

## 厚生労働科学研究費補助金

### 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス 総合研究事業

#### 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（H16 - 医薬 - 59）

#### 平成16年度総括・分担研究報告書

主任研究者 檜山 行雄

平成17年(2005) 4月

## 目 次

総括・分担研究報告書 医薬品の品質管理システムのあり方・手法に関する研究  
檜山 行雄

分科会報告書 医薬品製剤 GMP ガイドライン  
小山 靖人

分科会報告書 技術移転ガイドライン  
齊藤 泉

分科会報告書 試験検査室管理ガイドライン  
只木 晋一

分科会報告書 変更管理の基本要件に関する考察  
秋元 雅裕

刊行物 一覧

**厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)**  
**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 (H16-医薬-59)**  
**総括・分担研究報告書**

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。

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、15年度には医薬品GMPガイダンス案を作成した。本年度、パブリック・コメントにより、いただいた多数のご意見を踏まえ、「医薬品製剤GMPガイドライン」を作成した。

製造販売承認制度下において重要性が増大する技術移転について適切な指針を示すことにより、GMP省令の補完をめざした。新規医薬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について、昨年度案に対するパブリック・コメントも踏まえガイドラインとして示した。

GMPに係わる試験検査業務全般を俯瞰して、適切な業務運営のあり方、業務管理のあり方の検討をもとに、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関して、具体性をもった試験検査室管理ガイドラインをパブリック・コメントも踏まえ作成した。

又、GMPの要求事項に加えられた変更管理の基本要件について考察した。

医薬品製剤GMPガイドラインおよびそれを補完する技術移転、試験検査室管理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) 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) 柳原義彦(医薬品医療機器総合機構) 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(日本イーライリリー)  
岡田 浩(埼玉県庁) 川上良一(尼崎化学合成) 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(元ファイザー) 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(住友製薬)  
畑田幸栄(住化分析センター) 濱地洋三(応用医学研究所) 秋元雅裕(東レ)  
石川茂行(田辺製薬) 井手貴人(持田製薬) 今村雅志(富山化学) 守屋喜代志(エーザイ)  
西畑利明(参天製薬) 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(医薬品医療機器総合機構)

## 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。昨年度作成した、医薬品GMPガイダンス案、技術移転のガイドライン案、及び試験室ガイドライン案(参考文献1)に対する意見を求め最終のガイドラインを作成することを目的とした。

又、GMPの要求事項に加えられた変更管理の基本的な考え方を再確認する。

## B. 研究方法

国立医薬品食品衛生研究所のホーム・ページ上で各ガイドライン案を公開し、パブリック・コメントの募集(平成16年7月26日～9月24日)を行った。関連団体、企業・個人の方々からいただいた多数のご意見を踏まえ、医薬品製剤GMPガイドライン、技術移転ガイドラインおよび試験検査室管理ガイドラインを作成した。

医薬品製剤GMPガイドライン(添付資料イ)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製剤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. 医薬品製剤GMPの包括的なガイドラインとして、GMPに求められる全ての要件を採り入れること。
3. 法的要件である医薬品・医薬部外品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「品質管理監督システム」、「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業者及び製造所(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自律した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等の、製剤特性に伴う特別な管理事項については、本ガイドラインでは取り上げず、他のガイドラインを参照すること。
  7. 本ガイドラインの構成等は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医薬品・医薬部外品GMP省令との整合を図ること。

技術移転ガイドライン(添付資料ロ)の設定に当たっての基本方針は以下のとおりである。

- 1) 新医薬品の開発から製造における一貫性(consistency)の確保
  - ・ 医薬品が市販されたときに、開発段階の臨床試験で確認された効能・効果を発揮するためには、その医薬品の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。
  - ・ 新医薬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狭い範囲で成立していることと開発段階で設定した品質評価法が製造の段階では不十分かもしれないことを把握した上で、過去の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。
  - ・ 開発時に規定した設計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。
  - ・ 製造における品質保証の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)の設定幅の上下限と製品規格における規格値の上下限との関連を十分に把握したうえで、適切な規格項目とその規格幅を設定し、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・中間製品規格、工程内試験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認識した上で、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これらを改善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説明責任( Accountability ) と結果責任( Responsibility ) の両面から責任体制を明ら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。
  - ・予定された製造品質を得るための処方の管理幅が製造の初期では狭い範囲で規定されており、製造を重ねることでの情報の蓄積により管理幅が変更されうること、また製品品質は固定されたものではなく改善や規格・試験法の変更などが行なわれることを考慮して、初期の技術情報に対して設計品質を基準とした定期的な見直しを行った上で、情報の更新を行なうこと。

試験検査室管理ガイドライン(添付資料 八)を作成する上での方針は以下のとおりである。

1. 一般的な試験検査業務の実態を俯瞰・把握し、改正薬事法の枠組みの中で実施するのに相応しい業務及び業務管理のあり方を、試験検査業務の開始から終了に至るまで網羅的に示す。

査業務の開始から終了に至るまで網羅的に示す。

2. 法的要件である医薬品・医薬部外品GMP省令を踏まえたうえで、試験検査業務の遂行及び管理に対する、具体性をもった推奨事項を示す。
3. 本研究と並行して作成された「医薬品製剤GMPガイドライン」、「技術移転ガイドライン」等の諸指針とともに、国際的に通用する総合的な品質システムのための体系的な指針の一部となす。特に、「医薬品製剤GMPガイドライン」については、本ガイドラインの上位概念として位置付け、内容の整合を図る。
4. 外部試験検査機関への全面的な業務委託をも想定し、多様な試験検査業務の形態に対応できる、実効性の高いものにする。
5. 試験検査の対象及び実施する試験検査の内容に広範に対応することのできる、普遍性のあるものにする。
6. 薬事法が謳っている試験検査業務に対する自己責任の観点から、試験検査部門が実施するにあたって、自律性の高いものにする。
7. 新たに一般的な認識として確立され、あるいは確立されつつある管理上の概念については、薬事法の体系や現実的な側面をも考慮して、盛り込むことの適否を的確に評価・判断する。

上記の医薬品製剤GMPガイドライン作成、技術移転ガイドライン作成、試験検査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

医薬品製剤GMPガイドライン(旧医薬品GMPガイダンス)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、本ガイドラインに採用できる事項

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インに適用できない事項

Q7Aには規定がないが、本ガイドライン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、我が国の医薬品・医薬部外品GMP省令に規定がないか、あるいは一部内容の異なる事項

なお、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、医薬品・医薬部外品GMP省令では製品の概念に中間製品を含むことから(第2条第1項)特に中間製品を明示すべき場合以外は、中間製品と製品を区別せず「製品」と表記した。また、「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、同一の要求内容が複数の章文に分散して記載されていることがある。本ガイドラインでは、同一の要求内容は可能な限り主たる章文1箇所に集約するように努めた。

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。

Q7A(ICH Q7Aの日本語訳)の文言については必ずしも達意とは言えない箇所があるが、意図を明確にするための補足や変更が必要な場合を除き、Q7A由来の文言の変更は行わなかった。

前述の策定方針の下で研究を実施した結果、医薬品製剤GMPガイドライン(旧医薬品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. 本ガイドラインは、医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される全ての医薬品製剤を対象としていること。結果として、本ガイドライン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. 本ガイドラインには、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、省令GQP基準等において実施され得る事項等も含まれていること。

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、製造所の自律したGMPシステムの構築という観点から、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. 本ガイドラインには、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、その指針を示そうとの意図からこれを採り入れていること。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、本ガイドライン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。

本ガイドラインは本文及び解説の2部構成を有する。

技術移転のガイドラインの記載内容は以下に示す通りであり、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節から第4節までで技術移転実施時に留意する事項とそのプロセスを示し、第5節で具体的な技術移転の手順

と形式を示している。さらに第6節以降では技術移転実施時に必要な検討事項、技術移転文書への記載事項を例として示している。

1. 序
  - 1.1 背景
  - 1.2 目的
  - 1.3 適用範囲
2. 新医薬品の開発段階から製造段階における技術移転のプロセス
  - 2.1 品質設計（研究段階）
  - 2.2 工業化研究によるスケールアップ、品質変動要因の検出（開発段階）
  - 2.3 開発段階から製造段階への技術移転
  - 2.4 バリデーションと製造（製造段階）
  - 2.5 製造段階で発生する情報のフィードバック
3. 技術移転に際して考慮すべき3つの要件
  - 3.1 開発から製造における一貫性（consistency）の確保
  - 3.2 品質と規格の整合性
  - 3.3 文書管理と技術情報の更新
4. 既存製品の技術移転
  - 4.1 既存製品における品質と規格の整合性及び同等性、同一性の確保
5. 技術移転の手順と形式
  - 5.1 技術移転のための組織体制
  - 5.2 研究開発報告書
  - 5.3 技術移転文書
    - 5.3.1 製品仕様書（製品仕様ファイル）
    - 5.3.2 技術移転計画書
    - 5.3.3 技術移転報告書
    - 5.3.4 品質部門の照査・承認
  - 5.4 技術移転の実施にあたって
  - 5.5 製品標準書等の製造関連文書
  - 5.6 技術移転結果の検証
6. 技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示
  - 6.1 施設・設備に関する技術情報

- 6.1.1 新規施設・設備構築の場合の技術情報
- 6.1.2 既存施設・設備へ適用する場合の技術情報
- 6.2 試験法の技術移転
  - 6.2.1 試験法の研究開発報告書
  - 6.2.2 試験法の技術移転計画書
- 6.3 原薬の技術移転
  - 6.3.1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報
  - 6.3.2 スケールアップ検討時の確認事項
  - 6.3.3 品質の変動要因の解明
  - 6.3.4 原薬の研究開発報告書
  - 6.3.5 原薬の技術移転情報
- 6.4 製剤の技術移転
  - 6.4.1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報
  - 6.4.2 スケールアップ、品質変動要因の解明（開発段階）
  - 6.4.3 研究開発報告書
  - 6.4.4 製剤の技術移転情報
7. 技術移転文書作成上の留意点
  - 7.1 移転に関する技術範囲、分担、責任体系等を明示する資料
  - 7.2 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

試験検査室ガイドライン全体の構成は、試験室管理ガイドライン（試案）を踏襲し、ガイドラインの目的及び適用範囲を「序文」として示したうえで、業務管理に対する具体的な推奨事項を表す部分を、国際的な品質システムであるISO 9001 / 9002 の認証下における試験所・校正機関の認定における一般要求事項ISO/IEC 17025 の構成に依拠し、「管理上の推奨項目」と「技術的推奨項目」の2つの部分から構成した。

項目は、医薬品・医薬部外品GMP省令、ISO/IEC 17025等を参考に、試験検査業務の流れや改正薬事法下での必要性を検討し、取捨選択して設定した。

「管理上の推奨項目」として、以下の項目を設けた。

- 2.1 組織
- 2.2 品質システム
- 2.3 文書の管理
- 2.4 記録の管理
- 2.5 逸脱管理
- 2.6 変更管理
- 2.7 自己点検及び内部監査
- 2.8 委受託における確認事項

また、「技術的推奨項目」として、以下の項目を設けた。

- 3.1 職員・教育訓練
- 3.2 施設及び環境
- 3.3 規格・基準の把握
- 3.4 試験検査の方法の適格性評価
- 3.5 設備・装置及び校正
- 3.6 試薬・試液
- 3.7 標準物質
- 3.8 試験検査の計画
- 3.9 検体採取
- 3.10 検体の管理
- 3.11 試験検査の実施
- 3.12 試験検査結果の保証
- 3.13 試験検査結果の判定及び報告
- 3.14 参考品管理
- 3.15 安定性モニタリング

各項目の内容については、医薬品・医薬部外品GMP省令を踏まえたものとして、また、「医薬品製剤GMPガイドライン」、「原薬GMPガイドライン（ICH Q7A）」等を参考に、試験検査業務の実態に相応しいものになるよう考慮した。

ただし、医薬品・医薬部外品GMP省令は、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」としてパブリック・コメントが求められて以降、正式に発出されたのは平成16年12月24日であり、また、「医薬品製剤GMPガイドライン」は、今年度中、本分科会と並行して検討・作成作業が進められた。

このため、それらの内容との摺り合わせについては、何らかの情報を入手する毎に逐次見直しを図るという方法で実施した。

このような検討を経て作成された「試験検査室管理ガイドライン」は、医薬品の製造管理及び品質管理に係る試験検査業務を行うにあたり、業務の開始から終了までの一連の流れにおいて、望ましいGMPを具現化するための参考になることに主眼を置いたものとなっている。

ガイドラインは、医薬品・医薬部外品GMP省令を遵守することを前提にしているが、ガイドラインのすべての事項について、薬事法の要件として強制的に実施を求めたり、承認や許可の適否の判断基準や行政査察等の評価事項として示したりすることを意図したものではない（さらに言えば、GMPが適用されるか否かの別に抛らず、適切な試験検査業務の運営に資するとすれば、積極的に活用してもらうことが望まれる）。

このため、ガイドラインの内容には、試験検査業務を行う者が、自身の判断と責任において自主的に実施することが望ましい推奨事項についても、適切な業務管理を行うための指針として積極的に取り入れられている。

変更管理の基本的な考察では、その意義、適用範囲、変更と逸脱・異常との関係、変更管理の流れを整理した。その上で、変更による品質への影響評価、変更管理におけるリスク評価を考察した。

#### D．考察

医薬品製剤GMPガイドラインは、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、適切な品質管理監督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。本ガイドラインで「す



ること」とは、本ガイドライン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、本ガイドライン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。

試験検査を行い、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検査室管理ガイドラインとしてまとめた。

## E. 結論

改正された GMP 省令の補完を目的とした医薬品製剤 GMP ガイドラインを策定した。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、適切な品質管理監督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、このガイドライン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検査管理のガイドラインは医薬品製剤 GMP ガイドラインを補完し、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) Yukio Hiyama, “Changes in Japanese Pharmaceutical Affair Law and Quality Regulations”, *Industrial Pharmacy, Issue 2, 19-20 (2004)*
- 2) 檜山 行雄 “ 医薬品の品質管理のグローバル化とリスク管理の取り込み ” *PHARMA TECH JAPAN, 20, 2336-2339(2004)*
- 3) 坂本知昭, 只木晋一, 井崎正夫, 香取典子, 佐川智子, 檜山行雄, 品質管理における保証システムのあり方 その2 品質試験の質を維持するために必要な保証システムのあるべき姿 - 品質管理における標準操作手順書 (SOP) と教育訓練が担う役割 - , *PHARMA TECH JAPAN, 20, 51-58 (2004)*

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## 添付資料

- イ 分科会報告書 医薬品製剤 GMP ガイドライン
- ロ 分科会報告書 技術移転ガイドライン
- ハ 分科会報告書 試験検査室管理ガイドライン
- ニ 分科会報告書 変更管理の基本要件に関する考察

## 参考文献

- (1) 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 “ 医薬品の品質管理システムのありかた及び有効的・効率的な手法に関する研究 ” 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 16 年度 厚生労働科学研究 医薬  
品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合  
研究事業 分担研究報告書 “ 規制管轄当局の  
GMP 査察ガイドライン案の研究：GMP 査察のシ  
ステム制度と書面調査基準 ” 檜山 行雄

平成16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

## 医薬品製剤GMPガイドライン

### 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（医薬品医療機器総合機構）

## はじめに

平成15年度の厚生労働科学研究「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」(主任研究者 檜山行雄)において、当研究班は「医薬品GMPガイドラインの提言」として研究報告を行った。本ガイドラインを検討する過程では、「製薬協 製剤GMPガイドライン案」を参照させていただき、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。

本年度、「医薬品GMPガイドラインの提言」を公表し、本ガイドラインに対してパブリック・コメントを求め、日本製薬団体連合会GMP委員会・日本PDA製薬学会をはじめ、企業・個人の方々からいただいた多数のご意見を踏まえ、本研究報告書「医薬品製剤GMPガイドライン」を作成した。

医薬品製剤GMPのあり方については、本ガイドラインで提示したものと異なるご意見もあると思うが、私どもの考え方に関しては本ガイドライン「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。貴重なご意見をお寄せくださった皆様方に厚く御礼申し上げます。

本ガイドラインが企業のGMPに係る自主的な活動に貢献できることを期待する。

平成17年3月  
医薬品製剤GMPガイドライン研究班

## 研究の概要

本研究の主旨は、平成17年4月から改正施行される薬事法に伴い改正された「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(平成16年厚生労働省令第179号)(以下「医薬品・医薬部外品GMP省令」という。)の補完を目的とした、ICH Q7Aガイドライン\*(以下「Q7A」という。)に相応の医薬品製剤を対象とするGMPガイドラインの提言である。

\* 平成13年医薬発第1200号「原薬GMPのガイドライン」

## 医薬品製剤GMPガイドライン 策定の方針

本ガイドラインの策定は次の方針によることとした。

1. 現時点で最善・最適と見なされる医薬品製剤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. 医薬品製剤GMPの包括的なガイドラインとして、GMPに求められる全ての要件を採り入れること。
3. 法的要件である医薬品・医薬部外品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「品質管理監督システム」、「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自律した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等の、製剤特性に伴う特別な管理事項については、本ガイドラインでは取り上げず、他のガイドラインを参照すること。
7. 本ガイドラインの構成等は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医薬品・医薬部外品GMP省令との整合を図ること。

\* 医薬品・医薬部外品GMP省令は製造販売承認の要件として法的な強制力を与えられており、また、製造品目の特性や種類、製造所の規模等に係わらず多様な事業者等に等しく適用される適否の判定基準であることから、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。

## 医薬品製剤GMPガイドラインの特徴

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

1. 本ガイドラインは、医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される全ての医薬品製剤を対象としていること。結果として、本ガイドライン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. 本ガイドラインには、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、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」(平成16年厚生労働省令第136号)(以下「GQP省令」という。)等において実施され得る事項等も含まれていること。

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、製造所の自律したGMPシステムの構築という観点から、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. 本ガイドラインには、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、その指針を示そうとの意図からこれを取り入れていること。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、本ガイドライン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。

## 医薬品製剤GMPガイドラインとQ7Aとの関連

本ガイドライン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、本ガイドラインに採用できる事項

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インに適用できない事項

Q7Aには規定がないが、本ガイドライン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、我が国の医薬品・医薬部外品GMP省令に規定がないか、あるいは一部内容の異なる事項

なお、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、医薬品・医薬部外品GMP省令では製品の概念に中間製品を含むことから(第2条第1項)、特に中間製品を明示すべき場合以外は、中間製品と製品を区別せず「製品」と表記した。また、「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、同一の要求内容が複数の章文に分散して記載されていることがある。本ガイドラインでは、同一の要求内容は可能な限り主たる章文1箇所に集約するように努め

- 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。
  - ・ Q7A (ICH Q7A の日本語訳) の文言については必ずしも達意とは言えない箇所があるが、意図を明確にするための補足や改変が必要な場合を除き、Q7A 由来の文言の変更は行わなかった。

## 参考文献

小山靖人・檜山行雄, 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,  
PHARM TECH JAPAN, 19, 1343-1354, 1533-1543 (2003)

## 緒言

平成17年4月から施行される改正薬事法に伴い改正、公布された医薬品・医薬部外品GMP省令及び薬局等構造設備規則（昭和36年厚生省令第2号）（以下「構造設備規則」という。）が、製造所における製造管理及び品質管理に係る法的要求事項、すなわち不適合があった場合においては改善命令等の強制的措置が伴いうる、遵守すべき必要最低限の基準である。他方、実際の医薬品の製造管理及び品質管理は、かかる法的要求事項の遵守のみにとどまることなく、Q7A、欧米等における基準及びガイダンスにみられる要求事項等、その他知見や技術の進展に伴い国際的に共通認識が形成されつつある管理手法を自主的かつ積極的に取り入れ、継続的な改善に向けて一層の努力が図られるべきである。

この「医薬品製剤GMPガイドライン」は、かかる努力を支援する観点から、医薬品製剤に係る製品の製造管理及び品質管理の一般的事項（無菌医薬品、生物由来医薬品等の特定の医薬品に係る製品に限られるものを除く。）に関し、医薬品・医薬部外品GMP省令及び構造設備規則（並びにGQP省令）における要求事項に関連するが法的に要求される程度のものではないもの又は要求事項として明示されていないものであって、現時点の知見等に照らし自主的に取り組むことが望まれる管理の方途を可能な限り具体的に示すことを目的として作成された。さらに、知見や技術の進展著しい本分野において、ガイドラインという形式によることにより、将来の見直しのニーズについてより柔軟性をもって対処することを可能とするものである。

## 医薬品製剤GMPガイドラインの構成等

本ガイドラインは「I 本文」及び「II 解説」の2部構成としている。「II 解説」においては、ガイドライン本文の根拠又は留意点、あるいはこのガイドラインの作成に当たって参考にしたQ7Aと関係等につき説明を行っている。



## 目次

	I 本文頁	II 解説頁
1 序文	8	4 0
2 品質管理監督システム	8	4 0
3 職員	1 1	4 6
4 構造設備	1 2	4 7
5 工程装置	1 5	4 8
6 文書化及び記録	1 8	4 9
7 原料及び資材の管理	2 1	5 2
8 製造及び工程内管理	2 4	5 3
9 包装及び表示	2 7	5 5
1 0 保管及び製造所からの出荷	2 8	5 6
1 1 試験検査室管理	2 9	5 6
1 2 バリデーション	3 1	5 6
1 3 変更管理（医薬品・医薬部外品GMP省令第14条関係）	3 6	5 9
1 4 不適合製品及び再加工	3 7	6 0
1 5 品質情報	3 8	6 2
1 6 回収処理（医薬品・医薬部外品GMP省令第17条関係）	3 8	6 2

# I 医薬品製剤GMPガイドライン 本文

## 1 序文

### 1.1 目的

このガイドラインは、医薬品製剤に係る製品の製造管理及び品質管理の一般的事項（無菌医薬品、生物由来医薬品等の特定の医薬品に係る製品に限られるものを除く。）に関し、医薬品・医薬部外品GMP省令（及びGQP省令）における要求事項に関連するが法的に要求される程度のものではないもの又は要求事項として明示されていないものであって、現時点の知見等に照らし自主的に取り組むことが望まれる管理の方途を可能な限り具体的に示すことを目的としたものである。

したがって、このガイドラインは、医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される製剤に係る製品の製造管理及び品質管理を対象とするものである。

このガイドラインにおいて「生産」とは、原薬、原料及び資材の受入れ、製造、包装、表示、試験検査、保管、製造所からの出荷、その他製造所における製造管理及び品質管理に関連する作業のすべてをいう。このガイドラインにおいて「すること」とある項目については、同等レベルの製造管理又は品質管理のレベルを可能とする管理手法がある場合を除き、当該項目の適用を推奨することを意味するものである。

このガイドラインは、職員自身の安全衛生及び環境保護を目的とするものではない。

## 2 品質管理監督システム

### 2.1 原則

- 2.10 製造業者は、効果的な品質管理監督システムを確立し、それを文書化し、実施すること。品質管理監督システムの確立及び維持に当たっては、管理監督者及び製造に従事する職員が積極的に関与すべきものであること。
- 2.11 品質管理監督システムの構成要素には、医薬品の製造管理及び品質管理に必要な業務、それを実現するための組織その他所要の資源が含まれていること。品質管理監督システムの確立に当たっては、品質に係るすべての業務を明確にし、文書化すること。
- 2.12 医薬品・医薬部外品GMP省令第4条第2項の規定により製造部門から独立した品質部門は、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。
- 2.13 品質に係るすべての業務は、それを実施した時点において記録を作成すること。
- 2.14 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。製品の品質への影響を完全には否定できない重大な逸脱については、遅くとも製造所からの出荷判定までに、医薬品・医薬部外品GMP省令第15条第1項八

の規定に基づき品質部門が当該逸脱の評価の結果及び措置について確認すること。

- 2.15 医薬品・医薬部外品GMP第12条第1項の規定に基づく製造所からの出荷の可否のほか、原料、資材及び中間製品の次の工程での使用については、品質部門の評価が完了するまで、行わないこと。ただし、区分保管中の製品の製造所からの出荷、若しくは評価が未完了の原料及び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においては、この限りではない。

## 2.2 品質部門の責任

- 2.20 品質部門は、品質に係るすべての事項に関与すること。

- 2.21 品質部門は、品質に係るすべての文書を適切に照査し、確認し、又は承認すること。

- 2.22 独立した品質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) 製造所からの製品の出荷の可否の決定（以下「出荷判定」という。）のほか、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は、当該中間製品が次の工程において使用されることについて評価を行い、その可否の決定を行うこと。
- 2) 原料、中間製品及び資材について、合否判定のための体制を確立すること。
- 3) 製造所からの製品の出荷判定に当たっては、該当するロットの重要工程に係るすべての製造指図書、製造記録及び試験検査室管理記録を照査すること。
- 4) 製造所からの製品の出荷判定に先立ち、重大な逸脱を調査し、解決されていることを確認すること。
- 5) 製品標準書、製造管理基準書、衛生管理基準書、すべての規格、及び製造指図書原本を承認すること。
- 6) 製品の品質に影響を及ぼすすべての手順を承認すること。
- 7) 自己点検及び内部監査の結果を確認すること。
- 8) 原薬及び中間製品の供給者と品質面の契約事項を承認すること。
- 9) 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) 医薬品・医薬部外品GMP第13条第1項第2号の規定に基づき報告されたバリデーションの計画及び結果を確認すること。
- 11) 重要な装置の保守及び校正のために効果的な仕組みが用いられていることを確認すること。
- 12) 原料及び資材について、適切に試験検査を行うこと。
- 13) 必要な場合には、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。
- 14) 製品品質の照査を実施すること(第2.5章で規定)。
- 15) 教育訓練が実施されていることを確認すること。
- 16) 技術移転・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) 医薬品・医薬部外品GMP第10条第1号の製造指図書の作成は、製品標準書、製造管理基準書及び衛生管理基準書に従って製造指図書原本を作成し、これに基づくこと。この製造指図書を照査の上承認することとし、作成された製造指図書を配布すること。
- 2) すべてのロットの製造について、製造指図書及び記録を照査し、当該製造指図が完結し、記録が適正に作成され、署名又は捺印されていることを確認すること。
- 3) 製造時のすべての逸脱が医薬品・医薬部外品GMP省令第15条第1項のあらかじめ指定した者に報告され、当該者により評価され、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。
- 4) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第6号の構造設備の清浄の確認には、必要に応じ当該構造設備について消毒及び滅菌がなされていることの確認を含めること。
- 5) 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項のあらかじめ指定した者により作成されたバリデーションの計画及び報告書が品質部門に報告され、照査され、承認を受けていることを確認すること。
- 6) 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。
- 7) 設備及び装置が新規のものである場合、及び改修した場合であって、必要と認められるときは、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。ここでは、自己点検が製造所単位で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製造業者全体に及ぶものをいう。なお、内部監査は、GQP省令等に係る確認により同等の確認が行われる場合には、それをもって代えることができる。
- 2.41 自己点検及び内部監査の結果並びにそれらの結果採られた是正措置について記録し、管理監督者の注意を喚起すること。合意された是正措置は、適切な時期に、かつ、有効な方法で完了すること。

#### 2.5 製品品質の照査(Product quality review)

- 2.50 品質部門は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、少なくとも毎年一回実施し、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) 原料及び資材の受入れ試験、工程内管理及び製品の試験検査のうち重要なものの結果の照査
  - 2) 設定した規格に適合しないすべてのロット又は管理単位の照査
  - 3) すべ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すべての変更の照査
  - 5) 安定性の監視測定(モニタリング)結果の照査
  - 6) 品質に関連するすべての返品、苦情及び回収の照査
  - 7) 是正措置の妥当性の照査
- 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。是正措置を必要とした場合においては、その理由を記録すること。合意さ

れた是正措置は適切な時期に、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、いずれの場合においても移転の対象となる技術及び品質に係る情報を文書化し、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製造技術と品質に係る情報をまとめたもの。  
即ち、製剤の品質設計、原料及び資材、製法、規格、試験検査法等を明示し、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、移転に関する組織内の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事項は品質部門が承認又は確認すること。
- 2.64 技術移転の最終段階において、プロセスバリデーション等により技術移転前後の製造品質の一貫性（Consistency）を確認すること。

## 3 職員

### 3.1 職員の適格性

- 3.10 医薬品に係る製品の製造と品質に係るすべての職員は、GMPを理解していること。
- 3.11 適正な作業の実施又は監督のために、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 製造部門及び品質部門に従事するすべての職員の責任と管理体制を文書で規定すること。

### 3.2 教育訓練

- 3.20 医薬品・医薬部外品GMP省令第19条の規定に基づきあらかじめ指定された者（以下「教育訓練責任者」という。）は、医薬品に係る製品の製造・品質管理業務に従事するすべての職員（製造区域又は試験検査区域に立ち入る職員（保守及び清掃作業員を含む。）品質部門に所属する職員等）に対して、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。）を実施すること。また、教育訓練の記録を定期的に評価すること。
- 3.21 新たな作業に従事する職員には、GMPについての基礎的な内容のほかその業務に

見合った内容の教育訓練を実施すること。また、その後も必要に応じ、継続的に教育訓練を行うこと。

- 3.22 教育訓練の対象者の業務ごとに、教育訓練プログラムを作成すること。教育訓練プログラムは、製造部門、品質部門及びその他の必要な部門が作成し、教育訓練責任者が承認すること。また、教育訓練プログラムは定期的に見直すこと。
- 3.23 教育訓練プログラムと教育訓練の実施の記録は品質部門が確認すること。
- 3.24 清浄区域や、生理活性の高い物質、毒性、感染性又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の作業に従事する職員には特別な教育訓練を行うこと。
- 3.25 訪問者あるいは教育訓練を受けていない職員を、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においては、あらかじめ注意事項等を知らせるなど、適切に指導すること。

### 3.3 職員の衛生管理

- 3.30 職員の適切な健康管理を実施すること。
- 3.31 職員は、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、原料、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 職員は、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を貯蔵するための場所については、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 職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たり、露出した体表面に裂傷があるような状態）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及ぼすおそれがある場合においては、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 構造設備

### 4.1 構造設備の設計及び建設

- 4.10 構造設備は、製品の特性及び製造段階に応じて、清掃、維持管理及びそこでの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とするように設計すること。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、原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 原料及び資材が微生物汚染、異物汚染の可能性のないよう保管できるような構造設備を有すること。
- 4.13 製造所内の原料及び資材並びに職員の動線は、混同若しくは汚染又は交叉汚染を防止するように構造設備を設計すること。
- 4.14 製造所においては、次に掲げる作業を行うための特定の区域又はその他の管理体制を設けること。
- 原料及び資材の受入、確認、検体採取及び区分保管ならびに合否判定待ち
  - 施錠等の隔離対応を行った不適合の原料及び不適合の資材の保管
  - 受入れ適合原料、容器、栓の保管
  - 製造加工
  - 返品された製品の保管
  - 中間製品の保管（必要に応じて）
  - 無菌操作（無菌製剤の場合のみ）
  - 包装、表示
  - 出荷判定待ち製品の保管
  - 出荷判定済み製品の保管
  - 出荷不可製品の保管
  - 試験検査
  - 工程内管理試験検査（必要に応じて）
- 4.15 構造設備規則第6条第3号の手洗設備には、必要な場合には、水又は温水を備えること。また、石鹼又は洗剤ならびにエアドライヤー又は使捨てタオルを備えること。手洗設備及び便所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。必要な場合においては、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 試験検査を行う区域・試験検査の作業は、通常、製造区域から分離すること。ただし、特に工程内管理のための試験検査の区域については、製造工程の作業が試験検査の精度に悪影響を与えず、また、試験検査室及びその作業については、製造工程、製品に悪影響を及ぼさない場合においては、製造区域に配置される場合がある。
- 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。混同及び汚染並びに交叉汚染を避けるため、十分な面積をとる等、適切な配置がとられていること。採取した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 ユーティリティに係る構造設備
- 4.20 製品の品質に影響を及ぼすおそれのあるすべてのユーティリティ（例えば、蒸気、ガス類、圧縮空気、等）については、それらを管理するためにあらかじめ定められ

た規格に適合しているかどうかについて適切に監視測定を行うこと。また、限界値を超えた場合には、必要な措置を講じること。

- 4.21 適切な換気、空気ろ過、排気を行うために必要な構造設備を有すること。これらの構造設備については、汚染及び交叉汚染のおそれを最小にするように設計し、設置し、また、製造の段階に即した、室圧、微生物、塵埃、湿度及び温度の管理装置を備えること。製品が製造所内の空気に触れる区域においては、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、その構造設備について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 製造用水に係る構造設備

- 4.30 製造用水については、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 製造用水が製品の品質を保証するのに不十分であり、より厳しい微生物学的項目に係る管理値及び物理化学的項目に係る管理値の設定が求められる場合には、物理化学的特性、生菌数、特定微生物数及びエンドトキシン量のうち必要な事項に関し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ついて、その水質を確保するために処理を行う場合には、その処理の工程を検証し、適切な管理値を設定し、監視測定を行うこととし、そのために必要な構造設備を有すること。

#### 4.4 封じ込めに係る構造設備

- 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医薬品に係る製品を製造する場合においては、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。また試験検査室における、これら感作性を有する製品の試験検査には十分に交叉汚染防止や封じ込めの配慮を行うこと。
- 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医薬品に係る製品を製造する場合においては、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、維持管理しない限り、専用の製造区域の使用を考慮すること。



- 4.42 上記のような専用の製造区域から別の専用の製造区域へ移動する職員、原料及び資材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農薬等に係る製品の製造に係る作業（秤量、粉碎及び包装を含む）については、その他の医薬品に係る製品の製造に使用する構造設備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農薬等の取扱い及び保管については、その他の医薬品に係る製品から分離すること。
- 4.5 排水及び廃棄物
- 4.50 製造所及びそれに隣接する周辺の区域からの排水、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、衛生的な方法により廃棄するものとする。廃棄物のための容器及びパイプ類については、製品、原料及び資材のための容器及びパイプ類とは明確に識別表示により区分すること。
- 4.6 衛生及び保守
- 4.60 製品の製造に使用する構造設備は適切に維持管理し、補修し、清潔な状態に維持すること。
- 4.61 構造設備の衛生に関する責任を割り当て、その清掃に係る計画、方法、装置、使用する用具・薬剤等を記述した手順書を確立すること。
- 4.62 必要な場合、装置、原料及び資材、製品の汚染を防止するための適切な殺そ剤、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 製品の製造管理及び品質管理に使用する装置（以下「工程装置」という。）は、その用途、清掃、消毒（必要に応じて）及び維持管理を考慮して、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 製品が工程装置の表面に接触することにより、製品の品質が公定規格又はその他の設定規格を超えて変質することのないように、当該工程装置を組み立てること。
- 5.12 工程装置は許容された運転範囲内のみで使用する。こと。
- 5.13 製品の製造に使用する主要な工程装置（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、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、製品との接触をさせないこと。なお、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 必要な場合においては、閉鎖系装置又は囲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おいては、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 工程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 工程装置の保守及び清掃
- 5.20 工程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 製品の製造管理及び品質管理に使用する工程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、手順書を策定すること。清掃に係る手順書においては、職員が、再現性のある、かつ、有効な方法で各種の工程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。
- 工程装置の清掃に係る責任の割り当て
  - 清掃計画及び必要な場合においては消毒計画
  - 工程装置の清掃方法(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工程装置の各部品の分解及び組立てに係る指図
  - 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試験検査
  - 必要な場合には、工程に係る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 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、工程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<sup>ま</sup>汚染を防止するため、異なる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 工程装置については、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 製品の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ものであることを確認すること。

### 5.3 校正

5.30 製品の品質を保証するために重要な制御、秤量、監視測定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、製品の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 工程装置の校正に当たっては、証明された標準器との追跡可能性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 重要な装置及び計器については、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。

5.33 校正基準に適合しない計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器には「使用不可」の表示等を行う。

5.34 重要な計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おいては、当該逸脱による、前回の校正以降に当該計測器を用いて製造された製品の品質への影響を判定するために、調査を行うこと。  
調査の方法に関しては、例えば、前回の校正以降に製造された保存品（参考品）を、正常な計器をもって当該計器で担保する品質規格に係る試験検査を行い、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、所要の措置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 製品の製造管理及び品質管理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。なお、当該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、複雑性及び重要性を勘案し決定されるものである。

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、適切な設備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、当該工程に独自で設計されたコンピューター化システムと同じレベルの検査は必要でない。なお、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であって、適切な文書化された記録があるときは、回顧的バリデーションを行うことがある。

5.43 コンピュータ化システムのデータについて、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、データの脱落を防止するための管理を行うこと。なお、データの変更を行った場合においては、すべてのデータ変更、

変更前のデータ、変更を行った者の氏名、変更を行った日時について記録を作成すること。

- 5.44 コンピュータ化システムの運転及び維持管理については、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、正確な入力が行われたかどうかについて再度確認を行うこと。この再確認は、別の作業員又は当該システム自体により行われる場合がある。
- 5.46 製品の品質もしくは記録又は試験検査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不具合については、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、当該変更の内容について品質部門により最終的に承認を受け、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、最終的に当該システムが検証された状態に維持管理されていることを実証することとなるものであること。
- 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用意しておくこと。また、データの保護を保證する対策を、全てのGMPに関連する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化システムに加え、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 文書の管理

- 6.10 品質管理監督システムに係るすべての文書については、手順書に従い、作成し、照査し、承認し、配布すること。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 すべての文書の発行、改訂、廃止及び回収については、手順書を作成し、適切に管理すること。すべての文書の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 すべ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、製造工程、設備機器及び分析法のバリデーションに係る計画書/報告書、製品標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、手順書、製造指図書原本、製造指図書及びそれに該当する製造の記録、設備の清掃、使用及び校正に係る記録、原料の記録、試験室管理記録、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 作成される文書は、製造所において製品の製造管理及び品質管理に係る業務を行う

職員にとって理解できる言語と文章で書かれること。

- 6.14 作成される文書は、文書間の相互関係が明確に理解できるように作成すること。
- 6.15 記録を作成する場合においては、操作実施直後に、定められた欄に、消去できない方法により記載し、記載した者の氏名を明記すること。記載事項を修正する場合には、日付を入れ、署名又は捺印した上で行うこととし、かつ、修正前の記載事項も読めるようにしておくこと。製品品質に影響を与える事項の記載事項(収率、工程管理分析値など)を修正する場合には、修正の理由を記載すること。
- 6.16 記録に記載された事項又はその写しについては、その保管期間中には、当該事項が実施された場所において容易に取り出せるようにすること。なお、当該場所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おいては、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おいては、当該電子署名が認証され、各個人がそれぞれ特有に使用することが保証されていること。

## 6.2 規格

- 6.20 製品の製造に用いられる原料に係る規格を設定し、文書化すること。さらに、製造に使用される資材のうち、製品の品質に重大な影響を及ぼすおそれがあるものについては、必要に応じ規格を設定すること。また、工程内管理による事項については、その判定基準をあらかじめ定め、文書化しておくこと。

## 6.3 製造指図書と製造記録

- 6.30 製造指図書には、次の工程に進むことについての可否の決定のための基準を記載しておくこと。なお、製造指図書原本の作成にあたっては、製造部門においては、当該部門の職員のうち製造指図書原本の作成に責任を有する者1名が、当該製造指図書原本に日付を記載の上署名又は捺印する。品質部門は、内容を確認の上、当該部門の職員のうち当該確認の責任を有する者1名が、当該製造指図書原本に日付を記載の上署名又は捺印をすること。
- 6.31 ロットごとに作成する製品の製造に関する記録(以下「製造記録」という。)には、ロットごとの製造管理に係るすべての情報が含まれること。製造記録については、それが適正なものであり、かつ、適切な製造指図書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、製造部門の当該製造記録の作成に責任を有するものが確認すること。
- 6.32 製造指図書及び製造記録には、発行の際に、日付、署名又は捺印、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。

6.33 製造指図書及び製造記録のうち、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料及び資材のロット番号又は管理番号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) 各重要工程の作業を行った職員及び直接に監督又はチェックした担当者の署名又は捺印。
- 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) 製品の包装及び表示に関する記載。
- 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) 次の工程に進むことについての可否の決定の結果。

6.4 装置の清掃及び使用記録

6.40 主要な装置の使用、清掃、消毒及び滅菌並びに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並びに清掃及び保守点検を行った担当者の氏名を記載する。

6.41 もし装置が1種類の製品のための専用の装置であって、かつ、当該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においては、当該装置に係る個々の記録を作成する必要はない。なお、専用の装置を用いるときに、清掃、保守及び使用に係る記録は、製造記録の一部とする場合又は製造記録とは別に保存する場合がある。

6.5 表示及び包装の資材の使用記録

6.50 製品に用いた表示及び包装のための資材につき、製品のロット又は管理単位ごと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。

- ロットごと、かつ、受入れごとに、供給者の名称、(もしあれば)供給者の識別番号、受入れ時の管理番号、受入れの日付。
- あらかじめ定められた規格への適合性に係る試験検査の結果及びその判定の結果。
- 出納及び使用の記録。
- 不合格と判定した表示及び包装の資材についての最終的な措置の内容。

6.51 承認された表示及び包装の資材のマスターラベルは、製品のロット又は管理単位ごとに使用した表示物との比較のために保存・管理すること。

6.6 試験検査室管理記録

6.60 試験検査室管理記録は、設定した規格に適合していることを確認するために実施されるすべての試験検査に係る完全なデータを含むこと。求められる内容は次の通り。

- 1) 試験検査用として採取した検体について、原料及び資材の名称、供給者の名称、ロット番号又は管理単位番号、検体を採取した日、必要に応じ採取量。
- 2) 用いた各試験検査方法に関するコメント又は参照事項。
- 3) 各試験検査に使用された検体の量、測定値、標準品、試薬、標準溶液の調製その他参照事項に係る記述。
- 4) 各試験検査の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、被試験検査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、変換係数、等価係数等を含む試験検査中において行われたすべての計算式の記録。
- 6) 試験検査結果の判定及び判定基準との比較に関する記載。
- 7) 各試験検査を実施した担当者の署名又は捺印及び当該試験検査の日付。
- 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品質部門の責任者の署名又は捺印及び日付。

6.61 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な校正。
- 3) 製品について行われたすべての安定性試験。
- 4) 規格外試験検査結果に関する原因調査。

## 7 原料及び資材の管理

### 7.1 一般的管理

7.10 医薬品・医薬部外品GMP第8条第3項の品質管理基準書には、原料及び資材の受領、確認、保管、取扱い、検体採取、試験検査、合否手順、再評価に関する事項を含めること。

7.11 重要な原料及び資材の供給者について評価する体制を有すること。

7.12 原料及び資材は、品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れること。

7.13 重要な原料及び資材の供給者が当該原料及び資材を製造していない場合においては、当該原料及び資材を製造する者の名称、所在地及び当該原料及び資材の品質に係る情報等を把握しておくこと。

7.14 重要な原料及び資材の供給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 原料及び資材の受入れ及び区分保管

- 7.20 原料及び資材を受け入れられ、その使用が承認される前に、原料及び資材の各容器又は一群の容器の表示（供給者が使用する表示と自らの使用する表示とが異なる場合には、それぞれの関係に関する記載を含む。）、容器の破損、封かんの破損、無断書換え、汚染等の有無について外観の目視検査により確認すること。原料及び資材は、検体を採取し、必要な試験検査を行い、使用が承認されるまでの間は、他の原料及び資材等と区分して保管すること。
- 7.21 新たに受け入れた原料及び資材を、既存の在庫品（例えば、大容量の貯蔵容器内の溶媒）と混合する場合には、あらかじめ当該原料及び資材について試験検査を行い、適正なものである旨の識別を行った上で使用すること。新たに受け入れた原料及び資材と既存の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 原料及び資材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、当該タンクローリー等からの交叉汚染が発生しないことを確認すること。その確認の手段としては、次の方法があり得る。
- 洗浄済証明書の受領
  - 微量不純物の試験検査
  - 供給者の実地調査
- 7.23 原料及び資材の大容量の貯蔵容器、付属配管類、充てん、取出し配管等は適切に識別されていること。
- 7.24 原料及び資材を入れた個々の容器又は一群の容器には適切な表示を行うこと。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、この表示を使用し、各ロットの状態を確認する体制を有すること。
- 1) 品名
  - 2) ロット番号又は管理番号
  - 3) 内容物の管理状態（たとえば、隔離中、試験検査中、合格品、不合格品、返品、回収品等の情報）
  - 4) 必要に応じ有効期限あるいは再試験検査が必要となる期日等の情報
- なお、完全にコンピュータ化した原料及び資材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 受け入れた原料及び資材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。
- 1) 供給者でのロットが同一の場合においても、これを分けて受け入れた場合においては、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。
  - 2) 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においては、必要に応じてそれぞれの容器を特定することができるような管理の方法を採ること。
- 7.3 新たに受け入れた原料及び資材についての検体採取及び試験検査



- 7.30 第7.32章に示される場合を除き、原料及び資材について各ロット又は管理単位ごとに試験検査を行うこと。製造業者が供給者を評価するシステムを有する場合には、供給者の試験検査成績書を利用し、試験検査の一部を省略する場合がある。
- 7.31 供給者の承認を行う場合には、規格に適合する原料又は資材を継続的に供給できる十分な根拠（例えば供給者の評価結果、過去に供給した原料又は資材の品質に係る履歴）をもって供給者の承認を行うこと。受入れに当たっての試験検査（以下「受入試験検査」という。）の項目を一部省略しようとする場合においては、あらかじめ少なくとも3ロット又は3管理単位について全項目について試験検査を行った上でその妥当性を確認すること。また、一部を省略した場合においても、全項目の試験検査を適切な間隔で定期的に行い、供給者の試験検査成績書の信頼性について確認を行うこと。
- 7.32 受入試験検査用の検体を採取するために行う原料又は資材の容器の開封が当該原料又は資材の品質に影響を及ぼす場合においては、供給者の適正な試験検査成績書に記載された試験検査結果を受入試験検査の一部に利用することができる。受入試験検査を省略する場合においては、その理由を適切に説明できるものとし、それを品質管理基準書に記載すること。
- 7.33 検体はそのロット又は管理単位を代表するものとし、採取の対象容器の数、対象容器中の採取部位と採取量について、当該原料又は資材の重要度、品質のばらつき、当該供給者が過去に供給した物の品質に係る履歴、適正な試験検査に必要な量等を考慮した上で検体採取計画に定めておくこと。
- 7.34 検体採取は、あらかじめ定められた場所で、検体採取した原料及び資材の汚染及び他の原料及び資材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、必要に応じ検体採取前に清浄化すること。
  - 2) 検体採取の対象となった容器の開封は慎重に行うものとし、検体採取後は直ちに封をすること。
  - 3) 必要に応じ、滅菌された採取器具及び無菌操作による検体採取技法を用いること。
  - 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) 検体の混同を防止するため、採取した原料又は資材を入れる容器には、当該原料又は資材の名称、ロット番号又は管理番号、検体採取した容器、検体採取日、検体採取を行った者の氏名等を記入すること。
  - 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 原料及び資材は、分解、汚染及び交叉汚染を防止するような方法により取り扱い、保管すること。
- 7.41 原料及び資材を保管するための容器は、直接床の上に置かないこと。また、清掃や試験検査を行うため適切な間隔をあけて置くこと。

- 7.42 原料及び資材は、品質が確保される条件・期間で保管し、特別な場合を除き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料及び資材については、製造工程に混同して使用されることのないよう、適切な識別を行い、区分して保管すること。
- 7.5 再評価
- 7.50 受け入れた原料及び資材が、例えば、所定の期間を越えて長期に保存された場合、又は熱や湿気にさらされた場合においては、それらがなお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浄であり、かつ不必要な原料、製品、当該作業に不必要な文書類など残存していないことを確認し、措置をとること。
- 8.11 製品の製造に用いる原料は、製品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 後の製造工程において使用するために、原料を小分けする場合には、適切な小分け容器を用いて行うこととし、以下の内容を当該容器に表示すること。
- 原料の名称及びロット番号又は管理番号
  - 必要であれば小分け番号
  - 当該容器中の原料の質量又は容量
  - 必要に応じ有効期限、リテスト日等の情報
- 8.13 重要な秤量、計量又は小分け作業については、作業を行う職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。作業を行う職員は原料等の使用前に、当該原料等が目的とする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、作業を行う職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、製造工程のうちあらかじめ定めた段階において、期待収量と比較すること。期待収量については、実験室データ、パイロットスケールデータ又は製造データに基づいて、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う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置についてはすべて記録すること。ただし、工程外排出品を再加工する場合には、第 14.2 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、製品の製造管理及び品質管理に見合ったものであること。時間制限が逸脱した場合においては、それを記録し、評価すること。なお、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においては、工程段階の終了時点は、工程内での検体採取及び試験検査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 製品の品質特性（含量、力価、溶出性等）に影響を及ぼす工程の進捗状況を監視測定し、工程の状況を管理するための手順書を確立すること。なお、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 試験検査の判定基準、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(及び重要工程の監視測定)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。すべての試験検査及びその結果は、ロット記録の一部として記録すること。
- 8.34 工程管理に用いる検体は、その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、工程の監視測定又は調整の目的で行う工程内試験検査において、規格外試験検査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 ロット混合工程

- 8.40 この章において「ロット混合工程」とは、均質なロットを製造するために同一規格内にある中間製品を混合する工程をいう。
- 8.41 試験検査の結果、規格外にあるロットを、規格に適合させる目的で他のロットと混合してはならないこと。
- 8.42 ロット混合工程は、製造指図書に基づき適切に管理し、記録を作成すること。また、ロット混合工程を経た新たなロット（以下「混合ロット」という。）について、あらかじめ定められた規格に適合しているか否かについて必要に応じ試験検査を行うこと。
- 8.43 ロット混合工程に係る記録は、当該工程に供した各ロットを追跡できるように作成すること。
- 8.44 ロット混合工程に係る作業の手順については科学的に妥当な方法によることとし、かつ、当該作業に係る手順書を作成すること。
- 8.45 混合ロットの物理化学的均質性が、製剤の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）においては、混合ロットの均質性の観点から当該ロット混合工程のバリデーションを実施すること。当該バリデーションには、ロット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）についての試験検査を含めること。
- 8.46 ロット混合工程が混合ロットの安定性に悪影響を及ぼすおそれがある場合においては、最終混合ロットについて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、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、製品に悪影響を与えるようなものとならないこと。
- 8.51 製造作業は、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係る製品であっても、好ましくない微生物によ

る汚染を防止するために適切な手順書を定め、遵守すること。

## 9 包装及び表示

### 9.1 一般事項

9.10 包装及び表示に係る資材については、第7章（原料及び資材の管理）に規定されている管理に加えて、この章に規定されている管理を行うこと。なお、本章の適用を受ける包装及び表示に係る資材は、最終製品及び他の製造業者あてに出荷される製品に使用されるものであり、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 包装に係る資材の管理

9.20 製品の特性を勘案し必要な場合においては、包装に係る資材（以下「包装資材」という。）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 表示に係る資材の管理

9.30 表示に係る資材（以下「表示資材」という。）については、許可された職員のみが出入りできる保管区域において、又はそれと同等以上の管理を可能とするような方法により保管すること。

9.31 表示すべき事項には、製品の名称、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 表示資材の発行、使用及び返却の各数量を確認し、表示資材を貼付した容器又は包装の数と、表示資材の発行数との間に不一致が生じた場合においては、原因調査を行い、その調査結果について品質部門に報告し、その承認を受けること。

9.33 ロット番号又はロットに関連するその他の事項が表示された資材の余剰分については、すべて破棄すること。ロット番号及びロットに関連するその他の事項が表示されていない資材の余剰分であって、返却され再使用等がなされるものについては、混同を防止し、混同がなされていないことを適切に確認し得る方法により保管すること。

9.34 旧版の表示資材及び使用することが許された期間を過ぎた表示資材については破棄すること。

9.35 表示資材への表示事項の印刷に用いる印刷機及び包装資材へのロット番号等の印刷に用いる印刷機については、製造指図書において規定された事項すべ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表示資材については、製造指図書上の規格に適合し、適切に表示がなされていることを検査し、その結果について記録を作成すること。

- 9.37 表示に係る作業において使用した表示資材を代表しうる表示資材を、表示に係る作業記録の一部としてロットごとの製造記録に添付する等、適切な表示資材が使用されたことが分かるような方法により記録を作成すること。
- 9.4 包装及び表示に係る作業
- 9.40 包装資材及び表示資材の適正な使用を保証する手順書を備えること。
- 9.41 包装及び表示に係る作業を開始する前に、作業区域及び構造設備について、清浄の確認及び当該作業に必要な原料、資材、製品、文書等が残存していないことを確認し、その記録を作成すること。
- 9.42 包装に係る作業は、交叉汚染、混入、混同を防止するように配慮し、他の製品に係る作業から物理的又は空間的に区分すること。表示に係る作業は混同を防止するように配慮し、他の製品に係る作業から物理的又は空間的に区分すること。
- 9.43 出庫された製品、包装資材及び表示資材について、製造部門（出庫品受入担当者、製造作業者等）は、作業を行う前に、名称、ロット番号又は管理番号及び数量が、当該作業に係る製造指図書の内容に合致していることを確認すること。
- 9.44 作業対象となる製品の名称及びロット番号を各包装作業室及び包装工程ラインにおいて表示すること。
- 9.45 包装及び表示に係る工程ラインから工程試験検査のため採取した検体を包装及び表示に係る工程ラインに戻すような場合においては、あらかじめ定められた手順に従って行うこと。包装及び表示に係る作業を異常等の発生により一旦取りやめ、製品を再度包装及び表示に係る作業に戻そうとする場合においては、特別の検査及び調査を受け、許可を受けた者により承認を受けたの後にのみ戻すようにすること。これについて、詳細な記録を作成すること。
- 9.46 包装に係る作業を行った結果、一時的に識別できない状態になった製品については、可能な限りすみやかに、次の工程に進み、識別の可能な包装状態にまで進めること。迅速に作業が進まない場合においては、混同や表示の誤りが起こらないよう適切な措置を講じること。
- 9.47 包装及び表示を済ませた製品を試験検査して、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確認すること。この試験検査は包装に係る作業の一部として行うこと。この試験検査の結果については、ロットごとに製造記録又は管理記録に記録すること。
- 9.48 他の製造業者あてに出荷される製品、市場に出荷される製品は、もし輸送中に開封された場合においても、開封されたことが受取人に分かるような方法で封かんをすること。

## 10 保管及び製造所からの出荷

## 10.1 保管に係る作業

- 10.10 製品を適切な条件(例えば、必要な場合には管理された温度及び湿度)の下で保管することができるような構造設備を備えること。製品の特性の維持のために重要である場合においては、当該保管条件の記録を作成し、これを保存すること。
- 10.11 中間製品を保管する場合においては、あらかじめ定められた容器に入れ、適切な表示を行い、必要に応じ清掃を行った後に、所定の区域において保管すること。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 製造所からの出荷に係る作業

- 10.20 製品は品質部門による承認を受けた後に製造所からの出荷を行うこと。なお、製造所からの出荷判定の結果、出荷が可とされた製品については、製造販売業許可を有する同一法人の他の部門に移動させることができる。
- 10.21 製品は、その品質に悪影響を及ぼさないような方法で輸送すること。
- 10.22 製造業者は、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 他の製造所における製造の用に供される製品を製造所から出荷した後に、当該製品の品質に危惧される事実が確認された場合においては、すみやかに出荷先の製造業者に連絡をとること。

## 11 試験検査室管理

### 11.1 一般的管理

- 11.10 品質部門は、試験検査を行う者が必要に応じて自由に使用できる適切な試験検査の設備及び器具を有すること。
- 11.11 検体の採取、試験検査、原料及び資材、製品の合否判定並びに試験検査室管理に係る記録及びその保管に係る手順書を備えること。試験検査室管理に係る記録は、第6.6章に基づき、保管・管理を行うこと。
- 11.12 すべての規格、検体の採取方法及び試験検査の方法については、原料及び資材、製品、表示及び包装に係る資材があらかじめ定めた品質の基準に適合しているかどうかを適格に判定できるように、科学的であり、かつ、適切なものであること。規格及び試験検査の方法は、承認の内容と一致するようにすること。ただし、承認の内容以外に、さらに試験検査の項目を追加する場合がある。すべての規格、検体の採取の方法及び試験検査の方法については、それらの変更を含めて、適切な部門が起案し、品質部門が承認するようにすること。
- 11.13 規格外となったすべての試験検査の結果の値については、手順に従って調査し、記録を作成すること。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、結論のとりまとめ方が含まれること。試験検査の結果の値のうち規格外のものが得られた後の検体の再採取や再試験検査は、手順書にしたがって実施すること。規格外試験検査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検査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、検体の再試験検査を行う場合は、その理由と試験検査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、手順書にしたがって管理され、購入日、使用期限、必要に応じて開封日を表示すること。調製が必要な試液等は、手順書にしたがって、調製し、その記録を残すこと。使用期限の日付は、試液等調製物の特性により適切に設定されること。調製された試液等には、品名、調製番号、調製日、調製者、使用期限、又、必要に応じて保存の条件、変換係数等を表示すること。試験検査用水や試験検査溶媒を小分けした容器等に対しても品名等の表示を行うこと。
- 11.15 一次標準品を製品の試験検査用に適切に入手すること。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、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者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おいては、通常、試験検査を行わずに使用することができる。
- 11.16 一次標準品が公式に認定を受けた供給者から入手できない場合においては、「自家製一次標準品」を設定すること。自家製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検査を実施すること。この試験検査の記録を作成すること。
- 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、試験検査を行い、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 試験検査の結果に影響を及ぼさないような品質の試験検査用水を確保すること。試験検査用水を自家調製する場合においては、試験検査用水の製造設備を管理し、定期的に水質を確認し、その記録を作成すること。

## 11.2 製品の試験検査

- 11.20 製品は、ロットごとに、適切な試験検査を行い、規格に適合していることを判定すること。
- 11.21 製品の試験検査に供する検体は、当該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12.9章参照

## 11.4 試験検査成績書

- 11.40 求めがあった場合は、製品の各ロットに係る試験検査成績書を発行すること。



- 11.41 試験検査成績書には、製品の名称、ロット番号、規格値及び得られた数値結果(試験検査結果が数値である場合)、総合判定の結果等を記載すること。
- 11.42 試験検査成績書には、品質部門の試験検査を担当した者が日付を記入し、署名又は捺印するとともに、製造業者の名称、住所及び電話番号を記載すること。
- 11.5 製品の安定性の監視測定
- 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)について安定性の監視測定を行うこと。他の製造業者に出荷される製品についても必要に応じて同様に安定性の監視測定を実施すること。
- 11.51 安定性の監視測定に使用する試験検査手順は、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 製品の安定性の監視測定用の検体は、製品から採取すること。支障ない場合においては、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採取することができる。
- 11.53 保存条件は、必要に応じ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設定しようとする場合においては、安定性を裏付ける情報(例えば公表データ、試験検査結果)を利用できるようにすること。
- 11.7 参考品(医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号関係)
- 11.70 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号に規定する参考品の保存については、「ロットごとに所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量」とされているが、この「試験検査」には、無菌試験、エンドトキシン試験は含まれないものと解する。無菌試験、エンドトキシン試験のための参考品については、当該試験を適切に実施することができる量を確保すること。
- 11.71 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 製造工程、洗浄手順、分析法、工程内試験検査手順及びコンピュータ化システムについてのバリデーションの目的、方針及び実施方法、並びに個々のバリデーションの設計、照査及び承認に関する事項、文書作成の責任者に関する事項、その他当該製造所におけるバリデーション全般に共通かつ必要な事項について、バリデーション基本計画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。

- 製剤特性からみた当該製品に係る医薬品の特徴。
- 当該製品に係る医薬品の重要な品質特性に影響を及ぼすおそれのある工程パラメータの確認。
- 日常的な工程管理で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。

12.12 バリデーションは、当該製品に係る医薬品製剤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、特定の製品の特定の工程、又は製造支援システム等、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。バリデーション実施計画書及び報告書は、品質部門及びその他あらかじめ指定された者が確認・照査し、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においては、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しておくこと。適格性評価は、通常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と校正を実施後、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) 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（第12.4章）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 性能評価検討

12.40 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、性能評価検討として実際の製造条件を模倣する一連の工業化研究を実施し、次の段階であるPQへの移行のために必要な製造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。

#### 12.5 プロセスバリデーションの手法

12.50 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・職員等、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。

12.51 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。

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

12.53 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
- 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

12.54 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製剤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) 適切な工程内試験検査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、装置の適合性に関係なく起きる装置不具合がないこと。

4) 既存の医薬品製剤についての品質と安定性が確立していること。

12.55 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・保存品の試験検査を行う場合がある。

12.56 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。

#### 12.6 プロセスバリデーションの計画

12.60 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。

12.61 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、監視すること。なお、例えばエネルギー消費量又は装置使用を最小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。

12.62 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。なお、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。

#### 12.7 検証したシステムの定期的照査

12.70 システム及び工程は、それらがおお、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。

#### 12.8 洗淨のバリデーション

12.80 洗淨手順については、原則としてバリデーションを行うこと。一般的に、洗淨のバリデーションは、汚染又は偶発的な原薬、原料、中間製品等のキャリアオーバーが医薬品製剤の品質に最も大きな影響を及ぼす工程について行うこと。

- 12.81 洗浄手順のバリデーションは、洗浄に係る装置の実際の使用の態様を反映したものとすること。種々の製品を同じ装置を用いて製造し、当該装置をそれぞれ同じ方法で洗浄する場合においては、当該洗浄のバリデーションには指標となる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、力価、毒性又は投与量を勘案して推定した残留物限界値に基づいて行うこと。
- 12.82 洗浄のバリデーションの実施計画書には、洗浄する装置、手順、原料、合格洗浄水準、監視測定及び管理を行うためのパラメータ、分析方法、採取する検体の種類、採取方法、採取場所、並びにこれらの要件のラベルへの表示方法を記載すること。
- 12.83 洗浄のバリデーションにおいては、不溶性残留物及び溶解性残留物の両方を検出するために、スワブ法、リンス法又は代替方法（例えば、直接抽出）のうち適切な検体採取の方法を用いること。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、装置の設計又は工程の制約のため製品が接触する面に容易に近づくことができない場合においては実際的ではない。例えば、配管内部、充填機の接液部の内部、粉体を扱う装置内部等が挙げられる。
- 12.84 洗浄のバリデーションにおいては、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法を使用すること。各分析法の検出限界は、設定された残留物限界値の残留物又は汚染物を検出するのに十分な感度とすること。当該分析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、達成可能かつ実際のであり、当該限界値未満であることが立証可能であり、最も毒性のある又は最も製品の品質に影響を及ぼす残留物に基づいたものとすること。また、残留物限界値は、原薬又は製品の組成物のうち最も毒性のある物に関する既知の薬理的、毒性的又は生理学的活性の最少作用量と当該製品の最大投与量とを勘案して設定すること。
- 12.85 洗浄の対象となる装置の洗浄作業、消毒、滅菌作業については、製造途中において製品中の生菌数又はエンドトキシン量を管理する必要のある製造工程又はそれらによる汚染が問題となる他の製造工程の場合は、微生物汚染及びエンドトキシン汚染を勘案し適切なものとすること。
- 12.86 洗浄の手順は、当該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、バリデーションを行った後においても適切な間隔で定期的に監視測定を行うこと。洗浄に係る装置の清浄性は、分析試験及び可能な場所では目視検査で監視測定を行う場合がある。目視検査は、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を可能とする場合がある。
- 12.9 分析法のバリデーション
- 12.90 採用しようとする分析法が、日本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おいては、分析法バリデーションを行うこと。また、日本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である場合においては、その方法が分析対象に対し十分に適用可能であることを検証すること。いずれの場合においても、採用するすべての試験検査方法が適切なものであることを実際の使用条件で検証し、記録すること。
- 12.91 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。分析法のバリデーションの程度は対象とする分析法の目的及び当該分析法を適用する製造工程の段階を反映するものとする

- 12.92 製品並びに原料及び資材の試験検査に使用する分析装置について適切な適格性評価を行うこと。
- 12.93 分析法を変更しようとする場合においては、当該変更の程度に応じて分析法のバリデーションを行うこと。分析法のバリデーションの実施結果、及び当該分析法について講じたすべての変更について記録を作成し、これを保管すること。当該記録には、変更の理由及び変更された分析法が既に確立され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。

### 13 変更管理（医薬品・医薬部外品GMP省令第14条関連）

- 13.10 あらかじめ定められた品質管理監督システムに係るすべての変更を管理するために、変更管理体制を確立すること。
- 13.11 変更管理体制が取り扱う変更には、苦情等、回収及び法令の規定等から起因する変更についても対象とすること。
- 13.12 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項の規定に基づき作成する変更管理の手順に関する文書（以下「変更管理手順書」という。）において対象とする変更には、品質管理監督システムそのもの、原料及び資材（供給者の変更を含む）、規格、製造工程、試験検査の方法、構造及び設備（いわゆる製造支援システム、コンピュータ・ハードウェアを含む）並びにコンピュータ・ソフトウェアに係る変更を含めること。
- 13.13 変更管理手順書には、以下の事項が含まれていること。
- 1) 変更を行おうとするときは、あらかじめ当該変更に係る計画書を作成すること。
  - 2) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第1号の評価においては、再バリデーションを行う必要性、変更を正当化するために必要な追加試験検査の必要性、一部変更承認申請の必要性についての評価が含まれること。
  - 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監視測定プログラム等を含む）と評価基準を、変更の前にあらかじめ定めること。
  - 4) 変更に関連する文書の改訂及び職員の教育訓練の方法を変更の前にあらかじめ定め、かつ文書の改訂と教育訓練を変更の前に実施すること。
  - 5) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第2号に規定する「**その他所要の措置**」、例えば規格及び試験検査方法、有効期限並びに表示を改める必要性の有無について、変更の前にあらかじめ決定すること。
- 13.14 変更に係る全ての計画と結果は適切な部署が起案・報告し、関連の部署が照査し、品質部門の承認を受けること。
- 13.15 変更実施後、変更の下で製造又は試験検査を行った最初の複数のロットについて評

価を行うこと。

## 14 不適合製品及び再加工

### 14.1 不適合

- 14.10 あらかじめ定めた規格に適合しない製品（以下「不適合製品」という。）については、識別表示により区分して保管すること。
- 14.11 不適合原料及び資材の最終処置は記録すること。
- 14.12 製造所からの出荷判定において不適合製品であると判断されたものについて何らかの措置を行おうとする場合においては、あらかじめ当該出荷判定を行った者（以下「出荷判定者」という。）により確認を受けること。

### 14.2 再加工

- 14.20 このガイドラインにおいて、「再加工」とは、製品又は不適合製品を、当該製品の製造工程に戻し、あらかじめ定めた製造工程の一部又は全部を繰り返すことをいう。ここで、「あらかじめ定めた製造工程」とは、当該製品に係る医薬品について承認された製造方法のうち、当該製品に係る工程をいう。
- 14.21 再加工については、それが安定性又はその他品質に及ぼす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製品を再加工したものについては、再加工前の製品と識別できるように、当初の出荷判定に付したときのロット番号への追跡可能性を確保した上で、新たなロット番号を付与すること。
- 14.23 再加工した製品の試験検査項目や検体数、安定性の評価等については、ロットごとに品質部門の承認を得ること。
- 14.24 出荷判定を受けた後の製品を再加工したものについての試験検査項目、検体数、安定性の評価については、ロットごとに試験検査の担当者が検討し、当該製品の出荷判定者が確認し、品質部門の承認を得ること。
- 14.25 再加工に係る記録を作成し、通常の製造記録及び試験検査に係る記録と同様に保管すること。

### 14.3 返品

- 14.30 返品された製品は、その旨を識別し、他のものと区分して保管すること。
- 14.31 返品された製品については、製造所から出荷された後、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、返品された後に実施した試験検査の結果等により、その品質が許容できるものであることが確実でない限り、廃棄すること。

- 14.32 返品された製品について記録を作成し、これを保管すること。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
  - 返品された製品の名称、ロット番号、出荷された時期、返品された時期及び返品量
  - 返品の原因
  - 返品された製品について採った措置の内容
- 14.33 返品された製品については、試験検査を行う者が手順書に従ってその品質を評価検討し、当該製品の出荷判定者が確認し、品質部門が承認した場合においては、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 このガイドラインにおいて「再出荷」とは、製造所から出荷され、一旦は当該製造所の管理下から離れた製品を、返品等の理由により、当該製造所が受け入れ、再加工を行うことなく、試験検査等により品質の確認を行い、その結果に従ってあらためて製造所からの出荷判定を行い、これを出荷すること。
- 14.41 再出荷に係る製品の試験検査項目、検体数、安定性等の評価については、製造所からの出荷の後の保管又は輸送の条件及び経過時間、その外観その他容器の状態等を考慮し、ロットごとに試験検査を行う者の検討、当該製品の出荷判定者の確認、品質部門の承認を得てから行うこと。
- 14.42 再出荷に係る記録を作成し、当該再出荷製品に係る製造記録及び試験検査に係る記録と合わせて保管すること。

### 15 品質情報

- 15.10 医薬品・医薬部外品GMP省令第16条第1項の品質情報について、その処理のための体制を構築し、かつ、文書化した上で、手順書に従って調査し、記録を作成すること。
- 15.11 品質情報の処理のための体制には、苦情等に起因する品質管理監督システムの是正、回収の必要性等の判断の手順を含めること。

### 16 回収処理（医薬品・医薬部外品GMP省令第17条関係）

- 16.10 製品の品質等に関する理由により回収が行われる場合における製造販売業者との回収処理体制、所管官庁への連絡体制について、医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第6号の回収処理に関する手順書に規定すること。



- 16.11 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並びに、回収品の保管・管理及び処理方法を明記すること。
- 16.12 医薬品・医薬部外品GMP省令第17条第2号の回収処理記録には、原因究明及び是正措置の結果を記載すること。

## II 医薬品製剤GMPガイドライン 解説

### 1 序文

本ガイドラインでは「品質管理」の語を第2.12章（品質部門のあり方）の解説で示すように限定的に使用しているが、我が国では従来「製造管理及び品質管理」がGMPに相当する用語として用いられてきた経緯があり、この用例に限り、「品質管理」を本ガイドラインの意図と異なって使用している。

1.1 医療用ガスは本ガイドラインの対象外である。医療用ガスは、我が国においては、医薬品・医薬部外品GMP省令の適用対象外であり、第1.1章において、本ガイドラインの対象を「医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される製剤」と規定しているため。

### 2 品質管理監督システム

用語（照査・確認・承認）について

照査・確認・承認という用語は、本ガイドラインでは原則として下記の意味合いを含意する語として使用した。なお、これらの用語はQ7Aではそれぞれ review, making sure, approval の訳語として使用されている。

照査：文書化されたGMP行為について、その内容を精査すること。行為の内容に対して適否・正誤等の評価を伴う。

確認：GMP行為があらかじめ定められた方法で実施され、またあらかじめ定められた者によって照査あるいは承認されたことを文書上で確かめ了解すること。必ずしも行為内容の精査を意図しない。

承認：対象となるGMP行為を最終的に認め、文書上で完結させること。

#### 2.1 原則

##### 2.10 品質管理監督システム

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管理監督システムは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に限定されるものではない。ISO9001:2000にいう品質管理監督システムの要点は1) 経営者に至る責任と権限、2) 文書化、3) 第3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。特に本ガイドラインでは製造所を主体とする製造所の自律したGMPシステムの構築を目指しており、本項「2 品質管理監督システム」はその基礎となる考え方と方法を例示するものである。

2.12 品質部門のあり方について以下に概説する。

Q7A（第20章 用語集）では品質部門の役割とは、品質保証（品質システムが維持されていることを保証すること）及び品質管理（規格に適合していることを確認又は試験すること）の両責任を果たすことと定義されている。

他方、従来の医薬品・医薬部外品GMP省令（平成11年厚生労働省令第16号）（以下

「旧医薬品・医薬部外品GMP省令」という。)では品質部門(又は品質管理部門)の役割が製造所における試験検査の実施に限定されるように理解されてきた傾向がある。こうした背景から、企業ごとに品質部門の役割に関して様々な考え方があるように思われる。従って、今般の医薬品・医薬部外品GMP省令で品質部門の主要な役割が明確化されたことも考慮し、品質部門のあり方について何らかの指針を定める必要があると考えられる。

そこで本ガイドラインでは、医薬品・医薬部外品GMP省令を踏まえ、品質部門に関するQ7Aの考え方を具体化し、品質部門が果たすべき役割をその機能にもとづき次のように定めた。即ち、

品質部門の役割 = 「品質保証業務 + 品質管理業務」 + 試験検査業務

ここに示した品質部門に関する3つの業務について、以下に概説する。

#### 品質保証業務と品質管理業務：

品質保証業務とは、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、品質管理業務とは、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。換言すれば、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品質保証業務であり、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品質管理業務と言える。

品質保証業務及び品質管理業務は、後述する試験検査業務が試験検査室における実務(ライン業務)であることに対して、スタッフ業務と位置付けられる点が重要である。それは品質に係るスタッフ業務がライン業務に対して第三者の立場をとることが品質管理監督システムの基本の一つであるからである。

もとより品質保証業務ならびに品質管理業務の考え方は各企業で定めるべき事柄であり、必ずしも両者に2分して考察する必要はないとも考えられるが、本ガイドラインでは、品質部門の役割を明確化するための概念としてこれらの考え方を例示した。品質保証業務と品質管理業務の具体例を以下に示す。

#### 品質保証業務：

- ・ 自社GMPシステムの確立
- ・ 内部監査、外部監査の実施、又は確認

#### 品質管理業務：

- ・ 出荷判定
- ・ ロット毎の製造記録、試験検査記録の照査
- ・ 原材料の受入可否判定
- ・ 製造手順、試験検査手順の承認
- ・ 逸脱対応の確認、変更対応の承認
- ・ バリデーション計画及び報告結果の確認
- ・ 品質情報への対応、回収の対応
- ・ 自己点検の確認
- ・ 教育訓練の確認
- ・ 委受託業者との連携システムの維持と管理

医薬品・医薬部外品GMP省令では上記の品質管理業務の内、品質情報への対応及び回収の対応は品質部門への報告・確認事項とされ、また自己点検及び教育訓練は品質部門の業務に含まれていない。しかし、本ガイドラインでは基本となる考え方、即ち「品質部門

は、品質に係るすべての事項に関与すること（第2.20章）」に従い、これらを品質部門の責務と位置付けている。また、GQP省令では製造販売業者に受託製造業者に対する品質上の管理責任を要求しており、委受託業者との連携システムの維持と管理は、これに対応する受託製造業者側の責務である。以上、第2.22章解説（第7, 15, 16項）も参照のこと。

なお、医薬品・医薬部外品GMP省令における品質部門は製造管理者の監督下にある製造所レベルの組織であるが、本ガイドラインにおける品質部門はその概念として複数の製造所を有する製造業者の本社機能まで包含することを意図している。この場合、製造所における品質保証・品質管理業務については、本社のこれらの業務を製造所に局地化した業務と捉えることができる（Corporate業務に対するSite業務）。

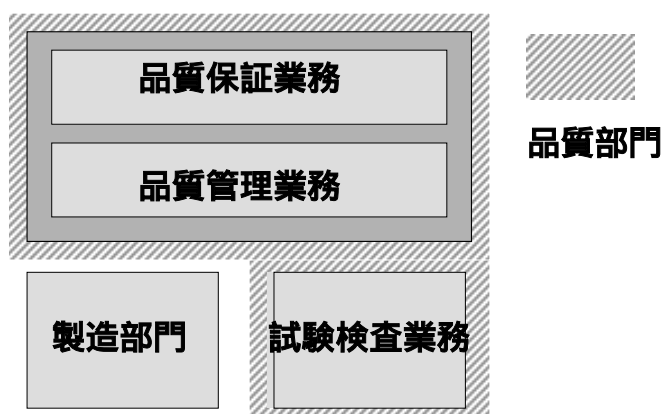
また、GQP省令では製造販売業者における品質保証部門に言及があるが、本ガイドラインではそれとは異なり、あくまで製造所（製造業者）の自律したGMPシステムの構築を前提とした、品質部門における品質保証業務のあり方を考察の対象としている。

#### 試験検査業務：

試験検査業務は試験検査室で実施される実務、即ち製造に係る業務と同じくライン業務であり、スタッフ業務である品質保証及び品質管理業務と明確に区別されることが重要である。

わが国では試験検査業務を実施する部門（試験検査部門）を品質管理部（課）と呼称することが多いと考えられるが、その場合でも部門業務に品質保証・品質管理に係るスタッフ業務まで含めることもあると思われる。本ガイドラインでは品質管理を前項に示した品質部門の品質管理業務を示す限定的な語として使用し、また試験検査に関する業務をライン業務として明確化するため、これについて試験検査業務（部門）という名称を使用した。

ここで品質部門と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品質部門における試験検査部門という2つのライン部門があり、これに対して品質部門で品質管理・品質保証業務を担当する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。



## 2.14 逸脱管理に係る留意事項を以下に示す。

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、すべての逸脱を記録すること。

製品の品質への影響を完全に否定できない重大な逸脱に関しては、製品が出荷される前までに、品質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、製造部門及び品質部門の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。

逸脱に関するすべての記録は、品質部門の確認を受けること。

品質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、逸脱対応の確認と出荷時に逸脱が解決されていることの確認は品質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、発生したすべての逸脱（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、逸脱が製品の品質への影響を完全に否定できない重大な逸脱であるか否かについては、作業レベルでは判断を誤る場合があるため、責任者へ逸脱があったことを確実に報告するために、すべての逸脱は記録する必要がある（Q7A第2.3章及び第11.14章、その他CGMP、EU GMPでも同様の扱いである）。品質部門は、品質に係るすべての事項に関与すること（第2.20章）がその責務のひとつであり、重大な逸脱であるかどうかの関係部門の判断に対して、第三者の立場からその判断を確認又は承認する必要があると考えられる。

なお、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）も参照されたい。

## 2.2 品質部門の責任

### 2.22 品質部門の主要な責任

第1項）旧医薬品・医薬部外品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たと考えられる。従って、現行の医薬品・医薬部外品GMP省令に従い旧医薬品・医薬部外品GMP省令における品質管理責任者の責任を品質部門の責任に移す場合、製造業者（経営者）の責任を明確化するためには業務の管理監督の責任者は製造業者または製造業者から権限を委譲された者によって任命される必要がある。また、出荷判定は品質部門の責任の要点のひとつであり、出荷判定者は製造業者または製造業者から権限を委譲された者が任命すべきと考えられる。

第3項）医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第9号では製造管理が適切に行われてい

ることを製造部門が確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告することとされている。本ガイドラインでは、製造管理が適切に行われていることを品質部門が第3者の立場で確認することを意図し、重要工程に係るすべての製造指図・記録（及び試験検査室管理記録）を照査することとした（Q7A第2.22章に同じ）。

第5項）製造指図書原本については第6.3章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章の解説を参照のこと。医薬品・医薬部外品GMP省令第18条第1項第2号で自己点検の結果を製造管理者に対して文書で報告することとされていることから、品質部門の責任として、自己点検及び内部監査の結果を確認することとした。

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。なお、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）医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項第2号でバリデーションの計画及び結果を品質部門に対して文書で報告することとされていることから、品質部門の責任として、バリデーションの計画及び結果を確認することとした。なお、バリデーションの計画及び結果の承認は本来品質部門の責任であると考えられ（Q7A第2.22章ではバリデーション実施計画書及び報告書の照査と承認は品質部門の責任、とする）バリデーションに対する品質部門の能動的な関与が望まれる。

第16項）医薬品・医薬部外品GMP省令第19条第2号で教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書で報告することとされていることから、品質部門の責任として、教育訓練が実施されていることを確認することとした。

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。品質管理監督システム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。変更管理や逸脱管理などGMP上の重要事項に対する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られる。

### 2.3 製造部門の責任

旧医薬品・医薬部外品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たと考えられる。従って、現行の医薬品・医薬部外品GMP省令に従い旧医薬品・医薬部外品GMP省令における製造管理責任者の責任を製造部門の責任に移す場合、製造業者（経営者）の責任を明確化するためには業務の管理監督の責任者は製造業者又は製造業者から権限を委譲された者によって任命される必要がある。

ただし、管理監督の責任者が必ずしも事項3)-7)の業務を行う必要はないが、少なくとも

3) 逸脱の確認 と 6) 変更管理の評価は管理監督の責任者が実施する必要がある。また、製造指図書承認と製造記録の確認は製造部門の責任の要点のひとつであり、当業務の責任者は製造業者又は製造業者から権限を委譲された者が任命すべきと考えられる。

第2項) 署名及び捺印。捺印に使用する印鑑はGMP組織内で登録されたものを使用し、特定の個人のみが当該印鑑を用いることができる管理体制(使用者による施錠管理、使用者の常時携帯、等)が必要である。

## 2.4 自己点検及び内部監査

Q7A第2.4章では自己点検(Self inspection)と内部監査(Internal audits)が併記されているが、その区別が明らかでない。そこで本ガイドラインでは両者を明確に区分し、かつ両者を必須なものと捉えた。

医薬品・医薬部外品GMP省令では、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、苦情他品質情報の処理や回収処理、又は委受託先との契約、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、即ち製造委託元である製造販売業者の品質方針に対する compliance の確認である。他方、本章における内部監査は製造所の自律した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自社の品質方針の compliance 確認を目的とする。従って、両者は異なる意図の下で実施されるものである。しかしながら、GQP省令において製造委託先の製造所に対する監査が義務付けされる現状を考慮し、本章では「内部監査は、GQP省令等に係る監査により同等の確認が行われる場合には、それをもって代えることができる」こととした。

なお、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。

## 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検査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。なお、「バリデーション基準について」(平成17年薬発第xxx号\*)(以下「バリデーション基準」という。)では、「工程管理の定期照査」が示されているが、「製品品質の恒常性のための照査」はこれを含むものである。+

\* 平成17年3月29日現在発出番号未定

また、製造業者が製品品質の照査に係る年次報告書を作成することは、5年ごとのGM P適合性調査を調査とする際の根拠となり得ることからも、その有用性は大きい。

なお、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。

第 5 項) 安定性の監視測定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。

## 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)の製造品質の一貫性(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Q7A第12.52章で示されており、本ガイドラインでも第12.62章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一貫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。

なお、技術移転については平成16年度厚生労働科学研究「技術移転ガイドライン」としてまとめられており、参照されたい。

## 3 職員

### 3.2 教育訓練

第3.20~3.25章では、教育訓練の対象、教育訓練プログラムについての規定等、教育訓練において必要な事項を定めた。また、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、医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項に従い、製造部門及び品質部門に従事する全職員の責任を文書化すること(Job description)を定めた。

なお、医薬品の生産に係る職員ごとに、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。

また、第3章は職員に係る項目であり、経営者は職員にあたらなため、本章では経営者の教育に言及していない。しかしながら、ISO9001:2000に示される品質管理監督システムの要点の一つは経営者への教育であり、経営者に対して品質にかかわる教育を実施する必要がある。

3.20 医薬品・医薬部外品GMP省令第19条における「あらかじめ指定した者」を以下「教育訓練責任者」という。本条の規定により、本章記載内容の主体を教育訓練責任者とした。

3.23 医薬品・医薬部外品GMP省令第19条第1号で教育訓練責任者が教育訓練を計画



的に実施することとされていることから、教育訓練責任者が教育訓練プログラムを承認することとした。

3.24 医薬品・医薬部外品GMP省令第19条第2号で教育訓練責任者が教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書で報告することとされていることから、品質部門の責任として、教育訓練が実施されていることを確認することとした。

## 4 構造設備

### 4.1 構造設備の設計及び建設

4.10 清掃、維持管理及び作業を容易とする手法には、床壁間にアールをとることや、作業室内を吸引清掃できる様に HEPA フィルター付の真空掃除機またはセントラルバキュームなどがある。なお、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。

4.11 特に交叉汚染防止と共に、清掃、メンテナンススペースに配慮すること。

4.12 例えば、直接床に置かず、棚やパレット上に保管するなど配慮すること。

4.14 「出荷判定待ち製品の保管」や「出荷判定済み製品の保管」については、製造所からの製品の出荷を想定したものである。この他に、当該の製造所において、製造販売に係る市場への出荷判定が行われる場合には、これに係る製品の保管区域の設定が必要となる。

また、この特定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等が必要に応じて考慮すべきである。

4.16 「工程内管理試験検査」区域を製造区域に設置する場合は、微生物汚染、微粒子汚染による当該試験検査へのリスクを検討し、必要に応じて壁、仕切などを検討すること。また振動、電圧変動なども検討対象である。

4.17 試験検査室の配置は、重要測定機器の修理、保守、校正などの作業に配慮し、それらに支障のない必要な間隔を確保すること。

### 4.2 ユーティリティ

4.20 蒸気の管理規格の例には、異物、微粒子、清缶剤などによる汚染、などがある。またガス類、圧縮空気の管理規格の例には、油分量、異物、微粒子、露点、などがある。いずれも製品の品質を考慮して管理項目、管理規格値(限界値)を設定する。

4.22 本項目は、第4.40章も併せて検討すること。

4.23 配管の識別は、通常配管に直接表記するか、タグなどにより識別する。保温配管の場合、保温材取り替え作業完了後速やかに配管識別表示を行うこと。

4.24 「空気遮断装置」とは配水管からの逆流防止が目的であり、例えば一旦大気圧に戻

すためのファンネル設置や、エアブレイクなどがある。

#### 4.30 製造用水に係る構造設備

4.30 社内規格設定の場合の製造用水の識別は、公定書記載の医薬用水（精製水、注射用水など）と混同を避けるため、例えば「限外ろ過水」「イオン交換水」などの名称を使用することが好ましい。

4.32 USPとEPの生菌数規格は注射用水（容器に密封され無菌規格のものは除く）は10cfu/100mL、精製水は100cfu/1mLである。

#### 4.4 封じ込めに係る構造設備

4.40 交叉汚染対策として専用の製造区域が必要とされる対象薬物は、医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第5号では「特に飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等」とされている。

4.41 これら強い薬理作用又は毒性を有する医薬品に係る製品の製造設備の洗浄は、場合により配管接合部、装置接合部をすべて分解し洗浄することも検討すること。

## 5 工程装置

### 5.1 設計及び組立

5.11 製品が接触する工程装置とは、タンク、配管、プロセス装置の他、フィルター、イオン交換樹脂、ホース、ガスケット、クロマトグラフィー等も含む。装置接触表面は、製品の品質を変化させない様に考慮する必要がある。具体的な考慮点を次に例示した。特に高分子の接点表面からの溶出物による製品の品質への影響を評価すること。

#### 1) 耐薬品性

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、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CGMP 21CFR 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。

5.14 潤滑油、熱・冷媒と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）は本章における食品適合のような安全性をもった流体を使用する。

### 5.2 工程装置の保守及び清掃

5.21 工程装置の清掃、洗浄から次回の製造までの間に工程装置が汚染されるリスク（例えば、陰圧になる可能性、付帯配管からの汚染、排水配管からの汚染）を配慮し、清掃から次回製造までの最大許容時間や、製造直前の再清掃を考慮すること。

5.23 この場合は、装置内残留の製品によるバッチ間の混合や、変質・変敗による品質低下の可能性に対して配慮すること。

5.26 工程装置の状態表示とは、例えば「清掃前」・「清掃完了」・「製造中」といった清浄度や製造作業の状態表示である。特に、未清掃の工程装置が使用されないように表示することは重要である。

5.27 フィルター自体からのファイバー、異物放出に関しては、フィルター供給者からのデータにより必要に応じて使用前にフラッシング洗浄などを考慮すること。

## 6 文書化及び記録

### 6.1 文書管理システム

6.10 旧医薬品・医薬部外品GMP省令では文書管理に関する規定は明確化されていなかったが、医薬品・医薬部外品GMP省令第20条にて文書管理に係る手順が規定された。医薬品の製造管理及び品質管理を含む品質管理監督システム（品質保証）に関連する事項はすべ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「品質管理監督システムに係るすべての文書」の記載にした。

6.11 一度作成された文書は改訂、廃止回収される。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確保され、かつ文書管理の中で特に重要な「最新版管理」を行うことが可能となる。

6.12 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して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。

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

医薬品・医薬部外品GMP省令第7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第6.3章解説（製造指図書）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）における製造管理及び品質管理の概要

を規定した文書である。医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1, 2, 3項に規定されている「衛生管理基準書」、「製造管理基準書」及び「品質管理基準書」を意味する。また、製造管理及び品質管理の全般にわたる企業政策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。

なお、「品質管理基準書」の場合、使用する原料及び資材の製造所への入荷以降の規定が記載されているが、品質管理監督システムの観点からは「使用する原料及び資材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  
製品を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。
- ・品質情報及び品質不良等の処理に関する手順  
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品質情報及び品質不良等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  
製造所の製造管理及び品質管理の状況を定期的に自己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、責任者及び職員の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。
- ・文書及び記録の管理に関する手順  
医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第9号、及び第20条に規定されている手順。
- ・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。

6.13 文書類は実際の作業を行う職員にとって「理解できる言語と文章で書かれること」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。

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「作成される文書類は、文書間の相互関係が明確に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。

6.15 本章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。又、記録する値によっては、製造した製品の出荷の可否や品質を左右する値（収率、工程管理分析値）も存在することより、製品品質に影響を与える事項の記載事項の修正には「修正理由」を記載することとした。

6.16 本章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。

6.17 本章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、本章は必須項目になる。

6.18 上記に加え電子署名への対応を見据えた規定を記載した。

### 6.3 製造指図書と製造記録

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場合が多く、この原本を製造指図書原本という。製造指図書原本の内容が正しくかつ最新版であることを確認するために複数の責任者（ひとつは品質部門）の署名又は捺印を規定した。なお、製造指図書原本は海外では Master Batch Record と称されることがある。

また、製造指図書に記載が望まれる事項を以下に示す。

- 製造する製品の名称。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料及び資材に関するすべてのリスト。
- 当該の工程で用いられる原料及び資材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。
- 作業場所及び主要な工程装置
- 製造指図書の詳細としては、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検査の判定基準。
  - 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。
  - 使用の適性を保証するための製品を保管するための指図。これには、包装及び表示に係る資材、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医薬品・医薬部外品GMP省令第7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。なお、

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（医薬品・医薬部外品GMP省令）。すなわち、製品標準書は品質管理監督システムに関して、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2.2、2.3章解説）
- 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。
- 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。

#### 6.5 表示及び包装の資材の使用記録

製剤に用いられる表示及び包装の資材は製品の一部であり、かつ記載事項等が法的に規定されている。製造毎又は管理単位毎に用いる表示及び包装の資材の表示事項を確認するために、「マスターラベル」を設定しておくことが必要と考えられる。

#### 6.6 試験検査室管理記録

本章の試験検査室管理記録は出荷試験検査として実施される試験検査を主眼にしているが、工程管理のための試験検査も対象である。

## 7 原料及び資材の管理

### 7.1 一般的管理

7.13 原料及び資材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、原料及び資材の品質によっては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、「品質に係る情報等を把握しておくこと」を加えた。原料及び資材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。

原料及び資材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）  
原料及び資材の製造業者の品質保証実績

### 7.2 原料及び資材の受入れ及び区分保管

7.24 EU GMP・WHO GMPを参考にしてより詳細に記載した。  
3)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。  
4)の表示の目的は、使用可能な原料及び資材かどうかを明確に分かるようにするためである。  
完全にコンピュータ化した原料及び資材の保管システムとして、バーコード表示を利用し、目で判別はできないが情報はコンピュータ上で管理できている場合などがあげられる。このような場合、有効期限等が原料に表示されていない場合、有効期

限切れの原料及び資材が製造に使用されないようなシステムの構築が可能と考えられる。

7.25 1) 供給者から付されているロット番号が同じ場合も、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又は管理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。

7.25 2) 原料及び資材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。

### 7.3 新たに受け入れた原料及び資材についての検体採取及び試験検査

#### 1) 受入試験検査の省略について(第7.30、7.31章)

原料及び資材の受入れ試験検査において、供給者からの試験検査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: 供給者からの試験検査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: 供給者による試験検査成績書を利用する場合であっても、ロットごとの受入試験検査として少なくとも外観試験検査等による確認は必要である。
- 4: 使用実績のない供給者等の場合、過去の品質に係る履歴がない場合があるため、供給者の評価結果を加えた。

7.32 この場合であっても上記1と同様、試験検査の省略をするためには供給者・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検査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。

7.35 F D A 2 1 C F R 211.84-(c)の内容を加えた。

### 7.4 保管

7.42 「特別な場合」の例として、生薬で規格内の原料を複数ロット使用するため先入れ先出しができない場合がある。

### 7.5 再評価

7.50 「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料及び資材について、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

### 8.1 製造作業

8.17 「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。

## 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に、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第9.42章を、保管については第10.1章を参照すること。

## 8.3 工程内検体採取及び管理

8.34 「工程管理に用いる検体」とは、第8.35章の「工程の監視測定又は調整の目的で行う工程内試験検査」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(例えば、調製工程のpH管理)。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(第11.21章参照)。ちなみに、「工程の監視測定又は調整の目的で行う工程内試験検査」の例としては充填工程における充填量管理があげられる。

## 8.4 ロット混合工程

1) 本章における「ロット混合工程」とは、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。(第8.41章)

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)ロットごとに試験検査を行わないこともあるため、(小)ロットごとの規格適合の確認は求めている。

3) 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、第8.44章の手順には品質保証するための制限も含む必要がある。

## 8.5 汚染管理



汚染の原因として

キャリーオーバー（第8.50章）

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（第8.6章）

その他

があげられる。

本ガイドラインでは、  
、  
の管理については第8.51、8.52章に、すべての汚染管理の確認について第8.53章にまとめて規定した。

## 8.6 微生物学的汚染の管理

FDA 21 CFR 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

製剤の包装及び表示に係る作業は、原薬の包装及び表示に係る作業に比較して、非常に複雑であり、かつ包装品がそのまま、医療現場に供給されるため、製剤における包装及び表示に係る作業は重要な工程となる。そのため、記載内容の充実を図った。

### 9.1 一般事項

包装及び表示に係る資材に対する受入・保管等の一般的な保管は、第7章（原料及び資材の管理）を参照のこと。

### 9.2 包装に係る資材の管理

製剤の包装資材は、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、本章では言及していない。

### 9.3 表示に係る資材の管理

製剤では原薬と異なり、ラベルのみならず、印刷箱が使用される場合があるため、表示資材の用語を採用した。

9.32 本章の内容は逸脱管理に含まれるが、表示資材の数量管理の重要性の故にここに明記した。数量の不一致という逸脱が発生した場合は製造現場等で原因調査を行い、調査結果とそれに基づく不一致に対する理由の妥当性の考察等を記載した記録を、必ず第3者である品質部門が確認することが必要である。

### 9.4 包装及び表示に係る作業

製剤の包装及び表示に係る作業は、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（包装資材及び表示資材の汚れ、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第9.41章を、包装及び表示に係る作業の厳格化の意味で第9.44～

9.46章を定めた。

## 10 保管及び製造所からの出荷

### 10.2 製造所からの出荷に係る作業

製品の回収は、第16章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第10.23章を加えた。

## 11 試験検査室管理

試験検査室管理のあるべき姿については、平成16年度厚生労働科学研究で検討され、「試験検査室管理ガイドライン」としてまとめられており、参照されたい。

### 11.1 一般的管理

11.13 規格外試験検査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検査が実施されている現状を考慮し、検体の再採取や再試験検査に対する制限を設けた。

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、小分け品等に対する表示の徹底を求めるものである。

11.18 試験検査用水の管理に対する認識を高めるため、試験検査用水に対する管理を追加した。

### 11.5 製品の安定性の監視測定

製剤の安定性そのものは明らかになっており、本章で要求する安定性の監視測定の意味合いは、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。

### 11.6 有効期限

11.60 製剤には、承認された有効期限があり、製剤の有効期限に関する記載は不要である。有効期限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。

### 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、参考品に対する表示を要求した。

## 12 バリデーション

### 12.1 バリデーション方針

12.10 実施すべきバリデーションの概要を「バリデーション基本計画」としてまとめることを例示した。バリデーション基本計画は海外では Validation Master Plan と称されることがある。

12.11 バリデーションの範囲と程度の決定には、FDAやICH(Q9)で検討されている、リスク評価(Risk assessment)の考え方をを用いることが推奨される。

## 12.2 バリデーションの文書化

12.20 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項第2号でバリデーションの計画及び結果を品質部門に対して文書で報告することとされていることから、品質部門の責任については、バリデーションの計画及び結果を確認することとした(本ガイドライン第2.22章第10項)。

なお、Q7Aでは、バリデーションの計画及び結果の承認は品質部門の責任とされている(本ガイドライン解説編の上記第2.22章第10項を参照)。他方、医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項では、あらかじめ指定した者がバリデーション業務に責任を有することが規定されており、この者がバリデーションの計画及び結果の承認を行う体制も考えられる。

12.21 Concurrent validation は同時的バリデーションと訳されることがあるが、「同時的バリデーション」とは我が国の従来からの「バリデーション基準について」(平成7年薬発第158号)(以下「旧バリデーション基準」という。)における用語であり、その概念が現行のバリデーション基準ならびに当ガイドライン第12.53章(Q7A第12.43章の記載に同じ)におけるコンカレントバリデーションとは異なる点に注意が必要である。

## 12.3 適格性評価

バリデーションの各段階を示す概念について、Q7A(IQ・OQ、等)とバリデーション基準(設備の適格性の確認、等)で整合性が取れていない箇所があるが、第12.3章、及び第12.5章を考察するにあたり、Q7Aに準じてこれらのバリデーション各段階の再検討を行った。

バリデーションの考え方については既に日本PDA(現、日本PDA製薬学会。以下同じ。)の技術教育委員会(委員長:国立公衆衛生院 森川馨部長(当時))でQ7Aも踏まえ検討されており、その報告書である日本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適格性評価をより詳しく示した。

### 12.30 4) 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、次項に示す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ろう。

#### 12.4 性能評価検討

従来実施されてきたOQあるいはPQ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等の検討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、両者を峻別する必要がある。なぜなら、工業化研究であるが故に、バリデーションを成立せしめるための必須要件である“判定基準”を設定し“適否”の判定を行うことがその目的ではないからである。このようなスケールアップ実験等の工業化研究がバリデーションとは異なる概念であることを明確化するため、こうした作業に対して性能評価検討という概念を導入し、「PQへの移行のために必要な操作手順と管理パラメーターを開発し、設定し、文書化する」ものと定めた。なお、本ガイドラインでは性能評価検討という用語を仮に使用しているが、その語にとらわれず考え方の理解を望むものである。

スケールアップ実験等は実際の生産設備を使用して種々の検討を行う場合である。しかし、性能評価検討はこうした実機を用いる検討のみに限らない。性能評価検討の手法として、実験室レベルの検討で実生産設備の操作手順や管理パラメーターを開発できる場合もあれば、既存の他製品について製造にかかわる過去のデータを科学的に検討し新製品の製造条件を設定して実生産につなぐ方法もある。

性能評価検討の考え方についても日本PDAの技術教育委員会で検討されており、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性能評価検討を示した。

#### 12.5 プロセスバリデーションの手法

##### 12.50 プロセスバリデーション

本章も日本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。

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、医薬品製剤の品質が保証される事を重視すべきである。

12.55 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。

##### 12.56 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。

#### 12.7 検証したシステムの定期的照査

本章の定期的照査はバリデーション基準における「工程管理の定期照査」を含むものである。なお、第2.5章(製品品質の照査)解説を参照のこと。

#### 12.9 分析法のバリデーション

試験検査室管理のあるべき姿については、平成16年度厚生労働科学研究で検討され、「試験検査室管理ガイドライン」としてまとめられており、参照されたい。

12.90 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。

12.93 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(医薬品・医薬部外品GMP省令第14条関係)

医薬品・医薬部外品医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第1号では、変更を行うこと(計画)について品質部門の承認を受けることが規定されている。本ガイドラインでは、「品質部門は、品質に係るすべての事項に関与すること(第2.20章)」を基本的な考え方としており、変更の結果についても計画と同じく品質部門が承認することを推奨する。なお、同省令第14条では、あらかじめ指定した者が変更管理の実施に責任を有することが規定されており、この者が変更の起案と結果の報告を行う体制が考えられる。

13.10 品質管理監督システムの考え方を導入したことにより、広い意味での変更管理体制を確立する必要があると考えられる。

13.11 製品品質に関する品質情報、製品回収または法令の規定(例:日本薬局方の改訂により、規格が変更される場合がある。)が起因となり、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章で規定した。

13.12 変更管理を行う範囲について規定した。本範囲については「変更管理手順書」に予め規定しておく必要がある。

13.13 変更を行う場合の手順並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。
- ・変更が製造販売承認事項に抵触する場合、または製品の品質・有効性及び安全性に関し

て影響を及ぼす可能性のある場合、変更の実施について「製造販売承認事項一部変更届」又は「軽微変更届出」を規制当局に事前に提出し、承認・許可を得ること。

13.15 変更を実施することによって、製品品質への影響を評価する必要があるため、本章を追加した。

## 14 不適合製品及び再加工

### 14.1 不合格

14.12 出荷判定に係る事項は、当該製品の出荷判定者の確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確認を要することとしている。その理由は、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である。

### 14.2 再加工

14.20 再加工 (Reprocessing) を明記し、その定義を「製品又は不適合製品を、当該製品の製造工程に戻し、あらかじめ定めた製造工程の一部又は全部を繰り返すこと」とし、また、「あらかじめ定めた製造工程」とは、「当該製品に係る医薬品について承認された製造方法のうち、当該製品に係る工程をいう」とした。

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。

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：工程内管理試験検査により、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工程の一部と考え、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：製品について、承認を受けた製造所以外の場所で加工すること、承認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。

14.22 一旦出荷判定がなされた製品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。これは、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受けていることから、両者を区別する必要があるためである。

14.24 本章については、第14.1章の解説と同様の主旨である。

### 14.3 返品

14.33 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、第14.40章において「再出荷」を「製造所から出荷され、一旦は当該製造所の管理下から離れた製品を、返品等の理由により、当該製造所が受け入れ、再加工を行うことなく、試験検査等により品質の確認を行い、その結果に従ってあらためて製造所からの出荷判定を行い、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、第14.3及び14.4章で具体化している。

本章において、「当該製品の出荷判定者が確認し」とした意図は、第14.1章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確認を要することとしている。

14.34 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。また、現在わが国で行われている回収のほとんどが、不良品である可能性が否定できないことに配慮した事業者の自主的な回収であり、実際の回収品には不良品に該当しないものも多く含まれているという現状にも配慮した。なお、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。

### 14.4 再出荷

第14.33章の解説に述べたように、再出荷について項を設けた。

#### 再出荷に係る注意事項

- 1：出荷判定後の製品について、承認規格に係る試験検査を承認を受けた試験検査施設以外の施設で行ったり、承認を受けた規格及び試験検査方法と整合しない評価を行うことなどにより、承認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。

14.41 本章において当該製品の出荷判定者の確認を求めている意図は、第14.1章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確認を要することとしている。

#### 第14章の補足事項

##### 1. 再処理 (Rework)

本ガイドラインでは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と思われるため。なお、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。なお、Q7Aには再処理の規定がある（第14.3章）。

## 2. 中間体、原薬等及び溶媒の回収

本ガイドラインでは中間体、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。なお、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。なお、Q7Aには中間体、原薬等及び溶媒の回収の規定がある（第14.4章）。

## 15 品質情報

品質情報処理体制における作業には、品質情報の「原因」「傾向」「製品に関連した頻度」「重要度」及び「是正措置の評価」を行い、以降の製品品質保証改善活動の資料に用いることが重要である。又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、製造販売業者又は監督官庁等の関係機関への通知方法も含む手順を規定しておくことが必要である。

「品質情報」に関する記録の内容については、医薬品・医薬部外品GMP省令第16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が望ましい。

- 1) 品質情報申出者の名称及び住所
- 2) 品質情報を提出した者の氏名（及び該当する場合には、職名）並びに連絡先・連絡方法
- 3) 品質情報の内容等（製品の名称、剤形、包装形態及びロット番号を含む）
- 4) 品質情報を受けた日時
- 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) 実施したすべての追跡調査
- 7) 品質情報申出者等への対応（返答した日付を含む）
- 8) 品質情報対象ロットの措置に係る最終決定
- 9) 是正措置内容と結論

## 16 回収処理（医薬品・医薬部外品GMP省令第17条関係）

16.10 GQP省令第11条第2項第2号にて、製造販売業者の責任において回収の決定がなされることが明確に規定された。実際の回収作業は製造販売業者と製造業者の十分な連携のもとで行う必要があり、製造業者側においても医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項6号並びに同17条において規定されている回収品の取扱いも含め回収処理体制を構築しておく必要がある。

なお、従来の回収処理体制には、「製品の理化学的品質から起因する回収」に限定されていた感があるが、今後の医薬品品質保証を考える場合、医薬品の最終使用時に考慮される



「有効性」及び「安全性」に関係する有害事象が製品品質に由来するケースも可能性として否定できないことより、当該関係部署との情報交換も必要である。

16.12 医薬品・医薬部外品GMP省令第17条第2号に規定されている回収処理記録には本文記載の事項も含め、以下の事項が含まれることが望ましい。

- 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、数量並びにロット番号又は製造番号及び製造（輸入）年月日
- 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、保管及び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) 是正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

医薬品製剤GMPガイドライン 完

平成16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

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	(日本イーライリリー株式会社、元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	(尼崎化学合成株式会社、元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	(元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重要性が増大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、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、新規医薬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かたについていくつかの規定を提言するものである。

本研究では以下の理念に基きガイドライン案を作成した。

- ・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、安定した高品质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く関わるものであることと、長期間にわたり製造・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) 新医薬品の開発から製造における一貫性 (consistency) の確保
  - ・医薬品が市販されたときに、開発段階の臨床試験で確認された効能・効果を発揮するためには、その医薬品の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。
  - ・新医薬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狭い範囲で成立していることと開発段階で設定した品質評価法が製造の段階では不十分かもしれないことを把握した上で、過去の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。
  - ・開発時に規定した設計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。
  - ・製造における品質保証の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)の設定幅の上下限と製品規格における規格値の上下限との関連を十分に把握したうえで、適切な規格項目とその規格幅を設定し、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・中間製品規格、工程内試験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認識した上で、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これらを改善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説明責任 (Accountability) と結果責任 (Responsibility) の両面から責任体制を明ら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。
  - ・予定された製造品質を得るための処方の管理幅が製造の初期では狭い範囲で規定されており、製造を重ねることでの情報の蓄積により管理幅が変更されうること、また製品品質は固定されたもので

はなく改善や規格・試験法の変更などが行なわれることを考慮して、初期の技術情報に対して設計品質を基準とした定期的な見直しを行った上で、情報の更新を行なうこと。

### 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節から第4節までで技術移転実施時に留意する事項とそのプロセスを示し、第5節で具体的な技術移転の手順と形式を示している。さらに第6節以降では技術移転実施時に必要な検討事項、技術移転文書への記載事項を例として示している。

1. 序
- 1.1 背景
- 1.2 目的
- 1.3 適用範囲
2. 新医薬品の開発段階から製造段階における技術移転のプロセス
- 2.1 品質設計（研究段階）
- 2.2 工業化研究によるスケールアップ、品質変動要因の検出（開発段階）
- 2.3 開発段階から製造段階への技術移転
- 2.4 パリテーションと製造（製造段階）
- 2.5 製造段階で発生する情報のフィードバック
3. 技術移転に際して考慮すべき3つの要件
- 3.1 開発から製造における一貫性（consistency）の確保
- 3.2 品質と規格の整合性
- 3.3 文書管理と技術情報の更新
4. 既存製品の技術移転
- 4.1 既存製品における品質と規格の整合性及び同等性、同一性の確保
5. 技術移転の手順と形式
- 5.1 技術移転のための組織体制
- 5.2 研究開発報告書
- 5.3 技術移転文書
- 5.3.1 製品仕様書（製品仕様ファイル）
- 5.3.2 技術移転計画書
- 5.3.3 技術移転報告書
- 5.3.4 品質部門の照査・承認
- 5.4 技術移転の実施にあたって
- 5.5 製品標準書等の製造関連文書
- 5.6 技術移転結果の検証
6. 技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示
- 6.1 施設・設備に関する技術情報
- 6.1.1 新規施設・設備構築の場合の技術情報
- 6.1.2 既存施設・設備へ適用する場合の技術情報
- 6.2 試験法の技術移転
- 6.2.1 試験法の研究開発報告書
- 6.2.2 試験法の技術移転計画書
- 6.3 原薬の技術移転
- 6.3.1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報
- 6.3.2 スケールアップ検討時の確認事項
- 6.3.3 品質の変動要因の解明
- 6.3.4 原薬の研究開発報告書
- 6.3.5 原薬の技術移転情報
- 6.4 製剤の技術移転
- 6.4.1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報

- 6.4.2 スケールアップ、品質変動要因の解明（開発段階）
- 6.4.3 研究開発報告書
- 6.4.4 製剤の技術移転情報
- 7. 技術移転文書作成上の留意点
- 7.1 移転に関する技術範囲、分担、責任体系等を明示する資料
- 7.2 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

## 「技術移転」ガイドライン

### 1. 序

#### 1.1 背景

2005年4月から医薬品承認制度が製造承認から製造販売承認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医薬品を有効かつ安全なものとして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として再構築していかなくてはならない。

近年、研究開発段階で設計された新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既存製品の複数の製造所間での委受託製造において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いる。移転先において医薬品の品質を確保するためには、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、技術移転についての知識・情報を医薬品製造に関連する関係者間で共有することが必要である。このため、ガイドラインを制定して技術移転の適切な指針を示し、品質保証システム再構築の一助とすることが求められた。本ガイドラインは医薬品の研究開発から製造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) 新医薬品の研究開発過程で得られる様々な技術情報の中から、研究開発段階から実製造の段階への技術移転に必要な情報を明らかにする。
- 2) 既存製品等の製造所を変更する場合に製造所間で発生する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製造に到る過程での技術移転及び市販後製品の製造所変更時等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（製造法と試験）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
- ・技術移転に際して考慮されるべき事項の説明
- ・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. 新医薬品の開発段階から製造段階における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（原薬）の有効性、安全性、安定性に関する基本的な情報をもとに、また臨床段階で得られる製剤としての有効性、安全性、安定性等の情報をもとに概ね臨床第 Ⅲ 相試験の段階で設計品質が確定する。その後の臨床第 Ⅲ 相試験等の期間で設計品質を製造で実現するための工業化検討等により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製造が開始される。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。技術移転はさらに製造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 Ⅰ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 工業化研究によるスケールアップ、品質変動要因の検出（開発段階）

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製造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。技術移転を成功させるためには工業化研究における十分なデータの蓄積が重要である。

### 2.3 開発段階から製造段階への技術移転

上記で設定された組成と製造方法を用いて実際の製品を製造施設で実現するためには技術情報の受け渡しが必要である。従来は同一会社内の開発部門から製造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と考えられる。基本的には、移転側の持つ技術情報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製造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（Development Report）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 バリデーションと製造（製造段階）

技術移転された製造処方に基づいて安定した製造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製造が開始される。技術移転を受ける側がバリデーションの実施主体となることは言うまでも無いことであるが、性能適格性評価、洗浄バリデーション、プロセスバリデーション等の当該医薬品に特有のバリデーションについては、原則として移転側が実施計画に対して責任を持つべきであり、必要性に応じて実施されなければならない。設備据付時適格性評価、運転時適格性評価等の当該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 製造段階で発生する情報のフィードバック

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、製造初期における製造法及び品質評価法がかならずしも最良のものではないことを考えた時に、製造を重ねることで得られる種々の技術情報を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る。このためには、技術移転の受け手側からの技術情報の適切なフィードバックシステムの確立と移転する側での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研究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。

### 3. 技術移転に際して考慮すべき3つの要件

2. 1項から2. 5項に示したプロセスを通じて、技術移転を確実に実施するためには以下に示す3つの要件を充足することが重要である。

#### 3. 1 開発から製造における一貫性 (consistency) の確保

開発された新医薬品が臨床試験で確認された通りの有効性と安全性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である(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所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。新医薬品の製造初期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製造に関する諸標準が狭い範囲で成立していること、また開発段階で設定された品質評価法が工業化研究以降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製造のためには、工業化研究の段階において、これまでに造られている既存製品の研究や製造に関する情報を参照しながら、十分な検討を行うことが重要であり、それが技術移転を成功させる鍵となる。

#### 3. 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(品質 - 規格整合性)を検証しておく必要がある。すなわち、設計時に規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必要である。

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、組成と製法における管理値の上下限と製品規格における規格値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改善していく必要がある。

#### 3. 3 文書管理と技術情報の更新

新医薬品と既存製品のどちらについても、関係者は当該製品の品質設計及び製造品質に対して説明責任 (Accountability) と結果責任 (Responsibility) を果たすために、その責任体制を明ら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重要であり必要でもある。このとき、医薬品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須であることを十分に理解しておかねばならず、技術移転に伴って発生した種々の技術資料について適切な文書管理システムを構築し、資料の重要性に応じた保管期限を設定する必要がある。

また、製造品質が初期では狭い管理幅で規定されており、製造を重ねることでの情報の蓄積により管理幅が変更されうること、製品品質は固定されたものではなく、技術の進歩により改良や規格・試験法の変更などが行なわれることを考慮して、初期の技術情報に対して設計品質を基準とした定期的な見直しを行った上で、その情報を適切に更新することも重要である。

## 4. 既存製品の技術移転

新医薬品の発売後にさまざまな理由で既存製品の製造所の変更が必要となり、すでに標準化された当該医薬品の試験法及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。また、何らかの理由で既存製品の製品品質を改善することも起こりうる。

製造所の変更の場合、当該医薬品に対しては新医薬品において求められる一貫性 (Consistency) の確保というより、変更の前後で製品品質が変化しないこと (同一性の確保) が求められる。新規製造所での製品が製品規格を満足していることは当然として、製造、試験・検査工程における各管理値のトレンドにも製品品質に影響を与えるような変化が見られないことを確認しておく必要がある。こ



の技術移転に際して実施すべきこと自体に関して既存製品と新医薬品との間に大きな違いは無いが、既存製品の多くの場合では製造、試験・検査等の諸標準が既に確立していることから、これら諸標準に製品品質に影響を与えるような大きな変更がなく、移転による品質への影響の可能性が無い場合には、既に確立されている諸標準の受け渡し及び再現検証が実質的な技術移転となる。しかしながら、移転に伴いしばしば発生する設備や製造スケールの変更等、品質に影響する可能性が無いと言えない場合には、変更による品質への影響の有無を十分に確認し、可能な限り製品品質に影響を及ぼさない製造標準を確立し、必要であれば種々の規格・試験法、検査標準をも改定する。このような場合では移転後の製造の初期に当たっては、新医薬品と同様に諸標準が狭い範囲で成立していること、変更された規格・試験法等の品質評価法が必ずしも最適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。また、この際に発生する製造標準、規格試験法等々の改定に当たっては、変更管理の観点から製品品質の同等性評価（生物学的同等性を含めて）が求められる可能性もあるため、改定の実施には細心の注意が必要となる。

製品品質を改善する場合には、当該製品に対しては生物学的同等性をも含めた品質同等性の確保が求められる。すなわち後発医薬品と同様の検討が要求されるため、後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインを十分に参照する必要がある。この場合の技術移転に際しては新医薬品と同一の取り扱いが必要である。なお、2.3項～2.5項記載事項は開発品のみならず既存製品においても適用されるため、移転の対象となる技術情報を製品仕様書のような形でまとめることが望ましい。製品標準書はこのための重要な資料である。また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ことは開発品と同様である。

#### 4.1 既存製品における品質と規格の整合性及び同等性、同一性の確保

既存製品に関しては新医薬品とは異なりその製品品質はすでに安定していると考えられるが、移転に伴い発生する種々の変更（場所、作業員、原材料・資材、設備、試験法等々）により製品の品質が変化する可能性があり、製品規格が十分に製品の品質を規定できていなければ、品質変化を見落とすことになるため、その技術移転に際しては開発品と同様に規格が十分に製品の品質を規定できていることを確認しておく必要がある（品質 - 規格整合性の確保）。

新医薬品における一貫性確保と市販後製品における同一性、同等性確保との本質的な違いは承認の有無である。新医薬品の場合は技術移転が行われた後から承認をうけることでその品質を公的に約束するのに対して、既存製品は既に承認を受けているものであることから、その品質をあらかじめ公的に約束している。従って変更がなされる際には、その品質が変化しないか向上することが求められる。このため、移転前後の品質について、品質が改善される場合は当該品質以外の品質について生物学的同等性を含めた同等性が保証されなければならないし、品質に変化のない場合には変更前後での同一性の確保が必要である。このためには、移転に際して発生する変更の結果について十分な評価を行うことが重要である。必要があれば開発品と同様に品質設計～工業化研究～バリデーションという過程を経た上で適切な変更管理手続きを行い、要求される法的手続きを行なう。

### 5. 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的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6節において具体的に言及する

#### 5.1 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、技術移転の成果が製造開始後のGMP適合性に反映されることを鑑みたときに、技術移転の受け手の組織については最終的なGMP体制への移行を十分に考慮しておくことが重要である。

#### 5.2 研究開発報告書

医薬品開発から製造に至る新医薬品の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（Development Report）は、

開発過程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、できれば承認申請時まで、遅くとも承認前査察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既存製品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。

- ・ 原薬及び製剤の開発初期から最終的な承認申請までの開発経緯
- ・ 原料・資材、合成ルートを選択の根拠
- ・ 剤形・処方設計、製法設計の根拠
- ・ 重要工程及び管理パラメータの設定根拠と変更履歴
- ・ 製造バッチの品質特性（安定性データ含む）
- ・ 原薬、中間体、製剤及び原料・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）

### 5.3 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、何時でも参照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。

#### 5.3.1 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造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。

新医薬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、当該製品の製造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。

- |   |                     |
|---|---------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製品の製造開始・継続に必要な情報、</li> <li>・ 製品の品質確保に必要な情報</li> <li>・ 作業安全確保に必要な情報</li> <li>・ 環境影響評価に必要な情報</li> <li>・ 経済面で必要な情報</li> <li>・ 当該製品に固有なその他の情報</li> </ul> | 研究開発報告書記載の内容<br>を含む |
|---|---------------------|

#### 5.3.2 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。

#### 5.3.3 技術移転報告書

計画書に従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

は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、この報告書によって技術移転の完了となるためその内容について両者が合意しなければならない。

#### 5.3.4 品質部門の照査・承認

すべての技術移転文書については移転側と被移転側双方の品質部門による確認プロセスを設け、当該文書について品質部門の照査、承認を行うことが望まれる。

#### 5.4 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。

#### 5.5 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、必要に応じて移転側の確認を受けなければならない。

#### 5.6 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、技術移転後に製造された当該製品が所定の品質を有していることを、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。

### 6. 技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示

第1節から第5節まで技術移転についての基本的な考え方、関連する事項、移転の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。本節ではこれらの技術情報について便宜上の理由から、施設・設備、試験法、原薬、製剤の4つに区分して記載しているが、実際の技術移転に際してこの区分を利用することを推奨するものではない。

#### 6.1 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。

- ・研究開発者は、当該医薬品の製造方法(製造プロセス)特有のGMP 対応留意点を明確化し、施設・設備部門に提示する。
- ・施設・設備担当者は、その留意点を反映した施設・設備を構築し、構築の内容及び施設・設備運営上の留意点を製造部門に明確に提示する。
- ・製造者は、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。

##### 6.1.1 新規施設・設備構築の場合の技術情報

当該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及び適格性評価までの経過を第三者に説明できる資料(いわゆるデザインクオリフィケーション)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

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) 当該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、製法、規格に関する情報）及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・設備担当者に提示することが必要である。

施設・設備構築担当者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、研究開発者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、不足もしくは必要根拠データの入手、不足情報の抽出及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、当該医薬品及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及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、多品目対応化、自動化レベル等の施設・設備構築方針は、交差汚染防止・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・設備で取り扱う医薬品の持つ特性と製造方法の特性情報も踏まえた対応が求められる。

## 施設・設備構築に関する情報

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、試運転から適格性評価活動を行う事であるが、その結果を、医薬品製造者が実施するバリデーション、製造に確実に移行させるように橋渡し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、適格性評価に至るまでの一連活動（設計、調達、製作、建設、試運転等）の成果を資料としてまとめた上で第三者に説明、提示できることが GMP 対応のために重要になる。

### 6.1.2 既存施設・設備へ適用する場合の技術情報

当該医薬品を既存の施設・設備で製造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、品質確保上の要求仕様に合致した施設・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る。この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) 当該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・設備の保有機能及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、自動化レベル及び交差汚染防止・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及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。

## 6.2 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。

### 6.2.1 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製造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
- 環境負荷に関わる諸試験（廃棄物、排水処理等々）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（試験法の研究開発報告書）

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、開発経緯と変更履歴をその根拠も含めて記載する。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
- 経口固形剤の溶出試験法
- 原薬中の金属のような無機物の残存・混入を測定する試験法
- 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となる。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必要がある。

#### 試験結果の要約(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要約を表として、生データへの参照も含めて記載する。

#### 標準品

対象となる物質(原薬及び類縁物質等)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及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。

#### 6.2.2 試験法の技術移転計画書

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(用量範囲、バッチ数を含む)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、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試験法毎に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
  - ・ 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)
- 試験法の研究開発報告書（開発段階によっては中間報告書でも良い）
- 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
  - ・ 成分・分量
  - ・ 分解機構、生成物の解明
  - ・ 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)
- 試験法の研究開発報告書（開発段階によっては中間報告書でも良い）
- 試験室での取り扱い上の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
- 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）

### 6.3 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6.3.1項～6.3.3項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6.3.4項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。

### 6.3.1 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、晶析液、湿体結晶）
- 原薬、中間体、原料の安全性に関する情報（製品安全データシート）
- 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、）
- 使用もしくは再試験期限
- 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）
- 工程内試験に関する情報
- 再加工、再処理に関する情報（工程、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、プロセスの安全性）

#### 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、検体採取方法）
- 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、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、発熱性物質、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

### 6.3.2 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、しかも化学的变化を伴う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

- 温度推移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及び品質への影響）
- 発熱速度と除熱能力のバランス（発熱反応における温度推移とその影響）
- 設備の影響（ユーティリティ必要能力の妥当性、温度分布、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（実験室レベル、小スケー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）
- 温度推移の再現性（設定された温度推移の再現性と品質への影響）



- 設備の影響（温度分布、流動状態の変化、局所濃度分布・温度分布の影響、境膜部分の過冷却）
- 固液分離時間の予測とその影響（ろ過待ち状態の晶析液の安定性）
- 操作性の確認（晶析液排出性、移送性、攪拌負荷等実機レベルでの問題点）

### 6.3.3 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、原薬中に残存する不純物を除去しうる工程及び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可能性のあるパラメータは変更管理の対象として調査を実施し、品質に影響を及ぼすパラメータについては重要パラメータとしてその管理幅を設定する。重要パラメータはバリデーションの対象となる。また、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、その変更記録を残す。

### 6.3.4 原薬の研究開発報告書

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

- 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特性
- 中間体、最終原薬の規格と試験方法
- 重要工程の設定根拠
- 重要パラメータと管理幅
- 既存の報告書、文献等への参照

### 6.3.5 原薬の技術移転情報

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

- 合成原薬の研究開発報告書又はこれに相当するもの
- プロセスバリデーションの計画書 / 報告書
- 工程管理項目：工程内試験（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

- 洗浄の指図書
- 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

- 分析法の研究開発報告書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
- 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）
- 規格外試験結果（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
- 使用もしくは再試験期限
- 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
  - ・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

## 6.4 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6.4.1項～6.4.3項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6.4.4項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。

### 6.4.1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報 （経口固形剤）

#### 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）
- 原薬と添加剤の配合性
- 治験段階における製剤の処方設計とその根拠（吸収性、用量比例性など）
- 最終製剤の処方設計とその根拠（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の最終製剤との関連
- 包装設計
- 製剤の安定性（温度、湿度、光）
- 原薬、添加剤、包材に関する情報（規格、製造業者、マスターファイル、製品安全データシートなど）
- 原薬、添加剤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、添加剤の物性など）
- 治験段階における製剤の製造法に関する情報（製造フロー、製造条件、工程管理など）
- 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、バリデーションなど）
- 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、滑沢剤との混合時間設定、洗浄方法と洗浄バリデーション、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、検体採取方法など）
- 設備に関する情報（材質、容量、装置形式の選定、特殊設備の必要性など）

**試験方法及び規格に関する項目**

- 原薬の規格及び試験方法（理化学試験、微生物試験など）
- 添加剤の規格及び試験方法（等級、理化学試験、微生物試験など）
- 包材の規格及び試験方法（仕様、理化学試験、微生物試験など）
- 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（有効期間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（熱、光、酸素）
- 原薬、原料の安全性に関する情報（製品安全データシート）
- 原薬、原料の起源に関する情報（動物由来原料など）
- 治験段階における製剤の処方設計とその根拠（溶解性、剤形の変更履歴など）
- 最終製剤の処方設計とその根拠（各添加剤の配合理由とその妥当性）
- 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、酸素）
- 開発過程の処方変遷と同等性を保証する根拠

**製造法に関する項目**

- 剤形選択に関する情報（溶液、凍結乾燥、粉末製剤；安定性との関係）
- 容器・施栓系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、安定性への影響、密封性等）
- 初期製法設計に関する情報（無菌操作法または最終滅菌法；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、検体採取方法）
- 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**

- 原薬の規格及び試験方法（理化学、微生物、発熱性物質など）
- 添加剤の規格及び試験方法（理化学、微生物、発熱性物質など）
- 容器・栓の規格及び試験方法（理化学、微生物、発熱性物質など）
- 包材の規格及び試験方法（仕様など）
- 製品の規格及び試験方法（理化学、微生物、発熱性物質など）
- 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）

**6.4.2 スケールアップ、品質変動要因の解明（開発段階）****（経口固形剤）**

- 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、溶出性）
- 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、溶出性）
- 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、蛋白などの微小容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）
- 容器施栓系での洗浄条件設定根拠（洗浄バリデーション、乾燥と残留水分など）
- 容器施栓系での滅菌条件設定根拠（滅菌及び発熱性物質除去のバリデーション、栓の残留水分など）
- 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（凍結乾燥条件、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）
- 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
- 非臨床試験に使用したロット、治験に使用したロット等の全バッチデータ

#### 6.4.3 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。

- 剤形選択の根拠
- 処方設計の説明
- 組成及び製造法の変更履歴
- 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
- 製造プロセスの変更履歴
- 製造されたバッチの品質特性
- 最終製剤の規格と試験方法
- 重要な製造プロセスの特定とその管理指標（パラメータ）の設定根拠
- 各プロセスでの管理指標（パラメータ）とその設定値
- 既存の報告書、文献等への参照

#### 6.4.4 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

- 製剤の研究開発報告書又はこれに相当するもの
- 製造のマスタバッチレコード（製造指図・記録書の様式）
- 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：工程内試験（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）
- 容器施栓系
- 一次包装仕様（防湿、遮光性など）と包装資材の適合性

##### 洗浄手順に関する情報

- 洗浄の指図書
- 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

- 分析法の研究開発報告書又はこれに相当するもの
- 試験方法と規格（添加剤、原薬、最終製剤、容器施栓系、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、標準品

と関連報告書)

- 規格外試験結果 (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/安全上に関する情報

- 作業員への防御
- 製品への防御

### 7. 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、移転に関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) 技術移転報告書

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。

#### 7.1 移転に関する技術範囲、分担、責任体系等を明示する資料

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 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	
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。	
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	
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	
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。
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
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	
8 出荷	出荷管理方法（手順、判定者）	
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	
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	
11 逸脱	異常、逸脱、規格外試験結果（OOS）の取 り扱いを明示する	
12 その他必要な事項		
12.1 責任者	双方の責任者を記載する。	
12.2 定期的報告	年次報告等定期報告の内容様式等を記 載。	
12.3 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。	
12.4 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	
12.5 改訂履歴	改訂の履歴を保存する。	
12.6 その他	定めなき事項の取扱い等	

## 7.2 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
原薬研究開発報告書		
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	・中間体の検体採取手順・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	・原薬の検体採取手順・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、研究開発報告書に記載 ・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	・できるだけ製品安全データシートを添付 ・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 環境アセスメントのための情報	・環境への影響について記載 ・アセスメントに必要なデータを記載	・廃棄処理方法についても記載

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
製剤の研究開発報告書		
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）	移転される処方に関わるものを記載
2 開発過程での処方設計・製造法の変遷*	・非臨床試験、臨床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	移転される処方に関わるものを記載
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 ・マスターファイル登録があればその番号、 ・試験成績書
3.4.2 添加剤	・使用する添加剤の規格及び試験方法	・供給元を特定 ・マスターファイル登録があればその番号、 ・試験成績書
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 ・マスターファイル登録があればその番号、 ・試験成績書
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、添加剤、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 使用もしくは再試験期限	・原薬、添加剤、一次包材、二次包材、中間製品、最終製品の使用期限	・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、添加剤、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、添加剤、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	・できるだけ製品安全情報シートを添付
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 ・微生物的安定性について記載
4.2 中間製品		
4.3 最終製品		
5 環境アセスメント	・環境評価に必要な情報、環境影響がなければ“影響しないこと”を明示	・廃棄処理方法についても記載

平成 16 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（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<sup>\*1</sup>、井崎正夫<sup>\*2</sup>、香取典子<sup>\*3</sup>、坂本知昭<sup>\*3</sup>、佐川智子<sup>\*4</sup>、只木晋一<sup>\*5</sup>、出口収平<sup>\*6</sup>、畑田幸栄<sup>\*7</sup>、濱地洋三<sup>\*8</sup>、檜山行雄<sup>\*3</sup>（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：住友製薬(株) 元藤沢薬品工業(株)、  
\*7：(株)住化分析センター、\*8：(株)応用医学研究所

## 1 緒言

### 1) 研究の背景

医薬品の製造においては、製品の開発段階から確立されてきた安全性、有効性を担保するために、製造管理や品質管理の基準を遵守して一定品質の製品を市場へ供給することが重要になる。このため薬事法では、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」\*（以下「医薬品・医薬部外品 GMP 省令」という。）を製造業者の遵守規定として義務付けている。

製造管理及び品質管理を行ううえで試験検査を実施することは、客観的な実証を得るために重要な意味をもつ。したがって、具体的な管理事項を示したガイドラインが切望されていた。

さらに改正薬事法の全面施行により、平成 17 年 4 月から新たに製造販売承認制度が導入され、総合的な品質保証システムの下に、試験検査業務についても製造業者自らの判断で外部試験検査機関への委託が可能になる等の変更が加えられた。そのため、新たな枠組みにおいても信頼性の維持を可能とする試験検査の具体的な管理指針の必要性がますます大きくなっている。

一方で、ICH における品質関連の基準の導入や ISO 等の国際基準に準拠した管理方法が国内にも浸透する中で、国際的に通用する試験検査の信頼性を得るためのガイドラインの作成が急務になってきている。

これらの状況を踏まえ、医薬品の試験検査業務を適正に実施するための指針（ガイドライン）について検討を実施した。

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

### 2) 検討経緯

本研究は、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（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）」（主任・分担研究者 檜山行雄）の一環として、平成 14 年度から 3 年間実施された。

研究の目的は、平成 17 年 4 月から全面施行される改正薬事法を踏まえ、医薬品の製造管理及び品

質管理に係る試験検査業務に対して、適切な指針を示し、医薬品・医薬部外品GMP省令の補完を目指すことにある。試験検査は、医薬品の製品品質を実証によって客観的に把握するための重要なものであり、より適切な業務の管理のあり方について具体的に表したガイドラインを提示することによって、適正な試験検査業務を行うための一助にしようとするものである。

初年度（平成14年度）の実態調査などの諸検討を経て、昨年度（平成15年度）は検討の纏めとして「試験室管理ガイドライン（試案）」\*を作成し、公表した。今年度は当該試案に対してパブリック・コメントの募集を行い、寄せられた意見等を参考に、更に検討を重ね、最終的に「試験検査室管理ガイドライン」の取り纏めを図った。

## 2 パブリック・コメント

国立医薬品食品衛生研究所のホームページ上で「試験室管理ガイドライン（試案）」を公開し、パブリック・コメントの募集（平成16年7月26日～9月24日）を行った。

パブリック・コメントとして、日本製薬団体連合会GMP委員会、日本PDA製薬学会（無菌分科会等）製薬関連企業及び関係者から意見があり、また、募集期間以降も、製薬関連団体・企業からいくつかの意見が寄せられた。

意見の内容について分類すると、

- ・「医薬品GMPガイダンス」との整合性。

（注：「医薬品GMPガイダンス」は「医薬品製剤GMPガイドライン」のドラフト段階の名称。）

- ・薬事法（GQP等）との整合性。
- ・用語の使用法・統一性。
- ・ガイドラインにおける「組織・業務」のあり方。
- ・管理手法のあり方。
- ・項目の削除・追加等の提言。

などが主要な内容であった。

パブリック・コメントに寄せられた意見等を勘案したうえで、ガイドラインを取り纏めるために、以下の検討課題を抽出した。

1. ガイドラインの位置づけ（「GMP運用下における試験検査業務の管理に対する手引き」）の再確認・再認識。
2. ガイドラインにおける用語の定義付け及び統一化の検討。
3. 本研究班内で別途検討されている品質保証システム上の概念等との整合性の確保。
4. 「試案」作成以降の薬事法上の動き（施行規則、GQP等の通知等）との擦り合わせ。
5. パブリック・コメントに対する内容の修正検討。

## 3 ガイドライン

### 1) 作成方針

検討課題を踏まえたうえで、ガイドラインの作成にあたっては、次のような基本方針に従った。

1. 一般的な試験検査業務の実態を俯瞰・把握し、改正薬事法の枠組みの中で実施するのに相応しい業務及び業務管理のあり方を、試験検査業務の開始から終了に至るまで網羅的に示す。
2. 法的要件である医薬品・医薬部外品GMP省令を踏まえたうえで、試験検査業務の遂行及び管理に対する、具体性をもった推奨事項を示す。
3. 本研究と並行して作成された「医薬品製剤GMPガイドライン」、「技術移転ガイドライン」等の諸指針とともに、国際的に通用する総合的な品質システムのための体系的な指針の一部となす。特に、「医薬品製剤GMPガイドライン」については、本ガイドラインの上位概念として位置付け、内容の整合を図る。
4. 外部試験検査機関への全面的な業務委託をも想定し、多様な試験検査業務の形態に対応できる、実効性の高いものにする。
5. 試験検査の対象及び実施する試験検査の内容に広範に対応することのできる、普遍性のあるものにする。
6. 薬事法が謳っている試験検査業務に対する自己責任の観点から、試験検査部門が実施するにあたって、自律性の高いものにする。
7. 新たに一般的な認識として確立され、あるいは確立されつつある管理上の概念については、薬事法の体系や現実的な側面をも考慮して、盛り込むことの適否を的確に評価・判断する。

## 2) 構成

ガイドライン全体の構成は、「試験室管理ガイドライン(試案)」を踏襲し、ガイドラインの目的及び適用範囲を「序文」として示したうえで、業務管理に対する具体的な推奨事項を表す部分を、国際的な品質システムであるISO 9001/9002の認証下における試験所・校正機関の認定における一般要求事項ISO/IEC 17025の構成に依拠し、「管理上の推奨項目」と「技術的推奨項目」の2つの部分から構成した。

項目は、医薬品・医薬部外品GMP省令、ISO/IEC 17025等を参考に、試験検査業務の流れや改正薬事法下での必要性を検討し、取捨選択して設定した。

「管理上の推奨項目」として、以下の項目を設けた。

- 2.1 組織
- 2.2 品質システム
- 2.3 文書の管理
- 2.4 記録の管理
- 2.5 逸脱管理
- 2.6 変更管理
- 2.7 自己点検及び内部監査
- 2.8 委受託における確認事項

また、「技術的推奨項目」として、以下の項目を設けた。

- 3.1 職員・教育訓練

- 3.2 施設及び環境
- 3.3 規格・基準の把握
- 3.4 試験検査の方法の適格性評価
- 3.5 設備・装置及び校正
- 3.6 試薬・試液
- 3.7 標準物質
- 3.8 試験検査の計画
- 3.9 検体採取
- 3.10 検体の管理
- 3.11 試験検査の実施
- 3.12 試験検査結果の保証
- 3.13 試験検査結果の判定及び報告
- 3.14 参考品管理
- 3.15 安定性モニタリング

各項目の内容については、医薬品・医薬部外品GMP省令を踏まえたものとして、また、「医薬品製剤GMPガイドライン」、「原薬GMPガイドライン（ICH Q7A）」等を参考に、試験検査業務の実態に相応しいものになるよう考慮した。

ただし、医薬品・医薬部外品GMP省令は、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」としてパブリック・コメントが求められて以降、正式に発出されたのは平成16年12月24日であり、また、「医薬品製剤GMPガイドライン」は、今年度中、本分科会と並行して検討・作成作業が進められた。このため、それらの内容との摺り合わせについては、何らかの情報を入手する毎に逐次見直しを図るという方法で実施した。

### 3) 内容・特徴

このような検討を経て作成された「試験検査室管理ガイドライン」は、医薬品の製造管理及び品質管理に係る試験検査業務を行うにあたり、業務の開始から終了までの一連の流れにおいて、望ましいGMPを具現化するための参考になることに主眼を置いたものとなっている。

ガイドラインは、医薬品・医薬部外品GMP省令を遵守することを前提としているが、ガイドラインのすべての事項について、薬事法の要件として強制的に実施を求めたり、承認や許可の適否の判断基準や行政査察等の評価事項として示したりすることを意図したものではない（さらに言えば、GMPが適用されるか否かの別に拠らず、適切な試験検査業務の運営に資するとすれば、積極的に活用してもらうことが望まれる）。

このため、ガイドラインの内容には、試験検査業務を行う者が、自身の判断と責任において自主的に実施することが望ましい推奨事項についても、適切な業務管理を行うための指針として積極的に取り入れられている。

なお、推奨事項の具体的な内容は、あくまでも本分科会が検討した品質システムにおけるひとつ

のあり方を示したものであり、全く別の手法によって品質システムが達成されることを阻むものではない。

ガイドライン中の用語は、薬事法に基づく統一を心掛けたが、記載内容の分かり易さを優先的に考え、文脈に応じて比較的柔軟に使用した。

#### 4 おわりに

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」において、本分科会は、平成 14 年度より一貫して医薬品の試験検査室管理のあり方について検討を行ってきた。この間の経緯については、平成 14 年度及び 15 年度の報告書に顕かである。

分科会では、平成 15 年度の報告書で「試験室管理ガイドライン(試案)」を示したが、最終年度にあたる今年度、パブリック・コメントとして外部から寄せられた意見等を参考に検討を重ね、「試案」の大幅な見直し、修正を行い、「試験検査室管理ガイドライン」を取り纏めるに至った。その内容は、「管理上の推奨項目」と「技術的推奨項目」を中心に構成され、試験検査の一連の業務事項を網羅的に扱った内容となっている。今後、本ガイドラインが、試験検査業務の現場において、GMP の運用を図る際に有益な情報をもたらすことを願っている。

なお、将来的な課題として、ガイドライン本文に対する解説や Q & A の作成、ガイドラインの定期的な見直し・修正などが考えられる。今後、何らかの形で対処する機会が得られることを希望している。

#### 謝辞

「試験検査室管理ガイドライン」を作成するにあたり、昨年度公表した「試験室管理ガイドライン(試案)」に対するパブリック・コメントを募集したところ、製薬関係団体、企業及び個人の方々から有益な御意見を多数いただいた。個々の意見にコメントする機会が無かったが、ひとつひとつ真摯に検討させていただいた。末尾に、貴重な御意見をお寄せいただいた皆様に厚く御礼申し上げる。それらは、「試案」の改訂を経てガイドラインの最終的な作成に反映されている。

また、ガイドラインの作成にあたっては、本分科会と並行して厚生労働科学研究「医薬品の品質管理システムのありかた及び有効的・効率的な手法に関する研究」を行った 3 つの分科会(責任者：西畑利明氏、小山靖人氏、斎藤 泉氏(平成 14 年度は、森川 馨氏))の検討経緯及び結果を参考あるいは使用させていただいた。各分科会の検討に携わった方々に深謝する。

また、事業の事務処理にあたられた国立医薬品食品衛生研究所・薬品部の堤 幸子氏に感謝を申し上げます。

#### 参考資料等

檜山行雄,「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」平成 14 年度 総括・分担研究報告書

檜山行雄,「医薬品の品質管理システムのありかた及び有効的・効率的な手法に関する研究」平成

15年度 分担研究報告書

ICH : Q7A 「原薬GMPガイドライン」

ISO / IEC 17025 ( J I S Q 17025 )

平成16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

## 試験検査室管理ガイドライン

### 研究班メンバー

座長 只木 晋一 (埼玉県衛生研究所)  
生藤 正敏 (参天製薬株式会社)  
井崎 正夫 (三菱ウェルファーマ株式会社)  
香取 典子 (国立医薬品食品衛生研究所)  
坂本 知昭 (国立医薬品食品衛生研究所)  
佐川 智子 (帝人ファーマ株式会社)  
出口 収平 (藤沢薬品工業株式会社)  
畑田 幸栄 (株式会社住化分析センター)  
濱地 洋三 (株式会社応用医学研究所)  
檜山 行雄 (国立医薬品食品衛生研究所)



## 試験検査室管理ガイドライン

## 目 次

<b>1. 序文</b> .....	<b>9</b>
1.1 はじめに.....	9
1.2 ガイドラインの目的.....	9
1.3 適用範囲.....	9
<b>2. 管理上の推奨事項</b> .....	<b>10</b>
2.1 組織.....	10
2.2 品質システム.....	10
2.3 文書の管理.....	11
2.4 記録の管理.....	11
2.5 逸脱管理.....	13
2.6 変更管理.....	14
2.7 自己点検及び内部監査.....	15
2.8 委受託における確認事項.....	16
<b>3. 技術的推奨事項</b> .....	<b>16</b>
3.1 職員・教育訓練.....	16
3.2 施設及び環境.....	17
3.3 規格・基準の把握.....	18
3.4 試験検査の方法の適格性評価.....	18
3.5 設備・装置及び校正.....	19
3.6 試薬・試液.....	20
3.7 標準物質.....	20
3.8 試験検査の計画.....	21
3.9 検体採取.....	22
3.10 検体の管理.....	23
3.11 試験検査の実施.....	23
3.12 試験検査結果の保証.....	24
3.13 試験検査結果の判定及び報告.....	25
3.14 参考品管理.....	26
3.15 安定性モニタリング.....	27

## 試験検査室管理ガイドライン

### 1. 序文

#### 1.1 はじめに

医薬品の製造においては、製品の開発段階から確立された安全性、有効性を担保するために、製造管理や品質管理の基準を遵守して一定品質の製品を市場へ供給することが重要になる。このため薬事法では、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(以下「医薬品・医薬部外品GMP省令」という。)を定め、製造所における製造管理及び品質管理に係る法的要件として、遵守を義務付けている。

製造管理及び品質管理を行ううえで、試験検査の実施は、客観的な実証を得るために重要な意味をもつが、医薬品・医薬部外品GMP省令における試験検査に係る規定は包括的な表現が多く、具体的な管理事項を示したガイドラインが切望されていた。

さらに、改正薬事法の施行により、平成17年4月から製造販売承認制度が導入され、総合的な品質保証システムの下に、試験検査業務についても製造業者自らの判断で外部試験検査機関への委託が可能になる等の変更が加えられた。そのため、新たな枠組みにおいても信頼性の維持を可能とする試験検査の具体的な管理指針の必要性がますます高くなっている。

一方、ICHにおける品質関連の基準の導入やISO等の国際基準に準拠した管理方法が国内にも浸透する中で、国際的に通用する試験検査の信頼性を得るためのガイドラインの作成が急務になっている。

これらを踏まえて、ここに「試験検査室管理ガイドライン」として医薬品の試験検査業務を適正に実施するための指針を作成した。

#### 1.2 ガイドラインの目的

このガイドラインは、医薬品・医薬部外品GMP省令の下において、適切な試験検査業務を実施するための手引きとして用いられることを趣旨とし、試験検査業務を行う際に推奨される事項を示したものである。また、項目により、品質保証や製造管理等、関連する業務の範疇に及ぶ推奨事項も含まれる。

#### 1.3 適用範囲

- a) このガイドラインは、原則として、GMP上実施されるすべての試験検査（委託される場合を含む。）を対象にしている。

なお、試験検査には、理化学、微生物、動物等の諸分野が含まれているが、特定の分野に係る技術上の詳細な事項はこのガイドラインには含まれない。

- b) このガイドラインは、業務の規模、活動形態等に拠らず、また、専ら試験検査業務を行う施設・機関、同一組織の一部として試験検査を実施する部門等の別に拠らず、試験検査を実施するすべての場合を対象にしている。

- c) このガイドラインは、実際に行われている業務の規模や形態等に即して活用されるこ

とが期待される。その場合、ガイドラインの推奨事項をすべて参考にする必要はなく、該当する部分を参考にすればよい。

- d) このガイドラインにおいて「試験検査部門」とは、製造管理及び品質管理の一環として品質部門が実施する試験検査業務に携わる機能又は組織のことをいう（詳細については、「医薬品製剤GMPガイドライン」を参照のこと。）。

## 2. 管理上の推奨事項

### 2.1 組織

- a) 品質部門は、製造や営業等の他業務から不当な影響を受けることのない独立した組織として、試験検査業務（委受託の場合を含む。）の遂行に責任をもつこと。
- b) 試験検査業務を適切に管理監督するために責任者を設置すること。責任及び権限の内容と範囲を、あらかじめ文書で規定すること。
- c) 試験検査部門は、品質管理上の試験検査を実施し、得られた試験検査結果に対する責任をもつ。
- d) 試験検査業務は、試験検査を実施する職員（パートタイム等を含む。）を含め、適切な教育（3.1項を参照）を受けた十分な人数の職員で遂行すること。職員の責任及び業務範囲を、あらかじめ文書で規定すること。
- e) 責任者が不在の場合のために、業務の内容を熟知した者の中から、あらかじめ当該業務の代理者を指名しておくこと。

### 2.2 品質システム

- a) 試験検査部門の責任者は、GMPを遵守し、品質管理を適切に遂行するために構築された品質管理監督システムを継続的に維持するために、試験検査業務に係る職員並びに試験検査部門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。
- b) 試験検査業務に係る品質システムには、以下の内容が含まれる。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、職員・教育訓練
  - 2) 文書及び記録の管理
  - 3) 逸脱・変更管理
  - 4) 自己点検及び内部監査
  - 5) 委受託における確認事項
  - 6) 施設及び環境の管理
  - 7) 規格・基準の把握、試験検査の方法の適格性評価

- 8) 設備・装置の管理及び校正
  - 9) 試薬・試液、標準物質の管理
  - 10) 検体採取、検体の管理
  - 11) 試験検査結果の保証
  - 12) 試験検査の計画、実施、合否判定、報告の手順
  - 13) 参考品の管理
  - 14) 安定性モニタリング
- c) 品質システムは、組織及び業務内容の変更に応じて、定期的に見直しを行い、適切に改訂されること。
- d) 品質システムに係る手順は、品質部門の関連する部署で照査され、承認を受けること。

### 2.3 文書の管理

- a) 試験検査業務で用いるすべての文書の管理(試験検査業務に関連する文書の作成、照査、承認、配布、保管、廃止及び回収)についての手順を持ち、実施すること。
- b) 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。
- c) 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作成し、これ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。作成される文書は、文書間の相互関係が明確に理解できるように作成すること。
- d) 試験検査業務を行うすべての場合において、常に品質部門の承認を受けた最新で公式の文書を用いること。
- e) 試験検査手順を含む文書が必要に応じて利用できるように、文書を適切な場所に配置すること。電子媒体による場合においては、文書へのアクセスが容易に行えること。

#### 配置例：

- 試験検査方法に関する標準操作手順書及びバリデーション報告書：試験検査室内
  - 試験検査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・試液管理の標準操作手順書：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、容易に改ざんを受けることなく、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) 試験検査業務におけるすべての活動について、あらかじめ記録することが規定されているもの又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) 記録は書面の他、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。

- c) 記録を行う場合においては、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、記録した日付、記録者名を明記すること。記録には、例えば、試験検査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) 記録事項を訂正する場合においては、訂正理由及び訂正した日付を記入し、署名すること。また、訂正前の記録事項も読めるようにしておくこと。
- e) 試験検査室管理記録には、設定した規格に適合していることを確認するために実施されるすべての試験検査に係る完全なデータ及び記述を含むこと。求められる内容として、次のようなものがある。
  - 1) 試験検査用として採取した検体について、原料、資材及び製品の名称及び供給者(必要に応じて、検体を採取した場所)、ロット番号又は管理単位番号、検体を採取した日、試験検査用として検体を入手した日付(検体を採取した日と異なる場合)、検体の数量の記述。
  - 2) 用いた各試験検査方法に関する記述又は参照事項。試験法が薬局方又はその他認知された参考文献に収載されている場合においては、出典を引用する。参照した試験検査方法に係る標準操作手順書がある場合には、手順書番号等のそれと分かる記載をしてもよい。
  - 3) 各試験検査に使用された検体の量又は測定値の記述。標準物質(標準品)、試薬、標準溶液の調製及び試験検査に係るデータ又は参照事項。使用した主要な分析機器・測定装置が特定できる記述。
  - 4) 各試験検査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、チャート又はスペクトル。なお、これらの記録については、用いた検体とロット又は管理単位との関連が明確に分かるように適切に識別すること。
  - 5) 計量単位、変換係数、等価係数等を含む試験検査中において行われたすべての計算式の記録。
  - 6) 試験検査結果の判定及び判定基準との比較に関する記述。
  - 7) 各試験検査を実施した担当者の署名及び当該試験検査の日付。
  - 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)。
- f) 下記の事項について、完全な記録を整備し保管すること。
  - 1) 設定した分析法に対する変更。変更の記録には、変更理由並びに変更が検体に対し、当初設定された試験検査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の検証及びそのデータを含むこと。(2.6項及び3.4項を参照のこと)
  - 2) 試験検査室の設備、機器、装置、器具に係る点検整備及び計器の定期的校正。
  - 3) 製品について行われたすべての安定性試験。

- 4) 設定した規格に適合しない結果（以下「規格外試験検査結果」という。）及び重大な逸脱に関する原因調査。
- g) すべての記録又はそのコピーは、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又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においては、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ごと、ロット番号又は管理番号ごと等に分類し、年次ごとにファイルする。
  - 検索機能付の電子媒体の利用。
  - 年次ごと、製品ごと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) すべての記録又はそのコピーは、定められた保存期間中、容易に改ざんを受けることなく、紛失、消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。

## 2.5 逸脱管理

- a) 試験検査業務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) 試験検査部門の責任者は、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、逸脱の処置について判断すること。
- c) 試験検査部門の責任者は、調査の結果、自らの権限で処理でき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の担当者に直接指示すること。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又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部門の担当者に報告すること。

### 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場合、あるいは、同等の保存試料が十分にある等の理由で試験検査部門において回復が容易にできるような場合が考えられる。例えば、

- 秤量ミス、試料調製のミス等、試験検査方法の標準操作手順からの逸脱があった場合。試験検査を実施中の場合は中止し、責任者の指示に従い、適切な段階からやり直す。必要に応じて追加試験検査・再試験検査が必要か判断する。
- 試薬が使用期限を超過していた場合。追加試験検査・再試験検査が必要か判断する。使用期限まで遡って過去の試験検査結果への影響を評価する。

- 定められた機器校正を実施せずに試験検査を実施した場合。 試験検査結果への影響を評価し、必要に応じて追加試験検査・再試験検査が必要か判断する。早急に機器の校正を指示する。

- 検体ラベルに必要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又は出荷判定に影響を与えると考えられる逸脱例：

試験検査結果の信頼性を著しく損なうような重大な逸脱、同等の試料が入手出来ない状態、あるいは、試験検査の判定後に発見された重大事象等の理由で、試験検査部門としての処理が困難な場合が考えられる。例えば、

- 上記の 1) の逸脱のうち、試験検査の判定後に判明し、かつ追加試験検査・再試験検査が必要と判断される場合。 当該試験検査項目の再実施及び必要に応じて検体の再採取等の指示を出す。

- 定められた試験検査項目が未実施であることが判明した場合。 当該試験検査項目の実施及び必要に応じて検体の再採取等の指示を出す。

- 誤った試験検査方法を用いて試験検査を実施したことが判明した場合。 適正な試験検査方法を用いて試験検査をやり直す。必要に応じて検体の再採取等の指示を出す。

1)、2)のいずれの場合も、あくまでも事例として示したものであり、逸脱の内容に応じて適切に判断されるべきである。また、必要に応じて教育訓練プログラムを見直す等の再発防止対策を行う。

d) 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) 何らかの理由により、試験検査業務における手順について変更を行う場合においては、下記の内容を含んだ一定の手順に従い実施すること。手順はあらかじめ設定し、文書化すること。なお、2)以降の手順については、試験検査部門のみならず、品質部門及び関連する部署との協議・審議・判断に基づいて行うこと。

1) 試験検査業務の手順を変更することの提案。提案を行う場合には、あらかじめ定められた方法によること。

2) 提案の受付と、変更の影響に対する初期評価。

3) 変更内容と影響評価の結果に基づいた何らかの対応方法の決定。なお、変更内容と影響評価の結果によっては、手順3)から7)に直接進む場合がある。

評価結果と対応の例：

- 文書中の用語・語句の訂正・修正を行う場合であって、実質的に変更前の手順内容が維持されると判断できるときは、特別な妥当性の検討は必要としない。

- 試験検査方法を変更する場合には、再バリデーションや追加試験検査等が必要かどうか検討し、必要であれば試験検査計画を立てる。
  - 変更起因する薬事法上の承認申請又は届出の必要性があると判断される場合には、関連する部署に連絡する。
- 4) 必要がある場合、変更の妥当性を検討する計画書の作成。計画書には、妥当性を評価するための基準を含む。
  - 5) 必要に応じた変更の妥当性検討の実行。検討結果について、変更を行うことによる影響の程度が明確に分かるように記録すること。
  - 6) 変更の妥当性検討を実施した場合、計画書及び検討結果に基づく報告書の作成。
  - 7) 変更内容の起案（必要に応じて変更の妥当性検討の報告書等を添付すること）。
  - 8) 起案内容の確認及び変更の妥当性を検討した場合の最終評価。
  - 9) 品質部門による変更の承認。
  - 10) 変更によって影響を受けるすべての規格及び基準並びに手順等の文書の改訂。
  - 11) 職員に変更内容を周知させ、実施させるための教育訓練の実施並びにその方法。
- b) 変更に係る妥当性検討の計画書及び報告書を含め、変更の提案から承認までのすべての文書は、関連する部署によって照査され、品質部門の承認を受けること。
  - c) 承認された変更に基づいて試験検査業務を実施する際には、関連する文書の改訂、職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。また、変更したすべての文書は、変更日、変更理由を明記した履歴を作成し保存することにより、変更の経緯が明確に分かるようにすること。

## 2.7 自己点検及び内部監査

- a) 試験検査部門においては、自らがGMPを遵守し、品質システムの推奨事項に適合した運営を継続的に行っていることを保証するために、あらかじめ定めた手順に従って、定期的な自己点検及び内部監査を実施すること。対象として、次の業務項目が含まれる。
  - 1) 試験検査結果の判定。
  - 2) 規格外試験検査結果への対応。
  - 3) 試験検査におけるすべての重大な逸脱への対応。
  - 4) 試験検査方法におけるすべての変更。
  - 5) 実施された是正措置（前回の自己点検及び内部監査の結果への対応を含む。）

なお、内部監査については、品質保証業務等、試験検査部門以外の監査を行うに適切な部署の者を中心に実施すること。受託試験検査機関については、2.8項を参照のこと。
- b) 自己点検及び内部監査を実施する者は、原則として、自己点検及び内部監査される業務に自ら従事しておらず、あらかじめ当該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するとともに、品質システムの適正な運用に対する注意を喚起するために、関係する責任者に報告すること。
- d) 実施を決定した是正措置は、適切な時期に、かつ、有効な方法で実施し、必要な場合には、その効果について確認すること。
- e) 試験検査部門における自己点検及び内部監査は、医薬品・医薬部外品GMP省令第18条に規定する自己点検の一部として実施されることがある。

## 2.8 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においては、受託試験検査機関はGMPを遵守すること。業務形態に鑑みて、次のような点に特段の注意を払うこと。
  - 1) 検体の交叉汚染の防止及び試験検査データのトレーサビリティの維持。
  - 2) 試験検査の実施前における、検体と試験検査方法が対応していることの確認。
  - 3) 安全で確実な検体の輸送方法の確保。
- b) 委託者及び受託者は、両者による承認を受けた契約書等を文書として備えること。当該契約書等には、品質に関わる事項（業務の範囲、試験検査の技術的条件、結果の報告の方法等）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) 契約書等において、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、委託者は受託試験検査機関に対する定期的な監査を実施し、評価を行うこと。評価の対象には、試験検査の技術レベルのみならず、この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) 受託試験検査機関における試験検査記録の保管条件及び保管期間について、委受託間で事前に文書で取り決めること。受託試験検査機関が試験検査記録を管理・保管する場合においては、委託者の求めに応じて、すぐに利用できるようにしておくこと。
- e) 受託試験検査機関における試験検査方法及び判定基準等試験検査の内容の変更は、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) 試験検査に係る重大な逸脱及び規格外試験検査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ておくこと。

## 3. 技術的推奨事項

### 3.1 職員・教育訓練

- a) 試験検査業務に係る職員は、GMP並びに試験検査業務に係る品質システムを熟知し、業務の内容に応じた十分な教育を受けた者であること。

- b) 試験検査部門の責任者は、適切な試験検査を実施するために、職員の業務に適した教育訓練プログラムを作成し、計画的に実施させること。なお、教育訓練プログラムを立案する者は、当該試験検査の特性等に十分に精通していること。
- c) 試験検査部門の責任者は、実施された教育訓練の成果を客観的に評価し、その評価結果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な評価としては、例えば、試験検査の遂行能力や技術の到達レベルの確認、教育訓練担当者と受講者間における教育記録の一致等を確認することにより教育成果を適切に把握すること等が挙げられる。
- d) 検体採取又は特定の試験検査等、業務の内容によっては、実施する職員の教育訓練の受講歴や業務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。例えば、資格認定制度を導入する。
- e) 教育訓練担当者は、担当内容について十分な知識・技術を有していること。また、検体採取又は試験検査の操作等を実地訓練として指導する教育訓練担当者は、当該実務について十分な経験と知識を有していること。教育訓練担当者は、教育訓練を通じその知識と経験を適切に受講者に伝えることが求められるため、何らかの資格を認定することが望ましい。認定制度は、教育効果等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等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等がある。いずれの評価も客観的に行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、職員ごとに整理し、保存すること。

### 3.2 施設及び環境

- a) 品質部門は、必要に応じて自由に使用でき、データの信頼性を十分に保証することのできる、適切な環境の試験検査施設（試験検査室）を有すること。
- b) 試験検査室は、製造区域から分離されていること。製造区域内で工程管理に係る試験検査を実施する場合には、製造工程の作業が試験検査に悪影響を与えず、また、逆に試験検査の作業が、製造工程及び製品品質に悪影響を与えないことを確認すること。
- c) 試験検査室の管理及び環境の維持に関する要件をあらかじめ規定し、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。混同及び汚染並びに交叉汚染を避けるため、十分な面積を確保する等、適切な配置がとられていること。採取した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) 試験検査部門は、試験検査の対象となる原料、資材及び製品に関する最新で公式な規格及び試験検査方法もしくは公的基準を文書として入手し、試験検査業務を行う職員が常に利用できるようにすること。
- b) 規格及び試験検査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検査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検査方法及び判定基準を文書として入手すること。これらの試験検査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) 原料、資材及び製品に関するすべての規格、検体採取方法、試験検査方法及び判定基準は、それらの変更を含めて、品質部門が照査し、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検査方法及び判定基準も同様に扱うこと。
- e) 試験検査に用いるすべての試験検査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 試験検査の方法の適格性評価

- a) すべての規格及び試験検査方法並びに検体採取方法は、原料、資材及び製品が、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) すべての規格及び試験検査方法並びに検体採取方法は、それらの変更を含めて、適切な部署が起案し、品質部門が照査し、承認すること。
- c) 試験検査部門は、試験検査方法の妥当性を確認するため、また、試験検査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、妥当性を示す資料を入手すること。試験検査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等を考慮して、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) 試験検査で用い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、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) 試験検査で用い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る場合を含め、試験検査に用いるすべての試験検査方法の適格性を、試験検査室における実際の使用条件（設備・装置、試薬・試液等を含む。）を用いて検証し、記録すること。試験検査方法は、研究開発部門と当該製造所の試験検査室との間、製造業者内における複数の試験検査室の間、研究開発部門又は製造所の試験検査室と外部の受託試験検査機

- 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、実際に試験検査を実施する前に、当該施設及び環境において、使用予定の装置・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こと、試験検査の精度に問題がないこと等を確認しておくことが重要である。
- f) 分析法を変更しようとする場合においては、当該変更の程度に応じてバリデーションを実施すること。バリデーションを行った結果に基づいて当該分析法に講じたすべての変更について記録し、バリデーションの計画書及び報告書とともに保管すること。当該記録には、変更の理由及び変更された方法が、変更前に確立されていた方法と同様に、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、適切かつ具体的なデータを含めること。
  - g) 試験検査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、試験検査業務を行う職員が、必要に応じていつでも閲覧できるようにしておくこと。

### 3.5 設備・装置及び校正

- a) 試験検査室には、試験検査を実施するために、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講じること。
- e) 試験検査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できる。
- 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・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。例えば、装置・器具に、校正結果、次回校正実施予定日等を記載した校正シールを貼付する等の方法がある。
- 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・器具に「使用不可」の表示を行う等の方法がある。
- j) 使用する装置・器具について、当該試験検査への適用が可能か評価すること。
- 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、当該装置・器具を用いて行った試験検査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製品の試験検査を実施し、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、必要に応じて関連部署と協議し、早急に対応すること。

### 3.6 試薬・試液

- a) 試薬・試液の購入又は入手、安全な取扱い、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し、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、管理し、その記録を残すこと。使用期限は、試液等の調整物の特性及び安定性を考慮し、適切に設定すること。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、また、必要に応じて保存の条件、変換係数等を表示すること。試験検査用水や試験検査用の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) 試験検査結果に影響を及ぼさない品質の試験検査用水を確保すること。試験検査用水を購入して使用する場合には、必要に応じて品質を確認し、記録を残すこと。試験検査用水製造設備を使用して自家調製する場合には、設備を管理し、定期的に水質を確認し、その記録を作成すること。
- e) 試薬・試液は、当該試験検査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、関連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) 標準物質の汚染又は劣化等を防止するために、購入又は入手、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、供給者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、容易に識別できるように必要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。
- 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検査を実施し、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には、その使用目的、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においては、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、あらかじめ定めた手順に従って、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、試験検査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 試験検査の計画

- a) 品質部門においては、試験検査業務の実施に必要な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) 具体的な試験検査操作に関する手順。
  - 2) 検体採取及び試験検査判定に関する手順。
  - 3) 試験検査計画書又は試験検査指図書（以下「試験検査計画書等」とする。）の作成方法及びその承認に関する手順。
  - 4) 計画に従った試験検査の実施に関する手順。
  - 5) その他、試験検査室の適正な運用に関して必要な手順。
- b) 試験検査の操作に関する標準操作手順書を、品目ごとに作成すること。当該試験検査室における操作手順は、正確な試験検査の実施を容易にするため、製造承認書又は公定書の試験検査方法に記載されている一般化された表現よりもさらに具体性のある、操作方法が特定されたものであること。
- c) 標準操作手順書の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、指導資格認定を受けた者（例えば、3.1 e)項で示されるような者）又はそれと同等の経験・技術があると認められる者、試験検査の内容に精通した者等が必要に応じて参加すること。作成された標準操作手順書は、作成した本人を除く、作成者と同等の経験・技術を有する複数の者により照査されることが望ましい。
- d) 試験検査計画書等を作成するにあたっては、下記の事項を確認すること。
  - 1) 検体に対応する試験検査について、標準操作手順書が整備され、試験検査業務の職員が随時利用できること。
  - 2) 試験検査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、試験検査業務の職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、試験検査方法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、試験検査方法及び検体に対応するものであること。
- e) 委受託試験検査の場合においては、品目ごとに作成した標準操作手順書、試験検査計画書等について委託側の承認を受けること。検体の受入れ計画については、委受託間で十分に協議し、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

あらかじめ取り決めておくこと。

### 3.9 検体採取

- a) 検体の採取方法は、原料、資材及び製品が、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、実施ごとに検体採取計画を作成すること。検体採取計画は、通常、生産計画等を考慮したうえで適切な部署が作成する。試験検査計画の一環として、作成してもよい。委受託試験検査の場合においては、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) 検体はそのロット又は管理単位を代表するものであること。また、試験検査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、品質部門の承認の下に、製造部門の者を指定して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。試験検査業務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には、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おいては、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。
- 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及び採取した検体用の容器等を決め、手順書に盛り込むこと。検体の採取数量は、原料、資材及び製品の重要度、品質のばらつき、供給業者の過去の品質履歴、試験検査に必要な数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等を用いることも望ましい。
- f) あらかじめ設定された検体採取数量について、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。このような場合においては、確実に記録を行い、以降の試験検査においても誤認が起らないよう、特段の注意を払うこと。
- g) 検体採取は、定められた場所において、採取した検体の汚染並びに他の原料、資材及び製品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料、資材及び製品については、その旨が明確に分かるように「試験検査中」等のラベルを貼付する等、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、必要な場合は、検体採取前に清浄にすること。
  - 2) 必要な場合は、無菌の採取器具及び無菌的検体採取技法を用いること。
  - 3) 検体採取に特定の条件が設定されている場合においては、それに従うこと。例えば、容器の上、中、下の部位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。
  - 4) 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、ロット番号又は管理単位番号、採取日、採取者名等の必要事項を記載すること。
  - 5) 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。
  - 6) 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) 品質部門は、検体を適切に識別するためのシステムをもつこと。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。他検体との混同を防止するための方法として、例えば、必要事項を表示したラベルやバーコードを貼付する等の方法がある。
- b) 検体を適切に識別するための情報としては、名称、ロット番号又は管理単位番号、試験検査番号、採取日、採取者、採取場所、採取量、保管条件等がある。必要に応じて検体に表示しておくこと。また、混同を防止するために、必要に応じて検体に試験検査実施前・実施後の別、試験検査結果の適合・不適合の別等を表示しておくこと。
- c) 検体は、交叉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、配付者、配付先及び配付年月日等の配付記録を保存すること。
- e) 試験検査を外部の受託試験検査機関に委託する場合には、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作成し、保管する。必要に応じて、搬送中の温度管理状況等を記録し、保管すること。
- f) 試験検査の担当者は、試験検査を実施する前に、配付された検体が当該試験検査に対応したものであることを確認すること。

### 3.11 試験検査の実施

- a) 試験検査部門の責任者は、試験検査の担当者が試験検査結果を報告する手順をあらかじめ作成し、品質部門の承認を受けること。
- b) 試験検査業務の担当者は、試験検査を実施する前に、当該試験検査の実施手順に対する教育訓練を受け、十分に理解していること。
- c) 試験検査業務の担当者は、責任者の指示に基づき、手順に従い作成された試験検査計画



書等と試験検査操作に関する標準操作手順書に基づいて、試験検査を実施すること。また、試験検査を実施する際には、必要に応じてワークシート、フローチャート等を活用し、実施手順を確実にすること。

- d) 試験検査の手順を変更する場合においては、あらかじめ品質部門の承認を得ること。承認にあたっては、変更内容が試験検査結果に及ぼす影響を十分に考慮すること。
- e) 試験検査を実施する過程において得られたすべての生データは、担当者以外の者が確認し、記録を残すこと。
- f) 試験検査の担当者は、担当者以外の者が確認した記録を含めて、試験検査結果を責任者に文書で報告すること。

### 3.12 試験検査結果の保証

a) 試験検査結果が当該検体に対応した規定の試験検査方法を用いて、手順に従った操作により得られたことを、当該試験検査の担当者以外の者が確認すること。例えば、当該試験検査で用いた標準操作手順書の確認、試験検査に関する記録の照査等の方法が考えられる。

b) 品質部門は、あらかじめ、検体に対応した適切な管理上の品質規格を設定し、試験検査結果の判定に用いること。管理上の規格は、統計学その他の科学的な観点から見て、試験検査の対象となる原料、資材及び製品の品質を十分に保証できるものであること。

c) 品質部門は、関連部署と協議し、規格外試験検査結果に対する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、試験検査結果の内容や他に及ぼす影響等も勘案し、以下に示すような点を考慮したものが望ましく、試験検査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。

- 1) 規格外試験検査結果が確認されたときは、速やかに試験検査部門の責任者に報告すること。
- 2) 試験検査部門の責任者は、自ら発見した場合を含め、規格外試験検査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。
- 3) 初動の対応として、例えば、次のような事項がある。

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。

手順に従い、必要な関連部署に連絡を行うこと。

すべての規格外試験検査結果について、試験検査実施上の逸脱の有無を調査し、記録すること。

規格外試験検査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。

規格外試験検査結果が発見された後に、検体の再採取や再試験検査を行う必要が生じた場合には、文書により指示すること。

- 4) 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でき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、必要な関連部署に報告すること。試験検査部門の責任者が自らの権限で処理できる場合として、例えば、単純な誤記や軽微な試験検査ミスが発見又は確認された場合等がある。
- 5) 特に、試験検査部門で、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、又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、直ちに関連部署に報告を行う。なお、受託試験検査機関については、2.8 f)項を参照のこと。
- 6) 品質部門は、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、これを承認すること。何らかの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署に対する監査を実施すること。
- 7) 規格外試験検査結果の原因に応じて、教育訓練を実施すること。
- d) 試験検査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検査を行うてはならない。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、検体の再試験検査を行う場合にはその理由と試験検査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。
- e) 工程のモニター又は調整の目的のためだけに行う工程内試験検査においては、規格外試験検査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 試験検査結果の判定及び報告

- a) 品質部門は、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) 判定結果の報告及び承認。
  - 3) 規格外試験検査結果が発生した場合の報告・処置。
  - 4) 再試験検査の判断。
  - 5) 不合格品の措置。
  - 6) 試験検査成績書の発行。
- b) 試験検査部門の責任者は、試験検査結果について、試験検査の担当者からの報告を照査し、合否判定を行うこと。なお、合否判定は出荷の可否の決定（以下「出荷判定」という。）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検査方法又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、設定した判定基準に適合しない原料、資材及び製品は、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いて、判定対象の原料、資材及び製品に「適合」、「不適合」等のラベルを貼付する等の方法により、結果が明確に分かるようにすること。特に、不適となった原料、資材及び製品については、次の製造工程に使用されたり、市

場に流通したりすることのないように厳重に管理を行い、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、合否判定に至った原料、資材及び製品の試験検査結果について、品質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こと。
- e) 試験検査成績書を発行する場合には、次のことによる。
  - 1) 品質部門は、求めに応じて、原料、資材及び製品の各ロット又は管理単位に係る試験検査成績書を発行すること。
  - 2) 試験検査成績書は、試験検査成績書であることが明確に分かるようにし、試験検査対象品の品名、ロット番号又は管理番号、規格値及び得られた数値結果(試験検査結果が数値である場合)、判定を含めて記載すること。
  - 3) 試験検査成績書には、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、製造業者の名称等(受託試験検査機関にあっては、当該機関の名称、住所又は所在地及び電話番号等)を記載する。
- f) 委受託試験検査の場合であり、試験検査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) 参考品の包装及び保管は、将来のロットの品質を評価する可能性に備えるためのものであり、将来の安定性モニタリングのためのものではない。
- b) 原薬
  - 1) 原薬について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の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管条件のもとで保管しなければならない。

有効期間に代えてリテスト日(製造された日から一定の期間を経過した原薬が、それ以降において、引き続き所定の規格に適合しているかどうか等について、あらためて試験検査を行う必要があるものとして設定される日をいう)が設定されている原薬にあっては、当該ロットの当該製造所からの出荷が完了した日から3年間。

に掲げるもの以外の原薬にあっては、当該製品の有効期間に1年を加算した期間。

参考品は、原薬の保管と同じ包装形態で保管するか又は販売用の包装形態と同等又はより保護的な形態で保管すること。

- c) 製品
  - 1) 市場へのお荷判定に供される製品について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間又は使用の期限に1年(放射性医薬品に係る製品にあっては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、この限りでない。

- 2) 特定生物由来製品又は細胞組織医薬品に係る製品について、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っては、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又は当該生物由来原料のロットごとに)所定の試験検査に必要な量の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に係る製品であっ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又は細胞組織医薬品に係る製品にあっては、当該製品の有効期間に1年(放射性医薬品に係る製品にあっては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もつ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係る製品にあっては、その有効期間に10年を加算した期間。

細胞組織医薬品に係る製品(前に掲げるものを除く)にあっては、適切な期間。

- 3) 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

- a) 製品の経時的な品質の評価・確認、原薬の適切な保管条件及びリテスト日又は使用期限の確認等に用いるために、継続的な安定性モニタリングのプログラムを構築し、実施すること。安定性モニタリングの実施手順を品目ごとに設定し、文書化すること。
- b) 安定性モニタリングに用いる試験検査項目は、安定性を適切に評価できるものであること。その試験検査方法はバリデーションが行われたものであること。
- c) 安定性モニタリング用の検体は、最終包装形態の製品(中間製品を除く。)から採取すること。問題がない場合には、安定性が担保されている包装状態の中間製品から採取することができる。原薬においては、販売用の容器と同等な容器に保管すること。例えば、ファイバードラム内の袋に入れてある場合には、検体は同じ材質の袋及び材質の組成が販売用と同等又は同一の小スケールのドラムに入れる(なお、原薬の安定性モニタリングの詳細については「原薬GMPガイドライン」を参照のこと)。
- d) 安定性モニタリングは、品目ごとに、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、試験検査実施の頻度は、安定性を十分に評価できるデータを与えうる程度のものとし、安定性に係る情報の蓄積等に応じて、増減することができる。ただし、その根拠を記録しておくこと。

- e) 必要な場合には、保存条件は、I C Hの安定性に係るガイドラインの規定によること。
- f) 安定性モニタリングの結果により、有効期間又は使用期限が保証できなくなるおそれがあると判断した場合は、さらに他のロットについても参考品等の評価を行い、その結果に従って適切な対応を図ること。

## 変更管理の基本要件に関する考察

秋元雅裕（東レ（株））、伊井義則（小野薬品（株））、生藤正敏（参天製薬（株））、石井勇司（静岡県）、石川茂行（田辺製薬（株））、井手貴人（持田製薬（株））、今井昭生（エーザイ（株））、今村雅志（富山化学工業（株））、小山靖人（日本イーライリリー（株））、斎藤 泉（塩野義製薬（株））、只木晋一（埼玉県衛生研究所）、守屋喜代志（エーザイ（株））、渡辺恵市郎（日揮（株））

### 1. はじめに

#### （1）変更管理の意義

2005年4月施行となった薬事法改正により、変更管理がGMPの要求事項に加えられたことで、医薬品の製造販売承認要件のひとつとなり、また、製造業者の遵守事項とされた。あわせて、製造販売業者の許可要件であるGQPにおいては、製造販売業者は、製造業者から品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更について連絡を受け、その内容を評価し、確認することが求められている。このように、医薬品の製造における変更管理の位置付けと役割が明確化されたといえる。立場は違っても、両者ともに、変更の品質への影響を適切に判断する能力が求められている。

変更は、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法を変えることであり、特に承認事項を変更するときは申請手続きが必要となるなど、負担が大きいことから敬遠されがちである。変更は、意に反して行わざるを得ない場合もあるが、製造管理、品質管理を向上させるために積極的に行われるべき場合もある。変更は、製品のライフサイクル戦略上避けられず、変更を積極的に取り入れるための体制整備が、ICHでも取り上げられつつある。

変更管理の目的は、変更による品質への影響を確実に確認することであるが、変更を確実に実施するための標準書の改訂や教育訓練の実施、当局へ手続き、関連部署、他社への変更連絡などを確実に行うことも、管理に含まれている。

これらの作業を漏れなく、適切に行うシステムを確立することで、品質不良品発生の危険を防ぐことができる。

承認時までには収集される情報には限りがあることから承認後の変更は避けられない。また、よりよい管理方法への変更は改善であり、推奨されることで、適切な変更管理システムの意義は大きい。

#### （2）適用範囲

変更管理に関する提言は、承認された品目の変更を対象とする。変更には、申請書あるいは申請添付資料への記載の有無を問わず、GQPあるいはGMPにおいて規定される製造管理と品質管理の要件に関わる全変更が含まれる。本提言においては、主としてGMPにおける変更管理において考慮すべき点を取り上げるものとする。ただし、本提言では、変更管理の基本的な考え方を再確認することを主目的とした。そのため、承認事項一部変更（以下「承認の一変」という。）に該当する変更を識別するための

クラス分けのような実務的な内容は、今回の検討には含まれていない。

なお、開発段階では、開発対象品の製造管理、品質管理の最適化に向けた検討が行われている段階であり、新たに得られた情報に合わせた変更を日常的に行っている。最適化のための変更は柔軟に管理される必要があるため、本提言を直接適用することは適切でない部分もあると考えるが、変更管理に対する基本的な考え方は同じであり、適時判断の下、開発段階に即した適用検討が行われることは差し支えない。

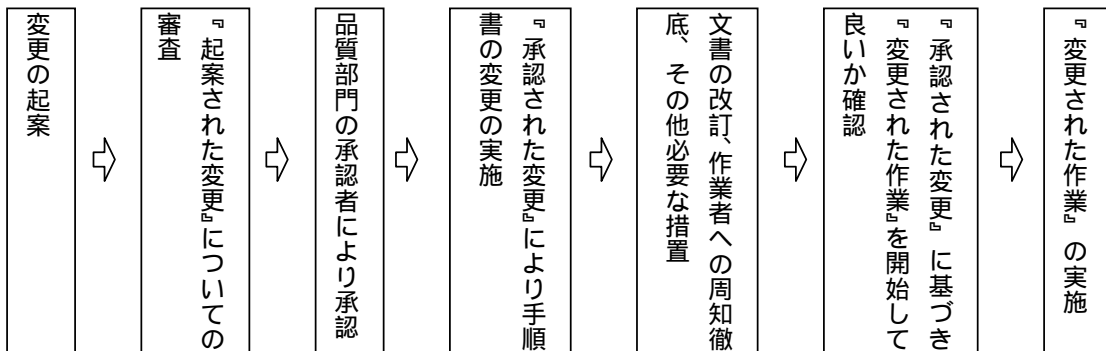
### (3) 変更と逸脱・異常について

GMP では、変更と逸脱・異常処置は、区別される必要がある。変更は、逸脱・異常処理と異なり、予め計画されて実施され、評価されるものである。変更管理の本質は、文書によって規定された事項についての一定の手順による処理を必要とする文書管理、すなわち、手順書等を含む GMP 文書の改訂をとまなうものである。変更管理は、次項に述べるような流れに沿って、当該実作業開始前までに的確(変更の是非)かつ確実(変更された手順の確実な実施)に終了されているべき管理事項である。逸脱・異常は、一般的に、作業開始後、手順とは異なる作業又は通常とは異なる現象が発生した後に発動される管理事項であり、逸脱・異常による品質への影響を的確に判断すること及び再発が予想される場合は再発を防止することが求められる。

簡単に言えば、変更管理は、事前の管理事項、逸脱・異常は事後の管理事項と言える。

## 2. 変更管理の流れ

変更管理を行うにあたり、その変更の必要性、変更の製品への影響の有無とその大きさを評価し、変更実施の妥当性を審査する。変更実施を決めてから、実際に変更された作業等の実施開始までの一連の流れの管理、つまり変更管理が円滑に運用されるように手順を確立しておかなければならない。変更管理の手順の一例を示す。



製造や品質管理の手順を変更するときには、あらかじめ責任者及び担当者を指名し、上図のような手順書等に基づき変更管理を運用する。変更が生じることが判明した時点、もしくは変更することを決定した時点において、変更の起案が実施される。起案された変更は、変更管理の責任者及び担当者により、当該変更による製品の品質への影響等の評価が審査され、品質部門の承認により変更を実施することが出来る。この流れを、記録し、保管する手順も必要となる。運用として重要な点は、変更管理は、品質保証の観点から管理する必要があり、責任者及び担当者の指名においてこの点を考慮する必要がある。

尚、変更管理の運用は、責任者及び複数人の担当者による「変更管理事務局」、「変更管理委員会」というような組織で構成されても良い。但し、変更実施の是非の承認者は、品質部門の者とする。

変更管理の責任者は、手順書の変更が起案に基づき的確に実施されたことを、該当する文書において確認する。関連する文書の改訂、必要であれば書類の精査を行い、作業員への教育訓練による周知徹底及びその他必要な措置が成されたことが確認され、承認権限者による承認がなされた後に、実際の作業の実施が許可される。このとき、品質への影響の評価から、事前のバリデーションの実施を規定した場合は、これを終了しておくことが必要となる。あるいは、製造と併行して変更の有効性及び効果の評価が行われる場合もあると考えられるが、評価内容や判断基準は、変更管理の流れの中で承認されることが必要である。

なお、評価・審査において、変更の内容が、薬事法に従い、承認の一変申請に該当するときは、承認取得後の実施となる。軽微変更届出に該当する場合は、変更後速やかに（30日以内に）届け出ることになっている。また、製造業者は、変更事項について、事前に製造販売業者に報告する義務があることにも留意する必要がある。

### 3. 変更管理の対象と品質への影響

#### 1) 品質の概念

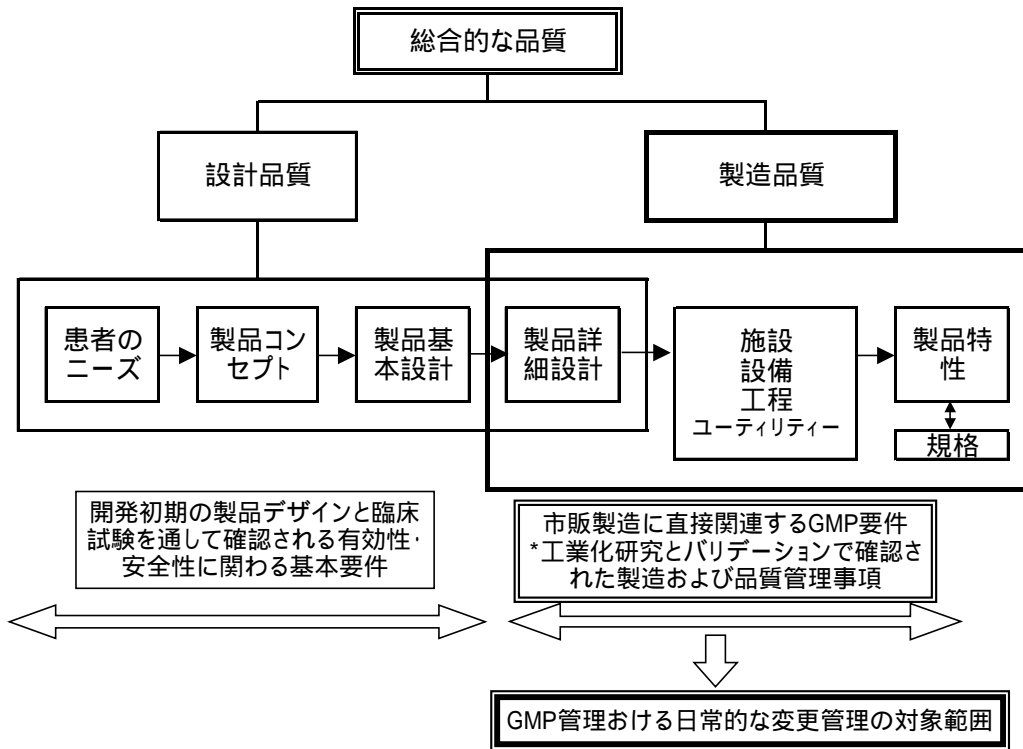
日常的な生産活動においては、医薬品も工業製品であるとの一面を考慮し、JIS Z8101と、GMPの観点から整理すると、医薬品の品質について下図のように整理できると考える。

ここで総合品質とは、「ユーザーの満足度をどの程度満たすことができるか」をもって評価する製品の価値である。製品は、開発過程で得られた知識・情報の積み重ねにより形となったと考え、設計品質と製造品質に分けることができる。設計品質とは、製造の目標としてねらう特性であるが、「患者や治療のニーズをどの程度取り込んでいるか」との視点の基で、臨床試験を通して確認された有効性と安全性および安定性を発揮した製品特性である。製造品質とは、「設計品質をねらって製造した結果として得られる製品特性」と理解することができる。つまり「設計品質をどの程度正確に実現・再現できているか」であり、承認規格とは、品質を規定する項目と許容幅を規定した代表的な特性を承認事項として示すことに止まる。この設計品質と製造品質は一致することが望ましいが、現実には、一定の範囲で再現することが達成できるのである。一定のシステムとプロセスによって、繰り返し生産される個々の製品ロットは、ある程度のばらつきや変動を含む特性値を有するものとして得られる。医薬品の場合は、設計品質と製造品質の一致の程度と同時に、製造品質の再現の確からしさが重要であり、市販医薬品の品質は、「これらが両立されている度合い」と理解できる。特に、患者は、個々の医薬品の特性値や機能を自ら確認してから使用できるわけではないため、製薬企業は、GMPに基づき、総合品質を管理して提供することが求められている。

一方、承認申請時は、製造品質に関しては限られたデータに基づくものである現実を考慮したとき、製品のライフサイクルを通じて恒常的に一定以上の品質の製品を生産し、患者に提供するためには、GMPのシステムに基づく製造品質に関わる要件の継続的な確認と見直し、必要に応じて改善が必要となることを考慮しなければならない。そのために、変更管理が必要になる。このように、



医薬品の品質（総合的な品質）を設計品質と製造品質の区分で考えたとき、製造品質に関連するものが日常的な GMP における変更管理の対象となるが、「変更が品質に及ぼす影響を評価する」とは、患者の視点から、あくまでも総合品質への影響が考慮されるべきであることを再認識しなければならない。



2) 変更管理の適用範囲

医薬品 GMP に基づく製造工程及び試験検査における全ての変更は変更管理の対象となる。更には、製造を支援するシステム、更に広げて、当該製品に関わる全ての作業を対象として考えるべきである。ただし、他社へ技術移管をして製造を委託する場合は、個別の製品特性に応じて、個別に詳細な取決めが必要な側面を有しているため、基本的な考え方は、技術移管ガイドラインを参考とされたい。また、日常的に GMP において、製品の設計品質の修正や変更におよぶ変更の必要性が発生したときには、十分注意しなければならない。新たに臨床試験を行い有効性及び安全性の検証が必要であったり、経時的な安定性の確認を要するような変更に関しては、当該検証や確認を行なった上で必要な法的手続きを終了させることが、GMP での変更管理を開始する前提となる。

変更管理の対象となる項目は、通常は、明文化されたものである。例えば、製造方法や設備の更新、原料メーカーの変更、製造あるいは試験の担当者が変わるなどである。大まかに分類してみると以下のようなになるが、原薬における変更、例えば当該原薬の製造方法や、製造スケールの変更が、最終製品（製剤）へ影響をおよぼす可能性があることも考慮する必要がある。また、設備を大きくすればロットサイズも大きくなり、工程の変更も起こりうる可能性がある。さらには、自社だけでなく、原料等のメーカ

一において、製造方法や製造スケールが変更される場合もある。それぞれが、互いに関係していることが多い。従って、一つの変更が、他の項目に影響を及ぼすことも十分に考慮する。手順書などが変わることも対象とする場合がある。このように、対象項目は多岐にわたるため、まずは、起こりうる全ての変更が変更管理の対象となると考えた方がよい。文書化については、GMP ガイドラインを参照されたい。

- (1) 製造設備に関すること：例えば、製造場所が変わる、製造する機器が変わる、ロットサイズが変わる、製造を支援するシステムが変わることなどがある
  - (2) 原料、資材に関すること：例えば、製造メーカーが変わる、グレードが変わる、包装容器が変わることなどがある
  - (3) 工程に関すること：例えば、反応工程が変わる、反応成分・分量が変わる、製造条件が変わる、洗浄方法が変わることなどがある
  - (4) 試験に関すること：例えば、試験機器が変わるなどがある
  - (5) 人に関すること：例えば、製造あるいは試験の作業者が変わる、判定者が変わるなどがある
- なお、人に関する変更は、教育訓練により管理をする事が多いため、含まない事もある。

### 3) 変更による品質への影響評価

通常、変更がなされた場合、設計した品質に多かれ少なかれ影響を与える可能性があると考えることが大切であり、そのため変更の影響を推し量り、影響を判定するシステムが必要である。変更管理を行うにあたっては、変更内容が製品の品質に影響を与えるかどうか、また、与える影響の大きさはどれくらいかを評価し、適切に処理をされなければならない。

法的な対応として薬事法の関係からは、承認の一変対象となるか、軽微変更届出の対象となるかなども考慮する。前述のとおり、変更は逸脱や異常処理と異なり、予め計画されて実施され、評価されるものであるため、変更することに決まってから、完了までの一連の流れは手順に従って、適切に、システムとして処理されなければならない。変更の必要性、品質への影響の評価、バリデーション実施の必要性の有無、更には法的対応、つまり内容あるいは評価の結果によっては、薬事法に従い、承認の一変申請もしくは軽微変更届出のいずれか、を判断する。有効性や安全性の変更を伴うような変更は、承認の一変ではなく、新規申請の対象となるため、変更管理の対象外である。

変更による品質への影響の大きさの評価は、開発過程での知見、これまでの経験、類似品、PQ などで条件出しなども大切な情報となる。品質を確保するためには、また、評価に当たっては何が重要で、何を考慮しなくても良いか、開発段階からの情報を総合して考えてみる事が必要であろう。つまり、設計品質と製造品質に関わる科学的情報と設定根拠や、類似の製品で実施された変更の実績が、有用な評価手段となる。この点からも、ICH Q8に見られる Quality by Design の概念の重要性が理解される。一方、これらの情報から、影響の大きさを直接判断しかねる場合には、事前の検証が必要であり実際にバリデーションを行わなければならない変更もある。いずれの場合においても、品質への影響の評価は、手順に従い、科学的な説明が付くようにしておく必要がある。

変更に関わる品質への影響評価においては、規格に適合することは必須であるが、それだけでは十分とくいえない場合があることに留意しなければならない。必要に応じて、製品特性の付加的な測定評価も計画されるべきである。例えば、固形製剤の添加剤などの原料を変更する場合、承認規格（例えば、平均粒子径）に適合していても、承認規格としては設定されていない品質特性（例えば、粒度分布）が変わ

るケースがあり、造粒終点など工程管理に影響するだけでなく、錠剤の含量均一性や溶出特性に影響することも想定される。開発段階のデータから規格外の項目も品質に影響があることがわかっていれば管理要件とされていたであろうが、開発の短い期間では大きく振れる事はなかったため、規定されていなかったということは起こり得る。このようなケースでは、変更前後の原料の特性を詳細に比較する、あるいは、実際に錠剤を試作して評価することが必要である。また、規格適合性だけで変更を実施した直後には問題が認められなくとも、実生産の長い製品ライフサイクルにおいて振れが大きくなり重要な項目である事が分かってくることも懸念される。回顧的バリデーションなどで、季節要因により変動していることがわかるようなこともある。このように、変更による品質への影響の評価においては、規格として設定された代表的特性に適合するからOKとすることなく、常に総合的に検討する必要が有る。

#### 4．変更管理におけるリスク評価

##### 1) 品質に対するリスクの評価

企業活動では様々なリスクが想定される。したがって、リスクという文言を耳にした場合、聞き手の立場によって多様なリスクが連想されることになる。

例えば、

- (1) 品質上の問題
- (2) 予測外の有害事象の発生
- (3) 工場における爆発などの安全上の事象
- (4) 工場における環境汚染の事象
- (5) 上記事象発生による企業の社会的信用度の低下
- (6) 社会的信用度の低下に伴う売上の落ち込み
- (7) 社会的信用度の低下に伴う株価の下落

等が、企業活動におけるリスクとして想定される。

本文で表現するリスクとは、品質上のリスクに限定することとし、「患者に対して発生する被害の重篤性とその被害が発生する確率」と定義する。先に述べたように、変更は製品のライフサイクル戦略上避けられないことであり、製品販売量の変化に伴う製造スケールや設備・製造場所の変更、原料メーカーの変更、新技術導入における製造方法や分析方法の変更等が上市後に度々行われるのが通常の様である。通常であるがゆえに、それらの変更を実施する際には、変更の品質への影響度をリスクとして評価する高い能力が企業側に求められることになる。

変更における品質上のリスクを評価するにはリスクマネジメントのシステムを用いるべきである。リスクマネジメントは、ICH Q8 Pharmaceutical Development では「Systematic application of quality management policies, procedures, and practices to the tasks of assessing, controlling and communicating risk」と定義されている。

この表現は、次のように、俯瞰的にとらえることができると考える。リスクとは、既に顕在化している事象だけでなく、表には出ていない潜在的な事象（可能性）も含まれるので、「リスクをゼロにする」という発想では潜在的なリスクを見逃す可能性が出てくる。そこで、企業活動における品質マネジメントの重要な側面として、リスクマネジメントの手法を用いて、顕在化していない潜在的なリスクを抽出し、そのリスクが現実として発生する程度を評価（重要度の評価）し、重要度に応じた対応策を取るべきである。

リスクマネジメントの手法は、例えば、安全に関しては、OHSMS( Occupational Health and Safety Management System の略：日本語では「労働安全衛生マネジメントシステム」と訳される)で、すでに多くの企業に採用されている。また、機械、自動車産業においても、FMEA に代表される手法が利用されている。医薬品に関しても、個々の企業独自で利用されていると思われるが、患者へのリスクと言う観点では、企業と行政とが一定の範囲で共通の認識で理解・共有できるマネジメント手法が必要となるため、ICH Q9 Quality Risk Management が検討されている。

先の「品質の概念」と「総合品質」で説明されているように、品質とは規格のみを意味しているのではない。規格とは製造品質を評価するための、製品の代表的な特性であり、品質を示す指標のひとつである。数値化された物質の指標が、設計品質にどのように関わっているかを考察する能力が、変更管理を実施する上では重要となる。

例えば、原薬の規格には結晶形と粒度分布の試験項目が設定される場合が多いが、結晶形と粒度分布という指標を規格化して管理する理由は、製剤化工程への影響（固形剤ならば含量均一性、注射剤ならば溶解性等）を担保すること、および製剤化された医薬品の吸収（溶解性）と安定性を担保することが真の目的である。結晶形や粒度分布を評価することは製造品質を評価すると同時に設計品質である「患者のニーズ、製品コンセプト、製品基本設計」の評価も行っていることを念頭におくことが重要となる。

繰り返しになるが、変更を行う場合はリスクマネジメントに基づいて管理されるべきであり、変更と品質上のリスクの関係性（変更の品質への影響度）を評価する高い能力は、企業のリスクマネジメントの能力に依存すると言える。

## 2) 工程の理解 (Process Understanding) とリスクの評価

工程に熟知していなければ、変更に伴うリスクは評価することはできない。PAT のガイダンス (Guidance for Industry: PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance) には、工程の理解 (Process Understanding) について、次のように記述されている。一般的に、工程を十分に理解できたと考えられるのは、

- (1) 全ての重要な変動要因(variability)の原因が特定かつ説明され、
- (2) 変動要因が工程によって管理(manage)され、
- (3) 使用原料、プロセスパラメーター、製造・環境及び他の条件について設定された許容範囲 (design space) において、製品の品質特性が正確にかつ信頼性をもって予測される場合である。

工程を十分に理解している状態こそが、十分に製造品質が管理(manage)されている状態と言うことができる。また、変更と品質上のリスクの関係性を評価できる高い能力を持っている状態とも言い換えることができる。

ICHQ8 に述べられているように、工程の頑健性 (process robustness) の評価が、リスクの評価に役立つ場合がある。頑健性の高い工程ほど、プロセスパラメーター等の許容範囲 (design space) の信頼性は高くなり、変更に伴うリスクも低くなると一般的に言うことができる。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yukio Hiyama	Changes in Japanese Pharmaceutical Affair Law and Quality Regulations	Industrial Pharmacy	Issue 2	19-20	2004
檜山行雄	医薬品の品質管理のグローバル化とリスク管理の取り込み	PHARMA TECH JAPAN	20	2336-2339	2004
坂本知昭 只木晋一 井崎正夫 香取典子 佐川智子 檜山行雄	品質管理における保証システムのあり方 その2 品質試験の質を維持するために必要な保証システムのあるべき姿 品質管理における標準操作手順書(SOP)と教育訓練が担う役割	PHARMA TECH JAPAN	20	51-58	2004