

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)

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も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制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制について規定する。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の人的ミスの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の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の人的ミスの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の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ところにある。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



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。）する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ョンの対象となる。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 該当する場合においては、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 該当する場合においては規格外試験結果（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酸化物、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