

れる文書類は少数であり、多くは多数の文書類・記録類を合わせて用いることになる。そこで「作成される文書類は、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」の規定を記載した。文書間の関係を明確することにより、作業ミスの軽減が図られると考えている。

6.15 本章は記録作成時の基本的事項であるが、医薬品生産の現場では日常の活動において常に注意が必要である。又、記録する値によっては、製造した製品の出荷の可否や品質を左右する値（収率、工程管理分析値）も存在することより、製品品質に影響を与える事項の記載事項の修正には「修正理由」を記載することとした。

6.16 本章は複数の製造場所の場合と、電子記録の場合を念頭においたものである。

6.17 本章では文書類の保存方法を規定した。電子化、光化での保存が発展している今日、本章は必須項目になる。

6.18 上記に加え電子署名への対応を見据えた規定を記載した。

6.3 製造指図書と製造記録

製造指図書は原本を複写し複写物をロット毎の製造に用いられる場合が多く、この原本を製造指図書原本という。製造指図書原本の内容が正しくかつ最新版であることを確認するために複数の責任者（ひとつは品質部門）の署名又は捺印を規定した。なお、製造指図書原本は海外では Master Batch Record と称されることがある。

また、製造指図書に記載が望まれる事項を以下に示す。

- 製造する製品の名称。文書管理番号が定められている場合には、当該文書管理番号。
- 特別な品質特性を明確にするため、特定された名前又はコードで指定された原料及び資材に関するすべてのリスト。
- 当該の工程で用いられる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）。量が定められていない場合、各ロットサイズ又は製造時に用いる比率の計算を含むこと。量のばらつきの範囲について正当化されている場合には、これを含むこと。
- 作業場所及び主要な工程装置
- 製造指図書の詳細としては、次の事項を含む：
 - 作業順序。
 - 使用されるプロセス・パラメーターの幅。
 - 必要な場合、検体採取指図及び工程内試験検査の判定基準。
 - 必要な場合、個々の工程又は工程全体の完了時間の制限。
 - 工程の適切な段階又は時間での期待収量の幅。
 - 必要な場合には、特別な注意事項又は予防注意若しくはそれらの参照事項。
 - 使用の適合を保証するための製品を保管するための指図。これには、包装及び表示に係る資材、必要な場合には、期限を定めた特別な保管条件が含まれる。

製品標準書の記載内容については医薬品・医薬部外品GMP省令第7条に定められているが、製造承認事項等を記載した総括部分の他、通例、製造に関する部分と試験検査に関する部分を合わせた3部構成として作成される。本項で示した製造指図書における記載事項に関しても必要に応じて製品標準書の製造に係る部分に取り込むことが望ましい。なお、

製品標準書の一部として製造指図書原本が構成されることは差し支えない。

製品標準書の作成にあたり留意すべき重要事項は次の4点である。

- 1) 製造業者が作成するものであること（医薬品・医薬部外品GMP省令）。すなわち、製品標準書は品質管理監督システムに関して、製造業者（経営者）の製造所ならびに当該製品に関する責任が担保された文書である（第2.2、2.3章解説）。
- 2) 製品標準書の記載内容については、当該製品の承認内容との整合性が確保されているものであること。
- 3) 製品標準書は当該製品における具体的な製造ノウハウを示す公的文書であること。
- 4) 前項に関連して、製品標準書は試験検査も含めた製造方法の変更の履歴が明示されるべき変更管理上の文書でもあること。

6.5 表示及び包装の資材の使用記録

製剤に用いられる表示及び包装の資材は製品の一部であり、かつ記載事項等が法的に規定されている。製造毎又は管理単位毎に用いる表示及び包装の資材の表示事項を確認するために、「マスターラベル」を設定しておくことが必要と考えられる。

6.6 試験検査室管理記録

本章の試験検査室管理記録は出荷試験検査として実施される試験検査を主眼にしているが、工程管理のための試験検査も対象である。

7 原料及び資材の管理

7.1 一般的管理

7.13 原料及び資材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、原料及び資材の品質によっては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、「品質に係る情報等を把握しておくこと」を加えた。原料及び資材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 原料及び資材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 原料及び資材の製造業者の品質保証実績

7.2 原料及び資材の受入れ及び区分保管

7.24 EU GMP・WHO GMPを参考にしてより詳細に記載した。

- ① 3)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 4)の表示の目的は、使用可能な原料及び資材かどうかを明確に分かるようにするためである。
- ③ 完全にコンピュータ化した原料及び資材の保管システムとして、バーコード表示を利用し、目で判別はできないが情報はコンピュータ上で管理できている場合などがあげられる。このような場合、有効期限等が原料に表示されていなくても、有効期

限切れの原料及び資材が製造に使用されないようなシステムの構築が可能と考えられる。

7.25 1) 供給者から付されているロット番号が同じ場合も、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又は管理番号を付することにより受入れ時が分かる管理方法をとるように規定している。

7.25 2) 原料及び資材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。

7.3 新たに受け入れた原料及び資材についての検体採取及び試験検査

1) 受入試験検査の省略について(第7.30、7.31章)

原料及び資材の受入れ試験検査において、供給者からの試験検査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 : 供給者からの試験検査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 : 供給者による試験検査成績書を利用する場合であっても、ロットごとの受入試験検査として少なくとも外観試験検査等による確認は必要である。
- 4 : 使用実績のない供給者等の場合、過去の品質に係る履歴がない場合があるため、供給者の評価結果を加えた。

7.32 この場合であっても上記1と同様、試験検査の省略をするためには供給者・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検査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。

7.35 FDA 21CFR 211.84-(c)の内容を加えた。

7.4 保管

7.42 「特別な場合」の例として、生薬で規格内の原料を複数ロット使用するため先入れ先出しができない場合がある。

7.5 再評価

7.50 「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料及び資材について、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

8.1 製造作業

8.17 「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。

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に、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第 9.42 章を、保管については第 10.1 章を参照すること。

8.3 工程内検体採取及び管理

8.34 「工程管理に用いる検体」とは、第 8.35 章の「工程の監視測定又は調整の目的で行う工程内試験検査」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（例えば、調製工程の pH 管理）。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（第 11.21 章参照）。ちなみに、「工程の監視測定又は調整の目的で行う工程内試験検査」の例としては充填工程における充填量管理があげられる。

8.4 ロット混合工程

1) 本章における「ロット混合工程」とは、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。（第 8.41 章）

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。

3) 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、第 8.44 章の手順には品質保証するための制限も含む必要がある。

8.5 汚染管理

汚染の原因として

- ① キャリーオーバー（第 8.50 章）
- 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（第 8.6 章）
- ⑤ その他

があげられる。

本ガイドラインでは、②、③、⑤の管理については第 8.51、8.52 章に、すべての汚染管理の確認について第 8.53 章にまとめて規定した。

8.6 微生物学的汚染の管理

FDA 21 CFR 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

製剤の包装及び表示に係る作業は、原薬の包装及び表示に係る作業に比較して、非常に複雑であり、かつ包装品がそのまま、医療現場に供給されるため、製剤における包装及び表示に係る作業は重要な工程となる。そのため、記載内容の充実を図った。

9.1 一般事項

包装及び表示に係る資材に対する受入・保管等の一般的な保管は、第7章（原料及び資材の管理）を参照のこと。

9.2 包装に係る資材の管理

製剤の包装資材は、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、本章では言及していない。

9.3 表示に係る資材の管理

製剤では原薬と異なり、ラベルのみならず、印刷箱が使用される場合があるため、表示資材の用語を採用した。

9.32 本章の内容は逸脱管理に含まれるが、表示資材の数量管理の重要性の故にここに明記した。数量の不一致という逸脱が発生した場合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一致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3者である品質部門が確認することが必要である。

9.4 包装及び表示に係る作業

製剤の包装及び表示に係る作業は、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（包装資材及び表示資材の汚れ、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第9.41章を、包装及び表示に係る作業の厳格化の意味で第9.44～

9.46章を定めた。

10 保管及び製造所からの出荷

10.2 製造所からの出荷に係る作業

製品の回収は、第16章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第10.23章を加えた。

11 試験検査室管理

試験検査室管理のあるべき姿については、平成16年度厚生労働科学研究で検討され、「試験検査室管理ガイドライン」としてまとめられており、参照されたい。

11.1 一般的管理

11.13 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。

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、小分け品等に対する表示の徹底を求めるものである。

11.18 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追加した。

11.5 製品の安定性の監視測定

製剤の安定性そのものは明らかになっており、本章で要求する安定性の監視測定の意味合いは、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。

11.6 有効期限

11.60 製剤には、承認された有効期限があり、製剤の有効期限に関する記載は不要である。有効期限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。

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、参考品に対する表示を要求した。

12 バリデーション

12.1 バリデーション方針

12.10 実施すべきバリデーシヨンの概要を「バリデーシヨン基本計画」としてまとめることを例示した。バリデーシヨン基本計画は海外では Validation Master Plan と称されることがある。

12.11 バリデーシヨンの範囲と程度の決定には、FDAやICH (Q9) で検討されている、リスク評価 (Risk assessment) の考え方をを用いることが推奨される。

12.2 バリデーシヨンの文書化

12.20 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項第2号でバリデーシヨンの計画及び結果を品質部門に対して文書で報告することとされていることから、品質部門の責任については、バリデーシヨンの計画及び結果を確認することとした (本ガイドライン第2.22章第10項)。

なお、Q7Aでは、バリデーシヨンの計画及び結果の承認は品質部門の責任とされている (本ガイドライン解説編の上記第2.22章第10項を参照)。他方、医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項では、あらかじめ指定した者がバリデーシヨン業務に責任を有することが規定されており、この者がバリデーシヨンの計画及び結果の承認を行う体制も考えられる。

12.21 Concurrent validation は同時的バリデーシヨンと訳されることがあるが、「同時的バリデーシヨン」とは我が国の従来の「バリデーシヨン基準について」(平成7年薬発第158号) (以下「旧バリデーシヨン基準」という。) における用語であり、その概念が現行のバリデーシヨン基準ならびに当ガイドライン第12.53章 (Q7A第12.43章の記載に同じ) におけるコンカレントバリデーシヨンとは異なる点に注意が必要である。

12.3 適格性評価

バリデーシヨンの各段階を示す概念について、Q7A (IQ・OQ、等) とバリデーシヨン基準 (設備の適格性の確認、等) で整合性が取れていない箇所があるが、第12.3章、及び第12.5章を考察するにあたり、Q7Aに準じてこれらのバリデーシヨン各段階の再検討を行った。

バリデーシヨンの考え方については既に日本PDA (現、日本PDA製薬学会。以下同じ。) の技術教育委員会 (委員長：国立公衆衛生院 森川馨部長 (当時)) でQ7Aも踏まえて検討されており、その報告書である日本PDA「固形製剤のバリデーシヨン」(2000) より、「製剤開発とバリデーシヨン」の項の記述に準拠して適格性評価をより詳しく示した。

12.30 4) 稼働性能適格性評価 (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、次項に示す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。

12.4 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等の検討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、両者を峻別する必要がある。なぜなら、工業化研究であるが故に、バリデーションを成立せしめるための必須要件である“判定基準”を設定し“適否”の判定を行うことがその目的ではないからである。このようなスケールアップ実験等の工業化研究がバリデーションとは異なる概念であることを明確化するため、こうした作業に対して性能評価検討という概念を導入し、「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」ものと定めた。なお、本ガイドラインでは性能評価検討という用語を仮に使用しているが、その語にとらわれず考え方の理解を望むものである。

スケールアップ実験等は実際の生産設備を使用して種々の検討を行う場合である。しかし、性能評価検討はこうした実機を用いる検討のみに限らない。性能評価検討の手法として、実験室レベルの検討で実生産設備の操作手順や管理パラメーターを開発できる場合もあれば、既存の他製品について製造にかかわる過去のデータを科学的に検討し新製品の製造条件を設定して実生産につなぐ方法もある。

性能評価検討の考え方についても日本PDAの技術教育委員会で検討されており、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性能評価検討を示した。

12.5 プロセスバリデーションの手法

12.50 プロセスバリデーション

本章も日本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。

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、医薬品製剤の品質が保証される事を重視すべきである。

12.55 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。

12.56 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。

12.7 検証したシステムの定期的照査

本章の定期的照査はバリデーション基準における「工程管理の定期照査」を含むものである。なお、第2.5章(製品品質の照査)解説を参照のこと。

12.9 分析法のバリデーション

試験検査室管理のあるべき姿については、平成16年度厚生労働科学研究で検討され、「試験検査室管理ガイドライン」としてまとめられており、参照されたい。

12.90 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。

12.93 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(医薬品・医薬部外品GMP省令第14条関係)

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。本ガイドラインでは、「品質部門は、品質に係るすべての事項に関与すること(第2.20章)」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。なお、同省令第14条では、あらかじめ指定した者が変更管理の実施に責任を有することが規定されており、この者が変更の起案と結果の報告を行う体制が考えられる。

13.10 品質管理監督システムの考え方を導入したことにより、広い意味での変更管理体制を確立する必要があると考えられる。

13.11 製品品質に関する品質情報、製品回収または法令の規定(例:日本薬局方の改訂により、規格が変更される場合がある。)が起因となり、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章で規定した。

13.12 変更管理を行う範囲について規定した。本範囲については「変更管理手順書」に予め規定しておく必要がある。

13.13 変更を行う場合の手順並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。
- ・変更が製造販売承認事項に抵触する場合、または製品の品質・有効性及び安全性に関し

て影響を及ぼす可能性のある場合、変更の実施について「製造販売承認事項一部変更届」又は「軽微変更届出」を規制当局に事前に提出し、承認・許可を得ること。

13.15 変更を実施することによって、製品品質への影響を評価する必要があるため、本章を追加した。

14 不適合製品及び再加工

14.1 不合格

14.12 出荷判定に係る事項は、当該製品の出荷判定者の確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確認を要することとしている。その理由は、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である。

14.2 再加工

14.20 再加工 (Reprocessing) を明記し、その定義を「製品又は不適合製品を、当該製品の製造工程に戻し、あらかじめ定めた製造工程の一部又は全部を繰り返すこと」とし、また、「あらかじめ定めた製造工程」とは、「当該製品に係る医薬品について承認された製造方法のうち、当該製品に係る工程をいう」とした。

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。

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 : 工程内管理試験検査により、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 : 製品について、承認を受けた製造所以外の場所で加工すること、承認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。

14.22 一旦出荷判定がなされた製品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。これは、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受けていることから、両者を区別する必要があるためである。

14.24 本章については、第14.1章の解説と同様の主旨である。

14.3 返品

14.33 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、第14.40章において「再出荷」を「製造所から出荷され、一旦は当該製造所の管理下から離れた製品を、返品等の理由により、当該製造所が受け入れ、再加工を行うことなく、試験検査等により品質の確認を行い、その結果に従ってあらためて製造所からの出荷判定を行い、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、第14.3及び14.4章で具体化している。

本章において、「当該製品の出荷判定者が確認し」とした意図は、第14.1章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確認を要することとしている。

14.34 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。また、現在わが国で行われている回収のほとんどが、不良品である可能性が否定できないことに配慮した事業者の自主的な回収であり、実際の回収品には不良品に該当しないものも多く含まれているという現状にも配慮した。なお、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。

14.4 再出荷

第14.33章の解説に述べたように、再出荷について項を設けた。

再出荷に係る注意事項

- 1：出荷判定後の製品について、承認規格に係る試験検査を承認を受けた試験検査施設以外の施設で行ったり、承認を受けた規格及び試験検査方法と整合しない評価を行うことなどにより、承認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。

14.41 本章において当該製品の出荷判定者の確認を求めている意図は、第14.1章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確認を要することとしている。

第14章の補足事項

1. 再処理 (Rework)

本ガイドラインでは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と思われるため。なお、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。なお、Q7Aには再処理の規定がある（第14.3章）。

2. 中間体、原薬等及び溶媒の回収

本ガイドラインでは中間体、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。なお、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。なお、Q7Aには中間体、原薬等及び溶媒の回収の規定がある（第14.4章）。

15 品質情報

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。又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、製造販売業者又は監督官庁等の関係機関への通知方法も含む手順を規定しておくことが必要である。

「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が望ましい。

- 1) 品質情報申出者の名称及び住所
- 2) 品質情報を提出した者の氏名（及び該当する場合には、職名）並びに連絡先・連絡方法
- 3) 品質情報の内容等（製品の名称、剤形、包装形態及びロット番号を含む）
- 4) 品質情報を受けた日時
- 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) 実施したすべての追跡調査
- 7) 品質情報申出者等への対応（返答した日付を含む）
- 8) 品質情報対象ロットの措置に係る最終決定
- 9) 是正措置内容と結論

16 回収処理（医薬品・医薬部外品GMP省令第17条関係）

16.10 GQP省令第11条第2項第2号にて、製造販売業者の責任において回収の決定がなされることが明確に規定された。実際の回収作業は製造販売業者と製造業者の十分な連携のもとで行う必要があり、製造業者側においても医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項6号並びに同17条において規定されている回収品の取扱いも含め回収処理体制を構築しておく必要がある。

なお、従来の回収処理体制には、「製品の理化学的品質から起因する回収」に限定されていた感があるが、今後の医薬品品質保証を考える場合、医薬品の最終使用時に考慮される

「有効性」及び「安全性」に関係する有害事象が製品品質に由来するケースも可能性として否定できないことより、当該関係部署との情報交換も必要である。

16.12 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本文記載の事項も含め、以下の事項が含まれることが望ましい。

- 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、数量並びにロット番号又は製造番号及び製造（輸入）年月日
- 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、保管及び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) 是正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

医薬品製剤GMPガイドライン 完

平成16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

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	(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	(元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重要性が増大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、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、新規医薬品及び既存製品の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。

本研究では以下の理念に基きガイドライン案を作成した。

- ・ 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く関わるものであることと、長期間にわたり製造・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) 新医薬品の開発から製造における一貫性 (consistency) の確保

- ・ 医薬品が市販されたときに、開発段階の臨床試験で確認された効能・効果を発揮するためには、その医薬品の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。
- ・ 新医薬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狭い範囲で成立していることと開発段階で設定した品質評価法が製造の段階では不十分かもしれないことを把握した上で、過去の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。
- ・ 開発時に規定した設計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。
- ・ 製造における品質保証の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)の設定幅の上下限と製品規格における規格値の上下限との関連を十分に把握したうえで、適切な規格項目とその規格幅を設定し、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・中間製品規格、工程内試験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認識した上で、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これらを改善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説明責任 (Accountability) と結果責任 (Responsibility) の両面から責任体制を明ら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。
- ・ 予定された製造品質を得るための処方の管理幅が製造の初期では狭い範囲で規定されており、製造を重ねることでの情報の蓄積により管理幅が変更されうること、また製品品質は固定されたもので

はなく改善や規格・試験法の変更などが行なわれることを考慮して、初期の技術情報に対して設計品質を基準とした定期的な見直しを行った上で、情報の更新を行なうこと。

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節から第4節までで技術移転実施時に留意する事項とそのプロセスを示し、第5節で具体的な技術移転の手順と形式を示している。さらに第6節以降では技術移転実施時に必要な検討事項、技術移転文書への記載事項を例として示している。

1. 序
 1. 1 背景
 1. 2 目的
 1. 3 適用範囲
2. 新医薬品の開発段階から製造段階における技術移転のプロセス
 2. 1 品質設計（研究段階）
 2. 2 工業化研究によるスケールアップ、品質変動要因の検出（開発段階）
 2. 3 開発段階から製造段階への技術移転
 2. 4 バリデーションと製造（製造段階）
 2. 5 製造段階で発生する情報のフィードバック
3. 技術移転に際して考慮すべき3つの要件
 3. 1 開発から製造における一貫性（consistency）の確保
 3. 2 品質と規格の整合性
 3. 3 文書管理と技術情報の更新
4. 既存製品の技術移転
 4. 1 既存製品における品質と規格の整合性及び同等性、同一性の確保
5. 技術移転の手順と形式
 5. 1 技術移転のための組織体制
 5. 2 研究開発報告書
 5. 3 技術移転文書
 5. 3. 1 製品仕様書（製品仕様ファイル）
 5. 3. 2 技術移転計画書
 5. 3. 3 技術移転報告書
 5. 3. 4 品質部門の照査・承認
 5. 4 技術移転の実施にあたって
 5. 5 製品標準書等の製造関連文書
 5. 6 技術移転結果の検証
6. 技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示
 6. 1 施設・設備に関する技術情報
 6. 1. 1 新規施設・設備構築の場合の技術情報
 6. 1. 2 既存施設・設備へ適用する場合の技術情報
 6. 2 試験法の技術移転
 6. 2. 1 試験法の研究開発報告書
 6. 2. 2 試験法の技術移転計画書
 6. 3 原薬の技術移転
 6. 3. 1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報
 6. 3. 2 スケールアップ検討時の確認事項
 6. 3. 3 品質の変動要因の解明
 6. 3. 4 原薬の研究開発報告書
 6. 3. 5 原薬の技術移転情報
 6. 4 製剤の技術移転
 6. 4. 1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報

- 6. 4. 2 スケールアップ、品質変動要因の解明（開発段階）
- 6. 4. 3 研究開発報告書
- 6. 4. 4 製剤の技術移転情報
- 7. 技術移転文書作成上の留意点
- 7. 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
- 7. 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

「技術移転」ガイドライン

1. 序

1. 1 背景

2005年4月から医薬品承認制度が製造承認から製造販売承認に変更されることに伴って日本の薬事制度・規制が大きく変わることとなる。この状況の中で従来と同様に医薬品を有効かつ安全なものとして国民に供給しつづけていくためには、既存のGMPを含めた品質保証システムのあり方と手法を見直して新制度に合致させるとともに、これまでの技術進歩の成果と国際調和の視点をも取り入れた上、時代の進展に合わせた形で医薬品の研究開発～製造～販売のすべてにわたる品質保証システムとして再構築していかなくてはならない。

近年、研究開発段階で設計された新医薬品の品質を製造段階で製品として確実に実現させるため、また様々な理由による既存製品の複数の製造所間での委受託製造において安定した品質を確保するために、製造技術を適切に移転すること（技術移転）が重要であることが認識されるようになってきている。移転先において医薬品の品質を確保するためには、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う、技術移転の5W1Hを明らかにした上で、技術移転についての知識・情報を医薬品製造に関連する関係者間で共有することが必要である。このため、ガイドラインを制定して技術移転の適切な指針を示し、品質保証システム再構築の一助とすることが求められた。本ガイドラインは医薬品の研究開発から製造に至るまでの間に生み出される情報とその流れを整理分類した上で、技術移転に必要な情報とその伝達ルートに対して考察を行い、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

本ガイドラインは以下の目的のために制定された。

- 1) 新医薬品の研究開発過程で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) 既存製品等の製造所を変更する場合に製造所間で発生する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対する具体的な手順と留意点を例示することで、技術移転の円滑化に資する。

1. 3 適用範囲

本ガイドラインは、医薬品（化学合成原薬及び製剤）製造における研究開発から製造に到る過程での技術移転及び市販後製品の製造所変更時等における技術移転を対象範囲としており、その技術内容として製造と品質管理（製造法と試験）の両方を包含する。

1. 4 構成

本ガイドラインは以下の内容で構成されている。

- ・技術移転のプロセス説明
- ・技術移転に際して考慮されるべき事項の説明
- ・技術移転の手順・必要文書の説明
- ・移転される技術情報の例示
- ・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における技術移転のプロセス

医薬品の品質設計は、前臨床段階での諸試験から得られた薬物（原薬）の有効性、安全性、安定性に関する基本的な情報をもとに、また臨床段階で得られる製剤としての有効性、安全性、安定性等の情報をもとに概ね臨床第Ⅱ相試験の段階で設計品質が確定する。その後の臨床第Ⅲ相試験等の期間で設計品質を製造で実現するための工業化検討等により製造及び試験に関する諸標準が設定され、各種

バリデーションによる妥当性の検証を受けた上で製造品質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製造で実現するために行われる行為が技術移転である。技術移転はさらに製造が開始された後においても、製造場所の変更の場合等に発生することとなる。これらの過程は以下に示す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を設定する段階であり、前臨床後期から臨床第Ⅱ相にかけて主として実施されることが多い、製剤では前臨床試験から得られた薬物の化学的・物理的特性、有効性、安全性、安定性などの諸情報をもとに、副作用の軽減、有効性の向上、流通時の安定性の確保、使用時の有用性の付与などの特性と機能を設計する、いわゆる製剤設計に該当する。原薬においては出発物質と反応経路を確定し、原薬の基本的な規格を明らかにすることである。

2. 2 工業化研究によるスケールアップ、品質変動要因の検出（開発段階）

設計された品質通りの医薬品を実際に製造するためには、小スケールの実験をもとに設計された医薬品を工業的に製造可能とするために行うスケールアップ検討において、安定した品質を確保するための変動要因を検出した上で、適切な品質制御方法を確定し製造方法を決定する必要がある。通常この過程を工業化研究と呼ぶが、工業化研究の段階で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

上記で設定された組成と製造方法を用いて実際の製品を製造施設で実現するためには技術情報の受け渡しが必要である。従来は同一会社内の開発部門から製造部門への標準の受け渡し、技術指導といった側面が強かった。今後は薬事法改正により委受託製造の増加が見込まれるため、会社間の技術移転が増加すると考えられる。基本的には、移転側の持つ技術情報をいかに受け手側に正確に伝達するかが重要であり、技術移転に関する両者の組織責任体制を明確にし、何時、何処で、誰が誰に、何を、何のために、どのようにという、技術移転の5W1Hを明らかにした技術移転文書を作成した上で、十分な技術交流を行いつつ確実な移転を実施することが必須である。

新規の製品を研究開発部門から製造部門へ技術移転する場合には移転の対象となる技術情報を研究開発報告書（Development Report）の形で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 バリデーションと製造（製造段階）

技術移転された製造処方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が開始される。技術移転を受ける側がバリデーションの実施主体となることは言うまでも無いことであるが、性能適格性評価、洗浄バリデーション、プロセスバリデーション等の当該医薬品に特有のバリデーションについては、原則として移転側が実施計画に対して責任を持つべきであり、必要性に応じて実施されなければならない。設備据付時適格性評価、運転時適格性評価等の該当医薬品に非特有の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 製造段階で発生する情報のフィードバック

技術移転の結果として、製品が製造され消費者の手にわたることになるが、製造初期における製造法及び品質評価法がかならずしも最良のものではないことを考えた時に、製造を重ねることで得られる種々の技術情報を蓄積する必要がある。またこれらの情報をもとに当初設定した諸標準を適切に改定することも重要である。このためには、技術移転の受け手側からの技術情報の適切なフィードバックシステムの確立と移転する側での技術移転資料に対する適切な文書管理が必要である。特に、医薬品の場合はその製品寿命が長く、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である。また製品の改良や規格・試験法の変更などが行われることを考慮すれば、初期の技術情報は定期的に見直され更新されねばならない。このような文書管理と情報更新のためには研究開発報告書に加えて、製品の全貌を規定する製品仕様書を作成し定期的な見直しを行いつつ維

持更新していくのが好ましい。

3. 技術移転に際して考慮すべき3つの要件

2. 1項から2. 5項に示したプロセスを通じて、技術移転を確実に実施するためには以下に示す3つの要件を充足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で確認された通りの有効性と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側は、被移転側である製造所がどのような技術情報を必要としているかを十分に把握するとともに、製造される医薬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法を定めておく必要がある。新医薬品の製造初期における技術情報が限られた数量のバッチから得られたものであり、ここから定められた製造に関する諸標準が狭い範囲で成立していること、また開発段階で設定された品質評価法が工業化研究以降の段階では必ずしも十分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。一貫性のある製品の安定した製造のためには、工業化研究の段階において、これまでに造られている既存製品の研究や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 品質と規格の整合性

上記で決定された製造品質に基づいて製品規格が設定されることになるが、この時に規格が十分に製品の品質を規定できていること（品質－規格整合性）を検証しておく必要がある。すなわち、設計時に規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保証できるようにしておくことが必要である。

工業化検討の段階では限られたロット数、原料リソース等から製造方法を定めなければならない、また製品規格についても限られたロットに対する試験結果から定めざるを得ないのは事実であるが、組成と製法における管理値の上下限と製品規格における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保てるようにしておかなければならない。

また、当初の製造処方と製品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 文書管理と技術情報の更新

新医薬品と既存製品のどちらについても、関係者は当該製品の品質設計及び製造品質に対して説明責任 (Accountability) と結果責任 (Responsibility) を果たすために、その責任体制を明ら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重要であり必要でもある。このとき、医薬品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須であることを十分に理解しておかねばならず、技術移転に伴って発生した種々の技術資料について適切な文書管理システムを構築し、資料の重要性に応じた保管期限を設定する必要がある。

また、製造品質が初期では狭い管理幅で規定されており、製造を重ねることでの情報の蓄積により管理幅が変更されうること、製品品質は固定されたものではなく、技術の進歩により改良や規格・試験法の変更などが行なわれることを考慮して、初期の技術情報に対して設計品質を基準とした定期的な見直しを行った上で、その情報を適切に更新することも重要である。

4. 既存製品の技術移転

新医薬品の発売後にさまざまな理由で既存製品の製造所の変更が必要となり、すでに標準化された当該医薬品の試験法及び製造方法を他社もしくは他事業所などに技術移転する場合がある。また、何らかの理由で既存製品の製品品質を改善することも起こりうる。

製造所の変更の場合、当該医薬品に対しては新医薬品において求められる一貫性 (Consistency) の確保というより、変更の前で製品品質が変化しないこと (同一性の確保) が求められる。新規製造所での製品が製品規格を満足していることは当然として、製造、試験・検査工程における各管理値のトレンドにも製品品質に影響を与えるような変化が見られないことを確認しておく必要がある。こ