

平成19年度厚生労働科学分担研究報告書
分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山行雄
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管理手法及び治験薬 GMP の改定への提案—

平成18年度の本分担研究においては、臨床試験全体における被験物質の品質確保の原則を確認し、考察を加えた。これらの考察から、現行の「治験薬 GMP」においては、問題点があり、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『前期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した。

これを受け、平成19年度の本分担研究においては、治験薬 GMP の改定案、及びマイクロドーズ臨床試験における品質管理の指針案を作成し、厚生労働省医薬食品局の各担当部署へ提案した。

治験薬 GMP 改定においては、①治験薬 GMP の法的位置づけは変更しないこと、②前期探索的臨床試験を含めること、③医薬品 GMP との整合を図ること、④国際調和を出来る限り図ることを方針とした。改正の要点は①被験者の保護、治験成立の保証、市販製品への一貫性の確保という3つの目的の明確化、②前期探索的臨床試験を含めた適用範囲の明確化、③開発段階に応じた品質保証、④ベリフィケーションおよびクオリフィケーションの導入、⑤品質部門を軸とした管理体制、⑥品質部門の主たる業務として治験薬の出荷の管理を明確化、⑦文書の固有名称の廃止、⑧治験薬の安定性、⑨変更および逸脱の管理の導入、⑩苦情処理に相当する「品質等に関する情報及び品質不良等の処理」の導入、⑪文書・記録の管理期間の GCP 省令への整合、⑫構造設備についての一律基準の廃止などである。

前期探索的治験における被験物質の品質確保の議論は、まずマイクロドーズ臨床試験 (I 型) について行なった。その骨子には、①マイクロドーズ臨床試験において使用する被験物質のうち標識していない被検物質については、「マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な非臨床試験の範囲」で求めている試験で用いたものと同ロットで実施することが望ましいこと、②「治験薬 GMP」の遵守が求められること、③ポジトロン放出核種放射性標識体については、放射性半減期が極めて短いために、 ^{14}C 放射性標識体や標識していない被験物質とは、その製造方法や使用する設備等が異なる。このような状況を踏まえ、マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質の品質管理は適切に行われるべきであることなどである。さらに、AMS を用いて測定する場合、LC/MS/MS で測定する場合、PET で測定する場合、それぞれに対する測定に応じた留意事項をまとめた。製造・品質管理の観点からは、マイクロドーズ臨床試験と早期探索臨床試験 II 型・III 型の大きな違いは、非標識被験物質および治験原薬の所要量に起因する製造ロット数の相違から発生する品質保証の課題である。臨床試験と非臨床安全性試験でロットが異なる場合は、ロット毎の不純物プロファイルバリデーションされた分析法を用い評価した上で、治験原薬へ対しては安全性の確認がなされた不純物プロファイルに基づき品質保証を行わなければならない。

開発段階に応じた運営を考慮した「治験薬 GMP」の改訂により、前期探索的治験のみならず、すべての臨床治験における治験薬の製造管理・品質管理が、より妥当なものとなることが期待される。又、前期探索的治験における治験薬の取り扱いの原則および運営の基本的な考え方を示したことにより、医薬品ごとに最適な治験の実施を支援することとなり、日本における医薬品開発を推進できるものと考えている。

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）

矢野恒夫（理化学研究所）

A 目的

平成18年度の本分担研究³⁾においては、臨床試験全体における被験物質の品質確保の原則を、確認し考察を加えた。これらの検討から、現行の「治験薬GMP」（平成9年3月31日付／薬発第480号）^{1a)}においては、開発の進展を考慮しない一律的な要件となっているなどの問題点があり、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提案した。

これを受け、平成19年度の本分担研究においては、前期探索的臨床試験における品質管理の指針案の作成及び治験薬GMPの改定案・同Q&A案を作成することとした。

B 研究方法

業界側からは、日本製薬団体連合会（以下、日薬連と略）の特別プロジェクトとして実施された「治験薬GMPの改訂」の経緯と平成18年3月に当時の日薬連・GMP委員会（現・品質委員会）から厚生労働省に提出された「治験薬GMPの業界改訂案」について報告がなされた。

学会（マイクロドーズ・探索的臨床試験研究会）からは、探索的臨床試験に使用する治験薬の品質確保の現状が紹介されると共に、現行「治験薬GMP」における限界と課題について報告がなされた。

行政からは、国内の新薬開発における行政としての現状認識並びにGMPを中心とする薬事

監視指導の留意事項・立場について、今後期待する方向も含めて、説明がなされた。

上記を踏まえ、前期探索的治験をも視野に入れながら、治験薬に対するGMPの3極の現状と差異について議論を行った。さらに、現行「治験薬GMP」に対する企業の実務的な課題について議論を行った。

結論としては、現行「治験薬GMP」¹⁾の改正は必要であり、現行「治験薬GMP」で最も問題とされる「前期治験に対し過剰な要求をする一方で、後期治験に対しては不十分」といった開発段階を考慮しない一律的な規制ではなく、治験の特性を考慮し、治験の段階に応じた、より実効性のある治験薬の品質保証が行えるものを目指すこととなった。一方、前期探索的治験に関する指針はまずマイクロドーズに限定した指針を作成することとなったため、マイクロドーズに限定した品質管理の章、およびマイクロドーズ以上のいわゆるII型III型前期探索的臨床試験対応の該当章を作成することとした。

治験薬GMP通知改正にあたっての前提条件

昨年度研究班の結論を踏まえて、現行「治験薬GMP」の改正の検討を行った。改正にあたっては、産官学からの意見を踏まえて、以下の前提条件を考慮した。

1) 治験薬GMPの法的位置付けは変更しない。

薬事法上、治験薬は「医薬品」ではなく「薬物」とされており、現行「治験薬GMP」についても、GMP省令ではなく、GCP省令⁴⁾の第17条第1項および第26条の3に係わる規定としての位置付けとなっている。今回の改正においても、この法的位置付けの変更は行わない。

2) マイクロドーズ臨床試験を含む早期探

索的臨床試験に使用する治験薬にも適用する。

今回の改正の目的の1つでもあり、新薬開発・承認の迅速化ということと、被験者の保護ということの両側面を満たすために、適用範囲を拡大する。一方、形式化・形骸化を避けるために、治験の特性を考慮した、治験の段階に応じた品質保証となるように検討する。

3) 可能な限り国際調和を図る。

国内外の新薬に対する治験への柔軟な対応策として、また、国際共同治験を見据えて、3極対応に向けた国際調和を図る。

4) 改正 GMP 省令 (医薬品 GMP)²⁾ との整合を図る。

平成 15 年 4 月 1 日より、改正薬事法の全面施行に伴う改正 GMP 省令が運用されている。治験薬 GMP のゴールとして医薬品 GMP へ繋がることを考慮すると共に、医薬品 GMP と整合させることが可能である事項・内容・表現については、整合させる方向で検討する。

5) 改正治験薬 GMP の基準に対する補足・解説・事例等については、Q&A を別添とすることにより、説明・紹介する。

現行「治験薬 GMP」は、以下の3つの通知・事務連絡より構成されている。

- ① 「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」^{1 a)}
- ② 「「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) の運用について」^{1 b)}
- ③ 「「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) に関する質疑応答について」^{1 c)}

今般の改正治験薬 GMP については、現行の前2者(①と②)を取りまとめて1つの基準とすると共に、現行の Q&A (③) を改訂し、改正基準の別添とすることを検討する。

6) 必要に応じて別途ガイダンス等での対応を考慮する。

改正治験薬 GMP は、あくまで基準であり、具体的な事項についての記述には限界がある。特に、特異的な治験薬の製造管理及び品質管理については、一般的な治験薬との相違を考慮した内容で説明することが適切である。例えば、「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」などがそれにあたる。このような具体的な手順等を示すものについては、別途ガイダンス等を作成し、その中で品質確保について言及することを留意する。

C 研究結果

C-1 治験薬 GMP の改正ポイント

前項に記した前提条件を踏まえて、日薬連から提供された平成18年3月の「治験薬GMPの業界改訂案」を基に、各条項について検討を行った。なお、「治験薬GMPの業界改訂案」においても、また、今般の「改正治験薬GMP案」においても、特に支障がないと判断した事項については、現行「治験薬GMP」をできる限りそのまま残している。

以下、主な改正点を列記する。詳細については、添付資料1「改正治験薬GMP(案)」を参照のこと。

1) 目的を明確化した。

治験薬の品質管理に対する基本原則の理解浸透のため、今般の「改正治験薬 GMP 案」の目的を強調した。内容としては、平成9年5月20日付薬監第70号「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) の運用について^{1b)}の冒頭の全般的事項に記述されている“治験薬の GMP の一般原則”を修正、編集した。

2) 適用範囲を明確化した。

法的には、現行「治験薬 GMP」と同様に、GCP 省令第17条第1項および第26条の3に係わるものとして変更はないが、マイクロドーズ臨床試験を含む早期探索的臨床試験が、GCP 省令に係わる治験として実施されることより、マイクロドーズ臨床試験に使用する放射性治験薬など早期探索的臨床試験用の治験薬にも適用されることになる。

3) 開発の進展状況、治験の目的、方法等により求められる事項の程度に差異があり得る治験の特性を鑑み、適用にあたっての基本的事項を示した。

最も重要なコンセプトとしては、企業の主体的判断と責任により柔軟な対応を許容するものである。また、トレーサビリティの確保と変更管理を適切に行うことで、被験者の保護と共に、データ及び治験の信頼性を高め、将来の承認申請並びに市販製品に結び付けることを求めている。

4) ベリフィケーションおよびクオリフィケーションの概念を導入した。

実務的に問題視されていた治験薬のバリデーションについて、実態に照らし

合わせて、ベリフィケーションの考え方を取り入れた。同時に、クオリフィケーションを明示することで、バリデーション及びベリフィケーションに対する認識を深めるようにしている。

5) 治験薬に係る各種管理者の規定を廃止し、品質部門を軸とした責任体制の構築を求めた。

GMP の基本要件である「品質部門の製造部門からの独立性」を確保するため、また、個人による責任を回避するため、治験薬 GMP 三役を廃し、治験薬品質部門と治験薬製造部門による管理責任体制とした。これにより、国際調和と共に、医薬品 GMP との整合を図る。

6) 品質部門の主たる責任業務として治験薬の出荷の管理を明確化した。

従前の治験薬品質管理者による出荷判定から、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者による業務とし、最重要作業である出荷の管理を別項目として強調した。

7) 管理に係わる文書については、固有名称にこだわることなく、必要事項が盛り込まれた文書で良いとした。

現行「治験薬 GMP」で謳われている「治験薬製品標準書」「治験薬製造衛生管理基準書」「治験薬製造管理基準書」「治験薬品質管理基準書」「治験薬製造指図書」などについて、内容重視を意図して、名称は特定しないこととした。これにより企業の事務負担の軽減を図る。

8) 治験薬の安定性について示した。

現行「治験薬 GMP」においては言及されていないが、被験者の保護及び治験の信頼性確保のためには必要と判断し、投与されるまでの期間の保証を求めた。

9) 変更および逸脱の管理に関する項目を追加した。

国際調和並びに医薬品 GMP との整合から、変更管理と逸脱管理を規定した。

10) 苦情処理に相当する部分については、医薬品 GMP との整合を考慮し、より広い視点から、「品質等に関する情報及び品質不良等の処理」とした。

開発段階においても、安全性・有効性に係る品質情報についての各部門間の伝達は必要と判断し、改訂した。

11) 文書および記録の管理の期間については、GCP 省令の規定と整合させた。

現行「治験薬 GMP」では各項目に分散して記載されていた文書および記録の管理について、一項目として整理すると共に、法的に上位にある GCP 省令の規定の保管期間と整合させ、一律3年間とした。

12) 製造施設の構造設備については、開発の進展状況を考慮しない一律な基準を廃し、構造設備の要件として参考にすべき既存規制や留意すべき点について列記した。

理想論を述べても現実として対応できなければ意味がないとして、企業の責任と判断に基づいて実態に沿って実施することを許容した。従って、従前の詳細な要件は全て削除したが、掘り所にすべきハード要件が必要と考え、医薬品 GMP 及び薬局等構造設備規則⁵⁾を参考にすることとした。

13) これら各項目の改訂の趣旨が明確になるように、別添2「Q&A (案)」を作成した。

従前の Q&A を取捨選択し、必要なものを残した。基準の改訂に伴い新たに必要と判断されたものについては新規に追加した。内容としては、補足説明・解説・事例の紹介などにより構成されている。

厚生労働省から本研究班の推奨を基に「治験薬 GMP 改正案」(別添1)に対するパブリックコメントの募集が平成19年12月28日より平成20年2月8日まで行われた。現在パブリックコメントの整理が厚生労働省において行われており平成20年央までには、該当する通知が発行される見込みである。

又、広報活動のため「治験薬 GMP 改正案」および QA 案の参考英語訳(添付1-A,および添付2-A)並びに治験薬 GMP 案と QA 案の関連を説明した解説(添付資料3)を作成した。

C-2 マイクロドーズ臨床試験(早期探索的臨床試験のI型)における被験物質の品質管理に対する考え方

平成18年度に行った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検討に基づき、マイクロドーズ臨床試験における被験物質の品質管理に対する考え方を以下のようにまとめた「マイクロドーズ臨床試験指針案」に盛り込んだ。

①マイクロドーズ臨床試験において使用する被験物質のうち標識していない被検物質については、「マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な非臨床試験の範囲」で求めている安全性試験で用いたものと同ロットで実施することが望ましいこと。

複数ロットの安全性担保を行うためには不純物プロファイルの管理が求められる。これを行うためには必要に応じた分析法バリデーションが必要である。開発の極めて初期に行われるマイクロドーズ臨床試験には不純物プロファイルを用いなくてもよい同一ロットの使用を推奨す

る。開発が進み不純物プロファイル管理が可能な場合は、他のロットの使用は当然可能である。

②「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について（平成9年3月31日薬発第480号、以下「治験薬GMP」という。）」の遵守が求められること。

③ポジトロン放出核種放射性標識体については、放射性半減期が極めて短いために、 ^{14}C 放射性標識体や標識していない被験物質とは、その製造方法や使用する設備等が異なる。このような状況を踏まえ、マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質の品質管理については、以下の考え方を基本とすべきである。

A 放射性標識体の製造方法について、標識していない被験物質の製造方法と異なる工程がある場合、標識していない被験物質の品質管理を基本として、当該製造工程の差異が品質に如何なる影響を及ぼすかについて検討する必要がある。特に、未知の不純物の有無や不純物の毒性等プロファイルに関する検証、不純物に有意な放射活性が無いこと、放射性標識体が適切な放射化学的純度を有していることの確認等を行う必要がある。

B マイクロドーズ臨床試験において使用する被験物質のうち標識していない被験物質については、「マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な非臨床試験の範囲」で求めている試験で用いたものと同じロットで実施することが望ましい。放射性標識体を用いる場合、非臨床試験により得られた知見は標識していない被験物質に関するものであり、厳密には放射性標識体そのものに関する知見とは言い難い。しかしながら、現実には放射性標識体による当該非臨床試験の実施は困難であり、「放射性標識体による被験者の内部被曝に対する考え方」に基づく内部被曝対策及び上記の品質管理を行うことにより、標識していない被験物質にかか

る非臨床試験に関する知見をもって放射性標識体に外挿可能と考えられる。

又、マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質の品質管理に当たっては、その測定方法の違いに応じて、以下のように留意点をまとめた。

① AMS を用いて測定する場合

AMS を用いて測定する場合、 ^{14}C としての投与量は、通常、 10^{-18}g 以下と非常に微量であることから、被験者に投与する被験物質については、 ^{14}C 放射性標識体を標識していない被験物質で希釈して製造する。このため、その品質管理に当たっては、治験薬GMPを遵守する必要があるが、当該希釈工程の品質管理については、ベリフィケーションによることが適切と考えられる。また被験物質を静脈内投与する場合、 ^{14}C 放射性標識体を標識していない被験物質で希釈するプロセスについても、無菌性を担保する品質管理が必要である。

② LC/MS/MS で測定する場合

放射性標識体ではなく、標識していない被験物質を微量、被験者に投与することから、その品質管理に当たっては、治験薬GMPを遵守する必要がある。

③ PETで測定する場合

放射性同位元素としては、 ^{11}C 、 ^{18}F 、その他のポジトロン（陽電子）放出核種である。ポジトロン核種放射性標識体の品質管理については、治験薬GMPを遵守することが必要であるが、その半減期は極めて短いことから、放射性標識体の純度について、具体的には以下の事項を実施することが考えられる。

ア. 放射性標識体用の合成装置を用い、標識していない被験物質をヨウ素化し、NMRやMSを用いてそれが目的とする化合物であることを確認する。

イ. ア. で用いた合成装置により、目的とす

る放射性標識体を合成し、LC や LC/MS 等を用いて、アで合成した放射性標識体を標識していない被検物質の保持時間と一致することを確認する。

ウ. なお、放射性標識体を標識していない被検物質で放射性標識体を希釈して被検物質とする場合、当該標識していない被検物質を3ロット製造し、その純度及び不純物の種類を別途確認する。

また、PETで測定する場合、半減期が極めて短い核種を用いることから、最終製剤で確認できる検査項目は限られており、その実施に当たっては以下の点に留意すべきである。

ア. 製造工程において、エンドトキシンその他の不純物が混入しないよう、必要な品質管理を行う。

イ. 無菌試験などの生物学的検査については、当該ロットでの試験実施が困難な場合があり、必ずしも当該ロットでの試験実施を要求するものではない。この場合、バリフィケーションとして、事前に同じ方法で製造した製品の無菌試験など微生物学的評価を実施し、同工程における品質に問題がないことを確認する必要がある。

ウ. 最終製剤に混入する可能性のある試薬等の原材料を分離精製する工程を追加するなど、従来の工程に重要な製造工程の追加・変更を行う場合、治験薬GMPを遵守するほか、あらためて当該製造工程により得られた被検物質による非臨床試験を実施する必要がある。

エ. 自動合成装置を用いて製造する場合、当該装置を閉鎖系にするなど、無菌性が担保できるよう、適切な品質管理を実施すべきである。

以上に述べたマイクロドーズ臨床試験における被検物質の品質確保の論点は「マイクロドーズ臨床試験指針案」に盛り込まれた。当該案は「治験薬GMP改定案」とともにパブリックコメントが行われた。本研究班の総括報告書から「マイクロドーズ臨床試験指針案」を参照されたい。

C3 II型III型早期探索治験における製造管理、品質管理の基本的な考え方

製造・品質管理の観点からは、マイクロドーズ臨床試験と早期探索臨床試験II型・III型の一番大きな違いは、原薬の所要量増に起因する製造ロット数の相違から発生する品質保証の課題である。

早期探索臨床試験II型・III型の実施には、反復投与毒性試験、特殊毒性試験などの実施が求められる。これらの非臨床安全性試験の標識していない被検物質はキログラム単位の製造が必要になり、場合によっては、その製造ロット数は複数のロットとなる可能性もある。それゆえ、マイクロドーズ臨床試験に求められる非臨床安全性試験、すなわち、拡大型単回投与毒性試験ほかと比較すると、被検物質の所要量は増大し、製造ロット数は増加する可能性もある。臨床試験と非臨床安全性試験でロットが異なる場合は、ロット間の品質の一貫性に留意することが求められる。この場合、ロット毎の不純物プロファイルバリデートされた分析法を用い測定した上で、治験原薬へ対しては、安全性の確認がなされた不純物プロファイルに基づいた品質保証が行わなければならない。一方、不純物プロファイルの管理の手法が確立されていない場合においては、治験原薬は、反復投与毒性試験に用いた標識していない被検物質と同一ロットを用いて早期探索臨床試験II型・III型の投与製剤である治験薬の製造へ使用することが推奨される。治験薬の品質保証に関しては、改正治験薬GMPならびにそのQ&Aに準拠することが求められる。

¹⁴C放射性標識体やポジトロン放出核種放射性標識体の製造・品質保証に関しては、マイクロドーズ臨床試験と早期探索臨床試験Ⅱ型・Ⅲ型に係わらず、被験者への放射性標識体の投与量は、マイクロドーズ臨床試験の放射性標識体の投与量とは、量的な差異はないと考えるので、製造・品質保証の観点からも、同一の基準でよく、マイクロドーズ臨床試験ガイダンスならびに改正治験薬GMP、特に、そのQ&A 案37および54に準拠した対応が求められる。

以上に述べたⅡ型・Ⅲ型前期短宅的臨床試験における被験物質の品質確保の論点は「Ⅱ型・Ⅲ型前期短宅的臨床試験指針案」に盛り込まれた。本研究班の総括報告書から当該案を参照されたい。

本分担研究の活動は添付資料4にあるように研究班全体の方針を確認しつつ進めた。

D 考察

治験薬GMP改正案には前期探索的臨床試験もふくめ治験段階に応じた品質保証を求めることを明確に記載した。これにより、具体的な品質管理手法の選択はこれまでも増し企業の自主性が求められる。例えば、前期探索的臨床試験に用いるロットを安全性試験ロットと同じにすべきかどうかの判断は不純物管理に必要な合成プロセス・分析開発データの厚みおよび開発の戦略に依存する。このような判断を臨床治験段階では、科学とリスクに基づき数多く積み重ねることになる。これらの判断は①被験者の保護、②治験成立の保証、③市販製品への一貫性という治験薬GMPの目的を常に基礎としなければならない。

前期探索的臨床試験は開発候補を選ぶ目的で行われるため、安全性試験及び臨床試験のロットからその後の開発段階への一貫性は求められない。このことから、不純物プロファイル管理に基

づく品質保証ではなく、「安全性試験と同一ロットを用いる」保証が成立する。ところが、今後、臨床試験手法の進展などにより、前期探索的臨床試験の結果をその後の開発に使用するようなパラダイムシフトが起こることも考えられる。そのような場合には、治験薬としての一貫性が求められ、原薬の不純物プロファイル管理はもとより製剤に関する一貫性も必要になってくることは言うまでもない。

E 結論

本分担研究では前期探索的臨床試験をふくめ治験薬品質保証の原則の確認を行った上で、「治験薬GMP改正案」を作成した。開発段階に応じた運営を考慮した「治験薬GMP」の改訂により、前期探索的治験のみならず、すべての臨床治験における治験薬の製造管理・品質管理がより妥当なものとなることが期待される。

又、前期探索的治験における治験薬の取り扱いの原則および運営の基本的な考え方を示した。これにより、医薬品ごとに最適な治験の実施を支援することとなり、日本における医薬品開発を推進できると考える。

添付資料

1. 治験薬の製造管理及び品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について(案)

平成19年12月28日パブリックコメント募集

1-A. 治験薬の製造管理及び品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について(案)

平成19年12月28日パブリックコメント募集、研究班作成英語参考訳

2. 治験薬GMPに関するQ&A (案)

平成19年12月28日パブリックコメント募

集

- 2-A. 治験薬GMPに関するQ&A (案)
平成19年12月28日パブリックコメント募集, 研究班作成英語参考訳
- 3. 治験薬GMP (案) 及びQA (案) 改正ポイント解説ノート
- 4. 大野班全体会議への提出資料
- 4-a 6月の会議資料 PPT
- 4-b 7月の会議資料 PPT

《参考資料》

- 1) 現行「治験薬GMP」
 - a) 平成9年3月31日付 薬発第480号「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」
 - b) 平成9年5月20日付 薬監第70号「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) の運用について」
 - c) 平成10年3月5日 「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) に関する質疑応答について」
- 2) 平成16年12月24日付 厚生労働省令第179号「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 (GMP省令)」
- 3) 平成18年度厚生労働特別研究分担報告書「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 -」
- 4) 平成9年3月27日付 厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP省令)」
- 5) 昭和36年2月1日付 厚生省令第2号: 「薬局等構造設備規則」および平成16年

12月24日付 厚生労働省令第180号:「薬局等構造設備規則の一部を改正する省令」

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

治験薬の製造管理及び品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について (案)

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並びに必要な構造設備に関する事項については、「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）第 17 条第 1 項及び第 26 条の 3 の規定を踏まえ、「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）により定められている。また、併せて、治験薬 GMP の運用については、「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）の運用について」（平成 9 年 5 月 20 日薬監第 70 号）により具体的事項が示されているところである。

今般、マイクロドーズ臨床試験など早期探索的段階を含め、治験の特性を考慮し、治験の段階に応じた治験薬の品質保証が可能となるよう、治験薬 GMP について、より実効性のあるものとして見直しを行うものである。

治験薬の製造管理及び品質管理等に関する基準（治験薬GMP）

第 1 総則

1. 目的

本基準は、「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。以下「GCP省令」という。）第 17 条第 1 項及び第 26 条の 3 に規定される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並びに必要な構造設備に係る事項を定めるものであり、その目的は次に掲げるものである。

- 1.1 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。
- 1.2 治験薬のロット内及びロット間の均質性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保すること。
- 1.3 治験薬が開発候補として絞り込まれた段階においては、当該治験薬と市販後製品の一貫性を、治験薬の製造方法及び試験方法が確立した段階においては、当該治験薬と市販後製品の同等性を保証することで、市販後製品の有効性及び安全性並びに臨床試験の適切性を確保すること。

2. 適用範囲

- 2.1 本基準は、GCP省令第 17 条第 1 項及び第 26 条の 3 の規定に基づき治験依頼者又は自ら治験を実施する者が実施すべき事項を定めたものであり、GCP省令に基づき実施される治験に用いる治験薬に適用されること。
- 2.2 本基準は、治験薬製造施設が海外にある場合においても適用されるものであること。
- 2.3 本基準は、GCP省令第 17 条第 1 項または第 26 条の 3 が適用となる治験に用いる治験薬の製造について適用されるものであり、当該治験薬が承認された後に「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 2 月 24 日厚生省令第 179 号。以下

「GMP省令」という。)が適用されるかどうかによるものではないこと。

- 2.4 GCP省令に規定する自らが治験を実施する場合については、本基準の「治験依頼者」を「自ら治験を実施する者」に、「第24条第3項」を「第26条の10第3項」に読み替えて適用する。

3. 基本的考え方

- 3.1 治験薬の製造管理及び品質管理に求められる要件は、開発の進展に連動すべきものであり、また、同一の臨床段階においても、多岐に渡る臨床試験の目的や方法により求められる事項の程度に差異がありうる場合が想定されることから、一律的に規定することは困難である。本基準は、臨床試験の各段階における要件を区別して規定するものではないが、臨床試験を有効かつ適正に実施するためにも、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。また、本基準が医薬品開発の重要な期間に対して適用されることから、製品ライフサイクルを見据えた品質マネジメントの一環として活用することが望ましい。
- 3.2 被験者の保護及び臨床試験の信頼性の確保のために、治験薬の製造管理及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存すること。
- 3.3 治験薬が開発候補として絞り込まれた段階においては、被験者の保護及び臨床試験の信頼性の確保に加えて、治験薬と市販後製品との一貫性・同等性を示す根拠として、また、治験薬の設計品質及び製品品質の確立の根拠として、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。
- 3.4 治験薬の製造施設の構造設備については、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る一方、開発に伴って製造方法や試験方法等のデータが蓄積されていくことから、開発段階に応じたより適切な管理が求められる。その観点から、治験薬の製造施設の構造設備として、開発段階を考慮しない一律的な要件は不適切であると考えられることから、開発の最終段階に相当する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上で、必要な対応を図ること。

4. 定義

- 4.1 この基準で「被験薬」とは、GCP省令第2条第5項に定める被験薬をいう。
- 4.2 この基準で「治験薬」とは、GCP省令第2条第7項に定める治験薬をいう。
- 4.3 この基準で「治験薬の品目」とは、一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。
- 4.4 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。
- 4.5 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。以下、9.1.5、10.1.1、10.1.7及び10.1.8において同じ。）及び原料の一群をいう。

- 4.6 この基準で「管理単位」とは、同一性が確認された資材の一群をいう。
- 4.7 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。）の製造設備並びに手順、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。通常、製造方法や試験方法が確立し、再現性も考慮した繰り返しが必要な場合に行う。
- 4.8 この基準で「ベリフィケーション」とは、当該治験薬に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認することをいう。通常、限定された状況、限定されたロットに対して、その妥当性や適切性の評価確認のために行う。
- 4.9 この基準で「クオリフィケーション」とは、構造設備（例えば、設備・装置・機器・ユーティリティ等）について、計画・仕様・設計どおり適格であることを評価確認し、これを文書とすることをいう。

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

- 5.1 治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、治験薬の製造管理に係る部門（以下単に「治験薬製造部門」という。）及び治験薬の品質管理に係る部門（以下単に「治験薬品質部門」という。）をおこななければならない。

なお、治験依頼者は、治験薬の製造工程の全部を委託する場合でも、必要な部門をおこななければならない。

- 5.2 治験薬品質部門は、治験薬製造部門から独立していなければならない。

6. 治験薬の出荷の管理

- 6.1 治験依頼者は、治験薬の品目ごとに、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者に、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価させ、治験薬の製造施設からの出荷の可否を決定させなければならない。
- 6.2 治験薬の出荷の可否を決定する治験薬品質部門のあらかじめ指定した者は、当該治験及び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でなければならない。

7. 治験薬に関する文書

- 7.1 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に関する文書を作成し、治験薬品質部門の承認を受けるとともに、これを保管しなければならない。
- 7.2 7.1 に規定する治験薬に関する文書は、当該治験薬の開発の進捗や新たに得られた知見等を踏まえ、適時適切に改訂されなければならない。

8. 手順書等

- 8.1 治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、構造設備の衛生管理、職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の衛生管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

8.2 治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、治験薬等の保管、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の製造管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

8.3 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の品質管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

8.4 治験依頼者は、8.1 から 8.3 に定めるもののほか、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、次に掲げる手順に関する文書（以下「手順書」という。）を治験薬製造施設ごとに作成し、これを保管しなければならない。

8.4.1 治験薬製造施設からの出荷の管理に関する手順

8.4.2 バリデーション及びベリフィケーションに関する手順

8.4.3 変更の管理に関する手順

8.4.4 逸脱の管理に関する手順

8.4.5 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順

8.4.6 回収処理に関する手順

8.4.7 自己点検に関する手順

8.4.8 教育訓練に関する手順

8.4.9 文書及び記録の管理に関する手順

8.4.10 その他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

8.5 治験依頼者は、治験薬に関する文書、治験薬の衛生管理の手順に関する文書、治験薬の製造管理の手順に関する文書、治験薬の品質管理の手順に関する文書及び手順書（以下「手順書等」と総称する。）を治験薬製造施設に備え付けなければならない。

9. 治験薬の製造管理

9.1 治験依頼者は、治験薬製造部門に、手順書等に基づき次に掲げる治験薬の製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

9.1.1 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の製造指図を示した文書を作成し、これを保管すること。

9.1.2 治験薬の製造指図を示した文書に基づき治験薬を製造すること。

9.1.3 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。）に作成し、これを保管すること。

9.1.4 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、その記録を作成し、これを保管すること。

9.1.5 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、及び出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

9.1.6 構造設備の清浄を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。

- 9.1.7 職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 9.1.8 構造設備のバリデーション又はクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 9.1.9 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 9.1.10 治験薬製造施設の構造設備のうち、一定の環境維持が必要な場合には、適切なモニタリングを行い、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 9.1.11 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により治験薬の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部門に対して文書により報告すること。
 - 9.1.12 その他必要な業務
- 9.2 開発の段階によって治験薬の薬理作用等の知見が十分に得られていない場合があるため、治験依頼者は、治験薬製造部門に、交叉汚染の防止等、治験薬に特有の必要事項に係る措置を適切に講じさせること。

10. 治験薬の品質管理

- 10.1 治験依頼者は、治験薬品質部門に、手順書等に基づき、次の各号に掲げる治験薬の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。
- 10.1.1 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、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 10.1.2 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、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 10.1.3 試験検査結果の判定を行い、その結果を治験薬製造部門に対して文書により報告すること。
 - 10.1.4 9.1.11の規定により治験薬製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認すること。
 - 10.1.5 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、当該治験薬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。
 - 10.1.6 品質部門のあらかじめ指定された者は、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。
 - 10.1.7 治験薬について、ロットごとに、その使用が計画されている臨床試験が終了するまでの期間において、その品質を保証すること。なお、安定性が極めて悪い治験薬については、投与されるまでの時間を考慮し、再現性等、十分な検討を行い、信頼性の確保に努めること。
 - 10.1.8 治験薬について、ロットごとに、変更の際の比較評価試験に使用する量を勘案した上で、所定の試験に必要な量の二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販売承認を受ける日(G C P 省令第 24 条第 3 項の規定により通知したときは、通知した日後三年を経過した日)又は治験の中止若しくは終了の後三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。

10.1.9 試験検査に関する設備及び器具のバリデーション又はクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

10.1.10 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

10.1.11 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、次の記録を作成し、これを保管すること。

10.1.1.1 当該試験検査機関等の名称

10.1.1.2 当該試験検査機関等を利用する試験検査の範囲

10.1.1.3 当該試験検査機関等を利用する期間

10.1.1.2 その他必要な業務

1 1. 外部試験検査機関等の利用

11.1 治験依頼者は、外部試験検査機関等を利用する場合には、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者が、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、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ければならない。

11.1.1 外部試験検査機関等を利用する試験検査の範囲

11.1.2 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

11.1.3 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

11.1.4 検体の運搬及び受渡し時における信頼性確保の方法

11.1.5 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

11.2 治験依頼者は、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者に、11.1.3に規定する確認を行わせ、その結果の記録を作成させ、これを保管させなければならない。

1 2. バリデーション及びベリフィケーション

12.1 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

12.1.1 製造管理及び品質管理を適切に行うため、開発に伴う段階的な状況、治験の目的、リスク等を考慮し、必要なバリデーション又はベリフィケーションを適切に実施すること。

12.1.2 バリデーション及びベリフィケーションの結果を治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

12.2 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、12.1.1のバリデーション又はベリフィケ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おいては、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成させ、これを保管させなければならない。

1 3. 変更の管理

13.1 治験依頼者は、開発段階であることから変更が頻繁に発生することを意識した上で、治験薬の製造管理及び品質管理に係る変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

13.1.1 製造管理及び品質管理に関連する変更の提案を受け、起こり得る品質への影響を小スケールによる実験等、科学的・客観的な手法により評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて治験薬品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

13.1.2 評価した変更を行うときは、必要な文書の改訂を行い、適切な職員の教育訓練、その他所要の措置を講じること。

13.1.3 変更に伴う一連の文書（資料・記録等）については、治験薬の一貫性・同等性等を裏付ける将来の市販製品との関連を確認する必要がある場合のためのトレーサビリティを確保すること。

1 4. 逸脱の管理

14.1 治験依頼者は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

14.1.1 逸脱の内容を記録すること。

14.1.2 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。

14.1.2.1 逸脱による治験薬の品質への影響を評価し、所要の措置を講じること。

14.1.2.2 14.1.2.1 に規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

14.1.2.3 14.1.2.2 の規定により報告された評価の結果及び措置について、治験薬品質部門の確認を受けること。

14.2 治験依頼者は、治験薬品質部門に、手順書等に基づき、14.1.2.3 により確認した記録を作成させ、保管させること。

1 5. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

15.1 治験依頼者は、治験薬に係る品質等に関する情報（以下「品質情報」という。）を得たときは、その品質情報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な場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

15.1.1 当該品質情報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、所要の措置を講じること。

15.1.2 当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに、治験薬品質部門に対して文書により速やかに報告すること。

15.1.3 15.1.2 の報告により、治験薬品質部門の確認を受けること。

15.2 治験依頼者は、15.1.3 の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者に、速やかに、危害発生防止等のため回収等の所要の措置を決定させ、関係する部門に指示させること。

16. 回収処理

16.1 治験依頼者は、治験薬の品質等に関する理由により回収を行うときは、その回収に至った理由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な場合を除き、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 16.1.1 から 16.1.3 に掲げる業務を行わせなければならない。

16.1.1 回収に至った原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。

16.1.2 回収した治験薬を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること。

16.1.3 回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保管するとともに、治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

17. 自己点検

17.1 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

17.1.1 当該治験薬製造施設における治験薬の製造管理及び品質管理について適切な自己点検を行うこと。

17.1.2 自己点検の結果を治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

17.1.3 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。

17.2 治験依頼者は、17.1.1 の自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

18. 教育訓練

18.1 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

18.1.1 治験薬の製造管理及び品質管理に係る業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。

18.1.2 教育訓練の実施状況を治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

18.1.3 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

19. 文書及び記録の管理

19.1 治験依頼者は、この基準に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる事項を行わせなければならない。

19.1.1 文書を作成し、又は改訂する場合には、手順書等に基づき、承認、配付、保管

等を行うこと。

19.1.2 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。

19.1.3 この基準に規定する文書及び記録を、被験薬に係る医薬品についての製造販売承認を受ける日(GC P省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後三年を経過した日)又は治験の中止若しくは終了の後三年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保管すること。

20. 委託製造

20.1 治験依頼者は、治験薬の製造工程の全部又は一部を治験薬受託製造者の治験薬製造施設で行わせる場合、当該治験薬受託製造者と、当該製造工程における製造管理及び品質管理の適切な実施を確保するため、次に掲げる事項を取り決めなければならない。

20.1.1 当該委託の範囲

20.1.2 当該委託製造に関する技術的条件

20.1.3 治験薬受託製造者の治験薬製造施設において当該委託製造が適切に行われていることの治験依頼者による適切な確認

20.1.4 治験依頼者が当該委託製造に関し行い得る治験薬受託製造者に対する指示

20.1.5 治験依頼者が当該委託製造の製造管理又は品質管理に関し改善の必要を認め、所要の措置を講じるよう前号の指示を行った場合における当該措置の実施状況の確認

20.1.6 運搬及び受け渡し時における品質管理の方法

20.1.7 文書及び記録の保管

20.1.8 その他当該委託製造の製造管理及び品質管理の適切な実施を確保するために必要な事項

20.2 治験薬受託製造者には、この基準の2. から19. までを適用する。ただし、2.4 を除き、「治験依頼者」を「治験薬受託製造者」と読みかえることとする。なお、10.1.8 及び 19.1.3 に規定された記録又は参考品の保存に係る業務については除く。

20.3 治験依頼者及び治験薬受託製造者は、20.1 に規定する取決め事項について、治験薬に関する文書、治験薬の衛生管理の手順に関する文書、治験薬の製造管理の手順に関する文書、治験薬の品質管理の手順に関する文書又は手順書に記載しなければならない。ただし、この場合において、これらの文書については、7. 及び8. の規定にかかわらず、治験薬受託製造者が自ら行う製造工程に係る事項のみを記載することをもって足りるものとする。

20.4 治験依頼者が行う 20.1.4 に規定する指示は、文書により行わなければならない。

20.5 治験薬受託製造者は、治験薬受託製造者の治験薬品質部門が当該委託製造に係る製造管理及び品質管理の結果を適正に評価して出荷した旨を治験依頼者に対して文書により報告しなければならない。

20.6 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。

20.6.1 20.1.3 及び 20.1.5 に規定する確認を行うこと。

20.6.2 20.6.1 の確認の結果の記録を作成し、治験依頼者の治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

2 1. 治験薬の製造施設の構造設備

21.1 治験依頼者及び治験薬受託製造者は、平成 16 年 12 月 24 日厚生労働省令第 179 号「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準」及び昭和 36 年 2 月 1 日厚生省令第 2 号「薬局等構造設備規則」を参考に、当該治験薬の物性・特性に基づき、科学的観点から、適切に対応すること。

21.2 治験依頼者及び治験薬受託製造者は、治験薬の製造施設の構造設備について、他の法規制に係る場合（例えば、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律、など）においては、それらの法規制を遵守した上で、本基準の適切な運用を図ること。

21.3 開発段階の特殊な状況下において使用されるもの（例えば、開発の早期の段階における、特殊な構造設備や機器の使用、使い捨ての機器や器具の使用）については、必ずしも 21.1 に参考として掲げた医薬品の構造設備の要件を求めるものではなく、それらの機能が効果的に発揮され、当該治験薬の品質が適切に確保されていることをベリフィケーション等により保証すること。

Standards for Manufacturing Control and Quality Control of Investigational Products
(GMP for Investigational Products)
(Draft)

The proper methods of manufacturing control and quality control and matters concerning necessary buildings and facilities that should be adhered when producing investigational products have been stipulated in the “Standards for Manufacturing Control and Quality Control of Investigational Products and Standards for Buildings and Facilities of Manufacturing Plants for Investigational Products (GMP for Investigational Products)” (Notification No. 480 of the Pharmaceutical Affairs Bureau (PAB) dated March 31, 1997) in consideration of the provisions of Article 17, Paragraph 1 and Article 26-3 of the “Ministerial Ordinance on Good Clinical Practice” (Ordinance No. 28 of the Ministry of Health and Welfare (MHW) in 1997). In addition, specific matters on the management of the GMP for investigational products are presented in the “Management of the ‘Standards for Manufacturing Control and Quality Control of Investigational Products’ and ‘Standards for Buildings and Facilities of Manufacturing Plants for Investigational Products’” (GMP for Investigational Products)” (Notification No. 70 of the Evaluation and Licensing Division, PAB dated May 20, 1997).

This time, the GMP for investigational products was reviewed to enhance its effectiveness further to allow the quality assurance of investigational products suited to the phase of clinical trials in consideration of the characteristics of clinical trials including an early exploratory phase such as microdosing clinical trials.

Standards for Manufacturing Control and Quality Control of Investigational Products
(GMP for Investigational Products)

Chapter 1 General Provisions

1. Purpose

The Standards stipulate the proper methods of manufacturing control and quality control and matters concerning necessary buildings and facilities that should be adhered when producing investigational products specified in Article 17, Paragraph 1 and Article 26-3 of the “Ministerial Ordinance on Good Clinical Practice” (Ordinance No. 28 of the Ministry of Health and Welfare (MHW) in 1997; hereinafter referred to as the “GCP Ordinance”). The purposes of the Standards are as follows:

- 1.1 To protect subjects from defective investigational products by ensuring the quality of investigational products.
- 1.2 To secure the reliability of clinical trials by ensuring the uniformity in the lot and among lots of the investigational products.
- 1.3 To secure the efficacy and safety of products after marketing and the appropriateness of clinical trials by ensuring consistency between the investigational product and the product after marketing for a phase where the investigational product is targeted as a development candidate and by assuring

equivalence between the investigational product and the product after marketing for a phase where the manufacturing procedure and test methods of the investigational product are established.

2. Scope of Application

2.1 The Standards specify the requirements that the sponsor or investigator implementing clinical trials shall fulfill pursuant to the provisions of Article 17, Paragraph 1 and Article 26-3 of the GCP Ordinance and apply to investigational products used in clinical trials which are conducted based on the GCP Ordinance.

2.2 The Standards apply to cases where manufacturing plants for investigational products are located in foreign countries.

2.3 The Standards apply to the manufacturing of investigational products used in clinical trials to which Article 17, Paragraph 1 or Article 26-3 of the GCP Ordinance are applicable and do not concern whether or not the “Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-drugs” (MHLW Ordinance No. 179 dated February 24, 2004; hereinafter referred to as the “GMP Ordinance”) is applicable to the investigational products after approval.

2.4 For investigators conducting clinical trials specified in the GCP Ordinance, the Standards shall apply by reading the “sponsor” as “investigators conducting clinical trials” and “Article 24, Paragraph 3” as “Article 26-10, Paragraph 3” in the Standards.

3. Basic Concepts

3.1 Requirements for the manufacturing control and quality control of investigational products should be commensurate with the progress of development, and may be different in their degree based on the diverse objectives and methods of clinical trials even if they are in the same clinical phase; therefore, it is difficult to uniformly specify requirements. The Standards do not separately stipulate requirements for each phase of clinical trials, but requirements, which are found to be appropriate by taking account of the stepwise development conditions and risks, shall be flexibly put into practice for effectively and properly conducting clinical trials. Since the Standards are applied to a period important for drug development, they should be used as part of quality management focusing on product lifecycle.

3.2 All records on the manufacturing control and quality control of investigational products shall be kept so that they can be reviewed later for the protection of subjects and the reliability assurance of clinical trials.

3.3 All changes in the development phase shall be controlled, documented and retained as records, as rationales demonstrating consistency and equivalence between the investigational product and the product after marketing as well as the protection of subjects and the reliability assurance of clinical trials in the stage where an investigational product is targeted as a development candidate, and as rationales for establishment of the design quality and product quality of the investigational product.

3.4 Buildings and facilities of manufacturing plants for investigational products naturally vary greatly with development such as the manufacturing scales of investigational products. However, data on

manufacturing procedure, test methods and other relevant matters accumulate with development; thus, more appropriate control based on the development phase is required. From this perspective, uniformed requirements not taking the development phase into consideration are found to be inappropriate for buildings and facilities of manufacturing plants for investigational products. Necessary actions shall be taken upon recognition of the buildings and facilities of manufacturing sites that are needed as requirements for marketing approval and manufacturing authorization of drugs which correspond to the final development phase.

4. Definitions

4.1 The term “test product” used in the Standards refers to a test product specified under Article 2, Paragraph 5 of the GCP Ordinance.

4.2 The term “investigational product” used in the Standards refers to an investigational product specified under Article 2, Paragraph 7 of the GCP Ordinance.

4.3 The term “investigational product item” used in the Standards refers to an item of investigational product used in clinical trials that are conducted for a single approval application.

4.4 The term “labeling and packaging materials” used in the Standards refers to containers and wrappers of an investigational product and labels pasted on the containers and wrappers.

4.5 The term “lot” used in the Standards refers to a batch of investigational product manufactured so as to have a uniform quality in a series of manufacturing processes in a unit of manufacturing period (including material manufactured in the manufacturing process which must undergo further manufacture before the formulation of an investigational product; the same under Sections 9.1.5, 10.1.1, 10.1.7 and 10.1.8) and raw materials.

4.6 The term “control unit” used in the Standards refers to a batch of labeling and packaging materials confirmed to have a uniform quality.

4.7 The term “validation” used in the Standards refers to validating and documenting that anticipated results yield from the buildings and facilities of the manufacturing plant to produce investigational products (hereinafter referred to as the “manufacturing plants for investigational products”), the operating procedures, manufacturing processes and other methods of manufacturing control and quality control of investigational products (hereinafter referred to as the “manufacturing procedures”). In general, validation is performed when manufacturing procedures and test methods are established, and repetition taking account of reproducibility is necessary.

4.8 The term “verification” used in the Standards refers to confirming that anticipated quality is obtained from the concerned investigational product based on the operating procedures, plans, records, reports and other relevant documents. In general, verification is performed for confirming the evaluation of the validity and appropriateness of limited conditions and lots.

4.9 The term “qualification” used in the Standards refers to reviewing and confirming that buildings and facilities (e.g., facilities, equipment, devices and utilities) are appropriate as mentioned in plans, specifications and design, and documenting such confirmation.

Chapter 2 Manufacturing Control and Quality Control of Investigational Products

5. Manufacturing Department and Quality Department of the Investigational Product

5.1 The sponsor shall establish a department for controlling the manufacturing of an investigational product (hereinafter simply referred to as the “investigational product manufacturing department”) and a department for controlling the quality of an investigational product (hereinafter simply referred to as the “investigational product quality department”) for each manufacturing plant for an investigational product.

When contracting out the entire manufacturing processes of an investigational product, the sponsor shall also form the required departments.

5.2 The investigational product quality department shall be independent from the investigational product manufacturing department.

6. Control of Investigational Product Release

6.1 The sponsor shall have a pre-designated person at the investigational product quality department properly evaluate the results of manufacturing control and quality control for each investigational product item and determine whether or not the investigational product can be released from its manufacturing plant.

6.2 The pre-designated person at the investigational product quality department who determines the releasability of the investigational product should have adequate education and training and have knowledge and experience in the concerned clinical trials and the manufacturing control and quality control of the investigational product.

7. Documents on the Investigational Product

7.1 The sponsor shall prepare a document on an investigational product describing, for each investigational product item, the ingredients, quantities, specifications and test methods, manufacturing procedures, summary of clinical trials and other necessary matters, receive approval from the investigational product quality department for the document, and retain the document.

7.2 The document on the investigational product specified in Section 7.1 shall be as necessary revised appropriately based on the progress of the development of the concerned investigational product and newly obtained evidence.

8. Operating Procedures

8.1 The sponsor shall prepare, at each manufacturing plant for an investigational product, a document on sanitation procedure of the investigational product presenting the sanitation and hygiene of the buildings and facilities, those of personnel and other necessary matters, and retain the document.

8.2 The sponsor shall prepare, at each manufacturing plant for an investigational product, a document on the procedure for manufacturing control of the investigational product presenting the storage of the

investigational product, control of manufacturing processes and other necessary matters, and retain the document.

8.3 The sponsor shall prepare, at each manufacturing plant for an investigational product, a document on the procedure for quality control of the investigational product presenting the methods of collecting samples and assessing analysis and testing results and other necessary matters, and retain the document.

8.4 In addition to those specified in Sections 8.1 to 8.3, the sponsor shall prepare, at each manufacturing plant for an investigational product, the below-mentioned documents on procedures (hereinafter referred to as the “operating procedures”) for proper and smooth implementation of the manufacturing control and quality control of the investigational product, and retain the documents.

8.4.1 Procedure for control of release of the investigational product from the manufacturing plant

8.4.2 Procedure for validation and verification

8.4.3 Procedure for change control

8.4.4 Procedure for deviation control

8.4.5 Procedure for processing quality information and quality defect

8.4.6 Procedure for recall handling

8.4.7 Procedure for self-inspection

8.4.8 Procedure for education and training

8.4.9 Procedure for document and record control

8.4.10 Other procedures necessary for proper and smooth implementation of manufacturing control and quality control

8.5 The sponsor shall keep the document on the investigational product, documents on procedures for sanitation, manufacturing control and quality control of the investigational product, and operating procedures (hereinafter collectively referred to as the “operating procedures”) at the manufacturing plant for investigational products.

9. Manufacturing Control of Investigational Products

9.1 The sponsor shall have the investigational product manufacturing department properly carry out the following manufacturing control activities for an investigational product in accordance with the operating procedures:

9.1.1 To prepare and retain a written investigational product manufacturing direction presenting the instructions and precautions for the manufacturing processes as well as other necessary matters.

9.1.2 To manufacture the investigational product based on the written investigational product manufacturing direction.

9.1.3 To prepare and retain investigational product manufacturing records for each lot (for each manufacturing number in the case of investigational products not constituting a lot; hereinafter the same).

9.1.4 To confirm, for each lot, that the labeling and packaging of investigational products are properly made, and to prepare and retain records of the confirmation.

- 9.1.5 To properly store, manage receipt and distribution, and prepare and retain records concerning the raw materials and investigational products for each of their lots, and labeling and packaging materials for each of their control units.
 - 9.1.6 To confirm cleanliness of the buildings and facilities and to prepare and retain records thereof.
 - 9.1.7 To maintain the sanitation and hygiene of personnel and to prepare and retain records thereof.
 - 9.1.8 To plan validation or qualification of the buildings and facilities as necessary, to properly implement it, and to prepare and retain records thereof.
 - 9.1.9 To perform regular inspections and maintenance of the buildings and facilities, and to prepare and retain records thereof. To properly calibrate meters and to prepare and retain records thereof.
 - 9.1.10 Among the buildings and facilities of the manufacturing plant for the investigational product, to properly perform monitoring and to prepare and retain records thereof when a certain level of environment maintenance is necessary.
 - 9.1.11 To confirm from the records of manufacture, storage, receipt, distribution, sanitation and hygiene that the manufacturing control of the investigational product is properly carried out, and to report the results in writing to the investigational product quality department.
 - 9.1.12 Other necessary activities
- 9.2 Evidence such as pharmacological actions of the investigational product may not be sufficiently obtained in some development phases; thus, the sponsor shall have the investigational product manufacturing department properly take actions for necessary matters such as the prevention of cross-contamination specific to the investigational product.
10. Quality Control of Investigational Products
- 10.1 The sponsor shall have the investigational product quality department systematically and properly carry out the following quality control activities for the investigational product in accordance with the operating procedures:
- 10.1.1 To collect samples of raw materials and the investigational product by lot or those of labeling and packaging materials by control unit, for the conduct of analysis and testing, and to prepare and retain their records.
 - 10.1.2 To conduct the analysis and testing of the samples collected by lot or control unit, and to prepare and retain their records.
 - 10.1.3 To evaluate results of analysis and testing, and report the results in writing to the investigational product manufacturing department.
 - 10.1.4 To check the results of review on manufacturing control reported from the investigational product manufacturing department pursuant to the provision of Section 9.1.11 for each lot.
 - 10.1.5 When all or part of the manufacturing processes of the investigational product is contracted out to another party (hereinafter referred to as the “contractee of the investigational product”), to check and confirm that the manufacturing control and quality control at the manufacturing plant of the concerned contractee of the investigational product are properly carried out.

- 10.1.6 The pre-designated person at the quality department shall properly assess the results of manufacturing control and quality control and determine whether or not the investigational product can be released from the manufacturing plant.
- 10.1.7 To ensure, for each lot, the quality of the investigational product during a period until completion of a clinical trial in which its use is planned. For investigational products with very poor stability, to make an effort in assuring their reliability by fully examining stability such as reproducibility in consideration of time until administration.
- 10.1.8 To retain a reserve sample, from each lot of the investigational product, consisting of at least twice the quantity necessary for all the required tests, by taking account of the quantity used for comparative studies conducted when making changes, till the day on which marketing approval for the test product is obtained (or the day three years after the date of notification published pursuant to Article 24, Paragraph 3 of the GCP Ordinance) or the day three years after the date of premature termination or completion of the clinical trial, whichever is the later. Proviso: This provision shall not be applied to investigational products not constituting a lot and those whose preservation is extremely difficult due to their properties.
- 10.1.9 To plan validation or qualification of the facilities and equipment for analysis and testing as necessary, to properly implement it, and to prepare and retain records thereof.
- 10.1.10 To perform regular inspections and maintenance of the facilities and equipment for analysis and testing, and to prepare and retain records thereof. To properly calibrate meters for analysis and testing, and to prepare and retain records thereof.
- 10.1.11 When analysis and testing are conducted using other testing facilities or testing institutions (hereinafter referred to as the “external testing institution, etc.”), to prepare the following records and retain them:
- 10.1.1.1 Name of the testing institution
 - 10.1.1.2 Scope of the analysis and testing conducted using the testing institution
 - 10.1.1.3 Period of using the testing institution
- 10.1.12 Other necessary activities
11. Use of the External Testing Institution, etc.
- 11.1 When the external testing institution, etc. is used, the sponsor shall conclude a contract beforehand on the following matters with the institution so that the pre-designated person at the investigational product quality department can confirm the proper conduct of analysis and testing at the external testing institution, etc.:
- 11.1.1 Scope of the analysis and testing conducted using the external testing institution, etc.
 - 11.1.2 Technical conditions of the analysis and testing conducted using the external testing institution, etc.
 - 11.1.3 Appropriate confirmation by the sponsor of the proper conduct of analysis and testing at the external testing institution, etc.

11.1.4 Methods of ensuring the reliability of samples during transportation and delivery.

11.1.5 Other matters necessary for ensuring the reliability of the analysis and testing conducted at the external testing institution, etc.

11.2 The sponsor shall have a pre-designated person at the investigational product quality department perform the review specified in Section 11.1.3, prepare records on the results and retain them.

12. Validation and Verification

12.1 The sponsor shall have a person, designated beforehand, perform the following activities in accordance with the operating procedures:

12.1.1 To properly perform necessary validation or verification by taking account of the stepwise development conditions, the objectives of the clinical trial, risks and other relevant matters for the proper conduct of manufacturing control and quality control.

12.1.2 To report the results of the validation and verification in writing to the investigational product quality department.

12.2 When improvement on manufacturing control or quality control is found necessary based on the results of the validation or verification specified in Section 12.1.1, the sponsor shall have the person designated beforehand take necessary actions, prepare records of the actions and retain the records.

13. Change Control

13.1 When changes in manufacturing control and quality control of the investigational product are made, the sponsor shall have a person, designated beforehand, perform the following activities in accordance with the operating procedures with awareness of the fact that changes frequently occur because it is in the development phase:

13.1.1 After receiving a proposal for changes in the manufacturing control and quality control, to assess the possible effect on quality using a scientific and objective means such as a small-scale experiment, to receive approval of the investigational product quality department for making the changes based on the evaluation results, and to prepare and retain records thereof.

13.1.2 When making the assessed changes, to revise necessary documents, to give proper education and training to personnel, and to take other necessary actions.

13.1.3 To ensure traceability of a series of documents (e.g. data and records) associated with the changes in the case where the relationship with the future marketing product, which supports the consistency and equivalence with the investigational product, needs to be confirmed.

14. Deviation Control

14.1 When deviations from manufacturing procedures occur (hereinafter simply referred to as “deviations”), the sponsor shall have a person, designated beforehand, perform the following activities in accordance with the operating procedures:

14.1.1 To record the details of deviations.

14.1.2 When major deviations occurred, to perform the following activities:

14.1.2.1 To evaluate the effect of deviations on the quality of the investigational product and to take necessary actions.

14.1.2.2 To prepare and retain records on the results of the evaluation and actions specified in Section 14.1.2.1 and to report them in writing to the investigational product quality department.

14.1.2.3 To receive confirmation from the investigational product quality department for the results of the evaluation and actions reported pursuant to the provision of Section 14.1.2.2.

14.2 The sponsor shall have the investigational product quality department prepare and retain the confirmed records specified in Section 14.1.2.3 in accordance with the operating procedures.

15. Processing Quality Information and Quality Defect

15.1 When obtaining information on the quality of the investigational product (hereinafter referred to as the “quality information”), the sponsor shall have a person, designated beforehand, perform the following activities in accordance with the operating procedures, unless matters concerning the quality information are evidently not attributable to the manufacturing plant for the investigational product:

15.1.1 To investigate the cause of the matters concerning the quality information, and to take necessary actions when improvement is needed for manufacturing control or quality control.

15.1.2 To prepare and retain records presenting the contents of the quality information, the results of the investigation into the cause and improvement actions, and to promptly report them in writing to the investigational product quality department.

15.1.3 To receive confirmation of the investigational product quality department for the report specified in Section 15.1.2.

15.2 When quality defect or such a possibility is identified upon confirmation in Section 15.1.3, the sponsor shall have the pre-designated person at the investigational product quality department promptly decide necessary actions, such as recall, to prevent hazards, etc. and instruct them to relevant departments.

16. Recall Handling

16.1 When recall action is taken for reasons connected with the quality of the investigational product, the sponsor shall have a person, designated beforehand, perform the activities listed in the following Sections (16.1.1 through 16.1.3) in accordance with the operating procedures unless the reason resulting in a recall is obviously not attributable to the manufacturing plant for the investigational product.

16.1.1 To investigate the cause of the recall, and to take necessary actions when improvement is needed for manufacturing control or quality control.

16.1.2 To store the investigational product by separation for a fixed time, and to dispose the recalled investigational product properly.

16.1.3 To prepare and retain recall action records presenting the contents of the recall, the results of

the investigation into the cause and remedial actions, and to report them in writing to the investigational product quality department.

17. Self-inspection

17.1 The sponsor shall have a person, designated beforehand, perform the following activities in accordance with the operating procedures:

17.1.1 To conduct proper self-inspection of manufacturing control and quality control of the investigational product at the manufacturing plant.

17.1.2 To report the results of the self-inspection in writing to the investigational product quality department.

17.1.3 To prepare the records of the results of the self-inspection and to retain them.

17.2 When improvement in manufacturing control or quality control is found necessary based on the results of the self-inspection in Section 17.1.1, the sponsor shall take necessary actions and prepare and retain records on the actions.

18. Education and Training

18.1 The sponsor shall have a person, designated beforehand, perform the following activities in accordance with the operating procedures:

18.1.1 To systematically give education and training necessary for manufacturing control and quality control to personnel engaged in the manufacturing control and quality control activities of the investigational product.

18.1.2 To report the conduct of education and training in writing to the investigational product quality department.

18.1.3 To prepare and retain records of the conduct of education and training.

19. Document and Record Control

19.1 The sponsor shall have a person, designated beforehand, perform the following activities in accordance with the operating procedures for documents and records specified in the Standards:

19.1.1 When issuing or revising documents, to obtain approval, to distribute, to retain and to perform other relevant matters in accordance with the operating procedures.

19.1.2 When issuing or revising the operating procedures, to indicate the date of issue or revision in the concerned operating procedures, and to retain a revision history prior to the said amendment.

19.1.3 To retain the documents and records specified in the Standards for a period till the day on which marketing approval for the test product is obtained (or the day three years after the date of notification published pursuant to Article 24, Paragraph 3 of the GCP Ordinance) or the day three years after the date of premature termination or completion of the clinical trial, whichever is the later.

20. Contract Manufacture

20.1 The sponsor entrusting all or part of the manufacturing processes of the investigational product to the manufacturing plant for the investigational product of the contractee, shall conclude a contract on the following matters with the contractee of the investigational product in order to ensure the proper conduct of manufacturing control and quality control at the manufacturing processes.

20.1.1 Scope of the entrusted process.

20.1.2 Technical conditions of the contract manufacture.

20.1.3 Appropriate confirmation by the sponsor of the proper conduct of the contract manufacture at the manufacturing plant for the investigational product of the contractee.

20.1.4 Instructions on the contract manufacture that the sponsor may give to the contractee of the investigational product.

20.1.5 When the sponsor gives instructions in the preceding item for the necessary actions to be taken for improvement in the manufacturing control or quality control of the contract manufacture, it shall be confirmed that the action has been taken.

20.1.6 The methods of quality control during transportation and delivery.

20.1.7 Retention of documents and records.

20.1.8 Other matters necessary for ensuring the proper conduct of the manufacturing control and quality control of the contract manufacture.

20.2 The provisions of Sections 2 to 19 of the Standards shall apply to the contractee of the investigational product, where, however, “the sponsor” shall be read as “the contractee of the investigational product,” except for Section 2.4. This is not applicable to the activities to retain records or reserve samples specified in Sections 10.1.8 and 19.1.3.

20.3 The sponsor and the contractee of the investigational product shall describe the matters cited in Section 20.1 in the document on the investigational product, documents on procedures for sanitation, manufacturing control and quality control of the investigational product, or operating procedures. Proviso: In such cases, the contractee of the investigational product only needs to prepare the documents describing the matters concerned with the manufacturing process it is in charge of, notwithstanding the provisions of Sections 7 and 8.

20.4 The instructions specified in Section 20.1.4 made by the sponsor shall be documented.

20.5 The contractee of the investigational product shall report in writing to the sponsor that the investigational product quality department of the contractee has appropriately evaluated results of manufacturing control and quality control for the contract manufacture and released the product.

20.6 The sponsor shall have a person, designated beforehand, perform the following activities.

20.6.1 Confirm the matters specified in Sections 20.1.3 and 20.1.5.

20.6.2 Prepare records of the results of the confirmation in Section 20.6.1 and to report them in writing to the investigational product quality department of the sponsor.

21. Buildings and Facilities of the Manufacturing Plant for the Investigational Product

- 21.1 The sponsor and the contractee of the investigational product shall properly handle buildings and facilities based on the physical properties and characteristics of the investigational product and from the scientific perspective using the “Good Manufacturing Practice” (Ordinance No. 179 of the Ministry of Health, Labour and Welfare dated December 24, 2004) and the “Regulations for Buildings and Facilities for Pharmacies, etc.” (MHW Ordinance No. 2 dated February 1, 1961) as references.
- 21.2 The sponsor and the contractee of the investigational product shall properly put the Standards into practice in compliance with other laws and regulations concerning the buildings and facilities of the manufacturing plants for investigational products that may be applicable (e.g., laws concerning the assurance of the diversity of organisms by regulating the use of living modified organisms, laws on the prevention of radiation damage caused by radioactive isotope, etc.).
- 21.3 The requirements for the buildings and facilities for drugs listed in Section 21.1 as a reference are not always required for items used in special conditions at the development phase (e.g., the use of special buildings and facilities and devices in the early development phase as well as disposable devices and equipment). It shall be assured by verification, etc. that the function of the said items is effectively brought out and the quality of the investigational product is properly ensured.

治験薬GMPに関するQ&A (案)

第1 総則

1. 目的

(質問1)「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」とあるが、具体的にはどのようなことが考えられるか。

被験者が被る可能性がある製造上の過誤(滅菌などの重要工程におけるミス、汚染又は交叉汚染、混同、誤表示等)に起因する危害や、不十分な品質の原料、成分に起因する品質劣化製品による危害を未然に防止することなどである。

(質問2)「一貫性」とあるが、具体的にはどのような意味なのか。

ここで言う「一貫性 (consistency)」とは、科学的有意差はあるものの、両者の共通点及び相違点とそれらに係る因果関係が明確にされている品質のレベルが担保されていることである。

(質問3)「同等性」とあるが、具体的にはどのような意味なのか。

ここで言う「同等性 (equivalency)」とは、安全性と有効性について科学的に有意差が認められず、ほぼ同じと判断しうる品質のレベルが担保されていることである。

2. 適用範囲

(質問4) 治験依頼者とはどのような者をいうのか。

GCP省令第2条第16項に規定する「治験の依頼をした者」をいう。

なお、本基準における治験依頼者は、社長や治験届の責任者等の特定の者に限定するものではない。

(質問5) 医薬品製造業の許可施設で治験薬を製造してもよいか。

差し支えない。

なお、治験薬は、開発段階によっては、その毒性、薬理作用、感作性等について十分な知見が得られていない場合が想定されるため、他の医薬品等への交叉汚染等、治験薬特有の事項に十分留意すること。

(質問6) 治験原薬についての取り扱い如何。

医薬品GMPにおける原薬の取り扱いと同様に、治験原薬については、治験薬GMPに従って、出発物質より段階的に管理し、治験原薬に係る治験薬の品質に重大な影響を与える工程以降から重点的に管理されるべきものである。

(質問7) 治験原薬について、二以上の製造施設にわたって製造することは認められるか。

差し支えない。ただし、それぞれの製造施設が治験薬GMPの対象となる。

(質問 8) 対照薬やプラセボについて、他社から購入する場合には、適用対象となるか。

適用対象である。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。以下「GCP 省令」という。）第 2 条において「「治験薬」とは、被験薬及び対照薬（治験に係るものに限る。）をいう。」とされており、また「「対照薬」とは、治験又は製造販売後臨床試験において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質をいう。」とされている。

(質問 9) 海外で治験を行う予定であるが、使用する治験薬（製剤）については国内で製造し、輸出することを考えている。この場合、治験薬 GMP に基づき GMP 証明が発行されるのか。

二国間協定（Memorandum of Understanding）を締結している国については、GMP 証明（書簡形式）を発行することは可能である。

3. 基本的考え方

(質問 10) 本基準を無視したような場合、あるいは本基準から大きく外れる状況である場合においては、何か罰則があるのか。

本基準は、臨床試験に用いられる治験薬の製造管理及び品質管理の方法や構造設備について、標準的な手法等を規定しているものであり、これと同等又はそれ以上であれば、この手法以外のものを採用することを否定するものではない。

ただし、本基準を無視するなどして、適切な製造管理及び品質管理の方法や、必要な構造設備が担保されず、GCP 省令第 17 条第 1 項又は第 26 条の 3 の規定に違反すると判断された場合には、GCP 省令違反として取り扱われる。その場合、治験依頼者に対しては、薬事法（以下「法」という。）第 87 条の規定に基づく罰則が適用される。また、法第 80 条の 2 第 9 項に基づき、厚生労働大臣が治験の中止その他必要な指示を行うこと等が規定されるなど、厚生労働大臣が治験依頼者等に対して講じることができる措置が法第 80 条の 2 各項に規定されている。さらに、当該臨床試験の試験成績については、薬事法第 14 条第 3 項違反となることから、承認申請に当たって承認審査資料として採用されないこととなる。

(質問 11) 3.1 において「本基準が医薬品開発の重要な期間に対して適用されることを考慮し、製品ライフサイクルを見据えた品質マネジメントの一環として活用することが望ましい」とあるが、ICH Q9（品質リスクマネジメント）や ICH Q10（医薬品品質システム）に準拠する必要があるのか。

ICH Q9（品質リスクマネジメント）は、医薬品の品質の様々な側面に適用できるリスクマネジメントの原則及び手法の具体例を示したものであり、治験薬 GMP においては、必ずしも準拠を強制しているわけではない。一方、そのコンセプトは重要であり、治験依頼者として必要に応じて ICH Q9 を適用することは、将来の市販製品の品質とその保証を確固たるものにするものと考えられる。起点をいつにするかは企業としての判断になるが、例えば、治験薬が開発候補として絞り込まれた段階、すなわち当該治験薬と市販後製品との一貫性を確保することが必要と考えられる段階以降とすることなどが考えられる。

なお、ICH Q10（医薬品品質システム）が合意されれば、上記とほぼ同様の考え方が適用されるものと考えられる。

(質問 1 2) 3.3において「治験薬の設計品質及び製品品質の確立の根拠」とあるが、ICH Q 8 (製剤開発)を意図したと思われる記述があるがICH Q 8に準拠する必要があるのか

Q 8 (製剤開発)は、CTD モジュール 3 の適用範囲において定義されている製剤に対して、「製剤開発の経緯」の項における記載内容に関する指針を示すことを目的としており、治験薬GMPにおいては、必ずしも準拠を強制しているわけではない。しかしながら、新薬開発における技術情報の集積という観点から、その原則を考慮することは重要である。本項で求めていることは、単にICH Q 8の準拠の必要性ではなく、治験薬の段階での技術情報について、変更管理を行うプロセスにおいてどのように将来の市販製品まで繋いで行くか、そして当該情報に係る管理手法のあり方の重要性について述べたものである。

4. 定義

(質問 1 3) 4.7において「治験薬製造施設」という用語が用いられているが、医薬品GMPという「製造所」との違いは何か。

薬事法における製造業の許可を受けた医薬品の製造所と明確に区別するために、製造施設という用語を用いたものである。

(質問 1 4) クオリフィケーションとしては、どのようなものが考えられるのか。また、開発段階においてはどの程度実施すべきか。

クオリフィケーションは、その状況により、DQ (Design Qualification : 設計時適格性評価)、IQ (Installation Qualification : 設備据付時適格性評価)、OQ (Operational Qualification : 運転時適格性評価)、PQ (Performance Qualification : 性能適格性評価) の4段階に分けられるが、治験薬の製造管理及び品質管理において、何をどの程度まで実施する必要があるかについては、当該治験薬の開発に伴う段階的な状況等から求められる品質及びデータの信頼性の程度に基づいて主体的に判断すべきである。

5. 治験薬製造部門及び治験薬品質部門

(質問 1 5) 治験薬製造施設ごとに、治験薬製造部門と治験薬品質部門をおかなければならないこととされているが、それぞれ一名ずつでもよいか。

各部門の人数については、企業の規模、品目数等により異なることも考えられることから、業務に支障がなく、各部門として機能している場合にあっては、それぞれ一名でも差し支えない。ただし、その場合であっても、品質部門の担当者は製造部門が行う業務について、客観的に評価できることが必要がある。

(質問 1 6) 同一法人であるが、治験薬製造部門と治験薬品質部門が別製造施設に分散している。この場合においては、当該製造施設ごとにGMP体制を組む必要があるか。

原則として、治験薬GMP体制は製造施設ごとに構築すること。ただし、同一法人で、それぞれの部門の機能に支障なく、連携が十分に図れる場合であり、それぞれの製造施設での運用に合理的根拠がある場合においては、その限りではない。

（質問 17）同一法人で、一品目の製造を複数の製造施設の製造部門で行っている場合においては、一つの治験薬製造施設として管理しても差し支えないか。

原則として、治験薬GMP体制は製造施設ごとに構築すること。設問の場合においては、前工程の治験薬製造施設は、後工程の治験薬製造施設から社内委託を受けて製造していると解釈することができ、それぞれの工程における責任を果たせるように治験薬GMP体制を組む必要がある。

（質問 18）治験薬品質部門を設置する旨が記載されているが、医薬品GMPにおける「品質部門」（品質保証部門＋試験検査部門）と同義と考えてよいのか、あるいは従前の「品質管理部門」を言い換えたもののどちらを意図しているものなのか。

医薬品GMPにおける「品質部門」（品質保証部門＋試験検査部門）と同義であり、従前の「品質管理部門」のような試験検査部門だけをいうものではない。

（質問 19）治験薬品質部門は、「原薬 GMP のガイドラインについて」（平成 13 年 11 月 2 日医薬発第 1200 号）同様、別々の品質保証部門及び試験検査部門の形態をとることでよいのか。

治験薬製造部門から機能的に独立していれば、治験薬品質部門が、別々の品質保証部門及び試験検査部門の形態をとることは差し支えない。なお、早期探索的段階の臨床試験として、ポジトロン核種のような極めて短半減期の放射性物質を用いるような場合においては、その特殊性を考慮して、部門の形態は柔軟に運用して差し支えない。

（質問 20）治験薬の全面委託製造を行っているため、治験依頼者たる企業としては製造行為は行っていないが、この場合においても、治験薬製造部門を設置しなければならないか。

治験薬製造部門を設置する必要はない。ただし、治験薬の製造工程の全部を委託し、治験依頼者自らは治験薬の製造行為を行っていない場合においても、当該治験薬が治験薬受託製造者により適切に製造管理及び品質管理がなされたかどうかを確認して、治験依頼者の臨床部門に出荷する必要がある。そのため、当該治験薬の出荷判定に係わる治験薬品質部門を設置して適切な管理運営を行うこと。

6. 治験薬の出荷の管理

（質問 21）出荷の可否を決定する者について、資格要件は必要か。

特別な資格要件は必要は求めていないが、治験薬製造の全般にわたり精通している必要があることから、治験及び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であること。例えば、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、農学、理学若しくは工学に関する専門の課程を修了した者などが挙げられるが、必ずしもこれらが必要要件ということではなく、また当該要件に限定されるものでもない。

7. 治験薬に関する文書

（質問 22）従来「治験薬製品標準書」と称していた文書をそのまま使用することはできるか。

また、「治験薬製品標準書」という名称で今後も設定しておいてよいか。

開発段階においては、治験薬に関する各種事項の“標準化”することを目的としている段階であることから、文書の名称として「治験薬製品“標準書”」は適切ではなく、その時点で収集された当該治験薬の品質情報について取り纏めた文書という意味合いから「治験薬に関する文書」としたところである。よって、内容的には従来の治験薬製品標準書に相当するものであり、企業内において、従来の治験薬製品標準書の名称をそのまま用いることについては差し支えない。

(質問 2 3) 治験依頼者の治験薬に関する文書において記載すべき製造工程・製造手順の記載範囲はどのように考えるべきか。

原則として、原薬から製剤、包装までの一連の製造工程とその手順を記載することが望ましいが、例えば、原薬等の提供業者から必要な情報を得られない場合は、元情報の所在と入手困難な理由を付けた上で、入手可能な限定情報に基づく簡略記載を行うことでも差し支えない。また、原薬等登録原簿に登録されている場合においては、その登録番号の記載をもって製造手順の記載とすることで差し支えない。

ただし、自らが行う製造工程又は自らの責任により製造工程の全部又は一部を委託製造する場合は、当該製造工程について製造手順を記載すること。なお、まだ開発候補として絞り込まれたものではない早期探索的段階における治験薬に関する文書については、当該臨床試験の目的に見合った記載内容とすることで差し支えない。

(質問 2 4) 対照薬を除く治験薬を製造しており、自らが治験依頼者とならない場合、治験薬を製造する業者として、治験薬に関する文書に記載すべき製造工程・製造手順の記載範囲についてどのように考えればよいか。

治験依頼者からの委託の有無に係らず、治験薬製造者が自ら行う製造工程に係る事項のみの記載で差し支えない。なお、委託製造の場合、20.3 において、「治験受託製造者が自ら行う製造工程に係る事項のみを記載することをもって足りるものとする。」としている。

(質問 2 5) 対照薬については、治験薬に関する文書に何を記載すべきか。

成分、分量、規格及び試験方法、製造手順、その他必要な事項について、自らが行う包装・表示工程に係る製造手順に加え、提供先等から可能な範囲で入手した情報を記載すること。

(質問 2 6) 対照薬について、他社又は市場から入手した場合、成分、分量、規格及び試験方法等の記載は困難であるが、何を行うべきか。

対照薬を他社又は市場等から入手する場合であっても、受入れ試験のための規格及び試験方法等に関する事項についての記載は必要となる。

(質問 2 7) 治験薬に関する文書には、記載すべき事項が数多くあるが、検索できるようになっていれば分冊管理してもよいか。

例えば、治験薬に関する文書にその索引や整理No.などが記入されており、容易に目的とするものが検索できるようになっている場合においては、別冊にまとめて管理してもよい。

（質問 28）治験薬に関する文書に「治験の概要」を記載する必要があるか。

必ずしも記載する必要はないが、当該治験薬がどのような臨床試験に使用されるかの確認を行う場合などに活用可能であることから、可能であれば記載することが望ましい。当該事項の記載にあたっては、臨床試験の段階、治験のデザイン、対象疾患、用法・用量等、当該治験薬の使用目的を簡潔に記載することで差し支えない。なお、GCP省令第7条の治験実施計画書及び第8条の治験薬概要書を準用することも可能である。

（質問 29）治験薬に関する文書に記載する製造手順や規格及び試験方法について、治験の進行に伴い若干の変更がある場合に、その都度改訂せず、製品のロットとの対応を確保したうえでそれぞれの製造手順や規格及び試験方法についてまとめてファイルしておくことでよいか。

製造手順や規格及び試験方法について変更する際には、事前に改訂が必要である。ただし、治験薬に関する文書に、当該治験薬の製造規模の変更等に伴い選択されうる複数の製造方法を事前に記載しておくことは差し支えない。この場合には、製造の記録に、実際に行った製造方法を記載しておくこと。

（質問 30）一つの治験で含量が異なる治験薬を用いる場合、治験薬に関する文書等は一冊の文書として管理してよいか。

各々の必要な事項が適切に記載されており、また、改訂等の作業に支障を生じない場合は差し支えない。

8. 手順書等

（質問 31）海外で行う工程または試験の手順に関する文書等は分冊とし、海外の製造施設に保管することでよいか。

分冊管理を行うことで差し支えない。ただし、必要な場合には、速やかに閲覧・確認できるような体制をとること。

9. 治験薬の製造管理

（質問 32）9.1.6において「構造設備の清浄を確認し」とあるが、その基準は各企業で設定したものでよいか。

差し支えない。ただし、必ず洗浄に係るバリフィケーションを、必要な場合にはバリデーションを実施することが必要である。特に原薬の場合においては、安全性の担保がなされていないこと、また、高活性を有する可能性についても十分留意すること。

10. 治験薬の品質管理

（質問 33）10.1.1において、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こととされているが、局方等の公定書に定められた原料及び資材の受入れ試験については、「外観検査及び製造業者の検査成績書の確認」のみでよいか。

公定書収載品に限らず、原料及び資材の試験検査については、治験薬に関する文書等に定めた全

項目について実施する必要がある。ただし、医薬品GMPにおいては、原料及び資材の試験検査については、一部の試験検査項目の試験検査を省略又は簡略化しても当該医薬品の品質確保に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠があり、その旨が治験薬に関する文書等に明記されている場合には、当該項目の試験検査を省略又は簡略化して差し支えないこととされており、治験薬GMPにおいても同様の取扱いをすることは差し支えない。

(質問34) 10.1.5 に示された製造工程の全部又は一部を他の者に委託する場合には、「当該治験薬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。」とされているが、この確認は立入りにより行わなければならないのか。

確認の方法としては立入りのみではなく、受託者の治験薬品質部門から必要な記録類等を入手し確認するなど、確認が可能かつ適切な方法で行うことができる。ただし、確認の結果についての責任は委託者が負うこと。

(質問35) 10.1.2 について、委託製造の場合には、受託製造者の製造した中間品の受入れ検査は受託製造者の実施した試験検査の成績書の確認でよいか。

中間製品の試験検査について、委託者は治験薬に関する文書等に定めた全項目について実施する必要がある。ただし、受託製造者が実施した試験検査成績を利用しても、自らが製造しようとする治験薬の品質確保に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠があり、その旨が治験薬に関する文書等に明記されている場合には、委託者は受託製造者が実施した試験検査成績を自らの製造における品質管理に係る試験検査の一部として、自らの責任において利用して差し支えない。

(質問36) 海外の治験薬製造施設が我が国の治験薬GMPに準拠していることをどのように確認すればよいか。

自らの責任において、実地又は記録や文書等により確認すること。

(質問37) 10.1.7 において「安定性が極めて悪い治験薬」とあるが、具体的にはどのようなものがあるのか。

例えば、ポジトロン核種標識体のような放射性半減期が極めて短いものが考えられる。このようなマイクロドーズ臨床試験などに用いられる放射性治験薬の品質保証については、その特性に合わせて科学的に実施すること。

(質問38) 10.1.8 に規定する参考品の保存について、保存条件等どのようにすればよいか。

原則として出荷時の形態で、通常の保管、使用における保存条件と同じ条件で保存することにより。

(質問39) 10.1.8 に規定する参考品の保存について、「治験薬の性質上その保存が著しく困難であるもの」とは、分解や変質等の経時的な変化により試験検査に供することができなくなるものをいうと考えてよいか。

差し支えない。

(質問 4 0) 海外の製造施設で治験薬を製造する場合、参考品は、海外の製造施設で保管してもよいか。

差し支えない。ただし、海外の製造施設で参考品が適正に保管されており、必要な場合には、速やかに試験検査等に使用できることを確認しておくこと。

(質問 4 1) 10.1.11 において「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」とは、自社の職員に、外部試験検査機関等を利用させ試験検査を行わせることを指すのか。

貴見のとおり。なお、自社の職員が実施するほか、外部試験検査機関等の職員に実施させる場合も含め、記録の作成及び保管並びに 1 1. の規定に従い、試験検査が適切に実施されていることを確認すること。

1 2. バリデーション及びベリフィケーション

(質問 4 2) 治験薬の製造において、バリデーションが必要とされた場合、実薬を用いた 3 ロットの確認が必要か。

開発段階であることから、製造ロット数が少ない場合や製造方法が確立していない場合等が考えられる。これらの場合については、通常、当該ロットのみを科学的に確認するベリフィケーションの実施が適切であると考えられる。また、バリデーションの実施が必要な場合においても、製造実態等を踏まえ、科学的に品質を担保できる方法により実施すれば、必ずしも実薬を含まなくても、或いは 3 ロットの確認を繰り返さなくてもよい。なお、その場合においても製造工程における恒常性が確保されるよう、必要な確認を行うこと。

(質問 4 3) 治験薬のバリデーションの対象項目及びベリフィケーションの対象項目として、どのようなものがあるか。

バリデーションの対象項目としては、分析法、コンピュータシステム、無菌性保証などが、ベリフィケーションの対象項目としては、交叉汚染防止のための洗浄、使用する原材料の感染性因子を否定することなどが考えられる。

1 3. 変更の管理

(質問 4 4) 治験薬の変更管理に際して、安全性や有効性についての評価が必要な場合はあるか。

例えば、製造手順の変更により未知の不純物が発生したような場合、溶媒を変更したことにより残留溶媒や結晶形に懸念が持たれるような場合などにおいては、その品質について変更前後の同等性を評価するだけでなく、必要に応じて安全性や有効性への影響がないことを確認する必要がある。

1 4. 逸脱の管理

(質問 4 5) 治験薬の逸脱管理は、承認後の医薬品における逸脱管理と違うのか。また、どの程度行えばよいか。

基本的に相違はないが、治験薬については、あくまで開発段階であることから、信頼できる条件や規格が確立されているわけではなく、必ずしもバリデートされているわけではないと考えられる。また、確立した基準がないがゆえに、逸脱の品質に対する影響評価が困難である場合があると考えられる。したがって、原則として全ての逸脱に対して、その原因究明と共に、逸脱の品質への影響の可能性を考慮した上で、それまでに集積した品質情報を基に、可能な限り当該ロットの品質を評価する必要がある。なお、これら逸脱に関する一連の事実については全て文書化した上で、関連する安全性試験や臨床試験との関連付けを行うことが重要である。また、逸脱管理を通じての改善・改良については、適切に設計品質及び製品品質の確立に結び付けることが重要である。

16. 回収処理

(質問 46) 16.1.2 において、「回収した治験薬を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること」とあるが、ここでいう「一定期間保管」とは、回収の記録と同様に、承認を受ける日までの保管を意味しているのか。

回収した治験薬が治験の成績に影響を及ぼさないことが明らかな場合を除き、回収処理記録と同一の期間、保管することである。

17. 自己点検

(質問 47) 17.1.1 において、「適切な自己点検を行うこと」とあるが、ここで言う「適切な」の意味合いとしては、“必要に応じて”の意味も含むのか。

治験薬の製造は定期的なものではなく、安全性試験や臨床試験に連動した適時的なものである必要がある。このため、開発の進捗等に連動した計画をあらかじめ策定し、実施するとともに、開発の進捗等の変更に応じ、必要が生じた場合には適切に実施すること。

(質問 48) 治験薬の自己点検としては、どのようなことを行えばよいか。

例えば、製造ロット毎の原料から最終品までの製造及び試験検査に関する計画書／報告書・記録等のレビュー、設備・機器・環境等の計画書／報告書・記録等のレビューなどがあげられる。なお、形式的な点検にならないよう、実効性のある自己点検を行うことが重要である。

18. 教育訓練

(質問 49) 18.1.1 において「計画的に実施すること」とあるが、ここで言う「計画的に」の意味としては“定期的に”ということか。

治験薬の製造は、医薬品と異なり恒常性が求められるものでもなく、また定型的作業でもないことから、定期的な教育訓練が適切とは言いがたい。ここで言う「計画的に」とは、例えば、作業開始前や変更時等、実効性を高めるような状況において計画だった教育訓練を適宜適切に行うことと理解されたい。なお、治験薬 GMP に関する一般的な教育等については、認識の徹底や共有化の意味合いもあることから、ある程度定期的に実施することが望ましい。

19. 文書及び記録の管理

(質問 50) 8. において、治験薬製造施設ごとに手順書等を作成し、これを保管しなければ

ならないこととされているが、複数の製造施設（例えば治験用原薬と治験薬（製剤）の製造施設）を自社で有し、基本的な部分の手順の内容が社内で共通化されている場合（例えば、バリデーションの考え方、回収処理の手順等）、当該手順を各々の製造施設で作成するのは合理的でないと思われる。そのような手順については、いずれかの製造施設で手順書等を作成、保管し、他方の製造施設には手順書等の写しを配布して保管することで差し支えないか。

写しを使用することは差し支えないが、必ず治験薬製造施設ごとに手順書等を承認し、その記録を保管すること。

20. 委託製造

（質問 5 1）治験原薬製造業者は、自らが治験依頼者とならない場合には、受託製造者に該当すると考えてよいか。

よい。なお、治験原薬製造業者が、自らが製造する治験原薬について他社に製剤化させたいことで治験の依頼をする場合には、当該原薬製造業者は治験依頼者となり、製剤化工程については本項でいう委託製造にあたる。

21. 治験薬の製造施設の構造設備

（質問 5 2）医薬品製造業の許可施設で治験薬を製造しても差し支えないとのことだが、この場合、医薬品の製造設備を用いて治験薬を製造してもよいか。

差し支えない。なお、治験薬は、開発段階によっては、その毒性、薬理作用、感作性等について十分な知見が得られていない場合が想定されるため、他の医薬品への交叉汚染等、治験薬特有の事項に十分留意すること。

（質問 5 3）治験薬を、他社の製造施設を借りて自ら製造することは認められるか。

認められる。ただし、製造期間中の製造施設の管理を含め、治験薬 GMP の各項目への遵守については治験依頼者の責任の下、適切に実施できる体制をとるとともに、他の医薬品等への交叉汚染等、治験薬特有の事項に十分留意すること。

その他

（質問 5 4）第一項に、「マイクロドーズ臨床試験など早期探索的段階を含む臨床試験に使用する治験薬の製造管理及び品質管理の基準」とあるが、早期探索的段階の臨床試験も本基準の適用対象となるか。

本基準の適用対象となる。ただし、マイクロドーズ臨床試験においては、その後の臨床試験に直接つながるものではないことから、通常の臨床開発で用いられる治験薬との一貫性を必ずしも求める必要はない。現実の作業を考慮するならば、使用する薬剤がごく微量であることに対応した製造管理及び品質管理が実施されることとなる。また、ポジトロン核種標識体は放射性半減期が極めて短いゆえに、 ^{14}C 標識体や非標識体とは合成の手法や装置が全く異なり、品質保証の裏付け方法も同一の視点では論じられず、本基準を画一的に適用することが困難であることから、例えば、本 Q&A における「5. 治験薬製造部門及び治験薬品質部門」、「10. 治験薬の品質管理」の質問に

対する回答に示すように、柔軟に運用すべきである。

Q&A concerning the GMP for Investigational Products (Draft)

Chapter 1 General Provisions

1. Purpose

(Q1) It is stated “to protect subjects from defective investigational products by ensuring the quality of investigational products.” Specifically what can be considered?

The prevention of the occurrence of hazards attributable to manufacturing errors (e.g., mistakes in critical processes such as sterilization, contamination or cross-contamination, mix-up or mislabeling) or hazards caused by deteriorated products attributable to the inadequate quality of raw materials or ingredients that subjects may suffer.

(Q2) The term “consistency” is used. What does it specifically mean?

The term “consistency” used here refers to the insurance of the level of quality at which while there is a scientifically significant difference, common points and differences between the two products and the causal relationship to them are identified.

(Q3) The term “equivalency” is used. What does it specifically mean?

The term “equivalency” used here refers to the insurance of the level of quality at which there is no scientifically significant difference in safety or efficacy between the two products and they can be determined to be almost the same.

2. Scope of Application

(Q4) What kind of person does the sponsor refer to?

The sponsor refers to “the person who sponsors a clinical trial” specified in Article 2, Paragraph 16 of the GCP Ordinance.

The sponsor used in the Standards is not limited to special persons such as the president or a person responsible for the clinical trial notification.

(Q5) Is it acceptable to produce an investigational product at an authorized plant of a drug manufacturer?

Yes, it is acceptable.

A sufficient amount of evidence of an investigational product such as its toxicity, pharmacological actions and sensitization may not be obtained in some development phases; therefore, full attention should be paid to cross-contamination with other drugs, etc. and matters specific to the investigational product.

(Q6) How should investigational drug substances be handled?

As for the handling of drug substances based on the GMP for drugs, investigational drug substances shall be controlled in a stepwise manner from a starting material and intensively managed from the process having a major effect on the quality of the investigational drug substances in accordance with the GMP for

investigational products.

(Q7) Is it allowed to produce an investigational drug substance at more than two manufacturing plants?

Yes, it is allowed. However, the GMP for investigational products is applicable to each manufacturing plant.

(Q8) When a comparator or placebo is purchased from another company, are the Standards applicable to it?

Yes, the Standards are applicable. Article 2 of the Ministerial Ordinance on Good Clinical Practice (Ordinance No. 28 of the Ministry of Health and Welfare (MHW) in 1997; hereinafter referred to as the “GCP Ordinance”) specifies that “the ‘investigational product’ refers to a test product and comparator (limited to those used in clinical trials”, and the “‘comparator’ refers to a drug, medical substance or other substances used as a reference in clinical trials or postmarketing clinical studies for the purpose of comparison with a test product.”

(Q9) A clinical trial is planned to be performed in a foreign country, but the investigational product (drug preparation) to be used is to be manufactured in Japan and exported from Japan. In this case, will the GMP certificate be issued in accordance with the GMP for investigational products?

A GMP certificate (letter format) can be issued for countries with which a bilateral arrangement (Memorandum of Understanding) is concluded.

3. Basic Concepts

(Q10) When the Standards are ignored, or major deviations from the Standards are made, is there any penalty?

The Standards specify standard methods and other relevant matters for the methods of manufacturing control and quality control, and buildings and facilities of investigational products used for clinical trials. The Standards do not prevent adaptation of other methods, etc. as long as they are equivalent to or better than those specified therein.

However, when the appropriate methods of manufacturing control and quality control and necessary buildings and facilities are not ensured by ignoring the Standards, and the provisions of Article 17, Paragraph 1 or Article 26-3 of the GCP Ordinance are found to be violated, the condition is handled as a violation to the GCP Ordinance. In such a case, a penalty pursuant to the provision of Article 87 of the Pharmaceutical Affairs Law (hereinafter referred to as “PAL”) is applied to the sponsor. In addition, actions that the Minister of Health, Labour and Welfare can take against the sponsor, etc. such as provisions that the Minister of Health, Labour and Welfare can terminate clinical trials and give other necessary instructions are stipulated in each item of Article 80-2 of PAL pursuant to Article 80-2, Paragraph 9 of PAL. Furthermore, the results of the concerned clinical trial are deemed to be a violation of Article 14, Paragraph 3 of PAL; thus, they cannot be used as an approval review document for approval application.

(Q11) It is stated in Section 3.1 that “since the Standards are applied to a period important for drug development, they should be used as part of quality management focusing on product lifecycle.” Is it necessary to comply with the ICH Q9 (Quality Risk Management) and ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System)?

The ICH Q9 (Quality Risk Management) presents specific examples of principles and procedures for risk management that can be adopted to various aspects of the quality of drugs, and the GMP for investigational products does not necessarily require adherence to it. However, its concepts are important, and the application of ICH Q9 by the sponsor as necessary is likely to consolidate the quality of a future marketing product and its assurance. The starting point should be determined on judgment of a company. For instance, it can be specified at a stage after a phase where the investigational product is targeted as the development candidate, that is a phase where the assurance of consistency between the investigational product and the product after marketing is considered necessary.

If the ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System) is agreed upon, a concept almost the same as the above idea may be applied.

(Q12) The phrase “rationales for establishment of the design quality and product quality of the investigational product” is mentioned in Section 3.3. The statement seems to be conscious of the ICH Q8 (Pharmaceutical Development). Is it necessary to comply with the ICH Q8?

The Q8 (Pharmaceutical Development) is intended to present a guide to drafting the “Pharmaceutical Development” section for drug preparations that are defined in the scope of application of CTD Module 3. The GMP for investigational products does not require to always comply with the Q8. Nevertheless, it is important to consider its principles from the perspective of accumulating technical information in new drug development. What is required in this section is not simply the necessity for adherence to the ICH Q8. The section describes how technical information of an investigational product in development phase should be passed on to the future marketing product when processing change control, as well as the importance of how the said information should be controlled.

4. Definitions

(Q13) The term “manufacturing plants for investigational products” is used in Section 4.7. How is it different from the “manufacturing site” used in the GMP for drugs?

In order to make clear the distinction from sites authorized for drug manufacturing pursuant to PAL, the term “manufacturing plant” was used.

(Q14) What factors can be considered for qualification? To what extent should qualification be performed in the development phase?

Qualification is classified into the following four stages according to its status: DQ (Design Qualification), IQ (Installation Qualification), OQ (Operational Qualification) and PQ (Performance Qualification). What type of and to what extent qualification needs to be performed for manufacturing control and quality control of an investigational product should be independently determined based on the quality and the level of data reliability required for the stepwise development phase of the investigational product.

5. Manufacturing Department and Quality Department of the Investigational Product

(Q15) It is specified that for each manufacturing plant for investigational products, an investigational product manufacturing department and an investigational product quality department shall be established. Is it acceptable to appoint one person each for such departments?

The number of staff for each department may vary according to the scale of the company and the number of items. Thus, it is acceptable to appoint one person each if there is no conflict in activities and the departments function well. However, even in such a case, quality department staff are required to be capable of objectively evaluating activities performed by a manufacturing department.

(Q16) Is it necessary to form a GMP system at each of the manufacturing plants if an investigational product manufacturing department and investigational product quality department are separately located at different manufacturing plants but belong to the same company?

In principle, a GMP system for an investigational product should be established at each manufacturing plant. However, this is not applicable to cases where manufacturing plants belong to the same company. If each department functions well without conflict, they can fully cooperate with each other, and there is a reasonable rationale for managing the departments at each manufacturing plant.

(Q17) When one item is manufactured by the same company but at more than one manufacturing department of manufacturing plants, is it acceptable to control them as one manufacturing plant for the investigational product?

In principle, a GMP system for an investigational product should be established at each manufacturing plant. In the questioned case, it can be interpreted that the manufacturing plant for the investigational product performing the pre-process is producing the product upon request from the manufacturing plant for the investigational product performing the post-process in the company; thus, a GMP system for the investigational product should be established in such a way that responsibilities in each process can be fulfilled.

(Q18) It is stated that an investigational product quality department should be established. Is it acceptable to consider it a synonym of “quality department” (quality assurance department + analysis and testing department) in the GMP for drugs? Or is it intended to use a different term from the original “quality control department?”

It is a synonym of the “quality department” (quality assurance department + analysis and testing department) in the GMP for drugs and does not refer only to the analysis and testing department as like the original “quality control department.”

(Q19) Is it acceptable to take the form of separately establishing a quality assurance department and an analysis and testing department for the investigational product quality department as in the “Guidelines for GMP for drug substances” (Notification No. 1200 of the Pharmaceutical and Medical Safety Bureau

(PMSB) dated November 2, 2001)?

The investigational product quality department can be formed with separate quality assurance, and analysis and testing departments as long as it functions independently from the Investigational Product Manufacturing Department. When radioactive substances with extremely short half-lives used for nuclear imaging by PET(Positron Emission Tomography) are used in clinical trials in the early exploratory phase, the form of the department can be flexibly managed based on their specificity.

(Q20) The entire manufacturing of an investigational product is contracted out so that the sponsor (company) does not perform production. In this case, is it required to establish an investigational product manufacturing department?

It is not necessary to build an investigational product manufacturing department. However, even in the case where all manufacturing processes of an investigational product are outsourced, and the sponsor does not carry out any manufacturing activities of the investigational product, the sponsor shall review whether or not manufacturing control and quality control are properly performed by the contractee of the investigational product, and then the investigational product should be released to the clinical department of the sponsor. Because of this, an investigational product quality department which assesses the releasability of an investigational product shall be established to perform proper control and management.

6. Control of Investigational Product Release

(Q21) Are requirements for qualification necessary for the person who decides the releasability?

No special qualification is required. However, the person should have adequate education and training and have knowledge and experience in clinical trials and in the manufacturing control and quality control of the investigational product because the said person needs to be familiar with overall manufacturing of investigational products, for example, a pharmacist or a person who has completed an advance course majoring in pharmacy, medicine, dentistry, veterinary medicine, agriculture, science or engineering at a university, a college or a professional college under the former education system, a university or a technical college under the School Education Law. These are not necessarily essential requirements nor limit appointment of persons with other qualifications.

7. Documents on the Investigational Product

(Q22) Is it acceptable to directly use the document originally titled “Investigational product master formula?” Is it also acceptable to specify the document with the title “Investigational product master formula?”

The development phase is a stage intended to “standardize” each matter concerning an investigational product; thus, “Investigational product ‘master formula’” is not appropriate as the document title. It was referred to as “The document on the investigational product” to imply that it is a document organizing the quality information of an investigational product which has been collected to that point. Therefore, the document corresponds to the original investigational product master formula in terms of the contents, and it is acceptable to simply use the original title, namely “The investigational product master formula”, in the

company.

(Q23) How should the scopes of manufacturing processes and manufacturing procedures that should be presented in the document on the investigational product by the sponsor be considered?

In principle, a series of manufacturing processes from the drug substance, drug preparation to packaging and their procedures should be presented. However, for example, when necessary information cannot be obtained from the supplier of the drug substance, etc., it is acceptable to present simplified texts based on limited available information by mentioning the source of the information and the reason for unavailability of data. When the drug substance is registered in the master file, manufacturing procedures can be provided by mentioning its registration number.

However, when the sponsor performs manufacturing processes or contracts out all or part of the manufacturing processes at his or her responsibility, the manufacturing procedures for the concerned processes should be presented. For the document on an investigational product that is not targeted as a development candidate in the early exploratory phase, it is acceptable to provide details appropriate for the purpose of the concerned clinical trial.

(Q24) When investigational products excluding comparators are manufactured, but the manufacturer does not serve as the sponsor, how should the scopes of manufacturing processes and manufacturing procedures that should be presented in the document on the investigational product be considered as the manufacturer of the investigational product?

It is acceptable to provide only matters concerning manufacturing processes that the investigational product manufacturer carries out regardless of the sponsor outsourcing manufacturing. For contract manufacturing, it is specified in Section 20.3 that “the contractee of the investigational product only needs to prepare the documents describing the matters concerned with the manufacturing process he or she is in charge of.”

(Q25) What should be presented in the document on the investigational product for a comparator?

Information on ingredients, quantities, specifications and test methods, manufacturing procedures, and other necessary matter that can be obtained from the supplier, etc. should be presented in addition to the manufacturing procedures for packaging and labeling that he or she carries out.

(Q26) When a comparator is obtained from another company or from the market, it is difficult to provide ingredients, quantities, specifications and test methods. What should be done?

Even in the case where a comparator is obtained from another company or from the market, matters concerning specifications and test methods for receiving inspections should be presented.

(Q27) There are numerous matters to be presented in the document on the investigational product. Is it acceptable to publish it in separate volumes as long as data are searchable?

It can be controlled as separate volumes as long as, for example, an index or reference numbers are

presented in the document on the investigational product, and target items are easily searchable.

(Q28) Is it necessary to provide “a summary of the clinical trial” in the document on the investigational product?

The summary is not always required. However, it is preferable to provide the summary if possible because it can be used for reviewing in what clinical trial the investigational product is to be used. When preparing the said item, it is sufficient to briefly state the phase of the clinical trial, study design, target disease, dosage and administration, etc. and the purpose of use of the investigational product. The protocol or investigator’s brochure specified in Articles 7 and 8 of the GCP Ordinance, respectively, can be also used.

(Q29) When manufacturing procedures, specifications or test methods mentioned in the document on the investigational product are slightly changed with the progress of the clinical trial, is it acceptable to collectively file the manufacturing procedures, specifications and test methods after ensuring correspondence with the product lot without making a revision each time?

When making changes in the manufacturing procedures, specifications or test methods, revisions need to be made beforehand. However, a few manufacturing procedures, which may be selected with a change of the manufacturing scale of the investigational product, can be prespecified in the document on the investigational product. In such a case, the actually adopted manufacturing procedure should be indicated in manufacturing records.

(Q30) When using an investigational product with different contents in one clinical trial, is it acceptable to control the document on the investigational product, etc. as one document?

It is acceptable as long as necessary matters are properly presented, and it does not disturb activities such as amendments.

8. Operating Procedures

(Q31) Is it acceptable to present processes or test procedures carried out in foreign countries in separate documents, and retain them at the overseas manufacturing plant?

The document can be controlled in separate volumes. However, a system enabling prompt access and revision of the volumes should be adopted when necessary.

9. Manufacturing Control of Investigational Products

(Q32) It is specified in Section 9.1.6 “to confirm cleanliness of the buildings and facilities.” Is it acceptable to use the criteria determined in each company?

Yes, it is acceptable. However, verification of cleaning must be performed, and validation should be carried out as necessary. Particularly for drug substances, full attention should be paid to the possibility that safety is not ensured or to the possibility they may have high activity.

10. Quality Control of Investigational Products

(Q33) It is specified in Section 10.1.1 to conduct analysis and testing of raw materials and investigational products by lot or those of labeling and packaging materials by control unit. For receiving inspections of raw materials, and labeling and packaging materials specified in the compendia by the Japanese Pharmacopoeia, is it acceptable to only perform “visual inspection and review of the certification issued by the manufacturer?”

All items specified in the document on the investigational product, etc. need to be performed for the analysis and testing of not only compendial items but also raw materials, and labeling and packaging materials. However, the GMP for drugs stipulates that some items of analysis and testing for raw materials, and labeling and packaging materials can be omitted or simplified when there are reasonable rationales demonstrating that such omission or simplification does not affect the quality assurance of the concerned drug, and such a fact is specified in the document on the investigational product, etc. It is acceptable to handle this matter in the same manner in the GMP for investigational products.

(Q34) It is specified in Section 10.1.5 “to check and confirm that the manufacturing control and quality control at the manufacturing plant of the concerned contractee of the investigational product are properly carried out” when all or part of the manufacturing processes of the investigational product is contracted out to another party. Does this review have to be performed by visiting the site?

Concerning the review method, it can be examined by not only visiting the site but also other feasible and appropriate methods such as obtaining necessary records from the investigational product quality department of the contractee. However, the contractor should bear responsibility for the review results.

(Q35) With regard to Section 10.1.2, when it is contract manufacture, is it acceptable to perform the receiving inspection of an intermediate product that the contractee produced by reviewing the certificate of analysis and testing issued by the contractee?

The contractor is required to implement all items of analysis and testing specified in the document on the investigational product, etc. for an intermediate product. However, the contractor can use, on his or her own responsibility, the results of analysis and testing conducted by the contract manufacturer as part of the analysis and testing of quality control of manufacturing carried out by the contractor as long as there are reasonable rationales demonstrating that such application does not affect the quality assurance of the investigational drug that the contractor manufactures, and such a fact is specified in the document on the investigational product, etc.

(Q36) How can compliance with the Japanese GMP for investigational products by overseas manufacturing plants for investigational products be confirmed?

Compliance should be confirmed by on-site inspection or from records or documents under the responsibility of the sponsor.

(Q37) It is mentioned in Section 10.1.7 “investigational products with very poor stability.” Specifically what items are included?

Such items include substances with extremely short radioactive half-life such as positron nuclide labeled substances can be included. The quality assurance of these radioactive investigational products used for microdose clinical trials should be carried out scientifically according to their characteristics.

(Q38) What conditions should be selected for the storage of the reserve sample specified in Section 10.1.8?

In principle, the reserve sample can be stored in the form of shipping and under the same conditions as those for usual storage and use.

(Q39) Concerning “the investigational products whose preservation is extremely difficult due to their properties” specified in relation to the storage of the reserve sample specified in Section 10.1.8, is it acceptable to consider them as those which cannot be used for analysis and testing due to changes over time such as decomposition and degradation?

Yes, it is acceptable.

(Q40) When producing an investigational product at an overseas manufacturing plant, is it acceptable to store the reserve sample at the manufacturing plant?

Yes, it is acceptable. However, it should be confirmed that the reserve sample is properly stored at the overseas manufacturing plant and can be promptly used for analysis and testing, etc. when necessary.

(Q41) The phrase “when analysis and testing are conducted using other testing facilities or testing institutions (hereinafter referred to as the “external testing institution, etc.”)” is mentioned in Section 10.1.11. Does it refer to having company personnel perform analysis and testing by using an external testing institution, etc.?

That’s correct. In addition, it should be confirmed that preparation and retention of records and analysis and testing are properly conducted in accordance with the provision of Section 11 when analysis and testing are performed by company personnel as well as staff of an external testing institution, etc.

12. Validation and Verification

(Q42) When validation is found necessary for the manufacturing of an investigational product, is it necessary to perform a review using three lots of an active drug?

Since it is in the development phase, the quantity of manufacturing lots may be small or the manufacturing procedure may not be established. In such a case, it is generally considered appropriate to conduct verification to scientifically review the concerned lot. In the case where validation should be implemented, it is also acceptable to not always include an active drug or repeat the review using three lots in consideration of the actual manufacturing condition and other relevant matters, as long as validation is carried out using a method enabling to scientifically ensure quality. In such a case, necessary review should also be performed so that consistency in the manufacturing processes can be secured.

(Q43) What are items that should be included for validation and verification of an investigational product?

Validation items may include analytical methods, computer system and sterility assurance. Verification items may include cleaning for the prevention of cross-contamination and a test to confirm the absence of infectious factors for materials to be used.

13. Change Control

(Q44) Is it necessary to evaluate safety or efficacy for control of changes in the investigational product?

When unknown impurities are produced as a result of changes in the manufacturing procedures, or when there is concern for a residual solvent or crystalline form due to changes of solvent, for example, not only equivalence of the quality before and after the changes but also their effect on safety and efficacy needs to be evaluated.

14. Deviation Control

(Q45) Is the deviation control of investigational products different from that of approved drugs? To what extent should deviations be controlled?

Basically there is no difference. However, investigational products are only in the development phase so that reliable conditions or specifications may not be established or always validated. In addition, because of a lack of established criteria, evaluation of the effect of deviations on quality may be difficult in some cases. Therefore, in principle for all deviations, the quality of the concerned lot must be evaluated to the extent possible based on quality information accumulated to that point by investigating the causes and taking account of the possibility of the effect of deviations on quality. In addition, it is important to document a series of all facts on these deviations and to associate related safety studies with clinical trials. It is also critical to properly link improvement and modification through deviation control with the establishment of design quality and product quality.

16. Recall Handling

(Q46) It is stated in Section 16.1.2 “to store the investigational product by separation for a fixed time, and to dispose the recalled investigational product properly.” Does the term “store for a fixed time” here mean to preserve the investigational product until the date of approval as like recall records?

It signifies to store the investigational product for the same period as that for recall action records unless the recalled investigational product obviously has no effect on the clinical trial results.

17. Self-inspection

(Q47) It is stated in Section 17.1.1 “to conduct proper self-inspection.” Does the term “proper” here also have a connotation of “as necessary?”

Manufacturing of investigational products should not be periodic but be timely in association with safety studies or clinical trials. Because of this, a plan coupled with the progress of development should be drawn up beforehand and implemented, and self-inspection should be properly performed according to the progress

of development, when necessary.

(Q48) What should be performed for self-inspection of investigational products?

For example, review of the plans, reports, records and other relevant documents on manufacturing from materials to the final product and their analysis and testing as well as on facilities, devices, the environment and other relevant matters for each manufacturing lot. It is important to perform effective self-inspections and avoid carrying out formal inspections.

18. Education and Training

(Q49) It is stated in Section 18.1.1 “to systematically give education and training.” Does the term “systematically” here mean “regularly?”

Unlike the manufacturing of drugs, consistency is not required for that of investigational products, and it is not a programmed operation; thus, regular education and training is not quite adequate. The term “systematically” used here should be understood as properly performing organized education and training in a timely manner in the situation where effectiveness must be enhanced such as before the start of operations or at making changes in activities. It is also preferable to conduct general education on the GMP for investigational products at a certain regular interval because it has purposes such as thorough recognition and communization.

19. Document and Record Control

(Q50) It is specified in Section 8 that operating procedures should be prepared and retained at each manufacturing plant for an investigational product. When a company has more than one manufacturing plant (e.g., manufacturing plants of drug substances and investigational products (drug preparations) for clinical trials) and the contents of basic procedures are commonly used in the company (e.g., concepts of validation and procedure for recall handling), it seems to be unreasonable to prepare the concerned procedure at each manufacturing plant. Is it acceptable to prepare and retain operating procedures at one of the manufacturing plants, distribute their copies to the other manufacturing plants and retain the copies at the other plants for the concerned procedure?

Copies can be used, but the operating procedures must be approved at each manufacturing plant for the investigational product and such a record must be retained.

20. Contract manufacture

(Q51) Is it acceptable to consider that the manufacturer of an investigational drug substance corresponds to a contractee when the manufacturer does not serve as the sponsor?

Yes, it is acceptable. When the manufacturer of an investigational drug substance sponsors a clinical trial by requesting another company to manufacture the drug preparation from the investigational drug substance that the manufacturer produces, the said manufacturer of the drug substance will be the sponsor, and the manufacturing process of the drug preparation will be the contract manufacture used in the Section.

21. Buildings and Facilities of the Manufacturing Plant for the Investigational Product

(Q52) It is specified that investigational products can be produced at authorized plants of drug manufacturers. In this case, is it acceptable to produce investigational products using manufacturing facilities for drugs?

Yes, it is acceptable. A sufficient amount of evidence of an investigational product such as its toxicity, pharmacological actions and sensitization may not be obtained in some development phases; therefore, full attention should be paid to cross-contamination with other drugs and matters specific to the investigational product.

(Q53) Is it permitted to manufacture investigational products by using other companies' manufacturing plants?

Yes, it is permitted. However, a system enabling proper compliance with the items of the GMP for investigational products including the control of the manufacturing plant during the manufacturing period should be formed under the responsibility of the sponsor, and full attention should be paid to cross-contamination with other drugs, etc. and matters specific to the investigational product.

Others

(Q54) "The standards for manufacturing control and quality control of investigational products used for clinical trials including the early exploratory phase such as microdosing clinical trials" is mentioned in Chapter 1. Are such standards also applicable to clinical trials in the early exploratory phase?

The Standards are applicable. However, consistency with an investigational product used in usual clinical development is not always required for that used for microdosing clinical trials because they are not directly connected with subsequent clinical trials. If considering the actual operations, manufacturing control and quality control appropriate for drugs used at microdose should be performed. In addition, radioactive substances used for nuclear imaging by PET have an extremely short radioactive half-life so that methods and equipment of synthesis are completely different from those for ¹⁴C-labeled and non-labeled substances, and methods for supporting quality assurance cannot be discussed from the same perspective. Therefore, it is difficult to uniformly apply the Standards; they should be flexibly put into practice as mentioned in answers to questions concerning Sections "5. Manufacturing Department and Quality Department of the Investigational Product" and "10. Quality Control of Investigational Product" in this Q&A.

治験薬の製造管理及び品質管理に関する基準 (治験薬 GMP) について (案)

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並びに必要な構造設備に関する事項については、「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) 第 17 条第 1 項及び第 26 条の 3 の規定を踏まえ、「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) により定められている。また、併せて、治験薬 GMP の運用については、「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) の運用について」(平成 9 年 5 月 20 日薬監第 70 号) により具体的事項が示されているところである。

今般、マイクロドーズ臨床試験など早期探索的段階を含め、治験の特性を考慮し、治験の段階に応じた治験薬の品質保証が可能となるよう、治験薬 GMP について、より実効性のあるものとして見直しを行うものである。

⇒今般の改正にあたっての趣旨を総括して述べている。

⇒Q&A 質問 54

治験薬の製造管理及び品質管理に関する基準 (治験薬 GMP)

第 1 総則

1. 目的

本基準は、「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。以下「GCP 省令」という。) 第 17 条第 1 項及び第 26 条の 3 に規定される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並びに必要な構造設備に係る事項を定めるものであり、その目的は次に掲げるものである。

1.1 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。

⇒全てにおいて最優先されるべきことである。なお、具体的な例を、Q&A の質問 1 で説明している。

⇒Q&A 質問 1

1.2 治験薬のロット内及びロット間の均質性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保すること。

⇒同一の治験段階において、ロット内及び複数ロット間で品質のバラツキがあれば、それを使用して得られる治験データの信頼性に疑義が持たれる。それに対する注意の喚起である。

1.3 治験薬が開発候補として絞り込まれた段階においては、当該治験薬と市販後製品の一貫性を、治験薬の製造方法及び試験方法が確立した段階においては、当該治験薬と市販後製品の同等性を保証することで、市販後製品の有効性及び安全性並びに臨床試験の適切性を確保すること。

⇒早期探索的臨床試験による開発候補の絞り込みの段階も含めると、実際には 3 段階に区分した内容となっている。すなわち、治験薬が開発候補として絞り込まれる以前の段階においては、一貫性も同等性も不問としている。趣旨としては、治験薬製造も新薬開発の一端に過ぎず、そ

の目的及び目標は、承認を得て市販製品に繋ぐことにあり、そのためには、安全性や有効性を考慮した品質の一貫性と同等性が求められることを意図している。なお、一貫性及び同等性については、Q&A の質問 2 と質問 3 で解説している。

⇒Q&A 質問 2、質問 3

2. 適用範囲

2.1 本基準は、GCP 省令第 17 条第 1 項及び第 26 条の 3 の規定に基づき治験依頼者又は自ら治験を実施する者が実施すべき事項を定めたものであり、GCP 省令に基づき実施される治験に用いる治験薬に適用されること。

⇒基本的には、現行「治験薬 GMP」と同様、GCP 省令の規定に基づくものであることを明示している。

⇒Q&A 質問 4

2.2 本基準は、治験薬製造施設が海外にある場合においても適用されるものであること。

⇒海外への輸出入治験薬においては、輸出先国における GMP が要求されるのと同様、逆の立場（輸入）においては、本基準が適用されることを述べている。

⇒Q&A 質問 9

2.3 本基準は、GCP 省令第 17 条第 1 項または第 26 条の 3 が適用となる治験に用いる治験薬の製造について適用されるものであり、当該治験薬が承認された後に「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 2 月 24 日厚生省令第 179 号。以下「GMP 省令」という。）が適用されるかどうかによるものではないこと。

⇒基本的には、現行「治験薬 GMP」と同様の記述であるが、例えば対照薬などが、これに該当することになる。

⇒Q&A 質問 5～質問 8

2.4 GCP 省令に規定する自らが治験を実施する場合については、本基準の「治験依頼者」を「自ら治験を実施する者」に、「第 24 条第 3 項」を「第 26 条の 10 第 3 項」に読み替えて適用する。

⇒「医師主導の治験」に対するものである。

3. 基本的考え方

⇒今般の改正治験薬 GMP の運用における重要な基本コンセプトを特記項目としている。なお、本基準の遵守を無視或いは不履行の場合には、ペナルティが科せられることを Q&A の質問 10 に示している。

⇒Q&A 質問 10

3.1 治験薬の製造管理及び品質管理に求められる要件は、開発の進展に連動すべきものであり、また、同一の臨床段階においても、多岐に渡る臨床試験の目的や方法により求められる事項の程度に差異がありうる場合が想定されることから、一律的に規定することは困難である。本基準は、臨床試験の各段階における要件を区別して規定するものではないが、臨床試験を有効かつ適正に実施するためにも、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。また、本基準が医薬品開発の重要な期間に対して適用されることから、製品ライフサイクルを見据えた品質マネジメントの一環として活用することが望ましい。

⇒治験の初期段階から承認申請直前までの一律的な規定は非現実的として、企業のリスクマネジメントによる主体的かつ柔軟な対応を許容している。また、治験段階のデータが承認申請に結び付き、その後の市販製品に繋がることを十分に認識して対応することの重要性を述べている。なお、本項目は、ICH Q9（品質リスクマネジメント）やICH Q10（医薬品品質システム）の遵守を求めているのではなく、あくまでそれらの考え方の重要性を謳っているに過ぎない。そのことについては、Q&Aの質問11で説明している。

⇒Q&A 質問 11

3.2 被験者の保護及び臨床試験の信頼性の確保のために、治験薬の製造管理及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存すること。

⇒本項目は、トレーサビリティの必要性を謳っている。

3.3 治験薬が開発候補として絞り込まれた段階においては、被験者の保護及び臨床試験の信頼性の確保に加えて、治験薬と市販後製品との一貫性・同等性を示す根拠として、また、治験薬の設計品質及び製品品質の確立の根拠として、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。

⇒本項目は、将来の承認申請の根拠としての変更管理の重要性を謳っている。合せて、「WHO-GMP／ヒト用治験薬ガイドライン」記載の第4番目の原則である「製造工程における全ての変更を文書化すること」に相当する内容をカバーしている。また、ICH Q8（製剤開発）の考え方を盛り込むことで、「承認申請書との関係」についても触れ、承認申請書の質の向上を期待している。なお、ICH Q8を要件として求めているものではないことを、Q&Aの質問12において説明している。

⇒Q&A 質問 12

3.4 治験薬の製造施設の構造設備については、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る一方、開発に伴って製造方法や試験方法等のデータが蓄積されていくことから、開発段階に応じたより適切な管理が求められる。その観点から、治験薬の製造施設の構造設備として、開発段階を考慮しない一律的な要件は不適切であると考えられることから、開発の最終段階に相当する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上で、必要な対応を図ること。

⇒現行「治験薬 GMP」で言えば、ハード部分に相当する“治験薬の製造施設の構造設備基準”に関するものである。3.1項におけるソフト部分以上に、ハード部分についての一律的な規定は非現実的として、当該治験薬の物性・特性を最も把握している企業の主体的かつ柔軟な対応を許容している。後段の記述は、従前の詳細要件の削除に伴って、参考とすべきハード要件（承認要件である医薬品 GMP 及び許可要件である薬局等構造設備規則）を挙げている。

4. 定義

4.1 この基準で「被験薬」とは、GCP省令第2条第5項に定める被験薬をいう。

- 4.2 この基準で「治験薬」とは、GCP省令第2条第7項に定める治験薬をいう。
- 4.3 この基準で「治験薬の品目」とは、一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。
- 4.4 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。
- 4.5 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。以下、9.1.5、10.1.1、10.1.7及び10.1.8において同じ。）及び原料の一群をいう。
- 4.6 この基準で「管理単位」とは、同一性が確認された資材の一群をいう。
- 4.7 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。）の製造設備並びに手順、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。通常、製造方法や試験方法が確立し、再現性も考慮した繰り返しが必要な場合に行う。

⇒今般、下記「ベリフィケーション」を新規に定義したことに伴い、治験薬 GMP における「バリデーション」を明確にするため、追記している。

⇒Q&A 質問 13

- 4.8 この基準で「ベリフィケーション」とは、当該治験薬に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認することをいう。通常、限定された状況、限定されたロットに対して、その妥当性や適切性の評価確認のために行う。

⇒1回ぽっきりということが多い治験薬製造においては、バリデーションが必ずしも相応しい対応ということでもなく、非現実的であることから、“事後の評価・確認”ということの必要性と重要性の観点から、「ベリフィケーション」の概念を導入し、定義として追加している。

- 4.9 この基準で「クオリフィケーション」とは、構造設備（例えば、設備・装置・機器・ユーティリティ等）について、計画・仕様・設計どおり適格であることを評価確認し、これを文書とすることをいう。

⇒クオリフィケーションは、バリデーションであれ、ベリフィケーションであれ、その前提条件として必要になることから、新規に追加している。なお、医薬品 GMP のバリデーション基準でいうところの定義をそのまま治験薬に適用することへの誤解を避けるため、本基準においては、「クオリフィケーション」としている。なお、クオリフィケーションの種類と運用については、Q&A の質問 14 において解説している。

⇒Q&A 質問 14

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

- 5.1 治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、治験薬の製造管理に係る部門（以下単に「治験薬製造部門」という。）、治験薬の品質管理に係る部門（以下単に「治験薬品質部門」という。）をおこななければならない。

なお、治験依頼者は、治験薬の製造工程の全部を委託する場合でも、必要な部門をおかなければならない。

⇒現行「治験薬 GMP」の三役による個人の管理・責任から、部門による管理・責任の体制に変更している。後段は、臨床試験部門への治験薬の出荷に際しては、最低限度、照査・承認を行う必要性から、治験薬品質部門の設置を求めている。

5.2 治験薬品質部門は、治験薬製造部門から独立していなければならない。

⇒国内外、医薬品を含めた GMP の基本要件であり、明文化している。なお、組織運営に関する Q&A については、実態の中で比較的多いと想定されるケースを挙げ、解説している。

⇒Q&A 質問 15～質問 20

6. 治験薬の出荷の管理

6.1 治験依頼者は、治験薬の品目ごとに、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者に、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価させ、治験薬の製造施設からの出荷の可否を決定させなければならない。

⇒今般の改正治験薬 GMP における最重要業務ということで、1つの項目として別立てにして、明記している。内容的には、医薬品 GMP 及び ICH Q7 (原薬 GMP のガイドライン) に同じ。

6.2 治験薬の出荷の可否を決定する治験薬品質部門のあらかじめ指定した者は、当該治験及び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でなければならない。

⇒出荷が最重要業務であることを踏まえ、その出荷判定者についての資格要件を明記している。なお、具体的な資格要件については、Q&A の質問 21 において説明している。

⇒Q&A 質問 21

7. 治験薬に関する文書

7.1 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に関する文書を作成し、治験薬品質部門の承認を受けるとともに、これを保管しなければならない。

⇒従前の「治験薬製品標準書」に相当する。開発段階は、“標準化”することが目的であり、先に「標準書」が在るとするのは不可思議な状態となることを踏まえ、文書名称に拘らず、内容重視を尊重している。なお、従前から運用について疑問が持たれていた対照薬に関する事項、分冊管理に関する事項等については、Q&A の中で解説している。

⇒Q&A 質問 22～質問 30

7.2 7.1 に規定する治験薬に関する文書は、当該治験薬の開発の進捗や新たに得られた知見等を踏まえ、適時適切に改訂されなければならない。

⇒本項目でいう「治験薬に関する文書」は、その時点における当該治験薬の情報集であることから、開発の進捗に応じて内容の充実化が図られるはずであり、適時、適切な内容に改訂されることが期待されている。

8. 手順書等

8.1 治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、構造設備の衛生管理、職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の衛生管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

⇒従前の「治験薬製造衛生管理基準書」に相当する。

8.2 治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、治験薬等の保管、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の製造管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

⇒従前の「治験薬製造管理基準書」に相当する。

8.3 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の品質管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

⇒従前の「治験薬品質管理基準書」に相当する。

8.4 治験依頼者は、8.1 から 8.3 に定めるもののほか、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、次に掲げる手順に関する文書（以下「手順書」という。）を治験薬製造施設ごとに作成し、これを保管しなければならない。

8.4.1 治験薬製造施設からの出荷の管理に関する手順

8.4.2 バリデーション及びベリフィケーションに関する手順

⇒従前の「バリデーションに関する手順」に相当する。

8.4.3 変更の管理に関する手順

8.4.4 逸脱の管理に関する手順

8.4.5 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順

⇒従前の「苦情処理に関する手順」に相当する。

8.4.6 回収処理に関する手順

8.4.7 自己点検に関する手順

8.4.8 教育訓練に関する手順

8.4.9 文書及び記録の管理に関する手順

8.4.10 その他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

8.5 治験依頼者は、治験薬に関する文書、治験薬の衛生管理の手順に関する文書、治験薬の製造管理の手順に関する文書、治験薬の品質管理の手順に関する文書及び手順書（以下「手順書等」と総称する。）を治験薬製造施設に備え付けなければならない。

⇒従前の 3 基準書及び手順書に関するものである。今般の改正治験薬 GMP で期待していることは、表面的なタイトルでなく、あくまで内容を重視し、実効性を高めることである。その意図から、「治験薬の〇〇管理の手順に関する文書」としている。

⇒Q&A 質問 31

9. 治験薬の製造管理

9.1 治験依頼者は、治験薬製造部門に、手順書等に基づき次に掲げる治験薬の製造管理に係る

業務を適切に行わせなければならない。

9.1.1 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の製造指図を示した文書を作成し、これを保管すること。

⇒固有名称に拘らない、内容重視という考え方については、前述と同様である。特に、本項目では、早期探索的臨床試験が適用範囲に含まれたことで、従来は治験薬 GMP を意識していなかった者や施設に対しても適用されることから、耳慣れない「治験薬製造指図書」といった表現を止め、実験室のレベルでも理解できるような一般的な表現としている。

9.1.2 治験薬の製造指図を示した文書に基づき治験薬を製造すること。

9.1.3 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。）に作成し、これを保管すること。

9.1.4 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、その記録を作成し、これを保管すること。

9.1.5 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、及び出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

9.1.6 構造設備の清浄を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。

⇒開発初期段階では、安全性・有効性がまだ不明であるから、特に注意が求められる。

⇒Q&A 質問 32

9.1.7 職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

9.1.8 構造設備のバリデーション又はクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

⇒今般、クオリフィケーションを規定したことから、その計画・記録・報告について規定したものである。

9.1.9 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

9.1.10 治験薬製造施設の構造設備のうち、一定の環境維持が必要な場合には、適切なモニタリングを行い、その記録を作成し、これを保管すること。

9.1.11 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により治験薬の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部門に対して文書により報告すること。

9.1.12 その他必要な業務

9.2 開発の段階によって治験薬の薬理作用等の知見が十分に得られていない場合があるため、治験依頼者は、治験薬製造部門に、交差汚染の防止等、治験薬に特有の必要事項に係る措置を適切に講じさせること。

⇒例えば、交差汚染自体は、治験薬に特異的なものではなく、一般的 GMP の基本として求められるものではあるが、本項目では、交差汚染に対する注意のみならず、安全性・有効性がまだ不明といった治験薬ゆえの状況に照らし合わせた作業時の慎重な取り扱いなどについて、注意を喚起するものである。

10. 治験薬の品質管理

10.1 治験依頼者は、治験薬品質部門に、手順書等に基づき、次の各号に掲げる治験薬の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。

10.1.1 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、その記録を作成し、これを保管すること。

⇒Q&A 質問 33

10.1.2 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、その記録を作成し、これを保管すること。

⇒Q&A 質問 35

10.1.3 試験検査結果の判定を行い、その結果を治験薬製造部門に対して文書により報告すること。

10.1.4 9.1.11の規定により治験薬製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認すること。

10.1.5 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、当該治験薬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。

⇒Q&A 質問 34 と 質問 36

10.1.6 品質部門のあらかじめ指定された者は、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。

10.1.7 治験薬について、ロットごとに、その使用が計画されている臨床試験が終了するまでの期間において、その品質を保証すること。なお、安定性が極めて悪い治験薬については、投与されるまでの時間を考慮し、再現性等、十分な検討を行い、信頼性の確保に努めること。

⇒ 現行「治験薬 GMP」においては、安定性については言及されていなかったが、治験薬の品質保証及び治験の信頼性の確保においては重要と考え、追加している。因みに、本項目においては、必ずしも、フルの安定性試験を求めている。あくまで当該治験薬が使用される臨床試験の終了までの期間（正確には、当該治験薬が最終的に投与されるまでの期間）を保証することを求めているに過ぎない。後段の「安定性が極めて悪い治験薬」については、例えば、半減期が 30 分といった放射性治験薬を使用する場合を想定しての記述であり、Q&A の質問 37 にも解説している。なお、文章中にある「再現性等、十分な検討」というのは、調製から投与までの時間をシミュレートしてから実際の投与を行うなど、時間のズレ（例えば、半減期 30 分のもを数時間後に投与しているといった矛盾）などによる後日の信頼性調査で疑義が持たれることのないように行うべきであるとの理由から記述している。

⇒Q&A 質問 37

10.1.8 治験薬について、ロットごとに、変更の際の比較評価試験に使用する量を勘案した上で、所定の試験に必要な量の二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販売承認を受ける日(G C P 省令第 24 条第 3 項の規定により通知したときは、通知した日後三年を経過した日)又は治験の中止若しくは終了の後三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。

⇒保管量については GMP 省令（医薬品 GMP）に、保管期間については GCP 省令に整合させている。前段の頭書きは、今般新たに入った変更管理を意識し、変更管理の際に行われる比較検討のために使用される物量についても確保しておくことを推奨するという意味合いである。

⇒Q&A 質問 38～質問 40

10.1.9 試験検査に関する設備及び器具のバリデーション又はクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

⇒今般、クオリフィケーションを規定したことから、その計画・記録・報告について規定したものである。

10.1.10 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

10.1.11 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、次の記録を作成し、これを保管すること。

10.1.11.1 当該試験検査機関等の名称

10.1.11.2 当該試験検査機関等を利用する試験検査の範囲

10.1.11.3 当該試験検査機関等を利用する期間

⇒Q&A 質問 41

10.1.12 その他必要な業務

1 1. 外部試験検査機関等の利用

11.1 治験依頼者は、外部試験検査機関等を利用する場合には、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者が、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、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ければならない。

11.1.1 外部試験検査機関等を利用する試験検査の範囲

11.1.2 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

11.1.3 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

11.1.4 検体の運搬及び受渡し時における信頼性確保の方法

11.1.5 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

11.2 治験依頼者は、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者に、11.1.3 に規定する確認を行わせ、その結果の記録を作成させ、これを保管させなければならない。

⇒従前から、治験薬については、外部試験検査機関等の利用が認められていたことより、内容的には特に変更していない。

1 2. バリデーション及びベリフィケーション

⇒従前の「バリデーション」の項目に相当する。

12.1 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

12.1.1 製造管理及び品質管理を適切に行うため、開発に伴う段階的な状況、治験の目的、リスク等を考慮し、必要なバリデーション又はベリフィケーションを適切に実施すること。

12.1.2 バリデーション及びベリフィケーションの結果を治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

⇒国際調和を優先するのであれば、「治験薬品質部門による承認」としたいところであったが、医薬品 GMP においては、“バリデーション責任者”と称する者が承認者であり、品質部門の限定はないことから、現状に対する影響を考慮し、医薬品 GMP との整合を優先させている。また、治験薬におけるバリデーションについては、必ずしも医薬品と同等のレベルが求められるものでもなく、現実に医薬品と同等のレベルで対応できない場合も想定されることから、治験薬特有の事態も考慮している。なお、治験薬におけるバリデーションの考え方については、Q&A の質問 42 に、バリデーションとベリフィケーションのそれぞれの対象項目の例については、Q&A の質問 43 に説明している。

⇒Q&A 質問 42 と質問 43

12.2 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、12.1.1 のバリデーション又はベリフィケ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おいては、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成させ、これを保管させなければならない。

13. 変更の管理

⇒新規に追加された項目である。

13.1 治験依頼者は、開発段階であることから変更が頻繁に発生することを意識した上で、治験薬の製造管理及び品質管理に係る変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

⇒「開発段階であることから変更が頻繁に発生することを意識した上で」といった文言については、治験薬 GMP が開発段階に適用されるものであり、開発作業自体が改善・改良という変更の連続として成り立っていることから、医薬品 GMP で言うところの変更管理（一変／軽微など）と自ずと異なることを示している。

13.1.1 製造管理及び品質管理に関連する変更の提案を受け、起こり得る品質への影響を小スケールによる実験等、科学的・客観的な手法により評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて治験薬品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

⇒治験薬の製造自体がパイロットレベルであることも多く、そのための条件検討となれば、実験室レベルであると思われる。あくまで科学的な妥当性が検討されているのであれば、必ずしも治験薬製造時と同設備・同スケールである必要はないということで、開発段階における変更管理の一例として、敢えて「起こり得る品質への影響を小スケールによる実験等、科学的及び／又は客観的な手法により評価し、その評価の結果をもとに変更を行う」と付記している。

13.1.2 評価した変更を行うときは、必要な文書の改訂を行い、適切な職員の教育訓練、その他所要の措置を採ること。

⇒元々が不定期かつ頻度の少ない治験薬製造である。一方で毎回の改良等で作業そのものが異なる。また、作業に不慣れな職員(研究員など)が行うことが多いと想定されることから、実際の作業の前には、十分な教育訓練が求められる。

13.1.3 変更に伴う一連の文書(資料・記録等)については、治験薬の一貫性・同等性等を裏付ける将来の市販製品との関連を確認する必要がある場合のためのトレーサビリティを確保すること。

⇒開発段階の変更管理の位置付けを示すものである。あくまで将来の市販製品を意識することの重要性を述べている。なお、安全性や有効性に影響するほどの変更も想定される。その場合の措置について、Q&Aの質問44で一例を挙げている。

⇒Q&A 質問 44

14. 逸脱の管理

⇒新規に追加された項目である。

14.1 治験依頼者は、製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

14.1.1 逸脱の内容を記録すること。

14.1.2 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。

14.1.2.1 逸脱による治験薬の品質への影響を評価し、所要の措置を講じること。

14.1.2.2 14.1.2.1に規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

14.1.2.3 14.1.2.2の規定により報告された評価の結果及び措置について、治験薬品質部門の確認を受けること。

14.2 治験依頼者は、治験薬品質部門に、手順書等に基づき、14.1.2.3により確認した記録を作成させ、保管させること。

⇒本質的に意図することは医薬品 GMP と同じである。ただ、開発段階であることから、逸脱が頻繁に発生することが考えられる。逸脱の重大さについては、調査・評価の結果でしかない。まずは全ての逸脱を対象として、その後の影響度合いに基づいた判断と措置が必要になる。また、開発段階であるがゆえに、逸脱の原因究明から改良・改善に繋げることも在り得る。そのような開発段階ゆえの逸脱としての考え方・捉え方については、Q&Aの質問45に解説している。

⇒Q&A 質問 45

15. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

⇒従前の「苦情処理」の項目に相当する。

15.1 治験依頼者は、治験薬に係る品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)を得たと

きは、その品質情報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な場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

15.1.1 当該品質情報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、所要の措置を講じること。

15.1.2 当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに、治験薬品質部門に対して文書により速やかに報告すること。

15.1.3 15.1.2 の報告により、治験薬品質部門の確認を受けること。

15.2 治験依頼者は、15.1.3 の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者に、速やかに、危害発生防止等のため回収等の所要の措置を決定させ、関係する部門に指示させること。

⇒開発段階においても、医薬品と状況は異なるにせよ、単なる苦情処理だけではなく、安全性・有効性に係わる品質情報についての各部門間の伝達が必要になることが考えられる。従前に増して、より広範囲に渡る品質に係わる情報の収集と処理を期待するものである。

16. 回収処理

⇒ 従前からの変更は特にない。

16.1 治験依頼者は、治験薬の品質等に関する理由により回収を行うときは、その回収に至った理由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な場合を除き、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 16.1.1 から 16.1.3 に掲げる業務を行わせなければならない。

16.1.1 回収に至った原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を採ること。

16.1.2 回収した治験薬を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること。

16.1.3 回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保管するとともに、治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

⇒Q&A 質問 46

17. 自己点検

⇒ 従前からの変更は特にない。

17.1 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

17.1.1 当該治験薬製造施設における治験薬の製造管理及び品質管理について適切な自己点検を行うこと。

⇒Q&A 質問 47

17.1.2 自己点検の結果を治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

17.1.3 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。

17.2 治験依頼者は、17.1.1 の自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必

要な場合においては、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

⇒Q&A 質問 48

18. 教育訓練

⇒ 従前からの変更は特にない。

18.1 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

18.1.1 治験薬の製造管理及び品質管理に係る業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。

⇒Q&A 質問 49

18.1.2 教育訓練の実施状況を治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

18.1.3 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

19. 文書及び記録の管理

⇒ 現行「治験薬 GMP」においては、項目ごとに記載されていたが、医薬品 GMP においても、「文書及び記録の管理」と称する 1 つの項目として取り上げられていることから、今般の「改正治験薬 GMP 案」においても、1 つの項目として整理している。内容的には、医薬品 GMP と同様であり、保管年数（下記）を除いて大幅な変更はない。

19.1 治験依頼者は、この基準に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる事項を行わせなければならない。

19.1.1 文書を作成し、又は改訂する場合においては、手順書等に基づき、承認、配付、保管等を行うこと。

19.1.2 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。

19.1.3 この基準に規定する文書及び記録を、被験薬に係る医薬品についての製造販売承認を受ける日(GCP省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後三年を経過した日)又は治験の中止若しくは終了の後三年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保管すること。

⇒現行「治験薬 GMP」においては、自己点検記録と教育訓練記録のみが、「実施した日から5年間」、その他の記録は全て3年間となっていた。今般の改正においては、法的上位にあるGCP省令との整合を優先し、「一律3年間」に統一している。なお、当然のことながら、実際の保管期間としては、承認申請以降にも必要となることが考えられるため、かなり長期間の保管が必要になる。

⇒Q&A 質問 50

20. 委託製造

⇒従前から治験薬については全面的に委受託製造が可能であったこともあり、基本的には、大

幅な変更はない。

20.1 治験依頼者は、治験薬の製造工程の全部又は一部を治験薬受託製造者の治験薬製造施設で行わせる場合、当該治験薬受託製造者と、当該製造工程における製造管理及び品質管理の適切な実施を確保するため、次に掲げる事項を取り決めなければならない。

20.1.1 当該委託の範囲

20.1.2 当該委託製造に関する技術的条件

20.1.3 治験薬受託製造者の治験薬製造施設において当該委託製造が適切に行われていることの治験依頼者による適切な確認

20.1.4 治験依頼者が当該委託製造に関し行い得る治験薬受託製造者に対する指示

20.1.5 治験依頼者が当該委託製造の製造管理又は品質管理に関し改善の必要を認め、所要の措置を講じるよう前号の指示を行った場合における当該措置が採られたことの確認

20.1.6 運搬及び受け渡し時における品質管理の方法

20.1.7 文書及び記録の保管

20.1.8 その他当該委託製造の製造管理及び品質管理の適切な実施を確保するために必要な事項

20.2 治験薬受託製造者には、この基準の 2. から 19. までを適用する。ただし、2.4 を除き、「治験依頼者」を「治験薬受託製造者」と読みかえることとする。なお、10.1.8 及び 19.1.3 に規定された記録又は参考品の保存に係る業務については除く。

⇒基本的には、主語の読み替えによる対応である。なお、参考品の保管及び記録の保管については、委受託両者のビジネス上の問題にも影響することから、本基準における法規制上での対象から除外している。

20.3 治験依頼者及び治験薬受託製造者は、20.1 に規定する取決め事項について、治験薬に関する文書、治験薬の衛生管理の手順に関する文書、治験薬の製造管理の手順に関する文書、治験薬の品質管理の手順に関する文書又は手順書に記載しなければならない。ただし、この場合において、これらの文書については、7. 及び 8. の規定にかかわらず、治験薬受託製造者が自ら行う製造工程に係る事項のみを記載することをもって足りるものとする。

20.4 治験依頼者が行う 20.1.4 に規定する指示は、文書により行わなければならない。

20.5 治験薬受託製造者は、治験薬受託製造者の治験薬品質部門が当該委託製造に係る製造管理及び品質管理の結果を適正に評価して出荷した旨を治験依頼者に対して文書により報告しなければならない。

20.6 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。

20.6.1 20.1.3 及び 20.1.5 に規定する確認を行うこと。

20.6.2 20.6.1 の確認の結果の記録を作成し、治験依頼者の治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

⇒Q&A 質問 51

21. 治験薬の製造施設の構造設備

⇒現行「治験薬 GMP」での後半のパートに記載されている“治験薬の製造施設の構造設備基準”に相当する部分である。本基準の 3.4 項のコメントにも記したように、ハード部分についての一律的な規定は非現実的として、当該治験薬の物性・特性を最も把握している企業の主体的かつ柔軟な対応を許容している。

21.1 治験依頼者及び治験薬受託製造者は、平成 16 年 12 月 24 日厚生労働省令第 179 号「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準」及び昭和 36 年 2 月 1 日厚生省令第 2 号「薬局等構造設備規則」を参考に、当該治験薬の物性・特性に基づき、科学的観点から、適切に対応すること。

⇒医薬品開発の最終ゴールが承認申請であり、その関門をクリアするためには、承認要件としての「GMP 省令」及び製造業の許可要件としての「薬局等構造設備規則」の要件を満たす必要があることを鑑み、むしろ、ハード部分については、最終ゴールに求められる要件を参考にし、実施予定の治験薬製造に必要な事項に対応することが現実的かつ適切であると考ええる。

⇒Q&A 質問 52

21.2 治験依頼者及び治験薬受託製造者は、治験薬の製造施設の構造設備について、他の法規制に係る場合（例えば、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律、など）においては、それらの法規制を遵守した上で、本基準の適切な運用を図ること。

⇒治験薬の製造については、治験薬 GMP を遵守してさえいれば良いというものではない。現実には、他の法規制に関係することもある。当該治験薬の製造にあたっては、他の各種法規制がかかるか否かを調査し、全ての法規制を遵守することが求められる。

21.3 開発段階の特殊な状況下において使用されるもの（例えば、開発の早期の段階における、特殊な構造設備や機器の使用、使い捨ての機器や器具の使用）については、必ずしも 21.1 に参考として掲げた医薬品の構造設備の要件を求めるものではなく、それらの機能が効果的に発揮され、当該治験薬の品質が適切に確保されていることをベリフィケーション等により保証すること。

⇒開発初期であればあるほど、工業的観点からほど遠く、特殊な設備や機器を使用することが多いと思われる。小スケールであるがゆえに、“ディスポーザブル”の利用が効果的かもしれない。あくまで、科学的妥当性を示す根拠を基に使用するものであれば、むしろ柔軟に対応することが、技術開発の促進、新薬開発の促進に繋がるものと期待する。

⇒Q&A 質問 53

治験薬の品質確保指針作成の 作業について

6月12日品質分科会の概略

- 作業の枠組み・分担(本省監麻課、本分科会、MD研究会)
- 治験薬GMP通知の改訂への課題
- 探索的臨床試験における被験物質指針作成における課題
- 作業日程

2007年6月13日 大野班会議 檜山行雄

1

治験薬GMP改訂における課題(6月12日)

- 主語(治験依頼者) 委託が多くなる実情にあわない
- 治験役三役 他の組織・機能を有効活用にあわない
- 製品標準書 市販製品を想定しているもの
- バリデーション 前期のものには不適切
- 手順書 固有名詞を止め、内容を重視し、使えるものは使う
- 教育訓練 事前、変更時に行うべきで、品目ごとの定期訓練は不適切
- 品質部門の位置づけ・役割 探索的治験
- 文書保存
- 放射線設備 現在言及なし

2

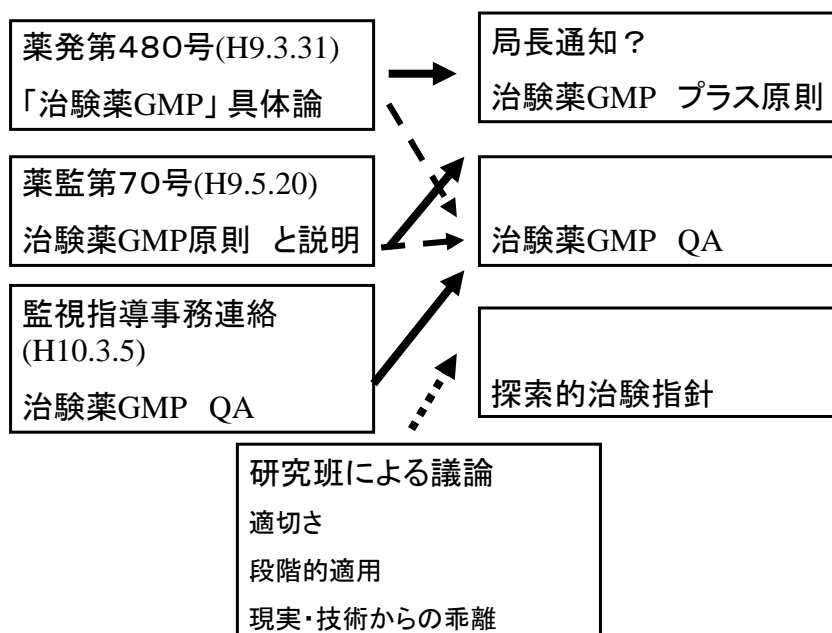
探索的臨床試験に関わる課題 (6月12日資料より)

- ①マイクロドーズ臨床試験 (I型)における被験物質ガイダンス作成に向けて
非標識体の製造・品質保証に関するより詳細な規定は必要か？
- ②探索的臨床試験 (II型)における被験物質ガイダンス作成に向けて
議論を進めるにあたり、具体例を想定した上での論点の整理が必要である。安全性試験、製造・品質保証、放射線内部被曝など、どの項目をとっても、「探索II型とは具体的にどのような試験となるのか?」、具体例を議論する必要がある。

生物製剤のマイクロドーズ・探索的臨床試験

「生物製剤」は、低分子化合物と比べ巾が広すぎ、biological responseとdoseの関係など、議論の收拾が難しいことが予想される。しかし、「ペプチド、タンパク質」のマイクロドーズ臨床試験は直近の課題となっているので、まず、ペプチド、タンパク質の議論を始め、そして、その次には、「抗体」へと一つずつ議論を進めたい。

3



4

品質分科会の活動

8月8日に次回会議開催予定であるため以下を個別に実施中

以下時系列に列挙

ー早期探索的臨床試験ガイダンスへのコメント提出(放射性
治験薬など)

ーマイクロドーズ臨床試験実施ガイドライン案

ー治験薬GMP通知の改訂素案

最もcriticalな治験薬GMP通知改訂素案は次回分科会で最終
案とし、監麻課へ提出

2007年7月26日 大野班会議 檜山行雄

1

治験薬GMP改訂における課題(6月12日)

赤字はその後の議論

段階的適用は「目的又は適用範囲」の項に明記

主語(治験依頼者) 委託が多くなる実情にあわない そのまま

治験役三役 他の組織・機能を有効活用にあわない 削除

製品標準書 市販製品を想定しているもの そのまま

バリデーション 前期のものには不適切 ベリフィケーションと併記 又
クオリフィケーションの新規採用

手順書 固有名詞を止め、内容を重視し、使えるものは使う 採用

教育訓練 事前、変更時に行うべきで、品目ごとの定期訓練は不
適切 事前、変更時を強調

品質部門の位置づけ・役割 探索的治験 そのまま

文書保存

放射線設備 現在言及なし 構造設備規則を引用

変更管理の記載はGMPに比べ大幅に修正

2

治験薬の品質確保指針作成の 作業について

6月12日品質分科会の概略

- 作業の枠組み・分担(本省監麻課、本分科会、MD研究会)
- 治験薬GMP通知の改訂への課題
- 探索的臨床試験における被験物質指針作成における課題
- 作業日程

2007年6月13日 大野班会議 檜山行雄

1

治験薬GMP改訂における課題(6月12日)

- 主語(治験依頼者) 委託が多くなる実情にあわない
- 治験役三役 他の組織・機能を有効活用にあわない
- 製品標準書 市販製品を想定しているもの
- バリデーション 前期のものには不適切
- 手順書 固有名詞を止め、内容を重視し、使えるものは使う
- 教育訓練 事前、変更時に行うべきで、品目ごとの定期訓練は不適切
- 品質部門の位置づけ・役割 探索的治験
- 文書保存
- 放射線設備 現在言及なし

2

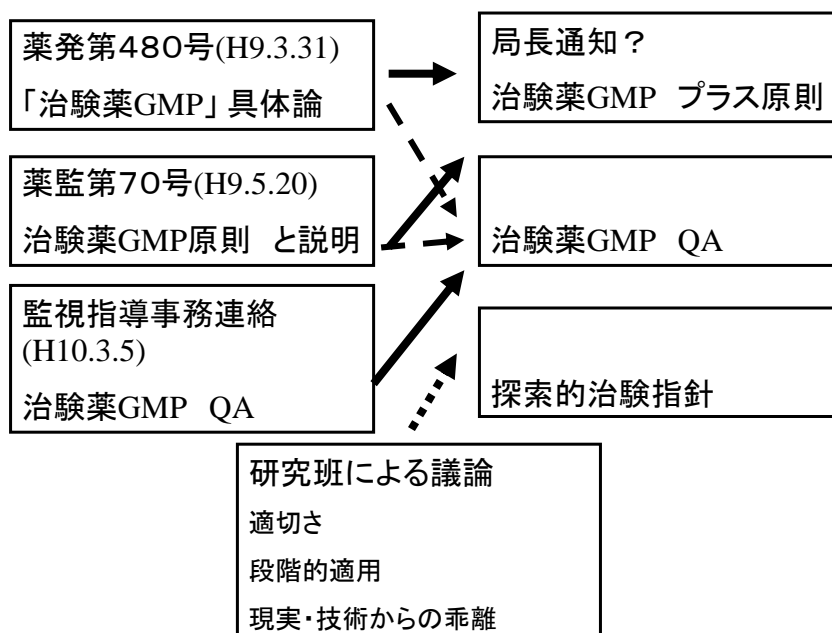
探索的臨床試験に関わる課題 (6月12日資料より)

- ①マイクロドーズ臨床試験 (I型)における被験物質ガイダンス作成に向けて
非標識体の製造・品質保証に関するより詳細な規定は必要か？
- ②探索的臨床試験 (II型)における被験物質ガイダンス作成に向けて
議論を進めるにあたり、具体例を想定した上での論点の整理が必要である。安全性試験、製造・品質保証、放射線内部被曝など、どの項目をとっても、「探索II型とは具体的にどのような試験となるのか?」、具体例を議論する必要がある。

生物製剤のマイクロドーズ・探索的臨床試験

「生物製剤」は、低分子化合物と比べ巾が広すぎ、biological responseとdoseの関係など、議論の收拾が難しいことが予想される。しかし、「ペプチド、タンパク質」のマイクロドーズ臨床試験は直近の課題となっているので、まず、ペプチド、タンパク質の議論を始め、そして、その次には、「抗体」へと一つずつ議論を進めたい。

3



4

品質分科会の活動

8月8日に次回会議開催予定であるため以下を個別に実施中

以下時系列に列挙

ー早期探索的臨床試験ガイダンスへのコメント提出(放射性
治験薬など)

ーマイクロドーズ臨床試験実施ガイドライン案

ー治験薬GMP通知の改訂素案

最もcriticalな治験薬GMP通知改訂素案は次回分科会で最終
案とし、監麻課へ提出

2007年7月26日 大野班会議 檜山行雄

1

治験薬GMP改訂における課題(6月12日)

赤字はその後の議論

段階的適用は「目的又は適用範囲」の項に明記

主語(治験依頼者) 委託が多くなる実情にあわない そのまま

治験役三役 他の組織・機能を有効活用にあわない 削除

製品標準書 市販製品を想定しているもの そのまま

バリデーション 前期のものには不適切 ベリフィケーションと併記 又
クオリフィケーションの新規採用

手順書 固有名詞を止め、内容を重視し、使えるものは使う 採用

教育訓練 事前、変更時に行うべきで、品目ごとの定期訓練は不
適切 事前、変更時を強調

品質部門の位置づけ・役割 探索的治験 そのまま

文書保存

放射線設備 現在言及なし 構造設備規則を引用

変更管理の記載はGMPに比べ大幅に修正

2