



第25回GLP研修会

令和元年10月21日 東京
令和元年10月25日 大阪

PMDAに対するOECD GLP査察現地評価結果と OECD GLPにおける最近の活動について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

信頼性保証部

調査役

染谷 仁

Outline

PMDAに対するOECD OSEの結果について

- 1. GLP査察現地評価（OSE）とは？**
- 2. OSE実施の概略**
- 3. OSE結果の概略**

OECD GLPにおける最近の活動について

- 1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況**
- 2. 各種文書作成の進捗状況**
- 3. OECD MADによる費用削減効果の試算**
- 4. ディスカッショングループの活動**
- 5. その他**

Outline

PMDAに対するOECD OSEの結果について

1. GLP査察現地評価（OSE）とは？
2. OSE実施の概略
3. OSE結果の概略

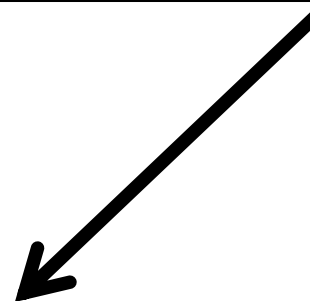
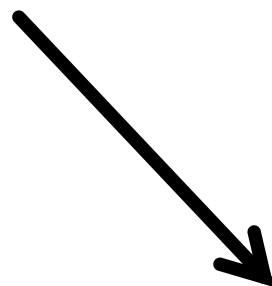
OECD GLPにおける最近の活動について

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. 各種文書作成の進捗状況
3. OECD MADによる費用削減効果の試算
4. ディスカッショングループの活動
5. その他

OECD GLPデータ相互受入(MAD)制度

OECD GLP原則

OECD Test Guidelines



Mutual Acceptance of Data (MAD)

- Avoids duplication of testing by industry
- Reduces use of animals
- Reduces trade barriers

Approx. 309 million EURO saved each year

MADに関するOECD理事会決定

1981年の理事会決定

ある加盟国内でOECDテストガイドラインとOECD GLP原則に従って実施された非臨床安全性試験は、他の加盟国へ受け入れの義務が生じる。

1989年の理事会決定

GLPに関しては査察が必要なため、GLP査察実施のために加盟国が遵守すべき事項を定める。

MADは加盟国間の信頼関係のみに依存しているため、これを確かなものにするため必要な情報交換をすることを定める。

On-site Evaluation Visits 1

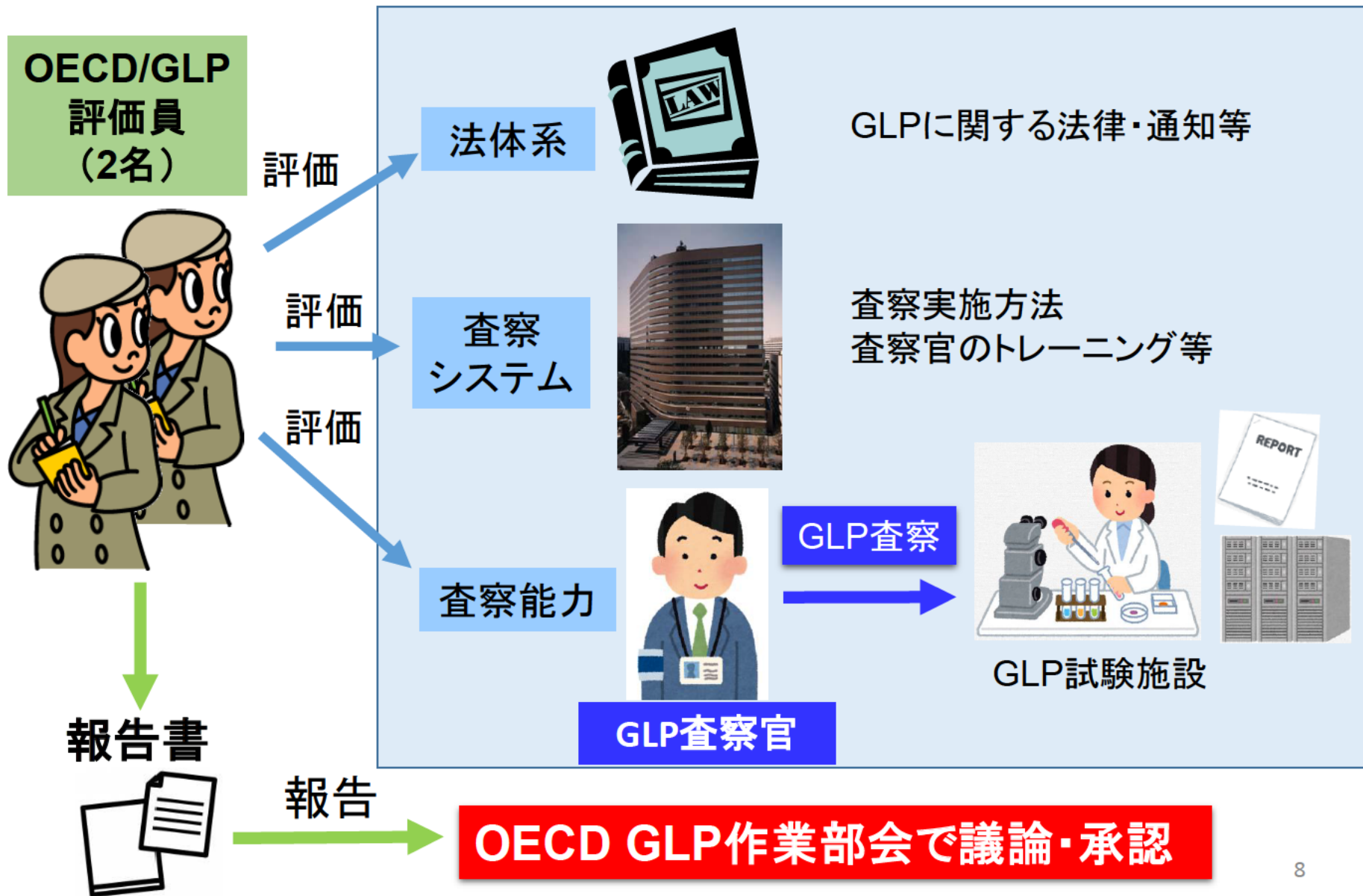
On-site evaluation visit (GLP査察現地評価)の目的

書面等での情報交換だけではなく、相互に実際のGLP査察を評価し合うことによって、加盟国間の更なる信頼関係を醸成すること。

On-site Evaluation Visits 2

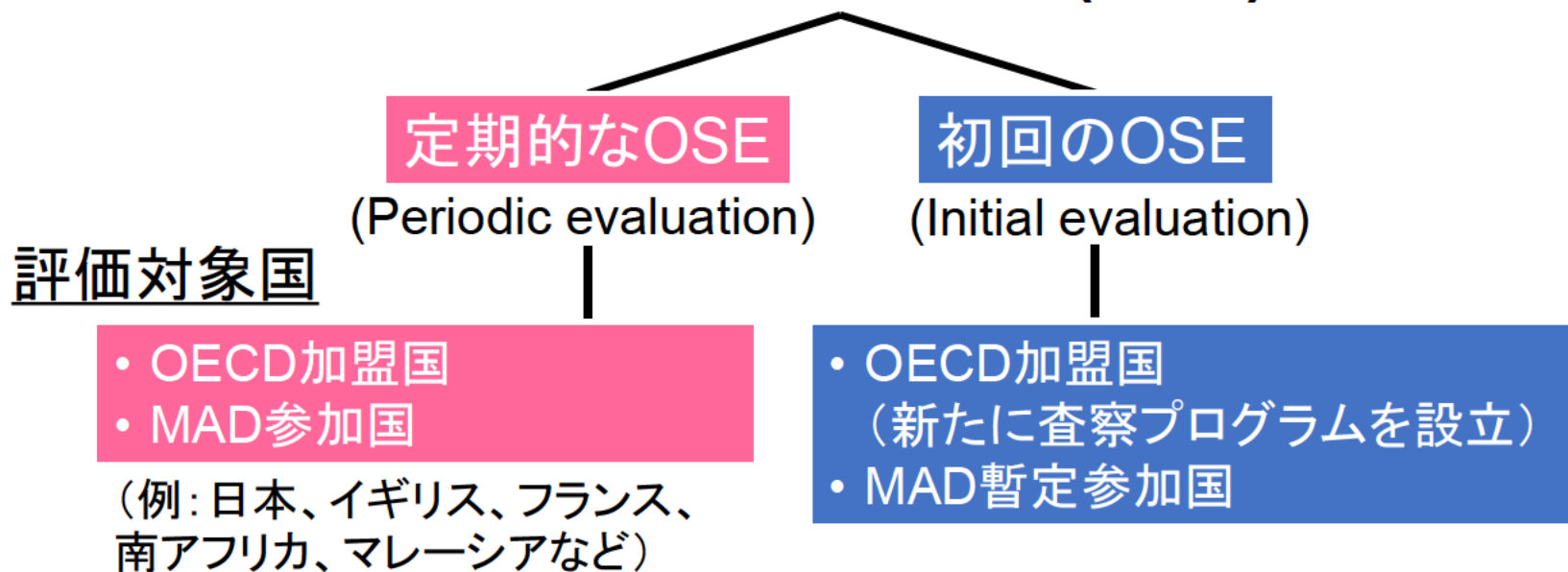
- ◆ 1998–2001 にpilot project (MJV) を試行した後、2002年に本施行を決定
- ◆ 加盟全査察当局(約50)を10年かけて実施
(従って毎年約4～5プログラムの評価を実施)
- ◆ First Round は、2008年から2017年の10年間
- ◆ Second Round は、2018年から2027年の10年間
- ◆ PMDAは2008年(1回目)と**2018年(2回目)**に受けた
- ◆ 評価員は原則2名で、PMDAからも継続的に評価員を派遣

On-site Evaluation Visits 3



On-site Evaluation Visits 4

On-Site Evaluation (OSE)



	定期的なOSE	初回のOSE
評価の頻度	10年に1回	不定期(対象国の準備が整い次第)
評価員の数	基本的に2人	基本的に3人
目的	相互の信頼性醸成・透明化	査察システム・能力の適切性

Outline

PMDAに対するOECD OSEの結果について

1. GLP査察現地評価（OSE）とは？
2. **OSE実施の概略**
3. OSE結果の概略

OECD GLPにおける最近の活動について

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. 各種文書作成の進捗状況
3. OECD MADによる費用削減効果の試算
4. ディスカッショングループの活動
5. その他

PMDAに対するOECD OSE実施の概略

日時：2018年10月5日～12日（計6日間）

評価チーム：

Fimea（フィンランド医薬当局）から1名（Lead）

HSA（シンガポール医薬当局）から1名

大まかなスケジュール：

1日目：PMDA会議室でのOpening Meeting

2～5日目：調査対象施設にてGLP調査オブサーブ

6日目：PMDA会議室でのClosing Meeting

Opening Meetingの概略

[AM] PMDAより評価チームへ説明

1. PMDAの組織・業務内容紹介
2. PMDAが行うGLP調査業務の説明
3. GLP調査対象施設の紹介

[PM] 評価チーム主導による議論

OSEレポートテンプレートに記載されている各設問(Section0-6)に関する詳細なディスカッション

OSEレポートテンプレート

(査察プログラムの運営状況)

- Section 0: 国内査察機関が複数ある場合の当該機関間での調整状況
- Section 1: 査察プログラムの管理運営
- Section 2: 守秘義務規定
- Section 3: 査察官の構成と訓練状況
- Section 4: 査察実施の手順
- Section 5: 査察実施後の手続き
- Section 6: 査察結果に対する不服申し立て

(査察オブザーブの結果)

- Section 7: オブザーブした査察(施設査察)の所見
- Section 8: オブザーブした査察(スタディオーデイト)の所見
- Section 9: 複数場所試験に対する査察
- Section 10: 査察報告書に対する評価

(評価チームの総合的な評価結果)

- Section 11: 評価チームの結論
- Section 12: 評価チームからOECD GLP WGへの推奨事項

GLP調査オブザーブの概略

- PMDA調査員:2名
通常のGLP調査と同様に実施
(調査員と施設側のやり取りは全て日本語)
- 評価員への説明者(PMDA職員):2名
調査員と施設側とのやり取りを英語で説明
(逐次通訳的ではなく、大まかな内容を説明)
- 施設側にExtraで対応をお願いした事項
 - 施設概要のうち、項目名のみの英訳
 - SOP一覧の英訳
 - 評価員に対する秘密保持誓約書(必要に応じて)
 - 調査初日オープニングでの施設概略説明(英語)

Closing Meetingの概略

[AM]オブザーブした内容に関する質疑応答

[PM] 暫定評価結果・講評

(暫定評価)

OECD GLP文書No.2及びNo.3からの逸脱は
軽微なものも含めてなかった。

ただし、評価チームからは、今後のより良いGLPプログラム運営のため、いくつかのコメントが口頭で伝達された。例えば：

- ・ 決定プロセスの透明性を確保するため、PMDAが作成する調査報告書は、結果通知と共に対象施設側に提示してはどうか。
- ・ GLP調査には、時々PMDA審査部などが帯同するようだが、この同行者の役割をSOPに明記してはどうか。

Outline

PMDAに対するOECD OSEの結果について

1. GLP査察現地評価（OSE）とは？
2. OSE実施の概略
3. **OSE結果の概略**

OECD GLPにおける最近の活動について

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. 各種文書作成の進捗状況
3. OECD MADによる費用削減効果の試算
4. ディスカッショングループの活動
5. その他

OECD GLP作業部会会合での議論1

レポートに記載された評価チームの結論

- 逸脱事項なし。PMDAのGLP査察システム・能力はOECDの要求を満たしていた。
- PMDAは教育されたGLP査察官を十分に確保しており、試験を理解・査察するために十分な専門性・科学的知識も有していた。評価した査察官は、査察に際し、非常にプロフェッショナル、かつ、自信に満ち、細部に渡り注意深く、十分な準備も行っていた。また、注意深く、かつ、徹底的に生データを含む試験関係資料を調査し、試験の再構築性を確認していた。さらに、問題点を的確に抽出する能力も有していた。時間管理や査察官の間で頻繁に情報共有するなど調整状況も良好であり、試験施設側とも適度な緊張と良好なコミュニケーションを維持出来ていた。



評価チームの結論が問題なく承認された

(会合中メンバーからの質問はレポートの記載内容に関しての照会事項1点のみであった)

OECD GLP作業部会会合での議論2

OSEレポートテンプレートには、Appendixの一つとして、「他のGLP査察当局も参考とすべき良い点」を記載する項目がある。



当該レポートには以下の2点が挙げられていた:

- PMDAのHPで公表している「GLPチェックリスト」は、各施設が自らのGLPシステムを発展させるために役立つと思われる。
- ラボツアーでは、査察官は各種文書や記録の原本を(査察官の控室だけではなく)主にそれらが使われている、若しくは作成された場所にて確認していた。これにより、査察官は、1)これらがそこで利用可能か否か、2)どこでそれらが必要か、3)それらがどのように保管されているか、についてのより深い理解ができる。

Outline

PMDAに対するOECD OSEの結果について

1. GLP査察現地評価（OSE）とは？
2. OSE実施の概略
3. OSE結果の概略

OECD GLPにおける最近の活動について

1. **OECD加盟国及びMAD参加国の現況**
2. 各種文書作成の進捗状況
3. OECD MADによる費用削減効果の試算
4. ディスカッショングループの活動
5. その他

OECD加盟国

OECD加盟国：36カ国（2019年9月現在）

ただし、コロンビアが37番目の加盟国となることが決まっている

EU

- | | |
|-------------------|-------------------------|
| 1. Austria | 13. Latvia (2016.07) |
| 2. Belgium | 14. Luxembourg |
| 3. Czech Republic | 15. Netherlands |
| 4. Denmark | 16. Poland |
| 5. Estonia | 17. Portugal |
| 6. Finland | 18. Slovak Republic |
| 7. France | 19. Slovenia |
| 8. Germany | 20. Spain |
| 9. Greece | 21. Sweden |
| 10. Hungary | 22. United Kingdom |
| 11. Ireland | 23. Lithuania (2018.07) |
| 12. Italy | |

European Non-EU

1. Iceland
2. Norway
3. Switzerland
4. Turkey

America

1. Canada
2. Chili
3. Mexico
4. United States

Asia - Pacific

1. Australia
2. New Zealand
3. Japan (1964)
4. Korea

Other

1. Israel

OECD MAD 参加国

計6か国 (2019年9月現在) 1か国のみ



MADに関して
加盟国と同じ権利と義務



MADに関して
データの受け入れは一方通行
加盟国からのデータには受入義務がある一方、
加盟国側には当該国からの受入義務はない。

()内: 参加年

第33回 OECD GLP作業部会会合

日 時: 2019年3月5日-7日 (5日: optional session)

場 所: フランス、パリ

参 加: OECD加盟国 (32カ国)

MAD参加国 (5カ国)

オブザーバー (8カ国・地域)

日 本: PMDA 2名

他プログラム 8名の計10名

議 長: Christoph Moor氏 (FOEN、スイス)

副議長: Louise Calder氏 (NATA、オーストラリア)

Outline

PMDAに対するOECD OSEの結果について

1. GLP査察現地評価（OSE）とは？
2. OSE実施の概略
3. OSE結果の概略

OECD GLPにおける最近の活動について

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. 各種文書作成の進捗状況
3. OECD MADによる費用削減効果の試算
4. ディスカッショングループの活動
5. その他

近年発行された各種文書まとめ

2014

- ◆ 病理ピアレビュー実施に関するガイダンス文書 (No.16)
- ◆ FAQ Vol. 1: 信頼性保証

2016

- ◆ コンピュータシステムに関するガイダンス文書 (No.17)
- ◆ GLP原則とISO/IEC17025との関係に関するポジションペーパー (No.18)
- ◆ FAQ Vol. 2: 最終報告書/測定法バリデーション

2017

- ◆ FAQ Vol. 3: 病理ピアレビュー/Softwareのバリデーション

2018

- ◆ FAQ Vol. 4: 委託者等の責務/資料保存/IT/その他
- ◆ 被験物質の取扱いに関するガイダンス文書 (No.19)

OECD各種文書の入手先 (OECDホームページ)

ood-laboratory-practiceglp.htm

OECD
BETTER POLICIES FOR BETTER LIVES

OECD Home About Countries Topics Français

OECD Home > Chemical safety and biosafety > Testing of chemicals > Good Laboratory Practice (GLP)

Good Laboratory Practice (GLP)

The OECD Principles of Good Laboratory Practice (GLP) ensure the generation of high quality and reliable test data related to the safety of industrial chemical substances and preparations. The principles have been created in the context of harmonising testing procedures for the Mutual Acceptance of Data (MAD).

Mutual Acceptance of Data

The MAD system helps to avoid conflicting or duplicative national requirements, provides a common basis for co-operation among national authorities and avoids creating non-tariff barriers to trade. OECD countries and full adherents have agreed that a safety test carried out in accordance with the OECD Test Guidelines and Principles of Good Laboratory Practice in one OECD country must be accepted by other OECD countries for assessment purposes. This is the concept of "tested once, accepted for assessment everywhere". This saves the chemicals industry the expense of duplicate testing for products which are marketed in more than one country.

* While the receiving government must accept the study, how it interprets study results is its own prerogative.

Did you know?

By reducing duplication, and creating a framework for the sharing of work, the MAD system saves governments and industry around **€ 309 million each year**, as well as reduces the number of animals used in such testing.

Good Laboratory Practice

- > Overview of GLP
- > OECD Principles of GLP

Mutual Acceptance of Data (MAD)

- > Overview of MAD
- > Non-members who adhere to MAD
- > Status of National GLP Compliance Monitoring Programmes which participate in MAD
- > Links to National Web Sites on GLP
- > Test Guidelines Programme

Documents

- > Guidance Documents for GLP and Compliance Monitoring
- > Frequently Asked Questions on Technical Issues
- > Draft Guidance Documents for Public Comments
- > General Questions and Answers about OECD GLP and MAD

OECD Council Acts related to MAD

- > Overview of Council Acts
- > Decision concerning Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals – Council Act C(81)30
- > Decision Recommendation on Compliance with Principles of GLP – Council Act C(89)82

審査当局のためのガイダンス文書1

【背景】

加盟国では、提出された資料（非臨床安全性試験の最終報告書）のGLP適合性を査察当局（Monitoring Authority: MA）ではなく、審査当局（Receiving Authority: RA）が判断するケースが少なくない。このため、RAが適切に当該資料のGLP適合性を判断する指針が必要

【今までの経緯】

- 2017年の会合で初めて提案（オランダ）され、作業を進めることが合意（PMDAも作成グループとして参加）
- 2018年の会合で文書案が提示され、正式発行に向けて作業を進めることが合意
- 2019年の会合で改訂案が提示され、内容に関して大筋の合意（なお、文書の性格上、パブコメは実施されないこととなった）



OECD 文書 No.20として2019年7月に正式発行

審査当局のためのガイダンス文書2

1. 緒言
2. 適用範囲
3. ガイダンスを理解するために重要なコンセプト
 - OECD MAD
 - 査察情報交換(年次報告書: Annual Overview)
 - 試験責任者によるGLP適合陳述書
4. 提出された資料のGLP適合性確認方法
 - 試験施設/試験場所のGLP適合性確認
 - 最終報告書にあるGLP関連状況の確認方法
 - GLP適合性に疑義があった場合の対応方法
5. まとめ



審査当局向けガイダンスだが、承認申請者にとっても、非臨床安全性試験のGLP適合性を確認するために参考となる

FAQ Vol. 5 (試験場所選定について)1

【背景】

国際的に実施される複数場所試験において、当該国(OECD MAD国)の査察実績がない試験場所で作成されたGLPデータは、MADの対象外であるが、一方で、このような試験場所を選定せざるを得ないこともある。このような場合、試験施設はどのように対応すべきかの指針が必要

【今までの経緯】

- 2017年の会合にて、オランダとイギリスより、本件に関する問題解決に向けた提案があり、FAQとして文書化を進めることが合意された。
- 2018年の会合にて、文書初案が提示されたが、本件に対してどのような対応をすべきか(例えば、「そもそも法的にそのような試験場所で試験を実施することが可能か」、「SD陳述書にはどのように記載すべきか」など)に関して各国の見解の違いが浮き彫りになったため、WGに対して[アンケート調査](#)を実施することとなった。また、当該文書はFAQとして文書化するか、又は「審査当局のためのガイダンス」に内容を盛り込む方が良いかも含めて、次回会合で議論することとなった。



2019年の会合

アンケート結果が提示され、本件に対する各国の見解は相違が大きく、合意は困難なことが確認された。ただし、「審査当局のためのガイダンス」に、試験場所選定における潜在的リスクに関する内容を盛り込むことが合意された。

FAQ Vol. 5 (試験場所選定について)2

審査当局のためのガイダンス文書に盛り込まれた事項

4.1 Verification of GLP compliance status of a test facility or test site

Finally, the compliance status might not be known because the test facility or test site was never inspected, for example in case there is no GLP monitoring program of periodic inspections. **Where the GLP status of the test facility or test site cannot be confirmed, GLP claims on the submitted data should not be accepted.**

4.2 Verification of GLP-related aspects of a study report

The claim of compliance does not equate to any guarantee of verification by a GLPMA. For that reason **the GLP status of the test facility and, if applicable, test site(s) should be checked** (see Section 4.1).

Data Integrityに関する文書

2017年のGLP作業部会会合

英国の医薬当局(MHRA)により作成された Data Integrity に関するガイダンス案をもとに、GLPに特化した文書の作成を提案し、合意された。

2018年のGLP作業部会会合

英国産業界やWGからのコメントを反映した改訂版が提示された。OECD No.17との整合性を確認し、新しい改訂版を作成することが合意された。

2019年のGLP作業部会会合

2018年の会合で挙げたコメントを反映した再改訂版が提示された。内容について大筋では合意されたものの、まだいくつか解決すべき点が残っているため、これに対応した上で、再度のコメンティングラウンドを行うこととなった。その後、パブコメを実施する予定。

Outline

PMDAに対するOECD OSEの結果について

1. GLP査察現地評価（OSE）とは？
2. OSE実施の概略
3. OSE結果の概略

OECD GLPにおける最近の活動について

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. 各種文書作成の進捗状況
3. **OECD MADによる費用削減効果の試算**
4. ディスカッショングループの活動
5. その他

OECD MADによる費用削減効果の試算



Saving Costs in Chemicals Management

HOW THE OECD ENSURES BENEFITS TO SOCIETY



- OECD MADにより世界中でどの程度の費用削減が可能かを試算
- OECD MADの維持・普及に重要な役割を果たすもの
- 過去に2回(1998年と2010年)の試算が行われ、この結果は公表されている
- 最近、3回目の試算が行われ、2019年1月にその結果が公表された

OECD MADによる正味の削減額(2019年)

Savings

From no repeat pesticide testing		EUR 206 937 500
From no repeat new industrial chemical testing	MAD	EUR 44 728 943
From no repeat biocide testing		EUR 61 250 000
From no repeat existing chemical testing		EUR 780 570
From harmonised pesticide monographs		EUR 2 218 145
From harmonised pesticide dossiers		EUR 1 951 125
Savings subtotal (rounded)		EUR 317 870 000

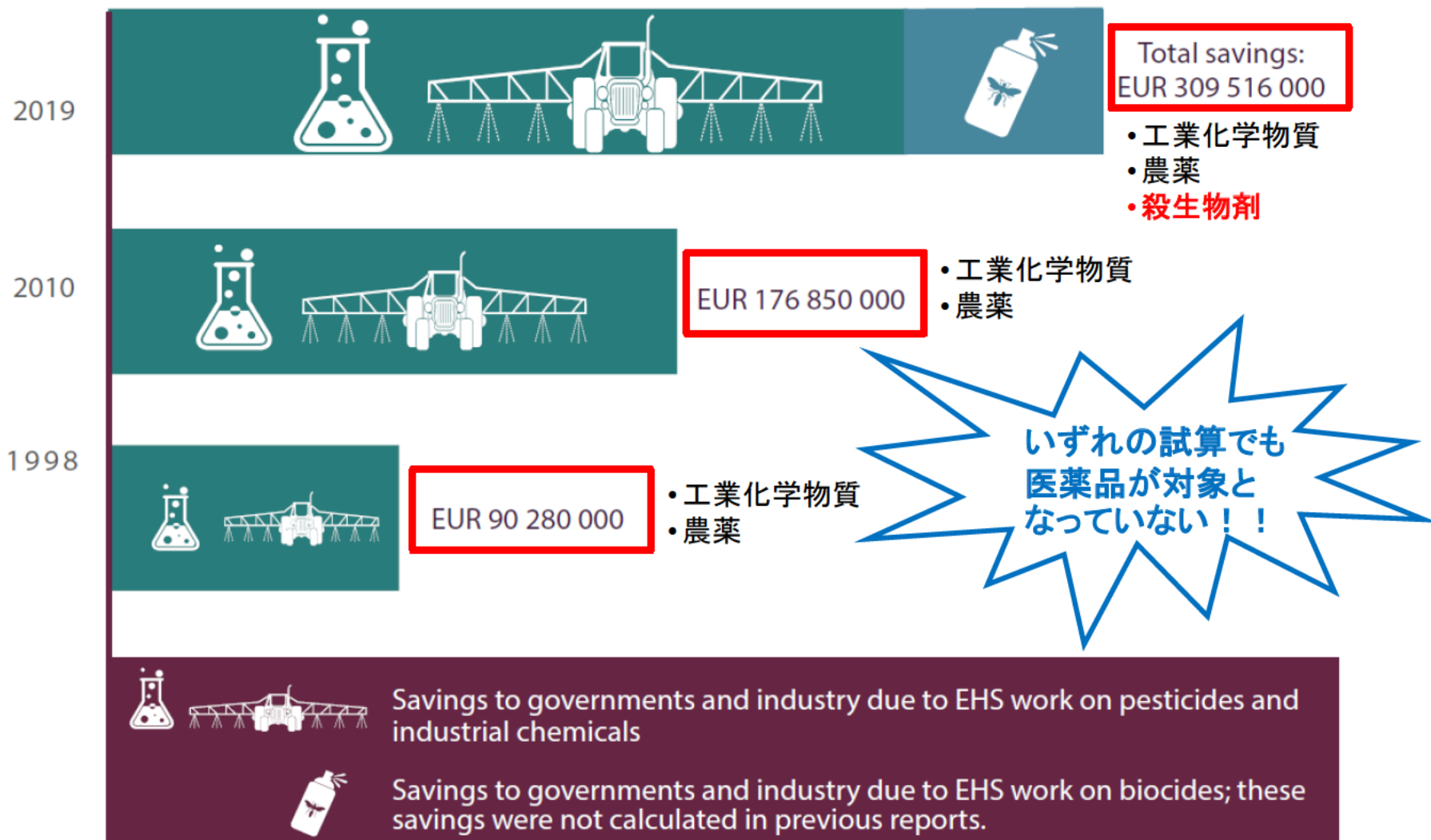
Costs

Country participation in the EHS Programme	EUR 4 290 000
OECD Secretariat	EUR 4 545 000
Costs subtotal (rounded)	EUR 8 835 000

Net savings (rounded) EUR 309 035 000

Reduction in animals needed for testing new industrial chemicals
32 702

OECD MADによる削減額の推移



Note: Figures have been adjusted for inflation.

医薬品による削減効果試算の経緯

2018年4月：医薬品の削減効果を試算するため加盟
主要国製薬業界団体に対してアンケート
を実施

2019年1月：日本以外からの結果が集まらず、医薬
以外の化学物質にて削減効果を試算

2019年3月：OECD GLPWG会合にて、医薬品の削減
効果は今ある数値に大きなインパクトが
予想されるため再度のチャレンジを決定

2019年6-7月：PMDAを含むサブグループにてアン
ケート設問等の再検討を実施

2019年8月：主要加盟国にてアンケートを実施

Outline

PMDAに対するOECD OSEの結果について

1. GLP査察現地評価（OSE）とは？
2. OSE実施の概略
3. OSE結果の概略

OECD GLPにおける最近の活動について

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. 各種文書作成の進捗状況
3. OECD MADによる費用削減効果の試算
4. ディスカッショングループの活動
5. その他

ディスカッショングループとは？

2008年に業界側より、「OECD加盟国の査察当局間でGLP原則に関する解釈・指摘に相違が見られる」ことが事例を挙げて多数発表されたことを受けて設立された、**業界側と査察当局 (OECD WG) 側とが定期的に議論をする枠組み**

■ 2011年～2018年の活動 (1stラウンド)

産業界に対して以下のトピックスについてコメントを求め：

1. 各国GLP査察当局による指摘の相違について
2. 最新技術にGLPを適用する問題点について

寄せられた100を超えるコメントから主要なものを選択し、テーマ毎に「ガイダンス文書」の発行、又は「FAQ (Frequently Asked Questions)」として公表することを目標に活動した。

ディスカッショングループ活動の成果

最近発行された以下の文書(9つ)のうち、5つがこの活動によるもの★

2014

- ◆ 病理ピアレビュー実施に関するガイダンス文書 (No.16)
- ◆ FAQ Vol. 1: 信頼性保証 ★

2016

- ◆ コンピュータシステムに関するガイダンス文書 (No.17) ★
- ◆ GLP原則とISO/IEC17025との関係に関するポジションペーパー (No.18)
- ◆ FAQ Vol. 2: 最終報告書/測定法バリデーション ★

2017

- ◆ FAQ Vol. 3: 病理ピアレビュー/Softwareのバリデーション

2018

- ◆ FAQ Vol. 4: 委託者等の責務/資料保存/IT/その他 ★
- ◆ 被験物質の取扱いに関するガイダンス文書 (No.19) ★

2019

- ◆ 審査当局のためのガイダンス文書 (No.20)

ディスカッショングループの今後 (2ndラウンド)

■ 2018年

産業界に対して新たに以下のトピックスについてコメントを求めた

1. 第33回OECD GLP作業部会会合(2019年)で検討して欲しいGLPに関する問題及び懸念事項
2. 産業界から提示された問題点について、GLP作業部会のこれまでの成果が産業界の期待を満たしているかどうか

■ 2019年のWG会合

小グループを結成し、全てのコメントを分析することとなった。具体的には、回答が必要なものとそうでないものに大別し、回答が必要なものについては、どのように回答するか(すなわち、新たなガイダンス文書、若しくはFAQを作成するか否か)について、次回WG会合までに提案することが合意された。

Outline

PMDAに対するOECD OSEの結果について

1. GLP査察現地評価（OSE）とは？
2. OSE実施の概略
3. OSE結果の概略

OECD GLPにおける最近の活動について

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. 各種文書作成の進捗状況
3. OECD MADによる費用削減効果の試算
4. ディスカッショングループの活動
5. その他

その他の事項

- 2018年に実施された定期OSE(PMDAを含めて3プログラム)の結果報告と議論
- OSEをより適切に実施するための(評価員用) Best Practice Guide作成の提案
- GLPプログラム設立準備状況報告(コロンビア)
- “in silico”試験(すなわち、QSAR等の毒性予測システム)のGLP適用の是非に関する議論
- 第14回GLP査察官トレーニングコース(南アフリカ:2019年10月開催)の準備状況報告
- 次回会合の日時(2月)と開催場所(仙台)

まとめ

- PMDAに対する定期OSE(2nd ラウンド)は2018年10月に滞りなく実施され、評価員及びWGより高評価を受けた。
- 「審査当局のためのガイダンス文書」は2019年7月にOECD文書No.20として発行された。承認申請者がGLP試験の適合性を確認する際などに参考として頂きたい。
- 「Data Integrityに関するガイダンス」は議論の継続、FAQ Vol.5(試験場所選定)は文書化の断念を決定した。
- OECD MADによる費用削減効果の試算結果は2019年1月に公表された。現在、医薬品による削減効果を加えるべく試算作業を進めている。
- ディスカッショングループでは2nd ラウンドが開始され、次回会合にて、寄せられたコメントに対する回答方法が議論される予定。

ご清聴有り難うございました。

今後ともGLP適合性調査へのご協力宜しくお願い申し上げます。