

# ここを押さえておけば大丈夫

## - FDA・EMA GCP 査察のポイント -

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
医薬開発本部 クオリティマネジメント部 中川 孝

ノバルティス ファーマ株式会社  
薬事・信頼性保証本部 宇佐美 昌代

本演題発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

## <はじめに>

- FDA/EMA査察には、ある程度決められた手順や水準等がありますが、公表された情報によると査察官・時期・試験内容等によって手順、調査内容や指摘の程度がばらついています。
- 本日の内容は公表された情報から考えられる対応の留意点等についても記載しておりますが、特定の企業・団体の見解ではなくあくまで個人の考察であることをご了承ください。

## <参考>

	日本	海外
FDA査察 (GCP)	FDAのホームページによると Investigatorへの査察13件 (1988～2014年)	Investigatorへの査察452件(2014 年、全世界)
EMA査察 (GCP)	入手できた情報では6件(2013年3 医療機関、2014年2医療機関+1依 頼者)	Investigatorへの査察36件(2014 年、CHMP依頼分、全世界) (注: National programを含めた Investigatorへの査察251件(2014 年、全世界))

## ＜本日の内容＞

- FDA/EMA/PMDA査察の比較等
- FDA/EMA査察項目例と結果の考察
- FDA/EMA査察の観点から留意しておけばより良い文書例

# FDA/EMA/PMDA査察の比較等

# FDA、EMA、PMDA査察関連比較①

## < 査察の手順書等 >

FDA	EMA	PMDA
医療機関査察用 <a href="http://www.fda.gov/ICE/CI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/ucm133562.htm">http://www.fda.gov/ICE/CI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/ucm133562.htm</a>	GCP査察概略 <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004456.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004456.pdf</a>	GCP実地調査、適合性 書面調査の概要 <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/gcp/0006.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/gcp/0006.html</a>
依頼者・CRO・モニ ター査察用 <a href="http://www.fda.gov/ICE/CI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/ucm133777.htm">http://www.fda.gov/ICE/CI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/ucm133777.htm</a>	医療機関査察用 <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004458.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004458.pdf</a>	チェックリスト・管理シ ート等(医療機関用・依頼 者用) <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/gcp/0002.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/gcp/0002.html</a>
	依頼者・CRO査察用 <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004470.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004470.pdf</a>	

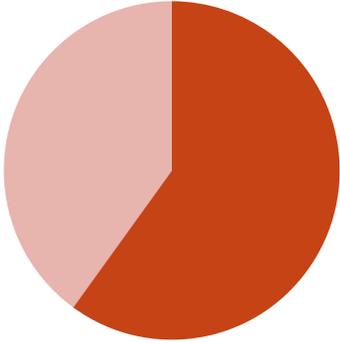
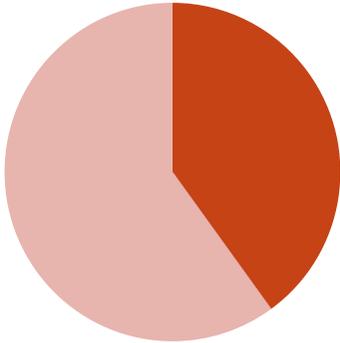
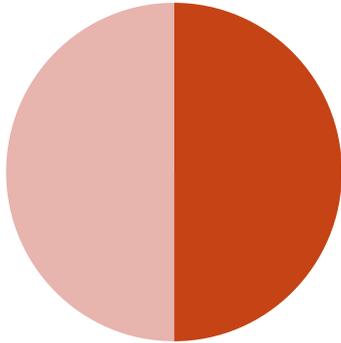
## FDA、EMA、PMDA査察関連比較②

項目	FDA	EMA	PMDA
GCP	<ul style="list-style-type: none"> <li>・21 CFR Parts 11/50/54/56/312</li> <li>・(ICH Topic E6: Good Clinical Practice)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ICH Topic E6: Good Clinical Practice</li> <li>・Clinical Trial Directive 2005/28/EC</li> <li>・Clinical Trial Directive 2001/20/EC</li> <li>・Local requirements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・GCP省令</li> <li>・GCPガイダンス</li> </ul>
査察チーム (医療機関査察の場合)	FDAの Office of Regulatory Affairs (ORA)または世界の各地区の査察官(1名のことが多い)	EU加盟国の(異なる国の)少なくとも2名の査察官(うち1名は報告担当者となり、一連の施設の査察に携わる)	実地調査担当者として2~3名/1施設

## FDA、EMA、PMDA査察関連比較③

項目	FDA	EMA	PMDA
査察実施(医療機関の場合)の連絡等	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療機関または依頼者にe-mail等にて打診</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>依頼者にレターを添付したe-mail 等にて打診</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FAXにて打診</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>調査の事前提出資料: 治験実施計画書等、または、なし(新薬の申請資料を利用)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>調査の事前提出資料: 治験総括報告書、データリスティング、治験実施計画書、治験薬概要書、モニタリング報告書、モニタリング関連のSOPなど</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>調査の事前提出資料: 依頼者側: 治験総括報告書、治験実施計画書等 医療機関側: 治験の手順書、IRBの手順書、医療機関概要等</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>査察期間は、通常4～5日間程度 (日程は約2カ月前に連絡あり)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>査察期間は、通常3日間程度 (日程は約2カ月前に連絡あり)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>調査期間は、通常1～2日間程度 (日程は約2カ月前に連絡あり)</li> </ul>

## FDA、EMA、PMDA査察関連比較④

項目	FDA	EMA	PMDA
<p>査察方針：</p> <p>■ データ ■ システム</p>			
<p>日本での医療機関査察の場合の依頼者の同席</p>	可能	可能	不可
<p>査察時の証拠収集</p>	コピーを取ることが多い	コピーを取ることもあるが頻度は比較的少ない	コピーを取ることとは通常はない

## FDA、EMA、PMDA査察関連比較⑤

項目	FDA	EMA	PMDA
査察終了時の Meeting および 講評	<p>口頭での説明 +</p> <p>Form FDA 483(記載すべき事項があったと査察官が判断した場合に発行)</p>	<p>口頭であり 文書は交付なし</p>	<p>なし(調査官の個人的見解を非公式にいただけることはあり)</p>
見出された事項等に対する判定	<p>個々の見出された事項に対する判定はなく、CDERが以下の<b>3区分</b>による全体判定を行う。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. No Action Indicated</li> <li>2. Voluntary Action Indicated</li> <li>3. Official Action Indicated</li> </ol>	<p>個々の見出された事項に対して判定され以下の<b>4区分</b>が報告書に載る。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Critical</li> <li>2. Major</li> <li>3. Minor</li> <li>4. Comments</li> </ol>	<p>見出された事項をPMDA内で検討の上、全体のGCP適合性が適合(適合、条件付き適合)、不適合の<b>3段階</b>で評価されている。 (改善すべき事項がある場合、その旨結果通知書に記載される)</p>

# FDA/EMA査察項目例と 結果の考察

## FDA/EMA 医療機関査察①

- 治験実施体制（治験分担医師、CRC等の協力体制）の確認（資格確認・職務経歴書（CV）等による資格確認を含む）
- 治験開始前の研修の実施状況の確認
- 被験者募集手順の確認
- IRB承認手続き等の手続きおよび必須文書の確認
- 医療機関と依頼者側の当該治験の重要な通信記録等の確認
- 同意書と症例登録に関わる書類等の確認
- 症例確認・記録のレビュー

## FDA/EMA 医療機関査察②

- 医療機関の治験関与箇所のツアー
- 治験薬管理の状況の確認
- 検査施設の測定機器の管理状況の確認
- 採血や検体処理の実施者及び日時の記録の確認
  
- 有害事象の双方向（医療機関⇔依頼者）伝達の確認
  
- 治験責任医師及び治験関連スタッフへのインタビュー

# FDA/EMA 医療機関査察 指摘/コメント事例①

事例	厳しかった事例	やさしかった事例
医療機関に依頼者との重要なやりとりの記録が残っていなかった	Form FDA 483にて正式な指摘事項となり、改善措置を出すことになった	口頭のみでの改善指導
CRCの“プロトコール中の担当業務”に関わる研修記録がなかった	Form FDA 483にて正式な指摘事項となり、改善措置を出すことになった	特に調査されず または気づいても口頭のみでの改善指導
医療機関への治験薬の搬送時の温度記録がなかった	Form FDA 483にて正式な指摘事項となり、改善措置を出すことになった	特に調査されず または気づいても口頭のみでの改善指導
スクリーニング名簿がないかあっても記載情報不足	EMA:ICH-GCPにて規定されているスクリーニング名簿とその運用を用いていないとの正式な指摘事項となり、改善措置を出すことになった	口頭のみでの改善指導

## FDA/EMA 医療機関査察 指摘/コメント事例②

事例	厳しかった事例	やさしかった事例
被験者と先生における同意書署名順	EMA: 先生が先に署名したことが指摘事項となり、改善措置を出すことになった	特に調査されず または気づかれず
同意説明文書・同意書の版管理のあり方等	FDA: 同意説明文書・同意書の用紙は、IRBで承認されたものであることがわかるようにしておくべき(IRB承認印押印およびIRB承認日の記載等)また、ページ番号に加えて総ページ数と版数と作成日が各ページにあるべきとの口頭指導があった	特に指導はなかった
病院長がIRB出席、治験担当医師	FDA: IRB設置者である病院長がIRBに出席したり、治験担当医師を務めることは望ましくないとの意見があった(利益相反の観点)	特に意見はなかった
責任医師の責務遂行の確認	FDA/EMA: 責任医師は医療機関内の治験の最高責任者として実際に管理していたことを確認	責任医師が医療機関内の治験の最高責任者として実際に治験を管理していたかどうかの確認なし 14

## FDA/EMA 医療機関査察結果の考察

- 改善を促す指導はあったが試験結果が不採用になった事例はなし！！
- ⇒ 日本のGCPの原理原則に沿って実施していれば査察はパスできる！（一切不正行為等がないことが前提。FDAの場合、Financial Disclosure関連資料は通常必要。）

欧米特有の  
規制・考え方に基  
づくもの

査察合格ライン

日本のGCPに沿って実施

FDA/EMA査察の観点から  
留意しておけばより良い文書例

## FDA/EMA査察の観点から留意すべき文書例 1/5

文書等	解 説
責任医師 のCV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 英語版</li> <li>• 責任医師として十分な治験実績、治験領域の専門性が示せること*</li> <li>• 研修等の記録*                (*: CV中に記載がない場合は、提示できるよう医療機関内に当該資料別途保管)</li> </ul>
分担医師 のCV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICH-GCP上は必要</li> </ul>
責任医師・ 分担医師 以外のCV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• プライマリーエンドポイントの判定を行う技師、Un-blinded Pharmacistなど、試験の重要な役割を担う場合はInvestigator的扱いとなる為、CVが必要な場合がある</li> </ul>
同意書テン プレート	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “被験者の署名・日付 ⇒ 医師/CRCの署名・日付” の順序が求められる場合がある</li> <li>• 署名・日付の順序が、医師 ⇒ 被験者だと、被験者に無言のプレッシャーをかけているとみなされることがある                (なお、欧米では、説明日はカルテ等の原資料に記載され、同意書に記載されることは少ない)</li> </ul>

## FDA/EMA査察の観点から留意すべき文書例 2/5

文書等	解 説
依頼者との書簡(含メール)、会合、電話連絡等の記録	治験に関する重要なやり取りの記録は、医療機関でも保管要: ① 試験実施に関する討議・合意記録、プロトコルの解釈に関する確認記録(例: 選択除外基準に関する照会・回答) ② プロトコル違反に関する照会・回答 ③ 有害事象に関する確認・回答 など
研修記録	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 治験スタッフそれぞれに必要なトレーニングが、当該業務実施前に実施されている事</li> <li>• 受講したスタッフの署名・日付を含むトレーニング記録と、研修に使った資料が保管されている事</li> </ul>
Delegation Log/List または Trial Staff List	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 具体的にどの業務を誰に分担させるのかを記した文書(「分担医師・協力者リスト」に時々見られるような“治験業務全般”や“治験補助業務全般”では具体的ではないと解釈される場合がある)</li> <li>• 海外では、分担者の署名・簡易署名を含む様式が一般的である</li> </ul>

## FDA/EMA査察の観点から留意すべき文書例 3/5

文書等	解 説
原資料/原データを特定する文書	<ul style="list-style-type: none"> <li>当該治験の原データがどこに存在するのかを特定した文書(転記されたデータがあった場合でも、この文書からどの資料が原資料であるかを特定できる)</li> </ul>
検査機関/部門のCertificate/認定証	<ul style="list-style-type: none"> <li>第三者機関による認定証(ISO15189等)が求められる場合あり。(精度管理調査への参加証だけでは不十分な場合あり)</li> </ul>
測定機器の校正証明書等	<ul style="list-style-type: none"> <li>プライマリーエンドポイント等の測定を行う機器の精度管理記録(校正証明書等)が必要(検査機関としての認定証があったとしても)</li> </ul>
治験薬の保管管理に関する記録	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療機関へ搬入までの保存状態の確認</li> <li>医療機関の治験薬保管場所の温度記録(ログ) (温度は校正証明書付の温度計で測定)</li> </ul>

## FDA/EMA査察の観点から留意すべき文書例 4/5

文書等	解 説
Form FDA 1572(責任医師の誓約書的文書)	<ul style="list-style-type: none"> <li>IND試験で日本の医療機関もFDAに届けられている場合、Form 1572を求められる場合がある(米国外では必ずしも必要ではないとの解釈もある)</li> </ul>
Financial Disclosureに関する文書	<ul style="list-style-type: none"> <li>FDAへの承認申請に利用する試験(医薬品、生物学的製剤、医療機器)のうち、有効性を立証する根拠となる試験あるいは単一医療機関で実施される安全性確認に寄与する試験の場合に必要</li> </ul>
Monitoring Log	<ul style="list-style-type: none"> <li>モニターが、適切(頻度・時期等)に医療機関を訪問していることの証跡</li> </ul>
治験開始時のモニタリング報告書(写)	<ul style="list-style-type: none"> <li>治験開始時のモニタリング報告書(写)(参: ICH-GCP 8.2.20)</li> </ul>

## FDA/EMA査察の観点から留意すべき文書例 5/5

文書等	解 説
ALCOA関連	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 症例報告書中のデータ・評価等を再現できる記録が、タイムリーに残されていること。</li> <li>● 検査・評価等の実施者・実施日(修正者・修正日・修正理由)等が適切に記録されていること、など</li> </ul>
Source Documents、 原資料(定義)	<p>ICH-GCPの定義に基づくSource Documentsとしてチェックされる</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ICH-GCP: <b>Original</b> documents, data, and records</li> <li>● J-GCP: 症例報告書等の元となる文書、データ及び記録</li> </ul>
電子カルテ	<p>電子カルテをSource Documentsとして利用している場合:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● アクセス権限が管理されている</li> <li>● 監査証跡がきちんと残るシステムである</li> <li>● バリデートされていることの証拠書類がある</li> </ul> <p>(FDA 21 CFR Part 11に準拠している事までは今の所は求められていないようである)</p>
記録の保存期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ICH-GCPおよび各国の保管に関する規制を十分に遵守するために、試験終了後15年間程度の保管を規定している場合が多い</li> </ul>

## 最後に

1. 日本のGCPの原理原則に沿って実施していれば  
FDA/EMA査察は怖くない！！

但し、一切不正行為等がないこと

2. よりスムーズにFDA/EMA査察を終えるようにするには、欧米特有の規制・考え方に関連する資料に留意しておくのが望ましい。

例：FDA査察の場合、Financial Disclosure関連資料が必須とされている試験の場合は漏れがないように注意が必要。