

バイオアナリシスからみた試験の 信頼性担保について



2024/02/05
第15回JBIFシンポジウム

小山 紀之
(バイオアナリシスフォーラム / 大塚製薬株式会社)

非臨床試験の書面調査の変更点

- 再試験問題

信頼性基準を満たすだけのために再試験

→ チェックリストを見直すことで信頼性担保の是非を申請者側で判断

- 搬入不可問題

CTDに記載された非臨床試験が海外で実施されて、海外の保存資料施設で根拠資料(生データ)が保管されている場合、書面調査時に根拠資料を搬入できない。

→ リモート調査を駆使して海外保存資料も調査(不公平感をなくす)

※ 書面調査の変更点に関するPMDAの資料はこちら

→ <https://www.pmda.go.jp/files/000250674.pdf>

資料詳細目録



令和4年5月20 日薬機発第0520001号

医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続き並びに 医薬品の再審査等資料の適合性書面調査及びGPSP実地調査の実施手続きについて

(記載例：臨床試験の場合)

資料詳細目録

年 月 日作成

申請者名：

添付資料名：

大項目	識別番号又は記号	中項目	小項目	資料搬入の可否／電磁的記録による閲覧可否
1. 試験が適正に準備・管理されたことを示す資料	1-1	専門的知識を有する者の確保に関する資料	(必要に応じて使用)	A
	1-2	治験実施計画書の作成及び改訂に関する資料		A
	1-X	その他		C 〇〇工場(△△国)
4. 報告書が適正に作成されたことを示す資料	4-1	総括報告書の作成過程に関する資料		B 海外サーバに保存の資料をオンラインで閲覧可能

例) A：機構への搬入、リモート調査及び訪問型書面調査（国内）のいずれも対応可能

B：機構への搬入は不可能であるが、リモート調査又は訪問型書面調査（国内）で対応可能

C：機構への搬入及び訪問型書面調査（国内）は不可能であるが、リモート調査又は訪問型書面調査（海外）で対応可能（保管場所を記載）

※上記は例示であるため、資料詳細目録には、A、B、Cに加えてその定義も記載してください。

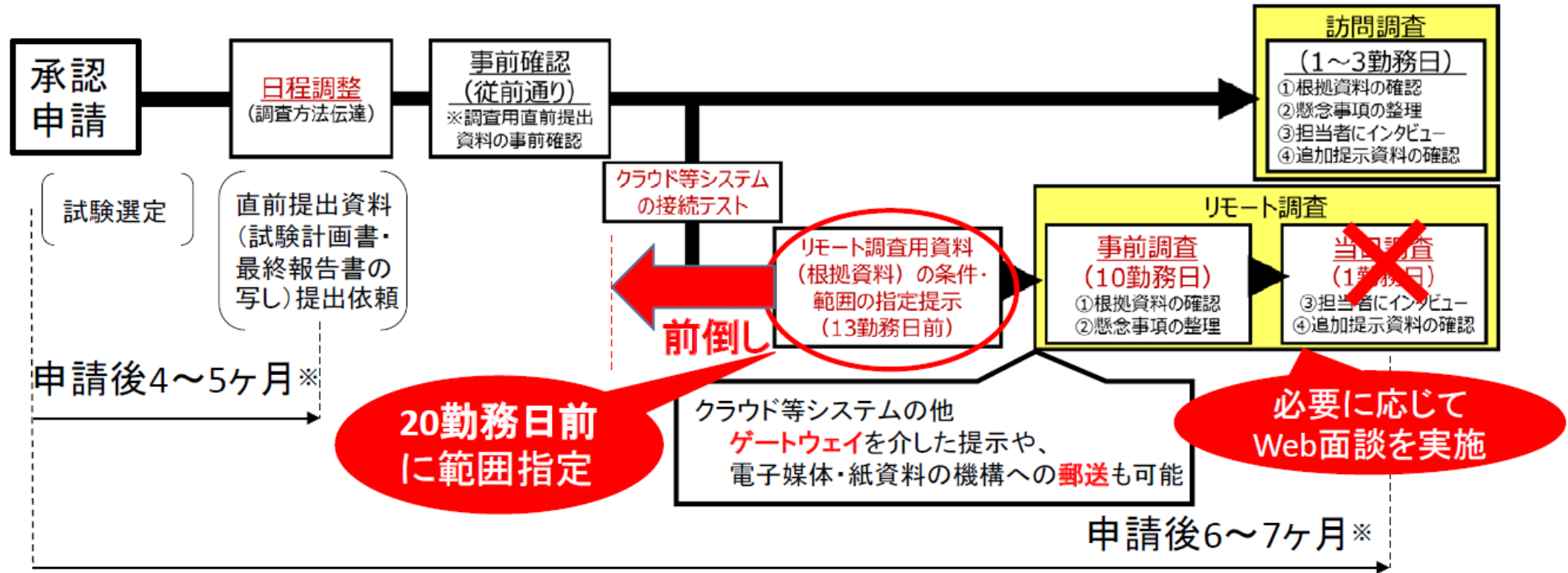
旧通知では「搬入不可能」としていた試験の根拠資料もリモート調査を実施して調査する対象となった。

例) A：機構へ搬入可能及び訪問型書面調査で可能

B：機構へは搬入不可能であるが訪問型書面調査は可能

C：搬入不可能（保管場所を記載）

リモート調査プロセスの変更点（2023/04～）



※適合性書面調査、GCP実地調査が同日調査の場合

・ 2023/02/09 PMDA信頼性保証部説明会～品質・非臨床試験における信頼性の確保～ 発表資料より抜粋

- ・ 当該変更は、品質・非臨床試験の調査のみに適用（臨床試験は該当しない）
- ・ リモート調査用資料（根拠資料）の準備期間を延長（範囲指定を調査日の13→20営業日前に前倒し）
- ・ 当日調査の原則省略（調査日→リモート調査最終日，必要に応じて調査日より前にWeb面談を実施）

リモート調査プロセスの変更点（2023/04～）

リモート調査時に提示する根拠資料について

試験の種類	原則、すべての品目において提示を求める資料	必要に応じて提示を依頼する資料
品質試験	・生データ（添付資料の試験結果の数値等の根拠となる試験記録） ・検体保管庫の温湿度記録（安定性試験の場合） ・逸脱記録※ ・生データや報告書等のQC・QA※手順の説明資料 ・補足説明資料 ※該当する場合	・検体の授受、管理に関する記録 ・標準物質の授受、管理及び品質に関する記録 ・測定機器関連記録 ・その他、調査に必要な資料
非臨床試験	・生データ（添付資料の試験結果の数値等の根拠となる試験記録） ・逸脱記録※ ・生データや報告書等のQC・QA※手順の説明資料 ・補足説明資料 ※該当する場合	・被験物質（対照物質含む）の授受、管理及び品質に関する記録 ・試験系（細胞・動物等）の授受、管理に関する記録 ・測定機器関連記録 ・その他、調査に必要な資料

・ 2023/02/09 PMDA信頼性保証部説明会～品質・非臨床試験における信頼性の確保～ 発表資料より抜粋

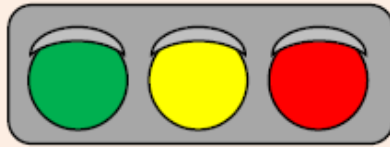
- ・ 非臨床試験は、基本的に**生データ全般を範囲**とする（測定項目、投与群等を限定する場合もある）。
提示方法：クラウド等システム、ゲートウェイシステム、郵送（電子媒体、紙媒体）など
- ・ 調査の効率的な実施のため必要な**補足説明資料**も作成
（①提出資料一覧、②データの流れの説明、③その他、効率的な調査実施に必要な情報）

信頼性ニュース号外（信号）

■ PMDA信頼性保証第一部・第二部

No. 2 2023年 12月

Pmda



信号No.2

信頼性ニュース号外

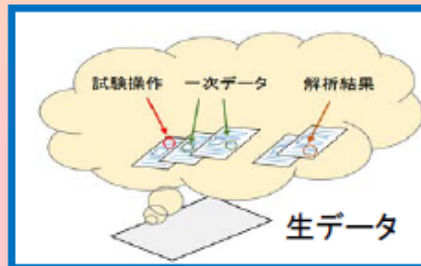
(独)医薬品医療機器総合機構



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！！

「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、評価資料として扱うことはできませんのでご注意ください。



＜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。

→ 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。

- ・ 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(理解が不十分)
- ・ 生データの保存を適切に規定した委受託契約の締結が必要
- ・ 開発継承時の生データの保存確認と承継後の管理が必要

少なくとも、CTDの評価資料とするには
根拠資料(生データ)の保存が必須

書面調査の変更点に対する懸念



- 評価資料と参考資料の仕分け方（生データのチェックリストが簡略化されたが、申請者の主張，考え方がどこまで許容されるかが不明）
- 海外試験の信頼性担保の方法（生データの調査方法，海外施設スタッフとの連携）
- PMDAへの生データの提供方法（海外試験で生データが紙媒体の場合，生データをPDF scanする作業が発生する恐れ，補足説明資料の具体的な作業をどうするか）
- 海外施設への説明（海外には信頼性基準の概念がない。日本独自の仕組みの説明に苦慮）
- 古い試験に対する対応（生データ保存状況が不明瞭，報告書へのSD陳述など）
- バリデーション試験及び実試料測定への影響（薬物動態試験へのインパクトは大きい，バイオアナリシスへの影響は？）

JBF運営委員への意見聴収



- 2023年6月, 8月に2回実施
- 対象: JBF運営委員(製薬企業, CRO)
- 結果: 具体的な意見はあまり集まらなかった。

どのように対応して良いのか, 各社手探りの状態であり, 興味はあるが,
今のところは, 具体的なアイデアなどが無いという印象。

次ページ以降の記載内容は個人の意見であり, JBF(当局)の公式見解
ではありませんので, ご了承ください。

意見聴収結果



- 2023/04より書面調査の進め方が変わりましたが、各社で対応を検討していますか？ 実際に考え方ややり方を変えた事がありますか？
 - 特に変えていない。その時の状況でケースバイケースで対応を考えることになると思うので、今は特に対策を検討していない、という会社が多い印象。
- 製薬協が提示している生データのチェックリストはラフになった印象ですが、これにより評価資料と参考資料の仕分け方に変化（チェック項目を緩くした、など）はありましたか？
 - 特に変えておらず、しばらくはこれまでのやり方を踏襲するだろう。
(報告書と生データとの記載の紐づけ、計算や数値の整合性を重視)

意見聴収結果



- 海外試験の生データはどのように調査して資料詳細目録を作成しますか？（海外試験もリモート調査で生データを確認される予定です）試験施設にチェックリストを送って返答を鵜呑みにして目録作成しても、実際に生データの質を確認できていないので、結局は現地に見に行くことにしていますか（そもそも、そこまでしていますか）？
 - これまでは、返答されたチェックリストを鵜呑みにして目録作成する対応と、現地に乗り込んで自らチェックする対応が混在している印象だったが、今後は鵜呑みにせずにデータを直接確認する（場合によっては現地に乗り込んで確認する）必要があると考えている会社が多い印象。
 - 海外試験の場合は、必ずしも生データが試験番号ごとに系統的に保存されていなかったり、別のCROに資料保存を委託している場合もあり、調査するにもそれなりの労力とコスト（PDF scan費用や出張旅費など）がかかる懸念。

意見聴収結果



- PMDAへの生データの提供方法について、何か対応策を検討していますか？
 - 特に検討していない。
海外の資料保存施設にPDF Scanを依頼するにも「見積、契約」してから作業することが想定されるので、当局が提示するスケジュールで資料が提示できない恐れ。
 - データ提出時に添付する補足説明資料の様式もなく、実際に生データを入手してからの作業となるので、期限までに完成するかどうかイメージできない。
- 生データが電子（Watson-LIMSなど）の場合、スポンサー側で対応していないと受け取れないと思うが、この場合の対処法について何かご意見ございますか？
 - 特に検討していない。
電子化対応が進んでいない企業が多く、他社さんの状況を確認したいという印象。
 - 当局側でも、汎用ソフトを持っておいてほしい（WinNonlinなど、Analystは難しい?）

意見聴収結果



- 古い報告書にSD陳述(報告書が生データを反映していることの証明)のない場合の対応は？後追いで陳述しようにも、当時のSDが既に退職していたり、買収元の試験で買収先に継承されていないケースがあります。
 - 現行の責任者に一筆お願いする以外の対応策はなさそう。
 - 今後の対応として、報告書にはSD陳述をつけてほしい、と海外施設(特に non-GLP施設)にアピールできないか。
- それ以外で、気になること、懸念されることがあれば…
 - QCのレベル感が日本と海外で違うような印象。外部委託先の状況(方針)を確認したい。
 - PMDAから英語版の説明資料が出てはいるが、まだまだ説明が足りないと思う。海外とのやり取りで「生データとは？」と聞かれるのが現状。

意見聴収結果



あるCROで実施した予備試験(信頼性基準ではないが、生データはキチンと残している試験)について、試験終了後にスポンサーから、「信頼性基準試験として利用したい」と言われた。

- 後付けでQAが調査したとき、今回の調査方針の変更で信頼性基準試験と同等にまで格上げできるか？
 - CROで備えている信頼性基準の手順書から逸脱する問題があると思うので、容易に格上げはできないのではないか？
- できないとしても、評価資料としてCTDに記載できるのか？
 - 再試験が不可能な理由や、試験をやり直しても同じ結果が得られるという根拠を示せばCTDには記載できると思うが、このやり方がまかり通るのも問題のような気がする(都合の良い試験だけ採用することにならないか?)。

意見聴収結果



海外で実施された薬物濃度測定試験について、分析法SOPに引用されているバリデーション試験の生データが紛失していた。

- これらの定量法を用いた薬物濃度測定試験(TK, PK)は評価資料として使用可能か？使用可能とするのに必要な記録は？
 - 本来, TKや臨床PKのバリデーション試験は, BMVガイドラインとの関係で評価資料であるべき。
 - 使用可能とするには, バリデーションを実施したことが確実である証拠を示し, 実試料測定の結果も問題ない事を述べ, 後追いバリが不要(=不要な繰り返し試験)という個別的評価を狙う余地はあるかもしれない。
- 定量法の信頼性を担保するために, 必要な情報は？(バリデーション報告書にSDとQAの署名はあっても陳述されていない事が多い)
 - 実試料測定のQC試料に関する生データから間接的に担保できないか？
 - 内容が科学的であれば, 参考資料としては利用できるのではないか？

バイオアナリシスへのインパクト



- 臨床PKと非臨床TK (GLP) はガイドライン縛りがあるので、現行のやり方を踏襲しておけば、正直、インパクトは無い？
- 一方、非臨床PKのバイオアナリシス (組織内濃度測定, タンパク結合試験など), 代謝物やバイオマーカーの測定は、試験内で簡易的にバリデーションされている (→ その結果が報告書になっていない) ことがあり、その場合は測定法の妥当性を生データまでたどって検証する必要がある。
- 海外CRO (GLP施設でなく, ADME試験しか受託していないような施設) の試験や, ベンチャーなどの試験は、最低限のバリデーション, バリデーションなしの場合も想定されるので、バリデーションの実施状況や資料の保存状況を念入りに確認する必要がある。
- 海外導入品の評価 (デューデリジェンス) 時に、生データの保存状況も確認できるよう、デューデリジェンスのあり方を業界全体で考え直す時期に来ている。

まとめ



- 非臨床試験の新しい書面調査方法に対して、各社対応を模索中。
- 新しい書面調査に対してJBF運営委員で意見聴収したところ、特に海外試験に対する懸念点が多く寄せられた。海外試験の書面調査を国内試験のレベルと同等に進めるにはまだまだギャップがあると考えられる。
- 今回の変更に対する規制下でのバイオアナリシスへのインパクトはあまり無いかもしれないが、ガイドライン適用外の動態試験、代謝物やバイオマーカー測定などへの影響はありそう。
- 申請者としてもスムーズな書面調査に向けて努力するが、限界もある。ありのままを相談し、生データが不足していても、残された資料と状況証拠で可能な限りの説明するしか無いと思っている。
- 当局から海外への一層の情報発信はもちろん、スポンサー側からの働きかけ(報告書へのSD陳述、生データ保存の依頼など)も大事。