



# 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適合性調査における逸脱事項の紹介 及び事前質問に対する回答

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

信頼性保証部 GLPエキスパート

杉山 和良

# I. 逸脱事項の紹介

# 新たなGLP制度で実施されたGLP適合性調査と逸脱事項について

- 平成26年11月25日 薬機法の施行及びGLP制度改正
- 平成26年11月25日から新たなGLP制度による適合性調査申請の受付を開始
- 平成27年4月から新たなGLP制度による適合性調査を順次開始

旧GLP制度における3段階の指摘事項(不適合事項、改善すべき事項、自主的検討事項)は、新制度下で1段階(逸脱事項)となった。

# 紹介する逸脱事項

➤ 2015年4月～ 2016年7月に新制度下で実施したGLP適合性調査において、発出された「逸脱事項」を紹介する。

➤ 調査を実施した施設数 27施設

|                  |        |
|------------------|--------|
| 医薬品/医療機器/再生医療等製品 | : 3施設  |
| 医薬品/医療機器         | : 2施設  |
| 医薬品のみ            | : 16施設 |
| 医療機器のみ           | : 2施設  |
| 再生医療等製品(追加適合認定)  | : 4施設  |

➤ 全ての施設が「適合」

➤ 逸脱事項が発出された施設数 7施設

# 目的

本講演は、他施設の逸脱事項を具体的に紹介することで、各施設の信頼性の維持・向上に資することを目的としたものである。

施設により運用状況は必ずしも一致するものではないが、共通する内容があれば、必要に応じ参考としていただきたい。

# 逸脱事項1

## 逸脱事項

- ◆主計画表の記載情報(試験開始日)に不備が散見された。

## 背景

- ◆主計画表作成時点で、試験がすでに開始されていたにも拘わらず試験開始日が記載されていなかった。

# 逸脱事項1

## 逸脱事項

◆主計画表の記載情報(試験開始日)に不備が散見された。

### 根拠となる条文

(運営管理者)

第6条第1項第9号

試験施設で行われるすべての試験について、試験委託者等の氏名(法人にあつては、その名称)、試験責任者の氏名、試験系、試験の種類、試験開始の日付、試験の進捗状況、最終報告書の作成状況等を被験物質ごとに記載した書類(以下「主計画表」という。)を作成し、保存すること。

## 逸脱事項2

### 逸脱事項

- ◆ 試験責任者が生データの一部を確認したことが記録されていなかった。

### 背景

- ◆ 投与の記録などに試験責任者の確認のサインがなかった。施設側は、生データの記録用紙に試験責任者サイン用の確認欄がなかったことを原因に挙げた。

# 逸脱事項2

## 逸脱事項

◆ 試験責任者が生データの一部を確認したことが記録されていなかった。

## 根拠となる条文

(試験責任者)

第7条第1項第2号

生データが正確に記録され、かつ適切な措置が講じられていることを確認すること。

## 逸脱事項3

### 逸脱事項

- ◆病理組織学的検査において、再作製された染色スライド標本は保存されていたが、最初の観察に用いられた標本は廃棄されていた。

### 背景

- ◆評価対象として観察を実施したスライドに目的組織が確認されず、スライドを再作製したが、最初に観察を実施したスライドを保存していなかった。

# 逸脱事項3

## 逸脱事項

- ◆病理組織学的検査において、再作製された染色スライド標本は保存されていたが、最初の観察に用いられた標本は廃棄されていた。

## 根拠となる条文

(試験責任者)

第7条第1項第6号

試験計画書、標本、生データその他の記録文書、最終報告書及びこれらの変更又は訂正に係る文書(以下「試験関係資料」という。)を適切に管理し、試験終了後に試験関係資料を保存する施設(以下「資料保存施設」という。)に適切に移管すること。

# 逸脱事項4

## 逸脱事項

- ◆新たに導入した環境モニタリングシステムについて、そこから発生する生データ(電磁的記録)の真正性が確認されていなかった。

## 背景

- ◆計測機器としての正確性は、業者により確認していたが、取得された電子データの真正性を確認していなかった。

# 逸脱事項4

## 逸脱事項

- ◆新たに導入した環境モニタリングシステムについて、そこから発生する生データ(電磁的記録)の真正性が確認されていなかった。

## 根拠となる条文

(試験責任者)

施行通知の第7条関係

試験に使用されるコンピュータシステムは適切にバリデーションが実施されていることを確認すること。

## 逸脱事項5

### 逸脱事項

- ◆信頼性保証部門は、試験固有の動物を試験開始日以降に入荷していたにも拘わらず、その受入れと検疫を、施設調査として実施していた。

### 背景

- ◆試験開始日以降の小動物の「受入れ」と「検疫」に対するQA調査を、試験調査や試験実施過程の調査(いわゆる、プロセス調査)ではなく施設調査の一環として実施していた。

# 逸脱事項5

## 逸脱事項

- ◆信頼性保証部門は、試験固有の動物を試験開始日以降に入荷していたにも拘わらず、その受入れと検疫を、施設調査として実施していた。

## 根拠となる条文

(信頼性保証部門)  
第8条第1項第3号

試験の信頼性を保証することができる適当な時期に、試験の調査を行い、当該試験がこの省令に従って行われていることを確認するとともに、当該調査の内容、結果及び改善のための指摘事項、これに対して講じられた措置並びに再調査の予定等を記載した文書を作成し、これに署名又は記名なつ印の上保存すること。

# 逸脱事項6

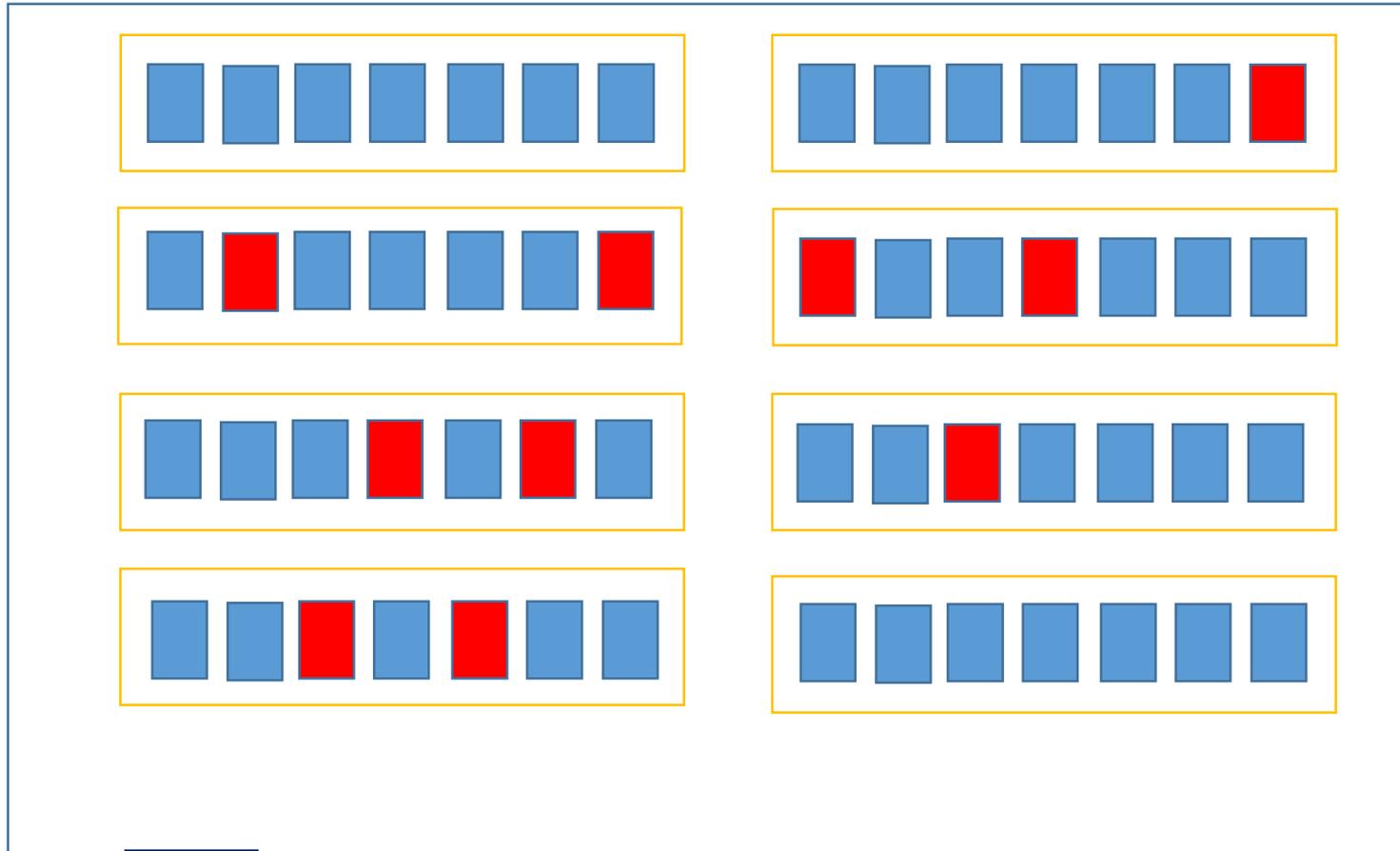
## 逸脱事項

- ◆飼育室において、ケージを試験ごとに配置する等の必要な措置が取られておらず、試験に使用される動物の収容の誤りを防止する適切な区分となっていなかった。

## 背景

- ◆ウサギは常時「プール動物」として管理され、新たに受入れた動物は空きケージに順次収容していた。試験に用いる際には、プール内から用途に応じた動物を選択した。試験開始後は使用ウサギをケージラベルと配置図で区分していたが、ケージの配置は変更せず、動物が離れて飼育される状況にあった（他の試験と動物の取り違いを起こす可能性もあった）。

# プール動物飼育室イメージ図 (平面図)



出入口

試験に適切な動物を選択(赤)して試験に供するが、ケージの移動は行っておらず動物は試験毎にひとまとめになっていなかった。

# 逸脱事項6

## 逸脱事項

- ◆飼育室において、ケージを試験ごとに配置する等の必要な措置が取られておらず、試験に使用される動物の収容の誤りを防止する適切な区分となっていなかった。

## 根拠となる条文

(動物の飼育管理)

施行通知の第12条関係

同一の飼育室に同種の動物を収容し、異なる試験に使用する場合に、空間をおいた適切な区分及び識別を施すこと。

# 逸脱事項7

## 逸脱事項

- ◆ 試薬の使用期限について、適切な表示が行われていなかった。

## 背景

- ◆ 購入試薬の使用期限は、特にメーカーの指定がない限り購入後10カ年とし、メーカーからの指定があれば更に短い使用期限が設定されていた。しかし、複数の試薬のラベルにおいて、メーカーの有効期限を無視した使用期限が記載されていた。また、試薬台帳にも同様の誤記載があった。

# 逸脱事項7

## 逸脱事項

◆試薬の使用期限について、適切な表示が行われていなかった。

## 根拠となる条文

(試薬及び溶液)

### 第14条

試験に従事する者は、試薬及び溶液の保管条件、使用期限等について適切な表示を行うとともに、その性質及び使用方法等に従って使用しなければならない。

## 逸脱事項8

### 逸脱事項

- ◆試験計画書では、器官重量の測定データをオンライン(コンピュータシステム)で収集すると記載されていたが、実際には、手書きの記録用紙を生データとしていた。

### 背景

- ◆器官重量は「オンラインデータ収集システムによりデータを記録する」こととなっていたが、実際には手書きの記録用紙にデータが記録されていた。しかし、試験計画書の変更手続きはしておらず、最終報告書の「試験計画書からの逸脱」の項にも記載していなかった。

# 逸脱事項8

## 逸脱事項

- ◆試験計画書では、器官重量の測定データをオンライン(コンピュータシステム)で収集すると記載されていたが、実際には、手書きの記録用紙を生データとしていた。

## 根拠となる条文

(試験計画書)

第15条第2項

試験責任者は、試験計画書を変更する場合には、その日付、変更箇所及び理由を文書により記録し、これを署名又は記名なつ印の上試験計画書とともに保存しなければならない。

(最終報告書)

第17条第1項第7号

予見することができ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

# 逸脱事項9

## 逸脱事項

- ◆ 廃止したSOPが資料保存施設に保存されていなかった。

## 背景

- ◆ 廃止したSOPを資料保存施設に移管する手順となっておらず、一時保管庫内で長期にわたり保管されていた。

# 逸脱事項9

## 逸脱事項

◆廃止したSOPが資料保存施設に保存されていなかった。

## 根拠となる条文

(試験関係資料の保存)  
施行通知の第18条関係

試験関係資料は、適切な時期に資料保存施設に移管して保存すること。

廃止された標準操作手順書

# 逸脱事項10

## 逸脱事項

- ◆資料保存施設に保存された共通資料について、貸し出しの際に、その前後で資料の内容物を確認しておらず、散逸や紛失等を把握できない手順となっていた。

## 背景

- ◆そもそも保存資料の貸し出し自体を禁止していたため、返却時の手続き（散逸や紛失等への対策）を規定していなかった。しかし、実際には共通資料の貸し出しが行われていた。

# 逸脱事項10

## 逸脱事項

- ◆資料保存施設に保存された共通資料について、貸し出しの際に、その前後で資料の内容物を確認しておらず、散逸や紛失等を把握できない手順となっていた。

## 根拠となる条文

(試験関係資料の保存)  
施行通知の第18条関係

資料保存施設からの試験関係資料の出し入れ及び移動を適切に記録すること。

## II. 事前質問に対する回答

# 1. 信頼性保証部門の調査時の メモの保存について

## 質問

信頼性保証部門の調査時のメモは資料保存施設への保存が必要でないと考えてよいか。

# 1. 信頼性保証部門の調査時の メモの保存について

## 回答

信頼性保証部門の調査記録の一部になる内容であれば資料保存施設への保存が必要である。

## 2. 再生医療等製品についての4週間以上の試験における被験物質のサンプル保存について

### 質問

再生医療等製品を用いた4週間以上の試験で、被験物質のサンプル保存が困難な場合があるが、一律に保存しなければならないか。

## 2. 再生医療等製品についての4週間以上の試験における被験物質のサンプル保存について

### 回答

一律に保存を求めるものではない。保存しない場合は、その理由を明らかにし、最終報告書に記載する。

### 3. 最終報告書の訂正があった場合の承認申請資料の取り扱いについて

#### 質問

最終報告書の訂正書が発行された場合、「最終報告書＋訂正書」の写しを添付すべきか、それとも「訂正書を反映した新たな最終報告書」を作成して添付すべきか。

### 3. 最終報告書の訂正があった場合の承認申請資料の取り扱いについて

## 回答

平成26年11月21日に改正された取扱通知（薬食審査発1121第9号、薬食機参発第1121第13号）では、「GLP適用承認申請資料には、GLPで規定する最終報告書の写しを使用すること」となっている。従って、「最終報告書＋訂正書」の写しが承認申請資料となる。

## 4. 複数言語で構成される最終報告書の作成について

### 質問

複数場所試験の場合、実施場所の言語の違いにより最終報告書を複数の言語で構成してもよいか。

## 4. 複数言語で構成される最終報告書の作成について

### 回答

差し支えない。ただし、最終報告書本文は一つの言語で作成されなければならない。

## 5. 試験関係資料および共通資料の資料保存施設における保存方法について

### 質問

第20回GLP研修会で、試験関係資料および共通資料の保存方法に関して、指摘の判断基準を紹介されているが、そこで示している保存方法は例示であり、最終的には施設の判断で保存方法を決定することによいか。

## 5. 試験関係資料および共通資料の資料保存施設における保存方法について

### 回答

紹介した保存方法はあくまでも例示であり、資料の散逸等を防ぐ適切な手段が講じられていれば保存方法はこれに限定されるものではない。

\* 第20回GLP研修会スライドから

|       | 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  |

## 6. デジタル画像などの参考データの 電磁的記録保存について

### 質問

最終報告書に添付したデジタル画像などのデータを保存する場合があるが、このような参考データの電磁的記録の保存については、施設で手順を決めるなどして適切に行うことでよいか。

## 6. デジタル画像などの参考データの電磁的記録保存について

### 回答

ご質問の電磁的記録が、試験の再構築に必ずしも必要のない場合、その保存は各施設にて、記録メディアの種類、データの重要度や必要性に応じて適切に対応すればよい。

## 7. GLP施設閉鎖に伴うGLP適合性調査について

### 質問

GLP適合確認書の有効期間内にすべてのGLP適用試験を終了してからGLP施設を閉鎖する場合でも、閉鎖前にGLP適合性調査を受ける必要があるか。

## 7. GLP施設閉鎖に伴うGLP適合性調査について

### 回答

GLP適合確認書の有効期間内にすべてのGLP適用試験を終了しているのであれば、施設閉鎖の理由のみで調査を受ける必要はない。ただし、特別な場合には任意調査を行う。

# GLP適合性調査

新制度の下、発出された逸脱事項の内容についてご理解の上、なおいっそうのGLP省令遵守をお願いいたします。

今後ともご協力よろしくお願いいたします。