

GLP適合施設の確認について

PMDA信頼性保証部

GLPエキスパート 関田 清司

本日のお話

1. GLP試験とは
2. GLPデータ相互受け入れ制度について
3. GLP適合施設と適合試験の確認について
 - － 国内 －
 - － 海外 －

本日のお話

1. GLP試験とは
2. GLPデータ相互受け入れ制度について
3. GLP適合施設と適合試験の確認について
 - － 国内 －
 - － 海外 －

GLPの制定の背景

1960年代: サリドマイド事件
医薬品の安全性・規制問題に強い
関心の高まり



1970年前半: FDAによる製薬企業・試験受託施設・FDAの調査

信頼性を欠いた非臨床安全性試験データの発見

- ・データ・標本の紛失
- ・データの転記ミス
- ・担当者の教育・訓練不足
- ・動物の不適切管理
- ・動物個体識別の混乱
- ・データの恣意的選択

法規制の
整備・強化



データの
信頼性確保

GLPの制定

- 1978年 FDA-GLP規制公布
- 1981年 OECD-GLP採択
- 1982年 医薬品GLP基準(局長通知)
- 1997年 GLP省令(厚生省令21号)公布
- 2002年 医療用具GLP基準(局長通知)
- 2005年 医療機器GLP省令(厚生労働省令37号)公布
- 2008年 医薬品・医療機器GLP省令の一部改正
- 2014年 再生医療等製品GLP省令(厚生労働省令88号)公布

GLP (Good Laboratory Practice) とは

- 非臨床安全性試験データの質 (quality) と信頼性 (credibility) を確保するために開発された品質管理 (QC; Quality Control) 及び品質保証 (QA; Quality Assurance) のシステムであり、そのためのハードとソフトに関する規範を定めたもの (適正試験実施規範)
- 計画・実施に関する全ての要素・過程 (ハード面・ソフト面) についてそれぞれの信頼性を保証することにより、「データ」の信頼性を確保する。
- 規範を遵守することにより試験の内容と信頼性が後から確認できる。

生物学的安全性試験で求められるGLP試験とは

- 医療機器の承認申請書に添付される生物学的安全性試験の資料は、
「厚生労働省令で定める基準に従って収集され、かつ作成されなければならない」(医薬品医療機器法 第23条の2の5第3項 後段)
- 適正試験実施規範(GLP)を省令に定めたものが、「医療機器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(省令第37号)」
- 指定高度管理医療機器の認証申請においても生物学的安全性に係わる非臨床試験の資料にGLP適合が求められる。

「高度管理医療機器の認証申請書に添付すべき資料の信頼性に関する資料の取扱いについて」(平成26年11月20日付け薬食機参発1120第8号)

(以降、「クラスⅢ認証の信頼性取扱い通知」という。)

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第23条の2の23第1項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する医療機器」(平成17年厚生労働省告示第112号)第1条第1項第2号

GLP適合試験であるか確認が必要

生物学的的安全性試験にGLPが適用される理由

生物学的的安全性試験の特性

- ・試験の結果はヒトに対する安全性の評価に利用される
=高いレベルでの信頼性が求められる
- ・生物学的的安全性試験の最終製品であるデータと最終報告書は
“形”のある工業製品と異なり実体のない製品である
=完成品の検査による品質(信頼性)保証ができない

GLPの適用

信頼性のある生物学的的安全性試験データ・最終報告書

GLPの基本的考え方と省令で規定されていること

基本的考え方

- ・組織体制及び責任体制の明確化
- ・職員の教育訓練の必要性
- ・適切な施設・機器の使用と保守管理の必要性
- ・試験・操作手順の標準化
- ・計画・操作手順に従った試験の実施
- ・標本・記録の保存及び報告書の作成
- ・内部監査部門による信頼性の保証

省令

- ・総則(第1条～第4条)
- ・職員及び組織(第5条～第8条)
- ・試験施設及び機器(第9条～第10条)
- ・試験施設等における操作(第11条～第12条)
- ・被験物質等の取扱い(第13条～第14条)
- ・試験計画書及び試験の実施(第15条～第16条)
- ・報告書及び保存(第17条～第18条)
- ・複数の場所にわたって実施される試験(第19条)

上記が適切に実行、記録され、信頼性が保証されることをGLP調査では調査する


GLP適合施設とGLP適合試験

➤ GLP適合施設

GLPを遵守して試験を実施していることが政府機関や公的機関(PMDAなど)によって認証された施設

➤ GLP適合試験

GLP適合施設においてGLPを遵守して行われた試験(qualityとcredibilityの確保された試験)


医療機器G L P 適合確認書

調査対象試験施設名	PMDA 株式会社 安全性試験研究センター
所在地	東京都千代田区霞が関三丁目3番2号
評価結果	適合
適合性を確認した試験区分	In vitro毒性試験 In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験(急性全身毒性試験に限る) 一般毒性等に関する試験(局所性に限る) 血液適合性試験
備考	

上記施設は、「医療機器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」(平成17年厚生労働省令第37号)に適合することを認めます。
なお、独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、本確認書の有効期限内であれば、「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」の15(3)に基づく任意の調査ができるものとします。

平成●●年●●月●日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 近藤 達也

PMDA 株式会社
代表取締役 安全 太郎 殿

本日のお話

1. GLP試験とは
2. GLPデータ相互受け入れ制度について
3. GLP適合施設と適合試験の確認について
 - － 国内 －
 - － 海外 －

国際的なGLPデータ相互受け入れ制度 Mutual Acceptance of Data (MAD)

- MAD制度とは、OECD加盟国とMAD参加国内で実施されたGLP試験を相互に受け入れる決まり
- 受け入れられる試験は、各GLP査察当局が査察し問題ないと判断した施設で実施されたものに限る。つまり、試験がGLP適合試験であるか確認する必要がある。

背景

- 各国のGLPは「OECD GLP原則」と内容的に同等、あるいはそのまま導入している。
- 重複試験の回避による経費の節減
- 動物数の削減(動物愛護)
- 国際的試験ガイドラインの制定(OECD,ICH)

GLP査察現地評価制度(On-site Evaluation Visit)

- 各国の調査(査察)のスキルが十分か否か加盟国間で互いに確認する。
- 来年、PMDAのGLP調査が現地評価の調査対象となっている。

GLPデータ相互受け入れ制度について

MAD制度；非臨床データの相互受け入れ可能な国々

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

計35カ国（2017年4月現在）

OECD非加盟国 MAD参加国

- 南アフリカ
- シンガポール
- インド
- ブラジル
- アルゼンチン
- マレーシア



OECD非加盟国 MAD暫定参加国



加盟国・参加国のデータの受け入れ義務。加盟国・参加国側には受け入れ義務はない。

本日のお話

1. GLP試験とは
2. GLPデータ相互受け入れ制度について
3. GLP適合施設と適合試験の確認について
 - － 国内 －
 - － 海外 －

指定高度管理医療機器の認証申請書に添付される生物学的安全性に係る非臨床試験の資料

添付資料には以下のことが求められている。

(クラスⅢ認証の信頼性取扱い通知 2.(1)及び(2))

- ① GLPに従って行われた試験データ
(GLPに従って行われた試験の最終報告書を使用)
- ② 当該試験がGLPに従ったものであることを証する試験施設の陳述書
- ③ PMDAやOECD加盟国(MAD参加国を含む)の行政機関等が発行した当該試験を行った試験施設のGLP適合確認書(当該試験の直近時期のもの)

本日のお話

1. GLP試験とは
2. GLPデータ相互受け入れ制度について
3. GLP適合施設と適合試験の確認について
 - － 国内 －
 - － 海外 －

GLP適合確認①

— 最終報告書と適合確認書 —

クラスⅢ認証の信頼性取扱い通知2.(1)及び(2)

最終報告書(省令により記載事項が決められている)

- ◆ 表題と試験目的
- ◆ 試験施設の名称及び所在地
- ◆ 試験の開始日および終了日
- ◆ 試験責任者氏名及び試験に従事した者の氏名
- ◆ 被験物質及び対照物質に関する事項
- ◆ 試験系に関する事項
- ◆ 予見することが出来なかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったこと
- ◆ 試験の実施方法に関する事項
- ◆ 生データの解析に関する統計学的方法に関する事項
- ◆ 試験成績及びその考察並びにこれらの要約
- ◆ 生データ及び標本の保存場所

- ◆ 試験責任者の署名
- ◆ 信頼性保証部門責任者の陳述書
- ◆ その他必要な事項
- ◆ 試験責任者の陳述書

施設名
と住所
照合

試験内容と
適合区分の
照合

有効期間の確認

署名(又は記名・捺
印)と年月日を確認



医療機器G L P 適合確認書

調査対象試験施設名	PMDA 株式会社 安全性試験研究センター
所在地	東京都千代田区霞が関三丁目3番2号
評価結果	適合 平成27年4月以前に発行された ものでは AあるいはB表記
適合性を確認した試験区分	In vitro毒性試験 In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験(急性全身毒性試験に限る) 一般毒性等に関する試験(局所性に限る) 血液適合性試験! 平成27年4月以前に発行された ものでは 試験種類を表記
備考	

上記施設は、「医療機器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」(平成17年厚生労働省令第37号)に適合することを認めます。
なお、独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、本確認書の有効期間内であれば、「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」の15(3)に基づく任意の調査ができるものとします。

平成●●年●●月●●日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 近藤 達也

PMDA 株式会社
代表取締役 安全 太郎 殿

GLP適合確認②

一最終報告書と試験一覧表一

最終報告書

- ◆ 表題と試験目的
- ◆ 試験施設の名称及び所在地
- ◆ 試験の開始日および終了日
- ◆ 試験責任者氏名及び試験に従事した者の氏名

- ◆ 被験物質及び対照物質に関する事項
- ◆ 試験系に関する事項
- ◆ 予見することが出来なかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったこと
- ◆ 試験の実施方法に関する事項
- ◆ 生データの解析に関する統計学的方法に関する事項
- ◆ 試験成績及びその考察並びにこれらの要約
- ◆ 生データ及び標本の保存場所

- ◆ 試験責任者の署名
- ◆ 信頼性保証部門責任者の陳述書
- ◆ その他必要な事項

- ◆ 試験責任者の陳述書

7. 申請に係る試験施設において過去3年以内に実施した医薬品等GLP適用試験の一覧表
 検査番号(検査種別)一覧表(2014/03/01～2014/12/31)

試験施設ID	試験種別	試験番号	試験責任者	被験物質名	試験表題	試験開始日	試験終了日
1. In vitro毒性試験							
GLP適合性調査試験	G-14-001	安全 太郎	安全 太郎	XYZレンズ	XYZレンズのチャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験	2014/6/10	2014/12/8
GLP適合性調査試験	G-15-003	信類 太郎	信類 太郎	シリコンゴムP	シリコンゴムPのV97細胞を用いた細胞毒性試験	2015/1/26	2015/3/29

- PMDAは適合性調査時に提出されたGLP適用試験一覧を所有している。
- 一覧表に掲載されていない試験はGLP適用試験とは認められない。
 * 調査を避けるために故意に一覧から外した？
- 但し、認証(承認)申請時より過去3年以内に実施されたものは別途確認



7. 申請に係る試験施設において過去3年以内に実施した医薬品等GLP適用試験の一覧表
 検査番号(検査種別)一覧表(2014/03/01～2014/12/31)

試験施設ID	試験種別	試験番号	試験責任者	被験物質名	試験表題	試験開始日	試験終了日
GLP適合性調査試験	A-14-002	保証 花子	保証 花子	カテーテルDA	カテーテルDAのマウスを用いた急性全身毒性試験	2014/5/6	2014/8/17
GLP適合性調査試験	S-15-001	信類 次郎	信類 次郎	PMフィルム	PMフィルムのラットを用いた亜急性毒性試験	2016/1/26	2015/9/18

GLP適合性調査申請施設において過去3年以内に実施した医療機器のGLP適用試験一覧表

In vitro毒性試験							
種類	試験番号	試験責任者	被験物質名	試験表題	試験開始日	試験終了日	
染色体異常試験	G-14-001	安全 太郎	XYZレンズ	XYZレンズのチャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験	2014/6/10	2014/12/8	
△△△	△△△	△△△	△△△	△△△	△△△	△△△	△△△
△△△	△△△	△△△	△△△	△△△			
細胞毒性試験	G-15-003	信類 太郎	シリコンゴムP	シリコンゴムPのV97細胞を用いた細胞毒性試験	2015/1/26	2015/3/29	
In vivo毒性試験							
種類	試験番号	試験責任者	被験物質名	試験表題	試験開始日	試験終了日	
急性全身毒性試験	A-14-002	保証 花子	カテーテルDA	カテーテルDAのマウスを用いた急性全身毒性試験	2014/5/6	2014/8/17	
△△△	△△△	△△△	△△△	△△△	△△△	△△△	△△△
△△△	△△△	△△△	△△△	△△△	△△△	△△△	△△△
亜急性毒性試験	S-15-001	信類 次郎	PMフィルム	PMフィルムのラットを用いた亜急性毒性試験	2016/1/26	2015/9/18	

GLP適合確認③ — 最終報告書 —

クラスⅢ認証の信頼性取扱い通知2.(1)

A-11-002

最終報告書

カテーテルDAのマウスを用いた急性全身毒性試験

試験番号: /

試験期間: 2014年5月6日-2014年8月17日

試験委託者
医薬品医療機器株式会社
〒100-0013 東京都千代田区霞が関●-●-2

試験実施施設
PMDA安全性研究センター
〒208-0001 世田谷区上用賀●-●-1

当該資料は原本を正確に複写したものであり、原本と相違ないことを保証します
PMDA安全センター
責任者 署名
日付 年 月 日

- ▶ 原本と相違ないことの確認
- ▶ 必要事項が記載されていることの確認

A-14-002
B-7539

2. 目次	試験責任者のGLP陳述書	2
1. GLP陳述書		2
2. 目次		3
3. 試験実施概要	試験施設(含む試験場所)	5
3.1 試験番号		5
3.2 試験表題		5
3 試験目的		5
4 試験委託者	試験期間	5
5 試験受託者		5
6 試験実施地		5
7 試験日程		5
8 試験責任者		6
9 試験担当者		6
3.10 予見するこ る事象及び	試験責任者の署名又は記名・捺印	6
3.11 資料保存		6
3.12 試験責任者の署名又は記名・なつ印		6
4. 要約		7
5. 緒言		8
6. 試験材料及び方	遵守したGLP 準拠した試験ガイドライン	9
6.1 被験物質及		9
6.1.1 被験物		9
6.1.2 抽出液		9
6.1.3 抽出溶媒		10
6.2 被験液の抽出		10
6.2.1 抽出条件の設定標準		10
6.8 群分け		13
6.9 投与経路及び投与回数とそれらの理由		13
6.10 投与方法及び観察期間		14
6.11 投与量及び群構成		14
6.12 投与用量の設定標準		14
7. 観察及び検査の方法		14
7.1 一般状態の観察		14
7.2 体重測定		14
7.3 病理学検査		14
8. 判定方法		15
9. 統計解析		15
10. 試験結果		16
10.1 一般状態		16
10.2 体重		16
10.3 病理学検査		16
11. 考察及び判定		17
信頼性保証陳述書	信頼性保証陳述書・捺印	46

- ▶ GLP省令においては最終報告書に記載しなければならない事項が定められている。
- ▶ OECDのGLP原則にも定められている。

GLP適合確認④

— 試験責任者の署名とGLP陳述書 —


A14-002

試験責任者の署名

試験番号 A-14-002

表題 カテーテルDAのマウスを用いた急性全身毒性試験

PMDA安全性研究センター
試験責任者

2014年8月7日
保証 花子 

A14-002

GLP陳述書(試験責任者陳述書)

試験番号 A-14-002

表題 カテーテルDAのマウスを用いた急性全身毒性試験

本試験は、「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施に関する省令(厚生労働省令37号:平成17年3月23日、一部改正 厚生労働省令115号 平成20年6月13日)を遵守して実施したものである。

PMDA安全性研究センター
試験責任者

2014年8月7日
保証 花子

- 最終報告書が試験責任者の責任によって作成されたことの確認
- 試験期間の確認
- GLP遵守が試験責任者により宣言されていることの確認

GLP適合確認⑤

クラスⅢ認証の信頼性取扱い通知2.(1)

— 信頼性保証陳述書 —

- ▶最終報告書には信頼性保証陳述書の添付が必要である。
- ▶試験の信頼性を確保する上で適切な試験の段階で調査されているか
- ▶最終報告書の訂正に対しても試験実施施設の信頼性保証部門による調査が必要であり、陳述書の作成もまた必要である。

信頼性保証陳述書

試験表題:カテーテルDAのマウスを用いた急性全身毒性試験
試験番号:A-14-002

本試験について信頼性保証部門は下記の通り調査を行った。

調査した試験の段階	調査年月日	試験責任者へ の		運営管理者へ の	
		報告年月日	報告年月日	報告年月日	報告年月日
試験計画書	2014年5月6日	2014年5月6日	2015年5月6日		
動物入荷	2014年5月15日	2014年5月15日	2015年5月16日		
検疫・馴化	△ △ △	△ △ △	△ △ △		
試験計画書変更書(1)	△ △ △	△ △ △	△ △ △		
被験物抽出	2014年5月23日	2014年5月23日	2014年5月23日		
群分け・体重測定・投与、一般状態観察	△ △ △	△ △ △	△ △ △		
剖検	△ △ △	△ △ △	△ △ △		
生データ	△ △ △	△ △ △	△ △ △		
最終報告書草案	2014年8月15日	2014年8月15日	2014年8月15日		
最終報告書	2014年8月17日	2014年8月17日	2014年8月17日		

本試験は「本試験は、「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施に関する省令(厚生労働省令37号:平成17年3月23日、一部改正 厚生労働省令115号 平成20年6月13日)を遵守して実施され、また、本報告書は試験方法が正確に記載され、生データが正確に反映していることを保証する

PMDA安全性研究センター
信頼性保証部門責任者

2014年8月17日

信頼 太郎 (信)

信頼性保証陳述書

試験表題:カテーテルDAのマウスを用いた急性全身毒性試験
試験番号:A-14-002

上記試験の最終報告書の訂正について信頼性保証部門は下記の通りが調査を行った。

調査した試験の段階	調査年月日	試験責任者へ の		運営管理者へ の	
		報告年月日	報告年月日	報告年月日	報告年月日
最終報告書訂正書 (1)	2015年12月8日	2015年12月8日	2015年12月8日		

本試験の最終報告書が、「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施に関する省令(厚生労働省令37号:平成17年3月23日、一部改正 厚生労働省令115号 平成20年6月13日および厚生労働省令第87号 平成26年7月30日)を遵守して訂正され、また、訂正内容が正確に反映していることを保証する。

PMDA安全性研究センター
信頼性保証部門責任者

2015年12月8日

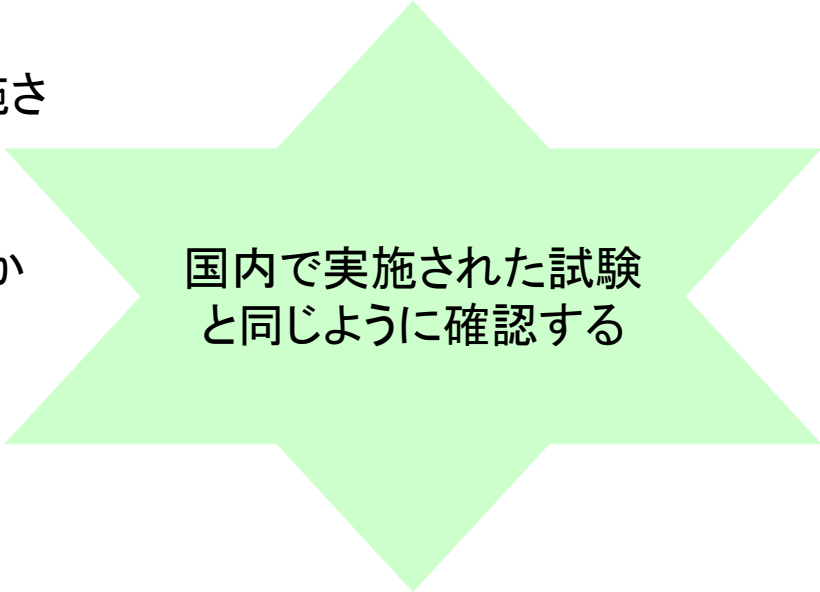
信頼 太郎 (信)

本日のお話

1. GLP試験とは
2. GLPデータ相互受け入れ制度について
3. GLP適合施設と適合試験の確認について
 - － 国内 －
 - － 海外 －

諸外国の施設で実施された試験のGLP適合確認①

1. OECD加盟国あるいはMAD参加国で実施された試験か
2. 適合施設で実施されたか
3. 適合を受けた試験の分野で実施されたか
4. 適合期間内に実施されたか
5. 試験責任者の陳述書は適切か
6. 信頼性保証陳述書は適切か



国内で実施された試験
と同じように確認する

諸外国の施設で実施された試験のGLP適合確認②

クラスⅢ認証の信頼性取扱い通知2.(2)

1. OECD加盟国あるいはMAD参加国で実施された試験か
2. 適合施設で実施されたか
3. 適合を受けた試験の分野で実施されたか
4. 適合期間内に実施されたか
5. 試験責任者の陳述書は適切か
6. 信頼性保証陳述書は適切か

MAD制度；非臨床データの相互受け入れ可能な国々

OECD加盟国

- | | | |
|--------------|-----------|----------------|
| <u>ヨーロッパ</u> | | <u>アメリカ大陸</u> |
| • アイスランド | • デンマーク | • アメリカ |
| • アイルランド | • ドイツ | • カナダ |
| • イギリス | • トルコ | • チリ |
| • イタリア | • ノルウェイ | • メキシコ |
| • エストニア | • ハンガリー | <u>アジア/太平洋</u> |
| • オーストリア | • フィンランド | • オーストラリア |
| • オランダ | • フランス | • 韓国 |
| • ギリシャ | • ベルギー | • 日本 |
| • スイス | • ポーランド | • ニュージーランド |
| • スウェーデン | • ポルトガル | <u>その他</u> |
| • スペイン | • ラトビア | • イスラエル |
| • スロバキア | • ルクセンブルグ | |
| • スロベニア | | |
| • チェコ | | |
- 計35カ国（2017年4月現在）

OECD非加盟国 MAD参加国

- 南アフリカ
- シンガポール
- インド
- ブラジル
- アルゼンチン
- マレーシア

OECD非加盟国 MAD暫定参加国

- タイ

加盟国・参加国のデータの受け入れ義務。加盟国・参加国側には受け入れ義務はない。

諸外国の施設で実施された試験のGLP適合確認③

1. OECD加盟国あるいはMAD参加国で実施された試験か
2. 適合施設で実施されたか
3. 適合を受けた試験の分野で実施されたか
4. 適合期間内に実施されたか
5. 試験責任者の陳述書は適切か
6. 信頼性保証陳述書は適切か

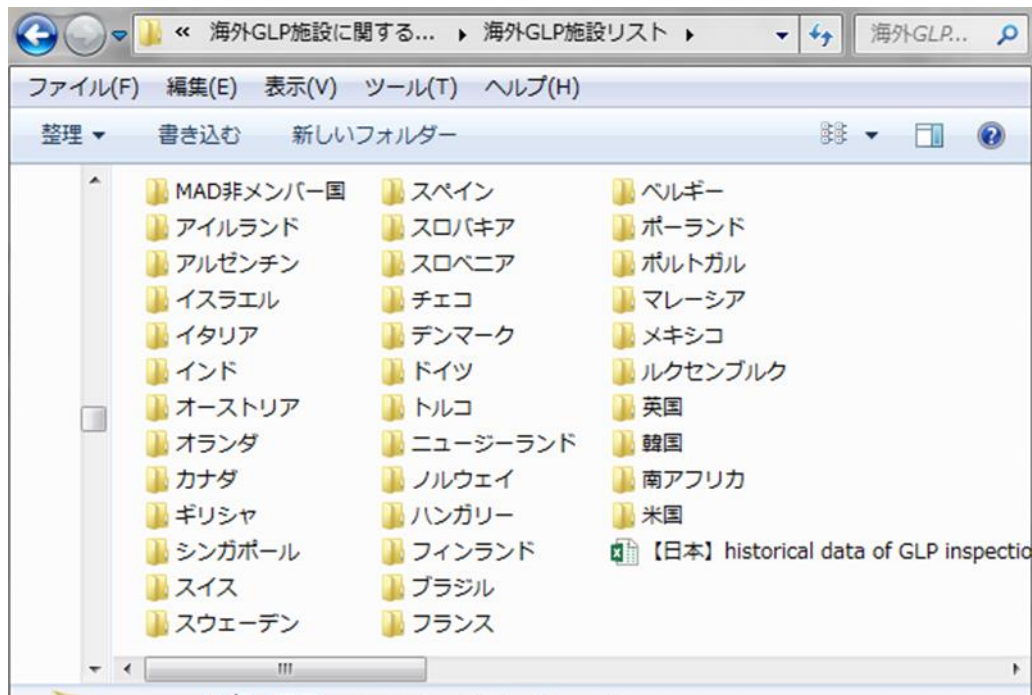
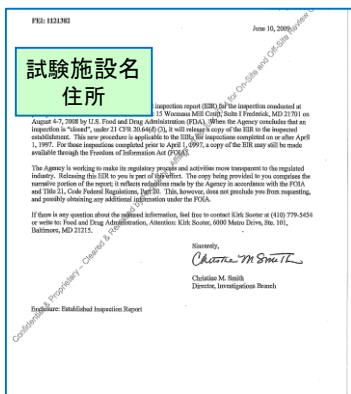
- PMDA信頼性保証部の所有しているOECD加盟国およびMAD参加国のGLP適合情報による確認(OECDから提供される全世界のGLP施設情報)
- FDAおよびEPAのHPで確認することもある。

➤ 申請書に添付される適合確認書 あるいは調査報告書の確認

クラスⅢ認証の信頼性
取扱い通知2.(2)
MHRAの適合確認書



クラスⅢ認証の信頼性
取扱い通知2.(3)
FDAの査察報告書



諸外国の施設で実施された試験のGLP適合確認④

1. OECD加盟国あるいはMAD参加国で実施された試験か
2. 適合施設で実施されたか
3. 適合を受けた試験の分野で実施されたか
4. 適合期間内に実施されたか
5. 試験責任者の陳述書は適切か
6. 信頼性保証陳述書は適切か

ANNUAL OVERVIEW OF TEST FACILITIES INSPECTED UNITED KINGDOM: OVERVIEW PREPARED 01MAR 2016

Shading identifies test facilities that have previously been members of the UK GLP compliance monitoring programme

TEST FACILITY	DATE OF INSPECTION	STATUS	NATURE OF INSPECTION	AREA OF EXPERTISE	REMARKS
AAAA Laboratories Address	10.2006	IC	Full	2,3,8	First in compliance 19-08-1998
	11.2008	IC	Full		
	02.2011	IC	Full		
	12.2013	IC	Full		
BBBB Center	07.2007	IC	Full	2, 5	First in compliance 30-08-2007
	11.2008	IC	Full		
	11.2010	IC	Full		
	11.2013	IC	Full		
	04.2006	IC	Full	2	First in compliance 16-08-2006 Removed from programme 19-03-2007 as no longer conducting GLP work
	RFP				
ABCD Services Address	04.2007	IC	Full	8	First in compliance 11-11-1997
	03.2009	IC	Full		
	05.2011	IC	Full		
	07.2014	IC	Full		

- 申請書に添付されているGLP適合に関する情報と照合・確認
- 最終報告書から読み取れる、試験施設名(試験場所名)、住所、試験の種類、試験期間との照合・確認

諸外国の施設で実施された試験のGLP適合確認⑤

1. OECD加盟国あるいはMAD参加国で実施された試験か
2. 適合施設で実施されたか
3. 適合を受けた試験の分野で実施されたか
4. 適合期間内に実施されたか
5. 試験責任者の陳述書は適切か
6. 信頼性保証陳述書は適切か

ANNUAL OVERVIEW OF TEST FACILITIES INSPECTED
 UNITED KINGDOM: OVERVIEW PREPARED 01MAR 2016
 Shading identifies test facilities that have previously been members of the UK GLP compliance monitoring programme

1. Residue studies	
GLP Compliance Status of test facilities	
IC	In compliance: no deviations were observed, or only minor deviations from GLP principles were observed, which were corrected.
NIC	Not in compliance with the GLP principles.
PEN	Pending: (Explanation given in "Remarks" field)
RFP	Removed from programme (Date and reason given in "Remarks" field)
Nature of Inspection	
Fac	Facility inspection (inspection of facilities and systems)
SA	Study Audit at the request of another regulatory authority
Full	Facility inspection + study audits
Re-I	Re-inspection (as follow up to full inspection)
Areas of expertise of the inspected test facility	
1.	Physico-chemical testing
2.	Toxicity studies
3.	Mutagenicity studies
4.	Environmental toxicity studies on aquatic or terrestrial organisms
5.	Studies on behaviour in water, soil and air: bio-accumulation
6.	Studies on effects on mesocosms and natural ecosystems
7.	Analytical or clinical chemistry
8.	Other: (as specified)

TEST FACILITY	DATE OF INSPECTION	STATUS	NATURE OF INSPECTION	AREA OF EXPERTISE	REMARKS
AAAA Laboratories	10.2006	IC	Full	2, 3, 7	First in compliance 19-08-1998
	11.2008	IC	Full		
	02.2011	IC	Full		
	12.2013	IC	Full		
BBBB Center	07.2007	IC	Full	2, 5	First in compliance 30-08-2007
	11.2008	IC	Full		
	11.2010	IC	Full		
	11.2013	IC	Full		
CCC Institute	04.2006	IC	Full	2	First in compliance 16-08-2006 Removed from programme 19-03-2007 as no longer conducting GLP work
ABCD Services	04.2007	IC	Full	8	First in compliance 11-11-1997
	03.2009	IC	Full		
	05.2011	IC	Full		

- AAAA Laboratories は英国において、1998年より、毒性試験、遺伝毒性試験および分析のGLP適合施設であることが確認できる。
- CCC Institute は2007.3.19にGLP適合施設から外れていることが確認できる。

諸外国の施設で実施された試験のGLP適合確認⑥

クラスⅢ認証の信頼性取扱い通知2.(1)

1. OECD加盟国あるいはMAD参加国で実施された試験か
2. 適合施設で実施されたか
3. 適合を受けた試験の分野で実施されたか
4. 適合期間内に実施されたか
5. 試験責任者の陳述書は適切か
6. 信頼性保証陳述書は適切か

AAAA Laboratories : AD-002

Compliance with Good Laboratory Practice

CP-6 : Comparative Toxicity Study by Weekly Intravenous (Bolus) Administration to Cynomolgus Monkeys for 4 Weeks

The study described in this report was conducted in compliance with the following Good Laboratory Practice standards and I consider the data generated to be valid.

The UK Good Laboratory Practice Regulations (Statutory Instrument 1999 No. 3106, as amended by Statutory Instrument 2004 No. 994).

OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997), ENV/MC/CHEM(98)17.

EC Commission Directive 2004/10/EC of 11 February 2004 (Official Journal No. L50/44).

The delegated phases (Bioanalysis and Immunogenicity) performed by the Principal Investigator was conducted in compliance with OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997), the UK Good Laboratory Practice Regulations (Statutory Instrument 1999 No. 3106, as amended by Statutory Instrument 2004 No. 994) and the EC Commission Directive 2004/10/EC of 11 February 2004 (Official Journal No L 50/44).

These principles of Good Laboratory Practice are accepted by the regulatory authorities of the United States of America and Japan on the basis of intergovernmental agreements.

13 March 2014
Date

Hyeon Ryu Lee D.V.M
Study Director
AAAA Laboratories

AAAA Laboratories : AD-002

Quality Assurance Statement

CP-6 : Comparative Toxicity Study by Weekly Intravenous (Bolus) Administration to Cynomolgus Monkeys for 4 Weeks

The following inspections and audits have been carried out in relation to this study:

Study Phase	Date(s) of Inspection	Date of Reporting to Study Director and Management
Protocol Audit	06 Sep 2013	06 Sep 2013
Protocol Amendment No.1	27 Sep 2013	27 Sep 2013
Study Set up	24 Sep 2013-27 Sep 2013, 02 Oct 2013	03 Oct 2013
Body Temperatures	10 Oct 2013	10 Oct 2013
Study Management and Conduct	17 Oct 2013	17 Oct 2013
Pre-terminal	24 Oct 2013	24 Oct 2013
Protocol Amendment No.2	25 Oct 2013	25 Oct 2013
Report Audit	09 Dec 2013	09 Dec 2013
	06 Dec 2013, 09 Dec 2013, 10 Dec 2013	10 Dec 2013
	10 Dec 2013-13 Dec 2013	13 Dec 2013
	16 Dec 2013-19 Dec 2013	19 Dec 2013
	31 Dec 2013	31 Dec 2013
	24 Dec 2013-02 Jan 2014	02 Jan 2014
	10 Mar 2014-12 Mar 2014	12 Mar 2014

In addition, process based inspections were conducted of other routine and repetitive procedures employed on this type of study at or about the time this study was in progress. Similarly an inspection of the facility where this study was conducted was carried out on an annual basis. These inspections were reported to Company Management.

Details of Quality Assurance inspections and audits relating to the bioanalysis and immunogenicity phases are indicated in the Test Site QA statements within the Principal Investigator's reports included as Annex 4 and Annex 6.

13 March 2014
Date

Kurt Lenacrt
Lead Auditor
Department of Quality Assurance
AAAA Laboratories

6

PMDAへのGLP適合施設確認照会①

クラスⅢ認証の信頼性取扱い通知2.(2)

登録認証機関は、「クラスⅢ認証の信頼性取扱い通知」2.(2)に基づき、生物学的安全性試験の実施施設がGLP適合施設であるか、確認の要否を検討すること。

- ① 機構が発行するGLP適合確認書が認証申請書に添付されていた場合、機構への確認照会は不要。
- ② 海外規制当局が発行するGLP適合確認書が認証申請書に添付されていた場合、以下の場合を除き、必ず機構へ確認照会すること。
 - 機構に確認照会済みのGLP適合確認書が認証申請書に添付されていた場合

PMDAへのGLP適合施設確認照会②

登録認証機関は、下記の資料をPMDA品質管理部登録認証機関監督課に簡易書留や配達証明等を利用し郵送にて提出すること。

- ① GLP適合施設確認申込書
- ② 平成26年11月20日付け薬食機参発1120第8号通知の2.(2)に示されたGLP適合確認書（写し）又は同通知2.(3)に示された資料
- ③ その他、必要な資料

場合によっては、海外の行政機関等に確認する必要があることから、「GLP適合施設確認申込書」に記載の「2.試験表題(試験項目)」、「3.試験実施時期」が記載されている最終報告書の一部(写し)を「GLP適合確認書(写し)」と併せて提出してください。

PMDAへのGLP適合施設確認照会③

年 月 日 No.GLP14-

GLP適合施設確認申込書

認証機関()
所属()
担当者名()
連絡先電話番号()
連絡先FAX番号()
連絡先メール()

1. 試験施設の名称及び所在地(海外施設の場合は国名)

- 複数場所試験の場合は、試験施設と試験場所を記載
- 正確な住所を記載

2. 試験表題(試験項目)

- 試験項目を記載するのではなく、最終報告書に記載されている試験タイトル名と施設固有の試験番号を記載

3. 試験実施時期

- 試験計画書に試験責任者が署名した日から最終報告書に署名した日

4. 提出資料

① GLP適合確認書(写し)

② その他の資料

No.は、「No.GLP14-A〇xx」のように付与してください。

1:西暦下2ケタ、A〇:登録番号、xx:各機関で付与した追い番

登録認証機関へのお願い

- ① 指定高度管理医療機器の認証申請に際し、生物学的安全性試験結果が添付されてきた場合、GLP適合施設の確認は、PMDA品質管理部登録認証機関監督課を通して行ってください。
- ② 添付された試験結果がGLP適合であるかの確認は、登録認証機関が行ってください。
(GLP適合施設確認申込書に記載された該当試験がGLP適合か否かは、PMDAでは判断しません。)

医療機器GLPは、医療機器の生物学的安全性試験データの信頼性の確保と医療機器審査の適正化と迅速化をはかり、より有効で、より安全な医療機器をより早く、医療現場に届けるものである。

ご清聴ありがとうございます。

補足スライド

GLP適合確認書の不適切事例

クラスⅢ認証の信頼性取扱い通知2.(2)

- ① 韓国: ISO/IEC 17025のCertificateが提出され、ISOと共にGLPの適合性も確認された、と説明があった。
- ② スウェーデン: スウェーデンにはGLPとGMPの両方を合わせたGLSなる独自の制度があり、試験施設はGLS適合の査察を受けた上でCertificateを入手していた。当該文書をもって(申請者は)GLP適合と判断した、と説明があった。
- ③ 米国: ある施設について、FDAのGLP査察結果を示したHPにVAI (Voluntary Action Indicated, マイナーな問題のみあり)と記載されていたが、Annual Overviewには、GLP不適合と書かれていた。→GLP適合性の最終的な結論は、FDAの審査部と共にくだされるため、FDAのHP上には掲載されない。