

第1章 適合性調査対応をふまえた品質試験の海外委託の留意点

GXP コンサルタント 橋爪 武司

はじめに

申請資料の約半数は自施設で実施した試験ではなく外部委託試験によるものと言われるが、申請資料の最終責任は申請企業にあると言われており、海外委託した試験においてもその責任は負わねばならない。

アウトソーシングの最大の目的は、資源の最大活用にある。スピード化・高度化・グローバル化への対応、コスト削減、自社にない技術の提供、などアウトソーシングなくして効率的な医薬品開発はなしえない。適合性調査対応をふまえた品質試験の海外委託の留意点について記載する。

なお、外部試験施設における試験の委託と信頼性の確保法、品質（「ロ」「ハ」項）試験におけるデータ・試験の信頼性確保・保証とQC・QAチェック手法/タイミング、海外委託・海外メーカーからの導入における生データの取扱いと試験の信頼性、適合性書面調査資料の作成と信頼性調査のポイント、については既に執筆¹⁴⁾しており参考にして頂きたい。

1. 信頼性確保をふまえた品質試験実施計画の作成法とその留意点^{1-3,5)}

基本的に日本での承認申請を目的とする品質（「ロ」・「ハ」項）試験は、「信頼性基準」に従って実施することになる。GLP・GMP省令・基準と異なり海外では信頼性基準のような具体的な規制の要求はないので、契約時に信頼性基準、GLP・GMP省令のどれで行うかを取り決め、それに従って実施することになる。要求はないがGLP・GMP下での実施の場合には、GLP・GMP省令に準拠して実施することであり、中途半端な対応ではGLP・GMP下での実施とはいえないので注意が必要である。

1) 品質試験計画書の作成、変更、承認、調査に関する標準操作手順書

各試験施設においては、はじめに、作成手順、試験計画書の基本的記載事項、試験計画書作成における基本例、付則、使用様式、作成時の留意事項などを記載した試験計画書の作成要領を作成し、それに基づき品質試験の構造決定、物理化学的性質、規格及び試験法、安定性などの各試験計画書の標準操作手順書(SOP)を作成する。海外委託の場合には国内の委託とは異なる部分があるので、海外委託用の品質試験計画書・SOPを作成することが望まれる。

試験計画書作成における基本例（紙面の都合上省略）

構造決定試験計画書

物理化学的性質試験計画書

規格及び試験法計画書

安定性試験計画書

2) バリデーション・「ロ」「ハ」項試験実施計画書の作成

分析法バリデーションの目的は、対象としている分析法の実際に使用される状況における能力を評価することであり、最高の能力を求めるものでないことを再認識する必要がある。分析法が実際に使用される意図に合致していることを科学的な根拠に基づき検証することであり、それにふさわしい実施計画書でなければならない。

品質試験のバリデーションに関しては、測定法・分析法・定量法のバリデーションと測定・分析・定量機器のバリデーションに大別されるが、ともにGLP下で実施の要求はない。以下に、「信頼性基準」対応の分析法のバリデーション実施計画書の一般的なスタイルを示す。

分析法のバリデーション実施計画書

表紙

試験No.

実施計画書(案)又は実施計画書

表題

年月日

試験施設名

目次

I 試験目的

～を目的として、～（測定・分析機器名）による～（測定・分析対象物質の安定性等）測定・分析法のバリデーションを実施する。

II 標準物質等に関する事項

標準物質

内標準物質

III バリデーション項目

試料中に存在する分析対象物の量を正確に測定することを目的としており、原薬の場合は主要成分を、製剤の場合には有効成分又は特定成分について定量する。基本的に、室間再現精度は試験法を標準化する場合に、頑健性は分析法の開発段階で、システム適合試験は試験を実施するごとに、実施する。

第4章 適合性書面調査対応をふまえた薬物動態試験と海外委託の留意点

アステラス製薬(株) 柳原 孝光 上野 百代 岩坪 隆史

はじめに

医薬品の承認申請資料に用いる目的で実施する薬物動態試験には、非臨床薬物動態試験、臨床薬物動態試験及び安全性試験の一環で行われるトキシコキネティクス試験等が含まれる。非臨床薬物動態試験としては、放射能標識化合物の動物投与試験、非標識化合物の動物ファーマコキネティクス(PK)試験、生体由来試料を用いる各種in vitro試験、代謝物検索・同定試験、定量法バリデーション試験等がある。本章では、主に上述の非臨床薬物動態試験に焦点を絞って解説する。また、臨床薬物動態試験における薬物濃度測定についても非臨床薬物動態試験と共通する事項を述べる。

1. 信頼性確保をふまえた試験実施計画立案における留意点

試験実施計画を立案するには、各試験をどのような場合にどのような試験形態で実施するかを検討する必要がある。また、委託試験については、試験を管理する担当者(試験モニター)の育成及び適切な選定が試験の信頼性を確保する上で必須である。本項では、試験の実施形態ならびに試験モニターの育成及び選定について解説する。

1.1 試験の実施形態

薬物動態試験を実施する場合、まずはその試験を社内で実施、あるいは試験受託施設への委託(外部委託)のどちらで行うかを検討する必要がある。社内あるいは外部委託のいずれの実施形態にするかは、外部委託のメリット・デメリットを考慮した上で、各社の方針や事情に合わせて判断する必要がある。外部委託のメリットとしては、最新技術や社内で未確立の特殊技術を有する試験受託施設を必要ときに活用出来ることや、社内の研究者の要員や設備・機器への投資を抑えることが可能となることなどが挙げられる。一方、外部委託のデメリットとしては、社内の技術基盤が脆弱化・空洞化することや、研究者の実務経験・教育の機会が失われることなどがある。試験の信頼性を確保する上で技術、要員、設備・機器を十分に備えていることは不可欠である。このことを踏まえ、外部委託のメリット・デメリットを考慮して、例えば、社内の要員や設備・機器が不足している場合は外部委託するといった方針や、最新技術あるい

は特殊技術を要する試験は外部委託で実施して定型試験を社内で実施するなどの方針を、各社の事情にあわせて定めておくことが試験実施計画を立案する上で重要である。

外部委託の普及に伴い、薬物投与・試料採取と薬物濃度測定を別々の施設で行う場合等、いわゆる複数場所試験として薬物動態試験を実施するケースが増えつつある。複数場所試験では、例えば、社内で薬物濃度測定や代謝物検索・同定の技術、要員、設備・機器を十分に備えている場合には薬物投与・試料採取といった業務を外部委託するケース、あるいは、薬物投与・試料採取と薬物濃度測定を別々の試験受託施設へ委託するケース等、様々なケースが考えられる。このように、複数場所試験を採用することによって、その時点での社内及び試験受託施設における技術、要員、設備・機器の状況に合わせてフレキシブルな試験実施計画が可能となる。一方で、複数場所試験においては、一つの試験に関わる関係者が非常に多くなり、一つの施設で実施する試験に比較して試験全体の構成が複雑になる。このため、全体の計画、コミュニケーション、試験の管理及びそれらの記録が信頼性確保の上で極めて重要となる。この点に留意して、試験の実施形態の選択肢として複数場所試験を含めるか否かを判断する必要がある。

以上のように、試験実施計画の立案時において各試験の実施形態を決定する際には、特に技術、要員、設備・機器を考慮する必要があるため、これらの中・長期的な視点で把握しておくことが重要である。従って、運営管理者あるいはこれに相当する者が、社内及び試験受託施設において実施予定及び実施中の全ての試験について、試験内容、試験実施場所、スケジュール、試験モニター等を把握した上で、技術、要員、設備・機器と照らし合わせて試験実施計画を立案することが望ましい。

1.2 試験モニターの育成及び選定

試験の全体あるいは一部を外部委託する場合、社内においてその試験の管理を担当する試験モニターが必要となる。試験モニターの役割は、試験技術の移管、試験計画書の確認、試験実施段階での試験受託施設との連絡、最終報告書の確認等を実施して常に試験全体を把握し、試験責任者と協働して試験を円滑に進めることである。委託試験におけるトラブルの原因の一つとして、試験モニターの経験や教育不足が挙げられるため、各試験に適切な試験モニターを選定することが、試験の信頼性確保の上で重要である。試験モニターは、薬物動態試験の専門知識や実務経験を有し、法令、ガイドライン等の各種規制やガイダンスに精通し、委託試験での種々のトラブルへの対応能力や信頼性保証に関する知識・経験を有することが特に重要である。更に、試験モニターは交渉力、コミュニケーション力、語学力、スケジュール管理能力等も備えていることが求められる。このような人材を育成するのは容易ではないため、試験モニターを教育・訓練する体制を組織として構築しておく必要がある。委託試験に関するSOPや教育

第8章 医薬品外国製造業者認定申請と 海外製造所GMP適合性調査での留意点

ヤンセン ファーマ(株) 江森 健二

はじめに

平成17年4月の改正薬事法の施行に伴って本邦に輸出する医薬品等を製造する海外製造業者が海外製造業者の認定を受けていることが当該医薬品等の製造販売承認の要件となった。また、GMP適合性調査(以下、GMP調査)は、製造業の許可要件から製造販売承認の承認要件になり、承認申請から承認までの手続きの中でGMP調査が行われるようになった。

同時に開始された海外製造所のGMP調査も3年を経て(実際の開始は平成17年10月)、医薬品医療機器総合機構(以下、総合機構)の平成19事業年度業務報告によると、平成17年度に12件、平成18年度に36件、平成19年度に52件の実地調査が実施されている。

弊社においては、現在までに約20カ所の海外製造業者認定申請及び約10カ所の海外製造所のGMP調査(実地調査)を経験している。筆者の経験を踏まえ、海外製造業者認定申請及び海外製造所のGMP調査についての具体例と所感を述べる。

1. 海外製造業者認定申請について

海外製造業者の認定制度は、基本的には日本国内で求められる製造業許可と同じである。しかしながら、海外製造業者にとって日本の法制度を理解することは極めて困難と言わざるを得ず、認定申請を代行する国内製造販売業者等は、認定制度について海外製造業者の理解を得るのに苦勞しているのが現状である。即ち、海外製造業者に認定制度を理解してもらうことが、必要書類を揃えて提出し、認定を得るうえで重要であり、更に当該製造所の変更を管理するうえからも重要となる。総合機構のホームページに英文の説明等もあるので、それらを利用して海外製造業者との連携を図り対処する必要がある。

なお、海外製造業者認定は、原則として製造販売申請書に記載する全ての海外製造所について必要であるが、原薬の中間体の製造所の認定は不要である。

認定申請は海外製造業者の国内関連企業のみならず、当該海外製造業者が製造する医薬品の製造販売業者が代行することができることから、国内関連企業がまったく知らないうちに他企業が自社関連の海外製造業者の認定申請を行うことも可能であるという矛盾を含んでいること

に注意する必要がある。即ち、自社関連の海外製造業者が知らぬ間に他社により認定申請され、総合機構が公表している認定外国製造者リストに載り得ることがある点に注意する必要がある。更には別の認定区分について他社が区分追加申請を行っている場合もある。認定申請を代行する企業が当該海外製造所に対して十分説明していれば防げることであるが、当該海外製造所を管理するうえで問題があることは明らかであり、システム運営管理上からも防げるような方策が望まれる。

1.1 認定の区分

医薬品の海外製造業者認定の区分は、薬事法施行規則第36条により、次の5区分があり、区分に従って製造所毎に認定が与えられる。

- ① 生物学的製剤等区分：施行令第80条第2項第3号イ、ハ及びニに規定する医薬品（生物学的製剤、国家検定医薬品、遺伝子組換え技術応用医薬品、細胞培養技術応用医薬品、細胞組織医薬品及び特定生物由来製品）の製造工程の全部又は一部を行うもの
- ② 放射性医薬品区分：放射性医薬品の製造工程の全部又は一部を行うもの
- ③ 無菌医薬品区分：無菌医薬品の製造工程の全部又は一部を行うもの
- ④ 一般区分：①～③の区分以外の医薬品の製造工程の全部又は一部を行うもの
- ⑤ 包装等区分：無菌医薬品区分及び一般区分の医薬品の製造工程のうち、包装、表示又は保管のみを行うもの

1.2 認定の申請から認定までの流れ

認定申請から認定証の交付・公表までの流れを以下に示す。

①業者コード登録票の提出

認定申請に先立ち、当該外国製造業者及び製造所の業者コードの登録が必要である。

登録は、医薬品医療機器総合機構のホームページの「承認審査業務情報」の「製造販売手順について」<業者コードの取得について>を参照して、業者コード登録票に必要事項を記入しFAXで医薬品医療機器総合機構へ送付する。

業者コードの登録も認定申請と同様に海外製造所の国内関連企業以外でも可能である。したがって、国内関連企業が知らないうちに自社関連企業の業者コードが登録されている場合がある。海外との連携を図り国内で登録されていないか確認する必要があるが、システム運営管理上からも防げるような方策が望まれる。

②業者コードの付与

FAXでの登録票提出から、数日でFAXで業者コードを受領することが出来る。