

## 10. 試験検査管理

### 10.1 一般的管理

- 10.10 規格外となった試験検査の結果の値については、手順に従って調査し、記録を作成し、これを保管すること。この手順は、データの分析、重大な問題の有無の評価、是正措置の作業分担及び結論のとりまとめ方を含むものとする。試験検査において規格外の結果が得られた後に検体の再採取又は再試験検査を行う場合においては、手順書に従って実施するものとする。規格外の試験検査結果が得られた場合以外の場合においても理由なく検体の再採取又は再試験検査を行ってはならない。検体の再採取を行う場合においては、その理由について、再試験検査を行う場合においては、その理由及び試験検査結果の取扱いについて記録を作成し、これを保管すること。<sup>29</sup>
- 10.11 入手した試薬及び標準品は、手順書に従って管理し、入手した年月日、使用期限及び必要に応じ開封日を表示するものとする。調製が必要な試液等は、手順書に従って調製し、その記録を作成し、これを保管すること。調製した試液等の使用期限は、調製した物の特性により適切に設定するものとする。調製された試液等には、名称、調製番号、調製年月日、調製した職員の氏名、使用期限、必要に応じ保管の条件、変換係数等を表示するものとする。試験検査用水及び試験検査用溶媒を小分けした容器等についても名称等の表示を行うものとする。
- 10.12 一次標準品を製品の試験検査用に適切に入手するとともに、当該一次標準品の供給者について記録を作成し、これを保管すること。供給者の勧告に基づき一次標準品を保管し使用するとともに、記録を作成し、これを保管すること。公式に認定を受けた供給者から入手した一次標準品は、当該標準品が供給者の勧告と一致する条件で保管する場合においては、通例、試験検査を行わずに使用することができる。
- 10.13 公式に認定を受けた供給者から一次標準品を入手することができない場合においては、「自家製一次標準品」を設定すること。「自家製一次標準品」の同一性<sup>30</sup>及び純度を完全に立証するために適切な試験検査を実施するとともに、記録を作成し、これを保管すること。
- 10.14 二次標準品については、適切に入手又は調製を行い、確認し、試験検査を行い、承認し、及び保管するものとする。二次標準品のロットごとの適合性は、初回使用前に一次標準品と比較することにより判定するものとする。二次標準品は、ロットごとに、あらかじめ文書化した方法に従って定期的に適合性を再評価するものとする。
- 10.15 試験検査の結果に悪影響を及ぼさないような品質の試験検査用水を確保すること。試験検査用水を自家調製する場合においては、試験検査用水の製造設備を管理し、定期的に水質を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。<sup>31</sup>
- 10.16 製品の試験検査に供する検体は、当該ロットを代表するものであること。それ以外の検体と

<sup>29</sup>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。

<sup>30</sup>同一性の立証の例としては、核磁気共鳴スペクトル、赤外吸収スペクトル法等により構造決定し、当該化合物であることを確認することが挙げられる。

<sup>31</sup>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規定した。

しては、工程の最も不安定な部分(例えば、生産開始時点又は終了時点)を監視測定のために採取することがある。

## 10.2 試験検査成績書

- 10.20 製品の各ロットに係る試験検査成績書を求めに応じ発行するものとする。
- 10.21 試験検査成績書には、製品の名称、ロット番号、規格値及び得られた数値等の結果、総合判定の結果等を記載するものとする。
- 10.22 試験検査成績書には、品質部門の試験検査の責任者が年月日を記載し、署名又は記名押印するとともに、試験検査を行った製造業者又は試験検査機関の氏名(法人にあっては、名称)、住所(法人にあっては、主たる事務所の所在地)及び電話番号を記載するものとする。

## 10.3 製品の安定性の監視測定

- 10.30 製品の安定性を確認するため、少なくとも年1ロット(当該年に当該製品の製造を行わない場合を除く。)を安定性の監視測定に供するものとし、かつ安定性を確認するために少なくとも年1回試験検査を行うものとする。他の製造所に出荷する製品についても必要に応じ同様に安定性の監視測定を実施するものとする。
- 10.31 安定性の監視測定に用いる試験検査の手順は、分析法バリデーションが行われたものであって、安定性を評価することができるものとする。
- 10.32 製品の安定性の監視測定用の検体は、製造所からの出荷可否決定において可とされた製品から採取するものとする。支障のない場合においては、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採取することができる。
- 10.33 保管条件は、必要に応じICHの安定性に係るガイドラインの規定によること。

## 10.4 有効期間又は使用期限

- 10.40 他の製造所に出荷する製品に有効期間若しくは使用期限又はリテスト日を設定する場合には、安定性の根拠となる情報(例えば、公表データ、試験検査結果等)を利用することができるようにすること。

## 10.5 参考品(医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号関係)

- 10.50 参考品には、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ものとする。

## 11. バリデーション

### 11.1 バリデーション方針

- 11.10 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第2号のバリデーション手順書には、製造工程、

洗浄手順、分析法、工程内管理に係る試験検査の手順並びにコンピュータ化された構造設備及び手順についてのバリデーション、及びバリデーションの各段階の計画、照査、承認及び文書作成について、製造業者としての全般的な方針、意図及び取組方法を含めるものとする。

- 11.11 重要な工程パラメータ及び製品の品質特性(通例、開発段階中に把握し、又は実績データにより確認する。)は、作業を再現性あるものとするために必要な範囲において定める(以下のものを含む。)こと。<sup>32</sup>
- 当該製品の重要な品質特性に影響を及ぼすおそれのある工程パラメータの確認
  - 日常的な工程管理において用いる重要な各工程パラメータの範囲の決定

## 1 1 . 2 バリデーションの文書化

- 11.20 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項第2号の規定に基づきバリデーション責任者により品質部門に報告されるバリデーション実施計画書及び結果に係る文書は、品質部門その他あらかじめ指定した職員により照査され、承認を受けるものとする。
- 11.21 バリデーション実施計画書には、施行通知等に規定するもののほか、実施するバリデーションの種類(例えば、回顧的バリデーション、予測的バリデーション、コンカレントバリデーション)、実施の方法、工程の稼働回数及び重要工程を定めること。
- 11.22 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項第2号のバリデーション実施計画書に対応するバリデーションの結果に係る文書においては、得られた結果を要約し、認められたすべての逸脱の原因究明の結果について記述し、適切な結論を導くほか、必要に応じ改善のための所要の措置(変更を含む。)の提案を記述するものとする。

## 1 1 . 3 適格性評価

- 11.30 施行通知に規定する据付時、設備変更時又は保守点検時における設備の適格性の確認及び稼働適格性の確認は、通例、以下の作業を個々に又は組み合わせて実施する。
- 1) 設計時適格性評価(DQ)： 目的とする品質の製品を製造するために工業化研究において把握された設備に係る要求事項が、実生産に係る設備の基本設計に科学的かつ確に反映されていることを確認し、文書化することをいう。通例、設計仕様書と設計図面との照合等により行われる。
  - 2) 設備据付時適格性評価(IQ)： 据え付け又は変更した設備が承認(届出)された設計及び製造業者の要求事項に見合ったものであることを確認し、文書化することをいう。
  - 3) 運転時適格性評価(OQ)： 実生産に使用する設備についてIQ及び校正を実施した後、据え付け又は変更した設備が予想される操作条件の範囲で意図したとおり稼働することを確認し、文書化することをいう。
  - 4) 稼働性能適格性評価(PQ)： 製造手順等が、承認(届出)された規格及び製造方法に基づき、効果的かつ再現性よく機能すること、すなわち実生産に係る設備が設定された

<sup>32</sup> バリデーションの範囲及び程度決定においては、リスクマネジメント(ICH/Q9等を参照)の考え方を適宜用いることが推奨される。

仕様のとおりに機能することにより、性能評価検討(11.4を参照)の結果得られた製造手順等<sup>33</sup>のもとで意図したとおり稼働し、目的とする品質の製品を製造することができることを確認し、文書化することをいう。<sup>34</sup>

#### 1 1. 4 性能評価検討

11.40 実生産に使用する設備についてOQを実施した後、実際の製造条件を模倣した一連の工業化研究を実施し、次の段階であるPQへの移行のために必要な製造手順等を定め、文書化すること(以下「性能評価検討」という。)<sup>35</sup>

#### 1 1. 5 バリデーシヨンの手法

11.50 バリデーシヨンを実施する段階においては実生産のための体制、すなわち製造部門及び品質部門の体制が完成し、PQを終えているほか、原材料、職員等すべてのものが適格とされていること。

11.51 回顧的バリデーシヨンは、製品の重要な品質に変動のない十分に確立された工程について、以下の条件が整った場合において、実生産規模での確認を行うかわりに例外的に実施することができる。

- 1) 当該工程に関し、重要な品質特性及び重要な工程パラメータが明らかにされていること。
- 2) 当該工程に関し、適切な工程内管理に係る試験検査の判定基準及び管理方法が定められていること。
- 3) 当該工程に関し、職員の過誤以外の原因に起因する重大な工程の不具合又は製品の不良、及び設備の適合性と関係なく起こる設備の不具合がないこと。
- 4) 当該工程により製造されている既存の製品の品質特性が確立していること。

11.52 回顧的バリデーシヨンのためのロットは、規格に適合しなかったすべてのロットを含めて調査期間中に製造されたすべてのロットを代表するものとする。また、当該工程の恒常性を実証するのに十分なロット数とすること。回顧的バリデーシヨンを行うためのデータを得るために、参考品の試験検査を行うことがある。

11.53 実生産規模での確認の実施に当たっては、それに先立ちIQ及びOQにおいて得られた知

<sup>33</sup> 工程パラメータを含む。

<sup>34</sup> DQ、IQ及びOQが構造設備のみを対象とする適格性の評価及び確認であるのに対し、PQの主たる目的は、実際の製品の製造を勘案した上で構造設備が「意図した性能を発揮」することを評価し確認することにある。据え付けられたあるカプセル充てん機が設定仕様のとおりに稼働することが確認されていても、実際の製品を所定の精度で充てんすることができないことがありうる。PQは実機を用い、実薬(模擬薬を用いることもある。)を使用する検証作業であるが、必ずしも実生産規模において実施する必要はなく、目的に応じたスケールで実施して差し支えない。

<sup>35</sup> OQ又はPQにおいて、実際の製造設備を使用し、実薬又は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行い操作条件、工程パラメータ等の最終的な設定が行われている場合が少なくないと考えられる。この指針においては、施行通知の規定に従い、これらの作業が“判定基準”を設定し“適否”の判定を行うものではないことから、バリデーシヨンの一環としてのOQ又はPQと区別し、工業化研究として捉え、「性能評価検討」として新たに位置づけることとしたものである。性能評価検討は、実機を用いる検討のみに限られるものではなく、実験室レベルの検討、既存製品の過去の実生産データの検討といった方法によることもあると考えられる。

見をもとに、暫定の維持管理プログラムを策定し、その後、維持管理の実施時期、実施項目等についての維持管理プログラムの最適化に向けた措置を採るための準備をしておくこと。

## 11.6 洗淨のバリデーション

- 11.60 洗淨のバリデーションは、汚染又は偶発的な製品等のキャリーオーバーが製品の品質に大きな影響を及ぼす工程について行うものとする。
- 11.61 洗淨のバリデーションは、洗淨に係る設備の実際の使用の態様を反映したものとする。複数の製品の製造に用いる設備をそれぞれ同じ手順により洗淨する場合においては、当該洗淨のバリデーションを代表的な製品をもって行うことがある。代表的な製品の選択は、溶解性、洗淨の困難さ並びに力価、毒性及び安定性を勘案して算定した残留物限度値に基づくものである。
- 11.62 洗淨のバリデーションの実施計画書には、対象とする設備、手順、資材、合格洗淨水準、監視測定及び管理を行うための工程パラメータ、分析方法、採取する検体の種類並びに当該検体の採取及び表示の方法を記載すること。
- 11.63 洗淨のバリデーションにおいては、不溶性残留物及び溶解性残留物を検出するために、スワブ法、リンス法又は代替方法(例えば、直接抽出)のうち適切な検体採取の方法を用い、洗淨後の設備の表面の残留物の水準を定量的に測定することができるようにすること。スワブ法は、設備の設計又は工程の制約のために製品が接触する面の拭取りを容易に行うことができない場合(配管の内部、充てん機の接液部の内部、小型で複雑な装置等)においては実際的ではない。
- 11.64 洗淨のバリデーションにおいては、限度値相当の量の残留物又は汚染物を十分に検出することができる感度を有する、分析法バリデーション実施済みの分析法を用いること。当該分析法の達成可能な回収水準を定めること。残留物の限度値は、実際的であり、達成可能であり、当該限度値未満であることが検証可能であり、最も毒性のある又は製品の品質に最も影響を及ぼす残留物に基づいたものであること。また、残留物の限度値は、製品等の組成物のうち最も毒性のある物に関する既知の薬理学的作用、毒性又は生理学的活性の作用量のうち最少のものに基づき定めること。
- 11.65 設備の洗淨作業及び殺菌消毒作業については、製品中の微生物数又はエンドトキシン量を管理する必要がある製造工程又はそれらによる汚染が問題となりうる製造工程に係るものである場合においては、微生物汚染及びエンドトキシン汚染を勘案し適切なものとする。
- 11.66 洗淨の手順は、当該手順が日常の製造時に有効であることを保証するために、バリデーションを行った後においても適切な間隔で定期的に監視測定を行うものとする。洗淨に係る設備の清浄度は、分析法によるほか、実施可能な場合においては目視により監視測定を行うことがある。目視による検査は、検体採取及び分析では検出することができないような小さな部分に集中する大量の汚染の検出を可能とすることがある。

## 11.7 分析法バリデーション

- 11.70 採用する分析法が、日本薬局方等の公定書その他認知された参考文献に記載されていない場合<sup>36</sup>においては、当該分析法について分析法バリデーションを行うこと。用いる試験検査方法については、すべて実際の実施条件において検証を行うとともに、記録を作成し、これを保管すること。
- 11.71 分析法は、分析法バリデーションに関するICH ガイドラインを考慮して、バリデーションを行うこと。分析法バリデーションの程度は、対象とする分析法の目的及び当該分析法を適用する製造工程の段階を反映したものとすること。
- 11.72 製品等及び資材の試験検査に用いる分析装置について適切な適格性評価を行うこと。
- 11.73 分析法バリデーションを既に行った分析法に変更を加える場合においては、当該変更の程度に応じて分析法バリデーションを行うものとし、当該分析法バリデーションの結果及び当該変更について記録を作成し、これを保管すること。当該記録には、変更の理由及び変更された分析法が既に確立された方法と同様に正確かつ信頼できる結果をもたらすものであることを証明する適切なデータを含めるものとすること。

## 1 2. 変更管理（医薬品・医薬部外品GMP省令第14条関連）

- 12.10 苦情、回収等に起因する変更のほか、法令の規定等に起因する変更についても変更管理の対象とすること。
- 12.11 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項の規定に基づき作成する変更管理の手順に関する文書（以下「変更管理手順書」という。）において対象とする変更には、品質管理監督システム、原料及び資材（供給者の変更を含む。）、規格、製造方法、試験検査の方法並びに構造設備（関連するソフトウェアを含む。）に係る変更を含めること。<sup>37</sup>
- 12.12 変更は、適切な部署が起案及び照査を行い、品質部門の承認を受けるものとすること。
- 12.13 変更管理手順書には、以下の事項が含まれていること。
- 1) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第1号の評価においては、再バリデーションを行う必要性、変更を正当化するために必要な追加試験検査の必要性、一部変更承認申請の必要性についての評価を含むこと。
  - 2) 変更後の製品品質の評価方法（加速安定性試験や安定性監視測定プログラム等を含む）及び評価基準を変更の前にあらかじめ定めること。
  - 3) 変更に関連する文書の改訂及び職員の教育訓練の方法を変更の前にあらかじめ定め、かつ文書の改訂及び教育訓練を確実に実施すること。
  - 4) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第2号のその他所要の措置として、規格及び試

<sup>36</sup>日本薬局方等の公定書その他認知された参考文献に記載されている分析法は一般的な方法であり、必ずしもすべての分析対象に支障なく適用できるとは限らないことから、分析法バリデーションその他適切な方法によりその適合性を検証しておく必要がある。

<sup>37</sup>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。この指針においては、「品質部門は品質に係るすべての事項に関与すること（2.20を参照）」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ものである。

験検査方法、有効期間又は使用期限及び表示を改める必要性の有無について、変更の前にあらかじめ決定しておくこと。

- 12.14 変更の実施後、変更の下で製造又は試験検査を行った最初の複数のロットについて評価を行うこと。

### 1 3. 不適合製品

#### 1 3. 1 不適合

- 13.10 あらかじめ定めた規格に適合しない製品(以下「不適合製品」という。)については、識別表示により区分して保管するものとする。
- 13.11 不適合製品並びに不適合の原料及び資材の最終処置について記録を作成し、これを保管すること。

#### 1 3. 2 返品

- 13.20 返品された製品については、製造所から出荷された後に返品されるまでの保管又は輸送の条件、経過時間、容器その他外観の状態、返品された後に実施した試験検査の結果等により、その品質が許容できるものであることが確実にない限り、廃棄すること。
- 13.21 返品された製品に係る以下の事項について記録を作成し、これを保管すること。
- 荷受人の氏名及び住所
  - 返品された製品の名称、ロット番号、出荷された時期、返品された時期及び返品量
  - 返品の理由
  - 返品された製品について採った措置の内容

### 1 4. 品質情報

- 14.10 医薬品・医薬部外品GMP省令第16条第1項の品質情報の処理のための体制には、苦情等に起因する品質管理監督システムの是正、回収の必要性の判断等の手順を含めること。

38

### 1 5. 回収処理（医薬品・医薬部外品GMP省令第17条関係）

- 15.10 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第6号の回収処理に関する手順書には、情報評価に関与する職員、回収を決定する手順、回収情報の伝達先及び伝達方法並びに回収品の保管及び処置方法を明記すること。
- 15.11 医薬品・医薬部外品GMP省令第17条第2号の回収処理記録には、原因究明及び改善措

<sup>38</sup>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。「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条及び施行通知等に規定されている事項のほか、品質情報申出者の名称及び住所、品質情報を受けた年月日、最初に採った措置(措置を取った年月日及び担当職員の氏名を含む。)、品質情報申出者等への対応(返答の年月日を含む。)、品質情報対象ロットの措置に係る最終決定の内容、改善措置の内容等を記載すること。

置の結果を含めること。<sup>39</sup>

以上

---

<sup>39</sup>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、施行通知等に規定する事項のほか、回収の理由、回収着手年月日及び回収終了年月日、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。)、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)、回収数量、回収対象品の流通状況等、参考品の調査結果、回収対象ロットに係る記録類の調査結果、その他の原因究明の方法及び結果、改善措置の状況又は結果等を記載すること。



平成17年度厚生労働科学研究(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究

主任研究者: 檜山行雄(国立医薬品食品衛生研究所薬品部/室長)

## 医薬品製造技術移転指針

### ● 「医薬品製造技術移転指針」作成班 ●

分担研究者:

檜山行雄 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

協力研究者:

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 (日本オルガノン株式会社)  
村主教行 (塩野義製薬株式会社)  
渡辺恵市郎 (日揮株式会社)

目次	ページ
1. 序	4
1. 1 背景	4
1. 2 目的	4
1. 3 適用範囲	4
1. 4 構成	4
2. 新医薬品の開発段階から製造段階までの技術移転の手順	5
2. 1 品質設計（研究段階）	5
2. 2 工業化研究によるスケールアップ、変動要因の特定（開発段階）	5
2. 3 開発段階から製造段階への技術移転	5
2. 4 バリデーション及び製造（製造段階）	6
2. 5 製造段階において発生する情報のフィードバック	6
3. 技術移転に際して考慮されるべき事項	6
3. 1 開発から製造における一貫性（consistency）の確保	6
3. 2 品質と規格との整合性	6
3. 3 技術情報の更新及び文書管理	7
4. 既存製品の技術移転	7
5. 技術移転のための文書管理その他組織体制	8
5. 1 技術移転のための組織体制	8
5. 2 研究開発報告書	8
5. 3 技術移転文書	8
5. 3. 1 製品仕様書（製品仕様ファイル）	9
5. 3. 2 技術移転計画書	9
5. 3. 3 技術移転報告書	9
5. 3. 4 品質保証部門又は品質部門による照査及び承認	9
5. 4 移転技術のフォローアップ	9
5. 5 製品標準書等の製造関連文書	9
5. 6 技術移転の結果の検証	10
6. 技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示	10
6. 1 構造設備に関する技術情報	10
6. 1. 1 新規に構造設備を設置する場合	10
6. 1. 2 既存の構造設備を使用する場合	11
6. 2 試験検査方法の技術移転	12
6. 2. 1 試験検査方法に係る研究開発報告書	12
6. 2. 2 試験検査方法の技術移転計画書	13

6. 3	原薬に係る製品の技術移転.....	15
6. 3. 1	品質設計（研究段階）時の情報.....	15
6. 3. 2	工業化研究によるスケールアップ（開発段階）時の情報.....	15
6. 3. 3	変動要因の特定時の情報.....	16
6. 3. 4	原薬に係る製品の研究開発報告書.....	16
6. 3. 5	原薬に係る製品の技術移転情報.....	17
6. 4	製剤に係る製品の技術移転.....	18
6. 4. 1	品質設計（研究段階）時の情報.....	18
6. 4. 2	工業化研究によるスケールアップ、変動要因の特定（開発段階）時の情報.....	19
6. 4. 3	製剤に係る製品の研究開発報告書.....	21
6. 4. 4	製剤に係る製品の技術移転情報.....	21
7.	技術移転文書作成上の留意点.....	22
7. 1	技術移転に関する技術範囲、分担、責任等を明示する資料の内容.....	22
7. 2	研究開発報告書及び製品仕様書に記載すべき技術情報の内容.....	24

# 医薬品製造技術移転指針

## 1. 序

### 1. 1 背景

近年、研究開発段階において設計された新医薬品の品質を製造段階において製品として確実に実現させるため、また既存製品の複数の製造所間における製造場所変更において所期の品質を恒常的に確保するために、製造技術を適切に移転すること（以下「技術移転という。）の重要性が一層認識されるようになってきている。移転先において製品の品質を引き続き確保するためには、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った5W1Hを明らかにした上で、移転しようとする知識及び情報を関係者間において共有するものとする必要がある。この指針は、医薬品の研究開発から製造販売に至るまでの間に生み出される情報及びその流れを整理した上で、技術移転に必要な情報及びその伝達について考察を行い、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

この指針は、以下の目的のために作成された。

- 1) 新医薬品の研究開発の過程において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) 既存製品の製造所を変更する場合において、製造所間の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係る具体的な手順及び留意点を例示することにより、技術移転の円滑化に資する。

### 1. 3 適用範囲

この指針は、新医薬品（化学合成原薬及び製剤）に係る製品の製造に関する研究開発から製造に到る過程における技術移転及び既存製品の製造所変更時等における技術移転を対象範囲とする。その技術の内容は製造管理及び品質管理の双方に係るものとする。

### 1. 4 構成

この指針は、以下の内容から構成されている。

- 1) 新医薬品の研究開発段階から実製造段階までの技術移転の手順
- 2) 技術移転に際して考慮されるべき事項
- 3) 既存製品の技術移転の手順
- 4) 移転される技術情報の例示
- 5) 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までの技術移転の手順

医薬品の開発段階を通して確立される当該医薬品の特性及び機能を規定する品質（以下「設計品質」という。）は、前臨床段階において得られた薬物（原薬）の有効性及び安全性並びに安定性その他品質に関する基本的な情報、及び臨床段階において得られた薬物（製剤）としての有効性及び安全性並びに安定性その他品質に係る情報をもとに、概ね臨床第Ⅱ相試験の段階において確定する。その後の臨床第Ⅲ相試験等の期間において設計品質を実製造において実現する準備としての工業化研究等により製造方法、試験検査方法等が設定され、各種バリデーションにより妥当性の検証を受けた上で、実製造において拠るべき品質（以下「製造品質」という。）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実製造において実現するために行われる技術移転の過程は、製造が開始された後の製造場所の変更等も含め、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が設定される段階であり、通例、前臨床後期から臨床第Ⅰ相試験にかけて実施されることが多い。製剤の場合においては前臨床試験において得られた薬物の物理化学的特性、有効性、安全性、安定性その他品質等の情報をもとに、副作用の軽減、有効性の向上、流通時における安定性の確保、使用時の有用性の付与等の特性及び機能を規定する、いわゆる製剤設計の段階に該当する。原薬の場合においては、出発物質及び反応経路を確定し、原薬の基本的な規格を明らかにする段階である。

### 2. 2 工業化研究によるスケールアップ、変動要因の特定（開発段階）

設計品質どおりの医薬品を実際に製造するためには、小スケールの実験結果をもとに工業的に製造を可能とするために行うスケールアップの検討において、所期の品質を恒常的に確保するための変動要因を特定した上で、適切な品質制御方法を確定の上で製造方法、試験検査方法等を決定する必要がある。通例、この過程を工業化研究といい、工業化研究の段階において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

上記の段階において決定された組成並びに製造方法、試験検査方法等により実製造を製造所において実施するために、開発段階に携わった部門から製造所への技術情報の適切な受渡しが必要である。従来一般的であった同一法人の開発部門から製造部門への引継ぎ、技術指導等といった内部手続に加えて、製造の全面外部委託改正を許容する改正薬事法の施行により異なる法人間での受渡しによる例が増加するものと考えられる。移転元の持つ技術情報をいかに移転先に正確に伝達するかが、基本的考え方として引き続き重要であるが、異なる法人間での技術移転においては、移転元と移転先両者間の組織責任体制を明確にし、技術移転に関し何時、何処で、誰が誰に、何を、何のために、どのようにといった5W1Hを明らかにするための諸事項を規定した文書（以下「技術移転文書」という。）を作成した上で、十分な技術交流を行いつつ移転を確実なものとしていくことが一層重要なものとなる。

なお、新医薬品に係る情報を研究開発部門から製造部門へ技術移転する場合においては、移転の対象となる技術情報を研究開発報告書（Development Report）として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 バリデーション及び製造（製造段階）

移転された技術（組成並びに製造方法、試験検査方法等）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を開始する。移転先がバリデーションの実施主体となることは言うまでもない。ただし、稼働性能適格性評価、洗浄バリデーション、製造工程に係るバリデーション等、技術移転の対象となる医薬品に係る製品の製造に特定のバリデーションについては、原則として移転元が実施計画に責任を有するべきであり、必要に応じ実施することとしなければならない。他方、設備据付時適格性評価、運転時適格性評価等技術移転の対象となる医薬品に係る製品の製造に特定のものではない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 製造段階において発生する情報のフィードバック

技術移転が適正になされた後においても、製造初期における製造管理及び品質管理の方法等が必ずしも最良のものではない可能性があることを念頭に置かなくてはならない。このため、移転先においては、製造を重ねることにより得られる種々の技術情報を蓄積するとともに、当該技術情報を移転元にフィードバックする必要がある。移転元においては、当該情報をもとに当初設定した製造方法、試験検査方法等を適切に見直すとともに、移転先からの技術情報のフィードバックに対応した技術移転に係る文書の適切な管理が必要である。このとき、製品寿命が長く開発されてから数十年後に技術移転がなされうること想定した長期間の文書管理、製品の改良、規格及び試験検査方法の変更等に対応した技術情報の定期的な見直しが必要であること。なお、移転の対象となる技術は、研究開発報告書及び技術移転文書を含む総括的な文書にまとめ、品質標準書及び製品標準書に適宜反映されることが望ましい。

## 3. 技術移転に際して考慮されるべき事項

2. 1 から 2. 5 に示した段階を通じて、技術移転を確実に実施するためには、以下に示す事項を考慮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において確認されたとおりの有効性及び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元は、移転先である製造所が必要とする技術情報を十分に把握するとともに、製造される製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方法を定めておく必要がある。新医薬品に係る製品の製造初期における技術情報は限られた数量のロットから得られたものであること、当該技術情報に基づき定められた製造方法、試験検査方法等は限定的な前提条件の下で成立しているものであること、及び開発段階において設定された品質評価方法が工業化研究以降の段階においては必ずしも十分なもの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。開発からの一貫性をもって安定した製造を行うためには、工業化研究の段階において、既に製造された製品の研究及び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 品質と規格との整合性

3. 1 を踏まえ開発からの一貫性をもって確立された製造品質に基づいて製品の規格が設定される。このとき規格が十分に製品の品質を規定していること（品質－規格整合

性)を検証しておく必要がある。

工業化研究の段階においては限られたロット数、原料その他資源から製造方法を定めなければならないが、また製品規格についても限られたロットに係る試験検査結果から定めざるを得ないが、製造方法の管理値の上下限と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確保しておかなければならない。

また、当初の製造方法及び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認識した上で、製造の開始後においても品質－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 技術情報の更新及び文書管理

新医薬品に係る製品、既存製品のいずれの場合においても、移転元は、当該製品の設計品質及び製造品質について説明責任 (Accountability) 及び結果責任 (Responsibility) を果たすために、技術移転文書の管理その他適切な体制を確立し維持する必要がある。技術移転文書の管理においては、医薬品に係る製品の寿命が長期間に及びことがあることを踏まえ、例えば開発から数十年の後に技術移転が行われうることも想定しつつ技術移転に伴い発生した技術資料それぞれの重要性に応じた適切な保管期間を設定すること、製造を重ねるにつれ蓄積される情報及びその結果としての管理幅、規格、試験検査方法等の変更を踏まえ技術移転情報を適切に更新すること等が含まれるべきである。

### 4. 既存製品の技術移転

医薬品が製造販売された後においても、様々な理由により既存製品の製造所の変更が行われたり、何らかの理由により既存製品の品質を改善することもある。

製造場所を変更する場合においては、新医薬品において求められる開発からの一貫性 (Consistency) とは別に、変更の前後において製品の品質に変化がないこと (同一性の確保) が求められる。新規製造所において製造される製品が規格を満足することはもとより、製造工程、試験検査工程における各管理値の傾向を照査し製品の品質に影響を及ぼすことがないことを確認しておく必要がある。この技術移転に際し実施すべき事項については、既存製品と新医薬品に係る製品との間において大きな違いはないが、通例、既存製品の場合においては製造方法、試験検査方法等が相当程度において既に確固たるものとなっていることから、製造場所の変更によりこれら製造方法、試験検査方法等に製品の品質に影響を及ぼすような変更がない場合においては、既に確立されている製造方法、試験検査方法等に係る情報の受渡し及び再現の検証が実質的な技術移転となる。しかしながら、設備、作業に従事する職員、原料又は資材、試験検査方法、製造スケールの変更等、製品の品質に影響を及ぼす可能性がある場合においては、可能な限り製品の品質に影響を及ぼさないような製造方法、試験検査方法等を確立し、必要に応じ製品の規格及び試験検査方法を変更することとなるが、移転先においての製造初期においては、新たに確立された製造方法、試験検査方法等は限定的な前提条件の下で成立しているものであること、変更された規格及び試験検査方法が必ずしも最適のものではない可能性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方法、試験検査方法等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。

既存製品の品質を改善する場合においては、生物学的同等性をも含めた品質の同等性の確保、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試験ガイドライン」を十分に参照する必要がある。なお、2. 3から2. 5は既存製品の製造にも適用されることから、移転の対象となる技術を技術移転文書を含む総

括的な文書にまとめ、品質標準書及び移転先の製品標準書に適宜反映されることが望ましい。移転元の製品標準書の記載事項はこのための重要な情報となる。また、移転元及び移転元の双方において、移転に係る組織及び責任を明確にし、技術交流による確実な移転の実行が必須である。<sup>1</sup>脚注を削除する

## 5. 技術移転のための文書管理その他組織体制

上記の段階を踏んで技術移転を的確に実施するためには、技術移転に係る文書の管理体系その他組織体制の整備が前提として必要である。以下、技術移転に係る文書の管理体系について規定する。これらの文書の記載事項については6.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上で最も重要な要素の一つは、移転元と移転先との緊密な連携であり、双方の職員により構成される技術移転のための組織を設置し、移転元と移転先との各々の役割及び責任の範囲を明確にした上で、相互に十分な情報の伝達及びフィードバックを行うものとする必要がある。なお、技術移転のための組織については、移転元においては該当する場合においてはGQP省令要求事項の実施のための組織に、移転先においてはGMP省令要求事項の実施のための組織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

研究開発報告書（Development Report）は、研究開発部門がその責任において開発過程において得られた情報をもとに取りまとめ、原料及び資材、製造方法、規格及び試験検査方法等並びにそれらの設定根拠も記載し、できれば製造販売承認申請時まで、遅くとも製造販売承認前GMP適合性調査を受けるときまでに作成することが望ましい。研究開発報告書は製造販売承認申請に必須の資料ではないが、特に新医薬品に係る製品の製造の場合においては、製造販売承認前GMP適合性調査を受けるときに参考資料として利用することができ、製造販売された後の技術移転に際しても原資料として有用である。以下に研究開発報告書の記載事項を例示する。

- ・ 原薬及び製剤の開発初期から製造販売承認申請までの開発経緯
- ・ 原料及び資材の選択並びに当該原料からの合成ルート等の選択の根拠
- ・ 剤型の選択並びに処方設計及び製法設計の根拠
- ・ 重要工程及びその管理パラメータの設定根拠及び変更の履歴
- ・ 製造バッチの品質特性（安定性データを含む。）
- ・ 製品等及び資材の規格及び試験検査方法並びにそれらの根拠（含量、不純物、溶出性等製造管理及び品質管理上重要な試験法に係る規格幅の設定の妥当性、試験検査方法、試薬、カラム等の選定根拠、及びこれらを担保する原資料の参照を含む。）

### 5. 3 技術移転文書

技術移転文書の作成の原資料となる技術情報（研究開発報告書等）は、あらかじめ目的に沿って整理され、何時においても参照することが可能なように適切に管理されるべ

<sup>1</sup> 前段は上記にとけ込ませました。後段は一変承認及び軽微変更届出が「コミット」でない、との誤解を招くおそれがあり、削除すべきかと思われます。この脚注を削除する



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、移転される個々の技術に関して移転完了の判断基準をあらかじめ定め、移転元及び移転先における作業分担及び責任を定めておく必要がある。

実際には、技術移転の対象となる製品についての詳細を定めた仕様書（以下「製品仕様書」という。）を作成し、この仕様に基づき作成した計画書（以下「技術移転計画書」という。）により移転を進め、その結果について報告書（以下「技術移転報告書」という。）を作成し、これらを技術移転文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、移転側の責任において作成するものである。新医薬品に係る製品の場合において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おいても得られた各種情報を取り入れて適宜改定するものとする必要がある。製品仕様書には、以下の情報を含めるべきである。

- ・ 製品の製造の開始及び維持に必要な情報（研究開発報告書に記載した内容を含む。）
- ・ 製品の品質確保に必要な情報（同上）
- ・ 当該製品に固有のその他の情報
- ・ その他

### 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及び日程並びに移転完了の判断基準を定める。技術移転の実施前までに移転元が作成し、その内容についてあらかじめ移転先の下承を得ておく必要がある。

### 5. 3. 3 技術移転報告書

技術移転計画書に従って実施された移転作業において得られた情報について評価を実施し、その結果を記載するものとする。移転元、移転先のどちらが作成してもよいが、この報告書の作成をもって技術移転が完了となることから、その内容は両者が合意したものとしなければならない。

### 5. 3. 4 品質保証部門又は品質部門による照査及び承認

すべての技術移転文書については移転元と移転先双方の品質保証部門又は品質部門による照査を受け、承認を得るものとするのが望ましい。

## 5. 4 移転技術のフォローアップ

移転元から移転先への技術移転文書の受渡しのみをもって技術移転を完了とすることは可能な限り避けるべきである。移転元と移転先とが協力し、移転される技術が実際に使用される製造所等において両者が共同して技術教育、訓練、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

移転先においては、技術移転に伴い、その製造所における製造に必要な製品標準書とその品質部門の承認を得て作成するほか、製造管理基準書、品質管理基準書、各種手順書、バリデーション実施計画書等の文書に移転された技術が反映されるよう所要の作成

又は改廃を行わなければならない。これらの文書類は移転先の責任において作成又は改廃を行うものであるが、必要に応じ移転元の確認を受けなければならない。

## 5. 6 技術移転の結果の検証

技術移転が終了した後に移転先において当該製品の製造を開始するに当たり、移転元は、移転先において製造された製品が所定の品質を有していることを、製品の試験検査、製造所の監査等の適当な方法により検証し、その結果について記録を作成し、保管しなければならない。

## 6. 技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示

この項において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及び内容を、便宜上の理由から構造設備、試験検査方法、原薬に係る製品及び製剤に係る製品の4つに区分して例示する。ただし、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 構造設備に関する技術情報

技術移転においては、製品そのものに関する技術情報に加えて製造所の構造設備に関する技術情報も重要である。研究開発過程において得られた構造設備の確立及び維持に必要な技術情報を抽出し、取りまとめる。開発から製造への技術移転の場合における例を以下に示す。

- 1) 移転元である研究開発部門は、当該製品の製造方法に特有の製造管理及び品質管理上の留意点を明確化し、移転先である製造所の構造設備担当部門に提示する。
- 2) 構造設備担当部門は、その留意点を反映した構造設備を確立し、当該構造設備の運営上の留意点を製造部門及び品質部門に明確に提示する。
- 3) 製造部門及び品質部門は、構造設備の運営上の留意点を十分に把握した上でバリデーション等を実施し、最終的には確定した構造設備に合致する適切な運転及び管理を行い、その記録を残す。

#### 6. 1. 1 新規に構造設備を設置する場合

技術移転に伴い新規に構造設備を設置することとなる場合においては、構造設備担当部門は、研究開発部門より提示された留意点に基づき構造設備に要求される仕様を設定した上で、移転先製造所固有の留意点も考慮しつつ、設置すべき構造設備を具体化する。<sup>2</sup>仕様の決定から設置すべき構造設備の具体化、及び適格性評価までの経過を第三者に説明することができる資料を作成（いわゆる設計時適格性評価に相当する場合がある。）し、技術情報とすること。

#### 構造設備の設置のために必要な情報

適切な構造設備の設置のため必要な情報は、以下の3つに大別される。

- 1) 当該製品の品質を確保する上で構造設備に要求される機能

<sup>2</sup> 判りにくい文章表現です。残すのであれば平易な表現にしてください。判りにくい部分（幾つかの機能が複合。。云々）は削除されていると思いますがいかがですか。いずれにせよこの脚注は削除。

- 2) 当該製品の製造方法に固有の構造設備に要求される機能
- 3) 汚染及び交叉汚染並びに混同その他人的ミス防止等適切な製造管理及び品質管理を行う上で必要な基本的機能

1) 及び2) については、開発段階での品質設計（処方設計、製造方法、規格等）、工業化研究段階でのスケールアップ、変動要因の検討成果等を基に構造設備に影響するものを抽出した上で、対象の製品及びその製造方法に特有の留意点を明確化した資料を構造設備担当部門に技術情報として提示することが必要である。構造設備担当部門は、提示されたこれらの情報をもとに、例えば仕様書として取りまとめの上研究開発部門に提示し、それぞれの立場において作成した資料の相互確認によりお互いの視点又は重点の違いを明確にし、さらに必要なデータ等の入手、開発段階へのフィードバック等によって、構造設備の設置におけるインプット情報とすべきである。

3) については、当該製品及びその製造方法の特性のほか、構造設備に対して適用される医薬品・医薬部外品GMP省令等の要件を整理することにより取りまとめることができる。対象とする製品の汚染しやすさ及び汚染の許容の程度、取り扱う物質の残存許容量等は、構造設備の清浄度レベル、洗浄方法等の設定等において有用な情報源となる。また、多製品への対応、自動化の程度等構造設備の設置方針は、汚染及び交叉汚染並びに混同その他人的ミス防止のための措置の程度の決定に大きな影響を与える。

## 6. 1. 2 既存の構造設備を使用する場合

技術移転される製品を既存の構造設備において製造することとする場合も多くある。既存の構造設備の特徴に起因した制限等はあるものの、品質確保上要求される仕様に見合った構造設備を有していることを技術資料として用意することが必要である。既存構造設備に技術移転を行う場合において必要な技術情報は、新規構造設備設置の場合と同様に、以下の3つに大別される。

- 1) 当該製品の品質を確保する上で構造設備に要求される機能
- 2) 当該製品の製造方法に固有の構造設備に要求される機能
- 3) 汚染及び交叉汚染並びに混同その他人的ミス防止等適切な製造管理及び品質管理を行う上で必要な基本的機能

1) 及び2) の技術情報を文書化する上においては、既に設定されている構造設備の保有機能を明確にし、その保有機能について日常の維持管理がなされているかを検証することが必要である。そして、新規構造設備設置のためのインプット情報と同様に作成された仕様書と、既存構造設備の保有機能及びその維持管理の状態との照合を行い、両者間の格差を明確にする必要がある。格差がある場合においては、移転元へのフィードバック等によってインプット情報を整備する。

3) についても、既存構造設備が保有する他製品への対応、自動化汚染及び交叉汚染並びに混同その他人的ミス防止等の措置の程度等、既存構造設備の特徴と対象とする製品及びその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、両者間の格差等を明確にする必要がある。格差等がある場合においては、1) 及び2) と同様の作業を行

う必要がある。

## 6. 2 試験検査方法の技術移転

試験検査方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、記載に係る基本的な考え方について述べる。

### 6. 2. 1 試験検査方法に係る研究開発報告書

研究開発報告書の中での試験検査方法に係る技術情報の主要な目的は、開発の各段階において蓄積された、試験検査方法の設定の経緯から実施に至るまでの技術情報を、異なる部門間において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なものとすることにある。したがって、試験検査方法の詳細のみならず、物理化学的及び生物学的特性、安全性情報等の製品特性に係る情報、試験検査方法の開発の経緯と設定根拠、研究開発から製造段階に至るまでの規格の設定及びその根拠の経緯も含めて記載することが望ましい。

#### 1) 規格及び試験検査方法

移転の対象となる試験検査方法として、次のようなものが挙げられる。

- ① 製品（原薬に係る製品を含む。）の試験検査方法
- ② 原料（原料たる原薬を含む。）及び資材の試験検査方法
- ③ 工程内試験の方法
- ④ 残留薬物試験の方法
- ⑤ 環境負荷（廃棄物、排水等）に係る諸試験の方法

#### 2) 規格の設定及びその根拠の経緯

特に、含量、不純物及び分解物に係る規格の設定の履歴については、その設定又は変更の根拠も含めて記載する。

#### 3) バリデーション結果

設定した試験検査方法について、分析法バリデーションの結果を記載する。

#### 4) 重要な試験検査方法の開発履歴（試験検査方法に係る研究開発報告書）

製品の品質、重要な特性を評価するために必要となる試験検査方法については、開発経緯及び変更履歴をその根拠も含めて記載する。このような試験検査方法には以下のようなものがある。

- ① 含量及び有機不純物を測定するための試験検査方法
- ② 残留溶媒及び揮発物を測定するための試験検査方法
- ③ 内服固形剤の溶出試験法
- ④ 原薬中の金属その他無機物の残存又は混入を測定する試験検査方法
- ⑤ 結晶多形、吸湿性等の原薬又は製剤の物理化学的特性を評価するための試験検査方法

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等（試験装置、試薬・試液及び標準品に関する事項を含む。）を試験検査方法開発の経緯と関連付けて、可能な限り具体的に記載しておくことにより、移転先における移転情報の理解及び技術習得の向上をもたらすのみならず、将来、試験検査方法を変更する場合において有用となる。なお、公定書等に記載されている既に確立された試験検査方法については、開発の経緯