



# 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

## 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

関田 清司

# 逸脱事項の紹介



逸脱事項の紹介は、他施設の逸脱事項を具体的に知ることで、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一様ではないが、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。

# 前回(第24回GLP研修会)で紹介した調査施設数、 評価結果及び「逸脱事項」発出施設数のスライド

➤2017年8月～ 2018年8月に実施したGLP適合性調査において見出され、その後の手続きによって確定した「逸脱事項」の一部を紹介する。

➤調査を実施した施設数 31 施設

医薬品・医療機器・再生医療同時 13 施設

医薬品・医療機器同時 3 施設

医薬品のみ 12 施設

医療機器のみ 3 施設

➤逸脱事項が発出された施設数 12 施設

➤不適合試験が見られた施設数 1 施設

➤評価結果

全ての施設が「適合」(検討中の1施設を除く)

# 紹介する逸脱事項

- 2018年9月～ 2019年6月に実施したGLP適合性調査において見出され、その後の手続きによって確定した「逸脱事項」の一部を紹介する。
- 調査を実施した施設数 14 施設
  - 医薬品・医療機器・再生医療同時 3 施設
  - 医薬品・医療機器同時 0 施設
  - 医薬品のみ 10 施設
  - 医療機器のみ 1 施設
- 逸脱事項が発出された施設数 5 施設
- 評価結果
  - 全ての施設が「適合」

## 事例 1

### 逸脱事項

- ◆外部契約型の資料保存施設に保存できる試験関係資料の範囲が標準操作手順書に規定されていたが、これを超えて保存していた。

### 背景

- ◆外部契約型資料保存施設を利用するにあたって、SOPを新たに発行し、非GLP資料に限定して保存すると規定していたにも関わらず、GLP資料の一部(共通資料)についても保存が行われてた。なお、外部契約型資料保存施設へ移管する際には、運営管理者は移管計画(資料リスト)を確認していた。

## 事例 1

### 判断の理由

◆外部契約型資料保存施設への移管資料リストの確認は運営管理者によって行われていたが、SOPで移管できないことになっていたGLP資料が移管され保存されていた。したがって、運営管理者に施設がSOPに従って使用(運用)されていることの確認を求めた省令第6条第5号からの逸脱とした。

### 根拠となる条文

第6条(運営管理者)(医・機・再) 運営管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。同第5号 施設及び機器等が標準操作手順書及び・・・に従って使用されていることを確認すること。

## 事例 2

### 逸脱事項

- ◆TK測定試料を保管する超低温冷凍庫について、温度を監視する装置に対する校正が行われていなかった。また、当該装置の校正に関して標準操作手順書に記載がなかった。

### 背景

- ◆① 冷凍庫、冷蔵庫に設置した温度監視装置の温度校正は、校正済棒状標準温度計を使用して自施設で行っていた。② 所有する標準温度計の低温度領域の測定限界は $-50^{\circ}\text{C}$ のため、超低温冷凍庫(設定値 $-80^{\circ}\text{C}$ )に対しては、校正対象外としていた。③SOPに $-80^{\circ}\text{C}$ 設定の当該装置の校正に関する記載がなかった。

## 事例 2

### 判断の理由

- ◆対象機器はTK測定試料を保管する機器であることも踏まえ、機器の適切な校正の実施を求めた省令第10条第2項と機器の保守点検に関するSOPの作成を求めた省令第11条第1項第2号からの逸脱とした。

### 根拠となる条文

第10条第2項(機器)(医・機・再) 機器は、適切に保守点検、……が行われなければならない。【施行通知10条関係】第2項の「保守点検」には、……校正、標準化等を含むものであること。第11条第1項(標準操作手順書) 運営管理者は、次に掲げる…標準操作手順書を作成しなければならない。同第2号 施設設備又は機器の保守点検及び修理

## 事例 3

### 逸脱事項

- ◆新たに導入した環境モニタリングシステムの保守点検等に関する標準操作手順書が作成されていなかった。

### 背景

- ◆環境モニタリングシステムの保守・点検は導入時バリデーション、年1度の運用バリデーションにより適切に実施されていることが確認できた。しかしながら、本システムの保守点検に関する規定がSOPに記載されていなかった。なお、温湿度記録の収集、及び異常事態の措置に関してはSOPで規定をしていた。

## 事例 3

### 判断の理由

- ◆ 環境モニタリングシステムの保守・点検は適切に実施されていることが確認できたものの、保守・点検に関する規定がSOPに記載されていなかったことは、機器の保守点検等の方法と実施計画の記載をSOPに求めた省令第11条第1項第2号からの逸脱とした。

### 根拠となる条文

第11条第1項(標準操作手順書)(医・機・再) 運営管理者は、次に掲げる……標準操作手順書を作成しなければならない。  
同第2号 施設設備又は機器の保守点検及び修理。

【施行通知第11条関係のオ】 同項第2号の「機器の保守点検及び修理」には、機器の点検、清掃、保守、テスト、校正及び標準化の方法及び実施計画……を明記すること。

## 事例 4

### 逸脱事項

- ◆ 運営管理者は、標準操作手順書が定められた区域に配布されたことを確認していなかった。

### 背景

- ◆ SOPの配布・回収はSOPの表紙に記載された配布先に基づき担当者により行われていたが、配布記録は残していなかった。また、運営管理者が配布記録を確認する手順になっていなかった。

## 事例 4

### 判断の理由

- ◆ 運営管理者がSOPの配布に関して確認していないと判断し、必要な区域へのSOPの備え付けを運営管理者に求めた省令第11条第2項からの逸脱とした。

### 根拠となる条文

第11条第2項(標準操作手順書)(医・機・再)  
運営管理者は、前項各号に掲げる事項が実施されるそれぞれの区域に標準操作手順書を備え付けなければならない。

## 事例 5

### 逸脱事項

- ◆一部の試験において、委託者から得た被験物質に関する情報(安定性及び名称)の確認が不十分であった。

### 背景

- ◆①最終報告書に「特性及び安定性はGLPに準拠して実施しておらず、信頼性は試験委託者の責任下で確認される」とのみ記載されていた。②安定性の根拠として入手していた分析証明書に保管条件が記されていない。③同一試験の記録の間で被験物質の名称に一部不一致が見られた。

## 事例 5

### 判断の理由

- ◆ ①特性及び安定性の測定を委託者等で実施する場合、試験責任者はその信頼性に関する情報等について出来る限り収集した上で、試験の目的・用途等に合致するか否かを自ら判断する必要がある。委託者等に一任すべきではない。②被験物質の安定性を保証するために、保管条件の情報は必須である。③試験責任者には被験物質名の不整合を解消する責務がある。と判断し、被験物質の特性及び安定性の測定、必要な表示等により適切な管理を求めた省令第13条第1項からの逸脱とした。

### 根拠となる条文

第13条第1項(被験物質及び対照物質の取扱い)(医) 試験に従事する者は、被験物質及び対照物質について、その特性及び安定性の測定、必要な表示等により適切な管理を行わなければならない。

## 逸脱事項

◆ 試薬の表示が適切に行われていなかった。

## 背景

◆ 試薬ラベルについて ① ラベルの貼付漏れ、  
② 保管条件の誤記入、 ③ 保管条件の記載なし、  
④ ラベル様式の間違い (SOP規定の様式と異なるラベルの使用) が認められた。

## 事例 6

### 判断の理由

◆複数の問題点が認められたため、試薬の表示が適切に行われていないと判断し、保管条件等の適切な表示による試薬の管理を求めた省令第14条からの逸脱とした。

### 根拠となる条文

第14条(試薬及び溶液)(医・機・再) 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

- ◆ 機器の保守点検記録の一部が、資料保存施設に移管されていなかった。

### 背景

- ◆ 機器の保守点検は日常業務として行われていたが、その記録は月単位でファイリングされ、機器管理責任者により施錠可能な特定の一室で一時保管されていたが、長期間にわたり、資料保存施設に移管していなかった。

## 事例 7

### 判断の理由

◆ 機器の保守点検記録は資料保存施設での保存対象であるが、保存に関する認識が不足していた上、実際、長期間にわたり資料保存施設に移管されていなかったことから、試験関係資料の適切な時期に資料保存施設での保存を求めた省令第18条第1項からの逸脱とした。

### 根拠となる条文

第18条第1項(資料保存施設)(医・機・再) 運営管理者は、試験関係資料を資料保存施設において適切に保存しなければならない。【施行通知18条関係のアの④】 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。【施行通知18条関係のウの④】 機器の保守、校正及び清掃の記録及び報告

## 逸脱事項

- ◆資料保存施設にて保存されていた試験関係資料に索引等が付与されていなかった。

## 背景

- ◆試験関係資料、その他共通資料等の各資料はその種類ごとに決められた大まかな区分に従い保存されていたが、区分の中の詳細な配置までは定められていなかった。

## 事例 8

### 判断の理由

- ◆資料保存施設内は大まかには区分されていたものの、その状況は「検索に便利な方法で整理すること」を定めた省令第18条第1項の要求事項からは不足している点があると考え逸脱とした。

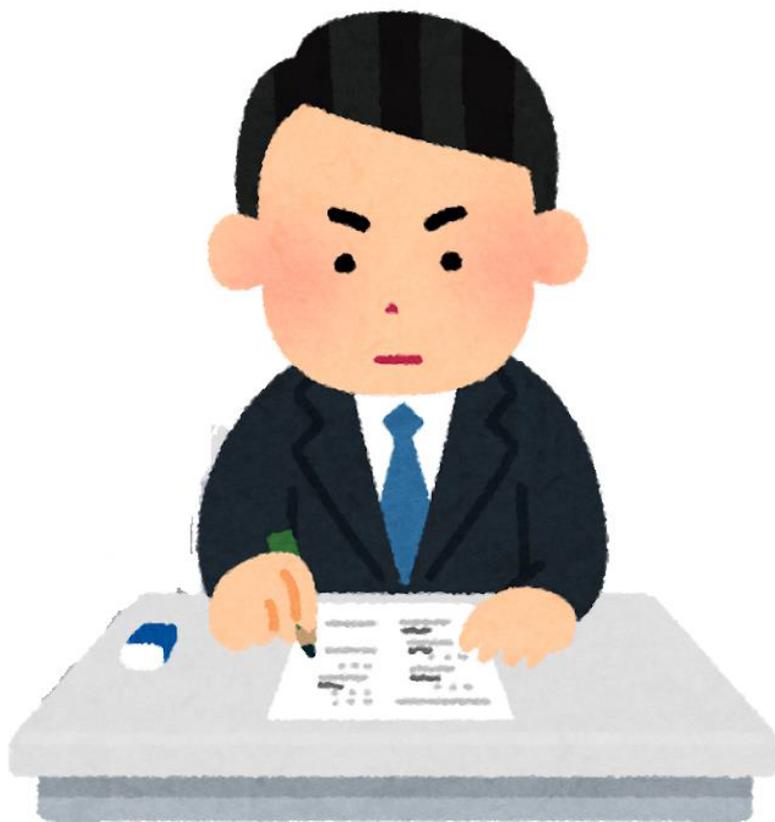
### 根拠となる条文

第18条第1項(資料保存施設)(医・機・再) 運営管理者は、試験関係資料を資料保存施設において適切に保存しなければならない。【施行通知第18条関係のアの③】 ア第1項の適切な保存には、次の内容を含むものであること。③試験関係資料は被験物質……試験の種類ごとに索引をつける等、検索に便利な方法で整理すること。

# 逸脱事項の内訳(2015年4月～2019年6月まで実施した調査)

省令		医薬品	医療機器	再生医療
第5条	職員			1 ( 8.3)
第6条	運営管理者	3 ( 6.5)	1 (5.3)	
第7条	試験責任者	9 (18.8)	3 (15.8)	
第8条	信頼性保証部	4 ( 8.3)	1 (5.3)	
第9条	試験施設	1 ( 2.1)	1 (5.3)	1 ( 8.3)
第10条	機器	5 (10.4)	1 (5.3)	
第11条	標準操作手順書	7 (14.6)	4 (21.1)	3 (25.0)
第12条	動物飼育管理		1 (5.3)	
第13条	被験物質	3 ( 6.3)	2 (10.5)	1 ( 8.3)
第14条	試薬	2 ( 4.1)	1 (5.3)	1 ( 8.3)
第15条	試験計画書			2 (16.8)
第16条	試験の実施	5 (10.4)	1 (5.3)	1 ( 8.3)
第17条	最終報告書			2(16.8)
第18条	試験関係資料の保存	8 (16.7)	3 (15.8)	
第19条	複数場所試験	1 ( 2.1)		
逸脱数(のべ数)		48	19	12

# 事前質問に対する回答



# 1. GLP適合性調査資料に記載するコンピュータ化システムの範囲について

## 質問

OECD GLP文書No17におけるコンピュータ化システムの範囲は天秤など単純な装置を含むとのことであるが、GLP適合性調査資料における「29 コンピュータシステムの概況」にこれら単純な装置もコンピュータ化システムとして記載すべきか。

# 1. GLP適合性調査資料に記載するコンピュータ化システムの範囲について

## 回答

「29コンピュータシステムの概況」に記載するかどうかは施設の判断でよい。基本的には、従来通りの記載で問題ない。

## 2. 保存資料の保存形態の 変更について

### 質問

長期間（例えば10年以上）保存していた教育記録などの共通資料を正確なコピーとしてPDF化後、PDFを原本と定義変更しGLP管理下で保存する。紙の記録は廃棄しても問題ないか。

## 2. 保存資料の保存形態の 変更について

### 回答

差し支えない。ただし、定義変更の手順や定義変更前の原本の取り扱いについて、SOP等で予め明確にしておく必要がある。

### 3. 電子メールによる文書の交信について

#### 質問

- 第5回GLP研修会（改正GLP解説のQ&AのQ20）において、「電子メールによる連絡文書に関して、GLP省令や関連通知において文書により記録、保存すべきとされている書類以外は、電子メールに添付された書類のオリジナルの書類を別途入手しなくとも、電子メールから印刷したものに受領者が氏名及び日付を記入し、保存することにより」旨の回答がなされている。
- 上記の対応が適用可能な文書として、QA調査時の調査報告書や回答書も含めて良いか。

### 3. 電子メールによる文書の交信 について

#### 回答

QA調査時の調査報告書や回答書についても同様の対応で問題ない。ただし、その際、当該資料が授受されたことを示す記録（通信メール等）も合わせて保存すること。

## 4. 海外委託者による試験計画書の承認について

### 質問

海外の試験委託者から委託された試験計画書の承認について、試験計画書の原本が電子であれば、試験委託者の承認も電子署名で処理することが可能と思われるが、紙が原本の場合、必ず、原本を送付し、自署して返却してもらわないといけないか。送付してから返却されるまでに時間を要し、場合によっては、輸送の過程で紛失のリスクもあるため、PDFにして試験計画書を送信し、署名欄に自署していただき、PDFを返却してもらい、試験計画書に添付することは許容されるか。

## 4. 海外委託者による試験計画書の承認について

### 回答

PDFファイルが原本の正確な写しという前提において、差し支えない。

## 5. MAD制度により受入可能な施設の判断 について

### 質問

- 米国のように医薬品、医療機器、再生医療等製品でGLPが区別されておらず、1つのGLPで全てをカバーしている国において、当該国当局のいずれかの査察実施部門[例：米国FDAにおけるCDER(医薬品評価研究センター)やCDRH(医療機器・放射線保健センター)]による査察を受け問題が無いと判断された施設については、OECDのMAD制度に基づいて日本の医薬品・医療機器・再生医療等製品のいずれの申請においてもその施設で実施されたGLP試験を受け入れ可能と考えてよいか。

## 5. MAD制度により受入可能な施設の判断について

### 回答

差し支えない。米国の例では、米国FDA自体が一つのGLP査察当局と認識されているため、その中にある各センターが区別されるわけではない。

## 6. GLP施設閉鎖後の最終報告書の 訂正について

### 質問

GLP施設が閉鎖された後に、最終報告書の訂正が必要となった場合、どのような対応が必要か、また許容されるか、ご教示いただきたい。

## 6. GLP施設閉鎖後の最終報告書の訂正について

### 回答

最終報告書の訂正はGLP省令に基づいて適切に行われる必要があるため、GLP組織がない閉鎖済の施設では、訂正はできないと考える。承認申請時等の点検で誤記等が発見された場合には、正誤表などで対応することなどが考えられる。

## 7. 食品添加物のGLP試験について

### 質問

食品添加物等の医薬品以外の物質を用いて医薬品GLP適用の試験を依頼されることがあります。しかし、被験物質が医薬品(候補)ではないため、委託者からは、被験物質等の分析は行わない、また、試験における投与液の分析を行わないという形で依頼されることが少なくない。

- ・被験物質が医薬品として将来申請されないことを理由に、被験物質の分析や投与液の分析を実施しない場合、最終報告書に記載すべき内容と、試験のGLP適合性への影響についてご教示ください。
- ・これらの試験は、GLP適合性調査時に提出する3年間の試験リストに記載する必要があるか。

## 7. 食品添加物のGLP試験について

### 回答

- ・医薬品GLPを適用して試験を行う限り、被験物質の特性・安定性情報や投与液の分析は必須である。
- ・被験物質の特性上、これらの情報・測定が対象外となる場合には、科学的な根拠と共にその理由を説明することが必要となる(したがって、委託者等の判断で、試験計画の段階から明確な理由もなく、GLP省令の該当条項には従わないとすることは許容されない)。
- ・当該試験は医薬品GLP適合性調査の対象であり、3年間の試験リストに記載すること。

ご清聴ありがとうございます。

