



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

OECD Advisory Document (AD) No.19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

主任専門員

三枝 由紀恵

内容



1. AD No.19発行の経緯
2. 留意点（2点）
3. AD No.19の内容について
4. まとめ

内容



1. AD No.19発行の経緯
2. 留意点（2点）
3. AD No.19の内容について
4. まとめ

AD No.19発行の経緯



2008年にイタリアで開催されたOECD GLP作業部会と産業界との合同イベントで、業界側より、以下について問題提起された。

「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。」

問題解決に向けて



GLP作業部会の代表者と業界団体(日本の窓口:JSQA)の代表者で構成されるディスカッショングループが結成される。ディスカッショングループで議論されたトピックの成果は、ガイダンス文書やFAQ(Frequently Asked Questions)となり、OECD GLP public websiteに掲載されている。

産業界にコメントを求める



募集したコメントから最優先で議論が必要なものとして、①信頼性保証、②被験物質、③コンピュータシステムの3テーマが決定され、これらに取り組むことが合意された。

AD No.19発行の経緯

AD No.19の発行までは長い道のりであった。

- リード:イギリス(MHRA) & フランス(医薬)
- トピック化から発行まで6年の歳月がかかり、文書案の議論に4年を費やした。

6年間



トピック化

文書初案

4年間

文書案の議論を重ねる

パブコメ用
の最終案

OECD
GLP
WGで
合意

パブコメ
5月～

発行
(2018/4/19)

最終案

内容



1. AD No.19発行の経緯
2. 留意点（2点）
3. AD No.19の内容について
4. まとめ

留意点 1



The image shows the cover page of an OECD document. At the top left is the OECD logo with the text "OECD Organisation for Economic Co-operation and Development". Below it are classification levels: "Unclassified" and "English - Or. English". The document title is "ENV/JM/MONO(2018)6" with the date "19 April 2018". Below the title, it says "ENVIRONMENT DIRECTORATE JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY". In the center, there is a section titled "OECD SERIES ON PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE AND COMPLIANCE MONITORING Number 19". At the bottom, there is a note about an "Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice on the Management, Characterisation and Use of Test Items". The bottom right corner of the page contains the identifier "JT03430478".

- 2018年4月にOECDより発出
- OECDのpublic websiteで公開中

PMDAによる指摘や指導の根拠となるもの

留意点 2



今回の発表では、AD No.19に規定された数々のポイントのうち、

皆様に、特にご留意いただきたいこと

にフォーカスして、解説いたします。

時間の関係上、全ての内容について解説することはできませんが、GLP試験に携わる関係者は今回の発表で触れなかったポイントについても熟知すると共に、可能な限り考慮して下さい。

※ なお、スライド中にある **P** は、PMDAの見解・解釈あるいは補足説明を示しています。

内容



3. AD No.19の内容について

- 1) 文書の構成
- 2) 用語の定義（リテスト日について）
- 3) 責任
- 4) 被験物質の一般的な流れ
- 5) 今回のポイント（①～⑤、5ポイント）
- 6) 各被験物質（種類）に応じた「特性」の留意点について
- 7) 調製物（投与物）の留意点について

文書の構成

■ AD No.19は10項目、73パラグラフより構成されている。

1. SCOPE
2. DEFINITIONS OF TERMS
3. RESPONSIBILITIES
4. TEST ITEM TRANSPORTATION AND RECEIPT
5. IDENTIFICATION, LABELLING AND SAMPLING
6. HANDLING AND STORAGE
7. CHARACTERISATION OF THE TEST ITEM
8. PREPARED TEST ITEM
9. ARCHIVING
10. DISPOSAL

ぜひ、一度内容をご確認下さい。

用語の定義

文書の構成

1. SCOPE
- 2. DEFINITIONS OF TERMS**
3. RESPONSIBILITIES
4. TEST ITEM TRANSPORTATION AND RECEIPT
5. IDENTIFICATION, LABELLING AND SAMPLING
6. HANDLING AND STORAGE
7. CHARACTERISATION OF THE TEST ITEM
8. PREPARED TEST ITEM
9. ARCHIVING
10. DISPOSAL

リテスト日について

- 「リテスト日」とは、あくまでも「再試験日」のことを指し、有効期限(Expiry Date)とは異なることに留意が必要である。

2.10. Retest Date

15. Retest Date is the date a test item should be re-examined to ensure that it is still suitable for use.



試驗施設

**被験物質はリテスト日
まで安定です。**



OECD AD No. 19

PMDA

責任

文書の構成

1. SCOPE
2. DEFINITIONS OF TERMS
- 3. RESPONSIBILITIES**
4. TEST ITEM TRANSPORTATION AND RECEIPT
5. IDENTIFICATION, LABELLING AND SAMPLING
6. HANDLING AND STORAGE
7. CHARACTERISATION OF THE TEST ITEM
8. PREPARED TEST ITEM
9. ARCHIVING
10. DISPOSAL

被験物質に対する責任

- AD No.19では、以下に示す者について、それぞれが担うべき被験物質に対する責任が記載されている。

運営管理者 (3.1.)

試験責任者 (3.2.)

信頼性保証部門担当者 (3.3.)

資料保存施設管理責任者 (3.4.)

スポンサー (3.5.)

スポンサーさんにも
責任があります。



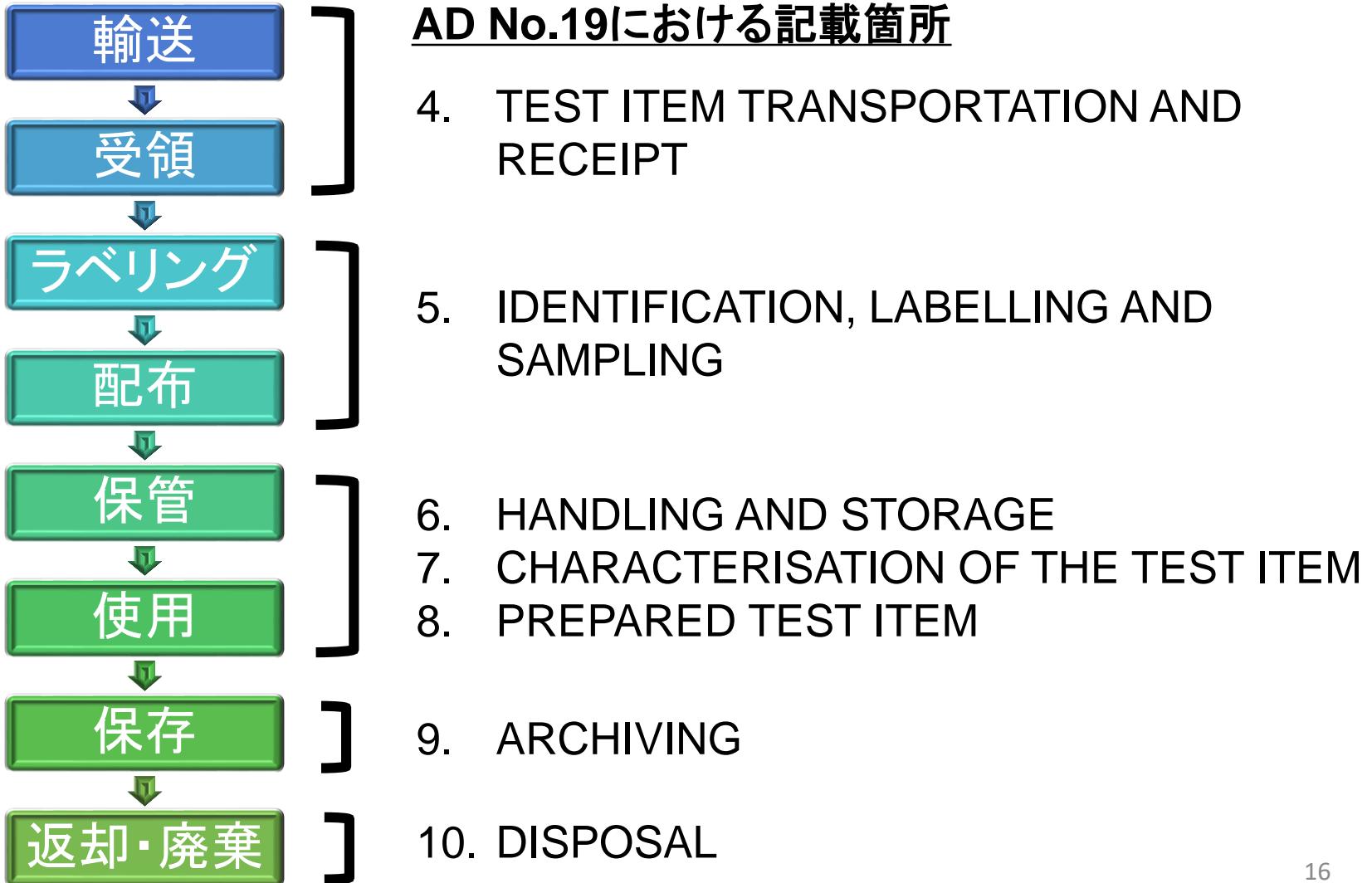
PMDA

文書の構成

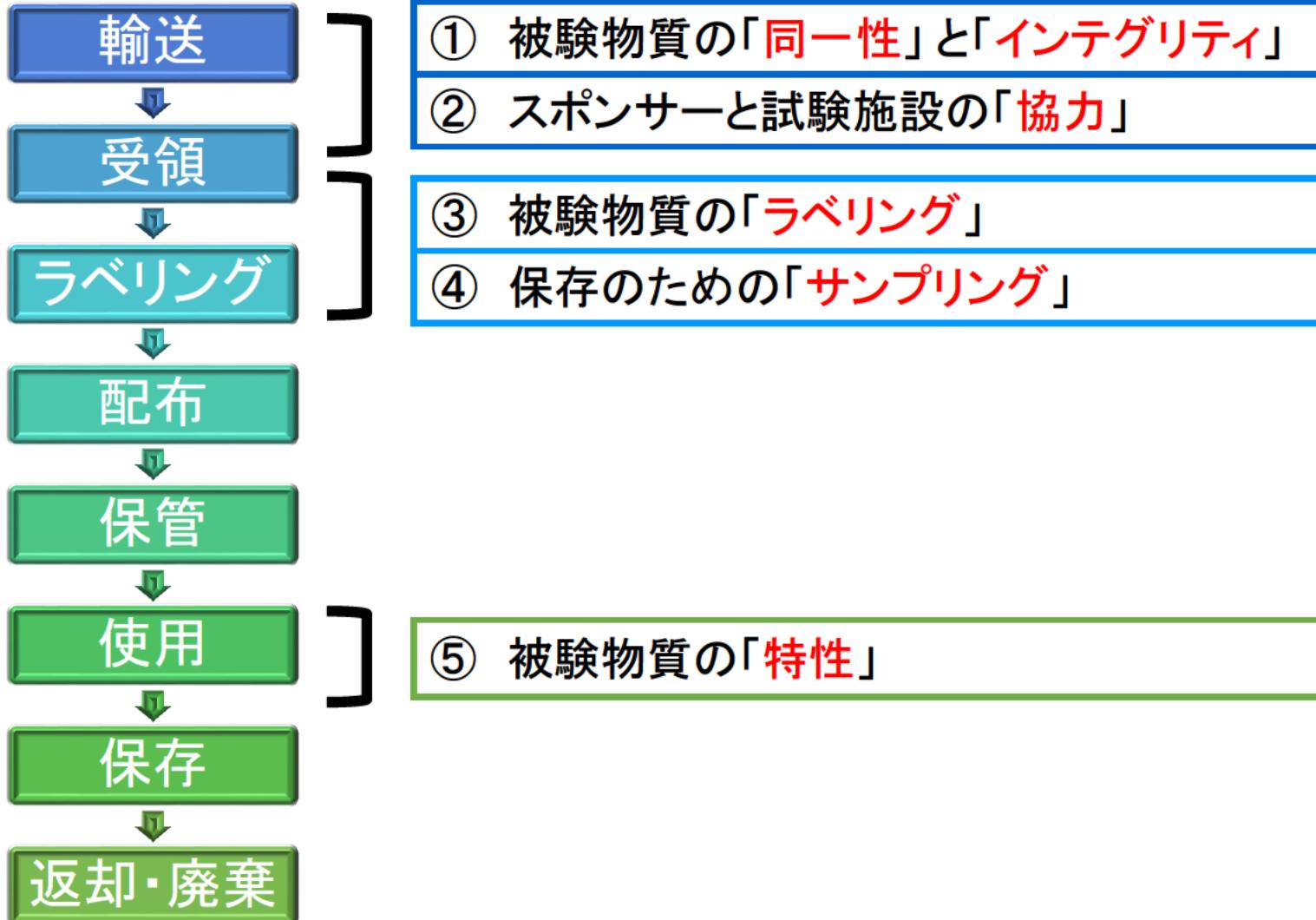


1. SCOPE
2. DEFINITIONS OF TERMS
3. RESPONSIBILITIES
- 4. TEST ITEM TRANSPORTATION AND RECEIPT**
- 5. IDENTIFICATION, LABELLING AND SAMPLING**
- 6. HANDLING AND STORAGE**
- 7. CHARACTERISATION OF THE TEST ITEM**
- 8. PREPARED TEST ITEM**
- 9. ARCHIVING**
- 10. DISPOSAL**

被験物質の一般的な流れ



今回のポイント



今回のポイント



① 被験物質の「同一性」と「インテグリティ」



P AD No.19で用いられている、被験物質の「同一性(Identity)」及び「インテグリティ(Integrity)」の2つの用語については、以下のように解釈している。

➤ 同一性(Identity)

被験物質が意図したもの/予定していたものであること

➤ インテグリティ(Integrity)

被験物質が本来(例えば、輸送前)の品質を保持していること

① 「同一性」と「インテグリティ」へのリスク

- 被験物質の受領時には「同一性」を確認し、「インテグリティ」の評価を行うこと。

P 「同一性」と「インテグリティ」に対してリスク要因となる例



- ・ 委託者側で似たような被験物質を同時に扱う場合
- ・ 被験物質の発送が委託者自身ではなく、委託製造業者などの場合
- ・ 委託者から試験施設に届くまでにリスクのある仲介がに入る場合



- ・ 被験物質が様々な環境因子(温度、湿度、光など)に対して安定ではない場合
→ **輸送の影響を受けやすい**

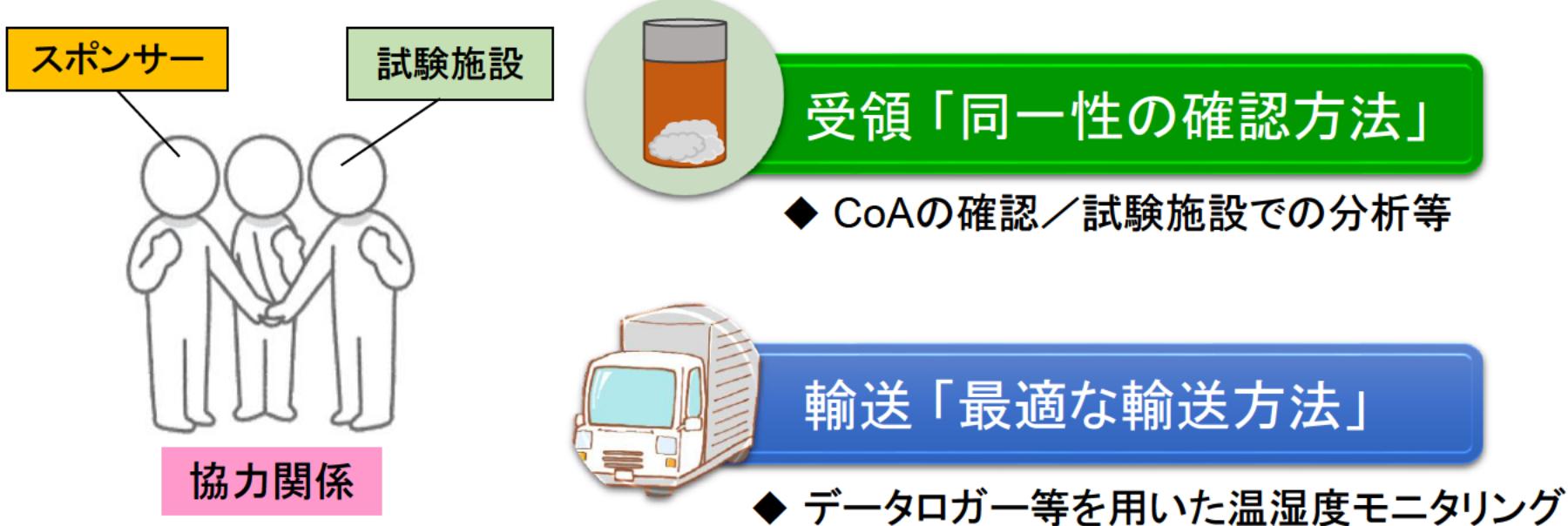


輸送の影響

最終的に、試験責任者は、被験物質が試験の目的に適ったものであることを判断すること。

② スポンサーと試験施設の「協力」

- 被験物質のインテグリティを担保するための「適切な輸送方法」及び受領後の「同一性の確認方法」は、スポンサーと試験施設の「協力」のもとに確立すること。



② スポンサーと試験施設の「協力」



スポンサーと試験施設間の「協力」の必要性に関する記載箇所

インテグリティ(Integrity)

21. To preserve the **integrity** of the test item, care should be taken to avoid it being exposed to environmental conditions which may be detrimental. Prior to sending the test item there should be a mechanism, developed in **co-operation between the sponsor (or the sender) and the test facility**, to establish the conditions the test item is expected to be subject to during **transportation**. Special care should be taken if the test item is temperature, light and/or humidity sensitive. Appropriate monitoring measures, such as the use of data loggers, max/min thermometers or the visual check of the presence of dry ice on arrival may be required commensurate to risk.

同一性(Identity)

24. For each GLP study **there should be a mechanism, developed in co-operation between the sponsor and the test facility**, to verify the **identity** of the test item. The **identity** of the test item should be verified upon arrival at the test facility. Verification should include ensuring that information on the container in which the test item is shipped and the labelling on the test item matches information recorded on the certificate of analysis, or other relevant information provided by the sponsor.

今回のポイント



AD No.19における記載箇所

5. IDENTIFICATION, LABELLING AND SAMPLING
 - Paragraph: 26 (ラベリング), 28 (サンプリング)

③ 被験物質の「ラベリング」

- 容器が小さい又はラベルを貼るのが難しい等、被験物質の容器に「ラベル」を表示することが難しい場合でも、何らかの方法で追跡できるようにしておくこと。
- 例えば、シンプルな番号だけをラベルし、それに紐づく書類を別に保持しておくこと等が考えられる。



記載箇所

26. Containers used to hold the test item should carry unique identification information, expiry date and specific storage instructions. If a test item is stored in a container which is small or difficult to label, it would be appropriate to assign a unique reference number or identifier to the container which is traceable to more comprehensive information either in paper or electronic format.

④ 保存のための「サンプリング」



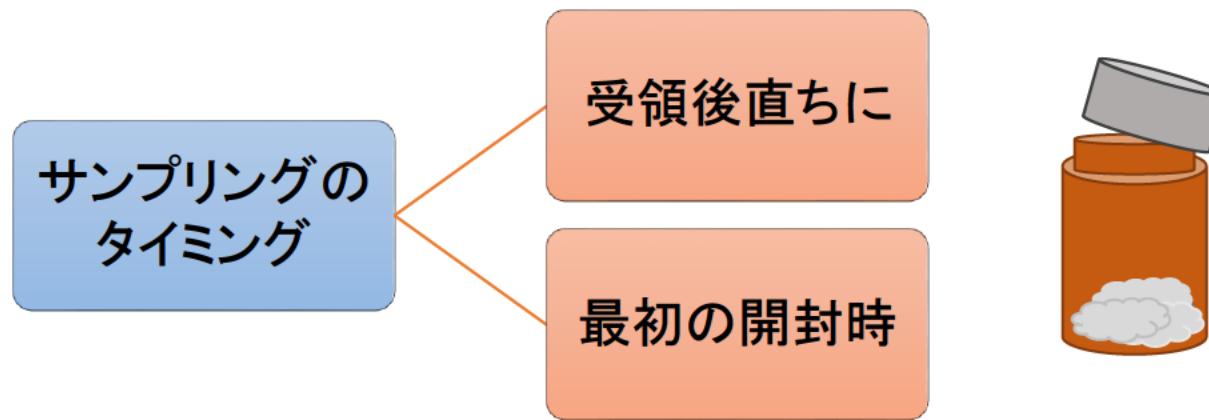
薬食発第0613007号 記の1. の(11)第13条関係

- ⑦ 4週間以上にわたる試験に用いる被験物質及び対照物質のロットごとのサンプルを薬事法施行規則(昭和36年厚生労働省令第1号)第101条(第110条において準用する場合を含む。)又は第104条に規定する期間保存すること。
ただし、被験物質及び対照物質のうち、品質が著しく変化するものにあっては、その品質が評価に耐えうる期間保存すれば足りること。

将来的な分析のために、被験物質はできるだけ品質を保持した状態で保存すること。

④ 保存のための「サンプリング」

- 保存サンプルの品質を保持するために、サンプリングは「受領後直ちに」あるいは「最初の開封時」に行うこと。



記載箇所

28. To ensure retained and archived samples of test item are representative of the material used during the study, **samples should be taken immediately after receipt or at the first opening of the container**, and then stored in the appropriate conditions.

今回のポイント



AD No.19における記載箇所

2. DEFINITIONS OF TERMS
 - Paragraph: 12
7. CHARACTERISATION OF THE TEST ITEM
 - Paragraph: 34-38, 41, 43, 45

⑤ 被験物質の「**特性**」

⑤ 被験物質の「特性」となる情報



■ 特性

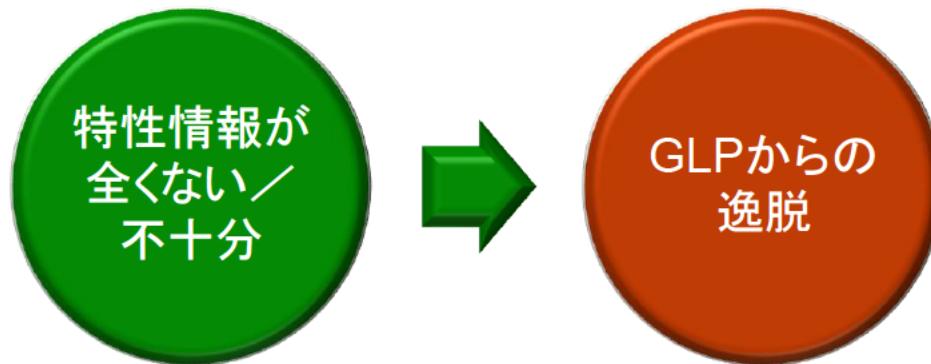
- 名称
- コード
- CAS番号
- バッチナンバー／ロットナンバー
- (通知) - 同一性(同一性を確認するための指標)
- (通知) - 含量又は力価
- 純度
- 濃度
- 組成
- 化学的、物理的及び生物学的パラメータ
- 安定性等(**安定性情報は必須**)



被験物質に応じて、必要な特性情報を決定すること。

⑤「特性」が不十分と考えられるケース

- 試験計画書には、被験物質の「特性」に関する十分な情報について記載する必要ある。



P 特性情報の充足性については、試験責任者(and/or 試験委託者)が判断する事項だが、明らかに「不十分」と考えられるケースが散見される。

(例えば) 安定性に関する情報が、以下の記載のみであった。

- 「室温で安定」
 - 「試験委託者が投与期間中の安定性を保証する。」

⑤「特性」情報の入手時期

- A. 試験開始前には、被験物質の「特性」に関する十分な情報を入手すること(測定値のみでも可:P)。
 - B. 「安定性情報」は試験終了前に入手すること。
 - C. 「特性／安定性試験」の正式な情報は、試験終了前に入手すること。

入手時期	試験開始前	試験終了前
A. 特性情報	<input checked="" type="radio"/> 十分な情報が必要 (測定値のみでも可)	
B. 安定性情報		<input checked="" type="radio"/>
C. 正式な情報		<input checked="" type="radio"/>

⑤「特性」情報の入手方法

- 「特性／安定性試験」の正式な情報は、分析証明書(Certificate of Analysis:CoA)を入手することが望ましい。
 - CoAが入手できない場合、他の根拠データ(実験報告書など)も受入可能である。
 - ただし、当該根拠データの信頼性について、試験責任者に説明責任が生じることに留意が必要である。(P)



特性／安定性試験の正式な情報はCoAが望ましい。



⑤ 被験物質の「特性」



記載箇所

34. The Principles of GLP require information on identity, such as name, code, CAS number, biological parameters, batch number, purity, composition, concentrations, and, in case of several batches of test item, characteristics to appropriately define each batch. Stability of the test item under storage and test conditions should also be available.
35. No or inadequate information on the characterisation of the test item constitutes a deviation from the Principles of GLP. The impact the deviation has on the validity of the study data and the extent of compliance with the Principles of GLP should be described by the Study Director in the GLP compliance statement of the final study report.
36. Consideration should always be given to whether information on the characteristics of the test item is needed in order to design the study and issue the study plan.

⑤ 被験物質の「特性」

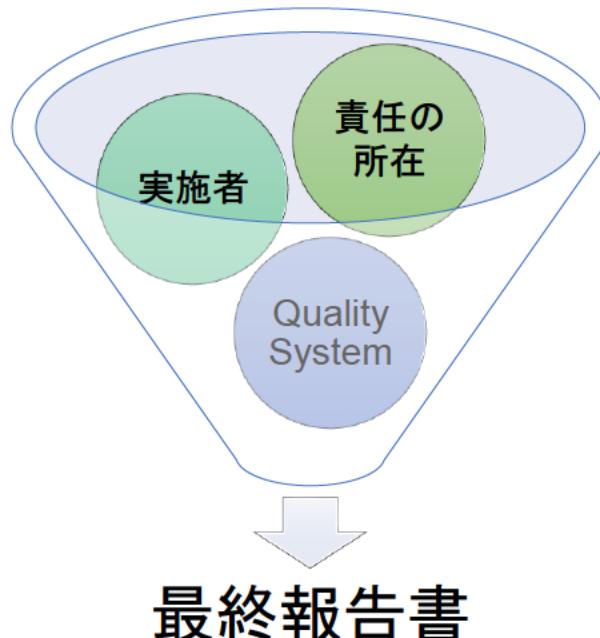


記載箇所

37. There is an expectation that test item administration or application only occurs when **sufficient information** is available that confirms the **identity** of the test item.
38. The **characterisation** of the test item, including **stability**, should always be completed **by the end of the study** so that information can be detailed in the final study report.
43. The test facility may be supplied with a **certificate of analysis**, which usually provides basic information on the physical characteristics of the test item. In the absence of a **certificate of analysis**, information needed to confirm the identity and properties of the test item may be supplied in **alternative formats such as a laboratory report**, safety data sheet, memorandum, letter or email from the sponsor. All information supplied about the identification of a test item should be retained.

⑤「特性」試験のQuality System

- 原則的に、特性試験(安定性試験含む)はGLPで実施すること。(P)
- しかし、他のQuality System(例えば、GMP、信頼性基準、ISO等)に基づいて実施することも排除しない。(P)
- 最終報告書には、どの「Quality System」で実施されたかを明記すると共に、「特性試験における責任の所在」及び「測定等の実施者」を記載すること。



⑤ 「特性」試験のQuality System



7.2. Source of characterisation data

記載箇所

41. In every case, the final study report should describe who is responsible for test item characterisation and who performed it. The report may also provide other relevant information such as the quality system under which the characterisation was performed.

各被験物質(種類)に応じた 「特性」の留意点について

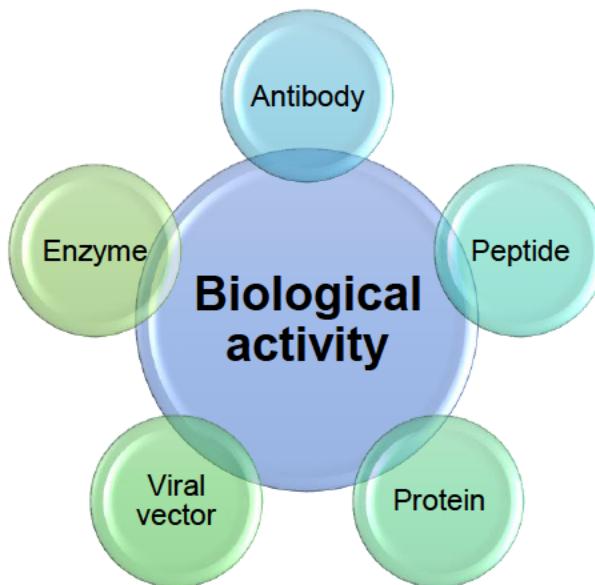


- 7.5.2. Biochemical
- 7.5.3. Living Organisms
- 7.5.5. Medical devices
- 7.5.6. Test items with complex composition

7.5.2. Biochemical

- 被験物質がバイオ医薬品(Biochemical)の場合は、常に、特性情報の一つとして、「**生物活性(Biological activity)**」について考慮する必要がある。

P 参照: ICHガイドライン Q6B 「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品)の規格及び試験方法の設定」



7.5.2. Biochemical



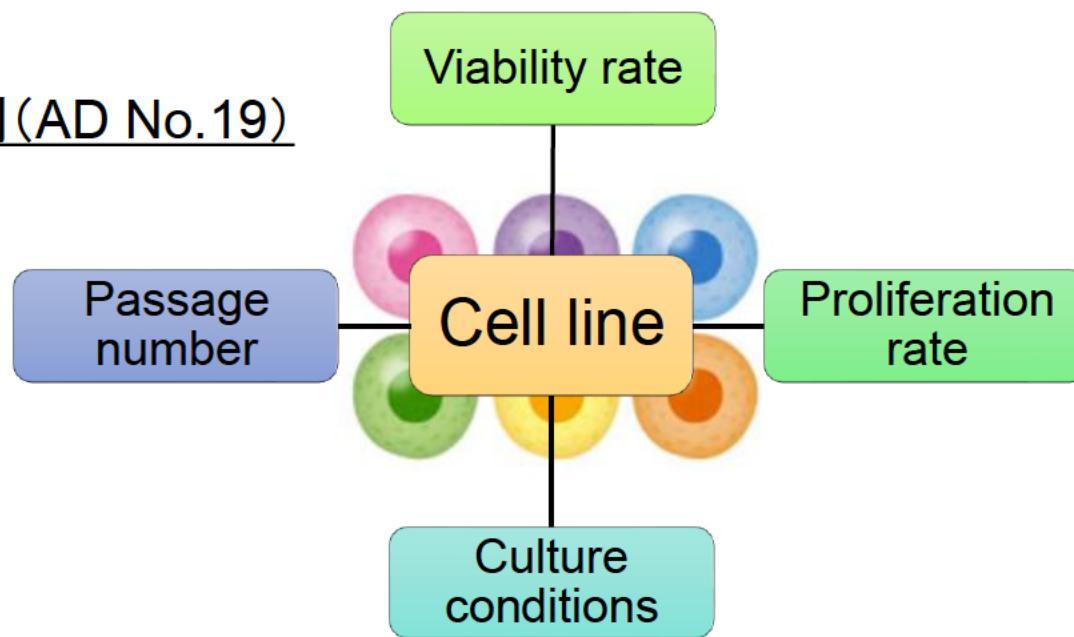
記載箇所

50. If the test item is a **biochemical**, for example an antibody, a peptide, a protein, a viral vector or an enzyme, the need for information to verify **biological activity** should always be considered, including the determination method and its quantification (potency) as part of the characterisation process. If no information is provided to demonstrate the biological activity of the test item, the reasons why the test item is still considered suitable for use in the study should be clearly outlined in the study plan and in the final study report.

7.5.3. Living Organisms

- 被験物質が生物(Living Organisms)の場合、その被験物質に特有の特性情報が要求される。

Cell lineの例(AD No.19)



P

細胞懸濁液の場合、均一性にも注意が必要である。また、均一にするための手段(転倒混和、ピッティング)や容器等についても留意が必要である。

7.5.3. Living Organisms



記載箇所

51. If the test item is a **living organism**, for example a cell, a virus or a microorganism, the characterisation may require specific information on properties which are unique to the test item. For example, if the test item is a **cell line**, it may be appropriate to confirm **passage number**. Other biological properties that may have to be taken into consideration because they have an impact on the viability of the test item may include **viability rate**, **proliferation rate**, **culture conditions** or **infectious titer determination**. Information required to characterise living organisms should be considered on a case-by-case basis and the rationale for performing the tests described in the study plan.

7.5.5. Medical devices

.....

医療機器の特性の具体例(AD No.19)

- 機器の説明
- ロット番号
- 原材料
- 最終製品の製造方法
- 製造所の所在地

P

医療機器は、上記のような情報が特性となりうる。一方、安定性に関しては、「原材料」に応じて、常識的に判断が可能なものに対してまで一律に求めるものではない。

7.5.5. Medical devices



記載箇所

53. For studies on medical devices, characterisation data can include the description of the device, the lot number, the types of materials of which the device is made (and method of manufacture and name of the manufacturer of any polymers, colorants, metals), the methods of manufacture and synthesis of the final device (e.g. injection molding) and the location of manufacturing facilities.

7.5.6. Test items with complex composition



- 組成が未知のもの(動物、植物、天然由来成分など)又は測定が困難なものについては、そのものの特性として以下のよう情報が必要となる。
 - 製造工程
 - 由来
 - その他、特性に関するできる限りの情報 (P)
- ただし、特性情報の妥当性について、試験責任者に説明責任が生じることに留意すること。 (P)

7.5.6. Test items with complex composition



記載箇所

57. Substances of unknown or variable composition, or biological materials (UVCBs), complex reaction products or products from animal or vegetable or natural origin cannot be sufficiently identified by their chemical composition because the number of their constituents is relatively large and/or the composition is, to a significant part, unknown and/or the variability of composition is relatively large or poorly predictable. In such cases, the composition could then be defined by the process and/or by the origin description.

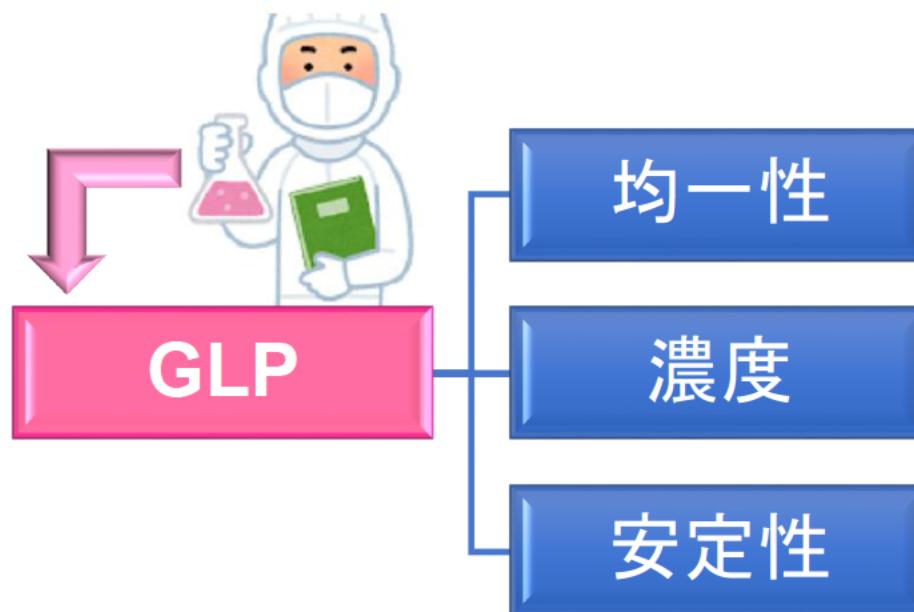
調製物(投与物)の留意点について



8. PREPARED TEST ITEM

8.2. Data on homogeneity, concentration and stability of the preparations

- 調製物(投与物)の「均一性」、「濃度」及び「安定性」の測定は、
GLPで実施する必要がある。



記載箇所

63. There is an expectation that data on **homogeneity, concentration and stability** of the test item in a vehicle are generated in compliance with **the Principles of GLP**.

まとめ



被験物質の「同一性」及び「インテグリティ」、スポンサーと試験施設の「協力」

- 被験物質のインテグリティを担保するための「**適切な輸送方法**」及び受領後の「**同一性の確認方法**」は、スポンサーと試験施設の「**協力**」のもとに確立すること。

被験物質の「特性」

- 特性試験(安定性試験含む)は**GLP**で実施することが原則だが、**他の Quality System**に基づいて実施することも排除しない。

その他

- 医療機器の安定性に関しては、「**原材料**」に応じて、常識的に判断が可能なものに対してまで一律に求めるものではない。
- 組成が未知又は測定が困難な被験物質をGLP試験に用いる場合には、特性として**「製造工程」**や**「由来」**等、できる限りの情報を入手する必要がある。

ご清聴ありがとうございました。