

新チェックリストの活用に向けた補足事項の検討



○近江 直子^{1,2}, 浜野 修一郎^{1,3}, 高橋 勇次^{1,4}, 宮田 敦徳^{1,5}, 茅野 雅子^{1,3}, 太田 雅之^{1,6}, 竹淵 謙^{1,7}, 高木 秀夫^{1,8}

1.一般社団法人日本QA研究会 GLP部会第2分科会第2グループ、2.大正製薬株式会社、3.株式会社アールピーエム、4.持田製薬株式会社、5.Meiji Seika ファルマ株式会社、6.武田薬品工業株式会社、7.あすか製薬株式会社、8.株式会社 生活科学研究所

背景・目的 | 新チェックリスト公開・活用に向けた課題

医薬品の製造販売承認申請に使用される非臨床試験は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則 第43条 申請資料の信頼性の基準（信頼性の基準）」を満たす必要があるが、探索的な試験で効果が示唆されている場合でも、同じ試験を信頼性の基準を満たすためだけにやり直す再試験問題が近年取り上げられていた。この問題を解決すべく、要因の一つと考えられた「新医薬品適合性書面調査（非臨床）のチェックリスト」が見直され、**2023年3月にPMDAの協力のもと製薬協が「非臨床試験に係る自主点検用チェックリスト_ver.1」（新チェックリスト、詳細は右表を参照）を公開し、2023年7月にそのQ&Aを公開している。**

新チェックリストは、信頼性の基準の概念が成熟していることを前提に確認項目を必要最低限とし、資料の有無を確認した上で個別に確認したい項目が保存資料や関連記録、周辺の記載等から確認でき、当該試験が総合的に信頼性に足るか否かを判断する書式となっている。そのため、新チェックリストは信頼性の基準の3要件（正確性・網羅性・保存）のうち、資料の保存を重視した内容になっており、新チェックリストの活用には信頼性の基準に対する実践的な理解が必要となる。しかしながら、信頼性の基準試験の経験が浅い研究者も少なくはない。そこで我々は、**信頼性の基準（正確性・網羅性・保存）の中から正確性と網羅性を注視し、新チェックリストを活用する際の留意事項について検討した。**

方法 | 日本QA研究会のノウハウを活かした手法

新チェックリストは「総合判定」、「被験物質」、「機器」、「動物の飼育管理」、「in vitro試験の試料の入手・調製」、「試験の実施」の項目に分かれている（右表参照）。今回の検討では、**新チェックリストの項目に基づき、承認申請資料の適合性書面調査で発生した過去の指摘事例及び信頼性の基準試験の実施経験から項目ごとに必要最低限の情報を整理し、新チェックリストと照合しながら留意事項を抽出した。**なお、「総合判定」の項目は施設ごとに判断基準が異なるため、今回の検討から除外した。

「総合判定」を除く全項目について検討済みであるが、今回の発表ではすべてを説明するのが困難であったため、**本ポスターでは、「被験物質」、「試験の実施」及び「動物の飼育管理」に関連する項目を中心に検討結果を提示する。**

非臨床試験に係る自主点検用チェックリスト_ver.1

チェックリスト		結果
総合判定: YES or NO 当該試験は承認申請に使用するに足りる信頼性を有するか？		
必要に応じ以下の各項目を確認し、総合的に当該試験の信頼性を判断する。		
1 試験の準備		
1-1 被験物質（対照物質を含む、以下同じ。）		
1) 被験物質の入手に関する記録はあるか。		
2) 投与（適用）期間を通して被験物質の安定性もしくは活性を担保できるか。		
1-2 機器		
下記のいずれかの記録はあるか。		
1) ・点検等によって正常に動作することを確認できるか ・機器の使用記録		
1-3 動物の飼育管理		
1) 動物の入荷、検収記録はあるか。		
2) 動物の検収記録はあるか。		
3) 飼育管理記録はあるか。		
4) 動物の使用記録はあるか。		
5) モデルを調製した場合、モデル作製の記録はあるか？		
1-4 in vitro試験の試料の入手・調製		
1) 動物（ヒトを含む）由来の試料の採取、調製記録はあるか。		
2) 細胞、微生物の入手の記録はあるか。		
3) 細胞、微生物の入手後の管理記録はあるか。		
2 試験の実施		
1) 試験結果に関する生データがあるか。		
2) 被験物質調製記録はあるか。		
3) 動物を使用している場合、群分けの記録はあるか。		
4) 検体の投与、あるいは適用（処理）記録はあるか。		
5) 細胞、微生物を使用している場合、細胞、微生物の培養記録はあるか。		
6) 計算等をした場合にその内容がわかる記録はあるか。		
7) 統計検定を実施している場合、その記録はあるか。		

参照： https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/NC_20230401_checklist.html
製薬協HPトップ> 委員会からの情報発信> 医薬品評価委員会> 医薬品評価委員会の成果物一覧> 非臨床試験に係る自主点検用チェックリスト

我々の新チェックリストに対する検討結果表（抜粋版）

項目	記録名	チェックリスト	検討結果	記録に最低限記載すべき情報	各記録に対するコメント
被験物質	入手に関する記録	◎	◎	名称、ロット番号、入手日、製造元、標識位置（標識体の場合）	✓ 被験物質と接する最初の段階であり、今後の記録との結びけに重要な情報となる。社内や信頼ある購入元からの入手であれば受領の記録は電子でもよい。標識体については、標識位置が適切なものを入手しているか、製品報告書で確認する。
	調製に関する記録	◎	◎	名称、ロット番号、調製年月日、秤量結果、調製濃度、調製者	✓ 用時調製ではない場合、追加で溶液の安定性情報（XXXの条件下で調製後N日安定）及び保管に関する記録（保管条件、温度記録、保管場所）が必要である。
	特性に関する記録：純度	◎	◎	純度の値、安定性の試験成績	✓ 使用に適した品質を有していたことを示す根拠となる。安定性を確認する際の根拠や結果の補正に必要である。薬理試験の場合は基準値やクライテリアの設定までは不要であるが、薬物動態試験では、基準が必要である。抗体などの生物学的製剤の場合は純度に加えて、性状（外観）、タンパク質濃度、薬理活性などの特性情報も必要となる。
	特性に関する記録：安定性		◎		✓ 品質を担保する上で必要である。抗体などの生物学的製剤の場合は低分子よりも安定性が低い傾向にあるため、当該記録が品質担保に特に重要となる。ただし、使用ロットの安定性を説明する上で適切なタイミングで確認すればよく、必ずしも試験前までに情報を取得しておく必要はない。
	使用に関する記録	—	◎	名称、ロット番号、保管場所、使用年月日、使用者	✓ 入手したものを適切に使用している根拠として必要である。なお、品質を担保する上で出納記録は必須ではないが、毒劇物や向精神薬などに関連する法規制対応、また経理面や円滑な実験のための過不足ない在庫管理などのために出納記録がある方が望ましい。
	識別情報	—	◎	名称、ロット番号	✓ 同一ロットで複数回入手している場合や製造元が異なる場合は、入手日や製造元などの情報を追加し、「入手に関する記録」と結びつけられるよう留意する必要がある。
	保管に関する記録	—	○	保管条件、温度記録、保管場所	✓ 使用に適した品質を有していたことを示す根拠として必要である。抗体などの生物学的製剤の場合は低分子よりも安定性が低い傾向にあるため、当該記録が品質担保に特に重要となる。保管時の情報がない場合、試験前後で現物の品質を確認し、その結果を根拠に品質を保証する方法もある。
	輸送に関する記録	—	○	輸送条件、輸送時の温度記録	✓ 安定性が温度でしか担保できない場合、保管記録は必須であるが、活性や他のデータで品質を担保できる場合は必須ではない。
試験実施	結果に関する記録	◎	◎	得た全ての生データ、測定日、測定者名、試験を紐づける情報※	✓ 使用に適した品質を有していたことを示す根拠として必要である。抗体などの生物学的製剤の場合は低分子よりも安定性が低い傾向にあるため、当該記録が品質担保に特に重要となる。輸送時の情報がない場合、現物の品質を確認し、その結果を根拠に品質を保証する方法もある。
	投与・適用に関する記録	◎	◎	投与/処置日、投与/処置者、投与/適用用量、投与経路/適用内容、試験を紐づける情報※	✓ 輸送時の情報がない場合でも、現物の品質確認をすることで、品質を保証する方法もある。
	計算に関する記録	◎	◎	生データから報告書に至る計算過程を示す全記録、計算日、計算者、試験を紐づける情報※、計算ソフト名	✓ 品質を担保する上で必須ではない。ただし、施設運営上では返却・廃棄したことがわかる記録を作成した方が望ましい。なお、毒劇物や向精神薬などの場合は出納記録が法律上必須となる場合がある。
	統計解析に関する記録	◎	◎	解析結果に至る全記録、解析日、解析者、試験を紐づける情報※、解析ソフト名、解析手法	✓ 網羅性の観点から不採用データも含めた全結果を保存する必要がある。
	※ 試験を紐づける情報として、試験番号などが挙げられる。				✓ 不採用とした生データがある場合、後で説明できるように不採用の理由も記録として残しておくことが望ましい。
動物の飼育管理	入手に関する記録	◎	◎	購入元、系統、性別、齢、入手日	✓ 恣意性の排除のため、計画どおり実施したことを示す根拠として必要である。
	品質に関する記録	◎	◎	検疫・使用時の体重、一般状態観察結果	✓ 盲検下で実施する場合、計画書などで事前に盲検化方法を定める必要がある。
	使用に関する記録	◎	◎	動物を特定できる番号・情報、各個体に対する処置内容（群分け、絶食など）	✓ 試験の再構築に必要な情報があれば、その情報も同様に残す必要がある。
	モデル作製に関する記録	◎	◎	モデル作製方法、処置後の一般状態観察結果、モデル成立を裏付ける特性情報	✓ 操作内容を変更する場合は、変更内容及び変更理由を記録として適切に残す必要がある。
	動物の識別情報	—	◎	動物を特定できる番号・情報	✓ 恣意性の排除のために、計画どおり実施したことを示す根拠として必要である。
	管理に関する記録（飼育環境）	◎	○	試験期間中の温湿度結果、給餌・給水の記録、飼料・飲水の分析結果、逸脱時の対応方法	✓ データ補正が必要な場合、補正に関する説明を記録の中に含める必要がある。
					✓ 改ざんを疑われるリスクを回避するためにも、当該記録の作成時には誤りを可能な限りなくし、生データから報告書に至る全ての計算過程を追えるように記録を残しておくことが望ましい。
					✓ 恣意性の排除のために、計画どおり実施したことを示す根拠として必要である。
					✓ 改ざんを疑われるリスクを回避するためにも、当該記録の作成時には誤りを可能な限りなくし、全ての解析過程を追えるように記録を残しておくことが望ましい。

◎：信頼性の基準の観点で必要 ○：信頼性の基準の観点で必要であるが、他の情報で代替可能 △：信頼性の基準の観点で必須ではない —：該当なし

結果・考察 | 各項目の留意事項

「被験物質」

- 信頼性の基準の正確性・網羅性の観点で考慮すると、被験物質の入手から使用に至る一連の流れ及び品質が記録から把握できる必要がある。
- 新チェックリストでは**入手、調製及び投与期間中の安定性の担保に関する記録が必要とされるが、入手した被験物質をすぐに使用することは少ないため、使用に至るまでの保管状況を示す記録なども必要と考えられた。**
- 被験物質の品質担保の考え方として、品質情報を十分に取得した上で試験を実施することが望ましいが、開発早期の段階では品質情報が十分でない場合がある。その場合は試験前後で純度及び安定性情報を取得することで試験期間中の被験物質の品質を担保する、他ロットでの安定性情報を蓄積していくことで使用した被験物質の品質を傍証的に担保することも一案と考えられる。
- 新チェックリストのQ&Aでは、被験物質の品質担保に薬理活性を指標とすることが提案されている。しかしながら、**分解生成物などの不純物が同じ薬理活性を示す場合、得られた結果には主要成分である本体以外の成分の薬理活性が含まれるため、薬理活性のみで被験物質そのものの品質を担保する場合には注意が必要である。**場合によっては分解生成物などの不純物の精査を求められる可能性や、主要成分のみに薬理活性があることを証明するなどの考察を求められる可能性もあることを留意しておくことが望ましい。

「試験の実施」

- 試験計画に則って試験を実施することを基本とし、実施した全ての作業記録・データを残すこと、全体を通じて恣意性がないことが記録から把握できることが必要である。
- 新チェックリストでは**検体の投与（適用）及び計算・解析の記録並びに生データが必要とされるが、これら記録の保存のみに注力するのではなく、記録の正確性かつ網羅性にも留意が必要と考えられる。**
- 試験の結果に直結する部分であることから、恣意性がない（恣意性を排除できている）ことをいかに根拠に基づき説明できるかが重要となる。
- 「生データ」に関して、**結果の算出に用いたデータのみを保存することは網羅性の観点からは適切ではなく、恣意的なデータの選定を疑われるリスクを排除するためにも、不採用としたデータも含む全てのデータを「生データ」の対象とすべきである。**
- 恣意性がないことの根拠として、試験開始前に計算・解析方法、データの採否基準を定めておくこと、生データから報告書に至る全ての計算過程を追えるように記録を残しておくこと、当該記録の作成時は誤りを可能な限りなくすこと、後に説明できるように不採用の理由も記録として残しておくことも重要となる。
- 実際の試験では計画どおりできていない場合もあるが、その場合は無理に計画どおり実施するのではなく、変更内容及び変更理由を記録として適切に残すことで、操作内容の変更も可能と考えられた。

「動物の飼育管理」

- 新チェックリストが挙げる動物の入荷、検収、検疫、飼育管理、使用に関する記録が重要であることに異論はない。
- これらの記録を漫然と残すだけでは不十分であり、**信頼性の基準の正確性・網羅性の観点で考慮すると、「これらの記録は、試験の目的を達成する上で適切な動物を入手し、使用に至るまで適切に管理され、試験の目的に合致した状態で使用したことを保証する資料である」ことを念頭に置くことが重要と考えられる。**
- 新チェックリストのQ&Aにおいて、記録に不備があった場合は施設の運用手順・動物倫理審査記録を利用することを提案しているものの、上述の観点を満たす内容を含んでいるかを十分に精査した上で利用することが望ましい。
- モデル動物を使用する場合は特性情報により目的を達成する上で適切な動物であることを担保する必要があること、大動物（イヌなど）では同一個体を繰り返し使用する必要があるため「処置・投与履歴」を残しておくことも留意する必要がある。

「その他の項目」

「機器」：目的に合った測定を正確に行える機器を使用したことが記録から把握できる必要がある。新チェックリストでは使用時点検による動作確認及び使用記録が必要とされるが、それだけでなく**性能・精度の保証を重点に置いた点検・確認も重要と考えられた。**

「in vitro試験の試料の入手・調製」：新チェックリストにおいて、採取・調製、入手、管理及び培養に関する記録が必要とされるが、「動物の飼育管理」の項と同様、これらの**記録を漫然と残すだけでは不十分であり、試験目的の達成に合致した試料を適切な状態で使用したことを示せる記録を作成することが重要と考えられた。**

日本QA研究会とは？

一般社団法人日本QA研究会GLP部会第2分科会第2グループは、日本独自の規制である信頼性の基準並びに承認申請資料の適合性書面調査の対象となる薬理試験及び薬物動態試験の信頼性の在り方について、日々研鑽・情報発信している。ポスター発表のため、提示している検討結果は限られているものの、医薬品の製造販売承認申請に使用される非臨床試験の信頼性を判断する際は、新チェックリスト、新チェックリストのQ&Aと併せて本内容も参考にいただきたい。

なお、**検討結果の全内容は一般社団法人日本QA研究会の成果物として、GLP部会の会員限定で公開している。**より活用しやすいように、今後も必要に応じ更新していく予定である。