

(別紙2)

品質管理室における典型的作業のプロセスマッピング –各プロセスにおける重要ポイントの抽出–

1. 試験立案

- ・試験計画書作成、承認システム
- ・試験法 SOP 及び試験に関する操作全般の SOP があることの確認
- ・試験法バリデーションデータがあることの確認

2. 検体採取

- ・母体の均一性の確認
- ・採取記録（採取者、採取年月日、採取場所等）

3. 検体の配布

- ・検体の同定／確認
- ・配布記録（出納、配布者、配布年月日等）
- ・保存方法／場所
- ・検体と対応する試験法 SOP の確認

4. 試験の実施

- ・実施許可、承認のシステム
- ・試験法 SOP に従った操作であることの確認
- ・試験装置／設備の適合性確認
- ・試薬、試液の適合性確認
- ・標準品の管理

5. 試験データの記録・解析

- ・生データの取り扱い、記録／保管方法
- ・第3者によるデータ確認システム
- ・結果の報告システム
- ・異常値（OOS）の取り扱い
- ・再試験の判断
- ・成績書の作成

6. 総合判定

- ・判定結果の報告、承認システム

7. 表示ラベルの管理

- ・出納、なつ印

8. 参考品管理

- ・採取記録／出納管理
- ・保存条件
- ・保存中の品質確認（安定性モニタリングシステムの設置）

「品質試験室のあり方」に関するアンケート調査の目次

◆はじめに◆

A ハード関連

- 1 施設の管理
- 2 高度理化学機器
- 3 測定器具
- ◆ 自由意見

B ソフト関連

- 1 検体の採取
- 2 検体の出納記録
- 3 製造工程の品質確認
- 4 試験の実施
- 5 試験検査設備及び器具の点検
- 6 標準品の管理
- 7 試薬・試液の管理
- 8 試験の記録
- 9 他の試験検査設備の利用
- 10 メーカー成績の利用
- 11 工程管理値の利用
- 12 総合判定
- 13 参考品の管理
- 14 添加剤及び直接容器の使用期限
- 15 市販後の安定性試験
- 16 試験室管理に関する変更管理の手順
- ◆ 自由意見

◆全体を通して◆

(別紙 4)

「試験室管理のあり方」に関するアンケート・結果及び考察

A ハード関連

1 施設の管理

：検体採取室は、8割以上の事業所が有していた。

理化学試験施設では、秤量室は約7割、分析機器室は9割以上の事業所が有していた。

また、注射剤製造46事業所中、不溶性微粒子測定室は61%の事業所が有していた。

その他の施設として、分解室(ドラフト)、資料調製室、低温・低湿室、前処理室、灰化室、不溶性異物試験室、外用剤物性測定室、安定性測定室を有していた。

クリーンベンチ・ブースはクラス100で管理されており、吸湿性のものを扱う施設では湿度を低くして管理していた。

医薬品の試験は、日局・通則19で常温(15~25℃)で行うよう規定されているが、上限を28℃にしている事業所が多く見受けられた。何らかの対応が必要と考えられる。

微生物試験施設は9割の事業所が有していた。そのうち無菌試験を行っている事業所は65で、注射剤(46)及び点眼剤(18)を製造している事業所数にほぼ等しい。その試験施設として、微生物測定室63、無菌室51であり、微生物測定室で無菌試験を行っていることが示唆された。

動物試験施設を有している事業所は31で、試験の必要はあるが有していない事業所は19であり、合計50は注射剤製造事業所数46とほぼ等しい。ほとんどが製造施設から独立しており、そのバリアシステムは多くが、①室圧管理、②動物の搬出入、③人の出入りを採用していた。

微生物試験と動物試験で、厚生大臣の指定を受けていない試験機関に依頼している事業所が5社あるが、これは自主的に設定したことによるものと思われる。

参考品保管の専用の施設・設備は9割の事業所が有していた。

市販後安定性試験用検体保管の専用施設・設備は6割の事業所が有していた。市販後の品質の確保については、多くの会社を実施していることが示唆された。

2 高度理化学機器

2-1 整備状況

：約8割以上の事業所で、自動旋光計、フーリエ変換赤外分光光度計、ガスクロマトグラフ装置、高速液体クロマトグラフ装置、電位差滴定装置、紫外・可視分光光度計を有していた。原子吸光光度計も7割弱が所有していた。総じて製造品目に応じた日常的な品質管理に必要な機器については、最低限試験室内に揃えている印象であった。

一方、ラマンスペクトル装置、ラジオイムノアッセイ装置、流動電位検出/イオン会合滴定装置を所有すると答えた事業所はなかった。分析技術と測定機器の進歩に伴い、高度理化学機器としての位置付けを見直す必要があるのではないかと思われる。

2-2 依頼先

：多くは自社内他施設、もしくは指定試験検査機関を利用していたが、原薬メーカー、試験検査担当者数に比して製造品目数が多い試験室等、全体の約 1 割で指定外試験検査機関を利用していた。現状、全体の約 4 割が指定試験検査機関を利用しているの、本制度がなくなったあとの受け皿（試験委託先）についても、適切な試験室管理を求めていく必要があると思われる。

3 測定器具

：容積計の乾燥については、多くが 80℃未満、うち約半数で室温乾燥を採用しており、具体的温度は 30~40℃の指定が多かった。原薬メーカー 1 社で 105℃以上の管理例があったものの、容積計の管理としては概ね適切ではないかと思われた。

◆自由意見

：試験室の温度管理指定（日局 15℃~25℃）を 15℃~28℃とする提案（夏場の省エネ対策）、分析機器のキャリブレーションにどの程度対応すべきかなど、試験室の現場から率直な意見が挙げられた。

B ソフト関連

1 検体の採取

1-1 検体数

：原薬、製剤とも「ロット内の均質性を確認している」理由で $n=1$ を採用している事業所が最も多かった。「c GMP、EUGMPに準じる」理由で $\sqrt{n+1}$ を採用するケースも多く、出荷先が国内か国外かで、採取方法も分かれた結果となった。また、「当初は $\sqrt{n+1}$ で実施し、均一性が確認されたら $n=1$ とする」との回答も数社から挙げられた。一方で、「採取時間の短縮」「運用上可能なラインとして」 $n=1$ を採用する事業所、 $n=3$ として「特に理由はない」とする事業所、質問の意図が汲み取れなかった事業所（試験に必要な量等の回答）も見受けられた。

直接容器については、各事業所独自の設定が半数以上を占めたが、JIS 抜き取り検査法や国際的な抜き取り規格（ANSI/ASQC Z1.4）の採用が目立った。反面、原薬同様「同一ロット、同一入庫日のものはすべて同一であるとの考え」で $n=1$ とする事業所もあった。これらの回答から、検体採取に対する意識は、会社によってかなり異なっている現状が浮き彫りとなった。総じて選択理由の無記入が多く（全体の約 2 割）、明確な理由がないまま採取方法を決めている懸念も感じられた。

1-2 検体採取者

：購入品である原薬、添加剤、資材は、主に品質管理部門が担当しており、添付サンプルで対応している場合があった。事業所内で取扱う最終製品、中間製品、生産用水、環境測定（塵埃）は製造担当者が採取する割合がほぼ半数を占め、業務上の効率面からと思われる実情が見えた。検体採取に対する教育の必要性が感じられる。

1-3 検体採取認定制度

：半数近くの事業所で認定制度を設けており、検体採取者の位置付けを意識した管理を行っていた。認定制度の大多数は「教育訓練」「認定・指名書」をセットとしたものであった。どちらか一方の施設も若干あった。認定者については品質管理責任者がほとんどであった（品質管理部長、教育訓練責任者という例もあり）。一方、製造品目数や試験検査担当者数が中大規模であっても、制度自体

設けていない事業所もあった。検体採取は品質試験の重要要素の一つであるため、職務内容を明確にし重要性を意識づけるためにも、認定制度の必要性がもっと議論されても良いのではないかと思われる。

1-4 検体の同定

：9割近くの事業所で検体表示ラベルを採用していた。さらにバーコードと併用の事業所も若干見受けられた。「サンプリング指示書（検体採取指示書）とラベルの照合」といった、確実性向上にむけさらに踏み込んだシステムを採用している事業所も3社あった。

2 検体の出納記録

：9割近くの事業所で検体出納記録を作成していた。その内容は、「日付」、「採取者」、「採取量」が主要な項目であった。一方、「検体採取記録及び試験用記録に記載するので出納記録は作成しない」とする施設もあったが、何らかの形態で検体の使用に関する管理はされていると思われた。

その他の記録内容として多かったのは「ロット番号」であったが、「使用目的」、「試験項目名」、「廃棄記録」等の記載もあり、管理上参考になると思われた。

3 製造工程の品質確認

：製造工程の逸脱について、品質管理部門がどのように関与し、対処しているかを聞いた設問。

「製造工程の逸脱」という言葉が適当であったか？また、その定義が事業所によってまちまちである可能性は残るものの、回答では品質試験室に何らかの報告システムを取っているところが大半であり、取っていないとする事業所でも、品質保証部門での対応や全社的な対応を取るところや、逸脱の程度によって品質管理部門への報告を判断するところなどが見うけられ、ほとんどの事業所で、製造工程において何らかのトラブルがあった場合には、品質管理部門を含めた対応が図られている実態が明らかになった。

また、回答から判断する限り、品質管理部門における具体的な対処方法は、定型的な選択というよりも、逸脱の程度、内容などにより、柔軟に行われているものと推測された。

今後、薬事法の改正により、品質試験の実施形態の多様化が予想されるが、「品質管理部門の、製造部門など他の部門からの独立」という考え方のもとに、「試験を実施することの独立性」と「品質管理の観点から総合的な判断を下す」という2点から、品質保証のシステムが構築される必要があると示唆される。

4 試験室の管理

4-1 技術移転

：試験室間で試験法の移管を行う場合、実態としてどのような確認行為が行われているのかを調査する項目として設問を設けた。

新薬申請時には、試験法の開発に伴って「分析法バリデーション」が実施されるが、試験法を試験室に導入する場合に実施すべき詳細な事項は明確でない。

いわゆる申請時の「バリデーション」と、広義の意味での「バリデーション」あるいは「スータビリティ」などの言葉は、時に混用されている。

今回のアンケートからは、新たに試験法を導入する場合、「分析法バリデーション」を実施すると回答した事業所も数社あったが、多くは室間、繰り返しなどの再現性を確認するという回答であった。

バリデートされた試験法を適切に使うには、① 試験法バリデーションの確認、② 適切な技術移転、③ 試験実行時の適格性評価が必須であると考えられる。自社製品に関しては、それらのステップがほぼ行われているようであるが、公定書収載試験法に関しては十分に行われていないようである。この理由として、「公定書の試験法はバリデートされている」との意見をあげた事業所が過半数であった。当初のバリデーションだけでは、各事業所で再現できることまでを保証することは出来ないため、公定書の試験法であっても何らかの確認行為は行うべきであろう。

今後は、適切なガイドライン等に基づいて、一定の確認行為が実施されることが望まれる。

4-2 試験担当者

：試験担当者の信頼性をどのように担保するかを調査する項目。

「資格要件」については、ほとんど（8割程度）の社で「設けていない」としているが、たとえパートタイムや派遣社員であっても、各社の基準に基づいて採用されていると推測されることを考えると、全く何の要件もないと見るべきではないと考えられる。

「認定制度」については、ほぼ半数の事業所が「設けている」と回答している。認定するしないにかかわらず、試験実務は、文章のやりとりよりも、実地に伝承的に伝えられる場合がかなりあると想像され、「職人的」な技術において試験結果を担保する傾向は否めないものと思われる。それをどのように客観的に認定するかは、きちんと考えるべき問題かもしれない。

「教育訓練」は、定期的、不定期的に施されているが、社外的な教育訓練もかなり広く行われているようである。会社として他人任せにならない程度に、また、広く外部の情報を取り入れられる程度に、バランスを取りながら行う必要があると思われる。

何れにせよ、試験担当者のクオリティを保つことは、会社の責務として「good practical」に実施される必要のある問題であろう。

4-3 試験方法

：多くの試験担当者は、試験指図書や計画書などの書面によって、試験を特定し、SOP等によって試験法あるいは規格を確認している傾向にある。コンピュータ等の利用もいくつかの事業所で確認された。

問題は、正しい書類に基づいて確認しているかどうかの担保であるが、回答からはそこまでの具体的な内容を確認することは出来なかった。

また、承認書以外の試験方法の採用は、6割程度の事業所が行っていた。回答内容からは、製品が多かったものの、原薬、添加剤にもわたっている様子が伺えた。

4-4 試験項目

：自主試験の設定については、9割程度の事業所が行っており、製品、原薬、添加剤に幅広く行われていた。内容も多岐にわたっており、各社の実情に併せて、必要な試験を取り入れているものと推測される。

5 試験検査設備及び器具の点検

：「点検結果を試験検査設備及び器具に表示していますか？」という問いに対しては、大部分の会社（約90%）が「表示している」と答えていたが、器具の使用の具体的な管理について回答があったのはわずか13社のみであった。表示していない事業所では、点検記録を規格試験成績書の作成前に

確認しているとの回答が 6 事業所であり、点検期限の切れた機器を試験室から運び出し使用できなくするとした回答が 1 事業所であった。機器については単に検査結果を表示するだけでなく、使用上の具体的な取り決めを文書にしておく必要があることを認識してもらう必要があると思われる。

6 標準品の管理

：標準品のラベルには名称と使用期限が、購入品の場合はこれに加えて調整日がほとんどの場合記載されていた。その他で最も多かった回答はロット番号であった。バーコードを貼っている会社は 1 社のみで、試薬管理の OA 化はまだあまり進んでいないと思われる。記載内容の割合は、購入品及び自社品との間で大きな差は認められなかった。

7 試薬・試液の管理

：「試薬に関して、使用期限を定めていますか？」という問いに対しては、大部分の会社（約 90%）が「定めている」と答えたが、期限を定める際、何らかの方法で安定性を確認している会社は少数派であった。

8 試験の記録

8-1 生データ

：生データに関して、約 94%の事業所で試験担当者以外の人が確認（ダブルチェック）しており、その理由の上位は「信頼性向上のため」及び「第三者に確認させることにより試験結果をより信頼性高く保証できるから」であった。具体的な確認項目は、記載漏れ、転記・入力ミス、計算ミスのチェックなどが多かった。記録方法は、約 50%の事業所で記録様式が定まっている用紙を用いているが、ワークシート（約 20%）、電子記録（約 15%）による方法も多かった。保存方法は品目ごと（約 38%）が最も高く、次いで製造番号ごと（約 34%）及び日付順（11%）であった。トレース方法は保存方法に応じたファイルより検索するシステム、又はコンピュータなどのデータベースから検索する手法がほとんどであった。迅速に生データを取り出す工夫としては、ファイリングシステムなどの管理形態による迅速化の実施やオンライン化などが挙げられた。なお、約 75%の事業所で、使用した測定機器の情報を生データに記載していた。オンライン化による迅速な検索システムが整備されて場合、例えば全ての生データに関して、オンライン化によるファイリングシステムが構築されている場合、システムダウンへの対策など生データの管理保守体制の強化が懸念される。

8-2 規格外データ（OOS）の取扱

：OOS の定義は、約 43%の事業所で社内規格を外れたものとしており、次いで約 30%の事業所で承認規格を外れたものとしている。その他では、バリデートされた管理限界を逸脱したデータ及び試験担当者の手技的ミス並びに測定機器の異常なども挙げられた。全事業所のうち、約 83%で OOS の取り扱い手順書を定めており、具体的には管理者に報告するとした手順がほとんどであり、さらに原因究明などの調査及び再試験を行うなどが付加的な回答であった。規格外に関して報告するシステム（規格外報告書）などは約 80%の事業所で確立していた。再試験、再サンプリングについては、約 83%の事業所で手順書を定めていた。OOS の取り扱いについては、多くの事業所でその重要性は認識しているものの、取り扱いの形態は各社様々であり、少なくともより妥当性の高い取り扱いの形態を議論し、提案していく必要があると思われる。

8-3 社内規格

：社内規格を設定している事業所では、(安定性、分析法の再現性等を考慮して)承認規格の内側で経験的に決めている、予測的又は回顧的バリデーション結果から設定するなどの回答が得られた。また試験結果が承認規格は満足するが、社内規格を超えるようなケースでは、(追加試験後に)責任者の判断で決定する、OOS 調査後合否の判定を行うなどが挙げられたが、導入者側の意向を聴取して決定するとの意見も見られた。社内規格の設定方法は各事業所まちまちであり、今後より妥当な設定方法について議論を行う余地があると考えられる。安定性を主として考慮している事業所では、工程に対するアラートという意義よりも使用期限内の品質の保持を目的とする場合が多く、このような場合の対応はいきなり不合格という場合もあり、品質管理データを工程に反映させる意識のないところも見られた。

9 他の試験検査設備の利用

：自社以外の試験検査設備について、利用していると回答した事業所は約 46%であり、ほぼ半数であった。利用している場合、その試験検査設備の適合性を確認しているのは 60%であり、約 40%の事業所で適合性を確認していなかった。確認内容としては、厚生労働大臣指定機関であることの確認、訪問等による調査、試験法の移管(データの同等性)の評価、試験室への査察などであった。利用している試験項目は、製品では発熱性物質試験など動物試験が主であった。他の試験検査設備を利用する場合、適合性を確認している事業所は 30%程度であり、データの同等性などに対する認識不足が反映された結果となった。また厚生労働省指定検査機関であることから無条件に試験結果を信頼する傾向もあり、試験結果の信頼性の保証に対する認識の甘さも反映された結果となった。

10 メーカー成績の利用

：原薬や添加剤でメーカーの成績を利用している場合、確認試験以外に利用があったのは 7 割弱で、その内容は純度試験、示性値などの他、含量についてもメーカーの成績をそのまま利用し、自社で品質の確認を行わないケースも見られることから、品質の管理体制に問題が生じる可能性も考えられる。会社によっては受入時の確認体制を見直す必要があると思われた。

11 工程管理値の利用

：製造の工程管理の結果について、品質試験の成績へ利用していると回答した事業所は約 30% (27 社)であり、約 67%が利用していない、約 4%が無回答であった。利用している場合、具体的な項目として、実容量、質量偏差、不溶性異物、硬度、充てん量、崩壊試験などが挙げられた。

12 総合判定

：品質管理責任者が総合判定を行う場合、試験記録書の確認、又は試験結果と生データの照査、試験結果のオンライン化で登録した規格を満足していることを確認との回答が目立った。ただ、本回答については試験の「成績」の確認と受け取った回答が多く、設問に工夫が必要であったと思われる。試験結果について、品質管理責任者が総合判定を行う場合、結果の要約及び必要と思われる生データの一部の確認を行う事業所が約 45%であり、結果の要約のみが約 30%、全ての生データを確認するとの回答が約 20%であった。7 割の事業所が生データを含めた見直しを行っており、バリデートには気を配っている様子がうかがえた。

1.3 参考品・保存品の管理

：57%が参考品の品質を定期的に評価している。そのうち、評価法としては約4分の3が外観以外の何らかの安定性評価項目を実施し、残りは外観による評価を行っているとの回答であった。下記の設問15項の「市販後の安定性試験」を行っていない事業所のほぼ全数が、参考品の評価も行っていないことが判明した。

収去試験、あるいは、自社の市販後安定性試験から異常値が見つかった場合には、当該製品の関連の参考品を適切に評価し、不具合に対しては適切な対応を取るべきであろう。

1.4 添加剤及び直接容器の使用期限

：添加剤については、80%以上が使用期限を決めており、約半数がメーカーあるいは自社の安定性成績を根拠としていた。具体的な使用期限は各社毎、独自に設定している実態が伺えた。短いところで受け入れ後3ヵ月、長くは3年間などと定め、期限に達すると再試験を行って品質を確認し再使用する、という回答が多かった。一方、直接容器については使用期限を決めていないとする事業所が約6割であった。使用期限を決める場合の根拠としても、「メーカー保証期間に従う」「過去の実績による」や無回答が目立ち、比較的受動的な実態が見受けられた。

添加剤や直接容器についても製品に準じた適切な管理が必要であり、その手順の明確化が求められるが、実際には数も多く、個別の詳細な検討も現実的とは言えないことから、一様の規定で済ませているところが多いものと推測される。添加剤、直接容器のメーカー側での検討が進むことも必要と考えられる。

1.5 市販後の安定性試験

：約85%が、有効期間を保証するために何らかの市販後安定性試験を行っているとの回答している。ただ約15%が当初の3ロットを市販後安定性としているので、実質では約70%が市販後安定性の何らかのプログラムを持っていることになる。さらにその中の約3分の1の事業所で、市販後安定性試験データが包装の改良など、更なる変更の基礎データとされていた。

市販後安定性試験を行わない理由（12社が回答）としては、開発時（初期3ロットを含む）データで市販後の安定性が担保されるとするものが最も多く、また余力がないとの回答もあった。また、2社が海外輸出品のみについて市販後安定性を行っているとの回答していた。

過去の回収事例を検証した場合、研究開発（申請）段階での安定性データだけでは、市販製品すべての安定性を保証することは出来ないのではないか？との疑問が残るが、製造条件等の変更がある場合に安定性を確保していると回答している事業所が6社あった。

現在、日本では、市販後安定性についてはGMPの要件とされていないため、安定性問題による回収例が少なくなっている可能性があり、収去品の試験で偶然に安定性の問題が見つかる場合もある（なお、2002年度の医療用医薬品の回収事例141件中、21件（15%）が安定性に関係する回収事例であった。…「医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構」HPより）。また、米国では、医療用医薬品の回収の約30%が安定性の問題であったとのデータがある一方で、OTC品に関しては安定性モニターが義務付けられていないため、安定性問題による回収は少ないと報告されている。開発時の安定性データは、限られた製造実績に基づいたものであり、実生産開始後の製造条件の変動、原材料の品質変動が、想定外の安定性の問題を引き起こすことがある。

このような想定外の安定性の問題を、効果的に把握し、規格を満たさない医薬品を流通させないた

めには、恒常的な安定性のモニターが必要であろう。例えば、一年を通して生産したロットから、代表ロットの安定性試験を行い、そのデータと開発時の安定性データとの同等性を評価したとき、有効期間が保証できないデータが出た場合には、更にその他のロット参考品の評価を行い、市場流通品には適切な対応をすると同時に、安定性の問題の原因究明を基に、製造及び品質管理において適切な対応を行うなどのプログラムを持つことが望まれる。

今後、日本において市販後変更管理がどのように規定されるか（一部変更申請、届出、年次報告など）によるが、品質に影響を及ぼす変更は何らかの方法によって確認する必要がある。

1.6 試験室管理に関する変更管理の手順

：試験室管理の変更管理手順については、約 85%が持っているとは回答していたが、その半数が妥当性の検討など、重要な要素を記述していなかった。また、試験法変更の手順を持たない事業所が、約 15%あったが、それらについては、具体的な試験室の変更管理手順がないものと考えられる。

このことから、多くの事業所で、事業所全体の一般的な変更管理手順はあるが、試験室レベルの具体的な手順を持っていないことが示唆される。

(別紙 5)

省令に盛り込むべき事項 (分科会・案)

1 参考品・保存品の管理 (* 暫定)

製品について、ロットごとに予測される試験に必要なかつ十分な量を、参考品として製造された日から 3 年間 (当該製品である医薬品に関して有効期間の記載が義務づけられている場合には、その有効期間に 1 年 (放射性医薬品にあつては、1 月) を加算した期間)、適切な保管条件のもとで保存すること。ただし、ロットを構成しない医薬品については、品質管理基準書に方法を記載する。

参考品・保存品は、製品の保存条件に従って保存されなければならない。原則として、製品の参考品は市販されている製品と同一の包装形態で保存しなければならない。

(* 製品以外の原材料等の扱いに対する議論が煮詰まっていないため、「暫定」とした。)

2 品質試験に係る施設・設備

品質試験を実施し、データの信頼性を十分に保証することの出来る、適切な施設、設備、器具を備えた試験室を設置すること。

これらの施設、設備、器具は日常的に整備、点検、校正、補修され、適切に管理されていること。

3 試験品の採取

原料及び製品についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに、試験検査を行うのに必要かつ十分な検体を適切な採取検査基準に基づいて採取し、その記録を作成すること。

4 逸脱 (OOSを含む)

(全般) すべての逸脱に対し適切な調査、妥当な説明を行い、適切な対応を図ると共に、監査証跡をもつ記録をとること。逸脱に関する手順を文書化しておくこと。

(試験室) …製造その他にも同類の省令項目が必要

すべての逸脱に対し適切な調査、妥当な説明を行い、製造部門、品質部門など、問題の所在を明らかにし、適切な対応を図るとともに、監査証跡をもつ記録をとること。

5 (試験法の) 技術移転

試験法の妥当性を確認し、試験法の恒常性維持のため、バリデーションデータなどの妥当性を示す資料を入手、あるいは、それらの妥当性を自ら確認し、試験室を管理すること。

6 試験法の検証

品質試験に用いるすべての試験法の適合性を実際の使用条件で、証明し、記録すること。

7 データの保証

品質試験を実施する過程において得られるすべてのデータは、複数の人間によって確認され、適切

にその記録が作成されること。

8 データのトレーサビリティ

品質部門に関わるすべての記録は、互いの関連性が明確で容易に検索可能なシステムの下で適切に管理され、保管されなければならない。

9 市販後安定性

有効期間中の品質を保証するために、市販後の安定性試験のプログラムを構築すること。安定性試験により有効期間が保証できなくなる場合は、参考品の評価を行い、適切な対応をとらなければならない。

10 (試験室の) 変更管理

試験室の手順を変更する場合は、変更の妥当性を製品品質に与える影響などを中心に検証し、実行しなければならない。すべての変更は妥当性及び実施の詳細を記録すること。

11 年次報告

(全般) 製品毎に製造実績、安定性を含む品質試験結果、逸脱、変更等の要約を年次報告書にまとめること。

(試験室) 製品毎に安定性を含む品質試験結果、逸脱、変更等の要約を年次報告書にまとめること。

「試験室管理のあり方」に関するアンケート調査

目次

◆はじめに◆	1
<u>A ハード関連</u>	
1 施設の管理	2
2 高度理化学機器	4
3 測定器具	5
◆ 自由意見	5
<u>B ソフト関連</u>	
1 検体の採取	5
2 検体の出納記録	6
3 製造工程の品質確認	6
4 試験の実施	6
5 試験検査設備及び器具の点検	8
6 標準品の管理	9
7 試薬・試液の管理	9
8 試験の記録	9
9 他の試験検査設備の利用	11
10 メーカー成績の利用	11
11 工程管理値の利用	11
12 総合判定	11
13 参考品の管理	12
14 添加剤及び直接容器の使用期限	12
15 市販後の安定性試験	13
16 試験室管理に関する変更管理の手順	14
◆ 自由意見	14
◆全体を通じて◆	14

◆はじめに◆

【アンケートの対象】

本アンケートでは、医薬品（製剤、原薬を含む）並びにその原材料（原薬・添加剤・資材）等の品質試験を行う試験室を対象としています。質問中の「試験」とはそれらの品質試験のことを指し、原則的に工程内管理試験までは対象としていません。

なお、原薬専用事業所の場合、質問中で「原薬」とあるものは製剤製造時の原薬を指しているため、可能であれば、「主たる出発原料」と見なして御回答してみてください。

【記入上の方法】

本アンケートは、電子ファイル上で行うことを前提としております。御回答は全て、別ファイルの「回答書（Microsoft Word 形式）」に直接入力してください。

御回答は、アンケートの対象となる試験室の現在の状況に最も近いと思われるものをお選びいただくか、あるいは該当する欄に○をご記入ください。回答が複数に該当する場合は、すべてを選択してください。質問によっては具体的な内容をご記入いただく場合がございます。

なお、アンケートは貴協会を経由して、全くの匿名として取り扱われますので、率直に現状を御回答いただくようお願い致します。

最初に、本アンケートの対象となる試験室が所属している事業所について、その規模と現在実際に製造している品目の内容及び数をご記入ください（品目数は概算でも結構です）。

・事業所規模：

①従業員数	②製造担当者数	③試験検査担当者数
約 人	約 人	約 人

・現在製造している品目の内容

- ① 製剤のみ
- ② 原薬のみ
- ③ 製剤及び原薬

・現在製造している品目数：

①経口剤	②注射剤	③外用剤
品目	品目	品目
④点眼・点鼻剤	⑤原薬	⑥その他
品目	品目	品目
		⑦総計
		品目

本アンケートにお答えいただく方の職務について、お選びください。

・回答者職務：

- ①品質管理責任者
- ②試験責任者
- ③品質保証責任者
- ④その他（具体的にご記入ください）

回答：

A ハード関連

1 施設の管理

1-1 試験を実施するために、種々の部屋を設けられていると思いますが、どのような管理をされていますか？

1-1-1 検体採取

原薬、添加剤及び溶媒等の検体採取をする施設についてお答えください。

(該当があれば○をご記入ください。所定の管理条件があればご記載ください)

施設	有無	管理条件
検体採取室		クラス 温湿度

1-1-2 理化学試験

理化学試験の実施施設についてお答えください。

(該当個所に○をご記入ください。所定の管理条件があればご記載ください)

施設	有無	管理条件
事務室		
秤量室		
分析機器室		温湿度
不溶性微粒子測定室		クラス 温湿度 (測定室内設置のクリーンベンチ内) クラス
洗浄室		
その他 例) 分解室(ドラフト設置の部屋) 試料調製用専用室など		温湿度

1-1-3 微生物試験

1-1-3-1 微生物試験に関する試験施設を有していますか？

- ①有している
- ②試験の必要がないので、有していない
- ③試験の必要があるが、有していない

1-1-3-2 微生物試験はどのような試験項目がありますか？

- ①無菌試験
- ②微生物限度試験
- ③環境菌測定試験
- ④その他

具体的項目：

1-1-3-3 試験施設を有している場合、どのような部屋がありますか？

(該当個所に○をご記入ください。所定の管理条件があれば、ご記載ください)

施設	有無	管理条件
事務室		
培地等調製室		クラス

準備室		クラス
滅菌室		クラス
培養室		クラス
微生物測定室		クラス
無菌室		クラス
洗浄室		
その他 (具体的な部屋の名称)		

1-1-3-4 試験施設を有していないが試験が必要な場合、どこに依頼していますか？

- ①御社における他の試験検査設備（他事業所に付属する試験室等）
- ②厚生労働大臣の指定した試験検査機関
- ③厚生労働大臣の指定を受けていない、その他（社外）の試験検査機関

1-1-4 動物試験

1-1-4-1 動物試験に関する試験施設を有していますか？

- ①有している
- ②試験の必要がないので、有していない
- ③試験の必要があるが、有していない

1-1-4-2 試験施設を有している場合、その建屋は製造施設から独立していますか？

- ①独立している
- ②独立していない

1-1-4-3 独立していない場合、空調設備は独立していますか？

- ①独立している
- ②独立していない

1-1-4-4 バリアシステムを採用している場合、どのような方法ですか？

- ①室圧管理
- ②動物の搬出入
- ③器具の搬出入
- ④人の出入り
- ⑤その他

具体的内容：

1-1-4-5 試験施設を有していないが試験が必要な場合、どこに依頼していますか？

- ①御社における他の試験検査設備（他事業所に付属する試験室等）
- ②厚生労働大臣の指定した試験検査機関
- ③厚生労働大臣の指定を受けていない、その他（社外）の試験検査機関

1-1-5 参考品保管施設・設備

1-1-5-1 参考品の保管に関する専用の施設・設備を有していますか？

- ①有している
- ②有していない

1-1-6 市販後安定性試験*用検体保管施設・設備

* 新薬承認申請あるいは一部変更申請に係る安定性試験とは別に、「商業生産に入った後に、当該製品に対して実施する安定性試験」のこと。なお、現在の品質管理関連の省令・通知では実施要件にはなっていません。

1-1-6-1 市販後安定性試験を実施されている場合にお答えください。その検体の保管に関する専用の施設・設備を有していますか？

- ①有している
- ②有していない

2 高度理化学機器

2-1 「製品に係る高度な理化学試験」の実施に際し、高度理化学機器として下記が定められています。試験室でお持ちの機器すべてに○をご記入ください。

1)	自動旋光計
2)	デンストメーター付薄層クロマトグラフ装置
3)	ECD付ガスクロマトグラフ装置
4)	超遠心分離器
5)	フーリエ変換赤外分光光度計
6)	原子吸光光度計
7)	ラマンスペクトル装置
8)	質量分析計
9)	ガスクロマトグラフィー質量分析計
10)	アミノ酸自動分析計
11)	核磁気共鳴装置
12)	X線マイクロアナライザー
13)	エンザイムイムノアッセイ装置
14)	ラジオイムノアッセイ装置
15)	ガスクロマトグラフ装置
16)	高速液体クロマトグラフ装置
17)	赤外分光光度計
18)	蛍光分光光度計
19)	電位差滴定装置
20)	自動溶出試験装置
21)	イオンクロマトグラフ装置
22)	紫外・可視分光光度計
23)	自記分光光度計
24)	電気泳動装置
25)	粒度分布測定装置
26)	X線回析分析装置
27)	熱分析装置
28)	元素分析装置
29)	蛍光X線分析装置
30)	発光分光分析装置
31)	高周波誘導結合プラズマ発光分析装置
32)	高周波誘導結合プラズマ質量分析装置
33)	流動電位検出/イオン会合滴定装置
34)	冷却遠心機
35)	電子顕微鏡装置
36)	浸透圧測定装置

2-2 高度理化学機器を使用する試験を実施するにあたり、機器を持っていない場合、どこに依頼

されていますか？

- ①御社における他の試験検査設備（他事業所に付属する試験室等）
- ②厚生労働大臣の指定した試験検査機関
- ③厚生労働大臣の指定を受けていない、その他（社外）の試験検査機関

3 測定器具

3-1 フラスコ、ピペットなどの容積計の乾燥はどのようにしていますか？

- ①105℃以上
 - ②80～105℃未満
 - ③50～80℃未満
 - ④室温
 - ⑤その他
- 具体的な温度：

◆自由意見

ハード関連の管理で他にご意見があれば、別紙回答書の所定欄にご記入ください。

B ソフト関連

1 検体の採取

1-1 原薬、添加剤、直接容器の採取はどのようにしていますか？

（該当個所に○をご記入ください。その他の方法については具体的に記入ください。）

対象	検体採取		
	n = 1	$\sqrt{n} + 1$	その他の方法
原薬			
添加剤			
直接容器			

1-1-1 各々について、その選択理由を具体的にお聞かせください。

原薬	
添加剤	
直接容器	

1-2 検体採取者は誰が行っていますか？

（該当個所に○を記入してください）

対象	品質管理部門	製造担当者	購買担当者	添付サンプル
最終製品				
中間製品				
原薬				
添加剤				
資材				
生産用水				
環境測定(塵埃)				
環境測定(菌)				

1-3 検体採取認定制度

1-3-1 検体採取者に対して認定制度（例：決められた資格を有する人を指定するなど）を設けていますか？

- ①設けている
- ②設けていない

1-3-2 認定制度を設けている場合、その内容は具体的にどのようなものですか？

回答：

1-4 採取した検体の同定・確認に関して、どのようなシステムをとられていますか？

（例：バーコード、検体表示ラベル、など）

回答：

2 検体の出納記録

2-1 製品、原薬、添加剤に関する検体出納記録を作成していますか？

- ①作成している(一部作成も含む)
- ②作成していない

2-2 作成している場合、その内容はどのようなものですか？

- ①日付
- ②採取者
- ③採取量
- ④出庫先
- ⑤その他

具体的内容：

3 製造工程の品質確認

3-1 製造工程に逸脱があった場合、品質試験室に報告するシステムをとっていますか？

- ①ある
- ②ない

3-2 上記質問（3-1）でそのようにされている理由をお聞かせください？

回答：

3-3 製造工程の逸脱を確認した場合、その内容によりどのような対応をとりますか？

- ①試験項目(試験方法)を追加(変更)する
- ②試験回数を増やす
- ③特別な対応はとらない
- ④その他（具体的にお聞かせください）

回答：

4 試験の実施

4-1 技術移転

（試験法開発のデータ、バリデーションデータの把握、試験法の実施確認、試験法の移管）

4-1-1 試験法を試験室に導入する場合、どのような手順をとりますか？

- ①試験法の手順書を受け取ったあと、書類上で確認するのみ。
- ②開発データ、手順書等を元に、何らかの実験的な適合性評価を行う。

4-1-2 上記質問（4-1-1）で実験的な適合性評価を行なう場合、その内容は具体的にどのような

ものですか？

(例：①試験法を試験室内でまず追試する、次に移転元と共通の試料について試験を所定の回数繰り返し、移転元のデータと本試験室のデータがあらかじめ決めておいた基準（ばらつき及びバイアス）に適合することをもって、移管が適切におこなわれたかを判断する；②新薬申請時に要求される分析法バリデーションを移管先の試験室で再試験する、など)

回答：

4-1-3 品質試験室として、試験法開発データ・バリデーションデータを把握していますか？

- ①把握している
- ②把握していない

4-1-4 把握している場合、どのような方法ですか？ 具体的な方法をお聞かせください。

(例：開発データ、バリデーション報告の写しを試験室内に保管し、必要時に参照している、など)

回答：

4-1-5 把握していない場合、どうしてですか？ 理由をお聞かせください。

(例：そのような情報を使うことがなく不要であるから、など)

回答：

4-1-6 公定書の試験方法を用いる場合、何らかのバリデーションを行っていますか？

- ①バリデーションを行っている
- ②バリデーションを行っていない

4-1-7 バリデーションを行っている場合、その理由をお聞かせください？

回答：

4-1-8 バリデーションを行っていない場合、その理由をお聞かせください？

回答：

4-2 試験担当者

4-2-1 資格要件

4-2-1-1 試験担当者には何か（学歴、職種等）資格要件を設けていますか？

- ①設けている
- ②設けていない

4-2-1-2 資格要件を設けている場合、その内容は具体的にどのようなものですか？

(例：①専門知識による判断が求められるため大学で薬学、化学、微生物学などを履修したものになっている、②正社員に限定している、など)

回答：

4-2-2 認定制度

4-2-2-1 試験担当者に対して認定制度（例：資格の取得・研修の受講の義務づけ、社内試験の実施など）を設けていますか？

- ①設けている
- ②設けていない

4-2-2-2 認定制度を設けている場合、その内容は具体的にどのようなものですか？

回答：

4-2-3 教育訓練