

第28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

信頼性保証第二部

内 容

1. 最近の話題について

- 1) 「信頼性ニュース号外(信号)」の発出
- 2) PMDA信頼性保証部の再編
- 3) GLP調査実施要領の一部改正
- 4) ポストコロナの調査方針
- 5) GLP適合性調査実施件数

2. GLP調査の手続きに係る留意事項について

- 1) 調査申請書と調査資料のオンライン提出
- 2) 試験施設の施設名等変更の報告

3. GLP調査に係る留意事項について

- 1) 受託病理業務に係る区分取得の基本的な考え方
- 2) 黄色灯下でのラベル色の識別

内 容

1. 最近の話題について

- 1) 「信頼性ニュース号外(信号)」の発出
- 2) PMDA信頼性保証部の再編
- 3) GLP調査実施要領の一部改正
- 4) ポストコロナの調査方針
- 5) GLP適合性調査実施件数

2. GLP調査の手続きに係る留意事項について

- 1) 調査申請書と調査資料のオンライン提出
- 2) 試験施設の施設名等変更の報告

3. GLP調査に係る留意事項について

- 1) 受託病理業務に係る区分取得の基本的な考え方
- 2) 黄色灯下でのラベル色の識別

「信頼性ニュース号外（信号）」について

PMDA信頼性保証第一部及び同第二部は、令和5年9月より、関連学会等で話題になっている事項や信頼性調査（GLP調査、GCP調査、GPSP調査、適合性書面調査）において改善を促した事項のうち、企業、医療機関及び受託機関等の調査対象者に対して早期に周知・注意喚起することで非臨床試験や治験等の環境整備に特に有用と考えられる事例について、**「信頼性ニュース号外（信号）」**を発出することに致しました。

「信号」の公表は、調査対象者等へタイムリーに、問題事例等を共有し、自主的な改善の促進等を目的に行うものです。



GLP不適合に係る 「信頼性ニュース号外(信号)」の発出

最近の「施設に係る GLP調査」において、PMDA設立以降初めて、「不適合」となった試験施設がありました。

本件については、当該「**信頼性ニュース号外(信号)**」の第一報として、9月29日付で、以下のPMDA HPにて公表されています。



<https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/drugs/0002.html>

■ PMDA信頼性保証第一部・第二部 No. 1 2023年9月

Pmda 信号No.1
信頼性ニュース号外
(独)医薬品医療機器総合機構

組織的な隠蔽行為は、即「GLP不適合」

関連するGLP省令**条項：
《第16条第2項、第5条第1項、第6条第5号、第16条第3項》

** GLP省令：
・ 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成9年3月26日 厚生省令第21号、平成20年6月13日改正 厚生労働省令第114号)
・ 医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成17年3月23日 厚生労働省令第37号、平成20年6月13日改正 厚生労働省令第115号)
・ 再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成26年7月30日 厚生労働省令第88号)

問題点 GLP施設で『署名の偽造』、及び『不都合な記録の隠蔽行為』が認められた。

<背景>
◆ GLP調査において、署名の偽造行為とそれに伴う記録の組織的な隠蔽行為が発覚した。

<調査で認めた事実>
① 施設のある職員が、機器の点検作業に伴う記録を作成する中で、上長(運営管理者)の確認を省略するため、その確認記録(署名)を偽造していたことが判明した。(医薬品GLP省令第16条第2項からの逸脱)
② 組織として上記の問題を把握したが、この対応として、偽造の事実がなかったように運営管理者が新たな記録を作成し、これに差し替えたという行為が判明した。(医薬品GLP省令第5条第1項、第6条第5号、第16条第3項)
→ ②をもって、施設及び一部の試験でGLP不適合と判断された。

<原因>
◆ 運営管理者を含めた組織全体のコンプライアンス遵守の意識が低かったとともに、当該行為の重大性への認識が不足していたことが原因と思われた。

読者へのメッセージ
まずは職員個人が不正行為を行わないよう教育・訓練を徹底することが重要であるが、万が一不正行為が発覚した場合にあっては、**組織として透明性を確保した上で誠実に対応することが、結果的に組織を守ることに繋がる。**

内 容

1. 最近の話題について

- 1) 「信頼性ニュース号外(信号)」の発出
- 2) PMDA信頼性保証部の再編**
- 3) GLP調査実施要領の一部改正
- 4) ポストコロナの調査方針
- 5) GLP適合性調査実施件数

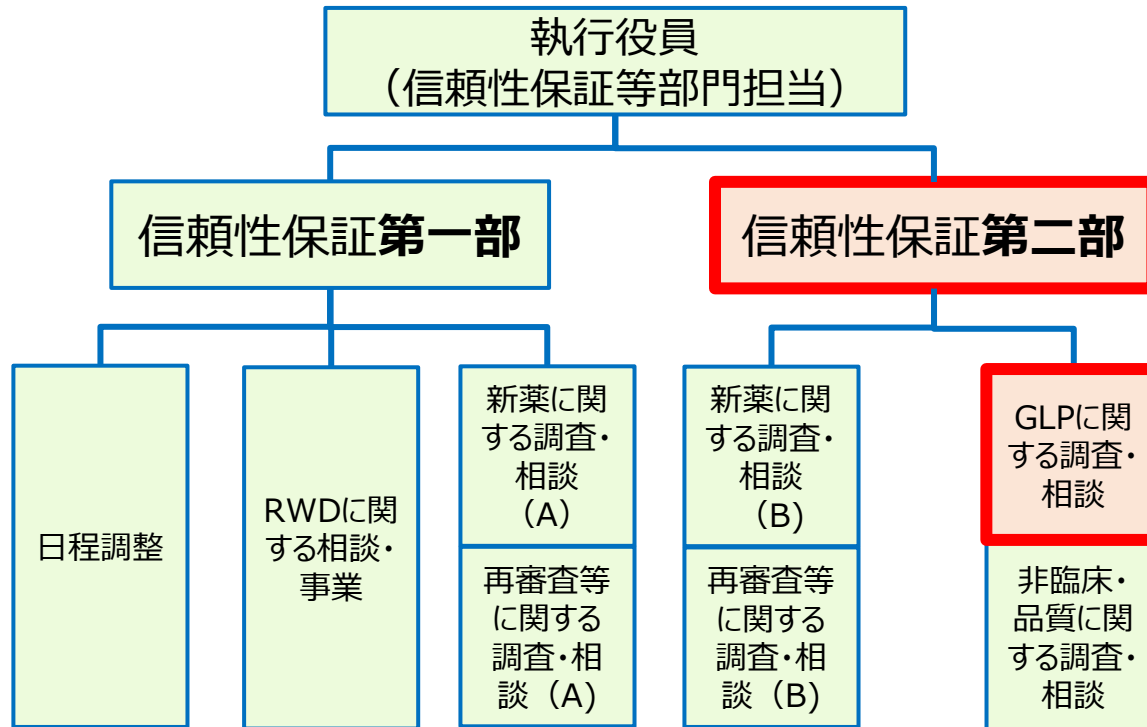
2. GLP調査の手続きに係る留意事項について

- 1) 調査申請書と調査資料のオンライン提出
- 2) 試験施設の施設名等変更の報告

3. GLP調査に係る留意事項について

- 1) 受託病理業務に係る区分取得の基本的な考え方
- 2) 黄色灯下でのラベル色の識別

PMDA信頼性保証部の再編



⇒今後、GLPに関する
全てのご連絡は
信頼性保証第二部宛
をお願いします。

- ①抗悪性腫瘍薬、再生医療等製品、希少疾病医薬品等の適合性調査 **(Aが対応)**
- ②臨床試験等の**新技術導入支援の企画立案**・適合性調査手法の見直し
- ③GCP・GPSPに関する国際連携 等

- ①第一部が担当する品目以外の品目の適合性調査 **(Bが対応)**
- ②非臨床・品質試験の**新技術導入支援の企画立案**・適合性調査手法の見直し
- ③GLPに関する国際連携
- ④**スペシャリスト育成** 等

内 容

1. 最近の話題について

- 1) 「信頼性ニュース号外(信号)」の発出
- 2) PMDA信頼性保証部の再編
- 3) GLP調査実施要領の一部改正**
- 4) ポストコロナの調査方針
- 5) GLP適合性調査実施件数

2. GLP調査の手続きに係る留意事項について

- 1) 調査申請書と調査資料のオンライン提出
- 2) 試験施設の施設名等変更の報告

3. GLP調査に係る留意事項について

- 1) 受託病理業務に係る区分取得の基本的な考え方
- 2) 黄色灯下でのラベル色の識別

GLP調査実施要領の一部改正(1)

昨年12月と今年7月にGLP調査実施要領の一部を改正する通知を発出しました。
変更の概要は、以下のとおりです。

(令和4年12月27日 薬食機発第1227041号、令和5年7月27日 薬機発第3672号)

(令和4年12月27日付け一部改正: 別添1 施設に係るGLP適合性調査実施要領)

- 4 申請の手続き等:
調査資料の提出方法にゲートウェイシステムを追加
- 16 試験施設の施設名等変更の報告:
「変更等連絡書」をメール提出することを明記

(令和4年12月27日付け一部改正: 別添2 GLPの実地による基準適合性調査(品目調査)実施要領)

- 4 申請の手続き等:
品目調査が必要となった場合、別紙様式1にて調査申請の依頼をする手続きを追加
- 4 申請の手続き等:
調査資料の提出方法にゲートウェイシステムを追加



次項にて詳説

(令和5年7月27日付け一部改正)

- 組織改編に伴い、部署名を「信頼性保証部」から「信頼性保証第二部」に変更

GLP調査実施要領の一部改正(2)

別添 2 GLPの実地による基準適合性調査(品目調査)実施要領の「**4 申請の手続き等**」の項に**調査申請の依頼**を追加しました。

承認申請に添付された医薬品等GLP適用試験を実施した試験施設が有効なGLP適合確認書を所持していない場合等に、**別紙様式1を申請者に送付しGLP実地調査(品目調査)の申請を依頼します。**

4 申請の手続き等

(1) 調査申請の依頼

機構は、承認申請資料等が上記2のいずれかに該当するため、GLPの実地による基準適合性調査(以下「GLP実地調査」という。)の実施が必要であると認められた場合は、当該医薬品等の承認申請等を行った者(以下「申請者」という。)に対して、調査を実施する旨及びGLP実地調査の申請を機構に行うよう別紙様式1により通知する。

内 容

1. 最近の話題について

- 1) 「信頼性ニュース号外(信号)」の発出
- 2) PMDA信頼性保証部の再編
- 3) GLP調査実施要領の一部改正
- 4) ポストコロナの調査方針**
- 5) GLP適合性調査実施件数

2. GLP調査の手続きに係る留意事項について

- 1) 調査申請書と調査資料のオンライン提出
- 2) 試験施設の施設名等変更の報告

3. GLP調査に係る留意事項について

- 1) 受託病理業務に係る区分取得の基本的な考え方
- 2) 黄色灯下でのラベル色の識別

ポストコロナのGLP調査方針(1)

機構HP(<https://www.pmda.go.jp/files/000251213.pdf>)に掲載済み

今後のGLP適合性調査の実施方針について（令和5年5月時点） **NEW**

PMDAではこれまで、新型コロナウイルス感染防止のため、リモート調査の実施、同時同席者人数の制限及び訪問期間短縮等の対応を行ってきました。

今般、令和5年5月8日に新型コロナウイルス感染症が5類感染症に移行されたことに伴い、**今後、新型コロナウイルス感染防止を目的とした時限的対応は行わないことと致しますので、ご了承ください。ただし、遠隔システムを利用した調査（リモート調査；主に開始時会議を想定）は、効率的な調査の実施に資するものと考えられますので、今後も継続致します。**なお、「医薬品、医療機器及び再生医療等製品の施設に係るGLP適合性調査実施要領」（令和4年12月27日 薬機発第1227041号 PMDA理事長通知 別添1）の記載事項の範囲内と考えられるため、当該通知の改正等を行いません。
引き続きご理解ご協力のほどよろしくお願いいたします。

ポストコロナのGLP調査方針(2)

コロナ禍では、調査最終日に関しても、従前より実施していた「**最終日のラップアップ**」、「**最終チェック**」及び「**講評**」を、同席者人数の制限及び訪問期間短縮を目的として、以下のように簡素化していた。

<コロナ禍での調査最終日日程の一例>

午後

1:00～ 2:00 スタディオオーディット等(続き)

2:00～ 3:00 機構調査員の内部打合せ

3:00～ 3:30 休憩

3:30～ 4:00 **調査終了時会議**



効率的な調査に資するものと考えられますので、当該会議は「**クロージングミーティング**」として、今後も継続致します。

内 容

1. 最近の話題について

- 1) 「信頼性ニュース号外(信号)」の発出
- 2) PMDA信頼性保証部の再編
- 3) GLP調査実施要領の一部改正
- 4) ポストコロナの調査方針
- 5) GLP適合性調査実施件数**

2. GLP調査の手続きに係る留意事項について

- 1) 調査申請書と調査資料のオンライン提出
- 2) 試験施設の施設名等変更の報告

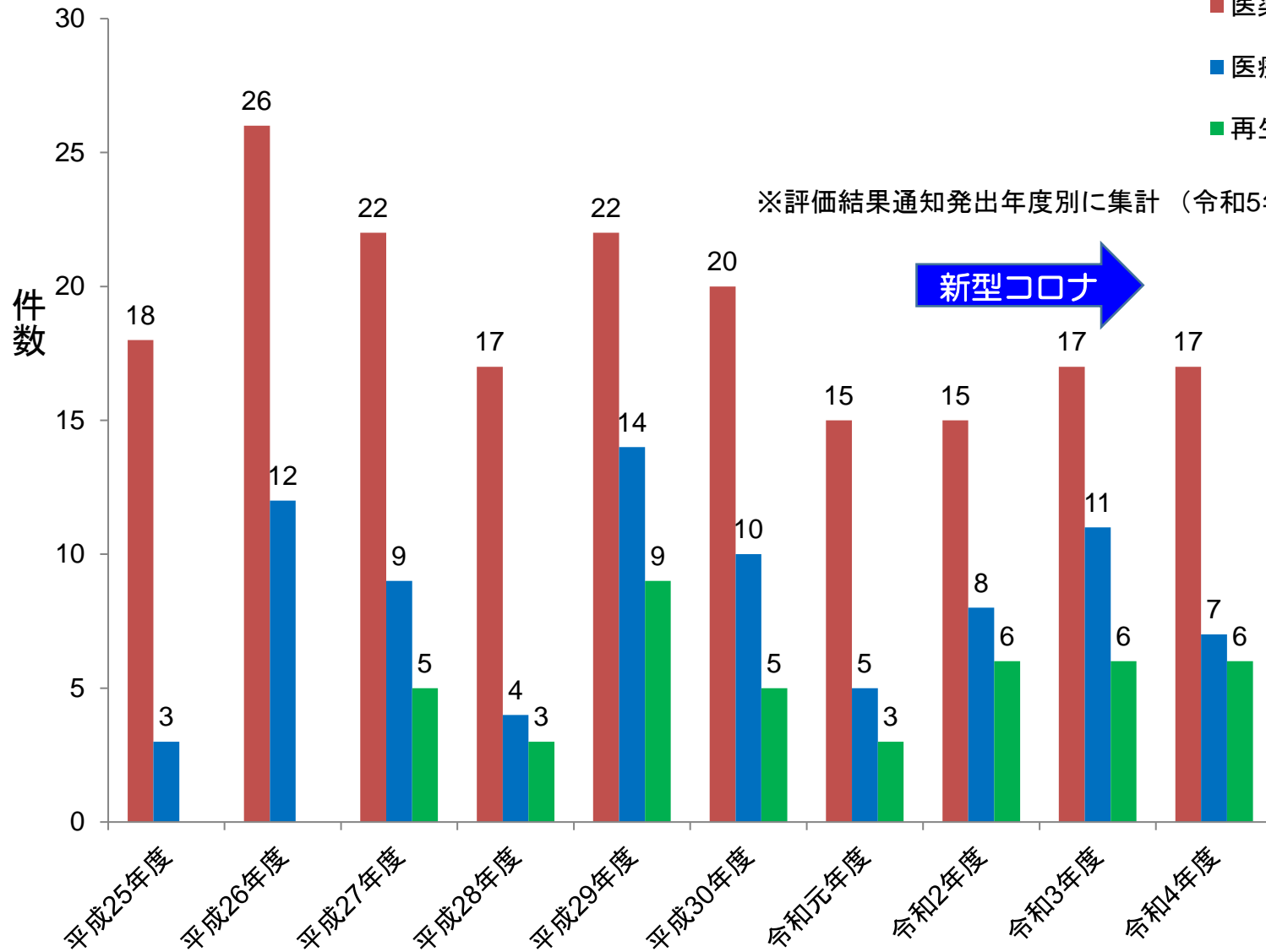
3. GLP調査に係る留意事項について

- 1) 受託病理業務に係る区分取得の基本的な考え方
- 2) 黄色灯下でのラベル色の識別

GLP適合性調査実施件数※

- 医薬品
- 医療機器
- 再生医療等製品

※評価結果通知発出年度別に集計（令和5年3月31日現在）



内 容

1. 最近の話題について

- 1) 「信頼性ニュース号外(信号)」の発出
- 2) PMDA信頼性保証部の再編
- 3) GLP調査実施要領の一部改正
- 4) ポストコロナの調査方針
- 5) GLP適合性調査実施件数

2. GLP調査の手続きに係る留意事項について

- 1) **調査申請書と調査資料のオンライン提出**
- 2) 試験施設の施設名等変更の報告

3. GLP調査に係る留意事項について

- 1) 受託病理業務に係る区分取得の基本的な考え方
- 2) 黄色灯下でのラベル色の識別

調査申請書と調査資料のオンライン提出

ゲートウェイシステムを利用した調査申請書およびGLP適合性調査資料(以下に例示)の提出が可能になりました！

- 調査申請時の提出資料(過去3年試験リスト、施設へのアクセス等)
- 調査直前提出資料(「GLP適合確認に係る資料」(施設資料)、試験計画書・最終報告書の写し、主計画表の写し等)
- ラップアップ事項回答書
- 「GLP適合性調査資料の作成関与者等の調査について」
- 調査行程表
- GLP省令からの逸脱事項に対する回答書
- 施設資料の修正版及び最終版

*** 従前通りのDVD等電子媒体による提出でも差し支えありません。**

調査申請書オンライン提出時の留意事項

適合確認書空白期間に係る「GLP調査実施要領」の該当部分抜粋(15(1)項)

GLP適合確認書の有効期間は、発行された日から起算して3年間とする。ただし、継続して適合確認を希望し、有効期間の終了する日から起算して90日前までに4(1)の申請手続きを実施した場合には、次回の調査結果が適合と評価された場合に限り、当該試験施設に対する適合確認の空白期間があったとしても有効性が継続しているとみなす。

上記の申請手続きを実施した日を明確にするため：

- **紙申請**では、申請書原本に審査業務部の受付印を付してPDF化しメール添付で返送しています。
- **オンライン申請**では、PMDA-GLP@pmda.go.jp から送付される受理案内メールにある「受付日」にてご確認ください（押印はありません）。

ゲートウェイシステムの利用方法

ゲートウェイシステムの基本的な利用方法等は、以下をご参照ください。

- 「申請書等のオンライン提出に係る取扱い等について」
(令和5年3月22日 薬生薬審発0322第1号)

- 申請電子データシステム操作マニュアル
以下にゲートウェイシステムに関する各種マニュアルが掲載されています。
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
－FD様式外提出編－
<https://www.youtube.com/watch?v=wYBazHin7cE>

内 容

1. 最近の話題について

- 1) 「信頼性ニュース号外(信号)」の発出
- 2) PMDA信頼性保証部の再編
- 3) GLP調査実施要領の一部改正
- 4) ポストコロナの調査方針
- 5) GLP適合性調査実施件数

2. GLP調査の手続きに係る留意事項について

- 1) 調査申請書と調査資料のオンライン提出
- 2) 試験施設の施設名等変更の報告**

3. GLP調査に係る留意事項について

- 1) 受託病理業務に係る区分取得の基本的な考え方
- 2) 黄色灯下でのラベル色の識別

試験施設の施設名等の変更の報告

- 試験施設名（英文を含む）の変更又は所在地名の変更等があった場合、運営管理者はGLP適合性調査実施要領の別紙様式4「医薬品等GLP適合確認書変更等連絡書」をPMDA信頼性保証第二部（GLP担当 <PMDA-GLP@pmda.go.jp>）宛てにメールにて提出してください。
- 「医薬品等GLP適合確認書変更等連絡書」を提出していただいても、**変更後の新しい名称を記載したGLP適合確認書を再発行することはありません。**
- 安衛法や化審法等の他GLPに係る変更手続きについては、関係する査察当局にお問い合わせください。

内 容

1. 最近の話題について

- 1) 「信頼性ニュース号外(信号)」の発出
- 2) PMDA信頼性保証部の再編
- 3) GLP調査実施要領の一部改正
- 4) ポストコロナの調査方針
- 5) GLP適合性調査実施件数

2. GLP調査の手続きに係る留意事項について

- 1) 調査申請書と調査資料のオンライン提出
- 2) 試験施設の施設名等変更の報告

3. GLP調査に係る留意事項について

- 1) **受託病理業務に係る区分取得の基本的な考え方**
- 2) 黄色灯下でのラベル色の識別

病理標本作製業務と試験区分との関係

- 病理標本作製業務（GLP適用）を受託実施するためには、適合確認書に「**In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験**」又は「**その他の試験 受託病理組織標本作製**」の試験区分が必要です。
- 例えば、適合確認書に「**In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験（局所性に限る）**」のみが記載されていた場合には、そこに「病理標本作製業務」が含まれているとはみなされません。
- しかし、例えば「**In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験（局所性に限る）**」に相当する試験（埋植試験など）において、病理標本作製業務の実績がある場合には、「**その他の試験 受託病理組織標本作製**」の区分を申請することが可能です。

In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験

⇒受託病理標本作製が含まれる

In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験（局所性に限る）

⇒受託病理標本作製は含まれない

- ・ In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験（局所性に限る）
- ・ その他の試験 受託病理組織標本作製

⇒受託病理標本作製が含まれる

病理組織検査業務と試験区分との関係

- 同様に、病理組織検査業務（GLP適用）を受託実施するためには「**In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験**」又は「**その他の試験 受託病理組織学的検査**」の試験区分が必要です。
- 例えば、適合確認書に「**In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験（局所性に限る）**」のみが記載されていた場合には、そこに「病理組織検査業務」が含まれているとはみなされません。
- ただし、「**In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験（局所性に限る）**」に相当する試験（埋植試験など）において、一部の組織に対して病理組織学的検査を実施したとしても、受託にあたっては全身臓器の病理検査（評価）が求められるため、この実績にもとづき「**その他の試験 受託病理組織学的検査**」の試験区分の申請はできません。

In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験

⇒受託病理組織検査が含まれる

In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験（局所性に限る）

⇒受託病理組織検査は含まれない

全身臓器の
病理検査なし

- ・ In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験（局所性に限る）
- ・ ~~その他の試験 受託病理組織学的検査~~

内 容

1. 最近の話題について

- 1) 「信頼性ニュース号外(信号)」の発出
- 2) PMDA信頼性保証部の再編
- 3) GLP調査実施要領の一部改正
- 4) ポストコロナの調査方針
- 5) GLP適合性調査実施件数

2. GLP調査の手続きに係る留意事項について

- 1) 調査申請書と調査資料のオンライン提出
- 2) 試験施設の施設名等変更の報告

3. GLP調査に係る留意事項について

- 1) 受託病理業務に係る区分取得の基本的な考え方
- 2) **黄色灯下でのラベル色の識別**

黄色灯下でのラベル色識別について

ある試験施設において、黄色灯が原因で投与液取り違えが発生しました。各施設でもご注意頂くため、情報共有いたします。

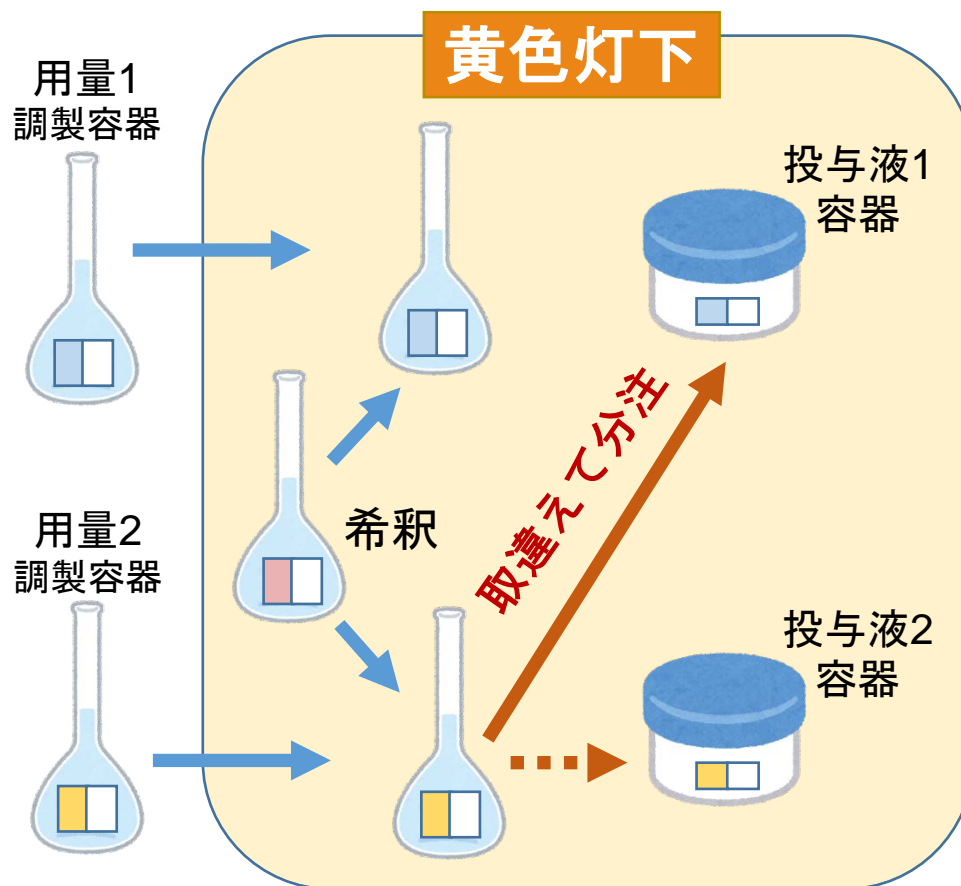
<原因>

- ・投与液の調製時、「ラベルの色」のみに頼って識別していた。
- ・黄色灯下でラベル色調が不明瞭となった。



<問題発覚後の対応>

- ・調製器具や容器のラベル変更(色の文字表示、用量表示)
- ・投与時の投与液の性状確認(濃淡、凝集物等)の実施



ご清聴ありがとうございました。

令和5年度

第28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

信頼性保証第二部

Outline

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. GLPに関する文書の進捗状況
3. クラウドコンピューティングに関する
ガイダンス文書の紹介
4. ディスカッショングループとの意見交換
5. その他

Outline

- 1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況**
2. GLPに関する文書の進捗状況
3. クラウドコンピューティングに関する
ガイダンス文書の紹介
4. ディスカッショングループとの意見交換
5. その他

OECD加盟国

OECD加盟国：38カ国（2023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 (2023年9月現在)



()内:参加年



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。

第37回 OECD GLP作業部会会合

日時: 2023年3月12日～14日

(3月12日: Optional Session)

場所: 米国、メリーランド州

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 (33カ国)

OECD非加盟MAD参加国 (7カ国)

オブザーバー (6カ国)

第7回世界QA会議との同時開催

大半はオンラインで参加

* 日本からはPMDA (3名)を含む計33名が参加

Outline

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
- 2. GLPに関する文書の進捗状況**
3. クラウドコンピューティングに関する
ガイダンス文書の紹介
4. ディスカッショングループとの意見交換
5. その他

OECD各種文書の進捗状況

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: 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)
- ◆ FAQ(投与液分析: 10月11日発出)

2023

- ◆ クラウドコンピューティングに関するガイダンス文書(No.17 Supplement1)

-
- ◆ FAQの全面的な見直し

発行済

作成中

Frequently Asked Questions (FAQ): 投与液分析

【作成の背景】

OECD WGメンバーがWebプラットフォーム上で議論する「Technical Issues」において、「圃場試験の投与液分析」に関するトピックが掲載された。本件について2022年のGLP作業部会会合で議論した結果、投与液に関連したその他のケースも含めて、FAQを作成することとなった。

【FAQ: 投与液分析】 2022年10月11日掲載

Question:

試験の中で調製される投与液の濃度、安定性、均一性の測定は、どのような場合でも実施すべきか？

Answer: 以下、概要

1)一般原則

測定すべきである(実施していない場合はGLP原則からの逸脱となり、その影響を検討する必要がある: OECD原則のセクション6.2.5及び文書No.19のセクション8.2参照)。

2)圃場試験の場合

測定を実施していなくとも許容される場合がある(ただし、調製の過程等、適切なプロセスで運用していることが前提)。

3)OECD試験法ガイドラインとの関係

一部のガイドラインには測定を求めているものがあるが、GLP適用で実施する場合は、測定すべきである(実施しない場合には、上記一般原則に従う)。

クラウドコンピューティングに関するガイダンス文書

【背景】

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おり、本件に関する何らかの文書作成が必要だという意見があがった。

【これまでの議論】

Emerging Technologyの中でも、使用頻度の高い『クラウド』に特化した文書を先行して作成することとなった。2022年の会合において、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んだ(500超のコメントがあり)。

【本会合での議論】

- パブコメでのコメントを考慮した改訂案が提示され、Editorialな修正提案のみで、改訂案は合意された。

→ **OECD 文書 No.17 (Supplement 1)として2023年6月に発行**

- 一方、その他のEmerging Technologyに対しては、今後のテストガイドラインの策定等を踏まえ、必要に応じて検討することとなった。

FAQの全面的な見直し

【FAQ作成の経緯】

- 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。
- これを受けて、業界側と査察当局(OECD WP)側が定期的に議論をする枠組み「ディスカッショングループ」を設立した。
- その枠組みの中で現状の問題点を把握し、ガイダンス文書またはFAQを発行することで解決を図った。
- 現在までに、48のFAQが合意され、OECDのホームページに掲載されている。

【本会合での議論(見直しの背景)】

- 会合中のある議論の中で、PMDAが「FAQとガイダンス文書に一部矛盾があること」を指摘した。
- これが契機となり、他にもガイダンス文書とFAQに重複があるなどの意見があがり、全面的な見直しが提案された。
- 検討グループを作成し、全面的な見直しを行うことが合意された。
- PMDAも当該検討グループに参加することとなった。

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>

Outline

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. GLPに関する文書の進捗状況
- 3. クラウドコンピューティングに関する
ガイダンス文書の紹介**
4. ディスカッショングループとの意見交換
5. その他

本ガイダンス文書の構成

1. Background
2. Introduction
3. Scope
4. Overview of cloud computing
5. Cloud computing in GLP environment
6. Expectations of the GLP CMA when inspecting cloud-based solutions
7. Conclusion
8. Glossary

本ガイダンス文書の目的

【1. Background】 以下、一部抜粋

An increasing number of GLP test facilities use cloud applications to accommodate these requirements. However, the potential impact on GLP compliance should be considered when using cloud solutions. GLP test facilities have the ultimate responsibility for GLP compliance to assess risks to data integrity, data quality, data availability, data retention and data archiving.

【2. Introduction】 以下、一部抜粋

This document describes the expectations that GLP Compliance Monitoring Authorities have of GLP test facilities which use cloud-based solutions.



GLP活動の中で発生するデータ・記録・文書などの管理にクラウドを利用するGLP試験施設が増えているが、これまでGLP下で利用する際の留意点は示されてこなかった。本文書の目的は、**GLP下でクラウドを利用する際にGLP査察当局が一般的に求める事項(expectations)を示す**ことである。

本ガイダンス文書の位置づけ

【2. Introduction】 以下、一部抜粋

This document is considered a **supplement to Document No. 17** (Application of GLP Principles to Computerised Systems) (OECD, 2016[1]) and should be read and applied in conjunction with OECD Documents No. 1 (OECD Principles on Good Laboratory Practice) (OECD, 1997[2]), No. 15 (Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP) (OECD, 2007[3]), No. 5 (Compliance of laboratory suppliers with GLP principles) (OECD, 2002[4]) and No. 22 (GLP Principles and Data Integrity) (OECD, 2021[5]) and applicable national regulations.



本文書のテーマである「クラウドコンピューティング」は、コンピュータシステムの一形態であることから、独立した文書(すなわち、No.25)ではなく、コンピュータシステムに関するガイダンス文書である**No.17の補遺**として発行することとなった。

本ガイダンス文書の適用範囲

【3. Scope】 以下、一部抜粋

Cloud services can be internally provided services of the test facility or of the company the test facility belongs to, or outsourced services by contracted IT service providers. When contracted, the service can be provided directly by a cloud service provider or via a vendor. Service providers may also have sub-contractors for all or part of the service. **This document is applicable to all types of services.**



一概に「クラウドサービス」と言っても様々な形態（試験施設内に局在するもの、試験施設が所属する会社が提供する一部を利用するもの、外部に委託するものなど）が存在するが、本文書は外部に委託する形態（特にパブリッククラウド）など**一部のサービスに限らず、全ての形態が対象となる。**

クラウドを用いたGLP資料の保存について

6.3. Electronic archives in cloud solution 一部抜粋

Inspection of the location of servers used for archiving (e.g. buildings, rooms and cabinets) to verify the physical security of the hosting facilities is not always possible, especially if the location is unknown. However, it is noted that some GLP compliance monitoring authorities require details on location of a cloud archive for physical verification, which excludes the use of servers with unknown location for the hosting of electronic archives.



パブリッククラウドに代表される「データの保存場所が不明確」という特性は、いくつかのOECD GLP当局の中で懸念が共有され、PMDAもそれに同意していた。しかしながら、本文書が発出されたことを契機に、①利用する際の留意点が明確となったこと、②利用の国際的な合意が形成されたことから、**PMDAとして「GLP資料の保存」へクラウド技術を利用することは否定しない。**

Outline

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. GLPに関する文書の進捗状況
3. クラウドコンピューティングに関する
ガイダンス文書の紹介
- 4. ディスカッショングループとの意見交換**
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**

＜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 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の今後について

【前回会合での議論】

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. 当該コメントについて、次回の会合で対応を検討することとなった。

【本会合での議論】

- 今回の会合が世界QA会議との同時開催であったことから、初めての試みとして、ディスカッショングループの業界代表を議場に招き、OECD GLP作業部会メンバーと直接意見交換する機会があった。
- 業界からは様々な意見があり、特に、ガイダンス文書の作成プロセスへの関与に関して多くの要望があった。
- 業界からの上記意見にどのように対応するかについては、次回会合にて議論することとなった。

Outline

1. OECD加盟国及びMAD参加国の現況
2. GLPに関する文書の進捗状況
3. クラウドコンピューティングに関する
ガイダンス文書の紹介
4. ディスカッショングループとの意見交換
- 5. その他**

その他の事項

- OSE (GLP査察現地評価)は、コロナ禍により、2020年より実施を見合わせていたが、2022年より再開した。本会合では7件の評価レポートが議論され、全て了承された。
- 近年、OECD MAD非参加国で実施されたGLP試験が増加している状況を踏まえ、加盟各国の、特にアカデミアやベンチャー企業を対象としたセミナー(OECD MADの啓蒙が目的)を開催することが合意された。
- 議長と副議長の交代が了承された(議長はEkta Kapoor氏:インド、副議長はThomas Lucotte氏:フランス)
- 第16回GLP査察官トレーニングコース(メキシコ:2024年10月開催)の準備状況の報告された
- 次回会合の日程と開催場所が決定(4月、パリ)

ご清聴ありがとうございました

逸脱事項の紹介とその考え方について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

信頼性保証第二部

内容

1. 逸脱事項の紹介

2. 逸脱事項の考え方

内容

1. 逸脱事項の紹介

2. 逸脱事項の考え方

紹介する逸脱事項

- 2022年7月～2023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 13 施設
 - 医薬品/医療機器/再生医療 2 施設
 - 医薬品/医療機器 2 施設
 - 医薬品 9 施設
- 逸脱事項が発出された施設数 3 施設
- 評価結果
 - 「適合」 12 施設
 - 「不適合」 1 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で、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

重大な逸脱

逸脱事項

- ◆ 機器の保守点検記録の一部において、運営管理者の署名が偽造されていた
- ◆ 運営管理者は必要な手続きをせずに、署名偽造のあった原記録を破棄し、自身が署名をした記録に差し替えていた

背景

- ◆ 機器管理責任者が、ある機器の点検作業に伴う記録を作成する中で、運営管理者の確認を省略（業務多忙のため手順を簡素化する目的）するため、その確認記録（署名）を偽造した。
- ◆ 組織として上記問題を把握したが、その対応として、偽造の事実がなかったように新たな記録を作成し、それを差し替えた。

逸脱事例 1

判断の理由

- ◆記録への偽造行為とその事実を隠蔽する目的で組織的に差し替えたという行為は、GLPの根本的な精神に反するものであり、GLP省令からの逸脱事項は当然のこと、重大な逸脱に該当すると判断した。

根拠となる省令条項

- ◆第十六条(試験の実施)第二項
- ◆第五条(職員)第一項、第六条(運営管理者)第五号、第十六条(試験の実施)第三項

逸脱事例 1

➤ 当該逸脱事項によるGLP調査結果：不適合

【GLP不適合となった理由】

- ◆ 組織的に行われた不正行為は、GLPが求める根本的な精神に反していると考える。このような行為を行う企業文化を簡単に改めることは容易ではなく、GLP適合性を継続させることは相応しくないと判断した。

➤ 当該逸脱事項に影響を受けた試験：計5試験が不適合

【不適合試験となった理由】

- ◆ 同様の不正行為があった可能性（すなわち、ある試験の中で不都合な事象が発生した場合にこれを隠蔽した可能性）がある試験は「GLP不適合」と判断せざるを得ない。
- ◆ 組織的な不正行為の最終決定者は運営管理者であることを鑑み、当該運営管理者の就任以降に実施された試験を全て不適合と判断した。

逸脱事例 2

逸脱事項

- ◆ 一部の試験において、病理組織学的検査により誤った組織を採材したことが判明したが、器官重量測定データ及び剖検記録が訂正されないまま、最終報告書が作成されていた

背景

- ◆ 病理標本作製作業の中で1例の下垂体が見つからなかったため、病理検査責任者は下垂体が「欠臓器」となることを試験責任者に口頭で伝えるとともに、採取した組織が下垂体ではなかった旨の逸脱記録書を試験責任者に提出した。この時点で試験責任者と病理検査責任者は、解剖所見と器官重量測定データを訂正すべきであったがこれを失念したまま、最終報告書が作成された。

逸脱事例 2

判断の理由

- ◆対象臓器の欠失発覚に伴う関連データ訂正の失念はヒューマンエラーの一つと考えることもできるものの、異常事態への対応後に当然行われるべき行為を失念するという初歩的なミスを犯していること、結果的に最終報告書の重要部分に誤りが生じたことを鑑み、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)第二号

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

逸脱事例 3

逸脱事項

- ◆ 調査対象施設ではGLP以外の品質管理システムを並行して採用していたが、GLPに係る設備に関する標準操作手順書の一部については、GLP下で作成及び管理がされていなかった

背景

- ◆ 当該施設では、GLPとそれ以外の品質管理システムを並行して採用しており、両システム共通事項については「管理手順書」として作成していた。すなわち、GLP区域内で使用する一部の設備管理に関する手順書（施設管理基準、空調設備管理基準、検査器具洗浄手順、文書管理システム等）が、GLP管理下で作成されていなかった。

逸脱事例 3

判断の理由

- ◆ 施設内で異なる品質管理システムを運用すること自体を否定するものではないが、GLPに関する業務はGLP省令に従う必要がある。本件では、GLPの作業に係る一部のSOPが省令で求められる条件を満たしていなかったことから、医薬品GLP省令第十一条第二号からの逸脱とした。

根拠となる条文

第十一条(標準操作手順書)第二号
施設設備又は機器の保守点検及び修理

逸脱事例 4

逸脱事項

- ◆一部の共通資料が、適切な時期に資料保存施設に移管されていなかった

背景

- ◆システムに関する障害記録は、過去事例及び対応方法を参照するため3年以上前の記録を一時保管していたが、その他の参考にすることもないシステム関連記録や共通資料についても漫然と長期間一時保管をしていた。なお、一時保管庫から資料保存施設への移管時期については、標準操作手順書に規定されていなかった。

逸脱事例 4

判断の理由

- ◆一時保管庫における保管期間について標準操作手順書に規定されておらず、資料が適切な時期に資料保存施設に移管されないと考えられたため、第十八条(試験関係資料の保存)第1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。

内容

1. 逸脱事項の紹介

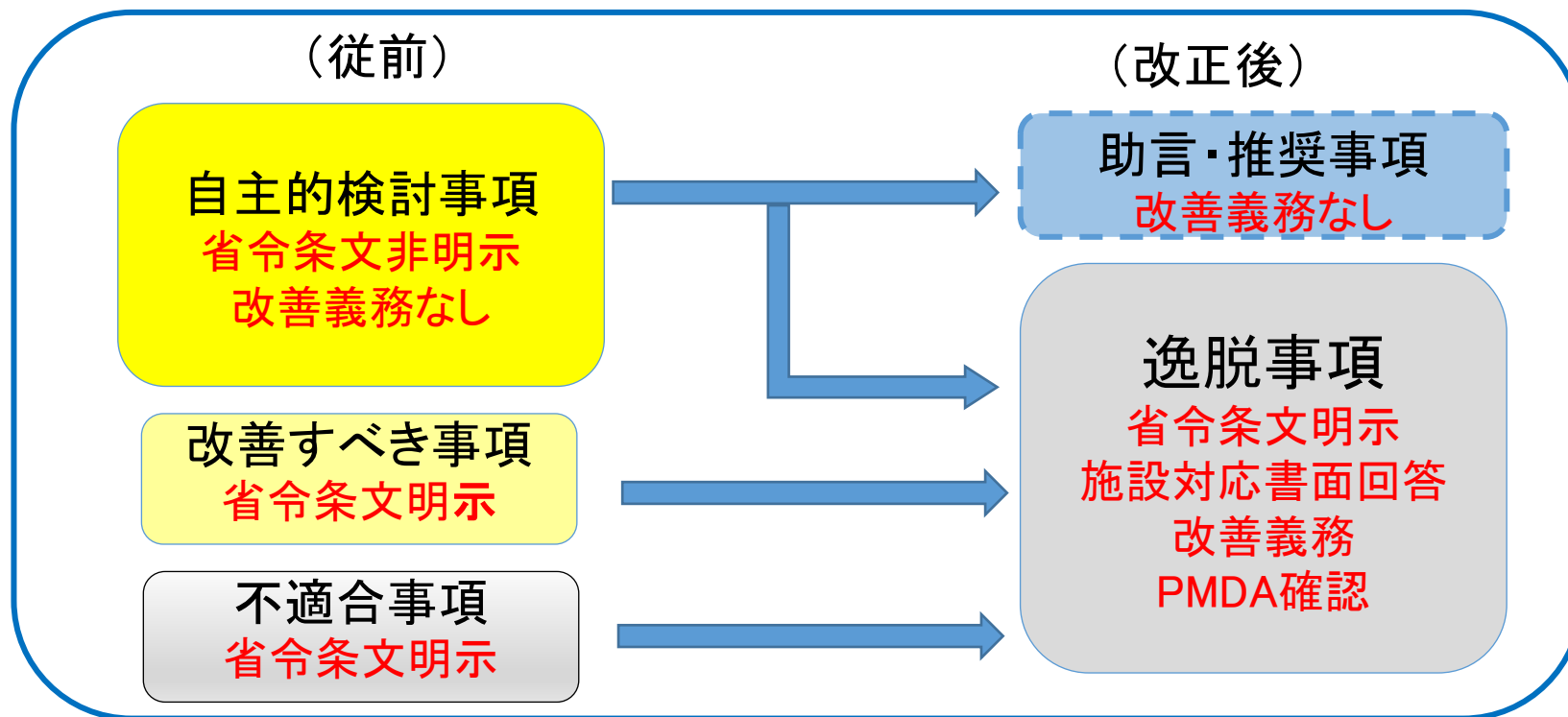
2. 逸脱事項の考え方

逸脱事項の基本的考え方

1. **省令**に記載されている**直接的な要求事項**が明確に欠落(又は違反)している事項
2. **施行通知**に記載されている**直接的な要求事項**が明確に欠落(又は違反)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**が欠落(又は違反)している事項

指摘事項区分の変更と逸脱事項

平成26(2014)年11月



「自主的検討事項」について変更がなされた

1. 省令条文との関係性をより明確にし、曖昧さ、調査員の差などの軽減を図った
2. 「逸脱事項」を施設側に文書で提示し、これに対する回答(弁明、改善措置、改善計画など)を求め、改善確認を行った上で評価結果を通知することとした

以降のスライドでは、調査で見られた指摘事項がGLP省令からの逸脱事項に該当するか否かに関する基本的な考え方を、実際の調査で遭遇した一部の事例をもとに説明する。

事例1 機器の点検

指摘点

マイクロピペットの使用前点検が実施されていなかった。

施設側の説明

- リークテストのみ実施しており、毎回の使用前に重量法による吸排出量の正確性は確認していない。
- 過去には「重量法による吸排出量の正確性確認」を実施していたが、簡易的な確認では性能担保に不十分と考え、点検項目から削除した。
- 定期点検で厳しい正確度及び再現性の基準を満たすことをSOPに規定しており、点検不合格となった場合は、前回定期点検後に使用した全てのGLP試験に対し回顧的な検証を行うこととしている。

機構の見解

ピペットについては、使用前に毎回、吸排出量の正確性を点検することが一般的であるが、当該施設では、定期点検において不合格になった場合の対処方法が事前に検討されており、リスクを認識しつつ点検方法を規定しているため、特段の問題はないと判断した。

事例2 被験物質容器のラベル

指摘点

被験物質保管区域に保管されていた被験物質のうち、一部の容器にSOPで定められたラベルが貼付されていなかった。

施設側の説明

- 被験物質名やロット番号等の表示はしていた。
- これらの被験物質は、当面GLP試験に使用する予定がなかった。
- SOPでは『試験責任者への払出しまでにラベルを貼付する』と規定していた。

機構の見解

他の被験物質では試験に用いられるまでにGLPで求めるラベルが貼付されていたこと、貼付ラベルでも被験物質の名称のほかに、ロット番号や容器番号があり、特定には十分な情報であったことから、**逸脱事項に該当しない**と判断した。

事例3 生データの修正

指摘点

一般状態観察や体重・摂餌量測定等の生データにおいて、『試験責任者が修正を判断した日』（紙による記録）と『**実際の修正日**』（システム内データの修正日）に大幅な乖離（時間差：最大で2年）が認められた。

施設側の説明

- 担当した試験責任者がデータ修正を判断した後、**速やかにデータ修正を行う認識が不十分であった。**
- 生データの修正の際に使用している『改善措置記録』には対応を行うという記載のみであり、**実際に対応を行ったかどうかを確認することになっていなかった。**

機構の見解

データ収集システムを使用する以上、時間的な乖離は避けられないと考えるものの、本件のような大幅な乖離については、作業の即時性の観点から、現在のシステム運用を見直す必要がある。ただし、修正記録としては**タイムリーに紙に残していることから、省令からの逸脱事項には該当しないと判断した。**

事例 4 試験操作の記録

指摘点

In vitro 遺伝毒性試験において、投与液の曝露に係る記録を確認したところ、一連の作業としての曝露操作は記録されていたが、個別（試験管毎）に記録する様式とはなっていなかった。

施設側の説明

試験管毎ではないものの、曝露等の各処理を実施した場合には纏めて記録するような様式としていた。

機構の見解

必ずしも試験管毎の曝露や処理記録を求めているわけではないが、少なくとも試験の再構築性が保持される記録が必要であり、本件については、ワークシートに全ての曝露群・処理群の一覧があると共に、（纏めてではあるが）曝露等の各処理を実際に行った記録があることから、最低限の再構築性は保持されていると判断し、逸脱事項とはしなかった。

事例5 アーカイブへの保存

指摘点

試験関係資料の資料保存施設への移管時期が、SOP上の期限（試験終了後3か月以内）を超えていた。

施設側の説明

試験責任者が期限を失念していたため発生したが、期限前には資料保存責任者から試験責任者へ督促を行っていた。

機構の見解

SOPの期限を超えないよう督促がされていること、移管までの超過期間が短いことから、逸脱事項とはしなかった。

ご清聴ありがとうございました

令和5年度

第28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
信頼性保証第二部

1. 信頼性保証部門が保管するSOP写しについて

質問

省令第8条第2号では、信頼性保証部門によるSOP写しの保存が求められているが、全てのGLP職員がSOPを常に電子的に閲覧することが可能な状況下において、信頼性保証部門は独自にSOPの写しを保存する必要があるか？

1. 信頼性保証部門が保管するSOP写しについて

回答

GLP組織としてSOPを電子的に閲覧できる状態が維持されていれば、信頼性保証部門で、別途、SOPの写しを保存する必要はない。ただし、その場合でも、信頼性保証部門はQAU調査に必要な旧版のSOPも閲覧できることが必要である。

2. 模擬試験で調査を受けた場合の「適合確認書」に記載される試験区分について

質問

令和2年度GLP研修会資料では「模擬試験は試験としてのGLP適合性は判断しない」としているが、模擬試験のみでGLP適合性調査を受け適合確認が得られた場合、「適合確認書」の試験区分はどのように記載されるか？

2. 模擬試験で調査を受けた場合に「適合確認書」に記載される試験区分について

回答

模擬試験は「試験としてのGLP適合性は判断されない」ものの、当該模擬試験が相当する試験区分の実績としてはカウントされるため、従前通り、当該試験区分が適合確認書に記載される。

3. 反復投与毒性試験で病理組織標本作製を 全て外部委託した場合の試験区分について

質問

施設に係るGLP適合性調査を受けるにあたり、過去3年以内に「In vivo毒性試験：一般毒性等に関する試験」の実施はあるが、当該試験（区分）で一般的に求められる病理組織学的検査の標本作製を全て外部委託していた場合、当該試験区分の取得に支障はあるか？

3. 反復投与毒性試験で病理組織標本作製を 全て外部委託した場合の試験区分について

回答

特段の支障はない。

4. 単回投与毒性試験の実績に基づく試験区分について

質問

施設に係るGLP適合性調査を受けるにあたり、過去3年間に単回投与毒性試験しか実施しない場合でも、当該試験に反復投与毒性試験で実施する全身臓器の病理組織学的検査及び臨床検査等を追加すれば、「In vivo 毒性試験 一般毒性等に関する試験」（限定条件なし）の区分取得は可能か？

4. 単回投与毒性試験の実績に基づく試験区分について

回答

単回投与毒性試験であっても、医薬品毒性試験法ガイドラインの反復投与毒性試験に挙げられている観察及び検査項目を実施していれば、当該試験を「In vivo毒性試験 一般毒性等に関する試験」(限定条件なし)区分の実績としてカウントできる。

5. 病理標本作製に係る試験場所報告書を最終報告書に添付する必要性について

質問

複数場所試験として病理組織標本作製を委託した場合、試験場所にて報告書が作成され、最終的には試験責任者がこれを受領する。当該報告書は、基本的に作業報告書（すなわち、検査データや病理所見等はない）であるが、このような場合であっても当該報告書を最終報告書へ添付する必要があるか？

5. 病理標本作製に係る試験場所報告書を最終報告書に添付する必要性について

回答

病理標本作製に係る試験場所報告書の内容が最終報告書に適切に反映されている限り、必ずしも添付を求めるものではない。

6. 毒性試験の安定性情報に加速試験の結果を利用する妥当性について

質問

GLP試験で用いる被験物質の安定性に関して、承認申請等のために実施している加速試験の結果を当該被験物質の安定性の情報として利用できるか？

6. 毒性試験の安定性情報に加速試験の結果を利用する妥当性について

回答

加速試験結果の利用は可能だが、GLP試験における被験物質の安定性情報として利用できるのは、加速試験で用いられた試験（実保管）期間のみであり、加速試験から推定される有効期間を利用することはできない。なお、利用する際には、当該加速試験の品質基準を明らかにするとともに、ロット間の同等性を考慮すること。

7. CSV作業へのQAの関与について

質問

OECD ガイダンス文書 No.17の1.3.3 Quality assuranceには、「コンピュータ化システムのバリデーション(CSV)、運用及び保守管理における基準を検証する作業は専門家ないしは専門調査者(例えば、システムアドミニストレータ、システムオーナー、外部専門家など)に委託しても構わない」とあるが、当該スキルを有するQA職員がCSVの作業自体に参加しても問題ないか？

7. CSV作業へのQAの関与について

回答

信頼性保証部門責任者を除くQA職員がCSVの作業に参加することは可能だが、その場合、当該CSV作業のQA調査は当該作業に関与していないQA職員が担当する必要がある。

8. バイオ医薬品の投与液安定性の評価法について

質問

抗体薬では投与液中の有効成分濃度を280nmの吸光度にもとづき定量することがあるが、投与液の安定性を吸光度の測定結果のみから評価をすることは許容されるか？

8. バイオ医薬品の投与液安定性の評価法について

回答

抗体薬の投与液中の安定性は、一般的に280nmの吸光度測定のみでは不十分であり、結合比活性等が投与完了まで計画書記載通りに保持されていることの保証が求められる。

ご清聴ありがとうございました。