

アカデミアにおける実験記録の悩み それを解決するには

加来田博貴

Problems with Laboratory Notebooks in Academia and How to Resolve Them

Hiroki Kakuta

Division of Pharmaceutical Sciences, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences; 1-1-1 Tsushima-naka, Kita-ku, Okayama 700-8530, Japan.

(Received September 20, 2018)

There is currently a major effort to promote drug discovery in academia as a way to seed new drug development in the pharmaceutical industry. However, there are concerns in industry about the quality of drug candidates generated in academic institutions. These concerns encompass culture and perceptions with respect to intellectual property management, the process of product development, and the reliability of scientific data. Questions about data reliability underscore the particularly serious problem of mistrust in academic research. Therefore, the author became interested in the topic of industry standards for quality assurance (QA) and arranged training workshops at Okayama University on the appropriate methods for recording experimental notes by lecturers involved in QA. The outcomes are presented here.

Key words—research record; laboratory notebook; good practice standard; attributable, legible, contemporaneous, original, and accurate (ALCOA) and complete, consistent, enduring, and available (CCEA) standards; data integrity

1. はじめに

アカデミアで医薬候補化合物を基礎研究段階から創出する「アカデミア創薬」がわが国でも推進されている。その一例として、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development; AMED) によって、基礎研究を臨床研究へと橋渡しする「橋渡し研究戦略的推進プログラム」などが挙げられる。¹⁾このような取り組みを通じて、アカデミア創薬に対する期待が持たれている一方で、厳しい声もある。奥山らは、アカデミア創薬から生み出された医薬候補化合物の最適化レベルについて、日本の製薬企業若しくは大学等公的機関からの情報を過去 40 年分網羅的に収集、解析し報告している。²⁾それによると、アカデミアのみで生み出された医薬候補化合物の臨床開発段階での成功率は、産学連携に比べ有意に低い。この理由として、製品開発を目的とする企業の実用研究と、予想外の結果を基に、その現象を科学

的に証明し普遍性を持たせるアカデミアの基礎研究との研究志向性の違いが挙げられている。厳しい意見の中には、アカデミアの実験データについて、再現性が低く、信頼性に欠けるとの指摘もある。^{3,4)}大学における研究を信頼性ある研究成果にするために、実験を単に学生まかせにするべきではないとの意見もあるが、⁴⁾信頼を獲得することの大切さを学生に学ばせるのもアカデミアの仕事であろう。

アカデミアでは、学生が数年で卒業して行くため、学生間での研究テーマの引き継ぎが頻繁に行われる。実験記録が、引き継ぎ、再構築を前提に記載されていればよいが、当人の学位論文のみを目的とした実験記録であると、実験の再構築に難儀することになりかねない。この回避のためにも、現場では実験記録に対する考え方、姿勢を正しておく必要がある。

筆者は、実験記録の取り方を学ぶ機会として、医薬品承認申請に要求される実験記録や実験データの品質を保証する業務 (信頼性保証) に携わられている須藤宏和博士 [(一社) 日本 QA 研究会, 中外製薬] を講師に、岡山大学にて講演会を行った。本稿では、その取り組みについて話題提供する。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (薬学系) (〒700-8530 岡山市北区津島中 1-1-1)

e-mail: kakuta-h@okayama-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 138 年会シンポジウム S14 で発表した内容を中心に記述したものである。

2. 実験記録の取り方を good X practice (GXP) に学ぶ

2016年3月に仙台で行われた日本薬学会第137年会にて、日本QA研究会に所属する須藤氏らにより「リスクベースアプローチを用いた非臨床試験の信頼性確保」の発表が行われた。⁵⁾ 日本QA研究会は、「医薬品、医療機器、再生医療等製品、農薬、化学物質等の信頼性保証に関わる情報発信、人材育成及び専門的な提言を通して人々の健康と福祉の向上に貢献する」をビジョンとして活動している団体であり、いわゆる good laboratory practice (GLP), good clinical practice (GCP), good manufacturing practice (GMP) などの安全性や信頼性を確保するための基準 (GXP) を満たすために、効果的な信頼性確保の手段や解決策を提供し、いち早く医薬品を患者サイドにつなげられるために何をすべきかを研究し、その成果を広める活動を行っている。⁶⁾ このような活動に係わる方からであれば、大学における実験記録のありかたについてアドバイスを頂けるのではと筆者は考えた。後日談になるが、「アカデミアにおいても医薬品の承認申請に必要な信頼性確保を伴う研究が行えるよう、私たちが大学・ベンチャー等のアカデミアに信頼性確保に関して支援を行いお役に立ちたい思いでの発表でした」と、須藤氏より伺っている。当該の発表を通じて、橋渡し研究を進める上で大学教員、学生が学ぶべき心得、具体的な取り組みとして学ぶべきものも多いと感じ、須藤氏に岡山大学での講演を依頼したところ、快諾頂き、その後の岡山大学での講演会開催となった。

岡山大学では、「医薬品承認申請・知財に求められる実験記録の残し方、データの取扱い、機器管理の留意点」と題する講演会を開催した。本講演会は医歯薬学、病院関係者に限らず、自然科学分野の教職員、学生も対象に開催した。講演時間1時間30分の構成は、GLPの紹介、生データとは何か、医薬品承認申請で求められる実験記録の残し方、データの取扱い、機器の性能保守、報告書作成の留意点についての解説、そして筆者が提供した実験記録を用いた演習であった。

GLPの歴史的背景については伊藤かな子氏(PMDA)の稿で詳細に紹介していることから、⁷⁾ ここでの記述は控える。また、生データの考え方、

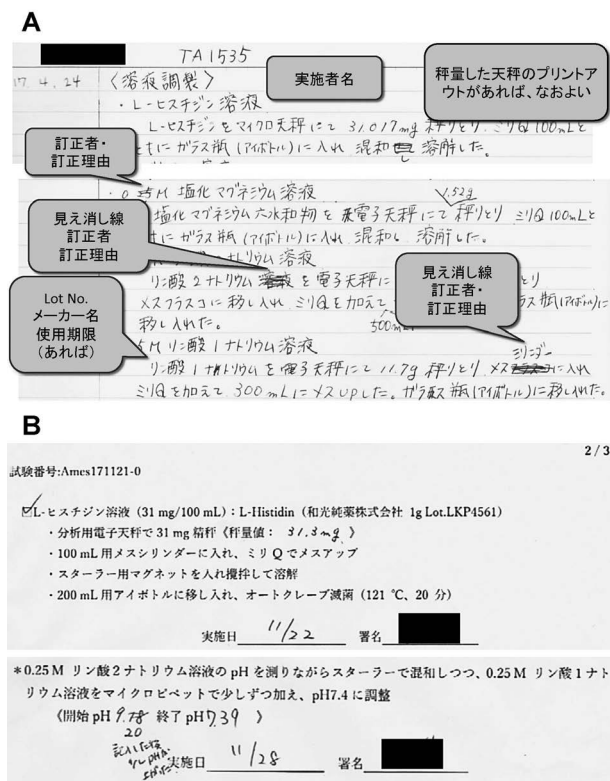


Fig. 1. Changes in Experiment Records before and after the Lecture

(A) A copy of the experiment record provided as lecture material and comments received during the lecture. The blacked out area is the name of the test compound. (B) Experimental record after the lecture.

企業での取り組みについては誌上シンポジウムの藤川康浩氏の稿を、⁸⁾ 実験記録の残し方について、その詳細な説明は、誌上シンポジウムの須藤宏和氏の稿をご覧頂きたい。⁹⁾ ここでは、岡山大学での講演会実施後、研究現場で得られた変化について説明する。

Figure 1には、筆者らの研究室で記録された実験記録を掲載する。Figure 1(A)が講演会前まで、Fig. 1(B)が講演会を通じて学んだノウハウを基に電子データ化し、チェックリスト方式としたものである。講演中、Fig. 1(A)には、記録者名を記載すること、訂正は見え消し線(訂正前の記録が見える訂正法)を用いること、訂正する際には訂正理由を記載することなどのコメントが須藤氏より加えられた。

信頼性保証の観点で要求される実験記録には、ALCOAの原則が要求される。ALCOAとは、Attributable: 帰属性(記録の帰属/責任の所在が明確である) Legible: 判読性(記録が判読/理解できる)

Contemporaneous : 同時性 (記録が実験と同時に残されている)

Original : 原本性 (記録が原本である)

Accurate : 正確性 (記録が正確である)

の頭文字を並べたものであり、これらは、データが完全で一貫性があり、正確であることを意味する、アメリカ医薬食品局 (U.S. Food and Drug Administration; FDA) が求める「データインテグリティ (データ完全性)」の要件ともなっている。¹⁰⁾ さらに、

Complete : 完全性 (記録が完全である)

Consistent : 一貫性 (記録が一貫して矛盾がない)

Enduring : 耐久性, 普遍性 (記録が永続的である)

Available when needed : 要時利用可能 (記録が必要なときに利用可能である)

の頭文字を並べた CCEA がある。詳細は誌上シンポジウムの須藤氏の稿をご覧ください。⁹⁾

これらを踏まえて Fig. 1(A)の実験記録を見ると、ALCOA の原則を満たした十分な記載になっていない。これらの改善法について、須藤氏より試験計画書 (アカデミアでは実験計画書の方が馴染み易いかも) の「チェックリスト化」が提案された。これは、実験前に実験に必須な試薬情報や評価に用いる重要な機器情報、操作手順、測定方法、統計解析手法を電子記録にてリスト化し、それを日々の実験プロセスに応じて印刷し、ワークシートとして実験に用いる方法である。このワークシートを用いれば、実験操作時に、操作終了した事項に対して、チェック痕 (レ点) を加えれば短時間で記録として残すことが可能となる。さらに、実験毎に印刷したものを実験ノートに貼り付け、貼り替えができないようサインで割印する。この方法に従えば、繰り返し実験の場合は、実験前に変更が必要な箇所についてあらかじめ変更することも可能である。Figure 1 (B)には、講演会後に作成された実験記録の一例を示した。実験データについては誌面の都合上記載できないため、ALCOA-CCEA への対応を提示できないが、ALCOA への対応は十分満足するものとなった。

実験データの中には、手技の不備に基づく外れ値も存在し得る。このチェックリスト方式では、その場合の対処 (採用・不採用基準) を、あらかじめ計画書段階で宣言することで、恣意的なデータ操作を

回避することにもつながる。このチェックリストの作成法を、予備検討的な実験から行う習慣をつけることで、学生間の引き継ぎをも容易にする。なお、チェックリストの作成方法については須藤氏が詳細に解説しているので、そちらをご覧ください。⁹⁾

3. おわりに

シンポジウムでは、「アカデミアは、信頼性保証・GLP などを行う次元にもないのでは」との厳しい声も聞かれた。しかし、本稿で取り上げた岡山大学の講演会に出席した学生から得た「実験記録を単なる記録と考えず、実験計画段階から試験計画書として作成し、チェックリスト方式化することで、引き継ぎを意識した記録となっている。また、実験記録・実験データの品質が維持されることに加え、実験デザインを大局的に考える結果、実験ミスを防止するシステムとしても有用である」との声は、本講演会を開催した一人として嬉しい限りであった。

このような取り組みは一度行えばよいものではなく、可能な限り反復したいところである。岡山大学ではこの特別講演会に加え、新たに発足したヘルスシステム統合科学研究科の大学院講義にて須藤氏に講演、講義頂いた。アカデミアに対する支援として非常にありがたい限りである。

実験記録の書き方に関する良書はいくつも販売されており、それぞれの研究分野に適した記載法を習うことができる。¹¹⁻¹³⁾ ただ、ALCOA-CCEA について筆者の目にした書籍においてはそのエッセンスは記載されているものの、ALCOA-CCEA 自体はみられなかった。データの完全性を確保するための基本要素である ALCOA-CCEA を押さえた上で、これらの実験記録の記載法に学べば、本稿で課題に挙げた「引き継ぎ」はよりスムーズになると期待される。

実験記録を残す方法としては紙媒体に加え、電子実験ノート (electronic lab notebook; ELN) もある。今後は ELN の普及も想定されるが、いずれにせよ大事なものは、「実験記録を取る上での心得」であろう。岡山大学での講演会において「科学って何?」と須藤氏が問うたところ、学生から「再現性」との返答があった。『旺文社国語辞典』によれば、「科学」とは「一般法則を見つけだし、またその応用を考える学問」とある。前者は基礎科学、後者は応用科学であろう。前者の「法則性」は「再現性」を意味す

ることから、「再現性がない記録」は「科学に貢献していない、科学ではない」と言うては言い過ぎだろうか。そのような視点に立つと、実験記録の取り方を学び直すことは、『科学とは』の原点回帰と言えるかもしれない。薬学に係わる一員として、実験記録の取り方を「医薬品承認申請のための記録法」に学ばない手はないと改めて感じている。

謝辞 本稿記載の特別講演会を行うにあたりご協力頂いた中外製薬株式会社 須藤宏和博士、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、自然科学研究科、ヘルスシステム統合科学研究科、岡山大学病院新医療研究開発センター橋渡し研究支援室 関係諸氏に心からお礼申し上げます。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Japan Agency for Medical Research and Development, Translational Research Network Program: <https://www.amed.go.jp/en/program/list/05/01/001.html>, cited 19 September, 2018.
- 2) Okuyama R., Tsujimoto M., *J. Health Care Soc.*, **27**, 237–250 (2017).
- 3) Prinz F., Schlange T., Asadullah K., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **10**, 712–713 (2011).
- 4) Akimoto H., *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **142**, 297–303 (2013).
- 5) Sudo H., Suzumura S., Hirayama Y., Matsubara Y., Hiwatashi K., Ito M., Hasegawa H., *Farumashia*, **53** (Suppl.), 166 (2017).
- 6) Japan Society of Quality Assurance: <https://www.jsqa.com/en/index.html>, cited 19 September, 2018.
- 7) Ito K., Someya H., *Yakugaku Zasshi*, **139**, 875–879 (2019).
- 8) Fujikawa Y., *Yakugaku Zasshi*, **139**, 881–885 (2019).
- 9) Sudo H., *Yakugaku Zasshi*, **139**, 891–898 (2019).
- 10) U.S. Food and Drug Administration, “Data Integrity and Compliance with CGMP, Questions and Answers, Guidance for Industry.”: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm495891.pdf>, cited 10 September, 2018.
- 11) Iino A., Ishikawa H., Okazaki Y., Onodera N., Sugahara T., Sumikura K., Yasukouchi M., “How to Write Your Laboratory Notebook,” ed. by Okazaki Y., Sumikura K., Yodosha Co., Ltd., Tokyo, 2012.
- 12) Yoshimura T., “Sokusenryoku ni naru Jikken noto no Kakikata Nyumon,” Gijutsu-Hyohron Co., Ltd., Tokyo, 2016.
- 13) Nojima T., “Dare mo Oshiete kurenakatta Jikken noto no Kakikata,” Kagaku-Dojin Publishing Company, INC, Kyoto, 2017.