
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. 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

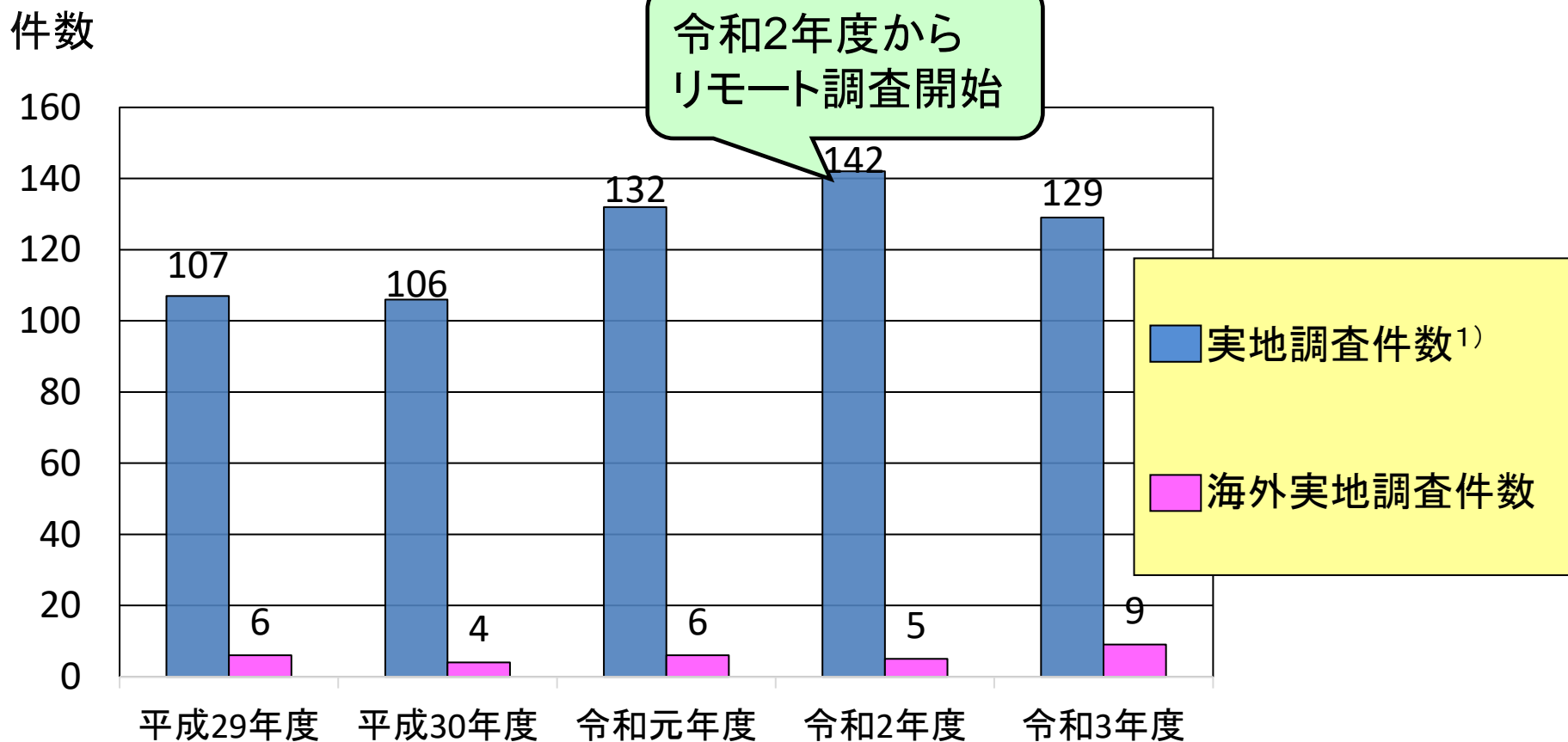
○被験者の人権等への配慮がされていたか

○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

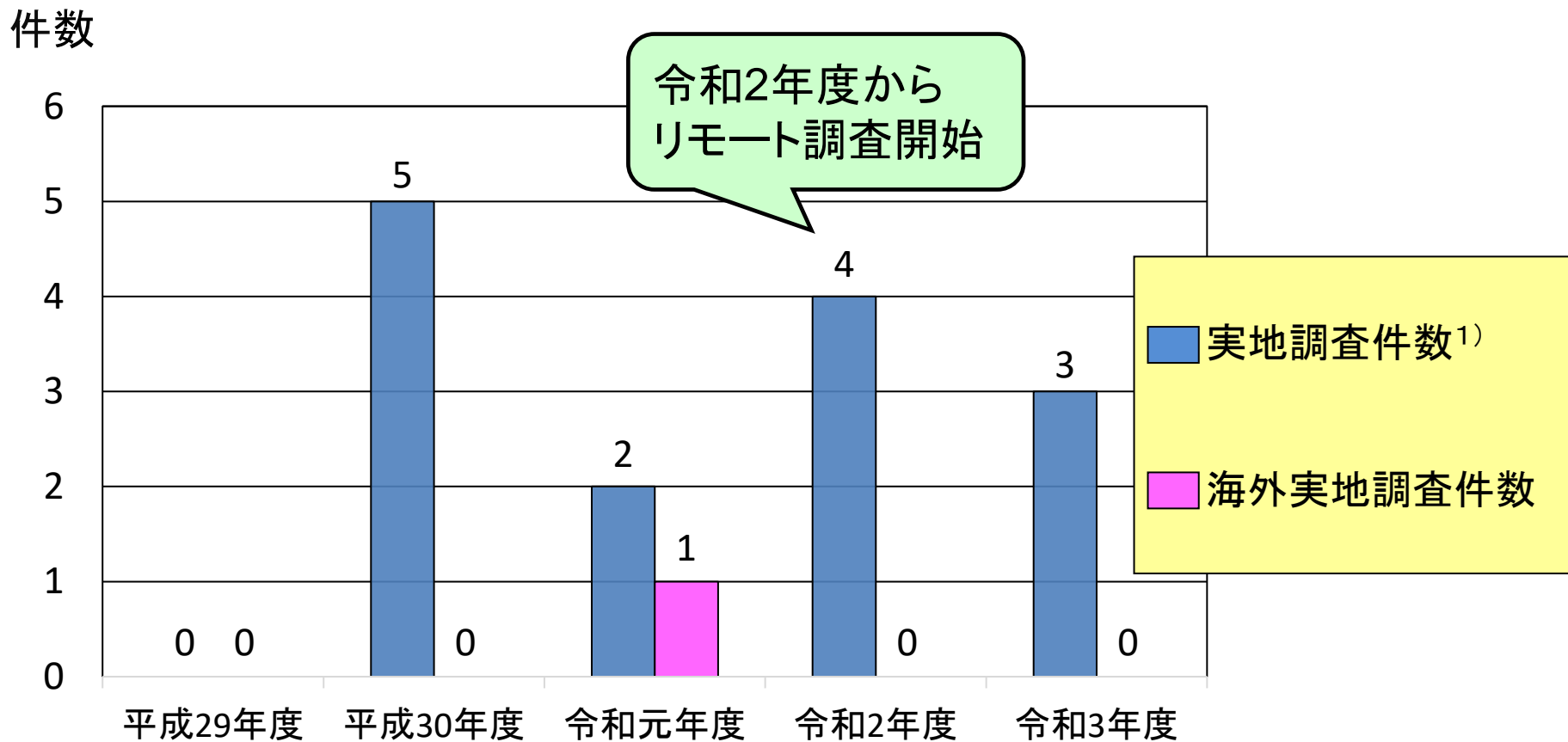
- ・緊急時に被験者に必要な措置を講ずることができるか
- ・治験審査委員会の運営状況は適切か
- ・同意の取得方法は適切か
- ・原資料等の記録の保存体制は適切か
- ・治験実施計画書に従い実施されているか
- ・治験実施計画書からの逸脱を認識し、再発防止がされているか
- ・原資料に記載された有害事象等が症例報告書に記載されているか

新医薬品のGCP実地調査実績の推移



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

再生医療等製品のGCP実地調査実績の推移



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3年度 医薬品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⁾		129	118	235	4247
企業 主導治験	国内調査	110	107	213	3210
	海外調査	9 ³⁾	11	10	785
医師主導治験		12 ⁴⁾		12	252
後発医薬品 ¹⁾		16	16	16	1759
国内調査		16	16	16	1759
海外調査		0	0	0	0

- 1) 令和3年4月～令和4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。

再生医療等製品GCP実地調査実績

		件数 ²⁾	治験依頼者	医療機関 ⁴⁾	症例数
再生医療等製品 ¹⁾		14	10	19	120
企業 主導治験	国内調査	9	9	13	38
	海外調査	1	1	1	16
医師主導治験		7 ³⁾		8	66

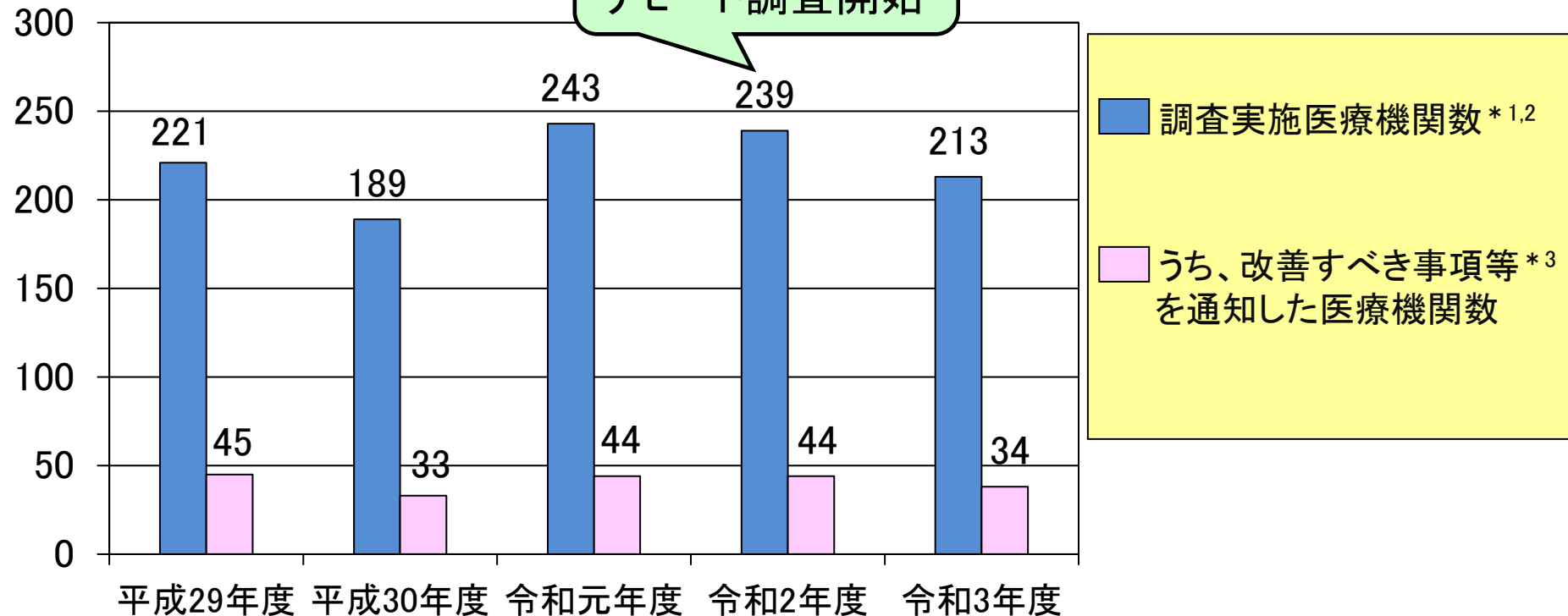
- 1) 平成29年4月～令和4年3月に結果通知を発出した品目を対象
- 2) 結果通知発出数(申請者単位)
- 3) 企業治験と同一品目で実施されたものを含む。
- 4) 実施通知を発出せず、治験依頼者等による実施医療機関の管理状況を重点的に確認する方法により調査した実施医療機関数も含む。

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



* 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: 令和2年度以降は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

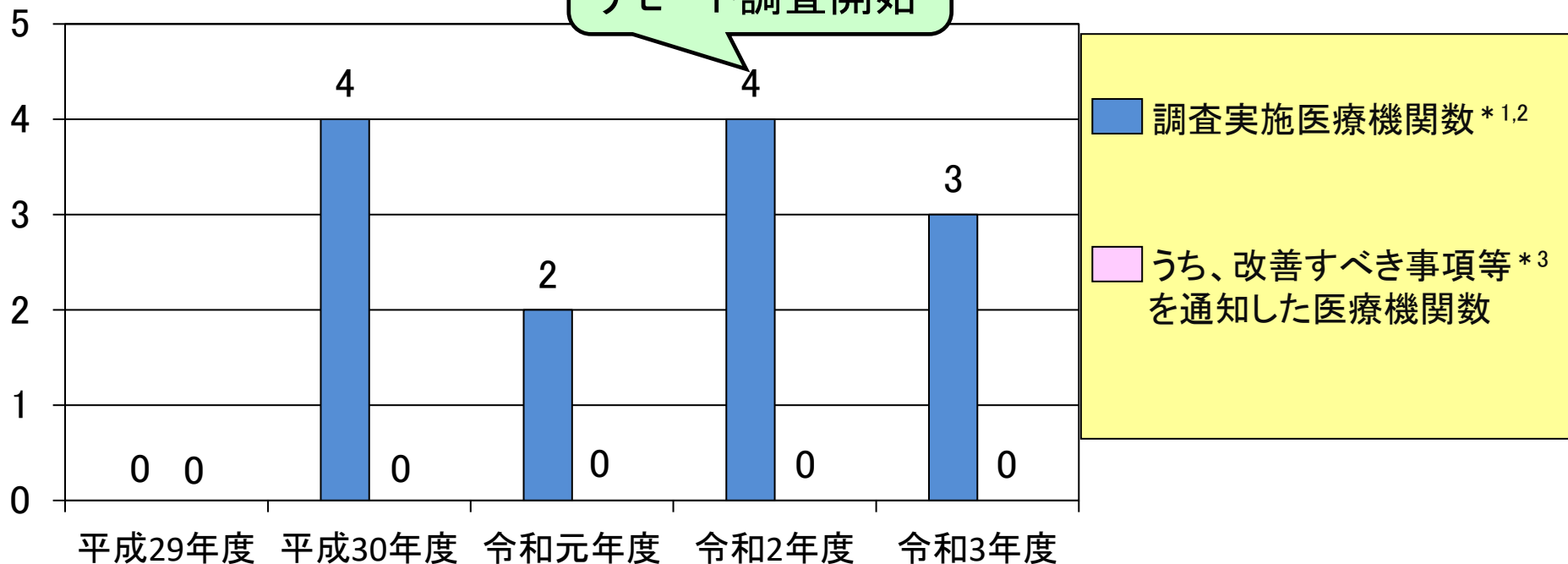
* 3: 令和2年度以降は治験依頼者を介し実施医療機関に伝達した改善すべき事項に相当する事項も含む

実施医療機関に対するGCP実地調査件数の推移

(再生医療等製品に係る国内調査、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



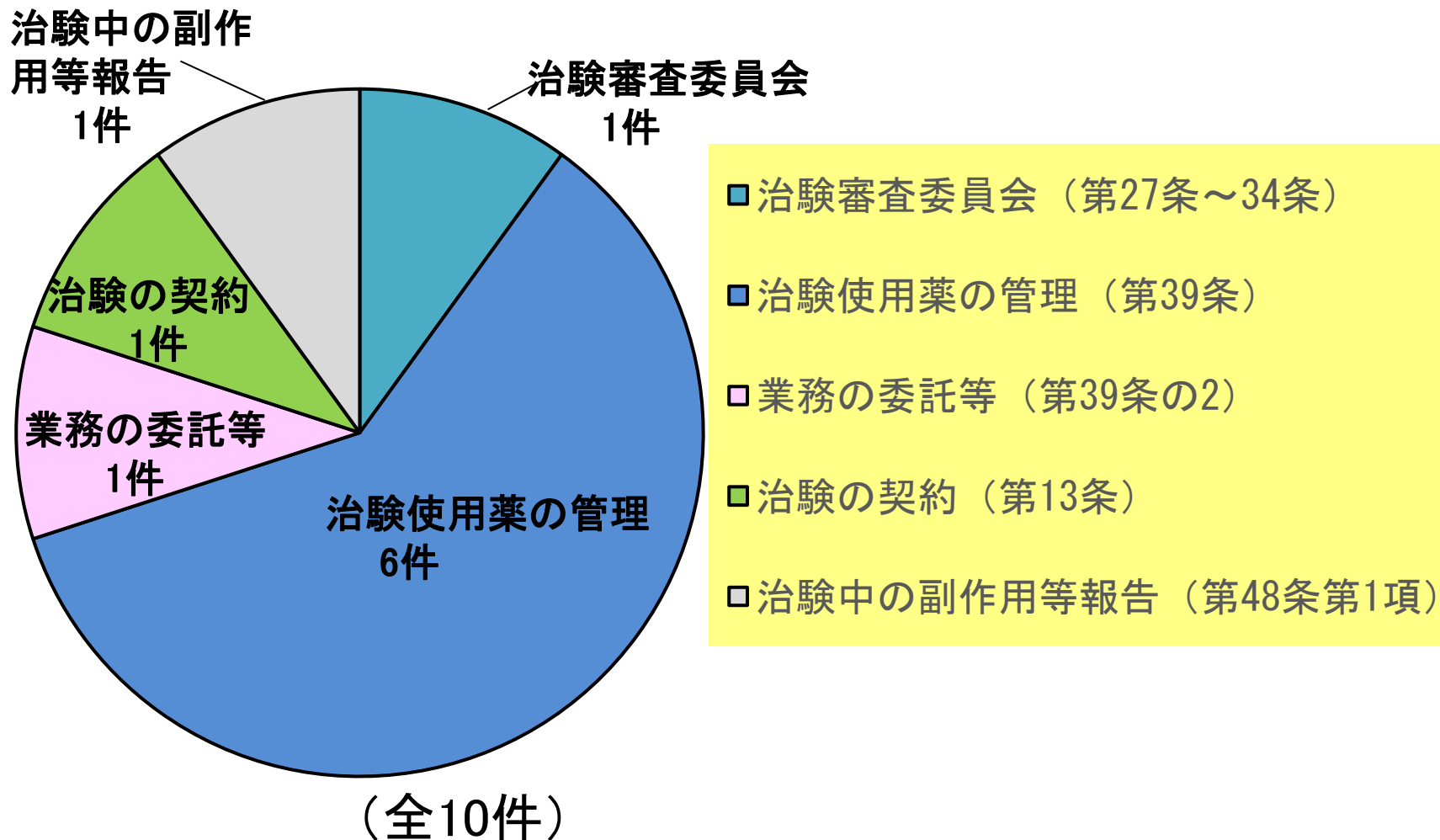
* 1: 各年度に結果通知を発出した実施医療機関数(延べ数)

* 2: 令和2年度以降は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: 令和2年度以降は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3年度 新医薬品に係る国内調査、新GCP適用治験のみ)



* 令和3年4月~令和4年3月に結果通知を発出した110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 11

治験使用薬の管理に関する事例

令和3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。
- ◆ 誤った用量の薬剤が被験者に投与されていた。
- ◆ 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。
 - 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。
- ◆ 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。

治験使用薬の管理(GCP第39条)に関する留意事項

実施医療機関の長の治験使用薬の管理責任

- 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。

業務の委託に関する事例

令和3年度の調査で認められた事例

- ◆ 治験薬の運搬業者との業務委受託契約書にGCP第39条の2第3号及び第6号に係る事項の記載がなかった。

過去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

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旨
 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

治験審査委員会(IRB)に関する事例

令和3年度の調査で認められた事例

- ◆ 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。

過去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。
- ◆ 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。
- ◆ 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。

治験審査委員会 (IRB) (GCP第27～34条)に関する留意事項①

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②

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。

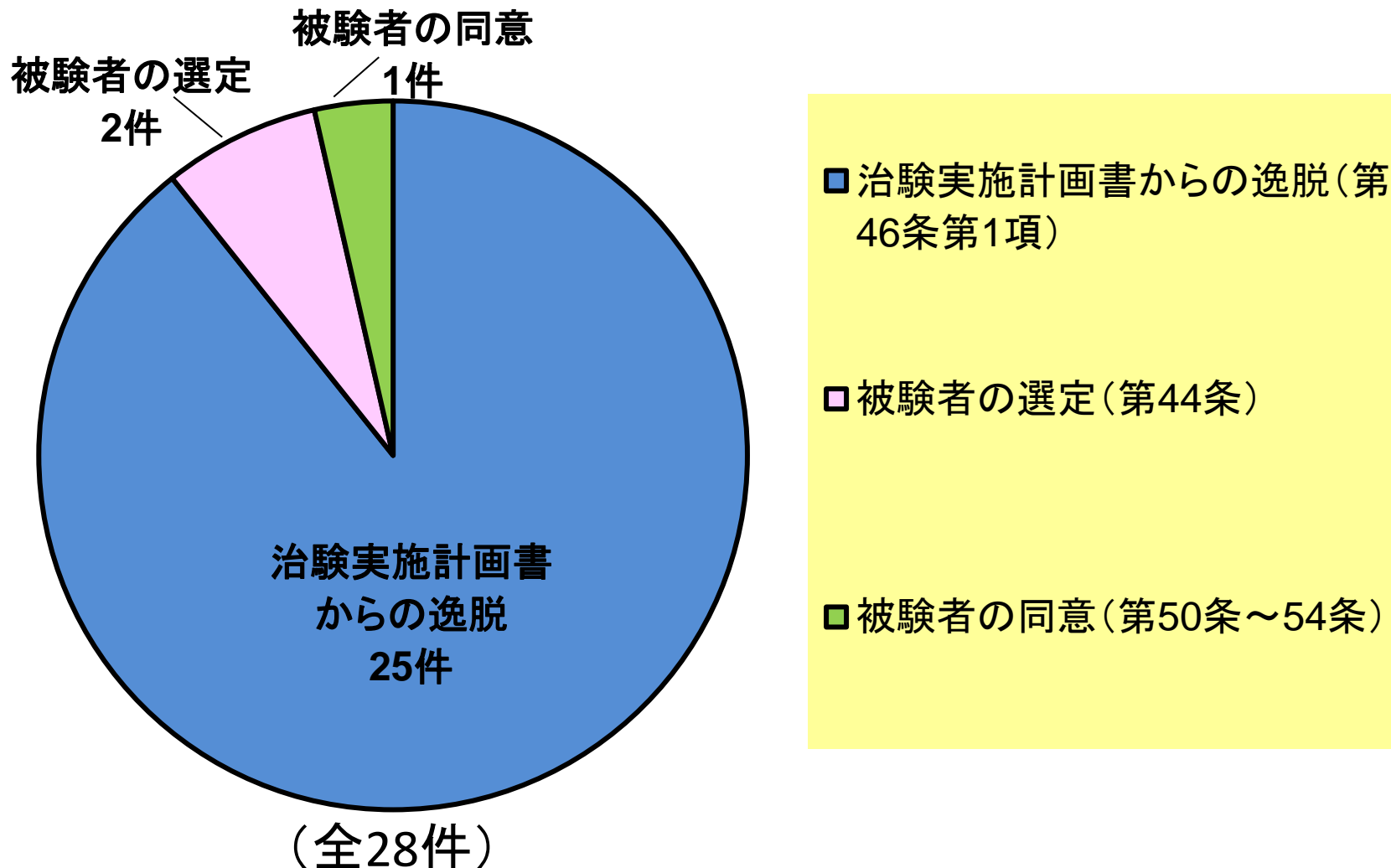
※実施医療機関の長は、定期報告で報告すべき副作用等症例がない旨をIRBに諮問しない場合であっても、IRBへ情報提供することが望ましい。

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

実施医療機関への改善すべき事項*の内訳(個別症例)

(令和3年度 新医薬品に係る国内調査、新GCP適用治験のみ)



* 令和3年4月～令和4年3月に結果通知を発出した110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 19

治験実施計画書からの逸脱に関する事例①

令和3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。
- ◆ 割付けの指示通りに治験薬が被験者に投与されていなかった。

(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の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。

(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。

(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。

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。
- ◆ 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。

被験者の選定に関する事例

令和3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。

過去の調査で認められた事例

- ◆ 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。
- ◆ 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。

被験者の同意に関する事例

令和3年度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がされていなかった。

過去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。
- ◆ 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。
- ◆ 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①

- 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。)

被験者の同意(GCP第50～54条)に関する留意事項②

- 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、治験責任医師が説明文書を改訂する必要があると認めたとときは、原則として以下の場合も、治験の参加の継続について、改めて被験者の同意を文書により得ること。

説明文書の改訂に関する治験審査委員会の承認以降の最初のVisit(治験実施計画書で規定された観察日)において、

- ✓ 治験薬投与が終了している場合
- ✓ 治験における最終観察日である場合

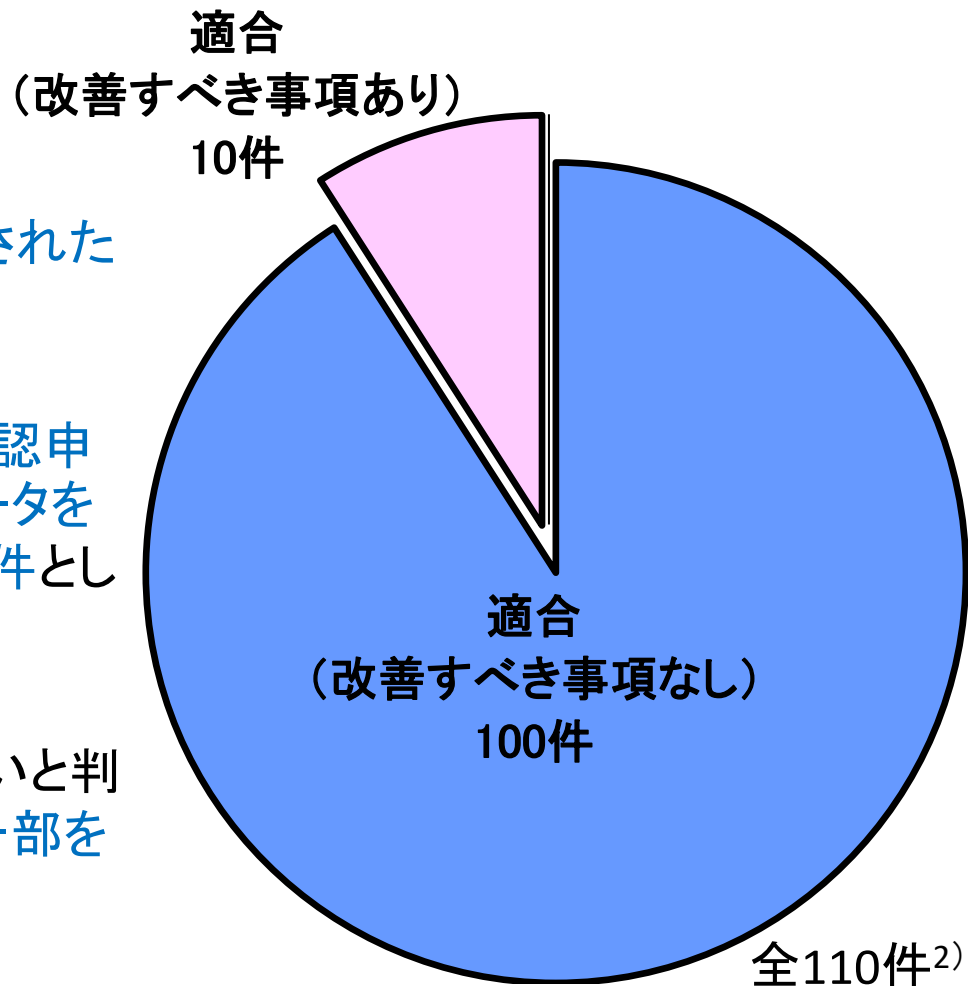
再同意が取得されていない事例が散見されます。ご注意ください。

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3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

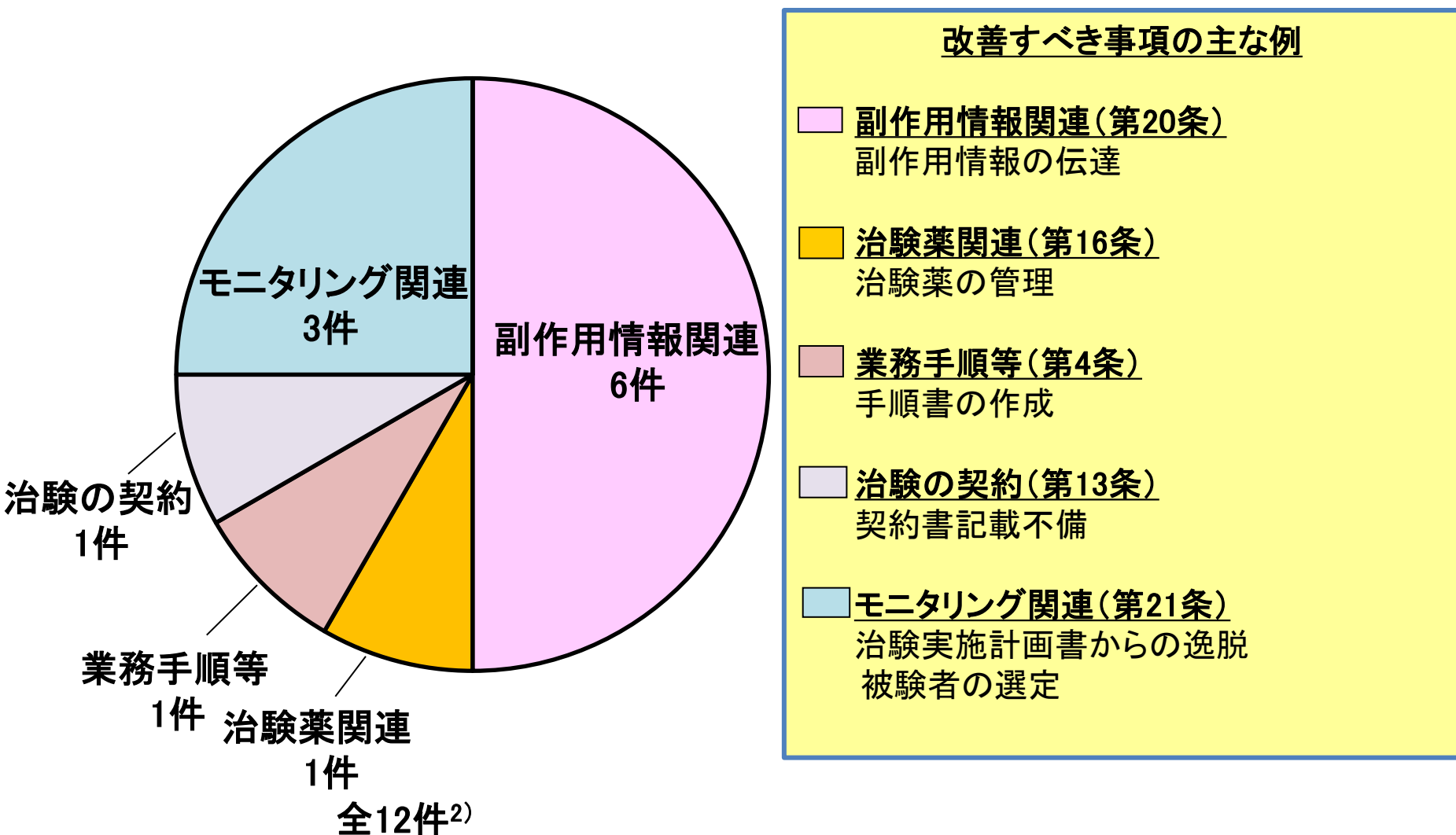


1) 令和3年4月～令和4年3月に結果通知を発出した品目を対象

2) 結果通知発出数(申請者単位)、医師主導治験を除く

※再生医療等製品は平成29年4月～令和4年3月に結果通知を発出した品目(9件)全て適合(指摘なし)

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3年度)¹⁾



1) 令和3年4月～令和4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3年度の調査で認められた事例

(GCP第20条関連)

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

(GCP第16条関連)

- ◆ 治験薬の被包(内袋を含む)等に予定される販売名等が記載されていた。

(GCP第21条関連)

- ◆ モニタリングにて、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ことに関して把握していなかった。
- ◆ 併用禁止療法に係る規定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ことに関して適切な時期に把握していなかった。

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

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。

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。

ご清聴ありがとうございました