

IV. 品質管理基準書ガイドライン

1. 目的

品質管理基準書の制定目的を記載する。

<記載例>

本基準書は、「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」(平成 16 年 12 月 24 日付け厚生労働省令第 179 号)に基づき、品質管理を適正かつ円滑に行うために必要な事項について定めるものである。

2. 適用範囲

品質管理基準書の適用範囲を記載する。

<記載例>

本基準書は、本製造所における医薬品及び医薬部外品の原料、資材、製品及び原薬に係る製品の品質管理に適用する。

3. 用語の定義

総則に定めるもののほか、社内で独自に定めた用語を規定する。本文中に（注）として規定する方法や別に用語集として定める方法もある。

4. 検体採取方法

(1) 検体採取方法に関する手順を規定する。なお、別に実施細則を作成し、規定する方法もある。

(2) 規定しておく事項として、例えば、以下の項目が考えられる。

- ①採取する検体(検体名、採取量等)に関する事項
- ②検体採取の指図(指図者、指図年月日、採取者)に関する事項
- ③検体採取方法に関する事項
- ④検体採取場所の規定に関する事項
- ⑤検体採取記録に関する事項
- ⑥検体採取後の措置(採取後の検体の取扱い、試験検査後の残余検体の取扱い等)に関する事項
- ⑦その他検体採取に関する必要な事項
- ⑧作業環境、服装基準等については、製造管理基準書及び衛生管理基準書の規定を遵守するように定めること。

(3) 製品及び原料についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともにその記録を作成する。(GMP省令第 11 条第 1 項第 1 号)

(4) 検体採取方法としては、混同並びに汚染及び交叉汚染の防止に留意しつつ、検体の特性、試験検査項目に応じて、現在の科学技術水準に見合った方法を、次の事項に留意し、規定する。(GMP事例集[GMP8-16])

- ①採取する検体は、そのロット又は管理単位を代表するものとなるようにし、採取の対象となる容器の数、対象容器中の採取箇所及び各容器からの採取量に関しては、製品の品質に及ぼすリスクを考慮して採取の方法を定める。
- ②採取の対象となる容器の数及び採取検体の数(サンプルサイズ)は、採取する製品等及び資材の重要度及び品質のバラツキの程度、当該供給者が過去に供給した物の品質に係る履歴並びに適正な試験検査に必要な量をもとに定める。
- ③検体採取は、あらかじめ定められた場所において、採取した製品等及び資材の汚染並びに他の製品等及び資材その他の物との交叉汚染を防止するような手順により行う。
- ④採取の対象となった容器の開封は慎重に行うものとし、検体の採取後は直ちに封をする。
- ⑤検体が採取された製品等及び資材の容器*¹には、検体が採取された旨を表示する(検体採取済と記載したラベルの貼付等)。

*1 必ずしも容器に直接記載する必要はなく、検体が採取された梱包でもよい。(GMP事例集[GMP8-18])

(5) 検体の採取は、品質部門が行う。ただし、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は、品質部門が承認した適切な方法により、必要な教育訓練を受けた製造部門の者を指定して実際の採取作業を行わせることができる。(GMP事例集[GMP11-40])

(6) 検体採取記録に記載しなければならない事項は以下のとおりである。ただし、試験検査記録に記載している場合においては、検体採取記録をあえて別に作成する必要はない。(GMP事例集[GMP11-42])

- ①検体に係る製品、原料又は資材の名称
- ②ロット番号又は製造番号
- ③検体採取年月日及び採取者*²の氏名
- ④その他検体採取記録として必要な事項

*2 実際に検体採取を実施した検体採取者の氏名を全て記載する。(GMP事例集[GMP11-43])

< 参照事例 >

GMP事例集〔GMP8-16～8-19、11-40～11-43〕を参照のこと。

< 推奨事項 >

- (1) 検体の混同を防止するため、採取した原料又は資材を入れる容器には、当該原料又は資材の名称、ロット番号又は管理番号、検体を採取した容器、検体の採取年月日、検体の採取を行った職員の氏名等を記入すること。(GMP指針 6.34)

5. 試験検査

5-1 試験検査

- (1) 製造部門からの依頼(又は製造計画等)に基づき、品質部門は試験計画等を立てる。
- (2) 製品及び原料はロットごと、資材は管理単位ごとに試験検査を行う。(GMP省令第11条第1項第2号)
- (3) 試験検査指図は、例えば、試験検査指図書(指図者、指図年月日等)、試験計画書等により行う。
- (4) 製造所の最終製品の試験検査は、その製造所における当該製品のすべての製造工程を終えた最終製品を検体として採取し実施する。ただし、最終製品に至っていない製品を検体とする場合は、合理的な根拠を製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記しておく。ただし、製造所の最終製品からの検体採取によってのみ行いうる表示確認の検査等についてはすべての製造工程を終えたものを検体として行う。(GMP事例集[GMP11-26])
- (5) 試験検査の手順は文書化され、品質部門の承認を受けていること。(GMP事例集[GMP11-45])
- (6) 試験方法が公定書に記載されていない場合、分析法バリデーションが実施されていること。(GMP事例集[GMP11-45])
- (7) 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。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。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。(GMP指針 11.73)
- (8) 試験検査の記録(試験検査記録)を作成し、これを保管する。(GMP省令第11条第1項第2号)
- (9) 試験検査記録には、製造所の実情に見合った以下の事項を記載する。
 - ①検体名(改正逐条解説 11(4))
 - ②ロット番号若しくは製造番号又は管理番号(改正逐条解説 11(4))
 - ③試験検査項目、試験検査実施年月日、試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果(改正逐条解説 11(4))
 - ④試験検査の結果の判定の内容、判定をした年月日及び判定を行った者の氏名(改正逐条解説 11(4))
 - ⑤検体を手順どおり採取した記録(GMP事例集[GMP11-45])
 - ⑥用いた試験検査方法に係る特記事項(GMP事例集[GMP11-45])

- ⑦試験検査に使用された検体の量、標準品及び試薬・試液の調製及び試験検査に係るデータ(GMP事例集[GMP11-45])
- ⑧試験検査に係る生データ*³(試験検査対象に係るロット番号又は管理番号が明らかになるよう識別すること。)(GMP事例集[GMP11-45])
- ⑨計量単位、変換係数、等価係数等試験検査中において行われた計算の内容(GMP事例集[GMP11-45])
- ⑩記録の原本の正当性、完全性及び規格への適合性について確認したことを示す、試験検査を行った者以外の者の氏名(GMP事例集[GMP11-45])
- ⑪(該当する場合)所定の分析法に加えた変更(変更管理手順によっていない場合には、逸脱として処理すること。)(GMP事例集[GMP11-45])
- ⑫安定性試験を実施した場合には、その結果(GMP事例集[GMP11-45])
- ⑬(該当する場合)規格外試験検査結果の取扱い(GMP事例集[GMP11-45])

*3「生データ」とは、最終結果を得るために使用した元となるデータ及び最終結果を得るに至った過程を含む記録のことをいい、最終結果が正しく出されたことを検証することができるものであることが必要である。例えば、試験検査に係る生データとしては、次のものが挙げられる。(GMP事例集[GMP20-5])

- ①測定機器からプリント機能により出力されるデータ
- ②記録計から出力されるチャート又は読み取った値を記録したもの
- ③測定機器に表示される値を書き取ったもの
- ④観察結果を書きとめたもの
- ⑤チャートなどの波形データを電子的に記録したファイル
- ⑥写真
- ⑦上記のデータを使用し計算、換算等を行った際の過程を記録したもの等

- (10) 試験検査記録に記載する製品、原料又は資材の名称、試験検査項目等は、製造業者等の内部において使用している「略号」を用いて記載してもよい。この場合、正式な名称と「略号」との関係について最新の改訂状況を識別することができるようにするとともに、教育訓練の計画的実施等必要な措置を採り、混同等のおそれがない合理的根拠を製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記しておく。(GMP事例集[GMP11-46])

5-2 長期保存した場合の再試験検査

- (1) 規定しておく事項として、例えば、以下の項目が考えられる。

- ①品目に関する事項
- ②再試験(リテスト)期間に関する事項
- ③再試験内容(検体採取方法、試験方法、試験項目等)に関する事項
- ④再試験結果の判定(判定基準等)に関する事項
- ⑤再試験判定後の措置(合格品及び不合格品の取扱い方法等)に関する事項
- ⑥その他再試験検査に関する必要な事項

- (2) 物理的、化学的に不安定であることがあらかじめ知られている原薬に係る製品については、リテスト日の設定の対象として考えず、有効期間(使用期限)を設定する。(GMP事例集[GMP21-4])

< 参照事例 >

GMP 事例集〔GMP 11-26、11-45～11-47、20-5、21-3～21-4〕を参照のこと。

< 推奨事項 >

- (1) 試験検査指図書・記録書等は、最新版を使用する必要があるが、そのために、例えば、版番号、管理番号、改訂年月日等による管理を行う。
- (2) 試験検査に使用する器具について、洗浄のバリデーションを実施する。

6. 代替試験検査法

- (1) 代替試験検査法を用いる場合の手順を規定する。なお、別途詳細な手順書を作成する方法もある。
- (2) 代替試験検査法を用いる場合は、次の項目について明記する。
 - ① 品目名
 - ② 試験項目
 - ③ 試験検査方法
 - ④ 根拠
 - ⑤ 代替試験検査法による結果に疑義が生じた場合の措置
- (3) 日本薬局方に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。(日局 16 通則 13)
- (4) 製造販売承認書記載の試験方法より精度の高い新しい試験検査の方法を用いる場合、日本薬局方の通則の規定を参考として、真度、精度、特異性、範囲等についての根拠を、目的に応じて確認する。例えば、特異性が同一の場合には、平均値に差がなく、標準偏差が同等又はより小さいことを確認する。(GMP事例集[GMP 7-46])
- (5) 製品の確認試験において複数の項目がある場合、製造販売承認(届出)書に記載されている、確認試験法以外の試験検査が、例えば、次の事項を満たす場合は、当該試験検査を当該一部項目に係る確認試験として代用することができる。ただし、確認試験のすべての項目を代用することはできない。(GMP事例集[GMP7-47])
 - ① 製品の化学構造上の特徴に基づいた特異性のある方法であり、そのものの本質を確認することができるものであること。
 - ② 製造販売承認(届出)書に記載の確認試験法より厳格なものであることを示す合理的な根拠があること。
 - ③ 上記①及び②の事項が、製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。
- (6) 昭和 56 年から通知により公表されてきている「迅速分析法」を、製造販売承認(届出)書に記載されている規格及び試験方法に替えて、日常の品質管理に用いることができる。この場合、迅速分析法が製造販売承認(届出)書に記載の試験方法との相関性等を十分に有するものであることを示す合理的な根拠があり、かつ、

医薬品医療機器等法上の最終的な合否の判断は、製造販売承認(届出)書に記載の試験方法をもって行われた結果によることが、製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記しておく。(GMP事例集[GMP7-29])

(7) 医薬品医療機器等法上の最終的な合否の判断は、製造販売承認書に記載の試験方法をもって行われた結果によることを、製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記しておく。(GMP事例集[GMP7-46])

(8) 製造販売承認書記載の試験方法が現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められるものについては、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請(該当する場合には軽微な変更の届出)を行うよう製造販売業者に相談すること。(GMP事例集[GMP7-46])

<参照事例>

GMP事例集〔GMP7-22、7-29、7-46～7-47〕を参照のこと。

7. 試験検査の一部省略

原料及び資材の試験検査を一部省略する場合は、一部省略についての詳細手順を別途規定しておく。

7-1 原薬の場合

以下の事項をすべて満たす場合、原薬製造業者の試験検査成績を原薬の受入れ時の試験検査の成績として利用することができる。(GMP事例集[GMP11-2])

(1) 製品の製造販売業者が、原薬製造業者との間において当該原薬の製造に関し、及び自社(製造業者)との間において当該製品の製造に関し、GQP省令の規定に基づく取決めを行っており、その中で、当該原薬の品質に影響を及ぼす変更は、原薬製造業者と自社(製造業者)の両者が合意の上で行われる(自社(製造業者)は、原薬製造業者に係る変更について、GMP省令第14条の変更管理の対象とすること。)ことが確保されていること。

(2) 省略の前にあらかじめ少なくとも3ロットのリスクに応じたロット数の全項目について、自ら試験検査を行っており、原薬製造業者の試験検査成績を入手の上確認している場合であって、かつ、その成績と自らによる受入れ試験検査の成績とを一定の間隔で確認し、また、継続的に相関性等を有していることを確認している項目であること。

(3) 原薬製造業者の試験検査成績書には当該原薬製造所からの出荷を可とすることを決定した者の記名押印又は署名があり、かつ、その確認日が記入されていること。

(4) 自らによる受入れ試験検査の成績が安定しており、規格幅からみて不合格になるおそれがないことを確認している項目であること。

(5) 利用した試験検査項目について定期的に自ら試験検査を行うこと。

(6) 上記に関わらず、外観検査及び確認試験については、自ら行うこと。

7-2 原薬以外の原料及び資材の場合

以下の条件を満たす場合、原料及び資材の受入れ時の試験検査の一部項目を省略又は簡略化することができる。(GMP事例集[GMP11-7])

(1) 一部の項目の試験検査を省略又は簡略化しても当該製品の品質に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠があり、製品標準書等にその旨があらかじめ品質部門の承認を得て明記していること。

(2) 当該原料又は資材がその使用目的に適した品質水準を保証するシステムの下に製造されていることを確認していること。

(3) 省略の前に少なくとも3ロット又は3管理単位等リスクに応じたロット数の全項目についての試験検査を行っており、供給者による試験検査成績を入手の上確認しており、かつ、その成績と自らによる受入れ試験検査の成績とを一定の間隔で確認し、継続的に相関性等を有していることを確認している項目であること。

(4) 自らによる受入れ試験検査の成績が安定しており、規格幅からみて不合格になるおそれがないことを確認している項目であること。

(5) 省略又は簡略化された試験検査項目について定期的に自ら試験検査を行うこと。

(6) 上記に関わらず、外観検査及び確認試験については、自ら行うこと。

7-3 あへん系麻薬の場合

原料として用いる麻薬があへん系麻薬である場合には、大部分の試験検査項目を省略することができる。ただし、外観検査等可能な試験検査は実施すること。(GMP事例集[GMP11-9])

7-4 国家検定合格品の場合

国家検定合格品を原料として用いる場合においては、大部分の試験検査を省略することができる。ただし、確認試験、外観検査のほか、必要に応じて力価測定等の最低限の試験検査は実施する必要がある、そのための試験検査を行う体制は必要である。(GMP事例集[GMP11-11])

7-5 生薬の場合

原薬製造業者から生薬を原料として受け入れる場合、生薬の品質管理試験項目中、生薬調製後その試験値が増加等変化することが想定されない項目(純度試験(残留農薬、重金属、ヒ素))については、当該生薬の原薬製造業者の試験検査結果を利用することができる。この場合、次の事項について規定を行う。(GMP事例集[GMP11-34])

(1) 当該生薬の原薬製造業者と直接、以下の事項について規定された契約(契約書は双方において保管すること。)を行う。

①原薬製造業者は、適切な製造管理及び品質管理の下で製造された生薬を供給すること。

- ②原薬製造業者は、当該生薬の保管管理が適切であることを確認する*⁴こと。
- ③原薬製造業者は、当該試験検査項目の試験検査の結果が、ロットの均質性を考慮した値となっていることを確認*⁵すること。
- ④原薬製造業者は、当該生薬の試験検査の結果をいつでも開示することができるように保管すること。

*4 「保管管理が適切であることを確認する」とは、生薬に係る製品のロット間の混同並びに汚染及び交叉汚染を防止するために、生薬の飛散を防止するための容器を使用していること及び容器には生薬の名称及びロット番号を表示して識別していること、並びに虫害、かびの発生等を防止するため生薬に応じた倉庫において保管していること及び出納記録を適切に作成していること等を確認することを指すものである。(GMP事例集[GMP11-36])

*5 「当該試験検査項目の試験検査の結果が、ロットの均質性を考慮した値となっていることを確認」とは、生薬は天産物のため日本薬局方一般試験法の生薬試験法の「試料の採取」の項を参考にし、植物の部位(葉、根、根茎、果実等)ごとの特性、形態(切断生薬、粉末生薬等)等に応じ、原薬製造業者が品質管理基準書等において定められている試験検査の手順により、ロットの均質性を十分に考慮した適正な採取が行われていること等を確認することを指すものである。(GMP事例集[GMP11-37])

(2) 原薬製造業者による当該生薬の試験検査の結果を利用する場合には、事前に当該試験検査の方法が適正であることを確認すること。

(3) 当該生薬を使用した製品の試験検査結果についてロットの追跡可能性を確保するために次の事項を記載した試験検査の結果に係る文書を作成し、保管する。

- ①検体名及びロット番号若しくは製造番号又は管理番号
- ②試験検査項目、試験検査実施年月日、試験検査担当者の氏名及び試験検査結果
- ③試験検査結果の判定、判定年月日及び判定者の氏名

(4) 当該生薬についてロットの追跡を迅速に行うことを可能とするために、以下の事項を記載した「生薬の試験検査結果利用に係る履歴情報等一覧表」*⁶を作成し保管する。

- ①受け入れる生薬の名称、原薬製造業者等の氏名(法人にあっては、名称)
- ②原薬製造業者における当該生薬についての試験検査項目
- ③原薬製造業者が当該生薬に付番するロット及び対応する数量
- ④当該生薬の受け入れ時に新たにロットを付番する場合、そのロット及び対応する数量
- ⑤品質部門の責任者の確認及び確認日

*6 「生薬の試験検査結果利用に係る履歴情報等一覧表」は、GMP事例集〔GMP11-34〕を参照のこと。

(5) 当該原薬製造業者において当該試験検査が適正に行われていることを定期的に確認する。

7-6 製剤の場合

- (1) 生薬を原料として用いる場合、有効成分の定量試験の実施により、同じ原理による確認試験を省略することができる。ただし、その根拠をあらかじめ品質部門の承認を得て、製品標準書等に明記していること。(GMP事例集[GMP11-13、11-24])
- (2) 単味生薬に係る製品の製造においては、通常、その原料たる生薬中の残留農薬、重金属、ヒ素の量に変化はないと考えられることから、使用する設備器具について他の製品等による汚染及び交叉汚染がないことが確保されており、かつ、上記7-5の(1)～(5)の事項をすべて満たすときは、原料たる生薬の製造業者による残留農薬、重金属、ヒ素に係る試験検査結果を自らの製品の試験検査として利用することができる。(GMP事例集[GMP11-35])

7-7 MRA等特例

- (1) 輸入先国における製造管理及び品質管理の基準並びにこれらの基準に対する適合性の確認に関する手続きが我が国のものと同等であると認められる場合^{*7}においては、試験検査(外観検査を除く。)は、輸入した物について輸入先の外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって代えることができる。この場合、次の事項について規定を行う。(GMP省令第11条第2項)
 - ①当該製品等が適切な製造手順等により製造されていることを定期的に確認すること。
 - ②当該外国製造業者の製造所が、その国における製造管理及び品質管理に関する基準に適合していることを定期的に確認すること。
 - ③上記②の確認の記録を作成し、これを保管すること。
 - ④当該製品について当該外国製造業者が行った試験検査の記録を確認するとともに、その確認の記録を作成し、これを保管すること。

*7 製造管理及び品質管理の基準(GMP)が我が国のものと同等であると認められる国とは、MRA(日・EC 相互承認協定: Mutual Recognition Agreement)を締結又はMOU(GMP調査等協力覚書: Memorandum of Understanding)等を交換している国等を指し、また対象製品はMRAやMOU等の対象範囲に限定される。(GMP事例集[GMP11-62])

- (2) 上記(1)の品質管理の特例により、輸入先の外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって試験検査に代える場合、上記(1)の①及び②の確認は、当該製品に係る品目の製造販売業者による確認結果を利用することができる。この場合、あくまでGQP省令の規定に基づく取決めを踏まえ、製造販売業者との連携の下、製造業者として行うことが求められているものであること。また、製造販売業者による確認結果を利用するとしても、確認内容が適切であるかどうかを製造業者として判断するとともに、利用する場合の手順を、品質管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。(GMP事例集[GMP11-61])

<参照事例>

試験検査の一部省略については、GMP事例集[GMP11-2、11-6～11-37、11-61～11-64]を参照のこと。

8. 外部試験検査機関

試験検査には外部試験検査機関を利用することができる。

外部試験検査機関を利用して試験検査を行う場合は、次のとおりである。

(1) 当該外部試験検査機関の利用に係る次の事項を規定する。(GMP事例集[GMP11-3])

- ① 検体の採取、保管及び送付に関する事項
- ② 試験検査の実施に関する事項
- ③ 試験検査設備の点検及び整備に関する事項
- ④ 試験検査成績書の作成に関する事項
- ⑤ 試験検査記録の作成に関する事項
- ⑥ 試験検査結果の報告に関する事項
- ⑦ その他、必要な事項

(2) 試験検査記録

試験検査記録の記載事項について、「試験検査を行った者の氏名」に代えて「外部試験検査機関等の名称」を、「試験検査実施年月日」及び「判定をした年月日」に加えて「試験検査依頼年月日」及び「試験検査結果の受理年月日」をそれぞれ記載する。

(改正逐条解説 11(5))

(3) 試験検査成績書

外部試験検査機関における試験検査成績書には、次の事項を記載する。なお、規格値及び試験検査の結果が数値で得られる場合には、その数値を明示する。(GMP事例集[GMP11-3])

- ① 当該外部試験検査機関の氏名(法人にあつては、名称)及び連絡先等
- ② 当該外部試験検査機関による試験検査の実施年月日
- ③ 自社(製造業者)の氏名(法人にあつては、名称)及び連絡先等
- ④ 当該外部試験検査機関による試験検査の結果の判定年月日

(4) あらかじめ外部試験検査機関と次の事項について取決めを行う。(GMP事例集[GMP11-3])

- ① 相互の連絡方法(改正逐条解説 11(6))
- ② 当該試験検査の委託に関し必要な技術的条件及び検体の運搬時における品質管理の方法等必要な事項(改正逐条解説 11(6))
- ③ 「再委託」は原則として禁止(GMP事例集[GMP11-3])
- ④ 自社(製造業者)又は当該外部試験検査機関の一方において試験検査成績書の原本を、他方においてその写しを保存するものとする。(GMP事例集[GMP11-3])
- ⑤ 試験検査方法等の変更は、自社(製造業者)がその変更について連絡を受け、かつ承認しない限り行われ不得とするものとする。(GMP事例集[GMP11-3])
- ⑥ 自社(製造業者)が当該外部試験検査機関の試験検査設備について実地の確認を行うこと、及び自らが迅速かつ適切に利用することができること。(本項は、必要に応じて取決める。)(GMP事例集[GMP11-3])

(5) 品質部門において、製品等又は資材ごとに試験検査依頼品目・製品リスト(様式第3-3-1*⁸、*⁹又は様式第3-3-2*⁸、*⁹)を作成し、保存する。なお、当該リストの記載事項に変更があったときは、その都度修正する。(改正逐条解説 11(6))

(6) 試験検査依頼に際しては、試験検査依頼書(様式第 3-3-3*⁸、*⁹)とともに検体の規格及び試験検査の方法並びに必要な量の検体を送付するものであること。なお、送付する検体には、次の事項を表示する。(改正逐条解説 11(6))

- ①検体名
- ②ロット番号若しくは製造番号又は管理番号
- ③製造所の名称
- ④保管上の注意事項
- ⑤その他必要な事項

(7) 試験結果は、品質部門のあらかじめ指定したものが判定を行う。

*8 改正逐条解説

*9 様式について、一部改正施行通知の趣旨を逸脱しない範囲内においての多少の変更は差し支えない。(GMP事例集[GMP11-5])

<参照事例>

GMP事例集〔GMP 11-3～11-5〕を参照のこと。

9. 規格外試験検査

(1) 規格外の試験検査結果*¹⁰が得られた場合の手順を規定する。なお、別に実施細則を作成し、規定する方法もある。

*10 「規格外試験検査結果(Out of Specification: OOS)」とは、試験結果の扱いにおいて、試験方法の間違い、使用期限の過ぎた試薬の使用、並びに使用機器が校正不良等の原因により、規格外の試験結果が発生した場合において、再サンプリング、並びに追加試験検査又は再試験検査を行い、改善措置及び再発防止策を講じるための試験検査を指すものである。

(2) 規定しておく事項として、例えば、以下の項目が考えられる。

- ①規格外試験結果の原因調査に関する事項
- ②再サンプリング*¹¹に関する事項
- ③再試験検査又は追加試験検査*¹²の実施に関する事項
- ④改善措置に関する事項
- ⑤再発防止に関する事項
- ⑥その他規格外試験に関する必要な事項

*11 「再サンプリング」とは、規格外試験での追加試験検査又は再試験検査を行う際、初期試験に使用した検体が劣化した場合、又は検体量が不足した場合等において、品質部門の責任者の承認を受けてオリジナルバッチから検体を採取することを指すものであり、初期試験と同一検体又は初期に同時に採取した保存検体を用い、初期試験と同一の検体採取方法で行う。

*12 「追加試験検査」とは、規格外試験の原因調査結果から、品質部門における過誤等が明確になった場合に分析者又は他に指名されたものが、初期試験と同一検体、同一回数で実施する試験を指すものである。

- (3) 規格外試験検査結果の取扱いについて、具体的には、規格外の試験検査結果が得られた場合の、試験検査室での過誤等(設備器具の不具合、標準品及び試薬試液の規格の適合性、手順ミス等)の有無の初期評価、同一検体を用いての追加試験検査、採取方法や採取した検体に問題があったときの検体の再サンプリング及び再試験検査等を規定する。(不適切な再試験検査等が行われないようにする。)(GMP事例集[GMP8-12])
- (4) 製造販売承認書において定められている規格に比してより厳格な規格を用いている場合等の「自主規格」を逸脱したものについては製造工程管理の再点検、再試験等十分な調査をし、その最終的な可否を慎重に判断する。これら「自主規格」を逸脱した場合の取扱いについて規定しておく。(GMP事例集[GMP7-25])
- (5) 規格外の試験検査結果が得られた場合以外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。(GMP指針 10.10)

<参照事例>

GMP事例集〔GMP7-25、8-12〕を参照のこと。

10. 試験結果に関する判定及び試験結果の報告

- (1) 試験結果の判定方法に関する手順を規定する。なお、別に実施細則を作成し、規定する方法もある。
- (2) 規定しておく事項として、例えば、以下の項目が考えられる。
- ① 試験結果の判定者に関する事項
 - ② 試験結果の判定基準に関する事項
 - ③ 試験結果の判定方法に関する基準
 - ④ 試験結果の連絡に関する事項
 - ⑤ 不適判定に対する措置に関する事項
 - ⑥ その他試験結果の判定等に関する必要な事項
- (3) 試験結果の判定者は、原料、資材、中間製品及び最終製品の試験判定を行い、製造所からの出荷判定者に報告する。
- (4) 品質部門は、試験結果を製造部門に文書にて報告する。(誰が誰に報告するのかを規定しておく。)(GMP省令第11条第1項第5号)
- (5) 製造販売業者との取決めにおいて、市場への出荷判定を行う場合は、製造販売業者との取決めに従い、製造販売業者に報告する。

<推奨事項>

- (1) 試験結果の判定は、品質部門の責任者が行うが、記載ミスによる誤判定を防ぐため、品質部門のあらかじめ指定した他の者にも試験結果の確認を行わせることが望ましい。

11. 参考品等の保管

- (1) 参考品及び保存品の保管に関する手順を規定する。なお、別に実施細則を作成する方法もある。
 - 1) 参考品は、市場に出荷後の不具合等、将来品質を評価することとなった場合に備えるための分析試験用のサンプルとして保管するものである。(改正逐条解説 11(8)ア)
 - 2) 保存品は、市場にある製品との同一性を確認するためのサンプルで、最終製品のロットから採取したものである。(改正逐条解説 11(8)ア)
 - 3) 「最終製品」とは、GQP省令第9条第2項の市場への出荷の可否の決定に供される製品をいう。(改正逐条解説 11(8)ア)
- (2) 規定しておく事項として、例えば、以下の項目が考えられる。
 - 1) 参考品及び保存品の採取(採取対象、採取者、採取量、採取時期、採取方法等)に関する事項
 - 2) 参考品及び保存品の保管(保管場所、保管条件、保管期間、表示方法等)に関する事項
 - 3) 参考品及び保存品の廃棄に関する事項
 - 4) 参考品を他の製造業者等にて保管する場合にあっては、取り決めに関する事項
- (3) 参考品として次のものを保管する。
 - 1) 製品
 - ① 最終製品の保管は必須である。(GMP事例集[GMP11-55])
 - ② 原薬に係る製品(GMP省令第21条)
 - 2) 原料
 - ① 原薬の保管は必須である。(GMP事例集[GMP11-55])
 - ② 原薬以外の原料は、保健衛生上のリスクを勘案し、製造業者等又は製造販売業者が判断するべきものである。(GMP事例集[GMP11-55])
 - 3) 資材
 - ① 最終製品の品質に影響を及ぼすと考えられる資材等*¹³のうち、品質を確保する手段として適切なもの。(改正逐条解説 11(8)ア)
 - ② その他、保健衛生上のリスクを勘案し、製造業者等又は製造販売業者が判断するべきものである。(GMP事例集[GMP11-55])

*13 「品質に影響を及ぼすと考えられる資材等」とは、包装資材のうち、出荷された製品の品質確保のために必要と考えられる製品に直接接触する資材、直接接触しなくても水分、酸素等の透過防止により内容物の保護機能を有する資材及び表示材料等が該当する。(GMP事例集[GMP11-59])

- (4) 原料として用いる麻薬があへん系麻薬である場合には、原料としての参考品の保管は不要である。
- (5) ここでいう原料及び資材については、原薬製造所で使用する原料及び資材を指すものではない。(GMP事例集[GMP11-57])
- (6) 参考品として保管すべきものに、製造プロセスで使用される溶媒、ガス及び水は含まれない。(GMP事例集[GMP11-55])
- (7) GQP省令の規定に基づく市場への出荷の可否の決定に供されるものではない製品(原薬に係る製品を除く。)については、GMP省令第11条第1項第3号の参考品保管は不要である。(GMP事例集[GMP11-50])
- (8) 中間製品で同一ロットが2～3種類の包装単位(例えば、100錠、500錠及び1,000錠)の製品に相当する場合、参考品の保管に当たっては、必ずしもすべての包装単位一通りを保管する必要はなく、大包装製品は少量サンプルを市場への出荷の可否の決定に供される最終製品と同等の機能の包装形態(例えば、小型の包装形態)のものを保管し、使用期限や製造番号等が表示された大包装製品の個装や添付文書等の資材を保管することとしても差し支えない。最終製品(内容物が入った包装品)は他の包装単位の製品(個装)と同等であるが、印刷資材等は異なることから代替できないため、資材は保管する必要がある。(GMP事例集[GMP11-48])
- (9) 参考品は、市場への出荷後の不具合等、将来品質を評価する可能性に備えるための分析試験用のサンプルであるため、内容物の品質として共通する場合は代表する包装単位を参考品として保管することによい。(GMP事例集[GMP11-48])
- (10) 参考品を保管する目的は、将来において製品の品質を評価する可能性に備えることにあることから、品質に関する取決め等を交わし、そのような評価を迅速に行う仕組みがあらかじめ確立されているのであれば、同一製造業者等(法人)の他の製造所において集中管理することとしても差し支えない。この場合、ルール等を品質管理基準書等にあらかじめ明記するとともに、製造販売業者からの委託を受けて市場への出荷可否決定が行われる製造所の品質部門の指示と責任の下で保管させ、かつ、GMP調査等に当たって支障のないよう配慮すること。(GMP事例集[GMP11-51])
- (11) 同一製造業者等のA工場において製剤に係る製品を製造し、B工場において包装を行い市場への出荷可否の決定に供する場合、参考品の保管はA工場及びB工場のいずれにおいて保管しても差し支えない。参考品の保管及び利用に関するルール等を品質管理基準書等にあらかじめ明記するとともに、品質に関する取決め等を交わし、もし、A工場に保管する場合でも、B工場の品質部門の指示と責任の下で保管させ、GMP調査に当たって支障のないように配慮すること。(GMP事例集[GMP11-50])

(12) ある製造業者等のA工場において原薬に係る製品を製造し、全量を同一製造業者等のB工場に搬入し、B工場において製剤化する場合、原薬に係る製品の参考品はA工場で保管することが原則である。ただし、B工場における参考品の保管及び利用に関するルール等(A工場の品質部門の責任においてその指示の下で保管すること。)を、品質管理基準書等にあらかじめ明記するとともに、品質に関する取決め等を交わし、A工場においてのGMP調査に当たって支障のないように配慮されている場合には、B工場で保管しても差し支えない。(GMP事例集[GMP 21-2])

(13) 原薬製造業者と適切な保管期間(原薬を最後に使用した製品の出荷判定後2年間以上)が設定されている場合を除き、GMP省令第21条に基づき、原薬製造業者において保管している参考品(原薬)を代用することはできない。なお、原薬製造所と適切な保管期間を設定し、原薬製造業者において保管される参考品を代用するには、原薬の製造業者等と品質に関する取決めを交わし、製剤の製造所が調査のために原薬の参考品を使用する必要性が生じた場合、迅速に必要な量の原薬を提供することが規定されていること。(GMP事例集[GMP11-56])

(14) 参考品として次の量を保管する。

1) 製品

①最終製品は、ロットごとに所定の試験検査*¹⁴に必要な量の2倍以上の量(GMP省令第11条第1項第3号)

②原薬に係る製品は、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量(GMP省令第21条)

2) 原料

①品質確認のために必要な試験を実施するのに必要な量の2倍以上の量(GMP事例集[GMP11-57])

3) 資材

①最終製品を保管することにより、試験検査に必要な量が確保されている場合は、資材も保管しているものと見なされる。(GMP事例集[GMP11-59])

*14「所定の試験検査」とは、製品標準書に記載された試験検査のことをいう。(改正逐条解説 11(7))

(15) 参考品は次の期間保管する。

1) 製品

①最終製品は、当該製品の有効期間又は使用の期限に1年を加算した期間保管する。(GMP省令第11条第1項第3号)

②原薬に係る製品は、当該製品の有効期間に1年を加算した期間保管する。ただし、有効期間に代えてリテスト日*¹⁵が設定されている製品にあっては、当該ロットの当該製造所からの出荷が完了した日から3年間保管する。(GMP省令第21条)

2) 原料

①最後に使用した製品の出荷可否判定後2年間保管すること。(GMP事例集[GMP 11-57])

②上記①の保存期間は、原薬の安定性期間がより短い場合には短縮してもよい。(GMP事例集[GMP11-57])

3) 資材

①当該資材を使用した最終製品の参考品と同じ期間保管すること。(GMP事例集 [GMP11-57])

*15 製造された日から一定の期間を経過した製品等が、それ以降において、引き続き所定の規格に適合しているかどうか等について、あらためて試験検査を行う必要があるものとして設定される日をいう。

(16) 原料の保管期間の設定に関しては、例えば、保管する原料の入荷後の使用期間を固定し、その使用期間に参考品としての保管期間を加えることによって、原料の入荷時に保管期間を設定することができる。(GMP事例集[GMP11-58])

(17) 参考品の保管条件は、次のとおりである。

1) 参考品は、適切な保管条件の下で保管すること。(GMP省令第 11 条第 1 項第 3 号、GMP省令第 21 条)

2) 上記 1) の「適切な保管条件」とは、原則として当該製品に係る医薬品又は医薬部外品の市場に出荷されるものの形態(大容量等のやむを得ない場合においては市場に出荷されるものと同等の機能の包装を施した形態)で通常の流通下における保存条件も勘案した適切な条件のことをいうものであること。(改正逐条解説 11(7))

3) 製造販売承認(届出)書の「貯蔵方法及び有効期間」欄に保管条件が明記されている場合には、その条件下において保管し、それ以外は成り行き室温において保管することとなるが、極端な高温多湿、極端な低温低湿にならないようにすること。また、温度モニタリングによりその保管条件を確認できるようにしておくこと。(GMP事例集[GMP11-52])

(18) 上記(17)の 2)に「市場に出荷されるものの形態(大容量等のやむを得ない場合においては市場に出荷されるものと同等の機能の包装を施した形態)」とあるが、最終包装製品の形態を市場への出荷の可否の決定に供される最終製品と同等の機能の包装形態(例えば小型の包装形態)により保管しても差し支えない。(GMP事例集[GMP11-54])

(19) 原薬に係る製品の参考品の保管容器においては、市場に出ているものの容器と同じ材質のものであることが原則である。ただし、容器の材質が異なることによる当該製品に及ぼす影響が同等であることを確認し、品質管理基準書等にあらかじめその旨を明記している場合にはこの限りでない。(GMP事例集[GMP21-1])

(20) 参考品の保管室には空調がないが、室温は年間 18～28℃の範囲内にある。このように結果として空調により管理されたものに相当する環境であっても、通常の流通下における保管条件とみなしても差し支えない。(GMP事例集[GMP11-53])

(21) 参考品の保管は、安定性モニタリングのための検体保管とは別のものである。(GMP事例集[GMP11-52])

(22) 最終製品を保存品として保管する。(改正逐条解説 11(8)ア)

- (23) 保存品は、最終製品の参考品と同期間保存する。(改正逐条解説 11(8)ア)
- (24) 保存品の包装形態及び保存条件が参考品と同等の場合は、参考品と区別して保管する必要はない。(改正逐条解説 11(8)ア)
- (25) 保存品は、市場にある製品との同一性を確認するためのサンプルで、参考品と共用することは可能であるが、共用する場合には、参考品としては複数ある包装単位のうち代表する包装単位のみを保管することでよいが、保存品としてはすべての包装単位が必要であることから、参考品として保管する代表包装単位以外については、市場への出荷の可否の決定に供される最終製品と同等の包装形態の包装資材を保管する必要がある。(GMP事例集[GMP11-48])
- (26) 大容量等の保存品の保管に当たっては、必ずしも大包装の最終製品単位で保管する必要はなく、使用期限や製造番号等が表示された大包装形態の個装や添付文書等と一緒に参考品として必要な量の製品を含む個包装品を合わせて保管することで差し支えない。(GMP事例集[GMP11-60])
- (27) 参考品及び保存品の保管に際し、保管記録を作成する。保管記録には、例えば次の事項を記録する。
- ①品名
 - ②製造番号
 - ③数量
 - ④採取日又は保管日
 - ⑤保管期間
- (28) 覚せい剤原料、毒薬、劇薬、危険物
- ①覚せい剤原料
 - 1) 覚せい剤原料は、業務所、研究所又は奈良県薬務課に届け出た場所にて、かぎをかけて保管しなければならない。(覚せい剤取締法第 30 条の 12)
 - 2) 保管期間を過ぎた覚せい剤原料の廃棄においては、奈良県薬務課に届け出て当該職員の立ち会いの下に行わなければならない。(覚せい剤取締法第 30 条の 13)
 - 3) その他、覚せい剤原料の取り扱いについては、覚せい剤取締法等関連法規に従うこと。
 - ②毒薬
 - 1) 毒薬は、他のものと区別して保管しなければならない。(医薬品医療機器等法第 48 条)
 - 2) 毒薬は、かぎを施して保管しなければならない。(医薬品医療機器等法第 48 条)
 - ③劇薬
 - 1) 劇薬は、他のものと区別して保管しなければならない。(医薬品医療機器等法第 48 条)
 - ④危険物
 - 1) 危険物は、必要に応じて危険物庫に保管する。(消防法関連法規)
 - 2) その他、危険物の取り扱いについては、消防法等関連法規に従うこと。

< 参照事例 >

GMP事例集〔GMP11-48～11-60、21-1～21-2〕を参照のこと。

< 推奨事項 >

(1) 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。(GMP指針 10.50)

(2) GQP省令の規定に基づく市場への出荷の可否の決定に供されるものではない製品(原薬に係る製品を除く。)については、参考品保管は不要であるが、この場合においても、出荷後の不具合等、将来品質を評価することとなった場合に備えるため分析試験用サンプルとして、当該製造所における最終形態での保管を行うことが望ましい。この場合、参考品(最終製品)と同様に規定を行う。

12. 安定性モニタリング

(1) 安定性モニタリングを実施する場合の手順を規定する。なお、別に実施細則を作成する方法もある。

(2) 規定しておく事項として、例えば、以下の項目が考えられる。

- ①安定性モニタリングの計画に関する事項
- ②検体の採取(製品選択、採取者、採取量、採取時期、採取方法等)に関する事項
- ③検体の保管(保管場所、保管条件等)に関する事項
- ④測定項目及び評価基準に関する事項
- ⑤測定間隔に関する事項
- ⑥試験検査結果の評価及び報告に関する事項

(3) 製造した最終製品あるいは原薬が定められた保管条件下で、有効期間、リテスト期間又は使用の期限にわたり、保存により影響を受け易い測定項目^{*16}及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目^{*16}が規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できることを、適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリング^{*17}によって監視し、その結果を記録し保管する。(改正逐条解説 11(8)イ)

*16 研究開発段階で実施された設計、試作検討や安定性試験等から得られた知見をもとに、温度、湿度等の影響を受けやすい測定項目を選定すること。(GMP事例集〔GMP11-65〕)

*17 「継続的プログラムに従った安定性モニタリング」：安定性モニタリングは、長期の安定性試験を実施し、その結果を保存しておけばよいというものではなく、それぞれの測定時期におけるモニタリング結果をもとに長期の安定性を監視することが目的である。例えば、1年後の安定性試験の結果が低下傾向にあり、3年後には規格を逸脱する可能性がある場合は、製造販売業者に速やかに情報提供することが求められるものであり、そうした一連のプログラムを意味する。(GMP事例集〔GMP11-77〕)

- (4) 実施する製品の選択とサンプリング方法は、あらかじめ製品標準書等に規定しておく。(GMP事例集[GMP11-68])
- (5) 毎年製造される製品については、少なくとも1ロット(その年に製造がない場合を除く。)を安定性モニタリングの計画に含める。(GMP事例集[GMP11-66])
- (6) 安定性に影響を及ぼす一時的な変更や逸脱処理したロットも安定性モニタリングの計画に追加する。(GMP事例集[GMP11-66])
- (7) 重金属、ヒ素など明らかに経時変化がないと考えられる項目については省略しても差し支えない。(GMP事例集[GMP11-65])
- (8) 安定性モニタリングは、少なくとも12ヶ月間隔で試験を行う。(GMP事例集[GMP11-67])
- (9) 安定性モニタリングにより、試験項目ごとに傾向分析を可能とする十分なデータ量を提供できることが必要であり、その測定間隔は、開発段階あるいはその後の評価においてのデータをもとに製品ごとに決定すること。(GMP事例集[GMP11-67])
- (10) 「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日医薬審発第0603001号)に述べられている一般的な原薬、製剤においては原則として $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、60%RH $\pm 5\%$ RHの条件で保存する。ただし、当面の間は承認条件による保存を認められるが、温湿度のモニタリングを行うこと。温湿度モニタリングに当たっては、保存環境の代表的なポイントを測定できるように配慮する。(GMP事例集[GMP11-69])
- (11) 湿度の影響を受けないものや、影響を受けない包装形態のものについては、必ずしも湿度管理を必要としない。(GMP事例集[GMP11-69])
- (12) 安定性モニタリングの条件は、ICH Q1A R2に従うが、室温(1~30 $^{\circ}\text{C}$)保存及び冷凍庫保存以外の保存条件が定められている製品については、承認申請時の安定性試験条件で保存するか、若しくは規定した温度条件の上限 $- 2^{\circ}\text{C}$ を設定値とし、設定温度条件 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度条件 $\pm 5\%$ で、規定した有効期間等を十分に保証できる期間までモニタリングを実施する。(GMP事例集[GMP11-73])
- (13) 科学的な正当性がある場合には、含量違いや入れ目違いの製剤や一次包装の異なる製剤などの同一の有効成分を含有する複数の製剤の安定性モニタリングに対して、ブラケットティング法やマトリキシング法が適用でき、安定性モニタリングのプロトコルに含めてもよい。ただし、安定性モニタリングを省略した分のサンプルは採取し保管しておく。(GMP事例集[GMP11-71])
- (14) ブラケットティング法やマトリキシング法を適用する場合には、「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について」(平成14年7月31日医薬審発第0731004号)の原則に従うものとする。(GMP事例集[GMP11-71])

- (15) ブラケットティング法及びマトリキシングデザインの原則は、プロトコル中で科学的な正当性がある場合には適用してよいが、減数試験を行う場合、どの様な妥当性をどの程度示すかは各々の製品によって異なる。「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について」(平成14年7月31日医薬審発第0731004号)を参考にすること。(GMP事例集[GMP11-72])
- (16) 含量違いの製剤における安定性モニタリングは、開発段階あるいはその後の評価において、よりリスクの高い含量を特定できる場合であって、ブラケットティング法が適用できる場合には、その含量のみの実施で差し支えない。ただし、よりリスクの高い含量で不適合になった場合に、その他の含量違いの製剤すべてについて不適合と判断するか、あるいは影響の及ぶ製剤及びロットが科学的に特定できる場合、その妥当性の根拠に基づいて不適合とする対象を判断する。(GMP事例集[GMP11-75])
- (17) 安定性モニタリングは、原則として出荷判定に係る試験を実施する製品を製造する製造所が実施するが、適切な取決めにより、他の製造所あるいは外部試験検査機関にて保管及び試験を実施することは可能である。(GMP事例集[GMP11-74])
- (18) 安定性モニタリングを他の試験検査機関に委託するには、取決めが必要である。検体の輸送方法、サンプルの保管から委託する場合には、その保管条件、試験検査を行うに当たり必要な技術的事項や注意すべき事項等を取り決めること。(GMP事例集[GMP11-79])
- (19) 安定性モニタリングの実施は、製造販売承認書に記載した製造所又は外部試験検査機関に限定されない。試験技術を移管した適切な試験機関と必要事項の取決めを締結した上で、製造業者の責任の下に委託することは認められる。(GMP事例集[GMP11-80])
- (20) 原薬の安定性モニタリングは、原則として原薬の製造所において行う。(GMP事例集[GMP11-76])
- (21) 原薬製造所が製剤製造所と同一であっても、原薬の安定性モニタリングは実施しなければならない。(GMP事例集[GMP11-76])
- (22) 生薬の特質から、最終製品以外の「刻み生薬」及び「粉末生薬」は安定性モニタリングの対象から除外してよい。ただし、生薬エキス及び配合エキスは該当する。(GMP事例集[GMP11-78])
- (23) 製剤の製造所は、原薬の製造所等と取決めを締結することにより、少なくとも、原薬の安定性モニタリングの結果で好ましくない傾向が確認された場合、あるいは逸脱が発生した場合に、速やかに連絡できる体制を構築しておく必要がある。(GMP事例集[GMP11-81])

<参照事例>

GMP事例集〔GMP11-65～11-81〕を参照のこと。

<推奨事項>

- (1) 原薬の安定性モニタリングの具体的な実施方法等については、「原薬GMPのガイドライン」(平成13年11月2日医薬発第1200号)の11.5原薬の安定性モニタリングに詳細な説明がなされているので、これに準拠した方法で行うことが望ましい。(GMP事例集[GMP11-76])

13. 標準品及び試薬試液の管理

13-1 標準品及び試薬試液

- (1) 試験検査に使用する標準品及び試薬試液の管理に関する手順を規定する。なお、別に実施細則を作成し、規定する方法もある。
- (2) 管理内容に関して規定しておく事項として、例えば、以下の項目が考えられる。
 - ①購入、調製方法に関する事項
 - ②使用期限の設定に関する事項^{*18}
 - ③使用期限が過ぎた場合の措置に関する事項
 - ④保管方法、保管場所に関する事項
 - ⑤その他、必要な事項

*18 使用期限の設定に際し、参考文献として次のものがある。

奥田秀毅ら：医薬品研究 29 (5) 361～387 (1998)

- (3) 標準品及び試薬試液の容器には、次のうち必要に応じた事項を表示する。(GMP指針10.11)
 - ①品名
 - ②ロット番号
 - ③純度、水分、換算係数等
 - ④納入日(購入日)
 - ⑤開封日
 - ⑥調製日
 - ⑦調製者
 - ⑧使用期限
 - ⑨保管条件
 - ⑩その他、必要事項
- (4) 一次標準品^{*19}の供給者について文書により定め、あらかじめ定められた手順に従って使用及び保管を行い、記録を作成する。(GMP事例集[GMP8-21])

*19 「一次標準品」：高い純度の標準物質であることが、一連の広範囲な分析試験によって示された物質。一次標準品は、(1)公式に認定された入手先から得る場合、(2)特別に合成される場合、(3)既存の高純度の製造品から得られる場合、又は、(4)既存の製造品をさらに精製することによって得られる場合がある。(原薬GMPガイドライン20)

(5) 公式に認められた供給者から入手した当該承認書の規定に適合する一次標準品は、当該供給者の定めた手順に従って保管される場合には、通例、試験検査を行うことなく使用に供することができる。(GMP事例集[GMP8-21])

(6) 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は、「自家製一次標準品」を設定する。「自家製一次標準品」については、同一性*²⁰及び純度を立証するために適切な試験検査を行い、記録を作成し、これを保管する。(GMP事例集[GMP8-21])

*20 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。(GMP指針 10.13)

(7) 二次標準品*²¹については、入手又は調製、試験検査、承認及び保管を適切に行う。(GMP事例集[GMP8-21])

*21 「二次標準品」：一次標準品と比較することによって設定した品質及び純度を有することが示され、日常の試験室での分析に標準品として使用する物質(原薬GMPガイドライン 20)

(8) 二次標準品の各ロットが適切なものであるか否かについて、その初回使用前に一次標準品との比較により明らかにする。(GMP事例集[GMP8-21])

(9) 二次標準品の各ロットはあらかじめ定められた実施計画書に従って定期的に適合性を再確認する。(GMP事例集[GMP8-21])

(10) 未開封品の試薬は、試薬購入先等からの品質保証期限の情報をもとに期限を表示する。開封後は使用頻度等を勘案し品質劣化に問題ある場合には、別に期限を設定して取り扱う。(GMP事例集[GMP11-38])

(11) その他、「消防法」等関連諸法令に基づき適切に管理・運用する。

13-2 毒・劇物の取り扱い

(1) 「毒物及び劇物取締法」に基づき適切に管理・運用すること。

(2) 「毒物及び劇物の業務上取扱者の責務」(奈良県薬務課)を参照のこと。
(奈良県薬務課のホームページ(<http://www.pref.nara.jp/18089.htm>)からダウンロードできます。)

13-3 麻薬、覚せい剤原料の取り扱い

(1) 「麻薬及び向精神薬取締法」及び「覚せい剤取締法」に基づき適切に管理・運用すること。

13-4 試薬試液等の廃棄について

(1) 環境を汚染することがないように適切に廃棄処理する。

- (2) 当該製造所において、廃棄処理設備を有しない場合、外部の専門業者に廃棄委託する。

<参照事例>

GMP事例集〔GMP8-21、11-38〕を参照のこと。

<推奨事項>

- (1) 冷所保存標準品について、専用冷蔵庫で保存し、連続モニタリングできる記録計を導入すること。

14. 製造用水の試験管理

- (1) 製造用水の品質管理に関する事項を規定する。なお、別に実施細則を作成する方法もある。

- (2) 製造所の製造用水として実情に見合った水質の管理を行う。

- (3) 規定事項として、例えば、次の事項が考えられる。

- ① サンプルングポイント
- ② サンプルング方法
- ③ 試験時期
- ④ 試験項目
- ⑤ 試験方法
- ⑥ 判定基準
- ⑦ 不適判定の場合の措置
- ⑧ 試験記録の作成及び保存
- ⑨ 報告

<参照事例>

GMP事例集〔GMP9-30～9-32〕を参照のこと。

15. 点検整備、校正

15-1 点検整備

- (1) 試験検査設備器具の点検整備について規定する。なお、別に実施細則を作成する方法もある。

- (2) 点検には、日常点検と定期点検がある。

- (3) 規定する項目としては、例えば以下のものが考えられる。(GMP事例集〔GMP8-20〕)

- ① 点検対象機器の指定
- ② 点検項目、点検方法、点検頻度等
- ③ 点検記録の作成及び保存
- ④ 不具合の場合の措置
- ⑤ 報告

15-2 校正

(1) 計器の校正*²²(キャリブレーション)について規定する。なお、別に実施細則を作成する方法もある。

*22「計器の校正」とは、必要とされる精度を考慮し、適切な標準器、標準試料等を用いて計器の表示値と真の値との関係を求めることをいうものであり、「調整」は含まれない。(GMP事例集[GMP2-6])

(2) 規定する項目としては、例えば以下のものが考えられる。

- ①校正対象機器の指定
- ②校正項目、校正方法、校正頻度等
- ③校正記録の作成及び保存
- ④不適合の場合の措置
- ⑤報告
- ⑥計測機器への表示
- ⑦期限切れ計測機器の措置

(3) 計器のリストを作成し、校正が必要な計器、校正方法、校正頻度等について、計器の種類、特性、使用目的、使用頻度により、試験検査結果へのリスクを勘案し、定めること。少なくとも試験検査結果に影響を及ぼしうる計器については校正を実施する。(GMP事例集[GMP11-39])

(4) 重要な計器については校正の状態が明らかになるように(例:次回校正実施予定年月日等を記載したラベルの貼付等)する。(GMP事例集[GMP11-39])

(5) 校正基準に適合しない計器及び次回校正実施予定年月日を超過した計器には「使用不可」の表示等を行う。(GMP事例集[GMP11-39])

(6) 重要な計器が校正の標準値から逸脱していた場合には、前回校正以降に当該計器を用いて製造された製品の品質への影響を評価し、判定を行い、所要の措置を採ること。(GMP事例集[GMP11-39])

(7) いわゆる国家標準が存在する場合には、当該標準まで追跡することが可能な方法により校正がなされていることが必要であり、いわゆる国家標準が存在しない場合には、校正の根拠について記録する。(GMP事例集[GMP11-39])

15-3 外部委託

(1) 点検整備及び校正を外部の業者に委託する場合は、上記 15-1 の(3)及び 15-2 の(2)に加え、委託業者名、連絡先、担当者、委託方法、結果の確認・評価方法に関する手順等について規定する。別に実施細則を作成する方法もある。

<参照事例>

GMP事例集〔GMP2-6、8-20、11-39〕を参照のこと。

< 推奨事項 >

- (1) 試験検査に係る計器の校正に関し、計器のリストを作成した上で、各計器の製品の品質へのリスクを評価し、校正実施の要否をあらかじめ定めておくこと。
(GMP指針 4.80)

16. 原料等の供給者管理

16-1 原料及び資材の供給者管理の手順

- (1) 原料及び資材の供給者の評価並びに管理に関する手順を規定する。なお、別に実施細則を作成する方法もある。(GMP事例集[GMP11-82])
- (2) 品質部門は原料及び資材の供給者を承認すること。(改正逐条解説11(8)ウ)
- (3) 個別の原料及び資材については、手順に従って承認された特定の供給者を製品標準書に記載する。(GMP事例集[GMP11-82])
- (4) 汎用の原料及び資材にあつては、独立した書類を作成し、品質部門が承認してもよい。(GMP事例集[GMP11-82])
- (5) 原料及び資材の供給者を、製造販売業者が選定し評価している場合は、製造業者はその内容を確認し、承認することによりよい。(GMP事例集[GMP 11-82])
- (6) 原料、資材及びその供給者を変更する場合には、あらかじめ品質部門によって承認されることが必要である。(GMP事例集[GMP 11-82])

16-2 供給者との取決め

- (1) 重要な原料及び資材*²³は、供給者*²⁴との間で製造及び品質に関する取決めを行う。(改正逐条解説 11(8)ウ)

*23 重要な原料及び資材とは、品質確保のために重要な原料及び資材を意味し、リスクに応じて品質部門によりあらかじめ定められたものを指す。(GMP事例集[GMP 11-84])

*24 供給者とは、原料及び資材の製造業者、代理店、仲介業者、貿易業者、流通業者等を総称するものである。(GMP事例集[GMP 11-83])

- (2) 汎用の原料及び資材にあつては、製造業者と直接取決めを行っても、特定のロットに対する情報が伝達され難い場合があるので、こうした場合は、原料及び資材の流通形態を加味して、適切な情報が得られる供給者と取決めを行うこと。なお、適切な情報が得られる供給者と取決めを行うことを求めているものであり、すべての供給者との直接の取決めを求めるものではない。(GMP事例集[GMP 11-83])
- (3) 製造販売業者が供給者と直接取決めを行い、確認を行っており、製造業者が、製造販売業者の行った確認の記録及び製造販売業者が得た必要な品質情報の写しを入手する等、可否の結論だけでなく内容について把握できる体制になっている場合には、重複して製造業者が取決めや確認を行う必要はない。(GMP事例集[GMP 11-86])

16-3 供給者の確認

- (1) 供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認する*²⁵ことを規定する。(改正逐条解説 11(8)ウ)

*25 リスクに応じて適切に確認するとは、初回の確認のみならず、その原料及び資材が製品品質に及ぼす影響の程度、製品品質の照査における原料及び資材に関する照査結果、変更管理や逸脱管理の状況に応じて確認することをいう。(GMP事例集[GMP 11-87])

<参照事例>

GMP事例集〔GMP 11-82～11-87〕を参照のこと。

17. その他

17-1 生物由来原料基準が適用される原料を使用する医薬品

生物由来原料基準が適用される原料を使用する医薬品の当該原料の記録管理にあっては、次の事項に留意する。

(1) 適用範囲

ほ乳類(例：オットセイ、(反芻動物由来原料基準が適用となるウシ、ヒツジ、ヤギ、水牛、シカ、カモシカ等を含む))、鳥類、は虫類(例：マムシ)、両生類(例：カエル)等の動物を原料とした生物由来原料基準の適用を受けるもの。

ただし、羊毛、乳、骨及び皮由来ゼラチン(コラーゲンを含む。)の低リスク原料等は、(2)の1)の規定は除外される。(基準第4の1(3))

(2) 記録の保管

- 1) 反芻動物由来原料等については、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。(基準第4の1(3))

ア 原産国

イ 反芻動物由来原料等を作製した年月日

ウ 反芻動物由来原料等の由来となる反芻動物の飼育又はと畜の状況

エ 反芻動物由来原料等について伝達性海綿状脳症を防止するための処理及び作業の経過

オ 反芻動物由来原料等のロットの番号

- 2) 動物由来原料等については、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。(基準第4の3(5))

ア 動物由来原料等を作製した機関名

イ 動物由来原料等を作製した年月日

ウ 動物由来原料等の検査等の結果

エ 動物由来原料等のロットの番号

(3) 記録の保管方法

生物由来原料基準に規定する記録の保管は、原則、製造業者等が保管すべきものであるが、製造業者等は原料等を製造する者（以下「原料等業者」という。）との契約により、当該原料等業者に保管を行わせることができる。ただし、この場合は、製造業者等は、当該原料等業者が保管する記録について必要な情報を速やかに入手できるよう管理する。（課長通知記 8(4)）

(4) その他

その他、生物由来原料基準で求められる事項については、当該基準、関連通知を参照すること。