

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)の改正に関する意見募集の結果について

平成20年9月2日
厚生労働省医薬食品局
監視指導・麻薬対策課

「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)」については、平成19年12月28日～平成20年1月28日まで御意見の募集を行いました。

その結果、本件に関して81通の御意見等をいただきました。お寄せいただいた御意見とそれらに対する当省の考え方について、別添のとおり取りまとめましたので、御報告いたします。

皆様の御協力に感謝申し上げますとともに、今後とも厚生労働行政の推進に御協力いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

なお、「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)」につきましては、意見募集の結果等を受けて修正し、厚生労働省医薬食品局長通知として平成20年7月9日に通知したことを申し添えます。

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)
に対する意見募集結果について

【全般について】

(意見1)

品質管理部門と品質保証部門を分けていないことや、治験依頼者の役割が多いことから、製造部門と品質部門を分けて牽制させる機能が不明確になっているのではないかと。

(回答)

今回の改訂においては、「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年厚生労働省令第179号。以下「GMP省令」という。)やICH原薬GMPのガイドラインとの整合を図る観点より、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、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の設置規定に代えて、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ものであり、ご指摘の必要な牽制機能も求めているものです。

(意見2)

治験薬GMP案において、

- ① 「治験依頼者が行う業務」
 - ② 「治験依頼者が、治験薬品質部門のあらかじめ指定したものにさせる業務」
 - ③ 「治験依頼者が、あらかじめ指定したものにさせる業務」
- があるが、これらの違いは何か。

(回答)

①は治験依頼者自らが行うべき事項、②は治験依頼者が、品質部門の然るべき者をあらかじめ指定し行わせるべき事項、③は業務の内容に応じて治験依頼者が、業務の内容を熟知した職員の中から然るべき者をあらかじめ指定し行わせるべき事項について、それぞれを区別して示したものです。

(意見3)

「治験の段階に応じた治験薬の品質保証」とは、例えばどのような場合にどのように判断すべきか。また、その判断基準について規制当局と毎回治験相談を行うべきか。

(回答)

一義的には治験薬を開発する企業において適宜開発の状況に応じて適切に判断されるべきものと考えます。なお、必要に応じて(独)医薬品医療機器総合機構の相談制度をご活用ください。

(意見4)

品質システムにおける経営者の関与を明記してはどうか。

(回答)

品質システムにおける経営者の関与については、ICH Q10に係る国際的動向等を踏まえつつ、今後、必要に応じて検討してまいります。

(意見5)

本基準の要件は、ICHにおける原薬に係る要件や海外の基準の要件と比較して過重ではないか。また、海外で確立した基準を満たした場合、本基準の適合性確認の観点からはどのように有効か。

(回答)

基本的に本基準は海外の基準と比較して過重なものとは考えておりません。なお、別途、海外の基準への適合状況について、海外規制当局の査察結果等の情報が得られている場合には、当該海外基準の内容を踏まえた上で、当該情報も参考にしながら、本基準への適合状況を適切に確認していただくことで差し支えありません。

(意見6)

本基準を英訳することを強く要望する。

(回答)

ご意見ありがとうございました。今後の参考とさせていただきます。

【基準について】

第1 総則

1. 目的

(意見7) 1について

本基準はその目的から「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。)ではなくGMP省令下におくべき。

(回答)

本基準の法令的な位置付けは、「1. 目的」に記載したとおり、GCP省令の規定を踏まえたものです。なお、今回の改訂においては、GMP省令の規定との整合化も図ったところです。

(意見8) 1.1について

「不良な治験薬」について明確にしていきたい。

(回答)

例えば被験者の保護や開発の科学的妥当性の観点から、品質等に問題がある治験薬があげられます。

(意見9) 1.2について

「治験薬のロット内及びロット間の均質性を保証する」とあるが、開発の初期段階と最終段階で製造されたロットの均質性を保証することは困難と考える。

(回答)

ご指摘の記述は、開発の初期段階と最終段階における比較ではなく、開発のそれぞれの段階にお

ける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について述べたものです。

(意見10) 1.3等について

「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…」と記載されているが、「開発候補として絞り込まれた段階」とは具体的には、どの段階のことを指すのか具体的に示していただきたい。

(回答)

個々の事例により「開発候補として絞り込まれた段階」や「治験薬の製造方法及び試験方法が確立した段階」は異なることが考えられることから、一律に示すことは適切ではないと考えます。今回の治験薬GMPの基本的考え方に則り、開発企業におかれては、それぞれの開発計画、開発段階に応じて、適切に対応してください。

(意見11) 1.3について

「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、…保証することで…」とあるが、「当該治験薬と市販後製品の一貫性又は同等性を、…」ではないか。

(回答)

治験薬が開発候補として絞り込まれるのは、通常、開発全体としてかなり初期の段階と想定されるため、その段階で治験薬と市販後製品の「同等性」を担保することは困難だと考えます。

(意見12) 1.3について

同等性を保証するのは、製造方法、試験方法の確立した段階ではなく、有効性、安全性を確認する段階で決めるべきではないか。また、安全性と非臨床試験(GLP安全性試験)との関係を記載すべき。

(回答)

開発段階における製造方法や試験方法の確立とは、将来の市販後製品を見据えての作業であり、治験薬と市販後製品との品質の同等性を保証することが、開発段階においての有効性及び安全性を再現し、確保することにつながるものと考えます。

2. 適用範囲

(意見13) 2.3について

【】内を削除した上で、下線部を追加されたい。

本基準は、GCP省令第17条第1項又は第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る。【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。】ただし、市販後製品を対照薬として使用する場合、包装・表示など治験薬に特化した最終の製造工程を除き、治験薬の製造工程の一部にはGMP省令を適用してもよい。

(回答)

【】内の記載は、治験薬が承認される、承認されない、承認されているにかかわらず、本基準が治

験に用いる治験薬の製造について適用されることを示したものです。なお、後段の下線部については、治験薬の品質確保に支障を生じることがない場合には、差し支えないと考えます。

(意見14) 2.4について

「自ら治験を実施する者」を「治験薬提供者」とすべきではないか。

(回答)

GCP省令の規定に基づき、「自ら治験を実施する者」と読み替えるのが適切と考えます。

3. 基本的考え方

(意見15) 3について

開発に伴う段階的な状況やリスクを考慮して柔軟な運用をすることは、治験薬の取り扱いにとって非常に有意義な内容であると思う。是非このような概念がより広く浸透することを切望する。

(回答)

ご意見ありがとうございました。本基準の周知等に努めてまいります。

(意見16) 3.1について

下線部を追加すべき。

「開発に伴う段階的な状況やリスクを考慮し、科学的な見地から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。」

(回答)

科学的な見地から適切に判断することは重要ですが、法令上必要な要件等、他の観点も考慮する必要があると考え、このような記述としています。

(意見17) 3.3について

開発段階では「変更」は研究開発活動そのものであり、全ての変更を管理する必要はないと考えられる。従って、本条における変更規定は開発段階ではなく、治験薬の製造管理及び品質管理に限定して定めるべきものである。

(回答)

本項目は、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り、開発段階における全ての変更を管理することが必要であると考えます。

(意見18) 3.4について

構造設備の水準がわかりづらいため、具体的に示していただきたい。

(回答)

3.4 に示したとおり、治験薬の製造施設の構造設備については、開発段階に応じたより適切な管理が求められることから、個々の事例により一般化して具体的事例を示すことは適切ではないと考えます。

4. 定義

(意見19) 4.3 について

4.2 で「治験薬」が定義されている上に「治験薬の品目」を定義した意図は何か。

(回答)

4.3 に示したとおり「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であり、例えば 5mg 錠、10mg 錠を開発した場合、例えば「5mg 錠と 5mg 錠のプラセボ」は一つの治験薬の品目ですが、10mg 錠はこれとは別の治験薬の品目となります。

(意見20) 4.5 について

「以下、9.1.5、10.1.1、10.1.7 及び 10.1.8 において同じ。」の文章は不要と考える。

(回答)

ご指摘を踏まえ、該当箇所を削除いたしました。

(意見21) 4.7 について

構造設備がバリデーションとクオリフィケーション両方の対象となるなど表現が不明確。また、「製造方法や試験方法が確立し」という文言では、プロセスバリデーションの実施が必須であると誤読されかねない。さらに、試験方法においても、繰り返し利用しない試験方法はバリデーションが必要ないと誤って読み取れる。

(回答)

治験薬の品質確保の観点から、さまざまな事例に対応可能とするために原案の文章とさせていただきます。なお、3.、4.7、4.9、9.1.8 及び 10.1.9 に示したように、バリデーションとクオリフィケーションの両方を同時期に求めるものではなく、開発に伴う段階的な状況やリスクを考慮して、バリデーション又はクオリフィケーションのいずれかを適切に実施し、柔軟な運用を図っていただくことが、今回の改正の趣旨です。

(意見22) 4.8 について

「限定された状況」とは、どのようなものか。例えば、特定ロットを製造したときの、製造条件と理解してよいか。

(回答)

治験薬の製造については、製造条件等についても未確立な状態であり、必ずしも恒常性が求められるものではありません。必要量も限られており、ある一定の期間、ある一定の状態であることを確認し、結果として当該治験薬の品質が保証できればよいことから、「限定された」という表現とさせていただきます。例えば、1回限りの製造を行う場合や、繰り返し使用の可能性がほとんどない共用設備の洗浄時の残留性の確認などを想定しています。

(意見23) 4.8 について

バリフィケーションについても文書化すべき。また、バリフィケーションでは、「製造工程の監視測定の強化」が最大のポイントであるので、確認する対象として「製造工程の監視測定の強化」を付け加えるべき。

(回答)

ご指摘を踏まえ、ベリフィケーションについても、文書とする旨追記いたしました。なお、ベリフィケーションにおいては、当該ロットが品質上問題のないことを確認することを目的としているため、製造工程の監視測定は重要な事項の一つになりますが、4.8 の「ベリフィケーション」の定義については、原案のとおりとさせていただきます。

(意見24) 4について

「品質管理」、「品質保証」及び「治験依頼者」の定義を含めていただきたい。

(回答)

品質管理及び品質保証の考え方については、「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)を参照ください。

治験依頼者の定義は、GCP 省令を参照ください。

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

(意見25) 5について

治験薬品質管理者を廃することで、医薬品GMPと比較すると、治験依頼者の責任の具体化、治験の全期間にわたる治験薬の品質保証、製造管理者の役割の観点から問題があるのではないかと懸念されています。

(回答)

今回の改訂においては、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、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の設置規定に代えて、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ものであり、GMP省令との整合を図っております。

(意見26) 5.1 について

品質部門責務のうち「品質保証業務+品質管理業務」は個々の製造施設ではなく、むしろそれらを統括する全社的な機能として位置づける方がより適切と考えられる。また、試験検査業務は治験薬製造施設ごとにおくべきである。

(回答)

原則として、治験薬製造施設ごとに治験薬GMP体制を構築する必要がありますが、例えば、同一法人で、治験薬製造部門と治験薬品質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、その限りではないと考えます。

(意見27) 5.1 について

全面委託を行った場合、意味が不明確になるので必要な部門について明確にすべき。

(回答)

全面委託を行った場合、治験薬製造部門や治験薬品質部門のうちの品質管理業務(試験検査業務)に係る部門を設置する必要はありませんが、当該治験薬が治験薬受託製造業者により適切に製

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ため、当該治験薬の出荷判定に係る治験薬品質部門(品質保証業務に係る部門)を設置して適切な管理運営を行う必要があると考えます。ご指摘を踏まえ「必要な機能を備えた部門」に変更いたしました。

(意見28) 5.2について

製品の出荷の責任を負う品質部門は製造部門から独立しているが、組織構造には柔軟性があると解釈してよいか。

(回答)

各部門の責務が明確になっており、各責任者が異なる等、両部門の機能が十分に発揮できる組織構造であれば、差し支えないと考えます。

6. 治験薬の出荷の管理

(意見29) 6.1について

「治験薬の品目ごと」はロットごとの意味か。

(回答)

ロットごとの意味ではありません。「治験薬の品目」については 4.3 において、「ロット」については 4.5 において定義しております。なお、「治験薬の品目」については、意見19への回答を参照ください。

(意見30) 6.1について

「あらかじめ指定した者」は治験薬ごとに複数おいてもよいか。また、自社で規定した上で「治験薬品質管理者」という名称を用いてよいか。

(回答)

差し支えありませんが、それぞれの者の業務の責任、権限等の体制をあらかじめ規定しておいてください。なお、自社で規定した「治験薬品質管理者」と平成9年通知で規定したものと、定義が異なることに留意してください。

(意見31) 6.1について

「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」に出荷の可否の決定をさせなくとも治験薬品質部門にさせればよいのではないか。

(回答)

治験薬の特殊性、出荷管理の重要性にかんがみ、当該治験薬の出荷の可否を適切に管理できる者をあらかじめ指定するため、このような規定としたものです。

7. 治験薬に関する文書

(意見32) 7.1について

治験薬に関する文書において「治験薬の品目ごとに」とされているが、一つの治験に使用される治験薬の品目では用量違い以外は共通の内容が多く、一つにまとめて作成しても差し支えないか。

(回答)

差し支えありません。

(意見33) 7.1 他について

「その他必要な事項」とは何かを明確にするか、削除されたい。

(回答)

個々の事例により「必要な事項」が異なることが考えられることから、一般化して具体的事例を示すことは適切ではないと考えますが、例えば、標準的仕込量及びその根拠、中間製品及び製品の保管条件、設定した用法及び容量、期待する薬効、使用上の注意、取扱い上の注意、治験薬の混同又は交叉汚染防止に係る措置、トレーサビリティの確保に関することなどが考えられます。

8. 手順書等

(意見34) 8.1 について

治験薬衛生管理の手順に関する文書を作成するのは、治験依頼者ではなく、製造所ではないか。

(回答)

治験依頼者が、当該文書の内容等が適切かどうかを確認し、認識していることが重要だと考えております。なお、製造所の既存の文書の活用などを行うことでも差し支えありません。

(意見35) 8.1～8.4 について

「治験薬品質部門の承認を受けるとともに」の記載がないが、治験薬品質部門の承認を必須としていないものと理解してよいか。

(回答)

ご指摘の手順書等は、本基準においては、必ずしも治験薬品質部門の承認を求めるものではありません。なお、個々の手順書の承認手続きについては、当該手順書の内容、治験薬の品質への影響等を踏まえ、必要な関係部署の承認を得る等、適切に対応してください。

(意見36) 8.5について

治験薬製造を外部機関へ委託し、短期に1回のみ治験薬製造を実施する場合など、手順書等は治験薬の製造が終了した時点で製造施設より回収又は廃棄などを行ってもよいか。

(回答)

手順書等は、当該治験薬製造施設における品質管理及び製造管理で必要とされる期間については、8.5の規定に基づき治験薬製造施設に備え付ける必要があります。また、文書及び記録の保管に係る業務については、20.1.7の規定に基づき治験依頼者と治験薬受託製造者との間で取り決める事項となります。ご意見の事例のような場合についても、上記の点を踏まえながら、手順書等の製造施設からの回収、保管について、治験依頼者と治験薬受託製造者との間で取決めを適切に行ってください。なお、19.の文書及び記録の管理の規定に基づき、治験依頼者は回収した文書及び記録を適切に保管

し、廃棄はしないでください。

9. 治験薬の製造管理

(意見37) 9.1 及び 10.1 について

治験依頼者の指示で管理を行う記載になっているが、具体的には治験依頼者からの依頼の下に製造及び品質の各々の責任者(旧規定における治験薬製造管理及び品質管理責任者)が管理業務を行い、その結果をもって出荷承認者が出荷判定を行うと考えてよいか。

(回答)

差し支えありませんが、出荷承認者は治験薬品質部門に属している者であり、治験薬品質部門は治験薬製造部門から独立していることが必要です。したがって、当該出荷承認者とご意見にある治験薬製造管理責任者及び治験薬品質管理責任者との関係は、平成9年通知におけるものと定義が異なることに留意してください。

(意見38) 9.1.8 及び 10.1.9 について

「バリデーション又はクオリフィケーションを」と記載されているが、構造設備又は設備及び器具において、クオリフィケーションとは別にバリデーションを行うのはどのような場合か。

(回答)

開発段階においては、多種多様な設備や器具を用いることが想定され、その使用目的や状況により、クオリフィケーションにとどまらず、プロセスと連動させたバリデーションが必要な場合も考えられることから、このような記述としています。

(意見39) 9.2 について

交叉汚染の防止は治験薬に限定されるわけではないと考えるが、「治験薬に特有の必要事項に係る措置」とは具体的にどのようなことを指すのか。

また、交差汚染の防止は、薬理作用の知見が得られているか否かに関わらず必要だと考えるので、「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、」は削除すべき。

(回答)

治験薬については、開発の段階によっては薬理作用や毒性の知見が十分に得られていないことを勘案して、交叉汚染の防止等の措置を行ってほしいという趣旨です。

10. 治験薬の品質管理

(意見40) 10について

品質規格の承認について記述が必要ではないか。

(回答)

7.1に治験薬に関する文書の構成要素の一つとして「規格及び試験方法」を規定しており、治験薬に

関する文書として治験薬品質部門が承認することになることから、その前段階にある品質規格についても、結果的には治験薬品質部門が承認するものと考えています。

(意見41) 10.1.2について

市販製剤(対照薬)については、有効期限内であれば品質が保証されているのは当然であり、受入試験として有効期限の確認のみで十分であることを確認したい。

(回答)

市販製剤(対照薬)であっても、市販の包装のまま使用するとは考えがたく、包装等を変更すれば、その安定性が変化すると考えます。包装変更に伴った場合の有効期限の根拠は必要であり、それに伴う規格及び試験方法を設定して対応することが必要と考えます。個々の事例に応じて、適切な規格及び試験方法を設定して対応してください。

(意見42) 10.1.5について

10.1.5 は、製造施設ごとに置かれた治験薬品質部門の業務にはそぐわず、治験依頼者又は「治験依頼者の治験薬品質部門」の業務と思われれます。

(回答)

委託製造や外部試験検査を利用する場合には、治験薬GMPの観点のみならず、技術的な観点での確認が必要であり、自社で製造や試験検査を行った場合との比較等も含め、当該治験薬の品質について最も適切な判断ができるのは、製造施設の者と考えます。なお、10.1.5における確認は、立入りのみならず、受託者の治験薬品質部門から必要な記録等を入手して確認することなども含まれます。また、確認の結果についての責任は治験依頼者が負うものとしています。

(意見43) 10.1.6について

「あらかじめ指定された者」の役割を明確にしてほしい。

(回答)

10.1.6 に示したとおり、治験薬の製造施設からの出荷の可否を決定することです。

(意見44) 10.1.7について

臨床試験期間中の治験薬の品質保証は、例えば、同一処方製剤において治験期間以上の安定性を保証するデータが既にある等、治験薬品質管理部門が治験薬ロットの品質を保証する合理的な根拠があれば、必ずしも全ロットで試験を行わなくとも可能であると考えられるが、「ロットごと」の記載があると、全ロットについて試験が必須であるようにも読めるため、「ロットごと」には、当該ロット全てを試験することを意味しないことを確認したい。

(回答)

ロットごとの品質が臨床試験の終了まで合理的な根拠に基づき十分に保証される限りにおいては、必ずしも全ロットにおいて臨床試験終了までの安定性について試験実施が必要であるということではありません。なお、全ロットで試験を行わない場合には、治験薬ロットの品質を保証する合理的な根拠について7.1に規定する治験薬に関する文書等において文書化し、保管してください。

(意見45) 10.1.7について

治験薬の品質を保証する期間は、「臨床試験で投与が終了するまで」が妥当と思われる。また、「再現性等、十分な検討」は、安定性が極めて悪い治験薬で再現性を見る検討は困難であるので削除された。

(回答)

再現性については治験薬の安定性が悪くても実行可能だと考えます。なお、ご指摘を踏まえ「臨床試験で投与が終了するまで」と変更いたしました。

(意見46) 10.1.7 について

「品質を保証する」とは、安定性等から設定した有効期限をもって保証することを指しているのか。治験薬の割付け作業時の品質保証を行うのであれば、何をもって保証し、どのように行うのか。また、この「品質を保証する」には、治験薬として出荷可否判定後に治験実施施設に出荷された後(例えば、治験実施施設での保管等)は対象として含んでいないことを確認したい。

(回答)

「品質を保証する」とは、安定性の観点から品質劣化等を生じないようにすることを目的としていますが、治験薬の割付け作業時の品質保証とは、GCP省令における治験の信頼性を確保する上での品質保証の意味と考えられ、10.1.7における品質保証とは趣旨が異なります。

また、治験薬として出荷可否判定後に治験実施施設に出荷された後は、GCP省令等に基づき、治験依頼者として、治験実施施設での治験薬の取扱いと保証という観点や治験データの信頼性の確保という観点から、品質の保証が求められることになると考えます。

(意見47) 10.1.7 について

品質を保証する対象期間が、GCP省令の規定と異なるのではないか。

(回答)

同義であると考えております。なお、意見45に対する回答も参照ください。

(意見48) 10.1.8 について

治験終了から3年間参考品を保管するという要件はEUと比較して長い。

(回答)

治験の信頼性確保、被験者の保護等の観点から、GCP省令に規定される文書及び記録の保管を考慮し、原案のとおりとさせていただきます。

(意見49) 10.1.8 について

一律的に「必要量の2倍以上の量」と数値用件化することはやめてほしい。また、US GMPでは無菌試験とパイロジェン試験を除いていますが、日本では除外して考えることは認められないのか。

(回答)

治験薬の品質を検証するために再度試験を行う必要があった際に必要な量として2倍という目安を示したものです。なお、本項のただし書きにあるように、全ての治験において必要量の2倍以上の量の保管を求めているものではなく、また、所定の試験も状況に応じて変わり得るものと考えます。

(意見50) 10.1.8 について

治験薬の性質上その保存が困難な理由について、理由を文書化して保管する規定を設けてはどうか。

(回答)

ご指摘のような場合には、7.1 及び 8.4.10 を踏まえ、治験薬の性質上その保存が困難な理由及びその他参考品の保管に係る事項をあらかじめ文書化し、保管するものと考えます。

(意見51) 10.1.8 について

「比較評価試験」とは、具体的に何を指しているのか。

(回答)

試験方法の変更や製造方法の変更等の際に、比較評価するために必要な試験であり、個別事例によってさまざまであると考えます。

(意見52) 10.1.11 について

外部試験検査機関等を利用する場合に作成する記録のうち、「当該試験検査機関等の選定の理由」が改正案で削除されている。削除した理由は何か。

(回答)

11. が遵守されていれば、個別に当該外部試験検査機関等の選定の理由を求める必要がないとしたものです。

(意見53) 10.1.11.3 について

「当該試験検査機関等を利用する期間」とあるが、これは当該試験検査機関等との「契約期間」を指すのか。それとも当該試験検査機関等を利用して「試験を実施した期間」を指すのか。

(回答)

試験を実施するにあたり、外部試験検査機関等を実際に利用した期間となります。

(意見54) 10 について

「開発過程を通じた治験薬の品質の一貫性を保証するため、製品品質の照査を行うこと。」を追加すべき。

(回答)

国際的動向等を踏まえつつ、今後、必要に応じて対応の明確化を検討してまいります。

11. 外部試験検査機関等の利用

(意見55) 11.1 について

取決めの内容を文書で保管する旨追記してはどうか。

(回答)

8.3 又は 8.4.10 に基づき、取決めの内容を文書化して保管してください。

12. バリデーション及びベリフィケーション

(意見56) 12.1.1について

バリデーション及びベリフィケーションについては記録を作成してはどうか。

(回答)

4.7 及び 4.8 に示すとおり、文書とすることとされています。

(意見57) 12.1.2について

バリデーション又はベリフィケーションの全ての結果を、文書により治験薬品質部門に対して報告することは必要ない。

(回答)

治験薬の品質確保の観点から、バリデーション及びベリフィケーションの結果については適切な形で治験薬品質部門に対して文書により報告してください。なお、3.2 に規定されているように、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が必要です。

13. 変更の管理

(意見58) 13.1.1について

本要件は、最終製品を製造するには定期的に変更が行われる初期開発段階での臨床試験化合物に対して不適切である。

(回答)

治験薬GMPの基本的考え方に則り、品質確保という観点から、初期開発段階での臨床試験化合物に対しても変更管理は必要となります。開発企業におかれては、それぞれの開発段階に応じて、必要な対応について考慮した上で、適切に対応してください。また、開発過程での変更管理が将来の承認申請における設計品質の確立の根拠となることをご留意ください。

(意見59) 13.1.3について

「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。」は3.2に移行させる。

(回答)

3.2は、「被験者の保護及び臨床試験の信頼性の確保」のための「治験薬の製造管理及び品質管理に係る全ての記録」についての後日の確認(トレーサビリティ)を述べています。それに対し、13.1.3は、開発過程における変更と将来の市販製品との関連性という観点でのトレーサビリティを述べており、3.2と趣旨が異なります。なお、個別の変更についてのトレーサビリティを確保できれば、最終的に一貫性・同等性は担保されると考えます。

14. 逸脱の管理

(意見60) 14.1 について

品質管理における逸脱も規定すべき。

(回答)

本基準には、品質管理における逸脱も含まれています。14.1 にあるように、逸脱とは製造手順等からの逸脱を含み、また、製造手順等とは、4.7 のバリデーションの定義中に「治験薬製造施設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」とされています。なお、この定義と解釈は、GMP省令における逸脱の管理と同義です。

(意見61) 14.1.1 について

「製造手順書等からの逸脱」について、規格内異常値(out of trend)や期待値からの外れ(out of expectation)は逸脱の管理に含まれるものであるか。

(回答)

規格内異常値は含まれません。期待値からの外れについては、当該期待値を管理値として設定しているのであれば含まれると考えます。

(意見62) 14.1.2 について

重大な逸脱とはなにか。

(回答)

一義的には、品質に大きな影響を及ぼす事項といえますが、単に品質に対する影響のみならず、規制の観点からの逸脱もあることから、事前に開発企業として逸脱に関する基準を作成し、それにかんがみ対応をしてください。

(意見63) 14.1.2.1 について

CAPA の概念を明記すべき。

(回答)

国際的動向等を踏まえつつ、今後、必要に応じて対応の明確化を検討してまいります。

15. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

(意見64) 15.1 について

「治験薬に係る品質等に関する情報」とは、治験薬の品質不良以外にどのような品質に関する情報が想定されるか。

(回答)

基本的には、GMP省令における考え方と同じです。例えば、臨床施設、原料供給業者、製造委託先、外部試験検査機関などから入手した品質に係る情報、場合によっては品質の相関が懸念される有効性や安全性の情報も含まれると考えます。

(意見65) 15.1 について

当該品質情報に係る事項の原因究明とともに、当該治験薬製造施設を使用した他の品目への影響の評価が必要な場合があると考えますが、15.1.2 に以下の文章を追記してはどうか。

「また、必要な場合には、当該治験薬製造施設を使用した他の品目への影響を評価し、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。」

(回答)

15.、16. に基づき、実施すべき事項であると考えます。

(意見66) 15.1.1 について

「所要の処置を講じること」に CAPA の概念を明記すべき。

(回答)

国際的動向等を踏まえつつ、今後、必要に応じて対応の明確化を検討してまいります。

17. 自己点検

(意見67) 17.1.2 について

「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」となっているが、治験薬品質部門の自己点検結果を、どこに報告すればよいのか。

(回答)

治験薬品質部門に報告してください。なお、治験薬品質部門は、GMP省令における「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ありません。

19. 文書及び記録の管理

(意見68) 19について

生物由来医薬品等に係る製品に関する製造及び品質に関する記録は、GMP省令に合わせて、相応の保存期間を設定しなくてもよいのか。

(回答)

19.1.3 は最低保管すべき期間を示したものです。生物由来製品であることが見込まれる薬物については、生物由来製品に係る薬事法の規定を踏まえ、適切な期間保管していただければよいものと考えます。(「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行について〔薬事法〕」(平成15年5月15日医薬発第0515017号)を参照ください。)

(意見69) 19.1 について

「あらかじめ指定した者」自身が文書の承認を行うように読み取れるため、文言の修正を望む。

(回答)

ご指摘を踏まえ「手順書等に基づき、治験薬品質部門の承認を受けるとともに、配布、保管等を行う

こと。」に変更いたしました。

(意見70) 19.1.3について

治験完了から3年間文書の記録を保管するという要件はEUと比較して長い。

(回答)

GCP 省令に基づく文書及び記録の保管との整合性を踏まえて3年間としています。

20. 委託製造

(意見71) 20について

海外で製造された治験薬を用いて日本国内で治験を実施する場合、海外の治験薬製造施設は治験薬受託製造者となるのか。

(回答)

海外の治験薬製造施設も対象に含まれるため、海外で製造された治験薬を用いて日本国内で治験を実施する場合、海外の治験薬製造施設も治験薬受託製造者に含まれます。なお、海外の治験薬製造施設が我が国の治験薬GMPに準拠しているかどうかは、自らの責任において、実地又は記録や文書等により確認してください。

(意見72) 20について

委託製造が、現行薬事法に基づく製造販売業者(=治験依頼者)と製造業者(=治験薬受託製造者)のような関係を想定しているのか、治験依頼者の治験薬品質管理者が出荷の可否の決定を行うことを前提に、全面委託や再委託を妨げないとする体制を継続しようとしているのか、不明確である。

(回答)

現行薬事法下では、全面委託や再委託を妨げないこととしています。

(意見73) 20.1.6について

運搬及び受け渡し時における品質管理の取決め事項を、手順に関する文書又は手順書に必ず記載しなければならないのか。別冊にまとめて管理してもかまわないか。

(回答)

例えば、取決め事項に関する文書にその索引や整理番号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差し支えないと考えます。

(意見74) 20.1.8について

「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」には、「治験薬受託製造者が治験薬の品質に影響及ぼすと判断した変更や逸脱を治験依頼者に適切に連絡すること」が含まれると考えて差し支えないか。

(回答)

差し支えありません。

(意見75) 20.1について

取決め事項として、治験薬受託製造業者の治験薬製造施設において、当該委託製造に関する変更又は逸脱が生じた場合の治験依頼者への連絡の方法を追加してはどうか。

(回答)

ご意見の内容は、20.1.5の規定及び20.1.8の規定に含まれるものと考えます。

(意見76) 20.2について

10.1.8及び19.1.3に規定された記録又は参考品の保管業務が治験薬受託製造者の業務から除かれてしまっているが、治験薬受託製造者も行えるものとしておく方がよいのではないか。

(回答)

10.1.8及び19.1.3に規定された記録又は参考品の保管に係る業務は、本質的には治験依頼者が行うものと考えますが、取決め等に基づき治験薬受託製造者が行っても差し支えないと考えます。

(意見77) 20.2について

ポジトロン放出核種放射性標識体を治験実施機関に委託して製造する場合においても、この基準の2～19が適用されるのか。特に、5.で規定している治験薬製造部門及び治験薬品質部門の二部門の設置は必須なのか。例えば、治験薬製造部門の要員が、同じ会社内の場所が異なる研究施設で被験物質を合成するような場合、組織を二つの施設ごとに置くのではなく、同一の治験薬GMP体制での運用は可能となるのか。

(回答)

半減期の極めて短いポジトロン放出核種放射性標識体を治験実施機関に委託して製造する場合も、可能な限り、本基準の2～19を適用することとなります。なお、部門の形態については、その特殊性を考慮して柔軟に運用して差し支えないと考えます。

21. 治験薬の製造施設の構造設備

(意見78) 21.3について

21.1だけでなく、21.2についても追記すべき。

(回答)

ご指摘を踏まえ、該当箇所を修正いたしました。

(意見79) 21.3について

開発段階の特殊な状況下で使用する構造設備・機器についてクオリフィケーションを実施する場合、設計時適格性評価(DQ)、設備据付時適格性評価(IQ)、運転時適格性評価(OQ)、性能適格性評価(PQ)のすべてを実施するのではなく、OQ、PQのみでもよいか。

(回答)

今回の改正の趣旨に則り、治験薬を開発する企業において、個々の事例に応じて、適切に判断して実施していただければよいものと考えます。

【その他】

(意見80)

共同開発において、一方の会社が治験薬を製造(輸入)する場合、その製造した会社から、他方の会社の供給分も直接出荷することは差し支えないか。

(回答)

共同開発において、治験薬を製造(輸出)した会社が他方の会社に対しても適切な情報を与え、出荷及び入荷を含め、治験薬が適切に管理されていれば差し支えありません。

(意見81)

今回の改正案において、「治験薬品質管理者」、「治験薬品質管理責任者」及び「治験薬製造管理責任者」の名称が廃止されている。しかし、各管理部門の責任者の名称として、治験薬品質部門の責任者＝治験薬品質管理責任者、治験薬製造部門の責任者＝治験薬製造管理責任者、治験薬の製造施設から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＝治験薬品質管理者を定義して用いることは可能か。

(回答)

差し支えありません。なお、自社で規定した「治験薬品質管理者」等と平成9年通知で規定したものは、定義が異なることに留意してください。特に、ご意見の場合、治験薬品質部門内に、治験薬品質管理責任者と治験薬品質管理者の両者がいることとなりますので、その責務を明確に区別してください。



薬食発第0709002号
平成20年7月9日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長

治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について

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、平成9年3月31日付け薬発第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）について」（以下「旧治験薬GMP通知」という。）及び平成9年5月20日付け薬監第70号厚生省薬務局監視指導課長通知「「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）の運用について」（以下「運用通知」という。）を定め、その適切な運用を図ってきたところである。

今般、早期探索的段階を含め、治験の特性を考慮し、治験の各段階に応じた治験薬の品質保証が可能となるよう、別添のとおり治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）に改め、下記により取り扱うこととしたので、貴管下関係業者に対し周知方御配慮願いたい。

記

1. 本治験薬GMPは、平成20年8月1日以降に届出のあった治験の計画に使用する治験薬であって、同日以降に製造されるものについて適用するものとする。なお、本通知の発出日以降、本治験薬GMPに定めた事項のうち可能なものから順次実施することは差し支えないこと。ただし、平成21

年7月1日までは、従前の例によることができること。

2. 本通知の適用に伴い、旧治験薬GMP通知及び運用通知を廃止すること。

(別添)

治験薬の製造管理、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項の規定に基づき治験依頼者が実施すべき事項及び第26条の3の規定に基づき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、治験薬を製造する施設（以下「治験薬製造施設」という。）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項又は第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治験を実施する場合については、本基準の「治験依頼者」を「自ら治験を実施する者」に、「第24条第3項」を「第26条の10第3項」に読み替えて適用する。

3. 基本的考え方

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

されることから、製品ライフサイクルを見据えた品質マネジメントの一環として活用することが望ましい。

- 3.2 被験者の保護及び臨床試験の信頼性の確保のために、治験薬の製造管理及び品質管理に係る全ての記録について、後日の確認が取れるように保存すること。
- 3.3 治験薬が開発候補として絞り込まれた段階においては、被験者の保護及び臨床試験の信頼性の確保に加えて、治験薬と市販後製品との一貫性・同等性を示す根拠として、また、治験薬の設計品質及び製品品質の確立の根拠として、開発段階における全ての変更を管理し、文書化し、記録として保存すること。
- 3.4 治験薬の製造施設の構造設備については、治験薬の製造スケール等、開発と共に大きく変更されることが必然である一方、開発に伴って製造方法や試験方法等のデータが蓄積されていくことから、開発段階に応じたより適切な管理が求められる。その観点から、治験薬の製造施設の構造設備として、開発段階を考慮しない一律的な要件は不適切であると考えられることから、開発の最終段階に相当する医薬品の製造販売承認の要件及び医薬品の製造業許可の要件として求められる製造所の構造設備を認識した上で、必要な対応を図ること。

4. 定義

- 4.1 この基準で「被験薬」とは、GCP省令第2条第5項に定める被験薬をいう。
- 4.2 この基準で「治験薬」とは、GCP省令第2条第7項に定める治験薬をいう。
- 4.3 この基準で「治験薬の品目」とは、一つの承認申請のために行われる治験に使用される治験薬の品目をいう。
- 4.4 この基準で「資材」とは、治験薬の容器、被包並びに容器及び被包に貼付するラベルをいう。
- 4.5 この基準で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された治験薬（製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって治験薬となるものを含む。）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、治験薬製造施設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、報告書等から確認し、これを文書とすることをいう。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、必要な機能を備えた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毒性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 治験薬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で投与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、治験の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。

10.1.11.1 当該試験検査機関等の名称

10.1.11.2 当該試験検査機関等を利用する試験検査の範囲

10.1.11.3 当該試験検査機関等を利用する期間

10.1.12 その他必要な業務

1 1. 外部試験検査機関等の利用

11.1 治験依頼者は、外部試験検査機関等を利用する場合には、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者が、外部試験検査機関等で試験検査が適切に実施されることを確認できるよう、当該外部試験検査機関等との間で、次に掲げる事項を取り決めておかなければならない。

11.1.1 外部試験検査機関等を利用する試験検査の範囲

11.1.2 外部試験検査機関等を利用する試験検査に関する技術的条件

11.1.3 外部試験検査機関等で適正に試験検査が実施されていることの治験依頼者による適切な確認

11.1.4 検体の運搬及び受渡し時における信頼性確保の方法

11.1.5 その他、外部試験検査機関等での試験検査の信頼性を確保するために必要な事項

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

1 2. バリデーション及びベリフィケーション

12.1 治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次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の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。

1 6. 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、次に掲げる業務を行わせなければならない。

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

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

18.1.3 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

19. 文書及び記録の管理

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

19.1.1 文書を作成し、又は改訂する場合には、手順書等に基づき、治験薬品質部門の承認を受けるとともに、配付、保管等を行うこと。

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

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

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 20.1.4 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」と読み替えるものとする。なお、10.1.8 及び 19.1.3
に規定された参考品の保存又は記録の保管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
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。

21. 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、GMP 省令及び「薬局等構造設備規則」（昭和 36
年厚生省令第 2 号）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（平成 15 年法律第 97 号）、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（昭
和 32 年法律第 167 号）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 及

び 21.2 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。