

- d) 原材料、資材、原薬、中間製品及び製品に関するすべての規格、検体採取方法、試験方法及び判定基準は、それらの変更を含めて、品質保証部門が照査し、承認したものであること。重要な工程内管理に関する試験方法及び判定基準も、同様である。
- e) 品質試験に用いるすべての試験方法及び判定基準が、製造承認書あるいは公定書の記載内容及び自社で承認されたものと同じの内容に基づいていることを、正式な文書にまで遡って確認できること。

3.4 試験の方法の適格性評価

- a) すべての規格、検体採取方法及び試験方法は、原材料、原薬、中間製品、製品、ラベル及び包装材料が設定した品質の基準に適合することを保証するために、科学的であり、かつ、適切なものであること。
- b) すべての規格、検体採取方法及び試験方法は、それらの変更を含めて、適切な部署が立案し、品質保証部門が照査し、承認すること。
- c) 試験検査部門は、試験方法の妥当性を確認するため、また、試験方法の恒常性を維持するために、研究開発段階で取得されたバリデーションデータ等、妥当性を示す資料を入手すること。試験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などを考慮して、適切にバリデーションが行われていることを確認すること。
- d) 採用する分析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ない場合には、当該試験検査部門等の適切な部署において、バリデーションを実施すること。実施するバリデーションの程度は、分析の目的及び原薬・製剤工程の段階等に応じて決定すること。
- e) 採用する分析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を含め、品質試験に用いるすべての試験方法の適合性を、試験検査室における実際の使用条件（設備・装置、試薬・試液などを含む）を用いて検証し、記録すること。試験方法は、研究開発部門と当該製造所の試験検査部門との間、製造業者内における複数の試験検査部門の間、または外部の受託試験機関との間で技術移転されることがある。いずれの場合においても、試験を実施する前に当該施設・環境において、実際に試験に用いる装置・器具、試薬・試液、標準物質等を用いてあらかじめデータを取得し、予想される結果が確実に得られるか、試験の精度に問題はないか等を確認しておくことが重要である。
- f) 分析法を変更する場合には、変更のレベルに応じてバリデーションを実施すること。バリデーションの計画書・報告書、及び結果に伴う分析法の修正点は、すべて記録し保管すること。当該記録には、修正の理由及び修正された方法が、当初確立した方法と同様に、正確で信頼できる結果をもたらすものであることを証明できるような具体的なデータを含めること。
- g) 試験方法に関する最新で公式なバリデーションデータ等の資料は、試験検査部門の従業員が、必要に応じていつでも閲覧できるようにすること。

3.5 設備・装置及び校正

- a) 試験検査室には、品質試験を実施するために、データの信頼性を十分に保証することのできる設備、装置、器具等を備えること。
- b) 設備、装置、器具等は、日常的に整備、点検、補修されていること。使用方法及び適切に保守・管理するための手順を規定し、文書化すること。
- c) 整備、点検、補修に関する記録を作成し、保管すること。
- d) 管理事項が遵守されていることを明示するために、必要に応じて、設備、装置、器具等にその旨を貼付する等の措置をとること。
- e) 品質試験を実施するのに重要な秤量、測定、モニタリング及び分析に用いる各装置、器具は、文書化された手順及び計画に従って校正を行うこと。なお、校正に係る業務は、品質部門の責任と判断により、外部機関へ委託することが出来る。
- f) 装置の校正にあたっては、証明された標準器とのトレーサビリティが確保できる標準器が存在する場合には、これを用いて実施すること。
- g) 校正に関する記録を保管すること。
- h) 重要な装置及び器具については、校正に係る現状を認識し、証明できる状態にしておくこと。装置及び器具には校正シールを貼付し、表示内容として、校正結果、次回校正実施予定日などを記載しておく等の方法がある。
- i) 校正基準に適合しない装置、器具は使用しないこと。その際、誤用を防止するための方法として、例えば、校正基準に適合しない装置、器具や、校正期間を超過している装置、器具などに「使用不可」の表示を行う等の方法がある。
- j) 試験を実施する前に、使用する装置、器具が当該試験及び検体に適用可能かどうか、適格性に対する評価を実施すること。
- k) 重要な測定について承認された校正の基準値から逸脱した場合には、これらの逸脱が、前回の校正以降に当該装置・器具を用いて行った品質試験の結果に影響を与えたか否かを判定するために、調査を行うこと。調査の方法としては、例えば、当該装置・器具を用いて担保すべき品質規格について、正常な装置・器具を用いて、当該期間に製造された保存品（参考品）を試験し、問題の有無を確認する等の方法がある。調査の結果、異常が確認された場合には、必要に応じて品質保証部門等の関連部門と対応策を協議し、早急を実施すること。

3.6 試薬・試液

- a) 試薬・試液の購入または入手、安全な取り扱い、調製方法、保管及び使用の手順を規定し、文書化すること。
- b) 試薬は手順に従って管理され、名称、安全性・危険性情報、保管条件、購入日、使用期限、必要に応じて開封日を表示すること。
- c) 試液等の調製物は、手順に従って調製し、管理し、その記録を残すこと。使用期限の日付は、試液等の安定性からみて適切に設定すること。試液等の調製物には、品名、調製

番号または調製日、調製者、使用期限、また、必要に応じて保存条件、ファクターを表示すること。試験用水や試験溶媒を小分けした容器に対しても品名等の表示を行うこと。

- d) 試験結果に影響を及ぼさない品質の試験用水を確保すること。試験用水を購入して使用する場合は、必要に応じて品質を確認し、記録を残すこと。試験用水製造設備を使用する場合は、設備を管理し、定期的に水質を確認し、その記録を残すこと。
- e) 試薬・試液は、当該試験及び検体に適用可能なものを使用すること。必要に応じて、あらかじめその適格性を評価しておくこと。
- f) 試薬を安全、安定的に取扱うために、管理法規を遵守するとともに、情報収集に心がけること。

3.7 標準物質

- a) 標準物質の汚染または劣化等を防止するために、購入または入手、安全な取扱い、搬送、保管及び使用の手順を規定し、文書化すること。
- b) 一次標準物質を適切に入手し、供給元が指定した条件で保管すること。一次標準物質は名称、純度、安全性・危険性情報、保管条件、入手先、入手年月日、使用期限及びその他必要な事項を記録し、識別するに可能な事項を容器等に適切に表示し、管理すること。公的な標準物質（標準品）は、規定された保管条件で保存すること。この場合、通常、試験を行わずに使用に供することができる。保管条件を変更した場合は、品質の確認をしたのちに使用しなければならない。
- c) 公的な標準物質（標準品）が入手できない場合には、「自家製一次標準物質」を設定すること。一次標準物質の同一性及び純度を完全に確立するために適切な試験を実施し、その記録を保存すること。
- d) 一次標準物質を使用した場合は、その目的、使用量等の事項を記録すること。保管及び使用記録を保存すること。
- e) 二次標準物質を調製した場合は、そのロットの適合性を、初回使用前に一次標準物質と比較して判定すること。比較に用いた一次標準物質の特定が容易にできること。二次標準物質は、手順に従って、定期的に再評価すること。
- f) 少なくとも製品が市場に流通している間は、試験に対応するに十分な量の標準物質が必要に応じて常に使用できるように管理すること。

3.8 試験の計画

- a) 品質部門において、試験検査部門で実施する下記の手順を規定し、標準操作手順書として文書化すること。
 - 1) 具体的な試験操作に関する手順。
 - 2) 検体採取及び試験判定に関する手順。
 - 3) 試験計画書の作成方法、及びその承認のシステム。
 - 4) 計画に従って試験を実施するためのシステム。

- 5) その他、試験室の適正な運用に関して必要な手順。
- b) 試験操作に関する標準操作手順書は、試験品目毎に作成すること。操作手順に係る記載は、正確な試験の実施を容易にするため、製造承認書または公定書の試験方法に記載されている一般化された表現よりも更に具体性のある、操作方法が特定出来るものとする。必要に応じて、試験者・装置・試薬等に適するよう限定的に規定されたものとする。
- c) 試験操作、検体採取及び試験判定に関する標準操作手順書は、品質部門の適切な部署で作成され、品質保証部門の承認を受けること。作成は複数の者によって行われることが望ましく、作成にあたっては、試験検査部門の責任者、あるいは、3.1 e)項で示すような指導資格認定を受けた者またはそれと同等の経験（技術）があると認められる者等、試験に精通した者が参加することが必要である。作成された標準操作手順書は、作成した本人を除く、作成者と同等の資格を有する複数の者により照査された後、試験検査部門の責任者による承認を受けることが望ましい。委受託試験の場合は、委託側の品質保証部門が最終的な承認を行うこと。
- d) 試験検査部門の責任者は、試験に先立ち、下記の事項を確認した上で試験計画書を作成し、品質保証部門の承認を受けること。
- 1) 検体に対応する試験について、標準操作手順書が整備され、試験検査部門の従業員が随時利用できること。
 - 2) 試験方法に関するバリデーションデータあるいは適格性の評価データがあり、試験検査部門の従業員が必要な時に利用できること。
 - 3) 用いる設備、装置、器具等が、試験及び検体に対応するものであること。
 - 4) 用いる試薬、試液が、試験及び検体に対応するものであること。
- e) 委受託試験の場合には、作成した試験計画書について委託側の品質保証部門の承認を受けることが求められる。検体の受入れ計画については、委託側の品質部門と十分に協議し、その手順、また、その手順に変更が生じる場合の対応の手順について、あらかじめ取り決めておくこと。

3.9 検体採取

- a) 検体採取計画及び採取方法（サンプリング）は、原材料、原薬、中間製品、製品、ラベル及び包装材料が設定した品質の基準に適合することを保証するために、科学的であり、かつ、適切なものであること。これらの手順を規定し、文書化すること。
- b) 検体採取を実施するに先立ち、実施毎に検体採取計画を作成すること。検体採取計画は、通常、生産計画などを考慮した上で適切な部署によって作成され、品質保証部門の承認を受ける。試験計画の一環として、試験検査部門の責任者が作成してもよい。委受託試験の場合は、あらかじめ検体採取に係る計画作成部署、採取実施の主体、検体の搬送・搬入の方法、スケジュール等の詳細について、明確に取り決めておくこと。
- c) 検体はそのロットを代表するものであること。また、試験の目的に沿った適切なもので

あること。その根拠を記録すること。

- d) 検体採取は、原則として試験検査部門の者が実施すること。ただし、検体の採取を無菌的に行う場合や、工程の状況に応じて検体の採取を行う場合等、合理的な理由がある場合には、品質保証部門の承認の下に、製造部門の者を指定して試験検査部門が規定した方法により行わせても良い。なお、その場合であっても、極力、試験検査部門の監督の下に実施されることが望まれる。試験の委受託に伴って委託者と受託者の間で、あらかじめ別途取り決めがある場合は、この限りではない。製造部門の者が検体採取を行う場合には、品質管理基準書等にその旨を明記するとともに、検体採取が適切に実施されるよう、試験検査部門の責任者と製造部門の責任者が、緊密な連絡を取り合う等の配慮が必要である。実際に検体採取を行う者には、あらかじめ十分な教育訓練プログラムを履修させること。必要に応じて当該操作についての資格認定制度を設けることが望ましい。
- e) 検体採取方法として、採取の対象容器の数、対象容器中の採取部位、各容器からの検体採取量を決め、手順書に盛り込むこと。対象容器の数及び検体採取量は、原材料等の重要度、原材料等の品質のばらつき、供給業者の過去の品質履歴、試験に必要な量等を考慮して設定すること。検体採取を確実に実行するために、必要に応じて検体採取場所の図面などを用いることも望ましい。
- f) 対象容器の数及び検体採取量について、変更する場合あるいは特別な指示を出す場合には、理由とともに、検体採取計画の中に明確に記載すること。このような場合、確実に記録を行い、以降の試験においても誤認が起らないよう、特段の注意を払うこと。
- g) 検体採取は、定められた場所で、採取した原材料、原薬、中間製品・製品等検体の汚染及び他の原材料、製品等への汚染を防止するような手順で行うこと。
- h) 検体を採取した後の原材料、製品等については、その旨が明確に分かるように「試験中」等のラベルを貼付するなどし、次の製造工程に使用されたり、誤って市場に流通したりすることのないように管理すること。
- i) 検体採取は、以下の事項に留意して行うこと。
 - 1) 検体採取の対象となった容器は、必要ならば、検体採取前に清浄にすること。
 - 2) 検体採取の対象となった容器を開封する際には、注意して開け、採取後はすぐに閉めること。
 - 3) 必要ならば、無菌の採取器具及び無菌的検体採取技法を用いること。
 - 4) 検体採取に特定の条件が設定されている場合には、それに従うこと。例えば、容器の上、中、下から採取した検体を混合してはならない等の条件が挙げられる。
 - 5) 検体の混同を防止するため、採取検体を入れた容器には、検体名、ロット番号、検体採取した容器の特定、採取日、採取者名など、必要事項を記載すること。
 - 6) 検体採取を行った後の容器には、検体を採取したことを明示すること。
 - 7) 工程内管理のための検体採取にあたっては、採取後の検体の完全性を保証すること。

3.10 検体の管理

- a) 試験検査部門は、検体を適切に識別するためのシステムをもつこと。このシステムは、他検体との混同を防止するのに十分なものであること。例えば、必要事項を表示したラベルやバーコードなどを貼付するなどの方法がある。
- b) 検体に表示すべき情報の例として、名称、ロット番号、試験番号、採取日、採取者、採取場所、採取量、保管条件等がある。また、混同ミスを防止するために、必要に応じて検体に、試験実施前・実施後の別、試験結果の適合・不適合の別などを表示しておくこと。
- c) 検体は、交差汚染が生じない方法で、規定された保管条件により保管し、劣化、変質を防止すること。必要に応じて、保管中の温度管理状況等を記録し、保管すること。
- d) 検体に関する出納、配布者、配布年月日などの配布記録を保存すること。
- e) 試験を外部の受託試験機関に委託する場合は、安全で確実な検体搬送方法を採用し、検体授受に関する記録を保管する。必要に応じては搬送中の温度管理状況等を記録し、保管すること。
- f) 試験の担当者は、試験を実施する前に、配布された検体が当該試験に対応したものであることを確認すること。

3.11 試験の実施

- a) 試験検査部門の従業員は、責任者の指示に基づき、手順に従い作成された実施計画書等と試験操作に関する標準操作手順書に基づいて試験すること。
- b) 試験の手順を変更する場合は、あらかじめ品質保証部門の承認を得ること。承認にあたっては、変更内容が試験結果に及ぼす影響を十分に考慮すること。
- c) 試験を実施する過程において得られたすべての生データは、複数の者が確認し、記録を残すこと。
- d) 試験担当者は、複数の者が確認した記録を含め、生データを照査した後、試験検査部門の責任者に試験の結果を文書で報告すること。試験検査部門の責任者は、試験担当者が試験の結果を報告するシステムの手順書を、あらかじめ作成し、品質保証部門の承認を受けること。

3.12 試験結果の保証

- a) 試験検査部門の責任者は、試験結果がその検体に対応した規定の試験方法を用いて、手順に従った操作により得られたことを確認すること。例えば、当該試験で用いた標準操作手順書の確認、試験に関する記録・生データ等の照査などの方法が考えられる。
- b) 品質部門は、あらかじめ、その検体に対応した適切な管理上の品質規格を設定し、試験の結果判定に用いること。管理上の規格は、統計学その他の科学的な観点から見て、その製品の品質を十分に保証できるものであること。
- c) 試験検査部門の責任者は、あらかじめ品質保証部門等、関連部門と協議し、規格外試験

- 結果が発見された場合の、原因調査及び対処方法に関する手順を規定し文書化しておくこと。また、その際の責任権限の範囲を明確に規定し文書化しておくこと。手順は、内容や他に及ぼす影響なども勘案した、柔軟な対応が可能なものが望ましく、試験記録及びデータの分析、重要な問題の有無の評価、是正措置の作業分担及び結論が含まれる。
- d) 試験の担当者または試験検査部門の従業員が規格外の試験結果を発見したときは、速やかに試験検査部門の責任者に報告すること。試験検査部門の責任者は、規格外の試験結果を発見したときの報告の手順を、あらかじめ規定し文書化しておくこと。
 - e) 試験検査部門の責任者は、自ら発見した場合を含め、規格外試験結果の報告を受けたときは、あらかじめ規定された原因調査及び対処方法に関する手順に従って対応すること。初動の対応として、例えば、次のような事項がある。
 - 1) 結果の内容を確認し、適切な処理について速やかに判断すること。
 - 2) 手順に従い、必要な関連部門に連絡を行うこと。
 - 3) すべての規格外試験結果について、試験検査部門における試験実施上の逸脱の有無を調査し、記録すること。
 - 4) 規格外試験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。
 - 5) 規格外試験結果が発見された後に、検体の再採取や再試験を行う必要が生じた場合には、文書により指示すること。
 - f) 品質試験を実施するすべての場合において、理由なく検体の再採取や再試験を行ってはならない。正式な指示に従い、検体の再採取を行う場合にはその理由を、また、検体の再試験を行う場合にはその理由と試験結果に対する取扱いを記録し、手順に従って実施すること。
 - g) 試験検査部門の責任者は、試験検査部門における原因調査の結果について、あらかじめ自らの権限で処理出来ることが規定されている場合を除き、必要に応じて重要な問題の有無の評価に対する意見等を付して、品質保証部門及び必要な関連部門に報告すること。品質保証部門の責任者は、報告内容を確認し、試験結果の取り扱いに対して何らかの結論を下すこと。試験検査部門の責任者が自らの権限で処理出来る場合の例として、単純な誤記や試験ミスなどが発見または確認された場合などが含まれる。
 - h) 特に、試験検査部門の責任者が、製品品質への影響を完全に否定できない製造上の逸脱がある、またはその可能性が高いと判断した場合には、試験検査部門で実施した原因調査の内容及び結果、製品品質への影響に対する意見等を取り纏め、直ちに品質保証部門の責任者に報告を行う。必要に応じて、製造部門における原因調査の実施を依頼すること。品質保証部門の責任者は、その報告を受けた場合、速やかに製造部門における原因調査を実施し、その結果及び試験検査部門からの意見等に基づいて製品品質への影響を評価し、試験結果の取り扱いに対する何らかの結論を下すこと。また、関連部門に対して報告を行うこと。なお、受託試験機関については、2.9 f)項を参照のこと。
 - i) 品質保証部門は、製品の出荷判定の前までに、すべての調査内容及び結論を照査し承認

すること。製造管理または品質管理あるいは試験検査管理に関して、改善が必要な場合には、適時的に所要の措置を講じること。必要に応じて関連部門に対する監査を実施すること。

- j) 規格外試験結果の原因に応じて、教育訓練を実施すること。
- k) 工程のモニターまたは調製の目的のためだけに行う工程内試験においては、規格外試験結果が発生した場合であっても、通常、その原因調査まで行う必要はない。

3.13 試験の判定及び報告

- a) 試験検査部門の責任者は、品質保証部門の承認を受けた下記の手順書をもち、それに従うこと。
 - 1) 合否判定の基準設定と判定方法
 - 2) 規格外試験結果が発生した場合の報告・処置
 - 3) 再試験の判断
 - 4) 成績書の作成
 - 5) 判定結果の品質保証部門への報告及び承認のシステム
- b) 試験検査部門の責任者は、試験担当者からの試験結果の報告を照査し、合否判定を行うこと。なお、合否判定は出荷認定を行うための根拠となるので、その判定基準は適切な規格及び試験方法または公的基準に適合することを保証するに適したものでなければならない。最終的に、設定した規格及び試験方法または公的基準に適合しない原薬、中間製品、製品等は、不適と判定しなければならない。
- c) 誤認防止のため、合否判定の結果に基づき、試験対象の原薬、中間製品、製品等に「適合」、「不適合」等のラベルを貼付して、試験結果が明確に分かるようにすること。特に、不適となった原薬、中間製品、製品等については、次の製造工程に使用されたり、また、市場に流通したりすることのないように管理を厳重に行い、他との混同が生じないように、必要に応じて別の保管場所に移す等の措置を講じること。
- d) 試験検査部門の責任者は、試験の合否判定に至った原薬、中間製品、製品等について、その成績を品質保証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ものとする。通常、あらかじめ様式の規定された試験成績書を発行する。
- e) 試験検査部門の責任者は、中間製品を他の製造業者に出荷する場合、各ロットに係る試験成績書を発行すること。また、求めがあった場合は、製品の各ロットに係る試験成績書を発行すること。
- f) 成績書の記載事項は、あらかじめ関連部門の協議により決定しておくこと。成績書は、成績書であることが明確に分かるようにし、試験対象品の品名、ロット番号、規格値及び得られた数値結果(試験結果が数値である場合)、総合判定を含めて記載すること。
- g) 成績書には、品質部門の定められた者が日付を記入し、署名すること。必要に応じて、製造業者(受託試験検査機関にあっては当該機関)の名称及び、受託試験機関にあって

は、住所あるいは所在地及び電話番号などを記載する。

- h) 委受託試験の場合であり、成績書について委託側の特段の求めがある場合には、書面で確認を取り交わした後、それに従って発行すること。

3.14 参考品管理

a) 原薬

- 1) 適切に確認を受けた各ロットの参考品は、製造業者が指定した当該ロットの使用期限後1年間、または当該ロットの出荷後3年間のうち、より長い期間で保管すること。リテスト日を有する原薬については、同様な参考品を、製造業者から当該ロットの出荷が完了した後3年間保管すること。
- 2) 参考品は、原薬の保管と同じ包装システムで保管するかまたは販売用の包装システムと同等またはより保護的なシステムで保管すること。なお、参考品は、公定書収載の全項目について少なくとも2回の分析を実施できる量、または公定書がない場合には、規格の全項目について2回の分析を実施するに十分な量を保管すること。

b) 製品

- 1) 製品について、ロットごとに所定の試験に必要な量の2倍以上の量を参考品として、別に定めのない限り、当該製品の有効期間に1年（放射性医薬品の場合は1月）を加算した期間、適切な保管条件の下で保管すること。ただし、ロットを構成しない医薬品については、別に定めのない限り、この限りでない。
 - 2) 特定生物由来製品または細胞組織医薬品について、ロットごとに（ロットを構成しない特定生物由来製品にあつては、その製造に使用した生物由来原料について、当該製品の製造番号または当該生物由来原料のロットごとに）所定の試験に必要な量の2倍以上の量を参考品として製造された日から次に掲げる期間、適切な保存条件の下で保存すること。ただし、ロットを構成しない特定生物由来製品であつて原材料採取業者等との間で当該原材料採取業者等が参考品を次に掲げる期間保存することを取り決めているものについては、この限りでなく、また、ロットを構成する特定生物由来製品または細胞組織医薬品にあつては、当該製品の有効期間に1年（放射性医薬品の場合は1月）を加算した期間が経過した後は、当該製品の製造に使用された生物由来原料の保存を持って製品の保存に代えることができる。
 - ① 特定生物由来製品にあつては、その有効期間に10年を加算した期間。
 - ② 細胞組織医薬品にあつては、適切な期間。
- c) 製品の参考品は、原則として、市販されている製品と同一の包装形態で保管すること。
- d) 参考品は、誤って使用されないように参考品である旨の表示を行うこと。
- e) 保管されているすべての参考品の履歴が常に分かるようなシステムをもつこと。

3.15 安定性モニタリングシステム

- a) 有効期間中の品質を保証するため、安定性試験のプログラムを構築し、実施すること。

安定性試験は、品目毎に、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、試験実施の頻度は、安定性に関する情報の蓄積などに応じて、増減することが出来る。ただし、その根拠を記録しておくこと。

- b) 安定性試験の試験項目は、安定性を適切に評価できるものであること。その試験手順は、バリデーションが行われたものであること。
- c) 製品の安定性試験用の検体は、製品からサンプリングすること。問題がない場合は、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サンプリングすることができる。
- d) 必要な場合には、保存条件は、ICHの安定性に係るガイドラインの規定によること。
- e) 安定性試験の結果により、有効期間が保証できなくなるおそれがあると判断した場合は、更に参考品の評価を行い、その結果に従って適切な対応を図ること。

「試験法の開発レポートのscope」

試験法の開発レポートとは、新規原薬、中間体、製剤及び原材料の試験法について、開発初期段階から承認までの開発履歴をまとめたものである。

試験法の開発レポートを作成する主要な目的は、各段階で蓄積された、試験法の設定経緯から実施に至るまでの技術情報を、異なる部門（組織）間で正確かつ適切に移転することにより、総合的な医薬品の品質保証をより確実にすることにある。

したがって、試験方法の詳細のみならず、物理的・化学的並びに生物学的特性や安全性情報などの医薬品特性に関わる情報、試験法の開発の経緯と設定根拠、初期研究開発時から生産段階に至るまでの規格の妥当性・設定根拠及びその変遷も含めて記載することが望ましい。

特に、試験の結果に影響を及ぼすと考えられる重要な操作条件（試験装置、試薬・試液、標準物質に関する事項を含む。）を試験法開発の経緯と関連付けて、できるだけ具体的に記述しておくことは、受け手側における移転情報の効率的な理解と技術習得をもたらすだけでなく、将来、試験法を変更する場合にも有用性が高い。そのため、検討過程において判明した試験法に対するネガティブな要因も重要な情報の一部となることがある。

規格及び試験法を変更した場合には、変更管理システムに基づき、変更内容、経緯、理由などをまとめるとともに、開発レポートの一部として補填するなどの対応が必要である。

研究開発部門から生産部門へ、あるいは、試験委託施設へ試験法の技術移転を行う際には、開発レポートを活用し、技術と情報の適切な引継ぎに努めるべきである。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
分担研究報告書

原材料の変動が医薬品添加剤の品質に及ぼす影響とその対策に関する研究

分担研究者 木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会
事務局長

研究要旨 医薬品添加剤は医薬品の製剤化に不可欠な物質で、これまで医薬品添加剤の品質確保に関しては、J P や医薬品添加物規格やGMP 自主基準などにより行われている。しかしながら、天然素材を原料にもつものはGMP 管理に加えて、出発原料の品質までさかのぼった品質確保の方法とその対策が必要である。昨年度においては、BSE (TSE)、GMO、アレルゲン等の問題を中心に原材料の品質対策についてアンケート調査と聞き取り調査を行った。本年度は繁用されている医薬品添加剤の全般的な分類、各材料の基原・加工度に応じたリスク抽出、製造企業における対応策の聞き取り調査、医薬品添加剤の品質確保の方法、原料情報伝達手段としての原料調査票を作成した。

分担研究者
木嶋敬二（日本医薬品添加剤協会）
協力研究者
内山 充（財）日本薬剤師研修センター）
長江晴雄（日薬連 GMP 委員長）
宮本公人（旭化成ケミカルズ株）
協力研究者（ワーキンググループ）
沼しのぶ（信越化学工業株）
徳植信行（ミツバ貿易株）
大沼俊雄（日光ケミカルズ株）

A. 研究目的

医薬品添加剤は医薬品の製剤化に不可欠の物質であることは周知の事実である。医薬品添加剤は有機・無機の合成物を初め、天然物等多種多様である。医薬品添加剤の中では原材料の品質が製品（医薬品添加剤）

の品質に影響するものがあることが考えられる。そこで前年度の調査研究に引き続き医薬品添加剤原料について、その変動が医薬品添加剤の品質に及ぼす影響とその対応について研究する。

B. 研究方法

昨年度は世の中で問題視され、既にかんりの対策がとられている原料由来の品質問題、BSE (TSE)、GMO (genetically modified organism)、アレルゲン等の問題を中心に原材料の品質対策がどのようになされているかを把握するためにアンケートを実施した。更に、ゼラチン、油脂製品、酵素処理生産している糖類製品、タルクを製造している各企業を対象に調査した。本年度はまず上記アンケートと調査研究の解析を踏まえて、現在使用されている医薬品

添加剤原料の実態を把握するために日本薬局方収載医薬品添加剤を代表例としてリストアップし、原材料による分類を試みた。ついで原材料に起因するリスクはその基原と原材料の加工度によって異なるので、各分類項目毎に想定されるリスクを抽出した対応策等の内容を把握するため、各代表的な企業に聞き取り調査を実施した。聞き取り調査の対象は、昨年度に続いてBSE問題で関心の高い畜産製品原料、GMO等に問題を持つ原料として、でんぷん原料そして海外栽培原料の代表としての油脂料を選んだ。最後に医薬品添加剤原料の品質確保の方法、原料情報伝達手段としての原料調査票の可能性について検討した。

C. 研究結果

1. 医薬品添加剤原料の実像把握（原料の分類）

医薬品添加剤原料の品質について言及するには先ずその基原を調査する必要がある。しかしながら医薬品添加剤の種類は多岐にわたっており、またその基原・種類も非常に広範である。そのためまず医薬品添加剤原料の実像を把握することを試みた。

医薬品添加物辞典によれば医薬品添加物の品目数は1117の多くにわたり、全ての品目に対し基原を調査することは困難である。従って、比較的使用頻度が高く基原についての記述が明確な局方収載の添加剤を医薬品添加剤の代表例としてリストアップし、実像把握のための原材料による分類を試みた。その結果概略以下の内容に分類できた。

<原料加工度についての分類>

1) 原材料（農畜水産物・鉱物）をそのま

ま一次加工（乾燥・粉碎程度の処理）したもの—この分類を一次加工品と定義した

2) 原材料（農畜水産物・鉱物）から抽出・精製程度の処理をして取り出したもの—この分類を二次加工品と定義した。3) 原材料（農畜水産物・鉱物）の抽出・精製品を原材料として更に加工を加えたもの—この分類を三次加工品と定義した

4) 化学薬品等を原料にした加工度が高いもの—この分野は合成品、又は発酵生産品に相当し、工場品質管理で製品が作り込まれるので今回の検討対象から除外した。

<原材料の基原による分類>

- a) 栽培植物（農産物）由来のもの
- b) 畜産物由来のもの
- c) 水産魚介類由来のもの
- d) 鉱物資源由来のもの

局方二部収載品目を加工度を横軸に基原を縦軸にしたマトリクスを作り、これに当てはめると若干の例外を除き略上記分類の中に含まれ、分類の汎用性が証明できた。（資料①：天然系原料に由来する局方医薬品添加物の分類（合成、発酵製品を除く））

2. 各材料の基原・加工度に応じたリスク抽出と評価

原材料に起因するリスクはその基原と原材料の加工度により異なるので、各分類項目毎に想定されるリスクを抽出した。リスク抽出はブレインストーミング方式にて行った。

1-a) 一次加工品*栽培植物

- ・栽培に使用した農薬の残留
- ・他の有害植物の混入
- ・土壌汚染物質の混入
- ・気象変動や病害虫発生、作柄変動等による品質バラツキ

- ・微生物汚染
- ・アフラトキシン等のカビ毒やボツリヌス等の毒素による汚染
- ・有害昆虫などの混入
- 1 - b) 一次加工*畜産物
 - ・TSEプリオン混入の可能性
 - ・飼料中の抗生物質による汚染
 - ・死亡家畜に由来する病原菌汚染
 - ・家畜に付着した各種病原菌(オウム熱等)
 - ・腐敗による汚染(特にボツリヌス毒素)
- 1 - c) 一次加工*魚介類
 - ・プランクトン毒による汚染(ふぐ、貝類等)
 - ・食物連鎖による重金属等の蓄積汚染
 - ・付着微生物による汚染
 - ・養魚飼料中の抗生物質汚染
 - ・殺菌剤汚染
 - ・腐敗による汚染(特にボツリヌス毒)
- 1 - d) 一次加工*鉱物資源
 - ・採集時の不純物混入(アスベスト等)
 - ・採取時の媒体(水など)から来る汚染
- 2 - a) 一次加工品栽培植物からの抽出・精製物
 - ・抽出、精製に伴う副原料(溶媒など)の残留による汚染
 - ・一次加工原料由来の汚染物が二次加工で除去されずに残留することによる汚染
 - ・抽出、精製工程管理不良に伴い発生する不純物による汚染
 - ・機器設備等の管理不良により混入する異物による汚染
- 2 - b) 一次加工品畜産物からの抽出・精製物
 - ・抽出、精製に伴う副原料(溶媒など)の残留による汚染
 - ・一次加工原料由来の汚染物が二次加工で除去されずに残留することによる汚染
 - ・抽出、精製工程管理不良に伴い発生する不純物による汚染
 - ・機器設備等の管理不良により混入する異物による汚染
- 2 - c) 一次加工品魚介類からの抽出・精製物
 - ・抽出、精製に伴う副原料(溶媒など)の残留による汚染
 - ・一次加工原料由来の汚染物が二次加工で除去されずに残留することによる汚染
 - ・抽出、精製工程管理不良に伴い発生する不純物による汚染
 - ・機器設備等の管理不良により混入する異物による汚染
- 2 - d) 一次加工品魚介類からの抽出・精製物
 - ・抽出、精製に伴う副原料(溶媒など)の残留による汚染
 - ・一次加工原料由来の汚染物が二次加工で除去されずに残留することによる汚染
 - ・抽出、精製工程管理不良に伴い発生する不純物による汚染
 - ・機器設備等の管理不良により混入する異物による汚染
- 3 - a) 栽培植物由来抽出・精製物を原料に化学修飾等をした三次加工品
 - ・工程中における加工(化学修飾)時の副原料残留による汚染
 - ・原料由来の汚染物が二次、三次加工で除去されずに残留することによる汚染
 - ・生産工程管理不良に伴い発生する微生物による汚染
 - ・機器設備等の管理不良により混入する異物による汚染
 - ・副原料に同伴した不純物による汚染
 - ・副反応により発生した不純物による汚染
 - ・工程品質管理不良(異常反応等)による不純物生成
 - ・不良主原料に由来する汚染
- 3 - b) 畜産物由来抽出・精製物を原料に化学修飾等をした三次加工品
 - ・工程中における加工(化学修飾)時の副原料残留による汚染
 - ・原料由来の汚染物が二次、三次加工で除去されずに残留することによる汚染

・生産工程管理不良に伴い発生する微生物による汚染

・機器設備等の管理不良により混入する異物による汚染

・副原料に同伴した不純物による汚染

・副反応により発生した不純物による汚染

・工程品質管理不良（異常反応等）による不純物生成

・不良主原料に由来する汚染

3-c) 魚介類由来抽出・精製物を原料に化学修飾等をした三次加工品

・工程中における加工（化学修飾）時の副原料残留による汚染

・原料由来の汚染物が二次、三次加工で除去されずに残留することによる汚染

・生産工程管理不良に伴い発生する微生物による汚染

・機器設備等の管理不良により混入する異物による汚染

・副原料に同伴した不純物による汚染

・副反応により発生した不純物による汚染

・工程品質管理不良（異常反応等）による不純物生成

・不良主原料に由来する汚染

3-d) 鉱物由来抽出・精製物を原料に化学修飾等をした三次加工品

・工程中における加工（化学修飾）時の副原料残留による汚染

・原料由来の汚染物が二次、三次加工で除去されずに残留することによる汚染

・生産工程管理不良に伴い発生する微生物による汚染

・機器設備等の管理不良により混入する異物による汚染

・副原料に同伴した不純物による汚染

・副反応により発生した不純物による汚染

・工程品質管理不良（異常反応等）による不純物生成

・不良主原料に由来する汚染

3-f) 化学薬品等を原料に合成・化学修飾等をした三次加工品

・工程中における加工（化学修飾）時の副原料残留による汚染

・原料由来の汚染物が二次、三次加工で除去されずに残留することによる汚染

・生産工程管理不良に伴い発生する微生物による汚染

・機器設備等の管理不良により混入する異物による汚染

・副原料に同伴した不純物による汚染

・副反応により発生した不純物による汚染

・工程品質管理不良（異常反応等）による不純物生成

・不良主原料に由来する汚染

上記抽出リスク内容から以下のことが明らかとなった。

1) 一次加工品から二次、三次と加工度が上がるに従い、出発原料に由来するリスクは軽減すると考えられる。

2) 加工度が低い一次加工品では、出発原料の種類（分類）毎に予想されるリスク内容が異なり、自然（気象等）の影響を受けやすい。これらは生産過程における制御や管理が難しい側面をもつ。

3) 高度加工品では化学修飾や精製工程を経るに従い出発原料の影響は小さくなり工程内品質管理の問題がクローズアップしてくる。工程内品質管理システム導入で品質リスクは軽減してくると思われる。

加工度が高い製品は工場における品質制御が可能でGMP、HACCP、ISOなど品質管理システムの導入によりリスクは大

大きく軽減できると思われる。工程内品質管理システムに関しては既に、日本医薬品添加剤協会において「医薬品添加剤GMP自主基準」が作成されている。これら品質管理システムの検討は本テーマの主旨から外れるので、今回は原料の品質確保、中でも特に比較的加工度が低い製品の品質確保の方法に対する検討に焦点を絞った。

農畜水産物などをそのまま使用もしくは加工度が低い状態で使用する場合、原材料に由来するリスクが残る。先に分類した医薬品添加物の分類表の添加物と対比させつつ今回抽出したリスク内容を吟味、集約した。その結果、各分類品目共かなり共通性が高いものになった。(資料②：想定されるリスクとその加工品への影響度)(資料③：原料の加工度と検討すべきリスクのまとめ)

3. 製造企業における対応策の聞き取り調査

先に実施したアンケート調査の結果、製造企業においては原材料に由来するリスク対策として、①原料購入元の証明、②原産地証明、③原料の特定、④原料産地特定などを行っていることが判明した。対応策の内容を更に詳細に把握するため、各代表的な企業に聞き取り調査を実施した。聞き取り調査の対象はBSE問題で関心が高い畜産製品原料、海外栽培原料の代表として油脂原料、GMO等の問題を持つ原料としてでんぷん原料を選んだ。(資料⑤-1~3：聞き取り調査報告書)結果の概要を以下に示す。

3-1) TSE対策に関して

TSEは重要事項であるが研究も進み防護対策も確立されている。今回調査したゼラチン原料については、原産地証明、と殺証

明、EDQM、厚生労働省の認定と何段階ものチェック機能が働いている。

3-2) GMOに関して

GMOは原材料の安全確保と言う問題より、むしろ原料トレーサビリティ確保手段の例としての観点より調査した。

米国産のでんぷん原料に関してはIPハンドリングシステムが確立されている。生産地、流通拠点、輸出入ポイントの各々において証明書が発行され、サイロ毎、船倉毎にタグが付けられ管理されている。大量流通する原料に対しては有効な手段であるが、流通量が少ない品目に適用するのは経済的に難しいかも知れない。

また発展途上国に原料を依存している場合、流通システムが確立していないケースが多く、IPハンドリングのようなシステム導入には難点があると思われる。

3-3) 残留農薬に関して

海外プランテーションでは現地ですべて徹底した管理が行われている。調査した油脂原料の範囲では農薬残留の懸念はないが、品質の安定化と言う面できめ細かな管理がなされている。今回分類した局方製品(漢方薬を除く)を見ても残留農薬が懸念される製品は少なく、この問題に関しては個別の対応が必要となろう。

3-4) 品質変動に関して

天然物の品質変動を小さくする目的で大規模サイロによる巨大ロット管理がなされている。1年を通じて同一原料ロットが使用できるメリットはあるが貯蔵に伴う品質変動が出る可能性もある。

<対応策に対するまとめ>

安全性の保証証明については以下のことが言える医薬品添加剤には多くの種類があり、

原料も広範にわたっている。昨今のTSE問題に始まり、アレルギー問題、GMO問題、残留農薬問題など懸念材料は多い。しかしながら実際に今回調査した限りでは医薬品添加剤原料の安全性保証はなされており大きな問題は見出せなかった。

(ア)TSEのような重大な問題については国の基準があり安全性の確保がなされている

(イ)トウモロコシのように大量に流通している原料についてはIPハンドリングのような原料のトレーサビリティを保證するシステム確立が可能である。少量流通原料では無理がある。

(ウ)残留農薬の問題は対応困難に思われたが対象原料は以外に少ないことが判明した。最も懸念されるデンプンは食品としてのチェックシステムが有りこれが適用可能である。

(エ)残留農薬・品質変動等の可能性についての対応は源流管理が原則である。各社必要に応じて原料ソースの選別、原料産地の確保、プランテーションなどの方法にて管理が為されていた。

(オ)変動吸収のため巨大ロットで保管し年間を通じて同一ロットで供給することがなされていた。

4. 医薬品添加剤原料の品質確保の方法について

上記調査結果を参考にリスク分析の集約結果等を加えて原料品質確保の方法を検討した。

＜抽出リスクに対応して＞

1) 天然毒素対策（微生物汚染含む）

想定されるリスクの中で穀物類のカビ毒、ボツリヌス等の細菌毒、プランクトン毒等

は注意が必要である。食品においてはHACCP等のシステムでこれらの危険性を排除している。実際に対象となる製品は少ないと思われるが、購入原材料をチェックし懸念される場合は防護対策が必要と思われる。対策立案には原料情報入手が鍵を握る。

2) TSE (BSE) 対策

国の基準があり管理システムも完備されている。従ってこれを準用すれば良い。

システム適用に際し、原料情報入手が大きな意味を持つと思われる。

3) 残留農薬対策

残留が懸念される医薬品添加剤の大部分は食品とオーバーラップしている。これ等は食品の管理システムがありこれを適用すれば良い。

個別対策立案に際し、原料情報入手が必要である。

4) 工程内で発生する不純物対策

高度加工品の場合、原料の影響が工程内管理により軽減できることが多い。これら医薬品添加剤の品質確保は工場のGMP管理もしくはISO、HACCP等に代表される品質管理システム適用により可能であると思われる。

原料情報の中でこれ等システムの適用状況を知ることは原材料の信頼性を評価する上で重要であると思われる。(資料⑥：原料の信頼性保証方法)

5. 原料情報伝達手段としての原料調査票の可能性について

医薬品添加剤原料の品質確保のためにはその基原を正確に知り、個別にリスク対策を実施する必要がある。世の中の関心が高いTSEに関しては国が指導した防護システムが完成しているが、広範な個々のケース

全てにつき防護システムを作成するのは容易ではない。個別添加剤原料のトレーサビリティを確保し、リスクチェックを行い、上記対策を有効に働かせる為には原料情報入手が不可欠である。原料情報はラベル表示により伝えられることが考えられる外、原料供給元の訪問調査・査察、原料調査票による調査等により伝えられることが考えられる。原料調査票は供給会社の品質管理体制、原料安全確保等に関する質問票である。原料調査票は情報収集コスト、情報の有効性を考慮した場合、手軽で有効な手段と考えられる。医薬品製造各社は独自に原料品質規格締結時に「原料調査票」を発行し、原料供給各社に原料品質の保証を求めている。医薬品製造各社の質問票は個々に異なり求める内容もバラバラである。原料調査票を標準化することでデータの共通化が可能になり医薬品添加剤原料の品質確保に寄与するものと思われる。医薬品添加剤原料の品質確保を念頭に標準的な「原料調査票」を作成した。(資料⑦：原材料に起因するリスク対策質問票)

D. 考察

医薬品添加剤の中でも加工度が低く天然物に近い製品の品質確保には産地の選定・特定、優良ロットの確保、トレーサビリティの確保等が重要である。

また、TSEなどの重大問題については国の管理基準が完備している。安全性確保はこの基準を適用すれば良い。

更に、原料が食品の場合、食品の安全管理システムの適用が可能である。

工場生産製品の品質確保

工場生産製品の場合、GMP等の品質管理

システムを適用することで品質確保が可能で工場内原因の製品不良排除は可能と思われる。

また、医薬品添加剤を生産する上で原料の品質、特に安全品質確保に対する対策立案、各種管理システムの適用のためには原料情報収集が不可欠である。

原料情報手段として「原料調査票」は有効であると思われる。

原料調査票を標準化することで原料データの共有化が可能になる。この結果として医薬品添加剤の品質確保と品質向上に寄与すると思われる。

E. 結論

①JP 収載医薬品添加剤を加工度を横軸に基原を縦軸にしたマトリックスを作り、これにあてはめると若干の例外を除き分類の汎用性が証明できた。

②加工度の高い製品は工場における品質制御が可能でGMP, HACCP, ISOなどの品質管理システムの導入によりリスクは大きく軽減できることがわかった。

③製造企業における対応策の聞き取り調査の結果、昨今のTSEに始まり、アレルギー、GMO、残留農薬問題など懸念材料は多いが今回調査した範囲では医薬品添加剤の安全性保証はなされており、大きな問題は見出せなかった。天然毒素、TSE(BSE)、残留農薬等各対策についてまとめた。

④更なる医薬品添加剤原料の品質確保の向上のために原料調査票を標準化することでデータの共通化が可能となるため標準的な原料調査票を作成した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 知的財産権の出願・登記状況

特になし

天然物系原料に由来する局方医薬品添加物の分類(合成品、発酵製品を除く)

	農産物(植物)由来製品	動物由来製品	水産・魚介類	無機物(鉱物)
A. 一次産品を直接加工したもの(乾燥粉碎程度の加工) [一次加工品]	1. 生薬類 アセイヤク末、アマチャ末、ウイキョウ、ウイキョウ末、オウレン、カゴソウ、カンゾウ、ケイガイ、ケイヒ末、サフラン、サンショウ末、シユクシヤ末、センブリ、ソヨウ末、タイソウ末、トウガラシ、トウガラシ末、トウヒ、ニガキ末、シヨウキヨウ末、アンソッコウ、	1. 油脂類 牛脂、豚脂、 2. 分泌物 ハチミツ セラック	1. 貝殻類 貝殻(炭酸カルシウム)、ボレイ末	1. 鉱物類 カオリン、タルク、ベントナイト
	2. 樹脂類 ロジン			
	3. ガム類 トラガント末、アラビアゴム、			
B. 一次産品から抽出・精製加工を加えたもの [二次加工品]	1. 植物油類 ウキヨウ油、オリブ油、オレンジ油、カカオ脂、ゴマ油、ダイズ油、チヨウジ油、ツバキ油、テレピン油、オタネ油、トウモロコシ油、ハツカ油、ヒマシ油、ヤシ油、ユーカーリ油、ラッカセイ油	1. 動物油類 サラシミツロウ、白色セラック、精製ラノリン、セラック、ミツロウ	1. 魚油類 魚油	1. 鉱物油類 石油ベンジン、黄色ワセリン、白色ワセリン、
	2. ガム類 寒天	2. ガム類 ゼラチン、カプセル		2. 鉱物類 酸化カルシウム(生石灰)、(焼)セッコウ
	3. セルロース・でんぷん類 セルロース、粉末セルロース、結晶セルロース、トウモロコシでんぷん、コムギでんぷん、ハレイシヨでんぷん、こめでんぷん、			
	4. 糖類 (精製)白糖	3. 糖類 乳糖、無水乳糖		