

アカデミアで実施される非臨床薬効薬理試験の信頼性確保のための手引き

日本 QA 研究会 GLP 部会 第 5 分科会



内容

1	はじめに	1
2	目的	2
3	受託試験の流れ	3
4	契約の締結	3
5	試験計画書作成前の打合せ	5
6	試験計画書の作成	6
7	被験物質等の管理	8
8	試薬の管理	9
9	試験系（細胞・微生物・生体試料等、動物）の管理	11
10	機器の管理	14
11	試験の実施	15
12	試験の記録	16
13	試験報告書の作成	18
14	試資料の保存	20

1 はじめに

この手引きは、医薬品の製造販売承認を取得するための資料として、アカデミアにおいて実施される非臨床の薬効薬理試験の信頼性の確保に資することを目的として作成しました。

同じ目的で、過去、1999 年に、日本製薬工業協会（以下、製薬協）医薬品評価委員会基礎研究部会及び日本 QA 研究会（以下、JSQA）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、既存の手引き）が作成されました。さらに、2001 年、製薬協により、既存手引きの補遺「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」が作成されました。

しかし、既存の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ます。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ます。一方で、アカデミアの試験実施体制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と考えられます。

これらの状況を踏まえ、JSQA GLP 部会第 5 分科会第 2 グループは、製薬協からのリエゾンメンバーの協力を得て、既存の手引きとその補遺を統合し、新たに、承認申請に用いる目的でアカデミアにおいて実施される薬効薬理試験の信頼性を確保するために、医薬品を例として、アカデミアで試験に係る方々の一助となる「アカデミアで実施される非臨床薬効薬理試験の信頼性確保のための手引き」を作成しました。

なお、本文中でも触れていますが、アカデミアと試験委託者となる製薬企業、両者の適時適切なコミュニケーションは、試験の信頼性を確保する上で必須です。そしてその際には、アカデミアと試験委託者の両者に過負荷とならない工夫が重要です。

1-1 本手引きで用いる用語の説明

- アカデミア：大学及び医療機関等の研究施設
- 試験委託者：アカデミアに非臨床試験を委託する製薬企業等
- 委託責任者：製薬企業等の委託の責任者
- 試験責任者：当該試験に対する責任を持つアカデミアの研究者
- 試験担当者：試験実務を担当するアカデミアの職員、学生等
- 信頼性基準：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」
- 試資料：試験で得られた全ての記録である資料と標本等の試料

1-2 留意事項

本手引きは、医薬品の薬効薬理試験を受託する場合を例に作成されています。医療機器及び再生医療等製品の薬効薬理試験を受託する場合並びに共同研究の場合は、適宜、読み替えて利用してください。

2 目的

本手引きは、医薬品の製造販売承認申請の際に添付する資料（以下、承認申請資料）に用いられるアカデミアで実施される非臨床薬効薬理試験の信頼性の確保に資することを目的としています。

3 受託試験の流れ

試験の流れを図1に示します。この試験の流れは、例示であり、アカデミア、試験委託者及び個別の試験方法の違いなどにより変更となる可能性があります。

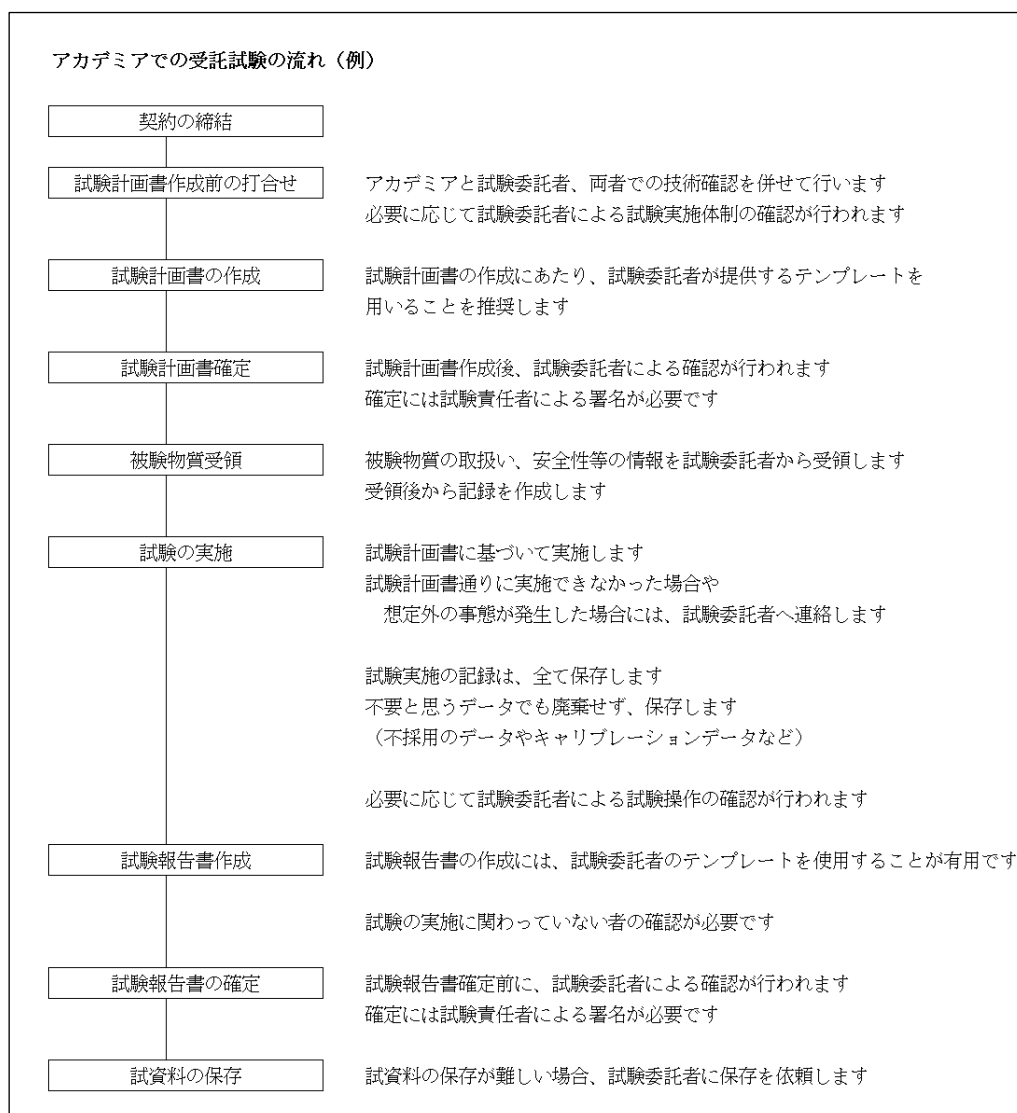


図1. 試験の流れ（例）

4 契約の締結

試験に先立ち、契約書を締結する必要があります。まず、試験受託の契約を締結するにあたり、試験の内容を協議する際、アカデミアと試験委託者の間で秘密情報等を開示することとなるため、情報の漏洩を防ぐために秘密保持契約を締結します。

次いで、委受託契約書等を締結し、アカデミアと試験委託者の関係（権利及び義務）を明確にしておくことが重要です。

契約書等に記載する事項は、アカデミアや試験委託者、試験ごとに異なる可能性があるため、この項では、契約書等に記載した方がよいと考えられる項目を挙げます。なお、契約書等に記載

しなかった項目については、後述する試験計画書に記載するなど別の文書への記載を検討する必要があります。

試験の受託にあたり、契約書等に記載した方がよい事項を以下に示します。いずれもアカデミアと試験委託者の両方で明らかにして、合意しておくことが望ましい事項です。

- 1) 試験の表題や実施内容を特定できる情報
- 2) 試験責任者及び試験担当者
- 3) 試験委託者からの試験に必要な情報（被験物質の取扱い等）の提供
- 4) 適合性書面調査等、第三者への説明・報告等
- 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
- 6) 予期し得ぬ事態（想定外の事態）（以下、想定外の事態）が発生した際の対応
- 7) アカデミアによる記録の確認
- 8) 試験資料の保存期間・保存場所
- 9) 試験内容及び試験結果に関する知財権等の帰属
- 10) 試験に関する業務の委託
- 11) 被験物質の目的外使用の禁止
- 12) 試験結果の公表
- 13) 法令遵守

4-1 ポイント

- 1) 試験開始前の契約締結
- 2) 契約書に記載する事項に関する事前協議

4-2 補足

- 1) 試験開始前の契約締結
 - ・ 受託試験であることから、試験開始前に契約を締結しておく必要があります。
- 2) 契約書に記載する事項に関する事前協議
 - ・ 承認申請資料に用いることから試験計画書を作成し、これに従って試験を実施することを記載します。
 - ・ 試験に用いる被験物質の情報や、試験の実施に必要な情報等について試験委託者から提供を受けます。また、被験物質等の管理、返却、廃棄に関する事項を必要に応じて記載します。
 - ・ 想定外の事態や不測の事態が発生した場合や試験計画書からの変更/逸脱が生じた場合の連絡に関して記載します。
 - ・ 試験結果の学会・論文等での公表、及び承認申請後の規制当局による適合性書面調査等への対応における試験委託者への協力に関する取決め等を記載します。
 - ・ 必要に応じて、「試験委託者が試験実施施設や試験プロセス、生データ等の確認を行うことができる」旨を記載します。
 - ・ アカデミアによる記録の自主点検が必要である旨を記載します。

- 保存対象試資料について、試験委託者への返却等に関する事項を含め、具体的に記載します。また、試資料をアカデミアで保存する場合は、試験関連試資料の保存期間及び期間満了後の取扱いに関して記載します。
- その他の取決め事項
 - 受託した試験を他の施設へ委託する場合の試験委託者の承認
 - 試験内容及び試験結果に関する知財権の帰属
 - 試験委託者の都合により試験を中止する場合の費用等の取扱い

5 試験計画書作成前の打合せ

試験計画書を作成するにあたり、アカデミアと試験委託者間で、両者の手法・使用機器等を確認し、試験の方法・内容を確認すると共に、問題点の抽出及び事前解決に取り組む必要があります。

また、試験計画書に記載する事項、試験計画書には記載しないが試験を行う上で認識を合わせておく事項、試験の実施記録について、協議及び確認します。

5-1 ポイント

- 1) アカデミアと試験委託者間での情報共有
- 2) 試験の記録についての協議及び確認
(試験委託者が作成した記録用紙の使用を推奨)

5-2 補足

- 1) アカデミアと試験委託者間での情報共有
 - 試験計画書を作成するにあたり、アカデミア及び試験委託者の手法や使用機器を確認し、試験を実施するための手法や使用機器が揃っていることを両者で確認します。
- 2) 試験の記録についての協議及び確認
 - 試験計画書に基づき実施する試験であり、結果を試験報告書に漏れなく記載していることを保証するためには、試験の記録の信頼性が必要です。
 - 試験を実施した記録（実験ノート、ワークシート等）は、いつ、誰が、どのように実施したのかを、改ざんできない筆記具*で速やかに記載することが重要です。転記や後から書いた記録・消した記録は、転記ミスや記憶違いにより、元の記録から変わってしまう可能性があることから、信頼性を確保できなくなります。そのため、これらの即時性を保持できない記録は正式な記録として用いることができません。
*：具体的には、一般的なボールペンを指します。一方、鉛筆や、摩擦によって消えるインクを使用したボールペン等は「改ざん可能な筆記具」となるため、使用できません。
 - 被験物質の使用・保管、試薬の調製、機器の使用等の記録については、何を記録として残すかについて試験委託者と必ず取り決めます。新薬の承認申請の際、調査の対象となりますので、その記録用紙には、試験委託者が提供するテンプレートを用いることを推

奨めます。なお、アカデミアで用意した記録用紙を使用する場合は、事前に試験委託者の確認を受けてください。

6 試験計画書の作成

試験成績の信頼性を確保するためには、倫理的及び科学的に適切な試験計画が必須です。試験計画書の科学的妥当性を確保し、恣意的な変更を防ぐためには、試験開始前に試験計画書を作成し試験計画を明らかにしておく必要があります。

6-1 ポイント

- 1) 試験計画書作成前の確認事項
- 2) 試験計画書の書式
- 3) 試験計画書の委受託間の合意
- 4) 試験計画書の変更
- 5) 試験計画時の注意事項

6-2 補足

- 1) 試験計画書作成前の確認事項
 - ・ 試験に先立ち、試験責任者を明確にします。試験責任者は、試験の内容を理解し、計画から結果の解釈及び解析（評価）並びに記録及び試験報告書に関する全般的な責任を有します。
 - ・ 試験実施担当者は、研究公正、研究倫理について教育を受けていることが必須であり、信頼性基準について教育を受けていることが望ましいです。
 - ・ 試験報告書作成までのスケジュールを確認します。
 - ・ 委受託間で共有が必要な事項（被験物質の授受、実験操作の詳細、異常時の具体的な連絡方法、想定外の事態の具体例等）は、打合せを行い、可能な限り文書を作成し、共有することが望ましいです。
- 2) 試験計画書の書式
 - ・ 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、試験開始前に作成します。なお、記録用紙と同様に、試験委託者が作成したテンプレートの使用を推奨します。
 - ・ 試験計画書への記載項目の例
 - ・ 試験表題及び試験番号
 - ・ 試験の目的
 - ・ 試験開始日・試験終了予定日
 - ・ 被験物質等及び検体に関する事項
 - ・ 試験系（動物・細胞・微生物・生体試料）の利用に関する事項
 - ・ 使用する試薬等に関する事項
 - ・ 使用する機器に関する事項

- ・ 試験実施方法に関する事項
- ・ データ処理の手順、解析に関する事項
- ・ 判定基準（該当する場合）
- ・ 再測定の実施に関する事項（該当する場合）
- ・ 試験責任者の署名及びその日付
- ・ 準拠するガイドライン等（該当する場合）
- ・ アカデミアの施設名（試験実施施設名）とその所在地
- ・ 試験委託者の名称、所在地、連絡先
- ・ 委託責任者等
- ・ 試料の授受に関する事項
- ・ 試験計画書に変更等が生じた場合や想定外の事態への対応方法
- ・ 試験委託者への試験報告書提出時期
- ・ 試資料保存に関する事項
- ・ 参考文献（該当する場合）

3) 試験計画書の委受託間の合意

- ・ 作成された試験計画書は、試験責任者及び試験委託者の両方で合意する必要があります。
- ・ 合意後、試験責任者は試験計画書に署名し、定められた期間、適切に保存します。

4) 試験計画書の変更

- ・ 試験計画の変更に関する対応については、試験の開始前に両方で確認しておく必要があります。
- ・ 変更に関連する事項について、アカデミアと試験委託者の間の認識が異なる可能性があるため、考えられる事例について協議し、合意しておく必要があります。
- ・ 試験委託者の事情で試験計画の変更が必要となる事態が発生した場合は、委託責任者は試験責任者と協議の上、試験計画書の変更を依頼します。
- ・ アカデミアの事情で試験計画の変更が必要となる事態が発生した場合は、試験責任者は速やかに委託責任者と協議し、変更内容の了承を得る必要があります。緊急事態で一刻を争う場合は、試験責任者の裁量で事前に連絡せずに試験計画書の変更手続きをして対応をすることはやむを得ませんが、対応後は速やかに委託責任者に連絡するとともに、変更内容の了承を得る必要があります。
- ・ 試験操作時に変更が必要になり、計画を変更して実施する場合は、実験ノート、ワークシート又は試験記録に、検討経過や変更の経緯を記録します。その際、必ずしも試験計画書の変更書を作成する必要はありません。ただし、そのような場合であっても、試験責任者による確認（署名及び日付）は必要です。

5) 試験計画時の注意事項

- ・ 事前に変更手続きが行われなかった場合、又は変更連絡の遅れなど試験計画の変更がタイムリーに実施されなかった場合は、試験計画書に従わなかったことに該当します。その場合は、試験報告書に変更の理由及び妥当性を明記します。

7 被験物質等の管理

被験物質、対照物質及び標準物質（以下、被験物質等）の取扱いの不備は、試験の結果に大きな影響を与える可能性があります。そのため被験物質等の取扱いに関する情報を、試験委託者から必ず入手してください。また、目的以外に使用していないことを含め、適切に使用されたことを示すため、入手から返却までの使用記録を作成してください。

7-1 ポイント

- 1) 被験物質等に関する情報の共有
- 2) 被験物質等の受領
- 3) 被験物質等の保管（輸送時を含む）
- 4) 被験物質等の秤量及び調製
- 5) 被験物質等の返却

7-2 補足

- 1) 被験物質等に関する情報の共有
 - ・被験物質等に関する情報の提供を試験委託者から必ず受領してください。具体的な情報は、取扱い（安全性を含む）及び品質（安定性等）に関する情報です。
 - ・試験中に被験物質等が不足する等のトラブルを防ぐために、アカデミアから必要な被験物質等の量の計算根拠を試験委託者に提供してください。
- 2) 被験物質等の受領
 - ・被験物質等の受領時、送付書に記載されている被験物質名、被験物質の量及びロット番号等の情報に間違いがないことを確認してください。また、容器に破損がないこと、輸送中の温度、湿度及び光等による劣化がないことを確認し、その旨を記録に残してください。
- 3) 被験物質等の保管（輸送時を含む）
 - ・被験物質等の品質を保証するために、温度管理は重要です。試験責任者は試験委託者に、被験物質等の輸送及び保管時の温度の記録方法を事前に確認しておく必要があります。輸送時や保管時の温度管理に関しては、記録の不備がないように、温度の記録方法を試験委託者に確認しておいてください。なお、温度管理の記録は、試験操作の記録用紙と同様に、試験委託者が提供する記録用紙の使用を推奨します。また、通常、温度管理のための校正済みのデータロガーは試験委託者が貸し出しますので、適切に使用してください。吸湿性のある被験物質等の場合は、適切に湿度を管理することができるデシケーター内で保管してください。
 - ・適切な管理のためには、被験物質の劣化、取り違い及び汚染が発生しないように保管します。
- 4) 被験物質等の秤量及び調製
 - ・被験物質等の秤量及び調製操作の記録は、試験委託者が作成した記録用紙（図 2 参照）の使用を推奨します。

- 試験責任者は、試験委託者から被験物質等の調製方法に関する具体的な情報の提供を受けてください。

5) 被験物質等の返却

- 被験物質等は、原則として試験委託者へ返却してください。
- 調製液は、原則として試験委託者が回収します。調製液の廃棄をアカデミアで実施する場合、具体的な廃棄方法（環境への影響に関する情報を含む）について、試験委託者から情報提供を受けてください。

試験番号:	No.	年 月 日
実施内容 被験物質秤量記録		
実験者:		
【被験物質】 名称: XXXX-1224 ロット番号: 【天秤】 機器番号: 【被験物質の秤量】操作実施後、□に✓を入れる。 ☐ 被験物質を室温に戻し、電子天秤を用いて薬包紙に秤量する。 ☐ 被験物質を薬包紙に包んで気密容器(遮光)に入れ、調製時まで4℃設定低温実験室(部屋番号:1234)にて保管する。 【保管開始時刻】		

最低限の記録要件は台紙に印刷済みという体裁。

担当者名は個人が特定できる記載をする。

連投試験の場合、同一名称のシートが複数発生する場合に注意。この場合は日付で区別する。

保管記録を含む被験物質管理記録があれば、それと紐づけできる識別情報（この場合はロット番号）があれば十分。複数の小分けがあれば、そこまでは識別する。

保管場所、保管条件、使用期限などの品質担保のための情報（管理の記録）は調製・保管記録原本に記載されればよく、重複転記する必要はない。タイプミスが起こりやすい。

精度管理記録と紐づけできるよう、秤量機器は識別情報を記録する。

前日に秤量しておく場合や、秤量後調製まで時間を置く場合を想定している。この記録がないと、秤量から調製まで室温で放置したことになる。用時調製の場合は、記入欄の作成不要。

管理記録との照合が想定されるため、保管が発生する場合の保管場所・保管条件の情報は、必須。

保管記録欄を設けたが、保管しなかった場合は、“保管せず”と記載すればよい。用時調製ならば不要。

図 2. 被験物質秤量記録（例）

8 試薬の管理

試薬（血清を含む）の品質劣化や不適切な取扱いは、被験物質等の場合と同様に試験の結果に影響を与える恐れがあります。このため、試験委託者と協議の上で、保管及び使用に関する記録が必要な試薬を決めてください。

8-1 ポイント

- 1) 保管及び使用に関する記録が必要な試薬の決定
- 2) 全ての試薬の入手から保管及び使用までの適切な管理の実施
- 3) 試薬の入手から保管及び使用に関する記録の作成

8-2 補足

- 1) 保管及び使用に関する記録が必要な試薬の決定
 - 記録を作成する試薬については、事前に試験委託者と協議の上で決めてください。
- 2) 全ての試薬の入手から保管及び使用までの適切な管理の実施
 - 試薬は、品質を保持できる環境（適切な温度及び湿度、遮光下等）で管理してください。
 - 試薬の容器・包装等に記載されている使用期限内に使用してください。
 - 使用期限が記載されていない試薬の取扱いについては、試験委託者と協議の上で決めてください。
- 3) 試薬の入手から保管及び使用までの記録の作成
 - 試薬の保管及び調製の記録は、被験物質と同様に、試験委託者が提供する記録用紙（**図 3**、**図 4** 参照）の使用を推奨します。
 - 記録用紙には、試薬の保管方法、保管場所、使用期限を記録します。
 - 溶液等を調製した場合は、調製記録を作成する必要があります。
 - 試薬の使用に関しては、ワークシート等に使用した記録があれば、出納管理する必要はありません。
 - 試薬の品質は、製造業者等及び製品のロットごとに異なる可能性がありますので、記録が必要な試薬については、製造業者等及び製品のロット番号を必ず記録しておいてください。

試薬保管及び使用記録					
試薬名	●●●●	メーカー	××××	ロットNo.	△△△△
保管場所	薬物保管室冷蔵庫No.2	保管条件	冷蔵保存	管理責任者	○○ ○○
年月日	摘要	入手量	使用量	残量	使用者
20XX/3/10					
20XX/3/19					

図 3. 保管及び使用の記録用紙（例）

試験番号： _____		No： _____ 年 月 日	
実施内容 _____		●●溶液の調製	
調製物名： ●●溶液		実験者： _____	
調製方法：下記試薬を必要量秤量しMilli-Q水に溶解し、Milli-Q水でメスアップする。			
●●	Lot No. △△△△	採取量	電子天びん ABC123 (g) 2.38 ☐
分子量 238	カテゴリー番号 ◇◇◇◇		
	会社名 ××××		
Milli-Q水		メスシリンダー 全量100 mLとする	☐
保管方法：調製後は冷蔵保存 保管場所：薬用保冷库### (4℃設定)、部屋番号### 使用期限：○○○○			

まず、実験材料の情報を列挙しておくことで、報告書記載の確認が容易になり、読みやすい記録になる。

前日に秤量しておく場合や、秤量後調製まで時間を置く場合を想定している。
この記録がないと、秤量から調製まで室温で放置したことになる。
保管しない場合は、欄不要。

図 4. 試薬調製記録（例）

9 試験系（細胞・微生物・生体試料等、動物）の管理

試験系は、試験の信頼性確保の観点から、試験目的に対して適正な特性及び品質を有する細胞・微生物・生体試料等、動物が使用される必要があります。試験系の取扱いにおいては、取り違い、汚染及び劣化の防止に留意する必要があります。

使用する試験系について、それぞれ、以下に例示した各種ガイドライン及び規制等に従い試験を実施してください。

- 細胞・微生物・生体試料等の場合
 - 微生物試験における微生物の取扱いのバイオリスク管理
 - 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針
 - カルタヘナ法等
- 動物の場合
 - 動物の愛護及び管理に関する法律
 - 研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針（文科省告示第71号）
 - 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（科発0220第1号）
 - 実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準等

9-1 ポイント

- 1) 試験目的に対して適正な特性及び品質を有する細胞・微生物・生体試料等、動物の使用
- 2) 細胞・微生物・生体試料等、動物の取り違い、汚染及び劣化の防止
- 3) 品質確認及び管理・使用の結果の記録

9-2 補足

- 1) 試験目的に対して適正な特性及び品質を有する細胞・微生物・生体試料等、動物の使用

- 個々の細胞・微生物・生体試料等、動物について、試験の実施に際して必要な特性情報*が入手され、「適正な品質の細胞・微生物・生体試料等、動物が正しく使用されたこと」を確認できる必要があります。

*：試験目的に対する試験系の科学的妥当性を裏付ける情報（文献・書籍等から入手）

- 「適正な品質の細胞・微生物・生体試料等、動物が正しく使用されたこと」を確認できる必要があります。

➤ 入手時の特性及び品質確認

◇ 細胞・微生物・生体試料では、製造元による特性や生物活性（品質）の保証に加えて、入荷時の状態が確認できる必要があります。

◇ 動物では、適正なブリーダーより入荷及び試験施設において検収されている必要があります。なお、発注数より余分に動物が入荷した場合、試験計画外であることから、それらの動物は当該試験には使用しないでください。

- 遺伝子組換え動物や自組織内で構築された遺伝子組換え細胞・微生物・生体試料では、特性及び品質確認に加え、事前の文献情報収集や基礎データの取得が必要です（例：酵素の典型的阻害剤の K_i 値を文献値と比較して試験系の科学的妥当性を示す場合など）。

- ヒト由来の細胞を使用する際には、細胞の提供者からのインフォームド・コンセントの取得や倫理委員会の承認が必要です。

2) 細胞・微生物・生体試料等、動物の取り扱い、汚染及び劣化の防止

- 細胞・微生物・生体試料については、ラベルの貼付等により取り違えが防止され、適切に温度管理された冷凍庫・冷蔵庫等で、汚染防止措置等を取り、適切に保管されている必要があります。また、その品質を保証するために科学的に妥当な範囲で使用期限が設けられていること、陽性対照の設定等により試験が適切に機能していることが示されている必要があります。
- 動物については、入荷から試験終了（安楽死）まで、適切な環境で飼育、投与及び測定等が間違いなく実施され、それを随時確認できるように各個体がマーキング等により、識別されている必要があります。

3) 品質確認及び管理・使用の記録

- 記録には、特性や品質を確認できる細胞・微生物・生体試料等、動物が適切に入手され、正しく飼育・保存管理・使用及び廃棄されたことを確認できる記載が必要です。なお、記録用紙は、新薬の承認審査における信頼性調査の対象となるため、記録用紙には、試験委託者が提供する記録用紙の使用を推奨します。

➤ 細胞・微生物・生体試料

○入手・品質確認の記録

- ◇ 入手元による特性や生物活性（品質）を保証する記録
- ◇ 入手時の状態を確認した記録
- ◇ 入手及び細胞株等の樹立からの継代記録がない場合は、解凍後の継代記録及び試験に用いる試験系の品質を確認できる細胞等の機能を保証するデータ
- ◇ 生体試料の場合は、生体試料を採取した動物/患者の背景情報

◇ その他入手することが望ましい情報

- ✓ 名称、ロット番号、入手日及び入手量等の試験系を特定できる情報
- ✓ 保管温度、容器、遮光の要否等の貯法に関する情報を確認できる記録

○管理の記録

- ◇ 保管期間中の酵素等の生物活性（力価）の変化や、バイアビリティ・形質転換等の変化がないことを確認できる記録
- ◇ 保管場所の温度記録
- ◇ 温度条件により劣化の恐れのあるものについては、輸送中の品質確保に関する記録（データロガーによる温度の記録、到着時の状況（保冷剤・ドライアイス等の残存）の記録

➤ 動物

○入手・品質確認の記録

- ◇ 業者の送付書、出荷明細書、飼育施設の受入れ記録等の授受に関する記録や、自家繁殖の場合は繁殖記録
- ◇ 品質確認記録として、試験に使用された動物に問題がなかったことが確認できる検疫又は予備飼育の記録、使用時の一般状態観察記録等

○管理の記録

- ◇ 使用動物が試験の使用に適切であることを確認できる検疫・馴化、飼育及び飼育環境の記録
- ◇ 飼育環境に関連した項目（例えば、飼料及び水の品質に関する記録）
- ◇ 反復投与の場合、飼育室あるいは必要に応じて実験室の環境（温湿度条件等）に関する記録

○使用の記録

- ◇ 動物が試験計画書通りに使用されたことが収支の点から確認できる使用記録（図5参照）
- ◇ 被験物質等が適切に投与されたことを確認できる投与記録
- ◇ 同一個体を繰り返して使用する場合は、投与を含む過去の処置の影響がないことを事前に確認できる記録
- ◇ イヌ・サル等の動物を複数の試験で使用する場合は、使用履歴や使用経過が確認できる記録（使用履歴をたどることにより、入荷記録にまでたどりつけるように記録が残されている必要があります）
- ◇ 複数の試験分の動物を一括購入した場合は、複数の試験共通の記録として、購入動物全体の動きが確認できる記録（試験ごとの使用数を記載）
- ◇ 当該試験において使用した全ての動物の経緯記録（除外例も含めて）
- ◇ 安楽死処置する場合は、その方法等に関する記録等
「実験動物の安楽死処分にに関する指針」等参照

試験番号：	No.
	年 月 日
実施内容	動物搬出記録
実験者：	
【実施場所】	施設の構造によるが、作業実施場所が飼育環境として管理されている場合には場
【実施動物】 C57BL/6J マウス 雄 Lot # :	
【方法】 実施確認後、□に✓を入れる。	時刻は試験によって必要な情報を記録する。この場合は終了時刻のみで可。
□ マウスを飼育室 から実験室 に搬出する。	
ケージ数 : ケージ	
マウス合計匹数 : 匹	
【作業終了時刻】 :	

図 5. 動物搬出記録（例）

10 機器の管理

試験に使用する機器が適正に作動しない場合、試験結果に大きな影響を及ぼします。したがって、機器の性能確認及び使用前の動作確認は重要です。また、機器は、取扱説明書等に基づいて使用する必要があります。

10-1 ポイント

- 1) 使用する機器が適正に作動することの確認
- 2) 機器の性能確認及び使用前の動作確認に関する記録の作成と保管
- 3) 機器の使用記録の作成と保管

10-2 補足

- 1) 使用する機器が適正に作動することの確認
 - 取扱説明書等に定められた手順に従い、事前に、機器が適正に作動することを確認します。
- 2) 機器の性能確認及び使用前の動作確認に関する記録の作成と保管
 - 機器の性能確認（点検、校正、標準化）は以下の通りです。
 - 点検：使用時点検及び定期点検です。具体的には、当該機器の損傷又は異常の発見、機能適否等の確認のために、目視確認及び機器等による計測・作動テストを行うことです。
 - 校正：標準器、標準試料等を用いて機器の示す値と真の値との関係を求めることです。校正後、必要に応じて機器の調整を行います。
 - 標準化：既知濃度の標準試料を用いて検量線を作成することです。

- 業者による修理を行った場合は、その結果及び正常な作動を確認した記録を残すとともに、試験担当者及び修理を依頼した者がその記録を確認した後に試験を再開します。
- 特に天秤、ピペットを含む試験データに直接影響する機器の点検及び修理等の管理記録については、具体的な記録の作成方法及び保管を試験委託者と事前に協議します。
- 使用時ごとに性能確認ができない又は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、その記録を保管します。

3) 機器の使用記録の作成と保管

- 天秤を含む特に試験データに直接影響する機器の使用記録については、具体的な記録の作成方法及び保管方法を、事前に試験委託者と協議します。
- 同じ型式の機器が複数ある場合は、使用された機器が特定できるよう識別されている必要があります。容易に識別できるよう管理番号等を付与することを推奨します。

11 試験の実施

試験計画書に従って、試験を実施します。試験実施前に、試験の方法・内容の再確認のために試験計画書等の再確認を推奨します。

なお、試験計画書通りに実施できなかった事項については記録を残すとともに、試験委託者へ速やかに連絡し、必要に応じ、対応を協議します。試験の記録は次項を参照してください。

11-1 ポイント

- 1) 試験担当者との試験計画書等の確認
- 2) 想定外の事態が発生した場合の対応
- 3) 試験計画書を変更せずに内容を変更する場合の対応
- 4) 試験委託者とのコミュニケーションの取り方

11-2 補足

- 1) 試験担当者との試験計画書等の確認
 - 試験実施にあたり、試験責任者と試験担当者で、試験計画書の確認、ワークシート等記録用紙及び記載方法の確認、注意を要する操作や試薬等の確認、想定外の事態が発生した場合の連絡体制等を確認しておくことが重要です。
- 2) 想定外の事態が発生した場合の対応
 - 想定外の事態が発生した場合、速やかに試験委託者に連絡すると共に、必要に応じて、追加の対応を協議します。
 - 試験責任者による確認、対処方法、試験に及ぼす影響の判断（科学的妥当性を含む）等を記録に残す必要があります。
 - 以下の例は、試験計画の変更又は試験委託者にとって想定外の事態に相当します。このような事態が起きた場合は、上記の対応を取ってください。カッコ内は試験責任者の判断例です。速やかに試験委託者と協議できなかった場合、試験の信頼性に影響を及ぼすことがあります。

- 試験期間中に動物が1匹死亡した（死亡したのは1匹かつ低用量群の動物なので、被験物質の影響ではない）
 - 血中被験物質濃度が想定より高く又は低くなった（別の被験物質でも同様の経験があることから、特に問題はない）
 - これまでと同じブリーダーから購入した病態モデル動物の体重が、今回に限り、全体に軽かった（低体重が試験結果に影響することはない）
 - 試験開始後に対照物質が入手できないことが分かった（入手可能な代替品（試薬）を使用できる）
 - 試験委託者から貸与された温度測定用のデータロガーの表示が冷凍庫の温度許容値を外れていた（大きな逸脱ではなく、また、別途、機器備え付けの温度計があるので問題ない）
- 3) 試験計画書を変更せずに、内容を変更する場合の対応
- 試験計画書からの逸脱に該当するため、変更した内容を記録として残す必要があります。
(6 試験計画書の作成 6-2 補足 5) 参照)
- 4) 試験委託者とのコミュニケーションの取り方
- 想定外の事態及び試験計画の変更については、大小に関わらず試験委託者へ連絡します。また、あらかじめ試験委託者への具体的な連絡事項やその手順を文書にして、両者で確認しておくことも必要です。
 - 試験実施途中も、試験委託者へ適宜経過を連絡するなど、試験委託者と適切にコミュニケーションを取りながら試験を実施することは重要です。
 - 事前に打合せをしていますが、両者のバックグラウンド等の違いから、試験委託者とアカデミアの間で、想定外の事態について認識のずれが生じる場合があります。そのずれをタイムリーに検出するためにも、試験結果を速やかに試験委託者と共有することを推奨します。

12 試験の記録

試験を再構築できるような正確で網羅的な記録が残っていることが必須です。そのため、具体的に記録する内容及び記録の方法について、試験委託者と協議し取り決めます。

12-1 ポイント

- 1) 生データの定義及び記録の重要性
- 2) 正確性、完全性・網羅性、保存の確保
- 3) 電子データに関する留意事項

12-2 補足

- 1) 生データの定義及び記録の重要性

- 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、電子データ等）及び実施記録（実施日、実施者名、個体・標本識別等）であり、試験の再構築と評価に必要なものです。
- 全ての生データをその記入者及び日付と共に、適切に（判読可能で、改ざんできないように）記録します。
- 生データとは「最初に文字化又は記号化されたもの」をいいます。メモ書き程度であっても生データとなるため、廃棄には注意が必要です。
- 想定外の事態が発生した場合は、試験責任者が状況を確認し、どのように対処したか、試験に及ぼす影響をどう判断したかを記録に残すことが必要です。

2) 正確性、完全性・網羅性、保存の確保

- 試験結果を正確に試験報告書にまとめ、試験の信頼性を確保するためには、全ての生データを保存する必要があります。なお、試験の記録には、恣意的なデータの採用がないことの根拠となる不採用とした記録も含まれます。
- 試験の記録は、コンピュータに直接入力する場合を除いて、改ざんできない方法で、全ての生データを直接、直ちに、かつ、第三者が理解できるように記載します。得られた記録は、紛失・汚損等の防止のため、速やかに保管する必要があります。
- ひとつの試験の記録を複数の試験担当者が使用し、かつ、それぞれの操作が試験の結果に直結している場合などは、各試験担当者が実施した操作が明確になるように記載する必要があります。
- 試験記録の記載事項の訂正は、最初の記載事項が識別可能な方法で行うとともに、5W1Hを意識し、その変更の理由を明記し、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します（下記【訂正方法の例示】参照）。特に時間が経過してからの日付の修正は、時系列の不整合が生じやすくなるため、修正方法及び修正理由の記載方法については、試験委託者に相談してください。
- 試験記録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します。
- データ解析のために用いた計算の過程は記録として保管します。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、その記録を保管します。
- 再分析・再測定・再解析を実施した場合は、その旨を記載します。また不採用の記録にも、その理由を記載し、適切に保管することが必須です。

3) 電子データに関する留意事項

- 測定、保管及び培養等に関する機器から生成された電子の生データがある場合は、事前に取扱いの留意点を試験委託者に確認し、取扱い方法を合意しておきます。
 - 電子データをプリントアウトした紙を生データとする場合は、プリントアウト後、速やかに、日付と署名を記します。なお、出力量が多い場合、プリントアウトした紙を製本（ページのナンバリング等）して、表紙に日付と署名を記すことも可能です。
 - 再解析をする場合は、留意事項について、事前に試験委託者に確認してください。

【訂正方法の例示】

- 1) 訂正が必要な部分に取り消し線を引きます。ただし、以前の記載内容が判別できる必要があります。
- 2) 正しい内容を変更箇所になるべく近い余白に記入します。
- 3) 訂正を行った者が署名し、同時に訂正を行った日付を記入します。
- 4) 訂正の理由を簡潔に記入します。

例) 100.1 を 101.0 と誤記した場合 101.0 100.1 20xx 年 xx 月 xx 日 署名 転記ミスの為
--

13 試験報告書の作成

試験報告書は、試験計画に対し、得られた全ての試験結果（期待と異なる結果も含む）を正確に反映して作成する必要があります。

試験報告書の信頼性を確保するために、必要十分な確認（読み合わせ、複数人による確認等）が極めて重要であると共に、可能であれば、第三者（試験に関わらない研究者）による確認を依頼します。

13-1 ポイント

- 1) 倫理的及び科学的に適切な試験計画に基づいた試験報告書の作成
- 2) 得られた全ての試験結果の正確な反映
- 3) 試験中に発生した想定外の事態及び試験計画書通りに実施できなかった事項
- 4) 試験報告書の信頼性向上のための対応
- 5) 試験委託者への依頼
- 6) 試験責任者による確認及び署名
- 7) 試験報告書の訂正

13-2 補足

- 1) 倫理的及び科学的に適切な試験計画に基づいた試験報告書の作成
 - ・試験報告書は、試験計画に基づいて作成される必要があります。なお、試験報告書は、新薬の承認審査における信頼性調査の対象となるため、試験報告書には、試験委託者が提供するテンプレートの使用を推奨します。
- 2) 得られた全ての試験結果の正確な反映
 - ・得られた全ての試験結果（想定と異なる結果を含む）を正確に反映して作成されている必要があります。
 - ・結論は、得られた試験の記録に基づいて、具体的に記載する必要があります。また、恣意的な結論を導かないように注意します。
 - ・試験の記録が正確に試験報告書に反映され、試験報告書の本文の記載と図表等が整合している必要があります。整合性の確保のためには、入念な確認が必要です。
- 3) 試験中に発生した想定外の事態及び試験計画書通りに実施できなかった事項

- 試験中の想定外の事態及び試験計画書通りに実施できなかった事項があり、それが試験の信頼性に影響を及ぼす疑いがあると判断された場合には、試験の結果に及ぼす影響を記載する必要があります。なお、試験の信頼性への影響なしと判断できれば、試験報告書に逐一記載する必要はありませんが、信頼性への影響については、必要に応じ、委託者に相談してください。
- 4) 試験報告書の信頼性向上のための対応
 - 試験報告書の信頼性を確保するために、必要十分な確認（読み合わせ、複数人による確認等）が極めて重要であると共に、可能であれば、第三者（試験に関わらない研究者）による確認を受けます。
- 5) 試験委託者への依頼
 - 試験報告書案の確認は試験委託者の責務ですので必ず依頼してください。記載の不備等のコメントを受けた場合は、試験責任者は、試験委託者と協議し、試験報告書案の修正等に対応します。
- 6) 試験責任者による確認及び署名
 - 試験報告書は、試験責任者により作成又は確認されている必要があります。試験報告書に試験責任者の署名とその日付が付されることにより、その試験に対する責任及び試験報告書の発行日が明確となります。
- 7) 試験報告書の訂正
 - 試験責任者が署名した試験報告書に、訂正の必要が生じた場合は、速やかに試験委託者へ連絡します。
 - 試験委託者の確認を受けて、試験報告書の訂正書を作成します（試験委託者が作成した訂正書テンプレートの使用を推奨します）。
 - 試験報告書の訂正書には、訂正箇所、訂正理由及び訂正日が記録され、試験責任者による訂正の確認及び署名が付されている必要があります。なお、訂正書は、新薬の承認審査における信頼性調査対象となるため、訂正書には、試験委託者が提供するテンプレートの使用を推奨します。

【参考】

試験報告書への記載事項（例示）：試験計画書に記載していた項目は、原則として試験報告書にも記載します。必須か否かは試験計画書の記載を参考にします。

- (1) 試験表題及び試験番号
- (2) 要約
- (3) 試験の目的
- (4) 試験開始日及び試験終了日（試験実施期間）
 - 実施期間については、動物の入手や、測定等の操作がわかる日付等を記載します。
- (5) 被験物質等及び検体に関する事項
- (6) 試験系（細胞・微生物・生体試料及び動物）に関する事項
- (7) 試薬等に関する事項
- (8) 機器に関する事項

- (9) 試験実施方法に関する事項
- (10) データ処理の手順、解析に関する事項
- (11) 判定基準（該当する場合）
- (12) 再測定等の実施に関する事項（該当する場合）
- (13) 試験の結果
- (14) 結論及び考察（必要に応じて記載）
- (15) 試験責任者の署名及びその日付
- (16) 試験担当者名
 - 試験責任者以外の記載は、各施設のポリシーに従って定められていれば良く、必須ではありません。主たる試験操作を実施した者等、あらかじめ定めておくことが望ましいです。
- (17) 準拠したガイドライン等（該当する場合）
- (18) アカデミアの施設名（試験実施施設名）とその所在地
- (19) 試験委託者の名称、所在地、連絡先
- (20) 委託責任者等
- (21) 試料の授受に関する事項
- (22) 試験計画書に変更等が生じた場合や想定外の事態等、試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかった事項（逸脱に対する試験責任者の判断等を含む）
- (23) 試験関連資料及び標本等（ある場合）の保存場所
- (24) 参考文献（該当する場合）

14 試資料の保存

承認申請に用いる試験は、試験が正確にトレースできなければなりません。そのために、試験で得られた全ての記録（想定と異なる結果や不採用データを含む）を保存することが必要です。ただし、試料（標本等）の保存については、その性質上、品質の低下を防げない等のケースもあります。そのような場合に備えて、試験委託者と事前に取扱いを協議の上、決定します。

試資料の保存の際は、散逸・混同・紛失・劣化等を防ぐ必要があり、火災・地震等の災害への対策も必要です。

医薬品の製造販売承認申請に使用される試資料の保存責任は申請者（試験委託者）にあります。これらの対応がアカデミアで難しい場合は、試験委託者が責任を持って試資料を保存します。

14-1 ポイント

- 1) 保存対象試資料と保存期間の規定
- 2) 試資料の適切な保存管理
- 3) 電子データを保存する場合の留意事項

14-2 補足

1) 保存対象試資料と保存期間の規定

- 試験において得られた全ての記録（想定と異なる結果や不採用データを含む）の保存が必要です。ただし、試料の保存については試験委託者と協議の上、決定します。
- 他の試験にも使用している機器の使用記録や動物飼育施設等で一括管理している温度記録等、施設共通資料の保存については、試験委託者と協議します。
- 試資料は、契約書等で定めた期間保存してください。試資料の保存に関する詳細は、契約書等で定めておく必要があります。
- 試資料紛失等を防止するための試資料の保存管理には手間とコストがかかります。そのため、可能であれば、試資料は試験委託者へ返却する（引き渡す）旨を契約書に記載することを推奨します。その場合、引き渡す試資料について、あらかじめ試験委託者と協議の上、決定します。

2) 試資料の適切な保存管理

- 試資料の適切な保存管理体制（責任者、場所及び手順等）が定められていることが必要です。
- 試資料の散逸・混同・紛失・劣化等を防ぐ必要があり、火災・地震等の災害への対策も必要です。
- 試験責任者又は試験担当者が各自で試資料を保管している場合がありますが、紛失を防ぐため、得られた記録は速やかにファイリングし、標本等についても施錠管理してください。また、特定の試資料保存施設（場所）にて保存及び管理されていることが望ましいと考えます。

3) 電子データを保存する場合の留意事項

- 電子の生データがある場合は、試験委託者から取扱いの留意点に関する情報提供を受けると共に、両方で電子データの手扱いについて確認、合意してください。

以上