

〔部会資料〕

モニタリング業務の
Principle（あるべき姿）

2016年8月

日 本 製 薬 工 業 協 会
医薬品評価委員会 臨床評価部会

タスクフォース3

1 はじめに

1997年に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、いわゆるGCP（Good Clinical Practice：以下、GCP）省令が定められ約20年が経過する中、治験環境は次第に変化してきた。

実施医療機関では、治験データの信頼性を確保しつつ治験を円滑に進めるため、治験コーディネーター（Clinical Research Coordinator：以下、CRC）が必要不可欠の存在となって久しい。近年は、実施医療機関内のデータの品質管理を担う責任者であるローカルデータマネージャー¹⁾を設置する実施医療機関も出てきている。治験施設支援機関（Site Management Organization：以下、SMO）が関与している実施医療機関は66%（2014年）²⁾に及んでいる。治験モニター（以下、モニター）は、治験に関わる医師及び実施医療機関スタッフ（以下、医療機関スタッフ）に加え、SMOスタッフとも協調しつつ治験を進めており、これらスタッフとの情報交換の主役としての役割が強く求められてきている。

治験依頼者では、開発業務受託機関（Contract Research Organization：以下、CRO）への治験の業務委託が拡大しており、その割合は51%（2014年）²⁾に及んでいる。CROのモニターは臨床開発業務全体を経験することができず、治験依頼者のモニターであっても業務の細分化によりモニタリング業務以外を経験できない場合等がある。また、ただ盲目的にGCPの文言にのみ従う、つまりGCPをお作法（マニュアル）化し、決められたことはできるがモニタリング業務本来の意味や本質を考えようとしないうモニター、あるいは理解できていないモニターが増加しているとの声も聞かれる³⁾。

近年、IT技術の進歩による電子化は著しく、治験審査委員会（Institutional Review Board：以下、IRB）審査資料の電子化やリモートでの直接閲覧²⁾システムを導入する実施医療機関も現れ始めている。IT技術の発達はコミュニケーション手段やモニタリング手段の選択肢も増加させ、モニタリング業務の幅を広げるが、モニターにはそれらの効果的な使い分けが求められている。また、新しい品質管理手法として、リスクに基づくモニタリング⁴⁾の試行が始まっており、出口管理が主体であった従来のモニタリングからプロセス管理を主体とするモニタリングへと移行していくと思われる。

このように治験環境は変化しても、モニタリング業務の目的や本質は不変である。本質的ではない業務によりモニターと実施医療機関の双方に負担を強いることの無いよう、モニタリング業務の目的に沿いつつ適切かつ柔軟に対応することで、治験の効率化にも繋がっていくと考えられる。

日本製薬工業協会（以下、製薬協）臨床評価部会2015年度タスクフォース3（以下、TF3）では、モニタリング業務の基本に立ち戻り、正しくモニタリング業務を行うためのあるべき姿を検討した。本書では、モニターが行動するうえでの考え方として、モニタリング業務のPrinciple（あるべき姿）を提案し、その解説とケーススタディを示している。本書の対象者は、モニター、そのトレーナー及びマネージャーを想定している。また、治験のみならず医師主導治験や臨床研究においてもその本質は共通であることから、本書を活用いただけるものとする。

本書により、モニタリング業務への理解向上に加え、モニターと医療機関スタッフ双方の業務効率化の達成にも繋がれば幸いである。

2 検討方法

モニタリング業務を実施するうえでの指針となる考え方として「モニタリング業務の Principle (あるべき姿)」を導き出すことを目的に、以下に示す事例収集を実施した。収集した事例は「4 想定されるケースと考え方」に記載しているケーススタディの作成にも活用することとした。

(1) 治験依頼者からの事例収集及び収集期間

(1)-1 収集対象

2015 年度臨床評価部会 TF3 参加会社 18 社（内資 16 社、外資 2 社）のモニター等の臨床開発関係者

(1)-2 収集期間

2015 年 6 月 25 日～2015 年 7 月 8 日

(1)-3 収集内容

実施医療機関及び治験責任医師の選定調査から治験終了報告までのモニタリング業務に関連する以下の問題事例を収集した。ただし、国際共同治験に特有・固有の事例や治験費用についての事例、個人の性格に起因するトラブル事例は除いた。

1) 実地調査での指摘（口頭）、社内（監査・品質管理等）での指摘、実施医療機関からの指摘及び GCP の観点や解釈で納得いかなかった事例（モニターへの過剰な指摘・要求、役割分担不明瞭による肩代わり等）

2) CRO や共同開発先でのモニタリング対応不足事例

(2) 実施医療機関からの事例収集及び収集期間

(2)-1 収集対象

大学病院等の任意の病院（7 病院）、SMO（3 社）に所属する CRC 32 名

(2)-2 収集期間

2015 年 7 月 15 日～2015 年 10 月 7 日

(2)-3 収集内容

モニターからの過剰要求や対応不足等により発生した問題事例とそれに対して取るべき行動について、インタビューにて事例収集した。

(3) 治験依頼者及び実施医療機関から収集した事例の概要

治験依頼者からの事例収集の結果、281 事例について情報を得た。事例の原因を検討した結果、「モニタリングの意義の理解不足」、「モニターと実施医療機関とのコミュニケーション不足」、「GCP 理解不足」、「モニターとしての力量不足」、「役割分担の不明瞭」及び「実施体制の不備」等があげられた。特に多く認められた原因は、「モニタリングの意義の理解不足」であった。

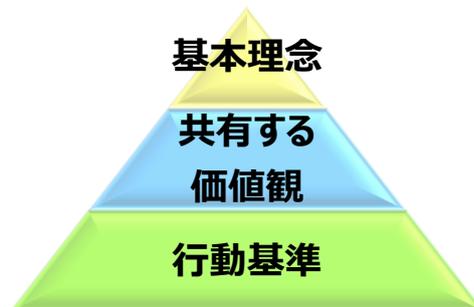
一方、実施医療機関からの事例収集の結果、118 事例について情報を得た。これらの事例の

原因は、「モニタリング業務の本質の理解不足」、「実施医療機関の実態に対する配慮不足」、「過度な対応の要求」、「疾患や治験実施計画書の理解不足」、「実施医療機関とのコミュニケーション不足」、「被験者の保護の軽視」、「モラル不足」、「業務分担の認識不足」、「治験依頼者と CRO 間の情報共有不足」及び「モニタリングに対する意識の低さ」等があげられた。

収集した事例やその原因を参考として、モニタリング業務の Principle（あるべき姿）を TF3 メンバーで協議、検討した。また、Principle の理解を助けるためのケーススタディを作成した。

3 モニタリング業務の Principle（あるべき姿）

本書では、「基本理念」、「共有する価値観」及び「行動基準」の3つから構成する考え方並びに行動をモニタリング業務の Principle（あるべき姿）と定義した。その全体像を以下に、詳細を次項以降に示す。



基本理念（モニタリング業務を行う目的であり、モニタリング業務の根底にある基本的な考え）

私たちモニターは、高い倫理観を持ち、信頼性が確保されたデータを収集することで、より良い医薬品を1日も早く患者さんに届けることに貢献します

共有する価値観（モニターが意識し優先すべき価値の高い視点であり、基本理念から行動基準に落とし込む際に大切にしたいもの）

- ◆ 高い倫理観に基づき判断・行動すること
- ◆ 治験の科学的な質と成績の信頼性を確保すること
- ◆ 実施医療機関とともに治験環境の向上に取り組むこと

行動基準（基本理念及び共有する価値観を満たすための基本となる行動）

1. GCPの本質を見極め、本当に大事な事項に焦点をあて、判断・行動します
2. 被験者の保護を最優先にモニタリングを実施します
3. 治験データの科学的な質や信頼性確保の担い手としての自覚を持ち、モニタリングを実施します
4. いつでも公正・正直で責任感のある行動を心がけ、実施医療機関との信頼関係を築きます
5. 実施医療機関に対し、適切かつ迅速な情報提供を行います
6. 実施医療機関に対し、不必要・過剰な要求は行いません
7. 実施医療機関とともに、リスクの最小化を図ります

3.1 基本理念

私たちモニターは、高い倫理観を持ち、信頼性が確保されたデータを収集することで、より良い医薬品を1日も早く患者さんに届けることに貢献します

【解説】

✓モニターには、GCPの二本柱を大切にし、医薬品の開発に貢献するための行動が求められます。

- ◆ 被験者保護が最優先されるモニタリング業務の本質を一人一人のモニターが理解し、必要な行動を取る。
- ◆ 医師により適切に判断・記録されたデータを、薬剤の有効性と安全性を科学的に評価し得る信頼性が確保されたデータとして保証する。

✓これらの行動を着実に実施することにより、適切な薬剤の評価が可能となり、必要とされる医薬品を患者さんに1日も早く届けることに繋がります。

高い倫理観

コ被被被
ン験験験
プ者者者
ラののの
イ福安人
ア祉全権
ン向保保
ス上持護

信頼性確保

成治験の科学的な信頼性

- ◆ モニターには、「高い倫理観」、「信頼性の確保」という GCP の二本柱を大切にし、医薬品の開発に貢献するための行動が求められます。
 - 被験者の保護が最優先されるモニタリング業務の本質を一人一人のモニターが理解し、そのために必要な行動を取る。
 - 医師により適切に判断・記録されたデータを、薬剤の有効性と安全性を科学的に評価し得る信頼性が確保されたデータとして保証する。
- ◆ GCP の生い立ちを理解することは重要です。(7 付録 参照)
 - 第二次大戦後のニュルンベルク綱領、ヘルシンキ宣言以来、基本原則として①患者・被験者の福利、②本人の自発的・自由意思による参加、③インフォームド・コンセント取得の必要性、④倫理審査委員会の審査がうたわれてきました。
 - 過去の薬害事例は、製薬企業が有効性を過大に、安全性を過小に評価するという過ちを犯しやすいことを示しています。治験依頼者にはデータの収集過程を確認し、収集したデータを正しく集計・解析・評価することが求められています。
- ◆ 「高い倫理観を持ち、信頼性が確保されたデータを収集する」ための行動を着実に実施することにより、適正な薬剤の評価が可能となり、必要とされる医薬品を 1 日も早く患者さんに届けることに繋がります。

3.2 共有する価値観

- ◆ 高い倫理観に基づき判断・行動すること
- ◆ 治験の科学的な質と成績の信頼性を確保すること
- ◆ 実施医療機関とともに治験環境の向上に取り組むこと

【解説】

- ✓ 「高い倫理観」とは、GCP省令第1条「被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上」はもとより、各種関連法令や各企業内の社内規則を遵守することであり、一人一人のモニターが常にそれを意識し、必要な行動を取る必要があります。
- ✓ 治験で得られたデータに信頼性が無ければ、有効性及び安全性を適正に評価できず、有効で安全な医薬品を速やかに医療現場へ届けることができません。
- ✓ 治験の科学的な質と信頼性を確保するため、モニターが実施医療機関に対して調査を行います。
- ✓ モニターは、治験依頼者と実施医療機関との懸け橋として、治験の質を確保しつつ、効率的に実施できるよう、無駄の排除等、継続的な取り組みが求められます。
- ✓ モニターは治験のプロセスに幅広く目を配る等、治験環境向上の重要な担い手であることを常に意識する必要があります。



- ◆ リスクに基づくモニタリングの導入等モニタリング手法が変化しても、治験を実施するうえでモニターと実施医療機関が共有する価値観は変わりません。
- ◆ 「高い倫理観」とは、GCP省令第1条で述べられている「被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上」はもとより、各種関連法令や各企業内の社内規則を遵守するコンプライアンス精神にあると考えられます。
 - 医薬品の開発においてコンプライアンスの徹底は当然であり、データの信頼性に問題のあった不正事案等を受け、これまで以上に製薬企業にはモラルが求められています。
- ◆ 「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」では、「信頼性が裏付けられた」申請資料に基づき、有効性・安全性のリスク・ベネフィットバランスを評価し、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の妥当性が審査されます。
 - もし、収集したデータが、GCPを遵守しておらず信頼性の無いデータであったならば、有効性及び安全性が適正に評価できなくなり、有効で、安全な医薬品を速やかに医療現場へ届けることができません。それは、参加いただいた被験者の意思や負担を無駄にしてしまうことにもなります。

- ◆ 治験の科学的な質と信頼性を確保するために、実施医療機関に対して調査を行う役割をモニターが担っています。
 - 治験が適正に行われていることを確保するために、GCP、治験実施計画書、手順書に従って治験が実施され、必要な事項が正確に記録され報告されていることを調査し、保証することがモニタリング業務です。
 - 治験の科学的な質の確保には、実施医療機関との協力関係の構築が重要な鍵となります。
- ◆ 治験環境の更なる向上のため、継続的な取り組みが必要です。
 - モニターは治験依頼者と実施医療機関との情報交換の主役として、国内外の治験状況や他施設の状況を踏まえ、個々の実施医療機関の治験環境の向上に大きな影響を及ぼすことができます。実施医療機関の実態を理解し、医療機関スタッフと良好な関係を保つとともに、治験の質を確保しつつ治験環境が向上するよう、治験のプロセスに幅広く目を配る必要があります。

3.3 行動基準

3.3.1 行動基準 1

GCPの本質を見極め、本当に大事な事項に焦点をあて、 判断・行動します

- ✓ GCPの本質を理解することが大切です。GCPをお作法（マニュアル）と捉えたり、GCPに記述された文言にとらわれ過ぎると、GCPの本質がおろそかになりかねません。
- ✓ 業務の背景や理由をしっかりと理解し、治験のあらゆる場面で考えることが大切です。目的を理解すれば、判断や行動が変わります。
- ✓ 「従来やってきたから」という理由のみで、同じ手順を惰性で実施し続けることは慎むべきです。
- ✓ 実施医療機関の品質を保証するためのモニタリング業務として真に必要なことは、労を惜しまず取り組む必要があります。



✗ 継続審査は「1年に1回以上」と規定されているから、とにかく毎年1回の審査を依頼することがモニターの業務ですよ。

✗ GCP省令が改正されたとはいっても、これまで通り契約書には目標被験者数を記載してもらっておけば、多少手間でも安心だよ。



- ◆ GCPの本質を理解することが大切です。
 - GCPをお作法（マニュアル）と捉えたり、GCPの文言に捉われ過ぎたりすると、GCPの本質がおろそかになりかねません。誤った思考や行動に陥ることの無いよう、常にGCPで求められていることが何であるかを考えることが大切です。
- ◆ 業務の背景や理由を理解して判断・行動することが大切です。
 - GCPの本質や歴史的背景をきちんと理解したうえで、あらゆる場面で被験者の人権が確保されるよう、モニタリング業務をしなければなりません。
 - 治験とは、仮説を立て実証する臨床試験（科学）です。科学的側面を理解していないと誤った判断をしてしまいます。治験成績や被験者の福祉の向上に悪影響を与えることのないよう、GCPや治験実施計画書等の記載内容の根拠の意味を理解していることが必要です。
 - 「従来やってきたから」という理由のみで、同じ手順を惰性で実施し続けることは慎むべきです。
- ◆ 実施医療機関の品質を保証するためのモニタリング業務として真に必要なことは、労を惜

しまず取り組む必要があります。

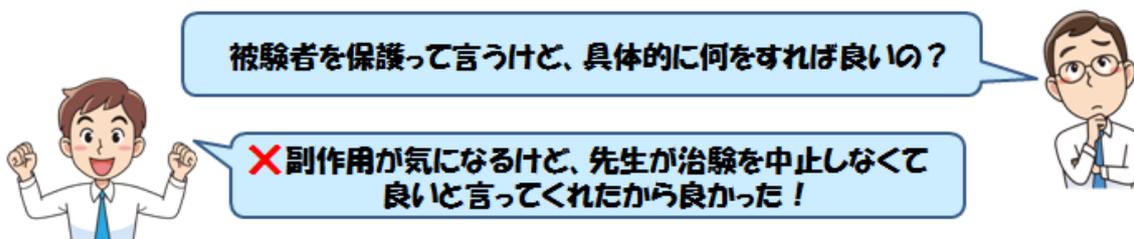
- 単に効率化を追い求めるのではなく、必要ときには医療機関スタッフとのコミュニケーションを密にし、協力して課題解決に取り組むことが大切です。
- 効率化を優先するあまり、適切な時期に重要性に応じたプロセス確認を行わないことは、何かトラブルが発生していた際に影響を広げることになります。必要に応じて時には細かく対応することを考慮すべきです。
- 治験のモニタリングにあたっては、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて（以下、GCP ガイダンス）⁶⁾において「治験の実施（データの信頼性保証を含む。）を適切に管理することができる場合においては、必ずしもすべての治験データ等について原資料との照合等の実施を求めるものではないこと」が示されており、リスクに基づくモニタリング手法の導入により、被験者の安全性及び治験の信頼性を確保しつつ、治験関連業務の効率化に資することが期待される⁴⁾。しかし、リスクに基づくモニタリングの名の下に、一律に「医師と面談をしない」、「実施医療機関を訪問せず電話で済ませる」ような行動を取ると、問題の発見や対処が遅れることに繋がりがねません。何が大事か思考し、リスクを軽減、回避する取り組みを行い、問題が生じた場合は原因を特定したうえで適切な再発防止策を講じることが求められます。

該当するケーススタディ番号	No. 2、3、4、5、7、12、13、15、16、17
---------------	------------------------------

3.3.2 行動基準 2

被験者の保護を最優先にモニタリングを実施します

- ✓ 被験者の保護が最も重要とされる理由を十分に理解する必要があります。
- ✓ 被験者の保護とは、被験者の生命、健康、尊厳、全体性、自己決定権、プライバシー及び個人情報の秘密を継続的に守ることです。
- ✓ 被験者の保護は、情報・理解・自発性を網羅したインフォームド・コンセントの取得と、第三者的な立場であるIRBの公正な審査の両立が前提となります。
- ✓ 被験者の安全性を確保するための措置に関して、医師の判断に頼りきっていませんか？モニターも被験者の保護を成し遂げるための一員である意識を強く持ちましょう。



- ◆ 被験者の保護が何よりも優先されます。
 - GCP ガイダンス第1条では「被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上に対する配慮が最も重要であり、科学と社会のための利益よりも優先されるべきである」とされています。いかなるときも被験者の保護を最優先することを念頭に行動することが大切です。
- ◆ 被験者の保護を理解することが必要です。
 - 世界医師会によるヘルシンキ宣言では「被験者の生命、健康、尊厳、全体性、自己決定権、プライバシーおよび個人情報の秘密を守ることは医学研究に関与する医師の責務である」とされています。治験においても、ヘルシンキ宣言を遵守することが求められています。
 - 被験者における予測し得る不利益、負担及び利益を考慮し、当該被験者が治験に参加することの妥当性を医師が適正に評価していることを確認することが必要です。
 - 被験者の保護は、インフォームド・コンセントと IRB による審査の両立が前提となります。

- インフォームド・コンセントには、情報、理解、自発性の3つの要素があります。

情報：被験者にとって十分な情報が与えられることが重要です。GCP 省令第 51 条で説明文書に記載が必要な事項が定義されています。社会貢献のために治験に参加いただく被験者が知りたいと望む情報は、通常の治療を受ける患者さんが知りたいと望む情報とは性質や量が異なる可能性があるため、その情報の重要性を考慮する必要があります。

理解：情報そのものと同じくらい「情報の伝え方」は重要です。被験者に深く考える十分な時間及び質問の機会を与えなければなりません。説明文書の文脈により被験者の理解の程度が大きく変わることもありますので注意が必要です。また、理解する能力が十分でないといみなされる小児や精神障害のある患者さん、説明文書を読むことができない全盲の患者さん、昏睡状態の患者さんが被験者となる場合等には更に注意が必要です。アセント文書の利用や、公正な立会人、代諾者の必要性の理解も必要です。

自発性：治験への参加は被験者が自発的に決定するものです。通常であれば倫理的に受け入れられるような協力依頼であっても、弱い立場にある被験者にとっては強制になりかねないため、十分に注意する必要があります。また、金銭等の強い誘因で被験者の治験参加意思が歪められないよう配慮がなされていることも必要です。

- 生活保護受給者のような社会的弱者の方は、不適切な扱いを受けたりする等、副次的な被害を受けやすい状況にあります。このような方々に対しては、個別の状況を考慮したうえで、治験参加における対応を実施医療機関と検討しなければいけません。
- 被験者特定につながる個人情報の秘密保持は慎重に取り扱わなければなりません。また、個人情報外の情報においても、当該治験に関係の無い情報まで収集する等、被験者の情報を軽はずみに扱うことは許されません。

◆ 被験者の保護を適切に成し遂げるための一員としての行動が求められます。

- モニターは、被験者の組み入れ等、被験者保護の観点で疑義がある場合は、医師に問い合わせをしなければなりません。

問い合わせになり得る内容には、以下のようなものがあります。

- ・ 適格な被験者であるか
 - ・ 重篤な副作用の自覚症状や初期症状が早期に発見され、適切な処置により重症化が防止されているか
 - ・ 治験を中止すべき状況ではないか
 - ・ 被験者に対する必要な措置は適切になされているか
- GCP ガイダンス第 21 条では「被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上が図られていることを確認するため、モニタリングを実施する」とされています。医師だけでなく、モニターも被験者の保護を適切に成し遂げるための一員であるとの意識を

強く持つ必要があります。

該当するケーススタディ番号	No. 1、 6、 7、 10、 11、 13、 17
---------------	-----------------------------

3.3.3 行動基準 3

治験データの科学的な質や信頼性確保の担い手としての 自覚を持ち、モニタリングを実施します

- ✓ 治験実施計画書や治験薬はもちろん、対象疾患領域の十分な知識は、適切なモニタリング及び医師とのコミュニケーションを可能とし、治験の科学的な質の確保の第一歩となります。
- ✓ データの信頼性を確保するためには、第三者が見ても治験の経過が再現できる記録が必要になります。モニターは、この点を考慮して原資料を確認する必要があります。
- ✓ 試験毎の重要なデータが何かを考えること、原資料とCRFとの整合性確認だけではなく、実施プロセスまでを確認するモニタリングが求められています。

✗ 治験実施計画書で規定している評価方法ではなく、一般診療時の評価方法で判断されているような気がするけど、先生が一回判断したのだから問題ないか。



✗ 症例報告書の項目を全部ワークシートに盛り込んで、ワークシートだけ照合しておけば十分でしょう。



◆ 薬剤が適正に評価されるためには、科学的な質及び信頼性が確保されたデータを収集することが必要です。

- モニターには、医師との双方向の情報交換ができる知識の習得が求められます。治験実施計画書及び治験薬の特徴を十分に理解していることに加え、対象疾患領域に関する十分な知識を有することは、適切なモニタリング及び医師とのコミュニケーションを可能とし、治験の科学的な質の確保の第一歩となります。
- データの信頼性を確保するためには、第三者が見ても治験の経過が再現できる記録が必要になります。モニターは、この点を考慮したうえで原資料を確認する必要があります。
- クリティカルデータ※の評価に誤りがあった場合には、最終結果に大きな影響が生じます。そのような重要なデータに疑義が生じた場合は特に、CRCを介した医師への確認だけではなく、モニター自らが医師に問い合わせるべきです。

※ 有効性データ：主要評価項目、副次評価項目（重要であると治験実施計画書で特定されている場合）、これらの主要な解析計画において共変量として扱われることが事前に規定されているデータ項目（患者背景、投与前の値や重症度等）

安全性データ：重篤な有害事象、治験の中止や用量変更の原因となった有害事象等

- 治験実施計画書に従った正しい評価・判断が行われなかったならば、その薬剤本来の効果や安全性が適正に評価されず、その結果としてその医薬品の使用を待ち望んでいる患者さんに不利益が生じます。

◆ モニタリング業務の重要なポイントを理解することは大切です。

- モニタリング業務の中でも、治験実施計画書を遵守して実施された治験から得られたデータであることを保証するために、データ作成のプロセスを確認することはきわめて重要な活動です。
- プロセス管理に重要なことは、治験開始前の事前確認と、治験早期に実施するモニタリングです。これらの過程でいち早く問題を発見し、その予防策又は再発防止策を協議し実行することで逸脱が減少し、治験データの科学的な質の低下を防ぐことに繋がります。
- プロセスが適切であることは、原資料と症例報告書（以下、CRF）データとの照合をしているだけでは担保できません。たとえば、治験実施計画書で規定されている来院時の検査の順番の遵守状況や定められた期間内に重篤な有害事象が報告されない等の問題が把握できません。
- 当該治験に必要なではない情報を、カルテから一字一句収集するような行動は、時間を浪費するだけで、本来行うべき治験の科学的な質やデータの信頼性のためのモニタリング業務の時間確保に影響を及ぼしかねません。治験の目的や各データを収集する意図から重要なデータが何かを考え、限られた直接閲覧の時間を効率的に活用することは、モニターの力量が問われるところです。

該当するケーススタディ番号	No. 2、7、10、11、12、13
---------------	---------------------

3.3.4 行動基準 4

いつでも公正・正直で責任感のある行動を心がけ、 実施医療機関との信頼関係を築きます

- ✓ 医薬品開発には倫理性、透明性の高い行動が必要です。不正には絶対に関与しない、見て見ぬふりはしないことを心がけることです。
- ✓ 治験実施計画書等の十分な理解と事前準備が、相手への説得力ある説明を可能にします。
- ✓ 訪問、電話、e-mail、郵便等の様々なコミュニケーション手段を、緊急性、重要度に応じ意識して使い分けるべきです。
- ✓ モニターは医療機関スタッフとの双方向の情報交換を積極的に行いながら治験を円滑に進める、即ち、治験依頼者と実施医療機関との情報交換の懸け橋となる必要があります。



✗ 準備不足でよく理解できてないけど、どうにかなるに違いないから、とにかく説明しちゃおう。

✗ 前任者から交代したばかりで、直接閲覧用の電子カルテIDが発行されてないから、CRCさんのIDでログインして閲覧しよう。



◆ 医薬品開発には倫理性、透明性の高い行動が必要です。

- 医薬品は健康や命に直結する製品であることから、製薬企業の社会的責任は大きく、医薬品開発における倫理性や透明性に対する社会からの要請はますます高まっています。我々はその使命を果たすため、常にこのことを念頭において行動する必要があります。
- モニターは、会社の代表であるとの意識を常に持ち、医療用医薬品プロモーションコード、治験依頼者と実施医療機関等の関係の透明性ガイドライン等、関係諸法令や業界自主規制等を遵守しなくてはなりません。
- 失敗やミスが発覚を恐れたことによる小さな嘘が治験データの信頼性を低下させ、結果として患者さんにより早く医薬品を届けることが難しくなる可能性があります。また、仮に失敗やミスが発生したとしても、それを速やかに報告することで改善や再発防止に繋がることを理解しておくことが大切です。治験に協力いただいた被験者の意思を無駄にしないためにも、不正には絶対に関与しない、見て見ぬふりはしないことを心がけることです。

- ◆ 説明力を磨き、自分の言葉に責任を持たなくてはなりません。
 - GCP や治験実施計画書等は自分自身が十分に理解したうえで説明を行う必要があります。自分自身が正しく理解できていないことを、他者に正しく説明できるはずはありません。自分が正しく理解していれば、自分の言葉で説得力のある説明ができます。
 - 医療機関スタッフに治験概要を説明することを想定した場合、限られた時間の中で、誤解を招かない表現でポイントを説明するために、十分な事前準備が必要になります。
 - 医療機関スタッフからの質問に対して、「一度持ち帰り、後日改めて回答いたします」の返答に終始することや、その場しのぎのあやふやな根拠で回答することは相手に不信感を抱かせ、信頼関係を失うことにも繋がります。治験実施計画書や治験薬概要書、各種マニュアル類、更には治療領域に対する十分な知識を習得する向上心が、モニターには必要になります。

- ◆ 信頼関係の構築を常に意識することが必要です。
 - 問い合わせや依頼事項に対する返答のスピードは、信頼関係を構築する際の大きな要因となります。緊急性や重要度に応じ、訪問、電話、e-mail、Web 面談及び郵便等のコミュニケーション手段を意識して使い分けるべきです。
 - e-mail は、送信者と受信者がそれぞれの都合にあわせたタイミングでコミュニケーションでき、かつ記録として残すこともできる有効な手段です。しかしながら、その e-mail が読まれたのか、相手に十分に理解されたのか、いつ返答をもらえるのかわかりません。更には、文面だけではこちらの意図が伝わらず、場合によっては誤解を生み、関係が悪化する、若しくは説明に余計に時間がかかる等のデメリットも考えられます。したがって、e-mail に頼り過ぎず、内容により適切に電話や訪問のような手段を使い分けることが重要です。
 - 医師とのコミュニケーションの際に、CRC を介する方法を多用することは、時に誤解を生み、不要なトラブルに発展することがあるため、注意を払う必要があります。
 - 問題解決を急ぐあまり、治験依頼者の立場で強引に物事を進めてしまうことで信頼関係が失われることもあります。逆に医師や CRC との関係悪化を恐れ、適切な対応を取らないことは、被験者の保護が脅かされたり、治験の科学的な質を低下させたりすることにも繋がりがねません。
 - 治験を円滑に進めるために、相手の治験に対する考え方や興味を抱いているポイントが何かを確認しながら、要望に応じた適切な話題を選び、双方向での情報交換を行い相手との良好な関係を築くことも、モニターに必要なスキルです。

該当するケーススタディ番号	No. 1、4、5、8、9、11、14、18
---------------	------------------------

3.3.5 行動基準 5

実施医療機関に対し、適切かつ迅速な情報提供を行います

- ✓ 何の為に、誰の為に迅速な情報提供が要求されるのか理解する必要があります。
- ✓ 実施医療機関への情報提供は、重要なモニタリング活動の一つです。
- ✓ 情報提供は一方通行ではいけません。相手が理解できるよう解説して、相手が正しく理解・行動していることが確認できて初めて、情報提供の意味が出てきます。
- ✓ 問題を未然に防ぐ情報提供も考慮しましょう。ある実施医療機関で発生した問題事項を他の実施医療機関に共有することも、一つの方法です。
- ✓ 治験の質や被験者の安全性の確保は、あなたのコミュニケーションが鍵です。



✗ 指示された安全性情報、事務局に提出してきましたっ！

渡しただけ？ ちゃんと意味わかってるのかな？
今回の情報は重要だから、十分な説明が必要なんだけど...



◆ 「情報提供」の意味を考える必要があります。

- 実施医療機関への情報提供は、重要なモニタリング業務の一つです。治験計画の説明や安全性情報の提供等、モニターは様々な場面で重要な情報提供を行います。十分に考えられた治験実施計画も、その位置づけや意味等を正しく伝え、理解して行動していただければ、質の高い治験の実施は望めません。提供した情報が正しく伝わり治験が適正に行われているか、必要に応じて確認し、フォローすることも大切です。特に安全性情報は被験者の安全性確保に関わる重要な情報ですので、情報提供の意味・役割を理解したうえでの行動が求められます。
- 情報は所定の期日内に迅速に提供しなくてはなりません。重篤で予測できない副作用等、情報によっては、迅速な提供が行われなかったことが原因で、適正な治験実施に加え逸脱や有害事象の防止に影響が出る場合も考えられます。
- 情報提供を、単に標準業務手順書（Standard Operation Procedures：以下、SOP）に従うだけの資料送付や手渡しにはしてはいけません。提供する情報によっては、その重要性も考慮してモニターから直接説明することも必要です。一方的な情報伝達になっていないか、情報に応じた適切な提供方法であるか、相手の立場に立って見直していただくことが大切です。

◆ 問題を未然に防ぐ情報提供も考慮すべきです。

- ある実施医療機関で発生した問題事項を他の実施医療機関にも共有するような情報提供は、同様の問題事項の発生を未然に防ぎ、治験の質を確保するために積極的に実施したい行動です。
- 情報伝達において、真意が伝わらなかったり誤解された原因を相手のせいにしてたりしないことです。コミュニケーションギャップ⁵⁾の存在を理解し、「伝わっている」という幻想を捨てるべきです。モニタリング業務は、実施医療機関とのコミュニケーションの連続です。相手に「伝わる」コミュニケーションスキルを磨き、正しく伝わったことを確認する習慣を持つことが求められます。

該当するケーススタディ番号	No. 3、6、7、8、9、11、14、17
---------------	------------------------

3.3.6 行動基準 6

実施医療機関に対し、不必要・過剰な要求は行いません

- ✓ Nice to haveを満たすための要求を実施医療機関に行くことは慎むべきです。
- ✓ なぜその依頼を行うのか、どのような根拠や理由に基づくのかまで考え、それを伝えることで、医療機関スタッフは行動に移しやすくなります。
- ✓ 各業務の実行者が医療機関スタッフであるべきか、モニターであるべきかを常に考え、役割分担を適正化することは、業務の繰り返しややり直しの削減、無駄を排除することに繋がります。
- ✓ 過剰な要求や不適切な役割分担は、治験の質やスピードを低下させコストの増大を招くことを認識し、双方にとって無駄がない必要最小限の行動を心がけなくてはなりません。



同意説明文書は責任医師が作成するものなのに、どうして御社のフォーマットを使用しなければならないのですか？

✗ 弊社のSOPで規定されていますし、他の医療機関では了承されていますよ。



- ◆ モニターの Nice to have (適切な根拠や理由の無い「念のため」) の要求を実施医療機関に行くことは慎むべきです。
 - 実施医療機関に対する依頼事項がなぜ必要であるのか、その依頼が適切なのかを考えてから行動することが大切です。実施医療機関への過剰な要求を無くするためには、一人一人が意識して行動していく必要があります。個人的なこだわりや必要以上の細かさは捨てることです。
 - なぜ必要であるかを考える際に、「GCP に記載されているから」、「治験実施計画書に記載されているから」でなく、どのような根拠や理由に基づくのかまで考えることは重要です。たとえば、「重篤な有害事象をただちに報告すること」、「同意説明文書 (Informed Consent Form : 以下、ICF) 改訂時の既参加被験者への再同意」等が必要な理由は説明できなければいけません。
 - 適切な根拠や理由とともに依頼することで、実行者である医療機関スタッフは納得して行動に移しやすくなります。モニターは医療機関スタッフの目線を持ち、依頼を受ける側に立って考えることが必要です。
 - もちろん、実施医療機関や治験依頼者の効率を妨げているような、Nice to have の手順が実施医療機関側にある場合には、改善を要求することも必要です。

◆ 役割分担の適正化は重要です。

- 本来モニターが行うべき業務を実施医療機関に依頼することが無いよう、その業務の実行者が本当に医療機関スタッフであるべきかを考える必要があります。
- 本来実施医療機関側で実施すべき業務をモニターが行うことを慎み、役割分担の適正化を進めなくてはなりません。適正な役割分担で業務を実施することは、業務の繰り返しややり直しの削減、無駄を排除することに繋がります。
- 実施医療機関への訪問前には、訪問目的と予定している作業内容を医療機関スタッフに伝え、実施医療機関側で準備しておくべき事項を依頼し、また、訪問をしなくても確認可能な事項を事前に共有することで、訪問時には医療機関でしかできない業務にフォーカスできます。これにより双方の業務分担の明確化や効率化に繋がります。実施医療機関への不要な訪問を無くす副次的なメリットも生まれます。
- 電話や Web 面談、e-mail 等の手段により実施医療機関外でモニタリングを実施することで実施医療機関への訪問回数を減らす取り組みが、モニタリング業務の効率化の観点から増えつつあります。しかしながら、実施医療機関への訪問・面談の減少に伴う長時間の電話や e-mail に頼り過ぎるモニタリングが、医療機関スタッフの過剰な業務負担とならないようモニターは常に配慮する必要があります。実施する頻度、時間帯、また、電話や e-mail 等の手段がふさわしいのか、過剰な要求に陥っていないのかを十分に考えなくてはなりません。

◆ モニターと医療機関スタッフの双方にとって無駄が無い必要最小限の行動を心がけてはなりません。

- 実施医療機関への過剰な要求は、実施医療機関の業務を圧迫することに繋がります。症例エントリーの遅延やデータ入力の遅延、入力ミス等の品質低下を招きます。これらによる非効率な行動が、治験コストの増加の一因となるかもしれません。

該当するケーススタディ番号	No. 1、2、3、4、5、10、12、15、16、17
---------------	------------------------------

3.3.7 行動基準 7

実施医療機関とともに、リスクの最小化を図ります

- ✓ 試験開始前に治験実施計画書や手順書等の曖昧な点を無くすこと、実施医療機関内での具体的手順を明確にしておくことは、逸脱のリスクの最小化を可能にします。
- ✓ 逸脱は、被験者の安全性を損ねる可能性、試験結果に影響を与える可能性があるため、その不利益及び影響を最小限に抑えなくてはなりません。
- ✓ 発生した逸脱への対応は、是正措置、予防措置の考え方が基本となります。逸脱の原因を特定し再発防止に努めることは勿論、他の実施医療機関でも同様の逸脱が生じる可能性を評価し、チームでの情報共有を図り、実施医療機関毎に最適な手段を講じる必要があります。
- ✓ 行動基準1～6に従ってあなたが行う全ての行動が、リスクの最小化に繋がります。



○ この逸脱って、他の実施医療機関でも起こり得るかも？
チームで共有し、他の実施医療機関とも協議してみよう。

○ 事前に実施医療機関の具体的手順に落とし込んで
曖昧な点を無くしておけば、逸脱を防げるはず！



◆ 事前の準備、協議が重要です。

- 治験プロセスのどこにどのようなリスクが潜んでいるかを医療機関スタッフとともに十分に協議し、事前にリスクを軽減、回避するよう努めることが大切です。
- 不明瞭な表現等により解釈が分かれそうな曖昧な点については、両者の理解を統一させておくことが大切です。一方にとっては当たり前と思うことでも、相手にとって必ずしもそれが同じであるとは限りません。立場が変われば物事に対する考え方も違うことを肝に銘じ、思い込みで進めるのではなく、不明確若しくは不安な点については必ず確認し、場合によっては疑義事項について文書を残すといった対応を忘れてはいけません。
- 実際に手順に沿って実施する医療機関スタッフの意見を聞いて初めて分かることも多くあります。それを他のモニターにフィードバックすることで、ミスや逸脱を防ぐための共通ツールの作成に繋がったり、場合によっては治験実施計画書の改訂を促すきっかけを作ったりするべきです。また、背景を十分に確認し、他の実施医療機関でも対応が必要となるかまで常に思考を巡らせる習慣を身につけることが大切です。
- スタートアップミーティング等を上手に活用し、医療機関スタッフの理解を深めることが重要です。その際は、形式的な治験薬、治験実施計画書の単なる説明ではなく、具体的に手順の流れを示し、特に注意が必要な点等ポイントとなる箇所を提示することが大切です。

- 原資料の特定、直接閲覧時に確認する資料の伝達等はなるべく早期に実施し、データごとに何を原資料としてどこに記録を残すかを明確にすることが重要です。初回の直接閲覧で初めて問題に気づく、若しくは間違いが繰り返されるといったリスクが軽減、回避されます。これにより無駄なモニタリング業務を行うことなく、より重要なデータに対し、より多くの時間をかけてモニタリングすることができます。
- ◆ CAPA（Corrective Action：是正措置、Preventive Action：予防措置）の考え方が基本になります。
- 逸脱への対処（Corrective Action）のみならず、再発を防止すること（Preventive Action）が重要です。
 - 逸脱は被験者の安全性を損ねる可能性があるため、その不利益が最小限になるようにすることが大事です。また、逸脱によるデータ欠測等は治験結果に少なからず影響を与え、結果的に本来得られるべき真の結果とは異なった結果を導く可能性があるため、その影響を最小限に抑えることが重要です。
 - 逸脱が起きた際には、まずは速やかにその根本原因を特定することが大切です。決められた手順がなかったのか、あったが知らなかったのか、知っていたができなかったのか、手順そのものに欠陥があったのか等、その根本原因によって取るべき対応策は変わってきます。根本原因に基づいた適切な是正措置、予防措置を講じることで、同様の逸脱が発生する可能性を最小限に抑えることができます。
 - 発生した逸脱が、当該実施医療機関に特有のものなのか、他の実施医療機関にまで波及するものなのか、その影響の範囲について確認する必要があります。他の実施医療機関にまで波及すると考えられる逸脱の場合、同様の逸脱が起きないように迅速に他のモニターにフィードバックを行い、他の実施医療機関への情報共有を行うことが重要です。
 - 他の実施医療機関への情報共有を行う際には、個々の実施医療機関での状況も考慮して医療機関スタッフと十分に対策を吟味し、良い部分をうまく取り入れながら、最適な手順を構築することが大切です。
- ◆ 全ての行動基準がリスクの最小化（軽減、回避）に繋がります。
- 本当に必要なことを考え、大事な事項に焦点をあて、判断・行動することで、不適切なモニタリング業務を行うリスクが最小化され、効率的に対応することができます。その点については、**行動基準 1（GCPの本質を見極め、本当に大事な事項に焦点をあて、判断・行動します）**を参考にしてください。
 - GCP、治験実施計画書等、治験に関する規制や文書を十分に理解することが、治験中のリスクを最小化することに繋がります。治験中のリスクの一つとして、不適切な被験者の組み入れが考えられます。結果として評価には使えないデータを取ることは、治験に対して協力いただいた被験者の不利益となるだけでなく意思を無駄にすることになります。それを避けるためには、治験開始前の十分な説明・準備をし、更に医療機関スタッフとの連絡を密に行うとともに、被験者組み入れ後、早期に適格性を確認することが大切になります。その点については、**行動基準 2（被験者の保護を最優先にモニタリングを実施します）及び行動基準 3（治験データの科学的な質や信頼性確保の担い手としての自覚を持ち、モニタリングを実施します）**を参考にしてください。

- 実施医療機関から情報を速やかに収集するためには、良好なコミュニケーション等を通じて信頼関係を構築することが必須であることは間違いありません。迅速なアクションを心がけ、実情をいち早く把握し、その時点で取りうる対応に力を注ぐことが大事です。その点については、**行動基準 4 (いつでも公正・正直で責任感のある行動を心がけ、実施医療機関との信頼関係を築きます)** を参考にしてください。
- 実施医療機関に速やかに情報を提供することは、適切な判断や迅速な対応を促し、リスクの最小化に繋がります。情報提供は一方通行ではいけません。手順に従う情報伝達だけでは、伝えたい内容が正しく伝わらず誤解を招く場合もあります。正しい理解と行動に繋がる手段を選択することで、「伝わらないリスク」を少なくすることができます。その点については、**行動基準 5 (実施医療機関に対し、適切かつ迅速な情報提供を行います)** を参考にしてください。
- 「会社の決まりだから」といったような理由で、実施医療機関の実態を無視した依頼をすることは、治験の質やスピードを低下させ、コストを増大させるリスクを増やすことになりかねません。その点については、**行動基準 6 (実施医療機関に対し、不必要・過剰な要求は行いません)** を参考にしてください。

◆ 自分にできることを考えてみることです。

- 何か問題が起きたとき、それが最初は小さな綻びだとしても、何もしなければその綻びはどんどんと大きくなり、最終的には取り返しがつかない事態に繋がるかもしれません。「この程度ならすぐに報告しなくても良いだろう」等と自分で決めつけることなく、迅速な情報共有を図り、手遅れにならないうちに許容可能な範囲で問題を解決できるようにすることが大切です。
- 自分一人の力では何も変わらないと考えてはいけません。一人一人の気づきや考えた対策が積み上がっていけば、その治験で想定されるリスクを最小化することが可能となり、ひいては治験環境の向上に繋がります。
- 担当の実施医療機関で問題が発生した場合、他のモニターに共有し、横断的に他の実施医療機関にも確認をすることで、リスクが潜在する実施医療機関の抽出や、リスクのある治験手順の早期発見に繋げることができるかもしれません。気づいた点や改善できる点は積極的に実施医療機関にフィードバックし、できることから1つずつ対策を行えば、全体的な底上げに繋がります。

該当するケーススタディ番号	No. 2、7、8、9、10、11、12、15、18
---------------	----------------------------

4 想定されるケースと考え方

3章で記載したモニタリング業務の Principle（あるべき姿）についてより理解いただくために、TF3 が収集した事例を参考に、行動基準の欠如により起こり得ると想定されるケーススタディを作成し、次頁以降の表に示した。

なお、ケーススタディでは、画一的な対応方法を記載することはせず、モニタリング業務を自身で再考するうえでの参考になるよう、主にモニタリング業務において必要とされる考え方を記載するにとどめた。

モニターが課題や問題に直面した際に、しっかりと考え適切なモニタリング業務を行うためのきっかけにしていきたい。

ケーススタディには、①該当する行動基準番号とその欠如による問題点、②行動基準の欠如により発生しうるケース、③モニターが行動するうえでの考え方、更にはその考え方に関連する規制・ガイダンスを示した。

ケーススタディの「モニターが行動するうえでの考え方」は、本ケースの問題事項のモニタリング活動にフォーカスしており、行動基準のイメージを広げることに主眼をおいていることに留意いただきたい。

(ケーススタディ一覧)

- | | |
|-------|--|
| No.1 | 治験依頼者都合による強引な被験者来院日調整の依頼 |
| No.2 | カルテとワークシートの重複記載 |
| No.3 | 精度管理に関する理解不足、説明不足 |
| No.4 | 実施医療機関選定時に用いるチェックリストの不適切な内容 |
| No.5 | 同意説明文書作成手順の理解不足 |
| No.6 | 重篤で予測できない副作用報告に対する治験責任医師判断の未確認 |
| No.7 | 重要なモニタリング手順に対する実施医療機関との事前協議不足 |
| No.8 | 治験責任医師面会時の CRC 立ち会い |
| No.9 | 重要な治験マイルストーンの共有不足 |
| No.10 | リスクに基づくモニタリングの実施を理由にした過剰対応の要求 |
| No.11 | 実施中の治験に関する問題点の共有の未実施 |
| No.12 | 治験終了通知書の直接閲覧のためのみの訪問 |
| No.13 | 直接閲覧時の実施医療機関側記録からの必要以上の情報収集 |
| No.14 | 知識不足に起因する信頼関係の破綻 |
| No.15 | 治験薬管理者以外の医療機関スタッフによる治験薬使用状況の記載 |
| No.16 | 実施医療機関 SOP に記載すべき GCP ガイダンス内容の範囲 |
| No.17 | 同意説明文書改訂に伴う被験者への治験継続の意思確認の必要性判断 |
| No.18 | 他者システム使用者識別符号 (identification: 以下、ID) を使用した電子カルテへのログイン |

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ

No.1 治験依頼者都合による強引な被験者来院日調整の依頼	
①:該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 2: 被験者の権利の認識不足 ● 行動基準 4: 治験依頼者都合による強引な依頼、及び信頼関係の構築に対する意識不足 ● 行動基準 6: 実施医療機関に対する過剰な対応の要求
②:①により発生しうるケース	<p>治験実施計画書では、各来院日の許容範囲を 21 日間設けていた。しかし、上長からの指示により、試験の終了を早めるために、試験終了の律速となる被験者が許容範囲の最初の 3 日間に来院するように実施医療機関に依頼した。実施医療機関からは、被験者の都合で来院が難しいという連絡を受けたが、上長からの指示である旨を伝え、再度調整を依頼した。</p> <p>その後、治験責任医師面会時に、治験依頼者として被験者の権利をどのように考えているのか問いただされた。</p>
③:モニターが行動するうえでの考え方	<p>被験者の権利が最優先されるべきであり、治験スケジュールの短縮等の治験依頼者の都合で被験者の来院日を操作するようなことはあってはならない。</p> <p>また、治験実施計画書では、科学的な理由を基に規定日を設定しているが、データへの影響や被験者の都合を考慮し、許容範囲を設けていることを理解する必要がある。</p>
関連する規制・ガイダンス・資料	<p>ヘルシンキ宣言</p> <p>7 医学研究はすべての被験者に対する配慮を推進かつ保証し、その健康と権利を擁護するための倫理基準に従わなければならない。</p> <p>GCP ガイダンス第 1 条(趣旨)</p> <p>2(3) 被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上に対する配慮が最も重要であり、科学と社会のための利益より優先されるべきである。</p>

* 行動基準番号とその内容

行動基準 2: 被験者の保護を最優先にモニタリングを実施します

行動基準 4: いつでも公正・正直で責任感のある行動を心がけ、実施医療機関との信頼関係を築きます

行動基準 6: 実施医療機関に対し、不必要・過剰な要求は行いません

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.2	カルテとワークシートの重複記載
①:該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 1: ワークシートを使用する背景と理由の理解不足 ● 行動基準 3: 科学的な質や信頼性が確保されたデータを収集するために必要な行動の理解不足 ● 行動基準 6: 実施医療機関に対する過剰な対応の要求 ● 行動基準 7: リスクを最小化するための事前の準備、協議不足
②:①により発生しうるケース	<p>モニターは CRC に対し、カルテから読み取れる内容も含め、CRF に必要な全てのデータをワークシートに記載するよう依頼した。</p>
③:モニターが行動するうえでの考え方	<p>実施医療機関には、自らが正確かつ完全なデータを収集し、データの品質を管理する体制を整備することが求められており、その方策の一つとして原資料に求められる基本要素である ALCOA (帰属性、判読性、同時性、原本性、正確性) に基づいたデータ記録手順が提唱されている。下記の課長通知によると原資料とはデータ等が最初に記録された資料であり、カルテを転記したワークシートはこれに該当しない。重複する資料を作成することは過剰対応であり、かつ資料間の記載内容に不整合が生じかねない。</p> <p>モニターは、実施医療機関が通常カルテ等に記録する情報から、ワークシートを使用した記録の必要性とその内容について、実施医療機関側と事前に協議すべきである。更に CRF の原データがどの記録であるかは、治験開始前にモニターと実施医療機関で協議し文書化することが望ましい。そのことから考えても、1試験で同一のワークシートが多数の実施医療機関で変更されることなくそのまま使用されることは考えにくい。そもそもワークシートは通常診療では収集しないデータを治験用に記録するためのツールであり、全ての場合で作成が必須ではない点に留意すべきである。</p> <p>もし、原データが複数存在して原データ間に矛盾が存在する場合は、矛盾を説明する記録作成を依頼する必要がある点にも留意すべきである。</p>
関連する規制・ガイダンス・資料	<p>治験の効率化に関する報告書について(課長通知:平成23年6月30日医政研発0630第1号)</p> <p>治験の効率的実施に向けた品質管理プロセスに関する提言:2012年4月 日本製薬工業協会</p>

* 行動基準番号とその内容

行動基準 1: GCP の本質を見極め、本当に大事な事項に焦点をあて、判断・行動します

行動基準 3: 治験データの科学的な質や信頼性確保の担い手としての自覚を持ち、モニタリングを実施します

行動基準 6: 実施医療機関に対し、不必要・過剰な要求は行いません

行動基準 7: 実施医療機関とともに、リスクの最小化を図ります

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.3 精度管理に関する理解不足、説明不足	
①:該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 1: 精度管理状況を確認する意味の理解不足 ● 行動基準 5: 知識不足に伴う不十分な情報提供 ● 行動基準 6: 実施医療機関に対する過剰な対応の要求
②:①により発生しうるケース	<p>全ての検査項目について主要評価項目と同様のレベルの精度管理(メーカーによるメンテナンス等)を求め、精度管理が実施できない場合は治験依頼者から校正された検査機器の貸与を行った。これに対し実施医療機関から、主要評価項目以外にも主要評価項目と同様のレベルで精度管理を求める理由についての問い合わせを受けたが、的確に回答することができなかった。</p>
③:モニターが行動するうえでの考え方	<p>審査管理課事務連絡(平成 25 年 7 月 1 日)において、現在国内で実施される治験では、全ての検査機器に通常診療を越える範囲で厳密な精度管理が必要とはされていない。治験依頼者は治験実施計画書の評価項目を勘案し、試験ごとに、規制・ガイダンスの見解を理解し、精度管理が必要と考える理由を明らかにすることが必要である。モニターはそれを十分に理解したうえで、選定時に精度管理実施内容の確認・対応方法について双方協議・合意し、治験を進めるべきである。</p>
関連する規制・ガイダンス・資料	<p>GCP ガイダンス第 4 条(業務手順書等) 第 1 項 4 治験依頼者は、治験に係る検体等の検査機関(実施医療機関の検査室等を含む。)において、検査が適切に実施されて治験に係るデータが信頼できることを保証するため、当該検査機関における精度管理等を保証する記録等を確認すること。</p> <p>なお、確認すべき検査の範囲や具体的な確認方法は、各検査データの当該治験における位置づけ(主要評価項目であるかどうか等)を考慮し、治験依頼者と実施医療機関との間で取り決めること。</p> <p>厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡(平成 25 年 7 月 1 日) 治験における臨床検査等の精度管理に関する基本的考え方について</p>

* 行動基準番号とその内容

行動基準 1 : GCP の本質を見極め、本当に大事な事項に焦点をあて、判断・行動します

行動基準 5 : 実施医療機関に対し、適切かつ迅速な情報提供を行います

行動基準 6 : 実施医療機関に対し、不必要・過剰な要求は行いません

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.4 実施医療機関選定時に用いるチェックリストの不適切な内容	
①:該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 1: 選定調査の目的や背景の理解不足 ● 行動基準 4: 自身の行動に対する責任の欠如 ● 行動基準 6: 実施医療機関に対する過剰な対応の要求
②:①により発生しうるケース	<p>GCPで求められる選定調査のため、治験依頼者内の試験共通のテンプレートとして使用されている選定チェックリストの調査項目を取捨選択しない状態で実施医療機関に送付し、全項目に回答するよう求めた。回答を求めた情報の多くは当該実施医療機関のホームページで公開されており、選定調査に用いたチェックリストには当該治験で必要の無い項目も含まれていたため、CRC より本当に全項目への回答が必要か問われた。</p>
③:モニターが行動するうえでの考え方	<p>院内 SOP 等は実施医療機関ごとに公開されている場合があるため、個々のモニターが公開されている情報の有無やその情報の内容を事前に確認し、不明な点についてのみ実施医療機関に問い合わせるべきである。治験依頼者内の試験共通の選定チェックリストがあるとしても、試験ごとに必要な要件は異なるため、試験開始前にはチェックリストを見直す必要がある。チェックリストが治験内容と合っていない場合は、事前に社内で確認することが望ましい。</p> <p>選定調査時に限らず、治験依頼者内の試験共通で使用されているフォーマットやデータマネジメント部門からの問い合わせ事項等は、実施医療機関への問い合わせ前にモニターがその内容を確認することで実施医療機関の過度の負担を回避することができ、治験が円滑に進む場面が多い。</p>
関連する規制・ガイドンス・資料	<p>GCP ガイドンス第 6 条(実施医療機関等の選定)</p> <p>1 治験の依頼をしようとする者は、治験責任医師及び実施医療機関を選定する責任を有する。</p> <p>2 治験の依頼をしようとする者は、当該治験を適切に実施するのに求められる要件を満たした治験責任医師(第 42 条参照)及び実施医療機関(第 35 条参照)を選定すること。</p> <p>GCP ガイドンス第 21 条(モニタリングの実施)第 1 項</p> <p>8(1) 治験依頼者と治験責任医師、実施医療機関及び治験に係るその他の施設との間の情報交換の主役を務めること。</p>

* 行動基準番号とその内容

行動基準 1 : GCP の本質を見極め、本当に大事な事項に焦点をあて、判断・行動します

行動基準 4 : いつでも公正・正直で責任感のある行動を心がけ、実施医療機関との信頼関係を築きます

行動基準 6 : 実施医療機関に対し、不必要・過剰な要求は行いません

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.5 同意説明文書作成手順の理解不足	
①:該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 1: ICF の作成責任の理解不足 ● 行動基準 4: 問い合わせに対する説明不足 ● 行動基準 6: 実施医療機関に対する誤った対応の要求
②:①により発生しうるケース	実施医療機関から、ICF の治験依頼者フォームからの変更や削除を要望されたが、「他の実施医療機関では許容されている」ことを理由に実施医療機関に変更できない旨を回答した。
③:モニターが行動するうえでの考え方	<p>実施医療機関の ICF を作成することは治験責任医師の責務であり、モニターは、実施医療機関の ICF を治験責任医師が作成することに協力すると GCP 第 9 条に規定されている。多くの実施医療機関では、治験責任医師に加え、治験事務局及び CRC と協力しながら ICF を作成している。</p> <p>治験依頼者は GCP 第 51 条で記載が求められている項目及びその治験で被験者への説明が必要となる事項を網羅して ICF の治験依頼者のフォームを作成しているため、文言を変更することで規定項目や治験依頼者が言及したい内容に漏れが生じたり、意図している内容と異なったりしてしまうリスクが考えられる。治験依頼者のフォームから変更不可な箇所が存在する場合は、実施医療機関選定時又は ICF の作成依頼時に変更ができない理由や記載が必要な理由を背景とともに伝え、実施医療機関側の理解が得られるよう説明することが望ましい。</p>
関連する規制・ガイドランス・資料	<p>GCP ガイダンス第 9 条(説明文書の作成の依頼)</p> <p>1 治験の依頼をしようとする者は、実施医療機関の長に対して治験の依頼をする前に、第 51 条で規定する説明文書を治験責任医師となるべき者が作成するために必要な資料・情報を治験責任医師となるべき者に提供し、その作成に協力すること。</p>

* 行動基準番号とその内容

行動基準 1 : GCP の本質を見極め、本当に大事な事項に焦点をあて、判断・行動します

行動基準 4 : いつでも公正・正直で責任感のある行動を心がけ、実施医療機関との信頼関係を築きます

行動基準 6 : 実施医療機関に対し、不必要・過剰な要求は行いません

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.6 重篤で予測できない副作用報告に対する治験責任医師判断の未確認	
①: 該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 2: 治験継続判断が被験者に与える影響の認識不足 ● 行動基準 5: 情報提供後のフォロー不足
②: ①により発生しうるケース	<p>各実施医療機関への重篤で予測できない副作用 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction: 以下、SUSAR) の報告に対する治験責任医師の見解 (治験継続の可否、ICF 改訂の要否) を、モニターが治験責任医師に都度確認する運用であった。しかしモニターは、治験責任医師に対し、SUSAR 報告を受領後速やかに自ら治験継続判断をするよう意識づけをしていなかった。そのため、治験責任医師の見解確認は IRB 審査終了後となった。</p>
③: モニターが行動するうえでの考え方	<p>GCP 省令第 20 条 3 項より、モニターは治験責任医師へ適切なタイミングで副作用報告を実施していれば、モニターの最低限の責務は果たしていると考えられる。</p> <p>しかしながら、当該 SUSAR が被験者及び治験継続に与える影響について、治験責任医師の判断が適宜実施されず、モニターが確認するまで判断されないような状況は好ましくない。</p> <p>モニターが治験責任医師に見解を都度確認することが重要ではなく、治験責任医師が自発的に IRB 前までに治験の継続等を判断し、実施医療機関の長及び治験依頼者に見解を伝達するように意識づけることが必要である。</p>
関連する規制・ガイドンス・資料	<p>GCP 省令第 20 条 (副作用情報等) 第 3 項</p> <p>治験依頼者は、前項に規定する事項のうち当該被験薬の治験薬概要書から予測できないものを知ったときは、直ちにその旨を治験責任医師及び実施医療機関の長に通知しなければならない。</p>

* 行動基準番号とその内容

行動基準 2: 被験者の保護を最優先にモニタリングを実施します

行動基準 5: 実施医療機関に対し、適切かつ迅速な情報提供を行います

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.7	重要なモニタリング手順に対する実施医療機関との事前協議不足
①:該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 1: 手順書をお作法(マニュアル)と捉え、行動の意味の理解不足 ● 行動基準 2: 被験者保護を適切に成し遂げるために必要かつ重要なモニタリングの理解不足 ● 行動基準 3: 科学的な質や信頼性が確保されたデータを収集するために必要なモニタリングの理解不足 ● 行動基準 5: 問題を未然に防ぐための情報の提供不足 ● 行動基準 7: 実施医療機関と事前に準備・協議することでリスクを最小化することの意識不足
②:①により発生しうるケース	<p>各実施医療機関での 1 例目の適格性確認のモニタリングを、仮登録後 1 週間以内実施することがモニタリング手順書に規定されていたが、CRC の業務都合により実施医療機関への訪問ができず、仮登録 12 日後に適格性を確認した。</p>
③:モニターが行動するうえでの考え方	<p>モニタリング手順書は治験依頼者側の手順書であり、実施医療機関側の行動を記載しているものではない。しかし、被験者の保護やデータの信頼性の観点から、実施医療機関にはモニタリングの実施に協力してもらう必要があるため、モニターは、治験開始前に実施医療機関に協力を得られるよう説明・依頼する必要がある。</p> <p>担当 CRC の多忙さや実施医療機関の閲覧場所の空き具合が原因でモニタリング手順書に従うことが困難であると予想される場合には、これを踏まえた対処策を事前に実施医療機関に提案すべきである。結果的にスケジュールが合わなかった場合には、たとえば重要度が高い事項については電話や e-mail 等によるモニタリングを行う等、被験者の保護やデータの信頼性を損なわないための行動をとることも必要と考える。</p> <p>協力依頼の際は、単に「モニタリング手順書に規定されているから実施させてほしい。」ではなく、何故モニタリング手順書にその規定が設定されているのか、その意義を理解いただくよう説明する必要があると考える。</p>
関連する規制・ガイドンス・資料	<p>GCP 省令第 21 条(モニタリングの実施)</p> <p>治験依頼者は、モニタリング手順書を作成し、当該手順書に従ってモニタリングを実施しなければならない。</p>

* 行動基準番号とその内容

行動基準 1 : GCP の本質を見極め、本当に大事な事項に焦点をあて、判断・行動します

行動基準 2 : 被験者の保護を最優先にモニタリングを実施します

行動基準 3 : 治験データの科学的な質や信頼性確保の担い手としての自覚を持ち、モニタリングを実施します

行動基準 5 : 実施医療機関に対し、適切かつ迅速な情報提供を行います

行動基準 7 : 実施医療機関とともに、リスクの最小化を図ります

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.8 治験責任医師面会時の CRC 立ち会い	
①: 該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 4: 良好なコミュニケーション等を通じた信頼関係の構築に対する意識不足 ● 行動基準 5: 迅速に情報を提供することの意識不足 ● 行動基準 7: 実施医療機関と事前に準備・協議することでリスクを最小化することの意識不足
②: ①により発生しうるケース	<p>治験責任医師との面会の際には CRC が必ず同席することを CRC から指示されており(実施医療機関の SOP には規定なし)、CRC のスケジュールがあわなかったことから、治験責任医師と治験実施計画書の改訂内容の合意をタイムリーに行えなかった。</p> <p>【本ケースの背景】</p> <p>CRC が治験の進捗状況を把握するため、又はモニターが誤った対応を行うことを懸念しているために、常に CRC の立ち会いがないと治験責任医師と面会できなかつたり、CRC を通じて治験責任医師の見解を聞いたりしなければならなかった。</p>
③: モニターが行動するうえでの考え方	<p>適正に治験が実施されるためには、必要に応じて、モニターが直接医師と迅速に連絡がとれる治験実施体制を構築する必要がある。そのため、モニターは治験開始前に、医師との連絡手段等、適切な治験実施体制が構築できるかを実施医療機関に確認する必要がある。もしも治験開始後に適切な治験実施体制が構築できていないことが判明した場合は、適宜改善提案を行うことが必要である。</p> <p>本ケースでは、モニターが CRC から信頼を得られていないことも要因の1つと考えられる。モニターは、日頃から CRC に報告・連絡・相談等を十分に行い、CRC を介さなくとも医師とコンタクトできるような、CRC との信頼関係の構築に努める必要がある。</p>
関連する規制・ガイドンス・資料	<p>GCP ガイダンス第 21 条(モニタリングの実施)第 1 項</p> <p>8(1) 治験依頼者と治験責任医師、実施医療機関及び治験に係るその他の施設との間の情報交換の主役を務めること。</p>

* 行動基準番号とその内容

行動基準 4 : いつでも公正・正直で責任感のある行動を心がけ、実施医療機関との信頼関係を築きます

行動基準 5 : 実施医療機関に対し、適切かつ迅速な情報提供を行います

行動基準 7 : 実施医療機関とともに、リスクの最小化を図ります

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.9 重要な治験マイルストーンの共有不足	
①:該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 4: 自身の行動に対する責任の欠如、及び信頼関係の構築に対する意識不足 ● 行動基準 5: 実施医療機関に対する重要な情報の提供不足 ● 行動基準 7: リスクを最小化するための事前の準備・協議不足
②:①により発生しうるケース	<p>モニターから CRC に、中間解析データ固定1週間前に、CRF に記載されたデータについて何件か問い合わせをしていたが返答がなかった。モニターは中間解析データ固定日前日になって、明日中に回答が欲しい旨を催促した。なお、モニターが中間解析データの固定日を CRC に伝えたのは、このデータ固定日前日が初めてであった。結果として、CRC の配慮で、他の予定をずらして対応頂くこととなった。</p>
③:モニターが行動するうえでの考え方	<p>モニターは、問い合わせに対する回答期限の要望等がある場合は、必要に応じ治験開始前など、事前に医療機関スタッフと協議しておくことが大切である。重要と考えるマイルストーン(中間解析データの固定日)があれば、協力いただけるよう前もって医療機関スタッフに説明することで、医療機関スタッフはそれを考慮しつつ対応を進めることが可能であり、このようなケースを未然に防止することができたと考える。計画的な業務の取り組みとスケジュールの共有は、治験を円滑に進めることに加え、データの品質を確保するためにも重要である。また、問題解決を先送りにすると、重大な問題に発展する可能性もあるため、問題点を早期に解消することで、その後の不要な修正・問い合わせを削減することができる。</p> <p>原資料、治験関連記録や CRF が正確に作成されていることを担保するために、データ固定日等治験スケジュールを意識したモニタリングは重要であり、かつ実施医療機関と事前に治験スケジュールを共有すべきである。</p>
関連する規制・ガイダンス・資料	-

* 行動基準番号とその内容 - : 該当資料なし

行動基準 4 : いつでも公正・正直で責任感のある行動を心がけ、実施医療機関との信頼関係を築きます

行動基準 5 : 実施医療機関に対し、適切かつ迅速な情報提供を行います

行動基準 7 : 実施医療機関とともに、リスクの最小化を図ります

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.10 リスクに基づくモニタリングの実施を理由にした過剰対応の要求	
①:該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 2: 被験者の保護を適切に成し遂げるために必要かつ重要なモニタリングの理解不足 ● 行動基準 3: 科学的な質や信頼性が確保されたデータを収集するために必要なモニタリングの理解不足 ● 行動基準 6: 実施医療機関に対する過剰な対応の要求 ● 行動基準 7: リスク評価とそのリスクに応じた適切な対応の欠如
②:①により発生しうるケース	<p>リスクに基づくモニタリングの導入に伴い実施医療機関への訪問回数を減らすため、各被験者の来院時に、当該来院の結果(実施診療科及び他科の全てのカルテの記載や検査数値)を毎回 1 時間かけて電話で CRC に確認した。</p>
③:モニターが行動するうえでの考え方	<p>リスクに基づくモニタリングによる治験データの品質管理は、事前にリスクを評価し、問題を発生しにくくする、また発生してしまった問題に対しては是正措置だけでなく予防措置を施すことで再発を防ぐ、というプロセス管理のアプローチである。リスクに基づくモニタリングにより治験依頼者が実施すべきことは、個々の治験のデータ・プロセスのリスク(重大性と発生頻度)を評価し、その結果に基づく対応策を実施医療機関と共有することで、リスクの高いデータ・プロセスを優先的に確認及び対応・対策を講じることである。</p> <p>そのため、リスクに基づくモニタリングを適用する試験であれば一様に On-site monitoringを減らしモニタリング業務を簡易化して良いというものではなく、リスク評価結果に応じてモニタリング手法を適切に使い分けが必要である。モニターが実施医療機関とリスク評価結果を共有したうえで、確認事項を連絡する際は、医療機関スタッフの負担を考慮しリスクに応じた最小限のモニタリングとなるように配慮した上で、何故、訪問によらないモニタリングにて確認するのか、何故そのタイミングで確認しなくてはならないかを理解し、適切に説明したうえで協力を求めることが望ましい。</p>
関連する規制・ガイドンス・資料	<p>GCP ガイダンス第 21 条(モニタリングの実施)第 1 項</p> <p>5 治験依頼者は、モニターが実施医療機関及び治験の実施に係るその他の施設を訪問し、原資料を直接閲覧すること等により治験が適切にモニタリングされていることを保証すること。また、治験の目的、デザイン、盲検性、被験者に対する危険性のレベル、規模及びエンドポイント、当該実施医療機関及び治験の実施に係るその他の施設における実績等を考慮してモニタリングの適切な範囲及び方法を決定することとし、臨床研究中核病院等が当該実施医療機関及びその他の施設において治験の実施(データの信頼性保証を含む。)を適切に管理することができる場合においては、必ずしもすべての治験データ等について原資料との照合等の実施を求めるものではないこと。</p> <p>厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡(平成 25 年 7 月 1 日) リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について モニタリングの効率化に関する提言:2013 年 4 月 日本製薬工業協会</p>

* 行動基準番号とその内容

行動基準 2: 被験者の保護を最優先にモニタリングを実施します

行動基準 3: 治験データの科学的な質や信頼性確保の担い手としての自覚を持ち、モニタリングを実施します

行動基準 6: 実施医療機関に対し、不必要・過剰な要求は行いません

行動基準 7 : 実施医療機関とともに、リスクの最小化を図ります

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.11 実施中の治験に関する問題点の共有の未実施	
①: 該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 2: 被験者の保護を適切に成し遂げるために必要な行動の理解不足 ● 行動基準 3: 科学的な質や信頼性が確保されたデータを収集するために必要な行動の理解不足 ● 行動基準 4: 信頼関係の構築に対する意識不足 ● 行動基準 5: 発生した事例に応じ適切に情報提供する意識不足 ● 行動基準 7: リスク評価とそのリスクに応じた適切な対応の欠如
②: ①により発生しうるケース	各実施医療機関からモニターへの問い合わせ事例を Q&A 集に逐次アップデートし共有するように CRC から要求されたが、その対応が煩雑だと考えたモニターは対応困難と回答した。
③: モニターが行動するうえでの考え方	<p>GCP ガイダンス第 21 条第 1 項 8(1) は、副作用情報の伝達や逸脱事例・再発防止対策の共有等に加え、各実施医療機関で生じた Q&A や問題点等を共有することにより全体で統一された治験を実施し、試験全体の質の向上を図ることも目的としていると考えられる。</p> <p>事例の発生頻度や試験全体への影響度等からリスクを評価し、リスクの高い事例を共有することは、被験者の安全性を保持し、逸脱の発生を防止することに繋がる。また、複数の実施医療機関からの同一事例の問い合わせを減らし、CRC だけでなく、モニターの手間を省くことにも繋がる。一方、内容に普遍性がない事例を逐一共有する場合のモニター自身への負荷を考慮し、対応困難な範囲を実施医療機関に説明することも重要である。</p> <p>モニターは、リスクに応じて実施中の治験に関する問題点を実施医療機関と共有すべきであり、方法の一つとして事例集を作成することも考慮すべきと考える。</p>
関連する規制・ガイダンス・資料	GCP ガイダンス第 21 条(モニタリングの実施) 第 1 項 8(1) 治験依頼者と治験責任医師、実施医療機関及び治験に係るその他の施設との間の情報交換の主役を務めること。

* 行動基準番号とその内容

行動基準 2: 被験者の保護を最優先にモニタリングを実施します

行動基準 3: 治験データの科学的な質や信頼性確保の担い手としての自覚を持ち、モニタリングを実施します

行動基準 4: いつでも公正・正直で責任感のある行動を心がけ、実施医療機関との信頼関係を築きます

行動基準 5: 実施医療機関に対し、適切かつ迅速な情報提供を行います

行動基準 7: 実施医療機関とともに、リスクの最小化を図ります

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.12 治験終了通知書の直接閲覧のためのみの訪問	
①:該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 1: GCP をお作法(マニュアル)と捉え、行動の必要性の理解不足 ● 行動基準 3: 必要最低限の On-site monitoring で治験が適正に実施されていることを確認する意識不足 ● 行動基準 6: 実施医療機関に対する過剰な対応の要求、及び適切なモニタリング方法を考える意識不足 ● 行動基準 7: リスク評価とそのリスクに応じた適切な対応の欠如
②:①により発生しうるケース	<p>モニターが治験終了通知書のみ(その他の文書は直接閲覧での確認が完了している)の保管状況を直接閲覧するため、実施医療機関を訪問した。</p>
③:モニターが行動するうえでの考え方	<p>GCP ガイダンス第 21 条第 1 項 8 の(11)は、治験に関する記録が適切に作成され、保存されることで治験が適正に行われていることを保証するためガイダンスに記載されている。一方で、GCP ガイダンス第 21 条第 1 項 5 にあるように治験の実施を適切に管理することができる場合においては、必ずしも全ての確認が求められているわけではないので、実施医療機関や IRB ごとにリスクを評価し、必要に応じた対応を取るべきと考える。</p> <p>昨今は試験の質を高めるために出口管理ではなく、プロセス管理が重視されてきており、院内で治験に関する記録の管理及び保管システムが構築され適切に運用されていることが確認できていれば、全ての治験に関する記録を確認する必要は必ずしもないと考える。</p> <p>なお、本ケースのような終了通知書のみの保管状況を確認する場合は電話や e-mail 等で問い合わせる等、状況にあわせた手段を適宜選択することも必要と思われる。</p>
関連する規制・ガイダンス・資料	<p>GCP ガイダンス第 21 条(モニタリングの実施)第 1 項 8(11) 正確かつ完全で、最新に至る原資料等のすべての治験関連記録が作成、保存されていることを確認すること。</p> <p>GCP ガイダンス第 21 条(モニタリングの実施)第 1 項 5 (前文省略)また、治験の目的、デザイン、盲検性、被験者に対する危険性のレベル、規模及びエンドポイント、当該実施医療機関及び治験の実施に係るその他の施設における実績等を考慮してモニタリングの適切な範囲及び方法を決定することとし、臨床研究中核病院等が当該実施医療機関及びその他の施設において治験の実施(データの信頼性保証を含む。)を適切に管理することができる場合においては、必ずしもすべての治験データ等について原資料との照合等の実施を求めるものではないこと。</p>

* 行動基準番号とその内容

行動基準 1 : GCP の本質を見極め、本当に大事な事項に焦点をあて、判断・行動します

行動基準 3 : 治験データの科学的な質や信頼性確保の担い手としての自覚を持ち、モニタリングを実施します

行動基準 6 : 実施医療機関に対し、不必要・過剰な要求は行いません

行動基準 7 : 実施医療機関とともに、リスクの最小化を図ります

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.13 直接閲覧時の実施医療機関側記録からの必要以上の情報収集	
①:該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 1: 直接閲覧を実施する目的の理解不足 ● 行動基準 2: 被験者の秘密保全に対する認識不足 ● 行動基準 3: 科学的な質や信頼性が確保されたデータを収集するために必要な知識不足、限られた直接閲覧の時間を効率的に活用する意識不足
②:①により発生しうるケース	<p>直接閲覧でカルテを閲覧した際に、治験実施計画書で規定していない治験に不必要な情報も含め、一字一句漏らさずにノートに写し取り、そのままモニタリング報告書に記載した。</p> <p>【本ケースの背景】</p> <p>カルテを一字一句写してしまうのは、上長や監査等からどのような質問をされるか不安であったり、疾患・治療等の知識不足や治験実施計画書等の理解不足のため、モニタリング報告書に記載が必要な情報と不必要な情報を区別できなかったりすることによると考えられる。</p>
③:モニターが行動するうえでの考え方	<p>本来は、GCP、治験実施計画書及び各種手順書を遵守して治験が行われているか等、実施したモニタリング業務をモニタリング報告書に記載すべきである。治験 119 番(質問番号:2009-09)に記載があるように、被験者の秘密保全の観点からカルテの全ての記載を一字一句写す行為は問題と考える。内容をそのまま記載する行為は非効率でもあり、本来のモニタリング業務に支障をきたすという観点からも不適切と考える。</p> <p>必要なデータや情報を見きわめ適切に情報収集するために、治験実施計画書等や対象疾患領域だけでなく、治験プロセスの適切性確認に必要な知識を習得したうえで、モニタリング業務に臨むべきと考える。</p>
関連する規制・ガイドンス・資料	<p>GCP ガイダンス第 22 条(モニターの責務)第 2 項</p> <p>2 モニタリング報告書には、日時、場所(実施医療機関名)、モニターの氏名、治験責任医師又はその他の接触した相手の氏名、モニターが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、治験責任医師等に告げた事項並びに講じられた若しくは講じられる予定の措置及び本基準等の遵守を確保するために推奨される措置に関するモニターの見解等を記載しておくこと。</p>

* 行動基準番号とその内容

行動基準 1 : GCP の本質を見極め、本当に大事な事項に焦点をあて、判断・行動します

行動基準 2 : 被験者の保護を最優先にモニタリングを実施します

行動基準 3 : 治験データの科学的な質や信頼性確保の担い手としての自覚を持ち、モニタリングを実施します

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.14 知識不足に起因する信頼関係の破綻	
①:該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 4: 知識の習得不足及び信頼関係の構築に対する意識不足 ● 行動基準 5: 適切な情報提供の欠如
②:①により発生しうるケース	<p>治験責任医師より治験薬概要書の内容(被験薬のプロファイルや海外の臨床試験結果等)について問い合わせを受けたが回答できなかったため、その後の面会の際には上司同行を求められた。</p>
③:モニターが行動するうえでの考え方	<p>被験者へ必要な安全性情報を提供するためにも、被験薬の非臨床試験結果(品質・薬物動態・毒性・薬理作用)や海外の臨床試験結果等を理解しておく必要がある。</p> <p>更に、治験実施計画書の記載内容を覚えるのではなく、治験実施計画書で規定している選択除外基準・調査項目等の設定理由を理解していることが重要である。</p> <p>医薬品開発のスペシャリストであることの自覚を持ち、対象疾患の症状、既存・最新の治療法、当該治験の開発の位置づけ等を理解し適切に情報提供をすることにより、実施医療機関との信頼関係を築くことが大切である。</p>
関連する規制・ガイダンス・資料	-

* 行動基準番号とその内容 - : 該当資料なし

行動基準 4 : いつでも公正・正直で責任感のある行動を心がけ、実施医療機関との信頼関係を築きます

行動基準 5 : 実施医療機関に対し、適切かつ迅速な情報提供を行います

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.15 治験薬管理者以外の医療機関スタッフによる治験薬使用状況の記載	
①:該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 1: ワークシートを使用する背景と理由の理解不足 ● 行動基準 6: 実施医療機関に対する過剰な対応の要求 ● 行動基準 7: リスクを最小化するための事前の準備・協議不足
②:①により発生しうるケース	<p>CRC は被験者から未使用治験薬を回収し、被験者からの返却理由をワークシートに記録していたが、治験薬管理表には記録されていなかったため、モニターは治験薬管理者に残薬発生理由(未服用分であること)を追記するよう要求した。</p>
③:モニターが行動するうえでの考え方	<p>当該ケースにおいて被験者からの治験薬回収を担当しているのはCRCであるため、一次記録として、CRC が被験者ごとの使用状況をワークシートに記録する行為は妥当である。また、GCPガイダンス第 39 条 4 には、治験薬管理者(又は実施医療機関の長)が被験者ごとの使用状況を記録することと記載されているが、転記する行為は非効率であり、資料間で不整合が生じるリスクもあるため、事前に院内の手順書等にその役割が記載されていれば、治験薬管理者の責任の下で、CRC が被験者ごとの使用状況をワークシートに記録して良いと考えられる。更に、事前にその記録先が定められていれば治験薬管理表以外の一次記録を当該 GCP ガイダンス上の記録に充てることも可能と考えられる。</p> <p>モニターは治験開始前に実施医療機関での役割分担を確認し、その記録の作成者・記録先を協議する必要があると考えられる。また、その際には、不要な転記を避ける等、GCPの文言に捉われ過ぎず、実施医療機関の負担が軽減される選択肢を考慮すべきである。</p>
関連する規制・ガイダンス・資料	<p>GCPガイダンス 第 39 条(治験薬の管理)</p> <p>4 実施医療機関の長又は治験薬管理者は、治験依頼者が作成した治験薬の取扱い及び保管、管理並びにそれらの記録に際して従うべき指示を記録した手順書(第 16 条第 6 項参照)に従い、実施医療機関に交付された治験薬の受領、実施医療機関での在庫、被験者ごとの使用状況及び未使用治験薬の治験依頼者への返却又はそれに代わる処分に関して、記録を作成し、保存すること。</p> <p>(以下省略)</p>

* 行動基準番号とその内容

行動基準 1 : GCP の本質を見極め、本当に大事な事項に焦点をあて、判断・行動します

行動基準 6 : 実施医療機関に対し、不必要・過剰な要求は行いません

行動基準 7 : 実施医療機関とともに、リスクの最小化を図ります

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.16 実施医療機関 SOP に記載すべき GCP ガイダンス内容の範囲	
①: 該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 1: GCP の文言に捉われすぎ、及び SOP に規定する目的の理解不足 ● 行動基準 6: 実施医療機関に対する過剰な対応の要求
②: ①により発生しうるケース	<p>GCP ガイダンス第 41 条第 1 項 2 では、治験責任医師の保存すべき資料に「治験の実施に関する重要な事項について行われた治験依頼者との書簡、会合、電話連絡等に関するものを含む」と記載されているが、実施医療機関の SOP に当該条項の記載がなかった。モニターは当該条項に係る資料が適切に保管されていることを確認していたが、実施医療機関に対し SOP へ当該条項の追記を依頼した。これに対し、実施医療機関からは追記不要と回答された。</p>
③: モニターが行動するうえでの考え方	<p>GCP ガイダンス第 36 条第 1 項及び第 2 項 1 より、実施医療機関の SOP は、治験に係る業務が恒常的に又は均質にかつ適正に実施される目的で記載されるものと考えられる。GCP の条文をそのまま SOP に記載することを求めるのではなく、治験が適正に実施できる体制であることを確認することが、モニタリング業務の本来の目的であることに留意する必要がある。</p>
関連する規制・ガイダンス・資料	<p>GCP ガイダンス第 41 条(記録の保存)第 1 項</p> <p>2 治験責任医師は、治験の実施に係る文書又は記録を実施医療機関の長の指示に従って保存すること。なお、これら保存の対象となる記録には、治験の実施に関する重要な事項*について行われた治験依頼者との書簡、会合、電話連絡等に関するものを含む。</p> <p>GCP 省令第 41 条(記録の保存)第 2 項</p> <p>前項の記録保存責任者は、次に掲げる治験に関する記録(文書を含む。)を被験薬に係る医薬品についての製造販売の承認を受ける日(第 24 条第 3 項又は第 26 条の 10 第 3 項の規定により通知を受けたときは、通知を受けた日後 3 年を経過した日)又は治験の中止若しくは終了の後 3 年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保存しなければならない。</p> <p>1)～ 3) (省略)</p> <p>4) 治験薬の管理その他の治験に係る業務の記録</p> <p>※GCP ガイダンス第 41 条(記録の保存)第 1 項 2 に記載されている「治験の実施に関する重要な事項」とは、治験実施計画書からの逸脱、適格性の確認、治験実施計画書の解釈、報告書提出前の重篤な有害事象の電話連絡(第一報)、被験者の安全性に関わる事項等を意味する。</p> <p>(『「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用に関する通知の改正案に関する意見募集の結果について 平成 23 年 10 月 28 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課』から一部抜粋)。</p>

* 行動基準番号とその内容

行動基準 1: GCP の本質を見極め、本当に大事な事項に焦点をあて、判断・行動します

行動基準 6: 実施医療機関に対し、不必要・過剰な要求は行いません

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.17 同意説明文書改訂に伴う被験者への治験継続の意思確認の必要性判断	
①:該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 1: 被験者同意の目的の理解不足 ● 行動基準 2: 被験者の保護を適切に成し遂げるために必要な行動の理解不足、及び被験者の保護のためにインフォームド・コンセントが必要な情報の理解不足 ● 行動基準 5: 一方通行の情報提供 ● 行動基準 6: 実施医療機関に対する過剰な対応の要求
②:①により発生しうるケース	<p>モニターは ICF が改訂(予定症例数の追加)されたことから、治験責任・分担医師に治験参加中の被験者に対する再同意を依頼した。</p>
③:モニターが行動するうえでの考え方	<p>再同意の基準とその方法について、GCP省令第 54 条は被験者の意思に影響を与えるものと認める情報を入手した場合にはただちに治験継続の意思を確認し、必要な場合には ICF を改訂するよう求めている。これは、意思決定に係る情報を正確かつ確実に被験者に提供し、治験継続に同意する証を残す目的で定められたと解釈される。なお、GCP省令第 51 条では治験参加時の ICF に記載すべき事項を定めているが、その全てが治験継続の意思に影響を与える事項ではない。</p> <p>モニターは、ICF の改訂時には、その内容が被験者の治験継続の意思に影響を与えるかを精査したうえで再同意の必要性を治験責任医師に助言し、治験責任医師の判断を確認すべきである。</p>
関連する規制・ガイダンス・資料	<p>GCP省令第 54 条(被験者の意思に影響を与える情報が得られた場合)</p> <p>治験責任医師等は、治験に継続して参加するかどうかについて被験者の意思に影響を与えるものと認める情報を入手した場合には、直ちに当該情報を被験者に提供し、これを文書により記録するとともに、被験者が治験に継続して参加するかどうかを確認しなければならない。この場合においては、第 50 条第 5 項及び第 52 条第 2 項の規定を準用する。</p> <p>2 治験責任医師は、前項の場合において、説明文書を改訂する必要があると認めるときは、速やかに説明文書を改訂しなければならない。</p> <p>3 治験責任医師は、前項の規定により説明文書を改訂したときは、その旨を実施医療機関の長に報告するとともに、治験の参加の継続について改めて被験者の同意を得なければならない。この場合においては、第 51 条から前条までの規定を準用する。</p> <p>GCP省令第 51 条(説明文書)</p> <p>治験責任医師等は、前条第 1 項の説明を行うときは、次に掲げる事項を記載した説明文書を交付しなければならない。</p> <p>(以下省略)</p>

* 行動基準番号とその内容

行動基準 1 : GCP の本質を見極め、本当に大事な事項に焦点をあて、判断・行動します

行動基準 2 : 被験者の保護を最優先にモニタリングを実施します

行動基準 5 : 実施医療機関に対し、適切かつ迅速な情報提供を行います

行動基準 6 : 実施医療機関に対し、不必要・過剰な要求は行いません

表 モニタリング業務の Principle から見たケーススタディ (続き)

No.18 他者システム使用者識別符号 (identification: 以下、ID) を使用した電子カルテへのログイン	
①: 該当する行動基準番号*とその欠如による問題点	<ul style="list-style-type: none"> ● 行動基準 4: 倫理観の欠落及び規則の不遵守 ● 行動基準 7: リスクを最小化するための事前の準備・協議不足
②: ①により発生しうるケース	<p>担当モニター変更のため、新しいモニター用の電子カルテ ID の発行を実施医療機関に依頼していたが、実施医療機関訪問時に ID がまだ発行されておらず、旧モニターの ID とパスワードで電子カルテにログインした。電子カルテへの入力権限はなく、閲覧権限のみのログインではあったが、実際に閲覧したモニターとは異なる閲覧記録が残ることとなった。</p>
③: モニターが行動するうえでの考え方	<p>実施医療機関の事情により ID 発行に時間を要する場合もあるため、必要な手続きは計画的に対応し、かつ実施医療機関への訪問前に ID 発行状況を確認する必要がある。その結果、ID 発行が間に合いそうでなければ、訪問日の変更も検討すべきである。</p> <p>近年、電磁的方法によりデータを記録、閲覧する機会が多くなっているため、これらのシステムを正しく利用する必要がある。また、情報管理に十分配慮し、他者の ID 及びパスワードは聞かないと同時に自分の情報も他者には教えないことを徹底する必要がある。</p> <p>手順・規則を守らなかった結果、自身の信頼が失われるだけでなく、実施中の試験や会社の信頼に影響を及ぼすことを考える必要がある。</p>
関連する規制・ガイドンス・資料	<p>不正アクセス行為の禁止等に関する法律 第二条(定義)</p> <p>4 この法律において「不正アクセス行為」とは、次の各号のいずれかに該当する行為をいう。</p> <p>一 アクセス制御機能を有する特定電子計算機に電気通信回線を通じて当該アクセス制御機能に係る他人の識別符号を入力して当該特定電子計算機を動作させ、当該アクセス制御機能により制限されている特定利用をし得る状態にさせる行為(当該アクセス制御機能を付加したアクセス管理者がするもの及び当該アクセス管理者又は当該識別符号に係る利用権者の承諾を得てするものを除く。)</p> <p>第四条(他人の識別符号を不正に取得する行為の禁止)</p> <p>何人も、不正アクセス行為(第二条第四項第一号に該当するものに限る。第六条及び第十二条第二号において同じ。)の用に供する目的で、アクセス制御機能に係る他人の識別符号を取得してはならない。</p> <p>第五条(不正アクセス行為を助長する行為の禁止)</p> <p>何人も、業務その他正当な理由による場合を除いては、アクセス制御機能に係る他人の識別符号を、当該アクセス制御機能に係るアクセス管理者及び当該識別符号に係る利用権者以外の者に提供してはならない。</p>

* 行動基準番号とその内容

行動基準 4: いつでも公正・正直で責任感のある行動を心がけ、実施医療機関との信頼関係を築きます

行動基準 7: 実施医療機関とともに、リスクの最小化を図ります

5 まとめ

GCP 省令の施行から 20 年近くが経過したが、その運用は、GCP 省令や運用通知の改正、GCP ガイダンスの発出等、時代の流れに合わせて洗練され、変化を続けている。また、治験の国際化、IT 技術の進歩、リスクに基づくモニタリングの導入等、治験を取り巻く環境は大きな変遷を遂げている。このような環境変化の中で、モニターが、求められていることをきちんと理解し、適切にモニタリング業務を実行するためには、モニタリング業務の本質を正しく理解していることが重要である。

被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図りつつ、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保したデータを収集することにより、適正な薬剤の評価が初めて可能となる。そのため、モニターは重大な責務を担っている。TF3 では、モニタリング業務の本質に絞り、正しくモニタリング業務を行うための Principle を検討し、モニターが行動するうえでの考え方を示した。これらの中には、モニタリングチーム（治験依頼者）として考えるべきことも含んでいる。また、想定されるケースとそれに対する考え方として、アンケートやインタビュー結果を踏まえ、実際の問題事例を基に作成したケーススタディを示した。ケーススタディは、Principle を理解するうえでの参考として掲載したが、絶対的な正解というものではなく、行動に至るためにはどのように考えるのかを理解するための一助としていただきたい。

実際にモニタリング業務を実施するモニターだけでなく、そのマネージャーにおいても、このような視点での管理・指導を実行していくために、本書を活用していただきたい。特に、新人モニターにはこのような考え方を早期に身につけていただきたいと、教育担当者においては本書をモニタートレーニング教材として積極的に活用いただければ幸いである。また、Principle の重要なポイントを要約した資料を別添として作成したので、Principle の考えを広めるために役立てていただきたい。

本書は企業のモニターを対象として作成したが、医師主導治験や臨床研究においても本質は共通であり、この Principle を活用いただけるものとする。また、医療機関スタッフにおいては、本書を通じてモニタリング業務の基本的な考え方（あるべき姿）を理解いただいたうえで、実施医療機関の治験業務の取り組みの参考としていただきたい。そして、本質を捉えたモニタリング業務の実施により、実施医療機関とモニター間のより良好な関係の構築、治験環境の向上、更にはより良い医薬品を 1 日も早く患者さんに届けることに繋がることを期待したい。

6 引用文献

1. 治験の効率的実施を目指した医療機関での品質管理－治験依頼者の視点から－
2011年6月 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース1
http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/chiken_hinshitsu.html
2. 治験の現状に関するアンケート調査結果について（2014年度）
2015年3月 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 治験実施環境調査対応チーム（日本製薬工業協会内部資料）
3. シンポジウム8 治験をめぐる「こまった」を解決しよう！
第13回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2013 in 舞浜
4. リスクに基づくモニタングに関する基本的考え方について
平成25年7月1日 事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課
http://www.jmacct.med.or.jp/plan/files/gcp130704_2.pdf
5. 「象の鼻としっぽーコミュニケーションギャップのメカニズムー」
細谷 功 著、梧桐書院
6. 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて
平成24年12月28日付 薬食審査発1228第7号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知

7 付録

ニュルンベルク綱領から GCP 省令までの主な人体実験、薬害の歴史

- ◆ 1947 年：ニュルンベルク綱領
第二次世界大戦下のナチスドイツで行われた非人道的な人体実験が戦犯裁判で明らかとなり、ニュルンベルク綱領として 10 項目からなるヒトを対象とした臨床試験に対してあるべき倫理基準が作成された。
- ◆ 1948 年：世界人権宣言
国際連合総会において、世界人権宣言が採択された。「すべての人間は、生まれながらにして自由であり、かつ、尊厳と権利とについて平等である」
- ◆ 1948 年：ジフテリア予防接種による薬害
84 名の乳幼児死亡を含む 924 人が被害を受けた。
- ◆ 1950 年代：ツツガムシ病原菌の人体接種
新潟大学において、ツツガムシ病の研究のため 149 人の精神病患者にリケッチアを接種し、8 人が死亡、1 人が自殺した。
- ◆ 1956 年：ペニシリンによる薬害
ペニシリン注射により、1276 人がショック症状を示し、124 人が死亡した。
- ◆ 1964 年：ヘルシンキ宣言〔世界医師会の倫理的原則〕
基本原則として、患者・被験者の福利、本人の自発的・自由意思による参加、インフォームド・コンセント取得、倫理審査委員会の審査が示された。
- ◆ 1965 年：アンプル入り風邪薬による薬害
ピリン系の解熱鎮痛薬を含むアンプル入り風邪薬により 38 名のショック死が発生した。
- ◆ 1971 年：クロロキンによる薬害
クロロキンの長期服用により、視野欠損を主な症状とする網膜症や失明が続発した（約 2,000 人）。
- ◆ 1932 年～1972 年：タスキギー梅毒研究
米国公衆衛生局の医師が、事前の説明や同意取得を行わないまま貧困層の性病 600 人に梅毒を接種、399 人には治療を行わず梅毒の進行過程を観察した。
- ◆ 1958 年～1962 年：サリドマイドによる薬害
睡眠剤や胃腸薬として販売されたサリドマイドによる奇形児が報告され、日本での被害者は 309 人に及んだ。
- ◆ 1970 年台：陣痛促進剤による薬害
陣痛促進剤（子宮収縮薬）の使用法不徹底により、胎児や母親の死亡、胎児の重度脳性麻痺が続出した。
- ◆ 1979 年：キノホルムによる薬害

整腸剤キノホルムによる亜急性脊髄視神経症（スモン）により、運動機能障害や失明が1万人以上に及んだ。

◆ 1979年：ベルモント・レポート

米国の被験者保護のための国家委員会において、研究における被験者保護のための倫理原則とガイドラインが示された。

◆ 1993年：ソリブジンによる薬害

抗がん剤5-FUを服用中の患者が、帯状疱疹治療薬ソリブジンとの相互作用により15人が死亡した。

臨床評価部会
(2015年度)

タスクフォース3
モニタリング業務の Principle (あるべき姿)

資料作成者

E Aファーマ株式会社	田畑 智之	(リーダー)
グラクソ・スミスクライン株式会社	加藤 俊洋	(サブリーダー)
ゼリア新薬工業株式会社	宮沢 俊次	(サブリーダー)
大塚製薬株式会社	奥河 秀彦	(サブリーダー)
あすか製薬株式会社	前田 馨	
小野薬品工業株式会社	栃木 彩恵子	
科研製薬株式会社	小泉 映	
協和発酵キリン株式会社	松戸 泰樹	
興和株式会社	馬場 建輔	(~2016年3月迄)
生化学工業株式会社	信岡 佑児	
千寿製薬株式会社	前中 康伸	
大正製薬株式会社	野木 貴祐	
帝人ファーマ株式会社	田崎 大祐	
日本新薬株式会社	森谷 靖雄	
日本化薬株式会社	富田 博	
マルホ株式会社	庄司 雅幸	
Meiji Seika ファルマ株式会社	岩井 得峰	
ヤクルト本社株式会社	櫻井 瑛輝	(~2015年12月迄)
ヤンセンファーマ株式会社	飯塚 良平	
第一三共株式会社	大橋 美嘉子	(オブザーバー)
武田薬品工業株式会社	木佐貫 基博	(オブザーバー)

監修

部会長	近藤 充弘	大塚製薬株式会社
前部会長	中島 唯善	武田薬品工業株式会社
監事	藤井 あゆみ	興和株式会社
担当 政策委員	青木 寛	帝国製薬株式会社
副部会長	高杉 和弘	持田製薬株式会社

資料作成にあたり、事例収集にご協力いただきました病院及びSMO所属のCRCの皆様、TF3参加企業の臨床開発関係者の皆様に感謝申し上げます。

また、医薬品評価委員会 国忠委員長、稲垣前委員長並びに本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸様に感謝いたします。