
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）

本日の内容

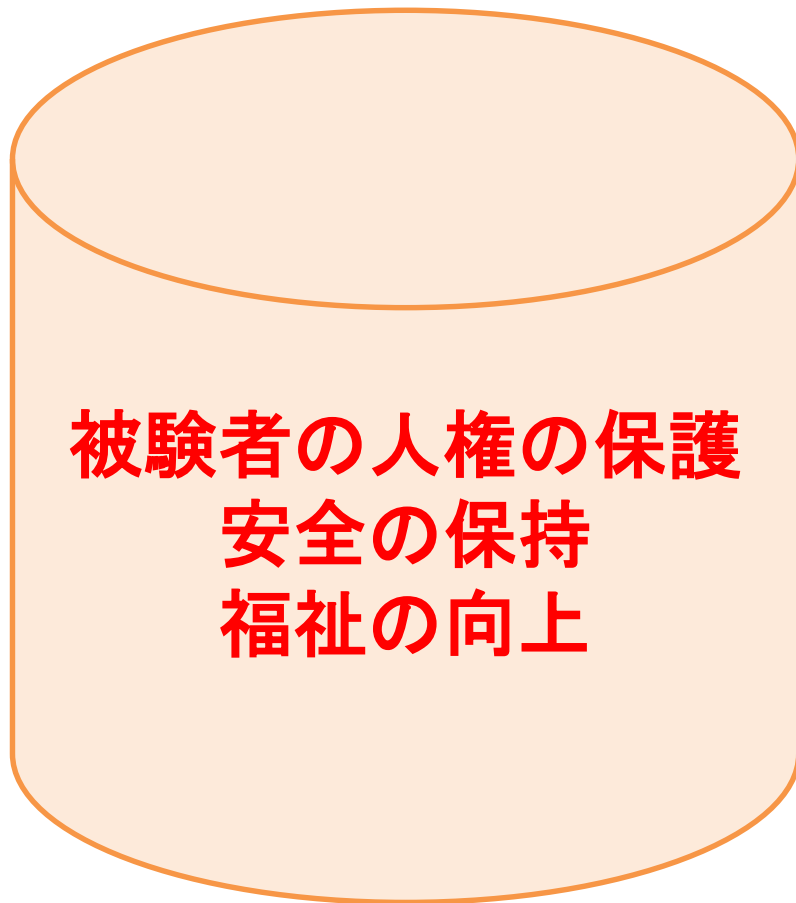
1. 医薬品の適合性書面調査及びGCP実地調査の概要

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

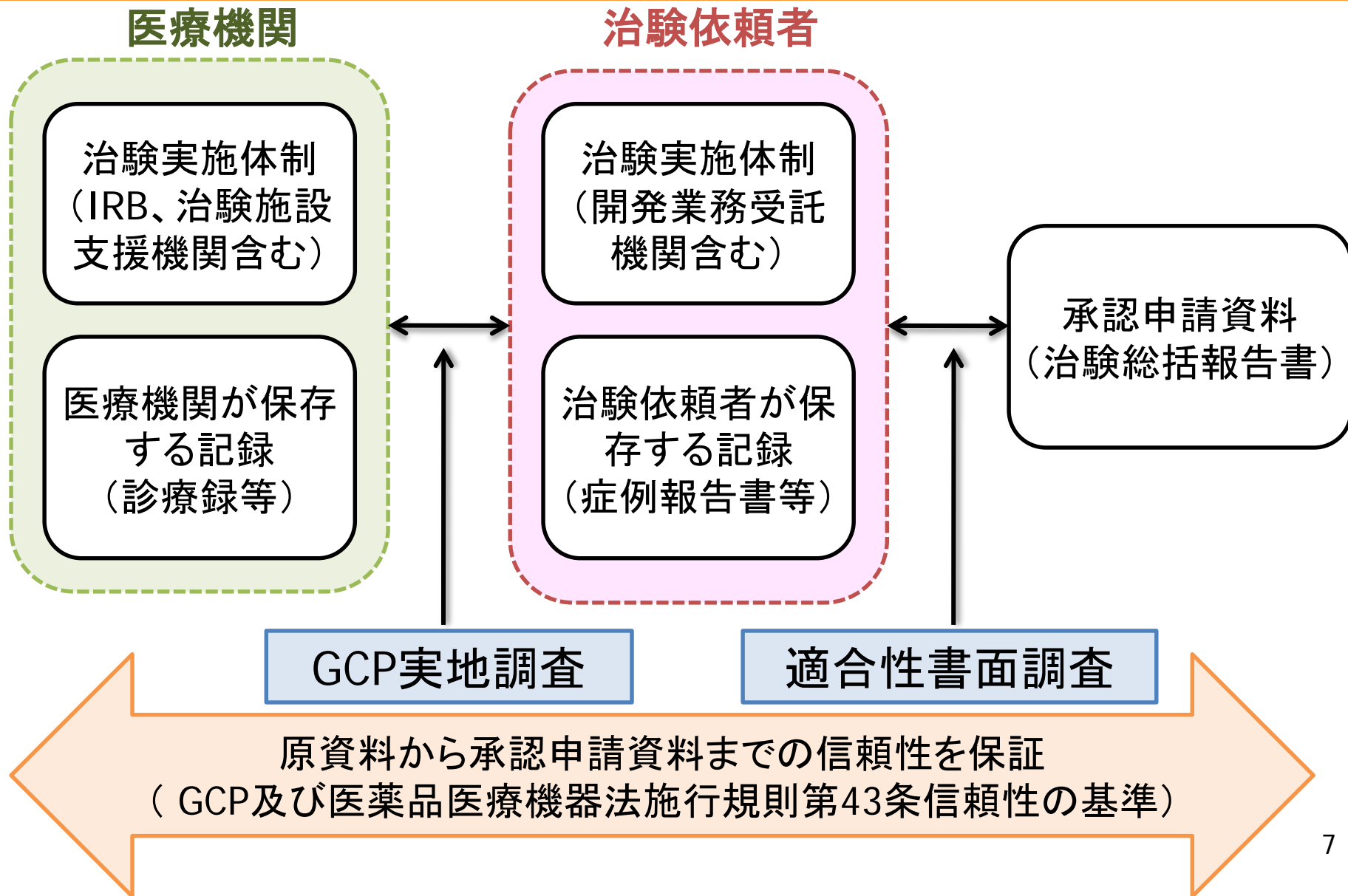


治験依頼者の責務

- 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。

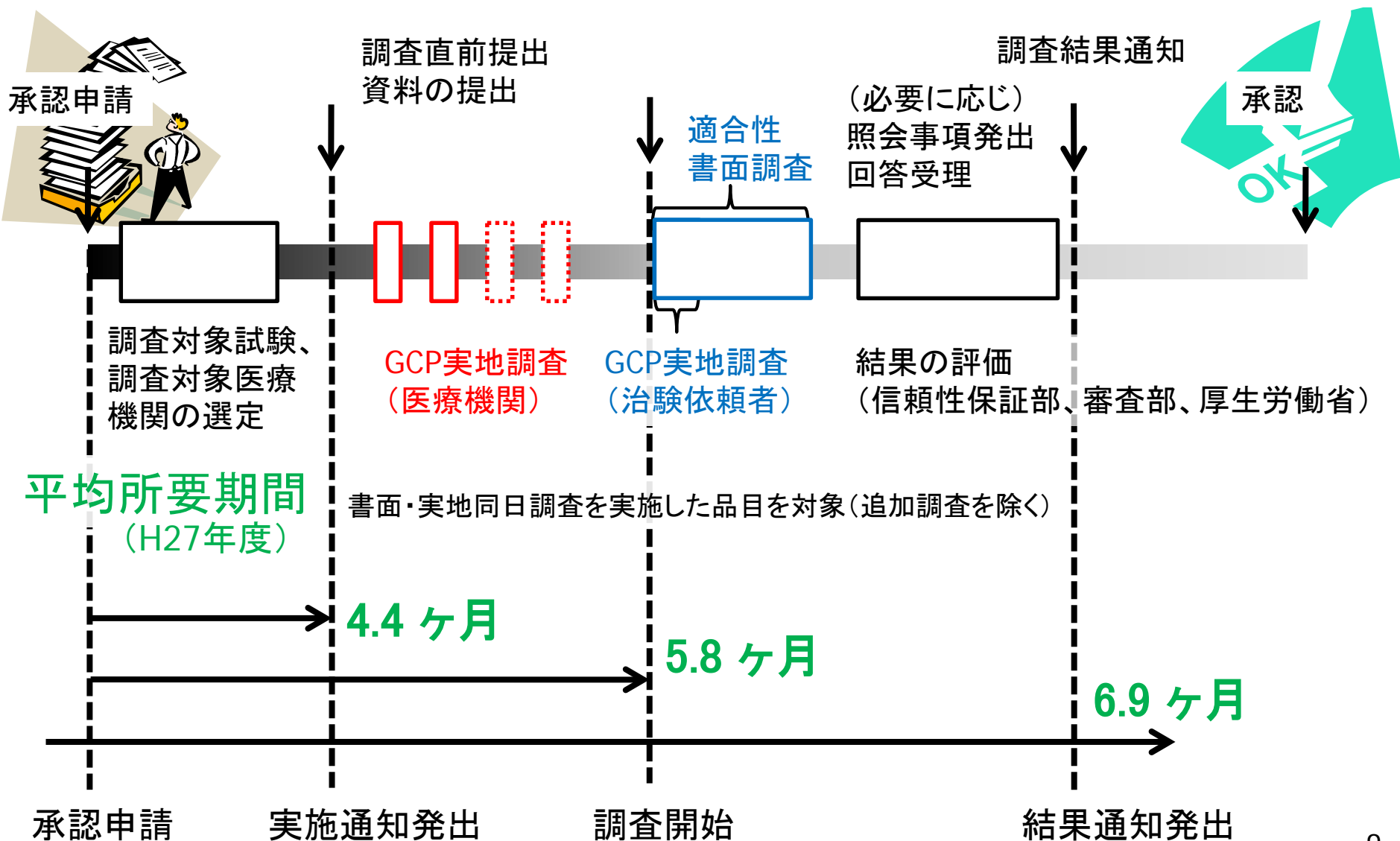
適合性書面調査及びGCP実地調査による データの信頼性の確認



以下のスライドの集計について

- 書面調査集計については、結果通知書の発出件数かつ、新医薬品<申請区分:医療用(1)~(9)>を対象とした集計とする。
- 実地調査集計についても、特に断わりが無い限り、結果通知書の発出件数で集計している。同一品目においても、結果通知書発出年度が異なることがあり、**書面・実地同時調査件数**に差異が生じる。
- 割合については整数値で算出のため合計が必ずしも100%とはならない。

調査のスケジュール(書面・実地同日調査の場合)



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)
(H28.5.11薬機発第0511005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

(仮称)GCP管理シートを用いた パイロット調査の実施状況について

パイロット調査

- 収集期間：H26年6月～H28年6月末日
- 複数の運用手順シートでの参加企業：18社
- 副作用情報等の運用手順シートのみでの参加企業：5社
- アンケート実施（16社回答、実施期間：H28年9月～10月）

(パイロット調査結果概要)

- ✓ ステップ3に至った場合、適合性調査当日において効率化（調査時間の短縮）が認められる傾向
- ✓ 記載要領が不明確等の要因により、ステップ3に至るまでの企業側負担が大きい
- ✓ 申請頻度等の違いにより企業によって得られるメリットの差が大きい

パイロット調査結果を踏まえた今後の運用方針(予定)

- 今後、(仮称)GCP管理シートのパイロット調査を終了し、本格導入する予定
- パイロット調査結果を踏まえ、導入に際しては運用に柔軟性を持たせるとともに、作成・更新時の負担軽減策を講じる予定
 - (仮称)GCP管理シートの提出は調査品目毎・運用手順シート毎に企業側が任意で選択できるよう検討中
 - (仮称)GCP管理シートを作成するための支援ツールとして、「作成の手引き」、「記載見本」を作成・公表するよう検討中
- (仮称)GCP管理シートの導入に合わせ、(仮称)安全性情報管理シートについてもパイロット調査を終了し、将来的に(仮称)GCP管理シートに統合する方向で検討中

(仮称)GCP管理シートの運用方法の詳細については、業界側と調整のうえ、講演会等で報告する方向で準備中

CDISC標準標準拠データ(電子データ)への対応について

H28年10月に電子データの提出が開始
これに先立ちPMDAではパイロットを実施

信頼性保証部では・・・

電子データが提出された臨床試験に対する
信頼性調査への対応方針を検討

- ① 事前提出資料の軽減
- ② 調査前の補助的利用
- ③ 調査当日の確認事項軽減



電子データが提出された際の対応の方向性を決定

パイロットの結果と今後の対応

① 事前提出資料の軽減

電子データから施設症例対応表(一部情報を除く)が作成可能

- 施設症例対応表の代用として施設名と施設番号の対応表の提出を可
- 理事長通知を改正※

※「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)

② 調査の補助的利用

事前調査時に補助的に利用できる資料が作成可能

- 電子データを元に作成した資料を事前調査時に利用

③ 調査当日の確認事項軽減

電子データと共に提出される資料のごく一部が調査当日に確認した資料と重複

- 調査当日の確認は従前の方法で調査を実施

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)

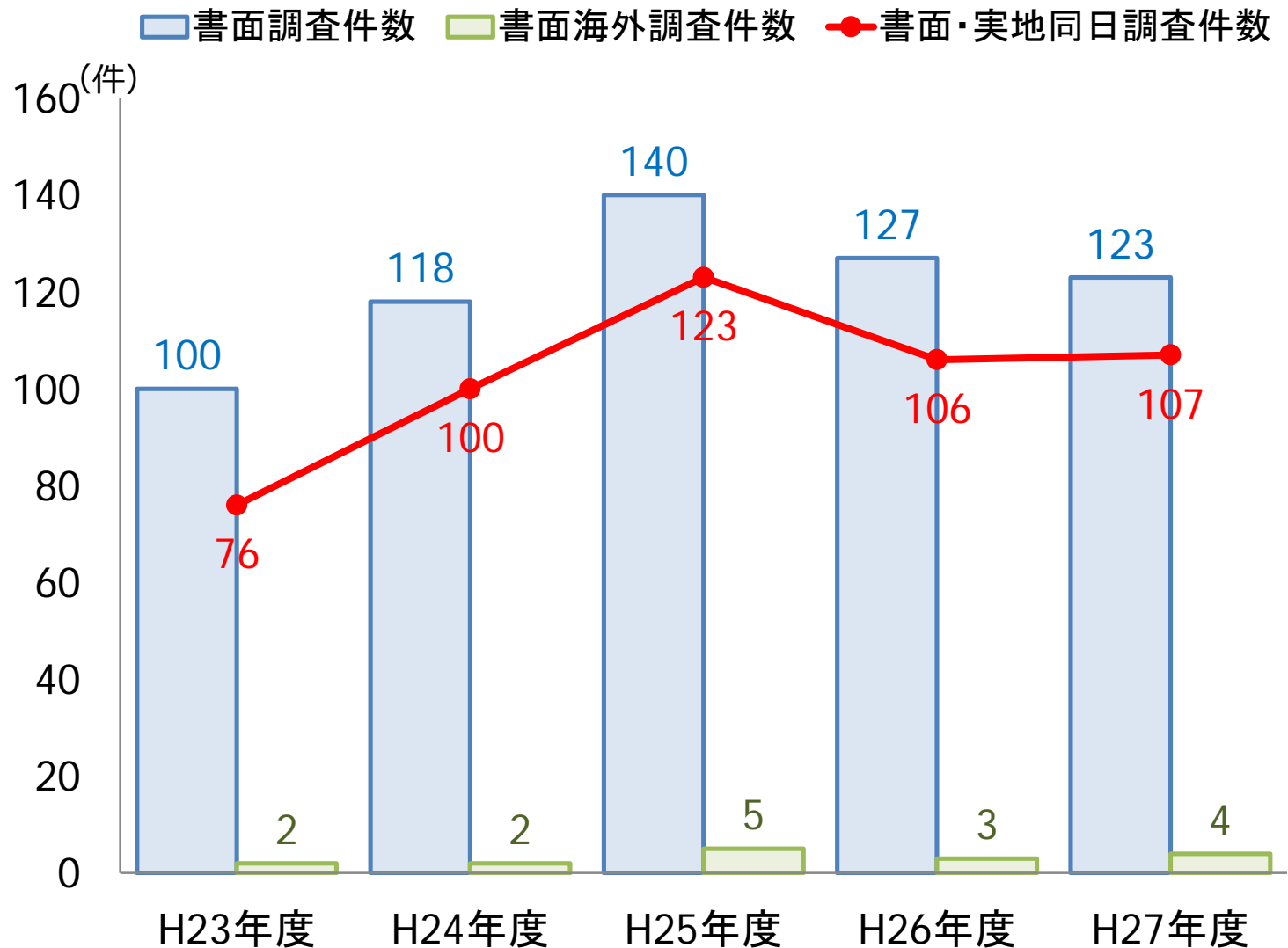
2) 新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について(H26.11.21薬食審査発1121第5号)

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)(H28.5.11薬機発第0511005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



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



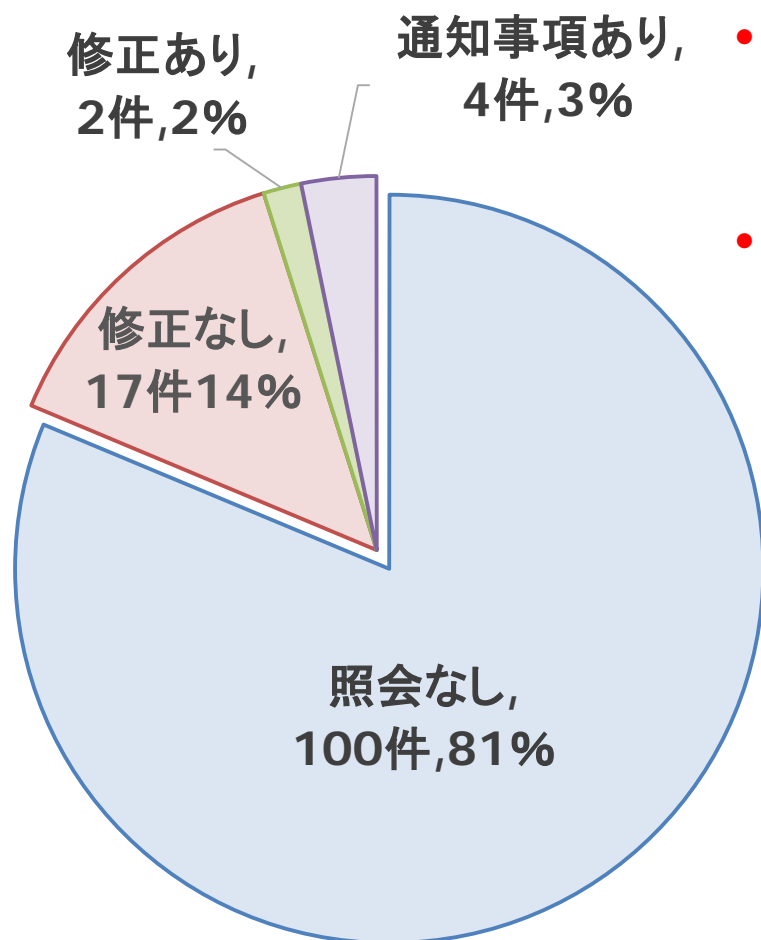
結果通知の発出

- 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（H27年度）

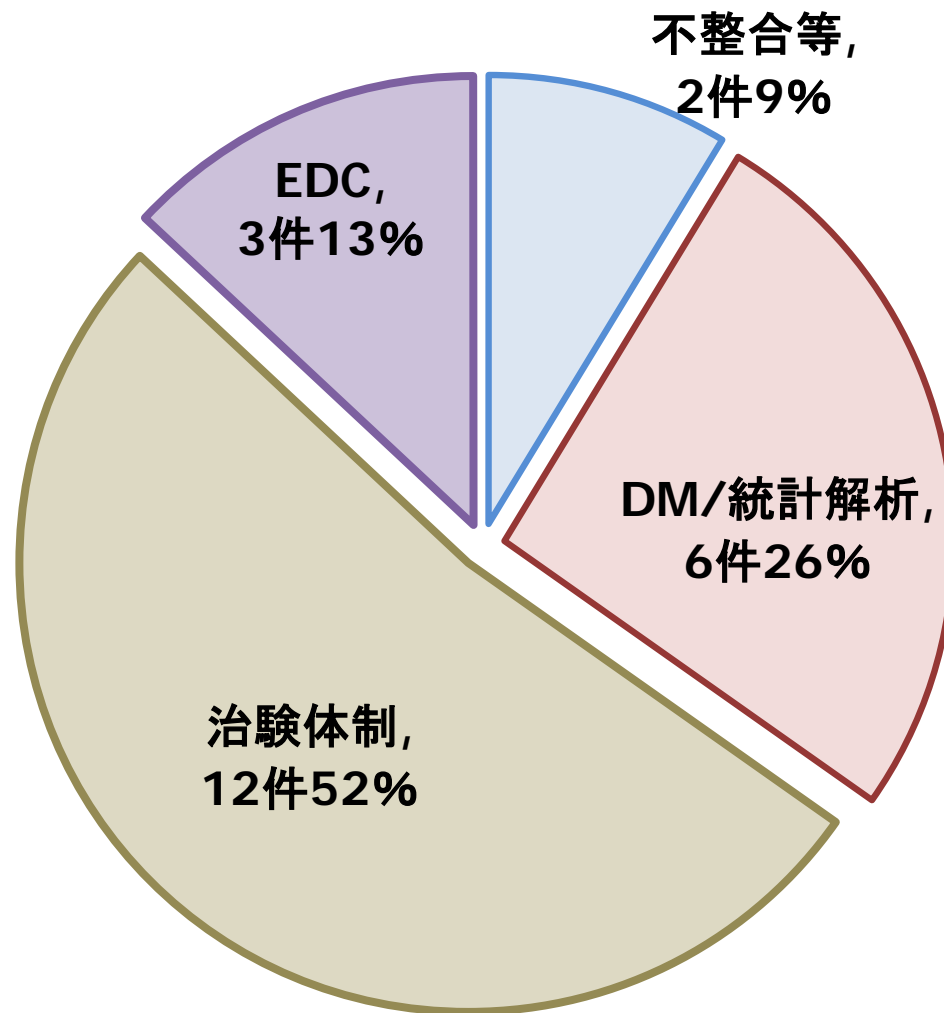


- **通知事項あり**
 - 結果の信頼性に影響を及ぼす事項又は改善すべき事項とされた場合
- **通知事項なし**
 - **照会あり**
 - **修正あり**
 - 照会事項が発出され、回答にて承認申請資料が一部修正された場合
 - **修正なし**
 - 照会事項が発出されたが、承認申請資料の修正は発生していない場合
 - **照会なし**
 - 照会事項が発出されていない場合

※「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。

新医薬品の

適合性書面調査の照会事項内訳(H27年度)



照会事項件数 全23件発出

新医薬品の

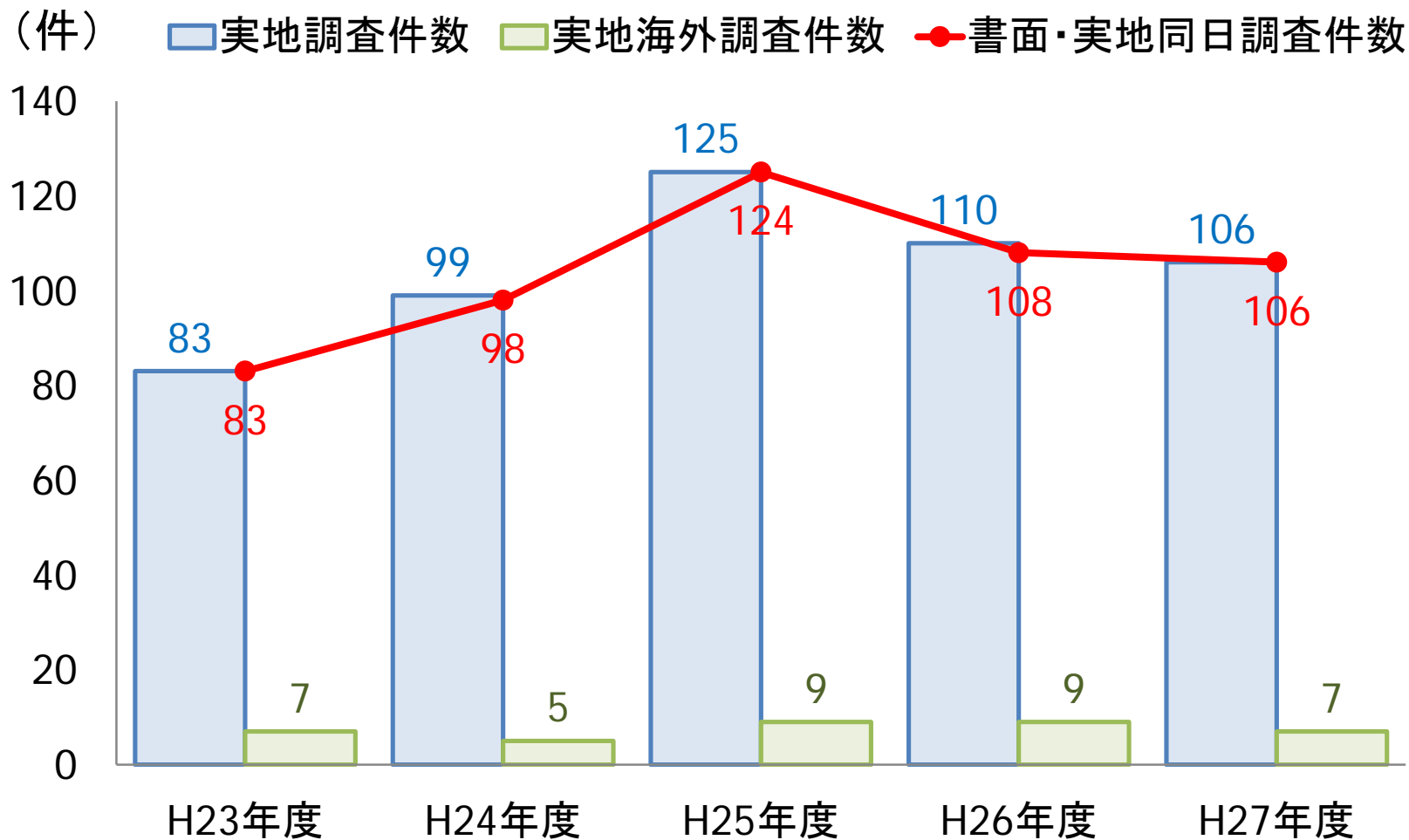
適合性書面調査における照会事項の事例

- 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
- 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
- EDC・・・EDCに関する不具合及びシステムについての確認

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)

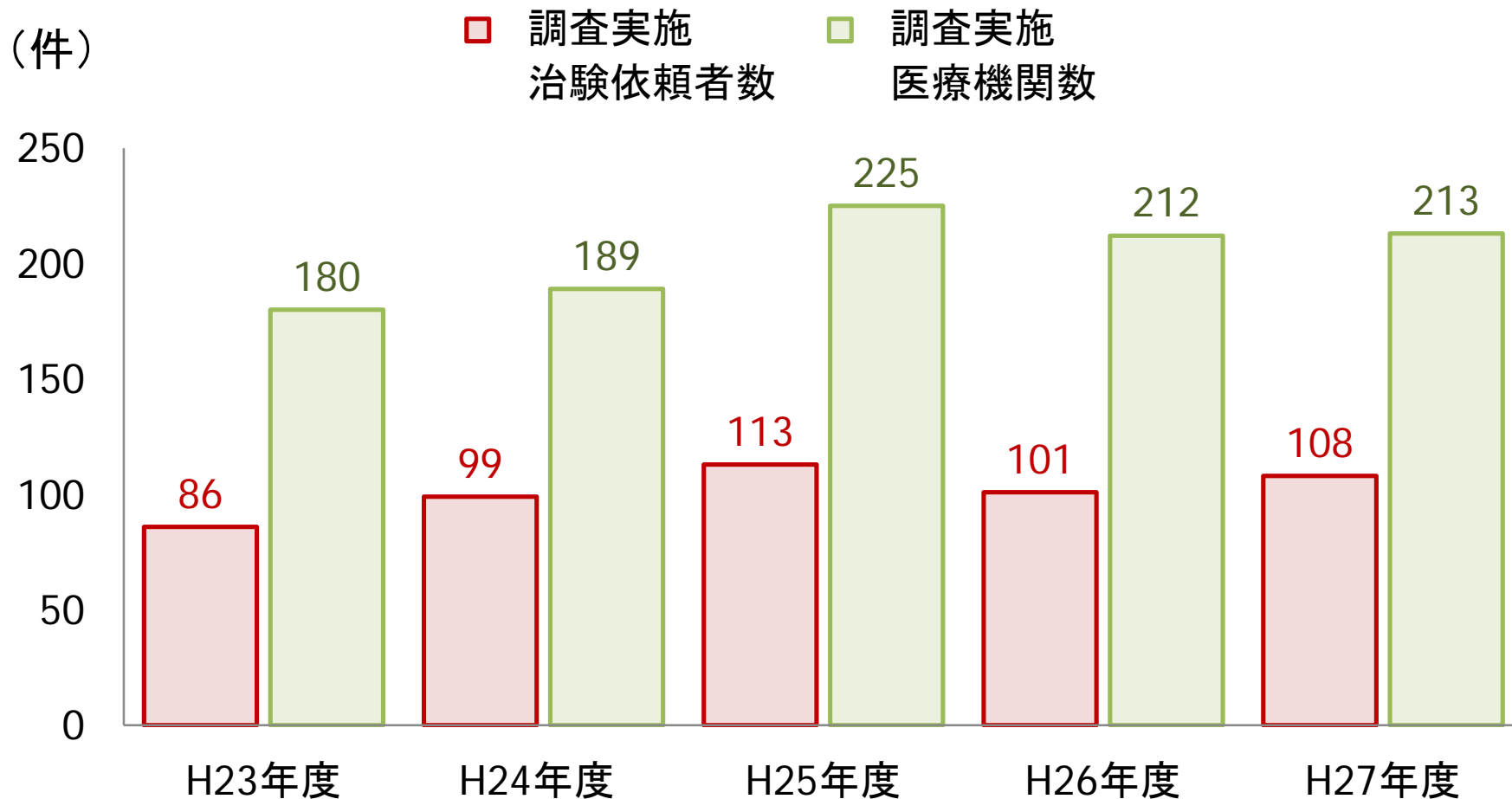
新医薬品のGCP実地調査実績の推移



- 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27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⁾		106	114	225	4109
企業 主導治験	国内調査	106	108	213	3598
	海外調査	7 ⁴⁾	6	12	511
医師主導治験		0		0	0
後発医薬品 ²⁾		7	8	8	433
国内調査		7	8	8	433
海外調査		0	0	0	0

1) H27年4月～H28年3月に結果通知を発出した品目を対象

2) H27年4月～H28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) 海外調査は国内調査と同一品目で実施されている

医薬品の海外調査 (GCP実地調査＋適合性書面調査)

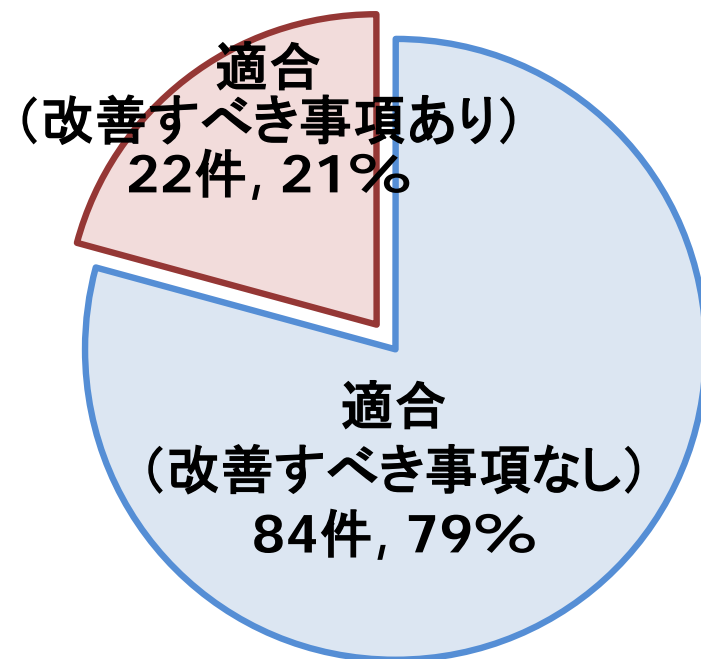
	H20～H27 年度 累計 ¹⁾	国別の内訳					
調査件数 ²⁾	62						
調査実施 治験依頼者数 (CRO数を含む)	63 ³⁾	アメリカ	19	スイス	2	オランダ	1
		中国	6	ポーランド	2	フィリピン	1
		韓国	5	ベルギー	2	フランス	1
		ドイツ	6	スペイン	2	チェコ	1
		イギリス	4	ブラジル	1	イタリア	1
		台湾	4	ルーマニア	1		
		オーストリア	3	インド	1		
調査実施 医療機関数	86	アメリカ	19	ルーマニア	4	フランス	2
		中国	12	チェコ	2	ブラジル	1
		韓国	8	インド	2	ウクライナ	1
		台湾	7	カナダ	2	オランダ	1
		イギリス	6	ハンガリー	2	ベルギー	1
		ドイツ	6	フィリピン	2	オーストラリア	1
		スペイン	4	オーストリア	2	ポーランド	1

- 1) H20年4月～H28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9件は書面と実地の同時調査

新医薬品(国内調査)の

GCP実地調査の評価結果(H27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



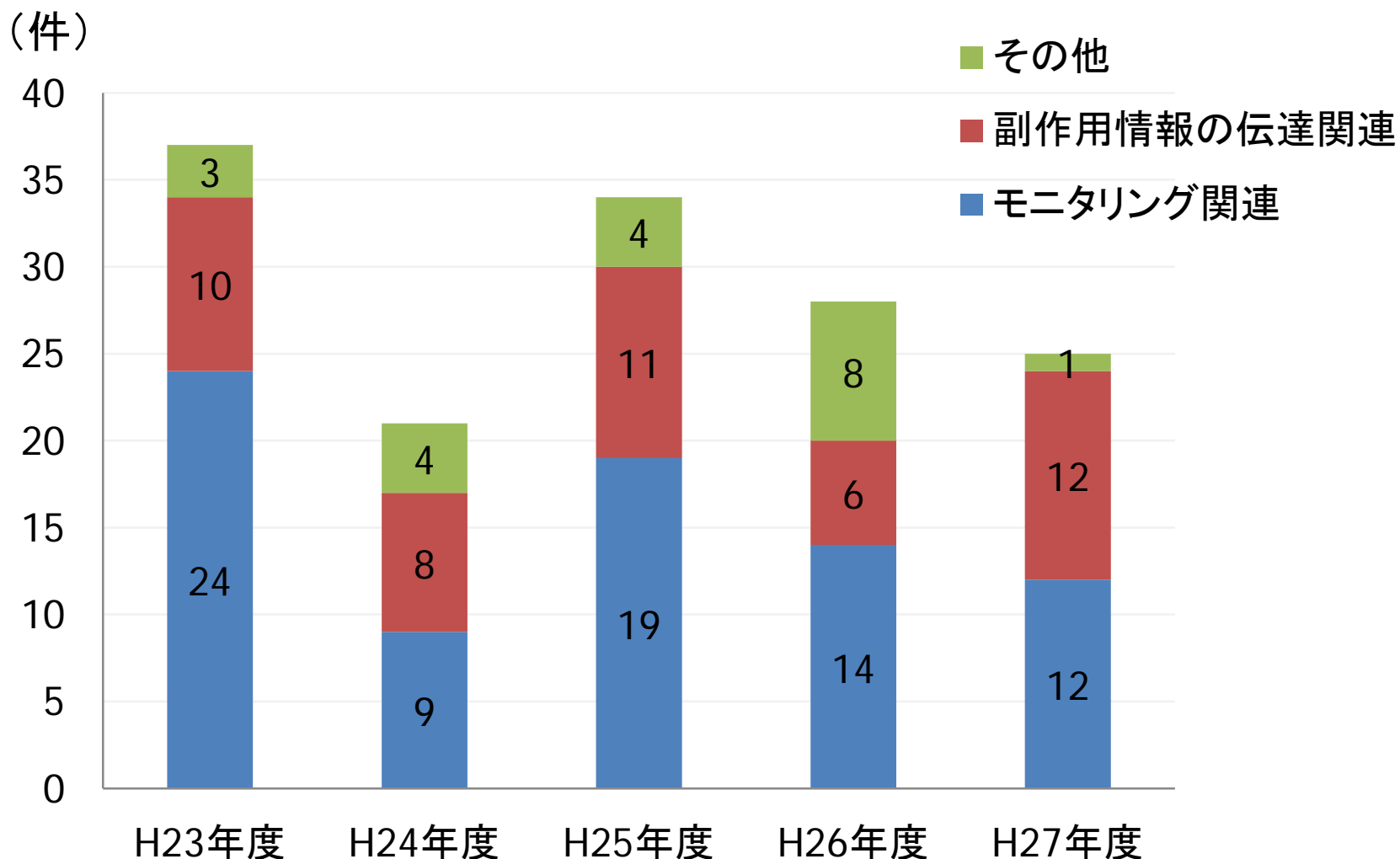
- ・改善すべき事項あり: 治験依頼者に対し改善すべき事項がある場合
- ・改善すべき事項なし: 治験依頼者に対し改善すべき事項がない場合

全106件²⁾
割合(%)は小数点以下四捨五入

1) H27年4月～H28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)、海外調査のみ・医師主導治験を除く

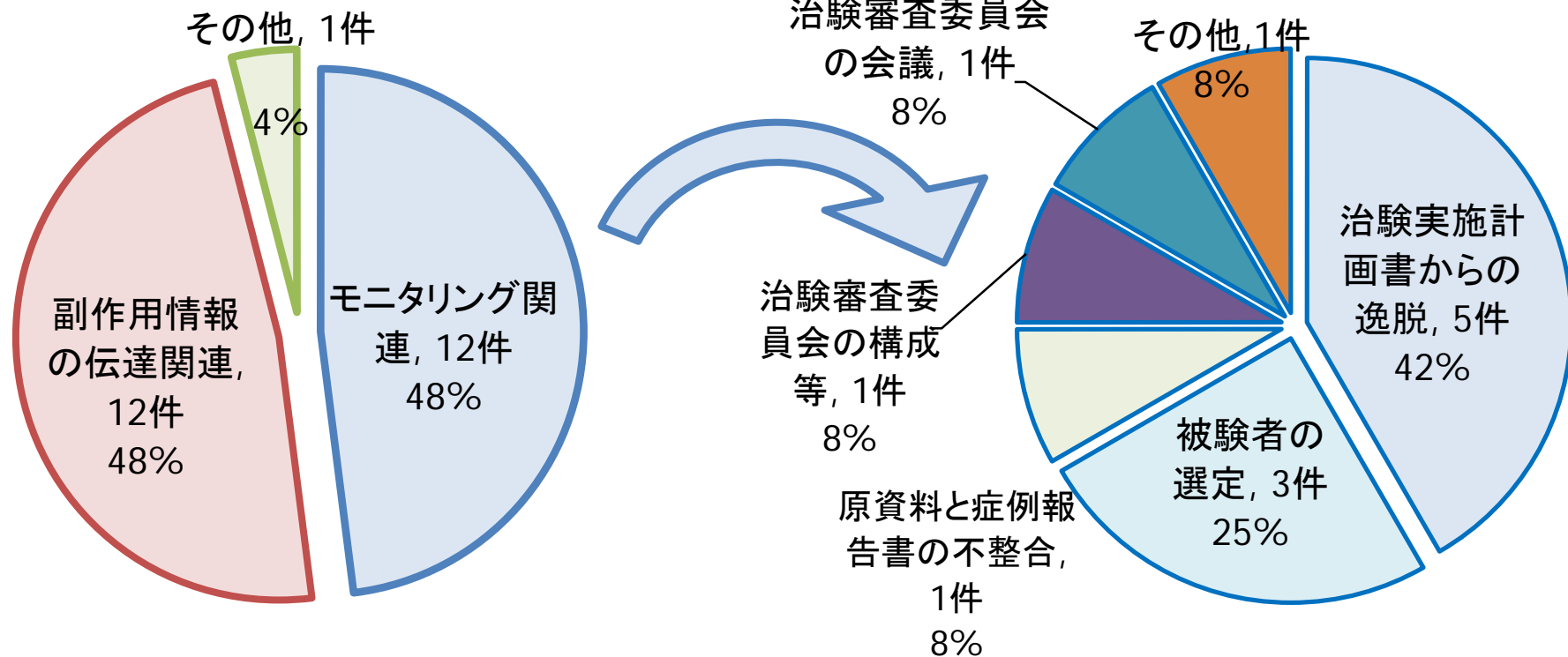
新医薬品(国内調査)の 治験依頼者への改善すべき事項の項目別推移¹⁾



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(H27年度)¹⁾

モニタリング関連の内訳(全12件)

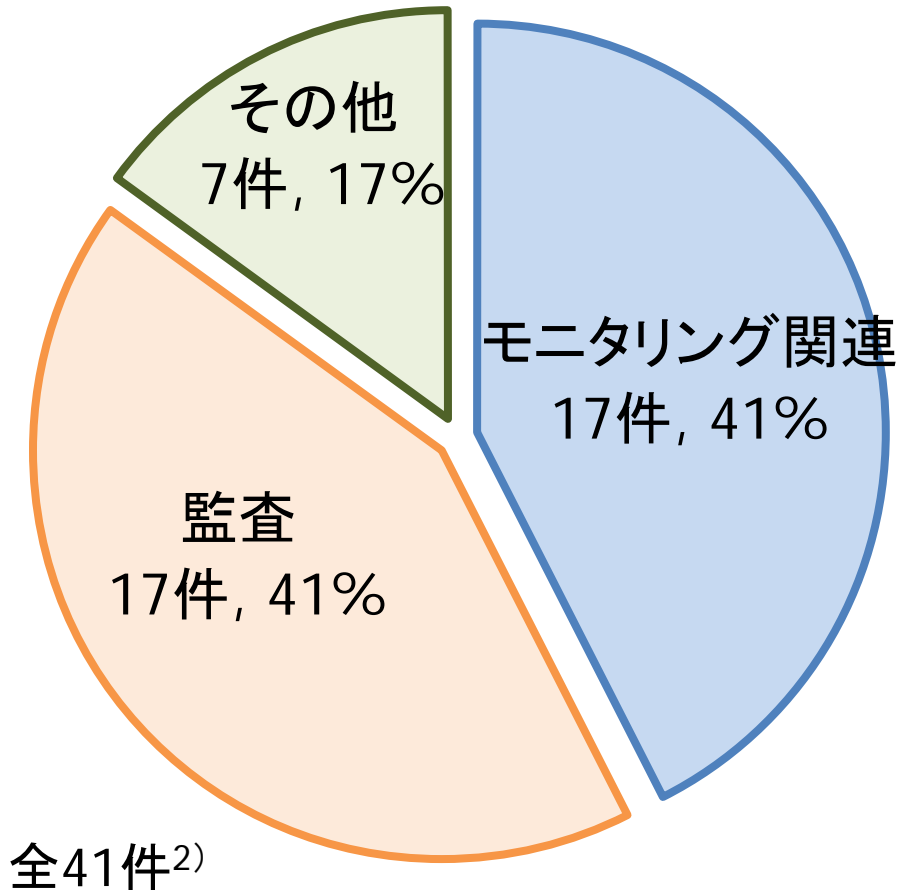


全25件²⁾

1) H27年4月～H28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~H27年度)¹⁾



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

H27年度は「改善すべき事項」は「副作用の情報伝達」1件

1) H18年度~H27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

- 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）

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