

RI標識体の品質について

- MD臨床試験に用いられる標識体は 10^{-18} gと極めて少ない。
- PET MD臨床試験では標識体の寿命は長いもので2時間以内。
↓
- 標識体の品質試験は困難であり、意味をなさない。標識体の特性に応じた確認試験のみで充分である。
- 投与が安全になされるための設備能力や洗浄度の維持などは、通常と同じ。

治験薬GMPへの現状認識

- 現行の治験薬GMPは医薬品GMPと不整合のところがある。
- 国際調和からも大きくはずれている。
- 通常の治験においても、現行の治験薬GMPを適用するのは困難。

治験薬GMP実行上の課題

- 治験段階によらない一律な適用
- 治験薬GMP三役(治験薬品質管理者、同製造管理責任者、同品質管理責任者)の設置の義務づけと治験薬品質管理者による出荷承認
- 治験薬製品標準書の設定と固有名称によるSOPの設定
- 恒常性を伴わない治験薬製造に対する「バリテーション」の義務があるが、「バリファイケーション」の概念の欠落
- その他の国際的不整合

治験薬GMP まとめ

- 前期治験には過剰な要求、後期治験には不十分
- 探索的臨床試験を想定しておらず、現行の治験薬GMPでは対応不能
- 放射性治験薬への言及が無く、MD試験への適用ができない。
↓
- 現行の治験薬GMPの改正案を作成するとともに、それを補足する「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ドランス作成が必要である。

平成19年度計画

ICHでの検討結果との整合性を計りながら、

- MD試験ガイドライン案の作成
(適用範囲についての検討)
- 探索的臨床試験ガイドライン素案の作成
- 治験薬GMPについての検討

MD試験導入の背景

- 医薬品の開発費用増大、競争激化に伴い、開発のスピードアップと経費削減、成功率上昇の必要性
→ 早期に最適化化合物を選択する必要性
→ 早期ヒト試験の要求
- FDAの単回投与毒性試験に基づく単回投与臨床試験の実施の困難さ。
- 加速器質量分析法(AMS)、高感度LC/MS/MSの開発による分析感度が上昇し、毒性的に問題とならないと思われる低用量での血中濃度測定が可能となった。
- PETの導入でヒトで体内分布が見られるようになった。
→ 第一相臨床試験の前にヒト薬物動態特性を明らかにし、その後の開発の効率化を計る。

総合科学技術会議・基本政策推進 専門調査会中間報告(2006.7.26)

- 「臨床研究を効率的に進めるための新しい手法、マイクロドージングやクリティカルパスリサーチ等の研究が欧米を中心に進められている。(中略) 我が国ではマイクロドージング等の治験の迅速化・効率化に繋がる新しい技術の位置づけは定まっていない。マイクロドージングについては導入に向けて欧州のような指針を早急に検討すべきである。」

「有効で安全な医薬品を迅速に提供する ための検討会」を厚労省が設置

目的：有効で安全な医薬品を迅速に提供する
ため、医薬品の承認審査のあり方や実施体制、安全対策等に係る事項等について幅広く検討するため、発足(2006.10)
目標：制度的課題、体制的課題を含め、
2007年の夏をめどに検討を行う

平成19年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

分担研究報告書

探索的臨床試験における被験物質の品質確保について
—探索的臨床試験における品質管理手法及び治験薬 GMP の改定への提案—

分担研究者 檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

平成18年度の本分担研究においては、臨床試験全体における被験物質の品質確保の原則を確認し、考察を加えた。これらの考察から、現行の「治験薬 GMP」においては、問題点があり、対応する改正案を作成すると同時に改正「治験薬 GMP」を補完する『前期探索的治験における被験物質の品質確保』に関する具体的なガイダンス作成をすすめることを推奨した。

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

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

前期探索的治験における被験物質の品質確保の議論は、まずマイクロドーズ臨床試験 (I 型) について行なった。その骨子には、①マイクロドーズ臨床試験において使用する被験物質のうち標識していない被験物質については、「マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な非臨床試験の範囲」で求めている試験で用いたものと同一ロットで実施することが望ましいこと、②「治験薬 GMP」の遵守が求められること、③ポジトロン放出核種放射性標識体については、放射性半減期が極めて短いために、 ^{14}C 放射性標識体や標識していない被験物質とは、その製造方法や使用する設備等が異なる。このような状況を踏まえ、マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質の品質管理は適切に行われるべきであることなどである。さらに、AMS を用いて測定する場合、LC/MS/MS で測定する場合、PET で測定する場合、それぞれに対する測定に応じた留意事項をまとめた。

製造・品質管理の観点からは、マイクロドーズ臨床試験と早期探索臨床試験 II 型・III 型の大きな違いは、非標識被験物質および治験原薬の所要量に起因する製造ロット数の相違から発生する品質保証の課題である。臨床試験と非臨床安全性試験でロットが異なる場合は、ロット毎の不純物プロファイルバリデートされた分析法を用い評価した上で、治験原薬へ対しては安全性の確認がなされた不純物プロファイルに基づき品質保証を行わなければならない。

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

研究協力者

清原孝雄（医薬品医療機器総合機構）

古田土真一（田辺製薬）

残華淳彦（武田薬品）

松木滋（キリン）

矢野恒夫（理化学研究所）

A 目的

平成18年度の本分担研究³⁾においては、臨床試験全体における被験物質の品質確保の原則を、確認し考察を加えた。これらの検討から、現行の「治験薬GMP」（平成9年3月31日付/薬発第480号）^{1a)}においては、開発の進展を考慮しない一律的な要件となっているなどの問題点があり、対応する改正案を作成すると同時に改正「治験薬GMP」を補完する『探索的治験における被験物質の品質確保』に関する具体的なガイダンス作成をすすめることを提案した。

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

B 研究方法

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

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

行政からは、国内の新薬開発における行政としての現状認識並びにGMPを中心とする薬事監視指導の留意事項・立場について、今後期待する方向も含めて、説明がなされた。

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

結論としては、現行「治験薬GMP」¹⁾の改正は必要であり、現行「治験薬GMP」で最も問題とされる「前期治験に対し過剰な要求をする一方で、後期治験に対しては

不十分」といった開発段階を考慮しない一律的な規制ではなく、治験の特性を考慮し、治験の段階に応じた、より実効性のある治験薬の品質保証が行えるものを目指すこととなった。一方、前期探索的治験に関する指針はまずマイクロドーズに限定した指針を作成することとなったため、マイクロドーズに限定した品質管理の章、およびマイクロドーズ以上のいわゆるII型III型前期探索的臨床試験対応の該当章を作成することとした。

治験薬GMP通知改正にあたっての前提条件

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

1) 治験薬GMPの法的位置付けは変更しない。

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

2) マイクロドーズ臨床試験を含む早期探索的臨床試験に使用する治験薬にも適用する。

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

3) 可能な限り国際調和を図る。

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

4) 改正GMP省令（医薬品GMP）²⁾との整合を図る。

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

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

現行「治験薬 GMP」は、以下の3つの通知・事務連絡より構成されている。

- ① 「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準（治験薬 GMP）について」^{1 a)}
- ② 「治験薬の製造管理及び品質管理基準」及び「治験薬の製造施設の構造設備基準」（治験薬 GMP）の運用について」^{1 b)}
- ③ 「治験薬の製造管理及び品質管理基準」及び「治験薬の製造施設の構造設備基準」（治験薬 GMP）に関する質疑応答について」^{1 c)}

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

6) 必要に応じて別途ガイダンス等での対応を考慮する。

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

C 研究結果

C-1 治験薬 GMP の改正ポイント

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

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

1) 目的を明確化した。

治験薬の品質管理に対する基本原則の理解浸透のため、今般の「改正治験薬 GMP 案」の目的を

強調した。内容としては、平成9年5月20日付薬監第70号「治験薬の製造管理及び品質管理基準」及び「治験薬の製造施設の構造設備基準」（治験薬 GMP）の運用について^{1 b)}の冒頭の全般的事項に記述されている「治験薬の GMP の一般原則」を修正、編集した。

2) 適用範囲を明確化した。

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

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

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

4) ベリフィケーションおよびクオリフィケーションの概念を導入した。

実務的に問題視されていた治験薬のバリデーションについて、実態に照らし合わせて、ベリフィケーションの考え方を取り入れた。同時に、クオリフィケーションを明示することで、バリデーション及びベリフィケーションに対する認識を深めるようにしている。

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

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

6) 品質部門の主たる責任業務として治験薬の出荷の管理を明確化した。

従前の治験薬品質管理者による出荷判定から、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者による業

務とし、最重要作業である出荷の管理を別項目として強調した。

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

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

- 8) 治験薬の安定性について示した。

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

- 9) 変更および逸脱の管理に関する項目を追加した。

国際調和並びに医薬品 GMP との整合から、変更管理と逸脱管理を規定した。

- 10) 苦情処理に相当する部分については、医薬品 GMP との整合を考慮し、より広い視点から、「品質等に関する情報及び品質不良等の処理」とした。開発段階においても、安全性・有効性に係る品質情報についての各部門間の伝達が必要と判断し、改訂した。

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

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

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

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

- 13) これら各項目の改訂の趣旨が明確になるように、

別添2「Q&A (案)」を作成した。

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

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

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

C-2 マイクロドーズ臨床試験(早期探索的臨床試験の1型)における被験物質の品質管理に対する考え方

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

①マイクロドーズ臨床試験において使用する被験物質のうち標識していない被検物質については、「マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な非臨床試験の範囲」で求めている安全性試験で用いたものと同一ロットで実施することが望ましいこと。

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

②「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準について(平成9年3月31日薬発第480号、以下「治験薬 GMP」という。)」の遵守が求められること。

③ポジトロン放出核種放射性標識体については、放射

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

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

B マイクロドーズ臨床試験において使用する被験物質のうち標識していない被験物質については、「マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な非臨床試験の範囲」で求めている試験で用いたものと同一ロットで実施することが望ましい。放射性標識体を用いる場合、非臨床試験により得られた知見は標識していない被験物質に関するものであり、厳密には放射性標識体そのものに関する知見とは言いがたい。しかしながら、現実には放射性標識体による当該非臨床試験の実施は困難であり、「放射性標識体による被験者の内部被曝に対する考え方」に基づく内部被曝対策及び上記の品質管理を行うことにより、標識していない被験物質にかかる非臨床試験に関する知見をもって放射性標識体に外挿可能と考えられる。

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

① AMS を用いて測定する場合

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

性標識体を標識していない被験物質で希釈するプロセスについても、無菌性を担保する品質管理が必要である。

② LC/MS/MS で測定する場合

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

③ PETで測定する場合

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

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

イ. ア. で用いた合成装置により、目的とする放射性標識体を合成し、LC やLC/MS 等を用いて、ア. で合成した放射性標識体を標識していない被験物質の保持時間と一致することを確認する。

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

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

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

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

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

を実施する必要がある。

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

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

C3 II型III型早期探索治験における製造管理、品質管理の基本的な考え方

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

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

¹⁴C放射性標識体やポジトロン放出核種放射性標識体の製造・品質保証に関しては、マイクロドーズ臨床試験と早期探索臨床試験II型・III型に係わらず、被験者への放射性標識体の投与量は、マイクロドーズ臨床試験の放

射性標識体の投与量とは、量的な差異はないと考えるので、製造・品質保証の観点からも、同一の基準でよく、マイクロドーズ臨床試験ガイダンスならびに改正治験薬GMP、特に、そのQ&A案37および54に準拠した対応が求められる。

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

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

D 考察

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

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

E 結論

本分担研究では前期探索的臨床試験をふくめ治験薬品質保証の原則の確認を行った上で、「治験薬GMP改正案」を作成した。開発段階に応じた運営を考慮した

「治験薬 GMP」の改訂により、前期探索的治験のみならず、すべての臨床治験における治験薬の製造管理・品質管理がより妥当なものとなることが期待される。

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

添付資料

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

平成19年12月28日パブリックコメント募集

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

平成19年12月28日パブリックコメント募集、 研究班作成英語参考訳

2. 治験薬GMPに関するQ&A (案)

平成19年12月28日パブリックコメント募集

2-A. 治験薬GMPに関するQ&A (案)

平成19年12月28日パブリックコメント募集、 研究班作成英語参考訳

3. 治験薬GMP (案) 及びQA (案) 改正ポイント解説ノート

4. 大野班全体会議への提出資料

4-a 6月の会議資料 PPT

4-b 7月の会議資料 PPT

《参考資料》

1) 現行「治験薬 GMP」

a) 平成9年3月31日付 薬発第480号「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬GMP) について」

b) 平成9年5月20日付 薬監第70号「治験薬の製造管理及び品質管理基準」及び「治験薬の製造施設の構造設備基準」(治験薬GMP) の運用について」

c) 平成10年3月5日「治験薬の製造管理及び品質管理基準」及び「治験薬の製造施設の構造設備基準」(治験薬GMP) に関する質疑応答について」

2) 平成16年12月24日付 厚生労働省令第179号「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (GMP 省令)」

3) 平成18年度厚生労働特別研究分担報告書「探索的臨床試験における被験物質の品質確保について - 探索的臨床試験における品質保証の方針 -」

4) 平成9年3月27日付 厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP 省令)」

5) 昭和36年2月1日付 厚生省令第2号:「薬局等構造設備規則」および平成16年12月24日付 厚生労働省令第180号:「薬局等構造設備規則の一部を改正する省令」

F 健康危険情報

該当する情報なし

G 研究発表

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況

なし

2. 実用新案登録

なし

治験薬の製造管理及び品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について (案)

治験薬を製造する際に遵守すべき適切な製造管理及び品質管理の方法並びに必要な構造設備に関する事項については、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年厚生省令第 28 号）第 17 条第 1 項及び第 26 条の 3 の規定を踏まえ、「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準（治験薬GMP）について」（平成 9 年 3 月 31 日薬発第 480 号）により定められている。また、併せて、治験薬 GMP の運用については、「治験薬の製造管理及び品質管理基準」及び「治験薬の製造施設の構造設備基準」（治験薬GMP）の運用について」（平成 9 年 5 月 20 日薬監第 70 号）により具体的事項が示されているところである。

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

治験薬の製造管理及び品質管理等に関する基準（治験薬GMP）

第 1 総則

1. 目的

本基準は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年厚生省令第 28 号。以下「GCP省令」という。）第 17 条第 1 項及び第 26 条の 3 に規定される治験薬を製造する際に遵守すべき適切な製造管理及び品質管理の方法並びに必要な構造設備に係る事項を定めるものであり、その目的は次に掲げるものである。

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

2. 適用範囲

- 2.1 本基準は、GCP省令第 17 条第 1 項及び第 26 条の 3 の規定に基づき治験依頼者又は自ら治験を実施する者が実施すべき事項を定めたものであり、GCP省令に基づき実施される治験に用いる治験薬に適用されること。
- 2.2 本基準は、治験薬製造施設が海外にある場合においても適用されるものであること。
- 2.3 本基準は、GCP省令第 17 条第 1 項または第 26 条の 3 が適用となる治験に用いる治験薬の製造について適用されるものであり、当該治験薬が承認された後に「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年 2 月 24 日厚生省令第 179 号。以下

「GMP省令」という。)が適用されるかどうかによるものではないこと。

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

3. 基本的考え方

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

3.2 被験者の保護及び臨床試験の信頼性の確保のために、治験薬の製造管理及び品質管理に係る全ての記録について、後日の確認が取れるように保存すること。

3.3 治験薬が開発候補として絞り込まれた段階においては、被験者の保護及び臨床試験の信頼性の確保に加えて、治験薬と市販後製品との一貫性・同等性を示す根拠として、また、治験薬の設計品質及び製品品質の確立の根拠として、開発段階における全ての変更を管理し、文書化し、記録として保存すること。

3.4 治験薬の製造施設の構造設備については、治験薬の製造スケール等、開発と共に大きく変更されることが必然である一方、開発に伴って製造方法や試験方法等のデータが蓄積されていくことから、開発段階に応じたより適切な管理が求められる。その観点から、治験薬の製造施設の構造設備として、開発段階を考慮しない一律的な要件は不適切であると考えられることから、開発の最終段階に相当する医薬品の製造販売承認の要件及び医薬品の製造業許可の要件として求められる製造所の構造設備を認識した上で、必要な対応を図ること。

4. 定義

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

4.2 この基準で「治験薬」とは、GCP省令第2条第7項に定める治験薬をいう。

4.3 この基準で「治験薬の品目」とは、一つの承認申請のために行われる治験に使用される治験薬の品目をいう。

4.4 この基準で「資材」とは、治験薬の容器、被包並びに容器及び被包に貼付するラベルをいう。

4.5 この基準で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するよう製造された治験薬（製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって治験薬となるものを含む。以下、9.1.5、10.1.1、10.1.7及び10.1.8において同じ。）及び原料の一群をいう。

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

第2 治験薬の製造管理及び品質管理

5. 治験薬製造部門及び治験薬品質部門

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

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

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

6. 治験薬の出荷の管理

- 6.1 治験依頼者は、治験薬の品目ごとに、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者に、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価させ、治験薬の製造施設からの出荷の可否を決定させなければならない。
- 6.2 治験薬の出荷の可否を決定する治験薬品質部門のあらかじめ指定した者は、当該治験及び治験薬の製造管理及び品質管理について十分な教育訓練を受け、知識経験を有する者でなければならない。

7. 治験薬に関する文書

- 7.1 治験依頼者は、治験薬の品目ごとに、成分、分量、規格及び試験方法、製造手順、治験の概要その他必要な事項について記載した治験薬に関する文書を作成し、治験薬品質部門の承認を受けるとともに、これを保管しなければならない。
- 7.2 7.1 に規定する治験薬に関する文書は、当該治験薬の開発の進捗や新たに得られた知見等を踏まえ、適時適切に改訂されなければならない。

8. 手順書等

- 8.1 治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要

な事項について記載した治験薬の衛生管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

8.2 治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、治験薬等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載した治験薬の製造管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

8.3 治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載した治験薬の品質管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

8.4 治験依頼者は、8.1 から 8.3 に定めるもののほか、治験薬の製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順に関する文書（以下「手順書」という。）を治験薬製造施設ごとに作成し、これを保管しなければならない。

8.4.1 治験薬製造施設からの出荷の管理に関する手順

8.4.2 バリデーション及びベリフィケーションに関する手順

8.4.3 変更の管理に関する手順

8.4.4 逸脱の管理に関する手順

8.4.5 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順

8.4.6 回収処理に関する手順

8.4.7 自己点検に関する手順

8.4.8 教育訓練に関する手順

8.4.9 文書及び記録の管理に関する手順

8.4.10 その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

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

9. 治験薬の製造管理

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

9.1.1 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した治験薬の製造指図を示した文書を作成し、これを保管すること。

9.1.2 治験薬の製造指図を示した文書に基づき治験薬を製造すること。

9.1.3 治験薬の製造に関する記録をロットごと（ロットを構成しない治験薬については製造番号ごと。以下同じ。）に作成し、これを保管すること。

9.1.4 治験薬の表示及び包装についてロットごとにそれが適正である旨を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。

9.1.5 原料及び治験薬についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、及び出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

9.1.6 構造設備の清浄を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。

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

10. 治験薬の品質管理

- 10.1 治験依頼者は、治験薬品質部門に、手順書等に基づき、次の各号に掲げる治験薬の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。
- 10.1.1 原料及び治験薬についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取し、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 10.1.2 採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査を行い、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 10.1.3 試験検査結果の判定を行い、その結果を治験薬製造部門に対して文書により報告すること。
 - 10.1.4 9.1.11の規定により治験薬製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認すること。
 - 10.1.5 治験薬の製造工程の全部又は一部を他の者（以下「治験薬受託製造者」という。）に委託する場合は、当該治験薬受託製造者の治験薬製造施設の製造管理及び品質管理が適切に行われていることを確認すること。
 - 10.1.6 品質部門のあらかじめ指定された者は、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価して治験薬の製造施設からの出荷の可否を決定すること。
 - 10.1.7 治験薬について、ロットごとに、その使用が計画されている臨床試験が終了するまでの期間において、その品質を保証すること。なお、安定性が極めて悪い治験薬については、投与されるまでの時間を考慮し、再現性等、十分な検討を行い、信頼性の確保に努めること。
 - 10.1.8 治験薬について、ロットごとに、変更の際の比較評価試験に使用する量を勘案した上で、所定の試験に必要な量の二倍以上の量を参考品として、被験薬に係る医薬品についての製造販売承認を受ける日(GCP省令第24条第3項の規定により通知したときは、通知した日後三年を経過した日)又は治験の中止若しくは終了の後三年を経過した日のうちい

ずれか遅い日までの期間保存すること。ただし、ロットを構成しない治験薬及び治験薬の性質上その保存が著しく困難であるものについては、この限りでない。

- 10.1.9 試験検査に関する設備及び器具のバリデーション又はクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 10.1.10 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 10.1.11 試験検査を他の試験検査設備又は試験検査機関（以下「外部試験検査機関等」という。）を利用して実施する場合には、次の記録を作成し、これを保管すること。
 - 10.11.1 当該試験検査機関等の名称
 - 10.11.2 当該試験検査機関等を利用する試験検査の範囲
 - 10.11.3 当該試験検査機関等を利用する期間
- 10.1.12 その他必要な業務

11. 外部試験検査機関等の利用

- 11.1 治験依頼者は、外部試験検査機関等を利用する場合には、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者が、外部試験検査機関等で試験検査が適切に実施されることを確認できるよう、当該外部試験検査機関等との間で、次に掲げる事項を取り決めておかなければならない。
 - 11.1.1 外部試験検査機関等を利用する試験検査の範囲
 - 11.1.2 外部試験検査機関等を利用する試験検査に関する技術的条件
 - 11.1.3 外部試験検査機関等で適正に試験検査が実施されていることの治験依頼者による適切な確認
 - 11.1.4 検体の運搬及び受渡し時における信頼性確保の方法
 - 11.1.5 その他、外部試験検査機関等での試験検査の信頼性を確保するために必要な事項
- 11.2 治験依頼者は、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者に、11.1.3 に規定する確認を行わせ、その結果の記録を作成させ、これを保管させなければならない。

12. バリデーション及びベリフィケーション

- 12.1 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。
 - 12.1.1 製造管理及び品質管理を適切に行うため、開発に伴う段階的な状況、治験の目的、リスク等を考慮し、必要なバリデーション又はベリフィケーションを適切に実施すること。
 - 12.1.2 バリデーション及びベリフィケーションの結果を治験薬品質部門に対して文書により報告すること。
- 12.2 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、12.1.1 のバリデーション又はベリフィケーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成させ、これを保管させなければならない。

1 3. 変更の管理

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

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

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

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

1 4. 逸脱の管理

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

14.1.1 逸脱の内容を記録すること。

14.1.2 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。

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

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

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

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

1 5. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

15.1 治験依頼者は、治験薬に係る品質等に関する情報（以下「品質情報」という。）を得たときは、その品質情報に係る事項が当該治験薬製造施設に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

15.1.1 当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。

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

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

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

16. 回収処理

16.1 治験依頼者は、治験薬の品質等に関する理由により回収を行うときは、その回収に至った理由が当該治験薬製造施設に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に基づき、次の 16.1.1 から 16.1.3 に掲げる業務を行わせなければならない。

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

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

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

17. 自己点検

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

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

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

17.1.3 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。

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

18. 教育訓練

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

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

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

18.1.3 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

19. 文書及び記録の管理

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

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

等を行うこと。

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

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

20. 委託製造

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

20.1.1 当該委託の範囲

20.1.2 当該委託製造に関する技術的条件

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

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

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

20.1.6 運搬及び受け渡し時における品質管理の方法

20.1.7 文書及び記録の保管

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

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

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

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

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

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

20.6.1 20.1.3 及び 20.1.5 に規定する確認を行うこと。

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

2 1. 治験薬の製造施設の構造設備

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

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

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

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

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

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

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

Chapter 1 General Provisions

1. Purpose

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

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