

臨床研究におけるモニタリングに関する標準業務手順書

広島大学病院
総合医療研究推進センター

第1版 作成日 平成29年5月24日

用語の定義

この手順書において使用する用語は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針で使用される用語に準ずる。

研究責任者、研究者等	臨床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当該臨床研究に係る業務を統括する者を「研究責任者」という。また、研究分担者、研究協力者、当該研究で用いられる試験薬管理等の担当者及び、その他の研究に関与する者（CRC、データマネージャー、モニタリング担当者等）を併せて「研究者等」という。
研究代表者（総括責任者）	他の研究機関と共同して臨床研究を実施する際に、共同研究機関で選任された研究を総括する者を「研究代表者（総括責任者）」という。
モニタリング	臨床研究の実施において研究対象者の人権と福祉が保護されていること、臨床データ（情報）が正確かつ完全で原資料に照らして検証できること、及び最新の研究実施計画書に基づいて実施されていること、及び倫理指針、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「薬機法」）、ICH-GCP 等の適用される規制要件を遵守して実施されていることを確認する行為である。
データマネジメント	臨床研究の実施において、研究実施計画書等に基づきデータマネジメント計画書、症例報告書、データベースの定義書等を作成し、症例報告書に記載された原資料から臨床データ（情報）が適切に集計・解析されるよう、データの管理、データのクリーニング、データの信頼性を確保する行為である。
原資料	本手順書において、当該研究の事実経過の再現と評価に必要な臨床データ（情報）を「原データ」、原データが記録されている資料（文書、記憶媒体）を「原資料」という。

1 目的および適用範囲

本標準業務手順書は、広島大学病院主導で実施される侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴う研究であって介入を伴う臨床研究(以下「臨床研究」という。)において、研究責任者、または研究代表者(総括責任者)、研究者等、広島大学病院長、モニタリング担当者及び、データマネージャー等が、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(以下「倫理指針」)を遵守し、臨床研究データのモニタリング業務を適切に実施するための手順及び、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、倫理指針、薬機法、ICH-GCP 等及び研究実施計画書を遵守して行われていること、並びに研究データ等が正確かつ完全で、原資料等の研究関連記録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する。
- (2) 研究責任者は、当該研究におけるモニタリングの適切な範囲及び方法を決定し、研究実施計画書にモニタリングの方法の他にモニタリング担当者とその責務や評価項目等を定めて記載する。
- (3) 研究責任者は、モニタリング担当者に対しモニタリングの実施に関して適切な指示を与え、るとともに問題発生時には適切な措置を講ずる。
- (4) 研究責任者は、研究者等と共に研究の実施、実施過程の記録作成と保管を通して、臨床研究の品質管理が適切に実施できる環境を整えるよう努める。

2.2 モニタリング

2.2.1 モニタリング担当者の指名

研究責任者は、本手順書 2.2.2 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を指名する。

2.2.2 モニタリング担当者の要件

モニタリング担当者は、適用される倫理指針や ICH-GCP 等に関する教育を受け、以下のモニタリング業務に必要な科学的及び臨床的知識を有するものとする。

- ① 一般的なビジネスマナー
- ② 適用される倫理指針、ICH-GCP、ガイドライン等
- ③ 当該研究実施計画書、同意説明文書、標準業務手順書等の研究関連資料
- ④ 研究対象者のプライバシーの機密の保全
- ⑤ 当該研究に関連する医学、薬学、看護学、臨床検査学、自然科学等の基礎知識
- ⑥ その他、モニタリング業務に必要な研究関連知識

2.2.3 モニタリング担当者の責務

- (1) モニタリング担当者は、研究責任者が要求する事項について確認することにより、研究が適切に実施されていること、必要な事項が正確に記録されていること及びデータの信頼性が十分に保たれていることを保証する。
- (2) モニタリング担当者は、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、あるいは研究実施計画書からの逸脱等を確認した場合は、当該事項を速やかに研究責任者に伝え、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。
- (3) モニタリング担当者は、広島大学病院を含む実施医療機関（以下「実施医療機関」という）等においてモニタリングを行い、原資料を直接閲覧すること等により研究が適切に実施されていること及びデータの信頼性が十分に保たれていることを確認し、その都度モニタリング報告書を作成し、研究責任者及び実施医療機関の長に提出する。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、場所（医療機関名）
 - ② モニタリング実施者の氏名
 - ③ モニタリングの際に説明等を聴取した研究責任者、研究者等の氏名
 - ④ モニタリングの内容と結果の概要（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 (2)の規定により研究責任者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担当者の所見
- (4) 研究責任者に指名された者は、モニタリング報告書に関して行った点検とフォローアップについて、文書化する。

2.2.4 モニタリングの準備

モニタリング担当者は、モニタリングの実施に先立ち、下記の確認等を行う。

- (1) モニタリング実施手続の確認
モニタリング担当者は実施医療機関の研究に係る手順書（広島大学病院においては「臨床研究における標準業務手順書」）等により、もしくは当該実施医療機関における研究責任者及び研究者等と必要に応じ面会し、研究関係者の確認、当該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。
- (2) 研究手順の確認
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、研究責任者及び研究者等の役割を確認する。また、実施医療機関等において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、必要に応じモニタリング担当者も立会い、手順を確認する。
- (3) 原資料に関する協議

研究責任者及び研究者等と協議を行い、原資料の確認を行う。

(4) モニタリングに必要な資料の入手

モニタリング担当者は、モニタリングを実施する上で必要な資料を研究責任者及び研究者等より入手する。

2.2.5 モニタリング業務

モニタリング業務を行うにあたり、研究における重要な項目(重要なデータやプロセス)、研究のリスクレベル(研究の位置づけや利益相反のレベルを含む。)を評価し、そのリスク評価結果に応じたモニタリング実施体制、モニタリング手法、モニタリング頻度であるか確認する。

モニタリング担当者は、研究開始前、研究実施中及び研究終了後に、研究責任者及び研究者等、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、各研究のリスク評価結果に応じたモニタリング(訪問、電話、FAX、E-mail等)を実施し、3臨床研究のモニタリングに定める内容を「モニタリングにおけるチェックリスト」を用いて確認する。

3 臨床研究のモニタリング

3.1 研究開始前モニタリング

- (1) 研究責任者は、研究の開始に先立ち症例報告書記載データ等の原資料の品質管理の方針、記録の残し方に関して協議、確認を行う。
- (2) 研究責任者は、当該診療科や各部署へのオリエンテーションを実施し、原資料の品質管理が適切に実施できる環境を整える。
- (3) モニタリング担当者は、以下に例示するモニタリング業務を実施することにより、研究開始前手続の妥当性や、研究実施にあたり十分な体制が整っていることを確認する。

① 要件調査

研究責任者が臨床研究を実施するための要件(臨床研究の実施/分担経験、教育受講)を満たし研究の実施に必要な体制が整っているか、実施医療機関における倫理審査委員会(臨床研究倫理審査委員会、受託臨床研究審査委員会等)(以下、「倫理審査委員会」という。)に対する手続が適切に行われ、必要書類に基づき審査が行われているか、公開データベースへ研究の登録がされているか等の要件が満たされていることを確認する。

② 作成した文書等の確認

研究実施計画書、説明文書等が、ヘルシンキ宣言、倫理指針、薬機法及びICH-GCP等を遵守して作成されていることを確認する。

③ 文書の作成、保存状況の確認

倫理指針、ICH-GCPで規定される文書が漏れなく作成され、適切に保管されているか直接閲覧等を実施し、確認を行う。

3.2 研究実施中モニタリング

- (1) 研究責任者及び研究者等は、適切な原資料等の記録、適切な症例報告書の作成・支援、確認を行う。
- (2) 研究責任者及び研究者等は、研究対象者の適格性について確認を行い、適格基準に関する不明点が生じた場合には研究責任者と協議し解決する。
- (3) 研究責任者及び研究者等は、臨床データ、原資料に関するモニタリング、監査に対応し、またクエリーへの適切な回答の支援、確認を行う。
- (4) モニタリング担当者は、以下に例示するモニタリング業務を実施することにより、研究実施前に確認した体制が維持されていること、研究が研究実施計画書、各業務手順書、適用される規制要件に従って実施されていること、及び研究対象者の人権と福祉が保護されていることを確認する。
 - ① 研究対象者の登録状況・同意取得等の確認
同意取得後に直接閲覧等を行い、研究責任者及び研究者等による同意説明及び研究対象者の自由意思による同意を文書にて取得されていることを確認する。また、研究対象者が研究実施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
当該研究が、研究実施期間を通じて倫理指針、薬機法、ICH-GCP、研究実施計画書及び実施医療機関の臨床研究における業務標準手順書等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や研究の倫理性や妥当性を損なう事実や情報を得た場合には、研究責任者に内容を伝えるとともに、再発を防止するよう報告する。また、これらの逸脱事項は当該研究の遵守すべき指針や基準等、研究のリスク評価や逸脱の甚大さに基づいて、研究責任者、研究者等が逸脱の内容や経緯、再発防止策等の記録、研究責任者が倫理審査委員会等への報告などを含め、適宜対応していることを確認する。
 - 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(臨床研究実施状況報告書により年に1回の発生状況の報告がなされているか)を確認する。また、重篤な有害事象については倫理指針に従って、重篤な有害事象(本院においては「重篤な有害事象に関する報告書」)、安全性情報の副作用等報告において適切に手続が行われていることを確認する。
 - ④ 研究で用いられる試験薬等の管理状況の確認
当該研究で用いられる試験薬あるいは医療機器等が適切に管理さ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（他科診療、処方状況等、有害事象に関する情報等）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（直接閲覧）

症例報告書と原資料との照合を行う。照合の結果、症例報告書の記載内容等に疑義事項がある場合には、研究責任者及び研究者等に疑義事項を伝え、適切な対応を促す。症例報告書が変更・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。

⑦ 研究手続の確認

実施医療機関の長及び研究責任者及び研究者等が倫理指針、ICH-GCP で規定されている全ての報告及び提出を行い、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。

⑧ 倫理審査委員会の手続の確認

少なくとも1年に1回以上、研究責任者は臨床研究実施状況報告書（本院においては「臨床研究実施状況報告書」）が実施医療機関の長に提出され、倫理審査委員会で審議されていることを確認する。また、当該臨床研究以外から安全性に関して研究期間中を通じて倫理審査委員会へ報告すべき事項が生じた場合、新たな安全性に関する報告書により適切に報告し、承認を得る手続を行っていることを確認する。

⑨ 研究責任者・実施医療機関の要件の継続確認

実施医療機関等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。実施体制等に何らかの変更事項が認められた場合には、研究責任者及び研究者等に報告し、当該実施医療機関で研究を継続して実施することの可否について研究責任者の最終的判断を確認するものとする。

3.3 研究終了（中止・中断）後モニタリング

(1) 研究責任者及び研究者等は、症例報告書ならびにその他の報告書のデータが正確かつ完全で、読みやすく、提出時期が適切であること、及び研究対象者識別コード等が適切に用いられていることを保証する。症例報告のデータが原資料と何らかの矛盾がある場合には、その理由を明記する記録を作成し、保管する。

(2) モニタリング担当者は、以下に例示するモニタリング業務を実施することにより、未報告のデータが無く、問題点として挙げられた事項がすべて解決済みであることを確認する。

① データ/報告書等の正確性の確認

(1)の症例報告書等が正確かつ完全で適切であることが保証されたことを確認し、原資料との何らかの矛盾がある場合には、その理由等の記録が適切に作成され、保管されていることを確認する。

② 研究手続の確認

実施医療機関の長及び研究責任者が倫理指針、ICH-GCP で規定されている研究終

了(中止・中断)に伴う報告を倫理審査委員会等へ提出を行っていることを確認する。

③ 文書の保存状況の確認

実施医療機関の長及び研究責任者が、研究期間を通じて、倫理指針、ICH-GCP で規定されている文書が適切に作成及び保存されていることを確認する。

4 守秘義務

研究責任者及び研究者等は、各業務の際に得た研究対象者の秘密、身元に関する情報その他の個人情報を漏らしてはならない。

5 記録の保存

研究責任者及び研究者等は、倫理指針に従い、本手順書及び関連資料、当該研究において、研究責任者及び研究者等が保存すべき記録を保存する。

5.1 記録の保管

研究責任者は、研究に関わる保存すべき記録に関して、保存の責任者を定めて保管する。研究責任者は、保存すべき記録が紛失あるいは破棄されないように、また、必要に応じて提出できるように措置を講ずるものとする。

5.2 記録の保管期間

研究責任者は、保存すべき記録を当該研究の終了後 5 年又は結果の公表後 3 年のいずれか遅い日が経過した日まで保管する。ただし、診療録等法規によりこれより長い保管期間が定められている資料はこれに従うものとする。

附 則

この手順書は、平成 29 年 6 月 1 日から施行する。これに伴い、「臨床研究の品質管理(モニタリング、データマネジメント)に関する標準業務手順書」は廃止する。