治験薬GMPに基づいた臨床試験用院内無菌製剤室の 設置と適合性評価

岡真千子, 米澤 淳, 豊国秀昭, 乾 賢一, 桂 敏也*

京都大学医学部附属病院薬剤部

Establishment and Suitability Evaluation of Manufacturing Facility for Investigational Sterile Drug Formulations Based on GMP for Investigational New Drugs

Machiko Oka, Atsushi Yonezawa, Hideaki Toyokuni, Ken-ichi Inui and Toshiya Katsura*

Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital

[Received December 2, 2011]
[Accepted April 27, 2012]

Translational research is important for applying the outcomes of basic researches to practical medical treatments. In exploratory clinical trials in the early-phase for an innovative therapy, researchers should often manufacture investigational agents by themselves. To supply investigational agents with safety and high quality in clinical studies, appropriate production management and quality control are essential. In the Department of Pharmacy of Kyoto University Hospital, a manufacturing facility for sterile drugs was established, independent of existing manufacturing facilities. Fifteen manuals about the production management and quality control were enacted. Staff organization based on the enacted manuals was also designated. The facility, manuals and staff organization were evaluated according to good manufacturing practice (GMP) for investigational new drugs (INDs). They were revealed to conform to GMP for INDs except for some clauses. Furthermore, the management of microparticles and microorganisms in the sterile room, referring to the Japanese Pharmacopeia, was determined, and the cleanness was evaluated. A manufacturing facility complying with GMP for INDs was established for supplying high-quality sterile drugs in clinical studies. These achievements can contribute to the safety of patients and reliability in clinical studies.

Key words — translational research, sterile drugs, manual, Japanese Pharmacopeia, quality control

緒 言

我が国のライフサイエンス分野の基礎研究成果は国際的にも高い評価を受けている。しかしながら、臨床研究への橋渡しを支援する体制の基盤が十分整備されていないため、基礎研究成果が医療・製薬等の臨床現場に届いておらず、国民に成果が還元されていないと指摘されている (<http://www.tr.mext.go.jp/outline/index.html>)。第3期科学技術基本計画に基づき、平成19年度より基礎研究成果を効率的に臨床へ橋渡しするための基盤整備を目的とした文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムが開始された (<http://www.tr.mext.go.jp/>)。

医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究成果を効率的に開発し実用化するためには、シーズの開発戦略策定や、薬事法に基づく試験薬製造のような橋渡し研究の支援を行う機関を整備し、トランスレーショナルリサーチを推進していくことが重要であると考えられる。京都大学医学部附属病院は、文部科学省橋渡し研究推進プログラムの橋渡し研究支援推進機関として採択され、創薬・新規医療開発のアカデミア拠点形成を目指している。

基礎研究成果を基に臨床研究を実施するにあたり、試験薬（臨床試験を行う際に使用する薬剤）の供給は障壁の1つとなる。特に、細胞製剤を始

* 京都府京都市左京区聖護院川原町54

めとする革新的な試験薬を用いる場合、研究者が自ら製造する必要がある。治験を実施する際に製薬企業等で製造される治験薬の製造管理、品質管理については、「治験薬の製造管理、品質管理に関する基準（治験薬 GMP）」が定められている¹⁾。他方、試験薬を院内で製造する場合の製造管理、品質管理については明確な基準はない。しかし、被験者の安全と試験結果の信頼性を確保するためには、適切な製造管理、品質管理の下で製造された高品質な試験薬が必要である。平成 20 年 7 月 9 日に治験薬 GMP が改正され、マイクロドーズ臨床試験を含めた早期探索的臨床試験など、開発早期に用いる試験薬（治験薬）についても治験薬 GMP が適用されることとなった¹⁾。試験薬を院内で製造する場合にも、被験者の保護、臨床試験の信頼性確保の観点から考えると、治験薬 GMP レベルでの品質保証が望ましいと考えられる。

治験薬 GMP では、製造施設の構造設備および製造管理、品質管理のための手順に関する文書（手順書）や組織の整備について定められている。製造施設の構造設備については、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」²⁾ および「薬局等構造設備規則」³⁾ を参考に、治験薬の特性に基づき科学的観点から適切に対応することが要求されている¹⁾。さらに、無菌製剤の製造にあたっては、空気清浄度や環境微生物についての管理が必要となる。また、治験薬を製造する際に遵守すべき適切な製造管理および品質管理の方法については、各種の手順書や人的組織を整備することが求められている。そこで、治験薬 GMP 基準の臨床試験用院内製剤供給を目的とし、京都大学医学部附属病院薬剤部に新たに無菌製剤製造施設を設置し、治験薬 GMP に対する適合性について評価を行った。

方 法

新たに無菌製剤製造施設を設置し、「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⁴⁾の「治験薬の製造施設の構造設備基準」に基づき⁴⁾、構造設備の適格性について評価を行った。また、無

菌製剤製造施設運用に関する手順書を作成し、治験薬 GMP に従って手順書の対応について検証した¹⁾。さらに、手順書に記載された作業工程をまとめたフローチャートを作成して、業務の連続性について評価した。また、人員整備を行い、治験薬 GMP への対応について評価した¹⁾。

特殊無菌製剤室の衛生管理については、第十五改正日本薬局方参考情報「29. 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法」の記載に従って⁵⁾、特殊無菌製剤室内の清浄度の管理方法を規定し、清浄度について以下の評価を行った。浮遊微粒子数のモニタリング装置（KANOMAX, MODEL3715）を設置し、粒子径 $\geq 0.5\ \mu\text{m}$ の粒子数を測定した。表面付着微生物の測定は、クリーンスタンプ 25「ニッスイ」SCD 寒天（日水製薬（株）、06791）を用い、コンタクトプレート法によって行った。また、浮遊菌の測定は、M Air T テスター（Millipore, ATAS 05060）に M Air T カセット（Millipore, ATSMITD60）をセットし、1000 L の空気を吸引した後、M Air T カセットを 30～35℃にて 5 日間以上培養した。

結 果

1. 製造施設の構造設備の整備

既存の無菌製剤室とは独立して、資材置き場、無塵衣の脱着を行う前室、器具の洗浄・滅菌を行う洗浄室、環境モニタリング装置を設置した無菌室からなる特殊無菌製剤室（1 ユニット）を新たに設置した（図 1-A, 1-B）。無菌室には環境モニタリング装置を有するクリーンベンチを設置した。また、洗浄室および前室には RO 精製水を供給する流しを設置した。

設置した特殊無菌製剤室について、「治験薬の製造施設の構造設備基準」のうち、第 1 条「治験原薬以外の治験薬の製造施設の構造設備」および第 3 条「治験無菌製剤の製造施設の構造設備」への対応について検証を行った（表 1）。その結果、「調整作業を行う作業室及び充てん作業又は閉そく作業を行う作業室はそれぞれ専用であること。」および「治験注射剤とその他の治験無菌製剤を同一作業室で製造する場合には、治験注射剤の製造設備は、専用かつ閉鎖式であること」⁴⁾の記載は

図1 特殊無菌製剤室内の環境モニタリング

(A) 無菌室の図面 (B) 無菌室の写真
(C) 環境モニタリングシステム (D) 環境モニタリングデータ

表1 特殊無菌製剤室の「治験薬の製造施設の構造設備基準」への適応評価

(治験原薬以外の治験薬の製造施設の構造設備)		適応状況
第1条	一	○
	二	○
三	イ	○
	ロ	○
	ハ	○
	ニ	○
	ホ	○
	ヘ	○
	ト	該当しない
	チ	○
	リ	該当しない
	ヌ	○
	ル	(1) ○
		(2) ○
		(3) ○
		(4) ○
		(5) ○
四		○
五		○
六		○

(治験無菌製剤の製造施設の構造設備)		適応状況
第3条	一	イ ○
		ロ ○
		ハ ○
	二	(1) ○
		(2) ○
		(3) ○
		(4) ×
		(5) ×
	ホ	○
二	イ	○
	ロ	○
	ハ	○
	ニ	○
	ホ	×
	ヘ	×
三		○
四		○
五		○
六	イ	該当しない
	ロ	○
	ハ	○
	ニ	○
	ホ	該当しない
	ヘ	○

「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」（平成9年3月31日、薬食発第480号）の「治験薬の製造施設の構造設備基準」第1条、第3条の各条文について適応状況を示した。第2、4、5、6条については、本施設は該当しない。

満たしていなかった。また、作業所に有するべき設備のうち、「剤型が液体である治験注射剤の場合には、原液の容器に補充される空気の浄化装置」および「治験注射剤の容器に補充される空気の浄化装置」については有していなかった。その他の

項目については該当しないものを除き、基準を満たしていることが明らかになった。該当しなかった項目、適合していなかった項目の条文は表2に示した通りである。

表2 「治験薬の製造施設の構造設備基準」について、該当しない、適合していないと判断した項目の条文

該当しないと判断した項目	
第1条第三項	作業所は、次に定めるところに適合するものであること。
ト	製造品目により有毒ガスを発生する場合には、その処理に要する設備を有すること。
リ	飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す治験薬又は交叉汚染することにより他の治験薬に重大な影響を及ぼすおそれのある治験薬をその他の治験薬と同時に製造する場合には、それぞれの作業室を分離し、かつ、空気処理システムを別系統にすること。
第3条第六項	次に掲げる試験検査の設備及び器具を備えていること。ただし、他の試験検査設備又は試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、適切な試験検査を行うのに支障がないと認められるときは、この限りでない。
イ	密封状態検査を行う必要がある場合には、密封状態検査の設備及び器具
ホ	発熱性物質試験を行う必要がある場合には、発熱性物質試験の設備及び器具
適合していなかった項目	
第3条第一項ニ（4）	調整作業を行う作業室及び充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、それぞれ専用であること。ただし、調整及び充てん作業又は調整、充てん及び閉そく作業が閉鎖式設備によって一貫して行われる場合には、それぞれの作業が同一作業室で行われても差し支えない。また、治験注射剤以外の治験無菌製剤にあっては、充てん作業又は閉そく作業が閉鎖式設備によって行われる場合には、それぞれの作業が調整作業と同一作業室で行われても差し支えない。
第3条第一項ニ（5）	治験注射剤とその他の治験無菌製剤を同一作業室で製造する場合には、治験注射剤の製造設備は、専用かつ閉鎖式であること。
第3条第二項	作業所には、次に掲げる設備を有すること。
ホ	剤型が液体である治験注射剤の場合には、原液の容器に補充される空気の浄化装置
ヘ	治験注射剤の容器に補充される空気の浄化装置

2. 製造管理および品質管理方法の整備

治験薬 GMP に基づいて、原料や治験薬の保管管理、製造工程や構造設備の管理、治験薬の製造指図を示した文書の運用等を規定した「治験薬製造管理手順書」、試験検査の実施手順、外部試験検査機関利用手順等を規定した「治験薬品質管理手順書」、作業服装管理基準、作業室入退室手順、作業室物品搬入手順、清浄度評価基準、表面付着微生物や浮遊菌の測定手順等を規定した「衛生管理手順書」を含む 15 冊の手順書の作成を行った（表3）。

作成した手順書と治験薬 GMP の記載事項との対応は表4に示した通りであり、治験薬 GMP の目的、適用範囲、基本的考え方等の概念を記載した「第1総則」および製造施設の構造設備について記載した「21. 治験薬の製造施設の構造設備」を除く全ての項目について、対応する手順書が作成できていることが確認できた。さらに、作成したそれぞれの手順書に記載された手順を図示したフローチャートを作成し、一連の流れを検証した（図2-1、2-2、2-3）。その結果、製造依頼を受けてから試験薬を出荷するまでの一連の流れが構築

表3 治験薬 GMP に基づいた特殊無菌製剤室の業務手順書

作成手順書名	章数	ページ数
治験薬 GMP 標準業務手順書	7	15
治験薬製造管理手順書	11	31
治験薬品質管理手順書	10	21
衛生管理手順書	11	29
出荷判定手順書	1	3
バリデーション及びベリフィケーション手順書	1	10
変更管理手順書	1	5
逸脱管理手順書	1	4
品質等に関する情報及び品質不良処理手順書	1	4
回収処理手順書	1	4
自己点検手順書	1	3
教育訓練手順書	1	4
文書及び記録管理手順書	1	3
制定・改廃手順書	1	3
委託製造手順書	1	2

されていること、問題が発生した場合に、発生した問題に対してフィードバックを行い、改善を行う流れが構築されていることが示された。検証後、作成した手順書について、制定・改廃手順書に従って制定を行った。

京都大学医学部附属病院薬剤部製剤部門業務フローチャート

Page2/3

図 2-2 業務フローチャート

図 2-3 業務フローチャート

表 4 治験薬 GMP と作成手順書の対応評価

治験薬 GMP の項目	対応する手順書
第 1 総則	
1. 目的	* 1.~4. については目的, 基本的考え方等の記載のため, 対応する手順書はなし
2. 適用範囲	
3. 基本的考え方	
4. 定義	
第 2 治験薬の製造管理及び品質管理	
5. 治験薬製造部門及び治験薬品質部門	治験薬 GMP 標準業務手順書
6. 治験薬の出荷の管理	出荷判定手順書
7. 治験薬に関する文書	治験薬 GMP 標準業務手順書
8. 手順書等	* 治験薬の衛生管理, 製造管理, 品質管理に関する手順を始め, 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に必要な手順書の作成と保管を求めている, これらに対応する 15 冊の手順書を作成した
9. 治験薬の製造管理	治験薬製造管理手順書, 衛生管理手順書
10. 治験薬の品質管理	治験薬品質管理手順書
11. 外部試験検査機関等の利用	治験薬品質管理手順書
12. バリデーション及びベリフィケーション	バリデーション及びベリフィケーション手順書
13. 変更の管理	変更管理手順書
14. 逸脱の管理	逸脱管理手順書
15. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理	品質等に関する情報及び品質不良処理手順書
16. 回収処理	回収処理手順書
17. 自己点検	自己点検手順書
18. 教育訓練	教育訓練手順書
19. 文書及び記録の管理	文書及び記録管理手順書
20. 委託製造	委託製造手順書
21. 治験薬の製造施設の構造設備	* 対応する手順書なし (記載に基づいて製造設備を整備した)

図 3 組織体制図

担当人員について, 治験薬 GMP 標準業務手順書に治験薬製造, 品質管理に携わる責任者および担当者を任命するための手順を規定し, 図 3 に示すような人員配置を行った。なお, 本施設においては治験薬の品質管理に係る部門 (治験薬品質

部門) の担当者が製剤部門責任者を除く責任者を兼務することにより, 4 名の人員で人員配置を行った。また, 治験薬 GMP への対応について評価を行った。その結果, 治験薬 GMP 「5.1」および「5.2」で規定される「治験薬の製造管理に係る部門 (治験薬製造部門) 及び治験薬品質部門を独立しておかなければならない。」を満たしていることが示された (図 3)。また, 「20. 委託製造」を除く治験薬 GMP 各項において「あらかじめ指定した者」として任命が求められる担当者について, 出荷可否判定者, 外部試験検査確認者, バリデーション・ベリフィケーション責任者, 逸脱管理責任者, 変更管理責任者, 品質情報責任者, 品質不良判定者, 回収処理責任者, 自己点検責任者, 教育訓練責任者, 文書管理責任者として任命する手順が, 全て規定されていることが明らかになった (表 5)。委託製造については, 本施設においては治験薬の製造工程の全部または一部を治験薬受託製造者に委託しないため, 担当者の任命手順は現時点で規定しなかった。これにより, 製剤部

表 5 治験薬 GMP に基づいた人員配置の整合性評価

治験薬 GMP の項目	規定	担当者
第 1 総則		
1. 目的	なし	—
2. 適用範囲	なし	—
3. 基本的考え方	なし	—
4. 定義	なし	—
第 2 治験薬の製造管理及び品質管理		
5. 治験薬製造部門及び治験薬品質部門	治験薬製造部門及び治験薬品質部門を独立しておかなければならない	治験薬製造部門 治験薬品質部門
6. 治験薬の出荷の管理	品質部門のあらかじめ指定した者	出荷可否判定者
7. 治験薬に関する文書	なし	—
8. 手順書等	なし	—
9. 治験薬の製造管理	なし	—
10. 治験薬の品質管理	品質部門のあらかじめ指定した者	出荷可否判定者
11. 外部試験検査機関等の利用	品質部門のあらかじめ指定した者	外部試験検査確認者
12. バリデーション及びベリフィケーション	あらかじめ指定した者	バリデーション・ベリフィケーション責任者
13. 変更の管理	あらかじめ指定した者	変更管理責任者
14. 逸脱の管理	あらかじめ指定した者	逸脱管理責任者
15. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理	あらかじめ指定した者	品質情報責任者
	品質部門のあらかじめ指定した者	品質不良判定者
16. 回収処理	あらかじめ指定した者	回収処理責任者
17. 自己点検	あらかじめ指定した者	自己点検責任者
18. 教育訓練	あらかじめ指定した者	教育訓練責任者
19. 文書及び記録の管理	あらかじめ指定した者	文書管理責任者
20. 委託製造	あらかじめ指定した者	* 委託製造を行わないため任命は行わない
21. 治験薬の製造施設の構造設備	なし	—

門責任者の下に治験薬ごとに治験薬製造部門と治験薬品質部門を互いに独立して設置し、治験薬の品質を確保するための責任者を任命する体制を構築できていることが示された。

3. 特殊無菌製剤室の衛生管理

ろ過滅菌後、一連の無菌操作法で製造される無菌医薬品については、第十五改正日本薬局方参考情報「29. 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法」に「出発原料の秤量及び溶液調製は、グレード C 以上の環境で行う」、「無菌ろ過後、閉塞までのすべての無菌操作はグレード A の環境で取り扱わなければならない」と記載されている⁵⁾。グレード A に管理する必要があるクリーンベンチおよびグレード C に管理する必要がある無菌室について浮遊微粒子数（粒子径 $\geq 0.5 \mu\text{m}$ ）のモニタリングシステムを設置した（図 1-C, 1-D）。無菌室は温度、湿度、室内空気圧についてもモニタリングを常時行い、その記録は全て保存した。また、特殊無菌製剤室内における衛生管理を適切

に行うための清浄度評価手順について、衛生管理手順書に規定した。

衛生管理手順書の規定に従って、ある試験薬の製造法バリデーション、製造準備および試験薬の製造を行った 10 日間について、作業時、非作業時の浮遊微粒子数、表面付着微生物および浮遊菌を測定した。浮遊微粒子数については、クリーンベンチ内清掃のためにクリーンベンチ内空気の採取孔付近を清拭した時の測定値およびクリーンベンチの電源を切った状態で、無菌室内で作業を行った時の測定値は除外した。表面付着微生物については、1 日の作業終了後、殺菌・消毒を行う前および定期的な無菌室の清掃後に測定を行った。また、浮遊菌については、製造作業の終了時および定期的な無菌室の清掃後に測定を行った。浮遊微粒子数は、クリーンベンチ内については作業時 $71 / \text{m}^3$ 、非作業時 $212 / \text{m}^3$ 、無菌室内については作業時 $244660 / \text{m}^3$ 、非作業時 $212 / \text{m}^3$ であった（表 6）。上記の期間中に表面付着微生物の測定は 6 回、浮遊菌の測定は 2 回実施した。表面付

表6 特殊無菌製剤室における浮遊微粒子数の基準値および最大測定値

	浮遊微粒子数 (0.5 μm 以上)/ m^3			
	クリーンベンチ (グレード A)		無菌室 (グレード C)	
	基準値	最大値	基準値	最大値
作業時	≤ 3530	71	≤ 3530000	244660
非作業時	≤ 3530	212	≤ 353000	212

表7 特殊無菌製剤室における表面付着微生物数および浮遊菌数の最大値

	クリーンベンチ (グレード A)		無菌室 (グレード C)	
	規格値	最大値	規格値	最大値
表面付着微生物数 (CFU/25 cm^2)	<1	0	≤ 25	0
浮遊菌数 (CFU/ m^3)	<1	0	≤ 100	0

着微生物については、クリーンベンチ内、無菌室内ともに検出されなかった (表7)。また、浮遊菌についても、クリーンベンチ内、無菌室内ともに検出されなかった。ほかの期間に上記と同様のタイミングで行った表面付着微生物および浮遊菌の測定についても、検出された菌数は全て基準内であった。以上より、作業時、非作業時ともに、浮遊微粒子数、表面付着微生物数および浮遊菌数は、クリーンベンチ内についてはグレード A、無菌室内についてはグレード C の基準をそれぞれ満たすことが明らかになった。

考 察

治験薬は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年厚生省令第28号)に基づき治験薬 GMP に従って製造される¹⁾。他方、臨床試験用の試験薬の製造については明確な規定がなく、様々なグレードの試験薬を用いて臨床試験が実施されてきたと推察される。「革新的医薬品・医療機器創出に関する5か年戦略」に従い、様々な早期探索的臨床試験の制度が確立されてきた。そのなかでは、試験薬の製造に関しても基準が規定されている。マイクロドーズ臨床試験においては、「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイドランス」のなかで、被験物質の品質管理に対する考え方として治験薬 GMP の遵守が求められる旨が記載されている⁶⁾。また、再生・細胞医療に

おいては、「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」のなかで、加工・品質管理の在りかたについては、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬 GMP)」等に規定するところによるものとする旨が記載されている⁷⁾。さらに、平成20年4月より開始された高度医療評価制度においては、実施責任医師の下で試験薬の製造が可能である⁸⁾。製造管理について明確な基準は定められていないものの、第9、17、20回の高度医療評価会議の議事録によると治験薬 GMP への準拠が求められている (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000008zaj.html#shingi67>)。今回、京都大学医学部附属病院薬剤部に新たに特殊無菌製剤室を設置し、治験薬 GMP に基づいて製造施設の構造設備および製造管理、品質管理の方法を確立した。これにより、質の高い院内製剤を用いて、医師主導の治験、高度医療、マイクロドーズ臨床試験などの臨床試験が実施可能となった。

改正前の治験薬 GMP においては、治験薬製造施設の基準として「治験薬の製造施設の構造設備基準」が定められていた⁴⁾。本研究における製造設備は治験薬 GMP 改正の前に設置したため、治験薬の製造施設の構造設備基準に従って設置し、評価を行った。その結果、設置した特殊無菌製剤室は「治験薬の製造施設の構造設備基準」について、一部の項目を満たしておらず、該当しないと判断した項目が4項目あった (表1、表2)。該

当しないと判断した4項目についてそのように判断した根拠は以下の通りである。第1条第三項トについては、製造工程において有毒ガスが発生する品目がないため、第1条第三項リについては、複数の治験薬を同時に製造することはないため該当しないと判断した。また、備えるべき試験検査の設備および器具のうち、第3条第六項イおよびホについては、密封状態検査および発熱性物質試験を行わないため該当しないと判断した。該当しない項目があるものの、本施設における試験薬の製造には当てはまらないため、製造した試験薬の品質は担保できているものとする。

適合していなかった項目は、以下の4項目であった。第3条第一項ニ(4)については、本施設ではクリーンベンチ内で手作業で試験薬の製造を行っているため、それぞれの作業について作業室を専用にするまたは閉鎖式設備を導入することは困難である。従って、同時期に複数ロットの試験薬製造は行わず、試験薬の調製と充填、閉塞を同時に行わないことで交叉汚染を防止することとした。また、第3条第一項ニ(5)については、治験注射剤の製造器具については専用もしくはディスポーザブル製品を使用しているが、手作業での製造作業を行っているため閉鎖式の製造設備を用いて試験薬の製造を行うことは困難である。同時期に異なる試験薬製造を行わず、製造する試験薬を変更する際には製造設備の清掃を行うことにより交叉汚染を防止することとした。作業所に備えるべき設備のうち、本施設では第3条第二項ホおよびヘの設備を有していなかった。本施設ではこれらの装置を設備として整備するのが困難であるため、衛生管理手順書に基づいて管理されたクリーンベンチ内で調製作業および充填作業を行うことにより、試験薬の汚染を防止することとした。これらの項目については、治験薬 GMP に適合していないものの、改正治験薬 GMP では開発初期から必ずしも全ての構造設備の要求を満たすことを求めている。すなわち、開発に伴う段階的な状況やリスクを考慮して、適切だと判断される要件については柔軟に運用することとされている。特に製造施設の構造設備については、治験薬 GMP 「3.4」において、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り、開発段階に応じた適切な管理が求められるという観点から、「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うえで、必要な対応を図ること」と述べられている¹⁾。従って、本施設においても、「治験薬の製造施設の構造設備基準」を全て満たすものではないが、初期の段階においては個々の試験薬製造に適したバリデーション、ベリフィケーション、試験薬の安定性試験を実施することで、早期探索的臨床試験に応じた適切な管理のもと製造された試験薬の提供が可能であると考えられる。

無菌医薬品製造区域の衛生管理については、第十五改正日本薬局方参考情報「29. 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法」に空気清浄度および環境モニタリングによる環境微生物の管理について記載されている²⁾。空気の清浄度については清浄度レベルごとに最大許容粒子数が規定されており、微生物のモニタリングについては、清浄度レベルごとにモニタリングの参考頻度および環境微生物の評価基準が規定されている。本施設での衛生管理において、浮遊微粒子数は無菌医薬品製造のための空気の清浄度、表面付着微生物数および浮遊菌数については環境微生物の評価基準の基準値を満たしていた。他方、グレード A の重要区域のモニタリング頻度は、必ずしも基準を満たしていない。本施設では試験薬の製造を手作業で行っており、クリーンベンチ内に製造途中の中間製品が置かれていることもあるため、製造途中で浮遊菌測定のための機器を搬入し空気の吸引を行うことは試験薬を汚染する原因ともなりうるため困難である。1日の作業終了時に表面付着微生物をモニタリングすることにより衛生管理を行っており、開発段階に応じた適切な衛生管理を行っているものとする。

治験薬 GMP の「3. 基本的考え方」として、治験薬の製造管理および品質管理に係る全ての記録について、後日の確認が取れるように保管すること、開発段階における全ての変更を管理し、文書化し、記録として保存することが挙げられている¹⁾。今回、治験薬 GMP で求められる手順書を作成し、製造

管理、品質管理の各段階において全ての情報に関する文書を作成することにより、確実に記録を残すことができる体制を構築した。このことにより、臨床試験で得られた成果や試験薬の安全性に関する信頼性が担保されることが考えられる。さらに、アカデミアで実施した臨床試験の後、治験の実施等、承認を目指した開発のために臨床試験の成果を企業にライセンスアウトする。治験薬 GMP に従って製造管理、品質管理、変更等に関する記録が保管されていることで、知財権だけでなく製造に関するノウハウが導出可能となった。従って、アカデミアにおける臨床試験成果が、論文作成の情報となるだけでなく、今後の開発において有用な資料になると考えられる。

トランスレーショナルリサーチの推進のためには、基礎研究者、プロジェクトマネージャー、医師、治験コーディネーター、生物統計家など種々の専門家が協力して行うことが最も大切である。早期探索的臨床試験を実施するにあたり、試験薬の供給は1つの障壁になるため、薬剤師が専門を生かし、チームの一員として院内製剤製造を行うことにより、トランスレーショナルリサーチの推進に寄与することができる。本施設において、治験薬 GMP に準拠して製造を行った試験薬を用いた臨床試験が、高度医療評価制度において第3項先進医療として承認され、臨床試験が開始された (http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2010/100901_1.htm)。今回、薬剤部において治験薬 GMP 基準の臨床試験用院内無菌製剤室を設置したことにより、高品質な試験薬の提供が

可能となり、被験者の安全と試験の信頼性を確保した質の高い臨床試験に貢献できたものと考えられる。

謝 辞

本研究は、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」による助成を受けて実施した。

引用文献

- 1) 治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）, 平成20年7月9日, 薬食発第0709002号.
- 2) 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令, 平成16年12月24日, 厚生省令第179号.
- 3) 薬局等構造設備規則, 昭和36年2月1日, 厚生省令第2号.
- 4) 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, 平成9年3月31日, 薬発第480号.
- 5) 第十五改正日本薬局方, 平成18年3月31日, 厚生労働省告示第285号.
- 6) マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス, 平成20年6月3日, 薬食審査発第0603001号.
- 7) 医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について, 平成22年3月30日, 医政発0330第2号.
- 8) 高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について, 平成21年3月31日, 医政発0331021号.