

平成 11 年 1 月 8 日

薬効薬理試験関係者各位

日本製薬工業協会医薬品評価委員会

基礎研究部会長 馬屋原 宏

日本 Q A 研究会

G L P 部会長 松本 信太郎

JPMA/JSQA 「効力を裏付ける試験の信頼性確保のための手引き」について

今般 , 別添のとおり日本製薬工業協会(JPMA)の医薬品評価委員会・基礎研究部会と日本 Q A 研究会(JSQA)の G L P 部会との共同で「効力を裏付ける試験の信頼性確保のための手引き」を作成しましたので , 送付致します .

本手引きは , 承認審査資料に用いる薬効薬理試験データの信頼性を確保するために , 留意すべき事項を自主的にまとめたものであります .

先般 , 厚生省医薬安全局審査管理課長より「新医薬品等の申請資料の信頼性の基準の遵守について」(医薬審第 1058 号 , 平成 10 年 12 月 1 日) が通知され , 基準の遵守体制等の整備が求められているところですが , 本手引きを有効に活用して頂きたく , 宜しくお願い申し上げます .

効力を裏付ける試験の信頼性確保のための手引き

JPMA/JSQA 「効力を裏付ける試験の信頼性確保のための手引き」 1999. 1. 7.

承認審査資料の信頼性に関して、1997年4月から医薬品機構が信頼性基準（薬事法施行規則第18条の4の3）に照らした適合性調査を実施している。その調査において、効力を裏付ける試験（以下薬効薬理試験）の承認審査資料と生データとの間に整合性がないなどの不備が少なからず認められることが指摘されている。承認審査資料の信頼性確保は重要な問題であることから、日本製薬工業協会（JPMA）の医薬品評価委員会・基礎研究部会QAプロジェクトでは、1997年9月より薬効薬理試験の信頼性に関する実態調査を行い検討を加えた。その結果、基礎研究部会と日本QA研究会（JSQA）のGLP部会は、薬理研究者の協力を得て共同で「薬効薬理試験の信頼性確保のための手引き」を自主的に作成した。以下はその内容を示したものである。

1. 目的

この手引きは承認審査資料に用いられる薬効薬理試験データの信頼性の確保に資することを目的とする。

2. 留意すべき事項

2. 1) 試験計画書

- ・薬効薬理試験の開始前に試験計画書を作成する。
- ・試験計画書には試験開始前に明らかとなっている情報（例えば表題、試験目的、実施期間、被験物質、使用動物等、試験方法の概要、責任者等）を記載し、保管する。試験計画書は、実験ノート等の生データとは独立した文書として作成することが望ましい。
- ・試験計画書（追加資料を含む）には、試験の進行に伴い明らかとなった事項及び変更点を、その日付、記載者名と共に、記録する。

2. 2) 生データ

- ・生データとは個々の実験において得られた観察、測定結果（実験の結果が記録された実験ノート、ワークシート、チャート、磁気データ等）及び実施記録（実験実施日、実施者名、個体・標本識別等）をいう。
- ・生データは、すべて保管する。
- ・生データは、容易に消すことができない方法で、読みやすく記録する。
- ・生データには、データ処理に用いた部分との対応を明らかにし、必要事項を記載する。
- ・実験実施中に異常または予期し得なかった事態が発生した場合は、適切に対処するとともに、その内容を、その都度実験ノート、ワークシート等に記録する。
- ・データ解析のため用いた計算の過程は記録として残す。また、計算ソフトを用いて計算する場合には、計算式を検証し、その記録を保管する。
- ・磁気媒体に記録されたデータについては、磁気データあるいはプリントアウトのいずれかを生データとする。
- ・生データの記載事項の変更については、最初の記載事項を不明瞭にしない方法で行うとともに、その変更の理由が明示され、かつ、変更の時点でその日付を記載し、変更者の署名を行うなど変更の確認ができるようにする。

2. 3) 試験報告書

- ・試験結果を正確に反映した試験報告書を作成し、責任者の承認を得る。
- ・試験報告書には、表題、施設名、実施者名、被験物質、実施期間を付し、試験の要約、目的、方法、結果、考察等を記載する。
- ・試験報告書の信頼性を高めるためには、試験実施者による入念なデータチェックが極めて重要である。また、第三者による二重のデータチェックを行い、その記録を残す。なお、試験報告書と承認審査資料との整合性も確認する。

2. 4) 被験物質等

- ・被験物質等を品質に関する情報（ロット番号、純度等）と共に入手し、使用に関する記録を作成する。また、被験物質等を調製する場合は調製記録を作成する。必要に応じて調製後の安定性を確認することが望ましい。
- ・実験結果に影響を及ぼすと考えられる試薬についてはメーカー名、ロット番号等を記録することが望ましい

2. 5) 使用動物、細胞及び実験用生体試料等

- ・実験に使用した動物、細胞及び生体試料等の入手に関する記録（例えば納品書、明細書または受領記録等）を保管する。
- ・当該実験における使用動物数の収支が確認できるように記録する。

2. 6) 使用機器

- ・データの収集、測定又は解析に使用する機器についてはテスト、校正及び標準化のうち必要なものを適切に実施する。
- ・原則として、実験データに直接影響する機器（ポリグラフ、血圧計、比色計等）の使用時には、検量線の作成、機器の校正または内部標準等による適正作動を確認し、記録する。また、使用時ごとにこの確認ができない、あるいは確認を必要としない機器に関しては、適切な間隔で実験者または業者による点検を実施し、その記録を保管することが望ましい。

2. 7) 資料保管

- ・試験計画書、生データ、記録類及び試験報告書を適切に保管する。
- ・資料の適切な保管体制（責任者、場所、手順等）を決める。
- ・資料は試験ごとに索引をつけるなど、他の試験との混同を避け、後に検索が可能な方法で整理し保管する。
- ・資料は薬事法の定める期間保管する。

日本QA研究会事務局連絡 1999年1月12日付け

JPMA/JSQA「効力を裏付ける試験の信頼性確保のための手引」について 抜粋

Note for Assuring Quality of Efficacy Pharmacology Studies

Original Japanese version issued on January 7, 1999

English translation revised on March 23, 1999

J PMA / J S Q A

Note for Assuring Quality of Efficacy Pharmacology Studies

The quality of new drug application documents are reviewed by the 'Organization for Drug ADR Relief, R & D Promotion and Product Review' since April 1997 (Enforcement Regulation, Pharmaceutical Affairs Law, Article 18-4-3).

Concerning such documents, the organization issued a warning that their quality is often impaired for lack of conformity between reported and raw data.

Since document quality is an important issue, the Non-Clinical Evaluation Sub-committee of the Drug Evaluation Committee of the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) launched a Quality Assurance Project Team in September 1997, and conducted a survey of actual efficacy pharmacology study documentation. Accordingly the JPMA and the Japan Society of Quality Assurance (JSQA) voluntarily prepared an appropriate guide document for assuring the quality of new drug application documents with the aid of expert pharmacologists as presented below.

1. Objective

This note describes principles for assuring the quality of data of efficacy pharmacology studies shown in the new drug application documents.

2. Principles

2.1) Study protocol

- A study protocol must be prepared prior to initiating each study.
- The protocol should include the available information (e.g. title, objective, study period, test substance, experimental animals, outline of the study methods, study director) known at the start of the study, and should be maintained properly.
- The protocol is recommended to be prepared separately from the raw data, experiment notebooks etc.
- When the changes such as modifications of or additions to the protocol become necessary, such changes should be recorded in protocol together with the data and recorder's name.

2.2) Raw data

- Raw data are defined as the experiment records (e.g. data, names of experimenters, proper identifications) and observation and measurement records (e.g. experiment notebooks, worksheets, charts, magnetic records).
- All raw data obtained during the study should be maintained properly.
- All notes entering to the raw data sheets should be clearly shown with a hard-to erase manner.
- Correspondence of raw data and the presented data should be made clear with notes for necessary information.
- When unusual or unexpected events occur, they should be properly handled and recorded in the experiment notebooks, worksheets, or others.

- The records of calculation processes used for the data analysis should be saved. When calculation is performed with commercial software (e.g. Excel), it is necessary to validate the software used and maintain the validation records.
- When data are processed by a computer, it is necessary to define either magnetic records or hard copies (not both) as the raw data.
- Correction of any entry on the raw data sheets should be made in such manner that the original entry remains readable, the reason for the correction is clearly shown, and the data of correction and the corrector's name are identifiable.

2.3) Study reports

- A study report that accurately reflects the study results should be prepared at the end of the study and approved by the study director.
- Study reports should consist of a summary, objectives, methods, results, and discussion, with the study title, study facility, study personnel, test substances, and study period clearly shown.
- A careful check by the study personnel of the consistency between the report and the raw data is of particular importance for improving the quality of the report.
- A double check of the data by a third party should be conducted and the record thereof should be maintained.
- It is also important to check the consistency of the data between the new drug application documents and study reports.

2.4) Test substance etc.

- The information on the quality of the test and control substances (e.g. lot number, purity) should be obtained and the records of the substance used should be maintained. When the substances are prepared for administration, records thereof should be provided, and it is to confirm the stability of the preparations as necessary.
- Concerning chemicals such as reagents that might influence the experiment results, the names of the manufacturers, lot numbers, and the other information as appropriate should be maintained.

2.5) Animals, cells, and other biological materials

- The records of animals, cells, and other biological materials used in the experiments (e.g. order sheets, delivery statements) should be maintained. Also the number of animals received and used should be recorded.

2.6) Experiment and apparatus

- The apparatuses to be used for collecting, measuring, or analyzing data should be tested, calibrated, and/or standardized properly as necessary.
- When the apparatuses that may directly influence the experiment data (e.g. polygraph, manometer, spectrophotometer) are used, their proper functioning at each use by obtaining standard curves, calibrating apparatuses, or applying internal standards should be confirmed as a rule. In the case of the apparatus to which such confirmation is not applicable upon each use, it is recommended to conduct periodical confirmation by the users or specialists and maintain the records.

2.7)Storage of documents

- Documents such as study protocol, raw data, experiment records, and study reports should be properly maintained.
- An appropriate maintaining system (e.g. responsible person, location, procedures) should be established in each facility.
- Documents should be stored in a manner to allow easy access and to separate from other study documents by such as properly labeling the documents.
- The documents should be kept for the period designated in the Pharmaceuticals Affairs Law.

(END)

日本Q A研究会事務局連絡 1 9 9 9年4月1日付け
JPMA/JSQA「効力を裏付ける試験の信頼性確保のための手引」について（英文） 抜粋