

# 品質管理基準書ガイドライン について

---

## 【品質管理基準書ガイドラインワーキンググループ】

大峰堂薬品工業株式会社	炬口 等
新生薬品工業株式会社	穴井満里子
高市製薬株式会社	乾 謙一
三星製薬株式会社	岡坂 衛

# 改訂の目的

- 平成25年8月30日付け薬食監麻発0830第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知(一部改正施行通知)への対応
- いわゆる6つのギャップ内容を反映させたもの
  - ✓ 品質リスクマネジメント → (手順書ガイドラインへ)
  - ✓ 製品品質の照査 → (手順書ガイドラインへ)
  - ✓ 参考品等の保管
  - ✓ 安定性モニタリング
  - ✓ 原料等の供給者管理
  - ✓ バリデーション → (手順書ガイドラインへ)

**品質管理基準書  
ガイドラインへ**
- その他、関連法規、GMP事例集(2013年版)などの内容を反映及び旧ガイドラインの内容の見直し

# 主な改訂点(目次から)

1. 目的
2. 適用範囲
3. 用語の定義
4. 検体採取方法
5. 試験検査
6. 代替試験検査法
7. 試験検査の一部省略
8. 外部試験検査機関
9. 規格外試験検査
10. 試験結果に関する判定及び試験結果の報告
11. 出荷判定
12. 試験検査記録の保管
13. 参考品の採取と保管
14. 経時変化試験
15. 標準品及び試薬試液の管理
16. 製造用水の試験管理
17. 点検整備、校正
18. その他

**旧ガイドライン目次**

# 主な改訂点(目次から)

1. 目的
2. 適用範囲
3. 用語の定義
4. 検体採取方法
5. 試験検査
6. 代替試験検査法
7. 試験検査の一部省略
8. 外部試験検査機関
9. 規格外試験検査
10. 試験結果に関する判定及び試験結果の報告
- 11. 出荷判定**
12. 試験検査記録の保管
13. 参考品の採取と保管
14. 経時変化試験
15. 標準品及び試薬試液の管理
16. 製造用水の試験管理
17. 点検整備、校正
18. その他

## 旧ガイドライン目次

現在作成中の手順書ガイドライン  
「製造所からの出荷の管理に  
関する手順書」へ

# 主な改訂点(目次から)

1. 目的
2. 適用範囲
3. 用語の定義
4. 検体採取方法
5. 試験検査
6. 代替試験検査法
7. 試験検査の一部省略
8. 外部試験検査機関
9. 規格外試験検査
10. 試験結果に関する判定及び試験結果の報告
11. 出荷判定
- 12. 試験検査記録の保管**
13. 参考品の採取と保管
14. 経時変化試験
15. 標準品及び試薬試液の管理
16. 製造用水の試験管理
17. 点検整備、校正
18. その他

## 旧ガイドライン目次

現在作成中の手順書ガイドライン  
「文書及び記録の管理に関する  
手順書」へ

# 主な改訂点(目次から)

1. 目的
2. 適用範囲
3. 用語の定義
4. 検体採取方法
5. 試験検査
6. 代替試験検査法
7. 試験検査の一部省略
8. 外部試験検査機関
9. 規格外試験検査
10. 試験結果に関する判定及び試験結果の報告
11. 出荷判定
12. 試験検査記録の保管
- 13. 参考品の採取と保管**
14. 経時変化試験
15. 標準品及び試薬試液の管理
16. 製造用水の試験管理
17. 点検整備、校正
18. その他

## 旧ガイドライン目次

いわゆる6つのギャップ内容を  
反映させ「参考品等の保管」とした

# 主な改訂点(目次から)

1. 目的
2. 適用範囲
3. 用語の定義
4. 検体採取方法
5. 試験検査
6. 代替試験検査法
7. 試験検査の一部省略
8. 外部試験検査機関
9. 規格外試験検査
10. 試験結果に関する判定及び試験結果の報告
11. 出荷判定
12. 試験検査記録の保管
13. 参考品の採取と保管
- 14. 経時変化試験**
15. 標準品及び試薬試液の管理
16. 製造用水の試験管理
17. 点検整備、校正
18. その他

## 旧ガイドライン目次

いわゆる6つのギャップ内容を  
反映させ  
「安定性モニタリング」とした

# 主な改訂点(目次から)

## 新ガイドライン目次

1. 目的
2. 適用範囲
3. 用語の定義
4. 検体採取方法
5. 試験検査
6. 代替試験検査法
7. 試験検査の一部省略
8. 外部試験検査機関
9. 規格外試験検査
10. 試験結果に関する判定及び試験結果の報告
11. 参考品等の保管
12. 安定性モニタリング
13. 標準品及び試薬試液の管理
14. 製造用水の試験管理
15. 点検整備、校正
16. 原料等の供給者管理
17. その他

新たに追加



## 改訂点の概要(4. 検体採取方法) p.32～p.33

### ○旧ガイドライン(p.33)から削除された部分

(5) 国家検定を必要とする医薬品に係る製品の場合、その2次包装作業と検定合格証紙による封の作業とは連続した不可分の作業であるため、2次包装作業前のものを製造所の最終製品として採取し試験検査を行ってもよい。この場合、その旨を記載する。(GMP事例集8-18)

→事例集より削除されたため、本ガイドラインからも削除

# 改訂点の概要(5. 試験検査) p.34～p.36

## ○新ガイドライン(p.34)改訂部分

### 5-1 試験検査

(4) 製造所の最終製品の試験検査は・・・(GMP事例集[GMP11-26])

→旧ガイドライン「4. 検体採取方法(6)」から移動

(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])

→新たに追加

# 改訂点の概要(5. 試験検査) p.34～p.36

## ○新ガイドライン(p.34～35)改訂部分

### 5-1 試験検査

(6) 試験方法が公定書に記載されていない場合、分析法のバリデーションが実施されていること。(GMP事例集〔GMP11-45〕)

→新たに追加

(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、・・・(GMP指針11.73)

→旧ガイドライン「6. 代替試験検査法(4)」から移動

## 改訂点の概要(5. 試験検査) p.34～p.36

○旧ガイドライン(p.34～35)から削除された部分

### 5-1 試験検査

(4) 2)製品の名称、ロット番号又は管理番号、規格値及び得られた数値等の結果、総合判定の結果等を試験検査記録に記載する。(GMP指針10.21)

(4) 3)試験検査記録には、品質部門の試験検査の責任者が総合判定を行い、判定年月日を記載し、署名又は記名、押印する。(GMP指針10.22)

→製造業者又は試験検査機関が求めに応じて発行する試験成績書のことであるため削除。

## 改訂点の概要(5. 試験検査) p.34～p.36

○旧ガイドライン(p.35)から削除された部分

### 5-1 試験検査

(6) ある製品ロットの端数を他の製品ロットに混合する場合、混合する前に規格に適合していることを確認する。また、その手法については、製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て記載する。  
(GMP事例集2-38)

→製造管理基準書ガイドラインに記載されているため削除。

## 改訂点の概要(6. 代替試験法) p.36~p.37

### ○新ガイドライン(p.36)改訂部分

(旧ガイドライン)

- (5) 精度、特異性、感度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おいては、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7-51)



(新ガイドライン)→赤字の前提部分を追加

- (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〔GMP7-46〕)

## 改訂点の概要(6. 代替試験法) p.36～p.37

### ○新ガイドライン(p.36)改訂部分

(5) 製品の確認試験において複数の項目がある場合、・・・

→旧ガイドライン「7. 試験検査の一部省略 7-7 製剤の場合(2)」から移動

# 改訂点の概要(7. 試験検査の一部省略)

p.37～p.40

## ○新ガイドライン(p.38)改訂部分

### 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〕)

→利用する場合は本ガイドライン及びGMP事例集〔GMP11-34〕を参照ください。



# 改訂点の概要(7. 試験検査の一部省略)

p.37～p.40

## ○新ガイドライン(p.40)改訂部分

### 7-6 製剤の場合

(旧ガイドライン記載の2項目を削除し、新たに以下の2項目を追加)

- (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])、GMP事例集[GMP11-24])

# 改訂点の概要(7. 試験検査の一部省略)

p.37～p.40

## ○新ガイドライン(p.40)改訂部分

### 7-6 製剤の場合

- (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〔GMP 11-35〕)

# 改訂点の概要(7. 試験検査の一部省略)

p.37～p.40

○旧ガイドライン(p.40)から削除された部分

## 7-7 製剤の場合

- (1) 内服固形製剤に係わる製品の含量均一性試験と製剤に係る製品の確認試験をスキップ試験することができる。スキップ試験の実施方法については、GMP事例集のGMP11-60、11-61を参照のこと。
- 事例集より削除されたため、本ガイドラインからも削除

# 改訂点の概要(7. 試験検査の一部省略)

p.37～p.40

○旧ガイドライン(p.38)から削除された部分

「7-5 爆発性、有害性等のために特殊な設備及び技術が必要な場合」の項

→「原薬に係る製品の原料の受入れ時」の事例であるため削除。

# 改訂点の概要(8. 外部試験検査機関)

p.41～p.42

## ○新ガイドライン(p.41)改訂部分

- (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

→上記内容を追加

# 改訂点の概要(9. 規格外試験検査)

p.42～p.43

## ○旧ガイドライン(p.43)から削除された部分

(5) 規格外試験検査結果が得られた後に、採取又は試験検査をあらためて行う場合においては、あらかじめ定められた手順書に基づき行う。(GMP事例集11-45)

→p.42(1)の内容と重複するため削除

(6) 規格外試験検査結果については、すべてあらかじめ定められた手順(データの分析、重大な問題の有無の評価、是正措置のための責務の割り当て、結論の取りまとめ等)に従って調査を行い、記録を作成する。(GMP事例集11-45)

→事例集から削除のため(GMP8-12参照となっているため)

# 改訂点の概要(11. 参考品等の保管)

p.44～p.49

いわゆる6つのギャップ「参考品等の保管」の内容を反映させ全面改訂

- 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。
- 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。

# 改訂点の概要(11. 参考品等の保管)

p.44～p.49

## <記載内容の構成>

(2) →規定しておく事項について例示

(3)～(13)

→参考品として保管すべきもの及び関連事項について

(14) →参考品の保管量について

(15)～(16) →参考品の保管期間及び関連事項について

(17)～(21) →参考品の保管条件及び関連事項について



# 改訂点の概要(11. 参考品等の保管)

p.44～p.49

## <記載内容の構成>

(22)～(26) →保存品の保管及び関連事項について

(27) →参考品及び保存品の保管記録について

(28) →覚せい剤原料、毒薬、劇薬、危険物の保管について

# 改訂点の概要(11. 参考品等の保管)

p.44～p.49

## <留意点> (p.46)

(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がある場合、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。

# 改訂点の概要(11. 参考品等の保管)

p.44～p.49

## ＜留意点＞(p.47)

(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。
- 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。
- 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。

# 改訂点の概要(11. 参考品等の保管)

p.44～p.49

## ＜留意点＞(p.48)

(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によいが、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。

# 改訂点の概要(11. 参考品等の保管)

p.44～p.49

## <留意点>

(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。(p.45)

(28)覚せい剤原料、毒薬、劇薬、危険物(p.48)  
→保管方法、廃棄方法(覚せい剤原料)が定められている

# 改訂点の概要(12. 安定性モニタリング)

p.49～p.52

いわゆる6つのギャップ「安定性モニタリング」の内容を反映させ全面改訂

- 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によって監視し、その結果を記録し保管する。

# 改訂点の概要(12. 安定性モニタリング)

p.49～p.52

## <留意点> (p.49)

測定項目: 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。

(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。

# 改訂点の概要(12. 安定性モニタリング)

p.49～p.52

＜留意点＞(p.50)

- (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。
- (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。



# 改訂点の概要(12. 安定性モニタリング)

p.49～p.52

## <留意点> (p.50)

- (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 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 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。
- (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。

# 改訂点の概要(12. 安定性モニタリング)

p.49～p.52

## <留意点> (p.51)

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。**

## 改訂点の概要

(13. 標準品及び試薬試液の管理)p.52～p.54

### ○新ガイドライン(p.53)改訂部分

#### 13-2 毒・劇物の取り扱い

「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。)

\* 「毒物及び劇物の業務上取扱者の責務」

実際のホームページアドレス(2015.6.19現在)は

<http://www.pref.nara.jp/dd.aspx?menuid=22506>

# 改訂点の概要(14. 製造用水の試験管理)

p.54

## ○新ガイドライン(p.54)改訂部分

(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

→赤字部分を追加

# 改訂点の概要(16.原料等の供給者管理)

p.56～p.57

いわゆる6つのギャップ「原料等の供給者管理」の内容を反映させ新規作成

## <記載内容の構成>

16-1 原料及び資材の供給者管理の手順 (p.56)

16-2 供給者との取決め (p.56)

16-3 供給者の確認(p.57)

# 改訂点の概要(16.原料等の供給者管理)

p.56～p.57

## <留意点> (p.56)

- 16-1 (2) 品質部門は原料及び資材の供給者を承認すること。
- 16-1 (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。

# 改訂点の概要(16.原料等の供給者管理)

p.56～p.57

## ＜留意点＞(p.56)

- 製造販売業者が原料等の供給者を選定・評価・取り決めを行っている場合

16-1 (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、承認することによい。

16-2 (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。

# 改訂点の概要(16.原料等の供給者管理)

p.56～p.57

## ＜留意点＞(p.56)


供給者：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

16-2 (2) 汎用の原料及び資材にあっては、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。



## 改訂点の概要(17. その他)p.57

- 「生物由来原料基準が適用される原料を使用する医薬品」  
について、生物由来原料基準に基づいた記載とした



ご清聴ありがとうございました