

非臨床試験に係る自主点検用チェックリスト Q&A

令和5年7月

日本製薬工業協会、米国研究製薬工業協会、欧州製薬団体連合会

序文

実施された非臨床試験（薬理試験・薬物動態試験）が信頼性基準に準拠したものかを確認する参考資料として、以前に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）がウェブサイトで公開していた「新医薬品適合性書面調査（品質・非臨床）チェックリスト」（以下、旧チェックリスト）が広く知られてきました。旧チェックリストは大変有用であった半面、多数の確認項目を充足していなければ信頼性基準に準拠しないと言うような厳格な解釈に基づき、信頼性基準を満たすためだけに試験をやり直す問題（再試験問題）の一因になっていると考えられました。このような再試験問題の回避に役立てるために、旧チェックリストの内容を見直し、申請者が承認申請前に試験の信頼性を確認する際に、また、試験担当者が試験を実施する際に試験の信頼性を確保するために留意すべき必要最低限の確認項目にフォーカスした「非臨床試験に係る自主点検用チェックリスト」（以下、チェックリスト_ver.1）を作成しました。チェックリスト_ver.1の内容の策定にあたっては、旧チェックリストを元にして日本製薬工業協会、米国研究製薬工業協会、欧州製薬団体連合会が、議論を重ねました。このQ&Aはチェックリスト_ver.1を補足するために作成しました。

チェックリスト_ver.1の運用により、スムーズに承認申請を実施し、医薬品をベッドサイドに速やかに届けること、また、不必要な動物実験を行わないことが期待されます。

ただし、チェックリスト_ver.1及びQ&Aの考え方は、これまでの信頼性基準の上に成立するものであることから、決して「緩く」試験を実施することを推奨するものではありません。自社で試験を実施する場合だけでなく、試験を委託する場合にもチェックリスト_ver.1及びQ&Aを活用いただければ幸いです。

信頼性の基準に関する運用は、各社や日本QA研究会の活動の成果、社会的な風潮の変化により醸成されているものであるため、環境や課題の変化に応じて、今後も見直しを実施していきます。

総合判定：YES or NO 当該試験は承認申請に使用するに足る信頼性を有するか？

Q 総合判定-1：『総合判定』はどのような目的で設定されたのでしょうか？

A 総合判定-1：申請者のみならず試験担当者として、当該試験の信頼性に関して、どのように判断したのかの記録が重要との観点が必要と判断し、本項目を新設しました。

再試験問題に関する実態調査において、再試験を実施した理由で最も多かったのは、「もともと信頼性基準非適用試験であったため（信頼性基準適用試験であることを試験開始前に宣言していない）」という理由でした。開発初期には、必ずしも申請に至る可能性が 100%ではないため、データ記録方法、修正方法など不十分な面も多々あります。しかしながら、そのような試験においてもレトロスペクティブに試験結果の妥当性や信頼性を検証することによって、再試験を回避することを目的としています。そのために、チェックリストを参考に申請者側が事後点検で申請者責任として科学的な妥当性や客観性をもって判断するようなプロセスや方法を社内で議論し、その結果を記録する目的で新設しております。

本チェックリストを用い、チェックした結果、各項目すべてを満たさなくとも、総合的に「承認申請に用いる試験として、試験目的や結果が周辺資料等の根拠をもって客観的に検証、説明でき、科学的に妥当である」ことを説明できれば、総合判定は Yes となります。各生データが適切、正確でなければ「試験として科学的に妥当でない」とし、総合判定は No となります。

Q 総合判定-2：旧チェックリストで確認すべき資料例とされていた「委受託契約書」は、なぜ削除されたのでしょうか？

A 総合判定-2：委受託契約書は、委託する側と受託する側双方の責務、取り決めが記載されており、その対価等の取り決めがされているものです。このような取り決め等は、必ずしも試験の信頼性に関与しない可能性もあり、またライセンサーやアカデミアが実施した試験内容等については、当該試験に関係する実験ノート等に基づいて確認することも可能です。

さらに委託側が受託側に対して恣意的な要求や不都合な要求をしていないことなどは、アカデミア等での動物試験等においては、査読があり、ARRIVE ガイドラインに準拠している国際ジャーナル等に投稿されている場合、委受託試験が委託者の一方的な利益に関わらず実施されたことの参考になる可能性もあります。

Q 総合判定-3：旧チェックリストで確認すべき資料例とされていた「試験実施計画書等」、「標準操作手順書」、「承認申請資料」はなぜ削除されたのでしょうか？

A 総合判定-3：探索段階、開発初期で実施する薬効・薬理試験（効力を裏付ける試験）は、作用機序の検討やどのような薬効を有するか検討する目的で実施されており、独立したドキュメントとしての試験計画書を作成しない場合が想定されます。また、標準操作手順書（SOP）が作成されていない状況で試験が実施されることも考えられます。よって承認申請時に、申請品目の臨床試験で有効性が確認された適用等に対し「効力を裏付ける試験」としてレトロスペクティブにでも試験結果の妥当性が確認できれば問題ありません。また、動物倫理審査で記載される手順や計画書等は十分に参考になります。ヒト組織に関する試験も同様に考えられます。さらに、SOPがない場合であっても、実験ノート等の記載から実際に実施された手順を確認することで十分な場合もあり、使用された機器等が正常に稼働していたことを示す記録は、陽性対照を用いた試験

記録から判断することもできると考えられます。以上のことから、チェックリスト_ver.1には「試験実施計画書等」「標準操作手順書」を含めませんでした。これらが不要との意図ではなく、これらの書面がない場合でも試験で実施された内容を合理的に説明可能であることが重要です。

「承認申請資料」は、当該試験が新医薬品の承認申請資料として用いるのに十分な信頼性を有していることを確認することを目的としています。本チェックリストは、承認申請資料との整合性確認を対象としていないことから、削除しました。承認申請資料とそれを担保する記録（試験計画記録、試験経過記録、又は／及び試験結果記録）の一致性の確認については、承認申請に際しての申請者の責務であることから、CTD作成のプロセスにおいて確認してください。

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。

Q 試験の準備-1：被験物質に関する記録には、具体的にどのような情報が必要でしょうか？

A 試験の準備-1：必要な情報としては、少なくとも入手元に関する記録と考えられます。例として、製造、入手の経緯がわかる資料があればよいと考えられます。また、開発初期のためバリデートされていない探索的な分析法による純度・活性などの情報であっても、それらがあれば薬効と投与用量との関連についての科学的な考察に有用です。

探索段階、開発初期には必ずしも被験物質が最適化されているわけではないため（製造工程やマスターセルバンク等）、試験に用いられている被験物質と開発化合物との同一性が説明できないケースも想定されます。しかし、効力を裏付ける資料として、開発化合物との関連が MOA などから十分に説明でき、開発における一貫性が科学的に説明できれば良いと考えられます。

試験実施当時の被験物質の安定性や活性に関する情報が無い場合、薬理的効果の有無等から、被験物質の安定性及び活性が維持されていたことを説明できる可能性はあります。例えば、動物の投与期間を通じて効力を裏付けられる反応が継続している等が考えられます（当該試験成績をもって、製剤の使用期限等の規格が設定されるわけではありません）。試験終了後にリテスト等による確認も可能ですが、別ロットなどの安定性情報も参考にして使用期間における安定性を説明することも、有用な手段の一つと考えられます。

Q 試験の準備-2：前のチェックリストでは「薬理試験」と「薬物動態試験」で被験物質の項が異なっていました。区別がなくなった理由は何でしょうか？また、薬物動態試験で留意することはありますか？

A 試験の準備-2：いずれの試験も信頼性の考え方については共通であることから試験の別をなくしております。ただし、従来の薬物動態試験チェックリストでは、標識体に特化した項目などがありました。薬理試験で用いた被験物質と同様に考えられるため削除しております。

また、薬物動態試験等で用いられる Internal Standard (IS)、代謝物、Anti-Drug Antibody (ADA) ポジコン、重要な試薬等は、科学的な妥当性が説明できるよう用途に応じて適切に対応いただければと思います。

1.2 機器

1) 下記のいずれかの記録はあるか。

・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

Q 試験の準備-3：機器に関する記録には、具体的にどのような情報が必要でしょうか？

A 試験の準備-3：探索段階・開発初期などでは、いわゆる GLP 的な管理がされている機器を常に使用しているわけではないこと、また、各ステージで機器に求められる精度も様々です。使用した機器が正常に作動していたことは、陽性対照物質の測定値、あるいはブランク測定などの記録

から判断することが可能と考えています。

メーカーからの情報や機種の情報により、使用時の正常な動作を判定できる可能性もあります。さらに機器の使用記録や実験ノートなどに、使用日時、使用者、異常の有無等が記載されている場合には、その記載を根拠に判断できる可能性もあります。

1.3 動物の飼育管理

- 1) 動物の入荷、検収記録はあるか。
- 2) 動物の検疫記録はあるか。
- 3) 飼育管理記録はあるか。
- 4) 動物の使用記録はあるか。
- 5) モデルを作製した場合、モデル作製の記録はあるか？

Q 試験の準備-4: 動物の飼育管理に関する記録には、具体的にどのような情報が必要でしょうか？

A 試験の準備-4: 入荷や検収の記録、試験単位あるいは施設単位での動物の飼育管理記録及び使用記録などが挙げられます。なお、これらの記録が全て残されていなくても、当該施設の運用手順や動物倫理審査記録などを利用し、試験開始前に動物に異常がなかったことなど動物が適切であったことを確認できると考えられます。

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。

Q 試験の準備-5: *in vitro* 試験の試料の入手・調製に関する記録には、具体的にどのような情報が必要でしょうか？

A 試験の準備-5: 動物由来試料の採取、調製記録は、調製経過を含めた実験ノート等があれば十分と考えられます。また、情報が完全に網羅されていなくとも、関連する SOP、あるいは機器等に付随する操作マニュアル等で調製工程を確認することが可能であると考えられます。

細胞、微生物の入手に関しては、購買記録なども参考になり、細胞等の妥当性は特性分析として入手後に確認する基本的な培養データ（倍加時間等）で代用できる可能性もあります。

実験ノート等で上述した情報を確認できれば管理記録の代用となるでしょう。

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。

Q 試験の実施-1: 「生データ」、「被験物質調製記録」、「群分けの記録」について、どのようなこと

に留意する必要がありますか？

A 試験の実施-1：生データの有無に関しては、開発初期においては生データが定義されていないケースも想定されますが、残されている資料から、結果として採用されている数値が、実施日や実施者といった付属情報を含めて矛盾なく遡れ、起源がわかることが重要です。

また、被験物質調製記録について、従来のチェックリストにあった「承認申請資料に記載されている通りに調製されているか」は、試験の信頼性を確認するという意味で「どのように調製されたか」が確認できることが重要です。

さらに群分けの記録は、1.3 項（動物の飼育管理）とも関連しますが、群分けせずに動物を使用するケースも考えられます。例えば、小動物で入荷時に付した通し番号順、大動物ではブリーダーの個体番号順に使用する、等が考えられます。そのような場合は、入荷された動物がどのように試験に割り当てられたかを、他の関連する記録等から説明できれば良いと考えられます。

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) 計算等を実施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。

Q 試験の実施-2：「検体の投与／適用（処理）記録」、「細胞、微生物の培養記録」、「計算等の記録」、「統計検定」について、どのようなことに留意する必要がありますか？

A 試験の実施-2：試験実施の記録（投与（適用）記録等）や試験結果は、適切に記録されることが必要です。特に、試験のエンドポイントに直接関係するような重要な記録や生データが訂正されている、あるいは、訂正する必要がある場合には、訂正の理由が前後の記録から確認できるなど客観的な妥当性をもって説明できなくてはなりません。

なお、「計算等」には平均値や標準偏差等の集計が含まれますが、そのような計算が実施された場合、どのような式で計算されたか確認できることが重要です。

その他

Q その他-1：旧チェックリストの「7）その他試験は、承認申請資料に記載されている通りの試験項目・試験方法・試験条件で行なわれているか」「8）重要な試験結果の生データを訂正している場合、当該訂正の理由が生データに記載されるとともに適切に訂正されているか。」はなぜ削除されたのでしょうか？

A その他-1：チェックリスト_ver.1 で記録の有無を確認しますが、必ずしも直接の記録のみを求めてはいません。申請者及び試験担当者は、直接の記録がある場合にはこれが客観的に使用できるかどうかを判断する必要があると共に、直接の記録がなかった場合でも周辺情報で代替可能かどうかについて判断をする必要があります。この判断までの過程で、旧チェックリストの7)、8)の内容は当然確認されているものであることから、チェックリスト_ver.1 では独立した確認項目とはしませんでした。なお、生データの修正に関する留意事項については、**A 試験の実施-2**を参照してください。

Q その他-2：旧チェックリストで複数の確認項目にあった申請資料に関する記載は、なぜ削除されたのでしょうか？

A その他-2：**A 総合判定-3**と重複しますが、チェックリスト_ver.1 は、非臨床試験を新医薬品の承認申請資料として提出するかを判断するためのものです。

申請資料は、1 試験という試験単位で判断されるものではなく、薬機法の下、各社の SOP により作成、品質管理されるものであるため、本チェックリストからは除外しました。

以上