

第15回 JBFシンポジウム

医薬品開発と臨床研究

医薬品の国内承認申請に伴う適合性書面調査の最近の動向及び懸念点について

# 信頼性基準試験におけるチェックリストについて


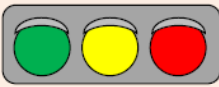
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会  
鈴木 睦

2024年2月5日

# た・・・立て続けて・・・


- 一件の大きな事故・災害の裏には、29件の軽微な事故・災害、そして300件のヒヤリ・ハットがあるとされる（ハインリッヒの法則）
- 業界としても、再度、襟を正して・・・品質の確認・確保にあたりましょう！

■ PMDA信頼性保証第一部・第二部 No.1 2023年9月



信号 No.1

## 信頼性ニュース号外

(独)医薬品医療機器総合機構



**組織的な隠蔽行為は、即「GLP不適合」**

関連するGLP省令\*\*条項：  
 <<第16条第2項、第5条第1項、第6条第5号、第16条第3項>>


\*\* GLP省令：  
 ・ 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月26日 厚生省令第21号、平成20年6月13日改正 厚生労働省令第114号）  
 ・ 医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（平成17年3月23日 厚生労働省令第37号、平成20年6月13日改正 厚生労働省令第115号）  
 ・ 再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（平成26年7月30日 厚生労働省令第88号）

**問題点** GLP施設で『署名の偽造』、及び『不都合な記録の隠蔽行為』が認められた。

<背景>  
 ◆ GLP調査において、署名の偽造行為とそれに伴う記録の組織的な隠蔽行為が発覚した。

<調査で認めた事実>  
 ① 施設のある職員が、機器の点検作業に伴う記録を作成する中で、上長（運営管理者）の確認を省略するため、その確認記録（署名）を偽造していたことが判明した。（医薬品GLP省令第16条第2項からの逸脱）  
 ② 組織として上記の問題を把握したが、この対応として、偽造の事実がなかったように運営管理者が新たな記録を作成し、これに差し替えたという行為が判明した。（医薬品GLP省令第5条第1項、第6条第5号、第16条第3項）  
 → ②をもって、施設及び一部の試験でGLP不適合と判断された。

<原因>  
 ◆ 運営管理者を含めた組織全体のコンプライアンス遵守の意識が低かったとともに、当該行為の重大性への認識が不足していたことが原因と思われる。

 **読者へのメッセージ**

まずは職員個人が不正行為を行わないよう教育・訓練を徹底することが重要であるが、万が一不正行為が発覚した場合であっても、**組織として透明性を確保した上で誠実に対応することが、結果的に組織を守ることに繋がる。**

■ PMDA信頼性保証第一部・第二部 No.2 2023年12月



信号 No.2

## 信頼性ニュース号外

(独)医薬品医療機器総合機構

 **根拠資料が保存されていない申請資料は信頼性基準を満たしません！！**

関連する医薬品医療機器法施行規則\*条項：申請資料の信頼性の基準  
 <<【医薬品】第43条、【医療機器】第114条の22、【再生医療等製品】第137条の25>>  
\*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（昭和三十六年厚生省令第1号）

**問題点** 非臨床試験の生データが『廃棄済』又は『保存状況不明』であった。

<背景・調査で認めた事実>  
 ・ 非臨床試験（薬効薬理、薬物動態）の書面調査において、調査対象試験の結果の生データが、既に廃棄済又は、保存状況不明であった。  
 → 適合性調査の結果、当該試験成績は申請資料から削除となった。

<原因（例）>  
 ● 古い試験であったため、自社の海外施設にて生データの廃棄指示をしていた。  
 → 信頼性基準の理解が不十分であった。  
 ● 外部施設との委託契約書に、生データの保存が規定されず、廃棄されていた。  
 → 生データの保存を適切に規定した契約の締結が必要であった。  
 ● 開発承継時に生データが移管されず、その後も承継元の協力が得られなかった。  
 → 承継時の生データの保存確認と承継後の管理が必要であった。

「生データ」とは  
 ・ 申請資料に記載された試験結果（数値等）の根拠となる記録（試験操作・一次データ・解析結果等の記録）。  
 ・ 生データの保存は、信頼性確保のための国際的な原則「ALCOA/ALCOA-CCEA」でも重要とされています。  
 ・ 適合性調査では、根拠資料の保存を確認しています。

 **読者へのメッセージ** 【根拠資料の保存は必須です！】

申請者は、**必ず承認申請前に、生データを含む根拠資料が適切に保存されているかを確認してください。**根拠資料が保存されていない場合、**評価資料として取り扱うことはできません**のでご注意ください。

## そもそも品質って？ 品質が良い、悪いって？

### ■ **品質** 日科技連HPから

- 品質は「他の何か」と組み合わせることで基準を得る。その「他の何か」とは、評価者となる人の「要求」です。
- 要するに、**品質とは「要求に関連する要素」が入っている「箱」**なのです。「食べ物の品質」という箱には「おいしさ」や「栄養価」などが、「家電製品の品質」と言う箱の中には「耐久性」や「機能」などが入っています。

### ■ **患者さんの「要求」**は

- 完全性や正確性に加え、**信頼性のある安全性や有効性試験結果。**

### ■ **会社の「要求」**は

- 探索段階や開発初期
  - 投資に見合う開発ができるか、効果があるか、安全であるかを判断できる、バイアスのない正確な研究・試験データ
- 開発後期：
  - 承認申請に耐えうるデータ

## PMDAの求めるもの 申請資料の信頼性の基準 薬機法施行規則第43条

- 第四十三条 法第十四条第三項後段（同条第九項において準用する場合を含む。）に規定する資料は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（平成九年厚生省令第二十一号）及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成九年厚生省令第二十八号）に定めるもののほか、次に掲げるところにより、収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

### 正確

- 一 当該資料は、これを作成することを目的として行われた調査又は試験において得られた結果に基づき正確に作成されたものであること。

### 網羅

- 二 前号の調査又は試験において、申請に係る医薬品又は医療機器についてその申請に係る品質、有効性又は安全性を有することを疑わせる調査結果、試験成績等が得られた場合には、当該調査結果、試験成績等についても検討及び評価が行われ、その結果は当該資料に記載されていること。

### 保存

- 三 当該資料の根拠になった資料は、法第十四条第一項又は第十五項の承認を与える又は与えない旨の処分の日まで保存されていること。ただし、資料の性質上その保存が著しく困難であると認められるものにあつては、この限りでない。

## 品質を貶めるもの

- 生命科学の研究倫理 榎木英介（近畿大学）から
- 様々な事件を起こす理由として、「不注意・ミス」、「無知」、「規則・規範の問題」、「信念・思い込み」、「トク・快樂」、「狂気」、「研究者特殊感」の7つ
  - 「不注意・ミス」は誰にでも起こりうる。けれどそれを「放置」、「隠そう」、「誤魔化そう」とすると不正を起こす。
  - ルールを知らないことにより起こる「無知」も不正を起こす。
  - 「規則・規範の問題」は、かつては問題ないとされたことが、**ルール変更や時代の流れで問題とされる**場合などに当てはまる。
    - \* デジタルデータの取り扱い
    - \* 「前からこの方法でやっていた、ちょっと違う気がするけどまあいいか、逆にちょっと変えちゃえば上手くいくから勝手に…」
  - 「信念・思い込み」は、**データを都合よくピックアップ**してしまう心理バイアスの問題として捉えられる。
  - 不正行為を考える上で**最も問題となるのが、「トク・快樂」**である。不正行為を起こす者の多くが**確信犯**であると推定される。つまり、その行為がルール違反であることを**自覚しながら、その行為を行うことで得られるものが、発覚し罰を受けるリスクを上回ると判断する場合**、人は不正行為を行う。
  - ……

そうは言っても・・・

アカデミア  
研究

Target-to-hit

Hit-to-lead

Lead optimization

Preclinical

Phase I

Phase II

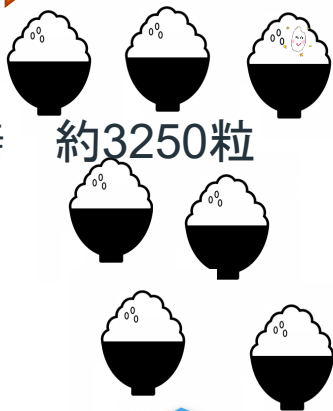
Phase III

信頼性の基準

⇒GLP⇒GCP⇒GMP⇒GVP

お茶碗 1 膳  
約6.7膳分

約3250粒



各1粒  
薬効薬理試験

各種スクリーニング試験

ピックアップ・見直し

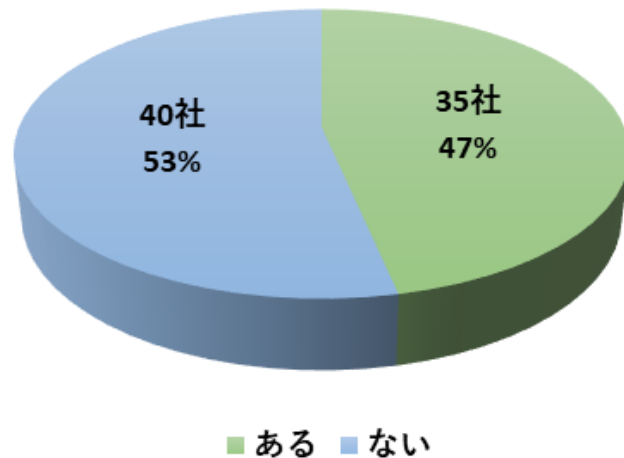
申請：見通しが立つ

申請資料パッケージ検討  
信頼性基準不備かな？  
⇒再試験やっておけば無難かな？

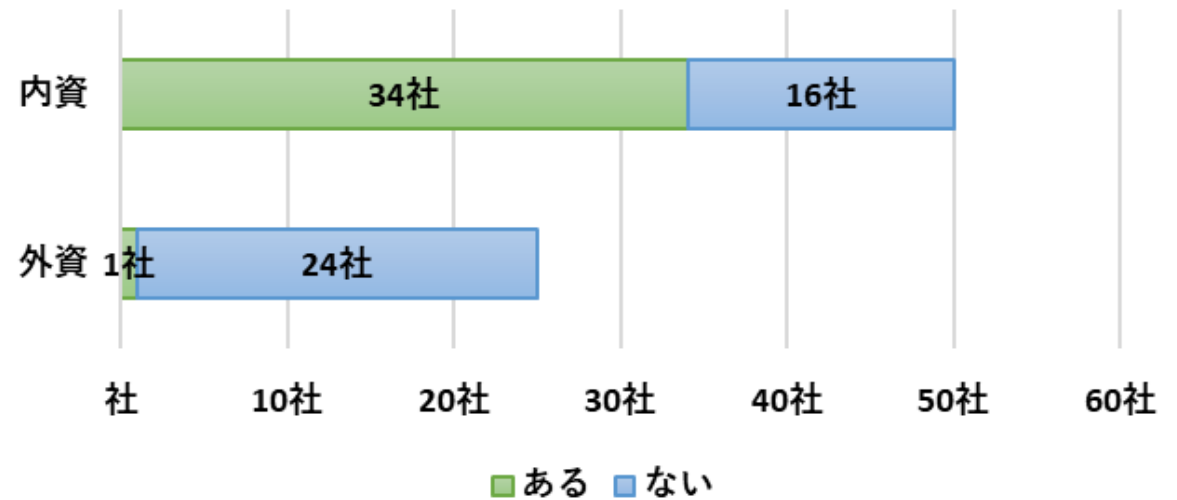
過去5年以内（2017年以降）またはそれ以前（2004年～2016年）に、信頼性基準の遵守を目的に非臨床試験の再試験を実施しましたか。

（科学的な理由等信頼性基準の遵守以外の目的で実施した再試験は除外します。）

再試験実施経験

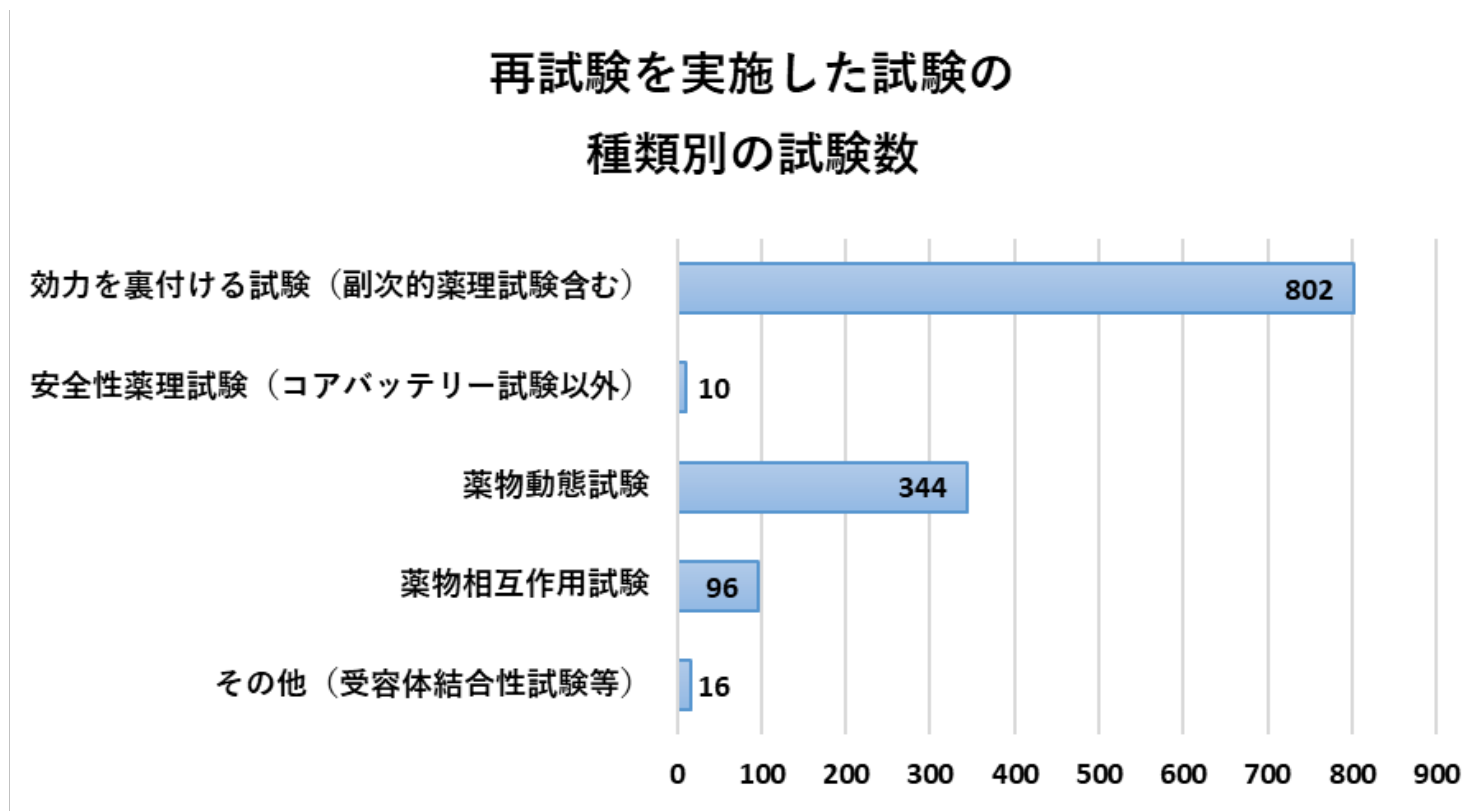


再試験実施経験



- ▶ 75社中35社（47%）の会社で再試験の経験があった。
- ▶ 再試験を実施した経験のある会社35社のうち34社が内資であった。

## Q8. 再試験を実施した試験の種類別の試験数 <複数選択可>



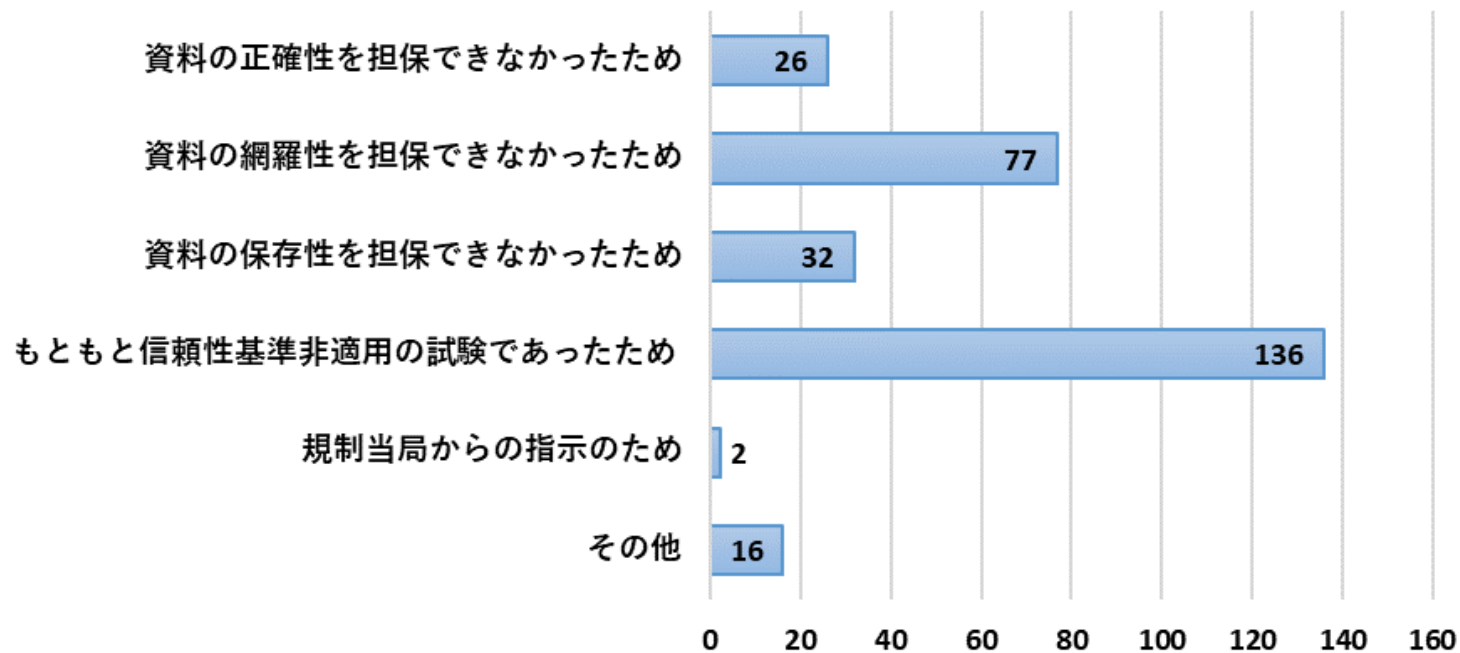
※効力を裏付ける試験、薬物動態試験及び薬物相互作用試験について「多数により計数不能」の回答もあった。これらは集計には加えていない。

- ▶ 「効力を裏付ける試験（薬効薬理試験）」が最も多く、次いで「薬物動態試験」及び「薬物相互作用試験」が多かった。



## Q10. 再試験を実施した理由 <複数選択可>

再試験を実施した理由



▶ 多くの品目で「もともと信頼性基準非適用であったため」であった。

## 新薬定期意見交換会＞調査WG＞非臨床SWG

- 承認申請に用いられる非臨床薬理試験及び薬物動態試験において、PMDA内で「申請資料の信頼性の基準」（以下、信頼性基準とする）を満たす目的のためだけに、実施済みの試験と同等の内容の試験を再実施することが課題であると認識されてきた（再試験問題）。

まだ残っていませんか？

取り合えず試験を実施しておいて、必要に応じて（申請が見えてきたら）、信頼性基準の試験を実施すればいいや

- 社会全体として、研究公正及びデータインテグリティの概念が浸透し、申請資料として用いられる事を意図せずに実施された試験においても、信頼性の確保に足ると判断できる試験が増えてきている状況にあると推察された。
- 「信頼性基準試験」の概念が持ち込まれて以来、日本QA研究会を筆頭とする学会・研究会や業界団体・PMDAの啓蒙活動、教育により、「**信頼性基準試験**」のレベルが成熟し、法律の条文の厳格な解釈による運用ではなく、柔軟な解釈による運用も可能になってきている状況と考えられた。

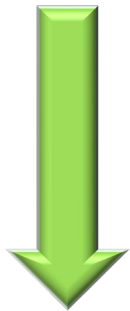
忘れないで！

## チェックリスト作成工程

- 2021.9 調査ワーキンググループの下にPMDA-JPMA, PhRMA, EFPIAからなる非臨床課題検討サブワーキンググループ  
(非臨床SWG) を結成 (再試験問題及び搬入不可問題を議論)
- 2021.10 第1回会合
- 2021.11 JPMA (医薬品評価委員会、薬事委員会)、PhRMA、EFPIA三団体共同での再試験問題実態調査実施
- 2021.12 第2回会合、再試験問題が業界全体で関心のある大きな課題であり、現行のチェックリストが再試験実施の要因の一つになっていることを確認。薬効薬理試験用リスト改定案作成に着手
- 2022.02 第3回会合
- 2022.05 第4回会合
- 2022.08 第5回会合
- 2022.08 第6回会合 チェックリスト\_ver.1案大筋合意
- 2022.09 レギュラトリーサイエンス学会で、チェックリスト\_ver.1の作成について概要を紹介
- 2022.10 関連団体他、ステークホルダーと案をベースに議論、Q&A作成、薬物動態試験用リスト改定案検討開始
- 2022.11 第7回会合 チェックリスト\_ver.1について非臨床SWG内で案合意
- 2023.02 チェックリスト\_ver.1 (薬理試験・薬物動態試験) 公表
- 2023.07 チェックリスト\_ver.1のQ&A公表

## 大きな変更点 1

**PMDA HP上で、  
医薬品 申請者・治験依頼者・自ら治験を実施する者等用  
新医薬品適合性書面調査（品質・非臨床）チェックリスト**

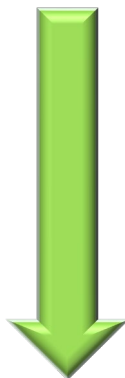


「申請者による自主点検の際に参考」にも関わらず、チェックリストを満たすためだけに再試験等が実施されるなど、チェックリストの硬直的な運用が見受けられた。

**JPMA（申請者側）HP上で公開し（PMDA HPから削除）、申請者の責任により信頼性の基準に基づいてデータが収集、作成される申請資料に資する非臨床試験であるかを科学的な妥当性をもってチェックするリストとした  
そのため、PMDA HP上から削除、JPMA HP上で公開することとした**

## 大きな変更点 2

### 非臨床試験で薬理試験に関する資料及び薬物動態試験に関する資料

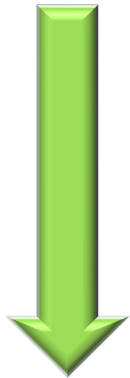


- \* 実際の薬理・薬物動態のチェックリスト間を比較検討し、各試験における特有の項目はQ&A等に対応できるものと判断した
- \* 品質のチェックリストについては、改廃の必要性を含めて検討中である。

**薬機法施行規則第43条に拠りチェックされるべき試験であるので、試験の別を無くした**

## チェックリスト活用、リモート調査に関して留意して欲しい点 1

**「信頼性の基準」が日本独自のプロセスであり、理解が得られなかったり、協力を得られないケースがある**

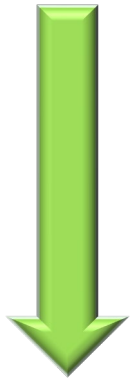


- \* 会社規模にかかわらず、理解を得ることは一つの課題となっている
- \* 理解が得られても、リソースの観点から協力をえることが困難なケースも有る
- \* 基本的には「信頼性を確認することは悪いことではない」というスタンス（無くならない…）

- \* **信頼性基準についての英語版等を作成し、認知度を上昇させる**
- \* **可能であれば、早期に現場担当者間できちんと認識や作業量等を相互に理解しておく必要がある**

## チェックリスト活用、リモート調査に関して留意して欲しい点 2

**試験計画書で「信頼性の基準に準じる」等、宣言をしていない**

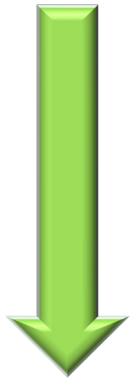


- \* この点は最も議論、確認した点。
- \* アンケートからもあるように、「宣言していない」は一つのハードル。
- \* 「宣言する」「宣言しない」より、しっかりと科学的に妥当な試験を実施し、記録することが重要。

**（承認申請実施する側が、）承認申請資料に用い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ない**

## チェックリスト活用、リモート調査に関して留意して欲しい点 3

**生データは当然あり、短時間でアクセス、電子化できる**



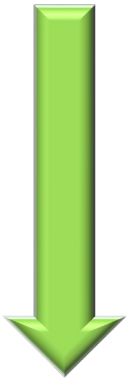
\* 号外 2 の最も大きな背景（思い込み）。

**申請者責任の確実な実行と理論武装**



## チェックリスト活用、リモート調査に関して留意して欲しい点 4

**生データがない！もしくは、明らかに間違っている！**



- \* 特に開発初期、アカデミア、ベンチャーなどの導入品などで想定されるケース
- \* 既に廃棄されていた場合などは、廃棄プロセスなどの確認は必須（隠していないこと、廃棄の正当性を確認する）

- \* **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**
- \* **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る**

## 今、議論をしようとしていること

電子化と一口に言っても、場合によっては契約など色々なプロセスの課題や海外CRO、保存場所などの物理的な課題など様々ある



それぞれのプロセスの明確化と所要日数等の実態を把握し規制側と共有することが重要

## 今、議論をしようとしていること

リモート調査時に提出する生データ等の補足説明資料の作成



補足説明資料の良し悪しは、Web面談実施の有り無しにつながるため、効率的であった補足説明資料等の公開など情報発信が必要

## 今、議論をしようとしていること

電子ノート・電子データの取り扱い



電子ノートや電子データが当該部分のみ切り出せないから開示できない等、「電子データ」ならではの課題の抽出

## 今後の予定

- これらの課題を明確化するために、2024年1Qに製薬協薬事委員会・医薬品評価委員会基礎研究部会合同で、実態調査を実施する予定です。ご協力をお願いいたします。
- 実態調査の結果を受け、新薬定期意見交換会＞調査WG＞非臨床SWGで、JPMA/PhRMA/EFPIAとPMDAで今後の対応や改善点などについて議論してゆく予定です。
- 議論した結果は、チェックリスト\_Q&Aなどに反映させてゆく予定です。
- 是非、多様なご意見をお寄せください。