

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

## 2. Scope of Application

- 2.1 The Standards specify the requirements that the sponsor or investigator implementing clinical trials shall fulfill pursuant to the provisions of Article 17, Paragraph 1 and Article 26-3 of the GCP Ordinance and apply to investigational products used in clinical trials which are conducted based on the GCP Ordinance.
- 2.2 The Standards apply to cases where manufacturing plants for investigational products are located in foreign countries.
- 2.3 The Standards apply to the manufacturing of investigational products used in clinical trials to which Article 17, Paragraph 1 or Article 26-3 of the GCP Ordinance are applicable and do not concern whether or not the “Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-drugs” (MHLW Ordinance No. 179 dated February 24, 2004; hereinafter referred to as the “GMP Ordinance”) is applicable to the investigational products after approval.
- 2.4 For investigators conducting clinical trials specified in the GCP Ordinance, the Standards shall apply by reading the “sponsor” as “investigators conducting clinical trials” and “Article 24, Paragraph 3” as “Article 26-10, Paragraph 3” in the Standards.

## 3. Basic Concepts

- 3.1 Requirements for the manufacturing control and quality control of investigational products should be commensurate with the progress of development, and may be different in their degree based on the diverse objectives and methods of clinical trials even if they are in the same clinical phase; therefore, it is difficult to uniformly specify requirements. The Standards do not separately stipulate requirements for each phase of clinical trials, but requirements, which are found to be appropriate by taking account of the stepwise development conditions and risks, shall be flexibly put into practice for effectively and properly conducting clinical trials. Since the Standards are applied to a period important for drug development, they should be used as part of quality management focusing on product lifecycle.
- 3.2 All records on the manufacturing control and quality control of investigational products shall be kept so that they can be reviewed later for the protection of subjects and the reliability assurance of clinical trials.
- 3.3 All changes in the development phase shall be controlled, documented and retained as records, as rationales demonstrating consistency and equivalence between the investigational product and the product after marketing as well as the protection of subjects and the reliability assurance of clinical trials in the stage where an investigational product is targeted as a development candidate, and as rationales for establishment of the design quality and product quality of the investigational product.
- 3.4 Buildings and facilities of manufacturing plants for investigational products naturally vary greatly with development such as the manufacturing scales of investigational products. However, data on

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

#### 4. Definitions

- 4.1 The term “test product” used in the Standards refers to a test product specified under Article 2, Paragraph 5 of the GCP Ordinance.
- 4.2 The term “investigational product” used in the Standards refers to an investigational product specified under Article 2, Paragraph 7 of the GCP Ordinance.
- 4.3 The term “investigational product item” used in the Standards refers to an item of investigational product used in clinical trials that are conducted for a single approval application.
- 4.4 The term “labeling and packaging materials” used in the Standards refers to containers and wrappers of an investigational product and labels pasted on the containers and wrappers.
- 4.5 The term “lot” used in the Standards refers to a batch of investigational product manufactured so as to have a uniform quality in a series of manufacturing processes in a unit of manufacturing period (including material manufactured in the manufacturing process which must undergo further manufacture before the formulation of an investigational product; the same under Sections 9.1.5, 10.1.1, 10.1.7 and 10.1.8) and raw materials.
- 4.6 The term “control unit” used in the Standards refers to a batch of labeling and packaging materials confirmed to have a uniform quality.
- 4.7 The term “validation” used in the Standards refers to validating and documenting that anticipated results yield from the buildings and facilities of the manufacturing plant to produce investigational products (hereinafter referred to as the “manufacturing plants for investigational products”), the operating procedures, manufacturing processes and other methods of manufacturing control and quality control of investigational products (hereinafter referred to as the “manufacturing procedures”). In general, validation is performed when manufacturing procedures and test methods are established, and repetition taking account of reproducibility is necessary.
- 4.8 The term “verification” used in the Standards refers to confirming that anticipated quality is obtained from the concerned investigational product based on the operating procedures, plans, records, reports and other relevant documents. In general, verification is performed for confirming the evaluation of the validity and appropriateness of limited conditions and lots.
- 4.9 The term “qualification” used in the Standards refers to reviewing and confirming that buildings and facilities (e.g., facilities, equipment, devices and utilities) are appropriate as mentioned in plans, specifications and design, and documenting such confirmation.

## Chapter 2 Manufacturing Control and Quality Control of Investigational Products

### 5. Manufacturing Department and Quality Department of the Investigational Product

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

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

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

### 6. Control of Investigational Product Release

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

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

### 7. Documents on the Investigational Product

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

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

### 8. Operating Procedures

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

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

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

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

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

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

8.4.2 Procedure for validation and verification

8.4.3 Procedure for change control

8.4.4 Procedure for deviation control

8.4.5 Procedure for processing quality information and quality defect

8.4.6 Procedure for recall handling

8.4.7 Procedure for self-inspection

8.4.8 Procedure for education and training

8.4.9 Procedure for document and record control

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

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

## 9. Manufacturing Control of Investigational Products

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 12. Validation and Verification

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

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

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

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

## 13. Change Control

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

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

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

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

## 14. Deviation Control

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

14.1.1 To record the details of deviations.

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

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

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

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

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

## 15. Processing Quality Information and Quality Defect

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

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

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

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

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

## 16. Recall Handling

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

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

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

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



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

#### 17. Self-inspection

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

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

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

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

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

#### 18. Education and Training

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

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

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

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

#### 19. Document and Record Control

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

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

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

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

## 20. Contract Manufacture

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

20.1.1 Scope of the entrusted process.

20.1.2 Technical conditions of the contract manufacture.

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

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

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

20.1.6 The methods of quality control during transportation and delivery.

20.1.7 Retention of documents and records.

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

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

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

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

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

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

20.6.1 Confirm the matters specified in Sections 20.1.3 and 20.1.5.

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

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

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

## 治験薬GMPに関するQ&A (案)

### 第1 総則

#### 1. 目的

(質問1)「治験薬の品質を保証することで、不良な治験薬から被験者を保護すること」とあるが、具体的にはどのようなことが考えられるか。

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

(質問2)「一貫性」とあるが、具体的にはどのような意味なのか。

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

(質問3)「同等性」とあるが、具体的にはどのような意味なのか。

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

#### 2. 適用範囲

(質問4) 治験依頼者とはどのような者をいうのか。

GCP省令第2条第16項に規定する「治験の依頼をした者」をいう。

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

(質問5) 医薬品製造業の許可施設で治験薬を製造してもよいか。

差し支えない。

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

(質問6) 治験原薬についての取り扱い如何。

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

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

差し支えない。ただし、それぞれの製造施設が治験薬GMPの対象となる。

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

適用対象である。医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 28 号。以下「GCP 省令」という。）第 2 条において「治験薬」とは、被験薬及び対照薬（治験に係るものに限る。）をいう。」とされており、また「対照薬」とは、治験又は製造販売後臨床試験において被験薬と比較する目的で用いられる医薬品又は薬物その他の物質をいう。」とされている。

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

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

### 3. 基本的考え方

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4. 定義

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

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

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

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

#### 5. 治験薬製造部門及び治験薬品質部門

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6. 治験薬の出荷の管理

（質問 21）出荷の可否を決定する者について、資格要件は必要か。

特別な資格要件は必要は求めているが、治験薬製造の全般にわたり精通している必要があることから、治験及び治験薬の製造管理及び品質管理について十分な教育訓練を受け、知識経験を有する者であること。例えば、薬剤師、又は旧制大学、旧専門学校、大学若しくは学校教育法に基づく専門学校において薬学、医学、歯学、獣医学、農学、理学若しくは工学に関する専門の課程を修了した者などが挙げられるが、必ずしもこれらが必要要件ということではなく、また当該要件に限定されるものでもない。

## 7. 治験薬に関する文書

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

また、「治験薬製品標準書」という名称で今後も設定しておいてよいか。

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

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

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

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

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

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

(質問 2 5) 対照薬については、治験薬に関する文書に何を記載すべきか。

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

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

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

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

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



(質問 28) 治験薬に関する文書に「治験の概要」を記載する必要があるか。

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

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

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

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

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

## 8. 手順書等

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

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

## 9. 治験薬の製造管理

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

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

## 10. 治験薬の品質管理

(質問 33) 10.1.1において、原料及び治験薬についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うこととされているが、局方等の公定書に定められた原料及び資材の受入れ試験については、「外観検査及び製造業者の検査成績書の確認」のみでよいか。

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

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

(質問34) 10.1.5 に示された製造工程の全部又は一部を他の者に委託する場合には、「当該治験薬受託製造者の治験薬製造施設の製造管理及び品質管理が適切に行われていることを確認すること。」とされているが、この確認は立入りにより行わなければならないのか。

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

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

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

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

自らの責任において、実地又は記録や文書等により確認すること。

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

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

(質問38) 10.1.8 に規定する参考品の保存について、保存条件等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ることであり。

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

差し支えない。

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

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

(質問 4 1) 10.1.11 において「他の試験検査設備又は試験検査機関（以下「外部試験検査機関等」という。）を利用して実施する」とは、自社の職員に、外部試験検査機関等を利用させ試験検査を行わせることを指すのか。

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

#### 1 2. バリデーション及びベリフィケーション

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

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

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

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

#### 1 3. 変更の管理

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

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

#### 1 4. 逸脱の管理

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

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

#### 16. 回収処理

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

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

#### 17. 自己点検

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

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

(質問48) 治験薬の自己点検としては、どのようなことを行えばよいか。

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

#### 18. 教育訓練

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

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

#### 19. 文書及び記録の管理

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