

2. 3 文書の管理

- 1) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第9号の規定に基づき作成する手順書においては、試験検査業務に用いるすべての文書の管理に関する手順として、同省令第20条第1号に明示するほか、作成又は改訂に当たっての照査及び廃止に当たっての回収についての手順を定め、実施するものとする。
- 2) 作成される文書は、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。
- 3) 試験検査業務を行うすべての場合において、常に、品質部門の承認を受けた最新の文書を用いるものとする。
- 4) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第5項の規定に基づく、試験検査手順を含む文書の配置例を以下に示す。なお、電子媒体による場合においては、文書へのアクセスが容易に行えるものとする。
 - ① 試験検査方法に係る手順書及びバリデーション報告書：試験検査室内。
 - ② 試験検査機器の操作に係る手順書：各機器の近傍で手に取りやすい場所。
 - ③ 試薬及び試液の管理に係る手順書：試薬及び試液の保管場所の近傍で手に取りやすい場所。
- 5) すべての文書は、定められた保管期間中、容易に改ざんを受けることなく、紛失及び著しい劣化を防ぐよう配慮された場所において、適切かつ安全に保管するものとする。

2. 4 記録の管理

- 1) 試験検査業務に係るすべての業務について、あらかじめ記録することが規定されているもの又は規定されていなくても必要があると認められるものは、それを実行した時点において試験検査室管理記録に記録するものとする。
- 2) 記録を作成する場合においては、定められた欄に、読みやすく、かつ容易に消去できない方法により記入することとし、記録した日及び記録者の氏名を明記するものとする。
- 3) 記録事項を訂正する場合においては、訂正理由及び訂正した日を記入し、訂正した者が署名又は記名押印を行うものとする。また、訂正前の記録事項も読めるようにしておくこと。
- 4) 試験検査記録には、製品等及び資材が規格に適合していることを確認するために実施されるすべての試験検査に係る完全なデータ及び記述を含むものとする。求められる内容として、次のようなものがある。
 - ① 試験検査用として採取又は入手した検体に係る記録として、施行通知第3章第3の11に示された記載事項のほか、製造業者等又は供給者の氏名（法人にあっては、名称。）（必要に応じ検体を採取した場所。）、検体を採取した年月日及び試験検査用として検体を入手した年月日（検体を採取した年月日と異なる場合に限る。）の記述。
 - ② 実施した試験検査方法に関する記述又は参照事項（該当する事項が認知された参考文献等に収載されている場合においては、出典を引用すること。）。通例は手順書等に示されている番号等の試験検査方法を特定することができる情報を記載するこ

- ととして差し支えない。
- ③ 試験検査の内容に係る記録として、施行通知第3章第3の11に示された記載事項のほか、各試験検査に使用された検体の数量、標準物質（標準品）、試薬、標準溶液、使用した主要な試験検査設備器具及び試験検査結果の判定の基準についての記述。
 - ④ 各試験検査に係るすべての生データ（計量単位、変換係数、等価係数等が明確となる最終結果を得るに至った過程を含む。）については、用いた検体とロット又は管理単位との関連が明確に分かるように適切に識別するものとする。
 - ⑤ 記録原本の正当性、完全性及び設定した規格への適合性について照査したことを示す別の職員の署名又は記名押印及び照査年月日（第三者によるダブルチェックが実施されたことの記録。）。
- 5) 製品等及び資材の試験検査記録のほか、下記の事項について、完全な記録を整備し保管するものとする。
- ① 試験検査の方法について変更を行う場合における医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第1号の変更の評価の記録は、当該変更の理由、当該変更によっても変更前の試験検査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の検証の結果及び当該検証に使用したデータを含むものとする。（2.6項及び3.4項を参照のこと）
 - ② 試験検査室の設備、機器、装置、器具に係る点検整備及び計器の定期的校正。
 - ③ 製品について行われたすべての安定性試験。
- 6) すべての記録又はその写しは、相互の関連性が明確にされており、検索を容易に行うことができるよう適切に管理すること。記録された事項は、当該事項が実施された試験検査機関等において容易に取り出すことができること。なお、当該試験検査機関等以外の保存場所から電子的方法その他の手段によって必要なときに当該試験検査機関等に取り寄せることができるようにされている場合においては、これによることとしても差し支えない。記録の管理の方法としては次の例がある。
- ① 関連する生データ及び記録を製品等及び資材ごと、ロット番号又は管理単位番号ごと等に分類し、年次ごとにファイルする。
 - ② 検索機能付の電子媒体の利用。
- 7) すべての記録又はそのコピーは、定められた保存期間中、容易に改ざんを受けることなく、紛失及び著しい劣化を防ぐよう配慮された場所において、適切かつ安全に保管するものとする。

2. 5 逸脱管理

- 1) 試験検査業務における手順からの逸脱は、その内容を明らかにするとともに、重大か否かに関わらず全て試験検査部門の責任者に報告するものとする。これらの手順を文書化しておくこと。
- 2) 試験検査部門の責任者は、逸脱の程度、状況等に応じて、原因の究明及び製品の品質への影響を評価実施し、試験検査部門としての対応を判断すること。
- 3) 試験検査部門の責任者は、原因究明及び評価の結果、当該逸脱が自らの権限において処理することができる旨あらかじめ規定されているものであった場合においては、内容に即した対応を試験検査部門の担当者に直接指図すること。一方、調査の結果、製

造所からの出荷の可否の決定に係る判断に重大な影響を及ぼす等製品の品質に関わるものと判断される場合においては、逸脱の内容、評価等の結果、試験検査部門としての結論、望ましい措置についての意見等を、品質部門としての逸脱管理の担当者に報告するものとする。

- ① 試験検査部門の責任者の権限で対応が可能と考えられる逸脱例：
逸脱の原因が明らかであり比較的軽微な逸脱である場合、同等の保存試料が十分にある等試験検査部門の責任において容易に適切な措置を採ることができるような場合が考えられる。例えば、
 - ・ 秤量ミス、試料調製のミス等、試験検査方法に係る手順書等の規定からの逸脱があった場合⇒ 試験検査を実施中の場合においては中止し、責任者の指図に従い、適切な段階からやり直すものとする。必要に応じ追加試験検査又は再試験検査が必要かを判断するものとする。
 - ・ 試験検査を実施した後に、使用した試薬が使用期限を超過していたことが判明した場合⇒ 追加試験検査又は再試験検査が必要かを判断するものとする。使用期限まで遡り過去の試験検査結果への影響を評価する。
 - ・ 定められた試験検査設備器具の校正を実施せずに試験検査を実施した場合⇒ 試験検査結果への影響を評価し、必要に応じて追加試験検査又は再試験検査が必要かを判断するものとする。試験検査設備器具の校正を早急に指図すること。
 - ・ 検体ラベルに必要な事項の記載がなかった場合⇒ 直ちに必要な情報を確認し、適正に記載するものとする。
 - ② 製品の品質に関わるものと考えられる逸脱例：
試験検査結果の信頼性を著しく損なうような重大な逸脱、又は同等の試料が入手出来ない状態、試験検査の判定後に発見された重大な逸脱であって、試験検査部門単独での措置が困難な場合が考えられる。例えば、以下の例が挙げられる。
 - ・ 上記の①に掲げる内容の逸脱であるが、試験検査の判定後に判明し、かつ追加試験検査又は再試験検査が必要と判断される場合。⇒当該試験検査項目の再実施及び必要に応じて検体の再採取等の指示を出す。
 - ・ 定められた試験検査項目が未実施であることが判明した場合。⇒当該試験検査項目の実施及び必要に応じて検体の再採取等の指示を出す。
 - ・ 誤った試験検査方法を用いて試験検査を実施したことが判明した場合。⇒適正な試験検査方法を用いて試験検査をやり直す。必要に応じて検体の再採取等の指示を出す。
- ①及び②のいずれの場合においても、あくまでも事例として示したものであり、逸脱の内容に応じて適切に判断及び措置がなされるべきである。また、必要に応じて教育訓練プログラムを見直す等の再発防止対策を行う。
- 4) 逸脱の内容と、当該逸脱に関する調査、判断及び措置との関連性が、後日においても確認できるような形式で記録に残すこと。この手順を文書化しておくこと。

2. 6 変更管理

- 1) 何らかの理由により、試験検査業務に係る手順について変更を行う場合においては、下記の内容を含んだ一定の手続きをあらかじめ文書化し、これに従い実施するものとする。なお、②以降の手続きについては、試験検査部門のみならず、品質部門その他関連する部門との協議等に基づいて行うものとする。
 - ① 試験検査業務の手順を変更することの提案。提案を行う場合においては、あらかじめ定められた方法によること。
 - ② 品質部門における変更の提案の受けと、当該変更の影響に対する初期評価。

- ③ 変更の内容及び影響の評価の結果に基づいた対応方法の決定。なお、当該評価の結果によっては、手順⑥へ直接進む場合もある。評価の結果と対応の例：
 - ・ 文書中の語句の修正を行う場合であって、実質的に変更前の手順の内容が維持されると判断できるときは、特別な妥当性の検討は必要としない。
 - ・ 試験検査方法を変更する場合においては、変更時の再バリデーション、追加試験検査等の措置が必要かどうか検討し、必要であれば当該措置に係る試験検査の計画を策定する。
 - ・ 変更に起因する薬事法上の承認申請又は届出の必要性があると判断される場合においては、関連する部門に連絡するものとする。
 - ④ 必要に応じ変更の妥当性の検討に係る計画書を作成する。計画書には、妥当性を評価するための基準を含むものとする。
 - ⑤ 必要に応じ変更の妥当性の検討を実施する。検討の結果については、変更による製品の品質に及ぼす影響の程度が明確に分かるように報告書を作成すること。
 - ⑥ 変更内容を起案する（必要に応じ変更の妥当性の検討の報告書等を添付すること。）。
 - ⑦ 品質部門として起案内容を確認し、変更の妥当性が検討された場合においてはその報告書について最終評価を行う。
 - ⑧ 品質部門による変更の承認又は不承認。
 - ⑨ 変更に係るすべての規格及び基準の変更並びに手順書等の改訂又は廃止を行う。
 - ⑩ 職員に変更の内容を周知させ、実施させるための教育訓練を実施する。
- 2) 試験検査方法の変更に係る妥当性の検討の計画書及び報告書を含め、変更の提案から承認までに係るすべての文書は、関連する部門により照査され、品質部門の承認を受けるものとする。
 - 3) 承認された変更に基づいて試験検査業務を実施する際には、関連する文書の改訂又は廃止、職員の教育訓練等を完了しておくこと。
 - 4) 試験検査の変更管理に係る作業について、記録を作成し保存するものとする。また、変更したすべての文書は、変更日、変更理由を明記した履歴を作成し保存することにより、変更の経緯が明確に分かるようにすること。

2. 7 自己点検及び内部監査

- 1) 試験検査部門においては、自ら率先して医薬品・医薬部外品GMP省令その他関係法令を遵守し、品質管理監督システムのうち試験検査に関連する部分について適切に運営していることを保証するために、あらかじめ定めた手順に従って、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定された自己点検のほか、内部監査を定期的実施するものとする。自己点検及び内部監査の対象となる試験検査業務としては、次の業務が含まれる。なお、外部試験検査機関等については2. 8項を参照のこと。
 - ① 試験検査結果の判定。
 - ② 規格外試験検査結果への対応。
 - ③ 試験検査におけるすべての重大な逸脱の管理。
 - ④ 試験検査方法におけるすべての変更の管理。
 - ⑤ 実施された是正措置（前回の自己点検及び内部監査の結果への対応を含む。）。
- 2) 施行通知における自己点検の扱いと同様、内部監査を実施する者についても、原則として、内部監査される業務に自ら従事していない者とする。なお、自己点検及び内部監査を実施する者にはあらかじめこれらを実施するための資格が与えられてい

るものとし、当該資格について何らかの認定制度を用いることが望ましい。

- 3) 医薬品・医薬部外品GMP省令における自己点検の扱いと同様、内部監査の結果及びそれに基づき採られた是正措置について記録すること。なお、品質管理監督システムのうち試験検査に関連する部分の適正な運用に対する注意を喚起するために、関係する責任者に報告するものとする。
- 4) 自己点検又は内部監査の結果に基づき実施を決定した試験検査に係る是正措置は、適切な時期に、かつ、有効な方法により実施し、必要に応じその効果について確認するものとする。

2. 8 委受託における確認事項

- 1) 医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に係る試験検査を受託する場合には、外部試験検査機関等にも同省令の規定が適用されるものであるが、業務形態に鑑みて、次のような点に特段の注意を払うようにすること。
 - ① 検体の汚染及び交叉汚染の防止。
 - ② 試験検査データの追跡可能性の維持。
 - ③ 試験検査の実施前における、検体と試験検査方法との対応等の確認。
 - ④ 安全で確実な検体の輸送方法の確保。
- 2) 委託者及び受託者は、試験検査の委受託に係る取決め事項を文書として備えること。当該取決め書には、施行通知に記載のほか、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定されている試験検査の実施についてのそれぞれの責任分担を具体的に記載するものとする。
- 3) 取決め書は医薬品・医薬部外品GMP省令への適合を確認するために、委託者が受託者の施設を監査する権利を認めているものとする。委託者は外部試験検査機関等に対する定期的な監査を実施し、評価を行うものとし、試験検査の技術レベルのみならず、あらかじめ定められた手順等が適切に実施され、委託者としての品質管理監督システムの試験検査に係る部分に関わる者として機能しているか否かについても監査及び評価の対象とするべきである。
- 4) 外部試験検査機関等における試験検査記録に係るデータの保管条件（医薬品・医薬部外品GMP省令その他関係法令の規定を踏まえたものとする。）について、委受託の当事者間においてあらかじめ文書により取り決めておくものとする。外部試験検査機関等が試験検査記録に係る生データを保管することとする場合においては、委託者の求めに応じて、すぐに利用できるようにしておくこと。
- 5) 外部試験検査機関等における試験検査の方法、判定基準等試験検査に係る変更は、委託者が承認しない限り、外部試験検査機関等側の独自の判断により行ってはならないものとする。
- 6) 試験検査に係る重大な逸脱及び規格外試験検査結果が発生した場合における報告体制を、委受託間であらかじめ文書により取り決めておくものとする。

3. 技術的推奨事項

3. 1 職員及び教育訓練

- 1) 試験検査業務に係る職員は、GMP並びに試験検査業務に係る品質システムを熟知し、業務の内容に応じた十分な教育を受けた者であること。
- 2) 試験検査部門の責任者は、試験検査部門の職員に対し実施された教育訓練の成果を客観的に評価し、その評価結果を適切に教育訓練プログラムに反映させる等の見直しを定期的に行うものとする。客観的な評価としては、例えば、試験検査の遂行能力や技術の到達レベルの確認、教育訓練担当者と受講者との間における教育訓練記録の一致の確認等が挙げられる。
- 3) 検体採取、特定の試験検査等業務の内容によっては、教育訓練の受講歴及び業務経験の程度に応じ専門的な教育訓練プログラムを履修させ、確認を行うものとする。この確認のためには、例えば資格認定制度を導入することが挙げられる。
- 4) 検体採取、試験検査の操作等を実地訓練として指導する教育訓練担当者は、当該実務について十分な経験と知識を有する者とする。教育訓練担当者は、教育訓練を通じその知識及び経験を適切に受講者に伝えることが求められるため、何らかの資格をもって認定することが望ましい。この認定は、教育訓練の効果等に基づいて適格性を評価するものであって、定期的に更新されるものが望ましい。認定における適格性評価としては、例えば教育訓練記録の一致の程度、受講者のアンケート調査結果、第三者による受講者の教育訓練効果の評価等がある。いずれの評価についても客観的に行われることが重要である。
- 5) すべての教育訓練プログラムとそれに基づいて実施された教育訓練の記録及びその評価を、職員ごとに整理し、保存するものとする。

3. 2 施設及び環境

- 1) 品質部門は、必要に応じて自由に使用でき、データの信頼性を十分に保証することのできる、適切な環境の試験検査室を有すること。
- 2) 試験検査室は、作業所から分離されていること。作業所内において工程管理に係る試験検査を実施する場合には、製造作業が試験検査に悪影響を及ぼさず、かつ、品質管理に係る試験検査業務が、製造作業及び製品の品質に悪影響を及ぼさないことを確認すること。
- 3) 試験検査室の管理及び環境の維持に関する要件をあらかじめ定め、文書化しておくこと。
- 4) 試験検査室は、混同並びに汚染及び交叉汚染を防止し、採取した検体及び試験検査記録を保管するのに十分かつ適切なスペースを確保する等、室内で行われる業務に見合った設計とすること。

3. 3 規格・基準の把握

- 1) 試験検査部門においては、試験検査の対象となる製品等及び資材に関する最新の規格及び試験検査方法が文書として用意されており、試験検査業務を行う職員が常に利用することができるようにされているものとする。

- 2) 試験検査部門において用意される文書化された規格及び試験検査方法の内容は、製造販売承認（届出）書又は公定書の記載内容（併せて自主規格も設定している場合においては、それを含む。）と一致していることを確保すること（製造販売承認（届出）書の原本の規定と照合することができるようにされていること）。
- 3) 試験検査部門においては、必要に応じ、製造管理の一環としての工程内管理に係る試験検査方法及び判定基準が文書化されたものを用意しておくこと。これら製造販売承認（届出）書又は公定書に規定されていない試験検査方法及び判定基準についても、開発段階において得られた情報に基づいて設定されるものとする。
- 4) 製造管理の一環としての工程内管理に係る試験検査方法及び判定基準についても、製品標準書に規定される品質管理に係る試験検査方法と同様に品質部門が照査し承認するものとする。

3. 4 試験検査の方法の適格性評価

- 1) すべての試験検査方法は、製品等及び資材が、あらかじめ定めた規格・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。
- 2) すべての規格及び試験検査方法は、それらの変更を含めて、適切な部門が起案し、品質部門が照査し、承認するものとする。
- 3) 試験検査部門は、試験検査方法の妥当性を確認すること、及び試験検査方法の恒常性を維持することを目的として、研究開発段階において取得されたバリデーションデータ等、妥当性の根拠を入手しておくものとする。試験検査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等を考慮して、適切に分析法バリデーションが行われていることを確認するものとする。
- 4) 試験検査において用いる分析法が、日本薬局方等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においては、適切な部門において、バリデーションを実施すること。バリデーションの範囲及び程度は、対象とする分析法の目的、製造工程の段階等に応じて決定するものとする。
- 5) 試験検査において用いる分析法が日本薬局方等公定書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、試験検査に用いるすべての試験検査方法の適格性を、試験検査室における実際の条件（使用する設備器具、試薬及び試液等を含む。）において検証を行うこととし、その結果について記録を作成するものとする。試験検査方法は、研究開発部門と製造所の試験検査施設との間、製造業者内における複数の試験検査施設の間、研究開発部門又は製造所の試験検査施設と外部試験検査機関との間等において技術移転がなされることがある。いずれの場合においても、実際に試験検査を実施する前に、移転先の試験検査室の環境において、使用予定の設備器具、試薬及び試液、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こと、試験検査の精度に問題がないこと等をあらかじめ確認しておくことが重要である。
- 6) 分析法を変更しようとする場合においては、当該変更の程度に応じた分析法バリデーションを実施するものとする。分析法バリデーションを行った結果に基づいて当該分析法に講じたすべての変更について記録を作成し、分析法バリデーションの実施計画書及び報告書とともに保管するものとする。当該記録は、当該変更の理由、

当該変更によっても変更前の試験検査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実証することができるよう、適切かつ具体的なデータを含むものとする。

- 7) 試験検査方法に係る最新の分析法バリデーションに係るデータ等の資料は、試験検査業務を行う職員が必要に応じいつでも閲覧することができるようにしておくこと。

3. 5 設備器具及び校正

- 1) 試験検査室においては、試験検査を実施するために、データの信頼性を十分に保証することができる設備及び器具を備えること。
- 2) 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、器具等にその旨を貼付する等の措置を講じること。
- 3) 校正に係る業務は、品質管理基準書等にあらかじめ規定されている場合においては、品質部門の責任において外部機関へ委託することができる。
- 4) 設備、器具等の校正に当たっては、計量の標準まで追跡することが可能な標準が存在する場合においては、これを用いて実施すること。
- 5) 重要な設備、器具等については、校正に係る状況を証明することができる状態にしておくこと。例えば、設備、器具等に、校正結果、次回校正実施予定日等を記載したラベルを貼付する等の方法がある。
- 6) 校正基準に適合しない設備、器具等は使用しないものとする。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設備、器具等や、校正期間を超過している設備、器具等に「使用不可」の表示を行う等の方法がある。
- 7) 使用する装置・器具の稼動時確認をシステム適合性試験など適切な手法を用い実施すること。
- 8) 重要な試験検査項目に係る設備、器具等が校正の基準値から逸脱していたことが判明した場合においては、当該逸脱が、前回の校正以降、当該設備・器具等を用いて行った試験検査の結果に影響を及ぼしたか否かを判定するために必要な調査を行うこと。調査の方法としては、例えば、当該設備、器具等を用いて実施する試験検査により担保すべき品質規格について、正常な設備、器具等を用いて当該期間に製造された製品の試験検査を実施し、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おいては、必要に応じて関連部門と協議等の上、早急に対応するものとする。

3. 6 試薬・試液

- 1) 試薬及び試液の購入又は入手、安全な取扱い、調製方法、保管及び使用の手順をあらかじめ定め、文書化しておくこと。
- 2) 試薬は手順に従って管理し、名称、安全性に係る情報、保管条件、購入日、使用期限、必要に応じて開封日等を表示するものとする。
- 3) 試液等調製された物は、手順に従って調製の上管理し、その記録を作成するものとする。試液等調製された物の使用期限については、その特性及び安定性を考慮の上

適切に設定するものとする。試液等調製された物には、品名、調製番号又は調製した年月日、調製した者の氏名、使用期限、必要に応じ保管条件、変換係数等についても表示するものとする。試験検査用水、試験検査用溶媒等を小分けし充てんした容器についても品名等の表示を行うものとする。

- 4) 試験検査結果に影響を及ぼさない品質の試験検査用水を確保すること。試験検査用水を購入して使用する場合には、必要に応じその品質を確認し、その記録を作成するものとする。試験検査用水製造設備を使用して自家製造する場合には、設備を維持管理し、定期的にその水質を確認し、その記録を作成するものとする。
- 5) 試薬及び試液は、当該試験検査及び検体に適用可能なものを使用するものとする。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。
- 6) 試薬を安全かつ安定的に取扱うために、関連法令を遵守するとともに、当該試薬に係る情報の収集に心がけること。

3. 7 標準物質

- 1) 標準物質の汚染、劣化等を防止するために、購入その他入手方法、安全な取扱い、搬送、保管及び使用の手順をあらかじめ定め、文書化しておくこと。
- 2) 一次標準物質を適切に入手し、供給者が指定した条件において保管するものとする。一次標準物質を受け入れたときはその名称、純度、安全性に係る情報、保管条件、入手先、入手年月日、使用期限その他必要な事項について記録を作成し、その容器には容易に識別することができるように必要な事項を適切に表示の上管理するものとする。標準物質（標準品）は、規定された保管条件において保存するものとする。
- 3) 公式に認定を受けた供給者から一次標準物質を入手することができない場合には、「自家製一次標準物質」を設定すること。適切に入手した原料を必要に応じ精製し標準物質とする。核磁気共鳴スペクトル及び赤外吸収スペクトル法などにより構造決定し、当該化合物であること（「同一性」）を確認すること。又、不純物の本質を出来るかぎり特定した上で、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。原料、精製、同一性及び純度の記録を作成し、これを保管すること。
- 4) 一次標準物質を使用した場合には、その使用目的、使用量等について記録を作成の上保管するものとする。
- 5) 二次標準物質を調整した場合には、その初回使用前に、一次標準物質との比較によりロットの適合性について判定するものとする。又、比較に用いた一次標準物質は特定しておくこと。二次標準物質は、あらかじめ定めた手順に従って定期的に再評価するものとする。
- 6) 少なくとも製品が製造所から出荷され使用されている間においては、試験検査に必要なかつ十分な量の標準物質を必要に応じ常に使用できるように管理するものとする。

3. 8 試験検査の計画

- 1) 品質部門においては、試験検査業務の実施に必要な下記の手順をあらかじめ定め、手順書等において規定すること。
 - ① 具体的な試験検査操作に関する手順。
 - ② 検体採取及び試験検査の判定に関する手順。
 - ③ 試験検査計画書又は試験検査指図書（以下「試験検査計画書等」とする。）の作成方法及びその承認に関する手順。
 - ④ 試験検査計画等に従った試験検査の実施に関する手順。
 - ⑤ その他、試験検査の適正な実施に関して必要な手順。
- 2) 試験検査の操作に関する手順書を、品目ごとに作成すること。当該試験検査室における操作手順は、正確な試験検査の実施を容易にするため、製造販売承認（届出）書又は公定書の試験検査方法に記載されている一般化された表現よりもさらに具体性のある、操作方法が特定されたものであること。
- 3) 手順書の作成は複数の職員によって行われることが望ましいこと。作成に当たっては、試験検査部門の責任者、指導資格認定を受けた者（例えば、3. 1の4）項において示されるような者。）又はこれと同等の経験及び技術を有すると認められる者、試験検査の内容に精通した者等が必要に応じて参加するものとする。作成された手順書は、作成した本人を除く、作成者と同等の経験及び技術を有する複数の者により照査されることが望ましい。
- 4) 試験検査計画書等を作成するに当たっては、下記の事項を確認するものとする。
 - ① 検体に対応する試験検査について手順書が整備され、試験検査業務の職員が随時利用できるようにされていること。
 - ② 試験検査方法に関するバリレーションデータ又は適格性確認に係るデータがあり、試験検査部門の職員が必要ときに利用できるようにされていること。
 - ③ 使用する設備、器具等が、試験検査方法及び検体に対応するものであること。
 - ④ 使用する試薬及び試液が、試験検査方法及び検体に対応するものであること。
- 5) 委受託試験検査の場合においては、品目ごとに作成した手順書、試験検査計画書等について委託側の承認を受けるものとする。検体の受入れ計画については、委受託の当事者間において十分に協議等を行い、その手順及びその手順に変更が生じた場合における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

- 1) 検体の採取方法は、製品等及び資材が、設定した品質の基準に適合することを保証するために、科学的で適切なものであること。
- 2) 検体採取を実施するに先立ち、実施ごとに検体採取計画を作成するものとする。検体採取計画は、通常、生産計画等を考慮した上で適切な部門が作成する。試験検査計画の一環として作成することとしても差し支えない。委受託試験検査の場合においては、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が望ましい。
- 3) 検体は、そのロット又は管理単位を代表するものであって試験検査の目的に沿った適切なものであることとし、その根拠について記録を作成するものとする。

- 4) 検体採取は、原則として試験検査部門の者が実施するものであるが、検体の採取を無菌的に行うことが必要な場合、工程の状況に応じた検体の採取を行うことが必要な場合等、合理的な理由がある場合においては、品質部門の責任において必要な教育訓練を受けた製造部門の者を指定して採取を行わせても差し支えないとされている。製造部門の者が実際の検体採取を行う場合においては、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とが緊密な連絡を取り合う等の配慮が必要である。
- 5) 検体採取方法を品質管理基準書に記載するに当たり、採取する製品等及び資材の重要性、品質のばらつき、供給者の過去の品質履歴、試験検査に必要な数量等を考慮して設定するものとする。検体採取を確実に実行させるために、必要に応じ検体採取場所の図面等を用いて規定することが望ましい。
- 6) あらかじめ定められた検体採取量について変更を実施する場合又は特別な指図を出す場合においては、当該変更の内容を理由とともに検体採取計画の中に明記した上で実施させ、確実に記録を作成させるとともに、以降の試験検査において誤認等が起こらないよう特段の注意を払うものとする。
- 7) 検体採取は、定められた場所において、採取した検体の汚染並びに他の原料、資材及び製品への汚染を防止するような手順で行うこと。
- 8) 検体を採取した後の原料、資材及び製品については、その旨が明確に分かるように「試験検査中」等のラベルを貼付する等、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。
- 9) 検体採取は、以下の事項に留意して行うものとする。
 - ① 検体採取の対象となった容器は、必要に応じ採取前に清浄にすること。
 - ② 必要に応じ無菌の採取器具を用いて無菌的検体採取技法により採取を行うこと。
 - ③ 検体採取に特定の条件が設定されている場合においてはそれに従うこと。例えば、容器の上、中及び下の部位からそれぞれ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。
 - ④ 検体の混同を防止するため、採取した検体を入れた容器には、検体名、ロット番号又は管理単位番号、採取日、採取者名等の必要事項を記載すること。
 - ⑤ 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（「試験検査中」等のラベルの貼付等。）すること。
 - ⑥ 工程内管理のための検体採取に当たっては、採取後の検体の完全性を保証すること。

3. 10 検体の管理

- 1) 品質部門は、採取した検体について、他の検体との混同を防止するために適切な識別がなされるようにすること。他の検体との混同を防止するための方法として、例えば、必要事項を表示したラベル又はバーコードを貼付する等が挙げられる。
- 2) 検体を適切に識別するための情報としては、名称、ロット番号又は管理単位番号、試験検査番号、採取年月日、採取した者の氏名、採取場所、採取量、保管条件等がある。必要に応じ検体の容器に表示するものとする。また、必要に応じ試験検査実施前又は実施後の別、試験検査結果の適合又は不適合の別等についても表示するものとする。

- 3) 検体は、汚染及び交叉汚染が生じない方法により、劣化、変質等を防止するため規定された保管条件において保管するものとする。必要に応じ保管中の温度管理状況等について記録を作成し、保管するものとする。
- 4) 検体の出納、配付者、配付先、配付年月日等の記録を作成し、保管するものとする。
- 5) 試験検査を外部試験検査機関に委託する場合には、安全かつ確実な方法により検体を搬送し、検体の受入れに係る記録を作成の上保管するものとする。必要に応じ搬送中の温度管理状況等について記録を作成し、保管するものとする。
- 6) 試験検査部門の担当者は、試験検査を実施する前に、配付された検体が当該試験検査に対応したものであることを確認するものとする。

3. 1 1 試験検査の実施

- 1) 試験検査部門の責任者は、試験検査の担当者が試験検査結果を報告する手順をあらかじめ定め、品質部門の承認を受けるものとする。
- 2) 試験検査業務の担当者は、試験検査を実施する前に、当該試験検査の実施手順に対する教育訓練を受け、十分に理解していること。
- 3) 試験検査業務の担当者は、責任者の指図に基づき、手順に従い作成された試験検査計画書等及び試験検査操作に係る手順書に基づいて、試験検査を実施すること。また、試験検査を実施する際には、必要に応じてワークシート、フローチャート等を活用し、実施手順を確実なものとする。
- 4) 試験検査を実施する過程において得られたすべての生データは、担当者以外の者が確認し、その記録を作成すること。
- 5) 試験検査部門の担当者は、担当者以外の者が確認した記録を含めて、試験検査結果を責任者に文書により報告するものとする。

3. 1 2 試験検査結果の保証

- 1) 採取した検体に対応した規定の試験検査方法を手順に従った操作により実施して試験検査結果が得られていることを、当該試験検査部門の担当者以外の職員が確認するものとする。確認の方法としては、例えば、当該試験検査で扱った手順書の確認、試験検査に関する記録の照査等が考えられる。
- 2) 品質部門は、製造販売承認（届出）書又は日本薬局方その他公定書の規格のほかに適切な管理上の規格をあらかじめ定め、試験検査結果の判定に資するものとする。管理上の規格は、製造販売承認（届出）書又は日本薬局方その他公定書の規格とあいまって、試験検査の対象となる製品等及び資材の品質を統計学その他科学的見地から十分に保証できるものであること。
- 3) 品質部門は、関連部門と協議等の上、規格外試験検査結果に対する原因調査及び対処方法に関する手続き並びにそのための責任及び権限をあらかじめ定め文書化しておくものとする。これらの手続きは、製品の品質に及ぼす影響も勘案し、以下に示すような点を考慮したものが望ましい。

- ① 規格外試験検査結果が確認されたときは、すみやかに試験検査部門の責任者に報告するものとする。
 - ② 試験検査部門の責任者は、自ら発見した場合を含め、規格外試験検査結果の報告を受けたときは、あらかじめ定められた原因調査及び対処方法に係る手順に従って、対応するものとする。
 - ③ 試験検査部門としての初動の対応としては、例えば、次のようなものが挙げられる。
 - ・ 結果の内容を確認し、適切な処理についてすみやかに判断すること。
 - ・ 手順に従い、必要な関連部門に連絡を行うこと。
 - ・ すべての規格外試験検査結果について、試験検査実施上の逸脱の有無を調査し、記録を作成すること。
 - ・ 規格外試験検査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。
 - ・ 規格外試験検査結果が発見された後に、検体の再採取又は再試験検査を行う必要が生じた場合においては、文書により指図を行うこと。
 - ④ 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、あらかじめ自らの責任及び権限において処理することができることと規定されている場合を除き、必要に応じ重要な問題の有無その他の意見等を付して、必要な関連部門に報告するものとする。試験検査部門の責任者が自らの責任及び権限において処理することができる場合としては、例えば、単純な誤記、軽微な試験検査ミスが原因とされた場合等がある。
 - ⑤ 試験検査部門において、製品の品質への影響を完全に否定することができない逸脱がある、又はその可能性が高いと判断した場合においては、試験検査部門において実施した原因調査の内容及びその結果、製品の品質への影響に係る意見等を文書化し、直ちに関連部門に報告を行うものとする。なお、外部試験検査機関については、2.8の6)項を参照のこと。
 - ⑥ 品質部門は、製造所からの製品の出荷の可否を決定する前までに、すべての調査の内容及び結論を照査し、その承認又は不承認を決定するものとする。何らかの改善が必要な場合は、適時的に所要の措置を講じること。必要に応じ関連部門に対し監査を実施すること。
 - ⑦ 規格外試験検査結果の原因に応じ教育訓練を実施するものとする。
- 4) 試験検査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又は再試験検査を行ってはならないこと。正式な指図に従い、検体の再採取を行う場合においてはその理由を、検体の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に基づく対応について記録を作成するものとする。

3. 1.3 試験検査結果の判定及び報告

- 1) 品質部門は、手順書等に下記事項を規定し、それに従うものとする。
 - ① 試験検査の合否判定の基準及び判定方法の設定。
 - ② 試験検査結果の判定の結果の報告及び承認。
 - ③ 規格外試験検査結果が発生した場合における報告及び措置。
 - ④ 再試験検査の必要性の判断。
 - ⑤ 不合格品の処置。
 - ⑥ 試験検査成績書の発行。
- 2) 試験検査部門の責任者は、試験検査部門の担当者からの報告を照査し、試験検査結果の合否判定を行うものとする。なお、この合否判定は、製造所からの製品の出荷の可否の決定を行うための根拠となるので、その判定基準は、製造販売承認(届出)書又は日本薬局方その他公定書の規格に適合することを保証するものでなければなら

らない。

- 3) 混同等の防止のために、判定対象の製品等及び資材の容器に「適合」、「不適合」等のラベルを貼付する等の方法により、合否判定の結果を明確に識別できるようにすること。
- 4) 試験検査部門の責任者は、合否判定に至った製品等及び資材の試験検査結果について、品質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こと。
- 5) 試験検査成績書を発行する場合においては、次のことによる。
 - ① 品質部門は、求めに応じて、製品等及び資材の各ロット又は管理単位に係る試験検査成績書を発行すること。
 - ② 試験検査成績書は、試験検査成績書であることが明確に分かるようにし、試験検査対象品の品名、ロット番号又は管理単位番号、規格値及び得られた数値結果（試験検査結果が数値である場合。）、判定結果等を記載するものとする。
 - ③ 試験検査成績書には、品質部門の定められた職員が日付を記入し、署名又は記名押印を行うものとする。必要に応じ製造業者の氏名（法人にあっては、名称。）等（外部試験検査機関にあっては施行通知の規定によること。）を記載すること。

3. 1 4 参考品管理

- 1) 参考品の保管は、出荷済みのロットの品質を将来評価する可能性に備えるためのものであり、将来の安定性モニタリングのためのものではないことに留意する必要がある。
- 2) 原薬に係る製品：
参考品は、原薬に係る製品の保管と同じ包装形態により保管するか、又は製造所からの出荷用の包装形態と同等以上の保護をした形態により保管するものとする。
- 3) 製剤に係る製品（市場へのお荷の可否の決定に供されるものに限る。）：
原則として、市販されている製品と同一の包装形態により保管するものとする。
- 4) 参考品は、誤って使用されないように参考品である旨の識別表示を行うものとする。
- 5) 保管されているすべての参考品について履歴が分かるようにしておくこと。

3. 1 5 安定性モニタリング

- 1) 製品の経時的な品質の評価及び確認、原薬に係る製品の適切な保管条件及びリテスト日又は使用期限の確認等に用いるために、継続的な安定性モニタリングの計画を作成し、実施するものとする。安定性モニタリングの実施手順を品目ごとに設定し、文書化すること。
- 2) 安定性モニタリングに用いる試験検査項目は、安定性を適切に評価することができるものであること。その試験検査方法は分析法バリデーションが行われたものであること。
- 3) 安定性モニタリングに用いる検体は、最終包装形態の製品（中間製品を除く。）から採取すること。問題がない場合においては、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。原薬に係る製品においては、販売用の容器と同等の品質の容器に保管すること。例えば、製剤に係る製品を、内袋のあるファイバードラムを直接の容器として包装した上で製造所から出荷されている場合においては、検体は同じ材質の袋及び材質の組成が販売用と同等又は同一の小スケールのドラムに入れる（なお、原薬の安定性モニタリングの詳細については「原薬GMPガイドライン」を参照のこと。）。

- 4) 安定性モニタリングは、製品ごとに、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、試験検査実施の頻度は、安定性を十分に評価できるデータを与えうる程度のものとし、安定性に係る情報の蓄積等に応じて、増減することができる。ただし、その根拠について記録を作成するものとする。
- 5) 必要に応じ保管条件はICHの安定性に係るガイドラインの規定によること。
- 6) 安定性モニタリングの結果により、有効期間又は使用期限を保証することができなくなるおそれがあると判断した場合においては、さらに他のロットに係る参考品等の評価を行い、その結果に従って適切な対応をとること。

以上

The Welfare and Labor Science Research in 2004
Report on
“Study related to the concept of latest quality system
and techniques for drugs”
Yukio Hiyama, Ph. D., Chief Study Director
Drug Department, National Institute of Health Sciences

GMP Guideline for Drug Products

- Study Group Members -

Yasuto Koyama, Eli Lilly Japan K. K. , Director
Yoshinori Ii, Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
Yuji Ishii, Shizuoka Prefectural Government
Kazuhiro Kagawa, Tokyo Metropolitan Government
Hiroshi Kawamura, Shizuoka Prefectural Government
Yoshiaki Kii, Mercian Corporation
Yoko Kurihara, Osaka Prefectural Government
Yoshiaki Hara, Sartorius K. K.
Yoshihiko Yanagihara, Ph. D.,
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Preface and Acknowledgment

In the Welfare and Labor Science Research in 2003 “Study related to the concept of latest quality system and techniques for drugs” (chief study director: Yukio Hiyama, Ph. D.), our study group reported “A Proposal for Drug GMP Guidance.” For preparation of this guidance, “Draft Drug Product GMP Guideline” by Japanese Pharmaceutical Manufacturer’s Association” was used as a reference, and a lot of helpful comments were given by those concerned in the industry.

In 2004 we issued “A Proposal for Drug GMP Guidance” to ask for public comments, and prepared this research report “GMP Guideline for Drug Products” based on a lot of ideas given by the GMP Committee of the Federation of Pharmaceutical Manufacturers’ Associations of Japan and Parenteral Drug Association Japan Chapter (PDA Japan), as well as companies and individuals.

Although some people may consider the roles of GMP for Drug Products as different from those presented in this guideline, we would appreciate it very much if reference is made to the rationale for our ideas given in “II. Explanation” of this guideline. We would like to express our deep appreciation to all who gave us helpful information.

We look forward to contribution of this guideline to voluntary activities of companies in relation to GMP.

March, 2006
Study Group for GMP Guideline for Drug Products

Introduction

The regulatory requirements for the manufacturing control and quality control at manufacturing sites, i.e. the minimum standards to be followed, which may accompany enforcement measures including improvement orders when unconformity occurs, are the following: “Ministerial Ordinance for Good Manufacturing Practice for Drugs and Quasi-drugs” (MHLW Ministerial Ordinance No. 179, 2004, hereinafter referred to as “GMP Ministerial Ordinance for Drugs and Quasi-drugs”) that was revised and issued according to the revised Pharmaceutical Affairs Law to be effective on April 2005, and the Regulations for Buildings and Facilities for Pharmacies etc. (MHW Ministerial Ordinance No. 2, 1961, hereinafter referred to as “Regulations for Buildings and Facilities”). On the other hand, beyond such compliance with the regulatory requirements, further efforts for continuous improvement are required for actual implementation of manufacturing control and quality control of drug products, while incorporating voluntarily and positively ICH Q7A Guideline (hereinafter referred to as “Q7A”), and requirements shown in standards and guidance in Europe and USA, as well as control methods that are being globally and commonly acknowledged with the progress of knowledge and technology.

From the view point of supporting such efforts, in regard to general matters on manufacturing control and quality control of drug products (except for specified drug products such as sterile drugs and biological products, etc.), this “GMP Guideline for Drug Products” was prepared to provide as specifically as possible the control methods that are related to the requirements of the GMP Ministerial Ordinance for Drugs and Quasi-drugs and the Regulations for Buildings and Facilities as well as the “Ministerial Ordinance for Good Quality Practice for Drugs, Quasi-drugs, Cosmetics and Medical Devices” (MHLW Ministerial Ordinance No. 136, 2004, hereinafter referred to as “GQP Ministerial Ordinance”) but are not legally required or not clearly specified as requirements, and that need to be voluntarily addressed according to current knowledge, etc. The format of a guideline makes it possible to flexibly deal with future necessity of review in this field with significant progress in knowledge and technology.

Structure of GMP Guideline for Drug Products

This guideline consists of 2 parts: “I. Text” and “II. Explanation.” The rationale for the text of the guideline, points to consider, or the relationship to Q7A referred to preparation of this guideline are explained in “II. Explanation.”

Table of Contents

I. Text, page II. Explanation, page

1	Introduction.....	6	51
2	Quality management system.....	7	52
3	Personnel.....	11	60
4	Buildings and Facilities.....	13	61
5	Process Equipment.....	17	63
6	Documentation and Records.....	21	65
7	Control of Raw Materials and Packaging/Labeling Materials.....	25	70
8	Production and In-Process Controls.....	29	72
9	Packaging and Labeling.....	33	74
10	Storage and Release from Manufacturing Site.....	36	75
11	Laboratory Controls.....	37	76
12	Validation.....	40	77
13	Change Control.....	46	80
14	Rejected Products and Reprocessing.....	47	81
15	Quality Information.....	49	84
16	Recall Processing.....	50	85