



第23回GLP研修会

平成29年9月11日東京

平成29年9月15日大阪

GLP適合性調査における 留意事項について

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

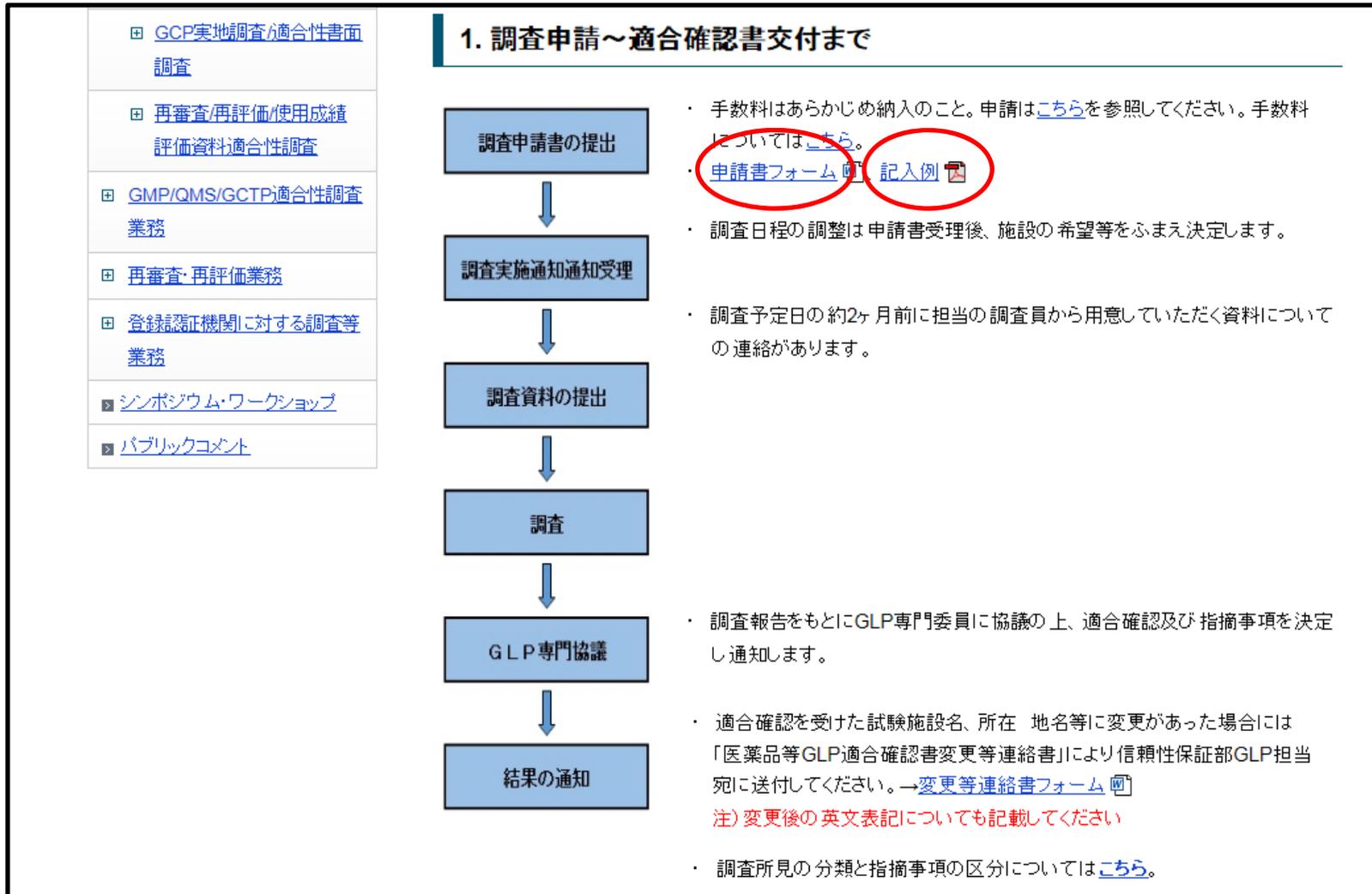
伊藤 かな子

内容

1. 調査申請関連
2. 施設名称の変更について
3. 適合確認書の有効期間について
4. 調査関連
5. 再生医療等製品を用いた試験について

調査申請関連

調査申請関連



調査申請関連

記入例-表面

試験施設に関する基準適合確認申請書
(安全性試験調査申請書)

平成〇〇年〇〇月〇〇日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長殿

住所 〒000-0000
東京都千代田区霞が関〇-〇-〇

氏名 株式会社〇〇〇〇 (印)

代表取締役社長 〇〇 〇〇

〒000-0000
埼玉県さいたま市〇〇区 XX 町〇-〇

株式会社〇〇〇〇

〇〇部 〇〇 〇〇

電話番号:00-0000-0000
FAX 番号:00-0000-0000
E-mail:00000@0000.co.jp

実際にPMDA担当者との窓口となる方を記載してください。運営管理者に限りません。PMDAより発出する書類の送付先となるため、上記住所及び「3 試験施設の所在地」と異なる場合は、〒住所を記載してください。

連絡先

文頭に医薬品、医療機器又は再生医療等製品のいずれかを記載してください。

下記のとおり試験施設の確認(実地調査)を受けたいので、申請します。

1 根拠規定 〇〇〇〇「医薬品、医療機器又は再生医療等製品の施設に係るG L P適合性調査実施要領」4(1)

2 試験施設の名称
株式会社〇〇〇〇
(1)〇〇研究所
(2)〇〇研究所

「2 試験施設の名称」には、試験実施施設のみを記載してください。試験実施施設の他に病理組織学的検査を実施する分室等および資料保存施設のいずれかの施設がある場合は「3 試験施設の所在地」に記載してください。

3 試験施設の所在地
(1)〇〇研究所
〒000-0000 神奈川県横浜市〇〇区 YY 町〇〇
(2)〇〇研究所
〒000-0000 千葉県千葉市〇〇区 ZZ 町〇-〇
(3)〇〇研究所△△分室(病理組織学的検査)
〒000-0000 神奈川県川崎市〇〇区 yy 町〇-〇
(4)◇◇センター(資料保存施設)
〒000-0000 大阪府大阪市〇〇区 zz 町〇-〇

試験の区分は

I. In vitro 毒性試験
II. In vivo 毒性試験
一般毒性等に関する試験
生殖発生毒性試験
安全性薬理コアバッテリー試験
III. その他の試験
トキシコキネティクス測定

試験の区分には「医薬品G L P又は医療機器G L Pの実地による調査の実施要領の一部改正について」(平成26年11月21日薬機発第1121005号)別添1「医薬品、医療機器及び再生医療等製品の施設に係るG L P適合性調査実施要領」6.2「調査対象試験区分より、限定条件がある場合は、同通知の別表1及び別表2を参考に()に記入の上、適合確認を希望する試験を選んで記載してください。

適合確認書記載の試験項目(試験区分への誤替えは不要)又は試験区分を記載してください。記載しきれない場合は、別添参照と記載してください。

5 過去に適合確認を受けたことがある場合にあっては当該確認年月日及び試験項目又は区分
遺伝毒性試験 (in vitroに限る)
G L P適合性調査実施日:平成〇〇年〇〇月〇〇日~平成〇〇年〇〇月〇〇日
G L P適合確認書発行日:平成〇〇年〇〇月〇〇日

5の下に「備考」欄を設けて、調査希望日程を、記載してください。ご希望に沿えない場合もありますので、予めご了承ください。

備考
調査希望日程 平成〇〇年〇〇月〇〇日から平成〇〇年〇〇月〇〇日まで
外部契約型資料保存施設 〇〇〇〇〇〇
東京都〇〇市〇〇町〇-〇-〇

外部契約型資料保存施設がある場合、名称及び所在地を記載してください。

- ・ 内容に誤りが疑われる場合は、電話等で確認した上で、変更届を提出してもらうこともある
- ・ 「試験の区分」の間違いが比較的多い
- ・ 調査結果通知に記載される区分は、結果的に、調査申請時に希望する区分と異なることもある

調査申請関連

記入例ー表面

試験施設に関する基準適合確認申請書
(安全性試験調査申請書)

平成〇〇年〇〇月〇〇日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長殿

住所 〒000-0000 東京都千代田区霞が関〇-〇-〇

氏名 株式会社〇〇〇〇 (印)

代表取締役社長 〇〇 〇〇

〒000-0000 埼玉県さいたま市〇〇区 XX 町〇-〇

株式会社〇〇〇〇

〇〇部 〇〇 〇〇

電話番号:00-0000-0000

FAX 番号:00-0000-0000

E-mail:00000@0000.co.jp

実際にPMDA担当者との窓口となる方を記載してください。運営管理者に限りません。PMDAより発出する書類の送付先となるため、上記住所及び「3 試験施設の所在地」と異なる場合は、〒住所を記載してください。

文頭に医薬品、医療機器又は再生医療等製品のいずれかを記載してください。

下記のとおり試験施設の確認(実地調査)を受けたいので、申請します。

1 根拠規定 〇〇〇〇「医薬品、医療機器又は再生医療等製品の施設に係るG L P適合性調査実施要領」4(1)

2 試験施設の名称
株式会社〇〇〇〇
(1)〇〇研究所
(2)〇〇研究所

「2 試験施設の名称」には、試験実施施設のみを記載してください。試験実施施設の他に病理組織学的検査を実施する分室等および資料保存施設のいずれかの施設がある場合は「3 試験施設の所在地」に記載してください。

3 試験施設の所在地
(1)〇〇研究所
〒000-0000 神奈川県横浜市〇〇区 YY 町〇〇
(2)〇〇研究所
〒000-0000 千葉県千葉市〇〇区 ZZ 町〇-〇
(3)〇〇研究所△△分室(病理組織学的検査)
〒000-0000 神奈川県川崎市〇〇区 yy 町〇-〇
(4)◇◇センター(資料保存施設)
〒000-0000 大阪府大阪市〇〇区 zz 町〇-〇

試験の区分には「医薬品G L P又は医療機器G L Pの実地による調査の実施要領の一部改正について」(平成26年11月21日薬機発第1121005号)別添1「医薬品、医療機器及び再生医療等製品の施設に係るG L P適合性調査実施要領」6(2)調査対象試験区分より、限定条件がある場合は、同通知の別表1及び別表2を参考に()に記入の上、適合確認を希望する試験を選んで記載してください。

4 試験の区分
I. In vitro 毒性試験
II. In vivo 毒性試験
一般毒性等に関する試験
生殖発生毒性試験
安全性薬理コアバッテリー試験
III. その他の試験
トキシコキネティクス測定

適合確認書記載の試験項目(試験区分への換替えは不要)又は試験区分を記載してください。記載しきれない場合は、別添参照と記載し、添付してください。

5 過去に適合確認を受けたことがある場合にあっては当該確認年月日及び試験項目又は区分
遺伝毒性試験 (in vitroに限る)
G L P適合性調査実施日:平成〇〇年〇〇月〇〇日~平成〇〇年〇〇月〇〇日
G L P適合確認書発行日:平成〇〇年〇〇月〇〇日

5の下に「備考」欄を設けて、調査希望日程を、記載してください。ご希望に沿えない場合もありますので、予めご了承ください。

備考
調査希望日程 平成〇〇年〇〇月〇〇日から平成〇〇年〇〇月〇〇日まで
外部契約型資料保存施設 〇〇〇〇〇〇〇〇
東京都〇〇市〇〇町〇-〇-〇

外部契約型資料保存施設がある場合、名称及び所在地を記載してください。

- 調査を希望する日程がある場合、「備考」欄への記入をお願いしている
- 調査日程は、基本的に先に調査申請した施設に優先権があるため、希望する日程が他施設と重なった場合には希望に添えないこともある(PMDA側の都合で希望に添えない場合もある)
- したがって、希望日程を記入する場合、できる限り複数の日程候補を記入してほしい
- 現在も、調査希望日から6ヶ月前を目処とした調査申請を推奨している。これ以降でも調査申請は可能だが、調査日程は希望に添えない可能性が高い

調査申請関連

審査関連業務	
☐ 審査関連業務の概要	
☐ 相談業務	
☐ 治験関連業務	
☐ 承認審査業務(申請、審査等)	
☐ 信頼性保証業務 (GLP/GCP/GPSP)	
☐ GLP適合性調査	
■ チェックリスト・管理シート等	
■ GLP適合性の留意事項	
■ GLP適合性調査の手数料	
■ 各種関連通知	
☐ GLP適合性調査のQ&A	
☐ GCP実地調査/適合性書面調査	
☐ 再審査/再評価/使用成績評価資料適合性調査	
☐ GMP/QMS/GCTP適合性調査業務	
☐ 再審査・再評価業務	

GLP適合性調査の手数料						
安全性試験調査(全て1施設あたりの調査手数料: 平成29年4月1日改定)						
安全性試験調査						
全試験項目	基本料	動物飼育施設あり	1施設につき	1,364,500円	予め納付してから機構に依頼	
		動物飼育施設なし	1施設につき	839,400円		
	対象試験加算	一般毒性試験	1件につき	419,600円		
		生殖発生毒性試験	1件につき	209,800円		
		安全性薬理コアバッテリー試験(医薬品のみ)	1件につき	209,800円		
		血液適合性試験(機器のみ)	1件につき	209,800円		
		in vitro 試験	1件につき	209,800円		
		その他(依存性試験、TK、病理他)	1件につき	209,800円		
		対象区分加算	医薬品	1施設につき		209,800円
	医療機器		1施設につき	209,800円		
	再生医療等製品		1施設につき	209,800円		
	追加適合認定			1施設につき		1,007,200円
	追加調査			2回目以降 1回につき		416,300円

注) 機構審査等業務関係業務方法書実施細則別表より抜粋

調査申請関連

- 手数料に関する注意点

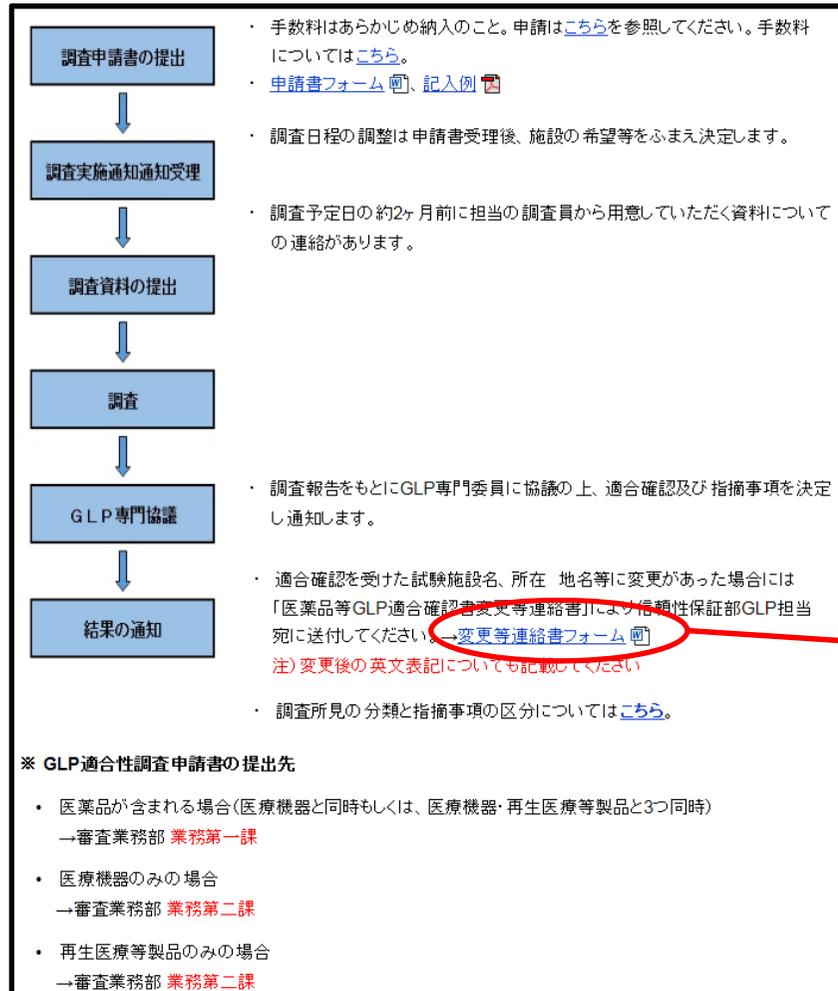
(1) GLP適合性調査の手数料には、消費税が含まれている。
(ホームページ等に記載された料金は全て内税)
消費税分を追加して納入しないように。

(2) 「その他の試験」について
試験区分の一つである「その他の試験」については、
1試験種毎に209,800円となる。したがって、例えば、
依存性試験とトキシコキネティクス測定を希望する場合は、
 $209,800円 \times 2 = 419,600円$ となる。

(その他の試験は、いくつあっても209,800円と勘違いした施設があった)

施設名称の変更について

施設名称の変更について



別紙様式 4

年 月 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
GLP調査関係担当 殿

施設名
連絡者名 印
連絡先

医薬品等GLP適合確認書 変更等連絡書

平成 年 月 日付医薬品、医療機器又は再生医療等製品GLP適合確認書について、以下の2. に示す記載事項に変更等がありましたことを連絡いたします。

- 適合確認書について
 - 発行日
 - 調査対象試験施設名
 - 所在地
- 変更等について

(例)・変更の内容

変更前：
変更後：
・変更時期：平成 年 月 日から
・変更の理由：
- 備考

施設名称の変更について

- 施設の日本語名を変更した場合
→変更等連絡書を提出してください
- 施設の日本語名及び英語名を変更した場合
→変更等連絡書を提出してください
- 施設の英語名のみ変更した場合
→変更等連絡書の提出は不要ですが、PMDAまでメールにて連絡してください(PMDA-GLP@pmda.go.jp)

施設名称の変更について

- ・ 施設の英語名のみ変更した場合

PMDAは年に一度、GLP査察の年次報告書(Annual Overview: AO)を作成して、OECDに提出する。当然ながら、AOに記載される施設名称は全て英語となる。

↓(もしも、新英語名をPMDAに伝えなかったら)

新名称を使用した最終報告書が他の加盟国へ提出された場合、当該国の審査当局者はPMDAが提出したAOにて当該施設を見つけ出すのが困難となり、本来不要な手続きが発生する原因になり得る。

適合確認書の有効期間について

適合確認書の有効期間について

- ・ 空白期間の保証について

15 GLP適合時の取扱い

(2) GLP適合確認書の有効期間

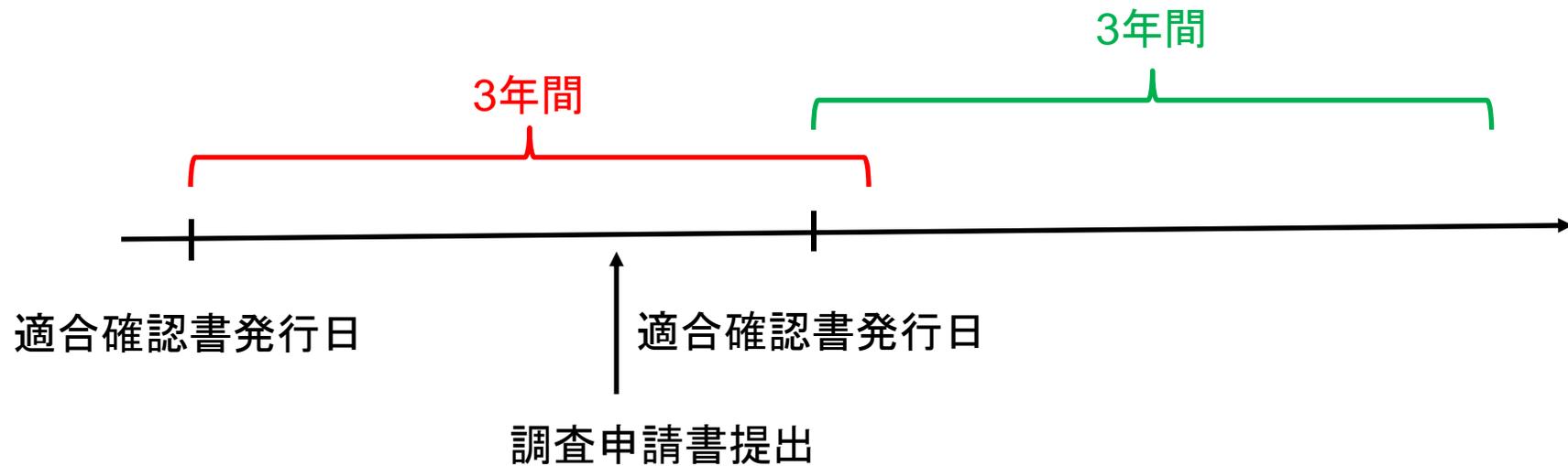
GLP適合確認書の有効期間は、発行された日から起算して3年間とする。ただし、継続して適合確認を希望し、有効期間の終了する日から起算して90日前までに4(1)の申請手続きを実施した場合には、次回の調査結果が適合と評価された場合に限り、当該試験施設に対する適合確認の空白期間があったとしても有効性が継続しているとみなす。

「医薬品GLP又は医療機器GLPの実地による調査の実施要領の一部改正について」の別添1
H26.11.21 薬機発第1121005号

適合確認書の有効期間について

- 空白期間の考え方について

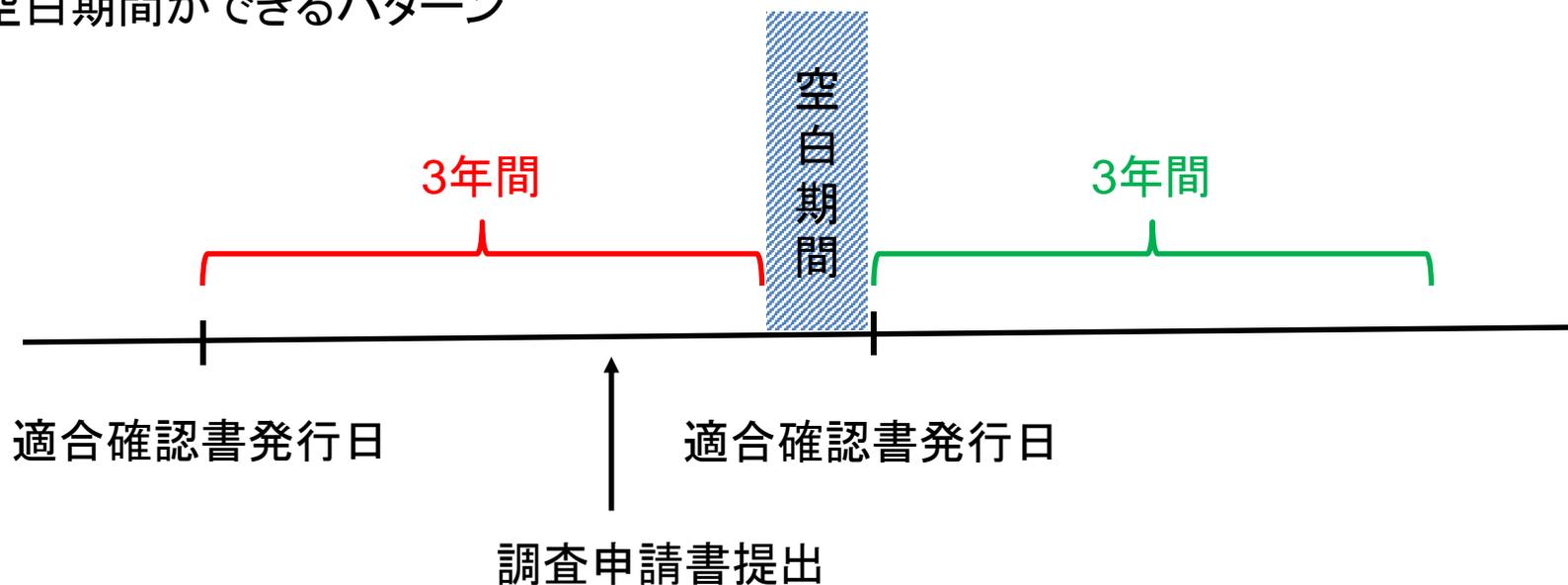
一般的なパターン



有効期間について

- 空白期間の考え方について

空白期間ができるパターン

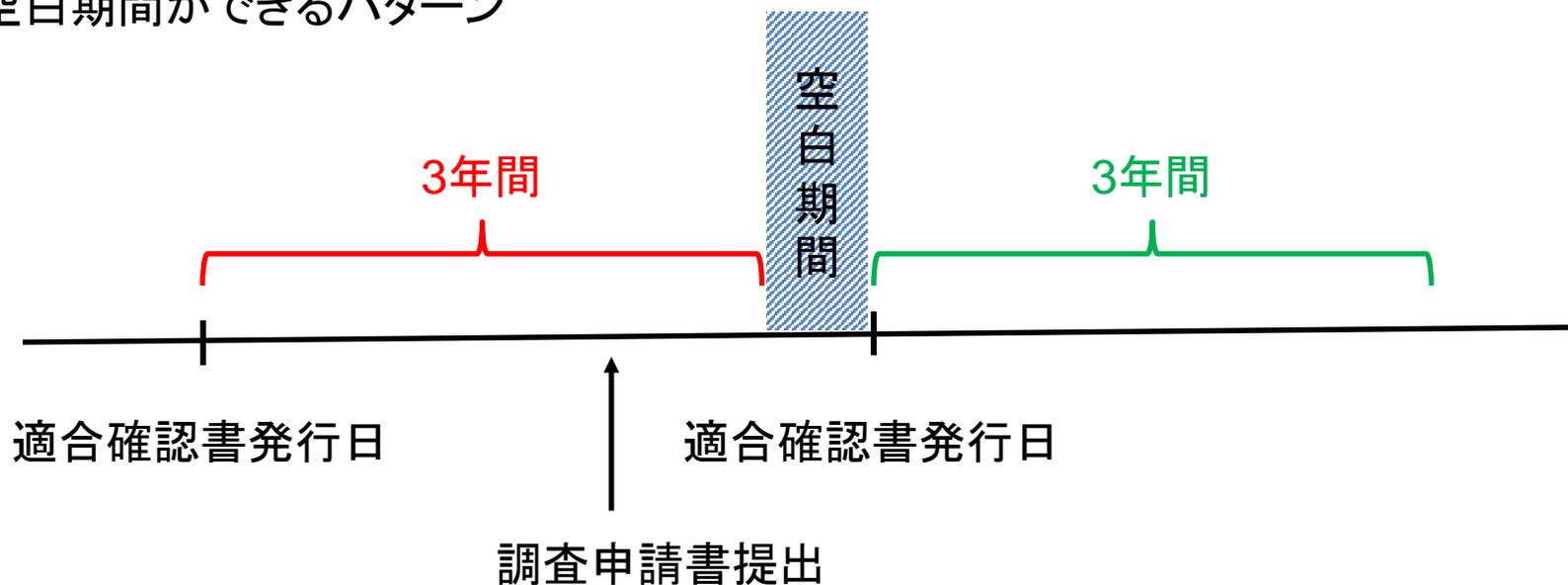


90日未満であれば、有効性は継続しない

有効期間について

- 空白期間の考え方について

空白期間ができるパターン



90日以上あれば、有効性は継続

適合確認書の有効期間について

- ・ 空白期間の保証について

第三者に対して、「自施設は見かけ上空白期間があるが、この期間も有効性が継続していること」を証明したい場合：

- 今までも、調査実施通知に調査申請日が書かれているので、関連する適合確認書の発行日と合わせて、証明することは可能であった。
- さらに、今後は、PMDAより調査申請書の写し(PMDA側の受理印があり、受理日が分かる)を送付することとしたので、上記書類と合わせて、より明確となる。

調査関連

調査関連① CSVの注意点

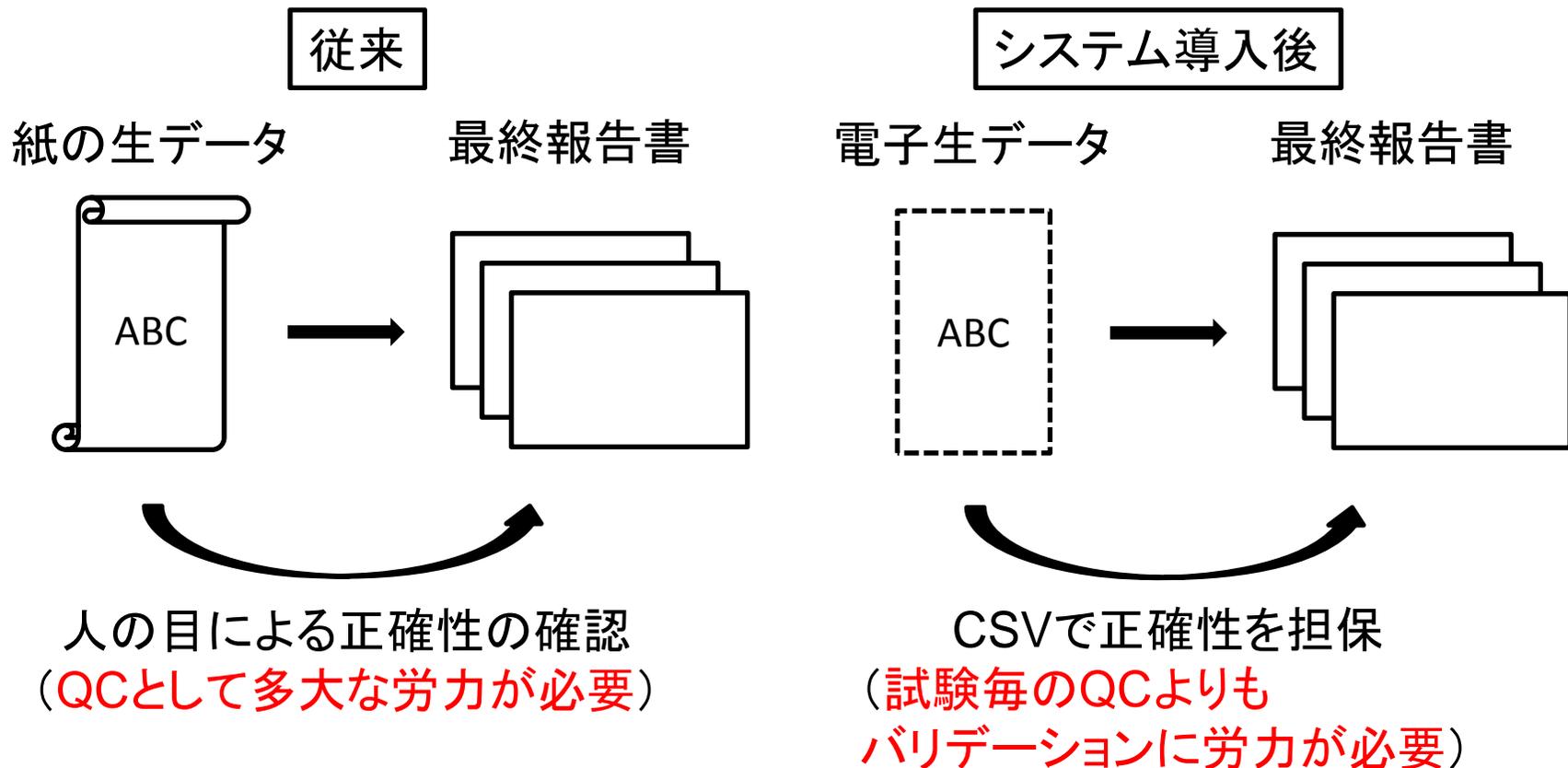
<背景>

- OECDよりコンピューターシステムバリデーション(CSV)に関するガイダンス文書※が2016年に発出されたことにより、GLP環境下におけるCSVの考え方/実施方法は国内外である程度統一されたが、その詳細な運用については、国内外の関係者と意見交換しながら、徐々に明確にして行きたい。
- 今回の注意点に関しては、CSVをほぼ初めて実施した施設で経験した事例が、他施設においても参考になると思われたため簡単に紹介する。

※ “Application of GLP Principles to Computerised Systems”, ENV/JM/MONO(2016)13, OECD GLP Advisory Document Number 17

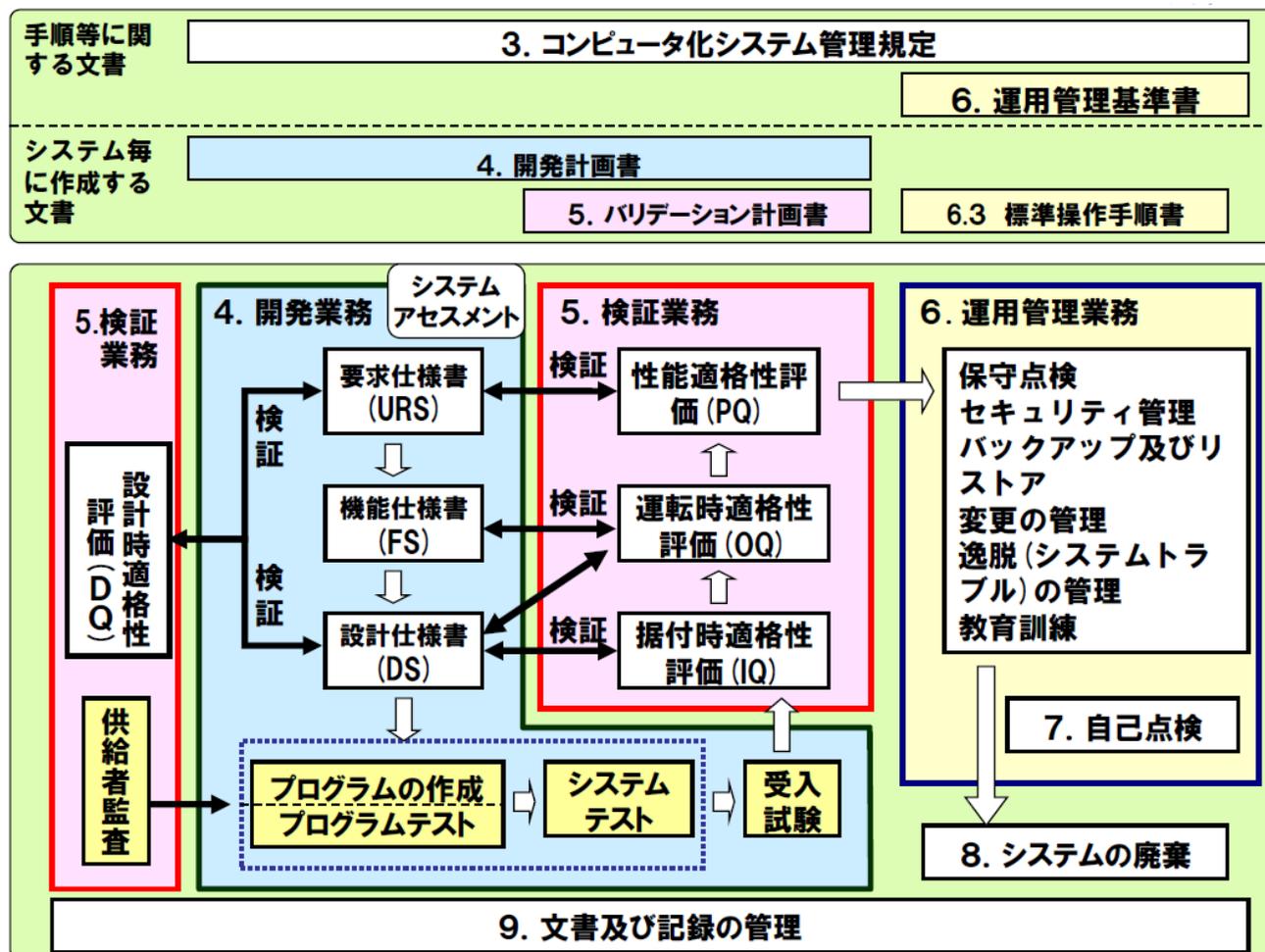
調査関連① CSVの注意点

- 非臨床安全性試験を想定したイメージ図



調査関連① CSVの注意点

- GMP/GLP領域で一般的に行われるフロー図



調査関連① CSVの注意点

検証中(特にPQ)に問題が発覚した場合の対処例

① システム自体の修正を行う

メリット:

ユーザー要求通りの機能が期待できる

デメリット:

- ・費用がかかる
- ・時間がかかる

② 施設内の運用で対処する

メリット:

- ・費用の節約
- ・運用までの時間の短縮

デメリット:

当初の仕様を完全に満たさないため、作業手順が複雑となる可能性がある

調査関連① CSVの注意点

①システム自体の修正を行う場合

依存関係にあるコード

- $A=x$
- $B=y$
- $C=A+B$



**xの値だけでなく
Cの値も変化するはず**

1カ所のみを変更したつもりでも様々な箇所に影響を及ぼす可能性がある。



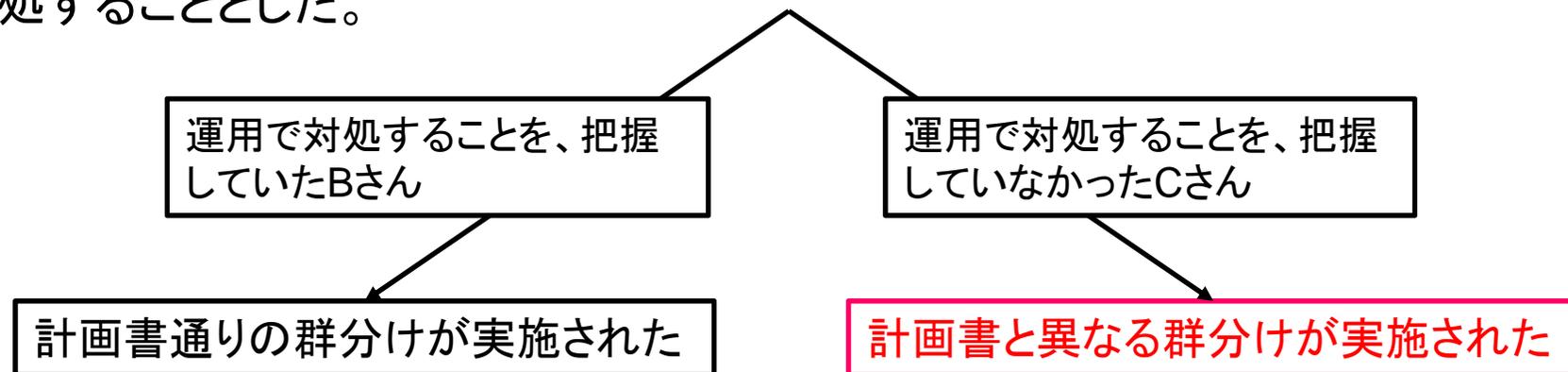
ある特定の箇所を修正することによって、他の機能に重大な影響を与えないことを説明してほしい。

調査関連① CSVの注意点

②施設内の運用で対処する場合

A社での例

群分けにおいて、体重の最も重い5匹と最も軽い5匹を除外するシステムが、正確に作動しないことがPQで判明したため、運用で(エクセル等を用いて)対処することとした。



使用しないこととした機能について、

- ✓ 他の試験では使用されていないか、GLP調査にて確認する必要がある。
- ✓ 関連職員に対する周知徹底を行うことが必要。

調査関連① CSVの注意点

・その他の注意事項

CSVで発生するバリデーション計画書や報告書に対し、
運営管理者が内容を確認していない施設があった。

(運営管理者)

第六条 運営管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。

五 施設及び機器等が標準操作手順書及び試験計画書に従って使用されていることを確認すること

「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」
(H9.3.26 厚生省令第21号)

ウ 第5号及び第6号には、施設、設備、**機器**、材料及び職員が、試験を適切に実施するために確保されていることの確認が含まれること

「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令による改正後の
医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の取扱いについて」の記の1.(4)
(H20.6.13 薬食発第0613007号)

調査関連② 電子データのバックアップの注意点

- 最近のGLP調査にて、GLP電子データのバックアップを資料保存施設管理責任者の管理下で保存していなかった施設がいくつかあった。
- 電子データのバックアップは、将来的な電子生データの破損・損失のリスクを回避する手段であるが、GLP下では、基本的に、生データと同等の扱いが求められる。
- ただし、「会社全体のポリシー」など様々な事由により、GLP電子データのバックアップが複数作成されることもあり、その全てをGLP管理とすることは難しいこともある。
- バックアップが複数される場合には、どこまでをGLP管理下で保存するかについて、SOP等にて予め取り決めることが必要。

再生医療等製品を用いた試験について

再生医療等製品を用いた試験について

・ 経過措置について

3 本通知の適用時期について

本通知については、平成26年11月25日より適用する。

ただし、再生医療等製品の製造販売承認申請に際しては、当分の間、医薬品又は医療機器のGLP適合確認書をもって再生医療等製品GLP適合確認書に代えることができることとする。

なお、その場合であっても、GLP適合確認書に記載された「適合性を確認した試験区分」又は「適合性を確認した試験項目」に当該試験が該当している必要があることに留意すること。

「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」の記
(H26.11.21 薬食審査発第1121第9号、薬食機参発1121第13号)

(GLP適合性調査に係る経過措置)

第4条 GLP適合性調査については、当分の間、第42条に規定する医薬品GLPの適合確認書又は第88条に規定する医療機器GLP適合確認書を交付された試験施設についても、一定の条件を満たす場合は、第134条第1項の規定を適用する。

「独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務及び安全対策業務関係業務方法書」の附則(H28.7.14)

ご清聴ありがとうございました。