

---

# 医薬品のGCP実地調査の現状と留意点

# 本日の内容

---

1. 企業主導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. 企業主導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

## GCP実地調査では

治験に関する記録から、治験が、被験者の人権、安全、福祉の向上を図り、治験実施計画書を遵守して実施され、科学的な質と成績の信頼性が確保されているかを検証します。

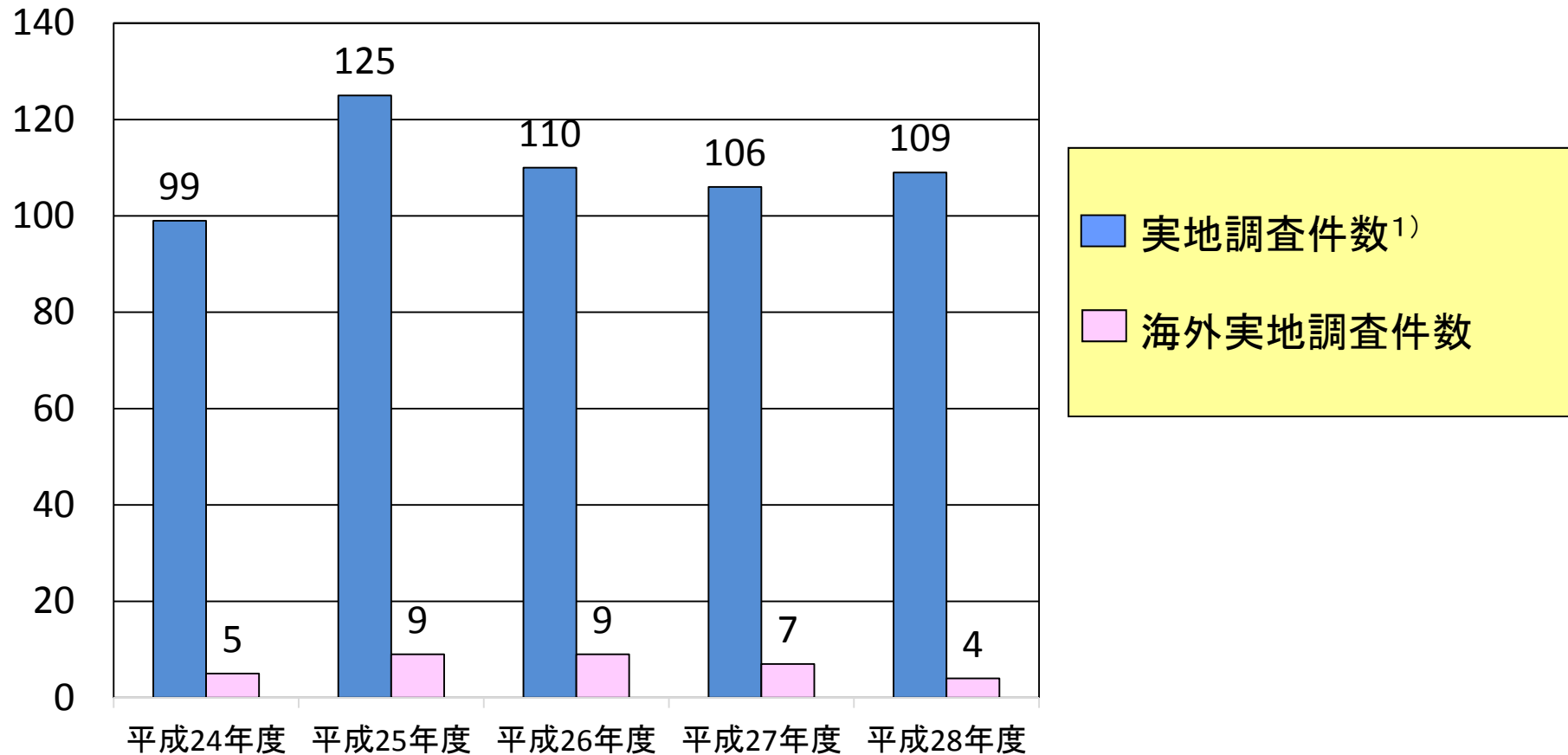
形式的な照合や間違い探しではありません。

### 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

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

## 平成28年度 GCP実地調査実績

		件数 <sup>3)</sup>	治験依頼者	医療機関	症例数
新医薬品 <sup>1)</sup>		109	111	230	5388
企業 主導治験	国内調査	107	107	222	5257
	海外調査	4 <sup>4)</sup>	4	6	113
医師主導治験		1		2	18
後発医薬品 <sup>2)</sup>		9	9	9	710
国内調査		9	9	9	710
海外調査		0	0	0	0

- 1) 平成28年4月～平成29年3月に結果通知を発出した品目を対象
- 2) 平成28年4月～平成29年3月に調査を実施した品目を対象
- 3) 結果通知発出数(申請者単位)
- 4) うち3件の海外調査は国内調査と同一品目で実施されている。

# 海外におけるGCP実地調査実績(平成20年度～平成28年度)

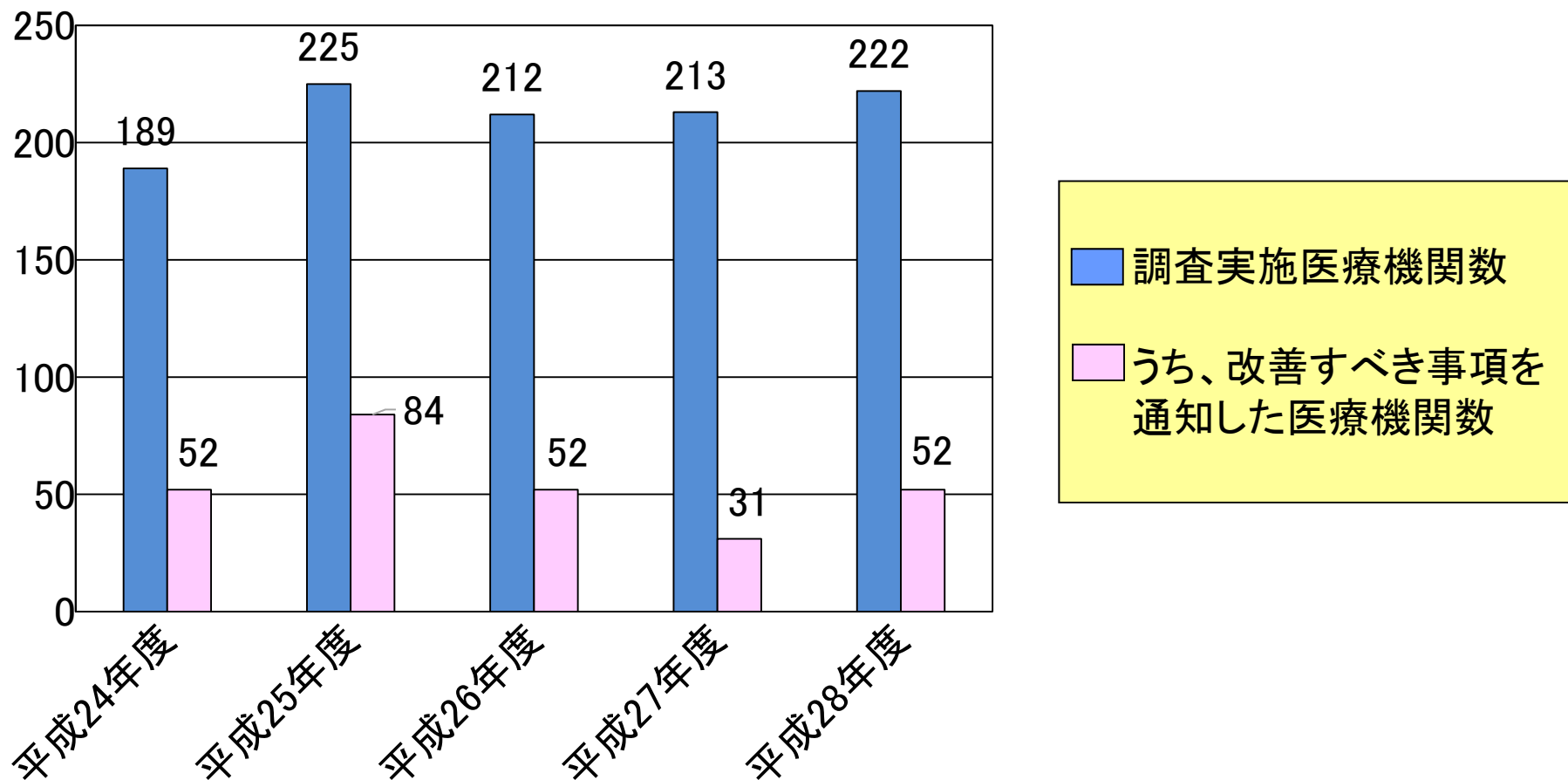
	平成20年度～ 平成28年度 累計 <sup>1)</sup>	国別の内訳					
調査件数 <sup>2)</sup>	68						
調査実施治験依頼者数 (CRO数を含む)	67 <sup>3)</sup>	アメリカ	21	スイス	2	オランダ	1
		ドイツ	7	ポーランド	2	フィリピン	1
		中国	6	ベルギー	2	フランス	1
		韓国	5	スペイン	2	チェコ	1
		イギリス	4	ブラジル	1	イタリア	1
		台湾	4	ルーマニア	1	カナダ	1
		オーストリア	3	インド	1		
調査実施 医療機関数	92	アメリカ	21	カナダ	4	ウクライナ	1
		中国	12	チェコ	2	オランダ	1
		韓国	8	インド	2	ベルギー	1
		台湾	7	ハンガリー	2	オーストラリア	1
		ドイツ	7	フィリピン	2	ポーランド	1
		イギリス	6	オーストリア	2	ブルガリア	1
		スペイン	4	フランス	2		
		ルーマニア	4	ブラジル	1		

- 1) 平成20年4月～平成29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) うち9件は書面と実地の同時調査

# 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

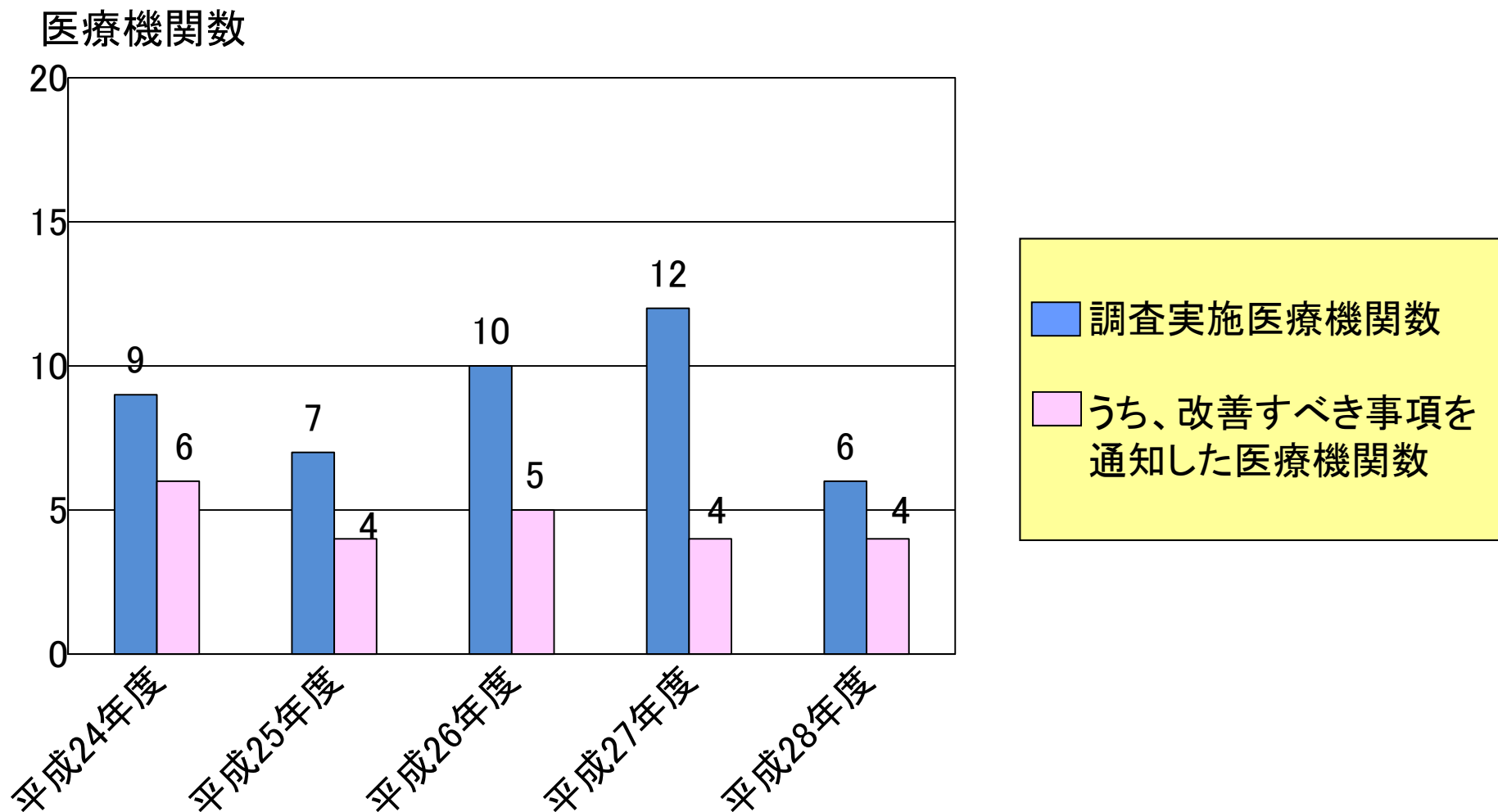


\* 各年度に結果通知を発出した実施医療機関数(延べ数)



# 実施医療機関に対するGCP実地調査件数の推移

(新医薬品に係る海外調査)

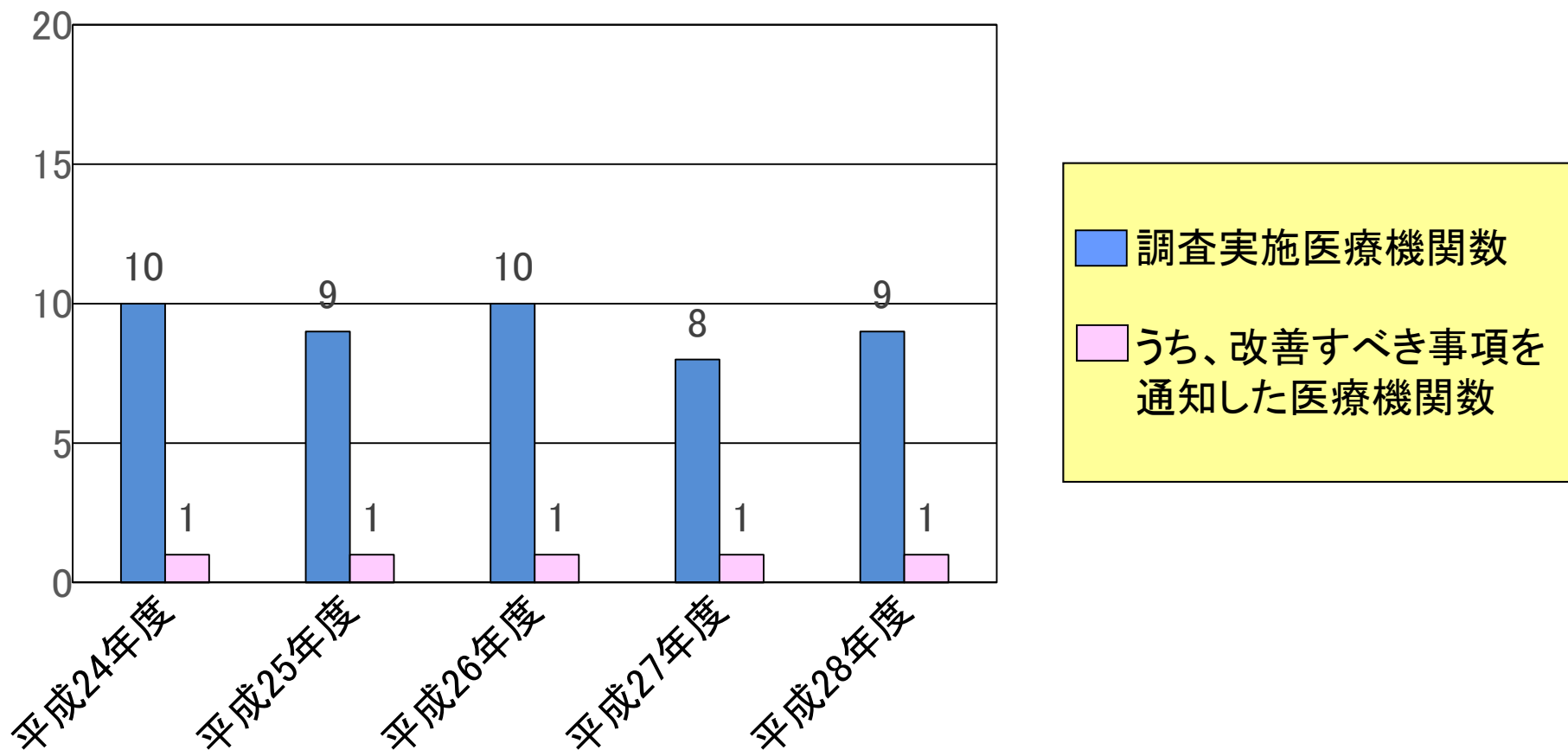


\* 各年度に結果通知を発出した実施医療機関数(延べ数)

# 実施医療機関に対するGCP実地調査件数の推移

(医療用後発医薬品に係る国内調査、新GCP適用治験のみ)

医療機関数

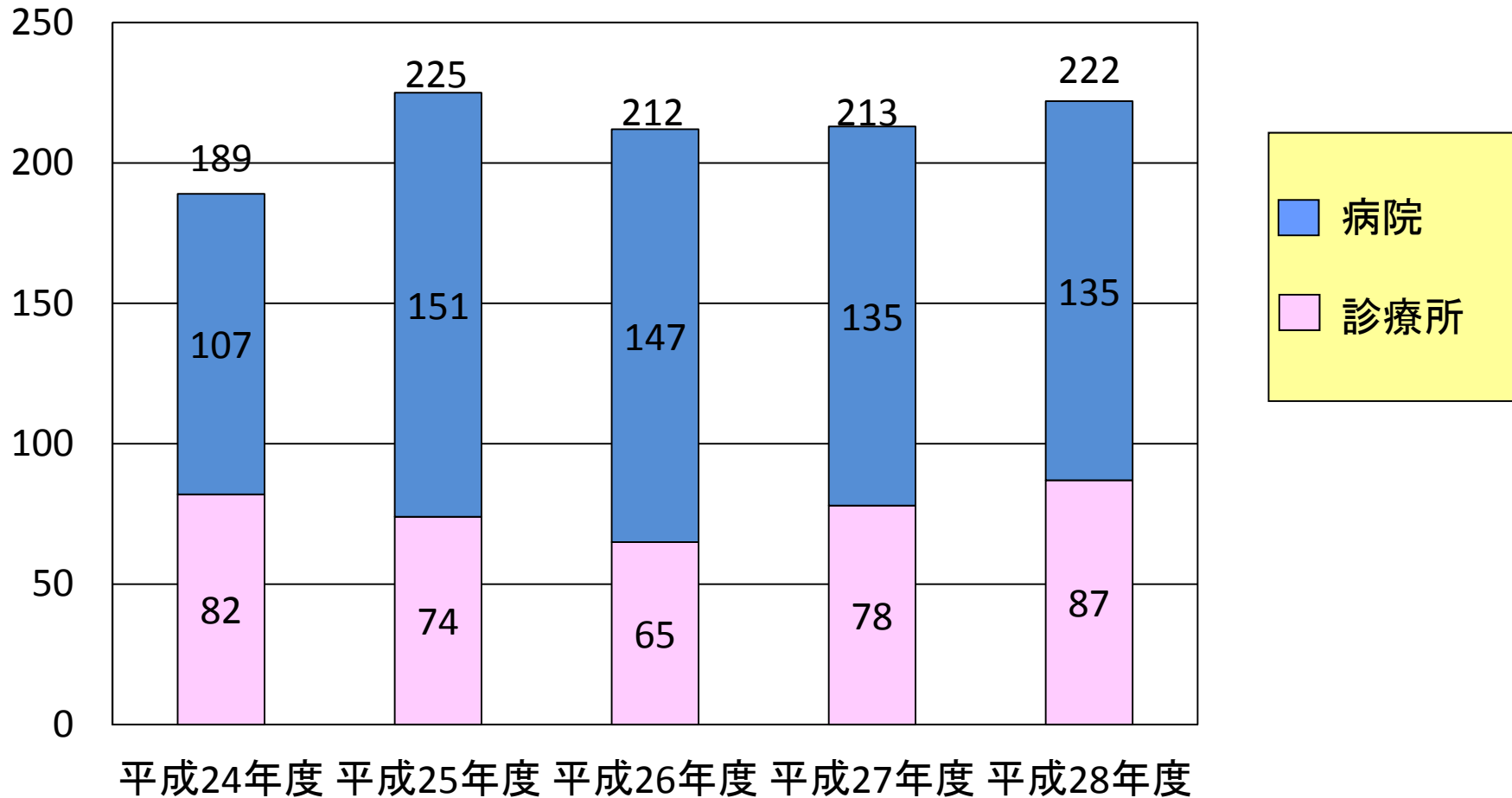


\* 各年度に調査を実施した実施医療機関数(延べ数)

# 医療機関種別調査対象数の推移

(新医薬品に係る国内調査)

医療機関数

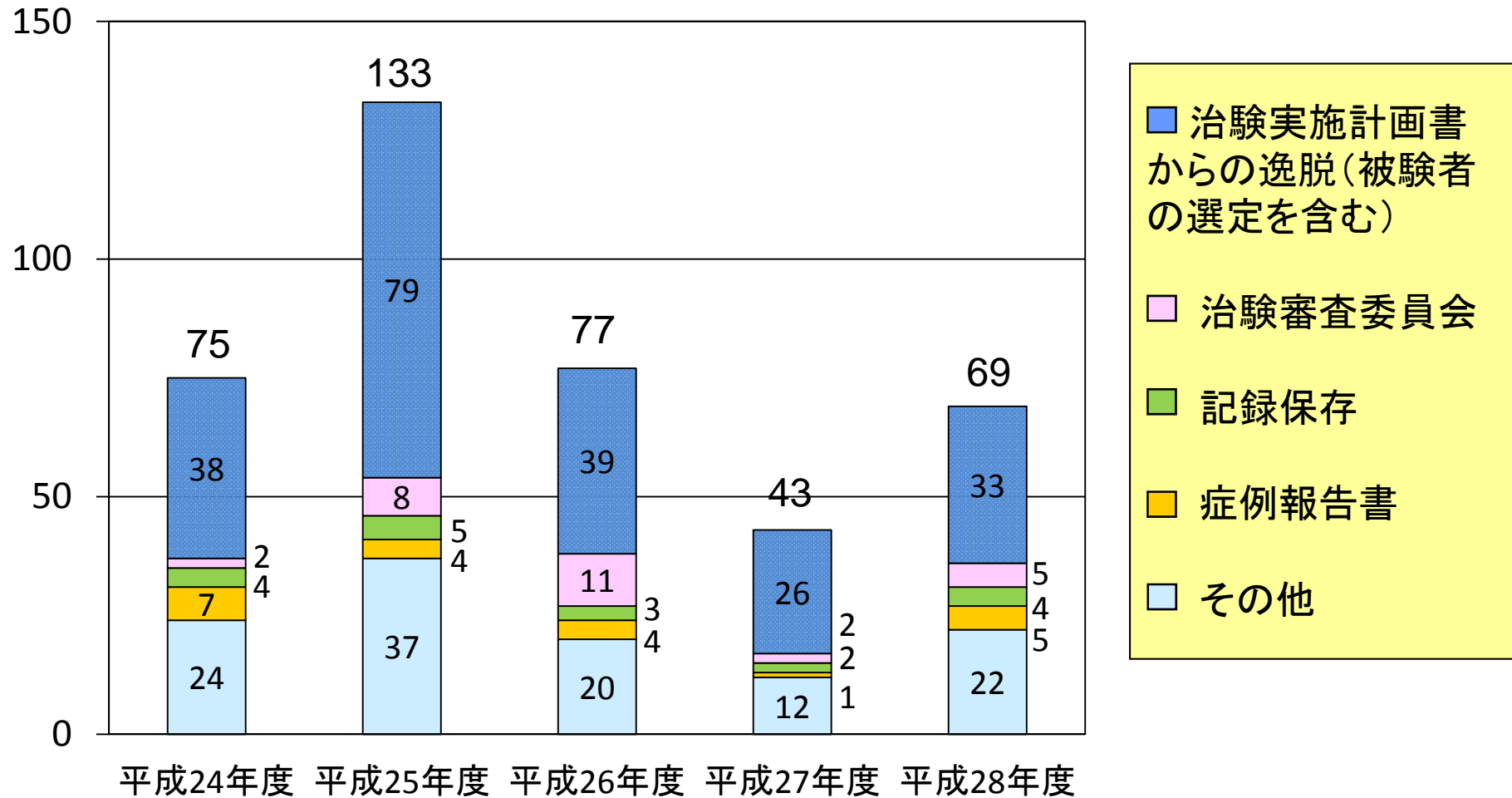


\* 各年度に結果通知を発出した品目を対象

# 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)

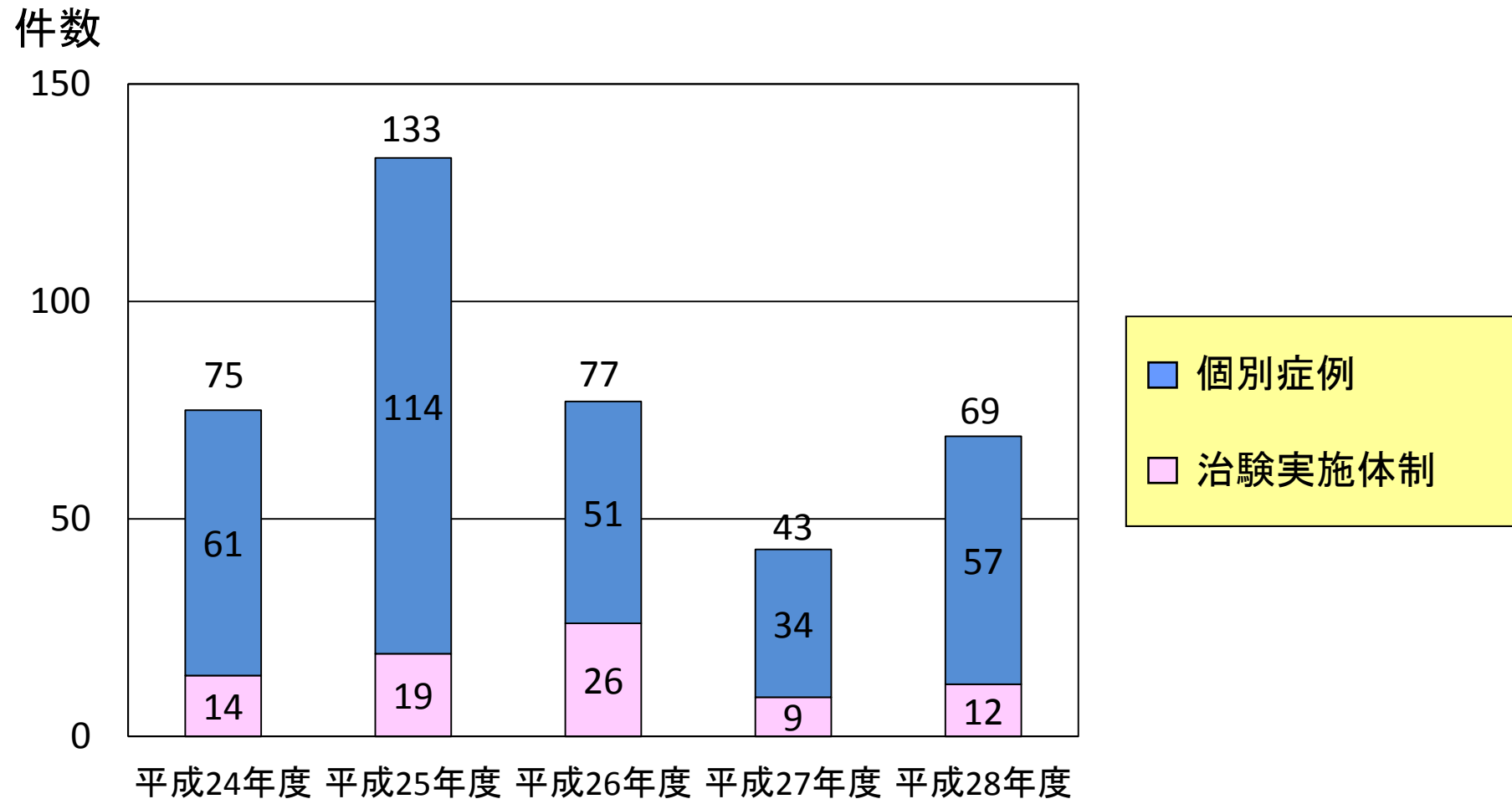
件数



\* 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

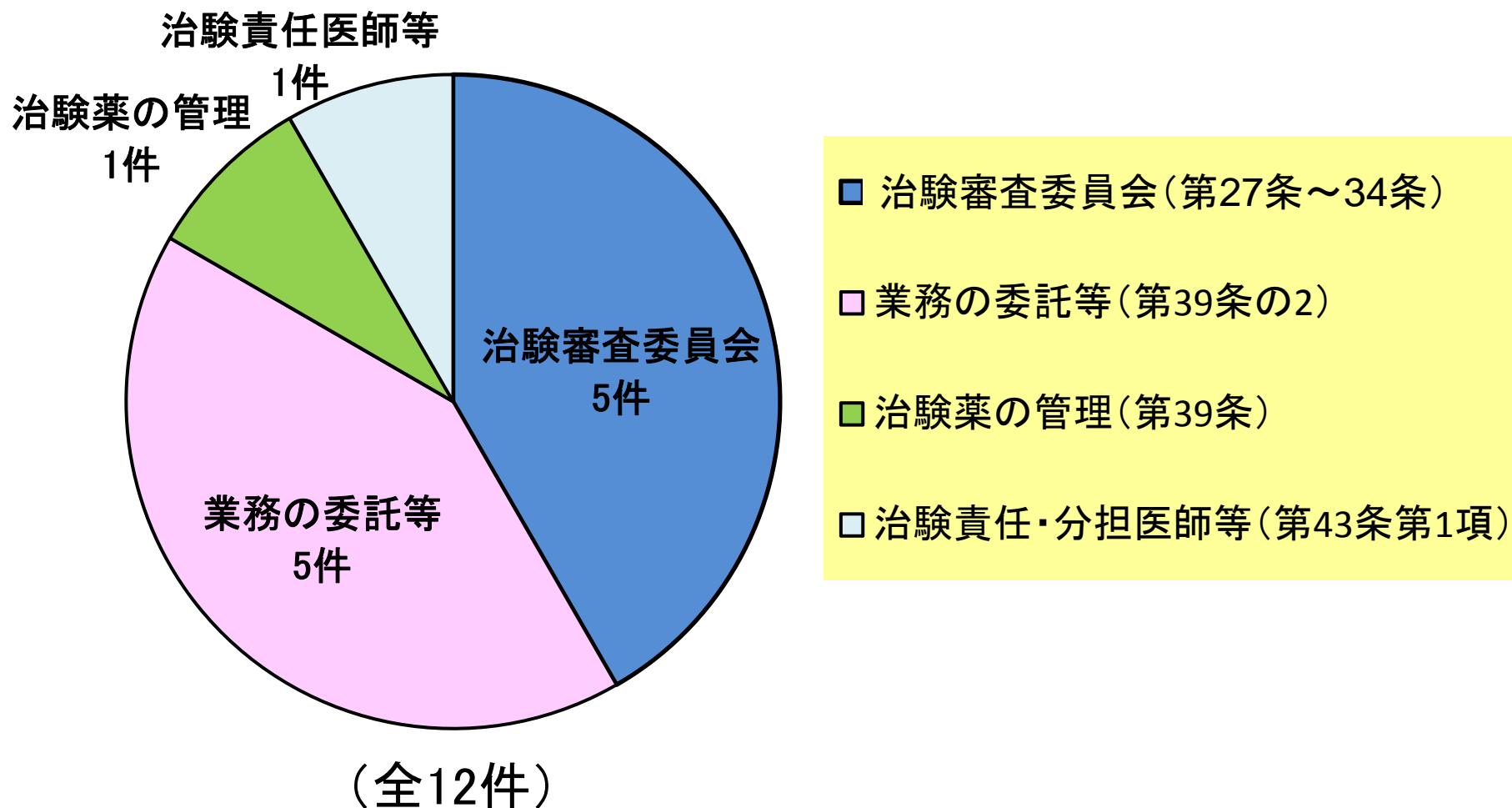
(新医薬品に係る国内調査、新GCP適用治験のみ)



\* 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)

(平成28年度 新医薬品に係る国内調査、新GCP適用治験のみ)



\* 平成28年4月~平成29年3月に結果通知を発出した107品目を対象

# 治験審査委員会(IRB)に関する事例

## 平成28年度の調査で認められた事例

- ◆ 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)、説明文書の改訂について、迅速審査により審査していた。
- ◆ 安全性情報の更新を含む治験薬概要書の改訂について、治験継続の適否に係るIRBの意見を聴いていなかった。

## その他、過去事例等

- ◆ 治験を行うことの適否についてあらかじめIRBの意見を聴く際、被験者の募集の手順に関する資料をIRBに提出していなかった。
- ◆ 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。
- ◆ 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。
- ◆ 治験の継続について審査していたが、当該医療機関の長に対し、当該審査に係る意見を文書により述べていなかった。
- ◆ 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 (IRB) (GCP第27～34条)に関する留意事項①

## IRBの成立要件

- 過半数、少なくとも5名以上の委員
- 非専門委員
- 外部委員
  - (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)
- 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。

## 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簿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

# 業務の委託に関する事例

---

## 平成28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: MRI検査、骨密度測定検査、臨床検査、等

## その他、過去事例等

- ◆ 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

# 治験薬の管理に関する事例

---

## 平成28年度の調査で認められた事例

- ◆ 誤った用量の薬剤が被験者に投与されていた。

## 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。
  - 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。
  - 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。
  - 回収した使用済みの治験薬(バイアル)を再度投与していた。
- ◆ 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。
- ◆ 使用期限切れの治験薬を投与していた。
- ◆ 割り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。

# 治験薬の管理(GCP第39条)に関する留意事項

治験薬の管理責任は、実施医療機関の長が負うこととされている。

- 実施医療機関の長は、実施医療機関で全ての治験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薬が被験者に投与されたことを示す記録を作成すること。

※ 治験実施計画書により求められる記録は異なります。

(例) ・ 薬剤の割り付けが行われる場合

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

# 治験責任・分担医師等に関する事例

---

## 平成28年度の調査で認められた事例

- ◆ 実施医療機関の長の了承を得ていない者が、治験協力者として業務の一部を実施していた。

## 過去の調査で認められた事例

- ◆ 治験期間中に治験責任医師が不在となる状況になったにもかかわらず、実施医療機関の長は、治験依頼者に事前に連絡する等の必要な措置を講じていなかった。
- ◆ 治験責任医師が変更されていたにもかかわらず、変更後の治験責任医師は分担する業務の一覧表を作成していなかった。
- ◆ 治験責任医師が作成した「分担する業務の一覧表」に記載されていない医師が、治験関連の重要な業務の一部を行っていた。
- ◆ 治験責任医師が作成した「分担する業務の一覧表」に記載されていない者が、治験協力者として症例報告書の作成補助を行っていた。

## 治験分担医師等（GCP第43条）に関する留意事項

---

- 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。なお、実施医療機関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IRBによる審査が必要となること。
- 治験責任医師は、治験分担医師、治験協力者等に治験実施計画書、治験薬及び各人の業務について十分な情報を与え、指導及び監督すること。

# 実施医療機関の長(GCP第36条)に関する留意事項

実施医療機関の長は、当該実施医療機関における治験がGCP省令、治験実施計画書、治験の契約書、治験に係る業務に関する手順書に従って適正かつ円滑に行われるよう必要な措置を講じなければならない。

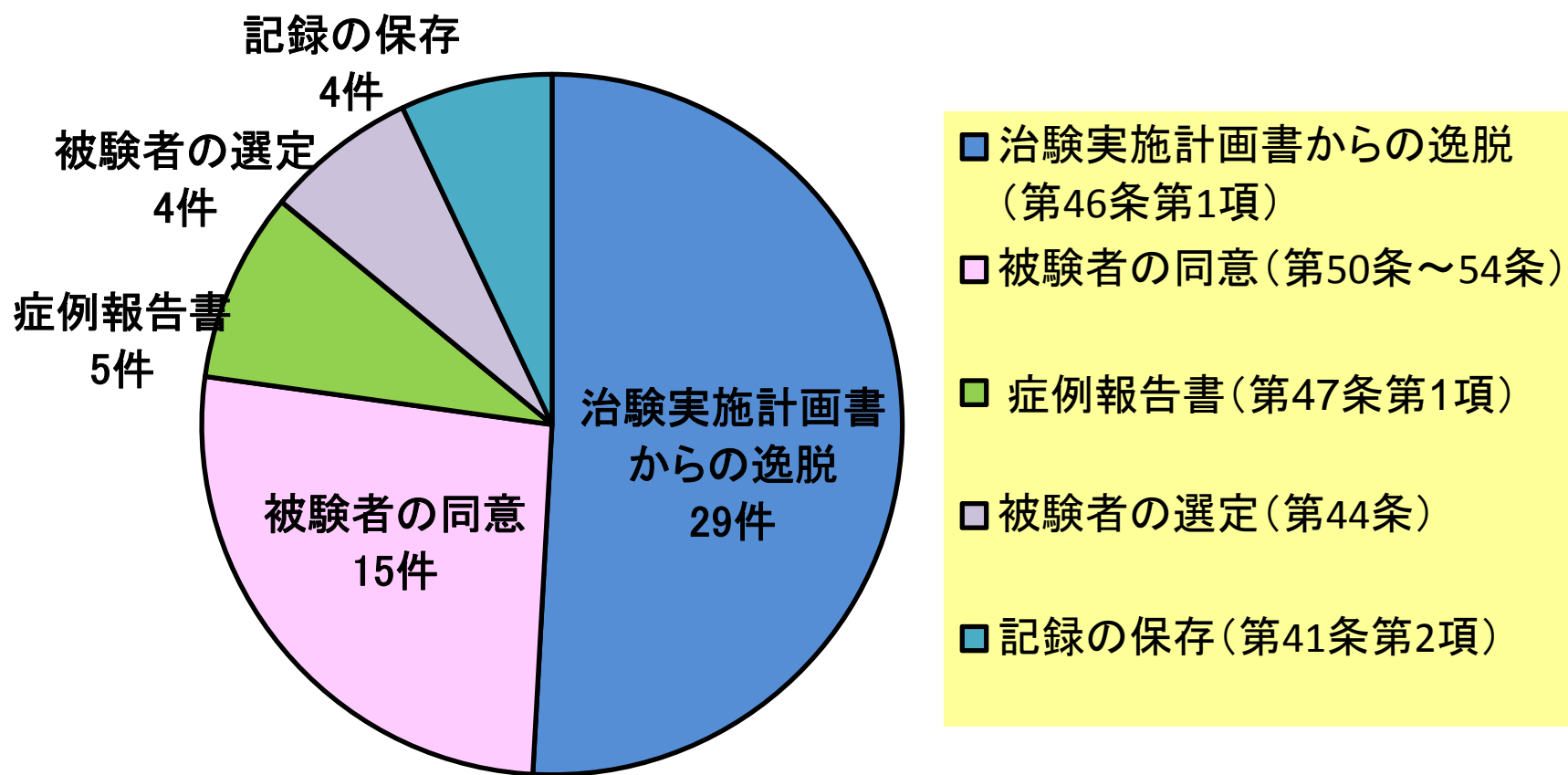
➤ 「必要な措置」

- 治験責任医師が作成した治験分担医師及び治験協力者のリストの了承
- 実施医療機関において適切な情報伝達を行わせること
- 実施医療機関において人事異動等による治験責任医師等の変更がある場合には治験依頼者に事前に連絡すること等



# 実施医療機関への改善すべき事項の内訳(個別症例)

(平成28年度 新医薬品に係る国内調査、新GCP適用治験のみ)



(全57件)

\* 平成28年4月～平成29年3月に結果通知を発出した107品目を対象

# 治験実施計画書からの逸脱に関する事例①

---

平成28年度の調査で認められた事例

(治験薬関連)

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

(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又は併用禁止療法が投与又は実施されていた。

(検査、観察関連)

- ◆ 治験実施計画書で規定された検査が実施されていなかった。
- ◆ 不要な採血や検査が実施されていた。
- ◆ 検査・観察に係る規定(実施時期、条件等)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

(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。
- ◆ 治験薬の用量調節・中断に係る規定が遵守されていなかった。
- ◆ 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。

その他、過去事例等

- ◆ 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。
- ◆ 治験薬投与後の結果が非盲検担当者以外も閲覧可能な診療録に記載されていた。
- ◆ 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。
- ◆ 併用薬の減量に係る規定が遵守されていなかった。
- ◆ レスキュー薬の使用に係る規定が遵守されていなかった。
- ◆ 割り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。
- ◆ 検体をマニュアルに従って中央検査機関に送付していなかったため、中央検査機関で臨床検査が実施されなかった。

# 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①

---

## 平成28年度の調査で認められた事例

(第50条関連)

- ◆ 治験責任医師が交代したが、交代後の治験責任医師は、説明文書を改訂しておらず、被験者に対し、適切な説明文書により同意を得ていなかった。
- ◆ 探索的な遺伝子検査など別途文書による同意を必要とする検査に関し、同意を得ていない被験者から採血を行っていた。

(第52条関連)

- ◆ 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。

## 被験者の同意に関する事例②

---

(第54条関連)

- ◆ 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。
- ◆ 治験の継続参加について被験者の意思に影響を与える情報(再採血の実施)について、被験者へ情報提供し、継続参加を確認したことを文書に記録していなかった。
- ◆ 治験責任医師が交代したが、交代後の治験責任医師は、説明文書を改訂しておらず、被験者に対し、治験の参加継続について改めて文書により同意を得ていなかった。

## 被験者の同意に関する事例③

---

### その他、過去事例等

(第51条関連)

- ◆ 第51条第1項に規定する項目が記載されていない説明文書を用い同意取得していた。

(第52条関連)

- ◆ 治験協力者が補足的な説明を行っていたにもかかわらず、同意文書に署名していなかった。
- ◆ IRBで承認された同意文書に日付欄が設定されておらず、治験責任医師等は同意文書に日付を記載していなかった。

## 被験者の同意（GCP第50～55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が必要**。
- 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**。  
（説明文書の改訂の必要性とは、必ずしも一致しない。）



# 症例報告書に関する事例

## 平成28年度の調査で認められた事例

- ◆ 治験に係る評価項目について、原資料と症例報告書の不整合が認められた。

## その他、過去事例等

- ◆ 治験薬の投与状況(服薬日時、服薬錠数)について、原資料(患者日誌)と症例報告書の不整合が認められた。
- ◆ 有害事象の治験薬との因果関係について、原資料(ワークシート)と症例報告書に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。
- ◆ 症例報告書に記載された検査値が、原資料(検査報告書)と異なっていた。

# 症例報告書(GCP第47条)に関する留意事項

- 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。
  
- 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。
  - 中間報告書を作成する際にも、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、症例報告書に署名等してください。

# 被験者の選定に関する事例

## 平成28年度の調査で認められた事例

以下の被験者が治験に組み入れられていた。

- ◆ 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。

## その他、過去事例等

- ◆ 臨床検査値、既往歴・合併症が除外基準に抵触していた。
- ◆ 妊娠可能な被験者に対し、選択基準に規定された妊娠検査を実施していなかった。
- ◆ 除外基準に規定された併用禁止薬の投与及びWash-out期間が遵守されていないなかった。

- ・ 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。

## 記録の保存に関する事例(個別症例)

平成28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。
- ◆ 原資料の一部である『画像資料』が確認できなかった。

その他、過去事例等

- ◆ 『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。
- ◆ 『患者日誌』が保存されておらず、有効性評価、安全性評価項目の根拠が確認できなかった。
- ◆ 電子カルテの印刷物に治験責任医師が署名したもの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)にあまり注意が払われず、紛失してしまうケースが見られる(画像フィルム、検査結果など)。
- ・ 医師法等では、診療録は5年間、その他の記録は3年間の保存義務が規定されているが、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。

## 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？

- 被験者に係る診療録、検査ノート、治験薬等の投与記録等の治験の事実経過の再現と評価に必要な記録

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関与する薬剤部門、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。

# 本日の内容

---

## 1. 企業主導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

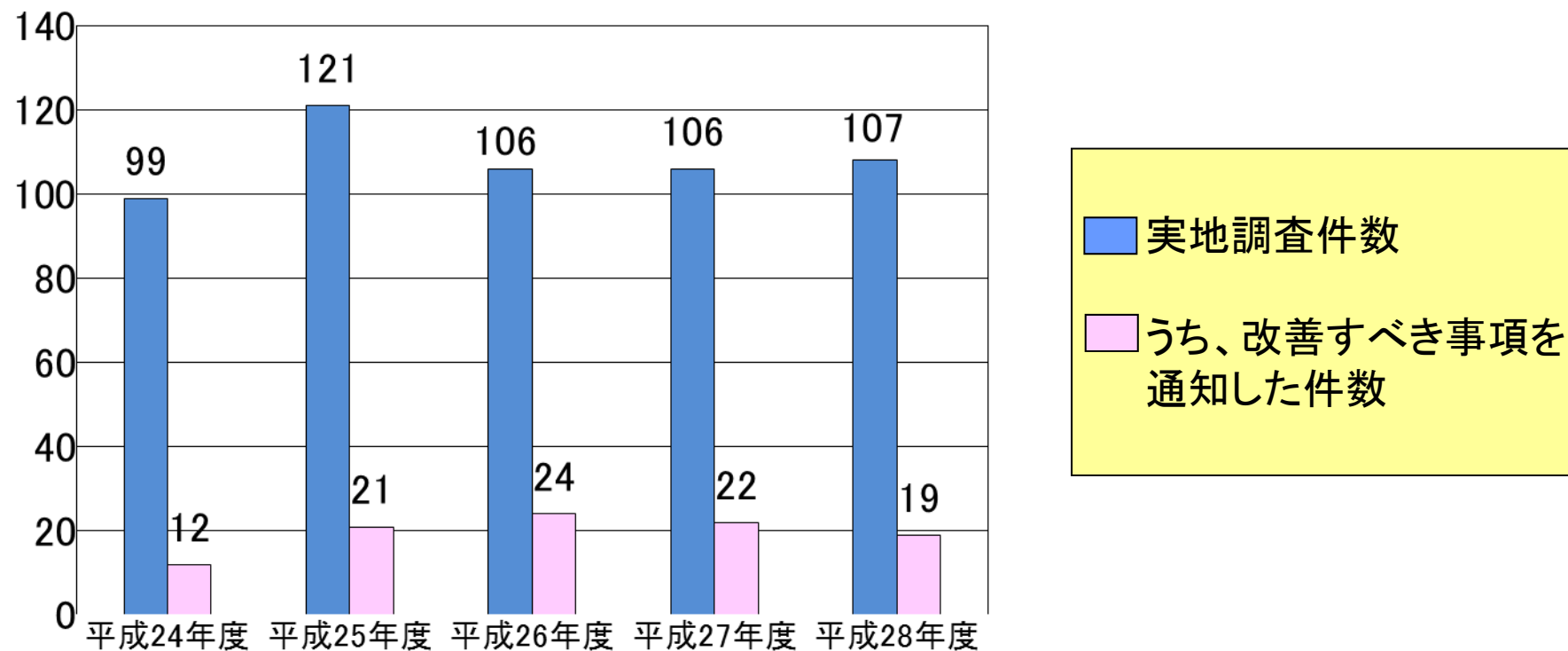
## 2. 医師主導治験での事例と留意事項



# 治験依頼者に対するGCP実地調査件数の推移

## (新医薬品に係る国内調査)

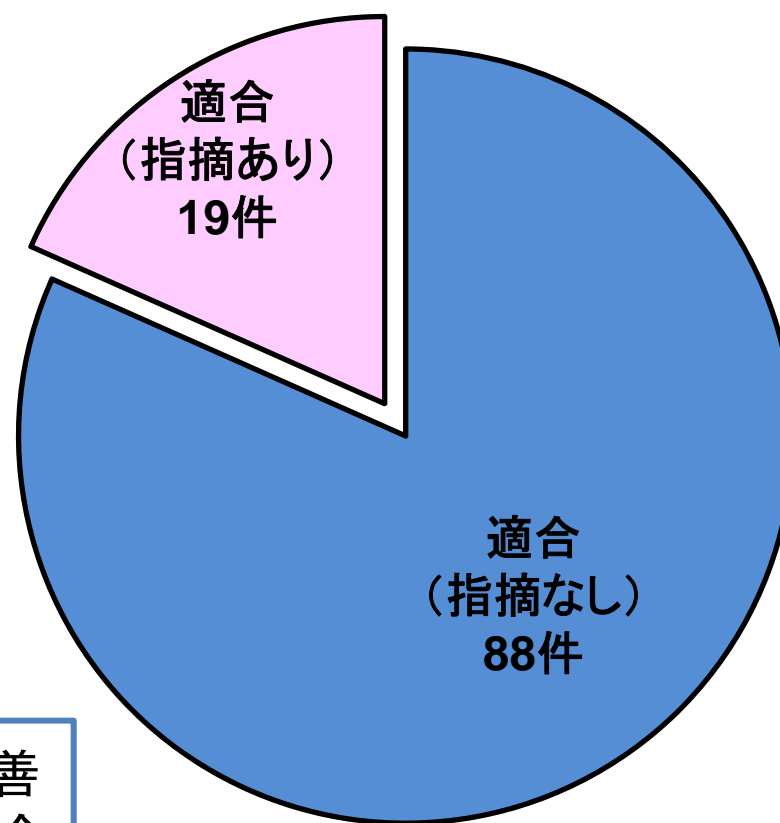
品目数



\* 各年度に結果通知を発出した品目数(延べ数)

# 新医薬品(国内調査)のGCP実地調査の評価結果(平成28年度)<sup>1)</sup>

- **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



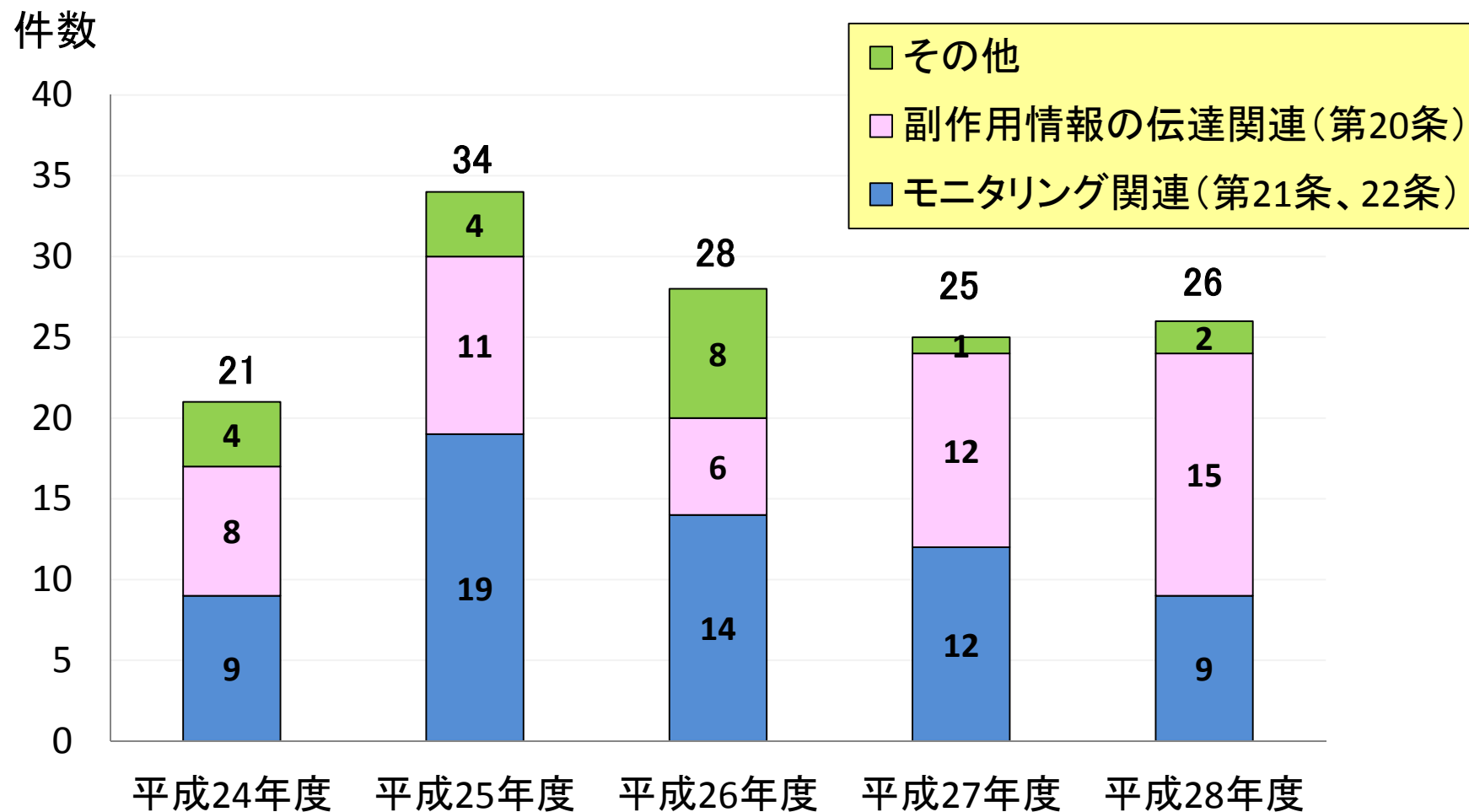
全107件<sup>2)</sup>

- 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

1) 平成28年4月～平成29年3月に結果通知を発出した品目を対象

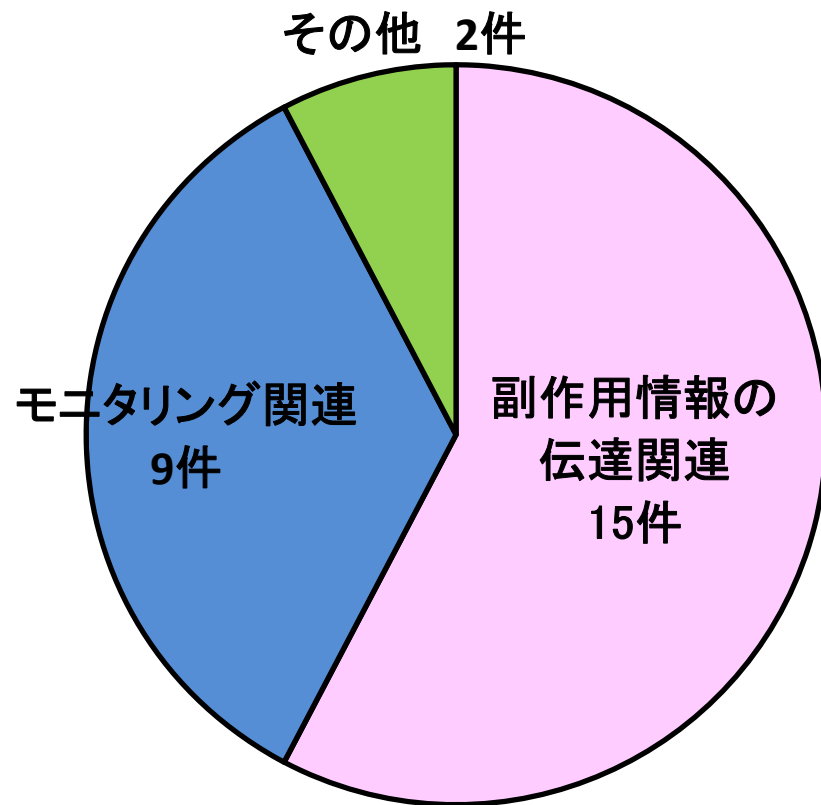
2) 結果通知発出数(申請者単位)、医師主導治験を除く

# 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<sup>1)</sup>



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(平成28年度)<sup>1)</sup>



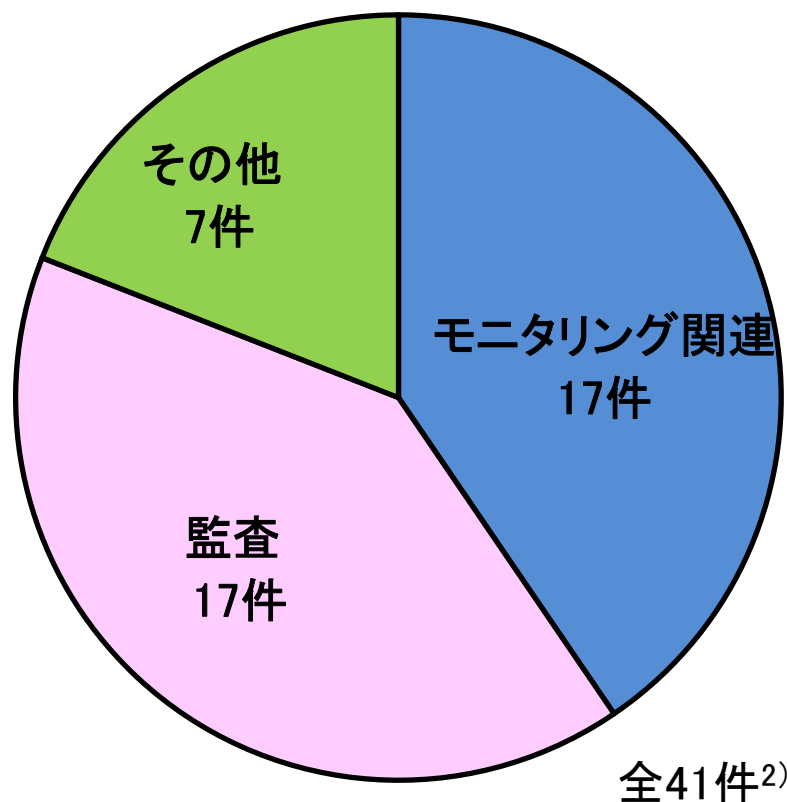
全26件<sup>2)</sup>

## 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
- モニタリング関連(第21条~22条)**  
原資料と症例報告書の不整合 5件  
被験者の選定 2件  
治験実施計画書からの逸脱 2件
- その他**  
業務手順等(第4条)  
治験薬の管理(第16条)

- 1) 平成28年4月~平成29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)

# 後発医薬品(国内調査)の治験依頼者への改善すべき事項の内訳(平成18年度～平成28年度)<sup>1)</sup>



## 改善すべき事項の主な例

- モニタリング関連(第21条～22条)**  
治験実施計画書からの逸脱  
原資料と症例報告書の不整合
- 監査(第23条)**  
監査に関する計画書の作成不備  
監査業務の独立性の不保持  
監査報告書の未提出
- その他**  
副作用情報の伝達関連  
記録の保存 等

平成28年度は「改善すべき事項」はなし

1) 平成18年度～平成28年度調査実施品目

2) 治験依頼者に対する改善すべき事項の件数(海外調査を除く)

# 治験依頼者への改善すべき事項の事例①

---

平成28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21条関連)

- ◆ モニタリングにて、以下の内容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。
  - 原資料と症例報告書との不整合
  - 治験実施計画書からの逸脱
  - 選択除外基準違反

## 治験依頼者への改善すべき事項の事例②

---

(その他)

- ◆ 治験に係る被験者に生じた健康被害の補償に関する手順書を適切に作成していなかった。(GCP第4条第1項)
- ◆ 治験薬の被包への記載事項の不備。(GCP第16条第2項)

過去の調査で認められた事例

(GCP第21条、GCP第22条関連)

- ◆ モニタリングにて、以下の内容に関して把握していない、把握していたが必要な対応を講じていない、若しくはモニタリング報告書等に適切な記録を残していなかった。
  - IRB審査不備
  - 同意取得に関する不備
  - 治験分担医師等の指名に関する不備

## 副作用情報等(GCP第20条)に関する留意事項

---

- 被験薬について法第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。
- 前項に規定する事項のうち当該被験薬の治験薬概要書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

# 本日の内容

---

1. 企業主導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

## 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、代表して同項の規定に基づき治験の計画を届け出た治験調整医師を含む。

(GCP第2条第23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、企業主導治験における治験依頼者としての責務も課せられる

## 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)
- ◆ 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)
- ◆ 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)

# 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)
  - ・ 企業主導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

## 医師主導治験に関する品質保証及び品質管理

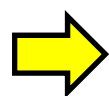
- 自ら治験を実施する者は、治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が本基準及び治験実施計画書を遵守して行われることを保証するために、手順書に基づく品質保証及び品質管理システムを履行し、保持する責任を有する。

### 品質保証 (Quality Assurance, QA) (監査はQAの一環)

治験の実施、データ作成、文書化(記録化)及び報告が、治験実施計画書及び本基準を遵守していることを保証するために設定された計画的かつ体系的な全活動をいう。

### 品質管理 (Quality Control, QC) (モニタリングはQCの一環)

治験関連の活動の質に求められる事項を充足しているか否かを検証するために治験の品質保証システムの一環として行われる実務的な手法及び活動をいう。



治験の質を担保するために、治験の実施だけでなく、品質保証と品質管理の観点にも留意してください。



# 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。

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

## 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。