

(質問51) 治験薬のバリデーションの対象項目及びベリフィケーションの対象項目として、どのようなものがあるか。

バリデーションの対象項目としては、例えば、分析法、コンピュータシステム、無菌性保証等が、ベリフィケーションの対象項目としては、例えば、交叉汚染防止のための洗浄、使用する原材料の感染性因子を否定すること等が考えられる。

13. 変更の管理

(質問52) 治験薬の変更管理に際して、品質のほか、安全性や有効性についての評価が必要な場合はあるか。

例えば、製造手順の変更により未知の不純物が発生したような場合、溶媒を変更したことにより残留溶媒や結晶形に懸念が持たれるような場合等には、その品質について変更前後の同等性を評価するだけでなく、必要に応じて安全性や有効性への影響がないことを確認する必要がある。

14. 逸脱の管理

(質問53) 治験薬の逸脱管理は、承認後の医薬品における逸脱管理と違うのか。また、どの程度行えばよいか。

基本的に相違はないが、治験薬は、あくまで開発段階であることから、信頼できる規格や逸脱と判断するための基準が確立されているわけではなく、逸脱が品質に及ぼす影響の評価が困難である場合があると考えられる。したがって、原則として全ての逸脱に対して、その原因究明を行うと共に、それまでに集積した品質情報を基に、逸脱が品質に影響を及ぼす可能性を考慮した上で、可能な限り逸脱に係るロットの品質を評価する必要がある。

なお、こうした逸脱に関する一連の事実については全て文書により記録した上で、関連する安全性試験や臨床試験との関係を明確にすることが重要であり、また、逸脱管理を通じて行われた改善・改良については、適切に設計品質及び製品品質の確立に結び付けることが重要である。

(質問54) 14.1.1における「製造手順等からの逸脱」について、規格内異常値 (out of trend) や期待値からの外れ (out of expectation) は逸脱の管理に含まれるのか。

規格内異常値は含まれない。期待値からの外れについては、当該期待値を管理値として設定しているのであれば含まれる。

(質問55) 14.1.2における重大な逸脱とはなにか。

一義的には、品質に大きな影響を及ぼす事項と考えられるが、単に品質に対する影響のみならず、規制遵守の観点からの逸脱もあり得ることから、事前に治験依頼者として重大な逸脱に関する基準を作成し、それに鑑みて対応する必要がある。

15. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

(質問56) 15.1において、「治験薬に係る品質等に関する情報」とあるが、治験薬の品質不良

以外にどのような品質に関する情報が想定されるか。

基本的には医薬品GMPにおける考え方と同じである。例えば、臨床試験実施施設、原料供給業者、製造委託先、外部試験検査機関などから入手した品質に係る情報、場合によっては品質に影響を及ぼすことが懸念される有効性や安全性に係る情報も含まれる。

16. 回収処理

(質問57) 16.1.2において、「回収した治験薬を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること」とあるが、ここでいう「一定期間保管」とは、回収の記録と同様に、承認を受ける日までの保管を意味しているのか。

回収した治験薬が治験の成績に影響を及ぼさないことが明らかな場合を除き、回収処理記録と同一の期間、保管することである。

17. 自己点検

(質問58) 17.1.1において、「適切な自己点検を行うこと」とあるが、ここで言う「適切な」とはどういった内容を意味するのか。

治験薬の製造は、安全性試験や臨床試験に連動して行われるものである。このため、自己点検については開発の進捗等に連動した計画をあらかじめ策定し、実施すると共に、開発状況の変更に応じ、必要が生じた場合には適切に実施すること。

(質問59) 治験薬の自己点検としては、どのようなことを行えばよいか。

例えば、製造ロット毎の原料から最終品までの製造及び試験検査に関する計画書／報告書・記録等の照査、設備・機器・環境等の計画書／報告書・記録等の照査などが挙げられる。なお、形式的な点検にならないよう、実効性のある自己点検を行うことが重要である。

18. 教育訓練

(質問60) 18.1.1において「計画的に実施すること」とあるが、ここで言う「計画的に」とは“定期的に”という意味か。

治験薬の製造は、医薬品の製造と異なり必ずしも定型的作業ではないことから、定期的な教育訓練だけで十分とは言い難い。ここで言う「計画的に」とは、例えば、あらかじめ体系的に構築された教育訓練を、作業開始前や製造工程の変更時等に適時適切に行うことと理解されたい。なお、治験薬GMPに関する一般的な教育等については、認識の徹底や共有化の意味合いもあることから、一定程度定期的に実施することが望ましい。

19. 文書及び記録の管理

(質問61) 8.において、治験薬製造施設ごとに手順書等を作成し、これを保管しなければならないこととされているが、複数の製造施設(例えば治験用原薬と治験薬(製剤)の製造施設)を自社で有し、基本的な部分の手順の内容が社内で共通化されている場合(例えば、バリデーシ

ヨンの考え方、回収処理の手順等)、当該手順を各々の製造施設で作成するのは合理的でないと思われる。そのような手順については、いずれかの製造施設で手順書等を作成、保管し、他方の製造施設には手順書等の写しを配布して保管することで差し支えないか。

写しを使用することは差し支えないが、必ず治験薬製造施設ごとに手順書等を承認し、その記録を保管することが必要である。

(質問62) 生物由来製品であることが見込まれる治験薬に関する製造及び品質に関する記録は、医薬品GMPにおける生物由来医薬品等の規定に合わせて、相応の保存期間を設定してもよいか。

19.1.3は最低保管すべき期間を示したものである。生物由来製品であることが見込まれる治験薬については、生物由来製品に係る薬事法の規定を踏まえ、適切な期間保管されたい。

20. 委託製造

(質問63) 治験原薬製造業者は、自らが治験依頼者とならない場合には、受託製造者に該当すると考えてよいか。

貴見のとおり。なお、治験原薬製造業者が、自らが製造する治験原薬について他社に製剤化させたい場合で治験の依頼をする場合には、当該原薬製造業者は治験依頼者となり、製剤化工程が本項でいう委託製造に当たる。

(質問64) 海外で製造された治験薬を用いて日本国内で治験を実施する場合、海外の治験薬製造施設は治験薬受託製造者となるか。

海外の治験薬製造施設も対象に含まれるため、設問のような場合は、海外の治験薬製造施設も治験薬受託製造者に含まれる。なお、海外の治験薬製造施設が我が国の治験薬GMPに準拠しているかどうかは、自らの責任において、実地又は記録や文書等の書面により確認する必要がある。

(質問65) ポジトロン放出核種放射性標識体を治験実施機関に委託して製造する場合においても、治験薬GMP 2. ～19. が適用されるのか。特に、5. で規定している治験薬製造部門及び治験薬品質部門の二部門の設置は必須なのか。

半減期の極めて短いポジトロン放出核種放射性標識体を治験実施機関に委託して製造する場合も、可能な限り、治験薬GMP 2. ～19. を適用することとなる。なお、本Q&Aの質問21及びその回答にも示したように、自社内製造か外部委託製造かに関わらず、部門の形態については、その特殊性を考慮して柔軟に運用して差し支えない。

21. 治験薬の製造施設の構造設備

(質問66) 医薬品製造業の許可施設で治験薬を製造しても差し支えないとのことだが、この場合、医薬品の製造設備を用いて治験薬を製造してもよいか。

差し支えない。なお、治験薬は、開発段階によっては、その毒性、薬理作用、感作性等について

十分な知見が得られていない場合が想定されるため、他の医薬品への交叉汚染防止等 9.2 に定める治験薬特有の必要事項に係る措置を講じること。

(質問 6 7) 治験薬を、他社の製造施設を借りて自ら製造することは認められるか。

差し支えない。ただし、製造期間中の製造施設の管理を含め、治験薬GMPの各項目への遵守については、治験依頼者の責任の下適切に実施できる体制をとるとともに、他の医薬品等への交叉汚染防止等 9.2 に定める治験薬特有の必要事項に係る措置を講じること。

(質問 6 8) 開発段階の特殊な状況下で使用する構造設備・機器についてクオリフィケーションを実施する場合、DQ、IQ、OQ、PQのすべてを実施するのではなく、OQ、PQのみでもよいか。

治験薬GMP 3. にのっとり、個々の事例に応じて、治験薬を開発する者において適切に判断して実施すること。

その他

(質問 6 9) マイクロドーズ臨床試験などの早期探索的段階の臨床試験も治験薬GMPの適用対象となるか。

治験薬GMPの適用対象となる。ただし、マイクロドーズ臨床試験においては、その後の臨床試験に直接つながるものではないことから、通常の臨床開発で用いられる治験薬との一貫性を必ずしも求める必要はない。現実の作業を考慮するならば、使用する薬剤がごく微量であることに対応した製造管理及び品質管理が実施されることで十分であると考えられる。また、ポジトロン放出核種放射性標識体は放射性半減期が極めて短いゆえに、¹⁴C 標識体や非標識体とは合成の手法や装置が全く異なり、品質保証の方法も同一の視点では論じられず、治験薬GMPを画一的に適用することが困難であることから、例えば、本Q&Aにおける 5. 及び 10. の質問に対する回答に示すように、柔軟に運用すべきである。

(質問 7 0) 共同開発において、一方の会社が治験薬を製造する場合、その製造した会社から、他方の会社の供給分も直接出荷することは差し支えないか。また、海外の会社が治験薬を製造した場合、その海外の会社から直接入荷しても差し支えないか。

共同開発において、治験薬を製造した会社が他方の会社に対して適切な情報を提供し、治験薬が適切に管理されていれば差し支えない。また、製造した会社が海外の会社の場合も同様である。

なお、治験薬の交付については、「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について」(平成 20 年 10 月 1 日付け薬食審査発第 1001001 号厚生労働省医薬食品局審査課長通知) 中 GCP 省令第 17 条の解説に従い、治験依頼者は、治験薬の品質管理、運搬及び交付を確実にを行うための必要な手順を定めておくとともに、運搬業者等を用いて実施医療機関に治験薬を交付する場合には、治験薬の品質管理、運搬及び交付を確実に行うために、当該運搬業者等と契約を締結するなど必要な措置を講じておくこと。