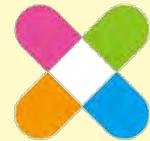


# モニタリング、監査 規制当局による査察の理解等



岡大治験

2024年2月2日 岡山大学病院 斎藤まど香

- 
- ・本日は治験（企業治験）に関する内容をご紹介します。
  - ・臨床研究においても法が異なりますが、基本的な考え方は似ています。
  - ・本日の内容は、規制や定義についての詳細な内容ではなく考え方の紹介です。
  - ・内容については個人的に平易に解釈した内容を含みます。
  - ・より詳細に学びたい場合には色々な図書などご参照ください。

# 目標

治験・臨床研究の成績の信頼性を確保するための品質  
管理・品質保証、および規制当局による査察の目的・  
方法を理解できる

# キーワード

モニタリング

監査

査察



# 講義の内容

1. 治験・臨床研究における品質管理・品質保証
2. モニタリングの目的、種類、対応手順
3. 監査・規制当局による査察の目的、種類、対応手順

# 講義の内容

1. 治験・臨床研究における品質管理・品質保証
2. モニタリングの目的、種類、対応手順
3. 監査・規制当局による査察の目的、種類、対応手順

# 品質とはなんでしょう？

品質：（ひんしつ、クオリティ = quality）

工場で生産された製品や、サービス業が提供するサービスの有する特性、もしくは属性をいう。



モノやサービスによって求められる品質は異なる

# 治験における品質

GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）  
と薬機法（信頼性の基準等）を満たしていること



© 2017 JMACCT

# 治験における品質

GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）と薬機法（信頼性の基準等）を満たしていること

- GCPや治験実施計画書を遵守している。
- 被験者の権利・安全が守られている。
- 治験のデータが信頼できるデータである。



# 治験・臨床研究における 品質管理・品質保証

## 品質管理（QC; Quality Control）

モニタリング

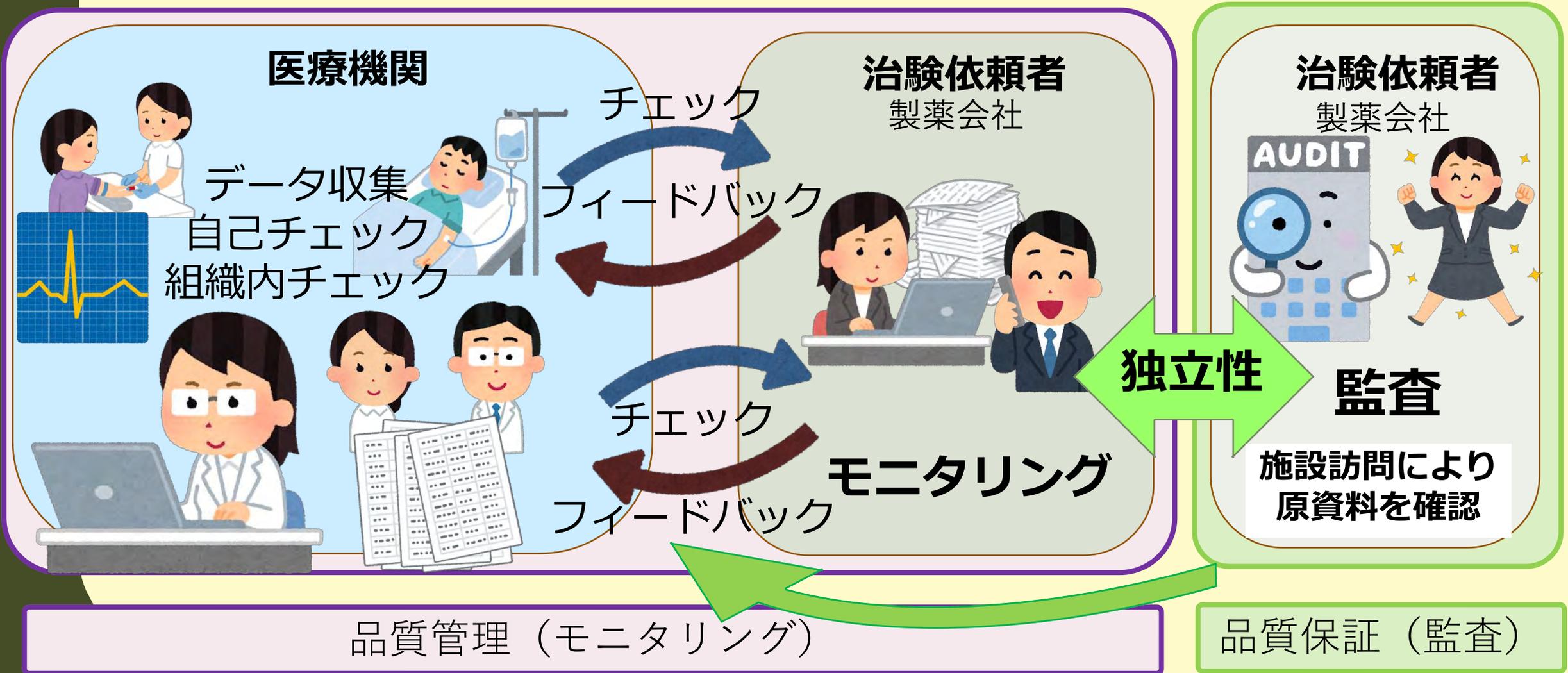
- ・ 品質保証活動に含まれる
- ・ 臨床試験の品質確保のための確認とフィードバック
- ・ 目標とする品質に近づけるための持続的なチェックとフィードバックの仕組み
- ・ 正しく行われていない場合はデータの修正やプロセスの見直しを行う

## 品質保証（QA; Quality assurance）

監査

- ・ 一定の品質に保たれていることを確認するための仕組み
- ・ 治験実施計画書や治験関連法規に従って治験が実施されているかを確認
- ・ 品質が保たれることを保証するための、体系的な活動

# 治験における品質マネジメント



# キーワード

モニタリング



品質管理活動

監査



品質保証活動

査察

全体の品質をマネジメントする

仕組みの一部



# 講義の内容

1. 治験・臨床研究における品質管理・品質保証
2. モニタリングの目的、種類、対応手順
3. 監査・規制当局による査察の目的、種類、対応手順

# モニターってどんな人？

- ・ 治験依頼者の担当者
- ・ モニタリングを行う人のことをモニターと呼びます。
- ・ 英語だとCRA（Clinical Research Associate）と言います。



- ・ 製薬会社の開発担当者
- ・ CRO（開発業務受託機関）会社の担当者



# モニターってどんな人？

モニターは一般的には…

- ・ 治験に関する法律（GCP等）の知識がある
- ・ 担当する治験の知識がある
- ・ 必要な科学的知識がある
- ・ モニタリング担当者として指名されている



# モニターの業務（一部）

- ・ 被験者（患者）のカルテの確認
- ・ 同意書、原資料の確認
- ・ 治験薬管理表、使用記録
- ・ 医師やCRCとの面会
- ・ 被験者に直接会うことはない

医師、CRC



被験者（患者）



同意書  
ワークシート  
治験薬管理表



# モニタリングの種類

リモート  
モニタリングとも

## オンサイト

- ・ 直接、医療機関を訪問
- ・ 電子カルテや記録を確認する方法



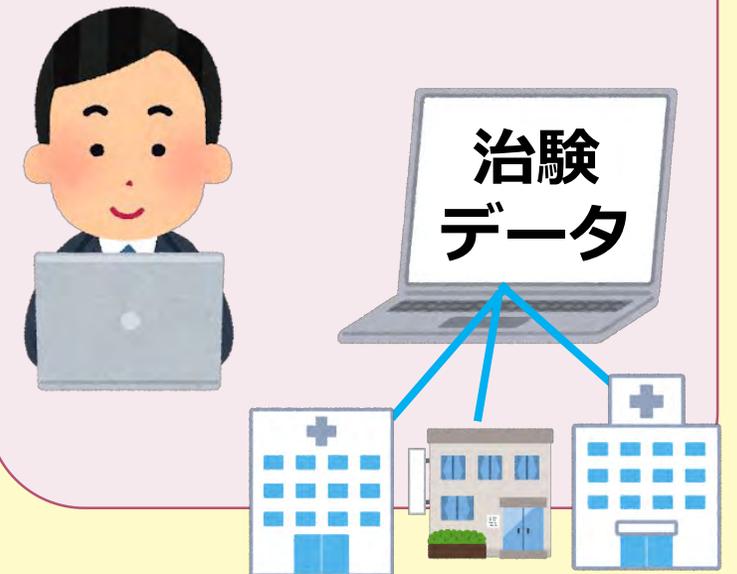
## オフサイト

- ・ 電話やメールで状況を確認する方法
- ・ 遠隔でカルテを確認する方法



## 中央モニタリング

- ・ 色々な病院から提出された治験のデータを一括で管理・解析を行う方法



# モニタリングの目的

## 医療機関



## 治験依頼者

製薬会社、CRO



医療機関での

治験開始から治験終了まで、治験の品質管理を行う

# モニタリングの目的

医療機関

治験依頼者

製薬会社、CRO

## 治験における、「品質管理活動」

- ・ 進捗の確認
- ・ 治験実施計画書/GCP等の遵守状況のチェック
  - ・ 治験の品質を担保する役割

つまり…

治験がきちんと実施されているかチェックする

# 講義の内容

1. 治験・臨床研究における品質管理・品質保証
2. モニタリングの目的、種類、対応手順
3. 監査・規制当局による査察の目的、種類、対応手順

# 監査とは？

品質管理活動の状況も  
チェックします！

- ・ 品質保証活動のひとつ
- ・ モニタリング担当者とは別の担当者が行う。

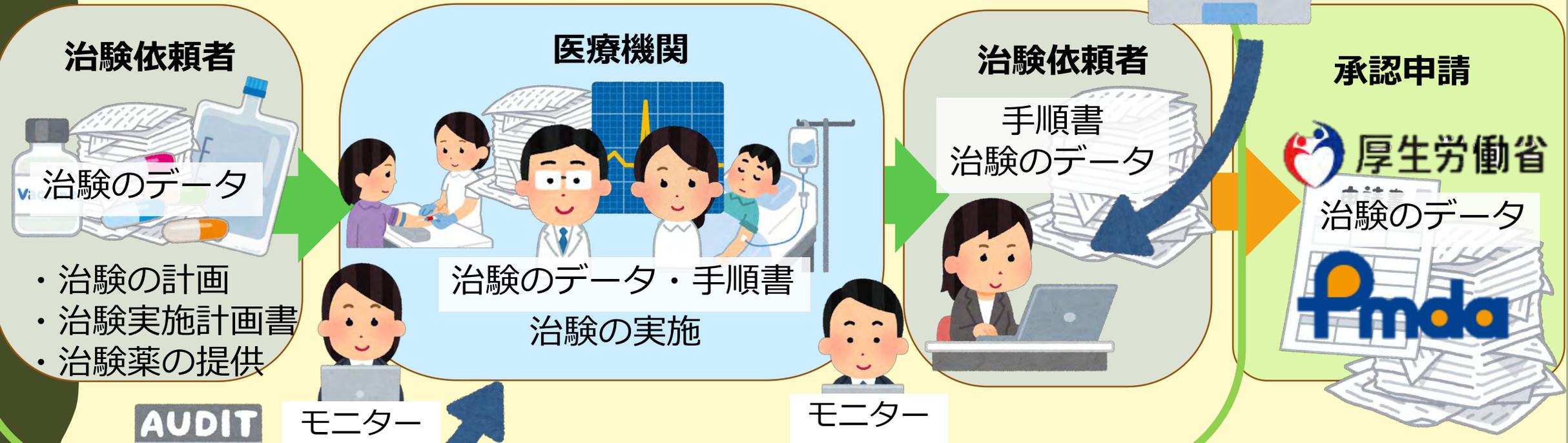


## 誰が監査を行うのか？

- ・ 依頼者の担当者（モニタリングとは独立した監査部門）
- ・ 依頼者から監査を依頼された会社担当者

依頼者（製薬会社）が監査業務を実施する

# 監査の目的



原資料を確認し評価

原資料を確認・評価

治験実施の全体が評価対象

# 監査の目的



## 治験における、「品質保証活動」

- 品質管理活動（モニタリング等）も評価の対象
- 治験が治験実施計画書、GCP等を遵守して行われていたかなどを評価する

つまり…

治験がきちんと実施されていたか評価する

治験依頼



- 治験
- 治験
- 治験



働省

データ

ida

# 規制当局とは？

規制当局とはなんですか

これが、  
「査察」に該当

日本における規制当局

・厚生労働大臣は「**機構**」に**調査**を行わせることができる（薬機法第十三条の2）

機構とは…

# 規制当局とは？



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

機構とは…

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

(PMDA ; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

アメリカの規制当局：FDA  
EUの規制当局：EMA

## 3つの柱

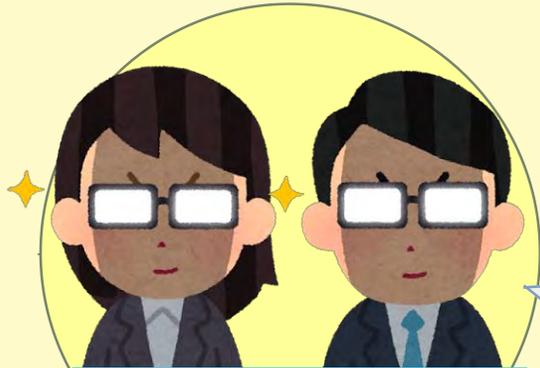
- ・ 救済：医薬品副作用被害救済
- ・ 安全：医薬品等の安全性に関する情報提供
- ・ 審査：医薬品等の審査・承認

# 規制当局の行う査察とは？

承認申請された「申請資料」に基づいて、  
医薬品としての有効性や安全性を審査する

**承認申請**

**承認申請資料**

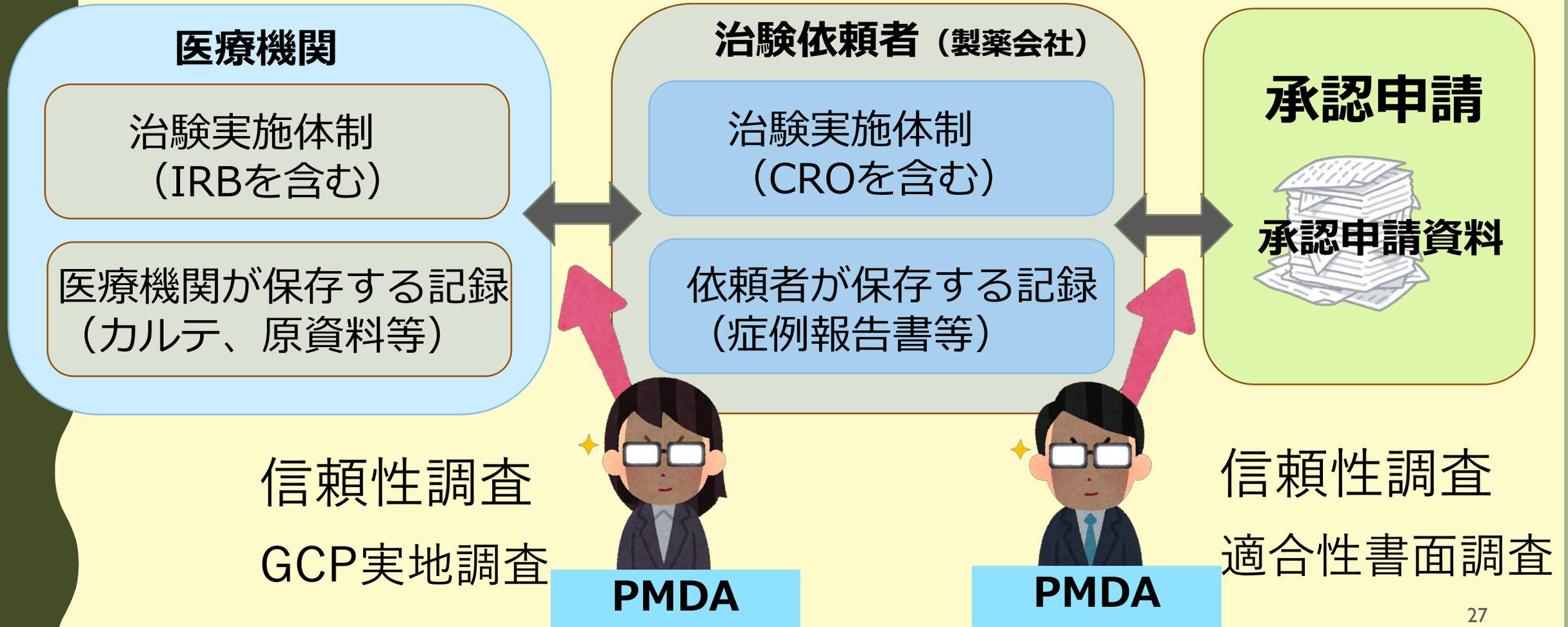


**PMDA**

この申請資料で審査を  
行って大丈夫か？

規制当局は、承認申請資料が信頼できるデータか  
判断する必要がある

# 規制当局の行う査察とは



# 査察（調査）の目的

- ・ PMDA（規制当局）が行う信頼性調査（データの信頼性確認）
- ・ GCPとの適合性調査
- ・ 治験に関する記録から、治験で被験者の人権・安全・福祉の向上が図られているかを確認
- ・ 原資料から承認申請資料までの信頼性を保証
- ・ 科学的な質と治験成績の信頼性確保を確認する

信頼性が保証されたデータに基づいて  
医薬品等の審査を行う

# 3つのキーワード

モニタリング



品質管理活動

監査



品質保証活動

査察



信頼性調査

品質マネジメント



# 3つのキーワード

モニタリング

監査

査察

実施者

治験依頼者

治験依頼者

規制当局

対象

医療機関

医療機関  
治験依頼者（CRO）

医療機関  
治験依頼者

品質管理

品質保証

信頼性調査

# 目標

治験・臨床研究における有害事象発生時の対応について理解できる

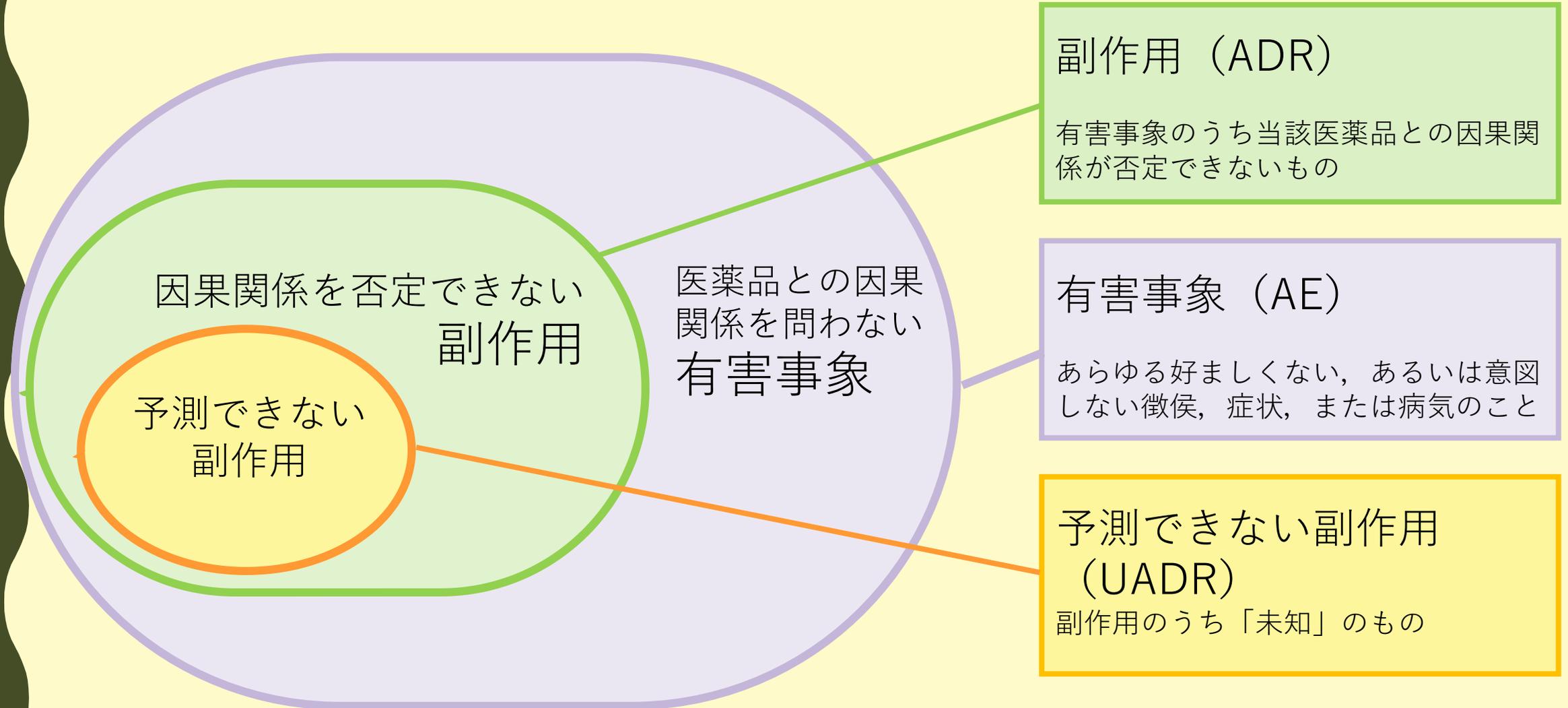
# 有害事象について

- ◆ 治験・臨床研究では、被験者（患者）に起こる良くない事象を収集して報告する必要があります。
- ◆ 多くの報告事項が規制・国際的な基準に基づいています。
- ◆ 色々な用語について定義を知ることが必要です。

# 用語の定義

用語	定義
有害事象 Adverse Event : AE	医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、または病気のこと 当該医薬品との因果関係の有無は問わない
重篤な有害事象 Serious adverse event : SAE	有害事象のうち、重篤なものをいう 当該医薬品との因果関係の有無は問わない
副作用 Adverse Drug Reaction : ADR	病気の予防、診断もしくは治療、または生理機能を変える目的で投与された（投与量にかかわらず）医薬品に対する反応のうち、有害で意図しないもの。 有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないもの。
予測できない副作用 Unexpected Adverse Drug Reaction : UADR	副作用のうち、治験担当医師用治験薬概要（Investigator's Brochure）に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないもの。

# 有害事象とは？



# 重篤な有害事象または副作用とは？

投与量に関わらず、医薬品が投与された際に生じた有害事象（＝あらゆる好ましくない事象）のうち、以下のものを言う

- a. 死に至るもの
- b. 生命を脅かすもの
- c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- e. 先天異常を来すもの

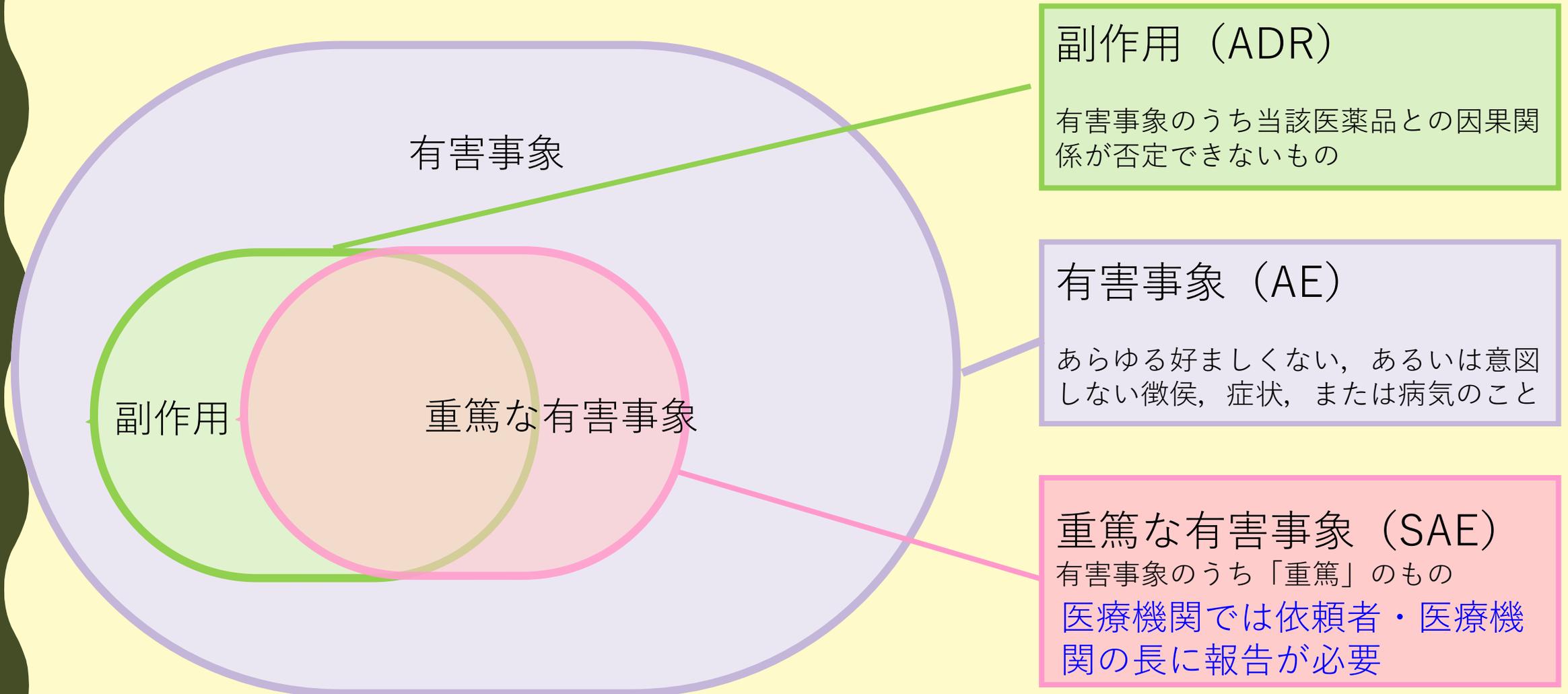
患者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象が重症だったら死に至っていたかもしれないという意味ではない

重篤

重症

「重篤」は、患者の生命または機能を危険にさらす事象に関連した処置基準に基づく用語  
重症度ではなく「重篤度」が規制上の報告義務を規定する指針になる

# 重篤な有害事象または副作用とは？



# 緊急報告のための基準

報告すべきもの

- 「重篤」で「予測できない副作用」は全て緊急報告の対象となる
- 「重篤」で「予測できる副作用」は 通常、緊急報告の対象とはならない
- 「重篤」で当該医薬品との「因果関係が否定されたもの」は、緊急報告の対象とはならない
- 「重篤でない」副作用は、通常、緊急報告の対象とはならない。

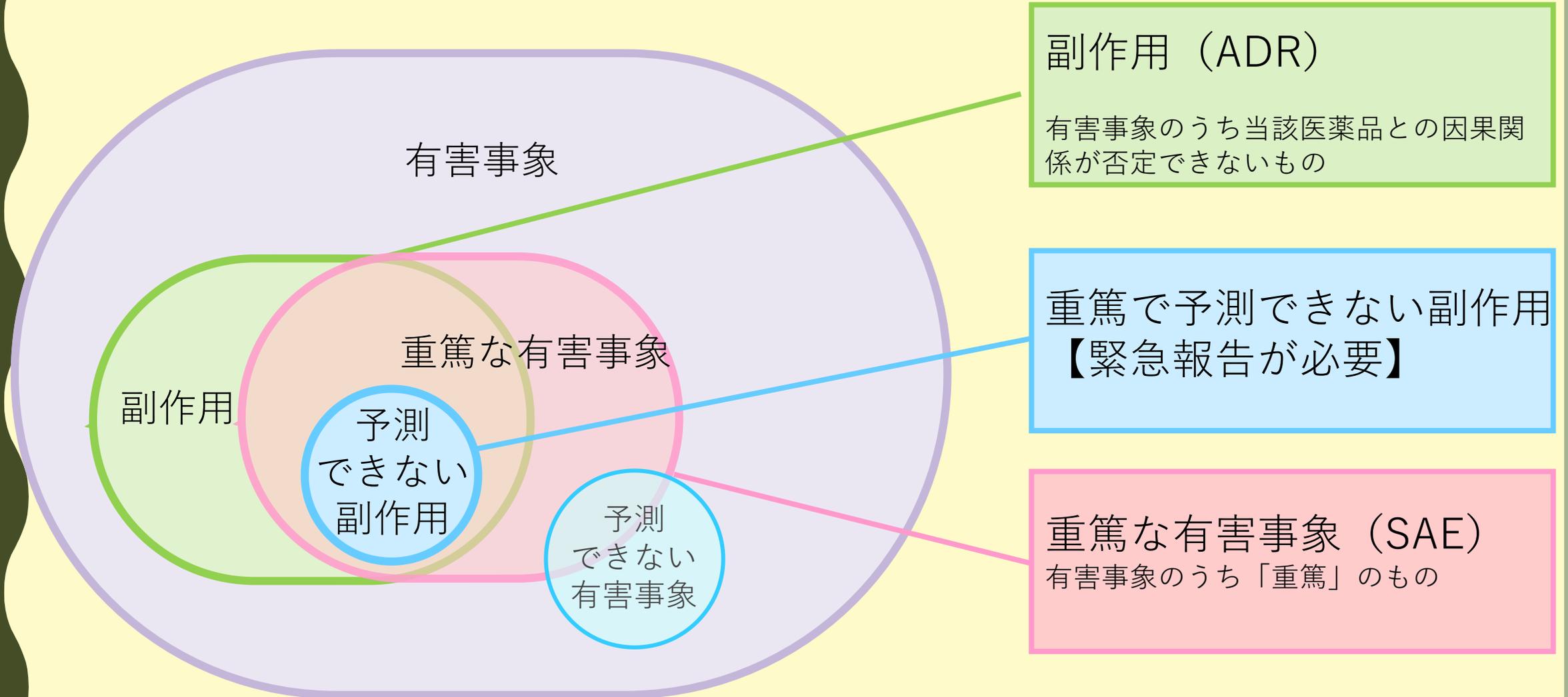
予測できる

有害事象または副作用が予測できるか否かの判断は資料または状況に基づいて行われる

予測できない

- 市販されていない医薬品：治験薬概要（Investigator's Brochure）が基本的な資料
- 既に知られており、治験薬概要にも記載されている重篤な副作用でも、その特殊性や重症度に関して必要な情報が加わるような報告は予測できない事象とみなす

# 重篤な有害事象または副作用とは？



# 報告の期限

## 死亡または生命を脅かす予測できない副作用

治験依頼者（製薬会社）は、その副作用が緊急報告の必要条件に当てはまると知った日から **7日以内** のできるだけ早い時期に規制当局に知らせること

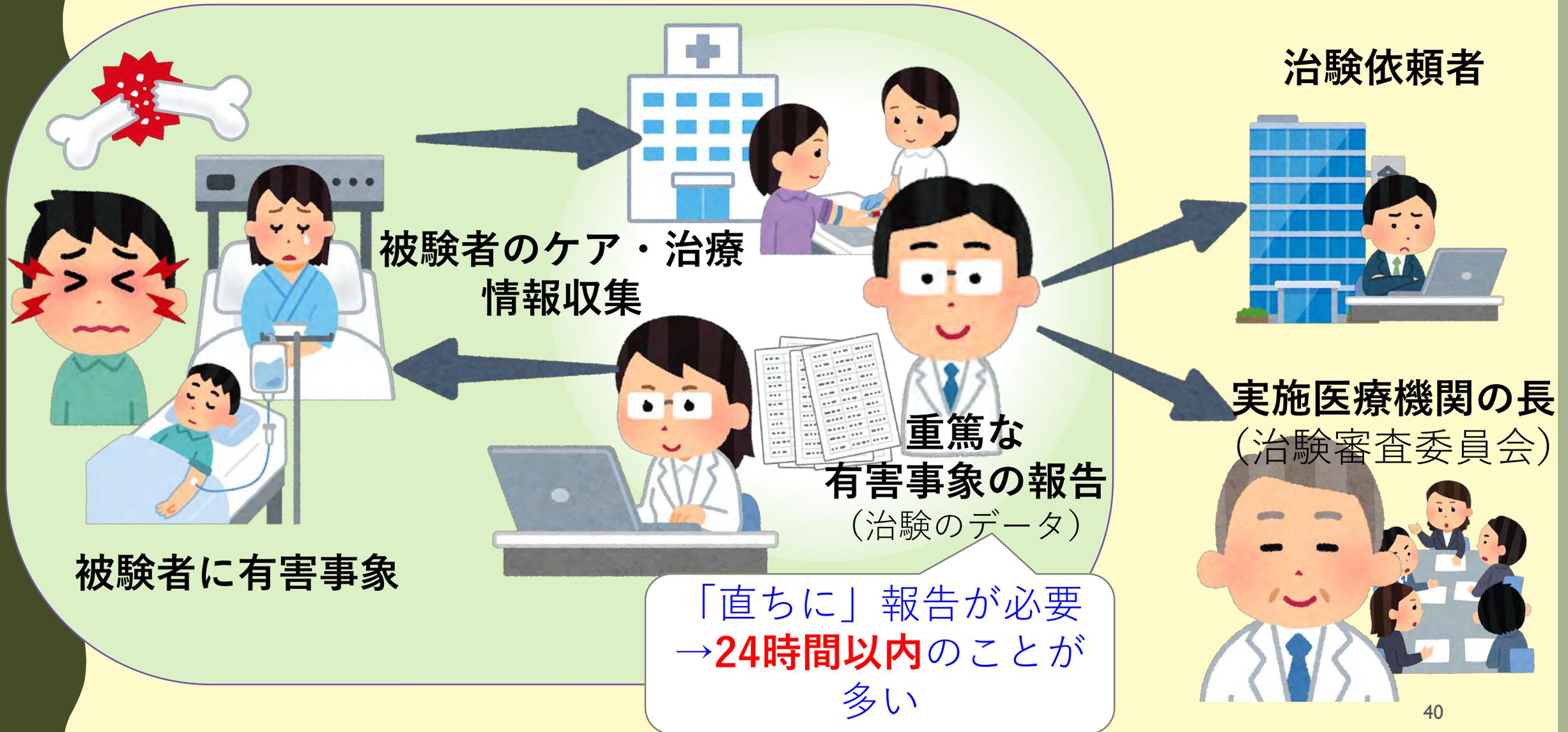
## その他の重篤で予測できない副作用

治験依頼者（製薬会社）は、その副作用が緊急報告の必要条件に当てはまると知った日から **15日以内** のできるだけ早い時期に報告すること



# 有害事象が発生したとき

医療機関の対応



# 有害事象が発生したとき

多くは  
**24時間以内**  
に報告

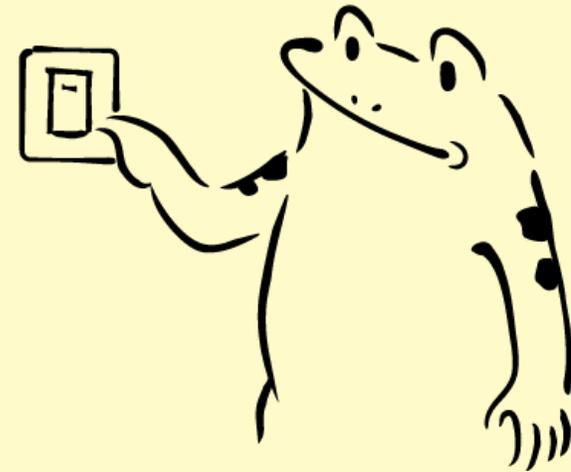
- ・ 被験者・患者の安全性を最優先する
- ・ 重篤な有害事象が起きたとき、速やかな報告が必要
- ・ 報告が必要な場合は、重篤な有害事象の報告に必要な情報の収集を行い、治験責任医師が報告書を作成する
- ・ 報告書は治験依頼者（製薬会社）、実施医療機関の長に提出する
- ・ 治験依頼者（製薬会社）は規制当局に報告を行う
- ・ 病院長はIRB（治験審査委員会）に報告する



治験や臨床研究で「有害事象」に該当することを知ったときには、医師やCRCに共有していただくとたすかります！



お わ り



CRCテキストブック 一般社団法人日本臨床薬理学会  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 <https://www.pmda.go.jp/>  
ICRweb <https://www.icrweb.jp/>  
治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて（平成7年3月20日薬審第227号 厚生省薬務局審査課長通知）  
GCPポケット資料集