



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

最近の事例から学ぶGLPの原点回帰

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

信頼性保証部 調査役

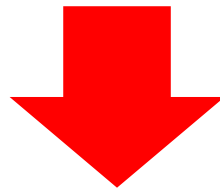
染谷 仁

GLPに関する最新の話題

- 再生医療等製品への適用
- 新しい試験法への適用
- 新しいCSVガイダンス (OECD No.17) への対応
- 新しい被験物質の取扱いに関するガイダンス (OECD No. 19) への対応
- 「Data Integrity」への対応
-
-
-

本講演の目的

残念ながら、ここ約1年の間に、GLPの基本を逸脱する事例が複数発生している。



これらの事例を紹介することにより、自施設におけるGLP運営を今一度見直して頂きたい。

OUTLINES

1. 事例の紹介

事例1: データの不正加工

事例2: データ移管日の改変

事例3: 生データの転記と廃棄

事例4: 作業記録と実際の不一致

事例5: 欠失臓器に対する病理所見

事例6: 給餌の失念による動物の死亡

2. まとめ

注意事項

今回ご紹介する6つの事例は全て異なる試験施設にて発生しています。ある特定の施設に問題が集中している訳ではありません。

これらの事例の中には、調査結果が最終化されていないもの、QAU調査により発覚したもの等もあるため、必ずしも、調査件数（結果を含む）や発出された逸脱事項に整合するとは限りません。

OUTLINES

1. 事例の紹介

事例1: データの不正加工

事例2: データ移管日の改変

事例3: 生データの転記と廃棄

事例4: 作業記録と実際の不一致

事例5: 欠失臓器に対する病理所見

事例6: 給餌の失念による動物の死亡

2. まとめ

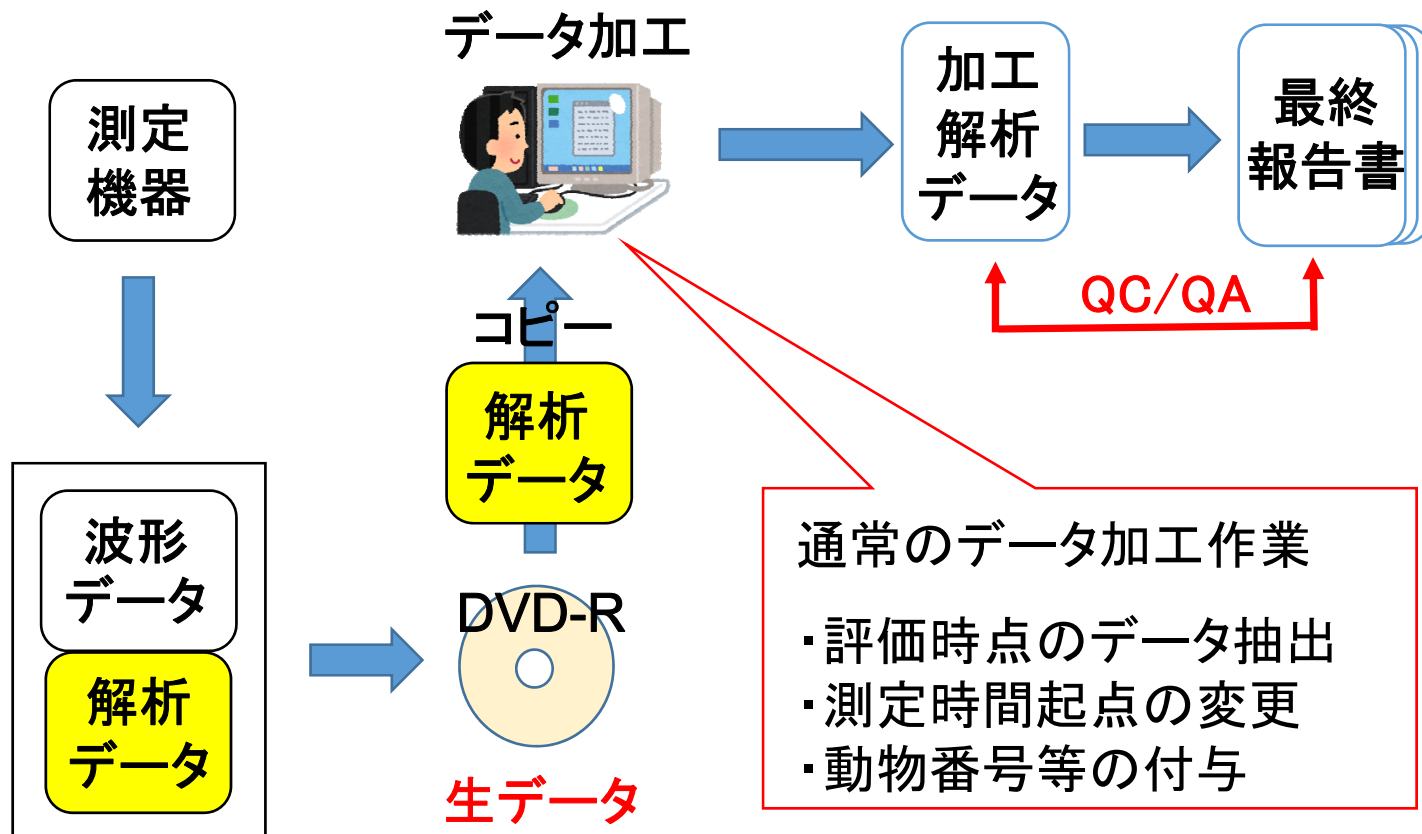
事例1

データの不正加工

測定機器から取得された生データから、科学的に解釈可能なデータ(2次データ)とする過程において、データの不正な加工が発生した。

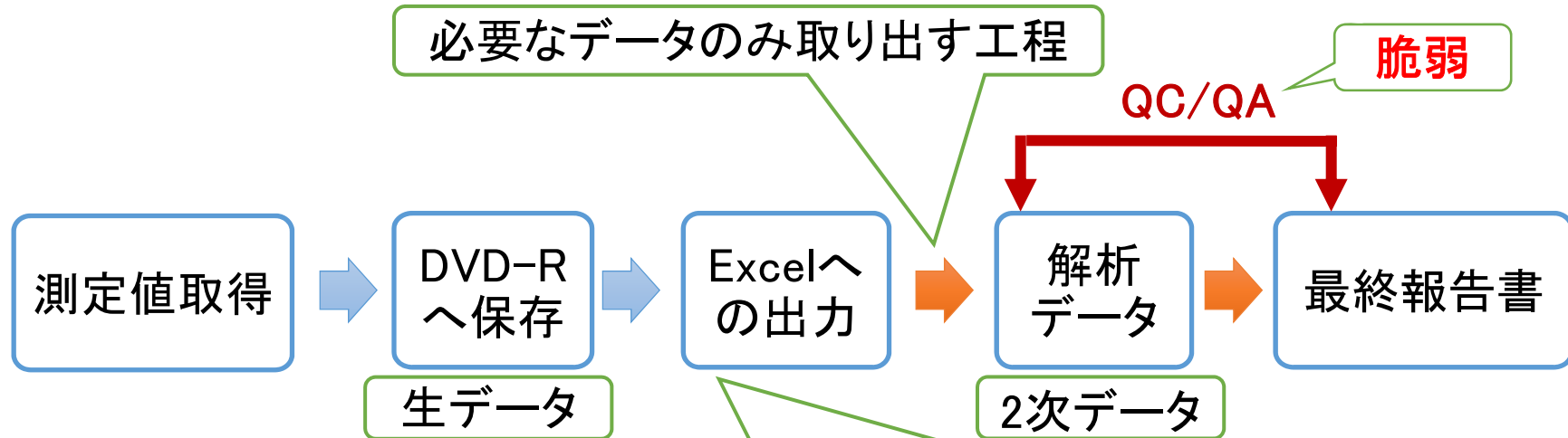
問題発覚前のデータ処理プロセス(A施設)

呼吸機能測定(安全性薬理試験)



不正加工の発生(A施設)

呼吸機能測定(安全性薬理試験)

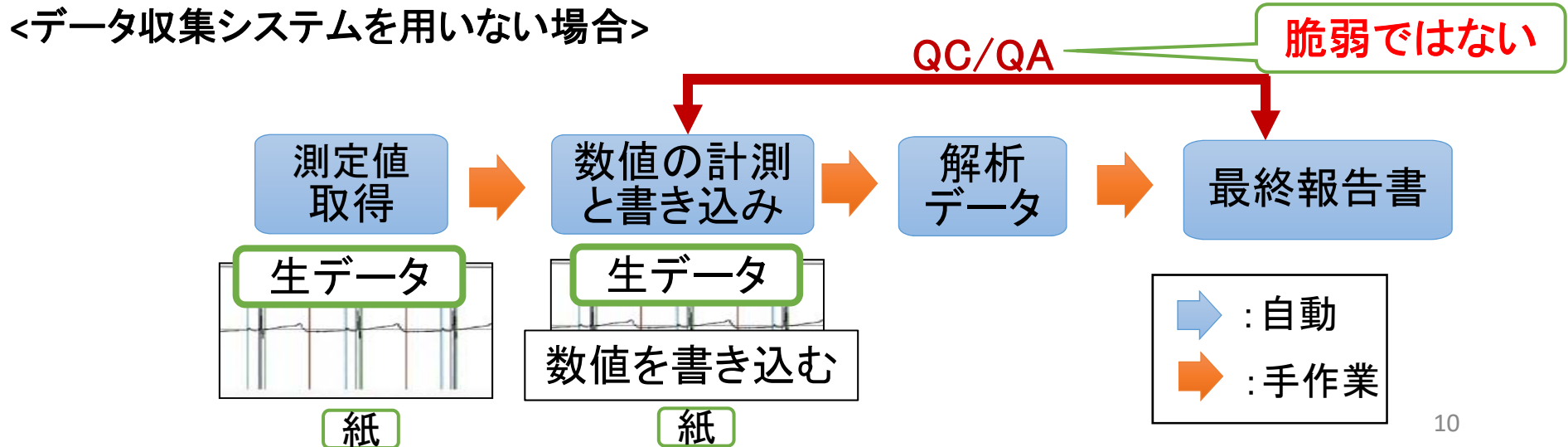
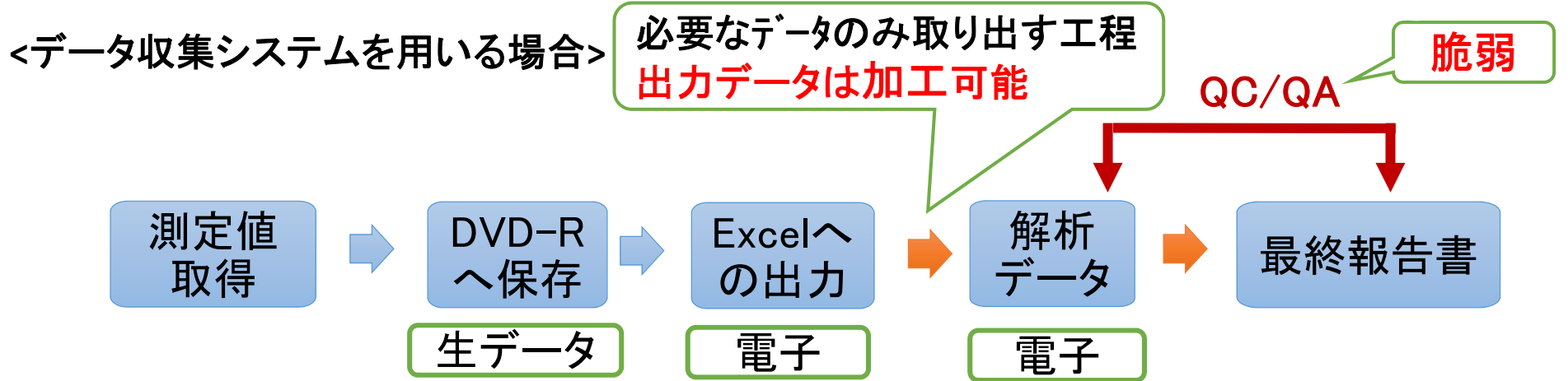


2次データ作成過程における不正加工発生の概略

- ◆ 1試験の中で数回の測定(各回:投与前値→投与→投与後値測定)あり
- ◆ 最後の測定において前の数回よりも全体的にX倍高値を示した
- ◆ 当該回のみ高値を示す理由が不明だった
- ◆ 前数回値と同程度とするため一律Xを除した
- ◆ 投与前値も含めて一律な数値で除したため評価には影響ないと考えた

第三者による検証方法の違い(A施設)

心機能測定(安全性薬理試験・一般毒性試験)



事例1からの教訓

- 生データ取得から最終報告書帳票に到るデータ処理プロセスに
 - 試験担当者の判断に基づくデータ加工・解析等が必要な過程があり、かつ
 - 当該過程が第三者による検証(即ち、QC/QAチェック等)が困難な場合一連のプロセスに対する信頼性上のリスクは高い。
- 各施設においても、全てのGLPデータ処理プロセスを今一度点検し、性善説に基づく上記のような過程がある場合には見直しをお願いしたい。

事例2

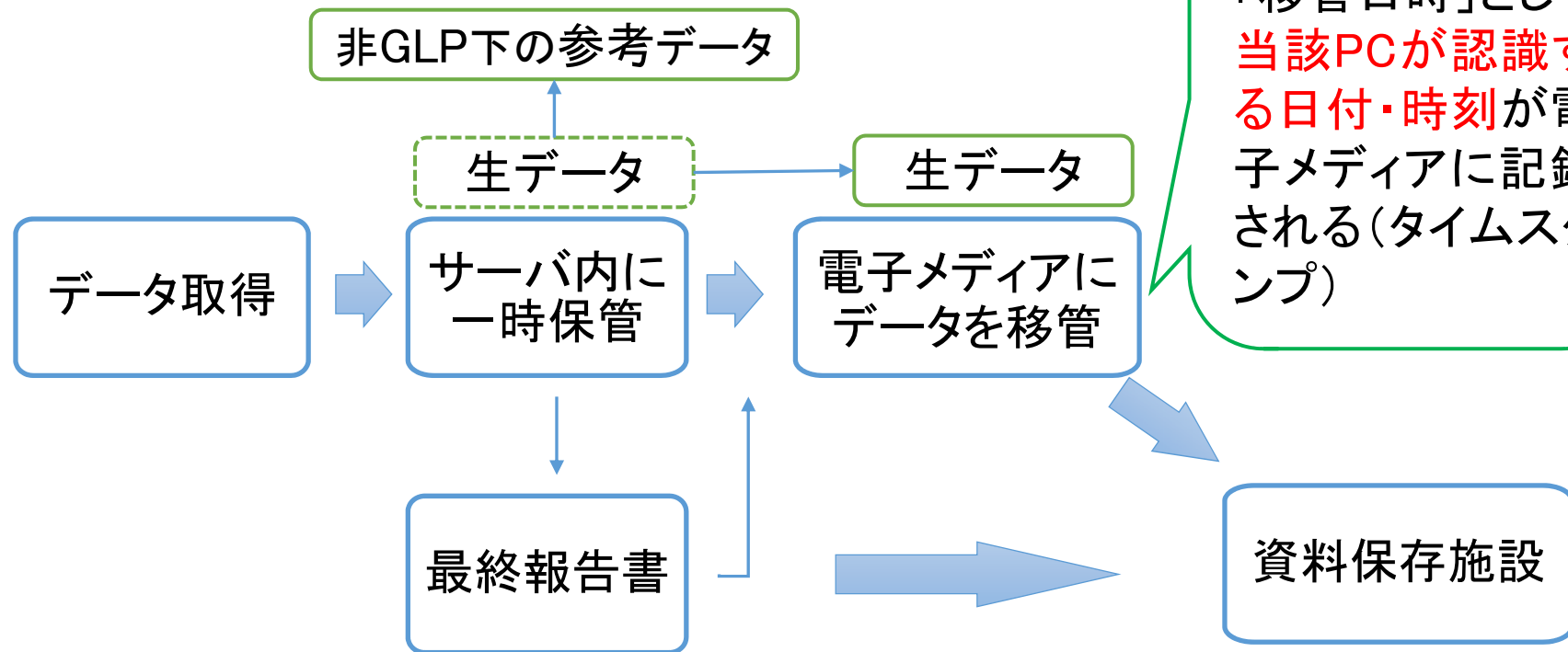
データ移管日の改変

試験データ収集システムにより取得された生データは、一時的にサーバーに保管された後にマニュアルにて電子メディアに移管され、これを生データとして資料保存施設で保存していたが、電子メディアに記録された移管日が改変されていた。

データ保存までの通常プロセス(B施設)

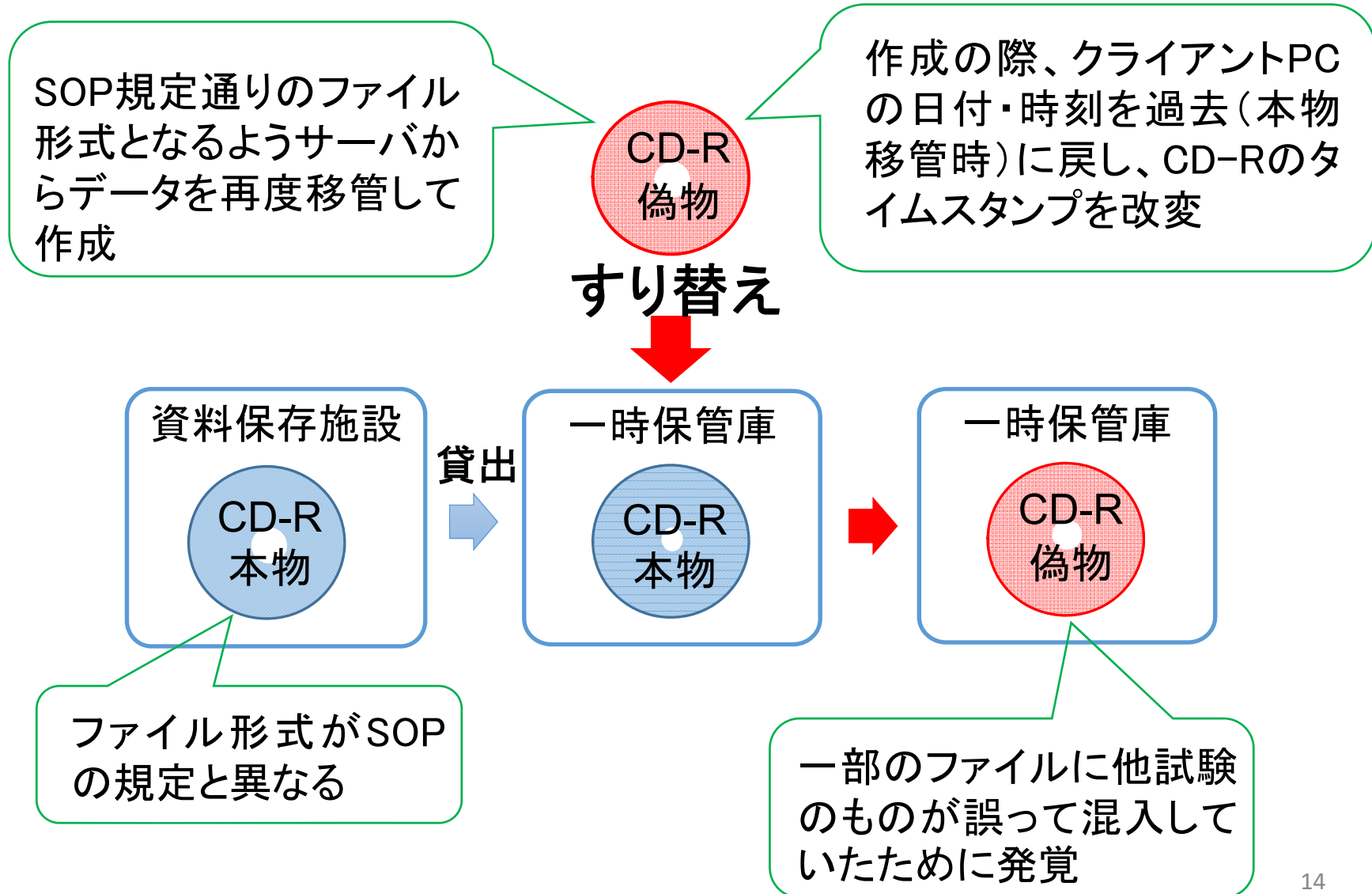
主に一般毒性試験

<試験データ収集システム>



クライアントPCにてデータ移管の操作をする際に「移管日時」として、**当該PCが認識する日付・時刻**が電子メディアに記録される(タイムスタンプ)

データ移管日改変の発生 (B施設)



事例2からの教訓

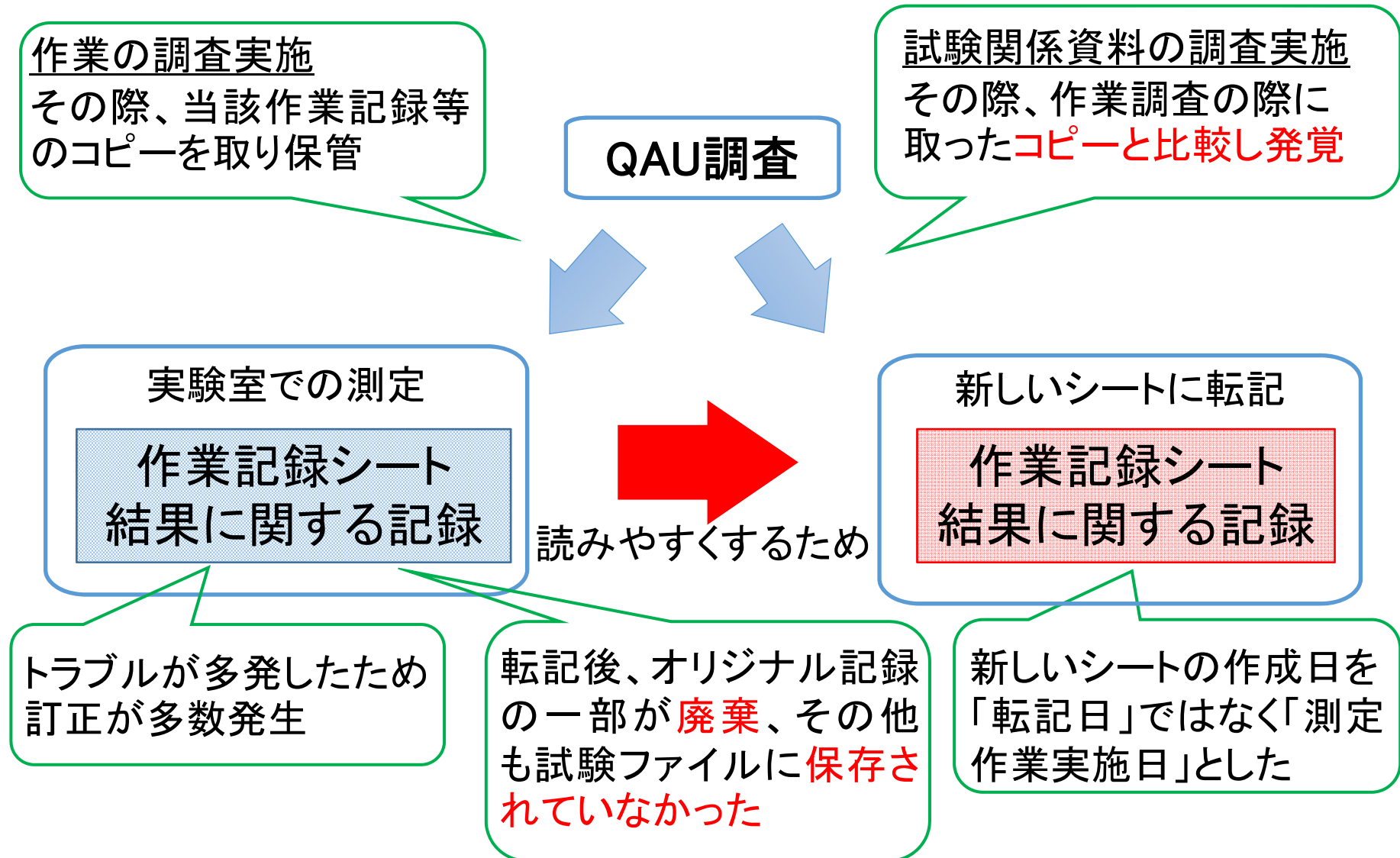
- 試験関係資料を特段の理由なく長期に貸出し、一時保管庫で保管することは信頼性上のリスクが高い。
- クライアントPC(サーバや機器等を操作する端末:パソコン)自体が機能の一部として持つ日付・時間は変更が容易なことが多いため、GLP上のメタデータ(データに付属する情報)として利用するには十分な対策が必要。

事例3

生データの転記と廃棄

ある作業記録をSOPで規定された用紙に記入していたが、作業にトラブルが発生し、記録の修正が多く発生した。当該記録を見やすくするため別の用紙に転記したが、転記用紙への記入日も遡った他、オリジナル用紙も一部廃棄した。

生データ転記・廃棄の発生（C施設）



事例3からの教訓

- オリジナルの記録・生データが紙の場合、常にこのような差し替えのリスクがあるため、差し替えが容易に出来ないような管理体制・システムの構築が望まれる。
- オリジナルの記録・生データを確保することはGLPの基本中の基本だが、GLP職員であっても、GLPの基本に対する意識が希薄となる可能性があるため、継続的な教育は重要である。

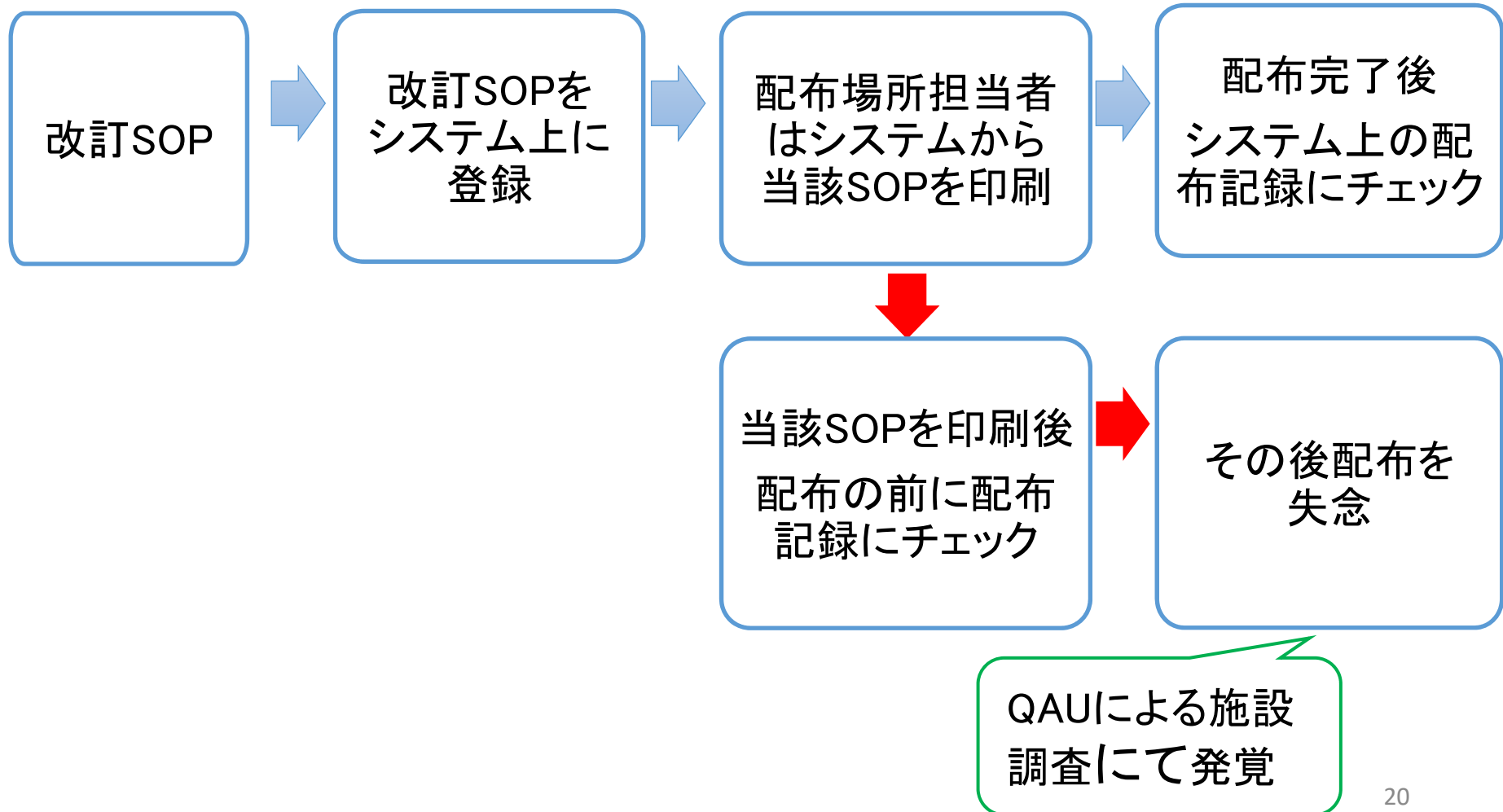
事例4

作業記録と実際の不一致

SOPの写しを配布したという記録を付けていたが、実際には当該SOPは配布されていなかった。

記録と実際の不一致の発生(D施設)

<文書管理システム>



事例4からの教訓

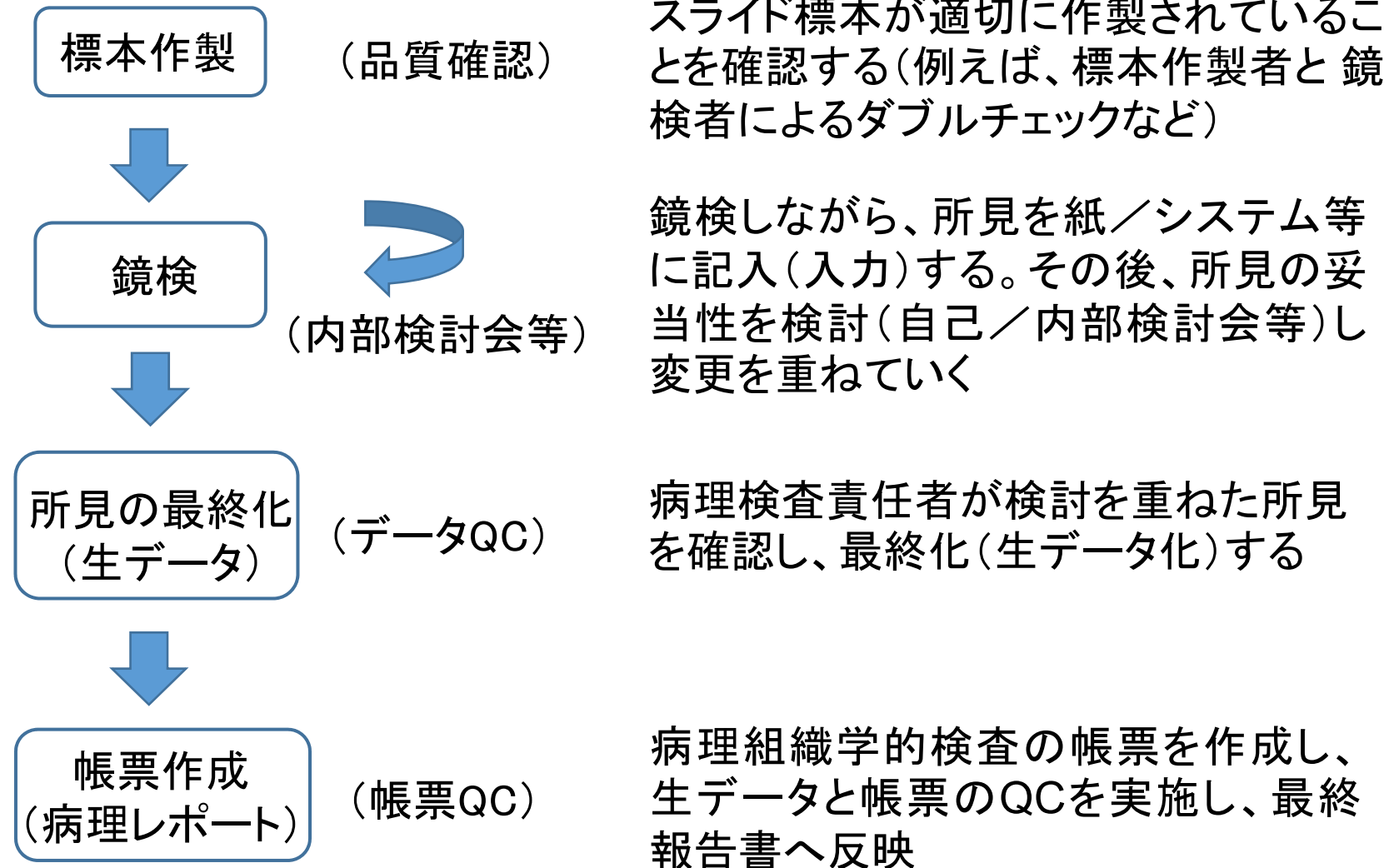
- GLPの基本である「Action First Record Next」の意識が日々のルーチン業務の繰り返しにより希薄となった可能性がある。ベテランのGLP職員であっても継続的な教育は重要である。

事例5

欠失臓器に対する病理所見

病理スライド上では、対象臓器（組織）が確認できないにも関わらず、その臓器（組織）に対する病理所見が取られていた。

一般的な病理組織学的検査の手順



問題発生背景 (E施設)

標本作製



鏡検



所見の最終化
(生データ)



帳票作成
(病理レポート)

- 鏡検者のみがスライド標本の品質確認を実施していた

- 複数枚のスライドを鏡検した後、纏めて所見を入力 (MS Excelを使用) していた

- 鏡検時メモを残すこともあったが、試験後廃棄していた

- 内部検討会にて臓器欠失と所見との矛盾が指摘されたがその後の対応がなかった

- Excelの「セル」の切り貼りを繰り返しながら、所見を最終化していた

- QAUがスライド作製記録との矛盾を指摘したこともあったが、それ以上追求されなかった



複数の試験において、上皮小体、乳腺、小腸大腸等の組織がスライド上にないにも関わらず所見が取られていた、若しくは、その逆の事象が散見された。

事例5からの教訓

- 鏡検時に相当数のスライドを纏めて観察・記録すること（すなわち、観察した記憶を頼りに記録すること）は、入力エラー発生の高リスクが高い。
- 病理組織学的検査は、専門性の高さ、及び、そのデータの特殊性（病理担当者によるスライド標本の解釈）から、第三者によるデータの検証は困難だが、明らかなエラー（例えば、スライド作製ミス、対象組織有無と病理データとの矛盾など）については検出出来るよう、スライド作製から帳票作成までのプロセスを今一度見直してほしい。
- なお、E施設で行われていたように、病理所見の入力にExcel等のSpread Sheetを使い、切り貼り（コピー・ペースト機能）を用いて所見の最終化を行うことも、データエラー発生の高リスクが高いため十分な注意が必要。

事例6

給餌の失念による動物の死亡

ある特定の飼育ケージに対して給餌を数日にわたり失念したことにより、複数の動物が餓死した。

問題発生の際緯(F施設)

- 本事案は、重度免疫不全動物(特殊なケージにて飼育)を用いた毒性試験において発生した。
- 投与開始約4ヶ月後に、5例が絶食状態で発見され、そのうち3例が死亡した。
- 死亡前の体重は経時的に増加していたが、死亡発見日の体重は著しく減少していた。
- 衰弱状態だった残り2例に対し十分な給餌を行ったところ、減少していた体重が正常な値まで戻った。
- 死亡例に対して病理検査を実施した結果、飢餓時に特徴的に認められる変化が各種臓器にみられた。

問題発生背景(F施設)

なぜ給餌を失念したか、なぜ衰弱を発見できなかったか、F施設の考察

- 特殊な動物に対する取扱いに意識が偏っていた。
- 特殊なケージを使用していたため、ケージ交換(給餌も同時に実施)作業が煩雑であった。
- 特殊ケージのため、ケージ内(給餌器内)が確認し難かった。
- 特殊な動物のため、一般状態観察をケージ越しから行った。
- 試験の終盤となり、これ以上の異常症状は発生しないだろうとの思い込みがあった。
- 給餌は行っているとの思い込みがあった。

事例6からの教訓

- 確実な給餌はGLP以前に動物実験の基本であるが、試験系の特殊事情やルーチン作業の繰り返しによる思い込み等の要因が重なることにより、このような思いがけないエラーが発生することを再度認識してほしい。

OUTLINES

1. 事例の紹介

事例1: データの不正加工

事例2: データ移管日の改変

事例3: 生データの転記と廃棄

事例4: 作業記録と実際の不一致

事例5: 欠損臓器に対する病理所見

事例6: 給餌の失念による動物の死亡

2. まとめ

多発している原因は何か？

- GLPの適用開始から30年以上が経過したことによる様々な要因が原因か？
 - GLPの理念・目的が次世代に継承されていない？
 - GLP上の要求事項が積算されることによる疲弊？
 - 同じ作業の繰り返しによる注意散漫・怠惰？
- ITに依存しすぎた弊害か？
- 社会的にコンプライアンス遵守の雰囲気が高まり、問題が表面化し易いから??

皆様に考えて頂きたいこと1 (性悪説か性善説か?)

「性悪説」: 人間の本性は悪
「性善説」: 人間の本性は善

- GLPも含めたGXP（アメリカ合衆国が発祥）は、もともと「性悪説」に立って作成されたもの。
- 日本では、習慣的に「性善説」に立つことが多い。
- もともと性悪説を前提に作られたGLPを性善説に立って運用すると様々な点で多くの矛盾を生じてしまう。
- 性悪説に立ち、「GLP運営の各プロセスにおいて性善説に立った過程がないか」の再確認をお願いしたい。

皆様に考えて頂きたいこと2 (故意か偶然か?)

1975年 アメリカ上院小委員会の公聴会

GLP創成のきっかけとなったEdward Kennedy上院議員の発言

“Inaccurate science, sloppy science, fraudulent science – these are the three greatest threats to the health and safety of the American people. Whether the science is wrong because of clerical error, or because of poor techniques, or because of incompetence, or because of negligence, is less important than the fact that it is wrong. For if it is wrong, then the protective regulation barrier between a potentially dangerous drug and the patient is removed”.

皆様に考えて頂きたいこと2 (故意か偶然か?)

試験操作やデータ処理の間違いが、故意だったか、それとも偶然(偶発的)だったかの議論は、原因追及のためには必要かも知れないが...



GLPの最終的な目的は、間違いによる公衆衛生への影響を防止すること。

ご清聴有難うございました。