

臨床研究用

医薬品のライフサイクル ライフタイムマネジメント

創薬と育薬

2011.1.13

薬(くすり)発見の歴史

伝承と偶然
 Serendipity
 創薬

第一世代
 抗生物質
 受容体: β-ブロッカー、H₂ブロッカー
 イオンチャネル: Ca²⁺チャネル遮断薬
 酵素阻害: ACE阻害薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬

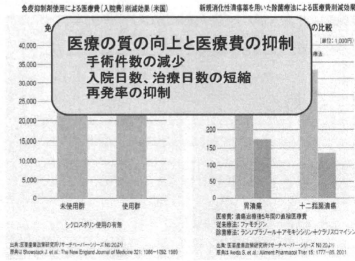
第二世代
 ビト医薬品
 ヒト・インスリン(1982)、ヒト・カルシトニン
 ヒト成長ホルモン、インターフェロン(1985日本)
 エリスロポエチン、ヒト前駆増殖因子
 ヒト組織プラスミノーゲン活性化因子

第三世代
 遺伝子・細胞治療、転写因子
 シンタル依達、ゲノム創薬
 分子標的薬、抗体医薬

歴史年表: 1960 1970 1980 1990 2000
 創薬の歴史: 1960年代初頭 1970年代初頭 1980年代初頭 1990年代初頭

多くの疾患の治療が可能となり、社会に多大な貢献
 降圧薬の開発 1970年代初頭 脳卒中で18万人/年死亡
 →1990年～2004年 11～12万人/年 (6～7万人/年の人命を救っている)

新薬開発による医療費削減効果



医薬品とは?

医薬品とは、身体の構造や機能に影響を及ぼすことを目的に病気の診断・治療・予防に使用される物質で、薬事法で定義されている(第2条)

薬事法における「物質」としての定義に加えて、適正使用に関する情報が付与されて、初めて本来の医薬品となる

物質 + 情報 → 医薬品

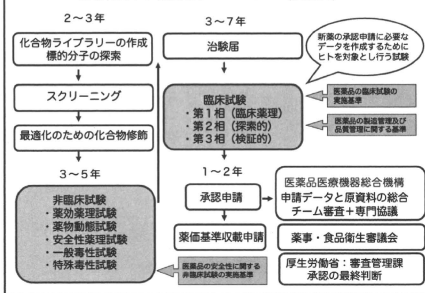
新薬(新医薬品)とは、すでに承認を得ている医薬品と比べて有効性、分量、用法・用量、効能・効果などが明らかに異なる医薬品で、厚生労働大臣によって製造販売承認された医薬品であり、再審査が義務化

薬価基準収載品目数(医療保険制度のもとで使用できる医薬品目数)

	内用薬	注射薬	外用薬	歯科用薬剤	計
2007年	8,548	4,197	2,771	37	15,553
2008年	8,916	4,450	3,147	42	16,555
2009年	9,986	5,081	3,460	50	18,577
2010年	8,815	4,085	2,786	36	15,722

成分数として(約)3,100成分 (厚生労働省)

医薬品の開発プロセス(創薬)



医薬品開発の成功率

段階	化合物数	前の段階から移行できた確率	累積成功率
合成(抽出)化合物数	652,336	-	-
前臨床試験開始決定数	203	1 : 3,213	1 : 3,213
臨床試験開始数	75	1 : 2,711	1 : 8,698
承認申請	26	1 : 2.88	1 : 25,090
承認取得	21	1 : 1.24	1 : 31,064

医薬品開発成功率(前臨床試験開始決定数から承認取得までの約5年(2005-2009年)以内) (厚生労働省)

日本大手10社の年間研究開発費は856億円(2006)、1,125億円(2007)1,333億円(2008)、1,274億円(2009)
 成功率は1/19,817(2006)、1/21,677(2007)、1/25,482(2008)、1/31,064(2009)

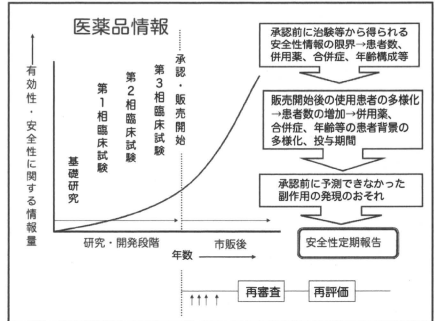
医薬品と知的財産: 特許権と商標権
 物質特許(新物質創製、基礎研究)、製法特許(製法研究、非臨床試験)、用途特許、製剤特許(臨床試験)、商標権(販売名、承認申請)

市販後に大きな被害が発生した新薬の例

ノスカール錠（トログリタゾン）：
販売わずか半年余の間に、推定使用患者数20万人中
74人が肝機能障害を発生し、うち4人が死亡（1994年）
治験段階で認められなかった（販売中止）

ウィンセフ点滴用（硫酸セフォセリス）：販売中止
市販後3ヵ月以内に、透析患者を含む腎不全のある患者や
高齢者において痙攣、意識障害等の中枢神経症状の副作用
（1998年）；治験段階で認められなかった（販売中止）

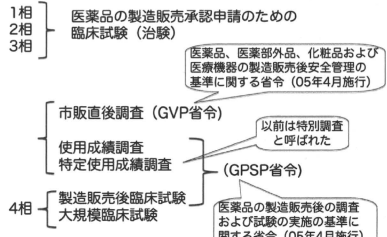
ガチフロ錠（ガチフロキサシン水和物）：
市販後1年以内に、推定使用患者数420万人中75人に
重篤な低血糖症、14人に高血糖症（2003年）；海外での
副作用報告があり、重大な副作用に記載されていた



市販後に得られる情報

- ・ 医薬品の真の長期的有効性、長期・次世代に及ぶ
避発毒性（安全性）
- ・ 極くまれな重篤な副作用、予測できない副作用
- ・ 副作用の発現頻度（経時変化）
- ・ 使用実態下での安全性、有用性（小児、高齢者、
肝・腎臓機能、高用量、低用量、併用薬・併用療法）
- ・ 個人差（薬理効果、副作用発現の要因）
- ・ 新しい有効性の発見
- ・ 適応外使用
- ・ 薬剤使用の医療経済的な有用性

臨床試験の第1相～第4相の関係



製造販売後臨床試験（第4相）治療の使用

市販後臨床試験と呼ばれていた試験

医薬品の製造承認に際して評価するのは、第3相までの成績
対象患者数も多くて数千名であり、しかも比較的軽症、中等症
患者群で、妊婦や高齢者は除外され、併用薬も限定的

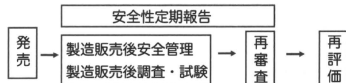
承認後は、多数の患者に使用され、重症例や多剤併用例など
多様な患者に、年余に渡り長期に使用されることも多い

そこで

市販後の多数例での有害反応
長期投与時の有効性、安全性
特殊患者での有効性、安全性
薬物相互作用、適用量の確認 などを目的に
製造販売後臨床試験が行われる

再審査、再評価（育薬）

市販後ではより多くの幅広い患者に使用されるため、開発段階で発見で
きなかった副作用などの適正使用情報の収集や対応が義務づけられている。



- ・ 副作用自発報告などの安全性情報を収集し、検討のうえ、安全対策を
とるための基準
- ・ 製造販売後に実施する使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後
臨床試験のための基準
- ・ 承認後一定期間に収集された情報により有効性、安全性の再審査義務
- ・ 今日医学、薬学レベルで有効性、安全性などを再評価
- ・ 日本での承認後、原則として再審査期間の終了まで国内外の安全性に
関する情報の報告義務

予測は可能だったか？

ゲフィチニブ

治験結果では、有効性については意味あるデータが示される

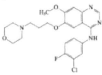
治験結果から、安全性に関する意味あるデータが十分に提供されているか



添付文書等の基本的な医薬品情報のなかに反映されているか
安全性情報が有効に機能しているか
活用されているか

ゲフィチニブ

- ・上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤
- ・手術不能又は再発非小細胞肺癌
- ・1日1回250mg 経口投与



肺がんに対する初めての分子標的薬で、内服薬であることに加えて、重大な副作用の頻度も少ないと予想されていた

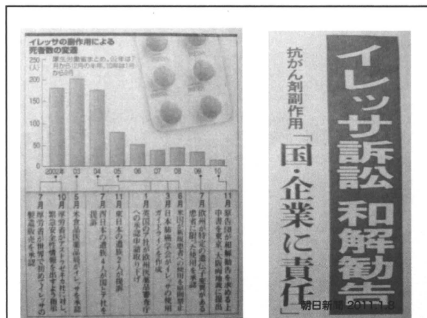
発売後3ヶ月の間に、推定使用患者数7,000人で関連性を否定できない間質性肺炎を含む肺障害が22例（うち、死亡例11）（2002年10月）

治験段階でも因果関係を否定できない症例



服用後1～2週間で急速に進行する症例が約半数でみられた

「使用上の注意：重大な副作用の項」欄に記載



The image shows a page from the Japanese package insert for Iressa (Gefitinib). The title is 'イレッサ錠250' (Iressa Tablets 250). The text is in Japanese and includes sections for '【重大な副作用】' (Major side effects) and '【用法・用量】' (Dosage and administration). The '【重大な副作用】' section lists '4) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと' (4) Interstitial pneumonia (frequency unknown): Interstitial pneumonia may occur, so observation should be performed thoroughly, and if abnormalities are observed, administration should be discontinued and appropriate measures should be taken). The '【用法・用量】' section provides details on how to take the medication.

再掲載

治験結果では、有効性については意味あるデータが示される

治験結果から、安全性に関する意味あるデータが十分に提供されているか



添付文書等の基本的な医薬品情報のなかに反映されているか
安全性情報が有効に機能しているか
活用されているか

ISEL 試験概要と結果

(Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)

- ・ イレッサ群 (250mg/日) とプラセボ群の比較III相試験、海外28カ国 (日本を除く)
- ・ 2003.07.15 ~ 2004.08.02
- ・ 治療抵抗性非小細胞肺癌がん患者への第2次または第3次治療として1692例 (1129例:イレッサ、563例:プラセボ)
- ・ 主要評価項目: 生存

結果

- ・ 腫瘍縮小効果では統計学的に有意な改善がみられたが、生存期間については有意な効果なし (5.6ヶ月/5.1ヶ月)
- ・ 東洋人 (日本人含まず) 患者374名を対象とした解析では生存期間の改善が示唆される
- ・ 非喫煙者と喫煙者との比較では非喫煙者に有意な効果

2つ以上のコースの化学療法に失敗した非小細胞肺癌患者の治療用に、FDA迅速承認プログラムの下で承認 (承認後の試験が条件)

ISEL試験結果の検討会

(2005.01)

東洋人、非喫煙者で有効性が示唆された副作用を含めた解析がまだ示されていない現時点で使用を制約する必要はない4週間の入院の条件を維持する

EGFR の遺伝子変異が感受性予測因子であることを示唆する報告

製造販売後臨床試験

(2003.11~2006.2)

非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ

結果報告書 (2006-09-04)

ゲフィチニブ投与例の治療関連死は1.6%で、主な死因は急性肺障害・間質性肺炎であった

発症リスクは、とくに投与開始後4週間以内で高い

予後不良因子として、①65歳以上の高齢、②喫煙歴、③既存の間質性肺炎、④治療前のCT画像を用いた判定による正常肺占有率が低いことなどが示唆された

製造販売後臨床試験

非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ

結果報告書 (2006-09-04)

副次的目的: 投与時の薬物動態学的特性を評価し、発症との関連性を検討する

経ロクリアランス影響因子: 血清 α_1 -酸性糖蛋白、年齢、CYP3A4誘導剤併用

見かけの分布容積影響因子: 血清 α_1 -酸性糖蛋白、体重

発症例の非発症時と非発症例のゲフィチニブ暴露量に有意差がなかったが、発症例における発症時と非発症時の暴露量は前者で高い傾向

EGFR の遺伝子変異が感受性予測因子であることを示唆する報告

- ・ 縮小した肺癌のEGFRに遺伝子変異を認め、変異と臨床効果に強い相関
- ・ 遺伝子変異をもったEGFRでは、ATP結合部位に構造変化が生じる結果、EGFRが恒常的に活性化され悪性度が増加
- ・ 遺伝子変異をもったEGFRはゲフィチニブとの親和性が増強
- ・ 二次的な遺伝子変異により、ゲフィチニブ耐性
- ・ EGFR遺伝子コピー数の増加が、遺伝子変異よりも強く腫瘍縮小および予後と関連 (エルロチニブ)
- ・ EGFR遺伝子変異を有する未治療非小細胞肺癌に対する前向き試験によって、75%の患者でゲフィチニブが腫瘍縮小効果を示すことが確認される
- ・ ゲフィチニブの腫瘍縮小効果の予測因子であることが定説となる
- ・ EGFR遺伝子変異がなくてもゲフィチニブが有効な症例も存在する

EGFR の遺伝子変異が感受性予測因子であることを示唆する報告



遺伝子変異診断による有効性の予測

高度先進医療から保険適応へ

悪性腫瘍遺伝子検査

診療報酬点数表に記載 (2008)

肺がん: EGFR遺伝子診断、K-ras遺伝子検査
膵がん: K-ras遺伝子検査
悪性骨軟部組織腫瘍: EWS-Fli1遺伝子検査、TLS-CHOP遺伝子検査、SYT-SSX遺伝子検査
消化管間葉系腫瘍: c-kit遺伝子検査

EGFRの変異の遺伝子検査は、実施場所のしぼりはなく、患者1人について一回限りとするしぼりはある

創薬：

- ・有機合成や発酵、動植物からの抽出・精製物質の生理活性スクリーニング
- ・動物組織からの抽出物質の遺伝子組み換え技術による大量生産（インスリン、成長ホルモン）
- ・抗体医薬（がん治療薬、リウマチ治療薬）

ゲノム解析による疾患関連遺伝子の探索→未知の受容体、新規整理活性物質の発見→画期的な新薬の創製

育薬：

- ・市販後の医薬品情報の収集と適正使用

ヒトゲノム情報、ゲノム解析技術の進歩→個々の患者に応じた薬効・副作用発現の体系的予測（ファーマコゲノミクス）
個人の遺伝型に応じてくすりの選択、投与量の決定

医薬品の安全性・有効性確保の管理は、
医薬品の開発過程から、製品化の過程、
市販直後・市販後の使用実態下に至る
までの全過程において必要である

膨大な時間と資金を投入して開発された優れた医薬品が、多くの患者が犠牲になったために国民の信頼を失い市場から姿を消している。
人的要因は工夫により解決可能（行政、企業、現場）⇒回避あるいは減少
医薬品のリスクとベネフィットのバランスを考えた適正使用が不可欠。

物質 + 情報 → 医薬品

評価システム：市販後調査による再調査制度と再評価制度
市販直後調査：新薬の重篤な副作用の集中的かつ
迅速な収集による安全対策（平成13年10月1日）

標準業務手順書

千葉大学医学部附属病院

No.	改訂回数	タイトル	作成年月日
001	01	治療調整医師の業務に関する手順書	2011/2/28
002	01	治療調整医師への業務委嘱に関する手順書	2011/2/28
003	01	治療実施計画書の作成に関する手順書	2011/2/28
004	01	治療概要書の作成に関する手順書	2011/2/28
005	01	同意説明文書の作成に関する手順書	2011/2/28
006	01	記録の保存に関する手順書	2011/2/28
007	01	安全性情報の収集に関する手順書	2011/2/28
008	01	モニタリングに関する手順書	2011/2/28
009	01	監査に関する手順書	2011/2/28
010	01	データマネジメント業務に関する手順書 010-1 データマネジメント業務に関する手順 010-2 症例報告書の身本等の作成に関する手順 010-3 DM計画書及びDM報告書の作成に関する手順	2011/2/28
011	01	被験者の登録に関する手順書	2011/2/28
012	01	総括報告書の作成に関する手順書	2011/2/28
013	01	統計解析に関する手順書	2011/2/28
014	01	治療薬の割付に関する手順書	2011/2/28
015	01	緊急コードの開封に関する手順書	2011/2/28
016	01	被験者の健康被害補償に関する手順書	2011/2/28
017	01	効果安全性評価委員会の設置に関する手順書	2011/2/28
018	01	効果安全性評価委員会の審議に関する手順書	2011/2/28
019	01	コード開鍵（キーオープン）に関する標準業務手順書	2011/2/28
020	01	治療薬の管理に関する手順書	2011/2/28
021	01	治療薬の廃び及管理に関する標準業務手順書	2011/2/28

モニタリングに関する標準業務手順書

008/01

「治験課題名」

自ら治験を実施する者

医療機関名 科名

氏名

治験調整医師

医療機関名 科名

氏名

1. 目的と適用範囲

本手順書は、当該治験において、自ら治験を実施する者及びモニターが、モニタリングを適切に実施するための手順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. 自ら治験を実施する者の責務

- (1) 自ら治験を実施する者は、当該治験がヘルシンキ宣言の精神に基づいて実施され、薬事法、GCP 及び治験実施計画書を遵守して行われていること、並びに治験データ等が正確かつ完全で、原資料等の治験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させる。
- (2) 自ら治験を実施する者は、モニター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。
- (3) 自ら治験を実施する者は、別途定める「記録の保存に関する手順書」に従い、モニターから提出されたモニタリング報告書及びその他モニタリングに係る業務の記録等を保存する。
- (4) 自ら治験を実施する者は、モニターから提出されたモニタリング報告書を点検し、必要に応じてフォローアップを行う。ただし、自ら治験を実施する者は、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、治験調整医師が指名する者（参考様式モ-1）に文書化させても差し支えない。

2.2. モニターの責務

- (1) モニターは、自ら治験を実施する者が要求する事項について確認することにより、治験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) モニターは、モニタリングにより、治験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、あるいは治験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治験責任医師及び必要に応じて実施医療機関の長に伝え、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) モニターは、モニタリングを実施した都度モニタリング報告書（参考様式モ-2）を作成し、自ら治験を実施する者、実施医療機関の長及び治験調整医師に提出する。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
 - ② モニタリングの対象となった実施医療機関の名称
 - ③ モニターの氏名

- ④ モニタリングの際に説明等を聴取した治験責任医師等の氏名
- ⑤ 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あるいは事実、逸脱及び欠陥、疑義事項、結論を含む）
- ⑥ (2)の規定により自ら治験を実施する者に伝えた事項及びそれに基づいて講じた若しくは講じられる予定の措置内容
- ⑦ ⑥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
- ⑧ その他、必要事項

2.3. モニターの要件

モニターは、治験に関する倫理的原則を理解し、治験を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有するものであるとともに、次に示す内容の教育を受けたものであること。

- (1) 一般的なビジネスマナー
- (2) 医学、薬学、看護学、その他の医療科学に関する基礎知識
- (3) 治験関連法規、ガイドライン等並びに倫理的原則
- (4) 生物統計学に関する知識
- (5) 治験薬、治験実施計画書、同意説明文書及びその他の治験関連資料、当該標準業務手順書等
- (6) その他、モニタリング業務に必要な治験関連知識

2.4. モニターの指名

治験調整医師は、適切な訓練を受け、治験を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有するモニターを指名するため、モニターの履歴書（参考様式モ-3）及び教育記録を提出させる。治験調整医師は、履歴書、教育記録により本手順書 2.3. の要件を満たすことを確認した上で当該治験のモニターとして指名（参考様式モ-4）する。なお、治験調整医師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、当該治験に従事するものであってはならない。

3. モニタリング実施の手順

下記の項目について、適切な頻度でモニタリング（訪問、電話、FAX、E-mail 等）を実施する。なお、モニタリングの時期・項目の詳細は別途定める「モニタリングマニュアル」に従う。

- (1) 実施医療機関及び治験責任医師が治験を適切に実施するのに求められる要件を満たし、それが治験期間を通して維持されていること、また、検査室や必要な装置及びスタッフを含む設備が、治験を安全かつ適正に実施するのに十分であり、それが治験期間を通して継続されていることを確認する。
- (2) 治験薬に関して下記の点を確認する。
 - ① 保存期間、保存条件が許容できるものであり、治験期間を通して十分な量が入手されていること。
 - ② 治験薬が適格な被験者のみに、治験実施計画書で規定された用量で投与されていること。
 - ③ 被験者に対し、治験薬の適正な使用、取扱い、保存及び返却に関して、必要な指示が与えられていること。
 - ④ 実施医療機関での治験薬の取扱い及び保管、管理が GCP 等の基準及び自ら治験を実施する者の定めるところに従って適切に行われ、記録されていること。
- (3) 治験責任医師及び治験分担医師が、実施医療機関の長の指示、決定及び承認された治験実施計画書に従って治験を実施していることを確認する。
- (4) 各被験者から、治験に参加する前に、治験への参加について自由意思による同意が文書により得られていることを確認する。
- (5) 治験責任医師が、治験を適正に実施し、GCP 等の基準を遵守するのに必要な全ての文書及びその他の供給物を受領していることを確認する。
- (6) 実施医療機関の長、治験分担医師、治験協力者及び治験薬管理者等が治験について十分情報を得ていることを確認する。
- (7) 治験責任医師、治験分担医師、治験協力者及び治験薬管理者等が、治験実施計画書ならびに実施医療機関の長の承認文書及びその他の合意文書に基づいて、治験における各々の役割を果たしており、このような役割を事前に取り決められた者以外に委任していないことを確認する。
- (8) 治験責任医師及び治験分担医師が、適格な被験者のみを治験に組み入れていることを確認する。

- (9) 正確かつ完全で、最新に至る原資料等の全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。
- (10) 実施医療機関の長及び治験責任医師または治験分担医師が、GCP 等で要求される全ての報告、通知及び提出を行い、それらの文書が正確、完全で、適切な時期に行われ、読みやすく、日付が記載されており、該当する治験を識別できることを確認する。
- (11) 症例報告書の内容と原資料等の治験関連記録等を相互に照合し、これらが正確であることを確認する。その際、モニタリング担当者は特に次の点を確認すること。
- ① 治験実施計画書が要求するデータが症例報告書に正確に記載され、それらが原資料と一致していること。
 - ② 用量または治療法の変更があった場合は、その全てが各々の被験者について記録されていること。
 - ③ 有害事象、併用療法及び併発症が治験実施計画書に従って症例報告書に記載されていること。
 - ④ 被験者が規定どおりに来院しなかった日、実施されなかった試験及び検査が症例報告書に明確に記載されていること。
 - ⑤ 登録された被験者の全ての中止例、脱落例が症例報告書に記載され、その理由等が説明されていること。
- (12) 治験責任医師に、症例報告書の記載ミス、記載漏れまたは判読不能事項を全て知らせること。また、適切な修正、追記または削除がなされ、日付が記入され、それらが重大な場合にはその理由等が説明されており、かつ治験責任医師または症例報告書を作成した治験分担医師によって、捺印または署名されていることを確認する。

4. モニタリングに使用する参考様式

当該治験のモニタリングには次に掲げる様式を参考とする。

- (1) モニタリング報告書点検等実施者の指名書 (参考様式モ-1)
- (2) モニタリング報告書 (参考様式モ-2)
- (3) モニタリング担当者等の履歴書 (参考様式モ-3)
- (4) モニタリング担当者等の指名書 (参考様式モ-4)

5. 守秘義務

モニターは、薬事法第 80 条の 2 第 10 項の規定により、モニタリングの際に得た被験者の秘密、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。

6. 資料等の保存

自ら治験を実施する者は、「記録の保存に関する手順書」に従い、モニタリングに係る業務の記録等を保存する。

7. 改訂履歴

版番号	改訂日	改訂理由／内容
008/01 1.0 版	2011/2/28	新規作成

モニタリング報告書点検等実施者の指名書

_____ 殿

治験調整医師（代表）

所属・職名：

氏名：

下記治験のモニタリング報告書の点検並びにフォローアップ実施者として指名する。

記

治験課題名	
実施者としての 注意事項	点検ならびにフォローアップの記録は、文書化し、治験責任医師に報告後 GCP 必須文書として保管すること。

モニタリング報告書点検等実施者の氏名・所属

氏名	所属

以上

モニタリング報告書（手続管理）

医療機関名
院長

_____ 殿

自ら治験を実施する者

_____ 殿

治験調整医師（代表）

_____ 殿

年 月 日
モニタリング責任者
(所属) _____ 印

モニタリング担当者	所属： _____ 氏名： _____ 印		作成日	20 年 月 日	
治験課題名				PTC No.	
行動日	年 月 日	方法	<input type="checkbox"/> 訪問 <input type="checkbox"/> TEL <input type="checkbox"/> FAX <input type="checkbox"/> 郵送 <input type="checkbox"/> Eメール <input type="checkbox"/> その他		
時刻	: ~ :	場所	(病院以外は記入する)		
同行者					
訪問先	医療機関名等			氏名	職名
	面会者	区分(○を付ける) 事務局・責任・分担・協力者			

治験開始前	
<input type="checkbox"/> 適格性の確認 <input type="checkbox"/> 組織・スタッフ <input type="checkbox"/> 設備 <input type="checkbox"/> 手順書 <input type="checkbox"/> GCP、治験実施計画書、SOPの理解	<input type="checkbox"/> 必須文書確認 <input type="checkbox"/> 直接閲覧 <input type="checkbox"/> 申込み <input type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 実施 <input type="checkbox"/> 結果報告書提出
治験実施中	
<input type="checkbox"/> 適格性の確認 <input type="checkbox"/> スタッフの変更 <input type="checkbox"/> GCP、治験実施計画書、SOPの遵守 <input type="checkbox"/> 最新の情報の入手 <input type="checkbox"/> 直接閲覧 <input type="checkbox"/> 申込み <input type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 実施 <input type="checkbox"/> 結果報告書提出 <input type="checkbox"/> 必須文書確認 <input type="checkbox"/> 治験実施計画の逸脱 <input type="checkbox"/> 報告（責・分→長） <input type="checkbox"/> 防止措置 <input type="checkbox"/> IRB（ <input type="checkbox"/> 報告（長） <input type="checkbox"/> 承認（IRB） <input type="checkbox"/> 指示決定（長））	<input type="checkbox"/> 重篤な有害事象 <input type="checkbox"/> 報告（責→ 〇長 <input type="checkbox"/> 治験薬提供者 <input type="checkbox"/> 他施設責） <input type="checkbox"/> IRB（ <input type="checkbox"/> 報告（長） <input type="checkbox"/> 承認（IRB） <input type="checkbox"/> 指示決定（長）） <input type="checkbox"/> 安全性情報 <input type="checkbox"/> 報告（ <input type="checkbox"/> 自→長 <input type="checkbox"/> 自→他施設責） <input type="checkbox"/> IRB（ <input type="checkbox"/> 報告（長） <input type="checkbox"/> 承認（IRB） <input type="checkbox"/> 指示決定（長）） <input type="checkbox"/> 同意説明文書の改訂要否（責）（ <input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要） <input type="checkbox"/> 治験の継続 <input type="checkbox"/> 報告（責→長） <input type="checkbox"/> IRB（ <input type="checkbox"/> 報告（長） <input type="checkbox"/> 承認（IRB） <input type="checkbox"/> 指示決定（長））
治験終了時	
<input type="checkbox"/> 治験の終了（ <input type="checkbox"/> 責→長 <input type="checkbox"/> 長→責 <input type="checkbox"/> 長→IRB） <input type="checkbox"/> 必須文書確認 <input type="checkbox"/> 治験の中止・中断（ <input type="checkbox"/> 責→長 <input type="checkbox"/> 長→責 <input type="checkbox"/> 長→IRB） <input type="checkbox"/> 直接閲覧 <input type="checkbox"/> 申込み <input type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 実施 <input type="checkbox"/> 結果報告書提出	

特記事項	
------	--

品質管理 担当者
/ /

モニタリング報告書（症例管理）

医療機関名

院長

殿

自ら治験を実施する者

殿

治験調整医師（代表）

殿

年 月 日

モニタリング責任者

所属：

氏名： _____ 印

モニタリング担当者		所属： _____ 印		作成日		20 年 月 日	
治験課題名						PTC No. _____	
行動日		年 月 日	方法	<input type="checkbox"/> 訪問 <input type="checkbox"/> TEL <input type="checkbox"/> FAX <input type="checkbox"/> 郵送 <input type="checkbox"/> Eメール <input type="checkbox"/> その他			
時刻		: ~ :	場所	(病院以外は記入する)			
同行者							
訪問先	医療機関名等						
	面会者	区分(○を付ける)		氏名		職名	
		責任・分担・協力者					
		責任・分担・協力者					
責任・分担・協力者							

モニタリング事項	
<input type="checkbox"/> 同意取得状況確認	<input type="checkbox"/> 直接閲覧実施
<input type="checkbox"/> 被験者情報の入手	<input type="checkbox"/> CRF（写し）の入手
<input type="checkbox"/> 有害事象の有無の確認	<input type="checkbox"/> CRF 内容確認・訂正
<input type="checkbox"/> 重篤な有害事象対応	<input type="checkbox"/> その他 (_____)
モニタリング内容の詳細	

品質管理 担当者
/ /

モニタリング報告書（治験薬管理）

医療機関名

院長

殿

自ら治験を実施する者

殿

治験調整医師（代表）

殿

年 月 日

モニタリング責任者

所属：

氏名： _____ 印

モニタリング担当者		所属： 氏名： _____ 印		作成日		20 年 月 日	
治験課題名						PTC No. _____	
行動日		年 月 日		方法		<input type="checkbox"/> 訪問 <input type="checkbox"/> TEL <input type="checkbox"/> FAX <input type="checkbox"/> 郵送 <input type="checkbox"/> Eメール <input type="checkbox"/> その他	
時刻		: ~ :		場所		(病院以外は記入する)	
同行者							
訪問先	医療機関名等						
	面会者	区分		氏名		職名	

治験開始前	
<input type="checkbox"/> 適格性の確認 <input type="checkbox"/> 組織・スタッフ <input type="checkbox"/> 設備 <input type="checkbox"/> 手順書 <input type="checkbox"/> GCP、治験実施計画書、SOP の理解	<input type="checkbox"/> 必須文書確認 <input type="checkbox"/> 治験薬搬入の確認
治験実施中	
<input type="checkbox"/> 治験薬の取扱い状況 <input type="checkbox"/> 治験薬出納状況の確認 <input type="checkbox"/> 適格性の確認 <input type="checkbox"/> スタッフの変更	<input type="checkbox"/> GCP、治験実施計画書、SOP の遵守 <input type="checkbox"/> 安全性情報の提供 <input type="checkbox"/> 最新の情報の提供（治験実施計画書の変更等） <input type="checkbox"/> 必須文書確認
治験終了時	
<input type="checkbox"/> 終了時の治験薬管理表（写し）の入手 <input type="checkbox"/> 治験薬の整合性確認	<input type="checkbox"/> 治験薬回収の確認 <input type="checkbox"/> 必須文書確認

特記事項	
------	--

品質管理 担当者
/ /

モニタリング担当者等の履歴書

医療機関名：

所在地：

所属：

職名：

(ふりがな)

氏名： _____ 印 性別：男・女 生年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

最 終 学 歴	大学／大学院			年卒
取得免許の種類 免許証番号・取得年	薬剤師 ・ 看護師 ・ 助産師 ・ 保健師 ・ その他 (_____) 免許証番号： _____ 平成 _____ 年取得			
勤 務 歴				
過去3年間の 治験担当実施実績	対 象 疾 患 名	治験段階 (第Ⅱ・Ⅲ相)	実施被験者数	
作 成 年 月 日	平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日			

本履歴書は、(正)(写)を各1部作成し、(正)は自ら治験を実施する者、(写)はモニターが保管する。

モニタリング担当者等の指名書

_____ 殿

治験調整医師（代表）

所属・職名：

氏名：

下記治験について、モニタリング責任者又はモニタリング担当者として指名する。

記

治験課題名	

モニタリング責任者又の氏名・所属

氏名	所属

モニタリング担当者又の氏名・所属

氏名	所属

以上

監査に関する手順書

009/01

「治験課題名」

自ら治験を実施する者
医療機関名 科名
氏名

治験調整医師
医療機関名 科名
氏名

1. 目的と適用範囲

本手順書は、自ら治験を実施する者が、監査責任者及び監査担当者（以下「監査担当者等」という。）に監査を適切に実施させ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。本手順書は、治験課題名：_____（以下「当該治験」という。）の監査を実施させる際に適用する。

2. 実施体制及び責務

2.1. 自ら治験を実施する者の責務

- (1) 自ら治験を実施する者は、当該治験の品質保証のため、当該治験がGCP、治験実施計画書及び当該治験に係る手順書を遵守して行われていることを通常のモニタリング及び治験の品質管理業務とは独立・分離して評価することを目的として、治験調整医師（代表）を通じて監査担当者等を指名し、監査を実施させる。
- (2) 自ら治験を実施する者は、監査が、本手順書及び本手順書に基づいた監査計画書に従い実施されることを保証する。

2.2. 監査担当者等の責務

監査担当者等は、必要に応じ医療機関において実地に監査を行い、原資料を直接閲覧すること等により治験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する。

2.3. 監査担当者等の要件

監査担当者等は、以下(1)～(6)の要件を満たす者とする。また、監査責任者は、監査担当者等の(1)～(6)の要件に加え、(7)の要件も満たす者とする。

- (1) 薬事法、GCP等の治験関連法規制及び治験実施手順等に精通していること。
- (2) 薬事法、GCP等の治験関連法規制、臨床評価ガイドライン及び治験実施手順等並びに監査に関連する事項について教育・研修等を継続的に行っていること。
- (3) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること。
- (4) 治験に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること。
- (5) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること。
- (6) 公正不偏の立場を保持できること。
- (7) 監査担当者を適切に管理・指導できること。

2.4. 監査担当者等の指名

治験調整医師（代表）は、監査担当者等の履歴書（様式監-1）により前項の要件を満たすことを確認した上で当該治験の監査担当者等を監査担当者等の指名書（様式監-2）により指名する。