

東北大学病院における臨床研究に関する
標準業務手順書(SOP)

第1章 モニタリング

東北大学病院
臨床研究監理センター

適用範囲

特定臨床研究のモニタリングは本 SOP に従う。

モニタリングは、規制要件*に沿って実施し、必要に応じて最新のガイドライン等**を参考とする。

*規制要件

臨床研究法施行規則の施行等について

(平成30年2月28日、医政経発0228第1号、医政研発0228第1号)

**ガイドライン等

中央モニタリングに関する共通ガイドライン(JCTN-モニタリングガイドライン)

<http://jctn.jp/guideline.html>

研究のモニタリング(AMED支援「国際誌プロジェクト」提供)

<https://www.amed.go.jp/content/000048620.pdf>

「モニタリングってなんだ!？」 研究責任者/研究者編

(橋渡し研究戦略的推進プログラム拠点間ネットワーク モニタリングに係る取組ワーキンググループ)

https://www.mextnw.hosp.tohoku.ac.jp/handouts/002/wp/wp-content/uploads/rm/pamphlet_2018.pdf

臨床研究法下で実施する特定臨床研究のモニタリング手順書等、関連ツール

(日本医師会治験促進センター)

http://www.jmacct.med.or.jp/information/monitoring_sop.html

1. モニタリング手順書の作成

- (1) 研究責任医師は、研究実施計画書ごとに以下の内容を含むモニタリング手順書(参考書式 1)を作成する。モニタリング従事者(実地モニタリング実施者)、データ管理者(中央モニタリング実施者)との共同作成は、効果的なモニタリングに寄与する。

モニタリング手順書の内容

項目	内容
①データ品質レベル	○データに求める品質レベル (薬事承認申請に用いるレベル、peer review journal に公表し得るレベル、商業誌に公表し得るレベル 等) ○エラーの許容範囲(率、数)
②手法	品質レベルを確保するための手法 (実地モニタリング* / 中央モニタリング** / 実地モニタリング+中央モニタリング、全症例 / サンプルング 等)
③実施体制	モニタリング従事者を指名する者の所属・氏名、モニタリング従事者の所属、氏名
④実施方法	○手法を用いた実施手順 (実地モニタリング: タイミング、対象とする記録、サンプルングの頻度、中央モニタリング: タイミング、対象とするデータ 等)
⑤モニタリング結果の報告	○モニタリング従事者による報告者、報告方法 (研究責任医師、当該研究機関の研究責任者、倫理委員会) ○内容の報告 逸脱(deviation)、違反(violation)の有無*** 等
⑥モニタリング結果に基づく改善方法****	○改善を要する場合(許容範囲を超えた場合)の改善方法と改善実施者 (症例報告書と原データの不整合、研究計画書不遵守、標準業務手順書不遵守 等)
⑦モニタリング記録の保管方法	モニタリング報告書の保管責任者の所属、氏名、保管期間

*実地モニタリング(オンサイトモニタリング)

: 研究機関を訪問し、モニタリング従事者が症例報告書と原データの照合、原資料の確認等によりモニタリングを行う。

**中央モニタリング(オフサイトモニタリング)

: 研究機関を訪問せず、データ管理者が試験データを中央で一括に管理し、研究機関に対しリモートでのモニタリングを行う。特に EDC (electronic data capture) を用いた研究では、早期にエラーを発見できるメリットを有する。

***逸脱、違反

: モニタリングにて確認したすべての逸脱・違反についてモニタリング報告書にて報告すると共に、以下を参考に逸脱の重大性等に関するモニター見解を記載する。なお、逸脱の重大性は必ずしも以下に当てはまらず、当該研究デザインにおける事象の重要性や程度により異なる場合があることから、研究開始時または逸脱発生時に研究責任医師、研究者等及びモニター等で協議検討する必要がある。なお、逸脱の重大性を検討するにあたっては、研究の科学的な質及び信頼性、並び

に倫理的側面から議論すべきである。

<逸脱>

- ・研究計画書、各種規制、手順書に従って実施されなかった事項
- ・研究対象者の危険を回避するための逸脱：
 - 研究計画書に従うことにより医学的に危険と判断され、研究者の医学的判断に従って治療変更を行った場合のやむをえない逸脱

<違反>

研究対象者の人権、倫理、安全性に関わる逸脱

***モニタリング結果に基づく改善方法

：参照例。必要な場合、記載する。

- (2) 研究責任医師は、モニタリング手順書作成に当たり、以下の「リスク分類とモニタリングの手法・頻度」を参考にモニタリングの手法、サンプリングの頻度を設定する。
クリティカルなデータは、以下を参考に特定する。

参考：リスク分類とモニタリングの手法・頻度

	高	中	低
データのバリデーション、レビュー(中央モニタリング)	100%	100%	100%
1例目のクリティカルなデータ(SDV)	>75 - 100%	>50 - 75%	0 - 50%
2例目以降のクリティカルなデータ(SDV)	>15 - 25%	>5 - 15%	0 - 5%
1例目のクリティカルなデータ(SDR)	>75 - 100%	>25 - 75%	0 - 25%
2例目以降のクリティカルなデータ(SDR)	>25 - 40%	>10 - 25%	0 - 10%
同意説明・取得(実地モニタリング)	>75 - 100%	>50 - 75%	20 - 50%

SDV (Source Data Verification)

：症例報告書データと原データ・原資料との照合

SDR (Source Data Reviewing)

：原データの品質チェック、研究計画書の遵守確認、重要なプロセスと原資料の適合性の確認等

(参考資料)

Risk-Based Monitoring Methodology, Position Paper – TransCelerate –

<http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2013/10/TransCelerate-RBM-Position-Paper-FINAL-30MAY2013.pdf>

クリティカルなデータ(参考)

有効性データ	<ul style="list-style-type: none"> ○主要評価項目のデータ ○副次評価項目（重要なもの）のデータ ○主要評価項目の共変量として扱うことを解析計画に規定する項目のデータ
安全性データ	<ul style="list-style-type: none"> ○安全性評価項目のデータ ○重篤な有害事象／不具合に関するデータ
その他	<ul style="list-style-type: none"> ○同意説明・取得に関する記録 ○重篤な有害事象／不具合発現時の対応

○盲検性維持に関する記録

- (3) 研究責任医師は、当該研究が以下の研究の場合、SDV、SDR の頻度を表「リスク分類とモニタリングの手法・頻度」より高く設定することを考慮する。

SDV、SDR の頻度を高く設定することを考慮する研究

- ①研究のステージが早期(First in human、Phase2a 等)
 ②研究デザインが複雑(アダプティブ、層別化、複雑な用量調整等)
 ③エンドポイントが主観的
 ④対象が複雑(重篤な疾患等)

- (4) 研究責任医師は、当該研究機関の研究責任者の臨床研究経験がない場合、当該研究機関の SDV、SDR の頻度を表「リスク分類とモニタリングの手法・頻度」より高く設定することを考慮する。研究実施中もモニタリング従事者、データ管理者と協議し、有害事象、逸脱等が多くリスクが高いと考えられる研究機関のモニタリング頻度を高く再設定する。

2. モニターの指名

2.1. モニター指名書の作成

- (1) 研究責任医師は、モニター指名書（参考書式 2）により、モニターを指名する。なお、多施設共同研究の場合、当該研究機関の研究責任者は、当該研究機関の様式によりモニターを指名する。モニター指名書の作成に当たって研究責任医師又は当該研究機関の研究責任者は、モニタリング従事者となるものに対し、教育記録等の提出を求め、3.2 のモニター要件を満たすことを確認する。
- (2) 研究責任医師又は当該研究機関の責任者は、モニター指名書に必要事項を記載及び記名し、PDF 化する。
- (3) PDF 化したモニター指名書を E-mail 等にてモニタリング従事者に提出し、当該研究のモニターに指名したことを通知する。

2.2. モニター要件

モニターは、以下 1)～6)の要件を満たすものとする。

- 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」及び本研究の実施に関連する各種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) 本臨床研究の研究計画書、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) 被験者のプライバシー及び本臨床研究に関連する機密の保全について理解していること
- 6) 東北大学における「モニタリング・監査講習会」を1回以上受講していること
 (東北大学職員以外の者がモニタリングに従事する場合には、同等の講習を受けていること)

3. 実地モニタリング

3.1. SDR(source data reviewing)

- (1) モニタリング従事者は、研究者等、試験薬／試験機器管理者、また、必要に応じて倫理委員会事務局等に対して、原資料*（症例報告書等の元となる文書、データ、記録）の閲覧等により研究実施状況を確認する。
- (2) モニタリング従事者は、モニタリングの結果、疑義事項等を認めた場合には研究者等へ確認を行い、必要に応じて是正・予防措置を講ずるものとする。
- (3) モニタリング従事者は、データ管理者にモニタリング実施状況に関する情報を共有する。

3.2. SDV(Source Data Verification)

- (1) モニタリング従事者は、研究者等に対して、症例報告書が原資料と整合しているか、「SDVチェックシート（参考書式4）」等を用いて確認する。

原資料(例)

- ・病院記録、診療録、検査ノート、メモ
- ・被験者の日記または評価用チェックリスト
- ・試験薬投与／試験機器使用記録
- ・自動計器の記録データ
 - ・正確な複写であることが検証によって保証された複写物または転写物（Certified Copy）
- ・マイクロフィッシュ
- ・写真のネガ
- ・マイクロフィルムまたは磁気媒体
- ・エックス線写真
- ・被験者ファイル
- ・研究に関与する薬剤部門、検査室、医療技術部門に保存されている記録 等

*原資料（例）

- ：「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンス
- 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンス

3.3. 記録の保管の確認

- (1) モニタリング従事者は、研究責任医師、試験薬／試験機器管理者、倫理委員会事務局等に対して、必要な記録が保管されているか、「記録の保管チェックシート（参考書式5）*」を用いて確認する。

*記録の保管チェックシート（参考書式5）

- ：日本医師会治験促進センター
- 臨床研究法下で実施する特定臨床研究のモニタリング手順書等、関連ツール
- 研究責任医師 保管文書関連ツール、保管文書一覧

http://www.jmacct.med.or.jp/information/monitoring_sop.html

3.4. モニタリング報告書の作成と固定

- (1) モニタリング従事者は、モニタリング結果についてモニタリング報告書（参考書式3-1～3-3）を

作成する。

- (2) モニタリング従事者は、作成したモニタリング報告書をPDF化した後、研究責任医師及び多施設共同研究であっては当該研究機関の研究責任者へE-mail等にて提出し、確認を依頼する。
- (3) 研究責任医師及び当該研究機関の研究責任者は、提出されたモニタリング報告書を確認し、問題ない場合には、モニタリング報告書受領及び承諾の記録として、その旨をE-mail等でモニタリング従事者へ通知する。モニタリング報告書に疑義を認めた場合、モニタリング従事者へ修正等の対応を指示し、モニタリング従事者は必要に応じて対応する。

4. 中央モニタリング

- (1) データ管理者は、回収した症例報告書、EDCにより収集したデータに基づき研究実施の妥当性をモニタリングし、モニタリング報告書を作成する。
- (2) データ管理者は、モニタリング結果について、当該研究機関の研究責任者、研究責任医師にモニタリング報告書により報告する。
- (3) データ管理者は、モニタリング従事者にモニタリング実施状況に関する情報を共有する。

5. モニタリング結果に基づく対応

5.1. 症例報告書の修正

- (1) 原資料との不整合があった場合、当該研究機関の研究責任者／研究者等は、症例報告書を修正する。
- (2) 当該研究機関の研究責任者／研究者等は、修正日、修正者及び修正理由を記載し、履歴が残るよう（修正前がわかるよう）修正する。

5.2. 品質管理レベル向上のための対応

- (1) 当該研究機関の研究責任者、研究責任医師は、研究計画書及び遵守すべき規制からの逸脱・違反、その他試験の品質に係わると考えられる問題が発覚した場合、モニタリング結果及びモニター見解を踏まえて、必要に応じて研究対象者に対して講じるべき措置を検討し、速やかに実施する。また、品質管理レベル向上のため研究者等に対して講じるべき是正・予防策を検討・実施する。同様の逸脱が繰り返される場合等には研究計画書の見直しも考慮する。
- (2) 当該研究機関の研究責任者、研究責任医師は、モニタリングの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と共に、必要に応じてモニタリング手順書の改訂を検討する。

6. 資料等の保存

研究責任医師、当該医療機関の研究責任者及びモニタリング従事者は、自らが保存すべきモニタリングに関する資料について少なくとも、臨床研究が終了した日から5年間、適切に保管するものとする。

【保存資料】

研究責任医師、当該医療機関の研究責任者保管資料

- ・ モニター指名書（**参考書式 2**）及びモニタリング従事者にモニターに指名したことを通知した記録（電子メール等）
- ・ モニター教育記録及びモニター教育記録を受領した記録（電子メール等）
- ・ モニタリング報告書（**参考書式 3**）及び受領・承諾の記録（電子メール等）
- ・ モニタリングの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

モニタリング従事者保管資料

- ・ SDV チェックシート（**参考書式 4**）
- ・ 記録の保存チェックシート（**参考書式 5**）
- ・ その他、モニタリングの実施に際して収集した電子メール、FAX、郵送物及びその他の記録）ならびにモニターから発信した情報、報告等

7. 改定履歴

版番号	作成・改定日	改定理由／内容
第1版	2020年10月1日	新規制定