医薬品の適合性書面調査及び GCP実地調査について

本日の内容

１、医薬品の適合性書面調査及びGCP実地調査の概要

２、調査実績（申請者/治験依頼者）

- 適合性書面調査（新医薬品）
- GCP実地調査（新医薬品、後発医薬品）

３、GLP制度改正に伴う関係通知の変更点

本日の内容

1、医薬品の適合性書面調査及びGCP実地調査の概要

PMDAによる適合性書面調査及びGCP実地調査の実施

- 医薬品医療機器法 第14条第3項（抜粋）
  （前略） この場合において、当該申請に係る医薬品が厚生労働省令で定める医薬品であるときは、**当該資料は、厚生労働省令で定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。**

- 同第14条第5項（抜粋）
  第2項第3号の規定による審査において、当該品目が同項後段に規定する厚生労働省令で定める医薬品であるときは、あらかじめ、当該品目に係る資料が**同項後段の規定に適合するかどうかについての書面による調査又は実地の調査を行うものとする。**

- 同第14条の2第1項（抜粋）
  厚生労働大臣は、機構に、医薬品等のうち政令で定めるものについての承認のための審査及び調査を行わせることができる。

GCPの二本柱

被験者の人権の保護
安全の保持
福祉の向上

治験の科学的な質
成績の信頼性

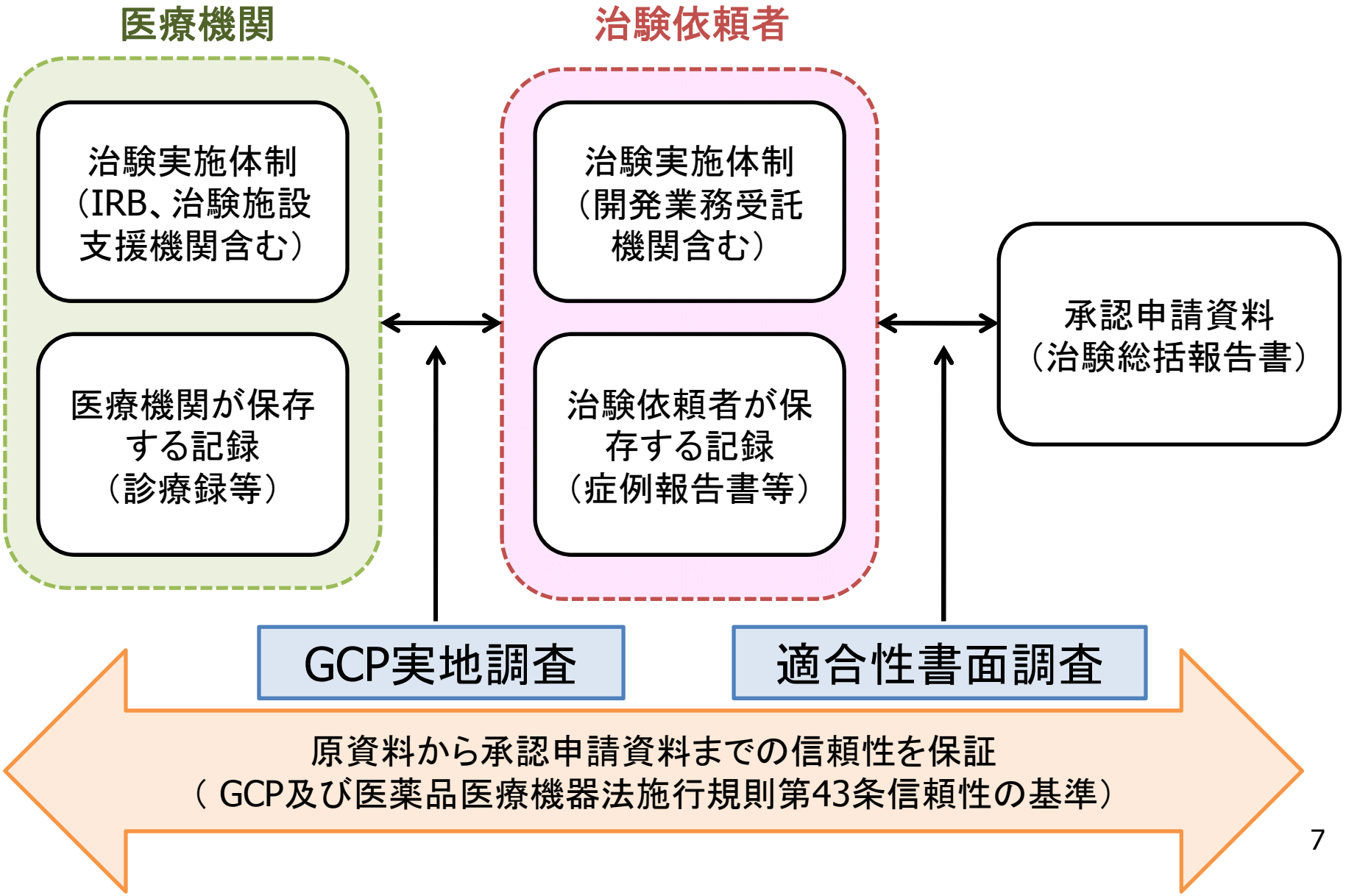
治験依頼者の責務

- 手順書の作成及び当該手順書に基づく品質管理/保証の実施
- 治験実施計画書、治験薬概要書の作成
- 実施医療機関および治験責任医師の選定
- 安全性情報の評価・報告
- 適切なモニタリングの実施
- 治験薬の管理
- 記録の保存
- 被験者の健康被害の補償
- 総括報告書の作成
- 監査の実施

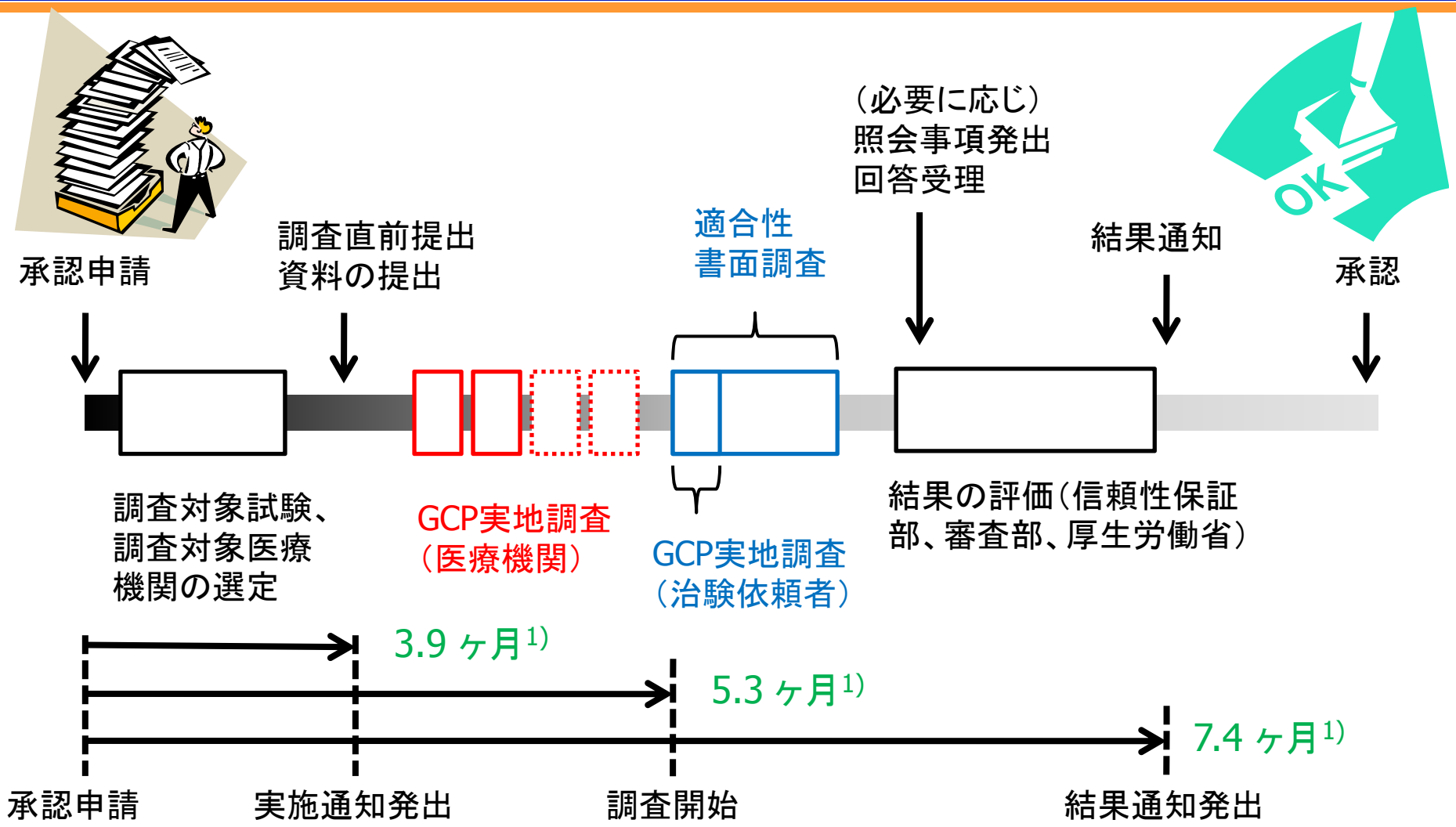
…等

業務は委託することができるが、治験に関する最終責任は治験依頼者が負う。

適合性書面調査及びGCP実地調査による データの信頼性の確認



調査のスケジュール（書面・実地同日調査の場合）



1) H25年度の適合性書面調査における実績（平均値）
新医薬品＜申請区分：医療用(1)～(9) ＞のうち、書面・実地同日調査を実施した品目を対象（追加調査を除く）

調査対象試験、医療機関、症例の選定について

- 調査対象試験の選定（書面・実地）
  - 承認申請資料の中の重要な試験を中心に抽出
- 調査対象医療機関の選定（実地）
  - 新有効成分含有医薬品：4施設程度（優先・迅速審査品目を除く）
  - 上記以外の医薬品：2施設程度
  - 実施症例数、過去のGCP調査の実績等を考慮
- 調査対象症例の選定
  - （書面）試験の重要度に応じて抽出率を決定

    （抽出率：～20% / 1 医療機関）
  - （実地）調査対象医療機関における調査対象試験の全症例

信頼性保証部と担当審査部で検討し、決定

調査に係る提出資料（申請者/治験依頼者）

- 承認申請時の提出資料
  - 提出すべき資料については通知[1)]を参照のこと
  - 提出時期：承認申請時
  - 提出先：審査業務部

- 調査直前提出資料
  - 提出すべき資料については通知[1)]を参照のこと
  - 提出時期：依頼日から原則として3週間（通常、調査前月の上旬が提出期限）
  - 提出先：審査業務部

1) 医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続きについて（H26.11.21薬機発第1121006号)

海外調査について

- **海外調査を実施する場合**
  - 承認申請資料中の重要な試験を海外で実施している場合
  - 重要な根拠資料が海外で保管されている場合
  - 海外における承認状況、海外当局の査察実施状況も考慮
- **海外GCP実地調査**
  - 医療機関の選定：国内と同様
  - 訪問国の規制当局に対する事前通知
  - 医療機関に対する実施通知・結果通知（仮訳）の発出
- **調査直前提出資料の提出**
  - 提出すべき資料：国内調査と同様（調査対象医療機関の資料は申請者に準備依頼）
  - 提出時期：国内調査と同様（資料の保管状況等を確認し、難しい場合には相談）
- **留意事項**
  - 海外調査実施の有無については、調査開始の約2ヵ月前に申請者へ連絡
  - 調査スケジュールの調整、調査時の通訳者の確保等

信頼性保証部と担当審査部で検討し、決定

安全性情報等の業務に対する適合性調査の見直し

＜ 目的＞

変更のないことを調査時に繰り返し聴取しない仕組み作り
リスクの少ない項目、リスクの少ない使用者に対する調査の簡略化

＜ 安全性情報管理シート（治験依頼者用）の構成・提出方法＞

1．運用手順
- 業務手順書、手順の概略、発生する書類
- フロー図等を別シートに添付可

2．発生した不遵守／従前の調査における指摘事項と改善状況

3．使用実績

- 安全性情報等の収集、評価、提供に係る業務のプロセスを記載。
- 自己点検ツールとしても活用可能。
- 調査直前提出資料として提出。
- 2回目以降は、変更があった箇所のみ追記。
- 初回提出以降に開始された現在実施中の治験等についても記載。

■2013年4月～8月　プレパイロット調査
■2013年9月～　　パイロット調査実施中（すべての適合性調査）

（仮称）GCP管理シートを用いたパイロット調査の実施について

1．概要

- 平成25年10月1日より、システム調査の一環として、EDCに係る業務の調査において、EDC管理シートを用いた調査手法を導入した。
- 平成25年4月より、安全性情報等の収集、評価、提供に係る業務の調査において、（仮称）安全性情報管理シート（治験依頼者用）を用いたプレパイロット調査を実施し、平成25年9月より、同シートを用いたパイロット調査を実施している。

EDC及び安全性情報以外の業務の調査においても、（仮称）GCP管理シートを用いた調査手法を導入できないか検討することとなり、平成26年6月より（仮称）GCP管理シートを用いたパイロット調査を開始した。

２．パイロット調査について

＜目的＞

治験依頼者が作成した（仮称）GCP管理シートを活用することで、GCP実地調査／適合性書面調査を効率的且つ効果的に実施できるか否かを検討する。

＜実施方法＞

「EDCを利用した治験、製造販売後臨床試験及び使用成績調査に係る適合性調査等の実施手続きについて」（平成25年3月27日付け薬機審長発第0327001号機構審査センター長通知）に示される方法に準じて、実施する。

＜実施計画＞

・平成26年6月より一部の企業※12社及び希望する企業を対象に実施

※平成24年4月～平成26年3月の承認申請回数（GCP実地調査を含む承認申請のみで算出。）が5回以上の企業

・2年間（目安）で実施（段階的に開始すること等も可能としている）

３．パイロット調査実施状況（2014年6月～10月末）

- 調査実績
  - ・17品目実施
  - ・11社（うち協力依頼済み10社）実施
- 課題及び要望
  - ・企業間及び企業内の部署間において、シートの記載方法にばらつきが認められた。
  - ・品目固有の手順書あるいはマニュアルも記載されていた。
  - ・企業よりシートの記載見本が欲しいと要望があった。
- 課題に対する取り組み
  - ・（仮称）GCP管理シートの記載方法の再検討
  - ・（仮称）GCP管理シート見本作成
  - ・（仮称）GCP管理シート見本を協力依頼済み企業12社へ配布
  - ・関係団体に（仮称）GCP管理シート見本の配布依頼
  - ・調査時に企業から頂いたご意見について検討
- 今後の予定
  - ・信頼性保証部内での（仮称）GCP管理シートを活用した調査手法の確立

４．（仮称）GCP管理シートの記載方法等のお願い

・原則として、手順の概略と発生する書類は、対になる形で文書にてシート内に記載するよう、お願い致します。
・なお、文書にてシート内での記載が困難な場合には、別紙フロー図等で対応することも可能とさせて頂きます。その場合でも、手順の概略と発生する書類は、紐付けて記載するよう、お願い致します。
・手順の概略は、手順の重要な部分（今まで調査時に調査員に対して繰り返し説明している事項程度）を記載してください。
・シートの中で略語を使用する場合、備考欄に略語の説明をお願い致します。
・シート内の記載を“同上”等で省略すること、また、セルの結合はご遠慮ください。

・品目固有の手順書等については、シートに記載して頂く必要はありません。品目固有の手順書等の調査は従前の方法で実施致します。
　例）CROの手順書、依頼者の品目固有の手順書　等
・（仮称）GCP管理シート（運用手順シート　Ⅲ8.総括報告書の作成過程）においては、データマネジメント業務や統計解析業務についても、品目固有でない手順書等がある場合は、シートに記載いただきますようお願い致します。
・その他記載方法に関するご質問等については、個別にご相談ください。

※パイロット期間中は、手順書とシート間の内容の確認及び従来の調査手法を併せて行なうことがある旨を、ご容赦ください。

後発医薬品の適合性書面調査及びGCP実地調査

【適合性書面調査】

「医療用後発医薬品の承認審査資料適合性調査に係る資料提出方法等について」（H23.1.26薬機発第0126069号）に基づき、ジェネリック医薬品等審査部において実施される。

【GCP実地調査】

- ヒト生物学的同等性試験の成績が添付された承認申請、後発医薬品として初めて承認される成分が含有されるもの、申請者（治験依頼者）及び実施医療機関に対するGCP実地調査の実績等を考慮し、年間10品目程度の調査を実施している。
- 調査自体は新医薬品に準じて行われる[1)2)3)]が、GCP適用治験報告票の提出時期等の調査実施手続きが異なる。
- 適合性書面調査の結果により、GCP実地調査が必要と認められた場合に実施する。

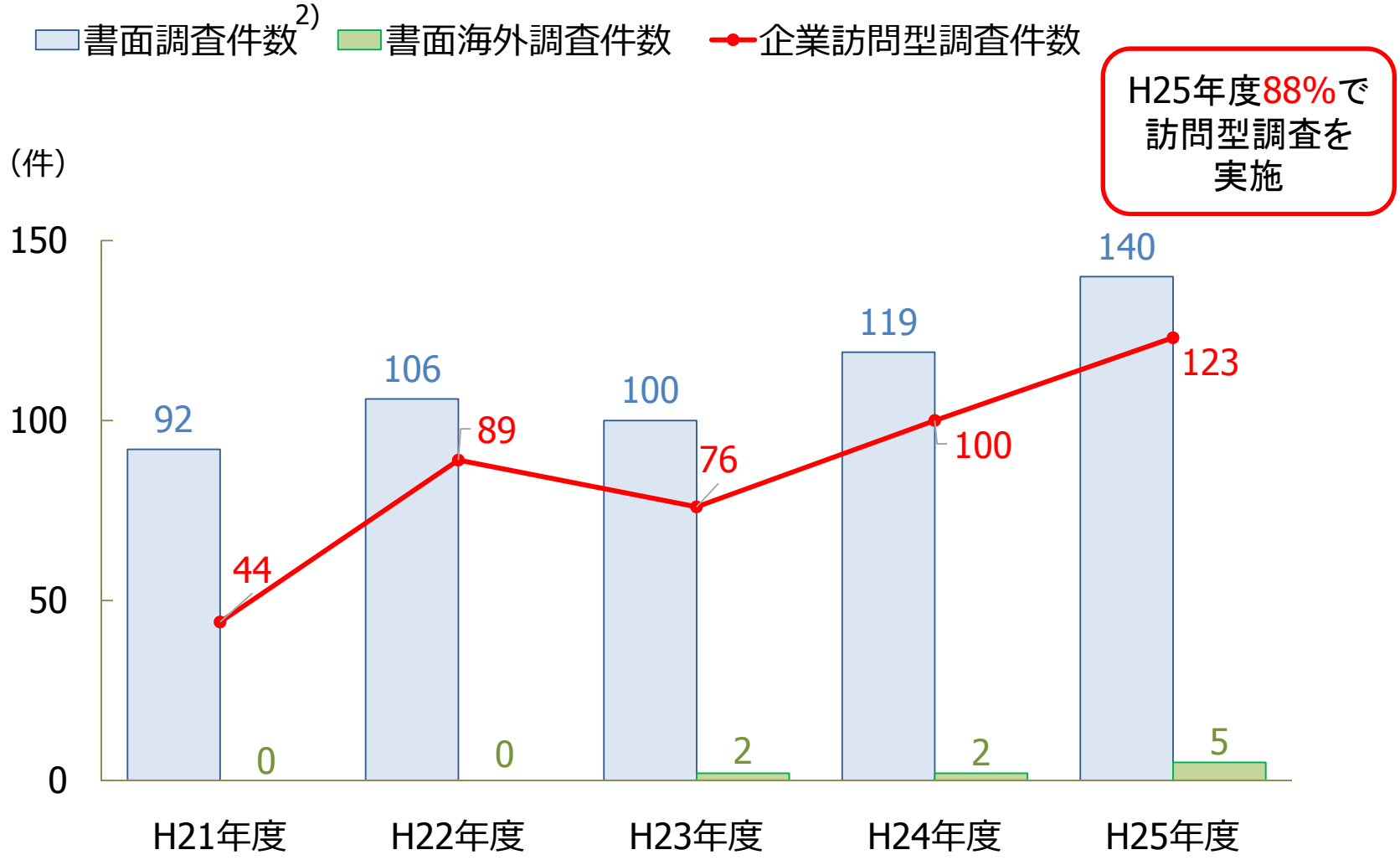
1) 医薬品GCP実地調査の実施要領について（H26.11.21薬食審査発1121第1号）
2) 新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について（H26.11.21薬食審査発1121第5号）
3) 医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続きについて（H26.11.21薬機発第1121006号）

本日の内容

２、調査実績（申請者/治験依頼者）

－適合性書面調査（新医薬品）

新医薬品の適合性書面調査実績の推移[1)]



1) 新医薬品 ＜申請区分：医療用(1)～(9) ＞を対象
2) 各年度の結果通知発出数（申請者単位）

新医薬品の適合性書面調査における調査結果

調査後に、必要に応じ申請者に照会事項を発出

↓

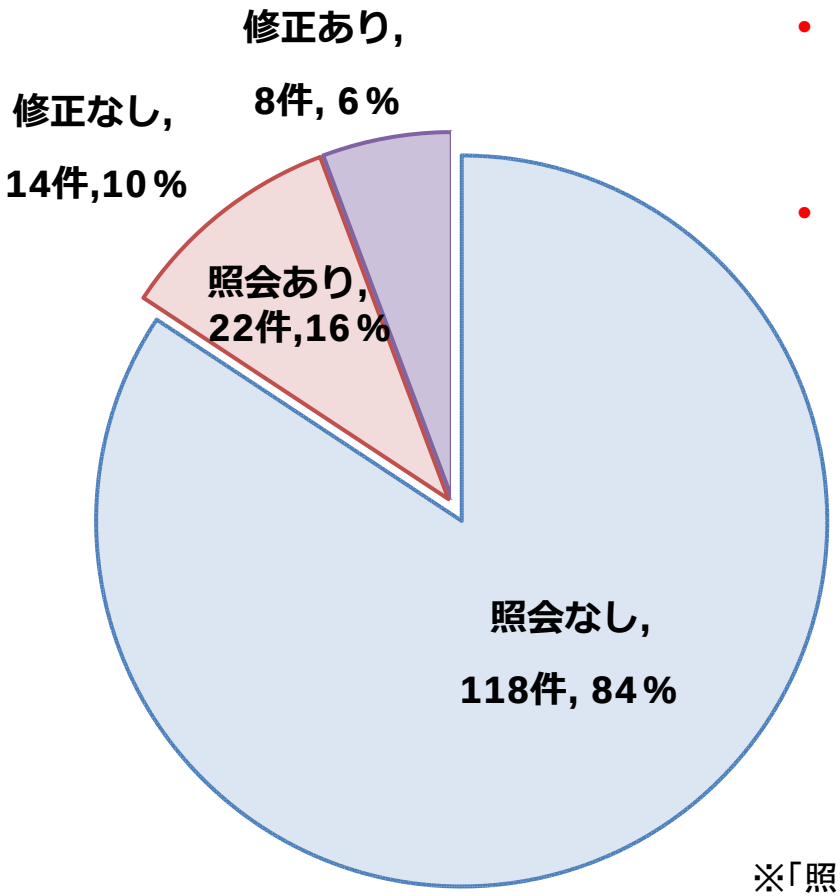
回答の内容を踏まえ、最終的な調査結果を決定

↓

結果通知の発出

- 結果通知への記載事項
  - 試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項の有無、及び当該事項がある場合にはその内容
  - 改善すべき事項がある場合にはその内容

新医薬品の
適合性書面調査における調査結果（H25年度）[1)]



- 通知事項あり
  - 結果の信頼性に影響を及ぼす事項又は改善すべき事項とされた場合
- 通知事項なし
  - 照会あり
    - 修正あり
      - 照会事項が発出され、回答にて承認申請資料が一部修正された場合
    - 修正なし
      - 照会事項が発出されたが、承認申請資料の修正は発生していない場合
  - 照会なし
    - 照会事項が発出されていない場合

※「照会なし」の場合でも承認申請資料の修正が発生する事例がありますが、このグラフには含まれません。

「通知事項あり」はなし

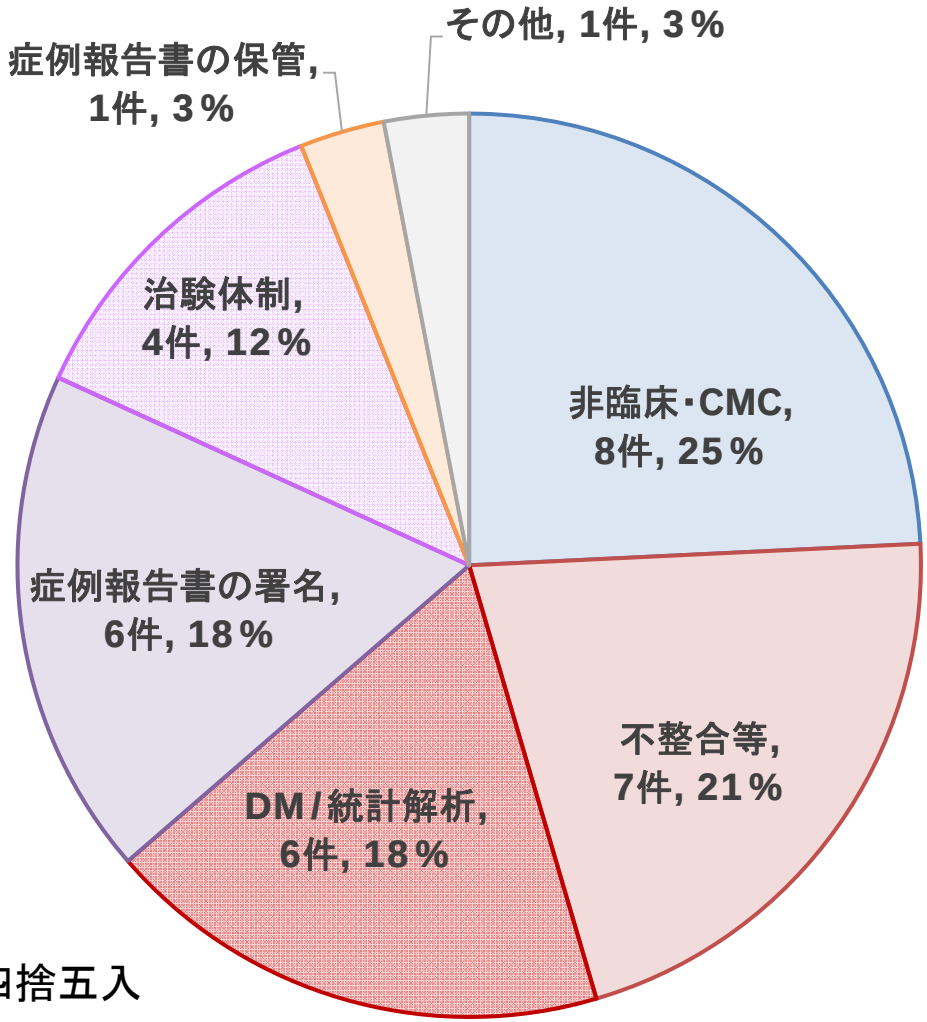
全140件[2)]

割合（%）は小数点以下四捨五入

1) H25年4月～H26年3月に結果通知を発出した新医薬品 ＜申請区分：医療用(1)～(9) ＞を対象

2) 結果通知発出数（申請者単位）

新医薬品の
適合性書面調査の照会事項内訳（H25年度）[1)]



全33件[2)]
割合（%）は小数点以下四捨五入

1) H25年4月～H26年3月に結果通知を発出した新医薬品 ＜申請区分：医療用(1)～(9) ＞を対象
2) 照会事項件数（延べ数）、22件（申請者単位）に発出

新医薬品の
適合性書面調査における照会事項の事例

- **不整合等**・・・総括報告書（症例一覧）とCRF、効果安全性評価委員会による判定結果又は解析報告書等との不整合が生じた経緯と承認申請資料の信頼性に及ぼす影響
- **データマネジメント、統計解析**・・・症例取り扱いの適切性と解析結果への影響、キーオープン後のデータベースの修正とその妥当性
- **症例報告書の署名**・・・eCRFにおける治験責任医師による電子署名が保証するデータの範囲
- **治験体制**・・・治験データの品質及び信頼性の確保に関する申請者の体制
- **症例報告書の保管**・・・eCRF原本の保管
- **その他**・・・治験薬の不具合

中間報告書作成の根拠となった症例報告書における治験責任医師の署名について

【過去事例】

承認申請資料として中間報告書が提出されたが、その根拠となった症例報告書に対して治験責任医師が記名押印又は署名をしていなかった。

【GCP第47条】

- 治験責任医師等は、治験実施計画書に従って正確に症例報告書を作成し、これに記名押印し、又は署名しなければならない。
- 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、内容を確認した上で、これに記名押印し、又は署名しなければならない。

- 承認申請資料の信頼性の観点からは、「申請資料の信頼性の基準」に基づき、総括報告書と同等の品質が確保されるべきである。
- 申請資料（総括報告書等）を治験において得られた結果に基づき正確に作成するためには、その根拠資料となる症例報告書が治験実施計画書の規定に従って正確に作成される必要がある。

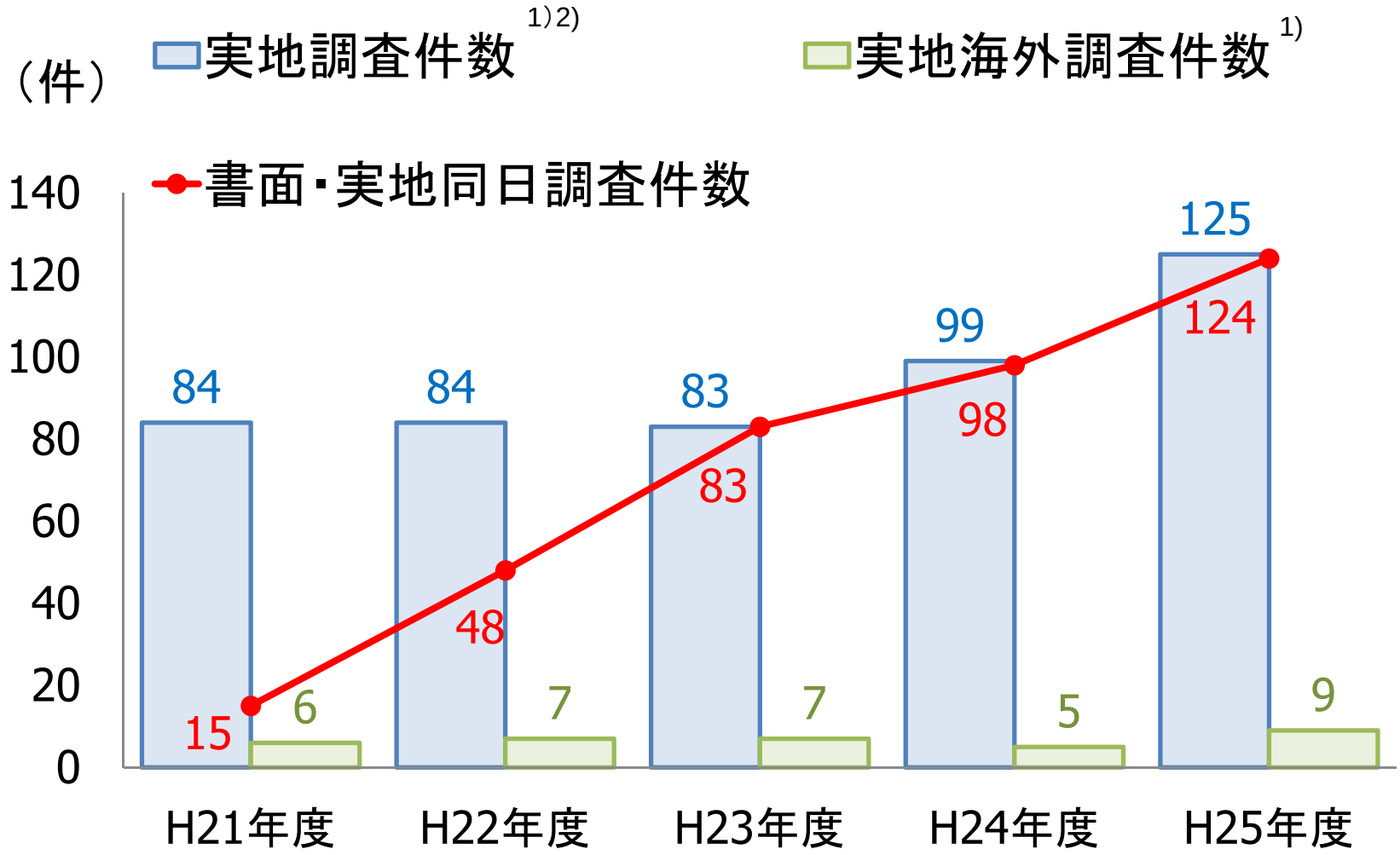
中間報告書を作成する際にも、治験責任医師は症例報告書を点検し、内容を確認した上で、症例報告書に署名等してください。

本日の内容

２、調査実績（申請者/治験依頼者）

－GCP実地調査（新医薬品、後発医薬品）

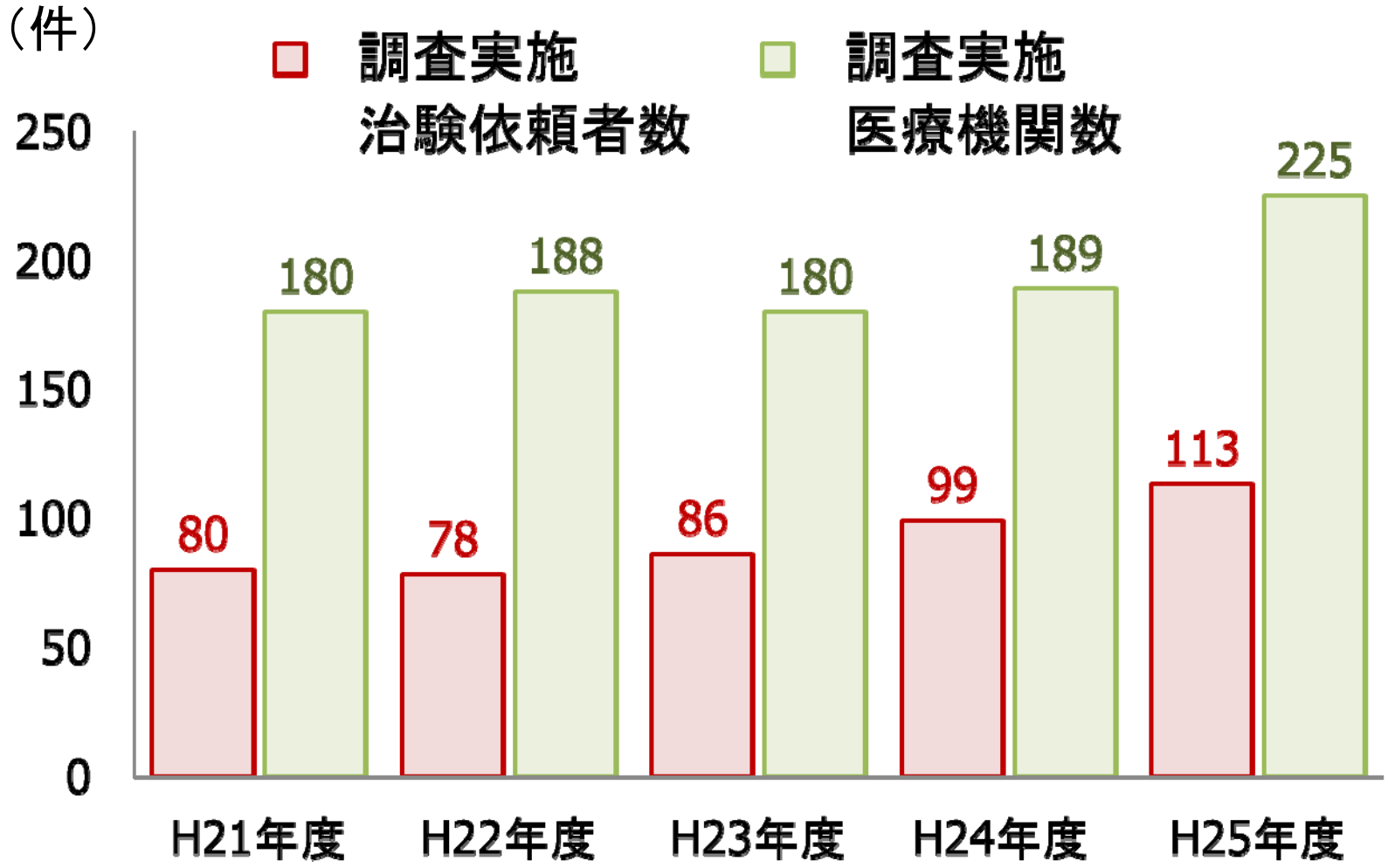
新医薬品のGCP実地調査実績の推移



1) 各年度の結果通知発出数（申請者単位）
2) 海外実地調査を含む

GCP実地調査対象数の推移[1)]

（新医薬品に係る国内調査）



1) 各年度に結果通知を発出した品目を対象（海外調査、医師主導治験を除く）

平成25年度　GCP実地調査実績

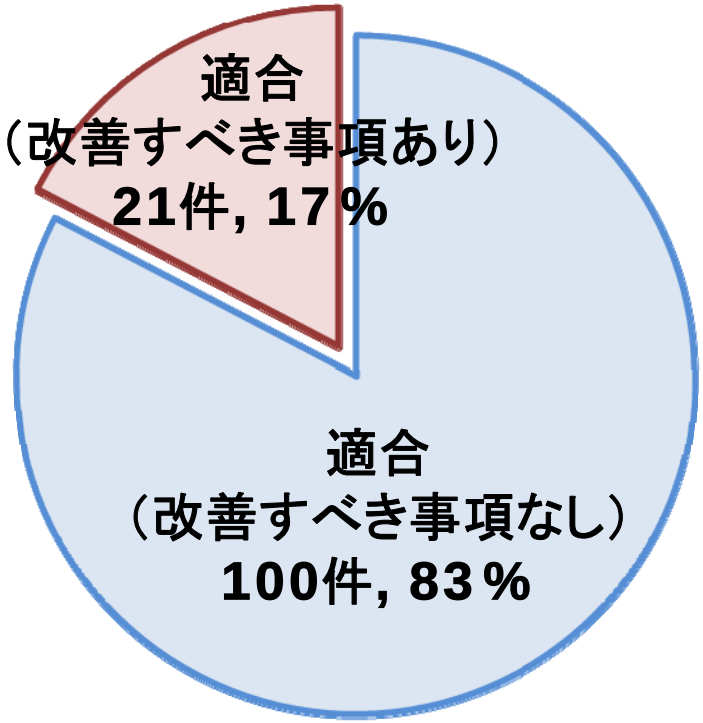
			件数[3]	治験依頼者	医療機関	症例数
新医薬品[1]			125	119	240	7723
	企業主導治験	国内調査	121	113	225	7354
		海外調査	9 [4]	6	7	294
	医師主導治験		4		8	75
後発医薬品[2]			10	10	10	649
	国内調査		9	9	9	602
	海外調査		1	1	1	47

1) H25年4月～H26年3月に結果通知を発出した品目を対象
2) H25年度調査実施品目
3) 結果通知発出数（申請者単位）
4) いずれの海外調査も国内調査と同一品目で実施されている

新医薬品（国内及び海外調査）の GCP実地調査の評価結果（H25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

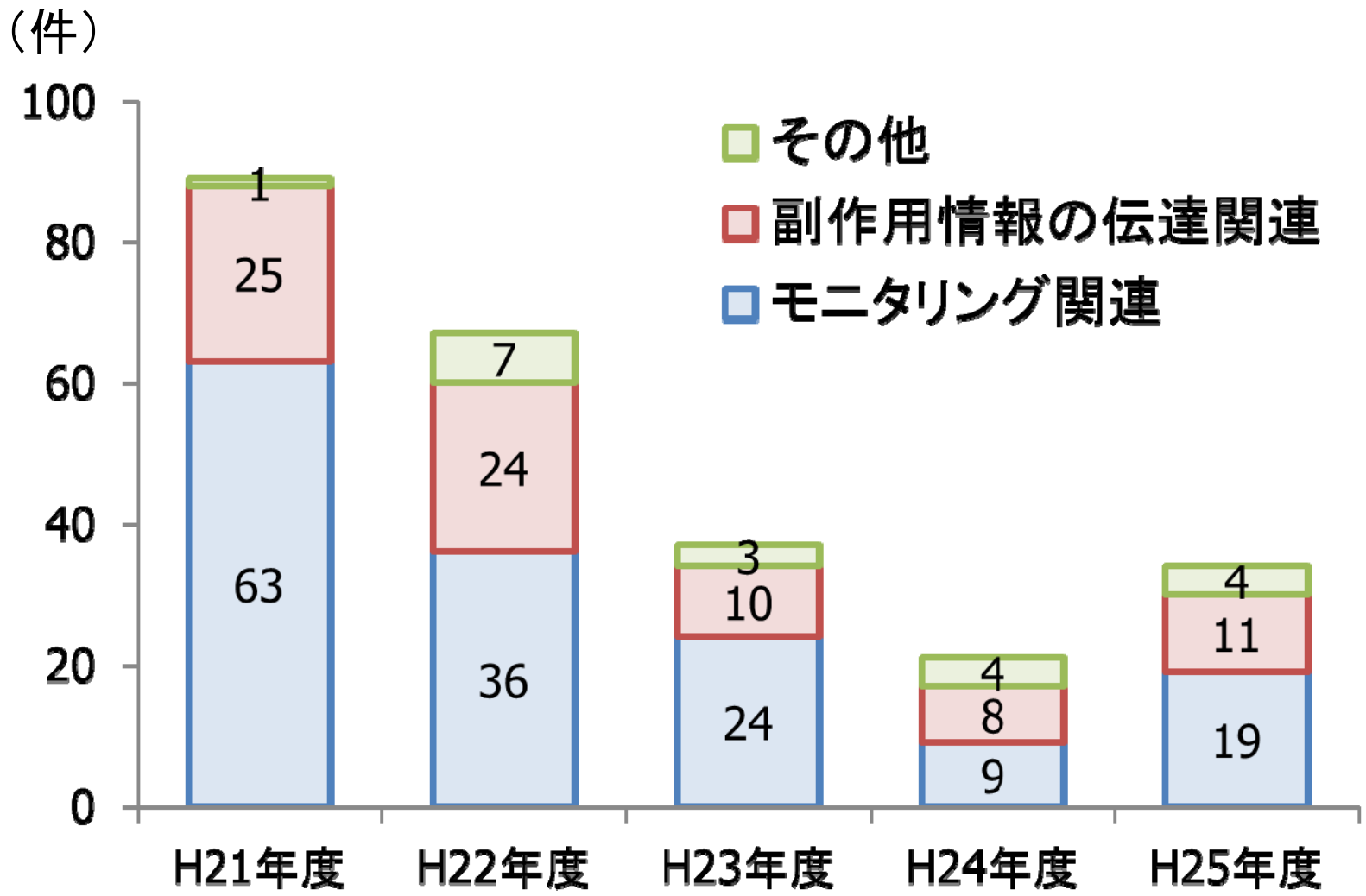


「不適合」及び
「条件付き適合」はなし

全121件[2)]
割合（%）は小数点以下四捨五入

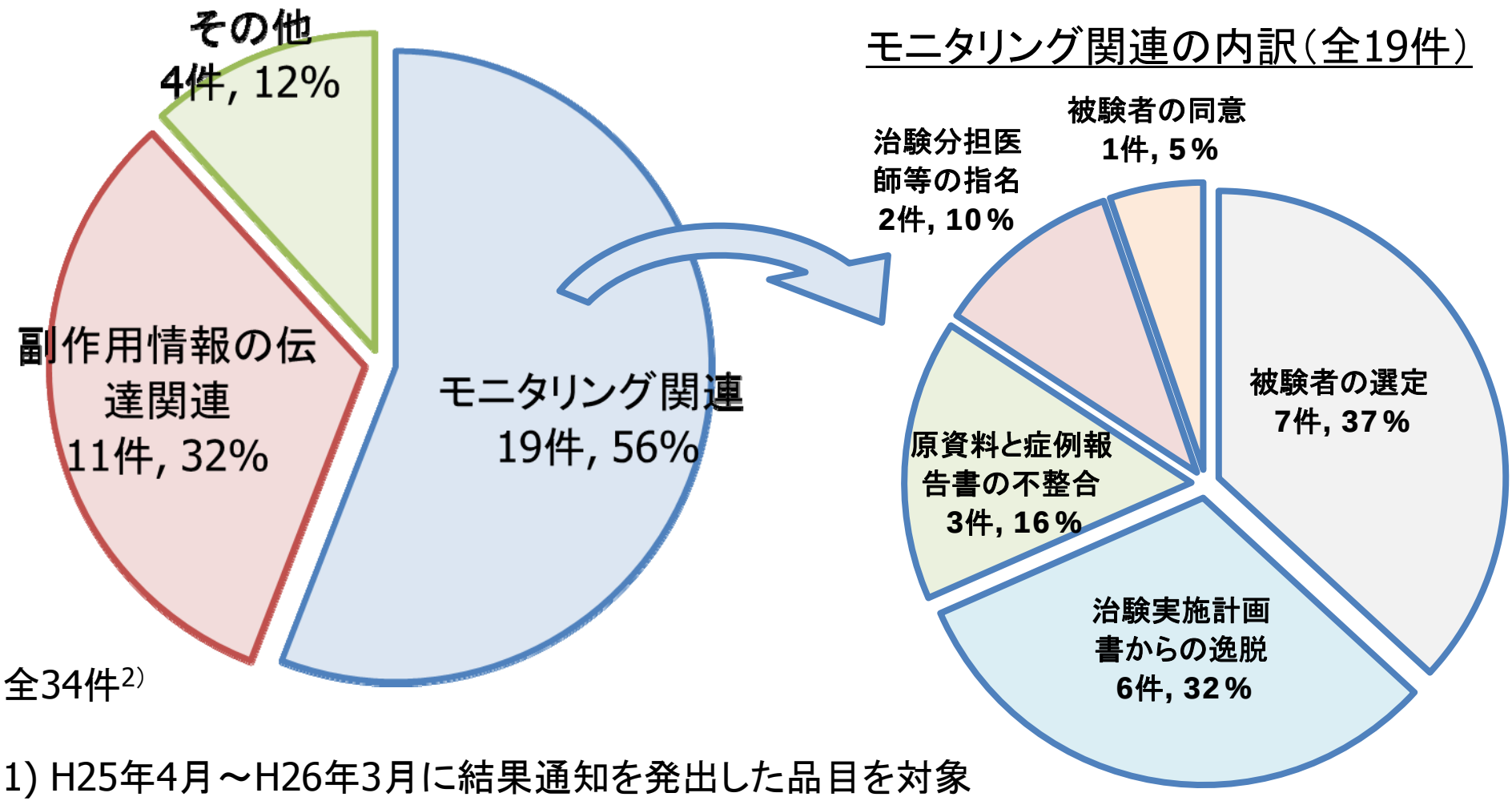
1) H25年4月～H26年3月に結果通知を発出した品目を対象
2) 結果通知発出数（申請者単位）、医師主導治験を除く

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)]



1) 治験依頼者に対する改善すべき事項の件数（海外調査、医師主導治験を除く）

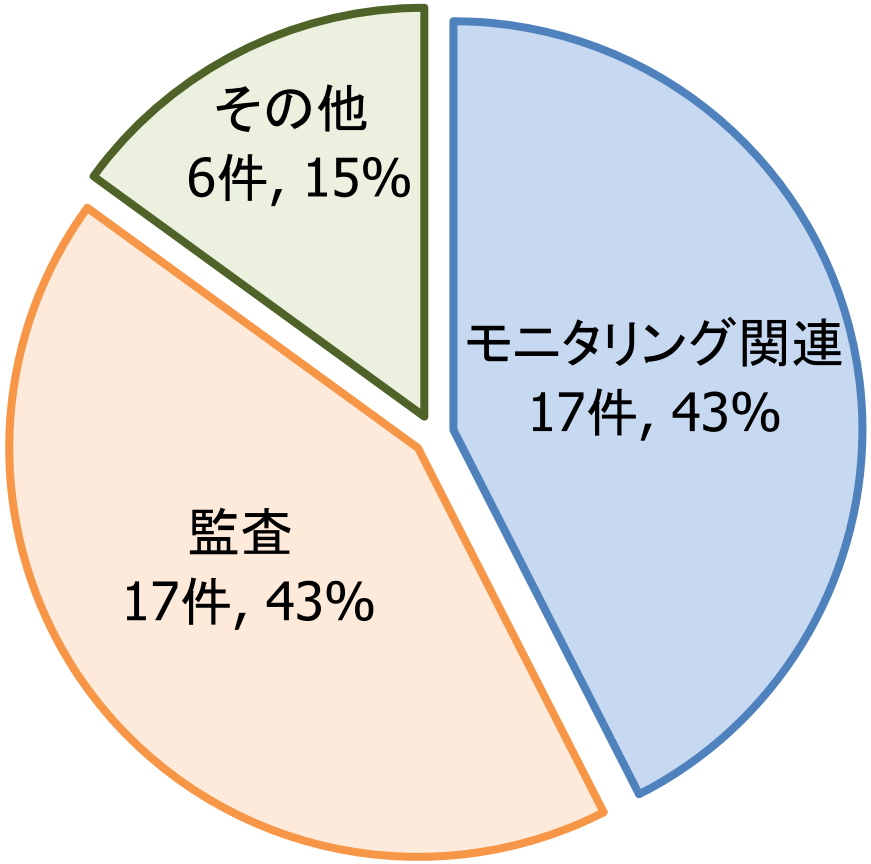
新医薬品（国内調査）の治験依頼者への改善すべき事項の内訳（H25年度）[1)]



全34件[2)]

1) H25年4月～H26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（海外調査、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（H18～H25年度）[1)]



全40件[2)]

改善すべき事項の主な例

モニタリング関連
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
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

1) H18年度～H25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）

医薬品の海外調査（GCP実地調査＋適合性書面調査）

	H20～H25年度累計[1)]	国別の内訳					
調査件数[2)]	40						
調査実施 治験依頼者数 （CRO数を含む）	43[3)]	アメリカ	13	スイス	2	オランダ	1
		韓国	5	オーストリア	1	フィリピン	1
		ドイツ	4	ブラジル	1	フランス	1
		中国	4	ルーマニア	1	ベルギー	1
		イギリス	3	スペイン	1		
		台湾	3	インド	1		
調査実施 医療機関数	63	アメリカ	16	ルーマニア	2	フランス	2
		中国	7	スペイン	2	ブラジル	1
		韓国	8	インド	2	ウクライナ	1
		台湾	6	カナダ	2	オランダ	1
		ドイツ	4	ハンガリー	2	ベルギー	1
		イギリス	4	フィリピン	2		

1) H20年4月～H26年3月に結果通知を発出した品目を対象
2) 各年度の結果通知発出数（申請者単位）
3) うち7件は書面と実地の同時調査

治験依頼者への改善すべき事項の事例

- モニタリング不備（GCP第21条、第22条）
  - 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、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等について、
    - 把握していない
    - 把握していたが、了承をしている
    - モニタリング報告書等に適切な記録を残していない

- 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20条第3項）

治験の質確保の観点から、被験者の人権保護、安全性及び治験成績の信頼性に影響を及ぼす事項に十分ご留意ください

本日の内容

３、GLP制度改正に伴う関係通知の変更点

治験関係通知の最近の動向

- 新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について（2014.11.21）
- 医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続きについて（2014.11.21）
- 医薬品GCP実地調査の実施要領について（2014.11.21）
- 新たな「治験の依頼等に係る統一書式」の一部改正について（2014.7.1）

→改正後の統一書式については、旧通知からの変更点と併せて、厚生労働省「治験」ホームページをご確認ください。

（http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/11.html）

新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について

3.調査の対象となる承認申請資料及びその根拠資料(3)

＜改正前＞

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法(平成14年法律第192号)第15条第1 項第5号ロの規定に基づく機構による医薬品GLP適合性調査が行われており、医薬品GLP適合確認書の発行が当該承認申請の日から3 年以内で、かつ、医薬品GLP適合確認書の評価結果が評価A の試日験施設において実施された試験成績をもとに作成された承認申請資料、又は当該医薬品GLP適用試験の開始前に機構の医薬品GLP適合確認書の評価結果について評価A を取得し、評価A の適合確認書の有効期間内(継続して適合確認申請が提出され、適合確認が得られている場合を含む。)に当該試験が終了している場合に当該GLP 適用試験の試験成績をもとに作成された承認申請資料については、原則として根拠資料のうち最終報告書を対象とする。ただし、当該承認申請資料が最終報告書と相違ないものである場合には、調査対象としない。

＜改正後＞

医薬品GLPを適用した試験に基づき作成された承認申請資料については、「医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売承認申請等の際に添付すべき医薬品、医療機器及び再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験に係る資料の取扱い等について」(H26.11.21、薬食審査発1121第9号、薬食機参発1121第13号)により取り扱うこととし、原則として根拠資料のうち最終報告書を対象とする。ただし、当該承認申請資料が最終報告書と相違ないものである場合には、調査対象としない。

医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査及び GCP実地調査の実施手続きについて

別紙4　資料詳細目録の作成方法 （注意） 3

＜改正前＞

GLP適用承認申請資料のうち機構による医薬品GLP適合性調査を受けた施設において実施されたもので、承認申請資料が最終報告書と相違ない写しである場合には、欄外等にその旨を記載してください。調査対象となる根拠資料が原則として最終報告書となる資料において、資料詳細目録に記載する根拠資料は、最終報告書のみで構いません。

＜改正後＞

GLP適用試験に基づき作成された承認申請資料については、資料詳細目録に記載する根拠資料は、最終報告書のみで構いません。

医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査及び GCP実地調査の実施手続きについて

別紙6　GLP適用試験施設票（外国施設用）
5.当該GLP適用試験施設に係るGLP適合確認状況

＜改正前＞　項目名

査察実施者、査察対象試験項目、査察年月日

＜改正後＞　表形式

査察実施者	査察対象試験項目	査察年月日	評価結果等