

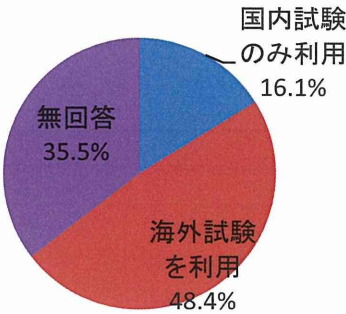
(4)①薬事承認申請に海外臨床・非臨床試験データを利用された経験

n=93		
	n	%
合計	93	100.0%
国内試験のみ利用	15	16.1%
海外試験を利用	45	48.4%
無効回答	0	0.0%
無回答	33	35.5%

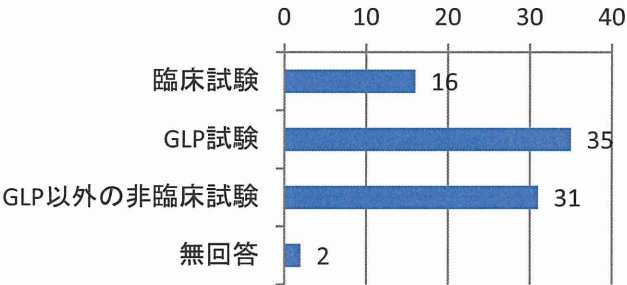
海外試験を利用と答えた方

n=45		
(複数回答)	n	%
合計	84	186.7%
臨床試験	16	35.6%
GLP試験	35	77.8%
GLP以外の非臨床試験	31	68.9%
無回答	2	4.4%

薬事承認申請に海外臨床・非臨床試験データを利用した経験



海外試験を利用と答えた方 (件)

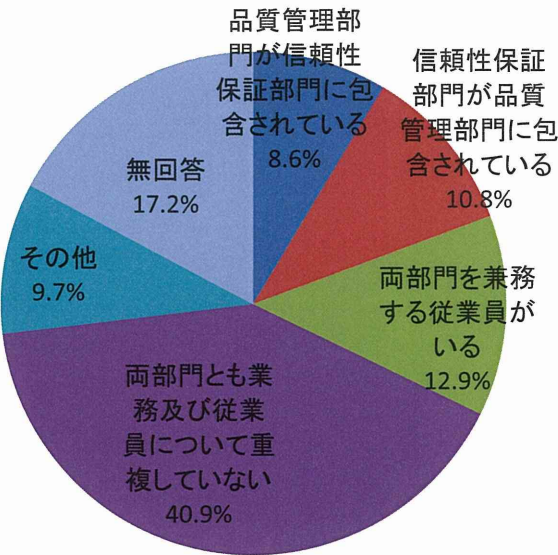


4. 日本国内における品質管理部門と信頼性保証部門の業務について

(2) 品質管理部門と信頼性保証部門の業務について

n=93		
	n	%
合計	93	100.0%
品質管理部門が信頼性保証部門に包含されている	8	8.6%
信頼性保証部門が品質管理部門に包含されている	10	10.8%
両部門を兼務する従業員がいる	12	12.9%
両部門とも業務及び従業員について重複していない	38	40.9%
その他	9	9.7%
無効回答	0	0.0%
無回答	16	17.2%

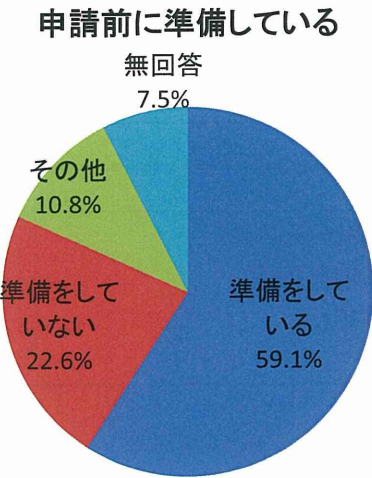
日本国内における品質管理部門と信頼性保証部門の業務について



5. PMDAの信頼性調査業務について

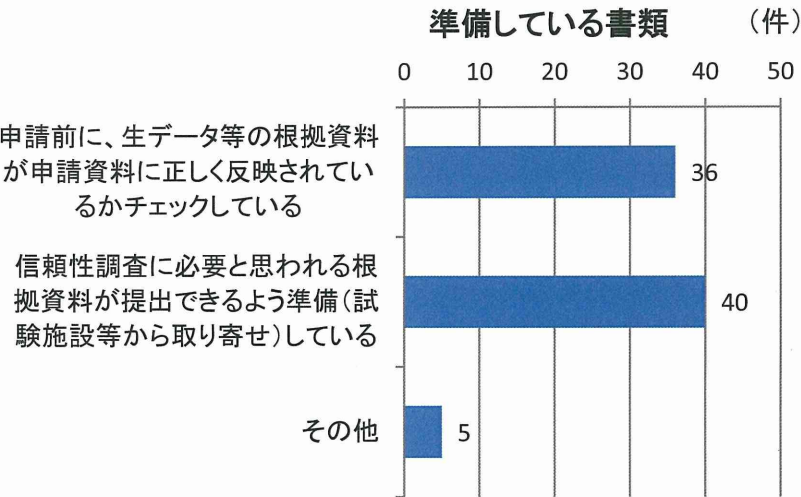
(1)①PMDAへ申請する品目に添付する非臨床試験について
申請前に、PMDA信頼性保証部が行う適合性書面調査(信頼性
調査)に対応できるよう準備している

n=93		
	n	%
合計	93	100.0%
準備をしている	55	59.1%
準備をしていない	21	22.6%
その他	10	10.8%
無効回答	0	0.0%
無回答	7	7.5%



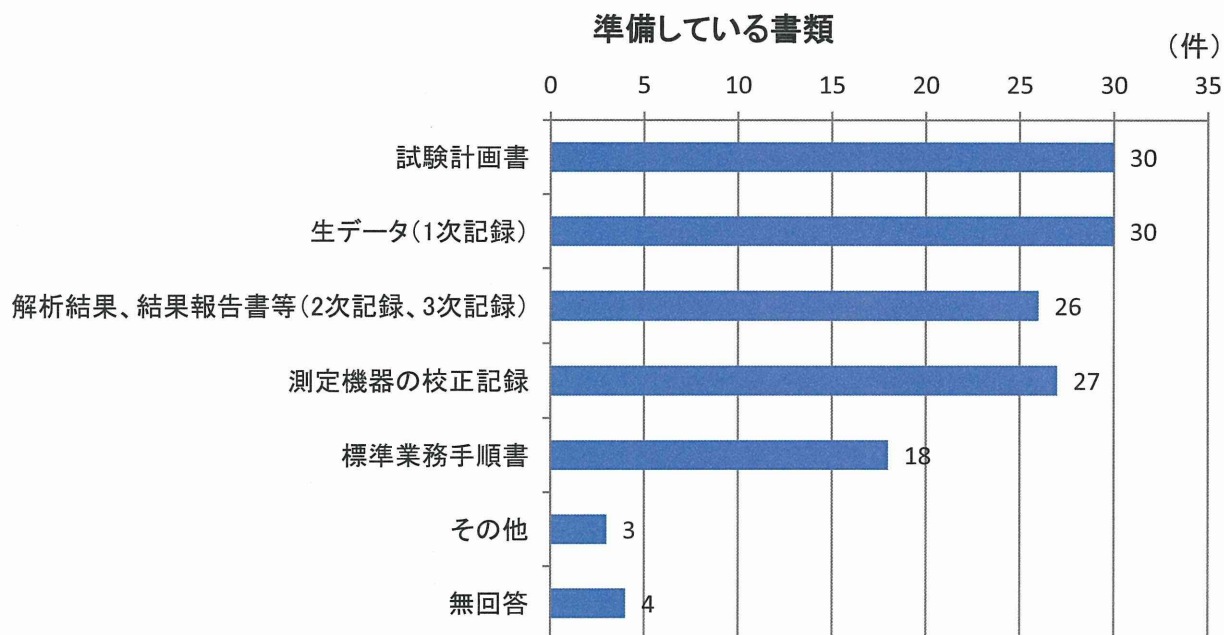
②「準備をしている」と答えた方

n=55		
	n	%
合計	55	100.0%
申請前に、生データ等の根拠資料が申請資料に正しく反映されているかチェックしている	36	65.5%
信頼性調査に必要と思われる根拠資料が提出できるよう準備(試験施設等から取り寄せ)している	40	72.7%
その他	5	9.1%
無回答	0	0.0%



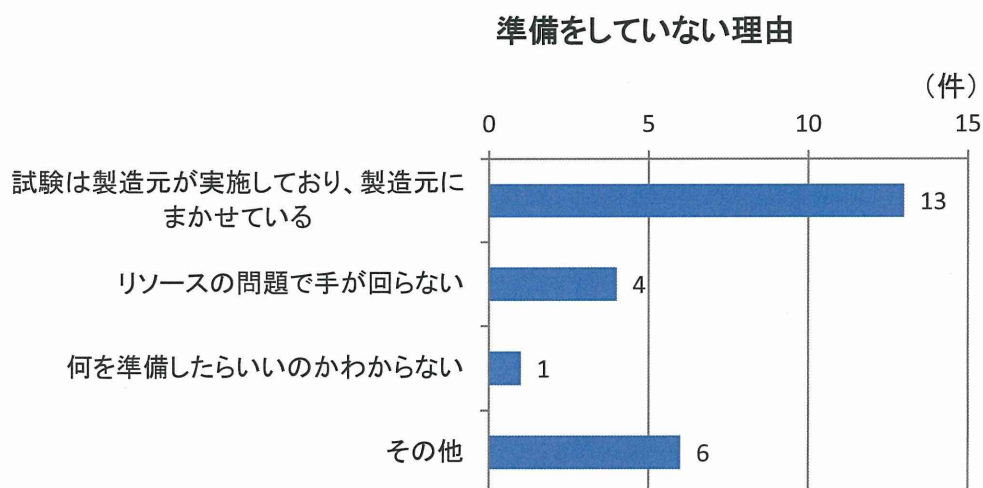
信頼性調査に必要と思われる根拠資料が提出できるよう
準備していると答えた方

n=40		
(複数回答)	n	%
合計	138	345.0%
試験計画書	30	75.0%
生データ(1次記録)	30	75.0%
解析結果、結果報告書等(2次 記録、3次記録)	26	65.0%
測定機器の校正記録	27	67.5%
標準業務手順書	18	45.0%
その他	3	7.5%
無回答	4	10.0%



③「準備をしていない」と答えた方

(複数回答)	n=21	
	n	%
合計	24	114.3%
試験は製造元が実施しており、製造元にまかせている	13	61.9%
リソースの問題で手が回らない	4	19.0%
何を準備したらいいのかわからない	1	4.8%
その他	6	28.6%
無回答	0	0.0%



実地視察概要

スケジュール

No.	日程	企業名	所在地
①	平成 25 年 2 月 7 日	株式会社 JMS	島根県・出雲市
②	平成 25 年 2 月 13 日	富士システムズ株式会社	福島県・西白河郡
③	平成 25 年 2 月 18 日～ 23 日	TÜV SUD 社	ドイツ・ミュンヘン
		Cook Medical 社	アメリカ・インディアナポリス
④	平成 25 年 3 月 5 日	テルモ株式会社	神奈川県・足柄上郡

① 株式会社 JMS

【日時】平成 25 年 2 月 7 日 13:00～16:00

【訪問先】株式会社 JMS 出雲工場（島根県出雲市下古志町 127 番地 1）

【調査対応者】出雲工場 土井工場長、出雲工場 浦富課長、東京薬事・品質保証室 熊崎室長、中央研究所 迫田室長、東京薬事室 石黒参事、他数名

【調査員】池田浩治（研究代表者）、鈴木章史（分担研究者）

【調査スケジュール】

13:00～13:40 挨拶・企業概要説明

13:40～14:30 工場見学

14:30～15:00 質疑応答

15:00～16:00 全体議論

【概要】企業の沿革、概要の説明ののち、品質管理システムの概要について説明を受けた後、実際の医療機器製造現場を見学した。人工肺の工程、種々のカテーテルの製造工程、検査工程、管理システムについて見学し、説明を受けた。その後、品質管理に関する詳細な資料を基に、さらに詳しい説明を受け、具体的な設計検証がどのようにされているのか、変更管理に関する考え方、について議論した。

全体討論では、品質管理システム調査により、承認審査及び信頼性調査が簡略化できるかという観点からも意見交換した。

② 富士システムズ株式会社

【日時】平成 25 年 2 月 13 日 13:00～15:30

【訪問先】富士システムズ株式会社 白河工場（福島県西白河郡西郷村大字小田倉字大平 200-2）

【調査対応者】副社長、販売促進室長、工場長、品質管理部長代理、試験管理・薬事申請課長

【調査員】池田浩治（研究代表者）、山崎直也（分担研究者）、鈴木章史（分担研究者）

【調査スケジュール】

13:00～13:30 挨拶・企業概要説明

13:30～14:30 工場見学（カテーテルの生産ライン、品質管理部門、設計検証部門 等）

14:30～15:00 質疑応答

15:00～15:30 全体議論

【概要】 自社製品及び品質管理システム全体についての説明を受けた後、実際のカテーテル製造ライン及び管理部門の見学を実施した。その後の質疑応答・全体議論では QMS の課題・提案等についての発言が活発に行われた。

③-1 TÜV SUD 社

【日時】 平成 25 年 2 月 20 日 10:00～17:00

【訪問先】 TÜV SUD 社 本社（ドイツ・ミュンヘン）

【調査対応者】 Vice President、監査・QM 担当者、臨床評価担当者

【調査員】 池田浩治（研究代表者）、宮本裕一（分担研究者）、山崎直也（分担研究者）、鈴木章史（分担研究者）

【調査スケジュール】

10:00～11:00 挨拶・企業概要説明

11:00～12:30 事前の質問（承認審査・QMS・信頼性）に対する回答

13:30～14:30 Clinical Evaluation についての説明

14:30～16:00 質疑応答

15:00～16:00 全体議論

【概要】 ドイツの第三者認証機関を訪問し、欧州における医療機器の認証システムに及び第三者認証機関としての役割や機能等について説明を受けた。また、事前に送付した質問内容に合わせて、詳細な手順とともに回答がなされ、午後からは Clinical Evaluation についても説明を受け、最後の質疑応答・議論も活発に行われた。

③-2 Cook Medical 社

【日時】 平成 25 年 2 月 21 日 8:00～16:30

【訪問先】 Cook Medical 社 本社（アメリカ・インディアナポリス）

【調査対応者】 Vice President、品質保証担当者、薬事担当者、臨床担当者 他 12 名

【調査員】 池田浩治（研究代表者）、宮本裕一（分担研究者）、山崎直也（分担研究者）、鈴木章史（分担研究者）

【調査スケジュール】

8:00～9:30 挨拶・品質管理システムについての説明

9:30～10:45 工場見学（カテーテル及びステントグラフトの生産ライン）

10:45～12:00 変更管理システムについての説明

13:00～14:00 承認申請書類の日米比較

14:00～15:00 GCP 及び信頼性調査の日米比較

15:00～15:30 GLP 監査についての説明

15:30～16:30 質疑応答・全体議論

【概要】Cook Medical 本社を訪問し、社長をはじめ多数の関係者からの歓迎を受けた。ミーティングでは、事前に送付した質問内容に合わせてスケジュールを組み、承認審査・QMS・信頼性調査のそれぞれについて担当者からの詳細な説明を受けた。途中、本社工場の生産ラインについても見学することができた。また、質疑応答・全体議論でも活発な意見交換が行われた。

④ テルモ株式会社

【日時】平成 25 年 3 月 5 日 13:00～16:00

【訪問先】テルモ株式会社 湘南センター（神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1500）

【調査対応者】研究開発本部長、開発推進部担当者 3 名

【調査員】池田浩治（研究代表者）、山崎直也（分担研究者）、片倉健男（研究協力者）

【調査スケジュール】

13:00～13:30 挨拶・企業概要説明

13:30～14:00 品質マネジメントシステム等の説明

14:00～15:00 質疑応答

15:00～16:00 全体議論

【概要】テルモ担当者より一連の品質マネジメントシステム及び信頼性保証対応等について説明を受けた。質疑応答・全体議論では、設計管理やデータ管理等も含め活発な意見交換が行われた。

医療機器の GCP 信頼性調査のあり方に関する研究

(日本医療器材工業会委託研究)

報告書

北里大学大学院薬学研究科

成川 衛

1. 背景・目的

医療機器の承認申請資料として提出される臨床試験データについて、審査過程でその信頼性を確認する行為（GCP 信頼性調査）は、申請医療機器の臨床評価を適切に行うために重要なステップである。我が国では、従来、医療機器に関して、外国で実施された臨床試験のデータを使用した承認申請が多く行われている。今後、臨床試験実施国・地域の多様性の拡大、日本を含めた国際共同臨床試験の実施数の増加も想定され、このような状況の下で、主として外国で実施され収集された臨床試験データに基づく審査手続きが円滑に進行するためには、GCP の運用や GCP 信頼性調査等について、国内のみならず海外との協調が重要となる。このため、欧米における GCP 信頼性調査等の実態について調査し、この結果を踏まえて日本における GCP 信頼性調査のあり方について検討することを目的とする。

本年度は、米国における GCP 査察の仕組み及び運用実態を調査し、我が国との比較検討を行う。

2. 方法

米国における GCP 信頼性調査の仕組みについて、FDA（米国食品医薬品局）の web-site 掲載情報及び関連する文献等を用いて、FDA による BIMO（Bioresearch Monitoring）プログラムに関する規則、実施状況等の基礎的な調査を行い、情報を整理する。その上で、FDA/CDRH（医療機器・放射線保健センター）、医療機器企業及び CRO（開発業務受託機関）を訪問し、GCP 信頼性調査を実施する側、される側の双方から、その運用実態を調査する。これらに基づき、日本の GCP 信頼性調査のあり方について検討する。

3. 結果

(1) 米国 FDA による BIMO プログラムの概要

米国における医療機器、医薬品の GCP 査察（日本でいう「GCP 信頼性調査」）は、FDA による BIMO プログラムの一環として実施されている。BIMO プログラムは、FDA が規制・監督する製品、すなわち医薬品、生物製品、医療機器、動物用医薬品及び食品の分野での査察プログラムを定めたものであり、1977 年から開始された。医療機器の分野では、sponsor（医療機器企業）、IRB（機関審査委員会）、investigator（研究者）及び非臨床試験施設を監視する。

医療機器分野における BIMO プログラムは、以下の 2 つを目的としている。

- 臨床試験用機器申請（IDE）、医療機器の販売承認申請（PMA、510(k)）に用いられるデータ・情報の質と完全性を保証すること
- 臨床試験に参加する被験者を不当な危険から守ること

（2）BIMO プログラム実施のための組織

医療機器分野の BIMO プログラムは、主として以下の組織により実施されている（図 1、2）。

- ① CDRH の Office of Compliance 内にある Division of Bioresearch Monitoring
- ② FDA の Office of Regulatory Affairs 内にある Office of Regional Operations

図1. CDRH (Center for Devices and Radiological Health)

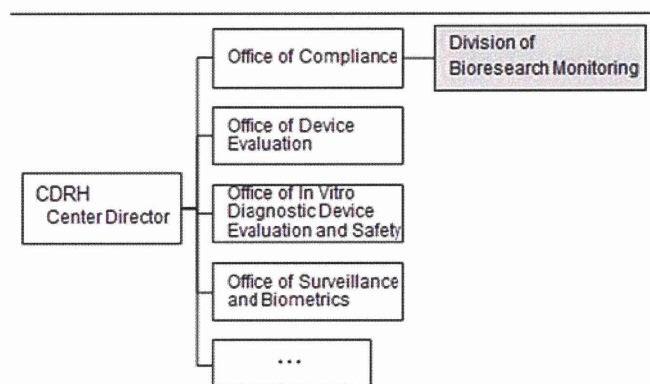
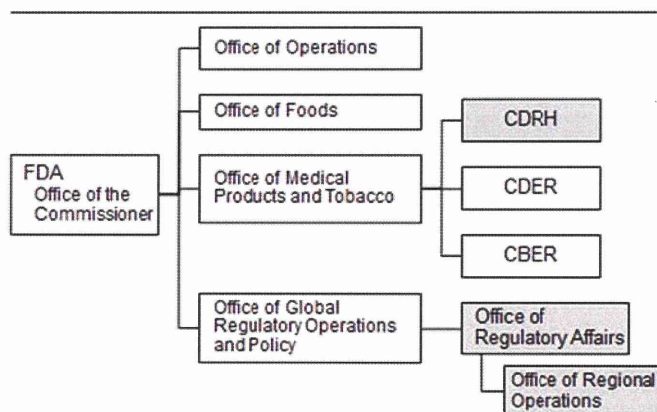


図2. FDA (Food and Drug Administration)



Division of Bioresearch Monitoring（以下「DBM」）は、FDA/CDRH の Office of Compliance にある。DBM には 20 名程度の職員が在籍し、医療機器 BIMO プログラムの司令塔的な役割を果たしている。一方、Office of Regional Operations（以下「ORO」）は、FDA の Office of Regulatory

Affairs にある。ORO は、FDA による医薬品、生物製品、医療機器、動物用医薬品及び食品に関する査察等の現場作業を担当する組織であり、その 85%以上のスタッフは全米の 5 つの Regional Offices、20 の District Offices、13 の試験研究所、150 を超える Resident Posts 及び Border Stations に在籍している。

査察プロセスの詳細は追って述べるが、FDA による医療機器に関する GCP 査察は、

- ① DBM の BIMO 審査官が PMA 等の申請資料を審査の上で査察対象施設を選定し、ORO に対して査察実施の指示を行う。
 - ② ORO の査察官が対象施設の査察を行い、結果を DBM に報告する。
 - ③ DBM の BIMO 審査官が報告書に基づき査察結果の最終的な評価を行う。
- という流れと役割分担となっている。

(3) 査察のためのマニュアル

CDRH による GCP 査察は、sponsor（医療機器企業）、IRB（機関審査委員会）、investigator（研究者）を対象に実施される。（日本では「治験実施医療機関」（及びそこに所属する治験責任医師、審査を実施した IRB など）を対象に査察が実施されるが、米国では investigator 及び IRB を対象とした査察が別々に実施される。）

これらの査察対象ごとに、Compliance Program Guidance Manual と呼ばれる査察官のためのマニュアルが作成・公表されている（表 1）。

表 1 BIMO Compliance Program Guidance Manual（主なもの）^{1), 2), 3)}

Program #	Compliance Program Title
7348.809	Institutional Review Board
7348.810	Sponsors, Contract Research Organizations, and Monitors
7348.811	Clinical Investigators

(4) 査察プロセスの概要

CDRH では、一つの PMA 又は 510(k) 申請に対して、Office of Device Evaluation(以下「ODE」、図 1 参照)に所属する審査官を中心に審査チームが形成されるが、DBM の BIMO 審査官や Division of Biometrics の生物統計審査官もこの審査チームに加わる。ODE の審査官は申請医療機器の有効性、安全性等の観点から、DBM の BIMO 審査官は申請データの質と信頼性の観点から審査を行うこととなる。以後は、BIMO 審査官の業務手順について述べる。

- ① 申請受理後、BIMO 審査官は、申請資料の初期審査を行う。具体的には、臨床試験のプロトコル、インフォームドコンセント書類、CRF（Case Report Forms：症例報告書）様式、データリ

ンスティング、申請企業及び investigator の過去の GCP 遵守状況などの情報を確認する。

- ② BIMO 審査官は、審査チームと相談の上、GCP 査察の対象施設を選定する。選定される施設は、sponsor、CRO、investigator などである。
- ③ BIMO 審査官は、ORO に対して査察指示書を発出する。これを受けて ORO の査察官は、対象施設に対して GCP 査察を実施する。
- ④ ORO 査察官は、査察終了後、査察中に発見した懸念事項を”Form FDA 483”と呼ばれる様式に書き出し、査察対象施設に提示するとともに、BIMO 審査官に送付する。通常、FDA 483 を受け取った施設は、後日それに対して文書で回答する。
- ⑤ 査察終了後、ORO 査察官は、”EIR”（Establishment Inspection Report）と呼ばれる査察結果報告書を作成し、FDA 483 に対する対象施設からの返答があればそれを添付した上で、BIMO 審査官に提出する。
- ⑥ BIMO 審査官は、提出された EIR 等の評価を行い、最終的な評価結果（Final BIMO Recommendation）を ODE の審査チームに報告する。また、BIMO 審査官は、査察対象施設に結果通知を送付する。

医療機器の PMA 審査における GCP 査察を含めた BIMO プログラム手続きのガイダンス⁴⁾が公表されており、以下に示す目標期限が設けられている（表 2）。

表 2 BIMO プログラムのスケジュール

	優先審査	通常審査
PMA 受理	0 日	0 日
査察指示書作成	30 日	30 日
予備的な査察報告書受理	80 日	90 日
査察報告書完成	100 日	120 日
審査チームへの報告	120 日	150 日

（５）査察プロセスの詳細

a) 査察の種類

FDA が実施する査察には、routine 査察と directed 査察の 2 つがある。

Routine 査察は、その名の通りルーチンに行われる査察である。IDE、PMA、510(k) の臨床試験に関与した又は申請資料作成に関係した施設から、査察対象施設がランダムに* 選定される。一方、Directed 査察は for cause 査察とも呼ばれ、何らかの理由があつて行われる査察である。IDE、PMA、510(k) の審査中に何らかの問題が発見された場合、あるいは患者、医師、競合他社などから問題の指摘があつた場合などである。両者の件数・頻度に関する情報は公表されていない。

* 実際には、まったくのランダムに選定されるわけではない（d 参照）。

b) 査察の体制及び日程

一般的に、GCP 査察は、1 か所の査察先 (investigator、sponsor/CRO、IRB) に対して、ORO に所属する 1 名の査察官により行われるが、特殊な専門性を必要としたり訓練目的によって別の査察官が同行する場合もある。査察期間は、1 か所あたり 3~5 日間程度である。(査察途中で大きな問題が発見され、長期化する場合もある。) なお、海外施設への GCP 査察は、国際的な査察に関する訓練を受けた senior 査察官 (ORO 又は CDRH/DBM に所属) が行うこととされている。

医療機器の場合は、pivotal 臨床試験が 1 本である場合が多いため、原則として 1 つの査察で 1 つのプロトコル (試験) を見ることになるが、investigator がより多くの試験に関与している場合あるいは for cause 査察の場合は、当該 investigator が関与している複数の試験を査察対象とする場合もある。

Routine 査察の場合、査察対象施設に対して一週間程度前に査察日程の連絡が行われる。これは日程調整の目的ではなく、あくまで事前アナウンスである。FDA から sponsor に対して、investigator に対する査察日程を知らせることはしない。しかし、実際には、FDA から査察日程の連絡を受けた investigator は、すぐに sponsor に連絡し、準備を開始するのが通常であり、連絡を受けた sponsor は、事前の書類準備や想定質問事項への対応、当日の記録作成 (表に出ることはない) などを行っているようである。

c) 査察対象品目の選定

CDRH によれば、BIMO 審査官による申請資料の初期審査は、すべての PMA に対して行われる。その後の実地による GCP 査察も、原則としてすべての PMA について行われるが、IDE の段階で既に査察を行っていたり、申請者との議論や過去の査察結果からデータに信頼性があるものと判断できる場合には査察が行われないこともあるとのことである。一方 510(k) 申請については、審査チームからの要望があった場合に BIMO 初期審査及び GCP 査察が行われている。CDRH としては、510(k) 申請についても BIMO 審査・査察のカバー率を上げたいようであるが、人員・予算の問題などから検討の途上にある。

PMA 申請は年間 30~50 件程度、臨床試験データが添付される 510(k) 申請は年間 300 件程度 (510(k) 全体の 10%程度) であり、PMA についてはそのすべてが、510(k) 申請についてはこのうち 5~20 件程度が BIMO 審査の対象となるとのことである。

また、近年 FDA は、進行中の臨床試験に対する査察に力を入れるとの方針を示しており⁵⁾、IDE 段階の臨床試験に対する査察が増えてきている。CDRH によれば、年間 200 件程度提出される IDE のうち 70~100 件程度について何らかの査察を行っているとのことである。申請資料を受け取った後や終了した臨床試験で何か問題が発見された後に査察を行うというよりも、例えば新規性のある医療機器を用いた IDE 臨床試験において未然に問題発生を防ぐという観点から査察を実施しているとのことである。この場合、PMA に対しては査察を実施しないことが多くなるようだ。

d) 査察対象施設の選定

Investigator の選定にあたっては、医療機器のリスク（ハイリスクか否か）、被験者の登録状況、過去の GCP 遵守状況、データへの疑義、有害事象、利益相反、プロトコル逸脱、地理的状況などが考慮される。Sponsor については、FDA は investigator に対する査察の後に sponsor/CRO に対する査察のスケジュールを組むことが多い。これは、先ずデータの発生場所である医療機関（investigator）から全体のデータの流れを押さえた上で、その後のデータ処理が行われた sponsor/CRO を確認するという考え方によるものである。

通常、一つの PMA 又は 510(k) について、2～3 の investigator を選定し、併せて sponsor（必要に応じて CRO）の査察を行う。臨床試験の実施施設数が多い場合には、investigator をさらに多く選定することがある。

IRB については、FDA が規制・監督する研究を審査する IRB は、2009 年 9 月以後、DHHS（Department of Health & Human Services）の OHRP（Office of Human Research Protections）が管理する web-site を介して IRB 情報の登録・更新（3 年に 1 回）の義務が課せられ、その活動状況が管理されている。CDRH では、PMA 資料として添付される IRB リストを確認し、各々の IRB に対する過去の査察日、その結果などの情報に基づき査察対象とする IRB を選定し、査察を実施する。通常は、申請に関係する一つの臨床試験に焦点をあてて IRB 査察を行う。海外の IRB は対象としていない。

（6）査察時の確認事項

FDA による GCP 査察においては、BIMO Compliance Program Guidance Manual が査察のチェックリスト的な役割を果たしている^{1), 2), 3)}（表 1 参照）。以下、査察対象施設ごとに確認事項の要点を記す（表 3、4 及び 5）。なお、これらの Guidance Manual には同様の確認事項が複数の箇所に記載されているなど、必ずしもチェックリストそのものとしての使用を想定して作成されている訳ではないと考えられ、実際の査察は、これに逐一従って行われているものでもないものと推測する。

査察では、investigator、その他の医療従事者、sponsor 担当者、モニター、IRB 関係者などへのインタビュー（質疑応答）に多くの時間が割かれる。臨床試験の各業務について、誰がどのように判断・対応をしたか（例えば誰がどのようにして被験者のプロトコル選択・除外基準への適合を判断したかなど）をインタビューと証拠書類によって確認していくというものである。

また、同 manual には、以下の留意点が記載されている。

- 査察官は試験データ又はプロトコルを科学的に評価しようとするべきではないこと
- 査察における記録は文書化すべきであること（例えば、原データ、CRF 及び／又は sponsor から FDA に提出されたデータの間の不整合を示す如何なる記録も、文書化し複写されるべきこと）

表 3 Investigator に対する査察時の確認事項

試験実施の体制と手続き	試験実施場所、sponsor から investigator への試験関連情報の提供の手段、investigator から協力者への業務委任の記録・適切性、臨床検査実施施設、被験者募集手続き、被験者登録の記録など
プロトコル	Sponsor から提出されたプロトコルと investigator 保管のプロトコルの照合、プロトコル改訂時の手続き、プロトコル逸脱の記録など
IRB	IRB の名称・住所等、試験開始前に IRB の承認が得られていること、IRB とのやり取りなど
被験者記録	インフォームドコンセントの手続きと記録、原資料の保存、CRF の記録者・修正手続き、原資料と CRF の整合性（被験者の適格基準への適合、プロトコルで規定された臨床検査の実施、すべての有害事象の記録・報告、investigator による有害事象の重篤度・因果関係の評価、併用治療・合併症）など
Sponsor との経済的な関係	Sponsor と investigator、sub-investigators、親族等との経済的な関係
電子記録・電子署名	電子記録・電子署名の範囲、SOP、データ収集の手続き、安全性など
臨床試験機器の管理	臨床試験機器の管理者、受領・使用・返却・廃棄等の日付と数量、保管状況、表示など
記録の保存	プロトコル及び関連規則に従って記録が保存されていること
Sponsor への報告	プロトコル及び関連規則に従って CRF を含む必要な情報が sponsor に提出されていること
モニタリング	sponsor によるモニタリングの状況（開始前のコンタクト、モニタリング頻度・方法、モニターとのやり取り記録、モニターによる問題指摘時の対応など）

表 4 Sponsor に対する査察時の確認事項

試験実施の体制と手続き	試験に関係する組織と責任、業務を委託した外部機関（CRO、モニター、検査機関、IRB）、モニターのリストなど
Investigator の選定と管理	すべての investigators リストと署名済みの合意文書、investigators の選定基準、investigators への必要な情報の提供、プロトコルからの大幅な逸脱時の対応法、プロトコルを遵守しない investigator の有無と対応法など
モニターの選定	モニターの選定基準など

モニタリングの手続きと活動	モニタリングの手続き・頻度・範囲、試験開始前・実施中のモニタリング報告書
品質保証（QA）	QA の組織・SOP 等、QA とモニタリングの機能分離など
安全性情報・有害事象の報告	規則に従って必要な安全性情報・有害事象が FDA、investigators、IRB に報告されていること
データの収集と管理	すべての試験リスト、実施されたものの申請資料に含まれない試験の有無、すべての investigator との合意文書、合意したものの申請資料に含まれない investigators の有無、データの収集と管理手続き
記録の保存	プロトコル及び関連規則に従って記録が保存されていること
Investigator との経済的な関係	規則に従って各 investigator から経済的関係に関する報告を受けていること、必要な情報を FDA に報告していること
電子記録・電子署名	電子記録・電子署名の範囲、SOP、データ収集の手続き、安全性など
臨床試験機器の管理	臨床試験機器の品質、保管状況、表示の適切性、出荷日・数量・バッチ No.・受領する investigators の氏名・住所などの記録、未使用・再利用可能な試験機器の回収・廃棄記録、単回使用ではない試験機器の使用状況の管理方法、試験機器に対する費用徴収の有無など

表 5 IRB に対する査察時の確認事項

委員構成	委員構成の妥当性、利益相反への適切な対応
委員会開催状況	過半数委員の出席など
手続き文書	初期審査及び継続審査、investigator 及び機関への報告、年 1 回以上の継続審査が必要となる課題、研究活動の変更に関する IRB への速やかな報告、例外的な状況を除いて IRB 承認なしに一旦承認した研究の変更が行われないことに関する手続き文書 被験者へのリスクを伴う予期しない問題、重大又は継続的な規則違反事例、IRB 承認の停止又は終了に関する IRB から機関及び FDA への速やかな報告並びに investigator から IRB への速やかな報告に関する手続き文書 HUDs (Humanitarian Use Devices) / HDEs (Humanitarian Device Exemptions) に関する手続き文書 SR (Significant Risk) / NSR (Non-Significant Risk) device の判断に関する手続き文書

研究の初期審査	提案された試験を承認／修正／不承認する権限、進行中の試験の承認を修正／停止／終了する権限、investigator から提出された資料を受領・配布するシステム、investigator が試験実施に必要な経験・スタッフ・設備を有していること、各委員が少なくとも同意文書コピーとプロトコル要約を受領していること、IRB に提出された資料コピーにアクセスできること、提案された試験が過半数の委員が出席した会議で審議され承認されたこと、議事録が適切に作成されていることなど
研究の継続審査	Investigator が進捗報告書を速やかに提出しており各委員がそれにアクセスできること、少なくとも 1 名の委員がその審査担当者として割り当てられていること、IRB が承認したプロトコル及び同意文書が使用されていること、被験者のリスクを伴う予期しない問題が IRB に速やかに報告され審査されていること、定められた頻度で継続審査が行われていることなど
有害事象の報告	Investigator から IRB への有害事象（AEs）報告のための手続き文書が定められていること、AEs に起因するプロトコル又は説明同意文書の変更の被験者への通知に関する手続き文書が定められていることなど
Investigators 及び医療機関への報告	IRB の審査結果を investigator 及び機関に文書で報告していることなど
迅速審査	IRB の迅速審査手続きが規則に合致し、その行為が記録されていること、迅速審査により承認された試験がすべての委員に知らされる方法が採用されていることなど
インフォームドコンセントの例外	「緊急使用」ルールに基づくインフォームドコンセントの例外措置が該当する規制に合致すること、緊急使用に関する手続き文書があり、当該手続きに従った対応がなされていることなど
インフォームドコンセント	説明同意文書に規則が要求する情報が含まれていること、IRB が当該文書を審査し承認していること、中間解析に伴うプロトコル又はインフォームドコンセントの変更に対応する SOP を IRB が有していることなど
小児に対する試験	小児を被験者として含む試験の場合、小児被験者への追加安全措置規則（21 CFR Part50 Subpart D）を満たしていること
電子記録・電子署名	電子記録・電子署名の範囲、SOP、データ収集の手続き、安全性など
中央 IRB／独立 IRB	多施設共同試験において中央 IRB 審査手続きが用いられる場合、関係する機関・者による合意が文書化・署名されているこ

	と、中央 IRB と機関 IRB が責任を分担する場合、両 IRB の責任が明らかにされていること、中央 IRB 審査のための手続き文書が定められていること
--	--

(7) 査察結果の評価

査察の最終的な評価結果は、以下の 3 つに分類されて示される。(表 6)

表 6 査察評価結果の分類

分類	内容
No Action Indicated (NAI) 対応不要	査察において好ましくない状況は発見されなかった、あるいは好ましくない状況の程度から見て更なる FDA 側の対応は不要である。
Voluntary Action Indicated (VAI) 自主的対応が必要	好ましくない状況が発見され記録されたが、規制措置を必要とする基準には達しない。(査察において発見された規則違反の数が少なく、被験者の安全又はデータの完全性に重大な支障は与えない。)
Official Action Indicated (OAI) 公式対応が必要	発見された規制違反が重大／多数であり、違反の範囲／重大さ／やり方が以下にあてはまる。 - 被験者が不当で重大な疾病又は障害のリスクにさらされる。 - 被験者の権利が大きく侵される。 - データの完全性又は信頼性が侵される。

査察評価結果の確定後、FDA は以下の行政措置、民事／刑事措置をとることが可能である。実際のところは、GCP 査察で大きな問題が発見されることはほとんどなく、承認可否の判断に大きく影響を与える頻度は少ないとされている。ましてや民事／刑事措置が発動されることは非常に稀である。警告文書に対しては、短期間のうちに文書での回答義務が課せられる。

● 行政措置

無題文書 (Untitled Letter)、警告文書 (Warning Letter)、是正措置を確認するための再査察、ミーティング、IDE 承認の取消し、製造販売申請の不承認、製造販売承認の取消し、当該施設のデータ不採用、臨床試験資格はく奪手続きの開始など

● 民事／刑事措置

臨床試験機器の回収、差し止め命令、罰金、起訴

この他、ODE（Office of Device Evaluation）の審査担当部から、査察で発見された問題事項や申請データの是正が必要な事項を記載した”deficiency letter”と呼ばれる文書が sponsor 宛てに発出されることがある。

（８）査察の実績

FDA から、BIMO プログラムの実績が公表されている⁶⁾。2010 会計年度に実施された GCP 査察の件数、CDRH による過去 4 年間の査察件数は以下のとおりである。（表 7、8）

表 7 FDA 各センターによる GCP 査察件数（2010 会計年度）

	Clinical investigators	IRBs	Sponsors/ Monitors	GLP	Total
CDRH	218	81	80	7	386
CDER	393	97	61	35	586*
CBER	75	25	14	11	125
CVM	45	-	1	26	72
	725	203	155	77	1169

* CDER では、この他 生物学的同等性試験に関する査察が 183 件実施されている。

表 8 CDRH による GCP 査察件数（過去 4 年間）

	Clinical investigators	IRBs	Sponsors/ Monitors	GLP	Total
FY 2010	218	81	80	7	386
FY 2009	163	79	59	4	305
FY 2008	155	88	57	1	301
FY 2007	183	92	40	8	323

上記とは分母が異なるが、2010 会計年度に評価結果が確定した査察について、対象施設ごとの評価結果分類の内訳（全センターの集計値）は以下のとおりであった（表 9）。また、主な問題点として、表 10 に示す事項が示されている。

表 9 対象施設ごとの査察評価結果分類（2010 会計年度）

	NAI (対応不要)	VAI (自主的対応が必要)	OAI (公式対応が必要)
Clinical investigators (n=739)	46%	45%	9%
IRBs (n=258)	44%	50%	6%
Sponsors/Monitors (n=124)	50%	38%	12%

表 10 GCP 査察時の主な問題点

対象	主な問題事項
Clinical investigators	プロトコルの不遵守・逸脱 不適切な記録保管 不適切な試験用薬・機器の出納管理 不適切な被験者保護（インフォームドコンセント関連を含む）
Sponsors/Monitors	不適切な初期／継続審査 不適切な SOPs 不適切な委員名簿 不適切な会議記録 SR／NSR 判断の欠如／不適正（医療機器特有の事項）
IRBs	不十分なモニタリング Investigators に GCP、プロトコル遵守をさせていない 不適切な試験用薬・機器の出納管理

FDA は、海外の施設に対する GCP 査察も実施している。2010 会計年度に実施された海外施設への査察件数、CDRH による過去 4 年間の海外施設に対する査察件数は以下のとおりである。（表 11、12）

表 11 FDA 各センターによる海外施設に対する GCP 査察件数（2010 会計年度）

	Clinical investigators	Sponsors	Total
CDRH	17	3	20
CDER	111	0	111
CBER	9	1	10
CVM	0	1	1
	137	5	142

表 12 CDRH による海外施設に対する GCP 査察件数（過去 4 年間）

	Clinical investigators	Sponsors	Total
FY 2010	17	3	20
FY 2009	10	2	12
FY 2008	14	1	15
FY 2007	9	2	11