

質問箱 受付番号	質問	統合回答
2024-01	<p>現在弊社でstand aloneのサイエックス製LC/MSをGLP機器登録し使用しております。SDMSなどは使用しておりません。電子データを生データとして取り扱っております。</p> <p>GLPの省令上、試験終了後、試験記録は資料保存施設に入れ、資料保存責任者のもとで管理することになっているかと思えます。そのため、弊社ではMSのPC上の電子データは試験終了後CD-Rに焼き付け、PCからは削除して資料保存施設に入れるという運用をしていますが、</p> <p>Audit trailデータの一部（ソフトウェアへのログインの履歴のようなもの）は他の試験と混在してデータとなっており、GLP試験のみAudit trailデータを抜き出して、CD-Rに焼くということが難しそうなので、リタイアメントまでPCに残しておき、リタイアメント時に全てをCD-Rに保存しようと考えております。</p> <p>ですが、資料保存施設に入れるまではGLP試験データは試験責任者が管理を行う必要があります、リタイアメントまで試験責任者が管理しているという運用にしないといけないのではないかと感じております。</p> <p>リタイアメントまで各GLP試験のAudit dataを試験責任者が常に管理しているというのは非常に煩雑で、何か良い管理方法がないか悩んでおります。</p> <p>このような試験毎に抜き出せないAudit dataやPC上に残さざるを得ないGLP試験関連ログdataなどは、GLP省令上どのように取り扱うのが適切なのか、アドバイスいただけないでしょうか。</p>	<p>機器システムで取得したデータを試験の生データ、Audit trailや機器ログは機器の管理記録と定義し、前者は試験責任者管理（試験終了時に保存）、後者は機器管理者（組織と業務のSOPで決める）が手順書に沿って管理（計画的にバックアップしたりHD交換時に保存したりする）、とすることで対応可能と考えます。</p> <p>一つの測定機器では通常複数のプロジェクトや試験を扱う事が通常ですので、切り分けられる部分はプロジェクトごとにアーカイブし、切り分けられない部分は機器に紐づけて管理、機器の管理者（機器管理責任者）から資料保存管理責任者へと管理責任が移行する運用イメージです。</p> <p>機器ごとに見ますと、その分析機器のソフトウェアによって、Audit trailデータがフラットファイル形式とデータベース形式に分かれます。</p> <p>Audit trailのファイル形式が、フラットファイル形式のソフトウェアは試験ごとで管理、データベース形式のソフトウェアは全体管理（定期的にバックアップ）であることが一般的であると考えます。</p> <p>データベース形式のAudit trailデータは、定期的に分析機器から全プロジェクトのAudit trailデータを取り出して、アーカイブすることをご提案致します。</p> <p>クロマトグラムや測定結果Tableとは切り分けて、管理するという考え方です。</p> <p>定期的な頻度を短くすれば、Audit trailデータを損失するリスクが減るので、良いですが、手間が増えるので、そこは各施設にSOPで良い頻度を規定されることをおすすめします。</p> <p>なお、ソフトウェアの仕様詳細については各販売メーカーにお問い合わせください。</p>
2024-02	<p>新薬の承認申請データとして、イメージングMSの分布データをARGデータのように用いる事は可能なのでしょうか。</p> <p>おそらく適切にバリデートされ、信頼性が担保されていればよいとは考えますが、</p> <p>どのようなバリデートが必要かもガイドラインなどが無いため、難しいところかと感じております。</p> <p>そこで、申請データとしてcold体のイメージングMSデータが承認データとして受け入れられた実績があるのかや、用いるとするならばどのようなバリデーションが必要なのかといったところについて、ご知見お持ちであればいただけないでしょうか。</p>	<p>理論的には、代替することは可能です。</p> <p>ただ、イメージングMSは、現時点の技術ではARGほど定量性がありません。</p> <p>ARGは放射能を検出しているため、化合物ごとの測定法バリデーションは不要ですが、イメージングMSはご認識のとおり、化合物ごとの測定法バリデーションが必要です。</p> <p>現時点ではガイドラインがないので、Fit for purposeでバリデーション項目を考える必要があります。</p> <p>ちなみにARGの検査線の真度は10%ぐらいです。</p> <p>また、イメージングMSは数億円/台、維持費も10%ぐらいが想定されます。</p> <p>ARGの外注費用は装置の約1/100ですので、費用を考えるとARGからイメージングMSに切り替わらない理由がもしもありません。</p> <p>つまり、工数・費用の点でWARG代替とするのが実務的に難しい印象です。</p> <p>また、MSで検討することで初めて情報がとれる場合に、最大限量性に配慮して検討する位置づけで運用される場合も多く、この点もバリデーションの事例が集まりにくい理由がもしもありません。</p> <p>この分野のエキスパートの先生によると、「『厳密な定量分析』とトレードオフに『空間情報』を得るという発想が必要である」という事も述べられていました（<a href="https://www.jstage.jst.go.jp/article/medchem/28/1/28_36/_pdf-char/a">https://www.jstage.jst.go.jp/article/medchem/28/1/28_36/_pdf-char/a</a>）。なお、イメージングMSの技術ガイドについては本邦独自のリフレクションペーパーが最終案までは作成されているので、参考に出来るかもしれません（<a href="https://www.pmda.go.jp/files/000221710.pdf">https://www.pmda.go.jp/files/000221710.pdf</a>）。</p> <p>IMSが申請データとして利用された事例（ARGの代替というわけではなく）が海外であるとの情報がありますが、この手の技術の進展をJBFは注視しております。</p>

<p>2024-03</p>	<p>ISRについて教えてください。 ICH M10の内容もふまえ、ISRの実施基準について教えてください。 非臨床では1分析法、1種類のマトリックス（血漿、組織など）あたり1動物について1回実施すればよいと考えておりますが、臨床試験で血中濃度を測定場合、全臨床試験でISRを実施することが望ましいのでしょうか。 それとも、健常者で1回、疾患の被験者群で1回という分け方でよろしいのでしょうか。 例えば、Phase1の健常者で2回の臨床試験を実施した場合、いずれかの試験でISRを1回実施していればよいのか、それとも、臨床試験では動物ほど群が均一ではないので、実態としては毎回しておいた方がよいのか悩むところです。 このあたりの考え方についてご教授いただけませんか。  また、ISRがfailしたときの対応策についても教えてください。 failした場合、分析法を見直し、再度再測定をするというのが本来の形だとは思いますが、臨床試験などでfailした場合、実際分析法を再構築して、再測定するというようなことがタイムライン的に厳しいということもあるかと思えます。 分析法を見直し、再度再測定をする以外に、データを活かすような手段はあったりするのでしょうか。 例えば、申請データとせず、参考データ扱いにする、というようなイメージをしております。</p>	<p>ICHM10には以下の記載があります。 ISR should be performed at least in the following situations:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• For nonclinical studies within the scope of this guideline, ISR should, in general, be performed at least once per species.</li> <li>• All pivotal comparative BA/BE studies</li> <li>• First clinical trial in subjects</li> <li>• Pivotal early patient trial(s), once per patient population</li> <li>• First or pivotal trial in patients with impaired hepatic and/or renal function</li> </ul>         これを勘案すると、全臨床試験でISRを実施することはICHM10ガイドライン的には求められておりません。 ご指摘の通り、健常者で1回、各疾患の被験者群で1回という分け方で良いと考えます。一方で、comparative BA/BE試験は、その臨床試験毎にISRを実施する必要があると考えます。また、肝機能障害や腎機能障害を対象とした試験は別途ISRが必要と考えます。  &gt;&gt;臨床試験では動物ほど群が均一ではないので、実態としては毎回しておいた方がよいのか悩む このように考える会社もあるのは事実で、すべての臨床試験でISRを実施している会社があるのも事実です。しかし、これはICHM10で求められている以上のことを、その会社の判断で実施しているものと考えられます。 それらのガイダンス/ガイドラインで求められている以上のことを実施するか否かは、その会社のポリシーとその分析を担当しその分析を一番理解しているBioanalystが、その申請資料中におけるPKデータの位置付け、通常バリデーションや臨床測定で得られるデータの信頼性を踏まえ、総合的に勘案して判断するものと考えます。 (しかし、実験にはいつもエラーが付き物ですので、不要なものにはなるべく実施しない方がよいという視点も必要です)  ISRが許容基準を満たさなかった場合ですが、申請データに含めず、参考データとするケースは見受けられません。 しかし、そのISRがOKでなかった際のPKデータは、その申請にどのような位置づけであるかは様々であり、一義的に取り扱いが決められるものではないと考えます。総合的にはタイムラインを犠牲にしても実際分析法を再構築して、再測定した方がより速い承認にたどり着ける場合もあるかと思えますので、そのケースごとに充分社内プロジェクトチームで相談して下さい。 ISRが許容基準を満たさなかった場合でも、他の臨床試験でpassしていた例と照らし合わせて実濃度あるいはPKパラメーターにあまり違いがないようであれば採用するという考え方もあるようです。 実際にそのISRが許容基準を満たさなかった結果を申請に使用し、照会に備えてその妥当性の説明を準備していましたが、実際には照会されなかったというケースもありました。 また、申請のタイムラインにインパクトがあることが我々にとって一番懸念事項であると思えますので、ICHM10等で求められている必要なISRに関してはなるべく早いタイミングで実施することをお勧めします。</p>
----------------	---	--