
医薬品のGCP実地調査の現状と留意点

本日の内容

1. 企業治験での事例と留意事項

- 実施医療機関
 - 治験実施体制に関する事例と留意事項
 - 個別症例に関する事例と留意事項
- 治験依頼者

2. 医師主導治験での事例と留意事項

本日の内容

1. 企業治験での事例と留意事項

- 実施医療機関

治験実施体制に関する事例と留意事項
個別症例に関する事例と留意事項

GCP実地調査では

治験に関する記録から、治験において、被験者の人権、安全、福祉の向上が図られ、治験実施計画書を遵守して実施されているか、科学的な質と成績の信頼性が確保されているかを確認します。

形式的な照合や間違い探しではありません。

主な視点

○被験者の人権等への配慮がされていたか

○有効性や安全性の評価に影響を及ぼす事例の有無

(例)・治験の実施に十分な設備、人員を有しているか

- ・緊急時に被験者に必要な措置を講ずることができるか
- ・治験審査委員会の運営状況
- ・同意の取得方法は適切か
- ・原資料等の記録の保存体制
- ・治験実施計画書に従い実施されているか
- ・治験実施計画書からの逸脱を認識し、再発防止がされているか
- ・原資料に記載された有害事象等が症例報告書に記載されているか

医薬品GCP省令改正について

令和2年8月31日 厚生労働省令第155号

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部改正

○以下の条文に「治験使用薬」の概念を導入

第2条（用語の定義）

第4条・第15条の2（管理、副作用情報等の収集に係る業務手順書の作成）

第7条・第15条の4（治験実施計画書への概要の記載）

第10条・第15条の7（実施医療機関の長への科学的知見を記載した文書の事前提出）

第13条（管理に関する契約）

第16条・第26条の2・第39条（管理）

第20条・第26条の6・第48条（副作用情報等の収集・報告等）

第41条（管理に係る記録の保存）

第42条（適切な使用方法に精通している旨治験責任医師の要件とすること）

第45条（適正な使用方法の被験者に対する説明等）

GCPガイドンス改正について

令和2年8月31日 薬生薬審発0831第15号

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイドンスについて」の改正について

旧ガイドンスからの主な改正点

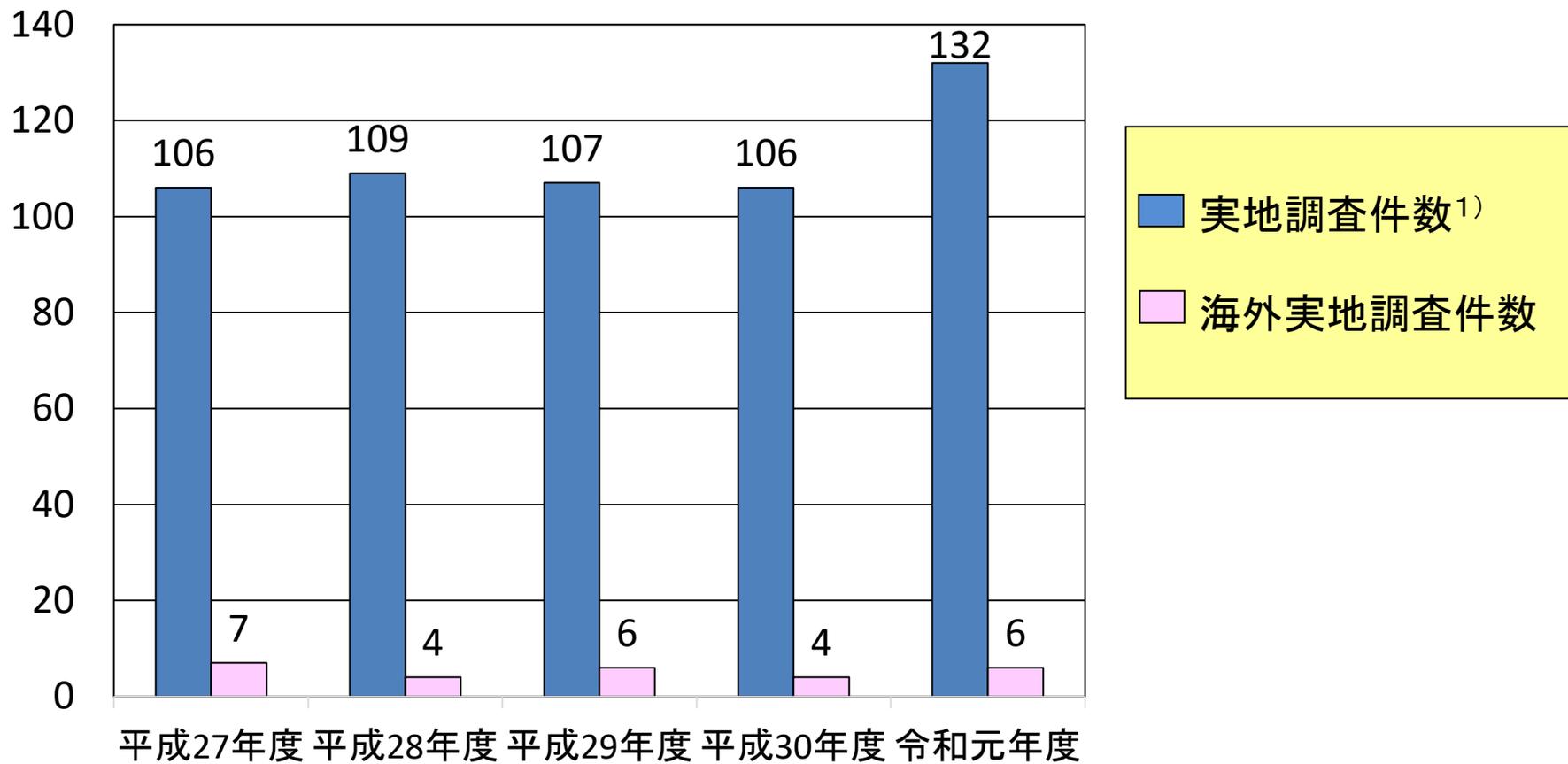
1. 「被験薬」、「治験使用薬」等の定義を追記
2. 治験実施計画書における治験責任医師及び治験調整医師等の職名の削除
3. 治験使用薬の管理に関する規定を追記
4. 治験使用薬に係る副作用情報等の取扱いに関する規定を追記
5. 治験審査委員会の設置者の要件の一部見直し
6. 承認申請のために治験の中間報告書を作成する場合の症例報告書の取扱いを明確化
7. 治験を製造販売後臨床試験に切り替え継続実施する場合の対応について追記

令和2年9月1日以降に治験計画届書の提出が行われる治験に適用

以降のスライドでは、GCPガイドンス改正箇所を緑字で示す。

新医薬品のGCP実地調査実績の推移

品目数



1) 各年度の結果通知発出数(申請者単位)、海外実地調査を含む

令和元年度 GCP実地調査実績

		件数 ²⁾	治験依頼者	医療機関	症例数
新医薬品 ¹⁾		132	125	256	4048
企業治験	国内調査	124	119	243	3707
	海外調査	6 ³⁾	6	7	219
医師主導治験		6 ⁴⁾		8	122
後発医薬品		8	8	8	761
国内調査		8	8	8	761
海外調査		0	0	0	0

- 1) 平成31年4月～令和2年3月に結果通知を発出した品目を対象
- 2) 結果通知発出数(申請者単位)
- 3) 国内調査と同一品目で実施されたものを含む。
- 4) 企業治験と同一品目で実施されたものを含む。

新医薬品の海外GCP実地調査実績(平成20年度～令和元年度)

	H20～R1年度 累計 ¹⁾	国別の内訳					
調査件数 ²⁾	84						
調査実施治験依頼者 数(CRO数を含む)	82	アメリカ	28	スイス	2	ブラジル	1
		ドイツ	8	ベルギー	2	チェコ	1
		韓国	7	スペイン	2	イタリア	1
		中国	6	フランス	2	カナダ	1
		イギリス	5	ルーマニア	1	アルゼンチン	1
		台湾	4	インド	1	マレーシア	1
		オーストリア	3	オランダ	1		
		ポーランド	3	フィリピン	1		
調査実施 医療機関数	109	アメリカ	25	ハンガリー	3	ウクライナ	1
		中国	12	フランス	3	ベルギー	1
		韓国	11	インド	2	オーストラリア	1
		ドイツ	10	フィリピン	2	イタリア	1
		台湾	8	オーストリア	2	ブルガリア	1
		イギリス	6	チェコ	2	アルゼンチン	1
		スペイン	4	ポーランド	2	マレーシア	1
		ルーマニア	4	ブラジル	1		
		カナダ	4	オランダ	1		

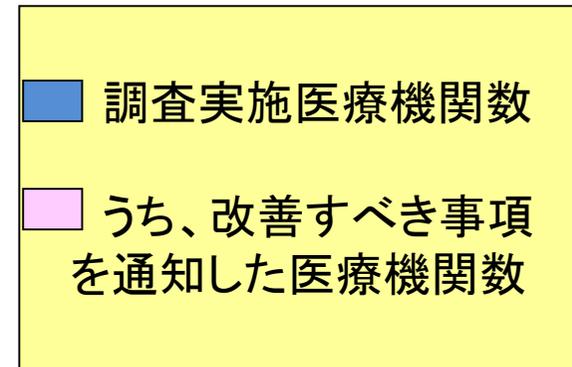
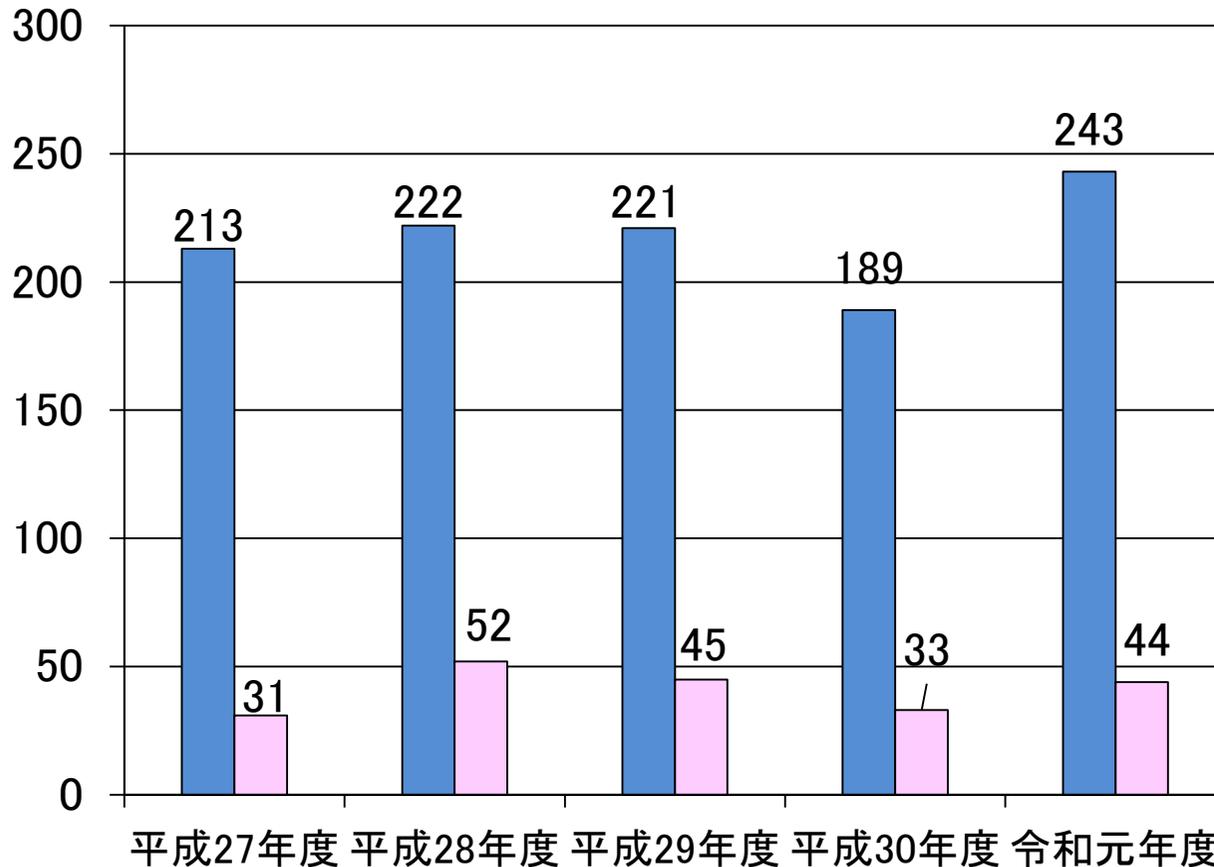
1) 平成20年4月～令和2年3月に結果通知を発出した品目を対象

2) 結果通知発出数(申請者単位)

実施医療機関に対するGCP実地調査件数の推移

(新医薬品に係る国内調査、新GCP適用治験のみ)

医療機関数

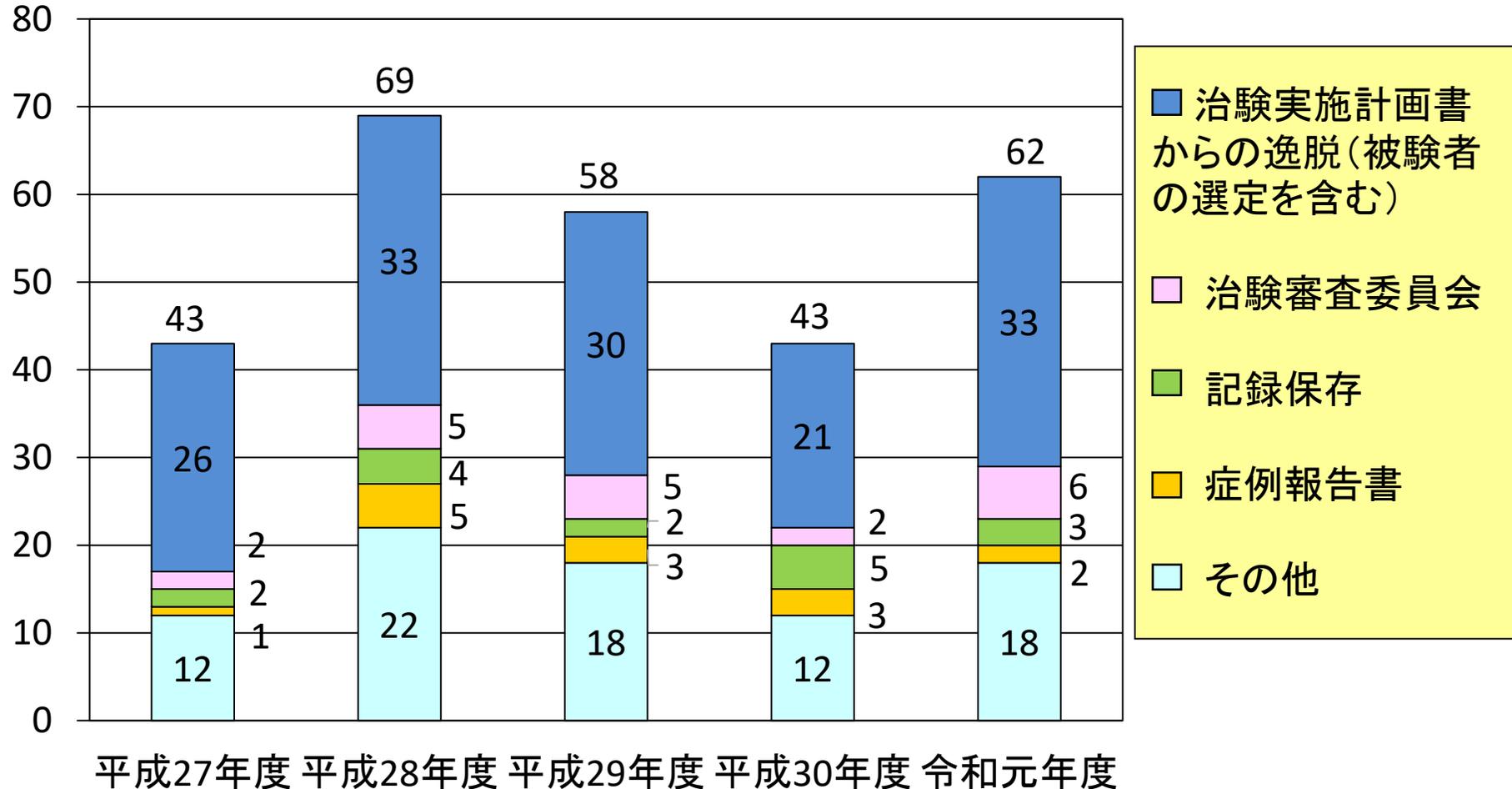


* 各年度に結果通知を発出した実施医療機関数(延べ数)

実施医療機関における改善すべき事項の項目別推移①

(新医薬品に係る国内調査、新GCP適用治験のみ)

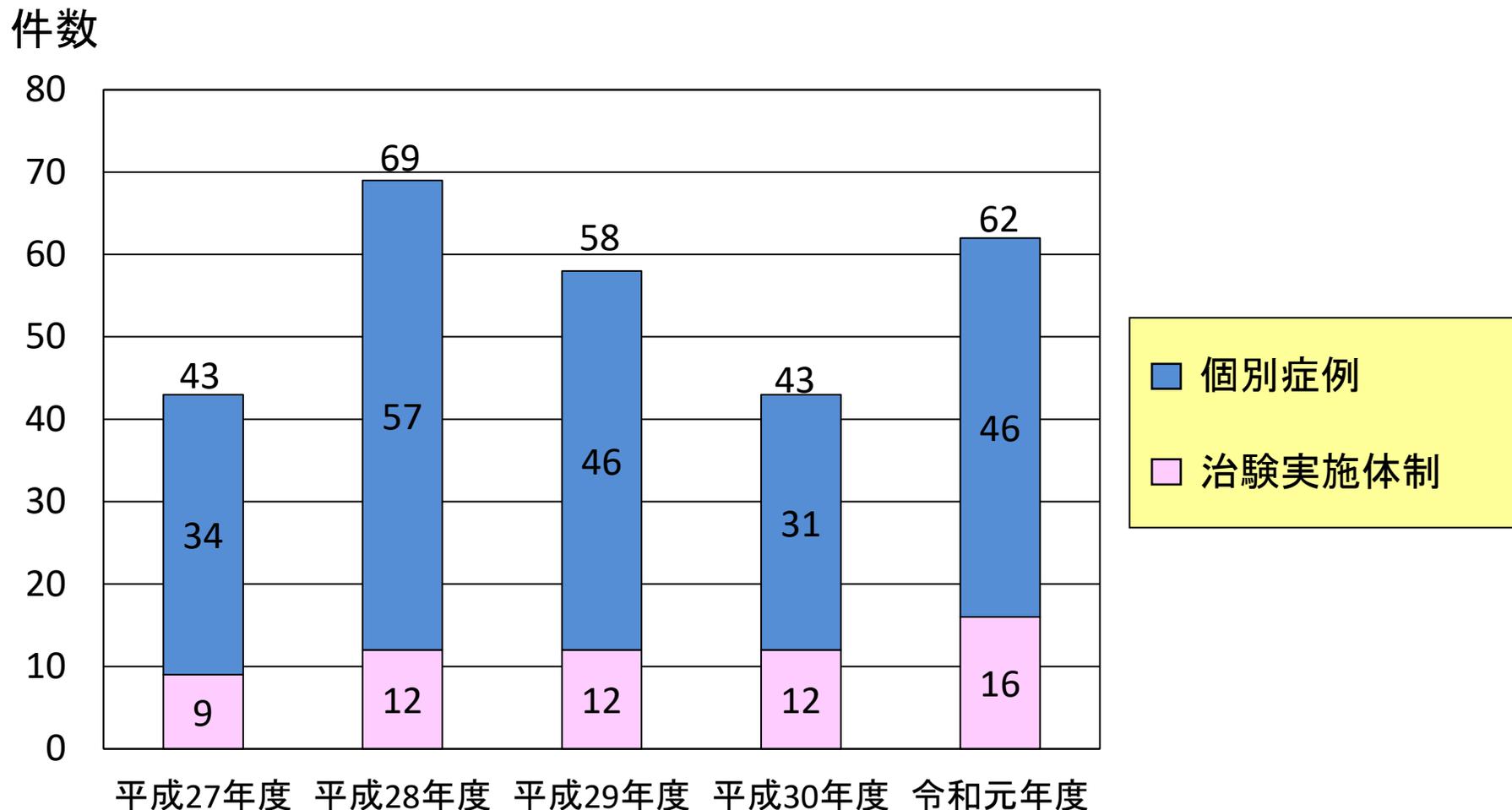
件数



* 各年度に結果通知を発出した、実施医療機関に対する改善すべき事項の件数

実施医療機関における改善すべき事項の項目別推移②

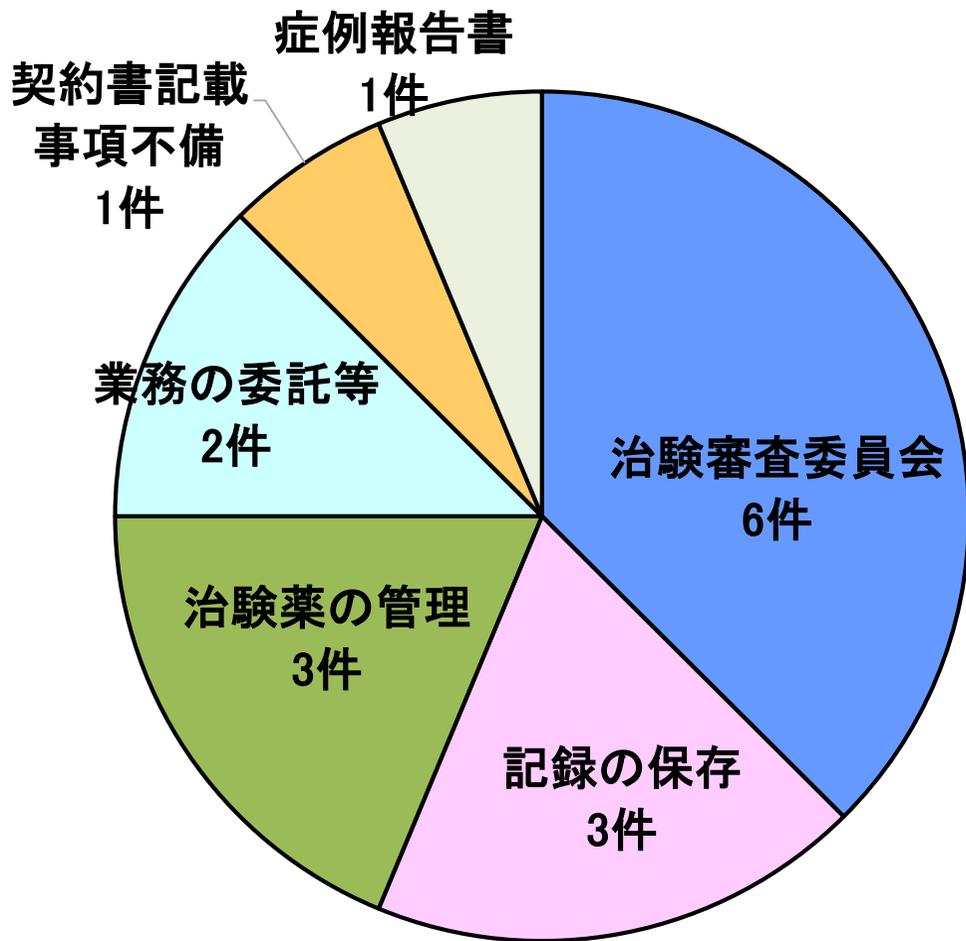
(新医薬品に係る国内調査、新GCP適用治験のみ)



* 各年度に結果通知を発出した、実施医療機関に対する改善すべき事項の件数

実施医療機関への改善すべき事項の内訳(治験実施体制)

(令和元年度 新医薬品に係る国内調査、新GCP適用治験のみ)



(全16件)

- 治験審査委員会 (第27条～34条)
- 記録の保存 (第41条)
- 治験薬の管理 (第39条)
- 業務の委託等 (第39条の2)
- 契約書記載事項不備 (第13条)
- 症例報告書 (第47条)

* 平成31年4月～令和2年3月に結果通知を発出した124品目を対象

治験審査委員会(IRB)に関する事例

令和元年度の調査で認められた事例

- ◆ IRBにおいて治験協力者が当該治験に係る審議及び採決に参加していた。
- ◆ 実施医療機関の長は、あらかじめIRBの意見を聴く際、説明文書をIRBに提出していなかった。IRBは、説明文書が提出されていないまま、治験の実施について審査し、問題ない旨の意見を述べていた。

過去の調査で認められた事例

- ◆ 治験審査委員会に対する通知が保存されていなかった。
- ◆ 標準業務手順書において審議が必要とされる治験薬概要書(安全性情報の更新を含む)改訂や重篤な有害事象の追加情報について、迅速審査により審査していた。
- ◆ IRBの会議の記録が審議結果のみの記載であり、議事要旨が記載されていなかった。
- ◆ 治験期間が1年を超える場合の治験継続の適否の審査(年1回以上)について、IRBは審査していなかった、あるいは迅速審査により審査していた。

治験審査委員会 (IRB) (GCP第27～34条)に関する留意事項①

IRBの設置者の要件

治験審査委員会の設置者の役員に、以下を含んでいないこと。

- 調査審議の依頼を行う実施医療機関の長又は当該実施医療機関の治験責任医師、治験分担医師若しくは治験協力者
- 調査審議の対象となる治験の治験依頼者の役員、職員その他の治験依頼者と密接な関係を有する者
- 調査審議の対象となる治験の自ら治験を実施する者その他の自ら治験を実施する者と密接な関係を有する者

(第27条第2項ガイダンスの5(1) 追記事項)

なお、完全に含まないことが現実的でなく、一部含んでいたとしても調査審議に透明性・中立性が確保されることが保証される場合にあつては、その限りでない。

治験審査委員会 (IRB) (GCP第27～34条)に関する留意事項②

IRBの成立要件

- 5名以上の委員
- 非専門委員が加えられていること
- 外部委員が加えられていること
(実施医療機関と利害関係を有しない)
(IRB設置者と利害関係を有しない)
- 倫理的、科学的及び医学的・薬学的観点から審議・評価できること

IRBの会議

- 治験依頼者の関係者・実施医療機関の長・治験責任医師等・治験協力者は、審議・採決に参加できない。
- 委員名簿の過半数ただし最低でも5名以上の委員の出席が必要

会議の記録

- 審議の結論(承認、不承認等)だけでなく、審議及び採決に参加した委員名及び議事要旨が記載されていること。

治験審査委員会 (IRB) (GCP第27～34条)に関する留意事項③

継続審査について

- 治験の期間が1年を超える場合
- 安全性情報について治験依頼者から通知を受けた場合
- 重篤な有害事象について治験責任医師から通知を受けた場合
- 被験者の同意の意思に影響を与える情報により、説明文書を改訂した場合 等

→ 治験の継続について審議しなければならない。

※実施医療機関の長は、定期報告で報告すべき副作用等症例がない旨をIRBに諮問しない場合であっても、IRBへ情報提供することが望ましい。

迅速審査について

- 軽微な変更に関して、迅速審査で審査を行う場合の条件を手順書に明確に規定しておくこと。
- 原則、迅速審査では行えない事例
 - 治験を行うことの適否
 - 説明文書の改訂
 - 安全性情報報告 (治験依頼者からの報告、自施設で発現した重篤な有害事象)による治験継続の適否

記録の保存に関する事例

令和元年度の調査で認められた事例

- ◆ 『治験審査委員会の手順書』が保存されていなかった。
- ◆ 『治験審査委員会の委員名簿』の一部が保存されていなかった。
- ◆ 『採血時刻』を記録した原資料の一部が保存されていなかった。

過去の調査で認められた事例

- ◆ 『臨床検査結果報告書』が保存されていなかった。
- ◆ 『診療録』が保存されていなかった。
- ◆ 『同意文書』が保存されていなかった。

- ・ 治験終了後(特に直接閲覧終了後)に注意が払われず、画像フィルム、検査結果などを紛失しているケースが見られる。
- ・ 最終来院から5年間受診がなかった被験者の治験に係る記録が含まれている診療録等を廃棄しているケースが見られる。
- ・ 医師法等では、診療録は5年間、その保管の記録は3年間の保管義務が規定されているが、承認申請の根拠となる資料については保存期間に注意が必要。

記録の保存(GCP第41条)に関する留意事項①

- 実施医療機関の記録保存責任者は、治験に関する記録(文書を含む)を被験薬に係る医薬品の製造販売の承認を受ける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。
 - ・ 原資料
 - ・ 契約書又は承認書、同意文書及び説明文書その他省令の規定により実施医療機関に従事する者が作成した文書又はその写し
 - ・ 治験実施計画書、IRB等から入手した文書その他省令の規定により入手した文書
 - ・ 治験使用薬の管理その他の治験に係る業務の記録

なお、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。

記録の保存(GCP第41条)に関する留意事項②

「原資料」とは？(GCP第2条のガイダンス6)

- 治験の事実経過に係る情報や症例報告書等の元となる文書、データ及び記録

例：病院記録、診療録、検査ノート、メモ、被験者の日記又は評価用チェックリスト、投与記録、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又は転写物、マイクロフィッシュ、写真のネガ、マイクロフィルム又は磁気媒体、エックス線写真、被験者ファイル及び治験に關与する薬剤部門、検査室、医療技術部門に保存されている記録 等

記録が保存されていない場合は、得られた試験成績の信頼性が担保されず、被験者のデータが承認申請資料から削除される可能性があります。

治験薬の管理に関する事例

令和元年度の調査で認められた事例

- ◆ 割付けられた投与群と異なる投与群の治験薬を投与していた。
- ◆ 誤った薬剤番号の治験薬を投与していた。
- ◆ 温度規定を逸脱して管理された治験薬を治験依頼者への確認等を行わず投与していた。

過去の調査で認められた事例

- ◆ 誤った薬剤が被験者に交付/投与されていた。
 - 他の試験の治験薬を投与していた。
 - 盲検期に非盲検期の薬剤を投与していた。
 - 誤った用量の薬剤が被験者に投与されていた。
 - 治験薬は医療機関に交付されていたにもかかわらず、同一成分の市販薬を投与していた。
 - 使用期限切れの治験薬を投与していた。
- ◆ 割付けられた割付番号の治験薬が被験者に投与されたことを示す記録を作成していなかった。

【ガイダンス改正点】 治験使用薬の定義の追記

「治験使用薬」とは？（GCP第2条のガイダンス4）

- 治験において被験薬の有効性及び安全性の評価のために使用する、治験計画届書及び治験実施計画書において規定された既承認有効成分又は未承認有効成分を含む薬物（被験薬を含む。）
- 被験薬、対照薬、併用薬、レスキュー薬、前投与薬等が該当

「被験薬」とは？（GCP第2条のガイダンス2）

- 治験の対象とされる薬物であり、当該治験の試験成績をもって承認申請資料とすることを目的とするもの

「対照薬」とは？（GCP第2条のガイダンス3）

- 被験薬と比較する目的で用いられる既承認有効成分若しくは未承認有効成分を含む製剤又はプラセボ

治験使用薬の管理(GCP第39条)に関する留意事項

治験使用薬の管理責任は、実施医療機関の長が負うこと。

- 実施医療機関の長は、実施医療機関で全ての**治験使用薬**を適正に管理させるため、原則として、当該実施医療機関の薬剤師を治験薬管理者として選任すること。

治験薬管理者の業務

- 治験薬管理者は、治験依頼者が作成した手順書に従って、**治験使用薬**の受領、返却、被験者毎の使用状況等の記録を作成すること。
- 治験実施計画書に規定された量の**治験使用薬**が被験者に投与され、**全ての治験使用薬**の数量が正しく管理されたことを示す記録を作成し、保存すること。

治験実施計画書により求められる記録は異なります。

(例)・薬剤の割付けが行われる場合

- ・体重によって異なる用量の治験使用薬を用いる場合
- ・時期によって異なる治験使用薬を用いる場合(非盲検期、第1期、…)

業務の委託に関する事例

令和元年度の調査で認められた事例

- ◆ 治験の実施に係る業務の一部(〇〇検査)を他の医療機関に委託していたが、適切な業務委受託契約が結ばれていなかった。
 - 検査の例：胸部X線検査、MRI検査、骨密度測定検査 等

過去の調査で認められた事例

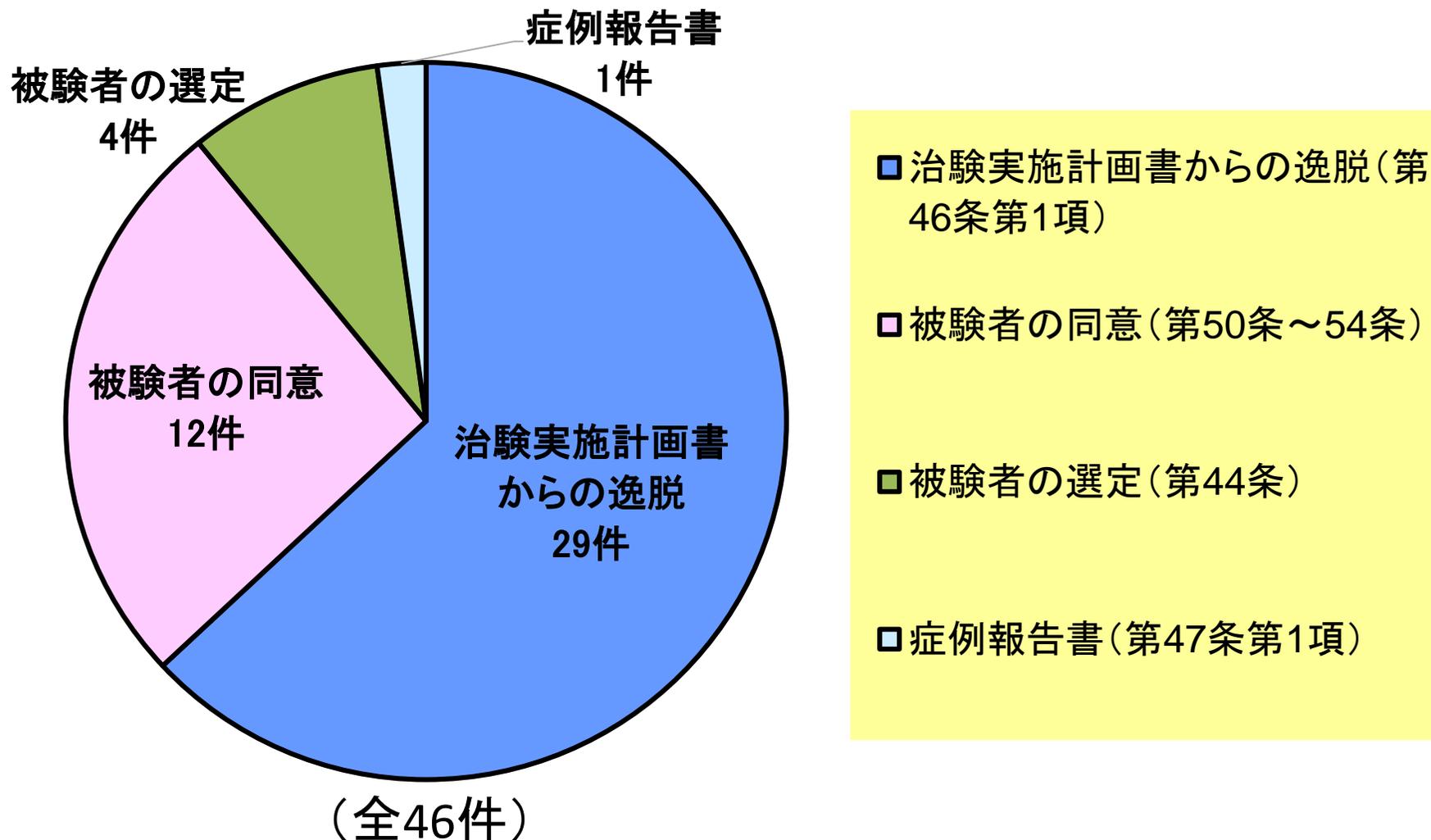
- ◆ 治験施設支援機関(SMO)との業務委受託契約書にGCP第39条の2第2号、第3号、第5号に係る事項の記載がなかった。

業務の委託(GCP第39条の2)に関する留意事項

- 実施医療機関は、治験の実施に係る業務の一部を委託する場合には、次に掲げる事項を記載した文書により契約を締結しなければならない。
 1. 当該委託に係る業務の範囲
 2. 当該委託に係る業務の手順に関する事項
 3. 前号の手順に基づき当該委託に係る業務が適正かつ円滑に行われているかどうかを実施医療機関が確認することができる
 4. 当該受託者に対する指示に関する事項
 5. 前号の指示を行った場合において当該措置が講じられたかどうかを実施医療機関が確認することができる旨
 6. 当該受託者が実施医療機関に対して行う報告に関する事項
 7. その他当該委託に係る業務について必要な事項

実施医療機関への改善すべき事項の内訳(個別症例)

(令和元年度 新医薬品に係る国内調査、新GCP適用治験のみ)



* 平成31年4月～令和2年3月に結果通知を発出した124品目を対象

治験実施計画書からの逸脱に関する事例①

令和元年度の調査で認められた事例

(治験薬関連)

- ◆ 治験薬、併用薬の投与方法、投与量に係る規定が遵守されていなかった。
- ◆ 治験薬の投与中止に係る規定が遵守されていなかった。

(割付け)

- ◆ 無作為割付け時に層別因子の一部が誤って登録されていた。

(併用禁止薬、併用禁止療法関連)

- ◆ 治験実施計画書で定められた併用禁止薬が投与されていた。

(有害事象、中止基準関連)

- ◆ 重篤な有害事象の報告に係る規定が遵守されていなかった。

(検査、観察関連)

- ◆ 検査が治験実施計画書の規定通りに実施されていなかった。

治験実施計画書からの逸脱に関する事例②

(その他)

- ◆ 盲検化されていない情報が記載された記録(割付群が記載された文書)が、盲検化された担当者が閲覧可能な場所で保管されていた。

過去の調査で認められた事例

- ◆ 誤って治験薬ではない製剤が投与されていた。
- ◆ 不要な薬物濃度測定のための採血が実施されていた。
- ◆ 心電図データが中央検査機関へ規定通りに送付されておらず、適切に評価が実施されていなかった。
- ◆ 治験中止となった被験者に対し、中止後も治験薬が投与されていた。
- ◆ トレーニングを未受講の治験分担医師により評価が行われていた。
- ◆ 治験に係る中止基準に該当していたにもかかわらず、治験が中止されていなかった。
- ◆ 割付けの指示通りに治験薬が被験者に投与されていなかった。
- ◆ Wash-out期間が遵守されていなかった。

治験実施計画書からの逸脱(GCP第46条)に関する留意事項

- 治験依頼者との事前の文書による合意及びIRBの事前の承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行ってはならない。
- 緊急の危険回避による逸脱の場合、内容及び理由を記載した文書を作成し、直ちに治験依頼者及び実施医療機関の長に提出しなければならない。
- 治験実施計画書からの逸脱について、理由のいかんによらず全て記録しなければならない。
 - 生物学的同等性試験等では、一時に複数の被験者に対し試験が実施されるため、採血・採尿等に係る実施計画書からの逸脱は、多くの被験者(試験全体)に影響を与える可能性がある点に十分留意すること。

逸脱が発生した時の対応

- 被験者の安全性を確保すること(治験の中止、追跡調査等、必要な措置を確認する)。
- 他の症例において、同様の逸脱はないかを確認する。
- 逸脱の原因を確認し、当該治験及び今後の治験実施における再発防止に取り組む。

被験者の同意に関する事例

令和元年度の調査で認められた事例

- ◆ 治験責任医師が交代したが、交代後の治験責任医師は、説明文書を作成しておらず、被験者となるべき者に対し、適切な説明文書により同意を得ていなかった。
- ◆ 治験参加に係る被験者の同意の意思は確認されていたが、同意文書への日付の記載及び署名が被験者本人により行われていなかった。
- ◆ 説明文書を改訂したが、改訂後の説明文書により、被験者から再同意を取得していなかった。

過去の調査で認められた事例

- ◆ 未成年者の同意文書に、代諾者による日付の記載及び記名押印又は署名がされていなかった。
- ◆ 説明を行った治験責任医師等による日付の記載及び記名押印又は署名がなされていなかった。
- ◆ 被験者に対して再検査を実施していたが、当該情報を提供し、治験に継続して参加するかどうか確認したことを文書に記録していなかった。

被験者の同意(GCP第50～54条)に関する留意事項

- 適切な同意説明文書を作成すること。
- 被験者となるべき者が**治験に参加する前に**、説明文書を用いて十分に説明し、自由意思による同意を文書により得ること。
 - 生物学的同等性試験等では、複数の候補者に対し同意説明を一斉に行うことが多いため、不適切な同意取得があった場合、多くの被験者(試験全体)に影響を与える可能性がある点に十分留意すること。
- 代諾者の同意を得た場合には、代諾者の同意に関する記録及び代諾者と被験者との関係についての記録を作成すること。
- 治験への継続参加に影響を与え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こと**。
(説明文書の改訂の必要性とは、必ずしも一致しない。)

被験者の選定に関する事例

令和元年度の調査で認められた事例

- ◆ 選択基準を満たさない被験者が治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた。
- ◆ 除外基準に抵触する被験者が治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた。

過去の調査で認められた事例

- ◆ 臨床検査値、既往歴・合併症が除外基準に抵触していた。

- ・ 通常診療ではあまり実施しない検査項目や、既往歴・前治療等に関する規定を見落としてしまうケースが多い。
- ・ 担当医師が、選択・除外基準を独自に解釈してしまうケース、通常の診療の経験から問題ないと判断し、組み入れてしまうケースも見られる。

被験者となるべき者の選定(GCP第44条)に関する留意事項

- 倫理的観点、科学的観点、人権保護の観点から、治験に参加を求めることの適否について慎重に検討すること。
 - 健康状態、症状、年齢、性別
 - 同意能力
 - 治験責任医師等との依存関係
 - 他の治験への参加の有無
 - 社会的に弱い立場にある者

- 選択・除外基準は、被験者保護の観点及び有効性等の情報を適切に収集すること等を目的として、治験依頼者により根拠をもって設定されている。
- 治験責任医師等は独自の解釈をせずに、治験依頼者に治験依頼者としての見解を確認すること。
- モニターから回答を得た場合、モニター個人の解釈ではなく、治験依頼者として検討された見解であることを確認すること。
- 上記の内容については、各自記録として残すことがリスク管理の観点からも重要。

症例報告書に関する事例

令和元年度の調査で認められた事例

- ◆ 正確に記録及び報告がされているか検証できない不明瞭な原資料に基づき、症例報告書が作成されていた。(治験実施体制に関する指摘)
- ◆ 症例報告書に記載されるべき有害事象が記載されていなかった。(個別症例に関する指摘)

過去の調査で認められた事例

- ◆ 原資料(患者日誌、ワークシート、検査報告書等)と症例報告書の不整合が認められた。
- ◆ 有害事象〇〇が発現し、△△が投与されていたが、症例報告書に有害事象及び併用薬として記載されていなかった。
- ◆ 原資料に記載された複数の薬物濃度測定用の採血時刻のうち、採用すべき時刻が症例報告書に記載されていなかった。
- ◆ 有害事象治療のための予定外来院による診察を受けていたが、症例報告書に当該有害事象が記載されていなかった。

症例報告書(GCP第47条)に関する留意事項①

- 治験実施計画書に従って**正確に**症例報告書を作成しなければならない。
- 症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものであること。
 - 原資料と矛盾がある場合は、その理由を説明する記録を作成すること。
 - 治験責任医師は治験依頼者に提出した症例報告書の写しを保存すること。
 - 治験責任医師は、症例報告書及びその他の全ての報告書(症例報告書以外の実施医療機関が作成する報告書を含む)のデータが、正確、完全で、読み易く、提出の時期が適切であること、及び被験者の識別に被験者識別コードを用いていることを保証し、その記録を保存すること。

症例報告書(GCP第47条)に関する留意事項②

- **変更又は修正は当初の記載内容を不明瞭にするものであってはならない。**
 - 症例報告書のいかなる変更又は修正にも日付の記入及び押印又は署名。
 - 重大な変更又は修正については説明を記すこと。
- **治験責任医師は、治験分担医師が作成した症例報告書を点検しなければならない。**
- **中間報告書作成時の留意事項**
 - 治験責任医師は、症例報告書を点検し、内容を確認した上で、これに記名押印し、又は署名すること。
 - 治験依頼者は、治験責任医師が症例報告書を点検し、問題ないことを確認し、承認したものであることを保証するための手順書を作成しておくこと。

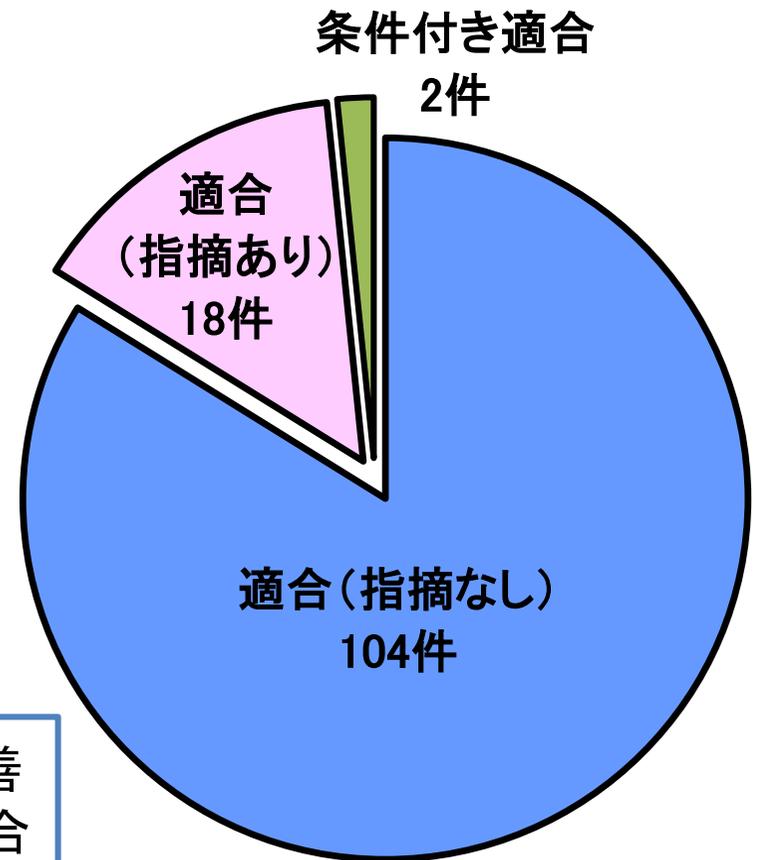
本日の内容

1. 企業治験での事例と留意事項
 - 治験依頼者

新医薬品(国内調査)のGCP実地調査の評価結果(令和元年度)¹⁾

- **適合**
 - 全体として治験がGCPに従って実施されたと判断される場合
- **条件付き適合**
 - 部分的なGCP不遵守が認められ、承認申請資料中からGCP不遵守の症例データを削除する等の措置を講ずることを条件として、適合と判断される場合
- **不適合**
 - 治験がGCPに従って実施されていないと判断され、承認申請資料の全部又は一部を承認審査の対象から除外する場合

- 改善すべき事項あり: 治験依頼者に対し改善すべき事項がある場合
- 改善すべき事項なし: 治験依頼者に対し改善すべき事項がない場合



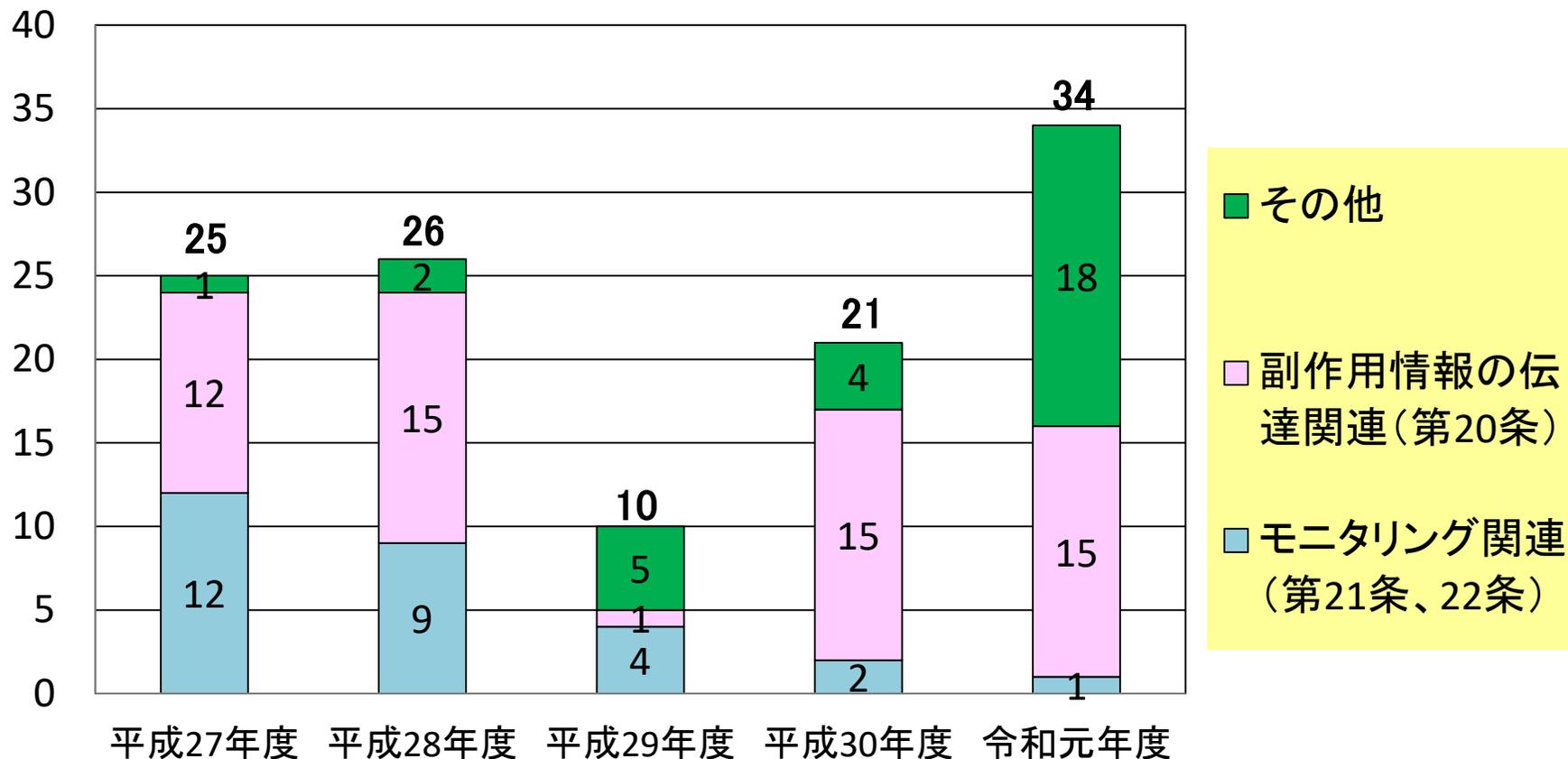
全124件²⁾

1) 平成31年4月～令和2年3月に結果通知を発出した品目を対象

2) 結果通知発出数(申請者単位)、医師主導治験を除く

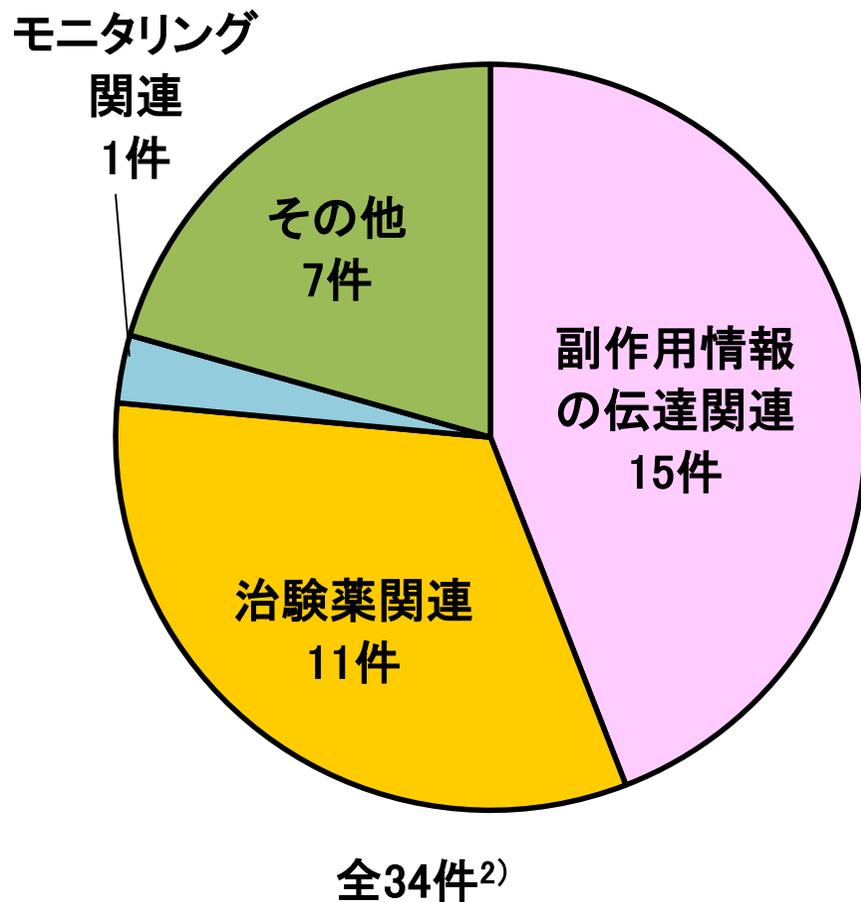
新医薬品(国内調査)の治験依頼者への改善すべき事項の項目別推移¹⁾

件数



1) 治験依頼者に対する改善すべき事項の件数 (医師主導治験を除く)

新医薬品(国内調査)の治験依頼者への改善すべき事項の内訳(令和元年度)¹⁾



改善すべき事項の主な例

副作用情報の伝達関連(第20条)	副作用情報の伝達遅延
治験薬関連(第16条、第17条)	治験薬の管理
モニタリング関連(第21条)	被験者の選定 1件
その他	業務手順等(第4条) 1件 治験実施計画書(第7条) 1件 治験薬概要書(第8条) 1件 説明文書の作成依頼(第9条) 1件 医療機関の長への事前提出(第10条) 2件 治験の契約(第13条) 1件

1) 平成31年4月～令和2年3月に結果通知を発出した品目を対象

2) 治験依頼者に対する改善すべき事項の件数(医師主導治験を除く)

治験依頼者への改善すべき事項の事例

令和元年度の調査で認められた事例

(GCP第20条関連)

- ◆ 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る定期報告または年次報告の遅延
- ◆ 未知重篤な副作用情報の実施医療機関への伝達遅延

(GCP第16条、第17条関連)

- ◆ 承認用法・用量の範囲外での使用である薬剤について、治験薬として管理・交付していなかった。(第16条第1項、第2項、第4項、第5項、第17条第1項)
- ◆ 対照薬について、実施医療機関に交付せず、実施医療機関が購入した市販薬を用いて治験を行わせており、またGCP第16条第5項に掲げる記録を作成していなかった。(第16条第4項、第5項、第17条第1項)

(GCP第21条関連)

- ◆ モニタリングにて、選択・除外基準違反に関して把握していない、若しくは把握していたが必要な対応を講じていなかった。

副作用情報等(GCP第20条)に関する留意事項

- 治験使用薬について法第80条の2第6項に規定する事項を知ったときは、その発現症例一覧等を、当該被験薬について初めて治験の計画を届け出た日等から起算して1年ごとに、その期間の満了後3月以内に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。
- 法第80条の2第6項に規定する事項のうち当該被験薬の治験薬概要書又は治験使用薬(被験薬を除く。)にかかる科学的知見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。

モニタリング(GCP第21条、22条)に関する留意事項

- 治験依頼者は、モニタリングに関する手順書を作成し、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。
- モニターは、モニタリング実施の際、実施医療機関において実地に行い、又はこれと連絡を取ったときは、その都度次に掲げる事項を記載したモニタリング報告書を治験依頼者に提出しなければならない。
 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
 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. モニタリングの結果の概要
 6. 前項の規定により治験責任医師に告げた事項
 7. 前号の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

【ガイダンス改正点】 治験使用薬の管理

- 治験依頼者が交付する治験使用薬の管理（GCP第16条第5項のガイダンス1、GCP第16条第6項のガイダンス1）
治験依頼者は、**治験依頼者が交付する治験使用薬**の交付・回収及び処分の記録を作成すること。
治験依頼者は、**交付する治験使用薬について**、実施医療機関におけるそれらの取扱い及び保管、管理並びにそれらの記録に際して従うべき指示を記載した手順書を定め、これを実施医療機関に交付すること。
- 治験依頼者が交付しない治験使用薬の管理（GCP第4条第1項のガイダンス5、GCP第39条のガイダンス4）
治験依頼者は、**治験薬以外の治験依頼者が交付しない治験使用薬**であって、実施医療機関が在庫として保管するものの中から使用する治験使用薬については、**実施医療機関において定められた取扱い、保管、管理、処方等に係る手順等を確認のうえ、当該手順等に基づき対応すること。**

【ガイダンス改正点】 治験薬概要書に代わる文書

➤ 治験薬概要書（GCP第8条第1項のガイダンス8）

治験の依頼をしようとする者が、複数の被験薬を用いる治験を実施する場合で、自らが製造販売する予定の被験薬と併用するものの、他社が製造販売している等の理由で、治験薬概要書を準備出来ない場合は、本邦で既承認の有効成分であり、治験の依頼をしようとする者が当該被験薬を治験に用いるにあたり被験薬の安全性を担保出来ると考える場合に限り、当該被験薬の治験薬概要書に代わり、当該被験薬の最新の科学的知見を記載した文書（添付文書、インタビューフォーム、学術論文等。添付文書及びインタビューフォームは両方添付されることが望ましい。）とすることで差し支えない。

【ガイダンス改正点】 治験使用薬に係る提出文書

➤ 実施医療機関の長への文書の事前提出（GCP第10条第1項のガイダンス1）

治験の依頼をしようとする者は、治験の依頼にあたっては、あらかじめ、実施医療機関の長に以下の最新の文書を提出すること。

1. 治験実施計画書
2. 治験薬概要書及び治験使用薬（被験薬を除く。）に係る科学的知見を記載した文書（既承認薬の添付文書、インタビューフォーム、学術論文等）
3. 症例報告書の見本
4. 説明文書
5. 治験責任医師等の氏名を記載した文書
6. 治験の費用の負担について説明した文書
7. 被験者の健康被害に対する補償に関する資料

【ガイドンス改正点】 その他

➤ 監査（GCP第23条第3項のガイドンス3）

監査担当者は、監査を行った治験について、監査が実施されたことを証明する監査証明書を作成し、証明した日付、証明者を明記の上、治験依頼者に提出すること。

➤ 治験の中止等（GCP第24条第2項のガイドンス2）

治験依頼者は、治験を中止する場合、又は被験薬の品質、有効性及び安全性に関する問題により治験を中断する場合には、その旨及びその理由の詳細を規制当局にも文書により通知すること。

➤ 治験を製造販売後臨床試験に切り替え継続実施する場合（GCP第56条のガイドンス2）

製造販売後臨床試験の依頼をしようとする者は、承認日から製造販売後臨床試験に切り替えられるよう、GCPガイドンスを参照し、あらかじめ必要な対応を講じておくこと。

本日の内容

2. 医師主導治験での事例と留意事項

自ら治験を実施する者とは

- その所属する実施医療機関において自ら治験を実施するために治験の計画を厚生労働大臣に届け出た治験責任医師をいう。
- 一の治験実施計画書に基づき複数の実施医療機関において共同で治験を行う場合にあっては、代表して治験の計画を届け出た治験調整医師を含む。

(GCP第2条第27項)

「自ら治験を実施する者」には、治験責任医師としての責務に加え、企業治験における治験依頼者としての責務も課される。

医師主導治験特有の『改善すべき事項』の通知事例

- ◆ 自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、監査計画書を実施医療機関の長に提出し、治験の実施の承認を得なければならないが、提出していなかった。
(GCP第15条の7)
- ◆ 実施医療機関の長は、あらかじめIRBの意見を聴く際、監査計画書をIRBに提出していなかった。
(GCP第30条第1項)
- ◆ 実施医療機関の長は、モニタリング報告書又は監査報告書を受け取っていたが、治験が適切に行われているかどうか又は適切に行われていたかどうかについて、IRBの意見を聴いていなかった。
(GCP第31条第4項)
- ◆ IRBは、監査計画書が提出されていないまま、治験の実施について審査し、問題ない旨の意見を述べていた。
(GCP第32条第1項)

医師主導治験におけるモニタリング及び監査①

➤ モニタリングの実施（GCP第26条の7）

第1項 自ら治験を実施する者は、モニタリングに関する手順書を作成し、IRBの意見を踏まえて、当該手順書に従って、モニタリングを実施させなければならない

第2項 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してはならない

➤ 監査の実施（GCP第26条の9）

第1項 自ら治験を実施する者は、監査に関する計画書及び業務に関する手順書を作成し、IRBの意見を踏まえて、当該計画書及び手順書に従って監査を実施させなければならない

第2項 監査担当者は、当該監査に係る治験を実施する医療機関において当該治験の実施（その準備及び管理を含む。）及びモニタリングに従事してはならない

医師主導治験におけるモニタリング及び監査②

➤ モニターの責務(GCP第26条の8)

モニターは、モニタリングを実地に実施したときは、**モニタリング報告書**を自ら治験を実施する者及び当該モニタリングに係る実施医療機関の長に提出しなければならない。

➤ 監査担当者の責務(GCP第26条の9)

監査担当者は、監査を実施した場合には、監査で確認した事項を記録した監査報告書及び監査が実施されたことを証明する監査証明書を作成し、これを自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長に提出しなければならない。

➤ 継続審査、IRBの責務(GCP第31条、第32条)

- 医師主導治験では、**実施医療機関の長はモニタリング報告書及び監査報告書を入手した場合、IRBの意見を聴くことが求められる。**

→モニタリング及び監査が適切に実施されたことを確認するための規定であり、治験が適切に行われたことについて、モニタリング、監査及びIRBが相互に点検する趣旨のもの

医師主導治験における実施医療機関の長への事前提出資料

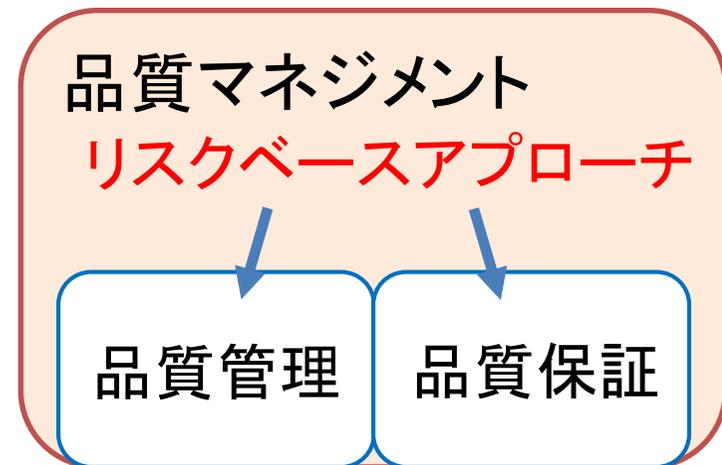
- 自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、次に掲げる文書を実施医療機関の長に提出し、治験の実施の承認を得なければならない(GCP第15条の7)
 - 企業治験で求められる文書に加えて、以下の文書が必要
 - ✓ モニタリングに関する手順書
 - ✓ 監査に関する計画書及び業務に関する手順書
 - ✓ 治験使用薬の管理に関する事項を記載した文書
 - ✓ この省令の規定により自ら治験を実施する者及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書
 - ✓ 実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第41条第2項各号に掲げる記録を閲覧に供する旨を記載した文書
 - ✓ 実施医療機関がこの省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる旨を記載した文書
 - ✓ その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書

→実施医療機関の長の承認を得る過程で、IRBでの治験実施に関する審議を実施する。

医師主導治験に関する品質マネジメント

- 自ら治験を実施する者は、治験の全ての過程において品質マネジメントのためのシステムを履行し、被験者保護及び治験結果の信頼性確保に必要な不可欠な活動に重点的に取り組むものとする。
- 治験の品質保証及び品質管理のために使用する方法は、治験固有のリスク及び収集する情報の重要性に対して釣り合いのとれたものとするべきである。

➡ 品質マネジメントの詳細については、「治験における品質マネジメントに関する基本的考え方について」（令和元年7月5日付け薬生薬審発0705 第5号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）を参照してください。



その他、医師主導治験に関する留意事項

➤ 被験者に対する補償措置（GCP第15条の9）

被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。

- 措置：保険への加入、副作用等の治療に関する医療体制の提供 他
- 補償に係る手順書を定めておくこと。

➤ 治験薬・**治験使用薬**の管理・品質の確保（GCP第26条の2第5項、第26条の3）

自ら治験を実施する者は、治験薬の製造に関する記録、治験薬の品質に関する試験の記録を作成、又は入手しなければならない。

- 自ら**治験使用薬**を製造しない場合は、治験薬提供者から記録を入手する。
- 治験薬の品質確保に関して、治験薬提供者との間で文書等により、明確な取り決め等を行うこと。

【ガイドンス改正点】 医師主導治験

- 治験の中止等(GCP第26条の10第2項のガイドンス2)
自ら治験を実施する者は、治験を中止する場合、又は被験薬の品質、有効性及び安全性に関する問題により治験を中断する場合には、その旨及びその理由の詳細を規制当局にも文書により通知すること。
- 症例報告書(GCP第47条第1項のガイドンス1)
症例報告書は自ら治験を実施する者が保存すること。

【参考】

医師主導治験のチェックリスト

医師主導治験用のチェックリストをPMDAの以下ホームページにて公開しておりますので、ご活用ください。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/gcp/0002.html>

審査関連業務
▣ 審査関連業務の概要
▣ 相談業務
▣ 治験関連業務
▣ 承認審査業務(申請、審査等)
▣ 信頼性保証業務 (GLP/GCP/GPSP)
▣ GLP適合性調査
▣ GCP実地調査/適合性書面調査
■ 医薬品のGCP実地調査/ 適合性書面調査
■ 医療機器のGCP実地調査/ 適合性書面調査
■ チェックリスト、管理シート等
■ 各種関連通知
▣ 再審査/再評価/使用成績 評価資料適合性調査

チェックリスト・管理シート等

※チェックリストは申請者や医療機関の皆様方の参考のために公開しています。自己点検等にご活用ください。

医薬品

申請者・治験依頼者・自ら治験を実施する者等用

- ・ [新医薬品GCP実地調査・適合性書面調査チェックリスト\(治験依頼者用\)](#)
- ・ [新医薬品適合性書面調査\(品質・非臨床\)チェックリスト](#)
- ・ [新医薬品GCP実地調査・適合性書面調査チェックリスト\(医師主導治験・自ら治験を実施する者用\)](#)
- ・ 後発医薬品GCP実地調査については、「[新医薬品GCP実地調査・適合性書面調査チェックリスト](#)」をご覧ください。
- ・ 医薬品製造販売後臨床試験GCP適合性調査チェックリストについては、[こちら](#)をご覧ください。
- ・ 市販後臨床試験GCP適合性調査チェックリストについては、[こちら](#)をご覧ください。
- ・ [EDC管理シート\(治験依頼者／製造販売業者用\)version 1.00](#)
- ・ [GCP管理シート\(治験依頼者用\)](#)

医療機関用

- ・ [新医薬品GCP実地調査チェックリスト\(医療機関用\)](#)
- ・ [新医薬品GCP実地調査チェックリスト\(医師主導治験・医療機関用\)](#)
- ・ 後発医薬品GCP実地調査については、「[新医薬品GCP実地調査チェックリスト](#)」をご覧ください。
- ・ 医薬品製造販売後臨床試験GCP適合性調査チェックリストについては、[こちら](#)をご覧ください。