演題番号

P-253

一般社団法人 日本QA研究会 Japan Society of Quality Assurance

信頼性保証の観点で見るSENDの課題と提案

Issues and Proposal for SEND from the Perspective by Quality Assurance

○重山 智一[1,2]、石丸 照美[1,3]、磯部 香里[1,4]、稲吉 温[1,5]、奥村 リヨウ[1,6]、北原 輝和[1,7]、栗原 明義[1,8]、佐々木 大祐[1,9]、曽根 秀行[1,10]、吉山 忠宏[1,11]、大瀧 清[1,11]
1. 一般社団法人日本QA研究会、2. ㈱新日本科学、3. ㈱LSIメディエンス、4. ㈱安評センター、5. 協和発酵キリン㈱、6. キッセイ薬品工業㈱、
7. Instem Japan㈱、8. 大正製薬㈱、9. アステラス製薬㈱、10. あすか製薬㈱、11. 中外製薬㈱

はじめに

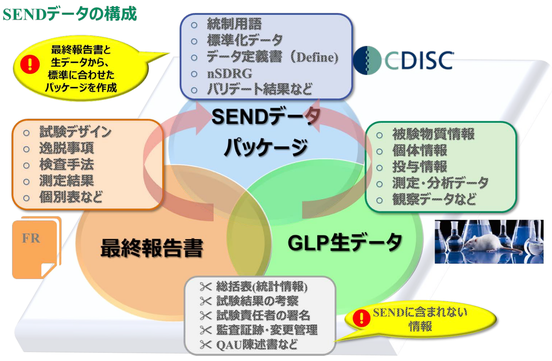
米国におけるNDA、BLA、及びIND等の申請時にFDAに提出する非臨床安全性試験の内、一般毒性試験、がん原性試験、安全性薬理試験（呼吸・循環器）については、SENDデータの提出が既に義務付けられている。最初（2016年12月）のFDAによるSENDデータの提出義務化から2年以上経過したが、SENDに対する要求事項（Technical Rejection Criteria、Study Data Technical Conformance Guide、Business/Validator Ruleなど）は継続的に改定されている。さらに、現在提出が義務化されている試験種以外の生殖発生毒性試験、皮膚／眼刺激性試験、遺伝毒性試験なども順次義務化される予定が組まれており、今後もSENDの要求事項が継続的に変更されることが見込まれる。

FDAがSENDを用いて審査した際に不備が生じると、申請に時間を要するため、新薬を迅速に患者に提供するという目的が達成できない。また、生データもしくは最終報告書とSENDデータとの間に、偶発的または故意による明らかな相違が発覚すると、申請データだけではなく当該試験の信頼性にも影響を及ぼすリスクがある。GLP下で作成される資料（生データ、最終報告書など）については「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」やOECD GLP原則に基づき、運営管理者および試験責任者による適切な管理および信頼性保証部門による調査を実施することなどにより、信頼性が保証されている。一方、SENDデータはGLPの要求事項ではないが、信頼性の確保は必要であり、そのQC手法及び試験責任者や信頼性保証部門などの関与について検討が必要だと考えられる。そこで、日本QA研究会では、SENDデータ作成の流れを分析し、信頼性確保におけるリスクの洗い出しを行い、SENDデータ作成にあたっての留意点及び対応策について国際的な品質規格であるISO9001を元に提案する。

SENDのJSQAの取り組み

- JSQAの活動
  - 第12期：2014年4月～2016年3月
    - GLP部会第3分科会(コンピュータ関連)でSEND班を発足
    - 所属分科会内の企業にアンケート(22社)を実施するなど、SENDに関する情報収集を中心に活動
  - 第13期：2016年4月～2018年3月
    - SENDパッケージの品質保証をする上で必要でなると考えられる外部委託時の事前質問票、内製する際の作成プロセスの確認リストを作成
  - 第14期：2018年4月～現在
    - GLP部会のSEND特別プロジェクトとして新たに発足し、SENDの品質確保について追及する活動を開始した
- 関連団体との情報共有
  - 米国SQA(Society of Quality Assurance)との情報共有
  - 製薬協との情報共有

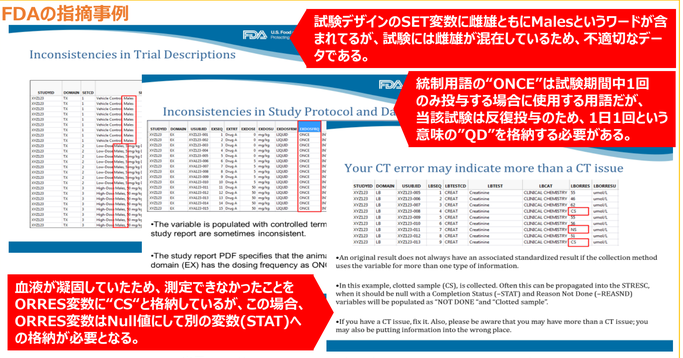
信頼性の観点から見たSENDの特性



SENDデータ作成の課題

最終報告書との整合性は以下の事例のように機械的なバリデータチェックだけでは検出できず、データの不整合が発生し、FDAからの指摘を受ける、もしくは誤判断される可能性がある。そのため、信頼性保証の観点からSENDデータ作成施設での作成手順の確立およびプロセスが適切に管理されているかを確認する必要がある。

FDAの指摘事例



出展：http://www.phusewiki.org/docs/CSS%202016%20Presentations/SEND%20Tim%20Kropp.pptx

SENDの信頼性確保の課題

現状、FDAがNDA/BLA/INDの申請時にSENDデータの提出を義務化しているが、SENDデータ及びSENDデータ作成過程をGLPで管理することは要求していないため、信頼性をはかる基準が明確でない。申請時、TRC (Technical Rejection Criteria for Study Data)でSENDデータ提出対象となっている試験種は、GLP/非GLPに関わらずSENDデータを要求される。また、SENDデータを内製している製薬企業は少なく、多くは外製であり、それぞれの立場で課題が浮上している。

【委託施設の品質保証担当者から見た課題】

■品質の保証方法がわからない。
↳ 比較すべき資料がない。
↳ SENDデータは試験の帳票や最終報告書の付録と同一ではない。
↳ SENDデータ作成ルールはあるが、一定の自由度が存在する。
↳ 試験内容を理解した者が確認する必要がある。
↳ SENDデータ作成ルールは複雑であり、頻繁に変更される。
↳ SENDデータ作成ルールを熟知した者が確認する必要がある。

→委託施設において、SENDデータの適切な品質保証には、試験内容を理解し、SENDデータ作成ルールを熟知した人材が必要なため、委託者にはハードルが高い。しかし、SENDデータは申請者の責任において提出されるものであり、一定の基準の下でSENDデータが作成され、信頼性が確保されることが望ましい。

【受託(作成)施設の品質保証担当者から見た課題】

1. SENDデータ作成において、標準フォーマット/ガイド（SENDIG,TCG等）は存在する一方、GLPのような信頼性確保のための国際的基準は存在しない。
2. SENDデータに不備があるとFDAへの申請手続きに支障がでてしまう。そのため受託（作成）施設は、SEND業務を受託するために、間違いのないSENDデータ作成はもとより、その信頼性を保証するための組織、教育、手順といった体制を構築する必要がある。
3. 一方、体制構築に関する基準がないということは、各施設の独自の考えで体制を構築することと同義である。これは体制構築における要求事項において、施設間（特に委託施設と受託施設）でミスマッチを生む可能性があるため、それを解消する「共通認識」が必要とされる。

→受託(作成)施設において、何らかの基準に基づいてSENDデータ作成のための一貫した体制を構築することが、委託施設の要求事項を満たし、SENDデータのスムーズな受け入れにつながるのではないかと考えるが、現状標準的な基準がない。

ISO9001(QMS)のフレームワークと医薬品GLP

ISO9001(QMS)のフレームワークと医薬品GLPの要求事項について対応表を作成し、ISO9001(QMS)の要求事項とGLPの要求事項についての差異を確認した。

ISO9001の要求事項（大項目）	（中項目）	医薬品GLPの要求事項
0．一般	品質マネジメントの原則、プロセスアプローチ、他のマネージメントシステム規格との関係	安全性試験の計画・実施などに関するすべての要素・過程について定められた手順を守ることを等により、最終製品である安全性試験成績の信頼性を確保すること。
1．適用範囲	-	医薬品の安全性に関する非臨床試験
2．引用規格	-	通知「薬食発第0613007号」 OECD-GLP原則（MAD）
3．用語及び定義	適用範囲、引用規格、用語及び定義	用語の定義（第2条）
4．組織の状況	4.1 組織及びその状況の理解 4.2 利害関係者のニーズ及び期待の理解 4.3 品質マネジメントシステムの適用範囲の決定 4.4 品質マネジメントシステム及びそのプロセス	第一章 総則、第一条 第二章 職 員 及 び 組 織
5．リーダーシップ	5.1リーダーシップ及びコミットメント 5.2方針 5.3組織の役割、責任及び権限	運営管理者 SD、QAM、資料保存施設管理責任者、各分担責任者
6．計画	6.1リスク及び機会への取り組み 6.2品質目標及びそれを達成するための計画策定 6.3変更の計画	実施する試験種の変更、組織変更、試験計画書の変更
7．支援	7.1 資源 7.2 力量 7.3 認識 7.4 コミュニケーション 7.5 文書化した情報	施設、機器（校正、CSV）、試験従事者 職員の教育 運営管理者、SD、QAU、試験場所、CRO SOP、記録（生データ）
8．運用	8.1運用の計画及び管理 8.2製品及びサービスに関する要求事項 8.3製品及びサービスの設計・開発 8.4外部から提供されるプロセス、製品及びサービスの管理 8.5製造及びサービスの提供 8.6製品及びサービスのリリース 8.7不適合なアウトプットの管理	試験計画書 医薬品GLP省令、委託契約書、各種ガイドライン、試験計画書 外部委託試験、MSS、ブリーダー 試験実施、最終報告書の作成 最終報告書の承認 最終報告書の訂正
9．パフォーマンス評価	9.1監視、測定、分析及び評価 9.2内部監査 9.3マネージメントレビュー	主計画表、CRO評価、サプライヤー評価 QAU 運営管理者、GLP委員会
10．改善	10.1一般 10.2不適合及び是正措置 10.3継続的改善	試験計画書、SOPからの逸脱 QAUからの指摘事項への対応

多くの要求事項は類似しているが、主にISO9001の原則ともいえる「顧客満足度の向上」という視点（黄マーカ部分）ではGLP省令の要求事項では満たすことができない。「顧客」の定義は製薬企業であれば審査当局（現状はFDA）であり、受託施設であれば委託者となり、運用や立場に応じて「顧客」を設定し、品質基準を設定する必要がある。

信頼性保証の手段（プロセス評価）

信頼性保証の観点から、SENDデータの信頼性を保証する一つの手段として、SEND作成業務の外部委託先への事前質問事項およびSEND作成における信頼性保証の確認リストの洗い出しを実施した。

事前質問票（大項目：12, 小項目：49）

【SEND作成業務の外部委託先への事前質問票】

1. 財務状況について
2. SENDデータセットの作成経験（件数・内容）
3. FDAへの提出経験について
4. 業界団体参加状況について
5. 職員の経験、教育訓練の内容について
6. SENDデータパッケージ作成に関する事項について
7. 委託者要求（カスタマイズ）への対応について
8. 試験実施施設との連絡体制とデータ互換性（TK測定、病理組織評価）について
9. 品質確保の体制について
10. SENDデータパッケージ作成後のフォローアップについて（業務継続性も含む）
11. 技術移管について
12. 費用について

確認リスト(大項目：6, 小項目：37)

【SEND作成における信頼性保証の確認リスト】

1. SENDデータパッケージ作成準備/計画書又はSOPの確認について
2. SENDデータパッケージ作成準備/マッピング仕様書の確認について
3. SENDデータパッケージ作成準備/統制用語の確認について
4. SENDデータの確認について
5. Defineファイルの確認について
6. nSDRGファイルの確認について

これらを網羅することにより信頼性を確保できると考えている。今後関連施設でPoCを実施し、項目の精度を高めていく予定。

考察

SEND作成業務は、SEND IGに従い各施設で実施されているが、その作成過程及び品質保証に基準が存在しないため、 信頼性確保の手段を決めにくく、成果物の品質に相当のバラつきが認められているのが現状である。SENDデータ自体はGLPの要求事項ではないものの、信頼性確保は必要であり、そのための一定の基準が望まれる。日本QA研究会ではSENDの信頼性確保に向けたQC手法及び試験責任者や信頼性保証部門などの関与について検討してきたが、その過程で品質マネジメントシステム規格であるISO9001(QMS)に注目した。調査の結果、ISO9001(QMS)のフレームワークによるプロセス評価はGLPの要求事項を満たすことを確認した。更に、ISO9001(QMS)によるSEND作成業務に関わる個々のプロセスを洗い出した。これら個々のプロセス管理を徹底し、プロセス全体のパフォーマンスを高めることによって成果物の品質を高めることができるとも考えられた。プロセスの評価は、成果物の全てを評価することと比較すれば、委託施設と受託施設との両方にコスト・リソースの面でのメリットがあるとも考えられる。また、ISO9001(QMS)は国際的な認証制度であり、認証を維持することによって当該施設の品質マネジメントレベルが一定基準以上であることを客観的に評価することも可能となる。非臨床試験施設において、ISO9001(QMS)の認証を受けている施設は現状少ないが、ISO9001(QMS)によるプロセス評価が浸透すれば、SENDデータの信頼性確保を効率的に実現できると考えており、ISO9001(QMS)のフレームワークを基に信頼性確保の標準となるプロセスを提案することで、円滑なSEND資料作成に寄与したい。