

はじめに

日米欧3極における治験薬に係る法規制及びガイドラインについては、GMP、GCPなどが関係しており、多くの点で違いが見られその対応は簡単ではない。医薬品GMP、特に治験薬GMPについてのハーモナイズは進んでいない状況にある。

第1章3極における治験薬GMPの比較では、日米欧3極の治験薬関連の基準・ガイドライン、治験薬GMPの組織体制、出荷判定・出荷、品質管理、品質保証、文書・保管管理、製造管理、包装及び表示、教育訓練、洗剤・バリデーション・(ドラッグ)マスターファイル、CTD(世界共通化資料)、変更事項、などについて可能な限り3極を比較する形で記載する。

なお、FDA/総合機構による治験薬GMP査察・適合性調査対応については既に講演¹⁾、品質管理システム/品質・信頼性保証システム、承認申請・行政査察対応におけるインターネット情報の活用、アウトソーシングに関わるモニターの役割とモニタリング時の留意点、については執筆²⁻⁵⁾しており参考にして頂きたい。

1. 日米欧3極の治験薬関連の基準・ガイドライン¹⁻³⁾

日米欧3極の治験薬関連の基準・ガイドラインとして、治験薬に係る法規制及びガイドラインの経緯、3極の医薬品GMP・治験薬GMP・原薬GMPの比較、GMP・GCPと治験薬GMPの関係、について記載する。

1.1 治験薬に係る法規制及びガイドラインの経緯

この基準で「治験薬」とは、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第二条第七項に定める治験薬をいう[治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造設備の構造設備基準(治験薬GMP)について(薬発第480号,平成9年3月31日)]。

この省令において「治験薬」とは、被験薬及び対照薬(治験に係るものに限る)をいう。[医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(省令GCP)(厚生省令第28号,平成9年3月27日付)]。

治験薬とは、治験において被験薬若しくは対照薬として用いられる有効成分を含む製剤(承認の有無を問わない)又はプラセボ[医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の内容(答申GCP)(中央薬事審議会答申,平成9年3月13日付)]。

治験薬の三原則として以下が示されている。

- ①治験薬の品質を保証することで、不良な治験薬から被験者を保護する。
- ②均一な品質の治験薬を用いることで、治験の信頼性を確保する。
- ③治験薬と市販後製品とで同一の品質を保証することで、市販後製品の有効性と安全性を確保する。

- ・安全性：毒性試験・薬理試験・臨床試験
- ・品質：プレフォームレーション，暫定品質規格，品質試験・検査，安定性
- ・均一性：重量偏差，含量均一性，実容量（治験薬 GMP 基準）

治験薬とは、「治験において被験薬若しくは対照薬として用いられる有効成分を含む製剤又はプラセボ。既に販売承認を受けているが承認されたものとは異なった方法で使用されるか組み合わされる（剤型，包装）場合或いは未承認の適用に使用する場合，又は承認剤型について更なる情報を得るために使用する場合の製品を含む」（2001/20/EC, 4 April 2001）。

治験薬に係る法規制及びガイドラ

インの経緯を資料1に示す。

基本的な日米欧3極に共通する認識・考え方として、自国（共同体を含む）に治験薬に係る該当する法規制がある場合はそれを遵守し、ガイドライン・ガイダンス等がある場合にはそれへの適合を図る。それがない場合には、関連する法規制及びガイドライン、ICH又はWHOの取り決め等を参考に対応する。

他極欧米への申請の場合には、日米欧3極における医薬品GMPについてはCTD（Common Technical Document）のような形でのハーモナイズは進んでおらず、特に治験薬GMPでは3極での取扱いに多くの点で違いが見られるので、十分な情報収集を行い状況を理解・把握した上で対応を図ることになる。

- 1963 cGMP規則(21CFR Part210, 211)制定
- 1970 EFTA GMP(EU)制定
- 1971 英国GMPガイド
- 1975 WHO GMP
- 1976 FDA cGMP
- 1980 GMP省令(厚生省令第31号)
- 1988 原薬GMP(厚生省薬発第598号)
- 1989 EU GMP
- 1991 安定性試験実施方法のガイドライン(厚生省薬審第43号)
Guideline on the Preparation of Investigational New Drug Products(Human and Animal)(米国)
- 1993 Guide to Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories(米国)
- 1994 安定性試験ガイドライン(薬新薬第30号)
- 1994 GMP改訂(厚生省令第3号):許可要件化
新医薬品の規格及び試験方法の設定に関するガイドライン
(厚生省薬審第586号)
- 1995 バリデーション基準(厚生省薬発第158号)
分析法バリデーションに関するテキスト(実施項目)(厚生省薬発第755号)
原薬不純物ガイドライン(厚生省薬審第877号)
- 1996 第十三改正日本薬局方
- 1997 治験薬GMP基準「治験薬の製造及び品質管理基準」及び「治験薬の製造施設の構造設備基準」(厚生省薬発第480号)
新原薬・新製剤光安定性ガイドライン(厚生省薬発第422号)
製剤不純物ガイドライン(厚生省薬発第539号)
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(厚生省令第28号)
- 1997 分析法バリデーションに関するテキスト(実施方法)(医薬審第338号)
- 1998 医薬品の残留溶媒ガイドライン(医薬審第307号)
- 2005 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(厚生労働省令第179号)

資料1 治験薬に係る法規制及びガイドラインの経緯

はじめに

近年新薬開発のグローバル化に伴って、あるいは海外からの導入新薬開発の期間短縮等において、海外の製造サイトで製造された治験薬を日本での臨床試験に用いるケースが増えている。このようなケースにおいては、治験薬の輸入を含めた準備、品質保証および管理において3極の薬事上および臨床試験上の要件の違いから種々難しい問題点に遭遇する。具体的な例をもとに注意点と対処方法について解説し、臨床治験の実施に向けた治験薬のスムーズな供給業務における参考としてまとめた。

1. グローバル開発方針と臨床試験

グローバル開発が検討される背景としては下記の観点から、総合的な判断がなされる。これにより決定された方針に従って臨床試験およびその治験薬のスケジュールが決められることとなる。

- ・ 国際的な医療ニーズ/Market Potential の把握
- ・ 国際的な競合剤との差別化, Cost effectiveness を考慮にいたした臨床試験の立案と実施
- ・ 海外臨床試験データの利用
- ・ 海外と同一製剤の使用, 承認後世界同一処方製剤
- ・ 治験薬供給の効率化(一元管理による製造, 包装, 出荷試験の繰り返しを避ける), 迅速化
- ・ 世界同一の臨床プロトコールが常に可能か, あるいは最適とは限らない
- ・ 自社による Global 開発か, ライセンスアウトあるいは共同開発かの選択

2. 外国製造サイトから治験薬供給の流れ

2.1 治験薬コーディネーターの役割

グローバル開発における治験薬の流れを図1に示した。図から判るように治験薬コーディネーター(会社により呼び名が少し変わることもある)の役割は、臨床部門および国内外の治験薬の製造サイトとの治験薬の力価, 包装デザイン, 数量およびスケジュール等の調整と、治験薬の発注(包装, 表示も含めて)および輸入を担当する業務があり、治験をスムーズに進め

るためにその役割は重要である。

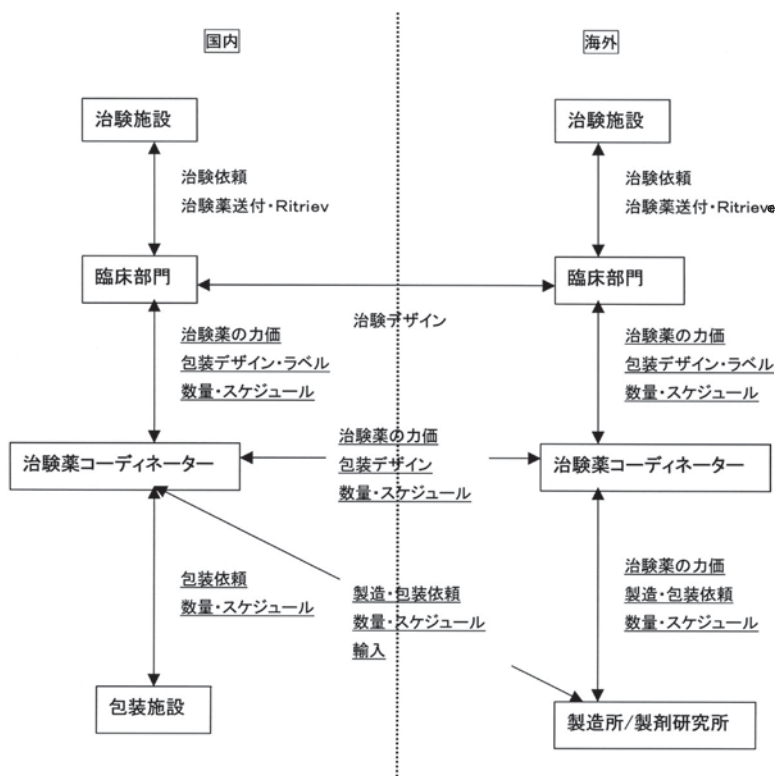


図1 治験薬コーディネーターの役割

2.2 供給スケジュール

供給スケジュールについては、外国で Bulk Drug を製造、日本で包装・表示を実施するケースを例にとって表1に示した。期間については、治験薬の日本での出荷日を起点(0)として週(W)あるいは月(M)の単位で前後を-あるいは+として示している。治験薬コーディネーターが臨床チームと治験計画を基に必要数量を推測して、海外の製造サイトへの発注をるところから、治験が終了して施設から残存治験薬を回収し廃棄するまでの必要なアクションを網羅して示している。期間は参考として記載したものであり、治験の種類あるいは各社の方針で変動する。あわせて海外の製造サイトへの発注の書式例を表2に示した。