
医薬品のGCP実地調査の 現状と留意点

医薬品医療機器総合機構
信頼性保証部

本日の内容

1. イントロダクション

- GCP省令・ガイダンス改正について

2. 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

3. 医師主導治験での事例と留意事項

本日の内容

1. イントロダクション

- GCP省令・ガイダンス改正について

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）

医薬品GCP省令改正について

令和2年12月25日 厚生労働省令第208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

押印を求める手続きの見直し等のための省令の一部改正

第47条(症例報告書)

第52条・第53条(同意文書)

令和3年1月29日 厚生労働省令第15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

第7条・第15条の4(治験実施計画書改訂が必要な事項として「被験薬」から「治験使用薬」の「品質、有効性及び安全性に関する事項を知ったとき」に変更。)

第16条・第26条の2(第16条・第26条の2に掲げる記載してはならない事項の規定除外に係る追記)

第20条(第20条第2項に基づき実施医療機関に通知すべき重篤な副作用等の発現症例一覧等の対象について「当該治験使用薬ごと」から「当該被験薬ごと」へ変更)

第22条・第26条の8(モニタリング報告書の記載事項に係る変更(「日時」から「日付」))

第46条(治験責任医師等は、IRBが事前に承認した治験実施計画書を遵守して治験を実施しなければならない旨を追記)

第51条(説明文書に記載すべき事項から、治験責任医師の「職名」を削除)

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、令和2年8月31日付GCPガイドンス改正箇所を緑字で示す。

GCPガイドンス改正について

令和3年7月30日 薬生薬審発0730第3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. 被験者の健康被害に関する補償について手順書を作成することを明記
2. 治験国内管理人は海外治験依頼者に日本の規制について情報提供することを明記
3. 実施医療機関の在庫保管分から治験使用薬を使用する場合の対応を追記
4. 非盲検下における治験使用薬の管理に関する規定を追記
5. 電子カルテ等から症例報告書へ自動転記されるシステムを利用する場合に、治験の品質保証及び品質管理が適切に履行できる場合にあつては、必ずしも全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を明記
6. 医師主導治験もIRBの審査の対象となる文書に改訂があつた際に審査が必要な旨を明記
7. 治験届について、IRBの初回審査の結果が「修正の上で承認」であつた場合、修正が必要とされた文書は最新のものとして通知する必要がある旨を追記

GCPガイドンス改正について

令和3年7月30日 薬生薬審発0730第3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

8. 治験分担医師の削除について、IRBの審査が必要である旨を明記
9. 同意文書への署名において、被験者が説明文書を読み理解できるものの自ら署名し、日付を記入することができない場合の代筆に係る追記
10. 緊急状況下における救命的治験に関する記載で、被験者となるべき者の代諾者と連絡は取れるが文書による説明及び同意を得ることができない場合の取扱いを追記
11. 医薬品の承認後も治験を製造販売臨床試験に切り替え継続する場合の手続きについて追記
12. 押印廃止に伴う記載整備

以降のスライドでは、令和3年7月30日付GCPガイドンス改正箇所を青字で示す。

本日の内容

2. 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

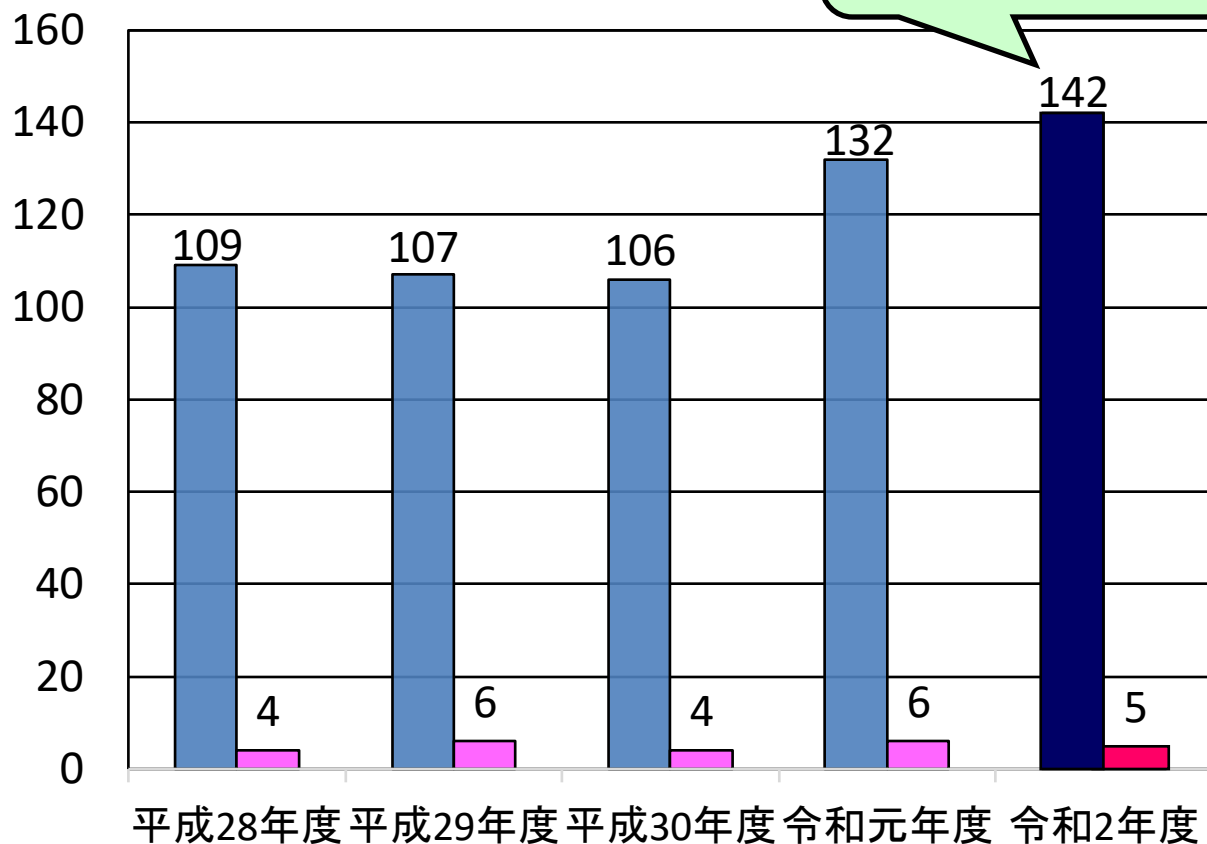
○有効性や安全性の評価に影響を及ぼす事例の有無

(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

新医薬品のGCP実地調査実績の推移

件数



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2年度 GCP実地調査実績

		件数 ²⁾	治験依頼者	医療機関 ⁵⁾	症例数
新医薬品 ¹⁾		142	119	255	4229
企業 主導治験	国内調査	128	115	239	3219
	海外調査	5 ³⁾	4	6	895
医師主導治験		10 ⁴⁾		10	115
後発医薬品 ¹⁾		7	7	7	685
国内調査		7	7	7	685
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。
- 5) 実施通知を発出せず、治験依頼者等による実施医療機関の管理状況を重点的に確認する方法により調査した実施医療機関数も含む

新医薬品の海外GCP実地調査実績(平成20年度～令和2年度)

調査実施治験依頼者数(CRO数を含む)	H20～R2年度 累計 ¹⁾	国別の内訳					
		アメリカ		スイス		ブラジル	
調査件数 ²⁾	89						
調査実施治験依頼者数(CRO数を含む)	86	アメリカ	29	スイス	2	ブラジル	1
		ドイツ	9	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	6	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	オーストラリア	1
		ポーランド	3	フィリピン	1		
調査実施医療機関数 ³⁾	115	アメリカ	28	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
		ドイツ	12	インド	2	ブラジル	1
		韓国	11	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	オーストラリア	2		
カナダ	4	オランダ	1				

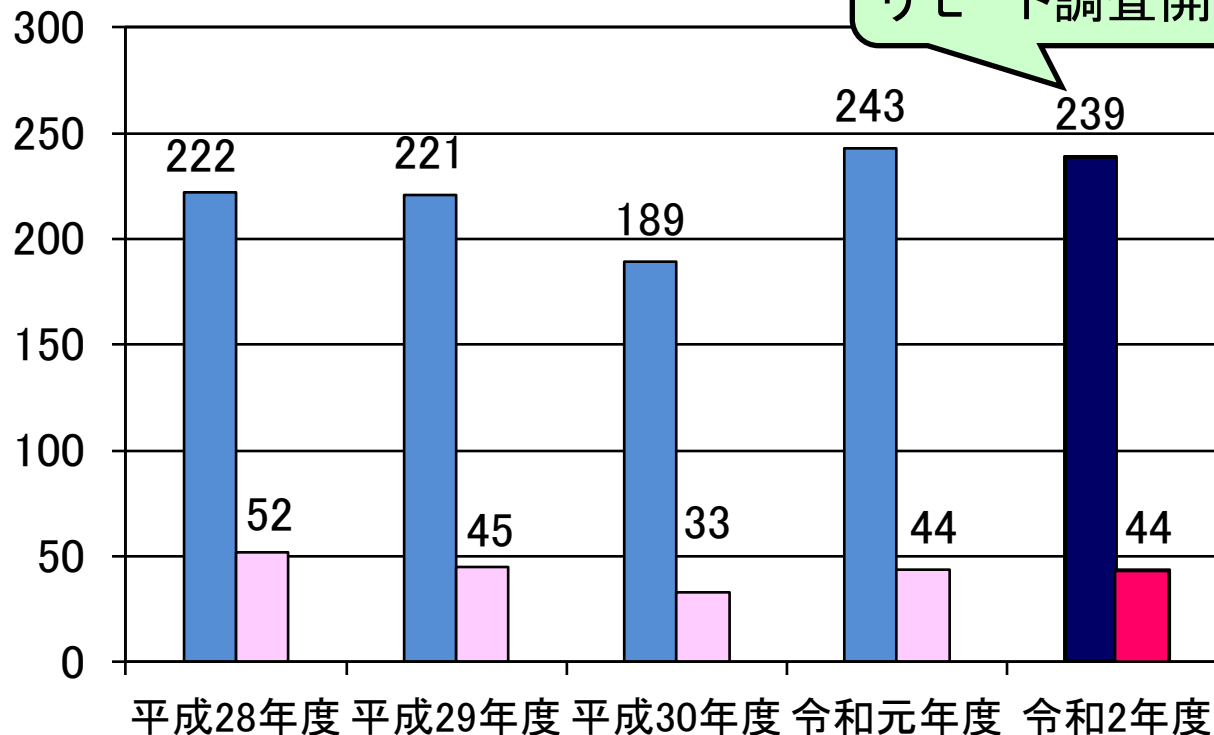
- 1) 平成20年4月～令和3年3月に結果通知を発出した品目を対象
- 2) 結果通知発出数(申請者単位)
- 3) 実施通知を發出せず、治験依頼者等による実施医療機関の管理状況を重点的に確認する方法により調査した実施医療機関数も含む

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

令和2年度から
リモート調査開始



- 調査実施医療機関数 *1
- うち、改善すべき事項を通知した医療機関数
- 調査実施医療機関数 *2
- うち、改善すべき事項等を通知した医療機関数 *3

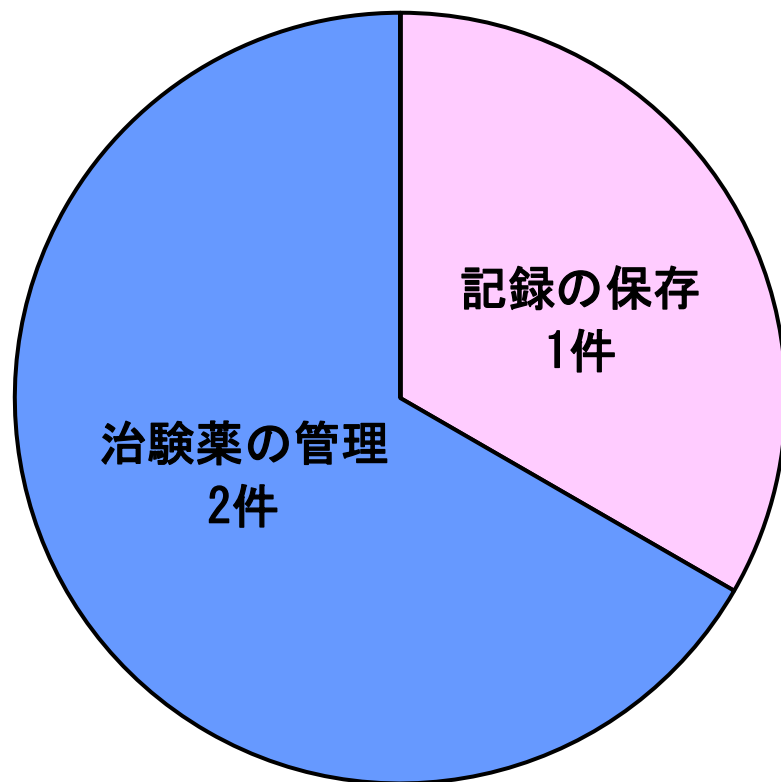
*1: 各年度に結果通知を発出した実施医療機関数(延べ数)

*2: 実施通知を発出せず、治験依頼者等による実施医療機関の管理状況を重点的に確認する方法により調査した実施医療機関数も含む

*3: 治験依頼者を介し実施医療機関に伝達した改善すべき事項に相当する事項も含む

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2年度 新医薬品に係る国内調査、新GCP適用治験のみ)



- 記録の保存 (第41条)
- 治験薬の管理 (第39条)

(全3件)

* 令和2年4月～令和3年3月に結果通知を発出した128品目を対象

* 治験依頼者を介し実施医療機関に伝達した改善すべき事項に相当する事項の件数を含む 15

記録の保存に関する事例

令和2年度の調査で認められた事例

- ◆ 『診療録』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。
- ◆ 『同意文書』が保存されていなかった。
- ◆ 『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。

- ・ 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2年度の調査で認められた事例

- ◆ 誤った薬剤番号の治験薬を投与していた。
- ◆ 使用期限切れの治験薬を投与していた。

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。
 - 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。
- ◆ 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。
- ◆ 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。

【ガイドンス改正点】 治験使用薬の定義の追記

「治験使用薬」とは？（GCP第2条のガイドンス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条のガイドンス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条のガイドンス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、治験依頼者は、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に基づき対応すること。**

【ガイドンス改正点】 治験使用薬の管理

- 実施医療機関から被験者宅への治験使用薬の交付（GCP第39条のガイドンス6）

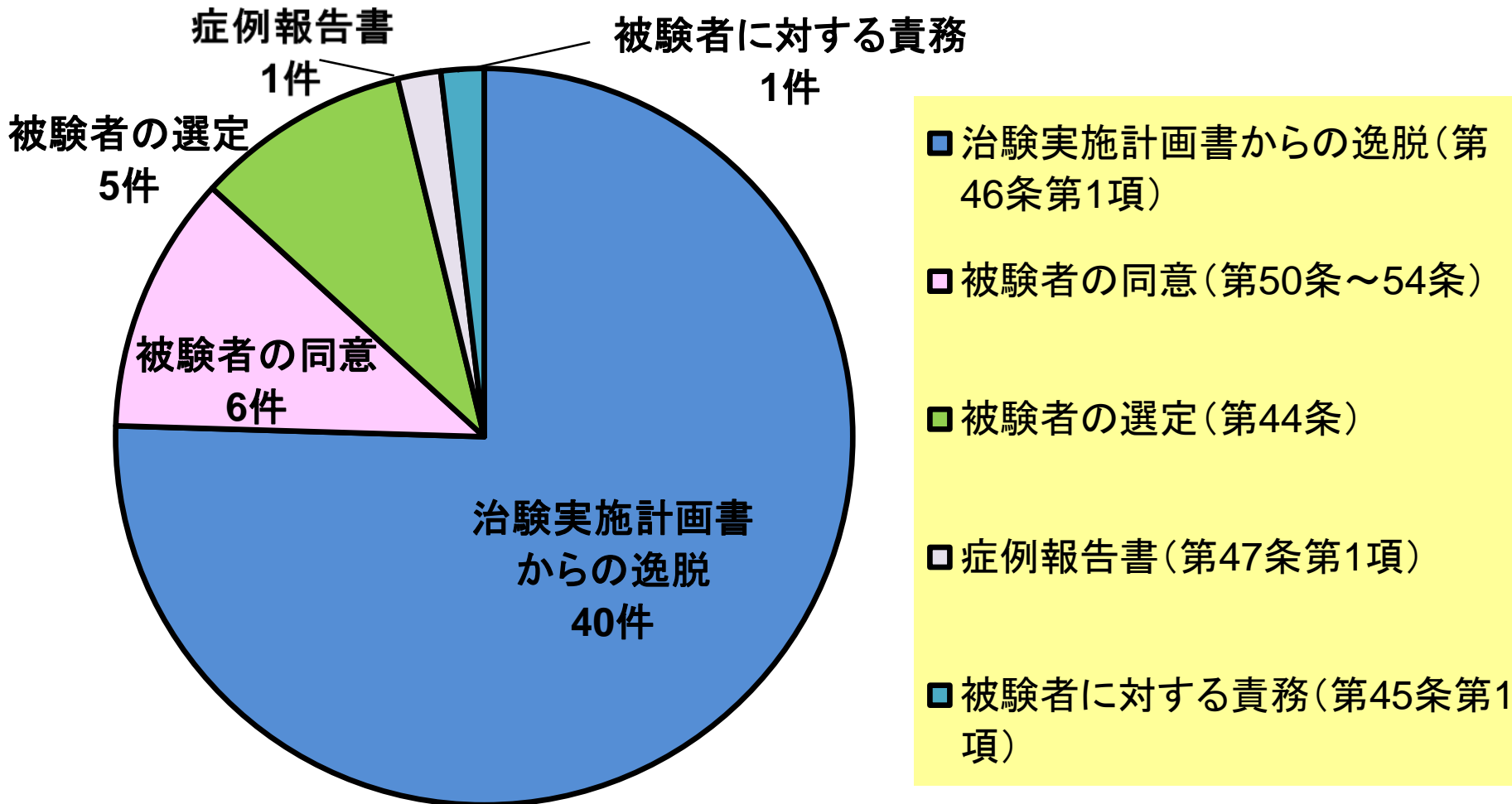
実施医療機関は、治験責任医師等により治験使用薬の投与開始又は投与継続可能と判断された被験者において、必要な場合には、当該試験の内容（治験使用薬の性質、投与経路及び投与期間等）、被験者の状態等を考慮した上で、治験責任医師の責任のもと実施医療機関から被験者宅に治験使用薬を届けることができる。この場合、実施医療機関は、運搬中の治験使用薬の品質管理に加え、被験者への交付を確実にを行うための必要な手順を定めておくこと。

- 運送業者を用いた被験者宅への治験使用薬の配送（GCP第39条のガイドンス7）

実施医療機関は、運搬業者を用いて被験者宅に治験使用薬を配送する場合には、第39条の2の規定に基づき、当該業務を受託する者との契約を締結すること。

実施医療機関への改善すべき事項*の内訳(個別症例)

(令和2年度 新医薬品に係る国内調査、新GCP適用治験のみ)



(全53件)

* 令和2年4月～令和3年3月に結果通知を発出した128品目を対象

* 治験依頼者を介し実施医療機関に伝達した改善すべき事項に相当する事項の件数を含む 23

治験実施計画書からの逸脱に関する事例①

令和2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制限薬の規定が遵守されていなかった。

(有害事象関連)

- ◆ 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

(不要な採血)

- ◆ 不要な血液検査のための採血が実施されていた。

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。
- ◆ 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。
- ◆ 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。

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2年度の調査で認められた事例

- ◆ 説明文書を改訂したが、改訂後の説明文書により、被験者から同意を取得していなかった。
- ◆ 説明を行った治験責任医師等による日付の記載及び署名がなされていなかった。

過去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。
- ◆ 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。
- ◆ 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。)

※同意文書への記名押印は廃止となり、署名のみ

【ガイドンス改正点】 同意文書等への署名等

- 被験者が説明文書の内容を理解することができるものの、疾病等の影響で自ら同意文書に署名し、日付を記入することができない場合（GCP第52条第1項のガイドンス3）

同意に際して被験者となるべき者に代わって記入をしうる者（いわゆる代筆者）として、代諾者と同等の者を要する。この場合には、被験者となるべき者に加え、代諾者と同等の者に対して、文書により説明され、被験者となるべき者が治験への参加に口頭で同意し、代諾者と同等の者が同意文書にその旨を代筆し、経緯及び被験者との関係を記入した上で、自らも署名し、日付を記入すること。

なお、代諾者と同等でない者が代筆者として同意文書に記入することがやむを得ない場合にあっては、公正な立会人が、説明及び同意に立ち会い、その旨を同意文書に記録しておくこと。また、代筆者に加えて、立会人も同意文書に署名し、自ら日付を記入することにより、被験者となるべき者が治験の内容等を理解し、自由意思により同意を与えたものであることを証すること。

- 公正な立会人の定義（GCP第2条のガイドンス18）

「公正な立会人」とは、治験の実施から独立し、治験に関与する者から不当に影響を受けない者で、被験者（又は代諾者）が同意文書等を読むことができない場合又は疾患等の影響で自ら同意文書に署名し、日付を記入することができない場合にインフォームド・コンセントの過程に立ち会う者である。

被験者の選定に関する事例

令和2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2年度の調査で認められた事例

- ◆ 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。
 - 治験責任医師等による症例報告書への氏名の記載にあたっては、治験責任医師等本人が内容を記載している旨(真正性)を担保することが求められる。

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及び氏名を記載。
 - 重大な変更又は修正については説明を記すこと。
 - 治験責任医師等による症例報告書への氏名の記載にあたっては、治験責任医師等本人が内容を記載している旨(真正性)を担保することが求められる。
- 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、これに氏名を記載すること。
 - 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。
 - 治験責任医師等による症例報告書への氏名の記載にあたっては、治験責任医師等本人が内容を記載している旨(真正性)を担保することが求められる。

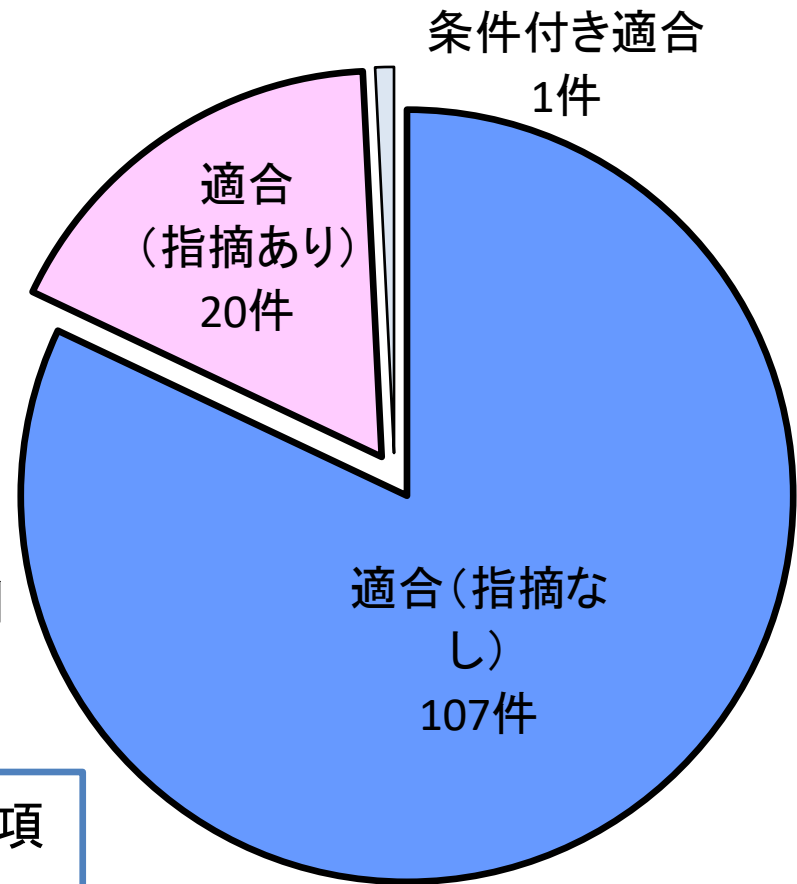
本日の内容

- ## 2. 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2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

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

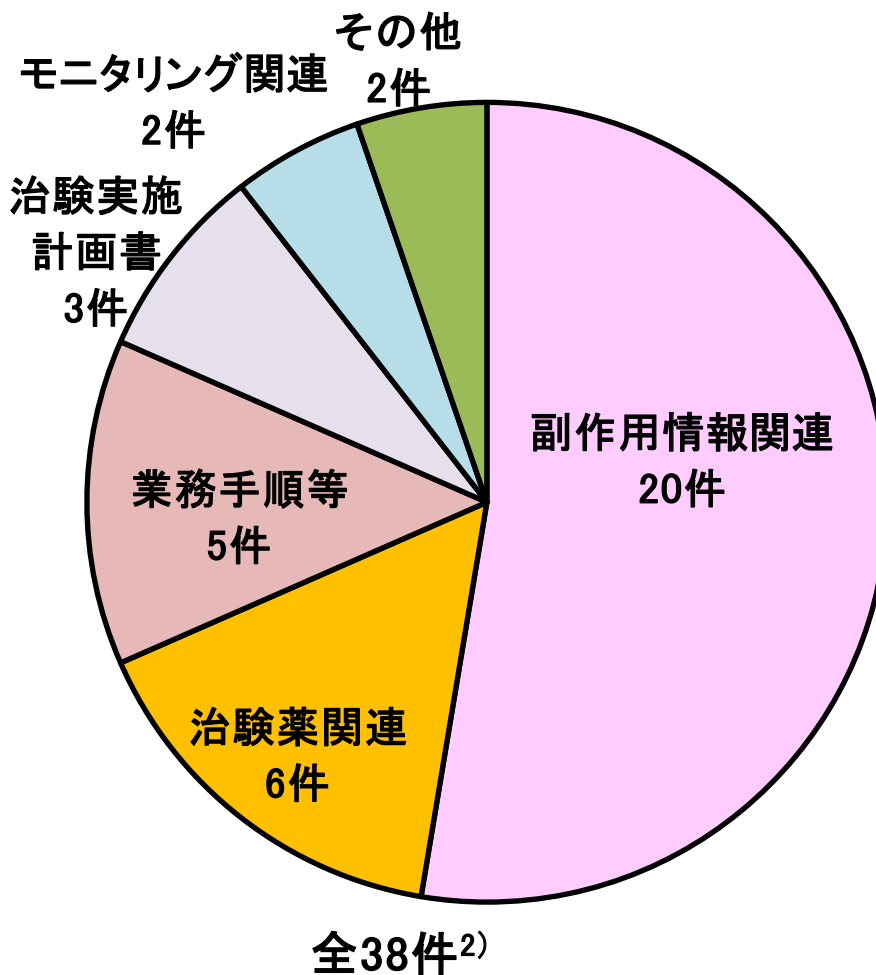


全128件²⁾

1) 令和2年4月～令和3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内訳(令和2年度)¹⁾



改善すべき事項の主な例

- 副作用情報関連(第20条)**
副作用情報の収集・伝達
- 治験薬関連(第16条、第17条)**
治験薬の管理・交付
- 業務手順等(第4条)**
手順書の作成
- 治験実施計画書(第7条)**
治験実施計画書の作成・改訂
- モニタリング関連(第21条)**
治験実施計画書からの逸脱 1件
症例報告書 1件
- その他**
治験薬概要書(第8条) 1件
医療機関の長への事前提出(第10条) 1件

1) 令和2年4月～令和3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2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)

- ◆ 承認効能・効果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。
 - － GCP第16条第5項に掲げる記録を作成していなかった。
 - － 治験薬の管理に関する手順書を作成していなかった。(第16条第1項、第4項、第5項、第6項、第17条第1項)

(GCP第21条関連)

- ◆ モニタリングにて、原資料と症例報告書との不整合に関して把握していなかった、若しくは治験薬投与中止基準不遵守を適切な時期に把握しておらず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ごとに、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付
 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】モニタリングの実施

- モニタリングの実施（GCP第21条第1項のガイダンス6）

モニタリング計画書では、モニタリング戦略、モニタリングにおける全ての関係当事者の責務、使用する様々なモニタリング方法及びその使用根拠を説明するとともに重要なデータ及びプロセスのモニタリングについて強調して説明すべきである。なお、実施医療機関及びその他の施設において、治験の品質保証及び品質管理が適切に履行できる場合にあっては、必ずしも全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とする。例えば、実施医療機関が保有する電子カルテシステム等の原資料から、治験依頼者が準備した症例報告書等の電子データ処理システムへ自動転記できる仕組みを構築し（構築した仕組みを変更する場合を含む）、あらかじめ適切なシステムバリデーションを行ったうえで、当該仕組みを活用するための具体的な手順等が整備され、かつ、当該仕組みを活用した場合に正確、かつ完全に転記できることが保証されている場合等は、これに該当する。

【ガイダンス改正点】治験薬又は治験使用薬の管理

- 治験薬の管理（GCP第16条第2項のガイダンス1）
治験依頼者は、治験薬又はその容器若しくは被包（内袋を含む）に予定される販売名等が記載されているものを治験薬として用いる場合には、市販薬との取り違えを防止するための適切な措置を講じておくこと。
- 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。

【ガイダンス改正点】業務手順書等

- 業務手順書等（GCP第4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、治験依頼者になることを意図した者であり、治験の依頼に係る治験実施計画書の作成、実施医療機関及び治験責任医師の選定、治験薬概要書の作成、**健康被害の補償に関する業務**、**治験使用薬**の管理、**治験使用薬等**の副作用情報等の収集、モニタリング及び監査の実施、総括報告書の作成、記録の保存等の業務について手順書を作成すること。
- 治験使用薬に係る手順書（GCP第4条第1項のガイダンス5）
治験依頼者は、**実施医療機関に交付する治験使用薬について**、第16条第6項に基づき、実施医療機関の治験薬管理者が**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ること。
なお、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、治験依頼者は、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】治験実施計画書等

- 治験実施計画書の合意（GCP第7条第4項、第5項のガイダンス4、GCP第7条第4項、第5項のガイダンス5）

治験の依頼をしようとする者は、治験責任医師となるべき者と協議した後、治験実施計画書の内容及び当該治験実施計画書を遵守することについて治験責任医師となるべき者と合意すること。治験の依頼をしようとする者と治験責任医師となるべき者は、この合意を証するため、治験実施計画書又はそれに代わる文書にそれぞれ署名し、各自日付を記入すること。

治験責任医師となるべき者は、治験の依頼をしようとする者と治験実施計画書の内容に合意し、また、当該治験実施計画書を遵守することについて合意した旨を証するため、治験の依頼をしようとする者とともに治験実施計画書又はそれに代わる文書に署名し、日付を記入すること。

【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（添付文書又は注意事項等情報、インタビューフォーム、学術論文等。添付文書又は注意事項等情報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又は注意事項等情報、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

【ガイダンス改正点】 その他

➤ 治験国内管理人（GCP第15条のガイダンス1）

治験国内管理人は、本邦内に住所を有しない治験の依頼をしようとする者が本邦において治験を実施するにあたり、本基準、治験に係る法令及び行政通知等を理解するために必要な資料又は情報を当該治験の依頼をしようとする者に提供すること。

➤ 治験分担医師等（GCP第43条第1項のガイダンス1）

治験責任医師は、治験関連の重要な業務の一部を治験分担医師又は治験協力者に分担させる場合には、分担させる業務と分担させる者のリストを作成し、予め実施医療機関の長に提出し、その了承を受けること（第36条第2項参照）。なお、実施医療機関の長の了承を受けた時点から業務を分担して差し支えないが、治験分担医師については治験審査委員会による審査が必要となること。また、治験実施体制に影響する治験分担医師の削除についても、治験審査委員会による審査が必要となること。

【ガイドンス改正点】 その他

➤ 緊急状況下における救命的治験（GCP第55条第1項、第2項のガイドンス1）

緊急状況下における救命的な内容の治験であって、被験者となるべき者の事前の同意が不可能で、かつ、被験者となるべき者の代諾者から同意を得ることができない場合には、次の各号の全てに該当する場合に限り治験に参加させることができる。

- (1) 被験者となるべき者に緊急かつ明白な生命の危険が生じていること。
- (2) 現在利用可能な治療方法では十分な効果が期待できないこと。
- (3) 被験薬の使用により被験者となるべき者の生命の危険が回避できる可能性が十分にあると認められること。
- (4) 予測される被験者に対する不利益が最少限度のものであること。
- (5) 代諾者となるべき者と直ちに連絡をとることができないこと。

注) 被験者となるべき者の代諾者と連絡は取れるが、文書による説明及び同意を得ることができない場合には、代諾者に対し治験参加の意思を確認した上で、(1)から(4)号の全てに該当する場合に限り治験に参加させることができる。

本日の内容

3. 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)
- ◆ 自ら治験を実施する者は、治験の実施の準備及び管理に係る業務の一部を外部機関に委託していたが、GCP第15条の8第1項に掲げる事項に関する記載が不十分な文書により当該受託者と契約を締結していた。
(GCP第15条の8第1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

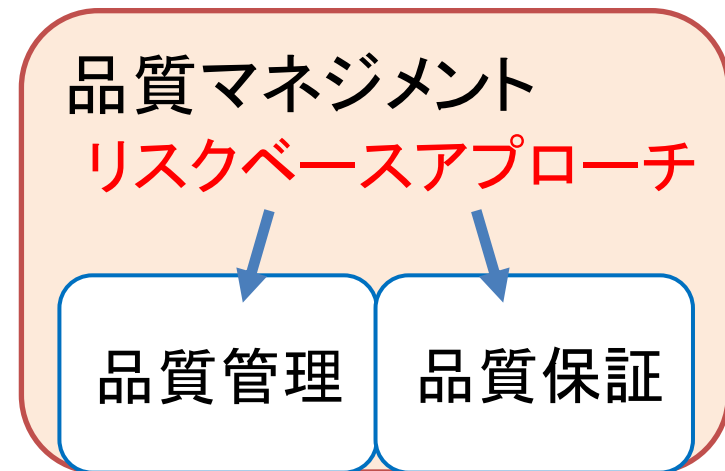
- 自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、次に掲げる文書を実施医療機関の長に提出し、治験の実施の承認を得なければならない(GCP第15条の7)
 - 企業治験で求められる文書に加えて、以下の文書が必要
 - ✓ モニタリングに関する手順書
 - ✓ 監査に関する計画書及び業務に関する手順書
 - ✓ 治験使用薬の管理に関する事項を記載した文書
 - ✓ この省令の規定により自ら治験を実施する者及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書
 - ✓ 実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第41条第2項各号に掲げる記録を閲覧に供する旨を記載した文書
 - ✓ 実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。

【ガイダンス改正点】 医師主導治験

- 治験薬又は治験使用薬の管理（GCP第26条の2項のガイダンス1）

多施設共同治験を実施する場合であって、治験実施計画書に、自ら治験を実施する者又は治験調整医師の氏名及び住所を記載する旨を記載し、治験審査委員会の承認を得たものについては、自ら治験を実施する者又は治験調整医師の氏名及び住所を記載することで差し支えないこと。

- 継続審査等（GCP第31条第2項のガイダンス3）

自ら治験を実施する者は、治験期間を通じて、治験審査委員会の審査の対象となる文書のうち、自ら治験を実施する者が提出すべき文書を最新のものにすること。当該文書が追加、更新又は改訂された場合には、その全てを速やかに実施医療機関の長に提出すること。

ご清聴ありがとうございました