



# 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

## 逸脱の基準と考え方について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

信頼性保証部

GLPエキスパート

杉山 和良

平成27年4月から始まった新制度によるGLP適合性調査に関連して、昨年の研修会から「逸脱事項」の紹介をしている。

新制度下で約2年間にわたり経験した「逸脱事項」の発出を踏まえ、現時点での逸脱の基準と考え方について紹介する。

# 「実施要領」一部改正の要点

PMDA理事長通知「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」(平成26年11月21日 薬機発第1121005号)

- 調査の対象  
大枠化した試験区分  
医薬品/医療機器/再生医療等製品  
GLP間の試験区分乗入れの明確化
- 指摘事項区分  
「逸脱事項」のみ
- 評価区分  
適合か不適合
- 個別試験  
必要な場合には個別の試験  
(又は範囲)の適合性を判断
- GLP専門協議  
GLP専門協議での意見を参考に  
して、PMDAが評価を決定

# 本日の内容

1. 逸脱の基準
2. 施設がGLP不適合となる基準と例
3. 試験がGLP不適合となる基準と例
4. 海外のGLP不適合事例

# 本日の内容

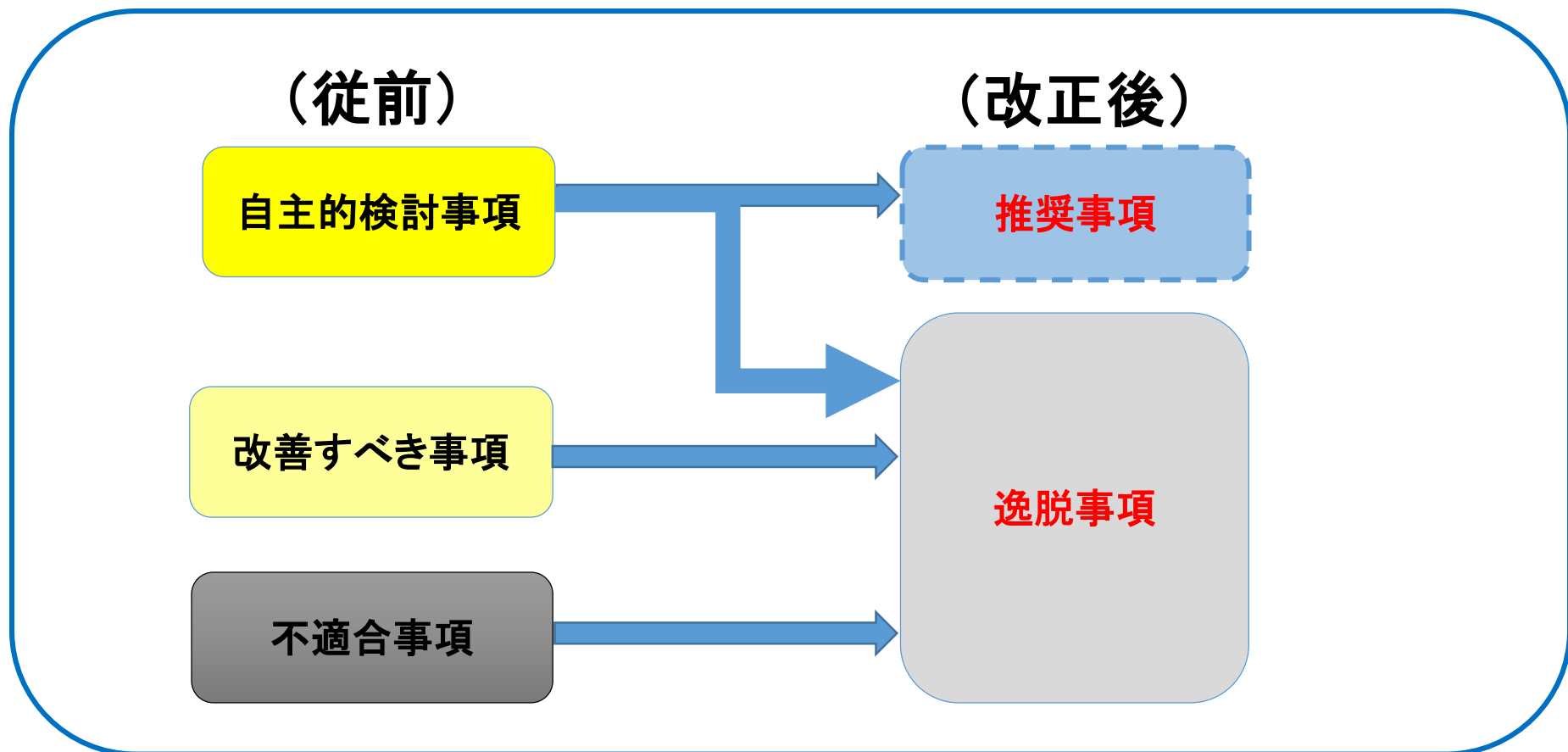
## 1. 逸脱の基準

2. 施設がGLP不適合となる基準と例

3. 試験がGLP不適合となる基準と例

4. 海外のGLP不適合事例

# 指摘事項区分の変更

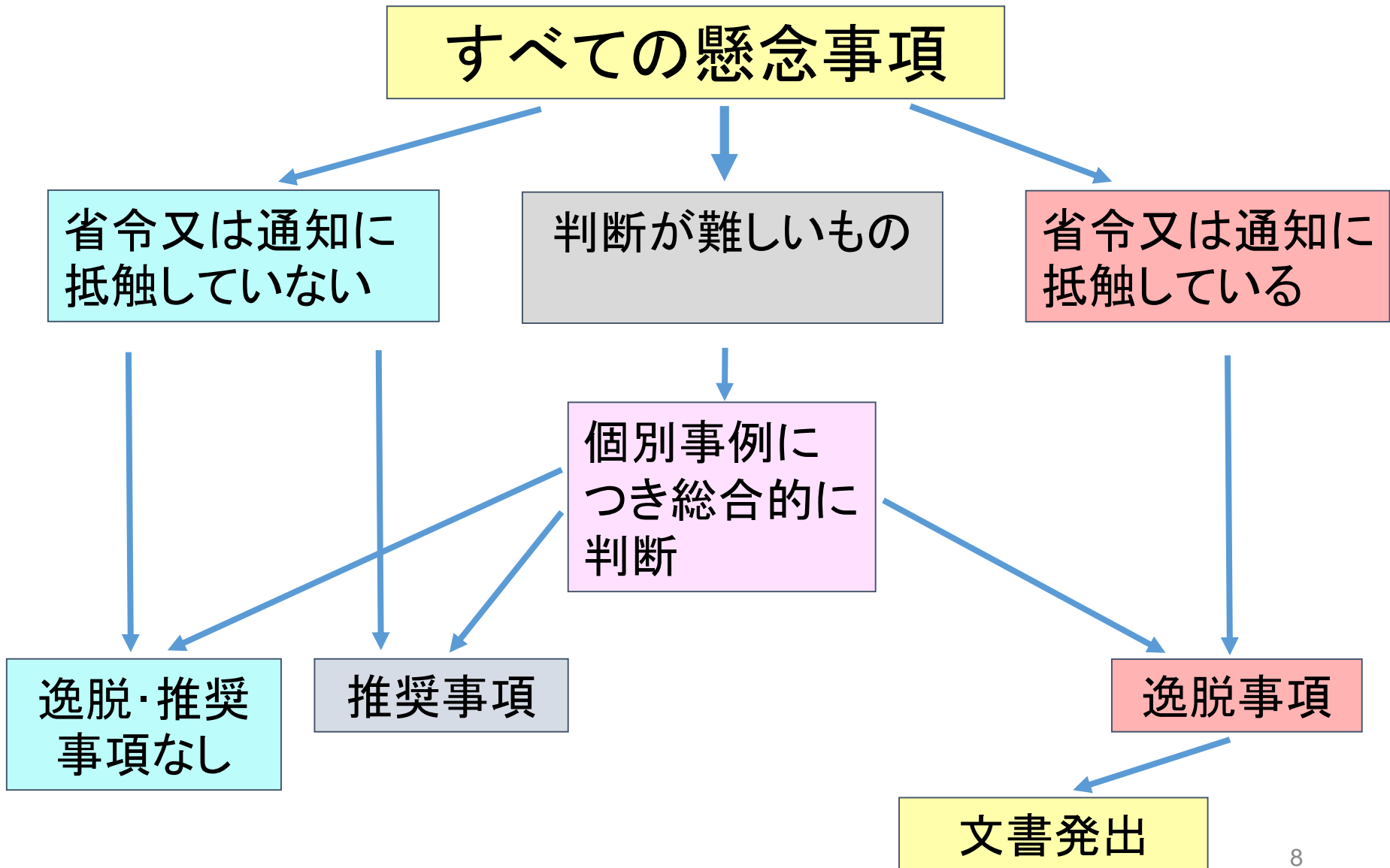


自主的検討事項・改善すべき事項・不適合事項の3段階から「逸脱事項」のみとした

# 「逸脱事項」の基本的な考え方について

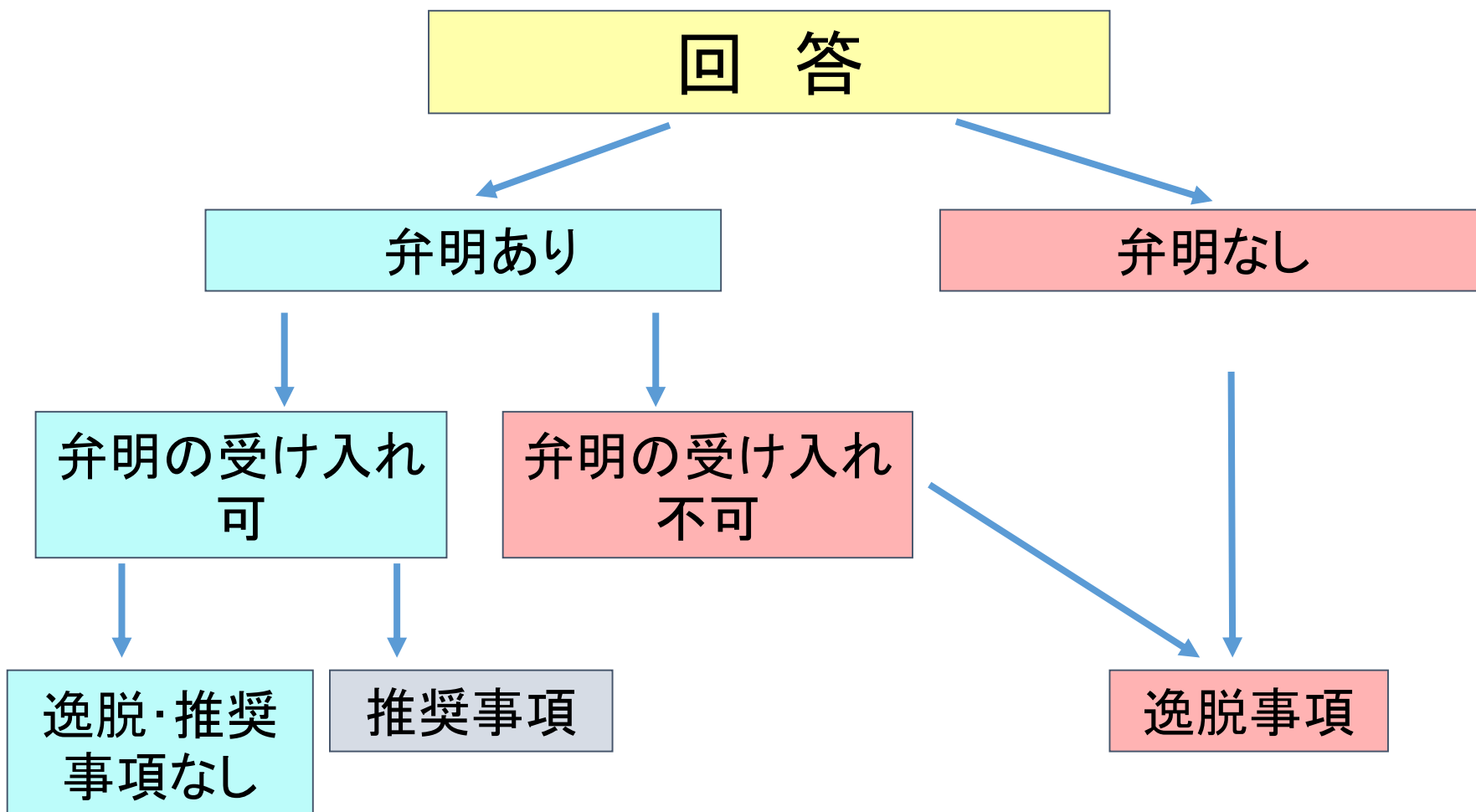
1. 省令に記載されている要求事項に対し、明確に抵触している事項
2. 施行通知に記載されている要求事項に対し、明確に抵触している事項
3. 省令・施行通知から(当然)解釈される要求事項に対し、抵触している事項

# 「逸脱事項」に関する文書発出までのフロー





# 文書に対する回答から「逸脱事項」決定までの フロー



# 逸脱になる・ならない の例-1

## 逸脱事項となった例

一時保管庫に、長期間、GLP関係書類が複数保管されていた。



以下の場合、逸脱事項にはならないこともある

一時保管の期限をSOPに定め、それに従っている場合。

## 逸脱になる・ならない の例-2

### 逸脱事項となった例

資料保存施設に保存された試験関係資料について、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。



以下の場合には、逸脱事項にはならないこともある

枚数確認、封緘等、何らかの方法で散逸や紛失等を把握できるようになっている場合。

## 逸脱になる・ならない の例-3

### 逸脱事項となった例

新たに設定した資料保存施設へ資料を移動させる際に、移動が適切に行われていることの信頼性保証部門による調査が実施されていなかった。



以下の場合、逸脱事項にはならないこともある

資料の移動後、信頼性保証部門が文書によるQA調査を実施し、当該調査記録が残されている場合。

# 新制度によるGLP適合性調査 「逸脱事項」発出状況

調査期間： 2015年4月～ 2017年6月

調査施設数： 42施設

逸脱があった施設： 13施設

(13施設に合計20項目の「逸脱事項」)

# 「逸脱事項」のGLP省令条項別内訳

## 「逸脱事項」

第6条	運営管理者	:	2
第7条	試験責任者	:	4
第8条	信頼性保証部門	:	1
第11条	標準操作手順書	:	1
第12条	動物の飼育管理	:	1
第13条	被験物質/対照物質取扱い	:	1
第14条	試薬及び溶液	:	1
第15条	試験計画書	:	1
第16条	試験の実施	:	2
第17条	最終報告書	:	2
第18条	試験関係資料の保存	:	4

総数 20項目

# 不適合となる「逸脱事項」

新制度のGLP適合性調査において認められた20項目の「逸脱事項」は、全て「軽微」な逸脱であったため、対象となった施設は全て「適合」と判断された。

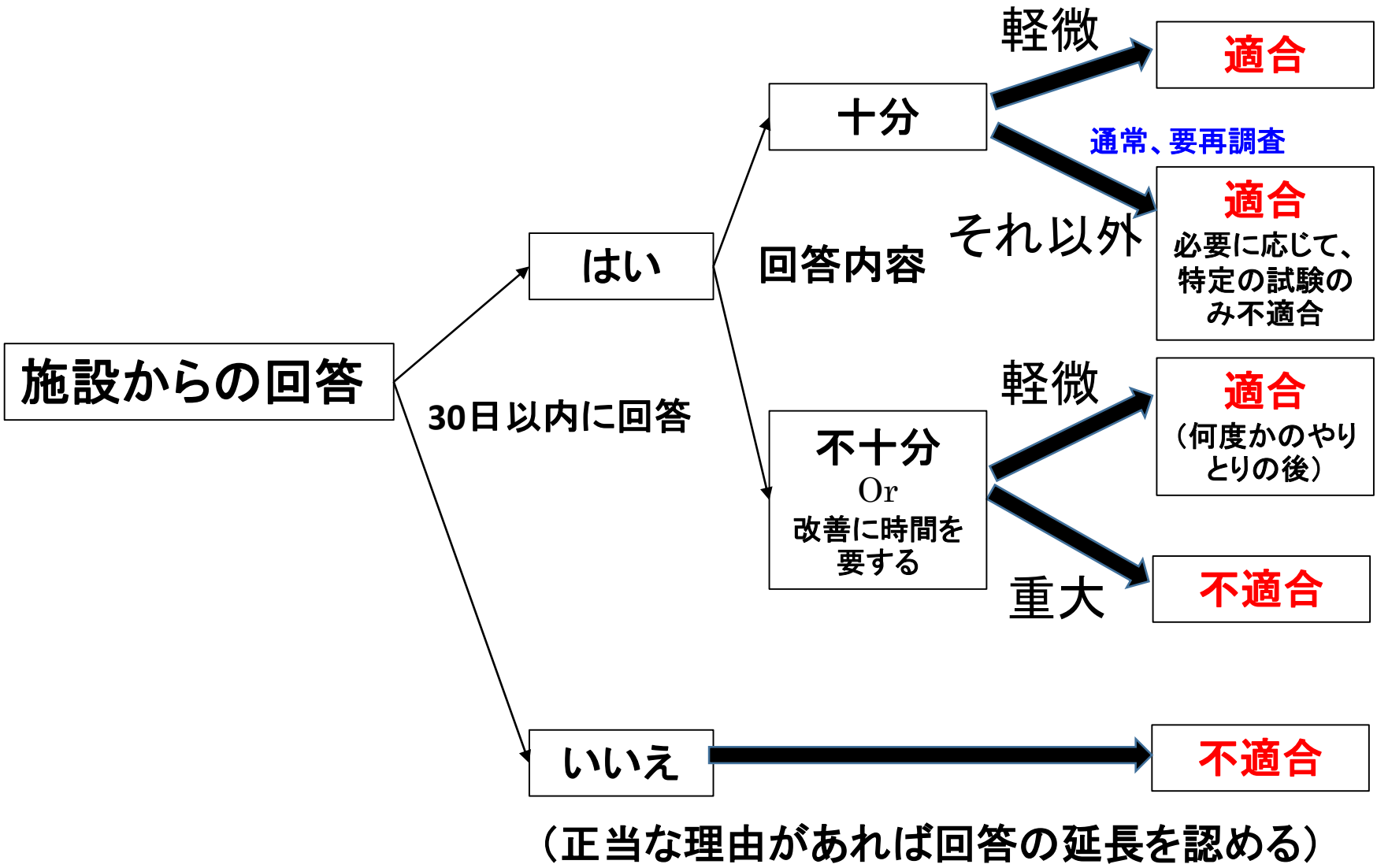
不適合となる「逸脱事項」はどのようなものが考えられるか？

# 本日の内容

1. 逸脱の基準
2. 施設がGLP不適合となる基準と例
3. 試験がGLP不適合となる基準と例
4. 海外のGLP不適合事例



# 逸脱事項と評価結果との関係(一般的な考え方)



# 施設がGLP不適合となり得る逸脱例

- 組織ぐるみでデータの改ざん、捏造を行っていた。
- 運営管理者が長期間不在のまま、代理も立てず責務をまっとうしていなかった。
- 信頼性保証部門は、QA調査の結果明らかな改善事項を発見したにも拘わらずその後の対応を何もしていなかった。
- コンピューターシステムに欠陥が発見されたが、その後の対応は何もせず、多くの試験結果に重大な影響を及ぼしていた。
- 資料保存の管理が不適切で資料の紛失・散逸が発生していた。

# 本日の内容

1. 逸脱の基準
2. 施設がGLP不適合となる基準と例
3. 試験がGLP不適合となる基準と例
4. 海外のGLP不適合事例

# 個別試験に対する適合性判断の明確化について-1

## 個別試験に対する適合性判断

施設認定のための調査においても、必要な場合に限って、**個別の試験(又は範囲)の適合性を判断することとした。**

基本的に、個別のGLP試験の適合性は、承認申請時に「取扱い通知」に記載された基準に基づいて判断する。

※ 取扱い通知:H26.11.21薬食審査発1121第9号・薬食機参発1121第13号

# 個別試験に対する適合性判断の明確化について-2

## 「取扱い通知」の適合性判断基準

### 記の2の(1)の(ア)の③

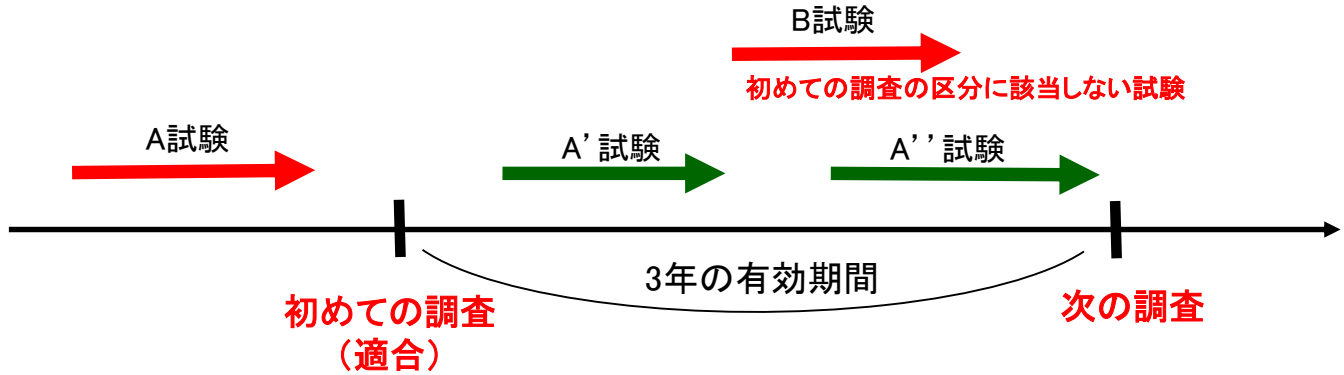
- ① 試験の**開始前**に適合確認書が発行されている
- ② 適合確認書の**有効期間内**に試験が終了している
- ③ 当該試験が適合確認書に記載された「**試験項目**」  
又は「**試験区分**」に該当している

\* ①～③に該当しない場合でも、GLP調査において  
個別に調査を実施した場合、その結果を踏まえ適  
合性を判断する。

# 個別試験に対する適合性判断の明確化について-3

## 「調査個別実施試験」と判断する場合

- 「取扱い通知」上、A試験を承認申請の際、「GLP適合」と取扱うことができない。
- A' 及びA'' 試験は承認申請の際、基本的に「GLP適合」と取扱われる。
- B試験は有効期間内だが、「区分」が該当しないためA試験と同様の取扱いとなる。



- 初めてGLP調査を受ける以前に実施した試験 (A試験)
- 「適合を確認した試験区分」以前に実施した試験 (B試験)

評価結果通知に「個別調査実施試験」として記載することにより、承認申請の際に当該試験を「適合」と判断可能な取扱いとした。

# GLP不適合試験となり得る逸脱例-1

## 第8条 信頼性保証部門

- 試験の重要と考えられる段階の調査をしていなかった。

## 第12条 動物の飼育管理

- 試験実施中に感染症が疑われたが、感染症による試験結果への影響を評価せず、対応も取らないまま試験を続行した。
- 個体識別に不備があり、計画書に従い正しく投与されたか疑義があった。

# GLP不適合試験となり得る逸脱例-2

## 第13条 被験物質及び対照物資の取扱い

- 試験計画書に記載された被験物質とは異なる物質を投与していたことが、調査で判明した。
- 明確な理由なく、被験物質の安定性に関する情報がないまま、試験を終了した。
- 明確な理由なく、投与液の濃度測定を実施していなかった。



# GLP不適合試験となり得る逸脱例-3

## 第15条 試験計画書

- 一つの試験計画書の中に複数の試験が含まれていた。

## 第17条 最終報告書、及び第18条 試験関係資料の保存

- 最終報告書の原本がなかった。
- 最終報告書の根拠となる生データがなかった。

# 本日の内容

1. 逸脱の基準
2. 施設がGLP不適合となる基準と例
3. 試験がGLP不適合となる基準と例
4. **海外のGLP不適合事例**

# 海外のGLP不適合試験事例

- a 試験：信頼性保証部門による試験計画書の調査が実施されていないにも拘わらず、信頼性保証陳述書にはこの調査段階が記載されていた。
- b 試験：信頼性保証部門が実施するプロセス調査について、調査結果を関係者に伝えておらず、このため指摘事項に対して実施されるべき措置がとられていなかった。
- c 試験：①試験計画書への試験責任者のサイン日及び運営管理者による承認日よりも前に作業が開始されていた。  
②保存されていた生データ・記録類は試験の再構築を保証するには不十分であった。

# 海外のGLP不適合施設事例-1

## < A施設での主な逸脱事項>

- コンピュータシステムが適切にバリデーションされていなかった（前回調査時に指摘されていたが、対応が不十分であった。）
- 信頼性保証活動が不十分であった。
- ある機器のメンテナンス記録に捏造がみられた。

# 海外のGLP不適合施設事例-2

## < B施設での主な逸脱事項 >

- GLP職員の資格・資質に問題があり、組織が適切に確立していなかった。
- 信頼性保証プログラムが未熟で、試験のGLP適合性を保証することができなかった。
- 試験が試験計画書に従って行われていなかった。
- 生データが不完全で、かつ、それ以外の問題があった。
- SOPの管理が不十分であり、一部のSOPには重大な誤りがあった。
- 試験区域の環境制御が不適切であった。

< これに付随して、関連する数試験が不適合となった >



# GLP適合性調査

GLP適用試験の信頼性を確保するために、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。