**モニタリングの実施に関する手順書（雛形）**

**多施設共同研究**

研究課題名

初版　作成日　平成　27年　9月　1日

1. **目的と適用範囲**

本手順書は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って行う本研究*「研究課題名」*において、研究代表者及びモニターに従事する者（以下、モニターという）が、モニタリングを適切に実施させるための手順その他必要な事項を定めるものである。

1. **用語の定義**
	1. **研究責任者**

本研究の実施に携わるとともに、所属する研究機関において本研究に係る業務を統括する者をいう。

* 1. **研究者等**

本研究の実施に携わるとともに、所属する研究機関において研究責任者、研究者、研究協力者、試験薬又は試験機器管理者、及びその他の研究に関与する者をいう。

* 1. **研究代表者**

本研究を総括する者をいう。

* 1. **実施医療機関**

本研究を実施する医療機関をいう。

* 1. **研究機関**

研究を実施する法人をいう。

* 1. **On-Siteモニタリング**

実施医療機関を訪問し、試験の実施体制を現場で確認し、原資料等の直接閲覧を行うモニタリングをいう。

* 1. **Off-Siteモニタリング**

電話やFAX、E-mail等を活用し、実施医療機関以外で実施するモニタリングをいう。

* 1. **中央モニタリング（Centralized Monitoring）**

研究データを中央で一括管理・分析・評価し、その情報を基に確認を行うモニタリングをいう。

* 1. **サンプリングＳＤＶ**

予め定められた方法に従って抽出（サンプリング）したデータをSDV対象とする。

* 1. **データセンター**

本手順書で中央モニタリングを実施するデータセンターとは、計画書にて実施体制に明記されたデータセンターをいう。データを取りまとめる担当者、事務局、データセンター、モニターが該当する。予め研究責任者が担当者若しくは事務局を決めておく。中央モニタリングのモニタリング結果報告書は、中央モニタリングを実施する上記担当者が報告する。

1. **実施体制及び責務**
	1. **研究責任者の責務**
2. 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」を遵守して行われていること、及び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、並びにその結果の信頼性が確保されるようモニタリングを実施させる。
3. 研究責任者は、適切にモニタリングが行われるようモニターに対して必要な指導・管理を行う。
4. 研究責任者は、モニタリングの結果、問題が発生した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、研究の倫理的妥当性若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、遅滞なく研究期間の長に報告を行う。
6. 研究責任者は、モニタリングの結果、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若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。
7. 研究責任者は、モニターからモニタリングの報告を受けた場合、研究代表者にその報告内容を報告し、それぞれの報告を共有する。問題発生状況を把握し、改善のための是正措置及び予防措置を検討し、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。
	1. **研究代表者の責務**

研究代表者は、モニタリングの結果を研究責任者と共有し、本研究の実施組織全体における問題発生状況を把握し、共同研究の全施設の研究者等への周知や改善のための是正措置及び予防措置を検討し、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。

* 1. **研究者等の責務**
1. 研究者等は、モニタリングに際してはモニターに協力し、問い合わせ等に対しては速やかに対応を行う。
2. 研究者等は、モニタリングを通じて研究の倫理的妥当性若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、速やかに研究責任者に報告を行う。
3. 研究者等は、モニタリングを通じて研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若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、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告を行う。なお、研究責任者に報告した場合であって、当該研究責任者による隠蔽の懸念があるときは、研究機関の長に直接報告する必要がある。
	1. **モニタリングに従事する者の責務**
4. モニタリングに従事する者は、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、必要な事項が正確に記録されていることを確認する。
5. モニタリングに従事する者は、研究計画書、説明・同意文書、手順書及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を熟知し、これに従う。
6. モニタリングに従事する者は、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「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、研究計画書及び手順書等からの逸脱事項を確認した場合は、当該事項を速やかに研究責任者に伝える。
7. モニタリングに従事する者は、「研究の倫理的妥当性」を損なう事実、「科学的合理性を損なう事実」、「研究の実施の適正性」を損なう事実や情報、「研究結果の信頼を損なう」事実や情報を確認した場合は、当該事項を研究責任者に速やかに伝える。
8. モニタリングに従事する者は、モニタリングを実施したときは、モニタリング報告書を作成し、研究責任者及び研究代表者に提出する。モニタリング報告書には次の項目を記載する。
	* 1. モニタリングを行った日時、実施場所
		2. モニタリングに従事する者の氏名、属性
		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若しくは事実、逸脱及び欠陥、結論を含む）
		5. 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リングに従事する者の所見

*＜レベル２，３の研究は、５）６）を記載し問題発生時の対応や所見を記載する＞*

* 1. **モニタリングに従事する者の要件**

当該研究の実施に関与しない者のモニタリングでなく、研究者によるモニタリングの場合はモニタリング教育を受けた基本習得者、専門習得者とする。その場合も以下の要件を満たした上でモニタリングを実施する。ただし、担当医は当該研究対象者のモニタリングは実施できない。

モニタリングに従事する者は、以下の要件を満たした者とする。

1. 研究に関する倫理的原則を理解していること
2. モニタリング業務に必要な科学的、臨床的知識を有していること
3. 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、関連法規制に関する教育・研修等を継続的に　行っていること（研修履歴を有していること）
4. 本研究の研究計画書、同意説明文書、各種手順書等の内容を十分に理解していること
5. モニタリングに従事する者として、当該研究の研究責任者から指名を受けていること
6. **モニタリング実施の手順**
	1. **モニタリングに従事する者の指名**

研究責任者は、本手順書3.5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に従事する者として指名する。

* 1. **モニタリング準備**
1. モニタリング実施手続きの確認

モニタリングに従事する者及びデータセンターは、モニタリングの実施に先立ち実施医療機関の医学系研究に係る手順書等により、当該実施医療機関におけるモニタリング実施手順について確認する。

1. 症例登録から終了までの研究手順の確認

研究手順及び研究関係者の役割を確認する。

1. 原資料に関する協議

研究者等と協議を行い、原資料の特定を行う

1. モニタリングに必要な資料の入手
	1. **モニタリングの実施**
		1. **中央モニタリング**

研究データを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、データセンターに提出された全ての資料について確認を行う。

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、原則、以下の症例報告書記載内容に関する確認を行う。

* + 1. 症例登録時の適格性
		2. 症例登録状況
		3. 未入力、外れ値、一貫性に欠けるデータの抽出
		4. 日付データ（未来日、曜日、時系列など）
		5. 症例報告書提出状況/EDC入力状況
		6. 有害事象
		7. 研究計画書からの逸脱
		8. 研究計画書等の不遵守（実施体制のコンプライアンス不良）
		9. データ照会 に関する問題点及び研究実施機関における問題
1. **症例報告書未回収症例の確認、催促**

データセンターは、症例報告書の回収状況について、●週間ごとに確認し、研究計画書に記載されている各症例報告書の目標提出時期を超過している場合には催促を行う。

1. **症例報告書の目標提出時期**

症例報告書の定期提出は、原則●週間ごととする。

EDC入力は、観察日より、原則●週間以内とする。

1. **中央モニタリングの結果の報告**

中央モニタリングは、研究期間中を継続して実施するため、●ヵ月毎に実施状況を取りまとめ、モニタリング結果報告書を作成し、研究責任者及び研究代表者に提出する。なお、モニタリング結果報告書には、原則、次の項目を記載する。

1. 登録状況

登録症例数、月別登録状況、施設別症例登録数等

1. 症例情報

症例進捗状況、中止例内訳、中止例詳細等

1. EDC入力状況（症例報告書回収状況）

入力状況進捗、クエリ発行状況等

1. 有害事象

重篤な有害事象、非重篤な有害事象（関連あり）

1. 計画書からの逸脱
2. 実地（On-Site）モニタリングに関する問題点
3. データクリーニング（データマネジメント）に関する問題点
4. その他
5. **問題事象による随時報告**

データセンターは、研究計画書からの逸脱や実施体制のコンプライアンス不良など、研究の継続に影響を及ぼすと考えられる問題事象を確認した場合には、速やかに研究代表者に報告する。また、問題事象が多い施設については、On-Siteモニタリングによる直接閲覧を実施する。

* + 1. **On-Site（実地）モニタリング**

モニターは、研究開始前、研究実施中及び研究終了後に実施医療機関で、原資料等の直接閲覧を行う。基本習得者が確認する項目は下記とし、同意取得後原則月1回以上確認する。

**(1)確認項目**

* + 1. 同意取得
		2. 適格性
		3. 記録の保管
		4. CRF記載内容（主要評価項目、副次評価項目等）
		5. 重要な安全性情報、重大な逸脱

*＜以下****4.3.2.1、4.3.2.2は、****レベル２，３の研究の場合に記載する＞*

**4.3.2.1　症例以外のモニタリング**

モニタリングに従事する者は4.3.2に加えて下記のモニタリングを実施する。当該研究の実施に関与しない者のモニタリングでない場合は、専門習得者が確認する。

**(1)開始前**

* + 1. 実施医療機関(倫理委員会を含む)、実施体制が要件を満たしていることを確認する。
		2. 研究計画書、同意説明文書等が、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して作成されていることを確認する。
		3. 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」で規定される文書が漏れなく作成され、適切に保存されていることを確認する。
		4. 研究開始前に必要な手続き（倫理審査委員会の審査を含む）が手順に基づき実施されていることを確認する。

**(2)開始中**

1. 安全性に関する情報

研究対象者の安全又は当該研究の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な新たな安全性に関する情報が適切に報告されていることを確認する。

1. 重篤な有害事象の報告の手順

重篤な有害事象について必要な手続き（実施医療機関の長への報告、規制当局への報告等）が行われていることを確認する。

1. 試験薬、試験機器等の管理状況

試験薬、試験機器等の管理が適切に行われていることを確認する。

*＜試験薬（試験機器等）を使用する場合に記載する＞*

1. 文書の作成・保存状況の確認

実施医療機関の長及び研究責任者が、実施医療機関及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」で規定されているすべての報告、通知及び提出を行い、それらの文書が正確に適切な時期に作成、保存されていることを確認する。

1. 倫理委員会の手続きの確認

少なくとも1年に1回以上、研究実施状況報告書が研究責任者より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倫理委員会へ報告、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。

**(3)研究終了（中止・中断）後**

* + 1. 研究手続きの確認

実施医療機関の長及び研究責任者が「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」で規定されている試験終了（中止・中断）に伴う報告、通知及び提出を行っていることを確認する

* + 1. 文書の保存状況の確認

研究期間を通じて「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」で規定されて　　　いる文書又は記録が作成され、適切に保存されていることを確認する

* + 1. 症例報告書入力及び問い合わせ対応状況の確認
		2. 試験薬、試験機器等の返却状況の確認

全ての試験薬、試験機器等が手順通り適切に破棄又は返却されていることを確認

する。*＜試験薬（試験機器等）を使用する場合に記載する＞*

**4.3.2.2　症例に関するモニタリング**

モニタリングに従事する者は4.3.2に加えて下記のモニタリングを実施する。当該研究の実施に関与しない者のモニタリングでない場合は、専門習得者が確認する。研究開始中のモニタリングは、原則、同意取得後、各症例報告書提出前及び中央モニタリングにより必要と判断されたときにOn-Site（実地）モニタリングを実施する。

1. 同意取得手順

同意取得（再同意取得）後に直接閲覧を行い、同意説明及び同意取得が適切に行われていること、同意文書が適切に保管されていることを確認する。

②適格性の確認（登録）

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、また除外基準に抵触していないことを確認する。

③症例報告書の作成状況

症例報告書が原資料に照らして正しくかつ矛盾無く記載されていることを確認する。

④有害事象の対応

臨床検査値の異常を含めた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か確認する。

* + 1. 中止基準該当の有無の確認。

合致した場合の適切な措置の実施及び理由の確認をする。

* + 1. 必要な臨床所見等の事前に取り決めた原資料への記載の有無

*＜直接閲覧において確認を行う症例、項目等について、研究計画の内容等に基づき、適宜サンプリングの手法を導入する等事前に検討する＞*

**5.守秘義務**

モニタリングに従事する者は、その業務上知り得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。

**6.資料等の保存**

研究責任者は、本手順書及び本手順書に規定された手順に係る様式及び関連資料を保存する。

**7.改訂履歴**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 改訂番号 | 年月日 | 改訂内容 | 改訂理由 |
| ０ | 2015年9月1日 | 新規制定 | \_ |

（参考様式）

平成　　年　　月　　日

**モニタリングに従事する者の指名書**

研究責任者

（氏名）

下記の者を、研究課題名：　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　のモニタリングに従事する者として指名いたします。

記

所属

氏名

指名理由：上記の者は、以下の要件を満たし、当該試験のモニタリングに従事する者として適任であると判断した。

* + - 1. 研究に関する倫理的原則を理解していること
			2. モニタリング業務に必要な科学的、臨床的知識を有していること
			3. 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、関連法規制に関する教育・研修等を継続的に行っていること
			4. 本研究の研究計画書、同意説明文書、各種手順書等の内容を十分に理解していること

以上