

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究（H15-リスク-16）
分担研究報告書

医薬品の品質管理システムのありかた及び有効的・効率的手法に関する研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

医薬品の品質の確保は、省令GMP基準への適合が義務とされ、品質を確保するために必要な基本要件が示されている。しかし、その内容は包括的な事項にとどまり、具体的な要求事項や品質システムの運用の仔細が定まっていない。このため、医薬品開発、製造、流通、行政規制等を取り巻く技術や状況に相応した品質システムのあり方・手法をまとめ、14年度より、3年計画でグローバルに通用する指針として提供することを目的とした。

昨年行った、品質システムについての検討、及び法制体系と製造実務の両面からGMPについての考察に基づき、医薬品GMPガイダンス案を作成した。適切な品質マネジメント体制のもとでの医薬品生産について、その標準的なあり方を示すことにより、医薬品が品質及び製剤特性の要件に適合することを保証する重要な指針となることが期待される。

技術移転は医薬品の設計品質を製造段階で作り込むために必要な情報・技術を受け渡す行為である。医薬品の研究開発から生産に至るまでに生み出される情報と技術移転に必要な情報とその伝達ルートに対しての考察に基づき、開発品及び既存製品の高品质で安定した製造に必要な技術移転のあり方についていくつかの規定、“技術移転のガイドライン”を提言した。

品質試験業務全般を俯瞰して、品質試験室の業務運営の適切な業務のあり方、業務管理のあり方が如何にあるべきかの検討をもとに、試験室の一般的な管理要件や、規格外れ値・再試験等の取扱い方、市販後安定性の担保のあり方、試験法の検証・規格のあり方などに対する、具体的な指針を整備する具体性をもった試験室管理ガイドライン案を作成した。

医薬品GMPガイダンスおよびそれを補完する技術移転、試験室管理などのガイドラインに示された基本的な考えかた、標準的な手法により、我が国に流通する医薬品に、より高度な品質保証が達成されるものとする。

研究協力者

小山靖人（日本イーライリリー）伊井義則（小野薬品工業）石井勇司（静岡県庁）香川一浩（東京都庁）河村浩史（静岡県庁）紀井良明（メルシャン）栗原陽子（大阪府庁）原芳明（ザルトリウス株式会社）柳原義彦（大阪府庁）齋藤泉（塩野義製薬）池田一史（田辺製薬）今井 昭生（エーザイ）大池 敦夫（藤沢薬品工業）岡田 浩（埼玉県健康福祉部）川上良一（藤沢薬品工業）木村行彦（中外製薬）酒井康行（中外製薬）澤部善之（大阪府公衆衛生研究所）三川正明（ファイザー）村主教行（塩野義製薬）渡辺恵市郎（日揮）只木晋一（埼玉県衛生研究所）生藤正敏（参天製薬）井崎正夫（三菱ウェルファーマ）香取典子（国立医薬品食品衛生研究所）佐川智子（帝人ファーマ）坂本知昭（国立医薬品食品衛生研究所）出口収平（藤沢薬品工業）青柳伸男（国立医薬品食品衛生研究所）奥田晴宏（国立医薬品食品衛生研究所）小嶋茂雄（国立医薬品食品衛生研究所）

A. 研究目的

医薬品の品質の確保は、省令GMP基準への適合が義務とされ、品質を確保するために必要な基本要件が示されている。しかし、その内容は包括的な事項にとどまり、具体的な要求事項や品質システムの運用の仔細が定まっていない。このため、医薬品開発、製造、流通、行政規制等を取り巻く技術や状況に相応した品質システムのあり方・手法をまとめ、14年度より、3年計画でグローバルに通用する指針として提供することを目的とした。

昨年行った、品質システムのあるべき姿についての検討、及び法制体系と製造実務の両面からGMP上の課題についての考察に基づき（参考文献1）医薬品GMPガイダンス案を作成する。適切な品質マネジメント体制のもとでの医薬品生産について、その標準的なあり方を示すことにより、医薬品が品質及び製剤特性の要件に適合することを保証する一助となることを目的とした。

医薬品の研究開発から生産に至るまでに生み出される情報と技術移転に必要な情報とその伝達ルートに対するの考察を昨年度行った。それに基づき、かつ以下の理念に基づいて、開発品及び既存製品の高品質で安定した製造に必要な技術移転のあり方についていくつかの規定、“技術移転のガイドライン”を提言するものである。

- ・ 技術移転とは、医薬品の設計品質を製造段階で作り込むために必要な情報・技術を受け渡す行為である。
- ・ 設計品質を製造品質に落とし込み、安定した高品質を確保するためには技術の適切な移転が重要である。
- ・ 医薬品が人々の生命と健康に大きな影響を及ぼすものであることと、長期間にわたり生産・販売を続ける過程でその原料、組成、製法について様々な変更がなされるものであること念頭においておかなければならない。
- ・ このためには、何時、何処で、誰が誰に、何のために、どのような情報を、どのように伝達すべきかという、技術移転の5W1Hを明ら

かにした上で技術を移転し、かつ当該製品に対する知識・情報を移転側と被移転側で共有しておかなければならない。

- ・ 技術移転とは移転側から被移転側に対して行なわれる一過性の行為ではなく、製品の製造を維持するための双方の情報交換を伴う継続的な行為である。

品質試験業務全般を俯瞰して、品質試験室の業務運営の適切な業務のあり方、業務管理のあり方が如何にあるべきかの検討をもとに、試験室の一般的な管理要件や、規格外れ値・再試験等の取扱い方、市販後安定性の担保のあり方、試験法の検証・規格のあり方などに対する、具体的な指針を整備する具体性をもったガイドライン案を作成することを目的とした。

昨年度のアンケートなどの実体調査を踏まえたくて、現場に即したガイドライン、マニュアル類の整備を進めるために、適切な品質試験業務のあり方、業務管理のあり方について更に掘り下げた検討を行った。

B. 研究方法

医薬品GMPガイダンスの作成にあたっては以下を基本方針とした。

1. 現時点で最善・最適と見なされる医薬品の品質保証のあり方を標準化し、これからのGMPのあるべき姿を具体的に提言しようとするものであること。
2. GMPの包括的なガイダンスとして、GMPに求められる全ての要件を採り入れること。
3. 法的要件であるGMP省令に止まらず、国際的に確立し、あるいは共通認識が形成されつつある管理項目を積極的に評価・検討し採り入れること。例えば「品質マネジメント」、「変更管理」、「技術移転」等である。
4. 国際的な評価にも耐えうるよう、Q7A(参考文献2)、あるいは欧米のGMP等との整合性にも配慮すること。

5. GMPの対象として、改正薬事法との関連で製造販売会社及び製造所（製造業者）の立場があるが、本研究では製造所を主体とする製造所の自立したGMPシステムの構築を目指した。
6. 無菌製剤や生物学的製剤のような、製剤特性に伴う特別な管理事項については、本ガイドランスでは取り上げず、他のガイドラインを参照すること。
7. 具体的な策定作業としては、本ガイドランスはQ7Aに準拠することとし、Q7A各条を製剤GMPの観点より検討して再構築すること。その上で、必要に応じて我が国のGMP省令との整合を図ること。

改正薬事法では製造販売業者と製造所の関係として次の3つのビジネスモデル（ ）が考えられるが、製造所の自立したGMPシステムの構築という観点から、製造所のあり方としての受託製造専門業者の場合を考察の前提とし、必要に応じて 、 、 の順に考察を進めた。

製造所が製造販売業者社内の一部門である場合

製造所が製造販売業者の分社である場合

製造所が製造販売業者と経営上の関係がない受託製造専門業者である場合

技術移転ガイドライン設定に当たっての基本方針は以下のとおりである。

- 1) 開発から製造における一貫性(consistency)の確保
 - ・開発された製品が治験段階で想定された通りの効能・効果を発揮するためには、設計品質を確実に製造品質として再現することが必要。
 - ・開発を担当する移転側は、移転に必要な技術情報を十分に把握し、製品が設計品質を満足することを確認できる適切な評価法を定めておく必要がある。
 - ・開発品の技術情報は限られたバッチから得

られたものであり、ここから定められた諸標準は常にピンポイントで成立していることと開発段階での品質評価法が工業化の段階では不十分かもしれないことを十分に把握する。過去の類似製品の情報を十分に参照することも重要である。

2) 品質と規格の整合性

- ・製品の規格が製品の特性及び品質を十分に規定できていることを検証しておく必要がある。
- ・設計時に想定された品質が製造品質として確保され、製品が設計品質を満足していることを製品規格で証明できるようにしておくこと。
- ・製造における品質に対するよりどころが製品規格であることを十分に理解すること。製造処方（組成、製法）のコントロール幅の上下限と製品規格の上下限との関連を十分に把握したうえで、適切な規格項目と幅を設定し、製造品質と製品規格との整合性を保てるようにする。
- ・原料・資材規格、中間品規格、工程検査等についても試験項目と規格幅と製品規格との整合性を保っておくこと。
- ・当初の製造処方と製品規格は限られた情報から定められたものであることを十分に意識した上で、製造の開始後も品質 - 規格整合性について十分な検証を行ない、必要があれば適切な変更管理により修正していく必要がある。

3) 文書管理と技術情報の更新

- ・製品の設計及び製造に対して Accountability（説明責任）と Responsibility（結果責任）の両面から責任体制を明かにしておかなければならない。このためには、技術移転資料に対する適切な文書管理が必要である。
- ・医薬品の場合はその製品寿命が長いことを考え、開発されてから数十年後に技術移転が起こることも想定した長期間の文書管理が

必要となる。

- ・製造品質が初期ではピンポイントで確保されており製造を重ねることにより情報が蓄積され幅が広がること、製品品質は固定されたものではなく、時代の流れにより改良や規格・試験法の変更などが行なわれることを考慮して、初期の技術情報を定期的に見直した上で更新すること。

昨年度は、試験室管理手法検討にあたって、先ず品質試験室に対するアンケートを実施し、管理の実態を調査するとともに、試験室管理の側面から今後のGMPに強化・充実の必要な点を考察し、次のような事項を挙げた。保存品・参考品の管理に対する一層の具体化。品質試験に係る施設・設備のあり方及び管理の明確化。試験品の採取方法等に対する一層の具体化。逸脱(OOSなどを含む)への対処の明文化。試験法の技術移管における対処法の明文化。試験法の検証(バリデーション)の明確化。データの保証の担保。データのトレーサビリティの担保。市販後安定性の確保。試験室における変更管理の明文化。年次報告システムの導入。

上記重要事項を含む試験室の一般的な管理要件や、規格外れ値・再試験等の取扱い方、市販後安定性の担保のあり方、試験法の検証・規格のあり方など、具体的な指針を必要とする項目に注目し、ガイドラインの作成を行った。

試験法管理ガイドラインを策定する上での方針は以下のとおりである。

昨年度のアンケート結果等の実態を参考として Good practice を盛り込む。

品質保証上の上位の概念との整合性を図る。

「自社の試験室」及び「受託試験検査機関」の双方を包括的に取り扱う。

「行政検査機関」も包括的に取り扱うものとし、支障のある場合は別途、検討を行う。

理化学試験、微生物試験、動物試験等を、極力包括的に取り扱う。

薬事法の改正に伴う法制度上の変更の影響を出来る限り少なくする。

第三者機関による精度管理に特に重点を置かない。

項目によって、補助的なガイドラインや解説などを作成する。

変更管理、経営者の責任・照査、技術移管、是正・予防措置、継続的な改善、トレーサビリティ、不確かさ、などの新しい概念は取捨選択して取り入れる。

上記の医薬品 GMP ガイダンス作成、技術移転ガイドライン、試験室管理ガイドライン作成作業は相互に連携をとり、また査察手法の検討作業(参考文献3)とも連携をとり作業を進めた。

C. 研究結果

作成した医薬品 GMP ガイダンスは次のような特徴を有するものとなっている。

1. 本ガイドランスは、GMP 省令が適用される全ての医薬品を対象としていること。

結果として、本ガイドランスの全ての項目が求められるものは、再審査期間中の新薬等となることが想定されるが、これ以外の医薬品についても、製造所や製品の特性等に応じて該当する事項について適用することが望まれること。

2. 本ガイドランスには、医薬品の製造管理及び品質管理に求められる全ての要件を採り入れるよう配慮したこと。

このため、結果として、我が国の改正薬事法のもとでは、GQP 省令*において実施され得る事項等も含まれていること。

* 製造販売における品質保証基準、省令案、平成 15 年 6 月

3. 本ガイドランスには、承認や許可の要件として強制力を伴って実施を求めたり、承認や許可の適否の判定基準とすることが、必ずしも適

当ではない事項が含まれていること。
すなわち、事業者が自らの責任と判断で自主的に取り組むべき事項についても、その実施のための指針となり得る方法・留意点等を記載していること。例えば「内部監査」や「製品品質の照査」等である。言い換えれば、本ガイドランスは医薬品製造業者における望ましいGMPの具体化に主眼を置いており、行政査察等における評価事項を示すことを意図するものではないこと。

本ガイドランスは本文及び解説の2部構成を有する。

まず、本ガイドランスにおけるQ7Aに相応する各条を「I 本文」に提示した。

本ガイドランスの各条を策定するにあたり、Q7Aを製剤GMPの観点から検討するため、Q7A各条を次のように分類し、考察した。

Q7Aの記述内容に即して、本ガイドランスに採用できる事項

原薬に特有の事項であり、Q7Aそのままでは製剤を対象とする本ガイドランスに適用できない事項

Q7Aには規定がないが、本ガイドランスには規定すべき製剤特有の事項、又は現在の一般的なGMPの見地から規定すべき事項

さらに から を通して、我が国のGMP省令に規定がないか、あるいは一部内容の異なる事項

次に、Q7Aとの相違点、即ち上記の から の主な事項について根拠等の特記事項を「II 解説」で説明した。

技術移転ガイドラインの記載内容は、第1節でガイドライン制定の背景と適用範囲を明らかにした上で、第2節で研究段階から生産段階に至るまでの各プロセスにおいての被移転技術の取り扱いとその内容を明示している。第3節以降では、医薬

品の製造に密接に関係する、設備、試験法、原薬、製剤の各分野に対して、技術移転実施上の手順、形式、留意点などについてまとめている。以下に項目を示す。

1. 序
 - 1.1 背景
 - 1.2 目的
 - 1.3 適用範囲
 - 1.4 構成
2. 技術移転のプロセス
 - 2.1 品質設計（研究段階）
 - 2.2 スケールアップ、品質変動要因の検出（開発段階）
 - 2.2.1 工業化研究
 - 2.2.2 品質と規格の整合性
 - 2.2.3 開発から製造における一貫性（consistency）の確保
 - 2.3 研究開発から生産への技術移転
 - 2.4 バリデーションと生産（生産段階）
 - 2.5 生産段階で発生する情報のフィードバックと市販後製品の技術移転
3. 技術移転の手順と形式
 - 3.1 技術移転のための組織体制
 - 3.2 研究開発報告書
 - 3.3 技術移転文書
 - 3.3.1 製品仕様書（製品仕様ファイル）
 - 3.3.2 技術移転計画書
 - 3.3.3 技術移転報告書
 - 3.3.4 品質保証部門の照査・承認
 - 3.4 技術移転の実施にあたって
 - 3.5 製品標準書等の製造関連文書
 - 3.6 技術移転結果の検証
 - 3.7 市販後の技術移転に関する留意事項
4. 技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示
 - 4.1 施設・設備に関する技術情報
 - 4.1.1 新規施設・設備構築の場合の技術情報

- | | |
|------------------------------------|--------------------|
| 4.1.2 既存施設・設備へ適用する場合の技術情報 | 2.6 変更管理 |
| 4.2 試験法の技術移転 | 2.7 自己点検及び内部監査 |
| 4.2.1 試験法の研究開発報告書 | 2.8 業務の照査 |
| 4.2.2 技術移転計画書 | 2.9 委受託における確認事項 |
| 4.3 原薬の技術移転 | 3. 技術的要求事項 |
| 4.3.1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報 | 3.1 従業員・教育訓練 |
| 4.3.2 スケールアップ検討時の確認事項 | 3.2 施設及び環境 |
| 4.3.3 品質の変動要因の解明 | 3.3 規格・基準の把握 |
| 4.3.4 合成原薬の研究開発報告書 | 3.4 試験の方法の適格性評価 |
| 4.3.5 研究開発部門から生産への合成原薬の技術移転 | 3.5 設備・装置及び校正 |
| 4.4 製剤の技術移転 | 3.6 試薬・試液 |
| 4.4.1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報 | 3.7 標準品物質 |
| 4.4.2 スケールアップ、品質変動要因の解明（開発段階） | 3.8 試験の計画 |
| 4.4.3 研究開発報告書 | 3.9 検体採取 |
| 4.4.4 製剤の技術移転情報 | 3.10 検体の管理 |
| 5. 技術移転文書作成上の留意点 | 3.11 試験の実施 |
| 5.1 移転に関する技術範囲、分担、責任体系等を明示する資料 | 3.12 試験結果の保証 |
| 5.2 研究開発報告書、製品仕様書等の文書に記載すべき技術情報の内容 | 3.13 試験の判定及び報告 |
| | 3.14 参考品管理 |
| | 3.15 安定性モニタリングシステム |

「試験室管理」ガイドラインの項目は以下のとおりである。

1. 序文
 - 1.1 はじめに
 - 1.2 目的
 - 1.3 適用範囲
2. 管理上の要求事項
 - 2.1 組織
 - 2.2 品質システム
 - 2.3 文書管理
 - 2.4 記録の管理
 - 2.5 逸脱管理

D. 考察

医薬品GMPガイダンス案は、各国法令に基づく承認申請事項を定義したり、各国の薬局方の要求事項を変更したりするものではないし、医薬品の承認申請に係る要求事項を設定する規制当局の権限に影響を与えるものでもない。しかし、医薬品製剤に係る製造管理及び品質管理において求められる、適切な品質マネジメント体制のもとでの医薬品生産について、その標準的なあり方を示したものであり、医薬品が品質及び製剤特性の要件に適合することを保証する一助となることを目的としたものである。本ガイダンスで「すること」とは、本ガイダンスの適用が不可能である場合、又は少なくとも同等レベルの品質を保証できると実証された代替手法が存在する場合でない限り、本ガイダンスの適用を期待する勧告であることを意味する。

技術移転ガイドラインにより

1) 研究開発段階で得られる様々な技術情報の中から、研究開発～実生産への技術移転に必要な情報を明らかにする。

2) 既存製品に対する複数の製造所間での技術移転のために必要な情報を明らかにする。

3) 上記の二種類の技術移転に対する具体的な手順と留意点を例示することで、技術移転の円滑化が計れ、研究開発段階で設計された医薬品の品質を製造段階で製品として確実に実現させることができる。

薬事法改正により規定される製造販売承認制度下において増加することが予測される技術移転について適切な指針を示したものとする。

品質試験を行い、製品品質に対する信頼を得るためには、ひとつには、品質管理を行うためのシステムの運用が重要であり、もうひとつには、技術的な要件が水準を満たしていることが重要である。これを踏まえ、品質管理を行う上での要求事項と、技術的な要求事項とに大別し、それぞれで推奨される事項を試験室管理ガイドライン案としてまとめた。

E. 結論

改正される GMP 省令の補完を目的とした医薬品 GMP ガイダンス案を策定した。医薬品製剤に係る製造管理及び品質管理において求められる、適切な品質マネジメント体制のもとでの医薬品生産について、その標準的なあり方を示した本案が品質及び製剤特性の要件に適合することを保証する一助となることと考える。また、このガイダンス案が我が国初めての包括的 GMP ガイドの基本となることを期待する。

技術移転および試験室のガイドラインは GMP ガイダンスを補完し、それぞれの分野における基本的な考えかた、示された標準的な手法により、高度な品質保証が達成されるものとする。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

(1) 品質保証システムの構築を目的とした今後の GMP のあり方 - 薬事法改正と GMP のグローバル化に対応して 1.' PHARM TECH JAPAN **19**, 1343-1354, (2003) 小山靖人、檜山行雄

(2) 品質保証システムの構築を目的とした今後の GMP のあり方 - 薬事法改正と GMP のグローバル化に対応して 2.' PHARM TECH JAPAN **19**, 1533-1543, (2003) 小山靖人、檜山行雄

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

添付資料

分科会報告書 医薬品 GMP ガイダンスの提言

分科会報告書 技術移転ガイドライン案

分科会報告書 試験室管理ガイドライン案

参考文献

(1) 平成 14 年度 厚生労働科学研究 医薬安全総合研究事業 分担研究報告書 “医薬品の品質管理システムのありかた及び有効的・効率的手法に関する研究” 檜山 行雄

(2) ICH Q7A 原薬 GMP のガイドライン 厚生労働省医薬局長通知 第 1200 号 平成 13 年 11 月 2 日

(3) 平成 15 年度 厚生労働科学研究 医薬品等医療技術リスク評価研究事業 分担研究報告書 “規制管轄当局の GMP 査察ガイドライン案の研究” 檜山 行雄

-Blank Page-

平成15年度厚生労働科学研究
「医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究」
研究報告書
主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山行雄

医薬品GMPガイドンスの提言

研究班メンバー

座長 小山靖人（日本イーライリリー株式会社）
伊井義則（小野薬品工業株式会社）
石井勇司（静岡県庁）
香川一浩（東京都庁）
河村浩史（静岡県庁）
紀井良明（メルシャン株式会社）
栗原陽子（大阪府庁）
原 芳明（ザルトリウス株式会社）
柳原義彦（大阪府庁）

緒言

本研究の主旨は、まもなく改正されるGMP省令*の補完を目的とした、ICH Q7A**に相応の医薬品製剤におけるGMPガイドランスの提言である。その策定にあたっては、次の方針によることとした。

* 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理、以下「GMP省令」という。現行省令（第16号、平成11年3月12日）に関して、改正案が公表されている（平成15年8月）

** 原薬GMPガイドライン、医薬発第1200号、平成13年11月2日、以下「Q7A」という。

医薬品GMPガイドランス 策定の方針

1. 現時点で最善・最適と見なされる医薬品の品質保証のあり方を標準化し、これからのGMPのあるべき姿を具体的に提言しようとするものであること。
2. GMPの包括的なガイドランスとして、GMPに求められる全ての要件を採り入れること。
3. 法的要件であるGMP省令*に止まらず、国際的に確立し、あるいは共通認識が形成されつつある管理項目を積極的に評価・検討し採り入れること。例えば「品質マネジメント」、「変更管理」、「技術移転」等である。
4. 国際的な評価にも耐えうるよう、Q7A、あるいは欧米のGMP等との整合性にも配慮すること。
5. GMPの対象として、改正薬事法との関連で製造販売会社及び製造所（製造業者）の立場があるが、本研究では製造所を主体とする製造所の自立したGMPシステムの構築を目指した。
6. 無菌製剤や生物学的製剤のような、製剤特性に伴う特別な管理事項については、本ガイドランスでは取り上げず、他のガイドラインを参照すること。
7. 具体的な策定作業としては、本ガイドランスはQ7Aに準拠することとし、Q7A各条を製剤GMPの観点より検討して再構築すること。その上で、必要に応じて我が国のGMP省令との整合を図ること。

* GMP省令は承認・許可の要件として法的な強制力を与えられており、また適否の判定基準とされることから、その要求事項は minimum requirement に止まるという性格を有するといえる。

医薬品GMPガイドランスの特徴

このような策定方針の下で研究を実施した結果、本ガイドランスは次のような特徴を有するものとなっている。

1. 本ガイドランスは、GMP省令が適用される全ての医薬品を対象としていること。
結果として、本ガイドランスの全ての項目が求められるものは、再審査期間中の新薬等となることが想定されるが、これ以外の医薬品についても、製造所や製品の特性等に応じて該当する事項について適用することが望まれること。
2. 本ガイドランスには、医薬品の製造管理及び品質管理に求められる全ての要件を採り入れるよう配慮したこと。
このため、結果として、我が国の改正薬事法のもとでは、GQP省令*において実施され得る事項等も含まれていること。

* 製造販売における品質保証基準、省令案、平成15年6月、以下「GQP省令」という

ちなみに、改正薬事法では製造販売業者と製造所の関係として次の3つのビジネスモデル()が考えられるが、製造所の自立したGMPシステムの構築という観点から、製造所のあり方としての受託製造専門業者の場合を考察の前提とし、必要に応じて、の順に考察を進めた。

製造所が製造販売業者社内の一部門である場合

製造所が製造販売業者の分社である場合

製造所が製造販売業者と経営上の関係がない受託製造専門業者である場合

3. 本ガイドランスには、承認や許可の要件として強制力を伴って実施を求めたり、承認や許可の適否の判定基準とすることが、必ずしも適当ではない事項が含まれていること。
すなわち、事業者が自らの責任と判断で自主的に取り組むべき事項についても、その実施のための指針となり得る方法・留意点等を記載していること。例えば「内部監査」や「製品品質の照査」等である。言い換えれば、本ガイドランスは医薬品製造業者における望ましいGMPの具体化に主眼を置いており、行政査察等における評価事項を示すことを意図するものではないこと。

医薬品GMPガイドランスの構成、ならびにQ7Aとの関連

本ガイドランスは本文及び解説の2部構成を有する。

まず、本ガイドランスにおけるQ7Aに相応する各条を「I 本文」に提示した。

本ガイドランスの各条を策定するにあたり、Q7Aを製剤GMPの観点から検討するため、Q7A各条を次のように分類し、考察した。

Q7Aの記述内容に即して、本ガイドランスに採用できる事項

原薬に特有の事項であり、Q7Aそのままでは製剤を対象とする本ガイドランスに適用できない事項

Q7Aには規定がないが、本ガイドランスには規定すべき製剤特有の事項、又は現在の一般的なGMPの見地から規定すべき事項

さらに から を通して、我が国のGMP省令に規定がないか、あるいは一部内容の異なる事項

これらの考察の結果が本ガイドランスを成立せしめており、Q7Aとの相違点、即ち上記の から の主な事項について根拠等の特記事項を「II 解説」で説明した。

尚、Q7Aを製剤GMPの観点から検討するにあたり、Q7A全般に対して次の対応を行った。

- ・ Q7A各条における「中間体」と「原薬」を、それぞれ原則として「中間製品」ならびに「製品」と読み替えた。ただし、「原薬」を「医薬品」又は「製剤」とする等、文脈に応じた対応を行った。
- ・ Q7Aでは、例えば逸脱に係る事項等、同一事項が複数の条文に分散して記載されていることがある。本ガイドランスでは、原則として同一事項は主たる条文1箇所に集約するようにした。
- ・ Q7A各条に記載された事例のうち、原薬に特化したものについては必要に応じて製剤の事例に置き換えた。

謝辞

本ガイドランスを策定するにあたり、「製薬協 製剤GMPガイドライン案」を参照させていただいた。また、業界団体の方々からは多数の真摯なご意見をいただいた。製剤GMPのあり方については、本ガイドランスで提示したものと異なるご意見もあろうと考えるが、私どもの考え方に関しては「II 解説」における根拠説明をご参照いただければ幸いである。関係された各位に厚く御礼申し上げたい。

目次

	I 本文頁	II 解説頁
1 序文	6	4 8
2 品質マネジメント	7	4 8
3 従業員	1 1	5 4
4 構造及び設備	1 3	5 5
5 工程装置	1 6	5 7
6 文書化及び記録	2 0	5 8
7 原材料等の管理	2 4	6 3
8 製造及び工程内管理	2 7	6 5
9 包装及び表示	3 1	6 7
1 0 保管及び出荷	3 3	6 8
1 1 試験検査室管理	3 4	6 8
1 2 バリデーション	3 7	7 0
1 3 変更管理	4 2	7 3
1 4 中間製品・製品等の不合格及び再使用	4 3	7 3
1 5 苦情	4 5	7 6
1 6 回収	4 6	7 7
1 7 受託製造業者（試験機関を含む）	4 6	7 8
1 8 代理店、仲介業者 等	--	7 8

I 医薬品GMPガイドランス 本文

1 序文

1.1 目的

本ガイドランスは、医薬品製剤に係る製造管理及び品質管理において求められる、適切な品質マネジメント体制のもとでの医薬品生産について、その標準的なあり方を示すことにより、医薬品が品質及び製剤特性の要件に適合することを保証する一助となることを目的としたものである。

本ガイドランスで「生産」とは、原薬を含めた原材料等*の受入、製造、包装、表示、試験検査、保管、出荷、及びその他品質保証等、関連する管理に係る作業の全てを含むものと定義する。本ガイドランスで「すること」とは、本ガイドランスの適用が不可能である場合、又は少なくとも同等レベルの品質を保証できると実証された代替手法が存在する場合でない限り、本ガイドランスの適用を期待する勧告であることを意味する。

* 本ガイドランスでは「原材料等」を、原料・包装材料・表示材料・中間製品、及びその他製造で頻繁に交換を必要とする材料（フィルター等）を示す一般的な用語として使用する。

本ガイドランスは、生産従事者の安全面及び環境保護の面については対象としていない。これらの管理は、本来、各業者の責任であり、また、関連する他の法律で律せられるものである。

本ガイドランスは、各国法令に基づく承認申請事項を定義したり、各国の薬局方の要求事項を変更したりするものではない。また、本ガイドランスは、医薬品の承認申請に係る要求事項を設定する規制当局の権限に影響を与えるものではない。製造・輸入の承認・許可要件、承認書、許可書等に定められた事項等各国法令に基づき別に定められる各規定は全て満たされる必要がある。

1.2 法規制の適用

我が国の法令においてGMP省令が適用される製剤について、本ガイドランスを参考にし生産すること。

1.3 適用範囲

本ガイドランスは、ヒト用医薬品に適用する。

尚、無菌医薬品の無菌性保証に係る工程について、本ガイドランスにおいては特段の規定を設けていない。無菌医薬品の製造方法には無菌操作法（ろ過滅菌等）及び最終滅菌法（高圧蒸気滅菌等）の2方法があり、いずれの場合も無菌性保証の要請により、原材料等管理・工程管理（特に滅菌工程）・バリデーション等に特有の要求事項があることから、無菌医薬品の製造は、別途の関連する規定に基づき実施すること。

本ガイドランスでは、全てのワクチン、全細胞、全血及び血漿、血液及び血漿から誘導される原薬（血漿分画物）ならびに遺伝子治療用原薬を使用する医薬品は適用を除外する。血液及び血漿を原料として製造される原薬を使用する医薬品も本ガイドランスの対象外である。また、本ガイドランスは生薬製剤及び放射性医薬品に特有な製造・管理には適用しない。また、治験薬も本ガイドランスの対象外とする。

2 品質マネジメント

2.1 原則

2.10 品質は医薬品の生産に関係する全ての人々の責任であること。

2.11 製造業者は、効果的な品質マネジメント体制を確立し、それを文書化し、実施すること。尚、この品質マネジメント体制は、経営者及び製造に従事する者が積極的に関与すべきものであること。

2.12 品質マネジメント体制には、組織構成、手順、工程、資源の他、医薬品が目的とする規格に適合する信頼性を保証するために必要な活動が含まれていること。品質に係る全ての活動を明確に示し、文書化すること。

2.13 品質部門は製造部門から独立し、品質保証部門ならびに試験検査部門の責任を果たすこと。尚、品質保証部門では、組織の規模及び構成により、複数の部門の形態をとる場合があり、また、個人又はグループの形態をとる場合がある。

2.14 製造業者は出荷（当該製造所からの中間製品、製品の出荷をいうものであり、製造販売に係る市場へのお荷をいうものではない。以下、同じ。）の可否判定者（以下、「出荷判定者」という。）を品質保証部門内に特定すること。

2.15 品質に係る全ての活動は、それを実施した時点で記録すること。

- 2.16 製造管理及び試験検査管理を含むあらゆる設定手順からの逸脱は、いかなるものも記録し、その内容を明らかにすること。製品品質への影響を完全に否定できない重大な逸脱については、原因を調査し製品品質への影響を評価して、その結論を出すこと。出荷判定の前までに、品質保証部門がその調査内容及び結論を照査し承認すること。また、製造管理又は試験検査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。
- 2.17 原材料等・中間製品・製品は、試験検査部門の評価が十分に完了するまで、出荷・使用を行わないこと。ただし、第10.20条に示された区分保管中の中間製品、製品の出荷、もしくは評価が未完了の原材料等・中間製品の使用を許可する適切なシステムが存在する場合はこの限りではない。
- 2.18 規制当局の査察、製造管理及び品質管理に係る重大な逸脱、製品欠陥及びこれらに関連する措置(例えば、品質に係る苦情、回収、規制への対応等)について、適切な時期に品質について責任と権限を有する者に報告する手順書を用意すること。
- 2.2 品質保証部門の責任
- 2.20 品質保証部門は、品質に係る全ての事項に関与すること。
- 2.21 品質保証部門は、品質に係る全ての文書を適切に照査、又は承認すること。
- 2.22 独立した品質保証部門の主要な責任は委任しないこと。その責任は文書化され、かつ、以下の事項を含むこと。
- 1) 全ての医薬品の出荷判定。また、中間製品を製造した企業の管理体制の範囲外で当該中間製品が使用される場合において、当該中間製品の出荷判定。これらの出荷判定者は製造業者が任命する。
 - 2) 原料、中間製品、包装材料及び表示材料について、合否判定体制を確立すること。
 - 3) 製品を出荷配送する前に、該当するロットの重要工程に係る全ての製造指図・記録及び試験検査室管理記録を照査すること。
 - 4) 出荷に先立ち、重大な逸脱が調査し、解決されていることを確認すること。
 - 5) 全ての規格及び製造指図書原本を承認すること、ならびに製品標準書を照査すること。
 - 6) 中間製品・製品の品質に影響する全ての手順を承認すること。
 - 7) 自己点検及び内部監査が実施されていることを確認すること。
 - 8) 原薬・中間製品・製品の受託製造業者の品質面の契約事項を承認すること。

- 9) 中間製品・製品の品質に影響する可能性のある変更内容を承認すること。
- 10) バリデーション実施計画書及び報告書を照査すること。
- 11) 品質に係る苦情について、調査され、解決されていることを確認すること。
- 12) 重要な装置の保守・校正のために効果的なシステムが用いられていることを確認すること。
- 13) 原材料等に対して、適切に試験が行われ、その結果が報告されていることを確認すること。
- 14) 適切な場合には、原薬・中間製品のリテスト日又は使用期限及び保管条件を裏付ける安定性データが存在することを確認すること。
- 15) 製品の品質の照査を実施すること(第2.5条で規定)。
- 16) 教育訓練が実施されていることを確認すること。
- 17) 技術移管・変更管理など、製造販売業者と製造所との連携システムを構築し、維持管理すること。

2.3 製造部門の責任

製造部門の責任は、文書化され、かつ、以下の事項を含むこと。

- 1) 文書化された手順に従って、中間製品・製品の製造指図を作成し、照査し、承認し、配布すること。
- 2) 予め承認を受けた製造指図に従って、中間製品・製品を製造すること。
- 3) 全てのロットの製造指図・記録を照査し、当該製造指図・記録が完結し、署名されていることを確認すること。製造指図を行い製造記録を確認する責任者は製造業者が任命すること。
- 4) 製造時の全ての逸脱が報告され、評価され、重大な逸脱が調査され、その結論が記録されていることを確認すること。
- 5) 製造設備が清浄であり、また、必要な場合には消毒・滅菌されていることを確認すること。
- 6) 必要な校正が実施され、その記録が保管されていることを確認すること。
- 7) 設備及び装置が保守され、その記録が保管されていることを確認すること。
- 8) バリデーション計画及び報告書が照査され、承認を受けていることを確認すること。
- 9) 製品、工程又は装置について変更しようとする内容を評価すること。
- 10) 設備及び装置が新規である場合、及び改修した場合であって、必要と認められる場合には、当該設備及び装置の適格性を確認すること。

2.4 自己点検及び内部監査

- 2.40 医薬品に係るGMPを遵守していることを確認するために、承認を受けた日程に従って定期的な自己点検及び内部監査を実施すること。自己点検が製造所主体の作業であるのに対し、内部監査は製造所外の者を含めた監査チームによる全社的なものである。
- 2.41 自己点検及び内部監査の結果ならびに是正措置について記録し、当該企業の責任のある経営者の注意を喚起すること。合意された是正措置は、適切な時機に、かつ、有効な方法で完了すること。

2.5 製品品質の照査

- 2.50 工程の恒常性の確認を目的として、定期的に製品の品質照査を実施すること。品質照査は、通常、年一回実施し、記録すること。この品質照査には、少なくとも、以下の事項が含まれること。
- 1)重要な工程内管理及び重要な試験結果の照査
 - 2)設定した規格に適合しない全てのロットの照査
 - 3)全ての重大な逸脱又は不適合及び関連する調査内容の照査
 - 4)工程又は分析法について実施した全ての変更の照査
 - 5)安定性モニタリングの結果の照査
 - 6)品質に関連する全ての返品、苦情及び回収の照査
 - 7)是正処置の妥当性の照査
- 2.51 製品品質の照査の結果を評価し、是正措置又は再バリデーションの必要性を検討すること。これら is 正措置の理由を記録すること。合意された是正措置は適切な時機に、かつ、有効な方法で完了すること。

2.6 技術移転

- 2.60 技術移転には研究開発から生産への技術移転と市販後の技術移転があるが、いずれの場合でも移転の対象となる技術情報と品質情報を文書化し、移転当事者間で必要な情報を共有化すること。
- 2.61 共有化すべき情報（文書）には例えば次のものが含まれる。
- 研究開発報告書：研究開発で得られた技術情報をまとめたもの。即ち、製剤の品質設計の根拠、及び原料・資材、製法、規格・試験法等を明示し、それらの設定根拠を示すもの。
- 技術移転文書：技術移転の対象となる製剤について、製造法と評価法を含めその製

品仕様と品質を定めた製品仕様書、及び製品仕様書にもとづいて作成された技術移転計画書/報告書、等。

- 2.62 技術移転における移転側と受け手側の双方ともに、移転に関する組織責任体制を明確にすること。
- 2.63 技術移転に係るすべての重要事項は品質保証部門が承認又は照査すること。
- 2.64 技術移転の最終段階であるプロセスバリデーション等で技術移転前後の製造品質の同等性 (consistency) を確認すること。

3 従業員

3.1 従業員の適格性

- 3.10 医薬品の製造と品質にかかわるすべての従業員は、GMPの精神を承知していなければならない。
- 3.11 製造業者は教育訓練に係る責任者を任命し、また、適正な作業を実施し監督するために、適切な教育訓練を受け、又は経験を有する適任者を適切な人数配置すること。
- 3.12 製造業者は重要な製造作業及び試験検査にかかわる責任者、ならびに品質保証部門の責任者の責任を文書で規定すること。

3.2 教育訓練

- 3.20 教育訓練に係る責任者は、医薬品の製造と品質にかかわるすべての従業員に、必要とされる初期及び継続的な訓練 (衛生に関する訓練を含む) を施さなければならない。
- 3.21 教育訓練の対象は、製造区域あるいは試験検査区域に立ち入る現場、保守及び清掃作業員、ならびに、品質保証部門などのスタッフ・経営者等、製品の品質に影響する可能性のある業務についている従業員を含めたすべてである。
- 3.22 GMPについての基礎的教育訓練のほかに、新たな作業に従事する従業員はその配

置業務に適した教育訓練を受けること。また、その後も必要に応じ、継続的教育訓練を行うこと。

- 3.23 教育訓練の対象者の業務ごとに、教育訓練プログラムが作成されなければならない。教育訓練プログラムは、製造部門・試験検査部門及びその他の必要部門によって作成され、教育訓練の責任者によって承認を受けたものでなければならない。また、教育訓練プログラムは定期的に見直されなければならない。
- 3.24 重要な製造作業及び試験検査にかかわる責任者、ならびに品質保証部門の責任者については職責ごとにその責務を文書化すること（Job description）。
- 3.25 教育訓練の責任者は教育訓練の実施状況、結果を定期的に確認し、製造管理者に文書等により報告しなければならない。また、教育訓練記録を適正に保管しなければならない。
- 3.26 教育訓練のプログラムと教育訓練記録は品質保証部門が照査すること。
- 3.27 清浄区域や生理活性の高い物質、毒性物質、感染性あるいは感作性の高い物質を扱う区域など汚染が問題となる区域で働く従業員には特別な教育訓練を行うこと。
- 3.28 訪問者あるいは教育訓練を受けていない従業員を、製造区域及び試験検査区域に立ち入らせないようにすること。もし立ち入らなければならない事態が生じた場合は、あらかじめ注意事項等について知らせるなど、適切に指導すること。
- 3.29 品質保証の概念及びその理解と実践のレベルを向上するためのあらゆる手段が教育訓練期間中に徹底的に討論されていること。

3.3 従業員の衛生

- 3.30 従業員は、適切な衛生管理と健康管理を実施すること。
- 3.31 従業員は、従事する作業に適した清潔な衣服を着用し、必要な場合には、交換すること。また、中間製品・製品の汚染を防止するため、必要に応じて、頭、顔、手及び腕にカバーその他の保護具を着用すること。
- 3.32 従業員は、品質に影響を与える物への直接の接触を可能な限り避けること。

- 3.33 喫煙、飲食、ガムを噛むこと及び食品の貯蔵は、作業区域から隔離した指定された区域に限定すること。
- 3.34 従業員が製品の品質の信頼性を低下させるおそれのある健康状態（感染性の疾患に罹患している場合又は露出した体表面に裂傷がある場合）にある場合は、作業に従事しないこと。また、診療又は監督者の観察により、明らかな疾患又は裂傷を有することが認められた者には、当該疾患又は裂傷が製品の品質に悪影響を与えるおそれがある場合には、その状態が回復するか、あるいは認定を受けた医療責任者が、作業に従事しても製品の安全性又は品質を損なわないことを判定するまで、作業に従事させないこと。

4 構造及び設備

4.1 設計及び建設

- 4.10 中間製品・製品の特性及び製造段階に応じて、清掃、保守及び作業を容易とするように配置し、設計し、建設すること。また、設備については、汚染及び交叉汚染のおそれを最小にするように設計すること。中間製品・製品について微生物学的な規格を設定した場合には、設備は特定の微生物による汚染のおそれを適切に制限するように設計すること。
- 4.11 構造及び設備は、混同及び汚染ならびに交叉汚染を防止するため、装置及び原材料等を整然と配置するのに適した面積を有すること。
- 4.12 原材料等は微生物汚染、異物汚染の可能性のないよう保管すること。
- 4.13 構造又は設備内の原材料等及び作業員の動線は、混同又は汚染・交叉汚染を防止するように設計すること。
- 4.14 次の事項については、特定の作業区域又はその他の管理体制を設けること：
- 入荷原材料等の受入、確認、検体採取及び区分保管ならびに合否判定待ち
 - 不適原料、容器、栓の置き場
 - 受け入れ適合 原料、容器、栓の置き場
 - 製造加工区域
 - 返品保管区域

- 中間製品保管区域（必要に応じて）
 - 無菌操作区域（無菌製剤の場合のみ）
 - 包装、表示区域
 - 出荷判定待ち製品保管区域
 - 出荷許可済み製品保管区域
 - 出荷不適合品保管区域
 - 試験検査室
 - 工程内管理試験検査室（必要に応じて）
- 4.15 適切で清潔な手洗い設備及びトイレ設備を従業員に用意すること。これらの手洗い設備には、必要な場合には、水又は温水を備えること。また、石鹸又は洗剤ならびにエアドライヤー又は使い捨てタオルを備えること。手洗い設備及びトイレ設備は作業区域から分離し、かつ、容易に利用できるように配置すること。必要な場合は、シャワーや更衣のための適切な設備を設置すること。
- 4.16 試験区域・試験作業は、通常、製造区域から分離すること。ただし、特に工程内管理に使用する試験区域については、製造工程の作業が試験測定の精度に悪影響を与えず、また、試験検査室及びその作業が、製造工程、中間製品・製品に悪影響を与えなければ、製造区域に配置する場合がある。
- 4.17 試験検査室は、その中で行われる作業に適した設計となっていること。混同と汚染・交叉汚染を避けるため、十分なスペースをとる等、適切な配置がとられていること。検体及び記録を保管するのに十分で適切なスペースを確保しておくこと。
- #### 4.2 ユーティリティ
- 4.20 製品の品質に影響を与えるおそれのある全てのユーティリティ（例えば、蒸気、ガス、圧縮空気及び加熱・換気空調システム：HVAC）は管理規格に適合するとともに、適切にモニターされること。また、限界値を超えた場合には、必要な措置を講じること。これらのユーティリティシステムの図面は利用できるようにしておくこと。
- 4.21 適切な換気・空気ろ過・排気システムを設置すること。これらのシステムは、汚染及び交叉汚染のおそれを最小にするように設計し、設置し、また、製造の段階に即した、空気圧、微生物、塵埃、湿度及び温度の管理装置を備えること。中間製品・製品が環境に暴露される区域では、特に注意を払うこと。

4.22 空気を製造区域に再循環させる場合には、汚染及び交叉汚染のおそれを最小限にするように適切な対策を取ること。

4.23 恒久的に設置される配管は、適切な手法(例えば、各ラインへの表示、文書化、コンピュータ管理システム又はこれに代わる手法)により、識別されていること。配管は中間製品・製品の汚染のおそれを回避するように配置すること。

4.24 ドレイン配管は十分な大きさを有し、必要な場合には、逆流を防止するための空気遮断装置又は適当な装置を備えていること。

4.3 製造用水

4.30 中間製品・製品の生産に使用する水については、使用目的に適していることを実証すること。公定書収載の規格以外の水を使用する場合は論拠のある社内規格を設定し文書化すること。

4.31 正当な理由がない限り、製造用水は、少なくとも、日本薬局方又は水道法に基づく水質基準、あるいは世界保健機構(WHO)の飲用水質ガイドラインに適合すること。

4.32 製造用水が中間製品・製品の品質を保証するのに不十分であり、より厳しい化学的・微生物学的水質規格が求められる場合には、物理的・化学的特性、生菌数、特定微生物及びエンドトキシンのうち必要な事項について適切な規格を設定すること。

4.33 製造業者が、工程で使用する水に対して、水質を確保するために処理を行う場合には、その処理工程を検証し、適切な管理値によりモニターを行うこと。

4.4 封じ込め

4.40 例えばペニシリン類やセフェム類のように強い感作性を有する中間製品・製品を製造する場合には、設備、空気処理装置及び工程装置を含め、専用の製造区域を用いること。

4.41 例えばある種のステロイド類や細胞毒性のある抗がん薬のように強い薬理作用又は毒性を有する中間製品・製品を製造する場合には、検証された不活化工程及び清掃手順又はそのいずれかを確立し、保守しない限り、専用の製造区域の使用を考慮すること。

4.42 中間製品・製品の置かれた専用区域から別の専用区域へ移動する従業員、原材料等による交叉汚染を防止するため、適切な対策を確立し、実施すること。

4.43 除草剤、殺虫剤等の強い毒性を有する非医薬品の製造に係る作業（秤量、粉碎及び包装を含む）は、中間製品・製品の製造に使用する構造及び装置を使用して行ってはならない。これらの強い毒性を有する非医薬品の取扱い及び保管は中間製品・製品から分離すること。

4.5 照明

4.50 清掃、保守及び適切な作業を容易にするために十分な照明を全ての区域に備えること。

4.6 排水及び廃棄物

4.60 建物内及び隣接する周囲の区域からの排水、塵芥及びその他の廃棄物(例えば、製造からの固形物、液体又は気体状の副生成物)を、安全で、適時に、かつ、衛生的な方法で廃棄すること。廃棄物の容器及びパイプ類は明確に識別すること。

4.7 衛生及び保守

4.70 中間製品・製品の製造に使用する構造は適切に保守し、補修し、清潔な状態に維持すること。

4.71 衛生に関する責任を割り当て、清掃の計画、方法、装置ならびに構造・建物及び設備の清掃に使用する用具・薬剤等を記述した文書による手順を確立すること。

4.72 必要な場合、装置、原料、包装材料・表示材料、中間製品・製品の汚染を防止するための適切な殺鼠剤、殺虫剤、防かび剤、燻蒸剤及び清掃消毒剤の使用に関する文書による手順を設定すること。

5 工程装置

5.1 設計及び組立

- 5.10 中間製品・製品の生産に使用する装置は、その用途、清掃、消毒(必要に応じて)及び保守を考慮して、適切に設計し、適切な規模のものを適切に配置すること。
- 5.11 中間製品・製品が装置の表面と接触することにより、中間製品・製品の品質が公定規格又は他の設定規格を超えて変質することのないように、装置を組み立てること。
- 5.12 製造装置は許容された運転範囲内のみで使用する。
- 5.13 中間製品・製品の製造に使用する主要な装置(例えば、混合機、打錠機等)は適切に識別されていること。
- 5.14 潤滑剤、熱媒体、冷却剤等の物質は、中間製品・製品の品質が公定規格又は他の設定規格を超えて変質しないよう、中間製品・製品との接触をさせないこと。尚、可能な場合には、食品グレード等の潤滑剤及び油類を使用すること。
- 5.15 必要な場合には、閉鎖系装置又は囲い込み装置を使用すること。開放系装置を使用する場合、又は装置が開放されている場合には、汚染のおそれを最小限にするための適切な予防措置を講じること。
- 5.16 装置及び重要な付帯設備(例えば、計装機器及びユーティリティシステム)については、現状図面一式を保管すること。
- 5.2 装置の保守及び清掃
- 5.20 装置の予防的な保守のため、責任の割り当てを含め必要な事項について、計画及び手順書を設定すること。
- 5.21 中間製品・製品の生産に使用する装置の清掃及び当該装置の次回製造での使用許可について、文書による手順を設定すること。清掃手順には、作業員が、再現性のある、かつ、有効な方法で各種の装置を清掃できるよう十分に詳細な内容が含まれていること。これらの手順には、次の事項が含まれること：
- 装置清掃に係る責任の割り当て
 - 清掃計画、及び、必要な場合には消毒計画
 - 装置の清掃方法(洗浄剤の希釈方法を含む)及び使用する用具、薬剤等の十分な説明
 - 必要な場合には、適切な清掃を保証するために行う装置各部位の分

解及び組立に係る指図

- 先行ロットの表示の除去又は抹消に関する指図
- 使用までの間における清浄な装置の汚染防止のための指図
- 実施可能な場合には、使用直前の清浄度に係る装置の検査
- 必要な場合には、工程作業の完了から装置清掃までの間の許容最長時間の設定。
また必要な場合には、装置清掃実施の清掃有効期間を設定すること。

- 5.22 中間製品・製品の品質を公定規格又は他の設定規格を超えて変質させる物質の汚染又はキャリアオーバーを防止するため、装置及び器具類は清掃し、保管し、必要な場合には消毒、殺菌又は滅菌すること。
- 5.23 ある装置を用いて、同じ中間製品・製品の連続するロットを継続生産又は期間生産(キャンペーン生産)する場合には、汚染物質(例えば、分解物、一定レベルの微生物)の生成及びキャリアオーバーを防止するため、当該装置を適切な間隔で清掃すること。
- 5.24 専用ではない装置については、交叉汚染を防止するため、異なる中間製品・製品の製造の間に清掃すること。
- 5.25 残留物の判定基準ならびに清掃手順及び洗浄剤の選択について規定し、その根拠を示すこと。
- 5.26 装置については、その内容物及び清浄状態について適切な方法で識別すること。
- 5.27 製品製造工程の最終段階で使用するフィルター類は、ファイバーを放出しないことを確認すること。

5.3 校正

- 5.30 中間製品・製品の品質を保証するために重要な制御、秤量、測定、モニタリング及び試験の各装置については、文書による手順及び計画に従って校正を行うこと。また各装置の計器リストを作成し、製品品質へのリスクを評価して校正実施の有無、校正頻度を明確にすること。
- 5.31 装置の校正にあたっては、証明された標準器とのトレーサビリティが確保できる標準器が存在する場合には、これを用いて実施すること。

- 5.32 上述の校正の記録は保管すること。
- 5.33 重要な装置及び計測器については、校正に係る現状を認識し、証明できる状態にしておくこと。装置及び計測器には校正シールを貼付し、表示内容として、校正結果、次回校正実施予定日などを記載する等の方法がある。
- 5.34 校正基準に適合しない計測器は使用しないこと。校正基準に適合しない計器や、校正期間を超過している計測器には「使用不可」の表示等を行う。
- 5.35 重要な計測器について承認された校正の標準値から逸脱した場合には、これらの逸脱が前回の校正以降において当該計測器を用いて生産した中間製品・製品の品質に影響を与えたか否かを判定するために、調査を行うこと。
調査の方法に関しては、例えば、当該計測器で担保する品質規格に関して、当該期間で製造された保存品（参考品）を正常な計測器で試験し、問題の有無を確認する方法がある。調査の結果、異常が確認された場合、対応策の実施を検討すること。
- 5.4 コンピュータ化システム
- 5.40 GMPに関連するコンピュータ化システムについては、バリデーションを実施すること。尚、バリデーションの程度及び適用範囲は、コンピュータ化されたアプリケーションの多様性、複雑性及び重要性によるものである。
- 5.41 コンピュータのハードウェア及びソフトウェアについては、適切な据付時適格性評価及び運転時適格性評価により、課せられた業務の実行に適合していることを実証すること。
- 5.42 既に適格性が確認されている市販のソフトウェアについては、同じレベルの検査は必要でない。尚、既存のシステムについて、据付時にバリデーションが実施されていない場合には、適切な文書化された記録が入手できるならば、回顧的バリデーションにより検証する場合がある。
- 5.43 コンピュータ化システムについては、データに対する承認されていないアクセス又は変更を防止するために十分な管理を行うこと。また、データの脱落（例えば、システムの切断及びデータの不捕捉）を防止するための管理を行うこと。尚、データの変更については、全てのデータ変更、変更前のデータ、変更者、変更時期を記録する

こと。

- 5.44 コンピュータ化システムの運転及び保守については、文書化した手順が用意されていること。
- 5.45 重要なデータを手動で入力した場合は、さらに入力の正確性の確認を行うこと。これは別の作業員又はシステム自体により行われる場合がある。
- 5.46 中間製品・製品の品質もしくは記録又は試験結果の信頼性に影響を与えるおそれのあるコンピュータ化システムに係る事故については、記録し、調査すること。
- 5.47 コンピュータ化システムに対する変更は、変更手順に従って行い、また、正式に承認し、文書化し、検査すること。システムのハードウェア、ソフトウェア及びその他全ての重要な構成について行った修正及び拡張を含む変更に係る記録を保管すること。これらの記録は最終システムが検証された状態に保守されていることを実証するものであること。
- 5.48 システムの破損又は故障が記録の永久的な消失を招く場合には、バックアップシステムを準備すること。また、データの保護を保證する対策を、全てのコンピュータ化システムについて設定すること。
- 5.49 データはコンピュータシステムに加え、別方法により記録される場合がある。

6 文書化及び記録

6.1 文書管理システム

- 6.10 中間製品・製品の生産を含む品質マネジメント全ての文書については、文書化された手順に従い、作成し、照査し、承認し、配布し、保管し、回収及び廃止すること。これらの文書は、書面又は電子媒体を用いる場合がある。
- 6.11 全ての文書の発行、改訂、廃止及び回収は、履歴を保存することにより、最新版の文書を管理すること。
- 6.12 全ての適切な文書を保存するために、手順を設定すること。該当する文書としては、例えば、開発経緯に係る記録、スケールアップに係る報告書、技術移転に係る報告書、

プロセスバリデーションに係る報告書、製品標準書、各種基準書、規格書、手順書、製造指図書原本、ロット製造指図・記録、設備の清掃及び使用記録、原材料等の記録、試験検査室管理記録、出納記録、教育訓練記録等がある。これらの文書の保管期間を規定すること。

- 6.13 作成される文書類は、製造場所における医薬品の製造、品質管理及び品質保証の業務を行う人間が理解できる言語と文章で書かれていること。
- 6.14 作成される文書類は、文書間の相互関係が明確に把握でき、かつトレ - サビリティーが確保されるように作成すること。
- 6.15 事項を記入する場合には、操作実施直後に、定められた欄に、消去できない方法で記入し、記入者名を明記すること。記入事項の修正の場合は、日付を入れ、署名し、また、修正前の記載事項も読めるようにしておくこと。
- 6.16 記録又はそのコピーは、その保管期間中には、記載された事項が実施された施設において容易に取りだせること。尚、当該施設以外の保存場所から電子的又はその他の手段によってすぐに当該施設に取り寄せることができる場合には、これによることも差し支えない。
- 6.17 規格、指図、手順及び記録については、原本として保管する場合又は原本コピー（例えば、 photocopy、マイクロフィルム、マイクロフィッシュその他原本の記録の正確な複写物）を保存する場合がある。マイクロフィルムあるいは電子記録のような縮小技術を使用する場合、必要な情報の取り出し及びハードコピーが容易にできること。
- 6.18 文書に電子署名を用いる場合には、当該電子署名が認証され、保証されていること。

6.2 規格

- 6.20 中間製品・製品の製造に用いられる原材料等に係る規格を設定し、文書化すること。さらに、製造に使用されるその他の資材で品質に重大な影響を及ぼすおそれがあり、規格が必要である場合には、当該資材について規格を設定すること。また、工程内管理のため、その判定基準を設定し、文書化すること。

6.3 製造指図書原本

6.30 ロット間の同一性を保証するため、中間製品・製品に関して製造指図書原本を作成すること。尚、製造指図書原本には、1名が日付及び署名をするとともに、品質保証部門の者が独自に内容を確認し、その日付及び署名をすること。

6.31 製造指図書原本は、当該製品の承認内容との整合性が確保されているものであること。

6.4 ロット製造指図・記録

6.40 各中間製品・製品のためのロット製造指図・記録を作成すること。指図には、ロットごとの製造管理に関する全ての情報が含まれていること。ロット製造指図・記録はそれが正しいものであり、かつ、適切な製造指図書原本に則り明確に作成されたものであることを保証するため、それが発行される前に確認すること。もしロット製造指図・記録が別の原本から複写されたものである場合には、それらの資料には現在使用している製造指図書原本を参照したことの記載があること。

6.41 上述の指図には、発行の際に、日付、署名及び固有のロット番号又は識別番号を付すこと。連続製造では、最終番号が付されるまでの間、日付及び時間とともに製造コード番号を固有識別として用いること。

6.42 ロット製造指図・記録のうち、主要な工程に係る記録には次のような事項を含むこと：

- 1) 日付、及び必要な場合には、時間。
- 2) 使用された主要な装置。
- 3) 質量、測定値、製造工程において使用された原材料等のロット番号等からなるロットごとの固有識別。
- 4) 重要な工程パラメーターの結果。
- 5) 実施された検体採取についての記載。
- 6) 作業において各重要工程の作業員及び直接に監督又はチェックした担当者の署名。
- 7) 工程内試験及び試験検査室試験の結果。
- 8) 特定の段階又は時点における実収量。
- 9) 製品・中間製品の包装及びラベルに関する記載。
- 10) 確認された逸脱及びその評価。必要な場合には、実施された調査。また、当該結果が別に保管されている場合は、当該調査結果の参照先。
- 11) 出荷判定の結果。

6.5 装置の清掃及び使用記録

6.50 主要な装置の使用、清掃、消毒・滅菌及び保守に係る記録には、日付、時間（必要な場合）、製品名、当該装置で製造した各ロットの番号及び清掃・保守点検を行った担当者名を記載する。

6.51 もし製造装置が1種類の間接製品・製品を製造する専用装置であり、かつ、当該中間製品・製品のロット番号が追跡可能な連続した番号である場合、装置に係る個々の記録を作成する必要はない。尚、専用装置を用いる場合、清掃、保守及び使用に係る記録は、ロット記録の一部とする場合又はロット記録とは別に保存する場合がある。

6.6 表示・包装材料の使用記録

6.60 中間製品・製品に用いた表示・包装材料につき、製造ロット毎に使用記録を作成すること。記録には次の事項を含むこと：

- 製品・中間製品用表示材料・包装材料のロットごと、かつ、入荷ごとの製造業者の名称、識別及び数量；供給者の名称；(もし既知であれば)供給者の管理番号、又はその他の識別番号；受入時の管理番号；受入日。
- 実施された試験又は検査の結果及びその判定。
- 使用・出納の記録。
- 表示材料・包装材料が規定された規格に適合していることを試験し、照査した文書。
- 不合格と判定した原料・製品・中間製品用表示材料・包装材料についての最終措置。

6.61 承認されたマスターラベルは、発行ラベルとの比較のために保存・管理すること。

6.7 試験検査室管理記録

6.70 試験検査室管理記録は、設定した規格及び基準に適合していることを確認するために実施される各種の検査や試験を含む全試験の完全なデータを含むこと。求められる内容は次の通りである：

- 1) 試験用として入手した検体について、原材料等の名称又は製造元、ロット番号又はその他の識別コード番号、検体採取日、必要であれば試験用として検体を入手した日付及び量の記述。
- 2) 使用した各試験方法に関するコメント又は参照事項。
- 3) 試験方法に基づいて各試験に使用された検体の量又は測定値の記述。標準品、試薬、標準溶液の調製及び試験に係るデータ又は参照事項。
- 4) 各試験の全ての生データの完全な記録、分析機器から得られたグラフ、チャート及

びスペクトル。尚、これらの記録については、被試験品とそのロットが明らかとなるよう適切に識別すること。

- 5) 計量単位、変換因子、等価係数等を含む試験中において行われた全ての計算式の記録。
- 6) 試験結果の判定及び判定基準との比較に関する陳述。
- 7) 各試験を実施した各試験担当者の署名及び試験日。
- 8) オリジナルの記録の正当性、完全性及び設定した規格に対する適合性について照査したことを示す別の担当者の署名及び日付。

6.71 下記の事項について、完全な記録が保存されていること。

- 1) 設定した分析方法に対する変更。
- 2) 試験検査室の機器、装置、ゲージ及び記録装置の定期的校正。
- 3) 製品・中間製品について行われた全ての安定性試験。
- 4) 規格外試験検査結果に関する原因調査。

7 原材料等の管理

7.1 一般的管理

- 7.10 原材料等の受領、確認、区分保管、保管、取扱い、検体採取、試験、合否手順に関する文書を作成すること。
- 7.11 中間製品・製品の製造業者は、重要な原材料等の供給業者について評価する体制を有すること。
- 7.12 原材料等は、合意した規格に基づき、品質保証部門によって承認された供給業者から購入すること。
- 7.13 重要な原材料等の供給業者が当該原材料等を製造していない場合、製造業者は、当該原材料等の製造業者の名前、住所及び品質情報等を把握しておくこと。
- 7.14 重要な原材料等の供給業者を変更する場合は、第 13 章「変更管理」の規定に従って処理すること。

7.2 受入及び区分保管

- 7.20 原材料等を受入れし、使用が許可される前に、原材料等の各容器又は一群の容器のラベル表示(供給者が使用する名称と社内において使用する名称が異なる場合には、両者の関係に関する記載も含む。)、容器の破損、封緘の破損、無断書き換え、汚染等について外観を目視検査すること。原材料等は、検体を採取し、必要な試験検査を行い、使用が許可されるまでの間は、区分保管すること。
- 7.21 新たに入荷した原材料等を在庫品(例えば、大容量の貯蔵容器内の溶媒や保管物)と混合する場合には、当該原材料等が正しいものと識別され、また、必要な場合には試験を行った上で、使用すること。新たな入荷原材料等と在庫品との不適切な混同を防止するため、必要な手順を設けること。
- 7.22 バルクが専用ではないタンクローリー等により輸送される場合、タンクローリー等からの交叉汚染が発生しないことを保証すること。その保証の手段としては、次の方法があり得る。
- 洗浄済証明書
 - 微量不純物の試験
 - 供給業者の査察
- 7.23 大容量の貯蔵容器、付属配管類、充填、取り出し配管等は適切に識別されていること。
- 7.24 原材料等を入れた個々の容器又は一群の容器(ロット)には適切な表示をすること。その表示には少なくとも次の情報が記載されていること。また、各ロットの移動の際には、この番号を使用し、各ロットの状態を確認する体制を有すること。
- a) 品名
 - b) ロット番号又は管理番号
 - c) 内容物の管理状態(たとえば隔離中、試験中、合格品、不合格品、返品、回収品等の情報)
 - d) 有効期限あるいは再試験が必要となる期日等の情報
- 尚、完全にコンピュータ化した原材料等保管システムを採用する場合には、上記の情報のすべてが読めるかたちにする必要はない。
- 7.25 受入れた原材料等に付するロット番号又は管理番号については次の事項に留意すること。
- a) 供給元でのロットが同一の場合においても、これを分納して受入れた場合は、それぞれ独立した受入れロット番号又は管理番号を付すること。
 - b) 受入れロット番号又は管理番号が同一の場合でも、複数の容器に分かれている

場合は、容器を特定することができる管理方法をとること。

7.3 新たに入荷した製造原材料等の検体採取及び試験

- 7.30 第7.32条に示される場合を除き、原材料等の各ロットの確認のために、試験を行うこと。製造業者が供給業者を評価するシステムを有する場合には、供給業者の試験成績書を利用し、試験の一部省略を行う場合がある。
- 7.31 供給業者の承認を行う場合には、製造業者が規格に適合する原材料等を継続的に供給できる十分な根拠(例えば供給業者の評価結果、過去の品質履歴)があることを評価すること。自社による受入検査の項目を減らす前に、少なくとも3ロットについて、項目試験を行うこと。それとは別に全項目の試験を適切な間隔で行い、試験成績書の信頼性について確認を行うこと。
- 7.32 受入試験のサンプリングのための梱包容器の開封が当該原材料等の品質に影響を及ぼす場合は、これらが規格に適合するものであることを示す製造業者の試験成績書が得られる場合には、受入れ試験の一部を省略してもよい。容器、ラベル、ロット番号の記録等の外観を目視点検することもこれらの原材料等を特定する上で役立つ。これらの原材料等の受入試験をしない場合には、その理由を正当化し、それを文書化すること。
- 7.33 検体はそのロットを代表するものであること。検体採取方法では、採取の対象容器の数、対象容器中の採取部位、各容器からの検体採取量を決めておくこと。採取対象の容器の数と検体採取量は、原材料等の重要度、原材料等の品質のばらつき、供給業者の過去の品質履歴、試験に必要な量等を考慮した検体採取計画に従うこと。
- 7.34 検体採取は、定められた場所で、検体採取した原材料等の汚染及び他の原材料等の汚染を防止するような手順で行うこと。
- 7.35 検体採取は以下の手順に従って採取すること。
- 1) 検体採取の対象となった容器は、必要ならば、検体採取前に清浄にすること。
 - 2) 検体採取の対象となった容器を開封する際には、注意して開け、検体採取後はすぐに閉めること。
 - 3) 必要ならば、無菌の採取器具及び無菌的検体採取技法が用いられること。
 - 4) 検体採取の対象となった容器の上、中、下からの採取が必要な場合、各検体は混合してはならない。

- 5) 検体の混同を避ける為、採取した容器には、原材料等名、ロット番号、検体採取した梱包、検体採取日、検体採取者名などを記入すること。
- 6) 検体が採取された容器には、検体を採取したことを明記すること。

7.4 保管

- 7.40 原材料等は、分解、汚染及び交叉汚染を防止するよう、取り扱い、保管すること。
- 7.41 原材料等又は原材料等が保管されている容器は、直接床の上に置かないこと。また、清掃や検査を行うため適切な間隔をあけて置くこと。
- 7.42 原材料等は、品質が確保される条件・期間で保管し、最も古いものから順次使用されるように、適切に管理すること。
- 7.43 不合格と判定された原材料等については、製造工程に使用されることのないよう、区分保管システムにより、識別し、管理すること。

7.5 再評価

- 7.50 原材料等が、例えば、有効期限を越えて長期に保存された場合又は熱や湿気に曝された場合には、使用に適しているかどうかを確認するため、再評価を実施すること。

8 製造及び工程内管理

8.1 製造作業

- 8.10 製造作業を始める前に、作業区域及び機械設備は清潔であり、かつ、いかなる原材料等、中間製品、製品、製品残留物、現行作業に不必要な文書類などが残存していないこと確認し、措置をとること。
- 8.11 中間製品・製品の製造に用いる原料は、使用への適合性に影響を与えない適切な条件下で秤量又は計量を行うこと。秤量装置及び計量装置はその使用目的に応じて適切な精度のものであること。
- 8.12 後の製造作業での使用のために原材料等を小分けする場合は、適切な小分け容器を用い、また、以下の内容がわかるように当該容器に表示すること：

- 原材料等の名称・ロット番号又は管理番号；
 - 必要であれば小分け番号；
 - 当該容器中の原材料等の質量又は容量；
 - 有効期限あるいは再試験が必要となる期日等の情報
- 8.13 重要な秤量、計量又は小分け作業については、作業員以外の者の立会いのもとで行うか又はそれと同等の管理を行うこと。作業員は原材料等の使用前に、当該原材料等が目的とする中間製品・製品の製造指図により指示されたものであることを確認すること。
- 8.14 その他の重要な作業については、作業員以外の者の立会いのもとで行うか又はそれと同等の管理を行うこと。
- 8.15 実収量については、製造工程の指定された段階で、期待収量と比較すること。期待収量については、適切な範囲を設定すること。重要工程に係る収量の逸脱については、そのロットの品質への影響又は影響のおそれについて調査・確認を行うこと。
- 8.16 設備の主要部分の運転状態は、各装置に表示するか、もしくは、適切な文書、コンピュータ管理システム又はそれらに代わり得る方法のいずれかにより示すこと。
- 8.17 製造工程から排除した中間製品（工程外排出品）については、工程内適合品と明確に区別して管理すること。
- 8.18 排除した工程外排出品の処理については全て記録すること。ただし、工程系外排出品を再加工する場合は、第14章再加工の規定に従うこと。
- 8.2 時間制限
- 8.20 工程完了に係る時間制限が製造指図書に示されている場合、当該時間制限は中間製品又は製品の品質保証に適用されるものであること。時間制限が逸脱した場合には、それを記録し、評価すること。尚、例えば、pH調整、設定規格値までの乾燥等、工程が一定の目標値をもって進められる場合、工程段階の終了時点は、工程内での検体採取及び試験により定められるため、時間制限を規格として設定することは不適當である。
- 8.21 さらに工程を経る中間製品は、使用への適合性を保証する適切な条件下で保管する

こと。

8.3 工程内検体採取及び管理

8.30 製品品質の品質特性（含量、力価、溶出性等）に影響を及ぼす工程の進行状況をモニターし、工程の状況を管理するための手順書を確立すること。尚、工程内管理及びそれらの判定基準は、開発段階で得た情報又は実績データに基づいて設定すること。

8.31 試験の判定基準、種類及びその範囲は、製造する製品の特性、工程及び当該工程が製品の品質に及ぼす変動の程度による。

8.32 重要な工程内管理(及び重要工程のモニタリング)に係る事項については、管理事項及び管理方法を含め、文書化し、品質保証部門による承認を受けること。

8.33 工程内管理として、製造部門の従業員が、品質保証部門の事前承認なしで工程の調整を行う場合がある。ただし、その場合は、当該調整は品質保証部門により事前に定められ、承認された限度内であること。全ての試験及びその結果は、ロット記録の一部として全て記録すること。

8.34 工程管理に用いる検体はロットを代表するものであること。検体の検体採取計画(採取箇所、採取量を含む)及び検体採取手順は、科学的に妥当な方法に基づいていること。

8.35 通常は、工程のモニター又は調整の目的で行う工程内試験において、規格外試験結果に係る調査を行う必要はない。

8.36 工程内での検体採取は汚染を防止するように設計した手順を用いて実施すること。手順は、採取後の検体の完全性を保証するように設定すること。

8.4 ロット混合

8.40 本章ではロット混合を、均質なロットを製造するために同一規格内の中間製品を混合する工程、と定義する。

8.41 規格外試験結果のロットを規格に適合させる目的で他のロットと混合しないこと。

- 8.42 混合工程は、適切に管理し、指図に基づき記録すること。また、混合ロットは、必要に応じ、設定規格に適合しているか否かについて試験を行うこと。
- 8.43 混合工程に係るロット記録は、混合を行った各ロットを追跡できるように記録すること。
- 8.44 ロット混合作業にかかる手順書を作成すること。またロット混合の手順については科学的に妥当な方法に基づいていること。
- 8.45 混合ロットの物理化学的均質性が製剤特性に重要な影響を及ぼす場合(例えば、固形の経口投与形態)には、混合ロットの均質性を示すために混合工程のバリデーションを実施すること。バリデーションには、混合工程によって影響を受ける重要な特性(例えば、粒度分布、かさ密度)の試験を含めること。
- 8.46 混合が安定性に対して悪影響を与えるおそれがある場合には、最終混合ロットの安定性試験を行うこと。
- 8.47 混合ロットの使用期限は、混合に用いたロット又は端数品のうち最も古いものの製造日に基づくこと。
- 8.5 汚染管理
- 8.50 適切な管理が行われている場合でも、残留物が、中間製品・製品の連続するロットに持ち越されることがある。例えば、粉碎機・造粒機等の壁に付着している残留物、次の工程へ内容物を移動させる際の処理槽からの液体又は結晶の取り出し残等が事例としてあげられる。ただし、そのようなキャリーオーバーが、結果的に設定した中間製品・製品に悪影響を与えるような分解物又は微生物汚染のキャリーオーバーとならないこと。
- 8.51 製造作業は、中間製品・製品以外の物質による汚染を防止する方法で実施すること。
- 8.52 製造途中にある中間製品は、汚染を防止するための予防措置を講じること。
- 8.53 汚染を防ぐ方法と有効性は手順書に従って定期的に点検すること。

8.6 微生物学的汚染の管理

- 8.60 無菌性が要求されていない医薬品について、好ましくない微生物による汚染を防止するために設計された適切な文書化された手順を定め、遵守すること。
- 8.61 無菌であることを目的とした医薬品の微生物汚染を防止するために設計された適切な文書化された手順を定め、遵守すること。このような文書された手順には、すべての滅菌工程及び無菌工程に関するバリデーションを含むこと。

9 包装及び表示

9.1 一般事項

- 9.10 包装材料及び表示材料は、第7章原材料等の管理に規定されている管理に加えて、本章に規定されている管理を行うこと。尚、本章の適用を受ける表示材料は、最終製品及び他の製造業者に出荷される中間製品に対する表示材料であり、製造業者内で一時的に保管される中間製品には適用されない。

9.2 包装材料の管理

- 9.20 製品の特性により必要な場合には、包装材料がその使用目的に適していることを保証するために使用前に洗浄、滅菌等を行うこと。また、必要に応じて清浄度等を維持するために適切に管理すること。

9.3 表示材料の管理

- 9.30 表示材料は許可された従業員のみが出入りできる保管区域に保管するか、或いはそれと同等以上の管理ができる方法で保管すること。
- 9.31 表示事項には、品名、ロット番号、数量、有効期限、必要に応じて保管条件を含めること。ただし、有効期限を適用しない中間製品、**製品**の表示事項には有効期限を記載する必要はない。
- 9.32 表示材料の発行、使用及び返却の数量を確認し、表示材料を貼付した容器数と発行した表示材料数との間に不一致が生じた場合には、これを評価すること。この不一致については調査を行い、その調査は品質保証部門により承認を受けること。

- 9.33 ロット番号又はロットに関連するその他の印刷が入った余剰表示材料は、全て破棄すること。ロット番号又はロットに関連するその他の印刷が入っていない余剰表示材料で、返却・再使用等される表示材料は、混同を防止し、適切な確認を行い得る方法で保管すること。
- 9.34 旧版及び使用することが許された期間を過ぎた表示材料は破棄すること。
- 9.35 表示材料の印刷に用いる印刷機及び包装箱へのロット番号等の印刷に用いる印刷機は、ロット製造指図で規定された通り全てが印刷されるように管理すること。
- 9.36 特定のロット用に発行した印刷表示材料は、ロット製造指図の規格に適合し、適切に表示していることを検査し、その結果を記録すること。
- 9.37 使用した表示材料の代表となる印刷表示材料を、表示作業の記録の一部としてロット製造指図・記録に添付すること。
- 9.4 包装作業及び表示作業
- 9.40 正しい包装材料及び表示材料の使用を保証する手順書を備えること。
- 9.41 包装作業及び表示作業を始める前に、作業区域及び機械設備は清潔であり、かつ、いかなる原材料等・中間製品・製品、当該作業に不必要な文書類などが残存していないことを確認し、その記録を残すこと。
- 9.42 包装作業は交叉汚染、混入、混同を防止するように配慮し、他の医薬品の包装作業から物理的又は空間的に分けること。表示作業は混同を防止するように配慮し、他の医薬品の表示作業から物理的又は空間的に分けること。
- 9.43 出庫された中間製品、包装資材及び表示材料は、製造部門で数量、同一性、及び製造指図書を遵守していることを確認すること。
- 9.44 作業対象となる中間製品又は製品の名称及びロット番号、各包装現場や包装ラインに表示すること。
- 9.45 包装及び表示ラインから工程試験のため取り出した検体は元に戻さないこと。異常

等の発生により再包装・表示作業を行う場合は、特別の検査、調査及び許可を受けた者による承認の後にのみ元のラインに戻すようにすること。これについて、詳細な記録をとること。

- 9.46 包装行為により、識別性がつかない状態となった中間製品は、包装作業後はできるだけすみやかに、次工程に進み、識別性のつく包装状態にまでに進むこと。迅速に作業が進まない場合には、混同や表示間違いが起こらないことを保証するための適切な方法を講じること。
- 9.47 包装・表示済みの中間製品・製品を検査して、そのロットの容器及び包装が正しく表示されていることを保証すること。この検査は包装作業の一部として行うこと。この検査結果はロット製造指図・記録又は管理記録に記録すること。
- 9.48 他の製造業者に出荷される中間製品の梱包及び市場に出荷される製品は、輸送中に開封された場合、開封されたことが受取人に分かるような方法で封緘すること。

10 保管及び出荷

10.1 保管作業

- 10.10 中間製品・製品等を適切な条件(例えば、必要な場合には管理された温度及び湿度)で保管できる設備を備えること。中間製品・製品等の特性の維持のために重要な場合には、当該保管条件の記録を保存すること。
- 10.11 中間製品を保管する場合は、定められた容器に封入し、適切な表示を行い、必要な場合は、清掃の後、保管エリアで保管すること。必要な場合は、所定の保管状態での安定性を評価すること。

10.2 出荷作業

- 10.20 中間製品・製品は品質保証部門による出荷承認後のみ第三者への流通用に出荷すること。尚、品質保証部門により許可を受け、適切な管理及び記録を備えている時には、区分保管中の中間製品・製品を、自社の管理下にある他の部門に移動させる場合がある。
- 10.21 中間製品・製品は、その品質に悪影響を及ぼさない方法で輸送すること。

- 10.22 製造業者は、中間製品・製品の輸送業者が適切な輸送条件及び保管条件を承知し、従うことを保証すること。
- 10.23 出荷後、出荷した中間製品の品質に危惧される事実が確認された場合は、速やかに出荷先の製造業者に連絡すること。

11 試験検査室管理

11.1 一般的管理

- 11.10 独立した品質部門は、試験検査部門が必要に応じて自由に使用できる適切な試験設備（試験検査室）を有すること。
- 11.11 検体採取、試験、原材料等の合否判定及び試験室データの記録・保管について記述した手順書を備えること。試験検査室管理の記録は、第6.7条に基づき、保管・管理を行うこと。
- 11.12 全ての規格、検体採取計画及び試験方法は、原材料等、中間製品、製品、ラベル及び包装材料が設定した品質の基準に適合することを保証するために、科学的であり、かつ、適切なものであること。規格及び試験方法は、承認申請の内容と一致すること。ただし、承認申請の内容以外に、さらに試験項目を追加する場合がある。全ての規格、検体採取計画及び試験方法は、それらの変更を含めて、適切な部署が起案し、品質保証部門が照査し、承認すること。
- 11.13 全ての規格外試験結果の値について、手順に従って調査し、記録すること。この手順には、データの分析、重要な問題の有無の評価、是正措置の作業分担及び結論が含まれること。規格外試験結果の値が得られた後の検体の再採取や再試験は、文書による手順にしたがって実施すること。規格外試験結果以外の場合であっても理由なく検体の再採取や検体の再試験を行ってはならない。検体の再採取を行う場合はその理由を記録し、検体の再試験を行う場合は、その理由と試験結果に対する取り扱いを記録すること。
- 11.14 入手した試薬及び標準品は、文書化された手順書で管理され、購入日、使用期限、必要に応じて開封日を表示すること。試液等の調製物は、文書化された手順にしたがって、調製し、その記録を残すこと。使用期限の日付は、試液等の調製物の特性

からみて適切に設定されること。試液等の調製物には、品名、調製番号又は調製日、調製者、使用期限、又、必要に応じて保存条件、ファクターを表示すること。試験用水や試験溶媒を小分けした容器に対しても品名等の表示を行うこと。

- 11.15 一次標準品を中間製品・製品の製造用に適切に入手すること。各々の一次標準品の入手先を記録すること。供給者の勧告に基づき、各々の一次標準品の保管及び使用記録を保存すること。公式に認定を受けた供給元から入手した一次標準品は、当該標準品が供給者の勧告と一致する条件で保管される場合には、通常、試験を行わずに使用に供する。
- 11.16 一次標準品が公式に認定を受けた供給元から入手できない場合には、「自家製一次標準品」を設定すること。一次標準品の同一性及び純度を完全に確立するために適切な試験を実施すること。この試験の適切な記録を保存すること。
- 11.17 二次標準品については、入手又は適切に調製し、確認し、試験を行い、承認し、及び保管すること。二次標準品のロットごとの適合性は、初回使用前に一次標準品と比較することにより判定すること。二次標準品はロットごとに、文書化した方法に従って、定期的に再認定すること。
- 11.18 試験結果に影響を及ぼさない品質の試験用水を確保すること。試験用水を自家調製する場合は、試験用水製造設備を管理し、定期的に水質を確認し、その記録を残すこと。
- 11.2 中間製品・製品の試験
- 11.20 中間製品・製品は、ロットごとに、適切な試験を行い、規格に適合していることを判定すること。
- 11.21 中間製品・製品の検体は、ロットを代表するものであること。それ以外の検体としては、工程の最も不安定な部分(例えば、生産開始時点又は終了時点)を監視のために採取することがある。
- 11.3 分析法のバリデーション - 第12章参照
- 11.4 試験成績書

- 11.40 中間製品を他の製造業者に出荷する場合は、各ロットに係る試験成績書を発行すること。また、求めがあった場合は、製品の各ロットに係る試験成績書を発行すること。
- 11.41 成績書には、品名、ロット番号、規格値及び得られた数値結果(試験結果が数値である場合)、総合判定を含めて記載すること。
- 11.42 成績書には、品質保証部門の者が日付を記入し、署名するとともに、製造業者の名称、住所及び電話番号を記載すること。
- 11.5 中間製品・製品の安定性モニタリング
- 11.50 製品の安定性を確認するため、少なくとも年1ロット(その年に製造がない場合を除く)に対する安定性試験を行うこと。他の製造業者に出荷される中間製品についても必要に応じて同様に安定性試験を実施すること。
- 11.51 安定性試験に使用する試験手順は、バリデーションが行われたものであり、安定性を評価できるものであること。
- 11.52 製品の安定性試験用の検体は、製品からサンプリングすること。問題がない場合は、製品の安定性が担保されている包装状態の中間製品からサンプリングすることができる。
- 11.53 必要な場合には、保存条件は、ICHの安定性に係るガイドラインの規定によること。
- 11.6 有効期限
- 11.60 中間製品に有効期限を適用する場合には、安定性を裏付ける情報(例えば公表データ、試験結果)が活用できるようにすること。
- 11.7 参考品
- 11.70 参考品について、ロットごとに所定の試験に必要な量の2倍以上の量を参考品としてサンプリングすること。ただし、実容量試験、無菌試験、エンドトキシン試験を除く。尚、無菌試験、エンドトキシン試験については試験が適切に実施できる量を

確保すること。

- 11.71 参考品は別に定めのない限り、当該製品の有効期間に1年を加算した期間、適切な保管条件の下で保存すること。ただし、ロットを構成しない医薬品については、別に定めのない限り、この限りでない。
- 11.72 参考品には、誤って使用されないように参考品である旨の表示を行うこと。参考品の保管条件は、製品の指定保管条件と同様とすること。

12 バリデーション

12.1 バリデーション方針

- 12.10 企業の全体的な方針、目的及びバリデーションへの取組方法について、製造工程、洗浄手順、分析法、工程内試験手順、コンピュータ化システムならびに各バリデーション段階の設計、照査、承認及び文書作成の責任者に関する事項を含め、その概要を必要に応じてバリデーションマスタープランとして文書化すること。
- 12.11 重要なパラメータ・特性は、通常、開発段階中に又は実績データにより確認し、再現性のある作業に必要な範囲を定義すること。これには以下の事項が含まれる：
- 製剤特性からみた医薬品の特徴；
 - 医薬品の重要な品質特性に影響を与えるおそれのある工程パラメータの確認；
 - 日常的な生産及び工程管理への使用が予定されている各重要工程パラメータの範囲の決定
- バリデーションの範囲と程度の決定には、リスク評価（risk assessment）の考え方をを用いることが推奨される。
- 12.12 バリデーションは、医薬品の品質及び製剤特性に関して重要であると判断された作業に適用すること。

12.2 バリデーションの文書化

- 12.20 バリデーション実施計画書は、特定の医薬品の特定の工程、又は製造支援システム、あるいは保管庫等、個々のバリデーションをどのように行うかについて明示した文書とすること。当該実施計画書は、品質保証部門及びその他の指定部門が照査し、バリデーション責任者が承認すること。

12.21 バリデーション実施計画書には、実施するバリデーションの種類(例えば、回顧的、予測的、コンカレント)、実施の方法、工程の稼働回数、重要工程及び判定基準等を規定すること。

12.22 バリデーション実施計画書に対応するバリデーション報告書では、得られた結果を要約し、認められた全ての逸脱に対して原因究明を行い、適切な結論を導き、不具合の改善のために推奨する変更を含めて、作成すること。

12.3 適格性評価

12.30 プロセスバリデーションの作業を始める前に、重要な装置及び付帯設備の適格性評価を完了すること。適格性評価は、通常、性能評価検討を含めた以下の作業を個々に、又は組み合わせて実施する：

1) 設計時適格性評価(DQ)： 設備、装置又はシステムが目的とする用途に適切であることを確認し文書化すること。； 目的とする品質の製品を製造するために製剤化研究(工業化研究)で把握された製造施設・設備又はシステムに対する要求事項が、実生産にかかわる施設・設備又はシステムの基本設計に科学的にかつ忠実に反映されていることを確認し、文書化すること。通常、設計仕様書と設計図面の確認によって実施される。

2) 設備据付時適格性評価(IQ)： 据付け又は改良した装置又はシステムが承認を受けた設計及び製造業者の要求と整合することを確認し文書化すること。

3) 運転時適格性評価(OQ)： 据付け又は改良した装置又はシステムが予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し文書化すること。； 実生産に使用する施設・設備又はシステムについてIQとキャリブレーションを実施後、その施設・設備又はシステムが設定した仕様に適合して運転操作できることを確認し、文書化すること。

4) 性能評価検討：実生産に使用する施設・設備又はシステムについてOQを実施後、実際の製造条件を模倣する一連の工業化研究及びチャレンジであり、次の段階であるPQへの移行のために必要な操作手順と管理パラメーターを開発し、設定し、文書化すること。

5) 稼働性能適格性評価(PQ)： 設備及びそれに付随する補助装置及びシステムが、承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性よく機能できることを確認し文書化すること。； 実生産に使用する施設・設備又はシステムが設定仕様どおり機能することにより、性能評価検討の結果得られた製造手順と管理パラメーターのもとで、それらが意図した性能を発揮し、目的とする品質の製品が製造でき

ることを確認し、文書化すること。

12.4 プロセスバリデーションの手法

12.40 プロセスバリデーション(PV)： 設定パラメータ内で稼働する工程が、設定規格及び品質特性に適合した中間製品・製品を製造するために効果的かつ再現性よく機能できることに関する文書による確証である。； この段階では実生産のための体制、即ち製造部門及び品質部門の体制が完成されていることが前提であり、製造施設・設備・原材料等・作業員等、全てのものが適格化されている必要がある。PV実施においては、その上で個々の施設・設備及びシステムや製造品質が意図し目的とした結果を達成しており、当該の製造工程によって恒常的な生産が可能であることを実生産規模で確認し、文書化することになる。通常3ロットの製造を行う。

12.41 バリデーションには3つの手法がある。予測的バリデーションが好ましい手法であるが、例外的に、その他の手法を使用する場合がある。これらの手法及び適用を以下に示す。

12.42 予測的バリデーションは、通常、全ての医薬品製造工程に関して、第12.12条で規定された通り、実施される。医薬品製造工程について実施した予測的バリデーションは、当該医薬品の市販前に完了していること。

12.43 コンカレントバリデーション(実生産に合わせて同時的に行われるバリデーション)は、繰返しの製造運転のデータが以下の理由により利用できない時に実施する場合がある；限られたロット数のみを製造する場合；当該製品を稀にしか製造しない場合；又は当該製品の一部のロットを、バリデーション済みの工程を改良して製造する場合。

12.44 原料、装置、システム、設備又は製造工程での変更起因する医薬品の重要な品質に変動がないことが十分確立されている工程については、例外として回顧的バリデーションを実施する場合がある。このバリデーションは、以下の条件が整った場合に使用できる：

- (1)重要な品質特性及び重要な工程パラメータが識別されていること；
- (2)適切な工程内試験の判定基準及び管理が設定されていること；
- (3)作業者のミス以外の原因に起因する重要工程の不具合や製品の不良、及び、装置の適合性と関係なく起きる装置不具合がないこと；さらに
- (4)既存の医薬品についての品質と安定性が確立していること

12.45 回顧的バリデーションのために選択されたロットは、規格に適合しなかった全てのロットを含めて、調査期間中に実施した全てのロットを代表するロットであること。また、工程の恒常性を実証するのに十分なロット数とすること。工程に対して回顧的にバリデーションを行うためのデータを得るために、参考品・保存品の試験を行う場合がある。

12.46 プロセスバリデーションの実施にあたっては、それに先立ちI Q/O Qの知見を基礎としてメンテナンスプログラムのプロトタイプを設定し、事後にメンテナンスの実施時期と実施項目などプログラムの最適化に向けた措置をとるための準備をしておくこと。

12.5 プロセスバリデーションの計画

12.50 バリデーションのための工程稼働回数は、工程の複雑性又は考慮すべき工程変更の規模によること。予測的及びコンカレントバリデーションに関しては、3回の連続して成功した製造ロットを一つの指標として使用すべきであるが、工程(例えば、複雑な製造工程又は終了時間が長引いた製造工程)の恒常性を証明するために、稼働回数の追加が認められる場合がある。回顧的バリデーションに関しては、工程の恒常性を評価するために、一般的に10から30の連続するロットのデータを検討すべきであるが、正当な理由があれば、より少ないロット数で検討を行う場合もある。

12.51 プロセスバリデーションを実施している期間中は、重要工程パラメータを管理し、モニターすること。尚、例えばエネルギー消費量又は装置使用を最少化するために管理する変数のように、品質に関係しない工程パラメータについては、プロセスバリデーションに含める必要はない。

12.52 プロセスバリデーションでは、製品の品質と安定性が規定した限界値内であることを確認すること。尚、プロセスバリデーションで製造した当該製品の品質と安定性は、実績データ、及び適用できる場合には工程開発中に定められた品質と安定性、又は重要な臨床試験及び毒性試験に使用したロットに係る品質と安定性に匹敵するかそれ以上良好であること。

12.6 検証したシステムの定期的照査

12.60 システム及び工程は、それらが尚、妥当な状態で作動していることを確認するため

に定期的に評価すること。当該システム及び工程に重要な変更がなく、また、品質照査によりシステム又は工程が恒常的に規格に適合する中間製品等を製造していることが確認されている場合には、通常は、当該システムや工程についての再バリデーションの必要はない。

12.7 洗浄のバリデーション

- 12.70 洗浄手順は、通常、バリデーションを行うこと。一般的に、洗浄のバリデーションは、汚染又は偶発的な原薬・原材料等、中間製品等のキャリーオーバーが医薬品の品質に最大のリスクをもたらす状況又は工程に対して行うこと。
- 12.71 洗浄手順のバリデーションでは、実際の装置の使用パターンを反映させること。種々の中間製品・製品を同じ装置で製造し、当該装置を同じ方法で洗浄する場合は、洗浄のバリデーションには指標となる中間製品・製品を選択する場合がある。その選択は、溶解性、洗浄の困難さならびに力価、毒性、あるいは投与量に基づく残留物限界値の推定に基づいて行うこと。
- 12.72 洗浄のバリデーション実施計画書には、洗浄する装置、手順、原材料等、合格洗浄水準、モニタリング及び管理を行うパラメータならびに分析方法を記載すること。また、実施計画書には、採取する検体の種類、採取方法、採取場所、及び表示方法を記載すること。
- 12.73 不溶性及び溶解性残留物の両方を検出するために、検体採取には、スワブ法、リンス法又は代替方法(例えば、直接抽出)を適切に含めること。使用する検体採取方法は、洗浄後の装置表面上に残留する残留物の水準を定量的に測定できる方法にすること。スワブ法は、製品接触表面に装置設計又は工程の制約のために容易に近づけない場合は実際的ではない。例えば、ホースの内部表面、移送パイプ、反応タンクの開口部の小さい部分、毒性材料を取扱う反応タンク、微粉碎機やマイクロフルーダイザー等の小型で複雑な装置等があげられる。
- 12.74 残留物又は汚染物を検出できる感度を有するバリデーション済みの分析方法を使用すること。各分析方法の検出限界は、残留物又は汚染物の設定合格水準を検出するのに十分な感度とすること。当該分析方法の達成可能な回収水準を設定すること。残留物限界値は、実際的で、達成可能であり、立証可能であり、かつ、最も有毒な、あるいはまた、最も品質に影響を与える残留物に基づいたものとする。限界値は、原薬又はその最も有毒な組成物に関する既知の薬理学的、毒性学的又は生理学

的活性の最小量と当該製品の最大投与量に基づいて設定すること。

- 12.75 装置の洗浄作業、消毒、滅菌作業の検討は、製造途中の製品の生菌数又はエンドトキシンを低減する必要のある工程、又は、そのような汚染が問題となる他の工程について、微生物汚染及びエンドトキシン汚染を対象として行うこと。
- 12.76 洗浄手順は、当該洗浄手順が通常の製造時に有効であることを保証するために、バリデーション後適切な間隔でモニタリングを行うこと。装置の清浄性は、分析試験及び可能な場所では目視検査でモニタリングを行う場合がある。目視検査により、検体採取及び分析では検出できない、小さな部分に集中する大量の汚染の検出が可能な場合がある。
- 12.8 分析法のバリデーション
- 12.80 採用する分析法が、薬局方又はその他認知された参考文献に記載されていない場合には、分析法バリデーションを行うこと。また、薬局方又はその他認知された参考文献に記載された分析法の場合は、その方法が分析対象に対し十分適用可能であることを検証すること。いずれの場合にも、使用する全ての試験方法の適合性を実際の使用条件で検証し、記録すること。
- 12.81 分析法は、分析法のバリデーションに関するICHガイドラインに含まれる特性を考慮して、バリデーションを行うこと。実施する分析のバリデーションの程度は分析の目的を反映するものとする。
- 12.82 製品・中間製品、ならびに原材料等の分析・試験を実施する前に、分析装置の適切な適格性評価を検討すること。
- 12.83 バリデーションを行った分析法に係る全ての修正について、完全な記録を保管すること。当該記録には、修正の理由及び修正された方法が確立した方法と同様に正確で信頼できる結果をもたらすものであることを証明する適切なデータを含めること。
- 12.84 試験方法を変更する場合には、変更のレベルに応じてバリデーションをおこなうこと。

13 変更管理

- 13.10 設定された医薬品の品質マネージメントに係る全ての変更を評価するために、正式な変更管理体制を確立すること。
- 13.11 変更管理体制は、苦情、回収及び公的な要求に起因する変更にも配慮したものであること。
- 13.12 原材料等、規格、分析法、設備、支援システム、装置(コンピュータハードウェアを含む)、工程、表示・包装材料及びコンピュータソフトウェアに係る変更の確認、記録、適切な照査及び承認に関して文書による手順を設けること。
- 13.13 変更管理規定又は手順には以下の事項が含まれていること。
- 1) 変更に係る計画書と報告書を作成すること
 - 2) 変更が製品の品質に及ぼす影響を評価すること(再バリデーションを行う必要の有無、変更を正当化するために必要な追加試験の要否、規制当局による承認の必要性の有無、等)
 - 3) 変更後の製品品質の評価方法(加速安定性試験や安定性モニタリングプログラム等を含む)と評価基準をあらかじめ定めておくこと
 - 4) 変更によって影響を受ける全ての基準、手順等を改訂すること、及び教育訓練の方法を定めておくこと(いずれも変更実施前に完了しておく必要がある)
 - 5) 医薬品の設定された規格及び試験方法、使用期限又は有効期限及び表示事項を修正する必要の有無を定めておくこと
- 13.14 変更計画書/報告書等、変更に係る文書は適切な部署が起案し、関連の部署が照査し、品質保証部門の承認を受けること。
- 13.15 変更に関するすべての記録を作成・保存すること。

14 中間製品・製品等の不合格及び再使用

14.1 不合格

- 14.10 設定規格に適合しない中間製品・製品は、その旨を識別し、区分保管すること。当該中間製品・製品は以下に示す通り再加工できる場合がある。
- 14.11 不合格原材料等の最終処置は記録すること。

14.12 出荷判定において規格に適合しないと判定された中間製品・製品の措置については、事前に当該中間製品・製品の出荷判定者の承認を受けること。

14.2 再加工

14.20 本章では再加工を、基準又は規格に適合しないものを含め、中間製品・製品を当該中間製品・製品の製造工程に戻し、設定された製造工程の一部又は全部を繰り返すこと、と定義する。ここに、設定された製造工程とは、当該医薬品について承認・許可された製造方法に係るすべての工程をいう。

14.21 再加工は、安定性を含め、これに伴う品質への影響を評価したうえで、あらかじめ定められた手順に従って行うこと。

14.22 出荷判定を受けた後の中間製品・製品を再加工したものには、再加工前の中間製品、製品との区別のため、当初の出荷判定時のロット番号とのトレーサビリティを確保した上で、あらたなロット番号を付与すること。

14.23 再加工した中間製品・製品の試験項目や検体数、安定性の評価等については、ロットごとに品質保証部門の承認を得ること。

14.24 出荷判定を受けた後の中間製品・製品を再加工したものの試験項目や検体数、安定性の評価については、ロットごとに試験検査部門が検討し、品質保証部門が確認し、当該中間製品・製品の出荷判定者の承認を得ること。

14.25 再加工に係る記録を作成し、通常の製造・試験検査記録と同様に保管すること。

14.3 返品

14.30 返品された中間製品・製品は、その旨を識別し、他のものと区分して保管すること。

14.31 返品された中間製品・製品は、出荷後、返品されるまでに保管又は輸送された条件、経過時間、その外観や容器の状態、返品された後の品質試験の結果等により、その品質が許容できるものであることが確実にない限り、破棄すること。

14.32 返品された中間製品・製品の記録を保管すること。当該記録には、返品ごとに、以

下の事項を含めること：

- 荷受人の氏名及び住所
- 中間製品・製品名、ロット番号、出荷時期、返品時期及び返品量
- 返品の理由
- 返品された中間製品・製品の措置

14.33 返品された中間製品・製品は、試験検査部門が文書化された手順に従ってその品質を評価検討し、品質保証部門が確認した結果について、当該中間製品・製品の出荷判定者が許容できるものであると判断した場合には、再出荷又は再加工を行うことができる。

14.34 ここでいう返品には、回収処理に伴うものも含まれる。ただし、回収品については、回収処理に係る措置が優先されること。

14.4 再出荷

14.40 本章では再出荷を次のように定義する。即ち、出荷され、一旦は当該中間製品・製品の製造所の管理下から離れた中間製品・製品を、返品等の理由により、出荷した製造所が受け入れ、再加工を行うことなく、品質確認試験等を行い、その結果に従い改めて出荷判定し、これを出荷すること。

14.41 再出荷しようとする中間製品・製品の試験項目や検体数、安定性の評価については、出荷後に保管又は輸送された条件、経過時間、その外観や容器の状態等を考慮し、ロットごとに試験検査部門が検討し、品質保証部門が確認し、当該中間製品・製品の出荷判定者の承認を得ること。

14.42 再出荷に係る記録を作成し、当該中間製品・製品のロットの製造・試験検査記録と合わせて保管すること。

15 苦情

15.10 品質に関連する苦情対応について文書化した全社的処理体制を構築し、手順書に従って調査・記録すること。

15.11 苦情処理体制には、苦情に起因する品質マネジメントの改善や変更及び回収の必要性の判断の手順を含めること。

15.12 苦情に関する記録を作成し、必要とされる期間保存すること。

16 回収

16.10 出荷した製品の品質上の不具合により回収を行う場合の社内、関係先（販売元、委託先）を含めた回収処理体制を構築し、文書化し、手順に従って回収を実施し、その過程及び結果を記録すること。

16.11 回収に関する所管官庁への連絡体制を整備すること。

16.12 回収手順には、情報評価に関与する者、回収を決定する手順、回収情報の伝達先及び伝達方法ならびに、回収品の保管・管理及び処理方法を明記すること。

16.13 回収した医薬品は他の製品と区別して隔離保管すること。

16.14 回収措置、原因究明及び是正措置の結果を記載した回収処理記録を作成し保存すること。

17 受託製造業者（試験機関を含む）

17.01 全ての受託製造業者（試験機関を含む。以下、本章において同じ。）は本ガイドンスで規定したGMP（以下、本章においては単に「GMP」という。）に従うこと。交叉汚染の防止及びトレーサビリティの維持に特別の考慮を払うこと。

17.11 受託製造業者は、契約現場で行われる定められた作業がGMPに適合していることを保証するために、委託者による評価を受けること。

17.12 契約の委託者及び受託者は、文書による、承認を受けた契約書又は正式の合意書を備えること。当該契約書又は合意文書には、品質に係る処置を含めてGMPで規定されているそれぞれの責任分担を詳細に明記すること。

17.13 契約書では、GMP適合を確認するために、委託者が受託者の施設を監査する権利を認めていること。

17.14 製造記録及び試験記録は、その作業が行われた製造所で保管し、すぐに利用できる

ようにしておくこと。

- 17.15 工程、設備、試験方法、規格又はその他契約上の要件の変更は、委託者がその変更について連絡を受け、かつ、承認しない限り、行わないこと。

II 医薬品GMPガイドランス 解説

1 序文

1. 本ガイドランスの策定の目的、特徴、構成、及びQ7Aとの相違点については「緒言」に記述した。

2. 1.3 医療用ガスは本ガイドランスの対象外である。医療用ガスは、我が国においては、GMP省令の適用対象外であり、1.2において、本ガイドランス対象を「GMP省令が適用される製剤」と規定しているため。

2 品質マネジメント

1. 2.11 品質マネジメントについて

GMPの対象として改正薬事法との関連で製造販売業者及び製造所（製造業者）双方の立場があるが、いずれの場合でも品質マネジメントはISO9001:2000で定義されグローバルに認証された品質保証の基本的要請であり、製造販売業者が設定する品質保証システムであると限定してはならない。ISO9001:2000にいう品質マネジメントの要点は1) 経営者に至る責任と権限、2) 文書化、3) 第三者による監査、であり、これらはGMPにおける品質保証の考え方そのものであることに留意する必要がある。特に本研究では製造所を主体とする製造所の自立したGMPシステムの構築を目指しており、本項「2 品質マネジメント」はその基礎となる考え方と方法を例示するものである。

2. 2.13 品質部門のあり方

Q7Aでは品質部門 = Quality Assurance (QA) + Quality Control (QC)と定義されているが、現行のGMP省令では製造所の品質部門（又は品質管理部門）= 試験検査部門と読み、両者で品質部門の考え方が異なる。また企業によってQAならびにQCの理解が様々である。従って、品質部門に係る概念について何らかの指針を定める必要がある。

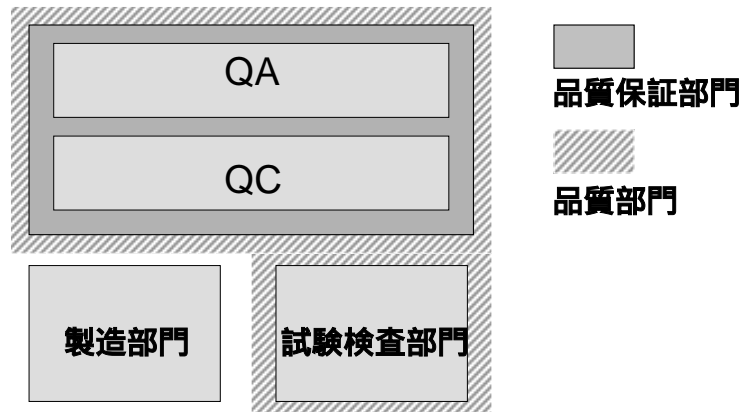
今回、本ガイドランスでは品質保証部門の考え方を提唱し、品質保証部門 = Q7AにおけるQA + QCと捉えることによって、製造所における品質保証部門の役割を明確化することを試みた。尚、GQP省令では製造販売業者における品質保証部門に言及があるが、本ガイドランスではそれとは異なり、あくまで製造所（製造業者）の自立したGMPシステムの構築を前提とした、製造所における品質保証部門のあり方を考察の対象としている。

ところで、GMP省令には品質（管理）部門に関する記載があることから、品質部門についてもその考え方を明確にしておく必要がある。先述のようにGMP省令ではそれが試験検査部門を意味するように理解されることから、試験検査部門はGMP省令の文言にあわせ、品質部門の一部と見なすこととする。

即ち、品質部門の機能は次のようにまとめられる。

品質部門 = (QA + QC : 品質保証部門) + 試験検査部門

品質部門と品質保証部門、ならびに製造部門の関係を図示すると、次のようになる。製造所では図式的には製造部門と試験検査部門という2つのライン部門(実働部門)があり、これに対して品質保証部門がスタッフ部門として存在して、ラインとスタッフという機能の異なる両者が統合してGMPシステムを構成していることに留意されたい。



QA的な役割とQC的な役割：

QAならびにQCの考え方やその具体的な役割は各企業で定めるべき事柄であるが、品質保証部門 = QA + QCと考えた場合、QAとQCそれぞれの役割区分の一例を次のように示すことができる。

QA的な役割とは、全社的な品質方針を確立し、その遵守状況を確認することであり、QC的な役割とは、全社的な品質方針を各製造所の要求事項として具体化し、この遵守を推進すること、更にGMP諸活動の確認又は承認を行うことである。要求水準を示すことにより、品質要求の側面から時系列的に品質の向上を図るのがQA的な役割であり、品質要求に合致すべく、その要求を実践するという側面から品質の向上と維持管理を行なうのがQC的な役割と言える。QA的な役割とQC的な役割の具体例を以下に示す。

QA的役割：

- ・ 自社GMPシステムの確立
- ・ 内部監査、外部監査

QC的役割：

- ・ 出荷可否判定
- ・ ロット毎の製造記録、試験記録の照査
- ・ 原材料等の受入可否判定
- ・ 製造手順、試験手順の承認
- ・ 逸脱、変更対応の承認
- ・ バリデーション計画及び報告の承認
- ・ 苦情、回収の対応
- ・ 自己点検
- ・ 委委託業者との連携システムの維持と管理

3.2.16 逸脱

逸脱は、製品品質に対して悪影響を及ぼす恐れがあるため、医薬品品質の確保の観点から、逸脱処理に対する管理システムが必要である。また、反面、逸脱は、製品品質やGMP管理体制の改善へと繋がる糸口になる可能性があるため、改善への糸口確保の観点からも逸脱処理は必要不可欠と考える。

逸脱とは、定められた手順、基準から乖離したことを意味する。

逸脱が発生した場合は、全ての逸脱を記録すること。

製品品質への影響を完全に否定できない逸脱に関しては、製品が出荷される前までに、品質保証部門が製品品質への影響の有無を評価し、その結論を出すこと。

逸脱に対する原因追及が必要な場合は、その逸脱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。

逸脱に関する全ての記録は、品質保証部門の承認を受けること。

品質保証部門は出荷に先立ち、重大な逸脱が調査され、解決されていることを確認すること。

逸脱は、異常が発生していること（又は、異常が発生している可能性があること）を意味しており、製品品質へ影響を及ぼす可能性がある。従って、逸脱に関する規定を設けて、不良医薬品を一切出荷させないシステムが必要である。この意味で、逸脱対応の承認と出

荷時に逸脱が解決されていることの確認は品質保証部門の責任でなされる必要がある。更に、逸脱の原因追求の結果、変更が必要な場合は、速やかに変更を行うことが必要である。

一方の側面として、逸脱は、製品品質やGMP管理体制の改善へと繋がる糸口になる可能性があるため、発生した全ての逸脱（逸脱の軽重・種類に拘らず）については記録（少なくとも、どのような逸脱が生じたかの記録）すべきと考える。また、逸脱が重大かどうかは、作業レベルでは判断がつかない場合があるため、責任者へ逸脱があったことを確実に報告するためにも、全ての逸脱は記録すべきと考える。

尚、逸脱に関しては平成14年度厚生労働科学研究（檜山班小山分科会）を参照されたい。

4.2.22 品質保証部門の主要な責任

第1項）現行GMP省令では製造業者（経営者）の責任は、製造所に対する

- 1）GMP3役（製造管理者・製造管理責任者・品質管理責任者）の任命
- 2）4大基準書（製造管理基準書・品質管理基準書・製造衛生管理基準書・製品標準書）の制定

によって担保されていると考えられる。従って、品質管理責任者の責任を品質保証部門の責任に移す場合、業務の管理監督の責任者は製造業者によって任命される必要がある（GMP省令改正案）。尚、事項2)-15)のうち、少なくとも9) 変更管理の承認は管理監督の責任者が実施する必要がある。また、品質保証部門の責任の要点は出荷判定であるととらえ、出荷判定者は製造業者が任命すべきと考えた。

第5項）製造指図書原本については第6.3条の解説を参照されたい。

第7項）自己点検及び内部監査については第2.4条の解説を参照のこと。

第8項）委受託製造では商取引的な基本契約のほか様々な事項の取り決めが必要であるが、品質保証部門にはQuality Agreementに代表される品質上の契約事項に責任がある。尚、Quality Agreementについては平成14年度厚生労働科学研究（檜山班森川分科会）を参照されたい。

第10項）バリデーション実施計画書/報告書の承認は本来品質保証部門の責任であると考え（Q7Aでは品質部門の責任、とする）、我が国ではバリデーション責任者の責務であることから、「照査」をその責任とした。

第17項）薬事法改正により委受託製造が自由化されたことに伴い、本項を追加した。品質マネジメントが製造販売業者のみを対象とするものではなく、製造業者（製造所）にも要求されるものであることを想起されたい。両者間の双方向的な連携が委受託製造における品質保証体制の根幹であると考え。

5.2.3 製造部門の責任

現行GMP省令では製造業者（経営者）の責任は、製造所に対する

- 1) GMP 3 役（製造管理者・製造管理責任者・品質管理責任者）の任命
- 2) 4 大基準書（製造管理基準書・品質管理基準書・製造衛生管理基準書・製品標準書）の制定

によって担保されていると考えられる。従って、製造管理責任者の責任を製造部門の責任に移す場合、業務の管理監督の責任者は製造業者によって任命される必要がある（GMP省令改正案）。ただし、管理監督の責任者が必ずしも事項 4)-10)の業務を行う必要はないが、少なくとも 4) 逸脱の確認 と 9) 変更管理の承認は管理監督の責任者が実施する必要がある。また、製造部門の責任の要点は製造指図と製造記録の承認であるにとらえ、当業務の責任者は製造業者が任命すべきと考えた。

6.2.4 自己点検及び内部監査

Q7 A 本文では自己点検と内部監査が併記されており、その区別が明らかでない。そこで両者を明確に区分し、かつ両者を必須なものと捉えた。

現行GMP省令及び省令案では、自己点検の対象が、製造所の製造管理及び品質管理に限定されている。（あるいは、限定されているとの印象を与える。）しかしながら、製造所における品質保証には、製造所内で完結する事項に止まらず、製造業者たる法人が全社的に運用する品質保証システムの一環として実施されるものもある。例えば、苦情処理や回収処理、又は委委託先との契約、あるいは自己点検が適切に実施されていることの確認等がこれにあたる。こうした面の自己評価については自己点検だけでは不十分であり、製造所外の第三者を含めた内部監査が必要な所以である。

GQP省令における監査は製造所の品質保証システムの確認を製造販売業者の責任で行う行為であり、他方、本項における内部監査は製造所の自立したGMPシステムの構築を目的として製造所自らの責任で実施するものである。従って、両者は異なる意図の下で実施されるものである。

尚、自己点検及び内部監査に関しては平成14年度厚生労働科学研究（檜山班小山分科会）を参照されたい。

7.2.5 製品品質の照査

逸脱、変更等は、発生事例毎に評価・処理されていく。しかし、事例毎の単発的な評価では、検出できない異常（以下、潜在異常）/リスクがある。潜在異常/リスクを積極的に検出し、検出された潜在異常/リスクを消滅させ、製品品質の恒常性を確保する観点から、製品品質の照査が必要である。

製品品質の照査は、製品品質の恒常性の確保（含む改善）の観点からは必要不可欠な要件であり、Q7A及びCGMPでの要件となっている。Q7Aでの照査を例にすれば、製品品質の照査は、苦情・回収、不適等に対する照査である「異常に対する照査」と全ロットに対する重要な工程管理や重要な試験結果に対する照査である「製品品質の恒常性のための照査」に区分することが可能と考える。

明らかな異常等が発生している場合は、その異常等を総合的に評価するため「異常に対する照査」を製造所（企業）に法規として要求することの妥当性があると考えられる。一方、潜在異常/リスクを積極的に検出させ、その対応を要求すること、即ち「製品品質の恒常性のための照査」は製造所（企業）の自主的な努力目標の範囲であり、ガイドラインの範疇であると考えられる。従って、本ガイドランスにはQ7Aで示されている項目 1) 7) のすべてを含めることとした。

尚、製品品質の照査に関しては平成14年度厚生労働科学研究（檜山班小山分科会）を参照されたい。

8.2.50 5) 安定性モニタリング

安定性モニタリングには経時的な安定性評価と定期的な品質確認（市販後の安定性評価）の双方を含む。

9.2.6 技術移転

近年、研究開発から商業生産に至る技術移転の科学的かつ合理的な根拠が重要視されるようになり、また薬事法改正により委受託製造が自由化されたことを背景に、本項を新設した。

研究開発から生産への製剤の技術移転では、開発過程でのピボタル(pivotal)な製造バッチと商業生産バッチ（プロセスバリデーションバッチ）の製造品質の同等性（consistency）が市販製剤における安全性と有効性も含めた製品品質の根幹であり、技術移転の目的とは移転前後における製造品質の同等性の確保に他ならない。同様の趣旨はQ7A12.52「プロセスバリデーションの計画」で示されており、本ガイドランスでも同一箇所で製剤に関して記述しているので参照されたい。因みに、開発過程でのピボタルな製造バッチとは、Phase 3 の重要な臨床試験に使用された治験薬、生物学的同等性試験に使用された治験薬、及び申請用安定性試験に使用された試料、等を意味している。

委受託製造等、市販後の技術移転においても、移転前後における製造品質の同等性の確保という目的とその重要性は変わらない。

従って、研究開発報告書等の技術移転に係る技術文書では事項・データの列挙ではなく、当該の技術移転において「いかにして製造品質の同等性確保を達成できるか(達成したか)」ということ合理的・科学的に説明するに足るデータと論旨が要求される。

尚、技術移転のガイドライン案は平成15年度厚生労働科学研究(檜山班齋藤分科会)で検討されており、参照されたい。

3 従業員

1. 全体の構成として、Q7Aの「3.1 従業員の適格性」の内容のうち、教育訓練について抽出し、新たに「3.2 教育訓練」の項として内容の充実を図った。

2. 3.1 従業員の適格性

- 1) 3.10 従業員に「GMPの精神」を承知する必要性を規定した。
- 2) 3.11 Q7Aの3.10の内容に「教育訓練に係る責任者」を任命することを追加した。
- 3) 3.12 製造業者の責任を明記した。尚、Q7Aの3.12は、「3.2 教育訓練」にその内容を盛り込んだ。

3. 3.2 教育訓練

第3.20~3.29項を新設し、教育訓練責任者の業務及び責任の規定、教育訓練の対象、教育訓練プログラムについての規定等、教育訓練として必要な事項を定めた。業務ごとに教育訓練プログラムを作成することを規定した。さらに、製造・試験検査、及び品質保証の責任者に対して、その職責を文書化すること(Job description)を定めているが、各部門の責任者の下位に相当する職務にも教育訓練プログラムを作成することが望ましい。

尚、医薬品の生産に係る従業員ごとに、Job description・教育訓練プログラム・教育訓練結果、ならびに教育訓練履歴を一つのパッケージにまとめておくと、当人の教育訓練の状況が容易に把握でき、有用である。

(参考出典:WHO GMP 教育訓練 10.11~10.15、EU GMP 原則、訓練 2.8~2.12、CGMP 211.25 従業員の適格性評価)

4. 3.3 従業員の衛生

第3.30~3.34項はQ7Aを改訂し、その文言を整理した。

4 構造及び設備

4.1 設計及び建設

- 1 . 4.10 「中間製品・製品」とは、製剤工程の中間体、例えば錠剤バルクや、調液タンクの内容物を指し、製品とは最終包装された最終製品を示す。
- 2 . 4.14 この特定作業区域の規定とは別に、交叉汚染やケミカルハザード対応の隔離エリアは必要に応じて考慮するべきである。
- 3 . 4.15 工程内試験エリアを特定の部屋に設置するか、製造室内に設置するかは、試験の重要性、汚染確率、試験への影響などリスク分析に基づいて決定すべきである。

4.2 ユーティリティ

- 1 . 4.21 非無菌製品製造環境の管理レベルは、日本薬局方参考情報「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」や USP ” 1111 Microbiological attributes of nonsterile pharmaceutical products ” を参考にして環境管理レベルを決定することが有用である。
- 2 . 4.22 ペニシリン、セフェム系抗生物質などは専用の空気循環システムが好ましい。
- 3 . 4.23 「適切な手法」とは、配管上に直接ライン名、流体名などを表示したり、表示板を吊り下げたりするが多い。保温、火傷防止施工の配管上の直接表示の場合は、この施工が剥離したり、損傷した場合識別困難にならないよう留意すること。
- 4 . 4.23 「空気遮断装置」とは、U 字管シールのみでは、排水配管側が満水流水などで、陰圧が発生するとシール水を引っ張り排水配管と管理区域の遮断が出来なくなるので、陰圧発生可能性部分に大気開放ラインを設置することや、一旦ファンネル等で大気開放し排水間からの逆流防止を講じるべきである。

4.3 製造用水

- 4.32 水の生菌数規格設定は、USPの” Purified water ” や ” Water for Injection ” で各々 100cfu/mL, 10cfu/100mL と定められているので参考にされたい。

4.4 封じ込め

1. 封じ込めに関しては、専用の製造区域とあるが、物理的バリア・専用設備・空気処理システムなどの手段があり、これを解説する。

1) 物理的バリア：これは工場建屋を専用にする必要性はなく、最低限工場内で壁などで隔離すること。また室間差圧も考慮し、最悪の事態でも封じ込めエリアから一般エリアへの気流が生じないように設計、維持管理をすること。また試験室もこのような抗生物質などが飛散する可能性のある試験に関しては測定機を専用化し、ワンパスのドラフターなどで試験室内での交叉汚染を防止する配慮も必要である。

2) 専用設備：秤量室から処理加工室（容器などに封入し飛散の可能性がなくなるまで）までを専用設備とする。包装・表示エリアはこの交叉汚染の可能性を否定できれば共用でも許容される。

3) 空気処理システム：これも循環する場合は封じ込めエリアのみを循環する構造とし一般エリアとの循環共用は避ける。これは最悪の場合に備えて循環ダクト内部まで清掃することは困難なためである。場合によっては、系外への排気部分にも高性能空気フィルターなどを設置し、飛散防止を講じることも考慮すべきである。

2.4.41 このような強い感作性の強い製品を、共用設備で製造する場合の考慮点の一例を示す。

1) 徹底した洗浄

例えばガスケット、パッキングなど解体できる部品は全て解体し手洗浄なども含めて徹底した洗浄を実施する。

2) 残留の否定

残留に関しては、部品を浸漬、スワブしたり、組み付け後最終リンス液を分析し、基本的に検出限界以下を担保する。

3) 製造キャンペーン

製造計画でも、極力高感作性物質を連続バッチで製造したりして、一般製品との交叉汚染を極力へらすことを考慮する。

5 工程装置

5.1 設計及び組み立て

1 . 5.11 装置接触表面は、中間製品・製品の品質を変化させない様に考慮する。具体的考慮点を次に例示した。

1) 耐薬品性

中間製品・製品が装置接触面を反応、腐食させないこと。

2) 溶出性

装置接触部からの、溶出により中間製品・製品の品質を損ねないこと。高分子部材（ホース、パッキング、フィルター、カラム、ライニング）からの溶出は特に留意し、必要によって供給者から溶出特性のデータなどを入手し、中間製品・製品との配合禁忌や反応性を確認する。また接製品表面部材の安全性を担保するために、供給者から安全性評価（毒性試験等）に係るデータの入手も重要である。この要求点はC G M P 2 1 C F R 211.65(a), (b)にも同様な記述がある。

3) 吸着性

この評価も、特に液剤における高分子部材への吸着性の評価が重要である。

2 . 5.14 潤滑油、熱・冷媒と中間製品・製品と接触する可能性のある場合（例えば攪拌のシャフト、ポンプ等回転機など）はこの食品適合のような安全性をもった流体を使用する。

3 . 5.15 閉鎖系の装置の使用が好ましいが、混合機、乾燥機などのディスチャージ部分、タンクの呼吸（ベント）配管など開放部分が考えられる。前者の場合は出来る限りカバーを掛けたり、後者は1 μ m程度のベントフィルターを設置し汚染防止、飛散防止を防止する。

5.2 装置の保守及び清掃

1 . 5.21 「装置清掃実施の清掃有効期間」とは、必要に応じて装置使用後洗浄を実施するまで、及び洗浄後使用するまでの放置時間の制限を設定し、使用時の装置の清浄を担保することである。

- 2 . 5.23 キャンペーン生産などのように同一品目を連続バッチ製造する場合は、バッチ間で必ずしも洗浄は必要ない場合もある。ただし、この場合には付着物、残留物が連続バッチ製造中に劣化や変敗して不純物となるリスク分析を行い、バッチ間の洗浄実施の必要性を確認する必要がある。
- 3 . 5.26 装置の状態表示とは、例えば「製造中」「洗浄完了」といったGMP上の状態表示である。
- 4 . 5.25 計器の校正頻度は、本文に記載されている校正時に基準幅からの逸脱が判明した場合のリスク及び調査方法を考慮し、校正インターバルを決定する。初期は頻度高く校正し、逸脱が確認されない場合はインターバルを延長する手法もある。

6. 文書化及び記録

1. 6.1 文書管理システム

- 1) 6.10 医薬品のGMP管理を含む品質マネジメント（品質保証）に関連する事項は全て文書化することにより、関与する者の認識を統一化させる必要がある。医薬品の「生産」に限らず、より広い意味を持たせるために「中間製品・製品の生産を含む品質マネジメントに係る全ての文書」の記載にした。文書管理基準（手順）を決めるための最低必要事項を「作成、照査、…」の項で規定した。
- 2) 6.11 一度作成された文書は改訂、廃止回収される運命を持っている。履歴を残すことにより、該当する文書の歴史を含むトレーサビリティが判明し、かつ文書管理の中で特に重要な「最新版管理」を行うことを規定した。
- 3) 6.12 医薬品の品質保証業務には、当該製品の研究開発から商業生産ならびに市場への出荷後の事項に関する多くの文書が作成され、かつ保存される。保存規定を作成することにより、関係者が変わった場合に、どのような文書が存在し、どのように保存されているかを規定することが必要である。また、今後の製造販売承認にあたっては、研究から商業生産に至る開発過程の一貫性を企業として示す必要があり、文書類の保管は従来に増して重要である。
商業生産になった場合、製造所において作成・保存される文書類の事例を下に記載する。

A：製品標準書

現行GMP省令第4条に規定されている文書を意味する。本標準書は生産する医薬品の「製造承認事項」及び「製造手順」を記載した文書と定義されているが、それに加えて「製造承認書」では記載できなかった詳細事項を記載した文書であり、製造される医薬品の製造及び品質管理の基準を示す文書でもある。製品標準書については本章解説4.「製造指図書原本及び製品標準書」の項も参照のこと。

B：各種基準書

基準書とは、大きな管理区域（製造、品質）におけるGMP管理の概要を規定した文書である。現行GMP省令第5条及び第7条に規定されている「製造管理基準書」「衛生管理基準書」及び「品質管理基準書」を意味する。また、品質保証全般にわたる企業ポリシーや各部門ならびに職責の権限を記述した「GMP管理規定」も基準書として取り扱う必要がある。

尚、「品質管理基準書」の場合、使用する原材料等の製造所への入荷以降の規定が記載されているが、品質マネジメントの観点からは「使用する原材料等の購入の適格性判断」も品質管理基準書で規定されるべき項目と考える。

C：手順書

手順書とは、各種基準書の規定を実地に実施するための詳細手順を具体的かつ詳細に記載した文書である。以下事例を示す。

- ・出荷に関する手順
製品が製造所から出荷させる規定を記載した文書詳細手順（可否判断を含む）。
- ・逸脱管理に関する手順
規定された製造管理、試験検査管理及び品質保証規定からの逸脱が生じた場合の調査及び是正措置の方針規定ならびにその手順を記載した文書。
- ・変更管理に関する手順
製品の製造管理と試験検査管理及び品質保証規定を変更する場合の方針を規定した文書。
- ・苦情処理に関する手順
出荷された製品に関する供給先を含む第三者より提起される苦情への対処方針規定ならびにその手順を記載した文書。
- ・製品回収に関する手順
出荷された製品を回収する場合の方針規定ならびにその手順を記載した文書。
- ・自己点検に関する手順
製造所のGMP管理状況を定期的に自己（自社内）点検する際の方針規定ならびにその手順を記載した文書。

- ・教育訓練に関する手順
経営者、及び製造所を含む関係部署の管理職、責任者及び従業員のGMPならびに各職責に関する理解と技能を向上させるための教育方針規定ならびにその手順を記載した文書。
- ・バリデーションに関する手順
バリデーションの手法、計画、実施及び評価方法規定ならびにその手順を記載した文書。
- ・記録類
規定された手順内容を実施したことの過程と結果を記載することを目的とする文書。記録類は記録者により記載項目が異ならないように、記載事項を予め規定した様式で作成されることを推奨する。

- 4) 6.13 文書類は実際の作業を行う人間が「理解できる言語と文書でなければならない」と規定した理由は、今後の国際化を踏まえ、海外で製造され日本に輸入されてくる医薬品の生産に従事する者が英語、中国語等日本語以外の言語を理解する場合には、それら従事者が理解できる言語で文書類を作成する必要があると考えたことによる。
- 5) 6.14 作成される文書類は多岐に渡り、かつ複雑に相互関係を有している。単独で使用される文書類は少数であり、多くは多数の文書類・記録類を合わせて用いることになる。そこで「文書間の相互関係が明確に把握でき、かつトレ-サビリティーが理解できるように作成すること」の規定を記載した。文書間の関係を明確することにより、作業ミスの軽減が図られると考えている。
- 6) 6.15 本項は記録作成時の基本的事項であるが、医薬品生産の現場では日常の活動において常に注意が必要である。
- 7) 6.16 本項は複数の製造場所の場合と、電子記録の場合を念頭においたものである。インターネット時代への対応。
- 8) 6.17 本項では文書類の保存方法を規定した。電子化、光化での保存が発展している今日、本項は必須項目になる。
- 9) 6.18 上記に加えコンピュータ時代への対応を見据えた規定を記載した。

2. 第6.2条以後は製品の「製造、試験検査管理」に焦点を絞って、必要とされる文書類を「規格」・「製造」・「試験検査管理」の順に列記した。周辺領域については、当該章で別途

規定するのが良いと考えた。

3.6.2 規格

6.2 中間製品・製品の製造に用いられる原材料等に関する規格（及び分析方法）に関する文書は、原材料等を他社から購入するケースが多い医薬品製造メーカー（製造所）にとっては必須の文書である。

4 製造指図書原本及び製品標準書

6.3 製造指図書原本とは Master Batch Record と呼ばれるものであり、一連の製造キャンペーンにおける製造指図書（ロット製造指図・記録 - Batch Record、次項5.参照）の雛型となるものである。

現行GMP省令で作成が義務づけられている製造に係る文書には製品標準書と製造指図書がある。「製造指図書は製品標準書（等）に基づいて作成すること」と規定されていることより、本ガイドランスの本文ではQ7A 6.41 で述べられている製造指図書原本よりむしろ製品標準書に記述すべき事項に関する規定を記載する必要がある、との意見があった。しかしながら、Q7Aの文書管理の項の製造指図書原本を本ガイドランスで我が国固有の製品標準書に書き換えることは今後のGMPの国際調和の観点から齟齬を生じる可能性があるため、本文第6章では製品標準書について言及していない。他方、Q7Aで規定される製造指図書原本の記載内容の一部には、我が国では製品標準書で記載される事項もあり、必ずしも現状にそぐわないことから、製造指図書原本の概要については本ガイドランスの本文ではなく当解説に記載することとした。下記の通りであり、Q7Aに従った。

6.30 「製造指図書」は原本を複写し複写物をロット毎の製造に用いられるケースが多いので、原本内容が正しく最新版であることを証明するために複数の責任者（ひとつは品質保証部門）の署名を規定した。製造指図書に記載すべき事項を以下に示す（Q7Aの当該記載部分を流用）。

- 製造する製品・中間製品の名称。文書管理番号が定められている場合には、当該文書管理番号。
- 特別な品質特性を明確にするため、特定された名前又はコードで指定された原材料等に関する全てのリスト。
- 当該の工程で用いられる原材料等の量又は比率に関する正確な記述（計量単位を含む）。量が定められていない場合、各ロットサイズ又は製造時に用いる比率の計算を含むこと。量のばらつきの範囲について正当化されている場合には、これを含むこと。

- 製造場所及び主要な製造装置
- 製造指図書原本の詳細としては、次の事項を含む：
 - 作業順序。
 - 使用されるプロセス・パラメーターの幅。
 - 必要な場合、検体採取指図及び工程内試験の判定基準。
 - 必要な場合、個々の工程又は工程全体の完了時間の制限。
 - 工程の適切な段階又は時間での期待収量の幅。
 - 必要な場合には、特別な注意事項又は予防注意若しくはそれらの参照事項。
 - 使用の適合を保证するための製品・中間製品を保管するための指図。これには、表示材料・包装材料、必要な場合には、期限を定めた特別な保管条件が含まれる。

製品標準書の記載内容についてはGMP省令第4条に定められているが、製造承認事項等を記載した総括部分の他、通例、製造に関する部分と試験検査に関する部分を合わせた3部構成として作成される。本項で示した製造指図書原本における記載事項に関しても必要に応じて製品標準書の製造に係る部分に取り込むことが望ましい。尚、製品標準書の一部として製造指図書原本が構成されることは差し支えない。

製品標準書の作成にあたり留意すべき重要事項は次の4点である。

- 1) 製造業者が作成するものであること（GMP省令）。すなわち、製品標準書は品質マネジメントに関して、製造業者（経営者）の製造所ならびに当該製品に関する責任が担保された文書である（第2章解説4.及び5.）。
- 2) 製品標準書の記載内容については、当該製品の承認内容との整合性が確保されているものであること（本文第6.31条では製造指図書原本に対する必要事項として記載）。
- 3) 製品標準書は当該製品における具体的な製造ノウハウを示す唯一の公的文書であること。
- 4) 前項に関連して、製品標準書は試験検査も含めた製造方法の変更の履歴が明示されるべき変更管理上の文書でもあること。

5.6.4 ロット製造指図・記録

製造ロット毎に製造に関する記録を作成しなければならない。本記録を「ロット製造指図・記録」と規定した。「指図・記録」と記載した理由は、多くの製造業者において、「指図」と「記録」部分を一枚の紙の左右に分けて記載し、実際の製造時にロット製造記録様式として用いている現状を配慮したからである。

6.40 「ロット製造指図・記録」の使用定義的な文章。Q7Aに従った。

6.6.5 以後の事項

1) 6.5 装置の清掃及び使用記録

ここで言うところの「装置」とは「製造に用いる装置」のことを言う。

2) 6.50 記録する必要がある事項を列記した。

3) 6.51 専用製造設備に関する特例。

4) 6.6 表示材料・包装材料の記録

医薬品製剤では、ラベル、能書、包装材料は製品の一部と見なされるので、本項は必要。Q7Aに従ったが、記載順が異なる。

5) 6.61 製剤のラベルは特に重要。

6) 6.7 試験検査室管理記録

出荷試験として実施される試験検査を主眼にしているが、工程管理試験（分析）も対象になる。

7. 原材料等の管理

1. 7.1 一般的管理

7.13 原材料等についての情報は供給業者から開示されない場合も想定されるが、原材料等の品質によっては中間製品・製品の品質に重大な影響を及ぼすことが考えられるため、「品質情報を把握しておくこと」を加えた。原材料等の品質保証の背景となる供給業者における品質システムの確認手段として、以下のような情報の入手が考えられる。

原材料等の製造業者への査察結果

製造元が海外の場合、輸入先製造所に対する政府のGMP証明書

ISOの認証実績（ただしGMP対象施設の場合はGMPが優先される）

原材料等の製造業者の品質保証実績

2. 7.2 受入及び区分保管

1) 製剤の原材料等の特性を考慮して、7.21 サイロを大容量の貯蔵容器に、7.22 タンクをタンクローリー等に変更した。

- 2) 7.24 については、EU GMP・WHO GMPを参考にしてより詳細に記載した。
- c)については、表示により管理する方法以外に、保管場所を別にする方法もある。特に不合格品・返品・回収品は保管場所を別にしよう規定した。
- d)の表示の目的は、使用可能な原材料等かを明確に分かるようにするためであるので、d)にかわり試験適合日表示、あるいはコンピュータで管理する場合は、使用可能でない原材料等が絶対に製造に用いられないことがないよう規定した。

3) 7.25 a)について

供給業者から付されている管理番号が同じ場合も、輸送条件が異なると品質状態が異なることも考えられる。それゆえ、受入れごとにロット番号を付することにより受入れ時が分かる管理方法をとるように規定しているが、供給業者で付されているロット番号を全く否定しているわけではない。

4) 7.25 b)について

原材料等の受入れロットが同じ場合であっても、容器により開封回数が異なるなど容器ごとで保管状態が異なることも考えられる。また、検体採取において容器を特定する必要性もあるため規定した。しかし容器が特定できる管理方法をとることができるならロット番号まで容器ごとに付する必要はないと考えられる。

3.7.3 新たに入荷した製造原材料等の検体採取及び試験

1) 受入れ試験の省略について(7.30、7.31)

原材料等の受入れ試験において、供給業者からの試験成績書を利用して省略することもできるが、以下のような注意が必要であると考えられる。

- 1：供給業者からの試験成績書を利用するためには、輸送条件を含めて供給業者を適切に評価するシステムがあり、当該供給業者がその評価に適合していることが必須の条件である。
- 2：自社においても定期的に試験検査を実施する必要がある。
- 3：供給業者による試験成績書を利用する場合であっても、ロットごとの受入れ試験として少なくとも外観試験等による確認は必要である。
- 4：使用実績のない供給業者等の場合、過去の品質履歴がない場合があるため、供給業者の評価結果を加えた。

- 2) 7.32 薬理作用が強い検体を採取することで原材料等の品質に影響する場合は該当するが、この場合であっても上記1と同様、試験の省略をするためには供給業者・輸送条件の評価が前提である。もし、評価結果が不十分なら試験用検体による確認等の

対応を取ることも検討が必要である。

3) 7.35 については、F D A 2 1 C F R 211.84-(c)の内容を加えた。

4) 7.4 保管

1) 外函等は容器に入っていないこともあるので、「原材料等又は」を加えた。また、Q 7 A 7.41 での「ファイバードラム…」は「容器」とまとめた。

2) 原材料等を屋外で保管することは医薬品製剤の生産にとって想定外であり、削除した。(Q 7 A 7.43)

3) 不合格と判定された原材料等は、原則使用すべきではないため、Q7A 7.44 にあった「許可なく使用」の語句を削除した。

5) 7.5 再評価

7.50 の「使用に適しているかどうかを確認」は長期に保存されている原材料等について、再評価を繰り返して使用期間を無制限に延長することは行わないことも含まれる。

8 製造及び工程内管理

1 . 8.1 製造作業

1) 汚染、混同を避けるため、作業前のラインクリアランスを保証する必要があるので 8.10 を加えた。

2) Q 7 A 8.16 の逸脱の項は第 2 章品質マネジメント 2.16 と重複するため削除した。

3) 8.17 でいう「製造工程から排除した中間製品（工程外排出品）」は充填不良・打錠不良等、工程管理上の理由で、また機器の稼働確認に使用した検体等、製造しているラインから取り出されたものである。これらが誤って製造ラインに混入しないよう、表示及び区分で管理する必要がある。

4) 8.18 については 14 中間製品・製品等の不合格及び再使用で説明する。

2.8.2 時間制限

1) 中間製品の保管について

1: 特に長期間、中間製品の状態で保管する場合は、その間に品質が劣化することがないよう、あらかじめ確認した保管条件を文書化し、従うこと。検討が必要な保管条件には以下のようなものがあげられる。

保管場所（温度・湿度等）

保管容器

保管期限

2: 中間製品の表示については9.42を、保管については10.1を参照すること。

3: 中間製品には、次工程に移るために

製造業者の管理外へ移動する必要がある（引渡し予定の中間製品）

製造業者の管理内で保管する

の場合があるが、 の場合の取り扱いについては9.4 包装作業及び表示作業（9.43、9.46）、10.2 出荷作業、11.6 使用期限を参照すること。

3.8.3 工程内検体採取及び管理

1) 8.30 進捗状況を進行状況に変更。（理由：PATを導入する場合を考慮して）

2) 8.31 原薬と異なり製剤の場合は重要工程が後工程とは限らないため、Q7A 8.31の後半を削除した。

3) 8.34の「工程管理に用いる検体」とは、8.35の「工程のモニター又は調整の目的で行う工程内試験」に用いられる検体とは異なり、一定の品質の最終製品を製造するために特に必要となる途中工程の管理について確認するための検体である（例：充填前の中間品が規格に適合するかの確認）。従って、採取した検体が当該工程の妥当性を判断するに不適切であるなら意味がないため、検体採取手順は開発段階から検討する必要がある。（11.21 参照）

4.8.4 ロット混合

1) この項における「ロット混合」は、製造設備の問題などで、ロットサイズを大きく

するために小ロットを混合する場合である（例：整粒機の容量が後の工程で用いる機械と比べて小さいため、整粒工程を複数ロット行い、これらを混合することで1ロットとなす）。従って、以下のような事例は含まれない。

- 1：前ロットの製造工程での残存物を現ロットと混合して製品とする。（いわゆる救済）
- 2：規格に合わないロットを規格に適合させる目的で他のロットと混合する。（8.41）

2）ロット混合工程の前後の工程を連続して行うことや、小ロット間の品質が同等と確認されている場合は、（小）ロットごとに試験を行わないこともあるため、Q7A 8.41の後半は削除した。

3）Q7A 8.42は削除

4）ロット混合をすることで、製品の品質にばらつきが生じないようにしなければならない。特に小ロットごとの製造日に大きな違いがある、小ロットのロットサイズが異なるなどの場合もあるので、8.44の手順には品質保証するための制限も含む必要がある。

5.8.5 汚染管理

汚染の原因として

キャリアオーバー（8.50）

中間製品・製品やそれ由来の原料以外のものによる交叉汚染

虫、作業員由来

微生物学的汚染（8.6）

その他

があげられる。

本案ではQ7Aを基本としているため、
、
の管理については8.51、8.52に、
すべての汚染管理の確認について8.53にまとめて規定した。

6.8.6 微生物学的汚染の管理

FDA 21CFR 211-13を参考に微生物学的汚染の管理について加えた。

9 包装及び表示

Q7Aでの包装及び表示は、原薬に対するものであり、製剤とは、その要求事項は大き

く異なる。製剤の包装工程は、原薬の包装工程に比較して、非常に複雑であり、かつ包装品がそのまま、医療現場に供給させるため、製剤における包装及び表示は重要な工程となる。そのため、記載内容の充実を図った。

1.9.1 包装材料及び表示材料に対する受入・保管等の一般的な保管は、7.原材料等の管理と重複するため削除した。包装材料及び表示材料特有の管理事項を

2.9.2 製剤の包装材料は、製剤設計により所定の材質が選定されており、かつ承認書(概要書)に記載されているため、材質選定の要件を削除した。

3.9.3 表示材料の管理

Q7Aではラベルの用語を用いているが、製剤では、印刷箱が使用される場合があるため、表示材料の用語を採用した。

4.9.4 包装作業及び表示作業

製剤の包装工程は、原薬の場合と比較して、非常に複雑で、医薬品としての最終工程であり、かつ、包装の仕立て直し(包装材料及び表示材料の汚れ、擦れ、破損等により、再度、包装作業や表示作業を行う行為)も日常的に行われているため、ラインクリアランスとして9.41を、包装作業及び表示作業の厳格化の意味で9.44~9.46を追加した。

10 保管及び出荷

製品に対する回収は、16に記載されているが出荷後、他の製造業者に出荷された中間製品の品質に危惧される事実(計測器の校正不適等)が確認された場合の記載が無かったため10.23を加えた(Q7Aの文言変更)。

11 試験検査室管理

1.11.1 一般的管理

1) Q7Aの11.13

製剤に対する規格は、承認事項を厳守することは当然のことであり、Q7Aでの記載自体が不要と考え削除した。

2) Q7Aの11.14

逸脱は、試験や製造のみに発生する行為ではなく、保管等その他の管理でも発生するため、逸脱は2.16に集約した

- 3) 11.13規格外試験結果以外の場合であっても検体の再採取や検体の再試験が実施されている現状を考慮し、検体の再採取や再試験に対する制限を設けた。
- 4) 11.14 物品に対する表示事項は、管理の根本原則であるため、製造管理と同様に、入手した試薬、標準品、試液等の調製物、小分け品に対する表示の徹底を求めるものである。
- 5) 11.18 試験用水の管理に対する認識を高めるため、試験用水に対する管理を追加した。

2. 11.2 中間製品及び製品の試験

- 1) 11.21 Q7Aには中間製品及び製品のサンプリングに対する記載がないため、サンプリングに関する要件を追加した。
- 2) Q7Aの11.22
原薬に不純物プロファイルが要求されているため、製剤に対する不純物プロファイルは、要求事項としなかった。
- 3) Q7Aの11.23
規格に微生物学的品質が含まれているのであれば試験の実施は必須であり、項目立てして要求するものではない。

3. 11.5 中間製品及び製品の安定性モニタリング

製剤の安定性は、詳細に明らかになっており、本項で要求する安定性試験の実施の意味合いは、安定性に変化がないことの確認であり、製品品質の照査の1項目となる。

4. 11.6 使用期限

製剤には、承認された有効期間があり、製剤の有効期限に対する記載は不要である。有効期間が適用される中間製品についてのみ、その根拠を要求するものである。

5.11.7 参考品

保存すべき参考品量の詳細を記載した。参考品の誤用を防ぐため、参考品の表示を要求した。

12 バリデーション

1.12.1 バリデーション方針

- 1) 12.10 実施すべきバリデーションの概要を「バリデーションマスタープラン Validation Master Plan」としてまとめることを例示した。
- 2) 12.11 F D AやI C Hで推奨されているリスクアセスメントの考え方を導入した。

2.12.2 バリデーションの文書化

- 1) 12.21 Q 7 Aにおける concurrent validation は同時的バリデーションと訳されることがあるが、我が国のバリデーション基準における同時的バリデーションと概念が異なるため、コンカレントバリデーションと呼称することとする。
- 2) Q 7 A 12.23 の逸脱の項は「品質マネジメント 2.16」と重複するため削除した。

3.12.3 適格性評価

- 1) Q 7 Aとバリデーション基準で用語の整合性が取れていないことが、かねてより指摘されている。バリデーション基準は今後改定されと考えられ、本研究ではQ 7 Aに準じてバリデーション事項の再検討を行った。
バリデーションの考え方については既に日本P D Aの技術教育委員会でQ 7 Aも踏まえて検討されており、日本P D A「固形製剤のバリデーション」(2000)より、“製剤開発とバリデーション”の項の記述に準拠して適格性評価をより詳しく示した。
- 2) 12.30 4) 性能評価検討
従来実施されてきたO QあるいはP Qでは、バリデーションの名の下に、実際の生産設備を使用し、実薬や模擬薬を用いた事実上のスケールアップ実験をおこなうケースが多々あったと思われる。ここでは作業では操作条件や管理パラメーターの最終的な設定を行うことになる。しかし、これらの作業はバリデーションとは異なる

る範疇の作業であり、このような作業はバリデーションではなく、工業化研究という研究行為として捉える方が良い。なぜなら、バリデーションを成立せしめるに必要な“判定基準”が設定できず、上述した“バリデーション構成要素”を満足できないからである。それを明確化するため、こうした作業に対しては性能評価検討というコンセプトを導入し、「PQへの移行のために必要な操作手順と管理パラメータを開発し、設定し、文書化する」ものと定める。

3) 12.30 5) 稼働性能適格性評価 (PQ)

PQのポイントは、DQ/IQ/OQが施設・設備のみを対象とする適格性の検証であるのに対し、「製剤」という product depend な要素が加わり、そのうえで施設・設備が目的とする製品品質を確保するために「意図した性能を発揮」することを確認することにある。ここが「設定した仕様どおり」に運転できることを確認するOQと異なる点である。つまり、設定仕様どおりに設備が稼働しても、カプセル充填機を例にあげれば当該の薬物を所定の精度で充填できない、というように意図した性能を発揮できないことがありえる。こうしたところの検証がPQの重要な目的である。PQは実機を用い、実薬（場合によっては模擬薬）を使用する検証作業であるが、必ずしも実生産のバッチサイズである必要はなく、目的に応じたスケールで実施すればよい。また、性能評価検討においてチャレンジテスト等で科学的に十分なデータが得られておれば、評価項目によっては特にPQで検証する必要のない場合もある。

4. 12.4 プロセスバリデーションの手法

1) 12.40 プロセスバリデーション。日本PDA「固形製剤のバリデーション」(2000)より、“製剤開発とバリデーション”の項の記述に準拠した。

PV：いうまでもなく、PV3ロットのみで目的とする品質の製品が恒常的に製造できることを確認できるはずはなく、この確認のためには、製剤化研究という科学的なデータの蓄積とDQからPVに至る作業の結果の総体が必要である。さらに製造施設と設備の保全のため、メンテナンスプログラムを構築することも重要である。この両者によって、所期の品質の製品が恒常的に製造でき、医薬品の品質が保証される事を重視すべきである。

2) Q7A 12.43 には「コンカレントバリデーションの完了の前に、原薬ロットの詳細なモニタリング及び試験に基づいて、当該ロットを出荷し、市販用の最終製剤に使用する場合がある。」とあるが、製剤工程には充当できないため、この文言は削除した。

3) Q7A 12.44 では不純物プロファイルに言及しているが、製剤段階の不純物プロファイル確認は総論的には不要とし、単に「品質と安定性」として一括した。

4) 12.45 規格に適合しなかったロットについてはその原因を確認し、その原因にもとづき当該のロットが「代表するロット」と見なされない場合は、回顧的バリデーションの対象から除く必要がある。

5) メンテナンスプログラム

恒常的な生産に不可欠なメンテナンスプログラムについて、日本PDA「固形製剤のバリデーション」(2000)より、“製剤開発とバリデーション”の項の記述に準拠して追加した。

PV以後の実生産においては、施設・設備及びシステムのメンテナンスが如何に適切に行われるかが医薬品の品質を左右するといっても過言ではない。なぜならば、処方設計から治験薬製造や実生産開始までのいわゆる製品化の過程において、医薬品を製造する実製造施設・設備の経時的な変化(磨損、剥離、錆の発生などの老朽化や天秤・ゲージなどの計測機器の真値からのずれ等)は評価できないからである。従って、メンテナンス項目と頻度を出来るだけ実生産開始の初期段階で定めてプログラム化しておくことが非常に重要である。

5.12.5 プロセスバリデーションの計画

Q7A 12.52 不純物プロファイルに言及しているが、製剤段階の不純物プロファイル確認は総論的には不要とし、単に「品質と安定性」として一括した。

6.12.8 分析法のバリデーション

1) 試験室管理・分析法のあるべき姿については、平成15年度厚生労働科学研究(檜山班只木分科会)で検討されており、参照されたい。

2) 12.80 分析法が薬局方又はその他認知された参考文献に記載されている場合でも、それはあくまで一般的な方法であることから、必ずしも当該の分析対象に適合できるとは限らない。従って、分析法のバリデーション、又は適切な方法でその分析法の適合性を検証しておく必要がある。

3) 12.82 ここでいう「適格性」とは、一般的な動作確認だけでなく、使用する分析装

置が、実施する試験方法や分析対象に対して、適合したものであるかどうかの確認が含まれる。

- 4) 12.84 変更管理の重要性にもとづき、変更のレベルに応じたバリデーションを実施することとした。

13 変更管理

- 1 . 13.10 Q 7 A の当該項目に対し、「品質マネジメント」の考えが提起されたことにより、より広い意味での「変更管理」を考えるために、文章の内容を変更した。
- 2 . 13.11 製品品質に関する苦情、製品回収及び公的な要求（例：日局の改訂により規格が変更される場合がある）が原因となって、製造方法を含む管理手順を変更する場合が存在するので、本項で規定した。
- 3 . 13.12 Q 7 A に従った。本項は医薬品の生産に直接関係する事項に絞って記載した。
- 4 . 13.13 変更を行う場合の手順ならびに考慮すべき事項を列記した。以下の2点は変更を行う場合に特に注意すべき事項と考える。
 - ・ 変更を実施することにより、医薬品の品質に影響を与えるおそれがある場合には、その旨を製造業者及び製造販売業者に事前通知すること。
 - ・ 変更が承認事項に抵触する場合、又は製品の品質・有効性及び安全性に関して重大な影響を及ぼす可能性のある場合、変更の実施について規制当局の承認を得ること。
- 5 . 13.14 変更を行う際に作成される文書類の流れの概要を記載した。
- 6 . 13.15 記録の作成と保存は当然のことであるが、注意喚起のため記載した。

14 中間製品・製品等の不合格及び再使用

1 . 14.1 不合格

14.12 では、出荷判定に係る事項は、出荷判定者の承認を要する旨を明記した。すなわち、出荷判定を受けた後の中間製品・製品についての廃棄、再加工については当該出荷判定者の承認を要することとしている。

理由：結果として、当初の出荷判定を覆すこととなる場合が想定されるため。

2.14.2 再加工

- 1) 14.20に「再加工 (reprocessing)」を明記し、その定義を「基準又は規格に適合しないものを含め、中間製品・製品を当該中間製品・製品の製造工程に戻し、設定された製造工程の一部又は全部を繰り返すこと。」とし、また、「設定された製造工程」とは、「当該医薬品について承認・許可された製造方法に係るすべての工程をいう。」とした。
- 2) 再加工に該当するものとして、例えば次のような場合がある。
 - 1: 返品されたものを含め、出荷判定を受けた後の中間製品・製品であって、その品質が許容できるものを製造工程に戻し、製造工程の一部又は全部を繰り返すこと。
 - 2: 所定の品質規格に合致する、返品されたものを含む出荷判定を受けた後の中間製品を、同一品目の他のロットに、製造工程の途中で加えること。
 - 3: 製造工程において、品質が許容できる中間製品を、同一品目の同一ロットあるいは他のロットに、製造工程の途中で加えること。ただし、これが通常の製造管理において必要であるとしてあらかじめ設定した工程の一部である場合を除く。
- 3) 再加工とは見なされないものは、例えば次のような場合がある。
 - 1: 工程内管理試験により、当該工程が未完了であることが示された場合における、その後の工程の継続は通常の一部と考え、再加工とは考えない。具体的には、いわゆる成り行き製造となる場合がある、造粒、乾燥、コーティング等の工程が想定される。
 - 2: 中間製品・製品について、承認・許可を受けた製造所以外の場所で加工すること、承認・許可を受けた製造設備以外の設備を用いて加工すること、あるいは承認・許可を受けた製造方法以外の方法で加工することなどにより、承認・許可内容から逸脱するような場合には、こうした加工は再加工とはみなされない。
- 4) 14.22では、一旦出荷判定がなされた製品等について再加工をした場合には、ロット番号を変更する必要があることを明記した。

理由: 再加工前の物と、再加工後の物は、異なる製造工程を経て、異なる出荷判定をうけていることから、区別する必要があるため。
- 5) 14.24については、14.1の解説と同様の主旨である。

3. 再処理 (rework)

Q7Aの14.3 再処理に相当する項は設けていない。

理由：製剤における再処理は、現行の我が国の制度下では、承認された製造工程からの逸脱と見なされ、これにより製造された製品は「無承認・無許可医薬品」と見なされるおそれがあるため。また、製剤においては、「再加工」のみを適切に定義することで足りるものと思われるため。尚、再処理を削除したことは、再処理を否定しているものではなく、今後、製剤における再処理が許容されることとなった際には、別途検討が必要と考えている。

4. 中間体、原薬等及び溶媒の回収

Q7Aの14.4 中間体、原薬等及び溶媒の回収に相当する項は設けていない。

理由：製剤においては、ほとんど該当はない事項と見なされるため。尚、製剤においてこれに相当する事例がある場合には、Q7Aに準じて管理すればよいと考える。

5. 14.3 返品

1) 14.33において、返品されたものについて、再出荷や再加工が可能な場合もありえることを明確にするよう意図した。そのうえで、「再出荷」について「出荷され、一旦は当該中間製品・製品の製造所の管理下から離れた中間製品・製品を、返品等の理由により、出荷した製造所が受け入れ、再加工を行うことなく、品質確認試験等を行い、その結果に従い改めて出荷判定し、これを出荷すること。」と定義した。

基本的な考え方：「再出荷」は、法的に明確な禁止規定がなく、一方、WHO GMPにはこれに相当する規定があるため、実施は可能である。ただし、事業者の自己責任で行うべきものであり、また、いうまでもなく、再出荷の過程あるいは結果において、法との不整合があってはならない、とうものである。このことは、14.3及び14.4で具体化している。

2) 14.33において、「当該中間製品・製品の出荷判定者が許容できるものであると判断した場合には」とした意図は、14.1の解説と同様である。すなわち、返品されたものは、一度は出荷判定で合格と判定されているものであることから、その廃棄、再出荷、再加工等については、改めて当該出荷判定者の承認を要することとしている。

3) 14.34で、回収処理に係る返品についても、再出荷又は再加工が可能な場合もあり得

ることを述べている。これは、「回収品は、回収品であるという理由だけで再出荷又は再加工は一切認められない、ということではない。」という趣旨である。尚、いうまでもないことであるが、誤解を避けるため「回収品については、回収処理に係る措置が優先されること。」を明記した。

6.14.4 再出荷

1) 14.3の解説1) に述べたように、再出荷について項を設けた。

2) 再出荷に係る注意事項

1 : 出荷判定後の中間製品・製品について、承認規格に係る試験検査を承認・許可を受けた試験検査施設以外の施設で行ったり、承認・許可を受けた規格及び試験方法と整合しない評価を行うことなどにより、承認・許可内容から逸脱するような場合には、再出荷を行うことはできないこと。

2 : 出荷判定後の中間製品・製品について、当該中間製品・製品を出荷した製造所以外の製造所が受け入れ、これを出荷することは、再出荷とは見なされないこと。

3) 14.41において「当該中間製品・製品の出荷判定者の承認を得ること」とした意図は、14.1の解説と同様である。すなわち、返品されたものは、一度は出荷判定で合格と判定されているものであることから、その品質の評価方法や項目については、改めて当該出荷判定者の承認を要することとしている。

15 苦情

1. 15.10 現行GMP省令では「苦情に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き」と範囲を限定しているが、薬事法改正によりより広い意味での「苦情処理体制」が必要となってくると考えて本項を規定した。

2. 苦情処理体制における作業には、苦情の「原因」「傾向」「製品に関連した頻度」「重要度」及び「改善措置の評価」を行い、以後製造される製品に係る品質保証改善活動の資料に用いることが重要である。また評価結果から製造管理又は品質保証の手順の改善又は変更の必要性が生じた場合には、その旨を責任と権限を有する者に報告するとともに、販売先又は監督官庁等の関係機関へ通知する場合も想定した手順を規定しておくことも必要である。

3. 苦情に関する記録には、現行GMP省令第11条に規定されている事項を含む、以下

の項目を記載すること。

- 1) 苦情申出者の名称及び住所
- 2) 苦情を提出した者の氏名(及び該当する場合には、職名)ならびに連絡先・連絡方法
- 3) 苦情の内容等(製剤品の名称、剤形、包装形態、ロット番号及び苦情申し出経緯を含む)
- 4) 苦情を受けた日時
- 5) 最初に行った措置(措置を取った日付及び担当者の氏名を含む)
- 6) 実施した全ての追跡調査
- 7) 苦情申出者等への対応(返答した日付を含む)
- 8) 苦情対象ロットの措置に係る最終決定
- 9) 改善措置内容と結論

16 回収

1. 16.10 回収の対応を品質マネジメントの観点から考えておかねばならない。回収に至った場合には、多くの関係部署が関与してくることから、「社内、関係先(販売元、委託先)」の記載を追加した。実務時に混乱が生じないように、手順は文書化しておく必要がある。

「製品の品質に起因する回収」への対応に限定されている感があるが、品質上の不具合が「有効性」あるいは「安全性」上の問題に波及することもあり得ることなども踏まえ、こうした市販後の安全性確保措置との関係にも配慮しておくことが必要である。

2. 16.12 実際の手順を規定しているが、本文記載以外にも回収記録には以下の事項が必要である
 - 1) 回収の理由
 - 2) 回収対象医薬品の名称及び承認・許可の年月日・番号、剤形、包装形態、数量ならびにロット番号又は製造番号及び製造(輸入)年月日
ただし、有効性又は安全性に係る回収に際しては対象が品目全般に及ぶことがあり、ロット番号等を特定できない場合がある。
 - 3) 回収対象医薬品の製造所の名称、所在地、許可年月日及び許可番号(受託製造所を含む。)
 - 4) 回収着手年月日及び回収終了年月日
 - 5) 回収の方法(回収情報の伝達方法、回収先において回収対象製品の有無を確認した方法を含む。)
 - 6) 回収の範囲(回収を行った医療機関、販売業者等の名称及び所在地)

- 7) 回収数量、回収対象品の流通状況、使用状況等
- 8) 参考品の調査結果
- 9) 回収対象ロットに係る製造、試験検査、保管、衛生管理等の記録類の調査結果
- 10) 原因究明の方法と結果
- 11) 改善措置の状況又は結果
- 12) その他、保健衛生上の被害の発生又は拡大の防止のために講じた措置の内容

3 . 16.13 誤使用禁止のための処置

4 . 16.14 回収に関連して記録する必要がある事項を大きな括りで記載した。

17 受託製造業者（試験機関を含む）

Q7Aにある「下請」については、触れていない。

理由：「下請」が「工程の再委託」であれば、現行法制度では認められないものであるため。また、仮に、これに抵触しない「下請」というのがあり得るのであれば、それは通常のGMPの範疇で管理されるべきものであるため。尚、仮に改正薬事法において、再委託等が認められるのであれば、その詳細を見たうえでの検討が必要となる。

18 代理店、仲介業者、貿易業者、流通業者、再包装業者及び再表示業者

Q7Aの17 代理店、仲介業者、貿易業者、流通業者、再包装業者及び再表示業者に相当する章は設けていない。その理由は次の通りである。

- 1 . 我が国では、代理店、仲介業者、貿易業者、流通業者は、GMPの適用対象とはされておらず、別途、販売業等として法規制を受けている。あるいは、そもそも薬事法の適用対象外とされている形態も含まれるものと思われる。
こうした事業者について、本ガイドランスで記述を設けることは不必要であり、また、ふさわしくないものと考えられる。
- 2 . 我が国においては、再包装業者、再表示業者は、許可形態にない。一方、包装、表示のみを行う事業者であっても「製造業」とみなされ、GMPの適用対象となるため、ここで別途、規定を設ける必要はない。尚、再加工に該当する再包装、再表示については、本ガイドランスの再加工の規定が適用される。

医薬品GMPガイドランスの提言 完

平成15年度厚生労働科学研究

「医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究」

研究報告書

主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山行雄

技術移転ガイドライン（案）

研究班メンバー

座長

齋藤	泉	（塩野義製薬株式会社）
池田	一史	（田辺製薬株式会社）
今井	昭生	（エーザイ株式会社）
大池	敦夫	（藤沢薬品工業株式会社）
岡田	浩	（埼玉県健康福祉部）
川上	良一	（藤沢薬品工業株式会社）
木村	行彦	（中外製薬株式会社）
酒井	康行	（中外製薬株式会社）
澤部	善之	（大阪府公衆衛生研究所）
三川	正明	（ファイザー株式会社）
村主	教行	（塩野義製薬株式会社）
渡辺	恵市郎	（日揮株式会社）

緒言

本研究の目的は、薬事法改正により規定される製造販売承認制度下において増加することが予測される技術移転について適切な指針を示すことにより、まもなく改正されるGMP省令の補完をめざすものである。本研究では以下の理念に基いての検討を行うことで、開発品及び既存製品の品質で安定した製造に必要な技術移転のありかたについていくつかの規定を提言するものである。

- ・技術移転とは、医薬品の設計品質を製造段階で作り込むために必要な情報・技術を受け渡す行為である。
- ・設計品質を製造品質に落とし込み、安定した高品質を確保するためには技術の適切な移転が重要である。
- ・医薬品が人々の生命と健康に大きな影響を及ぼすものであることと、長期間にわたり生産・販売を続ける過程でその原料、組成、製法について様々な変更がなされるものであること念頭においておかなければならない。
- ・このためには、何時、何処で、誰が誰に、何のために、どのような情報を、どのように伝達すべきかという、技術移転の5W1Hを明らかにした上で技術を移転し、かつ当該製品に対する知識・情報を移転側と被移転側で共有しておかなければならない
- ・技術移転とは移転側から被移転側に対して行なわれる一過性の行為ではなく、製品の製造を維持するための双方の情報交換を伴う継続的な行為である。

技術移転ガイドライン設定の基本方針

本ガイドラインの設定に当たっての基本方針は以下のとおりである。

- 1) 開発から製造における一貫性（consistency）の確保
 - ・開発された製品が治験段階で想定された通りの効能・効果を発揮するためには、設計品質を確実に製造品質として再現することが必要。
 - ・開発を担当する移転側は、移転に必要な技術情報を十分に把握し、製品が設計品質を満足することを確認できる適切な評価法を定めておく必要がある。
 - ・開発品の技術情報は限られたバッチから得られたものであり、ここから定められた諸標準は常にピンポイントで成立していることと開発段階での品質評価法が工業化の段階では不十分かもしれないことを十分に把握する。過去の類似製品の情報を十分に参照することも重要である。
- 2) 品質と規格の整合性
 - ・製品の規格が製品の特性及び品質を十分に規定できていることを検証しておく必要がある。
 - ・設計時に想定された品質が製造品質として確保され、製品が設計品質を満足していることを製品規格で証明できるようにしておくこと。
 - ・製造における品質に対するよりどころが製品規格であることを十分に理解すること。製造処方（組成、製法）のコントロール幅の上下限と製品規格の上下限との関連を十分に把握したうえで、適切な規格項目と幅を設定し、製造品質と製品規格との整合性を保てるようにする。
 - ・原料・資材規格、中間品規格、工程検査等についても試験項目と規格幅と製品規格との整合性を保っておくこと。
 - ・当初の製造処方と製品規格は限られた情報から定められたものであることを十分に意識した上で、製造の開始後も品質 - 規格整合性について十分な検証を行ない、必要があれば適切な変更管理により修正していく必要がある。
- 3) 文書管理と技術情報の更新
 - ・製品の設計及び製造に対して Accountability（説明責任）と Responsibility（結果責任）の両面から責任体制を明かにしておかなければならない。このためには、技術移転資料に対する適切な文書管理が必要である。
 - ・医薬品の場合はその製品寿命が長いことを考え、開発されてから数十年後に技術移転が起こることも想定した長期間の文書管理が必要となる。
 - ・製造品質が初期ではピンポイントで確保されており製造を重ねることにより情報が蓄積され幅が広がること、製品品質は固定されたものではなく、時代の流れにより改良や規格・試験法の変更な

どが行なわれることを考慮して、初期の技術情報を定期的に見直した上で更新すること。

技術移転ガイドラインの記載内容

本ガイドラインの記載内容は以下に示すとおりであり、第1節でガイドライン制定の背景と適用範囲を明らかにした上で、第2節で研究段階から生産段階に至るまでの各プロセスにおいての被移転技術の取り扱いとその内容を明示している。第3節以降では、医薬品の製造に密接に関係する、設備、試験法、原薬、製剤の各分野に対して、技術移転実施上の手順、形式、留意点などについてまとめている。

1. 序

- 1.1 背景
- 1.2 目的
- 1.3 適用範囲
- 1.4 構成

2. 技術移転のプロセス

- 2.1 品質設計（研究段階）
- 2.2 スケールアップ、品質変動要因の検出（開発段階）
 - 2.2.1 工業化研究
 - 2.2.2 品質と規格の整合性
 - 2.2.3 開発から製造における一貫性（consistency）の確保
- 2.3 研究開発から生産への技術移転
- 2.4 パリテーションと生産（生産段階）
- 2.5 生産段階で発生する情報のフィードバックと市販後製品の技術移転

3. 技術移転の手順と形式

- 3.1 技術移転のための組織体制
- 3.2 研究開発報告書
- 3.3 技術移転文書
 - 3.3.1 製品仕様書（製品仕様ファイル）
 - 3.3.2 技術移転計画書
 - 3.3.3 技術移転報告書
 - 3.3.4 品質保証部門の照査・承認
- 3.4 技術移転の実施にあたって
- 3.5 製品標準書等の製造関連文書
- 3.6 技術移転結果の検証
- 3.7 市販後の技術移転に関する留意事項
- 4. 技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示
 - 4.1 施設・設備に関する技術情報
 - 4.1.1 新規施設・設備構築の場合の技術情報
 - 4.1.2 既存施設・設備へ適用する場合の技術情報
 - 4.2 試験法の技術移転
 - 4.2.1 試験法の研究開発報告書
 - 4.2.2 技術移転計画書
 - 4.3 原薬の技術移転
 - 4.3.1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報
 - 4.3.2 スケールアップ検討時の確認事項
 - 4.3.3 品質の変動要因の解明
 - 4.3.4 合成原薬の研究開発報告書
 - 4.3.5 研究開発部門から生産への合成原薬の技術移転
 - 4.4 製剤の技術移転

分科会報告書 技術移転ガイドライン（ドラフト）

- 4.4.1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報
- 4.4.2 スケールアップ、品質変動要因の解明（開発段階）
- 4.4.3 研究開発報告書
- 4.4.4 製剤の技術移転情報
- 5. 技術移転文書作成上の留意点
- 5.1 移転に関する技術範囲、分担、責任体系等を明示する資料
- 5.2 研究開発報告書、製品仕様書等の文書に記載すべき技術情報の内容

最後に

本ガイドライン（案）は下記の分科会メンバーによる協議、調査により立案されたものであるが、立案の過程で医薬品業界及び官公庁の多数の方々から貴重な御意見、御提言をいただいた。これらの御意見と御提言が技術移転の実態に即したガイドライン（案）作りに大きく寄与していることを申し添えるとともに各位に深く感謝する。

齋藤	泉	（塩野義製薬株式会社）
池田	一史	（田辺製薬株式会社）
今井	昭生	（エーザイ株式会社）
大池	敦夫	（藤沢薬品工業株式会社）
岡田	浩	（埼玉県健康福祉部）
川上	良一	（藤沢薬品工業株式会社）
木村	行彦	（中外製薬株式会社）
酒井	康行	（中外製薬株式会社）
澤部	善之	（大阪府公衆衛生研究所）
三川	正明	（ファイザー株式会社）
村主	教行	（塩野義製薬株式会社）
渡辺	恵市郎	（日揮株式会社）

「技術移転」ガイドライン

2. 序

1.1 背景

2003年7月の薬事法改正により、2005年4月からは製造承認制度が製造販売承認制度に変更されることに伴って日本の薬事制度・規制が大きく変わることとなる。この状況の中で従来と同様に有効かつ安全な医薬品を国民に供給しつづけていくためには、既存のGMPを含めた品質保証システムのあり方と手法を見直して新制度に合致させるとともに、これまでの技術進歩の成果と国際調和の視点をも取り入れた上、時代の進展に合わせた形で医薬品の研究開発～製造～販売のすべてにわたる品質保証システムをレベルアップさせていかななくてはならない。

近年、研究開発段階で設計された医薬品の品質を製造段階で製品として確実に実現させるため、また様々な理由による複数の製造所間での委受託製造で安定した品質を確保するために製造技術を適切に移転すること（技術移転）が重要であることが認識されるようになってきており、医薬品の品質を確保するために、何時、何処で、誰が誰に、何のために、どのような情報を、どのように伝達すべきかという、技術移転の5W1Hを明らかにした上で、技術移転についての知識・情報を医薬品製造に関連するステークホルダー間で共有することが望まれている。このため、技術移転に関する適切な指針をガイドラインとして制定し品質保証システムをレベルアップすることが求められている。本ガイドラインは医薬品の研究開発から生産に至るまでの間に生み出される情報とその流れを整理類別した上で、技術移転に必要な情報とその伝達ルートに対して考察を行い、適切な技術移転のあり方について示すものである。

1.2 目的

本ガイドラインは以下の目的のために制定された。

- 1) 研究開発段階で得られる様々な技術情報の中から、研究開発～実生産への技術移転に必要な情報を明らかにする。
- 2) 既存製品に対する複数の製造所間での技術移転のために必要な情報を明らかにする。
- 3) 上記の二種類の技術移転に対する具体的な手順と留意点を例示することで、技術移転の円滑化に資する。

1.3 適用範囲

本ガイドラインは、医薬品（化学合成原薬及び製剤）製造における研究開発から生産に到る過程での技術移転及び市販後の製造所変更時における技術移転を対象範囲としており、その技術内容として製造と品質管理（製造法及び試験）の両方を包含する。

1.4 構成

本ガイドラインは以下の内容で構成されている。

- ・技術移転のプロセス説明
- ・技術移転の手順・必要文書の説明
- ・移転される技術情報の例示
- ・技術移転文書作成上の留意点

2. 技術移転のプロセス

医薬品の品質設計は、前臨床段階での諸試験から得られた薬物の有効性、安全性に関する基本的な情報をもとに臨床段階で得られる製剤としての有効性、安全性、安定性等の情報を加味して行われ、概ね臨床第2相試験の段階で設計品質が確定する。その後の工業化検討、臨床第3相試験等の過程で

分科会報告書 技術移転ガイドライン（ドラフト）

設計品質を実現するための製造及び試験に関する諸標準が設定され、各種バリデーションによる妥当性の検証を受けた上で製造品質として落とし込まれ実生産が開始される。このような開発の流れの中で設計通りの品質を製造で実現するために行われる行為が技術移転である。技術移転はさらに生産が開始された後においても、製造場所の変更の場合等に発生することとなる。これらの過程は以下に示す5つの段階に大別される。

2.1 品質設計（研究段階）

医薬品の特性及び機能を設定する段階であり、前臨床後期から臨床第2相にかけて主として実施されることが多い、製剤では前臨床試験から得られた薬物の化学的・物理的特性、有効性、安全性、安定性などの諸情報をもとに、副作用の軽減、有効性の向上、流通時の安定性の確保、使用時の有用性の付与などの特性と機能を設計する、いわゆる製剤設計に該当する。原薬においては出発物質と反応経路を確定し、原薬の基本的な規格を明らかにすることである。

2.2 スケールアップ、品質変動要因の検出（開発段階）

2.2.1 工業化研究

設計された品質通りの医薬品を実際に製造するためには、小スケールの実験をもとに設計された医薬品を工業的に生産可能とするために行うスケールアップ検討において、安定した品質を確保するための変動要因を検出した上で、適切な品質制御方法を確定し製造方法を決定する必要がある。通常この過程を工業化研究と呼ぶが、工業化研究の段階で設計品質が製造品質に落とし込まれることになる。

2.2.2 品質と規格の整合性

上記で決定された製造品質に基づいて製品規格が設定されることになるが、この時に規格が十分に製品の品質を規定できていることを検証しておく必要がある。（品質 - 規格整合性）換言すれば、設計時に想定された品質が製造品質として確保され、製品が設計品質を満足していることを製品規格で保証できるようにしておくことが品質 - 規格整合性である。工業化検討の段階では限られたロット数、原料リソース等から製造方法を定めなければならず、また製品規格についても限られたロットに対する試験結果から定めざるを得ないのは事実であるが、製造処方（組成、製法）の上下限と製品規格におけるコントロール限界の上下限との関連を十分に把握したうえで、製造品質と製品規格との整合性を保てるようにしておかなければならない。また、当初の製造処方と製品規格が限られた情報から定められたものであることを十分に意識した上で、製造の開始後も品質 - 規格整合性について十分な検証を行い、必要があれば適切な変更管理により修正していく必要がある。

2.2.3 開発から製造における一貫性（consistency）の確保

開発された製品が治験段階で想定された通りの所定の効果を発揮するためには、設計品質を確実に製造品質として再現することが必要となる（一貫性の確保）。このために、開発を担当する移転側は、被移転側である製造サイドがどのような技術情報を必要としているかを十分に把握するとともに、製造される医薬品が設計品質を満足していることを確認しうる適切な評価法を定めておく必要がある。

開発品の技術情報が限られた数量のバッチから得られたものであり、ここから定められた諸標準は常にピンポイントで成立していること、開発段階での品質評価法が工業化の段階では必ずしも十分ではないかもしれないことを常に認識しておく必要がある。一貫性のある製品の安定した生産のためには、製造サイドの持つ過去の類似製品の情報についても工業化研究の段階において十分に参照することが必須であり、それが技術移転を成功させる鍵となる。

2.3 研究開発から生産への技術移転

上記で設定された製造処方を実際の生産施設で実現するために必要なことは、技術情報の受け渡しである。従来は同一会社内の技術部門から生産部門への標準の受け渡し、技術指導といった側面が強かった。今後は薬事法改正により委受託製造の増加が見込まれるため、会社間の技術移転が増加する

分科会報告書 技術移転ガイドライン（ドラフト）

と考えられる。基本的には、移転側の持つ技術情報（ノウハウ）をいかに受け手側に正確に伝達するかが重要であり、技術移転に関する両者の組織責任体制を明確にし、何時、何処で、誰が誰に、何を、何のために、どのようにという、技術移転の5W1Hを明らかにした技術移転文書を作成した上で、十分な技術交流を行いつつ確実な移転を実施することが必須である。

新規の製品を研究開発部門から生産部門へ技術移転する場合には移転の対象となる技術情報を研究開発報告書（開発レポート）の形でまとめて技術移転文書の一部として用いることが推奨される。

2.4 バリデーションと生産（生産段階）

技術移転された製造処方に基いて安定した生産が可能であることを、各種バリデーションにより検証した上で生産が開始される。バリデーションの実施主体が受け手側である生産施設であることは言うまでも無いことであるが、PQ、洗浄バリデーション、IV等の対象医薬品に特有のバリデーションについては、原則として移転側である研究開発部門が実施計画に対して責任を持つべきである。IQ、OQ等の対象医薬品に非特有のバリデーションについては、既に実施済みのバリデーション結果を有効利用することも可能と考えられる。

2.5 生産段階で発生する情報のフィードバックと市販後製品の技術移転

技術移転の結果として、製品が製造され消費者の手にわたることになるが、開発品における技術情報が限られた数量のバッチから得られたものであり、ここから定められた諸標準は常にピンポイントで成立していることと開発段階での品質評価法が製造段階ではかならずしも十分ではないかもしれないことを考えた時に、製造を重ねることによって得られる技術情報を適宜フィードバックして蓄積する必要がある。またこれらの情報をもとに当初設定した諸標準を適切に改定することも重要であり、設計及び製造に対するAccountability（説明責任）とResponsibility（結果責任）を果たすこととなる。このためには、技術情報の適切なフィードバックシステムの確立と技術移転資料に対する適切な文書管理が必要である。特に、医薬品の場合はその製品寿命が長く、開発されてから数十年後に技術移転が起こることも想定した長期間の文書管理が必要である。また製品の改良や規格・試験法の変更などが行われることを考慮すれば、初期の技術情報は定期的に見直され更新されねばならない。このような文書管理と情報更新のためには製品開発報告書に加えて、製品の全貌を規定する製品仕様書を作成し定期的な見直しを行いつつ維持更新していくのが好ましい。

医薬品の市販後にはさまざまな理由で既存品の製造場所の変更が必要となり、すでに標準化された試験法および製造方法を他社もしくは他事業所などに技術移転する場合がある。この場合の移転対象となる医薬品に対しては、開発品において求められる一貫性（Consistency）の確保というより、生物学的同等性をも含めた厳密な意味での同等性（Equivalency）の確保が求められる。技術移転自体に関して、既存品と開発品の間には大きな違いは無いが、既存品においても移転の対象となる技術情報は製品仕様書のような形でまとめられていることが望ましい。また、研究開発から生産への技術移転の場合と同様に、移転に関する組織責任体制を明確にし、技術移転文書の作成と十分な技術交流による確実な移転実行が必須である。

3. 技術移転の手順と形式

前記のプロセスを踏んで確立された技術を適確に移転するためには、適切な手順、技術文書を含む技術移転の文書体系が必要である。以下に技術移転に必要な手順及び文書体系について規定する。これらの文書に記載されるべき項目については第5節において具体的に言及する

3.1 技術移転のための組織体制

技術移転を成功させる最も重要な要素のひとつは、移転側と被移転側の緊密な連携である。従って、両者のメンバーにより構成される技術移転組織を設置し、移転側と被移転側の各々の役割と責任範囲

分科会報告書 技術移転ガイドライン（ドラフト）
を明確にしたうえで、十分な情報の伝達とフィードバックを行うことが必要である。
なお、この組織は GMP に準拠していることが望ましい。

3.2 研究開発報告書

医薬品開発から製造に至る品質保証を実現するためには、製品開発に係る技術資料、もしくはそれに相当する資料の移管を考える必要がある。研究開発報告書（開発レポート）は、製剤開発で得られた医薬品の製造に必要な技術情報をまとめたものであり、研究開発部門の責任において作成される。この報告書は原薬、製剤の品質設計の根拠を示す重要な文書であり、原料・資材、製法、規格・試験法等を含み、またそれらの設定根拠も記載されるべきであり、承認査察前までに作成することが望ましい。研究開発報告書は承認申請に必須な資料ではないが、新規医薬品の承認前査察時に品質設計の根拠資料として利用することができる。また、これらの資料は市販後の技術移転に際しても原資料として利用可能である。以下に研究開発報告書の記載内容を例示する。

新規原薬および製剤の開発初期から最終的な承認申請までの製剤開発の履歴、原料・資材、合成ルートを選択、剤形・処方設計の根拠、製法設計の根拠、重要工程および管理パラメータの設定根拠と変更履歴、製造バッチの品質プロファイル（安定性データ含む）、原薬、中間体、製剤および原料・資材の規格・試験法とその根拠（含量、不純物、溶出性など重要な試験の規格幅についての妥当性や、試験法、試薬、カラムなどの選定根拠、またこれらを担保する原資データへのトレース性）。

3.3 技術移転文書

技術移転文書とは移転側と被移転側の双方に対して技術移転の内容を示す書類の総称である。この文書作成の原資料となる技術情報（研究開発報告書など）は、あらかじめ目的にそって整理統合され、何時でも原資料への遡及が可能のように適切に管理されるべきである。また、技術移転を成功させるためには、技術移転文書の中で、移転側と被移転側の作業分担と責任体制を明確にし、移転される個々の技術に関して、あらかじめ移転完了についての判断基準を定めておく必要がある。

基本的には技術移転対象となる製品（原薬、製剤）についての詳細を定めた製品仕様書を作成した上で、この仕様に基づいて作成された技術移転計画書により移転を進め、結果を技術移転報告書としてまとめておくことが望ましい。

3.3.1 製品仕様書（製品仕様ファイル）

製品仕様書は当該製品の製造を可能にするための情報を整理して、造るべき製品の仕様と製造法、評価法を明確にするとともに作られる製品の品質を定めたものであり、移転側の責任において作成するものである。

新製品の場合には研究開発報告書を製品仕様書の一部として利用することができる。

製品仕様書は、定期的な見直しにより、当該製品の生産開始以後に得られた各種情報を取り入れて適宜改定される必要がある。

製品仕様書には、以下の情報が含まれるべきである。

- ・ 製品の製造開始・継続に必要な情報、
 - ・ 製品の品質確保に必要な情報
 - ・ 作業安全確保に必要な情報
 - ・ 環境影響評価に必要な情報
 - ・ 経済面で必要な情報
 - ・ 当該製品に固有なその他の情報
- 研究開発報告書

3.3.2 技術移転計画書

移転される技術についてその項目と内容を明示し、個々の移転手順の詳細と日程計画並びに移転完了の判断基準を定めた計画書である。計画書は移転実施前までに移転側が作成し、その内容について被移転側と合意しておく必要がある。

3.3.3 技術移転報告書

分科会報告書 技術移転ガイドライン（ドラフト）

計画書にしたがって実施された移転作業に関して得られた情報（データ）に対して評価を実施し、あらかじめ定めた判断基準に適合することを確認したうえで作成される技術移転完了の報告書である。技術移転報告書は移転側、被移転側のどちらが作成しても良いが、その内容について両者が合意しなければならない。

3.3.5 品質保証部門の照査・承認

すべての技術移転文書については品質保証部門による確認プロセスを設け、当該文書について品質保証部門の照査、承認を行うことが望まれる。

3.4 技術移転の実施にあたって

移転側から被移転側への技術移転文書の授受のみによる実施は可能な限り避けるべきである。移転側と被移転側が協力し、移転される技術が実際に使用されている施設、場所等で両者が共同して技術教育、訓練及びバリデーション等を実施することが推奨される。

3.5 製品標準書等の製造関連文書

被移転側は技術移転の終了後に、製造に必要な製品標準書、各種基準書、バリデーション計画/報告書等の文書を作成しなければならない。これらの文書類は被移転側の責任において作成するものであるが、移転側は自らの責任において当該文書類について必要な確認を行わなければならない。

3.6 技術移転結果の検証

技術移転の終了後、当該製品の製造開始にあたり移転側は、技術移転の結果として製造された当該製品が所定の品質を満たしていることを、製品試験、監査等の適当な方法で検証し、その結果を記録として残しておかなければならない。

3.7 市販後の技術移転に関する留意事項

新規開発品の技術移転と市販後製品の技術移転の間に本質的に異なるものはないが、現在市販されている製品の中には技術移転の原資料としての研究開発報告書が作成されていない場合が考えられる。このような場合、新たに研究開発報告書の作成を行う必要はないが、その記載事項に関する情報を整理した上でファイルしておくことが強く望まれる。このようなファイルは定期的査察の折の参考資料として利用することもできる。

4．技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示

1～3で技術移転のプロセス、手順について示してきた。本節では技術移転文書に盛り込まれるべき技術情報について具体的な考え方と内容を例示する。

4.1 施設・設備に関する技術情報

技術移転では、製品そのものに関する技術情報に加えて製造する施設・設備に関する技術情報も重要である。GMP 対応施設・設備の確実な構築には、研究開発過程で得られる施設・設備構築に必要な情報を抽出・把握し、対象医薬品の品質確保、設定製造条件を遵守できるように展開する事が必要となる。そのためには、以下のような技術情報の移転が重要である。

- 研究開発部門は、対象医薬品、製造方法（製造プロセス）特有の GMP 対応留意点を明確化し、施設・設備構築部門に提示する。
- 施設・設備構築部門は、その留意点を反映した施設・設備を構築し、構築の内容および施設・設備運営上の留意点を医薬品製造部門に明確に提示する。
- 医薬品製造部門は、その内容を十分に把握した上でバリデーション等を実施し、最終的には構築された施設・設備に合致する適切な運転・管理を行い、その記録を残す。

4.1.1 新規施設・設備構築の場合の技術情報

対象医薬品製造に合致した新規施設・設備を構築する際、施設・設備構築部門は、研究開発部門より提示された留意点に基づき医薬品品質確保の要求仕様（いわゆる目的）を設定した上で、施設・設備固有の留意点も考慮しながら機能として展開することが必要となる。この目的達成のためには幾つかの機能が複合することもあるが、機能設定には確固たる根拠が必要である。このため、仕様決定から機能展開およびクオリフィケーションまでの経過を第三者に説明できる資料（いわゆる DQ）を作成し、技術情報としておくことが GMP 対応のためには必須要件となる。

施設・設備構築のために必要な情報（インプット情報）

GMP 対応施設・設備構築のために必要な情報は以下の3つに大別される。

- 1) 対象医薬品の品質確保に必要とされる施設・設備への要求機能
- 2) 製造方法（製造プロセス）に固有の施設・設備への要求機能
- 3) 汚染防止、人的ミス防止等の GMP 対応に必要な基本的な要求機能

1) 2) については、医薬品の開発段階での品質設計成果（組成に関する情報、製造に関する情報、規格に関する情報）および工業化検討段階でのスケールアップ、品質変動要因の検討成果をベースに施設・設備に影響するものを抽出、把握したうえで、対象医薬品、製造方法（製造プロセス）特有の GMP 対応留意点を明確化した資料を施設・設備構築部門に提示することが必要である。施設・設備構築部門は提示されたこれらの情報を把握・解釈した結果を、例えば「品質要求仕様書」として取りまとめ、研究開発部門に提示することによって、相互確認する事が重要である。それぞれの立場で作成した資料の相互確認によってお互いの注力視点の違いを明確にし、不足必要根拠データの入手、不足情報の抽出および開発段階へのフィードバック等によって、施設・設備構築における確実な情報伝達のインプット情報とすべきである。

3) については、対象医薬品および製造方法の特性と施設・設備構成に対して求められる GMP 要件を整理・検討することによって取りまとめる事ができる。対象とする医薬品の汚染しやすさおよび汚染の許容レベル、取り扱い物質の残存許容量等は、施設・設備における汚染防止レベル、洗浄方法設定等の大きな情報となる。また、他品目対応化、自動化レベル等の施設・設備構築方針は、クロスコンタミ防止・混同を初めとする人的ミス防止の施設・設備構築への付与レベル決定に大きな影響を与え、構築される施設・設備で取り扱うすべての医薬品の特性および製造方法の特性情報も

施設・設備構築結果の情報（アウトプット情報）

施設・設備の構築とは、設定された目的（要求仕様）を達成するために施設・設備を機能として展開し、施設・設備固有の留意点も反映しながら、詳細の計画、設計を行い、製造開始時期にタイミングを合わせて施設・設備を建設し、試運転からクオリフィケーション活動を行う事であるが、施設・設備構築結果を、その後の医薬品製造部門で実施されるバリデーション、生産に確実に移行させる橋渡しを実施することも大きな役割となる。

そのため、施設・設備構築の初期段階（計画・設計段階）から試運転、クオリフィケーションに至るまでの一連活動の成果を第三者に説明する資料として提示できることがGMP対応のために重要になる。つまり、施設・設備構築段階（設計、調達、製作、建設、試運転等）にて作成される資料の中から、対象医薬品の品質確保の観点で施設・設備に反映した内容を資料化してアウトプット情報とする。そしてインプット情報とアウトプット情報の照合活動がDQから始まるIQ、OQの一連クオリフィケーションであるとも言え、クオリフィケーション結果はアウトプット情報の集約されたものである。

4.1.2 既存施設・設備へ適用する場合の技術情報

対象医薬品の製造を既存の施設・設備で実施する場合も多くある。既存の施設・設備の特徴に起因した制限等はあるものの、医薬品品質確保の要求仕様（いわゆる目的）に合致した施設・設備機能を有していることを技術資料として整備することが必要であり、この技術資料整備活動そのものが対象医薬品製造に合致した施設・設備構築と言える。また、必要な技術資料の基本的な内容は新規施設・設備構築の場合と変わるものではなく、技術資料作成方法が変わるだけである。

既存施設・設備へ適用する場合の構築に必要な情報は、新規施設・設備構築の場合と同様に、以下の3つに大別される。

- 1) 対象医薬品の品質確保に必要とされる施設・設備への要求機能
- 2) 製造方法（製造プロセス）に固有の施設・設備への要求機能
- 3) 汚染防止、人的ミス防止等のGMP対応に必要な基本的な要求機能

1) 2) における既設施設・設備への適用時の留意点は、既に設定されている施設・設備の保有機能を明確にし、その保有機能が日常のモニタリングを含む保守・点検で維持されていることの検証が必要である。そして、新規施設・設備構築のためのインプット情報と同様に作成された例えば「品質要求仕様書」と、既存施設・設備の保有機能および機能維持状態の照合を行い、両者間のギャップを明確にする活動が必要となる。ギャップがある場合は、不足必要根拠データ、不足情報の抽出等の研究開発部門へのフィードバック等によってインプット情報を再整備する。

3) についても、既存施設・設備が保有する他品目対応レベル、自動化レベルおよびクロスコンタミ防止・混同を初めとする人的ミス防止の施設・設備構築への付与レベル等の施設・設備特徴と対象とする医薬品および製造方法の特性に起因する品質確保条件との照合を行い、両者間のギャップを明確にする必要がある。ギャップがある場合は、1) 2) と同様の作業を行う必要がある。

4.2 試験法の技術移転

試験法の技術移転にとって重要な研究開発報告書と技術移転計画書に記載すべき事項を例示し、記載にいたる基本的な考え方について述べる。

4.2.1 試験法の研究開発報告書

試験法の研究開発報告書を作成する主要な目的は、各段階で蓄積された、試験法の設定経緯から実施に至るまでの技術情報を、異なる部門（組織）間で正確かつ適切に移転することにより、総合的な医薬品の品質保証をより確実にすることにある。

したがって、試験方法の詳細のみならず、物理的・化学的並びに生物学的特性や安全性情報などの医薬品特性に関わる情報、試験法の開発の経緯と設定根拠、初期研究開発時から生産段階に至るまでの規格の妥当性・設定根拠及びその変遷も含めて記載することが望ましい。

規格及び試験方法

移転の対象となる試験方法として、次のようなものが挙げられる。

- 原薬の試験方法
- 製剤の試験方法
- 原材料・資材の試験方法
- 工程内試験の試験方法
- 残留薬物試験の試験方法
- 環境試験の試験方法

規格の設定根拠及び経緯

特に、含量、不純物、分解物の規格の履歴については、その設定・変更の根拠も含めて記載する。

バリデーション結果

設定した試験法について、分析法バリデーションを実施した結果を示す。

重要な試験法の開発履歴（試験法開発レポート）

製品品質や重要な特性値を評価するために必要となる試験法については、開発履歴と変更経緯をその根拠をも含めて記載する。このような試験法には以下のようなものがある。

- 含量や有機不純物を測定するための試験法
- 残留溶媒や揮発物を測定するための試験法
- 内服固形製剤の溶出試験法
- 原薬中の金属のような無機物の残存を測定する試験法
- 結晶多形、吸湿性のような原薬、製剤の物理化学的特性を評価するための試験法

特に、試験の結果に影響を及ぼすと考えられる重要な操作条件（試験装置、試薬・試液、標準品に関する事項を含む）を試験法開発の経緯と関連付けて、できるだけ具体的に記載しておくことは、被移転側における移転情報の効率的な理解と技術習得をもたらすだけでなく、将来、試験法を変更する場合にも有用性が高い。そのため、検討過程において判明した試験法に対するネガティブな要因も重要な情報の一部となることがある。

なお、公定書等に記載されている既に確立された試験法については、開発の経緯を記載する必要はないが、分析対象検体に対して適用が可能であること、及び試験法を採用した根拠を示す。

試験結果のサマリー（バッチ分析のまとめ）

研究開発報告書中に記述された試験法の開発に利用されたバッチの試験結果のサマリーを表として、原資料への参照も含めて記載する。

標準品

対象物質および不純物の試験に使用される標準品について記載する。記載には、標準品の製造方法、精製方法、その純度と品質を評価する方法および保存方法が含まれる。

その他の情報

上記項目以外の原薬・製剤に関する情報（物性、安定性、製造方法、処方、製剤開発の経緯、容器等）を、必要に応じて記載する。申請書（CTD）に記載された内容であれば、原資料への参照を示す。

4.2.2 技術移転計画書

試験法の技術移転を行う場合、予め技術移転計画書の中で、移転する試験法毎に、実施すべき検討の範囲及び技術移転の適否を評価する判定基準を明確化しておく必要がある。検討の範囲（例：フルバリデーションとする、室間再現精度のみ評価する、等）は、技術移転を実施するまでの段階で、移転側が事前に実施する被移転側の施設・設備の評価、技術的評価などの結果に基づいて決定されるべきであり、また、技術移転文書に盛り込まれる情報内容等によっても変動する。

試験結果の比較評価を行う場合には、両施設で用いる分析対象検体（ドーズの範囲、バッチ数などを含む）具体的実施方法及び評価方法を明示しておく。

また、判定基準は対象品目の試験法毎に、蓄積された過去の試験結果や分析法バリデーションのデータなどに基づいて設定されるべきであり、その設定根拠が明確に記載される必要がある。

技術移転計画書に記載もしくは添付（研究開発報告書の参照引用を含む）されるべき技術情報を列挙する。

原料に関する情報

- 物理的、化学的特性、安定性を含む概要
 - ・ 名称と構造式
 - ・ 安定性データ
- 規格及び試験方法
 - ・ 具体的な試験方法と規格
 - ・ 規格及び試験方法の変更履歴とその根拠
 - ・ 分析法バリデーションの結果
- 標準品のリスト(成績書を添付)
- 試験室での取り扱い上の毒性/安全性に関する情報
- 比較評価における分析対象検体のリストと試験成績

原薬に関する情報

- 物理化学的特性、安定性を含む概要
 - ・ 名称と構造式
 - ・ 化学構造の解明
 - ・ 可能性のある異性体
 - ・ 物理的、化学的特性（物理化学的特性含む）
 - ・ 安定性データ（苛酷試験データ含む）
- バッチの記録
 - ・ 対象バッチの化学合成法
 - ・ バッチの分析データ
 - ・ 代表バッチの不純物プロファイル
- 規格及び試験方法
 - ・ 具体的な試験方法と規格（粒度分布、結晶多形、結晶性、吸湿性のような有効性に関連する項目も含む）
 - ・ 規格及び試験方法の変更履歴とその根拠
 - ・ 分析法バリデーションの結果
- 標準品のリスト(成績書を添付)
- 試験法開発レポート（開発ステージによっては中間レポートでも良い）
- 試験室での取り扱い上の毒性/安全性に関する情報
- 比較評価における分析対象検体のリストと試験成績

製剤に関する情報

- 処方、安定性を含む概要
 - ・ 処方と成分
 - ・ 分解プロファイルの解明
 - ・ 安定性データ（苛酷試験データ含む）
 - ・ 保管条件と使用期限（設定されている場合）
- バッチの分析データ
- 規格及び試験方法
 - ・ 具体的な試験方法と規格（粒度分布、吸湿性のような有効性に関連する項目も含む）
 - ・ 規格及び試験方法の変更履歴とその根拠
 - ・ 分析法バリデーションの結果
- 標準品のリスト（成績書を添付）
- 試験法開発レポート（開発ステージによっては中間レポートでも良い）
- 試験室での取り扱い上の毒性／安全性に関する情報
- 比較評価における分析対象検体のリストと試験成績

技術移転の実施に関する情報

- 計画書の立案、照査及び決済を行う担当者、責任者
- 試験方法（試験法番号）
- 目的
- 移転側及び被移転側の責任者、担当者
- 研修計画（試験方法の説明、デモンストレーションなどを行う旨）
- 比較評価試験の計画
 - ・ 検体：ロット番号（ロット数の根拠も記載）、試験中の保存条件、試験終了後の取り扱い（廃棄、または被移転側への返送等）
 - ・ 試験期間
 - ・ 繰り返し数
 - ・ データの取り扱い（処理方法）
 - ・ 再試験、規格外れ値の取り扱い
 - ・ 判定基準
 - ・ 生データの保管（保管部署、場所、期間等）
 - ・ 判定者（移転側の判定責任者）

4.3 原薬の技術移転

原薬の技術移転に先立つ研究開発過程では 4.3.1～4.3.3 で示す情報が収集されるべきであり、これらの情報に基づいて 4.3.4 以降に示す内容を含む技術移転資料が作成される必要がある。

4.3.1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報

原材料、中間体、原薬に関する項目

- 不純物プロファイル、残留溶媒に関する情報（不純物の構造と生成経路）
- 原薬結晶性状に関する情報（結晶形、塩、粉体特性）
- 安定性・性状に関する情報（原料、原薬（包装された原薬含む）、中間体、各処理液、晶析スラリー、湿体結晶）
- 原薬、中間体、原料の安全性に関する情報（MSDS）
- 原料の動物起源等に関する情報
- 包装材料及び保管方法に関する情報（包材材質、保管温度・湿度）
- 標準品、種晶に関する情報（調製方法、規格及び試験方法、保存方法）

製造法に関する項目

- 製造方法に関する情報（合成ルート、精製方法）
- 操作条件に関する情報（管理パラメータ、許容範囲）
- 重要工程及びパラメータに関する情報（品質に影響を及ぼす工程とパラメータの特定）
- in-process control に関する情報
- リプロセス、リワークに関する情報（箇所、方法）
- 製造に関わる基礎データ（物性、発熱速度、反応速度、溶解度など）
- 環境・安全性に関するデータ（環境負荷、プロセス安全性）

設備・機器に関する項目

- 機器洗浄に関する情報（洗浄方法、洗浄溶媒、サンプリング方法）
- 設備に関する情報（材質、容量、装置形式の選定、特殊設備の必要性）

試験方法および規格に関する項目

- 原薬、中間体、原材料の規格及び試験方法に関する情報（理化学、微生物、エンドトキシン、物理化学的性質等）
- 原薬、中間体試験方法のバリデーション

4.3.2 スケールアップ検討時の確認事項

原薬製造プロセスは、不安定な化学物質を取り扱うことが多く、しかも化学的変化を伴う非定常プロセスであるという特徴を有している。したがって、スケールアップに際しては、各単位操作における処理時間の予測と、操作中における対象化合物の安定性に着目して検討し、スケールアップ条件を設計する必要がある。

また、操作パラメータのうちスケール依存型パラメータにおいては設備的な要因が品質に大きく影響する可能性があるため、その点について十分に検討する必要がある。

反応工程及び晶析工程を例として、スケールアップ検討で確認すべき事項を以下に示す。

反応工程のスケールアップ検討事項

- 温度パターンの再現性とその影響（昇温・降温時間の遅れが品質に及ぼす影響）
- 不均一反応や半回分反応における攪拌の影響（濃度分布の形成、拡散律速域の形成）
- 半回分式での逐次反応や発熱反応の作業時間の予測とその影響（設備の能力不足に伴う作業時間の延長および品質への影響）
- 発熱速度と除熱能力のバランス（発熱反応における温度パターンとその影響）
- 設備の影響（ユーティリティ必要能力の妥当性。温度分布、デッドボリューム、境膜での過加熱等による影響）
- スケールアップに伴う変動の確認（コルベンレベルでは顕在化しなかった現象）

晶析工程のスケールアップ検討事項

- 攪拌の影響（粒子径や結晶多形に与える影響及びスケールアップ因子の選定）
- 温度パターンの再現性（設定された温度パターンの再現性と品質への影響）
- 設備の影響（温度分布、流動パターンの変化、局所濃度分布・温度分布の影響、境膜部分の過冷却、スケールアップ）
- 固液分離時間の予測とその影響（ろ過待ち状態のスラリーの安定性）
- 操作性の確認（スラリー排出性、移送性、攪拌負荷等実機レベルでの問題点）

4.3.3 品質の変動要因の解明

品質変動要因の解明については、品質の設計段階、スケールアップ検討段階を通じて以下のような検討が必要である。

品質に影響を及ぼす工程

最終物を生成する工程、薬理活性を持つ構造を生成する工程に加えて、精製操作等で除去できない不純物が生成される工程等最終原薬の品質に影響を及ぼす工程を特定する。

品質に影響を及ぼす重要パラメータの設定

前項で記載した工程を管理するパラメータで不純物の生成・除去、最終原薬の物理化学的性質等最終原薬の品質に影響を及ぼすパラメータを調査し、その管理範囲を設定する。

その他のパラメータの設定

最終原薬の品質に影響を及ぼさないパラメータについては、バリデーションの対象とはしないが、変更管理の対象とし変更記録を残す。

4.3.4 合成原薬の研究開発報告書

原薬、中間体に関する記載事項の構成要素は以下のとおりである。

- 治験薬製造に用いた異なる合成法を含む開発の履歴
- 最終的に決定された化学合成ルート
- プロセスの変更履歴
- 製造されたバッチの品質プロファイル
- 中間体、最終原薬の規格と試験方法
- 重要工程の設定根拠
- 重要パラメーターと管理幅
- 既存の報告書、文献等への参照

4.3.5 研究開発部門から生産への合成原薬の技術移転

技術移転情報として移転側での作成が必要と考えられるものを列挙する。

・製造方法に関する情報

- 合成原薬の開発レポート又はこれに相当するもの
- 治験薬もしくは検体製造時のマスターバッチレコード（製造記録書様式）
- 治験薬もしくは検体製造時の製造記録（申請規格設定バッチ、バリデーションバッチなど）
- プロセスバリデーションの計画書／報告書
- 工程管理項目：IPC（試験方法と規格）
- 異常時の原因調査報告書（発生した場合）

・洗浄手順に関する情報

- 洗浄のマスターバッチレコード
- 洗浄記録
- 洗浄バリデーションの計画書／報告書
- 試験方法と規格
- 洗浄バリデーションに使用した分析法のバリデーション報告書

・分析方法に関する情報

- 分析法の開発レポート又はこれに相当するもの
- 試験方法と規格（原料、中間体、最終原薬、容器／栓）
- 出荷試験法のバリデーション報告書

分科会報告書 技術移転ガイドライン（ドラフト）

- 安定性試験（分析法のバリデーション報告書、安定性試験計画書／報告書、容器形状、標準品と関連報告書）
- OOS 発生時の原因調査報告書（発生した場合）

・保管／輸送方法に関する情報

- 容器／栓システム
- 再試験期日／使用期限
- 輸送条件
- 温度、湿度、光、酸素に対する感受性に関わる情報
- 保冷が必要な原薬については、温度モニタリングに関する指示

・設備に関する情報

- 構造材質
- 主要設備の種類、型式
- 物理化学的特性（粒子径、表面状態など）に影響を与える最終処理に関する重要設備

・環境管理に関する情報（注射用原薬、高活性物質など）

- 清浄区域（温湿度、微生物モニタリング、浮遊微粒子、差圧管理）
- 安全に関する情報
 - ◇ ハザード原料、中間体、最終原薬の安全性情報
 - ◇ 分解性に関する情報
 - ◇ 粉塵爆発に関する情報
 - ◇ 爆燃性に関する情報

・衛生面／作業健康上に関する情報

- 作業員への防御
- 製品への防御

4.4 製剤の技術移転

製剤の技術移転に先立つ研究開発過程では 4.4.1～4.4.3 で示す情報が収集されるべきであり、これらの情報に基づいて 4.4.4 以降に示す内容を含む技術移転資料が作成される必要がある。

4.4.1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報（固形剤）

組成に関する項目

- 原薬の物理化学的特性（結晶形、融点、溶解度、分配係数、吸湿性、分解物、不純物、粒子径・粒度分布、ぬれ、水分、取り扱いなど）
- 原薬の生物薬剤学的特性（吸収性、用量比例性など）
- 原薬の安定性（温度、湿度、光）
- 原薬と製剤原料の配合禁忌
- 初期製剤の処方設計（吸収性、用量比例性など）
- プロトタイプ製剤の処方設計
- 最終製剤の処方設計（各添加剤の配合理由とその妥当性）
- 開発過程の処方変遷と同等性を保証する根拠
- 包装設計
- 製剤の安定性（温度、湿度、光）
- 原薬、製剤原料、包材に関する情報（規格、製造業者、DMF、MSDS など）
- 原薬、製剤原料の起源に関する情報（動物由来原料など）

製造法に関する項目

- 剤形選択に関する情報（直打錠、乾式・湿式造粒、攪拌・流動層造粒、素錠、コーティング錠）
- 初期製剤の製造法（製造フロー、製造条件、工程管理）
- プロトタイプ製剤の製造法（製造フロー、製造条件、工程管理）
- 最終処方製剤の製造法（製造フロー、製造条件、工程管理、スケールアップ、バリデーション）
- その他重要工程、重要な製造手順に関する情報（造粒終点の決定根拠に関する情報、滑沢剤との混合時間設定に関する情報、洗浄方法とクリーニングバリデーションに関する等）

設備・機器に関する項目

- 機器洗浄に関する情報（洗浄方法、洗浄溶媒、サンプリング方法）
- 設備に関する情報（材質、容量、装置形式の選定、特殊設備の必要性）

試験方法及び規格に関する項目

- 原薬の規格および試験方法（理化学、微生物など）
- 製剤原料の規格および試験方法（グレード、理化学、微生物など）
- 包材の規格及び試験方法（仕様、理化学、微生物など）
- 出荷判定規格（安定性等を考慮した社内管理規格）と申請規格（使用期限を保証する承認規格）
- 原薬及び製品に関する試験法のバリデーション

（注射剤（無菌製剤））

組成に関する項目

- 処方設計に関する情報（各添加剤の配合理由とその妥当性；pH、添加剤と安定性の関係、過量仕込みなど）
- 原薬の安定性に関する情報（加熱、光、ガス）
- 原薬、原料の安全性に関する情報（MSDS）
- 原薬、原料の起源に関する情報（動物由来原料など）
- 原薬、原料のロット間における品質のばらつき、また原料のロットによる安定性、不純物への影響
- 組成から見た無菌性、清浄性確保のための基礎資料
- 製剤の安定性に関する情報（加熱、光、振動、ガス）

製造法に関する項目

- 剤形選択に関する情報（溶液 or 凍結乾燥 or 粉末製剤；安定性との関係）
- 容器・栓の設計根拠と妥当性に関する情報（材質からの溶出物、製剤と容器との相互作用（吸着性）など）
- 初期製法設計に関する情報（無菌操作法 or 最終滅菌法；滅菌加熱による安定性への影響）
- プロセスフィルターの選択に関する情報（吸着性など）
- プロセス設計と重要工程（重要工程の検査項目と規格）
- 製法から見た無菌性、清浄性確保のための設計根拠

設備・機器に関する項目

- 機器洗浄に関する情報（洗浄方法、洗浄溶媒、サンプリング方法）
- 設備に関する情報（材質、容量、装置形式の選定、特殊設備の必要性）

試験方法及び規格に関する項目

- 原薬の規格および試験方法（理化学、微生物、インドキジなど）
- 製剤原料の規格および試験方法（理化学、微生物、インドキジなど）
- 容器・栓の規格および試験方法（理化学、微生物、インドキジなど）
- 包材の規格および試験方法（仕様など）
- 製品の規格及び試験方法（理化学、微生物、インドキジなど）
- 出荷規格（安定性等を考慮した社内管理規格）と製品規格（使用期限を保証する承認規格）の案
- 原薬及び製品に関する試験法のバリデーション
- 標準品及び標準物質（調製方法、規格及び試験方法、保存方法と安定性など）

4.4.3 スケールアップ、品質変動要因の解明（開発段階）

（固形剤）

- 原料混合工程における混合条件（含量均一性）
- 造粒工程における造粒条件（造粒終点の決定、錠剤硬度、溶出）
- 乾燥工程における乾燥終点（錠剤硬度、打錠障害、安定性）
- 顆粒混合工程における混合条件（含量均一性）
- 滑沢剤混合工程における混合条件（錠剤硬度、溶出）
- 打錠、または充填工程における経時変動（錠剤重量、錠剤硬度、含量均一性）
- 原材料由来の変動（原材料メーカーの工程、材質の変更など）
- 設備由来の変動（消耗品の交換、機器の変更、工程の自動化などによる製造工程の変更など）

（注射剤（無菌製剤））

- 凍結乾燥における、棚間及び棚内での仕上がり水分、含量等のバラツキ
- バイアル品におけるゴム栓含有水分量の変化とバラツキ
- 最終滅菌後の製品の含量、不純物等のバラツキ
- 原材料の変動については、例えば溶解性に影響を与える粒度や、安定性に影響を与える過酸化物質、無菌性に影響を与える生菌数などのバラツキについて評価しておく必要がある。
- 設備については、設備内の温度分布、また重要パラメータの変化などが製品品質に与える影響を評価しておく必要がある。特に、酸素、水分、光などに鋭敏な薬物、蛋白などの微量製剤では設備運転状況と安定性との関係を十分に把握しておく必要がある。
- 薬液調製プロセスの妥当性（全成分の含量均一性、溶液状態での安定性など）
- 無菌ろ過プロセスの妥当性（完全性、ろ過システム/薬液の適合性、ろ過薬液の安定性、初流廃棄量など）
- ろ過フィルターの微生物捕捉性能（バリデーションデータ）
- 容器・栓の洗浄の妥当性（洗浄のバリデーション、乾燥と残留水分など）
- 容器・栓の滅菌の妥当性（滅菌、脱ETのバリデーション、栓の乾燥と残留水分など）
- 充填プロセスの妥当性（充填精度、充填システム/薬液の適合性、充填薬液の安定性、初流廃棄量など）
- 凍結乾燥プロセスの妥当性（サイクル条件、乾燥の庫内均一性、水分と安定性など）
- 打栓、熔閉の妥当性（ヘッドスペースの不活性ガス置換率と安定性）
- 最終滅菌プロセスの妥当性（滅菌のバリデーション）
- 検査プロセスの妥当性（検査方法の開発、異物の種類、検査精度）

分科会報告書 技術移転ガイドライン（ドラフト）

- 設備洗浄方法の開発と洗浄のバリデーション
- 設備滅菌方法の開発と滅菌のバリデーション
- 無菌操作プロセス管理の妥当性（培地充填試験など）
- 環境管理の方法とモニタリングデータ（消毒方法など）
- 重要工程の管理パラメータと工程検査データ
- 前臨床ロット、治験薬ロット等の全バッチデータ

4.4.3 研究開発報告書

研究開発報告書には以下のような構成要素が含まれるべきである。

- 剤型選択の根拠
- 処方設計の説明
- 治験薬製造に用いた異なる製造方法を含む開発の履歴
- スケールアップに関する検討
- 最終的に決定された製造方法
- プロセスの変更履歴
- 製造されたバッチの品質プロファイル
- 最終製剤の規格と試験方法
- 重要プロセスの設定根拠
- プロセスパラメーターと管理幅
- 既存の報告書、文献等への参照

4.4.4 製剤の技術移転情報

技術移転情報として考えられるものの事例を以下に列挙する。

製造方法に関する情報

- 製剤の開発レポート又はこれに相当するもの
- 製造のマスタバッチレコード（製造記録書様式）
- 製造記録（申請規格設定バッチ、バリデーションバッチなど）
- プロセスバリデーションの計画書／報告書
- 工程管理項目：IPC（試験方法と規格）
- 異常時の原因調査報告書（発生した場合）

検査・包装に関する情報

- 検査手順（検査精度、不良限度）
- 容器・栓システム
- 一次包装仕様（防湿、遮光性など）と一次包材への適合性

洗浄手順に関する情報

- 洗浄のマスタバッチレコード
- 洗浄記録
- 洗浄バリデーションの計画書／報告書
- 試験方法と規格
- 洗浄バリデーションに使用した分析法のバリデーション報告書

分析方法に関する情報

- 分析法の開発レポート又はこれに相当するもの
- 試験方法と規格（原料、原薬、最終製剤、容器／栓、包装材料）
- 出荷試験法のバリデーション報告書
- 安定性試験（分析法のバリデーション報告書、安定性試験計画書／報告書、包装状態、標準

分科会報告書 技術移転ガイドライン（ドラフト）
品と関連報告書）

- OOS 発生時の原因調査報告書（発生した場合）

保管 / 輸送方法に関する情報

- 二次包装仕様
- 使用期限
- 輸送条件と輸送試験
- 温度、湿度、光に対する感受性に関わる情報
- 保冷が必要な製剤については、温度モニタリングに関する指示

設備に関する情報

- 構造材質
- 主要設備の種類、型式

環境管理に関する情報

- 清浄区域（温湿度、微生物モニタリング、浮遊微粒子、差圧管理）
- 安全に関する情報
 - ◇ ハザード原料、原薬、最終製剤の安全性情報

衛生面 / 作業健康上に関する情報

- 作業者への防御
- 製品への防御

5．技術移転文書作成上の留意点

技術移転を円滑に実施するためには、移転側と被移転側の双方に GMP に準拠した組織を設置し、移転に関係する情報及び必要事項を適切に文書化し記録しなければならない。その概要についてはすでに記述してきたが、以下の文書類を作成することが推奨される。

- 1) 移転に関する技術範囲、分担、責任、承認体系等を明示する資料（契約書、覚書等）
- 2) 技術移転組織図（移転側及び被移転側）
- 3) 研究開発報告書
- 4) 製品仕様書
- 5) 技術移転計画書
- 6) 技術移転計画書

これらの文書の中で記載内容に対する注釈が必要と思われる 1) 3) 4) について、本項であらためてその記載項目の内容と作成上の留意点を例示する。

5.2 移転に関する技術範囲、分担、責任体系等を明示する資料

移転に関する技術範囲、分担、責任、承認体系等を明示する資料に記載されるべき事項と内容の留意点を下表に示す。表中の記載事項が満足されるのであれば特に文書の種類・形式にこだわるものではなく、他の技術移転文書で詳細に規定、記載されているものについては重複させる必要はない。

項目	内容	備考
1 GMP の遵守		
1.1 組織	組織体系、組織図、責任部門（者） 製造部門と品質部門の独立	
1.2 統括責任者	移転の統括責任者（製造管理者で可）と その責務を明確にする。	
1.3 責任体制	組織とその責務、文書管理体系 製造部門、品質部門各責任者の明示	
1.4 構造・設備	製造設備・機器の保守点検、校正 汚染防止措置等	
1.5 文書・記録	全技術移転文書を明示すること 文書・記録の管理方法、保管年限等も記載する	GMP 管理下で実施される ときは GMP の SOP リスト で代用可。ただし、「清 浄度区分」や「設備機器 の洗浄方法」については 具体的に記載すること。
1.6 製造管理	製造標準書、製造指図・記録 構造設備の衛生管理方法 作業員の衛生管理方法 製造管理・品質管理報告 原材料・中間体・製品の管理方法等	既存品の場合は既作成 の GMP 文書の使用も可
1.7 品質管理	試験結果の判定及び報告方法 参考品の管理方法 試験用設備・機器の保守点検 試験記録の管理方法 標準品及び試薬・試液等の管理方法 再試験の取扱い	
1.8 出荷	出荷管理方法（手順、判定者）	

分科会報告書 技術移転ガイドライン（ドラフト）

1.9 バリデーション	バリデーション実施体制 バリデーションに関する連絡・確認方法、 協議、承認等を記載する。 設備適格性評価実施結果の確認	
1.10 変更管理	変更管理の取り扱いをあらかじめ規定し ておく	
1.11 逸脱	異常、逸脱、OOSの取り扱いを明示する	
4 その他必要な事項		
4.1 責任者	双方の責任者を記載する。	
4.2 定期的報告	年次報告等定期報告の内容様式等を記 載。	
4.3 要求仕様書、製品仕様書 等技術移転文書の変更	内容の変更に関する連絡・確認方法、必 要な書式等を記載する。	
4.4 要求仕様書、製品仕様書 等技術移転文書の保管	保管期間、廃棄時期を規定する	
4.5 改訂履歴	改訂の都度差し替える。	
4.6 その他	定めなき事項の取扱い等	

5.2 研究開発報告書、製品仕様書等の文書に記載すべき技術情報の内容

原薬における、研究開発報告書、製品仕様書等の文書に記載されるべき技術の内容と記載上の留意点を下表に示す。

項目	内容	備考
原薬設計レポート		
1 開発過程でのプロセス設計・製造法の変遷	・P1 試験、P2 試験、P3 試験等に使用された原薬の製造法の経緯、原薬品質の同等性、出発物質・製造法設定根拠など	
2 最終製品に関する情報		
2.1 製品の名称	・承認書上の予定販売名	・未定であれば不要
2.2 規格及び試験方法	・承認書上の規格・試験方法を全て記載	・協定規格があれば、合わせて記載
2.2.1 原料	・使用する原料の規格及び試験方法	・供給元を特定 ・試験成績書
2.2.2 容器・栓	・使用する容器・栓の規格及び試験方法	・供給元を特定 ・試験成績書
2.2.3 包装・表示材料	・使用する包装・表示材料の規格及び試験方法	・供給元を特定 ・試験成績書
2.2.4 中間体	・中間体のサンプリング手順・規格・試験方法	・単離しない中間体については、記載省略可(但し、単離しない合理的な理由を研究開発報告書に記載のこと) ・取引上の上乗せ規格(出荷判定規格等)があれば記載
2.2.5 原薬	・原薬のサンプリング手順・規格・試験方法	・取引上の上乗せ規格(出荷判定規格等)があれば記載
2.2.6 試験成績書様式	・製造業者の様式見本を添付	
2.3 製造方法・製造手順等	・製造フロー、製造手順、工程管理、要求される設備能力等について可能な範囲で詳細に記載	・科学的な根拠データ(単位操作条件設定のための安定性データ等も含む)は、開発レポートに記載 ・重要パラメータについては、予測的バリデーション、変更時のバリデーション実施時の確認が必要
2.4 包装方法・包装手順等	・包装方法、包装手順について記載	
2.5 保存条件	・原料、中間体、原薬の保存条件を記載	・温度範囲、湿度範囲、光、使用容器など ・根拠データを研究開発報告書に記載
2.6 使用期限	・原料、中間体、原薬の使用期限	・根拠データを研究開発報告書に記載 ・できるだけ安定性データについても記載
2.7 輸送条件	・原料、中間体、原薬の輸送条件、輸送時の注意事項を記載	
2.8 安全性に関する情報	・原料、中間体、原薬の安全性に関する情報を記載 ・各単位操作(反応、後処理等)の安全性に関する情報を記載	・できるだけ MSDS を添付 ・プロセスの安全性データをできるだけ添付
3 安定性		
3.1 原料		・物理化学的安定性(温度、湿度、光)について記載 ・微生物的安定性について記載
3.2 中間体		
3.3 原薬		
4 環境アセスメント	・環境への影響について記載	・廃棄処理方法についても記載

分科会報告書 技術移転ガイドライン（ドラフト）

製剤における、研究開発報告書、製品仕様書等の文書に記載されるべき技術の内容と記載上の留意点を下表に示す。

項目	内容	備考
製剤設計レポート		
1 原薬特性	・製剤設計を行う上で必要な、原薬の物理化学的、製剤学的特性（溶解度、粒子径、吸湿性、配合禁忌、吸収性、安定性など）	
2 開発過程での処方設計・製造法の変遷*	・探索 PK 試験、P1 試験、POC 試験、P2 試験、P3 試験に使用された製剤の処方・製造法の経緯、製剤間の同等性、最終製剤処方・製造法設定根拠など	
3 最終製品に関する情報		
3.1 製品の名称	・承認書上の予定販売名	・未定であれば不要
3.2 効能効果・用法用量	・承認書上の効能効果	・未確定であれば不要
3.3 成分・分量	・承認書上の成分・分量	・含量補正等の必要がある場合には、根拠を含む
3.4 規格及び試験方法	・承認書上の規格・試験方法を全て記載	・協定規格があれば、合わせて記載
3.4.1 原薬	・使用する原薬の規格及び試験方法	・供給元を特定 ・DMF があれば DMF 番号、LOA
3.4.2 製剤原料	・使用する製剤原料の規格及び試験方法	・供給元を特定 ・DMF があれば DMF 番号、LOA
3.4.3 一次包材	・一次包材の規格及び試験方法	・供給元を特定 ・DMF があれば DMF 番号、LOA
3.4.4 二次包材	・二次包材の規格・試験方法	
3.4.5 中間製品	・中間製品の規格・試験方法	
3.4.6 最終製品	・最終製品の規格・試験方法	・申請規格、出荷時規格が設定されていれば記載
3.4.7 試験成績書様式	・製造業者の様式見本を添付	
3.5 製造方法・製造手順等	・製造フロー、製造手順、工程管理について可能な範囲で詳細に記載	
3.6 包装方法・包装手順等	・包装フロー、包装手順、工程管理について可能な範囲で詳細に記載	
3.7 保存条件	・原薬、製剤原料、一次包材、二次包材、中間製品、最終製品の保存条件	・温度範囲、湿度範囲、光、使用容器など
3.8 使用期限	・原薬、製剤原料、一次包材、二次包材、中間製品、最終製品の使用期限	・使用期限設定の根拠についても記載 ・できるだけ安定性データについても記載
3.9 輸送条件	・原薬、製剤原料、一次包材、二次包材、中間製品、最終製品の輸送条件、輸送時の注意事項を記載	
3.10 安全性に関する情報	・原薬、製剤原料、一次包材、二次包材、中間製品、最終製品の安全性に関する情報を記載	・できるだけ MSDS を添付
4 安定性		
4.1 原薬		・物理化学的安定性（温度、湿度、光）について記載
4.2 中間製品		・微生物的安定性について記載
4.3 最終製品		
5 環境アセスメント	・環境への影響について記載	・廃棄処理方法についても記載

平成15年度 厚生労働科学研究事業「医薬品の最新の品質保証システムのあり方・手法に関する研究」 分科会・品質試験室の管理及び市販後安定性グループ（D班）報告書

生藤正敏^{*1}、井崎正夫^{*2}、香取典子^{*3}、坂本知昭^{*3}、佐川智子^{*4}、只木晋一^{*5}、出口収平^{*6}、
檜山行雄^{*3}（五十音順）

*1：参天製薬(株)、*2：三菱ウェルファーマ(株)、*3：国立医薬品食品衛生研究所、*4：帝人ファーマ(株)、*5：埼玉県衛生研究所、*6：藤沢薬品工業(株)

1 緒言

現在、薬事法の改正に伴い、平成17年4月からの施行に向けて制度上の整備が行われている。その中で、GMPに関しても、平成15年8月に厚生労働省医薬食品局から「製造管理・品質管理の基準：GMPについて」と題したパブリックコメントが発出され、具体化の作業が進められている。

昨年度から始まった本研究事業の目的は、医薬品の品質保証システムのあり方や手法に対する検討を通して、グローバルに通用する時代に即した製造管理・品質管理のあり方を提言することにある。

昨年度、本班（「品質試験室の管理及び市販後安定性グループ」；D班）では、従来のGMPの中にあって、管理規定の内容が特に曖昧な記載に留まっているものの一つである、品質試験室に係る業務等を検討課題とした。検討にあたって、先ず品質試験室に対するアンケートを実施し、管理の実態を調査するとともに、試験室管理の側面から今後のGMPに強化・充実の必要な点を考察し、次のような事項を挙げた。保存品・参考品の管理に対する一層の具体化。品質試験に係る施設・設備のあり方及び管理の明確化。試験品の採取方法等に対する一層の具体化。逸脱（OOSなどを含む）への対処の明文化。試験法の技術移転における対処法の明文化。試験法の検証（バリデーション）の明確化。データの保証の担保。データのトレーサビリティの担保。市販後安定性の確保。試験室における変更管理の明文化。年次報告システムの導入。

また、GMPの充実強化の下に、品質試験室の業務運営を図る上で、上記事項に対する推奨を含む試験室の一般的な管理要件や、規格外れ値・再試験等の取扱い方、市販後安定性の担保のあり方、試験法の検証・規格のあり方などに対する、具体的な指針を整備する必要性の高いことを指摘した。

今年度、本班では、昨年度のアンケート結果及びGMP上の重要項目等を踏まえたうえで、現場に即したガイドライン、マニュアル類の整備を進めるために、適切な品質試験業務のあり方、業務管理のあり方について更に掘り下げた検討を行った。なお、今年度の研究班全体は、A班（責任者：西畑利明氏）：監査手法）、B班（責任者：小山靖人氏）：医薬品GMP、C班（責任者：斉藤 泉氏）：技術移転・変更管理、D班：試験室管理・市販後安定性 の4グループから構成され、

中心課題相互の関係があるため、検討事項の内容に応じて、他グループとの連携、あるいは情報の還元等を図った。

2 検討事項

(1) 品質試験室における「一般的管理」事項について

試験室の一般的管理要件の検討を行うにあたっては、ICH: Q7A(「原薬 GMP ガイドライン」) 第 11 章「試験室管理」を基にして、製剤をその対象として含めた場合に、試験室管理に対してどのような管理項目が適当であるかを、各遵守項目の内容について検討した。

(2) 個別管理事項について

a) 「試験法の技術移転」

一般的管理要件を構成するいくつかの個別事項のうち、「試験法の技術移転」に関して、先ず技術移転の際の開発レポートのあり方・適用についての検討を行い、続いて技術移転を行う際の移転文書の内容についての検討を行った。

b) 「バリデーション」, 「市販後安定性」

「バリデーション」, 「市販後安定性」のあり方などについて、位置付けを明確にするための議論を行った。

c) 「OOS」について

規格外の試験結果に対する対処方法のあり方について、検討を行った。

d) その他

別途、個別事項に対する検討が行われた。

(3) 「試験室管理ガイドライン」について

a) 「試験室管理ガイドライン」の方向性について

試験室の一般的管理要件を、包括的かつ具体的に扱う「試験室管理ガイドライン」の作成のために、その方向性を検討した。品質保証システムの体系は ISO9000 s に拠るところが大きい。この観点から ISO 17025 (JIS Q 17025: 試験所・校正機関の認定制度) や食品衛生法で規定されている試験業務の管理基準などの内容を確認し、薬事法における品質試験室の管理との対比を行った。

b) 「試験室管理ガイドライン」試案

「試験室管理ガイドライン」の骨子・概要に対する検討を行った。

3 検討結果及び考察

(1) 品質試験室における「一般的管理」事項について

原薬においては、既に ICH の三極合意に基づく ICH: Q7A(「原薬 GMP ガイドライン」) が GMP ガイドとして策定されている。Q7A では、第 11 章を「試験室管理」にあてており、その中

に 11.1～11.7 の各項目を設定している。ただし、ガイドラインはあくまでも原薬を対象としたものとなっており、製剤にまで拡大した場合に、そのままの内容を適用することの可否をまず検討する必要があった。そこで、各管理項目を製剤へ適用した場合を想定して、Q7B に相当するようなものを立案した。

なお、立案にあたっては、次のことに留意して検討を行った。

Q7A の各項目の内容自体は既存の管理要件として容認し、これを尊重する。このため、Q7A の各項目に沿って検討を行い、項目の趣旨を大きく変更しない。

項目内容を検討する際、便宜上、「原薬」及び「中間体」をそれぞれ「製品」及び「中間製品」と読み替えて、内容が適切か否かを検討する。

検討の過程で、製剤に不適切あるいは不必要と考えられるものについては除外する。また、必要がある場合には新たな項目を追加するなどの検討を行い、次のような項目を設定した。

「11.1 一般的管理 (.11.10～11.19)」

「11.2 製品の試験 (11.20 及び 11.23)」

「11.4 試験成績書 (11.40～11.44)」

「11.5 安定性モニタリング (11.50～11.56)」

「11.6 使用期限 (11.60 及び 11.61)」

「11.7 参考品 (11.70～11.73)」

「12.8 分析法のバリデーション (12.81～12.84)」

なお、ICH Q7A は、日米欧・三局合意の GMP ガイドとして、試験室管理を考える上でも大変参考になるが、次のような特徴があるため、総合的な GMP における「試験室管理」を考える際には、更に検討が必要である。

「原薬」を対象に作成されたものであること。

「試験室管理」の部分は全体の構成の一部であること。

現行法規を踏まえて具体的な記載が行われていること。

各項目の関連性が不明であること。

項目の設定理由・背景が明らかでないこと。

など。なお、これらのことは本来、総合的な GMP ガイドラインを作成する中で、対応を検討されるべき問題と考えられる。本班の検討結果は B 班 (GMP 検討グループ) に資料として提供された (本報告書、参照)。

(2) 個別管理事項について

a) 「試験法の技術移転」

試験室管理に係る個別事項については、一般的管理要件としての試験室管理のガイドラインに集約あるいは内包される性質のものと考えられる。本班の検討の方向性として、ひとつには一般的管理要件への個別事項の集約 (ex. 試験室管理ガイドの作成) があり、もうひとつには、個々の事項のさらなる掘り下げによる検討がある。

それらの個別事項のうち、「技術移転」については本研究班C班の検討課題として大きく取り上げられているが、「技術移転」を行ううえで客観的な検証を得るために品質試験が占める位置付けは重要である。そこで、C班での検討状況を踏まえながら、本班では、専ら「試験法の技術移転」についての検討を行った。

まず、開発段階からの情報が適切に製造段階まで伝えられるために重要な役割を果たす「開発レポート」について、そのあり方及び適用に対する見解を「試験法の開発レポートのscope」(別紙、参照)として、定義、目的、内容、役割、その他推奨事項等について、簡略に取り纏め、位置付けを明確にした。

更に、「試験法の開発レポートのscope」を踏まえたうえで、試験法の技術移転にとって重要な「研究開発報告書」と「技術移転計画書」に記載すべき事項等を例示し、記載に至る基本的な考え方として、より具体的な情報が適切な方法により異部門間で共通認識として伝えられることの重要性について示した。なお、今回検討を行った「試験法の技術移転」は、C班(技術移転・変更管理グループ)から問題提起のあったものであるが、本班の検討結果は、C班に還元され「技術移転ガイドライン」の一部として取り入れられた(本報告書、参照)。昨年度から個別に検討を行ってきた各グループの有機的な連携がより鮮明になった結果であり、本班での検討結果がフィード・バックされる形となった。

b)「バリデーション」、「市販後安定性」

個別事項のうち「バリデーション」、「市販後安定性」については、管理事項に対する検討を行う前提として、その位置付けを明確にするための議論を行った。これは、「バリデーション」については、アンケート結果などから、一般的な意味合い(概念)として用いられる場合、ICHで定義される狭義のもの(ICH:Q2「分析法バリデーション」)を意味する場合、及びシステム適合性を意味する場合など、混用されている状況があることが示唆されたためであり、「市販後安定性」については、規定を設けることの適否について、昨年度、研究班の内部でも意見の相違が見られたためである。

「バリデーション」については、用語を使用する際、定義付けを明確にしたうえで用いる必要性があり、また、品質試験に用いられる全ての試験法の適格性が、実際の使用条件で証明される必要のあることについて、班内で確認を行った。

「市販後安定性」については、有効期間中の製品品質を保証するためには、市販後の製品に対して何らかの安定性試験に係るモニタリング・プログラムが必要であることを班内で確認、合意した。ただし、具体的な規定は、例えば、初期の安定性試験の情報や年間の製造数量などの状況を勘案して合理的に決定されるものと考えられるため、一律の規定には馴染まないことが思慮された。

c)「OOS(Out of Specification)」

OOSについては、既にFDAのガイダンス案が知られているが、本邦のGMPではその取扱い

について、特段の方針は示されていない。そのため、この問題に対しては、ほとんど対応が図られていないか、あるいは現場の裁量に任されていることも考えられた。しかし、昨年度のアンケートでは、このような事前の予想に反して、かなりの割合（8割超）で何らかの手順書を設定しているとの回答が得られた。このことは、この問題に対する潜在的な意識の高さを伺わせている。しかし、規格外の定義に対する違いも含めて、対処の方法は種々の場合が見受けられた。具体的な対処方法の記載からは、かなり徹底した対応を行っているところもあることが分かったが、ひとつの例として何らかの対応方法を示すことの必要性は高い。

そこで、規格外試験結果が発生した場合の対処方法について検討した。しかしながら、本年度中には具体的な結論には至らず継続審議とされた。

d) その他

試験法の移転・変更時における「教育訓練」及び「SOP」の重要性に対して、別途、本班の一員である坂本らによって、昨年度のアンケートの結果に照らした検討が行われた（本報告書、参照）。

(3) 「試験室管理ガイドライン」について

a) ガイドラインの方向性について

昨年度からの研究において、上位概念を検討しているA班及びB班ともにグローバルな品質システムを構築することを目的として、そのベースのひとつにISO 9000sを置いている。このことを考えたとき、ISO 9000/9001の認証下における試験所・校正機関に対する認定制度であるISO 17025の内容を確認することは、総合的な品質保証システムの下に展開するべき「試験室管理」のガイドラインの策定検討を行う上で有用であることが推し量られる。そこで、ISO 17025の「管理上の要求事項」及び「技術的要求事項」の記載内容等を中心に確認を行い、次のような知見を得た。

ISO 17025はISO 9000/9001の認証下で試験等を実施する能力を認定する制度であること。

認定機関から認定を受けるための要求事項は、申請者の義務的要件であり、ガイドラインにおける推奨とは趣旨が異なること。

自社（同一組織）の試験室に対する適応を排除するものではないが、基本的には独立した機関としての試験所・校正機関に対する適用として考えられているものであること。

現行の医薬品GMPには盛り込まれていない新規の概念（例えば、品質方針、変更管理、技術移転、是正処置、予防処置、トレーサビリティ、不確かさ、能力確認、など）を多く含んでいること。

例えば、食品衛生法における試験業務の管理基準は、ISO 17025の前身であるGuide 25に基づいて作成されていること。

なお、食品衛生法における試験業務の管理基準（平成16年2月末現在、改訂作業中）は、薬事法における試験業務のガイドラインにとって、先導的なモデルケースではあるが、行政主体的に包

括的な試験を用いて食品の安全確保を図る食品衛生法の趣旨と、個別の承認・許可制度によって開発過程から厳しく規制され、自己責任で行われる医薬品の試験を司る薬事法の趣旨とでは、根本的な差異があると考えられる。また、基準の運用の対象となる食品衛生法下の試験検査機関と、現行の薬事法に定める指定検査機関(薬事法施行規則第11条第1項)との業務内容の方向性の違いも顕著である。

試験室管理のガイドラインの策定にあたっては、その位置付けを、品質保証システム及び品質管理システムに内包されるものとしての認識の下に、品質試験を実施する際に試験室で推奨される業務の指針を具体化する必要がある。品質保証のシステムはISO 9000sの趣旨を踏まえて形成されており、試験室管理についてはISO 17025が参考になる。しかし、薬事法の承認・許可制度を軸に、その性格上有している強力な法規制の下に展開させるためには、多面的な検討が必要である。ガイドラインの作成にあたっては、品質保証及び品質管理の概念を踏まえて、薬事法の具体的な内容に即した構成が必要になる。

一方、薬事法の改正に伴って、GMPについては、平成15年8月に厚生労働省医薬食品局からパブリックコメントの提示があったほか、漸次、業界案の提示、また、本研究班においてもB班から「医薬品GMPガイダンス」として今年度の研究成果の提案が行われており(本報告書、参照)、これらの長所を積極的に取り入れたものとして、試験室管理に関するガイドラインを策定する必要がある。

上記事項等を踏まえたうえで、試験法管理ガイドラインを策定するいくつかの方針及びその主たる理由は、次のとおりである。

昨年度のアンケート結果等の実態を参考としてGood practiceを盛り込む。

ガイドラインはGMPの内容を中心に、出来得る限り科学的根拠を持って作成されるべきである。昨年度のアンケート項目は、主にGMP上重要な点についてなされており、実行上、有用な示唆を行うことが可能と考えられる。

品質保証上の上位の概念との整合性を図る。

本研究班の研究成果として、グローバルな考え方に基づいて、昨年度のA班の検討成果としての品質保証システムの考え方や、今年度のB班のGMPの考え方などが具体的に示されており、それらの包括的な管理要件下における「試験室管理のあり方」を示す必要がある。

「自社の試験室」及び「受託試験検査機関」の双方を包括的に取り扱う。

現行の薬事法では、品質試験について自社責任を原則としており、改正薬事法においても基本理念に変更はないと考えられる。試験を委託しても自社責任の考え方(例えば、品質保証上の問題など)は基本的に変わらないため、双方に通用する管理項目を設定する必要がある。

「行政検査機関」も包括的に取り扱うものとし、支障のある場合は別途、検討を行う。

行政上の収去検査などは非ルーチンの業務に相当し、その位置付けまで含めて検討を行うことは、スキームを複雑にする可能性が高い。そのため、ガイドラインの中では、原則として行政試験検査機関を包括して取り扱うこととし、支障の生じる場合は、個別の懸案事項として別途検討を行う。

理化学試験、微生物試験、動物試験等を、極力包括的に取り扱う。

個別の領域の具体的な推奨事項は、別途、領域毎に検討することが妥当であると考えられる。

薬事法の改正に伴う法制度上の変更の影響を出来る限り少なくする。

現状では、GMPを含めて改正薬事法の詳細部分までは決定していない。不確定な要素が残っていることを前提として、GMPの本旨を中心とした検討を行い、柔軟な対応を可能にする。

第三者機関による精度管理に特に重点を置かない。

薬事法の場合、承認までに種々の法制度的なチェックが行われており、かつ、品質試験については自己責任が前提になっているため、たとえ委受託に拠るとしても、必然的に自己点検や内部監査（委託者の監査を含む）の重要性が示唆される。特に、個別に承認・許可を受ける医薬品の場合、品目毎の個別試験が前提になるため、業務実態とかけ離れた精度管理を課した場合、かえって過重な負担に繋がりがねないため、特に第三者的な精度保証を重点的に取り扱わない。項目によって、補助的なガイドラインや解説などを作成する。

で述べたとおり、全体は包括的なものとし、必要のあるところを補足的に補って行くべきである。

新しい概念は取捨選択して取り入れる。

現行のGMPには、変更管理、経営者の責任・照査、技術移転、是正・予防措置、継続的な改善、トレーサビリティ、不確かさ、などの概念は明確には規定されていない。適切な管理を保証するうえで合目的な事項は積極的に盛り込むべきであると考えられる一方で、一般的な概念に基づいたシステムの急激な導入は、制度上の体系に徒に混乱を生じさせる危険性もあり、薬事法の内容に即した形で取り入れる配慮が必要と考えられる。

以上のような方針を定めたうえで、ガイドラインの作成にあたっての動機付け及び方向性を、次のような文章に纏めた。

【試験室管理に求められるものとは？ ～試験室管理ガイドの作成にあたって～】

製品出荷時の品質試験は、薬事法において承認及び許可の法的要件として、自ら定めた規格に適合していることを自ら確認した後でなければ、製品を出荷してはならないとされている。

一方で、試験結果が規格に適合していることは、その製品の開発過程で確立された「有効性」及び「安全性」が担保されていることを客観的に示す証拠となっている。客観的な証拠を示すことは、製品の「有効性」に対するPRにも繋がっており、「安全性」を担保することで健康被害の発生を未然に防止し、自社のリスクを低減させることにも繋がっている。どちらも、自らのために作用している（勿論、そのためにコストがかかることは自明であるが）。

また、客観的な証拠を得るためには、試験を行う資源、例えば、施設、設備、装置、試薬、従業員、環境などが、十分に信頼の置ける結果を導き出すことが出来る能力を備えていることも、必要な条件になる。

備えるべき能力の程度は、医薬品の場合には、承認制度上、試験方法自体が開発の過程で設定されるため、そのデータを得るに用いた資源程度のものは、通常、必要になることが考えられる（検

証等を行うことによって、合理化されることはあるかもしれないが、なお、様々な管理レベルは、要求される信頼性の大きさによっても変わる可能性がある。また、能力を客観的に評価することも重要なことになる。

このようにして見ると、品質試験を行い、製品品質に対する信頼を得るためには、ひとつには、品質管理を行うためのシステムの運用が重要であり、もうひとつには、技術的な要件が水準を満たしていることが重要である。

そこで、「試験室管理」に対する指針を策定するにあたって、品質管理を行う上での要求事項と、技術的な要求事項とに大別し、それぞれで推奨される事項を記すこととした。

また、本研究の当初から、業務のスキームに沿っての検討を重ねてきたことを考慮して、業務の開始から終了までの流れを意識して、全体の構成を形成することを念頭に置いた。

GMPの法制度上の取扱い（許可要件など）は、殊更に意識せずに、本研究事業の他班の検討成果などを参考としながら、実体としての Good practice の観点から枠組みを作り、詳細な事項は補助的な解説や註釈などによって補完することを前提とした。

b)「試験室管理ガイドライン」試案

前項に述べたような方針をもって「試験室管理ガイドライン」の枠組みの検討を行った。その結果として、ガイドラインの主要部分を「管理上の要求事項」と「技術的要求事項」の二つの分野で構成し、また、今年度の研究班の検討成果として、B班の「医薬品GMPガイダンス」が示されたことを受けて、当該ガイダンスの内容を基に、更に試験室管理に必要な項目を盛り込んだ内容とした。本報告書作成時点までに取り纏められた案を、本班の「試案」として示した（別添、参照）。なお、本試案については、「医薬品GMPガイダンス」の提示からの検討期間が短かった関係もあり、用語の統一や他班の検討成果との調整など、いくつかの課題を残しているため、今後更に検討を加え、補填、整備を予定している。

また、ガイドラインの運用にあたっては、更に補助的な文書等の作成が必要になる可能性があり、本試案もそれに伴って改訂される可能性がある。

謝辞

「試験室管理ガイド(D班試案)」を作成するにあたって、小山分科会(B班)が提示した「医薬品GMPガイドライン」の記載項目の多くを転用させていただきました。責任者の小山靖人氏をはじめとして、御検討にあたられたメンバーの方々に深謝致します。

参考資料等

- ・ 檜山行雄, 厚生労働科学研究事業「医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究」平成14年度研究報告書
- ・ ICH: Q7A「原薬GMPガイドライン」
- ・ ISO 17025 (JIS Q 17025)

「試験室管理」ガイドライン（D班試案）

目次

1.	序文	10
1.1	はじめに	10
1.2	目的	10
1.3	適用範囲	10
2.	管理上の要求事項	11
2.1	組織	11
2.2	品質システム	11
2.3	文書管理	12
2.4	記録の管理	13
2.5	逸脱管理	14
2.6	変更管理	15
2.7	自己点検及び内部監査	16
2.8	業務の照査	16
2.9	委受託における確認事項	16
3.	技術的要求事項	17
3.1	従業員・教育訓練	17
3.2	施設及び環境	18
3.3	規格・基準の把握	18
3.4	試験の方法の適格性評価	19
3.5	設備・装置及び校正	20
3.6	試薬・試液	20
3.7	標準物質	21
3.8	試験の計画	21
3.9	検体採取	22
3.10	検体の管理	24
3.11	試験の実施	24
3.12	試験結果の保証	24
3.13	試験の判定及び報告	26
3.14	参考品管理	27
3.15	安定性モニタリングシステム	27

1. 序文

1.1 はじめに

医薬品の製造にあたっては、製造管理と品質管理の基準を遵守することにより、その製品の開発段階から構築された安全性、有効性が担保されるように図られている。薬事法では、これを「製造管理及び品質管理規則：GMP（Good Manufacturing Practice）：現行省令『医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則』」として制度化している。

品質管理を行う上で品質試験は、客観的な実証を得るために重要かつ大きな位置を占めており、多くの場合が自身の試験室において実施されているほか、高度な理化学試験や動物試験などについては、自己の責任の下に施行規則に定める試験検査機関（指定試験検査機関）などを利用することが認められている。しかし、現在のGMPでは、製造管理に比較して品質管理に関する規定は包括的な表現が多く、その詳細は現場での管理に任されてきた側面が大きい。

今般、2003年に行われた薬事法の改正によって、2005年4月からは製造販売承認制度が新たに導入され、総合的な品質保証システムの下に医薬品の品質が担保されるようになるようとしている。それに伴い、品質試験についても、指定試験検査機関制度の廃止（民間機関を含めた登録機関制度への移行）を含め、大幅に試験業務の委受託が可能になるなど、新たな観点から、より具体性をもった遵守規定が要求されるようになってきている。

一方、ICHに代表される医薬品分野での国際調和が進む中で、品質管理の分野にも世界標準の考え方が大きく取り入れられるようになり、また、既に、厚生労働省の所轄する食品検査（食品衛生法）や水質検査（水道法）などの諸分野においては、国際的に通用する試験の信頼性を得るために、ISO等の国際基準に準拠した試験室の管理基準が導入されるなど、試験室管理を取り巻く状況は大きく変化している。

このような状況を踏まえて、また、試験室業務に関する実態調査の結果を考慮した上で、本ガイドラインにおいて、試験室業務の適正なあり方についての指針を示した。

1.2 目的

本ガイドラインは、薬事法に基づく医薬品の製造販売品質保証基準（GQP）及び製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）の下において、品質試験業務を行う試験検査部門（試験検査室）で推奨される管理の指針を示すために作成された。

1.3 適用範囲

- a) 本ガイドラインでは、薬事法に基づいて医薬品の品質試験（検体採取を含む）を行う試験検査部門において、業務の管理に対して推奨される事項を中心に記載した。ただし、項目によっては試験検査部門に留まらず、品質部門等の上位組織、あるいは、品質保証部門、製造部門等、関連する部門の業務にも及ぶ推奨事項を含んでいる。

本ガイドラインは、原則として、GMP上実施されるすべての品質試験（試験が委託される場合を含む）を対象範囲としている。なお、品質試験の中には、理化学試験、

微生物試験、動物試験等の諸分野の試験が包含されるが、個別の分野で推奨される詳細な事項に関しては、本ガイドラインには含まれていない。

- b) 本ガイドラインは、規模、活動形態等に拠らず、また、専ら品質試験業務を行う施設・機関、組織の一部として品質試験を行う部門等の別に拠らず、品質試験を実施するすべての試験検査部門を対象としている。
- c) 本ガイドラインは、実際の試験検査部門の規模、活動形態等に即して活用されることが期待される。その場合、ガイドラインの該当部分のみを参考にすればよく、すべての事項を参考にする必要はない。

2. 管理上の要求事項

2.1 組織

- a) 品質部門は、品質管理の客観性・公正さを全うするために、製造部門や営業部門などから不当な影響を受けることのない独立した組織とし、品質保証部門並びに試験検査部門により構成され、それぞれの責務を果たす（委受託の場合を含む）。
- b) 品質部門には、品質管理の業務を適切に管理監督するための責任者として、試験検査部門の責任者、品質保証部門の責任者を設置し、その責任及び権限の内容と範囲を文書として規定すること。
- c) 試験検査部門は、品質管理上の試験を実施し、すべての試験結果に対する責任をもつ。
- d) 試験検査部門は、品質試験を実施する者（パートタイム等を含む）を含め、3.1項に示すような適切な教育を受けた十分な人数の従業員から構成すること。従業員の責任、業務範囲はあらかじめ規定し文書化すること。
- e) 責任者が不在の場合のために、あらかじめ当該業務の代理者を指名しておくことができる。

2.2 品質システム

- a) 製造業者は、品質管理を実施するために必要な、適切な品質マネジメント体制（品質保証システム）を構築し、それを文書化し、実施すること。
- b) 試験検査部門の責任者は、試験検査部門がGMPを遵守し、品質マネジメント体制の要求事項に適合して継続的に運営、維持されるよう、試験検査部門の従業員並びに試験検査室で行われる品質活動に関わる行動規範を品質システムとして定め、文書化すること。
- c) 試験検査部門における品質システムには、以下のものが含まれる。なお、これらは、GMP省令で規定される品質管理基準書及び標準操作手順書等の一部として作成される場合がある。
 - 1) 組織、従業員・教育訓練
 - 2) 文書管理、試験検査室データの記録の管理
 - 3) 逸脱・変更管理

- 4) 自己点検及び内部監査
 - 5) 業務の照査
 - 6) 委受託における確認事項
 - 7) 施設及び環境の管理
 - 8) 規格・基準の把握、試験の方法の適格性評価
 - 9) 設備・装置の管理及び校正
 - 10) 試薬・試液、標準物質の管理
 - 11) 検体採取、検体の管理
 - 12) 試験結果の保証
 - 13) 試験の計画、実施、合否判定、報告の手順
 - 14) 参考品の管理
 - 15) 安定性モニタリングシステム
- d) 品質システムは、組織及び業務内容の変更に応じて、定期的な見直しが図られ、適切に改訂されること。
- e) 試験検査部門が作成する品質システムに係る手順は、品質部門内の関連する部署で照査され、品質保証部門による承認をうけること。

2.3 文書管理

- a) 試験検査部門で用いるすべての文書の管理(試験検査部門で、文書を作成、照査、発行、承認、配布、保管、廃止及び回収する場合を含む)についての手順を持ち、実施すること。
- b) すべての文書の発行、改訂、廃止及び回収は、その年月日、理由を明記した履歴を保存することにより、これらの事実が明確に分かるようにすること。
- c) 作成される文書は、文書間の相互関係が明確に把握でき、かつトレ - サビリティが確保できるように作成すること。
- d) 文書は書面の他、正しさを保証でき、容易に読み取ることが可能で、保存が確実である等の適切な条件が確保されるとき、電子媒体を利用することができる。
- e) 品質部門のすべての従業員が、必要に応じて常に最新で公式の文書を容易に確認・利用することができるように整備し、内容に応じた適切な場所に配置すること。電子媒体による場合は、適切な場所から文書へのアクセスが容易に行えること。

配置例：

- 試験方法に関する標準操作手順書及びバリデーションデータ：試験検査室内
 - 試験機器の標準操作手順書：各機器の近くで手に取りやすい場所
 - 試薬・試液管理手順：試薬・試液棚の近くで手に取りやすい場所
- f) すべての文書は、定められた保存期間中、容易な改ざん、紛失及び著しい劣化を防ぐよう配慮された設備・施設において適切かつ安全に保管すること。

2.4 記録の管理

- a) 試験検査部門における品質管理に関するすべての活動のうち、あらかじめ記録することが規定されているもの、あるいは規定されていなくても必要があると認められるものは、それを実行した時点で試験検査室管理記録として記録すること。
- b) 試験検査部門は、検体採取、試験、原材料等の合否判定及び試験の完全なデータを記録し、保管すること。
- c) 記録を行う場合には、定められた欄に、読みやすく、かつ容易に消去できない方法で記入し、日付、記入者名を明記すること。例えば、試験に関するワークシート、記録様式を定めた用紙等を活用することができる。
- d) 記録は文書と同じく、書面の他、正しさを保証でき、容易に読み取ることが可能で、保存が確実である等の適切な条件が確保されるとき、電子媒体を利用することができる。
- e) 記録事項を訂正する場合は、日付を入れ、署名し、また、訂正前の記録事項も読めるようにしておくこと。書面の他、電子的に保管されている記録も含め、元の記録の消失または変更を防止するための手段を講じること。
- f) すべての記録またはそのコピーは、定められた保存期間中、容易な改ざん、紛失及び著しい劣化を防ぐよう配慮された設備・施設において適切かつ安全に保管すること。
- g) すべての記録またはそのコピーは、互いの関連性が明確で容易に検索可能なシステムの下で適切に管理すること。記録された事項は、当該事項が実施された施設において容易に取り出すことができること。なお、当該施設以外の保存場所から電子的またはその他の手段によって適時的に当該施設に取り寄せることができる場合は、これによることも差し支えない。

記録管理システムの例：

- 関連する生データ及び記録を品目毎、製造番号毎等に分類し、年次毎にファイルする。
 - 検索機能付の電子媒体の利用。
 - 年次毎、製品毎に棚分けしたファイリングシステム、文書保管庫の設定。
- h) 試験検査室管理記録には、設定した規格及び基準に適合していることを確認するために実施される各種の検査や試験を含む全試験の完全なデータを含むこと。
求められる内容として、次のようなものがある。
 - 1) 試験用として入手した検体について、原材料等の名前または製造元・供給元（検体が採取された場所）、ロット番号またはその他の識別コード番号、検体採取日及び試験用として検体を入手した日付（検体採取日と異なる場合）、数量の記述。
 - 2) 使用した各試験方法に関する記述または参照事項。試験法が薬局方またはその他認知された参考文献に収載されている場合は、その引用。参照した試験検査部門内の標準操作手順書を記載する。
 - 3) 試験方法に基づいて各試験に使用された検体の量または測定値の記述。標準物質、

試薬、標準溶液の調製及び試験に係るデータまたは参照事項。使用した主な分析機器、測定装置の記録。

- 4) 各試験におけるすべての生データの完全な記録、分析機器から得られたグラフ、チャート及びスペクトル。なお、これらの記録については、用いた検体とそのロットが明らかとなるよう適切に識別すること。
 - 5) 計量単位、変換因子、等価係数等を含む試験中において行われたすべての計算式の記録。
 - 6) 試験結果の判定、及び判定基準との比較をしたことに関するコメント。
 - 7) 各試験を実施した各試験担当者の署名及び試験日。
 - 8) オリジナルの記録の正当性、完全性及び設定した規格に対する適合性について照査したことを示す別の担当者の署名及び日付(第三者によるダブルチェックが実施されたことの記録)。
- i) 下記の事項について、完全な記録が保存されていること。
- 1) 設定した分析方法に対する変更。変更理由及びその根拠データを含むこと。変更が検体に対し、当初設定された試験方法と同様に正確で信頼できる結果をもたらすものであることを検証し、そのデータを含むこと。(2.6 項 変更管理、3.4 項 試験の方法の適格性評価 を参照すること)
 - 2) 試験検査室の機器、装置、器具に関する点検整備及び定期的校正。
 - 3) 当該試験検査部門で行われたすべての安定性試験。
 - 4) 規格外試験検査結果及び重大な逸脱に関する原因調査。

2.5 逸脱管理

- a) 試験検査部門における手順からの逸脱は、すべて記録し、その内容を明らかにするとともに、試験検査部門の責任者に報告すること。これらの手順を文書化すること。
- b) 逸脱の報告を受けた責任者は、逸脱の程度・状況に応じて、問題の原因を明らかにするための調査を実施し、逸脱の処置に対する判断を行う。
- c) 逸脱の報告を受けた責任者は、調査の結果、自らの権限で処理出来ることがあらかじめ規定されているものであった場合には、内容に即した対応を試験検査部門に直接指示する。一方、調査の結果、試験検査部門における品質システムの運営または出荷判定に係わる判断に対して重大な影響を与えると判断されるものであった場合には、逸脱の内容、調査の内容と結果、試験検査部門としての結論、望ましい対応についての意見等を品質保証部門に報告する。

1) 試験検査部門の責任者の権限で対応が可能と考えられる逸脱例：

逸脱の原因が明確であり、比較的軽微な逸脱である、あるいは、同等の保存試料が十分にあるなどの理由で、試験検査部門において回復が容易に出来るような場合が含まれる。例えば、

- 秤量ミス、試料調製のミス等、試験方法の標準操作手順からの逸脱があった場合

試験中の場合は、試験を中止し、責任者の指示に従い、試験を適切な段階からやり直す。必要に応じて追加試験・再試験が必要か判断する。

- 試薬が使用期限を超過していた場合 試験実施前に判明した場合は、当該試薬の廃棄、新規購入等の指示を出す。試験実施後に判明した場合は、追加試験・再試験が必要か判断する。何れの場合も、使用期限まで遡って過去の試験結果への影響を評価する。
- 検体ラベルに必要な事項の記載がなかった場合 直ちに必要な情報を確認し、適正に記載する。

2) 品質システムの運営または出荷判定に影響を与えられとされる逸脱例：

試験結果の信頼性を著しく損なうような重大な逸脱、あるいは、同等の試料が入手出来ない状態にあるなどの理由で、試験検査部門としての処理が困難な場合が含まれる。例えば、

- 定められた機器校正を実施せずに試験した場合
試験結果への影響を評価し、必要に応じて追加試験・再試験が必要か判断。早急に機器の校正を指示する。
- 定められた試験項目を実施しなかった場合 当該試験項目の実施及び必要に応じて再サンプリング等の指示を出す。教育訓練プログラムを見直しする。
- 誤った試験方法を用いて試験した場合 適正な試験方法を用いて、試験をやり直す。教育訓練プログラムを見直しする。

1)、2)の何れの場合も、あくまでも事例として示したものであり、その内容に応じて適切に判断されるべきである。

- d) 報告を受けた逸脱の内容と、当該逸脱に関する調査、判断、処置との関連性が、後日においても確認できるような形式で記録に残すこと。その手順を文書化すること。

2.6 変更管理

- a) 試験検査部門における手順を変更するための手順を設定し、文書化すること。変更に関する手順には、以下の事項が含まれる。

- 1) 変更に係る計画書と報告書を作成すること。
- 2) 変更が試験結果に与える影響を評価すること。

評価事項の例：

- 試験方法の変更の場合、再バリデーションを行う必要があるか？
- 変更の妥当性を評価するために必要な追加試験等の実施が必要か？
- 薬事法上の承認申請あるいは届出の必要があるか？

- 3) 変更の妥当性を評価する基準をあらかじめ定めておくこと。
- 4) 変更によって影響を受けるすべての規格及び基準、手順等の文書を改訂すること。
- 5) 従業員に変更内容を周知させ、実施させるための教育訓練の方法を定めておくこと。

- b) 試験検査部門が起案した変更計画書及び報告書、変更に係わる文書は、品質部門の関連

- する部署によって照査され、品質保証部門による承認をうけること。
- c) 承認された変更を実施する際には、関連する文書の改訂、従業員の教育訓練等を完了しておくこと。
 - d) 変更に関する作業について、すべての記録を作成し保存すること。

2.7 自己点検及び内部監査

- a) 試験検査部門は、自らがGMPを遵守し、品質システムの要求事項に適合して継続的に運営されていることを確認するため、定期的な自己点検を実施するとともに、品質保証部門等、監査を行うに適切な部署による内部監査を実施すること（受託試験機関については、2.9項を参照のこと）。
- b) 内部監査を実施する者は、監査される業務から独立した立場の者であり、あらかじめその資格が与えられていること。資格について何らかの認定制度を用いることが望ましい。
- c) 自己点検及び内部監査の結果並びに是正措置について記録し、関係する責任者に報告すること。並びに経営に対して責任ある立場の者の注意を喚起すること。
- d) 実施を決定した是正措置は、品質管理に与える影響を評価したうえで、適切な時期に、かつ、有効な方法で完了すること。

2.8 業務の照査

- a) 品質試験が標準操作手順書に従って適正に実施され、製品品質が正当に評価されたことを確認するために、定期的に品質試験業務の照査を実施すること。照査は、通常、年一回実施し、記録すること。この照査には、少なくとも、以下の事項が含まれる。
 - 1) すべての試験結果及びデータの照査
 - 2) 設定した規格に適合しない結果があった場合の調査及びその後の対応を含むすべての照査
 - 3) 試験におけるすべての重大な逸脱及び関連して実施された調査内容の照査
 - 4) 変更されたすべての試験方法の照査
 - 5) 安定性モニタリングの結果の照査
 - 6) 試験に関するすべての苦情とその対応の照査
 - 7) 是正措置の妥当性の照査
- b) 品質試験業務に対する照査の結果を評価し、是正措置が必要かどうかを検討すること。これらの検討について記録し、品質保証部門に報告すること。品質保証部門と協議し、是正措置の実施が決定した場合には、適切な時機に、かつ、有効な方法で実施し、その効果について確認すること。

2.9 委受託における確認事項

- a) 試験検査業務が委託される場合、受託試験機関はGMPを遵守すること。業務形態に鑑みて、特に次のような点に注意すること。
 - 1) 検体の交叉汚染の防止及びトレーサビリティの維持に特別の考慮を払うこと。

- 2) 試験前に、検体と試験方法が対応していることを確認すること。
 - 3) 安全で確実な検体の輸送方法を確保すること。
- b) 委託者及び受託者は、委託側の品質部門による承認を受けた契約書または正式の合意書を、文書として備えること。当該契約書または合意書には、品質に関わる事項（業務の範囲、試験の技術的条件、結果の報告の仕方等）を含めて、GMPで規定されているそれぞれの責任分担を具体的に記載すること。
 - c) 契約書または合意書において、GMPへの適合を確認するために、委託者が受託者の施設を監査する権利を認めていること。契約で定められた業務事項がGMPに適合して実施されていることを保証するために、委託者は受託試験機関に対する定期的な監査を実施し、評価を行うこと。評価の内容には、試験の技術レベルのみならず、本ガイドラインで示す品質システムに定めるべき手順が適切に設定されているか否かを含めるべきである。
 - d) 受託試験機関における試験記録は、その作業が行われた試験検査室または受託試験機関が管理している資料保管施設で保管し、委託者の求めに応じて、委託側においてもすぐに利用できるようにしておくこと。
 - e) 受託試験機関における試験方法、判定基準等試験の内容の変更は、委託者が承認しない限り、受託側の判断で行わないこと。
 - f) 試験に関わる重大な逸脱及び規格外試験結果が発生した場合の報告体制を、委受託間で事前に文書で取り決めること。

3. 技術的要求事項

3.1 従業員・教育訓練

- a) 試験検査部門における従業員は、品質試験を実施するものを含め、GMPの精神並びに品質システムを周知し、業務の内容に応じた十分な教育を受けたものでなければならない。
- b) 試験検査部門の責任者は、適切な品質試験を実施するために、従業員の業務に応じて教育訓練プログラムを作成し、計画的に実施すること。教育訓練のプログラムを立案する者は、当該試験の特性などに十分に精通した者でなければならない。
- c) 試験検査部門の責任者は、教育訓練の実施成果を客観的に評価し、その評価を適切に教育訓練プログラムに反映させる等の、定期的な見直しを講じること。教育訓練の実施成果の客観的評価としては、例えば、試験の遂行能力や技術レベルの確認、教育訓練担当者と受講者間の教育記録の一致（講義した内容と受講した内容の一致）などを確認することにより教育成果を適切に把握することなどが挙げられる。
- d) 検体採取または特定の試験等、業務の内容によっては、実施する従業員の教育訓練・経験の程度に応じて、専門的な教育訓練プログラムを履修させ、確認を行うこと。資格認

- 定制度などを導入してもよい。
- e) 教育訓練の指導担当者は、担当内容について十分な知識または技術を有していなければならない。また、検体採取または試験操作等に対する実地訓練の指導担当者は、当該実務について十分な経験と知識を有していなければならない。指導担当者については、何らかの資格を認定することが望ましい。認定制度は、教育効果などに基づいて適格性を評価するものであって、定期的に更新されるものがよい。資格認定における適格性評価としては、例えば、教育記録の一致の程度や受講者に対するアンケート調査などによるフィードバック、第三者による受講者の教育効果の評価などがある。何れの評価も客観的に行なわれることが重要である。
 - f) すべての教育プログラムとそれに基づいて実施された教育の記録及びその評価を、従業員ごとに整理し、保存すること。

3.2 施設及び環境

- a) 試験検査部門は、品質試験を実施するために自由に使用できる試験設備（試験検査室）を有すること。試験検査室は、品質試験におけるデータの信頼性を十分に保証することのできる、適切な施設及び環境を有すること。
- b) 試験を実施する区域は、製造区域から分離すること。ただし、必要に応じて工程内管理に使用する試験区域を設置する場合には、製造工程の作業が試験測定に悪影響を与えず、また、試験検査室及びその作業が、製造工程、製品品質に悪影響を与えなければ、製造区域に配置する場合がある。
- c) 試験検査室及び工程内管理試験検査室の施設及び環境の維持、管理に関する要件を規定し、文書化すること。
- d) 試験検査室は、その中で行われる作業に適した設計となっていること。混同及び汚染・交差汚染を避けるため、十分なスペースを確保する等、適切な配置がとられていること。検体及び試験検査室管理記録を保管するのに十分で適切なスペースを確保しておくこと。

3.3 規格・基準の把握

- a) 試験検査部門の責任者は、試験の対象となる原材料、資材、原薬、中間製品及び製品に関する最新で公式な規格及び試験方法もしくは公的基準を文書として入手し、試験検査部門の従業員が常に利用できるようにすること。
- b) 規格及び試験方法もしくは公的基準は、製造承認書あるいは公定書の記載内容と一致すること。自主的規格あるいは社内規格においては、製造承認書あるいは公定書の記載内容以外にも試験項目を追加する場合がある。
- c) 必要に応じて、工程内管理のための試験方法及び判定基準を文書として入手すること。これらの試験方法及び判定基準は、開発段階で得られた情報・実績データに基づいて設定される。

- d) 原材料、資材、原薬、中間製品及び製品に関するすべての規格、検体採取方法、試験方法及び判定基準は、それらの変更を含めて、品質保証部門が照査し、承認したものであること。重要な工程内管理に関する試験方法及び判定基準も、同様である。
- e) 品質試験に用いるすべての試験方法及び判定基準が、製造承認書あるいは公定書の記載内容及び自社で承認されたものと同一の内容に基づいていることを、正式な文書にまで遡って確認できること。

3.4 試験の方法の適格性評価

- a) すべての規格、検体採取方法及び試験方法は、原材料、原薬、中間製品、製品、ラベル及び包装材料が設定した品質の基準に適合することを保証するために、科学的であり、かつ、適切なものであること。
- b) すべての規格、検体採取方法及び試験方法は、それらの変更を含めて、適切な部署が起案し、品質保証部門が照査し、承認すること。
- c) 試験検査部門は、試験方法の妥当性を確認するため、また、試験方法の恒常性を維持するために、研究開発段階で取得されたバリデーションデータ等、妥当性を示す資料入手すること。試験に用いる分析法について、分析法のバリデーションに関するICHガイドラインに含まれる特性などを考慮して、適切にバリデーションが行われていることを確認すること。
- d) 採用する分析法が薬局方またはその他認知された参考文献に記載されていない場合には、当該試験検査部門等の適切な部署において、バリデーションを実施すること。実施するバリデーションの程度は、分析の目的及び原薬・製剤工程の段階等に応じて決定すること。
- e) 採用する分析法が薬局方またはその他認知された参考文献に記載されている場合を含め、品質試験に用いるすべての試験方法の適合性を、試験検査室における実際の使用条件(設備・装置、試薬・試液などを含む)を用いて検証し、記録すること。試験方法は、研究開発部門と当該製造所の試験検査部門との間、製造業者内における複数の試験検査部門の間、または外部の受託試験機関との間で技術移転されることがある。いずれの場合においても、試験を実施する前に当該施設・環境において、実際に試験に用いる装置・器具、試薬・試液、標準物質等を用いてあらかじめデータを取得し、予想される結果が確実に得られるか、試験の精度に問題はないか等を確認しておくことが重要である。
- f) 分析法を変更する場合には、変更のレベルに応じてバリデーションを実施すること。バリデーションの計画書・報告書、及び結果に伴う分析法の修正点は、すべて記録し保管すること。当該記録には、修正の理由及び修正された方法が、当初確立した方法と同様に、正確で信頼できる結果をもたらすものであることを証明できるような具体的なデータを含めること。
- g) 試験方法に関する最新で公式なバリデーションデータ等の資料は、試験検査部門の従業員が、必要に応じていつでも閲覧できるようにすること。

3.5 設備・装置及び校正

- a) 試験検査室には、品質試験を実施するために、データの信頼性を十分に保証することのできる設備、装置、器具等を備えること。
- b) 設備、装置、器具等は、日常的に整備、点検、補修されていること。使用方法及び適切に保守・管理するための手順を規定し、文書化すること。
- c) 整備、点検、補修に関する記録を作成し、保管すること。
- d) 管理事項が遵守されていることを明示するために、必要に応じて、設備、装置、器具等にその旨を貼付する等の措置をとること。
- e) 品質試験を実施するのに重要な秤量、測定、モニタリング及び分析に用いる各装置、器具は、文書化された手順及び計画に従って校正を行うこと。なお、校正に係る業務は、品質部門の責任と判断により、外部機関へ委託することが出来る。
- f) 装置の校正にあたっては、証明された標準器とのトレーサビリティが確保できる標準器が存在する場合には、これを用いて実施すること。
- g) 校正に関する記録を保管すること。
- h) 重要な装置及び器具については、校正に係る現状を認識し、証明できる状態にしておくこと。装置及び器具には校正シールを貼付し、表示内容として、校正結果、次回校正実施予定日などを記載しておく等の方法がある。
- i) 校正基準に適合しない装置、器具は使用しないこと。その際、誤用を防止するための方法として、例えば、校正基準に適合しない装置、器具や、校正期間を超過している装置、器具などに「使用不可」の表示を行う等の方法がある。
- j) 試験を実施する前に、使用する装置、器具が当該試験及び検体に適用可能かどうか、適格性に対する評価を実施すること。
- k) 重要な測定について承認された校正の基準値から逸脱した場合には、これらの逸脱が、前回の校正以降に当該装置・器具を用いて行った品質試験の結果に影響を与えたか否かを判定するために、調査を行うこと。調査の方法としては、例えば、当該装置・器具を用いて担保すべき品質規格について、正常な装置・器具を用いて、当該期間に製造された保存品（参考品）を試験し、問題の有無を確認する等の方法がある。調査の結果、異常が確認された場合には、必要に応じて品質保証部門等の関連部門と対応策を協議し、早急を実施すること。

3.6 試薬・試液

- a) 試薬・試液の購入または入手、安全な取り扱い、調製方法、保管及び使用の手順を規定し、文書化すること。
- b) 試薬は手順に従って管理され、名称、安全性・危険性情報、保管条件、購入日、使用期限、必要に応じて開封日を表示すること。
- c) 試液等の調製物は、手順に従って調製し、管理し、その記録を残すこと。使用期限の日付は、試液等の安定性からみて適切に設定すること。試液等の調製物には、品名、調製

- 番号または調製日、調製者、使用期限、また、必要に応じて保存条件、ファクターを表示すること。試験用水や試験溶媒を小分けした容器に対しても品名等の表示を行うこと。
- d) 試験結果に影響を及ぼさない品質の試験用水を確保すること。試験用水を購入して使用する場合は、必要に応じて品質を確認し、記録を残すこと。試験用水製造設備を使用する場合は、設備を管理し、定期的に水質を確認し、その記録を残すこと。
 - e) 試薬・試液は、当該試験及び検体に適用可能なものを使用すること。必要に応じて、あらかじめその適格性を評価しておくこと。
 - f) 試薬を安全、安定的に取扱うために、管理法規を遵守するとともに、情報収集に心がけること。

3.7 標準物質

- a) 標準物質の汚染または劣化等を防止するために、購入または入手、安全な取扱い、搬送、保管及び使用の手順を規定し、文書化すること。
- b) 一次標準物質を適切に入手し、供給元が指定した条件で保管すること。一次標準物質は名称、純度、安全性・危険性情報、保管条件、入手先、入手年月日、使用期限及びその他必要な事項を記録し、識別するに可能な事項を容器等に適切に表示し、管理すること。公的な標準物質（標準品）は、規定された保管条件で保存すること。この場合、通常、試験を行わずに使用に供することができる。保管条件を変更した場合は、品質の確認をしたのちに使用しなければならない。
- c) 公的な標準物質（標準品）が入手できない場合には、「自家製一次標準物質」を設定すること。一次標準物質の同一性及び純度を完全に確立するために適切な試験を実施し、その記録を保存すること。
- d) 一次標準物質を使用した場合は、その目的、使用量等の事項を記録すること。保管及び使用記録を保存すること。
- e) 二次標準物質を調製した場合は、そのロットの適合性を、初回使用前に一次標準物質と比較して判定すること。比較に用いた一次標準物質の特定が容易にできること。二次標準物質は、手順に従って、定期的に再評価すること。
- f) 少なくとも製品が市場に流通している間は、試験に対応するに十分な量の標準物質が必要に応じて常に使用できるように管理すること。

3.8 試験の計画

- a) 品質部門において、試験検査部門で実施する下記の手順を規定し、標準操作手順書として文書化すること。
 - 1) 具体的な試験操作に関する手順。
 - 2) 検体採取及び試験判定に関する手順。
 - 3) 試験計画書の作成方法、及びその承認のシステム。
 - 4) 計画に従って試験を実施するためのシステム。

- 5) その他、試験室の適正な運用に関して必要な手順。
- b) 試験操作に関する標準操作手順書は、試験品目毎に作成すること。操作手順に係る記載は、正確な試験の実施を容易にするため、製造承認書または公定書の試験方法に記載されている一般化された表現よりも更に具体性のある、操作方法が特定出来るものとする。必要に応じて、試験者・装置・試薬等に適するよう限定的に規定されたものとする。
- c) 試験操作、検体採取及び試験判定に関する標準操作手順書は、品質部門の適切な部署で作成され、品質保証部門の承認を受けること。作成は複数の者によって行われることが望ましく、作成にあたっては、試験検査部門の責任者、あるいは、3.1 e)項で示すような指導資格認定を受けた者またはそれと同等の経験（技術）があると認められる者等、試験に精通した者が参加することが必要である。作成された標準操作手順書は、作成した本人を除く、作成者と同等の資格を有する複数の者により照査された後、試験検査部門の責任者による承認を受けることが望ましい。委受託試験の場合は、委託側の品質保証部門が最終的な承認を行うこと。
- d) 試験検査部門の責任者は、試験に先立ち、下記の事項を確認した上で試験計画書を作成し、品質保証部門の承認を受けること。
- 1) 検体に対応する試験について、標準操作手順書が整備され、試験検査部門の従業員が随時利用できること。
 - 2) 試験方法に関するバリデーションデータあるいは適格性の評価データがあり、試験検査部門の従業員が必要な時に利用できること。
 - 3) 用いる設備、装置、器具等が、試験及び検体に対応するものであること。
 - 4) 用いる試薬、試液が、試験及び検体に対応するものであること。
- e) 委受託試験の場合には、作成した試験計画書について委託側の品質保証部門の承認を受けることが求められる。検体の受入れ計画については、委託側の品質部門と十分に協議し、その手順、また、その手順に変更が生じる場合の対応の手順について、あらかじめ取り決めておくこと。

3.9 検体採取

- a) 検体採取計画及び採取方法（サンプリング）は、原材料、原薬、中間製品、製品、ラベル及び包装材料が設定した品質の基準に適合することを保証するために、科学的であり、かつ、適切なものであること。これらの手順を規定し、文書化すること。
- b) 検体採取を実施するに先立ち、実施毎に検体採取計画を作成すること。検体採取計画は、通常、生産計画などを考慮した上で適切な部署によって作成され、品質保証部門の承認を受ける。試験計画の一環として、試験検査部門の責任者が作成してもよい。委受託試験の場合は、あらかじめ検体採取に係る計画作成部署、採取実施の主体、検体の搬送・搬入の方法、スケジュール等の詳細について、明確に取り決めておくこと。
- c) 検体はそのロットを代表するものであること。また、試験の目的に沿った適切なもので

あること。その根拠を記録すること。

- d) 検体採取は、原則として試験検査部門の者が実施すること。ただし、検体の採取を無菌的に行う場合や、工程の状況に応じて検体の採取を行う場合等、合理的な理由がある場合には、品質保証部門の承認の下に、製造部門の者を指定して試験検査部門が規定した方法により行わせても良い。なお、その場合であっても、極力、試験検査部門の監督の下に実施されることが望まれる。試験の委受託に伴って委託者と受託者の間で、あらかじめ別途取り決めがある場合は、この限りではない。製造部門の者が検体採取を行う場合には、品質管理基準書等にその旨を明記するとともに、検体採取が適切に実施されるよう、試験検査部門の責任者と製造部門の責任者が、緊密な連絡を取り合う等の配慮が必要である。実際に検体採取を行う者には、あらかじめ十分な教育訓練プログラムを履修させること。必要に応じて当該操作についての資格認定制度を設けることが望ましい。
- e) 検体採取方法として、採取の対象容器の数、対象容器中の採取部位、各容器からの検体採取量を決め、手順書に盛り込むこと。対象容器の数及び検体採取量は、原材料等の重要度、原材料等の品質のばらつき、供給業者の過去の品質履歴、試験に必要な量等を考慮して設定すること。検体採取を確実に実行するために、必要に応じて検体採取場所の図面などを用いることも望ましい。
- f) 対象容器の数及び検体採取量について、変更する場合あるいは特別な指示を出す場合には、理由とともに、検体採取計画の中に明確に記載すること。このような場合、確実に記録を行い、以降の試験においても誤認が起こらないよう、特段の注意を払うこと。
- g) 検体採取は、定められた場所で、採取した原材料、原薬、中間製品・製品等検体の汚染及び他の原材料、製品等への汚染を防止するような手順で行うこと。
- h) 検体を採取した後の原材料、製品等については、その旨が明確に分かるように「試験中」等のラベルを貼付するなどし、次の製造工程に使用されたり、誤って市場に流通したりすることのないように管理すること。
- i) 検体採取は、以下の事項に留意して行うこと。
 - 1) 検体採取の対象となった容器は、必要ならば、検体採取前に清浄にすること。
 - 2) 検体採取の対象となった容器を開封する際には、注意して開け、採取後はすぐに閉めること。
 - 3) 必要ならば、無菌の採取器具及び無菌的検体採取技法を用いること。
 - 4) 検体採取に特定の条件が設定されている場合には、それに従うこと。例えば、容器の上、中、下から採取した検体を混合してはならない等の条件が挙げられる。
 - 5) 検体の混同を防止するため、採取検体を入れた容器には、検体名、ロット番号、検体採取した容器の特定、採取日、採取者名など、必要事項を記載すること。
 - 6) 検体採取を行った後の容器には、検体を採取したことを明示すること。
 - 7) 工程内管理のための検体採取にあたっては、採取後の検体の完全性を保証すること。

3.10 検体の管理

- a) 試験検査部門は、検体を適切に識別するためのシステムをもつこと。このシステムは、他検体との混同を防止するのに十分なものであること。例えば、必要事項を表示したラベルやバーコードなどを貼付するなどの方法がある。
- b) 検体に表示すべき情報の例として、名称、ロット番号、試験番号、採取日、採取者、採取場所、採取量、保管条件等がある。また、混同ミスを防止するために、必要に応じて検体に、試験実施前・実施後の別、試験結果の適合・不適合の別などを表示しておくこと。
- c) 検体は、交差汚染が生じない方法で、規定された保管条件により保管し、劣化、変質を防止すること。必要に応じて、保管中の温度管理状況等を記録し、保管すること。
- d) 検体に関する出納、配布者、配布年月日などの配布記録を保存すること。
- e) 試験を外部の受託試験機関に委託する場合は、安全で確実な検体搬送方法を採用し、検体授受に関する記録を保管する。必要に応じては搬送中の温度管理状況等を記録し、保管すること。
- f) 試験の担当者は、試験を実施する前に、配布された検体が当該試験に対応したものであることを確認すること。

3.11 試験の実施

- a) 試験検査部門の従業員は、責任者の指示に基づき、手順に従い作成された実施計画書等と試験操作に関する標準操作手順書に基づいて試験すること。
- b) 試験の手順を変更する場合は、あらかじめ品質保証部門の承認を得ること。承認にあたっては、変更内容が試験結果に及ぼす影響を十分に考慮すること。
- c) 試験を実施する過程において得られたすべての生データは、複数の者が確認し、記録を残すこと。
- d) 試験担当者は、複数の者が確認した記録を含め、生データを照査した後、試験検査部門の責任者に試験の結果を文書で報告すること。試験検査部門の責任者は、試験担当者が試験の結果を報告するシステムの手順書を、あらかじめ作成し、品質保証部門の承認を受けること。

3.12 試験結果の保証

- a) 試験検査部門の責任者は、試験結果がその検体に対応した規定の試験方法を用いて、手順に従った操作により得られたことを確認すること。例えば、当該試験で用いた標準操作手順書の確認、試験に関する記録・生データ等の照査などの方法が考えられる。
- b) 品質部門は、あらかじめ、その検体に対応した適切な管理上の品質規格を設定し、試験の結果判定に用いること。管理上の規格は、統計学その他の科学的な観点から見て、その製品の品質を十分に保証できるものであること。
- c) 試験検査部門の責任者は、あらかじめ品質保証部門等、関連部門と協議し、規格外試験

- 結果が発見された場合の、原因調査及び対処方法に関する手順を規定し文書化しておくこと。また、その際の責任権限の範囲を明確に規定し文書化しておくこと。手順は、内容や他に及ぼす影響なども勘案した、柔軟な対応が可能なものが望ましく、試験記録及びデータの分析、重要な問題の有無の評価、是正措置の作業分担及び結論が含まれる。
- d) 試験の担当者または試験検査部門の従業員が規格外の試験結果を発見したときは、速やかに試験検査部門の責任者に報告すること。試験検査部門の責任者は、規格外の試験結果を発見したときの報告の手順を、あらかじめ規定し文書化しておくこと。
 - e) 試験検査部門の責任者は、自ら発見した場合を含め、規格外試験結果の報告を受けたときは、あらかじめ規定された原因調査及び対処方法に関する手順に従って対応すること。初動の対応として、例えば、次のような事項がある。
 - 1) 結果の内容を確認し、適切な処理について速やかに判断すること。
 - 2) 手順に従い、必要な関連部門に連絡を行うこと。
 - 3) すべての規格外試験結果について、試験検査部門における試験実施上の逸脱の有無を調査し、記録すること。
 - 4) 規格外試験結果の影響が及ぶ範囲を、特定するための調査を実施すること。
 - 5) 規格外試験結果が発見された後に、検体の再採取や再試験を行う必要が生じた場合には、文書により指示すること。
 - f) 品質試験を実施するすべての場合において、理由なく検体の再採取や再試験を行ってはならない。正式な指示に従い、検体の再採取を行う場合にはその理由を、また、検体の再試験を行う場合にはその理由と試験結果に対する取扱いを記録し、手順に従って実施すること。
 - g) 試験検査部門の責任者は、試験検査部門における原因調査の結果について、あらかじめ自らの権限で処理出来ることが規定されている場合を除き、必要に応じて重要な問題の有無の評価に対する意見等を付して、品質保証部門及び必要な関連部門に報告すること。品質保証部門の責任者は、報告内容を確認し、試験結果の取り扱いに対して何らかの結論を下すこと。試験検査部門の責任者が自らの権限で処理出来る場合の例として、単純な誤記や試験ミスなどが発見または確認された場合などが含まれる。
 - h) 特に、試験検査部門の責任者が、製品品質への影響を完全に否定できない製造上の逸脱がある、またはその可能性が高いと判断した場合には、試験検査部門で実施した原因調査の内容及び結果、製品品質への影響に対する意見等を取り纏め、直ちに品質保証部門の責任者に報告を行う。必要に応じて、製造部門における原因調査の実施を依頼すること。品質保証部門の責任者は、その報告を受けた場合、速やかに製造部門における原因調査を実施し、その結果及び試験検査部門からの意見等に基づいて製品品質への影響を評価し、試験結果の取り扱いに対する何らかの結論を下すこと。また、関連部門に対して報告を行うこと。なお、受託試験機関については、2.9 f)項を参照のこと。
 - i) 品質保証部門は、製品の出荷判定の前までに、すべての調査内容及び結論を照査し承認

すること。製造管理または品質管理あるいは試験検査管理に関して、改善が必要な場合には、適時的に所要の措置を講じること。必要に応じて関連部門に対する監査を実施すること。

- j) 規格外試験結果の原因に応じて、教育訓練を実施すること。
- k) 工程のモニターまたは調製の目的のためだけに行う工程内試験においては、規格外試験結果が発生した場合であっても、通常、その原因調査まで行う必要はない。

3.13 試験の判定及び報告

- a) 試験検査部門の責任者は、品質保証部門の承認を受けた下記の手順書をもち、それに従うこと。
 - 1) 合否判定の基準設定と判定方法
 - 2) 規格外試験結果が発生した場合の報告・処置
 - 3) 再試験の判断
 - 4) 成績書の作成
 - 5) 判定結果の品質保証部門への報告及び承認のシステム
- b) 試験検査部門の責任者は、試験担当者からの試験結果の報告を照査し、合否判定を行うこと。なお、合否判定は出荷認定を行うための根拠となるので、その判定基準は適切な規格及び試験方法または公的基準に適合することを保証するに適したものでなければならない。最終的に、設定した規格及び試験方法または公的基準に適合しない原薬、中間製品、製品等は、不適と判定しなければならない。
- c) 誤認防止のため、合否判定の結果に基づき、試験対象の原薬、中間製品、製品等に「適合」、「不適合」等のラベルを貼付して、試験結果が明確に分かるようにすること。特に、不適となった原薬、中間製品、製品等については、次の製造工程に使用されたり、また、市場に流通したりすることのないように管理を厳重に行い、他との混同が生じないように、必要に応じて別の保管場所に移す等の措置を講じること。
- d) 試験検査部門の責任者は、試験の合否判定に至った原薬、中間製品、製品等について、その成績を品質保証部門に報告すること。報告はあらかじめ定められた形式に従うものとする。通常、あらかじめ様式の規定された試験成績書を発行する。
- e) 試験検査部門の責任者は、中間製品を他の製造業者に出荷する場合、各ロットに係る試験成績書を発行すること。また、求めがあった場合は、製品の各ロットに係る試験成績書を発行すること。
- f) 成績書の記載事項は、あらかじめ関連部門の協議により決定しておくこと。成績書は、成績書であることが明確に分かるようにし、試験対象品の品名、ロット番号、規格値及び得られた数値結果(試験結果が数値である場合)、総合判定を含めて記載すること。
- g) 成績書には、品質部門の定められた者が日付を記入し、署名すること。必要に応じて、製造業者(受託試験検査機関にあっては当該機関)の名称及び、受託試験機関にあって

- は、住所あるいは所在地及び電話番号などを記載する。
- h) 委受託試験の場合であり、成績書について委託側の特段の求めがある場合には、書面で確認を取り交わした後、それに従って発行すること。

3.14 参考品管理

a) 原薬

- 1) 適切に確認を受けた各ロットの参考品は、製造業者が指定した当該ロットの使用期限後1年間、または当該ロットの出荷後3年間のうち、より長い期間で保管すること。リテスト日を有する原薬については、同様な参考品を、製造業者から当該ロットの出荷が完了した後3年間保管すること。
- 2) 参考品は、原薬の保管と同じ包装システムで保管するかまたは販売用の包装システムと同等またはより保護的なシステムで保管すること。なお、参考品は、公定書収載の全項目について少なくとも2回の分析を実施できる量、または公定書がない場合には、規格の全項目について2回の分析を実施するに十分な量を保管すること。

b) 製品

- 1) 製品について、ロットごとに所定の試験に必要な量の2倍以上の量を参考品として、別に定めのない限り、当該製品の有効期間に1年（放射性医薬品の場合は1月）を加算した期間、適切な保管条件の下で保管すること。ただし、ロットを構成しない医薬品については、別に定めのない限り、この限りでない。
- 2) 特定生物由来製品または細胞組織医薬品について、ロットごとに（ロットを構成しない特定生物由来製品にあつては、その製造に使用した生物由来原料について、当該製品の製造番号または当該生物由来原料のロットごとに）所定の試験に必要な量の2倍以上の量を参考品として製造された日から次に掲げる期間、適切な保存条件の下で保存すること。ただし、ロットを構成しない特定生物由来製品であつて原材料採取業者等との間で当該原材料採取業者等が参考品を次に掲げる期間保存することを取り決めているものについては、この限りでなく、また、ロットを構成する特定生物由来製品または細胞組織医薬品にあつては、当該製品の有効期間に1年（放射性医薬品の場合は1月）を加算した期間が経過した後は、当該製品の製造に使用された生物由来原料の保存を持って製品の保存に代えることができる。

特定生物由来製品にあつては、その有効期間に10年を加算した期間。

細胞組織医薬品にあつては、適切な期間。

- c) 製品の参考品は、原則として、市販されている製品と同一の包装形態で保管すること。
- d) 参考品は、誤って使用されないように参考品である旨の表示を行うこと。
- e) 保管されているすべての参考品の履歴が常に分かるようなシステムをもつこと。

3.15 安定性モニタリングシステム

- a) 有効期間中の品質を保証するため、安定性試験のプログラムを構築し、実施すること。

安定性試験は、品目毎に、原則として年1ロット以上(その年に製造がない場合を除く)について行うこと。なお、試験実施の頻度は、安定性に関する情報の蓄積などに応じて、増減することが出来る。ただし、その根拠を記録しておくこと。

- b) 安定性試験の試験項目は、安定性を適切に評価できるものであること。その試験手順は、バリデーションが行われたものであること。
- c) 製品の安定性試験用の検体は、製品からサンプリングすること。問題がない場合は、製品の安定性が担保されている包装状態の中間製品からサンプリングすることができる。
- d) 必要な場合には、保存条件は、ICHの安定性に係るガイドラインの規定によること。
- e) 安定性試験の結果により、有効期間が保証できなくなるおそれがあると判断した場合は、更に参考品の評価を行い、その結果に従って適切な対応を図ること。