

GLP適合性調査の指摘事項の紹介 及び質問に対する回答

(独)医薬品医療機器総合機構
信頼性保証部 関田清司

指摘事項の紹介 (指摘事項とその背景)

紹介する指摘事項

- ◆ 2013年7月～2014年6月に開催されたGLP評価委員会で確定された指摘事項(自主的検討事項)の一部
- ◆ 評価を受けた施設数は、26施設
 - 医薬品／医療機器： 3 施設
 - 医薬品： 21 施設
 - 医療機器： 2 施設

目 的

- ▶ 指摘事項例の紹介は、他施設の指摘事項と運用状況を理解して頂き、自施設運用の参考に資する事を目的とし行うものである。

資料保存に関する指摘(1)

－試験関係資料の資料保存施設への移管時期－

- ▶ 試験が終了した関係資料は、SOPに従って適切な時期に資料保存施設に移管すること。
- ▶ 資料保存施設にて保存すべき資料は適切な時期に資料保存施設に移管すること。
- ▶ GLP省令施行通知の第18条関係ウで規定する資料は適切な時期に資料保存施設に移管すること。

指摘事項と背景

-試験関係資料の資料保存施設への移管時期-

▶ 背景

SOPでは、「最終報告書提出後1ヶ月を目途に最終報告書と関連資料を資料保存施設に移管する」と規定していたが、3～4ヶ月以上経ってから移管していた。



▶ 指摘事項

試験が終了した関係資料は、SOPに従って適切な時期に資料保存施設に移管すること。

指摘事項と背景

-試験関係資料の資料保存施設への移管時期-

▶ 背景

運営管理者の一時保管庫に、職員の研修記録、経歴、職務分掌を記した書類や旧版のSOP原本が、まだスペースがあるという理由で保存されていた。



▶ 指摘事項

資料保存施設にて保存すべき資料は適切な時期に資料保存施設に移管すること。

指摘事項と背景

-試験関係資料の資料保存施設への移管時期-

▶ 背景

1) 運営管理者の一時保管庫に**数年以上前に廃止されたSOP**が保存されていた。

2) **3年を越えるような**主計画表等(運営管理者)、調査報告書(信頼性保証部門責任者)が一時保管庫に保存されていた。



▶ 指摘事項

GLP省令施行通知の第18条関係ウで規定する資料は適切な時期に資料保存施設に移管すること。

資料保存に関する指摘(2)

-保存資料の紛失・散逸、差し替え等を防ぐ方策-

- ▶ 資料保存施設に保存されている機器点検記録などの試験共通資料について、紛失・散逸を防ぐ方策を検討すること。
- ▶ 資料保存施設に保存する試験資料について、紛失、散逸、差し替え等を防ぐ方策を検討すること。

指摘事項と背景

-保存資料の紛失・散逸、差し替え等を防ぐ方策-

▶ 背景

試験固有の関係資料については目録の作成及び封印が行われ適切に管理されていたが、試験に共通する資料(機器の点検記録など)については、目録の作成はあったものの簡単に取り外しが出来るバインダーに保管され、貸し出しされていた。



▶ 指摘事項

資料保存施設に保存されている機器点検記録などの試験共通資料について、紛失・散逸を防ぐ方策を検討すること。

指摘事項と背景

-保存資料の紛失・散逸、差し替え等を防ぐ方策-

▶ 背景

試験資料の試験責任者より資料保存施設管理責任者への移管時、あるいは貸し出し資料返却時の確認方法について、試験責任者が作成する目次(ページ数の記載、確認はない)を基に確認が行われていた。また、資料は取り外し可能なファイルにより保存され、貸し出しも行われていた。



▶ 指摘事項

資料保存施設に保存する試験資料について、紛失散逸、差し替え等を防ぐ方策を検討すること。

電子データの管理に関する指摘

- ▶ サーバー上に保存されている生データも、資料保存施設管理責任者の下で管理すること。
- ▶ ハードディスク上に保存されている環境モニタリングに関する生データも資料保存施設管理責任者の下で管理すること。

指摘事項と背景

-電子データの管理に関する指摘-

▶ 背景

集中監視システムの温湿度生データは、電子媒体として集中監視室のサーバー上に継続蓄積し、施設管理責任者が管理していた。



▶ 指摘事項

サーバー上に保存されている生データも、資料保存施設管理責任者の下で管理すること。

指摘事項と背景

-電子データの管理に関する指摘-

▶ 背景

飼育室などの温湿度記録は、システムより収集されハードディスク内に保存される磁気データを生データと定義していたが、ハードディスク内に**継続蓄積されるのみ**で資料保存施設管理責任者へ移管されていなかった。



▶ 指摘事項

ハードディスク上に保存されている環境モニタリングに関する生データも資料保存施設管理責任者の下で管理すること。

被験物質の情報入手に関する指摘

(主に医療機器)

- ▶ 被験物質に関する情報(特性、安定性等)は、情報提供者の責任を明確にした上で入手すること。
- ▶ 被験物質に関する情報(特性、安定性等)を入手する際には、情報提供者の責任を明確にした上で入手すること。
- ▶ 被験物質に関する情報(特性、安定性等)を入手する際には、情報提供者の責任が明確な書式で入手すること。

指摘事項と背景

-被験物質の情報入手に関する指摘-

▶ 背景

被験物質の特性・安定性に関する情報を試験施設が用意した書式に記入してもらったことで入手していたが、**情報提供者の記名・捺印又は署名等がされておらず**、情報の正確性に関する責任の所在が不明であった。



▶ 指摘事項

被験物質に関する情報(特性、安定性等)は、情報提供者の責任を明確にした上で入手すること。

指摘事項と背景

-被験物質の情報入手に関する指摘-

▶ 背景

委託者から提出された被験物質の特性等の記載情報について、情報を提供した責任者が特定できなかった。



▶ 指摘事項

被験物質に関する情報(特性、安定性等)を入手する際には、情報提供者の責任を明確にした上で入手すること。

指摘事項と背景

-被験物質の情報入手に関する指摘-

▶ 背景

1) 同一事業所内の商品開発部の担当者より被験物質に関する情報を入力していたが、被験物質の特性を記載した書類には日付、発行者の氏名、署名等がなく情報提供者の責任の所在が不明であった。

2) 被験物質の特性・安定性情報を委託者から提供してもらう際のフォーマットを作成しており、それに基づいて情報を入力していたが、そのフォーマット自体に情報提供者を記載する欄がなかったため、情報の提供責任者が不明であった。



▶ 指摘事項

被験物質に関する情報(特性、安定性等)を入力する際には、情報提供者の責任が明確な書式で入手すること。

被験物質の廃棄記録に関する指摘

- ▶ 被験物質を廃棄する場合は、その量を測定して記録すること。

指摘事項と背景

-被験物質の廃棄記録に関する指摘-

▶ 背景

被験物質を廃棄する際に、SOPで重量を測定することになっていなかった。このことから廃棄の際に改めて廃棄量を測定せず、**全量廃棄として記録**を残していた。なお、受領、使用、返却等の際には、その量を測定することになっていた。また、測定も行われていた。

(省令13条3項)

試験に従事する者は、被験物質及び対照物質の配布、受領、返却又は**廃棄を行うときは**、その日付と**量を記録**しなければならない。



被験物質を廃棄する場合は、その量を測定して記録すること

質問に対する回答

1. 電子版SOPの閲覧用端末機器について

▶ 質 問

- ▶ SOP原本(紙)をスキャンして作成した電子版SOPを、GLP機器として管理されたサーバーに保存し、実験室や飼育室の試験操作を行う端末(GLP登録機器)から閲覧している。今後、デスクワークに使用しているPC(GLP非登録機器)でもSOP閲覧ができるようにしたいと考えているが問題はないか。

▶ 回答 1.

- ▶ 省令第11条2項によるSOPの備え付けに係わる閲覧端末機器については、適切にバリーデートとされ、その運用方法等についてSOPに定めて運用するなどの管理を行う必要がある。当該端末機(非GLP登録機器)からSOPを**閲覧(専用)**だけする場合は、**編集や消去ができない**ことが確認されていれば問題ない。

2. 試験責任者のGLP適合陳述書について

▶ 質 問

- ▶ GLP省令を遵守して試験を実施したとする試験責任者の陳述文を最終報告書の試験責任者の署名ページに記載すれば、GLP適用承認申請資料における運営管理者または試験責任者のGLP適合陳述書（薬食審査発0805001号課長通知の記の2の（2））を別途作成して添付することは不要と判断しています。申請資料は最終報告書と同一（写し）であることが前提です。この解釈でよいでしょうか。

▶ 回答 2.

- ▶ 最終報告書において、GLP省令を遵守して試験を実施したとする陳述文とともに試験責任者の署名がなされており、かつ、GLP適用承認申請資料が**最終報告書と同一（写し）として作成**されている場合には、あらためて運営管理者又は試験責任者による陳述書を作成する必要はない。

3. 終了した試験の再開について

▶ 質 問

- ▶ 一旦終了した試験について、保存されている標本を用いてさらに詳細に毒性を調べる必要性が生じるケースがある。その際の手続きとして、試験計画書の変更書で対応されるケースと新たな試験として実施されるケースがある。透明性が確保されていれば、いずれの手続きでも良いと思われるが、この考え方で問題ないか。

▶ 回答 3.

- ▶ 試験計画書の変更は最終報告書作成以前、かつ当該操作が実施される前に手続きを行うべきものであり、一旦終了した試験（最終報告書作成後）については、別の試験として行うことが望ましい。

4. 試験委託者の試験計画書の承認について

▶ 質 問

- ▶ 医薬品又は医療機器の製造販売業者のGLP施設で実施される試験で、試験計画書に試験委託者として同社内の部署名等を記載した場合、試験委託者としての試験計画書の承認は必要か。

▶ 回答 4.

- ▶ 試験計画書に試験委託者の項を設け、社内部署、担当者等を記載している例では、第4条（GLP実施通知）及び第15条（試験計画書承認）に対応した手続きが取られている場合、GLPで実施の通知だけを受けている場合、両方とも対応していない施設が見られる。
- ▶ 同社内からの委託であっても、計画書に委託者として記載される場合は、試験委託者からのGLP実施する旨の通知、試験計画書の承認を求める。

5. 閉鎖された施設での試験資料について

▶ 質 問

- ▶ 毒性試験を受託施設で実施し、受託施設が閉鎖され、該当医薬品の申請が最後のGLP適合調査からかなり年数が経過してしまう場合、それまでに該当施設で実施した毒性試験はGLP適用承認申請資料として使用できるのでしょうか。

▶ 回答 5.

- ▶ GLP適用試験の開始前にGLP適合確認書が発効されており、当該適合確認書の有効期間内に当該試験が終了している場合には、当該試験の実施期間に関係するGLP適合確認書の写しを提出することで差し支えない(薬食審査発第0805001号)。但し、共通資料を含む試験関係資料についてはGLP管理の下で保存しておく必要がある。

6. 病理湿標本の保存期間について

▶ 質 問

- ▶ 試験終了後長年を経過した病理湿標本を廃棄可能とするようにSOPを定めたいが、問題ないか。

▶ 回答 6.

- ▶ 薬食発第0613007号通知 記の1.の第18条関係において、「試験関係資料の保存は、薬事法施行規則第101条（第110条において準用する場合を含む）又は104条に規定する期間とする」とされ、但し、保存中に品質が著しく変化する標本についてはその品質が評価に耐えうる期間とされている。これらのことを踏まえて、各施設で適切な期間を定めて廃棄することをSOPで定めて運用することで問題ない。

7. 自社施設以外の資料保存施設での資料保存について

▶ 質 問

- ▶ 昨年の第19回GLP研修会で「外部契約型資料保存施設へのGLP適合性調査について」の説明がありました。その内容で確認させて頂きたいことがあります。自社以外のGLP適合非臨床試験実施施設に試験関係資料を保存委託する場合でも、外部契約型資料保存施設としての対応が必要になるのでしょうか。

▶ 回答 7

- ▶ 同一の運営管理者により運営されていないGLP適合施設へ試験関係資料を保存委託する場合は、外部契約型資料保存施設としての対応が必要である。

8. 試験関係資料及び共通資料の紛失・散逸・差し替えを防ぐ方策について

▶ 質問

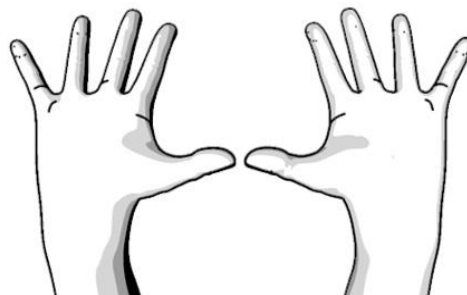
- ▶ 試験共通資料の保存方法に関して「紛失・散逸・差し替えを防ぐ方策について検討すること」の指摘は、どのような基準をもとに行われるのでしょうか。

▶ 回答 8

- ▶ 試験固有の資料については試験責任者から、共通資料についてはそれぞれの責任者(担当者)から、資料保存施設管理責任者に移管される。この際には、試験責任者およびそれぞれの責任者は、資料内容の項目、部数あるいは頁数等を明確にした目録を作成し、関係資料とともに資料保存施設管理責任者に渡す必要がある。資料保存施設管理責任者はこの目録を基に、引き渡された資料の一致性を確認し、保存することが基本である。

	適切な項目分類	頁数の付与(枚数)	保存ファイル封印	指 摘
保存資料A	○	○	○	なし
保存資料B	○	○	×	なし
保存資料C	○	×	○	なし
保存資料D	○	×	×	あり

最終報告書「データ」の信頼性保証



GLP適合性調査

GLP省令に照らし合わせ、

- 1) 試験計画書、試験の実施、最終報告書の信頼性を保証する要素・過程(ハード面・ソフト面)は適切か、
- 2) 記録や標本から、最終報告書「データ」の再構築は可能か

今後とも皆様のご協力をお願い申し上げます