

6.40 「ロット製造指図・記録」の使用定義的な文章。Q7Aに従った。

6.6.5 以後の事項

1) 6.5 装置の清掃及び使用記録

ここで言うところの「装置」とは「製造に用いる装置」のことを言う。

2) 6.50 記録する必要がある事項を列記した。

3) 6.51 専用製造設備に関する特例。

4) 6.6 表示材料・包装材料の記録

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

5) 6.61 製剤のラベルは特に重要。

6) 6.7 試験検査室管理記録

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

7. 原材料等の管理

1. 7.1 一般的管理

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

- ① 原材料等の製造業者への査察結果
- ② 製造元が海外の場合、輸入先製造所に対する政府のGMP証明書
- ③ ISOの認証実績（ただしGMP対象施設の場合はGMPが優先される）
- ④ 原材料等の製造業者の品質保証実績

2. 7.2 受入及び区分保管

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

2) 7.24 については、EU GMP・WHO GMPを参考にしてより詳細に記載した。

- ① c)については、表示により管理する方法以外に、保管場所を別にする方法もある。特に不合格品・返品・回収品は保管場所を別にするよう規定した。
- ② d)の表示の目的は、使用可能な原材料等かを明確に分かるようにするためであるので、d)にかわり試験適合日表示、あるいはコンピュータで管理する場合は、使用可能でない原材料等が絶対に製造に用いられないことがないよう規定した。

3) 7.25 a)について

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

4) 7.25 b)について

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

3. 7.3 新たに入荷した製造原材料等の検体採取及び試験

1) 受入れ試験の省略について(7.30、7.31)

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

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

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

対応を取ることも検討が必要である。

3) 7.35については、FDA 21 CFR 211.84-(c)の内容を加えた。

4) 7.4 保管

1) 外函等は容器に入っていないこともあるので、「原材料等又は」を加えた。また、Q7A 7.41での「ファイバードラム…」は「容器」とまとめた。

2) 原材料等を屋外で保管することは医薬品製剤の生産にとって想定外であり、削除した。(Q7A 7.43)

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

5) 7.5 再評価

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

8 製造及び工程内管理

1. 8.1 製造作業

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

2) Q7A 8.16の逸脱の項は第2章品質マネジメント 2.16と重複するため削除した。

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

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

2. 8.2 時間制限

1) 中間製品の保管について

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

- ①保管場所（温度・湿度等）
- ②保管容器
- ③保管期限

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

3：中間製品には、次工程に移るために

- ①製造業者の管理外へ移動する必要がある（引渡し予定の中間製品）
- ②製造業者の管理内で保管する

の場合があるが、①の場合の取り扱いについては9.4 包装作業及び表示作業（9.43、9.46）、10.2 出荷作業、11.6 使用期限を参照すること。

3. 8.3 工程内検体採取及び管理

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

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

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

4. 8.4 ロット混合

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

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

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

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

3) Q7A 8.42は削除

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

5. 8.5 汚染管理

汚染の原因として

- ① キャリーオーバー (8.50)
- ② 中間製品・製品やそれ由来の原料以外のものによる交叉汚染
- ③ 虫、作業員由来
- ④ 微生物学的汚染：(8.6)
- ⑤ その他

があげられる。

本案ではQ7Aを基本としているため、②、③、⑤の管理については8.51、8.52に、すべての汚染管理の確認について8.53にまとめて規定した。

6. 8.6 微生物学的汚染の管理

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

9 包装及び表示

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

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

1. 9.1 包装材料及び表示材料に対する受入・保管等の一般的な保管は、7.原材料等の管理と重複するため削除した。包装材料及び表示材料特有の管理事項を

2. 9.2 製剤の包装材料は、製剤設計により所定の材質が選定されており、かつ承認書（概要書）に記載されているため、材質選定の要件を削除した。

3. 9.3 表示材料の管理

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

4. 9.4 包装作業及び表示作業

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

10 保管及び出荷

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

11 試験検査室管理

1. 11.1 一般的管理

1) Q7Aの11.13

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

2) Q7Aの11.14

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

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

2. 11.2 中間製品及び製品の試験

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

3. 11.5 中間製品及び製品の安定性モニタリング

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

4. 11.6 使用期限

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

5. 11.7 参考品

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

12 バリデーション

1. 12.1 バリデーション方針

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

2. 12.2 バリデーションの文書化

- 1) 12.21 Q7Aにおける concurrent validation は同時的バリデーションと訳されることがあるが、我が国のバリデーション基準における同時的バリデーションと概念が異なるため、コンカレントバリデーションと呼称することとする。
- 2) Q7A 12.23 の逸脱の項は「品質マネジメント 2.16」と重複するため削除した。

3. 12.3 適格性評価

- 1) Q7Aとバリデーション基準で用語の整合性が取れていないことが、かねてより指摘されている。バリデーション基準は今後改定されると考えられ、本研究ではQ7Aに準じてバリデーション事項の再検討を行った。
バリデーションの考え方については既に日本PDAの技術教育委員会でQ7Aも踏まえて検討されており、日本PDA「固形製剤のバリデーション」(2000)より、“製剤開発とバリデーション”の項の記述に準拠して適格性評価をより詳しく示した。
- 2) 12.30 4) 性能評価検討
従来実施されてきたOQあるいはPQでは、バリデーションの名の下に、実際の生産設備を使用し、実薬や模擬薬を用いた事実上のスケールアップ実験をおこなうケースが多々あったと思われる。ここでは作業では操作条件や管理パラメーターの最終的な設定を行うことになる。しかし、これらの作業はバリデーションとは異なる

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

3) 12.30 5) 稼動性能適格性評価 (PQ)

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

4. 12.4 プロセスバリデーションの手法

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

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

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

- 3) Q7A 12.44 では不純物プロファイルに言及しているが、製剤段階の不純物プロファイル確認は総論的には不要とし、単に「品質と安定性」として一括した。
- 4) 12.45 規格に適合しなかったロットについてはその原因を確認し、その原因にもとづき当該のロットが「代表するロット」と見なされない場合は、回顧的バリデーションの対象から除く必要がある。
- 5) メンテナンスプログラム
恒常的な生産に不可欠なメンテナンスプログラムについて、日本PDA「固形製剤のバリデーション」(2000)より、“製剤開発とバリデーション”の項の記述に準拠して追加した。
PV以後の実生産においては、施設・設備及びシステムのメンテナンスが如何に適切に行われるかが医薬品の品質を左右するといっても過言ではない。なぜならば、処方設計から治験薬製造や実生産開始までのいわゆる製品化の過程において、医薬品を製造する実製造施設・設備の経時的な変化(磨損、剥離、錆の発生などの老朽化や天秤・ゲージなどの計測機器の真値からのずれ等)は評価できないからである。従って、メンテナンス項目と頻度を出来るだけ実生産開始の初期段階で定めてプログラム化しておくことが非常に重要である。

5. 12.5 プロセスバリデーションの計画

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

6. 12.8 分析法のバリデーション

- 1) 試験室管理・分析法のあるべき姿については、平成15年度厚生労働科学研究(檜山班只木分科会)で検討されており、参照されたい。
- 2) 12.80 分析法が薬局方又はその他認知された参考文献に記載されている場合でも、それはあくまで一般的な方法であることから、必ずしも当該の分析対象に適合できるとは限らない。従って、分析法のバリデーション、又は適切な方法でその分析法の適合性を検証しておく必要がある。
- 3) 12.82 ここでいう「適格性」とは、一般的な動作確認だけでなく、使用する分析装

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

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

13 変更管理

1. 13.10 Q7Aの当該項目に対し、「品質マネジメント」の考えが提起されたことにより、より広い意味での「変更管理」を考えるために、文章の内容を変更した。
2. 13.11 製品品質に関する苦情、製品回収及び公的な要求（例：日局の改訂により規格が変更される場合がある）が原因となって、製造方法を含む管理手順を変更する場合が存在するので、本項で規定した。
3. 13.12 Q7Aに従った。本項は医薬品の生産に直接関係する事項に絞って記載した。
4. 13.13 変更を行う場合の手順ならびに考慮すべき事項を列記した。以下の2点は変更を行う場合に特に注意すべき事項と考える。
 - ・変更を実施することにより、医薬品の品質に影響を与えるおそれがある場合には、その旨を製造業者及び製造販売業者に事前通知すること。
 - ・変更が承認事項に抵触する場合、又は製品の品質・有効性及び安全性に関して重大な影響を及ぼす可能性のある場合、変更の実施について規制当局の承認を得ること。
5. 13.14 変更を行う際に作成される文書類の流れの概要を記載した。
6. 13.15 記録の作成と保存は当然のことであるが、注意喚起のため記載した。

14 中間製品・製品等の不合格及び再使用

1. 14.1 不合格

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

理由：結果として、当初の出荷判定を覆すこととなる場合が想定されるため。

2. 14.2 再加工

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

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

3. 再処理 (rework)

Q7Aの14.3 再処理に相当する項は設けていない。

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

4. 中間体、原薬等及び溶媒の回収

Q7Aの14.4 中間体、原薬等及び溶媒の回収に相当する項は設けていない。

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

5. 14.3 返品

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

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

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

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

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

6. 14.4 再出荷

1) 14.3の解説1) に述べたように、再出荷について項を設けた。

2) 再出荷に係る注意事項

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

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

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

15 苦情

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

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

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

の項目を記載すること。

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

16 回収

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

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

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

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

3. 16.13 誤使用禁止のための処置

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

17 受託製造業者（試験機関を含む）

Q7Aにある「下請」については、触れていない。

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

18 代理店、仲介業者、貿易業者、流通業者、再包装業者及び再表示業者

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

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

平成15年度厚生労働科学研究

「医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究」

研究報告書

主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山行雄

技術移転ガイドライン（案）

研究班メンバー
座長

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

緒言

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

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

技術移転ガイドライン設定の基本方針

本ガイドラインの設定に当たっての基本方針は以下のとおりである。

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

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

技術移転ガイドラインの記載内容

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

1. 序
 1. 1 背景
 1. 2 目的
 1. 3 適用範囲
 1. 4 構成

2. 技術移転のプロセス
 2. 1 品質設計（研究段階）
 2. 2 スケールアップ、品質変動要因の検出（開発段階）
 2. 2. 1 工業化研究
 2. 2. 2 品質と規格の整合性
 2. 2. 3 開発から製造における一貫性（consistency）の確保
 2. 3 研究開発から生産への技術移転
 2. 4 バリデーションと生産（生産段階）
 2. 5 生産段階で発生する情報のフィードバックと市販後製品の技術移転
3. 技術移転の手順と形式
 3. 1 技術移転のための組織体制
 3. 2 研究開発報告書
 3. 3 技術移転文書
 3. 3. 1 製品仕様書（製品仕様ファイル）
 3. 3. 2 技術移転計画書
 3. 3. 3 技術移転報告書
 3. 3. 4 品質保証部門の照査・承認
 3. 4 技術移転の実施にあたって
 3. 5 製品標準書等の製造関連文書
 3. 6 技術移転結果の検証
 3. 7 市販後の技術移転に関する留意事項
4. 技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示
 4. 1 施設・設備に関する技術情報
 4. 1. 1 新規施設・設備構築の場合の技術情報
 4. 1. 2 既存施設・設備へ適用する場合の技術情報
 4. 2 試験法の技術移転
 4. 2. 1 試験法の研究開発報告書
 4. 2. 2 技術移転計画書
 4. 3 原薬の技術移転
 4. 3. 1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報
 4. 3. 2 スケールアップ検討時の確認事項
 4. 3. 3 品質の変動要因の解明
 4. 3. 4 合成原薬の研究開発報告書
 4. 3. 5 研究開発部門から生産への合成原薬の技術移転
 4. 4 製剤の技術移転

分科会報告書 技術移転ガイドライン（ドラフト）

- 4. 4. 1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報
- 4. 4. 2 スケールアップ、品質変動要因の解明（開発段階）
- 4. 4. 3 研究開発報告書
- 4. 4. 4 製剤の技術移転情報
- 5. 技術移転文書作成上の留意点
- 5. 1 移転に関する技術範囲、分担、責任体系等を明示する資料
- 5. 2 研究開発報告書、製品仕様書等の文書に記載すべき技術情報の内容

最後に

本ガイドライン（案）は下記の分科会メンバーによる協議、調査により立案されたものであるが、立案の過程で医薬品業界及び官公庁の多数の方々から貴重な御意見、御提言をいただいた。

これらの御意見と御提言が技術移転の実態に即したガイドライン（案）作りに大きく寄与していることを申し添えるとともに各位に深く感謝する。

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