

モニタリング計画書

Monitoring Plan (Japan Version)

Randomized, Embedded, Multifactorial,
Adaptive Platform trial for Community-Acquired
Pneumonia (REMAP-CAP)

研究代表者

聖マリアンナ医科大学救急医学 藤谷 茂樹

Shigeki Fujitani

Department of Emergency and Critical Care Medicine

St. Marianna University School of Medicine

<目次>

1. 目的と適用範囲	2
2. 適応症例と期間	2
3. 実施体制及びその責務	2
3.1 研究責任医師の責務.....	2
3.2 研究代表者の責務.....	2
3.3 モニターの指名	2
3.4 モニターの要件	3
3.5 モニターの責務	3
4. モニタリング業務	3
4.1 モニタリングの対象と範囲.....	3
4.2 モニタリングの方法.....	3
4.3 研究実施中の初期モニタリング.....	4
4.4 リスク評価	4
4.5 リスクレベルによるサンプリングに関する方針.....	4
4.6 モニタリングの内容.....	5
4.7 モニタリングの報告.....	5
5. 守秘義務.....	6
6. 記録の保存.....	6
7. 手順書の改訂	6
8. 改訂履歴.....	6

(参考書式 1) Reference format 1 モニター指名書 Monitor Delegation Form

(参考書式 2) Reference format 2 モニタリング報告書 Monitoring Report

(別紙 1) Appendix 1 実施医療機関リスク評価表 Site Risk Assessment

1. 目的と適用範囲

本計画書は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び「人を対象とする研究に関する倫理規程」に基づいて実施される研究において、モニタリングを適切に実施するための手順を定めるものである。

また、本計画書は、「Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP):Monitoring plan」に沿って作成されており、日本国内で実施する REMAP-CAP 非治験ドメインにおいて適用されるものとする。

2. 適応症例と期間

本計画書は、本研究において無作為化割付された症例に対し適用する。モニタリングの対象期間は、エントリー開始から研究終了（有害事象等により追跡調査を実施する場合は、追跡期間終了）までとする。

3. 実施体制及びその責務

3.1 研究責任医師の責務

- 1) 研究責任医師は、実施医療機関の管理者の許可を受けた研究計画書に定めるところにより適切にモニタリングを実施させる。
- 2) 研究責任医師は、モニターからモニタリングの報告を受けた場合、必要に応じて当該実施医療機関の臨床研究に従事する者に当該報告の内容を報告し、モニタリングの結果を共有する。また、問題発生時には適切な措置を講ずる。

3.2 研究代表者の責務

- 1) 研究代表者は、モニターを指名する。
- 2) 研究代表者は、モニターから通知されたモニタリング報告の内容を、必要に応じて他の研究責任医師に情報提供し、周知や注意喚起を行う。
- 3) 研究代表者は、モニタリングの結果を通じて本研究の実施組織全体における問題発生状況を把握し、必要に応じて、研究の中止又は研究計画書の変更その他の研究の適正な実施を確保するために必要な措置を講じる。
- 4) 研究代表者は、本計画書「4.4 リスク評価」に基づいてモニターが行ったリスク評価を確認し、必要に応じて、各研究責任医師に適切な指示を与える。なお、リスク評価に疑義が生じた際にはモニターと協議し、リスク評価を確定する。

3.3 モニターの指名

研究代表者は、本手順書「3.4 のモニターの要件」を満たすことを確認した上で、モニターの属性を明確にし、本研究のモニターとして指名する。なお、研究代表者が指名するモニターは、当該モニタリングの対象となる実施医療機関において当該研究に

関与するものであってはならない。

3.4 モニターの要件

モニターは、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) 関連法規に関する教育・研修等を継続的に受けていること
- 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) 対象者の個人情報保護及び本研究に関連する機密の保全について理解していること

3.5 モニターの責務

- 1) モニターは、研究代表者及び研究責任医師の指示に従って、本研究における被験者の保護と研究の信頼性を確保するため、倫理指針、倫理規程、研究計画書、適用される手順書等に従って研究がおこなわれていることを確認することを目的として、モニタリングを行う。
- 2) モニターは、モニタリングにより確認された事項について、10 稼働日以内に研究代表者及び研究責任医師に報告する。
- 3) モニターは、本計画書「4.4 リスク評価」に基づいて実施医療機関のリスク評価を行い、モニタリングスケジュールを変更する。

4. モニタリング業務

4.1 モニタリングの対象と範囲

本研究では、無作為化割付のされた被験者を対象とし、以下の事項に対してモニタリングを行う。

- 1) 被験者保護
 - ・適格性確認
 - ・同意説明と同意取得の記録
 - ・有害事象・逸脱への報告
- 2) 研究の進捗及びデータの信頼性
 - ・EDC (Electronic Data Capture) での進捗状況確認
 - ・EDC データと原資料との照合

4.2 モニタリングの方法

本研究では、リスクベースドアプローチの考え方に基づいて、サンプリング SDV (Source Data Verification) を実施する。

ただし、同意書については全症例分を確認する。

4.3 研究実施中の初期モニタリング

モニターは、研究開始後、実施医療機関毎に最初に無作為化割付された3例（または最初の無作為化割付から6か月以内に無作為化割付された症例の、どちらか早いほう）に対してそれぞれの無作為化割付後6週間以内にオンサイトモニタリングを行う。初回のオンサイトモニタリングでは、研究プロセスの確認と、原データとEDCデータの照合（全データ）を行う。

4.4 実施医療機関のリスク評価

モニターは、「4.3 研究実施中の初期モニタリング」の結果から「実施医療機関リスクレベル評価表」（別紙1）を用いて各実施医療機関のリスクを次の3段階で評価する。

低	問題の指摘は最小限または無しで、リスクは適切に管理されている
中	いくつかの課題が明らかになった、または予想される
高	継続的かつ重大な問題がある

上記のリスクレベル評価は、必要とされる最低レベルのモニタリングの目安として使用され、すべての項目の中で最も高いリスクレベルが、総合的評価とする。

なお、主に以下を考慮してリスク評価を行う。

- ・ 新規ドメインの導入
- ・ リクルート率（特にリクルート率の高さや無作為化までの間隔の長さ）
- ・ 被験者の研究中止率
- ・ 自動クエリ生成率（一貫性のないような、ありえないデータの発生率が高い等）
- ・ 研究責任医師の変更
- ・ プロトコルからの重大かつ継続的な逸脱
- ・ 欠損データ率が高い
- ・ SAE（Serious Adverse event）報告率の異常な高さ・低さ
- ・ データエラー数
- ・ データ入力の時時性

モニターは、作成した「実施医療機関リスクレベル評価表」（別紙1）を研究事務局に提出する。

4.5 リスクレベルによるサンプリングに関する方針

モニターは、研究期間中は1年に1回以上、実施医療機関のリスクレベル評価を行い、モニタリングスケジュールを下記の表に基づいて変更する。

	リスクレベル		
	高	中	低
訪問の頻度	3ヶ月以内ごと	6か月以内ごと	1年以内ごと
EDCと原資料の照合をするデータ	<ul style="list-style-type: none"> ・ 初期モニタリング対象症例：全データ ・ サンプリング追加症例：リスク評価に基づき、エラーのリスクが高いと判明した項目 		
サンプリング症例	<ul style="list-style-type: none"> ・ 初期モニタリングの対象 		
	・ 以降10例毎に1例	・ 以降20例毎に1例	・ 以降50例毎に1

	(10例カウントの最初の1例、ただしSAEや逸脱発生症例がある場合にはそれを優先する)	(20例カウントの最初の1例、ただしSAEや逸脱発生症例がある場合にはそれを優先する)	例 (50例カウントの最初の1例、ただしSAEや逸脱発生症例がある場合にはそれを優先する)
--	---	---	---

4.6 モニタリングの内容

1) 適格性確認

- ・原資料と症例登録情報との整合性及び原資料の保管状況を確認する。
- ・本研究の研究実施計画書に規定されている選択・除外基準の規定に従って適切な症例が登録されていることを原資料より確認する。
- ・登録時検査で異常値や異常所見がある場合は、関連する合併症の有無及び試験参加に問題ないと研究担当医師が判断していることを確認する。
- ・研究実施計画書が要求するデータが原資料に正確に記載されていることを確認する。

2) 同意説明と同意取得の記録

- ・本研究の同意を取得した被験者の説明文書・同意書等の原資料を確認し、本研究参加について被験者の自由意思による同意が文書で得られていること等を確認する。
- ・同意取得前に研究行為が開始されていないことを確認する。
- ・本研究対象疾患の特性により、感染対策の観点から同意書の原本保管が難しい場合等には、各施設の手順を確認した上でその手順に則り同意書が保管されていることを確認する。
- ・スクリーニング部分に関してオプトアウト形式を採用する場合には、オプトアウトの方法及びその範囲を確認する。

3) 逸脱

- ・研究実施計画書に規定されたスケジュール及び基準に従って観察・検査・評価が適切に行われていることを確認する。

4) EDCデータと原資料との照合

- ・原資料とEDC入力データが整合していることを確認する。

4.7 モニタリングの報告

1) モニタリング報告書の作成

モニターは、モニタリング終了後モニタリング報告書を作成する。モニタリング報告書には次の項目を必ず記載する。

- ① 研究課題名
- ② モニタリングを行った日時、場所

- ③ モニターの氏名
 - ④ モニタリングに対応した研究者・職員等の氏名・所属
 - ⑤ モニタリングの結果の概要（該当ドメイン名、確認した被験者の識別コード、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）
 - ⑥ ⑦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
 - ⑦ 入手及び提供を確認した資料
- 2) モニタリング報告書の提出
- モニターは、モニタリング実施日から10稼働日以内に研究代表者及び研究責任医師にモニタリング報告書を提出する。モニタリングを行った結果、対応・改善が必要と思われる場合は、モニタリング報告書に必要な対応・改善等について記載し、研究代表者または研究責任医師の判断により対応を行う。

5. 守秘義務

モニターは、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. 記録の保存

モニターは、本研究のモニタリングに関する各種報告書、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、報告等について適切に記録し、その記録を保管する。これらの記録は、本研究が終了した後は研究代表者の元で一括保管するものとし、本研究に関する他の情報等と同様に適切に保管するものとする。

7. 手順書の改訂

研究代表者は、本手順書に定める事項について継続的に見直しを行い、必要に応じて改訂を行う。

8. 改訂履歴

版番号	改訂日	改訂理由／内容
初版	西暦 2021 年 6 月 16 日	初版作成

西暦 年 月 日 DD/MM/YYYY

モニター指名書 Monitor Delegation Form

研究代表者：

聖マリアンナ医科大学救急医学

藤谷 茂樹

Shigeki Fujitani

Department of Emergency and Critical Care Medicine

St.Marianna University School of Medicine

下記の者をモニターとして指名いたします。

研究課題名：Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial
for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP)

記

氏名 Name	所属 Affiliation

指名理由：上記の者は、以下の要件を満たし、当該臨床研究のモニター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) モニタリングに必要な科学的、臨床的知識を有していること
- 3) 「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）、臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）及び本臨床研究の実施に関連する各種法規制に関する教育・研修等を継続的に受けていること
- 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) 対象者の個人情報の保護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

以上

モニタリング報告書 Monitoring Report

報告書作成日 Date of Preparation of Report : DD/MM/YYYY

モニタリング担当者 Person in charge of monitoring : (氏名 Name) (所属 Affiliation)

研究課題名 Study Name	Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP)		
実施医療機関 Study Site			
実施日時 Day and Time	DD/MMM/YYYY : ~ :		
実施方法 Method	<input type="checkbox"/> 訪問 On Site (訪問場所 Site Location :) <input type="checkbox"/> TEL <input type="checkbox"/> FAX (送信/受信 Sent/ Received) <input type="checkbox"/> 郵送 Mail (送信/受信 Sent/ Received) <input type="checkbox"/> E-mail (送信/受信 Sent/ Received) <input type="checkbox"/> その他 Other ()		
対象者 Target	<input type="checkbox"/> 研究代表者 Research Representative () <input type="checkbox"/> 研究責任医師 Principal Investigator () <input type="checkbox"/> 研究担当医師 Senior Investigator () <input type="checkbox"/> 研究事務局 Regional Coordinating Center () <input type="checkbox"/> その他 Other ()		
同行者 Accompanying Person			
モニタリング対象 Monitoring Target	<input type="checkbox"/> 症例モニタリング Case Monitoring (被験者番号 Subject No. :)		
入手資料 Materials		提出資料 Submission of Materials	
内容 Contents (対応等は特記事項欄に記載 Instructions etc., are described in the Special Notes)	<input type="checkbox"/> 適格性の確認 Confirmation of Eligibility (<input type="checkbox"/> 問題なし Pass <input type="checkbox"/> 問題あり Fail)		
	<input type="checkbox"/> 研究実施計画書及び手順書の遵守 Compliance with the Research Protocol and Procedures (<input type="checkbox"/> 遵守 Compliance <input type="checkbox"/> 不遵守 Non-compliance)		
	<input type="checkbox"/> 有害事象の有無 Presence of Adverse Events (<input type="checkbox"/> 無 No <input type="checkbox"/> 有 Yes)		
	<input type="checkbox"/> その他 Other ()		
特記事項 Special Notes and Instructions	(重要な発見事項あるいは事実、逸脱及び欠陥、結論並びに講じられたもしくは講じられる予定の措置、措置に関するモニタリング担当者の見解 Monitoring personnel's views on significant findings or facts, deviations and deficiencies, conclusions, and actions taken or to be taken, and actions taken)		

実施医療機関リスクレベル評価表 Site Risk Assessment

評価項目	リスクレベル Risk Rating			評価の根拠 Rationale for Rating
	低 Low	中 Intermediate	高 High	
同意プロセス Non-compliance with consent process インフォームド・コンセントの取得と文書化に関する GCP または地域の要求事項への不遵守、および同意の撤回、辞 退、または取得できなかったことによる患者の撤退の割合 を考慮する				
実施計画書からの逸脱 Breach of protocol compliance 実施医療機関から報告された、あるいは過去のモニタリン グ訪問から判明したプロトコル逸脱の頻度と重大度を考慮 する				
データエラー Data errors 過去のモニタリング訪問の結果や、矛盾した、あるいは不 自然なデータに対して作成された問い合わせを考慮する				
研究担当者の臨床研究経験、変更 Inexperienced or new study personnel 研究担当者の経験年数、役割を考慮する				
データ入力の完全性と適時性 Completeness and timeliness of data entry 特に 90 日目の結果など、主要評価項目に寄与する項目に ついて考慮する				
総合的判断 Site Risk Level				

Site Name : _____

Date : DD/MMM/YYYY _____

Completed by : _____