

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	第1分科会：GLP レギュレーション検討分科会
グループ	L-1-1
テーマ	医薬品の GLP
<p>第13期第1分科会第1グループの活動方針は、「医薬品の GLP 適合性調査の事例収集及び分析評価、GLP 上の課題検討・対応策の提言、GLP 調査・査察事例報告会の主催を活動の柱とする。これらの活動の中で、参加会員の医薬品の GLP に関する理解を深め、課題検討における議論を通して、QA 担当者としてのスキル向上に寄与する。また、GLP 研修会や適合性調査に関する情報解析を通して、管轄当局 (PMDA) 及び第2グループとの連携を図る。」ことでした。そのため今期も第12期 (2014-2015年度) に引き続き、日本QA研究会会員各位より提供いただいた GLP 調査・査察事例報告書を基に、PMDA の指導事項の分類とその根拠となる条文を中心とした検索等の活動を行い、事例集を作成する予定で示された活動方針に従って、約40名が集まりました。しかしながら、検討対象とするための「GLP 調査・査察事例報告書」は、会員からほとんど提供されない状況であったため、実際の活動としては、医薬品 GLP 適合性調査の事例収集のための検討及びその対策がメインとなってしまいました。そこで事例検討の一つの方策として、GLP ガイドブックに掲載されている逸脱事項の分析評価や、JSQA-GLP 部会会員全員を対象とした医薬品 GLP 実態調査アンケートから得られた事例についての分析評価を実施しました。また、事例収集及び分析評価以外の活動としては、今期 GLP 部会として取り組んだ QAU 実用テキストの改訂や、グループメンバーがそれぞれの施設で業務を行う中で発生した疑問や質問についての検討を実施しました。</p> <p>成果物は、来期以降に事例分析評価を行うメンバーの参考となるよう、第13期に活動した結果が具体的かつ詳細に理解できるような内容で作成しました。構成としては、大きく「GLP 適合性調査の事例収集及び分析評価」と「QAU としてのスキルアップ」の二つに分けて記載してあります。</p> <p>「GLP 適合性調査の事例収集及び分析評価」には、事例収集方法の検討及び事例の検討の結果について記載しました。事例収集方法の検討では、主に GLP 適合性調査事例報告減少への対策を検討し、その結果として「事例を報告できない理由の検討」、「事例収集のための報告書書式の改善及び新書式の作成」、「事例収集の目的と意義の文書化」、「GLP 調査・査察事例報告会 発表用資料のテンプレート作成」について記載しました。また、事例の検討では、会員から提供いただいた事例報告1報、GLP 研修会で報告された「逸脱事項」及び医薬品 GLP 実態調査アンケートで得られた「逸脱事項」について分析評価を行い、その結果を記載しました。この医薬品 GLP 実態調査アンケートから、GLP 部会会員の半数ほどが、現在医薬品の GLP 適合性調査を受けた経験がないことがわかりました。このことは、医薬品 GLP 適合性調査の事例を報告したくても報告できない会員が存在することを示唆しており、事例が集まらない一つの要因になりうることを考えられました。</p> <p>一方「QAU としてのスキルアップ」には、「QAU 実用テキスト改訂作業」、「GLP 研修会事後質問」、「身近な疑問、質問」及び「掘下げテーマ」について記載しました。「掘下げテーマ」については、少人数で班を作り、班ごとに検討を行いました。各班のテーマは、「資料保存」、「試験責任者の代行」、「冷蔵庫類点検の簡略化」、「共通資料の保存期間、環境測定データの管理について」、「電子データの取扱い」、「機器の管理方法～SOP 及び使用記録の必要性～」、「SOP の電子化と運用」でした。これらのテーマの中には、継続的に検討するに値するものやグループ、分科会を超えて部会で検討した方が良いものもあるかもしれません。これらの掘下げテーマが、将来の来期以降の活動の一助にでもなれば幸いです。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第1分科会：GLP レギュレーション検討分科会
グループ	L-1-2
テーマ	医療機器及び再生医療等製品の仮想試験とケーススタディから見えてきた QA 調査ポイント
<p>GLP 部会第1分科会第2グループは、2004年4月（第7期）に発足し、医療機器 GLP 省令化への対応、制度改正への対応、国内外の安全性試験ガイドラインの比較及び差異分析等を検討してきました。また、第11期から、各メンバーが日々の活動の中で起こる身近な問題・課題の検討を「ケーススタディ」として議論しました。今期は新たに再生医療等製品 GLP をテーマに加え、今まで同様、各メンバーが直面する問題点に対し、解決の一助となれる場所として、「ケーススタディ」を活動の1つとしました。その結果、2年間で8つのケースについて討議を行い、グループとしての結論を導き出しました。</p> <p>また、今期は、各メンバーが QAU 調査を行った経験の少ない血液適合性試験（溶血毒性試験以外）、及び再生医療等製品に対する QAU の調査ポイントについて、仮想被験物質をグループ内で想定し、その仮想被験物質を試験する中で調査ポイントとなる試験操作をリスクベースドアプローチの観点から議論を行い、調査ポイントを抽出しました。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	第1分科会：GLP レギュレーション検討分科会
グループ	L-1-3
テーマ	農薬及び化学物質等の GLP
<p>第1分科会第3グループでは、農薬 GLP や化学物質 GLP 等における課題について検討しました。今期は、「身近な疑問・問題点の検討」に加え、「メール相談」を多く取り入れました。このメール相談は、他施設の GLP 運用状況を参考にして、自施設の GLP 運用の改善に役立てようというものです。例えば、QAU による試験計画書草案の査察についてのメール相談では、多くの施設の状況が寄せられ、医薬品医療機器総合機構（PMDA）が QAU は試験計画書の作成に協力してはならないという見解を示して以降、医薬品 GLP のみならず、農薬 GLP や化学物質 GLP でも試験計画書の草案を QAU は査察しないことにした施設が多いことが分かりました。とかく GLP の運用は自施設のものだけが唯一であるという錯覚に陥りがちですが、メール相談は GLP の運用を視点を変えて見るのに適した手法であると考えられます。</p> <p>前期に続き、第2回農薬 GLP 研修会が農林水産消費安全技術センター（FAMIC）、農薬工業会及び日本 QA 研究会の協力によって開催されました。この研修会の中で、前回の研修会ではいまひとつ理解が及ばなかった事項についても、さらに Q&A が実施され、理解を深めることができました。資料保管の起点についての Q&A がよい例であり、資料保管の起点が明確に示され、これまでわだかまっていた疑問が解けたのではないかと思います。この農薬 GLP 研修会は、今後、隔年で開催されることになりました。</p> <p>日本には6つの GLP プログラムがあると言われていています。我々のグループは、これらのうちの医薬品 GLP と農薬 GLP（化学物質 GLP）との違いについてまとめました。この資料は、日本 QA 研究会主催の第8回 GLP ベーシック研修において講演資料として用いられました。この中で、前述の QAU による試験計画書草案の査察についての課題も取り上げ、農薬 GLP 及び化学物質 GLP では、試験計画書の草案を QAU が見てはいけないとはされていないことを示しました。また、MAD（Mutual Acceptance of Data）制度関係では、国内の GLP 間での試験成績の相互受け入れ体制における問題点を取り上げました。日本の GLP を統一することは、今更困難であると思われませんが、せめて互いに連携していくことが望まれます。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第1分科会：GLP レギュレーション検討分科会
グループ	L-1-4
テーマ	海外のGLP
<p>日本QA研究会では、海外のGLPの検討に取り組んでおり、これまでに、「日本・米国・英国におけるGLP運用の比較」(2008年)及び「日本・中国・韓国におけるGLP運用の比較」(2014年)のアンケート調査が実施されています。</p> <p>GLP部会第1分科会第4グループでは、第12期(前期)に、日本QA研究会と相互協力協定(Memorandum of Understanding: MOU)を締結している8つの地域(イギリス、フランス、ドイツ、スウェーデン、アメリカ、韓国、中国及び台湾)のQA団体にご協力いただいたアンケートにより、GLP運用において当時JSQA内で議論となっていた3つのトピックス(資料保存、プロセス調査及び逸脱)に関する運用の比較検討を実施し、成果物としてまとめました。</p> <p>今期は海外での発表を目標に、その内容を更に検討しました。検討項目及び結果を精査してポスターに纏め、2017年11月に英国エディンバラで開催された5th Global QA Conference (5th GQAC)で発表しました。</p> <p>海外GLPのトピックスとしては、FDA GLP Modernizationの改正案の公表がありました。その内容は多くの新しい項目を含む重要なものと思われましたので、グループで仮訳の作成と内容の検討に取り組みました。FDA GLP改正案が今期中に最終化されなかったため、仮訳は成果物として公表せずに、グループの検討資料として共有するに留めることとしました。FDA GLPの改正案が次のステップに進んだ時、GLP部会で改めて検討する際に役立つものと考えます。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	第1分科会：GLP レギュレーション検討分科会
グループ	L-1-5
テーマ	GLP の諸問題と教育の検討
<p>GLP 部会第1分科会第5グループは、以下の活動を実施し、積極的に活動成果の学会発表及びJSQA HP 公開など対外的な発信を行ったことに加え、信頼性に関する教育研修を通してGLP-QA 担当者、試験従事者を育成し知識・スキルの向上に貢献しました。</p> <p>◆ 活動成果</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 GLP 研修会の事前質問とその回答案の作成及びPMDA への提出 2 GLP 研修会の事後質問の取り纏め及びPMDA との意見交換 3 PMDA GLP 意見交換会において、GLP に関わる課題とその解決策の提案 4 班別研究テーマの遂行 <ol style="list-style-type: none"> 4.1 リスクベースドアプローチを用いたGLP と信頼性の基準適用試験での高リスク事例の違い 4.2 サーバを用いた電子データアーカイブの運用方法の検討～外部サーバ利用の可能性～ 5 GLP ベーシック研修、GLP アドバンス研修のテーマ及び具体的実行策の立案と遂行、その運営 6 成果物の対外発表 <ol style="list-style-type: none"> 6.1 リスクベースドアプローチを用いた非臨床試験の信頼性確保：日本薬学会第137年会発表[須藤ら、ファルマシア, vol. 53, No.2 suppl., p166, 2017.] 6.2 Guidance for GLP facilities on the implementation and maintenance of a risk based Quality Assurance programme (Risk-based GLP QA programmes, MHRA) 和訳版：JSQA HP 2016/12/27 公開 <p>PMDA との意見交換会では、今後、資料保存の課題となる「外部サーバを利用した電子データの保存に関する運用」について提案し、その解決策について討議しました。来期も引き続き適切な運用方法の基準を提言していく予定です。</p> <p>班別研究活動では、リスクベースドアプローチを用いてGLP と信頼性の基準適用試験における高リスク事例の違いについて洗い出し、何が違うのか、Over operation、Over procedure のプロセスはないのか、を議論しました。外部サーバを用いた電子データの保存に関する運用では、電子データの保存パターンを洗い出し、それぞれのパターンに対する運用について議論しました。これら二つの研究成果はGLP ベーシック・GLP アドバンス研修の教育テーマとして活用し、QA 担当者の知識・テクニカルスキルの向上の一助となりました。</p> <p>GLP ベーシック研修では、第1分科会第3グループと連携して農薬GLP に関する知識の講義を、GLP アドバンス研修では、第3分科会と連携したほか、PMDA 調査官を初めて招き、「コンピュータ化システムの信頼性確保」をテーマとした研修を行い、グループ・分科会、PMDA 協働による新たな研修モデルを構築し、受講生から満足度の高い評価を得ました。</p> <p>成果物の対外発表では、医薬品開発のバリューチェーンのひとつであるアカデミアの研究信頼性向上を目的に、「リスクベースドアプローチを用いた非臨床試験の信頼性確保」について日本薬学会にて発表しました。また、リスクベースドアプローチの検討班は、英国の医薬品・医療機器の規制当局であるMedicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) 発行のGuidance for GLP facilities on the implementation and maintenance of a risk based Quality Assurance programme を和訳し、JSQA HP に掲載しJSQA 会員に情報提供を行い、グローバルトピックであるリスクベース調査に関する知識基盤の拡大に貢献しました。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	第2分科会：信頼性の基準適用試験の信頼性確保検討分科会
グループ	L-2-1
テーマ	品質試験の信頼性の検討
<p>今期の活動における第2分科会全体の研究テーマが、「第12期までに検討してきた、効力を裏付ける試験の信頼性確保のための手引きや信頼性の基準のエッセンス等をベースとして、試験の起点となる「試験計画書」及び試験をトレースするために重要な「記録（ワークシート）」の様式（Form）を作成する。」とされたことを受け、CMC 試験について検討を行いました（CMC 班）。また、治験薬 GMP についても同様の検討の実施を考慮し、治験薬の製造指図記録書及び試験記録の様式作成の検討をすることとしました（治験薬 GMP 検討班）。</p> <p>CMC 班においては、対象試験として、CMC 試験の中でも実施時期が異なり、目的や評価基準の位置づけの異なる「安定性試験（長期保存試験）」と「分析法バリデーション」を選択し、それらの「試験計画書」及び「ワークシート」の様式の作成を検討しました。参加班員の所属する各社からの試験計画書及びワークシートの情報提供を受け、それを基に協議しました。協議の中で試験計画書及びワークシートに信頼性を確保するために必須の項目を絞り込み、また各項目が「必須」又は「必須でない」ことについての理由を検討しました。この内容を基に、それぞれの様式を作成し、注釈として班の考え方を明確にした「理由」を記載しました。</p> <p>治験薬 GMP 検討班においては、厚生労働科学研究付補助金分担研究報告書における「サクラミル S2 Mock」（平成 23 年度）及び「サクラ開花錠 P2 Mock」（平成 25 年度）のシチュエーションを借用し、仮想治験薬「L2-1 錠」の製造及び品質試験を想定した治験原薬及び治験薬の製造指図記録書及び試験記録の様式の作成を検討しました。様式作成の検討において、医薬品 GMP と治験薬 GMP の相違を考察していく中で、より治験（原）薬の製造/品質管理についての班員の理解を深め、またその見解を示すべく協議を進めながら様式を作成しました。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第2分科会：信頼性の基準適用試験の信頼性確保検討分科会
グループ	L-2-2
テーマ	薬理試験の試験計画書及びワークシートの検討
<p>試験の信頼性確保のために必要な事項については、既に「信頼性のエッセンス」としてまとめられている。しかし、創薬を取り巻く環境はグローバルレベルで急速に変化しており、信頼性に加えて効率性をも求められるようになってきた。そこで、試験の再構築を可能にするための起点であり、恣意性排除のために重要と考えられている試験計画書に焦点を当てた。試験実施手順を定型化しやすい薬物動態試験や品質試験と比べ、試験手順が不定形である薬理試験の現場では、試験計画書に実施内容の詳細を規定した上でそれだけを頼りに試験を実施することは現実的ではなく、計画立案まで時間がかかることに加え、誤記載のリスクが高まる可能性も危惧される。これらのことを踏まえ、我々は申請資料の信頼性の基準が適用される薬理試験を対象に、試験のアウトラインを記載した簡易な試験計画書と、試験計画を補完するワークシートを提案するとともに、試験計画書及びワークシートの最低限の記載要件についても併せて検討した。</p> <p>試験計画書には試験番号及び試験責任者の明示が必要であり、記載内容として、①試験目的、②被験物質、重要試薬及び重要機器の名称、③試験系（動物では種・系統・性・供給元、細胞では名称・供給元・培養方法等）、④群構成、⑤実験方法の概要（<i>in vivo</i> 試験では群分け・被験物質の投与・測定方法、<i>in vitro</i> 試験ではアッセイ方法等）、⑥データ処理及び統計解析方法、⑦判断基準が必要で、その他については各施設の判断に委ねて構わないと考えられた。</p> <p>ワークシートの要件としては、個別のシートを識別できることに加え、試験計画書及び報告書との整合性を確認できる解像度で試験実施内容が記録される必要がある。また、保管など試験材料の品質に関わる管理情報も適切に記録される必要がある。そのため、ワークシートを作成する際の留意点は必要最低限の記載要件の理解である。記載要件としては5W1H（いつ、どこで、だれが、なにを、なぜ、どのようにした）が重要であり、要件が読み取りやすいシンプルな構造を有していることが望ましいと考えられた。</p> <p>また、上記検討に際し <i>in vivo</i> 及び <i>in vitro</i> 試験の代表例を題材に、試験計画書及びワークシートのモックアップを作成し、理解を深めた。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第2分科会：信頼性の基準適用試験の信頼性確保検討分科会
グループ	L-2-3
テーマ	薬物動態試験の試験計画書及びワークシートの検討
<p>GLP 部会第2分科会は、過去に、信頼性の基準適用試験において信頼性を確保するために留意すべき事項は何かを検討し、「信頼性のエッセンス」として成果物をまとめました。試験計画書のような試験実施において作成される文書には、信頼性のエッセンスが記載されていれば信頼性の観点では十分と考えられ、それによって記載内容の簡素化ひいては試験実施効率のさらなる向上が期待されました。しかしながら、多くの試験施設では現在もお詳細な試験文書が作成されていることが分かりました。この理由として、信頼性のエッセンスの記載のみでは必ずしも実用性が伴わない可能性と、過去の成果物では信頼性のエッセンスの本質が十分に説明できていない可能性が考えられました。</p> <p>そこで今期は、品質 (CMC)、薬理及び薬物動態の3グループで、信頼性のエッセンスが反映された試験計画書とワークシートの例を提案することを目的として活動を進めてきました。</p> <p>我々第3グループは、薬物動態試験の計画書及びワークシートについて検討しました。検討開始にあたり、グループを <i>in vivo</i> 試験班と <i>in vitro</i> 試験班に分け、検討に用いる試験を医薬品承認申請の根拠となる非臨床試験より1試験ずつ選定しました (<i>in vivo</i> 試験：ラットにおける L-1323 単回経口投与時のファーマコキネティクス、<i>in vitro</i> 試験：ラット、サル及びヒト肝ミクロソームを用いた ¹⁴C-L-1323 の <i>in vitro</i> 代謝物の検索；L-1323 は仮定の被験物質)。選定した各試験について、まず検討メンバー所属施設の現状を共有し、次いで試験計画書の各項目について、記載が必要か否かを議論し、その検討結果を基に試験計画書とワークシートの例を作成しました。作成にあたっては、「信頼性」とともに重要な要素である「科学性」と「使いやすさ」をいかに採り入れるかを考えるため、これらに関するブレインストーミングも実施しました。そして、科学性と信頼性の両面から実用に役立つヒント等を解説として添え、記載内容に対する読み手の理解促進を図りました。</p> <p>ところで、我々の検討結果を薬理試験の場合と比較したところ、信頼性に対する本質的な考えは同様でしたが、試験計画書にどこまで書くかについては、いくつかの相違が見られました。こうした相違は、薬物動態試験が (1) 比較的定型的な試験であること、(2) 各種ガイドライン等を基に実施されること、さらに (3) GLP に準じて実施される試験施設が多いことなどと考えられました。</p> <p>信頼性のエッセンス以外の項目を省略した簡素な試験計画書の作成が試験実施のスピード化や効率化につながるの考え方もありますが、試験内容によっては省略すべきでない場合も考えられるため、試験責任者は、各項目の本質的な意味を理解し、試験の再構築や正確な実験操作のために何が必要かをよく考えて判断する必要があると考えられます。ただ、このような判断は経験の浅い試験責任者には難易度が高いと思われるので、必要に応じて経験豊かな試験責任者や QA 担当者と同様に相談しながら、熟練度に応じて「試験計画書の簡素化」を図っていくことが推奨されます。また、そうした活動において我々の提示する例を参考に、各施設の状況に合ったものを作成していただき、その結果として試験実施の効率化につながれば幸いです。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第2分科会：信頼性の基準適用試験の信頼性確保検討分科会
グループ	L-2-4
テーマ	信頼性の基準の教育プログラムの検討
<p>今期 (2016-2017 年度)、日本 QA 研究会 GLP 部会第2分科会第4グループでは、「信頼性の基準の教育プログラムの検討—信頼性の基準試験の従事者（試験部門、信頼性保証部門他）に対する教育項目一覧表のブラッシュアップ、教育資料の作成【研究公正】—」を検討テーマとして活動してきた。</p> <p>前期、第2分科会の教育グループ（L-2-3）では、各施設における教育訓練の計画に役立ててもらふことを目的として、信頼性の基準試験の従事者に教育すべき項目を一覧表にまとめた。この一覧表は信頼性の基準試験の実施にあたる担当者だけではなく、試験の実施に関係する全ての人を対象とし、この表の項目から各々の立場や習熟度に応じた教育が選択できるものとした。</p> <p>今期、我々は、信頼性の基準試験に関係する人たちに、より詳細かつ必要な教育が行き届くよう、前期の一覧表の項目をさらに見直すとともに、試験への関わり方によって4パターンの人物像を設定し、各人物に必要なと思われる教育項目について見解をまとめた。</p> <p>今期はさらに、研究者が公正な研究を行う上での基盤となる「研究公正」について取り上げ、教育資料を作成した。</p> <p>さまざまな業界でデータのねつ造や改ざんなどの不正が取りざたされている中、公正な研究とは何かについて、過去の資料や成果物を参考に議論を重ねた。承認申請用の「信頼性の基準」が適用される試験に限らず、探索段階も含めた研究全体を視野に入れ、研究の根本となる「研究公正」についての教育資料を提供する。この資料は、総論と各論で構成され、スライドごとに説明が記載されているので、各施設の教育対象者に合わせて教育内容の取捨選択が可能である。</p> <p>昨今、医薬品業界において発覚した研究不正のほとんどが、試験の信頼性に対する意識やモラルの低下が原因と思われる。今回作成した「教育項目一覧表」や「研究公正」に関する教育資料が、そうした不正を防ぎ、研究に関わる人たちの意識やモラル向上につなげられるよう、各施設における教育に役立ててもらえたら幸いである。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第3分科会：コンピュータシステム検討分科会
グループ	L-3-1 (システムの運用管理)
テーマ	コンピュータ化システムの信頼性保証手順 「システムの運用管理における提案」
<p>近年、医薬品業界では医薬品の研究・開発・製造・申請の業務を効率的に遂行するために機器やコンピュータ化システムの利用が必須となっている。</p> <p>規制当局への提出を目的とした非臨床試験の GLP 試験においても実験環境制御用機器、試験検査用の測定機器、データの収集、処理、編集等に用いるコンピュータ化システム、申請用のドキュメント管理システム等の様々なコンピュータシステムが利用されている。</p> <p>コンピュータ化システムの運用管理手順は、前期までの課題検討班活動の中で検討されてきているが、OECD-GLP No. 17 の発行に伴い、あらためて機器・システムの運用管理について考える必要があると考え、今期 (2016 年 4 月から 2018 年 3 月) は、「システムの運用管理の提案」のための活動指針の作成を試みた。GLP の要求に加えて、業界各社の GLP 組織で実施されている実運用を踏まえて成果物とした。</p> <p>活動は以下の 1) ~5) の流れで行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 規制等の分類を確認 2) GLP 施設で利用されている機器・コンピュータ化システムの抽出 3) GLP 施設における運用情報の収集 4) システムのレベル分類を実施 5) レベル毎のシステム運用の具体的手順の提案 <p>本成果物に記載したシステムの運用管理手順を参考例としてシステム運用方法の向上に有効活用していただければ幸いである。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	第3分科会：コンピュータシステム検討分科会
グループ	L-3-1 (サプライヤー活用検討班)
テーマ	コンピュータ化システムの信頼性保証手順 『日本国内の非臨床研究領域における「外部契約型資料保存施設での電子記録の保存」および「クラウドコンピューティングの利用」』
<p>昨今の IT 技術の進化とコストダウンに伴い、企業活動においてクラウドコンピューティングを利用することは、先進的かつ挑戦的な取り組みから、ごく一般的なインフラストラクチャの活用へと変わりつつあります。物理的なリソースを所有することなくサービスとしてコンピュータシステムを利用し、所有する電磁的記録を保存した記憶媒体が手許に存在しないことは、ごく当たり前のことになっているのです。</p> <p>非臨床研究においても、GLP 対応を謳うサービスが各種サプライヤーから提供され始めており、データセンターや外部契約型資料保存施設等、研究ラボ以外での電磁的記録の保存は、非臨床研究施設にとって大変メリットがあると想像できます。しかしながら、これらのサービスを非臨床試験の現場に導入することは、日本国内においては高度に挑戦的であるとみなされています。</p> <p>我々、日本 QA 研究会 GLP 部会第3分科会第1グループ (以下「グループ」) のサプライヤー活用検討班では、上記のようなサービスや技術を非臨床研究の領域で使用する際に想定される課題と対応策について第 X 期 (2010～2011 年) から行ってきました。また、第 XI 期 (2012～2013 年) は、日本国内の製薬関連企業における「クラウドコンピューティングの利用状況」および「外部契約型資料保存施設での電子記録の保存状況」を調査しました。</p> <p>検討当初は、事実上、株式会社ワンビシアーカイブズの資料保存事業のみが国内 GLP に対応した外部契約型資料保存施設でしたが、その後、現在までに、Amazon Web Service や Instem Cloud といった非臨床研究分野を対象とするクラウドサービスが開始されています。こうした状況を受け、我々クラウド検討班では、第 XI 期と同様のアンケート調査を実施し、国内製薬メーカーや CRO における外部サプライヤーに対する意識や利用状況に変化があるのかを確認しようと試みました。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第3分科会：コンピュータシステム検討分科会
グループ	L-3-1 (SEND 検討)
テーマ	コンピュータ化システムの信頼性保証手順 「SEND の信頼性保証に関する検討」
<p>GLP 部会第3分科会は、非臨床安全性試験のデータ標準である SEND (Standard for Exchange of Nonclinical Data) に関して、前期 (2014-2015 年度) から検討活動を開始しました。前期成果物 (資料 No. 15L12) では、時間的及び技術的な面を鑑みて、少なくとも対応初期は専門企業との協業 (業務委託等) により SEND データパッケージ (SEND データ、Define ファイル及び nSDRG ファイル) を作成するという方法が効率的であり、経験を重ねながらデータの編成、構造等の具体的な要望を出せるように SEND 関連の知識を備えていくべきとの結論に達しました。また、課題として SEND の信頼性保証に関する方法の策定も挙げられました。</p> <p>今期は、前期の検討結果を踏まえて、SEND データパッケージの作成を外部へ業務委託することを前提に SEND の信頼性保証に関する方法を検討しました。検討班では、SEND データパッケージの作成前段階である業務委託先選定のための事前質問票及び試験データから SEND データパッケージの作成工程における、第三者による信頼性保証のための確認リストの作成を行い、最後に SEND に関する信頼性保証の留意点をまとめました。また、JSQA として外部団体 (日本製薬工業協会及び CDISC Japan User Group) との SEND に関する意見交換会を実施しました。</p> <p>1. SEND データパッケージ作成業務の外部委託先への事前質問票について 業務委託先選定のための事前質問票は、前期成果物 (資料 No. 15L12) の「委託先選択時の主な留意点」に挙げた大項目及び PhUSE で公開されている「SEND Implementation Wiki - SEND between Organizations, Partnership-level Points to Consider」の内容を参考にして作成しました。 本質問票は、委託者 (QA 担当者を含む場合もある) が SEND データパッケージ作成業務における、外部へ業務委託する施設を選定するための確認ポイントを記載したリストであり、外部委託先への書面による事前質問を想定しています。</p> <p>2. SEND データパッケージ作成における信頼性保証の確認リストについて 第三者による SEND データパッケージ作成時における信頼性保証の確認リストは、SEND データパッケージ作成工程の信頼性保証の観点から検討を行い、製薬協で臨床試験のデータ標準である SDTM (Study Data Tabulation Model) の品質保証として作成されている「SDTM 点検項目リスト」の内容を参考にして作成しました。 外部へ業務委託する場合は、委託者 (QA 担当者を含む場合もある) が外部業務委託先で作成された SEND データパッケージの信頼性を保証する際に使用、又は自社で SEND データパッケージを作成する場合は、作成者以外の第三者が SEND データパッケージの信頼性を保証する際に使用することを想定しています (作成工程及び QC 業務の確認)。</p> <p>今期の検討活動では、SEND に関する信頼性保証の留意点として、SEND データの品質保証の基準策定が必要であると結論付けました。SEND は GLP の適用を受けないため、GLP 準拠の信頼性保証は不要と考えられます。ただし、当局に申請する電子データのため一定基準の品質を確保し、品質保証をするうえで準拠する規格について検討する必要があります。SEND は生産に特化した品質保証が必要であり、かつ最終報告書や生データとの Data Integrity も考慮する必要があると考えられるため、その手段として ISO9001 に基づく的確な QMS の構築が急務であると示唆されました。SEND の特性を理解し GLP でカバーできる範囲、ISO9001 でカバーできる範囲を明確にして、SEND の信頼性保証のベストプラクティスを提案する研究を次期の課題とする予定です。</p> <p>SEND データパッケージの作成及び信頼性保証に携わる方にとって、1.事前質問票及び 2.確認リストを含めた本成果物が参考になれば幸いです。なお、事前質問票及び確認リストは SEND 関連の外部団体と情報共有をしながら、適宜改訂していく予定です。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第3分科会：コンピュータ化システム検討分科会
グループ	L3-2 QA 役割検討班
テーマ	CSV・電子データに関わる QA 担当者のスキルアップ コンピュータ化システムの信頼性保証における QA の役割
<p>今期は以下の二つのテーマについて検討しました。</p> <ul style="list-style-type: none"> • メインテーマ：CSV-QA 担当者（CSV プロセスの調査担当）の育成 • サブテーマ：測定機器や製造機器の CSV に関するアンケート調査 <p>また、メインテーマでは以下の3つのテーマを取り扱いました。</p> <ul style="list-style-type: none"> • CSV-QA 担当者の育成に関するアンケート調査 • GLP アドバンス研修の効果の評価 • QA 実用テキスト作成の支援 <p>CSV-QA 担当者の育成に関するアンケート調査は、日本 QA 研究会 GLP 部会のメンバーを対象として実施しました。この調査により以下の事項が明確になりました。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 日本の非臨床試験施設における CSV-QA 担当者の半数近くは十分な能力を有していると感じていたが、残りはそうではなかった。 • 日本の非臨床試験施設の大半は、CSV-QA 担当者向けの有効な教育訓練プログラムを有していなかった。 <p>この調査の結果により、多くの施設が CSV-QA 担当者の教育訓練への支援を必要としていることが明確になりました。日本 QA 研究会は、研修の提供や QA 実用テキストの出版を通じて、その支援を提供することができます。</p> <p>GLP アドバンス研修のために、以下の活動を行いました。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 研修前：受講者による研修の評価アンケートを含む教育訓練計画書を作成した。 • 研修後：アンケート調査結果の解析と改善策について考察し、教育訓練報告書にその内容をまとめた。 <p>GLP 部会第3分科会は、QA 実用テキストの「コンピュータ調査」という節を執筆しました。そのテキストの信頼性を保証し、期限内に出版されるように支援するために、その節の草案のレビューとその節の作成の進捗管理を行いました。</p> <p>以上のように、CSV-QA 担当者の現状を把握するとともに、CSV-QA 担当者の教育訓練に関する活動を実施しました。</p> <p>サブテーマとして、測定機器と製造機器の CSV がどの程度行われているかを調査しました。その結果、以下の事項が明確になりました。</p> <ul style="list-style-type: none"> • それらの機器の多くは、ソフトウェアカテゴリ3として分類されていた。 • その CSV の実施状況は、関連する規制等に依存して異なっていたが、その CSV は概ね簡便に実施されていた。 	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	第3分科会：コンピュータシステム検討分科会
グループ	L-3-2 (規制要件検討)
テーマ	CSV・電子データに関わる QA 担当者のスキルアップ 「GLP 原則のコンピュータ化システムへの適用」の考察
<p>1 活動目的</p> <p>2016 年に OECD から発出された GLP のコンピュータ化システムに関するガイダンス「OECD SERIES ON PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE AND COMPLIANCE MONITORING Number 17、Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice, “Application of GLP Principles to Computerised Systems”」(以降 AD No.17 と略す)には、データライフサイクルなどの新しい記載が追加され、GAMP5、EU-GMP Annex11 や 21 CFR part11 との整合性がとられています。</p> <p>その結果 AD No.17 は、これまで参照されてきた OECD のコンセンサスドキュメント No.10 に対して大幅に記載が追加され、今後は No.10 と置き換わることになりました。そのため、GLP に携わる職員は、ライフサイクルを踏まえた電子データ管理の観点から、AD No.17 について正しい理解が求められます。そこで第3分科会に所属している会員から募集した、AD No.17 に関する質問に回答するという形式で、AD No.17 の要求事項について考察しました。</p> <p>2 活動成果</p> <p>60 の質問が寄せられ、各々について班員とディスカッションし、その結果を取りまとめました。多くの質問が寄せられた項は「1.3 担当者、役割、責任」であり、次いで「1.1.3 適格性評価」、「1.2 リスクマネジメント」、「3.6 定期レビュー」でありました。これらについて、概略を以下に記します。</p> <p>1.3 担当者、役割、責任： 運営管理者及び信頼性保証部門の役割についての質問が多く、とりわけ CSV を理解・評価するための資格・教育についての質問がありました。外部講習等の利用を促進すべきと回答しました。</p> <p>1.2 リスクマネジメント： GLP データと非 GLP データが同一システムに混在する場合のリスク管理についての質問があり、アクセス権限や物理的隔離によって管理すべきと回答しました。</p> <p>3.6 定期レビュー： 誰が、どのようにしてレビューし、記録を残すかについての質問に対して具体的な例を挙げて回答しました。</p> <p>その他、サプライヤの役割、電子データのアーカイブ、電子データ保存など、これまでにあまり話題には上ってこなかった項目の質問に対しても回答しました。</p> <p>今後 AD No.17 が国内で広く理解され、その理念に基づいた CSV が行われることを期待します。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第3分科会：コンピュータシステム検討分科会
グループ	L-3-2 (GxP 比較)
テーマ	CSV・電子データに関わる QA 担当者のスキルアップ 「コンピュータ化システム関連ガイダンスの GxP 比較検討」
<p>コンピュータ化システムに関するガイダンス等は、国内外で数多く発出されており、各企業において必要に応じた対応が求められています。また、近年の PMDA による GLP 調査においては、コンピュータ化システムに関する調査に従来よりも多くの時間を費やしていることが報告されており、コンピュータ化システムの利用に対する要求は年々高まっています。</p> <p>当検討班でコンピュータ化システムに関する運用について意見交換をしたところ、各企業の対応状況は様々でした。また、実際に何をどの程度まで対応すべきかの判断が難しいという疑問や、GxP 間でその対応状況にギャップを感じるという意見が挙がりました。そこで当検討班では、以下の検討を行うとともに、GLP コンピュータ化システムの適正管理について考察しました。</p> <p>(1) GxP 比較検討 コンピュータ化システムの運用における GxP 間のギャップ要因と共通事項を考察するため、以下の内容に着目した比較検討を行いました。なお、本検討の範囲は GLP/GCP/GMP としました。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・歴史及び背景 ・コンピュータ化システム及びデータの取り扱い ・規制当局の視点と動向 <p>(2) ALCOA 原則 GxP 比較検討において、共通事項に ALCOA が挙げられたことから、重要キーワードとしてその概要を取りまとめました。</p> <p>(3) コンピュータ化システム関連ガイダンスの収集 コンピュータ化システムに関するガイダンス等を収集し、以下の視点で整理し考察しました。なお、日/米/欧のいずれかで発出された GLP/GCP/GMP を主対象とするガイダンス等を検討範囲としており、最新の情報も検討するため Draft ガイダンスも加えています。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・カテゴリ分類 (領域 (GLP/GCP/GMP)、対象 (CSV/データ)) ・近年の傾向と従来からの関連性 <p>(4) データインテグリティガイダンスの比較 コンピュータ化システム関連ガイダンスの収集より、GxP で共通かつ近年のトレンドとしてデータインテグリティガイダンスが挙げられたことから、近年発出されたデータインテグリティガイダンスについて比較を行いました。</p> <p>本検討班は、各 GxP の実務経験を有するメンバーによる各々の専門性を活かした検討活動を行うことができました。各 GxP の要素を取り入れると共にグローバルな視点にも着眼した内容となっています。本成果物が、各企業で実施されるコンピュータ化システムの適正管理の一助として利用していただければ幸いです。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	第4分科会：非臨床試験の信頼性保証検討分科会（東日本地域）
グループ	L-4-1
テーマ	身近な疑問・問題点の検討－GLP・信頼性の基準・その他全般－
<p>第4分科会は、東日本エリアで会合を開催する地域分科会としての活動を主体としています。グループには信頼性保証部門の担当者だけではなく、試験実施部門、QC部門の方も参加しています。活動内容は、信頼性保証全般に関する話題についての検討であり、主にメンバーが日頃から抱えている「業務上の身近な疑問・問題点」を取り上げ、自由に討議する形式で活動を行ってきました。</p> <p>「業務上の身近な疑問・問題点」については、期の前半（2016年度）ではランダムに3グループに分かれ、後半（2017年度）では「GLP」、「薬理・薬物動態」、「品質」の3分野に分かれ、第13として計64件の課題について信頼性の確保を志向した視点で検討を行ってきました。</p> <p>また、分科会メンバーの信頼性保証のスキル向上および視野拡大を目的とし、さまざまな勉強会・講演会を開催しました。勉強会では、分科会メンバーを演者として、各規制当局から受けた適合性調査等に関する事例紹介を行い、規制当局の最新の動向や調査対応事例について理解を深めました。外部講師による講演会では、「ヒューマンエラー～メカニズムと対策～」、「ゲーミフィケーション～教育の効果をあげる方策を学ぶ～」、日本QA研究会会員を講師とした講演会では「監査学の基礎から学ぶ～Risk based auditを踏まえた監査担当者養成講座～」、日本QA研究会GLP部会が監修した書籍「GLPとは－信頼性確保の軌跡－」をもとにした研究データの信頼性についての講演会を開催しました。昼食時間を利用した任意参加によるランチミーティングも計6回実施しました。</p> <p>さらに、第5分科会とともにGLP部会教育講座「第6回QA/QC担当者入門講座（エントリーコース）」および「第4回医薬品GLP省令解説トレーニングコース」を開催しました。</p> <p>以上のように、第4分科会では信頼性保証に関する多様な話題を取り上げ、メンバー全員で意見交換することで信頼性を確保するための考え方や心構えを学ぶ場をつくり、信頼性保証のスキル向上のための活動を展開しました。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第5分科会：非臨床試験の信頼性保証検討分科会（西日本地域）
グループ	L-5-1
テーマ	GLP 適用試験の信頼性保証
<p>第5分科会第1グループは「非臨床試験の信頼性保証検討分科会」として、西日本地域を中心にGLP適用試験における信頼性保証を研究課題として2年間の活動を行ってまいりました。</p> <p>主な活動内容として、メンバーの視野の拡大及び人的交流を目指し、以下の事項に取り組みました。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) メンバーが日頃抱えている“身近な疑問・問題点の具体的事例”の収集及び検討 2) メーリングリストによるタイムリーな意見交換 3) 教育的講演会やメンバーのニーズに合わせたテーマ・身近な問題に関する話題提供の講演会 <p>今期、メンバーより提出された“身近な疑問・問題点の具体的事例”を23件討議し、メーリングリストによる意見交換を6件行いました。</p> <p>教育的講演会や話題提供の講演会は7回（合計8演題）開催しました。</p> <p>また、同じ活動テーマを扱う東日本地域分科会の第4分科会と協働して、JSQA GLP部会教育講座：「第6回 QA/QC 担当者入門講座（エントリーコース）」及び「第4回 医薬品 GLP 省令解説（トレーニングコース）」を開催しました。更に、QA 実用テキストの改訂及び出版のための活動にも参画しました。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第5分科会：非臨床試験の信頼性保証検討分科会（西日本地域）
グループ	L-5-2
テーマ	信頼性の基準適用試験の信頼性保証
<p>第5分科会第2グループは「信頼性の基準適用試験の信頼性保証」をテーマに、西日本の地域分科会グループとして活動を行ってきました。今期、主たる活動として、メンバーから提出された「日頃抱えている身近な疑問・問題点」について、信頼性の基準適用試験のみでなく、GLP等も関連する19事例について検討しました。</p> <p>「身近な疑問・問題点」の討議の他、メーリングリストを活用したタイムリーな意見交換（1件）、教育講演や話題提供の講演会（6題）を行いました。電子メールによる意見交換については、結果報告及び検討を行い、「身近な疑問・問題点」と合わせて成果物としました。成果物において、「身近な疑問・問題点」の19事例については、「試験計画書等」、「被験物質等」、「試験結果」、「試験報告書等」、「QCチェック及びQA調査」など8項目に分類して記載しました。</p> <p>また、同じ活動テーマを扱う東日本地域分科会の第4分科会と協働して、JSQA GLP部会教育講座：「第6回QA/QC担当者入門講座（エントリーコース）」及び「第4回医薬品GLP省令解説（トレーニングコース）」を開催しました。更には、QA実用テキストの改訂及び出版のための活動にも参画しました。</p>	

第13期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	特別プロジェクト1
グループ	L-T-1
テーマ	海外試験受託施設 (CRO) への業務委託及び訪問調査における問題事例
<p>目的) 特別プロジェクト1では海外CROへの業務委託や施設の調査におけるトラブルを回避し、相互理解を推進できるより良い調査手法を検討、提案することをミッションとしている。今期はリスクベースドアプローチ (RBA) を用いた高リスク事例の評価方法の検討及び海外CRO側からの問題事例の収集と考察により、予測されるトラブルとその回避手段を会員各社で共有するとともに、海外CROへの業務委託や施設調査における視点を明確にすることを目的とした。</p> <p>方法) 第12期に特別プロジェクト2が行ったアンケート調査により収集された約120の問題事例を対象として、リスク分析手法の一つであるFailure Mode and Effect Analysis (FMEA) を実施した。影響度、発生度、検出度 (発生前)、検出度 (発生後) の4つの指標から高リスク事例と検出困難事例の選定と分類を行い、さらに軽減策についても考察を行った。海外CRO側からの問題事例収集のため、RQA会員を対象としてWebサービスを利用したアンケート調査を実施した。収集した事例及びその背景は、回答者の所在国、試験のタイプ、カテゴリー (事例の発生箇所)、発生原因並びに改善対応の有無を指標として分類した。</p> <p>結果) 評価の対象とした約120事例について、FMEAの手法を用いることで検出困難事例として13事例が選定され、この内7事例は職員の技量不足が原因と推測された。検出困難事例の割合がもっとも多いカテゴリーは「試験/検査/試験系」、次いで「記録類/データ」であり、実際の試験操作が始まってからリスクが高くなることが示唆された。また、各評価基準のスコア分析から、海外委託では委託者が問題の発生を直ちに把握することが難しく、CRO側に的確な情報提供を行わせることが重要であると考えられた。海外CROとのトラブルを回避するためには、委託者側があらかじめ問題を生じやすいポイントを把握し、試験開始前に事前交渉、訪問調査、Letter Audit等により予防措置を講じておくこと、及び定期的に進捗状況の報告を義務付けることが有効な手段となる。</p> <p>WebアンケートサービスとRQA事務局の協力を得て、RQA会員を対象としたアンケートの手法を構築できたが、回答数が少なく分析を行うには不十分であった。事例の試験タイプ、カテゴリーに偏りはなかったが、コミュニケーション不足と商習慣/社会通念の違いが複数の事例で共通の原因とされていた。また、スポンサーの過剰な要求が原因と受け取れる事例も見られた。日本人に特徴的な考えや文化・習慣が、長所にも短所にも捉えられていることが再確認されており、日本側からの一方的な要求の押し付けではなく、相手国の規制要件や文化的側面を理解、考慮することもトラブル回避の要点と言える。</p>	