

## 第1章 日欧治験薬GMP及びFDA cGMPにおける治験薬の品質保証

エーザイ(株) 上杉 恵三

### はじめに

GMPは、米国で1963年に初めて施行されたが、国際的な基準としてのWHO-GMPは、1969年のWHO総会で、加盟各国がGMPを採用したことに始まる。医薬品を販売するためには、製造所がGMPに合致して恒常的に生産できるという行政当局のお墨付きが必要である。世界の人々の健康福祉に貢献する医薬品の開発に携わる者として、早期承認取得の観点から「高質な申請資料作成」、臨床試験の信頼性確保という観点で「高質治験薬の提供」は重要な課題である。研究開発段階における一貫性のある変更が許容される中で、設計品質の基となるデータ取得においても、また、不適切な安全性、品質もしくは有効性により患者をリスクにさらすことのないような高質な治験薬の提供においても常にGMPを意識し、承認後、恒常的な生産時に適用される医薬品GMPに適合していかなければならない。

### 1. 改正治験薬GMP<sup>1)</sup>のポイント及び医薬品GMP<sup>2)</sup>との相違点

日本の医薬品GMPは、1993年に薬事法第13条が一部改正されたことにより製造業の許可要件と位置づけされた。一方、治験薬GMPは、通知による行政指導という位置づけであるが、不良治験薬が製造されると、GCP省令第17条にある「治験薬の品質の確保のために必要な構造設備を備え、かつ、適切な製造管理及び品質管理の方法が採られている製造所において製造された治験薬の交付」に触れることになる。従って治験薬GMPは、GCP省令のもとで遵守されなければならない。

#### 治験薬GMPの目的

- 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。
- 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。
- 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。

#### 1.1 改正治験薬GMPのポイント

本基準は、不良な治験薬から被験者を保護すること及び臨床試験の信頼性確保を目的として

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年厚生省令第28号。以下「GCP省令」)第17条第1項及び第26条の3に規定される治験薬を製造する際に遵守すべき製造管理及び品質管理の方法並びに必要な構造設備に係る事項を定めるものである。

治験薬の製造管理及び品質管理に求められる要件は、開発の進展に連動すべきものであることから、一律的に規定することは困難である。本基準は、臨床試験の各段階における要件を区別して規定するものではないが、臨床試験を有効かつ適正に実施するためにも、開発に伴う段階的な状況やリスクを考慮して、各々の要件については柔軟な運用が認められている。また、本基準が医薬品開発の重要な期間に対して適用されることから、製品ライフサイクルを見据えた品質マネジメントの一環として活用することが望ましいとされている。しかし、治験薬が開発候補として絞り込まれた段階における治験薬と市販後製品との一貫性・同等性を示す根拠として、また、治験薬の設計品質及び製品品質の確立の根拠として、開発段階における治験薬の製造管理及び品質管理に係る変更管理を含めた全ての記録は、保存されなければならない。

治験薬の製造施設の構造設備については、治験薬の製造スケール等、開発と共に大きく変更されることが必然である一方、開発に伴って製造方法や試験方法等のデータが蓄積されていくことから、開発段階に応じたより適切な管理が求められる。その観点から、治験薬の製造施設の構造設備として、開発段階を考慮しない一律的な要件は不適切であると考えられることから、開発の最終段階に相当する医薬品の製造販売承認の要件及び医薬品の製造業許可の要件として求められる製造所の構造設備を認識した上で、必要な対応を図っていく必要がある。

## 1.2 医薬品GMPとの相違点

治験薬GMPの規定は、市販後の医薬品に係るGMPに準じた要求事項となっているが、治験薬の特性を踏まえ、記録の保管期間(治験薬GMPでは承認されるまで)、管理者の資格(治験薬GMPでは薬剤師でなくても可)などが医薬品GMPとは異なる。しかし、構造設備等のハード面において、外部からの汚染を防止する構造であること、採光、照明、換気等が適切であること、作業室に必要な設備器具を備えること、原料・資材、製品の保管設備を設けることなどに相違点はない。また、ソフト面でも、製造指図書を作成し、これに従い製造し、記録を保存すること及びロットごとに試験検査を行い、保存サンプルを保管することなどに違いはなく、両ガイドラインのGMP要件はほとんど同じといえる。

医薬品GMPが、製造管理者の監督の下に、製造部門及び品質部門を置かれ、製造管理者の業務として次の2点が明記された他、製造・品質管理業務を適切に実施しうる人員の確保が明記されている。

- ・ 製造・品質管理業務を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られるような管理監督

- ・品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶ場合においては、所要の措置が速やかにとられること及びその進捗状況の確認及び必要に応じた改善措置の指示

一方、改正治験薬GMPでは、治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、治験薬製造部門及び治験薬品質部門を置かなければならない。治験依頼者は、治験薬の製造工程の全部を委託する場合でも、必要な機能を備えた部門を置かなければならない。そして、治験薬の品目ごとに、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者に、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価させ、治験薬の製造施設からの出荷の可否を決定させなければならずと記されているごとく、治験依頼者との関係について治験薬GMP体制の中で明記する必要がある。

以下、研究開発の進展に連動すべき改正治験薬GMPにおいてその特徴的な事項を整理する。

1. 治験薬の製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するための手順書では、限定されたロットに対して、その妥当性及び適切性の評価確認のために行う「ベリフィケーション」に関する手順を持つこと。
2. 構造設備について、計画・仕様・設計どおり適格であることを評価確認する「クオリフィケーション」が、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
3. 開発の段階によって治験薬の毒性等の知見が十分に得られていない場合があるため、治験依頼者は、治験薬製造部門に、交叉汚染の防止等、治験薬に特有の必要事項に係る措置を適切に講じさせること。
4. 治験薬について、ロットごとに、その使用が計画されている臨床試験で投与が終了するまでの期間において、その品質を保証すること。なお、安定性が極めて悪い治験薬については、投与されるまでの時間を考慮し、再現性等、十分な検討を行い、治験の信頼性の確保に努めること。
5. 外部試験検査機関等を利用して試験検査する場合には、「当該試験検査機関等の名称、利用する試験検査範囲及びその期間」の記録を作成し、これを保管すること。
6. 外部試験検査機関等の管理担当者が、外部試験検査機関等で試験検査が適切に実施されることを確認できるよう、当該外部試験検査機関等との間で、次に掲げる事項を取り決めること。
  - ・利用する試験検査の範囲
  - ・試験検査に関する技術的条件
  - ・適正に試験検査が実施されていることの適切な確認
  - ・検体の運搬及び受け渡し時における信頼性確保の方法
  - ・その他、外部試験検査機関等での試験検査の信頼性を確保するために必要な事項
7. 外部試験検査機関等の管理担当者が、外部試験検査機関等で試験検査が適切に実施されるこ