

PMDA信頼性保証部の最近の活動と



品質・非臨床試験における課題



これまでの活動と
今後の方針

PMDA信頼性保証部では

医薬品及び再生医療等製品の審査スケジュールにあわせ
適合性書面調査・GCP実地調査・GPSP実地調査を
遅滞なく進めるとともに、GLP施設調査を定期実施しています。
また、第4期中期計画・令和4年度計画に基づき、
様々な作業を実施しています。

令和4年度計画（信頼性保証部関連抜粋）

第4期中期目標

第4期中期計画

令和4年度計画

ア 適合性調査を効率的に実施すること。

ア 適合性調査の効率的な実施

ア 適合性調査の効率的な実施

- 新医薬品等の承認申請に係る試験等の適正な実施を促進するための**啓発活動**を行うとともに、申請資料の信頼性の確保を図るための**適合性調査を効率的に実施**する。

- 審査部門をはじめ関係部署と連携し、新医薬品等の承認時期に影響を及ぼさない時期に適切に調査を実施する。
- ジェネリック医薬品の信頼性確保のため、承認申請資料の適合性調査を強化する。
- 厚生労働省が取りまとめを行っているオンライン治験に関するガイドラインの策定に協力する。
- 適正な治験等の実施が推進されるよう、研修会等の実施を通してG C P・G L P・G P S Pに関する啓発活動を行う。
- G L Pについては、G L P運用に係る国際ガイダンス文書等O E C Dの動向を踏まえ、国際整合性のあるG L P調査を実施する。
- 再審査適合性調査については、引き続き、再審査申請後速やかに着手するとともに、**令和2年度以降に導入した調査手法（リモート調査等）について効果等を確認し、必要な場合には、業界団体の意見も踏まえ、当該方法の見直しを行う。**
- 調査関連の情報交換等を行うことにより、**海外規制当局との連携を強化**する。
- 調査関連の情報交換等を行うことにより、海外規制当局との連携を強化する。
- アジア等における国際共同治験の実施を支援するため、国際共同治験の実施者に対して治験の信頼性確保に関する助言や必要な情報提供を行う。

適合性調査の効率的な実施を・・・



令和4年度計画（信頼性保証部関連抜粋）

第4期中期目標

イ リアルワールドデータ（注4）の申請資料への活用に向けた検討等を行うこと。

（注4）実臨床の環境において収集された安全性・有効性の評価に係る各種電子的データ。

第4期中期計画

イ リアルワールドデータ等への適切な対応

- 臨床研究の成果及びレジストリデータ等のリアルワールドデータの申請資料への活用に向けた対応等を行う。

令和4年度計画

イ リアルワールドデータ等への適切な対応

- 臨床研究法（平成29年法律第16号）の規定に従って実施された臨床研究で得られた情報について、申請資料として活用する仕組みの整備状況を踏まえて引き続き検討を行う。
- 患者レジストリ等のリアルワールドデータを申請資料として活用する場合におけるデータの信頼性を確保する方策について引き続き検討する。また、レジストリ及びデータベースの信頼性確保に関する相談に適切に対応する。



リアルワールドデータ等への適切な対応

PMDA信頼性保証部の活動内容

令和4年度計画に関する4つの取り組み

1. リアルワールドデータの信頼性確保に対する活動
2. GCP・GLP・GPSPに関する啓発活動
3. 海外規制当局との連携を強化
4. 適合性調査の効率的な実施

1. GCP・GLP・GPSPに関する啓発活動

信頼性保証部として以下の説明会を開催★

- ◆ PMDA信頼性保証部説明会2022夏（令和4年8月9日開催：1102名参加）
- ◆ GPSP説明会2023（令和5年1月23日開催：649名参加）
- ◆ PMDA信頼性保証部説明会非臨床・品質部門（令和5年2月9日：現在1500名）

YouTube/機構HPによる情報発信の実施★

- ◆ GLP研修会（令和4年10月1日からYouTube動画配信中）
- ◆ GCP研修会（令和5年2月10日からYouTube動画配信予定）
- ◆ GPSPゲート（通年公開中）

機構HPにおける情報発信、学会等における説明★

2. リアルワールドデータの信頼性確保に対する活動

～ 三本柱 ～

RWDの信頼性に係る対応として必要と考える事項

適合性調査
の実施方法
の明確化

対応終了
適宜見直し

相談制度を
より利用
しやすい
環境整備

対応終了
適宜見直し

相談等で得
た知見から一
般化できる内
容の情報発信

対応継続

2022年は皆様に朗報3本を
お届けしました！

- ① 相談に関する分かりにくい事項の公開資料を適宜更新！
- ② 医薬品のRWD信頼性QA通知を発出！
- ③ DB調査管理ツールを大幅更新！

2022年4月以降の活動

1 共通

1. レジストリ&DBの信頼性に関する相談等の対応、事例蓄積（継続）
2. 一般化できる内容の情報発信（継続）
3. 実施要領通知・実施手続き通知の改正（5月）
4. 業界団体との意見交換（医薬品7月）
5. RWD信頼性QA通知の意見とりまとめ（医薬品9月、再生準備中）
6. 次世代医療基盤法改正作業への協力（継続）

2 再審査申請に関する事項

1. レジストリ版「DB調査管理ツール」の公開（11月）
2. 製造販売後DB調査の実施状況に関するアンケート調査（12月）

2023年4月以降又は事例蓄積後

1. リアルワールドデータ活用促進事業（4月以降）
2. 承認申請版管理ツールの導入検討（事例蓄積後）
3. 承認申請を目的としたRWDの活用に関するアンケート調査（事例蓄積後）

3. 海外規制当局との連携を強化

以下の対応を行っております！★

- ◆ OECD（GLP作業部会への参加・職員の派遣等）
- ◆ GCP initiative
- ◆ ICH E6（R3）ガイドラインの改訂
- ◆ アジア医薬品・医療機器規制調和グランドデザインに関する活動に協力

等

引き続き、国際化を視野に対応していきます！★

4. 適合性調査の効率的な実施

令和2年4月の緊急事態宣言発令時に、リモート調査の手法を確立し、その後も、リモート調査の手法を改良しつつ、コロナ禍における適合性調査を遅延させることなく実施しています。令和4年度は、RWD・国際関連業務及び再審査関連を除くと次のような活動を行いました。

- ① 調査手続き通知の見直し（緊急承認時の調査手法の明確化）
- ② 事前説明型リモート調査の導入
- ③ CDISCデータ活用のパイロット調査
- ④ Gateway導入開始
- ⑤ 相談等で得られた情報の一般化（治験薬Q&Aの発出準備）
- ⑥ **非臨床・品質試験に関する適合性調査手法の明確化**
- ⑦ 厚労省による調査・研究活動及び通知検討への協力
（オンライン治験、臨床研究法等）
- ⑧ 再審査等適合性調査の改善に係る11プロジェクトの実施 等

ここからは
品質・非臨床試験における課題
に関して説明します！



Point

品質試験・非臨床試験についても、**適合性調査の対象**であり、承認申請時には、試験の信頼性を確認する必要がある。



しかし、適合性書面調査を実施する中で、長年、2つの課題があった。

⇒2021年9月、PMDA信頼性保証部と業界団体代表による**非臨床SWG**を立ち上げ、検討開始！

非臨床試験における「課題1」

- 探索的に実施された非臨床試験について、信頼性基準を満たすという目的のためだけに、臨床試験で効果が示唆されたとしても、**再試験を行う**ことがある。

科学的に不要な再試験の
実施を削減する対策が必要



非臨床SWG による検討

GLP-Likeの非臨床試験チェックリストが問題の原因と思われるため、この内容の見直しと位置づけを明確化することで、不要な**再試験の実施**が回避されるのではないかと。⇒プログラム4で説明

現行の非臨床試験チェックリストは
廃止し、業界側より新規チェックリスト
を公表予定

品質・非臨床試験における「課題2」

- 適合性調査は、薬機法に基づき行うものであり、品質・非臨床試験も対象である。
- 根拠資料の調査場所への搬入の可否は、保管場所（例えば、国内・海外）に依るところが大きかった。



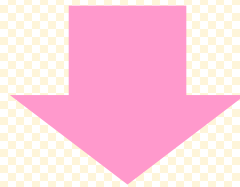
コロナ禍を契機としたリモート調査の導入により、「調査場所に根拠資料を搬入する」必要がなくなったため、その保管場所に関係なく、当該資料を確認できるようになった。

しかしながら・・・

品質・非臨床試験における「課題2」（続き）

リモート調査で海外保管資料を確認する場合のハードル

- 品質・非臨床試験の根拠資料は紙媒体が少なくなく、製造所（外部試験機関）や試験実施施設に保管されていることも多い
- 申請者自身ではなく、上記の海外拠点・提携先などがリモート調査用資料の準備を行うため、申請者はその調整に多くの労力・時間を要する



非臨床SWGによる検討

国内保管資料と同様に、リモート調査で海外保管資料を確認する場合には、**現在の実施方法に工夫が必要と思われた。**

リモート調査方法の運用を一部変更することで、調査を円滑に進めることができるのではないか。⇒プログラム5-1、5-2で説明

本日の講演内容

課題1への対応

- 非臨床試験チェックリストについて（業界団体）

課題2への対応

- 今後の適合性書面調査（品質・非臨床試験）について
 - ①調査運用の変更点（PMDA）
 - ②リモート調査における留意点（PMDA）

令和5年度の信頼性保証部の活動について（予定）

- ① 医薬品及び再生医療等製品の審査スケジュールにあわせ適合性書面調査・GCP実地調査・GPSP実地調査を遅滞なく進めます。
- ② GLP施設調査を定期的に実施します。
- ③ 第4期中期計画・令和5年度計画に基づき、RWD関連に関する業務、国際に関する業務、適合性調査の効率化等に関する作業を確実に進めます。
- ④ 第4期中期計画の成果を整理しつつ、第5期中期計画の構想を描くこととなりますが、信頼性保証部の目標を前向き設定するよう努めます。

**引き続き、信頼性保証部一丸となって進めますので、
ご理解ご協力のほど、よろしくお願いいたします。
本日の説明内容と資料を社内関係者に、共有ください！**

**世界にはぼだけ！
適合性書面調査！**



**PMDA信頼性保証部は改革に本気です！
品質・非臨床だけではありません。
社内の皆様に共有してください。**

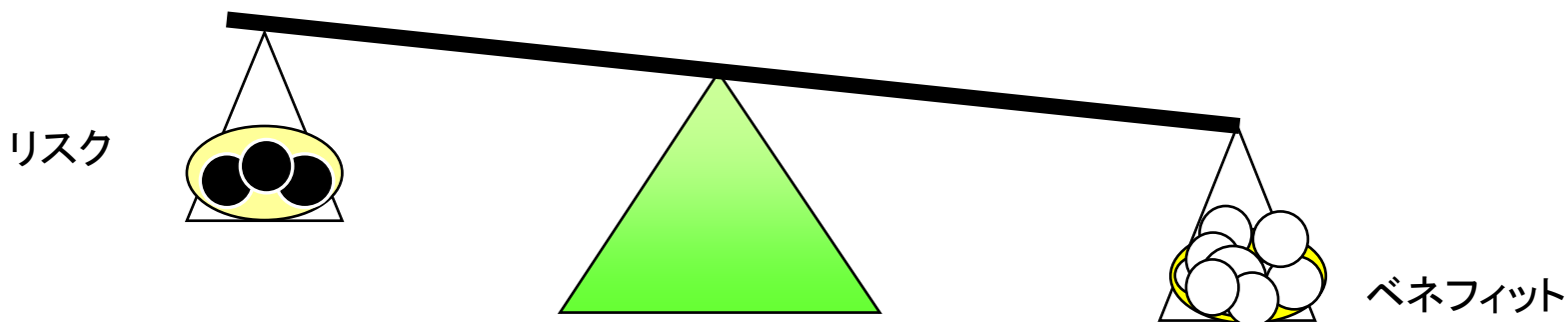
薬機法における適合性調査について

2023年2月
PMDA信頼性保証部

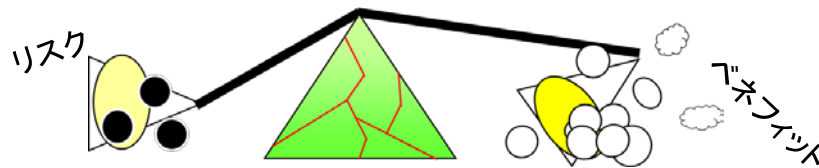
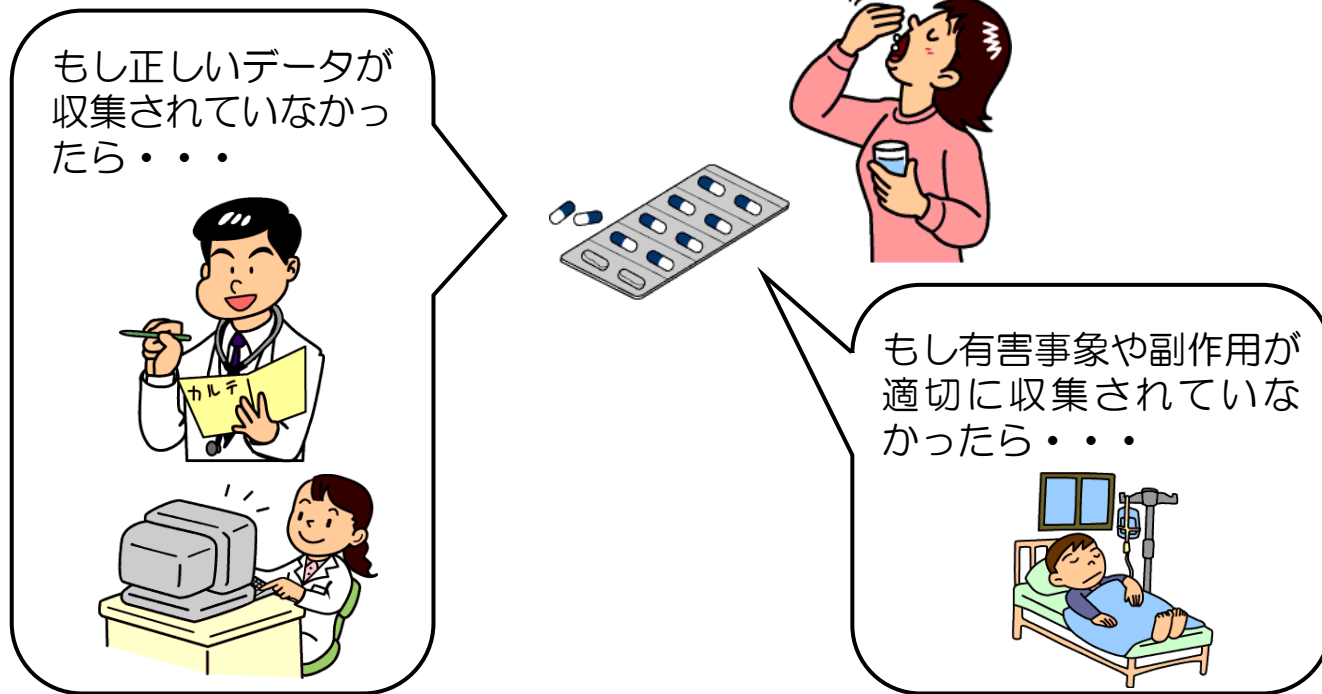


医薬品・医療機器等の評価 (有効性・安全性) と信頼性

申請資料に基づき、有効性・安全性のリスクベネフィットバランスを評価し、効能・効果・性能、用法・用量、使用上の注意の妥当性が審査されます。



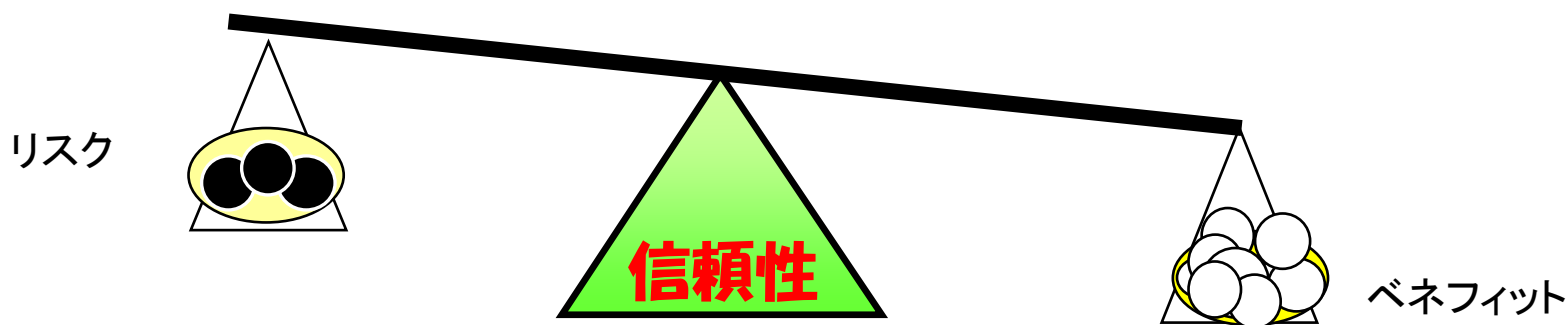
信頼性のないデータだったら？



ヒトでの有効性及び安全性が評価できない！

医薬品等の評価（有効性・安全性） と信頼性

信頼性が裏付けられた申請資料に基づき、有効性・安全性
のリスクベネフィットバランスを評価し、効能・効果・性能、
用法・用量、使用上の注意の妥当性が審査されます。



申請資料の信頼性確保に関する法律 1

薬機法※ 第14条第3項

第一項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。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。

※医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

薬機法第14条第3項の「添付資料」

薬機法施行規則第40条

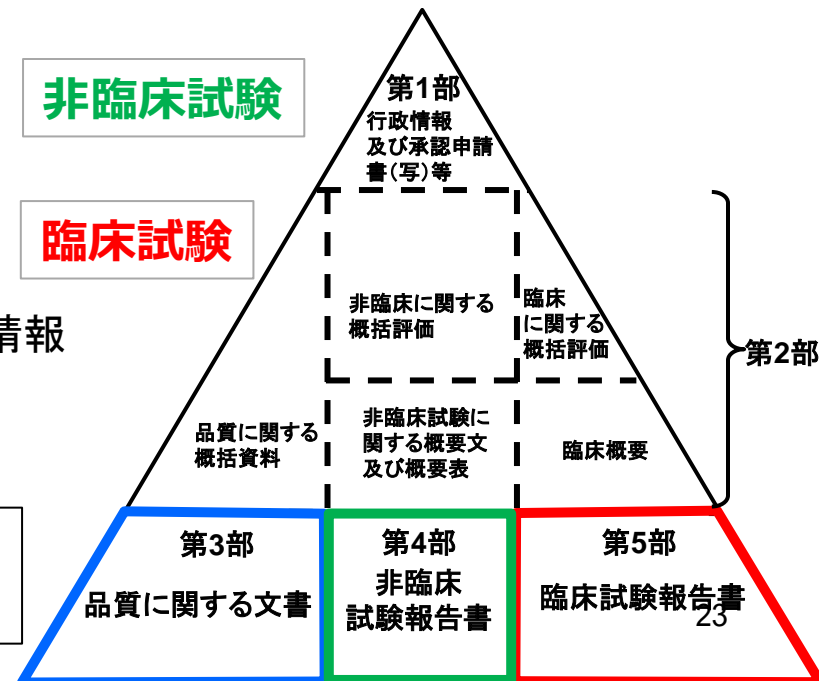
法第十四条第三項（中略）の規定により第三十八条第一項又は第四十六条第一項の申請書に添付しなければならない資料は、（中略）当該各号に掲げる資料とする。

- 一 医薬品についての承認 次に掲げる資料
 - イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料
 - ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料
 - ハ 安定性に関する資料
 - ニ 薬理作用に関する資料
 - ホ 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料
 - ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料
 - ト 臨床試験等の試験成績に関する資料
 - チ 法第五十二条第二項各号に掲げる事項又は法第六十八条の二第二項に規定する注意事項等情報に関する資料
- （以下、略）

品質試験

非臨床試験

臨床試験



添付資料は、CTD (Common Technical Document) 形式が一般的に用いられる。

厚生労働省令で定める基準

◆ GLP: Good Laboratory Practice
非臨床試験の実施の基準

◆ GCP: Good Clinical Practice
臨床試験の実施の基準

◆ GPSP: Good Post-marketing Study Practice
医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準



(信頼性の基準: 薬機法施行規則 第43条(医薬品の場合))

申請資料の信頼性の基準

薬機法施行規則 第43条

品質試験、非臨床試験、
臨床試験

GLP、GCP、GPSP省令

法第十四条第三項後段(中略)に規定する資料は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令(平成九年厚生省令第二十一号)、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成九年厚生省令第二十八号)及び医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(平成十六年厚生労働省令第七十一号)に定めるもののほか、次に掲げるところにより、収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

一 当該資料は、これを作成することを目的として行われた調査又は試験において得られた結果に基づき正確に作成されたものであること。

正確性

二 前号の調査又は試験において、申請に係る医薬品についてその申請に係る品質、有効性又は安全性を有することを疑わせる調査結果、試験成績等が得られた場合には、当該調査結果、試験成績等についても検討及び評価が行われ、その結果が当該資料に記載されていること。

網羅性

三 当該資料の根拠になった資料は、法第十四条第一項又は第十五項の承認を与える又は与えない旨の処分の日まで保存されていること。ただし、資料の性質上その保存が著しく困難であると認められるものにあつては、この限りでない。

保存性

申請資料の信頼性確保に関する法律2

- 薬機法 第14条第6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の3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

申請資料の信頼性確保に関する法律2

- **薬機法 第14条第6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の3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

14条第6項に規定する

調査実施要領通知 調査実施手続き通知

薬機発第0520001号
令和4年5月20日

(副記) 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長
(公 印 省 略)

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並びに
医薬品の再審査等資料の適合性書面調査及びGPPS P実地調査の実施手続きについて

医薬品の承認申請資料の適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続き、また、医薬品の中間評価、再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPPS P実地調査の実施手続きにつきましては、「新医薬品の承認申請資料適合性書面調査、医薬品のGCP実地調査及び医薬品のGPPS P実地調査等に係る実施要領について」(令和2年8月31日付け薬生薬審発0831第4号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知、以下「旧実施要領通知」という。)に基づく「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並びに医薬品の中間評価、再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPPS P実地調査の実施手続きについて」(令和2年8月31日付け薬機発第0831001号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知、以下「旧手続き通知」という。)により行ってきたところです。

今般、令和4年5月20日付け医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の一部を改正する法律(令和4年法律第47号)の施行に伴い、新たに「新医薬品の承認申請資料適合性書面調査、医薬品のGCP実地調査及び医薬品のGPPS P実地調査等に係る実施要領について」(令和4年5月20日付け薬生薬審発0520第4号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)が发出され、同日付けで旧実施要領通知が廃止されました。これに伴い、本通知を发出し、本日より適用するとともに、旧手続き通知を廃止することとしますので、貴会員に対し周知いただきますよう御配慮願います。

なお、「申請書等のオンライン提出に係る取扱い等について」(令和4年5月19日付け薬生薬審発0519第2号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、薬生機審発0519第1号医療機器審査管理課長、薬生安発0519第1号医薬安全対策課長及び薬生監麻発0519第1号監視指導・麻薬対策課長連名通知)に基づく申請電子データシステム(以下「ゲートのエイシステム」という。)を通じた適合性書面調査、GCP実地調査及びGPPS P実地調査の申請時資料及び調査直前提出資料の受理については、令和4年7月1日より開始することとします。また、審査業務部宛の資料提出並びに申請時資料及び調査直前提出資料については、同年9月30日までは旧手続き通知に従うことも可能とします。

旧手続き通知からの主な変更については下記のとおりです。

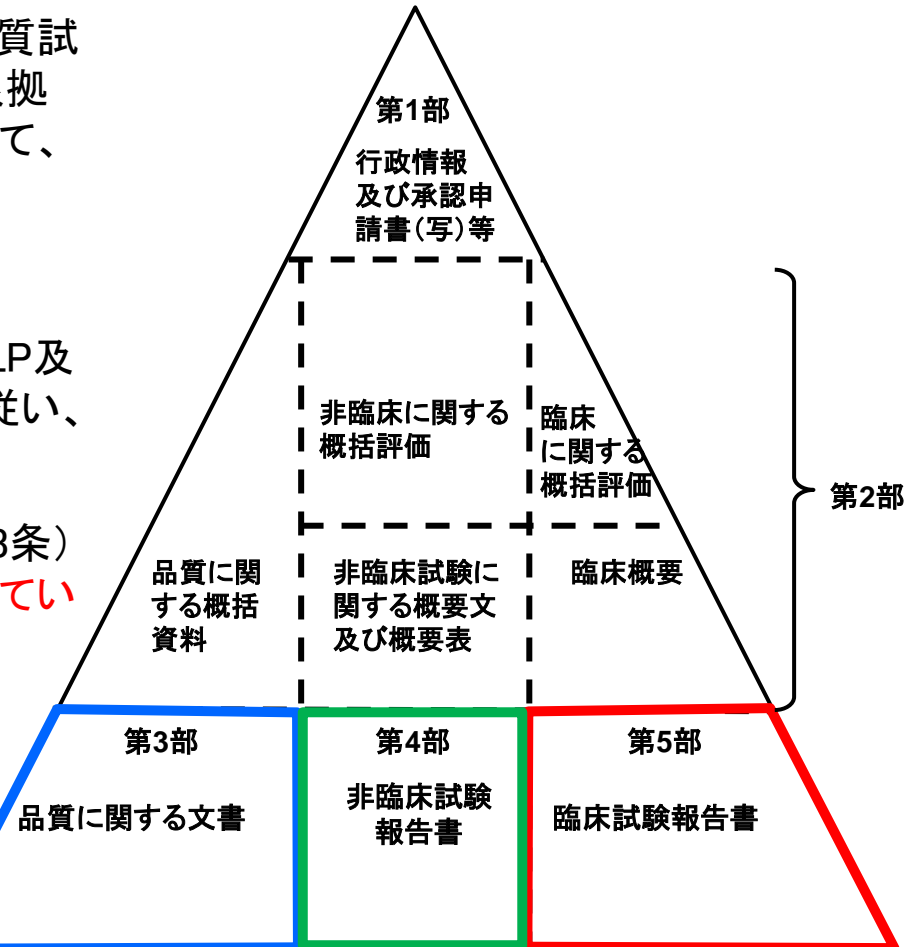
「書面による調査」とは？

新医薬品の場合

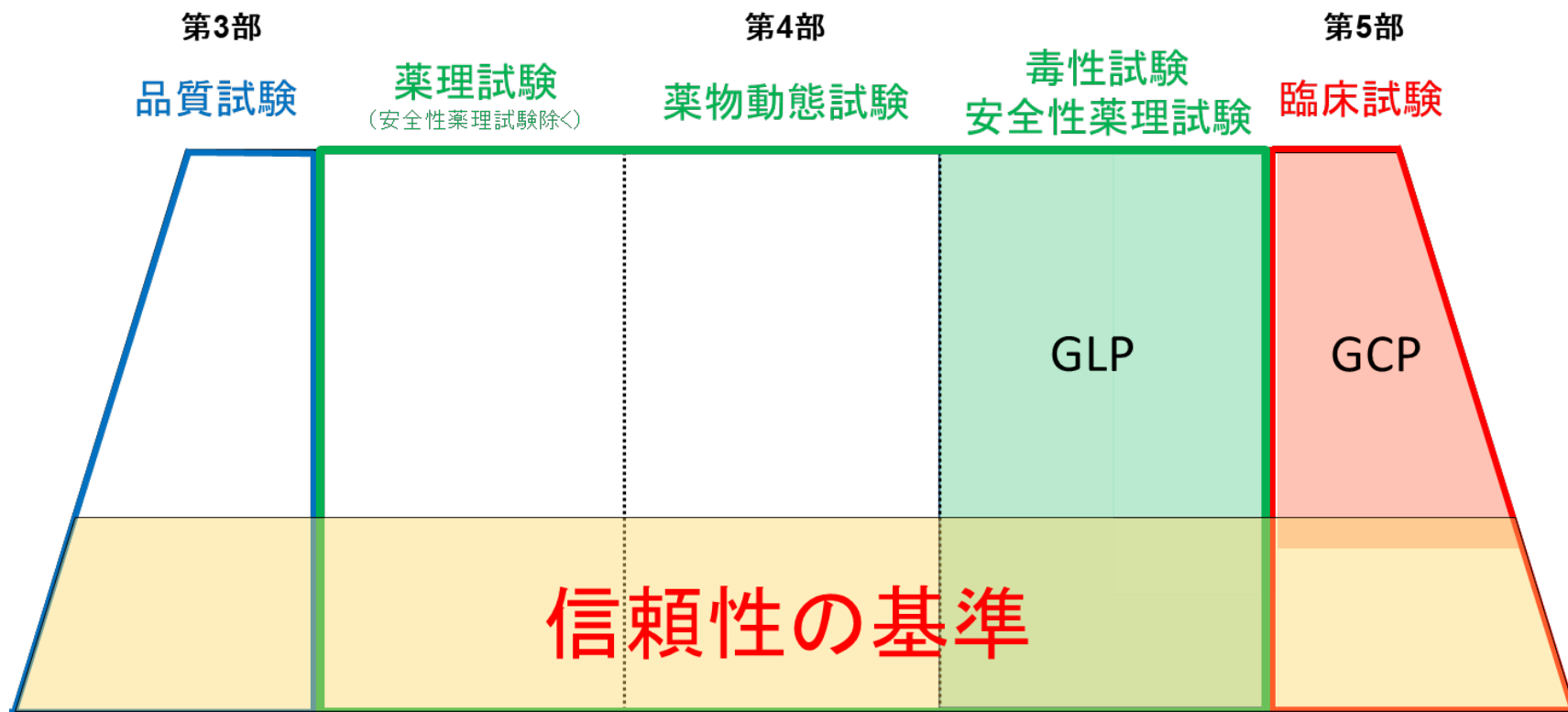
新医薬品の製造販売承認申請書に添付された品質試験、非臨床試験及び臨床試験の成績等の資料の根拠となった資料(根拠資料。生データを含む)に基づいて、書面により以下を確認する

- ✓ 新医薬品の承認申請資料の根拠となる試験が、GLP及びGCP並びに試験計画書及び治験実施計画書に従い、**倫理的、科学的に適切に実施されているか**
- ✓ 「申請資料の信頼性の基準」(薬機法施行規則第43条)に従い、**適切かつ正確に承認申請資料が作成されているか**

適合性書面調査の対象は、**CTD第3部から第5部**
(薬機法施行規則第40条第1項第1号ロ～ト)



信頼性の基準が果たす役割



- ・本邦における過去に発生した薬害を教訓として創設されたもの
- ・海外主要国にはない、本邦独自の基準
- ・GxPが適用されない領域も含め、承認申請に添付されるすべての資料に対して、試験成績の信頼性確保のために必要最小限求められる事項

ALCOA+ / ALCOA-CCEAと信頼性の基準

信頼性確保のための国際的な原則

Attributable (帰属性) : 作業の実行者の特定

Legible (判読性) : データの判読性と履歴追跡性の維持

Contemporaneous (同時性) : 作業と同時にデータを記録

Original (原本性) : 最初に作成されたフォーマットの維持

Accurate (正確性) : 科学的に正確なデータの作成

Complete (完全性・網羅性) : 不足なく全てのデータを確保

Consistent (一貫性) : データのライフサイクルに亘る一貫性維持

Enduring (永続性・保存性) : データの将来にわたる確実な維持

Available (可用性) : 必要に応じてデータにアクセス可能

信頼性の基準で掲げている事項は、国際的に広く認知された原則にも通じる！



非臨床試験チェックリストについて (薬理・薬物動態)

日本製薬工業協会医薬品評価委員会基礎研究部会 (JPMA)

米国研究製薬工業協会 (PhRMA)

欧州製薬団体連合会 (EFPIA Japan)

本日の発表について

- PMDAのウェブサイトで公開されている「新医薬品適合性書面調査（品質・非臨床）チェックリスト」の内容を、[PMDA、JPMA、PhRMA、EFPIAの協働](#)で見直し、業界主導の新しいチェックリスト（チェックリスト_ver.1）の作成に着手しました。
- 本発表では、チェックリスト見直しに至った経緯と、最終化した非臨床試験（薬理試験、薬物動態試験）のチェックリスト_ver.1の内容をご紹介します。

背景

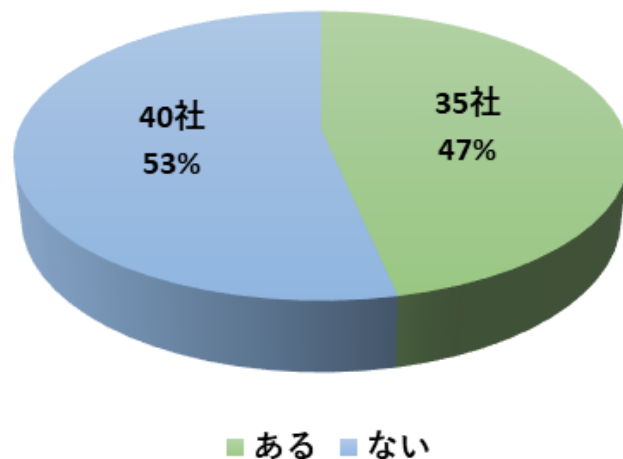
- 承認申請に用いられる非臨床薬理試験及び薬物動態試験において、PMDA内で「**申請資料の信頼性の基準**」（以下、**信頼性基準**とする）を満たす目的のためだけに、**実施済みの試験と同等の内容の試験を再実施することが課題であると認識されてきた**（再試験問題）。
- そこでJPMA・PhRMA・EFPIAに実態調査が依頼され、検討が開始された。
- 社会全体として、研究公正及びデータインテグリティの概念が浸透し、申請資料として用いられる事を意図せずに実施された試験においても、信頼性の確保に足ると判断できる試験が増えてきている状況にあると推察された。
- 「**信頼性基準試験**」の概念が持ち込まれて以来、日本QA研究会を筆頭とする学会・研究会や業界団体・PMDAの啓蒙活動、教育により、「**信頼性基準試験**」のレベルが成熟し、法律の条文の厳格な解釈による運用ではなく、柔軟な解釈による運用も可能になってきている状況と考えられた。

再試験問題について

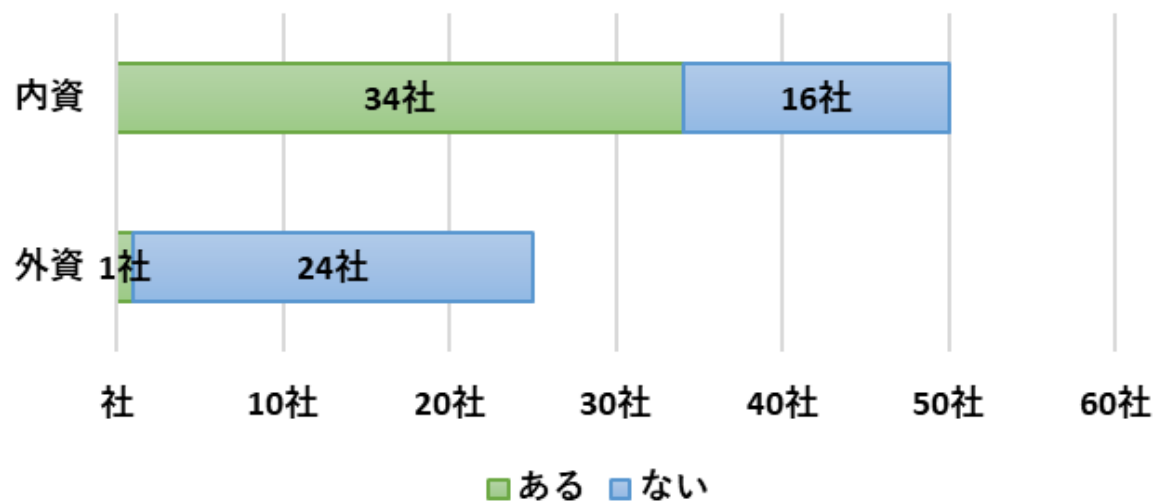
- 再試験の実施について以下のような問題点が考えられる。
 - 研究開発のリソース・時間の消費により、結果として医薬品をお届けすべき患者さんをお待たせすることにつながる可能性がある。
 - 動物福祉の観点（使用動物数の削減）からも問題があるため改善すべき課題である。
- PMDAからの提案をうけ再試験問題に関する実態調査のため、アンケートを実施した。
 - 調査期間：2021年11月1～30日
 - 調査対象：JPMA、PhRMA、EFPIA加盟会社全75社
 - 回答企業数：75社（回答率100%・・・関心の高さ）

Q3. 過去5年以内（2017年以降）またはそれ以前（2004年～2016年）に、信頼性基準の遵守を目的に非臨床試験の再試験を実施しましたか。（科学的な理由等信頼性基準の遵守以外の目的で実施した再試験は除外します。）

再試験実施経験

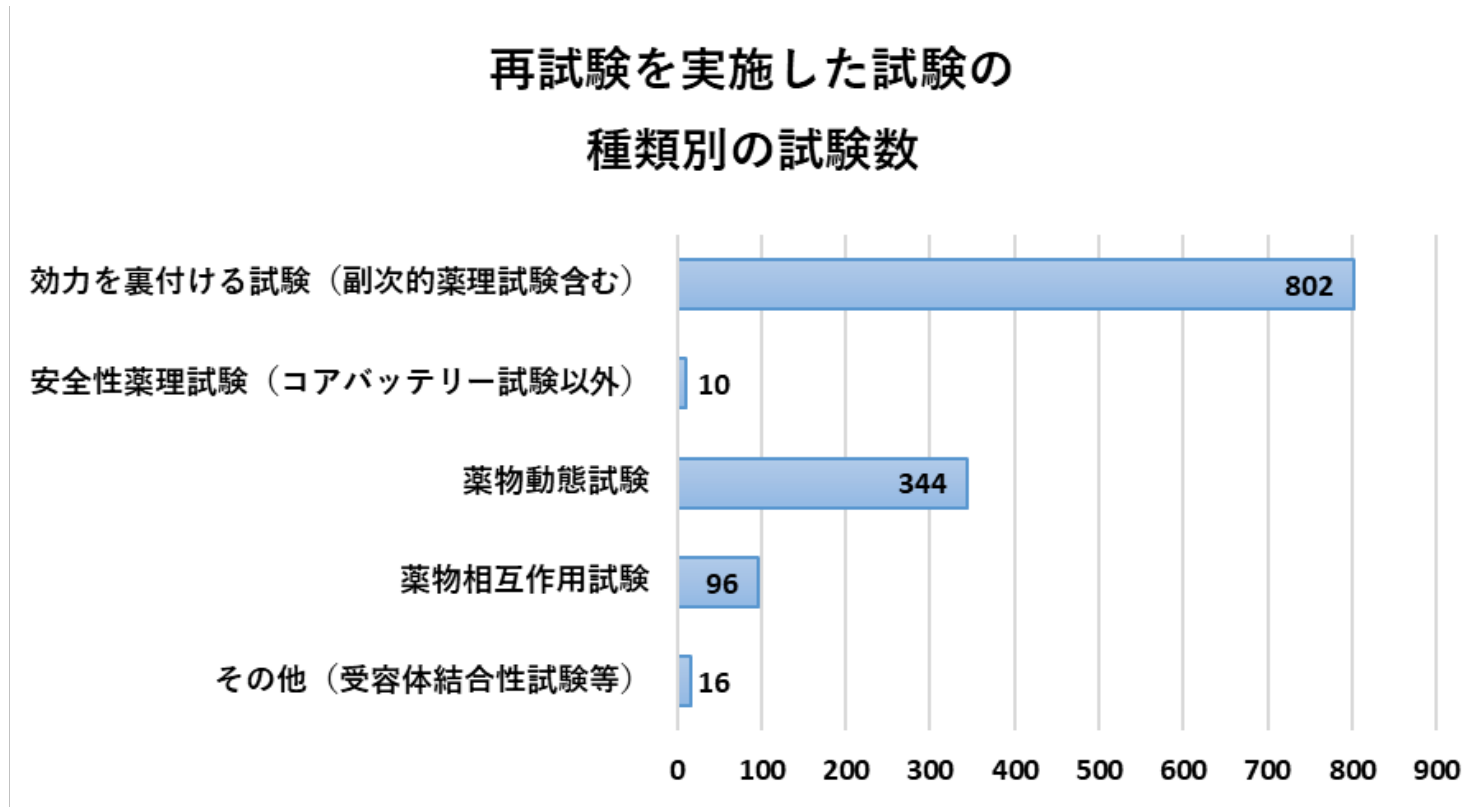


再試験実施経験



- ▶ 75社中35社（47%）の会社で再試験の経験があった。
- ▶ 再試験を実施した経験のある会社35社のうち34社が内資であった。

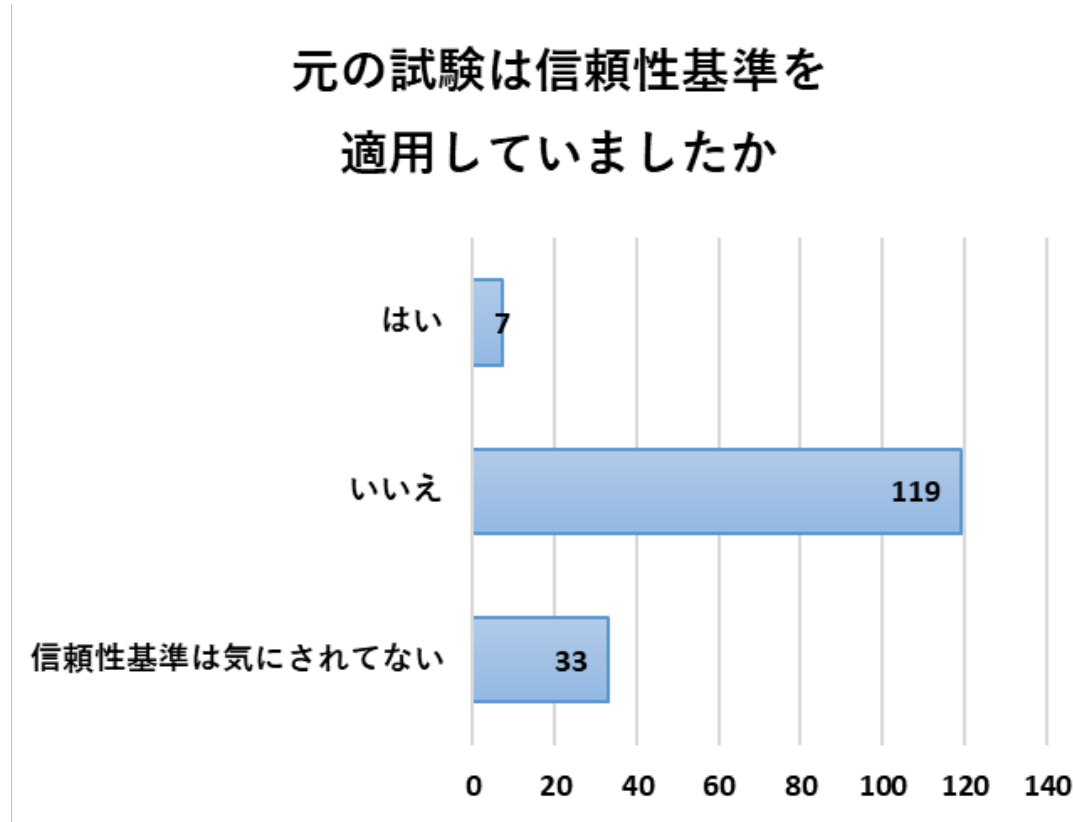
Q8. 再試験を実施した試験の種類別の試験数 <複数選択可>



※効力を裏付ける試験、薬物動態試験及び薬物相互作用試験について「多数により計数不能」の回答もあった。これらは集計には加えていない。

- ▶ 「効力を裏付ける試験 (薬効薬理試験)」が最も多く、次いで「薬物動態試験」及び「薬物相互作用試験」が多かった。

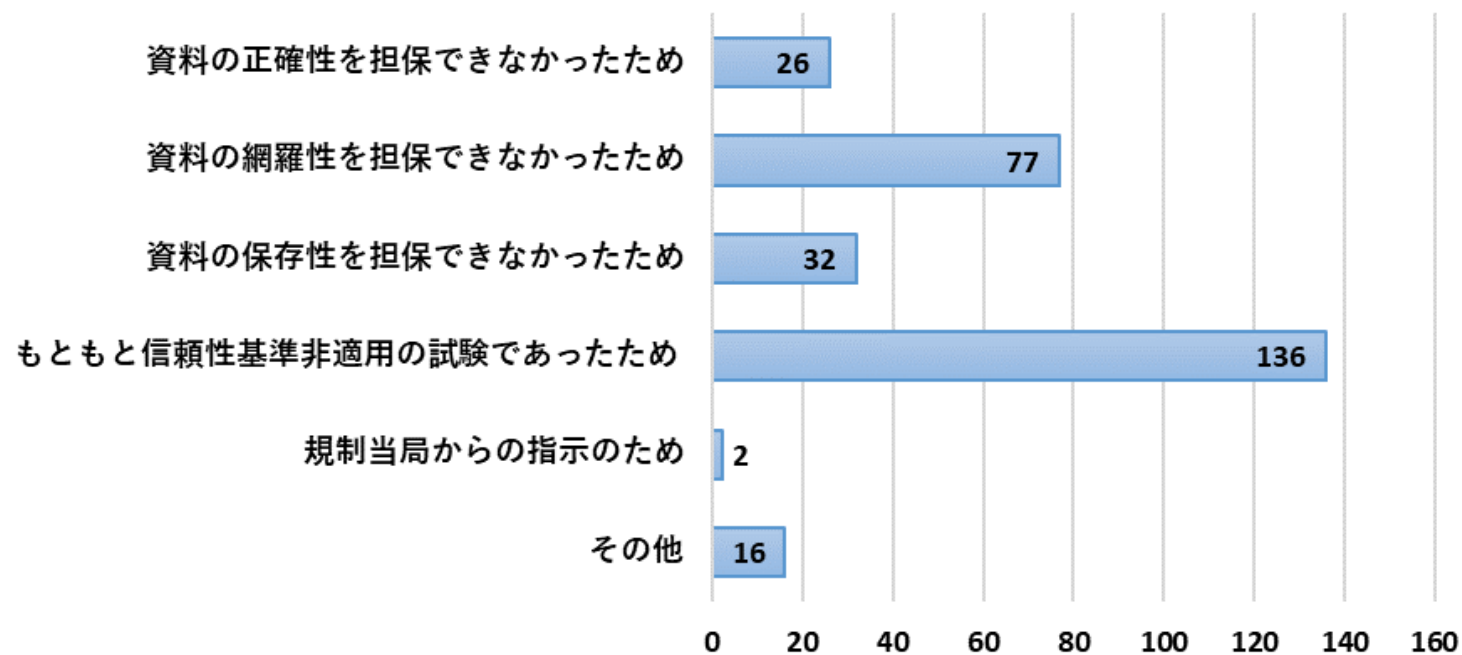
Q9. 再試験が必要となった元の試験（オリジナルの試験）は信頼性基準を適用していましたか。



▶ ほとんどの品目で、「信頼性基準を適用されていない」あるいは「気にされていない」であった。

Q10. 再試験を実施した理由〈複数選択可〉

再試験を実施した理由



▶ 多くの品目で「もともと信頼性基準非適用であったため」であった。

再試験問題調査結果より：チェックリスト改定の必要性

- 約半数の製薬企業において、再試験が実施されており、そのほとんどが内資系企業であった。
- 再試験は、「効力を裏付ける試験（薬効薬理）」が最も多かった。
- 再試験が必要となった元々の試験は、信頼性基準を意識しない、適用していない試験であった。これはチェックリストの項目を満たしていないため、信頼性基準適用とできないなどとする要因が考えられた。

⇒試験開始時点で、**国内申請で求められる「申請資料の信頼性の基準」を意識せず実施される試験に対して、申請資料としての信頼性の確保の方法**を明確にしなければ、再試験は減少しない。その考え方の基準として、チェックリストの改訂が必要である。

- ただし、データの正確性、完全性・網羅性、保存性などの確認や信頼性が、科学的かつ客観的に説明できず再試験を実施するケースもあることから、すべての再試験がなくなるわけではない。

チェックリスト作成工程

- 2021.9 調査ワーキンググループの下にPMDA-JPMA, PhRMA, EFPIAからなる非臨床課題検討サブワーキンググループ（非臨床SWG）を結成（再試験問題及び搬入不可問題を議論）
- 2021.10 第1回会合
- 2021.11 JPMA（医薬品評価委員会、薬事委員会）、PhRMA、EFPIA三団体共同での再試験問題実態調査実施
- 2021.12 第2回会合、再試験問題が業界全体で関心のある大きな課題であり、現行のチェックリストが再試験実施の要因の一つになっていることを確認。薬効薬理試験用リスト改定案作成に着手
- 2022.02 第3回会合
- 2022.05 第4回会合
- 2022.08 第5回会合
- 2022.08 第6回会合 チェックリスト_ver.1案大筋合意
- 2022.09 レギュラトリーサイエンス学会で、チェックリスト_ver.1の作成について概要を紹介
- 2022.10 関連団体他、ステークホルダーと案をベースに議論、Q&A作成、薬物動態試験用リスト改定案検討開始
- 2022.11 第7回会合 チェックリスト_ver.1について非臨床SWG内で案合意
- 2023.02（本日）チェックリスト_ver.1（薬理試験・薬物動態試験）公表

チェックリスト見直しの基本的方針

- 個別の確認項目は必要最低限とし、資料の有無を確認した上で、個別に確認したい項目が、保存されている資料や関連記録、周辺の記載等から確認でき、当該試験が総合的に信頼性に足るか否かを判断する書式とする。
- 序文に以下の内容を明記する。
 - 「**チェックリストの項目を充足することが、信頼性基準に足る**」ではない
 - チェックリストは随時見直していく

大きな変更点 1

**PMDA HP上で、
医薬品
申請者・治験依頼者・自ら治験を実施する者等用
新医薬品適合性書面調査（品質・非臨床）チェックリスト**



「申請者による自主点検の際に参考」にも関わらず、チェックリストを満たすためだけに再試験等が実施されるなど、チェックリストの硬直的な運用が見受けられた。

JPMA（申請者側）HP上で公開し、申請者責任により

信頼性の基準に基づいてデータが収集、作成される申請資料に資する非臨床試験であるかを科学的な妥当性をもってチェックするリストとした。

大きな変更点 2

**PMDA HP上で、
非臨床試験で薬理試験に関する資料及び薬物動態試験に関する資料**

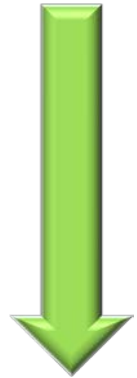


- * 実際の薬理・薬物動態のチェックリスト間を比較検討し、各試験における特有の項目はQ&A等に対応できるものと判断した
- * 品質のチェックリストについては、改廃の必要性を含めて検討中である。

薬機法施行規則第43条に拠りチェックされるべき試験であるので、試験の別を無くした。

大きな変更点 3

現チェックリストに求められる資料を全てGLP Likeに完璧に満たしていないと「信頼性の基準」を満たす試験として認められていない。



- * 理想は、すべてを満たすことである。
- * 一方で例えば、臨床試験の結果を非臨床の薬効薬理の観点で裏付ける申請資料においては、科学的、客観的、かつ論理的に説明できることが重要である。

試験の目的や結果が、周辺資料などの根拠をもって客観的に検証、説明でき、結果が科学的に妥当であれば、効力を裏付ける資料として承認申請資料の信頼性が担保されているとの判断が可能である。

【スライドタイトルとして、確認すべき資料例】

緑枠

* 従来のチェック事項及び事項の例



オレンジ枠

* チェックリスト_ver.1の確認、判断・議論すべき事項

総合判断

新設



総合判定：YES or NO

当該試験は承認申請に使用するに足りる信頼性を有するか

【補足説明/Q&A】総合判断の新設理由

- 開発初期には、必ずしも申請に至る可能性が100%ではないため、データ記録方法、修正方法など不十分な面も多々ある。その場合、委託者側が事後点検で委託者責任として科学的な妥当性や客観性をもって判断するようなプロセスや方法を社内で議論しておくことが必要。
- 本チェックリストを用い、チェックした結果、各項目すべてをすべて満たさなくとも、**総合的に「効力を裏付ける試験として、試験目的や結果が周辺資料などの根拠をもって客観的に検証、説明でき、科学的に妥当である」ことを説明できれば、申請資料として使用できる。**
- 逆にすべての資料が存在できたとしても、各生データが適切、正確でなければ「効力を裏付ける試験として科学的に妥当でない」とし、総合判定はNOとなる。
- ただし、申請資料中に評価を補助する『**参考資料**』として利用するケースも想定される。
- **申請者責任**として、当該試験の信頼性に関して、申請者がどのように判断したのかの記録が重要と言う観点が必要と判断し、本項目を新設した。

委受託契約書

**委受託試験の場合
受託者が行った試験の信頼性について委託者が確認するための方法
が、契約書又は試験計画書等に定められているか。**



削除

【補足説明/Q&A】委受託契約書削除理由

- 必ずしも委受託契約書がなくともライセンサーやアカデミアが実施した試験については、当該試験に関係する実験ノート、PDF化された資料、ラボプロトコール等に基づいて後付けで確認することも可能。
- さらにアカデミア等での動物試験等においては、査読があり、ARRIVEガイドラインに準拠している国際ジャーナル等に投稿されている場合なども、委受託試験が委託者の利益に関わらず正確かつ信頼性が担保され実施されたことの参考になる可能性もある。

(以下の資料は以後のチェックにおいて必要に応じ確認する)

試験実施計画書等
標準操作手順書
承認申請資料



削除

削除理由

- 探索段階、開発初期で実施する薬効・薬理試験は、作用機序の検討や薬効を有するか検討する目的で実施されており、試験計画は柔軟に変更される。よって承認申請時に、「効力を裏付ける試験」としてレトロスペクティブにでも試験結果の妥当性が確認できれば問題ない。
- 動物倫理審査における審査や計画書などは十分に参考になる。ヒト組織に関する試験も同様に考えられる。
- 開発初期にはSOPがない場合があり、試験計画書やラボノートに記載することで十分な場合もある。機器等が正常に稼働していたかなど、陽性対照などの記録で判断することもでき、実施記録、操作記録で十分である。

被験物質の品質試験結果の記録

1 試験の準備

1-1 被験物質（対照物質を含む。以下同じ。）

1) 被験物質の特性は、試験に用いるのに十分なものであるか。

◆確認事項の例

1. 被験物質の製造量(輸入量)、製造日(輸入日)、製造場所は、承認申請資料に記載されている場合は、その記載通りか。
2. 被験物質は有効期間内のものが使用されているか。
3. 被験物質の特性は、試験計画書等に規定された通り測定されているか。



被験物質（対照物質を含む。以下同じ。）

被験物質（対照物質を含む。以下同じ。）の情報に関する記録はあるか。

被験物質の入手に関する記録はあるか。

投与（適用）期間を通して被験物質の安定性もしくは活性を担保できるか。

【補足説明/Q&A】品質試験結果の記録

- 必要な情報としては、**少なくとも入手元に関する記録**、可能であれば製造された場所（XX研究所等）、入手日、純度・活性なども有れば薬効と投与用量との関連について科学的な考察に有益である。
- 探索段階、開発初期には必ずしも被験物質が最適化されているわけではないため（製造工程やマスターセルバンク等）、効力を裏付ける資料として、開発化合物との関連がMOAなどから十分に説明でき、開発における一貫性が科学的に説明できれば問題ないだろう。必ずしも申請品そのものでなければいけないということではない。
- 試験当時の開発化合物の安定性や活性情報が無い場合も想定される。
 - 安定性や活性の絶対的な評価にはならないが、薬理的効果の有無などから、開発化合物の安定性、活性が維持されていたことを説明できる可能性はある。例えば動物の投与期間を通じて効力を裏付けられる反応が継続していれば、問題ないであろう（本試験成績をもって、製剤規格が設定されるわけではない）。
 - リテスト等ができればベストであるが、別ロットなどの安定性情報も参考になる。
 - ただし、根拠もなく長期間での保存（保管）等は避けることが望ましい。

【補足説明/Q&A】品質試験結果の記録

- 薬物動態試験などで用いられるInternal Standard (IS)、代謝物、Anti-Drug Antibody (ADA)、ポジコン、重要な試薬等は、用途に応じて適切に対応するなど一貫性が科学的に説明できれば問題ないだろう。
- 薬物動態試験では、標識体に特化した項目があった。しかし、薬理試験で用いた被験物質と同様の理由（本試験成績をもって、製剤規格が設定されるわけではないなど）で削除している。

1 試験の準備

1 - 2 機器

1) 機器が試験に用いるのに十分な精度を有することを示しているか。



下記のいずれかの記録はあるか。

点検等によって正常に動作することを確認できるか

機器の使用記録

【補足説明/Q&A】機器

- 探索段階・開発初期などでは、いわゆるGLP的な管理がされている機器を常に使用しているわけではないこと、また各ステージで機器に求められる精度も様々である。使用した機器が正常に作動していたことは、陽性対照物質の測定値あるいはブランク測定などの記録から判断することができる。
- メーカー情報や機種の情報により、正常動作時の精度が判定できる可能性もある。
- 機器の使用記録や実験ノートなどに、使用日時、使用者、異常の有無等が記載されている場合には、その記載を根拠に判断できる可能性もある。

動物購入記録・動物の授受に関する記録・動物の観察記録

1 試験の準備

1 - 3 動物の飼育管理

1) 動物の特性は試験に用いるのに十分なものであったか。

◆確認事項の例

1. 試験に必要な試験系及び必要な数が、購入・用意されているか。

2. 観察中に試験の実施に影響を及ぼすような疾病又は状況が見られた動物が、試験に使用されているようなことはないか。



動物の飼育管理

動物に関する記録はあるか。

動物の入荷、検収記録はあるか。

動物の検疫記録はあるか。

飼育管理記録はあるか。

動物の使用記録はあるか。

【補足説明/Q&A】

動物購入記録・動物の授受に関する記録・動物の観察記録

- 記録が全て残されていないなくても、動物倫理審査により審査されている試験の一環であることがわかる記録があれば動物飼育管理の確認に利用できる可能性がある。
- 「検収記録」そのものがなくとも、動物の移動記録、一般状態の記録等で動物が動物室内に収納されたこと、試験開始前に動物に異常がなかったことを確認できる記録も利用できるであろう。

動物由来の試料の入手・調製・授受の記録

1 試験の準備

1 - 4 in vitro試験の試料の入手・調製

1) 動物（ヒトを含む）由来の試料を使用している場合、試料の特性は試験に用いるのに十分なものであったか。

◆確認事項の例

1. 承認申請資料に記載されている場合、記載通りの採取日に、記載されている通りの方法で動物から採取され、調製されたものを使用しているか。



in vitro試験の試料の入手・調製

動物（ヒトを含む）由来の試料に関する記録はあるか。
試料の採取、調製記録はあるか。

【補足説明/Q&A】動物由来の試料の入手・調製・授受の記録



- 動物由来試料の調製経過を含めた作業ノート等があれば十分であろう。また完全に網羅されていなくとも関連するSOP、機器等に付随する操作マニュアル等で工程が分かることで説明できることもある。
- 細胞等の特性分析として、入手後に確認する基本的な培養データ（倍加時間等）で代用できる可能性もある。
- 微生物、細胞の入手後の管理記録として、例えば保存条件、培養条件など基本的な情報がノート等で確認できれば管理記録の代用となるであろう。

試験結果の記録、チャート類（1）

2 試験の実施

- 1) 試験結果に関する生データが、記入者及び日付とともに記録されているか
- 2) 被験物質は、承認申請資料に記載されている通りに調製されているか。
- 3) 動物を使用している場合、群分けが承認申請資料に記載されている通りに行なわれているか。
- 4) 群分けされた各群の間に、偏りは見られないか。



試験の実施

- 1) 試験結果に関する生データがあるか。
- 2) 被験物質調製記録はあるか。
- 3) 動物を使用している場合、群分けの記録はあるか。

【補足説明/Q&A】試験結果の記録、チャート類（1）

- 生データの有無に関しては、開発初期においては定義されていないケースも想定されるので注意が必要である。残されている資料から、結果として採用されている数値が、矛盾なく遡れ、起源がわかることが重要。
- 「承認申請資料に記載されている通りに調製されているか」より、「どのように調製されたかが確認できる資料が必要。
- 群分けの記録があれば、「効力を裏付ける試験」の結果として信頼性が担保できていると判断できるため、群分けの記録のみとしている。

試験結果の記録、チャート類（2）

2 試験の実施

- 5) 検体は、承認申請資料に記載されている通りに与えられているか。
- 6) 細胞、微生物を使用している場合、適切に培養が行われているか。
- 7) その他試験は、承認申請資料に記載されている通りの試験項目・試験方法・試験条件で行なわれているか



試験の実施

- 4) 検体の投与、あるいは適用（処理）記録はあるか。
- 5) 細胞、微生物を使用している場合、細胞、微生物の培養記録はあるか。
- 6) 計算等を実施した場合にその内容がわかる記録はあるか。
- 7) 統計検定を実施している場合、その記録はあるか。

【補足説明/Q&A】試験結果の記録、チャート類（2）

- 試験実施の記録（投与（適用）記録等）や重要な試験結果は、どのような場合においても適切に記録され、修正がある場合には適切に修正されているかが重要である。しかし、必ずしも完璧な記録でなくとも、事後点検でその他の実施記録など周辺記録等から確認でき、カバーできる場合がある。
- 計算等には平均や標準偏差などの集計が含まれる。計算が実施された場合、どのような式で実施されたかが確認できることが重要である。
- チェックリスト_ver.1は、試験が新医薬品の承認申請資料として十分な信頼性を有していることを確認することを目的としている。そのため、承認申請資料との整合性確認を対象としていないが、承認申請資料とそれを担保する記録（試験計画記録、試験経過記録又は／及び試験結果記録）とが一致するかは申請者の責務であることから、CTD作成のプロセスにおいて確認いただきたい。

試験結果の記録、チャート類（3）

2 試験の実施

7) その他試験は、承認申請資料に記載されている通りの試験項目・試験方法・試験条件で行なわれているか

8) 重要な試験結果の生データを訂正している場合、当該訂正の理由が生データに記載されるとともに適切に訂正されているか。また、訂正後のデータが承認申請資料に正確に反映されているか。



削除

【補足説明/Q&A】試験結果の記録、チャート類（3）

- チェックリスト_ver.1で記録の有無を確認するが、必ずしも直接の記録のみを求めているわけではない。申請者は直接の記録があったとしても客観的に使用できるかどうか、直接の記録がなかったとしても周辺情報で代替可能かどうか判断する必要がある。
- なお、重要な試験結果の生データを訂正している/する必要がある場合、当該訂正の理由が生データに記載されるとともに適切に訂正されなければならない。あるいは、その訂正の妥当性が客観的に説明できなくてはならない。

試験結果の記録、チャート類（４）

2 試験の実施

9) 試験結果を導くにあたって計算が行われている場合に、任意に抽出したものについて計算誤りは見られないか。

1 0) 試験結果の解析は、承認申請資料に記載されている通りに行なわれているか。

1 1) 試験結果の解析結果で、任意に抽出したものについて計算誤りは見られないか。

1 2) 承認申請資料のデータは、生データを正確に反映しているか。

1 3) 承認申請資料の試験結果をまとめた図や表は、試験結果を誤りなく反映しているか



9) 「6) 計算が実施された場合、計算の内容がわかる記録はあるか。」に統合

1 0) 削除

1 1) 「6) 計算が実施された場合、計算の内容がわかる記録はあるか。」「7) 検定、解析記録はあるか。」に記載

1 2) 削除

1 3) 削除

→不都合な事実の隠蔽、省略、誤記などが無いかをチェックする



2 試験の実施

- 1 2) 承認申請資料のデータは、生データを正確に反映しているか。
- 1 3) 承認申請資料の試験結果をまとめた図や表は、試験結果を誤りなく反映しているか
- 1 4) 承認申請資料の解析結果は、試験結果の解析結果を正確に反映しているか。
- 1 5) 承認申請資料の試験成績に関する考察は、試験結果を正確に反映しているか。
- 1 6) 承認申請資料の試験成績には、被験物質の有効性・安全性・品質に疑問を生じさせるような結果が見られないか。



削除

【補足説明/Q&A】申請資料との関係（1）

- チェックリスト_ver.1では、本リストによる判断で「評価資料」、あるいは「参考資料」として提出するかを判断するものである。
- 申請資料は、1試験という試験単位で判断されるものではなく、薬機法の下、各社のSOPにより作成、品質管理されるものであるため、本リストからは除外した。

まとめ

- 「信頼性基準に準拠する」と「事前に宣言」していないから、「チェックリストの項目を満たせないから」という画一的な運用から実施される再試験を回避するためにPhRMA、EFPIA、JPMAとPMDAが議論を重ねてきたものである。
- チェックリスト_ver.1の運用により、スムーズに承認申請を実施し医薬品をベッドサイドに届けること、また不必要な動物資源を出さないようにすることが期待される。
- これまでの信頼性基準の上に成立するものであることから、決して「**緩く**」試験を実施することを推奨するものではない。
- 信頼性の基準に関する運用は各社や日本QA研究会の活動の成果、社会的な風潮の変化により醸成されているものであるので、環境の変化や課題の変化に応じて、今後も見直しを実施してゆく。

今後の適合性書面調査 (品質・非臨床試験) について

① 調査運用の変更点

2023年2月
PMDA信頼性保証部

世界にはぼだけ!
適合性書面調査!



調査実施要領通知 調査実施手続き通知

薬機発第 0520001 号
令和 4 年 5 月 20 日

(別記) 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長
(公 印 省 略)

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並びに
医薬品の再審査等資料の適合性書面調査及びGPPSP実地調査の実施手続きについて

医薬品の承認申請資料の適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続き、
の中間評価、再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPPSP実地
調査につきまは、「新医薬品の承認申請資料適合性書面調査、医薬品のG
及び医薬品のGPPSP実地調査等に係る実施要領について」(令和2年8月31
薬審発0831第4号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知、以
下「旧通知」という。)に基づく「医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査及
調査の実施手続き並びに医薬品の中間評価、再審査及び再評価申請資料の適
及びGPPSP実地調査の実施手続きについて」(令和2年8月31日付け薬機発
独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知、以下「旧手続き通知」とい
う。)で行ってまいりました。

今般、令和4年5月20日付け医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全
に関する法律の一部を改正する法律(令和4年法律第47号)の施行に伴い、新
品の承認申請資料適合性書面調査、医薬品のGCP実地調査及び医薬品のG
査等に係る実施要領について」(令和4年5月20日付け薬機審発0520第4
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)が发出され、同日付けで旧実施要
領を廃止しました。これに伴い、本通知を发出し、本日より適用するとともに、旧手
続きを廃止いたしますので、貴会員に対し周知いただきますようお願いいた
します。なお、「申請書等のオンライン提出に係る取扱い等について」(令和4年5月
19日付け薬機発0519第2号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、薬生機
1号医療機器審査管理課長、薬生安発0519第1号医薬品安全対策課長及び薬生監
1号監視指導・麻薬対策課長連名通知)に基づく申請電子データシステム(以
下「システム」という。)を通じた適合性書面調査、GCP実地調査及びGPP
Pの申請時資料及び調査直前提出資料の受理については、令和4年7月1日よ
りとなります。また、審査業務部宛の資料提出並びに申請時資料及び調査直前提
出は、同年9月30日までは旧手続き通知に従うことも可能です。

旧手続き通知からの変更については下記のとおりです。

リモート調査通知

(別記) 殿

薬機審長発第 0525001 号
令和 4 年 5 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター長
(公 印 省 略)

医薬品及び再生医療等製品の適合性調査におけるリモート調査の実施方法について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。
)を受けて実施する調査のうち、医薬品及び再生医療等製品の承認
調査及びGCP実地調査、医薬品の中間評価、再審査及び再評価申
及びGPPSP実地調査並びに再生医療等製品の条件及び期限付承認
及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPPSP実地調査(以下
の実施手続きについては、「医薬品の承認申請資料に係る適合性
査の実施手続き並びに医薬品の中間評価、再審査及び再評価申
及びGPPSP実地調査の実施手続きについて」(令和2年8月31日
立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知)及び「再生医療
の適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続き並びに再生医
療等製品の承認審査、再審査及び再評価申請資料の適合性書面
の実施手続きについて」(令和2年9月14日付け薬機発第091400
医療機器総合機構理事長通知)以下「旧手続き通知」と称する。
)にも、機構の調査担当者がクラウド等システムやweb会議シ
根拠資料を確認する調査(以下「リモート調査」という。)につい
療等製品の適合性調査におけるリモート調査の実施方法につ
薬機審長発第1116002号独立行政法人医薬品医療機器総合機構
「リモート調査通知」という。)により行ってきたところです。

今般、令和4年5月20日付け医薬品、医療機器等の品質、有
関する法律の一部を改正する法律(令和4年法律第47号)の改

調査手法の一つであるリモート調査を
実施する場合の取扱いを明文化したもの
(英訳版あり)

リモート調査実施に
関する詳細な運用を
補足

「医薬品及び再生医療等製品の適合性調査 におけるリモート調査の実施方法について」 第5項に規定する資料

リモート調査通知の補足資料

本資料は、「医薬品及び再生医療等製品の適合性調査におけるリモート調査の実施方法について」
(令和4年5月25日付け薬機審長発第0525001号機構審査センター長通知)第5項に基づき作成しているものです。

改訂履歴
令和2年12月1日初版
令和3年6月4日改訂
令和3年9月1日改訂
令和3年11月11日改訂
令和4年5月25日改訂
令和4年8月12日改訂
令和4年10月5日改訂(全面改訂)
令和4年11月11日改訂(6, 21, 22頁改訂, 令和4年11月18日 21頁一部修正)

調査実施要領通知 調査実施手続き通知

薬機発第 0520001 号
令和 4 年 5 月 20 日

(別記) 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長
(公 印 省 略)

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並びに
医薬品の再審査等資料の適合性書面調査及びGPPSP実地調査の実施手続きについて

医薬品の承認申請資料の適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続き、
の中間評価、再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPPSP実地
調査につきまは、「新医薬品の承認申請資料適合性書面調査、医薬品のG
及び医薬品のGPPSP実地調査等に係る実施要領について」(令和2年8月31
薬審発 0831 第4号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知。以
下「旧通知」という。)に基づく「医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査及
調査の実施手続き並びに医薬品の中間評価、再審査及び再評価申請資料の適
合性書面調査及びGPPSP実地調査の実施手続きについて」(令和2年8月31日付け薬機発
独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知。以下「旧手続き通知」とい
う。以下「旧通知」という。)

今般、令和4年5月20日付け医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全
に関する法律の一部を改正する法律(令和4年法律第47号)の施行に伴い、新
品の承認申請資料適合性書面調査、医薬品のGCP実地調査及び医薬品のG
等に係る実施要領について」(令和4年5月20日付け薬機審発 0520 第4
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)が发出され、同日付けで旧実施要
領が廃止されました。これに伴い、本通知を发出し、本日より適用するとともに、旧手
続き通知を廃止いたします。貴会会員に対し周知いただきますようお願いしま
す。なお、「申請書等のオンライン提出に係る取扱い等について」(令和4年5月
19日付け薬機審発 0519 第2号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、薬生監
1号医療機器審査管理課長、薬生安発 0519 第1号医薬安全対策課長及び薬生監
1号監視指導・麻薬対策課長連名通知)に基づく申請電子データシステム(以

調査手法の一つであるリモート調査を
実施する場合の取扱いを明文化したもの
(英訳版あり)

リモート調査通知

薬機審長発第 0525001 号
令和 4 年 5 月 25 日

(別記) 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター長
(公 印 省 略)

医薬品及び再生医療等製品の適合性調査におけるリモート調査の実施方法について

リモート調査実施に
関する詳細な運用を
補足

調査の運用を変更！

「医薬品及び再生医療等製品の適合性調査 におけるリモート調査の実施方法について」 第5項に規定する資料

リモート調査通知の補足資料

本資料は、「医薬品及び再生医療等製品の適合性調査におけるリモート調査の実施方法について」
(令和4年5月25日付け薬機審長発第0525001号機構審査センター長通知)第5項に基づき作成しているものです。

改訂履歴
令和2年12月1日初版
令和3年6月4日改訂
令和3年9月1日改訂
令和3年11月11日改訂
令和4年5月25日改訂
令和4年8月12日改訂
令和4年10月5日改訂(全面改訂)
令和4年11月11日改訂(6, 21, 22頁改訂, 令和4年11月18日 21頁一部修正)

医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部



調査運用変更について

基本方針

- 国内・海外の保管資料に対して公平に調査を実施する。
- 調査方法(リモート調査か訪問調査か)は、従来通り、選択制ではなく機構側で決定する。
- 申請者側・機構側双方の負担軽減を目指し、以下の対応を行う。

現行調査からの運用変更点

ポイント1: リモート調査プロセス

⇒詳細は後述

ポイント2: 品目の選別・試験の選定

⇒申請区分を考慮した調査対象品目の選別

⇒データの重要性を考慮した調査対象試験の選定

ポイント3: 調査で確認する根拠資料

⇒試験結果に直結する生データを中心に指定



調査運用変更について

基本方針

- 国内・海外の保管資料に対して公平に調査を実施する。
- 調査方法(リモート調査か訪問調査か)は、従来通り、選択制ではなく機構側で決定する。
- 申請者側・機構側双方の負担軽減を目指し、以下の対応を行う。

非臨床SWGでの議論

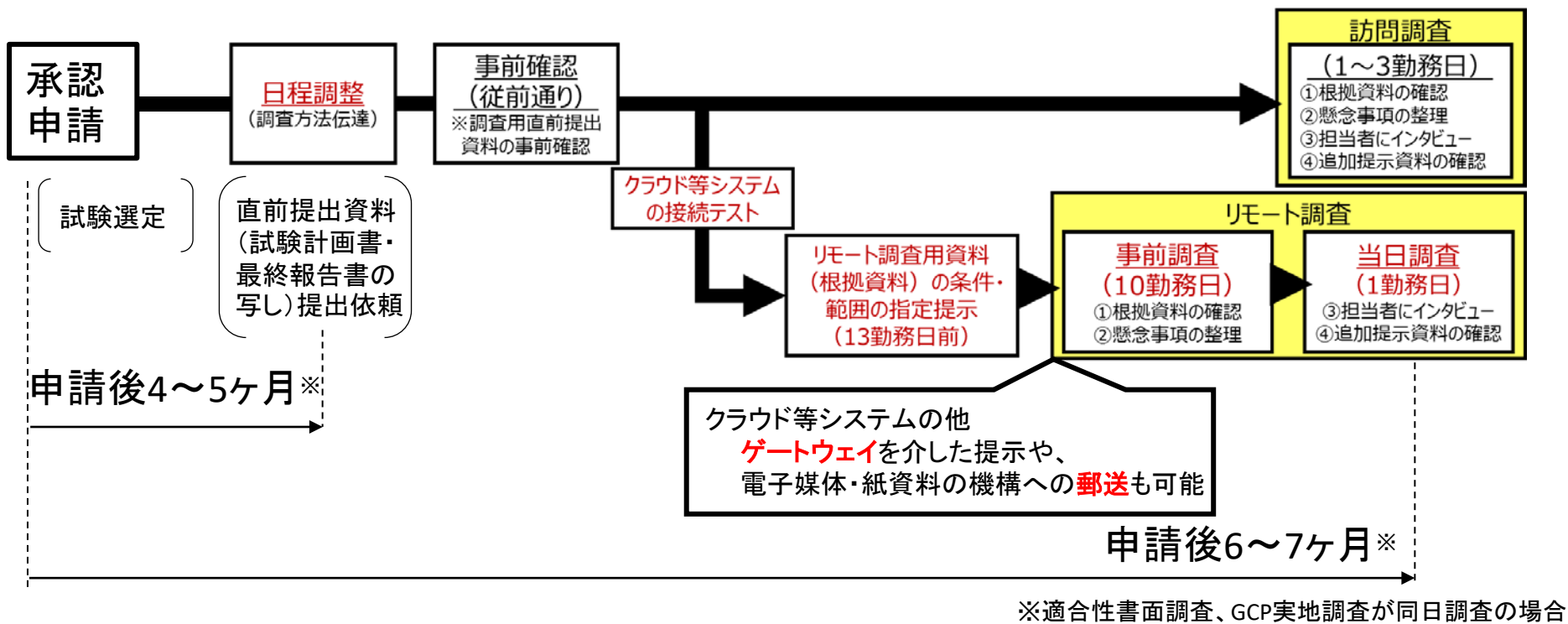
「品質試験」の適合性書面調査は、「GMP適合性調査」の一環として実施できないか？



調査目的・調査対象が異なり、適合性書面調査は別に必要と考える。

ポイント1

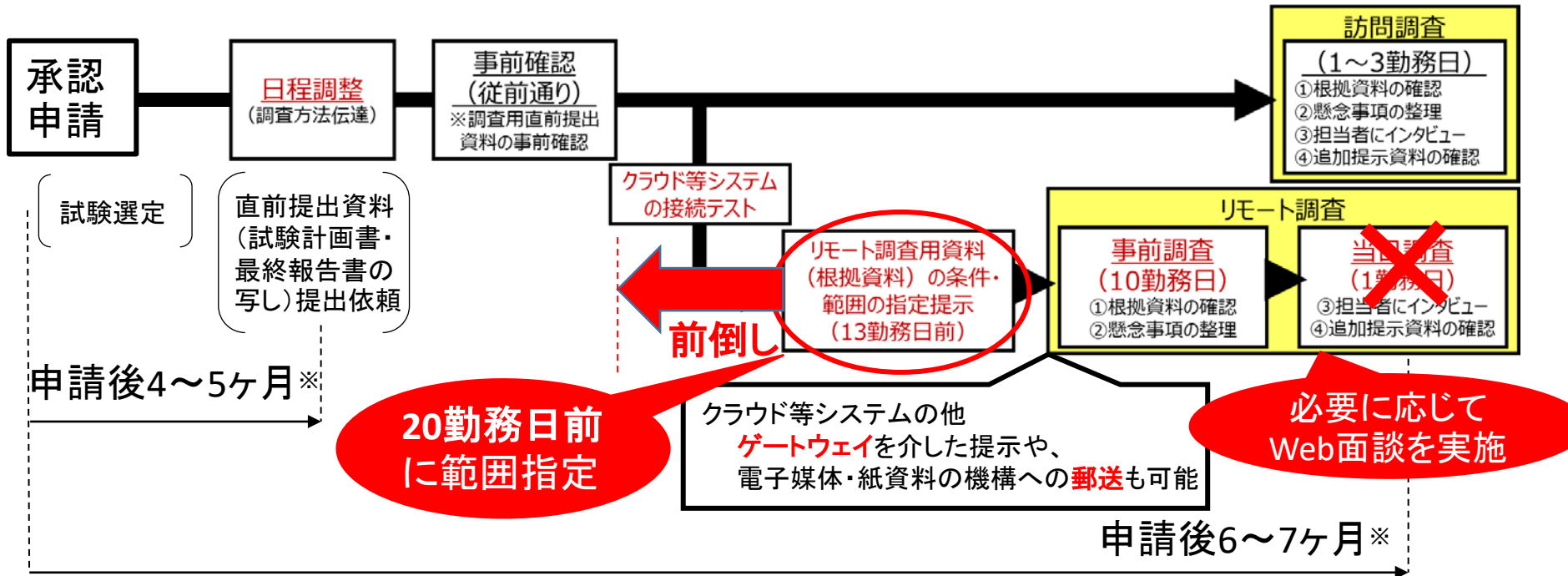
リモート調査プロセス(現行)



- 当日調査日の**13勤務日前**に、リモート調査用資料（根拠資料）の**条件・範囲を指定**（品質試験の場合、ロット・時点）している。
- 事前調査期間に根拠資料を確認することで、実質的に**当日調査**の多くは省略されている。

ポイント1

リモート調査プロセス(変更後)



※適合性書面調査、GCP実地調査が同日調査の場合

※補足※

- 当該変更は、品質・非臨床試験の調査のみに適用する（臨床試験は対象外）。
- 「直前提出資料」は、従前通り試験計画書・最終報告書の写しの提出を依頼する。それらを作成していない場合（品質試験等）には、相当する資料（試験結果を記載した資料等）を提出すること。



ポイント1

リモート調査プロセス(変更点1)

① 範囲指定時期の前倒し

- 品質・非臨床試験の根拠資料は、製造所(外部試験機関)や試験実施施設に保管された紙媒体であることが少なくないこと、また、特に品質試験では、範囲指定時に調査対象ロット等が明らかになるまで準備が進められないことから、資料準備に時間を要する。
- リモート調査の最終日より**20勤務日前**とする(7勤務日の前倒し)
- 現行では、範囲指定から実質**3勤務日**で資料の格納が必要であったが、この期間が**10勤務日**となる

⇒リモート調査用資料(根拠資料)の準備期間の延長

ポイント1

リモート調査プロセス(変更点2)

② 当日調査の原則省略

- 実施通知上の「調査日」は、リモート調査の最終日とし、必要に応じて、「調査日」よりも前に適宜Web面談*を依頼する。

⇒調査当日の調整に係る負担を軽減

* Web面談について

- メールや電話で解決できない場合に実施することを想定
- 基本的に機構から実施を依頼するが、申請者からの要望も可能
- 試験施設担当者等の同席は必須ではない
- Web面談後の持ち帰り検討は可能

※補足※

- 品目によっては、申請区分を考慮し、リモート調査用資料の事前の格納を求めない場合がある。そのような場合には引き続き「調査日」にWeb面談を設定し、資料の提示と説明を依頼する。



ポイント2

品目の選別・試験の選定(変更点)

① 品目の選別

- 申請区分等に応じたリスクを考慮し、リモート調査用資料の格納を依頼する品目を決定する。

⇒国内・海外保管資料の別は、選別の際に考慮しない

② 試験の選定

- データの重要性を考慮し、調査対象試験について、より一層の選択・集中を行う。

⇒試験は、申請区分、申請品目の剤形、予定する効能効果、作用機序、試験の位置づけ、試験目的、試験デザイン等を考慮して、ケースバイケースで選定

ポイント3

調査で確認する根拠資料(変更点)

① 周辺記録の提示

- 試験結果に直結する生データを中心に範囲指定する。
- 周辺記録(検体・標準物質・被験物質・試験系の管理記録等)は必要に応じて提示を求める資料とする。

重要

承認申請資料中の評価資料については、従前どおり、その根拠資料の原本が調査時点で保存されていること、リモート調査にて提示可能であることが必須となる。申請者の責任で、承認申請前に上記を確認しておく必要がある。

② 補足説明資料の作成

- 調査の効率的実施のために必要な補足説明資料の作成も併せて依頼する。

⇒詳細は「リモート調査における留意点」にて説明。



その他の対応

英語版資料の公表

【業界からの要望】

適合性書面調査に関して、海外関係先への説明が必要なことから、情報発信を充実させてほしい。



本説明会資料の概要の英語版を作成し、PMDA ホームページに公表する予定。

今後のスケジュール

◆ 2022年度末まで

- リモート調査通知「医薬品及び再生医療等製品の適合性調査におけるリモート調査の実施方法について」の第5項に規定する資料(品質・非臨床試験版)の公表
- 本説明会資料の英語版の作成・公表

◆ 2023年4月1日 運用開始

⇒2023年4月1日以降に承認申請された品目から変更後の調査方法を適用*

* 実際の調査実施は2023年夏以降の予定

世界にはぼだけ! 適合性書面調査!



運用の変更には皆様のご協力が必須です!
本説明会資料の英語版も活用してください。
ご理解ご協力のほど、よろしく願いいたします。

今後の適合性書面調査 (品質・非臨床試験) について

② リモート調査における留意点

2023年2月
PMDA信頼性保証部

世界にはぼたけ!
適合性書面調査!



調査運用変更について

再掲

基本方針

- 国内・海外の保管資料に対して公平に調査を実施する。
- 調査方法(リモート調査か訪問調査か)は、従来通り、選択制ではなく機構側で決定する。
- 申請者側・機構側双方の負担軽減を目指し、以下の対応を行う。

現行調査からの運用変更点

ポイント1: リモート調査プロセス

⇒詳細は後述

ポイント2: 品目の選別・試験の選定

⇒申請区分を考慮した調査対象品目の選別

⇒データの重要性を考慮した調査対象試験の選定

ポイント3: 調査で確認する根拠資料

⇒試験結果に直結する生データを中心に指定



Topics

基本方針

- 国内・海外の保衛資料に対して公平に調査を実施する。
- 従来通り、選択制ではなく
- 以下の対応を行う。

リモート調査に係る基本情報
・根拠資料の提示方法について

現行調査からの運用変更点

ポイント1: リモート調査

⇒ 詳細

ポイント2: 品目の

⇒ 申請区分

⇒ データの重要性を考慮した調査対象試験の選定

運用変更点に係る補足

- ・提示する根拠資料の内容について**
- ・補足説明資料について**

ポイント3: 調査で確認する根拠資料

⇒試験結果に直結する生データを中心に指定

根拠資料の提示方法について



●クラウド等システム

- ・申請者等が設定し、システムに対するアクセス権限（原則、閲覧権限）を調査員に付与してください。
- ・**機構のネットワーク環境で接続又は利用できないクラウド等システムは使用できません。**
例) システム利用にあたりアプリケーションのインストールが必要なシステム
セキュリティ設定の変更が必要なシステム
ファイルのダウンロードが必要なシステム
- ・文字検索や文字コピー等に関する要件があります。
- ・資料提示前に接続テストを実施します。

●申請電子データシステム（ゲートウェイシステム）

- ・詳細は公表資料を別途ご確認ください。

●その他（電子媒体・紙資料を機構へ郵送）

- ・個別に調査員と調整してください。
- ・セキュアファイル配送システム等のファイル共有サイトは使用できません

詳細は公表資料を
チェック！



リモート調査時に提示する根拠資料について

試験の種類	原則、すべての品目において提示を求める資料	必要に応じて提示を依頼する資料
品質試験	<ul style="list-style-type: none"> ・生データ（添付資料の試験結果の数値等の根拠となる試験記録） ・検体保管庫の温湿度記録（安定性試験の場合） ・逸脱記録* ・生データや報告書等のQC・QA*手順の説明資料 ・補足説明資料 <p style="text-align: right;">※該当する場合</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・検体の授受、管理に関する記録 ・標準物質の授受、管理及び品質に関する記録 ・測定機器関連記録 ・その他、調査に必要な資料
非臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> ・生データ（添付資料の試験結果の数値等の根拠となる試験記録） ・逸脱記録* ・生データや報告書等のQC・QA*手順の説明資料 ・補足説明資料 <p style="text-align: right;">※該当する場合</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・被験物質（対照物質含む）の授受、管理及び品質に関する記録 ・試験系（細胞・動物等）の授受、管理に関する記録 ・測定機器関連記録 ・その他、調査に必要な資料

- ✓ **生データ**は、以下の通り提示範囲を指定します。データ分量等を考慮し、さらに限定する場合があります。
 品質試験：ロット番号、測定時点等（測定項目等を限定する場合もある）
 非臨床試験：基本的には生データ全般（測定項目、投与群等を限定する場合もある）

- ✓ 根拠資料が特定のソフトでないと見読できないファイル形式の場合は、提示方法について個別にご相談ください。
 （スクリーンショットでの提示や、Web面談時の画面共有を検討）

- ✓ **補足説明資料**には、①提示資料一覧、②データの流れの説明、③その他、効率的な調査実施に必要な情報 を含めてください（次項参照）

**補足説明資料は
効率的な調査実施
に重要です！**



補足説明資料について

①提示資料一覧（提示した根拠資料の構成の詳細）

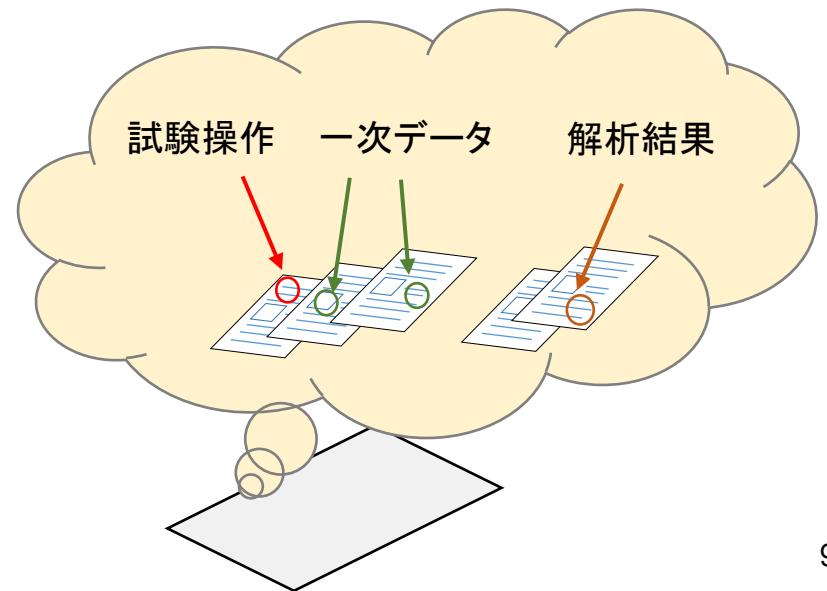
- ✓ 範囲指定の内容に沿って、資料を整理してください
- ✓ 資料名等から資料の内容を把握できるようにしてください。

第1階層	第2階層	第3階層	第4階層	第5階層
3.2.P.●	Lot No.XXXXX	測定生データ	性状	ワークシート.pdf
			確認試験	クロマトグラム.pdf
			定量法	ワークシート.pdf
			..	
			該当なし	
		逸脱記録 QC・QA手順		
	Lot No.XXXXX		
			

②データの流れの説明

- ✓ 測定データが試験報告書／申請資料に反映されるまでのデータの流れが根拠資料のどの部分から読み取れるかご説明ください。

例) 試験項目a について
 試験操作 (資料A : p.●中段)
 →一次データ (資料B : p.●)
 →計算／解析 (資料C)
 →報告書／申請資料



補足説明資料について

③その他、効率的な調査実施にあたり必要な情報

例) 根拠資料が日本語・英語以外の言語で作成されていた場合

- ✓ 全て翻訳する必要はございませんが、**データの流れを追うのに必要な情報（試験項目、測定結果等）の記載箇所**が明確になるように翻訳（日本語または英語）してください。
- ✓ 事前調査期間中に資料の特定箇所について、翻訳を依頼することがあります。

補足説明資料の内容が不十分な場合、事前質問事項の増加や調査期間の延長につながる恐れがあります。
効率的な調査実施にあたり、補足説明資料の作成をお願いします。



調査関連情報を随時発信しています！ まずは、PMDAのHPをご確認ください

<https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/common/0001.html>

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

日本語 | 英語 | English

安全情報 回収情報 添付文書等検索 再生医療等製品 一般用・要指等医薬品 体外診断用医薬品 医療用医薬品 医療機器 各種様式ダウンロード 地図・交通案内

訪問者別ナビゲーション
一般の方向け 医療従事者向け アカデミア向け 企業向け

審査関連業務 安全対策業務 健康被害救済業務 レギュラトリーサイエンス・基研作成業務・日本薬局方 国際活動 (ICH-IMDRF等)

このページをよくみるページ一覧に追加する 本文のみ印刷する

審査関連業務
 審査関連業務の概要
 届出業務
 法務関連業務
 承認審査業務(申請、審査等)
 信頼性保証業務 (GL/GCP/GPSP)
 適合性調査・相談に関する共通事項(実施方針、リモート調査、資料提出等)
 GLの適合性調査を受ける

医薬品及び再生医療等製品の適合性調査・相談に関する共通事項(実施方針、リモート調査、資料提出等)

※医療機器の適合性調査については、別途実施方針をご確認ください。

1. 医薬品及び再生医療等製品の適合性調査の実施方針について

医薬品及び再生医療等製品の適合性調査の実施方針を詳しく解説した資料を公開しております。情報提供の観点から、一部を省略しております。

[1] 当ページの更新履歴 (令和4年5月25日更新)

Provisional Translation (as of August 2022)*

PMDA/CPE Notification No. 0525001
May 25, 2022

To: (applicable stakeholders)

Director of Center for Product Evaluation
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Procedure for Remote Inspection as a Part of Compliance Inspection on Drugs and Regenerative Medical Products

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (hereinafter referred to as "PMDA") conducts the following compliance inspections (hereinafter collectively referred to as "Remote Inspection") as a part of compliance inspection on drugs and regenerative medical products.

Procedures for compliance inspection are specified in the following notifications (hereinafter collectively referred to as "Notifications on Procedure").

- Procedure for document-based inspection and GCP on-site inspection on application data/documents for approval of drugs as well as that for document-based inspection and GSP on-site inspection on application data/documents for interim evaluation, re-examination, and re-evaluation of drugs" (PMDA Notification No. 0831001 by Chief Executive of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency dated August 31, 2020).

* This English version of the Japanese Notification is provided for reference purposes only. In the event of any inconsistency between the Japanese original and the English translation, the former shall prevail.

リモート調査の根拠通知 (英訳版あり)

Gatewayシステムに関する医薬品及び再生医療等製品の適合性書面調査、GCP/GSP実地調査の資料の提出方法について (2022年7月1日から運用開始)

Gatewayシステムに関する補足資料

本資料は、「医薬品及び再生医療等製品の適合性書面調査、GCP/GSP実地調査の資料の提出方法について」(令和4年5月25日付け薬機発第0525001号機構理事長通知)に基づき作成しているものです。

- 「再生医療等製品の承認申請資料に係る適合性書面調査及びGCP/GSP実地調査の実施手続き並びに再生医療等製品の再審査等資料の適合性書面調査及びGCP/GSP実地調査の実施手続きについて」(令和4年5月25日付け薬機発第0525001号機構理事長通知)

改訂履歴
 令和4年5月25日初版
 令和4年6月24日改訂
 令和4年8月12日改訂
 令和4年10月24日改訂

医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部

「医薬品及び再生医療等製品の適合性調査におけるリモート調査の実施方法について」第5項に規定する資料

リモート調査通知の補足資料

本資料は、「医薬品及び再生医療等製品の適合性調査におけるリモート調査の実施方法について」(令和4年5月25日付け薬機発第0525001号機構審査センター長通知) 第5項に基づき作成しているものです。

改訂履歴
 令和2年12月1日初版
 令和3年6月4日改訂
 令和3年9月11日改訂
 令和3年11月11日改訂
 令和4年5月25日改訂
 令和4年8月12日改訂
 令和4年10月5日改訂 (全面改訂)
 令和4年11月11日改訂 (6.21.22改訂) 令和4年11月18日 21頁一部修正

医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部

※品質試験・非臨床試験版を公表予定

世界にはぼだけ！ 適合性書面調査！



**運用実績をもとにHP公表資料を随時更新します！
最新情報を必ずご確認ください。**