

- ・第10項「治験の依頼をした者又はその役員若しくは職員は、正当な理由なく、治験に関してその職務上知り得た人の秘密を漏らしてはならない。これらの者であった者についても同様とする。」

5) 薬事法施行規則第66条の3（薬物に係る治験計画の届出）

・第1項「治験（薬物を対象とするものに限る。以下この条から第66条の7までにおいて同じ。）の依頼をしようとする者は、あらかじめ、治験計画に関し、次の事項を厚生労働大臣に届け出なければならない。」

- ・第1号「治験の対象とされる薬物（以下「被験薬」という。）の成分及び分量」
- ・第2号「被験薬の製造方法」
- ・第3号「被験薬の予定される効能又は効果」
- ・第4号「被験薬の予定される用法及び用量」
- ・第5号「治験の目的、内容及び期間」
- ・第6号「治験を行う医療機関の名称及び所在地」
- ・第7号「治験を行う医療機関ごとの治験に係る業務を統括する医師又は歯科医師（以下この条において「治験責任医師」という。）の氏名及び職名」
- ・第8号「治験責任医師の指導の下に治験に係る業務を分担する医師又は歯科医師である場合にあっては、その氏名及び職名」
- ・第9号「治験を行う医療機関ごとの予定している被験薬及び被験薬と比較する目的で用いられる医薬品又は薬物その他の物資の交付数量」
- ・第10号「治験を行う医療機関ごとの予定している被験薬者数」
- ・第11号「被験薬を有償で譲渡する場合はその理由」
- ・第12号～第15号「（省略）」
- ・第2項「前項の届出には、被験薬の毒性、薬理作用等に関する試験成績の概要その他必要な資料を添付しなければならない。」

6) 薬事法施行規則第66条の4（薬物に係る治験の計画の変更等の届出）

7) 薬事法施行規則第66条の5（薬物に係る治験の計画の届出等の手続き）

「治験を依頼しようとする者又は治験の依頼をした者が本邦内に住所を有しない場合にあっては、前2条の届出に係る手続きは、治験国内の管理人が行うものとする。」

8) 薬事法施行規則第66条の6（薬物に係る治験の届出を要しない場合）

9) 薬事法施行規則第66条の7（薬物に係る治験に関する副作用等の報告）

「治験の依頼をした者は、被験薬について次の各号に掲げる事項を知ったときは、それぞれ当該各号に定める期間内にその旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。」

10) 放射性医薬品の製造及び取扱規則第1条（定義）「この省令において、次の各号に掲げる用語の意義は、それぞれ当該各号に定めるところによる。」

- ・第1号「放射性医薬品 放射線（原子力基本法（昭和30年法律第186号）第3条第5号に規定する放射線をいう。）を放出する医薬品であつて、別表第1に掲げるもの」
- ・第2号～第8号「（省略）」

11) 医療法施行規則第24条（法第15条第3項の厚生労働省令で定める場合）

- ・第7号「病院又は診療所に、医薬品である放射性同位元素で密封されていないもの（以下「診療用放射性同位元素」という。）を備えようとする場合」

図1. 探索的臨床試験治験薬と法規制 (1)

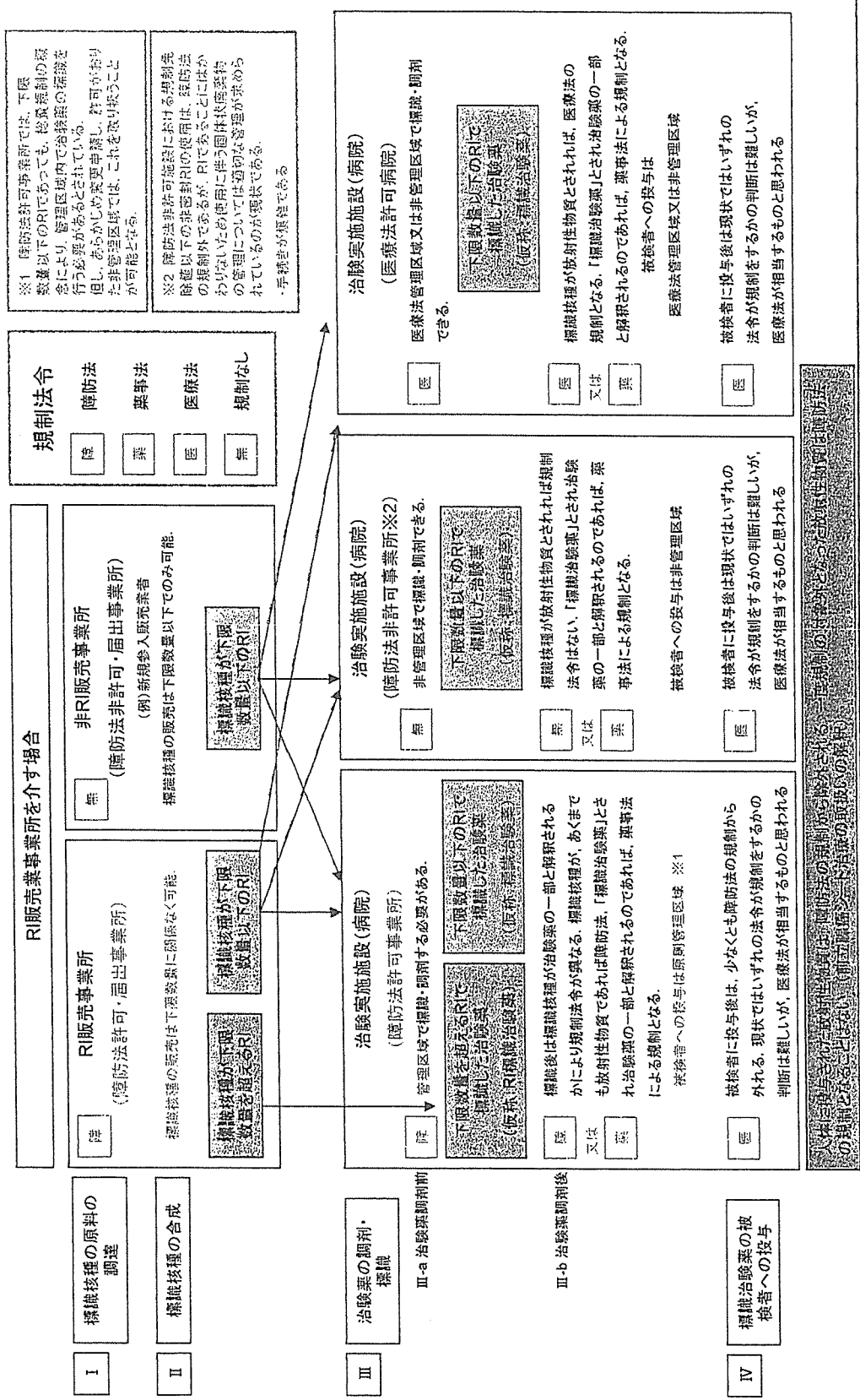
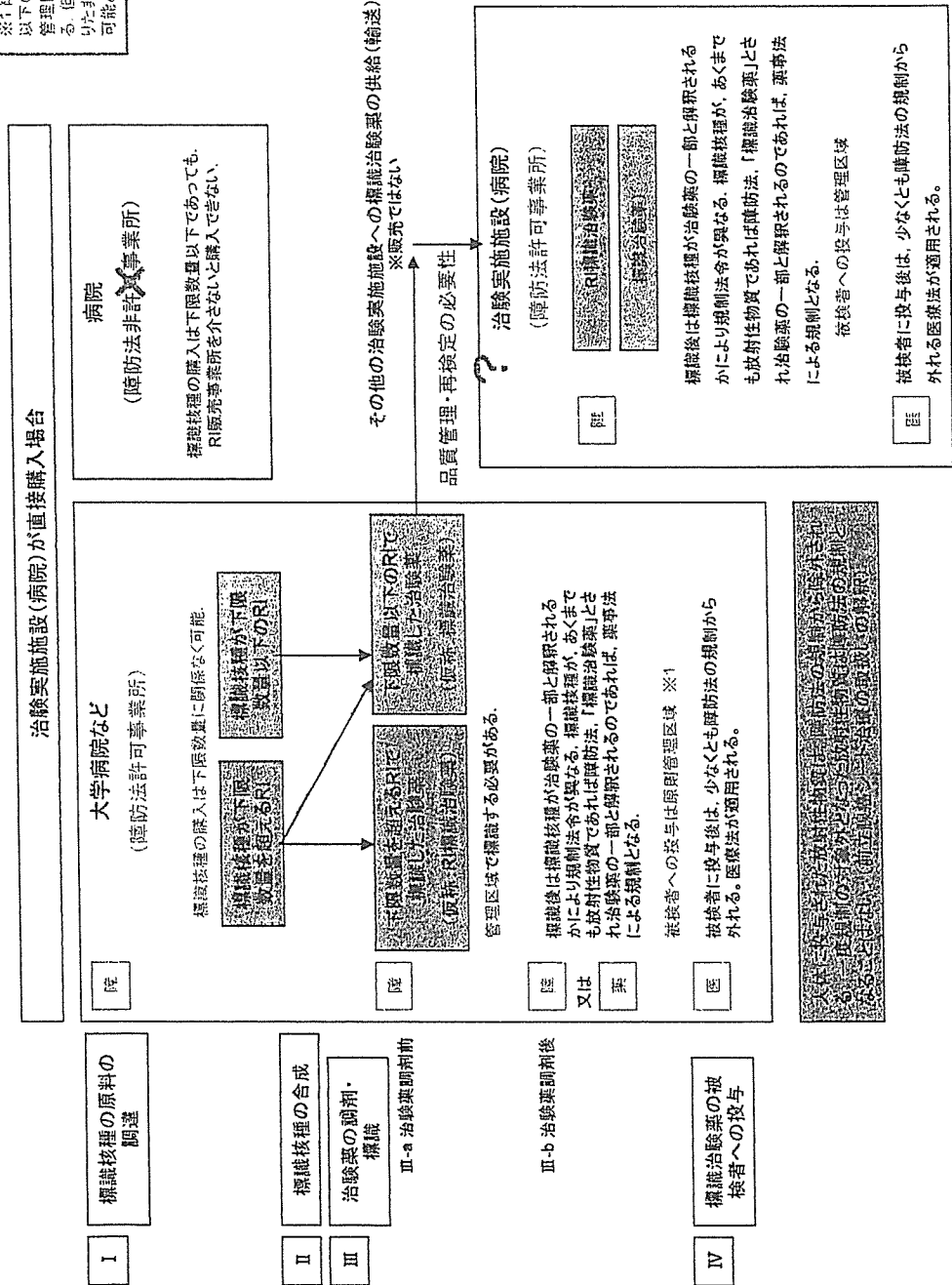


図2. 探索的臨床試験治験薬と法規制 (2)

※1 障防法許可事業所では例え、下限数量以下のRであっても、標識核種の合成および管理区域内で治験薬の標識を行う必要がある。但し、あらかじめ変更申請し、許可がある限り非管理区域では、これを取り扱うことが可能となる。



I 調達の原料の調達
障防法許可事業所

II 標識核種の合成
III 治験薬の調剤・標識
III-a 治験薬調剤前

III-b 治験薬調剤後
IV 標識治験薬の被検者への投与

病院
(障防法許可事業所)
標識核種の購入は下限数量以下であっても、R臨売事業所を介さないと購入できない。

その他の治験実施施設への標識治験薬の供給(輸送)
※販売ではない
品質管理・再検定の必要性

治験実施施設(病院)
(障防法許可事業所)
R 標識治験薬
R 非標識治験薬
標識後は標識核種が治験薬の一部と混在される
かにより規制法令が異なる。標識核種が、あくまでも放射性物質であれば障防法、「標識治験薬」とされ治験薬の一部と混在されるのであれば、薬事法による規制となる。
被検者への投与は管理区域
被検者に投与後は、少なくとも障防法の規制から外れる医療法が適用される。

管理区域で標識する必要がある。
標識後は標識核種が治験薬の一部と混在されるかにより規制法令が異なる。標識核種が、あくまでも放射性物質であれば障防法、「標識治験薬」とされ治験薬の一部と混在されるのであれば、薬事法による規制となる。
被検者への投与は原則管理区域 ※1
被検者に投与後は、少なくとも障防法の規制から外れる。医療法が適用される。

図3. 探索的臨床試験治療薬と法規制 (3)

<p>下限数量を超えるR1で検出した治療薬 (仮称、R1標識治療薬)</p>	<p>下限数量以下のR1で検出した治療薬 (仮称、R1標識治療薬)</p>
<p>V 標識治療薬等の廃棄</p>	<p>障 障防法許可事業所では、余剰分のR1標識治療薬、標識治療薬ともに管理区域内にて廃棄する必要がある。液体のものは管理区域内の排水への廃棄が可能である。固体のものについては放射性廃棄物として廃棄することになる。</p>
<p>VI 検体(血液、尿、便、組織片)の採取</p>	<p>医 R1標識治療薬の場合、検体の採取場所は、治療施設(病院)の管理区域で行われることも考慮される。被検者に授与された放射能量により判断する必要がある。 検体採取に使用した器具等で廃棄する固体の物は、放射性廃棄物として取り扱う。 本事項を規制する法令は、人体投与後であるため、医療法が適用される。</p>
<p>VII 検体の輸送</p>	<p>採取された検体は、場合によっては放射性物質として取り扱う必要があることも想定される。</p>
<p>VIII 検体の廃棄</p>	<p>採取された検体は、放射性物質として取り扱う必要はないと思われる。 解析に使用しなかった検体の廃棄については、医療廃棄物として取り扱うことが適切と思われる。</p>
<p>障防法非許可事業所では、液体のものは一般排水への廃棄が可能である。固体のものについては、産業廃棄物として廃棄することが合理的である。</p>	<p>検体の採取場所は、治療施設(病院)であれば管理区域、非管理区域は法令上は問われない。但し、ごく微量な放射能を有する被検者を、それ以上の放射線被ばくを受けける可能性のある管理区域内で検体採取するのは合理的とは言えない。 検体採取に使用した器具等で廃棄する固体の物は、医療廃棄物として取り扱うことが望ましい。 本事項を規制すべき法令は、人体投与後であるため、医療法が適切と思われる。</p>

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

該当なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
杉山雄一、栗原千絵子、馬屋原宏、須原哲也、池田敏彦、伊藤勝彦、矢野恒夫、三浦慎一、西村伸太郎、大塚峯三、小野俊介、大野泰雄	マイクロドーズ臨床試験の実施基盤 — 指針作成への提言 —	臨床評価	33	649-677	2006
大野泰雄ら	マイクロドージング試験の毒性学的根拠について. マイクロドーズ臨床試験 理論と実践—新たな創薬開発ツールの活用に向けて	じほう	杉山雄一、栗原千絵子編	11-22	2007
杉山雄一、栗原千絵子、矢野恒夫、馬屋原宏、残華淳彦、熊谷雄治、西村伸太郎、伊藤勝彦、谷内一彦、加藤基浩、井上登美夫、鈴木和年、須原哲也、池田敏彦 (マイクロドーズ・探索臨床試験研究会有志)	指針作成の提言と論点提示. In: 杉山雄一、栗原千絵子編著. マイクロドーズ臨床試験: 理論と実践—新たな創薬開発ツールの活用に向けて—	じほう	杉山雄一、栗原千絵子編	315-339	2007
杉山雄一ら	マイクロドーズ臨床試験の実施基盤・第3報: — 早期探索的臨床試験の実施に関するガイドランス (案) —	臨床評価			In press

厚生労働科学補助金（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

探索的臨床試験における被験物質の品質確保について

— 探索的臨床試験における品質保証の方針 —

分担研究者 檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

研究要旨

臨床試験全体における被験物質の品質確保の原則を、治験薬 GMP 関連通知、WHO 治験薬 GMP ガイドライン、ICH Q7A 原薬 GMP ガイドラインの治験薬部分から確認し考察を加えた。被験物質の品質確保の原則は①治験の信頼性の保証、②将来の市販製品への一貫性又は同一性、および③被験者の保護である。『被験者の保護』は治験の段階によらず適用が必須である。『治験の信頼性の保証』については、当該治験の結果の保証は段階によらず必要なものであるが、次の段階の治験の設定、及び市販製品の管理に直接、間接につながる段階の治験は、後段への影響の程度により保証の程度は相応であるべきである。又、『将来の市販製品への一貫性又は同一性』については、臨床第 2 相に用いられる被験物質は市販製品への高い類似性を求められ、第 3 相では、多くの場合、市販製品への同一性が求められる。“開発候補の選定”を探索的治験の目的と捉えれば、探索的治験の被験物質においては『将来の市販製品への一貫性又は同一性』の必要は無いと考えられる。又『治験の信頼性の保証』については、当該治験そのものの結果の保証を考慮すれば良いこととなる。

探索的臨床試験に含まれるマイクロドーズ(MD)臨床試験の場合、薬物の測定は、accelerator mass spectrometry (加速器質量分析法)、positron emission tomography (PET、陽電子放射断層撮影法)あるいは LC/MS/MS 法 (液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法)などの超高感度薬物測定法を用いる。従って、投与される標識体は、ヒトに薬効も毒性も生じないごく微量である。陽電子放射断層撮影法マイクロドーズ臨床試験に用いられる標識体の寿命は、長いものでも 2 時間以内であるため、標識体の品質保証は、特性に応じた確認試験のみで充分と考えられる。一方、被験者の安全性保護は、臨床試験の種類、手法に関係なく最優先されるべき事項であり、投与が安全になされると考えられる設備の能力、洗浄度の維持などは、通常の臨床試験と同様に求められる。

これらをまとめると、現行の「治験薬 GMP」(平成 9 年 3 月 31 日付/薬発第 480 号)においては、以下の問題点があると言える。①開発段階の全てのフェーズに対して同一の要件が求められている。②探索的臨床試験を想定した内容になっておらず、現行「治験薬 GMP」をそのまま適用するのは不適切であり、現実に対応不能である。③放射性治験薬については、その取り扱いに対する留意事項や施設等、全く言及されておらず、MD 試験への適用ができない。したがって、MD 試験も含めた探索的臨床試験に使用する被験物質の品質保証を検討するにあたって留意すべき事項としては、以下のものがある。①探索的臨床試験 (MD 試験を含む)においても、最低限度の品質要件は必要である。②国際調和を意識した上で、以降の治験 (Phase 1~Phase 3) との目的の相違も考慮した、開発段階に応じた柔軟な品質保証が必要である。③放射性の検体 (被験物質調製に用いる物質を含む) の取り扱いやその施設については、現実的対応が考慮されたものである必要がある。今後の具体的な作業として、現行「治験薬 GMP」に対応する改正案を作成すると同時に改正「治験薬 GMP」を補完する『探索的治験における被験物質の品質確保』に関する具体的なガイダンス作成をすすめることを推奨する。

研究協力者

清原孝雄（医薬品医療機器総合機構）

古田土真一（田辺製薬）

残華淳彦（武田薬品）

松木滋（キリン）

A 目的

探索的臨床試験における被験物質の品質確保の原則を確認し、その手法の骨子をまとめ今後の詳細なガイダンス作成の基礎とする。

B 研究方法

探索臨床試験は具体的な手法などは臨床治験第1相以降のそれとは異なるものの、治験の枠内で行われるべきものであるため、治験薬としての品質確保の一般原則に基づくべきである。又、本研究を始めるにあたり、わが国の治験薬 GMP に関わる通知が薬事法改正などの理由で改定作業が進行中であることが判明した。このため、探索臨床試験における被験物質の品質確保の骨子をまとめる上で、臨床試験全体における被験物質の品質確保の原則を、すでに確立された文書、わが国における治験薬 GMP 関連通知（添付資料1）、WHO 治験薬 GMP ガイドライン（添付資料2）、ICH Q7A 原薬 GMP ガイドラインの治験薬部分（添付資料3）などから確認し考察を加える。又、これら被験物質の品質確保の原則に基づいて作成、実行されている、治験段階における製造管理・品質管理の具体的な手順が要件としてまとめられている治験薬 GMP 通知（添付資料1-a）を対照するなどし、治験薬 GMP 通知にある製造・品質管理手順の問題点・課題を抽出する。これらをもとに探索的治験探索的臨床試験における被験物質の品質確保の原則を確認し、その手法の骨子をまとめ今後の詳細なガイダンス作成の基礎とする。又、現在進行中の治

験薬 GMP に関わる通知の改定作業に貢献する。

業界案の作成過程

現行の治験薬 GMP（平成9年3月31日付 薬発第480号）における実務上の課題（後述）及び改正薬事法施行に伴う医薬品 GMP 省令の改訂の観点から、治験薬 GMP に対する改訂の検討もなされてきた。まずは、平成15年夏に治験薬 GMP の改訂を目指して厚生労働省と業界での検討が行われた。当時は医薬品 GMP 省令の改訂について優先せざるを得ない状況から、保留とされた。続いて、改正薬事法施行後の平成17年9月に検討が再開され、平成18年3月に日薬連 GMP 委員会を通じて、厚生労働省へ業界改訂案が提出された。改訂の基本方針は、GCP 省令のもとにあるという法的位置付けを変更することなく、平成17年施行の改訂医薬品 GMP 省令との整合を図ると共に国際調和も図るというものであった。当時は探索的臨床試験については一切の考慮もなされておらず、新薬の迅速な開発という大命題に対して十分な考察が反映された内容とは言いがたいものである。その意味では、今般の探索的臨床試験も踏まえた開発段階における被験物質の品質確保という大きな視点での新たな治験薬 GMP の改訂案やガイダンスを検討する価値は高いと考えられる。

マイクロドーズ・探索臨床試験研究会での検討過程

現在、日本で施行されている治験薬 GMP では、(1) 治験薬の品質の均一性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保する、(2) 治験薬と市販後製品の同一性を保証することで、製品の有効性と安全性を確保する、(3) 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、ことが厳しく求められている。これは、被験物質の品質の一貫性により、初期の臨床試験結果を根

抛に、より大規模な臨床試験を安全に行うためである。

しかしながら、その一方で、特に欧米メガ企業では、効率的に新薬を開発するためには、GLP 安全性試験によりヒト投与での安全性を確保できれば、速やかにヒト投与を行い(探索的臨床試験)、真に開発する価値のある化合物を的確に選択し、その後多大な資源を投入する、という開発戦略が採られている。

このような施策が採られている背景には、真に求められている医薬品を速やかに開発するためには、十分な被験者の安全性確保の下、人体に対する影響を速やかにヒトで確かめることが必要と考えられていることが挙げられる。近年 FDA もこのような目的での臨床試験の必要性を認め、Phase 1 試験をも含む初期開発の各種ガイダンスの見直しを進めている。また欧州 EMEA は、基本的には、ヒトに投与される薬剤での安全性が保証できればよいと考え、GMP を柔軟に解釈・運用している。

探索的臨床試験の目的は、通常 Phase 1 試験に入る前の開発初期の段階で、ヒトでなければ正確な予測が困難なパラメータ、例えば PK、PD に関する情報を入手し、適切な化合物を的確に選択することである。従って、探索的臨床試験は、その後の臨床試験に繋がるものではなく、これまで臨床試験で求められてきた品質の一貫性に関する要求事項は不要と考えられる。

C 研究結果

C-1 原則の確認

世界保健機関 (WHO) WHO-GMP/ヒト用治験薬ガイドライン (添付資料 2) では原則として

- ・ 開発段階の製品のバッチ内およびバッチ間の一貫性を保証し、治験の信頼性を保証すること
- ・ 開発段階の製品と将来の市販製品との

一貫性を保証することにより、市販製品の有効性と安全性に対する治験の適切性を保証すること

- ・ 製造上の過誤 (滅菌などの重要工程の省略、汚染及び交叉汚染、混同、誤表示等)、或いは不十分な品質の原料や成分に起因する品質劣化製品から被験者を守ること
- ・ 製造工程における全ての変更を文書化すること

の4点があげられ

一方「治験薬 GMP」の説明通知 (平成 9 年 5 月 20 日付/薬監第 70 号) (添付資料 1-b) では

ア 治験薬の品質の均一性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保すること

イ 治験薬と市販後製品の同一性を保証することで、製品の有効性と安全性を確保すること

ウ 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こと

の3点があげられている。

共通している3点は①治験の信頼性の保証、②将来の市販製品への一貫性又は同一性、および③被験者の保護である。これらを臨床試験に用いる被験物質の品質確保の3原則と捉えることができる。WHO のガイドラインの4点目にあげられている文書化は前記3点の原則を遂行するための手法と捉えられる。

C-2 各臨床試験段階において求められる被験物質の品質確保

前述の3原則、『治験の信頼性の保証』、『将来の市販製品への一貫性又は同一性』、および『被験者の保護』の適用を伝統的な臨床第1相から第3相を考えると『被験者の保護』は治験の段

階によらず適用が必須である。『治験の信頼性の保証』については、当該治験そのものの結果の保証は段階によらず必要なものであるが、次の段階の治験の設定、及び市販製品の管理に直接、間接につながる段階のものは、後段への影響の程度により保証の程度は相応であるべきである。又、『将来の市販製品への一貫性又は同一性』については、臨床第2相に用いられる被験物質は市販製品への高い類似性を求められ、第3相では、多くの場合、市販製品への同一性が求められる。(添付資料 4-a スライド3、添付資料 4-b スライド3、6)

“開発候補の選定”を探索的治験の目的と捉えれば、探索的治験の被験物質においては『将来の市販製品への一貫性又は同一性』の必要は無いと考えられる。又『治験の信頼性の保証』については、当該治験そのものの結果の保証を考慮すれば良いこととなる。

C-3 探索的臨床試験における被験物質の品質確保における課題

探索的臨床試験に含まれるマイクロドーズ臨床試験(早期探索的臨床試験のI型)の場合、薬物の測定は、accelerator mass spectrometry(加速器質量分析法)、positron emission tomography(PET、陽電子放射断層撮影法)あるいはLC/MS/MS法(液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法)などの超高感度薬物測定法を用いる。従って、これらの試験は、従来の薬理学的、毒性学的見地から研究を目的とする臨床試験とは全く手法が異なり、それが故、通常の臨床試験とは異質である。

投与される標識体、もしくは治験原薬は、ヒトに薬効も毒性も生じないようなごく微量である。例えば、accelerator mass spectrometry(加速器質量分析法)を用いたマイクロドーズ臨床試験に用いられる標識体は、 10^{-18} gと、通

常では考えられない量であり、一方、positron emission tomography(PET、陽電子放射断層撮影法)マイクロドーズ臨床試験に用いられる標識体の寿命は、長いものでも2時間以内である。それが故、治験原薬で通常、求められる品質試験は、困難であり、意味をなさない。このように考えると標識体の品質保証は、標識体の特性に応じた確認試験のみで充分と考えられる。

一方、被験者の安全性保護は、臨床試験の種類、手法に関係なく最優先されるべき事項であり、投与が安全になされると考えられる設備の能力、洗浄度の維持などは、通常の臨床試験と同様に求められる。

C-4 治験薬 GMP の3極の現状

日本国内の現行治験薬 GMP は、医薬品 GMP 省令には関係なく、GCP 省令の傘の下という特異な法的位置付けとなっている。また、旧医薬品 GMP 省令(平成17年4月施行以前の GMP 省令の意味)との整合から発出された通知であるため、現行の改訂医薬品 GMP 省令とも不整合の状態となっており、国際調和からも大きく外れている。実務上での課題(次項に記述)もあり、探索的臨床試験への解釈の適用の可否に拘らず、通常の治験(Phase 1~Phase 3の意味)においても、現行治験薬 GMP を適用するのは困難な状況にある。

欧州においては、医薬品対象の EU-GMP を基本原則とした上で、治験薬 GMP の具体的要件について、Annex 13(添付資料5)として上乘せ特記されている。また、Directive 2001/20/EC(GCP 規則)の2004年5月施行に伴い、治験薬製造であつても製造許可と管理が義務付けられ、第三国(日本を含む)からの輸入治験薬については Qualified Person の保証が必要とされている。

米国においては、治験薬であつても原則的には医薬品対象の cGMP がそのまま適用されてい

る。2006年1月に、Phase 1のみの治験薬製造であれば21 CFR 211 (cGMPを記した法律)を適用免除としたFederal Registerが発出されたが、反対意見も出たため、現在は通常手順に従って検討中となっている。一方、2006年1月には、Critical Path Initiativeの推進の一環として、企業向けガイダンス「Investigators, and Reviewers Exploratory IND Studies (Final Guidance)」と共に「INDs - Approaches to Complying with CGMP During Phase 1 (Draft Guidance)」(添付資料6)が発出されている。後者は先述のFederal Register (Phase 1用治験薬製造に対する21 CFR 211の適用免除)の穴埋め、並びに探索的臨床試験における被験物質の品質確保を意図しているが、まだファイナル版に至っていない。

これら三極の現状から、治験薬の製造管理及び品質管理については、当該治験実施国の“治験薬のGMP”の要件に合わせざるを得ず、企業は2重、3重の基準に対応しているのが現実である。

C-5 現行治験薬GMPに対する企業の実務的な課題

現行治験薬GMPを運用する上で、企業としては以下のような実務的な課題に直面している。比較的問題の大きいと思われる課題から順(改善の必要度の高い順)に列記する。なお、前述のように、現行治験薬GMPは、あくまで通常の治験(Phase 1~Phase 3)のみを対象としているため、MD試験を含む探索的臨床試験については全く想定されていないことを念頭に置いておく必要がある。

- ① 治験段階(Phase 1~Phase 3)に拘らない同一要件の一律的な適用
- ② 日本特有の「治験薬GMP三役(治験薬品質管理者/治験薬製造管理責任者/治

験薬品質管理責任者)」の設置の義務付けと治験薬品質管理者による出荷承認

- ③ 日本特有の「治験薬製品標準書」の設定及び固有名称による「SOP(治験薬製造管理基準書/治験薬品質管理基準書/治験薬製造衛生管理基準書)」の設定
- ④ 恒常性を伴わない治験薬製造に対する「バリデーション」の義務付けがある一方で「ベリフィケーション」の概念の欠落
- ⑤ 「変更管理」や「逸脱管理」に対する項目不備による国際不整合
- ⑥ 上位GCPにあることから来る主語「治験依頼者」に起因する、受託製造業者への認識と運用の徹底不足(なお書きによる読み替えに対する理解の不充分さ)
- ⑦ 局長通知(平成9年3月31日付 薬発第480号)と課長通知(平成9年5月20日付 薬監第70号)との不自然な関係(品質保証に対する原則が下位通知に記述)
- ⑧ その他、治験薬GMPの法的位置付けに対する国際不整合
- ⑨ その他、改訂医薬品GMP省令との不整合

D 考察

以上の調査結果をまとめると、現行の「治験薬GMP」(平成9年3月31日付/薬発第480号)においては、以下の問題点があると言える。

- ① 開発段階の全てのフェーズに対して同一の要件が求められている。
 - ・前期治験に対しては、過剰な要求をしており、現実的でない。
 - ・後期治験に対しては、医薬品GMPへの継続としての目的が反映されておらず、不充分なところがある。

- ② 探索的臨床試験を想定した内容にならなく、現行「治験薬 GMP」をそのまま適用するのは不適切であり、現実に対応不能である。
- ③ 放射性治験薬については、その取り扱いに対する留意事項や施設等、全く言及されておらず、MD 試験への適用ができない。

したがって、現行「治験薬 GMP」の改正も視野に入れて、MD 試験も含めた探索的臨床試験に使用する被験物質の品質保証を検討するにあたって留意すべき事項としては、以下のものがある。

- ①探索的臨床試験（MD 試験を含む）においても、被験者の保護を最優先して考えるならば、最低限度の品質要件は必要である。
- ②国際調和を意識した上で、以降の治験（Phase 1～Phase 3）との目的の相違も考慮した、開発段階に応じた柔軟な品質保証が必要である。
- ③ 放射性の検体（被験物質調製に用いる物質を含む）の取り扱いやその施設については、現実的対応が考慮されたものである必要がある。

又、整理し、具体的に通知およびガイダンスを作成する上では、上記の技術的問題点を解決するのみではなく、適切な国際調和をとることが、2重、3重の基準を回避する上で肝要である。

今後の具体的な作業としては、現行「治験薬 GMP」に対応する改正案を作成すると同時に改正「治験薬 GMP」を補完する『探索的治験における被験物質の品質確保』に関する具体的なガイダンス作成をすすめることを推奨する。

E 結論

本分担研究では治験薬品質保証の原則の確認を行い、それら原則の治験段階への適用を考察した。その上で、わが国における「治験薬 GMP 通知」、諸外国の治験薬規制の問題点、探索的治験および通常の治験を行う上で企業からの課題に関する調査を行った。この結果、探索的臨床試験における品質保証の方針を決め、推進して行く上では、①治験薬品質保証のあるべき姿・原則に沿った、国際調和のとれた「治験薬 GMP」通知が必要であることと、②それを補完する『探索的治験における被験物質の品質確保』に関する具体的なガイダンスが必要であることをと結論した。

F 健康危険情報

該当する情報なし

G 研究発表

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況

なし

2. 実用新案登録

なし

添付資料

1. 日本の治験薬 GMP 通知（局長通知、監視課長通知、監視課長事務連絡）

1-a 局長通知 平成 9 年 3 月 31 日付 薬発第 480 号

1-b 課長通知 平成 9 年 5 月 20 日付 薬監第 70 号

1-c 事務連絡 QA 平成 10 年 3 月 5 日

2. WHO WHO-GMP/ヒト用治験薬ガイドライン
Investigational Pharmaceutical Products for
Clinical Trials in Humans

3. ICH Q7A 第19章 (日本語)

4. 大野班全体会議への提出資料

4-a 1月の会議資料 PPT

4-b 2月の会議資料 PPT

4-c 3月の会議資料 PPT

4-d 3月の会議資料 ワードファイル

5 Good manufacturing practice Annex 13,
Manufacture of investigational medicinal
products, European Commission

6 INDS - Approaches to Complying with cGMP
during Phase 1, US FDA

F 健康危険情報

該当する情報なし

G 研究発表

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況

なし

2. 実用新案登録

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

該当なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当なし					

0970301
8

薬発第 480号
平成 9年 3月 31日

各都道府県知事 殿

厚生省薬務局長

治験薬の製造管理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（治験薬GMP）について

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号。以下「GCP省令」という。）第17条において、「治験依頼者は、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を実施医療機関に交付しなければならない。」とされたところである。これを受けて、治験薬を製造する際に遵守すべき、適切な製造管理及び品質管理の方法の基準及び必要な構造設備の基準を、別添の「治験薬の製造管理及び品質管理基準」及び「治験薬の製造施設の構造設備基準」（治験薬GMP）として定めたので、通知する。

については、下記事項に御留意のうえ、貴管下関係業者に対し、周知徹底方、御配慮願いたい。

記

1. 適用範囲

本基準は、GCP省令第17条第1項の規定により、治験依頼者が実施すべき事項を定めたものであり、平成9年3月27日厚生省令第29号により改正された後の薬事法施行規則第18条の4の2に定められた医薬品に係る治験に用いる治験薬に適用されること。

2. 適用時期

治験薬の製造管理及び品質管理基準は、平成9年4月1日以降に届け出られた計画に係る治験に使用する治験薬であって、同日以降製造されるものについて運用するものとする。ただし、GCP省令の施行前に治験の計画書であって同省令第7条第1項（第2号から第4号まで及び第9号から第13号までを除く。）の規定に適合するものが作成されていた場合における当該治験に用いる治験薬については適用されないものとする。

また、治験薬の製造施設の構造設備基準（以下「構造設備基準」という。）は、平成10年4月1日以降に届け出られた計画に係る治験に使用する治験薬を、同日以降

製造する製造施設について適用するものとする。

なお、本通知後、製造設備基準の適用時期以前に行われる治験薬の製造についても、製造設備基準の遵守事項のうち実施可能なものから順次実施するよう指導されたいこと。

治験薬の製造管理及び品質管理基準

第1章 総則

(定義)

- 第1条 この基準で「被験薬」とは、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年9月27日厚生省令第28号）第2条第5項に定める被験薬をいう。
- 2 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2条第7項に定める治験薬をいう。
- 3 この基準で「治験薬の品目」とは、1つの承認申請のために行われる治験に使用される治験薬の品目をいう。
- 4 この基準で「資材」とは、治験薬の容器、被包並びに容器及び被包に貼付するラベルをいう。
- 5 この基準で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された治験薬（製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって治験薬となるものを含む。第3条第1項第三号、第6条第二号ニ及び第8条第一号イにおいて同じ。）及び原料の一類をいう。
- 6 この基準で「管理単位」とは、同一性が確認された資材の一類をいう。
- 7 この基準で「バリデーション」とは、治験薬を製造する施設（以下「治験薬製造施設」という。）の構造設備並びに手順、工程その他の治験薬の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。

(治験薬品質管理者、治験薬製造管理責任者及び治験薬品質管理責任者)

- 第2条 治験依頼者は、治験薬の品目ごとに、当該治験薬の製造及び品質を管理させるために薬剤師、又は旧制大学、旧専門学校、大学若しくは学校教育法に基づく専門学校において薬学、医学、歯学、獣医学、理学若しくは工学に関する専門の課程を修了し、治験者若しくは治験薬の製造管理及び品質管理について十分な教育訓練を受け、知識経験を有する者（以下「治験薬品質管理者」という。）を置かなければならない。
- 2 治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、治験薬品質管理者の管理の下に、製造管理に係る部門の責任者として治験薬製造管理責任者を、品質管理に係る部門の責任者として治験薬品質管理責任者を置かなければならない。
- 3 品質管理に係る部門は、製造管理に係る部門から独立していなければならない。
- 4 治験薬製造管理責任者は、治験薬品質管理責任者を兼ねてはならない。

(治験薬品質管理者の業務)

- 第3条 治験薬品質管理者は、次の各号に掲げる業務を行わなければならない。
- 一 治験薬製造管理責任者及び治験薬品質管理責任者（治験薬が二以上の治験薬製造施設にわたり製造される場合は、すべての治験薬製造施設の治験薬製造管理責任者及び治験薬品質管理責任者）の業務を監督すること。
 - 二 治験薬の製造工程の全部又は一部を他の者（以下「治験薬受託製造者」という。）に委託する場合は、当該受託製造者の治験薬製造施設の製造管理及び品質管理が適切に行われていることを確認すること。
 - 三 製造管理及び品質管理の結果を適正に評価して治験薬の製造施設からの出荷の可否を決定すること。
 - 四 第11条第1項第二号、第14条第1項第二号、第15条第2項第二号及び第16条第6項第二号の規定により

報告を受けた文書により、バリデーション、自己点検及び教育訓練並びに第16条第6項第一号の確認が適切に行われていることを確認すること。

五 第12条及び第13条に規定する業務

- 2 治験依頼者は、治験薬品質管理者が業務を遂行するに当たって支障を生ずることがないようにしなければならない。

(治験薬製品標準書)

第4条 治験依頼者は、治験薬の品目ごとに、成分、分量、規格及び試験方法、製造手順、治験の概要その他必要な事項について記載した治験薬製品標準書を作成しなければならない。

第2章 治験薬の製造管理

(治験薬製造管理基準書及び治験薬製造衛生管理基準書)

第5条 治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、原料等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載した治験薬製造管理基準書を作成するとともに、製造作業を行う場所ごとに、構造設備（試験検査に關するものを除く。以下同じ。）の衛生管理、作業員の衛生管理その他必要な事項について記載した治験薬製造衛生管理基準書を作成しなければならない。

(治験薬製造管理責任者の業務)

第6条 治験薬品質管理者は、治験薬製造管理責任者に、治験薬製品標準書、治験薬製造管理基準書又は治験薬製造衛生管理基準書に基づき、次の各号に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

- 一 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した治験薬製造指圖書を作成すること。
- 二 次に掲げる業務を自ら行い、又は業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。
 - イ 治験薬製造指圖書に基づき治験薬を製造すること。
 - ロ 治験薬の製造に関する記録をロットごと（ロットを構成しない治験薬については製造番号ごと。以下同じ。）に作成すること。
 - ハ 治験薬の表示及び包装についてロットごとにそれが適正である旨を確認し、その記録を作成すること。
 - ニ 原料及び治験薬についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、及び出納を行い、並びにその記録を作成すること。
 - ホ 構造設備の清掃を確認し、その記録を作成すること。
 - ヘ 作業員の衛生管理を行い、その記録を作成すること。
 - ト 構造設備を定期的に点検整備（計器の校正を含む。）し、その記録を作成すること。
 - チ その他必要な業務
- 三 製造、保管及び出納並びに製造衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を治験薬品質管理者に対して文書により報告すること。
- 四 製造、保管及び出納並びに製造衛生管理に関する記録を、被験薬に係る医薬品についての製造若しくは輸入の承認を受ける日（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後9年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保存すること。

第3章 治験薬の品質管理

(治験薬品質管理基準書)

第7条 治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載した治験薬品質管理基準書を作成しなければならない。

(治験薬品質管理責任者の業務)

第8条 治験薬品質管理者は、治験薬品質管理責任者に、治験薬製品標準書又は治験薬品質管理基準書に基づき、次の各号に掲げる品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

- 一 次に掲げる業務を自ら行い、又は業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。
 - イ 原料及び治験薬についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取し、その記録を作成すること。
 - ロ 採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査を行い、その記録を作成すること。
 - ハ 治験薬について、ロットごとに所定の試験に必要な量の2倍以上の量を参考品として、被験薬に係る医薬品についての製造若しくは輸入の承認を受ける日（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後3年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保存すること。ただし、ロットを構成しない治験薬及び治験薬の性質上その保存が著しく困難であるものについては、この限りでない。
 - ニ 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備（計器の校正を含む。）し、その記録を作成すること。
- ホ その他必要な業務
- 二 試験検査結果の判定を行い、その結果を治験薬品質管理者及び治験薬製造管理責任者に対して文書により報告すること。
- 三 試験検査結果に関する記録を作成し、被験薬に係る医薬品についての製造若しくは輸入の承認を受ける日（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後3年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保存すること。
- 四 試験検査を他の試験検査設備又は試験検査機関（以下「外部試験検査機関等」という。）を利用して実施する場合には、次の記録を作成すること。
 - イ 当該試験検査機関等の名称
 - ロ 当該試験検査機関等を利用する試験検査の範囲
 - ハ 当該試験検査機関等を利用する期間
 - ニ 当該試験検査機関等の選定の理由

(外部試験検査機関等の利用)

第9条 治験依頼者は、外部試験検査機関等を利用する場合には、治験薬品質管理責任者が、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に、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ておかななければならない。

- 一 外部試験検査機関等を利用する試験検査の範囲
- 二 外部試験検査機関等を利用する試験検査に関する技術的条件

- 三 外部試験検査機関等で適正に試験検査が実施されていることの治験依頼者による適切な確認
 - 四 検体の運搬及び受領時における信頼性確保の方法
 - 五 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
- 2 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。
- 一 前項第三号に規定する確認を行うこと。
 - 二 前号の確認の結果を治験薬品質管理責任者に対して文書により報告すること。
 - 三 第一号の確認の結果の記録を作成し、被験薬に係る医薬品についての製造者しくは輸入の承認を受ける日（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後3年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保存すること。

第4章 その他の製造管理及び品質管理に関する業務

（バリデーション等の手順に関する文書）

第10条 治験依頼者は、次条から第15条までに規定する業務を適切に行うため、バリデーション、苦情処理、回収処理、自己点検及び教育訓練の手順に関する文書（以下「手順に関する文書」という。）を作成しなければならない。

（バリデーション）

- 第11条 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。
- 一 製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる、治験薬開発段階の目的に応じたバリデーションを行うこと。
 - 二 バリデーションの結果を当該治験薬の治験薬品質管理者に対して文書により報告すること。
 - 三 バリデーションにより作成された文書を、被験薬に係る医薬品についての製造者しくは輸入の承認を受ける日（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後3年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保存すること。
- 2 治験依頼者は、前項第一号のバリデーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所定の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成し、被験薬に係る医薬品についての製造者しくは輸入の承認を受ける日（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後3年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保存すること。

（苦情処理）

- 第12条 治験依頼者は、治験薬の品質等に関して苦情があったときは、その苦情に係る事項が当該治験薬製造施設に起因するものでないことが明らかでない場合を除き、治験薬品質管理者に、手順に関する文書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。
- 一 苦情に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所定の措置を講じること。