
医薬品の適合性書面調査の 現状と留意点

本日の内容

1. 医薬品の適合性書面調査の概要
2. 調査実績（申請者/治験依頼者）
3. EDCを利用した治験等に対する適合性調査方法について

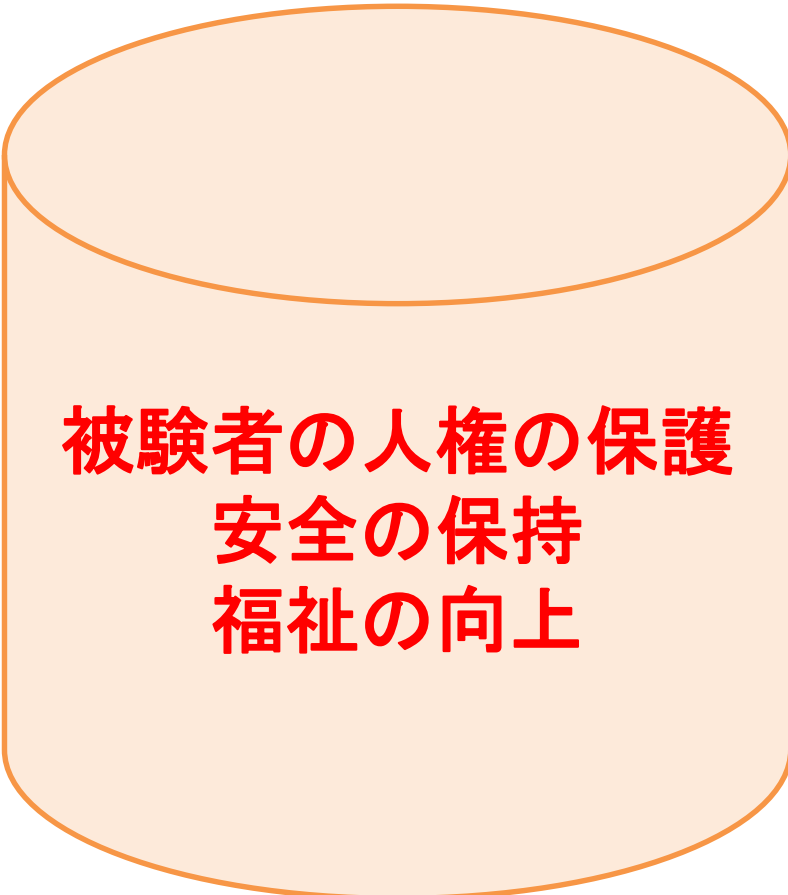
本日の内容

1. 医薬品の適合性書面調査の概要
2. 調査実績（申請者/治験依頼者）
3. EDCを利用した治験等に対する適合性調査方法について

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



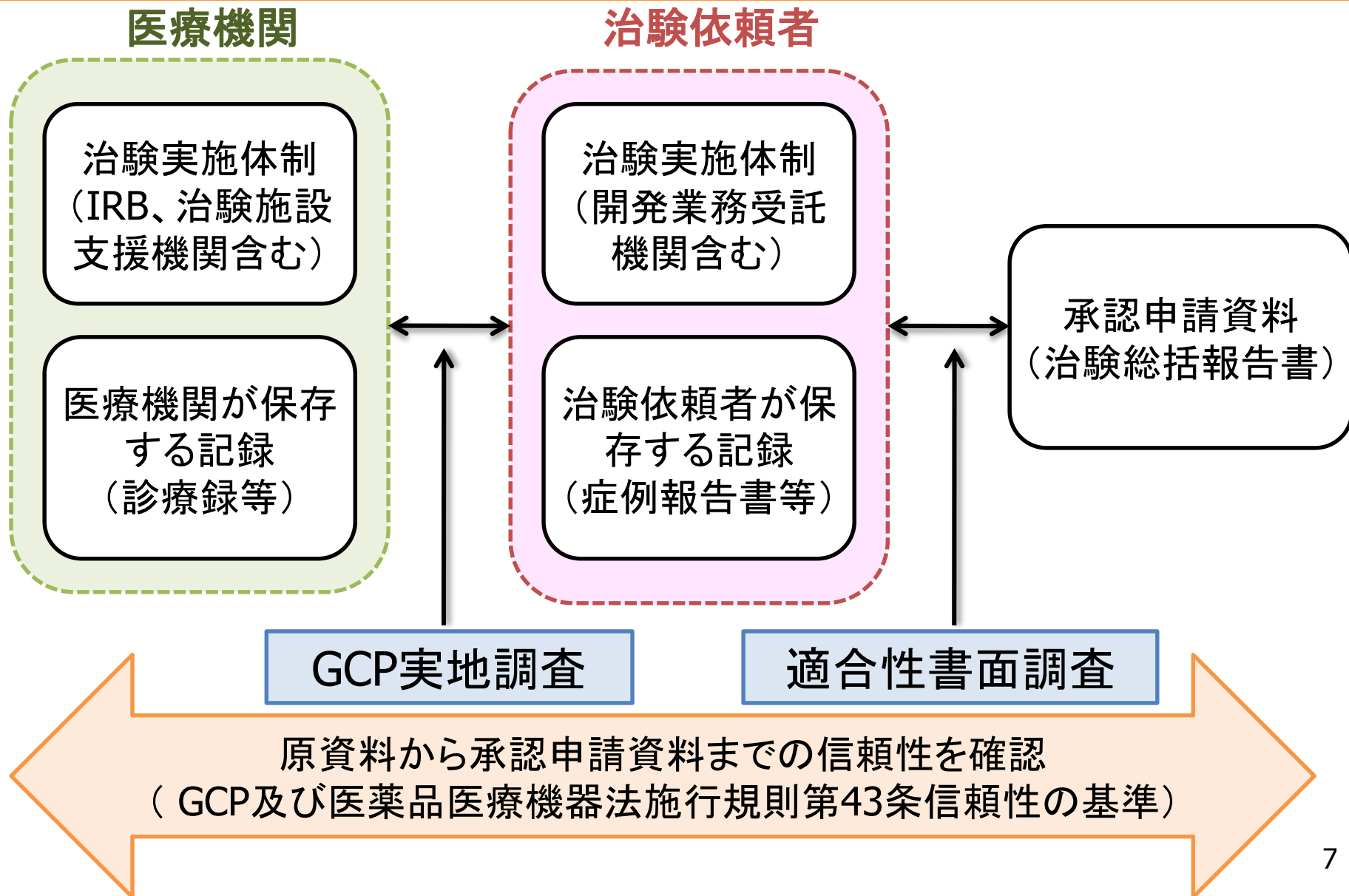
治験の科学的な質
成績の信頼性

治験依頼者の責務

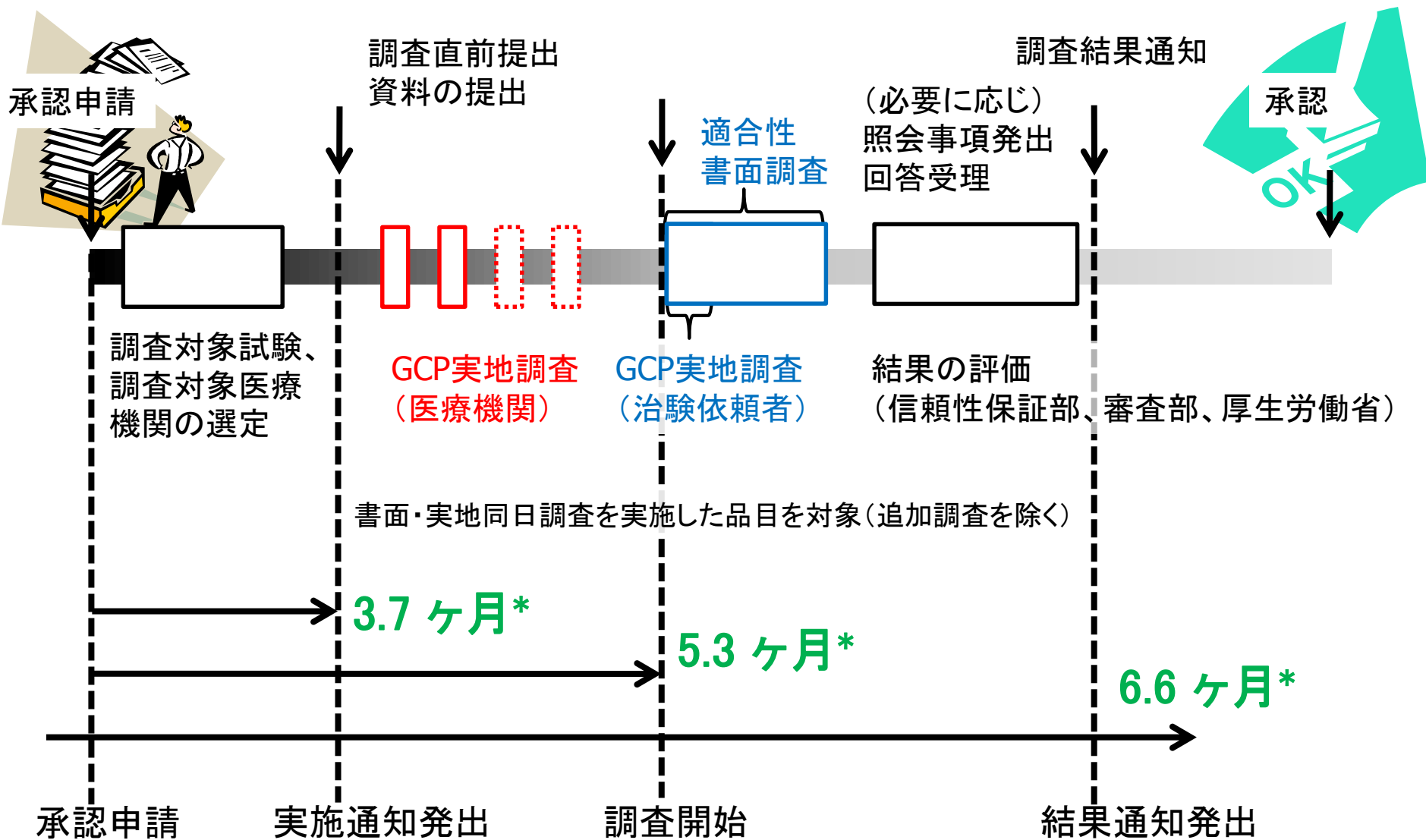
- 手順書の作成及び当該手順書に基づく品質管理/保証の実施
- 治験実施計画書、治験薬概要書の作成
- 実施医療機関および治験責任医師の選定
- 安全性情報の評価・報告
- 適切なモニタリングの実施
- 治験薬の管理
- 記録の保存
- 被験者の健康被害の補償
- 総括報告書の作成
- 監査の実施
- …等

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

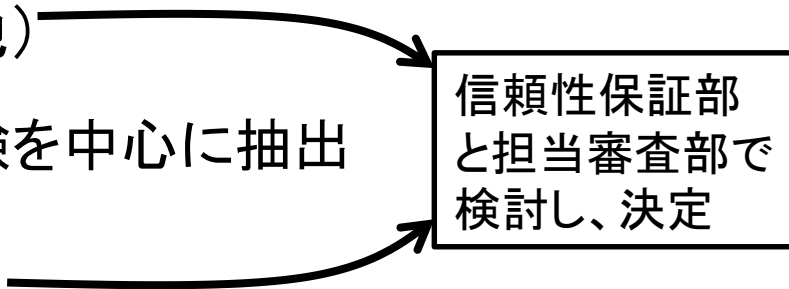


調査のスケジュール(書面・実地同日調査の場合)



* 平成28年度の適合性書面調査における実績(中央値)

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

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

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
(H28.5.11薬機発第0511005号)

調査直前提出資料に係る業界の要望への対応

申請者・治験依頼者調査直前提出資料(別紙7)の「3)臨床試験 Part2」の「⑤治験実施医療機関に関する管理表」の作成に、治験依頼者側で多大な労力を要しているため、必須とする範囲を重要な手続きに絞るなど検討してほしい。

区分	内容
3)臨床試験 part 2	⑤ 治験実施医療機関に関する管理表(写) ^{注1} ＜治験実施医療機関ごとの依頼日、治験審査委員会開催日、治験実施医療機関の長から治験依頼者への文書通知日、契約日、契約期間等＞ * 可能であれば、加工可能なファイル形式(例としてエクセル等)の電子媒体で提出すること

注1: 特に指定のない限り、書面調査対象試験の全治験実施医療機関(国内)及びGCP実地調査の調査対象治験実施医療機関(国内外)の情報の提出をお願いします。

業界との意見交換等を踏まえて検討し、運用見直し
(H28年9月以降に機構から提出依頼の連絡を受けた品目から適用)

「治験実施医療機関に関する管理表」の 一部省略について

- 当該管理表は、事前調査に必要な資料であり、調査の効率化のために引き続き、作成・提出をお願いします。
 - ✓ 必要な範囲は、治験の依頼から終了報告までのIRB手続き関係全て
- ただし、治験依頼者における負担軽減等のため、実地調査対象医療機関及び適合性書面調査のみの対象となる試験(国内)以外は、以下の2点を条件に省略することも可能です。
 - ✓ 必要に応じて、追加で提出を求めることがあります。
 - ✓ 当該管理表の提出の代替として、当該医療機関の手続きに係る社内の管理体制に関する説明資料を提出することにより、当該治験において適切に管理されていたことを示してください。
- 「5)臨床試験Part4」の③と重複する情報は、当該管理表への記載を省略することも可能とします。

(仮称)GCP管理シートを用いたパイロット調査の結果について

パイロット調査

- 実施期間: H26年6月～H28年11月
- 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

パイロット調査参加企業へのアンケート

- 実施期間: H28年9月～10月
- アンケート参加登録: 16社、回答: 16社
- アンケート結果の概要
 - ✓ ステップ3(調査時、発生する書類を中心に確認)に至った場合、適合性調査当日において効率化(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、企業側の負担が大きい
 - ✓ 申請頻度等の違いにより企業により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運用開始: H29年4月～

「GCP管理シート」を活用した適合性調査

- GCP管理シートの作成及び提出は任意
 - ✓ 各治験依頼者が利用のメリット・デメリット等を勘案し、調査対象品目ごと、調査対象試験ごと、運用手順シート項目ごとに任意で選択することが可能です。
 - ✓ 作成の手引き、記載見本はPMDAホームページに掲載。
<http://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/gcp/0002.html>
- GCP管理シートの完成度に応じた調査の効率化
 - ✓ 「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）」の補助ツールとして活用します。
 - ✓ シートの完成度に応じて、原則として前回の調査までに確認した手順書等の文書の確認を適宜省略し、「発生する書類」欄に記載された記録類の確認を中心に行い、調査の効率化を図ります。
 - ✓ ただし、シートに記載していない手順又は記録類については、シートを用いない従来と同様の調査方法で対応します。

本日の内容

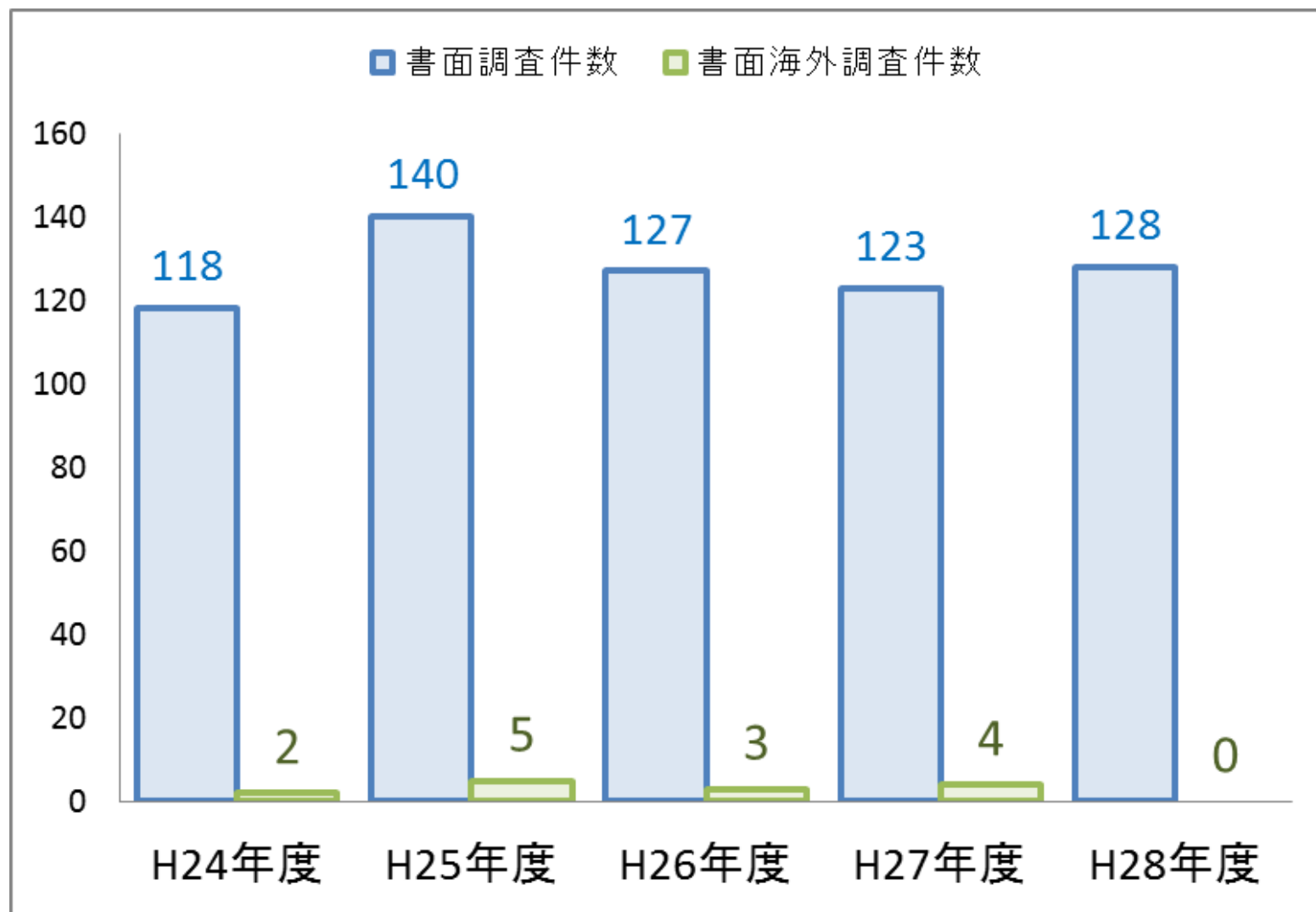
1. 医薬品の適合性書面調査の概要
2. 調査実績（申請者/治験依頼者）
3. EDCを利用した治験等に対する適合性調査方法について

以下のスライドの集計について

- 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)＞を対象とする¹⁾。

1) 割合については整数値での算出のため、合計が必ずしも100%とはならない。

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



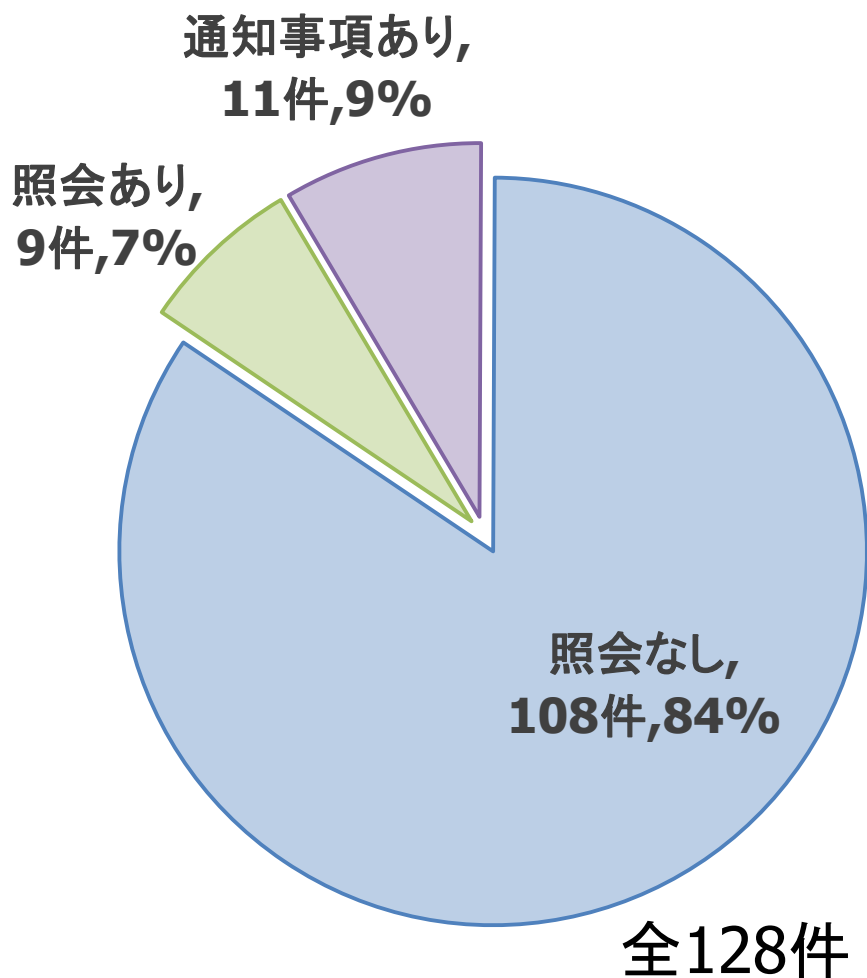
結果通知の発出

- 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(H28年度)

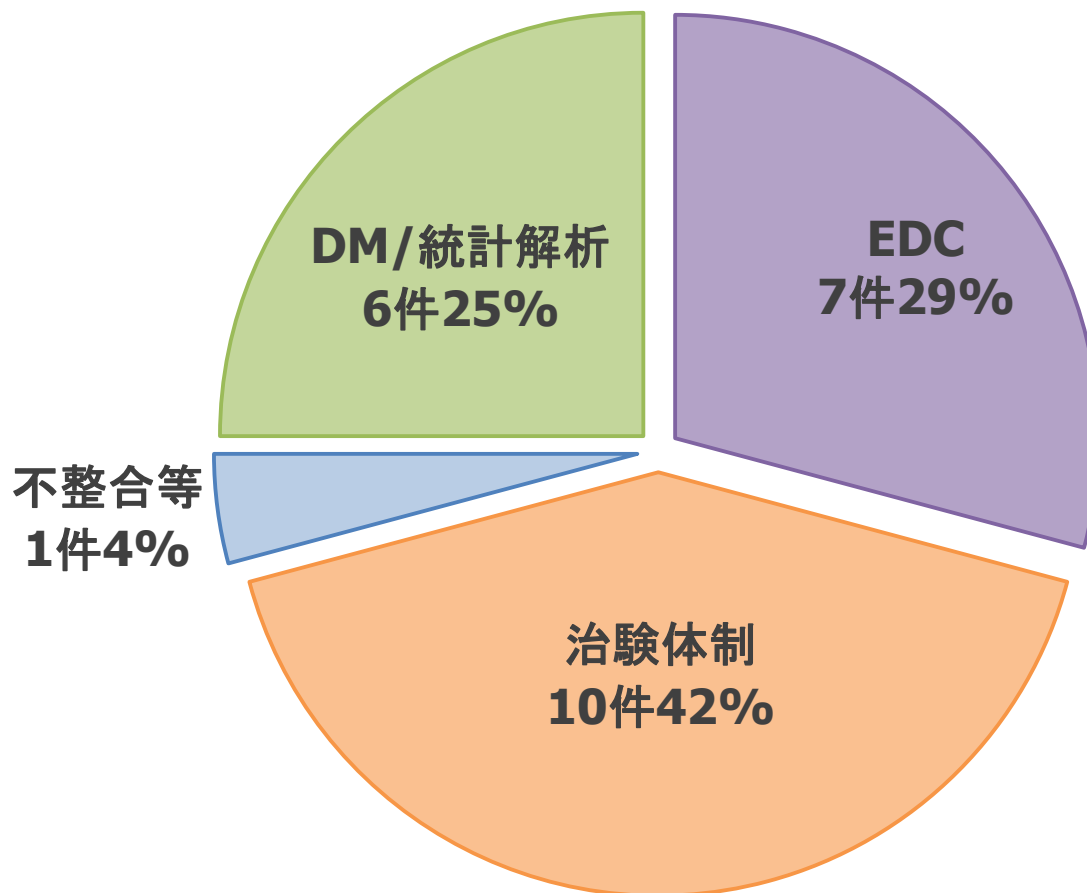


- 通知事項あり
 - 結果の信頼性に影響を及ぼす事項又は改善すべき事項とされた場合
- 通知事項なし
 - 照会あり
 - 照会事項が発出された場合
 - 照会なし
 - 照会事項が発出されていない場合

※「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(H28年度)



照会事項件数 全24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

ID・パスワードの不正所持について

治験に関わるWEBトレーニングの実施について、CRAによって「代理受講やe-learningの解答の提供が行われた」「治験責任・分担医師のIDやパスワードを共有していた」といった不適切な事案が報告されています。

実施医療機関においても、治験責任・分担医師に代わり、治験依頼者やCROの担当者が、WEBトレーニングを受講することや、IDやパスワードを共有することは不適切な行為であることを、改めてご認識いただきたい。

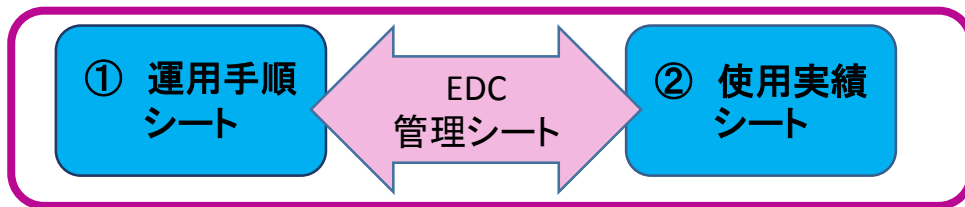
本日の内容

1. 医薬品の適合性書面調査の概要
2. 調査実績（申請者/治験依頼者）
3. EDCを利用した治験等に対する適合性調査方法について

EDC管理シート(運用手順シート)の構成

① EDCシステムの概要(名称等)

基本機能



② 業務委託契約(EDCシステム構築・運用,ヘルプデスク等の運営等)

③ 電磁的記録利用のための要件・電子署名利用のための要件・その他

・システムのバリデーション

バリデーション(全体機能)

バリデーション(調査機能の稼働確認)

・電磁的記録の真正性

セキュリティ(物理・ネットワーク・論理)

ユーザーが遵守すべきセキュリティの教育

特定ユーザーに対する権限付与

特定ユーザーによる管理手順

権限設定されたユーザーの名簿

修正に関する手順

監査証跡

バックアップ
リカバリー

・電磁的記録の見読性・保存性

④ 電子署名

⑤ その他

読める形式での出力可否(監査証跡含む)

保存手順・保存状況

電子署名の手順

管理組織・管理手順・
管理職員の教育

⑥ 「治験等の実施中に発生したシステムの不具合及び運用の手順の不遵守(重大なもの)」及び「これまでの適合性調査において指摘された事項」及びその改善状況

⑦ EDC管理シート改訂履歴

EDC管理シート(使用実績シート)の構成

項目1	項目2	項目3	項目4	項目...
治験等の番号	システムの名称 (バージョン)	治験成分記号、 又は製品名	治験等の名称	...
1	例) EDC-PMS (バージョン1.0)	例) キコウ錠	例) キコウ錠の使用 成績調査	...

項目

- ・治験等の番号
- ・システムの名称(バージョン)
- ・治験成分記号、又は製品名
- ・治験等の名称
- ・治験等の実施期間(~)
- ・調査対象申請資料に含まれる治験等(Yes or No)
- ・外部委託者(治験等の単位で契約)
- ・治験情報の設定内容に関するバリデーション(試験固有のUAT等)の実施に関する手順書
- ・ユーザーの登録申請からID/パスワードの交付、ユーザーの確認、登録したユーザーの削除のための手順書
- ・セキュリティに関するユーザーの教育訓練手順書
- ・承認申請日
- ・販売名
- ・CTD番号

※管理形態に合わせて
様式の変更可(運用手順シートも)

EDC管理シート記載上の全般的留意事項

- PMDAホームページに掲載する標準的な様式を参考に、EDC管理シート中の記載上の注意事項に留意し作成。
- シートには、EDCを利用した治験等における、データ等の品質確保のための手段・手順等について具体的に記載。
- 手順の概略・発生する書類等については、記載者以外でも内容について把握できるように具体的に記載。
- 記載した内容は、適合性調査当日に具体的に説明できるよう十分準備をしておくこと。

*EDC管理シートを日本国外の担当者が作成する場合等においては、以下に英語翻訳版が掲載されているため適宜活用のこと。(製薬協HP)

http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/translation_edc.html

その場合は、提出時にも**英語のまま提出することも可能**であるが、日本語で提出する場合と同様に、申請者がその内容について十分把握し、具体的に説明できるよう準備しておくこと。

- EDC管理シートを活用した初回適合性調査の調査対象申請資料に含まれる治験等から記載開始。2回目以降は変更があった箇所のみ追記(削除不要)。
- 使用実績シートには、EDC管理シートを活用した初回適合性調査以降に開始された実施中の治験等の情報も記載。

EDC管理シート記載例①

EDC管理シート(運用手順シート)抜粋

EDC管理シート(治験依頼者/製造販売業者用)運用手順シート

3. 電磁的記録利用のための要件

ER/ES指針3.1	電磁的記録の管理方法	電磁的記録利用システムとそのシステムの運用方法により、次に掲げる事項が確立されていること。 この場合、電磁的記録利用システムはコンピュータ・システム・バリデーションによりシステムの信頼性が確保されている事を前提とする。
ER/ES指針3.1. 電磁的記録利用システムはコンピュータ・システム・バリデーションによりシステムの信頼性が確保されている事を前提とする。 GCP運用通知 第26条第1項3(1) 電子データ処理システムが、完全性、正確性、信頼性及び意図された性能についての治験依頼者の要件を満たしていることを保証し、文書化すること(すなわちバリデーションされること。)	要件項目 治験等の情報の設定内容に関するバリデーションの手順	記入欄 治験等の情報の設定内容に関するバリデーションの手順書 文書番号： 文書名： 版： 施行日： 前版からの変更点： 手順の概略及び発生する書類：

EDC管理シート記載例①続き

EDC管理シート(運用手順シート)抜粋

No 悪い記載例

文書番号： —
文書名： —
版： —
施行日： —
前版からの変更点：

手順の概略及び発生する書類：

システム委託業者においてバリデーションを実施しているため、依頼者においては、ベンダー監査時に内容を確認した。

OK 良い記載例

文書番号： EDC2222
文書名： EDCシステムの受け入れ手順書
版： ver1.2
施行日： 2011年10月1日
前版からの変更点： 要件定義書が試験設定仕様書に変更。

手順の概略及び発生する書類：

本手順書については△△部門で管理。本試験の実施に係る契約をシステム委託業者と締結後、試験設定仕様書を作成し、システム委託業者に提示。

また、納品前に、User Acceptance Testを実施し、試験設定仕様書に基づいた稼働可否を確認。納品を受け入れる。その記録を保存する。

EDC管理シート記載例②

EDC管理シート(運用手順シート)抜粋

EDC管理シート(治験依頼者/製造販売業者用)運用手順シート

3. 電磁的記録利用のための要件

ER/ES指針3.1.1	電磁的記録の真正性	電磁的記録が完全で、正確で、信頼できるとともに、作成、変更、削除の責任の所在が明確であること。 真正性を確保するためには以下の要件を満たすことが必要である。
ER/ES指針3.1.1. (1)システムのセキュリティを保持するための規則、手順が文書化されており適切に実施されていること GCP運用通知 第26条第1項3 (4)データのセキュリティ・システムを保持すること。 (6)データの修正を行う権限を与えられた者の名簿を作成し、管理すること。	要件項目 セキュリティを保持するための手順	記入欄 ユーザーの登録申請からID/パスワードの交付 、 ユーザーの確認、登録したユーザーの削除のための手順書 文書番号： 文書名： 版： 施行日： 前版からの変更点： 手順の概略及び発生する書類：

EDC管理シート記載例②続き

EDC管理シート(運用手順シート)抜粋

No 悪い記載例

文書番号: EDC1111

文書名: ID・パスワード発行・管理手順書
版: ver1.1

施行日: 2011年10月1日

前版からの変更点: 管理部署が、△▼から
△△部門に変更。

手順の概略及び発生する書類:

ユーザーアカウントの作成・無効化・パスワード変更及びシステムへのアクセス権付与等に関する手順書。

※発生する書類:

ユーザーマネジメントフォーム
ユーザーアカウント登録申請書
ユーザー管理一覧

OK 良い記載例

文書番号: EDC1111

文書名: ID・パスワード発行・管理手順書
版: ver1.1

施行日: 2011年10月1日

前版からの変更点: 管理部署が、△▼から
△△部門に変更。

手順の概略及び発生する書類:

本手順書については△△部門で管理。

モニターはサイトユーザーがトレーニングを受講したことを確認した後、ユーザーアカウント登録申請書を作成し、DM担当者に提出。

DM担当者はその内容を確認しEDCベンダーにユーザー登録フォームを送付。

ベンダーは各ユーザーに対し、教育時にユーザーから申請されたアドレスにメールでIDを送付。別メールでパスワードを送付(本人以外には通知されない)。ユーザーの登録・変更・削除等についてはユーザー管理一覧表で管理。

EDC管理シート記載例③

EDC管理シート(運用手順シート)抜粋

EDC管理シート(治験依頼者/製造販売業者用)運用手順シート

3. 電磁的記録利用のための要件

ER/ES指針3.1.1

電磁的記録の真正性

ER/ES指針3.1.1.
(2)保存情報の作成者が明確に識別できること。また、一旦保存された情報を変更する場合は、変更前の情報も保存されるとともに、変更者が明確に識別できること。なお、監査証跡が自動的に記録され、記録された監査証跡は予め定められた手順で確認できることが望ましい。

GCP運用通知
第26条第1項3
(3)当該システムが、入力済みのデータを消去することなしに修正が可能で、データ修正の記録をデータ入力者及び修正者が識別されるログとして残せる(すなわち監査証跡、データ入力証跡、修正証跡が残る)ようにデザインされていることを保証すること。

要件項目

記入欄

実施中

保存情報の真正性を確保するための手順

保存情報の修正に関する手順書

文書番号:

文書名:

版:

施行日:

前版からの変更点:

手順の概略及び発生する書類:

EDC管理シート記載例③続き

EDC管理シート(運用手順シート)抜粋

No 悪い記載例

文書番号: EDC2222
文書名: EDCデータ修正に関する手順書
版: Ver.1.2
施行日: 2011年12月1日
前版からの変更点: -

手順の概略及び発生する書類:
治験開始後にデータ修正が必要になった場合における、実際の修正方法等に関する手順書。

OK 良い記載例

文書番号: EDC2222
文書名: EDCデータ修正に関する手順書
版: Ver.1.2
施行日: 2011年12月1日
前版からの変更点: -

手順の概略及び発生する書類:
本手順書については△△部門で管理。
治験依頼者側では、原則として、データの修正を行わない。但し、予め治験責任医師との合意に基づき軽微な修正を行う場合がある。
当該修正は、修正担当者指名書によって指名された修正担当者が行う。また、修正担当者は、○○部門が作成した修正依頼書に基づき行い、作業終了後に、修正完了報告書を作成している。
なお、修正内容については、別途、修正一覧にまとめ、治験責任医師等に確認・署名もいただいている。

EDC管理シート記載例④

EDC管理シート(運用手順シート)抜粋

EDC管理シート(治験依頼者/製造販売業者用)運用手順シート

5. その他

ER/ES指針5	その他	医薬品等の承認又は許可等並びに適合性認証機関の登録等に係る申請等に関する資料及び原資料について 電磁的記録及び電子署名を利用しようとする者は、電磁的記録及び電子署名の利用のために必要な責任者、管理者、組織、設備及び教育訓練に関する事項を規定しておくこと。
ER/ES指針5. 医薬品等の承認又は許可等並びに適合性認証機関の登録等に係る申請等に関する資料及び原資料について電磁的記録及び電子署名を利用しようとする者は、電磁的記録及び電子署名の利用のために必要な責任者、管理者、組織、設備及び教育訓練に関する事項を規定しておくこと。	要件項目	記入欄
	実施中	
	責任者	
	管理者	
	組織	
	設備	
教育訓練	<p>※電磁的記録を管理する者の教育訓練が該当。なお、使用する者の教育については、上記「セキュリティ確保に関する教育訓練」の項で記載する。</p>	

EDC管理シート記載例④続き

EDC管理シート(運用手順シート)抜粋

No 悪い記載例

責任者	○△製薬 医薬開発部長
管理者	○△製薬 医薬開発部長が選任した担当者
組織	○△製薬 総括責任者(1)、管理責任者(1)、 管理担当者(2)、事務局(4)
設備	—
教育訓練	各部門ごとに管理責任者が実施。

OK 良い記載例

責任者	△△システム株式会社 システム管理部 部長 ※治験依頼者側責任者 ○△製薬 医薬開発部長
管理者	△△システム株式会社 システム管理担当者第□チーム責任者
組織	△△システム株式会社 システム管理部者第□チーム
設備	△△システム株式会社 ○○データセンター(東京都)
教育訓練	システム管理部者第□チームの担当者に対し、毎年○月に、電子関連法令、GCP、GPSP等の法令に関する研修や重大な不具合発生時の対応・報告に関する研修を実施している。

EDC管理シートを用いた調査手法のまとめ

- EDC管理シートを提出頂く目的は、「EDCシステムの適合性確認をするため」ではなく、「EDC手法を活用したデータの取得状況を効率的に確認するため」です。
- EDC管理シートの「使用実績シート」には、（調査対象治験等にかかわらず）「現在実施中の治験等の情報についても記載してください。
- EDC管理シートは、治験依頼者の「自己点検ツールとして活用することも可能です。
- EDC管理シートを作成する際、特にEDC管理シートを使用した調査を初めて実施する場合には、適合性調査前に記載方法等に関しての「ご質問を受付けます」ので、PMDA調査担当者までご連絡ください。