

## はじめに

医薬品メーカーが医薬品を研究・開発する際、非臨床試験である毒性試験の一部(又は全部)を我々のようなコントラクトラボ(CRO)に委託(外注)している。その場合、ほとんどの医薬品メーカーが委託側の責任として「GLP 的観点」および「科学的観点」の両面から委託先 CRO の施設を調査しているが、その調査方法は医薬品メーカーによって様々であり、統一された方法がないというのが実感である。今回、我々の鹿島研究所(茨城県神栖市)の信頼性保証部門(QAU)データベースに収容されている医薬品メーカーによる施設調査資料について、2009 年度以降に実施された調査資料を網羅的に調査し、まずは委託者による施設調査の実態を把握した後に、一般的な調査方法や調査時の着眼点について考察するとともに、動物愛護活動やコンプライアンス対応といった最近の調査トレンドについても簡単に触れてみたい。

最後に、鹿島研究所は 2011 年 3 月 11 日に発生した東日本大震災に被災し、甚大な被害を被った。電気、水、蒸気といった施設を運営する上で必須の全ライフラインが絶たれた状況下で、GLP 施設としての健全性維持と早期復旧のため、震災発生から 5 月の完全復旧までの全職員の取り組みについてご紹介する。

### 【調査対象】

三菱化学メディエンス株式会社 鹿島研究所の QAU データベースに収容されている 2009 年度から 2012 年度 8 月(3 年 5 ヶ月)までに実施された医薬品メーカーによる施設調査資料を調査対象とした。なお、進行中試験のモニター(動物実験、病理組織学的検査など)のために委託者が施設を訪問される場合も少なくないが、そのケースは今回の調査対象からは除外し、純粹に「GLP 上の施設調査」に限定させていただいた。

### 【調査内容】

調査対象の資料を基に、下記の 5 項目について調査した。なお、医薬品メーカー各社の社名については、我社経営上の極秘事項であり、かつ医薬品メーカー各社の施設調査方法を明らかにすることになることから、今回の報告からは除外させていただくことをご容赦いただきたい。

## 2. 施設調査の要員編制

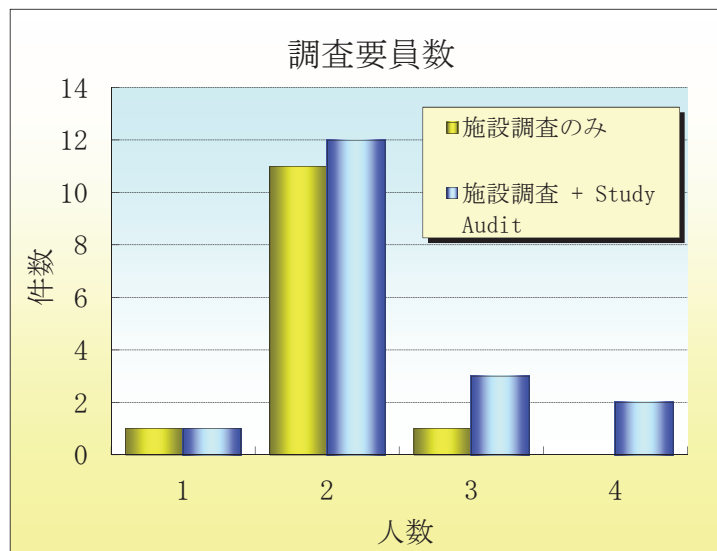


図2 施設調査の要員編制

施設調査を実施された医薬品メーカー要員の所属部署は、全てが薬事監査部と研究開発部であった。1回のみ購買部の方が施設調査に参加されたが、購買部単独ではなく、薬事監査部と研究開発部の方々と一緒に調査が実施された。

施設調査全41回のうち、GLP適合確認書および施設チェックリストの提出のみの3回を除いた38回の調査の所属構成は、薬事監査部単独が21回、薬事監査部と研究開発部合同が9回、研究開発部単独が8回であった。この結果から、多くの医薬品メーカーによる委託先CRO施設の施設調査の本体は、薬事監査部であることが判る。

要員数としては、Study Auditの有無、Study Audit対象試験の数・種類で増減(最少1人、最多4人)していたものの、基本的には2人体制が主であった。

## 4. 施設調査までの準備

施設調査までに実施すべき準備は以下の通りである。

### 4.1 医薬品メーカー調査者から委託先 CRO へ施設調査の打診

#### 4.1.1 希望日時

医薬品メーカー調査者は、委託先 CRO 施設までの移動時間や施設調査、さらに Study Audit 対象試験の数と種類を考慮しつつ、調査予定日数をあらかじめ決めて、調査日時を委託先 CRO の QAU に打診する。受け入れ側(委託先 CRO)の都合を考慮し、複数期間を設定していただくと調整が容易になる。

#### 4.1.2 調査者氏名／所属／性別

受け入れ側の準備として、動物室への入退室サポート(動物棟着衣の準備、着替え方法の教授)や対応者の調整(動物室への着替え室は、男女別室となっている)などがある。そのため、何名の調査者なのか、性別も含めて事前に知っておくと対応準備が容易となる。また、委託先 CRO にて宿泊施設を確保する場合、この情報は必須である。

#### 4.1.3 宿泊施設

後日、委託先 CRO から施設調査のタイムスケジュール(案)を提示させていただくが、宿泊施設から施設までの移動手段と時間を考慮する上で必須である。なお、その土地に不慣れな場合は、委託先 CRO に宿泊施設を確保してもらうことも可能であるので、そちらをお薦めする。

#### 4.1.4 Study Audit 対象試験(ある場合)

試験終了後約 1 ヶ月間で、試験の生データ類は全て資料保管される。一度、資料保管された試験資料を資料保管場所から搬出するためには、標準操作手順書(SOP)に定められた相応の手続きがあり、その場で直ぐにとはいかない。やはり、事前に資料保管場所から試験資料を搬出し、保管場所外の一時保管場所に保管しておくのが効率的である。そのため、Study Audit 対象試験を事前に提示していただきたいと考えている。

これらの情報を基に、受け入れ側(委託先 CRO)は施設調査のタイムスケジュール(案)を作成し、後日医薬品メーカー調査者に提示するとともに、受け入れ準備を開始する。施設調査のタイムスケジュール(案)については、両者で何度か協議した後、最終化する。

#### 4.2.6 動物飼育環境の逸脱

動物室の温湿度、換気回数、照明時間が、SOP 又は試験計画書に定められた範囲内で維持・コントロールされているかは、試験結果の信頼性確保に重要である。

#### 4.2.7 GLP 教育記録

GLP 施設を維持・管理する上で、GLP 職員の GLP 教育は重要である。どんなに優れた SOP を作成していても、その教育が疎かでは GLP 施設を維持・管理することは不可能である。GLP 職員は、SOP 新規作成、SOP 改訂、QAU による定期教育などといった様々な GLP 教育を受け、教育・訓練記録にその記録を残している。施設の GLP 教育が適切に行われているかは、GLP 教育記録を確認することで、ある程度は推察可能である。ただし、全 GLP 職員の GLP 教育記録を確認することは現実的ではない。例えば、Study Audit 対象試験がある場合は、その試験に関与した GLP 職員の記録(SD、主担当者、担当 QAU)を確認するのが通常である。もし、Study Audit 対象試験がない場合は、全 GLP 職員の中から数名を選抜し、GLP 教育記録を確認することになるが、その際に上述の個人名が記載された GLP 組織図が役に立つ。

その他、災害時の対応マニュアルや事業継続計画(BCP)、動物愛護活動、コンプライアンス対応に関する事前質問も増えてきている。特に最近は、動物愛護活動に関する事前質問(例えば、動物倫理に関する取り組み、第三者認証の取得状況、動物倫理委員会の活動状況など)が増えてきており、委託先 CRO が組織的に動物愛護活動を実施していることが、委託先決定の重要な要件となりつつあることは確かなようである。なお、災害時の対応マニュアルや BCP については、後ほど詳細に報告する。

## 5. 施設調査の内容とその流れ

施設調査の日程調整が済み、いよいよ現地における施設調査が開始されるが、基本的には「施設調査」から開始し、その後「Study Audit」というパターンである。施設調査、Study Audit とともに医薬品メーカー独自のチェックリストがあり、それぞれ工夫されていた。多くの医薬品メーカーが採用しているチェックリストを以下に示す。

### 5.1 施設調査時のチェックリスト

多くの医薬品メーカー調査者は、現地における施設調査を実施する際、チェック漏れがないようチェックリストを準備して施設調査を進めている。チェックリストに含まれる調査項

## 1. 試験モニターの役割

委託試験を委託先 CRO にて適切に進行させるためには、試験の各段階においてモニタリングは必須であり、試験モニターを立てるのが通常である。試験モニターの役割は多岐に渡り、①委託先 CRO の GLP 体制、②試験計画書、③実験時の作業、④試験進捗状況、⑤最終報告書・生データの GLP 的／科学的妥当性、といった内容を確認しなければならない。従って、試験モニターには専門能力や経験はもとより、調整能力やコミュニケーション能力が備わっていることが必要であろう。委託先 CRO が決定した後、試験モニターの最初の業務は、試験を実施する基準、即ち試験の実施基準が GLP 試験(厚生省令第 21 号)なのか、信頼性基準試験なのか、非 GLP 試験なのかを委託先 CRO に書面にて明確に通知することであろう。

## 2. 委託試験のトラブル

契約から試験完了まで様々な段階でトラブルが発生する可能性があるが、発生頻度が高いトラブルあるいは試験中止や再試験に繋がる可能性がある致命的なトラブルは以下の通りである(いずれも試験実施中のトラブル)。試験のモニタリングは、前述したチェックリストに従って網羅的に実施することになるが、委託試験でトラブルを発生させぬよう下記項目は特に注意して確認すべきと考えている。

### 2.1 被験物質の保管状況／安定性

被験物質を保管している冷凍／冷蔵機器の故障や停電などで、被験物質の安定性が保証されている温度範囲から逸脱し、安定性を担保できない場合は致命的であろう。こういった不測の事態を想定し、温度記録のモニタリング体制、アラーム連絡を含めた緊急連絡体制、対応 SOP がきちんと整備されていることを事前に確認しておくべきである。また、冷凍／冷蔵機器は正常に作動していても温度記録モニタリング機器の故障でデータが取得できないケースも想定すべきで、バックアップ機器の有無も確認すべきであろう。

### 2.2 投与液の調製／濃度分析

通常、初回投与時の調製検体について濃度確認を実施するが、設定濃度を確保できないケースがある。この場合、投与液の調製過程と濃度分析過程の両方を綿密に確認しなくてはならない。まずは、適切な調製／分析器具が使用され、その操作が適正かを確認することにな