

産業界のためのガイダンス INDs — 第 I 相試験における CGMP に準拠したアプローチ*1

Guidance for Industry

INDs — Approaches to Complying
with CGMP During Phase 1

米国保健福祉省
食品医薬品局
医薬品評価研究センター (CDER)
生物製剤評価研究センター (CBER)

2006 年 1 月
CGMP

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

January 2006
CGMP

訳 江副 幸子¹⁾ 村山 敏典²⁾ 西川 昭子³⁾ 笠井 泰成⁴⁾
川真田 伸⁵⁾ 中村 憲正⁶⁾ 福島 雅典³⁾ 前川 平⁴⁾

- 1) 大阪大学医学部附属病院未来医療センター (血液・腫瘍内科)
- 2) 京都大学医学部附属病院探索医療臨床部
- 3) 財)先端医療振興財団臨床研究情報センター
- 4) 京都大学医学部附属病院分子細胞治療センター
- 5) 財)先端医療振興財団細胞組織工学利用医療支援システム研究部
- 6) 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (整形外科)

*1 本翻訳は、FDAのウェブページに公開された全文を訳出したものであり、翻訳掲載についてFDAの許諾を必要としないものである。なお、本ガイダンス案の前提となる米国連邦行政規則の改正が2006年5月に取り下げられているが、本ガイダンス案の内容・価値に影響を及ぼすものではないと考える (訳者)。

産業界のためのガイダンス

INDs — 第I相試験における CGMP に準拠したアプローチ

ガイダンス草案

このガイダンス文書はコメント募集のためにのみ配布されている。

この草案文書に関するコメント・提言は、『連邦官報 (*Federal Register*)』の入手可能通知によるこのガイダンス草案の公表から、90日以内に提出されなければならない。コメントは食品医薬品局 Dockets 管理部門（住所 HFA-305, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD20852）に提出されたい。すべてのコメントは、『連邦官報』に公表する入手可能通知に案件整理番号をつけて特定されなければならない。

この草案文書に関する質問があれば、CDERの Monica Caphart（電話 301-827-9047）もしくは CBERの Christopher Joneckis（電話 301-435-5681）まで連絡されたい。

米国保健福祉省
食品医薬品局
医薬品評価研究センター（CDER）
生物製剤評価研究センター（CBER）

2006年1月
CGMP

産業界のためのガイダンス

INDs — 第 I 相試験における CGMP に準拠したアプローチ

この文書の追加コピーは以下の部局で入手可能である。

*Office of Training and Communication
Division of Drug Information, HFD-240
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857
(Tel) 301-827-4573
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>*

あるいは

*Office of Communication, Training and Manufactures Assistance, HFM-40
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852-1448
<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
(Tel) Voice Information System at 800-835-4709 or 301-827-1800*

米国保健福祉省
食品医薬品局
医薬品評価研究センター (CDER)
生物製剤評価研究センター (CBER)

2006 年 1 月
CGMP

目 次

- I. 序
 - II. 背景
 - III. 適用範囲
 - IV. 法令と規制の要求事項
 - V. 法令準拠のための勧告
 - A. 作業員
 - B. 品質管理機能
 - C. 施設および設備
 - D. 成分材料の管理
 - E. 製造と文書化
 - F. 試験室による管理
 - 1. 試験
 - 2. 安定性
 - G. 梱包とラベル添付
 - H. 配 給
 - I. 記録保管
 - VI. 特殊な製造状況
 - A. スクリーニング試験, およびマイクロドーズ試験製剤の製造者
 - B. 複数の製品製造に使われる (多品目を製造する) 施設
 - C. 生物製剤およびバイオテクノロジー製品
 - 1. 一般的考察
 - 2. 多品目を製造する施設
 - 3. 遺伝子治療製剤および細胞治療製剤
 - 4. 多バッチ製造者
 - D. 無菌製剤/無菌処理製剤
- 用語集
- 文 献

拘束力のない勧告を含む

草案—施行用ではない

産業界のためのガイダンス

INDs — 第 I 相試験における CGMP に準拠したアプローチ¹

本ガイダンス草案は最終決定されれば、上記標題に関する食品医薬品局 (FDA) の現時点における考え方を示すものとなる。これは、いかなる個人のいかなる権利を生じさせるものでも与えるものでもなく、また FDA や一般市民を拘束するものでもない。妥当な法令や規制を満足するものであれば、他のアプローチを用いても差支えない。代替のアプローチについて議論を求める場合には、本ガイダンスの施行責任者である FDA 係官に連絡されたい。適切な FDA 係官が解らない場合には、本ガイダンスのタイトル・ページに記載された番号に電話されたい。

I. 序

本ガイダンスは、食品医薬品化粧品法 (Food, Drug, and Cosmetic Act : FD&C Act) の §501(a)(2)(B)^{*2} で要求されている CGMP (current good manufacturing practice, 製造に関する基準) に従って、第 I 相試験 (21CFR 312.21 (a)) で使用される医薬品や生物製剤 (研究用医薬品) を製造しようとする者の支援を目的とするものである。第 I 相試験に用いるための研究医薬品 (Investigational New Drug : IND^{*3}) の製造^{*4} に対する規制は、主として被験者の安全性を保証することを目的としている。FDA 当局は、品質管理 (QC) 原則を研究用製造物の製造に適用する (すなわち、有効な科学的方法論に基づく CGMPs を理解し実行する) ことは、ヒトでの臨床試験の開始を促進するとともに、被験者を守ることもなると考えている。本ガイダンスが最終的に承認されれば^{*5}、「Ⅲ. 適用範囲」の章で述べるような第 I 相臨床試験のための研究医薬品 (IND) の製造においては、「(ヒトと動物の) 研究医薬品の準備における 1991 ガイドライン」に取って代わるであろう。

本ガイダンスは、直接関連する最終規則 (とそれに付随する規則の手引き書) と同時に公布されるが、ここでは、Part 211 (21 CFR 211) において特別に要求されている事項は、必ずしも第 I 相試験のための研究

¹ 本ガイダンスは食品医薬品局の医薬品評価研究センター (CDER)、生物製剤評価研究センター (CBER) と、規制事業部 (ORA) の代表である政府機関ワーキンググループによって準備された。

^{*2} 訳註：<http://www.fda.gov/opacom/laws/fdcact/fdcact5a.htm>

^{*3} 訳註：用語集参照。

^{*4} 訳註：用語集参照。

^{*5} 訳註：パブリックコメントののちに最終版となる。

用医薬品の製造にはあてはまらないことが明記されている。その代わり、FDA当局はFD&C法令の§ 501 (a) (2) (B) に則した、本ガイダンスに示されているアプローチを取ることを推奨する。

本ガイダンスを含むFDAのガイダンス文書は、法的な強制執行責任を規定しているわけではない。特定の規制または法的要求が言及されていない限り、むしろガイダンスはある問題に関するFDA当局の現時点での考え方を示すものであって、単に「勧告」として見なされるべきである。FDA当局から出されるガイダンスにおいて *should* (すべきである) という言葉が用いられる場合、それは示唆あるいは勧告を意味するものであり、強制的に要求するというものではない。

II. 背景

FD&C法令では、CGMPに従って薬剤を製造、処理、梱包、保管しなければならず、そうでなければ法的基準に適合していないと見なされることが明記されている。1978年9月に、FDAは、薬剤と生物製剤のために改訂版CGMP規則を制定した(21CFR parts 210 and 211を参照)。これらの法令は当初、商業的な製造を念頭において制定された。当時、FDA当局はその規則がすべての種類の製薬に適用される²と記していたが、探索的な臨床試験に活用される薬剤を管理する追加規制の提案を検討中である、とその序文で述べている。

1991年に、FDA当局は「(ヒトと動物の) 研究用医薬品の準備におけるガイドライン」を公布した。しかしながら、1991年の文書では、例えば規模の小さい、または実験室規模の研究用医薬品の製造を含めたすべての製造状況について検討されているわけではなかった。さらに、医薬品開発研究の段階が進むにつれて、ほとんどの製品の場合、生産規模も変化するので、製造管理に関して「ますます高度なアプローチ」が取られることをFDA当局は期待しているのであるが、そのことに関して1991年の文書では十分に言及されていなかった。

本ガイダンスとこれを補足する規制は、最終決定されれば、開発段階に適した製造管理を実施する製造者を支援するアプローチを正式に示す計画を進めるFDA当局の努力を表すものとなるであろう。このアプローチを用いると、適切な製品の品質を得るために必要な管理とその程度は、それが試験段階の製造である場合と、販売段階の製造である場合とで異なるのみならず、臨床試験の各相に応じて異なるということが理解されるであろう。21世紀イニシアティブとしてFDA当局が定めたCGMP³に従えば、可能な限り製造者は製品と製造目的、開発過程と製品情報、そして製造経験を反映するような管理方法を実行することが期待される。⁴

² 1978年、CGMPの序文、コメント#49。「委員会(コミッショナー)は、211.1で述べられているように、CGMP規則がヒトまたは動物に投与する試験段階のものを含む、いかなる製剤の製造においても適用されると考えている。さらなる検査と最終的な市場生産にむけての製品の再現性を保証するために、製剤の開発段階における製造過程が十分に記録され管理されることが望ましい。委員会(コミッショナー)は、研究段階での薬剤を対象とするために、特別に企画された追加CGMP規制を提案することを考えている。」

³ <http://www.fda.gov/cder/gmp/21stcenturysummary.htm>. 参照

⁴ 第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験の研究用医薬品を製造する際に、CGMPの要件事項を実現させることに関して、当局の期待を明確にするために追加のガイダンスまたは規則を公布することを考慮している。

本ガイダンスはⅢ. 適用範囲の章で説明されているように、第Ⅰ相臨床試験のために製造される研究用医薬品について、その特殊な製造状況（例えば、研究室レベルのものであるのか、探索的試験レベルのものであるのか、あるいは多品目を製造し多種類のバッチ*6を検査する必要があるのか）、あるいはまた特殊な製品の種類（例えば、生物製剤/バイオテクノロジー製品、無菌処理製剤）における管理について、現時点でのFDAの考え方について説明している。この新しい規則で明らかにされているように、Parts211 (21CFR211) において要求されている特定の項目は、第Ⅰ相臨床試験に用いるために製造されるある種の探索的段階の製品には適用する必要がない。

本ガイダンスは、最終決定されれば、「Ⅲ. 適用範囲」の章で述べるような第Ⅰ相臨床試験用のIND製造については、「(ヒトと動物の) 研究新薬製品の準備における1991ガイドライン」に取って代わるであろう。第Ⅱ相、第Ⅲ相の製造についてはこれまで通り210と211の該当部分が適用される。

Ⅲ. 適用範囲

本ガイダンスは次のような試験に適用される：

第Ⅰ相試験としてヒトに使用しようとするINDや生物製剤（プラセボとして投与する薬剤も含む）、例えば、探索段階の組換え型または非組換え型治療用製品、ワクチン製剤、アレルギー製剤、生体内診断薬、血漿製剤、血液や血液成分、遺伝子療法製剤、体細胞療法製剤（異種移植製剤を含む）など、FD & C法令において§ 501 (a) (2) (B) CGMPが要求されるもの。

通常第Ⅰ相試験は、特定の薬剤や生物製剤がさらなる開発に耐えうるか、実現可能性かを評価するように設計されるものである。従って、小規模環境で製造される場合であろうと、大規模環境での製造であろうと、本ガイダンスはすべての研究用製品に適用される*7。しかしながら、研究用医薬品が既にINDのスポンサー*8によって第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験における使用のために製造されたものであったり、あるいはすでに合法的に市販されているものである場合には、第Ⅰ相臨床試験に使用する薬剤であっても、試験規模や投与期間に関係なく、その製造においては21CFR Part211項に従わなければならない。

本ガイダンスは以下のものには適用されない：

- 公衆保健サービス法 (PHS Act) 361 項下でのみ規制されるヒトの細胞製剤や組織製剤*9

*6 訳註：用語集参照。

*7 訳註：たとえ大規模の製造環境であっても第Ⅰ相試験のために使用される薬剤であれば1991ガイダンスではなく、当ガイダンスが適用される。

*8 訳註：用語集参照。

*9 訳註：PHS法361で、いわゆる“minimally manipulated”とされる、通常の治療法としてすでに確立している骨髄移植や末梢幹細胞移植にもちいる細胞などのことをさす。

- FD & C 法令における医療機器承認規定 (the device approval or clearance provisions) の対象となる製品についての臨床試験
- 第Ⅱ相および第Ⅲ相試験のために製造された研究用医薬品
- すでに第Ⅰ相試験における使用が承認された製剤 (例えば、それを新たな適応のために使用する場合など)

特定の臨床試験への本ガイダンスの適用可能性について明確にする必要がある場合には、IND 審査の責務を担う当該センターに連絡されたい。

本ガイダンスは、第Ⅰ相試験 (文献1, 2, 3, 参照) のIND申請時に提出され、審査されるCMC (chemistry, manufacturing, and control: 化学的性質, 製法, および品質管理) に関する情報について述べられた別のガイダンスと合わせて使用することを推奨する。多くの場合この開発段階では、活性成分と最終試験製品の製造は、単一施設内でいくつかの段階を経て完成される。新規活性成分 (active pharmaceutical ingredient: API^{*10} または製剤原薬ともいう) の製造者もまた、FD&C 法令の § 501 (a) (2) (B) に求められているCGMPに従わなければならない。臨床試験に用いられる製品ののための新しいAPI製造にむけたCGMPガイダンスもまた利用可能である (文献4参照)。このような製造者は開発段階に適した管理を実施しなければならず、本ガイダンスにおいて記述された勧告を斟酌することを望むであろう。

IV. 法令と規制の要求事項

FD&C 法令の 501 (a) (2) (B) 項では、研究用医薬品も含む薬品はCGMPに従うことを要求している。

「CGMPは、その薬剤が安全性についてこの章に記された要求を満たし、それが保持あるいは示しているときとされる同一性と強度を持ち、品質と純度の特性を備えていることを保証するためのものである。製造、処理、梱包、保管の方法やそれを行う施設、管理体制などがCGMPに適さない場合や、CGMPに従って運営、管理されたものでない場合には、その薬剤は法的基準に適合していないと見なされるであろう。」

FD&C 法令 § 501 (a) (2) (B) 項を実施する 21CFR 211 項の要求のいくつかの項目は、一般に大量、連続、市販用バッチ生産といった性質を持つ製品の商業的生産に向けられたものであった (例えば、有効期限 (§ 211.137 (g)) や倉庫保管 (§ 211.142) について記載した項目など)。これらの項目は、第Ⅰ相試験のための試験用製剤の製造には該当しない。

さらにFD&C 法令の 505 (i) 項 (21 U.S.C. 355 (i)) は、臨床試験に登録される被験者を保護するために、研究用医薬品を管理する規制を公布するようにFDAに指示している。これらの規則 (21CFR312) の下では、スポンサーはIND申請書 (文献1, 2, 3 参照) を提出する際に、薬剤や生物製剤についての情報 (例

*10 訳註：用語集参照。

例えばCMC情報 (§ 312.23 (a)(7)) を提出しなければならない。FDAは臨床試験に使用されるIND製剤が、提案されている第I相試験において被験者の安全性を保証するために必要な同一性、品質、純度、強度、効力が担保されているかどうかを評価する目的で、提出された書類を審査する。ある特定の状況（例えば、被験者に対する危険性を評価するための情報が不十分な場合や、被験者が不当で重大な危険にさらされているような場合）には、当局は査察^{*11}の実施を選択することができる。あるいは、当局は提案されたまたは進行中の第I相臨床試験についてその停止や中止を決定することもできる。品質管理手順が不適切で研究用製品の安全性が保証されていないという証拠がある場合には、そのような措置^{*12}を取ることができる。

V. 法令準拠のための勧告

本ガイダンスでは、INDの第I相臨床試験を行うスポンサーと製造者がFD&Cの501 (a) (2) (B) の下、CGMPの要件に準拠するために用いるアプローチについて概説する。本勧告は、ほとんどの第I相試験で使用される臨床用製品の製造に関する要件を的確に示したCGMPへのアプローチを提供することを目的としている。また本勧告は、様々な状況下で製造される様々な研究用医薬品に適切な品質の枠組みを与える手助けにもなるであろう。

製品開発の過程では、研究用医薬品の品質・安全性は、適切な品質管理（QC）が有効に行われることによってある程度維持される。また、確立あるいは標準化された手順を用いることで、その後続く第II相、第III相臨床試験において必要とされる研究用製品に同等、または匹敵する研究用製品の製造が促されることになる。

以下の要件を満たすことによって、おおむね第I相試験におけるQC手順を遵守することができる：

- 明確に文書化された手順
- 適切に管理された設備
- 検査を含む製造過程で得られた、正確にかつ一貫して記録されたデータ

製造者によっては、上記の3点以外に、本ガイダンスで述べる目標に見合う代替案を有するかもしれない。研究用医薬品が安全性、同一性、強度、品質、純度の基準に見合ったものであることを保証するために、そのような方法、設備、管理は、スポンサーや製造業者の責任の下で準備し使用される必要がある。研究用製品の製造者は、特定の製品・製造業務に対するCGMPに適合した基準、工程、作業手順の実施を保証する最適な方法を慎重に検討すべきである。

多くの技術や資源を利用することによって、CGMPに適合することが容易になり、また製品開発を合理的に行うことができる。例えば、

*11 訳註：臨床試験が行われる予定の施設やINDの製造施設の査察。

*12 訳註：停止や中止。

- ディスポーザブルの設備や製造補助装置の使用により、清掃の負担を軽減することができる。
- 包装済みの注射用水（Water For Injection：WFI）や、滅菌済み容器を使うことによって、既存品を最適化するための付加的な設備や、手順を省略することができる。
- （例えば、処理過程で製品が環境にさらされない）閉鎖系の処理を使うことで、空気清浄度における必要な部屋のクラスを緩和することができる。
- 研究用製品の製造や試験検査（専門的な部局を含む）のために、委託または共有の製造施設や研究室を使用する。いくつかの学術研究機関では、施設内のスポンサーなどが使用することのできる共有の製造・試験検査用の施設を開発している。

スポンサーは臨床試験における重要な局面に対する責任を負う。そのために、特に、研究用製品の製造だけを目的として特別に設計されたのではない研究施設で製品が製造されているような場合には、研究用製品の品質に悪影響を与える可能性のある製造環境がもつ危険性に関して、スポンサーと製造者は、十分に検討することを推奨する。例えば、製品が他の物質（化学物質、生物学的物質、外界の病原体など）により汚染・交差汚染*¹³されることが----これらは前のあるいは同時進行の研究または製造工程の中で生じたものと考えられるが----どの程度あり得るかといった問題がとりわけ重要な点である。

われわれは、以下のことを推奨する：

- 特定の潜在的な危険性を明らかにするために、一定の形式に則って製造環境の評価を行う。
- 製造過程に入る前と製造期間中を通じて、研究用製品の品質を保ち危険性を最小化するための適切な行動を取る。

次に、特定の領域のCGMPに関するいくつかの勧告を挙げる。法令501(a)(2)(B)に従えば、CGMPは、臨床試験で使用される研究用医薬品のバッチごとの生産に対して実施されなければならない。次に挙げる勧告では、製造者が特定の状況や用途に適した管理を導入できるように柔軟性をもたせている。個々の工程、作業手順がCGMPに見合ったものとなるためには、製造者は製品および製造工程に対するリスク評価に基づいて、製造管理を確立し、化学的な品質管理の原則に従わなければならない。

A. 作業員

すべての作業員は、割当てられた職務を遂行し得るだけの教育、経験および訓練またはそれらの併用が求められる。特に、作業員は研究用製品を準備するためのしかるべき適切な経験を持ち、QCの原則やCGMPでの法的な要求事項（例えば、本ガイダンスで概略する勧告のような事項など）を満たす方法に精通していなければならない。

*¹³ 訳註：用語集参照。

B. 品質管理機能

すべての製造者がそれぞれ独自のQC計画を確立し、その計画を文書化することを推奨する。例えば、QC計画には以下に挙げる機能を明記すべきである。

- 製品製造中に使用される様々な構成材（容器、梱包、中間材料*¹⁴、包装素材、ラベル等）が、定められた品質基準に適合することを保証する調査に対する責任。
- 製造手順、試験手順、承認基準*¹⁵の評価と承認に対する責任。
- 臨床用の各バッチに対する完全な製造記録やその他の関連情報（例えば、手順に従っていたか、製品の試験検査は適切に行われたか、承認基準に見合っているか等）の累積評価に基づいた出荷の合否判定への責任。
- 製造中に予期せぬ結果や過誤が生じた場合の調査、および是正処置の開始に対する責任。

また、QC責任は製造責任とは独立した形で行われることを推奨する。市場生産において、試験検査などの業務は通常専任のQC作業員により行われるが、製造職員が行う場合には、適切な管理を実施すべきである（試験検査の信頼性を落としたり、誤った試験結果を出したりすることのないように、試験部門を製造部門から分離するなど）。

しかしながら、組織の規模や構造によっては、限られた状況下で、すべてのQC機能が同一の人物によって行われている可能性もある。例えば、小さな事業所では*¹⁶、製造作業と各バッチに対する出荷の合否判定を含むQCとが、同一人物によりなされるといったことが正当化されて行われているかもしれない。このような状況下では、製造業務に関わらない別の適格な人物に製造記録の付加的、定期的な評価を行う権限を与えることを推奨する。製造に従事するすべての作業員が、製品の品質に責任を負うことを認識することが重要である。

C. 施設および設備

第I相試験に用いられる研究用医薬品を製造するために用いられる施設はすべて、それが大学や研究所に設置された施設（研究室）であっても、以下に挙げるような目的の作業に適した作業場所と設備を有すべきである：

- 十分なスペース、清潔な環境*¹⁷、適切な建造物

*¹⁴ 訳註：用語集参照。

*¹⁵ 訳註：用語集参照。

*¹⁶ 訳註：例えば、大学なども含まれると思われる。

*¹⁷ 訳註：クリーンルームのことをさすと思われる。

- 適切な照明，換気，暖房設備
- 適切な冷房，配管，洗浄，衛生設備
- 汚染，交差汚染を防止するための適切な空気処理システム（層流式フード laminar flow hoods等）
- 製品を汚染せず，製品に対する反応性，付着性，吸収性を持たず，正しく保管され，後述する手順に従い，定期的に較正，清掃，衛生管理された設備

個々の工程に使用される設備はすべて特定し，製造記録に記録を残すことを推奨する。また，無菌処理を伴う研究用製品*¹⁸については，Ⅵ章D項「無菌製剤または無菌処理製剤」の条項に従うことを推奨する。

適切な施設において手順を管理することが，製品汚染や交差汚染，取り違えを防止するのに役立つ（Ⅵ章B項参照）。

D. 成分材料*¹⁹の管理

研究用製品の製造段階で使用される成分材料の取り扱い，評価，承認や管理に関して文書化された手順を作成することを推奨する。成分材料は，調査または試験検査が終了して製品製造のために出荷承認されるまでは，例えば，隔離やラベル表示などによって管理されなければならない。成分材料は，品質の劣化や汚染を防止するように取り扱い保管することが重要である。また，すべての成分材料の関連情報を含む記録（ログブック等）を残すことを推奨する。記録として残しておくべき事項としては，納品日，出荷用量，供給者の名前，成分材料のロット番号，研究用製品のバッチ番号，保管状態，使用期限がある。

それぞれの成分材料の特定の属性に則した承認基準を設けることを推奨する。製品の初期の開発段階においては，その関連属性や承認基準がすべて分かっているわけではない成分材料も存在するが，評価対象として選択する属性や承認基準は，科学的知見や特定の研究用医薬品での使用経験に基づくべきである。成分材料の属性や承認基準は，IND申請の際に審査されるであろう（文献1－3参照）。

成分材料がそれぞれの特定の属性に対し設けられた承認基準に見合うことを保証するために，成分材料の各ロットの分析証明書（COA：Certificate of Analysis），またはその他の証明書を確認することを推奨する。特定の材料（ヒト由来，動物由来等）に対する書類には，それらの供給源に関する情報もしくは外来性病原体に関する検査結果が含まれるべきである。成分材料に対する書類が不十分である場合には，成分材料の不十分であった属性に関して試験検査することが望ましい。製剤原薬（またはAPI）の各バッチに対しては，書類の有無に関わらず検証的同一性試験を行うことを強く推奨する。

*¹⁸ 訳註：例えば，治療用ヒト細胞などが含まれると考えられる。

*¹⁹ 訳註：用語集参照。

E. 製造と文書化

研究用製品の製造は、以下の条項を含む製造手順書に従って行うことを推奨する。

- 使用される成分材料や設備、操作手順を詳細に記した検査記録や製造データ。スポンサーは、製造過程を忠実に再現することのできる書類を保有することを推奨する。また1バッチでも臨床用製品の製造が開始された後にそれが中断された場合、製造中断の理由を含む記録を残すことを推奨する。
- 中断後のバッチにて適用される手順や行程の変更記録と変更に関するすべての論理的根拠。
- 本ガイダンスの対象となる無菌処理の研究用医薬品の製造に適応される微生物学的管理記録（文書化された手順を含む）。無菌操作の技術と、微生物やエンドトキシンによる汚染の防止を目的とした中間材料の管理（無菌製剤または無菌処理製剤、VI章D項を参照）を推奨する。

F. 試験室による管理

1. 試験

製造工程のなかで行われる分析試験（例えば、成分材料、中間材料、包装、製剤*²⁰の試験検査）においては、科学的な信頼性（例えば、特異性、感度、正確性において）があり、特定の目的ごとに再現性がなければならない。試験検査は一定の条件に管理された状況下で実施され、文書化された試験の手順書に従って実施されることを推奨する。

研究用製品の同一性、強度、効力、純度、品質といった属性を評価する検査が適切に実施されなければならない。特定の属性は常に管理され、承認基準に適切に適合している必要がある。既に知られている安全性に関する事項については、個々の仕様*²¹が確立され、それに適合するようにすべきである。しかし、いくつかの製品の属性については、製品開発のこの段階においては、適切な承認基準がすべて満たされるとは限らない。その情報は、IND申請（文献1, 2, 3参照）時に審査されることになる。

われわれは試験室の設備が、試験結果の信頼性を確保するために、適切な間隔で較正され、すでに確立され文書化された手順に従って管理されることを推奨する。作業員がサンプルの分析（設備の適合性などの）を行う際には、試験設備の稼働状態が正常であることを確認することを推奨する。

さらに、各製造バッチの代表サンプルを保管管理することを推奨する。可能であれば、出荷検査（発熱性と無菌性のための試験は除外）を行うのに必要な量の2倍量のサンプルを保存することを推奨する。サンプルは試験終了後またはIND申請取り下げ後、少なくとも2年間は適切に保管することを推奨する。

* 20 訳註：用語集参照。

* 21 訳註：用語集参照。

2. 安定性

スポンサーは臨床試験の期間中に（つまり、最後に投与を行った日までに）、製品の安定性と品質を監視するために、研究用医薬品の代表サンプルを使って安定性の試験を開始することを推奨する。

G. 梱包とラベル添付

本ガイダンスの対象となる研究用医薬品が保管あるいは出荷される場合、保管、取扱い、輸送の間に変性、汚染、損傷されないよう適切に梱包しなければならない。取り違えを防止するために、ラベルの添付と保管作業の整備を推奨する。

H. 配給

第 I 相試験に関する限り、「配給」という言葉は、本ガイダンスの対象となる試験段階の新製品が、臨床研究者に、そして最終的には、その試験に登録されている被験者まで到達することを含んでいる。製品の品質保持を保証するために、製品はラベルに表示された条件（例えば、温度など）に従って扱われる必要がある。本ガイダンスの対象となる各バッチの研究用医薬品の配給記録により、追跡調査ができ、必要に応じて製品の回収が容易となるので、正確に記載されることが求められる。（§ 312.57）⁵

I. 記録保管

前のセクションでも示されているように、スポンサーは以下の要項を含む品質と作業に関する完全な記録を保管することを推奨する：

- 機器の保守点検および較正記録
- 製造記録および関連する分析試験の記録
- 配給記録
- すべての品質管理項目
- 成分材料の記録

IND 規則の下では、医薬品としての販売の申請が承認された後少なくとも 2 年間、あるいは医薬品として申請が承認されなくても、臨床試験に使用するための薬剤の出荷および配給が中止され、FDA にその旨が報告されてから 2 年間は、スポンサーは記録を保管しなければならない。⁶

VI. 特殊な製造状況

A. スクリーニング試験、およびマイクロドーズ試験製剤*²²の製造者

⁵ IND 規則 21 CFR 312.57 は、part 312 によって要求されたすべての記録保持を規定する。

⁶ 注 5 と同じ

*²² 訳註：用語集参照。

探索的IND申請の下で実施される「スクリーニング試験」は、従来のIND申請における臨床開発に付加する形で、より有効な化合物や製法を選別するために活性部分の特性を比較することを目的としている（文献5参照）。スクリーニング試験は、最大5つまでの化学的あるいは薬理的に似通った新しい化学物質の単回あるいは短期間（例えば、7日間以内）の投与に関するものである。

「マイクロドーズ試験」は、次のように定義される。すなわち、*in vitro*や*in vivo*において予め得られた薬力学的データに基づいて、当該薬物が薬理作用を持つと計算された量の1/100未満の量（一般的に数 μg か、それ以下の投与量）で、最大投与量は100 μg 以下を被験者に単回投与するというものである。

この種の探索的臨床試験は、しばしば小規模の研究所または研究機関で実施される。⁷そのような場合、特別な斟酌が保証されている。例えば同じ区域、あるいは同じ部屋で試験製品の製造と研究が行われる場合には、スポンサーは以下の目的のため作業を十分に分けることが推奨される。

- 材料や設備の整然とした取り扱いを奨励する。
- 他の物質、作業員あるいは環境条件による設備や製品の汚染を防止する。
- 取り違えを防止する。

研究用製品の製造のために使用される試薬や成分材料に適切にラベルを貼り、取り違えや誤った使用を避け得る方法で整然と整理していれば、研究のために使用されるのと同じ区域内でも安全に保管できるであろう*²³。

最後に、一つの設備はどの時点においても、一つの目的（すなわち研究のみ、または製造のみ）のためだけに使用されることを推奨する*²⁴。

B. 複数の製品製造に使われる（多品目を製造する）施設

理想的には、どの時点においても*²⁵、ある製品が生産される区域や部屋は、他の関係のない作業から隔離されていることを推奨する。しかし、適切な清掃や管理手続が的確に行われ、材料や製品の残存あるいは取り違えがないことが保証されている場合には、同じ区域や部屋を、他の試験製品の製造あるいは製品の検査*²⁶を含む多数の目的に利用することは可能である。そのような場合、作業区域の設計や配置は、材料

⁷ 「探索的IND試験」とタイトルを付けられたガイダンス草案は、2005年4月に公布された。そのガイダンスでは、探索的試験を計画する場合に考慮すべき前臨床問題および臨床問題（化学的性質、製法、品質管理に関する問題を含む）を明確にしている。これが最終決定されれば、当局のこの主題に対する考え方を表わすものである。*²⁷

*²³ 訳註：通常の研究室で製造しても良いと言う意味ではない。

*²⁴ 訳註：研究に使用する設備と製造に使用する設備を共用することは不可。

*²⁵ 訳註：時間がずれても、の意味を含む。

*²⁶ 訳註：原文ではincluding production of other investigational products or laboratory researchとなっているが、これは、決して「通常の実験室でIND製造を行っても良い」などと言う意味ではなく、laboratory researchとは「IND製品の検査」などのことを指していると思われる。

*²⁷ 訳註：当ガイダンスは2006年1月に最終決定され（<http://www.fda.gov/cder/guidance/7086fnl.pdf>）、その邦訳は本誌に掲載されている。

や設備などを順序立てて取り扱うことができ、取り違えの防止、設備や製品の薬物や、前に製造された物、あるいは作業員や環境条件からの汚染防止に配慮したものを推奨する。

追加的な管理として、前の製品原料の除去、製品の分離、成分材料の分離、特有の目印を使用するなどの手順が含まれる。そして、実施された管理が有効に機能しているかを定期的に評価することを推奨する。この評価の結果として、またはその他の事象が生じたために、補正が必要であることが証明された場合には、適切な補正処置が実施しなければならない。

C. 生物製剤およびバイオテクノロジー製品

1. 一般的考察

いくつかの生物製剤、およびバイオテクノロジーによって製造された研究用製品（病原微生物、芽胞形成微生物、トランスジェニック動植物、生ウイルスワクチンと遺伝子治療ベクターから作られる製品を含む）は、特別に封じ込めを考慮するのが妥当である。そのようなIND製品の製造に取りかかる前に、適切なFDAのセンター（製品および製品の製造責任をもつ施設の査察を行う部署）と早期に協議することが奨励される。

製造過程は、生物製剤およびバイオテクノロジー製品の正しい組成と安全性を確保するためにきわめて重要である。これらの製品においては、品質属性の変化を識別したり、観察された品質属性の変化が安全性に及ぼす影響を予測することは困難であるかもしれない。研究用医薬品についての知識や理解が限られており、その製品の包括的な製品特性が十分に得られない第I相試験においては特に困難であり、さらにその特性を明らかにすることが難しい製品にとってはなおさらである。従って、第I相試験を開始するには、必要に応じて比較可能なINDを再現性よく製造するために、その製造過程と適切な試験方法を正しく管理し文書化することが重要である。製造過程でのサンプル（例えば製剤原薬、製剤、中間体、中間材料）を保管しておくことにより、後で比較可能な生物製剤またはバイオテクノロジーによって製品とを比較分析するのに、重要な道筋を提供することが可能となる。

安全性に関連する機能（例えば、ウイルスの除去、ウイルス/毒素の弱毒化、低温殺菌）を備えた設備が意図されたとおりに機能していることを保証するために、適切な設備の認定と管理^{*28}が行われることを推奨する。特定の試験が、さらにこれらの機能を補足する役割を担う可能性もある。われわれは、ウイルス量、生物負荷量、細菌毒素の解毒、ウイルスの除去もしくは不活性化、および物質（例えば、抗生物質、化学薬品）の除去のような、安全性関連を目的とした試験が製造時に行われ、また適切な外来性病原体試験が確立されることを推奨する。

製造時に使用する環境を評価する際、生物製剤またはバイオテクノロジー製品が、その前に行われた研究や製造工程で残留している可能性のある（バクテリア、ウイルス、マイコプラズマ等といった）外来性病原体を含む生物学的物質による汚染をどれだけ受けやすいかを評価することは特に重要である。

*28 訳註：設備のパリテーションのことをさす。

2. 多品目を製造する施設

Ⅵ章B項における勧告に加えて、多品目を製造する施設は、外来性病原体によって起こる汚染を予防するためのクリーニング方法の手順と、またクリーニング後の試験手順を確立しておくことが推奨される。可能な限り専用の設備とディスプレイの物品（チューブ等）を使用することが推奨される。多品目を製造する場所では、交差汚染を防止するための手順を確立し、また生きたウイルスやベクターの加工が行われた場合などは特に、共有された設備や作業表面から、前に製造された物質が取り除かれたことを証明することが推奨される。

3. 遺伝子治療製剤および細胞治療製剤

研究用の遺伝子治療製剤や細胞治療製剤の製造様式は広く多様で特殊であるため、製造者は追加的な管理または特化した管理の妥当性を考慮すべきである。研究用の細胞治療製剤や遺伝子治療製剤は、本ガイダンスに従い製造されることが推奨されるが、われわれは、それらに必ずしも従うことが可能でないことを認識している。例えば、細胞製剤の中には、入手可能な材料の量が限られているため、最終細胞製剤の保存が不可能である場合もある。その場合、その製造方法を採用した根拠が、研究用製品に関する記録に含まれていることを推奨する。

4. 多バッチ製造者

本ガイダンスの対象となる生物製剤またはバイオテクノロジー製品は、第Ⅰ相試験において1人の被験者につき1バッチの割合で製造される場合もある（例えば、治療用ワクチン、細胞治療、遺伝子治療の場合など）。複数のバッチでの生産によって、従来の製品と比べて、製造情報および試験情報の量は加速度的に蓄積するであろう。また、適切な管理手順をもち、それを遵守することは重要である。そうすることによって、比較可能な製剤原薬および製剤の一貫した製造が可能になる。

同じ研究用製品のバッチを複数生産する場合には、製造責任者が定期的に内部工程をレビューし、文書化することを推奨する。また、そのようなレビューによって製造過程が管理され一貫性が保たれて、全体としての製品の品質管理が行われることを推奨する。このレビューは、日常的な製造業務の枠を越えて、製造と研究用医薬品の試験から得られたデータを含めて、作業手順、工程、および種々の情報を評価するために実施されることになる。このレビューに基づいて必要な修正や変更を行うことにより、作業手順や製造業務を管理することが可能となる。また、バッチごとに得られるデータによっても、製造責任者が経験と知識に基づいて決定していた承認基準がより確実、または洗練されたものとなり、その結果、より均一な研究用医薬品の製造が達成可能となる。

D. 無菌製剤／無菌処理製剤

研究用医薬品の無菌化には、特別な予防措置を考へることを推奨する。無菌処理の管理には十二分な注意を払うべきである。以下の要件に関して考慮することを推奨する：

- 層流式 (laminar flow) (例えば, 空気清浄度クラス100) 無菌ワークステーションで無菌操作を行う。ワークステーションとは, 例えば, 層流式作業台, バイオセーフティ・キャビネット, またはバリアアイソレータ・システムを含む。
- 適宜 (例えば, 無菌操作の前か, 同じ日に行う異なった操作の合間で) 無菌ワークステーション全体を消毒する。
- 層流式無菌ワークステーションの中の物品が, 気流を妨げていないことを確認する。
- 層流式フードでの作業中には頻繁に手袋を消毒するか, または取り変える。
- (例えば, 試験管ラック, および殺菌した注射器とフィルタの包装) といった未殺菌物品の表面は, それらを層流式フードに置く前に無菌の消毒液で消毒する。
- 適切な条件の下で殺菌の段階を経た後に, 薬剤もしくは成分材料の操作を行う
- 成分材料や中間材料, 最終製品の無菌性維持の目的で, すべての手順を文書化し, それを遵守する。
- 無菌検査 (例えば, アメリカ薬局方〈71〉参照) は, 検査物品が検査自体による干渉を受けないことが明確にされているものである必要がある。
- 微生物やエンドトキシンによる汚染を防止するように設計された成分材料を用いて無菌操作を行い, 微生物汚染を防止すること。
- 無菌操作を行う作業員に無菌操作の教育訓練を行う。
- 滅菌作業に用いられる設備は使用に値するものである必要があり, 適切な較正を行っている, あるいは保守管理記録をつけていることなどが必要。
- 無菌成分材料やディスポーザブルの設備 (例えば, フィルター, バッグ, 容器) の使用を支援するための文書を, 滅菌保証分析書 (COA), または滅菌方法が検証 (バリデート) されていることを示す証明書 の形で作成しておく。
- QC 部門または QC 担当者による最終製品の出荷の承認の際に, 無菌性を保つ手順や予防措置に従ったことを示す製造記録が適切にレビューされていることを確認すること。
- 最終製品の出荷承認は, 無菌検査による条件に適した結果が出るまで行わない。(例えば, 放射性医薬品や細胞製剤のように) 貯蔵寿命の短い製品は, 無菌テストの結果が出る前に他のそれに相当する類似の試験の結果 (例えば, バブルポイントフィルター完全性試験による除菌判定, 細胞

製剤のグラム染色または他の迅速な微生物検出試験における陰性とエンドトキシン判定試験における陰性)に基づいて、出荷承認しなければならない場合もあることを、われわれは理解している。無菌テストや他の関連試験の結果が陽性だった場合には、汚染の原因を確定するための調査が行われることを、原因が同定された場合には、それに続く是正措置が取られることを推奨する。

* * *

用語集

承認基準 (Acceptance Criteria)：製剤原薬や製剤，またはその他の製造段階での材料が承認されるために満たさなければならない試験結果の数的な限界や範囲，または他の適当な尺度

活性薬剤成分 (Active Pharmaceutical Ingredient (API)) (または製剤原薬 (Drug Substance))：(医用) 製剤の製造に使用することを目的とした薬物や，薬物の混合物で，薬剤の製造に使用された場合の製剤の活性成分になるものすべてを指す。そのような薬物は，診断，治療，緩和，処置または疾患の予防において，薬理活性または，その他の直接的効果を与えること，もしくは身体の構造や機能に影響を与えることを目的とするものである。

バッチ (Batch)：同一サイクルの製造期間に一つの製造指図書に従って製造され，一定の制限内で均一な性状と品質を持つと考えられる，一定量の薬剤もしくは他の物質

成分材料 (Component)：製剤の製造において使用しようとするすべての成分で，製剤において目に見えない成分も含む

汚染 (Contamination)：製造・サンプリング・梱包や再梱包・保管・輸送の過程における，未加工の原料，中間材料，IND 製品の内部あるいは表面への化学的，微生物学的性質をもつ不純物の好ましからざる混入

交差汚染 (Cross-Contamination)：他の材料もしくは製品による材料，IND 製品への汚染

製剤 (Drug Product)：必ずというわけではないが，一般には不活性成分と共に活性成分を含む薬の最終投与形態 (例えば錠剤，カプセル，溶液)。この用語はさらに，活性成分を含まず，プラセボとして使用する目的で作られた剤形をも含む。

中間材料 (In-process material)：加工，配合，混合，または化学反応により派生したもので，製剤準備のために製造され使用されるすべての材料

研究用医薬品 (Investigational new drug (IND) product)：臨床試験で使用される新薬または生物製剤。この用語は診断目的のために in vitro で使用される生物製剤を含む*²⁹。

マイクロドーズ試験 (Microdose studies)：in vitro や in vivo において予め得られた薬力学的データに基づいて当該薬物が薬理作用を持つと計算された量の 1/100 未満の量 (一般的に数 μg か，それ以下の投与量) で，最大投与量は 100 μg 以下を被験者に単回投与するという試験。

*²⁹ 訳註：「臨床研究新薬」，あるいは「治験薬」と訳されることもある。