

Q6: BE 試験において、FDA の規制に従い実施医療機関にて FDA 分析用治験薬サンプルを治験終了後 5 年間保管するよう要望されました。日本で実施する場合も FDA の規制に従う必要があるのでしょうか？なぜ、治験依頼者でなく実施医療機関で FDA 分析用治験薬サンプルを保管しないといけないのでしょうか？

A6: 米国の規制 (21CFR Part 320 BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE REQUIREMENTS) では、BE 及び BA 試験を実施した施設で試験製剤・標準製剤の FDA 分析用治験薬サンプルを保管することが要求されています。保管サンプルの必要量・保管期間・保管責任者の保証書の必要性等が規定され、適切な契約を結ぶことで独立した第 3 者機関での保管が可能なのも規定されています。保管期間については、FDA の承認後、少なくとも 5 年間、または、承認されない場合は BE 試験の終了から少なくとも 5 年間保管するように規定されています。(§ 320.38 - Retention of bioavailability samples, § 320.63 - Retention of bioequivalence samples)。US の申請資料に使用される場合は、US 以外の国で実施された試験にもサンプル保管の規制が適用されることも規定されています。(Final Rule [Retention of Bioavailability and Bioequivalence Testing Sample], Guidance for Industry "Handling and Retention of BA and BE Testing Samples)。また、BE/BA 施設の Inspection では、実施施設が試験製剤・標準製剤の FDA 分析用治験薬サンプルを保管していることに加えて、その保管サンプルを FDA に持ち帰って FDA 内で分析を行い申請データの信頼性を確認することとなっています。(Compliance Program Guidance Manual 7348.001 "IN VIVO BIOEQUIVALENCE")。

2010 年に日本で行われた BE 試験を対象とした FDA Inspection で、FDA 分析用治験薬サンプルが実施医療機関で保管されていなかったことに対して、FDA483 が発行されました。「日本で実施された BE 試験でも、FDA 申請資料に用いる場合には、実施医療機関で FDA 分析用治験薬サンプルの保管は本当に必要なのか？」という内容で FDA に問い合わせところ、「BE/BA 試験がどこで実施されたにせよ、FDA に提出される申請資料に使用される場合は、FDA の Regulation が適用され、実施医療機関において FDA 分析用治験薬サンプルの保管が必要である」と FDA より回答を得ました。尚、医療機関に代わって治験依頼者が FDA 分析用治験薬サンプルを保管することは信頼性が損なわれるために認められないが、前述のように治験依頼者が当該治験の業務委託を行っていない第三者機関に保管を依頼することは可能であるということでした。

参考資料:

1. 21 CFR 320.38

https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=97e10876e9414093981192b08076b4f5&mc=true&node=se21.5.320_138&rgn=div8

2. 21 CFR 320.63

https://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=97e10876e9414093981192b08076b4f5&mc=true&n=pt21.5.320&r=PART&ty=HTML#se21.5.320_163

3. Final Rule [Retention of Bioavailability and Bioequivalence Testing Samples]

<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/ucm120265.htm>

4. Guidance for Industry [Handling and Retention of BA and BE Testing Samples]
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/handling-and-retention-bioavailability-ba-and-bioequivalence-be-testing-samples>
5. Compliance Program Guidance Manual 7348.001 "IN VIVO BIOEQUIVALENCE"
<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/drug-compliance-programs>