

臨床検体のバイオアナリシスにおける問題事例の検討

Discussion on bioanalytical issue in clinical study

○見原 昌人*1、谷口 朋義*2、青木 和子*3、津田 益広*4
Masato Mihara, Tomoyoshi Taniguchi, Kazuko Aoki, Masuhiro Tsuda

*1株式会社ジェネティックラボ *2エーザイ株式会社 *3 第一三共株式会社 *4 大鵬薬品工業株式会社



日本QA研究会 共通特別プロジェクト2 (JSQA KT-2)
Japan Society of Quality Assurance, Joint Special Project Group 2

※本演題発表に関連して、開示すべきCOI 関係にある企業等はありません

1. 検体等の保存安定性

- 検体等の保存安定性に関する事例は7件あり、これら事例はさらに下記 (1) ~ (3) に分類された
(1) 輸送時の異常 (2) 保管期限の超過 (3) 保管時の手違い

(1) 輸送時の異常

事例：検体輸送中に紛失。後日検体は発見（輸送用段ボールの隙間に挟まっていた）されたが、検体保存安定期間を超えており、欠測。

原因分析：梱包の不備、受け取り時の確認手順が定められておらず、照合のための記録が準備されていない。また、輸送時に開封された可能性（ドライアイスの補給や税関等）が考えられる。

改善策：検体リスト等を予め用意のうえ照合を徹底し、リストと合わない場合は速やかに委託者に連絡する。また、適切な梱包資材を使用する。輸送経路や輸送時の内容を予め確認し、輸送途中で必要に応じて開封されてもサンプルが移動しないような対応を行う。

(2) 保管期限の超過

事例：

1：臨床試験Phase2のADA (Anti-Drug Antibody) の詳細な解析の実施時において、サンプルがある程度溜まってから測定することにしていたため、1 サンプルについて長期保存安定性保証期間 (24カ月) を超えてしまった。前後の採血ポイントの測定結果との矛盾がなかったためその後の解析に用いて問題ないと判断した。

2：PD検体の測定漏れ：検体の安定性期間超過により欠測

原因分析：安定性期間の把握と各検体に対する測定スケジュールの把握の不備。前臨床部門で実施する場合は臨床試験のパターン (Shippingがバラバラなど) で管理する手順が定められていなかった。サンプル保管時に測定前後のサンプルのラックを分けるなどの明確な区別をしていなかった。

改善策：安定性期間を加味した輸送・測定スケジュールの管理手順を定める (自動化も検討)。サンプル保管時には測定前後のサンプルのラックを分けるなどの工夫をして区別して保管する。

(3) 保管時の手違い

事例 1：被験者から採取された複数のPD検体が土曜日に医療機関 (Phase1施設) から発送され、測定機関に翌日早朝に到着したが、冷蔵で保管すべきところ、長時間 (1日以上) 室温で保管した。

原因分析：検体配送に使用されたBOXに保管温度指示が記載されておらず、スタッフは試験固有の情報を理解していなかった。FCM (フローサイトメトリー) 用の検体であったので、一般的な条件であるだろうと判断し室温で保管した。

改善策：医療機関から発送時にBOXへの保管温度の記載および測定機関宛てにメール連絡を行う。休日の検体受領スタッフ全員に保管条件の周知を徹底し、手順書も改訂 (検体の配送遅延や連絡等の不備のリスクも考慮)。

事例 2：試験計画書では室温保管としていた調製試液を冷蔵で保管していた。逸脱記録を発行。試験結果へ及ぼす影響は無いと判断。

原因分析：試液ラベルを作成していないまたは記載内容の不足。

改善策：試液ラベルには、保管条件 (温度、保管場所) をはじめ、試液名、試験番号、調製者および有効期間 (調製日) は必須事項として記入するよう定める。

事例 3：他施設から送付された組織ブロックサンプルの受け取り手続き (受付と保管依頼書等の作成) に時間を要し、しばらくの期間 (10日間程度) 検体保管場所が記録から特定出来なかった。メール等の記録から保管場所は所定の場所 (常温) であることがわかった。

原因分析：受付と保管依頼書などの作成が煩雑であった。一人で受付、記録作成、保管実施作業をしなければならなかった。

改善策：手順の見直しを行い簡略化を行う。可能であればバーコード方式等を導入する。また、受付および保管作業は2人1組など複数名で行う。

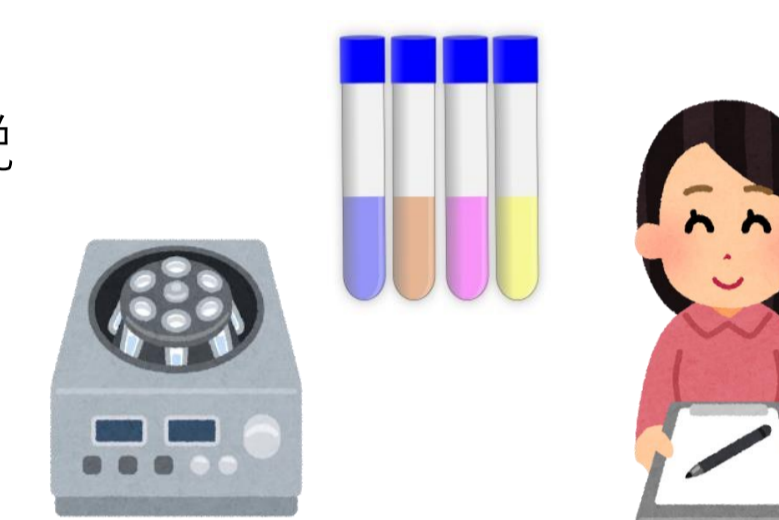
背景・目的

◆日本QA研究会 共通特別プロジェクト2 (KT-2) では「臨床試験の検査・分析における信頼性保証」をテーマに検討している。第7回から第11回JBFシンポジウムにおいては、臨床検体のバイオアナリシスにおける監査担当者の視点や信頼性確保のための留意事項等を紹介したが、今回はバイオアナリシスの問題事例の実例を取り上げて検討することとした。

◆KT-2メンバー (医薬品メーカー、医療機器メーカーおよびCROに所属) を対象に臨床検体のバイオアナリシスを中心に問題事例を収集し、その背景とGCP・GLPの観点からの原因分析 (事例から推測可能な原因を含む) と改善策を検討した。

◆収集した問題事例はその性質ごとに右欄の通り分類し、今回検討対象とした事例は、例数およびリスク評価 (影響度と発生度) を勘案し下記分類に該当する事例とした。

1. 検体等の保存安定性
2. SDの事務処理の遅れによる逸脱
3. 機器の設置・使用
4. 記録
5. 温度逸脱



2. SDの事務処理の遅れによる逸脱

事例：

1：試験計画書に記載が無いセミマイクロ天秤を用いて標準物質を秤量した。変更書を発行して天秤を追加する予定だったが、SDが失念した。使用した天秤はGLP機器として登録済みで、SOPに従って正しく管理されていた。逸脱記録を発行。試験結果へ及ぼす影響は無いと判断。

2：再検日を過ぎた内標準物質を試験に使用した。再検は既に実施されていたが、変更書の発行をSDが失念した。逸脱記録を発行。試験結果へ及ぼす影響は無いと判断。

3：試験計画書に記載したものとは異なるロット番号の標準物質を使用した。変更書を発行してロット番号を追加する予定だったが、SDが失念した。使用した標準物質は委託者から正式に受領したものであり、ROAも発行されていた。逸脱記録を発行。試験結果へ及ぼす影響は無いと判断。

原因分析：SDの経験不足またはSDの設定に不備がある。

改善策：SDを実施できる職員の要件の見直し。未発行の変更書がないかチェックできる体制の構築。

4. 記録

事例：試験計画書に記載のある再検査基準に該当したため再検査を実施したが、記録には単に再検査を行うとの記載のみで明確な判断理由が記載されていない。

原因分析：再検査または再測定を行う場合の記録すべき事項がSOPに明確に定められていない。なお、これらの理由を記録することの必要性については下段に述べられている。

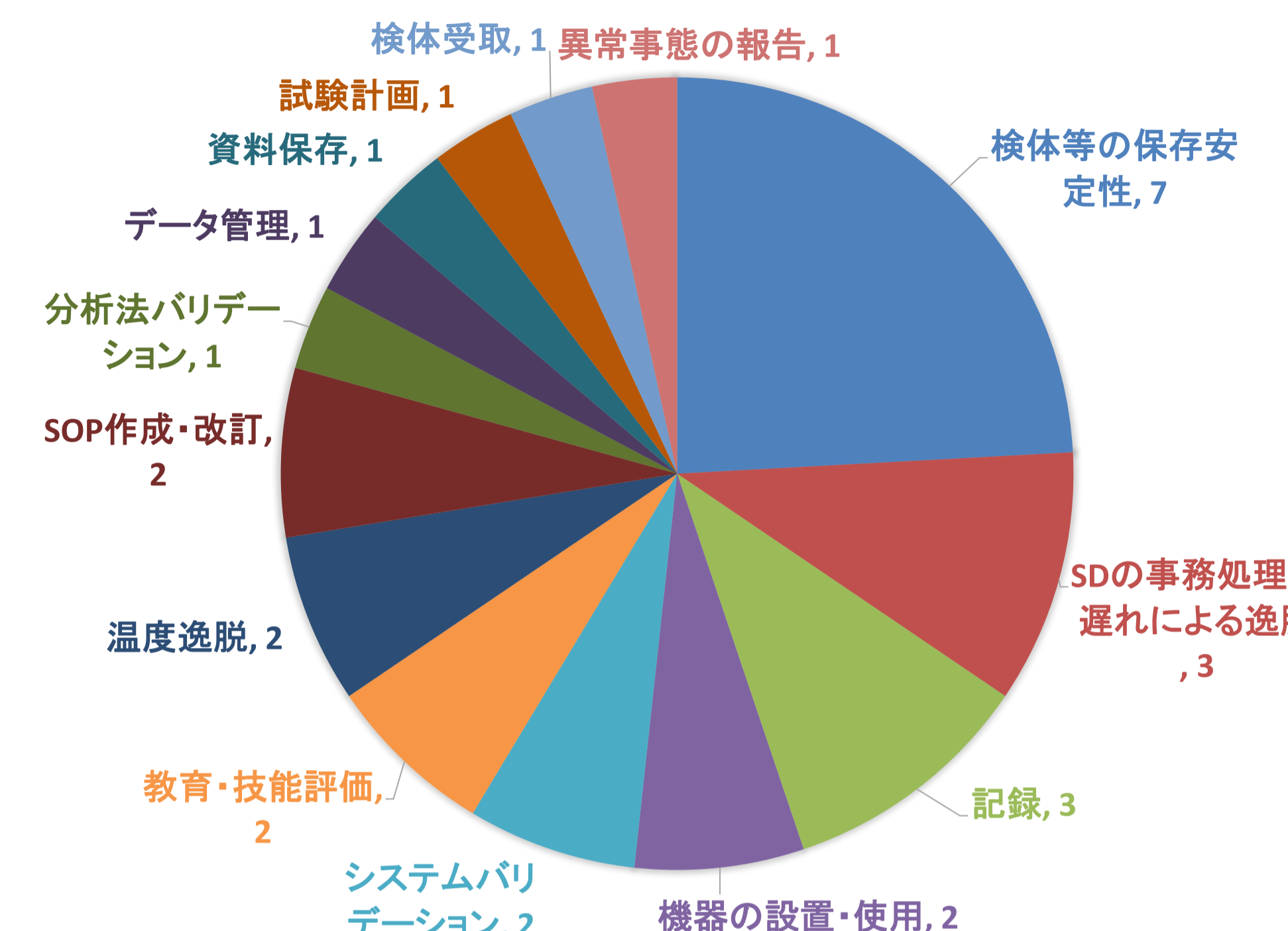
臨床検査における再測定結果の最終報告書への記載方法 医薬品・医療機器改正GLP解説 (下巻) 薬事日報社 pp.83. TK測定における生データの範囲、再測定した際の対応 前掲 pp.201.

改善策：再検査および再測定理由の記録手順を定める。GCPおよびGLPにおける「原資料」または「生データ」の定義に基づいた記録に対する教育的な対応。

問題事例の分類について

◆集まった事例の総数は29例であった。なお、これら事例の発生元はメンバー所属企業の測定委託先も含むものである。

◆問題事例を分類し集計した結果を下記円グラフに示す。事例は14項目に分類された。



3. 機器の設置・使用

事例：指摘：大型のシェーカー (振動が発生) が天秤室に設置されていた。シェーカーの移動を求めた。

原因分析：機器の設置要件に関する認識不足や責任者等の施設確認の不足。QAによる施設調査の不足。

改善策：基本的な機器の設置要件および確認項目をSOPに定め、導入時には「据付時適格性確認」 (IQ: Installation Qualification) を実施する。機器の設置状況を含めたQAによる施設調査を実施する。

5. 温度逸脱

事例：標準物質の保管条件逸脱：PD測定用の標準物質の管理温度を0.1°C上回った状態が8分間発生。管理幅2-8°Cで上限から逸脱

原因分析：

1：冷蔵庫を頻回または長時間開けてしまった。**2：**温度ロガーのプロープ (以下、プローブ) の位置が適切でなかった。**3：**プローブの位置は適切であったが、庫内温度の調整が適切でなかった。

改善策：【原因分析1: 2: 3: に対するそれぞれの改善策を示す】

1：庫内の整理整頓を行い、内容物の場所を記しておくマップを作成し開閉時間を短くする。冷蔵庫用の透明カーテンを開口部に貼る。温度逸脱を事前に察知できるよう管理幅上下限に温度が近づいた段階でアラームが出るよう設定する。

1, 2：内容物の実温度を反映するため、水やグリセリンを入れたチューブまたは箱にプローブを入れる。冷蔵庫開口部付近にプローブを設置しない。

3：本体の温度制御用のセンサーと離れた位置にプローブを設置する場合は必要に応じて庫内温度の調整を行う。

なお、本事例の温度逸脱は軽微ではあるものの、標準物質への影響評価を行い最終報告書に記載する必要がある。

考察とまとめ

◆問題事例の分類14項目中において「1. 検体等の保存安定性」が7例と一番多かった。これらの事例を原因分析すると基本的な検体のハンドリングおよび測定スケジュールに関する試験管理的な不備によるものと考えられたが、それらが引き起こす試験への影響は測定結果の欠損や信頼性に影響を及ぼすものであり高リスクであると考えられた。

◆「3. 機器の設置・使用」に記載した事例は委託試験においては調査票等の書類での調査のみでは発見しづらく、実地での調査や確認の重要性が示唆される。

◆今回の検討結果は一例であり、原因はこれ以外にあるかもしれない。高リスクのプロセスに対しては各施設の実情に合わせて根本原因を分析して重点的に再発防止対策を行う必要があると考える。我々の検討結果が参考になれば幸いである。