

の技術移転に際して実施すべきこと自体に関して既存製品と新医薬品との間に大きな違いは無いが、既存製品の多くの場合では製造、試験・検査等の諸標準が既に確立していることから、これら諸標準に製品品質に影響を与えるような大きな変更がなく、移転による品質への影響の可能性が無い場合には、既に確立されている諸標準の受け渡し及び再現検証が実質的な技術移転となる。しかしながら、移転に伴いしばしば発生する設備や製造スケールの変更等、品質に影響する可能性が無いと言えない場合には、変更による品質への影響の有無を十分に確認し、可能な限り製品品質に影響を及ぼさない製造標準を確立し、必要であれば種々の規格・試験法、検査標準をも改定する。このような場合では移転後の製造の初期に当たっては、新医薬品と同様に諸標準が狭い範囲で成立していること、変更された規格・試験法等の品質評価法が必ずしも最適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。また、この際に発生する製造標準、規格試験法等々の改定に当たっては、変更管理の観点から製品品質の同等性評価（生物学的同等性を含めて）が求められる可能性もあるため、改定の実施には細心の注意が必要となる。

製品品質を改善する場合には、当該製品に対しては生物学的同等性をも含めた品質同等性の確保が求められる。すなわち後発医薬品と同様の検討が要求されるため、後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインを十分に参照する必要がある。この場合の技術移転に際しては新医薬品と同一の取り扱いが必要である。なお、2.3項～2.5項記載事項は開発品のみならず既存製品においても適用されるため、移転の対象となる技術情報を製品仕様書のような形でまとめることが望ましい。製品標準書はこのための重要な資料である。また移転に関する組織責任体制を明確にし、技術移転文書の作成と十分な技術交流による確実な移転実行が必須であることは開発品と同様である。

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

既存製品に関しては新医薬品とは異なりその製品品質はすでに安定していると考えられるが、移転に伴い発生する種々の変更（場所、作業員、原材料・資材、設備、試験法等々）により製品の品質が変化する可能性があり、製品規格が十分に製品の品質を規定できていなければ、品質変化を見落とすことになるため、その技術移転に際しては開発品と同様に規格が十分に製品の品質を規定できていることを確認しておく必要がある（品質－規格整合性の確保）。

新医薬品における一貫性確保と市販後製品における同一性、同等性確保との本質的な違いは承認の有無である。新医薬品の場合は技術移転が行われた後から承認をうけることでその品質を公的に約束するのに対して、既存製品は既に承認を受けているものであることから、その品質をあらかじめ公的に約束している。従って変更がなされる際には、その品質が変化しないか向上することが求められる。このため、移転前後の品質について、品質が改善される場合は当該品質以外の品質について生物学的同等性を含めた同等性が保証されなければならないし、品質に変化のない場合には変更前後での同一性の確保が必要である。このためには、移転に際して発生する変更の結果について十分な評価を行うことが重要である。必要があれば開発品と同様に品質設計～工業化研究～バリデーションという過程を経た上で適切な変更管理手続きを行い、要求される法的手続きを行なう。

5. 技術移転の手順と形式

前記のプロセスを踏んで確立された技術を的確に移転するためには、適切な手順、技術文書を含む技術移転の文書体系が必要である。以下に技術移転に必要な手順及び文書体系について規定する。これらの文書に記載されるべき項目については第6節において具体的に言及する

5. 1 技術移転のための組織体制

技術移転を成功させる最も重要な要素のひとつは、移転側と被移転側の緊密な連携である。従って、両者のメンバーにより構成される技術移転組織を設置し、移転側と被移転側の各々の役割と責任範囲を明確にしたうえで、十分な情報の伝達とフィードバックを行うことが必要である。なお、技術移転の成果が製造開始後のGMP適合性に反映されることを鑑みたときに、技術移転の受け手の組織については最終的なGMP体制への移行を十分に考慮しておくことが重要である。

5. 2 研究開発報告書

医薬品開発から製造に至る新医薬品の品質保証を実現するためには、製品開発に係る技術資料、もしくはそれに相当する資料の移管を考える必要がある。研究開発報告書（Development Report）は、

開発過程で得られた医薬品の製造に必要な技術情報をまとめたものであり、研究開発部門の責任において作成される。この報告書は原薬、製剤の品質設計の根拠を示す重要な文書であり、原料・資材、製法、規格・試験法等を含み、またそれらの設定根拠も記載されるべきであり、できれば承認申請時まで、遅くとも承認前査察までに作成することが望ましい。研究開発報告書は承認申請に必須な資料ではないが、新医薬品の承認前査察時に品質設計の根拠資料として利用することができる。また、これらの資料は市販後の既存製品技術移転に際しても原資料として利用可能である。以下に研究開発報告書の記載内容を例示する。

- ・原薬及び製剤の開発初期から最終的な承認申請までの開発経緯
- ・原料・資材、合成ルートを選択の根拠
- ・剤形・処方設計、製法設計の根拠
- ・重要工程及び管理パラメータの設定根拠と変更履歴
- ・製造バッチの品質特性（安定性データ含む）
- ・原薬、中間体、製剤及び原料・資材の規格・試験法とその根拠（含量、不純物、溶出性など重要な試験の規格幅についての妥当性や、試験法、試薬、カラムなどの選定根拠、またこれらを担保する原資データへのトレース性）

5. 3 技術移転文書

技術移転文書とは移転側と被移転側の双方に対して技術移転の内容を示す書類の総称である。この文書作成の原資料となる技術情報（研究開発報告書など）は、あらかじめ目的にそって整理統合され、何時でも参照が可能ないように適切に管理されるべきである。また、技術移転を成功させるためには、技術移転文書の中で、移転側と被移転側の作業分担と責任体制を明確にし、移転される個々の技術に関して、あらかじめ移転完了についての判断基準を定めておく必要がある。

基本的には技術移転対象となる製品（原薬、製剤）についての詳細を定めた製品仕様書を作成した上で、この仕様に基づいて作成された技術移転計画書により移転を進め、結果を技術移転報告書としてまとめておくことが望ましい。

5. 3. 1 製品仕様書（製品仕様ファイル）

製品仕様書は当該製品の製造を可能にするための情報を整理して、造るべき製品の仕様と製造法、評価法を明確にするとともに造られる製品の品質を定めたものであり、移転側の責任において作成するものである。

新医薬品の場合には研究開発報告書を製品仕様書の一部として利用することができる。

製品仕様書は、定期的な見直しにより、当該製品の製造開始以後に得られた各種情報を取り入れて適宜改定される必要がある。

製品仕様書には、以下の情報が含まれるべきである。

- | | |
|---|-----------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 製品の製造開始・継続に必要な情報、 ・ 製品の品質確保に必要な情報 ・ 作業安全確保に必要な情報 ・ 環境影響評価に必要な情報 ・ 経済面で必要な情報 ・ 当該製品に固有なその他の情報 | 研究開発報告書記載の内容を含む |
|---|-----------------|

5. 3. 2 技術移転計画書

移転される技術についてその項目と内容を明示し、個々の移転手順の詳細と日程計画並びに移転完了の判断基準を定めた計画書である。計画書は移転実施前までに移転側が作成し、その内容について被移転側と合意しておく必要がある。

5. 3. 3 技術移転報告書

計画書に従って実施された移転作業に関して得られた情報（データ）に対して評価を実施し、あら

かじめ定めた判断基準に適合することを確認したうえで作成される報告書である。技術移転報告書は移転側、被移転側のどちらが作成しても良いが、この報告書によって技術移転の完了となるためその内容について両者が合意しなければならない。

5. 3. 4 品質部門の照査・承認

すべての技術移転文書については移転側と被移転側双方の品質部門による確認プロセスを設け、当該文書について品質部門の照査、承認を行うことが望まれる。

5. 4 技術移転の実施にあたって

移転側から被移転側への技術移転文書の授受のみによる実施は可能な限り避けるべきである。移転側と被移転側が協力し、移転される技術が実際に使用されている施設、場所等で両者が共同して技術教育、訓練及びバリデーション等を実施することが推奨される。

5. 5 製品標準書等の製造関連文書

被移転側は技術移転の終了後に、製造に必要な製品標準書、各種基準書、バリデーション計画/報告書等の文書を作成しなければならない。これらの文書類は被移転側の責任において作成するものであるが、必要に応じて移転側の確認を受けなければならない。

5. 6 技術移転結果の検証

技術移転の終了後、当該製品の製造開始にあたり移転側は、技術移転後に製造された当該製品が所定の品質を有していることを、製品試験、監査等の適当な方法で検証し、その結果を記録として残しておかなければならない。

6. 技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示

第1節から第5節まで技術移転についての基本的な考え方、関連する事項、移転の手順について示してきた。本節では技術移転文書に盛り込まれるべき技術情報について具体的な考え方と内容を例示する。本節ではこれらの技術情報について便宜上の理由から、施設・設備、試験法、原薬、製剤の4つに区分して記載しているが、実際の技術移転に際してこの区分を利用することを推奨するものではない。

6. 1 施設・設備に関する技術情報

技術移転では、製品そのものに関する技術情報に加えて製造する施設・設備に関する技術情報も重要である。GMP 対応施設・設備の確実な構築には、研究開発過程で得られる施設・設備構築に必要な情報を抽出・把握し、対象医薬品の品質確保、設定製造条件を遵守できるように展開する事が必要となる。そのためには、以下のような技術情報の移転が重要である。

- ・研究開発者は、当該医薬品の製造方法（製造プロセス）特有の GMP 対応留意点を明確化し、施設・設備部門に提示する。
- ・施設・設備担当者は、その留意点を反映した施設・設備を構築し、構築の内容及び施設・設備運営上の留意点を製造部門に明確に提示する。
- ・製造者は、その内容を十分に把握した上でバリデーション等を実施し、最終的には構築された施設・設備に合致する適切な運転・管理を行い、その記録を残す。

6. 1. 1 新規施設・設備構築の場合の技術情報

当該医薬品製造に合致した新規施設・設備を構築する際、施設・設備構築部門は、研究開発部門より提示された留意点に基づき医薬品品質確保の要求仕様（いわゆる目的）を設定した上で、施設・設備固有の留意点も考慮しながら機能として展開することが必要となる。この目的達成のためには幾つかの機能が複合することもあるが、機能設定には確固たる根拠が必要である。このため、仕様決定から機能展開及び適格性評価までの経過を第三者に説明できる資料（いわゆるデザインクオリフィケーション）を作成し、技術情報としておくことが GMP 対応のためには必須要件となる。

施設・設備構築のために必要な情報

GMP 対応施設・設備構築のために必要な情報は以下の3つに大別される。

- 1) 当該医薬品の品質確保に必要とされる施設・設備への要求機能
- 2) 製造方法（製造プロセス）に固有の施設・設備への要求機能
- 3) 汚染防止、人的ミス防止等の GMP 対応に必要な基本的な要求機能

1) 2) については、医薬品の開発段階での品質設計成果（組成、製法、規格に関する情報）及び工業化検討段階でのスケールアップ、品質変動要因の検討成果をベースに施設・設備に影響するものを抽出、把握したうえで、対象医薬品、製造方法（製造プロセス）特有の GMP 対応留意点を明確化した資料を施設・設備担当者に提示することが必要である。

施設・設備構築担当者は提示されたこれらの情報を把握・解釈した結果を、例えば「品質要求仕様書」として取りまとめ、研究開発者に提示することによって、相互確認する事が重要である。それぞれの立場で作成した資料の相互確認によってお互いの注力視点の違いを明確にし、不足もしくは必要根拠データの入手、不足情報の抽出及び開発段階へのフィードバック等によって、施設・設備構築における確実な情報伝達のインプット情報とすべきである。

3) については、当該医薬品及び製造方法の特性と施設・設備構成に対して求められる GMP 要件を整理・検討することによって取りまとめる事ができる。対象とする医薬品の汚染しやすさ及び汚染の許容レベル、取り扱い物質の残存許容量等は、施設・設備における汚染防止レベル、洗浄方法設定等の大きな情報となる。また、多品目対応化、自動化レベル等の施設・設備構築方針は、交差汚染防止・混同を初めとする人的ミス防止の施設・設備構築への付与レベル決定に大きな影響を与え、構築される施設・設備で取り扱う医薬品の持つ特性と製造方法の特性情報も踏まえた対応が求められる。

施設・設備構築に関する情報

施設・設備の構築とは、設定された目的（要求仕様）を達成するために施設・設備を機能として展開し、施設・設備固有の留意点も反映しながら、詳細の計画、設計を行い、製造開始時期にタイミングを合わせて施設・設備を建設し、試運転から適格性評価活動を行う事であるが、その結果を、医薬品製造者が実施するバリデーション、製造に確実に移行させるように橋渡しすることも大きな役割となる。

そのため、施設・設備構築の初期段階（計画・設計段階）から試運転、適格性評価に至るまでの一連活動（設計、調達、製作、建設、試運転等）の成果を資料としてまとめた上で第三者に説明、提示できることが GMP 対応のために重要になる。

6. 1. 2 既存施設・設備へ適用する場合の技術情報

当該医薬品を既存の施設・設備で製造する場合も多くある。既存の施設・設備の特徴に起因した制限等はあるものの、品質確保上の要求仕様に合致した施設・設備機能を有していることを技術資料として整備することが必要である。この技術資料の基本的な内容は新規施設・設備構築の場合と変わるものではなく、技術資料作成方法が変わるだけである。

既存施設・設備へ適用する場合の構築に必要な情報は、新規施設・設備構築の場合と同様に、以下の3つに大別される。

- 1) 当該医薬品の品質確保に必要とされる施設・設備への要求機能
- 2) 製造方法（製造プロセス）に固有の施設・設備への要求機能
- 3) 汚染防止、人的ミス防止等の GMP 対応に必要な基本的な要求機能

1) 2) における既設施設・設備への適用時の留意点は、既に設定されている施設・設備の保有機能を明確にし、その保有機能が日常のモニタリングを含む保守・点検で維持されていることの検証が必要である。そして、新規施設・設備構築のためのインプット情報と同様に作成された例えば「品質要求仕様書」と、既存施設・設備の保有機能及び機能維持状態の照合を行い、両者間のギャップを明確にする活動が必要となる。ギャップがある場合は、不足必要根拠データ、不足情報の抽出等の研究開発部門へのフィードバック等によってインプット情報を再整備する、

3) についても、既存施設・設備が保有する他品目対応レベル、自動化レベル及び交差汚染防止・混同を初めとする人的ミス防止の施設・設備構築への付与レベル等の施設・設備特徴と対象とする医薬品及び製造方法の特性に起因する品質確保条件との照合を行い、両者間のギャップを明確にする必要がある。ギャップがある場合は、1) 2) と同様の作業を行う必要がある。

6. 2 試験法の技術移転

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を例示し、記載にいたる基本的な考え方について述べる。

6. 2. 1 試験法の研究開発報告書

試験法の研究開発報告書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製造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。

規格及び試験方法

移転の対象となる試験方法として、次のようなものが挙げられる。

- 原薬の試験方法
- 製剤の試験方法
- 原材料・資材の試験方法
- 工程内試験の試験方法
- 残留薬物試験の試験方法
- 環境負荷に関わる諸試験（廃棄物、排水処理等々）の試験方法

規格の設定根拠及び経緯

特に、含量、不純物、分解物の規格の履歴については、その設定・変更の根拠も含めて記載する。

バリデーション結果

設定した試験法について、分析法バリデーションを実施した結果を示す。

重要な試験法の開発履歴（試験法の研究開発報告書）

製品品質や重要な特性値を評価するために必要となる試験法については、開発経緯と変更履歴をその根拠も含めて記載する。このような試験法には以下のようなものがある。

- 含量や有機不純物を測定するための試験法
- 残留溶媒や揮発物を測定するための試験法
- 経口固形製剤の溶出試験法
- 原薬中の金属のような無機物の残存・混入を測定する試験法
- 結晶多形、吸湿性のような原薬、製剤の物理化学的特性を評価するための試験法

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、標準品に関

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載しておくことは、被移転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となる。なお、公定書等に記載されている既に確立された試験法については、開発の経緯を記載する必要はないが、分析対象検体に対して適用が可能であること、及び試験法を採用した根拠を示す必要がある。

試験結果の要約 (バッチ分析のまとめ)

研究開発報告書中に記述された試験法の開発に利用されたバッチの試験結果の要約を表として、生データへの参照も含めて記載する。

標準品

対象となる物質 (原薬及び類縁物質等) の試験に使用される標準品について記載する。記載には、標準品の製造方法、精製方法、その純度と品質を評価する方法及び保存方法が含まれる。

その他の情報

上記項目以外の原薬・製剤に関する情報 (物性、安定性、製造方法、処方、製剤開発の経緯、容器等) を、必要に応じて記載する。申請書 (CTD) に記載された内容であれば、原資料への参照を示す。

6. 2. 2 試験法の技術移転計画書

試験法の技術移転を行う場合、予め技術移転計画書の中で、移転する試験法毎に、実施すべき検討の範囲及び技術移転の適否を評価する判定基準を明確化しておく必要がある。検討の範囲 (例: フルバリデーションとする、室間再現精度のみ評価する、等) は、技術移転を実施するまでの段階で、移転側が事前に実施する被移転側の施設・設備の評価、技術的評価などの結果に基づいて決定されるべきであり、また、技術移転文書に盛り込まれる情報内容等によっても変動する。

試験結果の比較評価を行う場合には、両施設で用いる分析対象検体 (用量範囲、バッチ数などを含む)、具体的実施方法及び評価方法を明示しておく。

また、判定基準は、蓄積された過去の試験結果や分析法バリデーションのデータなどに基づいて試験法毎に設定されるべきであり、その設定根拠が明確に記載される必要がある。

技術移転計画書に記載もしくは添付 (研究開発報告書の参照引用を含む) されるべき技術情報を列挙する。

原料に関する情報

- 物理的、化学的特性、安定性を含む概要
 - ・ 名称と構造式
 - ・ 安定性データ
- 規格及び試験方法
 - ・ 具体的な試験方法と規格
 - ・ 規格及び試験方法の変更履歴とその根拠
 - ・ 分析法バリデーションの結果
- 標準品のリスト (成績書を添付)
- 試験室での取り扱い上の毒性/安全性に関する情報
- 比較評価における分析対象検体のリストと試験成績

原薬に関する情報

- 物理化学的特性、安定性を含む概要
 - ・ 名称と構造式
 - ・ 化学構造の解明
 - ・ 可能性のある異性体
 - ・ 安定性データ (苛酷試験データ含む)
- バッチの記録

- ・ 対象バッチの化学合成法
- ・ バッチの分析データ
- ・ 代表バッチの不純物プロファイル
- 規格及び試験方法
 - ・ 具体的な試験方法と規格（粒度分布、結晶多形、結晶性、吸湿性のような有効性に関連する項目も含む）
 - ・ 規格及び試験方法の変更履歴とその根拠
 - ・ 分析法バリデーションの結果
- 標準品のリスト(成績書を添付)
- 試験法の研究開発報告書（開発段階によっては中間報告書でも良い）
- 試験室での取り扱い上の毒性／安全性に関する情報
- 比較評価における分析対象検体のリストと試験成績

製剤に関する情報

- 処方、安定性を含む概要
 - ・ 成分・分量
 - ・ 分解機構、生成物の解明
 - ・ 安定性データ（苛酷試験データ含む）
 - ・ 保管条件と使用期限（設定されている場合）
- バッチの分析データ
- 規格及び試験方法
 - ・ 具体的な試験方法と規格（粒度分布、吸湿性のような有効性に関連する項目も含む）
 - ・ 規格及び試験方法の変更履歴とその根拠
 - ・ 分析法バリデーションの結果
- 標準品のリスト(成績書を添付)
- 試験法の研究開発報告書（開発段階によっては中間報告書でも良い）
- 試験室での取り扱い上の安全性に関する情報
- 比較評価における分析対象検体のリストと試験成績

技術移転の実施に関する情報

- 計画書の立案、照査及び決済を行う担当者、責任者
- 試験方法
- 目的
- 移転側及び被移転側の責任者、担当者
- 研修計画（試験方法の説明、デモンストレーションなどを行う旨）
- 比較評価試験の計画
 - ・ 検体：ロット番号（ロット数の根拠も記載）、試験中の保存条件、試験終了後の取り扱い（廃棄、または被移転側への返送等）
 - ・ 試験期間
 - ・ 繰り返し数
 - ・ データの取り扱い（処理方法）
 - ・ 再試験、規格外れ値の取り扱い
 - ・ 判定基準
 - ・ 生データの保管（保管部署、場所、期間等）
 - ・ 判定者（移転側の判定責任者）

6.3 原薬の技術移転

原薬の技術移転に先立つ研究開発過程では6.3.1項～6.3.3項で示す情報が収集されるべきであり、これらの情報に基づいて6.3.4項以降に示す内容を含む技術移転資料が作成される必要がある。

6. 3. 1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報

原材料、中間体、原薬に関する項目

- 不純物プロファイル、残留溶媒に関する情報（不純物の構造と生成経路）
- 原薬結晶性状に関する情報（結晶形、塩、粉体特性）
- 安定性・性状に関する情報（原料、原薬（包装された原薬含む）、中間体、各処理液、晶析液、湿体結晶）
- 原薬、中間体、原料の安全性に関する情報（製品安全データシート）
- 原料の動物起源等に関する情報
- 包装材料及び保管方法に関する情報（包材材質、保管温度・湿度、）
- 使用もしくは再試験期限
- 標準品、種晶に関する情報（調製方法、規格及び試験方法、保存方法）

製造法に関する項目

- 製造方法に関する情報（合成ルート、精製方法）
- 操作条件に関する情報（管理パラメータ、許容範囲）
- 重要工程及びパラメータに関する情報（品質に影響を及ぼす工程とパラメータの特定）
- 工程内試験に関する情報
- 再加工、再処理に関する情報（工程、方法）
- 製造に関わる基礎データ（物性、発熱速度、反応速度、溶解度など）
- 環境・安全性に関するデータ（環境負荷、プロセスの安全性）

設備・機器に関する項目

- 機器洗浄に関する情報（洗浄方法、洗浄溶媒、検体採取方法）
- 設備に関する情報（材質、容量、装置形式の選定、特殊設備の必要性）

試験方法及び規格に関する項目

- 原薬、中間体、原材料の規格及び試験方法に関する情報（理化学、微生物、発熱性物質、物理化学的性質等）
- 原薬、中間体試験方法のバリデーション

6. 3. 2 スケールアップ検討時の確認事項

原薬製造プロセスは、不安定な化学物質を取り扱うことが多く、しかも化学的変化を伴うという特徴を有している。したがって、スケールアップに際しては、各単位操作における処理時間の予測と、操作中における対象化合物の安定性に着目して検討し、スケールアップ条件を設計する必要がある。また、操作パラメータのうちスケール依存型パラメータにおいては設備的な要因が品質に大きく影響する可能性があるため、その点について十分に検討する必要がある。

反応工程及び晶析工程を例として、スケールアップ検討で確認すべき事項を以下に示す。

反応工程のスケールアップ検討事項

- 温度推移の再現性とその影響（昇温・降温時間の遅れが品質に及ぼす影響）
- 不均一反応や半回分反応における攪拌の影響（濃度分布の形成、拡散律速域の形成）
- 半回分式での逐次反応や発熱反応の作業時間の予測とその影響（設備の能力不足に伴う作業時間の延長及び品質への影響）
- 発熱速度と除熱能力のバランス（発熱反応における温度推移とその影響）
- 設備の影響（ユーティリティ必要能力の妥当性、温度分布、境膜での過加熱等による影響）
- スケールアップに伴う変動の確認（実験室レベル、小スケールでは顕在化しなかった現象）

晶析工程のスケールアップ検討事項

- 攪拌の影響（粒子径や結晶多形に与える影響及びスケールアップ因子の選定）
- 温度推移の再現性（設定された温度推移の再現性と品質への影響）

- 設備の影響（温度分布、流動状態の変化、局所濃度分布・温度分布の影響、境膜部分の過冷却）
- 固液分離時間の予測とその影響（ろ過待ち状態の晶析液の安定性）
- 操作性の確認（晶析液排出性、移送性、攪拌負荷等実機レベルでの問題点）

6. 3. 3 品質の変動要因の解明

品質変動要因の解明については、品質の設計段階、スケールアップ検討段階を通じて以下のような検討が必要である。

品質に影響を及ぼす工程

最終物を生成する工程、薬理活性を持つ構造を生成する工程に加えて、原薬中に残存する不純物を除去しうる工程及び精製操作等で除去できない不純物が生成される工程等最終原薬の品質に影響を及ぼす工程を特定する。

品質に影響を及ぼす重要パラメータの設定

前項で記載した工程を管理するパラメータで不純物の生成・除去、最終原薬の物理化学的性質等最終原薬の品質に影響を及ぼす可能性のあるパラメータは変更管理の対象として調査を実施し、品質に影響を及ぼすパラメータについては重要パラメータとしてその管理幅を設定する。重要パラメータはバリデーションの対象となる。また、影響を及ぼさないパラメータについては、バリデーションの対象とはしないが、その変更記録を残す。

6. 3. 4 原薬の研究開発報告書

研究開発報告書には以下のような構成要素が含まれるべきである

- 治験薬製造に用いた異なる合成法を含む開発の履歴
- 最終的に決定された化学合成ルート
- プロセスの変更履歴
- 製造されたバッチの品質特性
- 中間体、最終原薬の規格と試験方法
- 重要工程の設定根拠
- 重要パラメータと管理幅
- 既存の報告書、文献等への参照

6. 3. 5 原薬の技術移転情報

技術移転情報として移転側での作成が必要と考えられるものを列挙する。

・製造方法に関する情報

- 合成原薬の研究開発報告書又はこれに相当するもの
- プロセスバリデーションの計画書／報告書
- 工程管理項目：工程内試験（試験方法と規格）
- 異常時の原因調査報告書（発生した場合）

・洗浄手順に関する情報

- 洗浄の指図書
- 洗浄記録
- 洗浄バリデーションの計画書／報告書
- 試験方法と規格
- 洗浄バリデーションに使用した分析法のバリデーション報告書

・分析方法に関する情報

- 分析法の研究開発報告書又はこれに相当するもの

- 試験方法と規格（原料、中間体、最終原薬、容器/栓）
 - 出荷試験法のバリデーション報告書
 - 安定性試験（分析法のバリデーション報告書、安定性試験計画書/報告書、容器形状、標準品と関連報告書）
 - 規格外試験結果（OOS）発生時の原因調査報告書（発生した場合）
- ・保管/輸送方法に関する情報
 - 容器/栓システム
 - 使用もしくは再試験期限
 - 輸送条件
 - 温度、湿度、光、酸素に対する感受性に関わる情報
 - 保冷が必要な原薬については、温度モニタリングに関する指示
- ・設備に関する情報
 - 構造材質
 - 主要設備の種類、型式
 - 物理化学的特性（粒子径、表面状態など）に影響を与える最終処理に関する重要設備
- ・環境管理に関する情報（注射用原薬、高活性物質など）
 - 清浄区域（温湿度、微生物モニタリング、浮遊微粒子、差圧管理）
 - 安全に関する情報
 - ・原料、中間体、最終原薬の安全性情報
 - ・分解性に関する情報
 - ・粉塵爆発に関する情報
 - ・爆燃性に関する情報
- ・衛生面/作業健康上に関する情報
 - 作業員への防御
 - 製品への防御

6. 4 製剤の技術移転

製剤の技術移転に先立つ研究開発過程では6.4.1項～6.4.3項で示す情報が収集されるべきであり、これらの情報に基づいて6.4.4項以降に示す内容を含む技術移転資料が作成される必要がある。

6. 4. 1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報

（経口固形剤）

組成に関する項目

- 原薬の物理化学的特性（結晶形、融点、溶解度、分配係数、吸湿性、分解物、不純物、粒子径・粒度分布、ぬれ、水分、取り扱いなど）
- 原薬の生物薬剤学的特性（吸収性、用量比例性など）
- 原薬の安定性（温度、湿度、光）
- 原薬と添加剤の配合性
- 治験段階における製剤の処方設計とその根拠（吸収性、用量比例性など）
- 最終製剤の処方設計とその根拠（各添加剤の配合理由とその妥当性）
- 開発過程の処方変遷との最終製剤との関連
- 包装設計
- 製剤の安定性（温度、湿度、光）
- 原薬、添加剤、包材に関する情報（規格、製造業者、マスターファイル、製品安全データシートなど）
- 原薬、添加剤の起源に関する情報（動物由来原料など）

製造法に関する項目

- 剤形選択に関する情報（直打錠、乾式・湿式造粒、攪拌・流動層造粒、素錠、コーティング錠、添加剤の物性など）
- 治験段階における製剤の製造法に関する情報（製造フロー、製造条件、工程管理など）
- 最終処方製剤の製造法（製造フロー、製造条件、工程管理、スケールアップ、バリデーションなど）
- その他重要工程、重要な製造手順に関する情報（造粒終点の決定根拠、滑沢剤との混合時間設定、洗浄方法と洗浄バリデーション、等）

設備・機器に関する項目

- 機器洗浄に関する情報（洗浄方法、洗浄溶媒、検体採取方法など）
- 設備に関する情報（材質、容量、装置形式の選定、特殊設備の必要性など）

試験方法及び規格に関する項目

- 原薬の規格及び試験方法（理化学試験、微生物試験など）
- 添加剤の規格及び試験方法（等級、理化学試験、微生物試験など）
- 包材の規格及び試験方法（仕様、理化学試験、微生物試験など）
- 出荷判定規格（安定性等を考慮した社内管理規格）と申請規格（有効期間を保証する承認規格）
- 原薬及び製品に関する試験法のバリデーション

(注射剤（無菌製剤）)

組成に関する項目

- 処方設計に関する情報（各添加剤の配合理由とその妥当性；pH、添加剤と安定性の関係、過量仕込みなど）
- 原薬の安定性に関する情報（熱、光、酸素）
- 原薬、原料の安全性に関する情報（製品安全データシート）
- 原薬、原料の起源に関する情報（動物由来原料など）
- 治験段階における製剤の処方設計とその根拠（溶解性、剤形の変更履歴など）
- 最終製剤の処方設計とその根拠（各添加剤の配合理由とその妥当性）
- 原薬、原料のロット間における品質のばらつき、また原料のロットによる安定性、不純物への影響
- 組成から見た無菌性、清浄性確保のための基礎資料
- 製剤の安定性に関する情報（加熱、光、振動、酸素）
- 開発過程の処方変遷と同等性を保証する根拠

製造法に関する項目

- 剤形選択に関する情報（溶液、凍結乾燥、粉末製剤；安定性との関係）
- 容器・施栓系の設計根拠と妥当性に関する情報（材質からの溶出物、製剤と容器との相互作用（吸着性）など、安定性への影響、密封性等）
- 初期製法設計に関する情報（無菌操作法または最終滅菌法；滅菌加熱による安定性への影響）
- プロセスフィルターの選択に関する情報（吸着性など）
- プロセス設計と重要工程（重要工程の検査項目と規格）
- 製法から見た無菌性、清浄性確保のための設計根拠

設備・機器に関する項目

- 機器洗浄に関する情報（洗浄方法、洗浄溶媒、検体採取方法）
- 設備に関する情報（材質、容量、装置形式の選定、特殊設備の必要性）

試験方法及び規格に関する項目

- 原薬の規格及び試験方法（理化学、微生物、発熱性物質など）
- 添加剤の規格及び試験方法（理化学、微生物、発熱性物質など）
- 容器・栓の規格及び試験方法（理化学、微生物、発熱性物質など）
- 包材の規格及び試験方法（仕様など）
- 製品の規格及び試験方法（理化学、微生物、発熱性物質など）
- 出荷規格（安定性等を考慮した社内管理規格）と製品規格（使用期限を保証する承認規格）の案
- 原薬及び製品に関する試験法のバリデーション
- 標準品及び標準物質（調製方法、規格及び試験方法、保存方法と安定性など）

6. 4. 2 スケールアップ、品質変動要因の解明（開発段階）

（経口固形剤）

- 原料混合工程における混合条件（含量均一性）
- 造粒工程における造粒条件（造粒終点の決定、錠剤硬度、溶出性）
- 乾燥工程における乾燥終点（錠剤硬度、打錠障害、安定性）
- 顆粒混合工程における混合条件（含量均一性）
- 滑沢剤混合工程における混合条件（錠剤硬度、溶出性）
- 打錠、または充填工程における経時変動（錠剤重量、錠剤硬度、含量均一性）
- 原材料由来の変動（原材料メーカーの工程、材質の変更など）
- 設備由来の変動（消耗品の交換、機器の変更、工程の自動化などによる製造工程の変更など）

（注射剤（無菌製剤））

- 凍結乾燥における、棚間及び棚内での仕上がり水分、含量等のバラツキ
- バイアル品におけるゴム栓含有水分量の変化とバラツキ
- 最終滅菌後の製品の含量、不純物等のバラツキ
- 原材料の変動については、例えば溶解性に影響を与える粒度や、安定性に影響を与える過酸化物質、無菌性に影響を与える生菌数などのバラツキについて評価しておく必要がある。
- 設備については、設備内の温度分布、また重要パラメータの変化などが製品品質に与える影響を評価しておく必要がある。特に、酸素、水分、光などに鋭敏な薬物、蛋白などの微小容量製剤では設備運転状況と安定性との関係を十分に把握しておく必要がある。
- 薬液調製プロセスの妥当性（全成分の含量均一性、溶液状態での安定性など）
- 無菌ろ過プロセスの妥当性（完全性、ろ過システム／薬液の適合性、ろ過薬液の安定性、初流廃棄量など）
- ろ過フィルターの微生物捕捉性能（バリデーションデータ）
- 容器施栓系での洗浄条件設定根拠（洗浄バリデーション、乾燥と残留水分など）
- 容器施栓系での滅菌条件設定根拠（滅菌及び発熱性物質除去のバリデーション、栓の残留水分など）
- 充填プロセスの妥当性（充填精度、充填システム／薬液の適合性、充填薬液の安定性、初流廃棄量など）
- 凍結乾燥プロセスの妥当性（凍結乾燥条件、乾燥の庫内均一性、水分と安定性など）
- 打栓、熔閉の妥当性（ヘッドスペースの不活性ガス置換率と安定性）
- 最終滅菌プロセスの妥当性（滅菌のバリデーション）

- 検査プロセスの妥当性（検査方法の開発、異物の種類、検査精度）
- 設備洗浄方法の開発と洗浄のバリデーション
- 設備滅菌方法の開発と滅菌のバリデーション
- 無菌操作プロセス管理の妥当性（培地充填試験など）
- 環境管理の方法とモニタリングデータ（消毒方法など）
- 重要工程の管理パラメータと工程検査データ
- 非臨床試験に使用したロット、治験に使用したロット等の全バッチデータ

6. 4. 3 研究開発報告書

研究開発報告書には以下のような構成要素が含まれるべきである。

- 剤形選択の根拠
- 処方設計の説明
- 組成及び製造法の変更履歴
- スケールアップに関する検討
- 最終的に決定された製造方法
- 製造プロセスの変更履歴
- 製造されたバッチの品質特性
- 最終製剤の規格と試験方法
- 重要な製造プロセスの特定とその管理指標（パラメータ）の設定根拠
- 各プロセスでの管理指標（パラメータ）とその設定値
- 既存の報告書、文献等への参照

6. 4. 4 製剤の技術移転情報

技術移転情報として考えられるものの事例を以下に列挙する。

製造方法に関する情報

- 製剤の研究開発報告書又はこれに相当するもの
- 製造のマスターバッチレコード（製造指図・記録書の様式）
- 製造記録（申請規格設定バッチ、バリデーションバッチなど）
- プロセスバリデーションの計画書／報告書
- 工程管理項目：工程内試験（試験方法と規格）
- 異常時の原因調査報告書（発生した場合）

検査・包装に関する情報

- 検査手順（検査精度、不良限度）
- 容器施栓系
- 一次包装仕様（防湿、遮光性など）と包装資材の適合性

洗浄手順に関する情報

- 洗浄の指図書
- 洗浄バリデーションの計画書／報告書
- 試験方法と規格
- 洗浄バリデーションに使用した分析法のバリデーション報告書

分析方法に関する情報

- 分析法の研究開発報告書又はこれに相当するもの
- 試験方法と規格（添加剤、原薬、最終製剤、容器施栓系、包装材料）
- 出荷試験法のバリデーション報告書
- 安定性試験（分析法バリデーション報告書、安定性試験計画書／報告書、包装状態、標準品

- と関連報告書)
- 規格外試験結果 (OOS) 発生時の原因調査報告書 (発生した場合)

保管／輸送方法に関する情報

- 二次包装仕様
- 使用期限
- 輸送条件と輸送試験
- 温度、湿度、光に対する感受性に関わる情報
- 保冷が必要な製剤については、温度モニタリングに関する指示

設備に関する情報

- 構造材質
- 主要設備の種類、型式

環境管理に関する情報

- 清浄区域 (温湿度、微生物モニタリング、浮遊微粒子、差圧管理)
- 安全に関する情報
 - ・ハザード原料、原薬、最終製剤の安全性情報

衛生面／安全上に関する情報

- 作業員への防御
- 製品への防御

7. 技術移転文書作成上の留意点

技術移転を円滑に実施するためには、移転に関係する情報及び必要事項を適切に文書化し記録しなければならない。その概要についてはすでに記述してきたが、以下の文書類を作成することが推奨される。

- 1) 移転に関する技術範囲、分担、責任、承認体系等を明示する資料 (契約書、覚書等)
- 2) 技術移転組織図 (移転側及び被移転側)
- 3) 研究開発報告書
- 4) 製品仕様書
- 5) 技術移転計画書
- 6) 技術移転報告書

これらの文書の中で記載内容に対する注釈が必要と思われる1)、3)、4)について、本項であらためてその記載項目の内容と作成上の留意点を例示する。

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

移転に関する技術範囲、分担、責任、承認体系等を明示する資料に記載されるべき事項と内容の留意点を下表に示す。表中に記載事項が満足されるのであれば特に文書の種類・形式にこだわるものではなく、他の技術移転文書で詳細に規定、記載されているものについては重複させる必要はない。

項目	内容	備考
1 組織	組織体系、組織図、責任部門 (者) 製造部門と品質部門の独立	
2 統括責任者	移転の統括責任者 (製造管理者で可) と その責務を明確にする。	
3 責任体制	組織とその責務、文書管理体系	

	製造部門、品質部門各責任者の明示	
4 構造・設備	製造設備・機器の保守点検、校正 汚染防止措置等	
5 文書・記録	全技術移転文書を明示すること 文書・記録の管理方法、保管年限等も記載する	GMP 管理下で実施される ときはGMP のSOP リスト で代用可。ただし、「清 浄度区分」や「設備機器 の洗浄方法」については 具体的に記載すること。
6 製造管理	製造標準書、製造指図・記録 構造設備の衛生管理方法 作業員の衛生管理方法 製造管理・品質管理報告 原材料・中間体・製品の管理方法等	既存品の場合は既作成 のGMP 文書の使用も可
7 品質管理	試験結果の判定及び報告方法 参考品の管理方法 試験用設備・機器の保守点検 試験記録の管理方法 標準品及び試薬・試液等の管理方法 再試験の取扱い	
8 出荷	出荷管理方法（手順、判定者）	
9 バリデーション	バリデーション実施体制 バリデーションに関する連絡・確認方法、 協議、承認等を記載する。 設備適格性評価実施結果の確認	
10 変更管理	変更管理の取り扱いをあらかじめ規定し ておく	
11 逸脱	異常、逸脱、規格外試験結果（OOS）の取 り扱いを明示する	
12 その他必要な事項		
12.1 責任者	双方の責任者を記載する。	
12.2 定期的報告	年次報告等定期報告の内容様式等を記 載。	
12.3 要求仕様書、製品仕様書 等技術移転文書の変更	内容の変更に関する連絡・確認方法、必 要な書式等を記載する。	
12.4 要求仕様書、製品仕様書 等技術移転文書の保管	保管期間、廃棄時期を規定する	
12.5 改訂履歴	改訂の履歴を保存する。	
12.6 その他	定めなき事項の取扱い等	

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

原薬における、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
原薬研究開発報告書		
1 開発過程でのプロセス設計・製造法の変遷	・P1 試験、P2 試験、P3 試験等に使用された原薬の製造法の経緯、原薬品質の同等性、出発物質・製造法設定根拠など	
2 最終製品に関する情報		

2.1 製品の名称	・承認書上の予定販売名	・未定であれば不要
2.2 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
2.2.1 原料	・使用する原料の規格及び試験方法	・供給元を特定 ・試験成績書
2.2.2 容器・栓	・使用する容器・栓の規格及び試験方法	・供給元を特定 ・試験成績書
2.2.3 包装・表示材料	・使用する包装・表示材料の規格及び試験方法	・供給元を特定 ・試験成績書
2.2.4 中間体	・中間体の検体採取手順・規格・試験方法	・単離しない中間体については、記載省略可(但し、単離しない合理的な理由を研究開発報告書に記載のこと) ・取引上の上乗せ規格(出荷判定規格等)があれば記載
2.2.5 原薬	・原薬の検体採取手順・規格・試験方法	・取引上の上乗せ規格(出荷判定規格等)があれば記載
2.2.6 試験成績書様式	・製造業者の様式見本を添付	
2.3 製造方法・製造手順等	・製造フロー、製造手順、工程管理、要求される設備能力等について可能な範囲で詳細に記載	・科学的な根拠データ(単位操作条件設定のための安定性データ等も含む)は、研究開発報告書に記載 ・重要パラメータについては、予測的バリデーション、変更時のバリデーション実施時の確認が必要
2.4 包装方法・包装手順等	・包装方法、包装手順について記載	
2.5 保存条件	・原料、中間体、原薬の保存条件を記載	・温度範囲、湿度範囲、光、使用容器など ・根拠データを研究開発報告書に記載
2.6 使用期限	・原料、中間体、原薬の使用期限	・根拠データを研究開発報告書に記載 ・できるだけ安定性データについても記載
2.7 輸送条件	・原料、中間体、原薬の輸送条件、輸送時の注意事項を記載	
2.8 安全性に関する情報	・原料、中間体、原薬の安全性に関する情報を記載 ・各単位操作(反応、後処理等)の安全性に関する情報を記載	・できるだけ製品安全データシートを添付 ・プロセスの安全性データをできるだけ添付
3 安定性		
3.1 原料		・物理化学的安定性(温度、湿度、光)について記載 ・微生物的安定性について記載
3.2 中間体		
3.3 原薬		
4 環境アセスメントのための情報	・環境への影響について記載 ・アセスメントに必要なデータを記載	・廃棄処理方法についても記載

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
製剤の研究開発報告書		
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）	移転される処方に関わるものを記載
2 開発過程での処方設計・製造法の変遷*	・非臨床試験、臨床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	移転される処方に関わるものを記載
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 ・マスターファイル登録があればその番号、 ・試験成績書
3.4.2 添加剤	・使用する添加剤の規格及び試験方法	・供給元を特定 ・マスターファイル登録があればその番号、 ・試験成績書
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 ・マスターファイル登録があればその番号、 ・試験成績書
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、添加剤、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 使用もしくは再試験期限	・原薬、添加剤、一次包材、二次包材、中間製品、最終製品の使用期限	・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、添加剤、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、添加剤、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	・できるだけ製品安全情報シートを添付
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 ・微生物的安定性について記載
4.2 中間製品		
4.3 最終製品		
5 環境アセスメント	・環境評価に必要な情報、環境影響がなければ“影響しないこと”を明示	・廃棄処理方法についても記載

平成 16 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（医薬品の品質管理システムのありかた及び有効的・効率的な手法に関する研究）」

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、畑田幸栄*7、濱地洋三*8、檜山行雄*3 （五十音順）

*1：参天製薬㈱、*2：三菱ウェルファーマ㈱、*3：国立医薬品食品衛生研究所、
*4：帝人ファーマ㈱、*5：埼玉県衛生研究所、*6：住友製薬（株）元藤沢薬品工業㈱、
*7：㈱住化分析センター、*8：㈱応用医学研究所

1 緒言

1) 研究の背景

医薬品の製造においては、製品の開発段階から確立されてきた安全性、有効性を担保するために、製造管理や品質管理の基準を遵守して一定品質の製品を市場へ供給することが重要になる。このため薬事法では、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」*（以下「医薬品・医薬部外品GMP省令」という。）を製造業者の遵守規定として義務付けている。

製造管理及び品質管理を行ううえで試験検査を実施することは、客観的な実証を得るために重要な意味をもつ。したがって、具体的な管理事項を示したガイドラインが切望されていた。

さらに改正薬事法の全面施行により、平成 17 年 4 月から新たに製造販売承認制度が導入され、総合的な品質保証システムの下に、試験検査業務についても製造業者自らの判断で外部試験検査機関への委託が可能になる等の変更が加えられた。そのため、新たな枠組みにおいても信頼性の維持を可能とする試験検査の具体的な管理指針の必要性がますます大きくなっている。

一方で、ICHにおける品質関連の基準の導入やISO等の国際基準に準拠した管理方法が国内にも浸透する中で、国際的に通用する試験検査の信頼性を得るためのガイドラインの作成が急務になってきている。

これらの状況を踏まえ、医薬品の試験検査業務を適正に実施するための指針（ガイドライン）について検討を実施した。

* 平成 16 年 12 月 24 日付 厚生労働省令第 179 号「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」

2) 検討経緯

本研究は、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（医薬品の品質管理システムのありかた及び有効的・効率的な手法に関する研究）」（主任・分担研究者 檜山行雄）の一環として、平成 14 年度から 3 年間実施された。

研究の目的は、平成 17 年 4 月から全面施行される改正薬事法を踏まえ、医薬品の製造管理及び品

質管理に係る試験検査業務に対して、適切な指針を示し、医薬品・医薬部外品GMP省令の補完を目指すことにある。試験検査は、医薬品の製品品質を実証によって客観的に把握するための重要なものであり、より適切な業務の管理のあり方について具体的に表したガイドラインを提示することによって、適正な試験検査業務を行うための一助にしようとするものである。

初年度（平成14年度）の実態調査などの諸検討を経て、昨年度（平成15年度）は検討の纏めとして「試験室管理ガイドライン（試案）」*を作成し、公表した。今年度は当該試案に対してパブリック・コメントの募集を行い、寄せられた意見等を参考に、更に検討を重ね、最終的に「試験検査室管理ガイドライン」の取り纏めを図った。

2 パブリック・コメント

国立医薬品食品衛生研究所のホーム・ページ上で「試験室管理ガイドライン（試案）」を公開し、パブリック・コメントの募集（平成16年7月26日～9月24日）を行った。

パブリック・コメントとして、日本製薬団体連合会GMP委員会、日本PDA製薬学会（無菌分科会等）、製薬関連企業及び関係者から意見があり、また、募集期間以降も、製薬関連団体・企業からいくつかの意見が寄せられた。

意見の内容について分類すると、

- ・「医薬品GMPガイダンス」との整合性。
（注：「医薬品GMPガイダンス」は「医薬品製剤GMPガイドライン」のドラフト段階の名称。）
- ・薬事法（GQP等）との整合性。
- ・用語の使用法・統一性。
- ・ガイドラインにおける「組織・業務」のあり方。
- ・管理手法のあり方。
- ・項目の削除・追加等の提言。

などが主要な内容であった。

パブリック・コメントに寄せられた意見等を勘案したうえで、ガイドラインを取り纏めるために、以下の検討課題を抽出した。

1. ガイドラインの位置づけ（「GMP運用下における試験検査業務の管理に対する手引き」）の再確認・再認識。
2. ガイドラインにおける用語の定義付け及び統一化の検討。
3. 本研究班内で別途検討されている品質保証システム上の概念等との整合性の確保。
4. 「試案」作成以降の薬事法上の動き（施行規則、GQP等の通知等）との擦り合わせ。
5. パブリック・コメントに対する内容の修正検討。

3 ガイドライン

1) 作成方針

検討課題を踏まえたうえで、ガイドラインの作成にあたっては、次のような基本方針に従った。

1. 全般的な試験検査業務の実態を俯瞰・把握し、改正薬事法の枠組みの中で実施するのに相応しい業務及び業務管理のあり方を、試験検査業務の開始から終了に至るまで網羅的に示す。
2. 法的要件である医薬品・医薬部外品GMP省令を踏まえたうえで、試験検査業務の遂行及び管理に対する、具体性をもった推奨事項を示す。
3. 本研究と並行して作成された「医薬品製剤GMPガイドライン」、「技術移転ガイドライン」等の諸指針とともに、国際的に通用する総合的な品質システムのための体系的な指針の一部となす。特に、「医薬品製剤GMPガイドライン」については、本ガイドラインの上位概念として位置付け、内容の整合を図る。
4. 外部試験検査機関への全面的な業務委託をも想定し、多様な試験検査業務の形態に対応できる、実効性の高いものにする。
5. 試験検査の対象及び実施する試験検査の内容に広範に対応することのできる、普遍性のあるものにする。
6. 薬事法が謳っている試験検査業務に対する自己責任の観点から、試験検査部門が実施するにあたって、自律性の高いものにする。
7. 新たに一般的な認識として確立され、あるいは確立されつつある管理上の概念については、薬事法の体系や現実的な側面をも考慮して、盛り込むことの適否を的確に評価・判断する。

2) 構成

ガイドライン全体の構成は、「試験室管理ガイドライン（試案）」を踏襲し、ガイドラインの目的及び適用範囲を「序文」として示したうえで、業務管理に対する具体的な推奨事項を表す部分を、国際的な品質システムであるISO 9001/9002の認証下における試験所・校正機関の認定における一般要求事項ISO/IEC 17025の構成に依拠し、「管理上の推奨項目」と「技術的推奨項目」の2つの部分から構成した。

項目は、医薬品・医薬部外品GMP省令、ISO/IEC 17025等を参考に、試験検査業務の流れや改正薬事法下での必要性を検討し、取捨選択して設定した。

「管理上の推奨項目」として、以下の項目を設けた。

- 2.1 組織
- 2.2 品質システム
- 2.3 文書の管理
- 2.4 記録の管理
- 2.5 逸脱管理
- 2.6 変更管理
- 2.7 自己点検及び内部監査
- 2.8 委受託における確認事項

また、「技術的推奨項目」として、以下の項目を設けた。

- 3.1 職員・教育訓練