

Self-inspection checklist for non-clinical studies_ver.1

March, 2023

Pharmacology study

Pharmacokinetics study

Application dossier for a new drug must be collected and prepared in accordance with the Standards of Reliability of Application Data stipulated in Article 43 of the Regulation for Enforcement of the Pharmaceutical Affairs Law (hereinafter referred to as "the Standards"). However, there are various methods to comply with the standards.

This checklist was compiled by the Quality Assurance Department of PMDA and industry groups at the time of the first edition following discussion of key points for verifying the reliability of the studies used in the approval application dossiers by the applicant to fulfill the applicant's responsibilities. This checklist does not indicate how PMDA conducts a paper-based inspection.

When using this checklist, please note that the purpose of this checklist is not to satisfy the check items, but to provide the materials for comprehensively judging whether it is reliable as an application document, including scientific validity, based on the confirmation results. The checklist is continuously reviewed and revised if needed.

<u>Checklist+A1:C17</u>		Results
Overall judgment : YES or NO		
Is this study reliable enough to be used for approval application ?		
Check the following items as necessary and judge the reliability of this study comprehensively.		
1	Preparation for the study	
1 – 1	Test substance (including control substance; the same applies hereinafter)	
1)	Are there records of the availability of the test substance?	
2)	Can the stability or activity of the test substance be ensured throughout the administration (application) period?	
1 – 2	Equipment	
	Are there records for any of the following ?	
1)	• Is it possible to confirm that the device operates normally by inspection, etc.?	
	• Equipment usage records	
1 – 3	Rearing management of animals	
1)	Are there records of animal arrival and inspection?	
2)	Are there animal quarantine records?	
3)	Are there breeding management records?	
4)	Are there records of animal use?	
5)	If a model was created, is there a record of model creation?	
1 – 4	Obtaining and preparation of samples for in vitro studies	
1)	Are there records of collection and preparation of samples derived from animals (including humans)?	
2)	Are there records of acquisition of cells and microorganisms?	
3)	Are there any management records after obtaining cells and microorganisms?	
2	Conduct of studies	
1)	Are there raw data on test results?	
2)	Are there test article preparation records?	
3)	If animals were used, is there a record of grouping?	
4)	Is there a record of sample administration or application (treatment)?	
5)	If you were using cells or microorganisms, are there any records of cell or microorganism culture?	
6)	If calculations were made to lead test results, are there any records that show the contents of calculations, etc.?	
7)	If statistical tests were conducted, are there records* of them?	

*) Records (internal information): Records and materials that can be used to confirm the process and results of the test, including how the statistical test was conducted

非臨床試験に係る自主点検用チェックリストQ&A	Self-inspection checklist Q&A for non-clinical studies
<p>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</p>	<p>July 2020 Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, American Research and Pharmaceutical Manufacturers Association, Federation of European Pharmaceutical Manufacturers Associations</p>
<p>序文</p> <p>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ったような厳格な解釈に基づき、信頼性基準を満たすため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。</p>	<p>Preface</p> <p>The “New Drug Compatibility Checklist (Quality/Nonclinical) Checklist” (hereinafter referred to as the old checklist), the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) previously published on its website as a reference for confirming whether the nonclinical studies (pharmacologic studies and pharmacokinetic studies) that were conducted comply with the reliability standards, has become widely known. While the old checklist was very useful, on the other hand, it was based on a strict interpretation that it would not comply with the reliability standards unless a large number of check items were satisfied. Thus, it was thought that it was one of the reasons for the problem that a study is conducted again only to meet a reliability standard (the re-examination problem).</p>
<p>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。</p>	<p>To make use for avoiding such re-examination problems, the contents of the old checklist have been reviewed. As a result, we have created a "self-inspection checklist for non-clinical studies" (checklist_ver.1) that focuses on the minimum necessary items to be checked in order to ensure the reliability of the study, when applicants confirm the reliability of studies prior to submission of approval and/or when investigators conduct studies.</p>
<p>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。</p>	<p>In developing the contents of Checklist_ver.1, the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, the Pharmaceutical Research and Manufacturers Association of America, and the Federation of European Pharmaceutical Manufacturers' Associations held discussions based on the old checklist. This Q&A was created to supplement the checklist_ver.1.</p>

<p>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。</p>	<p>By using Checklist_ver.1, it is expected that approval applications will be smoothly implemented, drugs will be promptly delivered to the patient's bedside, and unnecessary animal experiments will be avoided.</p>
<p>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。</p>	<p>However, since the concepts of Checklist_ver.1 and Q&A are established on the basis of reliability standards up to now, we do not recommend conducting tests "loosely". We would appreciate it if you could use the checklist_ver.1 and Q&A not only when conducting the test in-house, but also when outsourcing the test.</p>
<p>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。</p>	<p>The operation of reliability standards is fostered by the results of the activities of each company and the Japan QA Study Group, and changes in social trends, so we will continue to review it in response to changes in the environment and issues.</p>
<p>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？</p>	<p>Overall Judgment: YES or NO Is the study reliable enough to be used for approval application?</p>
<p>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。</p>	<p>Q Overall Judgment-1: What is the purpose of the "Overall Judgment"? A Overall Judgment-1: This item was newly established based on the judgment that it is important to record how the reliability of the study was judged not only by the applicant but also by the person in charge of the study. In fact-finding surveys on re-examination problems, the most common reason for conducting a re-examination was that "it was originally a test that did not apply reliability standards (it was not declared to be a reliability standard applicable test before the start of the test)" was the reason. In the early stages of development, the possibility to lead to application is not necessarily 100%, so there are many aspects such as data recording methods and correction methods that are inadequate.</p>

<p>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。</p> <p>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。</p>	<p>However, even in such studies, the aim is to avoid retesting by retrospectively verifying the validity and reliability of test results. For this purpose, we have established it for the purpose of recording the results of internal discussions on processes and methods that allow applicants to make judgments based on scientific validity and objectivity as the applicant's responsibility during follow-up inspections, using the checklist as a reference.</p> <p>As a result of checking using this checklist, even if all the items are not satisfied, it is possible to say the overall judgment will be Yes, if "as a study used for approval application, the purpose and results of the study can be objectively verified and explained on the basis of peripheral materials, etc., and scientifically." If each raw data is not appropriate and accurate, it will be "scientifically unsuitable as a test" and the overall judgment will be No.</p>
<p>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？</p>	<p>Q Overall judgment-2: Why was the "consignment agreement", which was an example of materials to be confirmed in the old checklist, deleted?</p>
<p>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。</p> <p>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。</p>	<p>A Overall judgment-2: The consignment contract describes the responsibilities and arrangements of both the entrusting side and the entrusted side, and the consideration etc. is agreed. Such agreements, etc. may not necessarily affect the reliability of the test, and it is also possible to confirm the content of the test conducted by the licensor or academia based on the experiment notes, etc. related to the test.</p> <p>In addition, regarding the consignor's not making any arbitrary or inconvenient demands to the consignee, etc., in the case of animal tests in academia, etc., the results are peer-reviewed and submitted to international journals etc. that comply with the ARRIVE guidelines, so they may serve as a reference that the outsourced study was conducted regardless of the unilateral interest of the consignor.</p>

<p>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？</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>Q Overall judgment-3: Why were the “Study protocol, etc.,” “Standard operating procedure,” and “Approval application materials,” which were examples of documents to be confirmed in the old checklist, deleted?</p> <p>A Overall judgment-3: Primary Pharmacodynamics studies (tests to support efficacy) conducted in the exploratory stage and early development are conducted for the purpose of investigating the mechanism of action and what kind of efficacy it has, and it is assumed that the test plan will not be created as an independent document. It is also conceivable that the study may be conducted without a standard operating procedure (SOP). Therefore, at the time of applying for approval, there is no problem if the validity of the test results can be confirmed retrospectively as "study supporting efficacy" for applications where efficacy has been confirmed in clinical studies of the product for which the application is made.</p>
<p>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。</p>	<p>In addition, the procedures, plans, etc. described in the animal ethics review are sufficiently helpful. Studies on human tissues are also considered in the same way. Furthermore, even if there is no SOP, it may be sufficient to check the procedure actually performed from the description in the laboratory notebook, etc., and it is conceivable that the records showing that the equipment used was operating normally can be determined from the test records using the positive control. From the above, the checklist_ver.1 did not include the "test protocol, etc." However, it is not intended that these be unnecessary, and it is important that even in the absence of these documents, it is possible to reasonably explain what was done in the study.</p>

<p>「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。</p>	<p>The purpose of the "approval application materials" is to confirm that the relevant study has sufficient reliability to be used as the approval application materials for new drugs. The approval application materials were deleted as this checklist does not cover the confirmation of consistency with the approval application materials. Since it is the applicant's responsibility when applying for approval to confirm the consistency between the approval application materials and the records that support it (study plan record, study progress record, and/or study result record), please check them in the process of preparing CTDs.</p>
<p>1. 試験の準備</p> <p>1.1 被験物質（対照物質を含む。以下同じ。）</p> <p>1）被験物質の入手に関する記録はあるか。</p> <p>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。</p>	<p>1. Preparation for the study</p> <p>1.1 Test substance (including control substance; the same applies hereinafter)</p> <p>1) Are there records of the availability of the test substance?</p> <p>2) Can the stability or activity of the test substance be ensured throughout the administration (application) period?</p>
<p>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？</p> <p>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。</p>	<p>Q Preparation for the study-1: What specific information should be included in the record of the test substance?</p> <p>A Preparing for Exam-1: The necessary information is considered to be at least a record of the source. For example, it would be good if there is a document that shows the history of manufacturing and acquisition. In addition, even if there is information such as purity and activity obtained from exploratory analytical methods that are not validated because they are in the early stages of development, it is useful for scientific consideration of the relationship between drug efficacy and dosage.</p>

<p>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。</p> <p>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。</p>	<p>Since the test substance is not always optimized in the exploratory stage and early development (manufacturing process, master cell bank, etc.), it is assumed that there may be cases where the identity between the test substance used in the test and the development compound cannot be explained. However, it would be good if the MOA, etc., could sufficiently explain the relationship with the compounds under development and scientifically explain the consistency in development as evidence to support efficacy. If there is no information on the stability and activity of the test substance at the time of the test, it may be possible to explain that the stability and activity of the test substance were maintained based on the presence or absence of pharmacological effects. For example, it is conceivable that the reaction that supports efficacy continues throughout the administration period of the animal (the test results do not set the specifications such as the expiration date of the drug product). Although it is possible to confirm by retesting after the test is completed, it is also considered to be one of the useful means to explain the stability during the usage period by referring to the stability information of another lot.</p>
<p>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りましたが、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でしょうか？</p> <p>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が、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。</p> <p>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。</p>	<p>Q Preparation for Examination-2: In the old checklist, there were different sections for the test substances for "pharmacologic studies" and "pharmacokinetic studies." What caused the distinction to disappear? Also, is there anything to keep in mind in pharmacokinetic studies?</p> <p>A Preparation for Examination-2: Both studies have the same concept of reliability, so the distinction is eliminated between the studies. However, in the old pharmacokinetic study checklist, there were items specific to labeled substances, but these items are removed because they are considered to be the same as test substances used in pharmacological studies.</p> <p>In addition, Internal Standards (IS), metabolites, Anti-Drug Antibody (ADA) positive controls, important reagents, etc. used in pharmacokinetic studies, etc. should be handled appropriately depending on use so that scientific validity can be explained.</p>

<p>1.2 機器</p> <p>1) 下記のいずれかの記録はあるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 	<p>1.2 Equipment</p> <p>1) Are there records for any of the following ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Is it possible to confirm that the device operates normally by inspection, etc.? ・ Equipment usage records
<p>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？</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>Q Preparation for Examination-3: What specific information should be included in the equipment records ?</p> <p>A Preparation for Examination-3: At the exploratory stage and early stage of development, we do not always use so-called GLP-controlled equipment, and the accuracy required for the equipment varies at each stage. We believe that it is possible to judge from records such as measurement values of positive control substances and blank measurements that the equipment used was operating normally. Depending on the information from the manufacturer and model information, it may be possible to determine normal operation during use. Furthermore, if the date and time of use, user, presence or absence of abnormalities, etc. are described in the usage record of the equipment or the experiment notebook, it may be possible to make a judgment based on that description.</p>
<p>1.3 動物の飼育管理</p> <p>1) 動物の入荷、検収記録はあるか。</p> <p>2) 動物の検疫記録はあるか。</p> <p>3) 飼育管理記録はあるか。</p> <p>4) 動物の使用記録はあるか。</p> <p>5) モデルを作製した場合、モデル作製の記録はあるか？</p>	<p>1.3 Rearing management of animals</p> <p>1) Are there records of animal arrival and inspection?</p> <p>2) Are there animal quarantine records?</p> <p>3) Are there breeding management records?</p> <p>4) Are there records of animal use?</p> <p>5) If a model was created, is there a record of model creation?</p>

<p>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？</p> <p>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。</p>	<p>Q Preparation for Examination-4: What specific information should be included in the records related to animal husbandry management ?</p> <p>A Preparation for Examination-4: Records of arrival and acceptance inspection, and animal breeding management records and usage records for each test unit or facility. Even if all of these records are not kept, it should be confirmed that the animals were appropriate before the start of the test, by using the facility's operating procedures, animal ethics review records etc.</p>
<p>1.4 in vitro試験の試料の入手・調製</p> <p>1) 動物（ヒトを含む）由来の試料の採取、調製記録はあるか。</p> <p>2) 細胞、微生物の入手の記録はあるか。</p> <p>3) 細胞、微生物の入手後の管理記録はあるか。</p>	<p>1.4 Obtaining and preparation of samples for in vitro studies</p> <p>1) Are there records of collection and preparation of samples derived from animals (including humans)?</p> <p>2) Are there records of acquisition of cells and microorganisms?</p> <p>3) Are there any management records after obtaining cells and microorganisms?</p>
<p>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？</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>Q Preparation for Examination-5: What specific information should be included in the records regarding the obtaining and preparation of samples for in vitro studies?</p> <p>A Preparation for Examination-5: As for the records of collection and preparation of samples derived from animals, it is considered sufficient to have experimental notebooks, etc., including the preparation process. In addition, even if the information is not completely covered, it should be possible to check the preparation process in the relevant SOP or the operation manual attached to the equipment, etc.</p> <p>Regarding obtaining of cells and microorganisms, purchase records can be used as a reference, and it is possible that basic culture data (doubling time, etc.), which is confirmed after obtaining as a characteristic analysis, can be used as a substitute for the validity of cells, etc.</p> <p>If you can confirm the above information in laboratory notebooks, etc., it will be a substitute for management records.</p>

<p>2. 試験の実施</p> <p>1) 試験結果に関する生データがあるか。</p> <p>2) 被験物質調製記録はあるか。</p> <p>3) 動物を使用している場合、群分けの記録はあるか。</p>	<p>2. Conduct of studies</p> <p>1) Are there raw data on test results?</p> <p>2) Are there test article preparation records?</p> <p>3) If animals were used, is there a record of grouping?</p>
<p>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？</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>Q Conduct of studies-1: What should be kept in mind regarding “raw data”, “record of test substance preparation”, and “record of grouping” ?</p> <p>A Conduct of studies-1: Regarding the presence or absence of raw data, it is assumed that raw data is not defined in the early stages of development, but from the remaining materials, it is important to be able that the figures adopted can be traced without contradiction including ancillary information such as the date and the implementer, and as a result, to understand the origin.</p> <p>Regarding the preparation record of the test substance, the conventional checklist, "Is it prepared as described in the approval application materials?" " is important.</p> <p>Grouping records are also related to section 1.3 (animal care management), but there are cases where animals are used without grouping. For example, it is conceivable to use small animals in the order of the serial number assigned at the time of arrival, and large animals in the order of the breeder's individual number. In such cases, it would be helpful to be able to explain, from other relevant records, how the incoming animals were assigned to the study.</p>
<p>4) 検体の投与、あるいは適用（処理）記録はあるか。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>7) 統計検定を実施している場合、その記録はあるか。</p>	<p>4) Is there a record of sample administration or application (treatment) ?</p> <p>5) If you were using cells or microorganisms, are there any records of cell or microorganism culture ?</p> <p>6) If calculations were made to lead test results, are there any records that show the contents of calculations, etc. ?</p> <p>7) If statistical tests were conducted, are there records of them ?</p>

<p>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？</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>Q Conduct of studies-2: What should be kept in mind regarding “records of administration/application (treatment) of sample”, “records of cell or microorganism culture”, “records of calculations, etc.”, and “statistical tests” ?</p> <p>A Conduct of studies-2: Records of conducting a study (administration (application) records, etc.) and study results must be properly recorded. In particular, when important records or raw data that are directly related to the study endpoint have been corrected or need to be corrected, It must be possible to explain with objective validity, such as being able to confirm the reason for the correction from the records before and after.</p> <p>"Calculations, etc." includes aggregations such as average values and standard deviations, but if such calculations are performed, it is important to be able to confirm what formula was used to calculate them</p>
<p>その他</p>	<p>Others</p>
<p>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？</p>	<p>Q Others-1: Why “7) Whether other tests were conducted according to the test items, test methods, and test conditions described in the application materials” and “8) If corrections have been made to the raw data of important study results, whether the reason for the corrections is provided along with the raw data and corrections were appropriate” in the old checklist, were deleted ?</p>
<p>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います。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。</p>	<p>A Others-1: Checklist_ver.1 confirms whether or not there are records, but only direct records are not necessarily required. If there are direct records, applicants and <u>study personnel</u> need to judge whether or not they can be used objectively, and even if there are no direct records, they need to judge whether peripheral information can be substituted. Since the contents of 7) and 8) in the old checklist were of course confirmed in the process leading up to this judgment, they were not considered as independent confirmation items in checklist_ver.1.</p> <p>Please refer to A-Examination Implementation-2 for notes on correcting raw data.</p>

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？	Q Others-2: Why were the description regarding application materials, which was included in multiple confirmation items in the old checklist, deleted ?
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。	A Others-2: Although it overlaps with A Overall Judgment-3, checklist_ver.1 is for judging whether non-clinical studies should be submitted as new drug approval application materials.
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。	Application materials are not judged on a single study basis, but are prepared and quality-controlled by each company's SOP under the Pharmaceuticals and Medical Devices Law, so they are excluded from this checklist.
以上	End