

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）

科学とリスクマネジメントに基礎をおいた

医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究

平成17年度 分担研究報告書

医薬品の品質管理監督システムのあり方に関する研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

“医薬品の最新の品質管理システムのあり方 ・手法に関する研究”（以下医薬品 GMP 研究）の成果である医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン及び試験検査室管理ガイドラインに関する広報活動を内外で行った。GMP 省令、通知とともに使える「指針」をガイドラインを基礎として編集し直した。これにより、「GMP 事例集」に併載できる構成となった。

ISPE（国際製薬エンジニアリング学会）の欧州 GMP 会議において、改正薬事法下の規制体系の概説を述べるとともに、「医薬品 GMP 研究」の成果を解説した。改正薬事法下の規制体系が欧米のそれに対応が付きやすいこと、又、比較的柔軟な規制体系となったことに対する好評価を受けた。16年度の「医薬品 GMP 研究」成果であるガイドラインの英語訳に取り組み、医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドラインの参考訳を作成した。

医薬品の品質管理監督システムがどのようなものであるべきかの調査を行った。海外、国内の機会を捉え「製剤開発」ガイドライン、「品質リスクマネジメント」ガイドライン、PAT、「医薬品 GMP 研究」の成果を述べ、医薬品の品質管理監督システムに関する見解を講演し、同時に参加者からの意見収集に努めた。これらから、医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び④企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられた。

研究協力者

西畑利明（参天製薬株式会社）、小山靖人（日本イーライリリー株式会社）、齋藤泉（塩野義製薬株式会社）、只木晋一（埼玉県衛生研究所）、秋元雅裕（東レ株式会社）、伊井義則（小野薬品工業株式会社）、池田一史（田辺製薬株式会社）、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）、石井勇司（静岡県）、石川茂行（田辺製薬株式会社）、井手貴人（持田製薬株式会社）、今井昭生（エーザイ株式会社）、今村雅志（富山化学工業株式会社）、大池敦夫（日本イーライリリー株式会社）、岡田浩（埼玉県健康福祉部）、香川一浩（東京都）、香取典子（国立医薬品食品衛生研究所）、川上良一（尼崎化学合成株式会社）、河村浩史（静岡県）、紀井良明（メルシャン株式会社）、木村行彦（中外製薬株式会社）、栗原陽子（大阪府）、酒井康行（中外製薬株式会社）、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）、澤部善之（大阪府公衆衛生研究所）、三川正明（日本オルガノン株式会社）、村主教行（塩野義製薬株式会社）、出口収平（大日本住友製薬株式会社）、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）、原芳明（ザルトリウス株式会社）、守屋喜代志（エーザイ株式会社）、柳原義彦（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）、渡辺恵市郎（日揮株式会社）

A. 研究目的

医薬品規制国際調和会議(以下 ICH という。)
「製剤開発」ガイドライン (Q8)、及び ICH「品質リスクマネジメント」ガイドライン (Q9) の内容を平成 17 年 4 月施行の改正薬事法下に取り込むための「医薬品品質管理監督システム」のガイドラインの作成を 3 年計画で行なう。新医薬品のみならず市場にすでにある重要製品に適用可能なものをめざす。改正薬事法によって、承認書への製造法記載、GMP の承認要件化が国内外同一規制とされた。一方、国際的には「製剤開発ガイドライン」が採択され、新薬承認申請時の「製剤開発の経緯」の項に記載する内容にとどまらず、承認後にも継続して行われる製法変更に関する文書とも位置付けられた。「品質リスクマネジメント」の原則は最終的に患者への品質リスクを最優先におくこと、及びリスクの程度によりリスクマネジメント・品質マネジメントに割く労力を決めることである。これらの国内外の薬事規制動向が目指すものは高信頼の品質管理監督体制の確立及び行政の関与の一層の合理化・効率化である。これらのため、「医薬品品質管理監督システム」のガイドラインの作成が必要となる。成果としてはすぐれた品質が継続的に確保されること、技術革新などに柔軟かつ効率的に対応できる行政体制構築への貢献が期待できる。

B. 研究方法

本年度は平成 14 年度から 3 年をかけて行った“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)”
(以下「医薬品 GMP 研究」)(参考文献 1)の成果を精査するとともに、国際的な動向を睨みながら、包括的な医薬品品質監督システムのあり方の要件を洗い出す。「医薬品 GMP 研究」の成果である医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン及び試験検査室管理ガイドラインに関する広報活動を内外で行った。この

過程において、省令、通知とともに使える指針を、ガイドラインを基礎として編集してほしいとの要望があった。このため、具体的な作業としてはガイドラインから省令及び通知と同義の記載を取り除く作業を行った。

海外において「医薬品 GMP 研究」の成果発表を行ったところ、英語訳の強い要望があったため、成果のガイドラインの翻訳を完成させ公表することとした。

国内外における学会、講演会などの機会を捉え、ICH 専門家作業部会で採択された「製剤開発」及び「品質リスクマネジメント」ガイドラインの下での医薬品の品質管理監督システムがどのようなものであるべきかの調査を行った。これを基に医薬品の品質管理監督システムに必要な要素の抽出を行った。

2 年目には高信頼かつ高効率の品質管理監督システム構築のための指針案を作成する。最終年度には包括的医薬品品質監督システムガイドラインの運営評価を行なう。又 2 年以降には、品質管理監督システムの必須要件であることが明らかであるにもかかわらず、我が国においては概念・運営ともに未定着である「変更管理」に関する指針を作成する。

C. 研究結果

C1 ガイドラインの指針への編集及び参考英語訳の作成

平成 16 年度の厚生労働科学研究「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)」において、わが国初となる包括的な医薬品製剤 GMP に係る指針を検討し、今後の GMP のあるべき姿として、「医薬品製剤 GMP ガイドライン」(以下「GMP ガイドライン」という。)を提示した。

今年度は、GMP ガイドラインの考え方を国内製薬企業に広く知らしめ、企業の GMP に係る自主的な活動により一層貢献できるよう、当 GMP ガイドラインを再検討したものが厚生労

働省の「GMP 事例集」に収載されることを企図し、改訂作業を実施した。その結果として、「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針」（以下「GMP 指針」という。）を作成した。（添付資料 1）

本 GMP 指針を作成するにあたり、GMP ガイドラインに対して次の方針で改訂を施した。

1. GMP 指針は、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 179 号）（以下「医薬品・医薬部外品 GMP 省令」という。）、及び施行通知（平成 17 年薬食監麻発第 0330001 号）等の関連する通知を補完するものであり、これらの行政文書の記述並びに用語との整合性を確保する。
その結果として、医薬品・医薬部外品 GMP 省令や関連の通知等で既に記載されている事項は、重複記載となれば二重基準となって当該事項の規定を曖昧にする可能性があるため、GMP 指針から削除した。例えば、品質部門の重要な責任には出荷可否決定と変更管理の承認が含まれるが、いずれも医薬品・医薬部外品 GMP 省令で規定されているため、GMP 指針における「2.2 品質部門の責任」では出荷可否決定及び変更管理の承認について記載していない。
2. GMP ガイドラインは ICH Q7A（平成 13 年医薬発第 1200 号「原薬 GMP のガイドライン」）を参考とし、国際的な評価にも耐えうるよう欧米の GMP 等との整合性にも配慮されている。本 GMP 指針においても、欧米の GMP 等との整合性を引き続き考慮する。
3. 研究報告書として作成された GMP ガイドラインとは異なり、厚生労働省より発出されることを目的とした本 GMP 指針では、指針

としての性格を優先し、GMP ガイドラインにおける研究的な記述を削除する。

従って、GMP ガイドラインにおいて、研究の意義や概要を述べた部分は削除又は修正した。さらに、GMP ガイドラインでは、ガイドライン本文の根拠や留意点、或いは ICH Q7A との関係を説明するため、ガイドライン本文（第 1 部）に加え第 2 部として解説編を設けているが、この解説編も削除した。ただし、解説編の事項の内、GMP 指針を補完する重要事項は GMP 指針では当該項目に対する脚注として記述し、GMP 指針の理解の一助とした。

4. GMP ガイドラインには、その運用が国内の製薬企業にとっては時期尚早と考えられる事項も含まれている。即ち、ガイドラインの記述の意図が不十分に理解された結果、品質に係る問題を惹起しかねない危惧がある事項があり、GMP 指針作成にあたってはこの点にも留意する。

例えば、GMP ガイドライン「14 不適合製品及び再加工」における再加工・返品・再出荷がこの事例にあたり、GMP 指針では削除した。

以上の改訂方針に従った検討を行い、GMP 指針を作成した。なお、今後の GMP のあるべき姿をしめすという GMP ガイドラインの理念は本 GMP 指針でも一貫しており、本質に係る変更は生じていない。

上記と同様の方針で「技術移転ガイドライン」及び「試験検査室管理ガイドライン」においても編集作業を行いそれぞれ「医薬品製造技術移転指針」（添付資料 2）、「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室指針」（添付資料 3）を完成させた。

16 年度の「医薬品 GMP 研究」成果であるガイドラインの英語訳に取り組み、医薬品製剤

GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン参考翻訳を作成した。(添付資料4及び添付資料5)

C2 医薬品の品質管理監督システムに関する意見聴取

ICH 専門家作業部会で採択された「製剤開発」及び「品質リスクマネジメント」ガイドラインの下での医薬品の品質管理監督システムがどのようなものであるべきかの調査を行った。ISPE (国際製薬エンジニアリング学会) の欧州 GMP 会議(17年9月、添付資料6)、米国 AAPS 審査ワークショップ(10月ワシントン、参考文献2)、欧州製薬協との製剤開発・PAT(Process Analytical Technology)に関する意見交換会議(9月ストックホルム)、インターフェクスジャパンセミナー講演(5月東京)、化学工学会関東支部 GMP・バリデーション見学会講演(7月秋田)、製薬協 GMP 事例研究会講演(11月大阪、東京)など海外、国内の機会を捉え「製剤開発」ガイドライン、「品質リスクマネジメント」ガイドライン、PAT、「医薬品 GMP 研究」の成果を述べ、医薬品の品質管理監督システムに関する見解を講演した。同時に参加者からの意見収集に努めた。

ISPE 欧州 GMP 会議において、改正薬事法下の規制体系の概説を述べるとともに、「医薬品 GMP 研究」の成果を解説した(添付資料7)。日本の改正薬事法下の規制体系が欧米のそれに対応のつきやすい製造販売承認となったこと及び欧米と比較し柔軟な規制体系となったことに対する好評価を受けた。一方、省令、通知をはじめ英語による詳細な情報が無いため、初等的な質問が数多く出された。この会議では、①ICH 地域のみならず、インド、中国など医薬品生産に係わる重要地域間の規制に関する相互理解の重要性、②品質管理監督システムの重要性、③企業から行政への説明責任の重要性、④行政間の信頼確保のための、行政機関内の品質管理監

督システムの重要性が主張された。

US-FDA、ISPE 及び米国薬学会共催ワークショップ、科学とリスクに基づく医薬品の品質評価会議(10月5日ー7日)は、主要国における医薬品の品質に関するトピックの講演やテーマごとの専門家会議による討論が行われた。(プログラムの詳細は参考文献2参照)「新たな品質システムパラダイムを具体的に運用するための規制当局と申請者(企業)がどのように共通の認識をもつべきか」という目的に合わせて、US-FDA、EU、日本及び企業団体より基本概念やそれに対する取り組みの講演が行われた。専門家会議として、(A) 製剤開発

(Pharmaceutical Development, PD) : 製剤開発に含まれる情報、含まれる情報により生じる利益・不利益、PD 資料の提出・審査のあり方について、(B) CMC 規制プロセス (CMC

Regulatory Process) : 申請及び審査プロセス業務の効率化について、(C) CMC 規制に関する合意 : 申請・登録事項について、また審査完了後の CMC 規制に関する合意・契約について、

(D) コミュニケーション (Communication) : 製品のライフサイクルを通じての申請者ー規制当局間のコミュニケーション、知識の共有のための新しい考え方、(E) デザインスペース

(Design Space, DS) : 定義・開発・記述のあり方と審査・承認の実際と更新について、(F) QbD (Quality by Design) の工程操作への適用 : 事例研究 (Wyeth Research の徐放性錠剤開発における QbD の事例と Abbott における錠剤の質量管理の事例紹介と考察)、(G) QOS

(Quality Overall Summary, 概要資料) : 審査の効率化に向けた概要資料の導入とそのあり方について、(H) 革新と継続的な改善 : 近代的な医薬品品質システムにおける“継続的な改善”のあり方と“科学とリスクに基づいた医薬品評価”が“継続的な改善”に対して与える影響について、(I) 市販後の変更管理 : 新たなパラダイムでの市販後変更管理(評価)の医薬品の評

価における役割について、(J) 医薬品の審査と GMP 査察の統合：医薬品の CMC 審査と GMP 査察の統合について、(K) 医薬品評価の実際：新たなパラダイムに向けて提案された QbD に対する規制当局における審査のあり方と効率的な CMC 審査を達成させるために何をすべきか、

(L) QbD の工程操作への適用：事例研究

(Schering-Plough Research Institute における原薬合成への適用事例と Glaxo Smith Kline における PAT/QbD の導入事例、及び考察) が開催され、テーマごとに専門家が集まり、質疑応答及び討論が行われた。筆者は日本のモジュール 2 (品質概要) に関する講演を行うとともに (添付資料 8)、QOS (Quality Overall Summary, 概要資料) の専門家会議の座長を努め議論をまとめた。(添付資料 9) 12 にわたる、専門家会議からは、①企業と行政も製品設計、生産にわたる一貫した管理システムをもつべきであること、②企業・行政ともに技術革新を進める体制をつくるべきであること、③薬事規制を効率化すべきであること。このためには、ICHQ8 のデザインスペースの活用、申請書モジュール 2 による効率的な審査、薬事法制上の約束を限定的にすること、企業の自主性を高めることが挙げられた。

欧州製薬協との製剤開発・PAT(Process Analytical Technology)に関する意見交換会議では PAT を基礎においた製剤開発申請資料を基に、継続的改善、リアルタイムリリース、バリデーション、スケール・場所の変更手続き軽減及び安定性監視の軽減といった薬事法制からくる規制に関し議論した。(詳細は参考文献 3) 化学工学会関東支部 GMP・バリデーション見学会では企業・大学関係者と PAT(Process Analytical Technology)にまつわる技術革新の必要性、薬事法制からの制約を中心に意見交換を行った。この二つの PAT 関連の会議の共通点は技術に関する話題と薬事法制の規制の話題が同時並行で議論されたことである。企業からの

意見は技術革新へ対する薬事法制には不必要な規制が多いとの指摘と企業からの説明へ行政が十分応えていないとの批判が主なものであった。

米国食品医薬品局研究所訪問 (10 月 4 日)

(Division of Product Quality Research, White Oak Life Science Building, Silver Spring, Maryland) では、米国行政研究機関における医薬品等の品質確保やその基準の設定に必要な技術的アプローチについて、意見交換を行った。Division of Product Quality Research では、Chemistry team, Physical pharmacy team, Biopharmaceutics team から構成されている。研究のキーワードとして、Support, Policy, Safety, Industrization, Post market, Risk management が挙げられ、Research → Regulatory Policy → Review and Regulation → Research のサイクルを柱とした、「安全性と有効性を評価及び予測のため、また医薬品、生物製剤又は機器における新規のアイデアを生み出すための“科学とは趣の異なる製造を可能とさせるために必要な科学”と表現される”Critical Path” Research の紹介があった。

D. 考察

「医薬品・医薬部外品 (製剤) GMP 指針」および「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室指針」は医薬品・医薬部外品省令・通知と合わせ、企業へのガイダンスとなる。一方、これらの指針は厚生労働科学研究班が作成・提案した「GMP 査察のチェックリスト」(参考文献 4) の評価参照として使われ、行政側からの参考としても活用が期待される。このような企業・行政双方から使われる参照の存在は企業・行政間の議論の土台となり、品質保証体系の継続的改善・発展に貢献できるものと考ええる。

ガイドラインの参考訳は海外の企業・行政関係者に日本の GMP のガイダンスをより容易に理解してもらう役割を果たすと同時に国際的な議論の土台となることが期待される。英語そのも

のに関しては、地域により日常語も含め、用語の意味が大きく異なることに、注意が必要である。理解の行き違いを感じた場合は事例をとりあげるなど具体的なコミュニケーションをとることが重要であろう。

医薬品の品質管理監督システムに関する意見聴取をまとめると医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び⑤企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられる。一方企業内の品質管理監督システムを支援するためには、行政内部における呼応する品質管理監督システムの必要性も挙げられた。ICH において 2005 年 6 月には Quality System (Q10) ガイドラインの議論が再開された。製品ライフサイクルを通じた包括的品質システムの具体的な上位概念には、現在の GMP を補完すること、ICH の Q ガイドラインの要点を適用したシステムであること、及び継続的改善を推進するシステムであることの 3 つが含まれる。(参考文献 5)

FDA の研究施設訪問で説明を受けた「製造を可能とさせるために必要な科学」に関して、FDA との議論をも踏まえ、行政側の役割を考察するならば、「すでに一般化した技術に基づく製品評価は企業からの製剤設計・プロセス設計の提案を受け、評価すべきである。一方、未だ一般化していない技術を用いた製品に関しては、評価をするためのサイエンス確立にある程度自ら関与すべきである。」となるであろう。

E. 結論

「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針」および「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室指針」は医薬品・医薬部外品省令・通知と合わせ、企業へのガイダンスとなるとともに、行政へ対

する参考としても活用が期待される。ガイドラインの参考訳は海外の企業・行政関係者に日本の GMP のガイダンスを、より容易に理解してもらう役割を果たす。医薬品の品質管理監督システムに関する意見聴取をまとめると医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び⑤企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられる。これに加え、一般化していない新技術などを用いた製品に関しては、評価をするためのサイエンス確立へは行政自ら関与すべきである点も重要である。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

小山靖人、檜山行雄：医薬品製剤 GMP ガイドライン—これからの GMP のあるべき姿と国際調和 PHARMA TECH JAPAN, 21, 1365-1376(2005)

檜山行雄 坂本知昭：GMP をめぐる動向について、医薬品研究 37(1) 42-56 (2006)

檜山行雄：医薬品に関するトピックの動向—Q9—、医薬品研究 37(2) 131-139 (2006)

2. 学会発表

檜山行雄 “医薬品の品質保証における承認書の役割” 製剤機械技術研究会大会講演 2005 年 4 月 東京

檜山行雄 ‘Process Analytical Technology と医薬品品質保証の展望’ インターフェクス ジャパンセミナー 2005 年 5 月 東京

檜山行雄 ‘医薬品品質保証と Process Analytical

Technology’ 化学工学会関東支部 GMP・バリ
デーション見学会講演会 セミナー、秋田大学、
2005 年 7 月

三川正明、「製剤開発と治験薬GMP/技術移転にお
ける品質保証」日本QA研究会 GCP部会教育講演
会「GMPにおける品質保証のあり方」

小山靖人、「医薬品の品質保証のあり方 - 「医
薬品製剤GMPガイドライン」の検討をもとに
-」 日本 QA 研究会 GCP 部会教育講演会「GMP
における品質保証のあり方」平成 17 年 10 月
坂本知昭、「品質管理と分析法バリデーションに
ついて」、三重県薬事高度化研修 平成17年10月
三川正明、「技術移転における品質保証（技術移
転ガイドライン）」安定試験研究会 第3回例会
平成17年11月

檜山行雄 “製剤開発とリスクマネジメント”
製剤機械技術研究会 第 15 回大会 講演
2005 年 11 月 東京

檜山行雄 ‘医薬品品質保証に係わる最近の動向
について’ 製薬協 GMP 事例研究会 2005 年 11
月 大阪、東京

斉藤 泉 「委受託(アウトソーシング)におけ
る技術移転(ガイドラインと品質保証)」東薬工
会員セミナー平成 17 年 12 月

渡辺恵市郎、特別講演「変更管理と品質保証」第
14回埼玉県医薬品GMP等研修会、埼玉県製薬協会、
平成18年2月

坂本知昭、檜山行雄、「科学及びリスクに基づく
医薬品品質試験検査の質の維持とその管理に関
する考察例」、日本薬学会第126年会平成18年3月
Yukio Hiyama, ‘Global GMP Harmonization-
Japanese Perspective’ ISPE European GMP
Conference, 2005 年 9 月 チェコ プラハ

Yukio Hiyama, ‘Japanese CMC Review
System with Quality overall Summary’
AAPS/FDA/ISPE workshop on CMC
Assessment, 2005 年 10 月 米国 ワシントン

H. 知的財産件の出願・登録状況

なし。

添付資料

添付資料 1 医薬品・医薬部外品（製剤）GM
P 指針

添付資料 2 医薬品製造技術移転指針

添付資料 3 医薬品・医薬部外品GMP試験検
査室管理指針

添付資料 4 GMP Guideline for Drug Products
2004 version

添付資料 5 Guideline for Technology
Transfer 2004 version

添付資料 6 プラハ ISPE プログラムと報告.

添付資料 7 ISPE Prague September 19-21 2005

添付資料 8 AAPS workshop on Pharm Quality
Assessment

添付資料 9 AAPS Workshop Breakout Session
G : QOS

参考文献

1 平成 14 年度—16 年度 厚生労働科学研究
「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」報告書、主任研究者 檜
山行雄

2 平成 17 年度 厚生労働科学研究「経皮吸
収製剤における品質確保に関する研究」分担研
究者 坂本知昭—本研究班の 1 分担

3 平成 17 年度厚生労働科学研究 分担研究
報告「新技術を用いた製造法の承認書記述及び
GMP 管理に関する考察」分担研究者 檜山行
雄

4 平成 17 年度厚生労働科学研究 分担研究
報告「規制管轄当局の GMP 査察に関わる研
究：システム査察制度の実施基準と GMP 査察のチェッ
クリスト提案」檜山 行雄

5 平成 17 年度厚生労働科学研究 分担研究
報告「製剤開発・製造プロセス開発の妥当性検
証に関する国際動向調査研究」檜山 行雄

平成17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) 科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究

主任研究者: 檜山行雄(国立医薬品食品衛生研究所薬品部/室長)

医薬品・医薬部外品(製剤)GMP指針

●「医薬品・医薬部外品(製剤)GMP指針」作成班●

分担研究者:

檜山行雄 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

協力研究者:

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)

香川一浩 (東京都)

河村浩史 (静岡県)

紀井良明 (メルシヤン株式会社)

栗原陽子 (大阪府)

原芳明 (ザルトリウス株式会社)

柳原義彦 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

1. 序文	5
1. 1 目的	5
2. 品質管理監督システム	5
2. 1 原則	5
2. 2 品質部門の責任	6
2. 3 製造部門の責任	7
2. 4 自己点検	7
2. 5 製品品質の照査	8
2. 6 技術移転	8
3. 職員	9
3. 1 職員の適格性	9
3. 2 教育訓練	9
3. 3 職員の衛生管理	9
4. 構造設備	10
4. 1 構造設備の設計等	10
4. 2 ユーティリティに係る構造設備	11
4. 3 製造用水に係る構造設備	11
4. 4 廃水及び廃棄物	12
4. 5 衛生及び維持管理	12
4. 6 構造設備の設計及び配置	12
4. 7 構造設備の維持管理及び清浄化	13
4. 8 校正	14
4. 9 コンピュータ化された構造設備及び手順	14
5. 文書及び記録	15
5. 1 文書の管理	15
5. 2 製造指図書及び製造記録	16
5. 3 構造設備の清浄化及び使用の記録	16
5. 4 包装資材及び表示物の記録	17
5. 5 試験検査記録	17
6. 原料及び資材の管理	18
6. 1 一般的管理	18
6. 2 原料及び資材の受入れ及び区分保管	18
6. 3 原料及び資材の受入れ時の検体の採取及び試験検査	19
6. 4 保管	20

6. 5	再評価	20
7.	製造及び工程内管理	21
7. 1	製造作業	21
7. 2	時間制限	21
7. 3	工程内管理	22
7. 4	ロット混合工程	22
7. 5	汚染管理	23
7. 6	微生物学的汚染の管理	23
8.	包装及び表示	23
8. 1	一般事項	23
8. 2	包装資材の管理	24
8. 3	表示物の管理	24
8. 4	包装及び表示に係る作業	24
9.	保管及び製造所からの出荷	25
9. 1	保管に係る作業	25
9. 2	製造所からの出荷に係る作業	25
10.	試験検査管理	26
10. 1	一般的管理	26
10. 2	試験検査成績書	27
10. 3	製品の安定性の監視測定	27
10. 4	有効期間又は使用期限	27
10. 5	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）	27
11.	バリデーション	27
11. 1	バリデーション方針	27
11. 2	バリデーションの文書化	28
11. 3	適格性評価	28
11. 4	性能評価検討	29
11. 5	バリデーションの手法	29
11. 6	洗浄のバリデーション	30
11. 7	分析法バリデーション	30
12.	変更管理（医薬品・医薬部外品GMP省令第14条関連）	31
13.	不適合製品	32
13. 1	不適合	32
13. 2	返品	32
14.	品質情報	32
15.	回収処理（医薬品・医薬部外品GMP省令第17条関係）	32

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。)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。)並びにその解釈等を示した「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について」(平成17年3月30日薬食監麻発第0330001号)(以下「施行通知」という。)その他関連通知等は、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、遵守すべき必要最低限の基準と考えられる。他方、実際の医薬品及び医薬部外品(医薬品・医薬部外品GMP省令が適用されるものに限る。以下同じ。)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、ICH Q7Aガイドライン(以下「Q7A」という。)、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その他の知見並びに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に取り入れ、一層の改善に向けて努力が図られるべきである。

1. 序文

1. 1 目的

この指針は、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の製造に係るものを除く。)のうち、医薬品・医薬部外品GMP省令その他関係法令において明示されていないと思われるものであって、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事項について、その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。この指針において「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の実現を可能とする管理手法があるときのほか、当該項目の適用を推奨することを意味するものである。なお、この指針は、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、医薬品又は医薬部外品に係る製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(第32条において準用する場合を含む。以下同じ。)の品質部門は、組織の規模及び構成により複数の部署から構成されることがあり、ま

た、個人の形態をとることもありうると考えられる。

- 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し、これを保管すること。
- 2.14 定められた手順からの逸脱については、いかなるものであってもその内容を明らかにし、記録を作成し、これを保管すること。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の取扱いについては医薬品・医薬部外品GMP省令第15条第1項ハの規定によること。
- 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決定（以下「出荷可否決定」という。）のほか、製品等及び資材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又は評価が未完了の製品等及び資材の使用を許可する適切な手順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、及び承認すること。
- 2.22 品質部門の責任において行うべき事項のうち主なものについては、品質部門の独立性の観点から委任しないこと。その責任において行うべき事項は文書化され、かつ、以下の事項を含むこと。
 - 1) 製品等及び資材の受入れ又は次の工程での使用に係る合否判定のための体制を確立し、維持すること。
 - 2) 製造所からの出荷可否決定に当たっては、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ものとする。 ¹
 - 3) 製造管理基準書、衛生管理基準書及び製造指図書原本を承認すること。
 - 4) 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。
 - 5) 自己点検の結果を確認すること。
 - 6) 原料の供給者との品質面の契約事項（製造販売業者と当該供給者との取決めに係る事項を除く。）を承認すること。
 - 7) 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。 ²

¹ 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第9号の規定に対し、この指針においては、製造管理が適切に行われていることを品質部門が第三者の立場で照査を行うこととした。

² この指針においては、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り、バリデーションに対する品質部門の能動的な関与が必要と考え、このように規定した。

- 8) 試験検査に関する構造設備のほか、重要な構造設備の定期的な点検整備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。
- 9) 必要な場合においては、製品等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。
- 10) 製品品質の照査(2. 5を参照)を実施すること。
- 11) 教育訓練の実施状況を確認すること。

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省令第10条第1号の製造指図書は、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作成し、照査の上承認し、配布するものとする。
- 2) すべてのロットの製造について記録を照査することにより、当該ロットについてなされた製造指図が完結していること、及び記録が適正に作成され署名又は記名押印がなされていることを確認すること。³
- 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ていること、及び当該者による当該逸脱の評価の結果が品質部門により確認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又は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) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条のあらかじめ指定した者が製造手順等の変更による製品の品質への影響の評価を行うに当たって、必要に応じ関与すること。
- 7) 構造設備が新たに使用されるとき、又は改修されたときは、医薬品・医薬部外品GMP省令第13条のバリデーションに係る業務のほか、必要に応じ、当該構造設備の適格性を確認すること。

2. 4 自己点検

- 2.40 医薬品・医薬部外品GMP省令第18条の製造所についての自己点検のほか、製造業者全体を対象とした自己点検を、承認を受けた日程に従って定期的実施すること。⁴

³押印に使用する印鑑は製造業者として登録したものを使用し、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、常時携帯等)が必要である。

⁴医薬品・医薬部外品GMP省令に自己点検の規定があるが、製造所における品質保証には、製造所のほか製造業者全体として

- 2.41 自己点検の結果及びそれを受けて採られた所要の措置について管理監督者の注意を喚起すること。当該措置は、適切な時期に有効な方法により実施し完了するものとする。

2. 5 製品品質の照査

- 2.50 品質部門は、工程の恒常性の確認を目的とした、製品品質の定期的な照査(以下「製品品質の定期照査」という。)を実施すること。製品品質の定期照査は少なくとも年一回実施するものとし、実施したときは記録を作成し、これを保管すること。製品品質の定期照査には、工程管理の定期照査のほか、少なくとも以下の事項に係る照査が含まれること。
- 1) 原料及び資材の受入れ時における試験検査、工程内管理に係る試験検査及び製品の試験検査のうち重要なものの結果
 - 2) 規格に適合しないすべてのロット又は管理単位
 - 3) すべての重大な逸脱又は不適合及び関連する調査の内容
 - 4) 工程又は分析法について実施したすべての変更
 - 5) 安定性の監視測定(モニタリング)結果⁵
 - 6) 品質に関連するすべての返品、苦情及び回収
 - 7) 是正措置の妥当性
- 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実施の必要性を検討すること。是正措置が必要と判断した場合においては、その理由について記録を作成し、これを保管すること。是正措置は、適切な時期に有効な方法により実施し完了するものとする。

2. 6 技術移転⁶

- 2.60 この指針の対象とする技術移転には、研究開発から製造への技術移転と、市販後の技術移転とがある。いずれの場合においても移転の対象となる技術に係る情報(関連する品質に係る情報を含む。)を文書化し、移転当事者間において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。

の品質保証の一環として実施されるものもある。例えば、品質情報の処理、回収処理、委受託先との契約、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。

⁵ この安定性の監視測定には、安定性監視測定試験による経時的な安定性評価及び製品の定期的な品質確認(市販後の安定性評価)の双方が含まれる。

⁶研究開発から製造への技術移転においては、開発段階における枢要な(pivotal)製造バッチと実生産バッチ(バリデーションバッチ)との製造品質の一貫性が重要である。同様の趣旨はQ7A12.52において示されている。なお、開発段階においての枢要な製造バッチとは、第三相臨床試験、生物学的同等性試験に使用された治験薬に係るもの、申請用安定性試験に使用された試料に係るもの等を指す。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。

- 1) **研究開発報告書：** 研究開発において得られた製品の品質設計、原料及び資材の規格、製造方法、試験検査法等製造技術に係る情報を明示し、それらの根拠を示した文書をいう。
 - 2) **技術移転文書：** 技術移転の対象となる製品についての、製造方法、試験検査方法等製品仕様を定めた製品仕様書、製品仕様書に基づき作成された技術移転計画書等の一連の文書をいう。
- 2.62 技術移転においては、技術を移転する側及び技術を受ける側ともに、当該技術移転に係る組織の責務及び管理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については、品質部門が承認又は確認を行うものとする。
- 2.64 技術移転の最終段階において、実生産規模での確認等により当該技術移転前後の製造品質の一貫性を確認すること。

3. 職員

3. 1 職員の適格性

- 3.10 医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造管理及び品質管理に係る作業に従事するすべての職員は、GMPを理解していること。

3. 2 教育訓練

- 3.20 教育訓練の対象とする職員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、品質部門その他関連部門が作成し、医薬品・医薬部外品GMP省令第19条のあらかじめ指定した者（以下「教育訓練責任者」という。）が承認するものとする。また、教育訓練プログラムは定期的に見直すこと。
- 3.21 教育訓練責任者は、教育訓練の実施状況について品質部門の確認を受けること。
- 3.22 清浄区域、無菌区域、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の関連する作業室等汚染が問題となる場所での作業に従事する職員には特別な教育訓練を行うものとする。
- 3.23 訪問者又は教育訓練を受けていない職員については、原則として作業所及び試験検査に係る作業のための区域（以下「試験検査区域」という。）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伝え、適切に指導すること。

3. 3 職員の衛生管理

- 3.30 職員は、従事する作業に適した清潔な作業衣を着用し、必要な場合においては交換するものとする。また、製品等の汚染を防止するため、必要に応じ頭、顔、手及び腕にカバー

その他の保護具を着用するものとする。

- 3.31 職員は、品質に影響を及ぼす物への直接の接触を可能な限り避けるものとする。
- 3.32 喫煙、飲食及び食品の貯蔵のための場所については、作業所から隔離された、あらかじめ指定した場所に限定すること。
- 3.33 職員が製品の品質に影響を及ぼすおそれのある健康状態（感染症にかかっている場合、負傷している場合等）にある場合においては、作業に従事させないこと。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ついて、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、又は認定を受けた医療責任者が、作業に従事しても製品の品質に悪影響を及ぼさない旨の判定を行うまで、~~作業に従事させないこと。~~

4. 構造設備

4. 1 構造設備の設計等

- 4.10 製造所内の製品等及び資材並びに職員の動線が混同若しくは汚染又は交叉汚染^さを防止するものとなるように構造設備を設計すること。
- 4.11 製造所は、次に掲げる作業を行うための特定の区域を有し、又はそのための管理体制が確立されたものとする。⁷
- 原料及び資材の受入れ、確認、検体採取、区分保管及び合否判定待ちの区分保管
 - 施錠等の隔離措置を施した不合格の製品等及び資材の保管
 - 回収され、又は返品された製品の区分保管
 - 無菌操作（無菌製剤に係る製品の製造に限る。）
 - 出荷可否決定待ちの製品の保管
 - 製造所からの出荷を可とされた製品の保管
 - 製造所からの出荷を不可とされた製品の保管
 - 試験検査
 - 工程内管理試験検査（必要に応じて）
- 4.12 構造設備規則第6条第3号の手洗設備には、必要に応じ温水を給水することができるものとする。また、石けん又は洗剤及び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所から分離した上で、容易に利用できるように配置すること。必要に応じシャワーのための適切な設備を設置すること。
- 4.13 試験検査区域は、原則として作業所から分離すること。ただし、試験検査の作業を製造作業及び製品に悪影響を及ぼさない限りにおいて作業所において行うことがあり、工程内管理に係る試験検査の作業を製造作業が当該試験検査の精度に悪影響を及ぼさない限りにおいて作業所において行うことがある。また、試験検査に係る作業については、製造作業及び製品に悪影響を及ぼさない限りにおいて、作業所に配置されることがある。

⁷製造所において市場への出荷の可否の決定が行われる場合においては、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は必要に応じて考慮するべきである。

- 4.14 試験検査室は、その中で行われる作業に適した設計とされていること。混同及び汚染並びに交叉汚染を避けるため、十分な面積を確保し、設備が適切に配置されていること。採取した検体及び記録を保管するのに十分かつ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(蒸気、ガス類、圧縮空気等)が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おいては、必要な措置を講じるものとする。8
- 4.21 適切な換気、空気ろ過及び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のものとするように設計の上設置すること。
- 4.22 空気を作業所及び試験検査区域に再循環させることに支障がなく、それを実施する場合においては、汚染及び交叉汚染のおそれを最小限のものとするように、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、適切な方法(例えば、各ラインへの表示等)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設置すること。9
- 4.24 排水管は十分な大きさを有し、必要な場合においては、逆流を防止するための空気遮断装置10その他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、使用目的に見合ったものであることを実証すること。日本薬局方等公定書収載の規格以外の品質の水を使用する場合においては根拠のある自主規格を定め文書化すること。11
- 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若しくは水道法に基づく水質基準又は世界保健機関(WHO)の飲料水水質ガイドラインに適合すること。
- 4.32 製造用水の品質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おいては、物理化学的特性、生菌数12、特定微生物数及びエンドトキシン量のうち必要な項目について適切に定めること。

⁸蒸気の管理規格には、異物、微粒子、清浄剤による汚染等に係るものがある。また、ガス類及び圧縮空気の管理規格には、油分量、異物、微粒子、露点等に係るものがある。いずれも製品の品質を考慮して管理項目、管理規格値(限度値)を設定する。

⁹配管の識別は、通例、配管への直接表記、タグ等により行う。保温配管については、保温材取替え作業等識別表示等を外さざるを得ない場合においては、当該作業等完了後すみやかに識別表示を行うものとする。

¹⁰「空気遮断装置」とは、配水管からの逆流を防止することを目的とするものであり、例えば一旦大気圧に戻すためのファンネル設置、エアブレーク等が該当する。

¹¹自主規格を設定した製造用水の識別は、日本薬局方等公定書収載の製薬用水(精製水、注射用水など)との混同を避けるため、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。

¹²(参考)USP及び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。)が10cfu/100mL、精製水が100cfu/1mLである。

- 4.33 製造工程において使用する水について、その品質を確保するために処理を行う場合においては、その処理に係る工程を検証し、適切な管理値を定め、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 廃水及び廃棄物

- 4.40 製造所からの廃水及び廃棄物（製造工程においての副生成物たる廃水又は廃棄物を含む。）を、衛生的かつ安全な方法により適切な時期に廃棄するものとする。廃棄物のための容器及び配管類については、製品等及び資材のための容器及び配管類とは識別表示により明確に区分すること。

4. 5 衛生及び維持管理

- 4.50 医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書において定める事項には、構造設備の衛生管理に係る責務及び管理体制を含めること。医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管理基準書には、構造設備の清浄化に係る計画、使用する構造設備、薬品等に係る事項を含めること。
- 4.51 衛生管理基準書には、殺そ剤、殺虫剤、防かび剤、消毒剤、洗浄剤等薬品の使用に係る事項を含めること。
- 4.52 除草剤、殺虫剤等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、その他の医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造に使用する構造設備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、その他の医薬品又は医薬部外品に係る製品から分離すること。

4. 6 構造設備の設計及び配置

- 4.60 表面が製品に接触することにより、製品の品質に悪影響を及ぼすおそれのある構造設備については、そのような接触のないように配置するものとする。 ¹³
- 4.61 構造設備は、許容された運転範囲内においてのみ使用すること。
- 4.62 製品の製造に使用する主要な構造設備（例えば、混合機、打錠機等）は適切に識別表示により区分されていること。
- 4.63 潤滑剤、熱媒体、冷却剤等の物質は、製品の品質に悪影響を及ぼすことのないよう、製品と接触させないようにすること。食品グレード等の油類を使用することが望ましい。 ¹⁴

¹³製品が接触する構造設備には、タンク、配管、フィルター、イオン交換樹脂、ホース、ガasket、クロマトグラフィー等が含まれる。具体的な考慮点としては、①耐薬品性（製品が接触箇所を反応させ、又は腐食させないこと。）、②溶出性（接触箇所からの溶出により製品の品質に悪影響を及ぼさないこと。高分子化合物製部材（ホース、パッキング、フィルター、カラム、ライニング等）からの溶出には特に留意し、必要に応じ供給者から溶出特性のデータ等入手し、製品との配合禁忌、反応性等を確認する。また、供給者から表面部材に係る安全性評価（毒性試験等）に係るデータ入手する。21CFR 211.65(a)及び(b)にも同様の記述がある。）、③吸着性（特に液剤に係る製品の場合においては、高分子化合物製部材への吸着性の評価が重要である。高分子化合物製部材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。）

¹⁴潤滑剤、熱媒体、冷却剤等が製品と接触する可能性のある箇所としては、例えば攪拌のためのシャフト、ポンプ等が挙げられる。

- 4.64 必要に応じ、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のものとするために適切な予防措置を講じること。
- 4.65 重要な構造設備(例えば、計器、ユーティリティに係る設備等)については、現状の設計に係る図面一式を保管するものとする。

4. 7 構造設備の維持管理及び清浄化

- 4.70 衛生管理基準書には、製品の製造管理及び品質管理に使用する構造設備の清浄化の手順(職員が、効果的で再現性のある方法により清浄化を行うために必要な詳細な手順を含む。)及び当該構造設備の次回製造においての使用許可に係る手順を含めること。この手順は、次の事項を含むものとする。
- 構造設備の清浄化の方法(洗浄剤の希釈方法を含む。)及び清浄化に使用する器具、薬品等についての十分な説明
 - 適切な清浄化を保証するために必要な場合においては、構造設備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係る指図
 - 使用までの間における清浄な構造設備の汚染防止のための指図
 - 実施可能な場合においては、使用直前の清浄度に係る構造設備の試験検査
 - 必要に応じ、工程に係る作業の完了から構造設備の清浄化までの間の最長許容時間及び構造設備の清浄化実施後の清浄の有効期間¹⁵
- 4.71 製品の品質に悪影響を及ぼす物質による汚染又はそのキャリアオーバーを防止するため、構造設備の清浄化を行うものとし、必要に応じ消毒、殺菌又は滅菌を行うものとする。
- 4.72 ある構造設備を用いて、同じ製品の連続するロットを継続的に製造し又は期間を限定して当該製品のみを製造(キャンペーン製造)する場合においても、汚染物質(分解物、一定レベルの微生物等)の生成及びそのキャリアオーバーを防止するために、当該構造設備を適切な間隔で清浄化するものとする。
- 4.73 専用ではない構造設備については、交叉汚染¹⁶を防止するため、製造する製品を替えるときはその都度清浄化するものとする。
- 4.74 残留物の判定基準並びに残留物に応じた清浄化の手順及び洗浄剤の選択方法について根拠をもって定めておくこと。
- 4.75 構造設備については、その内容物及び清浄状態について適切な方法により識別表示¹⁶するものとする。
- 4.76 製品の製造工程の最終段階¹⁷において使用するフィルター類は、繊維¹⁷を放出しないものであることを確認すること。

¹⁵構造設備の清浄から次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、附帯配管からの汚染、排水配管からの汚染等)を考慮すること。

¹⁶例えば「清浄前」、「清浄完了」、「製造中」等。

¹⁷ フィルターそのものからの繊維その他異物放出に関しては、フィルターの供給者のデータにより必要に応じ使用前にフラッシング洗浄等を考慮すること。

4. 8 校正

- 4.80 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第8号の製造管理に係る計器の校正及び第11条第4号の試験検査に係る計器の校正に関し、計器のリストを作成した上で、各計器の製品の品質へのリスクを評価し、校正実施の要否、校正頻度等をあらかじめ定めておくこと。
- 4.81 計器の校正は、国家標準が存在する場合においては当該標準まで追跡することが可能な方法により行うものとする。
- 4.82 重要な計器については、校正の状態が明確になるようにしておくこと。計器に校正の結果、次回校正実施予定年月日等を記載したラベルを貼付する等の方法がある。
- 4.83 校正基準に適合しない計器は使用しないものとする。校正基準に適合しない計器及び校正実施予定年月日を超過した計器には「使用不可」の表示等を行うものとする。
- 4.84 重要な計器が、あらかじめ定めら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器を用いて製造された製品の品質への影響を調査し、判定を行うこと。調査の方法としては、例えば、前回の校正以降に製造された製品に係る参考品を、正常な計器をもって当該計器で担保すべき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挙げられる。調査の結果、異常が確認された場合においては、必要の措置を採ることを検討すること。

4. 9 コンピュータ化された構造設備及び手順

- 4.90 製品の製造管理及び品質管理に係るコンピュータ化された構造設備及び手順については、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構造設備及び手順の多様性、複雑性及び重要性を勘案し決定すること。
- 4.91 コンピュータ化された構造設備及び手順に係るハードウェア及びソフトウェアについて適切な設備据付時適格性評価及び運転時適格性評価を実施すること。
- 4.92 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、当該工程のために独自に設計したコンピュータと同等の検査は必要ない。なお、既存のコンピュータ化された構造設備及び手順について、据付時においてバリデーションが実施されていないときは、適切な記録を用いて回顧的バリデーションを行うことがある。
- 4.93 コンピュータ化された構造設備及び手順に係るデータについては、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、当該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、変更前のデータ、変更を行った職員の氏名及び変更を行った年月日について記録を作成し、これを保管すること。
- 4.94 コンピュータ化された構造設備及び手順の実施及び維持管理について手順書を作成すること。
- 4.95 重要なデータを手動で入力したときは、正確な入力が行われたかどうかについて再度確認

を行うものとする。この再確認は、入力を行った職員とは別の職員により行われる場合と、当該コンピュータ化された構造設備及び手順に係るコンピュータにより行われる場合とがある。

- 4.96 製品の品質、記録又は試験検査結果の信頼性に影響を及ぼすおそれのあるコンピュータ化された構造設備及び手順に係る不具合について調査を行い、記録を作成し、これを保管すること。
- 4.97 コンピュータ化された構造設備及び手順の変更は、変更管理に係る手順書に従って行うこと。コンピュータ化された構造設備及び手順に係るコンピュータのハードウェア、ソフトウェアその他重要な部分のすべてについて行った修正及び拡張を含む変更について記録を作成し、これを保管すること。この記録は、最終的に当該コンピュータ化された構造設備及び手順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ものとする。
- 4.98 コンピュータ化された構造設備及び手順のコンピュータの破損又は故障が記録の永久的な滅失を招くおそれがある場合においては、予備の記録(バックアップ)を用意しておくこと。また、データの保護を保障する措置を、製造管理及び品質管理に関連するコンピュータについて設定すること。

5. 文書及び記録

5. 1 文書の管理

- 5.10 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第9号の文書及び記録の管理に関する手順書においては、医薬品・医薬部外品GMP省令第20条第1号及び第2号の作成及び改訂の際の手順のほか、廃止及び回収の際の手順についても規定すること。
- 5.11 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することのできる言語により記載されるものとする。
- 5.12 文書は、他の文書との間の相互の関係を明確に理解することができるよう作成するものとする。
- 5.13 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、消去することができないように記載するものとする。記載事項を修正する場合においては、年月日を記載し、署名又は記名押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。製品品質に影響を及ぼす事項(収率、工程管理値に係る試験検査結果等)について修正する場合においては、修正の理由を記載するものとする。
- 5.14 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製造所において容易に取り出せるようにすること。当該製造所以外の保管場所から電子的方法その他の手段により直ちに当該製造所に取り寄せることができるときは、これによることとしても差し支えない。
- 5.15 製品標準書、指図書、手順書及び記録の原本の写し(photocopy、マイクロフィルム、マイクロフィッシュその他原本の正確な複写物)の保管にマイクロフィルム、電子記録等縮小技術を使用する場合においては、必要な情報の取出し及びハードコピーを容易に行うことが

できるものとする。

5. 2 製造指図書及び製造記録

- 5.20 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。¹⁸なお、製造指図書原本の作成に当たっては、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職員1名が、当該製造指図書原本に年月日を記載の上署名又は記名押印する。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に責任を有する職員1名が、当該製造指図書原本に日付を記載の上署名又は記名押印を行うこと。
- 5.21 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基づき適切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職員が確認するものとする。
- 5.22 製造指図書の発行及び製造記録の作成の際に記載するロット番号については、連続製造においては、最終的にロット番号が付されるまでの間、年月日及び製造コード番号をもって識別することとしても差し支えない。
- 5.23 製造記録の記載事項のうち、主要な工程に係る記載事項としては、施行通知等に規定されているもののほか、次の事項を含むものとする。
- 1) 年月日及び必要に応じ時刻
 - 2) 製造工程において使用された原料及び資材の量及びロット番号又は管理番号
 - 3) 使用された主な構造設備
 - 4) 検体採取についての記録
 - 5) 包装及び表示についての記録
 - 6) 重要な工程パラメータについての記録
 - 7) 確認された逸脱及びその評価並びに必要な応じ実施された調査の結果(当該結果が別に保管されている場合においては、当該結果の参照先)
 - 8) 次の工程に進むことについての可否の決定の結果
 - 9) 各重要工程の作業を行った職員及び直接監督を行った職員の署名又は記名押印

5. 3 構造設備の清浄化及び使用の記録

¹⁸製造指図書の具体的記載事項としては、製品の名称、原料及び資材のリスト、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)、作業の場所及び主要な構造設備、作業の順序、関連する工程パラメータ、検体採取指図、工程内管理に係る試験検査の判定基準、個々の工程又は工程全体の制限時間、期待収量の幅、製品等並びに包装資材及び表示物の保管条件等が挙げられる。

- 5.30 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第1号並びに第10条第6号及び第8号の構造設備の清浄化(消毒、殺菌及び滅菌を含む。)及び定期的な点検整備のほか使用に係る記録には、年月日、時刻(必要な場合に限る。)、当該構造設備により製造した製品の名称及びロット番号並びに清浄化及び点検整備を行った職員の氏名を記載するものとする。
- 5.31 一の製品の専用の構造設備であって、かつ、当該製品のロットが追跡可能な連続したものである場合においては、必ずしも当該構造設備の記録をロットごとに作成する必要はない。なお、専用の構造設備を用いるときに、清浄化、定期的な点検整備及び使用に係る記録は、製造記録の一部としても差し支えない。

5. 4 包装資材及び表示物の記録

- 5.40 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第5号の資材の保管及び出納に係る記録には、施行通知等に規定する事項のほか、供給者の名称及び必要に応じ供給者の識別番号を記載するものとする。医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第4号の資材の適否確認に係る記録には、不適と判定した包装資材及び表示物についての最終的な措置の内容についても記載するものとする。
- 5.41 承認された表示物の原本(マスターラベル)は、ロットごとに製品に使用した表示物(ロットを代表するものを製造記録に添付すること。)との比較のために保管するものとする。

5. 5 試験検査記録

- 5.50 試験検査に係る医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号及び第2号の記録には、施行通知等に規定する事項のほか、以下の内容を含むものとする。
- 1) 採取した検体について、供給者の名称及び必要に応じ採取量
 - 2) 用いた各試験検査方法に関するコメントその他参照事項
 - 3) 各試験検査に使用された検体の量、標準品、試薬及び標準溶液の調製その他参照事項
 - 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、スペクトル等(対象製品等及びそのロット又は管理番号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、等価係数等試験検査中において行われたすべての計算内容
 - 6) 記録の原本の正当性、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記名押印及び日付
- 5.51 下記の事項について、完全な記録を保管するものとする。
- 1) 分析方法の変更の内容
 - 2) 製品について行われたすべての安定性試験の結果

- 3) 規格外試験検査結果に関する原因の調査の結果

6. 原料及び資材の管理

6. 1 一般的管理

- 6.10 製造販売業者と連携の上で、重要な原料及び資材の供給者について評価を行うものとする¹⁹。
- 6.11 原料及び資材は、製造販売業者と連携の上で、品質部門により承認された供給者から購入するものとする。
- 6.12 重要な原料及び資材の供給者が当該原料及び資材を実際に製造している者ではない場合には、当該原料及び資材を実際に製造している者の氏名(法人にあっては、名称)及び住所(法人にあっては、主たる事務所の所在地)を把握しておく。
- 6.13 重要な原料及び資材の供給者を変更する場合には、変更管理を行うものとする。

6. 2 原料及び資材の受入れ及び区分保管

- 6.20 資材を受け入れた際の医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第4号の確認及び原料を受け入れた際の実地確認においては、原料及び資材の各容器の表示(供給者が使用する表示の内容と自らの使用する表示の内容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検査等により確認するものとする。医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の試験検査により使用が承認されるまでの間は、他の製品等及び資材と区分して保管するものとする。
- 6.21 新たに入荷した原料及び資材を、既存の在庫品(大容量の貯蔵容器内の既存の溶媒等を含む。)と混合する場合においては、新たに受け入れる原料及び資材についてあらかじめ試験検査を行い、適正なものであることを確認すること。新たに入荷した原料及び資材と既存の在庫品との混同を防止するために必要な手順を定めること。
- 6.22 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には、当該タンクローリー等を介した交叉汚染のないことを確認するものとする。その確認は、次のような方法によることが考えられる。
- 1) 清浄化済証明書の受領
 - 2) 微量不純物の試験検査
 - 3) 供給者の実地評価

¹⁹供給者の評価の方法としては、実地の評価のほか、①製造者が外国にある場合には当該国当局によるGMP証明書の入手、②ISOの認証実績(ただし、GMP適用施設の場合においてはGMP証明書が優先される。)の把握等が挙げられる。

- 6.23 原料及び資材の大容量の貯蔵容器及びその付属配管類、充てん又は取出しのための配管等について適切に識別表示すること。
- 6.24 原料及び資材を入れた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以下の情報が記載されていること。また、各ロット又は管理単位の移動の際においても、この表示により、各ロットの状態を確認することができるようにすること。なお、完全かつ適切にコンピュータ化された構造設備及び手順²⁰による場合においては、必ずしも表示の内容のすべてを確認できるようにする必要はない。
- 1) 品名
 - 2) ロット番号又は管理番号
 - 3) 内容物の管理状態(例えば、「隔離中」、「試験検査中」、「合格品」、「不合格品」、「返品」、「回収品」等)
 - 4) 必要に応じ有効期間又は使用期限又はリテスト日
- 6.25 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) 供給者においてのロット番号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、それぞれ独立したロット番号又は管理番号を付するものとする。
 - 2) ロット番号又は管理番号が同一の場合においても、複数の容器に分割して収められているときは、必要に応じ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。

²¹

6. 3 原料及び資材の受入れ時の検体の採取及び試験検査

- 6.30 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の原料又は資材の受入れ時の試験検査の項目を一部省略する場合においては、供給者が、規格に適合する原料又は資材を継続的に供給するシステムを有していることを十分な根拠(例えば、過去に供給した原料又は資材の品質に係る履歴等)をもって評価し、当該項目に係る自らの試験検査成績が安定しており規格幅からみて不適になるおそれがないことを確認し、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、双方の試験検査成績が継続的に相関性を有していること等その妥当性を確認するものとする。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ものとする。
- 6.31 原薬に係る製品の原料の爆発性、有害性等のために特殊な設備又は技術が必要な場合においては、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当該原料の

²⁰ バーコード表示、RFIDタグ等を利用し、視認はできないが情報はコンピュータ上で管理されている場合が該当する。

²¹原料及び資材の受入れ時のロット又は管理単位が同じであっても、開封回数が異なる等容器ごとに保管状態が異なることも考えられ、検体採取において容器を特定する必要性もあることから規定した。ただし、他の方法により各容器を特定することができる管理方法を採るのであれば、必ずしもロット番号又は管理番号を容器ごとに付する必要はないと考えられる。

受入れ時の試験検査の一部に利用することができる。受入れ時の試験検査の一部を省略することとする場合においては、製品標準書等にその理由をあらかじめ品質部門の承認を得て明記しておくこと。²²

- 6.32 採取する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並びに対象容器中の採取箇所及び採取量について、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の採取の手順を定めるものとする。
- 6.33 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号の検体の採取は、あらかじめ定められた場所において、採取した原料及び資材の汚染並びに他の製品等及び資材の汚染を防止するような手順により行うものとする。
- 6.34 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号の検体の採取は以下の手順により行うものとする。²³
- 1) 検体の採取の対象となった原料又は資材の容器は、必要に応じ検体の採取前に清浄化すること。
 - 2) 検体の採取の対象となった原料又は資材の容器の開封は慎重に行うものとし、検体の採取の後には直ちに封をすること。
 - 3) 検体の採取の対象となった原料又は資材の容器の上部、中部、及び下部の箇所からそれぞれ検体を採取することとされているときは、それぞれ採取した検体を混合しないこと。
 - 4) 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、検体を採取した容器、検体の採取年月日、検体の採取を行った職員の氏名等を記入すること。
 - 5) 検体が採取された原料又は資材の容器には、検体が採取された旨を表示する(「採取済」と記載したラベルの貼付等)こと。

6. 4 保管

- 6.40 原料及び資材は、分解、汚染及び交叉汚染^さを防止するような方法により取り扱い、保管するものとする。
- 6.41 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ものとし、清浄化及び試験検査のために適切な間隔をあけて置くものとする。
- 6.42 保管された原料及び資材は、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適切に管理するものとする。

6. 5 再評価

²² この場合においても、供給者及び輸送条件の評価が前提である。もし、評価結果が好ましいものでない場合においては、試験検査用検体による確認等の措置を検討すること。

²³ 21CFR 211.84(c)にも同様の規定がある。

- 6.50 受け入れた原料及び資材が、有効期間又は使用期限を越えて長期間保管された場合、熱若しくは湿気に暴露された場合等においては、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ものとする。ただし、再評価を繰り返すことにより無期限に保管を行うことを避けること。

7. 製造及び工程内管理

7. 1 製造作業

- 7.10 製造作業を開始する前に、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のほか、当該作業に係る作業所において当該作業に必要な製品等及び資材並びに文書類等が残存していないことを確認すること。
- 7.11 原料は、その品質等に影響を及ぼさない適切な条件下において秤量又は計量を行うものとする。秤量装置及び計量装置はその使用目的に応じ適切な精度のものであること。
- 7.12 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おいては、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ものとする。
- 原料の名称及びロット番号又は管理番号
 - 必要に応じ小分け番号
 - 当該容器中の原料の質量又は容量
 - 必要に応じ有効期間、使用期限又はリテスト日
- 7.13 重要な秤量、計量又は小分けの作業については、作業を行う職員以外の職員の立会いのもと(他の方法により同等の管理を行うことができる場合においては、この限りでない。)で行うものとする。作業を行う職員は製品等及び資材の使用前に、当該製品等及び資材が製造指図書により指図されたものであることを確認するものとする。
- 7.14 その他の重要な作業についても、作業を行う職員以外の職員の立会いのもと(他の方法により同等の管理を行うことができる場合においては、この限りでない。)で行うものとする。
- 7.15 実収量(出来高量)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、理論収量と比較すること。理論収量については、実験室でのデータ、パイロットスケールでのデータ又は実生産規模でのデータに基づいて、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、そのロットの品質に及ぼす影響について調査を行い、確認するものとする。
- 7.16 設備の主要部分にその運転状態を表示すること(コンピュータにより同等の管理を行うことができる場合においては、この限りでない。)
- 7.17 製造工程において不適と判断された製品(例えば、充てん不良、打錠不良等の理由により製造工程から取り出された製品)については、他の物と明確に区分された場所に保管するものとし、その処置について記録を作成し、これを保管すること。

7. 2 時間制限

- 7.20 製造指図書に工程完了に係る制限時間を示すこととする場合においては、当該制限時間は、製品の製造管理及び品質管理に見合った²⁴ものであること。制限時間を逸脱した場合においては、評価を行い、記録を作成し、これを保管すること。ただし、pH の調整、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、工程の終了時点は、工程内での検体採取及び試験検査により判断されるべきであり、制限時間を設定することは不適當である。

7. 3 工程内管理

- 7.30 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、工程内管理及びその判定基準は、開発段階において得られた情報又は実績データに基づいて定めること。
- 7.31 工程内管理に係る試験検査の判定基準並びにその種類及び範囲は、製品の品質特性、工程の内容及び当該工程が製品の品質に及ぼす影響をもとに定めること。
- 7.32 重要な工程内管理(及び重要工程の監視測定)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ものとする。
- 7.33 製造部門の職員が、品質部門からあらかじめ承認を得ることなく工程内管理として工程の調整を行う場合においては、当該調整は品質部門によりあらかじめ定められ、承認された限度内において行われるものとする。工程内管理に係る試験検査及びその結果はすべて製造記録の一部として記録されるものとする。
- 7.34 工程管理に用いる検体がロットを代表するものとするため、その採取の手順(採取箇所及び採取量を含む。)は、科学的に妥当な方法によるものであること。²⁵
- 7.35 通例、工程の監視測定又は調整の目的で行う工程内管理に係る試験検査においては、規格外試験検査結果に係る原因の調査を行う必要はない。
- 7.36 工程内での検体の採取は、製品の汚染を防止し、かつ採取後の検体の完全性を保証する手順によるものとする。

7. 4 ロット混合工程

- 7.40 試験検査の結果、規格外にあることが判明した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。
- 7.41 ロット混合工程(均質なロットを製造するために同一規格内²⁶にある製品を混合する工程をいう。²⁷)は、製造指図書に基づき適切に管理し、記録を作成し、これを保管すること。また、

²⁴特に長期間にわたり中間製品の状態で保管する場合においては、その間に品質が劣化することがないよう、あらかじめ確認した保管条件(保管場所(温湿度等)、保管容器、保管期限等)を文書により定めておくこと。

²⁵「工程管理に用いる検体」とは、7.35の「工程の監視測定又は調整の目的で行う工程内管理に係る試験検査」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。

²⁶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においては、(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。

²⁷前ロットの製造工程での残留物を現ロットと混合して製品とすること(いわゆる救済)及び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ことは、ここでいう「ロット混合工程」には該当しない。

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ものとする。

- 7.42 ロット混合工程に係る記録は、当該工程に供した元のロットを追跡することができるように作成すること。
- 7.43 ロット混合工程に係る手順書等に定める作業の手順は、科学的に妥当な方法によるものとする。
- 7.44 混合ロットの物理化学的均質性が、当該製品の特性に重大な影響を及ぼす場合(例えば、経口固形製剤に係る製品となる場合)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、ロット混合工程が影響を及ぼす重要な品質特性(例えば、粒度分布、かさ密度等)についての検証を含めるものとする。
- 7.45 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、出荷可否決定に供される混合ロットに係る製品について安定性試験を行うものとする。
- 7.46 混合ロットの有効期間又は使用期限は、混合に用いた元のロット又は端数品のうち最も古いものの製造年月日に基づくものとする。

7. 5 汚染管理

- 7.50 製品の連続するロットに持ち越される残留物(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、製品に悪影響を及ぼすことのないようにすること。
- 7.51 製造作業は、製品以外の物質による汚染を防止する方法により実施するものとする。
- 7.52 製造途中にある中間製品の汚染を防止するための措置を講じること。
- 7.53 汚染を防止する方法は、手順書等に基づき定期的に点検するものとする。

7. 6 微生物学的汚染の管理

- 7.60 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を手順書等に定め、遵守するものとする。

8. 包装及び表示

8. 1 一般事項

- 8.10 包装資材及び表示物については、6. (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、この章(8.)の適用を受ける包装及び表示に係る資材は、製造所からの出荷可否決定に供される製品に使用されるものであり、製造所において一時的に保管される中間製品には適用されない。

8. 2 包装資材の管理

- 8.20 製品の特性を勘案し必要な場合においては、包装資材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、滅菌等を行うものとする。また、必要に応じ清浄度等を維持するために適切に管理すること。

8. 3 表示物の管理

- 8.30 表示物は、許可された職員のみが出入りできる保管場所において、保管すること(他の方法により同等の管理を行うことができる場合においては、この限りでない。)
- 8.31 表示物の記載事項には、製品の名称、ロット番号、数量並びに必要なに応じ有効期間、使用期限又はリテスト日及び保管条件を含めること。
- 8.32 表示物の発行、使用及び返却の各数量を確認し、表示物を貼付した容器又は被包の数と、表示物の発行数との間に不一致が生じた場合²⁸においては、原因の調査を行い、その調査結果について品質部門に報告し、その承認を受けるものとする。
- 8.33 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。ロット番号その他ロットに関連する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ものとする。
- 8.34 旧版の表示物及び使用することが許された期間を過ぎた表示物は破棄するものとする。
- 8.35 表示物への記載事項の印刷又は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指図された事項のすべてが印刷されるように管理すること。
- 8.36 特定のロット用に発行した表示物については、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し、これを保管すること。
- 8.37 表示に係る作業において使用した表示物を代表する表示物を、表示に係る作業記録の一部として製造記録に添付すること。

8. 4 包装及び表示に係る作業

- 8.40 適正な包装資材及び表示物の適切な使用を保証する手順書を備えること。
- 8.41 包装及び表示に係る作業を開始する前に、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のほか、当該作業に係る作業所において当該作業に必要な製品等及び資材並びに文書等が残存していないことを確認し、その記録を作成し、これを保管すること。

²⁸ この内容は逸脱管理に含まれるが、表示物の数量管理の重要性のためここに明記した。数量の不整合という逸脱が発生した場合において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整合に対する理由の妥当性の考察等を記載した記録を、必ず第三者である品質部門が確認することが必要である。

- 8.42 包装に係る作業は、汚染及び交叉汚染並びに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して行うものとする。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して行うものとする。
- 8.43 製造部門は、包装又は表示に係る作業を行う前に、製品等及び資材の名称、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し、その記録を作成し、これを保管すること。
- 8.44 包装作業の対象となる製品の名称及びロット番号を当該包装作業に係る作業室及び包装工程ラインにおいて表示するものとする。
- 8.45 包装工程ライン又は表示工程ラインから工程内管理に係る試験検査のために採取した検体を当該工程ラインに戻す場合においては、あらかじめ定められた手順に従って行うものとする。包装又は表示に係る作業を異常の発生等のために一旦取りやめ、製品を再度当該作業に戻す場合においては、特別の調査を受け、あらかじめ指定した職員により承認を受けた後にのみ行うものとするともに、記録を作成し、これを保管すること。
- 8.46 包装に係る作業を行った結果、一時的に識別することができない状態になった製品については、すみやかに次の工程に進め、識別の可能な状態にするものとする。すみやかに次の工程に進めることができない場合においては、混同及び誤表示が起らないよう適切な措置を講じること。
- 8.47 製造所からの出荷可否決定に供される製品には、封かんを施し、輸送中に開封されたか否かについて製品受領者が分かるようにすること。

9. 保管及び製造所からの出荷

9. 1 保管に係る作業

- 9.10 製品を適切な条件(例えば、必要な場合においては管理された温度及び湿度)の下で保管するための構造設備を有すること。製品の品質特性の維持のために必要な場合においては、当該保管条件の記録を作成し、これを保管すること。
- 9.11 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、必要に応じ清浄化を行った後に、所定の場所に保管するものとする。必要に応じ所定の保管状態での当該中間製品の安定性を評価すること。

9. 2 製造所からの出荷に係る作業

- 9.20 製品は、その品質に悪影響を及ぼさないような方法により輸送するものとする。
- 9.21 製品の輸送を行う者が適切な輸送条件及び保管条件を認識し、遵守するようにすること。
- 9.22 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、すみやかに当該製品に係る医薬品の製造販売業者のほか、出荷先の製造業者にその旨を連絡すること。

10. 試験検査管理

10. 1 一般的管理

- 10.10 規格外となった試験検査の結果の値については、手順に従って調査し、記録を作成し、これを保管すること。この手順は、データの分析、重大な問題の有無の評価、是正措置の作業分担及び結論のとりまとめ方を含むものとする。試験検査において規格外の結果が得られた後に検体の再採取又は再試験検査を行う場合においては、手順書に従って実施するものとする。規格外の試験検査結果が得られた場合以外の場合においても理由なく検体の再採取又は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においては、その理由について、再試験検査を行う場合においては、その理由及び試験検査結果の取扱いについて記録を作成し、これを保管すること。²⁹
- 10.11 入手した試薬及び標準品は、手順書に従って管理し、入手した年月日、使用期限及び必要に応じ開封日を表示するものとする。調製が必要な試液等は、手順書に従って調製し、その記録を作成し、これを保管すること。調製した試液等の使用期限は、調製した物の特性により適切に設定するものとする。調製された試液等には、名称、調製番号、調製年月日、調製した職員の氏名、使用期限、必要に応じ保管の条件、変換係数等を表示するものとする。試験検査用水及び試験検査用溶媒を小分けした容器等についても名称等の表示を行うものとする。
- 10.12 一次標準品を製品の試験検査用に適切に入手するとともに、当該一次標準品の供給者について記録を作成し、これを保管すること。供給者の勧告に基づき一次標準品を保管し使用するとともに、記録を作成し、これを保管すること。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する場合においては、通例、試験検査を行わずに使用することができる。
- 10.13 公式に認定を受けた供給者から一次標準品を入手することが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³⁰及び純度を完全に立証するために適切な試験検査を実施するとともに、記録を作成し、これを保管すること。
- 10.14 二次標準品については、適切に入手又は調製を行い、確認し、試験検査を行い、承認し、及び保管するものとする。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ものとする。二次標準品は、ロットごとに、あらかじめ文書化した方法に従って定期的に適合性を再評価するものとする。
- 10.15 試験検査の結果に悪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、その記録を作成し、これを保管すること。³¹
- 10.16 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

²⁹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。

³⁰同一性の立証の例としては、核磁気共鳴スペクトル、赤外吸収スペクトル法等により構造決定し、当該化合物であることを確認することが挙げられる。

³¹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規定した。

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)を監視測定のために採取することがある。

10.2 試験検査成績書

- 10.20 製品の各ロットに係る試験検査成績書を求めに応じ発行するものとする。
- 10.21 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等の結果、総合判定の結果等を記載するものとする。
- 10.22 試験検査成績書には、品質部門の試験検査の責任者が年月日を記載し、署名又は記名押印するとともに、試験検査を行った製造業者又は試験検査機関の氏名(法人にあつては、名称)、住所(法人にあつては、主たる事務所の所在地)及び電話番号を記載するものとする。

10.3 製品の安定性の監視測定

- 10.30 製品の安定性を確認するため、少なくとも年1ロット(当該年に当該製品の製造を行わない場合を除く。)を安定性の監視測定に供するものとし、かつ安定性を確認するために少なくとも年1回試験検査を行うものとする。他の製造所に出荷する製品についても必要に応じ同様に安定性の監視測定を実施するものとする。
- 10.31 安定性の監視測定に用いる試験検査の手順は、分析法バリデーションが行われたものであつて、安定性を評価することができるものとする。
- 10.32 製品の安定性の監視測定用の検体は、製造所からの出荷可否決定において可とされた製品から採取するものとする。支障の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。
- 10.33 保管条件は、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。

10.4 有効期間又は使用期限

- 10.40 他の製造所に出荷する製品に有効期間若しくは使用期限又はリテスト日を設定する場合においては、安定性の根拠となる情報(例えば、公表データ、試験検査結果等)を利用することができるようにすること。

10.5 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)

- 10.50 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ものとする。

11. バリデーション

11.1 バリデーション方針

- 11.10 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第2号のバリデーション手順書には、製造工程、

洗浄手順、分析法、工程内管理に係る試験検査の手順並びにコンピュータ化された構造設備及び手順についてのバリデーション、及びバリデーションの各段階の計画、照査、承認及び文書作成について、製造業者としての全般的な方針、意図及び取組方法を含めるものとする。

- 11.11 重要な工程パラメータ及び製品の品質特性(通例、開発段階中に把握し、又は実績データにより確認する。)は、作業を再現性あるものとするために必要な範囲において定める(以下のものを含む。)こと。³²
- 当該製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
 - 日常的な工程管理において用いる重要な各工程パラメータの範囲の決定

11.2 バリデーションの文書化

- 11.20 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項第2号の規定に基づきバリデーション責任者により品質部門に報告されるバリデーション実施計画書及び結果に係る文書は、品質部門その他あらかじめ指定した職員により照査され、承認を受けるものとする。
- 11.21 バリデーション実施計画書には、施行通知等に規定するもののほか、実施するバリデーションの種類(例えば、回顧的バリデーション、予測的バリデーション、コンカレントバリデーション)、実施の方法、工程の稼働回数及び重要工程を定めること。
- 11.22 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項第2号のバリデーション実施計画書に対応するバリデーションの結果に係る文書においては、得られた結果を要約し、認められたすべての逸脱の原因究明の結果について記述し、適切な結論を導くほか、必要に応じ改善のための所要の措置(変更を含む。)の提案を記述するものとする。

11.3 適格性評価

- 11.30 施行通知に規定する据付時、設備変更時又は保守点検時における設備の適格性の確認及び稼働適格性の確認は、通例、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)： 目的とする品質の製品を製造するために工業化研究において把握された設備に係る要求事項が、実生産に係る設備の基本設計に科学的かつ的確に反映されていることを確認し、文書化することをいう。通例、設計仕様書と設計図面との照合等により行われる。
 - 2) 設備据付時適格性評価(IQ)： 据え付け又は変更した設備が承認(届出)された設計及び製造業者の要求事項に見合ったものであることを確認し、文書化することをいう。
 - 3) 運転時適格性評価(OQ)： 実生産に使用する設備についてIQ及び校正を実施した後、据え付け又は変更した設備が予想される操作条件の範囲で意図したとおり稼働することを確認し、文書化することをいう。
 - 4) 稼働性能適格性評価(PQ)： 製造手順等が、承認(届出)された規格及び製造方法に基づき、効果的かつ再現性よく機能すること、すなわち実生産に係る設備が設定された

³² バリデーションの範囲及び程度の決定においては、リスクマネジメント(ICH/Q9等を参照)の考え方を適宜用いることが推奨される。

仕様のとおりに機能することにより、性能評価検討(11.4を参照)の結果得られた製造手順等³³のもとで意図したとおり稼働し、目的とする品質の製品を製造することができることを確認し、文書化することをいう。³⁴

11.4 性能評価検討

- 11.40 実生産に使用する設備についてOQを実施した後、実際の製造条件を模倣した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等を定め、文書化すること(以下「性能評価検討」という。)³⁵

11.5 バリデーションの手法

- 11.50 バリデーションを実施する段階においては実生産のための体制、すなわち製造部門及び品質部門の体制が完成し、PQを終えているほか、原材料、職員等すべてのものが適格とされていること。
- 11.51 回顧的バリデーションは、製品の重要な品質に変動のない十分に確立された工程について、以下の条件が整った場合において、実生産規模での確認を行うかわりに例外的に実施することができる。
- 1) 当該工程に関し、重要な品質特性及び重要な工程パラメータが明らかにされていること。
 - 2) 当該工程に関し、適切な工程内管理に係る試験検査の判定基準及び管理方法が定められていること。
 - 3) 当該工程に関し、職員の過誤以外の原因に起因する重大な工程の不具合又は製品の不良、及び設備の適合性と関係なく起こる設備の不具合がないこと。
 - 4) 当該工程により製造されている既存の製品の品質特性が確立していること。
- 11.52 回顧的バリデーションのためのロットは、規格に適合しなかったすべてのロットを含めて調査期間中に製造されたすべてのロットを代表するものとする。また、当該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。回顧的バリデーションを行うためのデータを得るために、参考品の試験検査を行うことがある。
- 11.53 実生産規模での確認の実施に当たっては、それに先立ちIQ及びOQにおいて得られた知

³³ 工程パラメータを含む。

³⁴ DQ、IQ及びOQが構造設備のみを対象とする適格性の評価及び確認であるのに対し、PQの主たる目的は、実際の製品の製造を勘案した上で構造設備が「意図した性能を発揮」することを評価し確認することにある。据え付けられたあるカプセル充填機が設定仕様のとおりに稼働することが確認されていても、実際の製品を所定の精度で充填することができないことがありうる。PQは実機を用い、実薬(模擬薬を用いることもある。)を使用する検証作業であるが、必ずしも実生産規模において実施する必要はなく、目的に応じたスケールで実施して差し支えない。

³⁵ OQ又はPQにおいて、実際の製造設備を使用し、実薬又は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行い操作条件、工程パラメータ等の最終的な設定が行われている場合が少なくないと考えられる。この指針においては、施行通知の規定に従い、これらの作業が“判定基準”を設定し“適否”の判定を行うものではないことから、バリデーションの一環としてのOQ又はPQと区別し、工業化研究として捉え、「性能評価検討」として新たに位置づけることとしたものである。性能評価検討は、実機を用いる検討のみに限られるものではなく、実験室レベルの検討、既存製品の過去の実生産データの検討といった方法によることもあると考えられる。

見をもとに、暫定の維持管理プログラムを策定し、その後、維持管理の実施時期、実施項目等についての維持管理プログラムの最適化に向けた措置を採るための準備をしておくこと。

11.6 洗浄のバリデーション

- 11.60 洗浄のバリデーションは、汚染又は偶発的な製品等のキャリーオーバーが製品の品質に大きな影響を及ぼす工程について行うものとする。
- 11.61 洗浄のバリデーションは、洗浄に係る設備の実際の使用の態様を反映したものとする。複数の製品の製造に用いる設備をそれぞれ同じ手順により洗浄する場合においては、当該洗浄のバリデーションを代表的な製品をもって行うことがある。代表的な製品の選択は、溶解性、洗浄の困難さ並びに力価、毒性及び安定性を勘案して算定した残留物限度値に基づくものであること。
- 11.62 洗浄のバリデーションの実施計画書には、対象とする設備、手順、資材、合格洗浄水準、監視測定及び管理を行うための工程パラメータ、分析方法、採取する検体の種類並びに当該検体の採取及び表示の方法を記載すること。
- 11.63 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、洗浄後の設備の表面の残留物の水準を定量的に測定することができるようにすること。スワブ法は、設備の設計又は工程の制約のために製品が接触する面の拭取りを容易に行うことができない場合（配管の内部、充てん機の接液部の内部、小型で複雑な装置等）においては実際的ではない。
- 11.64 洗浄のバリデーションにおいては、限度値相当の量の残留物又は汚染物を十分に検出することができる感度を有する、分析法バリデーション実施済みの分析法を用いること。当該分析法の達成可能な回収水準を定めること。残留物の限度値は、実際的であり、達成可能であり、当該限度値未満であることが検証可能であり、最も毒性のある又は製品の品質に最も影響を及ぼす残留物に基づいたものであること。また、残留物の限度値は、製品等の組成物のうち最も毒性のある物に関する既知の薬理学的作用、毒性又は生理学的活性の作用量のうち最少のものに基づき定めること。
- 11.65 設備の洗浄作業及び殺菌消毒作業については、製品中の微生物数又はエンドトキシン量を管理する必要がある製造工程又はそれらによる汚染が問題となりうる製造工程に係るものである場合においては、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。
- 11.66 洗浄の手順は、当該手順が日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ものとする。洗浄に係る設備の清浄度は、分析法によるほか、実施可能な場合においては目視により監視測定を行うことがある。目視による検査は、検体採取及び分析では検出することができないような小さな部分に集中する大量の汚染の検出を可能とすることがある。

11.7 分析法バリデーション

- 11.70 採用する分析法が、日本薬局方等の公定書その他認知された参考文献に収載されていない場合³⁶においては、当該分析法について分析法バリデーションを行うこと。用いる試験検査方法については、すべて実際の実施条件において検証を行うとともに、記録を作成し、これを保管すること。
- 11.71 分析法は、分析法バリデーションに関するICH ガイドラインを考慮して、バリデーションを行うこと。分析法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したものとする。
- 11.72 製品等及び資材の試験検査に用いる分析装置について適切な適格性評価を行うこと。
- 11.73 分析法バリデーションを既に行った分析法に変更を加える場合においては、当該変更の程度に応じて分析法バリデーションを行うものとし、当該分析法バリデーションの結果及び当該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かつ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ものとする。

12. 変更管理（医薬品・医薬部外品GMP省令第14条関連）

- 12.10 苦情、回収等に起因する変更のほか、法令の規定等に起因する変更についても変更管理の対象とすること。
- 12.11 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、原料及び資材（供給者の変更を含む。）、規格、製造方法、試験検査の方法並びに構造設備（関連するソフトウェアを含む。）に係る変更を含めること。³⁷
- 12.12 変更は、適切な部署が起案及び照査を行い、品質部門の承認を受けるものとする。
- 12.13 変更管理手順書には、以下の事項が含まれていること。
- 1) 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を含むこと。
 - 2) 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）及び評価基準を変更の前にあらかじめ定めること。
 - 3) 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、かつ文書の改訂及び教育訓練を確実に実施すること。
 - 4) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第2号のその他所要の措置として、規格及び試

³⁶日本薬局方等の公定書その他認知された参考文献に収載されている分析法は一般的な方法であり、必ずしもすべての分析対象に支障なく適用できるとは限らないことから、分析法バリデーションその他適切な方法によりその適合性を検証しておく必要がある。

³⁷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。この指針においては、「品質部門は品質に係るすべての事項に関与すること（2.20を参照）」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ものである。

験検査方法、有効期間又は使用期限及び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しておくこと。

- 12.14 変更の実施後、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。

1 3. 不適合製品

1 3. 1 不適合

- 13.10 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ものとする。
- 13.11 不適合製品並びに不適合の原料及び資材の最終処置について記録を作成し、これを保管すること。

1 3. 2 返品

- 13.20 返品された製品については、製造所から出荷された後に返品されるまでの保管又は輸送の条件、経過時間、容器その他外観の状態、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。
- 13.21 返品された製品に係る以下の事項について記録を作成し、これを保管すること。
- 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
 - 返品理由
 - 返品された製品について採った措置の内容

1 4. 品質情報

- 14.10 医薬品・医薬部外品GMP省令第16条第1項の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、回収の必要性の判断等の手順を含めること。

38

1 5. 回収処理（医薬品・医薬部外品GMP省令第17条関係）

- 15.10 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は、情報評価に関与する職員、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及び処置方法を明記すること。
- 15.11 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、原因究明及び改善措

³⁸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。「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条及び施行通知等に規定されている事項のほか、品質情報申出者の名称及び住所、品質情報を受けた年月日、最初に採った措置(措置を取った年月日及び担当職員の氏名を含む。)、品質情報申出者等への対応(返答の年月日を含む。)、品質情報対象ロットの措置に係る最終決定の内容、改善措置の内容等を記載すること。

置の結果を含めること。³⁹

以上

³⁹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、施行通知等に規定する事項のほか、回収の理由、回収着手年月日及び回収終了年月日、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。）、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）、回収数量、回収対象品の流通状況等、参考品の調査結果、回収対象ロットに係る記録類の調査結果、その他の原因究明の方法及び結果、改善措置の状況又は結果等を記載すること。

平成17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) 科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究

主任研究者: 檜山行雄(国立医薬品食品衛生研究所薬品部/室長)

医薬品製造技術移転指針

●「医薬品製造技術移転指針」作成班●

分担研究者:

檜山行雄 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

協力研究者:

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	(日本オルガノン株式会社)
村主教行	(塩野義製薬株式会社)
渡辺恵市郎	(日揮株式会社)

目次	ページ
1. 序	4
1. 1 背景	4
1. 2 目的	4
1. 3 適用範囲	4
1. 4 構成	4
2. 新医薬品の開発段階から製造段階までの技術移転の手順	5
2. 1 品質設計（研究段階）	5
2. 2 工業化研究によるスケールアップ、変動要因の特定（開発段階）	5
2. 3 開発段階から製造段階への技術移転	5
2. 4 バリデーション及び製造（製造段階）	6
2. 5 製造段階において発生する情報のフィードバック	6
3. 技術移転に際して考慮されるべき事項	6
3. 1 開発から製造における一貫性（consistency）の確保	6
3. 2 品質と規格との整合性	6
3. 3 技術情報の更新及び文書管理	7
4. 既存製品の技術移転	7
5. 技術移転のための文書管理その他組織体制	8
5. 1 技術移転のための組織体制	8
5. 2 研究開発報告書	8
5. 3 技術移転文書	8
5. 3. 1 製品仕様書（製品仕様ファイル）	9
5. 3. 2 技術移転計画書	9
5. 3. 3 技術移転報告書	9
5. 3. 4 品質保証部門又は品質部門による照査及び承認	9
5. 4 移転技術のフォローアップ	9
5. 5 製品標準書等の製造関連文書	9
5. 6 技術移転の結果の検証	10
6. 技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示	10
6. 1 構造設備に関する技術情報	10
6. 1. 1 新規に構造設備を設置する場合	10
6. 1. 2 既存の構造設備を使用する場合	11
6. 2 試験検査方法の技術移転	12
6. 2. 1 試験検査方法に係る研究開発報告書	12
6. 2. 2 試験検査方法の技術移転計画書	13

6. 3	原薬に係る製品の技術移転	15
6. 3. 1	品質設計（研究段階）時の情報	15
6. 3. 2	工業化研究によるスケールアップ（開発段階）時の情報	15
6. 3. 3	変動要因の特定時の情報	16
6. 3. 4	原薬に係る製品の研究開発報告書	16
6. 3. 5	原薬に係る製品の技術移転情報	17
6. 4	製剤に係る製品の技術移転	18
6. 4. 1	品質設計（研究段階）時の情報	18
6. 4. 2	工業化研究によるスケールアップ、変動要因の特定（開発段階）時の情報	19
6. 4. 3	製剤に係る製品の研究開発報告書	21
6. 4. 4	製剤に係る製品の技術移転情報	21
7.	技術移転文書作成上の留意点	22
7. 1	技術移転に関する技術範囲、分担、責任等を明示する資料の内容	22
7. 2	研究開発報告書及び製品仕様書に記載すべき技術情報の内容	24

医薬品製造技術移転指針

1. 序

1. 1 背景

近年、研究開発段階において設計された新医薬品の品質を製造段階において製品として確実に実現させるため、また既存製品の複数の製造所間における製造場所変更において所期の品質を恒常的に確保するために、製造技術を適切に移転すること（以下「技術移転という。」）の重要性が一層認識されるようになってきている。移転先において製品の品質を引き続き確保するためには、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った 5 W 1 H を明らかにした上で、移転しようとする知識及び情報を関係者間において共有するものとする必要がある。この指針は、医薬品の研究開発から製造販売に至るまでの間に生み出される情報及びその流れを整理した上で、技術移転に必要な情報及びその伝達について考察を行い、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

この指針は、以下の目的のために作成された。

- 1) 新医薬品の研究開発の過程において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) 既存製品の製造所を変更する場合において、製造所間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係る具体的な手順及び留意点を例示することにより、技術移転の円滑化に資する。

1. 3 適用範囲

この指針は、新医薬品（化学合成原薬及び製剤）に係る製品の製造に関する研究開発から製造に到る過程における技術移転及び既存製品の製造所変更時等における技術移転を対象範囲とする。その技術の内容は製造管理及び品質管理の双方に係るものとする。

1. 4 構成

この指針は、以下の内容から構成されている。

- 1) 新医薬品の研究開発段階から実製造段階までの技術移転の手順
- 2) 技術移転に際して考慮されるべき事項
- 3) 既存製品の技術移転の手順
- 4) 移転される技術情報の例示
- 5) 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までの技術移転の手順

医薬品の開発段階を通して確立される当該医薬品の特性及び機能を規定する品質（以下「設計品質」という。）は、前臨床段階において得られた薬物（原薬）の有効性及び安全性並びに安定性その他品質に関する基本的な情報、及び臨床段階において得られた薬物（製剤）としての有効性及び安全性並びに安定性その他品質に係る情報をもとに、概ね臨床第Ⅱ相試験の段階において確定する。その後の臨床第Ⅲ相試験等の期間において設計品質を実製造において実現する準備としての工業化研究等により製造方法、試験検査方法等が設定され、各種バリデーションにより妥当性の検証を受けた上で、実製造において拠るべき品質（以下「製造品質」という。）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実製造において実現するために行われる技術移転の過程は、製造が開始された後の製造場所の変更等も含め、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が設定される段階であり、通例、前臨床後期から臨床第Ⅰ相試験にかけて実施されることが多い。製剤の場合においては前臨床試験において得られた薬物の物理化学的特性、有効性、安全性、安定性その他品質等の情報をもとに、副作用の軽減、有効性の向上、流通時における安定性の確保、使用時の有用性の付与等の特性及び機能を規定する、いわゆる製剤設計の段階に該当する。原薬の場合においては、出発物質及び反応経路を確定し、原薬の基本的な規格を明らかにする段階である。

2. 2 工業化研究によるスケールアップ、変動要因の特定（開発段階）

設計品質どおりの医薬品を実際に製造するためには、小スケールの実験結果をもとに工業的に製造を可能とするために行うスケールアップの検討において、所期の品質を恒常的に確保するための変動要因を特定した上で、適切な品質制御方法を確定の上で製造方法、試験検査方法等を決定する必要がある。通例、この過程を工業化研究といい、工業化研究の段階において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

上記の段階において決定された組成並びに製造方法、試験検査方法等により実製造を製造所において実施するために、開発段階に携わった部門から製造所への技術情報の適切な受渡しが必要である。従来一般的であった同一法人の開発部門から製造部門への引継ぎ、技術指導等といった内部手続に加えて、製造の全面外部委託改正を許容する改正薬事法の施行により異なる法人間での受渡しによる例が増加するものと考えられる。移転元の持つ技術情報をいかに移転先に正確に伝達するかが、基本的考え方として引き続き重要であるが、異なる法人間での技術移転においては、移転元と移転先両者間の組織責任体制を明確にし、技術移転に関し何時、何処で、誰が誰に、何を、何のために、どのようにといった5W1Hを明らかにするための諸事項を規定した文書（以下「技術移転文書」という。）を作成した上で、十分な技術交流を行いつつ移転を確実なものとしていくことが一層重要なものとなる。

なお、新医薬品に係る情報を研究開発部門から製造部門へ技術移転する場合においては、移転の対象となる技術情報を研究開発報告書（Development Report）として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 バリデーション及び製造（製造段階）

移転された技術（組成並びに製造方法、試験検査方法等）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を開始する。移転先がバリデーションの実施主体となることは言うまでもない。ただし、稼働性能適格性評価、洗浄バリデーション、製造工程に係るバリデーション等、技術移転の対象となる医薬品に係る製品の製造に特定のバリデーションについては、原則として移転元が実施計画に責任を有するべきであり、必要に応じ実施することとしなければならない。他方、設備据付時適格性評価、運転時適格性評価等技術移転の対象となる医薬品に係る製品の製造に特定のものではない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 製造段階において発生する情報のフィードバック

技術移転が適正になされた後においても、製造初期における製造管理及び品質管理の方法等が必ずしも最良のものではない可能性があることを念頭に置かなくてはならない。このため、移転先においては、製造を重ねることにより得られる種々の技術情報を蓄積するとともに、当該技術情報を移転元にフィードバックする必要がある。移転元においては、当該情報をもとに当初設定した製造方法、試験検査方法等を適切に見直すとともに、移転先からの技術情報のフィードバックに対応した技術移転に係る文書の適切な管理が必要である。このとき、製品寿命が長く開発されてから数十年後に技術移転がなされうることと想定した長期間の文書管理、製品の改良、規格及び試験検査方法の変更等に対応した技術情報の定期的な見直しが必須であること。なお、移転の対象となる技術は、研究開発報告書及び技術移転文書を含む総括的な文書にまとめ、品質標準書及び製品標準書に適宜反映されることが望ましい。

3. 技術移転に際して考慮されるべき事項

2. 1 から 2. 5 に示した段階を通じて、技術移転を確実に実施するためには、以下に示す事項を考慮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において確認されたとおりの有効性及び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元は、移転先である製造所が必要とする技術情報を十分に把握するとともに、製造される製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方法を定めておく必要がある。新医薬品に係る製品の製造初期における技術情報は限られた数量のロットから得られたものであること、当該技術情報に基づき定められた製造方法、試験検査方法等は限定的な前提条件の下で成立しているものであること、及び開発段階において設定された品質評価方法が工業化研究以降の段階においては必ずしも十分なもの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。開発からの一貫性をもって安定した製造を行うためには、工業化研究の段階において、既に製造された製品の研究及び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 品質と規格との整合性

3. 1 を踏まえ開発からの一貫性をもって確立された製造品質に基づいて製品の規格が設定される。このとき規格が十分に製品の品質を規定していること（品質－規格整合

性)を検証しておく必要がある。

工業化研究の段階においては限られたロット数、原料その他資源から製造方法を定めなければならないが、また製品規格についても限られたロットに係る試験検査結果から定めざるを得ないが、製造方法の管理値の上下限と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確保しておかなければならない。

また、当初の製造方法及び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認識した上で、製造の開始後においても品質－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 技術情報の更新及び文書管理

新医薬品に係る製品、既存製品のいずれの場合においても、移転元は、当該製品の設計品質及び製造品質について説明責任 (Accountability) 及び結果責任 (Responsibility) を果たすために、技術移転文書の管理その他適切な体制を確立し維持する必要がある。技術移転文書の管理においては、医薬品に係る製品の寿命が長期間に及びことがあることを踏まえ、例えば開発から数十年の後に技術移転が行われうることも想定しつつ技術移転に伴い発生した技術資料それぞれの重要性に応じた適切な保管期間を設定すること、製造を重ねるにつれ蓄積される情報及びその結果としての管理幅、規格、試験検査方法等の変更を踏まえ技術移転情報を適切に更新すること等が含まれるべきである。

4. 既存製品の技術移転

医薬品が製造販売された後においても、様々な理由により既存製品の製造所の変更が行われたり、何らかの理由により既存製品の品質を改善することもある。

製造場所を変更する場合においては、新医薬品において求められる開発からの一貫性 (Consistency) とは別に、変更の前後において製品の品質に変化がないこと (同一性の確保) が求められる。新規製造所において製造される製品が規格を満足することはもとより、製造工程、試験検査工程における各管理値の傾向を照査し製品の品質に影響を及ぼすことが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実施すべき事項については、既存製品と新医薬品に係る製品との間において大きな違いはないが、通例、既存製品の場合においては製造方法、試験検査方法等が相当程度において既に確固たるものとなっていることから、製造場所の変更によりこれら製造方法、試験検査方法等に製品の品質に影響を及ぼすような変更がない場合においては、既に確立されている製造方法、試験検査方法等に係る情報の受渡し及び再現の検証が実質的な技術移転となる。しかしながら、設備、作業に従事する職員、原料又は資材、試験検査方法、製造スケールの変更等、製品の品質に影響を及ぼす可能性がある場合においては、可能な限り製品の品質に影響を及ぼさないような製造方法、試験検査方法等を確立し、必要に応じ製品の規格及び試験検査方法を変更することとなるが、移転先においての製造初期においては、新たに確立された製造方法、試験検査方法等は限定的な前提条件の下で成立しているものであること、変更された規格及び試験検査方法が必ずしも最適のものではない可能性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方法、試験検査方法等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。

既存製品の品質を改善する場合においては、生物学的同等性をも含めた品質の同等性の確保、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試験ガイドライン」を十分に参照する必要がある。なお、2. 3 から 2. 5 は既存製品の製造にも適用されることから、移転の対象となる技術を技術移転文書を含む総

括的な文書にまとめ、品質標準書及び移転先の製品標準書に適宜反映されることが望ましい。移転元の製品標準書の記載事項はこのための重要な情報となる。また、移転元及び移転元の双方において、移転に係る組織及び責任を明確にし、技術交流による確実な移転の実行が必須である。¹脚注を削除する

5. 技術移転のための文書管理その他組織体制

上記の段階を踏んで技術移転を的確に実施するためには、技術移転に係る文書の管理体制その他組織体制の整備が前提として必要である。以下、技術移転に係る文書の管理体制について規定する。これらの文書の記載事項については6.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上で最も重要な要素の一つは、移転元と移転先との緊密な連携であり、双方の職員により構成される技術移転のための組織を設置し、移転元と移転先との各々の役割及び責任の範囲を明確にした上で、相互に十分な情報の伝達及びフィードバックを行うものとする必要がある。なお、技術移転のための組織については、移転元においては該当する場合においてはGQP省令要求事項の実施のための組織に、移転先においてはGMP省令要求事項の実施のための組織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

研究開発報告書（Development Report）は、研究開発部門がその責任において開発過程において得られた情報をもとに取りまとめ、原料及び資材、製造方法、規格及び試験検査方法等並びにそれらの設定根拠も記載し、できれば製造販売承認申請時まで、遅くとも製造販売承認前GMP適合性調査を受けるときまでに作成することが望ましい。研究開発報告書は製造販売承認申請に必須の資料ではないが、特に新医薬品に係る製品の製造の場合においては、製造販売承認前GMP適合性調査を受けるときに参考資料として利用することができ、製造販売された後の技術移転に際しても原資料として有用である。以下に研究開発報告書の記載事項を例示する。

- ・ 原薬及び製剤の開発初期から製造販売承認申請までの開発経緯
- ・ 原料及び資材の選択並びに当該原料からの合成ルート等の選択の根拠
- ・ 剤型の選択並びに処方設計及び製法設計の根拠
- ・ 重要工程及びその管理パラメータの設定根拠及び変更の履歴
- ・ 製造バッチの品質特性（安定性データを含む。）
- ・ 製品等及び資材の規格及び試験検査方法並びにそれらの根拠（含量、不純物、溶出性等製造管理及び品質管理上重要な試験法に係る規格幅の設定の妥当性、試験検査方法、試薬、カラム等の選定根拠、及びこれらを担保する原資料の参照を含む。）

5. 3 技術移転文書

技術移転文書の作成の原資料となる技術情報（研究開発報告書等）は、あらかじめ目的に沿って整理され、何時においても参照することが可能なように適切に管理されるべ

¹ 前段は上記にとけ込ませました。後段は一変承認及び軽微変更届出が「コミット」でない、との誤解を招くおそれがあり、削除すべきかと思われます。この脚注を削除する

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、移転される個々の技術に関して移転完了の判断基準をあらかじめ定め、移転元及び移転先においての作業分担及び責任を定めておく必要がある。

実際には、技術移転の対象となる製品についての詳細を定めた仕様書（以下「製品仕様書」という。）を作成し、この仕様に基づき作成した計画書（以下「技術移転計画書」という。）により移転を進め、その結果について報告書（以下「技術移転報告書」という。）を作成し、これらを技術移転文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、移転側の責任において作成するものである。新医薬品に係る製品の場合において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おいても得られた各種情報を取り入れて適宜改定するものとする必要がある。製品仕様書には、以下の情報を含めるべきである。

- ・ 製品の製造の開始及び維持に必要な情報（研究開発報告書に記載した内容を含む。）
- ・ 製品の品質確保に必要な情報（同上）
- ・ 当該製品に固有のその他の情報
- ・ その他

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及び日程並びに移転完了の判断基準を定める。技術移転の実施前までに移転元が作成し、その内容についてあらかじめ移転先の了承を得ておく必要がある。

5. 3. 3 技術移転報告書

技術移転計画書に従って実施された移転作業において得られた情報について評価を実施し、その結果を記載するものとする。移転元、移転先のどちらが作成してもよいが、この報告書の作成をもって技術移転が完了となることから、その内容は両者が合意したものとしなければならない。

5. 3. 4 品質保証部門又は品質部門による照査及び承認

すべての技術移転文書については移転元と移転先双方の品質保証部門又は品質部門による照査を受け、承認を得るものとすることが望ましい。

5. 4 移転技術のフォローアップ

移転元から移転先への技術移転文書の受渡しのみをもって技術移転を完了とすることは可能な限り避けるべきである。移転元と移転先とが協力し、移転される技術が実際に使用される製造所等において両者が共同して技術教育、訓練、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

移転先においては、技術移転に伴い、その製造所における製造に必要な製品標準書とその品質部門の承認を得て作成するほか、製造管理基準書、品質管理基準書、各種手順書、バリデーション実施計画書等の文書に移転された技術が反映されるよう所要の作成

又は改廃を行わなければならない。これらの文書類は移転先の責任において作成又は改廃を行うものであるが、必要に応じ移転元の確認を受けなければならない。

5. 6 技術移転の結果の検証

技術移転が終了した後に移転先において当該製品の製造を開始するに当たり、移転元は、移転先において製造された製品が所定の品質を有していることを、製品の試験検査、製造所の監査等の適当な方法により検証し、その結果について記録を作成し、保管しなければならない。

6. 技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示

この項において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及び内容を、便宜上の理由から構造設備、試験検査方法、原薬に係る製品及び製剤に係る製品の4つに区分して例示する。ただし、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 構造設備に関する技術情報

技術移転においては、製品そのものに関する技術情報に加えて製造所の構造設備に関する技術情報も重要である。研究開発過程において得られた構造設備の確立及び維持に必要な技術情報を抽出し、取りまとめる。開発から製造への技術移転の場合における例を以下に示す。

- 1) 移転元である研究開発部門は、当該製品の製造方法に特有の製造管理及び品質管理上の留意点を明確化し、移転先である製造所の構造設備担当部門に提示する。
- 2) 構造設備担当部門は、その留意点を反映した構造設備を確立し、当該構造設備の運営上の留意点を製造部門及び品質部門に明確に提示する。
- 3) 製造部門及び品質部門は、構造設備の運営上の留意点を十分に把握した上でバリデーション等を実施し、最終的には確定した構造設備に合致する適切な運転及び管理を行い、その記録を残す。

6. 1. 1 新規に構造設備を設置する場合

技術移転に伴い新規に構造設備を設置することとなる場合においては、構造設備担当部門は、研究開発部門より提示された留意点に基づき構造設備に要求される仕様を設定した上で、移転先製造所固有の留意点も考慮しつつ、設置すべき構造設備を具体化する。²仕様の決定から設置すべき構造設備の具体化、及び適格性評価までの経過を第三者に説明することができる資料を作成（いわゆる設計時適格性評価に相当する場合がある。）し、技術情報とすること。

構造設備の設置のために必要な情報

適切な構造設備の設置のために必要な情報は、以下の3つに大別される。

- 1) 当該製品の品質を確保する上で構造設備に要求される機能

² 判りにくい文章表現です。残すのであれば平易な表現にしてください。判りにくい部分（幾つかの機能が複合。云々）は削除されていると思いますがいかがですか。いずれにせよこの脚注は削除。

- 2) 当該製品の製造方法に固有の構造設備に要求される機能
- 3) 汚染及び交叉汚染並びに混同その他の人的ミスの防止等適切な製造管理及び品質管理を行う上で必要な基本的機能

1) 及び 2) については、開発段階での品質設計（処方設計、製造方法、規格等）、工業化研究段階でのスケールアップ、変動要因の検討成果等を基に構造設備に影響するものを抽出した上で、対象の製品及びその製造方法に特有の留意点を明確化した資料を構造設備担当部門に技術情報として提示することが必要である。構造設備担当部門は、提示されたこれらの情報をもとに、例えば仕様書として取りまとめの上研究開発部門に提示し、それぞれの立場において作成した資料の相互確認によりお互いの視点又は重点の違いを明確にし、さらに必要なデータ等の入手、開発段階へのフィードバック等によって、構造設備の設置におけるインプット情報とすべきである。

3) については、当該製品及びその製造方法の特性のほか、構造設備に対して適用される医薬品・医薬部外品 GMP 省令等の要件を整理することにより取りまとめることができる。対象とする製品の汚染しやすさ及び汚染の許容の程度、取り扱う物質の残存許容量等は、構造設備の清浄度レベル、洗浄方法等の設定等において有用な情報源となる。また、多製品への対応、自動化の程度等構造設備の設置方針は、汚染及び交叉汚染並びに混同その他の人的ミス防止のための措置の程度の決定に大きな影響を与える。

6. 1. 2 既存の構造設備を使用する場合

技術移転される製品を既存の構造設備において製造することとする場合も多くある。既存の構造設備の特徴に起因した制限等はあるものの、品質確保上要求される仕様に見合った構造設備を有していることを技術資料として用意することが必要である。既存構造設備に技術移転を行う場合において必要な技術情報は、新規構造設備設置の場合と同様に、以下の 3 つに大別される。

- 1) 当該製品の品質を確保する上で構造設備に要求される機能
- 2) 当該製品の製造方法に固有の構造設備に要求される機能
- 3) 汚染及び交叉汚染並びに混同その他の人的ミスの防止等適切な製造管理及び品質管理を行う上で必要な基本的機能

1) 及び 2) の技術情報を文書化する上においては、既に設定されている構造設備の保有機能を明確にし、その保有機能について日常の維持管理がなされているかを検証することが必要である。そして、新規構造設備設置のためのインプット情報と同様に作成された仕様書と、既存構造設備の保有機能及びその維持管理の状態との照合を行い、両者間の格差を明確にする必要がある。格差がある場合においては、移転元へのフィードバック等によってインプット情報を整備する。

3) についても、既存構造設備が保有する他製品への対応、自動化汚染及び交叉汚染並びに混同その他の人的ミス防止等の措置の程度等、既存構造設備の特徴と対象とする製品及びその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、両者間の格差等を明確にする必要がある。格差等がある場合においては、1) 及び 2) と同様の作業を行

う必要がある。

6. 2 試験検査方法の技術移転

試験検査方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、記載に係る基本的な考え方について述べる。

6. 2. 1 試験検査方法に係る研究開発報告書

研究開発報告書の中での試験検査方法に係る技術情報の主要な目的は、開発の各段階において蓄積された、試験検査方法の設定の経緯から実施に至るまでの技術情報を、異なる部門間において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なものとするにある。したがって、試験検査方法の詳細のみならず、物理化学的及び生物学的特性、安全性情報等の製品特性に係る情報、試験検査方法の開発の経緯と設定根拠、研究開発から製造段階に至るまでの規格の設定及びその根拠の経緯も含めて記載することが望ましい。

1) 規格及び試験検査方法

移転の対象となる試験検査方法として、次のようなものが挙げられる。

- ①製品（原薬に係る製品を含む。）の試験検査方法
- ② 原料（原料たる原薬を含む。）及び資材の試験検査方法
- ③ 工程内試験の方法
- ④ 残留薬物試験の方法
- ⑤ 環境負荷（廃棄物、排水等）に係る諸試験の方法

2) 規格の設定及びその根拠の経緯

特に、含量、不純物及び分解物に係る規格の設定の履歴については、その設定又は変更の根拠も含めて記載する。

3) バリデーション結果

設定した試験検査方法について、分析法バリデーションの結果を記載する。

4) 重要な試験検査方法の開発履歴（試験検査方法に係る研究開発報告書）

製品の品質、重要な特性を評価するために必要となる試験検査方法については、開発経緯及び変更履歴をその根拠も含めて記載する。このような試験検査方法には以下のようなものがある。

- ① 含量及び有機不純物を測定するための試験検査方法
- ② 残留溶媒及び揮発物を測定するための試験検査方法
- ③ 内服固形製剤の溶出試験法
- ④ 原薬中の金属その他無機物の残存又は混入を測定する試験検査方法
- ⑤ 結晶多形、吸湿性等の原薬又は製剤の物理化学的特性を評価するための試験検査方法

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等（試験装置、試薬・試液及び標準品に関する事項を含む。）を試験検査方法開発の経緯と関連付けて、可能な限り具体的に記載しておくことにより、移転先における移転情報の理解及び技術習得の向上をもたらすのみならず、将来、試験検査方法を変更する場合において有用となる。なお、公定書等に記載されている既に確立された試験検査方法については、開発の経緯

を記載する必要はないが、対象検体に対し適用が可能であると判断した根拠、採用経緯等を示す必要がある。

5) 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載された試験検査方法の開発に利用されたバッチの試験結果の要約について表を作成して、生データへの参照も含めて記載する。

6) 標準品

対象となる物質（原薬、類縁物質等）の試験に使用される標準品に関し、その製造方法、精製方法、純度、品質を評価する方法、保存方法等を記載する。

7) その他の情報

上記項目以外の試験検査方法に関する情報を、必要に応じ記載する。

6. 2. 2 試験検査方法の技術移転計画書

試験検査方法の技術移転を行う場合においては、あらかじめ技術移転計画書の中で、移転する試験検査方法ごとに、実施すべき検討の範囲及び技術移転の適否を評価するための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に移転元が事前に実施する移転先の構造設備の評価その他技術的評価の結果に基づき、技術移転文書として盛り込むべき情報内容等を勘案しつつ決定されるべきである。試験結果の比較評価を行う場合においては、適正な比較が行われるように移転元及び移転先の双方において用いる試験対象検体（用量範囲、バッチ数等を考慮する。）その他具体的実施方法及び評価方法をあらかじめ明示しておくこと。また、判定基準は、蓄積された過去の試験結果、分析法バリデーションのデータ等に基づき試験検査方法ごとに設定し、その根拠を明確に記載すべきである。技術移転計画書に記載（研究開発報告書の引用を含む。）するべき試験検査方法に係る技術情報を列挙する。

1) 原料（原薬を除く。）に関する情報

- ① 物理化学的特性及び安定性の概要
 - ・ 名称及び構造式
 - ・ 安定性データ
- ② 規格及び試験検査方法
 - ・ 具体的な試験検査方法及び規格
 - ・ 規格及び試験検査方法の設定及び変更履歴並びにその根拠
 - ・ 分析法バリデーションの結果
- ③ 標準品のリスト（成績書を添付すること。）
- ④ 試験室での取扱いに係る毒性／安全性に関する情報
- ⑤ 比較評価における分析対象検体のリスト及び試験成績

2) 原料たる原薬及び原薬に係る製品に関する情報

- ① 物理化学的特性、安定性を含む概要
 - ・ 名称及び構造式
 - ・ 化学構造の解明
 - ・ 可能性のある異性体等
 - ・ 安定性データ（苛酷試験データを含む。）

- ② バッチに係る情報
 - ・ 対象バッチの化学合成法
 - ・ 対象バッチのデータ
 - ・ 代表バッチの不純物プロファイル
- ③ 規格及び試験検査方法
 - ・ 具体的な試験検査方法及び規格（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）
 - ・ 規格及び試験検査方法の設定及び変更履歴並びにその根拠
 - ・ 分析法バリデーションの結果
- ④ 標準品のリスト（試験成績書を添付すること。）
- ⑤ 試験法に係る研究開発報告書（開発段階によっては中間報告書でも差し支えない。）
- ⑥ 試験室での取扱いに係る毒性／安全性に関する情報
- ⑦ 比較評価における分析対象検体のリスト及び試験成績

3) 製剤に係る製品に関する情報

- ① 処方、安定性等の概要
 - ・ 成分及び分量
 - ・ 分解機構、生成物等
 - ・ 安定性データ（苛酷試験データを含む。）
 - ・ 保管条件並びに有効期間又は使用期限（設定されている場合）
- ② 対象バッチの分析データ
- ③ 規格及び試験検査方法
 - ・ 具体的な試験検査方法及び規格（粒度分布、吸湿性等有効性に関連する項目も
含む。）
 - ・ 規格及び試験検査方法の設定及び変更履歴並びにその根拠
 - ・ 分析法バリデーションの結果
- ④ 標準品のリスト（試験成績書を添付すること。）
- ⑤ 試験検査方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差し支えない。）
- ⑥ 試験室での取扱いに係る安全性に関する情報
- ⑦ 比較評価における分析対象検体のリスト及び試験成績

4) その他技術移転の実施に関する情報

- ① 技術移転計画書の立案、照査及び承認を行う者
- ② 試験検査方法
- ③ 技術移転目的
- ④ 移転元及び移転先の責任者及び担当者
- ⑤ 研修（試験検査方法の説明、デモンストレーション等）の計画
- ⑥ 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すること。）、試験中の保管条件、試
験終了後の取扱い（廃棄、移転先への返送等）
 - ・ 試験期間
 - ・ 繰返し数
 - ・ データの取扱い（処理方法）
 - ・ 再試験、規格外れ値の取扱い

- ・ 生データの保管（保管の責任者、場所、期間等）
- ・ 判定基準及び判定者（移転元の判定責任者）

6. 3 原薬に係る製品の技術移転

原薬に係る製品の技術移転に先立つ研究開発段階においては6.3.1から6.3.3までに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以降に示す内容を含む技術移転文書が作成される必要がある。

6. 3. 1 品質設計（研究段階）時の情報

1) 原料、中間体及び原薬に係る製品に関する情報

- ① 不純物プロファイル及び残留溶媒に関する情報（不純物の構造及び生成経路）
- ② 結晶性状（結晶形、塩、粉体特性等）に関する情報
- ③ 原料、原薬（包装された物を含む。）に係る製品、中間体、各処理液、晶析液、湿体結晶等の安定性及び性状に関する情報
- ④ 原薬に係る製品、中間体及び原料の安全性に関する情報（MSDSの交付によっても差し支えない。）
- ⑤ 原料の動物起源等に関する情報
- ⑥ 包装資材及び保管方法に関する情報（包装資材の材質、保管温湿度等）
- ⑦ 有効期間若しくは使用期限又はリテスト日
- ⑧ 標準品及び種晶に関する情報（調製方法、規格及び試験検査方法、保存方法等）

2) 製造方法に関する情報

- ① 製造方法に関する情報（合成ルート、精製方法等）
- ② 操作条件に関する情報（管理パラメータ、許容範囲等）
- ③ 重要工程及びパラメータに関する情報（製品の品質に影響を及ぼす工程及びパラメータの特定）
- ④ 工程内試験に関する情報
- ⑤ 再加工に関する情報（工程、方法等）及び再処理に関する情報（記録等）
- ⑥ その他製造に係る基礎データ（物性、発熱速度、反応速度、溶解度等）
- ⑦ 環境及び安全性に関するデータ（環境負荷等）

3) 構造設備に関する情報

- ① 洗浄に関する情報（洗浄方法、洗浄溶媒、検体採取方法等）
- ② その他構造設備に関する情報（材質、容量、装置形式の選定、特殊設備の必要性等）

4) 規格及び試験検査方法に関する情報

- ① 原薬に係る製品、中間体及び原料の規格及び試験検査方法に関する情報（理化学試験、微生物試験、発熱性物質試験、物理化学的性質に係る試験等）
- ② 試験検査方法に係る分析法バリデーション

6. 3. 2 工業化研究によるスケールアップ（開発段階）時の情報

原薬に係る製品の製造工程は、不安定な化学物質を取り扱うことが多く、しかも化学的変化を伴う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を予測し、操作中における対象化合物の安定性に着目しつつ条件を設定する必要がある。また、操作パラメータのうちスケールに依存するパラメータについては構造設備に係る要因が製品の品質に大きく影響を及ぼす可能性があるため、当該要因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、スケールアップ時の情報について確認すべき事項を以下に示す。

1) 反応工程のスケールアップ時の情報について

- ① 温度推移の再現性及び昇温又は降温の時間の遅れ等が製品の品質に及ぼす影響
- ② 不均一反応及び半回分反応における攪拌の影響（濃度分布の形成、拡散律速域の形成等）
- ③ 半回分式での逐次反応、発熱反応等の作業時間の予測並びに設備の能力不足等に伴う作業時間の延長による製品の品質への影響
- ④ 発熱速度と除熱能力とのバランス（発熱反応における温度推移とその影響等）
- ⑤ 構造設備の影響（ユーティリティに係る能力の妥当性、温度分布、境膜での過加熱等による影響等）
- ⑥ スケールアップに伴う変動の確認（実験室レベル又は小スケールの反応においては顕在化しなかった現象等）

2) 晶析工程のスケールアップ時の情報について

- ① 攪拌の影響（粒子径又は結晶多形に与える影響、スケールアップ因子の選定等）
- ② 温度推移の再現性（設定された温度推移の再現性と製品の品質に及ぼす影響）
- ③ 構造設備の影響（温度分布、流動状態の変化、局所の濃度分布又は温度分布の影響、境膜部分の過冷却等）
- ④ 固液分離時間の予測及びろ過待ち状態の晶析液の安定性その他の影響
- ⑤ 操作性（実際の構造設備を用いた場合における晶析液排出性、移送性、攪拌負荷等の問題点等）

6. 3. 3 変動要因の特定時の情報

変動要因の解明については、品質設計段階、工業化研究によるスケールアップ段階を通じて以下のように情報を収集することが必要である。

1) 品質に影響を及ぼす工程

最終製品を生成する工程及び薬理活性を持つ構造を生成する工程に加えて、原薬に係る最終製品中に残存する不純物を除去する工程、精製操作等においては除去することができない不純物が生成される工程等原薬に係る製品の品質に影響を及ぼす工程を特定し、これらに関する情報を収集する。

2) 品質に影響を及ぼす重要パラメータ

1) の工程を管理するためのパラメータのうち不純物の生成、除去等、原薬に係る製品の品質に影響を及ぼす可能性のあるものについて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としてその管理幅が設定される。当該パラメータはバリデーションの対象となる。これら重要パラメータに関する情報を収集する。

6. 3. 4 原薬に係る製品の研究開発報告書

6.3.1 から 6.3.3 を踏まえ、研究開発報告書には以下の情報が含まれるべきである。

- ① 治験薬の製造に用いたものを含め合成法の開発の履歴
- ② 最終的に決定された化学合成ルート
- ③ 製造工程の変更履歴
- ④ 製造されたバッチの品質特性
- ⑤ 中間体及び原薬に係る製品の規格及び試験検査方法
- ⑥ 重要工程の設定根拠
- ⑦ 重要工程の管理パラメータ及びその管理幅
- ⑧ 既存の報告書、文献等への参照

6. 3. 5 原薬に係る製品の技術移転情報

6.3.1 から 6.3.3 を踏まえ、技術移転情報として移転元において作成することが必要と考えられるものは以下のとおりである。

1) 製造方法に関する情報

- ① 研究開発報告書のうち合成法に係る情報又はこれに相当するもの
- ② バリデーション実施計画書及び報告書
- ③ 工程管理項目（規格）及び工程内試験の方法
- ④ 該当する場合においては、異常時の原因調査報告書

2) 洗浄手順に関する情報

- ① 洗浄の指図書
- ② 洗浄記録
- ③ 洗浄バリデーションに係るバリデーション実施計画書及び報告書
- ④ 洗浄に係る規格及び試験検査方法
- ⑤ 洗浄バリデーションに使用した試験検査方法についての分析法バリデーション報告書

3) 試験検査方法に関する情報

- ① 研究開発報告書のうち試験検査方法に係る情報又はこれに相当するもの
- ② 規格及び試験検査方法（原料、中間体、原薬に係る製品並びに容器及び栓）
- ③ 製造所からの出荷の可否の決定に係る試験検査方法の分析法バリデーションの報告書
- ④ 安定性試験（分析法バリデーションの報告書、安定性試験の計画書及び報告書、容器形状、標準品並びに関連報告書）
- ⑤ 該当する場合においては規格外試験結果（OOS）発生時の原因調査報告書

4) 保管及び輸送の方法に関する情報

- ① 容器及び栓の保管及び輸送
- ② 原薬に係る製品の有効期間若しくは使用期限又はリテスト日
- ③ 輸送の条件
- ④ 温湿度、光及び酸素に対する感受性に係る情報
- ⑤ 保冷が必要な原薬に係る製品については、温度モニタリングに係る指図の内容

5) 構造設備に関する情報

- ① 材質
- ② 主要設備の種類及び型式

- ③ 原薬に係る製品の物理化学的特性（粒子径、表面状態等）に影響を及ぼす工程の最終段階に係る重要設備

6) 環境管理に関する情報（注射用原薬、高活性物質等）

- ① 清浄区域（温湿度、微生物モニタリング、浮遊微粒子、差圧管理等）
- ② 安全に関する情報
 - ・原料、中間体及び原薬に係る製品の安全性情報
 - ・分解性に関する情報
 - ・粉じん爆発に関する情報
 - ・爆燃性に関する情報

7) 衛生面等に関する情報

- ① 職員の防御
- ② 製品の防御

6. 4 製剤に係る製品の技術移転

製剤に係る製品の技術移転に先立つ研究開発段階においては6.4.1から6.4.3までに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以降に示す内容を含む技術移転文書が作成される必要がある。

6. 4. 1 品質設計（研究段階）時の情報

（内服固形製剤に係る製品）

1) 組成に関する情報

- ① 原料たる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、粒子径及び粒度分布、ぬれ、水分等）
- ② 原料たる原薬の生物薬剤学的特性（吸収性、用量比例性等）
- ③ 原料たる原薬の安定性（温湿度、光等）
- ④ 原料たる原薬と添加剤との配合性
- ⑤ 原薬その他原料のロット間における品質のばらつき並びに原料のロットによる安定性及び不純物への影響
- ⑥ 治験段階における製剤の処方設計及びその根拠（溶解性、吸収性、用量比例性、剤型の変更履歴等を含む。）
- ⑦ 製剤に係る製品の処方設計及びその根拠（各添加剤の配合の理由及びその妥当性、処方の変更履歴及び同等性を保証する根拠等を含む。）
- ⑧ 開発段階における処方の変遷と製剤に係る製品の処方との関連
- ⑨ 包装設計
- ⑩ 製剤に係る製品の安定性（温湿度、光等）
- ⑪ 原料たる原薬、添加剤その他原料、包装資材に関する情報（規格、供給者、原薬等登録原簿への登録、MSDS等）
- ⑫ 原料たる原薬、添加剤その他原料の起源に関する情報（生物由来原料か否か等）

2) 製造方法に関する情報

- ① 剤型選択に係る情報（直打錠か、乾式造粒か湿式造粒か、攪拌造粒か流動層造粒か、素錠かコーティング錠か、添加剤の物性等）

- ② 治験段階における製剤の製造方法（製造フロー、製造条件、工程管理等）
- ③ 製剤に係る製品の製造方法（製造フロー、製造条件、工程管理、スケールアップ時の関連情報、バリデーション実施計画書及び報告書等）
- ④ その他重要工程、重要な製造手順に関する情報（工程管理項目、造粒終点の決定根拠、滑沢剤との混合の時間設定、洗浄方法及び洗浄バリデーション等）

3) 構造設備に関する情報

- ① 洗浄に関する情報（洗浄方法、洗浄溶媒、検体採取方法等）
- ② その他構造設備に関する情報（材質、容量、装置型式の選定、特殊設備の必要性等）

4) 規格及び試験検査方法に関する情報

- ① 原料たる原薬の規格及び試験検査方法（理化学試験、微生物試験等）
- ② 添加剤の規格及び試験検査方法（等級、理化学試験、微生物試験等）
- ③ 包装資材の規格及び試験検査方法（仕様、理化学試験、微生物試験等）
- ④ 製造所からの出荷の可否の決定に係る規格（安定性等を考慮した社内管理規格）及び製造販売承認（届出）書の規格（有効期間又は使用期限が設定されている場合においてはそれを保証するもの）
- ⑤ 原料たる原薬及び製品に係る試験検査方法の分析法バリデーション
- ⑥ 標準品及び標準物質（調製方法、規格及び試験検査方法、保存方法、安定性等）

（注射剤（無菌製剤）に係る製品：上記のうち該当するもののほか、以下の情報）

1) 組成に関する情報

- ① 製剤に係る製品の処方設計及びその根拠（pH、添加剤と安定性との関係、過量仕込み等を含む。）
- ② 組成から見た無菌性及び清浄性の確保のための基礎資料

2) 製造方法に関する情報

- ① 剤型選択に係る情報（溶液か、凍結乾燥品か、粉末か（安定性との関係についての情報）等）
- ② 容器及び栓の設計根拠及びその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）等、安定性への影響、密封性等）
- ③ 初期製法設計に関する情報（無菌操作法か最終滅菌法か（滅菌加熱による安定性への影響）等）
- ④ ろ過滅菌フィルターの選択に関する情報（吸着性等）
- ⑤ 製造方法の観点からの無菌性及び清浄性の確保のための設計根拠

3) 規格及び試験検査方法に関する情報

- ① 原料たる原薬の規格及び試験検査方法（発熱性物質試験等）
- ② 添加剤の規格及び試験検査方法（発熱性物質試験等）
- ③ 容器及び栓その他資材の規格及び試験検査方法（発熱性物質試験等）

6. 4. 2 工業化研究によるスケールアップ、変動要因の特定（開発段階）

時の情報

(内服固形製剤に係る製品)

- ① 原料混合工程における混合条件（含量均一性等）
- ② 造粒工程における造粒条件（造粒終点の決定、錠剤硬度、溶出性等）
- ③ 乾燥工程における乾燥終点（錠剤硬度、打錠障害、安定性等）
- ④ 顆粒混合工程における混合条件（含量均一性等）
- ⑤ 滑沢剤混合工程における混合条件（錠剤硬度、溶出性等）
- ⑥ 打錠又は充てん工程における経時変動（錠剤重量、錠剤硬度、含量均一性等）
- ⑦ 原料由来の変動（原料供給者の工程、材質の変更等）
- ⑧ 構造設備由来の変動（消耗品の交換、設備の変更、工程の自動化等による製造工程の変更等）
- ⑨ 環境管理の方法及びモニタリングデータ（消毒方法等）
- ⑩ 重要工程の管理パラメータ及び工程内試験データ
- ⑪ 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

(注射剤（無菌製剤）)

- ① 凍結乾燥工程における棚間及び棚内での仕上り水分、含量等のバラツキ
- ② バイアル用ゴム栓含有水分量の変化及びバラツキ
- ③ 最終滅菌後の製品の含量、不純物等のバラツキ
- ④ 原料の変動（溶解性に影響を及ぼす粒度、安定性に影響を及ぼす過酸化物質、無菌性に影響を及ぼす生菌数等のバラツキ等）
- ⑤ 構造設備（設備内の温度分布その他重要パラメータの変化等が製品の品質に及ぼす影響。特に、酸素、水分、光等に過敏な製品、蛋白等の微小容量製品等では設備の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。）
- ⑥ 薬液調製工程の妥当性（全成分の含量均一性、溶液状態での安定性等）
- ⑦ 無菌ろ過工程の妥当性（完全性、ろ過設備と薬液との適合性、ろ過薬液の安定性、初流廃棄量等）
- ⑧ 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）
- ⑨ 容器及び栓の洗浄条件の設定根拠（洗浄バリデーション、乾燥、残留水分等）
- ⑩ 容器及び栓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、栓の残留水分等）
- ⑪ 充てん工程の妥当性（充てん精度、充てん設備と薬液との適合性、充てん薬液の安定性、初流廃棄量等）
- ⑫ 凍結乾燥工程の妥当性（凍結乾燥条件、乾燥の庫内均一性、水分、安定性等）
- ⑬ 打栓及び熔閉の妥当性（ヘッドスペースの不活性ガス置換率及び安定性）
- ⑭ 最終滅菌工程の妥当性（滅菌のバリデーション）
- ⑮ 試験検査の妥当性（試験検査方法の開発、異物の種類、検査精度等）
- ⑯ 構造設備の洗浄方法の開発及び洗浄バリデーション並びに滅菌方法の開発及び滅菌バリデーション
- ⑰ 無菌操作法に係る工程の管理の妥当性（培地充てん試験等）
- ⑱ 環境管理の方法及びモニタリングデータ（消毒方法等）
- ⑲ 重要工程の管理パラメータ及び工程内試験データ
- ⑳ 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 製剤に係る製品の研究開発報告書

6.4.1 から 6.4.3 を踏まえ、研究開発報告書には以下の情報が含まれるべきである。

- ① 剤型選択の根拠
- ② 処方設計の説明
- ③ 組成及び製造方法の変更履歴
- ④ スケールアップに関する検討
- ⑤ 最終的に決定された製造方法
- ⑥ 製造工程の変更履歴
- ⑦ 製造されたバッチの品質特性
- ⑧ 製品の規格及び試験検査方法
- ⑨ 重要工程の特定及びその管理パラメータの設定根拠
- ⑩ 各工程の管理パラメータ及びその管理幅
- ⑪ 既存の報告書、文献等への参照

6. 4. 4 製剤に係る製品の技術移転情報

6.4.1 から 6.4.3 を踏まえ、技術移転情報として移転先において作成することが必要と考えられるものは以下のとおりである。

1) 製造方法に関する情報

- ① 研究開発報告書のうち製剤に係る製品に関する情報又はこれに相当するもの
- ② 製造指図書の様式
- ③ 製造記録（製造販売承認申請規格設定バッチ、バリデーションバッチ等）
- ④ バリデーション実施計画書及び報告書
- ⑤ 工程管理項目（規格）及び工程内試験の方法
- ⑥ 該当する場合においては、異常時の原因調査報告書

2) 検査及び包装に関する情報

- ① 検査手順（検査精度、不良限度等）
- ② 容器及び栓に係る検査
- ③ 一次包装の仕様（防湿、遮光性等）及び包装資材の適合性

3) 洗浄手順に関する情報

- ① 洗浄の指図書
- ② 洗浄バリデーションに係るバリデーション実施計画書及び報告書
- ③ 洗浄に係る規格及び試験検査方法
- ④ 洗浄バリデーションに使用した試験検査方法についての分析バリデーション報告書

4) 試験検査方法に関する情報

- ① 研究開発報告書のうち試験検査方法に係る情報又はこれに相当するもの
- ② 規格及び試験検査方法（原薬、添加剤その他原料、製品、容器及び栓、包装資材等）
- ③ 製造所からの出荷の可否の決定に係る試験の分析法バリデーションの報告書
- ④ 安定性試験（分析法バリデーションの報告書、安定性試験の計画書及び報告書、包装状態、標準品並びに関連報告書）
- ⑤ 該当する場合においては、規格外試験結果（OOS）発生時の原因調査報告書

5) 保管及び輸送の方法に関する情報

- ① 二次包装の仕様
- ② 有効期間又は使用期限
- ③ 輸送の条件及び輸送試験
- ④ 温湿度、光等に対する感受性に係る情報
- ⑤ 保冷が必要な製剤に係る製品については、温度モニタリングに係る指図の内容

6) 構造設備に関する情報

- ① 材質
- ② 主要設備の種類及び型式

7) 環境管理に関する情報

- ① 清浄区域（温湿度、微生物モニタリング、浮遊微粒子、差圧管理等）
- ② 安全に関する情報
 - ・原薬その他原料及び製品の安全性情報

8) 衛生面等に関する情報

- ① 職員の防御
- ② 製品の防御

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について適切に文書化し記録を作成しなければならない。上記において、以下の文書の作成について述べた。

- 1) 技術移転に関する技術範囲、分担、責任等を明示する資料（契約書、覚書等）
- 2) 技術移転組織図（移転元及び移転先）
- 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

これらの文書のうち、記載内容に対する注釈が必要と思われる1)、3)及び4)について、その記載項目の内容及び作成上の留意点を例示する。

7. 1 技術移転に関する技術範囲、分担、責任等を明示する資料の内容

技術移転に関する技術範囲、分担、責任等を明示する資料に記載されるべき事項及びその内容に係る留意点を以下の表に示す。表中の記載事項が満足される限り、特に文書の形式を制限するものではなく、他の技術移転文書により詳細に規定され又は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	組織及びその責務（組織体系、組織図、責任部門（者））、 品質部門の独立 技術移転の統括責任者（製造管理者で差し支えない。）及びその責務	
2. 構造設備	維持管理、校正、汚染又は 交叉汚染の防止措置等	
3. 文書及び記録	文書管理体系（全技術移転 文書を明示）文書及び記録 の管理方法、保管年限等	医薬品・医薬部外品GMP 省令の規定に基づく手順 書等のリストで代用可。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。
4. 製造管理	製品標準書、製造指図書、 製造記録 衛生管理基準書 製造管理に係る報告 原料、中間体及び製品の管 理方法等	既存製品の場合において は医薬品・医薬部外品GM P省令の規定に基づく文 書の使用も可。
5. 品質管理	試験結果の判定及び報告 方法 参考品の保管方法 試験検査用設備器具の保 守点検 試験検査記録の管理方法 標準品及び試薬・試液等の 管理方法 再試験の取扱い	
6. 製造所からの出荷	製造所からの出荷可否決 定方法（手順、判定者等）	
7. 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、承認等の手順を記 載する。 設備適格性評価の結果の 確認方法等	
8. 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	
9. 逸脱管理	異常、逸脱及び規格外試験	

	結果（OOS）の取扱い方法	
10. その他必要な事項		
10. 1 責任者	双方の責任者の氏名	
10. 2 定期的報告	年次報告等定期報告の内容様式等	
10. 3 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及び確認の方法、必要な書式等	
10. 4 製品仕様書等技術移転文書の保管	保管期間等	
10. 5 改訂履歴	改訂の履歴の保管方法	
10. 6 その他	定めのない事項の取扱い等	

7. 2 研究開発報告書及び製品仕様書に記載すべき技術情報の内容

原薬に係る製品の技術移転における、研究開発報告書及び製品仕様書に記載されるべき技術情報の内容及び記載上の留意事項を以下の表に示す。

項 目	内 容	留意事項
1. 開発段階においての工程の設計及び製造方法の履歴	・第Ⅰ相臨床試験、第Ⅱ相臨床試験、第Ⅲ相臨床試験等に使用された物の製造方法の経緯、品質の同等性、出発物質の設定根拠等	
2. 製品に関する情報		
2. 1 製品の名称	・製造販売承認書上の（予定）名称	・未定であれば不要
2. 2 規格及び試験検査方法	・製造販売承認書上の規格及び試験検査方法	・公定書に規格があれば併せて記載。
2. 2. 1 原料	・使用する原料の規格及び試験検査方法	・供給者を特定 ・試験成績書
2. 2. 2 容器及び栓	・使用する容器及び栓の規格及び試験検査方法	・供給者を特定 ・試験成績書
2. 2. 3 包装及び表示のための資材	・使用する包装及び表示のための資材の規格及び試験検査方法	・供給者を特定 ・試験成績書

2. 2. 4 中間体	・ 中間体の検体採取手順、規格及び試験検査方法	・ 単離されない中間体については、記載省略可（ただし、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（製造所からの出荷可否決定のための規格等）があれば記載。
2. 2. 5 試験検査記録	・ 移転元の様式見本	
2. 3 製造方法等	・ 製造フロー、製造手順、工程管理、要求される設備能力等（可能な範囲で詳細に）	・ 科学的根拠となるデータ（単位操作条件設定のための安定性データ等を含む。）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及び変更時の再バリデーションの記録が必要。
2. 4 包装方法等	・ 包装方法、包装手順等	
2. 5 保管条件	・ 原料、中間体及び製品の保管条件	・ 温湿度の範囲、光、使用すべき容器等 ・ 根拠データを研究開発報告書に記載。
2. 6 有効期間若しくは使用期限又はリテスト日	・ 原料、中間体及び製品の有効期間若しくは使用期限又はリテスト日	・ 根拠データを研究開発報告書に記載。 ・ 可能な限り安定性データについても記載。
2. 7 輸送条件	・ 原料、中間体及び製品の輸送の条件、注意事項等	
2. 8 安全性に関する情報	・ 原料、中間体及び製品の安全性に関する情報 ・ 各単位操作（反応、後処理等）の安全性に関する情報	・ 可能な限りMSDS工程の安全性データを添付。
3. 安定性		
3. 1 原料		・ 物理化学的安定性（温湿度、光等）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 製品		
4. 環境に係る情報	・ 環境への影響 ・ アセスメントに必要なデータ	・ 廃棄処理方法についても記載。

製剤に係る製品の技術移転における、研究開発報告書及び製品仕様書に記載されるべき技術情報の内容及び記載上の留意事項を以下に示す。

項 目	内 容	留意事項
1. 原料たる原薬の特性	・ 製剤設計を行う上で必要な、原料たる原薬の物理化学的、製剤学的特性（溶解度、粒子径、吸湿性、配合禁忌、吸収性、安定性等）	移転される製品の処方に 関係するものを記載。
2. 開発段階においての処方設計及び製造方法の履歴*	・ 非臨床試験及び臨床試験に使用された物の処方、製造方法の経緯、品質の同等性、最終製剤処方の設定根拠等	移転される製品の処方に 関係するものを記載。
3. 最終製品に関する情報		
3. 1 製品の名称	・ 製造販売承認書上の（予定）名称	・ 未定であれば不要
3. 2 効能又は効果並びに用法及び用量	・ 製造販売承認書上の効能又は効果並びに用法及び用量	・ 未確定であれば不要
3. 3 成分及び分量	・ 製造販売承認書上の成分及び分量	・ 含量補正等の必要がある 場合には、根拠を含む。
3. 4 規格及び試験検査方法	・ 製造販売承認書上の規格及び試験検査方法	・ 公定書に規格があれば併せて記載。
3. 4. 1 原料たる原薬	・ 使用する原料たる原薬の規格及び試験検査方法	・ 供給者を特定 ・ 原薬等登録原簿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検査方法	・ 供給者を特定 ・ 原薬等登録原簿登録があればその番号、 ・ 試験成績書
3. 4. 3 一次包装資材	・ 一次包装資材の規格及び試験検査方法	・ 供給者を特定 ・ 原薬等登録原簿登録があればその番号、 ・ 試験成績書
3. 4. 4 二次包装資材	・ 二次包装資材の規格及び試験検査方法	
3. 4. 5 中間製品	・ 中間製品の規格及び試験検査方法	

3. 4. 6 製品	・最終製品の規格及び試験 検査方法	・製造販売承認（届出）書 の規格及び製造所からの 出荷の可否の決定に係る 規格を記載。
3. 4. 7 試験検査記録様 式	・移転元の様式見本	
3. 5 製造方法等	・製造フロー、製造手順、 工程管理等（可能な範囲で 詳細に）	
3. 6 包装方法等	・包装方法、包装手順等	
3. 7 保管条件	・原薬、添加剤その他原料、 一次包装資材、二次包装資 材、中間製品及び製品の保 管条件	・温湿度範囲、光、使用容器 等
3. 8 有効期間若しくは使 用期限又はリテスト日	・原薬、添加剤その他原料、 一次包装資材、二次包装資 材、中間製品及び製品の有 効期間若しくは使用期限又 はリテスト日	・根拠についても記載。 ・可能な限り安定性データ についても記載。
3. 9 輸送条件	・原薬、添加剤その他原料、 一次包装資材、二次包装資 材、中間製品及び製品の輸 送の条件、注意事項等	
3. 1 0 安全性に関する情 報	・原薬、添加剤その他原料、 一次包装資材、二次包装資 材、中間製品及び製品の安 全性に関する情報	・可能な限りMSDSを添 付。
4. 安定性		
4. 1 原薬		・物理化学的安定性（温湿 度、光等）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. 環境に係る情報	・環境への影響（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。

以上

平成17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) 科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管
理監督システムに関する研究

主任研究者: 檜山行雄(国立医薬品食品衛生研究所薬品部/室長)

医薬品・医薬部外品GMP試験検査室管理指針

●「医薬品・医薬部外品GMP試験検査室管理指針」作成班●

分担研究者:

檜山行雄 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

協力研究者:

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	(大日本住友製薬株式会社)
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)

目次	ページ
1. 序文.....	4
1. 1 はじめに.....	4
1. 2 指針の目的.....	4
1. 3 適用範囲.....	4
2. 管理上の推奨事項.....	5
2. 1 組織.....	5
2. 2 試験検査に係る品質管理監督システム.....	5
2. 3 文書の管理.....	6
2. 4 記録の管理.....	6
2. 5 逸脱管理.....	7
2. 6 変更管理.....	8
2. 7 自己点検及び内部監査.....	9
2. 8 委受託における確認事項.....	10
3. 技術的推奨事項.....	10
3. 1 職員及び教育訓練.....	11
3. 2 施設及び環境.....	11
3. 3 規格・基準の把握.....	11
3. 4 試験検査の方法の適格性評価.....	12
3. 5 設備器具及び校正.....	13
3. 6 試薬・試液.....	13
3. 7 標準物質.....	14
3. 8 試験検査の計画.....	15
3. 9 検体採取.....	15
3. 10 検体の管理.....	16
3. 11 試験検査の実施.....	17
3. 12 試験検査結果の保証.....	17

3. 1 3	試験検査結果の判定及び報告	18
3. 1 4	参考品管理	19
3. 1 5	安定性モニタリング	19

1. 序文

1. 1 はじめに

医薬品の製造販売においては、確立された安全性及び有効性を担保するために、製造管理及び品質管理の基準を遵守して一定品質の医薬品を市場へ供給することが重要になる。このため薬事法においては、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（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基準として、製造販売業者に承認要件として適合を求めるとともに、製造業者に遵守を義務付けている。

医薬品に係る製品の製造管理及び品質管理を行う上で、試験検査の実施は、客観的な実証を行う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いこと、改正薬事法の施行により製造業者等自らの責任と判断において外部試験検査機関への全面的な委託が可能となったこと等から、試験検査の具体的な管理のあり方を示した指針の必要性が高まっている。

一方、国際取引の増大等に伴いICHにおいて合意された品質関連の基準、ISO等の国際基準に準拠した管理方法等が国内においても浸透する中で、かかる指針は、国際社会に対して、我が国の製造所における試験検査の信頼性を一層高めるものでなければならない。

これらを踏まえて、ここに「医薬品・医薬部外品GMP試験検査室管理指針」を作成したものである。

1. 2 指針の目的

この指針は、製造業者が、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づく品質管理として、適切な試験検査業務を実施し、又は外部試験検査機関等に対し適正に試験検査業務を実施させる上で推奨される事項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。なお、項目により、品質保証、製造管理等、品質管理に間接的に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

- 1) この指針は、原則として、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づく品質管理として実施されるすべての試験検査（委託される場合を含む。）を対象としている。この試験検査には、理化学、微生物、動物等の諸分野に係るものが包含されているが、特定の分野に係る詳細な事項はこの指針においては扱わない。
- 2) この指針は、業務の規模、形態等に関わらず、また、専ら試験検査業務を行う試験検査機関か製造業者の一部として試験検査を担当する部門かによらず、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づく品質管理として試験検査を実施するすべての組織を対象としている。
- 3) この指針の推奨事項は、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定を補完するものではあるが、同省令その他法令で要求されている事項を除き、実際に行われている業務の規模、形態等に即して活用されることが期待される。指針の推奨事項をすべて実施する必要はなく、該当する部分を参考にすればよい。
- 4) この指針において「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関与する組織をいう。

2. 管理上の推奨事項

2. 1 組織

- 1) 医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第1項及び第2項の規定を踏まえ、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については、医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書において規定すること。
- 2) 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ものとする。
- 3) 試験検査業務は、試験検査を実施する職員（パートタイム労働者等を含む。）を含め、適切な教育訓練（3. 1項を参照。）を受けた十分な人数の職員により遂行するものとする。当該職員の責任及び業務範囲を、あらかじめ医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書において規定すること。
- 4) 責任者が不在の場合のために、業務の内容を熟知した職員の中から、あらかじめ当該業務の代理者を指名しておくこと。

2. 2 試験検査に係る品質管理監督システム

- 1) 試験検査部門の責任者は、製造業者において医薬品・医薬部外品GMP省令の規定を遵守するために確立された品質管理監督システムを維持するために、試験検査業務に係る職員並びに試験検査部門の業務の体系を品質管理監督システムの一部に含めること。
- 2) 試験検査業務に係る品質管理監督システムに係る文書には、以下の内容が含まれる。なお、これらは、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づき作成される各種手順書等の一部として作成される場合がある。
 - ① 組織及び職員並びに教育訓練。
 - ② 文書及び記録の管理。
 - ③ 逸脱及び変更の管理。
 - ④ 自己点検及び内部監査。
 - ⑤ 外部委託の管理事項。
 - ⑥ 環境の管理。
 - ⑦ 規格及び基準の把握、試験検査の方法の適格性評価。
 - ⑧ 構造設備の管理。
 - ⑨ 試薬及び試液並びに標準物質の管理。
 - ⑩ 検体の採取及び採取された検体の管理。
 - ⑪ 試験検査結果の保証。
 - ⑫ 試験検査の計画、実施、合否判定及び報告の手順。
 - ⑬ 参考品の管理。
 - ⑭ 安定性モニタリング。
- 3) 試験検査業務に係る品質管理監督システムに係る文書は、組織及び業務内容の変更に応じ定期的に見直しを行い、適切に改訂されるものとする。
- 4) 試験検査業務に係る品質管理監督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、承認を受けるものとする。

2. 3 文書の管理

- 1) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第9号の規定に基づき作成する手順書においては、試験検査業務に用いるすべての文書の管理に関する手順として、同省令第20条第1号に明示するほか、作成又は改訂に当たっての照査及び廃止に当たっての回収についての手順を定め、実施するものとする。
- 1) 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。
- 3) 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の文書を用いるものとする。
- 4) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第5項の規定に基づく、試験検査手順を含む文書の配置例を以下に示す。なお、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ものとする。
 - ① 試験検査方法に係る手順書及びバリデーション報告書：試験検査室内。
 - ② 試験検査機器の操作に係る手順書：各機器の近傍で手に取りやすい場所。
 - ③ 試薬及び試液の管理に係る手順書：試薬及び試液の保管場所の近傍で手に取りやすい場所。
- 5) すべての文書は、定められた保管期間中、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場所において、適切かつ安全に保管するものとする。

2. 4 記録の管理

- 1) 試験検査業務に係るすべての業務について、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において試験検査室管理記録に記録するものとする。
- 2) 記録を作成する場合においては、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により記入することとし、記録した日及び記録者の氏名を明記するものとする。
- 3) 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を記入し、訂正した者が署名又は記名押印を行うものとする。また、訂正前の記録事項も読めるようにしておくこと。
- 4) 試験検査記録には、製品等及び資材が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ものとする。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又は入手した検体に係る記録として、施行通知第3章第3の11に示された記載事項のほか、製造業者等又は供給者の氏名（法人にあっては、名称。）（必要に応じ検体を採取した場所。）、検体を採取した年月日及び試験検査用として検体を入手した年月日（検体を採取した年月日と異なる場合に限る。）の記述。
 - ② 実施した試験検査方法に関する記述又は参照事項（該当する事項が認知された参考文献等に収載されている場合においては、出典を引用すること。）。通例は手順書等に示されている番号等の試験検査方法を特定することができる情報を記載するこ

- ととして差し支えない。
- ③ 試験検査の内容に係る記録として、施行通知第3章第3の11に示された記載事項のほか、各試験検査に使用された検体の数量、標準物質（標準品）、試薬、標準溶液、使用した主要な試験検査設備器具及び試験検査結果の判定の基準についての記述。
 - ④ 各試験検査に係るすべての生データ（計量単位、変換係数、等価係数等が明確となる最終結果を得るに至った過程を含む。）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ものとする。
 - ⑤ 記録原本の正当性、完全性及び設定した規格への適合性について照査したことを示す別の職員の署名又は記名押印及び照査年月日（第三者によるダブルチェックが実施されたことの記録。）。
- 5) 製品等及び資材の試験検査記録のほか、下記の事項について、完全な記録を整備し保管するものとする。
- ① 試験検査の方法について変更を行う場合における医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第1号の変更の評価の記録は、当該変更の理由、当該変更によっても変更前の試験検査方法と同様に正確かつ信頼できる結果をもたらすものであることの検証の結果及び当該検証に使用したデータを含むものとする。（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。
- 6) すべての記録又はその写しは、相互の関連性が明確にされており、検索を容易に行うことができるよう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試験検査機関等において容易に取り出すことができること。なお、当該試験検査機関等以外の保存場所から電子的方法その他の手段によって必要なときに当該試験検査機関等に取り寄せることができるようにされている場合においては、これによることとしても差し支えない。記録の管理の方法としては次の例がある。
- ① 関連する生データ及び記録を製品等及び資材ごと、ロット番号又は管理単位番号ごと等に分類し、年次ごとにファイルする。
 - ② 検索機能付の電子媒体の利用。
- 7) 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、紛失及び著しい劣化を防ぐよう配慮された場所において、適切かつ安全に保管するものとする。

2. 5 逸脱管理

- 1) 試験検査業務における手順からの逸脱は、その内容を明らかにするとともに、重大か否かに関わらず全て試験検査部門の責任者に報告するものとする。これらの手順を文書化しておくこと。
- 2) 試験検査部門の責任者は、逸脱の程度、状況等に応じて、原因の究明及び製品の品質への影響を評価実施し、試験検査部門としての対応を判断すること。
- 3) 試験検査部門の責任者は、原因究明及び評価の結果、当該逸脱が自らの権限において処理することができる旨あらかじめ規定されているものであった場合においては、内容に即した対応を試験検査部門の担当者に直接指図すること。一方、調査の結果、製

造所からの出荷の可否の決定に係る判断に重大な影響を及ぼす等製品の品質に関わるものと判断される場合においては、逸脱の内容、評価等の結果、試験検査部門としての結論、望ましい措置についての意見等を、品質部門としての逸脱管理の担当者に報告するものとする。

- ① 試験検査部門の責任者の権限で対応が可能と考えられる逸脱例：

逸脱の原因が明らかであり比較的軽微な逸脱である場合、同等の保存試料が十分にある等試験検査部門の責任において容易に適切な措置を採ることが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、試験検査方法に係る手順書等の規定からの逸脱があった場合⇒ 試験検査を実施中の場合においては中止し、責任者の指図に従い、適切な段階からやり直すものとする。必要に応じ追加試験検査又は再試験検査が必要かを判断するものとする。
 - ・ 試験検査を実施した後に、使用した試薬が使用期限を超過していたことが判明した場合⇒ 追加試験検査又は再試験検査が必要かを判断するものとする。使用期限まで遡り過去の試験検査結果への影響を評価する。
 - ・ 定められた試験検査設備器具の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又は再試験検査が必要かを判断するものとする。試験検査設備器具の校正を早急に指図すること。
 - ・ 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、適正に記載するものとする。
- ② 製品の品質に関わるもの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、又は同等の試料が入手出来ない状態、試験検査の判定後に発見された重大な逸脱であって、試験検査部門単独での措置が困難な場合が考えられる。例えば、以下の例が挙げられる。

 - ・ 上記の①に掲げる内容の逸脱であるが、試験検査の判定後に判明し、かつ追加試験検査又は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及び②のいずれの場合においても、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及び措置がなされるべきである。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。
- 4) 逸脱の内容と、当該逸脱に関する調査、判断及び措置との関連性が、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。この手順を文書化しておくこと。

2. 6 変更管理

- 1) 何らかの理由により、試験検査業務に係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続きをあらかじめ文書化し、これに従い実施するものとする。なお、②以降の手続きについては、試験検査部門のみならず、品質部門その他関連する部門との協議等に基づいて行うものとする。
- ① 試験検査業務の手順を変更することの提案。提案を行う場合においては、あらかじめ定められた方法によること。
- ② 品質部門における変更の提案の受付と、当該変更の影響に対する初期評価。

- ③ 変更の内容及び影響の評価の結果に基づいた対応方法の決定。なお、当該評価の結果によっては、手順⑥へ直接進む場合もある。評価の結果と対応の例：
 - ・ 文書中の語句の修正を行う場合であって、実質的に変更前の手順の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おいては、変更時の再バリデーション、追加試験検査等の措置が必要かどうか検討し、必要であれば当該措置に係る試験検査の計画を策定する。
 - ・ 変更に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おいては、関連する部門に連絡するものとする。
 - ④ 必要に応じ変更の妥当性の検討に係る計画書を作成する。計画書には、妥当性を評価するための基準を含むものとする。
 - ⑤ 必要に応じ変更の妥当性の検討を実施する。検討の結果については、変更による製品の品質に及ぼす影響の程度が明確に分かるように報告書を作成すること。
 - ⑥ 変更内容を起案する（必要に応じ変更の妥当性の検討の報告書等を添付すること。）。
 - ⑦ 品質部門として起案内容を確認し、変更の妥当性が検討された場合においてはその報告書について最終評価を行う。
 - ⑧ 品質部門による変更の承認又は不承認。
 - ⑨ 変更に係るすべての規格及び基準の変更並びに手順書等の改訂又は廃止を行う。
 - ⑩ 職員に変更の内容を周知させ、実施させるための教育訓練を実施する。
- 2) 試験検査方法の変更に係る妥当性の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に係るすべての文書は、関連する部門により照査され、品質部門の承認を受けるものとする。
 - 3) 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又は廃止、職員の教育訓練等を完了しておくこと。
 - 4) 試験検査の変更管理に係る作業について、記録を作成し保存するものとする。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

- 1) 試験検査部門においては、自ら率先して医薬品・医薬部外品GMP省令その他関係法令を遵守し、品質管理監督システムのうち試験検査に関連する部分について適切に運営し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、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定された自己点検のほか、内部監査を定期的の実施するものとする。自己点検及び内部監査の対象となる試験検査業務としては、次の業務が含まれる。なお、外部試験検査機関等については2. 8項を参照のこと。
 - 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の管理。
 - ④ 試験検査方法におけるすべての変更の管理。
 - 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。）。
- 2) 施行通知における自己点検の扱いと同様、内部監査を実施する者についても、原則として、内部監査される業務に自ら従事していない者とする。なお、自己点検及び内部監査を実施する者にはあらかじめこれらを実施するための資格が与えられてい

るものとし、当該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。

- 3) 医薬品・医薬部外品GMP省令における自己点検の扱いと同様、内部監査の結果及びそれに基づき採られた是正措置について記録すること。なお、品質管理監督システムのうち試験検査に関連する部分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ものとする。
- 4) 自己点検又は内部監査の結果に基づき実施を決定した試験検査に係る是正措置は、適切な時期に、かつ、有効な方法により実施し、必要に応じその効果について確認するものとする。

2. 8 委受託における確認事項

- 1) 医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に係る試験検査を受託する場合には、外部試験検査機関等にも同省令の規定が適用されるものであるが、業務形態に鑑みて、次のような点に特段の注意を払うようにすること。
 - ① 検体の汚染及び交叉汚染の防止。
 - ② 試験検査データの追跡可能性の維持。
 - ③ 試験検査の実施前における、検体と試験検査方法との対応等の確認。
 - ④ 安全で確実な検体の輸送方法の確保。
- 2) 委託者及び受託者は、試験検査の委受託に係る取決め事項を文書として備えること。当該取決め書には、施行通知に記載のほか、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定されている試験検査の実施についてのそれぞれの責任分担を具体的に記載するものとする。
- 3) 取決め書は医薬品・医薬部外品GMP省令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ものとする。委託者は外部試験検査機関等に対する定期的な監査を実施し、評価を行うものとし、試験検査の技術レベルのみならず、あらかじめ定められた手順等が適切に実施され、委託者としての品質管理監督システムの試験検査に係る部分に関わる者として機能しているか否かについても監査及び評価の対象とするべきである。
- 4) 外部試験検査機関等における試験検査記録に係るデータの保管条件（医薬品・医薬部外品GMP省令その他関係法令の規定を踏まえたものとする。）について、委受託の当事者間においてあらかじめ文書により取り決めておくものとする。外部試験検査機関等が試験検査記録に係る生データを保管することと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。
- 5) 外部試験検査機関等における試験検査の方法、判定基準等試験検査に係る変更は、委託者が承認しない限り、外部試験検査機関等側の独自の判断により行ってはならないものとする。
- 6) 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における報告体制を、委受託間であらかじめ文書により取り決めておくものとする。

3. 技術的推奨事項

3. 1 職員及び教育訓練

- 1) 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。
- 2) 試験検査部門の責任者は、試験検査部門の職員に対し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見直しを定期的に行うものとする。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との間における教育訓練記録の一致の確認等が挙げられる。
- 3) 検体採取、特定の試験検査等業務の内容によっては、教育訓練の受講歴及び業務経験の程度に応じ専門的な教育訓練プログラムを履修させ、確認を行うものとする。この確認のためには、例えば資格認定制度を導入することが挙げられる。
- 4) 検体採取、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する者とする。教育訓練担当者は、教育訓練を通じその知識及び経験を適切に受講者に伝えることが求められるため、何らかの資格をもって認定することが望ましい。この認定は、教育訓練の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望ましい。認定における適格性評価としては、例えば教育訓練記録の一致の程度、受講者のアンケート調査結果、第三者による受講者の教育訓練効果の評価等がある。いずれの評価についても客観的に行われることが重要である。
- 5) すべての教育訓練プログラムとそれに基づいて実施された教育訓練の記録及びその評価を、職員ごとに整理し、保存するものとする。

3. 2 施設及び環境

- 1) 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室を有すること。
- 2) 試験検査室は、作業所から分離されていること。作業所内において工程管理に係る試験検査を実施する場合においては、製造作業が試験検査に悪影響を及ぼさず、かつ、品質管理に係る試験検査業務が、製造作業及び製品の品質に悪影響を及ぼさないことを確認すること。
- 3) 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定め、文書化しておくこと。
- 4) 試験検査室は、混同並びに汚染及び交叉汚染を防止し、採取した検体及び試験検査記録を保管するのに十分かつ適切なスペースを確保する等、室内で行われる業務に見合った設計とすること。

3. 3 規格・基準の把握

- 1) 試験検査部門においては、試験検査の対象となる製品等及び資材に関する最新の規格及び試験検査方法が文書として用意されており、試験検査業務を行う職員が常に利用することができるようにされているものとする。

- 2) 試験検査部門において用意される文書化された規格及び試験検査方法の内容は、製造販売承認（届出）書又は公定書の記載内容（併せて自主規格も設定している場合においては、それを含む。）と一致していることを確保すること（製造販売承認（届出）書の原本の規定と照合することができるようになっていること。）。
- 3) 試験検査部門においては、必要に応じ、製造管理の一環としての工程内管理に係る試験検査方法及び判定基準が文書化されたものを用意しておくこと。これら製造販売承認（届出）書又は公定書に規定されていない試験検査方法及び判定基準についても、開発段階において得られた情報に基づいて設定されるものとする。
- 4) 製造管理の一環としての工程内管理に係る試験検査方法及び判定基準についても、製品標準書に規定される品質管理に係る試験検査方法と同様に品質部門が照査し承認するものとする。

3. 4 試験検査の方法の適格性評価

- 1) すべての試験検査方法は、製品等及び資材が、あらかじめ定めた規格・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。
- 2) すべての規格及び試験検査方法は、それらの変更を含めて、適切な部門が起案し、品質部門が照査し、承認するものとする。
- 3) 試験検査部門は、試験検査方法の妥当性を確認すること、及び試験検査方法の恒常性を維持することを目的として、研究開発段階において取得されたバリデーションデータ等、妥当性の根拠を入手しておくものとする。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、適切に分析法バリデーションが行われていることを確認するものとする。
- 4) 試験検査において用いる分析法が、日本薬局方等公定書その他認知された参考文献に収載されていない場合においては、適切な部門において、バリデーションを実施すること。バリデーションの範囲及び程度は、対象とする分析法の目的、製造工程の段階等に応じて決定するものとする。
- 5) 試験検査において用いる分析法が日本薬局方等公定書その他認知された参考文献に収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条件（使用する設備器具、試薬及び試液等を含む。）において検証を行うこととし、その結果について記録を作成するものとする。試験検査方法は、研究開発部門と製造所の試験検査施設との間、製造業者内における複数の試験検査施設の間、研究開発部門又は製造所の試験検査施設と外部試験検査機関との間等において技術移転がなされることがある。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、移転先の試験検査室の環境において、使用予定の設備器具、試薬及び試液、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あらかじめ確認しておくことが重要である。
- 6) 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た分析法バリデーションを実施するものとする。分析法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を作成し、分析法バリデーションの実施計画書及び報告書とともに保管するものとする。当該記録は、当該変更の理由、

当該変更によっても変更前の試験検査方法と同様に正確かつ信頼できる結果をもたらすものであることを実証することができるよう、適切かつ具体的なデータを含むものとする。

- 7) 試験検査方法に係る最新の分析法バリデーションに係るデータ等の資料は、試験検査業務を行う職員が必要に応じいつでも閲覧することができるようにしておくこと。

3. 5 設備器具及び校正

- 1) 試験検査室においては、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及び器具を備えること。
- 2) 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、器具等にその旨を貼付する等の措置を講じること。
- 3) 校正に係る業務は、品質管理基準書等にあらかじめ規定されている場合においては、品質部門の責任において外部機関へ委託することができる。
- 4) 設備、器具等の校正に当たっては、計量の標準まで追跡することが可能な標準が存在する場合においては、これを用いて実施すること。
- 5) 重要な設備、器具等については、校正に係る状況を証明することができる状態にしておくこと。例えば、設備、器具等に、校正結果、次回校正実施予定日等を記載したラベルを貼付する等の方法がある。
- 6) 校正基準に適合しない設備、器具等は使用しないものとする。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設備、器具等や、校正期間を超過している設備、器具等に「使用不可」の表示を行う等の方法がある。
- 7) 使用する装置・器具の稼動時確認をシステム適合性試験など適切な手法を用い実施すること。
- 8) 重要な試験検査項目に係る設備、器具等が校正の基準値から逸脱していたことが判明した場合においては、当該逸脱が、前回の校正以降、当該設備・器具等を用いて行った試験検査の結果に影響を及ぼしたか否かを判定するために必要な調査を行うこと。調査の方法としては、例えば、当該設備、器具等を用いて実施する試験検査により担保すべき品質規格について、正常な設備、器具等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おいては、必要に応じて関連部門と協議等の上、早急に対応するものとする。

3. 6 試薬・試液

- 1) 試薬及び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あらかじめ定め、文書化しておくこと。
- 2) 試薬は手順に従って管理し、名称、安全性に係る情報、保管条件、購入日、使用期限、必要に応じて開封日等を表示するものとする。
- 3) 試液等調製された物は、手順に従って調製の上管理し、その記録を作成するものとする。試液等調製された物の使用期限については、その特性及び安定性を考慮の上

適切に設定するものとする。試液等調製された物には、品名、調製番号又は調製した年月日、調製した者の氏名、使用期限、必要に応じ保管条件、変換係数等についても表示するものとする。試験検査用水、試験検査用溶媒等を小分けし充てんした容器についても品名等の表示を行うものとする。

- 4) 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、必要に応じその品質を確認し、その記録を作成するものとする。試験検査用水製造設備を使用して自家製造する場合には、設備を維持管理し、定期的にその水質を確認し、その記録を作成するものとする。
- 5) 試薬及び試液は、当該試験検査及び検体に適用可能なものを使用するものとする。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。
- 6) 試薬を安全かつ安定的に取扱うために、関連法令を遵守するとともに、当該試薬に係る情報の収集に心がけること。

3. 7 標準物質

- 1) 標準物質の汚染、劣化等を防止するために、購入その他入手方法、安全な取扱い、搬送、保管及び使用の手順をあらかじめ定め、文書化しておくこと。
- 2) 一次標準物質を適切に入手し、供給者が指定した条件において保管するものとする。一次標準物質を受け入れたときはその名称、純度、安全性に係る情報、保管条件、入手先、入手年月日、使用期限その他必要な事項について記録を作成し、その容器には容易に識別することができるように必要な事項を適切に表示の上管理するものとする。標準物質（標準品）は、規定された保管条件において保存するものとする。
- 3) 公式に認定を受けた供給者から一次標準物質を入手することができない場合には、「自家製一次標準物質」を設定すること。適切に入手した原料を必要に応じ精製し標準物質とする。核磁気共鳴スペクトル及び赤外吸収スペクトル法などにより構造決定し、当該化合物であること（「同一性」）を確認すること。又、不純物の本質を出来るかぎり特定した上で、純度を完全に立証するために適切な試験検査を実施する。原料、精製、同一性及び純度の記録を作成し、これを保管すること。
- 4) 一次標準物質を使用した場合には、その使用目的、使用量等について記録を作成の上保管するものとする。
- 5) 二次標準物質を調整した場合には、その初回使用前に、一次標準物質との比較によりロットの適合性について判定するものとする。又、比較に用いた一次標準物質は特定しておくこと。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ものとする。
- 6) 少なくとも製品が製造所から出荷され使用されている間においては、試験検査に必要かつ十分な量の標準物質を必要に応じ常に使用できるように管理するものとする。

3. 8 試験検査の計画

- 1) 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あらかじめ定め、手順書等において規定すること。
 - 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の判定に関する手順。
 - 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 試験検査計画等に従った試験検査の実施に関する手順。
 - ⑤ その他、試験検査の適正な実施に関して必要な手順。
- 2) 試験検査の操作に関する手順書を、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、製造販売承認（届出）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。
- 3) 手順書の作成は複数の職員によって行われることが望ましいこと。作成に当たっては、試験検査部門の責任者、指導資格認定を受けた者（例えば、3.1の4）項において示されるような者。）又はこれと同等の経験及び技術を有すると認められる者、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ものとする。作成された手順書は、作成した本人を除く、作成者と同等の経験及び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。
- 4) 試験検査計画書等を作成するに当たっては、下記の事項を確認するものとする。
 - ① 検体に対応する試験検査について手順書が整備され、試験検査業務の職員が随時利用できるようにされていること。
 - ② 試験検査方法に関するバリデーションデータ又は適格性確認に係るデータがあり、試験検査部門の職員が必要とときに利用できるようにされていること。
 - ③ 使用する設備、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 使用する試薬及び試液が、試験検査方法及び検体に対応するものであること。
- 5) 委受託試験検査の場合においては、品目ごとに作成した手順書、試験検査計画書等について委託側の承認を受けるものとする。検体の受入れ計画については、委受託の当事者間において十分に協議等を行い、その手順及びその手順に変更が生じた場合における対応の手順についてあらかじめ取り決めておくこと。

3. 9 検体採取

- 1) 検体の採取方法は、製品等及び資材が、設定した品質の基準に適合することを保証するために、科学的で適切なものであること。
- 2) 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ものとする。検体採取計画は、通常、生産計画等を考慮した上で適切な部門が作成する。試験検査計画の一環として作成することとしても差し支えない。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が望ましい。
- 3) 検体は、そのロット又は管理単位を代表するものであって試験検査の目的に沿った適切なものであることとし、その根拠について記録を作成するものとする。

- 4) 検体採取は、原則として試験検査部門の者が実施するものであるが、検体の採取を無菌的に行うことが必要な場合、工程の状況に応じた検体の採取を行うことが必要な場合等、合理的な理由がある場合においては、品質部門の責任において必要な教育訓練を受けた製造部門の者を指定して採取を行わせても差し支えないとされている。製造部門の者が実際の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とが緊密な連絡を取り合う等の配慮が必要である。
- 5) 検体採取方法を品質管理基準書に記載するに当たり、採取する製品等及び資材の重要性、品質のばらつき、供給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ものとする。検体採取を確実に実行させるために、必要に応じ検体採取場所の図面等を用いて規定することが望ましい。
- 6) あらかじめ定められた検体採取量について変更を実施する場合又は特別な指図を出す場合においては、当該変更の内容を理由とともに検体採取計画の中に明記した上で実施させ、確実に記録を作成させるとともに、以降の試験検査において誤認等が起こらないよう特段の注意を払うものとする。
- 7) 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。
- 8) 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。
- 9) 検体採取は、以下の事項に留意して行うものとする。
 - ① 検体採取の対象となった容器は、必要に応じ採取前に清浄にすること。
 - ② 必要に応じ無菌の採取器具を用いて無菌的検体採取技法により採取を行うこと。
 - 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、中及び下の部位からそれぞれ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、採取した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（「試験検査中」等のラベルの貼付等。）すること。
 - ① 工程内管理のための検体採取に当たっては、採取後の検体の完全性を保証すること。

3. 10 検体の管理

- 1) 品質部門は、採取した検体について、他の検体との混同を防止するために適切な識別がなされるようにすること。他の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又はバーコードを貼付する等が挙げられる。
- 2) 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、採取年月日、採取した者の氏名、採取場所、採取量、保管条件等がある。必要に応じ検体の容器に表示するものとする。また、必要に応じ試験検査実施前又は実施後の別、試験検査結果の適合又は不適合の別等についても表示するものとする。

- 3) 検体は、汚染及び交叉汚染が生じない方法により、劣化、変質等を防止するため規定された保管条件において保管するものとする。必要に応じ保管中の温度管理状況等について記録を作成し、保管するものとする。
- 4) 検体の出納、配付者、配付先、配付年月日等の記録を作成し、保管するものとする。
- 5) 試験検査を外部試験検査機関に委託する場合には、安全かつ確実な方法により検体を搬送し、検体の受入れに係る記録を作成の上保管するものとする。必要に応じ搬送中の温度管理状況等について記録を作成し、保管するものとする。
- 6) 試験検査部門の担当者は、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ものとする。

3. 1 1 試験検査の実施

- 1) 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定め、品質部門の承認を受けるものとする。
- 2) 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。
- 3) 試験検査業務の担当者は、責任者の指図に基づき、手順に従い作成された試験検査計画書等及び試験検査操作に係る手順書に基づいて、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、実施手順を確実なものとする。
- 4) 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、その記録を作成すること。
- 5) 試験検査部門の担当者は、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により報告するものとする。

3. 1 2 試験検査結果の保証

- 1) 採取した検体に対応した規定の試験検査方法を手順に従った操作により実施して試験検査結果が得られていることを、当該試験検査部門の担当者以外の職員が確認するものとする。確認の方法としては、例えば、当該試験検査で扱った手順書の確認、試験検査に関する記録の照査等が考えられる。
- 2) 品質部門は、製造販売承認（届出）書又は日本薬局方その他公定書の規格のほかに適切な管理上の規格をあらかじめ定め、試験検査結果の判定に資するものとする。管理上の規格は、製造販売承認（届出）書又は日本薬局方その他公定書の規格とあいまって、試験検査の対象となる製品等及び資材の品質を統計学その他科学的見地から十分に保証できるものであること。
- 3) 品質部門は、関連部門と協議等の上、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続き並びにそのための責任及び権限をあらかじめ定め文書化しておくものとする。これらの手続きは、製品の品質に及ぼす影響も勘案し、以下に示すような点を考慮したものが望ましい。

- ① 規格外試験検査結果が確認されたときは、すみやかに試験検査部門の責任者に報告するものとする。
 - 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、あらかじめ定められた原因調査及び対処方法に係る手順に従って、対応するものとする。
 - ③ 試験検査部門としての初動の対応としては、例えば、次のようなものが挙げられる。
 - ・ 結果の内容を確認し、適切な処理についてすみやかに判断すること。
 - ・ 手順に従い、必要な関連部門に連絡を行うこと。
 - ・ 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、記録を作成すること。
 - ・ 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、検体の再採取又は再試験検査を行う必要が生じた場合においては、文書により指図を行うこと。
 - 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、あらかじめ自らの責任及び権限において処理することができることと規定されている場合を除き、必要に応じ重要な問題の有無その他の意見等を付して、必要な関連部門に報告するものとする。試験検査部門の責任者が自らの責任及び権限において処理することができる場合としては、例えば、単純な誤記、軽微な試験検査ミスが原因とされた場合等がある。
 - ⑤ 試験検査部門において、製品の品質への影響を完全に否定することができない逸脱がある、又はその可能性が高いと判断した場合においては、試験検査部門において実施した原因調査の内容及びその結果、製品の品質への影響に係る意見等を文書化し、直ちに関連部門に報告を行うものとする。なお、外部試験検査機関については、2.8の6)項を参照のこと。
 - ⑥ 品質部門は、製造所からの製品の出荷の可否を決定する前までに、すべての調査の内容及び結論を照査し、その承認又は不承認を決定するものとする。何らかの改善が必要な場合は、適時的に所要の措置を講じること。必要に応じ関連部門に対し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教育訓練を実施するものとする。
- 4) 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又は再試験検査を行ってはならないこと。正式な指図に従い、検体の再採取を行う場合においてはその理由を、検体の再試験検査を行う場合においてはその理由及び試験検査結果に基づく対応について記録を作成するものとする。

3. 1.3 試験検査結果の判定及び報告

- 1) 品質部門は、手順書等下記事項を規定し、それに従うものとする。
 - ① 試験検査の合否判定の基準及び判定方法の設定。
 - ② 試験検査結果の判定の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における報告及び措置。
 - ④ 再試験検査の必要性の判断。
 - ⑤ 不合格品の処置。
 - ⑥ 試験検査成績書の発行。
- 2) 試験検査部門の責任者は、試験検査部門の担当者からの報告を照査し、試験検査結果の合否判定を行うものとする。なお、この合否判定は、製造所からの製品の出荷の可否の決定を行うための根拠となるので、その判定基準は、製造販売承認（届出）書又は日本薬局方その他公定書の規格に適合することを保証するものでなければな

らない。

- 3) 混同等の防止のために、判定対象の製品等及び資材の容器に「適合」、「不適合」等のラベルを貼付する等の方法により、合否判定の結果を明確に識別できるようにすること。
- 4) 試験検査部門の責任者は、合否判定に至った製品等及び資材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。
- 5) 試験検査成績書を発行する場合においては、次のことによる。
 - ① 品質部門は、求めに応じて、製品等及び資材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単位番号、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。）、判定結果等を記載するものとする。
 - ③ 試験検査成績書には、品質部門の定められた職員が日付を記入し、署名又は記名押印を行うものとする。必要に応じ製造業者の氏名（法人にあっては、名称。）等（外部試験検査機関にあっては施行通知の規定によること。）を記載すること。

3. 1 4 参考品管理

- 1) 参考品の保管は、出荷済みのロットの品質を将来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ことに留意する必要がある。
- 2) 原薬に係る製品：
参考品は、原薬に係る製品の保管と同じ包装形態により保管するか、又は製造所からの出荷用の包装形態と同等以上の保護をした形態により保管するものとする。
- 3) 製剤に係る製品（市場へのお荷の可否の決定に供されるものに限る。）：
原則として、市販されている製品と同一の包装形態により保管するものとする。
- 4) 参考品は、誤って使用されないように参考品である旨の識別表示を行うものとする。
- 5) 保管されているすべての参考品について履歴が分かるようにしておくこと。

3. 1 5 安定性モニタリング

- 1) 製品の経時的な品質の評価及び確認、原薬に係る製品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計画を作成し、実施するものとする。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。
- 2) 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することができるものであること。その試験検査方法は分析法バリデーションが行われたものであること。
- 3) 安定性モニタリングに用いる検体は、最終包装形態の製品（中間製品を除く。）から採取すること。問題がない場合においては、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。原薬に係る製品においては、販売用の容器と同等の品質の容器に保管すること。例えば、製剤に係る製品を、内袋のあるファイバードラムを直接の容器として包装した上で製造所から出荷されている場合においては、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。）。

- 4) 安定性モニタリングは、製品ごとに、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、その根拠について記録を作成するものとする。
- 5) 必要に応じ保管条件はICHの安定性に係るガイドラインの規定によること。
- 6) 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を保証することができなくなるおそれがあると判断した場合においては、さらに他のロットに係る参考品等の評価を行い、その結果に従って適切な対応をとること。

以上