



第22回GLP研修会

平成28年9月26日東京
平成28年9月30日大阪

GLPに関する海外の案件について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

信頼性保証部

調査専門員

中野 賢司

内容

1. OECD GLP作業部会の最新情報
2. 海外GLP試験の承認申請時の取り扱い
 - 1) 一般的なルール
 - 2) 提出から受け入れ判断までの流れについて
 - 3) OECD GLPの海外査察当局について
 - 4) 具体的な事例

OECD GLP作業部会の最新情報

OECD 加盟国

ヨーロッパ

- アイスランド
- アイルランド
- イギリス
- イタリア
- エストニア
- オーストリア
- オランダ
- ギリシャ
- スイス
- スウェーデン
- スペイン
- スロバキア
- スロベニア
- チェコ
- デンマーク
- ドイツ
- トルコ
- ノルウェイ
- ハンガリー
- フィンランド
- フランス
- ベルギー
- ポーランド
- ポルトガル
- **ラトビア**
- ルクセンブルグ

アメリカ大陸

- アメリカ
- カナダ
- チリ
- メキシコ

アジア/太平洋

- オーストラリア
- 韓国
- 日本
- ニュージーランド

その他

- イスラエル

(2016年8月現在)

Mutual Acceptance of Data (MAD)



データ相互受け入れ義務あり(例外あり)



加盟国と同じ権利と義務



加盟国のデータの受け入れ義務がある。だが、加盟国側には(自国データの)受け入れ義務がない

第30回OECD GLP作業部会

日 時： 2016年4月26日～4月27日

場 所： フランス、ニース

参 加： OECD加盟国(31カ国)

OECD非加盟MAD参加国(4カ国)

オブザーバー(7カ国・地域)

日本から:PMDA2名

他プログラム4名の計6名

OECD GLP作業部会の最新情報 1

<発出された文書>

- Advisory Document No.17

(Application of GLP Principles to Computerised Systems)

コンピュータシステムをGLPで導入、運用、廃棄する際の、それぞれの段階における注意事項が書かれている。2016年4月発出。

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2016\)13&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2016)13&doclanguage=en)

- General Questions and Answers

(Concerning GLP and Mutual Acceptance of Data)

GLPとデータの相互受け入れに関する基本的なQ&Aが書かれている。2015年11月発出。

<http://www.oecd.org/env/ehs/testing/General-Questions-and-Answers-Concerning-OECD-Principles-of-GLP.pdf>

OECD GLP作業部会の最新情報 2

<現在作成中の文書>

- GLP試験における、被験物質の扱い方に関するAdvisory Documentドラフト完成に向けて、ガイダンス作成グループが作業中。ドラフト完成後はOECDのwebsiteに掲載し、public commentを求める予定。

- 技術的な問題に関するFrequently asked questions (FAQ)
国家間の制度や当局間の考え方の違いに関連し、産業界より寄せられた意見をもとに、Q&Aの形でOECDの見解が出されている。

<http://www.oecd.org/env/ehs/testing/glp-frequently-asked-questions.htm>

最新版では「試験のreopen」や「手技のバリデーション」に関する見解が出されている。次回は、ピアレビューに関して発出予定。

- ISO/IEC17025に関する文書(**position papers No.18として、9月2日発出**)
GLPと混同されやすいISO/IEC17025(試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項)について、GLPとの比較文書が準備されている。
現在は正式発行に向けて、OECD内部での手続き中。

On-Site Evaluation(について 1

Evaluation team



evaluation



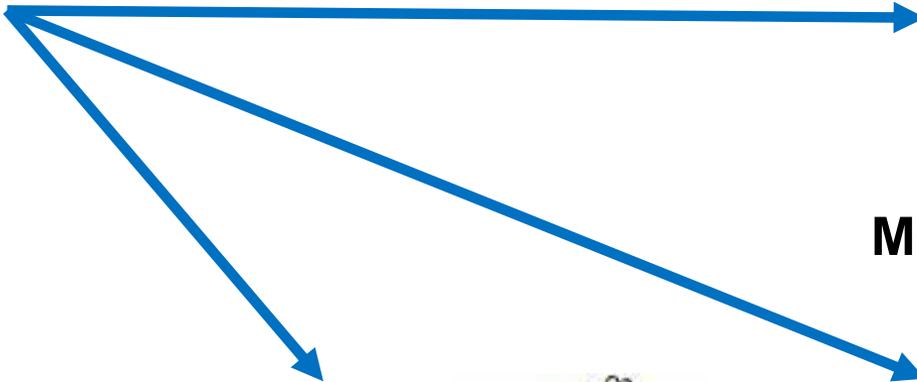
GLP Compliance
Monitoring Programme



Lab testing according
to OECD GLP



Compliance Monitoring
Authority (CMA)



On-Site Evaluationについて 2

■ 経緯

- 1998～2001年にpilot projectを試行した後、2002年に本施行を決定

■ 評価対象

- OECD加盟国(MAD参加国を含む)及びMAD参加希望国

■ スケジュール

- 加盟全査察当局(約50プログラム)に対し、毎年約4～5プログラムを評価
- 第1回は2008～2017年。第2回は2018年より、約10年かけて実施予定
- 評価員はOECD加盟国(MAD参加国を含む)より2名
- 2015年には計5件評価され、第30回OECD GLP作業部会で議論された

日本の医薬プログラムであるPMDAは、2018年に現地評価を受ける予定。

OECD GLP作業部会の議長について

2016年度の会合において、PMDAの染谷仁氏（GLPスペシャリスト）の、当該作業部会の議長就任が承認された。

（副議長はスイスのChristoph MOOR氏）

議長に就任したことで、当該作業部会におけるPMDAのstatusが向上し、グループ内において中心的な役割を担うようになった。

→GLPの分野で世界の最先端を走り続けると共に、更なる国際貢献の推進に寄与することができる。

海外GLP試験の承認申請時の 取り扱い

1) 一般的なルール

(以下、代表として医薬品のケースで説明)

関連する通知類

『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』

薬食審査発1121第5号、平成26年11月21日

『**医薬品**、医療機器及び再生医療等製品の製造販売承認申請等の際に添付すべき**医薬品**、**医療機器**及び**再生医療等製品**の安全性に関する非臨床試験に係る資料の**取扱い等**について』

薬食審査発1121第9号、薬食機参発1121第13号、平成26年11月21日

『**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』

薬機発第1121006号、平成26年11月21日

薬機発第0511005号、平成28年5月11日

実施要領について

『実施要領』

2. 調査の方法

厚生労働省及び機構は、承認申請資料が医薬品GLP、医薬品GCP及び申請資料の信頼性の基準に従って収集され、かつ、作成されたものであるか否かについて、当該資料の根拠となった資料（以下「根拠資料」という。）に基づき、調査を実施する。

3.調査の対象となる承認申請資料及びその根拠資料

(3) 医薬品GLPを適用した試験に基づき作成された承認申請資料については、「**医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売承認申請等の際に添付すべき医薬品、医療機器及び再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験に係る資料の取扱い等について**」により取り扱うこととし……
(以下略)

取扱い通知について 1

『取扱い等』

1 製造販売承認申請等に添付する資料について

製造販売承認申請等に添付する資料のうち、GLPを適用した試験（以下「GLP適用試験」という。）に基づき作成された資料（以下「GLP適用承認申請資料」という。）には、GLPで規定する最終報告書の写しを使用すること。また、**原則として、次に掲げる資料をあわせて提出すること。**

(2) 外国で実施された試験に基づき収集、作成されたGLP適用承認申請資料については、当該外国試験施設がGLP（本邦のGLPと内容的に同等以上と認められる外国で定められた基準でもよい。）に従って試験を実施していることを証するその国の政府機関又はこれに準ずる者（以下「外国政府機関等」という。）の文書（当該GLP適用試験の直近時期のもの）。

取扱い通知について 2

2 GLP適合性の確認について

(2) 外国において収集、作成されたGLP適用承認申請資料の場合

1の資料を提出し、調査を受けること。なお、GLP適用試験のGLP適合性については、原則として、外国政府等により発行された文書に基づき判断する。

(3) GLP適用承認申請資料の承認申請資料からの除外について

GLP適用承認申請資料について、以下のいずれかに該当するため、試験成績の信頼性が確認できない又は損なわれていると判断される場合、当該資料を承認申請資料から除外することができるものであること。

(ア) 2(1)(ア)及び2(2)に示す資料が製造販売承認申請者等より提出されないか又は不十分なものと認められる場合

(イ) 実地による調査の結果(外国で実施されたGLP適用試験に基づき収集、作成されたGLP適用承認申請資料にあつては、外国政府機関等の調査結果も含む。)から判断して、GLP適用承認申請資料が、GLPに基づき収集され、かつ作成されたものであると認められない場合、又は、GLPに適合していると認められない場合……(以下略)

実施手続きについて 1

『実施手続き』

1. 申請時資料の提出

申請者は承認申請日に、書面調査実施要領通知6.(1)にある提出資料①～④及び**GLP適用試験施設票を機構審査業務部に提出する。**

また、提出資料の様式等について、書面調査実施要領通知の別紙様式1については別紙1、別紙様式2については別紙2、外国政府機関によるGCP調査(査察)結果については別紙3、資料詳細目録については別紙4、「GLP適用試験施設票の提出について」(平成17年8月5日付け薬食審査発第0805005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)に示す**GLP適用試験施設票については、別紙5及び別紙6を、各記載例を参考に記入の上、提出する。**

実施手続きについて 2

(別紙6)

GLP適用試験施設票 (外国施設用)

1. 承認申請医薬品

販売名	有効成分名	申請者名

2. 承認申請年月日

平成 年 月 日

3. GLP適用試験

GLP適用試験名	試験実施期間
	~

4. GLP適用試験施設 (当該GLP適用試験を委託した場合は、委託先試験施設)

試験施設名	住所

5. 当該GLP適用試験施設に係るGLP適合確認状況

(3の試験実施期間全体にわたるGLP適合確認状況を記載)

査察実施者	査察対象試験項目	査察年月日	評価結果等

6. 当該GLP適用試験業務の一部委託

(GLP適用試験施設が当該GLP適用試験業務の一部を委託した場合に記載)

委託先の試験施設名	住所	委託した試験業務の内容

7. 当該GLP適用試験業務の一部を委託した施設に係るGLP適合確認状況
(3の試験実施期間全体にわたるGLP適合確認状況を記載)

査察実施者	査察対象試験項目	査察年月日	評価結果等

8. その他

GLP適用試験施設 (一部委託先を含む) における担当者の氏名、部署、連絡先、電話番号 (FAX番号)、電子メールアドレス (任意)

(注意)

1. 必要に応じて、表に枠を追加して記載すること。
2. 本実施手続きに基づき、別紙1を鑑として、提出すること。なお、紙媒体の提出は不要とする。
3. 本様式の別紙資料として、本様式に求められる事項の一覧を提出することも可能とする。
4. GLP適用試験名欄には、当該資料のCTD番号も含めて記載すること。
5. 試験施設名が実施当時から変更された場合は、括弧書きにて記載すること。

申請時に提出すべき書類

(医薬品について)外国で実施された毒性試験がある場合、特に提出が必要となる資料

- 資料詳細目録
- GLP適用試験施設票(別紙6)
- 当該外国試験施設がGLPに従って試験を実施していることを証する、その国の政府機関又はこれに準ずる者の文書(スイスを除く。CTDに添付されていれば別途提出の必要は無い)

Mutual Acceptance of Data (MAD)



データ相互受け入れ義務あり(例外あり)



加盟国と同じ権利と義務



加盟国のデータの受け入れ義務がある。だが、加盟国側には(自国データの)受け入れ義務がない

MAD未参加国で実施された試験

MAD未参加国（中国など）で実施された試験の場合

→試験を実施した国の査察当局がGLP適合と判断しても、PMDAは当該判断をそのまま受け入れない。

原則として、対象となる全ての試験について実地による適合性調査を受け、GLP適合性を判断することが必要となる（海外品目調査）。

PMDAにGLP適合性調査申請を提出し、手数料の受領を確認の後、調査を実施する。

非臨床基準適合性調査費用：2,347,900円+外国旅費

PMDA理事長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等の手数料について（薬機発第1121002号）」より

海外GLP試験の承認申請時の 取り扱い

2) 提出から受け入れ判断までの
流れについて

提出から受け入れ判断までの流れについて 1

(医薬品について)下記の資料をもとに、海外で実施された非臨床安全性試験のGLP適合性を確認する。

- ① GLP適用試験施設票(別紙6)
- ② 当該外国試験施設がGLPに従って試験を実施していることを証するその国の政府機関又はこれに準ずる者の文書

また、①及び②の裏付けとして、以下の資料も参考になっている。

- ③ 海外GLP査察当局が、webpage上に掲載しているデータベース
- ④ 各査察当局が毎年作成している年次報告書

提出から受け入れ判断までの流れについて 2

全てを検討した上で、内容に疑義が発生した場合、個別に対応・解決する。

例えば……

- ・ GLP適用試験施設票の『4. GLP適用試験施設』に記載されている施設が、PMDAの持つデータに記載されていない。
- ・ GLP適用試験施設票の『5. 当該GLP適用試験施設に係るGLP適合確認状況』に記載されている査察年月日や評価結果が、PMDAの持つデータと異なる。
- ・ GLP適用試験施設票の『7. 当該GLP適用試験業務の**一部を委託した施設**に係るGLP適合確認状況』の記載内容が、PMDAの保有するデータと「異なる」か「確認できない」

海外GLP試験の承認申請時の 取り扱い

3) OECD GLPの海外査察当 局について

OECD GLPの海外査察当局との繋がりについて 1

OECDの理事会決定の一つである『C(89)87(Final)/Revised in C(95)8(Final)』には、査察当局同士が交換する情報として以下が明記されている。

「the procedures for obtaining information on test facilities which have been inspected by a (National) GLP Monitoring Authority of another Member country, **including such facilities' compliance status**」

また、「**The names of test facilities subject to Test Facility Inspections within a (National) GLP Compliance Programme, their levels of compliance with the national GLP Principles and the date(s) the Inspections were conducted should be made available annually to (National) GLP Monitoring Authorities in other Member countries** upon request (see “Guidance for GLP Monitoring Authorities for the Preparation of **Annual Overviews** of Test Facilities Inspected” set out in the Appendix to this Annex.)」

のように、試験施設に対する査察結果の開示もルール化されている。

OECD GLPの海外査察当局との繋がりについて 2

以上より、日本の医薬品GLPプログラムであるPMDAは、海外査察当局と情報交換が可能であり、各国の試験施設に対するGLP適合状況は直接照会可能である。

ただし、承認申請資料の信頼性に関する第一義的な責任は申請者にあることから、非臨床安全性試験についてもGLP適合性に関する可能な限りの情報収集が求められる。

GLP適合状況の確認がどうしても難しい場合には、理由も含めて、PMDAの担当者に状況を説明すること。

米国FDAについて 1

- 米国FDAはWeb上でGLPの査察履歴を公開している。
- PMDAでは、上記査察履歴をOECDの年次報告書と共に参考としている。
- もしも申請者が、米国FDAのWeb上のデータとは異なる査察結果を主張する場合、『根拠』として査察レポート等の証明書類の準備が必要である。

米国FDAについて 2(注意)

- ・ 米国FDAはGLP以外の査察も行っており、これらの査察では査察報告書(EIR)、Form483、Warning letterがGLP査察と同様に発出される。
- ・ 施設から提出されたEIR(査察レポート)が、GLP査察に関するものか注意。GLP以外の査察実績は、GLP試験の適合性を主張する上で根拠とならない。

〈混同されるパターンの一例〉

序文やサマリーに7348.001と書かれている場合、それは In Vivo Bioequivalenceに関する査察報告書である。

<http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/ComplianceProgramManual/ucm255614.htm>

海外GLP試験の承認申請時の 取り扱い

4) 具体的な事例

目的

- ・ 次のスライドからは、承認申請時に実際に発生した事例を挙げる。
- ・ 問題となったケースを中心とし、[問題点]、[背景]、[PMDAの見解]、[実際の対応・結果]をそれぞれ列挙する。
- ・ GLP試験を承認申請資料として提出する際に、参考としていただければ幸いである。

具体的な事例 1 (GLPで実施されていない)

[問題点]

GLP適用で実施されていないことが明確であった。

[背景]

- ① 申請資料として提出された非臨床安全性試験の最終報告書に、試験責任者の陳述書がなかった。
- ② 最終報告書に添付された試験責任者の陳述書に『non-GLPで実施した』と書かれていた。
- ③ 試験責任者の陳述書にGLPとは書かれていないが、ISOに準拠した旨の記述はあった。

具体的な事例 1 (GLPで実施されていない)

[PMDAの見解]

全てGLP適合試験ではない。

[実際の対応・結果]

これら試験は、GLPとして扱わなかった。

具体的な事例 2(住所が違う)

[問題点]

『最終報告書に記載された住所』、『GLP適用試験施設票に書かれた住所』、『適合確認書上の住所』のいずれかが異なった。

[背景]

申請時に提出された適合確認書の写しやOECDの年次報告書の査察履歴から、GLP適用試験施設票に書かれた施設がGLP査察を受けた事実は確認できる。査察時期にも問題はなく、査察結果も適合である。

……だが、試験の最終報告書に書かれた施設住所と適合確認書に記された住所が異なっていた。

具体的な事例 2(住所が違う)

[PMDAの見解]

住所についても、資料間で整合性がとれなければ問題となるため、申請者は当該差異についての説明責任を負う。また、必要に応じて、GLP適用試験施設票の内容を訂正する必要がある。特に、試験を実施した施設の住所が適合確認書と異なる場合、再度状況を精査し、PMDAに正確な情報を伝達する(あるいは理由を説明する)必要がある。

[実際の対応・結果]

後の調査で、問題となった施設は敷地が広く、適合確認書には査察の際の代表住所のみが記載されている事実が分かった。

具体的な事例 3(不適合情報あり)

[問題点]

試験実施時期に、GLP査察当局より施設の不適合情報が発出されていたが、申請者はGLP適合試験として承認申請の添付資料とした。

[背景]

- ① FDAのwebsiteにおいて、試験を実施した時期のGLP査察の結果がOAI(Official Action Indicated)であった。
- ② OECDの年次報告書において、試験を実施した時期に不適合の査察結果が書かれていた。

具体的な事例 3(不適合情報あり)

[PMDAの見解]

当該試験をGLP適合試験と判断するには、客観的かつ明確な根拠が必要である。

不適合情報があるにも関わらず当該試験の適合性を主張する場合、申請者は「GLP査察実施当時、当該試験施設はGLP不適合だった」と認識した上で、申請に用いた個別試験に対し、十分な説明をする必要がある。

[実際の対応・結果]

問題となった案件では、査察当局による不適合の判断根拠が『動物の飼育施設』に関するものであった。一方、申請に用いた試験では動物を使用していないため(in vitro)、GLP上の問題は回避できると判断した。

具体的な事例 4 (Pending)

[問題点]

GLP査察当局の査察結果がpendingであったが、申請者はGLP適合試験として承認申請の添付資料とした。

[背景]

申請者はGLP適合試験として申請資料に添付していたが、OECDの年次報告書を確認すると、当該非臨床試験実施当時の査察結果は『pending』とされていた。

具体的な事例 4 (Pending)

[PMDAの見解]

申請者より提出された書類を含め、既存のデータだけでは適合性の判断が困難なため、査察を実施した海外査察当局に問い合わせ、査察の結論とGLP適合レベルを確認する。

[実際の対応・結果]

いくつかの国に問い合わせ、査察結果を確認した上で、それぞれ受け入れを判断した。

具体的な事例 5 (頻出: 査察履歴なし)

[問題点]

試験施設に対し、GLP査察当局によるGLP査察が実施されていない。

[背景]

① 申請者が提出した『GLP適用試験施設票』に、GLP試験と書かれている。また、最終報告書に添付された試験責任者の陳述書にも『GLPで実施した』と書かれている。加えて、試験が実施されたのはOECD加盟国(MAD参加国を含む)である。

……ただし、試験を実施した施設(試験施設)に対して、査察当局によるGLP査察が実施されていない(査察実績がない)。

具体的な事例 5(頻出:査察履歴なし)

[背景(つづき)]

② 試験の一部を実施した場所(トキシコキネティクス、病理組織学的検査等)に対して、GLP査察当局による査察が実施されていない。

具体的な事例 5 (頻出: 査察履歴なし)

[PMDAの見解]、[実際の対応・結果]

たとえGLP遵守で試験を実施しても、当局による査察実績がなければGLP適合とはみなさない。関連する情報は全て審査部に伝達した上で、原則として、PMDAあるいは現地のGLP査察当局により実地調査が行われる。

ただし、試験の重要度に応じてケースバイケースで対応することもある。

背景②のように、委託先の作業のみが当該問題を抱えている場合も、基本的には同じ考え。

具体的な事例 6 (MADの枠外)

[問題点]

中国など、試験がOECD加盟国 (MAD参加国を含む) ではない国で実施されていた。

[背景]

申請者が提出した『GLP適用試験施設票』には、GLP試験と書かれている。また、最終報告書に添付された試験責任者の陳述書にも『GLPで実施した』と書かれている。

……ただし、試験が実施された国はOECD加盟国 (MAD参加国を含む) ではなかった。

具体的な事例 6 (MADの枠外)

[PMDAの見解]

たとえGLP遵守で試験を実施しても、OECD加盟国外で実施した試験をGLP適合と判断することはできない。また、当該施設に対して、他のOECD加盟国(MAD参加国を含む)による査察が実施されていても、その査察結果は原則として受け入れない。

[実際の対応・結果]

事例5と同じく、関連情報は審査部に伝えられる。
原則として、PMDAにより実地調査が行われる。

具体的な事例 7 (GLP査察以前の試験)

[問題点]

試験が初回のGLP査察以前に実施されていたため、当該試験をGLP適合と見なせるか判断がつかなかった。

[背景]

申請資料として提出された試験が、海外査察当局による初回査察よりも前に実施されていた。

なお、当該試験終了後の査察結果はGLP適合であった。

具体的な事例 7 (GLP査察以前の試験)

[PMDAの見解]

初回査察以前に実施された試験の取り扱いは、各国の当局により異なる。査察を実施した海外査察当局に問い合わせ、適合の定義や期間を確認した後に判断する。

[実際の対応・結果]

問題となった試験について、現地の査察当局に確認した結果、『GLP適合である』との回答を得た。

ご清聴ありがとうございました。