

第27回GLP研修会

目次

	タイトル	ページ番号
1	GLP適合性調査に関する最近の話題及び留意事項について	p.2～p.28
2	GLP環境における「Data Integrity」について	p.29～p.55
4	OECD GLPにおける最近の活動について	p.56～p.83
5	逸脱事項の紹介	p.84～p.111
6	事前質問に対する回答	p.112～p.123

第27回GLP研修会

GLP適合性調査に関する 最近の話題及び留意事項について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
信頼性保証部

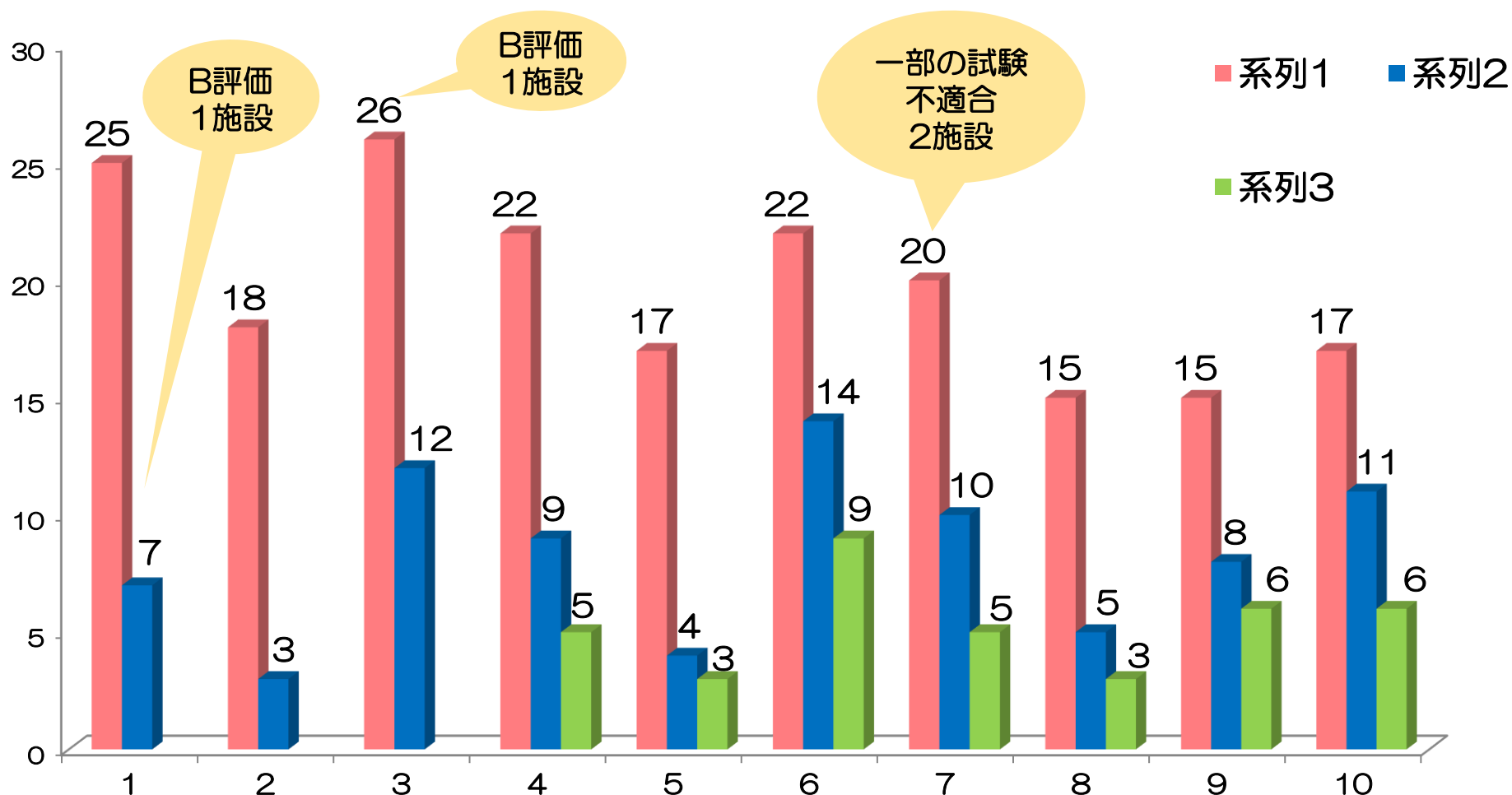
内容

1. 最近の話題について
 - 1) GLP適合性調査実施件数
 - 2) GLP調査自粛期間への対応のお願い
2. GLP調査時提出資料の運用変更について
 - 1) 施設概要に関する運用変更
 - 2) 資料のオンライン提出
3. GLP調査に係る留意事項について
 - 1) 単回投与試験と試験区分に関する基本的な考え方
 - 2) 「乗り入れ」に係る医療機器の抽出操作
 - 3) 医療機器の安定性情報の考え方
 - 4) 逸脱事項回答作成に際しての留意事項

内容

1. 最近の話題について
 - 1) GLP適合性調査実施件数
 - 2) GLP調査自粛期間への対応のお願い
2. GLP調査時提出資料の運用変更について
 - 1) 施設概要に関する運用変更
 - 2) 資料のオンライン提出
3. GLP調査に係る留意事項について
 - 1) 単回投与試験と試験区分に関する基本的な考え方
 - 2) 「乗り入れ」に係る医療機器の抽出操作
 - 3) 医療機器の安定性情報の考え方
 - 4) 逸脱事項回答作成に際しての留意事項

GLP適合性調査実施件数*



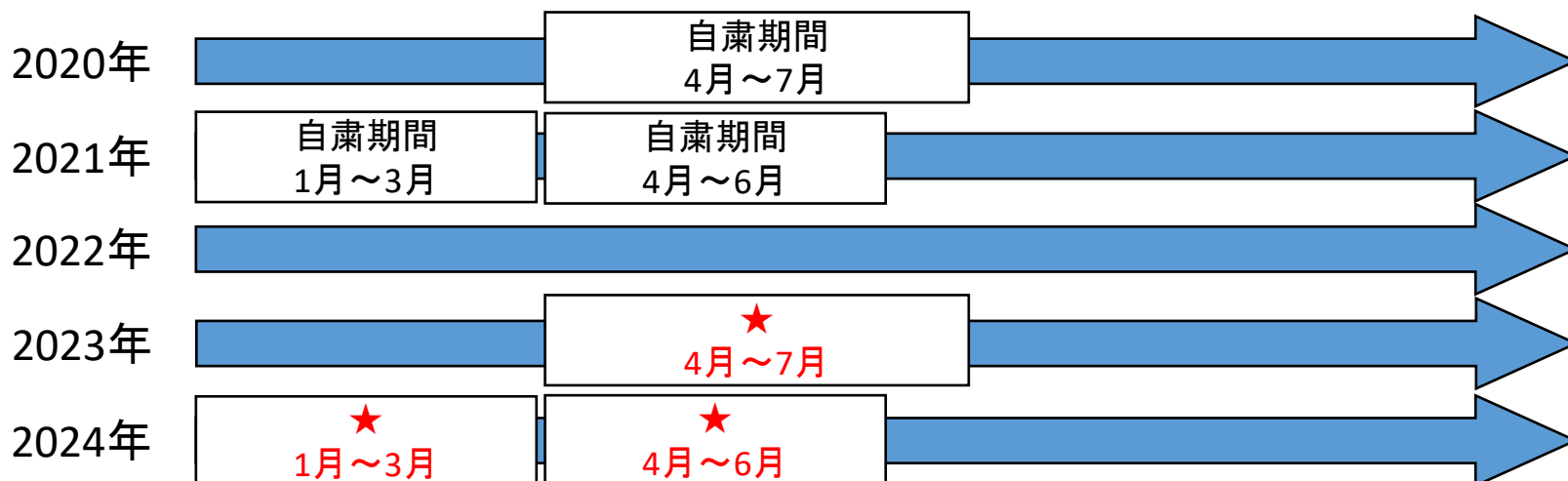
* GLP適合確認書を発出した件数

内容

1. 最近の話題について
 - 1) GLP適合性調査実施件数
 - 2) GLP調査自粛期間への対応のお願い
2. GLP調査時提出資料の運用変更について
 - 1) 施設概要に関する運用変更
 - 2) 資料のオンライン提出
3. GLP調査に係る留意事項について
 - 1) 単回投与試験と試験区分に関する基本的な考え方
 - 2) 「乗り入れ」に係る医療機器の抽出操作
 - 3) 医療機器の安定性情報の考え方
 - 4) 逸脱事項回答作成に際しての留意事項

背景

- 2020-2021年の新型コロナウイルス感染症蔓延による緊急事態宣言発令中、GLP調査の実施は自粛した
- この間の自粛は計3回で、それぞれ数カ月にわたった
- 自粛による適合確認書有効期間の超過は救済措置あり



★調査実施希望がないことが予想される期間

ご協力いただきたいこと

緊急事態宣言発令による調査の自粛は、あくまで例外的なものであり、かつ、2023年以降の調査日程の偏重を避けるためにも、できる限り**コロナ禍以前のタイミング***で調査を受けるよう(それに合わせて調査申請をして頂けるよう)ご協力をお願いします。

*すなわち、定期的に調査を受けている試験施設であれば、コロナ禍直前に受けた調査から6年後の同様の時期

内容

1. 最近の話題について
 - 1) GLP適合性調査実施件数
 - 2) GLP調査自粛期間への対応のお願い
2. GLP調査時提出資料の運用変更について
 - 1) 施設概要に関する運用変更
 - 2) 資料のオンライン提出
3. GLP調査に係る留意事項について
 - 1) 単回投与試験と試験区分に関する基本的な考え方
 - 2) 「乗り入れ」に係る医療機器の抽出操作
 - 3) 医療機器の安定性情報の考え方
 - 4) 逸脱事項回答作成に際しての留意事項

背景

- 「施設概要」(GLP適合確認に係る資料)には、詳細な個人情報(主要職員の業務分担, 氏名, 生年月日, 職名, 資格, 履歴, 研究経歴, 所属学会等)を記載することが求められている。
- 個人情報管理の観点から、当該資料については、より厳密に管理する必要がある。

今後の対応方針

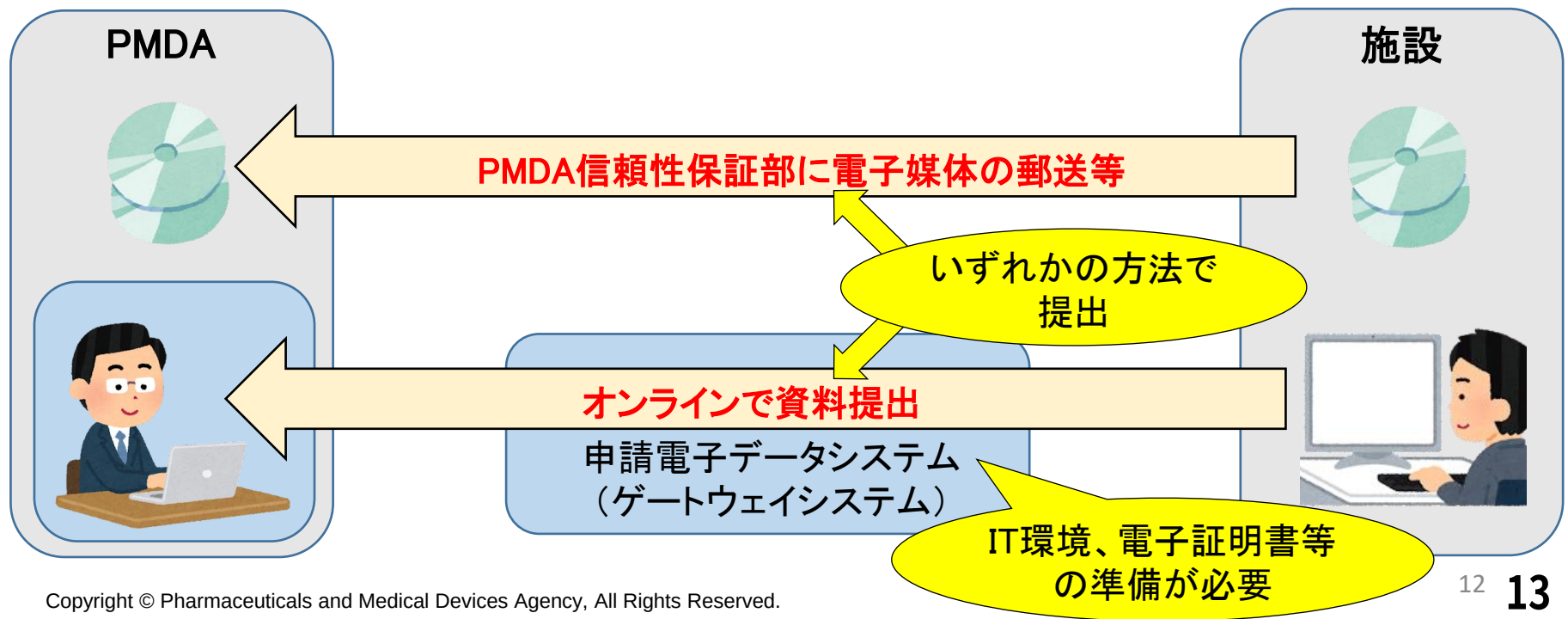
- 「施設概要」で求められる**個人の詳細な情報を含む項目は省略した上で**提出すること。
 - 具体的には、**16項の「運営管理者及びその他の主要職員の業務分担、氏名、職名、資格、履歴、研究経歴、所属学会等」**
 - これらの情報については、**訪問調査時に確認する**ため、別途、紙媒体にて準備してほしい
- 「施設概要」については、その上で、調査後の**紙媒体13部**の提出は**不要**とする(**電子ファイルのみ**を提出すること)。
- その他、「**対応者一覧表**」の提出も不要とするが、その代わりとして、「**調査行程表**」(「対応者一覧表」から対応者名を除いたもの)を提出すること。

内容

1. 最近の話題について
 - 1) GLP適合性調査実施件数
 - 2) GLP調査自粛期間への対応のお願い
2. GLP調査時提出資料の運用変更について
 - 1) 施設概要に関する運用変更
 - 2) 資料のオンライン提出
3. GLP調査に係る留意事項について
 - 1) 単回投与試験と試験区分に関する基本的な考え方
 - 2) 「乗り入れ」に係る医療機器の抽出操作
 - 3) 医療機器の安定性情報の考え方
 - 4) 逸脱事項回答作成に際しての留意事項

GLP調査用資料のオンライン提出について

- 国のデジタル改革の一環として、承認申請資料を中心に申請電子データシステム（ゲートウェイシステム）を利用したオンライン提出が行われており、**提出対象資料が順次拡大**してきている。
- GLP調査用資料（施設概要等）についても、ゲートウェイシステムを利用したオンライン提出を2023年初旬に開始予定（**従来通りの提出方法も可能**）
- 今後、関連通知の改訂等により、詳細な運用を周知する。



ゲートウェイシステムの基本的な利用方法等

- 申請電子データシステム操作マニュアル
⇒特に「IV.オンライン申請・届出編(FD申請様式外)」をご覧ください。
<https://esg.pmda.go.jp/files/manual.html>
- YouTube説明動画
⇒申請電子データシステム(Gatewayシステム)操作マニュアル説明動画
ーFD様式外提出編ー
<https://www.youtube.com/watch?v=wYBazHin7cE>

GLP調査の関連資料は、ゲートウェイシステムの「**FD申請様式外**」としてご提出いただくこととなりますので、当該機能を中心にご確認ください。

内容

1. 最近の話題について
 - 1) GLP適合性調査実施件数
 - 2) GLP調査自粛期間への対応のお願い
2. GLP調査時提出資料の運用変更について
 - 1) 施設概要に関する運用変更
 - 2) 資料のオンライン提出
3. GLP調査に係る留意事項について
 - 1) 単回投与試験と試験区分に関する基本的な考え方
 - 2) 「乗り入れ」に係る医療機器の抽出操作
 - 3) 医療機器の安定性情報の考え方
 - 4) 逸脱事項回答作成に際しての留意事項

試験区分の限定条件に関する運用方針

【GLP適合性調査で確認する試験区分について】

調査結果通知・適合確認書に記載される試験区分は、過去3年以内に終了した試験の実績に基づき、判断される。

例えば、現在、医薬品において、**一般毒性試験**に該当する試験として、**単回投与毒性試験**しか実施実績しなかった場合には：

「In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験」ではなく

「In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験（**単回投与毒性試験に限る**）」となり、限定条件が付与される。



ただし、今後は・・・

単回投与試験と試験区分に関する基本的な考え方

一般的に実施される単回投与毒性試験に検査項目（例えば、病理検査や臨床検査など）を追加した試験を実施したが、過去3年以内の実績としては当該試験のみだった場合、次の調査で「In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験（単回投与毒性試験に限る）」ではなく、「In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験（限定なし）」の試験区分を取得することは可能か？

【基本的な考え方】

- 当初、単回投与毒性試験は、一般的に実施されるものとして、病理検査や血液生化学的検査等を含まないものを想定していたが、昨今では、これに関わらずに試験が実施されていることもある。
- 一律に、投与が単回であるという事を以て、「In vivo 一般毒性（単回投与毒性試験に限る）」という区分にすることはせず、試験構成を踏まえて、PMDAにて該当性を判断する。

内容

1. 最近の話題について
 - 1) GLP適合性調査実施件数
 - 2) GLP調査自粛期間への対応のお願い
2. GLP調査時提出資料の運用変更について
 - 1) 施設概要に関する運用変更
 - 2) 資料のオンライン提出
3. GLP調査に係る留意事項について
 - 1) 単回投与試験と試験区分に関する基本的な考え方
 - 2) 「乗り入れ」に係る医療機器の抽出操作
 - 3) 医療機器の安定性情報の考え方
 - 4) 逸脱事項回答作成に際しての留意事項

試験区分の乗り入れとは

平成31年2月13日付 PMDAホームページに掲載

「改正GLP適合性調査実施要領(薬機発1121005号)に係るQ&A」

Q16.「適合性を確認する試験区分は、原則として過去3年以内に実施したGLP適用試験の一覧表に記載された試験実績に基づき、医薬品、医療機器又は再生医療等製品ごとに判断するが、一定の条件を満たせば、同一の試験区分に限り、医薬品、医療機器又は再生医療等製品ごとに試験の実績がない場合であっても、実施可能な試験区分として判断することもある」との記載があるが、「一定の条件」とは具体的に何を意味するのか。

A16. 現時点では、以下の通り。

- ・医薬品の試験実績から医療機器の適合性を判断する場合：医療機器の調査対象試験より、**抽出操作**の適切性が確認できる
- ・医療機器の試験実績から医薬品の適合性を判断する場合：医薬品の調査対象試験より、**被験物質の分析**(特性、安定性、投与物の均一性等)に関する適切性が確認できる

医薬品

乗り入れ

医療機器

新区分	新区分
I. In vitro 毒性試験	I. In vitro 毒性試験
II. In vivo 毒性試験	II. In vivo 毒性試験
ア. 一般毒性等に関する試験	ア. 一般毒性等に関する試験
一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)	一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)
イ. 生殖発生毒性試験	イ. 生殖発生毒性試験
ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験	ウ. 血液適合性試験
III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「依存性試験、TK、受託病理、他…」)	III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「TK、受託病理、他…」)

平成27年度(第21回)
GLP研修会発表資料より
抜粋

医薬品と医療機器の
Ⅰ どうし、またⅡ(ウ
を除く)どうし、並び
にⅢのうち特定試験
どうし(TK、受託病理
等)は一定の条件下
において相互による
適合性を認める。

医薬品



医療機器

平成27年度(第21回)
GLP研修会発表資料より
抜粋

新区分	新区分
I. In vitro 毒性試験	I. In vitro 毒性試験
II. In vivo 毒性試験	II. In vivo 毒性試験
ア. 一般毒性等に関する試験	ア. 一般毒性等に関する試験
一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)	一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)
イ. 生殖発生毒性試験	イ. 生殖発生毒性試験
ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験	ウ. 血液適合性試験
III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「依存性試験、TK、受託病理、他…」)	III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「TK、受託病理、他…」)

少なくとも
一試験で
「抽出操作」
について
確認！

抽出操作実績について

- ・従前は、「医療機器の過去3年以内の調査対象試験において、抽出操作の適切性が確認できる」ことが求められていた。



今後は

- ・抽出操作を伴う試験実績が過去3年以内でない場合でも、**抽出操作を実施できる体制・環境**が整っており、かつ、医療機器を用いた他の試験実績（例：埋植試験）があれば（GLP調査において当該試験が不適合と判断されない限り）、医薬品/再生からの乗り入れを可能とする。
- ・ただし、上記の「抽出操作を実施できる体制・環境」とは、**抽出操作を含む医療機器の区分を過去に取得したことがある場合**を指し、**抽出操作を含む医療機器の区分を新たに取得する場合**には、これまでと同様に抽出操作を伴う試験の実施が過去3年以内に必要である。

内容

1. 最近の話題について
 - 1) GLP適合性調査実施件数
 - 2) GLP調査自粛期間への対応のお願い
2. GLP調査時提出資料の運用変更について
 - 1) 施設概要に関する運用変更
 - 2) 資料のオンライン提出
3. GLP調査に係る留意事項について
 - 1) 単回投与試験と試験区分に関する基本的な考え方
 - 2) 「乗り入れ」に係る医療機器の抽出操作
 - 3) 医療機器の安定性情報の考え方
 - 4) 逸脱事項回答作成に際しての留意事項

医療機器の特性・安定性情報

令和元年度(第25回)GLP研修会発表資料からの抜粋(一部改変)

医療機器の特性の具体例(OECD文書 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

【PMDAの対応方針】

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。

医療機器安定性情報の留意点

- 「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が、その場合であっても、その旨(必要に応じて、そのように判断した理由)を最終報告書の本文に記載すること。
- 一律の様式にスポンサーが記入した情報では不十分なことがあるため、試験責任者の責任において、個々の試験で必要な情報を確実に入手するように努めること。
- やむを得ず情報が得られない場合には、最終報告書の陳述書等にその旨を記載すること。

内容

1. 最近の話題について
 - 1) GLP適合性調査実施件数
 - 2) GLP調査自粛期間への対応のお願い
2. GLP調査時提出資料の運用変更について
 - 1) 施設概要に関する運用変更
 - 2) 資料のオンライン提出
3. GLP調査に係る留意事項について
 - 1) 単回投与試験と試験区分に関する基本的な考え方
 - 2) 「乗り入れ」に係る医療機器の抽出操作
 - 3) 医療機器の安定性情報の考え方
 - 4) 逸脱事項回答作成に際しての留意事項

逸脱事項回答作成について

【回答に盛り込む項目：例示】

- ・(回答の表紙)施設名、逸脱事項発出日・回答提出日、運営管理者名
- ・逸脱事項
- ・**背景**や事実の説明(事象の原因・理由の説明も含む)
- ・必要に応じ弁明(指摘された事項が事実と異なる場合など)
- ・改善計画、改善措置状況等(再発防止策等を含む)の説明
- ・改善に係る根拠資料の添付(**改訂SOP・教育訓練実施記録**等)

【その他留意点】

- ・回答期限は30日だが、できる限り早く一度、**回答案を提出してほしい。**
- ・やむを得ず回答期限内に改善措置が完了しない場合には、改善計画、改善措置の完了予定日、根拠資料提出予定日などを記載した回答書を作成し、回答期限内に提出すること。改善措置が完了次第、後日、**回答書の補遺(根拠資料を含む)**を必ず提出すること。

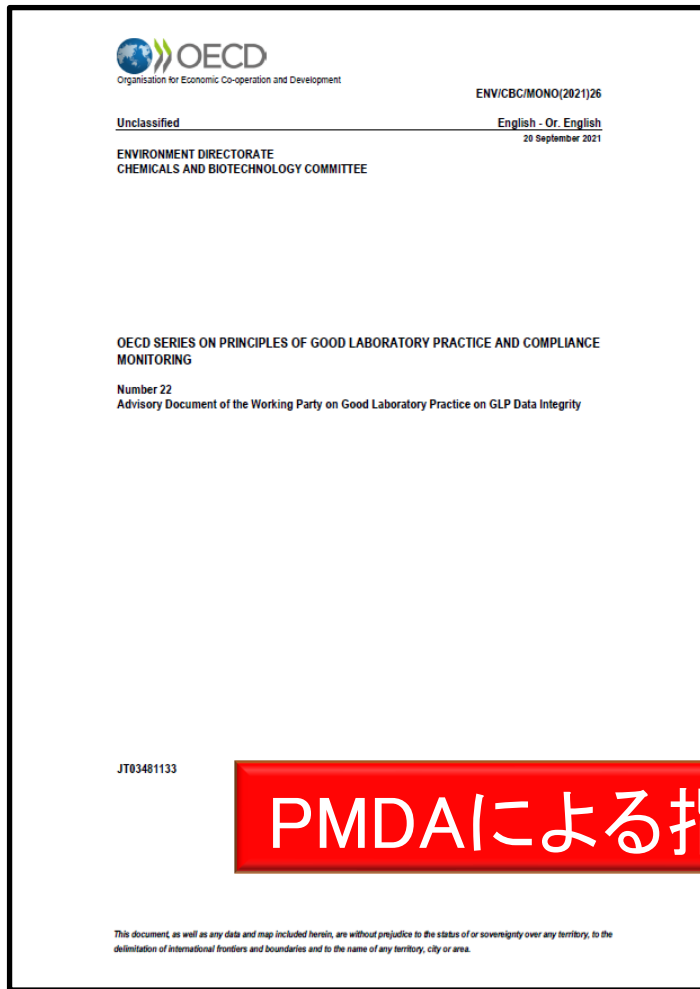
ご清聴ありがとうございました

第27回GLP研修会

GLP環境における 「Data Integrity」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

はじめに



– No. 22 Advisory Document (AD)

– 2021年9月20日発行

– OECDのpublic websiteで公開中

[https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono\(2021\)26&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono(2021)26&doclanguage=en)

留意点

今回の発表では、AD No.22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。

文書の構成

■ AD No.22は、8項目より構成されている。

1. Background
 2. Introduction
 3. Definitions and terms
 4. GLP responsibilities for data, from generation to archive
 5. Principle actions to ensure data integrity
 6. Data integrity requirements through the data life cycle
 - 各論であり、メインポイント
 7. Data review
 8. Access to data
(References)
- 導入と定義
- 総論

ぜひ、一度内容をご確認下さい。

今回の内容

- Data Integrityとは
- AD No.22の内容について
 - メタデータ
 - 動的データ
 - フラットファイル
 - ブランクフォーマットの管理
- まとめ

今回の内容

- **Data Integrity**とは
- AD No.22の内容について
 - メタデータ
 - 動的データ
 - フラットファイル
 - ブランクフォーマットの管理
- まとめ

Data integrityとは

Data integrity is the degree to which data are complete, consistent, accurate, trustworthy and that these characteristics of the data are maintained throughout the data life cycle.

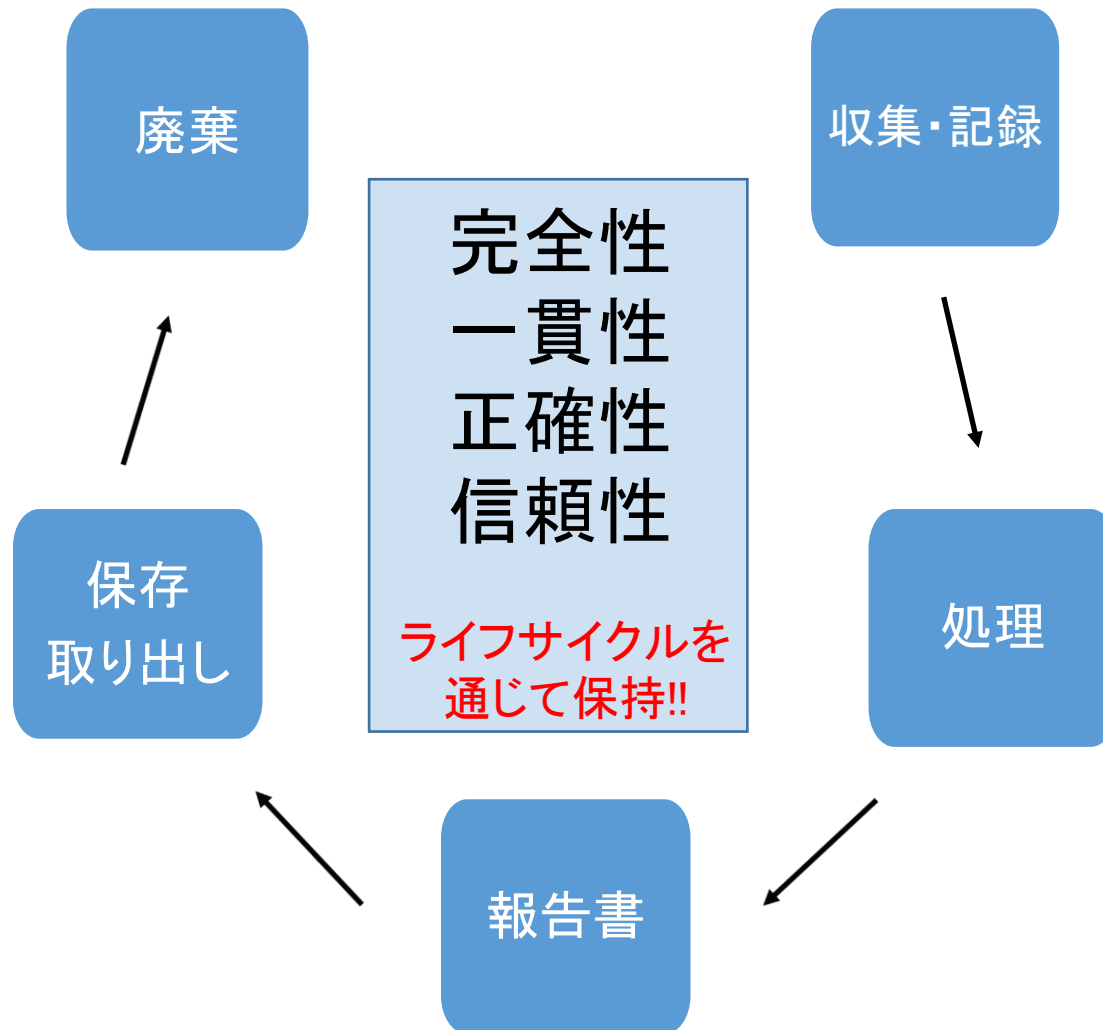
(Paragraph 2)

データが……

- Complete : 完全性
- Consistent : 一貫性
- Accurate : 正確性
- Trustworthy : 信頼性

これらがライフサイクルを通じて維持されている度合い

GLPデータのライフサイクル



Data Quality vs Data Integrity

Data Quality

Assurance that the data produced are generated according to **applicable standards** and **fit for intended purpose**.

→ 主にデータを取得するまでのプロセスにフォーカス

Data Integrity

Degree to which data are **complete, consistent, accurate, trustworthy and reliable** and that these characteristics of the data are maintained throughout the data life cycle.

→ データ取得から廃棄までの全てのプロセスにフォーカス

(Paragraph 3.4 及び 3.5)

本ガイダンスの適用範囲

This guidance should be equally applied to the control of all data types and formats. Some points are nevertheless focused, and specifically applicable, to electronic data and electronic systems.

(Paragraph 2)

→ 電子データだけの話ではない

GLPにおけるデータの主な形態

紙: 観察結果や活動等を手書きで用紙等に記録したもの、若しくは、測定結果等を機器・装置からプリントアウトしたもの

電子: 機器・装置を用いて収集され、電子的に記録されたもの

ハイブリット: 紙への記録と電子的な記録の両方をもってオリジナル記録を形成するもの

電子的なデータだけではなく、全てのデータ形態に対して
Data Integrityへの対応を考慮する必要がある！！

今回の内容

- Data Integrityとは
- AD No.22の内容について
 - メタデータ
 - 動的データ
 - フラットファイル
 - ブランクフォーマットの管理
- まとめ

メタデータの定義（AD22 vs AD17）

AD No. 22

Metadata are data providing information used for the **identification, description, and relationships of data**. Metadata give **data meaning, provide context, define structure, and enable retrievability across systems, and usability, authenticity, and auditability across time**. For electronic data, parts of the metadata can be generated in audit trails.

(Paragraph 3.1)

AD No. 17

Metadata is data about data. Metadata is any information used for the **identification, description, and relationships of electronic records or their elements**. Metadata gives **data meaning, provides context, defines structure, and enables retrievability across systems, and usability, authenticity, and auditability across time**.

(Appendix 2)

メタデータとは①

データの意味等を補足する情報。たとえば……

- ファイル名
- 作成者
- 作成時刻
- データを修正した者(該当すれば)
- データを修正した時刻(該当すれば)
- 使用した機器
- 分析機器等の設定パラメータ
- 保存場所
- データのサイズ……etc

メタデータとは②

＜非臨床試験データ収集システムによる動物体重測定の実例＞

Animal No.	Body Weight	Balance ID	Operator ID	Date	Time	Correction
M00-001	155	EQ-001	21001	2020-11-16	9:00	NO
M00-002	160	EQ-001	21001	2020-11-16	9:01	NO
M00-003	162	EQ-001	21001	2020-11-16	9:03	NO
M00-004	156	EQ-001	21001	2020-11-16	9:04	NO

測定データ

メタデータ

その他として

- ・監査証跡
- ・試験責任者確認記録
- ・再測定前のデータ など



- ・「測定データ＋メタデータ＝生データ」との理解が重要
- ・したがって、メタデータもGLP上の保存対象である

監査証跡 (Audit Trail) について

The audit trail is a form of metadata that contains information associated with actions that relate to the creation, modification or deletion of electronic data. An audit trail provides an automated secure way of recording life cycle details such as creation, additions, deletions or alterations of information in an electronic record without obscuring or overwriting the original record. An audit trail facilitates the reconstruction of the history of such events relating to the record, including the ‘who, what, when and why’ of the action.

(Paragraph 3.1)

- メタデータの種類 → したがって、保存が必要
- 自動に取得されるログであり、上書き等ができないもの

今回の内容

- Data Integrityとは
- AD No.22の内容について
 - メタデータ
 - 動的データ
 - フラットファイル
 - ブランクフォーマットの管理
- まとめ

動的データとは

Records in a **dynamic state** are mostly electronic records that allow for **an interactive relationship between the user and the record content.**

(Paragraph 3.2)

- 動的データ :

ユーザーと記録内容の間にインタラクションが存在する記録形式(例:クロマトグラム:積分パラメータの変更が可能)

- 静的データ :

固定された記録形式(例:紙の記録やイメージ画像)

動的データの留意点

Information that is captured in a dynamic state **should remain available in that state.**

Computerised systems that generate dynamic records **should allow the dynamic nature of the data to be retained.**



(共にParagraph 6.14)

動的データはその特性から、電子のままで保存する必要がある

現在までのところ、電子的に収集したクロマトデータを最終的にプリントアウト(生データ)して保存している施設は多いが、
今後は電子のままで保存する方策を検討してほしい

今回の内容

- Data Integrityとは
- AD No.22の内容について
 - メタデータ
 - 動的データ
 - フラットファイル
 - ブランクフォーマットの管理
- まとめ

フラットファイルとは

A flat file consists of a single table of data, has no internal hierarchy and allows the user to specify data attributes i.e. its data structure is self-contained and limited.

Flat files can be thought of as being similar to the files in a file cabinet drawer, a collection of single records each containing standalone data. The most commonly known flat file would be a .csv or .xls file or a Microsoft Word™ text only document.

(共にParagraph 3.2)

フラットファイルは単純なデータであり、CSVファイル、エクセル、ワード、テキスト等が該当する

フラットファイルの留意点

Most flat files do not allow the traceability of the identity of the person recording the data and the date and time of the record. Some flat files may carry basic metadata relating to file creation and date of the last amendment but do not provide an adequate data audit trail. **Flat files should generally not be used for direct data capture or storing raw data.** (Paragraph 6.2)

一般的なフラットファイルは、データ記録者や入力日時といった情報を十分に残せないため、通常は生データに使用すべきではない



フラットファイルを生データとして使用する場合、リスク軽減策を確立する必要がある(例えば、アクセスコントロール等)

今回の内容

- Data Integrityとは
- AD No.22の内容について
 - メタデータ
 - 動的データ
 - フラットファイル
 - ブランクフォーマットの管理
- まとめ

ブランクフォーマット(紙の記録用紙)の管理

The number of used templates compared to the number of available copies should be controlled to avoid duplication and to support the identification of data integrity issues, such as the detection of recreation or transcription of a record. If templates or forms to record data are available by printing, the number of printouts should be controlled.

(Paragraph 6.2)

生データを記録するためのブランクフォーマット(例えば、ワークシートやラボノート)は、多くの施設で管理されていないのが現状



今後は

- ・使用前後の枚数を数える
- ・1枚1枚に管理番号や公式なスタンプを付与する
- ・ページを付与し製本化する

……等の不正な使用を防止する対策が求められる

今回の内容

- Data Integrityとは
- AD No.22の内容について
 - メタデータ
 - 動的データ
 - フラットファイル
 - ブランクフォーマットの管理
- まとめ

まとめ

- Data Integrityとは、データライフサイクルを通じて、完全性、一貫性、正確性、信頼性が維持される度合い
- メタデータは生データの重要な一要素であり、GLP上の保存対象であることに留意
- 動的データは、その特性を保持した状態で保存する方策の検討が必要
- フラットファイルはその特性から生データとしての利用は相応しくない。使用する際にはリスク低減策が必要
- ブランクフォーマットを利用する際は、不正防止策の検討が必要

ご清聴ありがとうございました

令和4年度
第27回GLP研修会

OECD GLPにおける最近の活動について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
信頼性保証部

Outline

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. GLPに関する文書
3. ディスカッショングループ
4. GLP査察現地評価
5. その他

Outline

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. GLPに関する文書
3. ディスカッショングループ
4. GLP査察現地評価
5. その他

OECD加盟国

OECD加盟国: 38力国 (2022年9月現在)

EU

- | | |
|-------------------|---------------------|
| 1. Austria | 13. Latvia |
| 2. Belgium | 14. Lithuania |
| 3. Czech Republic | 15. Luxembourg |
| 4. Denmark | 16. Netherlands |
| 5. Estonia | 17. Poland |
| 6. Finland | 18. Portugal |
| 7. France | 19. Slovak Republic |
| 8. Germany | 20. Slovenia |
| 9. Greece | 21. Spain |
| 10. Hungary | 22. Sweden |
| 11. Ireland | |
| 12. Italy | |

European Non-EU

1. Iceland
2. Norway
3. Switzerland
4. Turkey
5. United Kingdom

America

1. Canada
2. Chile
3. Colombia
4. Costa Rica
5. Mexico
6. United States

Asia - Pacific

1. Australia
2. Korea
3. Japan
4. New Zealand

Other

1. Israel

青字: GLP査察現地評価 (On-Site evaluation; OSE) が実施されていない国

OECD MAD 参加国

計7か国 (2022年9月現在)



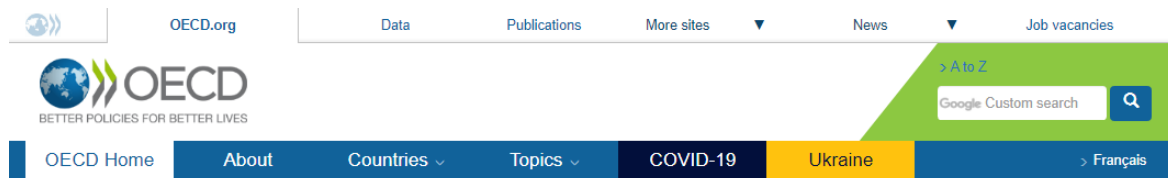
MADに関して
加盟国と同じ権利と義務



MADに関して
データの受け入れは一方通行
加盟国からのデータには受入義務がある一方、
加盟国側には当該国からの受入義務はない。

()内: 参加年

MAD 制度の概要 (OECD public website)



[OECD Home](#) > [Environment Directorate](#) > [Chemical safety and biosafety](#) > Mutual Acceptance of Data (MAD)

Mutual Acceptance of Data (MAD)

The chemicals industry (industrial chemicals, pharmaceuticals, pesticides, biocides, food and feed additives and cosmetics) is one of the largest industrial sectors in the world and one which poses many challenges for government regulators; inefficient regulation would have costly implications for the environment, human health, government budgets and the continued growth of this important global industry. Not only can different regulatory approaches and requirements in each OECD country create significant costs for the chemicals industry and for governments, they can also create barriers to trade.

If national approaches to chemical regulation are harmonised, industry is not faced with a plethora of conflicting or duplicative requirements, governments are provided with a common basis for working with each other, and non-tariff barriers to trade are reduced. The principal tools for harmonisation are a set of OECD Council Decisions which make up the OECD Mutual Acceptance of Data (MAD) system, including its [OECD Guidelines for the Testing of Chemicals](#) and [OECD Principles of Good Laboratory Practice \(GLP\)](#).

Saving costs in Chemicals Management with the Mutual Acceptance of Data system



Since the release of the video in 2019, Thailand joined the Mutual Acceptance of Data system on 7 September 2020.

Did you know?

By reducing duplication, and creating a framework for the sharing of work, the MAD system saves governments and industry around **€ 309 million each year**, as well as reduces the number of animals used in such testing.

Source: [Saving Costs in Chemicals Management, OECD \(2019\)](#).

Key elements of the OECD Framework for Mutual Acceptance of Data and Good Laboratory Practices



This presentation provides an overview of the OECD's Mutual Acceptance of Data (MAD) framework as well as the OECD Principles of Good Laboratory Practice. It is of particular use for countries who are considering to become adherents to the MAD framework, which includes non-OECD countries. The framework ensures the quality of non-clinical safety studies and reduces duplication of testing. Please contact the OECD at ehs.contact@oecd.org for additional information.

OECDやGLP、MAD制度
の紹介動画が公開され
ました。
(2021年12月)

<https://www.oecd.org/env/ehs/mutualacceptanceofdatamad.htm>

第36回 OECD GLP作業部会会合

日 時: 2022年4月20日～22日

(4月20・21日AM Optional Session)

場 所: フランス、パリ

議 長: Louise Calder氏 (オーストラリア)

副議長: Ekta Kapoor氏 (インド)

参 加*: OECD加盟国 (35カ国)

OECD非加盟MAD参加国 (7カ国)

オブザーバー (6カ国)

現地開催とオンラインを組み合わせたハイブリッド形式

PMDAはオンラインで参加

*日本からはPMDA (2名)を含む計19名が参加

Outline

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況

2. GLPに関する文書

3. ディスカッショングループ

4. GLP査察現地評価

5. その他

OECD各種文書

2018

- ◆ FAQ Vol. 4: 委託者等の責務/資料保存/IT/その他
- ◆ 被験物質の取扱いに関するガイダンス文書 (No.19)

2019

- ◆ 審査当局のためのガイダンス文書 (No.20)

発行済

2020

- ◆ 試験委託者の潜在的な影響に関するポジションペーパー (No.21)
- ◆ FAQ Vol. 5: 職員及び組織/SOP/被験物質/資料保存/IT/デジタル病理

2021

- ◆ Data Integrityに関するガイダンス文書 (No.22)

2022

- ◆ QAに関するガイダンス文書 (No.23)
- ◆ 品質向上ツールに関するポジションペーパー (No.24)

-
- ◆ クラウド コンピューティングに関するガイダンス文書
 - ◆ FAQ Vol. 6: 投与液分析/複数場所試験

作成中

OECD各種文書の入手先 (OECD public website)



Good Laboratory Practice

- > [Overview of GLP](#)
- > [OECD Principles of GLP](#)



Documents

- > [Guidance Documents for GLP and Compliance Monitoring](#)
- > [Frequently Asked Questions on Technical Issues](#)
- > [Draft Guidance Documents for Public Comments](#)
- > [General Questions and Answers about OECD GLP and MAD](#)



Mutual Acceptance of Data (MAD)

- > [Overview of MAD](#)
- > [Non-members who adhere to MAD](#)
- > [Status of National GLP Compliance Monitoring Programmes which participate in MAD](#)
- > [Links to National Web Sites on GLP](#)
- > [Test Guidelines Programme](#)



OECD Council Acts related to MAD

- > [Overview of Council Acts](#)
- > [Decision concerning Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals – Council Act C\(81\)30](#)
- > [Decision-Recommendation on Compliance with Principles of GLP – Council Act C\(89\)87](#)

ENGAGE WITH US

- > For more information, please contact: ehs.contact@oecd.org

- > To receive our Chemical safety and Biosafety news and/or our Biotechnology update, [sign up to MyOECD](#).

リンク先: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/good-laboratory-practiceglp.htm>

OECD文書の分類と定義の明確化

OECDのHPでは、今まで発行された全てのGLP文書が以下に分類され、定義が明確化された

① OECD Principles of GLP: OECD GLP原則

② Consensus & Advisory Documents

- Consensus Documentは「Consensus Workshop」で議論された内容に基づき作成された文書。なお、現在 consensus workshopは行われていない。
- Advisory Documentはパブコメを実施してステークホルダーとの公式な合意を経て作成された文書。Consensus DocumentのいくつかはAdvisory Documentとして更新されている。

③ Guidance for compliance Monitoring Authorities

GLP査察当局向けのガイダンス

④ Position papers

GLPの特定のトピックについてOECD作業部会の考え方を示した文書。パブコメは実施しない。

⑤ Guidance for Receiving Authorities

審査当局向けのガイダンス

赤字はGLP試験施設を
対象とした文書

リンク先: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>

Quality Assuranceに関するガイダンス文書

【背景】

ディスカッショングループ(2ndラウンド)において、産業界からQA活動におけるRisk based approachの利用についてコメントが提出されたことを受け、2020年の会合でOECD Document No.4(QA)の改訂が提案された。改訂の主な趣旨は、Risk based approachを文書内に組み入れることであったが、これに伴って、全体的なアップデートも目指すこととなった。

【今までの経緯】

- 2021年の会合で文書案が提示され、内容に関して大筋の合意が得られたことから、パブコメを実施した(2021年9月)。その後、産業界からの700を超えるコメント及び作業部会メンバーのコメントを踏まえ、改訂案を作成した。
- 2022年の会合において、当該改定案が議論され、特段の異論がなかったため合意。その後、上位委員会での合意も得られた。



OECD 文書 No.23 (Advisory Document)として2022年7月に発行

品質向上ツールに関するポジションペーパー

【背景】

2020年の会合において、OECD Document No.4(QA)の改訂が提案された際、これと並行して『GLPの品質改善*』に関して何らかの文書を作成することが提案された。

*GLP原則は、GLP上の規則を列記する一方、施設運営やデータの品質を改善する方法は示されていない。そのため、継続的な改善を促す文書の作成が提案された。

【今までの経緯】

- 2021年の会合において、必要性も含めて再度議論されたが、最終的にPosition Paper**として発行を目指すことが合意された。

**Position Paperはパブコメを実施しない種類の文書

- 2022年の会合において、作業グループで作成された文書案を議論した結果、合意に至った。その後、上位委員会での合意も得られた。



OECD 文書 No.24(Position Paper)として2022年7月に発行

現在作成中の文書

- ◆ クラウドコンピューティング
- ◆ FAQ Vol. 6

クラウドコンピューティングに関するガイダンス文書

2020年の会合

Emerging Technology*（すなわち、クラウド、AI、デジタル病理、ブロックチェーン、予測モデル、*in silico* 解析などの先進技術）をGLP環境下で利用する可能性が高まっているため、本件に関する何らかの文書作成が提案された。

2021年の会合

クラウドの利用（GLPでは主にデータ収集システムの利用や試験関係資料の保存を想定）に特化した文書案が提示され、議論の結果、発行に向けて検討することが合意された。

2022年の会合

文書案に対して大筋の合意が得られたことから、パブコメラウンドに進むこととなった（2022年6-7月にパブコメを実施済み）。なお、本文書は、コンピュータシステムに関するガイダンス文書（No.17）の補遺として発行することが合意された。

*クラウド以外のEmerging Technologyは、試験方法に関するテストガイドラインやパブリックコメントを踏まえて必要に応じて検討することとなった。

Frequently Asked Questions (FAQ) Vol. 6

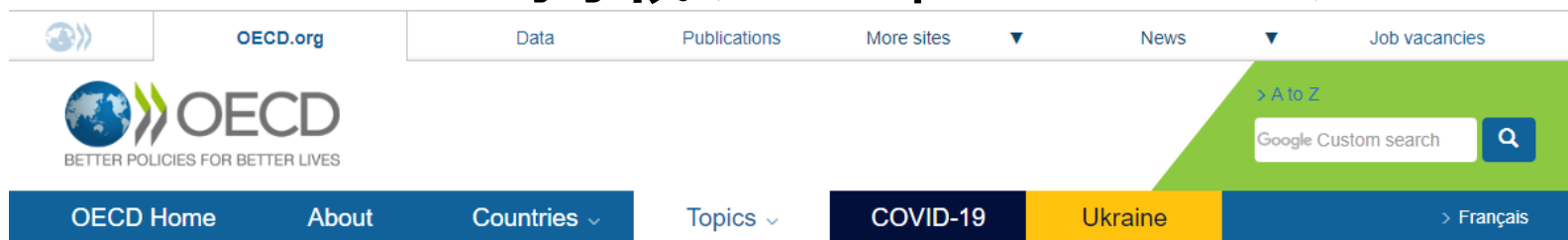
➤ Technical Issuesにおいて以下のトピックが掲載された。

投与液分析

圃場試験において別の場所に設置された実験室(実環境を再現)で投与液分析を実施するケースがあり、この実用性について議論した。

→本ケースに留まらず、投与液に関連したその他のケースも含めて、Frequently Asked Questions (FAQ) Vol. 6の作成を検討中

FAQの掲載 (OECD public website)



[OECD Home](#) > [Chemical safety and biosafety](#) > [Testing of chemicals](#) > OECD Good Laboratory Practice: Frequently asked questions (FAQ)

OECD Good Laboratory Practice: Frequently asked questions (FAQ)

- > [Test Facility organisation and personnel \(Sponsor/CRO/Sub-Contractor Responsibilities - Including IT Providers\)](#)
- > [Quality Assurance](#)
- > [Equipment and computerized systems](#)
- > [Test items, reference items and samples/specimens \(including for Biologicals, GMOs, etc.\)](#)
- > [SOPs](#)
- > [Management of the study](#)
- > [Histopathology](#)
- > [Archives Including E-Archives](#)
- > [Monitoring Test Facility compliance by GLP CMAs](#)

← テーマ別に分けて掲載

Test Facility organisation and personnel (Sponsor/CRO/Sub-Contractor Responsibilities - Including IT Providers)

1. Can the organisation chart of a test facility include functions other than those described in the GLP Principles, such as head of department, coordinator of the study directors, laboratory technician, personnel responsible for veterinary services, etc.?

It can but there is no requirement for this in the GLP Principles. The GLP responsibilities and who fulfils these GLP roles must be described and this can be in the organisational chart or other documents. (Posted on 15 June 2020)

2. What are the responsibilities of Test Facilities (TF) and sponsors with respect to overseeing the work and ensuring the qualifications of the full range of GLP service providers / subcontractors (e.g. those who supply commercial assay kits to Contract Research Organisations (CROs))?

The sponsor's responsibilities for provided services are described in [OECD Advisory Document No. 11: The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Application of the Principles of GLP](#) and in the [OECD GLP Principles Document No. 1](#) paragraph 2.2, point no. 5. If a sponsor is a test facility, the test facility management's obligations also include assessing the supplied services. (Posted on 28 February 2018).

3. Some TF activities may be performed by external suppliers (e.g. IT services, eArchive, metrology, computer system validation). What are the responsibilities of TFs with regard to these types of suppliers when these suppliers are not GLP certified (i.e. the suppliers are not included in a national GLP compliance monitoring programme)?

Test facility management has overall responsibility to ensure that the facilities, equipment, personnel and procedures are in place to achieve and maintain the validated status of computerised systems in order to establish "GLP compliant" study results. This includes the responsibility for internally as well as externally provided services (e.g. third parties, vendors, internal IT departments, service providers including hosting service providers). Depending on the provided services, a supplier's facility need not be part of a GLP compliance monitoring program or conform to GLP regulations, but it must have a documented quality system verified as acceptable by test facility management with input from its quality assurance unit. (Posted on 28 February 2018)

<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/glp-frequently-asked-questions.htm>

Outline

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. GLPに関する文書
- 3. ディスカッショングループ**
4. GLP査察現地評価
5. その他

ディスカッショングループとは？

2008年に産業界より、「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」ことが事例を挙げて多数発表されたことを受けて設立された、**業界側と査察当局 (OECD WP) 側とが定期的に議論をする枠組み**

- 2011年～2018年 (1stラウンド)
- 2018年～継続中 (2ndラウンド)

＜過去のディスカッショングループの活動＞

産業界に対して以下のトピックスについてコメントを求め、寄せられたコメントを踏まえてガイダンス文書またはFAQ (Frequently Asked Questions) を発行した。

1. 各国GLP査察当局による指摘の相違について
2. 最新技術にGLPを適用する問題点について
3. 第33回OECD GLP作業部会会合(2019年)で検討して欲しいGLPに関する問題及び懸念事項
4. 産業界から提示された問題点について、GLP作業部会のこれまでの成果が産業界の期待を満たしているかどうか

ディスカッショングループ活動の成果

近年発行された以下の文書(14つ)のうち、8つがこの活動によるもの ★

2014

- ◆ 病理ピアレビュー実施に関するガイダンス文書 (No.16)
- ◆ FAQ Vol. 1: 信頼性保証 ★

2016

- ◆ コンピュータシステムに関するガイダンス文書 (No.17) ★
- ◆ GLP原則とISO/IEC17025との関係に関するポジションペーパー (No.18)
- ◆ FAQ Vol. 2: 最終報告書/測定法バリデーション ★

2017

- ◆ FAQ Vol. 3: 病理ピアレビュー/Softwareのバリデーション

2018

- ◆ FAQ Vol. 4: 委託者等の責務/資料保存/IT/その他 ★
- ◆ 被験物質の取扱いに関するガイダンス文書 (No.19) ★

2019

- ◆ 審査当局のためのガイダンス文書 (No.20)

2020

- ◆ 試験委託者の潜在的な影響に関するポジションペーパー (No.21)
- ◆ FAQ Vol. 5: 職員及び組織/SOP/被験物質/資料保存/IT/デジタル病理 ★

2021

- ◆ Data Integrityに関するガイダンス文書 (No.22)

2022

- ◆ QAに関するガイダンス文書 ★
- ◆ 品質向上ツールに関するポジションペーパー ★

ディスカッショングループの今後

～3rdラウンド開始～

1. 2022年内に産業界に対して新たにコメントを求めることになった
2. 産業界から寄せられたコメントについて、次回のGLP作業部会会合で対応を検討することとなった

Outline

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. GLPに関する文書
3. ディスカッショングループ
- 4. GLP査察現地評価**
5. その他

GLP査察現地評価の進捗 (On-site Evaluation: OSE)

- 2020年より始まったパンデミック(COVID-19)の影響により、2020年、2021年のOSEは実施できなかった。
- 2022年以降の年間予定を再調整した上で、**2022年より再開した。**
- 次回以降のGLP作業部会会合では、実施したOSEの評価レポートを議論する予定。

OSEの評価員のトレーニング

- OSEの評価員はOECD加盟国及びMAD参加国のGLP査察官から選出される。
- PMDAも継続的に評価員として職員を派遣している。
- OSEに関し、現在、OECD作業部会では以下のような取り組みを行っている。
 - 評価員の選定基準に関するガイダンスの策定
 - 評価員の育成トレーニングの実施（Web・対面）
 - OSEに関する各種文書を掲載したWebプラットフォームの作成



これらの活動を通じて、**OSE評価員の経験の共有や評価スキルの維持・向上**を目指している。

Outline

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. GLPに関する文書
3. ディスカッショングループ
4. GLP査察現地評価
- 5. その他**

その他の事項

- GLP査察結果の共有方法改善に関する議論
- GLP査察官向けWebinar(コンピュータ調査・Data Integrity)の活動報告
- GLPプログラム設立準備状況報告
- “*in silico*”試験(すなわち、QSAR等の毒性予測モデル)のGLP適用の是非に関する議論
- 第15回GLP査察官トレーニングコース(カナダ:2022年10月開催)の準備状況報告
- 次回会合の日程(4月)と開催場所(米国、GQACと同時開催)

まとめ

- 2022年7月、「Quality Assuranceに関するガイダンス文書」がOECD文書No.23として発行された。
- 2022年7月、「品質向上ツールに関するポジションペーパー」がOECD文書No.24として発行された。
- 今後もGLP に関する文書やFAQは継続的に発行される予定。
- 2022年中にディスカッショングループの3rdラウンドが開始される予定。
- パンデミックにより延期されていたOSEが2022年から順次再開されており、次回以降の会合で評価レポートを議論する予定。

ご清聴ありがとうございました

令和4年度
第27回GLP研修会

逸脱事項の紹介

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
信頼性保証部

紹介する逸脱事項

- 2021年7月～2022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 24 施設
 - 医薬品/医療機器/再生医療 9 施設
 - 医薬品/医療機器 1 施設
 - 医薬品 11 施設
 - 医療機器 3 施設
- 逸脱事項が発出された施設数 10 施設
- 評価結果
「適合」 全施設

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、各施設の信頼性の維持・向上に資することを目的とするものである

施設によって運用状況は一様ではないが、共通する内容があれば、必要に応じて参考としていただきたい

事例 1

逸脱事項

- ◆被験物質やTK測定試料等を保管する保冷库について、温度監視を行う記録システムの温度計の校正が適切に行われていなかった。また、当該温度計の校正に関する事項が標準操作手順書に記載されていなかった

背景

- ◆温度計（センサー）に異常が発生した際に実施した校正に係る詳細な記録がなく、試験責任者等へその旨（影響評価を含む）の報告もなされていなかった。また、別のセンサーでは校正を一度も実施していなかった。さらに、SOPにはこれらセンサーの校正に関する記述がなかった

事例 1

判断の理由

- ◆ 当該保冷库での保管対象物が被験物質やTK測定試料などGLP上重要なものであったことを考慮し、GLP省令第十条第2項及び第十一条第1項第二号からの逸脱とした

根拠となる条文

第十条(機器)第2項 機器は、適切に保守点検、清掃及び修理が行われなければならない。第十一条(標準操作手順書)第1項第二号 施設設備又は機器の保守点検及び修理【施行通知同条関係才】・・・「機器の保守点検及び修理」には、機器の点検、・・・校正・・・並びに機器が故障あるいは機能不全を生じた際にとられる修理手続を明記すること

事例 2

逸脱事項

- ◆ 一部の *in vivo* 造腫瘍性試験において、試験計画書では固定した器官・組織について病理組織学的検査を行うと規定していたが、早期死亡動物について実施されていなかった

背景

- ◆ 試験責任者は、早期の死亡であることから造腫瘍性による死亡と考えず、病理組織学検査を不要と判断し実施しなかった。なお、試験計画書変更書は発行されておらず、また最終報告書にも記載がなかった

事例 2

判断の理由

- ◆試験責任者の判断は職責に基づくものであるためその適否は問わないが、試験計画と異なる行為を実施する際には試験計画書変更書を作成した上でその理由等を明確にすべきと判断し、GLP省令第七条第一号及び第十六条第1項からの逸脱とした

根拠となる条文

第七条(試験責任者)第一号 各試験が・・・及び試験計画書に従って行われていることを確認すること。第十六条(試験の実施)第1項 試験は、試験責任者の指導監督の下に、試験計画書・・・に従って適切に実施されなければならない

事例 3

逸脱事項

- ◆ GLP組織の一部門において、標準操作手順書の内容に関する教育が十分になされていなかった

背景

- ◆ 被験物質調製液（投与液）の分析を実施する部門において被験物質保管庫を調査したところ、SOPに準じたラベルが貼付されていない容器が多数見つかった。また、SOPでは被験物質の風袋込み重量測定による出納管理を規定していたが、これが実施されていなかった。さらに、分析に供する投与液の保管・廃棄に関するSOPの存在を一部の職員は認識していなかった

事例 3

判断の理由

- ◆これらの問題はすべて当該部門の職員に対するSOP教育が不十分であったことが原因と考えられ、GLP省令第六条第七号からの逸脱とした

根拠となる条文

第六条(運営管理者)運営管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。同第七号 試験に従事する者…に対する必要な教育及び訓練を行うこと

事例 4

逸脱事項

- ◆一部の試験計画書について、他試験の試験計画書変更書が添付されたまま保存されていた

背景

- ◆既に保存管理されていたある試験計画書の綴りに、試験委託者、試験責任者及び被験物質名が同一であり、且つ、同時期に実施されていた他試験の試験計画書変更書が添付されていた

事例 4

判断の理由

- ◆ 本件は偶発的に起こり得るヒューマンエラーとも考えられるが、GLP上の文書管理プロセスが適切であれば、資料保存までの一連の手続きの中で混入は発見されると考え、GLP省令第七条第六号及び第十五条第2項からの逸脱とした

根拠となる条文

第七条(試験責任者)第六号 試験計画書、・・・及びこれらの変更・・・に係る文書を適切に管理し、試験終了後に・・・保存する施設に適切に移管すること。第十五条(試験計画書)第2項 試験責任者は、試験計画書を変更する場合には、・・・文書により記録し、・・・試験計画書とともに保存しなければならない

事例 5

逸脱事項

- ◆一部の試験において、試験に関与した専門家の氏名及び所属が最終報告書に記載されていなかった

背景

- ◆当該試験では、性状が異なる被験物質を動物に振り分ける必要があり、試験責任者はアドバイザーとして立ち会った試験委託者の助言を参考に振り分けを行った。しかし、当該委託者が直接的に試験操作を行ったわけではないことから、外部からの試験従事者には該当しないと考え、最終報告書にその旨を記載しなかった

事例 5

判断の理由

- ◆ 実際の試験操作を実施するか否かに関わらず、試験委託者が試験の重要部分の決定に関与する場合には、外部からの試験従事者に該当すると考えられ、GLP省令第十七条第1項第十四号からの逸脱とした

根拠となる条文

第十七条(最終報告書)試験責任者は、試験ごとに、次に掲げる事項を記載した最終報告書を作成しなければならない。同第1項第十四号 その他必要事項【施行通知同条関係エの⑤】・・・「その他必要事項」には次の内容を含むものであること iii) 報告書に関与した専門家の氏名及び所属

事例 6

逸脱事項

- ◆試験期間中に試験責任者が変更されたにもかかわらず、試験計画書を変更していなかった

背景

- ◆試験責任者交代時には、運営管理者による後任の試験責任者の指名書に加えて、試験責任者引継ぎ記録書、コンピュータシステムの試験責任者変更書等を発行していたが、試験責任者の変更に係る試験計画書変更書の発行については失念していた

事例 6

判断の理由

- ◆試験責任者交代の手続きについて、運営管理者及び後任の試験責任者の認識が不十分であったことが原因で試験計画書の変更手続きが取られていなかったことから、GLP省令第十五条第1項第四号及び第2項からの逸脱とした

根拠となる条文

第十五条（試験計画書）試験責任者は、試験ごとに、次に掲げる事項を記載した試験計画書を作成し、運営管理者の承認を受けなければならない。同第1項第四号 試験責任者の氏名 同2項 試験責任者は、試験計画書を変更する場合には・・・文書により記録し・・・試験計画書とともに保存しなければならない

事例 7

逸脱事項

- ◆一部の試験において、臓器の逸失に係る標本作製記録の誤記に気づかないまま病理検査を実施し、結果的に個体を取り違えた最終報告書を作成していた

背景

- ◆包埋時に、誤って、別の個体の記録用紙に臓器（卵巣）紛失の記録が取られたが、この間違いに気づくことなく、誤った記録をもとに病理検査を実施し、最終報告書が作成されていた

事例 7

判断の理由

- ◆最終報告書の最終化に至るまで、病理分担責任者のみならず試験責任者も記録の誤記載を見逃しており、最終報告書作成に係る確認体制に不備があると判断し、GLP省令第七条第二号及び第十六条第2項からの逸脱とした

根拠となる条文

第七条(試験責任者)試験責任者は、次に掲げる業務を行わなければならない。同第二号 生データが正確に記録され、かつ適切な処置が講じられていることを確認すること。第十六条(試験の実施)第2項 試験に従事する者は、全ての生データを、・・・適切に記録しなければならない

事例 8

逸脱事項

- ◆標準操作手順書に被験物質の表示に関する規定がなかったと共に、有効期限及び保管条件が容器に表示されていない被験物質が存在した

背景

- ◆SOP改訂時の単純なミスにより、被験物質の表示（ラベル）に関する規定がSOPから削除されてしまい、その不備があるSOPに従ってしまったため、被験物質の容器に保管条件及び有効期限が表示されなかった

事例 8

判断の理由

- ◆ SOP改訂時の単純ミスが原因だったとしても、被験物質の表示に関する規定は明確にGLP省令に定められていることから、GLP省令第十一条第1項第一号及び第十三条第1項からの逸脱とした

根拠となる条文

第十一条(標準操作手順書)第1項第一号 被験物質及び対照物質の管理【施行通知同条関係エ】・・・「管理」には、・・・、表示、・・・等を含むものであること。第十三条(被験物質及び対照物質の取扱い)第1項・・・被験物質及び対照物質について、・・・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

事例 9

逸脱事項

- ◆一部の試験において、試験計画書を変更する前に特定の動物を除いて統計処理を実施していた

背景

- ◆対照群（回復）の1例に自然発生病変が認められ、一部のデータが正常値を逸脱していたことから、試験責任者は対照群のデータとして適切でないと判断し、当該動物のすべてのデータを統計処理から除外したが、この変更に係る試験計画書変更書は統計処理の実施後に後追いで作成されていた

事例 9

判断の理由

◆本件については、試験計画書の変更か若しくは最終報告書の「予見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」での記述が想定されるが、試験責任者が前者を選択するならば、実際の統計処理の前に試験計画書変更書を作成すべきであったと考え、GLP省令第七条第一号及び第十五条第2項からの逸脱とした

根拠となる条文

第七条(試験責任者)第一号 各試験が・・・試験計画書に従って行われていることを確認すること。第十五条(試験計画書)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・・・保存しなければならない

事例 10

逸脱事項

- ◆被験物質の保存サンプルについて、保存記録を保存時に作成していなかった。また、資料保存施設管理責任者が許可した以外の者が一部にアクセスできる状態にあった

背景

- ◆長期試験で使用する被験物質の保存に関する記録は作成していたが、その都度（すなわち、サンプリング時）ではなく、まとめて（半年毎）作成していた。さらに、保存サンプルは被験物質保管室に設置したロッカー内に施錠して保存していたが、資料保存施設管理部門以外の者もアクセスできる状態にあった

事例 10

判断の理由

- ◆ 資料保存施設への試験関係資料（被験物質を含む）の出し入れは適切に記録する必要がある、また保存試資料に資料保存施設管理責任者が許可した以外の者をアクセスさせてはならないことから、GLP省令第十八条第1項及び第3項からの逸脱とした

根拠となる条文

第十八条（試験関係資料の保存）第1項 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。【施行通知同条関係アの②】 資料保存施設からの・・・出し入れ・・・を適切に記録すること。同第3項 資料保存施設管理責任者が許可した者以外の者は、・・・立ち入ることができない

事例 11

逸脱事項

- ◆ やむをえない理由がないにもかかわらず、生データの定義を変更していた。また、定義変更の際に生データの完全性が保たれていなかった

背景

- ◆ 試験にはデータ収集システムが使用されていたが、コンピュータシステムに直接接続していない機器や剖検記録等の生データ(ワークシート:紙)は用手法によりシステムへ入力し、その後、生データの定義をワークシートから電子(入力したデータ)に変更していた。ただし、ワークシートについては定義変更後も廃棄はせずに参考資料として保存していた

判断の理由

- ◆ 本件ではコンピュータシステムに移行されるのは「見かけ上のデータ」のみであって、GLP上重要なメタデータ(すなわち、修正記録やSD確認記録など)は移行されておらず、生データの安易な定義変更によってデータの完全性が損なわれたと考え、GLP省令第七条第六号及び第十六条第2項からの逸脱とした

根拠となる条文

第七条(試験責任者)第六号・・・生データ・・・を適切に管理し・・・適切に移管すること。第十六条(試験の実施)第2項 試験に従事する者は、全ての生データを、・・・、適切に記録しなければならない

事例 12

逸脱事項

- ◆ 試験責任者が生データを確認する手順が明確ではなく、一部の生データについて確認が行われていなかった

背景

- ◆ 生データの確認手順については試験責任者間でおおよその取り決めはあるものの、SOPで規定する等の明確なものはなかった

判断の理由

- ◆ データの確認は試験責任者の重要な責務であること、また電子データや紙データを問わず、試験責任者の確認が行われていない例が散見されたことから、GLP省令第七条第二号からの逸脱とした

根拠となる条文

第七条(試験責任者)試験責任者は、次に掲げる業務を行わなければならない。同第二号 生データが正確に記録され、かつ適切な処置が講じられていることを確認すること

ご清聴ありがとうございました

第27回GLP研修会

～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

1. GLP適合性調査におけるQA記録・報告書への調査について

質問

GLP適合性調査では、OECD GLP文書No.4*¹（QAとGLP）にあった記載事項を根拠に「原則としてQA記録や報告書は直接調査しない」とされてきた。今般、当該文書がアップデート*²され当該事項が削除されているが、この考え方も変更されるということか？

*¹ OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring No. 4, 1999

*² No. 23 Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on Quality Assurance and GLP, 2022

1. GLP適合性調査におけるQA記録・報告書への調査について

回答

OECD GLP文書No.23(QAとGLP)には、当該事項が記載されていないことは事実だが、PMDAが行うGLP適合性調査においては、「原則としてQA記録や報告書は直接調査しない」とする方針に変更はない。

2. 飼育室の温湿度収集システム廃止時に保存すべきデータについて

質問

飼育室の温湿度収集システムの廃止にあたり、見読性を確保するため、今まで取得したデータを紙に出力することを考えている。この場合、全ての測定点の出力は膨大であり現実的ではないため、各試験で算出した最高最低値（及びそれに係る逸脱記録）を生データに定義変更すれば、必ずしも全ての測定点を紙に出力する必要はないと考えてよいか？

2. 飼育室の温湿度収集システム廃止時に保存すべきデータについて

回答

生データの安易な定義変更は認められないため、まずは、電子データのまま保存する方策を検討することが必要である。その上で、見読性確保の観点から、印刷物に定義変更せざるを得ず、かつ、全てのデータを印刷物とすることは現実的ではないと判断した場合には、定義変更を含め実施可能な方法をとることはやむを得ない。ただし、その場合には、リスク評価等を行い、当該方法を選択した理由を明確にする必要がある。

3. 電子署名の利用の要件について

質問

GLP省令で求められる試験計画書及び最終報告書への署名を電子的に行う場合、例えば、以下の電子署名を利用することは可能か？

- ・ クローズド環境下の文書管理システムを使用した電子署名
- ・ クラウドを利用した電子署名

3. 電子署名の利用の要件について

回答

GLP省令またはGLP省令施行通知において署名を求める文書等について、帰属性及び当該文書の真正性が確保される限り、電子的な署名を利用することは差し支えない。ただし、その利用にあたっては、関連する法令等を遵守した上で、質問にあるような方法が適切か否かは、利用する目的や状況に応じて、試験施設の責任において判断する必要がある。

4. GLP適用試験終了後に行う探索的研究のための標本使用について

質問

終了したGLP適用試験の標本を探索的研究のために使用する際、当該GLP試験の信頼性に影響を与えないと判断されれば最終報告書の修正を行う必要はないか？
また、どのような場合に最終報告書の訂正が必要か？

4. GLP適用試験終了後に行う探索的研究のための標本使用について

回答

試験の信頼性に影響を与えないと判断されれば最終報告書の修正は不要である。ただし、保存試料に手を加えることになるため、その旨の記録は必要である。

なお、最終報告書訂正が必要な場合の具体例としては以下が挙げられる。

- 探索的研究に使用した結果、保存すべき試料がなくなった場合
- 保存すべき試料はかろうじて残存しているものの、後の検証等には明らかに不足している場合

5. GLP適用試験を途中から非GLP試験として継続することの是非について

質問

GLP適用試験を実施している途中で、非GLP適用試験に変更した上で、当該試験を継続することは可能か？

5. GLP適用試験を途中から非GLP試験として継続することの是非について

回答

差し支えない。

ただし、その場合には、試験計画書変更書を作成し、GLP適用試験としては中止する旨、非GLP適用試験として試験操作を継続する旨、及びその理由を明確にすることが必要である。なお、過去3年試験リストには中止した試験も記載し、中止理由を併せて記載すること。

ご清聴ありがとうございました。