

アカデミアに試験を委託する施設向けの手引き

日本 QA 研究会 GLP 部会 第 5 分科会



- 日本製薬工業協会、米国研究製薬工業協会及び欧州製薬団体連合会より、「非臨床試験に係る自主点検用チェックリスト_ver.1」及び「非臨床試験に係る自主点検用チェックリスト Q&A」が 2023 年に公開されていますので、併せて参考にされることをお勧めします。
- 本手引きは、試験委託者が使用するために試験委託者の立場で作成されていることから、混乱を防ぐため、アカデミアへ本手引きを直接提示することは避けていただくようお願いします。

1 はじめに

承認申請資料に用いる薬効薬理試験の信頼性を確保するために留意すべき事項として、1999 年、日本製薬工業協会医薬品評価委員会基礎研究部会及び日本 QA 研究会 GLP 部会により、「効力を裏付ける試験の信頼性確保のための手引き」（以下、手引き）が作成された。さらに、大学及び医療機関等の研究施設（以下、アカデミア）で実施される試験においても、その試験成績が医薬品の承認申請資料として利用される場合には、手引きに沿って試験データ等の信頼性を確保することが望まれることから、2001 年日本製薬工業協会により、手引きの補遺「大学等研究機関（大学及び医療機関等の研究施設）で実施される非臨床試験の信頼性確保」が作成された。

しかし、手引き及びその補遺の作成から 20 年以上が経過する中で、創薬を取り巻く状況は変化してきている。特に、アンメット・メディカル・ニーズへの対応及びモダリティの多様化から、製薬企業にとって、先進的で特殊な技術を持つアカデミアとの連携の重要性は非常に高まっている。一方で、アカデミアの状況が施設ごとに異なることを鑑みると、既存の手引き等を用いて承認申請のための非臨床試験、特に薬効薬理試験を実施することは、アカデミアにとって容易ではないのが現状である。

これらの状況を踏まえ、日本 QA 研究会 GLP 部会第 5 分科会第 2 グループでは、既存の手引き等を参考に、承認申請に用いる目的でアカデミアへ委託する非臨床試験の信頼性を確保するために、医薬品を例として、試験委託者がアカデミアの状況に合わせて利用する「アカデミアに試験を委託する施設向けの手引き」を作成した。

2 目的

本手引きは、承認申請資料に用いられるアカデミアで実施される試験データの信頼性の確保に資することを目的とする。

3 試験委託の体制

- (1) 試験を委託するにあたり、責任者を定める等、委託の責任の所在を明確にする。
- (2) 委託に関わる者に対して、必要に応じて教育を実施する。
- (3) 委託における手順が明確になっていることが望ましい。

4 施設の確認

医薬品医療機器等法施行規則第 40 条第 3 項*を念頭に、事前にアカデミアの現状を確認する。

*：試験成績の信頼性を確保するために必要な施設、機器、職員等を有し、かつ、適正に運営管理されていると認められる試験施設等において実施されなければならない。

5 契約

試験に先立ち、契約書等で以下の事項につき、試験委託者とアカデミアの両方で明らかにしておくことが望ましい。

- (1) 試験の表題や実施内容を特定できる情報
- (2) 適用基準（医薬品医療機器等法施行規則第 43 条「申請資料の信頼性の基準」）
- (3) 試験に必要な情報（被験物質の取扱い等）の提供に関する事項
- (4) 適合性書面調査等、第三者への説明・報告等に関する事項
- (5) 試験委託者が試験及び記録等の信頼性を確認するための方法に関する事項
- (6) 異常・逸脱時の対応に関する事項
- (7) アカデミアによる記録の確認に関する事項
- (8) 資料の保存期間・保存場所に関する事項
- (9) その他の取決め事項

6 試験の計画

アカデミアに対して、以下の対応を依頼する。

- (1) 試験に先立ち、試験の責任者を明確にしておく。
- (2) 試験の開始前に試験計画書を作成する。
- (3) 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、被験物質等に関する情報、使用動物等、試験方法の概要、試験の責任者等）を記載し、保管する。
- (4) 原則として、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。
- (5) 試験データの選択・除外基準（及び実施する場合は統計解析）等については、原則として、試験計画書作成時に明確にする。
- (6) 試験計画に変更がある場合は、変更内容とともにその日付、試験の責任者名を記録として残す。
- (7) 試験の責任者は、試験に参加する者に適切な指導を行い、責任をもって参加させる。

7 被験物質

- (1) 必要な量の被験物質等（対照物質及び標準物質を含む）を提供するとともに、それらに関する情報（ロット番号、純度等）を提供し、使用及び保管に関する記録の作成を依頼する。
- (2) 被験物質等の調製の際は、調製記録及び用時調製でない場合は併せて調製液の保管記録の作成を依頼する。
- (3) 必要に応じて、調製後の安全性、安定性等に関する情報を提供する。
- (4) 提供した被験物質等及び返却された被験物質等の量を記録し、確認する。

8 試験系（細胞・微生物・生体試料等、動物）

アカデミアに、以下の対応を依頼する。

- (1) 試験系の管理
混同及び汚染の防止並びに品質の確保
- (2) 記録の保管及び作成
 - 1) 試験系の入手に関する記録（納品書、明細書又は受領記録等）の保管
 - 2) 細胞・微生物・生体試料等については、入手後に適切に管理及び使用されたことが確認できる記録及び細胞・微生物については、継代又は特性試験の記録の作成
 - 3) 動物については、入手後に適切に管理及び使用されたことが確認できる記録（飼育環境の記録及び使用動物の収支、検疫及び投与の記録等）の作成

9 試薬

アカデミアに、以下の対応を依頼する。

- (1) 品質が確保された試薬の適切な入手、保管及び取扱い
- (2) 重要な試薬については、試験目的に適した品質を有することの確認並びにメーカー名、ロット番号、入手年月日及び保管条件等の記録の作成
- (3) 入手後の試薬の管理及び使用の記録の作成

10 機器

アカデミアに、以下の対応を依頼する。

- (1) 試験の目的に適した性能を有する機器の使用
- (2) 機器の性能が確保・維持されていることが確認できる点検、校正及び修理等の記録の作成と保管
 - 1) 試験に使用する機器については、点検、校正及び標準化のうち必要なものを適切に実施し、記録を残す。
 - 2) 原則として、被験物質等を秤量する天秤を含む試験データに直接影響する機器の使用時には、内部標準等による機器の適正作動の確認、校正又は検量線の作成を実施し、記録する。また、使用時ごとにこの確認ができない又は確認を必要としない機器に関しては、可能であれば、適切な間隔で試験担当者又は業者による点検を実施し、その記録を保管する。
 - 3) 試験期間中に修理等が発生した場合は、試験委託者に連絡するとともに、その記録を保管する。
- (3) 機器の使用記録の作成と保管

11 試験の実施

試験の実施中は以下に留意する。

- (1) 試験計画書作成の段階では予期し得なかった事態（異常、逸脱等）に適切に対応することが重要である。また、その対応の記録を残す必要がある。

- (2) 試験の実施に伴い発生した事態へは、できるだけ迅速に対応して、試験への影響を最小限に抑える必要がある。
- (3) 試験委託者とアカデミアとの間で適宜、連絡を取り合う。

12 試験の記録

試験結果を正確に報告するためには生データが重要であることをアカデミアに説明し、以下の対応を依頼する。

- (1) 生データの定義を理解してもらう。
- (2) 生データは、すべて保存する。
- (3) 記録は、生データとなる原本が大切である。原本の紛失や安易な清書や、必要部分のコピーにより原本が廃棄されることがないように、十分注意する。
- (4) 生データは、コンピュータに直接入力する場合を除いて、容易に消すことのできない方法で、直接、直ちに、かつ、読みやすく記載する。
- (5) 生データ中の数値等とデータ処理に用いた数値等との紐づけを明らかにする。
- (6) 実験実施中に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、その都度、その内容を実験ノート、ワークシート等に記録する。
- (7) データ解析のために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は、計算式を検証し、その記録を保管する。
- (8) 生データの記載事項の訂正については、最初の記載事項が識別可能な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等変更の確認ができるようにする。
- (9) 電子的に生成又は収集されたデータ（以下、電子データ）については、電子データ又はプリントアウトのいずれかを生データとする。電子データを生データとする場合、バックアップをとる。また、容易に削除や改変ができない又は変更が記録されるような保管管理をする。

13 試験報告書

試験報告書の信頼性を高めるためには、入念な生データチェックが極めて重要であることを説明し、アカデミアに対して、以下の対応を依頼する。

- (1) 試験の責任者は、試験報告書を作成し、試験結果が正確に反映されていることの証として署名と署名日を記す。
- (2) 試験報告書には、表題、施設名、実施者名、被験物質等に関する情報、実施期間を記載し、試験の要約、目的、方法、結果等を記載する。

14 資料保存

アカデミアに、以下の対応を依頼する。

- (1) 資料（試験計画書、生データ、記録類及び試験報告書等）を、契約で定めた場所、方法等により適切に保存する。
- (2) 資料は試験ごとに索引を付ける等、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存する。