

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 該当する場合においては、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 該当する場合においては、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、移転に係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））、 品質部門の独立 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 衛生管理基準書 製造管理に係る報告 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GM P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 参考品の保管方法 試験検査用設備器具の保 守点検 試験検査記録の管理方法 標準品及び試薬・試液等 の管理方法 再試験の取扱い	
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 バリデーションに関する 連絡、承認等の手順を記 載する。 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 ・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 ・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 ・試験成績書

2. 2. 4 中間体	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中間体の検体採取手順、規格及び試験検査方法 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。) ・ 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。
2. 2. 5 試験検査記録	<ul style="list-style-type: none"> ・ 移転元の様式見本 	
2. 3 製造方法等	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 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。
2. 4 包装方法等	<ul style="list-style-type: none"> ・ 包装方法、包装手順等 	
2. 5 保管条件	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原料、中間体及び製品の保管条件 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 温湿度の範囲、光、使用すべき容器等 ・ 根拠データを研究開発報告書に記載。
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"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 根拠データを研究開発報告書に記載。 ・ 可能な限り安定性データについても記載。
2. 7 輸送条件	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原料、中間体及び製品の輸送の条件、注意事項等 	
2. 8 安全性に関する情報	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原料、中間体及び製品の安全性に関する情報 ・ 各単位操作(反応、後処理等)の安全性に関する情報 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 可能な限りMSDS工程の安全性データを添付。
3. 安定性		
3. 1 原料		<ul style="list-style-type: none"> ・ 物理化学的安定性(温湿度、光等)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 製品		
4. 環境に係る情報	<ul style="list-style-type: none"> ・ 環境への影響 ・ アセスメントに必要なデータ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 廃棄処理方法についても記載。

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. 開発段階における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 ・原薬等登録原簿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検査方法	・供給者を特定 ・原薬等登録原簿登録があればその番号、 ・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 ・原薬等登録原簿登録があればその番号、 ・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。 ・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。 ・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が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。

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付と、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の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・器具の稼働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