

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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>GLP 部会第1分科会第1グループでは、「GLP レギュレーション検討分科会：医薬品の GLP」をテーマとして、第11期（2012-2013年度）に引き続き、日本QA研究会会員各位よりご提供いただきましたGLP調査・査察事例報告書を基に、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、事例集を作成しました。指導事項は、医薬品GLP省令の各条に相応する項目に分類して掲載しました。なお、一つの指導事項が複数の条文に関連すると考えられる場合は、各々の項目に分類する等、検索しやすさを追及し、利用しやすい事例集を目指しました。</p> <p>また、この活動と並行して、GLPに関する以下の2つのテーマを取り上げて検討を重ねてきました。なお、これらの検討結果は、決して唯一解というわけではなく、GLP部会第1分科会第1グループの考える一つの妥当解にすぎません。ここに書かれていることを鵜呑みにせず、あくまで参考情報として、各施設のGLP運用状況に応じた対応を取っていただけることを期待する限りです。</p> <p>1. 職員の慣れ・経験から発生するリスク – どうする？GLP教育– 新たにGLP組織に配属された職員に対する教育システムについては、これまでJSQAにおいても多くの議論が重ねられており、各施設において十分に構築されている。しかしながら、GLP試験を充分経験した中堅GLP職員に対する有効な教育については、これまで議論の対象となることが少なく、定期的な座学等以上のものが教育システムとして十分に構築されていない。そこで東サブグループの今期の掘り下げ検討のテーマとして、慣れや経験ゆえ発生したと考えられるQAU指摘事例を収集（GLP試験のほか、一部非GLP試験の指摘も含む）し、リスクの洗い出しを行うことで中堅GLP職員に対するQAUによる教育のポイント、調査ポイントを探った。</p> <p>2. SOPの運用に関するアンケート調査 GLP省令においてSOPの運用に関しては作成・変更・備え付け（第11条1～3項）・教育（第6条1項7号）を実施する旨が規定され、QAUのSOP調査に関しては「試験及び施設が省令に従う」という観点から調査の必要性が読み取れるが、運用方法については規定がなく、各施設に任されている。最近では、省令の内容に確実に準拠する手段としてコンピュータ化システムを利用する施設が増え、施設の運用方法が以前より多様になった。このような経緯から、西サブグループでSOPの作成・改訂、教育、電子閲覧、QAUのかかわりについて各施設の最新の運用方法を知りたいとの声が多くあがった。そこで、サブグループ員の疑問をまとめてL-1-1グループ員を対象としたアンケートを実施し、SOPの運用について考えた。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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	医療機器のGLP
<p>医療機器の安全性試験に「GLP」という考え方が適用されたのは2003年10月1日（医療法具GLP通知）のことでした。GLP部会第1分科会第2グループは、その直後の2004年4月（第7期）に発足しました。その後、2005年4月に医療機器GLPが省令化され、さらには2008年6月に医薬品・医療機器GLP省令の大きな改正があり、当グループはこれらの制度の変更に対応したテーマを検討してきました。そして2010年4月（第10期）からは、医療機器GLPの適用対象となる安全性試験にまで検討テーマを広げ、国内外の安全性試験ガイドラインの比較及び差異分析を実施してきました。5期10年に渡る活動の結果、医療機器GLPに関連する大きな課題は一通りの検討を終えた感があります。しかしながら、多くのグループメンバーは、日々の活動においては様々な課題に直面していました。そのため、前期はこういった身近な問題・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、この「ケーススタディ」を活動の中心としました。2年間で17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ので、その結果を成果物にまとめました。</p> <p>また、今期は、国内外の医療機器の承認・認可の仕組みを理解するため、医療機器に関する幅広い規制に関するグループ内勉強会を行ってきましたので、勉強会で使用した資料を本成果物に掲載しました。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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グループは、前期に続き農薬や化学物質等のGLPを中心に、身近な疑問・問題点の検討を行った。農薬GLPでは、作物残留試験がGLPの対象となり、ほとんどの作物残留試験は複数場所試験として実施されるので、今期の中心テーマとして“複数場所試験”を取り上げた。</p> <p>また、2015年2月には、第1回農薬GLP研修会を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することができた。この研修会では、“複数場所試験”が講演の1つのテーマとして取り上げられ、当グループの中心テーマと合致し、よい機会を得ることができた。農薬GLPに関するQ&Aは、1999年に実施されて以来16年振りに、この研修会で実施されることになり、当グループは、Q&Aの作成に寄与することができた。Q&Aの作成の作業を通して、農薬GLPに対する理解が深まった一方で、農薬GLPにおける疑問・問題点も浮かび上がってきた。これらの疑問・問題点も、当グループの検討課題となった。</p> <p>GLPをグローバルな視点で見ると、MAD（Mutual Acceptance of Data：データの相互受け入れ）制度がある。これは、OECDテストガイドライン及びGLPに準拠して実施された非臨床安全性試験の試験成績については、OECD加盟国及びOECD非加盟MAD参加国間で相互に受け入れる義務が生じるという制度であり、農薬を含む日本国内の各GLPは、このMAD制度の対象となっている。しかしながら、国内の各GLP間では、試験成績の相互受け入れ体制が整っていなかった。このことに関して、農薬GLPでは、他の国内GLPの試験成績を受け入れるとの見解を示していたが、第1回農薬GLP研修会において、この見解が周知されたことは、1つの進展であったと思われる。国内のGLP規制が細分化される傾向にある中、OECDによるGLP査察現地評価において、日本の各GLPは互いに連携を図ることが要求されている。その結果、合同査察の試みもなされているが、連携にはまだ程遠い状況にある。今後の進展を期待するところである。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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>日本の規制当局によるGLP運用に対する要求がスタンダードな要求よりも非常に高いと感じる時がある。そこで、3つのトピックス（資料保存、プロセス調査及び逸脱）に関するこの「過剰な要求」問題について調査するために、日本QA研究会と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、中国、韓国及び台湾）へアンケート調査を行った。調査結果の概要を以下に示す。</p> <p>1. 資料保存 資料は試験を再構築するために必須のものであることから、資料保存は極めて重要なことである。各地域間において細かな運用の差はあるが、いずれの地域においても日本と同様確実に管理されていた。</p> <p>2. プロセス調査 日本の規制当局は、一部の手順（被験物質の投与、試験特有の操作等）についてはプロセス調査の対象にできないと要求している。しかし、他の地域では日本と同様の要求はなく、日本の規制当局による要求は過剰であると思われた。 日本ではプロセス調査の普及があまり進んでいないが、プロセス調査を積極的に導入することにより効果的な信頼性保証活動が推進されることを期待する。</p> <p>3. 逸脱 日本の規制当局は、逸脱事項に関して試験の信頼性に明らかに影響しない事項以外は全て最終報告書の規定された箇所に記載することを要求している。しかし、他の地域では同様の要求はなく、日本の規制当局による要求は過剰であると思われた。 今回のアンケート結果から示されたミニマムリクワイヤメントは、「試験責任者が逸脱事項の試験の信頼性に及ぼす影響について判断する。試験の信頼性に影響を及ぼすと判断した場合には、最終報告書のどこかに記載する。」というものであった。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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、今期も「GLP レギュレーション検討分科会 GLP の諸問題と教育の検討」をテーマとして活動しました。このテーマを掲げたグループ活動も今期で3期目となり、第1分科会の各グループあるいは課題によっては他の分科会とも協働しながら、GLP に関わる諸問題への対応を行い、また、研修講座を通して GLP-QA 担当者の人材育成を行ってきました。</p> <p>GLP に関する情報収集、検討及び諸問題に対する対応としては、GLP 研修会の事前質問とその回答案の作成及び事後質問の取り纏め、GLP 制度改正に関する協議、OECD-GLP IT ガイダンス文書案に対するパブリックコメントの取り纏めなど、他の業界団体とも対話しながら、規制当局との窓口として状況に応じた活動を進めてまいりました。また、GLP 制度改正に関する内容については2015年11月に韓国で開催された第2回 Asia QA Forum で発表しました。</p> <p>教育に関しては、JSQA の QA 教育プログラムのうち、GLP ベーシック研修及び GLP アドバンス研修の二つの研修講座を担当し、年1回ずつ開催いたしました。また、グループでの検討課題として、「リスクベースドアプローチ」及び「資料保存」の2テーマを取り上げて班別検討を重ね、検討成果の一部は、研修講座の内容にも反映しました。</p> <p>以上、第12期2年間を通して様々な活動を行ってまいりましたが、今期の成果物には、上述の班別検討の成果、並びに第2回 Asia QA Forum での発表資料を掲載しました。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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>今期の活動の開始時に、グループメンバーに対し活動内容についてアンケート調査をしたところ、治験薬 GMP 関連と信頼性保証（データ、ドキュメント、試験）関連への要望が高かったことから、2つのグループに分け、それぞれ（1）治験薬 GMP に関わる課題検討（治験薬 GMP 検討班）、（2）CMC 試験の信頼性検討（CMC 班）、のテーマで活動することとした。</p> <p>治験薬 GMP 検討班においては、治験薬 GMP の理解を深める活動として、ICH ガイドライン Q7、Q8~10（Q トリオ）と密接に関わり、2014年7月10日に発出された ICH Q11「原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドライン」を読み解き、求められている GMP 管理体制についての理解を深めることを試みた。具体的には、ICH Q11 の内容をメンバーで確認し、各々のメンバーが提示した疑問点について協議した内容を「協議事項及び協議内容」としてまとめた。この中で、ICH Q11 を読み解く上での中心的な課題の一つとして、「従来の手法」と「より進んだ手法」の相違点や医薬品開発への適用についての理解を深めるべく協議を進めた。</p> <p>CMC 班においては、前期と同様に、CMC 試験の信頼性を確保していく中で日常的に感じている疑問や業務の中で遭遇した課題から協議したい事項を取り上げ、メンバーで協議・検討を行って回答案を作成し、これらを Q&A 集としてまとめる活動を行った。提示された疑問や課題の中には、既に過去の JSQA の成果物で検討されている内容も見受けられた。そのような議題については、過去の成果物の内容を確認しながら Q&A を策定し、また確認した成果物についての情報を本成果物中に記載することで、成果物同士をより有機的に結び付けるように試みた。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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、薬物動態試験及びCTDの信頼性の検討 － CTDにおけるM2/M4の悩ましい事例に関する検討 －
<p>第2グループの全班員を対象にCTDに関して期初アンケートを実施し、「Module2(M2)/Module4(M4)の悩ましい事例」を抽出し検討課題とした。</p> <p>抽出した「M2/M4の悩ましい事例(25事例)」は、「M2とM4間の整合性」、「海外導出先での実施試験」、など多種多様で、その信頼性をどのように確保すればよいか対応に悩ましい事例ばかりであった。検討した結果は、事例ごとに「背景」「結論」「意見交換/検討」に分けて記載した。</p> <p>「M2/M4の悩ましい事例」は、日常のCTD関連業務において班員が実際に直面した、若しくは直面し得る問題であるが、業務遂行のために克服すべきことである。今回検討した25事例は、その内容及び背景を事例提供者が説明し、班員が自施設での対応を紹介し各々の意見を交換することで、結論として現時点で考え得る最善の対応方法を導き出した。</p> <p>今回の意見交換によって導き出された「M2/M4の悩ましい事例」に対する結論は申請資料班の統一見解であるが、必ずしも正解ということではなく各施設での方針/実務へ反映する必要はない。しかし、CTD関連業務で発生する問題及びその対応方法をまとめた事例集として、一施設・一担当者が独力で解決することが容易ではない問題に直面した際の解決に活用できると考える。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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、薬物動態試験及びCTDの信頼性の検討 －薬理試験における海外及び初期データの信頼性の検討－
<p>「効力を裏付ける試験」を対象として、海外データ及び創薬・探索段階の試験データ（初期データ）を治験開始時や承認申請時の資料として使用することが可能か、また、その信頼性をどのように確保すればよいかについて検討した。</p> <p>検討に際して、2006-2007年度の第3分科会第2グループの活動報告（資料No.89）を参考に、第2分科会第2・第3グループの所属班員に、海外データ及び初期データの信頼性に関するアンケート調査を実施し、その集計結果から各社の状況を把握するとともに、信頼性確保の方法を検討した。</p> <p>今回の検討によって、海外データ及び初期データを治験開始時や承認申請時の資料として使用するためには、何らかの傍証をもって試験実施内容を補完できるなど、試験の再構築が可能であることが必要と考えられた。また、申請者の責任として、海外データ及び初期データの使用の可否の要件を定め、信頼性確保に関する認識を共有することも重要と考えられた。</p> <p>海外データでは32社から回答を得た。そのうち約60%の施設が海外データを国内申請の評価資料として使用経験があった。しかし、多くの施設で計画書、被験物質、重要機器、試験系、実施記録、測定記録、報告書のいずれかに不備があり、特に導入品で不備が多く認められる傾向だった。その原因の1つとして「信頼性の基準」というGLPとは異なる日本独自の規制が認識されていないことが考えられた。しかし、不備があったとしても、試験の実施内容が再構築でき、それが説明可能な状況であれば評価資料として使用できると考えられた。また、申請者の責任としては、必要に応じた調査を実施し信頼性を確保できるか否かを判断すること、評価資料として使用する場合は要件を定めておくこと、が重要であるという結論に至った。</p> <p>初期データでは30社から回答を得た。そのうち60%の施設が初期データを治験用資料又は申請用の評価資料として使用経験があったが、40%の施設では使用経験がなかった。初期データを治験用資料として使用する場合は、QC等により正確性（特に生データと報告書）を重視した調査が必要と考えられた。一方、申請用の評価資料として使用する場合は、「信頼性の基準」に照らした調査が必要と考えられた。そのため、初期データを申請用の評価資料として使用する場合は、教育などを通じ事前に試験の信頼性確保に関する認識を共有することが重要であるという結論に至った。また、治験用資料／申請用の評価資料として使用する場合は要件を定めておくことも重要であるという結論に至った。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4～2016/3)	
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	<p>薬理、薬物動態試験及びCTDの信頼性の検討 ～薬物動態試験を取り巻く諸問題の検討 ～探索的・試行錯誤的試験の信頼性及び電子データの取扱いにおける留意点～</p>
<p>薬物動態試験を取り巻く諸問題として「探索的・試行錯誤的試験の信頼性」を検討課題とし、ヒト代謝物検索／構造推定試験を例として、信頼性を確保する上で、どのような点に留意すべきかについて「信頼性のエッセンス」を基に検討した。また、薬物動態試験ではLC-MS/MS等、コンピュータシステムを搭載した測定機器をよく用いるため、それら測定機器で得られる電子データに関して、電子データを生データとすることのメリット、その必要性、留意点についても検討した。</p> <p>薬物動態班内で持ち寄った探索的・試行錯誤的試験（ヒト代謝物検索／構造推定試験、生データと報告書の整合性）に関する11質問、及び電子データの取扱い（LC-MS/MSより得られた測定データの取扱い、LC-MS/MS周辺ソフトの信頼性、電子データの保存）に関する12質問について検討した。検討した結果は、質問ごとに「背景」「結論」「意見」に分けて記載し、必要に応じて「備考」としてコメントや参考情報等を記載した。なお、「結論」に記載された内容は、意見交換によって導き出された薬物動態班の統一見解であるが、アンケート等により国内外の施設より広く集めた情報に基づくものではないため、各試験施設での方針／実務へ必ずしも反映する必要はない。探索的・試行錯誤的試験の検討では、試験の進め方・結果の採用・報告書の記載内容など、どのように対応すれば妥当か判断に悩む内容が多かった。そのため、意見交換でも多種多様な対応方法／考え方が見い出されたことから、結論は対応例を示すにとどめた。なお、網羅性に対する考え方については、他の試験種と同様、試験を再構築できることが必須という観点から、実施した記録は全て残す必要があるとの結論に至った。</p> <p>電子データの取扱いの検討では、薬物動態班に所属している全ての施設において、測定機器から出力した紙を生データと定義していることが分かった。しかしながらこのような対応は、再解析の必要性が生じた際、一時的に生データの定義を電子データに変更しなければならなくなるという矛盾を招くリスクがあるとの意見が提示された。こうした事態を避けるために班員それぞれで規制や海外の状況等、各種の情報を収集・共有し、電子データを生データとする体制への移行に向けて留意すべき点（真正性、見読性、保存性など）を結論として導き出した。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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	信頼性の基準の教育プログラムの検討
<p>申請資料の信頼性の基準を適用する試験の従事者のための教育は前期まで様々な形で検討されてきたが、その検討内容のほとんどは職歴や職能別の教育内容についてだった。</p> <p>そこで、今期は、科学者としての倫理観も含めて、信頼性の基準を適用する試験に関わる全従事者は何を教育されるべきなのかという全体像を、各施設で教育する立場にある人の視点で検討した。</p> <p>その検討結果を教育項目一覧表にまとめた。各施設で実際に教育を行うときには、教育受講者の背景や役割に合わせてこの一覧表から必要な項目を選んで教育することを想定した。</p> <p>更に、一覧表の項目の中から以下の3項目を選択し、各施設の教育にそのまま使用できるスライドも作成した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・くすりと歴史：くすりは（薬の特徴）、日本人とくすりの歴史、規制強化とその背景 ・効果的なQC/QA：QC/QAの現状、ISOの考え方をツールとしたQC/QAの解説 ・コミュニケーション：場面別のコミュニケーションの留意点（監査結果の報告・指摘、問い合わせ/アドバイス、QC/QA部門内など）、QC/QA部門の普段の心構え 	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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
テーマ	コンピュータ化システムの信頼性保証手順 電子化推進に向けたベストプラクティス ーリタイア時の電磁的記録管理に関する検討ー
<p>電磁的記録の管理方法については、前期までの課題検討班活動の中で検討されてきており、それらの成果物を参照することで非常に有用な知見を得ることができる。</p> <p>今期、我々はそれらの有用な知見を基に、電磁的記録管理のベストプラクティスを提唱することを目的として活動を開始した。適切に管理すべき電磁的記録の対象を検討し始めた際に、コンピュータシステムリタイア時の電磁記録の適切な管理方法を検討することで、適切に管理すべき電磁的記録の項目を明確にするとともに、コンピュータシステムの構想段階及び導入段階、あるいは運用段階において実践すべき取り組みを提示できるのではないかと考え、ベストプラクティス提唱への足掛かりとして、リタイアに関する調査及び検討を行うこととした。</p> <p>前期までの課題検討班活動では、リタイア時の電磁的記録管理方法は検討されていたが、その内容は電磁的記録の包括的な取り扱いに留まっていた。より詳細な、生データ及び生データの変更履歴といったGLPの要件上必要なデータ、あるいはコンピュータシステムが生成する監査証跡のリタイア時における管理方法について検討することは、電磁的記録管理のベストプラクティスを構築する上で有用であると考えられた。</p> <p>奇しくも今期(2014-2015年度)は、2014年4月のWindows XP、2015年7月のWindows Server 2003のサポート終了という注目すべきイベントを迎える期であった。また、ITの成熟に伴い急速に普及し、2000年代に導入／構築されたコンピュータシステムのハードウェアの劣化対応を考慮すべき時期でもあった。すなわち、ソフトウェア及びハードウェアの両方に対する観点から情報収集機会に恵まれることが想定され、リタイア実施におけるベストプラクティスの検討材料にもなることが期待された。</p> <p>今期の課題検討班活動として、以下の内容について調査及び検討を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. システムリタイアに関するアンケート調査 各社で実施したリタイア、あるいは稼働中コンピュータシステムについて想定しているリタイアの実施方法に関する調査を行った 2. システムリタイアに関する勉強会の開催 システムを提供する側がリタイアについてどのような考えをもっているのか、どのようなリタイアの実施を想定しているのかについて情報を収集するため、勉強会を開催した 3. 電磁的記録管理のベストプラクティスに向けた取り組みの検討 アンケート調査の結果を基に、リタイアにあたって検討すべき項目及び生データとして定義された電磁的記録の管理について検討し、更にその結果をシステムのライフサイクルへとフィードバックしてシステムの構想、導入及び運用におけるリタイアを考慮した取り組みについて検討した <p>調査及び検討の結果に加え、参考資料としてコンピュータシステムのリタイアに関する各種ガイドラインの抜粋及び、上記勉強会の発表資料も合わせて添付する。</p> <p>本成果物が、今後のベストプラクティス検討の参考となり、また各社にて行われるコンピュータシステムのリタイアや、現在稼働中あるいは新規導入するコンピュータシステムの電磁的記録管理の一助になれば幸いである。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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
テーマ	コンピュータ化システムの信頼性保証手順 電子化推進に向けたベストプラクティス Hop! Step! SEND! ～SEND対応の現状とワークフローサンプル～
<p>2014年12月17日、FDAより申請データの電子提出に関するガイダンスの正式版“Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - Standardized Study Data”が公開された。これにより、2016年12月18日以降に開始する非臨床試験の試験データは、Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) が策定した Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) でFDAに提出することが義務となる。また、日本国内においては、2016年10月1日からのPMDAへの臨床試験データの電子提出の開始が予定されており、いずれはFDAと同様に非臨床試験データも電子提出が求められると予想される。本稿執筆時点で、PMDAから非臨床試験データの電子提出に関する通知等は出されていないが、PMDAは臨床試験データでCDISC標準を採用していることから、非臨床試験データでもCDISC標準であるSENDを採用すると考えられる。欧州においてはFDAの様子を伺っている状況と考えられ、アジア圏の各国もFDAやPMDAの動向に追随することは容易に想像できる場所である。</p> <p>これらの背景から、FDAに申請を行う企業や受託試験機関では当然として、FDA申請をしない国内製薬企業であっても、早い時期から電子データ提出を見据えた検討を始めることは、非常に有用であると考えられる。</p> <p>そこで、当課題検討班では、SEND対応の検討として以下の活動を展開した。</p> <ol style="list-style-type: none"> SEND対応に関する情報収集 <p>SENDに関する基本的な情報収集のため、勉強会を開催した。講師として日本国内でのCDISCの普及活動を行うCDISC Japan User Group (CJUG) のSEND検討メンバーに協力を仰ぎ、SENDの基礎的な知識やFDAの要求事項を紹介してもらったと共に、分科会メンバーからの質問に回答をいただいた。</p> <p>この勉強会の開催を通じて集積した知見は、定型成果物に収載した。</p> 国内企業のSEND対応の現状把握 <p>国内企業のSEND対応状況を把握するため、第3分科会メンバーを対象にアンケート調査を実施した。その結果、既にSEND対応を開始した企業がある一方で、まだ検討を開始していない企業もあった。具体的に何をすればいいのかわからないという声もあり、多くの企業では自社のSEND対応の方針が明確になっていないことがわかった。</p> SEND対応の作業モデルの検討 <p>アンケートの結果、多くの企業において具体的なSEND対応のガイドとなる情報が求められていることが伺えた。</p> <p>申請を行う企業がSEND対応をするにあたっては、「どのようにSEND Datasetを作成するか」、「誰が／どの組織がSEND Dataset作成に携わるのか」といったことを明確にする必要がある。</p> <p>そこで、FDAのガイダンスから想定されるSEND対応の作業の流れを可視化しようと考えた。モデルケースとして、「自社でSENDデータを作成する場合」、「SENDデータ作成を外部委託する場合」、「外部委託試験のデータを自社でSENDデータにする場合」の3つを想定し、それぞれのワークフロー図を作成した。</p> <p>本稿が、SEND対応を行う各企業で、対応方法の決定、手順の整備、体制の確立、リスク評価といった場面における叩き台として活用してもらえると幸いである。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4～2016/3)	
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
テーマ	<p>CSV・電子データに関わる QA 担当者のスキルアップ 電子化推進に向けたベストプラクティス ～Hop! Step! SEND! ～SEND 対応の現状とワークフローサンプル ～ SEND 対応について</p>
<p>SEND とは、FDA へ IND、NDA、BLA 等の申請に用いる非臨床安全性試験の電子データ「標準」である。FDA は審査効率を向上させることを目的として、IND、NDA、BLA 等の申請に際し、統制された標準の形式である SEND で標準化された非臨床試験データを提出するよう義務付けた。提出するデータが規定どおりに標準化できていない場合、申請が受理されないため、開発スケジュールの遅延や再申請に伴うコストの増加等のリスクを伴うことになる。</p> <p>当グループでは、制度義務化までの限られた時間の中で、確実に SEND データを作成するためには専門的な技術や知識が必要になることから、多くの企業が SEND 作成の業務委託を選択する考えた。そこで、今期は、主に外部委託によって SEND データを作成する際に、SEND データの品質を確保するために重要と思われる事項について検討を行った。以下に、検討の内容と成果物の概要を記した。</p> <p>1. 委託先の選定</p> <p>SEND データの作成を委託するにあたって、スポンサーは、委託先に対し作成上の要求事項を説明し、進捗を確認し、出来上がった SEND データの品質も確認する必要がある。また、申請後においても、FDA からの照会に対応できる状況を確保しなくてはならない。したがって、委託先の業務範囲（SEND データの作成のみか、試験の実施と SEND データの作成を合わせて受託するのか）は、委託先の選択肢に大きく影響する。</p> <p>2. 品質確保</p> <p>SEND データの作成を外部委託しても、自社内の業務がなくなる訳ではない。SEND データは申請資料の一部であるため、できあがった SEND データに関する責任は申請者が負うことになる。SEND の対象となる試験は GLP の規制下にあるが、SEND データそのものは GLP の規制は受けない。しかしながら、SEND データの品質確保は GLP レベルを求めるという声が審査側から聞かれる。SEND データの作成におけるリスクの一つは、SEND データを用いて解析した結果が最終報告書の記載と一致しないことである。SEND データの品質を確保するためには、委託先の SEND データの作成過程（作成者の専門性、作成に用いるソフトウェア、作成手順の文書化等）の状況を把握することが必要である。また、直接、SEND データを最終報告書と照合することも必要であると考えた。</p> <p>3. 情報収集</p> <p>SEND の仕様や試験データを標準化する際に用いられる統制用語は随時更新される。FDA は受付可能な SEND のバージョンや統制用語のバージョンを使用するよう求めている。したがって、申請を成功させるためには、SEND に関する最新の情報を収集しておくことが必要であり、成果物では SEND データの確認において重要と考えられる情報とその情報源を示した。FDA が受付可能な SEND のバージョンや統制用語のバージョンを記した「FDA Data Standards Catalog」や SEND 対応に関する技術的な推奨/仕様を説明する「Study Data Technical Conformance Guide」など、FDA が公開している情報や、PhUSE（生物統計、臨床情報技術に関する非営利団体）の公開している Study Data Reviewer's Guide のテンプレートなどを紹介している</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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
テーマ	CSV・電子データに関わる QA 担当者のスキルアップ 電子化推進に向けたベストプラクティス ーコンピュータ化システムの信頼性保証における QA の役割ー
<p>コンピュータ化システムの信頼性保証における QA の役割を明確にするために、以下の二点を検討した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRO のコンピュータ化システムの信頼性保証 • CSV 文書の QA 調査を行う職員 (CSV-QA 担当者) のコンピテンシーと人材育成 <p>日本の製薬企業における CRO のコンピュータ化システムの QA 調査の業界標準を明確にするためにアンケート調査を実施した。アンケート調査項目は以下の通りである。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 回答者のバックグラウンド • CRO のコンピュータ化システムの調査をするか否か? • 誰が CRO のコンピュータ化システムを調査するか? • いつ CRO のコンピュータ化システムを調査するか? • CRO のコンピュータ化システムの管理体制に関する確認項目 • CRO のコンピュータ化システムの運用状況に関する確認項目 <p>上記のアンケート調査結果により明確にされた業界標準に基づき、CRO のコンピュータ化システム QA 調査のためのチェックリストを作成した。</p> <p>CSV-QA 担当者のコンピテンシーと人材育成について検討するための最初のアクションとして、コンピテンシーを以下の3種類に分類した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 知識：座学で身につけることのできる業務を遂行する上で必要な情報。 • スキル：実習、経験によって身につけることができる業務遂行能力。 • 姿勢：業務遂行に役立つ心理社会的な特徴。 <p>次に、以下の三つのシナリオによるケーススタディを通じて CSV-QA 担当者とサプライヤーオーディット担当者に求められるコンピテンシーを検討した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • CSV 文書の QA 調査の経験がない QA 職員が CSV-QA 担当者になる。 • QA 調査経験のない CSV 実務担当者が CSV-QA 担当者になる。 • CSV-QA 担当者が初めてサプライヤーオーディットを実施する。 <p>最後に、上記の検討によって明確になった各々のコンピテンシーに対して、育成方法を提案した。育成方法の概略を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 座学：社内教育、講習会、自習 • 実地訓練：OJT (ベテランの CSV-QA 担当者による指導を含む) • その他：日本 QA 研究会のような業界団体への参加 <p>CSV-QA 担当者に求められるコンピテンシーを理解した上で提案された育成方法は、効果的であると考えられた。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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
テーマ	CSV・電子データに関わる QA 担当者のスキルアップ 電子化推進に向けたベストプラクティス － スプレッドシートの CSV －
<p>1 活動目的 電子データ関連規制検討班は海外の通知やガイドラインを和訳して電子データの信頼性について理解を深める活動を行ってきた。今回は Working Group on Information Technology (Arbeitsgruppe Informationstechnologie, AGIT) 発行のガイドライン“GUIDELINES FOR THE DEVELOPMENT AND VALIDATION OF SPREADSHEETS (Version 01, August 2011)”を対象とし、英文和訳を進めることに決定した。</p> <p>採択した理由は、以下の2点についての理解を高めるためである；</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スプレッドシート (Microsoft Excel) の Computerized System Validation (CSV) 方法 ● 生データ (計算結果) を紙に定義した場合でも、スプレッドシートの管理に求められる要件 <p>2 活動成果 以下にガイドラインの和訳を通じて確認できた成果を記す。</p> <p>2-1 全般</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スプレッドシートは、それが GLP 試験データであるならば、OECD-GLP 原則、すなわちデータのライフサイクルを考慮した管理が必要である <p>2-2 開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ● CSV に関するガイドラインで用いられる V モデルに従い、文書化する ● ユーザー要求事項の中にはセキュリティ、法令 (GLP) 遵守事項に関しても盛り込む <p>2-3 検証</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 作成したスプレッドシートが異なる設定 (OS、アプリケーションのバージョン) で動作することを検証する ● OQ については、正しく計算できるだけでなく、プログラムの条件分岐 (例えば整数値を入力すべきところに、小数点を含む数値を入れたとき、プログラムがその後の作業を受け付けない) も確認できるように考慮したデータセットを用いる ● PQ に使用するデータについては、実測値だけでなく、予想される結果とかけはなれたデータセットも用いて実施する <p>2-4 変更管理</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スプレッドシートにおける変更は、それが試験成績に影響を及ぼす/及ぼさないに係わらず、変更管理手順に従って実施する ● 具体的にはユーザー要件、リスク評価、仕様、計画、テスト、レポート作成が必要となる 	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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	GLP・信頼性の基準の信頼性保証全般
<p>第4分科会は、東日本エリアを中心とした地域分科会としての活動を主体としている。その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た。</p> <p>「業務上の身近な疑問・問題点」については、期の前半（2014年度）では分科会全体で討議を行い、後半（2015年度）では「GLP」、「薬理・薬物動態」、「品質」の3分野に分かれて討議を行い、合計41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、様々な勉強会・講演会を開催した。勉強会では、分科会メンバーを演者とする、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た。加えて、外部講師を招き「LCMSの基礎—装置と分析の概要—」、「CSVガイドラインとPIC/S GMP」、「申請資料の作成に関する留意点や照会事項回答作成のポイント」及び「アンガーマネジメント～怒りの正しい調理法～」についての講演会を開催した。</p> <p>さらに、第5分科会とともにGLP部会の教育講座「第5回QA/QC担当者入門講座（エントリーコース）」および「医薬品GLP省令解説トレーニングコース」を開催した。</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た。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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、</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に取り組みました。 <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12件討議し、メーリングリストによる意見交換を5件行っています。</p> <p>教育的講演会や話題提供の講演会は5回（合計6演題）開催しました。</p> <p>また、同じ研究テーマの第4分科会と協働し、GLP部会の教育講座「医薬品GLP省令解説トレーニングコース」を企画・開催するなど、交流の場を拓けています。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
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た。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」についての討議を行った。今期、信頼性の基準適用試験のみでなく、GLP、GMP等も含む26事例について検討した。</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（11件）、教育講演や話題提供の講演会（8題）及びフリーテーマディスカッションを行った。</p> <p>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、2件について「身近な疑問・問題点」と合わせて成果物とした。この他のメール意見交換及びフリーテーマディスカッションについては成果物とはしなかった。但し、フリーテーマディスカッションは、その概要について、今期の期末総会のポスターセッションにて発表を行った。</p> <p>成果物では、計28事例を、「試験計画書等」、「被験物質等」、「試験結果」、「試験報告書等」、「資料保存」、「QCチェック及びQA調査」など10項目に分類して記載した。</p> <p>更には、今期、同じ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、QC/QA担当者入門講座（エントリーコース）を開催した。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
分科会	特別プロジェクト1
グループ	L-T-1
テーマ	「GLP とは」資料収集
<p>L-T-1 が、日本の GLP の歴史を編纂し「GLP とは」(薬事日報社刊 2015 年 3 月 30 日)として出版する過程で参照された数多くの貴重な資料は、出版された「GLP とは」にはページ数の都合から特別な資料以外は掲載されなかった。これらの資料を収集、再編集し、可能な限り電子化して保存することを目指した。</p> <p>本プロジェクトでは、収集された過去の貴重な資料と出版された「GLP とは」の各章に示された文献を照合し、整理をした。後進の会員が GLP 研究を行うに当たり参考資料として速やかに利用できるように、検索性のある資料集の作成を行うことを目標とした。(※著作権に抵触する場合は、公開しない。) Web サイトの参照は、現時点で確認できるものだけとした。</p> <p>本プロジェクトでは、資料集の編纂を通して GLP の導入から現在に至るまでの様々な資料に当たることができる資料集となった。</p>	

第12期 日本QA研究会GLP部会 活動成果サマリー (2014/4~2016/3)	
分科会	特別プロジェクト2
グループ	L-T-2
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2では海外 CRO への試験・業務の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。そこで、今期はまず会員各社に対してアンケート調査を実施し、海外 CRO への試験・業務委託及び QA の訪問調査における問題事例を収集した。これを基にトラブルや問題・指摘事例、または文化・商習慣の違いを背景とした見解の相違が交渉を困難にした事例等について現状を把握し、会員各社で共有することを目的とした。</p> <p>方法) 会員各社の試験 (資料保存) 委託管理部門及び信頼性保証部門に対して、外部契約型資料保存施設を含めた海外 CRO の利用状況の把握を目的としたアンケート調査を実施した。医薬品、医療機器、農薬の各 GLP 試験だけでなく薬理、ADME、臨床 PK、CMC 領域の試験もアンケート対象とした。収集した問題・指摘事例及びその背景は、委託先 CRO の国籍、試験のタイプ、事例のタイプを基に整理して一覧表にまとめた。その上で対応の有無、事例の発生箇所及び発生原因を指標として分類した。また、対応されなかった場合には、事例ごとにその理由や委託者としての決着方法、受入可否の判断についても回答してもらった。</p> <p>結果) アンケートを配布した 160 の施設の内、71 施設から回答が得られたが、約 2/3 は海外 CRO への委託経験を有していなかった。委託試験数を試験タイプ別にみると GLP 試験が最も多く、次いで薬理、ADME、臨床 PK 試験がほぼ同率で続いていた。しかし、回答事例数では ADME 試験は他の試験タイプに比べて少なかった。</p> <p>委託先 CRO の国籍の内訳を見ると、米国、英国が 1、2 位であることはいずれの試験タイプでも共通しており、これは委託する試験数に比例した結果と考えられた。GLP 試験に比べて Non-GLP (薬理、ADME、CMC) 試験は、英国以外の欧州諸国や韓国、台湾といったアジア圏の施設等、より多様な国々に委託されている傾向が見られた。</p> <p>指摘に対する対応の有無について見ると、GLP 試験が最も対応の度合いが高く、以下 Non-GLP、臨床 PK 試験の順に低下し、逆に改善要請できなかった事例が増加する傾向を示した。</p> <p>問題・指摘事例を発生箇所 (Phase) で分類した結果、英語圏の CRO に委託した GLP 試験の試験/検査/試験系において最も多くの事例が発生していた。また、試験タイプごとに特徴的な事例の分布が見られたが、契約/試験準備/連絡体制に関する事例はいずれのカテゴリーにおいても発生しており、コミュニケーションの難しさと重要性を裏付ける結果となった。</p>	