

厚生労働科学特別研究分担研究報告書
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保証の方針 —

臨床試験全体における被験物質の品質確保の原則を、治験薬 GMP 関連通知、WHO 治験薬 GMP ガイドライン、ICH Q7A 原薬 GMP ガイドラインの治験薬部分から確認し考察を加えた。被験物質の品質確保の原則は①治験の信頼性の保証、②将来の市販製品への一貫性又は同一性、および③被験者の保護である。『被験者の保護』は治験の段階によらず適用が必須である。『治験の信頼性の保証』については、当該治験の結果の保証は段階によらず必要なものであるが、次の段階の治験の設定、及び市販製品の管理に直接、間接につながる段階の治験は、後段への影響の程度により保証の程度は相応であるべきである。又、『将来の市販製品への一貫性又は同一性』については、臨床第 2 相に用いられる被験物質は市販製品への高い類似性を求められ、第 3 相では、多くの場合、市販製品への同一性が求められる。“開発候補の選定”を探索的治験の目的と捉えれば、探索的治験の被験物質においては『将来の市販製品への一貫性又は同一性』の必要は無いと考えられる。又『治験の信頼性の保証』については、当該治験そのものの結果の保証を考慮すれば良いこととなる。

探索的臨床試験に含まれるマイクロドーズ(MD)臨床試験の場合、薬物の測定は、accelerator mass spectrometry (加速器質量分析法)、positron emission tomography (PET、陽電子放射断層撮影法)あるいは LC/MS/MS 法 (液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法) などの超高感度薬物測定法を用いる。従って、投与される標識体は、ヒトに薬効も毒性も生じないごく微量である。陽電子放射断層撮影法マイクロドーズ臨床試験に用いられる標識体の寿命は、長いものでも 2 時間以内であるため、標識体の品質保証は、特性に応じた確認試験のみで充分と考えられる。一方、被験者の安全性保護は、臨床試験の種類、手法に関係なく最優先されるべき事項であり、投与が安全になされると考えられる設備の能力、洗浄度の維持などは、通常の臨床試験と同様に求められる。

これらをまとめると、現行の「治験薬 GMP」(平成 9 年 3 月 31 日付/薬発第 480 号)においては、以下の問題点があると言える。①開発段階の全てのフェーズに対して同一の要件が求められている。②探索的臨床試験を想定した内容になっておらず、現行「治験薬 GMP」をそのまま適用するのは不適切であり、現実に対応不能である。③放射性治験薬については、その取り扱いに対する留意事項や施設等、全く言及されておらず、MD 試験への適用ができない。したがって、MD 試験も含めた探索的臨床試験に使用する被験物質の品質保証を検討するにあたって留意すべき事項としては、以下のものがある。①探索的臨床試験 (MD 試験を含む) においても、最低限度の品質要件は必要である。②国際調和を意識した上で、以降の治験 (Phase 1~Phase 3) との目的の相違も考慮した、開発段階に応じた柔軟な品質保証が必要である。③放射性の検体 (被験物質調製に用いる物質を含む) の取り扱いやその施設については、現実的対応が考慮されたものである必要がある。今後の具体的な作業として、現行「治験薬 GMP」に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推奨する。

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）

A 目的

探索的臨床試験における被験物質の品質確保の原則を確認し、その手法の骨子をまとめ今後の詳細なガイダンス作成の基礎とする。

B 研究方法

探索的臨床試験は具体的な手法などは臨床治験第1相以降のそれとは異なるものの、治験の枠内で行われるべきものであるため、治験薬としての品質確保の一般原則に基づきべきである。又、本研究を始めるにあたり、わが国の治験薬GMPに関わる通知が薬事法改正などの理由で改定作業が進行中であることが判明した。このため、探索的臨床試験における被験物質の品質確保の骨子をまとめる上で、臨床試験全体における被験物質の品質確保の原則を、すでに確立された文書、わが国における治験薬GMP関連通知（添付資料1）、WHO治験薬GMPガイドライン（添付資料2）、ICH Q7A 原薬GMPガイドラインの治験薬部分（添付資料3）などから確認し考察を加える。又、これら被験物質の品質確保の原則に基づいて作成、実行されている、治験段階における製造管理・品質管理の具体的な手順が要件としてまとめられている治験薬GMP通知（添付資料1-a）を対照するなどし、治験薬GMP通知にある製造・品質管理手順の問題点・課題を抽出する。これらをもとに探索的治験探索的臨床試験における被験物質の品質確保の原則を確認し、その手法の骨子をまとめ今後の詳細なガイダンス作成の基礎とする。又、現在進行中の治

験薬GMPに関わる通知の改定作業に貢献する。

業界案の作成過程

現行の治験薬GMP（平成9年3月31日付 薬発第480号）における実務上の課題（後述）及び改正薬事法施行に伴う医薬品GMP省令の改訂の観点から、治験薬GMPに対する改訂の検討もなされてきた。まずは、平成15年夏に治験薬GMPの改訂を目指して厚生労働省と業界での検討が行われた。当時は医薬品GMP省令の改訂について優先せざるを得ない状況から、保留とされた。続いて、改正薬事法施行後の平成17年9月に検討が再開され、平成18年3月に日薬連GMP委員会を通じて、厚生労働省へ業界改訂案が提出された。改訂の基本方針は、GCP省令のもとにあるという法的位置付けを変更することなく、平成17年施行の改訂医薬品GMP省令との整合を図ると共に国際調和も図るというものであった。当時は探索的臨床試験については一切の考慮もなされておらず、新薬の迅速な開発という大命題に対して十分な考察が反映された内容とは言いがたいものである。その意味では、今般の探索的臨床試験も踏まえた開発段階における被験物質の品質確保という大きな視点での新たな治験薬GMPの改訂案やガイダンスを検討する価値は高いと考えられる。

マイクロドーズ・探索的臨床試験研究会での検討過程

現在、日本で施行されている治験薬GMPでは、(1) 治験薬の品質の均一性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保する、(2) 治験薬と市販後製品の同一性を保証することで、製品の有効性と安全性を確保する、(3) 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、ことが厳しく求められている。これは、被験物質の品質の一貫性により、初期の臨床試験結果を根

拠に、より大規模な臨床試験を安全に行うためである。

しかしながら、その一方で、特に欧米メガ企業では、効率的に新薬を開発するためには、GLP 安全性試験によりヒト投与での安全性を確保できれば、速やかにヒト投与を行い(探索的臨床試験)、真に開発する価値のある化合物を的確に選択し、その後多大な資源を投入する、という開発戦略が採られている。

このような施策が採られている背景には、真に求められている医薬品を速やかに開発するためには、十分な被験者の安全性確保の下、人体に対する影響を速やかにヒトで確かめることが必要と考えられていることが挙げられる。近年 FDA もこのような目的での臨床試験の必要性を認め、Phase 1 試験をも含む初期開発の各種ガイダンスの見直しを進めている。また欧州 EMEA は、基本的には、ヒトに投与される薬剤での安全性が保証できればよいと考え、GMP を柔軟に解釈・運用している。

探索的臨床試験の目的は、通常の Phase 1 試験に入る前の開発初期の段階で、ヒトでなければ正確な予測が困難なパラメータ、例えば PK、PD に関する情報を入手し、適切な化合物を的確に選択することである。従って、探索的臨床試験は、その後の臨床試験に繋がるものではなく、これまで臨床試験で求められてきた品質の一貫性に関する要求事項は不要と考えられる。

C 研究結果

C-1 原則の確認

世界保健機関 (WHO) WHO-GMP/ヒト用治験薬ガイドライン (添付資料 2) では原則として

- ・ 開発段階の製品のバッチ内およびバッチ間の一貫性を保証し、治験の信頼性を保証すること
- ・ 開発段階の製品と将来の市販製品との

一貫性を保証することにより、市販製品の有効性と安全性に対する治験の適切性を保証すること

- ・ 製造上の過誤 (滅菌などの重要工程の省略、汚染及び交叉汚染、混同、誤表示等)、或いは不十分な品質の原料や成分に起因する品質劣化製品から被験者を守ること
- ・ 製造工程における全ての変更を文書化すること

の 4 点があげられ

一方「治験薬 GMP」の説明通知 (平成 9 年 5 月 20 日付/薬監第 70 号) (添付資料 1-b) では

ア 治験薬の品質の均一性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保すること

イ 治験薬と市販後製品の同一性を保証することで、製品の有効性と安全性を確保すること

ウ 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

の 3 点があげられている。

共通している 3 点は①治験の信頼性の保証、②将来の市販製品への一貫性又は同一性、および③被験者の保護である。これらを臨床試験に用いる被験物質の品質確保の 3 原則と捉えることができる。WHO のガイドラインの 4 点目にあげられている文書化は前記 3 点の原則を遂行するための手法と捉えられる。

C-2 各臨床試験段階において求められる被験物質の品質確保

前述の 3 原則、『治験の信頼性の保証』、『将来の市販製品への一貫性又は同一性』、および『被験者の保護』の適用を伝統的な臨床第 1 相から第 3 相を考えると『被験者の保護』は治験の段

階によらず適用が必須である。『治験の信頼性の保証』については、当該治験そのものの結果の保証は段階によらず必要なものであるが、次の段階の治験の設定、及び市販製品の管理に直接、間接につながる段階のものは、後段への影響の程度により保証の程度は相応であるべきである。又、『将来の市販製品への一貫性又は同一性』については、臨床第2相に用いられる被験物質は市販製品への高い類似性を求められ、第3相では、多くの場合、市販製品への同一性が求められる。(添付資料 4-a スライド3、添付資料 4-b スライド3、6)

“開発候補の選定”を探索的治験の目的と捉えれば、探索的治験の被験物質においては『将来の市販製品への一貫性又は同一性』の必要は無いと考えられる。又『治験の信頼性の保証』については、当該治験そのものの結果の保証を考慮すれば良いこととなる。

C-3 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

探索的臨床試験に含まれるマイクロドーズ臨床試験（早期探索的臨床試験のI型）の場合、薬物の測定は、accelerator mass spectrometry（加速器質量分析法）、positron emission tomography（PET、陽電子放射断層撮影法）あるいはLC/MS/MS法（液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法）などの超高感度薬物測定法を用いる。従って、これらの試験は、従来の薬理学的、毒性学的見地から研究を目的とする臨床試験とは全く手法が異なり、それが故、通常の臨床試験とは異質である。

投与される標識体、もしくは治験原薬は、ヒトに薬効も毒性も生じないようなごく微量である。例えば、accelerator mass spectrometry（加速器質量分析法）を用いたマイクロドーズ臨床試験に用いられる標識体は、 10^{-18} g と、通

常では考えられない量であり、一方、positron emission tomography（PET、陽電子放射断層撮影法）マイクロドーズ臨床試験に用いられる標識体の寿命は、長いものでも2時間以内である。それが故、治験原薬で通常、求められる品質試験は、困難であり、意味をなさない。このように考えると標識体の品質保証は、標識体の特性に応じた確認試験のみで充分と考えられる。

一方、被験者の安全性保護は、臨床試験の種類、手法に関係なく最優先されるべき事項であり、投与が安全になされると考えられる設備の能力、洗浄度の維持などは、通常の臨床試験と同様に求められる。

C-4 治験薬GMPの3極の現状

日本国内の現行治験薬GMPは、医薬品GMP省令には関係なく、GCP省令の傘の下という特異な法的位置付けとなっている。また、旧医薬品GMP省令（平成17年4月施行以前のGMP省令の意味）との整合から発出された通知であるため、現行の改訂医薬品GMP省令とも不整合の状態となっており、国際調和からも大きく外れている。実務上での課題（次項に記述）もあり、探索的臨床試験への解釈の適用の可否に拘らず、通常の治験（Phase 1～Phase 3の意味）においても、現行治験薬GMPを適用するのは困難な状況にある。

欧州においては、医薬品対象のEU-GMPを基本原則とした上で、治験薬GMPの具体的な要件について、Annex 13（添付資料5）として上乘せ特記されている。また、Directive 2001/20/EC（GCP規則）の2004年5月施行に伴い、治験薬製造であっても製造許可と管理が義務付けられ、第三国（日本を含む）からの輸入治験薬についてはQualified Personの保証が必要とされている。

米国においては、治験薬であっても原則的には医薬品対象のcGMPがそのまま適用されてい

る。2006年1月に、Phase 1のみの治験薬製造であれば21 CFR 211 (cGMPを記した法律)を適用免除としたFederal Registerが発出されたが、反対意見も出たため、現在は通常手順に従って検討中となっている。一方、2006年1月には、Critical Path Initiativeの推進の一環として、企業向けガイダンス「Investigators, and Reviewers Exploratory IND Studies (Final Guidance)」と共に「INDs - Approaches to Complying with CGMP During Phase 1 (Draft Guidance)」(添付資料6)が発出されている。後者は先述のFederal Register (Phase 1用治験薬製造に対する21 CFR 211の適用免除)の穴埋め、並びに探索的臨床試験における被験物質の品質確保を意図しているが、まだファイナル版に至っていない。

これら三極の現状から、治験薬の製造管理及び品質管理については、当該治験実施国の“治験薬のGMP”の要件に合わせざるを得ず、企業は2重、3重の基準に対応しているのが現実である。

C-5 現行治験薬GMPに対する企業の実務的な課題

現行治験薬GMPを運用する上で、企業としては以下のような実務的な課題に直面している。比較的問題の大きいと思われる課題から順(改善の必要度の高い順)に列記する。なお、前述のように、現行治験薬GMPは、あくまで通常の治験(Phase 1~Phase 3)のみを対象としているため、MD試験を含む探索的臨床試験については全く想定されていないことを念頭に置いておく必要がある。

- ① 治験段階(Phase 1~Phase 3)に拘らない同一要件の一律的な適用
- ② 日本特有の「治験薬GMP三役(治験薬品質管理者/治験薬製造管理責任者/治

験薬品質管理責任者)」の設置の義務付けと治験薬品質管理者による出荷承認

- ③ 日本特有の「治験薬製品標準書」の設定及び固有名称による「SOP(治験薬製造管理基準書/治験薬品質管理基準書/治験薬製造衛生管理基準書)」の設定
- ④ 恒常性を伴わない治験薬製造に対する「バリデーション」の義務付けがある一方で「ベリフィケーション」の概念の欠落
- ⑤ 「変更管理」や「逸脱管理」に対する項目不備による国際不整合
- ⑥ 上位GCPにあることから来る主語「治験依頼者」に起因する、受託製造業者への認識と運用の徹底不足(なお書きによる読み替えに対する理解の不充分さ)
- ⑦ 局長通知(平成9年3月31日付 薬発第480号)と課長通知(平成9年5月20日付 薬監第70号)との不自然な関係(品質保証に対する原則が下位通知に記述)
- ⑧ その他、治験薬GMPの法的位置付けに対する国際不整合
- ⑨ その他、改訂医薬品GMP省令との不整合

D 考察

以上の調査結果をまとめると、現行の「治験薬GMP」(平成9年3月31日付/薬発第480号)においては、以下の問題点があると言える。

- ① 開発段階の全てのフェーズに対して同一の要件が求められている。
 - ・前期治験に対しては、過剰な要求をしており、現実的でない。
 - ・後期治験に対しては、医薬品GMPへの継続としての目的が反映されておらず、不十分なところがある。

- ② 探索的臨床試験を想定した内容にならな
っておらず、現行「治験薬 GMP」をそ
のまま適用するのは不適切であり、現
実に対応不能である。
- ③ 放射性治験薬については、その取り扱
いに対する留意事項や施設等、全く言
及されておらず、MD 試験への適用がで
きない。

したがって、現行「治験薬 GMP」の改正も
視野に入れて、MD 試験も含めた探索的臨床試
験に使用する被験物質の品質保証を検討する
にあたって留意すべき事項としては、以下の
ものがある。

- ①探索的臨床試験 (MD 試験を含む) におい
ても、被験者の保護を最優先して考える
ならば、最低限度の品質要件は必要であ
る。
- ②国際調和を意識した上で、以降の治験
(Phase 1~Phase 3) との目的の相違も
考慮した、開発段階に応じた柔軟な品質
保証が必要である。
- ③ 放射性の検体 (被験物質調製に用いる
物質を含む) の取り扱いやその施設に
ついては、現実的対応が考慮されたも
のである必要がある。

又、整理し、具体的に通知およびガイダンスを
作成する上では、上記の技術的問題点を解決す
るのみではなく、適切な国際調和をとることが、
2重、3重の基準を回避する上で肝要である。

今後の具体的な作業としては、現行「治験薬
GMP」に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推奨する。

E 結論

本分担研究では治験薬品質保証の原則の確
認を行い、それら原則の治験段階への適用を
考察した。その上で、わが国における「治験
薬 GMP 通知」、諸外国の治験薬規制の問題
点、探索的治験および通常の治験を行う上
での企業からの課題に関する調査を行った。
この結果、探索的臨床試験における品質保証
の方針を決め、推進して行く上では、①治験
薬品質保証のあるべき姿・原則に沿った、国
際調和のとれた「治験薬 GMP」通知が必要
であることと、②それを補完する『探索的治
験における被験物質の品質確保』に関する具
体的なガイダンスが必要であることをと結
論した。

添付資料

1. 日本の治験薬 GMP 通知 (局長通知、監視課長
通知、監視課長事務連絡)
 - 1-a 局長通知 平成9年3月31日付 薬発第
480号
 - 1-b 課長通知 平成9年5月20日付 薬監第
70号
 - 1-c 事務連絡 QA 平成10年3月5日
2. WHO WHO-GMP/ヒト用治験薬ガイドライン
Investigational Pharmaceutical Products for
Clinical Trials in Humans
3. ICH Q7A 第19章 (日本語)
4. 大野班全体会議への提出資料
 - 4-a 1月の会議資料 PPT
 - 4-b 2月の会議資料 PPT
 - 4-c 3月の会議資料 PPT
 - 4-d 3月の会議資料 ワードファイル
- 5 Good manufacturing practice Annex 13,
Manufacture of investigational medicinal
products, European Commission
- 6 INDs - Approaches to Complying with cGMP
during Phase 1, US FDA

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

0970301
8

薬発第 480号
平成 9年 3月31日

各都道府県知事 殿

厚生省薬務局長

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

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号。以下「GCP省令」という。）第17条において、「治験依頼者は、治験薬の品質の確保のために必要な構造設備を備え、かつ、適切な製造管理及び品質管理の方法が採られている製造所において製造された治験薬を実施医療機関に交付しなければならない。」とされたところである。これを受けて、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の基準及び必要な構造設備の基準を、別添の「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）として定めたので、通知する。

ついては、下記事項に御留意のうえ、貴管下関係業者に対し、周知徹底方、御配慮願いたい。

記

1. 適用範囲

本基準は、GCP省令第17条第1項の規定により、治験依頼者が実施すべき事項を定めたものであり、平成9年3月27日厚生省令第29号により改正された後の薬事法施行規則第18条の4の2に定められた医薬品に係る治験に用いる治験薬に適用されること。

2. 適用時期

治験薬の製造管理及び品質管理基準は、平成9年4月1日以降に届け出られた計画に係る治験に使用する治験薬であって、同日以降製造されるものについて適用するものとする。ただし、GCP省令の施行前に治験の計画書であって同省令第7条第1項（第2号から第4号まで及び第9号から第13号までを除く。）の規定に適合するものが作成されていた場合における当該治験に用いる治験薬については適用されないものとする。

また、治験薬の製造施設の構造設備基準（以下「構造設備基準」という。）は、平成10年4月1日以降に届け出られた計画に係る治験に使用する治験薬を、同日以降

製造する製造施設について適用するものとする。

なお、本通知後、構造設備基準の適用時期以前に行われる治験薬の製造についても、構造設備基準の遵守事項のうち実施可能なものから順次実施するよう指導されたいこと。

治験薬の製造管理及び品質管理基準

第1章 総則

(定義)

第1条 この基準で「被験薬」とは、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年9月27日厚生省令第28号）第2条第5項に定める被験薬をいう。

2 この基準で「治験薬」とは、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第2条第7項に定める治験薬をいう。

3 この基準で「治験薬の品目」とは、1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 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。

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。第3条第1項第三号、第6条第二号二及び第8条第一号イにおいて同じ。）及び原料の一群をいう。

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。

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。）の構造設備並びに手順、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。

(治験薬品質管理者、治験薬製造管理責任者及び治験薬品質管理責任者)

第2条 治験依頼者は、治験薬の品目ごとに、当該治験薬の製造及び品質を管理させるために薬剤師、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、理学若しくは工学に関する専門の課程を修了し、治験若しくは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（以下「治験薬品質管理者」という。）を置かなければならない。

2 治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、治験薬品質管理者の管理の下に、製造管理に係る部門の責任者として治験薬製造管理責任者を、品質管理に係る部門の責任者として治験薬品質管理責任者を置かなければならない。

3 品質管理に係る部門は、製造管理に係る部門から独立していなければならない。

4 治験薬製造管理責任者は、治験薬品質管理責任者を兼ねてはならない。

(治験薬品質管理者の業務)

第3条 治験薬品質管理者は、次の各号に掲げる業務を行わなければならない。

一 治験薬製造管理責任者及び治験薬品質管理責任者（治験薬が二以上の治験薬製造施設にわたり製造される場合は、すべての治験薬製造施設の治験薬製造管理責任者及び治験薬品質管理責任者）の業務を監督すること。

二 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。

三 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。

四 第11条第1項第二号、第14条第1項第二号、第15条第2項第二号及び第16条第6項第二号の規定により

報告を受けた文書により、バリデーション、自己点検及び教育訓練並びに第16条第6項第一号の確認が適切に行われていることを確認すること。

五 第12条及び第13条に規定する業務

2 治験依頼者は、治験薬品質管理者が業務を遂行するに当たって支障を生ずることがないようにしなければならない。

(治験薬製品標準書)

第4条 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製品標準書を作成しなければならない。

第2章 治験薬の製造管理

(治験薬製造管理基準書及び治験薬製造衛生管理基準書)

第5条 治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、原料等の保管、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製造管理基準書を作成するとともに、製造作業を行う場所ごとに、構造設備（試験検査に関するものを除く。以下同じ。）の衛生管理、作業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製造衛生管理基準書を作成しなければならない。

(治験薬製造管理責任者の業務)

第6条 治験薬品質管理者は、治験薬製造管理責任者に、治験薬製品標準書、治験薬製造管理基準書又は治験薬製造衛生管理基準書に基づき、次の各号に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

一 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製造指図書を作成すること。
二 次に掲げる業務を自ら行い、又は業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。

イ 治験薬製造指図書に基づき治験薬を製造すること。

ロ 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。）に作成すること。

ハ 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、その記録を作成すること。

ニ 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、及び出納を行い、並びにその記録を作成すること。

ホ 構造設備の清掃を確認し、その記録を作成すること。

ヘ 作業員の衛生管理を行い、その記録を作成すること。

ト 構造設備を定期的に点検整備（計器の校正を含む。）し、その記録を作成すること。

チ その他必要な業務

三 製造、保管及び出納並びに製造衛生管理に関する記録により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管理者に対して文書により報告すること。

四 製造、保管及び出納並びに製造衛生管理に関する記録を、被験薬に係る医薬品についての製造若しくは輸入の承認を受ける日（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後3年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3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。

第3章 治験薬の品質管理

(治験薬品質管理基準書)

第7条 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品質管理基準書を作成しなければならない。

(治験薬品質管理責任者の業務)

第8条 治験薬品質管理者は、治験薬品質管理責任者に、治験薬製品標準書又は治験薬品質管理基準書に基づき、次の各号に掲げる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。

- 一 次に掲げる業務を自ら行い、又は業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。
 - イ 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、その記録を作成すること。
 - ロ 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、その記録を作成すること。
 - ハ 治験薬について、ロットごとに所定の試験に必要な量の2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若しくは輸入の承認を受ける日（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後3年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3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。
 - ニ 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備（計器の校正を含む。）し、その記録を作成すること。
 - ホ その他必要な業務
- 二 試験検査結果の判定を行い、その結果を治験薬品質管理者及び治験薬製造管理責任者に対して文書により報告すること。
- 三 試験検査結果に関する記録を作成し、被験薬に係る医薬品についての製造若しくは輸入の承認を受ける日（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後3年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3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。
- 四 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、次の記録を作成すること。
 - イ 当該試験検査機関等の名称
 - ロ 当該試験検査機関等を利用する試験検査の範囲
 - ハ 当該試験検査機関等を利用する期間
 - ニ 当該試験検査機関等の選定の理由

(外部試験検査機関等の利用)

第9条 治験依頼者は、外部試験検査機関等を利用する場合には、治験薬品質管理責任者が、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に、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なければならない。

- 一 外部試験検査機関等を利用する試験検査の範囲
- 二 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

- 三 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
- 四 検体の運搬及び受渡し時における信頼性確保の方法
- 五 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

2 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。

- 一 前項第三号に規定する確認を行うこと。
- 二 前号の確認の結果を治験薬品質管理責任者に対して文書により報告すること。
- 三 第一号の確認の結果の記録を作成し、被験薬に係る医薬品についての製造若しくは輸入の承認を受ける日（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後3年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3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。

第4章 その他の製造管理及び品質管理に関する業務

(バリデーション等の手順に関する文書)

第10条 治験依頼者は、次条から第15条までに規定する業務を適切に行うため、バリデーション、苦情処理、回収処理、自己点検及び教育訓練の手順に関する文書（以下「手順に関する文書」という。）を作成しなければならない。

(バリデーション)

第11条 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる、治験薬開発段階の目的に応じたバリデーションを行うこと。
- 二 バリデーションの結果を当該治験薬の治験薬品質管理者に対して文書により報告すること。
- 三 バリデーションにより作成された文書を、被験薬に係る医薬品についての製造若しくは輸入の承認を受ける日（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後3年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3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。
- 2 治験依頼者は、前項第一号のバリデ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、被験薬に係る医薬品についての製造若しくは輸入の承認を受ける日（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後3年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3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。

(苦情処理)

第12条 治験依頼者は、治験薬の品質等に関して苦情があったときは、その苦情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でない場合を除き、治験薬品質管理者に、手順に関する文書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 苦情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。

- 二 苦情の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した苦情処理記録を作成し、被験薬に係る医薬品についての製造若しくは輸入の承認を受ける日（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後3年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3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。

（回収処理）

第13条 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、治験薬品質管理者に、手順に関する文書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 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。
- 二 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。
- 三 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、被験薬に係る医薬品についての製造若しくは輸入の承認を受ける日（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後3年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3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。

（自己点検）

第14条 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 当該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。
 - 二 自己点検の結果を治験薬品質管理者に対して文書により報告すること。
 - 三 自己点検の結果の記録を作成し、自己点検を実施した日から5年間保存すること。
- 2 治験依頼者は、前項第一号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、措置を講じた日から5年間保存すること。

（教育訓練）

第15条 製造に従事する作業員は、治験薬の製造に関する教育訓練を受けた者、又は治験薬の製造に関する十分な経験を有する者でなければならない。

- 2 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。
 - 一 作業員に対して、製造管理及び品質管理に関する教育訓練を計画的に実施すること。
 - 二 教育訓練の実施状況を治験薬品質管理者に対して文書により報告すること。
 - 三 教育訓練の実施の記録を作成し、教育訓練を実施した日から5年間保存すること。

第5章 委託製造

（委託製造）

第16条 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治験依頼者は、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。

- 一 当該委託の範囲
 - 二 当該委託製造に関する技術的条件
 - 三 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
 - 四 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
 - 五 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講じられたことの確認
 - 六 運搬及び受け渡し時における品質管理の方法
 - 七 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
- 2 治験薬受託製造者には、この基準の第2条から第15条までを適用する。ただし、「治験依頼者」を「治験薬受託製造者」と読みかえる。
- 3 治験依頼者及び治験薬受託製造者は、第1項の取決め事項を治験薬製品標準書、治験薬製造管理基準書、治験薬製造衛生管理基準書、治験薬品質管理基準書又は手順に関する文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、第4条、第5条、第7条及び第10条の規定にかかわらず、治験依頼者又は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。
- 4 治験依頼者が行う第1項第四号に規定する指示は、文書により行わなければならない。
 - 5 治験薬受託製造者は、治験薬受託製造者の治験薬品質管理者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。
 - 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。
 - 一 第1項第三号及び第五号に規定する確認を行うこと。
 - 二 前号の確認の結果を治験依頼者の治験薬品質管理者に対して文書により報告すること。
 - 三 第一号の確認の結果の記録を作成し、被験薬に係る医薬品についての製造若しくは輸入の承認を受ける日（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後3年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後3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。

治験薬の製造施設の構造設備基準

(治験原薬以外の治験薬の製造施設の構造設備)

第1条 治験薬の製造の用に供されることが目的とされる原薬（以下「治験原薬」という。）以外の治験薬の製造施設の構造設備の基準は次のとおりとする。

- 一 当該製造施設の治験薬（製造の中間工程で造られたものであって、以降の製造工程を経ることによって治験薬となるもの（以下「中間製品」という。）を含む。以下同じ。）を製造するのに必要な設備及び器具を備えていること。
- 二 円滑かつ適切な作業を行うのに支障のないよう配置されており、かつ、清掃及び保守が容易なものであること。
- 三 作業所は、次に定めるところに適合するものであること。
 - イ 採光、照明及び換気が適切であり、かつ清潔であること。
 - ロ 常時居住する場所及び不潔な場所から明確に区別されていること。
 - ハ 作業を行うのに支障のない面積を有すること。
 - ニ 防じん、防虫及び防そのための設備を有すること。
 - ホ 廃水及び廃棄物の処理に要する設備又は器具を備えていること。
 - ヘ 作業員の消毒のための設備を有すること。
 - ト 製造品目により有毒ガスを発生する場合には、その処理に要する設備を有すること。
 - チ 作業所のうち作業室は、製造する治験薬の種類、剤型及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有すること。
 - リ 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す治験薬又は交叉汚染することにより他の治験薬に重大な影響を及ぼすおそれのある治験薬をその他の治験薬と同時に製造する場合には、それぞれの作業室を分離し、かつ、空気処理システムを別系統にすること。
 - ヌ 手洗設備、便所及び更衣室を有すること。
 - ル 作業所のうち、原料の秤量作業、治験薬の調整作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、次に定めるところに適合するものであること。
 - (1) 作業室内に備える作業台は、作業を円滑かつ適切に行うのに支障のないものであること。
 - (2) 当該作業室の作業員以外の者の通路とならないように造られていること。ただし、当該作業室の作業員以外の者による治験薬への汚染のおそれがない場合は、この限りでない。
 - (3) 屋外に直接面する出入口（非常口を除く。）がないこと。
 - (4) 出入口及び窓は、閉鎖することができるものであること。
 - (5) 室内の排水設備は、作業室の汚染を防止するために必要な構造であること。

四 原料、資材及び治験薬を区分して、衛生的かつ安全に貯蔵するために必要な設備を有すること。

五 治験薬の種類に応じ、その製造に必要な質及び量の水（設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。以下同じ。）を供給する設備を有すること。ただし、治験薬の製造工程に供する蒸留水等を購入して用いる場合等であって、適切な製造を行うのに支障がないと認められるときは、この限りでない。

六 原料、資材及び治験薬の試験検査に必要な設備及び器具を備えていること。ただし、他の試

験検査設備又は試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、適切な試験検査を行うのに支障がないと認められるときは、この限りでない。

(治験原薬の製造施設の構造設備)

第2条 治験原薬の製造施設の構造設備の基準は、次のとおりとする。

- 一 当該製造施設の治験原薬（製造の中間工程で造られたものであって、以降の製造工程を経ることによって治験原薬となるものを含む。以下同じ。）を製造するのに必要な設備及び器具を備えていること。
- 二 円滑かつ適切な作業を行うのに支障のないよう配置されており、かつ、清掃及び保守が容易なものであること。
- 三 手洗設備、便所及び更衣室を有すること。
- 四 作業所は、次に定めるところに適合するものであること。ただし、ニ及びへについては、最終の精製を行う前の製造工程を行う作業所であって、当該製造工程の製造設備が密閉構造である場合には、この限りでない。
 - イ 採光、照明及び換気が適切であり、かつ、清潔であること。
 - ロ 常時居住する場所及び不潔な場所から明確に区別されていること。
 - ハ 作業を行うのに支障のない面積を有すること。
 - ニ 防じん、防虫及び防そのための設備を有すること。
 - ホ 廃水及び廃棄物の処理に要する設備又は器具を備えていること。
 - ヘ 作業員の消毒のための設備を有すること。
 - ト 製造品目により有毒ガスを発生する場合には、その処理に要する設備を有すること。
 - チ 中間工程において、微量で過敏症反応を示す物質又は交叉汚染することにより他の治験薬に重大な影響を及ぼすおそれのある物質が生成される治験原薬の製造設備は、当該物質による他の治験原薬の汚染を防止する機能を有すること。
- 五 最終の精製以後の製造工程を行う作業所は、前号イからチまでに掲げるもののほか、次に定めるところに適合するものであること。
 - イ 作業所のうち作業室は、製造する治験原薬の種類、物性及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有すること。ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同等の効果を得られる場合は、この限りでない。
 - ロ 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す治験原薬又は交叉汚染することにより他の治験原薬に重大な影響を及ぼすおそれのある治験原薬をその他の治験原薬と同時に製造する場合には、それぞれの作業室を分離し、かつ、空気処理システムを別系統にすること。
 - ハ 作業所のうち、最終の精製を経た治験原薬の中間製品を容器へ充てん及び閉そくするまでの作業を行う作業室は、次に定めるところに適合するものであること。
 - (1) 作業室内に備える作業台は、作業を円滑かつ適切に行うのに支障のないものであること。
 - (2) 当該作業室の作業員以外の者の通路とならないように造られていること。ただし、当該作業室の作業員以外の者による治験原薬への汚染のおそれがない場合は、この限りでない。
 - (3) 屋外に直接面する出入口（非常口を除く。）がないこと。ただし、屋外からの汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有している場合は、この限りでない。
 - (4) 出入口及び窓は、閉鎖することができるものであること。

(5) 室内の排水設備は、作業室の汚染を防止するために必要な構造であること。

- 六 原料、資材及び治験原薬を区分して、衛生的かつ安全に貯蔵するために必要な設備を有すること。
- 七 治験原薬の種類に応じ、その製造に必要な質及び量の水を供給する設備を有すること。ただし、治験原薬の製造工程に供する蒸留水等を購入して用いる場合等であって、適切な製造を行うのに支障がないと認められるときは、この限りでない。
- 八 原料、資材及び治験原薬の試験検査に必要な設備及び器具を備えていること。ただし、他の試験検査設備又は試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、適切な試験検査を行うのに支障がないと認められるときは、この限りでない。

(治験無菌製剤の製造施設の構造設備)

第3条 治験無菌製剤（治験注射剤（ロットを構成しない治験血液製剤を除く。）、治験点眼剤、治験眼軟膏剤、治験生物学的製剤及び治験に使用する注射用水）の製造施設の構造設備の基準は、第1条に定めるもののほか、次のとおりとする。

- 一 作業所は、次に定めるところに適合するものであること。
 - イ 作業所のうち作業室又は作業管理区域（作業室及び廊下等から構成されていて、全体が同程度に清掃の維持ができるように管理される区域をいう。以下同じ。）は、製造する治験無菌製剤の種類、剤型及び製造工程に応じ、適切な温度、湿度及び清掃を維持できる構造及び設備を有すること。
 - ロ 原料の秤量作業又は容器の洗浄作業を行う作業室は、防じんのため、密閉構造であること。
 - ハ 洗浄後の容器の乾燥作業又は滅菌作業を行う作業室は専用であること。ただし、洗浄後の容器が汚染されるおそれがない場合は、この限りでない。
 - ニ 薬剤の調整作業、充填作業又は閉そく作業を行う作業室又は作業管理区域は、次に定めるところに適合するものであること。
 - (1) 他の治験薬（治験無菌製剤及び治験無菌原薬（無菌である治験原薬（中間製品を除く。）をいう。以下同じ。）を除く。）の作業所と区別されていること。ただし、治験無菌製剤が汚染されるおそれがない場合は、この限りでない。
 - (2) 天井、壁及び床の表面は、消毒液等による噴霧洗浄に耐えるものであること。
 - (3) 設備及び器具は、滅菌又は消毒が可能なものであること。
 - (4) 調整作業を行う作業室及び充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、それぞれ専用であること。ただし、調整及び充てん作業又は調整、充てん及び閉そく作業が閉鎖式設備によって一貫して行われる場合には、それぞれの作業が同一作業室で行われても差し支えない。また、治験注射剤以外の治験無菌製剤にあつては、充てん作業又は閉そく作業が閉鎖式設備によって行われる場合には、それぞれの作業が調整作業と同一作業室で行われても差し支えない。
 - (5) 治験注射剤とその他の治験無菌製剤を同一作業室で製造する場合には、治験注射剤の製造設備は、専用かつ閉鎖式であること。
 - ホ ニの作業を行う作業員の専用の更衣室を有すること。ただし、治験生物学的製剤を製造する作業所においては、この限りでない。
- 二 作業所には、次に掲げる設備を有すること。

- イ 洗浄後の容器の乾燥、滅菌及び保管に必要な設備
- ロ 薬剤の調整に必要な設備。この設備のうち開放式のろ過装置はおおいを、閉鎖式のろ過装置は補充される空気の浄化装置をそれぞれ備えたものであること。
- ハ 薬剤の充てん設備
- ニ 容器の閉そく設備
- ホ 剤型が液体である治験注射剤の場合には、原液の容器に補充される空気の浄化装置
- ヘ 治験注射剤の容器に補充される空気の浄化装置
- 三 治験無菌製剤の種類に応じ、その製造に必要な滅菌装置を備えていること。
- 四 治験無菌製剤の種類に応じ、その製造に必要な質及び量の蒸留水等を製造する設備を屋内に備えていること。ただし、密閉構造の設備である場合には、屋内に備えることは要しない。また、治験薬の製造工程に供する蒸留水等を購入して用いる場合等であって、適切な製造を行うのに支障がないと認められるときは、この限りでない。
- 五 製造に必要な蒸留水等を供給するパイプ等の設備は、異物又は微生物による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造であること。
- 六 次に掲げる試験検査の設備及び器具を備えていること。ただし、他の試験検査設備又は試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、適切な試験検査を行うのに支障がないと認められるときは、この限りでない。
 - イ 密封状態検査を行う必要がある場合には、密封状態検査の設備及び器具
 - ロ 異物検査の設備及び器具
 - ハ 原料、資材及び治験薬の理化学試験の設備及び器具
 - ニ 無菌試験の設備及び器具
 - ホ 発熱性物質試験を行う必要がある場合には、発熱性物質試験の設備及び器具
 - ヘ 生物学的試験を行う必要がある場合には、生物学的試験の設備及び器具

(治験無菌原薬の製造施設の構造設備)

第4条 治験無菌原薬の製造施設の構造設備の基準は、第2条に定めるもののほか、次のとおりとする。

- 一 作業所は、次に定めるところに適合するものであること。
 - イ 作業所のうち作業室又は作業管理区域は、製造する治験無菌原薬の種類、物性及び製造工程に応じ、適切な温度、湿度及び清掃を維持できる構造及び設備を有すること。
 - ロ 容器（滅菌のために行う調整作業以後の作業において用いるものに限る。以下この条において同じ。）の洗浄作業を行う作業室は、防じんのため、密閉構造であること。
 - ハ 洗浄後の容器の乾燥作業又は滅菌作業を行う作業室は専用であること。ただし、洗浄後の容器が汚染されるおそれがない場合は、この限りでない。
 - ニ 滅菌のために行う調整作業以後の作業（表示及び包装作業を除く。）の作業室は、次に定めるところに適合するものであること。
 - (1) 他の治験薬及び治験原薬（治験無菌製剤及び治験無菌原薬を除く。）の作業所と区別されていること。ただし、治験無菌原薬が汚染されるおそれがない場合は、この限りでない。
 - (2) 天井、壁及び床の表面は、消毒液等による噴霧洗浄に耐えるものであること。
 - (3) 設備及び器具は、滅菌又は消毒が可能なものであること。

- ホ ニの作業を行う作業員の専用の更衣室を有すること。
- 二 作業所には、次に掲げる設備又は器具を有すること。
 - イ 洗浄後の容器の乾燥、滅菌及び保管に必要な設備
 - ロ 滅菌のために行う調整に必要な設備
 - ハ 治験無菌原薬の充てん設備又は器具
 - ニ 容器の開そく設備又は器具
- 三 治験無菌原薬の種類に応じ、その製造に必要な滅菌装置を備えていること。
- 四 治験無菌原薬の種類に応じ、その製造に必要な質及び量の蒸留水等を製造する設備を屋内に備えていること。ただし、密閉構造の設備である場合には、屋内に備えることは要しない。また、治験無菌原薬の製造工程に供する蒸留水等を購入して用いる場合等であって、適切な製造を行うのに支障がないと認められるときは、この限りでない。
- 五 製造に必要な蒸留水等を供給するパイプ等の設備は、異物又は微生物による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造であること。
- 六 次に掲げる試験検査の設備及び器具を備えていること。ただし、他の試験検査設備又は試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、適切な試験検査を行うのに支障がないと認められるときは、この限りでない。
 - イ 密封状態検査を行う必要がある場合には、密封状態検査の設備及び器具
 - ロ 異物検査の設備及び器具
 - ハ 原料、資材及び治験無菌原薬の理化学試験の設備及び器具
 - ニ 無菌試験の設備及び器具
 - ホ 発熱性物質試験を行う必要がある場合には、発熱性物質試験の設備及び器具
 - ヘ 生物学的試験を行う必要がある場合には、生物学的試験の設備及び器具

(治験生物学的製剤の製造施設の構造設備)

- 第5条 治験生物学的製剤の製造施設の構造設備の基準は、第1条及び第3条に定めるもののほか、次のとおりとする。
- 一 治験生物学的製剤の作業所には、次に掲げる設備を有すること。ただし、治験生物学的製剤の種類、製造方法等により、当該製剤の製造に必要なないと認められる設備を除く。
 - イ 微生物の貯蔵設備
 - ロ 製造又は試験に使用する動物で微生物接種後のものを管理する設備
 - ハ 製造又は試験に使用する動物を処理する設備
 - ニ 微生物を培地等に移植する設備
 - ホ 微生物を培養する設備
 - ヘ 培養した微生物の採取、不活化、殺菌等を行う設備
 - ト 原液の希釈用液を調整する設備
 - チ 原液の希釈、分注及び容器の開そくを行う設備
 - リ 製造又は試験に使用した器具機械等について消毒を行う設備
 - 二 前号に掲げる設備は、他から明確に区別された室に備えられており、かつ、当該設備が同号イ、ロ、ニ、ホ又はリに掲げるもので痘そう病原体、急性白髄炎病原体、有芽胞病原菌又は結核菌を取り扱うためのものであるときは、その設備を有する室は、治験生物学的製剤の種類ご

- とに専用であって、他から確実に隔離されたものであること。
- 三 第一号ロからニまで及びへからチまでに掲げる設備を有する室の天井、壁及び床の表面は、洗浄及び消毒を行うことができる構造のものであること。
- 四 第一号ニ及びへからチまでに掲げる設備を有する室並びに原料、資材及び治験生物学的製剤の試験検査に必要な設備のうち無菌試験を行う設備を有する室は、次に定めるところに適合するものであること。
 - イ 無菌室であること。ただし、当該作業室内に無菌箱を備えている場合であって、治験生物学的製剤の種類、製造方法等により当該無菌箱内で無菌的操作を行うことができるときは、この限りでない
 - ロ イの無菌室には、専用の前室を附置し、通常当該前室を通じてのみ作業室内に出入りできるような構造のものとし、かつ、その前室の出入口は、屋外に直接面していないこと。
- 五 第一号に掲げるもののほか、次に掲げる設備を有すること。
 - イ 製造又は試験に使用する動物の飼育及び管理に必要な設備
 - ロ 培地及びその希釈用液を調整する設備
 - ハ 製造又は試験に使用する器具機械、容器等についてあらかじめ洗浄及び滅菌を行う設備
 - ニ 動物の死体その他の汚物の焼却及び汚水の浄化を行う設備
 - ホ 作業員の専用の更衣室及び浴場
- 六 貯蔵設備は、恒温装置、自記温度計その他必要な計器を備えたものであること。

(ロットを構成しない治験血液製剤の製造施設の構造設備)

- 第6条 ロットを構成しない治験血液製剤の製造施設の構造設備の基準は、第1条に定めるもののほか、次のとおりとする。
- 一 作業所は、次に定めるところに適合するものであること。
 - イ 作業所のうち、血液成分の分離及び混合、薬液の注入及び排出並びに容器の開そく作業を行う作業室は、治験血液製剤以外の治験薬の作業室と区別されていること。
 - ロ 作業室のうち、イの作業を開放式操作によって行う作業室は、次に定めるところに適合するものであること。
 - (1) 作業室は専用であること。
 - (2) 天井及び壁の表面は、消毒液等による噴霧洗浄に耐えるものであること。
 - (3) 作業室は無菌室であること。ただし、当該作業室内に無菌箱を備えているときは、この限りでない。
 - 二 作業室には、次に掲げる設備を有すること。
 - イ 第一号イの作業を行うための設備。ただし、治験血液製剤の種類、製造方法等により、当該製剤の製造に必要なないと認められるときは、この限りでない。
 - ロ 無菌室で作業を行う作業員の専用の更衣設備
 - 三 治験血液製剤の種類に応じ、その製造に必要な滅菌装置を備えていること。
 - 四 次に掲げる試験検査の設備及び器具を備えていること。ただし、他の試験検査設備又は試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、適切な試験検査を行うのに支障がないと認められるときは、この限りでない。
 - イ 異物検査の設備及び器具

- ロ 原料、資材及び治験血液製剤の理化学試験の設備及び器具
- ハ 無菌試験の設備及び器具
- ニ 発熱性物質試験を行う必要がある場合は、発熱性物質試験の設備及び器具

0970413

2



薬監第 70号
平成9年5月20日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省薬務局監視指導課長

「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

「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。以下「本基準」という。）については、平成9年3月31日薬発第480号薬務局長通知により示したところであるが、その運用については下記によることとするので、御了知のうえ、貴管下関係業者に対し周知徹底を図られたい。

記

1 全般的事項

- (1) 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項の解釈基準として、治験薬を製造する際に治験依頼者が遵守すべき適切な製造管理及び品質管理の方法の基準並びに必要な構造設備の基準を定めたものであるが、その目的は次に掲げるものであること。
 - ア 治験薬の品質の均一性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保すること。
 - イ 治験薬と市販後製品の同一性を保証することで、製品の有効性と安全性を確保すること。
 - ウ 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。
- (2) 本基準は、GCP省令第17条第1項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、当該治験薬が許可された後に「医薬品の製造管理及び品質管理規則」（平成6年厚生省令第3号。以下「管理規則」という。）が適用されるかどうかによるものではないこと。
- (3) 本基準は治験依頼者に責任の主体を置いているものであるため、治験薬製造施設が国外にある場合についても、国内で行う治験に用いる治験薬の製造については本基準の遵守を求めるものであること。

2 製造管理及び品質管理基準について

(1) 第2条関係

ア 第1項の「治験薬品質管理者」については、治験薬は治験の進行により製造施設が異なっていく場合などがあるが、本基準では治験依頼者が治験薬の製造及び品質について責任を有することを明らかにし、その実行上の責任者として治験薬品質管理者を置くこととしたものである。従って、治験薬品質管理者は当該治験薬の品目の製造の全般にわたる管理を行うものであること。

イ 共同開発において、各社が個別に治験を依頼する場合には、それぞれが治験薬品質管理者を置く必要があること。

連名で治験の依頼を行う場合には、治験薬を製造（輸入）する各社ごとに治験薬品質管理者を置く必要があるが、あらかじめその中から全体を統括する者を指定しておくこと。この場合においては、統括する者以外の治験薬品質管理者は、委委託製造における治験薬受託製造者の治験薬品質管理者と同様の業務を行う必要があること。

ウ 第3項の「品質管理に係る部門は、製造管理に係る部門から独立していなければならない。」とは、機能としての独立をいうものであり、必ずしも組織としての独立を意味するものではないこと。このため、小規模な製造施設等で組織的な分離が難しい場合には、それぞれの業務の担当者とその業務分担を明確にしておくこと。

エ 医薬品製造業者が、医薬品製造所において治験薬を製造する場合には、本基準において置かなければならないこととされている治験薬品質管理者等の管理者又は責任者については、管理規則による管理者又は責任者と兼務することは差し支えないものであること。

(2) 第3条関係

第1項第2号で、製造を委託する場合には「当該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、当該確認の結果については委託者が責任を負うものであること。

(3) 第4条関係

ア 治験薬製品標準書の記載事項については、管理規則に準ずるものであるが、治験薬については承認された効能、効果等を記載することができないため、これに代わり治験の概要を記載することとされたものであること。

イ 医薬品製造業者が、医薬品製造所において治験薬を製造する場合には、治験薬製品標準書等の本基準により作成する標準書、基準書及び手順に関する文書等について、管理規則により作成されたものを引用することは差し支えないものであること。

(4) 第6条関係

第4号の「製造、保管及び出荷並びに製造衛生管理に関する記録」とは、GCP省令第16条第5項第1号に定める記録に含まれるものであること。

従って、保存期間についてもGCP省令第26条の規定と同様とされていること。

(5) 第8条関係

ア 第1号ハの「治験薬の性質上その保存が著しく困難であるもの」とは、保存期間中の経時変化により著しい変質等が生じるものをいうものであること。

イ 第4号にいう外部試験検査機関等については、他の企業や厚生大臣の指定のない検査機関等についても利用できるものであること。

ただし、外部試験検査機関等については治験依頼者が自らの責任により利用するものであり、このため治験薬品質管理者が当該試験検査機関等で試験検査が適切に実施されることを

確認できるように、利用しようとする外部試験検査機関等との間で第9条第1項に定める必要な事項について取り決めをしておくこと。

ウ 外部試験検査機関等については製品に限らず原料、資材及び中間製品等についても利用できるものであること。

(6) 第11条関係

第1項第1号の「製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる、治験薬開発段階の目的に応じたバリデーション」とは、医薬品の製造におけるバリデーションのうち、同一品目を繰り返し製造する場合の恒常的な品質保証のために実施される事項については、製造ロット数の少ない治験薬においては必ずしも必要とされない場合もあるが、交叉汚染防止、無菌性の保証及び含量均一性の保証等の製造ロット数に係わらず製品の品質保証のために欠かせない事項については実施する必要があること。

(7) 第13条関係

治験の終了の際に医療機関から未使用の治験薬を回収することは、本条でいう回収にはあたらないものであること。

(8) 第14条関係

第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した者をあらかじめ当該業務の責任者として指定することを求めているものであること。ただし、点検の対象となる作業に従事している者以外の者を指定すること。

(9) 第16条関係

ア 治験薬受託製造者が、受託した業務を他の者に委託することは差し支えないこと。ただし、それぞれの製造施設が本基準の対象となるものであること。

イ 治験依頼者が製造の全てを治験薬受託製造者に行わせる場合であっても、当該治験薬の出荷の可否の決定は治験依頼者の治験薬品質管理者が行うこと。

00980195
12

大薬協発第977号

平成10年3月17日

会 員 殿

大阪府中央区伏見町2-4-6

大 阪 医 薬 品 協 会

治験薬GMP基準並びに生物学的製剤等 GMP基準に関する質疑応答について

標記について、厚生省医薬安全局監視指導課から下記のとおり事務連絡がありましたので、お知らせいたします。

今回の事務連絡は、平成9年3月31日付薬発第480号厚生省薬務局長通知「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）、並びに平成9年4月1日付薬発第506号厚生省薬務局長通知「生物学的製剤等の製造管理及び品質管理」及び「生物学的製剤等の製造所の構造設備基準（生物学的製剤等GMP）に関する質疑応答について取りまとめられたものでありますので、念のため申し添えます。

記

「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

平成10年3月5日付事務連絡 厚生省医薬安全局監視指導課

「生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準」及び「生物学的製剤等の製造所の構造設備基準」
（生物学的製剤等GMP）に関する質疑応答について

平成10年3月6日付事務連絡 厚生省医薬安全局監視指導課



事 務 連 絡

平成10年3月 5日

各都道府県薬務主管課 御中

厚生省医薬安全局監視指導課

「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

「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）については、平成9年3月31日薬発第480号厚生省薬務局長通知により実施されているところであるが、今般、これらの基準に係る質疑応答について、別紙のとおりとりまとめたので、業務の参考とされたい。

(別紙)

「治験薬GMP」に関する質疑応答

治験薬の製造管理及び品質管理基準について

全般的事項

(質問1)

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。

(質問2)

治験原薬については、重要工程以降の取扱いと考えてよいか。

医薬品GMPと同様に、出発原料より段階的に管理し、治験原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基準に従って管理するものである。

(質問3)

治験原薬について、二以上の製造所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、それぞれの製造所が治験薬GMPの対象となる。

(質問4)

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。

適用対象となる。

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、治験又は市販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5)

海外で用いる治験薬が国内で製造される場合の取扱いはどのようなになるか。また輸出の際、治験薬GMPに基づきGMP証明が発行されるのか。

GCP省令が適用されない治験に用いられる治験薬の製造については、治験薬GMPも適用されないが、治験薬GMPに適合して製造されている治験薬を我が国とGMP相互承認を実施している国に輸出する場合には、申請があればGMP証明（書簡形式）を発行する。

第2条 治験薬品質管理者、治験薬製造管理責任者及び治験薬品質管理責任者

(質問6)

治験依頼者とはどのような者をいうのか。

GCP省令第1条第16項に規定する「治験の依頼をした者」をいう。

(質問7)

第1項で治験薬品質管理者は「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、理学若しくは工学に関する専門の過程を修了し、治験若しくは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」とされているのはなぜか。

治験薬品質管理者については、治験薬製造の全般にわたる管理を行うことができる者として本規定を設けたものである。

なお、医薬品の製造管理者の資格要件である薬剤師に限定していないのは、治験薬の特性を踏まえたものであり、ここにあげた資格要件は薬事監視員に求められるものと同一である。

(質問8)

生物学的製剤として承認を受ける見込みである治験薬については、治験薬品質管理者は薬事法第15条第2項と同様、医師、細菌学的知識を有する者その他の技術者でなければならないか。

治験薬品質管理者は、治験薬の種類によらず、治験薬製造の全般にわたる管理を行うことができる者として、「薬剤師又は、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、理学若しくは工学に関する専門の過程を修了し、治験若しくは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」とされており、生物学的製剤として承認を受ける見込みである治験薬についてもこれが適用される。

(質問9)

治験薬品質管理者について、厚生大臣又は都道府県知事への届け出等が必要か。

必要ない。

(質問10)

治験薬品質管理者は、医薬品GMPの製造管理者に相当するものであると考えられるが、「品質管理者」という名称とされたのはなぜか。

製造管理者は製造所ごとに置くこととされているのに対し、治験薬品質管理者は製造施設に係わりなく、輸入の場合も含め治験薬の品目ごとに置くこととされており、治験の全期間にわたり治験薬の品質管理に責任を持つことが期待されている。

このように、製造管理者とは位置づけが異なるため、治験薬品質管理者という名称とされている。

(質問11)

治験薬品質管理者は、治験薬の開発段階ごとに異なってもよいか。

治験薬品質管理者は、治験薬の品目について治験の進行の全期間に渡って管理する者であり、開発段階を通じて同一の者である必要がある。

なお、治験が行われている途中で治験薬品質管理者が変更される場合には、その業務及び責任は、変更後の治験薬品質管理者に引き継がれるものであること。

(質問12)

治験薬品質管理者は、当該治験薬の製造施設に勤務していなくてもよいか。

よい。たとえば、治験依頼者である企業の本社に勤務して総合的な管理監督をする場合などが考えられる。

(質問13)

治験薬品質管理者が入院等で不在になる場合に備えて、業務の代行をする者を置いてもよいのか。

よい。治験依頼者は、支障がなく、かつやむを得ないと認められる場合には、第2条第1項に示す治験薬品質管理者と同等の要件を満たす者を、業務の代行者として置くことができる。

なお、治験薬製造管理責任者及び治験薬品質管理責任者についても、これに準じて業務の代行者を置くことができる。

(質問14)

第2項で「治験薬製造施設」という用語を使っている。医薬品GMPでいう「製造所」とはどう違うのか。

薬事法による許可を受けた医薬品の製造所と区別するために、製造施設という用語が用いられている。

(質問15)

第2項で、治験薬製造管理責任者及び治験薬品質管理責任者は、治験薬製造施設ごとに置くこととされているが、同時期に治験薬を製造している複数の製造施設について、同一の者が兼務することは認められるか。

認められない。

ただし、A工場で治験薬を製造をしていたが、この工場での製造及び出荷が全て終了した後、治験薬の製造をB工場に移管する場合、A工場の治験薬製造管理責任者であった者がB工場に転勤したうえで、B工場の治験薬製造管理責任者となることは認められる。

なお、治験薬品質管理責任者についても同様である。

(質問16)

治験薬品質管理者は治験薬製造管理責任者又は治験薬品質管理責任者のいずれか一方を兼ねてもよいのか。

業務に支障がなく、やむを得ない場合には認められる。

(質問17)

治験薬製造管理責任者及び治験薬品質管理責任者について、資格要件は定められているか。

特に定められていないが、業務の内容を考慮し適切な者を任命すること。

(質問18)

一の治験薬製造施設において、治験薬の品質試験を行う部門が、試験項目により異なる場合でも、治験薬品質管理責任者は1名でよいのか。

よい。治験薬品質管理責任者は、治験薬の品質管理に係る部門が複数である場合には、全ての

部門を統括する責任者となる。

(質問19)

治験薬品質管理者、治験薬製造管理責任者及び治験薬品質管理責任者は複数の治験薬の品目について兼務してもよいか。

業務に支障がなければ、兼務してもよい。

第3条 治験薬品質管理者の業務

(質問20)

第1項第2号で治験薬の製造工程の全部を他の者に委託する場合には、委託者は治験薬製造施設を有しないので、治験薬製造管理責任者及び治験薬品質管理責任者を置かなくてもよいか。

よい。ただし、受託者が製造した治験薬の受入れ試験の責任者として、治験薬品質管理責任者を置く場合もあると思われる。

(質問21)

第1項第2号で委受託の場合には、「当該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。

確認の方法は立入りのみをいうのではなく、受託者の治験薬品質管理者から必要な記録類等入手し確認するなどの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。

第4条 治験薬製品標準書

(質問22)

治験薬製品標準書に記載する治験の概要は、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してもよいか。

よい。

(質問23)

治験薬製品標準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、製品標準書に、当該治験薬の製造規模の変更等に伴い選択される、複数の製造方法を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24)

治験薬製品標準書の内容は治験の進行により変わっていくので、その都度改訂していくことでよいか。

よい。なお、改訂の記録を残しておくこと。

(質問25)

対照薬について、他社から購入した場合、成分、分量、規格及び試験方法等の記載は困難である。

対照薬を他社から購入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26)

委受託製造の場合、製造手順は自ら行う工程についてのみ記載することでよいか。

第16条第3項において、製品標準書について「治験依頼者又は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。」としている。

(質問27)

一つの治験で含量が異なる治験薬を用いる場合、製品標準書等は同一のものでよいか。

製品標準書は別となる。ただし内容が同一の箇所を準用することは差し支えない。

第5条 治験薬製造管理基準書及び治験薬製造衛生管理基準書

(質問28)

治験薬製造管理基準書は治験薬製造施設ごと、同製造衛生管理基準書は製造作業を行う場所ごとに作成することとされた理由はなにか。

治験薬製造衛生管理基準書の記載事項は作業室、設備及び器具等の衛生管理に関する事項並びに作業員の衛生管理に関する事項等であるため、製造作業を行う場所ごとに作成する必要がある。

第6条 治験薬製造管理責任者の業務

(質問29)

第2号の「業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。」について、指定できる範囲はどこまでと考えられるか。また、複数の者を指定してもよいか。

あらかじめ指定した者とは、業務の内容を熟知しており、自社の者であれば、複数の者でもよい。また、第2号トの、構造設備の定期的な点検整備（計器の校正を含む。）の実施者は、社外の者でもよく、この場合には、社内の指定された者が結果を確認し、判断すればよい。

(質問30)

第2号ホ「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。

よい。ただし、必要な場合には、洗浄のバリデーションを実施すること。

第8条 治験薬品質管理責任者の業務

(質問31)

第1号ロで、原料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、局方等の公定書記載の原料及び資材の受入れ試験は、「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。

原料及び資材の試験検査については、製品標準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、その旨が製品標準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32)

第1号ロについて、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、委託者は製品標準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、その旨が製品標準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33)

第1号ハにいう参考品の保存について、保存条件等は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ればよい。

(質問34)

第1号ハにいう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。

よい。

(質問35)

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。

よい。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36)

第4号にいう外部試験検査機関等については、厚生大臣の指定を受けていない検査機関等についても利用してよいか。

よい。

ただし、外部試験検査機関等については治験依頼者が自らの責任により利用するものであり、このため、第9条に定める事項について実施すること。

(質問37)

第4号「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なのか。

質問のような場合のほか、自己の責任で外部試験検査機関等へ試験検査を依頼し、その結果を自己の責任で判定することでもよい。

(質問38)

第4号ニ「当該試験検査機関等の選定の理由」とはどのようなことをいうのか。

当該試験検査機関等を利用して行う試験検査について、当該試験検査機関等が十分な設備と能力を有していると認められるとする理由等をいう。

第9条 外部試験検査機関等の利用

(質問39)

第2項で、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適切な確認を行うために「あらかじめ指定した者」は、治験薬品質管理責任者でもよいか。

よい。

第11条 バリデーション

(質問40)

バリデーション、自己点検及び教育訓練は「あらかじめ指定した者」に、苦情処理及び回収処理は治験薬品質管理者に行わせることとなっているのはなぜか。

苦情処理及び回収処理は、原因の究明や製造管理及び品質管理の改善措置など、治験薬の品質管理に直接かかわる業務であるため、治験薬品質管理者の業務とされたものである。

バリデーション、自己点検及び教育訓練は業務の内容を熟知した者を責任者として指定して行わせればよい。なお、治験薬品質管理者に行わせてもよい。

(質問41)

治験薬の製造においては、同一の製造設備を用いて1ロットだけ製造する場合等もあるが、稼働性能適格性の確認は、実薬を用いた3ロットの確認が必要か。

治験の初期段階で製造ロット数が少ない場合等については、製造の実状等を踏まえ科学的に妥当な方法により実施すれば、必ずしも3ロット繰り返さなくてもよい。ただし、その理由を明らかにしておくこと

第12条 苦情処理

(質問42)

本条でいう苦情とは、どのようなものをいうのか。

治験薬の品質等に関する苦情をいう。具体的には治験薬の品質、並びに治験薬の直接の容器及び直接の被包、外部の容器及び外部の被包、表示等に関する苦情をいう。

第13条 回収処理

(質問43)

第2号「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。」でいう一定期間について説明されたい。(回収の記録と同様に、承認を受ける日までの保存が必要となるのか。)

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、保存すること。

第16条 委託製造

(質問44)

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うえ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、また製剤化工程については本条でいう委託製造となる。

治験薬の製造施設の構造設備基準について

全般的事項

(質問1)

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。

(質問2)

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は治験依頼者の責任で実施すること。なお、薬事法の許可を受けている医薬品製造所を他社に貸すことを認めるものではない。

(質問3)

放射性治験薬について、薬局等構造設備規則第9条に相当する基準がないのはなぜか。

「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」による規制が適用されるため、治験薬GMPでは規定していない。

(質問4)

薬局等構造設備規則第5条（製造管理及び品質管理の基準を適用しない医薬品の製造所の構造設備）に相当する規定がないのはなぜか。

治験薬GMPが適用となるかどうかは、GCP省令第17条が適用されるかどうかにより判断されるものであり、当該治験薬が承認された場合に医薬品GMPが適用となるかどうかによるものではないため、薬局等構造設備規則第5条に相当する規定を設ける必要はないものである。

第1条 治験原薬以外の治験薬の製造施設の構造設備

(質問5)

第3号「飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す治験薬又は交叉汚染することにより他の治験薬に重大な影響を及ぼすおそれのある治験薬」とは、具体的にはどのようなものをいうのか。

前臨床試験の成績から判断すること。

なお、ペニシリン系抗生物質の治験薬は、「飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す治験薬」の一例である。

(質問6)

第6号「他の試験検査設備又は試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合」とあるが、「自己の責任において試験検査を行う」とはどのような意味か。

自社の職員に外部試験検査機関等の設備を利用させ試験検査を行わせること、又は外部試験検査機関等へ試験検査を依頼し、この試験検査成績について自己の責任で判定をすることをいう。

第5条 治験生物学的製剤の製造施設の構造設備

(質問7)

第5号に掲げる設備については、治験生物学的製剤の種類により製造に必要な設備は有していなくてもよいか。

よい。

References

1. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report*. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 823).
2. *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second report*. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 822).
3. *Laboratory biosafety manual*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1993.
4. *Quality management for chemical safety testing*. Geneva, World Health Organization, 1992 (Environmental Health Criteria, No. 141).
5. *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fortieth report*. Geneva, World Health Organization, 1990, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 800).

Investigational pharmaceutical products for clinical trials in humans¹

1. Introductory note

The legal status of investigational pharmaceutical products for human use varies from country to country; in some of them (e.g. Germany, the United States and others), these products are manufactured and inspected like “normal” licensed pharmaceutical products. In most other countries, however, they are not covered by legal and regulatory provisions in the areas of good manufacturing practice (GMP) inspection, etc.

However, the EC guide on GMP (1) recommends that the principles of GMP should be applied, as appropriate, to the preparation of these products, and the WHO guide on GMP, according to the statement in the general considerations, is applicable to “the preparation of clinical trials supplies” (2, page 18).

2. General considerations

The present guidelines supplement both the WHO guide on GMP and the guidelines on good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products (3). The application of the principles of GMP to the preparation of investigational products is necessary for several reasons:

¹ Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of investigational pharmaceutical products for clinical trials in humans. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report*. Geneva, World Health Organization, 1996, Annex 7 (WHO Technical Report Series, No. 863).

- To assure consistency between and within batches of the investigational product and thus assure the reliability of clinical trials.
- To assure consistency between the investigational product and the future commercial product and therefore the relevance of the clinical trial to the efficacy and safety of the marketed product.
- To protect subjects of clinical trials from poor-quality products resulting from manufacturing errors (omission of critical steps such as sterilization, contamination and cross-contamination, mix-ups, wrong labelling, etc.), or from starting materials and components of inadequate quality.
- To document all changes in the manufacturing process.

In this context, the selection of an appropriate dosage for clinical trials is important. While it is accepted that in early trials the dosage form may be very different from the anticipated final formulation (e.g. a capsule instead of a tablet), in the pivotal Phase III studies it should be similar to the projected commercial presentation; otherwise these trials will not necessarily prove that the marketed product is both efficacious and safe.

If there are significant differences between the clinical and commercial dosage forms, data should be submitted to the registration authorities to demonstrate that the final dosage form is equivalent, in terms of bioavailability and stability, to that used in the clinical trials. Final manufacturing methods must be revalidated following changes in processes, scaling-up, transfer to other manufacturing sites, etc.

This Annex specifically addresses those practices that may be different for investigational products, which are usually not manufactured in accordance with a set routine, and which may possibly be incompletely characterized during the initial stages of clinical development.

3. Glossary

The definitions given below apply to the terms used in these guidelines. They may have different meanings in other contexts.

clinical trial

Any systematic study on pharmaceutical products in human subjects, whether in patients or other volunteers, in order to discover or verify the effects of, and/or identify any adverse reaction to, investigational products, and/or to study the absorption, distribution, metabolism and excretion of the products with the object of ascertaining their efficacy and safety.

Clinical trials are generally divided into Phases I–IV. It is not possible to draw clear distinctions between these phases, and different opinions about details and methodology do exist. However, the individual phases, based on their purposes as related to the clinical development of pharmaceutical products, can be briefly defined as follows:

Phase I. These are the first trials of a new active ingredient or new formulations in humans, often carried out in healthy volunteers. Their purpose is to make a preliminary evaluation of safety, and an initial pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of the active ingredient.

Phase II. The purpose of these therapeutic pilot studies is to determine activity and to assess the short-term safety of the active ingredient in patients suffering from a disease or condition for which it is intended. The trials are performed in a limited number of subjects and are often, at a later stage, of a comparative (e.g. placebo-controlled) design. This phase is also concerned with the determination of appropriate dose ranges/regimens and (if possible) the clarification of dose-response relationships in order to provide an optimal background for the design of extensive therapeutic trials.

Phase III. This phase involves trials in large (and possibly varied) patient groups for the purpose of determining the short- and long-term safety-efficacy balance of formulation(s) of the active ingredient, and assessing its overall and relative therapeutic value. The pattern and profile of any frequent adverse reactions must be investigated, and special features of the product must be explored (e.g. clinically relevant drug interactions, factors leading to differences in effect, such as age). The trials should preferably be randomized double-blind, but other designs may be acceptable, e.g. long-term safety studies. In general, the conditions under which the trials are conducted should be as close as possible to the normal conditions of use.

Phase IV. In this phase studies are performed after the pharmaceutical product has been marketed. They are based on the product characteristics on which the marketing authorization was granted and normally take the form of post-marketing surveillance, and assessment of therapeutic value or treatment strategies. Although methods may differ, the same scientific and ethical standards should apply to Phase IV studies as are applied in premarketing studies. After a product has been placed on the market, clinical trials designed to explore new indications, new methods of administration or new combinations, etc., are normally regarded as trials of new pharmaceutical products.

investigational product

Any pharmaceutical product (new product or reference product) or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial.

investigator

The person responsible for the trial and for protecting the rights, health and welfare of the subjects in the trial. The investigator must be an appropriately qualified person legally allowed to practise medicine/dentistry.

monitor

A person appointed by, and responsible to, the sponsor for monitoring and reporting the progress of the trial and for the verification of data.

order

An instruction to process, package and/or ship a certain number of units of an investigational product.

pharmaceutical product

For the purpose of this Annex, this term is defined in the same way as in the WHO guidelines on GCP (3), i.e. as any substance or combination of substances which has a therapeutic, prophylactic or diagnostic purpose, or is intended to modify physiological functions, and is presented in a dosage form suitable for administration to humans.

product specification file(s)

Reference file(s) containing all the information necessary to draft the detailed written instructions on processing, packaging, labelling, quality control testing, batch release, storage conditions and shipping.

protocol

A document which gives the background, rationale and objectives of the trial and describes its design, methodology and organization, including statistical considerations, and the conditions under which it is to be performed and managed. It should be dated and signed by the investigator/institution involved and the sponsor, and can, in addition, function as a contract.

shipping/dispatch

The assembly, packing for shipment, and sending of ordered medicinal products for clinical trials.

sponsor

An individual, company, institution or organization which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial. When an investigator independently initiates and takes full responsibility for a trial, the investigator then also assumes the role of the sponsor.

4. Quality assurance

Quality assurance of pharmaceutical products has been defined and discussed in detail in the guide on GMP (2, pages 25–26).

The quality of dosage forms in Phase III clinical studies should be characterized and assured at the same level as for routinely manufactured products. The quality assurance system, designed, established and verified by the manufacturer, should be described in writing, taking into account the GMP principles to the extent that they are applicable to the operations in question. This system should also cover the interface between the manufacture and the trial site (e.g. shipment, storage, occasional additional labelling).

5. Validation¹

Some of the production processes for investigational products that have not received marketing authorization may not be validated to the extent necessary for a routine production operation. The product specifications and manufacturing instructions may vary during development. This increased complexity in the manufacturing operations requires a highly effective quality assurance system.

For sterile products, there should be no reduction in the degree of validation of sterilizing equipment required. Validation of aseptic processes presents special problems when the batch size is small, since the number of units filled may not be adequate for a validation exercise. Filling and sealing, which is often done by hand, can compromise the maintenance of sterility. Greater attention should therefore be given to environmental monitoring.

6. Complaints

The conclusions of any investigation carried out in response to a complaint should be discussed between the manufacturer and the sponsor (if different) or between the persons responsible for manufacture and those responsible for the relevant clinical trial in order to assess any potential impact on the trial and on the product development, to determine the cause, and to take any necessary corrective action.

7. Recalls

Recall procedures should be understood by the sponsor, investigator and monitor in addition to the person(s) responsible for recalls, as described in the guide on GMP (2, pages 28–29).

8. Personnel

Although it is likely that the number of staff involved will be small, people should be separately designated as responsible for production and quality control. All production operations should be carried out under the control of a clearly identified responsible person. Personnel concerned with development, involved in production and quality control, need to be instructed in the principles of GMP.

9. Premises and equipment

During the manufacture of investigational products, different products may be handled in the same premises and at the same time, and this reinforces the need

¹ For additional advice on validation, see *Validation of manufacturing processes*, pp. 53–71.

to eliminate all risks of contamination, including cross-contamination. Special attention should be paid to line clearance in order to avoid mix-ups. Validated cleaning procedures should be followed to prevent cross-contamination.

For the production of the particular products referred to in section 11.20 of the guide on GMP (2, page 38), campaign working may be acceptable in place of dedicated and self-contained facilities. Because the toxicity of the materials may not be fully known, cleaning is of particular importance; account should be taken of the solubility of the product and excipients in various cleaning agents.

10. Materials

Starting materials

The consistency of production may be influenced by the quality of the starting materials. Their physical, chemical and, when appropriate, microbiological properties should therefore be defined, documented in their specifications, and controlled. Existing compendial standards, when available, should be taken into consideration. Specifications for active ingredients should be as comprehensive as possible, given the current state of knowledge. Specifications for both active and non-active ingredients should be periodically reassessed.

Detailed information on the quality of active and non-active ingredients, as well as of packaging materials, should be available so as to make it possible to recognize and, as necessary, allow for any variation in production.

Chemical and biological reference standards for analytical purposes

Reference standards from reputable sources (WHO or national standards) should be used, if available; otherwise the reference substance(s) for the active ingredient(s) should be prepared, tested and released as reference material(s) by the producer of the investigational pharmaceutical product, or by the producer of the active ingredient(s) used in the manufacture of that product.

Principles applicable to reference products for clinical trials

In studies in which an investigational product is compared with a marketed product, steps should be taken to ensure the integrity and quality of the reference products (final dosage form, packaging materials, storage conditions, etc.). If significant changes are to be made in the product, data should be available (e.g. on stability, comparative dissolution) that demonstrate that these changes do not influence the original quality characteristics of the product.

11. Documentation

Specifications (for starting materials, primary packaging materials, intermediate and bulk products and finished products), master formulae, and processing and packaging instructions may be changed frequently as a result of new experience in the development of an investigational product. Each new version should take into account the latest data and include a reference to the previous version so that traceability is ensured. Rationales for changes should be stated and recorded.

Batch processing and packaging records should be retained for at least 2 years after the termination or discontinuance of the clinical trial, or after the approval of the investigational product.

Order

The order may request the processing and/or packaging of a certain number of units and/or their shipping. It may only be given by the sponsor to the manufacturer of an investigational product. It should be in writing (though it may be transmitted by electronic means), precise enough to avoid any ambiguity and formally authorized, and refer to the approved product specification file (see below).

Product specification file(s)

A product specification file (or files) should contain the information necessary to draft the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, batch release, storage conditions and/or shipping. It should indicate who has been designated or trained as the authorized person responsible for the release of batches (see reference 2, page 18). It should be continuously updated while at the same time ensuring appropriate traceability to the previous versions.

Specifications

In developing specifications, special attention should be paid to characteristics which affect the efficacy and safety of pharmaceutical products, namely:

- The accuracy of the therapeutic or unitary dose: homogeneity, content uniformity.
- The release of active ingredients from the dosage form: dissolution time, etc.
- The estimated stability, if necessary, under accelerated conditions, the preliminary storage conditions and the shelf-life of the product.¹

¹ See *Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Vol. 1.* Geneva, World Health Organization, 1997:46–61.

In addition, the package size should be suitable for the requirements of the trial.

Specifications may be subject to change as the development of the product progresses. Changes should, however, be made in accordance with a written procedure authorized by a responsible person and clearly recorded. Specifications should be based on all available scientific data, current state-of-the-art technology, and the regulatory and pharmacopoeial requirements.

Master formulae and processing instructions

These may be changed in the light of experience, but allowance must be made for any possible repercussions on stability and, above all, on bioequivalence between batches of finished products. Changes should be made in accordance with a written procedure, authorized by a responsible person and clearly recorded.

It may sometimes not be necessary to produce master formulae and processing instructions, but for every manufacturing operation or supply there should be clear and adequate written instructions and written records. Records are particularly important for the preparation of the final version of the documents to be used in routine manufacture.

Packaging instructions

The number of units to be packaged should be specified before the start of the packaging operations. Account should be taken of the number of units necessary for carrying out quality controls and of the number of samples from each batch used in the clinical trial to be kept as a reference for further rechecking and control. A reconciliation should be carried out at the end of the packaging and labelling process.

Labelling instructions

The information presented on labels should include:

- The name of the sponsor.
- A statement: “for clinical research use only”.
- A trial reference number.
- A batch number.
- The patient identification number.¹
- The storage conditions.
- The expiry date (month/year) or a retest date.

¹ This is not necessarily inserted at the manufacturing facility but may be added at a later stage.

Additional information may be displayed in accordance with the order (e.g. dosing instructions, treatment period, standard warnings). When necessary for blinding purposes, the batch number may be provided separately (see also “Blinding operations” on p. 123). A copy of each type of label should be kept in the batch packaging record.

Processing and packaging batch records

Processing and packaging batch records should be kept in sufficient detail for the sequence of operations to be accurately traced. They should contain any relevant remarks which increase existing knowledge of the product, allow improvements in the manufacturing operations, and justify the procedures used.

Coding (or randomization) systems

Procedures should be established for the generation, distribution, handling and retention of any randomization code used in packaging investigational products.

A coding system should be introduced to permit the proper identification of “blinded” products. The code, together with the randomization list, must permit proper identification of the product, including any necessary traceability to the codes and batch number of the product before the blinding operation. The coding system must permit determination without delay in an emergency situation of the identity of the actual treatment product received by individual subjects.

12. Production

Products intended for use in clinical trials (late Phase II and Phase III studies) should as far as possible be manufactured at a licensed facility, e.g.:

- A pilot plant, primarily designed and used for process development.
- A small-scale facility (sometimes called a “pharmacy”)¹ separate both from the company’s pilot plant and from routine production.
- A larger-scale production line assembled to manufacture materials in larger batches, e.g. for late Phase III trials and first commercial batches.
- The normal production line used for licensed commercial batches, and sometimes for the production of investigational pharmaceutical products if the number, e.g. of ordered ampoules, tablets or other dosage forms, is large enough.

The relation between the batch size for investigational pharmaceutical products manufactured in a pilot plant or small-scale facility and the planned full-size

¹ Some manufacturers use the term “pharmacy” to designate other types of premises, e.g. areas where starting materials are dispensed and batches compounded.

batches may vary widely depending on the pilot plant or “pharmacy” batch size demanded and the capacity available in full-size production.

The present guidelines are applicable to licensed facilities of the first and second types. It is easier to assure compliance with GMP in facilities of the second type, since processes are kept constant in the course of production and are not normally changed for the purpose of process development. Facilities of the remaining types should be subject to all GMP rules for pharmaceutical products.

Administratively, the manufacturer has yet another possibility, namely to contract out the preparation of investigational products. Technically, however, the licensed facility will be of one of the above-mentioned types. The contract must then clearly state, *inter alia*, the use of the pharmaceutical product(s) in clinical trials. Close cooperation between the contracting parties is essential.

Manufacturing operations

Validated procedures may not always be available during the development phase, which makes it difficult to know in advance what are the critical parameters and what in-process controls would help to control these parameters. Provisional production parameters and in-process controls may then usually be deduced from experience with analogous products. Careful consideration by key personnel is called for in order to formulate the necessary instructions and to adapt them continuously to the experience gained in production.

For sterile investigational products, assurance of sterility should be no less than for licensed products. Cleaning procedures should be appropriately validated and designed in the light of the incomplete knowledge of the toxicity of the investigational product. Where processes such as mixing have not been validated, additional quality control testing may be necessary.

Packaging and labelling

The packaging and labelling of investigational products are likely to be more complex and more liable to errors (which are also harder to detect) when “blinded” labels are used than for licensed products. Supervisory procedures such as label reconciliation, line clearance, etc., and the independent checks by quality control staff should accordingly be intensified.

The packaging must ensure that the investigational product remains in good condition during transport and storage at intermediate destinations. Any opening of, or tampering with, the outer packaging during transport should be readily discernible.

Blinding operations

In the preparation of “blinded” products, in-process control should include a check on the similarity in appearance and any other required characteristics of the different products being compared.

13. Quality control

As processes may not be standardized or fully validated, end-product testing is more important in ensuring that each batch meets its specification.

Product release is often carried out in two stages, before and after final packaging:¹

1. Bulk product assessment: this should cover all relevant factors, including production conditions, the results of in-process testing, a review of manufacturing documentation and compliance with the product specification file and the order.
2. Finished product assessment: this should cover, in addition to the bulk product assessment, all relevant factors, including packaging conditions, the results of in-process testing, a review of packaging documentation and compliance with the product specification file and the order.

When necessary, quality control should also be used to verify the similarity in appearance and other physical characteristics, odour, and taste of “blinded” investigational products.

Samples of each batch of product should be retained in the primary container used for the study or in a suitable bulk container for at least 2 years after the termination or completion of the relevant clinical trial. If the sample is not stored in the pack used for the study, stability data should be available to justify the shelf-life in the pack used.

14. Shipping, returns, and destruction

The shipping, return and destruction of unused products should be carried out in accordance with the written procedures laid down in the protocol. All unused products sent outside the manufacturing plant should, as far as possible, either be returned to the manufacturer or destroyed in accordance with clearly defined instructions.

Shipping

Investigational products should be shipped in accordance with the orders given by the sponsor.

¹ This practice also exists at certain large companies with regard to licensed products.

A shipment is sent to an investigator only after the following two-step release procedure: (i) the release of the product after quality control (“technical green light”); and (ii) the authorization to use the product, given by the sponsor (“regulatory green light”). Both releases should be recorded.

The sponsor should ensure that the shipment will be received and acknowledged by the correct addressee as stated in the protocol.

A detailed inventory of the shipments made by the manufacturer should be maintained, and should make particular mention of the addressee’s identification.

Returns

Investigational products should be returned under agreed conditions defined by the sponsor, specified in written procedures, and approved by authorized staff members.

Returned investigational products should be clearly identified and stored in a dedicated area. Inventory records of returned medicinal products should be kept. The responsibilities of the investigator and the sponsor are dealt with in greater detail in the WHO guidelines on GCP (3).

Destruction

The sponsor is responsible for the destruction of unused investigational products, which should therefore not be destroyed by the manufacturer without prior authorization by the sponsor. Destruction operations should be carried out in accordance with environmental safety requirements.

Destruction operations should be recorded in such a manner that all operations are documented. The records should be kept by the sponsor.

If requested to destroy products, the manufacturer should deliver a certificate of destruction or a receipt for destruction to the sponsor. These documents should permit the batches involved to be clearly identified.

References

1. *Good manufacturing practice for medicinal products in the European Community*. Brussels, Commission of the European Communities, 1992.
2. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report*. Geneva, World Health Organization, 1992:14–79 (WHO Technical Report Series, No. 823).
3. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. In: *The use of essential drugs. Model List of Essential Drugs (Eighth List). Sixth report of the WHO Expert Committee*. Geneva, World Health Organization, 1995:97–137 (WHO Technical Report Series, No. 850).

う区域と分離され、かつ、独立した空気処理ユニットを備えた区域で実施すること。

- 18.53 通常、異なる精製段階には、同じ装置は使用しない。同じ装置を使用する場合には、当該装置は、使用の前に、適切に清掃し、消毒すること。前段階からのウイルスのキャリアオーバー(例えば、装置又は環境を通して)のおそれを防止するために適切な予防措置を講じること。

19 臨床試験に使用する原薬

19.1 一般事項

- 19.10 開発段階における治験用新規原薬生産については、今まで述べた本ガイドラインの管理手法の全てが適切とはいえない。本章では、治験用原薬に特異的なガイドラインを示す。

- 19.11 臨床試験用に用いる原薬の製造過程で実施する管理は、当該原薬を配合する製剤の開発段階と整合性を持たせること。工程についての知見が蓄積され、製剤の試験が前臨床段階から臨床段階に進むに従い、工程及び試験手順は、変更に合わせて、柔軟性を持たせること。開発が臨床試験を目的とする製剤用の製造段階に入った場合、製造業者は、原薬の品質を保証する適切な製造管理手順を用い、適正な設備で製造していることを保証すること。

19.2 品質

- 19.20 臨床試験に使用する原薬の製造には、適切なGMPの考え方を適用し、また、各ロットの承認を行う体制を備えること。

- 19.21 臨床試験に使用する原薬の合否判定をするため、製造部門から独立した品質部門を設置すること。

- 19.22 通常品質部門において実施される試験の一部は、他の部門において実施する場合がある。

- 19.23 品質評価として、原料、包装材料、中間体及び原薬を試験する体制を有すること。

- 19.24 工程及び品質の問題について評価を行うこと。

- 19.25 臨床試験への使用を目的とする原薬の表示は適切に管理し、治験用であることを明記すること。

19.3 装置及び設備

- 19.30 臨床試験に使用する原薬を生産する小規模設備又は実験室の使用を含め、臨床開発の全過程を通じて、装置を校正し、清掃し、当該装置が使用目的に適合することを保証する手順を設けること。
- 19.31 設備使用に係る手順は、汚染及び交叉汚染のリスクを最小限にする方法で原材料等が取り扱われていることを保証するものであること。

19.4 原料の管理

- 19.40 臨床試験に使用する原薬製造用の原料は、試験により評価判定を行い、又は供給者の分析情報を受け、確認試験を行うこと。原料試験が危険と考えられる場合には、供給者の分析情報で十分である。
- 19.41 場合によっては、原料の適合性の判定は、分析試験だけでなく、むしろ使用前の小規模実験(即ち、使用試験)により行うことがある。

19.5 製造

- 19.50 臨床試験に使用する原薬の製造は、実験ノート、ロット記録又はその他の適切な方法で記録すること。これらの記録には、使用した原材料等、装置、処理方法及び科学的な観察記録を含めること。
- 19.51 期待収量は、実製造段階で設定する期待収量より変動が大きく、決定し難い。収量変動の原因調査は要求されない。

19.6 バリデーション

- 19.60 臨床試験に使用する原薬の製造に係るプロセスバリデーションは、単一の原薬ロットしか製造されない場合又は原薬開発中の工程変更によりロットの再現が困難又は不正確である場合には、通常、不適切である。この開発段階における原薬の品質保証は、管理、校正、及び必要な場合には装置の適格性評価の組み合わせにより行うものである。
- 19.61 販売用に製造するロットは、当該ロットがパイロットスケール又は小スケールであっても、第12章に従ってプロセスバリデーションを実施すること。

19.7 変更

19.70 開発中においては、知識が蓄積し、製造がスケールアップするに従って、種々の変更が予測される。製造手順、規格又は試験方法に係る全ての変更は適切に記録すること。

19.8 試験室の管理

19.80 臨床試験に使用する原薬のロットを評価するために実施される分析法に対しバリデーションが行われていない場合には、当該分析法は科学的に信頼できるものであること。

19.81 全てのロットの参考品を保管するシステムを有し、申請の承認、中止又は中断後の適切な期間、十分な量の参考品を保管すること。

19.82 第11.6章で規定した使用期限及びリテスト日は、臨床試験に使用する既存の原薬に適用される。新規の原薬については、通常、臨床試験の初期の段階では、第11.6章の規定は適用されない。

19.9 文書化

19.90 臨床試験に使用する原薬の開発及び生産中に得られた情報を文書化し、利用できることを保証する体制を持つこと。

19.91 臨床試験に使用する原薬の出荷判定に用いる分析法の開発及び実施については適切に記録すること。

19.92 製造・管理に係る記録及び文書を保管するためのシステムを有し、申請の承認、中止、又は中断後の適切な期間、当該記録及び文書が保管されることを保証すること。

20 用語集

一次標準品

高い純度の標準物質であることが、一連の広範囲な分析試験によって示された物質。一次標準品は、(1)公式に認定された入手先から得る場合、(2)特別に合成される場合、(3)既存の高純度の製造品から得られる場合、又は、(4)既存の製造品をさらに精製することによって得られる場合がある。

治験薬GMPについて－あるべき姿、現状と課題－

要旨

(あるべき姿)

治験段階の品質管理(治験薬GMP)は治験段階の必要に応じて行うべきである

(現状)

治験薬GMP通知は前期治験に対し過剰な要求をする一方、後期治験に対しては不十分なところがある

(課題)

治験段階に応じた要件の整理をした上で指針を作成する

MD/eINDのための指針は治験薬GMPのAnnexとする(？)

国際調和を考慮すべき

治験薬GMPの改訂は早急に実施すべきである(別の作業班？)

2007.1.22 大野班 班会議資料
檜山行雄

1

治験薬GMPの一般原則

WHO-GMP／ヒト用治験薬ガイドライン(2.General Considerations)

- ・ 開発段階の製品のバッチ内およびバッチ間の一貫性を保証し、治験の信頼性を保証すること
- ・ 開発段階の製品と将来の市販製品との一貫性を保証することにより、市販製品の有効性と安全性に対する治験の適切性を保証すること
- ・ 製造上の過誤(滅菌などの重要工程の省略、汚染及び交叉汚染、混同、誤表示等)、或いは不十分な品質の原料や成分に起因する品質劣化製品から被験者を守ること
- ・ 製造工程における全ての変更を文書化すること

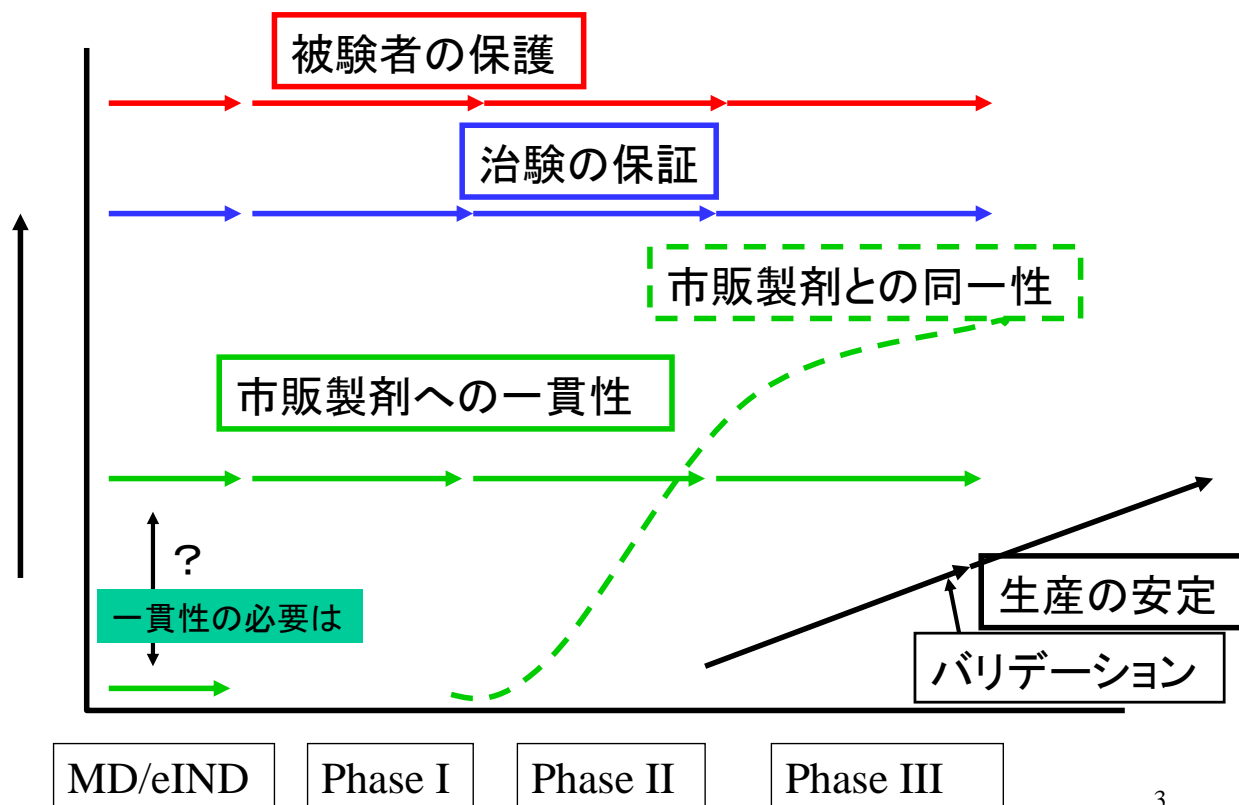
平成9年5月20日付 薬監第70号より

- ア 治験薬の品質の均一性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保すること
- イ 治験薬と市販後製品の同一性を保証することで、製品の有効性と安全性を確保すること
- ウ 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

2007.1.22 大野班 班会議資料
檜山行雄

2

開発段階に応じた各原則の適用レベル



3

“治験薬GMP”の3極現状

【日本】

治験薬が薬事法上の医薬品に該当しないこと、新GCP基準に謳われたことより、平成9年(1997年)の厚生省薬務局長通知「薬発第480号(治験薬GMP)」として発出、要件化

⇒ 治験段階すべて同じルール(eg バリデーションを要求)、改正医薬品GMP省令との不整合、国際調和の観点から陳腐化。初期治験には過剰である一方後期には不十分。

⇒ 改正治験薬GMP(業界案)が提出されている。

【EU】

EU-GMPのAnnex 13として治験薬GMPとしての要件を明記(EU-GMP本文に代替するものではなく、治験薬製造に関する特別な事項を上乗せ補完)

⇒ Directive 2001/20/EC (GCP規則)の2004年施行に伴い、治験薬製造であっても製造許可と管理を義務付け

⇒ 第三国(日本を含む)からの輸入治験薬についてはQualified Personの保証が必要

【米国】

治験薬であっても、原則的に医薬品のcGMPをそのまま適用

⇒ 2006年1月に、Phase Iのみの治験薬製造であれば21 CFR 210 & 211(cGMPを記した法律)を適用免除としたFederal Registerを発出したが、反対意見も出たため検討中

⇒ Phase I 治験薬製造に対する21 CFR 210 & 211の適用免除の穴埋めとして、「Phase I 用cGMPガイダンス(案)」を発表したが、まだファイナル版に至っていない

4

現行治験薬GMPに対する企業の実務的な課題

(企業研究協力者からの提供情報)

- ◆ 現行の治験薬GMPの運用において現実に企業が直面している課題として
 - ✓ 日欧米それぞれの治験に対応させた治験薬GMP対応への無駄な労力の回避
⇒現在はダブルスタンダード、トリプルスタンダードによる運用
 - ✓ 日本固有の治験薬GMPの特異性の回避
 - ・ 治験薬GMP三役と出荷承認システム
 - ・ 治験薬製品標準書
 - ・ 治験薬製造管理基準書などの特定名称の基準書
 - ✓ 輸入対照薬およびそのプラセボの調達の困難性と曖昧な規定の明確化
⇒日本国内企業間では紳士協定に基づく暗黙の了解による対応
 - ✓ 不明瞭なバリデーションの要件に対する明確化
⇒ベリフィケーションの概念がない
 - ✓ 開発段階による差や医薬品GMPとの差に対する明確化
⇒現在は形式的な組織運営またはオーバーコントロールの両極端として実行



ICH/Q7Aの第19章のような医薬品のGMPの準用規定として、
開発初期～中期にかけてはガイドライン対応とするのも一考

臨床治験段階の品質保証について

2007年2月28日 大野班会議 檜山行雄

1

治験薬GMPの一般原則

- ◆ WHO-GMP／ヒト用治験薬ガイドライン
- ◆ 薬監第70号(平成9年5月20日付) より

- 被験者の保護

- 当該治験薬の品質の一貫性・同等性と市販製品への一貫性・同等性

- 治験の信頼性保証

- ◎ 文書化
 - ⇒ 上記3項目の手順を推進・管理するための手法であり、状況証拠・物的証拠を示す方法

2

市販製品への一貫性・同等性

Phase 0 (MD、探索的治験; 開発候補の選択?)

Phase I (安全性、薬物動態)

目標用量付近ではPhase II治験への、最高用量に関する知識は市販製品への一貫性が求められる。バッチ内の均一性が求められる。

Phase II (有効性の確認、示適用量の決定)

Phase III治験薬への一貫性・高い類似性が求められる

Phase III (有効性の評価、副作用の評価)

市販製品との同等性・同一性が求められる。

バッチ内の均一性に加えバッチ間の同等性が求められる。

3

治験薬GMPの一般原則

◆ WHO-GMP/ヒト用治験薬ガイドライン

◆ 薬監第70号(平成9年5月20日付) より

● **被験者の保護**

⇒ 開発段階に拘らず、全ての段階で最重要視されるべきもの

● **当該治験薬の品質の一貫性・同等性と市販製品への一貫性・同等性**

⇒ Phase 0においてまで求められるものか否かは疑問

● **治験の信頼性保証**

⇒ 品質データ(製造記録および品質管理記録)と連動

◎ **文書化**

⇒ 上記3項目の手順を推進・管理するための手法であり、状況証拠・物的証拠を示す方法

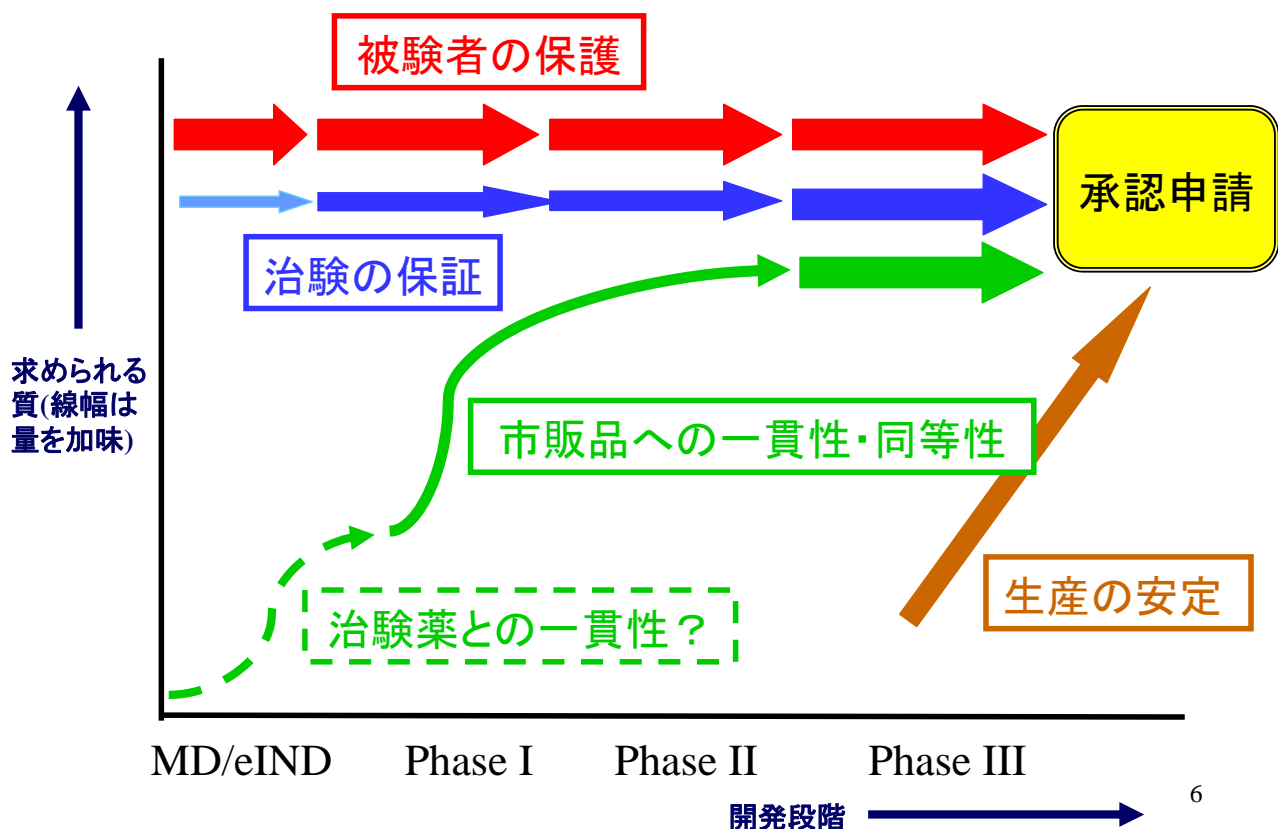
4

開発段階の品質保証として考えられること

- 治験薬GMPの一般原則は研究・開発といった目的に拘らず適用できる
 - 被験者の保護が何よりも優先される
 - 有効性・安全性のデータの信頼性は、用いる開発品の品質データに依存
 - ただ、品質の一貫性・同等性については、探索的臨床試験・MD試験における目的を考慮すると必要性は疑問
-
- 原薬の投与量と共に不純物量・プロフィールへの注意は重要(安全性の基準)
 - 投与形態、事業所の複雑性によっては、開発段階に拘らず注意すべき事項あり
- ⇒たとえば、注射剤の無菌性保証、専用施設か複数製品製造かなど

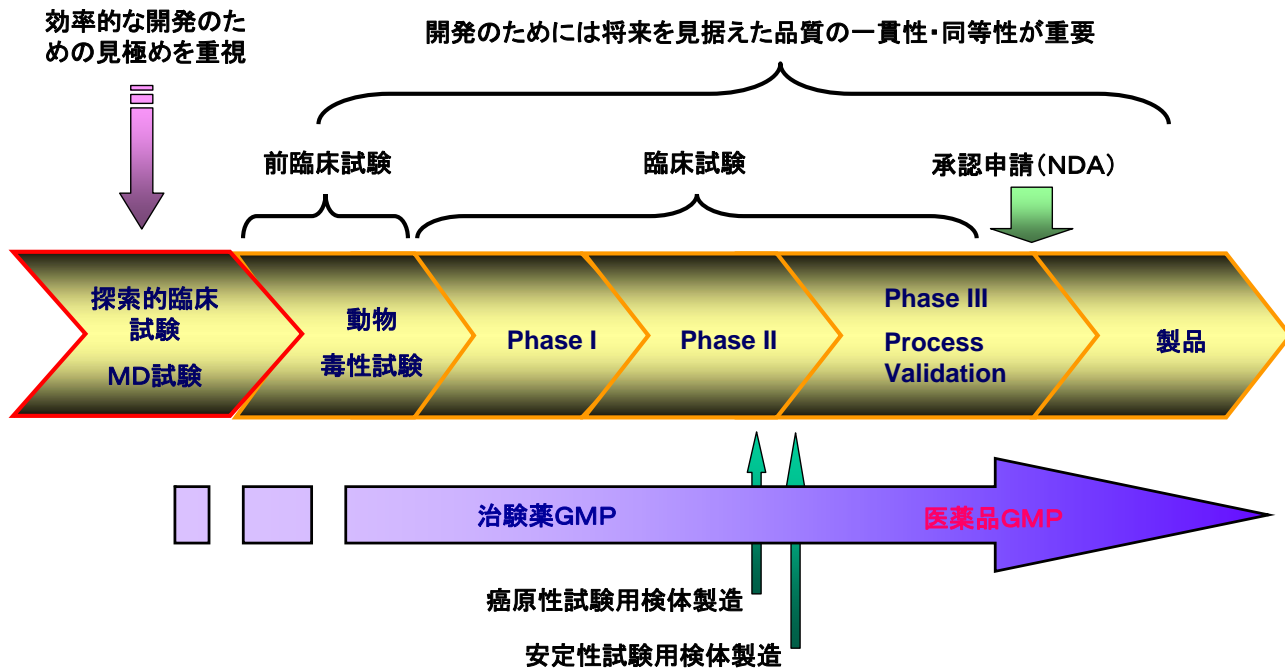
5

開発段階に応じた各原則の適用レベル



6

研究 & 開発(今後の図式として)



7

開発段階の品質保証について — あるべき姿、現状と課題の要約 —

【あるべき姿】

●開発段階の品質保証(治験薬GMPを含む)は開発段階の状況に応じて適切に行うことが効率的・効果的である

【現状】

●現行治験薬GMP通知は、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などところがある(探索的臨床試験は想定外)

【課題】

●MD試験を含む探索的臨床試験においても最低限度の品質要件は必要である

●国際調和も考慮した上で開発段階に応じた柔軟な品質保証が必要である

●そのためには現行治験薬GMPの改訂も視野に入れる必要がある

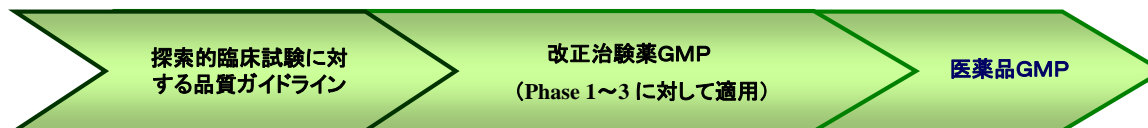
8

開発段階の品質保証: 治験薬GMP & ガイドライン

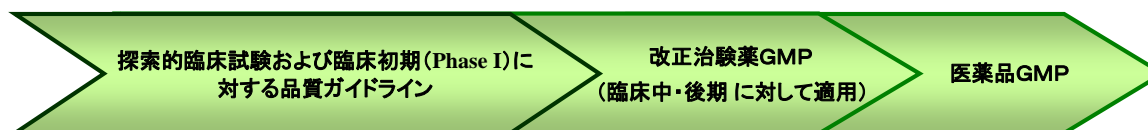
【案1】



【案2】



【案3】



《注1》 医薬品GMP = GMP省令 + 薬局等構造設備規則

《注2》 治験薬GMPについては、医薬品GMPの追補というパターンも考慮

《注3》 改正治験薬GMPおよび臨床初期品質ガイドラインの内容 (Minimum Requirements) については、今後検討

《注4》 具体的な運用や解釈については、必要に応じて、Q&A等による補足も考慮

9

行動計画

1 治験薬GMPの改定の基本方針の確認および作業

バリデーションに代えベリフィケーションの概念を入れる—
過大要求の是正; 一貫性

品質部門の関わり方、組織要求並びに文書要求の検討; 治験保証の程度

開発段階に拘わらず必要な管理は新たに入れる; 例えば無菌操作

2 上記基本方針に基づいた治験薬GMPを補完する探索的治験における方針を構築し、ガイドラインを作成する

下線部が今年度の活動

10

治験薬の品質確保指針作成の 作業について

2007年3月13日 大野班会議 檜山行雄

1

行動計画

1 治験薬GMPの改定の基本方針の確認および作業

バリデーションに代えベリフィケーションの概念を入れる—
過大要求の是正； 一貫性

品質部門の関わり方、組織要求並びに文書要求の検討；治
験保証の程度

開発段階に拘わらず必要な管理は新たに入れる；例えば無
菌操作

2 上記基本方針に基づいた治験薬GMPを 補完する探索的治験における方針を構築 し、ガイドラインを作成する

下線部が今年度の活動

2

具体的な作業手順

- 1 薬発第480号各条へのコメントと代案並びに論拠を挙げる

MD治験、探索的治験、後期治験それぞれの切り口から

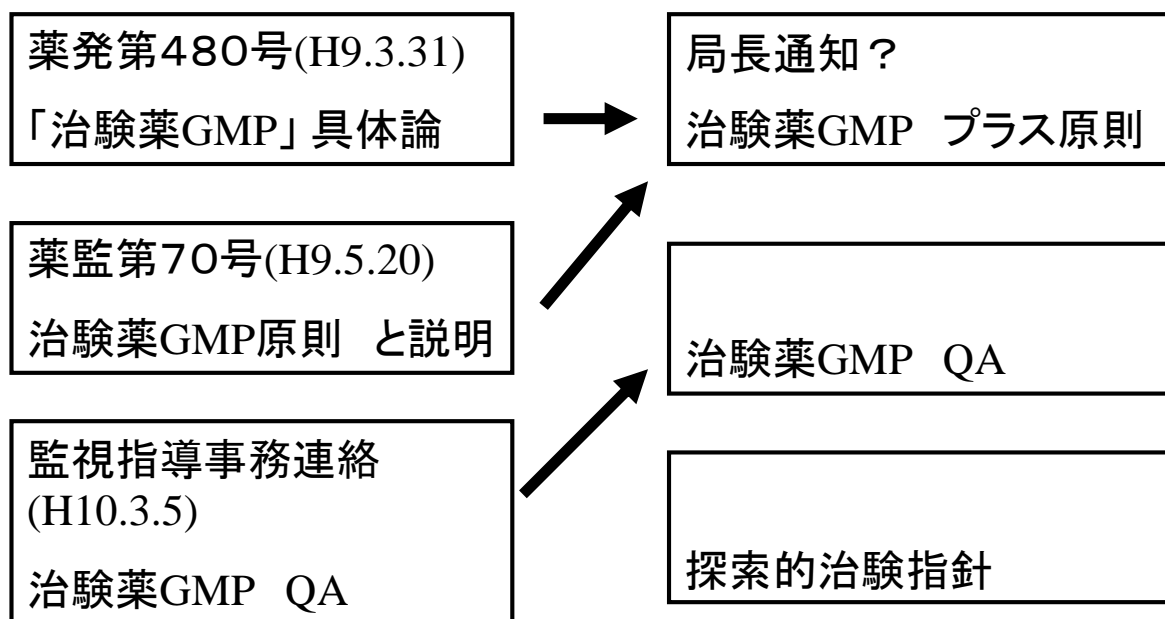
- 2 1の上位概念を18年度にすべて挙げる

- 3 治験薬GMP通知の改定作業

MD治験、探索的治験の論点を可能な限り通知本体に包含したい
通知本体で包含できない点(MD、探索に限らず出てくる)はQAなり
指針でカバーする

1の重要点と2は18年度、3は次年度

3



4

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 —

大野班・品質分科会

《注》 下記、治験薬のGMPと記したものは、治験に用いる治験薬のGMP全般(WHO ガイドラインおよび薬監第70号(平成9年5月20日付)にある原則に基づく品質・製造管理手法)を意味し、「治験薬GMP」と記したものは、平成9年3月31日付/薬発第480号そのもの(具体的手法)を意味しております。

1. 探索的臨床試験について

1-5. 被験物質(治験薬)の品質確保について

1) 治験薬のGMPの原則の遵守

治験薬は、WHO-GMP/ヒト用治験薬ガイドラインおよび薬監第70号(平成9年5月20日付)を遵守した品質のものである必要がある。

- 被験者の保護

開発段階に拘らず、全ての段階で最優先・最重要視されるべきものである。

- 治験の信頼性保証

治験データおよび将来の申請データの信頼性を保証するためにも、品質データとの連動は欠くべからざるものである。

- 当該治験薬の品質の均一性と市販製品への一貫性・同等性

有効性および安全性の担保、そして将来の市販製品の保証のために、品質の均一性・一貫性・同等性は極めて重要なものである。

- ◎ 文書化

上記3項目の手順を推進・管理するための手法であり、状況証拠・物的証拠を示す唯一の方法である。

2) 現状の問題点

現行の「治験薬GMP」(平成9年3月31日付/薬発第480号)においては、以下の問題点がある。

① 開発段階の全てのフェーズに対して同一の要件が求められている。

- ・前期治験に対しては、過剰な要求をしており、現実的でない。
- ・後期治験に対しては、医薬品GMPへの継続としての目的が反映されておらず、不十分なところがある。

② 探索的臨床試験を想定した内容になっておらず、現行「治験薬GMP」をそのまま適用するのは不適切であり、現実に対応不能である。

- ③ 放射性治験薬については、その取り扱いに対する留意事項や施設等、全く言及されておらず、MD 試験への適用ができない。

3) 検討すべき課題

現行「治験薬 GMP」の改正も視野に入れて、MD 試験も含めた探索的臨床試験に使用する被験物質の品質保証を検討するにあたって留意すべき事項としては、以下のものがある。

- ①探索的臨床試験（MD 試験を含む）においても、被験者の保護を最優先して考えるならば、最低限度の品質要件は必要である。
- ②国際調和を意識した上で、以降の治験（Phase 1～Phase 3）との目的の相違も考慮した、開発段階に応じた柔軟な品質保証が必要である。
- ③放射性の検体（被験物質調製に用いる物質を含む）の取り扱いやその施設については、現実的対応が考慮されたものである必要がある。

4) 今後の対応のために

WHO-GMP／ヒト用治験薬ガイドラインおよび薬監第70号（平成9年5月20日付）の治験薬に対する一般原則を理解した上で、探索的臨床試験の目的と意義を踏まえ、倫理的側面と科学的側面に重点を置いた現実的運用の可能な指針が望まれる。

● 被験者の保護 : 倫理的側面

未知のものをヒトに投与する以上、何よりも最優先・最重要視されるべきものであることを理解する。

● 臨床試験の信頼性保証 : 科学的側面

将来の申請データへの係わりの有無に拘らず、当該被験物質から得られた臨床試験のデータが科学的に妥当なものとして保証し得るレベルのものである必要があることを理解する。

◎ 文書化 : 状況を証明する手段（物的証拠）

「被験者の保護」「臨床試験の信頼性保証」の手順を推進・管理するための手法であり、状況を示す唯一の物的証拠であることを理解する。

○ 将来の治験薬の品質の均質性と市販製品への一貫性・同等性 : 物性的側面

近い将来の第1相臨床試験との品質上の相関を求めるものではないが、当該被験物質が将来の市販製品に向けて、以降の開発においては均質性・一貫性・同等性が問われるものであることを理解する。

以上



EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL

Single market : management & legislation for consumer goods
Pharmaceuticals : regulatory framework and market authorisations

Brussels,
F2/BL D(2003)

Revision 1

VOLUME 4

Good manufacturing practices

ANNEX 13

**Manufacture of investigational medicinal
products**

JULY 2003

ANNEX 13 REVISION 1

PRINCIPLE

Investigational medicinal products should be produced in accordance with the principles and the detailed guidelines of Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (The Rules Governing Medicinal Products in The European Community, Volume IV). Other guidelines published by the European Commission should be taken into account where relevant and as appropriate to the stage of development of the product. Procedures need to be flexible to provide for changes as knowledge of the process increases, and appropriate to the stage of development of the product.

In clinical trials there may be added risk to participating subjects compared to patients treated with marketed products. The application of GMP to the manufacture of investigational medicinal products is intended to ensure that trial subjects are not placed at risk, and that the results of clinical trials are unaffected by inadequate safety, quality or efficacy arising from unsatisfactory manufacture. Equally, it is intended to ensure that there is consistency between batches of the same investigational medicinal product used in the same or different clinical trials, and that changes during the development of an investigational medicinal product are adequately documented and justified.

The production of investigational medicinal products involves added complexity in comparison to marketed products by virtue of the lack of fixed routines, variety of clinical trial designs, consequent packaging designs, the need, often, for randomisation and blinding and increased risk of product cross-contamination and mix up. Furthermore, there may be incomplete knowledge of the potency and toxicity of the product and a lack of full process validation, or, marketed products may be used which have been re-packaged or modified in some way.

These challenges require personnel with a thorough understanding of, and training in, the application of GMP to investigational medicinal products. Co-operation is required with trial sponsors who undertake the ultimate responsibility for all aspects of the clinical trial including the quality of investigational medicinal products.

The increased complexity in manufacturing operations requires a highly effective quality system.

The annex also includes guidance on ordering, shipping, and returning clinical supplies, which are at the interface with, and complementary to, guidelines on Good Clinical Practice.

NOTE

Products other than the test product, placebo or comparator may be supplied to subjects participating in a trial. Such products may be used as support or escape medication for preventative, diagnostic or therapeutic reasons and/or needed to ensure that adequate medical care is provided for the subject. They may also be used in accordance with the protocol to induce a physiological response. These products do not fall within the definition of investigational medicinal products and may be supplied by the sponsor, or the investigator. The sponsor should ensure that they are in accordance with the notification/request for authorisation to conduct the trial and that they are of appropriate quality for the purposes of the trial taking into account the source of the materials, whether or not they are the subject of a marketing authorisation and whether they have been repackaged. The advice and involvement of a Qualified Person is recommended in this task.

GLOSSARY

Blinding

A procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment(s). Single-blinding usually refers to the subject(s) being unaware, and double-blinding usually refers to the subject(s), investigator(s), monitor, and, in some cases, data analyst(s) being unaware of the treatment assignment(s). In relation to an investigational medicinal product, blinding shall mean the deliberate disguising of the identity of the product in accordance with the instructions of the sponsor. Unblinding shall mean the disclosure of the identity of blinded products.

Clinical trial

Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s) and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of one or more investigational medicinal product(s) with the object of ascertaining its/their safety and/or efficacy.

Comparator product

An investigational or marketed product (i.e. active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial.

Investigational medicinal product

A pharmaceutical form of an active substance or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorisation when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the authorised form, or when used for an unauthorised indication, or when used to gain further information about the authorised form.

Immediate packaging

The container or other form of packaging immediately in contact with the medicinal or investigational medicinal product.

Investigator

A person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible leader of the team and may be called the principal investigator.

Manufacturer/importer of Investigational Medicinal Products

Any holder of the authorisation to manufacture/import referred to in Article 13.1 of Directive 2001/20/EC.

Order

Instruction to process, package and/or ship a certain number of units of investigational medicinal product(s).

Outer packaging

The packaging into which the immediate container is placed.

Product Specification File

A reference file containing, or referring to files containing, all the information necessary to draft the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, batch release and shipping of an investigational medicinal product.

Randomisation

The process of assigning trial subjects to treatment or control groups using an element of chance to determine the assignments in order to reduce bias.

Randomisation Code

A listing in which the treatment assigned to each subject from the randomisation process is identified.

Shipping

The operation of packaging for shipment and sending of ordered medicinal products for clinical trials.

Sponsor

An individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial.

QUALITY MANAGEMENT

1. The Quality System, designed, set up and verified by the manufacturer or importer, should be described in written procedures available to the sponsor, taking into account the GMP principles and guidelines applicable to investigational medicinal products.
2. The product specifications and manufacturing instructions may be changed during development but full control and traceability of the changes should be maintained.

PERSONNEL

3. All personnel involved with investigational medicinal products should be appropriately trained in the requirements specific to these types of product.
4. The Qualified Person should in particular be responsible for ensuring that there are systems in place that meet the requirements of this Annex and should therefore have a broad knowledge of pharmaceutical development and clinical trial processes. Guidance for the Qualified Person in connection with the certification of investigational medicinal products is given in paragraphs 38 to 41.

PREMISES AND EQUIPMENT

5. The toxicity, potency and sensitising potential may not be fully understood for investigational medicinal products and this reinforces the need to minimise all risks of cross-contamination. The design of equipment and premises, inspection / test methods and acceptance limits to be used after cleaning should reflect the nature of these risks. Consideration should be given to

campaign working where appropriate. Account should be taken of the solubility of the product in decisions about the choice of cleaning solvent.

DOCUMENTATION

Specifications and instructions

6. Specifications (for starting materials, primary packaging materials, intermediate, bulk products and finished products), manufacturing formulae and processing and packaging instructions should be as comprehensive as possible given the current state of knowledge. They should be periodically re-assessed during development and updated as necessary. Each new version should take into account the latest data, current technology used, regulatory and pharmacopoeial requirements, and should allow traceability to the previous document. Any changes should be carried out according to a written procedure, which should address any implications for product quality such as stability and bio equivalence.
7. Rationales for changes should be recorded and the consequences of a change on product quality and on any on-going clinical trials should be investigated and documented.

Order

8. The order should request the processing and/or packaging of a certain number of units and/or their shipping and be given by or on behalf of the sponsor to the manufacturer. It should be in writing (though it may be transmitted by electronic means), and precise enough to avoid any ambiguity. It should be formally authorised and refer to the Product Specification File and the relevant clinical trial protocol as appropriate.

Product Specification File

9. The Product Specification File (see glossary) should be continually updated as development of the product proceeds, ensuring appropriate traceability to the previous versions. It should include, or refer to, the following documents:
 - Specifications and analytical methods for starting materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished product.
 - Manufacturing methods.
 - In-process testing and methods.
 - Approved label copy.
 - Relevant clinical trial protocols and randomisation codes, as appropriate.
 - Relevant technical agreements with contract givers, as appropriate.
 - Stability data.
 - Storage and shipment conditions.

The above listing is not intended to be exclusive or exhaustive. The contents will vary depending on the product and stage of development. The information should form the basis for assessment of the suitability for certification and release of a particular batch by the Qualified Person and should therefore be accessible to him/her. Where different manufacturing steps are carried out at different locations under the responsibility of different Qualified Persons, it is acceptable to maintain separate files limited to information of relevance to the activities at the respective locations.

Manufacturing Formulae and Processing Instructions

10. For every manufacturing operation or supply there should be clear and adequate written instructions and written records. Where an operation is not repetitive it may not be necessary to produce Master Formulae and Processing Instructions. Records are particularly important for the preparation of the final version of the documents to be used in routine manufacture once the marketing authorisation is granted.
11. The information in the Product Specification File should be used to produce the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, storage conditions and shipping.

Packaging Instructions

12. Investigational medicinal products are normally packed in an individual way for each subject included in the clinical trial. The number of units to be packaged should be specified prior to the start of the packaging operations, including units necessary for carrying out quality control and any retention samples to be kept. Sufficient reconciliations should take place to ensure the correct quantity of each product required has been accounted for at each stage of processing.

Processing, testing and packaging batch records

13. Batch records should be kept in sufficient detail for the sequence of operations to be accurately determined. These records should contain any relevant remarks which justify the procedures used and any changes made, enhance knowledge of the product and develop the manufacturing operations.
14. Batch manufacturing records should be retained at least for the periods specified in Directive 91/356 as amended for investigational medicinal products.

PRODUCTION

Packaging materials

15. Specifications and quality control checks should include measures to guard against unintentional unblinding due to changes in appearance between different batches of packaging materials.

Manufacturing operations

16. During development critical parameters should be identified and in-process controls primarily used to control the process. Provisional production parameters and in-process controls may be deduced from prior experience, including that gained from earlier development work. Careful consideration by key personnel is called for in order to formulate the necessary instructions and to adapt them continually to the experience gained in production. Parameters identified and controlled should be justifiable based on knowledge available at the time.
17. Production processes for investigational medicinal products are not expected to be validated to the extent necessary for routine production but premises and equipment are expected to be validated. For sterile products, the validation of sterilising processes should be of the same standard as for products authorised for marketing.

Likewise, when required, virus inactivation/removal and that of other impurities of biological origin should be demonstrated, to assure the safety of biotechnologically derived products, by following the scientific principles and techniques defined in the available guidance in this area.

18. Validation of aseptic processes presents special problems when the batch size is small; in these cases the number of units filled may be the maximum number filled in production. If practicable, and otherwise consistent with simulating the process, a larger number of units should be filled with media to provide greater confidence in the results obtained. Filling and sealing is often a manual or semi-automated operation presenting great challenges to sterility so enhanced attention should be given to operator training, and validating the aseptic technique of individual operators.

Principles applicable to comparator product

19. If a product is modified, data should be available (e.g. stability, comparative dissolution, bioavailability) to demonstrate that these changes do not significantly alter the original quality characteristics of the product.
20. The expiry date stated for the comparator product in its original packaging might not be applicable to the product where it has been repackaged in a different container that may not offer equivalent protection, or be compatible with the product. A suitable use-by date, taking into account the nature of the product, the characteristics of the container and the storage conditions to which the article may be subjected, should be determined by or on behalf of the sponsor. Such a date should be justified and must not be later than the expiry date of the original package. There should be compatibility of expiry dating and clinical trial duration.

Blinding operations

21. Where products are blinded, systems should be in place to ensure that the blind is achieved and maintained while allowing for identification of “blinded” products when necessary, including the batch numbers of the products before the blinding operation. Rapid identification of product should also be possible in an emergency.

Randomisation code

22. Procedures should describe the generation, security, distribution, handling and retention of any randomisation code used for packaging investigational products, and code-break mechanisms. Appropriate records should be maintained.

Packaging

23. During packaging of investigational medicinal products, it may be necessary to handle different products on the same packaging line at the same time. The risk of product mix up must be minimised by using appropriate procedures and/or, specialised equipment as appropriate and relevant staff training.
24. Packaging and labelling of investigational medicinal products are likely to be more complex and more liable to errors (which are also harder to detect) than for marketed

products, particularly when “blinded” products with similar appearance are used. Precautions against mis-labelling such as label reconciliation, line clearance, in-process control checks by appropriately trained staff should accordingly be intensified.

25. The packaging must ensure that the investigational medicinal product remains in good condition during transport and storage at intermediate destinations. Any opening or tampering of the outer packaging during transport should be readily discernible.

Labelling

26. Table 1 summarises the contents of articles 26-30 that follow. Labelling should comply with the requirements of Directive 91/356 as amended for Investigational Medicinal Products. The following information should be included on labels, unless its absence can be justified, e.g. use of a centralised electronic randomisation system:
- (a) name, address and telephone number of the sponsor, contract research organisation or investigator (the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding);
 - (b) pharmaceutical dosage form, route of administration, quantity of dosage units, and in the case of open trials, the name/identifier and strength/potency;
 - (c) the batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;
 - (d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;
 - (e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number;
 - (f) the name of the investigator (if not included in (a) or (d));
 - (g) directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the trial subject or person administering the product);
 - (h) “For clinical trial use only” or similar wording;
 - (i) the storage conditions;
 - (j) period of use (use-by date, expiry date or re-test date as applicable), in month/year format and in a manner that avoids any ambiguity.
 - (k) “keep out of reach of children” except when the product is for use in trials where the product is not taken home by subjects.
27. The address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and for emergency unblinding need not appear on the label where the subject has been given a leaflet or card which provides these details and has been instructed to keep this in their possession at all times.
28. Particulars should appear in the official language(s) of the country in which the investigational medicinal product is to be used. The particulars listed in Article 26 should appear on the immediate container and on the outer packaging (except for immediate containers in the cases described in Articles 29 and 30). The requirements with respect to the contents of the label on the immediate container and outer packaging are summarised in table 1. Other languages may be included.
29. When the product is to be provided to the trial subject or the person administering the medication within an immediate container together with outer packaging that is intended to remain together, and the outer packaging carries the particulars listed in paragraph 26, the following information shall be included on the label of the immediate container (or any sealed dosing device that contains the immediate container):

- a) name of sponsor, contract research organisation or investigator;
- b) pharmaceutical dosage form, route of administration (may be excluded for oral solid dose forms), quantity of dosage units and in the case of open label trials, the name/identifier and strength/potency;
- c) batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;
- d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;
- e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number.

30. If the immediate container takes the form of blister packs or small units such as ampoules on which the particulars required in paragraph 26 cannot be displayed, outer packaging should be provided bearing a label with those particulars. The immediate container should nevertheless contain the following:

- a) name of sponsor, contract research organisation or investigator;
- b) route of administration (may be excluded for oral solid dose forms) and in the case of open label trials, the name/identifier and strength/potency;
- c) batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;
- d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;
- e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number;

31. Symbols or pictograms may be included to clarify certain information mentioned above. Additional information, warnings and/or handling instructions may be displayed.

32. For clinical trials with the characteristics identified in Article 14 of Directive 2001/20/EC, the following particulars should be added to the original container but should not obscure the original labelling:

- i) name of sponsor, contract research organisation or investigator;
- ii) trial reference code allowing identification of the trial site, investigator and trial subject.

33. If it becomes necessary to change the use-by date, an additional label should be affixed to the investigational medicinal product. This additional label should state the new use-by date and repeat the batch number. It may be superimposed on the old use-by date, but for quality control reasons, not on the original batch number. This operation should be performed at an appropriately authorised manufacturing site. However, when justified, it may be performed at the investigational site by or under the supervision of the clinical trial site pharmacist, or other health care professional in accordance with national regulations. Where this is not possible, it may be performed by the clinical trial monitor(s) who should be appropriately trained. The operation should be performed in accordance with GMP principles, specific and standard operating procedures and under contract, if applicable, and should be checked by a

second person. This additional labelling should be properly documented in both the trial documentation and in the batch records.

QUALITY CONTROL

34. As processes may not be standardised or fully validated, testing takes on more importance in ensuring that each batch meets its specification.
35. Quality control should be performed in accordance with the Product Specification File and in accordance with the information notified pursuant to Article 9(2) of Directive 2001/20/EC. Verification of the effectiveness of blinding should be performed and recorded.
36. Samples of each batch of investigational medicinal product, including blinded product should be retained for the periods specified in Directive 91/356 as amended for investigational medicinal products.
37. Consideration should be given to retaining samples from each packaging run/trial period until the clinical report has been prepared to enable confirmation of product identity in the event of, and as part of an investigation into inconsistent trial results.

RELEASE OF BATCHES

38. Release of investigational medicinal products (see paragraph 43) should not occur until after the Qualified Person has certified that the requirements of Article 13.3 of Directive 2001/20/EC have been met (see paragraph 39). The Qualified Person should take into account the elements listed in paragraph 40 as appropriate.
39. The duties of the Qualified Person in relation to investigational medicinal products are affected by the different circumstances that can arise and are referred to below. Table 2 summarises the elements that need to be considered for the most common circumstances:
 - a)i) Product manufactured within EU but not subject to an EU marketing authorisation: the duties are laid down in article 13.3(a) of Directive 2001/20/EC.
 - a)ii) Product sourced from the open market within EU in accordance with Article 80(b) of Directive 2001/83/EC and subject to an EU marketing authorisation, regardless of manufacturing origin: the duties are as described above, however, the scope of certification can be limited to assuring that the products are in accordance with the notification/request for authorisation to conduct the trial and any subsequent processing for the purpose of blinding, trial-specific packaging and labelling. The Product Specification File will be similarly restricted in scope (see 9).
 - b) Product imported directly from a 3rd country: the duties are laid down in article 13.3(b) of Directive 2001/20/EC. Where investigational medicinal products are imported from a 3rd country and they are subject to arrangements concluded between the Community and that country, such as a Mutual Recognition Agreement (MRA), equivalent standards of Good Manufacturing Practice apply provided any such agreement is relevant to the product in question. In the absence of an MRA, the Qualified Person should determine that equivalent standards of Good Manufacturing Practice apply through knowledge of the quality system employed at the manufacturer. This knowledge is normally acquired through participation in audit of the manufacturer's quality systems. In either case,

the Qualified Person may then certify on the basis of documentation supplied by the 3rd country manufacturer (see 40).

- c) For imported comparator products where adequate assurance cannot be obtained in order to certify that each batch has been manufactured to equivalent standards of Good Manufacturing Practice, the duty of the Qualified Person is defined in article 13.3(c) of Directive 2001/20/EC.
40. Assessment of each batch for certification prior to release may include as appropriate:

batch records, including control reports, in-process test reports and release reports demonstrating compliance with the product specification file, the order, protocol and randomisation code. These records should include all deviations or planned changes, and any consequent additional checks or tests, and should be completed and endorsed by the staff authorised to do so according to the quality system;

production conditions;

the validation status of facilities, processes and methods;

examination of finished packs;

where relevant, the results of any analyses or tests performed after importation;

stability reports;

the source and verification of conditions of storage and shipment;

audit reports concerning the quality system of the manufacturer;

Documents certifying that the manufacturer is authorised to manufacture investigational medicinal products or comparators for export by the appropriate authorities in the country of export;

where relevant, regulatory requirements for marketing authorisation, GMP standards applicable and any official verification of GMP compliance;

all other factors of which the QP is aware that are relevant to the quality of the batch.

The relevance of the above elements is affected by the country of origin of the product, the manufacturer, and the marketed status of the product (with or without a marketing authorisation, in the EU or in a third country) and its phase of development.

The sponsor should ensure that the elements taken into account by the qualified person when certifying the batch are consistent with the information notified pursuant to Article 9(2) of Directive 2001/20/EC. See also 44.

41. Where investigational medicinal products are manufactured and packaged at different sites under the supervision of different Qualified Persons, the recommendations listed in Annex 16 to the GMP Guide should be followed as applicable.
42. Where, permitted in accordance with local regulations, packaging or labelling is carried out at the investigator site by, or under the supervision of a clinical trials pharmacist, or other health care professional as allowed in those regulations, the Qualified Person is not required to certify the activity in question. The sponsor is nevertheless responsible for ensuring that the activity is adequately documented and carried out in accordance with the principles of GMP and should seek the advice of the Qualified Person in this regard.

SHIPPING

43. Shipping of investigational products should be conducted according to instructions given by or on behalf of the sponsor in the shipping order.
44. Investigational medicinal products should remain under the control of the Sponsor until after completion of a two-step release procedure: certification by the Qualified Person; and release following fulfilment of the requirements of Article 9 (Commencement of a clinical trial) of Directive 2001/20/EC. The sponsor should ensure that these are consistent with the details actually considered by the Qualified Person. Both releases should be recorded and retained in the relevant trial files held by or on behalf of the sponsor.
45. De-coding arrangements should be available to the appropriate responsible personnel before investigational medicinal products are shipped to the investigator site.
46. A detailed inventory of the shipments made by the manufacturer or importer should be maintained. It should particularly mention the addressees' identification.
47. Transfers of investigational medicinal products from one trial site to another should remain the exception. Such transfers should be covered by standard operating procedures. The product history while outside of the control of the manufacturer, through for example, trial monitoring reports and records of storage conditions at the original trial site should be reviewed as part of the assessment of the product's suitability for transfer and the advice of the Qualified person should be sought. The product should be returned to the manufacturer, or another authorised manufacturer for re-labelling, if necessary, and certification by a Qualified Person. Records should be retained and full traceability ensured.

COMPLAINTS

48. The conclusions of any investigation carried out in relation to a complaint which could arise from the quality of the product should be discussed between the manufacturer or importer and the sponsor (if different). This should involve the Qualified Person and those responsible for the relevant clinical trial in order to assess any potential impact on the trial, product development and on subjects.

RECALLS AND RETURNS

Recalls

49. Procedures for retrieving investigational medicinal products and documenting this

retrieval should be agreed by the sponsor, in collaboration with the manufacturer or importer where different. The investigator and monitor need to understand their obligations under the retrieval procedure.

50. The Sponsor should ensure that the supplier of any comparator or other medication to be used in a clinical trial has a system for communicating to the Sponsor the need to recall any product supplied.

Returns

51. Investigational medicinal products should be returned on agreed conditions defined by the sponsor, specified in approved written procedures.
52. Returned investigational medicinal products should be clearly identified and stored in an appropriately controlled, dedicated area. Inventory records of the returned medicinal products should be kept.

DESTRUCTION

53. The Sponsor is responsible for the destruction of unused and/or returned investigational medicinal products. Investigational medicinal products should therefore not be destroyed without prior written authorisation by the Sponsor.
54. The delivered, used and recovered quantities of product should be recorded, reconciled and verified by or on behalf of the sponsor for each trial site and each trial period. Destruction of unused investigational medicinal products should be carried out for a given trial site or a given trial period only after any discrepancies have been investigated and satisfactorily explained and the reconciliation has been accepted. Recording of destruction operations should be carried out in such a manner that all operations may be accounted for. The records should be kept by the Sponsor.
55. When destruction of investigational medicinal products takes place a dated certificate of, or receipt for destruction, should be provided to the sponsor. These documents should clearly identify, or allow traceability to, the batches and/or patient numbers involved and the actual quantities destroyed.

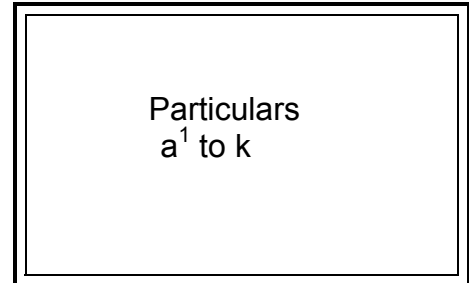
TABLE 1. SUMMARY OF LABELLING DETAILS (§26 to 30)

a) name, address and telephone number of the sponsor, contract research organisation or investigator (the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding);

GENERAL CASE

For both the outer packaging and immediate container (§26)

(b) pharmaceutical dosage form, route of administration, quantity of dosage units, and in the case of open trials, the name/identifier and strength/potency;



(c) the batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;

(d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;

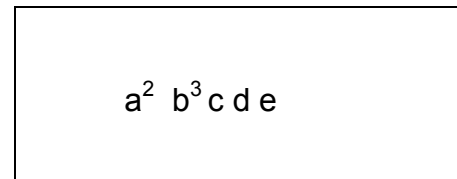
(e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number;

IMMEDIATE CONTAINER

Where immediate container and outer packaging remain together throughout (§29)⁵

(f) the name of the investigator (if not included in (a) or (d));

(g) directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the trial subject or person administering the product



(h) “for clinical trial use only” or similar wording;

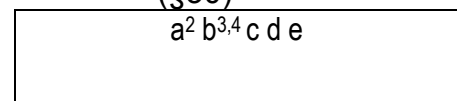
(i) the storage conditions;

(j) period of use (use-by date, expiry date or re-test date as applicable), in month/year format and in a manner that avoids any ambiguity.

IMMEDIATE CONTAINER

Blisters or small packaging units (§30)⁵

(k) “keep out of reach of children” except when the product is for use in trials where the product is not taken home by subjects.



¹ The address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and for emergency unblinding need not appear on the label where the subject has been given a leaflet or card which provides these details and has been instructed to keep this in their possession at all times (§ 27).

² The address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and for emergency unblinding need not be included.

³ Route of administration may be excluded for oral solid dose forms.

⁴ The pharmaceutical dosage form and quantity of dosage units may be omitted.

⁵ When the outer packaging carries the particulars listed in Article 26.

Table 2: BATCH RELEASE OF PRODUCTS

ELEMENTS TO BE TAKEN INTO ACCOUNT ⁽³⁾	PRODUCT AVAILABLE IN THE EU		PRODUCT IMPORTED FROM THIRD COUNTRIES		
	Product manufactured in EU without MA	Product with MA and available on EU market	Product without any EU MA	Product with a EU MA	Comparator where documentation certifying that each batch has been manufactured in conditions at least equivalent to those laid down in Directive 91/356/EEC cannot be obtained
BEFORE CLINICAL TRIAL PROCESSING					
a) Shipping and storage conditions	Yes				
b) All relevant factors (1) showing that each batch has been manufactured and released in accordance with: Directive 91/356/EEC, or GMP standards at least equivalent to those laid down in Directive 91/356/EEC.	Yes -		(2) yes		
c) Documentation showing that each batch has been released within the EU according to EU GMP requirements (see Directive 2001/83/EC, article 51), or documentation showing that the product is available on the EU market and has been procured in accordance with article 80(b) of Directive 2001/83/EC.		Yes			
d) Documentation showing that the product is available on the local market and documentation to establish confidence in the local regulatory requirements for marketing authorisation and release for local use.					Yes
e) Results of all analysis, tests and checks performed to assess the quality of the imported batch according to: the requirements of the MA (see Directive 2001/83/EC, article 51b), or the Product Specification File, the Order, article 9.2 submission to the regulatory authorities. Where these analyses and tests are not performed in the EU, this should be justified and the QP must certify that they have been carried out in accordance with GMP standards at least equivalent to those laid down in Directive 91/356/EEC.			- yes yes	yes - yes	- yes yes
AFTER CLINICAL TRIAL PROCESSING					
f) In addition to the assessment before clinical trial processing, all further relevant factors (1) showing that each batch has been processed for the purposes of blinding, trial-specific packaging, labelling and testing in accordance with: Directive 91/356/EEC, or GMP standards at least equivalent to those laid down in Directive 91/356/EEC.	Yes -		(2) yes		

(1) These factors are summarised in paragraph 40.

(2) Where an MRA or similar arrangements are in place covering the products in question, equivalent standards of GMP apply.

(3) In all cases the information notified pursuant to Article 9(2) of Directive 2001/20/EC should be consistent with the elements actually taken into account by the QP who certifies the batch prior to release

Guidance for Industry

INDs — Approaches to Complying with CGMP During Phase 1

Draft Guidance

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact (CDER) Monica Caphart at 301-827-9047 or (CBER) Christopher Joneckis at 301-435-5681.

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

**January 2006
CGMP**

Guidance for Industry

INDs — Approaches to Complying with CGMP During Phase 1

Additional copies are available from:

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

or

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

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

**January 2006
CGMP**

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

TABLE OF CONTENTS

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	BACKGROUND	2
III.	SCOPE	3
IV.	STATUTORY AND REGULATORY REQUIREMENTS	4
V.	RECOMMENDATIONS FOR COMPLYING WITH THE STATUTE	4
	A. Personnel.....	6
	B. Quality Control Function	6
	C. Facility and Equipment	7
	D. Control of Components	7
	E. Production and Documentation.....	8
	F. Laboratory Controls.....	8
	1. <i>Testing.....</i>	8
	2. <i>Stability.....</i>	9
	G. Container Closure and Labeling	9
	H. Distribution.....	9
	I. Recordkeeping.....	9
VI.	SPECIAL PRODUCTION SITUATIONS	10
	A. Screening Studies/Microdose Producers.....	10
	B. Multi-Product Facilities.....	10
	C. Biological and Biotechnological Products.....	11
	1. <i>General Considerations</i>	11
	2. <i>Multi-Product Facilities.....</i>	12
	3. <i>Gene Therapy and Cellular Therapy Products.....</i>	12
	4. <i>Multi-Batch Producers.....</i>	12
	D. Sterile Products/Aseptically Processed Products.....	13
	GLOSSARY.....	15
	REFERENCES.....	17

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

Guidance for Industry
INDs — Approaches to Complying with CGMP During Phase 1¹

This draft guidance, when finalized, will represent the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

I. INTRODUCTION

This guidance is intended to assist persons producing drug and biological products (investigational drugs) for use during phase 1 development (21 CFR 312.21(a)) in complying with relevant current good manufacturing practice as required by § 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act). Controls for producing an investigational new drug for use in a phase 1 study are primarily aimed at ensuring subject safety. The Agency believes that applying quality control (QC) principles to the production of investigational products (i.e., interpreting and implementing CGMPs consistent with good scientific methodology) will facilitate the initiation of investigational studies in humans and protect study subjects. When finalized, this guidance will replace the *1991 Guideline on the Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal)* for the production of IND products for phase 1 clinical trials described in the Scope section of this guidance.

This guidance is being issued concurrently with a direct final rule (and companion proposed rule), which specifies that the particular requirements in Part 211 (21 CFR 211) need not be met for most investigational drugs manufactured for use during phase 1 development. Instead, the Agency recommends the approaches outlined in this guidance for complying with § 501(a)(2)(B) of the FD&C Act.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

¹ This guidance has been prepared by an Agency working group with representatives from the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), and the Office of Regulatory Affairs (ORA), at the Food and Drug Administration.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

41

42 **II. BACKGROUND**

43

44 The FD&C Act specifies that drugs must be manufactured, processed, packed, and held in
45 accordance with current good manufacturing practice (CGMP), or they are deemed to be
46 adulterated. In September 1978, FDA implemented revised CGMP regulations for drug and
47 biological products (see 21 CFR Parts 210 and 211). These regulations were written primarily
48 with commercial manufacturing in mind. Although the Agency stated at the time that the
49 regulations applied to all types of pharmaceutical production,² we indicated in the preamble to
50 the regulations that we were considering proposing additional regulations governing drugs used
51 in investigational clinical studies.

52

53 In 1991, the Agency issued the *Guideline on the Preparation of Investigational New Drug*
54 *Products (Human and Animal)*. However, the 1991 document did not discuss all manufacturing
55 situations, including, for example, small- or laboratory-scale production of investigational new
56 drugs. In addition, the 1991 document did not address fully the Agency's expectation that an
57 **incremental approach** to manufacturing controls would be taken during investigational drug
58 development, which for most products includes a change in production scale.

59

60 This guidance (once finalized) and the regulation it complements, once finalized, will represent
61 the Agency's effort to proceed with its plans to formally describe an approach to aide
62 manufacturers in implementing manufacturing controls that are appropriate for the stage of
63 development. The use of this approach recognizes that some controls and the extent of controls
64 needed to achieve appropriate product quality differ not only between investigational and
65 commercial manufacture, but also among the various phases of clinical studies. Consistent with
66 the Agency's CGMP for the 21 Century initiative,³ where applicable, manufacturers are also
67 expected to implement controls that reflect product and production considerations, evolving
68 process and product knowledge, and manufacturing experience.⁴

69

70 This guidance describes FDA's current thinking regarding controls for special production
71 situations (e.g., a laboratory setting, exploratory studies, multi-product and multi-batch testing)
72 and specific types (e.g., biological/biotechnology products, aseptically processed products) of
73 investigational new drug (IND) products manufactured for use during phase 1 clinical trials as
74 described in the Scope section of this guidance. As the new rule specifies, the particular
75 requirements in Parts 211 (21 CFR 211) need not be met for certain exploratory products
76 manufactured for use during phase 1 clinical trials.

² Preamble to the CGMP 1978, comment #49. "The Commissioner finds that, as stated in 211.1, these CGMP regulations apply to the preparation of any drug product for administration to humans or animals, including those still in investigational stages. It is appropriate that the process by which a drug product is manufactured in the development phase be well documented and controlled in order to assure the reproducibility of the product for further testing and for ultimate commercial production. The Commissioner is considering proposing additional CGMP regulations specifically designed to cover drugs in research stages."

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

⁴ We are considering issuing additional guidance and/or regulations to clarify the Agency's expectations with regard to fulfilling the CGMP requirements when producing investigational drugs for phase 2 and phase 3 clinical studies.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

77
78 When finalized, this guidance will replace the *1991 Guideline on the Preparation of*
79 *Investigational New Drug Products (Human and Animal)* for the production of IND products for
80 phase 1 clinical trials described in the Scope section of this guidance. Phase 2 and 3 production
81 will continue to be subject to those portions of 210 and 211 that are applicable.
82

83

III. SCOPE

85

86 This guidance applies to the following:

Investigational new human drug and biological products (including finished dosage forms used as placebos) intended for human use during phase 1 development, including, for example, investigational recombinant and nonrecombinant therapeutic products, vaccine products, allergenic products, in vivo diagnostics, plasma derivative products, blood and blood components, gene therapy products, and somatic cellular therapy products (including xenotransplantation products) that are subject to CGMP requirements of § 501(a)(2)(B) of the FD&C Act.
--

87

88

89 The guidance applies to investigational products whether they are produced in small- or large-scale
90 environments because such studies are typically designed to assess tolerability or feasibility for
91 further development of a specific drug or biological product. However, if an investigational drug
92 has already been manufactured by an IND sponsor for use during phase 2 or phase 3 studies or has
93 been lawfully marketed, manufacture of such a drug must comply with the appropriate sections of
94 21 CFR Part 211 for the drug to be used in any subsequent phase 1 investigational studies,
95 irrespective of the trial size or duration of dosing.

96

97 This guidance does **not** apply to the following:

98

- 99
- Human cell or tissue products regulated solely under Section 361 of the PHS Act
 - Clinical trials for products subject to the device approval or clearance provisions of the Food, Drug, and cosmetic Act
 - Investigational new drugs manufactured for phase 2 and 3 studies
 - Already approved products that are being used during phase 1 studies (e.g., for a new indication)

100

101

102

103

104

105 If clarification on applicability of this guidance to a specific clinical study is needed, please
106 contact the appropriate center with responsibility for review of the IND.

107

108 We recommend that this guidance be used as a companion to other guidances describing the
109 chemistry, manufacturing, and control (CMC) information submitted and reviewed in an IND
110 application for phase 1 studies (References 1, 2, 3). At this stage of development, in many cases,
111 manufacture of the active ingredient and the final investigational product will be accomplished
112 through a series of steps within a single facility. Producers of new active pharmaceutical

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

113 ingredients (also referred to as an *API* or *drug substance*) must also conform with CGMP as
114 required in § 501(a)(2)(B) of the FD&C Act. Guidance on CGMP for the manufacture of new
115 API for some products used in clinical studies is also available (Reference 4). Such producers
116 should implement controls appropriate to the stage of development and, thus, may want to
117 consider the recommendations described in this guidance.
118
119

118
119

IV. STATUTORY AND REGULATORY REQUIREMENTS

120

122 Section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act requires drugs, which include investigational new drugs,
123 to comply with current good manufacturing practice:
124

124

125 A drug...shall be deemed adulterated...if...the methods used in, or the facilities or
126 controls used for, its manufacture, processing, packing, or holding do not conform to or
127 are not operated or administered in conformity with current good manufacturing
128 practice to assure that such drug meets the requirements of this chapter as to safety and
129 has the identity and strength, and meets the quality and purity characteristics, which it
130 purports or is represented to possess
131

131

132 Certain of the requirements of 21 CFR Parts 211, which implement section § 501(a)(2)(B) of the
133 FD&C Act, were directed at commercial manufacture of products, typically characterized by
134 large, repetitive, commercial batch production (e.g., those that address expiration dating
135 (§ 211.137(g)), and warehousing (§ 211.142) and are not relevant to the manufacture of most
136 drugs for investigational use for phase 1 studies.
137

137

138 In addition, section 505(i) of the FD&C Act (21 U.S.C. 355(i)) directs FDA to promulgate
139 regulations governing investigational drugs to protect human subjects enrolled in investigations.
140 Under these regulations (21 CFR 312), sponsors must submit information — for example CMC
141 information (§ 312.23(a)(7)) — about a drug or biological product when submitting an IND
142 application (References 1, 2, 3). FDA reviews the submitted information to determine whether
143 the drug to be used in the investigation has the identity, quality, purity, strength, and potency
144 necessary to ensure the safety of the subjects in the proposed phase 1 study. In certain
145 circumstances, the Agency may choose to conduct an inspection (e.g., if there is insufficient
146 information to assess the risks to subjects or if the subjects would be exposed to unreasonable
147 and significant risk). Alternatively, the Agency could decide to place a proposed or ongoing
148 phase 1 investigation on clinical hold or terminate the IND. Such actions can also be taken if
149 there is evidence of inadequate quality control procedures that would compromise the safety of
150 an investigational product.
151

151

152

V. RECOMMENDATIONS FOR COMPLYING WITH THE STATUTE

153

154
155 This guidance outlines approaches that sponsors and producers of phase 1 investigational new
156 drugs can use to comply with the requirements of CGMP under section 501(a)(2)(B) of the
157 FD&C Act. These recommendations are designed to provide approaches to CGMP that
158 appropriately address factors associated with the production of clinical supplies for use in most

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

159 phase 1 studies. The recommendations will also help provide an appropriate quality framework
160 for a variety of investigational new drugs manufactured in various situations.

161
162 During product development, the quality and safety of investigational drug products are
163 maintained, in part, by having appropriate quality control (QC) procedures in effect. Using
164 established or standardized procedures will also facilitate the production of equivalent or
165 comparable investigational product for further clinical study as needed.

166
167 Adherence to QC procedures during phase 1 development occurs largely through having:

- 168
- 169 • Written procedures that are well defined
 - 170 • Equipment that is adequately controlled
 - 171 • Data from production, including testing, that are accurately and consistently recorded
- 172

173 Producers may have acceptable alternative ways of meeting the objectives described in this
174 guidance. It is the responsibility of the sponsors/producers to provide and use such methods,
175 facilities, and controls to ensure that the investigational drug meets appropriate standards of
176 safety, identity, strength, quality, and purity. Producers of investigational products should
177 consider carefully how to best ensure the implementation of standards, practices and procedures
178 that conform to CGMP for their specific product and production operation.

179
180 A number of technologies and resources are available for use that can facilitate conformance
181 with CGMP and help streamline product development. Some examples include:

- 182
- 183 • Use of disposable equipment and process aids, which can reduce cleaning burden
 - 184 • Use of prepackaged Water For Injection (WFI) and presterilized containers, which can
185 eliminate the need for additional equipment or qualifying existing equipment
 - 186 • Use of process equipment that is closed (i.e., product not exposed to the environment
187 during processing), which can alleviate the need for stricter room classification for air
188 quality
 - 189 • Use of contract or shared production facilities and testing laboratories, for production and
190 testing (including specialized services) of investigational product. Some academic
191 institutions have developed shared production and testing facilities that can be used by
192 institutional sponsors.

193
194 Because the sponsor is responsible for important aspects of the clinical investigation, we
195 recommend that sponsors and producers consider carefully the risks from the production
196 environment that might adversely affect the resulting quality of an investigational product,
197 especially when the investigational product is produced in laboratory facilities that are not
198 expressly or solely designed for their production. For example, of particular importance is the
199 susceptibility of a product to contamination or cross contamination with other substances (e.g.
200 chemicals, biological substances, adventitious agents) that may be present from previous or
201 concurrent research or production activities.

202

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

203 We recommend the following:

204

- 205 • A formal evaluation of the production environment to identify potential hazards
- 206 • Taking of appropriate actions prior to and during production to minimize risks and
- 207 safeguard the quality of the investigational product

208 Some recommendations pertaining to specific areas of CGMP follow. Consistent with the statute
209 (§ 501(a) (2) (b)), CGMP must be in effect for the production of each investigational drug batch
210 used in clinical trials. The following recommendations provide for flexibility to allow producers
211 to implement controls appropriate for their specific situation and application. Producers should
212 establish production controls based on a risk assessment for the product and manufacturing
213 process and follow good scientific and quality control principles when implementing specific
214 practices and procedures for CGMP.

215

A. Personnel

217

218 All personnel should have the education, experience and training or any combination thereof to
219 enable that person to perform the assigned function. In particular, personnel should have the
220 appropriate experience to prepare the investigational product and be familiar with QC principles
221 and acceptable methods for complying with the statutory requirement of CGMP, such as the
222 recommendations outlined in this guidance.

223

B. Quality Control Function

224

225 We recommend that every producer establish a QC plan and document that plan in writing. For
226 example, a sound QC plan should provide for the following functions:

227

- 228 • Responsibility for examining the various components used in the production of a product
229 (e.g., containers, closures, in-process materials, packaging materials, and labeling) to
230 ensure that they are appropriate and meet defined, relevant quality standards
- 231 • Responsibility for review and approval of production procedures, testing procedures, and
232 acceptance criteria
- 233 • Responsibility for releasing or rejecting each clinical batch based upon a cumulative
234 review of completed production records and other relevant information (e.g., procedures
235 were followed, product tests performed appropriately, acceptance criteria met)
- 236 • Responsibility for investigating and initiating corrective action if unexpected results or
237 errors occur during production
- 238

239 We also recommend that QC responsibilities be performed independently from production
240 responsibilities. When activities such as testing, commonly performed by dedicated QC
241 personnel in commercial manufacture, are performed by production personnel, adequate controls
242 should be in place (e.g., segregation of testing from production so as to not contaminate testing
243 or negatively affect test results).

244

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

245 However, in limited circumstances, depending on the size and structure of an organization, all
246 QC functions could be performed by the same individual. For example, in some small
247 operations, it may be justified to have the same individual perform both production and QC
248 functions, including release or rejection of each batch. Under such circumstances, we
249 recommend that another qualified individual not involved in the production operation carry out
250 an additional, periodic review of production records. It is important to note that quality should
251 be the responsibility of all personnel involved in manufacturing
252

C. Facility and Equipment

253
254 Any facility, including a laboratory, used for production of investigational drugs for use in phase
255 I studies should have adequate work areas and equipment for the intended task:
256

- 257
- 258 • Sufficient space, clean environment, appropriate construction
- 259 • Appropriate lighting, ventilation, and heating
- 260 • Appropriate cooling, plumbing, washing, and sanitation
- 261 • Appropriate air handling systems (e.g., laminar flow hoods) to aid in preventing
262 contamination and cross-contamination of product
- 263 • Appropriate equipment that will not contaminate the product or otherwise be reactive,
264 additive, or absorptive with the product and that is properly maintained, calibrated,
265 cleaned, and sanitized at appropriate intervals following written procedures

266 We recommend that all equipment used for a particular process be identified and documented in
267 the production record. We also recommend that the provisions in section VI.D, Sterile
268 Products/Aseptically Processed Products, be followed for investigational products prepared using
269 aseptic processing.

270 Use of procedural controls in an appropriate facility promotes orderly production and aids in
271 preventing contamination, cross contamination and mix-ups (see Section VI.B).
272

D. Control of Components

273
274 We recommend there be written procedures describing the handling, review, and acceptance and
275 control of components used in the production of an investigational product. Components should
276 be controlled (e.g., segregated, labeled) until they have been examined or tested, as appropriate,
277 and released for use in production. It is important to handle and store components in a manner
278 that prevents degradation or contamination. We recommend keeping a record (e.g., log book)
279 containing relevant information on all components. Information to record would include receipt
280 date, quantity of the shipment, supplier's name, component lot number, investigational product
281 batch number, storage conditions, and corresponding expiration date.
282

283
284 We recommend establishing acceptance criteria for specified attributes on each component. For
285 some components, all relevant attributes or acceptance criteria may not be known at this stage of
286 product development. However, attributes and acceptance criteria selected for assessment
287 should be based on scientific knowledge and experience for use in the specific investigational

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

288 drug. The component attributes and acceptance criteria will be reviewed in the IND application
289 (Ref 1-3).

290
291 We recommend that the certificate of analysis (COA) and/or other documentation on each lot of
292 component be examined to ensure that it meets established acceptance criteria for specified
293 attributes. For some materials (e.g., human and animal derived), documentation should include
294 information on sourcing and/or test results for adventitious agents, as appropriate. If
295 documentation for a component is incomplete, testing for the incomplete attribute of the
296 component is recommended. For each batch of the drug substance (or API), we strongly
297 recommend performing confirmatory identity testing, regardless of whether documentation has
298 been provided.

299

E. Production and Documentation

301

302 We recommend that production of investigational products follow written production procedures
303 that provide the following:

304

305 • A record of laboratory testing and production data that details the components,
306 equipment, and procedures used. We recommend that sponsors retain documentation
307 sufficient to replicate the production process. Similarly, if production of a clinical batch
308 is initiated but not completed, we recommend that the record include an explanation of
309 why production was terminated.

310 • A record of changes in procedures and processes used for subsequent batches along with
311 the rationale for any changes

312 • A record of the microbiological controls that have been implemented (including written
313 procedures) for the production of sterile processed investigational new drugs that are
314 covered by this guidance. We also recommend the use of aseptic techniques and the
315 control of in-process components designed to prevent microbial and endotoxin
316 contamination (see Section VI.D, Sterile Products/Aseptically Processed Products).

317

F. Laboratory Controls

318

319

1. Testing

320

321
322 Analytical tests used in production (e.g., testing of components, in-process material, packaging,
323 drug product) should be scientifically sound (e.g., specific, sensitive, and accurate) and
324 reproducible for the specified purpose. We recommend that tests be performed under controlled
325 conditions and follow written procedures describing the testing methodology.

326

327 Laboratory testing of the investigational product to evaluate identity, strength, potency, purity,
328 and quality attributes should be performed, as appropriate. Specified attributes should be
329 monitored, and acceptance criteria applied appropriately. For known safety-related concerns,
330 specifications should be established and met. For some product attributes, all relevant
331 acceptance criteria may not be known at this stage of product development. This information
332 will be reviewed in the IND submission (References 1, 2, 3).

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

333

334 We recommend that laboratory equipment be calibrated at appropriate intervals and be
335 maintained according to established written procedures to ensure reliability of test results. We
336 recommend that personnel verify that the equipment is in good working condition when samples
337 are analyzed (e.g., systems suitability).
338

339

339 We further recommend that a representative sample from each product batch be retained. When
340 feasible, we recommend that the sample consist of twice the quantity necessary to conduct release
341 testing (excluding any testing for pyrogenicity and sterility). We recommend that the samples be
342 appropriately stored and retained for at least 2 years following study termination, or withdrawal of
343 the IND application.
344

345

2. *Stability*

346

347 We recommend that sponsors initiate a stability study using representative samples of the
348 investigational new drug to monitor the stability and quality of the product during the clinical
349 investigation (i.e., date of manufacture through date of last administration).
350

351

G. Container Closure and Labeling

352

353 When an investigational new drug covered by this guidance will be stored or shipped, the
354 product should be suitably packaged to protect it from alteration, contamination, and damage
355 during conditions of storage, handling, and shipping. We recommend that labeling and storage
356 operations be controlled to prevent the possibility of mix-ups.
357

358

H. Distribution

359

360 As it relates to phase 1 trials, the term *distribution* includes the transport of an investigational
361 new product covered by this guidance to clinical investigators and, ultimately, to the subjects
362 enrolled in the study. Products should be handled in accordance with labeled conditions (e.g.,
363 temperature) to ensure retention of the quality of the product. A distribution record of each batch
364 of investigational new drug covered by this guidance must be sufficiently detailed to allow
365 traceability and facilitate recall of the product if necessary (§ 312.57).⁵
366

367

I. Recordkeeping

368

369 As indicated in previous sections, we recommend that sponsors keep complete records relating to
370 the quality and operation of the production processes, including:

371

- Equipment maintenance and calibration
- Production records and related analytical test records
- Distribution records
- All quality control functions
- Component records

372

373

374

375

⁵ IND regulation 21 CFR 312.57 governs the retention of all records required by Part 312 (see 21 CFR 312.57(C)).

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

376
377 Under the applicable IND regulations, sponsors must retain records for at least 2 years after a
378 marketing application is approved for the drug, or if an application is not approved for the drug,
379 until 2 years after shipment and delivery of the drug for investigational use is discontinued and
380 the FDA is notified.⁶

381

382

383 **VI. SPECIAL PRODUCTION SITUATIONS**

384

385 **A. Screening Studies/Microdose Producers**

386

387 A *screening study*, which is performed under an exploratory IND application, is intended to
388 compare the properties of related active moieties to screen for the preferred compound or
389 formulations for additional clinical development under a traditional IND application (Reference
390 5). Screening studies involve single-dose or short-term (e.g., ≤ 7 days of dosing) studies in
391 humans of up to 5 chemically or pharmacologically related new chemical entities.

392

393 *Microdose studies* are defined as studies in which participants are administered a single dose of
394 less than $1/100^{\text{th}}$ of the dose calculated to yield a pharmacological effect of the test substance
395 based on primary pharmacodynamic data obtained in vitro and in vivo (typically doses in, or
396 below the low microgram range) and at a maximum dose of ≤ 100 micrograms.

397

398 These types of investigational studies are often performed in small-scale laboratories or research
399 organizations.⁷ In such cases, special considerations are warranted. For example, when the
400 same area or room is used for both the production of investigational products and research, we
401 recommend that the sponsor segregate the operations sufficiently to

402

- 403 • Promote the orderly handling of materials and equipment
- 404 • Avoid contamination of equipment and product by other substances, personnel, or
405 environmental conditions
- 406 • Prevent mix-ups

407

408 Reagents and components used for investigational product production may be stored safely in the
409 same area as those used for research as long as they are properly labeled and organized in a
410 manner that avoids mix-ups or unintended use.

411

412 Finally, we recommend that equipment be used for a single purpose (i.e., research only or
413 production only) at any given time.

414

415 **B. Multi-Product Facilities**

416

⁶ Ibid.

⁷ A draft guidance entitled *Exploratory IND Studies* issued in April 2005. The guidance clarifies what preclinical and clinical issues (including chemistry, manufacturing, and controls issues) should be considered when planning exploratory studies. Once finalized, it will represent the Agency's thinking on this topic.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

417 Ideally, we recommend that one product be produced in an area or room at any given time
418 separate from unrelated activities. However, the same area or room could be used for multiple
419 purposes, including production of other investigational products or laboratory research, provided
420 that appropriate cleaning and control procedures are in place to ensure that there is no carry-over
421 of materials or products or mix-ups. We recommend that in such cases, the design or layout of
422 an area promote the orderly handling of materials and equipment, the prevention of mix-ups, and
423 the prevention of contamination of equipment or product by substances, previously produced
424 products, personnel, or environmental conditions.

425
426 Additional controls could include procedures for clearing the room of previous product
427 materials, product segregation, component segregation, and use of unique identifiers. We
428 recommend that the implemented controls be assessed periodically to evaluate their
429 effectiveness. Appropriate corrective action should be taken as a result of this assessment, or
430 when other events warrant.

C. Biological and Biotechnological Products

1. General Considerations

431
432
433
434
435
436 Some biological and biotechnology investigational products, including those made from
437 pathogenic microorganisms, spore-forming microorganisms, transgenic animals and plants, live
438 viral vaccines, and gene therapy vectors, warrant additional containment considerations. We
439 encourage early discussions with the applicable Agency center (i.e., product and facility group
440 with responsibility for the product) prior to engaging in the production of such IND products.

441
442 The production process is critical to ensuring the correct composition and safety of biological
443 and biotechnology products. For these products, it can be difficult to distinguish changes in
444 quality attributes, or predict the impact of observed changes in quality attributes on safety. This
445 is especially true for phase 1 studies where knowledge and understanding of an investigational
446 new drug is limited and where comprehensive product characterization is often unavailable,
447 especially for products that are difficult to characterize. Therefore, it is critical, beginning with
448 phase 1 studies, to adequately control and document the production process in conjunction with
449 appropriate testing to reproduce comparable IND product as necessary. Retained samples (e.g.,
450 drug substance, drug product, intermediate, in-process material) that can be subsequently
451 analyzed for comparison, can provide important links in reproducing comparable biological and
452 biotechnological products.

453
454 We recommend that appropriate equipment qualification and controls in production be in place
455 to ensure that units with safety-related functions (e.g., viral clearance, virus/toxin attenuation,
456 pasteurization) will perform as intended. Specific testing may also serve to complement these
457 functions. We recommend that testing for safety-related purposes such as viral loads, bioburden,
458 detoxification of bacterial toxins, virus clearance or inactivation, and clearance of substances
459 (e.g., antibiotics, chemicals) be used in production and that adventitious agent testing be
460 established as appropriate.

461

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

462 Of particular importance in evaluating the environment to be used for production (see section V)
463 is the susceptibility of biotechnology and biological products to contamination with biological
464 substances including microbial adventitious agents (e.g., bacterial, viral, mycoplasma) that may
465 remain from previous research or production activities.

2. Multi-Product Facilities

466
467
468
469 In addition to the recommendation in section VI.B, we recommend that multi-product facilities
470 have cleaning and testing procedures in place that ensure prevention and/or detection of
471 contamination by adventitious agents. To the extent possible, dedicated equipment and/or
472 disposable parts (e.g., tubing) is recommended. For multi-product areas, we recommend that
473 procedures be established to prevent cross-contamination and that demonstrate removal of the
474 previously manufactured product from shared equipment and work surfaces, especially if live
475 viral and vector processing occurs in a production area.

3. Gene Therapy and Cellular Therapy Products

476
477
478
479 Due to the wide variety and unique production aspects of investigational gene and cellular
480 therapy products, producers should consider the appropriateness of additional or specialized
481 controls. Although we recommend that investigational cell and gene therapy products be
482 produced following the recommendations in this guidance, we recognize that it may not be
483 possible to follow each recommendation. For example, with some cellular products, it may be
484 impossible to retain samples of the final cellular product due to the limited amounts of material
485 available. We recommend that reasons for adopted approaches be included in the records on the
486 investigational product.

4. Multi-Batch Producers

1487
488
489
490 We are aware that, in some cases, investigational biological and biotechnology products covered
491 by this guidance may be produced as frequently as one batch per subject in phase 1 studies (e.g.,
492 therapeutic vaccines, cell therapies, gene therapies). Production of multiple batches will allow
493 additional production and testing information to accumulate in an accelerated manner as
494 compared to more conventional products. It is also important to have and adhere to appropriate
495 control procedures that enable the consistent manufacture of comparable drug substance and
496 drug products.

497
498 When producing multiple batches of the same investigational product, we recommend that
499 producers periodically conduct and document internal performance reviews. We recommend
500 that such a review assess the control and consistency of the production process and overall
501 product quality. This review would fall outside of routine production operations and would be
502 conducted to assess procedures, practices, and information, including data generated from
503 production and investigational new drug testing. Based on the review, appropriate modifications
504 and corrective actions can be taken to control procedures and production operations. The data
505 generated with each batch can also allow the producer to establish and/or refine acceptance
506 criteria as experience and knowledge permits and, therefore, to achieve more consistent
507 investigational new drug production.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549

D. Sterile Products/Aseptically Processed Products

We recommend that special precautions be taken for investigational new drugs intended to be sterile. Thorough consideration should be given to controls for aseptic processing. The following examples are recommendations that should be considered:

- Conducting aseptic manipulation in an aseptic workstation under laminar flow conditions (e.g., an air classification of Class 100). Some examples of workstations include a laminar air flow workbench, biosafety cabinets, or barrier isolator system.
- Disinfecting the entire aseptic workstation as appropriate (e.g., before aseptic manipulation, or between different operations during the same day).
- Ensuring that items within a laminar airflow aseptic workstation not interrupt the airflow.
- Disinfecting gloves or changing them frequently when working in the laminar flow hood.
- Disinfecting the surface of nonsterile items (e.g., test tube rack, and the overwrap for sterile syringes and filters) with sterile disinfectant solution before placing them in the laminar flow hood.
- Performing manipulations of drug or components subsequent to a sterilizing step under appropriate conditions.
- Documenting and following all procedures intended to maintain the sterility of the components, in-process materials, and final product.
- Qualifying sterility tests (e.g., USP <71>) to demonstrate that the test article does not interfere with the test.
- Employing aseptic technique and control of microbiological impurities in components designed to prevent microbial and endotoxin contamination.
- Training personnel using aseptic techniques in those techniques.
- Qualifying for use equipment used for sterilization; performing appropriate calibration; keeping maintenance records.
- Creating documentation to support the use of sterile components and disposable equipment (e.g., filters, bags, containers) in the form of Sterilization/certification of analysis, or demonstration that the sterilization method is validated.
- Ensuring that release of the final product by the QC unit, or person, include an acceptable review of production records demonstrating that aseptic procedures and precautions were followed.
- Ensuring that final products are not released until acceptable results of sterility testing are known. We understand that products with a short shelf-life (e.g., radiopharmaceuticals, cellular products) may have to be released while results of the sterility test are pending based on results from other relevant tests (e.g., assessment of sterile filtration by bubble

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

550 point filter integrity test, cell product — a negative gram stain, or other rapid microbial
551 detection test and negative endotoxin test)). We recommend that positive results from
552 sterility or other relevant tests result in an investigation to determine the cause of
553 contamination followed by corrective action if warranted.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599

GLOSSARY

Acceptance Criteria - numerical limits, ranges, or other suitable measures for acceptance of test results that the drug substance or drug products or materials at other stages of their manufacture should meet

Active Pharmaceutical Ingredient (API) (or Drug Substance) - any substance or mixture of substances intended to be used in the manufacture of a drug (medicinal) product and that, when used in the production of a drug, becomes an active ingredient of the drug product. Such substances are intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease or to affect the structure and function of the body.

Batch - a specific quantity of a drug or other material intended to have uniform character and quality, within specified limits, and produced according to a single production order during the same cycle of manufacture

Component - any ingredient intended for use in the manufacture of a drug product, including those that may not appear in such drug product

Contamination - the undesired introduction of impurities of a chemical or microbiological nature, or of foreign matter, into or onto a raw material, in-process material, or IND product during production, sampling, packaging, or repackaging, storage or transport

Cross-Contamination - contamination of a material or IND product with another material or product

Drug product - a finished dosage form (e.g., tablet, capsule, solution) that contains an active drug ingredient generally, but not necessarily, in association with inactive ingredients. The term also includes a finished dosage form that does not contain an active ingredient, but is intended to be used as a placebo.

In-process material - any material fabricated, compounded, blended, or derived by chemical reaction (e.g., intermediate) that is produced for, and used in, the preparation of the drug product

Investigational new drug (IND product) - a new drug or biological drug that is used in a clinical trial. The term also includes a biological product that is used in vitro for diagnostic purposes.

Microdose studies - studies in which participants are administered a single dose of less than 1/100th of the dose calculated to yield a pharmacological effect of the test substance based on primary pharmacodynamic data obtained in vitro and in vivo (typically doses in, or below the low microgram range) and at a maximum dose of ≤ 100 micrograms.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

600 **Production** - all operations involved in the preparation of an IND product from receipt of
601 materials through distribution including processing, storage, packaging, labeling laboratory
602 testing and quality control

603
604 **Screening study** - a study that is performed under an exploratory IND application, is intended to
605 compare the properties of related active moieties to screen for the preferred compound or
606 formulations for additional clinical development under a traditional IND application.

607
608 **Specification** - a list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria
609 that are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests. It establishes the set of criteria to which a
610 drug substance or drug product should conform to be considered acceptable for its intended use.

611 *Conformance to specification* means that the material, when tested according to the listed
612 analytical procedures, will meet the listed acceptance criteria

613
614 **Sponsor** - person who takes responsibility for and initiates a clinical investigation

615
616 **Quality Units** - an organizational unit that fulfills quality control responsibilities. This can be in
617 the form of separate QC units or a single individual or group, depending upon the size and
618 structure of the organization.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633

REFERENCES

1. FDA Guidance for Industry *Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products*.
2. FDA Draft Guidance for Industry *Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Somatic Cellular Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)*, August 15, 2003
3. FDA Guidance for Industry *Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)*, November 8, 2004.
4. FDA Guidance for Industry *Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients*, Section 19