

を記載する必要はないが、対象検体に対し適用が可能であると判断した根拠、採用経緯等を示す必要がある。

#### 5) 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載された試験検査方法の開発に利用されたバッチの試験結果の要約について表を作成して、生データへの参照も含めて記載する。

#### 6) 標準品

対象となる物質（原薬、類縁物質等）の試験に使用される標準品に関し、その製造方法、精製方法、純度、品質を評価する方法、保存方法等を記載する。

#### 7) その他の情報

上記項目以外の試験検査方法に関する情報を、必要に応じ記載する。

### 6. 2. 2 試験検査方法の技術移転計画書

試験検査方法の技術移転を行う場合においては、あらかじめ技術移転計画書の中で、移転する試験検査方法ごとに、実施すべき検討の範囲及び技術移転の適否を評価するための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に移転元が事前に実施する移転先の構造設備の評価その他技術的評価の結果に基づき、技術移転文書として盛り込むべき情報内容等を勘案しつつ決定されるべきである。試験結果の比較評価を行う場合においては、適正な比較が行われるように移転元及び移転先の双方において用いる試験対象検体（用量範囲、バッチ数等を考慮する。）その他具体的実施方法及び評価方法をあらかじめ明示しておくこと。また、判定基準は、蓄積された過去の試験結果、分析法バリデーションのデータ等に基づき試験検査方法ごとに設定し、その根拠を明確に記載すべきである。技術移転計画書に記載（研究開発報告書の引用を含む。）すべき試験検査方法に係る技術情報を列挙する。

#### 1) 原料（原薬を除く。）に関する情報

- ① 物理化学的特性及び安定性の概要
  - ・ 名称及び構造式
  - ・ 安定性データ
- ② 規格及び試験検査方法
  - ・ 具体的な試験検査方法及び規格
  - ・ 規格及び試験検査方法の設定及び変更履歴並びにその根拠
  - ・ 分析法バリデーションの結果
- ③ 標準品のリスト（成績書を添付すること。）
- ④ 試験室での取扱いに係る毒性／安全性に関する情報
- ⑤ 比較評価における分析対象検体のリスト及び試験成績

#### 2) 原料たる原薬及び原薬に係る製品に関する情報

- ① 物理化学的特性、安定性を含む概要
  - ・ 名称及び構造式
  - ・ 化学構造の解明
  - ・ 可能性のある異性体等
  - ・ 安定性データ（苛酷試験データを含む。）

- ② バッチに係る情報
  - ・ 対象バッチの化学合成法
  - ・ 対象バッチのデータ
  - ・ 代表バッチの不純物プロファイル
- ③ 規格及び試験検査方法
  - ・ 具体的な試験検査方法及び規格（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）
  - ・ 規格及び試験検査方法の設定及び変更履歴並びにその根拠
  - ・ 分析法バリデーションの結果
- ④ 標準品のリスト（試験成績書を添付すること。）
- ⑤ 試験法に係る研究開発報告書（開発段階によっては中間報告書でも差し支えない。）
- ⑥ 試験室での取扱いに係る毒性／安全性に関する情報
- ⑦ 比較評価における分析対象検体のリスト及び試験成績

### 3) 製剤に係る製品に関する情報

- ① 処方、安定性等の概要
  - ・ 成分及び分量
  - ・ 分解機構、生成物等
  - ・ 安定性データ（苛酷試験データを含む。）
  - ・ 保管条件並びに有効期間又は使用期限（設定されている場合）
- ② 対象バッチの分析データ
- ③ 規格及び試験検査方法
  - ・ 具体的な試験検査方法及び規格（粒度分布、吸湿性等有効性に関連する項目も  
含む。）
  - ・ 規格及び試験検査方法の設定及び変更履歴並びにその根拠
  - ・ 分析法バリデーションの結果
- ④ 標準品のリスト（試験成績書を添付すること。）
- ⑤ 試験検査方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差し支えない。）
- ⑥ 試験室での取扱いに係る安全性に関する情報
- ⑦ 比較評価における分析対象検体のリスト及び試験成績

### 4) その他技術移転の実施に関する情報

- ① 技術移転計画書の立案、照査及び承認を行う者
- ② 試験検査方法
- ③ 技術移転目的
- ④ 移転元及び移転先の責任者及び担当者
- ⑤ 研修（試験検査方法の説明、デモンストレーション等）の計画
- ⑥ 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すること。）、試験中の保管条件、試  
験終了後の取扱い（廃棄、移転先への返送等）
  - ・ 試験期間
  - ・ 繰返し数
  - ・ データの取扱い（処理方法）
  - ・ 再試験、規格外れ値の取扱い

- ・ 生データの保管（保管の責任者、場所、期間等）
- ・ 判定基準及び判定者（移転元の判定責任者）

### 6. 3 原薬に係る製品の技術移転

原薬に係る製品の技術移転に先立つ研究開発段階においては6.3.1から6.3.3までに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以降に示す内容を含む技術移転文書が作成される必要がある。

#### 6. 3. 1 品質設計（研究段階）時の情報

##### 1) 原料、中間体及び原薬に係る製品に関する情報

- ① 不純物プロファイル及び残留溶媒に関する情報（不純物の構造及び生成経路）
- ② 結晶性状（結晶形、塩、粉体特性等）に関する情報
- ③ 原料、原薬（包装された物を含む。）に係る製品、中間体、各処理液、晶析液、湿体結晶等の安定性及び性状に関する情報
- ④ 原薬に係る製品、中間体及び原料の安全性に関する情報（MSDSの交付によっても差し支えない。）
- ⑤ 原料の動物起源等に関する情報
- ⑥ 包装資材及び保管方法に関する情報（包装資材の材質、保管温湿度等）
- ⑦ 有効期間若しくは使用期限又はリテスト日
- ⑧ 標準品及び種品に関する情報（調製方法、規格及び試験検査方法、保存方法等）

##### 2) 製造方法に関する情報

- ① 製造方法に関する情報（合成ルート、精製方法等）
- ② 操作条件に関する情報（管理パラメータ、許容範囲等）
- ③ 重要工程及びパラメータに関する情報（製品の品質に影響を及ぼす工程及びパラメータの特定）
- ④ 工程内試験に関する情報
- ⑤ 再加工に関する情報（工程、方法等）及び再処理に関する情報（記録等）
- ⑥ その他製造に係る基礎データ（物性、発熱速度、反応速度、溶解度等）
- ⑦ 環境及び安全性に関するデータ（環境負荷等）

##### 3) 構造設備に関する情報

- ① 洗浄に関する情報（洗浄方法、洗浄溶媒、検体採取方法等）
- ② その他構造設備に関する情報（材質、容量、装置形式の選定、特殊設備の必要性等）

##### 4) 規格及び試験検査方法に関する情報

- ① 原薬に係る製品、中間体及び原料の規格及び試験検査方法に関する情報（理化学試験、微生物試験、発熱性物質試験、物理化学的性質に係る試験等）
- ② 試験検査方法に係る分析法バリデーション

#### 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

原薬に係る製品の製造工程は、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を予測し、操作中における対象化合物の安定性に着目しつつ条件を設定する必要がある。また、操作パラメータのうちスケールに依存するパラメータについては構造設備に係る要因が製品の品質に大きく影響を及ぼす可能性があるため、当該要因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、スケールアップ時の情報について確認すべき事項を以下に示す。

#### 1) 反応工程のスケールアップ時の情報について

- ① 温度推移の再現性及び昇温又は降温の時間の遅れ等が製品の品質に及ぼす影響
- ② 不均一反応及び半回分反応における攪拌の影響（濃度分布の形成、拡散律速域の形成等）
- ③ 半回分式での逐次反応、発熱反応等の作業時間の予測並びに設備の能力不足等に伴う作業時間の延長による製品の品質への影響
- ④ 発熱速度と除熱能力とのバランス（発熱反応における温度推移とその影響等）
- ⑤ 構造設備の影響（ユーティリティに係る能力の妥当性、温度分布、境膜での過加熱等による影響等）
- ⑥ スケールアップに伴う変動の確認（実験室レベル又は小スケールの反応においては顕在化しなかった現象等）

#### 2) 晶析工程のスケールアップ時の情報について

- ① 攪拌の影響（粒子径又は結晶多形に与える影響、スケールアップ因子の選定等）
- ② 温度推移の再現性（設定された温度推移の再現性と製品の品質に及ぼす影響）
- ③ 構造設備の影響（温度分布、流動状態の変化、局所の濃度分布又は温度分布の影響、境膜部分の過冷却等）
- ④ 固液分離時間の予測及びろ過待ち状態の晶析液の安定性その他の影響
- ⑤ 操作性（実際の構造設備を用いた場合における晶析液排出性、移送性、攪拌負荷等の問題点等）

### 6. 3. 3 変動要因の特定時の情報

変動要因の解明については、品質設計段階、工業化研究によるスケールアップ段階を通じて以下のように情報を収集することが必要である。

#### 1) 品質に影響を及ぼす工程

最終製品を生成する工程及び薬理活性を持つ構造を生成する工程に加えて、原薬に係る最終製品中に残存する不純物を除去する工程、精製操作等においては除去することができない不純物が生成される工程等原薬に係る製品の品質に影響を及ぼす工程を特定し、これらに関する情報を収集する。

#### 2) 品質に影響を及ぼす重要パラメータ

1) の工程を管理するためのパラメータのうち不純物の生成、除去等、原薬に係る製品の品質に影響を及ぼす可能性のあるものについて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としてその管理幅が設定される。当該パラメータはバリデーシヨンの対象となる。これら重要パラメータに関する情報を収集する。

### 6. 3. 4 原薬に係る製品の研究開発報告書

6.3.1 から 6.3.3 を踏まえ、研究開発報告書には以下の情報が含まれるべきである。

- ① 治験薬の製造に用いたものを含め合成法の開発の履歴
- ② 最終的に決定された化学合成ルート
- ③ 製造工程の変更履歴
- ④ 製造されたバッチの品質特性
- ⑤ 中間体及び原薬に係る製品の規格及び試験検査方法
- ⑥ 重要工程の設定根拠
- ⑦ 重要工程の管理パラメータ及びその管理幅
- ⑧ 既存の報告書、文献等への参照

### 6. 3. 5 原薬に係る製品の技術移転情報

6.3.1 から 6.3.3 を踏まえ、技術移転情報として移転元において作成することが必要と考えられるものは以下のとおりである。

#### 1) 製造方法に関する情報

- ① 研究開発報告書のうち合成法に係る情報又はこれに相当するもの
- ② バリデーション実施計画書及び報告書
- ③ 工程管理項目（規格）及び工程内試験の方法
- ④ 該当する場合には、異常時の原因調査報告書

#### 2) 洗浄手順に関する情報

- ① 洗浄の指図書
- ② 洗浄記録
- ③ 洗浄バリデーションに係るバリデーション実施計画書及び報告書
- ④ 洗浄に係る規格及び試験検査方法
- ⑤ 洗浄バリデーションに使用した試験検査方法についての分析法バリデーション報告書

#### 3) 試験検査方法に関する情報

- ① 研究開発報告書のうち試験検査方法に係る情報又はこれに相当するもの
- ② 規格及び試験検査方法（原料、中間体、原薬に係る製品並びに容器及び栓）
- ③ 製造所からの出荷の可否の決定に係る試験検査方法の分析法バリデーションの報告書
- ④ 安定性試験（分析法バリデーションの報告書、安定性試験の計画書及び報告書、容器形状、標準品並びに関連報告書）
- ⑤ 該当する場合には規格外試験結果（OOS）発生時の原因調査報告書

#### 4) 保管及び輸送の方法に関する情報

- ① 容器及び栓の保管及び輸送
- ② 原薬に係る製品の有効期間若しくは使用期限又はリテスト日
- ③ 輸送の条件
- ④ 温湿度、光及び酸素に対する感受性に関する情報
- ⑤ 保冷が必要な原薬に係る製品については、温度モニタリングに係る指図の内容

#### 5) 構造設備に関する情報

- ① 材質
- ② 主要設備の種類及び型式

- ③ 原薬に係る製品の物理化学的特性（粒子径、表面状態等）に影響を及ぼす工程の最終段階に係る重要設備

#### 6) 環境管理に関する情報（注射用原薬、高活性物質等）

- ① 清浄区域（温湿度、微生物モニタリング、浮遊微粒子、差圧管理等）
- ② 安全に関する情報
  - ・原料、中間体及び原薬に係る製品の安全性情報
  - ・分解性に関する情報
  - ・粉じん爆発に関する情報
  - ・爆燃性に関する情報

#### 7) 衛生面等に関する情報

- ① 職員の防御
- ② 製品の防御

### 6. 4 製剤に係る製品の技術移転

製剤に係る製品の技術移転に先立つ研究開発段階においては6.4.1から6.4.3までに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以降に示す内容を含む技術移転文書が作成される必要がある。

#### 6. 4. 1 品質設計（研究段階）時の情報

（内服固形製剤に係る製品）

##### 1) 組成に関する情報

- ① 原料たる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、粒子径及び粒度分布、ぬれ、水分等）
- ② 原料たる原薬の生物薬剤学的特性（吸収性、用量比例性等）
- ③ 原料たる原薬の安定性（温湿度、光等）
- ④ 原料たる原薬と添加剤との配合性
- ⑤ 原薬その他原料のロット間における品質のばらつき並びに原料のロットによる安定性及び不純物への影響
- ⑥ 治験段階における製剤の処方設計及びその根拠（溶解性、吸収性、用量比例性、剤型の変更履歴等を含む。）
- ⑦ 製剤に係る製品の処方設計及びその根拠（各添加剤の配合の理由及びその妥当性、処方の変更履歴及び同等性を保証する根拠等を含む。）
- ⑧ 開発段階における処方の変遷と製剤に係る製品の処方との関連
- ⑨ 包装設計
- ⑩ 製剤に係る製品の安定性（温湿度、光等）
- ⑪ 原料たる原薬、添加剤その他原料、包装資材に関する情報（規格、供給者、原薬等登録原簿への登録、MSDS等）
- ⑫ 原料たる原薬、添加剤その他原料の起源に関する情報（生物由来原料か否か等）

##### 2) 製造方法に関する情報

- ① 剤型選択に係る情報（直打錠か、乾式造粒か湿式造粒か、攪拌造粒か流動層造粒か、素錠かコーティング錠か、添加剤の物性等）

- ② 治験段階における製剤の製造方法（製造フロー、製造条件、工程管理等）
- ③ 製剤に係る製品の製造方法（製造フロー、製造条件、工程管理、スケールアップ時の関連情報、バリデーション実施計画書及び報告書等）
- ④ その他重要工程、重要な製造手順に関する情報（工程管理項目、造粒終点の決定根拠、滑沢剤との混合の時間設定、洗浄方法及び洗浄バリデーション等）

### 3) 構造設備に関する情報

- ① 洗浄に関する情報（洗浄方法、洗浄溶媒、検体採取方法等）
- ② その他構造設備に関する情報（材質、容量、装置型式の選定、特殊設備の必要性等）

### 4) 規格及び試験検査方法に関する情報

- ① 原料たる原薬の規格及び試験検査方法（理化学試験、微生物試験等）
- ② 添加剤の規格及び試験検査方法（等級、理化学試験、微生物試験等）
- ③ 包装資材の規格及び試験検査方法（仕様、理化学試験、微生物試験等）
- ④ 製造所からの出荷の可否の決定に係る規格（安定性等を考慮した社内管理規格）及び製造販売承認（届出）書の規格（有効期間又は使用期限が設定されている場合においてはそれを保証するもの）
- ⑤ 原料たる原薬及び製品に係る試験検査方法の分析法バリデーション
- ⑥ 標準品及び標準物質（調製方法、規格及び試験検査方法、保存方法、安定性等）

（注射剤（無菌製剤）に係る製品：上記のうち該当するもののほか、以下の情報）

#### 1) 組成に関する情報

- ① 製剤に係る製品の処方設計及びその根拠（pH、添加剤と安定性との関係、過量仕込み等を含む。）
- ② 組成から見た無菌性及び清浄性の確保のための基礎資料

#### 2) 製造方法に関する情報

- ① 剤型選択に係る情報（溶液か、凍結乾燥品か、粉末か（安定性との関係についての情報）等）
- ② 容器及び栓の設計根拠及びその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）等、安定性への影響、密封性等）
- ③ 初期製法設計に関する情報（無菌操作法か最終滅菌法か（滅菌加熱による安定性への影響）等）
- ④ ろ過滅菌フィルターの選択に関する情報（吸着性等）
- ⑤ 製造方法の観点からの無菌性及び清浄性の確保のための設計根拠

#### 3) 規格及び試験検査方法に関する情報

- ① 原料たる原薬の規格及び試験検査方法（発熱性物質試験等）
- ② 添加剤の規格及び試験検査方法（発熱性物質試験等）
- ③ 容器及び栓その他資材の規格及び試験検査方法（発熱性物質試験等）

## 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

### (内服固形製剤に係る製品)

- ① 原料混合工程における混合条件（含量均一性等）
- ② 造粒工程における造粒条件（造粒終点の決定、錠剤硬度、溶出性等）
- ③ 乾燥工程における乾燥終点（錠剤硬度、打錠障害、安定性等）
- ④ 顆粒混合工程における混合条件（含量均一性等）
- ⑤ 滑沢剤混合工程における混合条件（錠剤硬度、溶出性等）
- ⑥ 打錠又は充てん工程における経時変動（錠剤重量、錠剤硬度、含量均一性等）
- ⑦ 原料由来の変動（原料供給者の工程、材質の変更等）
- ⑧ 構造設備由来の変動（消耗品の交換、設備の変更、工程の自動化等による製造工程の変更等）
- ⑨ 環境管理の方法及びモニタリングデータ（消毒方法等）
- ⑩ 重要工程の管理パラメータ及び工程内試験データ
- ⑪ 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

### (注射剤（無菌製剤）)

- ① 凍結乾燥工程における棚間及び棚内での仕上り水分、含量等のバラツキ
- ② バイアル用ゴム栓含有水分量の変化及びバラツキ
- ③ 最終滅菌後の製品の含量、不純物等のバラツキ
- ④ 原料の変動（溶解性に影響を及ぼす粒度、安定性に影響を及ぼす過氧化物、無菌性に影響を及ぼす生菌数等のバラツキ等）
- ⑤ 構造設備（設備内の温度分布その他重要パラメータの変化等が製品の品質に及ぼす影響。特に、酸素、水分、光等に過敏な製品、蛋白等の微小容量製品等では設備の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。）
- ⑥ 薬液調製工程の妥当性（全成分の含量均一性、溶液状態での安定性等）
- ⑦ 無菌ろ過工程の妥当性（完全性、ろ過設備と薬液との適合性、ろ過薬液の安定性、初流廃棄量等）
- ⑧ 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）
- ⑨ 容器及び栓の洗浄条件の設定根拠（洗浄バリデーション、乾燥、残留水分等）
- ⑩ 容器及び栓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、栓の残留水分等）
- ⑪ 充てん工程の妥当性（充てん精度、充てん設備と薬液との適合性、充てん薬液の安定性、初流廃棄量等）
- ⑫ 凍結乾燥工程の妥当性（凍結乾燥条件、乾燥の庫内均一性、水分、安定性等）
- ⑬ 打栓及び熔閉の妥当性（ヘッドスペースの不活性ガス置換率及び安定性）
- ⑭ 最終滅菌工程の妥当性（滅菌のバリデーション）
- ⑮ 試験検査の妥当性（試験検査方法の開発、異物の種類、検査精度等）
- ⑯ 構造設備の洗浄方法の開発及び洗浄バリデーション並びに滅菌方法の開発及び滅菌バリデーション
- ⑰ 無菌操作法に係る工程の管理の妥当性（培地充てん試験等）
- ⑱ 環境管理の方法及びモニタリングデータ（消毒方法等）
- ⑲ 重要工程の管理パラメータ及び工程内試験データ
- ⑳ 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 製剤に係る製品の研究開発報告書

6.4.1から6.4.3を踏まえ、研究開発報告書には以下の情報が含まれるべきである。

- ① 剤型選択の根拠
- ② 処方設計の説明
- ③ 組成及び製造方法の変更履歴
- ④ スケールアップに関する検討
- ⑤ 最終的に決定された製造方法
- ⑥ 製造工程の変更履歴
- ⑦ 製造されたバッチの品質特性
- ⑧ 製品の規格及び試験検査方法
- ⑨ 重要工程の特定及びその管理パラメータの設定根拠
- ⑩ 各工程の管理パラメータ及びその管理幅
- ⑪ 既存の報告書、文献等への参照

### 6. 4. 4 製剤に係る製品の技術移転情報

6.4.1から6.4.3を踏まえ、技術移転情報として移転先において作成することが必要と考えられるものは以下のとおりである。

#### 1) 製造方法に関する情報

- ① 研究開発報告書のうち製剤に係る製品に関する情報又はこれに相当するもの
- ② 製造指図書の様式
- ③ 製造記録（製造販売承認申請規格設定バッチ、バリデーションバッチ等）
- ④ バリデーション実施計画書及び報告書
- ⑤ 工程管理項目（規格）及び工程内試験の方法
- ⑥ 該当する場合には、異常時の原因調査報告書

#### 2) 検査及び包装に関する情報

- ① 検査手順（検査精度、不良限度等）
- ② 容器及び栓に係る検査
- ③ 一次包装の仕様（防湿、遮光性等）及び包装資材の適合性

#### 3) 洗浄手順に関する情報

- ① 洗浄の指図書
- ② 洗浄バリデーションに係るバリデーション実施計画書及び報告書
- ③ 洗浄に係る規格及び試験検査方法
- ④ 洗浄バリデーションに使用した試験検査方法についての分析バリデーション報告書

#### 4) 試験検査方法に関する情報

- ① 研究開発報告書のうち試験検査方法に係る情報又はこれに相当するもの
- ② 規格及び試験検査方法（原薬、添加剤その他原料、製品、容器及び栓、包装資材等）
- ③ 製造所からの出荷の可否の決定に係る試験の分析法バリデーションの報告書
- ④ 安定性試験（分析法バリデーションの報告書、安定性試験の計画書及び報告書、包装状態、標準品並びに関連報告書）
- ⑤ 該当する場合には、規格外試験結果（OOS）発生時の原因調査報告書

#### 5) 保管及び輸送の方法に関する情報

- ① 二次包装の仕様
- ② 有効期間又は使用期限
- ③ 輸送の条件及び輸送試験
- ④ 温湿度、光等に対する感受性に係る情報
- ⑤ 保冷が必要な製剤に係る製品については、温度モニタリングに係る指図の内容

#### 6) 構造設備に関する情報

- ① 材質
- ② 主要設備の種類及び型式

#### 7) 環境管理に関する情報

- ① 清浄区域（温湿度、微生物モニタリング、浮遊微粒子、差圧管理等）
- ② 安全に関する情報
  - ・原薬その他原料及び製品の安全性情報

#### 8) 衛生面等に関する情報

- ① 職員の防御
- ② 製品の防御

### 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、移転に関する情報及び必要事項について適切に文書化し記録を作成しなければならない。上記において、以下の文書の作成について述べた。

- 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（契約書、覚書等）
- 2) 技術移転組織図（移転元及び移転先）
- 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

これらの文書のうち、記載内容に対する注釈が必要と思われる1)、3)及び4)について、その記載項目の内容及び作成上の留意点を例示する。

#### 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

技術移転に関する技術範囲、分担、責任等を明示する資料に記載されるべき事項及びその内容に係る留意点を以下の表に示す。表中の記載事項が満足される限り、特に文書の形式を制限するものではなく、他の技術移転文書により詳細に規定され又は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       | 組織及びその責務（組織体系、組織図、責任部門（者））、<br>品質部門の独立<br>技術移転の統括責任者（製造管理者で差し支えない。）及びその責務                 |   |
| 2. 構造設備     | 維持管理、校正、汚染又は交叉汚染の防止措置等  |   |
| 3. 文書及び記録   | 文書管理体系（全技術移転文書を明示）文書及び記録の管理方法、保管年限等   | 医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づく手順書等のリストで代用可。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。 |
| 4. 製造管理     | 製品標準書、製造指図書、製造記録<br>衛生管理基準書<br>製造管理に係る報告<br>原料、中間体及び製品の管理方法等                              | 既存製品の場合においては医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づく文書の使用も可。                                 |
| 5. 品質管理     | 試験結果の判定及び報告方法<br>参考品の保管方法<br>試験検査用設備器具の保守点検<br>試験検査記録の管理方法<br>標準品及び試薬・試液等の管理方法<br>再試験の取扱い |   |
| 6. 製造所からの出荷 | 製造所からの出荷可否決定方法（手順、判定者等）   |   |
| 7. バリデーション  | バリデーション実施体制<br>バリデーションに関する連絡、承認等の手順を記載する。<br>設備適格性評価の結果の確認方法等                             |   |
| 8. 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   |   |
| 9. 逸脱管理     | 異常、逸脱及び規格外試験  |   |

|                      |                           |  |
|----------------------|---------------------------|--|
|                      | 結果（OOS）の取扱い方法             |  |
| 10. その他必要な事項         |                           |  |
| 10.1 責任者             | 双方の責任者の氏名                 |  |
| 10.2 定期的報告           | 年次報告等定期報告の内容様式等           |  |
| 10.3 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及び確認の方法、必要な書式等 |  |
| 10.4 製品仕様書等技術移転文書の保管 | 保管期間等                     |  |
| 10.5 改訂履歴            | 改訂の履歴の保管方法                |  |
| 10.6 その他             | 定めのない事項の取扱い等              |  |

## 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

原薬に係る製品の技術移転における、研究開発報告書及び製品仕様書に記載されるべき技術情報の内容及び記載上の留意事項を以下の表に示す。

| 項目                        | 内容   | 留意事項              |
|---------------------------|--|-------------------|
| 1. 開発段階における工程の設計及び製造方法の履歴 | ・第Ⅰ相臨床試験、第Ⅱ相臨床試験、第Ⅲ相臨床試験等に使用された物の製造方法の経緯、品質の同等性、出発物質の設定根拠等 |                   |
| 2. 製品に関する情報               |  |                   |
| 2.1 製品の名称                 | ・製造販売承認書上の（予定）名称   | ・未定であれば不要         |
| 2.2 規格及び試験検査方法            | ・製造販売承認書上の規格及び試験検査方法                                       | ・公定書に規格があれば併せて記載。 |
| 2.2.1 原料                  | ・使用する原料の規格及び試験検査方法   | ・供給者を特定<br>・試験成績書 |
| 2.2.2 容器及び栓               | ・使用する容器及び栓の規格及び試験検査方法                                      | ・供給者を特定<br>・試験成績書 |
| 2.2.3 包装及び表示のための資材        | ・使用する包装及び表示のための資材の規格及び試験検査方法                               | ・供給者を特定<br>・試験成績書 |

|                          |  |   |
|--------------------------|--|---|
| 2. 2. 4 中間体              | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 中間体の検体採取手順、規格及び試験検査方法</li> </ul>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 単離されない中間体については、記載省略可（ただし、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。）。</li> <li>・ 取引上の上乗せ規格（製造所からの出荷可否決定のための規格等）があれば記載。</li> </ul>    |
| 2. 2. 5 試験検査記録           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 移転元の様式見本</li> </ul>   |   |
| 2. 3 製造方法等               | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製造フロー、製造手順、工程管理、要求される設備能力等（可能な範囲で詳細に）</li> </ul>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 科学的根拠となるデータ（単位操作条件設定のための安定性データ等を含む。）は、研究開発報告書に記載。</li> <li>・ 重要パラメータについては、予測的バリデーション及び変更時の再バリデーションの記録が必要。</li> </ul> |
| 2. 4 包装方法等               | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 包装方法、包装手順等</li> </ul>   |   |
| 2. 5 保管条件                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原料、中間体及び製品の保管条件</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 温湿度の範囲、光、使用すべき容器等</li> <li>・ 根拠データを研究開発報告書に記載。</li> </ul>  |
| 2. 6 有効期間若しくは使用期限又はリテスト日 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原料、中間体及び製品の有効期間若しくは使用期限又はリテスト日</li> </ul>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 根拠データを研究開発報告書に記載。</li> <li>・ 可能な限り安定性データについても記載。</li> </ul>  |
| 2. 7 輸送条件                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原料、中間体及び製品の輸送の条件、注意事項等</li> </ul>                                   |   |
| 2. 8 安全性に関する情報           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原料、中間体及び製品の安全性に関する情報</li> <li>・ 各単位操作（反応、後処理等）の安全性に関する情報</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 可能な限りMSDS工程の安全性データを添付。</li> </ul>  |
| 3. 安定性                   |  |   |
| 3. 1 原料                  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 物理化学的安定性（温湿度、光等）について記載。</li> <li>・ 微生物的安定性について記載。</li> </ul>   |
| 3. 2 中間体                 |  |   |
| 3. 3 製品                  |  |   |
| 4. 環境に係る情報               | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 環境への影響</li> <li>・ アセスメントに必要なデータ</li> </ul>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 廃棄処理方法についても記載。</li> </ul>  |

製剤に係る製品の技術移転における、研究開発報告書及び製品仕様書に記載されるべき技術情報の内容及び記載上の留意事項を以下に示す。

| 項目                         | 内容   | 留意事項                                     |
|----------------------------|--|--|
| 1. 原料たる原薬の特性               | ・製剤設計を行う上で必要な、原料たる原薬の物理化学的、製剤学的特性（溶解度、粒子径、吸湿性、配合禁忌、吸収性、安定性等） | 移転される製品の処方に関係するものを記載。                    |
| 2. 開発段階においての処方設計及び製造方法の履歴* | ・非臨床試験及び臨床試験に使用された物の処方、製造方法の経緯、品質の同等性、最終製剤処方の設定根拠等           | 移転される製品の処方に関係するものを記載。                    |
| 3. 最終製品に関する情報              |  |  |
| 3. 1 製品の名称                 | ・製造販売承認書上の（予定）名称   | ・未定であれば不要                                |
| 3. 2 効能又は効果並びに用法及び用量       | ・製造販売承認書上の効能又は効果並びに用法及び用量                                    | ・未確定であれば不要                               |
| 3. 3 成分及び分量                | ・製造販売承認書上の成分及び分量   | ・含量補正等の必要がある場合においては、根拠を含む。               |
| 3. 4 規格及び試験検査方法            | ・製造販売承認書上の規格及び試験検査方法   | ・公定書に規格があれば併せて記載。                        |
| 3. 4. 1 原料たる原薬             | ・使用する原料たる原薬の規格及び試験検査方法                                       | ・供給者を特定<br>・原薬等登録原簿登録があればその番号、<br>・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検査方法  | ・供給者を特定<br>・原薬等登録原簿登録があればその番号、<br>・試験成績書 |
| 3. 4. 3 一次包装資材             | ・一次包装資材の規格及び試験検査方法   | ・供給者を特定<br>・原薬等登録原簿登録があればその番号、<br>・試験成績書 |
| 3. 4. 4 二次包装資材             | ・二次包装資材の規格及び試験検査方法   |  |
| 3. 4. 5 中間製品               | ・中間製品の規格及び試験検査方法   |  |

|                          |   |   |
|--------------------------|---|---|
| 3. 4. 6 製品               | ・最終製品の規格及び試験検査方法  | ・製造販売承認（届出）書の規格及び製造所からの出荷の可否の決定に係る規格を記載。    |
| 3. 4. 7 試験検査記録様式         | ・移転元の様式見本   |   |
| 3. 5 製造方法等               | ・製造フロー、製造手順、工程管理等（可能な範囲で詳細に）                            |   |
| 3. 6 包装方法等               | ・包装方法、包装手順等   |   |
| 3. 7 保管条件                | ・原薬、添加剤その他原料、一次包装資材、二次包装資材、中間製品及び製品の保管条件                | ・温湿度範囲、光、使用容器等                              |
| 3. 8 有効期間若しくは使用期限又はリテスト日 | ・原薬、添加剤その他原料、一次包装資材、二次包装資材、中間製品及び製品の有効期間若しくは使用期限又はリテスト日 | ・根拠についても記載。<br>・可能な限り安定性データについても記載。         |
| 3. 9 輸送条件                | ・原薬、添加剤その他原料、一次包装資材、二次包装資材、中間製品及び製品の輸送の条件、注意事項等         |   |
| 3. 10 安全性に関する情報          | ・原薬、添加剤その他原料、一次包装資材、二次包装資材、中間製品及び製品の安全性に関する情報           | ・可能な限りMSDSを添付。                              |
| 4. 安定性                   |   |   |
| 4. 1 原薬                  |   | ・物理化学的安定性（温湿度、光等）について記載。<br>・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. 環境に係る情報               | ・環境への影響（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。                             |

以上

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・医薬部外品GMP試験検査室管理指針

### ●「医薬品・医薬部外品GMP試験検査室管理指針」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:

只木晋一 (埼玉県衛生研究所)  
生藤正敏 (参天製薬株式会社)  
井崎正夫 (三菱ウェルファーマ株式会社)  
香取典子 (国立医薬品食品衛生研究所)  
坂本知昭 (国立医薬品食品衛生研究所)  
佐川智子 (帝人ファーマ株式会社)  
出口収平 (大日本住友製薬株式会社)  
畑田幸栄 (株式会社住化分析センター)  
濱地洋三 (株式会社応用医学研究所)



---

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 1. 序文 .....                  | 4  |
| 1. 1 はじめに .....              | 4  |
| 1. 2 指針の目的 .....             | 4  |
| 1. 3 適用範囲 .....              | 4  |
| 2. 管理上の推奨事項 .....            | 5  |
| 2. 1 組織 .....                | 5  |
| 2. 2 試験検査に係る品質管理監督システム ..... | 5  |
| 2. 3 文書の管理 .....             | 6  |
| 2. 4 記録の管理 .....             | 6  |
| 2. 5 逸脱管理 .....              | 7  |
| 2. 6 変更管理 .....              | 8  |
| 2. 7 自己点検及び内部監査 .....        | 9  |
| 2. 8 委受託における確認事項 .....       | 10 |
| 3. 技術的推奨事項 .....             | 10 |
| 3. 1 職員及び教育訓練 .....          | 11 |
| 3. 2 施設及び環境 .....            | 11 |
| 3. 3 規格・基準の把握 .....          | 11 |
| 3. 4 試験検査の方法の適格性評価 .....     | 12 |
| 3. 5 設備器具及び校正 .....          | 13 |
| 3. 6 試薬・試液 .....             | 13 |
| 3. 7 標準物質 .....              | 14 |
| 3. 8 試験検査の計画 .....           | 15 |
| 3. 9 検体採取 .....              | 15 |
| 3. 10 検体の管理 .....            | 16 |
| 3. 11 試験検査の実施 .....          | 17 |
| 3. 12 試験検査結果の保証 .....        | 17 |

|        |                     |    |
|--------|---------------------|----|
| 3. 1 3 | 試験検査結果の判定及び報告 ..... | 18 |
| 3. 1 4 | 参考品管理 .....         | 19 |
| 3. 1 5 | 安定性モニタリング .....     | 19 |

## 1. 序文

### 1. 1 はじめに

医薬品の製造販売においては、確立された安全性及び有効性を担保するために、製造管理及び品質管理の基準を遵守して一定品質の医薬品を市場へ供給することが重要になる。このため薬事法においては、「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。）を定め、製造所における製造管理及び品質管理に係る基準として、製造販売業者に承認要件として適合を求めるとともに、製造業者に遵守を義務付けている。

医薬品に係る製品の製造管理及び品質管理を行う上で、試験検査の実施は、客観的な実証を行うために重要な意味をもつが、医薬品・医薬部外品GMP省令における試験検査に係る規定は包括的な表現が多いこと、改正薬事法の施行により製造業者等自らの責任と判断において外部試験検査機関への全面的な委託が可能となったこと等から、試験検査の具体的な管理のあり方を示した指針の必要性が高まっている。

一方、国際取引の増大等に伴いICHにおいて合意された品質関連の基準、ISO等の国際基準に準拠した管理方法等が国内においても浸透する中で、かかる指針は、国際社会に対して、我が国の製造所における試験検査の信頼性を一層高めるものでなければならない。

これらを踏まえて、ここに「医薬品・医薬部外品GMP試験検査室管理指針」を作成したものである。

### 1. 2 指針の目的

この指針は、製造業者が、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づく品質管理として、適切な試験検査業務を実施し、又は外部試験検査機関等に対し適正に試験検査業務を実施させる上で推奨される事項を可能な限り具体的に示すことを目的としたものである。なお、項目により、品質保証、製造管理等、品質管理に間接的に関連する業務の範疇に及ぶ推奨事項も含まれる。

### 1. 3 適用範囲

- 1) この指針は、原則として、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づく品質管理として実施されるすべての試験検査（委託される場合を含む。）を対象としている。この試験検査には、理化学、微生物、動物等の諸分野に係るものが包含されているが、特定の分野に係る詳細な事項はこの指針においては扱わない。
- 2) この指針は、業務の規模、形態等に関わらず、また、専ら試験検査業務を行う試験検査機関か製造業者の一部として試験検査を担当する部門かによらず、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づく品質管理として試験検査を実施するすべての組織を対象としている。
- 3) この指針の推奨事項は、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定を補完するものではあるが、同省令その他法令で要求されている事項を除き、実際に行われている業務の規模、形態等に即して活用されることが期待される。指針の推奨事項をすべて実施する必要はなく、該当する部分を参考にすればよい。
- 4) この指針において「試験検査部門」とは、製造管理及び品質管理の一環として品質部門が実施する試験検査業務に関与する組織をいう。

## 2. 管理上の推奨事項

### 2. 1 組織

- 1) 医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第1項及び第2項の規定を踏まえ、試験検査業務を適切に管理監督するために責任者を設置すること。責任及び権限の内容と範囲については、医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書において規定すること。
- 2) 試験検査部門は、品質管理上の試験検査を実施し、得られた試験検査結果に対する責任をもつものとする。
- 3) 試験検査業務は、試験検査を実施する職員（パートタイム労働者等を含む。）を含め、適切な教育訓練（3. 1項を参照。）を受けた十分な人数の職員により遂行するものとする。当該職員の責任及び業務範囲を、あらかじめ医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書において規定すること。
- 4) 責任者が不在の場合のために、業務の内容を熟知した職員の中から、あらかじめ当該業務の代理者を指名しておくこと。

### 2. 2 試験検査に係る品質管理監督システム

- 1) 試験検査部門の責任者は、製造業者において医薬品・医薬部外品GMP省令の規定を遵守するために確立された品質管理監督システムを維持するために、試験検査業務に係る職員並びに試験検査部門の業務の体系を品質管理監督システムの一部に含めること。
- 2) 試験検査業務に係る品質管理監督システムに係る文書には、以下の内容が含まれる。なお、これらは、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づき作成される各種手順書等の一部として作成される場合がある。
  - ① 組織及び職員並びに教育訓練。
  - ② 文書及び記録の管理。
  - ③ 逸脱及び変更の管理。
  - ④ 自己点検及び内部監査。
  - ⑤ 外部委託の管理事項。
  - ⑥ 環境の管理。
  - ⑦ 規格及び基準の把握、試験検査の方法の適格性評価。
  - ⑧ 構造設備の管理。
  - ⑨ 試薬及び試液並びに標準物質の管理。
  - ⑩ 検体の採取及び採取された検体の管理。
  - ⑪ 試験検査結果の保証。
  - ⑫ 試験検査の計画、実施、合否判定及び報告の手順。
  - ⑬ 参考品の管理。
  - ⑭ 安定性モニタリング。
- 3) 試験検査業務に係る品質管理監督システムに係る文書は、組織及び業務内容の変更に応じ定期的に見直しを行い、適切に改訂されるものとする。
- 4) 試験検査業務に係る品質管理監督システムに係る手順は、品質部門の関連する部署で照査され、承認を受けるものとする。