



第23回GLP研修会

平成29年9月11日東京
平成29年9月15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紹介することで、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。

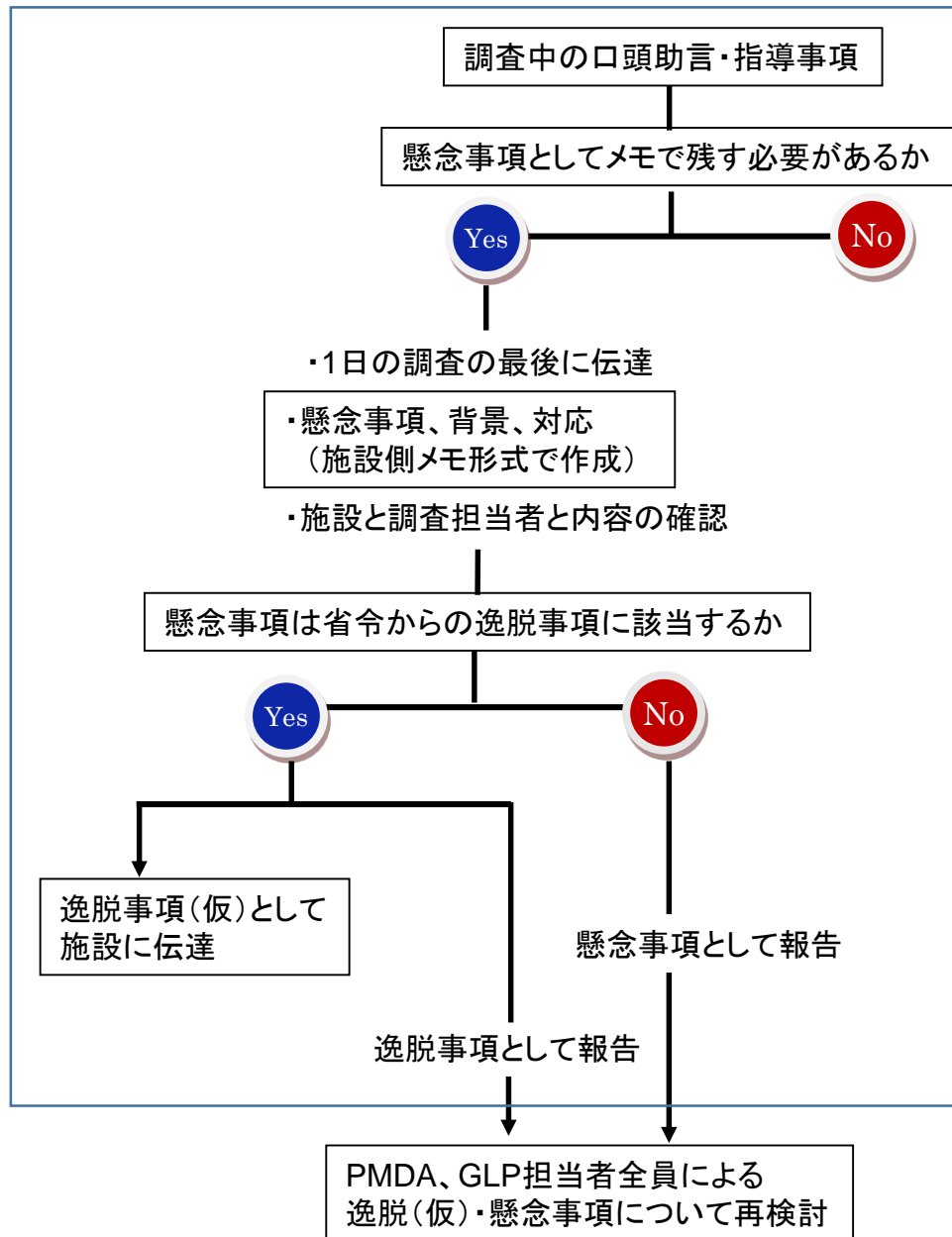
施設により運用状況は一様ではないが、共通する内容があれば、必要に応じ参考としていただきたい。

紹介する逸脱事項

➤2016年8月～ 2017年7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」を紹介する。

➤調査を実施した施設数	16	施設
医薬品・医療機器・再生医療同時	1	施設
医薬品・医療機器同時	2	施設
医薬品のみ	11	施設
医療機器のみ	2	施設
全ての施設が「適合」		
➤逸脱事項が発出された施設数	7	施設

逸脱事項の発出過程の概略(実地調査中)



逸脱事項発出事例

逸脱事項

- ◆ コンピュータシステムを含む機器の導入や更新時に行われるバリデーションについて、① 運営管理者が確認をしていなかった、② 信頼性保証部門による調査が実施されていないかった。

背景

- ◆ コンピュータシステムを含む機器の導入あるいは更新時に、外部業者によるバリデーションが行われ、機器管理責任者によりバリデーションに関する計画書及び報告書が作成されていたが、① 運営管理者は当該報告書を確認していなかった、② 当該報告書には信頼性保証部門責任者の署名がされていたものの、信頼性保証部門による調査は実施されていないかった。

判断の理由

- ◆ 運営管理者の確認については、機器管理責任者によるバリデーション報告書の提示とともに、「口頭での報告を受けており、運営管理者による確認の証跡を残していないだけである」と施設側は述べたが、署名等の記録を持って『確認』と考えることから省令第6条第5号からの逸脱と判断した。
- ◆ 信頼性保証部門の調査については、バリデーション報告書に署名をしているが、GLP試験で使用する機器等のバリデーションは、試験の信頼性に大きく関わるために信頼性保証部門による調査は必須と考えることから、省令第8条第1項第3号からの逸脱と判断した。

根拠となる条文

省令第6条第5号(運営管理者)及び関連通知

施設及び機器等が標準手順書及び計画書に従って使用されていることを確認すること。
第5号及び第6号には、施設、設備、機器……が、試験を適切に実施するために確保されていることの確認が含まれること。

省令第8条1第1項第3号(信頼性保証部門)

試験の信頼性を保証することができる適当な時期に、試験の調査を行い、……、当該調査の内容、結果……を記載した文書を作成し、署名又は記名押印の上保存すること。

逸脱事項

- ◆試験に使用するコンピュータシステムにおいて、仕様変更後のバリデーションは実施されていたが、実施項目に不足が見られた。

背景

- ◆温度測定システムの構成要素であるPCのリプレイスに伴う変更バリデーションにおいて、複数の温度センサーをまとめて点検をしていたため、各温度センサー番号とシステム上のチャンネル番号の一致性が確認されていなかった。
- ◆取り込まれた温度データを用いた計算値が、計算ソフトによって正しく算出されているか否かが確認されていなかった。

判断の理由

◆①各温度センサーが該当チャンネルに適切に接続されているか、②温度データとして取り込まれた値が計算ソフトウェアによって正しく計算されているか、の2点については試験責任者に確認の責務があると考え、省令第7条第7号からの逸脱と判断した。

根拠となる条文(試験責任者)

省令第7条第7号

試験責任は、試験の実施、記録等の管理に関する業務を行わなければならない。これには、使用されるコンピュータシステムが適切にバリデーションが実施されていることを確認すること。

逸脱事項

- ◆ 資料保存施設の移転に伴う資料移動について、試験関係資料の移動が適切に行われていることを確認するための、信頼性保証部門による調査が実施されていなかった。

背景

- ◆ 資料保存施設の移転があったことを踏まえ、資料の移動手順（キャビネットごと業者が移動）についてPMDAが調査をしたところ、資料保存施設管理責任者は、SOPに準じて実施した旨の簡便な報告書を作成していたものの、SOP通りに作業したことを示すワークシート等の記録は残していなかった。
- ◆ 信頼性保証部門の関与についてPMDAが調査したところ、当該作業中も作業後も特に調査は実施していなかった。このことに関して、施設側は移転後の定期的な施設調査時に本件に関する調査も同時に実施したと述べたが、この調査に関する記録類は残されていない。

事例 3

判断の理由

- ◆ 資料保存施設管理責任者に対しては、今回の移動の特殊性（保存資料をキャビネットに収納した状態でキャビネットごと業者が移動させた）を考慮すると提示された報告書の内容でもやむを得ないと考えが、本来は、作業記録あるいは内容物の確認記録が必要である旨を施設側に指導した。
- ◆ 一方、信頼性保証部門による調査に対しては、適切なタイミングで資料の移動に関する調査を実施していないことに加え、本件に関する調査記録を作成していなかった点で省令第8条第1項第3号からの逸脱事項と判断した。

根拠となる条文（信頼性保証部門）

省令第8条第1項第3号

試験の信頼性を保証することができる適当な時期に、試験の調査を行い、当該試験がこの省令の規定に従って行われていることを確認するとともに、当該調査の内容、結果……を記載した文書を作成し、署名又は記名押印の上保存すること。

逸脱事項

資料保存施設に必要な標準操作手順書が備え付けられていなかった。

背景

- ◆ 当該資料保存施設は、原則として資料保存施設管理責任者のみが入室可としており、資料保存の管理・事務作業は標準操作手順書の配置されている別フロアで実施する現状において、標準操作手順書を資料保存施設で参照する必要はなく配置も不要と判断していた。

判断の理由

- ◆ 何か理由があって、ある特定の場所にSOPが配置されないことは理解出来るものの、少なくとも同一区域内にはそこで使用されるSOPが配置されるべきであると判断し、省令第11条第2項からの逸脱とした。

根拠となる条文(標準手順書)

省令第11条第2項

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なければならない。

逸脱事項

- ◆ 一部の被験物質の保管において、容器に必要な表示が行われていなかった。

背景

- ◆ 被験物質は、名称・ロット等の必要事項を記入した管理票とともに保管されていたが、一部の被験物質では、最小(個別)包装単位での識別が可能な表示が何もないうまま、**大きな袋**のなかに管理票とともに保管されていた。さらに、管理票は袋から単独で持ち出され利用される状況にあった。

逸脱とした判断

- ◆ 被験物質と管理票が別々になると、被験物質の特定が出来なくなる可能性があることから、少なくとも最小包装単位での識別が可能な表示が必要と判断し、省令第13条第1項からの逸脱とした。

根拠となる条文(被験物質及び対照物質の取扱い)

省令第13条第1項

試験に従事する者は、被験物質及び対照物質について、必要な表示等により、また、…… ……、適切な管理を行わなければならない。

逸脱事項

- ◆生データとなるワークシート* 上に、記録されるべき試薬の添加量が記載されていなかった。また、記載されていないにもかかわらず、最終報告書にその添加量が記載されていた。

背景

- ◆復帰突然変異試験において、生データとなる「トツプアガー作製記録用紙*」上に記録されるべきアミノ酸の添加量が記録されていなかった。添加量が記録されていないにもかかわらず、最終報告書には、その添加量が記載されていた。

* 添加量を記録するワークシート(記録用紙)を使用

逸脱事項とした判断

- ◆試験従事者により生データとなるアミノ酸の添加量がトッパアガー作製記録用紙に適切に記録されていなかった点は、省令第16条第2項からの逸脱と判断した。

根拠となる条文(試験の実施)

省令第16条第2項

試験に従事する者は、全ての生データを、その記入者及び日付とともに、適切に記録しなければならない。

逸脱事項

- ◆試験責任者は、最終報告書に被験物質の安定性に関する情報を記載していなかった。

背景

- ◆被験物質の安定性に関する情報について、安定性が保証される条件を記載するのではなく、実際の保管状況である「室温に保存し、●●時間以内に投与に使用した」旨のみを記載していた。
- ◆施設側は、実際の保管状況を記載することで、省令を満たしていると考えていた。

判断の理由

- ◆省令条文は、被験物質の安定性を保証できる条件と実際の保管状況の記載を求めているものであり、実際の保管状況を記載するだけでは、省令第17条1項第5号の要求を満たしていないと判断した。

根拠となる条文(最終報告書)

省令第17条

試験責任者は……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。

第5号 被験物質及び対照物質に関する事項

第17条関連通知

エ② 第5号の「被験物質に関する事項」には、その名称、……投与条件下における安定性及び均一性

逸脱事項

- ◆ 毒性試験に使用されるコンピュータシステムを廃棄するために生データの定義を変更したが、資料保存施設に保存されていなかった生データの写しを元に作成していた。

背景

- ◆ 当該コンピュータシステムの運用当時は、生データを記録メディア（CD-R）中の電磁記録と定義し、当該記録メディアを資料保存施設管理責任者の下で保存。生データのバックアップは他の記録メディア（MO）の電磁記録と定義し、施設管理しているサーバ室内耐火金庫にシステム管理責任者の下で保管していた。
- ◆ システム廃止の際、前述の生データの定義をCD-Rから外付けハードディスク内の電磁記録へと変更したが、実際はMOに記録された生データのバックアップからコピーし、定義変更が行なわれていた。

判断の理由

- ◆バックアップデータは適切な手順により生データに変更可能であることから、試験関係資料と同等の保管・保存が必要である。資料保存施設管理責任者の下で保存されていなかったバックアップデータを元に生データへ定義を変更することは、省令18条第1項からの逸脱と判断した。

根拠となる条文(試験関係資料の保存)

省令第18条第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。

逸脱事項

- ◆ 試験関係資料（共通資料を含む）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

- ◆ 一時保管資料について、資料保存施設への移管までの期間がSOPで明確にされていなかった。
- ◆ 運営管理者の一時保管庫に、5年以上前のGLP会議記録、機器管理記録等のGLP関連書類が複数保管されていた。
- ◆ GLP調査の調査対象試験とした複数の試験で試験関係資料が特別な理由もなく1年以上も一時保管庫に置かれたままになっていた。

判断の理由

- ◆ 資料の資料保存施設への「適切な時期の移管」については、施設の運用状況や資料の特性により異なるため、具体的な期間をあげて示すことはできないが、今回の例では、一時保管庫で管理しておく必要のない資料が長期間置かれている状況が省令第18条1項からの逸脱と判断し改善を求めた。

根拠となる条文(試験関係資料の保存)

省令第18条第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。

省令第18条第1項関連通知

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。

事前質問に対する回答

1. 複数場所試験における情報伝達体制の 運営管理者の確認について

質問

改正GLP解説では、第19条関係の通知ア④について「運営管理者によって確立された関係者間での試験関連情報の伝達方法は、あらかじめ合意の上、文書化しておくべきである。」とされているが、合意した内容を文書化する1つの方法として試験計画書に記載することでも問題ないか。

1. 複数場所試験における情報伝達体制の 運営管理者の確認について

回答

運営管理者によって確立された伝達方法を文書化する手段は特に問わない。

2. 最終報告書の訂正手続きについて

質問

最終報告書に記載された被験物質の名称が変更となり、最終報告書を訂正することとなった。試験責任者が「最終報告書の訂正書」ですべての被験物質名を訂正後の名称に読み換える旨の記載をした場合、最終報告書の一部である信頼性保証陳述書にも変更の影響が及ぶ場合がある。信頼性保証部門責任者は元の信頼性保証陳述書を訂正する必要ないと考えてよいか。ただし、最終報告書の訂正書の調査は行い、それに対する信頼性保証陳述書は作成する。

2. 最終報告書の訂正手続きについて

回答

差し支えない。

3. 品質確認の段階で染色スライドの 保存について

質問

所見を得るための顕微鏡観察を開始する前に
行うスライドの品質確認において、不良（目的組
織がない、薄切ムラ、汚れ、傷等）と判断された場
合は、不良の判断とその理由を記録すれば、当
該標本を保存する必要がないと考えてよいか。な
お、品質確認を鏡検者（病理所見診断者）が実施
する場合は、所見のための観察とは区別して記
録することをSOPで明確にする。

3. 品質確認の段階で染色スライドの 保存について

回答

病理組織学的所見と品質管理のための鏡検が区別され、かつ、それが品質管理の過程でのスライドの場合、当該スライドを「保存する」あるいは「保存しない」は施設で予め決めておくことで良い。

4. 保存標本の廃棄にともなう最終報告書の訂正について

質問

最終報告書に生データ及び標本の保存期間を記載しているが、保存期間中に標本類が品質変化をきたし、その品質から見て再分析することが意味をなさないと判断され、廃棄処分とする場合において、廃棄日、廃棄理由等の記録を保存すれば、最終報告書の訂正は必要ないと考えてよいか。

4. 保存標本の廃棄にともなう最終報告書の訂正について

回答

最終報告書の訂正は特に求めない。

5. 医療機器生物学的安全性試験における抽出温度の最終報告書の記載方法について

質問

医療機器の生物学的安全性試験における抽出温度の範囲は、試験法ガイドラインにより $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、 $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $70 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $121 \pm 2^{\circ}\text{C}$ と厳格な許容幅で規定されているが、最終報告書の抽出温度の記載は規定の範囲内にあった旨を記載することでよいか。

5. 医療機器生物学的安全性試験における抽出温度の最終報告書の記載方法について

回答

実測値を記載するか否かは施設側の判断に委ねる。但し、医療機器の生物学的安全性試験において、被験物質の抽出温度の管理は重要である。管理された抽出温度が連続的に記録され、その記録が生データとして保存され、かつ設定された温度の範囲内で抽出されたことが確認できる方法を標準操作手順書等に定める必要がある。また、逸脱があった場合は、その範囲(温度、期間)を最終報告書に記載する。

6. 最終報告書原本(紙媒体)の電磁的媒体への 取り込みについて

質問

最終報告書の原本(紙媒体)を電磁的媒体に取り込み、新たな原本とすることは差し支えないか。

6. 最終報告書原本(紙媒体)の電磁的媒体への 取り込みについて

回答

真正性、見読性及び保存性が確保されている限り
差し支えない。

7. PMDAによる任意調査について(1)

質問

新制度では、GLP適合確認書の有効期間内におけるPMDAによる任意の調査が可能となったが、任意調査を可能とした理由は何か。

7. PMDAによる任意調査について(1)

回答

従前より「厚生労働省が実施するGLP実地調査の実施要領*」が定められており、あるGLP適用試験に対してその信頼性等を確認する必要があると考えられた場合には、厚生労働省が主体となって調査ができることとなっている。その一方で、PMDAは、その独自事業として「施設に係るGLP適合性調査」を実施しており、適合と判断された施設には「適合確認書」を発行している。新制度においては、この適合確認書を発行する組織の責任として、適合確認書が発行された施設にGLP適合に関する疑義があれば、自ら調査し、必要な場合には適合確認書の取り消しを行えるよう、任意調査の実施を明確にした。

*厚生労働省が実施するGLP実地調査の実施要領」(平成17年8月5日薬食審査発第0805003号及び平成17年7月15日薬食審査発第0715003号)

8. PMDAによる任意調査について(2)

質問

新制度では、PMDAへの通報などを根拠に、GLP適合確認書の有効期間内におけるPMDAによる任意の調査が可能となったが、委託試験においてGLPあるいは科学的に明らかな疑義が生じた場合、試験の委受託関係にあるスポンサーからも委託先での試験について申し立てすることは可能か。

8. PMDAによる任意調査について(2)

回答

GLP上の問題であれば、誰でも申し立ては可能である。但し、任意調査は当事者間(委託者と受託者)の問題を解決するために設けた制度ではないことの配慮が必要である。

ご清聴ありがとうございます。