



第22回GLP研修会

平成28年9月26日 東京
平成28年9月30日 大阪

新医薬品の非臨床試験に対する 適合性書面調査について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

信頼性保証部

調査専門員 深谷 愛（東京）

主任専門員 吉谷 隆志（大阪）

本日の内容

1. 承認申請資料の構成
2. 申請資料の信頼性の基準
3. 適合性書面調査の実施
4. 調査用資料の提出

本日の内容

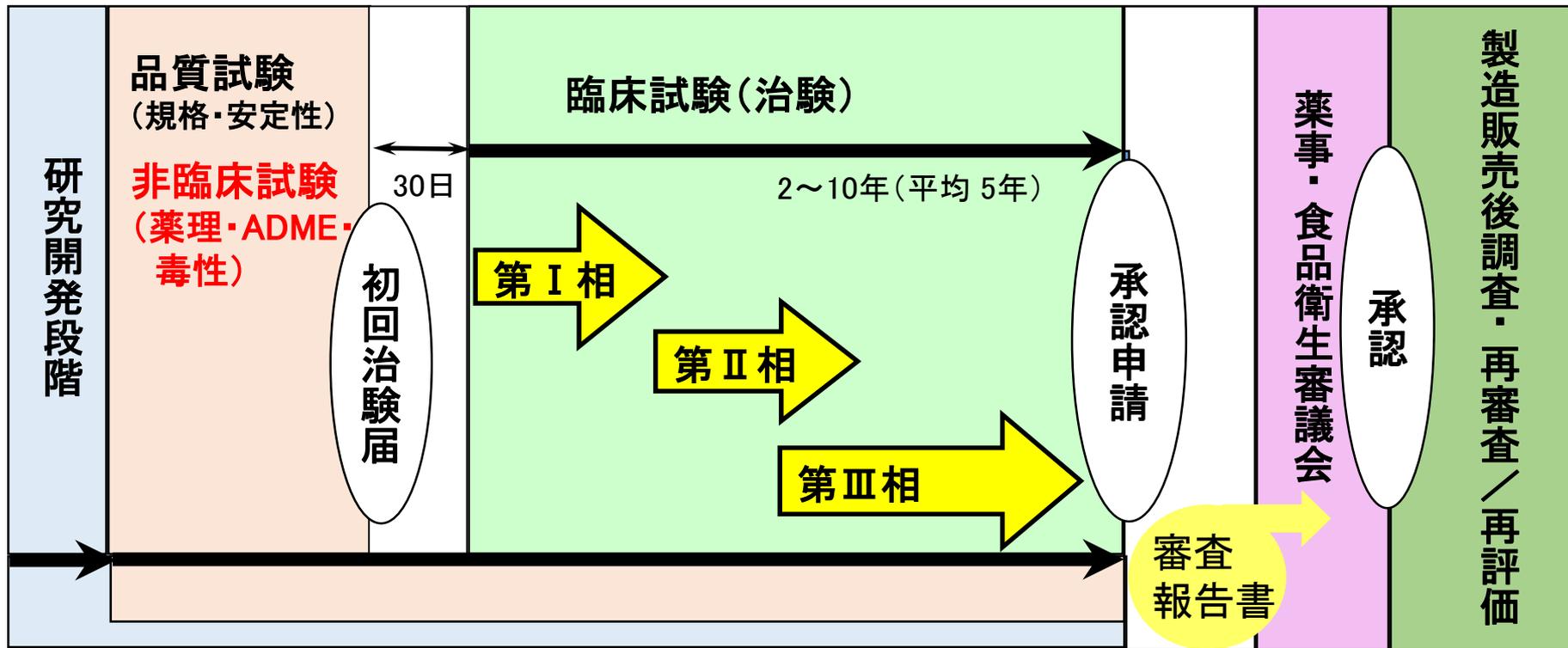
1. 承認申請資料の構成

2. 申請資料の信頼性の基準

3. 適合性書面調査の実施

4. 調査用資料の提出

医薬品開発におけるデータの信頼性



GLP

GCP

GPSP

申請資料の信頼性の基準

承認申請書に添付すべき資料

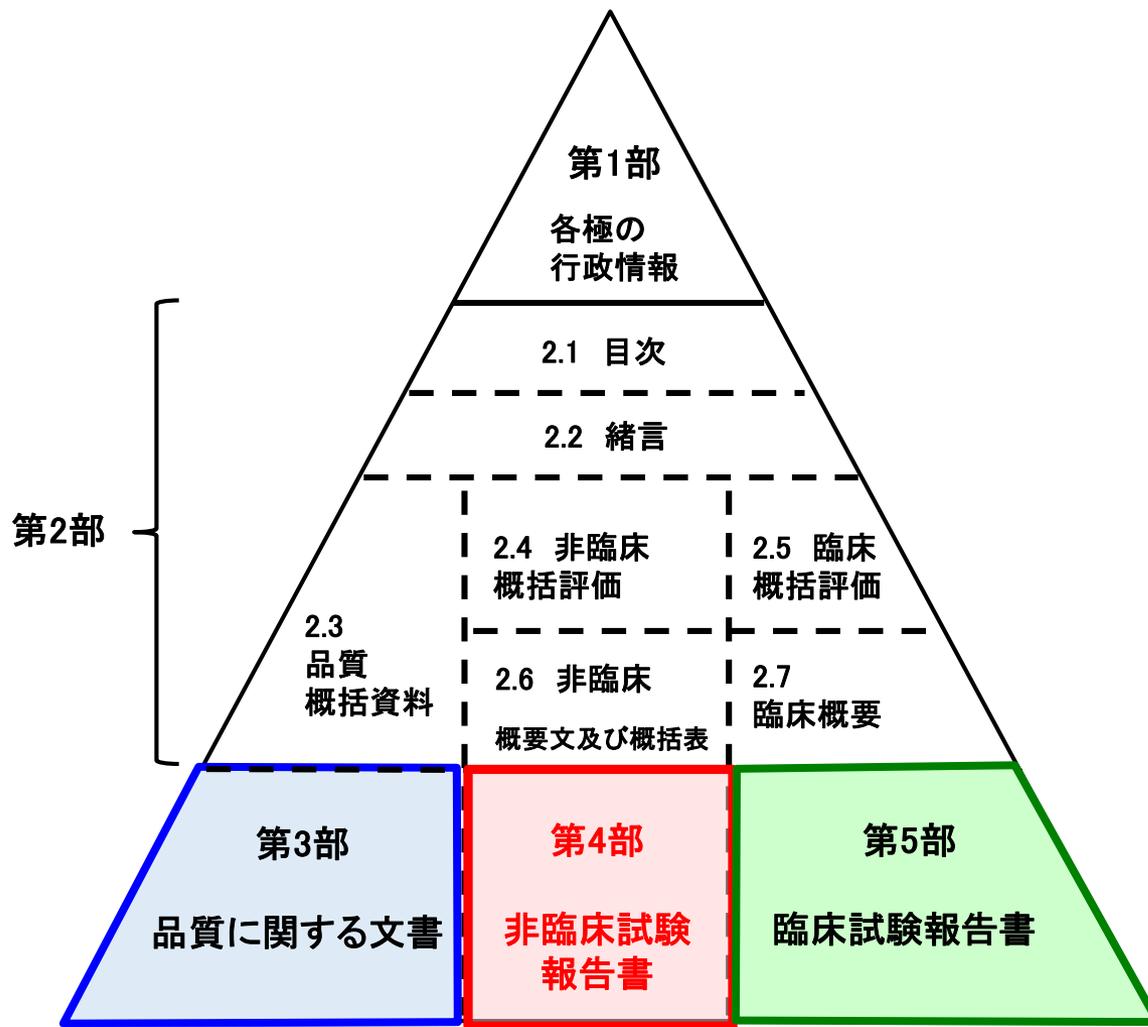
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「薬機法」）第14条第3項

第1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。

CTD (Common Technical Document) の構成

ICH-M4: 新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について



承認申請書に添付すべき資料の内容

薬機法施行規則第40条第1項第1号で規定する資料	資料の内容(H26.11.21薬食発1121第2号)	資料の構成(CTD)
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	1 起原又は発見の経緯 2 外国における使用状況 3 特性及び他の医薬品との比較検討等	第1部
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理的・化学的性質等 2 製造方法 3 規格及び試験方法	第3部
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験 2 苛酷試験 3 加速試験	第3部
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験 2 副次的薬理・安全性薬理 3 その他の薬理	第4部
ホ 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料	1 吸収 2 分布 3 代謝 4 排泄	第4部
	5 生物学的同等性	該当せず
	6 その他の薬物動態	第4部又は第5部
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	1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 がん原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性	第4部
ト 臨床試験等の試験成績に関する資料	臨床試験成績	第5部
チ 法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	添付文書等記載事項	第1部

品質

非臨床

臨床

本日の内容

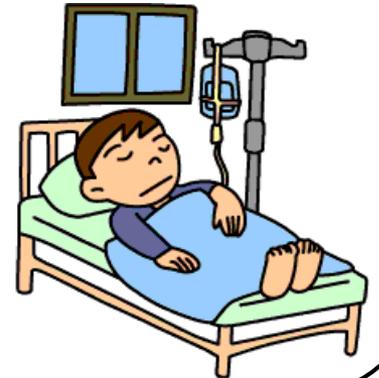
1. 承認申請資料の構成
2. 申請資料の信頼性の基準
3. 適合性書面調査の実施
4. 調査用資料の提出

もし信頼性のないデータだったら……

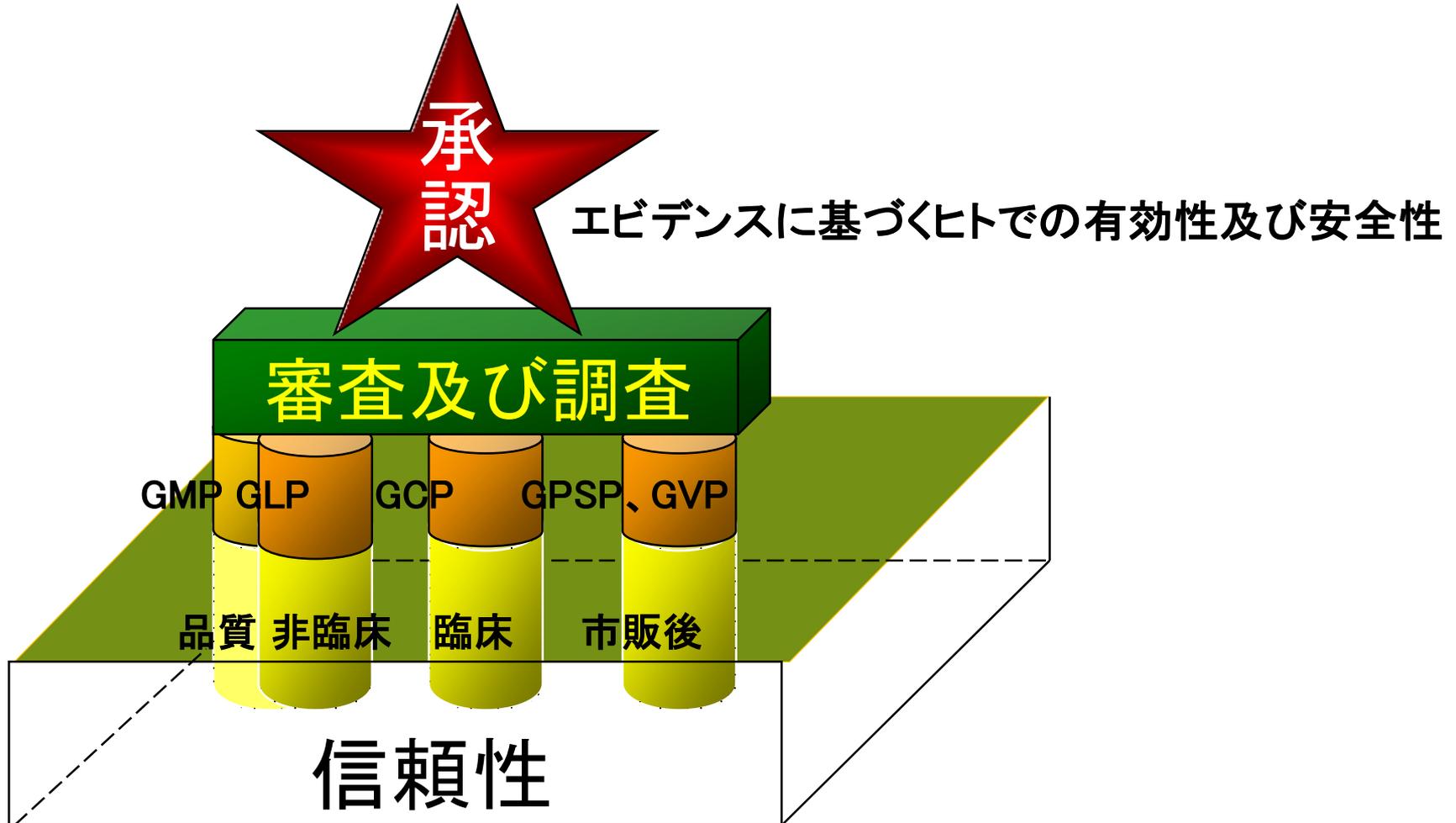
もし正しいデータが収集
されていなかったら……



もし有害事象や副作用が適切
に収集されていなかったら……

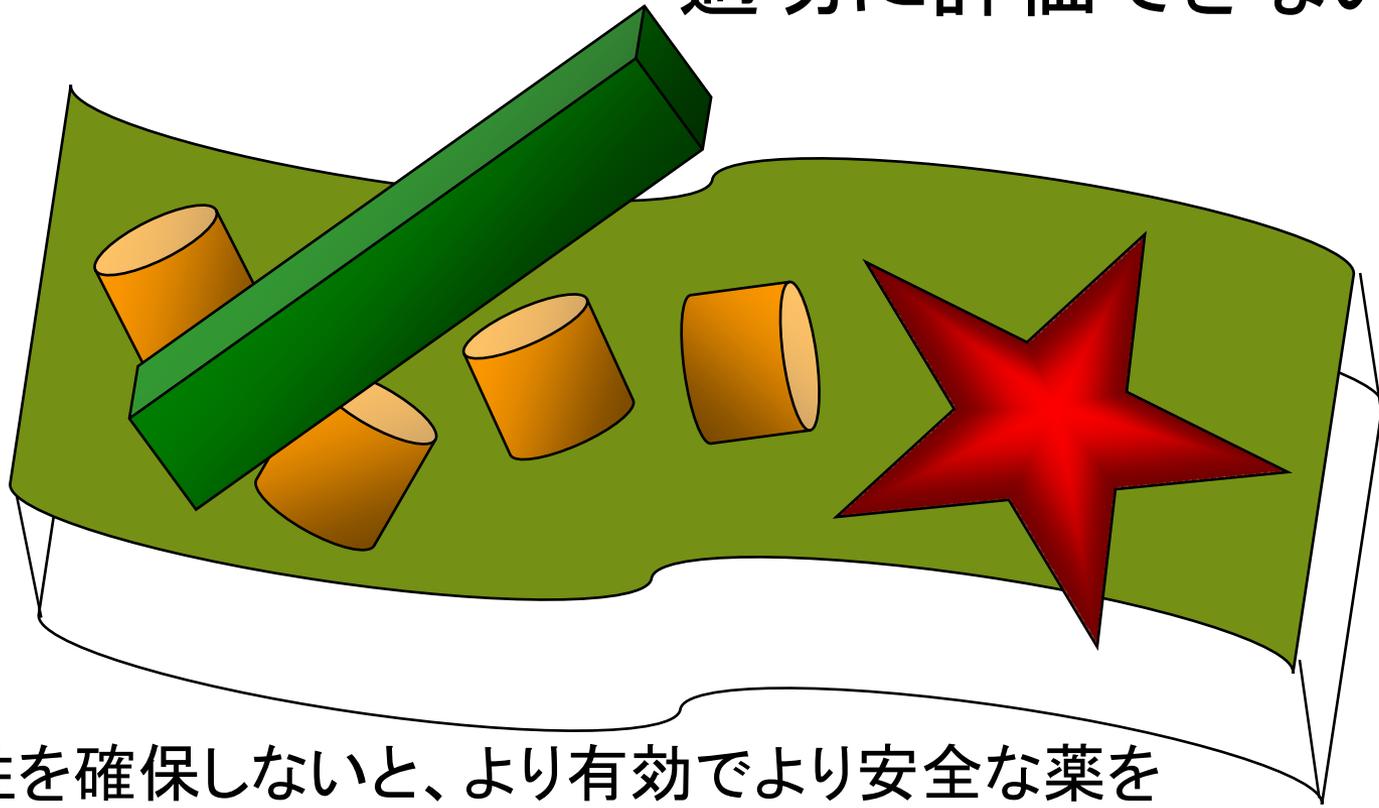


信頼性の裏付け



信頼性の裏付けが脆弱であると・・・

ヒトでの有効性及び安全性が
適切に評価できない



信頼性を確保しないと、より有効でより安全な薬を
より早く患者の皆様へ届けることができない

申請資料の信頼性の基準

薬機法施行規則第43条

法第14条第3項後段(同条第9項において準用する場合を含む。)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9年厚生省令第21号) **医薬品GLP** 及び **医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令**(平成9年厚生省令第28号) **医薬品GCP** に定めるもののほか、次に掲げるところ **申請資料の信頼性の基準** 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。

申請資料の信頼性の基準

薬機法施行規則第43条(続き)

- 1 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)
- 2 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、その結果は当該資料に記載されていること。(→完全性、網羅性)
- 3 当該資料の根拠になった資料は、法第14条第1項又は第9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はない。(→保存性)

本日の内容

1. 承認申請資料の構成
2. 申請資料の信頼性の基準
- 3. 適合性書面調査の実施**
4. 調査用資料の提出

PMDAによる適合性調査の実施

薬機法第14条第5項

第2項第3号の規定による審査においては、当該品目に係る申請内容及び第3項前段に規定する資料に基づき、当該品目の品質、有効性及び安全性に関する調査（既にこの条又は第19条の2の承認を与えられている品目との成分、分量、用法、用量、効能、効果等の同一性に関する調査を含む。）を行うものとする。この場合において、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。

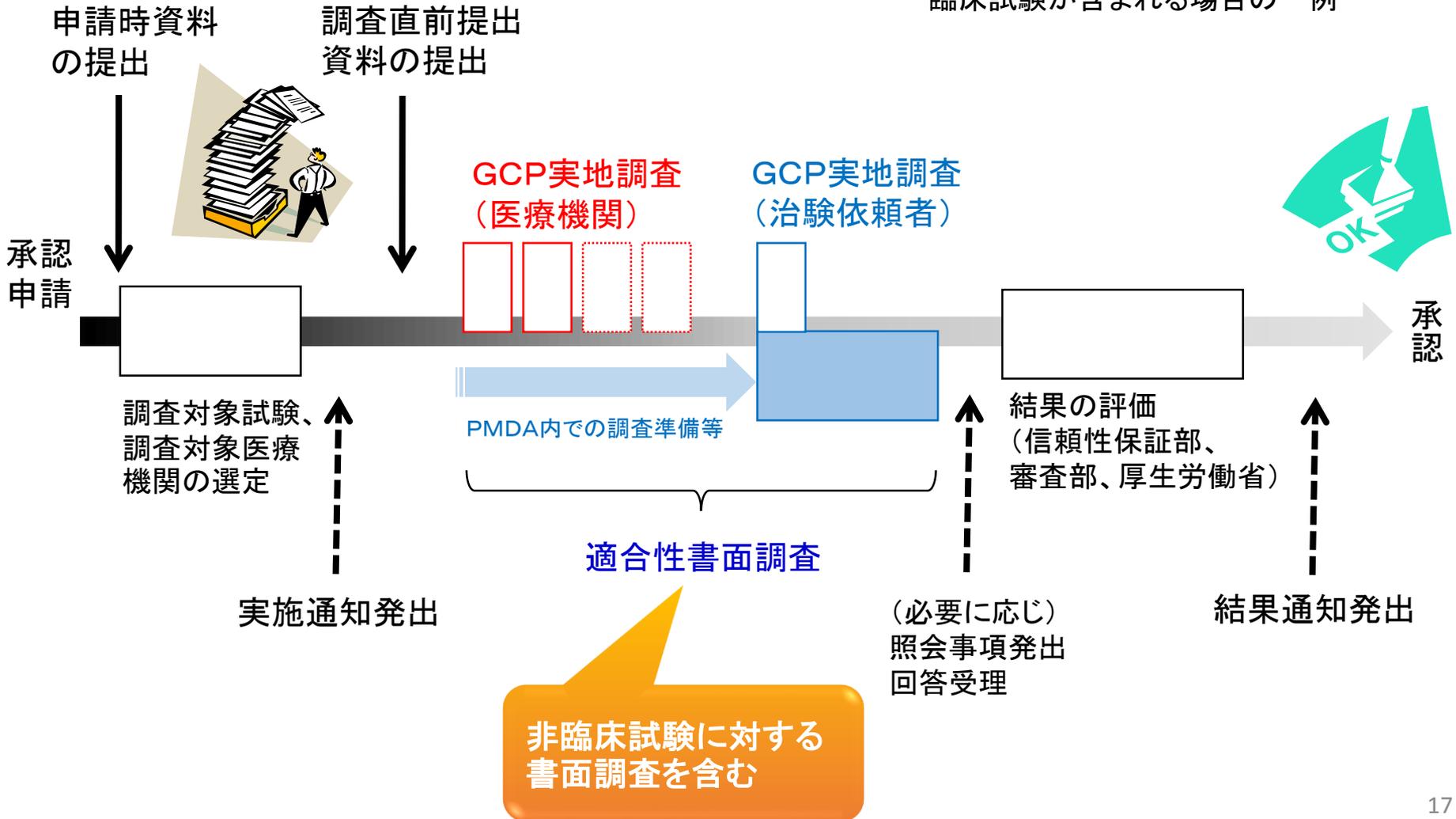
PMDAによる適合性調査の実施

薬機法第14条の2第1項

厚生労働大臣は、**機構に**、医薬品（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。以下この条において同じ。）、医薬部外品（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。以下この条において同じ。）又は化粧品のうち政令で定めるものについての前条の承認のための審査並びに同条第五項及び第六項（これらの規定を同条第九項において準用する場合を含む。）の規定による**調査**（以下「医薬品等審査等」という。）**を行わせることができる。**

適合性調査の流れ

※ 申請資料にGCP実地調査の対象となる臨床試験が含まれる場合の一例



適合性書面調査の実施に関する通知

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

平成26年11月21日付け薬食審査発1121第5号
【実施要領通知】

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

平成26年11月21日付け薬機発第1121006号
平成28年 5月11日付け薬機発第0511005号
【実施手続き通知】

適合性書面調査の方法

調査の方法

厚生労働省及び機構は、承認申請資料が**医薬品GLP、医薬品GCP及び申請資料の信頼性の基準に従って収集され、かつ、作成されたものであるか否かについて、当該資料の根拠となった資料（以下「根拠資料」という。）に基づき、調査を実施する。**

機構が調査を実施する場所

- ① 機構
- ② 調査対象資料及びその根拠資料が保管されている事務所等

【実施要領通知】

適合性書面調査の対象

- 原則として、以下の承認申請資料及びその根拠資料

薬機法施行規則第40条第1項第1号

□ 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

品質

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

非臨床

ト 臨床試験等の試験成績に関する資料

臨床

* 非臨床試験における根拠資料の例

: 試験計画書、被験物質等の入手・保管記録、生データ、最終報告書 等

【実施要領通知】

適合性書面調査の対象

- ただし、以下の場合を除く
 - ✓ 既に承認申請資料として調査を受けた場合
 - ✓ 既承認品目の承認申請資料である場合
- ロ、ハ、ニ、ホ、トについて、抽出して調査
(GLP適用承認申請資料については別途取扱い)

【実施要領通知】

GLP適用承認申請資料の取扱い

- 「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」(平成26年11月21日付け薬食審査発1121第9号・薬食機参発1121第13号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知)により取り扱う 【非臨床試験取扱い通知】
- 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

【実施要領通知】

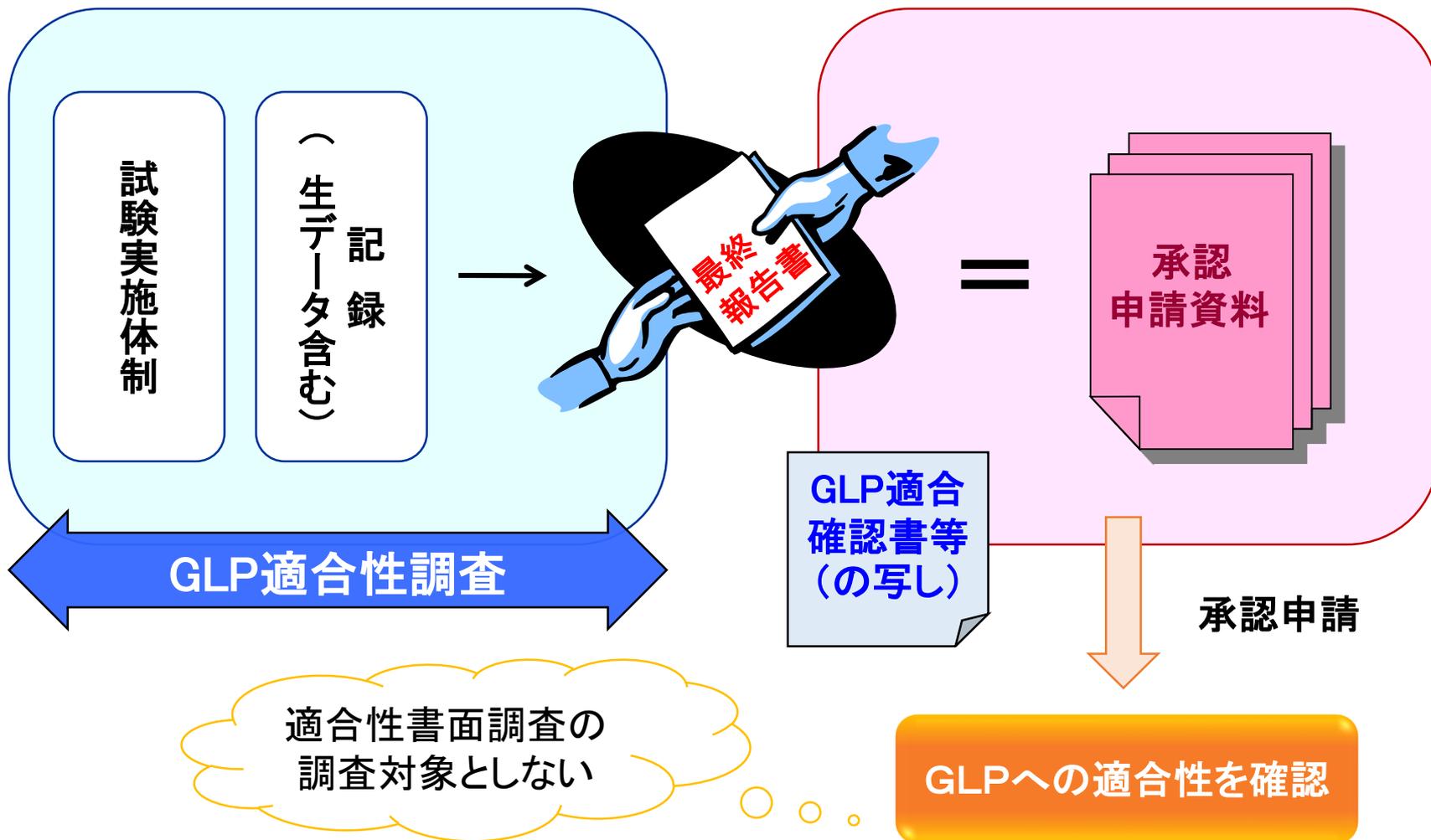
GLP適用承認申請資料の取扱い

- 最終報告書の写しを承認申請資料として使用する
- 以下の資料をあわせて提出する
 - ① 運営管理者又は試験責任者の陳述書
 - ② 試験実施施設のGLP適合性が確認できる資料
 - ✓ 国内試験施設の場合：機構のGLP適合確認書（試験直近時期のもの）の写し
 - ✓ 外国試験施設の場合：GLP等に従って試験を実施していることを証する（又はGLP適合性調査の結果を示す）外国政府機関等の文書（試験直近時期のもの）の写し

GLP適用承認申請資料の取扱い

試験施設又は試験場所

承認申請者



本日の内容

1. 承認申請資料の構成
2. 申請資料の信頼性の基準
3. 適合性書面調査の実施
4. 調査用資料の提出

適合性調査の提出資料

1. 申請時資料

- ① 新医薬品GCP適用治験報告票
- ② 外国政府機関によるGCP調査(査察)結果
- ③ [資料詳細目録](#)
- ④ [GLP適用試験施設票\(国内施設用、外国施設用\)](#)
- ⑤ その他調査に必要な資料(CTD電子媒体、追加資料の提出時期等)

2. 調査直前提出資料

1) 非臨床試験 * eCTD等の電子媒体で提出している書類については省略可能

- ① [試験計画書\(写\)](#)
- ② [最終報告書\(写\)](#)
- ③ (最終報告書と承認申請資料が異なる場合は)[承認申請添付資料\(写\)](#)

2) 以降は、臨床試験に関する資料のため記載省略

※ 資料提出先: 機構審査業務部

※ 青字は非臨床試験の関連資料

資料詳細目録

(参考:記載例)

資料詳細目録

年 月 日作成

申請者名:

添付資料名:

大項目	識別番号 又は記号	中項目	小項目	資料搬入の可否
試験の準備に関する資料	1-1	試験計画書作成に関する資料	XXXXX	A
	1-2	試験計画書変更に関する資料	XXXXX	A
試験の実施に関する資料	2-1	試験の実施に関する記録	XXXXX(生データ)	A(サーバに保存している資料をオンラインで閲覧可能)
	2-2	XXXXX	XXXXX	B(多部署で日常的に使用している資料であり、持ち出し不可)
試験結果の報告に関する資料	X-1	試験結果に関する資料	最終報告書	A

A: 機構へ搬入可能及び訪問型書面調査で可能

B: 機構へは搬入不可能であるが訪問型書面調査は可能

C: 搬入不可(保管場所を記載)

※ GLP適用承認申請資料については、根拠資料として最終報告書のみの記載で構わない。

GLP適用試験施設票

記載事項

- 承認申請医薬品
- 承認申請年月日
- 試験名及びその実施期間
- 試験施設名及びその住所
(委託試験の場合は委託先施設)
- 試験期間全体にわたるGLP適合確認状況
 - ✓ 国内施設の場合: GLP適合確認書発行日及び評価結果
 - ✓ 外国施設の場合: 査察実施者、査察対象試験項目、査察年月日、評価結果等

※ 一部委託施設についても、委託内容とともに記載する。

最後に：新医薬品適合性書面調査とは

根拠資料に基づき、以下を確認する

- 承認申請資料の根拠となる試験が、医薬品GLP及び医薬品GCPに従い、試験計画書等に基づいて、倫理的、科学的に適切に実施されているか
- 承認申請資料が、「申請資料の信頼性の基準」(薬機法施行規則第43条)に従い、適切かつ正確に作成されているか

非臨床試験、臨床試験等の科学的な質と成績の信頼性の確保

臨床試験における被験者の人権、安全及び福祉の保護

ご静聴ありがとうございました

引き続き適切な試験の実施にご尽力お願いします



参考：非臨床試験の適合性書面調査 関連通知

	発出日	文書番号	文書名
医薬品	H26.11.21	薬食審査発 1121第5号	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	薬機発 第1121006号	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
	H28.5.11	薬機発 第0511005号	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
製 再生 品 生医 療 療等	H26.11.21	薬食機参発 1121第10号	再生医療等製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	薬機発 第1121010号	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実地調査の実施手続きについて
医療機器	H26.11.21	薬食機参発 1121第27号	「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続き等について」の一部改正について
	H26.11.21	薬機発 第1121009号	医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きについて
	H27.4.10	薬機発 第0410024号	「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きについて」の一部改正について
	H23.8.30	薬機審長発 第0830004号	医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きに関するQ&Aについて
	H27.4.10	薬機審長発 第0410025号	「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きに関するQ&Aについて」の一部改正について