中央）モニタリング

医療機関のカルテ等原資料の確認をすべて行うのではなく、訪問せずに電子化された症例報告書（electronic Case Report Form : eCRF）を用いてリスクに基づくモニタリングを行う。本研究についてオフサイト（中央）モニタリングは○○研究室（△△ＣＲＯ）のデータマネージメント（ＤＭ）担当者（中央の時は○○大学の担当部門等）が担当するものとする。（ＤＭ＝オフサイトモニターとみなす）

①　提出（記載）データ（eCRF）を元に、データの誤記、未記載、矛盾等を確認しクエリーを出す

②　統計学的解析を行い、オンサイトモニタリングでは発見できないデータの傾向を特定する

③　サイトの特徴や組み入れ等の効率性、データを分析し、不適切な施設を特定する

④　重要なデータが正しいことをシステムを用いて自動的に調べる

（⑤　規制に基づいて行われる業務（IRB承認通知など）の確認をする）

（⑤はオンサイトで実施可　オフサイトのみで行う場合メール等で確認する場合もある）

1.2　オンサイトモニタリング　　（中央モニタリングでは実施しない場合もあり）

原資料を閲覧し、データ等の裏付け確認を重要な項目について実施する。

“全症例について行う“あるいは”（各施設で）初めの○例を対象とし、逸脱の多い研究医師・施設については逸脱がなくなるまで行う“　等）

①　オンサイトモニタリングを1.1（①−⑤）に基づきあるいは参考にして実施する

②　研究施設の手続きやインフォームドコンセント（IC）・アセント（IA）、記録、保管資料、研究薬・機器の管理等について確認する

③　ICが適切に取られていること、個人情報保護の確認など

1.3　モニタリング体制　　（担当者所属と氏名を記載ください）

　　オフサイトモニタリング担当：東京医科歯科大学　○○科

　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　●◎　▼□　（オフサイトモニター）

（主幹施設となり中央モニタリング実施の場合は医療イノベーション推進センターにご相談ください）

　　オンサイトモニタリング担当：東京医科歯科大学　○○科

○○　　○○（オンサイトモニター）

（・同一モニターがオンサイト、オフサイトモニタリングを担当しても差し支えない）

　（・CRO/AROに外注の場合には　医療イノベーション推進センターにご相談ください）

1.４　原資料

　原資料としては、以下のものとする　（研究内容に応じて、異なるものもあり）

　　①　IRB　議事録

　　②　申請時提出書類（新規、変更時）

　　③　研究機器・研究薬の管理記録

　　④　同意書（賛意書：インフォームドアセントがある場合）、同意撤回書

　　⑤　割付表

　　⑥　カルテ、検査データ、画像診断記録、患者日誌、メモ　等

　　⑦　中止報告書・終了報告書、有害事象（疾病等）報告書、不適合報告書

⑧　その他、必要な場合には追加するものとする

　（中央モニタリングだけでは閲覧しない場合もあり）

２.モニタリング方法

2.1　オフサイト（中央）モニタリング

　　　オフサイトモニターはEDCを用い、eCRFに記載された内容について確認を行う

　　・eCRF記載時期は開始時、開始○日後、開始○○日後、開始△ヵ月後、終了後とする（必要に応じ）

　　・研究医師等は実施予定日から1週以内に記載することとし、記載されていない場合には、オフサイトモニターは当該研究医師（研究責任医師）に対して記載を求める

　　・eCRF毎記載後1週以内を目安に、記載内容の確認（モニタリング）を行う

　　・eCRF 未記載、誤記載、CRF内矛盾、時系列通りの記載か（スケジュールが守られているか）などeCRF上の内容について確認を行う

・全体の研究の3ヵ月毎に各症例の主評価項目、安全性評価項目、逸脱項目などを登録症例について集計し、安全性上の問題点、有効性上の傾向、逸脱、有害事象報告など全体として確認する

　　・集計結果は各研究責任医師および施設モニターに伝え、対応必要な内容については、対策を求める

　　・eCRF上に問題がある場合には、遅滞なく研究医師等にクエリーとして伝え　DCF（Data Clarification Form：DM部門からのCRFへの問い合わせ）を送る（ACReSS利用時はeCRFにて訂正するのでDCFは不要）

（記録を残す）

　　・定期モニタリング報告書を記載し研究責任医師等に提出する（2.2②を参照）

・その他、必要とされる内容について対応する

2.2　オンサイトモニタリング

　　ＲＢＭに基づきオンサイトモニターが実施する

①　研究の承認（倫理審査委員会議事録、申請書類等閲覧）が行われていること（初回、変更、中止・終了）

②　症例について

　　・研究開始時：同意書（賛意書）有無及び記載内容、選択・除外基準、登録手続きについてベースラインの測定項目　特に主要評価項目、副次評価項目に関する測定の有無

　　・研究中：安全性、有効性　試験薬の投与量、スケジュール・品質管理状況、逸脱（不適合）、有害事象（疾病等）報告有無、有る場合の報告有無内容について

　　・計画書変更等ある場合：再同意書の取得有無

　　・中止、終了時：主評価項目、有害事象、逸脱状況（報告含め）

　　・全般にわたり、オフサイト（中央）モニタリングによる集計から対応すべき内容

　　・モニターはモニタリング毎にモニタリング報告書にて研究責任医師等に報告する

　　　研究機関の長（管理者）には以下送付先事務局から対応する（指針による臨床研究の場合）

　　　　　　　　（医）　　　医学部倫理審査委員会＋臨床研究監視委員会（医病患者が研究対象者）

　　　　　　　　（医病）　　臨床研究審査委員会　＋臨床研究監視委員会

　　　　　　　　（歯/歯病） 歯学部倫理審査委員会＋病院運営企画会議

　　　　　　　　（難/生/教）各倫理審査委員会

2.2.1 研究開始時モニタリング

　　　オンサイトモニターは、各実施研究機関において下記の研究開始時モニタリングを実施する。

①　モニタリング実施手続き

研究代表医師と研究責任医師との協議が行われていない場合には、モニターは研究責任医師に面会し、スタッフの確認、本研究のモニタリング業務の協議を行い、モニタリング実施手続について確認する。

本学の場合は、学外のモニターが実施する場合には、（モ書式3）直接閲覧実施連絡票を当該審査委員会に提出すること。

②　実施研究機関のSOPの確認

実施研究機関のSOPを必要に応じて入手または閲覧して、その内容を確認する。

実施研究機関の自主臨床研究に係るSOPがない場合には、治験のSOPまたは「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」等に準じて行うことの取り決めがされているか確認を行う。

③　研究に係る文書または記録の確認

必要に応じて研究開始時に必要な研究に係る文書または記録について直接閲覧を実施し、確認を行う。確認はチェックリスト（モニタリング報告書等）を用いて行い、問題があれば研究医師及び必要に応じて実施研究機関の長（管理者）に指摘を行う。

④　原資料に関する協議

研究医師等と協議を行い、原資料の確認を行う。

⑤　研究手順の確認

必要に応じて各実施研究機関における同意取得から終了までの研究手順、研究関係者の役割を確認する。

2.2.2 研究実施中モニタリング（症例に関する事項）

　　　モニターは、下記の手順で症例に関するモニタリングを行う。選択・除外基準違反、その他の重大な研究実施計画書違反、指針違反が判明した場合には、研究医師に報告し、当該症例の研究継続を検討するように助言する。

(1) 研究実施計画書順守状況の確認

① 確認項目

登録時・・・・・・同意取得（同意書・賛意書）

症例登録票

症例登録結果票

適格性確認

投与期間・・・・・測定項目、採血の実施

投与状況・機器・製品使用状況

有害事象（疾病等）不具合　等

変更手続、

不適合（逸脱）等

終了（中止）時・服薬率

中止/脱落の有無、理由　等

随時・・・・・・・CRFと原資料の照合　等

② 確認時期

各施設の1例目投与開始前（後）、可能な限り早い時期に適格性の確認を行う。また、それ以降の症例については、適切な時期に随時、実施することとする。

(2) 各症例の研究実施状況の確認

モニターは、各症例の研究実施状況について確認を行う。重篤な有害事象・逸脱・中止等が発生した場合には状況をなんらかの手段によって確認し、モニタリング報告書に記録を残す。

(3) 安全性情報報告の確認

①　本研究における重篤な有害事象発生時の確認

1)当該実施研究機関

モニターは、当該実施研究機関において重篤な有害事象（疾病等）の発生を知った場合、研究医師が研究代表医師へ報告していることを確認し、重篤な有害事象の程度・発現時期・研究の中止の有無等の詳細を確認する。その後、研究責任医師が実施研究機関の長（管理者）へ報告を行い、臨床研究審査委員会（各部局倫理審査委員会）等で審議・報告され、研究の継続に問題ないか否かについて結論を得たことを確認する。また、同意説明文書の改訂が行われたか否かについて確認を行う。　研究責任医師は研究医師等研究関係者にも情報を共有する。

2)他実施研究機関

モニターは、他実施研究機関で発現した予期しない重篤な有害事象（疾病等）について本研究に参加しているすべての研究医師が確認し実施研究機関の長（管理者）へ報告を行い、各実施研究機関の倫理審査委員会で審議・報告され、研究の継続に問題ないか否かについて結論を得たことを確認する。また、同意説明文書の改訂が行われた否かについて確認を行う。

②　同意説明文書改訂の確認

モニターは、同意説明文書が改訂されたことを知った場合、同意説明文書の改訂版が各実施研究機関の倫理審査委員会で承認され使用されていること、また研究参加中の研究対象者から改訂された同意説明文書を用いて再度同意を取得していることを確認する。

③　研究対象者の意思の確認

研究継続に関する研究対象者の意思に影響を与える可能性のある情報の場合、研究責任医師又は研究分担医師がその情報を研究対象者へ提供した上で研究継続するか否かの意思確認を行っていることが診療録に記載されていることを確認する。

(4) 症例報告書（Case Report Form : CRF）の回収及び原資料との照合の手順

①　症例報告書（紙媒体）は各医療機関の研究医師が郵送またはFAXによりDM部門に郵送し、原本の回収は各症例の研究終了ごとに随時行う。

eCRF使用の場合は、オンラインでeCRFを開いて対応する。

②　CRFと原資料の照合

モニターは、各症例の各CRFについて、当該CRFの記載後１週を目処に適切な時期に原資料との照合を行う。原資料との照合は、同意書、有害事象はじめ全例について行う。

③　CRF照合後の対応

モニターは、照合の結果、CRF記載内容等に疑義事項がある場合には、研究医師に疑義事項を伝え、適切な対応を促す。CRFが変更・修正された場合には、必要に応じて変更・修正点について、再度原資料との照合を行う。

④　照合結果の報告

モニターは、照合の結果とその対応を研究責任医師、研究代表者に報告し、確認終了後データマネジメント（DM）部門に連絡する。

⑤　DM部門からのCRFへの問い合わせ（DCF: Data Clarification Form）に関する対応

DM部門からのDCFにより問い合わせがあった場合、研究医師がDCFの問い合わせ事項に回したことを確認し、必要に応じて直接閲覧を実施する。

（ACReSS使用時はeCRFにて訂正するのでDCFは不要)

2.2.3 研究中モニタリング（研究全体に関する事項）

モニターは、研究期間中随時下記の事項について確認を行う。

(1) 法・(指針)・SOP・研究実施計画書遵守状況確認

研究期間を通じて、研究が研究実施計画書及び実施研究機関の手順書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、研究医師に内容を伝えるとともに、再発を防止するよう申し入れを行う。また、これらの逸脱事項について、研究医師による記録が残されていることを確認する。また、その理由が、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であった場合、研究責任医師から実施研究機関の長（管理者）及び研究代表者へ文書による報告が行われていることを確認し、その写しを入手する。

(2) 継続審査実施の確認

研究期間中、少なくとも1年に1回以上、研究医師より臨床研究実施状況報告書が実施研究機関の長（管理者）に提出され、審査委員会による審査が行われていることを確認する。

(3) 研究に係る文書または記録の確認

実施研究機関の長（管理者）及び研究医師により研究に関する文書が適切に作成、保存されていることを確認する。確認はチェックリスト等を用いて行い、問題があれば研究医師及び必要に応じて実施研究機関の長（管理者）に指摘を行う。

(4) 研究医師・実施研究機関の要件の継続確認

モニターは、研究医師・実施研究機関の要件が研究期間を通して継続していることを確認する。

(5) 研究実施計画書改訂

研究実施計画書、実施研究機関の長（管理者）への事前提出する文書の改訂が行われた場合は、研究医師が、研究審査委員会の審査結果、実施研究機関の長（管理者）からの指示・決定を文書で入手していることを確認する。また、研究分担医師、研究協力者に最新の情報が提供されていることを確認する。

2.2.4 研究終了（中止）後モニタリング

(1) 研究に係る文書または記録の確認

モニターは、各実施研究機関の全症例の最終検査終了後、研究に係る文書または記録の直接閲覧を実施し適切に保管されていることを確認の上、チェックリストを完成させる。

(2) 研究終了の確認

モニタリング責任者は、全ての実施研究機関における終了手続が完了したことを確認する。

3. モニタリング報告書

3.1　オンサイトモニタリング担当者はモニタリング毎に2週後を目安にモニタリング報告書を作成し、研究責任医師、関連委員会に報告する。

3.2　オフサイト（中央）モニタリング担当者は研究医師等にCRF入手後データ確認を行いクエリを研究医師・オンサイトモニタリング担当者に送る。定期モニタリング報告（3か月毎）を研究責任医師に送付する。

3.3　オンサイトモニターおよびオフサイト（中央）モニタリング担当者はモニタリング報告書を相互に送付し共有化する。

　　※モニタリング報告書様式はモニタリングの実施に関する標準業務手順書　巻末あるいは

　　　モニタリング報告書テンプレート（セントラルモニタリング用）を参考のこと

4. 改訂履歴

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **版番号** | **作成日** | **改訂理由/内容** |
| 初版 | 2018年5月1日 | 新規作成 |

・黒字はテンプレート例

・青字は場合により選択

・赤字は本手順書の基本的注意