

分科会報告書 技術移転ガイドライン（ドラフト）

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

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

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

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

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

1 緒言

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

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

昨年度、本班（「品質試験室の管理及び市販後安定性グループ」；D班）では、従来のGMPの中にあって、管理規定の内容が特に曖昧な記載に留まっているものの一つである、品質試験室に係る業務等を検討課題とした。検討にあたって、先ず品質試験室に対するアンケートを実施し、管理の実態を調査するとともに、試験室管理の側面から今後のGMPに強化・充実の必要な点を考察し、次のような事項を挙げた。① 保存品・参考品の管理に対する一層の具体化。② 品質試験に係る施設・設備のあり方及び管理の明確化。③ 試験品の採取方法等に対する一層の具体化。④ 逸脱（OOSなどを含む）への対処の明文化。⑤ 試験法の技術移転における対処法の明文化。⑥ 試験法の検証（バリデーション）の明確化。⑦ データの保証の担保。⑧ データのトレーサビリティの担保。⑨ 市販後安定性の確保。⑩ 試験室における変更管理の明文化。⑪ 年次報告システムの導入。

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

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

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

2 検討事項

(1) 品質試験室における「一般的管理」事項について

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

(2) 個別管理事項について

a) 「試験法の技術移転」

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

b) 「バリデーション」、「市販後安定性」

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

c) 「OOS」について

規格外の試験結果に対する対処方法のあり方について、検討を行った。

d) その他

別途、個別事項に対する検討が行われた。

(3) 「試験室管理ガイドライン」について

a) 「試験室管理ガイドライン」の方向性について

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

b) 「試験室管理ガイドライン」試案

「試験室管理ガイドライン」の骨子・概要に対する検討を行った。

3 検討結果及び考察

(1) 品質試験室における「一般的管理」事項について

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

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

なお、作成にあたっては、次のことに留意して検討を行った。

- ① Q7A の各項目の内容自体は既存の管理要件として容認し、これを尊重する。このため、Q7A の各項目に沿って検討を行い、項目の趣旨を大きく変更しない。
- ② 項目内容を検討する際、便宜上、「原薬」及び「中間体」をそれぞれ「製品」及び「中間製品」と読み替えて、内容が適切か否かを検討する。
- ③ 検討の過程で、製剤に不適切あるいは不必要と考えられるものについては除外する。また、必要がある場合には新たな項目を追加するなどの検討を行い、次のような項目を設定した。

- 「11.1 一般的管理 (11.10～11.19)」
- 「11.2 製品の試験 (11.20 及び 11.23)」
- 「11.4 試験成績書 (11.40～11.44)」
- 「11.5 安定性モニタリング (11.50～11.56)」
- 「11.6 使用期限 (11.60 及び 11.61)」
- 「11.7 参考品 (11.70～11.73)」
- 「12.8 分析法のバリデーション (12.81～12.84)」

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

- ① 「原薬」を対象に作成されたものであること。
- ② 「試験室管理」の部分は全体の構成の一部であること。
- ③ 現行法規を踏まえて具体的な記載が行われていること。
- ④ 各項目の関連性が不明であること。
- ⑤ 項目の設定理由・背景が明らかでないこと。

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

（2）個別管理事項について

a) 「試験法の技術移転」

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

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

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

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

b) 「バリデーション」、「市販後安定性」

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

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

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

c) 「OOS (Out of Specification)」

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

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

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

d) その他

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

(3) 「試験室管理ガイドライン」について

a) ガイドラインの方向性について

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

- ① ISO 17025はISO 9000/9001の認証下で試験等を実施する能力を認定する制度であること。
- ② 認定機関から認定を受けるための要求事項は、申請者の義務的要件であり、ガイドラインにおける推奨とは趣旨が異なること。
- ③ 自社（同一組織）の試験室に対する適応を排除するものではないが、基本的には独立した機関としての試験所・校正機関に対する適用として考えられているものであること。
- ④ 現行の医薬品GMPには盛り込まれていない新規の概念（例えば、品質方針、変更管理、技術移転、是正処置、予防処置、トレーサビリティ、不確かさ、能力確認、など）を多く含んでいること。
- ⑤ 例えば、食品衛生法における試験業務の管理基準は、ISO 17025の前身であるGuide 25に基づいて作成されていること。

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

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

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

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

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

① 昨年度のアナケート結果等の実態を参考として Good practice を盛り込む。

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

② 品質保証上の上位の概念との整合性を図る。

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

③ 「自社の試験室」及び「受託試験検査機関」の双方を包括的に取り扱う。

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

④ 「行政検査機関」も包括的に取り扱うものとし、支障のある場合は別途、検討を行う。

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

⑤ 理化学試験、微生物試験、動物試験等を、極力包括的に取り扱う。

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

⑥ 薬事法の改正に伴う法制度上の変更の影響を出来る限り少なくする。

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

⑦ 第三者機関による精度管理に特に重点を置かない。

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

⑧ 項目によって、補助的なガイドラインや解説などを作成する。

⑤で述べたとおり、全体は包括的なものとし、必要のあるところを補足的に補って行くべきである。

⑨ 新しい概念は取捨選択して取り入れる。

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

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

【試験室管理に求められるものとは？ ～試験室管理ガイドの作成にあたって～】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

b) 「試験室管理ガイドライン」試案

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

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

謝辞

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

参考資料等

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

「試験室管理」ガイドライン（D班試案）

目次

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

1. 序文

1.1 はじめに

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

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

今般、2003年に行われた薬事法の改正によって、2005年4月からは製造販売承認制度が新たに導入され、総合的な品質保証システムの下に医薬品の品質が担保されるようになろうとしている。それに伴い、品質試験についても、指定試験検査機関制度の廃止（民間機関を含めた登録機関制度への移行）を含め、大幅に試験業務の委受託が可能になるなど、新たな観点から、より具体性をもった遵守規定が要求されるようになってきている。一方、ICHに代表される医薬品分野での国際調和が進む中で、品質管理の分野にも世界標準の考え方が大きく取り入れられるようになり、また、既に、厚生労働省の所轄する食品検査（食品衛生法）や水質検査（水道法）などの諸分野においては、国際的に通用する試験の信頼性を得るために、ISO等の国際基準に準拠した試験室の管理基準が導入されるなど、試験室管理を取り巻く状況は大きく変化している。

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

1.2 目的

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

1.3 適用範囲

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

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

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

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

2. 管理上の要求事項

2.1 組織

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

2.2 品質システム

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

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

2.3 文書管理

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

配置例：

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

2.4 記録の管理

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

記録管理システムの例：

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

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

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

2.5 逸脱管理

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

1) 試験検査部門の責任者の権限で対応が可能と考えられる逸脱例：

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

－秤量ミス、試料調製のミス等、試験方法の標準操作手順からの逸脱があった場合

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

－ 試薬が使用期限を超過していた場合 ⇒ 試験実施前に判明した場合は、当該試薬の廃棄、新規購入等の指示を出す。試験実施後に判明した場合は、追加試験・再試験が必要か判断する。何れの場合も、使用期限まで遡って過去の試験結果への影響を評価する。

－ 検体ラベルに必要事項の記載がなかった場合 ⇒ 直ちに必要な情報を確認し、適正に記載する。

2) 品質システムの運営または出荷判定に影響を与えると考えられる逸脱例：

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

－ 定められた機器校正を実施せずに試験した場合

⇒ 試験結果への影響を評価し、必要に応じて追加試験・再試験が必要か判断。早急に機器の校正を指示する。

－ 定められた試験項目を実施しなかった場合 ⇒ 当該試験項目の実施及び必要に応じて再サンプリング等の指示を出す。教育訓練プログラムを見直す。

－ 誤った試験方法を用いて試験した場合 ⇒ 適正な試験方法を用いて、試験をやり直す。教育訓練プログラムを見直す。

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

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

2.6 変更管理

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

1) 変更に係る計画書と報告書を作成すること。

2) 変更が試験結果に与える影響を評価すること。

評価事項の例：

－ 試験方法の変更の場合、再バリデーションを行う必要があるか？

－ 変更の妥当性を評価するために必要な追加試験等の実施が必要か？

－ 薬事法上の承認申請あるいは届出の必要があるか？

3) 変更の妥当性を評価する基準をあらかじめ定めておくこと。

4) 変更によって影響を受けるすべての規格及び基準、手順等の文書を改訂すること。

5) 従業員に変更内容を周知させ、実施させるための教育訓練の方法を定めておくこと。

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

する部署によって照査され、品質保証部門による承認をうけること。

- c) 承認された変更を実施する際には、関連する文書の改訂、従業員の教育訓練等を完了しておくこと。
- d) 変更に関する作業について、すべての記録を作成し保存すること。

2.7 自己点検及び内部監査

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

2.8 業務の照査

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

2.9 委受託における確認事項

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

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

3. 技術的要求事項

3.1 従業員・教育訓練

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

定制度などを導入してもよい。

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

3.2 施設及び環境

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

3.3 規格・基準の把握

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