

(経済産業省委託)

令和4年度
化学物質安全対策
(化学物質管理の信頼性確保のための調査)
調査報告書



みずほリサーチ&テクノロジーズ株式会社

令和5年3月

目次

1.	本事業の背景と目的	1
2.	化学物質 G L P 制度の論点に係る検討	3
2.1.	我が国の化学物質 G L P 制度と O E C D G L P 文書との整合性に係る課題	3
2.1.1.	令和 2 年度業務の検討結果概要	3
2.1.2.	「O E C D 加盟国等への通報手順の明確化」の検討	4
2.1.3.	2020 年以降に追加された O E C D G L P 文書との整合性確認	4
2.2.	我が国の化学物質 G L P 制度の各当局における運用の整合性に係る課題	7
2.2.1.	査察官の要件、教育訓練等	8
2.2.2.	秘密保持誓約書及び利害相反自己申告書	9
2.2.3.	教育訓練記録	9
2.3.	試験実施後における試験成績の取扱いに係る課題	9
3.	O E V に際しての提出資料の取りまとめ	10
3.1.	テンプレート (Questionnaire) 案の作成	10
3.2.	我が国の化学物質 G L P 制度に係る関係規程類の全体的な整理	10
3.3.	我が国の化学物質 G L P 制度を説明する際の英語版資料案	10
4.	化学物質 G L P 制度における監視当局の運用文書改訂案の取りまとめ	11
5.	関係省庁・機関の定例打合せ	12
6.	まとめ	13

1. 本事業の背景と目的

OECD テストガイドライン及び GLP (Good Laboratory Practice : 優良試験所基準) に基づく化学品安全性に係る試験データについて OECD 加盟国等での相互受入を求めることで、試験実施の重複を避け、貿易の円滑化を促進するための仕組みとして、MAD (Mutual Acceptance of Data : データの相互受理。1981 年に OECD 理事会にて採択。) が国際的に運用されている。

この MAD の実効性を担保する観点から、関係国の監視当局メンバーで構成される国際評価チームによる OEV (On-Site Evaluation Visit : 現地評価査察。OSE とも称する。) が行われ、試験施設における試験データの信頼性や GLP 試験施設としての適合性を確保するために必要な要件が継続的に充足されているかについて、定期的に確認を受けることとされている。

我が国では、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律に基づく化学物質 GLP に対する OEV が 2023 年秋頃に予定されていることから、本事業は、OEV の準備に万全を期すため、関係省庁等との協議の下、我が国の化学物質 GLP 制度における論点について調査・検討を実施するとともに、その結果も踏まえて OEV に際しての事前提出資料の取りまとめ等を行った。

日本の化学物質 GLP は、2012 年に現地評価を受けているが、次回の現地評価が 2023 年度に予定されている。本業務では、化学物質 GLP の国際的な信頼性の確保のため、今後の分解度試験及び濃縮度試験等の GLP 制度のあり方について調査・検討を行った。

調査・検討事項は主に以下 3 点である。

1. 化学物質 GLP 制度の論点に係る検討
2. OEV に際しての提出資料の取りまとめ
3. 化学物質 GLP 制度における監視当局の運用文書改訂案の取りまとめ

日本の化学物質 GLP は、OECD GLP 文書等の国際文書と整合性をもって制定されているものの、前回の OEV (2012 年) 以降に追加発行・改訂された文書については改めて整合性を確認する必要がある。

化学物質 GLP の監視機能は、経済産業省、環境省および厚生労働省の 3 省が分担しているが (図表 1-1 参照)、1 つの GLP プログラムの中に複数の監視当局が存在するという運用体制は国際的にも稀である。このような場合、監視当局間で制度運営の調和がとれていることが望ましく、3 省の制度運営の同一性確保に向けた方針を検討する必要がある。

そのほか、前回現地評価の際に評価員から指摘された点について再検討を行い、信頼性向上に向けた取り組みを確実なものにすることが必要であり、次回現地評価に向けた準備として、これらの再検討等を行った。

図表 1-1 化学物質 GLP における運用当局および関係機関

試験種	運用当局（関係機関）
分解度試験、 濃縮度試験	経済産業省 （（独）製品評価技術基盤機構）
生態影響試験	環境省 （（国研）国立環境研究所）
ヒト健康毒性試験	厚生労働省 （国立医薬品食品衛生研究所）

2. 化学物質GLP制度の論点に係る検討

2.1. 我が国の化学物質GLP制度とOECD GLP文書との整合性に係る課題

2.1.1. 令和2年度業務の検討結果概要

令和2年度化学物質安全対策（化学物質管理の信頼性確保のための調査）（以下、「令和2年度業務」という）において、図表 2-1 に示す OECD GLP 文書を対象に、我が国の化学物質 GLP 関連文書との整合性確認を実施したところである。

参考までに、OECD GLP 文書で定めている OECD 加盟国等への情報提供の手順について医薬品 GLP を一例に調査を行ったところ、我が国の医薬品 GLP では、規制当局による試験施設の確認において不適合となった場合に関係国へ通報をすることや、他国から GLP 適合性調査の実施の要請があった場合に対応することを定めた規定があった、一方で、化学物質 GLP には、OECD GLP 文書に対応した規定は存在していなかったことが判明した。

このように、令和2年度業務では OECD 加盟国等への通報手順の明確化などの課題の抽出のみが行われ、検討が行われなかった具体的方策について本年度業務の検討対象とした。

図表 2-1 令和2年度業務で調査対象とした OECD GLP 文書

名称	調査の観点	優先度
基本文書	No 1: OECD Principles on Good Laboratory Practice (OECD GLP 原則)	高
監査当局向	No 2: Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice 適合性モニタリング手順の改訂指針	高
	No 3: Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audit (施設査察および試験査察実施のための改訂ガイダンス)	高
	No 9: Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports (GLP 査察報告書作成のための手引き)	高
2012 年以降の追加文書	No 16: Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology(2014) (病理学的ピアレビューのための GLP 要求事項ガイダンス)	低
	No 17: Application of GLP Principles to Computerised Systems(2016) (GLP 原則のコンピュータシステムへの適用)	高
	No. 18: OECD Position Paper Regarding the Relationship between the OECD Principles of GLP and ISO/IEC 17025(2016) (OECD GLP 原則と ISO/IEC17025 の関係に関わる OECD ポジションペーパー)	中
	No. 19: Management, Characterisation and Use of Test Items(2018) (被験物質の管理、特性確認及び使用について)	高
	No. 20: Guidance for Receiving Authorities on the Review of the GLP Status of Non-Clinical Safety Studies(2019) (非臨床試験の GLP 適合状況レビューにおける監視当局ガイダンス)	低

名称	調査の観点	優先度
No. 21: OECD Position Paper Regarding Possible Influence of Sponsors on Conclusions of GLP Studies(2020) (委託者による GLP 試験結果への影響の可能性に関わる OECD ポジションペーパー)	試験委託者が GLP 試験結果に影響を与える可能性がある場合、例えば試験施設と試験委託者が同一組織に属する、などについて記述している。ポジションペーパー。	中

図表 2-2 医薬品 GLP における OECD 加盟国との連携に係る記述（抜粋）

<p>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</p> <p>14 調査結果に基づき機構が講じる措置</p> <p>(3) 関係する外国政府機関への通報等</p> <p>機構は、12により不適合と評価した場合、(1)により信頼性が損なわれている又は信頼性が損なわれている恐れがあると判断した医薬品等 GLP 適用試験（若しくはその範囲）があった場合又は15(4)のいずれかに該当し GLP 適合確認書を取り消した場合には、当該試験施設名、当該試験名などについて、<u>経済協力開発機構（OECD）で実施する GLP 活動を通じて、関係する外国政府機関へ通報する。</u></p>
<p>別添2 医薬品、医療機器及び再生医療等製品 GLP の実地による基準適合性調査の実施要領</p> <p>13 評価結果の通知等</p> <p>(2) その他、医薬品等 GLP への不適合に該当する事項が明らかとなった場合また、機構は、12により不適合と評価した場合又は上記のいずれかに該当し評価結果を取り消した場合には、当該試験施設名、当該試験名などについて、<u>経済協力開発機構（OECD）で実施する GLP 活動を通じて、関係する外国政府機関へ通報する。</u></p>
<p>医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売承認申請等の際に添付すべき医薬品、医療機器及び再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験に係る資料の取扱い等について</p> <p>2 GLP 適合性の確認について</p> <p>GLP 適用承認申請資料の GLP 適合性については、原則として「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」（昭和35年法律第145号）第14条の2第1項（第14条の5第1項及び第14条の7第1項において準用する場合を含む。）、第23条の2の7第1項（第23条の2の10第1項において準用する場合を含む。）又は第23条の27第1項（第23条の30第1項及び第23条の32において準用する場合を含む。）の規定に基づき、厚生労働省が独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）に行わせる書面による調査及び実地の調査の結果に基づき確認する。その取扱いについては、以下の(1)及び(2)のとおりとする。ただし、次の場合には、厚生労働省が、別途定める調査要項に基づき、必要に応じ又は定期的に実地の調査を行うことがあること。(イ)<u>外国政府機関から、GLP 適合性調査の実施の要請があった場合。</u>ただし、調査対象施設が機構による GLP 適合確認書を取得している場合はこの限りではない。</p>

図表 2-3 令和2年度業務で判明した OECD GLP 文書との相違事項の一例
(海外政府機関への情報共有)

OECD GLP 文書	原文	化学物質 GLP における対応状況
No.2 Annex III	Where serious deviations which may have affected specific studies are found, the (National) GLP Monitoring Authority should consider the need to inform relevant (National) GLP Monitoring Authorities in other Member countries of their findings.	規定なし

2.1.2. 「OECD加盟国等への通報手順の明確化」の検討

OECD加盟国等への通報手順について改正案の提案を行った。

2.1.3. 2020年以降に追加された OECD GLP 文書との整合性確認

(1) 調査対象文書の選定

本年度業務では、令和2年度業務実施後の2020年以降に公表された図表2-2に示す

OECD GLP 文書を対象に、化学物質 GLP 文書との整合性確認を行った。No. 23（新、35 ページ）は No.4（旧、10 ページ）から大幅にページ数が増えているため、本年度は新旧文書の比較を行った。

図表 2-2 令和 2 年度業務以降に公開された OECD GLP 文書

名称	調査の観点	優先度
2020 年以降の追加文書	No. 22: Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on GLP Data Integrity(2021) （GLP データインテグリティに関する GLP 作業部会のアドバイザリー文書）	高
	No. 23: Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on Quality Assurance and GLP(2022)(No4 の更新) （信頼性保証及び GLP に関する GLP 作業部会のアドバイザリー文書）	高
	No. 24: Position Paper on Quality Improvement Tools and GLP(2022) （信頼性改善及び GLP に関わる OECD ポジションペーパー）	中

図表 2-3 調査対象とした化学物質 GLP 文書

担当省庁	文書名	文書番号等
厚生労働省、 経済産業省、 環境省	新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について（以下、GLP 基準とする。）	平成 23 年 3 月 31 日薬食発 0331 第 8 号 平成 23・03・29 製局第 6 号 環保企発第 110331010 号
	新規化学物質の審査等に際して判定の資料とする試験成績の取扱いについて（以下、試験成績取扱要領とする。）	令和 2 年 12 月 25 日薬生発 1225 第 1 号、 20201221 製局第 1 号、環保企発第 2012255 号
経済産業省	化学物質 GLP 制度の運用方針について（以下、運用方針とする。）	平成 25 年 5 月 31 日経済産業省製造産業局化学物質管理課名通知
	化学物質 GLP 試験施設に関する基準適合確認制度 品質システム文書（以下、品質システム文書とする。）	経済産業省における内規

(2) 整合性確認結果

調査の結果、No.22 及び No.24 は化学物質 GLP 制度に取り込まれていないことが判明した。

(a) No. 22: Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on GLP Data Integrity(2021)

現行の化学物質 GLP では、データインテグリティについて記載されていなかった。

なお、医薬品 GLP では、本年度に開催された研修会¹において、以下の指摘とともに No.22 を「PMDA による指摘や指導の根拠となるもの」と説明しているものの、現段階では GLP 省令等には未反映と考えられる。

No.22 は OECD Advisory Document であり、パプコメを実施してステークホルダと公式な合意形成がなされたものである。また、電子データだけでなく紙や写真などのすべてのデータに対してデータインテグリティへの対応を検討する必要があるため、今後の検討優先度は高いと考えられる。

なお、医薬品製造の GMP（Good Manufacturing Practice）制度においては、2021 年に省令が改正され、データインテグリティに関する要求が追加されている。

図表 2-4 医薬品 GMP におけるデータインテグリティに関する要求（抜粋）

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令

第八条 製造業者等は、製造所ごとに、次に掲げる手順について記載した文書（以下「手順書」という。）を作成し、これを当該製造所に適切に備え置かなければならない。

2 製造業者等は、医薬品製品標準書及び手順書（以下この章において「手順書等」と総称する。）並びにこの章に規定する記録について、その信頼性を継続的に確保するため、第二十条第二項各号に掲げ

¹ （独）医薬品医療機器総合機構 第 27 回 GLP 研修会（令和 4 年度）（<https://www.pmda.go.jp/review-services/symposia/0135.html>）

る業務の方法に関する事項を、文書により定めなければならない。

第二十条 製造業者等は、この章に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

2 製造業者等は、手順書等及びこの章に規定する記録について、あらかじめ指定した者に、第八条第二項に規定する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に欠落がないよう、継続的に管理すること。

二 作成された手順書等及び記録が正確な内容であるよう、継続的に管理すること。

三 他の手順書等及び記録の内容との不整合がないよう、継続的に管理すること。

四 手順書等若しくは記録に欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとること。

五 その他手順書等及び記録の信頼性を確保するために必要な業務

六 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部改正について（薬生監麻発0428第2号、令和3年4月28日）

28. 第20条（文書及び記録の管理）関係

（2）医薬品の製造業者等があらかじめ指定した者に行わせる医薬品製品標準書及びGMP省令第8条第1項の手順書並びに同令第2章に規定する記録の信頼性（いわゆるデータ・インテグリティ）の確保に係る業務について規定するものであること。あらかじめ指定した者については、当該文書及び記録の種類、内容等に応じて、その信頼性の確保に関して熟知している職員を責任者としてあらかじめ指定し、その職責及び権限を含め、GMP省令第6条第4項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。いわゆる裏マニュアル、二重記録等の不正な文書及び記録はもとより以ての外であるが、医薬品の製造関連の文書及び記録の信頼性の確保については、PIC/Sの関連ガイダンス文書PI 041 “GOOD PRACTICE FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS” 等が参考になるものであること。

(b) No. 23: Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on Quality Assurance and GLP(2022)(No4 の更新)

No.4（旧）から No. 23 への新旧文書の比較を行った結果をおこなった。主な変更点は、リスクベースドアプローチ（QA 部門がリスクの種類や影響度から調査対象の優先順位付けを行い、調査の対象範囲、項目及び調査方法を決定することで、より効果的かつ効率的な調査を実現するための調査手法）の導入である。

(c) No. 24: Position Paper on Quality Improvement Tools and GLP(2022)

現行の化学物質 GLP では、品質向上ツールについて記載されていなかった。医薬品 GLP でも、品質向上ツールについては記載がなされていなかった。

2.2. 我が国の化学物質GLP制度の各当局における運用の整合性に係る課題

令和2年度業務では、3省の制度運営について比較し同一性確認が行われており、同一性確保が望ましい事項と対応方針案として図表 2-5 が示されている。

図表 2-5 令和2年度業務で検討された同一性確保が望ましい事項と対応方針案

No	同一性確保が望ましい事項	対応方針案
1	基本的な定義（指摘区分、改善措置期間中の試験成績の取扱い等）	3 省庁で同一の区分を使用し、保留について明確な定義を設定か。
2	査察手順（事前審査票、査察前訪問、チェックリスト等）	最も充実している厚生労働省に合わせる。チェックリストについては一部の相違箇所のみ反映か。
3	教育訓練（任命要件、訓練事項等）	最も充実している経産省内規（査察担当職員及び教育訓練に係る規定 GLP-RP-03）の規定を基本として3 省で共通のものとするか。
4	各省内規本文	医薬品 GLP、安衛法 GLP との整合性を崩すことを避ける目的で、厚生労働省内規（新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準に基づく査察実施要領について）を基本とした項目だてにするか。



令和2年度業務では、OEV 実施時の評価レポートを中心に同一性確認を行ったが、本年度業務では加えて OEV 実施時のクロージングミーティングコメント及び講評時スライドも用いて整合性確認及び改正に向けた方向性について検討した。

本年度業務にて検討した項目のうち、主なものを以下の節に示す。

2.2.1. 査察官の要件、教育訓練等

GLP 文書 No. 2 Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice (1995)には以下の様に記載されている。査察官の要件、教育訓練等について具体的には明示されていない。

図表 2-6 GLP 文書 No.2 関係部分抜粋

原文
<p>Personnel and Training (National) GLP Monitoring Authorities should: -ensure that an adequate number of Inspectors is available The number of Inspectors required will depend upon: i)the number of test facilities involved in the (National) GLP Compliance Programme; ii)the frequency with which the GLP Compliance Status of the test facilities is to be assessed; iii)the number and complexity of the studies undertaken by those test facilities iv)the number of special inspections or audits requested by Regulatory Authorities. - ensure that Inspectors are adequately qualified and trained</p> <p>Inspectors should have qualifications and practical experience in the range of scientific disciplines relevant to the testing of chemicals. (National) GLP Monitoring Authorities should: i)ensure that arrangements are made for the appropriate training of GLP Inspectors, having regard to their individual qualifications and experience; ii)encourage consultations, including joint training activities where necessary, with the staff of (National) GLP Monitoring Authorities in other Member countries in order to promote international harmonization in the interpretation and application of GLP Principles, and in the monitoring of compliance with such Principles. -ensure that inspectorate personnel, including experts under contract, have no financial or other interests in the test facilities inspected, the studies audited or the firms sponsoring such studies -provide Inspectors with a suitable means of identification (e.g., an identity card).</p>

原文
<p>Personnel and Training (National) GLP Monitoring Authorities should: –ensure that an adequate number of Inspectors is available The number of Inspectors required will depend upon: i)the number of test facilities involved in the (National) GLP Compliance Programme; ii)the frequency with which the GLP Compliance Status of the test facilities is to be assessed; iii)the number and complexity of the studies undertaken by those test facilities iv)the number of special inspections or audits requested by Regulatory Authorities. – ensure that Inspectors are adequately qualified and trained</p>
<p>Inspectors may be: –on the permanent staff of the (National) GLP Monitoring Authority; –on the permanent staff of a body separate from the (National) GLP Monitoring Authority; or –employed on contract, or in another way, by the (National) GLP Monitoring Authority to perform Test Facility Inspections or Study Audits. In the latter two cases, the (National) GLP Monitoring Authority should have ultimate responsibility for determining the GLP Compliance Status of test facilities and the quality/acceptability of a Study Audit, and for taking any action based on the results of Test Facility Inspections or Study Audits which may be necessary</p>

査察官の要件、教育訓練等に係るハーモナイズに向けた改正案を提案した。

2.2.2. 秘密保持誓約書及び利害相反自己申告書

査察官の秘密保持誓約書等について3省で差異があるため統一様式を作成し提案した。

2.2.3. 教育訓練記録

厚生労働省、経済産業省及びNITEより過去3年間の教育訓練及び査察実施状況を入手し取りまとめた。

2.3. 試験実施後における試験成績の取扱いに係る課題

試験成績の取扱いについて、3省の現状フローを作成の上で、改正に向けた統一フロー案を提案した。

3. O E V に際しての提出資料の取りまとめ

3.1. テンプレート（Questionnaire）案の作成

2.までの検討内容等などをもとに、OECD に事前提出する必要があるテンプレート（Questionnaire）案を提案した。

3.2. 我が国の化学物質 G L P 制度に係る関係規程類の全体的な整理

化学物質 GLP 制度に係る関係規程類について、令和 2 年度業務結果にて整理された結果をもとに、令和 2 年度業務以降の修正点等の有無について確認を行った。

3.3. 我が国の化学物質 G L P 制度を説明する際の英語版資料案

我が国の化学物質 GLP 制度を説明する際の英語版資料案を作成した。

4. 化学物質G L P制度における監視当局の運用文書改訂案の取りまとめ

本年度までに改正案が検討された文書として3文書の英訳を行った。OECD GLP 文書及び過去に OECD に提出している化学物質 GLP の英訳文書で使用されている英訳用語と整合するよう英訳を行った。

5. 関係省庁・機関の定例打合せ

化学物質 GLP 制度を運用する関係省庁及び関係機関の定例打合せにおいて、開催準備（日程調整、会議 URL の提供等）、資料の作成、議事録の取りまとめ等を行った。

6. まとめ

OECD における MAD の取り組みの中で、加盟各国における GLP 適合性が確認され、その信頼性が保証されていることが、試験成績の相互利用を可能にする土台となっている。信頼性の保証にあたっては、確認を行う当局によらず、同じ確認結果が出ることが重要である。その手順および共通理解を定めたのが OECD GLP 文書であり、加盟各国はこれに整合のとれた国内規程を定め、信頼性の保証に努めている。

日本の化学物質 GLP は国際的にみても複雑な運用体制であり、他の多くの国には無い、「監視当局間の同一性確保」という課題がある。1つのプログラム内で、監視当局によらず同じ確認結果が得られることを保証するために、前回現地評価から様式の統一など多くの同一性確保が進められてきた。令和 2 年度業務を踏まえ、指摘区分の差異や教育訓練などについては、同一性確保・充実が図られた。

一方で、近年公開された OECD GLP 文書では、データインテグリティの導入や QA の改正がされており、継続的に検討する必要がある。

今後の化学物質 GLP の在り方を検討するうえで、これらの現状を踏まえて、さらなる信頼性の向上に向けた取り組みを進めていくことによって、国際的な信頼をより一層得ることができると考える。

以上