



第24回GLP研修会

平成31年1月21日 東京
平成31年1月25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

➤2017年8月～ 2018年8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 31 施設

医薬品・医療機器・再生医療同時 13 施設

医薬品・医療機器同時 3 施設

医薬品のみ 12 施設

医療機器のみ 3 施設

➤逸脱事項が発出された施設数 12 施設

➤不適合試験が見られた施設数 1 施設

➤評価結果

全ての施設が「適合」(検討中の1施設を除く)

事例 1

逸脱事項

- ◆ 一時保管中の試験関係資料が適切に管理されておらず、結果的に一部の試験において試験関係資料の散逸を招いた。

背景

- ◆ 進行中の試験資料は、試験責任者ごとに割り当てられた一時保管庫で施錠管理により保管されていたが、その鍵は、多くの職員が開錠番号を知るキーボックスで一括管理されていた。このような状況下で一部の資料が散逸した。

事例 1

判断の理由

- ◆ 散逸の原因は必ずしも明らかではないが、多くの試験従事者が試験責任者の一時保管庫にアクセス可能な状況下で資料の散逸が起きたていることから、資料の一時保管管理に問題があるとして、第7条第6号からの逸脱とした。

根拠となる条文

第7条(試験責任者)(医・機・再) 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6号 試験計画書、標本、……(中略)……文書(以下「**試験関係資料**」という。)を**適切に管理し**、試験終了後に試験関係資料を保存する施設(「資料保存施設」という。)に適切に移管すること。【薬食発第0613007号 記の1.(5)第7条関係】イ 第6号の「**適切に管理**」には、**試験中の試験関係資料の散逸、改ざん等を防ぐ方策を定めることが含まれること。**

事例 2

逸脱事項

- ◆ 保存すべき資料に不足があったにもかかわらず、試験関係資料が資料保存施設に移管されていた。

背景

- ◆ 試験データに関する一部の試験資料の所在が不明であることを試験責任者は認識していたにもかかわらず、いずれ見つかри、その際に追加保存すれば良いと考えて、不足の状態です試験資料を資料保存施設に移管していた。試験責任者はその後、事例1を知り、一時保管中に散逸したものと結論した。

事例 2

判断の理由

- ◆試験責任者の判断・対応も問題だが、原因は事例1と同じく、資料の一時保管管理に問題があるとして、第7条第6号からの逸脱とした。

根拠となる条文

第7条(試験責任者)(医・機・再) 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6号 試験計画書、標本、……(中略)……文書(以下「**試験関係資料**」という。)を**適切に管理し**、試験終了後に試験関係資料を保存する施設(「**資料保存施設**」という。)に**適切に移管すること**。【薬食発第0613007号 記の1.(5)第7条関係】イ 第6号の「**適切に管理**」には、**試験中の試験関係資料の散逸、改ざん等を防ぐ方策を定めることが含まれること**。

事例 3

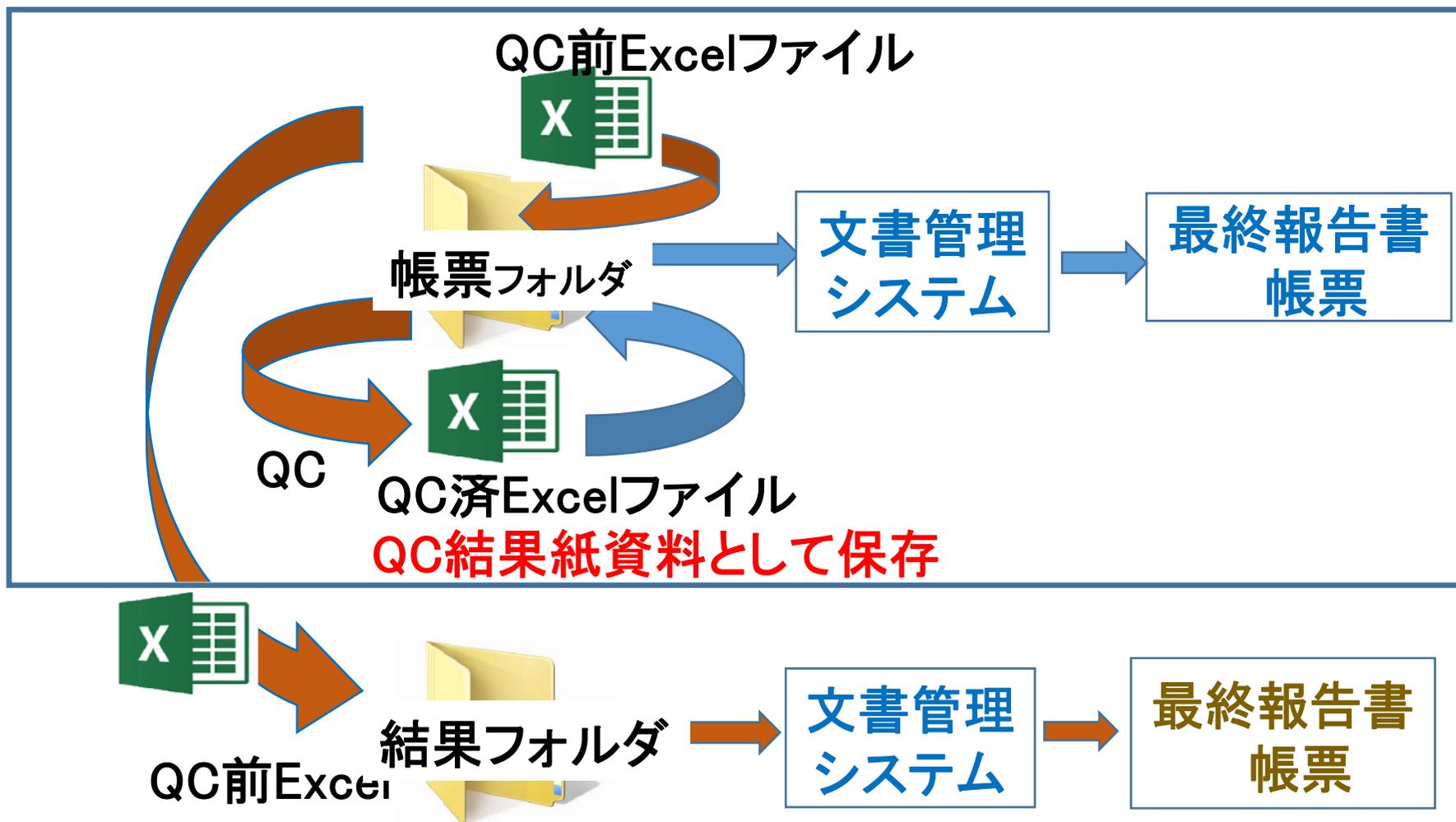
逸脱事項

- ◆ 最終報告書に添付する帳票について、その作成過程が適切に管理されていなかったため、一部の数値に齟齬が認められた。

背景

- ◆ 最終報告書(帳票)の数値とQC結果(試験ファイル中に保存)に齟齬が見られた。帳票の草案は生データをExcelシートに手入力し作成するものであり、試験ごとの「帳票フォルダ」に一時保管する手順であった(その後、QCチェックをして最終化)。しかし、当該試験の試験責任者は、閲覧用としてQC前のファイルを「帳票フォルダ」の近傍の別フォルダ(結果フォルダ)にも格納しており、このQC前のExcelファイルを最終化して、最終報告書を作成していた。

事例 3 背景-図



事例 3

判断の理由

- ◆帳票の作成過程、特に「帳票フォルダ」の管理に問題があると考え、第7条第6号からの逸脱とした。

根拠となる条文

第7条(試験責任者)(医・機・再) 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6号 試験計画書、標本、**生データその他の記録文書**、最終報告書及びこれらの変更又は訂正に係る文書(以下「試験関係資料」という。)を適切に管理し、試験終了後に試験関係資料を保存する施設(「資料保存施設」という。)に適切に移管すること。

事例 4

逸脱事項

- ◆一部のコンピュータシステムについて、必要なバリデーションが実施されていなかった。

背景

- ◆測定機器の導入時に必要な確認事項は、基本的に全て業者に一任し、その内容を施設側で確認をしていたが、付属のデータ処理用ソフトウェアのバリデーションが行なわれないうまま測定機器の据え付け作業が行なわれていた。

事例 4

判断の理由

- ◆ 当該ソフトウェアのバリデーションが未実施の状況で使用されていたことは機器が適切に配置されているとはいえないと判断し、第10条 第1項、及び試験責任者も機器のバリデーション状況を確認していなかったことから第7条第7号からの逸脱とした。

根拠となる条文

第7条(試験責任者)(医・機・再) 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7号 省略【薬食発第0613007号 記(5)第7条関係通知】のウ④ 試験に使用されるコンピュータシステムは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。

第10条 第1項(機器)(医・機・再) 試験成績の収集、測定又は解析に使用される機器、・(中略)・は、適切に設計され、十分な処理能力を有し、適切に配置されなければならない。

事例 5

逸脱事項

- ◆一部の試験において、特段の理由なく、調製済の被験物質が飼育室に長期間保管されていた。

背景

- ◆一部の被験物質（調製済製剤）の保管場所として、飼育室内の作業台車の上に置かれた蓋付容器を指定していた（保管期間は2週間）。容器には適切な識別表示、管理記録簿の用意等が行われていた。また、当該製剤は当日分の使い切りであり、その他の被験物質等を保管していなかった。施設は、室温で管理する投与物について、一定の環境で維持される飼育室が相応しいと主張した。

事例 5

判断の理由

- ◆ やむをえない状況を例外とし、被験物質や投与液の保管を目的として、動物飼育室内を利用することは第9第3項で求められている要求からの逸脱と判断した。

根拠となる条文

第9条第3項（試験施設）（医・機・再） 試験施設は、被験物質等の取扱区域、試験操作区域その他の試験を適切に実施するために必要な区分された区域を有しなければならない。

事例 6

逸脱事項

- ◆一部の機器において、試験を適切に実施するために必要な、保守点検作業の記録を残していなかった。また、当該機器の標準操作手順書に、保守点検作業の手順を記していなかった。

背景

- ◆ある測定機器の精度管理方法として、機器による計測値と目視で計った数値の比較を機器使用前に実施するとの説明を受けたが、調査の結果、当該点検記録を残していないことがわかった。また、SOPを確認したところ、計測機能の点検について規定が設けられていなかった。

事例 6

判断の理由

- ◆ 点検記録が残されていないこと、また、点検方法がSOPに規定されていないことは機器の精度管理からみて問題であり、第10条第3項及び第11条第1項第2号からの逸脱とした。

根拠となる条文

第10条第2項(機器)(医・機・再) 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。 同第3項 前項の保守点検、清掃及び修理を行った場合には、その日付、内容及び実施者を文書により記録し、これを保存しなければならない。

第11条(標準手順書)(医・機・再) 運営管理者は、次に掲げる事項に関する実施方法及び手順を記載した標準操作手順書を作成しなければならない。 同第1項第2号 施設設備又は機器の保守点検及び修理。

事例 7

逸脱事項

- ◆試験系を保管する保冷库について、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

- ◆試験系(菌株)を保管する超低温保冷库のSOPには、定期点検の方法が記載されていたが、規定された点検内容はバッテリーやファンモーターの交換等であり、機器付属の自記記録計(温度計)から発生する生データ(温度記録)の正確性の確認については言及していなかった。実際、記録計の校正も行われていなかった。

事例 7

判断の理由

- ◆「試験系を保管する保冷库の温度管理」という事情を鑑み、当該機器の管理状況は第10条第2項及び第11条第1項第2号からの逸脱とした。

根拠となる条文

第10条第2項(機器)(医・機・再) 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。【薬食発第0613007号 記の1.の(8)第10条関係通知】 第2項の「保守点検」には、標準操作手順書に従って定期的に実施されるテスト、校正、標準化等を含むものであること。

第11条(標準手順書) 運営管理者は、次に掲げる事項に関する実施方法及び手順を記載した標準操作手順書を作成しなければならない。同第1項第2号 施設設備又は機器の保守点検及び修理【薬食発第0613007号 記の1.の(9)第11条関係】 才 同項第2号の「機器の保守点検及び修理」には、・・(中略)・・校正及び標準化の方法・・(中略)・・を明記すること。

事例 8

逸脱事項

- ◆ 運営管理者は、標準操作手順書の配置場所を承認していなかった。

背景

- ◆ SOP配置は、GLP組織の一部である「SOP管理部門」により作成された「SOP配布場所一覧」に基づいて配布が行なわれていたが、当該一覧に運営管理者の関与（承認）がないまま実施されていた。

事例 8

判断の理由

- ◆ 運営管理者はSOPの作成に責任があると共に、配付先の決定にも責任を有する（配布場所の承認が必要）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

第11条第2項（標準操作手順書）（医・機・再）
運営管理者は、前項に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付けなければならない。

事例 9

逸脱事項

- ◆ 試験実施部門に配布された一部の標準操作手順書が、運営管理者の承諾無く廃棄されていた。

背景

- ◆ 当該施設のSOPには、「一次配置SOP」と「二次配置SOP」が存在した。「一次配置SOP」は運営管理者の管理の下に試験実施部門長に配布される。「二次配置SOP」は試験実施部門の長の裁量により、必要な場所に「一次配置SOP」をコピーして配置、また廃棄もできることになっていた。運営管理者は、SOPの新設・改正・廃止に伴う差替え実施については部門長より配布先の報告を受けていたが、部門長が業務の変更等により不要と判断した「二次配置SOP」の廃棄については運営管理者への報告が行なわれていなかった。

事例 9

判断の理由

- ◆「SOPの二次配置」(流動的に変化する業務に対応するため)と言う施設独自の運用は尊重するが、作業現場で使用されるSOP(写)は全て運営管理者の管理下に置かれるべきと判断し、第11条第2項からの逸脱とした。

根拠となる条文

第11条第2項 (標準手順書)(医・機・再) 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付けなければならない。

事例 10

逸脱事項

- ◆一部の試験において、被験物質の安定性に関する情報が入手されていなかった。

背景

- ◆被験物質の安定性に関して、試験委託者による「分析後1年を有効期限としている」との口頭説明を根拠に試験が実施されていた。

事例 10

判断の理由

- ◆被験物質の安定性に関する情報は不十分であり、第13条第1項からの逸脱とした。

根拠となる条文

第13条第1項（被験物質及び対照物質の取扱い）（医） 試験に従事する者は、被験物質及び対照物質について、その特性及び安定性の測定、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 11

逸脱事項

- ◆一部の試験において、被験物質の安定性に関する情報が入手されていなかった。

背景

- ◆被験物質の安定性に関する情報の正確性（若しくは、根拠の有無）に懸念がある試験が複数見られた。施設側は、「被験物質に関する情報提供フォーマット」を試験委託者に提示し、該当する箇所を記入してもらうことで安定性情報を入手していると考えていたため、誰の責任の下で当該情報を記入しているか、安定と判断している根拠資料があるか、などの追求までは至っていないと説明した。

事例 11

判断の理由

- ◆安定性情報について、施設側が用意したフォーマットに「室温にて安定」などと記載されているのみでは、安定性に関する情報が不足していると判断し、医薬品省令第13条第1項からの逸脱とした。

根拠となる条文

第13条第1項(被験物質及び対照物質の取扱い)
(医) 試験に従事する者は、被験物質及び対照物質について、その特性及び安定性の測定、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 12

逸脱事項

- ◆資料保存施設から一部の試験関係資料が長期間貸し出されていた。

背景

- ◆PMDAによるGLP適合性調査の準備のため、調査対象となる全試験の試験関係資料を資料保存施設から貸出し、関係部門の職員がアクセス可能な状況で一時保管していた。また、SOPに貸出期間の上限の定めがなく、実際5ヶ月間もの長期にわたり、貸出が許可されていた。

事例 12

判断の理由

◆GLP省令には貸出期間に関する規定はないものの、特段の理由なく5カ月間もの長期間貸し出されていたことは、保存資料の適切な管理とは言えず、第18条第1項からの逸脱とした。

根拠となる条文

第18条第1項（試験関係資料の保存）（医、機、再）**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。**

事例 13

逸脱事項

- ◆ 試験主任者は試験場所で作成された計画書に従い試験を実施していたが、当該計画書に対する試験責任者の承認を得ていなかった。

背景

- ◆ 海外にある施設を試験施設、調査対象施設を試験場所としてTK測定が実施された。試験場所はスポンサーとの委受託契約を締結していたため、サンプル受領以外は試験施設と直接連絡を取っていなかった。試験計画書は試験場所選定よりも先に作成されていた。試験場所はTK測定計画書(案)をスポンサーを介して試験施設に送り、試験計画書の変更手続きにより試験責任者の承認をえる手順を考えていたが、試験場所に試験計画書の変更書(写)は届かず、試験責任者による承認のないままで、TK測定を実施した。

事例 13

判断の理由

- ◆試験場所と試験施設とで十分な連絡体制が確保されておらず、具体的なTK測定方法が試験計画書に記載されないままTK測定が実施されたことは、試験主任者の試験計画書の確認が不十分であると判断して、第19条第3号からの逸脱とした。

根拠となる条文

第19条第3号(試験主任者)(医・機・再) 試験主任者については、第七条の規定を準用する(以下略)。

第7条第1号(試験責任者) 各試験がこの省令、標準操作手順書及び試験計画書に従って行なわれていることを確認すること。

事前質問に対する回答

1. 最終報告書の訂正を行なった場合の試験責任者のGLP適合陳述書の作成の要否について

質問

GLP適合陳述書を最終報告書の一部として組み入れている試験において、後日最終報告書の訂正を行なった場合には、最終報告書の訂正書にもGLP適合陳述書を組み入れる、あるいは添付する必要があるか。

1. 最終報告書の訂正を行なった場合の試験責任者のGLP適合陳述書の作成の要否について

回答

最終報告書の訂正が行なわれたという理由のみで、別途作成する必要はない。

2. 探索的パラメータの測定・検査の取り扱いについて

質問

GLP試験で採取したサンプルを用いて毒性評価に関係のない探索的パラメータを測定・検査する場合、GLP試験の中で当該部分のみGLP非適用として測定・検査を実施することは可能か。それとも、GLP試験とは別のGLP非適用試験に移管して、実施する必要があるか。

2. 探索的パラメータの測定・検査の取り扱いについて

回答

毒性評価に関係のない探索的パラメータ測定をする場合は、試験計画書及び最終報告書に「サンプルの一部がGLP非適用試験に移管される」あるいは「された」ことを記載のうえで、当該GLP試験とは別のGLP非適用試験として測定することが望ましい。

3. 試験終了後の再統計解析について

質問

最終報告書に記載した統計解析方法とは異なる方法で再解析する場合、新たに試験計画書を作成して対応することで問題ないか。

再解析の結果、有意差が変わり、結果考察が変わった場合、先に実施した試験の最終報告について訂正する必要があるか。

3. 試験終了後の再統計解析について

回答

新たに試験計画書を作成することで問題ない。

先に実施した試験の最終報告書の訂正はすべきでない。

4. 被験物質の保存について

質問

被験物質の保存について、対象は「4週間以上にわたる試験に用いる被験物質」とされているが、以下のような場合には保存は不要と考えてもよいか。

①テレメトリー試験を用量漸増で3用量、休薬期間を2週間として実施すると、動物の初回投与から最終観察までの期間は4週間を超えるが、用量ごとの評価期間は24時間程度であり、4週間に満たないため不要と考えてよいか。

②2週間反復投与毒性試験で雄と雌の試験期間をずらして実施する場合、被験物質を使用している期間は4週間を超えることもある。但し、それぞれの評価期間は4週間に満たないため、不要と考えてよいか。

4. 被験物質の保存について

質問

③胚・胎児発生毒性試験において、妊娠動物の投与期間は2週間以内である。しかし、交配期間(例えば3週間)を加えた場合、被験物質を使用している期間は4週間を超えるが、各動物の評価期間は2週間であり、4週間に満たないため、不要と考えてよいか。

4. 被験物質の保存について

回答

「4週間以上にわたる試験」とは一つの試験計画書の下での投与開始から動物観察終了までを意味するため、いずれのケースも保存が必要である。但し、②のケースで雌雄が別試験として実施された場合は保存しないことで問題ない。

5. 運営管理者が交代した際の信頼性保証部門責任者と資料保存責任者の指名について

質問

運営管理者が交代した際に、前任者が指名した信頼性保証部門責任者と資料保存施設責任者に継続してその職務を委任する場合、新たに指名書を発行する必要があるか。

5. 運営管理者が交代した際の信頼性保証部門責任者と資料保存責任者の指名について

回答

指名書をあらためて発行する必要はない。

6. 市販の既承認医療機器を被験物質とする際の特性・安定性の確認について

質問

市販の既承認医療機器を被験物質とする際は、当該製品の特性や安定性の根拠となる諸情報を特性・安定性測定に代えることは可能か。

6. 市販の既承認医療機器を被験物質とする 際の特性・安定性の確認について

回答

既承認医療機器を被験物質として用いる場合に限らず、被験物質の特性や安定性は信頼性の担保された根拠資料(情報)を確認することによって、特性や安定性測定に代えて差し支えない。なお、根拠資料、確認事項及びその記録は試験関係資料として保存する必要がある。

ひとは自分に都合が良い結論に
魅力を感じる

ご清聴ありがとうございます。