

# 産業界のためのガイダンス 第 I 相研究新薬のためのCGMP\*

## Guidance for Industry CGMP for Phase 1 Investigational Drugs

米国保健福祉省  
食品医薬品局 (FDA)  
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)  
規制事業部 (ORA)

2008年7月  
CGMP

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

July 2008  
CGMP

訳 西川 昭子<sup>1)</sup> 村山 敏典<sup>2)</sup> 前川 平<sup>3)</sup>

---

1) 助先端医療振興財団臨床研究情報センター研究事業 2) 京都大学医学部附属病院探索医療臨床部  
3) 京都大学医学部附属病院分子細胞治療センター

\* 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。

# 産業界のためのガイダンス

## 第 I 相研究新薬のためのCGMP

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) 800-835-4709 or 301-827-1800*

米国保健福祉省  
食品医薬品局 (FDA)  
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)  
規制事業部 (ORA)

2008年7月  
CGMP

## 目 次

I. 序 .....	260
II. 背景 .....	261
A. 法令と規制の要求事項 .....	261
B. ガイダンス .....	262
III. 適用範囲 .....	262
IV. 法令遵守のための一般的なガイダンス .....	263
V. 第 I 相研究新薬に対して勧告されたCGMP .....	264
A. 作業員 .....	265
B. 品質管理機能 .....	265
C. 施設および設備 .....	265
D. 成分材料, 容器および梱包の管理 .....	266
E. 製造と記録 .....	266
F. 試験室による管理 .....	267
1. 試験 .....	267
2. 安定性 .....	267
G. 梱包, ラベル添付, および配給 .....	267
H. 記録保管 .....	268
VI. 特殊な製造状況 .....	268
A. (多品目を製造する) 施設 .....	268
B. 生物製剤およびバイオテクノロジー製品 .....	268
1. 一般的考察 .....	268
2. 外来性病原体管理 .....	269
3. 遺伝子治療製剤および細胞治療製剤 .....	269
C. 無菌製剤/無菌処理製剤 .....	270
用語集 .....	272
参考文献 .....	273

## 拘束力のない勧告を含む

# 産業界のためのガイダンス

## 第 I 相研究新薬のための CGMP<sup>1</sup>

本ガイダンスは、本トピックに関する現在の食品医薬品局 (FDA) の考えを表している。これは、いかなる人に対しても、または、関しても、いかなる権限も生じさせることはないし、または与えることもなく、FDA または一般市民を拘束するようなこともない。本ガイダンスに代わるアプローチが適用される法令と規制の要求事項を満たす場合には、そのアプローチが使用される可能性がある。代替的アプローチの議論が必要な場合、本ガイダンスの遂行に責任がある FDA の職員に連絡されたい。適当な FDA スタッフが見つからない場合は、本ガイダンスの Title ページに記載されている電話番号に連絡されたい。

### I. 序

本ガイダンスは、第 I 相臨床試験で使用されるほとんどの研究新薬 (IND) の製造における食品医薬品化粧品法 (Food, Drug, and Cosmetic Act: FD&C 法) の 501 (a) (2) (B) の下で要求される、CGMP (current good manufacturing practice, 現在の医薬品製造基準) を適用する際の支援を目的とするものである。<sup>2</sup> これらの薬剤 (第 I 相研究新薬と呼ばれる) は、生物製剤を含めて、連邦規則集 (CFR) 第 21 条第 210.2 (c) の下の 21 CFR part 211 を遵守することが除外されている。

第 I 相臨床試験では、初めて被験者に研究新薬が導入されるため、適切な CGMP は被験者の安全性を保証する助けとなる。本ガイダンスでは、CGMP の一部として、第 I 相研究新薬の製造に対する品質管理 (QC) 原則 (すなわち、有効な科学的方法論に基づく CGMP を理解し実行する) が適用されるが、これは被験者を守り続けるととも

に、第 I 相臨床試験に対してより適切な CGMP に基づく作業を助成し、第 I 相研究新薬の品質を改善し、ヒトでの臨床試験の開始を促進する。

本ガイダンスは、本ガイダンスで述べるような第 I 相研究新薬の製造のための、「(ヒトと動物の) 研究新薬の準備」という表題の 1991 年に発行されたガイダンス (1991 年のガイダンスと呼ばれる) (Ref. 1) に取って代わるであろう (第 III 章を参照されたい)。しかしながら、1991 年のガイダンスは、いまだ第 II 相および第 III 相の臨床試験で使用される研究新薬 (ヒトと動物) の製造には適用される。

本ガイダンスは、2006 年 1 月の「INDs—第 I 相試験における CGMP に準拠したアプローチ」という表題のガイダンス草案を完成させたものであり、第 I 相臨床試験での使用のために製造される特定の探索的製品 (Ref. 2) を含めて、21 CFR part 211 は、もはやほとんどの研究用製品には適用されない (第 III 章を参照されたい) ことを規定する最終規則とともに公布されている。当局は、

<sup>1</sup> 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。

<sup>2</sup> 21 CFR 312.21 (a) を参照されたい。

FD&C法の § 501 (a) (2) (B) を遵守するために、本ガイダンスで概説されるアプローチを使用することを推奨する。

本ガイダンスを含めたFDAのガイダンス文書は、法的に強制できるような実施責任を規定するものではない。その代わり、特定の規定、または法的要求事項が引用されない限り、ガイダンスはあるトピックに関する現在の当局の考えについて説明するもので、単に勧告としてのみ見なされるべきである。当局のガイダンス中の*should*という言葉の使用は、何かが提案されている、または勧告されていると言う意味であって、必須であるという意味ではない。

## II. 背景

### A. 法令と規制の要求事項

FD&C法 (21 U.S.C.351 (a) (2) (B)) の501 (a) (2) (B) 項では、以下のようにIND製品を含む薬剤は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法令に記された要求を満たし、それが保持しているとされ、そのように示されている、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に適合しない場合や、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。」

製造者がCGMPに従わなければならないという法的要求事項に基づいて、FDAは、薬剤および生物製剤のためのCGMP規制について公布した (21 CFR part 210および211を参照されたい)。FDAは、この規制があらゆる種類の医薬品の製造に適

用される<sup>3</sup>ことを公布時点で言及しているが、その序文で、FDAは、臨床試験で使用される薬剤を管理する追加的な規制の提案を考えていることを示した。

FD&C法の § 501 (a) (2) (B) を実施する part 211における要求事項は、大規模で反復的な商業的バッチ生産によって通常特徴づけられる製品の市場生産に向けられたもの (例えば、製造過程 (§ 211.110 (a))、および倉庫保管 (§ 211.142)) の検証に取り組む規制など) であったため、それらは第 I 相臨床試験に対して使用されるほとんどの研究用医薬品の製造には適切ではないかもしれない。

FD&C法の505 (i) 項 (21 U.S.C. 355 (i)) では、「医薬品の安全性と有効性に関して調査するために、科学的な訓練と経験によって資格が与えられた専門家による試験段階での使用にのみ意図された薬剤」の505項の実施の免除に対する規制を公布するように保健福祉省長官に指示されている。この法定の権限に基づいて、特にFDAは、臨床試験に登録される被験者を保護するために、IND製品を管理する規制を公布した。例えば、part 312 (21 CFR part 312) において、スポンサーは、IND申請書の一部として薬剤や生物製剤に関する化学的性質、製法および品質管理 (chemistry, manufacturing, and control : CMC) 情報を提出しなければならない (§ 312.23 (a) (7)) (Ref. 1から6)。FDAは、臨床試験に使用される第 I 相研究新薬が、試験の継続を許容するのに十分安全であるか否かを判断するために、提出されたINDを審査する。この判断は一部、その研究用製品には、IND申請書類に記述されている同一性、強度、品質、純度、および主張されている効力が担保されている否かに基づいている。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

<sup>3</sup> 1978年、CGMPの序文、コメント#49。「コミッショナーは、211.1で述べられているように、CGMP規制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記録され管理されることが望ましい。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。」

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、FDAは査察の実施を選択することもできる。最終的に、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、FDAは、そのような措置のいずれかを取ることもできる。

## B. ガイダンス

(1992年に再版された)1991年のガイダンスでは、例えば規模の小さい、または実験室規模の研究用製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、製造管理に関して適切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、そのことに関しても、1991年のガイダンスでは十分に言及されていなかった。

本ガイダンスは、製造者が第I相臨床試験の開発段階に適した製造管理を実施するために使用する可能性のあるアプローチについて記述する。本ガイダンスで記述されている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製造管理とその程度は、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世紀イニシアチブ<sup>4</sup>としてFDA当局が定めたCGMP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製造管理

方法を実行することが期待される。<sup>5</sup>

1991年のガイダンスは、第II相と第III相の臨床試験期間での使用のためのIND研究用医薬の製造(Ref. 1)、および除外対象になっていない第I相研究新薬の製造に対して該当し続けることになるであろう。第II相、第III相の製造については、これまで通り210章と211章の該当部分が適用される。

## III. 適用範囲

本ガイダンスは、FD&C法の501(a)(2)(B)項のCGMP要求事項に制約され、21 CFR 210.2(c)の実施により、21 CFR part 211のCGMP規制の遵守からは除外される、第I相試験開発期間中のヒトを対象とした使用が目的の、(プラセボとして使用する目的で作られた剤形をも含めた)研究新薬と生物製剤に適用される。これらは以下のものを含むが、これらに限定されているわけではない。

- 研究用組み換え型および非組み換え型治療薬
- ワクチン製品
- アレルギー誘発性製品
- *In vivo* 診断薬
- 血漿製剤
- 血液および血液成分<sup>6</sup>
- 遺伝子治療製剤
- (異種移植製品を含む)体細胞治療製剤

通常、第I相臨床試験(21 CFR 312.21(a))は、特定の薬剤や生物製剤がさらなる開発に耐えるか、実現可能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

<sup>4</sup> <http://www.fda.gov/cder/gmp/21stcenturysummary.htm>. を参照されたい。

<sup>5</sup> 当局は、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の要求事項を満たすことに関して、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制を公布することを考慮している。

<sup>6</sup> INDが血液または血液成分に対して要求される場合、状況を判断するために、われわれはCBERの血液研究・審査課と協議することを推奨する。輸血およびさらなる製造が意図されている血液および血液成分の製造者はさらに、21 CFR第600章から660章までの適用規制を遵守しなければならない。

イダンスは第 I 相研究新薬に適用される。さらに、研究用医薬品が既に IND のスポンサーによって第 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 21 CFR part 211 (21 CFR 211.1) に従わなければならない。21 CFR 210.2 (c) を参照されたい。

本ガイダンスは、以下の第 I 相試験製品に適用されることはない。

- 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
- FD&C 法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 相臨床試験のために製造された研究用製品<sup>7</sup>
- すでに第 I 相臨床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)
- FD&C 法の § 501 (a) (2) (C) および/または 21 CFR part 212 が最終決定されれば、この規則の新しい PET CGMP の対象となる、陽電子放射型断層撮影 (PET) 用の薬剤

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、製造のいかなる側面に関与する IND スポンサーとも同様に、契約者および他の特化されたサービス提供者も含めて、第 I 相研究新薬のすべての製造者に適用される。

本ガイダンスは、第 I 相試験の IND 申請時に提出され、審査される CMC に関する情報について述べられた別の FDA ガイダンス文書と合わせて

使用することを推奨する (Ref. 1 から 6)。多くの場合この開発段階では、活性成分と第 I 相研究新薬の製造は、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 または製剤原薬ともいう) の製造者もまた、FD&C 法の § 501 (a) (2) (B) に求められている CGMP に従わなければならない。一部の IND 製品における新しい API 製造にむけた、CGMP に関する限られたガイダンスも利用可能である (Ref. 3)。API の製造者は、臨床開発段階に適した CGMP を実施し、第 I 相研究新薬において使用される API の製造にむけた本ガイダンスにおいて記述された勧告を斟酌すべきである。

#### IV. 法令遵守のための一般的なガイダンス

本ガイダンスは、第 I 相研究新薬の製造者が、FD&C 法の § 501 (a) (2) (B) の下で CGMP のための法的要求事項の遵守のために使用することができる勧告を提供する。製造者はまた、本ガイダンスにおけるアプローチと勧告を補足する CGMP に関する追加的で詳細な情報に対して、文献や技術告示などの他の情報資源を参考にする必要がある。

製品開発の過程では、第 I 相研究新薬の品質・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 QC 手順を用い、適切な CGMP に従うことで、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 IND 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 相研究新薬の製造期間中における CGMP 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および製造環境

<sup>7</sup> 試験規模または投与期間にかかわらず、このような薬剤の製造では、今後いずれの第 I 相臨床試験でも使用される薬剤にとって適切な 21 CFR part 211 の項を遵守しなければならない。

- (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、本ガイドラ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。第I相研究新薬が安全性、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、製造管理は、製造業者の責任の下で準備し使用される必要がある。第I相研究新薬の製造者は、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るべきである。

適切なCGMPを適用する際、特に、第I相研究新薬が、製造に対して明確にまたは単独に設計されていない研究施設で製造される場合、われわれは、第I相研究新薬の品質に悪影響を及ぼすかもしれない製造環境による、障害と関連のある危険性を製造者が慎重に考慮することを推奨する。例えば、特に重要なことは、以前または同時進行の研究または生産活動から生じるかもしれない他の物質(例えば、化学薬品、生物製剤、外来性病原体)による汚染または交差汚染を第I相研究新薬が受けるという問題である。

われわれは、第I相研究新薬のために適切な製造環境を設けるのに、以下の段階を踏むことを推奨する。

- 潜在的な障害を特定するための、製造環境(すなわち、製品環境、設備、処理、作業員、材料)の包括的で系統的な評価
- 第I相研究新薬の品質の保護に対する、潜在的な障害を排除または緩和するための製造前および製造期間中の適切な作業

研究室を含むいずれの製造環境も、第I相研究新薬を製造するのに必要な特定の業務に対して適切に装備され管理された適正な作業領域を備えている必要がある。製品および必要な製造業務の多様性を考慮すると、あらゆる環境が、検討中の特定の第I相研究新薬の製造に対して許容可能であるというわけではない。これらの状況では、より適当な施設を使用する必要がある。

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、

- ディスポーザブルの設備や製造補助装置の使用により、清掃の負担や汚染の可能性を軽減することができる。
- 市販用の包装済みの材料(例えば、注射用水(Water For Injection, (WFI) や、滅菌済み容器や梱包を使うことによって、付加的な設備や既存設備のCGMP管理を示す手順を省略することができる。
- (例えば、処理過程で第I相研究新薬が環境にさらされない) 閉鎖系の処理設備を使うことで、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。
- 委託または共有のCGMP製造施設や研究室(専門的な部局を含む)を使用する。例えば、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。

CGMPの下で、スポンサーまたは製造者が、第I相研究新薬製造の一部またはすべてを実行するために、別の関係者と委託契約を開始する場合、スポンサーまたは製造者、および契約者はともに、第I相研究新薬がCGMPを遵守して製造されていることを保証することに責任がある。この保証は、一部、有効な品質管理機能を備えることによって達成される(V. B.の項を参照されたい)。われわれは、製造者またはスポンサーが、有効な品質管理機能が整備されることを確実にするために、契約者を評価することを推奨する。

## V. 第I相研究新薬に対して 勧告されたCGMP

FD&C法 (§ 501 (a) (2) (B)) に従えば、CGMPは、第I相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。製造者は、科学的な品質管理の原則に従っ



ている製造環境に対して特定された障害に基づいて、製造管理を確立する必要がある。以下の製造管理は、第 I 相研究新薬の製造およびある特定の製造状況に適用されている。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 CGMP 管理を導入できるように柔軟性をもたせている。

## A. 作業員

すべての作業員には、各個人が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、作業員は第 I 相研究新薬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、本ガイダンスで記述されてい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。

## B. 品質管理機能

すべての製造者は、QC 機能<sup>8</sup>に対して、その役割および責任を記述した文書化された計画を確立する必要がある。例えば、文書化された計画には、最低限以下に挙げる機能を明記すべきである。

- 第 I 相研究新薬製造中に使用される様々な材料（容器、梱包、中間材料、原材料、包装素材、ラベル等）が、定められた品質基準適合を保証する調査に対する責任。
- 製造手順、試験手順、承認基準の評価と承認に対する責任。
- 第 I 相研究新薬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。
- 該当する場合、製造中に生じた、あるいは

出荷後クレームとして受けた予期せぬ結果や過誤の調査、および是正処置の開始に対する責任。

品質は製造に関わるすべての作業員の責任であるが、われわれは、特に第 I 相研究新薬バッチの連続的なレビューおよび出荷に対して、製造責任とは関係なく QC 機能を実行するよう個人を割り当てることを推奨する。

しかしながら、組織の規模や構造によっては、ごく限られた状況下で、すべての QC 機能が製造を行っている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、製造業務と各バッチに対する出荷の合否判定を含む QC 機能とが、同一人物によりなされるといったことが必要であるかもしれない。しかしながら、このような状況下では、製造業務に関わらない別の適切な人物に、製造記録および他の QC 作業の付加的、定期的な評価を行う権限を与えることを強く推奨する。

通常、市場生産で専門の QC の作業員によって実行されるこのような試験の作業が、第 I 相試験の製造作業員によって実行される場合、試験環境を汚染したり試験結果に悪影響を与えることがないように、適正な管理（例えば、試験と製造の分離など）が整備されている必要がある。

## C. 施設および設備

第 I 相研究新薬を製造するために用いられる施設はすべて、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るべきである：

各施設は、以下に述べるような作業場所と設備を提供すべきである：

- 十分なスペース、清潔な環境、適切な建造物
- 適切な照明、換気、暖房設備
- 適切な冷房、配管、洗浄、衛生設備
- その場所で実行される作業に、適切な空気

<sup>8</sup> 製造者によっては、本ガイダンスで記述されている品質管理機能は、品質管理および品質保証グループの間で割当てられ、より包括的な品質体系に統合される可能性がある。

清浄度のクラスを維持するための適切な設備。例えば、第 I 相研究新薬の汚染、交差汚染を防止するための適切な空気処理システム（層流式フード等）

- 第 I 相研究新薬を汚染せず、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、製造記録にその記録を残すことを推奨する。また、無菌処理を伴う第 I 相研究新薬については、「無菌製剤または無菌処理製剤」（VI. C.の項を参照されたい）の条項に従うことを推奨する。

施設において手順を管理することが、秩序正しい製造を促進し、製品汚染や交差汚染、取り違えを防止するのに役立つ（VI. A.項を参照されたい）。

#### D. 成分材料、容器および梱包の管理

第 I 相研究新薬の製造段階で使用される材料（例えば、成分材料、容器、梱包）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。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。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。

製造者は、各バッチの製造で使用される納品書から、第 I 相研究新薬の製造で使用されるすべての材料を特定し追跡できるようにしておく必要がある。また、すべての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。最低限、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、材料のロット番号、保管状態、使用期限がある。

製造者は、それぞれの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。第 I 相研究新薬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第 I 相研究新薬での使用経験に基づくべきである。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（Ref. 1から6を参照されたい）。

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、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保することを推奨する。特定の材料（ヒト由来、動物由来の材料）に対する書類には、それらの供給源に関するしかるべき情報、もしくは外来性病原体に関するしかるべき検査結果が含まれるべきである。材料に対する書類が特定の属性に対して不十分である場合には、その材料の不十分であった特定の属性に関して試験検査することが望ましい。API（または製剤原薬）の各バッチに対しては、検証的同一性試験を行うことを強く推奨する。

#### E. 製造と記録

第 I 相研究新薬の製造は、以下の記録を規定する条項を含む製造および工程管理手順書に従って行うことを推奨する。

- 使用される材料や設備、操作手順、および製造期間中に出くわすいづれの問題をも詳細に記した製造データ。製造者は、製造過程を忠実に再現することのできる記録を保有することを推奨する。また1バッチでも、第 I 相研究新薬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工程の変更記録と、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第 I 相研究新薬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、成分材料、および容器梱包の管理を推奨する (VI. C.の項を参照されたい)。

## F. 試験室による管理

### 1. 試験

製造過程のなかで行われる検体検査 (例えば、成分材料、中間材料、包装、製剤の試験検査) 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、特定の目的ごとに適切で信頼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。また、各手順書におけるすべての試験結果、手順、および変更点についての記録を保持することを推奨する。

第 I 相研究新薬の同一性、強度、効力、純度、品質の定義を含む品質の属性を評価する検体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、いくつかの第 I 相研究新薬の属性については、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。

われわれは試験室の設備が、検査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の確認を行うことを推奨する。

さらに、第 I 相研究新薬の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。われわ

れは、APIと臨床試験で使用される容器に入った第 I 相研究新薬の両方を保管管理することを推奨する。可能であれば、後日必要となったときに、追加的な試験または検査を行うのに十分な量 (例えば、発熱性と無菌性のための試験は除外して、出荷検査を行うのに必要な量の2倍量) のサンプルを保管することを推奨する。サンプルは臨床試験終了後または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。

### 2. 安定性

われわれは、臨床試験の期間中を通じて (つまり、製造日から最後に投与を行った日まで)、第 I 相研究新薬の安定性と品質をモニタリングするために、第 I 相研究新薬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。<sup>9</sup>

## G. 梱包、ラベル添付、および配給

第 I 相研究新薬は、保管、取扱い、輸送の間に変性、汚染、損傷がないよう適切に梱包しなければならない。また、梱包、ラベルの添付と配給作業のための文書化された手順が確立されている必要がある。われわれは、特に、(例えば、プラセボ、盲検化試験、異なる強度の薬物の使用のような) 取り違えの可能性が多く考えられる状況で、効果的な管理を実現するために、適切な措置 (例えば、製品の分離、ラベルの照合、第二の人物による検証作業、検証的検査、QCのレビュー) を取ることを推奨する。

第 I 相臨床試験に関する限り、「配給」という言葉は、本ガイダンスの対象となる第 I 相研究新薬が、臨床研究者にまで輸送されることを含んでいる。製品の品質保持を保証するために、第 I 相研究新薬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。第 I 相研

<sup>9</sup> IND規制では、計画された研究期間を通じて製剤の安全性を保証するのに十分な情報を要求している (21 CFR 312.23 (a) (7) (iv) (b) を参照されたい)。

究新薬の各バッチの配給記録により、追跡調査ができ、必要に応じて第 I 相研究新薬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 (a)).<sup>10</sup>

## H. 記録保管

前の項でも示されているように、製造者は製造工程の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。これは以下の要項を含むが、これらに限定されているわけではない

- 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
- (V. B.の項で定義されているような) 品質管理項目
- 成分材料の記録
- 逸脱およびその調査
- クレーム

§ 312.57 (c) 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。

## VI. 特殊な製造状況

### A. (多品目を製造する) 施設

どの時点においても、ある第 I 相研究新薬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、他の研究用製品の製造あるいは製品の検査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。

管理手順の例として、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が挙げられる。そして、実施された管理手順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。この評価やその他の事象により、是正の必要性が明らかになった場合には、適切な是正処置が実施されなければならない。

### B. 生物製剤およびバイオテクノロジー製品

#### 1. 一般的考察

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、品質、および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。第 I 相研究新薬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 相臨床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、必要に応じて比較可能な第 I 相研究新薬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入念に管理し記録することが重要である。製造過程でのサンプル (例えば、API または製剤原薬、中間材料、第 I 相研究新薬) を適切に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。

<sup>10</sup> 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 (21 CFR 312.57 を参照されたい)。

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）を備えた設備が極めて高い保証に基づいて機能していることを保証するために、適切な製造設備と製造管理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。製造時に、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、および残留物質（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適切に行われることを推奨する（VI. B. 2項参照のこと）。

## 2. 外来性病原体管理

生物製剤またはバイオテクノロジー製品の第I相研究新薬の製造環境を評価する際、その前に行われた研究や製造過程で残留している可能性のある（細菌、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環境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。

病原微生物、芽胞形成性微生物、トランスジェニック動物と植物、生ウイルスワクチン、および遺伝子治療ベクター由来製品を含む、生物製剤およびバイオテクノロジー製品の第I相研究新薬では、追加的な封じ込め問題についての配慮が必要となる場合がある。われわれは、製造に従事する前に、FDA内の適切なセンターとこのような封じ込め問題（すなわち、製品と製品に対する責任のある能力集団）について議論することを奨励する。

VI. A. 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し発見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。このために、可能な限り専用の設備とディスポーザブルの物品（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。第I相試験用の細胞治療製剤や遺伝子治療製剤は、本ガイダンスの勧告に従い製造されることが推奨されるが、われわれは、その勧告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。そのため、われわれは、第I相研究新薬に関する記録の中で、本ガイダンスにおける勧告に対する追加的な管理または代替的アプローチを採用する正当と思われる理由を含むことを推奨する。

研究用の遺伝子および細胞治療製剤は、第I相臨床試験において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、遺伝子ベクター組み換え自家細胞製剤、自家細胞製剤の場合など）。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。製造方法および試験方法は、これらの製品に対して新規のこともあるので、製品の安全性および品質を保証するためには、製造時の工程をモニタリングすることが重要である。

同じ第I相研究新薬のバッチを複数生産する場合には、製造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、このようなレビューによって製造過程が全体としての製品の品質管理を保証するのに最適か否かが評価されることを推奨する。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。

### C. 無菌製剤／無菌処理製剤

製品の無菌化が被験者の安全性の重大な要素であるため、無菌化が意図される第 I 相研究新薬に対しては特別な注意を払う必要がある。また、無菌性の第 I 相研究新薬を保証するために、無菌処理の適切な管理の実行について、徹底的に考慮する必要がある。無菌処理を使用する場合、無菌処理に関してFDAが発行したガイダンスは良い参考文献である (Ref. 7)。特定の製造管理は、以下のものを含む。

- Class A, ISO 5 に適合する層流の下で、無菌ワークステーション (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) で無菌操作を行う。無菌製剤および材料のあらゆる操作が、無菌状態で実行される必要がある。
- 無菌処理／管理および製造環境で無菌性の薬剤を製造が可能であることを示すために、細菌増殖培地を使用した処理シミュレーションを実行する。
- 適切な微生物学的管理を保証するために、処理期間中無菌ワークステーションの環境モニタリングを行う。このような場合、細菌培地の設置または活性空気モニタリングによる微生物のモニタリングを含むことがある。
- 操作の性質に対して、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間で) 無菌ワークステーション全体を消毒する。
- 適切なワークステーションの設置および配置 (例えば、適切な気流を確保するために十分に分けられたワークステーション) を確認し、層流式無菌ワークステーションの中の物品が、一方向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、または取り替える。
- (例えば、試験管ラック、および殺菌した注射器とフィルターの包装) 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。
- 成分材料や中間材料、最終の第 I 相研究新薬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。
- 検査物品が無菌検査 (例えば、アメリカ薬局方〈71〉) 自体による干渉を受けないことを明確にする。
- 微生物やエンドトキシンによる汚染を防止するため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。
- 設備が、(例えば、オートクレーブ、乾熱器による) 滅菌目的の使用に適していることを検証し、滅菌作業のサイクルをモニタリングするのに使用される温度計プローブの適切な較正を行い、適切かつ適格な生物学的指標を使用し、保守およびサイクル運転ログ記録をつける。
- 無菌成分材料やディスポーザブルの器具 (例えば、フィルター、バッグ、容器／栓) に対する滅菌方法が適切であることを示し、無菌成分材料および器具の適切な使用および保管寿命を支援する文書を作成する。
- QC 部門または指定された個人による最終的な第 I 相研究新薬の出荷の際に、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。
- 最終的な第 I 相研究新薬の出荷は、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) 貯蔵寿命の短い第 I 相研究新薬は、無菌テストの結果が出る前に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、細胞製剤においては、製造過程の試験結果および最終製品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結果と、エンドトキシン判定試験における陰性結果)に基づいて、出荷承認しなければならぬ場合もあることを、われわれは理

解している。無菌検査の結果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、必要となった場合には、それに続く是正措置が取られることを推奨する。また、適切な措置が取れるように、関連する臨床試験の責任者に通知することも推奨する。

## 用語集

**承認基準 (Acceptance Criteria)** とは、製剤原薬や製剤、または製造段階での材料の承認を決定するために必要な検査結果の数的な限界や範囲、または他の適当な尺度のことを意味する。

**活性薬剤成分 (Active Pharmaceutical Ingredient (API) または製剤原薬 (drug substance))** とは、(医)薬品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薬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、疾患の診断、治療、緩和、処置または予防において、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)** とは、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のことを意味する。

**成分材料 (Component)** とは、製剤の製造において使用しようとするすべての成分で、製剤に含まれない成分も含む。

**汚染 (Contamination)** とは、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、第 I 相研究新薬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、あるいは外来性物質の好ましからざる混入のことをさす。

**交差汚染 (Cross-Contamination)** とは、他の材料もしくは製品による材料、IND 製品への汚染のことをさす。

**製剤 (Drug Product)** とは、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剤の最終剤形 (例えば錠剤、カプセル、溶

液) のことをさす。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)** とは、加工、配合、混合、または化学反応により派生したもので、第 I 相研究新薬の調整のために製造され使用されるすべての材料をさす。

**第 I 相研究新薬 (Phase I investigational drug)** とは、第 I 相臨床試験で使用される新薬または新規生物製剤のことをさす。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。

**多品目 (Multiproduct)** とは、2種類以上の承認された製品、認可された商品、IND 医薬品のこと、または異なる処理のことをさす。

**製造 (Manufacture, Production)** とは、材料の受け取りから配給まで第 I 相研究新薬の調整に含まれるすべての作業。加工、保管、梱包、ラベル添付、試験検査、品質管理も含む。

**製造者 (Manufacturer)** とは、第 I 相研究新薬の製造に責任があり、いずれの局面にも、関与している者のことをさす。

**管理手順 (Procedural control)** とは、汚染を防ぐ、または最小限にするような方法で実行される製造手順をさす。

**仕様 (specification)** とは、検査リスト、分析手順の出典、妥当な承認基準その他の検査基準のことをさす。これは、製剤原薬や製剤が、目的とされた使用において許容可能と見なされるために満たす必要がある一連の基準を明確にする。「仕様を満たす」とは、物質がそこに挙げられた分析手順に従って試験された際、挙げられた承認基準に合致することを意味している。

**スポンサー (Sponsor)** とは、臨床試験に対し責任を負い、これを主導する者のことをさす。



## 参 考 文 献

1. FDA guidance on the “Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal)” 1991 (reprinted November 1992).
2. FDA “Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers: Exploratory IND Studies.”
3. FDA “Guidance for Industry: Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients,” Section 19.
4. FDA “Guidance for Industry: Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products.”
5. FDA “Draft Guidance for Industry: Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs),” August 2003.
6. FDA “Draft Guidance for FDA Review Staff and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs),” November 2004.
7. FDA “Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practices.”