

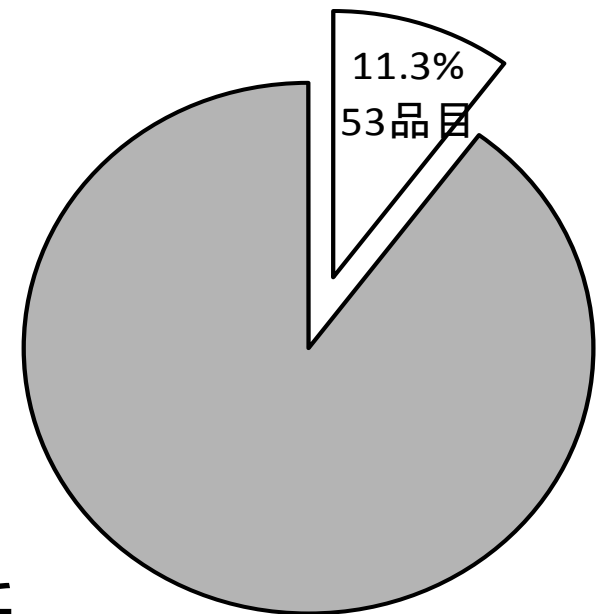
信頼性調査における 問題事例解説

(独)医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部

非臨床試験に係る調査で認められた問題事例

平成23年9月から平成24年8月に
適合性書面調査が終了した品目の
うち、11.3%の品目で、試験成績の
信頼性に関する問題が認められ、
再試験・追加試験の実施、申請資料
の一部削除あるいは修正等が行われた

再試験、申請資料の一部削除
あるいは修正等



H23.9～H24.8
一次記録(生データ)のチェックを
行った467品目について集計

どこで問題が起こるのか？①

【体制面から考える】

申請者の問題か？

- ・根拠資料に対する理解不足
- ・申請資料作成上のミス・不備

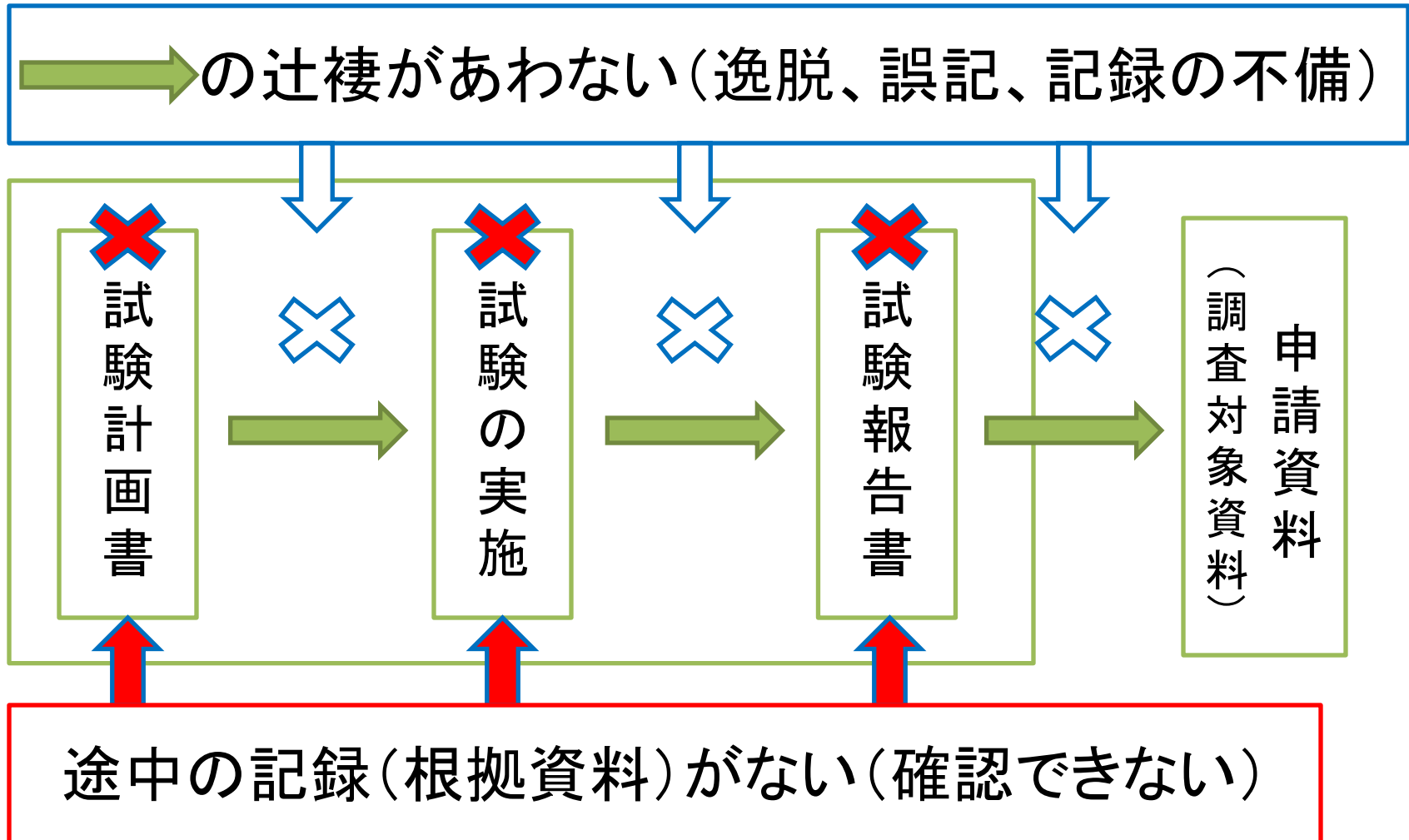
試験施設の問題か？

- ・根拠資料の保存
- ・手技的問題
- ・記録上のミス・不備・未作成

両者の問題か？

どこで問題が起こるのか？②

【試験の流れから考える】



調査で認められた事例①

— 試験計画に関する記録がない —

— 試験計画に関する記録がない —

背景

承認申請のために計画された試験ではない

試験施設が小さいため、試験方法等は口頭で伝達している

過去に実施した試験と同じ内容のため、試験方法については実施者が習熟している

承認申請のために計画された試験ではない

➤ 薬事法施行規則第43条(信頼性の基準)

申請資料は、これを作成することを目的として行われた調査または試験において得られた結果に基づき正確に作成されたものであること

試験施設が小さいため、試験方法等は口頭で伝達している

過去に実施した試験と同じ内容のため、試験方法については実施者が習熟している

- 試験の計画には、試験方法だけでなく検体数、被験機器・使用機器を特定するための情報も含まれる
- 伝達ミスの可能性、試験実施者の退職や異動

試験の再現性がない、再構築が不可能

試験計画についても、文書化・保存しておくこと

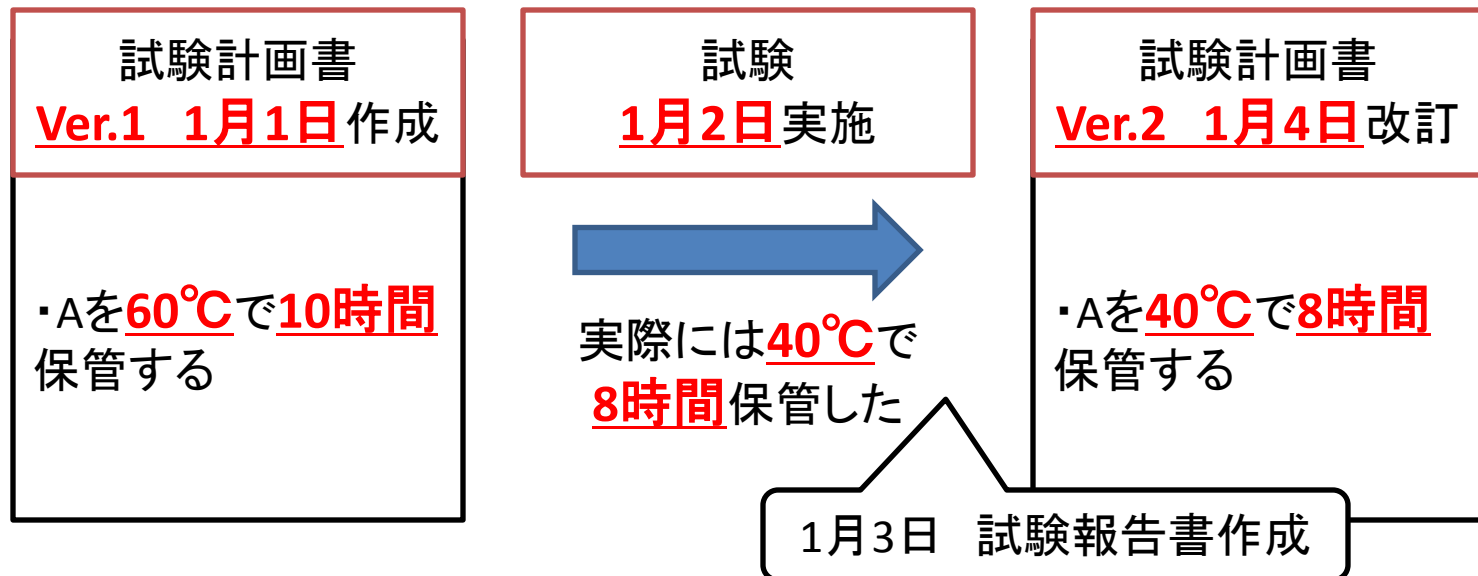
調査で認められた事例②

— 試験計画書が試験終了後に
改訂されている —

試験計画書が試験終了後に改訂されている

- 試験終了後に、実際に実施した方法にあわせて試験計画書を改訂している例がみられた
- 試験計画書はその名の通り、試験の計画を文書化したものであり、仮に計画通りに行われなかった場合でも試験終了後に改訂する必要は無い

例えば・・・



試験計画書と異なる方法で 試験を実施した場合の対応

- 試験終了後に試験計画書を改訂することは適切ではなく、試験計画書と異なる方法で試験を実施した場合は逸脱事項として、試験報告書等の中に記録しておくべきである
- また、当初の計画と異なる方法・評価を行った場合は、変更による試験結果あるいは評価への影響を考察しておくことが必要となる

調査で認められた事例③

— 根拠資料が提出できない —

根拠資料とは

- 根拠資料とは、試験に関わるすべての記録のことをいう
- 試験結果については、一次記録(生データ)にあたるもの
=最初に印字されたもの
- 手書きの紙記録、機械測定による電磁的記録等、その記録の種類については様々なものがあり、手書きの紙記録に限定しない
- 試験結果の一次記録(生データ)に求められることは、試験時に発生した記録であること、試験後に容易に変わることのないこと、変わった場合に追跡が可能であること等が挙げられる

— 根拠資料が提出できない —

背景

- 古い試験のため、生データは既に廃棄してしまった
- 施設移転等により資料を移動する際に紛失してしまった
- データを保存していたハードディスク等の故障により、破損してしまった

廃棄、紛失、破損

- 試験委託先の規定により、生データを開示してもらえない
- データはあるが、ファイルを開くためのソフトウェアを廃棄してしまった

データの見読性の不保持



どのような対策が必要・・・？

廃棄、紛失、破損

- 試験結果の意義、用途についての十分な検討
- 承認申請に必要とされる「根拠資料」についての理解
- データのバックアップ体制の構築

データの見読性の不保持

- 見読性が保たれているかについての定期的な確認
- 試験委託先との契約時における十分な協議

調査において確認する根拠資料とは・・・(1)

申請資料

試験結果1.〇〇〇〇

試験結果2.〇〇〇〇

試験結果3.〇〇〇〇

試験結果4.〇〇〇〇

原則として、調査対象資料における
試験結果の根拠となった記録の
提出が必要となる

その他、実際の試験が、設定した試験条件に従って実施されたか否かを確認できる根拠資料が必要となる

例)

「被験機器に〇〇℃の条件で〇〇時間〇〇Nの力を加えた」

→その条件で試験が実施されたことを示す記録

「被験機器を動物体内に埋植し、一定期間の後取り出し、引張強度を測定した」

→埋植術実施の記録、埋植期間を示す記録

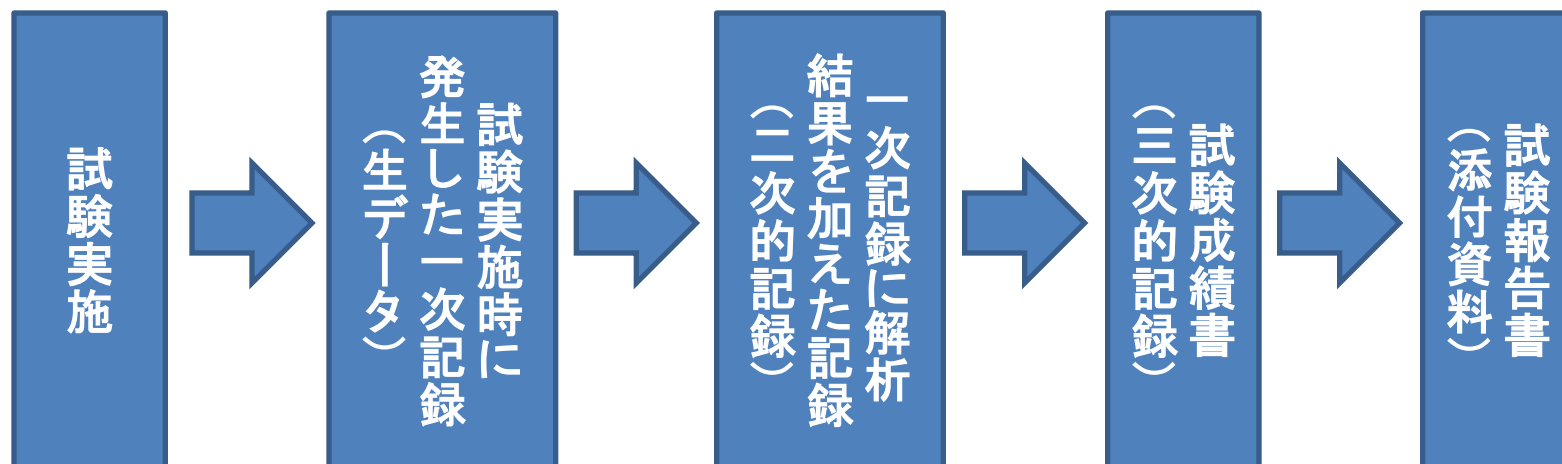
「〇〇℃で〇〇日間加速劣化させた被験機器に対して試験を実施した」

→その条件で加速劣化の処理が行われたことを示す記録

調査において確認する根拠資料とは・・・(2)

試験実施時に発生した記録から二次的記録、三次的記録が作成されている場合は、それらの記録についても調査時に提出をお願いしています

例えば、こういう例



よくある根拠資料の誤認識

- 試験を外部に委託している場合、調査時に委託先から提出された試験報告書のみが根拠資料として提出されることがある

この場合、委託先から提出された
試験報告書のみが根拠資料といえる？

NO!

調査時には、試験報告書の根拠となった
資料についても確認を行います

根拠資料を紛失・破棄した場合

- いつ、何を、どのような経緯で紛失・廃棄したのか確認する
- 現存する記録で試験成績を遡って再構築可能か
- 紛失・廃棄の範囲の特定（一部の記録かすべての記録か）
- 紛失・廃棄による影響の範囲の確認（他の申請資料にも影響を及ぼす可能性があるか）

これらの確認と並行して、速やかに
PMDA信頼性保証部へ報告を！！

調査で認められた事例④

— 根拠資料(生データ)から
必要な情報が読み取れない —

— 根拠資料(生データ)から必要な情報が読み取れない —

AAAA性能試験

試験実施日: _____

試験実施者: _____

被験機器ロットNo. _____

測定機器: ○○○(S/N _____)

▲▲▲(S/N _____)

試験条件: _____

試験結果

いつ実施した試験かわからない→
きちんと試験スケジュールに沿った試験か？

試験の実施者がわからない→
実験者の適切性、試験に対する責任は？

被験機器がわからない→
いったい何の試験？

使用機器がわからない→
校正記録と紐付できる？

試験条件がわからない→
温湿度、時間等、試験条件を設定して
いる試験は条件を満たしていることをど
うやって確認する？

調査で認められた事例⑤

— 試験に使用された測定機器の
特定ができない —

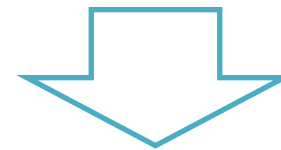
— 試験に使用された測定機器の 特定ができない —

- 根拠資料(生データ等)から、試験に使用した測定機器を特定する情報が確認できない

AAAA性能試験
試験実施日: _____
試験実施者: _____
被験機器ロットNo. _____
測定機器: ○○○ (S/N _____)
 ▲▲▲ (S/N _____)
試験条件: _____

試験結果

型式まで記録があっても、
製造番号や管理番号等の個々の機器を特定するための情報が
ない



提出された校正記録が試験に
使用された測定機器のもので
あるか否かがわからない

測定機器の特定

- 根拠資料(生データ等)から、試験に使用した測定機器の情報が読み取れない



これを使うのが当たり前と
思っていたから、測定機器の
特定なんてしていない…
どう説明すればいいんだらう？



「これを使うのが当たり前」を
記録に残すことが重要

測定機器の特定

原則として、根拠資料(生データ等)に測定機器を特定するための情報についても記録を残すこと

ただし…

この測定に使用できる機器を1つしか所有していない

測定機器の使用記録を残して
いて試験番号等から紐付
ができる

測定機器の管理台帳等を
提出する

使用記録を提出する

このように、試験施設の事情、試験資料の構成等から、根拠資料をもとに校正記録との紐付を説明することは可能である

調査で認められた事例⑥

- 測定機器の校正・点検等の記録を
確認できない —

— 測定機器の校正・点検等の記録を 確認できない —

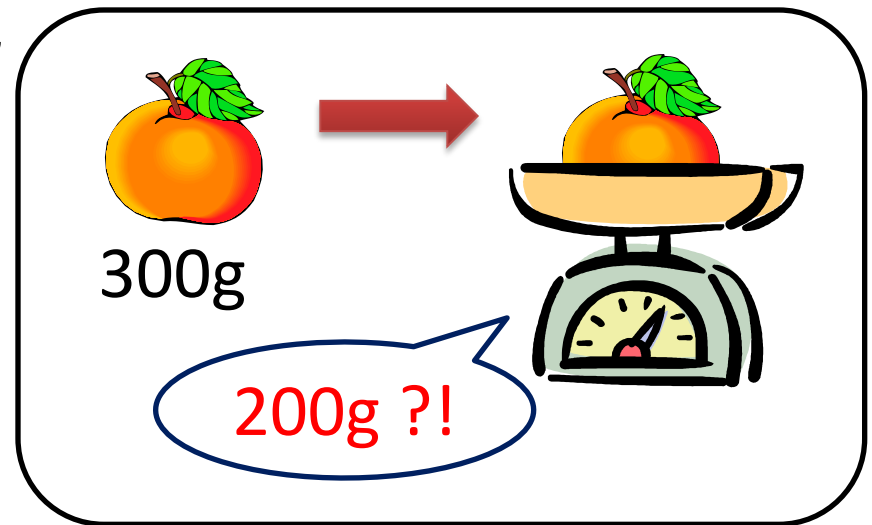
背景

- 校正等が必要な機器にも関わらず、校正を実施していない
- 校正記録を廃棄してしまった、あるいは、使用時点検をしているが記録は残していない(根拠がない)等

適切な測定機器により得られた結果かどうか確認できない

→ **結果の正確性** に疑義

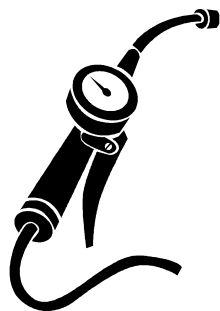
試験の根幹





測定機器の適切性を証明するために
試験実施時に有効な校正・点検等の
記録を保存する必要がある

適切に管理(校正・点検)された測定機器により
得られた結果であることを客観的に示せること



調査で認められた事例⑦

— 被験機器を特定する記録を
確認できない —

— 被験機器を特定する記録を 確認できない —

どの被験機器に対して試験が行われたか、
根拠資料に記載されていない

例えば・・・

- 被験機器と対照機器による比較試験
- 複数のタイプの被験機器に対する同時試験

試験結果の紐付けができない



試験として成り立たない

試験結果のみならず、何に対して行われた試験か
についての記録が必要

調査で認められた事例⑧

— 不適切な根拠資料の記録 —

生データの不適切な訂正処理

AAAA性能試験

試験実施日: _____

試験実施者: _____

被験機器ロットNo. _____

測定機器: ○○○ (S/N _____)

▲▲▲ (S/N _____)

試験条件: _____

試験結果

	40000	
	30000	

訂正処理として、もともとの結果に二重線を引いて、その付近に異なる値等を記入している例がある

この訂正方法で大丈夫……？

生データの不適切な訂正処理

AAAA性能試験
試験実施日：_____
試験実施者：_____
被験機器ロットNo._____
測定機器：○○○(S/N_____)
 ▲▲▲(S/N_____)
試験条件：_____

試験結果

	40000	
	30000	

この訂正方法では、必要な情報が網羅されているとは言えない

- ✓ いつ、誰が訂正したものか不明
- ✓ 訂正した理由が不明
- ✓ もとの記載が誤りで訂正後の記載が正しいといえる根拠がない

いつ訂正されたものかわからない→改ざんの疑い
訂正根拠がわからない→ねつ造の疑い

これらの問題を発生させないためにも、
生データの適切な訂正処理の手順を定める必要がある

調査で認められた事例①

- 生データを記録する際、ブランクの様式ではなく他の品目の試験結果が記入された生データ記録用紙をコピーし、赤ペンで修正しながら記録していた

過去の試験記録

AAAA性能試験
試験実施日:2010年2月2日
試験実施者:PMDA太郎
被験機器ロット:No.1
測定機器:○○○(S/N 1234)
 ▲▲▲(S/N 5678)
試験条件:××N
試験結果
Sample 1 100.1
Sample 2 100.2
Sample 3 100.3



AAAA性能試験の結果もあるけど、赤字で消しておけばわかるよね

BBBB
AAAA性能試験
試験実施日:2010年2月2日
試験実施者:PMDA太郎 MHLW花子
被験機器ロット:No.1 2
測定機器:○○○(S/N 1234)
 ▲▲▲(S/N 5678)
試験条件:~~××~~N
試験結果 ■■■
Sample 1 ~~100.1~~ 100.4
Sample 2 ~~100.2~~ 100.5
Sample 3 ~~100.3~~ 100.6

今回もAAAA性能試験と同じ方法だから、AAAA性能試験の記録を書き換えてそのまま使おう

調査で認められた事例①

- 生データを記録する際、ブランクの様式ではなく他の品目の試験結果が記入された生データ記録用紙をコピーし、赤ペンで修正しながら記録していた

AAAA性能試験

試験実施日:2010年2月2日

試験実施者:PMDA太郎

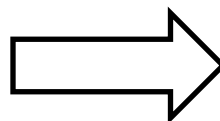
被験機器ロット:No.1

測定機器:〇〇〇(S/N 1234)

▲▲▲(S/N 5678)

試験条件:××N

試験結果



BBBB

AAAA性能試験

試験実施日:2010年2月2日

試験実施者:PMDA太郎 MHLW花子

被験機器ロット:No.1 2

測定機器:〇〇〇(S/N 1234)

▲▲▲(S/N 5678)

試験条件:××N

**記載ミス、データの混在・取り間違い、試験結果への影響
(前のデータが残っているため、工程を飛ばしてしまっても
気付かない)、チェック漏れの危険性の増加、・・・etc
様々なリスクが考えられる**

調査で認められた事例②

- 実施日の異なる複数の試験結果を1つの記録用紙に記録していたが、それぞれの試験がいつ実施されたものか、記録から確認することができなかった

AAAA試験
試験実施日：2010年2月2日、2010年3月3日
実験室内温湿度：22.2°C、45.0%
試験実施者：PMDA太郎
被験機器ロット：No.1
試験結果

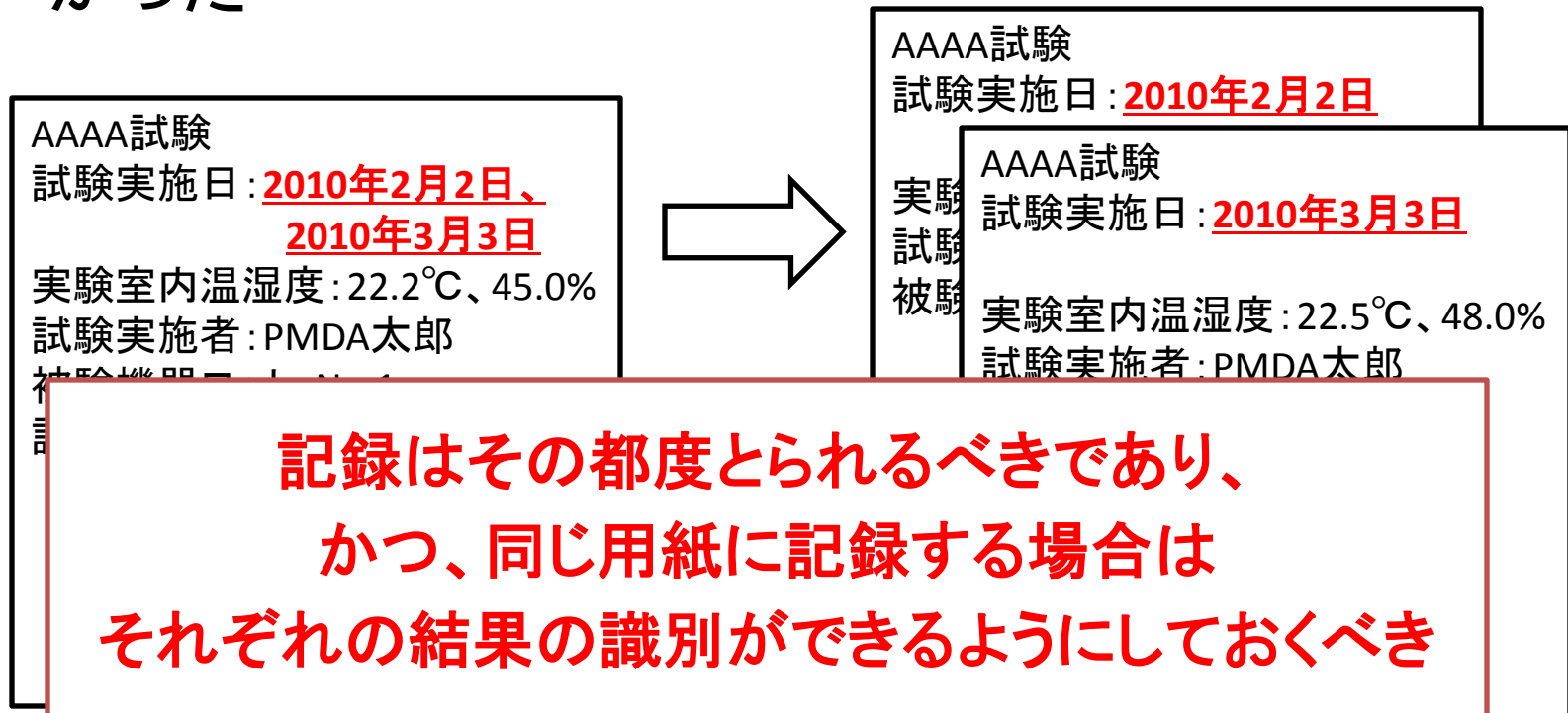
	No.1	No.2
外観	適	適
漏れ	適	適

温湿度も全く同じ…？

それぞれの試験がいつ
実施されたものか、
記録から確認することが
できない

調査で認められた事例②

- 実施日の異なる複数の試験結果を1つの記録用紙に記録していたが、それぞれの試験がいつ実施されたものか、記録から確認することができなかった



調査で認められた事例③

- 生データに「不適」と記録されていたが、申請資料では「適」と判定されており、結果に齟齬がみられた
- 調査時に申請者に照会したところ、生データの方が間違いだとして生データが訂正された

AAAA試験
結果 適

申請資料

AAAA試験
結果 不適

生データ



生データの方が間違いだったので
生データを訂正しました

AAAA試験
結果 適

申請資料

AAAA試験
結果 ~~不適~~ 適

生データ

調査で認められた事例③

- 生データに「不適」と記録されていたが、申請資料では「適」と判定されており、結果に齟齬がみられた
- 調査時に確認したところ、生データの方が間違いだとして生データが訂正された

申請資料は根拠資料(生データ)をもとに作成するものであり、申請資料をもとに根拠資料を訂正することはありません

また、生データの訂正はその場で行うことが望ましいが、後から訂正をする場合は裏付けとなる根拠が必要である

調査で認められた事例⑨

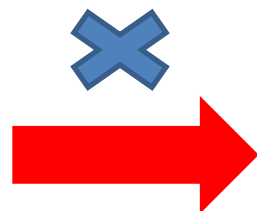
— 試験成績の取り扱い —

— 試験成績の取り扱い —

- 試験を実施した複数の検体結果から、申請資料に採用するデータを抽出しているケースがみられる

根拠資料

試験結果1.○○○○○
試験結果2.○○○○○
試験結果3.○○○○○
試験結果4.○○○○○
試験結果5.○○○○○
試験結果6.○○○○○
試験結果7.○○○○○
試験結果8.○○○○○



申請資料

試験結果1.○○○○○
試験結果2.○○○○○
試験結果3.○○○○○
試験結果4.○○○○○

試験で得られた結果については、不都合な結果はもちろん、そうでないものもすべてのデータを申請資料に反映させなければならない

信頼性の基準

いわゆる「良いとこ取り」ではないのか？



検体数、試験結果の判定方法は
妥当なのか？



これらを説明するためには・・・？

- 検体数・結果の判定基準→試験計画書での規定
- 規定された検体すべての試験成績を報告する
- 不都合な(予期しなかった)結果についての十分な考察

調査で認められた事例⑩

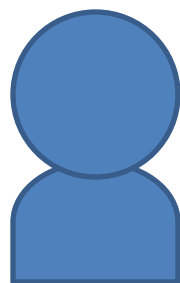
— その他の事例 —

その他の事例

- ある試験に使用する測定機器はその施設に2種類(測定機器A、B)あった
- 2種の測定機器は結果の導き方が異なるものであったが、試験担当者はその違いについての認識がなく、測定機器Bを使用していたにもかかわらず、測定機器Aの方法で結果を出し、試験報告書を作成していた
- 試験報告書の承認者もそれに気付かず、申請資料として添付



同様の測定項目に使用
できる測定機器A・B



試験担当者

今回の試験では測定機器Bを使おう



測定機器Bを用いて試験したが、
結果を測定機器Aの方法で出してしまった

その他の事例

- ある試験に使用する測定機器はその施設に2種類(測定機器A、B)あった
- 2種の測定機器は結果の導き方が異なるものであったが、試験担当者はその違いについての認識がなく、測定機器Bを使用していたにもかかわらず、測定機器Aの方法で結果を出し、試験報告書を作成していた
- 試験報告書の承認者もそれに気付かず、申請資料として添付

**正しい方法で試験を実施するためには、試験方法の文書化、教育訓練の徹底及び適切な人材の配置が必要である
また、担当者のミスをフォローできる体制作りも重要である**

調査で認められた事例⑪

— 申請資料と根拠資料の不整合 —

申請資料と根拠資料の不整合

- 単純な転記ミス、計算ミスから、データの取り間違えなどの重大なミスに至るまで、原因は様々であるが非常に多くみられる事例である
- 本来であれば申請前に確認すべき事項であり、発見が後になるほど問題が大きくなりやすい
- 単純なミスか申請全体に影響する事項かで対応が大きく異なる



- ✓原因を究明し、対策を講じること
- ✓ミスを起こしても発見・修正できる体制作りが重要

さいごに

適切な試験を実施するためには (試験施設)

- 適切な試験計画を立て、文書化する
- 試験を行う上での手順、教育が整備されている
- 記録すべき情報が事前に精査され、試験実施にあたっては過不足ない情報が記録されている
- 試験条件、測定機器の管理がなされていることが記録からわかる
- 試験計画書、試験の記録、試験報告書(申請資料)が相互に正しく反映されている

信頼性調査の際に申請者に お願いしたいこと

- 申請資料の根拠となった試験について正確に理解し、その試験で発生している根拠資料について把握している
- 調査で必要な資料については、正確かつ迅速に準備することができる
- 照会事項には早期にポイントを押さえて回答できる
 - 回答時に「間違いありません」という宣言書が提出されることがありますが、根拠がない場合は受け入れられません

まとめ

最も重要なことは、
試験を実施する際には薬事申請に用いる前提で、
何を記録として残すべきか熟考したうえで、
適切に記録を残し、
その記録を根拠としたうえで、
正確に評価することです
それらの根拠となる資料を保存し提示できるようにさえして
おけば、信頼性調査には適切に対応でき、
早期に調査は終了します