

GLPと食品薬品安全センター秦野研究所の取り組み

立花滋博

1. はじめに

医薬品や化学物質は私たちの生活の質を向上させる一方、その安全性確保は極めて重要である。新しい医薬品や医療機器が市場に出る前には、動物や培養細胞などを用いたさまざまな非臨床試験が行われ、有効性および安全性について科学的に評価される。この非臨床試験の信頼性を担保する枠組みがGLP(Good Laboratory Practice, 優良試験所規範)である。GLPは、安全性試験における品質管理(QC: Quality Control)と品質保証(QA: Quality Assurance)の体系を、設備や環境といったハード面から、組織体制や手順といったソフト面まで包括的に規定した試験実施基準である。試験施設、設備・機器、職員・組織、操作手順、記録、報告、保存など、試験実施のあらゆる側面において規範を設けることで、データの信頼性を確保し、ひいては国民の健康と安全を守ることを目的としている。

当研究所は、国内の試験施設の中でも先駆けてGLP適合を取得し、現在も医薬品および医療機器のGLP施設の適合を維持している。本稿では、GLPとはどのような経緯で制定されたのか、またどのようなものか、そして今後どのように進化していくのかについて、当研究所での取り組みを交えながら紹介する。

2. GLP制定の経緯^{1), 2), 3)}

GLPが制定された背景には、過去に発生した薬害事件の存在がある。その中でも特に有名なのが、1960年代に世界中で社会問題となったサリドマイド事件であり、これにより医薬品の安全性に関する社会の関心が高まった。このような社会情勢の中、GLP制定の発端となったのは米国食品医薬品局(FDA: Food and Drug Administration)に提出された非臨床試験データの不正行為の発見である。1972年、FDAに提出された医薬品の承認申請資料に多数の不備が認められ、米国当局が試験施設の査察を実施した結果、信頼性を欠いた非臨床試験データ(データ・標本の紛失、データの転記ミス、動物の取り違い、不適切な動物飼育管理、データの恣意的な選択など)が発見された。これを受けて、FDAは医薬品の安全性評価試験におけるデータの信頼性向上を目指してGLPの制定に着手し、1978年にGLPを公布、翌1979年より適用を開始した。

その後、1981年には主要な先進国が加盟する経済協力開発機構(OECD: Organization for Economic Co-operation and Development)が国際的な調和を目的としてOECD-GLP原則を定めた。日本においても、FDAのGLP規則の動向を受け、医薬品の信頼性基準を確立する必要性が高まり、1982年には当時の厚生省が医薬品GLP基準を文書化し、翌1983年には医薬品の製造販売承認申請に対して求める基準として適用を開始した。現在の医薬品GLP省令である「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」(厚生省令第21号)として公布されたのは1997年であり、これにより国内の製薬企業や受託試験機関にGLPへの遵守が法的に求められるようになった。医薬品GLP省令に遅れること5年後の2002年に医療用具GLP基準が制定され、2005年に医療機器GLP省令となった。さらに、再生医療等製品GLP省令が公布されたのは2014年である(表1)。このように、GLPは薬害の教訓から生ま

表1 医薬品/医療機器/再生医療等製品のGLP省令と施行通知

- ・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
(厚生省令第21号, 平成9年3月26日)([医薬品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の一部を改正する省令による改正後の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の取扱いについて
(薬食発第0613007号, 平成20年6月13日)([医薬品GLP省令施行通知](#))
- ・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
(厚生労働省令第37号, 平成17年3月23日)([医療機器GLP省令](#))
- ・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の一部を改正する省令による改正後の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の取扱いについて(薬食発第0613010号, 平成20年6月13日)([医療機器GLP省令施行通知](#))
- ・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
(厚生労働省令第88号, 平成26年7月30日)([再生医療等製品GLP省令](#))
- ・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の施行について
(薬食発第0812第20号, 平成26年8月12日)([再生医療等製品GLP省令施行通知](#))

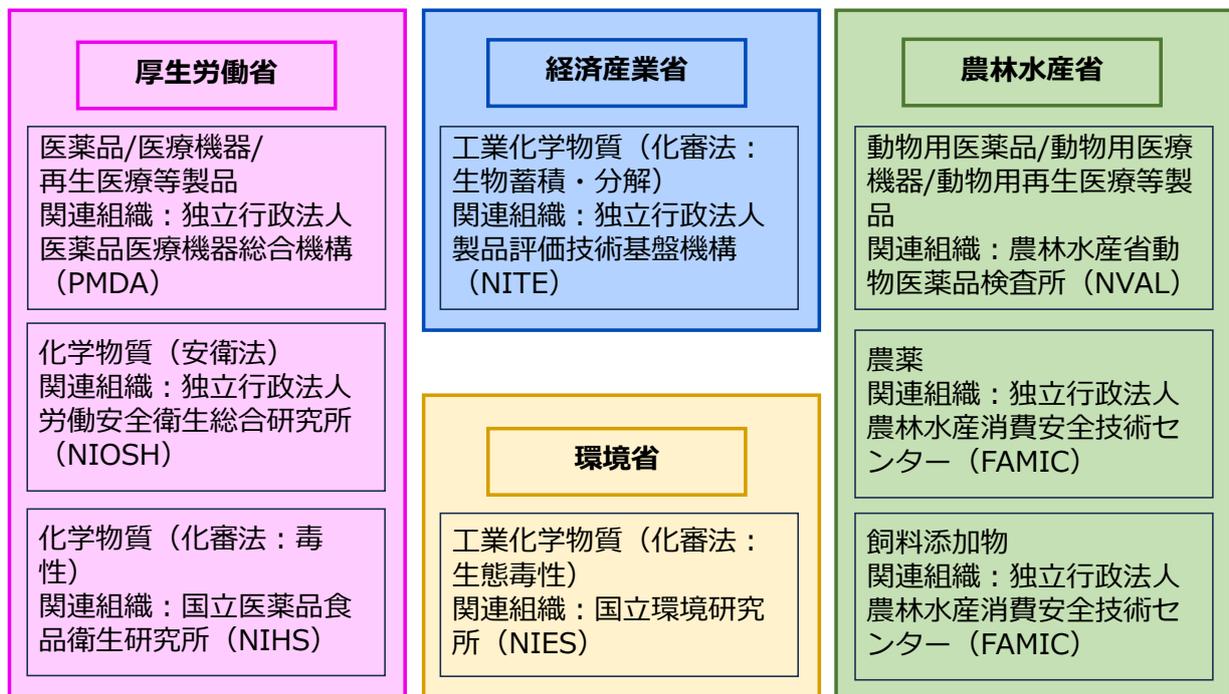


図1 国内でのGLPの種類と関連機関

れ、その適用範囲を広げながら発展を遂げてきた。

3. GLP省令とは

GLPは、医薬品のみならず、医療機器、再生医療等製品、化学物質、農薬など、さまざまな製品の安全性評価に適用されている。日本国内には、それぞれの製品分野に対応する複数のGLP省令が存在する(図1)。

これらのGLP省令は、試験の計画、実施、記録、報告および保存といった一連のプロセスにおいて、統一された高い品質管理を要求するものである。例えば医薬品GLP省令は、試験責任者、試験従事者、QA担当者の役割分担を明確にし、標準操作手順書(SOP)の作成、試験施設の管理、機器の校正、文書の管理、そしてQA部門による調査の実施など、多岐にわたる要件を定めている。これにより、試験結

果の科学的妥当性と信頼性が客観的に保証される仕組みとなっている。

医薬品GLP省令は、以下の条項で構成されている。

- 第1章 総則(第1条～第4条)
- 第2章 職員及び組織(第5条～第8条)
- 第3章 試験施設及び機器(第9条・第10条)
- 第4章 試験施設等における操作(第11条・第12条)
- 第5章 被験物質等の取扱い(第13条・第14条)
- 第6章 試験計画書及び試験の実施(第15条・第16条)
- 第7章 報告及び保存(第17条・第18条)
- 第8章 複数の場所にわたって実施される試験(第19条)

4. 日本と海外におけるGLP

GLPは、国際的な調和が進められており、その中心的な役割を担っているのがOECDである。OECDは、加盟国間でGLPの原則を策定し、試験データの相互承認を可能にするための制度を確立した。これが、相互データ受入れ制度(MAD: Mutual Acceptance of Data)である。MAD制度は、OECD加盟国の一つの国でGLPに適合した施設で実施された安全性試験のデータが、他のOECD加盟国でも原則として受け入れられることを保証するものである。これにより、同じ試験を複数の国で繰り返す必要がなくなり、新薬開発の時間とコストを大幅に削減できるというメリットがある。また、試験実施の重複を避けることは、動物実験の繰り返しを避けるという動物福祉の観点からも意義がある。

2024年現在、OECD加盟国は38か国、そしてOECD非加盟のMAD参加国は7か国である。日本もOECD加盟国としてMAD制度に参加しており、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)による国内施設の医薬品等GLP調査結果は他のOECD加盟国およびMAD参加国により受け入れられており、同様にPMDAは他のOECD加盟国およびMAD参加国で実施されたGLP適用試験を受入れている。

5. GLPと信頼性の基準

医薬品等の製造販売申請のために規制当局に提出される資料は、基本的に何らかの信頼性に関する基準が適用される。非臨床安全性試験ではGLPが適用されるが、安全性評価が主目的ではない薬効薬理試験や薬物動態試験、あるいは医療機器の機能性や有効性を評価する試験においては、必ずしもGLP適用での試験は求められていない。ただし、これらの試験においても、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則(昭和36年度厚生省令第1号)」の第43条(医療機器では第114条の22、再生医療等製品では第137条の25)に従って実施する必要がある。これが一般的に「信頼性の基準」と呼ばれているものである。この「信頼性の基準」は、薬機法施行規則の「申請資料の信頼性の基準」に記載されており、3つの事項(データの正確性、完全性・網羅性、保存性)が求められる。

信頼性の基準とGLPが大きく異なる点は、GLPは各国において制定されている国際的な共通ルールである一方、信頼性の基準は日本独自のローカルルールであることである。従って、信頼性の基準を満たした試験はあくまで日本の規制要件を満たすものであり、海外ではGLP試験として通用しない点に注意が必要である。

6. 食品薬品安全センターにおけるGLP

GLP適合施設では、GLPを遵守して試験が実施されていることを当該施設内の信頼性保証部門(QAU)が調査、確認して施設の運営管理者に保証する。一方で、試験施設がGLPを遵守して試験を実施していることは、査察当局が施設のGLP適合性調査を行い保証する。GLPの信頼性調査業務は、

表2 秦野研究所における各種GLPの適合性調査結果

医薬品	医療機器	化学物質(化審法)
1985年 4月：評価 A	2006年11月：評価 A	1986年10月：判定 可
1989年12月：評価 A	2008年12月：評価 A	1991年 3月：判定 可
1994年 1月：評価 A	2011年12月：評価 A	1994年 3月：判定 可
1997年 4月：評価 A	2014年12月：評価 A	1997年 6月：判定 可
2000年 5月：評価 A	2018年 2月：評価 適合	2000年 6月：判定 可
2003年 1月：評価 A	2021年 3月：評価 適合	2003年 1月：判定 可
2005年12月：評価 A	2024年 3月：評価 適合	2006年 1月：判定 可
2008年12月：評価 A		2009年 1月：判定 可
2011年12月：評価 A	再生医療等製品	2012年 1月：判定 可
2014年12月：評価 A	2018年 2月：評価 適合	2015年 1月：判定 適合
2018年 2月：評価 適合		2015年 7月：判定 適合
2021年 3月：評価 適合	安衛法	2015年 8月：判定 適合
2024年 3月：評価 適合	1990年 4月：判定 可	2018年 3月：判定 適合
	1993年11月：判定 可	
	1996年10月：判定 可	
	2000年 9月：判定 可	

1994年に当時の厚生省から医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品機構)に移管され、更に2004年からはPMDAの信頼性保証部が担当している。

当研究所は、医薬品や医療機器の安全性試験において長年にわたりGLPに遵守した試験を実施してきた。当研究所が医薬品GLPの適合性調査を受けたのは1984年であり、正式にGLP適合施設としての認定を受けた。これは、医薬品GLP省令が制定されて間もない時期のことであり、当時から当研究所が安全性試験の信頼性確保に積極的に取り組んでいたことの証である。直近の適合性調査でも、2023年12月の調査において、適合の評価を受けている。

GLPに適合する施設であることの確認書は3年間有効であるため、3年ごとにGLP適合性調査を受ける必要がある。当研究所は定期的に適合性調査を受け、常に最新のGLP要件を満たせるよう体制を維持・強化してきた(表2)。GLPへの適合は、単に規制要件を満たすだけでなく、試験の品質を継続的に向上させ、精度の高いデータを提供するための基盤となっている。当研究所は、長年の実績と経験をもとに、GLP適合施設として信頼性の高い試験データを提供している。

7. GLPの今後

GLPの原則は確立されているものの、科学技術の進歩や社会情勢の変化に伴い、常に進化を続けている。近年、特に注目されているのは、2021年にOECDから発出されたガイダンス文書No.22「GLP Data Integrity」⁴⁾に代表される、デジタル化への対応である。これは、データの完全性、いわゆるデータインテグリティ(DI)の強化を目的としたものであり、試験データの作成から保管、報告までの全ライフサイクルにおいて、データの正確性、完全性、一貫性、可読性および真正性を保証することを目指すものである。具体的には、電子データの普及に伴い、データの改竄や消失のリスクを低減するための管理体制や電子記録の信頼性確保が重要視されている。電子データを取扱う機器では監査証跡を残すことが必要となり、高速液体クロマトグラフなどの化学分析機器で機器本体にオリジナルデータ(特に動的データ)を保有している場合は、プリントアウトした紙ではなく電子データを生データとすることが求められる。また、記録用紙については、該当試験に関与する者以外の者により制限管理することが求

められ、いわゆるブランクワークシートの導入も議論されている。これは、事前に準備された書式(ブランクシート)にデータを直接記録することで、記録漏れや誤記を防ぎ、データの一貫性を高めることを目指したものである。

さらに近年では、試験データの電子化に伴い、GLP試験の電子データを施設外のデータセンターのサーバーに保管する施設が増えつつある。これを受けて、2023年にOECDからクラウドシステムを使用するために適用されるGLP原則の要件が示された⁵⁾。

当研究所でもDI対応を積極的に進めており、先行してDI対応を行っているGMP(Good Manufacturing Practice)試験を参考にGLPでも対応を始めている。現在、一部の試験では、動物の一般状態観察、体重測定や各種検査データなどは安全性試験システムにて電子的に収集・管理しており、監査証跡を残している。また、ブランクシートについては、定型様式となる機器の使用記録は既に発行管理を行っている。今後は各試験操作の記録用紙であるワークシートも発行管理することを目指している。

8. まとめ

GLPは、医薬品等の安全性と有効性を確保し、ひいては国民の健康を守る上で不可欠な制度である。サリドマイド事件を教訓に制定されたGLPは、国際的な調和の中で発展を続け、試験データの信頼性向上に大きく貢献してきた。

当研究所も、設立以来、長年にわたりGLPを遵守し、その信頼性を保持してきた。今後、デジタル化の進展に伴うDIの強化など、GLPがさらに進化していく中で、職員一人ひとりの教育訓練がますます重要になると考える。適切な訓練と意識づけを通じて、データの改竄を未然に防止し、常に高い倫理観をもって試験を実施することが、私たちが社会に対して果たすべき責任であると認識している。私たちは、GLPの精神を保持し、引き続き試験データの信頼性確保に貢献していきたい。

9. 文献

- 1) 伊藤かな子, 染谷仁:GLPの制度の経緯, 必要性及び基礎研究における信頼性に関する課題. YAKUGAKU ZASSHI, 2019;139 (6):875-879
- 2) 藏並潤一:薬理試験とGLPの今後の展望. 日薬理誌, 2012;139:109-112
- 3) 一般財団法人日本QA研究会:「QA実用テキスト」, 2018
- 4) Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on GLP Data Integrity (OECD GLP No.22)
- 5) Advisory Document on GLP & Cloud Computing. "Supplement 1 to Document Number 17 on Application of GLP Principles to Computerised Systems"