大阪大学医学部附属病院における治験プロトコル からの逸脱事例の検討

—医療機関の今後の課題—

岩崎 麻美* 岩本 佳子* 重松 弘子* 齋藤 文子*
山崎 肇* 笠原 彰紀* 佐古田 三郎*

Evaluation of Deviation from Protocol in Osaka University Hospital : How to Reduce the Deviation

Mami IWASAKI* Yoshiko IWAMOTO* Hiroko SHIGEMATSU*
Fumiko SAITO* Hajime YAMAZAKI* Akinori KASAHARA*
and Saburo SAKODA*

* Clinical Trial Center of Osaka University Hospital
2-15 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

We investigated deviations reported between April 1, 2002 and March 31, 2003 at Osaka Univ. Hospital. The causes of deviations were identified as investigators/institution (32 cases ; 54.2%), subjects (23 cases ; 39.0%), and sponsors (4 cases ; 6.8%). The deviations were classified as predictable deviations (13 cases ; 22.0%), inadvertent deviations (25 cases ; 42.4%), deviations identified during source document verification (SDV) (14 cases ; 23.7%), and deviations identified after SDV (7 cases ; 11.9%). The predictable deviations were generally caused by adverse events or delays in schedules. The inadvertent deviations included insufficient laboratory data and poor medication compliance. The deviations identified during SDV included incomplete understanding of the protocol and poor medication compliance. These deviations occurred during the trials, but the investigators and their trial personnel were not aware of the deviations. During SDV, the monitor communicated such deviations to the investigators. The deviations identified after SDV were caused by delays in schedules. They also occurred during the trial, but the sponsor did not regard them as deviations during SDV.

Different types of deviations occurred within the same trial, suggesting that this kind of clinical trial seemed difficult to conduct in compliance with the protocol. Before the start of a clinical trial, the investigators/institution and IRB need to consider whether it can be conducted in compliance with the protocol. To reduce deviations, the investigators/institution should anticipate various types of deviations and take appropriate action to prevent them before and during the trial. The checklist of the protocol is a useful tool for such prevention.

Key words : deviation, protocol, clinical trial, prevention, investigators/institution

はじめに

倫理性（被験者の人権，安全性）に配慮し，治験の科学的な質と成績の信頼性を確保することを基本理念とした「医薬品の臨床試験の実施に関する省令（GCP）」が制定，施行されて以来，日本の治験における試験成績は質の高い，国際的評価に十分耐えうる

ものであることが求められている¹⁾。そのために，医療機関はCRCの配置等治験の実施体制の強化・充実に努めるとともに，被験者の人権に十分配慮した治験管理体制の確立に努めてきた。とくに，治験依頼者（以下；依頼者），治験責任（分担）医師（以下；責任（分担）医師），被験者の三者との関わりまたはコミュニケーションの中心的担い手となるべく，被験者のケ

* 大阪大学医学部附属病院臨床治験事務センター

別刷請求先：岩崎麻美 大阪大学医学部附属病院臨床治験事務センター 〒565-0871 吹田市山田丘2-15
(投稿受付 2004年5月14日，第2稿受付2004年8月4日，第3稿受付2004年9月27日，掲載決定2004年9月28日)

ア、責任（分担）医師の支援、依頼者との対応、全体のコーディネーションを行うCRCの役割はきわめて重要で、質の高い治験の実施のために不可欠なものとなっている^{2,3)}。大阪大学医学部附属病院（以下；本院）では、平成10年（1998年）4月に臨床治験事務センターが設立され、同年6月にCRC3名が活動を開始し、現在は活動開始前に契約した治験を除くすべての医薬品治験をCRC14名が支援している。

治験の科学性を確保するために、最も重要なことはプロトコル遵守である。治験によって得られたデータの信頼性が高く、新薬承認に活用されてこそ、治験に参加した被験者の好意が活かされることにもなる。治験の質を高め、被験者の好意に応えるために、医療機関の治験スタッフ（責任（分担）医師、CRC）はプロトコルを理解し、プロトコルを遵守して治験を実施しなければならない。日常診療にはある程度医師の裁量が認められているが、治験はプロトコル遵守がすべてである。

しかし治験が行われる医療現場は日常診療と治験が混在し、対象となる被験者も日常生活を営む市民である。プロトコルを遵守しようとしても、有害事象等さまざまな事情により遵守が困難になる場合があり、プロトコルからの逸脱をゼロにすることは不可能である。防止可能な逸脱とは何か、防止不可能な逸脱とは何かを検証するために、本院における逸脱事例を集計することにより特定し、医療機関でなすべき逸脱防止策を検討した。

方 法

1. 対 象

本院における2002年度の治験の契約数は99件、実施症例数は384例であった。契約の診療科の内訳は、内科系科37件、外科系科19件、感覚・皮膚・運動系科17件、脳神経精神科14件、女性・母子保健科6件、放射線科4件、高度救命救急センター2件であった。本院は1診療科1契約であり、同一のプロトコルを複数診療科で実施する場合は別契約としているため、実施プロトコル数は契約数より少ない94で、そのフェーズ（試験の種類）は、フェーズI（臨床薬理試験）：1、フェーズII（探索的試験）：20、フェーズII（検証的試験）：20、フェーズIII（検証的試験）：52、フェーズIII（臨床薬理試験）：1であった。なお、2002年度に市販後臨床試験は7件19例実施されたが、逸脱報告はなかったので、今回の調査対象とはしなかった。

一方、2002年度に責任医師が病院長に提出した逸脱報告書に記載された逸脱症例数は39例（10.2%）、逸脱プロトコル数は22（23.4%）で、逸脱件数は59件であった。この59件の逸脱を調査の対象とした。

2. 対象の設定根拠

プロトコルからの逸脱が発生した場合、GCPは、責任（分担）医師がその行為をすべて記録し、依頼者に報告することを義務づけている。一方、責任医師から医療機関の長への報告については、「被験者の緊急の危険を回避するためのもの等医療上やむを得ない事情による逸脱」、「治験の実施に重大な影響を与え、または被験者の危険を増大する逸脱」について義務づけているのみで、それらに該当しない「その他の逸脱」については義務づけていない。本院においても、従来はGCPの規定に沿って「その他の逸脱」については責任医師から病院長への報告を義務づけていなかった。ところが、2001年5月に医薬品機構の实地調査を受けた際、「その他の逸脱」についても責任医師から病院長に報告するよう指摘を受けたため、標準業務手順書を改訂し、2002年2月よりすべての逸脱について責任医師から病院長に報告することとした。したがって、今回の調査対象は、2002年度に本院に提出された逸脱報告書とした。なお、逸脱の発生した治験はすべてCRCが支援していた。

3. 調査項目

逸脱報告書より、逸脱原因の所在、内容、提出時期について調査し、実際に治験を支援したCRCに、逸脱時の状況、逸脱発見の経緯を聴取した。また、逸脱の発生したプロトコルのフェーズ（試験の種類）、用法、治験期間（同意日～最終観察日）を調査した。

4. 逸脱の原因、内容、発見時期、逸脱報告書の提出時期の分類

下記の項目に分類し、さらに分類結果を整理し、逸脱発見時期とその内容、原因の所在との関係、逸脱発見時期と報告書の提出時期の関係、逸脱内容とプロトコルの関係を検討した。

1) 原因の所在；医療機関、被験者、依頼者（外部検査会社を含む）の3項目に分類した。

2) 内容；来院スケジュール（投薬、検査）のずれ、服薬コンプライアンス、有害事象によるもの、臨床検査に関するもの（欠測、オーダーミス）、画像検査に関するもの（撮影条件）、併用薬に関するもの、

その他の7項目に分類した。

3) 発見(逸脱と判断した)時期;逸脱前,逸脱直後,原資料との照合・検証(SDV)時,SDV後の4つの時期に分類した。

4) 提出時期;治験期間中に提出,終了報告時に提出の2つの時期に分類した。

結 果

原因の所在により分類すると,医療機関側32件(54.2%),被験者側23件(39.0%),依頼者側4件(6.8%)であった。また,内容により分類すると,来院スケジュールのずれ15件(25.4%),服薬コンプライアンス6件(10.2%),有害事象によるもの6件(10.2%),臨床検査に関するもの15件(25.4%),画像検査に関するもの4件(6.8%),併用薬に関するもの4件(6.8%),その他9件(15.2%)であった。

1. 発見時期と内容,原因の所在との関係

1) 逸脱前に予期された逸脱(事前に発生の予測が可能であった逸脱)

逸脱前に予期された逸脱は13件(22.0%)であった。その内容は来院スケジュールのずれ8件(61.5%),有害事象によるもの3件(23.1%),被験者の来院規定違反,有効性評価法違反各1件(7.7%)であった。原因の所在は医療機関4件(30.8%),被験者9件(69.2%),依頼者0件であった(Fig.1)。来院スケジュールのずれの理由は,「出張のため」,「送迎ヘルパーの都合がつかない」等被験者の日常生活の事情によるもの,年末年始の休診であった。

2) 逸脱直後に発見された逸脱(うっかり発生する逸脱)

逸脱直後に発見された逸脱は25件(42.4%)であった。その内容は臨床検査に関するもの15件(60.0%),服薬コンプライアンス3件(12.0%),併用薬に関するもの,有害事象によるもの各2件(8.0%),休薬基準不遵守,治験薬取り違え,治験期間延長手続不備各1件(4.0%)であった。原因の所在は医療機関17件(68.0%),被験者5件(20.0%),依頼者3件(外部検査会社の測定未実施2件(8.0%),治験期間延長手続不備1件(4.0%))であった(Fig.2)。

3) SDV時に発見された逸脱(医療機関のプロトコル理解不足による逸脱)

SDV時に発見された逸脱は14件(23.7%)であった。その内容は画像検査に関するもの4件(28.6%),

Fig. 1 逸脱前に予期された逸脱(事前に発生の予測が可能であった逸脱)

Fig. 2 逸脱直後に発見された逸脱(うっかり発生する逸脱)

服薬コンプライアンス3件(21.4%),併用薬に関するもの2件(14.3%),来院スケジュールのずれ(転院),用法違反,休薬基準不遵守,有害事象によるもの,同意取得規定違反各1件(7.1%)であった。原因の所在は医療機関9件(64.3%),被験者5件(35.7%),依頼者0件であった(Fig.3)。

4) SDV後に発見された逸脱(依頼者側の症例取扱いが不明確であった可能性のある逸脱)

SDV後に発見されたものは7件(11.9%)であった。その内容は来院スケジュールのずれ6件(85.7%),依頼者のプロトコル解釈の変更1件(14.3%)であった。逸脱事象の原因の所在は医療機関2件(28.6%),被験者4件(57.1%),依頼者1件(14.3%)であったが,SDV時にも逸脱と判定されなかったことより,その事象を逸脱とみなすか否かを事前に依頼者が決定していなかった可能性が高く,これらの逸脱は依頼者に原因があるとも考えられた(Fig.4)。

Fig. 3 SDV時に発見された逸脱

Fig. 4 SDV後に発見された逸脱

Table 逸脱の発生したプロトコルと逸脱内容

プロトコル (契約締結日順)	フェーズ	試験の種類	治験期間	投与経路	逸脱内容 (件数)
A	II	検証的試験	24 週	静注	画像検査に関するもの (4), 同意取得規定違反 (1)
B	II	探索的試験	28 週	静注	臨床検査に関するもの (10)
C	III	検証的試験	1 週	静注	臨床検査に関するもの (1), 併用薬に関するもの (1), 用法違反 (1)
D	III	検証的試験	52 週	静注	治験期間延長手続不備 (1)
E	II	探索的試験	12 週	静注	スケジュールのずれ (1)
F	II	探索的試験	12 週	静注	スケジュールのずれ (3)
G	II	検証的試験	15 週	経口	有害事象によるもの (1), 併用薬に関するもの (1)
H	III	検証的試験	24 週	皮下注 (自己)	有害事象によるもの (3)
I	III	検証的試験	48 週	皮下注 (自己)	スケジュールのずれ (1)
J	III	検証的試験	52 週	皮下注	スケジュールのずれ (6)
K	II	探索的試験	12 週	静注	臨床検査に関するもの (1)
L	III	検証的試験	14 週	経口	併用薬に関するもの (1), 有効性評価法違反 (1)
M	III	検証的試験	72 週	経口, 皮下注	臨床検査に関するもの (1)
N	II	探索的試験	26 週	経口	休薬基準不遵守 (1)
O	III	検証的試験	8 週	静注	併用薬に関するもの (1)
P	III	検証的試験	4 週	静注	スケジュールのずれ (1), 臨床検査に関するもの (2)
Q	II	検証的試験	4 週	点眼	有害事象によるもの (1)
R	II	検証的試験	52 週	点眼	スケジュールのずれ (1)
S	III	検証的試験	1 週	経口	プロトコル解釈の変更 (1)
T	II	探索的試験	25 週	経口	スケジュールのずれ (2), 服薬コンプライアンス (3), 来院規定違反 (1)
U	III	検証的試験	56 週	経口	有害事象によるもの (1)
V	III	検証的試験	72 週	経口, 皮下注	服薬コンプライアンス (3), 休薬基準不遵守 (1), 治験薬取り違い (1)

2. 逸脱の発生したプロトコルと逸脱内容の関係

逸脱の発生したプロトコル (22 件) のフェーズ (試験の種類) は、フェーズ II (探索的試験): 6 件, フェーズ II (検証的試験): 4 件, フェーズ III (検証的試験): 12 件であった。治験期間は、1 週間未満: 0 件, 1~4 週間: 4 件 (18.2%), 5~12 週間: 4 件 (18.2%), 13~24 週間: 4 件 (18.2%), 25~52 週間: 7 件 (31.8%), 53 週間以上: 3 件 (13.6%) であった。投与経路は静脈注射 9 件 (40.9%), 経口 6

件 (27.3%), 経口および皮下注射 2 件 (9.1%), 自己皮下注射 2 件 (9.1%), 点眼 2 件 (9.1%), 皮下注射 1 件 (4.5%) であった。発生した逸脱の内容をプロトコルごとに検証すると、同一のプロトコルで複数の内容の逸脱が発生したものは 7 件で、そのうち 4 件は複数の内容の逸脱が複数回発生しており、プロトコル記載不備または治験スタッフのプロトコル理解不足が逸脱の原因として疑われた。また、同種の逸脱が複数のプロトコルで発生していた (Table)。

3. 逸脱報告書の提出時期と発見時期、プロトコルとの関係

治験期間中に報告された逸脱は36件で、その発見時期は逸脱前9件（事前に予測）（25.0%）、逸脱直後11件（30.6%）、SDV時10件（27.8%）、SDV後6件（16.6%）であった。終了報告時に報告された逸脱は23件で、その発見時期は逸脱前4件（事前に予測）（17.4%）、逸脱直後14件（60.9%）、SDV時4件（17.4%）、SDV後1件（4.3%）であった。逸脱報告書の提出時期は、逸脱の発見時期、内容、原因の所在とは関係なく、プロトコルごとに治験期間中、終了報告時のいずれかに偏っていた。治験期間中に報告された逸脱のプロトコル数は13で、その平均治験期間は、34.2週であった。終了報告時に報告された逸脱のプロトコル数は9で、その平均治験期間は18.9週であったことより、治験期間の短い治験では、終了報告書提出時にまとめて逸脱報告書が提出される傾向が認められた。

考 察

GCPは、責任医師が逸脱の報告を行うことと定めているため、原因の所在にかかわらず、逸脱報告書は責任医師が提出する。このことは医療機関に対して、逸脱の原因はすべて医療機関にあるかのような印象を与えがちである。一方、依頼者はあくまで科学的にデータの信頼性を検証し、プロトコルからの逸脱を原因の所在に関係なく指摘する。つまり、医療機関と依頼者との逸脱に関する認識にはずれが生じやすい。

医療機関が逸脱防止について検討する場合は、医療機関に原因があり、「うっかり発生する」逸脱に焦点を当ててきた。実際にこのような逸脱の発生件数は多く、本院だけでなく他院においても検査に関する逸脱が最も多い傾向にある⁴⁻⁹⁾。医療機関はこれまでの経験から、臨床検査オーダーのセット化^{6,10-13)}、処方の確認強化^{12,14)}、薬袋の工夫^{15,16)}、スケジュール表の作成¹⁰⁻¹⁵⁾、ワークシートの活用^{10,12)}、治験参加カードの導入¹³⁻¹⁵⁾、逸脱（インシデント）レポートによるCRC間の情報共有化^{6,7,9)}、カルテへの治験シール貼付による被験者識別¹³⁾、院内の啓発活動等、さまざまな逸脱防止策を実践し、治験の質の向上に努めてきた。

しかし、逸脱は医療機関によるものだけではない。被験者や依頼者に起因する逸脱がある。また、逸脱は「うっかり発生する」だけではなく、「事前に発生の予測が可能である」こともある。逸脱をさらに減少させていくためには、医療機関がこれらの逸脱を含めたす

べての逸脱の原因を解析し、防止策を積極的に実践する必要がある。

今回我々は、すべての逸脱を対象とし、原因の所在と発見時期によって分類し、発見時期別に防止策を検討した。

事前に発生の予測が可能である逸脱はおもに有害事象と来院スケジュールのずれである。有害事象による逸脱はやむをえないが、来院スケジュールのずれについては、プロトコルごとに、許容範囲を依頼者と協議しておけば、逸脱を防止できる。医療機関は、治験実施前、実施中において、被験者にスケジュールと実施内容の説明と連絡確認を十分に行い、被験者が予定どおり来院できない場合、許容期間内の来院を促し、スムーズに診察、検査が受けられるよう、柔軟に対応すべきである。そのためには、被験者ごとの実施スケジュール、関連部署とのコミュニケーションタイミング、検査結果等の分担医師確認等を含めたチェック記入欄のあるクリティカルパスの使用、医師、CRCのキックオフミーティングの充実等、治験スタッフ自身がプロトコルを遵守しようとする努力が不可欠で、とりわけ治験全体のコミュニケーションの中心的担い手となるCRCの能力アップは重要である。

うっかり発生する逸脱のうち、医療機関に原因が所在する逸脱の発生は、CRCの能力アップのみならず、CRCが医師等と連絡をさらに緊密にすることにより、防止しなければならない。一方、服薬コンプライアンスについては、被験者への服薬指導に加え、医療機関と依頼者で「逸脱とみなされるプロトコルの不遵守」を明確にしておけば、逸脱を防止できる。また、前述の治験スタッフによる努力が不可欠であることはいうまでもない。

SDV時に発見される逸脱は、逸脱前、直後に発見されるべきものが医療機関のプロトコル理解不足により発見が遅れたものと考えられる。前述の防止策の実践およびCRCとモニターの連絡を緊密にすることで逸脱を防止すべきである。

SDV後に発見される逸脱は、プロトコルの不遵守の原因が医療機関、被験者にあっても、その不遵守が逸脱とみなすか否かを事前に依頼者が決定していない可能性が高く、依頼者に原因があるとも考えられる。医療機関と依頼者によるプロトコル検討の際、「逸脱とみなされるプロトコルの不遵守」を明確にしておくこと、CRCとモニターの連絡を緊密にすることで逸脱を防止できる。

他方、同一のプロトコルで複数の逸脱が発生してい

たことが明らかとなった。GCPはプロトコルについて、依頼者と責任医師の合意を義務づけている。つまり、プロトコルは依頼者が作成するものの、医療機関はその内容について検討する義務がある。治験における多くのプロトコルは、多施設共同試験を念頭に作成されており、医学専門家等の意見は反映されているが、各種検査や来院スケジュールに関しては最大公約数的な決定がなされているにすぎない¹⁷⁾。つまり、科学的、倫理的妥当性については医学専門家等による検討を経ているが、正確に実施できるかどうかについては、個々の医療機関の判断に委ねられているため、実施が可能か否かについての検討が非常に重要である。たとえば、来院スケジュール、臨床検査、測定法については、そのプロトコルを自分の医療機関で実施した場合の被験者、検体の流れをイメージし、正確に実施できるかどうかを検討する必要がある¹⁸⁾。また、治験審査委員会 (IRB) においても、プロトコルの倫理的、科学的妥当性だけでなく、そのプロトコルが医療機関において実施できるか否かについて議論される必要がある。実施不可能な部分がある場合は、依頼者と十分に協議し、プロトコルの根本的妥当性に関わる部分のほかはプロトコルを変更し、実施可能なプロトコルで契約を締結し、治験を開始することが望ましい。依頼者もこうした医療機関ごとのマイナーチェンジに柔軟に対応する必要がある。医療機関で実施不可能な部分が、プロトコルの根本的妥当性に関わる場合は、その医療機関での治験実施を断念することを考えることも必要である。

プロトコルの記載法には規定されたものはないが、多くの依頼者はICH-GCPガイドラインに準拠してプロトコルのフォーマットを標準化している¹⁸⁾。医療機関側で、どのようなプロトコルにも共通して使用できるチェックリスト (「スケジュールの許容期間の記載はあるか」、「院内で実施できる検査か」、「許容期間内に正確に実施できるか」、「選択基準に合致する被験者を確保できるか」等)を整備し、依頼者との合意前、もしくはIRB審査前に、治験スタッフを中心に医療機関内で分担してチェックすれば、プロトコルの実施可能性についての検討もスムーズになると考えられる。

本院における検討では、約4割の逸脱報告書が終了報告時に提出されていた。逸脱の再発防止の観点では、治験開始後早期のSDVの実施は重要で、医療機関はこれに協力する必要がある。また、同様の逸脱が同一の治験で発生していることから、今後は逸脱発見

後はできるだけ速やかに報告させることにより、新たな症例、他の治験での発生を防止しなければならない。

本院で発生した逸脱をもとに、逸脱防止策を検討してきたが、本来は、逸脱が発生してから防止策を検討するのではなく、治験の流れと逸脱とみなされるプロトコルの不遵守となるであろう事象を十分理解することが重要である。発生しそうな逸脱の内容、時期、その原因の所在を想定することにより、防止策を検討し、逸脱を発生させないようにすることが今後の課題であろう。そのためにもチェックリストの作成、活用が有用であると考ええる。

おわりに

本研究では有害事象によるものを除けば、逸脱は防止可能であることを示した。今後、プロトコルのチェックリストを活用すること、逸脱とみなされるプロトコルの不遵守となるであろう事象を治験開始前に明らかにすることにより、医療機関が積極的に逸脱防止策を実践していくことが重要である。

文 献

- 1) 永井昇. GCP調査の現状と問題点. 臨床評価 2002; 29(2): 315-27.
- 2) 中野重行. 治験, 臨床試験, 臨床研究とCRC. 臨床薬理 2003; 34(2): 63-6.
- 3) 島居剛志. CRC養成の現状—文部省—, 臨床評価 2001; 28(2): 273-9.
- 4) 川端奈緒美, 岩瀬宏樹, 鐘築裕子, 國司博行, 直良浩司, 平野栄作, 岩本喜久生, 川内秀之. 本院における適正な治験実施のための取組み—薬剤師, 看護師および臨床検査技師治験コーディネーターの活動状況—, 臨床薬理 2003; 34(2): 423 S-4 S.
- 5) 川村芳江, 内田英二, 小坂朋子, 吉田英機, 小口勝司, 安原一. 試験実施計画書からの逸脱報告. 臨床薬理 2002; 33(1): 205 S-6 S.
- 6) 佐藤真由美, 高橋春美, 伊勢由美, 村井ユリ子, 今井潤, 谷内一彦, 後藤順一, 伊藤貞嘉. 治験実施計画書からの逸脱防止のための逸脱レポートの検討. 臨床薬理 2004; 35(1): 43 S.
- 7) 安田祐子, 柏熊留里子, 梶山正代, 増原直子, 森下真千子, 山下美保, 遠藤亜矢子, 大泉京子, 木村健二郎, 小林真一. 「インシデントレポート」活用による治験逸脱の防止策について. 臨床薬理 2004; 35(1): 45 S.
- 8) 松崎麻紀, 横井美子, 中林美佐, 二瓶美和, 上田洋己, 高見恵美, 大山明日香. 質の高い治験実施に向けて—プロトコルからの逸脱—. 臨床薬理 2004; 35(1): 46 S.
- 9) 大石美恵, 横山光宏, 奥村勝彦. 治験実施機関側からみた事例③ 神戸大学医学部附属病院. 臨床試験におけるプロトコル逸脱の<ケース別>事例解析・防止対策集. 株式会社技術情報協会, 2002: 146-54.
- 10) 工藤正純, 池田江里, 山内留美子, 菅原和信, 立石智則. 治験プロトコルからの逸脱事例の検討. 臨床薬理 2002; 33(1): 195 S-6 S.
- 11) 西原茂樹. 治験実施機関側からみた事例② 岡山大学医学部附属

- 病院。臨床試験におけるプロトコル逸脱の＜ケース別＞事例解析・防止対策集。株式会社技術情報協会，2002：137-45。
- 12) 有馬秀樹，神谷晃。治験実施機関側からみた事例⑤ 山口大学医学部附属病院におけるプロトコル逸脱事例とその防止策。臨床試験におけるプロトコル逸脱の＜ケース別＞事例解析・防止対策集。株式会社技術情報協会，2002：164-9。
 - 13) 井草千鶴，石川眞一郎。臨床試験（治験）とリスクマネジメント 町田市民病院の場合。薬局 2002；**53**(1)：105-12。
 - 14) 楠岡英雄，政道修二，森下典子，堀川裕子，柚本育世，北川智子，豊田俊江，是恒之宏。治験実施機関側からみた事例④ 国立大阪病院。臨床試験におけるプロトコル逸脱の＜ケース別＞事例解析・防止対策集。株式会社技術情報協会，2002：155-63。
 - 15) 亀井浩行，安藤幸子，加藤経子，堅田早紀子，加藤英里，土井千香子，宇野雅子，新出千聡，石黒直樹。治験実施機関側からみた事例① 名古屋大学医学部附属病院。臨床試験におけるプロトコル逸脱の＜ケース別＞事例解析・防止対策集。株式会社技術情報協会，2002：125-36。
 - 16) 古川裕之，陶山和明，河原昌美，石崎純子，松嶋由紀子，長田幸恵，松田静枝，清水栄，宮本謙一。新 GCP 下の臨床試験における服薬コンプライアンスに関する調査。臨床薬理 2001；**32**(1)：35-42。
 - 17) 林昌洋，田中真砂。プロトコルへの提言をどのように行うか。月刊薬事 2002；**44**(6)：35-9。
 - 18) 内田英二。プロトコルの読み方。臨床薬理 2003；**34**(6)：339-43。