

## GMP事例集（2013年版）

### 一般的留意事項

- ・製造販売業許可、製造業許可（認定）、製造販売承認又は届出その他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及び薬局等構造設備規則（GMP関連）以外の事項については、それぞれの通知等を優先すること。
- ・本事例集に掲げる事例はGMPに係るものではあるが、特に定めのない限り、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令の規定に基づく取決め等を行って製造販売業者と製造業者等が適切に連携して対処することを前提としているものであること。
- ・本事例集に掲げる事例はGMPの運用上の参考事例を示したものであり、実際の運用においては、各社主体的に判断しリスクに応じて対応するべきであること。
- ・なお、国際整合性の観点、今後新たに得られる知見及び通知の発出等により、適宜見直されるものであること。
- ・本事例集では、省令等について以下の略称で記述する。

#### 施行規則

薬事法施行規則（昭和36年2月1日厚生省令第1号）

#### 医薬品・医薬部外品GMP省令

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日厚生労働省令第179号）

#### GQP省令

医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令（平成16年9月22日厚生労働省令第136号）

#### 構造設備規則

薬局等構造設備規則（昭和36年2月1日厚生省令第2号）

#### 一部改正施行通知

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の取扱いについて（薬食監麻発0830第1号平成25年8月30日）

#### 施行通知

薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について（薬食監麻発第0330001号平成17年3月30日）

## 目 次

第1部 「薬局等構造設備規則」(GMP関連)関係事例	5
第6条(一般区分)関係	5
一般区分製造所の構造設備	5
試験検査設備	6
第7条(無菌区分)関係	7
無菌区分製造所の構造設備	7
第8条(特定生物由来医薬品等)関係	8
特定生物由来医薬品等製造所の構造設備	8
第10条(包装等区分)関係	12
包装等区分製造所の構造設備	12
第2部 「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」関係事例	13
一般的事項	13
品質リスクマネジメント	14
サイトマスターファイル	15
第2条(定義)関係	16
原料の定義	16
計器の校正の定義	16
中間製品の定義	17
その他	17
資材の定義	18
ロットの定義	19
ロット構成	19
ロット構成(原料)	21
ロットの混合等	22
ロットと製造番号等	25
管理単位	26
第5条(製造管理者)関係	26
製造管理者	26
製造管理者の業務の補助	27
製造管理者の業務の代行	27
製品品質の照査	28
第6条(職員)関係	31
職員	31
第7条(製品標準書)関係	32
製品標準書一般事項	32
成分及び分量	34
規格及び試験方法	35
製造方法及び製造手順	39
標準的仕込量	39
その他	42
第8条(手順書等)関係	44
製造管理基準書一般事項	44
衛生管理基準書一般事項	45
作業室、設備器具等及び職員の衛生管理	46
品質管理基準書一般事項	47
検体採取	48
試験検査設備器具の点検整備及び計器の校正	49
標準品等	49

手順書等	50
手順書等の備付け	51
第9条（構造設備）関係	51
原薬に係る製品の製造所の構造設備	51
同種製品	51
作業室の清浄度	51
作業室の構造設備	52
人及び物の動線	54
微量で過敏症反応を示す製品等	55
設備の共用	57
交叉汚染防止に関する教育訓練	59
製造用水構造設備	59
第10条（製造管理）関係	60
製造指図書	60
製造記録	62
受入れ及び保管	64
保管	65
保管記録及び出納記録	67
衛生管理記録	67
校正記録	68
品質部門への報告	69
その他	69
第11条（品質管理）関係	69
試験検査	69
他の試験検査機関等	70
試験検査の一部省略等	72
その他	80
計器の校正及び設備の管理	80
検体の採取	80
試験検査記録	81
参考品保管	82
保存品保管	85
MRA等特例	85
安定性モニタリング	86
原料等の供給者管理	89
第12条（出荷管理）関係	90
製造所からの出荷の可否の決定	90
第13条（バリデーション）関係	91
バリデーションの目的	91
バリデーションに関する手順書	93
バリデーション責任者	94
バリデーション実施計画書等	95
適格性評価	96
プロセスバリデーション	97
継続的 engineering 確認	104
洗浄バリデーション	105
再バリデーション	108
変更時のバリデーション	108
製造支援システムのバリデーション	109
バリデーション基準適用特例	110
バリデーション（その他）	111

第14条（変更管理）関係	113
変更管理	113
第15条（逸脱管理）関係	114
逸脱管理	114
第16条（品質情報・品質不良等処理）関係	114
品質情報等	114
品質情報の処理	115
第17条（回収処理）関係	116
回収の範囲	116
回収処理	116
第18条（自己点検）関係	116
自己点検	116
第19条（教育訓練）関係	117
教育訓練	117
第20条（文書記録管理）関係	118
文書等の管理	118
コンピュータの利用等	119
第21条（原薬品質管理）関係	121
原薬参考品保管	121
原薬リテスト日	122
第23条（無菌構造設備）関係	122
無菌医薬品の製造所の構造設備	122
第24条（無菌製造管理）関係	125
無菌医薬品に係る製品の製造管理	125
清浄度の基準及び測定法	128
第26条（生物構造設備）関係	129
生物由来医薬品等の製造所の構造設備	129
第27条（生物製造管理）関係	130
生物由来医薬品等に係る製品の製造管理	130
第28条（生物品質管理）関係	131
生物由来医薬品等に係る製品の品質管理	131
第29条（生物教育訓練）関係	133
生物教育訓練	133
第30条（生物文書記録管理）関係	133
生物文書等管理	133
第32条（医薬部外品）関係	134
GMP適用医薬部外品	134

## 第1部 「薬局等構造設備規則」(GMP関連)関係事例

### 第6条(一般区分)関係

#### 一般区分製造所の構造設備

[問] BFR6-1(一般区分製造所の構造設備) 構造設備規則第6条第3号の規定に関し、「便所及び更衣を行う場所」は、どこに設置する必要があるのか。

[答] 「便所及び更衣を行う場所」は製造所内に設置する必要があるが、施行通知第2章第2の1(7)及び(8)に示されるとおり、便所は、前室、通路等により、作業室と隔てられているものである。更衣を行う場所は必ずしも更衣のための専用の室の設置を求めるものではない。また、便所及び更衣室には手洗い設備及び衛生管理を考慮した適切な設備を設置すること。

[問] BFR6-2(一般区分製造所の構造設備) 構造設備規則第6条第4号イに、作業所は照明が適切であることと規定されている。原薬に係る製品の最終精製前の製造工程を行う作業所において、例えば、採光により照度を確保することができる場合も、照明に係る設備器具の設置が必要となるか。

[答] 採光も含め、作業の種類に応じてその作業に支障がないように必要な照度を確保できるようにしておくこと。

[問] BFR6-3(一般区分製造所の構造設備) 構造設備規則第6条第4号二の規定に関し、原薬に係る製品の製造において用いられる反応釜、ろ過器及び晶出釜は「密閉構造」と考えてよいか。

[答] 一般的には「密閉構造」と考えて差し支えない。ただし、例えば種晶投入等の作業中に蓋を開ける際には汚染防止に配慮すること。

[問] BFR6-4(一般区分製造所の構造設備) 構造設備規則第6条第4号二の規定に関し、原薬に係る製品の最終の精製を行う前の製造工程を行う作業所については、製造設備が密閉構造であれば特段の防虫及び防そのための措置がなされていない屋外の設備を使用してもよいか。

[答] 製造設備が密閉構造であって、製造作業中に蓋等の開閉により原薬に係る製品が外気に暴露することがなければ、使用してもよい場合がある。

[問] BFR6-5(一般区分製造所の構造設備) 構造設備規則第6条第6号に「(製造所に)製品等及び資材を区分して、衛生的かつ安全に貯蔵するために必要な設備を有すること」とあるが、次工程までの短期間に同一の清浄度レベルの環境下にある中廊下又は作業室の一面において区分して保管を行うことにより特段の設備を設けなくてもよいと解してもよいか。

[答] 「衛生的かつ安全に貯蔵するために必要な設備」でいう「設備」とは、例えば保管棚等の設備のほか、倉庫を含むものである。したがって、原則、中廊下又は作業室の一面に保管することは認められないが、一時的に中廊下又は作業室の一面を使用する場合で、その他の製品等及び資材との混同並びに汚染及び交叉汚染の防止のために必要な措置がとられている場合

には認められる。

[問] BFR6-6 (一般区分製造所の構造設備) 構造設備規則第6条第5号ロに「(作業室の) 出入口及び窓は、閉鎖することができるものであること」とあるが、換気扇を取り付けてもよいか。

[答] 構造設備規則第6条第5号イに規定されているとおり、屋外からの汚染防止に必要な構造及び設備でなければならず、取り付ける場合には、溶媒や粉じんに対する防護措置や外部からの汚染防止に対する対策がとられていること。

[問] BFR6-7 (一般区分製造所の構造設備) 構造設備規則第6条第5号に「(原薬に係る製品の作業所のうち最終の精製を経た中間製品を) 容器へ充てん及び閉そくするまでの作業を行う作業室」とあるが、ここでいう「充てん及び閉そく」とは原薬に係る製品の製造工程にあっては、具体的にどの工程が該当するのか。

[答] 一般的には、最終製品の取り出しから、直接の容器又は被包(内袋を含む)への充てん・閉そくまでが該当する。

[問] BFR6-8 (一般区分製造所の構造設備) 構造設備規則第6条第5号ホの「室内のパイプ、ダクト等の設備は、表面にごみがたまらないような構造であること。ただし、清掃が容易である場合においてはこの限りでない」の「清掃が容易である場合」とは、どの程度をいうのか。

[答] 「清掃が容易である場合」とは、日常の清掃の範囲内において十分に清掃が可能な構造の設備である場合をいう。例えば、パイプ、ダクト等が水平であっても、日常の清掃によってごみを容易に除去することができ、ごみがたまらないようにされていれば、「清掃が容易である場合」と解して差し支えない。

[問] BFR6-9 (一般区分製造所の構造設備) 施行通知第2章第2の1(12)でいう、「区画」、「区分する」、「区別する」の用語の違いを具体的に説明してほしい。

[答] 構造設備規則第6条第6号の「製品等及び資材を区分して・・・貯蔵するために必要な設備・・・」の規定に関し、施行通知第2章第2の1(12)でいう「区画」とは、壁、間仕切り板等により仕切られた一定の場所をいう。「区分する」とは、線引き、ついたて等により一定の場所や物を分けることをいう。「区別する」とは、場所、物を識別するために類によって分けることをいう。具体的にどのような形態によってこれらを実現すべきかについては、個々の事例においてその目的に応じて判断すべきものである。

[問] BFR6-10 (一般区分製造所の構造設備) 構造設備規則第6条第7号において、支障がないと認められるときは、製品等及び資材に係る試験検査を当該製造業者等の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して行うことが認められたが、これらの試験検査設備については当該製造所に備えていなくてもよいか。

[答] 備えていなくても差し支えない。

#### 試験検査設備

[問] BFR6-11 (試験検査設備) 構造設備規則第6条第7号に「製品等及び資材の試験

検査に必要な設備及び器具を備えていること」とあるが、自主規格として定めた試験検査に必要な設備及び器具については、除外されると解してよいか。

[答] 許可（認定）要件事項ではないが、自主規格として定めた試験検査に必要な設備についてもGMP上の管理は適切に行うこと。

[問] BFR6-12（試験検査設備） 所定の条件を満たすことにより、原料及び資材の試験検査項目の一部を省略する場合、省略された項目に必要な試験検査設備及び器具は備えていなくてもよいか。

[答] 省略しようとする試験検査項目のために必要な試験検査設備及び器具を備えていなければ省略の合理的根拠を得ることは困難である（GMP11-7を参照）ことから、省略する試験検査項目に係る試験検査設備及び器具であっても備えていなければならない。ただし、当該製造業者の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用する場合にはこの限りでない。

[問] BFR6-13（試験検査設備） 他の製造所において製造された製品を受け入れて次工程以降の製造を行うとき、所定の条件を満たすことにより、当該他の製造所において実施された試験検査成績を利用して自らの製造所における試験検査の一部の項目の実施を省略する場合、省略された試験検査項目に必要な試験検査設備及び器具は備えていなくてもよいか。

[答] 設問の場合にも、省略された試験検査項目に必要な試験検査設備及び器具を備えていなければならない（BFR6-12を参照）。ただし、当該製造業者の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用する場合にはこの限りでない。

[問] BFR6-14（試験検査設備） MRA又はMOUの特例の適用を受ける場合であって、適用国で実施される試験の結果を利用できる場合、その試験結果を確認することをもって製品品質を保証することができれば、試験検査項目に必要な試験検査設備及び器具は備えなくてもよいか。

[答] 製品を受け入れる国内製造所においても試験機器を維持することが望ましいが、結果に疑義がある場合の手順が定められており、当該試験を実施した外国製造所において速やかに調査及び再試験ができ、それらが取決め事項に明記されている場合には、必ずしも備えなくてもよい。

## 第7条（無菌区分）関係

### 無菌区分製造所の構造設備

[問] BFR7-1（無菌区分製造所の構造設備） 構造設備規則第7条第1号イでいう「作業管理区域」には、無菌医薬品に係る製品以外の製品の作業室を含めてもよいか。

[答] 無菌医薬品に係る製品の作業管理区域のうち、薬剤の調製作業、充てん作業若しくは製品の滅菌のために行う調製作業以降の作業（表示及び包装作業を除く。）を行う作業室又は作業管理区域は、医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第4号イ及びロの規定により、非無菌医薬品の作業所と区別されていなければならない。かつ調製作業を行う作業室及び充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は専用である必要がある。

ただし、非無菌医薬品に係る製品の作業室において作業を行っている際にも、無菌医薬品

に係る製品の作業管理区域において当該製品の種類、剤型及び製造工程に応じ求められる清浄度レベルを維持管理することができ、かつ無菌医薬品に係る製品の作業室又は作業管理区域の汚染又は交叉汚染を引き起こすおそれがないという合理的な根拠があり、それが品質管理基準書等にあらかじめ明記されている場合には、設問のような設計としても差し支えないことがある。

[問] BFR7-2（無菌区分製造所の構造設備） 作業管理区域において、既にアンプル充てんされ閉そくされた注射剤に係る製品を、充てん・閉そく室と同程度の清浄度レベルの保管室において保管する必要があるか。

[答] 必ずしも同一の清浄度レベルで保管する必要はないが、品質変化のないよう十分に留意する必要がある。

[問] BFR7-3（無菌区分製造所の構造設備） 構造設備規則第7条第2号ロに「設備及び器具は、滅菌又は消毒が可能なものであること」とあるが、高圧蒸気滅菌を行うことができない凍結乾燥機についてはどのように対応すればよいか。

[答] 無菌医薬品に係る製品の充てん・閉そく作業を行う作業室又は作業管理区域に置かれた凍結乾燥機については、高圧蒸気滅菌により滅菌を行うことが望ましい。ただし「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」（平成22年度厚生労働科学研究医薬品の微生物学的品質確保のための新規試験法導入に関する研究「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」作成班）や、関連指針の最新版等を参考にして、無菌性を保証することができる場合には、他の方法を採用しても差し支えない。

## 第8条（特定生物由来医薬品等）関係

### 特定生物由来医薬品等製造所の構造設備

[問] BFR8-1（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号イ（2）に「排水設備は、有害な廃水による汚染を防止するために適切な構造のものであること」とあるが、「適切な構造」には、排水口の排水トラップや逆流防止装置等も含まれるのか。

[答] 含まれる。

[問] BFR8-2（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号イ（2）に「排水設備は、有害な廃水による汚染を防止するために適切な構造のものであること」とあるが、例えば不活化前の病原体（BSL2以上）等を含む廃液は「有害な廃液」に該当するか。

[答] 設問の場合、不活化前の病原体（BSL2以上）等の人体や環境への影響があるものは「有害な廃液」に該当する。

[問] BFR8-3（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号ロ（1）に「排水口は、清掃が容易なトラップ及び排水の逆流を防止するための装置を有するものであること」とあるが、「逆流を防止するための装置」とは、例えばどのようなものがあるか。



[答] 例えば、末端排水口に至る配管が製造区域の外の排水溝の廃液内に直接挿入されないものとし、排水トラップの効果を低減しない物理的又は機構的な逆流防止措置を講じた構造等が挙げられるが、逆流防止装置のみでなく、末端排水口に至る配管が製造区域の外の排水溝の廃液内に直接挿入されないようにし、逆流する排水の供給源とならないようにする等、接続する配管の構造等を含めて設計する必要がある。なお、水の逆流のみでなく、配管からの汚染された空気の逆流を含めて防止する構造であること。

[問] BFR8-4（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号ロ（3）に「床の溝は、浅く清掃が容易なものであり、かつ、排水口を通じて、製造区域の外へ接続されていること」とあるが、排水の滞留を防ぐための構造、消毒しやすい構造、製造区域の外から排水口を通じて微生物汚染が生じることを防ぐ構造等が含まれると解してよいか。

[答] 構造設備規則第8条第1項第1号ロでは、清浄区域には排水口を設置しないことと規定しており、やむを得ないと認められる場合として（1）～（3）に記載されているものであり、これらの条件を満たす必要がある。なお、床の溝と排水口とは別であるが、連結して製造区域の外とつながっていることにより、製造区域の外からの汚染が床の溝に侵入するのを防ぐため、（1）と（2）で排水口とトラップについての要求を記載しているものである。

[問] BFR8-5（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号ハ（1）に、無菌区域は「排水口を設置しないこと」とあるが、既存の構造設備において排水口が設けられている場合には、これを撤去する必要があるか。

[答] 既存の構造設備に既に排水口が設けられている場合には、排水口を撤去するほか、製造作業中に密閉することができる構造とした上で汚染防止措置を講じることによって対応しても差し支えない。ただし、そのための手順等が、衛生管理基準書等にあらかじめ明記されていること。

[問] BFR8-6（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号ヘに「病原性を持つ微生物等を取り扱う区域は、適切な陰圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること」とあるが、これは病原体を直接取り扱う区域をいい、病原体を含む可能性のある原料を取り扱う区域は該当しないと考えてよいか。

[答] 製造の目的で病原体を扱う区域だけでなく、病原体が混入しているおそれのある原料等を扱う区域においても、必要に応じ陰圧管理を行うこと。

[問] BFR8-7（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号ヘに「病原性を持つ微生物等を取り扱う区域は、適切な陰圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること」とあるが、病原性があると考えられる微生物を取り扱う区域には、病原性があると考えられる微生物の培養を行う区域も含まれるか。

[答] 含まれる。

[問] BFR8-8（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号ヘに「適切な陰圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること」とあるが、具体的には密閉式の建屋構造とし、当該作業室の周囲の前室、廊下等に対して陰圧とすれば、必ずしも外気に対して陰圧とする必要はないと考えてよいか。

[答] 差し支えない。病原性を持つ微生物などは封じ込め要件に従って取り扱うことが必要である。「国立感染症研究所病原体等安全管理規程」、「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの取扱いについて」（平成12年2月14日医薬監第14号）又は関連する規定等の最新版等を参考にすること。

[問] BFR8-9（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号へに「病原性を持つ微生物等を取り扱う区域は、適切な陰圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること」とあるが、病原性を持つ微生物の保管室については、どのような点に注意すればよいか。

[答] 病原体のバイオセーフティレベルに応じた保管管理を行うこと。病原性微生物等の保管に当たっては、内容物の外部漏出が生じないような容器を用い、さらに適切な拡散防止対策を講じること。直接の保管容器の選定に当たっては、凍結等の保存性確保処理や保管温度等、当該病原性微生物の保管に必要な操作及び条件下において容器の密閉性が確保できるよう配慮すること。

また、万が一、直接の保管容器から漏出した場合でも、そこから容易に拡散しないよう被包等の使用ならびに適切な不活化および清浄方法を定め、病原性微生物等の漏出拡散対策を講じること。さらに、当該保管室への立入り制限を設ける等の物理的な制限を講じるほか、保管する微生物について「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（平成10年10月2日法律第114号）に照らし、適切な管理を行う必要がある。その場合、陰圧管理のための構造設備は必ずしも必要としない。

[問] BFR8-10（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号への「病原性を持つ微生物等」及び第1号トの「感染性を持つ微生物等」とは具体的にどのようなものを指すのか。

[答] 一般的に病原性を持つ微生物等及び感染性を持つ微生物等といわれているものを指している。微生物等の病原性、感染性、その取扱い等については「国立感染症研究所病原体等安全管理規程」、「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの取扱いについて」（平成12年2月14日医薬監第14号）又は、関連する規定等の最新版等を参考にすること。

[問] BFR8-11（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号チに「製造に使用する痘そう病原体、急性灰白髄炎病原体、有芽胞病原菌又は結核菌を取り扱う室及び器具器械は、製品の種類ごとに専用であること」とあるが、この規定は菌体除去後の毒素等を取り扱う器具器械については適用されないものであると考えてよいか。

[答] 原則認められない。ただし、設問のような場合であっても、製品の種類ごとに専用であることを要しないとする合理的な根拠があり、衛生管理基準書等にあらかじめ明記されている場合には認められることがある。

[問] BFR8-12（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号リ（1）の「微生物等による製品等の汚染を防止するために適切な構造のものであること」とは、無菌区域の空調設備に限定した規定と考えてよいか。

[答] 無菌区域の空調設備に限定したものではない。特定生物由来医薬品等に係る製品の製造所の空気処理システムとして適合すべき要件を規定しているものである。

[問] BFR8-13 (特定生物由来医薬品等製造所の構造設備) 構造設備規則第8条第1項第1号リ(2)に、空気処理システムは「病原性を持つ微生物等を取り扱う場合においては、当該微生物等の空気拡散を防止するために適切な構造のものであること」と規定しているが、病原性を持つ微生物そのものを原料として用いる場合のみをいうと考えてよいか。

[答] 原料として用いる場合のほか、試験検査等において病原性を持つ微生物を使用する場合等も含まれる。

[問] BFR8-14 (特定生物由来医薬品等製造所の構造設備) 構造設備規則第8条第1項第1号リ(3)に「病原性を持つ微生物等を取り扱う区域から排出される空気を、高性能エアフィルターにより当該微生物等を除去した後排出する構造のものであること」とあるが、フィルターの性能の検査は、病原性を持つ微生物を指標とした検査法により行う必要があるか。

[答] フィルターが所定の性能を維持していることを確認することができるような検査の方法であれば、必ずしも病原性を持つ微生物を指標とした検査法を用いなくても差し支えない。

[問] BFR8-15 (特定生物由来医薬品等製造所の構造設備) 構造設備規則第8条第1項第1号リ(4)に「病原性を持つ微生物等が漏出するおそれのある作業室から排出される空気を再循環させない構造のものであること。ただし、(3)に規定する構造により当該微生物等が十分除去されており、かつ、再循環させることがやむを得ないと認められるときは、この限りでない。」とあるが、WHOのバイオセーフティ・マニュアルに定める危険度2以下に属する細菌であって汚染防止措置が講じられている場合には、再循環する構造であってもよいか。

[答] WHOの「Biosafety Guidelines for Personnel Engaged in the Production of Vaccines and Biological Products for Medical Use」及び「Laboratory Biosafety Manual」によれば、危険度2の場合には、培養工程より発生するガスの排出口についてはHEPAフィルターを設けることとされている。これらの規定を満たしており、基本的なバイオセーフティ機器を有し、微生物等が十分除去されていることがHEPAフィルターや空調設備の管理により担保されることや、作業室の管理方法を設定し漏出時の対策等を講じておくことが必要である。その上で医薬品等の品質が確保される場合、やむを得ないと認められるときは、作業室において空気を再循環させる構造であっても差し支えない。

[問] BFR8-16 (特定生物由来医薬品等製造所の構造設備) 構造設備規則第8条第1項第1号リ(5)に、空気処理システムは「必要に応じて、作業室ごとに別系統にされていること」と規定しているが、空気処理システムによる製品等の汚染等がない場合には、専用のものとしなくてもよいか。

[答] 専用のものとする。ただし、製品の特性等により汚染及び交叉汚染がないとする合理的な根拠があれば、専用のものとしなくてもよい場合がある。

[問] BFR8-17 (特定生物由来医薬品等製造所の構造設備) 構造設備規則第8条第1項第1号ル(1)に「使用動物を検査するための区域は、他の区域から隔離されていること」とあるが、その理由は何か。

[答] この規定は、新たに搬入する動物が感染している病原因子等により飼育中の使用動物が汚染されることを防ぐため、受入れ時の検査の結果が明らかになるまでの間、搬入しようとする

る動物を飼育中の使用動物から隔離するための区域を備えていることを求めているものである。

[問] BFR8-18（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号ル（1）に「使用動物を検査するための区域は、他の区域から隔離されていること」とあるが、この隔離区域には、検査終了までの間、その動物を飼育するための設備が含まれると考えてよいか。

[答] 差し支えない。

#### 第10条（包装等区分）関係

##### 包装等区分製造所の構造設備

[問] BFR10-1（包装等区分製造所の構造設備） 小分け包装のみを行う製造所には、構造設備規則第10条の規定ではなく、第6条～9条のいずれかの規定が適用されることと理解してよいか。

[答] 差し支えない。なお、小分けは、直接の容器又は被包（内袋を含む。）への充てんが終了していないことから、包装等区分の製造業許可により行える製造行為には該当しない。

## 第2部 「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」関係事例

### 一般的事項

[問] GMP0-1 (一般的事項) 施行通知第3章第1の9に、原薬について「初期の製造段階から最終段階、精製及び包装に向け工程が進行するに従って段階的に管理し、原薬に係る製品の品質に重大な影響を与える工程以降から重点的に行うものとし、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づく管理を実施する時点を規定しておくこと。」とあるが、「原薬に係る製品の品質に重大な影響を与える工程」を具体的に例示してほしい。

[答] 原薬に係る製品の製造工程は、通例、不純物の混在する原料から化学合成、抽出等により目的とする成分を得て、不純物を除去しつつ純度を上げていく工程から構成されている。したがって、「原薬に係る製品の品質に重大な影響を与える工程」の具体例としては、原薬に係る製品の品質に影響を与える不純物を除去するための最終精製工程が挙げられる。その他に、最終反応工程、中間精製工程、晶出工程も原薬に係る製品の品質を決定的に支配する工程と位置づけられる場合にはその対象となる。

同一の原薬に係る製品であっても、原料、製造方法、製造設備等が異なれば、その品質に影響を与える工程は異なりうるので、個々の製造所における「原薬に係る製品の品質に重大な影響を与える工程」は、原薬の種類、製造手順等により、製造業者及び外国製造業者（以下「製造業者等」という。）があらかじめ適切に定めるべきである。ただし、製造販売承認（届出）書に記載する必要があるとされた工程については、それに従うこと。

なお、「原薬に係る製品の品質に重大な影響を与える工程」をあらかじめ適切に定めるに当たっては、製造プロセスにおける、品質に対する潜在リスクを特定し、科学的な評価をする品質リスクマネジメントの手法を取り入れることが有効である。

[問] GMP0-2 (一般的事項) 日本薬局方参考情報に記載されている各種技術情報（医薬品の残留溶媒ガイドライン、最終滅菌医薬品の無菌性保証、最終滅菌法及び滅菌指標体、培地充てん試験、非無菌医薬品の微生物学的品質特性、分析法バリデーション、無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法等）はどのように取り扱えばよいか。

[答] 技術情報として、製剤の特性、製造工程の特徴等、リスクに応じて適切に活用し、参考にすればよい。

[問] GMP0-3 (一般的事項) 試験検査のみを行う試験検査施設に対して医薬品・医薬部外品GMP省令の規定はすべて適用されるのか。

[答] 「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について」（平成16年7月9日薬食発第0709004号）第3の7に「GMP適合が求められる製造所には、外部試験検査機関及び設計管理機関といった、製造業の許可を取得する必要はないものの、製品等の製造管理及び品質管理の一部を構成する重要な施設が含まれるものであること」とされており、施行通知第3章第1の6にあるとおり、医薬品・医薬部外品GMP省令の各条において要求している事項は、当該製造所において実施する製造工程を適切に管理するに当たって、当該製造所として求められる範囲で適用されるものであること。

[問] GMP0-4 (一般的事項) 施行規則第26条第1項第5号の区分の製造業者及び施行規則第36条第1項第5号の区分の外国製造業者、いわゆる包装等製造業者等の製造所において、保管業務のみを行うような場合には、医薬品・医薬部外品GMP省令のどの条項が適用されるのか。

[答] 施行通知第3章第1の6にあるとおり、医薬品・医薬部外品GMP省令の各条において要求している事項は、当該製造所において実施する製造工程を適切に管理するに当たって、当該製造所として求められる範囲で適用されるものであること。

[問] GMP 0-5 (一般的事項) 輸出用医薬品の製造に係るGMP適合性調査申請を製造販売業者が行ってもよいか。

[答] 薬事法第80条第1項において調査を受けなければならないのは「輸出用の医薬品等の製造業者」と規定されており、製造販売業者が行うものではない。

[問] GMP 0-6 (一般的事項) 包装等区分の製造業許可を得たいいわゆる分置倉庫(専ら同一製造業者の製品等又は資材の保管のみを行う倉庫)に、当該製造業者(法人)の複数の製造所の製造に係る製品を保管する場合、当該包装等区分の製造業許可を受けた製造所(分置倉庫)の製造管理者は、当該製造業者の複数の製造所のうちのいずれかの製造管理者が兼務することが可能か。また、同一製造業者(法人)が複数のいわゆる分置倉庫を有し、それぞれにおいて包装等区分の製造業の許可を得る場合、同一人が主たる製造所及び複数の包装等区分製造業許可に係る製造所(分置倉庫)のすべての製造管理者を兼務することでよいか。

[答] 設問のいずれの場合も、製造管理者の業務に支障がなければ兼務することは差し支えない。

[問] GMP 0-7 (一般的事項) 一つの製造所で複数の区分の製造業許可を取得する場合、製造設備等は、それぞれの許可で専用でなければならないのか。

[答] 「改正薬事法における承認等に関するQ&Aについて」(平成17年3月23日審査管理課事務連絡)にあるとおり、製造業の許可は、品目の種類に応じた区分ごとに与えられるので、異なる製造業の許可区分であっても、当該製造所の構造設備がそれぞれの許可区分に係る要件を満たす場合には必ずしも専用でなくても差し支えない。

[問] GMP 0-8 (一般的事項) 5年ごとの製造業の許可更新は、製造業者が申請し更新するが、品目ごとの承認維持のためのGMP適合性調査については、例えば複数の製造販売業者から委託を受けている製造業者が、当該製造販売業者の申請を一括して提出することは認められるか。

[答] 設問の事例におけるGMP適合性調査については、その品目の製造販売承認を取得している製造販売業者が申請する。品目ごとの承認維持のためのGMP適合性調査は、承認後5年ごとに製造販売業者が申請することとなるが、製造販売承認の時期に関わらず製造業許可更新のタイミング(当該品目の製造販売承認日から5年ごとのGMP適合性調査を受けなければならない期限日より前)に合わせて、当該製造業者等が複数の製造販売業者の申請を一括して提出しても差し支えない。

## 品質リスクマネジメント

[問] GMP 0-9 (品質リスクマネジメント) 一部改正施行通知の記第1「品質リスクマネジメントの活用について」を記載した理由は何か。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令の実施において、品質リスクマネジメントの概念を反映させるため、このような表記とした。

[問] GMP 0-10 (品質リスクマネジメント) 品質リスクマネジメントを活用する場合は、品質リスクマネジメントについて定めた文書が必要か。

[答] 品質リスクマネジメントの考え方を取り込んだ品質保証システムを運用できる文書が必要である。なお、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(平成18年9月1日薬食審査発第0901004号/薬食監麻発第0901005号)(ICHQ9)を参考に品質リスクマネジメントに関する手順書を作成してもよい。

[問] GMP 0-11 (品質リスクマネジメント) 品質リスクマネジメントの活用について事例を示してほしい。

[答] ICHQ9を参照すること。品質リスクマネジメントを用いて、製品及び工程の品質特性及び工程パラメータをランク付けする場合や逸脱、OOS、品質情報(苦情等)及び回収等発生時の原因調査及び是正予防措置の実施、変更管理並びにバリデーション実施時のリスク評価などが該当する。

[問] GMP 0-12 (品質リスクマネジメント) 是正措置及び予防措置(以下「CAPA」という。)を行っているが、品質リスクマネジメントが行われているといえるか。

[答] 品質リスクマネジメントとは、製品ライフサイクルを通じて、医薬品の品質に係るリスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセスをいう。CAPAが品質リスクマネジメントの一つではなく、CAPAを含めた品質システムの活動の中でこれらのプロセスを活用するべきである。

#### サイトマスターファイル

[問] GMP 0-13 (サイトマスターファイル) 医薬品適合性調査申請時に添付する資料としては、施行通知第1章第3の9に示すほか、「医薬品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について」(平成25年12月2日独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部事務連絡)に示すGMP調査用資料を添付することとなっており、総合機構が要求する資料の内容と同等以上の記載がある場合には、サイトマスターファイルの提出をもって当該資料に代えることが可能とあるが、「サイトマスターファイル」とは何か。

[答] PIC/SのGMPガイドラインのパート1第4章に定められている製造所のGMPに関連した作業活動を記述した文書であり、GMP監査に際し、製造所の品質システムを含む活動概要を端的に示すことができ、有用である。PIC/Sの解釈覚書(“EXPLANATORY NOTES FOR PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ON THE PREPARATION OF A SITE MASTER FILE” PE 008-41 Annex 1 January 2011)を参照すること。

なお、海外当局からの査察等の際、この概念に相当する文書の提示を求められる可能性があることから、海外当局による査察等を受ける可能性のある製造業者は、可能な限りこの用語に対応する文書を準備しておくことが望ましい。

[問] GMP 0-14 (サイトマスターファイル) サイトマスターファイルに記載すべき事項は何か。また、記載する各々の事項について、どの程度記載すべきか。

[答] 一概に決められるものではないが、PIC/Sのサイトマスターファイルに規定した事項を参照し、製造所の活動が記載内容から容易に理解できる内容を記載すること。

## 第2条（定義）関係

### 原料の定義

[問] GMP 2-1（原料の定義） 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項の「原料」について、一部改正施行通知第3章第3の2（3）に「医薬品の製造に用いられる物（資材、中間製品を除く。製品に含有されないものを含む。）」とあるが、「製品に含有されない」原料とは具体的にどのようなものをいうのか。

[答] 製造工程において使用される水で結果的に製品に含有されないもの、溶媒等で乾燥等の工程中で揮散される物質等が挙げられる。例えば、顆粒製造工程に用いられるエタノール、イソプロパノール、凍結乾燥に用いられる溶媒等がこれに当たる。これらのものを原料として含めたのは、その品質の良否が製品の品質に直接影響を及ぼすためであり、最終的に製品に含有されることとなる原料と同等の管理が必要となると考えられるためである。

[問] GMP 2-2（原料の定義） 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項の規定にある「原料」に関し、原薬に係る製品の「原料」とは、原薬に係る製品の品質に影響を及ぼすような製造工程及びそれ以降の工程に使用する物質のみと考えてもよいか。

[答] 原薬に係る製品の原料には、出発物質も含め製造に用いる物質がすべて該当する。なお、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づく原薬に係る製品の製造管理及び品質管理については、原薬に係る製品の一連の製造工程が進行するに従い、当該製品の品質に及ぼすリスクを考慮し、原料の取扱いについても、原則厳格に行うことが求められる。

[問] GMP 2-3（原料の定義） 一般的には医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項の「原料」には含まれない過助剤、イオン交換樹脂及びその再生剤、機器の殺菌消毒剤、器具・容器等の洗浄剤等については、どのような管理をすべきか。

[答] 製品の品質に及ぼすリスクを考慮し、その特性、使用目的、使用方法等に応じた管理を行うこと。

[問] GMP 2-4（原料の定義） 主原料以外の、例えば少量使用する酸化防止剤、pH調整剤等は、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項の「原料」として取り扱うべきか。

[答] 原料として取り扱うこと。

[問] GMP 2-5（原料の定義） 製造工程に発酵工程が含まれている場合、培地は、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項の「原料」として管理する必要があるか。

[答] 製品の品質に重大な影響を及ぼしうる場合には、培地やその成分は原料としての管理を行うこと。

### 計器の校正の定義

[問] GMP 2-6（計器の校正の定義） 一部改正施行通知第3章第3の2（11）アの「計器の校正」には、計器の表す値と真の値とに差があるときに、この差を調整することも含まれると解してよいか。



[答] 「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す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。

## 中間製品の定義

[問] GMP 2-7 (中間製品の定義) 「中間製品」について、より具体的に示してほしい。

[答] 中間製品とは、製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるものをいう。具体的には、当該製造所における最終的な包装が完了していないものが中間製品となる。

[問] GMP 2-8 (中間製品の定義) A工場で「製剤バルク」を製造し、B工場でこれを受け入れて小分け包装する場合、この「製剤バルク」は、原料、中間製品又は製品のいずれとして取り扱うべきか。

[答] 設問の場合、「製剤バルク」は、「A工場」における製品であって、「B工場」における原料となる。

[問] GMP 2-9 (中間製品の定義) GMP 2-8の事例において、「B工場」では「製剤バルク」についてどのような試験検査を行う必要があるか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する「原料」とは、「製造所にとっての原料」であり、当該製造所で受け入れられる、当該製造所の製造工程を経る前のものを指している。当該製造所において行う原料としての試験検査は、製造販売承認(届出)に係る「製造販売される医薬品の原料」として規格及び試験方法が設定されているもののほか、当該製造所の製造管理及び品質管理を行う上で必要な規格を設定し、適切に試験検査を行うことで差し支えない。

[問] GMP 2-10 (中間製品の定義) 原薬に係る製品の製造所において単なる精製工程を経たのみの、いわゆる中間体は、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第1項の「中間製品」となるのか。

[答] 設問の場合、原薬に係る製品の製造所の中間製品と解される。GMP 2-7を参照すること。

[問] GMP 2-11 (中間製品の定義) ある製造所の一連の製造工程の途上における精製工程最終段階において製せられた結晶(湿品)の乾燥後の未粉碎品及びこれの粉碎篩過品(小分け、包装することにより当該製造所の最終製品となるもの)は、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第1項の「中間製品」となるのか。

[答] 設問の場合、「未粉碎品」、「粉碎篩過品」ともに中間製品である。GMP 2-7を参照すること。

## その他

[問] GMP 2-12 (その他) 製造所、作業所、作業室の違いを示してほしい。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令でいう製造所とは、薬事法第13条の許可又は第13条の

2の認定が与えられたものをいう。作業所とは、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第6項において「製造作業を行う場所」と定義されており、製造作業の現場に直結している事務室・試験検査室等を含む。作業室とは、作業所のうち製造作業を行う個々の部屋をいう。

[問] GMP 2-13 (その他) 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第7項の作業又は操作をクリーンブース内においてすべて行う場合には、「無菌区域」をクリーンブース内に限定してもよいか。

[答] 差し支えない。

#### 資材の定義

[問] GMP 2-14 (資材の定義) PTP包装用のプラスチックフィルム及びアルミ箔並びに坐剤用パックは、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第2項の「容器」又は「被包」のいずれに該当するのか。

[答] PTP包装、SP包装等に使用されるプラスチックフィルム及びアルミ箔並びに坐剤用パックは被包であると解する。これらは製品に直接接触することから、リスクに応じた管理を行うこと。

[問] GMP 2-15 (資材の定義) 容器に入れる乾燥剤は、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第2項の「資材」に含まれるか。

[答] 設問のような乾燥剤は、通例、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第2項の資材には含まれないものの、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する資材の管理に準じて取り扱うこと。特に「乾燥剤」が製品に直接接触する可能性のある場合には、汚染等を起こさないよう管理を行うこと。

[問] GMP 2-16 (資材の定義) 原薬に係る製剤の場合、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第2項の資材たる添付文書とはどのようなものを指すのか。

[答] 製造専用医薬品については、施行規則第214条第2項の規定により薬事法第52条第1号の規定は適用されないため、大部分の原薬に係る製剤について添付文書は必要としない。しかし、日本薬局方に収められている医薬品で、日本薬局方においてこれに添付する文書又はその容器若しくは被包に記載するように定められた事項、及び薬事法第42条第1項の規定によりその基準が定められた医薬品で、その基準において、これに添付する文書又はその容器若しくは被包に記載するように定められた事項について、添付文書に記載するときは、それぞれ定められた記載事項を記載した添付文書が必要である。

[問] GMP 2-17 (資材の定義) ポリエチレン袋等に入れた原薬に係る製剤をファイバードラム等に封入し、流通させる場合、ポリエチレン袋等の取扱いはどのようにすればよいか。

[答] 設問の場合の「ポリエチレン袋等」については、薬事法第57条第1項の内袋に当たり、同項の規定において、医薬品は医薬品を保健衛生上危険なものにするおそれがある容器若しくは被包(内袋を含む。)に収められてはならないこととされていることを踏まえ、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づき適切に管理する必要がある。なお、設問の場合の「ファイバードラム」は薬事法上の「直接の容器」に該当する。

## ロットの定義

[問] GMP 2-18 (ロットの定義) 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項に定める「ロット」の構成の事例を示してほしい。

[答] ロット構成の事例については、一律的に定められるものではなく、各製品について、製造条件、作業方法等を考慮して検討し、定めるべきものである。なお、生物学的製剤に係る製品のロットについては、生物学的製剤基準通則を参照すること。

[問] GMP 2-19 (ロットの定義) 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項に、ロットとは「一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料(以下「製品等」という。)の一群をいう。」とあるが、この場合の「一の製造期間」とはどの程度の期間と考えてよいか。

[答] 一の製造期間については、製品の種類、剤型、作業形態、構造設備その他の違いによって様々であり、一概に決められるものではない。

[問] GMP 2-20 (ロットの定義) 「均質性を有するように製造された製品及び原料」とは、どの程度の状態のものをいうのか。

[答] 「均質性を有するように製造された製品及び原料」とは、均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)があり、それ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されている場合をいう。

[問] GMP 2-21 (ロットの定義) 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項に定めるロット構成の際の「均質性」は、どれくらいの範囲(バラツキ)まで認められるか。

[答] それぞれの製品の種類、均質性を確認するための試験検査の方法の違い等によって範囲が異なりうるので、一概に決められるものではない。

[問] GMP 2-22 (ロットの定義) 原薬に係る製品についてロットを割り当てる場合、ロット内の「均質性」についてどの程度まで求められるのか。

[答] それぞれの原薬に係る製品の種類、均質性を確認するための試験検査の方法の違い等によって求められる均質性は様々であり、一概に決められるものではない。なお、GMP 2-32の混合の前提条件に反しない限り、均質性を高めるため適切に混合することも一つの方法である。

## ロット構成

[問] GMP 2-23 (ロット構成) 同一製造ロットの中間製品を長時間にわたって、同一の製造条件及び製造設備により連続して充てん包装する場合、同じロットとして取り扱ってもよいか。

[答]

1. 設問の場合、充てん包装が長時間にわたって行われることにより、ロットの均質性が失われるおそれのあるときは、認められない。当該充てん包装工程を経た製品のロットについては、均質性を有するように充てん包装されたと考えられる単位ごととし、各ロットが均質性

を有するように製造されることを示す合理的な根拠（バリレーションデータ等）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こと。

2. なお、汚染物質の生成及びそのキャリーオーバーを防止するために必要な、適切な間隔での清浄化（原薬に係る製品の製造においては、不純物プロファイルに悪影響を及ぼしうるような分解物又は微生物汚染のキャリーオーバーの原因とならないようにすること。）に留意すること。通例、作業の内容が明らかであれば、製品標準書等には時間制限を規定することが一般的（工程内管理に係る試験検査により一定の目標を達成していることを確認することをもって終了する作業を除く。）である。

[問] GMP 2-24（ロット構成） 同一のロットの中間製品を包装工程において、さらにいくつかのロットに分割してもよいか。

[答] 差し支えない。ただし、「中間製品」のロット番号と市場への出荷の可否の決定に供される最終製品に表示した製造番号又は製造記号との関係を明確にし、双方向に追跡を可能とするように製造記録を作成すること。

[問] GMP 2-25（ロット構成） 同一の製造期間に、同一の製品の複数ロットを連続して製造するとき、ホッパーやパイプ内に前ロットの残留物が残存していても、理論上の各ロットの区分によりロットの区分けを行ってもよいか。

[答] ロットの区分を明確に行うことが原則であるが、液剤、顆粒剤などで、同一製品を連続生産する場合には、以下の事項を考慮し、また、品質へのリスクを考慮して行うこと。

1. 均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠があり、それ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されていること。
2. 不良品が発生したこと等により回収等を行う場合には、前ロットの残存する可能性のある複数ロットについて、まとめて対処すること。
3. 汚染物質の生成及びそのキャリーオーバーを防止するために必要な、適切な間隔での清浄化（原薬に係る製品の製造においては、不純物プロファイルに悪影響を及ぼしうるような分解物又は微生物汚染のキャリーオーバーの原因とならないようにすること。）に留意すること。

[問] GMP 2-26（ロット構成） 内用液剤等に係る製品の製造において、1台の混合タンク中の薬剤が数日間にわたって同一の条件、同一の製造設備により充てんされるときに、当該混合タンク1台分の薬剤の充てんがなされた製品をまとめて1ロットとし、同一のロット番号を付してもよいか。また、このとき当該製品の試験検査のための採取はどの時点で行うのが適当か。

[答] 以下の条件を満たす場合、認められる。

1. 均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠（バリレーションデータ等）があること。
2. 製品標準書等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。
3. 製品標準書等には時間制限を規定すること。

なお、サンプリングは、そのロットの代表として、正確な試験検査の判定ができる時点に行う必要がある。

[問] GMP 2-27 (ロット構成) 製造用水としての注射水の製造を連続的に行う場合には、ロット管理は必要ないと考えてよいか。

[答] 困難な場合には、いわゆるロットとしての管理を行う必要はない。ただし、バリデーション結果に基づき、品質管理上必要な頻度において必要な項目について試験検査を実施する必要がある。なお、不良品が発生したこと等により回収等を行う場合には、合理的な根拠をもって区分することができる範囲において一つの単位として対処することが必要となる。

[問] GMP 2-28 (ロット構成) 同一の製造期間に同一の製造条件、同一の製造設備により、蒸留水を連続的に生産しながらアンプル等に充てん、閉そくして、日本薬局方注射水を製造している。品質管理上必要な措置を講じることにより均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠があり、それ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されている場合には、一定の期間又は一定単位数量ごとにロットを構成してもよいか。

[答] 設問の場合のロット構成は差し支えない。

[問] GMP 2-29 (ロット構成) 同一製造期間に一連の製造工程において製造された異なるバッチの中間製品(製剤)について、均質性を確認した上で、包装段階において同一ロット構成としてもよいか。

[答] 製品のロットの構成は、均質性を有するように製造されたことを示す科学的な根拠があり、それがあらかじめ品質部門の承認を得て製品標準書等に明記されている場合には、一群のものを同一ロットとして扱って差し支えない。なお、この場合の科学的な根拠とは、単に規格に適合しているに限らず、工程内管理に係る試験検査結果等がほぼ同一であることをいう。

#### ロット構成(原料)

[問] GMP 2-30 (ロット構成(原料)) 同一ロットの原料の受入れが複数日にわたっても、当該原料の供給者における製造単位を、受け入れた製造所における原料の一ロットとして取り扱ってもよいか。

[答] 同一ロットの原料が分納された設問のような場合には、輸送時の品質変化等を勘案し、分納されたものごとにロットを別のもので管理することが原則である。ただし、輸送時の品質変化等も考慮した上で、受入れ時の試験検査により均質性を有すると確認された範囲内において、一ロットとして取り扱っても差し支えない。なお、設問の事例の原料のロットごとの試験検査については、GMP 11-17を参照すること。

[問] GMP 2-31 (ロット構成(原料)) 生薬原料のロット管理はどのようにすべきか。

[答] 例えば、受入れ時の試験検査により均質性を有すると推定される場合には、同一輸入単位を一ロットとして取り扱っても差し支えなく、いわゆる買付け見本により買い付けた場合には、当該買付け見本にそれぞれ相当する単位で均質性を有すると推定されるものを一ロットとして取り扱っても差し支えない。ただし、外観検査その他受入れ時の試験検査により均質性が疑われるものについては、別ロットとして取り扱うこと。

ロットの混合等

[問] GMP 2-32 (ロットの混合等) 原薬に係る製品のロットについて、GMP 2-20 の「均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠」のモデルを示してほしい。

[答] 次に「ロットが均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠」の例と「ロットの混合の可否の考え方」を示す。

ロットが均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠の例

No.		I		II	
区分		ロット間の均質性		ロット内の均質性	
事例分類	仕込量	ロット間において同じ	ロット間において異なる		
	最終工程			混合操作あり	混合操作なし ただし、遠心分離操作は一回ないし複数回行われる 最終晶析機が単一 乾燥機は複数(同一型) ※最終晶析機が複数(サイズ違い)の場合には「均質性なし」となる。
下記「合理的な根拠」を活用するに当たっての製造工程等の条件	製造工程の操作手順(人)	母液及び中間体の回収手順を含め、単位操作の手順が確立し、工程管理規格があらかじめ設定されている。 収量計算が明らかとなっている。	指図量ごとに、母液及び中間体の回収手順を含め、単位操作の手順が確立し、工程管理規格があらかじめ設定されている。 収量計算が明らかとなっている。	単位操作の手順が確立し、工程管理規格があらかじめ設定されている。	同左
	原料及び資材	規格に適合したものが使用されている。	同左	同左	同左
	設備器具等	あらかじめ定められた設備器具等が使用されている。 異種品の製造においては共用の場合には清浄化の方法及びその評価の方法が確立している。	指図量ごとに、あらかじめ定められた設備器具等が使用されている。 異種品の製造においては共用の場合には清浄化の方法及びその評価の方法が確立している。	あらかじめ定められた設備器具等が使用されている。	同左
時間制限	作業シフトごと、日ごと、週ごとなど操作条件により時間が決められている。	同左	同左	同左	
合理的な根拠	項目 ◎必須項目 ○必要に応じて実施	◎含量等承認事項 ○粒子径、比容、結晶多形、晶癖、安息角、溶解性等	同左	◎混合時間及び混合速度を定めるための含量等必要項目	◎乾燥条件(時間、温度など) ◎粉碎条件(供給速度、スクリーンサイズ)を定めるための含量、乾燥減量、粒度等の必要項目
	判定	確立された採取の	確立された採取の方法	確立された採取の	同左

	方法により、得られた複数ロットのデータに差のないこと。	により、得られた指図量ごとの複数のデータが、ロットサイズ間及びロット間において差のないこと。	方法により、得られたロット内のデータに差のないこと。	
--	-----------------------------	--	----------------------------	--

### ロットの混合の可否の考え方

前提条件（一のロットからの分画物をあらかじめ定めた手順に従って工程内で混ぜる（当該工程に係るロット番号が決められる時点）こと（例：一のロットを複数に分けて遠心分離を行い乾燥後1ロットに統合する。）は、ここでいう「混合」とは考えない。）

1. 試験検査の結果、規格外にあることが判明したロットを規格に適合させる目的で混合を行ってはならないこと。
2. 混合される各ロットは、あらかじめ定められた工程により製造され、試験検査がなされ、規格に適合していることが確認されていること。
3. 混合の工程は、十分に管理及び文書化を行うこと。混合されたロットについては、必要に応じ、あらかじめ定められた規格に適合しているか否かについて試験検査を行うこと。
4. 混合の工程に係る製造記録は、当該混合を構成した各ロットへの追跡を可能とするように作成すること。
5. 製品の物理学的特性が重要なものである場合には、混合されたロットの均質性を示すために、混合の工程についてバリデーションを行うこと。当該バリデーションは、混合の工程が影響を及ぼしうる重要な特性（例：粒度分布、かさ密度等）の検証を含むこと。
6. 混合されたロットの有効期間、使用期限又はリテスト日は、当該統合又は混合を構成した各ロットのうち最も古いものの製造年月日に基づくこと。

可となる場合	
内容	根拠資料及びデータ
(1) 適品どうしの混合（「端数処理」を含む。）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 混合前の試験検査成績</li> <li>・ 混合条件の設定資料（採取手順を含む。）</li> <li>・ 混合前ロットのリテスト期間の設定</li> <li>・ 混合後の使用期限の設定</li> <li>・ 混合前ロットの保存条件</li> </ul>
(2) 製造過程の中間体どうしの混合（偶発的繰返し） 例：遠心分離機に残存する先行ロットの湿った結晶層	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製造記録（ただし、ロット構成の均質性を有する合理的な根拠があること）</li> <li>・ 非専用の設備器具の場合には清浄化の手順及びその評価の方法が必要</li> </ul>
(3) 異なる物理的パラメータ（かさ比容、粒度等）を持つ中間体の混合	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 規格に適合していること。</li> <li>・ (1) の条件を満足していること。</li> </ul>

[問] GMP 2-33（ロットの混合等） 同一の製造条件及び製造設備により製造した複数バッチの原薬に係る製品を混合して1ロットを構成させたい。混合前の複数バッチについても

すべての項目の試験検査が必要か。

[答] 混合する前に「バッチ」が規格に適合することを確認するものとし、そのバッチの規格には品質管理上必要と判断される項目を設定し、試験検査を実施すること。ただし、均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠があり、それ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されている場合には、GMP 2-3 2の混合の前提条件に反しない限り、設問のような混合を行ってもよい場合がある。

[問] GMP 2-3 4（ロットの混合等） 輸液製剤に係る製品の製造において、いくつかのバッチをまとめて一のロットを構成させる場合が多いが、一般的な留意点を示してほしい。

[答] 輸液製剤の製造工程において複数回に分けて滅菌したバッチを、まとめて1ロットとするような場合のロット構成についての留意点については、以下の事項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こと。

1. 均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠
2. 滅菌工程の工程監視を同時的に実施し、それを記録として保管し、かつ最終製品において滅菌工程の不具合が疑われる場合には、関連する可能性のあるすべての滅菌バッチを対象に調査し、適切に処置する旨の規定

[問] GMP 2-3 5（ロットの混合等） 原薬について、あるロットの端数を他のロットと混合して1ロットとすることは可能か。

[答] あるロットの不適を隠蔽することを目的として混合してはならないが、規格に適合したロットの端数品をまとめて1ロットとすることは差し支えない。当該ロットが均質性を有するように処置を行い、混合する前に規格に適合していることを確認すること。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し、また、ロットの履歴が確認できるよう記録を作成すること。

[問] GMP 2-3 6（ロットの混合等） 最終近くまで一連の製造工程を経てきた一のロットを、最終工程の晶出後の工程において二分割して原薬に係る製品を製造しているが、最終的にはこれを統合して1ロットとして取り扱ってもよいか。

[答] 適切な工程管理に適合したものを、均一にできるプロセスを経て原薬となる必要がある。晶出後の原薬が均質性を有するように製造されたことを示す合理的な根拠があり、それ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されている場合には、1ロットとして取り扱っても差し支えない。

[問] GMP 2-3 7（ロットの混合等） 一連の製造工程を経てきた一のロットを分割し、同一条件において複数台の混合機により混合を行う場合、それぞれを統合して1ロットとして取り扱ってもよいか。

[答] 「複数台の混合機」が同一の混合効果を持ち、均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠（バリデーションデータ等）があり、それ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されている場合には、1ロットとして取り扱っても差し支えない。

[問] GMP 2-3 8（ロットの混合等） 一連の製造工程を経てきた一のロットを分割し、異



なった型式の高圧蒸気滅菌装置を用いて滅菌を行ったものそれぞれを統合して1ロットとして取り扱ってもよいか。

[答] 滅菌単位のトレーサビリティが確保されていることが必要である。1ロットとして取り扱う場合には、滅菌単位での記録が適切に作成され、かつ均質性がバリデートされていれば認められる。滅菌バリデーションについては、日本薬局方の参考情報の内容を参照すること。

[問] GMP 2-39 (ロットの混合等) 製剤に係る製品包装後の製品ロットと原液調製バッチ又は配合バッチとの関係が明確に追跡できるのであれば、包装後の製品の1ロットが原液調製バッチ又は配合バッチの複数に相当するものであってもよいか。

[答] GMP 2-29を参照すること。

#### ロットと製造番号等

[問] GMP 2-40 (ロットと製造番号等) 医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づくロット管理を行うためにロットごとに製品に付記する番号と、薬事法第50条第3号に規定する医薬品の直接の容器又は直接の被包に記載される製造番号又は製造記号とは同じでなければならないか。

[答] 製造段階においてのロット番号と製造番号又は製造記号との関係を明確にし、双方向に追跡を可能とするように製造記録を作成するものとしていれば、必ずしも同じ番号又は記号である必要はない。

[問] GMP 2-41 (ロットと製造番号等) 製造番号又は製造記号として、製造した年月日の略号を用いることにより、同一の有効成分ではあるがその含量の異なる別の品目に結果として同じ製造番号又は製造記号を表示してもよいか。

[答] 設問の場合、品目が明らかに異なることにより回収対象の製造ロットか否かの識別が容易なものであって、かつ回収等に支障がない(結果的に識別が困難であるために回収に支障が生じた場合の責任は、当該表示を行った者に帰することがあることに留意すること。)のであれば差し支えない。ただし、製造段階においてのロット番号と、市場への出荷の可否の決定に供される最終製品に表示した製造番号又は製造記号との関係を明確にし、双方向に追跡を可能とするように記録を作成すること。

[問] GMP 2-42 (ロットと製造番号等) 製造所からの出荷可否決定前の製品の添付文書を差しかえる場合等、既出荷品の同一ロット製品と区分するために、個装箱に「識別記号」を付記したいが、直接の容器等への付記は行わなくてもよいか。

[答] 製造番号又は製造記号と紛らわしくなければ、直接の容器等には記載しなくても差し支えない。

[問] GMP 2-43 (ロットと製造番号等) 同一製造ロットの中間製品を包装工程においていくつかの種類包装単位に包装する場合、異なった包装単位又は包装形態に同一の製造番号又は製造記号を表示してもよいか。

[答] 設問の場合(「包装工程」が均質性に影響を及ぼさないものであることを前提とする。)、同一製造番号又は製造記号が表示されたとしても品目が明らかに異なることにより回収対象の

製品ロットか否かの識別が容易なものであって、回収等に支障がない（結果的に識別が困難であるために回収に支障が生じた場合の責任は、当該表示を行った者に帰することがあることに留意すること。）のであれば、同一の製造番号又は製造記号を表示しても差し支えない。

ただし、製造段階においてのロット番号と市場への出荷の可否の決定に供される最終製品に表示した製造番号又は製造記号との関係を明確にし、双方向に追跡を可能とするように製造記録を作成すること。

（例）

- ① 100錠ビン入、1,000錠ビン入に同じ製造番号又は製造記号を表示しても差し支えない。
- ② 100錠ビン入、100錠PTP包装に同じ製造番号又は製造記号を表示しても差し支えない。

## 管理単位

[問] GMP 2-44（管理単位） 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第4項に定義されている資材の管理単位はどのような範囲のものをいうか。

[答] 例えば、資材の供給者における当該資材の原材料（素材）の品質規格、製造方法等が同一であり、かつ当該資材の受入れ時の試験検査の実績等から、均質性を有すると確認された範囲内において、次のいずれかの単位を一管理単位としても差し支えない。

1. 資材の供給者における製造単位
2. 資材の供給者における資材の原材料（素材）の管理のための単位
3. 資材の供給者における製造業者への納入単位

## 第5条（製造管理者）関係

### 製造管理者

[問] GMP 5-1（製造管理者） 生物由来医薬品に係る製品のみを扱う製造所においては、薬事法第68条の2第1項に規定する生物由来製品の製造を管理する者と通常の医薬品製造管理者を別々に1人ずつ設置する必要があるか。

[答] 生物由来製品の製造を管理する者のみの設置で差し支えない。

[問] GMP 5-2（製造管理者） 製造管理者が製造部門の責任者又は品質部門の責任者となってもよいか。

[答] 製造部門の責任者となることは認められないが、管理に支障がない場合には、品質部門の責任者となることは差し支えない。

[問] GMP 5-3（製造管理者） 原薬に係る製品の製造所における製造管理者の資格は薬剤師よりも化学工学、生物工学に詳しいの方がよいこともあると考えられるが、製造管理者には薬剤師の資格が絶対的な条件か。

[答] 製造管理者は薬剤師でなければならない（薬事法第17条）。なお、生物由来製品たる原薬に係る製品の製造所においては、薬事法第68条の2第1項に規定する生物由来製品の製造を管理する者の要件を満たす者の設置が必要であるが、当該者は必ずしも薬剤師の資格を有する者に限られない。

[問] GMP 5-4 (製造管理者) 同一製造所において一般の医薬品に係る製品のほかに生物由来医薬品に係る製品を製造するときは、それぞれ別個に製造管理者を置くこととされているが、管理系統を一致させれば、一人でも認められるか。

[答] 「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行について」(平成15年5月15日医薬発第0515017号)に、「同一施設において生物由来製品以外の製品を取り扱う者であつて、製造管理者又は責任技術者が上記の要件を満たし、承認されている場合にあつては、当該製造管理者又は責任技術者との兼務を認める。」旨の記載がある。

#### 製造管理者の業務の補助

[問] GMP 5-5 (製造管理者の業務の補助) 製造所の規模が大きくなり、同一敷地内に剤型ごとの棟が分散している場合には、製造管理者を複数任命してもよいか。仮に、一人でなければならないという場合には、製造副管理者(補助者)を複数任命してもよいか。

[答] 製造管理者は1製造所に1名とすること。規模が大きく製品が多岐にわたる製造所等において、製造管理者が職務を遂行することができない状況が生じうる場合(やむを得ないと認められる場合)を考慮し、補助者を設置しても差し支えない。ただし、補助する業務の範囲、製造管理者への報告方法等を医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の職員の責務及び管理体制に係る文書に明記しておくこと。

#### 製造管理者の業務の代行

[問] GMP 5-6 (製造管理者の業務の代行) 製造管理者が出張、入院等のために不在となる場合に備えて代行者を置いてよいか。

[答] 設問の場合、業務に支障がないと認められる場合には、代行者を置いても差し支えない。ただし、代行者は製造管理者と同等の資格(薬事法第17条に定める資格)を有する者であり、代行者の代行時の責務等を医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書に明記しておくこと。なお、不在の期間が非常に長期間にわたる場合には、製造所の業務に支障を生じるおそれがあることから、代行者ではなく、製造管理者の変更を行うこと。

[問] GMP 5-7 (製造管理者の業務の代行) 製造所と本社(法人の主たる事務所)とが離れている製造業者において、製造管理者がその業務等を行うため本社に行くことが多い場合には、代行者を置いてよいか。

[答] 設問の場合、業務に支障がないと認められる場合には、代行者を置いても差し支えない。ただし、代行者は製造管理者と同等の資格(薬事法第17条に定める資格)を有する者であり、代行者の代行時の責務等を医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書に明記しておくこと。

[問] GMP 5-8 (製造管理者の業務の代行) 製造管理者が、本社等の業務のために忙しいため、代行者を置いて製造管理者の業務を長期間にわたり全面的に委任することは認められるか。

[答] 認められない。製造管理者は、製造所を実地に管理する必要がある。製造管理者の変更を

行うこと。

[問] GMP 5-9 (製造管理者の業務の代行) 製造管理者の代行者を置いた場合、署名及び記名押印のための印鑑は、当該代行者のものとしてよいか。

[答] 代行者のものとする。ただし、代行者の署名又は記名押印に係る責務等を医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書に明記しておくこと。

#### 製品品質の照査

[問] GMP 5-10 (製品品質の照査) 製品品質の照査は、なぜ必要なのか。

[答] バリデートされた工程であっても、製造実績を積み上げるに従って、より製品品質を向上させるために改善すべき事項が見出される場合があり、例えば、次のような場合が考えられる。

1. 原料物性の変化等により製造条件等を変更することが望ましい場合があるため。
2. 異常・逸脱の傾向又は好ましくない傾向等が認められた場合には、所要の措置を採る必要性があるため。

[問] GMP 5-11 (製品品質の照査) 製品品質の照査はどのように行うべきか。

[答] 照査を行うに当たっては、手順を定め、次の事項に留意して実施すること。

1. 通例、年1回は実施すること。
2. 照査の結果については評価を行い、是正措置又は再バリデーションの実施の必要性を検討すること。是正措置又は再バリデーションが必要であるとされた場合には、その理由及び内容について記録を作成すること。
3. リスクに応じて、製品の種類ごとにグループ化して実施する場合には、科学的な妥当性を示すこと。

[問] GMP 5-12 (製品品質の照査) 製造頻度が1ロット/年以下程度となる製品の製品品質の照査は、どのように実施するのか。

[答] 製造頻度に関わらず、市場出荷後の製品の品質に係る情報(GMP 5-14の7及び8等)に対しては製品品質の照査を行うこと。それ以外の項目については、あらかじめ照査を行うロット数、そのロット数に満たなくても照査を行う年数を製造業者が適切に決定し、手順に記載すること。そして、あらかじめ設定された製造ロット数に達した段階で製品品質の照査を行うこと。また、製造ロット数があらかじめ設定されたロット数に満たなくても、あらかじめ設定された年数を経過する場合には、製品品質の照査を行うこと。

[問] GMP 5-13 (製品品質の照査) GMP 5-11の3における「製品の種類ごとにグループ化」とは、どのような場合に認められるのか。

[答] 科学的な根拠がある場合には、製品ごとに照査するのではなく、例えば同一原理の製造機

器で製造された同一剤型の製品群をまとめて製品品質の照査を行うことができる。GMP 5-14の5、7、8、9及び11には製品とは関係なくグループ化して照査することが可能な項目もあると考えられる。

[問] GMP 5-14 (製品品質の照査) 製品品質の照査項目にはどのようなものがあるか。

[答] 照査の対象には、少なくとも以下の事項が含まれると考えられるが、製造所の実情に応じて製造業者が適切な項目を設定して実施すること。

1. 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査
2. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査
3. 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
4. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正処置、予防措置の有効性についての照査
5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
6. 提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更（輸出届事項の変更を含む。）についての照査
7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
8. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
9. 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
10. 新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査
11. 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
12. 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査

なお、6. 及び10. は、製造販売業者が主体的となる事項であるが、GMPの適正かつ円滑な実施のため、GQP省令第7条の取決めに基づき、製造業者が関与するものをいう。

[問] GMP 5-15 (製品品質の照査) GMP 5-14に挙げられた照査項目について、具体的な照査方法の事例を示してほしい。

[答] 照査は、実施している製造管理及び品質管理に応じて傾向と是正措置、予防措置の妥当性について評価し、現行の規格の適格性、製品が適切に管理された状態で製造できているかどうか、再バリデーションの要否や更なる改善の要否などを判断できるものとする。例えば以下のような事例が考えられる。

1. 原薬、添加剤、品質に影響を及ぼす容器や包材については、対象品目ごとの受入れのロット数と不合格ロット数（逸脱の発生したロット数）及びその理由（調査結果）。実施したCAPAの内容と効果の確認結果。
2. 製品については、対象品目ごとの製造ロット数と不合格ロット数（逸脱の発生したロット数）及びその理由（調査結果）。実施したCAPAの内容と効果の確認結果。

[問] GMP 5-16 (製品品質の照査) GMP 5-14の1の「原料及び資材」はどこまでが対象となるのか。

[答] 通例、製剤の場合は、出荷される製品（中間製品を含む。）に含まれる原料及び資材（製品品質に影響を及ぼす資材）が対象となる。原薬（中間体を含む。）の場合は、重要な原料及び資材が対象となる。製品品質の照査の対象となる項目は、手順書に記載することが望ましい。

[問] GMP 5-17 (製品品質の照査) 工程管理の照査には、日常使用される工程管理図による簡便な管理も含まれるか。

[答] 「工程管理の照査」の実施においては、過去に製造したロットについて、工程内管理データ、試験検査データ等を工程管理図に記入し、時系列的な解析を行うことも一つの方法である。

[問] GMP 5-18 (製品品質の照査) GMP 5-14の2の実施で、製品ロット数が多数の場合、工程管理の照査における調査対象ロットは、どのように抽出すればよいか。

[答] 実施方法は、製造業者等として適切に設定しておくことで差し支えない。例えば、一定期間の全ロットを対象とする方法、年間を通じて多数ロットを生産しているような場合にはランダムに抽出(抽出方法は工程管理の照査の目的(例えば季節変動の評価確認等)に見合ったものであること。)を行う等により製造工程の変動要因が許容条件内にあることを検証する方法等がある。

[問] GMP 5-19 (製品品質の照査) GMP 5-14の11の「関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況」とはどのようなものか。

[答] 製造設備及び空調、製造用水設備等の製造支援システムを対象とし、それらシステムの日常点検・定期点検・試験の結果に基づいて稼働状況の照査を行うことである。なお、対象とする製造設備は、その種類、特性、使用目的、使用頻度等により、製品の品質へのリスクを勘案し、製造業者等として定めておくこと。

[問] GMP 5-20 (製品品質の照査) 乾燥エキス粉末、軟エキス等(製造専用)に係る製品の原料となる生薬が天産物であり同一ロット内においても品質にバラツキが生じるため、製品中の指標成分データのロット間の平均値±3σによる管理が困難となる場合には、どのような方法により製品品質の照査の一部として行う工程管理の照査を実施すればよいか。

[答] 乾燥エキス粉末、軟エキス等に係る製品の各製造工程(抽出、濃縮、スプレードライ等)において、定められた設備を用い定められた製造条件において作業されたこと(下記「漢方エキス製品製造工程管理項目例示表」を参照すること。)を製造記録等から確認し、工程内管理値の変動が定められた範囲内にあることが確認されている場合には、ロット間の平均値±3σの管理によらなくても、指標成分、エキス含量、乾燥減量等から必要な項目をあらかじめ選定し、対象ロットが承認規格の範囲内にあることを確認する等の方法によることで差し支えない。

漢方エキス製品製造工程管理項目例示表

工程		管理項目などの内容(例示)
乾燥エキス製造工程	①生薬入荷	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鑑別、形態学的品質(生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準(日本製薬団体連合会自主基準)を参照)</li> <li>・基原、産地、残留農薬等</li> </ul>
	②切裁	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全形生薬と刻み加工品との相関性(精油を含むもの、水溶性の成分を含むもの、灰分、乾燥減量)</li> <li>・切裁生薬の保存条件</li> </ul>
	③秤量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・配合量、ロットの確認(複数ロットを混合する場合には、各ロットの配合比率)</li> </ul>

エキス顆粒製造工程	④抽出	・抽出機番号、仕込量、生薬投入順序、生薬切裁粒度、抽出溶媒の種類及び量、昇温温度、抽出温度、抽出時間（ろ過工程がある場合には、フィルターの管理方法等）
	⑤濃縮	・濃縮機番号、濃縮温度、濃縮時間、真空度、濃縮エキス液量（スプレードライの前の濃度調整）
	⑥乾燥	・スプレードライ機番号、給気（排気）温度、送風量、噴霧ノズル径、（濃縮）エキス送液速度（流量計又は圧力計）、噴霧液量、噴霧に要する時間
	⑦乾燥エキス末	・均質性の確認（指標成分、エキス含量、乾燥減量、かさ比容を時系列的に一定量採取し調査）。なお、最終混合工程を有する場合には、⑨に準じて実施すること。 ・収率及び製造販売承認書の規格に係る試験（1ロットにつき1サンプルの採取及び試験でも差し支えない。）
	⑧秤量	・配合量、原料ロットの確認（原料の乾燥エキス末を複数ロットにわたり使用する場合には、あらかじめ混合し、少なくとも指標成分についてのロット内における均一性を確認しておくこと→製品品質の照査のためのデータを蓄積する際に必要となる。）
	⑨混合	・混合機番号、仕込量、原料投入順序、各原料の粒度及び含水率、混合速度（回転数）、混合時間 ・均一性の確認（一定時間混合後、あらかじめ指定した箇所について一定量採取し評価：最も分析精度のよい指標成分を選定する。）
	⑩造粒（乾燥）	・造粒機番号。湿式法の場合には水量及び滴下速度と造粒終点の確認方法等。乾式法の場合には圧縮ローラーの速度、圧力の管理等。 ・篩過残の再利用（湿式法の場合には、投入方法及び篩過残投入量の限度） ・湿式法の場合には、乾燥条件（温度、時間及び風量）及び乾燥の手順等
⑪粉碎・分級	・使用機器番号、振動速度、篩目の大きさ、収率 ・均質性の確認（時系列的に試料を採取してもよい）各指標成分、エキス含量、乾燥減量、かさ比容、粒度分布、崩壊性等	
⑫充てん・閉そく	・充てん工程の初期、中期及び後期において1包ごとの質量を測定する。 ・使用機器番号、質量偏差試験（SP包装品等は、水圧等によるシールの完全性の確認）、資材の品質、収率、承認規格試験等	

## 第6条（職員）関係

### 職員

[問] GMP 6-1（職員） 社内組織上、資材保管部門は製造部門に属していなくてもよいか。

[答] 製造のための資材保管行為についても医薬品・医薬部外品GMP省令の適用対象であり、それを行う部門は、GMP上は製造部門に含まれなければならない。なお、医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の製造所職員の責務及び管理体制は、「社内組織」と名実ともに一致していることが望ましいが、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する管理を適正に実施することができ、相互の関係が明らかにされていれば、必ずしも「社内組織」と名称等とが一致していなくても差し支えない。

[問] GMP 6-2（職員） 医薬品・医薬部外品GMP省令及び施行通知でいう「製造業者等」

とは、一般的には会社の経営者と考えてよいか。

[答] 製造業者等とは、(外国)製造業の許可(認定)を受けた者(個人又は法人)をいう。医薬品・医薬部外品GMP省令の規定の実際の運用においては、医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の製造所職員の責務及び管理体制において製造所に関し製造業者等としての権限を付与され、製造業者等としての責務に責任を有する者(例:業務を行う役員、工場長等)を規定しておくこと。なお、品質システムを維持・改善していく上で、資源の配分の決定権を持つ製造業者の品質に対する認識とリーダーシップは極めて重要であることにも留意すること。

## 第7条(製品標準書)関係

### 製品標準書一般事項

[問] GMP 7-1 (製品標準書一般事項) 製品標準書を作成する上での注意事項と一般的な様式を示してほしい。

[答] 製品標準書は、医薬品・医薬部外品GMP省令、一部改正施行通知等に示された内容をすべて盛り込んだ内容とし、あらかじめ品質部門の承認を得るものとする。「一般的な様式」を一概に決められるものではなく、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。

[問] GMP 7-2 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条に、製造業者等は製品ごとに製品標準書を作成し保管することとされているが、個々の製品標準書を新規作成し又は改訂する都度製造業者等が行わなければならないのか。

[答] 製造業者等(法人の場合には法人として)の管理下において作成され運用されることを求めており、個々の作成又は改訂については、医薬品・医薬部外品GMP省令第20条の規定を踏まえた文書管理方法に従って、医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書により権限を与えられた者(組織等)が行うことで差し支えない。医薬品・医薬部外品GMP省令第8条の手順書等についても同様である。なお、製品標準書については、品質部門の承認を受けることが必要であり、その他の手順書等についても、製品の品質に影響を及ぼす内容については品質部門の承認を得ること。

[問] GMP 7-3 (製品標準書一般事項) 承認前のGMP適合性調査を受けるときに医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する手順書等を作成しておく必要があるが、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の作成においては、資材に関する事項についても規定しておくなければならないのか。

[答] 承認前のGMP適合性調査を受けるときまでには、容器、被包及び表示物の規格及び試験検査の方法といった資材に関する事項を調査申請に係る製品の製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て記載しておく必要がある。ただし、資材のうち表示物を取り扱う製造所においては、承認前のGMP適合性調査を受けるときはその時点において規定されているべき事項が記載された製品標準書の案(品質部門のチェックを受けておくものとする)を提示すればよいが、表示事項等は製造販売承認により規定されたものを製品標準書に記載することとなることから、製造販売承認後ただちに確定させ、品質部門の承認を得ること。

[問] GMP 7-4 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第1項第2



号に「法第42条第1項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令又はこれに基づく命令若しくは処分のうち品質に関する事項」とあるが、具体的にはどのような内容を示しているのか。

[答] 公定書に記載された品目に係る製品であれば、その公定書に示された基準、改善命令を受けた場合の当該命令の内容のうち関連事項、製造販売承認時の条件として追加された事項等を示している。

[問] GMP 7-5（製品標準書一般事項） 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項に関し、一部改正施行通知第3章第3の7（4）アに、製品標準書にその製品に係る医薬品の一般的名称及び販売名を記載することとされているが、一般的名称のないものについては医薬品の販売名のみの記載でもよいか。

[答] 製品に係る医薬品の一般的名称及び販売名の両方を記載することが原則であること。ただし、その製品に係る医薬品が一般的名称のないものである場合には、当該医薬品の販売名を記載することで差し支えない。

[問] GMP 7-6（製品標準書一般事項） 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項に関し、一部改正施行通知第3章第3の7（4）エ「製品等の規格及び試験検査の方法」及びオ「容器の規格及び試験検査の方法」については、どの程度まで製品標準書に記載し試験検査を行うべきか。また、生物由来医薬品に係る製品の製品標準書には、どの程度記載し試験検査を行うべきか。

[答]

1. 製品等及び容器の規格及び試験検査の方法、日本薬局方に収められている医薬品に係る製品については日本薬局方に記載されている規格及び試験方法、日本薬局方に収められていない医薬品に係る製品については製造販売承認（届出）書に係る規格及び試験方法を記載すること。

なお、製造販売承認（届出）書の「規格及び試験方法」の項目が関連通知等からみて現時点においては不十分と考えられる品目にあつては、製造業者等が項目を設定するとともに、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。

さらに、上記以外にその製品の特殊性等から品質確保上又は製剤技術上必要と認められるものがあれば、その内容を規定しておく必要がある。また、表示のある容器については、表示事項についても記載しておく必要がある。

2. 生物由来医薬品等に係る製品の製品標準書にあつては、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第4号の事項についても記載する必要がある。一部改正施行通知第3章第3の7（4）又は7（5）及び7（6）のほか、7（8）にあるとおり、生物由来原料基準に規定される原料に係る必要事項、原材料である血液が採取された国の国名及び献血又は非献血の別（施行規則第233条（人の血液を有効成分とする生物由来製品等の表示の特例）に規定する人の血液又はこれから得られた物を有効成分とする生物由来製品及びこれ以外の人の血液を原材料として製造される特定生物由来製品の場合）等についても記載すること。

3. 品質管理に係る検体の採取及び試験検査に当たっての一般的な留意事項については、GMP 8-16及びGMP 11-45を参照すること。

4. 品質管理に係る試験検査は、これら製品標準書に記載された規格及び試験検査方法に基づき行うこと。

[問] GMP 7-7 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第4号イの「原料として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格」について、生薬については日本薬局方において複数の基原が設定されている例があり、これらを単独で又は混合して使用している。この場合、製品標準書には使用する可能性のある複数の基原を記載してよいか。

[答] 差し支えない。ただし、実際に使用した原料の基原が製造記録、試験検査記録等により追跡することが可能であるようにしておくこと。

[問] GMP 7-8 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第4号イの「原料として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格」については、当該原料の基原、性状等を明確にしておくという趣旨であるということだが、原料の品質を確認するために必要な事項を製造業者等において自主的に定めてよいか。

[答] 一部改正施行通知第3章第3の7(8)に示されているように、生物由来原料基準に規定される原料に係る必要事項については、この条に係る事項として製品標準書に含める必要がある。その他、法令及び通知に示されている事項等、原料の品質を確認するために必要な事項については、リスクに基づき自ら判断して対応すること。

[問] GMP 7-9 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第4号ロに「製造又は試験検査に使用する動物の規格(飼育管理の方法を含む。)」とあるが、「飼育管理の方法」とは、製造所における飼育管理の方法のみを指すものと考えてよいか。

[答] 動物の生産業者における飼育管理の方法も含まれる。

[問] GMP 7-10 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第4号ロの「製造又は試験検査に使用する動物の規格」とは、具体的にはどのようなものか。

[答] 動物の繁殖系統、罹患していないことが保証される伝染病、飼育環境等が挙げられる。動物の使用目的に応じて必要な規格を製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て設定すること。

## 成分及び分量

[問] GMP 7-11 (成分及び分量) 日本薬局方製剤総則の注射剤の項に、「本剤で水性溶剤を用いるものは、血液又は体液と等張にするため、塩化ナトリウム又はそのほかの添加剤を、また、pHを調節するため、酸又はアルカリを加えることができる。」とある。日本薬局方の注射剤に係る製品の製品標準書において、製造販売承認(届出)書に記載がなくてもこれらのものを添加することとしてよいか。日本薬局方外の注射剤に係る製品についてはどうか。

[答] いずれの場合にも、製造販売承認(届出)書に記載がなければ添加することは認められない。

[問] GMP 7-12 (成分及び分量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」欄又は「製造方法」欄に精製水と記載のある場合、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の規定に基づく当該医薬品に係る製品の製品標準書の記載事項において精製水のかわりに滅菌

した精製水又は注射用水を使用し製造してもよいか。

[答] 差し支えない。

[問] GMP 7-13 (成分及び分量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」欄に「日局〇〇〇」として記載されている成分が引き続き改定後の日本薬局方においても収載された場合、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の7(4)ウ「成分及び分量」及びエ「製品等の規格及び試験検査の方法」については、旧薬局方の基準によるのか、又は新薬局方の基準によるのか。「別紙規格〇〇〇」と記載されている成分が改定後の日本薬局方に新たに収載されたときはどうか。さらに公定書以外のものに収載されたときはどうか。

[答] 日本薬局方の改定等に伴う取扱い等に係る通知等に基づいて取り扱うこと。公定書(日本薬局方、生物学的製剤基準及び放射性医薬品基準)以外のもの、具体的には、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格、日本薬局方外生薬規格、体外診断用医薬品原料規格、殺虫剤指針、食品添加物公定書、医薬部外品原料規格等についても、公定書に準じて成分規格を記載することができる場合もあるが、この場合には、公定書にも同様のものが収載されているか否か、申請医薬品の投与経路、使用目的等を考慮し、適切な規格であるか考慮する必要がある。

[問] GMP 7-14 (成分及び分量) 漢方のエキス製剤に係る製品に関する医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の7(4)キの「製造方法及び製造手順」において、規格に適合する生薬を原料として用いたにもかかわらず製品の主成分の含量が不足しているときは製造販売承認(届出)書に記載のない成分を不足分に相当する量添加することは認められるか。

[答] 認められない。

[問] GMP 7-15 (成分及び分量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」欄に、規格として日本薬局方〇〇〇と記載されているとき、当該医薬品に係る製品に関する医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の7(4)ウ「成分及び分量」、エ「製品等の規格及び試験検査の方法」及びキ「製造方法及び製造手順」において、日本薬局方の規格には合致するが「日本薬局方」の表示のない原料を使用してもよいか。

[答] 「日本薬局方」の表示のあるものを優先して使用すること。なお、やむを得ず「日本薬局方」の表示のない原料を使用する場合には、日本薬局方の規格と同等以上のものであることを確認し、必要に応じて追加の規格及び試験検査の方法を設定するなど、原料の品質の確認を慎重に行った上で使用すること。なお、他の公定書規格とされた原料についても同様の対応を行うこと。

#### 規格及び試験方法

[問] GMP 7-16 (規格及び試験方法) 漢方のエキス製剤に係る製品の製造原料として用いる生薬について、当該製品に関する医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の7(4)エ「製品等の規格及び試験検査の方法」において、品質管理上どのような点に留意すべきか。

[答] 生薬たる原料については、日本薬局方の規格、日本薬局方外生薬規格等について試験検査を行うとともに、製造業者等は生薬の特性、形態（刻み、粉末等）から判断して、必要に応じて以下の項目を設定し試験検査を実施すること等により、適切な品質の生薬を用いるよう留意すること。

1. 性状試験（外観、鏡検等）、確認試験、定量試験等
2. 切断生薬の粒度試験
3. 鑑定試験
4. 純度試験（異物、残留農薬試験、重金属試験、ヒ素試験、アリストロキア酸試験）
5. その他必要な試験
  - (1) 日局、局外生規、承認書別紙規格以外の成分、エキス含量、乾燥減量、灰分及び酸不溶性灰分試験等
  - (2) 生薬の処理法や修治法の確認
  - (3) 生薬個々の特性を踏まえた試験（微生物限度試験、アフラトキシン試験、生薬末における粉体物性試験、茜草根（茜根、茜草等と呼ばれるものを含む）の lucidin 及び lucidin-3-O-primeveroside に関する試験）等

[問] GMP 7-17（規格及び試験方法） 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に、一部改正施行通知第3章第3の7（4）エ「製品等の規格及び試験検査の方法」、オ「容器の規格及び試験検査の方法」又はカ「表示材料及び包装材料の規格」として原料又は資材に関する規格及び試験検査の方法を記載するとき、当該原料又は資材について、それらの供給者から製造方法に関する情報を入手する必要性について示してほしい。

[答] 原料等、他工場において製造されるものについては、その製造に関する情報の入手に努めることが、自らの製造所において製造される製品の品質確保上重要である。特に、原料の製造方法に関する情報については原料の品質とも深い関係があるので把握するようにすること。それが変更されたことが明らかな場合には、必要に応じて追加の規格及び試験検査の方法を設定し、原料の品質の確認を慎重に行う等適切な変更管理を行う必要がある。

[問] GMP 7-18（規格及び試験方法） ある製品の製造工程において、成分としては当該製品に係る医薬品の製造販売承認（届出）書に記載のない原料（例えば溶媒等、製品には含有されないもの）を用いる場合の、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の作成における注意事項について示してほしい。

[答] 設問の場合の原料についての製品標準書の記載も、製品に含有される原料に準じたものとするとともに、当該原料に係る製品についての製品標準書の記載も、これら製造工程中において使用した当該原料の残留に留意すること。

[問] GMP 7-19（規格及び試験方法） 改定後の日本薬局方の一般試験法に合わせるために製造販売承認事項の一部を変更することが製剤の改良等になると判断される場合、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に当該変更を反映し、承認当時の日本薬局方の一般試験法では不合格と判定されても当該変更後の試験方法により合格と判定されたときは合格としてもよいか。

[答] 認められない。日本薬局方の改定等に伴う取扱い等に係る通知に従い、試験方法としては承認当時の日本薬局方の試験法によって行うことを原則とするが、改定後の日本薬局方において定める試験法との相違性の十分な確認等に関し、GMP 14-2に留意して変更管理を適切に行い、変更後の内容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されている場合には、日常の試験検査業務において改定後の試験法によって試験検査を行っても差し支えない。

なお、設問の事例の場合には、改定後の日本薬局方に定める一般試験法に適合させるため、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）を速やかに行うよう製造販売業者に相談すること。

[問] GMP 7-20（規格及び試験方法） 入荷した粗原料を更に精製して、得られたものを製品（製剤）の原料として規格及び試験検査の方法を規定する場合、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の7（4）キ「製造方法及び製造手順」において、当該原料をとり出すことなく粗原料の精製から製剤化までを一貫して行う製造方法を記載することは認められるか。

[答] 設問の場合の「粗原料」についても、あらかじめ試験検査を行い、適正なものであることを確認した上で受け入れること。製造販売承認（届出）書にそのような一貫の製造方法が明記されている場合には認められる。

[問] GMP 7-21（規格及び試験方法） 製造販売承認書の「規格及び試験方法」欄の記載事項のうち性状の項に記載され参考値として扱われるものについては、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において試験検査を行わなくてもよいか。

[答] 製品の品質に与えるリスクを考慮して試験検査を実施するかどうか判断すること。ただし、関係通知等において規格値とするよう指導されたものについては、試験検査を行うとともに、必要があれば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。

[問] GMP 7-22（規格及び試験方法） 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、一部改正施行通知第3章第3の7（4）エの原料の規格として製造販売承認書に記載された規格のかわりに公定書において定められた規格を用いてもよいか。

[答] 製造販売承認書の「規格及び試験方法」欄に記載された規格に比して「公定書において定められた規格」がより厳格なものであることを示す合理的な根拠があり、それ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されている場合には、差し支えない。ただし、製造販売承認書記載の原料の規格が、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。

[問] GMP 7-23（規格及び試験方法） 原薬に係る製品の製造工程における中間体について、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の7（4）エ「規格及び試験検査の方法」においてどのような項目を設定すればよいか。

[答] 一概に決められるものではないが、設問の場合には、「中間体」が製造されるまでの工程能力及び原薬の品質への影響を評価し、原薬の品質を管理できる項目をリスクに応じて適切に設定すること。

[問] GMP 7-24（規格及び試験方法） 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、中間製品についてはどのような試験検査を実施する必要があるか。

[答] 一部改正施行通知第3章第3の7（4）なお書のウにあるとおり、中間製品の規格及び試験検査の方法が製造販売承認（届出）書若しくは公定書において定められていない場合又は

定められていても規格若しくは試験検査の方法に係る規定が不十分である場合には、製品標準書において、品質管理上必要と判断されるものとして設定した規格及び試験検査の方法並びにその根拠をあらかじめ品質部門の承認を得て明記した上で自主的規格として実施すること。

[問] GMP 7-25 (規格及び試験方法) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、試験検査に係る規格を製造販売承認書に記載された規格よりも厳格なものを定めた場合、製品が当該規格を外れたとき、当該製品の製造所からの出荷の可否の決定をどのように行えばよいか。

[答] 一部改正施行通知第3章第3の7(4)なお書のアにあるとおり、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には、製品標準書において、その規格及びその根拠をあらかじめ品質部門の承認を得て明記の上、実施すること。

設問の場合、「自主規格」を逸脱した製品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必要がある。また、これら「自主規格」を逸脱した場合の取扱いについても、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おくこと。

なお、製造販売承認書記載の規格及び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等を行うよう製造販売業者に相談すること。

[問] GMP 7-26 (規格及び試験方法) 製品の品質確保のために用いるガス類、例えば、封入用の窒素ガスの規格及び試験検査は、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書においてどの程度規定する必要があるか。

[答] これらのガス類の試験検査等は、製品の品質に及ぼしうる影響を勘案して規定すること。

[問] GMP 7-27 (規格及び試験方法) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、製造販売承認(届出)書に記載されている確認試験方法と異なる試験検査の方法を、相関性等を十分に確認した上で原料の確認試験方法として用いてもよいか(例えば、赤外吸収スペクトルにより官能基の確認試験を代替することができる場合、薄層クロマトグラムのRf値をもって成分の確認試験を代替することができる場合等)。

[答] 製造販売承認(届出)書に記載の確認試験方法に比してより厳格なものであることを示す合理的な根拠があり、それ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されている場合には、差し支えない。ただし、製造販売承認(届出)書に記載の確認試験方法が、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場合には、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うよう製造販売業者に相談すること。

[問] GMP 7-28 (規格及び試験方法) 製造販売承認書の「成分及び分量又は本質」欄において、成分の規格として日本薬局方の規格を準用する旨規定されているが、その後の日本薬局方の改定により当該成分が日本薬局方から削除されたとき、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、当該改定前に収載されていた規格をそのまま書き下して使い続けてもよいか。

[答] 日本薬局方の改定等に伴う取扱い等に係る通知等に従うこと。なお、必要に応じて、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。

[問] GMP 7-29 (規格及び試験方法) 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てもよいか。

[答] 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、薬事法上の最終的な可否の判断は、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から、製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合には、差し支えない。

#### 製造方法及び製造手順

[問] GMP 7-30 (製造方法及び製造手順) 原薬に係る製品の製造工程で、後続ロットの製造に再使用するために溶媒を回収(リカバリー)することについて、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に規定する場合の留意点を示してほしい。

[答] 製造販売承認(届出)書の記載事項を踏まえて、製造方法等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の上、その範囲内で行うこと。回収した溶媒については、使用する工程など、使用目的に応じた規格を設定すること。再使用を行う前又は新規の規格適合溶媒と混合する前に、回収した溶媒が規格に適合することを保証するために回収工程をモニタリングし、管理すること。再使用する溶媒又は混合後の溶媒が使用されるすべての製造工程において適合であることを証明するために適切な試験検査を行うこと。溶媒の再使用及び新規の規格適合溶媒との混合について、製造記録を適切に作成すること。

[問] GMP 7-31 (製造方法及び製造手順) 顆粒製剤に係る製品の製造工程においては、例えば、粒度の大きいものと小さいものが仕掛けとして残るが、医薬品・医薬部外品GMP省令第1条の製品標準書においてそれらを次のロットに混合することと定めてもよいか。

[答] 混合後の製品の品質が確保されることが適切なバリデーションにより確認されていることが必要である。仕掛け残の混合量の上限と混合の回数がバリデートされており、それが製品標準書に記載されている場合には認められる。この場合、仕掛け残の添加をするロット数を規定し、継続したロット混合にならないよう定めること。

#### 標準的仕込量

[問] GMP 7-32 (標準的仕込量) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載する事項のうち、一部改正施行通知第3章第3の7(4)クの「標準的仕込量及びその根拠」については、どのように考えればよいか。

[答]

1. 標準的仕込量については、その設定の根拠があり、かつ、それ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されていること。なお、ここでいう「設定の根拠」とは、原則的には、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品について当該成分を定量したとき、製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」の記載に合致することを示すデータをいうが、原料の含水率に基づく仕込量の増減等については、それに関するデータをもって根拠として差し支えない。ただし、設定の根拠を示すことが困難な場合には、製造販売承認(届出)書記載の成分及び分量を標準的仕込量とすること。
2. 流通過程における経時変化、季節変化等に対処するために、製造工程をすべて完了し市場

への出荷を可とされた医薬品が含有する成分の分量の増減を見込んで標準的仕込量を設定することは、それに関する正当な理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す根拠（バリデーションデータ等）があり、それら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されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書に成分の分量の増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっている場合には差し支えない。ただし、製造工程をすべて完了し市場へのお荷を可とされた医薬品は、製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に合致しなければならない。

3. 有効成分について、製造販売承認（届出）書に規格幅の設定されているものについては規格幅の上限を超える量を、また、規格幅の設定されていないものについては製造販売承認（届出）書記載の分量の110%を超える量を標準的仕込量とする場合には、1. 又は2. の要件を満たした上、さらに当該成分の分解等についての根拠も示し、かつ、それ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。

[問] GMP 7-33（標準的仕込量） 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載すべき事項としての一部改正施行通知第3章第3の7（4）ク「標準的仕込量及びその根拠」に関するGMP 7-32の3の「分解等についての根拠」にはどのようなものが必要か。

[答]

1. 製造工程において揮散すること等のため、分解物が最終製品に残留しないものであるとする根拠。
2. 分解物がすべて既知物質である場合には、それらの最大無作用量及び当該製品に係る医薬品の用法及び用量からみて当該製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさないものであるとする根拠。

[問] GMP 7-34（標準的仕込量） 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、有効成分以外の成分についても、製造販売承認（届出）書記載の分量の110%を超える量を標準的仕込量とする場合には、当該成分の「分解等についての根拠」を示す必要があるか。

[答] 製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさない限り、原則として、「分解等についての根拠」を示さなくても差し支えない。

[問] GMP 7-35（標準的仕込量） 製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」に「微量」と記載してある成分については、加えない場合も含むと考え、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において加えないことと規定してもよいか。

[答] 加えないことは認められない。

[問] GMP 7-36（標準的仕込量） 製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」に「適量」と記載してある成分については、加えない場合も含むと考え、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において加えないことと規定してもよいか。

[答] 原則として加えるべきものと考えられるが、例えばpH調整剤「適量」とあるときは加えない場合もあると考えられる。なお、製造販売承認申請書において「適量」と記載することができる成分の種類及び具体的な成分名については、「医薬品の承認申請書の記載事項につい



て」(平成12年2月8日医薬審第39号)に記載されており、この中で「pH調整剤及び錠剤の糖衣剤については、複数の成分についてその分量を「適量」と記載して差し支えない」とされている。

[問] GMP 7-37 (標準的仕込量) 製剤化に係る工程において、原料の物性、異なる製剤設備等により、目的とする硬度、粒度分布等の品質を得るために、賦形剤、滑沢剤等の増減が必要となる場合がある。医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、そのような増減を行うこととしてもよいか。

[答] やむを得ない場合には、一部変更承認申請(該当する場合には軽微な変更の届出)に該当しない範囲において、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)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おり、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。

なお、規格外のものを規格に適合させる目的で行ってはならない。また、漫然と増量あるいは減量とならないように、原料のロットごとに増減の必要性について評価を行い、品質部門の承認を得ること。

[問] GMP 7-38 (標準的仕込量) 懸濁剤に係る製品等に用いられるカルボキシメチルセルロース(CMC)について、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、分散の状態を一定にすること、あるいは製品の粘度を適切に維持することを理由として原料のロットごとの粘度特性に応じて仕込量を増減してもよいか。

[答] やむを得ない場合には、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても製品品質等に支障のないことを示す合理的な根拠(バリデートされた範囲)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おり、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。常に増量あるいは常に減量する場合は一部変更承認申請(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。

[問] GMP 7-39 (標準的仕込量) 注射剤に係る製品の製造に係る医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、pHを製造販売承認書の規格又は示性値の範囲内に保持するために、一般的に用いられているpH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム等)を増減、又は新たに添加してもよいか。

[答]

1. 製造販売承認(届出)書の記載に反しない限りにおいて、やむを得ない場合には、差し支えない。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)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おり、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。
2. 新たに添加する場合には、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うよう製造販売業者に相談すること。なお、製造販売承認申請書において「適量」と記載することができる成分の種類及び具体的な成分名については、「医薬品の承認申請書の記載事項について」(平成12年2月8日医薬審第39号)に記載されており、この中で「pH調整剤及び錠剤の糖衣剤については、複数の成分についてその分量を「適量」と記載して差し支えない」とされてい

る。

[問] GMP 7-40 (標準的仕込量) 漢方エキス製剤(医療用を除く)に係る製品の製造に係る医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、ロットごとのエキスの収率のバラツキに合わせて賦形剤の仕込量を増減してもよいか。

[答] GMP 7-32に該当するものは差し支えない。

[問] GMP 7-41 (標準的仕込量) 最終製品の当該成分の含量の実績が仕込量より低くなる場合に、その平均値に基づき標準的仕込量の補正を行ってもよいか。

[答] 仕込量より低くなる原因としては、製造中のロス(バグフィルターからの原薬の抜け、集塵、設備への付着等)が考えられるが、含量が低下する原因が究明され、合理的な根拠を示すことにより増量仕込が認められる。製剤及び設備機器の特性等の理解に基づき、増量仕込の妥当性を十分に説明できるようにしておくこと。

## その他

[問] GMP 7-42 (その他) 製剤バルクの製造から小分け包装までの製造工程を行う製造所において、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の7(4)コの「製品(中間製品を除く。)の保管条件及び有効期間又は使用期間」の有効期間又は使用期間の起算は、次のいずれの時点とすべきか。

- 1) 製剤バルク製造作業日
- 2) 製剤バルク試験合格日
- 3) 小分け包装作業日
- 4) 製品試験合格日

[答] 有効期間又は使用期間の記載は、製造作業日を起点とすることが多いが、一概に決めることは困難である。有効期間又は使用期間においては品質を保証することができるように定めることが必要である。

[問] GMP 7-43 (その他) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の7(4)サに「用法及び用量、効能又は効果並びに使用上の注意又は取扱い上の注意」とあるが、原薬に係る製品の場合にはどのように記載すればよいか。

[答] 製造原料であることが明記してある場合には、「用法及び用量」及び「効能又は効果」は、「医薬品の製造原料」と記載すること。「使用上の注意又は取扱い上の注意」は自主的な設定も含め、当該項目のある場合に記載すること。

[問] GMP 7-44 (その他) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の7に掲げられているもののうち、製造販売承認(届出)書の記載事項でもある「成分及び分量(成分が不明なものにあつてはその本質)」、「製品等の規格及び試験検査の方法」、「用法及び用量」及び「効能又は効果」の各項目については、別冊にまとめて管理し、製品標準書には、その索引及び整理番号を記入することとしてもよいか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第20条に規定する文書管理その他製造管理及び品質管理

に支障のない限りにおいて、ファイルの中において見出し等により容易に目的とする製品に係る事項を検索することができる場合には一つのファイルの中に複数の製品に係る事項をまとめて差し支えなく、規格及び試験検査の方法等は必要に応じて別冊にしても差し支えない。ただし、その場合には、製品標準書に当該別冊の文書番号等特定することができるものを記載することにより当該別冊との関連を明確にしておかなければならない。

[問] GMP 7-45 (その他) 製品標準書の記載事項である「用法及び用量」及び「効能又は効果」については製造販売承認(届出)書の写しを引用し添付することとしている場合が多いが、この他添付文書を引用し添付することとしてもよいか。

[答] 必要事項がすべて記載されているものであれば差し支えない。ただし、引用し添付しているものに変更、差替え等があった場合にも、製品標準書の改訂としてあらかじめ品質部門の承認を得るものとする必要がある。

[問] GMP 7-46 (その他) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の7(4)なお書のアに関し、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、どのような根拠が必要か。

[答] 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必要がある。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必要がある。

なお、薬事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こと。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。

[問] GMP 7-47 (その他) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の7(4)エ「製品等の規格及び試験検査の方法」に関し、製品の確認試験において複数の項目がある場合、一部の項目について確認試験以外の試験検査により実質的に確認することが可能であることから、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してもよいか。

[答] 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、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、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り、それ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場合には、差し支えない。ただし、製造販売承認(届出)書に記載されている確認試験のすべての項目を代用することは認められない。

[問] GMP 7-48 (その他) 原薬に係る製品の製造において、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、一部改正施行通知第3章第3の7(4)エ「製品等の規格及び試験検査の方法」として原料の受入れ時の試験検査を規定する必要があるか。

[答] あらかじめ品質部門の承認を得て規定しておく必要がある。

[問] GMP 7-49 (その他) 一部改正施行通知第3章第3の7(4)の「その根拠となった安定性試験の結果」とは、製造販売承認申請時に提出した安定性試験資料等が引き続き根

拠となっており、適切なものであれば、それを引用し添付することをもって足りるものと解釈してもよいか。

[答] 承認申請時において安定性試験の途中であった場合には、承認時まで引き続き実施し提出した試験の成績、また、承認後に安定性に関する試験を行った場合には、その結果等についても対象とすること。「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）等を参照すること。

[問] GMP 7-50（その他） 製造販売承認（届出）書又は公定書において有効期間又は使用期限の規定がなく、かつ安定性試験のデータがない製品については、3年間以上保存されていた参考品を試験し、その結果に経時変化が認められなかった場合、当該試験の結果を安定性試験に代えて医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の7（4）コ「製品（中間製品を除く。）の保管条件及び有効期間又は使用期間」の根拠として、製品標準書に記載してもよいか。

[答] 原則として安定性試験を実施する必要がある。ただし、安定性試験データのない古い製品の場合には、参考品が「適切な保存条件」下において適正に保管されていたものであれば、設問のような方法によるほか、安定性モニタリングの結果を利用する方法によっても差し支えない。なお、経時変化が認められた場合には、あらためて安定性試験を実施し、必要な措置を採る必要がある。

[問] GMP 7-51（その他） 「品質部門の承認」とは、品質部門の長が承認しなければならないか。

[答] 品質部門による承認者は、必ずしも品質部門の長である必要はなく、必要な手順書等あらかじめ定めしておくことで差し支えない。

## 第8条（手順書等）関係

### 製造管理基準書一般事項

[問] GMP 8-1（製造管理基準書一般事項） 製造管理基準書を作成する上での注意事項及び一般的な様式を示してほしい。また、一部改正施行通知第3章第3の8（7）オの「工程管理のために必要な管理値に関する事項」についての一般的な留意事項を示してほしい。

[答]

1. 製造管理基準書は、医薬品・医薬部外品GMP省令、一部改正施行通知等に示された内容のうち関係するものがすべて盛り込まれた各製造所の実情に見合ったものを作成すること。
2. 「一般的な様式」は一概に決められるものではなく、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。
3. 「一般的な留意事項」としては、承認書に定める事項に加え、具体的には例えば以下の事項が挙げられる。
  - （1）工程管理及びその判定基準は、開発段階で得られた情報又は実績データ等に基づいて設定すること。
  - （2）工程管理に係る試験検査の判定基準、種類及びその範囲は、製品の特性、製造工程の段階、製造工程が製品の品質に影響を及ぼす程度等を勘案し設定すること。

- (3) 重要な工程管理及びそのモニタリングに係る事項については、管理事項及び管理方法を含め文書化し、品質部門による承認を得ること。
- (4) 製品等に係る検体を採取する方法について手順書を作成するものとし、当該検体の採取の計画及び手順は合理的で妥当な方法に基づくものとする。
- (5) 検体の採取は、採取した検体と他の製品等との相互の汚染及び交叉汚染を防止し、採取後の検体の完全性を保証するような手順によること。
- (6) 通例、工程管理に係る試験検査においては、規格外試験検査結果に係る調査を行うこと。

#### 衛生管理基準書一般事項

[問] GMP 8-2 (衛生管理基準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管理基準書を作成する上での注意事項及び一般的な様式を示してほしい。

[答]

1. 衛生管理基準書は、医薬品・医薬部外品GMP省令、一部改正施行通知等に示された内容のうち関係するものがすべて盛り込まれた、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。
2. 一部改正施行通知第3章第3の8(4)ア(ア)「清浄を確保すべき構造設備に関する事項」としては、例えば以下のような事項が含まれる。
  - (1) 清浄を確保すべき構造設備のリスト
  - (2) 清浄を確保すべき構造設備の清浄化の責任の割当て
3. 一部改正施行通知第3章第3の8(4)ア(イ)「構造設備の清浄の間隔に関する事項」としては、例えば以下のような事項が含まれる。
  - (1) 清浄を確保すべき構造設備の清浄化のスケジュール及び、必要に応じ、殺菌消毒作業(サニタイゼーション)のスケジュールの策定
  - (2) 使用までの間における清浄化済の構造設備の汚染防止措置
  - (3) 必要に応じ、使用した構造設備の清浄化までの最長許容時間及び構造設備の清浄化実施後の清浄の有効期間
  - (4) 同一製品の継続的製造又は期間を限定した製造を行う場合であっても、汚染物質の生成及びそのキャリアオーバーを防止するために必要な、適切な間隔での清浄化(原薬に係る製品の製造においては、不純物プロファイルに悪影響を及ぼしうるような分解物又は微生物汚染のキャリアオーバーの原因とならないようにすること。)
4. 一部改正施行通知第3章第3の8(4)ア(ウ)「構造設備の清浄作業の手順に関する事項」としては、例えば以下のような事項が含まれる。
  - (1) 職員が効果的で再現性のある方法により清浄化を行うために必要な手順
  - (2) 必要に応じ、構造設備の各部品の分解及び組立ての手順
  - (3) 先行ロットの表示の除去又は抹消の手順
  - (4) 残留物又は汚染物に応じた清浄化の手順及び洗浄剤の選択方法
5. 一部改正施行通知第3章第3の8(4)ア(エ)「構造設備の清浄の確認に関する事項」としては、例えば以下のような事項が含まれる。
  - (1) 残留物の判定基準
  - (2) 可能な場合には、構造設備の使用前の清浄度に係る検査

[問] GMP 8-3 (衛生管理基準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項に、衛生管理基準書を製造所ごとに作成するとあるが、製造所内において製造部門に係る衛生管理基準書と品質部門に係る衛生管理基準書とを個別に作成してもよいか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第20条に規定する文書管理その他製造管理及び品質管理に支障のない限りにおいて、衛生管理基準書を分冊の形により作成しても差し支えない。

[問] GMP 8-4 (衛生管理基準書一般事項) 外用の殺菌消毒剤に係る製品の製造についても、医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管理基準書において微生物汚染については留意する必要があるか。

[答] 殺菌消毒剤に係る製品の製造といえども、微生物汚染を防止するための衛生管理に十分留意する必要がある。

[問] GMP 8-5 (衛生管理基準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の規定に関し、充てん閉そく後、滅菌工程を経る無菌製剤に係る製品の製造の衛生管理上の留意点を示してほしい。

[答] 最終滅菌法による無菌製剤に係る製品といえども、最終滅菌工程にのみ製品の無菌性の担保をゆだねるのではなく、製造工程における異物混入防止対策、じんあい(微粒子)管理及び微生物汚染の防止に十分留意する必要がある。

[問] GMP 8-6 (衛生管理基準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管理基準書の適用範囲には、工程内管理に係る試験検査室のほか、品質管理に係る試験検査室も含まれるか。

[答] 衛生管理基準書の適用範囲には、工程内管理に係る試験検査室、品質部門の試験検査室のいずれも含まれる。

[問] GMP 8-7 (衛生管理基準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管理基準書におけるロット切替時の構造設備の清浄化作業の手順として、注射剤、内用液剤、外用液剤に係る製品にあつては蒸留水洗浄ではなく、充てん液による洗浄(共洗い)とし、前ロットの充てんが終了したら残留液を可能な限り排出し、次ロットの薬液を充てん機に充填して排出し、これを1~2回くり返した後、次ロットの充てんに移ることとしてよいか(蒸留水により洗浄することはかえって汚染の機会を増し、次ロットの初期充てん品が希釈される可能性もあることから、充てん液による洗浄がより安全であると考え。)

[答] GMP 8-2の各事項を踏まえた上で、設問の方法が、洗浄の目的を達成するものであり、当該製品の特性に応じてバリデーションされ、製品品質等に支障のないことが衛生管理基準書等にあらかじめ明記されている場合には差し支えない。

#### 作業室、設備器具等及び職員の衛生管理

[問] GMP 8-8 (作業室、設備器具等及び職員の衛生管理) 無菌室等の殺菌消毒作業(サニタイゼーション)のための殺菌消毒剤の使用について衛生管理基準書に規定する上での注意事項を示してほしい。

[答] 殺菌消毒剤の選定に当たっては、目的とする効果を有するものであるか否かを十分に検討した上で選定し、使用に当たっては、効果が十分に発揮され、かつ、製品への混入を防止するための方策をあらかじめ講じておく必要がある。また、殺菌消毒剤の耐性獲得細菌の出現等の防止についても注意するとともに、微生物の種類に応じて殺菌消毒剤の有効性を監視する必要がある。これらの注意事項は、医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管

理基準書等にあらかじめ明記しておく必要がある。

[問] GMP 8-9 (作業室、設備器具等及び職員の衛生管理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管理基準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の8(4)イ(イ)「職員の健康状態の把握」の方法を示してほしい。

[答]

1. 健康診断、問診、申告等、製品の品質の信頼性を低下させるおそれのある健康状態(感染症、裂傷等)にあればそれを把握することができるような方法とし、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する衛生管理の趣旨が十分に生かされるような方法により実施すること。
2. なお、診療者又は監督者の観察により明らかな疾患又は裂傷を有することが認められた者は、当該疾患又は裂傷が製品の品質に悪影響を及ぼすおそれがある場合には、その状態が回復するか、又は作業に従事しても製品の安全性又は品質を損なわないと診断されるまで、作業に従事させないこと。

[問] GMP 8-10 (作業室、設備器具等及び職員の衛生管理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管理基準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の8(4)ア(エ)「構造設備の清浄の確認」の方法について

- ① 清浄に関する確認方法は、どのように設定すべきか。
- ② 清浄確認は毎日行うものとするのか。
- ③ 肉眼による外観判定のみでよいか。
- ④ 清浄化後の確認記録作成に当たっての留意点は。

[答]

- ① 各製造所の構造設備に見合った適切な方法を設定すべきである。
- ② 確認内容によってそれぞれ異なるため、ケースバイケースで決める必要がある。
- ③ 肉眼による外観判定が確認方法のすべてではないが、確認の一手段として利用することは差し支えない。
- ④ 清浄記録には確認項目、確認場所、確認結果、確認日時、清浄化の担当者、確認者等について記録すること。

#### 品質管理基準書一般事項

[問] GMP 8-11 (品質管理基準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書を作成する上での注意事項及び一般的な様式を示してほしい。

[答] 品質管理基準書は、医薬品・医薬部外品GMP省令、一部改正施行通知等に示された内容のうち関係するものがすべて盛り込まれた、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。

[問] GMP 8-12 (品質管理基準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の8(10)サの「再試験検査を必要とする場合の取扱い」とは、具体的にどのようなことを指すのか。

[答] 規格外試験検査結果の取扱いを意味する。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採取及び再試験検査等を規定することにより、不適切な再試験検査等が行われないようにすること。

[問] GMP 8-13 (品質管理基準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の8(10)シ(ウ)の「使用動物及び微生物の管理に関する事項」とは、具体的にどのようなことを指すのか。

[答] 例えば、発熱性物質試験に用いるウサギの使用前の飼育管理、再使用に関する休養期間等の管理事項や抗生物質の微生物学的力価試験法に用いる試験菌等の管理事項が該当する。

[問] GMP 8-14 (品質管理基準書一般事項) 資材たるガラスびんの洗浄をびん供給者に任せている場合、製造業者等としての受入れ時のびんの清浄度の評価及び当該供給者の製造施設のチェックはどこまで品質管理基準書等に規定すればよいか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第4号並びに第11条第1号及び第2号の規定にかんがみて、資材たるガラスびんの洗浄を「びん供給者」に任せ、製造業者等として受入れ時の試験検査を行うことなく使用することとしてはならない。たとえ「びん供給者」が洗浄したものであっても、製造業者等の責任として清浄度に関する評価試験検査方法を定め、試験検査を行い、必要な場合には再度洗浄を行うこととしなければならない。また、供給者の製造施設のチェックについては、実地に確認する方法、関連する書類を入手し当該書類により確認する方法その他適切な方法により実施すること。

[問] GMP 8-15 (品質管理基準書一般事項) 品質管理基準書等において、錠剤やカプセル剤に係る製品については全数外観検査を実施する必要があるか。

[答] 全数外観検査を実施することは必ずしも必要ではなく、リスク評価に基づき全数外観検査の必要性を判断すること。

## 検体採取

[問] GMP 8-16 (検体採取) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の「検体の採取方法」には何か基準が定められているか。

[答] 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、試験検査項目等に応じて、現在の科学技術水準に見合ったものとするとし、品質管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。なお、医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書のうち検体採取に係る規定及び第11条第1項第1号の検体採取に関しては、以下の事項に留意すること。

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こと。
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ばらつきの程度、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こと。
3. 検体の採取は、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こと。

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、検体の採取の後は直ちに封をすること。
5. 検体が採取された製品等及び資材の容器には、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）こと。

[問] GMP 8-17（検体採取） 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書において、原料、資材等について、ロット又は管理単位を代表し、試験検査結果の正確な判定を行うことができるように検体の具体的な採取方法を定める必要があるが、1ロット又は1管理単位の量に応じた標準的な検体の採取量を示してほしい。

[答] 製品の種類、量、個々の試験検査項目等により、異なりうるものであり、一概に決められるものではない。製造業者等として適切（GMP 8-16を参照）に定めること。

[問] GMP 8-18（検体採取） 原料の試験検査用の検体の採取時にどの梱包から採取したかが分かるように採取した検体の容器（採取容器）に記載しなければならないか。

[答] 設問の場合、必ずしも「採取容器」に直接記載する必要はないが、検体が採取された梱包に採取された旨を表示すること。GMP 8-16を参照すること。

[問] GMP 8-19（検体採取） 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の8（10）アに「採取場所の指定を含む」とあるが、原薬に係る製品の製造工程において使用する原料の検体の採取の場所は、特に定めた場所を有さない場合には、保管場所を採取場所としてよいか。

[答] 検体の採取は、あらかじめ定められた場所において、採取した「原料」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こと（GMP 8-16を参照）。

#### 試験検査設備器具の点検整備及び計器の校正

[問] GMP 8-20（試験検査設備器具の点検整備及び計器の校正） 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の8（10）オ「試験検査に関する設備及び器具の点検整備、計器の校正等に関する事項」を記載する上での注意事項を示してほしい。

[答] 点検整備に関する事項（例：試験検査設備器具の名称、点検項目、点検の方法、頻度等）校正等に関する事項（GMP 11-39等を参照）について記載し、点検整備、校正等が適切に行われる内容であることが必要である。

#### 標準品等

[問] GMP 8-21（標準品等） 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の8（10）コの「試験検査に用いられる標準品及び試薬試液等の品質確保に関する事項」を記載する上での注意事項を示してほしい。

[答] 標準品及び試薬試液等が、適切に管理されるために必要な事項について、あらかじめ明記しておくこと。具体的には例えば以下の事項が挙げられる。

1. 標準品及び試薬試液は、手順書に従って調製され、表示がなされ使用期限が適切に設定されること。
2. いわゆる一次標準品の供給者についてあらかじめ文書により定めること。一次標準品について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、記録を作成すること（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。）。
3. 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」を設定すること。「自家製一次標準品」については、同一性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、これを保管すること。
4. いわゆる二次標準品については、入手又は調製、試験検査、承認及び保管を適切に行うこと。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こと。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格性を再確認すること。

「原薬GMPのガイドラインについて」（平成13年11月2日医薬発第1200号）の1  
1. 試験室管理も参考にすること。

#### 手順書等

[問] GMP 8-22（手順書等） 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項の「手順書」については、製造管理及び品質管理を適正に実施することができる手順が作成されていれば、各々を個別の手順書として作成しなくてもよいか。また、手順書の名称も各製造業者等の定めに従ってよいか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第20条に基づく文書の管理（GMP 20-1等を参照）が適切になされることを前提とし、当該手順を実施するすべての職員にとって内容が明瞭で分かりやすく（必要かつ適切な場合には教育訓練を受けていることを前提とするものでも差し支えない）、当該手順が確実に実施されることを確保するものであれば差し支えない。ただし、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定された手順がそれぞれどこに記載されているか分かるようにしておくこと。なお、製品の品質に影響を及ぼす内容については、品質部門の承認を得ること。

[問] GMP 8-23（手順書等） 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第10号の「その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順」とは、具体的にどのような手順を指すのか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第3条に基づく製造販売業者との連携に関する手順（例：GQP省令第7条第6号のイ及びロに定められた情報の連絡方法、GQP省令第10条第2項の規定に基づき改善に対する所要の措置の指示を受けた場合の措置の実施及びその結果の報告）等が含まれる。

## 手順書等の備付け

[問] GMP 8-24 (手順書等の備付け) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第5項に「手順書等を製造所に備え付けなければならない」とあるが、製造所ごとに作成せず、製造業者として統一的な手順に関する文書を1つ作成し、それを各製造所に設置することでもよいか。

[答] GMP 8-23の要件を満たし、製造所ごとに適切に対応することができているのであれば差し支えない。ただし、各製造所の実情に見合ったものであり、そのような手順書等が当該製造所において認められていること。

## 第9条（構造設備）関係

### 原薬に係る製品の製造所の構造設備

[問] GMP 9-1 (原薬に係る製品の製造所の構造設備) 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第3号の規定に係る一部改正施行通知第3章第3の9(4)イ「ただし、同種製品の製造作業の場合においては、秤量作業、調製作業、充てん作業又は閉そく作業が区分された場所において行われるときは、当該各作業が同一作業室において行われても差し支えない」の「区分された場所」とは、原薬に係る製品の製造所においては、精製工程までの作業との区分であるのか、精製工程以降の秤量、調製、充てん等の作業間の区分であるのか。

[答] 精製工程以降の秤量、調製、充てん等の作業間の区分である。

[問] GMP 9-2 (原薬に係る製品の製造所の構造設備) 原薬に係る製品の原料については、屋外の貯蔵タンクに貯蔵してもよいか。

[答] 「貯蔵タンク」そのものにより当該原料を十分に衛生的かつ安全に保護することができる場合には、差し支えない。当該原料を使用するときの清浄度について、必要に応じ留意すること。

### 同種製品

[問] GMP 9-3 (同種製品) 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第3号の規定に係る一部改正施行通知第3章第3の9(4)イ及びウの「同種製品」及び「異種製品」とは、具体的にはどのようなものをいうのか。

[答] 同種製品とは同一有効成分の製品のことをいい、例えば粒子径等規格が異なるものや、非無菌、無菌の別があるもの等である。また、異種製品とは異なる有効成分の製品のことをいう。

### 作業室の清浄度

[問] GMP 9-4 (作業室の清浄度) 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第3号及び第24条第1号の規定に関し、製造所の各作業室の清浄度区分を示してほしい。

[答] 各作業室等の清浄度区分に関して特に数値化されたものはないが、従来、以下に示した区分が一般的に行われていたのを参考にすること。

- 区分1：無菌製剤に係る製品の調製室、充てん・閉そく室等
- 区分2：一般製剤に係る製品の秤量室、調製室、充てん閉そく室、中間製品保管場所（ただし、適切な密閉容器に収められており、汚染防止が完全になされている中間製品の保管場所は、必ずしもこの分類にあたらない場合もある。）、原料採取室等
- 区分3：包装室（充てん閉そく済みの製品の包装室）、製品保管室、原料保管室、更衣室（私服を作業衣に着替える初段階の室）等
- 区分4：玄関ホール、来客室、動力機械室、配電室等

上記区分は一応の目安を示したものであるため、各製造所の実情に合わせて変更して差し支えない。無菌製剤においては、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」（平成23年度厚生労働科学研究医薬品の微生物学的品質確保のための新規試験法導入に関する研究「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」作成班）又は、関連指針の最新版等を参考にすること。

### 作業室の構造設備

[問] GMP 9-5（作業室の構造設備） 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第3号及び第24条第1号の規定に関し、PTP包装、SP包装等の充てん・閉そく～包装一貫ラインについて、一貫ラインの途中に隔壁を設け、充てん・閉そく工程に係る部分と包装工程に係る部分とを別の作業室とすることが一般化しているように見受けられるが、一貫ラインを異なった清浄度区分により分割することが構造設備上困難な場合や著しく作業効率を阻害する場合には、充てん・閉そく工程に係る部分に蓋、カバー、カステン等の汚染及び交叉汚染の防止対策を実施すれば一貫ラインを同一の作業室内で行ってもよいか。

[答]

1. 「汚染及び交叉汚染の防止対策」により「充てん・閉そく工程に係る部分」が目的とする清浄度区分により管理され、かつ、「包装工程に係る部分」からの汚染及び交叉汚染の防止がなされていれば、差し支えない。
2. なお、清浄化、教育訓練の計画的実施等基本的な汚染及び交叉汚染の防止措置が適切になされていることが前提であること。

[問] GMP 9-6（作業室の構造設備） 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第3号の「作業所のうち作業室は、製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること」の解釈としての一部改正施行通知第3章第3の9（3）アに「原料の秤量作業、製品の調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、その他の作業を行う作業室から区別されていること」とあるが、軟膏剤に係る製品のチューブ充てん閉そく機又は錠剤に係る製品のびん小分け充てん閉そく機による作業等のように、容器洗浄作業を行う作業室と充てん・閉そく作業を行う作業室とを区別することが困難である場合には、どのように解釈すればよいか。

[答]

1. 以下の事例のように、製造作業中の製品の汚染及び交叉汚染の防止がなされている場合には、医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第3号ただし書き「ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない」を満たすものと解釈される。
  - (1) 製造設備が閉鎖式のものであって、秤量、調製又は充てん・閉そく作業中の製品の汚染及び交叉汚染の防止がなされている場合
  - (2) 作業室又は製造設備に設置した層流装置等によって秤量、調製又は充てん・閉そく作業

- 中の製品の汚染及び交叉汚染の防止がなされている場合
- (3) カプセル充てん後のカプセル剤に係る製品の充てん・閉そく作業及び包装作業が連続した機械により行われ、かつ、充てん・閉そく作業に係る部分に汚染防止措置がなされている場合
2. なお、清浄化、教育訓練の計画的実施等基本的な汚染及び交叉汚染の防止措置が適切になされていることが前提である。

[問] GMP 9-7 (作業室の構造設備) 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第9条第3号に「作業所のうち作業室は、製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること」とあるが、じんあいの発生する作業を行う作業室は、どのような構造及び設備を備える必要があるか。

[答]

1. 原料の秤量作業を行う作業室、粉末等の固体であってじんあいの発生する調製作業を行う作業室又は粉末等の固体であってじんあいの発生する充てん・閉そく作業を行う作業室には、必要に応じてじんあい除去装置を備えるとともに、それぞれ専用の作業室とすること。
2. ただし、同種製品（有効成分が同じであっても、剤型（内服固形剤（注：錠、カプセル、顆粒、細粒、散は内服固形剤として同じ剤型）、内用液剤等の別）の異なるものについては、ここでいう「同種製品」とはみなさない。）の製造作業の場合には、リスク評価（環境モニタリング等で影響が無いことを確認等）に基づいて、秤量作業、調製作業、充てん・閉そく作業が各作業に影響を与えないよう適切に区分等された場所で行われるときは、当該各作業が同一作業室で行われても差し支えない。
3. なお、清浄化、教育訓練の計画的実施等基本的な汚染及び交叉汚染の防止措置が適切になされていることが前提である。

[問] GMP 9-8 (作業室の構造設備) 秤量作業と調製作業とを同一の職員が兼務し、それぞれの作業において異種製品を取り扱うに当たり、同一の職員が秤量室と調製室の相互の作業室に入室することができることとしてもよいか。

[答] 原則として認められない。ただし、清浄化、徹底した教育訓練の計画的実施等基本的な汚染及び交叉汚染の防止措置（更衣の必要性の有無及び更衣の手順を含む。）が厳密になされ、当該職員を介した汚染及び交叉汚染のないことを示す合理的な根拠があり、それらが衛生管理基準書等にあらかじめ明記されている場合には認められることがある。なお、錯誤等による異種原料の混同の防止についても併せて留意すること。

[問] GMP 9-9 (作業室の構造設備) 小規模の製造所又は少量生産等において、同一の作業室を、午前中は秤量室として、午後は調製室として、翌日は充てん・閉そく室として用いることは認められるか。

[答]

1. 作業後の清浄化の手順を定め、各作業に影響がないことをバリデートした上で同種製品を製造する場合には差し支えない。
2. 異種製品については、作業後の清浄化の手順、作業開始直前の清浄の確認の手順等を定め、これら手順に従えば常に異種製品による交叉汚染等のないことをバリデートした上で、清浄化、異種製品に切り替えて作業を開始する直前の清浄の確認、徹底した教育訓練の計画的実

施等基本的な汚染及び交叉汚染の防止措置が適切になされ、汚染及び交叉汚染のないことを示す根拠があり、それが衛生管理基準書等にあらかじめ明記されている場合には認められることがある。

[問] GMP 9-10 (作業室の構造設備) GMP 9-9を踏まえた上で、例えば以下の処方の製品は、秤量作業、調製作業、充てん・閉そく作業が区分された場所で行われるときは、当該各作業が同一作業室で行いうる「同種製品」に該当するか。

- ① オウレン 1g
  - ② オウレン 2g
  - ③ オウレン 1g ゲンノシヨウコ 1g
  - ④ オウレン 1g ゲンノシヨウコ 1g ケイヒ 1g
  - ⑤ オウレン 2g ゲンノシヨウコ 1g ケイヒ 1g
- 各々から製したエキスに賦形薬(同種)を加えて製したエキス製剤に係る製品

[答] ①と②、④と⑤の組合せはそれぞれお互いが「同種製品」(賦形剤の種類が異なる場合を含む)。その他の組合せはいずれも「異種製品」である。

[問] GMP 9-11 (作業室の構造設備) 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第3号の「作業所のうち作業室は、製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること」でいう構造及び設備として、「原料の秤量作業を行う作業室、粉末等の固体であってじんあいの発生する調製作業を行う作業室又は粉末等の固体であってじんあいの発生する充てん作業及び閉そく作業を行う作業室には、必要に応じてじんあい除去装置を備えるとともに、それぞれ専用の作業室とすること。ただし、同種製品の製造作業の場合においては、秤量作業、調製作業、充てん又は閉そく作業が各作業に影響を与えないよう適切に区分された場所において行われるときは、当該各作業が同一作業室で行われても差し支えない。」とのことだが、「同種製品」の場合には「ただし書き」の規定が適用されて、じんあい除去装置は不要と考えてよいか。また、原料の秤量、調製、充てん・閉そくのいずれの作業においても、じんあいが発生せず、必要に応じてじんあい除去装置を備える場合には、これらすべてを同一作業室内において行う、すなわち「秤量、調製、充てん・閉そく」としてよいものと解してよいか。

[答] 「ただし書き」は、「それぞれ専用の作業室とすること」のみに対応するものであることから、「同種製品」であっても必要に応じてじんあい除去装置を備えることが必要である。後段の設問に関しては、同種製品だがじんあいが発生する場合には、秤量室は専用とする、すなわち「秤量」、「調製(区分)充てん・閉そく」としなければならないが、同種製品、かつ、じんあいが発生しない場合には「秤量(区分)調製(区分)充てん・閉そく」としても差し支えない。ただし、じんあいが発生しないことは環境モニタリングの結果等で証明しておくことが必要である。

#### 人及び物の動線

[問] GMP 9-12 (人及び物の動線) 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第4号の規定に関し、製剤バルクを、調製作業室から廊下、包装作業室等清浄度のレベルの異なる作業管理区域を経由して充てん作業室に搬入してもよいか。

[答] 原則として認められない。ただし、搬送及び搬入に際し、「製剤バルク」に触れる空気清浄度レベルが維持され、混同並びに汚染及び交叉汚染の防止が十分確保される場合には差し支えない(更衣、搬送機器、搬入設備等についても十分考慮すること)。

[問] GMP 9-13 (人及び物の動線) 無菌医薬品及び生物学的製剤のいずれにも該当しない経口剤に係る製品の調製作業を行う作業室、充てん・閉そく作業を行う作業室には、更衣後の前室は必要か。また、更衣室には脱衣と着衣の間に区画は必要か。

[答] 設問のような更衣後の前室の設置及び更衣室の区画については、各製造業者等が、汚染及び交叉汚染の防止という観点から、リスクに応じて、各製造所の実情に合わせて対応すべきである。

#### 微量で過敏症反応を示す製品等

[問] GMP 9-14 (微量で過敏症反応を示す製品等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第5号「交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等」とはどのようなものか。

[答] 一部改正施行通知第3章第3の9(10)において「飛散しやすく強い生理活性を有する製品等をいう」とされており、「強い生理活性を有する製品等」とは、例えば、ある種のステロイド剤、細胞毒性のある抗がん剤に係る製品等が考えられる。製造業者等は、当該製品がこれらに該当する場合には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こと。

[問] GMP 9-15 (微量で過敏症反応を示す製品等) 副腎皮質ホルモン剤等の生理活性の強い医薬品に係る製品を製造する場所における製造管理及び衛生管理に必要な事項とはどのようなものが考えられるか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第5号及び一部改正施行通知第3章第3の9(8)及び9(11)を参照すること。飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等を製造する場合には、当該製品等の関連する作業室を専用とし、かつ、空気処理システムを別系統にしていなければならない。

ここで「専用」とは、ある種のステロイド剤のように強い薬理作用等を有する物質が関与する場合には、検証された不活化工程及び清浄化手順又はそのいずれかを確立し、維持管理を行わない限り、専用の製造区域の使用を考慮することとされている。また、「飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等」の関連する作業室について、そこを通した空気を大気中へ放出する場合には、終末処理を行った後に行わなければならないこととされている。

[問] GMP 9-16 (微量で過敏症反応を示す製品等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第5号の規定に関し、一部改正施行通知第3章第3の9(9)に「第5号の規定は、飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等であっても、飛散し得ない又は交叉汚染し得ない状態にあるものについては適用しないものであること」とあるが、ペニシリン類又はセファロスポリン類のような微量で過敏症反応を示す物質であっても、カプセル充てん後のカプセル剤は適用除外と考えてよいか。

[答] カプセル充てん後のカプセル剤であって、つや出し工程等により、カプセルの外側に付着している薬剤を除去したものについては、医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第5号の規定は必ずしも適用されないが、取扱中にカプセルの破損等により当該薬剤が飛散する可能性があることから、医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第5号の規定を適用することが望ましい。

[問] GMP 9-17 (微量で過敏症反応を示す製品等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第5号「飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等」には、どのようなものが相当するか。また、それらを扱う上での注意事項を示してほしい。

[答] 「飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等」には、ペニシリン類やセファロスポリン類等のβラクタム構造を持つ抗生物質が挙げられる。これらの製造に当たっては、過敏症反応のリスク等を考慮して、作業室の専用化や空調の別系統化などのハード的な封じ込めにあわせ、モニタリング等のソフト的な封じ込めの対応を適切に実施し、他製品への交叉汚染防止の措置を講じること。

なお、ここでいうモニタリングとは、ペニシリン類やセファロスポリン類等のような微量で過敏症反応を示す物質を製造する際、当該製品が作業区域から漏れてないことの確認や、製造区域内の汚染の有無の確認、他の製造区域で製造されている医薬品に影響がないことを確認すること等を目的として実施される。

モニタリングに当たっては、作業員や原材料、製品等の動線、作業手順、空気の流れ、排気及び排水等を考慮してモニタリング箇所、頻度、モニタリングの方法等を決定する必要がある。具体的なモニタリングの方法としてはスワブ法、リンス法や吸引法(フィルター捕集法)等が挙げられるが、サンプリングの方法や定量の方法についてはモニタリング対象とする製品の感作性の強さ等を考慮して設定する必要がある。また、あらかじめアラートレベルやアクションレベルを設定し、そのレベルを超えた場合の措置についても、あらかじめ手順を文書化しておくこと。

[問] GMP 9-18 (微量で過敏症反応を示す製品等) 微量で過敏症反応を示す製品等の専用製造区域内で作成した、あるいは外から持ち込んだ文書、記録類の取扱いはどのようにすればよいか。

[答] 設問の文書、記録類には、微量で過敏症反応を示す物質が付着していることが考えられるので、不用意に持ち出してはならない。持出し作業、持ち出した文書、記録類の閲覧等による交叉汚染の品質リスクを分析して、文書、記録類を取り扱うことが必要である。また、モニタリング等により、文書、記録類の取扱いが適切であることを確認すること。なお、文書、記録類の持出し作業による交叉汚染の品質リスクを低減する方法としては、FAXや電子ファイル等の利用、ポリ袋等に入れて搬出する方法等が考えられる。

[問] GMP 9-19 (微量で過敏症反応を示す製品等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第5号の「当該製品等の関連する作業室を専用とし」とは、部屋としての区画のみでよいのか、それとも陰圧にする等他の手段も併せて講じる必要があるのか。

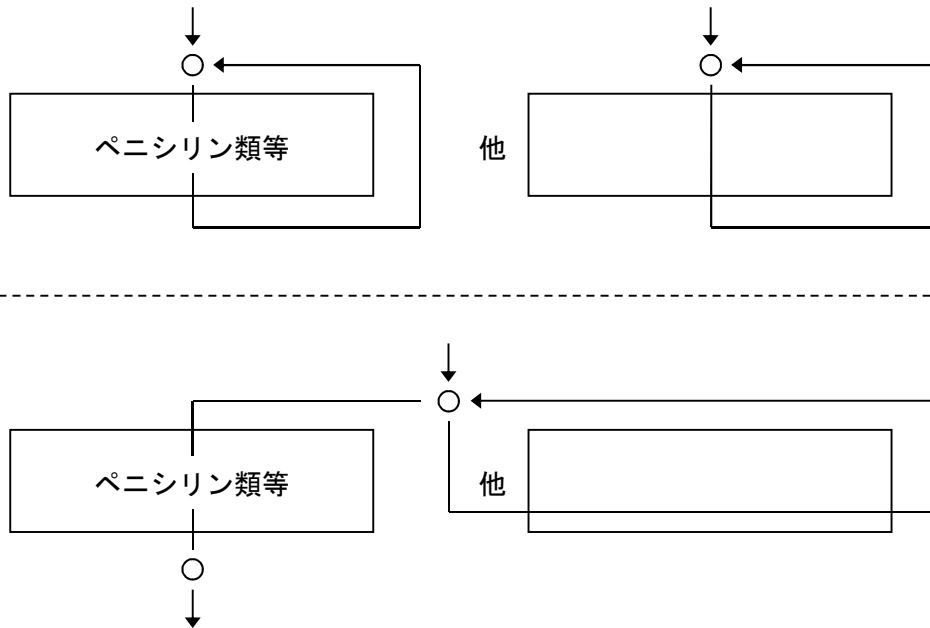
[答] ペニシリン類、セファロスポリン類等に係る製品と他の製品とを同じ作業室で製造することは、認められない。それぞれの作業室を別の室とし、すなわち、部屋としての区画を行い、かつ、空気処理システムを別系統にするとともに、双方の人及び物の交叉がないようにするほか、空気の流れ等に十分注意する必要がある。なお、GMP 9-17を参照すること。

[問] GMP 9-20 (微量で過敏症反応を示す製品等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第5号に規定する「空気処理システムを別系統にしていること」とは、どういうことか、それぞれ具体的に示してほしい。

[答] 「空気処理システムを別系統にしていること」とは、下記の略図の例のように、ペニシリン類、セファロスポリン類等を取り扱う作業室を通した空気は、他の部屋を通さないことを述べているものである。なお、微量で過敏症反応を示す物を取り扱わない場合でも、空気を作



業所に再循環させる場合には、汚染及び交叉汚染のおそれが最小のものとなるよう適切な措置を採ること。



#### 設備の共用

[問] GMP 9-21 (設備の共有) 一部改正施行通知第3章第3の9(9)に「第5号の規定は、飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等であっても、飛散し得ない又は交叉汚染し得ない状態にあるものについては適用しないものであること」とあるが、凍結乾燥機について、他の製品との共用は可能か。

[答]

1. 減圧下での飛散のおそれが否定できないこと等から、原則として専用とすること。
2. ただし、製品等の種類によっては、製造時期が異なり、かつ、飛散し得ない又は交叉汚染し得ない状態にあることを示す合理的な根拠（洗浄バリデーション（GMP 13-55を参照）データ等）が衛生管理基準書等にあらかじめ明記されている場合には、凍結乾燥機の共用は可能な場合もあり得る。
3. なお、清浄化、教育訓練の計画的実施等基本的な汚染及び交叉汚染の防止措置が適切になされていることが前提である。

[問] GMP 9-22 (設備の共用) 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第5号の「交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等」（ここではペニシリン類、セファロsporin類等に係る製品等を除く。）とその他の製品とを、同一の作業室において切り替えて交互に製造する場合の条件は何か。

[答] 製品等の種類によっては、製造時期が異なり、かつ、飛散し得ない又は交叉汚染し得ない状態にあることを示す合理的な根拠（洗浄バリデーション（GMP 13-55を参照）データ等）が衛生管理基準書等にあらかじめ明記されている場合には、同一の作業室の共用は可能な場合もあり得る。なお、清浄化、教育訓練の計画的実施等基本的な汚染及び交叉汚染の

防止措置が適切になされていることが前提である。

[問] GMP 9-23 (設備の共用) ペニシリン類、セファロスポリン類等に係る製品の作業室の職員用の更衣室と、その他の製品の作業室の職員用の更衣室とを共用(エアシャワーは各々専用としている。)にしてもよいか。

[答] 認められない。

[問] GMP 9-24 (設備の共用) 一部改正施行通知の第3章第3の9(7)イ及び9(9)の「飛散し得ない又は交叉汚染し得ない状態にあるもの」とは、具体的にはどのような状態のものを指すのか。

[答] ペニシリン類、セファロスポリン類等に係る製品であっても、例えば、PTP包装がなされたもの、びんづめ後のもの、適切なコーティングがなされたもの、液もので交叉汚染のおそれのない状態になったもの等を指す。

[問] GMP 9-25 (設備の共用) ペニシリン類、セファロスポリン類等に係る製品といった医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第5号の対象となる製品等の糖衣作業室は、「飛散し得ない又は交叉汚染し得ない状態にあるものの作業室」と考えてもよいか。

[答] 「飛散し得ない又は交叉汚染し得ない状態にあるもの」とは、PTP包装がなされたもの、びんづめ後のもの、適切なコーティングがなされたもの、液もので交叉汚染のおそれのない状態になったもの等であり、糖衣前の錠剤に係る製品等は含まれない。

[問] GMP 9-26 (設備の共用) ペニシリン類、セファロスポリン類等に係る製品といった医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第5号の対象となる製品等の品質管理に係る試験検査室は、他の製品等の試験検査室と共用してもよいか。

[答] 「他の製品等」を交叉汚染することがなければ、通例作業所から分離されている品質管理に係る試験検査室の共用は差し支えないが、工程内管理に係る試験検査室等については、交叉汚染のおそれのある物に係るものと「他の製品等」に係るものとを共用してはならない。「他の製品等」がペニシリン類、セファロスポリン類等により汚染されることを防ぐために、例えば試験検査室と「他の製品等」の製造作業室の空調を同系統としないこと、試験検査室の職員、採取された製品等、文書等が「他の製品等」の製造作業室を交叉汚染しないようにすること等の措置を採ること。

[問] GMP 9-27 (設備の共用) 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第3号「作業所のうち作業室は、製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること」の規定に関し、乾燥機、打錠機等を5～6基まとめて設置している場合には、これら乾燥ゾーン、打錠ゾーン等を単位にじんあい除去装置等の対応を考えればよいか。あるいは、乾燥機、打錠機等の1基ごとに対応が必要となるのか。(ペニシリン類、セファロスポリン類等に係る製品に関わるものを除く。)

[答] 設問の場合、「ゾーン」において異種製品を同時に取り扱うことはないことを前提に、交叉汚染を防止しうるような作業管理を行えば、「ゾーン」ごとにじんあい除去装置の設置、作業室の専用化等の対応を考えても差し支えない。

[問] GMP 9-28 (設備の共用) 医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される医薬品に係

る製品の製造のための構造設備を医薬品・医薬部外品GMP省令が適用されない医薬品又は医薬部外品、医療機器、化粧品、動物用医薬品、食品等に係る製品等と兼用してもよいか。

[答]

1. 除草剤、殺虫剤等強い毒性のある物に係る製品等のいかなる製造作業（包装作業を含む。）においても、医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造のための構造設備を共用してはならない。
2. その他の製品についても、原則として別の構造設備を用いて製造することが望ましい。やむを得ず兼用する場合には、医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される医薬品に係る製品の製造と同一レベルの製造管理及び品質管理の下において製造することとし、医薬品に係る製品等との混同並びに汚染及び交叉汚染のない状態にあることを示す合理的な根拠（洗浄バリデーション（GMP 13-55を参照）データ等）を、衛生管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。
3. なお、清浄化、教育訓練の計画的実施等基本的な汚染及び交叉汚染の防止措置が適切になされていることが前提である。

#### 交叉汚染防止に関する教育訓練

[問] GMP 9-29（交叉汚染防止に関する教育訓練） 交叉汚染防止に関してどのような教育訓練を実施すべきか。

[答] 交叉汚染が発生する原因（例：作業者に付着した粉末が作業者の移動とともに飛散、床にこぼれた粉末が台車等の車輪に付着して作業室の内外に飛散等）、交叉汚染防止のための作業手順等について、製造所の製造管理に合わせて具体的に教育し、定められた手順に従って正しく作業する重要性を十分に理解できるように教育すること。教育訓練に当たっては、製造に従事する作業員だけでなく、清掃作業に従事する者など、製造区域に入る関係業者すべてを対象として実施すること。

#### 製造用水構造設備

[問] GMP 9-30（製造用水構造設備） 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第6号の規定に関し、非無菌経口剤の原薬に係る製品の製造に用いる水は、どの程度の管理をするべきか。また、最終精製工程にて蒸留精製される原薬に係る製品の製造においては、その蒸留精製の前工程において使用される水の質をどのように規定し、どの程度まで管理する必要があるか。

[答] 原薬用の製薬用水の選択に際しては、その原薬が用いられる製剤の特性、製剤工程を考慮し、最終製剤の品質が確保されるように選択しなければならない。原薬の製造に用いる水及び直接的に製品に接する設備表面や容器の洗浄水は、合成や抽出プロセスの初期の段階であっても、理化学的及び微生物学的に管理された「常水」以上の品質の水を用いること。

ただし、最終の精製工程では、「精製水」（又は「精製水（容器入り）」）以上の品質の水を用いることが望ましいが、「原薬GMPのガイドライン」（平成13年11月2日医薬発第1200号）に基づき、正当な理由がない限り、少なくとも、水道法に基づく水質基準又は世界保健機関（WHO）の飲料水水質ガイドラインに適合すること。直接的に製品に接する設備表面や容器などの最終リンス水は仕込み水と同等の品質の水とすること。

なお、製造用水の質を確保するために当該水の用途、水処理設備の殺菌等を含めた維持管理の状況を考慮して適切な間隔でモニタリングする必要がある。

[問] GMP 9-31 (製造用水構造設備) 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第6号の水の適用範囲には、原薬に係る製品の製造所におけるプラントの洗浄水等は含まれるか。

[答] 含まれる。

[問] GMP 9-32 (製造用水構造設備) 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第6号に製品の製造に必要な質及び量の水の供給設備を備えることが規定されているが、必要な質の製造用水を外部の供給者から購入してそのまま使用してもよいか。

[答] 製造用水における必要な質は、日本薬局方の参考情報を参考とすること。当該製造用水を外部から購入する場合は、管理単位ごとに必要な質に関する受入試験を実施し、適合していることを確認した上で使用すること(例：日本薬局方医薬品各条「精製水(容器入り)」の試験項目の実施)。なお、水道水については、必要な質に関する受入試験は不要であるが、定期的に水道法に基づく水質基準又は世界保健機関(WHO)の飲料水水質ガイドラインに適合していることを確認すること。

## 第10条(製造管理)関係

### 製造指図書

[問] GMP 10-1 (製造指図書) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第1号の製造指図書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の10(2)エに示された「理論収量」及び「標準収量」について説明してほしい。

[答] 一般的に、理論収量とは、原料仕込量から製品標準書に基づきあらかじめ計算することができる100%の収量をいうが、原薬に係る製品の製造の場合には、原料仕込量に基づき化学量論的に算出された収量を理論収量という。また、標準収量(収率)とは、製品標準書に基づいて実際に製造したときの標準的(平均的)収量(収率)として、実験データ、パイロットスケールデータ又は実績データに基づき定められる適切な範囲をいう。なお、一般的に出来高量(実収量)については、収量の逸脱があったときは当該逸脱により影響を受けるロットの品質に及ぼす影響又はそのおそれについて明らかにすること。

[問] GMP 10-2 (製造指図書) 毎日、同じ製品を、同じ製造量、同じ製造方法により製造する場合には、共通事項は省略して、指図年月日、ロット番号又は製造番号等必要事項のみを記載した紙をもって医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第1号の製造指図書としてもよいか。

[答] 共通事項であっても省略すると、ロットの混同等その他ミスの原因となりうることから、製造指図書にはすべての必要事項を記載する必要がある。

[問] GMP 10-3 (製造指図書) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第1号の製造指図書は工程ごとに作成してもよいか。

[答] 製品標準書等に基づき適切に製造指図がなされるのであれば、製造指図書は工程ごとに、あるいは全工程まとめて作成しても差し支えない。

[問] GMP 10-4 (製造指図書) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第1号の製造指図書はロットごとに作成することとされているが、毎日同じ製品を同じ製造方法により製造する場合には、数日間ごと又は月ごとに発行してもよいか。

[答] 製造指図書は、原則としてロットごとに発行するものであり、数日分を1枚にまとめて指図することは許されない。ただし、1日以内において、数ロットの製品を同一の指図内容により繰り返し製造する場合には、ロット番号欄に1日以内に製造されるロット番号がすべて記載された1枚の指図書をもって数ロット分の指図書としても差し支えない。

[問] GMP 10-5 (製造指図書) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第1号の製造指図書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の10(2)エ「各製造工程における製品(中間製品を含む。)の理論収量(理論収量を求めるのが困難な場合は標準収量)」に関し、原薬に係る製品の製造において回収母液を次のロットに繰り越して使用するケースがあり、製造指図書に正確な回収母液の仕込量を記入することができない場合がある。この場合には、回収母液仕込量を概算量で記載してもよいか。また、収率による管理は、ロットごとに行うことは困難であることから、連続した一定期間の収率により管理してもよいか。

[答]

1. 前段の設問については、やむを得ない場合には、差し支えない。ただし、製造販売承認(届出)書に逸脱しない範囲での仕込量の記載、母液の管理値(例えば含有率等)、ロットごとの収率等の母液管理を行うこと。
2. 後段の設問の収率管理については、ロットごとに行うべく製造指図を行うことが原則である。ただし、ロットごとに収量を特定して製造指図を行うことが困難であり、やむを得ない場合には、少なくとも実績データ等に基づくロットごとの収量の目安となる基準を定めて指図を行い、あわせて一製造期間の連続複数ロットでの出来高量及び収率を製造記録に記載するものとし、複数ロットの収率の逸脱があったときは当該逸脱に関連するロットの品質に及ぼす影響又はそのおそれについて明らかにすることについて、製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合には、差し支えない。
3. なお、一般的に出来高量(実収量)については、製造工程のうちあらかじめ定めた段階において比較を行うものとし、重要工程に係る収量の逸脱があったときは当該逸脱により影響を受けるロットの品質に及ぼす影響又はそのおそれについて明らかにすること。

[問] GMP 10-6 (製造指図書) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第1号の製造指図書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の10(2)エに「各製造工程における製品(中間製品を含む。)の理論収量(理論収量を求めるのが困難な場合は標準収量)」とあるが、原薬に係る同一の製品の、同一の製造期間に同一の製造条件、同一の製造設備により製造する連続ロットについて完全な設備器具洗浄は行わない結果、ロットごとの収率が変動する場合、収率の「ブレ」はどの程度許容されるのか。

[答]

1. 同一製品の継続的製造又は期間を限定した製造を行う場合であっても、汚染物質の生成及びそのキャリーオーバーを防止するために必要な、適切な間隔での清浄化(原薬に係る製品においては、不純物プロファイルに悪影響を及ぼしうるような分解物又は微生物汚染のキャリーオーバーの原因とならないようにすること。)を行うことが前提であること。
2. ロットごとの標準収量(収率)の幅については、製品、製造方法、製造設備等によって異なりうることから一概には決められるものではない。実績データ等に基づき製品の品質に影響

響を及ぼしうる逸脱を把握する等の観点から適切な管理幅を設定し、それ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の上、工程を適切に管理すること。

3. なお、一般的に出来高量（実収量）については、製造工程のうちあらかじめ定めた段階において比較を行うものとし、重要工程に係る収量の逸脱があったときは当該逸脱により影響を受けるロットの品質に及ぼす影響又はそのおそれについて明らかにすること。

[問] GMP 10-7（製造指図書） 製造販売承認（届出）書の分量が「質量（容量）」により記載されている成分について、医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第2号の製造指図において、実作業の秤量においては比重により換算して「容量（質量）」により秤量するよう指図してもよいか。ただし、その成分の各温度における比重は十分に調査してあらかじめ品質部門の承認を得て製品標準書に明記している。

[答] 差し支えない。なお、一般的に重要な秤量の作業については、作業員以外の者の立会いのもとで行うこと（他の方法により同等の管理を行うことができる場合を除く。）。また、指図及び記録において随時換算処理を行う場合は、ダブルチェック若しくはこれに代わる確認で換算の間違いを防止すること。

[問] GMP 10-8（製造指図書） 製造販売承認（届出）書において液剤又は注射剤の容量は容量（mL）により記載されているところ、当該医薬品に係る製品の製造において、医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第2号の製造指図における充てん量を、質量を測定し比重により容量（mL）に換算することと指図してもよいか。ただし、その成分の各温度における比重は十分に調査してあらかじめ品質部門の承認を得て製品標準書に明記している。

[答] 差し支えない。なお、一般的に重要な秤量の作業については、作業員以外の者の立会いのもとで行うこと（他の方法により同等の管理を行うことができる場合を除く。）。また、指図及び記録において随時換算処理を行う場合は、ダブルチェック若しくはこれに代わる確認で換算の間違いを防止すること。

[問] GMP 10-9（製造指図書） カプセル剤に係る製品の同一のロットの中間製品を、長時間にわたって、同一の製造条件、同一の製造設備により連続して小分け包装する工程について、医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第2号の製造指図（GMP 10-3を参照）を、1枚の製造指図書により行ってもよいか。

[答] 設問の場合、小分け包装されたものが同一ロットとみなされる範囲内（GMP 2-24を参照）で認められる。なお、GMP 10-4を参照すること。

[問] GMP 10-10（製造指図書） 同一のロットの中間製品を、長時間にわたって、同一の製造条件、同一の製造設備により行う数工程について、医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第2号の製造指図を、1枚の製造指図書により行ってもよいか。

[答] 設問の場合、「数工程」を経たものが同一のロットとみなされる範囲内（GMP 2-24を参照）で認められる。なお、GMP 10-4を参照すること。

## 製造記録

[問] GMP 10-11（製造記録） 製造記録に記載する製品等及び資材の名称は、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か。

[答] 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しておくこと、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とする合理的な根拠が、製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていれば、差し支えない。

[問] GMP 10-12 (製造記録) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第3号の製造記録は、1枚に数ロット分を記入してもよいか。

[答] 記録については原則ロットごとに作成し、当該ロットに問題があった場合に追跡調査をして原因究明できるようにしておくこと。なお、ロットごとに管理することが必ずしも合理的ではない記録(例えば、日常点検記録、作業室モニタリング記録等)については、別冊により管理されていても、各ロットとの関係が追跡を可能とするようにされていれば差し支えない。

[問] GMP 10-13 (製造記録) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第3号の製造記録類を英文で作成してもよいか。

[答] 製造業者が製造記録類を英文で作成することは原則として認められない。なお、邦文と英文を併記することは差し支えない。外国製造業者にあつては、責任者その他職員がよく理解することのできる言語により作成することは差し支えない。ただし、申請書及び添付資料の扱いについては施行通知第1章第3の22を参照すること。

[問] GMP 10-14 (製造記録) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第3号の製造記録の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の10(8)ウ「原料の名称、ロット番号又は製造番号及び配合量又は仕込量(原薬に係る製品の場合においては、仕込量)」に関し、原薬に係る製品の製造工程において使用している溶媒を回収し、繰り返し使用している場合の仕込量はどのように考えたらよいか。

[答] 設問の場合、回収溶媒の再使用量と新たに混合した溶媒の量とを記録すること。なお、再使用の溶媒及び新たに混合した溶媒に関しては混合前に規格に適合していることを確認しておく必要がある。

[問] GMP 10-15 (製造記録) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第3号の製造記録の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の10(8)ウ「原料の名称、ロット番号又は製造番号及び配合量又は仕込量(原薬に係る製品の場合においては、仕込量)」に関し、自動秤量器を用いて異なるロットの原料を連続して秤量する場合、製品にどのロットの原料をそれぞれどれだけ使用したか不明であるときの製造記録はどのように作成すればよいか。

[答] 製造指図においては、原料の配合量又は仕込量について計量単位を含め正確な記述をもって行われることが原則である。少なくとも製造記録には使用した原料のすべてのロット番号と使用総量を記入する必要がある。

[問] GMP 10-16 (製造記録) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第3号の製造記録の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の10(8)コ「記録者名及び記録年月日」に関し、製造記録への記入を、製造作業を行いながら当日行っている場合、作業年月日の記入をもって記録年月日の記入とみなしてよいか。また、同一製造記録用紙に複数の者が

記入することがある場合、記録者欄への記入は代表者名のみでもよいか。

[答] 製造記録への記入は、製造作業を行いながら当日行っていることから、製造記録は「作業年月日」のみを記入することで差し支えない。また、記録者欄への記入は、それぞれの記録者名を記入すること。

[問] GMP 10-17（製造記録） 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第3号の製造記録の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の10（8）コ「記録者名及び記録年月日」に関し、製造記録に記入する記録者名を社員番号に置き換えてもよいか。

[答] 認められない。

## 受入れ及び保管

[問] GMP 10-18（受入れ及び保管） 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第4号及び第5号の規定に基づき製品等及び資材の受入れ及び保管を行う上での注意事項を示してほしい。

[答]

### 1. 製品等及び資材の受入れ及び保管上の注意事項の例

- (1) 製品等及び資材の個々の容器又は一群の容器は、識別コード、ロット番号又は管理単位番号、受領番号等により識別表示し、当該番号により各ロット又は各管理単位の配置、移動等を管理すること。また、各ロット又は管理単位の管理状態（例：「試験検査中」、「合格品」、「不合格品」、「返品」、「出荷可否決定待ち」、「出荷可」、「出荷不可」、「回収品」、「廃棄」等）を確認することができるようにすること。
- (2) 製品等及び資材は、分解、汚染及び交叉汚染を防止するような方法により取り扱い、保管すること。
- (3) 製品等及び資材が保管されている容器（ファイバードラム、箱等）は、原則として直接床に置かないものとし、他の方法により対処することができる場合を除き、清浄化及び検査を行うために必要な場合には適切な間隔をあけて置くこと。
- (4) 製品等及び資材は、その品質に悪影響を及ぼさない条件及び期間の下で保管され、通常、最も古いものから順次使用されるように入納を管理すること。
- (5) 不合格と判定された製品等及び資材については、許可なく製造に使用されることのないよう、識別され、区画して保管すること。

### 2. 原料及び資材の受入れ及び保管上の注意事項の例

- (1) 入荷した原料及び資材については、受け入れる前に、適正な表示物を伴うものであること（供給者での名称と製造業者等での名称とが異なる場合には、その関係についての検査を含むこと。）並びに容器の破損、封かんの破損及び無断変更又は汚染の形跡がないことを外観検査により確認すること。
- (2) 新たに入荷した原料を既存の在庫品（例：大容量の貯蔵容器内の既存の溶媒）と混合する場合には、あらかじめ適正なものであることを確認し、必要な場合は試験検査を行った上で使用すること。新たに入荷した受入れ前の原料と既存の在庫品との混同を防止するための手順をあらかじめ定め、実施すること。
- (3) 専用ではないタンクローリー等による輸送により原料が入荷する場合には、タンクローリー等が清浄化済みであることを示す証明書の受領、試験検査、供給者の監査等のうち適切な項目を実施することとし、これにより交叉汚染を防止すること。
- (4) 大型の貯蔵容器及びその付属配管類並びに当該容器の充てん又は排出のための配管等については識別表示を行うこと。



### 3. 資材の受入れ及び保管上の注意事項の例

- (1) ラベルの保管区域への出入りは、許可された職員に限定すること。
- (2) ラベルの発行量、使用量及び返却量の収支を確認し、ラベルを貼付した容器又は被包の数とラベルの発行量との間に不一致が生じた場合には、調査を行い、品質部門の承認を受けること。
- (3) ロット番号その他ロットに関連した事項が表示された余剰ラベルについてはすべて破棄すること。
- (4) 旧版及び使用期限切れのラベルは破棄すること。

## 保管

[問] GMP 10-19 (保管) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第5号の解釈としての一部改正施行通知第3章第3の10(10)アに「製品等及び資材は、明確に区分された場所に保管すること」とあるが、充てん・閉そく済み中間製品を、包装のため、包装作業室内に線引き等により明確に区分して一時保管してもよいか。また、製品等及び資材をラックビル倉庫に保管する場合の取扱いを示してほしい。

[答]

1. GMP 10-18の1の注意事項を踏まえた手順等が、製造管理基準書等にあらかじめ明記されており、「包装作業室」において作業に従事する職員の教育訓練の計画的実施その他混同並びに汚染及び交叉汚染の防止のために必要な措置を採っている場合には、差し支えない。
2. いわゆるラックビル倉庫を利用して保管する場合には、1パレットを1区分とみて管理しても差し支えない。

[問] GMP 10-20 (保管) 同一保管場所において、製品、原料及び資材をパレット単位により区分し、「試験検査中」、「合格品」、「不合格品」等の表示をすることにより管理する方法をもって、医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第5号の解釈としての一部改正施行通知第3章第3の10(10)ア「明確に区分された場所」での保管とみなされるか。

[答]

1. 混同並びに汚染及び交叉汚染の防止のために必要な措置を十分に採っている場合にはみなされる。なお、不合格であると判定（規格外の試験検査結果が得られた（GMP 8-12を参照）時点で可能な限り速やかに対応することが望ましい。）された製品、原料及び資材については、返品、廃棄等必要な措置を講じるまでは、混同の防止を確実なものとするため、可能な限り速やかに隔離した保管状態が可能となる場所等に移動する等の措置を講じること。
2. なお、不合格であると判定された物の最終処置について記録を作成し、これを保管すること。

[問] GMP 10-21 (保管) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第5号の規定に関し、製品、原料及び資材のそれぞれについて保管場所を定めている場合、例えば原料の保管場所を一時的に製品の保管場所にする等、一時的にこれら以外のものの保管場所としてよいか。

[答] 混同並びに汚染及び交叉汚染の防止のために必要な措置を十分に採っており、手順等が、製造管理基準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていれば差し支えない。

[問] GMP 10-22 (保管) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第6号の規定に関し、

原料を秤量の都度秤量室へ搬入し、秤量後また原料倉庫へ戻すことは繁雑であるので、外装を清潔な状態にし、かつ、混同並びに汚染及び交叉汚染を避けるよう配慮すれば秤量室において保管してもよいか。

[答] 秤量室においての保管は認められない。秤量室の近くに小出しするための原料倉庫を設けること等により対処すること。

[問] GMP 10-23 (保管) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第5号の規定に関し、製品、原料及び資材の異なる種類又は異なるロットを、それぞれ明確に区分した上で同一のパレットに混載してもよいか。

[答] GMP 10-18の1の注意事項を踏まえた手順等が、製造管理基準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、同一「パレット」上においても、物理的な分離がされ、個装単位での表示をする等、明確に区分がなされ、混同並びに汚染及び交叉汚染の防止のために必要な措置を採っている場合には差し支えない。ただし、不合格品との混載は認められない。試験検査中(仮保管)のものは合格品と混載せず、少なくとも別の「パレット」とすること。

[問] GMP 10-24 (保管) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第5号の解釈としての一部改正施行通知第3章第3の10(10)イ及びウに「試験検査の結果、不適と判定されたものについては、他のものと明確に区分された場所に保管すること」とあるが、別室に保管しなければならないのか。

[答] 別室が望ましい。ただし、教育訓練の計画的実施等必要な措置を採り、混同並びに汚染及び交叉汚染の防止上問題がなければ、少なくとも、物理的な分離がされ、包装単位での表示、線引き、ついたて等により明確に区分した、同一の部屋の別の場所を「不合格品置き場」等と明示し、そこに不合格品を保管しても差し支えない。

[問] GMP 10-25 (保管) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第5号の解釈としての一部改正施行通知第3章第3の10(10)オに「表示材料は品目別に区分して保管し、それぞれの保管場所にその品目名を表す表示を行うこと」とあるが、その梱包に当該表示材料の品目名を示す表示があれば保管場所への表示に代えられるか。

[答] GMP 10-19及びGMP 10-23を踏まえた手順等が、製造管理基準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、職員の教育訓練の計画的実施その他混同の防止のために必要な措置を採っている場合には、保管場所への表示に代えられる。ただし、表示内容の改版や先入れ先出しを管理するための管理番号、検査前後の状態管理等の表示は必要である。

[問] GMP 10-26 (保管) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第5号の解釈としての一部改正施行通知第3章第3の10(10)キでは、薬事法に基づく記載事項が表示する容器及び被包の保管について表示材料と同様の管理を求めているが、表示義務のない包装材料(例えば、PTP包装された製品をフィルムにより包み、そのものを紙ケースに入れるときのフィルム等)に、誤用防止等の目的で品目名等を自主的に表示する場合の管理上の留意点を示してほしい。

[答] 自主的に表示を行うこととした資材であっても表示材料と同様の管理を行うこと。

## 保管記録及び出納記録

[問] GMP 10-27 (保管記録及び出納記録) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第5号の解釈としての一部改正施行通知第3章第3の10(10)スに「資材の保管及び出納について、品目ごと、管理単位ごとに記載した記録を作成すること」とあるが、すべての資材について作成する必要があるか。

[答] GMP管理が必要なものはすべて対象となる。少なくとも規格及び試験方法が製造販売承認(届出)書において規定されたもの、法定表示事項の記載されたもの及び添付文書については、GMP 10-18を踏まえその受入れ及び保管を行うとともに、保管及び出納について記録を作成すること。

[問] GMP 10-28 (保管記録及び出納記録) 市場への出荷の可否の決定を委託されている製造業者は、医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第5号において要求されている製品の保管出納の記録を、GQP省令において要求されている「出荷先等市場への出荷に関する記録」に必要な医薬品の出納記録(販売名、ロット番号、出納数量、出荷先等)としても利用してもよいか。

[答] 当該製造所からの出荷可否決定において可とされた製品がその後何ら製造工程を経ることなく医薬品としての市場への出荷可否決定に付されること、製造所からの出荷可否決定と市場への出荷可否決定とは別のものであることが前提であるが、医薬品・医薬部外品GMP省令及びGQP省令において要求されている必要事項が記載されており、かつGMP及びGQPの運用上支障がない場合には、製品の出納記録は医薬品の出納記録としても利用されうる。

## 衛生管理記録

[問] GMP 10-29 (衛生管理記録) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第6号の構造設備の清浄確認結果記録、同条第7号の職員の衛生管理記録といった、製造に関する衛生管理記録は、同条第3号の製造記録用紙の中に記録してもよいか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令、一部改正施行通知等に示された必要事項が記載されており、「製造に関する衛生管理記録」がどの製品のどの(複数の)ロットに対応するものであるかが明確であり、逸脱管理、出荷可否決定、回収対応等医薬品・医薬部外品GMP省令の規定の実施に支障のないようにされていれば、差し支えない。

[問] GMP 10-30 (衛生管理記録) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第6号の構造設備の清浄確認結果の記録を作成する上での注意事項及び一般的な様式を示してほしい。

[答]

1. GMP 8-2の各事項を踏まえた清浄化が行われたことを確認し、清浄を行った年月日(必要があれば時刻)、当該構造設備を用いて製造した製品の名称、ロット番号又は製造番号並びに清浄化を行った者の氏名を記載すること。
2. 「一般的な様式」は一概に決められるものではなく、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。

[問] GMP 10-31 (衛生管理記録) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第6号に「構造設備の清浄を確認する」とあるが、どの程度(レベル)の清浄が求められるのか。

[答] 製品のリスクに応じた清浄度レベルについて、その根拠を衛生管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。

[問] GMP 10-32 (衛生管理記録) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第7号の「職員の衛生管理を行うとともに、その記録」とは具体的に何を記録するのか。また、記録は、労働安全衛生法の規定に基づき作成される記録を利用してもよいか。

[答] 一部改正施行通知第3章第3の8(4)イにある事項、すなわち「職員の更衣等に関する事項」、「職員の健康状態の把握に関する事項」(GMP 8-9を参照)、「手洗い方法に関する事項」、「その他職員の衛生管理に必要な事項」の記録をいう。医薬品・医薬部外品GMP省令、一部改正施行通知等に示された必要事項が記載され、必要な管理(第20条に規定する事項等)がなされており、かつ、労働安全衛生法の運用上も問題がなければ「労働安全衛生法の規定に基づき作成される記録」をGMP文書として管理し、活用しても差し支えない。

### 校正記録

[問] GMP 10-33 (校正記録) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第8号の計器の校正(キャリブレーション)について、「適切に行う」とはどのくらいの頻度で行うことを意味するのか。

[答] 計器の種類、特性、使用目的、使用頻度等により、製品の品質へのリスクを勘案し、製造業者等として定めておくこと。

[問] GMP 10-34 (校正記録) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第8号の「計器の校正」については、どの計器をどのような方法により校正すればよいのか。また、国家標準が存在する計量に係るものについては、当該標準への追跡可能性(トレーサビリティ)の確保がすべて必要なのか。

[答] 以下の点を確実にすること。

1. 計器のリストを作成し、校正に必要な計器、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、製品の品質確保への悪影響に起因するリスクを勘案し、製造業者等として定め、少なくとも製品の品質に影響を及ぼしうる計器については校正を実施すること。
2. 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)すること。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」の表示等を行うこと。
3. 重要な計器が、その校正において、あらかじめ定められた標準(限界)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。
4. 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こと。

[問] GMP 10-35 (校正記録) 計量法に規定されている計量器の定期検査をもって、計

器類の定期的点検整備を行ったものと解してもよいか。計量法において定期検査を義務づけられていない濃度計その他の計器についての定期点検整備はどの程度のものをいうのか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第8号の構造設備の点検整備に関する事項のうち、計量器については、少なくとも計量法に規定されている定期検査を受けなければならないが、それとは別に、計器の種類、特性、使用目的、使用頻度等により、製品の品質へのリスクを勘案し、製造業者等として点検を行う必要がある。

#### 品質部門への報告

[問] GMP 10-36（品質部門への報告） 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第9号の品質部門への文書報告の仕組みとして、製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する状況を一括して報告してもよいか。

[答] 製造管理及び品質管理に関する情報のうち、出荷判定に必要なものについては、当該ロットの製造所からの出荷の可否の決定前に報告すること。この場合、ロットごとに作成する製品の製造記録を含め、製造、保管及び出納並びに衛生管理等の個々の管理状況を確認の上、品質部門に報告すること。なお、それ以外の情報で、定常的に管理する項目については、異常のある場合を除いて、定期的に一括して報告しても差し支えない。

#### その他

[問] GMP 10-37（その他） 原薬の異物除去の目的で、承認書の製造方法欄には記載されていない篩過工程又はろ過工程を追加してもよいか。なお、原薬の篩過又はろ過による品質への影響がないことは検証されている。

[答] 差し支えない。ただし、実施においては当該製品標準書、製造指図書及び記録書が、あらかじめ品質部門の承認を得て改訂されていることが必要である。

#### 第11条（品質管理）関係

##### 試験検査

[問] GMP 11-1（試験検査） 外国製造所において製造された原薬に係る製品を輸入した後、包装等区分製造業者Aにおいて保管し、そのまま包装及び表示を含め何ら手を加えることなく（容器等への邦文ラベル等の貼付は除く。）国内の製剤製造業者Bに受け渡しを行う。当該製剤製造業者Bは当該原薬に係る製品を用いて製剤を製造し、製造所からの出荷可否決定とともに市場への出荷可否決定を行う。この場合、包装等区分製造業者Aにおける受入時の試験検査において、製剤製造業者Bが受入時に行う試験検査項目を省略してもよいか。

[答] 以下の事項をすべて満たす場合に限り、「包装等区分製造業者A」は、その保管作業が影響を及ぼさない項目であって、かつ「製剤製造業者B」の受入時に試験検査を行う項目に係る試験検査（外観検査を除く。）を省略しても差し支えない。

1. 製造販売業者は、「包装等区分製造業者A」との間において当該原薬に係る製品の保管に関し、及び「製剤製造業者B」との間において当該製剤に係る製品の製造に関し、GQP省令の規定に基づく取決めを行っており、その中で「包装等区分製造業者A」における保管条件等の変更は「包装等区分製造業者A」と「製剤製造業者B」の両者が合意の上で行うことと

されており、かつその旨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されていること。

2. 「包装等区分製造業者A」における保管作業が、省略する試験検査項目に係る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についてGQP省令の規定に基づく取決めに記載されており、かつその旨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されていること。

#### 他の試験検査機関等

[問] GMP 11-2 (他の試験検査機関等) 医薬品・医薬部外品GMP省令の適用を受けている国内の原薬製造業者Aが製造した原薬に係る製品を、製剤製造業者Bが受け入れてその製品(製剤)の原料とする場合、当該製造業者Bが行う同省令第11条第1項第2号の受入れ時の試験検査については、どのような条件を満たせば試験検査を省略することができるか。

[答] 以下の事項をすべて満たす場合に限り、「製剤製造業者B」は自らの責任において「原薬製造業者A」の試験検査成績を、「製剤製造業者B」としての当該原薬(原料)の受入れ時の試験検査の成績として利用しても差し支えない。

1. 製造販売業者が、「原薬製造業者A」との間において当該原薬に係る製品の製造に関し、及び「製剤製造業者B」との間において当該製剤に係る製品の製造に関し、GQP省令の規定に基づく取決めを行っており、その中で、当該原薬に係る製品の品質に影響を及ぼす変更は、「原薬製造業者A」と「製剤製造業者B」の両者が合意の上で行われる(「製剤製造業者B」は、「原薬製造業者A」に係る変更について、医薬品・医薬部外品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. 「製剤製造業者B」が、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の試験検査を行っており、「原薬製造業者A」の試験検査成績(「原薬製造業者A」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。)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。
3. 「製剤製造業者B」が、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。
4. 「製剤製造業者B」が、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。
5. なお、上記に関わらず、外観検査及び確認試験については、「製剤製造業者B」が自ら行うこと。

[問] GMP 11-3 (他の試験検査機関等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の試験検査を、構造設備規則第6条第7号及び「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について」(平成16年7月9日薬食発第0709004号)第3の10製造行為の部分的な委託の規定を踏まえて他の試験検査機関を利用して行う場合、どのような事項に注意すべきか。

[答]

1. 製造業者等は、当該外部試験検査機関と取決めを行い、当該外部試験検査機関の利用に係る検体の採取(GMP 8-16を参照)、保管及び送付、試験検査の実施(GMP 11-45

の1を参照)、試験検査設備の点検及び整備(GMP 11-39を参照)、試験検査成績書の作成、試験検査記録(GMP 11-45の2を参照)の作成、試験検査結果の報告等の必要な事項を、品質管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。

2. 試験検査成績書には、次の事項を記載すること。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こと。
  - (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) 当該製造業者等の氏名(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
3. 製造業者等は、当該製品について、1.の事項を記載した文書を作成するとともに、あらかじめ指定した者に、必要に応じて当該外部試験検査機関の試験検査担当者に対して、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説明させ、取決め(いわゆる「再委託」は原則として行ってはならないものと規定すること。)を行うこと。また、当該取決めに係る文書は、当該製造業者等及び当該外部試験検査機関の双方において保管すること。
4. 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、当該外部試験検査機関において上記3の文書の内容に基づき適正に試験検査が実施されていることを、必要に応じて実地に確認させ、その記録を作成の上保存させること。
5. 製造業者等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よう、必要に応じて取決めを行っておくこと。
6. 製造業者等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し、直ちに利用することができるようにすること。
7. 試験検査方法等の変更は、当該製造業者等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ないうにすること。

[問] GMP 11-4 (他の試験検査機関等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の「自己の責任において行う試験検査」とは、具体的にどのようなことを指しているのか。

[答] 一部改正施行通知第3章第3の11(6)にあるとおり、あらかじめ外部試験検査機関と取決めをした上で、当該製造業者等の職員に外部試験検査機関等を利用して試験検査を行わせること又は当該製造業者等の自己の責任において外部試験検査機関等に試験検査を依頼しその結果を判定することを指すものであること。いずれの場合も得られた試験検査結果の内容について当該製造業者の責任で判定する必要がある。

[問] GMP 11-5 (他の試験検査機関等) 当該製造業者等の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において試験検査を行う場合、一部改正施行通知において示されている様式第3-3-1「製品の試験検査依頼品目・製品リスト」、様式第3-3-2「原料・資材の試験検査依頼品目リスト」、様式第3-3-3「試験検査依頼書」の様式を一部変更してもよいか。

[答] 設問において引用された様式については、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。

## 試験検査の一部省略等

[問] GMP 11-6 (試験検査の一部省略等) 製品の製造に用いる有機溶剤、酸、アルカリ等の液体原料を1つのタンクを用いて受け入れている場合、タンクには当該原料の複数ロットが混在することになるが、受入れ時に外観検査その他確認を行い、かつ数量管理を行うことをもって、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号等の規定に基づく原料のロットごとの試験検査等の管理としてよいか。

[答] 新たに入荷した原料を既存の在庫品(例:大容量の貯蔵容器内の既存の溶媒)と混合する際、あらかじめ入荷した原料が適正なものであることを確認するのに必要な試験検査を行った上で使用すること。また、専用ではないタンクローリー等による輸送により原料が入荷する場合には、タンクローリー等が清浄化済みであることを示す証明書の受領、試験検査、供給者の監査等のうち適切な項目を実施することとし、これにより交叉汚染を防止すること。なお、有機溶剤等の保存条件については、品質低下をおこさないよう留意するものとし、有機溶剤等の消費量、安定性等によっては、必要に応じタンク内の有機溶剤等について適切な間隔でモニタリングを行うこと。なお、大型の貯蔵容器及びその付属配管類並びに当該容器の充てん又は排出のための配管等については識別表示を行うこと。

[問] GMP 11-7 (試験検査の一部省略等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の規定に関し、製剤に係る製品の製造業者等が原料及び資材の受入れ時の試験検査の一部項目の実施を省略又は簡略化することができる場合があれば、事例を示してほしい。

[答] 以下に掲げる条件をすべて満たし、かつ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されている場合には、当該製造業者等は、当該項目の試験検査を省略又は簡略化しても差し支えない。

1. 製造業者等が、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。
2. 製造業者等が、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。
3. 製造業者等が、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。
4. 製造業者等が、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。
5. なお、上記に関わらず、外観検査及び確認試験については、製造業者等が自ら行うこと。

[問] GMP 11-8 (試験検査の一部省略等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の規定に関し、日本薬局方、食品添加物公定書、JIS等への適合品等の表示のあるものを原料とする場合、このことを理由として、これらの原料の受入れ時の試験検査を一部省略することができるか。

[答] 日本薬局方、食品添加物公定書、JIS、JAS等公定規格表示のあるものについても、



このことをもって受入れ時の試験検査の一部省略の理由とすることはできない。

[問] GMP 11-9 (試験検査の一部省略等) 麻薬を原料とする場合、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 2 号の原料の受入れ時の試験検査を省略してもよいか。

[答] 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しても差し支えない。ただし、外観検査等可能な試験検査は実施すること。

[問] GMP 11-10 (試験検査の一部省略等) 覚せい剤原料たる原料について、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 2 号の受入れ時の試験検査を省略してもよいか。

[答] 認められない。

[問] GMP 11-11 (試験検査の一部省略等) 国家検定合格品を原料として用いる場合にも、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 2 号の原料の受入れ時の試験検査が必要か。もし必要がない場合は試験検査設備も不要か。

[答] 原則として、大部分の試験検査を省略しても差し支えない。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。

[問] GMP 11-12 (試験検査の一部省略等) 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 2 号の規定に関し、原料として用いる生薬の品質をその外観や性状によりチェックすることができる場合には、製造販売承認(届出)書記載の確認試験の実施を省略してもよいか。

[答] 原則として認められない。

[問] GMP 11-13 (試験検査の一部省略等) 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 2 号の規定に関し、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、確認試験の実施を省略してもよいか。

[答] GMP 11-24 に準じて省略しても差し支えない。ただし、その根拠が、製品標準書等にあらかじめ明記されていること。

[問] GMP 11-14 (試験検査の一部省略等) 複数ロットの同一原料を一回に仕込む場合、各ロットから仕込量の比に応じた量を採取したものを混合して試料としたものの一回の試験検査をもって、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 2 号のロットごとの試験検査としてもよいか。

[答] 認められない。使用するすべてのロットについて、ロットごとに試験検査を行う必要がある。

[問] GMP 11-15 (試験検査の一部省略等) 原料の確認試験が多項目あり、すべての項目の確認試験を実施しなくても目的とする原料であることが確認できるという合理的な根拠がある場合、例えばある官能基の確認試験について確認試験項目たる呈色試験によらずとも赤外吸収スペクトルを得ていることにより十分確認できる場合等には、確認試験の当該項目

の実施を省略してもよいか。

[答] 差し支えない。ただし、その根拠等が、製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。なお、恒常的に行う場合には、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うよう製造販売業者に相談すること。

[問] GMP 11-16 (試験検査の一部省略等) 原料の供給者を一定の基準により格付けして、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の原料の受入れ時の試験検査を省略する上での基準として利用してもよいか。

[答] 認められない。内部において非公式に格付けを実施することは妨げないが、その格付けのみを理由とする試験検査の一部省略は認められない。

[問] GMP 11-17 (試験検査の一部省略等) 同一ロット又は同一管理単位 (GMP 2-30を参照すること。) の原料又は資材が分割して納入された場合、最初の納入分が規格に合致したとき、以後の納入分については、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の試験検査をすべて省略してもよいか。

[答] 以後の納入分についての試験検査のすべてを省略することは認められない。例えば、輸送時の品質変化に係る試験検査、確認試験等が必要である。

[問] GMP 11-18 (試験検査の一部省略等) 同一の供給者が同一の原料を継続して納入する場合、最初の納入分について供給者による試験成績と製造業者等による受入れ時の試験検査の成績とが一致した場合以後は、供給者が自ら実施した試験検査の成績を医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の試験検査の結果として利用してもよいか。

[答] 最初の納入分の試験検査の成績の一致のみでは、省略は認められない。

[問] GMP 11-19 (試験検査の一部省略等) 原薬に係る製品の原料の受入れ時の試験検査を行うには、当該原料の爆発性、有害性等のために特殊な設備及び技術が必要な場合には、当該試験検査を省略してもよいか。

[答] 設問の場合、供給者による原料の試験検査の成績の入手及び確認をもって、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の原料の受入れ時の試験検査に代えることができる場合がある。その場合には、供給者の試験検査の成績書を適切に評価し整理保管すること。また、省略することについての正当な理由を、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こと。なお、外観検査等による確認は必ず行うこと。

[問] GMP 11-20 (試験検査の一部省略等) 原料の供給者からの先行サンプルが規格に適合したとき、実際の納入分について試験検査をすべて省略してもよいか。

[答] 封かんがされていて、輸送条件が保証されていたとしても、サンプルそのものが実際の納入分と同一で、当該バッチを代表したものであることの保証にはならないため、実際納入分の受入れのための試験検査のサンプルとしては原則認められない。ただし、GMP 11-21のような場合やその他先行サンプルと実際納入分の原料との同一性が保証できる場合限り、試験検査の一部を省略できる場合がある。

[問] GMP 11-21 (試験検査の一部省略等) 同一法人の製造業者がその製造所二カ所以上において同じロットの原料を受け入れる場合、その一製造所の試験検査の成績をもって他の製造所への受入れ時の医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の試験検査の一部を省略してもよいか。

[答] 下記の条件をすべて満たし、かつ、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、それ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されている場合には、差し支えない。ただし、輸送時の品質変化に係る試験並びに外観検査及び確認試験のほか、不足の試験検査項目等については実施する必要がある。

1. 試験検査を行う製造所が医薬品・医薬部外品GMP省令の適用を受けていること。
2. 試験検査が当該製造所の品質部門において適切に行われていること。
3. 当該製造所において行われた試験検査の成績を利用しても他方の製造所の製品の品質に影響を及ぼすおそれがないこと。
4. 他方の製造所は、試験検査を省略する項目について当該製造所の試験結果を把握していること。

[問] GMP 11-22 (試験検査の一部省略等) 原料を受け入れた後、小分け包装してから製品の製造に用いている場合、当該製造所において実施した小分け前の受入れ時の試験検査を医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の製品試験検査に利用してもよいか。

[答] 設問の場合、「小分け」作業が当該原料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、それ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されている場合には、原料の受入れ時の試験検査の成績を利用しても差し支えない。

[問] GMP 11-23 (試験検査の一部省略等) 製造業者がその製品の委託元である製造販売業者の製造所から原料又は資材を支給される場合、「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について」(平成16年7月9日薬食発第0709004号)第3の10(2)に示される、試験検査の委託先として他の製造業者と取決めを結ぶこと(ただし、製造販売業者と当該製造業者とのGQP取決めに上記受入試験に関する事項を含む場合を除く。)、製造販売業者の当該製造所の試験検査の結果(当該製造所が委託した外部試験検査機関の結果を含む。)を利用でき、当該製造業者としての医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の原料又は資材の受入れ時の試験検査を実施したこととしてもよいか。

[答] 差し支えない。ただし、輸送条件等が原料又は資材の品質に影響を及ぼす可能性がある場合には、当該製造業者は必要な試験検査を実施すること。

[問] GMP 11-24 (試験検査の一部省略等) 以下のような場合、一方の試験検査を実施することにより、他方の試験検査を実施したことになる合理的な根拠があり、それ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されている場合には、一方の試験検査を実施したことをもって他方の試験検査を実施したこととしてもよいか。

1. 定量試験を行うことにより、同じ原理による確認試験を省略することができる可能性がある場合

(例) 定量試験	確認試験
UV吸収	UVスペクトル
比色	呈色
ガスクロマトグラフィー	保持時間
液体クロマトグラフィー	保持時間
原子吸光	スペクトル
蛍光吸収	スペクトル

2. 製造販売承認（届出）書記載の試験検査の方法との相関性を確認した上で、他の試験検査の方法を用いる場合（例：官能基の確認試験として、呈色試験に代えて赤外吸収スペクトルを用いる場合）

[答] 差し支えない。なお、恒常的に行う場合には、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うよう製造販売業者に相談すること。

[問] GMP 11-25（試験検査の一部省略等） 一貫製造工程中の中間製品の工程内管理に係る試験検査の結果を得て確認することをもって医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の製造所の最終製品の試験検査としてもよい場合を示してほしい。

[答]

1. 製造所の最終製品の試験検査は、原則として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べきである。
2. ただし、以後の工程を経ても試験検査の結果及び当該試験検査に係る製品の品質特性に変化が起こらない合理的な根拠（バリデーションデータ等）があり、それ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されている項目については、当該「中間製品」の工程内管理に係る試験検査の結果を製造所の「最終製品」の試験検査の結果の一部としても差し支えない。
3. なお、この工程内管理に係る試験検査は、一般的取扱い（GMP 8-1を参照）に関し、重要な工程内管理に係るものとして取り扱うこととし、工程の調整を製造部門の職員が品質部門の承認を得ずに行うときは、あらかじめ品質部門により承認された限度内とすること。

[問] GMP 11-26（試験検査の一部省略等） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号の試験検査を行うための製品の検体採取は、製造所の最終製品からの採取ではなく、包装直前（例えば包装途中のもの等）の検体採取としてもよいか。

[答] 製造所の最終製品の試験検査は、原則として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べきである。ただし、合理的な根拠があり、それ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されている場合には、最終製品に至っていない製品を検体としても差し支えない。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こと。

[問] GMP 11-27（試験検査の一部省略等） 原料（原末）の受入れ時に試験検査を行い、当該原料をバイアル等に充てんする工程のみをもってその製造所の最終製品とする場合、当該原料の受入れ時の試験検査の項目と共通の試験検査項目は、最終製品の試験検査において省略してもよいか。

[答] 設問の場合、充てん工程を経ても試験検査の結果及び当該試験検査に係る製品の品質特性に変化が起こらない合理的な根拠（バリデーショndata等）があり、それ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されている項目については、原料の受入れ時の試験検査の結果を製品の試験検査の結果の一部としても差し支えない。

[問] GMP 11-28（試験検査の一部省略等） 注射剤に係る製品の充てん工程において工程内管理に係る採取容量試験を行っている場合、それらのロットごとの成績の確認をもって医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の製造所の最終製品の当該項目に係る試験検査としてもよいか。

[答]

1. 以後の工程を経ても当該項目に係る試験検査の結果及び当該試験検査に係る製品の品質特性に変化が起こらない合理的な根拠（バリデーショndata等）があり、それ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されている場合には、差し支えない。
2. ただし、この工程内管理に係る試験検査は、一般的取扱い（GMP 8-1を参照）に関し、重要な工程内管理に係るものとして取り扱うこととし、工程の調整を製造部門の職員が品質部門の承認を得ずに行うときは、あらかじめ品質部門により承認された限度内とすること。

[問] GMP 11-29（試験検査の一部省略等） 原薬に係る製品の製造途中の中間体、回収溶媒等を採取して行う工程内管理に係る試験検査を、品質部門の試験検査実施者以外の者が実施してもよいか。

[答] 差し支えない。なお、品質部門がその者に対し適切に教育訓練を行い、認定すること。また、原則として、品質部門が工程内試験の結果を生データ等も含めて確認する必要がある。ただし、これらの試験検査は、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の試験検査とすることは原則としてできないものである（GMP 11-25、GMP 11-28、GMP 11-31等のように一部例外はある。）。

[問] GMP 11-30（試験検査の一部省略等） 製品の確認試験において複数の試験検査項目があり、うち一つを選択し試験検査を行うことにより、他の複数項目についても確認が行えると認められる場合には、当該複数項目についての試験検査の実施を省略してもよいか。

[答] 設問の場合、一つの項目について試験検査を行うことにより、他の複数項目について適切に確認することができる合理的な根拠があり、それ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されていれば、差し支えない。なお、恒常的に行う場合には、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うよう製造販売業者に相談すること。

[問] GMP 11-31（試験検査の一部省略等） 錠剤（製品が素錠の場合）に係る製品の打錠工程において工程内管理に係る質量偏差試験及び崩壊試験を行っている場合、それらのロットごとの成績の確認をもって医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の製造所の最終製品の当該項目に係る試験検査としてもよいか。

[答] 差し支えない。GMP 11-25を参照すること。

[問] GMP 11-32（試験検査の一部省略等） 高価であり、かつ製造工程における使用量に比して試験検査に必要な量が多い原料については、そのことを理由として医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号のロットごとの原料の試験検査を省略してもよい

か。

[答] 設問の理由のみをもって省略を行うことは認められない。

[問] GMP 11-33 (試験検査の一部省略等) 皮膚等に適用する製剤であるものの、製造販売承認書の原料規格において注射剤用原料に準じて発熱性物質試験及び毒性試験が規定された例がある。このような場合、当該皮膚等に適用する製品として不要と製造販売業者が認めるのであれば、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の規定に基づく製品の当該発熱性物質試験及び毒性試験を、原料の供給者による当該項目についての試験検査の成績を確認することにより省略してもよいか。

[答] 発熱性物質試験及び毒性試験が不要であれば、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うよう製造販売業者に相談すること。

[問] GMP 11-34 (試験検査の一部省略等) 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、製造業者Aが他の製造業者Bから生薬(製造業者Bの製品)を原料として受け入れる場合、製造業者Aは、当該生薬の受入れ時の医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の試験検査に製造業者Bの試験検査結果を利用してもよいか。

[答] 試験検査の一部省略は、原則としてGMP 11-7に従うものである。ただし、設問の場合、以下の事項を満たすときは、「製造業者A」は、「製造業者B」の試験検査結果を自らの原料の受入れ時の試験検査として利用しても差し支えない。

1. GQP省令の規定に基づく製造販売業者と「製造業者A」との間の取決め及び「製造業者B」との間の取決め並びにGQP省令の規定に基づく製造販売業者と製造業者との間において取り決めるべき事項を除き「製造業者A」と「製造業者B」との間で直接なされた契約(契約書は「製造業者A」及び「製造業者B」の双方において保管すること。)において次の事項が規定されていること。
  - (1) 「製造業者B」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) 「製造業者B」は、当該生薬の保管管理が適切であることを確認すること。
  - (3) 「製造業者B」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すること。
  - (4) 「製造業者B」は、「製造業者A」に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。
2. 「製造業者A」は、「製造業者B」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. 「製造業者A」は、その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、保管すること。
  - (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. 「製造業者A」は、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、受け入れる生薬の名称、「製造業者B」等の氏名(法人にあっては、名称)、「製造業者B」における当該生薬についての試験検査項目、「製造業者B」が当該生薬に付番するロット及び対応する数量、「製造業者A」が新たに付番するロット及び対応する数量、「製造業者A」の品

質部門の責任者の確認結果等を記載した「生薬の試験検査結果利用に係る履歴情報等一覧表」を作成し保管すること。

5. 「製造業者A」は、「製造業者B」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こと。

生薬の試験検査結果利用に係る履歴情報等一覧表

生薬の試験検査結果利用に係る履歴等は次のとおりである。

生薬の名称：  
業者等の氏名（法人にあつては、名称）：  
業者等におけるロット及び対応する数量：  
受入れ時に新たに付番したロット及び対応する数量：  
経由した製造業者等における試験検査項目のうち利用する項目及びその試験検査結果：

生薬の名称	ロット	使用数量	品質部門責任者確認	確認日

[問] GMP 11-35（試験検査の一部省略等） 単味生薬に係る製品を製造する製造業者Aが、製造業者Bから生薬（製造業者Bの製品）を原料として受け入れる場合、製造業者Aは、当該生薬の医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の製品の試験検査に製造業者Bの残留農薬、重金属、ヒ素に係る試験検査結果を利用してもよいか。

[答] 試験検査の一部省略は、原則としてGMP 11-7に従うものである。ただし、設問の場合、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、GMP 11-34の回答に示した1～5の事項をすべて満たすときは、「製造業者B」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しても差し支えない。

[問] GMP 11-36（試験検査の一部省略等） GMP 11-34の「保管管理が適切であることを確認する」とはどのようなことを指すのか。

[答] 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。

[問] GMP 11-37（試験検査の一部省略等） GMP 11-34の「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」とはどのようなことを指すのか。

[答] 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、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。

## その他

[問] GMP 11-38（その他） 品質部門において使用する試薬の使用期限は、開封品、未開封品のそれぞれに使用の期限を表示する必要があるか。

[答] 未開封品について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こと。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こと。

## 計器の校正及び設備の管理

[問] GMP 11-39（計器の校正及び設備の管理） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第4号の試験検査に関する計器の校正については、どの計器をどのような方法により校正すればよいのか。

[答]

1. 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、製造業者等として定めること。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こと。
2. 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）すること。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」の表示等を行うこと。
3. 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。
4. 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こと。

## 検体の採取

[問] GMP 11-40（検体の採取） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号の検体の採取は製造部門の者が行ってもよいのか。

[答] 検体の採取は、品質部門の者が行うものである。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、品質部門は、その責任において、その承認した適切な方法（GMP 8-16を参照）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ても差し支えない。

[問] GMP 11-41（検体の採取） 品質部門が行う医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号の製品、原料及び資材の検体の採取は、一梱包からの試験検査の所要量の抜



取りを指し、その前の複数梱包からサンプリングする行為は含まれないと考えてよいか。

[答] 設問の場合の複数梱包からのサンプリングも含まれる。医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号の製品、原料及び資材の検体の採取は、サンプリング対象物の梱包が複数ある場合に、検体採取を行う梱包を選択するところから、試験検査の所要量を抜き取るところまでを指す。

[問] GMP 11-42 (検体の採取) 原薬に係る製品についての医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号の検体の採取記録について、具体的に示してほしい。

[答] 検体採取記録には、一部改正施行通知第3章第3の11(3)にあるとおり、次の事項が記載されていなければならない。ただし、試験検査記録に記載されている場合には、検体採取記録をあえて別に作成する必要はない。

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

[問] GMP 11-43 (検体の採取) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号の検体の採取記録の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の11(3)ウ「採取した者の氏名」に関し、製造が長時間行われるため検体採取者が複数にならざるを得ない場合には、そのうちの代表者1名のみの氏名の記載としてもよいか。

[答] 代表者1名の氏名の記録のみとすることは認められない。実際に検体採取を実施した採取者の氏名をすべて記載すること。

#### 試験検査記録

[問] GMP 11-44 (試験検査記録) 原料、資材及び中間製品(中間体を含む)についての医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の試験検査の結果を待たずに製造工程を先に進めることは許されるか。

[答] 原則として品質確認を得た後に製造工程を先に進めること。ただし、その後の試験検査結果へのリスクを勘案し、品質部門がその妥当性を認める場合には、試験検査の結果を待たず、製造工程を先に進めることは認められる。その場合でも、製品の製造所からの出荷の可否の決定は、これらの結果がすべて出てその適否が判断できるようになってから行わなければならない。試験結果が不適の場合は、製造された製品について、廃棄等の措置が行われることを定めておくこと。

[問] GMP 11-45 (試験検査記録) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の試験検査についての一般的な留意事項、及びその記録を作成する上での留意事項を示してほしい。

[答] 例えば以下の事項が挙げられる。

1. 試験検査についての一般的な留意事項
  - (1) 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。
  - (2) 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。
- (3) 規格外試験検査結果についての手順が文書化されていること（詳細はGMP 8-12を参照）。
  - (4) 標準品、試薬・試液の管理方法が文書化されていること（詳細はGMP 8-21を参照）。

## 2. 試験検査記録についての一般的な留意事項

医薬品・医薬部外品GMP省令、一部改正施行通知等において示された内容がすべて盛り込まれた、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。具体的には例えば以下の事項が含まれる。

- (1) 検体を手順どおり採取した記録
- (2) 用いた試験検査方法に係る特記事項
- (3) 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
- (4) 試験検査に係る生データ（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。）
- (5) 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
- (6) 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
- (7)（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。）
- (8) 安定性試験を実施した場合には、その結果
- (9)（該当する場合）規格外試験検査結果の取扱い（GMP 8-12を参照）

[問] GMP 11-46（試験検査記録） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の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、製造業者等の内部で使用している略号を用いて記載してもよいか。

[答] 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されていれば、差し支えない。

[問] GMP 11-47（試験検査記録） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号の検体の採取記録及び第2号の試験検査記録の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の11（3）及び（4）にある「採取した者」及び「試験検査を行った者」の記載の要領は、その都度「〇〇（担当者の氏名）」と書く代わりに、あらかじめその各々担当者の一覧表を作成して決めておけば、「別紙表〇〇による」等と記載してもよいか。

[答] 認められない。その都度担当者の氏名を書くこと。

## 参考品保管

[問] GMP 11-48（参考品保管） 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、参考品として保管するのは当該ロットを代表するいずれか1包装単位としてもよいか。それともすべての包装単位を保管する必要があるか。

[答] 設問の場合の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（内容物の入った包装品）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。

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でよい。

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。

[問] GMP 11-49（参考品保管） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号において、参考品の保管量は所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量とされているが、すべての試験検査に必要な量の2倍量を保管する必要があるのか。

[答] 採取容量試験、無菌試験、エンドトキシン試験及びマイコプラズマ試験を除くその他の試験検査に必要な量の2倍以上を保管することで差し支えない。ただし、無菌試験、エンドトキシン試験及びマイコプラズマ試験については、適切に試験検査を行うことができる量を保管すること。

[問] GMP 11-50（参考品保管） 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すればよいか。

[答] いずれでも差し支えない。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。なお、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、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号の参考品保管は不要である。

[問] GMP 11-51（参考品保管） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号の規定に基づく参考品の保管を、同一製造業者等（法人）の他の製造所において集中管理により実施してもよいか。

[答] 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。

[問] GMP 11-52（参考品保管） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号の参考品の「適切な保管条件」としては、「成り行き室温」又は「製造販売承認（届出）書の貯法欄に明記された条件」のいずれか一つの条件を満たせばよいか。

[答] 一部改正施行通知第3章第3の11（7）に「通常の流通下における保管条件も勘案した

適切な条件」とあり、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。なお、安定性モニタリングのための検体保管は、参考品保管とは別のものである。

[問] GMP 11-53（参考品保管） 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よいか。

[答] 差し支えない。

[問] GMP 11-54（参考品保管） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号の参考品の「適切な保管条件」について、一部改正施行通知第3章第3の11（7）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）により保管してもよいか。

[答] 差し支えない。

[問] GMP 11-55（参考品保管） 参考品として保管すべき範囲を示してほしい。

[答] 市場に流通する製品の品質を保証する観点から、最終製品と原薬については必須である。それ以外の原料や資材については、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。例えば、生物由来医薬品の安定化剤として用いられる人血清アルブミンなどの生物由来原料については未知の感染症などの安全対策の観点から重要である。

また、同様の観点で、生物由来製品においては、感染症に関連するウイルスやプリオン、未知物質等について最終製品や原薬の段階から、より高感度に検出するため、最終製品と原薬の保管の他に、適切な段階の中間体等を保管することも考慮する必要がある。なお、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。

[問] GMP 11-56（参考品保管） 一部改正施行通知第3章第3の11（8）アでいう原料のうち、参考品として保管すべき原薬について確認したい。医薬品・医薬部外品GMP省令第21条に基づき、原薬製造業者において原薬を参考品として保管しているが、これをもって製剤製造業者の参考品として代用することが可能か。

[答] 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、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。

[問] GMP 11-57（参考品保管） 原料及び資材の参考品は、いつまで保管すればよいか。

[答] 原料について、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倍以上の量を適

切な保管条件の下で保管すること。原料の安定性が保持されるのであれば、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。なお、この保存期間は安定性期間がより短い場合には短縮してもよい。また、資材についてはそれを使用した最終製品の参考品と同じ期間保管すること。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。

[問] GMP 11-58 (参考品保管) GMP 11-57における、保管期間設定に関する具体的な事例を示してほしい。

[答] 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。

[問] GMP 11-59 (参考品保管) 「品質に影響を及ぼすと考えられる資材等」とは、どのような資材か具体的に示してほしい。

[答] 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する資材、直接接しなくても水分、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。なお、資材については、製品(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ものに限る。)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。

#### 保存品保管

[問] GMP 11-60 (保存品保管) 大容量等の保存品の保管数量はどのようにすればよいか。

[答] 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。

#### MRA等特例

[問] GMP 11-61 (MRA等特例) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第2項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同条第1項第2号の試験検査に代える場合、同条第2項第1号及び第2号の確認は、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してもよいか。

[答] 差し支えない。なお、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第2項第1号及び第2号の確認については、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。設問のような場合に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。

[問] GMP 11-62 (MRA等特例) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第2項に「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様であると認められる場合においては、前項第2号に規定する試験検査(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」とあるが、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締結国と考えてよいか。また、その対象となる製品はどのようなものか。

[答] GMPが我が国のものと同等であると認められる国とは、MRAを締結又はMOU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。

[問] GMP 11-63（MRA等特例） MRA等による試験省略の特例を適用できる範囲を明確にしてほしい。

[答] 「相互承認に関する日本国と欧州共同体との間の協定の運用について」の一部改正について（平成23年8月25日薬食監麻発0825第12号）の記4. バッチ証明書等について（分野別附属書第A部4、5関係）に示されているとおり、日本向けに輸出する医薬品のロットごとの証明書（バッチ証明書）を発行する製造施設がMRA等の対象であればよい。なお、MRA等による試験免除にあたっては、少なくとも分野別附属書第A部4（a）から4（b）の各条件が満たされていることを責任をもって確保すること。

[問] GMP 11-64（MRA等特例） MRA等の対象範囲かつ省略の条件を満たしていれば、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号に規定する試験検査（外観検査を除く。）について輸入先の外国製造業者が行った定期的試験／スキップ試験等を反映し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か。

[答] 対象がMRA等の範囲内であれば、差し支えない。

#### 安定性モニタリング

[問] GMP 11-65（安定性モニタリング） 一部改正施行通知第3章第3の11（8）イ（ア）でいう、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とは何か。

[答] 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。なお、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。

[問] GMP 11-66（安定性モニタリング） 実施頻度の考え方を示してほしい。

[答] 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。）が安定性モニタリングの計画に含まれること。また、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計画に追加すること。

[問] GMP 11-67（安定性モニタリング） 測定間隔の考え方を示してほしい。

[答] 少なくとも12ヶ月間隔で試験を行うこと。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、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。

[問] GMP 11-68 (安定性モニタリング) 実施する製品の選択とサンプリング方法はどこに規定するのか。

[答] あらかじめ製品標準書等に規定しておくこと。

[問] GMP 11-69 (安定性モニタリング) 安定性モニタリングはどのような保存条件で行えばよいのか。

[答] 「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こと。また、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。なお、実際の保存条件から $25^{\circ}\text{C}$ 保存への外挿が必要な場合は、「(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手法の系統化及び国際調和に関する研究報告書」(平成24年度厚生労働科学研究)を参照すること。

[問] GMP 11-70 (安定性モニタリング) 水を基剤とする製剤で半透過性の容器の製剤の安定性モニタリングは、「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 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $40\% \text{RH}\pm 5\% \text{RH}$ の条件で保存する必要があるか。

[答] 承認申請時の安定性試験に用いた製剤のロットと比較して、水分の透過性に関するリスクに変化がない場合には、 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\% \text{RH}\pm 5\% \text{RH}$ の条件で保存して差し支えない。

[問] GMP 11-71 (安定性モニタリング) 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、ブラケット法やマトリキシング法が適用できるか。

[答] 科学的な正当性がある場合には、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こと。ブラケット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。

[問] GMP 11-72 (安定性モニタリング) ブラケット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とあるが、具体的にはどのような場合か。

[答] 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。

[問] GMP 11-73 (安定性モニタリング) 製品の保存条件が室温保存ではなく、特定の温湿度条件を規定している場合の安定性モニタリングの条件はどうするのか。

[答] 安定性モニタリングの保存条件は、ICH Q1A R2に従うが、室温（1～30℃）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℃を設定値とし、設定温度条件±2℃、湿度条件±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こと。

[問] GMP 11-74（安定性モニタリング） 複数の製造所で工程を分担して製造する場合、安定性モニタリングを実施する製造所とその記録を保管する製造所の考え方を示してほしい。

[答] 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。

[問] GMP 11-75（安定性モニタリング） 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、その含量のみの実施でよいか。

[答] ブラケットティング法が適用できる場合は、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こと。

[問] GMP 11-76（安定性モニタリング） 原薬の安定性モニタリングはどのように行えばよいのか。

[答] 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。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。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。

[問] GMP 11-77（安定性モニタリング） 継続的プログラムに従った安定性モニタリングとは、どのようなことか。

[答] 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。

[問] GMP 11-78（安定性モニタリング） 安定性モニタリングの対象は製品及び原薬となっているが、生薬及び漢方生薬製剤では何が該当するか。

[答] 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。

[問] GMP 11-79（安定性モニタリング） 安定性モニタリングを他の試験検査機関に委



託するときに取決めは必要か。

[答] 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。

[問] GMP 11-80 (安定性モニタリング) 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られるのか。

[問] 限定しない。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。

[問] GMP 11-81 (安定性モニタリング) 原薬の安定性モニタリングの結果を製剤の製造所が入手し、保管する必要があるのか。

[問] 取決めを締結することにより、少なくとも、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。

#### 原料等の供給者管理

[問] GMP 11-82 (原料等の供給者管理) 一部改正施行通知第3章第3の11(8)ウ(ア)でいう「品質部門によって承認された」とは、具体的にどのような手続きが必要になるのか。

[答] 品質部門は、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あらかじめ手順書等に定めておく必要があり、供給者はその手順に沿って承認される必要がある。また、個別の原料及び資材については、その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こと。なお、汎用の原料及び資材にあっては、独立した書類を作成し、品質部門が承認してもよい。また、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、承認することでよい。さらに、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。

[問] GMP 11-83 (原料等の供給者管理) 一部改正施行通知第3章第3の11(8)ウ(イ)でいう、原料及び資材の「供給者」とは、具体的にどのような者を指すのか。

[答] 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。なお、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、代理店等との取決めを行う等適切な情報が得られるようにすること。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。

[問] GMP 11-84 (原料等の供給者管理) 一部改正施行通知第3章第3の11(8)ウ(イ)でいう「重要な原料及び資材」とは、どのようなものを指すのか。

[答] 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。

[問] GMP 11-85 (原料等の供給者管理) 一部改正施行通知第3章第3の11(8)ウ(イ)に「重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと」とあるが、本社(購買部門)と原料等の供給者との取決めでよいか。

[答] 適切な内容が規定されていれば、差し支えない。ただし、当該製造所においても取決め内容を把握しておくこと。

[問] GMP 11-86 (原料等の供給者管理) 一部改正施行通知第3章第3の11(8)のウ(イ)及び(ウ)において、重要な原料及び資材については、供給者との取決めに対してリスクに応じて適切に確認をすることが求められているが、製造販売業者が取決めを行い、確認を行っている場合に、製造業者が重複して取決めや確認を行う必要があるか。

[答] 製造業者として、供給者の管理が求められるものであって、取決めは必要であるが、製造販売業者が直接取決めを行い、確認を行っており、必要な品質情報が的確に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。なお、的確に把握できる体制とは、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することをいう。

[問] GMP 11-87 (原料等の供給者管理) 一部改正施行通知第3章第3の11(8)ウ(ウ)に、重要な原料及び資材について「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」とあるが、どのようなことをいうか。

[答] 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。

## 第12条(出荷管理)関係

### 製造所からの出荷の可否の決定

[問] GMP 12-1 (製造所からの出荷の可否の決定) 医薬品・医薬部外品GMP省令第12条第1項に「製造管理及び品質管理の結果を適正に評価し」とあるが、品質部門は、どの程度の内容(結果)まで評価する必要があるか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第3号のいわゆる製造記録、第11条第1項第2号の試験検査記録等を適切に確認し、第10条第9号の製造部門からの製造管理が適切に行われていることを確認した内容(結果)の報告についての第11条第3項の規定に基づく確認及び第11条第1項第5号の試験検査の結果の判定又は第11条第2項の確認を適正に評価する必要がある。評価の内容の程度は、製造所の実情、製品等によっても異なることから一概には定められない。

[問] GMP 12-2 (製造所からの出荷の可否の決定) 医薬品・医薬部外品GMP省令第12条第4項の規定「(製造所からの出荷の可否)の決定が適正に行われるまで製造所から製品を出荷してはならない」に関し、製造業者が、輸液等保管上スペースを要する製品について、便宜上、その製造所からの出荷の可否の決定の前に自社の配送センター(卸売販売業の許可

あり)の倉庫に移動してもよいか。

[答]

1. 製造所からの出荷の可否の決定がなされていない製品を、卸売販売業者の倉庫に移動することはできない。
2. ただし、設問の場合、「配送センターの倉庫」において「自社」が包装等区分製造業許可を有する場合であって、専ら当該製造業者の製品の保管のみを行うものであるときは、その旨をそれぞれの医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第1号の「製造所からの出荷の管理に関する手順」に関する文書、製造管理基準書等にあらかじめ明記した上で、「配送センターの倉庫」に移動しても差し支えない。
3. なお、表示、区分保管等の混同防止措置を採ることは言うまでもない。

[問] GMP 12-3 (製造所からの出荷の可否の決定) 医薬品・医薬部外品GMP省令第12条第4項に「(製造所からの出荷の可否の)決定が適正に行われるまで製造所から製品を出荷してはならない」とあるが、その製造所からの出荷の可否の決定の前に従来のいわゆる「分置倉庫」に出庫してもよいか。

[答] 製造所から専ら同一製造業者の保管のみを行う包装等区分製造所に出庫する場合には、その旨をそれぞれの医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第1号の「製造所からの出荷の管理に関する手順」に関する文書、製造管理基準書等にあらかじめ明記した上で、試験検査結果が判明する(出荷の可否の決定)前に出庫しても差し支えない。

[問] GMP 12-4 (製造所からの出荷の可否の決定) 製造所からの出荷の可否の決定の結果を製品の個々のラベル等に明示する必要があるか。

[答] 製品の個々の容器又は一群の容器は、その管理状態(例:「出荷可否決定待ち」、「出荷可」、「出荷不可」等)を確認することができるようにすること(GMP 10-18を参照)。

[問] GMP 12-5 (製造所からの出荷の可否の決定) 製造業者が市場出荷判定を行う場合は、最終の製造所が実施することとなっており、包装、表示又は保管のみを行う製造業者が市場出荷判定を行うことがある。この場合、当該製造業者は製品の出荷試験として全ての試験項目を行わなければならないか。

[答] 当該製造業者が必ずしも全ての試験項目を行う必要はなく、包装表示行為、保管期間等が品質に影響を及ぼさないことを担保したうえで、製剤バルク製造所(一次包装を含む)における内容物試験結果(その後の輸送や包装・表示作業などで変化がないことが証明されていること)を利用し、自社の包装表示関連の試験データとあわせ評価すること。なお、上記の内容は製造販売業者との取決めに含まれていることが要件となる。

## 第13条(バリデーション)関係

### バリデーションの目的

[問] GMP 13-1 (バリデーションの目的) 一部改正施行通知第3章第4(以下「バリデーション基準」という。)2(1)(バリデーションの目的)に「製造所の構造設備並びに手

順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し」とあるが、検証とはどのようなことをいうのか。

[答] 検証とは、あらかじめ定めた評価基準及び評価方法により、目的とする品質の製品を恒常的に製造できることを確認することをいう。

[問] GMP 13-2 (バリデーションの目的) バリデーション基準2 (1) (バリデーションの目的) に「期待される結果を与えることを検証し」とあるが、検証項目として、製造販売承認(届出)事項、公定書等には規定されていない「評価基準」を製造業者等として設定してもよいか。

[答] 差し支えない。例えば、バリデーションにおいては、あらかじめ定めた評価基準及び評価方法により、製品を恒常的に製造することができることを示すために、多くの場合、商業生産よりもサンプリング数や試験項目を増やして検証を行う必要がある。このため、製造業者等は、製造販売承認(届出)事項及び公定書等に規定されていない「評価基準」の採用を含め、適切な検証項目及び「評価基準」を自ら設定し、「期待される結果」の一部としてバリデーション実施計画書に記載すること。

製造販売承認(届出)事項及び公定書等に規定されていない「評価基準」の採用に当たっては、あらかじめ設定の根拠を明確にし、品質部門の承認を得ると共にバリデーション実施計画書に記載すること。

なお、一般的に認められている基準、例えば最終滅菌法の無菌性の保証レベル「 $10^{-6}$ 以下」等については、それを基準として採用することが望ましい。

[問] GMP 13-3 (バリデーションの目的) バリデーション基準2 (1) (バリデーションの目的) に「この目的を達成するために、医薬品開発、日常的な工程確認及び製品品質の照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報を活用すること。また、医薬品開発あるいは技術の確立が当該製造所以外で行われた場合には、必要な技術移転を実施すること」とあるが、ここで求められる製品ライフサイクルと技術移転とはどのようなものを指すのか。

[答] 製品ライフサイクルとは、「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」(平成22年2月19日薬食審査発0219第1号/薬食監麻発0219第1号)で定義されている、医薬品開発、技術移転、商業生産及び製品の終結の全過程をいう。また、同通知の中で技術移転の目標は、「製品実現を達成するために、開発部門と生産部門の間及び製造サイト内又はサイト間で製品及び製造プロセスの知識を移管すること」とされている。この知識は、製造プロセス、管理戦略、プロセスバリデーションの取り組み及び製品品質へのリスクを低減するための継続的改善の基礎を形成する。さらに、製品を販売している限り、バリデートされた状態を維持する必要があることから、製品ライフサイクルを通じたバリデーションが求められる。

工程の確立には医薬品の開発時からのデータの蓄積が重要であり、製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報はデータを取得する活動を開始した開発時点がその出発点となる。この活動を行った部門が生産部門と異なる場合は、異なる部門からの知識、情報の移転が技術移転となる。医薬品の開発の活動はGMPの管理を求められないが、科学に基づいたものであり、適切に文書化されていなければ技術移転は適切に行うことができない。

なお、一般的に移管される知識には製造技術及び分析技術に関する知識があり、以下の項目を参考として、技術移転の前までに得られた知識を最大限移管することが望ましい。

1. 開発経緯
2. 製造プロセス及び重要パラメータ
3. 不純物、物性などの製品の品質特性

4. 洗浄方法
5. 規格及び試験方法並びにその妥当性の根拠
6. 安定性試験の結果及び保管条件に関する情報

#### バリデーションに関する手順書

[問] GMP 13-4 (バリデーションに関する手順書) バリデーションは、構造設備、手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法の多岐にわたる項目が対象となりうるが、医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第2号のバリデーションに関する手順書は、製品ごとにこれらすべての項目について作成することが必要か。また、検証の結果、品質部門への報告もすべて製品ごとに行うことが必要か。

[答] バリデーションに関する手順書の内容は、製造所ごとに複数の製品共通のものとして作成しても差し支えない。他方、原則として、バリデーションに関する手順書に基づいて作成されるバリデーション実施計画書については、製品ごとに作成するものとし、バリデーション結果報告書についても、製品ごとに報告しなければならない。ただし、「設備、システム又は装置」及び「洗浄等の作業」のバリデーションに係るバリデーション実施計画書に関しては、設備又は機器単位ごとに作成しても差し支えない。

[問] GMP 13-5 (バリデーションに関する手順書) バリデーション基準2(3)に規定されているバリデーションに関する手順書とは、PIC/SのGMPガイドラインで求められているバリデーションマスタープランと同じ内容の文書と考えてよいか。

[答] 差し支えない。

[問] GMP 13-6 (バリデーションに関する手順書) バリデーションに関する手順書において、バリデーション実施計画書の承認は誰が行うものと規定すべきか。特に、プロセスバリデーションの場合には、研究開発部門の責任者と規定してもよいか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいうバリデーション責任者である。ただし、分野ごとにバリデーション副責任者を置いた場合には、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した責任、権限等に従って担当のバリデーション副責任者に分担して行わせることとしても差し支えない。

[問] GMP 13-7 (バリデーションに関する手順書) バリデーション基準2(3)ア(ア)に、バリデーションに関する手順書に定めるべき事項として「製造業者等の全体的なバリデーションの方針」とあるが、どのようなことを定めればよいのか。

[答] 製造業者等としてのバリデーションに関する全般的な方針、目的及び取組方法について、簡潔、明瞭に定めること。

[問] GMP 13-8 (バリデーションに関する手順書) バリデーション基準2(3)ア(イ)に、バリデーションに関する手順書に定めるべき事項として「その他関係する組織の責務等に関する事項」とあるが、関係する組織とは何か。

[答] 研究開発部門並びに構造設備又はコンピュータ化システムの設計及び開発などに係る組織が該当する。関連する組織の責任及び権限をバリデーションに関する手順書にあらかじめ適

切に規定し、明確にしておくこと。

[問] GMP 13-9 (バリデーションに関する手順書) バリデーション基準 2 (3) ア (ウ) に、バリデーションに関する手順書に定めるべき事項として「各バリデーションの実施時期 (タイミング) に関する事項」とあるが、具体的にどのように記載すればよいか。

[答] バリデーションに関する手順書においては「バリデーション実施計画書において実施時期を定めて記載する」旨を定め、個別のバリデーションの具体的な実施時期は、該当のバリデーション実施計画書に記載することで差し支えない。なお、大規模プロジェクトのように、バリデーションの対象範囲が広く、個別の計画書が複数ある場合には、バリデーション全体を総括したマスタープランの活用について考慮すること。

[問] GMP 13-10 (バリデーションに関する手順書) バリデーション基準 2 (3) ア (キ) に、バリデーションに関する手順書に定めるべき事項として「その他必要な事項」とあるが、具体的に何か。

[答] バリデーションの範囲や重要管理項目を決定するためのリスク評価方法、医薬品開発及び日常的な工程確認、製品品質の照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報の活用に関する事項等、バリデーションを実施する上で必要な事項を定めるものである。各製造業者等が適宜必要な項目を定めて記載すること。

#### バリデーション責任者

[問] GMP 13-11 (バリデーション責任者) 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 13 条第 1 項の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいう「バリデーション責任者」たる職員は、当該製造所に所属する者でなければならないか。

[答] 製造業者等の職員であれば必ずしも当該製造所に所属する者でなくても差し支えない。ただし、当該職員の責任、権限等を医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 6 条第 4 項の文書及びバリデーションに関する手順書にあらかじめ規定し、その責務を支障なく遂行できるようにすること。

[問] GMP 13-12 (バリデーション責任者) 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 13 条第 1 項の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいう「バリデーション責任者」は、製造管理者との兼務としてもよいか。また、医薬品・医薬部外品 GMP 省令の他の規定の「あらかじめ指定した者」との兼務とすることは可能か。医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 13 条第 1 項の「あらかじめ指定した者」は、社内組織上の責任者でなくてもよく、特段の資格要件はないと解してよいか。

[答] 設問のいずれの兼務についても、他の業務に支障がなく、かつ公正に行える範囲において差し支えない。一部改正施行通知第 3 章第 3 の 13 (2) にあるとおり、バリデーション責任者には、業務の内容を熟知した職員を指定すること。また、当該職員の責任、権限等を医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 6 条第 4 項の文書及びバリデーションに関する手順書にあらかじめ適切に規定し、第 13 条の業務が円滑に行われるようにしておくこと。

[問] GMP 13-13 (バリデーション責任者) 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 13 条第 1 項の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいう「バリデーション責任者」は、専門分野ごとに複数置いてもよいか (バリデーションの内容から研究開発関係、製

造関係、試験検査関係、設備関係等一人で全体を網羅することができないこともあるため)。

[答] バリデーション責任者は、バリデーション全体に責任を負う者であって一つの製造所に複数置くことは認められない。ただし、バリデーションの実施においては、様々な部門の多岐に亘る職員が関与することがあり得ることから、分野ごとにバリデーション副責任者を置いても差し支えない。その場合には、それぞれのバリデーション副責任者の責任、権限等を医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書及びバリデーションに関する手順書にあらかじめ適切に規定し明確にしておくこと。

#### バリデーション実施計画書等

[問] GMP 13-14 (バリデーション実施計画書等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいう「バリデーション責任者」を兼務する製造管理者が、製造部門の責任者、品質部門の責任者等により組織する「バリデーション委員会」を開催し、バリデーション実施計画書及びバリデーションの結果の評価及び承認を行ってよいか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項の「あらかじめ指定した者」としてのバリデーション責任者は、バリデーションの実施に関する責任及び権限を有する者でなければならない。したがって、設問のように「バリデーション委員会」を開催し、そこでバリデーション実施計画書の承認のための討議等を行うとしても、バリデーションの実施について最終的に責任を負う者は、バリデーション責任者となる。

[問] GMP 13-15 (バリデーション実施計画書等) バリデーション実施計画書は、医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいう「バリデーション責任者」が“自ら”作成しなければならないか。又は個々の担当者(実務担当者)が作成したものを確認し、承認する方法でもよいか。

[答] バリデーション実施計画書の作成責任者は、バリデーション責任者であり、その指示の下に実務担当者が作成に係る作業を行ったものに対しても最終的な責任を負う必要があり、少なくともバリデーション責任者は、バリデーション実施計画書の作成、変更等の内容の確認及び承認を行わなければならない。

[問] GMP 13-16 (バリデーション実施計画書等) バリデーション基準2(4)ア(オ)に、バリデーション実施計画書に定める事項として「検証の方法(検証結果の評価の基準及び方法を含む。)」とあるが、検証の方法として、例えば、製造工程管理等(規格試験を除く。)に使用する試験方法の適格性はどのように確保すべきか。

[答] 採用する試験方法のバリデーションを実施するか、バリデーションデータを入手しておくこと。バリデーションを実施しない場合は試験方法の適格性を実際の使用条件で証明し、記録すること。バリデーションの程度は、試験の目的及び当該試験方法を適用する製造工程の段階を反映すること。バリデーションを開始する前に、試験検査設備の適切な適格性評価を検討すること。試験方法に変更を加える場合には、変更の程度に応じたバリデーションを実施すること。また、日本薬局方等の公定書その他認知された参考文献に記載されている試験方法は一般的な方法であり、必ずしもすべての試験対象に支障なく適用できるとは限らないことから、分析法バリデーションその他適切な方法によりその適格性を検証しておく必要がある。

[問] GMP 13-17 (バリデーション実施計画書等) バリデーション結果報告書の作成に当たって留意すべき事項は何か。また、バリデーション実施計画書及びバリデーション結果報告書の作成に当たって、「実施計画・報告書」として様式を一体化してもよいか。

[答]

1. バリデーション実施計画書に対応するバリデーション結果報告書は、バリデーションにおいて得られた結果を要約し、把握されたすべての逸脱についてコメント（逸脱の原因又は理由を適切に記載するものとする。）し、適切に結論をまとめ、不備の改善のために推奨される変更その他の提案を含むこと。
2. 設問のように、バリデーション実施計画書とバリデーション結果報告書とを形式的に一体化して「実施計画・報告書」として作成しても差し支えない。ただし、その旨をバリデーションに関する手順書においてあらかじめ定め、実施前に計画の了承を得ておくこと。

[問] GMP 13-18 (バリデーション実施計画書等) バリデーション基準 2 (4) ア (オ) のバリデーション実施計画書に定める事項としての「検証の方法（検証結果の評価の基準及び方法を含む。）」については、どのように記載すればよいか。例えば「統計学的方法による」と記載すればよいか。

[答] バリデーション実施計画書を作成するに当たっては、対象製品及び実施項目が既に具体的に定まっていることから、検証の方法についても、設問のような「統計学的方法による」といった抽象的な記載ではなく具体的に記載すること。例えば、検証に当たって採取を行う箇所又は測定点、測定回数、試験検査の方法、分析結果の取扱い（平均値、最高値又は最低値の採用、具体的な統計学的計算方法等）、試験検査結果の評価基準等を具体的に記載し、バリデーション実施計画書が実効性のあるものとなるようにすること。

#### 適格性評価

[問] GMP 13-19 (適格性評価) バリデーション基準 2 (5) ア (イ) ~ (エ) に「校正された計測器を使用すること」とあるが、校正とは何か。

[答] 校正とは、必要とされる精度を考慮し、適切な標準器や標準試料等を用いて製造行為中に使用される計測器の表示値と真の値との関係を求めることをいう。適切な標準器や標準試料とは、いわゆる国家標準器又はこれにより校正された標準器、日本薬局方に規定された標準品、公定書又は製造販売承認（届出）書の規格に適合した標準品等を指している。

[問] GMP 13-20 (適格性評価) 標準操作手順の範囲内での工程許容条件の上限又は下限においても期待される結果を達成していることを確認する、いわゆるチャレンジテストの手法を性能適格性評価（PQ）のために使用することは可能か。

[答] 可能である。チャレンジテストの目的と内容によっては、実生産設備において行う必要があるものと、実生産設備によらない工業化研究時に行うものがある。

[問] GMP 13-21 (適格性評価) 製造設備を変更する場合であって、変更後の設備が製造販売承認書に記載されている操作原理に該当すると考えられるときには、医薬品・医薬部外品GMP省令第14条に規定する変更管理の手順に従って変更してよいか。

[答] 差し支えない。必要に応じて、GMP調査権者に相談するとともに、設計時適格性評価（D



Q)、設備据付時適格性評価 (IQ)、運転時適格性評価 (OQ)、性能適格性評価 (PQ) を実施すること。

[問] GMP 13-22 (適格性評価) 作業室を限定せず使用される解砕機などの移動可能な製造機器については、移動の都度、適格性評価の実施が必要となるのか。

[答] 初期及び定期的適格性評価が適切に行われていることを確認し、その結果が利用できることを評価すれば、同一製造所内等での移動の都度の適格性評価をあらためて実施する必要はない。設備の移動による影響を考慮して適切に管理し、使用時に点検、運転状況を確認して記録を作成しておくこと。

[問] GMP 13-23 (適格性評価) 容量が数トンある調製タンクのロードセルの校正については、計量の標準への追跡可能性 (トレーサビリティ) が確保された基準分銅を用いた校正は困難であるため、基準分銅を用いて計量した水を用いて行ってもよいか。

[答] 必要とされる精度が確保されるのであれば、差し支えない。

[問] GMP 13-24 (適格性評価) 同一の高圧蒸気滅菌装置を用いて、同一の温度、同一の時間、同一の容器材質 (形態)、同一の容量及び同一の荷積という条件において処方異なる数種類の製品の滅菌を最終滅菌法により行う工程について性能適格性評価 (PQ) を行う場合、当該工程の代表製品に係るデータをその他の製品に係る性能適格性評価 (PQ) に代用してもよいか。

[答] 高圧蒸気滅菌装置の保守点検及び計器の校正が適正に行われており、無菌性及び非発熱性以外の品質については評価が完了している場合であって、当該工程に係る製品ごとに熱浸透性、薬剤の粘度等の特性を調査し各製品間の滅菌効果の同等性を担保できるときは、「代表製品」に係るデータにより評価を行っても差し支えない。この場合には、合理的な根拠を、バリデーションの実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。

[問] GMP 13-25 (適格性評価) 分析法バリデーション済みの自社開発試験方法を現有のA社の装置からB社の装置に移行したいが、分析法バリデーションのすべての項目を実施する必要があるか。

[答] 装置の適格性評価を実施し、基本性能に差がないことを自社で確認できていれば、必ずしも再度、分析法バリデーションのすべての項目を実施する必要はない。試験方法の特性を十分に理解し、リスク評価した上で、必要に応じて分析法バリデーションの一部の項目を検証することでよい場合がある。その際は、実施した内容と項目を選択した根拠を文書化しておくこと。

## プロセスバリデーション

[問] GMP 13-26 (プロセスバリデーション) 製造販売承認 (届出) 書に製剤均一性 (含量均一性試験) が規定されていない錠剤に係る製品の製造においては、どのような方法により含量の均一性を評価すればよいか。

[答] 例えば、製剤均一性 (質量偏差試験) が適用される場合、打錠工程の初期、中期及び後期のそれぞれにおいて10錠ずつ採取し1錠ごとの質量を測定するとともに、製造販売承認 (届出) 書に記載の定量法により有効成分の定量を行い、1錠ごとの質量及び有効成分の定量値

から初期、中期及び後期の1錠ごとの推定含量を算出して得られたデータについて統計処理を行い、含量の均一性の評価に代える方法もある。

打錠工程の前に含量の均一性の評価を前提に製品の質量偏差を含量の偏差とみなし、個々の製品の質量を測定し、製造販売承認（届出）書に規定されている定量法により得られた有効成分含量を用いて「含量の均一性」を推定する場合（日本薬局方を参照すること。）には、打錠工程の初期、中期及び後期のそれぞれにおいて製造販売承認（届出）書に記載の定量に必要な錠数（例えば20錠）を採取し、初期20錠から10錠をとり1錠ごとの質量を測定するとともに、(W1、W2…W10) 初期20錠をすりつぶして製造販売承認（届出）書記載の方法により定量して、下記の計算式を用いて判定値を計算するとき、この値が15.0%を超えないときは適合とするといった方法もある。

$$\text{判定値} = |M - A| + k s$$

M: 表示量 (100.0%)

A: 定量により求めた1錠あたりの平均含量 (表示量に対する%)

$\chi_1 \cdots \chi_{10}$ : 1錠に含まれる有効成分含量の推定値 ( $\chi_i$ )

$$\chi_i = W_i \times A / \bar{W}$$

W1…W10: 1錠ごとの質量 ( $W_i$ )

$\bar{W}$  = W1…W10の平均値

k: 判定係数 この場合 k = 2.4

s = 10錠の標準偏差

$$s = \sqrt{\sum (\chi_i - A)^2 / (10 - 1)}$$

[問] GMP 13-27 (プロセスバリデーション) バリデーション基準2 (5) イ③に、プロセスバリデーションについて「検証の方法は、原則、実生産規模での製造スケールとし」とあるが、同一の医薬品に係る製品で、容量が異なる製品を同質の容器に充てんする場合、当該充てん工程は容量ごとにプロセスバリデーションが必要か。

[答] 同一の医薬品に係るサイズ違い等の容量が異なる製品の充てん工程については、同一設備であっても、充てん時間及び充てん速度等の影響により工程の変動要因となり得るため、容量ごとにプロセスバリデーションが必要である。ただし、容量違いのものについては、変動要因及び製品の特性を考慮し、必要なバリデーションを実施することで差し支えない。

[問] GMP 13-28 (プロセスバリデーション) GMP 13-27の回答に、「容量ごとにプロセスバリデーションが必要である」とあるが、単回投与の医薬品ではない医薬品に係る製品 (例えば、点眼剤、シロップ剤) の充てん工程であって、同一の設備を用いる場合には、製品の最大容量及び最小容量でのプロセスバリデーションを実施することでよいか。

[答] 差し支えない。ただし、あらかじめ適切な方法ですべての容量について充てん性能等特性を確認すること。また、材質や形状等、製品品質への影響をあらかじめ評価すること。

[問] GMP 13-29 (プロセスバリデーション) 同一容量の同一製品を同一仕様の複数の設備を用いて充てんする場合、プロセスバリデーションはそれぞれの設備を用いて行う必要があるか。

[答] 機種及び仕様が同一であっても、設備が異なる場合には、原則としてそれぞれの設備についてプロセスバリデーションが必要である。ただし、設備、システム又は装置に対する適格性評価が実施されており、各設備間の同等性が確認されていれば、一方の設備を用いてプロ

セスバリデーションを行うことにより他方が省略可能な場合がある。

[問] GMP 13-30 (プロセスバリデーション) バリデーション基準 2 (5) イ④に「通常、製造所からの製品の出荷の可否を決定する前に完了する」とあるが、例えば、年1回しか生産しない製品であっても製品の出荷の前までに原則3ロットでのプロセスバリデーションを実施しなければならないのか。

[答] プロセスバリデーションとしてコンカレントバリデーションを実施する合理的な根拠があり、それがバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されている場合には、製品の出荷の前までに3ロットでのプロセスバリデーションを実施しなくても認められる場合がある。GMP調査権者に相談すること。

[問] GMP 13-31 (プロセスバリデーション) 剤型及び有効成分が同一であって、濃度(又は含量)や容量が異なるものを数種類製品化する場合、プロセスバリデーションは、すべての濃度(又は含量)及び容量のそれぞれについて実施する必要があるか。

[答] 製剤特性及び各工程の製品の品質に及ぼす影響等が類似しているとみなすことができる場合には、グループ化及び代表製品の選定の合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記した上で、当該代表製品についてプロセスバリデーションを行うことで差し支えない。

なお、グループ化とは、製剤特性(生理活性、物理化学的性質、品質規格、有効成分の配合量等)及び各工程の製品の品質に及ぼす影響等が類似しているとみなすことができる製品群を一括して評価することをいう。例えば、製造工程が同等であって、有効成分の分量が若干異なる製品、有効成分以外の成分の種類や分量が若干異なる製品等、製剤特性が全般的に類似しているものが考えられる。

なお、グループ化を行う場合には、それらの製品の範囲及び選定の合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。特に、過去の製造実績の少ない製品等については、グループ化により評価してよいかどうかを慎重に検討すること。製品が類似していても、工程管理等に変動要因の共通性がないと予想される場合には、製品ごとにプロセスバリデーションを行うことが必要である。

[問] GMP 13-32 (プロセスバリデーション) 製造スケール200kg、500kg及び1,000kgで、同一の製造設備を用いて同一の製品を製造する工程のプロセスバリデーションは、最小の200kg規模のみで実施してもよいか。

[答]

1. プロセスバリデーションは、実生産での製造スケールが製品の品質に影響を及ぼさないことをバリデートすることが目的であるので、設問の場合には、原則として200kg、500kg及び1,000kgの3種類の生産規模のいずれについてもバリデーションを実施する必要がある。
2. ただし、ロットサイズが製品の品質に影響を及ぼさない合理的な理由があり、それがバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されているときは、設問の場合には、3種類の生産規模のうち500kgについては省略しても差し支えない。

[問] GMP 13-33 (プロセスバリデーション) プロセスバリデーションにおいて、含量の均一性を評価するための試験に用いる試料の採取の箇所及び採取の量については、どのように設定すべきか。

[答] 採取の箇所については、対象となる製品の製剤特性に応じて、例えば打錠工程においては時系列的に、また、混合工程においては混合機の容量、投入量を考慮してロットを代表する適切な箇所及び箇所数を設定しなければならない。採取の量については、有効成分の含量試験の方法、分析精度等を考慮して設定すること。採取の箇所及び採取の量は、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。

[問] GMP 13-34 (プロセスバリデーション) ジアスターゼ等の酵素を有効成分とした錠剤に係る製品の「含量の均一性」の評価はどのようにしたらよいか。

[答] ジアスターゼ等の酵素製剤のように製造販売承認書の規格の幅が表示量±25%を超える場合及び分析精度の面から考えて均一性の評価が困難な場合には、前工程たる混合工程の均一性を、製造業者等として定めた基準により評価した上で、打錠工程において時系列ごとに採取したものの製造販売承認書の方法による定量値が規格幅に収まっていることを確認し、打錠した個々の製品の質量を時系列ごとに統計処理を行い評価しても差し支えない。

[問] GMP 13-35 (プロセスバリデーション) 丸剤に係る製品の製丸工程のプロセスバリデーションはどのようにしたらよいか。

[答] 製丸工程の初期、中期及び後期において、通常工程どおり乾燥した一定数量について個々の質量のバラツキが期待する範囲内にあることを確認すること。ただし、質量偏差試験規格が製造販売承認(届出)書に記載のない場合には、一回の用量のバラツキが製造業者等として設定した期待値の範囲内にあることを確認することで差し支えない。ただし、必要に応じ練合塊の粘度等の変動による製丸工程への影響のほか、製丸直後の丸剤に係る製品は多量の水分を含むことから、乾燥後の丸剤に係る製品の重量(含量)管理について留意すること。なお、製造販売承認(届出)書の規格として崩壊試験が設定されている場合には、崩壊性についても評価すること。

[問] GMP 13-36 (プロセスバリデーション) 漢方生薬製剤等の古い承認書においては、定量法として薄層クロマトグラフィーによるカキトリ法等が設定されていることがある。このような場合には、HPLCを用いる等、製造販売承認書に記載の方法以外の適切な定量法を用いてバリデーションを行ってもよいか。

[答] プロセスバリデーションでの確認のために製造販売承認書に記載された方法に加え、定量法などでは分析精度の高いHPLC法等を用いてバリデーションを行っても差し支えない。なお、製造販売承認(届出)書に記載の試験方法が、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場合には、製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うよう製造販売業者に相談すること。

[問] GMP 13-37 (プロセスバリデーション) プロセスバリデーションにおいて、「3ロットの繰返し」による検証の方法を採用した場合、3ロット連続で適合しなければならないか。

[答]

1. 原則として、3ロット連続して適合していること。期待される結果が得られなかった場合には、その原因究明を行い、原因を取り除いた条件により、再度連続3ロットのプロセスバリデーションを実施し、評価を行う必要がある。
2. ただし、所定の手順に従って規格外試験検査結果の調査を行ったところ明らかな操作ミスがあったことが確認されたとき、停電、設備故障等明らかに製造工程の管理とは関連しない

特殊な事項が原因であるとき等においては、そのロットは除き、あらためて製造したロットと合わせて3ロットとしたものを「連続した3ロット」とみなしても差し支えない。なお、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」(平成22年6月28日薬食審査発0628第1号)に準じて開発された医薬品であって、継続的工工程確認が規定された製造工程に対しては、GMP13-50~GMP13-54を参照すること。

[問] GMP13-38 (プロセスバリデーション) 複数の製品の製造で設備を共用するとき、同一の製品を3ロット連続して製造することが困難な場合がある。このような場合でも、プロセスバリデーションは、当該製品の実生産規模での3ロット連続製造により実施しなければならないのか。

[答]

1. 必ずしも同一製品3ロットの実生産規模での製造が他製品の製造もなく連続していることを要しない、すなわち他の製品の生産の合間に行うことで差し支えない。ただし、3回連続して適合しなければならない。
2. 前提として、設備の清浄化の確認、教育訓練の計画的実施等基本的な汚染及び交叉汚染の防止措置が適切になされていなければならない。

[問] GMP13-39 (プロセスバリデーション) 製造販売承認申請データを作成したときの製造設備と製造販売承認後に実生産を行う設備とが同一である場合には、その設備による申請用工業化研究品の製造時のデータをプロセスバリデーションとして扱うことは可能か。

[答] 製造設備の適格性が維持されており、かつ、設問の「申請用工業化研究品製造時のデータ」を得たときの製造条件等(製造スケールが実生産規模であること等)が、行おうとするプロセスバリデーションと同一である場合に、それらのことが行おうとするプロセスバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されていればよい場合がある。

[問] GMP13-40 (プロセスバリデーション) 同一法人の他の製造所に同一の仕様の製造設備を設置して同一の製品の製造を行うときも、プロセスバリデーションは、両製造所とも必要か。同一の仕様の製造設備であれば、どちらかの製造所のみにおいて3ロットのプロセスバリデーションを行うことでよいか。

[答] 同一の仕様の製造設備であるとしても稼働性能の違いから別の製造設備となる。また、製造環境、GMP組織体制等も異なるため、双方の製造設備についてプロセスバリデーションを行う必要がある。

[問] GMP13-41 (プロセスバリデーション) 同一の製造所内において同一の製品の重要工程に係る既存製造設備を移設する又は当該製造設備と同一の仕様の製造設備を別に新設する場合には、プロセスバリデーションは、3ロットより少ないロット数の製造により評価してもよいか。

[答] GMP13-40と同様に、同一の仕様の製造設備であるとしても、稼働性能の違いから別の製造設備となるため、原則3ロットのプロセスバリデーションが必要である。ただし、移設の場合は、以下の要件をすべて満たし、その旨がバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されている場合には、差し支えない。

1. 「移設された製造設備」について、あらかじめ設計時適格性評価(DQ)が行われ、また移設後に設備据付時適格性評価(IQ)、運転時適格性評価(OQ)及び性能適格性評価(PQ)

が行われ、かつそれらにより移設前後で当該設備の同等性が確保されていること。

2. 「移設前の製造設備」に係る製造工程についての製品品質の照査結果の集積から、あらかじめ特定された変動要因に変動がなく、当該工程が安定したものであることが確認されていること。

3. 移設前後の当該製造設備に係る工程のロットサイズ、製造手順等に変更がないこと。

[問] GMP 13-42 (プロセスバリデーション) 製剤のプロセスバリデーションに使用する原薬については、3ロット別々のロットを使用した上で当該製剤工程に係るバリデーションを実施する必要があるか。

[答] 当該製造所の「製剤工程」についてプロセスバリデーションを行うに当たって、製剤開発時から取得した知識や情報、製品の品質特性などを考慮してバリデーションに使用する原薬のロット数を決定することが望ましい。

[問] GMP 13-43 (プロセスバリデーション) プロセスバリデーションは、実薬を使用せずに行ってもよいか。

[答] プロセスバリデーションは、あらかじめ特定された製品の品質に影響を及ぼす変動要因に関して、その変動要因に対する許容条件が目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを検証するものである。したがって、実薬を使って確認を行うものである。

[問] GMP 13-44 (プロセスバリデーション) 実施対象となる製造工程については、どの程度のバリデーションを実施すればよいか。また、選択するとすればどのような基準により選択すればよいか。

[答] 必ずしもすべての製造工程を対象にプロセスバリデーションを実施する必要はないが、製剤開発時に取得した知識や情報などをもとに製品の品質特性に応じて、品質に影響を及ぼす可能性のある重要工程を製造業者等が選択して実施すること。下表に重要工程の例を示すが、表に示されていない工程であっても、品質リスクに応じてバリデーションを実施すること(例：溶出性の評価におけるコーティング工程)。

#### 重要工程の例

剤型\品質特性		無菌性	含量均一性	溶出性	純度及び結晶形
無菌製剤	最終滅菌製剤	滅菌工程	溶解工程 混合・溶解工程 充てん工程		
	無菌操作製剤	無菌操作工程 ろ過滅菌工程 無菌充てん工程 凍結乾燥工程	溶解工程 混合・溶解工程 充てん工程		
固形製剤			混合工程 造粒工程 打錠工程 充てん工程	打錠工程 造粒工程	

液剤		溶解工程 混合・溶解工程 充てん工程		
軟膏剤、坐剤、パップ剤		練合工程 充てん工程 展延工程		
原薬				最終精製工程
無菌原薬	滅菌工程 無菌操作工程			最終精製工程

[問] GMP 13-45 (プロセスバリデーション) 新規製造販売承認申請時に、既存設備を使用して製造を行う場合には、当該既存設備についてあらかじめ適格性評価を実施する必要はなく、プロセスバリデーションのみを実施することでよいか。

[答] 製造する製品によっては使用条件を変更する必要がある製造設備もあり、例えば、設備の適格性評価をあらかじめ実施する必要がある場合もあり得る。したがって、既に実施済みの適格性評価結果が利用できるかどうかを評価することが必要である。

[問] GMP 13-46 (プロセスバリデーション) プロセスバリデーションの開始前に実施する性能適格性評価 (PQ) は、処方設計時又は製造方法検討時の小スケールのデータをもって充当することができるか。それとも、実生産スケールにおける製造方法を確立しなければ、性能適格性評価 (PQ) が完了したものとみなされないのか。また、この性能適格性評価 (PQ) において必要な製造ロット数の規定は、特にないと解してもよいか。

[答]

1. 性能適格性評価 (PQ) については、最終的には実生産スケールにおいて行うことを原則とし、工業化研究の結果等を踏まえ確立した製造手順等が想定される操作条件の範囲全体にわたり、意図したとおり稼働することを確認するものである。
2. ただし、工業化研究等により当該製造工程に係る知識が十分に蓄積されており、重要なパラメータなどの変動要因が把握されている場合には、性能適格性評価 (PQ) を実生産スケールで実施しなくてもよい場合がある。
3. 性能適格性評価 (PQ) において必要なロット数は、蓄積した知識や重要なパラメータなどの変動要因に応じて適切に定めること。変動要因の解析に当たっては、必要に応じて統計的手法を活用すること。

[問] GMP 13-47 (プロセスバリデーション) プロセスバリデーションにおいて「目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを確認する」とは、何をもって確認されたと判断するのか。例えば、製造所の最終製品の規格に合格することをもって「確認」としてもよいか。

[答] プロセスバリデーションの目的は、単に最終製品の規格への合否のみで製造プロセスの妥当性を評価するものではなく、あらかじめ特定した製品品質に影響を及ぼす変動要因 (原料及び資材の物性、操作条件等) を考慮し設定した許容条件のもと稼働する工程が、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを確認し、文書化することである。

したがって、プロセスバリデーションでは、製造された最終製品がその規格に合格することを確認するだけでは必ずしも十分ではなく、モニタリング等を含め工程の稼働性能を評価できるように工程内管理に係る試験検査の実施内容（検体採取の箇所又は回数）を適切に定め、様々な評価を行うことにより、構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証する必要がある。

[問] GMP 13-48（プロセスバリデーション） GMP 13-44の表（重要工程の例）の固形製剤の品質特性としての溶出性に影響を及ぼす工程として打錠工程及び造粒工程が掲げられているが、製造販売承認（届出）書の規格において溶出試験が設定されていない場合にも、当該工程のバリデーションにおいて溶出性を対象とすることが必要か。

[答] 製造販売承認（届出）書の規格に定められていなければ、必ずしも要件とはならないが、品質保証の観点から工程を理解し変動要因の動向を把握するために実施することが望ましい。なお、品質再評価の対象品に係る製品については、GMP 13-65を参照すること。

[問] GMP 13-49（プロセスバリデーション）成分が分散している液剤に係る製品の含量の均一性に影響を及ぼす製造工程のプロセスバリデーションは、どのように行えばよいか。

[答] 設問のような製品に係る一般的な製造工程を想定した場合には、混合工程、分散工程、充てん工程等を重要工程として評価を行う必要がある。評価すべき工程は、品質リスクの評価に基づき選択され、あらかじめ特定された製品品質に影響を及ぼす変動要因に関して許容条件の妥当性が検証されていること。例えば、充てん工程において含量均一性を評価する場合には、科学的根拠に基づき、当該工程の初期、中期及び後期において採取方法（場所、頻度、量等）を適切に設定した上で、採取した試料をもって行うこと。

#### 継続的工程確認

[問] GMP 13-50（継続的工程確認）バリデーション基準2（5）イ③において、検証の方法における「同等以上の手法」とは、どのような手法をいうのか。

[答] 例えば、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成22年6月28日薬食審査発0628第1号）の「より進んだQbD手法」に基づいて製剤開発した品目に対し、継続的工程確認の手法を取り入れて製造工程を検証した場合をいう。ただし、商業生産品の出荷までに、実生産規模で要求される品質の製品が継続的に生産できることを示す必要がある。

[問] GMP 13-51（継続的工程確認）継続的工程確認は、どのような手順を経て導入することが可能か。

[答] 「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成22年6月28日薬食審査発0628第1号）の「より進んだQbD手法」に基づいて製剤開発し、継続的工程確認について管理戦略を構築した場合に導入することが可能である。継続的工程確認を設定していない既存品に対して導入する場合も「製剤開発に関するガイドライン」に基づいて製造工程及び管理戦略を開発すること。

[問] GMP 13-52（継続的工程確認）継続的工程確認を導入した製品のプロセスバリデーションは、どのように運用するか。

[答] 「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及



び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q & A）について」（平成22年9月17日審査管理課／監視指導・麻薬対策課事務連絡）の1. 1Q3に示されているとおり、プロセスバリデーションの工程デザイン、工程の適格性確認、日常的工程確認の段階を製品のライフサイクルにわたって運用する必要がある。実施に当たっては、継続的工程確認を適用する旨をプロセスバリデーションの実施計画書に記載すること。また、継続的にモニタリングすることにより得られたデータは、製品ライフサイクルを通じた製品品質の照査として工程の一貫性の検証に活用できる。

[問] GMP 13-53（継続的工程確認） 継続的工程確認を導入した製造工程においては、実生産規模での3ロットのプロセスバリデーションは必要か。

[答] 継続的工程確認を導入した製造工程に対しては、必ずしも実生産規模での3ロットのプロセスバリデーションを求めている。

[問] GMP 13-54（継続的工程確認） 一連の製造工程の中で、継続的工程確認を導入した製造工程と導入していない製造工程から構成されている製品に対するプロセスバリデーションは、どのように実施すればよいか。

[答] 継続的工程確認は、製剤開発の管理戦略に基づき製造工程ごとに適用されるため、「製剤開発に関するガイドライン」に規定されているように「より進んだQ b D手法」と「最小限の手法」の両方が含まれたり、「より進んだQ b D手法」であっても継続的工程確認を適用しない工程が含まれたりするなど、一連の製造工程の中に継続的工程確認のあるものとなないものが混在する場合がある。このような製造工程のプロセスバリデーションは、継続的工程確認を適用しない工程に対しては、従来のバリデーションの評価手法に準じて、実生産規模で3ロット実施すること。なお、製造工程に適用するバリデーションの評価手法はバリデーション実施計画書にあらかじめ定めておくこと。

### 洗浄バリデーション

[問] GMP 13-55（洗浄バリデーション） バリデーション基準という洗浄バリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

[答] 洗浄バリデーションについては、以下の点に留意して実施すること。

1. 少なくとも複数の製品の製造において共用される、製品の品質に影響を及ぼす設備器具について実施すること（ある製品の製造に専用の設備器具であっても、劣化した残留物等を考慮して必要に応じ行うこと）。
2. バリデーションの対象となる洗浄方法について、残留物の量が以降に製造する製品ロットのサイズを考慮した汚染の限度値以下となることを保証し、バリデートされた洗浄方法については、手順書等に反映すること。
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には、対象とする設備、手順、当該設備に係る製品等、許容水準、モニタリング及び管理を行うためのパラメータ、試験方法、採取する検体の態様並びに当該検体の採取及び表示の方法を記載すること。
4. 試験方法は、限度値相当の量の残留物を十分に検出することができるように、分析法バリデーションにより、特異性及び感度を有する妥当なものとする。

5. 採取方法については、原則として設備表面から直接採取する方法（スワブ法）によること。ただし、設備の設計又は工程上の制約のために製品等が接触する面の拭取りを容易に行うことができない場合（例：配管の内部、充てん機の接液部の内部、小型で複雑な設備等）には、洗浄残があった場合のリスクを評価し、リスクが低い場合にはリンス法でもやむを得ない。しかし、リスクがある場合には「内視鏡等による確認」、「分解確認」、「設備の専用化」などを含めて検討すること。
6. 残留物又は汚染物（洗浄剤を含む）の限度値は、次に製造する製品の安全性に基づく基準から設定すること。
7. 設備の洗浄作業及び殺菌消毒作業（サニタイゼーション）の手順等の検討に当たっては、当該作業が製品中の微生物数若しくはエンドトキシン量を管理する必要がある場合、又は微生物若しくはエンドトキシンによる汚染が問題となりうる場合には、これらを勘案したものとすること。
8. 洗浄バリデーションを行った洗浄手順が日常の製造時に有効であることを保証するために、洗浄バリデーションを行った後においても適切な間隔で定期的にモニタリングを行うこと。設備の洗浄に係るモニタリングは、分析によるほか、実施可能な場合には目視により行ってもよい。GMP 13-59を参照すること。

[問] GMP 13-56（洗浄バリデーション） 洗浄バリデーションは、3回の繰返しが必要か。

[答]

1. 洗浄バリデーションは、原則として3回の繰返しデータが必要である。
2. 新製品でも、洗浄バリデーションに関して製造設備を共用する既存製品に係る残留物の量等の特性が類似していることを示す合理的な根拠がある場合には、それがバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されていれば、当該既存製品に係る洗浄バリデーション結果を利用しても差し支えない。ただし、当該新製品について、最低1回はその洗浄方法により同等の洗浄効果があることを確認すること。
3. 新設備でも、構造的に既存設備に類似しており、同等の洗浄効果があると考えられる場合には、その合理的な根拠がバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されていれば、当該設備に係る洗浄バリデーション結果を利用しても差し支えない。ただし、最低1回はその洗浄方法により同等の洗浄効果があることを確認すること。

[問] GMP 13-57（洗浄バリデーション） 洗浄バリデーションでは、合理的な根拠に基づき、指標となる成分のみをもって評価してもよいか。

[答] 洗浄バリデーションは、当該作業を実施することにより製品への汚染及び交叉汚染を十分防止することができることを保証することを目的としている。したがって、指標となる成分を選定する場合には、各成分の溶解性、当該洗浄方法による除去の困難さ、残留物の限度値、生理活性、投与量、含量等を考慮し、その目的を達成することができることを検証しておく必要がある。指標成分の選定根拠、指標成分としての残留限度値の設定根拠等を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。

[問] GMP 13-58（洗浄バリデーション） 洗浄バリデーションを実施し、洗浄方法等を定めた自動洗浄システムを備えた共用の製造設備については、日常的な管理をどのように行

えばよいか。

[答]

1. 洗浄バリデーションにおいて得られた知見を反映した衛生管理基準書（GMP 8-2を参照）に従って日常の管理を行うとともに、洗浄バリデーションを行った洗浄手順が日常の製造時に有効であることを保証するために、洗浄バリデーションを行った後においても適切な間隔で定期的にモニタリングを行うこと。設備の洗浄に関わるモニタリングは、分析による他、実施可能な場合には目視により行ってもよい。GMP 13-59を参照すること。また、洗浄作業に使用する計器については定期的に校正を実施すること。
2. なお、洗浄方法等の作業を変更しようとする場合には「変更時のバリデーション」を実施すること。

[問] GMP 13-59（洗浄バリデーション） 洗浄バリデーションに使用する試験方法は、目視による確認でもよいか。

[答]

1. 洗浄バリデーションに使用する試験方法は、その目的を達成するに足る方法であり、試験する残留物又は汚染物が限度値以下となるような場合にも適切な検出感度を持つことを検証しておく必要がある。目視確認についても、これらの点が満たされるものについては、定量的な試験に代えても差し支えない。
2. なお、目視確認による場合には、観察者による評価のばらつきが生じないように、教育訓練の計画的実施等適切な措置をあらかじめ講じる必要がある。

[問] GMP 13-60（洗浄バリデーション） 製造設備の洗浄に洗剤（界面活性剤）を用いる場合、洗剤成分の残留の有無を確認する必要があるか。

[答] 洗剤を用いて洗浄を行う場合には、洗浄バリデーションにおいて、定められた洗浄方法（すすぎ等）により洗剤成分の残留がないことを定量的な試験により確認しておく必要がある。除去しやすい洗剤を用いる場合には、GMP 13-59の条件を満たし、目視確認により残留限度値を十分検出できることを検証していれば、乾燥後の目視確認によることとしても差し支えない。

[問] GMP 13-61（洗浄バリデーション） 内用液剤に係る製品の製造工程のうち、調製から充填に係る工程の複数の製造設備の洗浄バリデーションについては、リンス法により最終洗浄液中の残留物又は汚染物の濃度が限度値以下であることを確認することをもって足りると考えてよいか。

[答] 洗浄バリデーションに係る採取の方法については、設備表面から直接採取する方法（スワブ法）によることが望ましい。ただし、あらかじめ分解洗浄するなどし、リンス法の妥当性がスワブ法等により検証されていれば、リンス法によることとしても差し支えない。GMP 13-55を参照すること。

[問] GMP 13-62（洗浄バリデーション） 同一の製品を製造する、同一の仕様の製造設備が複数ある。一の製造設備の洗浄バリデーションの結果を、他の製造設備の洗浄バリデーションに利用してもよいか。

[答] 同一の仕様の製造設備の洗浄バリデーションの実施に当たっては、一の製造設備の洗浄バリデーションデータを他の製造設備に係る洗浄バリデーションに利用しても差し支えない。ただし、合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。

## 再バリデーション

[問] GMP 13-63 (再バリデーション) バリデーション基準 2 (5) エに「実施の必要性、実施時期及び実施項目は、製造頻度、製品品質の照査の結果等を考慮して決定する」とあるが、再バリデーションを不要と判断してもよい事例を示してほしい。

[答] 非無菌医薬品の製造プロセスに関しては、製品品質の照査の結果に問題がなく、工程の再現性に影響を及ぼす事象が認められないと判断できる場合には、再バリデーションを実施しなくても差し支えない。しかし、工程変更により設備の要求事項が変わる場合には、適格性評価を実施する必要がある。一方、無菌医薬品の無菌性保証に係わる工程に関しては、製造プロセスの稼動性能が製品品質に直接影響を与えるおそれがあることから、製品品質の照査の結果にかかわらず定期的に再バリデーションを実施すること。

[問] GMP 13-64 (再バリデーション) 最終滅菌法 (例えば高圧蒸気滅菌を含む湿熱滅菌) に基づく滅菌工程を実施する場合、設備の性能として滅菌装置の温度分布を無負荷の状態において既に確認していても、当該滅菌工程の再バリデーションは必要か。

[答] 必要である。湿熱滅菌工程においては、滅菌装置内に置かれたすべての被滅菌物の品温及び時間が日本薬局方に規定の滅菌条件を満足していることを、負荷時における熱分布試験及び熱浸透性試験によって検証する必要がある。なお、その他の最終滅菌法については、「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」や、関連指針の最新版等を参考にすること。

## 変更時のバリデーション

[問] GMP 13-65 (変更時のバリデーション) 品質再評価の対象となる品目に係る製品については、どのようにバリデーションを行えばよいか。

[答]

1. 品質再評価の対象となる品目に係る製品については、溶出性の見直しに対応した品質の確認が必要である。したがって、溶出性に関してプロセスバリデーションが行われていないものについては公的溶出試験法が確立した時点において、製品ごとにプロセスバリデーションを行うこと。
2. なお、処方変更又は製造方法の変更により溶出性を変更する場合には、検討段階において溶出性に影響を及ぼす工程 (コーティング工程等) を把握した上で、実生産のための製造方法を確立し、溶出性に関してプロセスバリデーションを行うこと。
3. 品質再評価については、「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について」(平成10年7月15日医薬発第634号) を参照すること。

[問] GMP 13-66 (変更時のバリデーション) 技術上やむを得ない原料の含量バラツキによる力価補正を行うために仕込量の増減を行う場合には、変更時のバリデーションの実施は必要ないと考えてよいか。

[答] 設問のような力価の補正による仕込量の変動が一定とみなして差し支えない程度のもので

ある場合には、変更時のバリデーションの対象とはならない。当該増減の実施については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おり、かつ、製造指図書が増減を特定して指図を行うことができるようにするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。

[問] GMP 13-67 (変更時のバリデーション) 変更時のバリデーションとして実施するプロセスバリデーションについて、ロット数に規定はあるか。類似製品等の製造条件をもとに1ロットの製造をもって検証することができるのであれば1ロットのみの製造でもよいか。

[答] 再現性の観点から原則3ロットのプロセスバリデーションが必要である。ただし、類似製品等に係る知見により、変更内容が製品の品質に影響を及ぼさないことを予測することが合理的に説明できる場合には、その根拠をバリデーションの実施計画書にあらかじめ明記することで、コンカレントバリデーション(原則3ロット)として認められる場合がある。

[問] GMP 13-68 (変更時のバリデーション) 原料、資材、手順、製造設備等が同じであって、ロットサイズのみを変更するとき、変更時のバリデーションを実施する必要があるか。

[答] 当該製造設備の設計能力の範囲内にあり、かつ既にバリデートされているロットサイズの1~2割の増減の範囲内であれば(何度も1~2割の増減を繰り返し、結果トータルとしてそれを超える増減となる場合を除く)、変更時のバリデーションを行わなくてもよい場合もある。原料その他の条件が同じであっても、ロットサイズの変更が品質に影響を及ぼすおそれのある場合は、変更時のバリデーションを実施すること。

#### 製造支援システムのバリデーション

[問] GMP 13-69 (製造支援システムのバリデーション) 「製造を支援するシステム」のバリデーションのうち、製造用水供給システムのバリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

[答] 製造用水供給システムのバリデーションは、当該システムで製造された製造用水が、すべてのユースポイントで目的とする品質基準を恒常的に満足することを保証できるように実施すること。なお、原水については、定期的にその品質を確認すること。

[問] GMP 13-70 (製造支援システムのバリデーション) 製造を支援するシステムなど複数の製品に共用される製造設備の適格性評価及び洗浄バリデーションは、製品ごとに実施しなければならないのか。

[答] 複数の製品の製造において共用する製造設備については、必ずしも製品ごとに適格性評価及び洗浄バリデーションを行う必要はなく、製造設備ごとにそれらを行うことで差し支えない。なお、実施に当たってはグループ化等の合理的な根拠を、バリデーションの実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。

[問] GMP 13-71 (製造支援システムのバリデーション) 製造用水供給システム及び空調処理システムについて、モニタリングを行う項目、場所、時期等を定めて日常の工程管理を実施している場合、定期的な適格性評価は必要か。

[答] 日常のモニタリングとは別に、定期的に設備又はシステムの適格性及び計測器の校正に問題がないことを確認すること。なお、無菌性及び非発熱性に関わる製造支援システム等においては、定期的に再バリデーションを実施すること。ただし、設問の場合における「モニタリング」において設備又はシステムの適格性評価の項目をすべて確認し、文書化している場合には、あらためて実施する必要はない。

[問] GMP 13-72 (製造支援システムのバリデーション) 空調処理システムのバリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

[答] 目的としている「空調処理システム」の特性を考慮し、当該「空調処理システム」により供給される空気が期待される品質を恒常的に保証することができる程度まで実施すること。

#### バリデーション基準適用特例

[問] GMP 13-73 (バリデーション基準適用特例) 国家検定対象医薬品に係る製品の承認前GMP適合性調査を受けるに当たって、その他の医薬品に係る製品と同様にバリデーションを行う必要があるか。

[答] 必要である。ただし、バリデーション基準2(6)ウにあるとおり、「薬事法第43条第1項等の規定による検定を受けるべき医薬品、手数料、検定基準及び試験品の数量を定める件(昭和38年厚生省告示第279号)」において、中間段階における検定基準が定められている医薬品に係る製品については、別途バリデーション基準を定めるとされている。

[問] GMP 13-74 (バリデーション基準適用特例) あへん系麻薬を原料として使用する医薬品に係る製品については、バリデーション基準の適用を除外しているが、実施する必要はないのか。

[答]

1. あへん系麻薬を原料として使用する医薬品に係る製品については、麻薬及び向精神薬取締法等におけるあへん系麻薬原料の需給の適正管理等の観点から、承認前GMP適合性調査を受けるに当たって実施する製造工程に係るプロセスバリデーションを実施することを求めない。ただし、「適格性評価」については実施すること(「適格性評価」については、類似製品に係る確認結果を参考に操作条件等を設定する方法、物理化学的性質の類似したダミーを用いて操作条件の妥当性を確認する方法等がある。)
2. ただし、製造を支援するシステム、洗浄等の作業といった、あへん系麻薬原料の需給に支障のない製造手順等に係る確認は行うこと。また、製造販売承認後においては、製品品質の照査により工程の安定性及び妥当性を検証すること、コンカレントバリデーションを実施すること等、品質確保上必要と思われる措置を採ること。

[問] GMP 13-75 (バリデーション基準適用特例) 苦味チンキ等、生薬のエタノール抽出剤の日本薬局方に規定する試験検査の項目としては、確認試験及びアルコール数が主なものである。生薬エキス分についての明確な規格値が示されていない医薬品に係る製品の製造工程において、含量の均一性は、どのように評価し判断すればよいか。

[答] 設問の場合、「アルコール数」とともに、可能な限りエキス含量その他の規格を製造業者等として設定した上で評価を行うこと。なお、得られた製品は局方規格のすべての項目を満たしていること。また、現在の技術水準に照らして生薬エキス分の均一性に係る定量法がない場合には、製品のいずれの箇所を採取して確認試験を実施しても陽性となることを確認する

ことにより検証しても差し支えない。

#### バリデーション（その他）

[問] GMP 13-76（バリデーション（その他）） 十分確立されている製造工程に対して集積された試験検査結果及び製造記録を統計学的方法等により解析する回顧的バリデーションの考え方は、今後、認められないのか。

[答] 回顧的バリデーションは、バリデーション基準を導入した際に暫定的に認められたものであり、現在、回顧的バリデーションを行う機会は原則ない。ただし、例えば、化学品を医薬品として取り扱う場合など例外的に認められる場合もあるため、実施に当たってはGMP調査権者に相談すること。

[問] GMP 13-77（バリデーション（その他）） 回顧的バリデーションを行うに当たっての一般的な注意事項を示してほしい。

[答]

1. GMP 13-76により回顧的バリデーションを実施することとした場合には、例えば以下の条件が整っていることを事前に十分確認の上、その結果をバリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。
  - (1) 重要な品質特性及び重要な工程パラメータが明らかにされていること。
  - (2) 適切な工程内管理に係る試験検査の判定基準及び管理が設定されていること。
  - (3) 職員の作業ミス以外の原因に起因する重要工程の不具合、製品の不良及び設備の適合性と関係なく起きる設備の不具合がないこと。
2. 回顧的バリデーションのために選択されたロットは、規格に適合しなかったすべてのロットを含めて、調査期間中に製造されたすべてのロットを代表するロットであり、工程の恒常性を実証する上で十分なロット数とすること。

[問] GMP 13-78（バリデーション（その他）） GMP 13-76の「集積された試験検査結果及び製造記録を統計学的方法等により解析する」評価方法として、すべて「平均値±3σ管理」としなければならないか。

[答] 測定値の平均値±3σ値は評価方法の一つであり、その他、例えば、CV値、工程能力指数（C<sub>p</sub>k）、管理図等を用いることとしても差し支えないが、その工程に係る変動要因が許容条件内であるか否かを検証することができるものとしなければならない。

[問] GMP 13-79（バリデーション（その他）） 注文生産等製造の都合上、ロットサイズを常に一定とすることが困難である場合、プロセスバリデーションはどのように行えばよいか。

[答] 通例、ロットサイズの変更は、工程の変動要因、ひいては製品の品質に影響を及ぼしうることから、変更時のバリデーションを実施する必要がある。まずは、当該製造工程がロットサイズに依存する程度を評価し、ロットサイズに依存しないものの、日常的にロットサイズの変動が見込まれる場合には、予想される最大と最小のロットサイズについてプロセスバリデーション（原則それぞれ3ロット）を実施し、その範囲内における同等性を確認しておくことにより対応しても差し支えない。なお、ロットサイズに依存する工程においては、ロットサイズの変動幅を限定するか、ロットサイズの範囲をいくつかに分け、それぞれについて運転パラメータを調整するなどした上で、別途プロセスバリデーションを行

う必要がある。

[問] GMP 13-80 (バリデーション (その他)) 製造業者Aにおいて製剤バルクの製造を行い、製造業者Bにおいて充てん、包装及び表示の工程を行っている場合、①製造業者Bにおいて行う工程のみを他の製造業者に移転する場合、②両製造業者において行う工程を変更することなく製造販売承認の承継を行う場合、のいずれにおいても変更時のバリデーションを行う必要があるか。

[答] 設問の①の場合には、「他の製造業者」の製造所において、移転された工程に関してプロセスバリデーションを行うこと。設問の②の場合には、原則として変更時のバリデーションを行う必要はないが、GMP組織体制等も考慮すること。

[問] GMP 13-81 (バリデーション (その他)) 無菌製剤に係る製品に関するバリデーションは、具体的にはどのような内容について実施すればよいか。

[答] 注射剤、点眼剤、眼軟膏剤、注射用水(製剤に限る)の無菌製剤に係る製品の製造工程については無菌性及び非発熱性の確保が重要であり、日本薬局方の参考情報及びPIC/SのGMPガイドライン等、各種指針を参照し、適切に実施すること。

[問] GMP 13-82 (バリデーション (その他)) 包装表示工程についてもプロセスバリデーションを行うべきか。

[答] 一般的には、包装工程(一次包装を除く。)及び表示工程については、有効期限やロット番号の印字、添付文書の封入等に関して適格性が別途確認されれば、必ずしもプロセスバリデーションを行う必要はない。

[問] GMP 13-83 (バリデーション (その他)) SP包装又はPTP包装などの充てんから包装までを一貫して行う工程についてもプロセスバリデーションを行うべきか。

[答] 包装形態を含む製品の特性に応じ、製造業者等がプロセスバリデーションの実施の必要性を判断すること。なお、SP包装又はPTP包装など充てんから包装までを一貫して行う生産ラインにおいては、GMP適合性調査前に表示工程を含むプロセスバリデーションを行うことが困難な場合があることから、製品の品質に及ぼす影響の大きい気密性の検証等に係る適格性評価のみを行い、GMP適合性調査時にはプロセスバリデーションに係るバリデーション実施計画書を用意し、包装資材が整い次第、速やかに実施することで差し支えない場合がある。

[問] GMP 13-84 (バリデーション (その他)) 企業の合併等により製造販売承認書の製造方法欄に記載された製造業者等の名称のみ変更があった場合、変更後の製造業者等の製造所の重要工程についてあらためてプロセスバリデーションを実施する必要があるか。

[答] 設問のようにGMP体制の変更がなく文書及び記録が承継された場合には、名称変更前の製造業者等によりプロセスバリデーションが実施され、恒常性が担保されていれば、構造設備並びに手順、工程その他製造管理及び品質管理の方法に変更がない限り、あらためてプロセスバリデーションを行う必要はない。

[問] GMP 13-85 (バリデーション (その他)) 既に製造販売承認を受けて製造販売している医薬品に、新たに現状と異なる名称をつけて製造販売しようとする場合、新たな名称の



医薬品に係る製品の重要工程についてプロセスバリデーションを実施する必要があるか。

[答] 製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法に変更がない限り、「既に製造販売承認を受けて製造販売している医薬品」に係る製品についてプロセスバリデーションが既に実施されていれば、「新たな名称の医薬品」に係る製品についてあらためてプロセスバリデーションを行う必要はない。ただし、錠剤への刻印や形状等の変更が生じる場合は、当該工程以降についてあらためてプロセスバリデーションを行う必要がある。

[問] GMP 13-86 (バリデーション (その他)) バリデーションの実施を他社に依頼することは可能か。

[答] 製造業者等及びそのバリデーション責任者の責任のもとに、「他社」に依頼する業務の範囲を明確にし、バリデーションに関する手順書に一般的事項を、かつ個別のバリデーションごとに作成するバリデーション実施計画書において具体的事項を規定した上で、分析、統計処理等バリデーションの実務を一部「他社」に委託しても差し支えない。

[問] GMP 13-87 (バリデーション (その他)) プロセスバリデーションを実施したロット以外に、バリデーションの目的でそれと同等の製造条件で製造した製品を、製造販売承認後にこれらの製品が承認書記載の製造方法どおりに製造されていることの確認、規格に適合していることの確認を行う等、市場への出荷の可否判定を適切に実施した上で、市場へ出荷することは認められるか。

[答] 性能適格性評価 (PQ) で製造したロットがこれに当たる。この場合には、設問の条件以外に、プロセスバリデーションを実施したロットと同様に製造条件が確定されたものであり、あらかじめバリデーション実施計画書に出荷のための基準が設定され、検証結果としてそれを満たすことが確認されれば出荷は認められる。

[問] GMP 13-88 (バリデーション (その他)) プロセスバリデーションについて、バリデーション基準 2 (5) イ④に「通常、製造所からの製品の出荷の可否を決定する前に完了する」とあるが、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製品、又は海外への出荷の決定に供される輸出用医薬品又は輸出用医薬部外品 (いわゆる最終製品) を製造する製造所以外の製造所における製品の出荷については、製造販売承認前又はGMP適合性調査を受け適合と判断される前に実施してよいか。

[答] 差し支えない。

## 第14条 (変更管理) 関係

### 変更管理

[問] GMP 14-1 (変更管理) 製造所において製造場所、製造方法等の変更があった場合、製造業者等として製造販売業者への連絡は必要か。

[答] 製造販売業者との取決め等に基づき、製造販売業者への事前連絡が必要な場合がある。GQP省令及び関係通知等の規定を参照すること。

[問] GMP 14-2 (変更管理) 変更管理に関し留意すべき事項について示してほしい。

[答] 変更管理に関し一般的に留意すべき事項としては、例えば以下の事項が挙げられる。

1. GMPに関連するすべての変更は、適切な部門が起案を行い、品質部門による承認を受けること。
2. 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項の変更管理手順書には、次の事項を含めること。
  - (1) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第1号の評価においては、再バリデーションを行う必要性、変更を正当化するために必要な追加試験検査の必要性等の評価を含むこと。
  - (2) 変更後の製品品質の評価方法及び評価基準を変更の前にあらかじめ定めること。
  - (3) 変更に関連する文書の改廃及び職員の教育訓練の方法を変更の前にあらかじめ定め、かつ当該文書改廃及び教育訓練を確実に実施すること。
  - (4) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第2号のその他所要の措置として、規格及び試験検査方法、有効期間若しくは使用期限又はリテスト日及び表示を改める必要性の有無について、変更の前にあらかじめ決定しておくこと。
3. 変更の実施後、変更の下で製造又は試験検査を行った最初の複数のロットについて、必要に応じて評価を行うこと。

## 第15条（逸脱管理）関係

### 逸脱管理

[問] GMP 15-1（逸脱管理） 日常の工程管理等により時系列的に集積された変動実績に関し、統計学的に設定された管理幅からの「逸脱」がみられた場合でも、製品の規格幅と比較して狭い範囲によって当該管理幅が設定されていることから、製品規格から外れるおそれのないときは、どのように対応すればよいか。

[答] 自主規格については、あらかじめ承認規格に適合するために設定するものか、または、工程のバラツキや平均値等のトレンド等を速やかに把握し、より安定な工程を確保する目的で設定するものかを明確にしておくこと。設問の場合、自主規格を逸脱した原因を究明し、その原因に対して対策を講じ、その効果を確認すること。必要な場合には「管理幅」等を再検討する等必要な措置を採り、逸脱の内容とともにそれらの記録を残すこと。

[問] GMP 15-2（逸脱管理） 医薬品・医薬部外品GMP省令第15条第1項に「製造手順等からの逸脱が生じた場合」とあるが、「逸脱」の概念をどのように考えたらよいのか。

[答] 一部改正施行通知第3章第3の15（3）においては、「製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法に係るすべての逸脱」について当該条項が適用されることとされている。なお、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する逸脱を定義したものではないが、「原薬GMPのガイドライン」（平成13年11月2日医薬発第1200号）の用語集では「承認された指示又は設定された基準からの乖離」とある。

## 第16条（品質情報・品質不良等処理）関係

### 品質情報等

[問] GMP 16-1 (品質情報等) 製剤に係る製品の輸出先業者から当該製品に係る品質等に関する情報を得て、自主回収に着手することとした場合、回収の報告は必要か。

[答] 薬事法第77条の4の3及び施行規則第254条の規定に従い報告すること。

[問] GMP 16-2 (品質情報等) 品質不良又はそのおそれが判明した場合、製造業許可権者への報告の義務はあるか。

[答] 品質情報の内容によって判断する。品質情報は、有効性及び安全性にも密接に関係する場合もあり、製造販売業者は、GQP省令又は医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令(平成16年9月22日厚生労働省令第135号)(GVV省令)の規定に基づき適切な対応を行った上で、薬事法第77条の4の2(副作用等の報告)に該当する場合には厚生労働大臣に、また薬事法第77条の4の3(回収の報告)に該当する場合には厚生労働大臣又は都道府県知事(施行規則第254条)に報告しなければならない。

### 品質情報の処理

[問] GMP 16-3 (品質情報の処理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第16条第1項第2号の記録の記載事項である「当該品質情報の内容」として一部改正施行通知第3章第3の16(5)ア(イ)に「品質情報の発生年月日、発生場所及び申出者の住所及び氏名」とあるが、申出者が病院又は薬局の職員であった場合、「申出者の住所」は、申出者個人の住所でなく病院又は薬局の名称のみを記載することによいか。

[答] 設問の場合、病院又は薬局の名称及び所在地の記載で差し支えない。

[問] GMP 16-4 (品質情報の処理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第16条第1項第2号の記録の記載事項である「改善措置」として一部改正施行通知第3章第3の16(5)エに「改善措置の状況」とあるが、輸送容器の汚れ、ユーザー使用ミスによる破損等、当該製造所に起因するものでない事項ではあるものの当該製造業者等が何らかの措置を採った場合には、当該措置の状況を記録に記載すべきか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第16条第1項に明記されているとおり、当該製造所に起因するものでないことが明らかな品質情報に係る事項である場合には、当該製造業者等として当該品質情報に係る改善措置を記載した記録を作成する必要はない。ただし、当該製造所が製造管理又は品質管理に必要と判断した結果実施した措置については、記録すること。

[問] GMP 16-5 (品質情報の処理) 得られた品質情報に係る事項のうち、記録を作成すべき事項の範囲について示してほしい。例えば、市場から悪感発熱、湿しん等を生じたといった情報を得て、製造所において品質に係る試験検査を行ったところ異常がなかった事例等、結果的に製造所に起因するものでないことが明らかになった品質情報に係る事項については、医薬品・医薬部外品GMP省令第16条でいう品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置の記録の作成の対象外と考えてよいか。

[答] 製造所に起因しないことが明らかになったことを記録すること。なお、例えば、通常の試験検査の精度では検出しえない品質上の問題が原因である可能性もあり得ることから、特定ロットについての品質情報が集中していないか等、製造販売業者の品質保証部門とも連携を図り、原因究明を行っておくことは非常に重要である。また、設問の事例のように品質に係

る試験検査を実施して原因を究明した場合には、原因究明の結果を記載した記録を作成し保管すること。

## 第17条（回収処理）関係

### 回収の範囲

[問] GMP 17-1（回収の範囲） 品質情報に関連した返品は、回収に相当するか。

[答] 「品質情報に関連した返品」の内容が明らかでないが、品質情報の申出者が品質情報を提供  
する際にその情報の根拠等のために製品の送付を受けること自体は必ずしも医薬品・医薬部  
外品GMP省令第17条にいう「回収」には該当しない。

### 回収処理

[問] GMP 17-2（回収処理） 一部改正施行通知第3章第3の17（8）エの「回収の結果」とは、どのような内容を指すのか。

[答] 回収数量、回収に要した期間等回収の結果として記録しておくべきすべての事項を指す。

[問] GMP 17-3（回収処理） 医薬品・医薬部外品GMP省令第17条（回収処理）の製  
造業者等があらかじめ指定した者が行う回収処理に係る業務と、GQP省令第12条（回収  
処理）の品質保証責任者が行う業務との違いは何か。

[答] 製造業者等によりあらかじめ指定された者は、当該製造所に回収品を保管する場合の管理  
について手順書に基づき業務を行う。品質保証責任者は、回収に係る保管、処理等に関する  
製造業者等への指示等を行う。

## 第18条（自己点検）関係

### 自己点検

[問] GMP 18-1（自己点検） 医薬品・医薬部外品GMP省令第18条の自己点検は、こ  
れを行おうとする製造業者と、その製品に係る品目を製造販売する製造販売業者とが同一法  
人である場合、当該製造販売業者がGQP省令第10条第1項の規定に基づき実施した製造  
所のGMPの定期確認をもって、当該製造業者としての自己点検を実施したものとしてよい  
か。

[答] 当該製造業者としての自己点検の手順書に定めた内容を満たしていれば、同一法人たる製  
造販売業者が実施したGMP定期確認をもって、当該製造業者としての責任において内容を  
照査、承認した上で、医薬品・医薬部外品GMP省令第18条の自己点検に代えることとし  
ても差し支えない。

[問] GMP 18-2（自己点検） 医薬品・医薬部外品GMP省令第18条第1項の「あらか  
じめ指定した者」とは、業務内容を熟知した者であれば、やむを得ない場合、同一部門の者  
でその業務に関わっている者としてもよいか。

[答] 一部改正施行通知第3章第3の18(2)にあるとおり、医薬品・医薬部外品GMP省令第18条第1項の「あらかじめ指定した者」には、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の規定に基づく文書において適切に規定しておくこと。

一部改正施行通知第3章第3の18(3)にあるとおり、自己点検を行う職員は、自らが従事している業務に係る自己点検を担当しないことが望ましいが、業務を熟知した者が同一部門の者以外にはいない等やむを得ない場合に限り、同一部門の者としても差し支えない。ただし、その場合には、自己点検を行う職員の適格性等をあらかじめ評価しておくこと。

[問] GMP 18-3 (自己点検) 自己点検を定期的に行う場合、毎回、一部改正施行通知第3章第3の18(4)に定められた事項すべてについて行い、記録を残す必要があるか。

[答] 必ずしも、毎回、一部改正施行通知第3章第3の18(4)のすべての事項について自己点検を行う必要はない。数回に分けて実施する場合には、定められた期間に、定められた事項をすべて行うようにあらかじめ実施計画を立てた上で実施し、その記録を残すこと。なお、製造管理者は、自己点検が行われていることを確認し、自己点検の結果は、医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の製造所の職員の責務及び管理体制において、製造所に関し製造業者等を代表する者(GMP 6-2を参照)等、管理監督を行う立場の職員に報告し、その注意を喚起すること。

## 第19条(教育訓練)関係

### 教育訓練

[問] GMP 19-1 (教育訓練) 教育訓練の時間については、作業の内容により一概には決められないと考えるが、最低何時間行えばよいか。

[答] 製造する製品の種類、作業の内容等により教育訓練の内容は大きく異なりうることから、一概に決められるものではない。製造業者等において、実効性を評価した上で内容、時間、時期(作業等の変更を予定している場合には、当該変更の実施前までに十分な時間的余裕をもって行うこと。)等を定め、計画的に実施すること。

[問] GMP 19-2 (教育訓練) 医薬品・医薬部外品GMP省令第19条第1号における「職員」には、メンテナンス等を担当する職員についても該当するとのことであるが、社外の工事(装置)業者の作業員も含まれるのか。

[答] 製品の品質に影響を及ぼしうる作業に従事する者の場合には教育訓練を行い、実施記録を5年間保管する必要がある。

[問] GMP 19-3 (教育訓練) 一部改正施行通知第3章第3の19(5)ア「GMP概論」、イ「衛生管理概論」とは具体的にどのようなことを意味するのか。

[答] 「GMP概論」とは、関係法令を含め、医薬品・医薬部外品GMP省令の目的、考え方等の概要をいい、「衛生管理概論」とは、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する衛生管理の目的、考え方等の概要をいう。

[問] GMP 19-4 (教育訓練) 一部改正施行通知第3章第3の19(7)に「教育訓練の実効性を定期的に評価したうえで」とあるが、この「定期的」とはどのくらいの頻度と考えればよいか。また、「実効性を評価する」とは具体的にどのような対応をすればよいか。

[答] 教育訓練の実施頻度については、例えば、実地訓練は製造する製品の種類、使用する構造設備等によって大きく異なりうるので、製造業者等が実情に合わせ定めて差し支えない。また、「実効性の評価」とは、製造業者等として、教育訓練の内容が的確に実務に反映されていることを、例えば模擬製造等により評価することをいう。

[問] GMP 19-5 (教育訓練) 医薬品・医薬部外品GMP省令第19条第3号の教育訓練の実施の記録の中に教材を一緒に保存しておく必要があるか。

[答] 必ずしも必要ない。教育訓練に使用した教材を確認することができるように保存しておくことで差し支えない。

## 第20条(文書記録管理)関係

### 文書等の管理

[問] GMP 20-1 (文書等の管理) 製品標準書・手順書等の作成、改訂等を行う上での注意事項を示してほしい。

[答] 製品標準書、製造管理基準書、衛生管理基準書、品質管理基準書などの医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する手順書等の作成、改訂等に当たっては、製造業者等は、医薬品・医薬部外品GMP省令第20条の規定に基づき、あらかじめ指定した者に手順書等に基づき、承認、配布、保管等を行わせるとともに、作成又は改訂の日付を当該手順書等に記載させ、かつそれ以前の改訂に係る履歴を保管させなければならない。また、最新の改訂状況を識別することができるようにしておくこと。

なお、改訂に係る履歴については、過去の改訂の日付、改訂事項等が少なくとも5年間(当該手順書等に係る製品の有効期間に1年を加算した期間が5年より長い場合には、その有効期間に1年を加算した期間)さかのぼって分かるようにしておくこと。また、手順書等の写しが存在する場合(正本との混同等を防止するために識別表示等の措置を講じること。)には、正本を訂正すると同時に写しの配布及び差替えを行う等、すべての写しが確実に訂正されるようにしておくこと。なお、文書を廃止するに当たっては、廃止された文書が意図に反して使用されることを防止すること。

[問] GMP 20-2 (文書等の管理) 製造記録及び試験検査記録の保管について医薬品・医薬部外品GMP省令第20条等において、定められた期間保管することとされているが、当該製造所の保管設備の収容能力に鑑み2年以上経過した記録に限り当該製造業者の本社に保管することとしてもよいか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令において定められた期間内においては、記録類は当該製造所において保管することを原則とするが、その記録が当該製造所において容易に利用することができ、当該製造所においての製造管理及び品質管理に支障を来さない場合には、設問のような方法によることとしても差し支えない。この場合、手順書等にあらかじめルールを明記しておくとともに、当該製品を製造した製造所の製造部門又は品質部門の指示及び責任の下において保管すること。また、GMP調査等に当たって支障のないよう配慮すること。

[問] GMP 20-3 (文書等の管理) 原薬に係る製品の手順書等を改訂する場合には、医薬品・医薬部外品GMP省令第20条第2号に基づき当該手順書等に改訂の日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管することをもって足り、改訂以前の旧手順書等をすべて保管する必要はないと考えてよいか。

[答] 改訂前の「旧手順書等」については、医薬品・医薬部外品GMP省令第20条第3号の規定にあるとおり、使用しなくなった日から所定の期間保管しなければならない。なお、文書を廃止するに当たっては、廃止された文書が意図に反して使用されることを防止すること。

[問] GMP 20-4 (文書等の管理) 製造管理又は品質管理に関する記録を磁気媒体等により保管する場合、元の手書きの記録は保存せずに、新たにコンピュータに記憶させて保管することは認められるか。

[答] 「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン」(平成22年10月21日薬食監麻発1021第11号)に従い適切に管理されたコンピュータ化システムで、一部改正施行通知第3章第3の35(7)及び「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針」(平成17年4月1日薬食発第0401022号別紙)の要件を満たした条件で保管することとした場合には、元の「手書きの記録」を別途保管する必要はない。なお、加工されていない生データは適切に保管する必要がある。

[問] GMP 20-5 (文書等の管理) GMP 20-4でいう「生データ」にはどのようなものが該当するか事例を示してほしい。

[答] 設問の「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。

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

#### コンピュータの利用等

[問] GMP 20-6 (コンピュータの利用等) 試験検査の記録をコンピュータにより作成し紙媒体に印刷したものに捺印して保管しているが、この場合も「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針」(平成17年4月1日薬食発第0401022号別紙)の適用を受けるか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令により保管が義務づけられている文書の正本として紙媒体で作成、保存した上で、併せて電磁的な記録を保存する場合には、本指針の適用は受けない。

[問] GMP 20-7 (コンピュータの利用等) 医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する記録類をマイクロフィルム、マイクロフィッシュにより保管してもよいか。

[答] 差し支えない。ただし、マイクロフィルム等の縮小技術を用いる場合には、必要な情報の取出し及びハードコピーの入手が容易に行えるようにしておくこと。

[問] GMP 20-8 (コンピュータの利用等) 医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する文書のうち、コンピュータ化システムにより保存、作成、交付等を行えるものがあるか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する文書で、電磁的記録による保存が認められるものは、「民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する法律」(平成16年法律第149号)第3条に基づく「厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令」(平成17年3月25日厚生労働省令第44号。)(以下「e-文書法厚労省令」という。)第3条に規定されているが、基本的に医薬品・医薬部外品GMP省令に規定されたすべての文書、記録類においてコンピュータ化システムにより作成、保管、交付ができると考えてよい。

ただし、コンピュータ化システムによりこれらの文書類を作成、記録、交付する場合は、当該コンピュータ化システムが、一部改正施行通知第3章第3の35及び「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針」(平成17年4月1日薬食発第0401022号別紙)に規定された要件を備え、かつ「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン」(平成22年10月21日薬食監麻発1021第11号)に基づき適切に管理されていることが求められる。なお、ここでいう交付とは、医薬品・医薬部外品GMP省令でいう報告について電子的な媒体を通して行うことを意味する。

[問] GMP 20-9 (コンピュータの利用等) コンピュータにより製造指図書(原本の写し)を作成する場合、その内容を印刷したものに指図年月日の記入、指図者の署名又は記名押印が必要か。

[答]

1. 製造指図書の作成を書面により行う場合には、指図年月日については、機械的に印刷されたもので差し支えない。ただし、製造指図を行うこととされた者の署名又は記名押印(記名は印刷されたもので差し支えない。)が必要である。
2. 製造指図書を書面での指図に代えて電磁的記録による指図とする場合には、製造指図を行うこととされた者は、e-文書法厚労省令、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針」(平成17年4月1日薬食発第0401022号別紙)の規定を踏まえ、電子署名を行うこと。

[問] GMP 20-10 (コンピュータの利用等) 品質部門が、原料や資材に関する試験検査結果の判定結果の製造部門への報告書として、コンピュータから打ち出されたものを用いる場合、品質部門の署名又は記名押印は必要か。

[答] 文書により報告を行う場合には、署名又は記名押印がなされていることが必要である。品質部門による試験検査結果の判定結果の製造部門への報告については、書面によるほか、コンピュータ上で電磁的方法により行うことも可能であるが、その場合には、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針」(平成17年4月1日薬食発第0401022号別紙)の規定を踏まえた電子署名が必要である。

[問] GMP 20-11 (コンピュータの利用等) 試験検査成績をインプットするとあらかじめ記憶されている規格と対比し、各項目が規格内の場合、自動的に合格とアウトプットされ



るシステムにより品質判定を行ってもよいか。

[答] 「アウトプット」すること自体は差し支えないが、品質部門はあらためて試験検査の結果を検討して適否の判定を行う必要がある。

[問] GMP 20-12 (コンピュータの利用等) 製造所の製造管理及び品質管理に係るコンピュータ化システムの開発及び利用に際してバリデーションは必要か。また、その際に遵守すべき事項は何か。

[答] コンピュータ化システムを製造管理及び品質管理のために開発及び利用するのであれば、コンピュータ化システムバリデーション(CSV)は必要であるが、加えてそのシステムの開発から運用、廃棄まで適正に管理されることが必要である。コンピュータ化システムの管理に当たっては、「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン」(平成22年10月21日薬食監麻発1021第11号)や、関連ガイドラインの最新版等によること。

[問] GMP 20-13 (コンピュータの利用等) 一部改正施行通知第3章第3の35(7)ア(ウ)における、記録の入力、変更及び削除を行った場合は、どのように記録するのか。

[答] 記録の入力、変更及び削除を行った場合の記録は、一般的に「監査証跡」とも呼ばれており、電磁的記録の真正性を担保するための記録類を指す。この考え方からは、すべての入力及び修正の記録を作成することが求められる。また、変更及び削除を行った場合にはその理由の記録も必要である。オペレータ等により電磁的記録の入力や変更が可能なシステムにおいては、監査証跡の自動生成機能をシステムに組み込むことが必要である。

## 第21条(原薬品質管理)関係

### 原薬参考品保管

[問] GMP 21-1 (原薬参考品保管) 医薬品・医薬部外品GMP省令第21条の原薬に係る製品の参考品の保管において、原薬の容器の材質と異なる別の容器に保管してもよいか。

[答] 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。

[問] GMP 21-2 (原薬参考品保管) 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の保管場所はA工場又はB工場のいずれでもよいか。

[答] 設問の場合には、「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。

## 原薬リテスト日

[問] GMP 21-3 (原薬リテスト日) リテスト日を超えた場合には、どのように対応すればよいか。

[答] 定められた条件の下で保管されていた原薬に係る製品のロットを、リテスト日を超えて製品の製造に使用する場合には、規格への適合性について再度試験検査を行い、規格に適合していることが再確認された場合には速やかに使用すること。このような再確認は、原薬に係る製品のロットについて初回以降においても合理的な根拠(安定性試験データ等)があり、それが品質管理基準書等にあらかじめ明記されているときは、複数回実施することとしても差し支えない。すなわち、使用された残りの原薬に係る製品は、リテスト日以降においても、再度試験検査を行い規格に適合していることを再確認した場合には使用しうる。

[問] GMP 21-4 (原薬リテスト日) 「リテスト日以降においても、再度試験検査を行い規格に適合していることを再確認した場合には使用しうる」原薬に係る製品とは、どのようなものか。

[答] 定められた保存条件の下であれば、相当な期間その品質が確保されることが、安定性試験等の結果により保証されている原薬に係る製品に適用することができる。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、従来どおり有効期間(使用期間)を設定する必要がある。

## 第23条(無菌構造設備)関係

### 無菌医薬品の製造所の構造設備

[問] GMP 23-1 (無菌医薬品の製造所の構造設備) 医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第1号の「清浄の程度」とは具体的にどのようなものをいうのか。

[答] 「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」又は、関連指針の最新版等を参照すること。

[問] GMP 23-2 (無菌医薬品の製造所の構造設備) 医薬品・医薬部外品GMP省令第23条に、無菌医薬品の製造所の構造設備が規定されているが、この基準は、製造販売承認(届出)書に「無菌」であることが規定されているすべての無菌医薬品に係る製品の製造所に適用されるのか。

[答] 無菌医薬品とは、注射剤、点眼剤、眼軟膏剤、注射用水(製剤に限る。)及び製造販売承認(届出)内容として無菌性に係る規格が設定されている品目を指し、設問で言及されている省令の規定は、これらすべての品目に係る製品の製造所に適用される。

[問] GMP 23-3 (無菌医薬品の製造所の構造設備) 医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第2号の規定に関し、無菌医薬品に係る製品の洗浄後の容器の乾燥作業又は滅菌作業を行う作業室は専用であることとあるが、洗浄作業を行う作業室は専用でなくてもよいか。

[答] 洗浄作業のため、かつ無菌医薬品に係る製品のために専用であることが望ましい。ただし、無菌医薬品に係る製品の容器が汚染されるおそれがなく、かつ無菌医薬品に係る製品の洗浄

作業室の清浄度レベルにおいて無菌医薬品以外の医薬品に係る製品の容器も洗浄されるのであれば、無菌医薬品に係る製品の容器の洗浄のために専用とすることを要しない。

[問] GMP 23-4（無菌医薬品の製造所の構造設備） 医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第2号に「ただし、洗浄後の容器が汚染されるおそれがない場合においては、この限りでない」とあるが、「汚染されるおそれがない場合」について、具体例を示してほしい。

[答] 例えば、汚染防止の措置を施した専用の保管箱に収納するような場合である。

[問] GMP 23-5（無菌医薬品の製造所の構造設備） 医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第3号口に「無菌医薬品に係る製品の種類に応じ、その製造に必要な滅菌装置を備えていること」とあるが、ろ過等に除菌フィルターを用いる上での留意点を示してほしい。

[答]

1. 除菌フィルターやそれ以外の目的のフィルターの材質としては、ろ液中の成分との反応及びそれらの吸着が可能な限り少なく、かつ、ろ液中に繊維等のフィルター成分を遊離する可能性の少ないものを用いること（アスベストは不可）。
2. フィルターの性能については、ろ過滅菌工程のバリデーションを実施して期待された結果が得られることを確認しておくとともに、日常の工程管理等を通じ、常にフィルターの所期の性能が十分に発揮される状態で用いられるよう留意すること。
3. 「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」又は、関連指針の最新版等を参考にすること。

[問] GMP 23-6（無菌医薬品の製造所の構造設備） 医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第4号の「滅菌のために行う調製作業以降の作業」とは、具体的にはどのような作業をいうのか。

[答] 例えば、ろ過滅菌した液の充てん、打栓、巻き締めなどの作業をいう。

[問] GMP 23-7（無菌医薬品の製造所の構造設備） 医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第4号口及びハの規定に関し、注射剤に係る製品の製造において充てん作業室と容器洗浄作業室とを同じ清浄度レベルにおいて管理している場合、充てん作業を行う職員と容器洗浄作業を行う職員とが同じ更衣室で更衣を行ってもよいか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第4号口の規定において、充てん作業を行う作業室は専用であることとされ、第23条第4号ハの規定において当該作業を行う職員の専用の更衣室を設けることとされていることから、原則として認められない。

[問] GMP 23-8（無菌医薬品の製造所の構造設備） 医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第4号口及びハの規定に関し、加熱滅菌して製する注射剤に係る製品を製造する作業所において、秤量作業室と調製作業室とを同じ清浄度レベルにおいて管理しているとき、秤量作業を行う職員と調製作業を行う職員とが同じ更衣室において更衣を行い、中廊下を経て各々秤量作業室と調製作業室に出入りすることは可能か。ただし、秤量作業室にはじんあい除去装置がある。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第4号口及びハの規定により、原則として認めら

れない。ただし、設問の場合の「秤量作業室」が、無菌性の保証された原料（以下「無菌原料」という。）又は無菌医薬品に係る製品の原料のうち無菌原料に準じて取り扱うものの専用の秤量作業室であって、秤量作業中においても「調製作業室」と同一の清浄度レベルにおいて管理することができ、かつ、当該「調製作業室」の汚染又は交叉汚染を引き起こすおそれがないという合理的な根拠があり、それが衛生管理基準書等にあらかじめ明記されている場合には、設問のような更衣及び動線の管理としても差し支えないことがある。

[問] GMP 23-9（無菌医薬品の製造所の構造設備） 医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第4号イの規定に関し、無菌医薬品に係る製品が汚染されるおそれがない場合には、自主的に無菌規格を設定した製品の作業所と無菌医薬品に係る製品の作業所とを区別しなくてもよいか。

[答] 「自主的に無菌規格を設定した製品」の製造管理及び品質管理を無菌医薬品に係る製品と同等以上のレベルにおいて行うこととする場合には、双方の作業所を区別しなくても差し支えない。

[問] GMP 23-10（無菌医薬品の製造所の構造設備） アンプル及びゴム栓の洗浄作業を行う作業室を無菌医薬品に係る製品の管理区域に含めてもよいか。

[答] アンプル及びゴム栓の洗浄作業が無菌医薬品に係る製品の管理区域の汚染又は交叉汚染を引き起こすおそれのない合理的な根拠があり、それが衛生管理基準書等にあらかじめ明記されている場合には、差し支えない。医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第4号ロ及びハの規定に留意すること。

[問] GMP 23-11（無菌医薬品の製造所の構造設備） 調製作業と充てん・閉そく作業とが閉鎖式設備によって一貫して行われる場合、容器等の洗浄作業が区分された場所において行われるのであれば、当該洗浄作業を当該閉鎖式設備と同一の作業室において行ってもよいか。

[答] 原則として、調製作業及び充てん・閉そく作業を一貫して行う閉鎖式設備と、容器の洗浄とは「区分された場所」ではなく、別室で行うこと。ただし、容器等の洗浄作業中においても調製作業及び充てん・閉そく作業の清浄度レベルに影響を及ぼすことがなく、調製作業及び充てん・閉そく作業への汚染又は交叉汚染を引き起こすおそれがない合理的な根拠があり、それが衛生管理基準書等にあらかじめ明記されている場合には、容器等の洗浄作業を「閉鎖式設備」と同一の作業室内の区分された場所において行っても差し支えない。

[問] GMP 23-12（無菌医薬品の製造所の構造設備） 医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第5号の規定に関し、一部改正施行通知第3章第3の23（8）に「蒸留水等」とは、蒸留水、精製水、注射用水等のほか薬液も含むものであること」とあるが、この「注射用水等」には、超ろ過法により製した注射用水も含まれるか。

[答] 含まれる。なお、超ろ過法（すべての種類の微生物及びエンドトキシンを除去する能力をもつ逆浸透膜、限外ろ過膜又はこれらの膜を組み合わせた膜ろ過装置を用い、十字流ろ過方式により水をろ過する方法）により注射用水を製する場合には、微生物汚染に注意すること。

[問] GMP 23-13（無菌医薬品の製造所の構造設備） 医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第5号の規定に関し、一部改正施行通知第3章第3の23（8）に「蒸留水等」とは、蒸留水、精製水、注射用水等のほか薬液も含むものであること」とあるが、この「精製水」

とは、滅菌精製水と解釈すべきか。

[答] 一部改正施行通知の設問の箇所においては、滅菌精製水は「注射用水等」に含まれるものと解する。なお、滅菌精製水を供給する設備であっても、異物又は微生物による汚染を防止するために必要な構造である必要がある。

## 第24条（無菌製造管理）関係

### 無菌医薬品に係る製品の製造管理

[問] GMP 24-1（無菌医薬品に係る製品の製造管理） 無菌製剤に係る製品の製造作業において留意すべき事項とは、具体的にどのようなものが考えられるか。

[答] 例えば、以下のような事項に留意すること。その他、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」又は、関連指針の最新版等を参考にすること。

#### 1. 調製作業及び充てん・閉そく作業に関する事項

- (1) 調製作業又は充てん・閉そく作業を行う作業室又は作業管理区域については、職員が入室する際には前室を、原料、資材等が搬入される場合にはパスボックス又は副室を介すること。この際、職員は適切な更衣を行い、手指等の消毒を行った上で入室し、原料、資材等の表面は清浄にした上で搬入すること。
- (2) 調製作業又は充てん・閉そく作業を開始するに当たっては、使用する製造設備を必要に応じて除菌又は滅菌した精製水等により洗浄しておくこと。ろ過装置を使用する場合には、さらに少量の薬液をあらかじめ通過させること。
- (3) 調製作業及び充てん・閉そく作業の終了後は、使用した各製造設備を薬液の残留のないように洗浄し、最終洗浄は必要に応じて除菌又は滅菌した精製水等により行い、さらに必要に応じて乾燥又は滅菌を行うこと。
- (4) 調製作業及び充てん・閉そく作業の終了後は、作業室の清浄化及び整備を行い、環境保全に留意すること。

#### 2. 滅菌作業に関する事項

製品及び滅菌を必要とする容器の滅菌は、温度、時間等を適切に管理して行うこと。また、特に滅菌済みと未滅菌のものとを明確に区分して管理すること。

#### 3. 異物検査及び密封状態検査に係る作業に関する事項

- (1) 異物検査は、熟練した職員又はそれに劣らない性能を有する装置によって行い、指定された職員により随時抜取りによって再検査を行うこと。
- (2) アンプルに充てんした注射剤の密封状態検査は、適切な方法により全数を検査すること。
- (3) 異物検査及び密封状態検査の結果、規格外となる率が異常に高い場合には、全工程のチェック及び原因の究明を行い、適切な措置を講じること。

#### 4. 容器の洗浄作業等に関する事項

- (1) 容器の洗浄作業を行う場合には、清浄化の容易な作業室において行い、洗浄能力の高い洗浄設備を使用すること。また、仕上げ洗浄を行う場合には、必要に応じて除菌又は滅菌した精製水等を使用すること。
- (2) 容器の乾燥及び滅菌を行う場合には、材質を損なわない方法により行うこと。ただし、加熱滅菌を必要とする注射剤に係る製品の容器については、洗浄後直ちに滅菌を兼ねて乾燥を行い、適切に保管すること。

## 5. 作業時間に関する事項

調製から充てん・閉そく（滅菌工程のあるものは滅菌）までの作業は、原則として1日の管理時間以内に完了すること。ただし、正常な製造工程において1日では終了し得ない製品の作業においては、汚染防止及び品質低下防止のために十分な措置を講じること。

[問] GMP 24-2（無菌医薬品に係る製品の製造管理） 無菌性の保証された空容器を購入し、注射剤等の無菌製剤に係る製品を製造する製造所において、充てんの前にあらためて当該容器の洗浄及び滅菌を行う必要があるか。

[答] 無菌性保証を維持することができ、かつ、不溶性異物の混入を防止することができる合理的根拠及びバリデートされた手順があり、それ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されている場合には、必ずしも当該空容器の洗浄及び滅菌をあらためて行う必要はない。

[問] GMP 24-3（無菌医薬品に係る製品の製造管理） 医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第3号ハ及び第24条第1号の規定に関し、無菌製剤に係る製品の作業室等における空調設備の維持管理上の留意点を示してほしい。

[答] 温度、相対湿度、清浄度レベル、風量、一方向気流の必要性の有無、換気回数、室間差圧等について、所定の条件等に適合していることについて適宜モニタリングを行い必要に応じ適切な対策を講じること、作業室内の製造設備等の配置に当たっては空調設備の能力が十分に生かされるよう（例えば、空気の流れを乱さないよう）配慮すること、HEPAフィルターの完全性に関し据付時及び定期的にチェックすること等が挙げられる。なお、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」又は、関連指針の最新版等を参考にすること。

[問] GMP 24-4（無菌医薬品に係る製品の製造管理） 医薬品・医薬部外品GMP省令第24条第1号及び第3号の規定に関し、殺菌灯について、その設置の仕方、その能力等についてどのような注意が必要か。また、殺菌灯は必ず設置する必要があるか。

[答] 目的（殺菌）に応じた設置の仕方、照射条件（波長等）を定めるとともに、殺菌効率が、微生物の種類等により変動することに注意すること。その他、殺菌灯の性能、寿命、職員に対する障害防止等を考慮した十分な管理を行うこと。なお、殺菌灯の設置を義務づけるものではない。

[問] GMP 24-5（無菌医薬品に係る製品の製造管理） GMP 24-1の4（1）に「仕上げ洗浄を行う場合には、必要に応じて除菌又は滅菌した精製水等を使用すること」とあるが、「必要に応じて」とはどのような意味か。また、「精製水等」の「等」とは何を指すのか。

[答] 「必要に応じて」とは、例えば、容器の洗浄後加熱滅菌を行わない容器について除菌又は滅菌した精製水を用いて仕上げ洗浄を行うことをいう。また「等」には、例えば点眼剤に係る製品の容器等についてエア－洗浄を行う場合に用いる除菌した空気が該当する。

[問] GMP 24-6（無菌医薬品に係る製品の製造管理） 医薬品・医薬部外品GMP省令第24条第5号の規定に関し、注射用水、超ろ過法により製した水（RO（逆浸透）水、UF（限外ろ過）水等）及び滅菌精製水の製造に関してバリデーションを行う場合の留意点は何か。

[答] 「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」又は、関連指針の最新版等を参考にすること。

[問] GMP 24-7（無菌医薬品に係る製品の製造管理） GMP 24-1に、無菌製剤に係る製品の製造について「調製から充てん・閉そく（滅菌工程のあるものは滅菌）までの作業は、原則として1日の管理時間以内に完了すること」とあるが、運用の幅を示してほしい。

[答]

1. 通例、作業の内容が明らかであれば、製品標準書等には時間制限を規定すること（工程内管理に係る試験検査により一定の目標を達成していることを確認することをもって終了する作業を除く。）。
2. 技術上やむを得ない理由により製造作業が1日の管理時間を超えるものであり、かつ、無菌性の保証に支障を来さない合理的な根拠があつて、それら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されている場合には、必ずしも「1日の管理時間以内」とする必要はない。
3. 充てん前のものを採取し試験検査を行う必要があり、その結果を得るまでに数日間を要する場合でも、原則として直ちに充てんを行うこととする。当該試験検査の結果待ちのための数日間に及ぶ保存は行わないことが望ましい。
4. 調製する注射剤に係る製品の製造量に比較して、充てん・閉そく作業に係る製造設備の能力が低く、充てん・閉そく作業が数日間に及ぶ等製造設備の能力不足を理由とする場合は原則としては認められない。

[問] GMP 24-8（無菌医薬品に係る製品の製造管理） 注射剤に係る製品の製造工程における異物検査に関する考え方を示してほしい。

[答] 異物検査の基準は日本薬局方に準拠すること。また、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」のA6. 4. 外観検査及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」又は、関連指針の最新版等を参考にすること。本来、不良品は工程検査で除去しさえすればよいとの考えは好ましくなく、医薬品・医薬部外品GMP省令第24条第3号の規定に基づき、製造工程において汚染等を防止するために必要な措置を講じる必要がある。

[問] GMP 24-9（無菌医薬品に係る製品の製造管理） 医薬品・医薬部外品GMP省令第24条第2号の規定に関し、注射剤に係る製品の製造の工程内管理として行う異物検査は、日本薬局方の検査方法を用いてもよいか。

[答] 製造販売承認書に反しない限りにおいて、製造業者等として定めるものであり、異物の混入した製品を出荷することを防止するという目的が達せられるのであれば、検査の方法を特定の方法に限定するものではない。

[問] GMP 24-10（無菌医薬品に係る製品の製造管理） 医薬品・医薬部外品GMP省令第24条第2号の規定に関し、粉末注射剤に係る製品の製造の工程内管理に係る異物検査を実施する場合には、抜取りにより実施してもよいか。

[答] 異物の混入した製品を出荷することを防止するという目的のためには、原則として全数検査を行うこと。なお、検査の方法、結果の判定の方法等は製造業者等として定め、あらかじめ

め製造管理基準書等に明記しておくこと。

[問] GMP 24-11（無菌医薬品に係る製品の製造管理） 医薬品・医薬部外品GMP省令第24条第2号の規定に関し、注射剤に係る製品の製造の工程内管理として行う異物検査は、必ずしも品質部門に所属する者が行わなくてもよいか（例えば、異物検査部門が製造部門に所属しているような場合）。

[答] 設問の異物検査は、工程内管理として行われるものであり、製造部門により行うことで差し支えない。

[問] GMP 24-12（無菌医薬品に係る製品の製造管理） 医薬品・医薬部外品GMP省令第24条第2号の規定に関し、点眼剤に係る製品の製造の工程内管理に係る異物検査は、抜き取り検査により実施してもよいか。

[答] 異物の混入した製品を出荷することを防止するという目的のためには、原則として全数検査を行うこと。なお、検査の方法、結果の判定の方法等は製造業者等として定め、あらかじめ製造管理基準書等に明記しておくこと。

[問] GMP 24-13（無菌医薬品に係る製品の製造管理） 医薬品・医薬部外品GMP省令第24条第2号の規定に関し、アンプル注射剤に係る製品の密封状態検査には、どのような方法があるか。

[答] 密封状態検査には、例えば以下の方法がある。

1. アンプルを装置内において倒立させ、減圧して漏出を調べる方法
2. 加圧した装置内においてアンプルを色素水溶液中に沈めたとき、又は装置内においてアンプルを色素水溶液中に沈め減圧し、その後常圧に戻したとき、アンプル内に色素が入るのを見て漏出を調べる方法
3. アンプルの先端と他の部分に電極を設置し、アンプルを水平に倒して、ピンホールによる導電率の変化により漏出を調べる方法

[問] GMP 24-14（無菌医薬品に係る製品の製造管理） バイアル注射剤に係る製品の密封検査については、どのように考えればよいか。

[答] 容器の完全性は、使用に至るまで保持されていなければならない。容器又は栓の欠陥は、完全性が失われる要因となるため、日常の管理試験又は全数試験により確認すること。無菌製剤の容器は適切にバリデートされた方法で密封され、設備の運転条件のパラメータ管理を適切に行うこと。完全性試験の方法は、容器及び栓に対応して適切に定めること。なお、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」のA6. 3. 容器完全性及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」又は、関連指針の最新版等を参照すること。

#### 清浄度の基準及び測定法

[問] GMP 24-15（清浄度の基準及び測定法） 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第3号及び第24条第1号の規定に関し、無菌医薬品に係る製品の作業室内等の清浄度レベルについてモデルを示してほしい。



[答] 製造業者等として各製造所の実情（例えば、設備・施設、品目特性、環境管理の手法、リスク等を踏まえた適切な清浄度レベル）に合わせて基準を定め、品質部門の承認を得ること。「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」又は、関連指針の最新版等を参考にすること。

[問] GMP 24-16（清浄度の基準及び測定法） 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第3号及び第24条第1号の規定に関し、無菌医薬品に係る製品を製造する作業室内等の清浄度を測定するための方法を示してほしい。

[答] 無菌医薬品に係る製品の作業室内等の清浄度を測定するための方法としては、①落下菌測定法、②浮遊粒子測定法、③浮遊微生物測定法、④作業台等のふき取り試験法、等がある。これらの方法の詳細については、例えば、日本薬局方参考情報の無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法等を参照すること。

## 第26条（生物構造設備）関係

### 生物由来医薬品等の製造所の構造設備

[問] GMP 26-1（生物由来医薬品等の製造所の構造設備） 薬事法施行令第80条第2項第3号イの「生物学的製剤」に係る製品の製造業者等の構造設備には、医薬品・医薬部外品GMP省令第26条（生物由来医薬品等の製造所の構造設備）が適用されると考えてよいか。

[答] 適用される。なお、医薬品・医薬部外品GMP省令第9条（構造設備）及び第23条（無菌医薬品の製造所の構造設備）も併せて適用される。ただし、一部改正施行通知第3章第3の26（5）にあるとおり、ロットを構成しない血液製剤に係る製品の製造作業については、いわゆるクローズドシステムにより行われ無菌性が確保される場合には、第23条の規定の適用を受けない。

[問] GMP 26-2（生物由来医薬品等の製造所の構造設備） 医薬品・医薬部外品GMP省令第26条の規定は、対象となる生物由来医薬品等に係る製品の製造所のすべてを、他の医薬品に係る製品の製造所から分離し、専用化することを要求するものではないと考えてよいか。

[答] 差し支えない。ただし、生きた生物体を使用する製造段階において、生物由来医薬品等間の交叉汚染を防止するため、専用施設、装置等の使用、キャンペーン製造及びクローズドシステムの利用等の追加的な予防策が必要となる。

[問] GMP 26-3（生物由来医薬品等の製造所の構造設備） 医薬品・医薬部外品GMP省令第26条第1号イの「他から明確に区別された室」とは、具体的にどのようなものか。

[答] この「区別」とは、生物由来医薬品等以外の医薬品に係る製品の製造に関係する部分と区別することを意味する。

[問] GMP 26-4（生物由来医薬品等の製造所の構造設備） 医薬品・医薬部外品GMP省令第26条第3号に「人の血液又は血漿を原料とする製品の製造を行う区域は、他の区域から明確に区別されており、かつ、当該製造を行うための専用の設備及び器具を有しているこ

と。ただし、ウイルスを不活化又は除去する工程以降の製造工程にあつては、この限りでない。」とあるが、血液を原料としウイルス不活化工程又は除去工程を経て製造された血漿分画製剤に係る製品を原料として購入し、医薬品に係る製品を製造する設備器具については、専用のものであることを要しないと考えるべきか。

[答] 差し支えない。

[問] GMP 26-5（生物由来医薬品等の製造所の構造設備） 医薬品・医薬部外品GMP省令第26条第3号に「人の血液又は血漿を原料とする製品の製造を行う区域は、他の区域から明確に区別されており、かつ、当該製造を行うための専用の設備及び器具を有していること」とあるが、この規定は、血漿分画製剤に添付する溶解液（注射用水）の製造に用いる設備器具については該当しないと考えるべきか。

[答] 差し支えない。

## 第27条（生物製造管理）関係

### 生物由来医薬品等に係る製品の製造管理

[問] GMP 27-1（生物由来医薬品等に係る製品の製造管理） 医薬品・医薬部外品GMP省令第27条第1項第1号に「製造工程において、製品等を不活化する場合又は製品等に含まれる微生物等を不活化し、若しくは除去する場合においては、当該不活化又は除去が行われていない製品等による汚染を防止するために必要な措置を採ること」とあるが、密封された容器を使用する場合には、明確に識別表示し区分することにより対応可能であると考えてよいのか。

[答] 取り扱う製品等について、混同、汚染及び交叉汚染等を防止するために、容器の外側や作業者を介する汚染等を含めて適切な措置が採られていけば差し支えない。採ることとした措置については、その根拠が、製造管理基準書等にあらかじめ明記されていること。

[問] GMP 27-2（生物由来医薬品等に係る製品の製造管理） 医薬品・医薬部外品GMP省令第27条第1項第4号に「製造工程において、培養槽中に連続的に培地を供給し、かつ、連続的に培養液を排出させる培養方式を用いる場合においては、培養期間中の当該培養槽における培養条件を維持するために必要な措置を採ること」とあるが、この規定の趣旨は何か。

[答] 培養期間中の培養条件を維持することにより、産生される目的物の品質を維持すること等を目的とした規定であり、措置の具体例としては、培養中の微生物の増殖状況等の監視等が挙げられる。

[問] GMP 27-3（生物由来医薬品等に係る製品の製造管理） 医薬品・医薬部外品GMP省令第27条第1項第5号ハに「製造作業に従事する職員を、使用動物（その製造工程において現に使用されているものを除く。）の管理に係る作業に従事させないこと」とあるが、この規定の趣旨は何か。

[答] この規定は、試験検査等製造工程以外において使用する動物の管理に係る作業に従事する職員を介した製造工程の汚染又は交叉汚染を防止することを趣旨とするものである。

[問] GMP 27-4 (生物由来医薬品等に係る製品の製造管理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第27条第1項第6号イに「製造作業に従事する職員に、消毒された作業衣、作業用のはき物、作業帽及び作業マスクを着用させること」とあるが、製品及び作業の特性に応じて、未消毒の作業衣を用いたり、マスクを着用しなくてもよい場合があり得ると考えてよいか。

[答] 差し支えない。生物由来製品に係る作業で、原料の秤量作業など必ずしも消毒した作業衣を用いない作業もあるため、その理由及び合理的な根拠を、衛生管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。ただし、消毒していなくとも、当該作業で要求される清浄度を保てる作業衣を着用すること。

[問] GMP 27-5 (生物由来医薬品等に係る製品の製造管理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第27条第1項第8号に「微生物により汚染されたすべての物品(製造の過程において汚染されたものに限る。)及び使用動物の死体を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置すること」とあるが、「保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置する」とはどのようなことをいうのか。

[答] 適切な微生物殺滅処置を施し、その記録を残すことをいう。採ることとした措置については、その根拠を、製造管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。

[問] GMP 27-6 (生物由来医薬品等に係る製品の製造管理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第27条第1項第12号の「厚生労働大臣の定めるところ」に該当する生物由来原料基準の第4の3(動物由来原料基準)の(6)に規定された、動物由来原料の原材料について品質及び安全性の確保上必要な情報が確認することができるよう記録されていない事項のうち、「原材料を作製する作業の経過」とは製造工程記録を意味しているのか。そうであればロットごとに入手することは困難であるため、委託契約を締結し原料の供給者に業務を行わせてもよいか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第27条第1項第12号及び「薬事法施行規則の一部改正等に伴う事務取扱い等について」(平成15年5月20日医薬審発第0520001号)に示されているように、製造業者等は、生物由来原料の原料業者又は材料業者等と取決めを締結することにより、同業者等に設問の記録の保管を委託しても差し支えない。取決めには、記録の消去、紛失及び混同を防止し、製造業者等からの要請に基づき原料業者又は材料業者等が必要な記録を速やかに提供することができるよう管理することを定めておくこと。この取決めの内容は、製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記しておくこと。

[問] GMP 27-7 (試験検査の一部省略等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第27条第1項第9号に規定する、製造に使用する微生物の株の取扱いに関する記録において、株の「生物学的性状及びその検査年月日」については、使用菌株の入手先の検査結果を利用してもよいか。

[答] 製造に使用する微生物の菌株については、製造業者自らが生物学的性状検査等により、適切な菌株であることを確認した上で使用する必要がある。

## 第28条(生物品質管理)関係

### 生物由来医薬品等に係る製品の品質管理

[問] GMP 28-1 (生物由来医薬品等に係る製品の品質管理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第28条第2項第1号に「検体の混同及び交叉汚染を防止するために、検体を適切な識別表示により区分すること」とあるが、具体的にどのようにすればよいのか。

[答] 採取した検体を収める容器に、検体名、ロット番号及び採取年月日を表示することが挙げられる。必要に応じてバイオハザードの表示を行うこと。

[問] GMP 28-2 (生物由来医薬品等に係る製品の品質管理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第28条第2項第2号に「品質管理上重要であり、かつ、製品では実施することができない試験検査については、製造工程の適切な段階で実施すること」とあるが、原液の試験検査等がこれに相当すると考えてよいか。

[答] 相当しうる。生物由来医薬品等に係る製品の特性の一つとして、製造所の最終製品の試験検査のみでは製品の品質を評価することが困難なケースがあるため、いわゆる中間段階での試験検査の実施義務を明確に示したものであり、例えば培養抽出液の試験検査もその一つとして含まれる。

[問] GMP 28-3 (生物由来医薬品等に係る製品の品質管理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第28条第2項第5号に「試験検査に使用する微生物の株の取扱いについて・・・記録を作成し、これを保管すること」とあるが、対象となる微生物は、主に定量に使用する微生物のみと考えてよいか。または微生物試験(微生物限度試験及び無菌試験等を含む。)に使用する指標菌も対象となるか。

[答] 定量に使用する微生物に限らず、微生物試験に使用する培地の性能試験に使用する指標菌等についても対象となる。なお、使用する微生物の株について、品質管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。

[問] GMP 28-4 (生物由来医薬品等に係る製品の品質管理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第28条第2項第5号ハに「生物学的性状及びその検査年月日」とあるが、生物学的性状に関する検査項目とはどのようなものか。また、この場合、使用菌株入手先による検査結果を使用してもよいか。

[答] 生物学的性状に関する検査項目とは、一般的には当該微生物の形態確認、グラム染色、その他各種染色、コロニー形状、栄養要求性等が考えられるが、微生物の種類によっては特殊な検査項目が必要になることもあり、一概に検査項目を決められるものではない。使用菌株の入手先による試験結果の利用については、GMP 27-7を参照すること。

[問] GMP 28-5 (生物由来医薬品等に係る製品の品質管理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第28条第1項において、特定生物由来医薬品に係る製品の参考品の保管は、製造された日から有効期間に10年を加算した期間必要とされている。保管すべき量は「所定の試験検査に必要な量」の2倍以上の量とされているが、「所定の試験検査に必要な量」とは、承認規格等の試験検査に必要な量ではなく微生物学的な試験検査を行うことかできる程度の量と解してよいか。

[答] 一部改正施行通知第3章第3の28(3)アに「所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量」とは、ウイルス等感染症の原因究明等に係る試験検査に必要な量の2倍以上の量をいうものである」とされている。よって、有効期間に1年を加算した期間を経過した後の製品等の参考品については、必ずしも製造販売承認規格等一通りの試験検査に必要な量の2倍量の

保存を求めているものではない。

## 第29条（生物教育訓練）関係

### 生物教育訓練

[問] GMP 29-1（生物教育訓練） 医薬品・医薬部外品GMP省令第29条第1号に「生物由来医薬品等の製造又は試験検査に従事する職員に対して、微生物学、医学及び獣医学等に関する教育訓練を実施すること」とあるが、ここに示された教育の分野は、取り扱う製品により、必要なものを選択して実施することでよいか。

[答] 差し支えない。ただし、その合理的な根拠を、手順書等にあらかじめ明記しておくこと。

[問] GMP 29-2（生物教育訓練） 医薬品・医薬部外品GMP省令第25条第2号及び第29条第2号でいう「無菌区域及び病原性を持つ微生物を取り扱う区域等」といった汚染に対する注意が必要となる区域において作業に従事する職員に対してはどのような教育をすればよいか。

[答] 例えば、「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの取扱いについて」（平成12年2月14日医薬監第14号）、国立感染症研究所病原体等安全管理規程等を参考にして、製造工程、製品の特性等を踏まえて製造業者等が教育内容を適切に定めることで差し支えない。

## 第30条（生物文書記録管理）関係

### 生物文書等管理

[問] GMP 30-1（生物文書等管理） 製造関連の記録の保管期間については、医薬品・医薬部外品GMP省令第30条において、特定生物由来医薬品及び人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品の製造の場合には、有効期間+30年間、その他の生物由来・細胞組織医薬品に係る製品の製造の場合には、有効期間+10年間と規定されているが、生物由来製品の指定成分たる原薬に係る製品の記録の保管についてはどのように考えればよいか。

[答] 薬事法第2条第9項の規定に基づき厚生労働大臣が生物由来製品として指定した成分たる原薬に係る製品についても、設問において参照されている規定の「特定生物由来医薬品及び人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品」又は「生物由来・細胞組織医薬品に係る製品」（前者に該当するものを除く。）のいずれかに該当するものであり、その製造業者等として、それぞれに規定された期間、文書及び記録を保管しなければならない。

[問] GMP 30-2（生物文書等管理） 生物由来原料基準が適用される成分ではあるが、生物由来製品に指定されていないもの（例えば経口剤に使用されるゼラチン）を使用した製品を製造する場合の記録の保管期間は、医薬品・医薬部外品GMP省令第30条の規定に照らし、どのように考えればよいか。

[答] 作成の日から5年間（ただし、有効期間に1年を加算した期間が5年より長い場合には、その有効期間に1年を加算した期間）である。

[問] GMP 30-3 (生物文書等管理) マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの製造時の培地成分としてのみヒト血清アルブミン等が使用されていることから生物由来製品に指定された遺伝子組換え医薬品であって、その原薬及び製剤の製造工程においては一切ヒト由来成分は使用されていないものに係る製品は、医薬品・医薬部外品GMP省令第30条第2号に規定する「人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品」に該当しないと考えるか。

[答] マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの製造時のみであってもヒト血清アルブミン等が使用されているのであれば、「人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品」に該当することから、当該製品に係る文書及び記録には、「有効期間+30年」の保管期間が求められる。

### 第32条(医薬部外品)関係

#### GMP適用医薬部外品

[問] GMP 32-1 (GMP適用医薬部外品) 医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される医薬部外品とはどのようなものか。

[答] 薬事法施行令第20条第2項の規定に基づき、製造管理又は品質管理に注意を要するものとして厚生労働大臣が指定した医薬部外品(平成16年12月24日厚生労働省告示第432号において指定されたもの)が医薬品・医薬部外品GMP省令の適用の対象となる。具体的には以下のとおりである。

次に掲げる物であって、人体に対する作用が緩和なもの

1. 胃の不快感を改善することが目的とされている物
2. いびき防止薬
3. カルシウムを主たる有効成分とする保健薬(15に掲げるものを除く。)
4. 含嗽薬
5. 健胃薬(1及び19に掲げるものを除く。)
6. 口腔咽喉薬(16に掲げるものを除く。)
7. コンタクトレンズ装着薬
8. 殺菌消毒薬(すり傷、切り傷、さし傷、かき傷、靴ずれ、創傷面等の消毒又は保護に使用されることが目的とされている物を除く。)
9. しもやけ・あかぎれ用薬(ひび、あかぎれ、あせも、ただれ、うおのめ、たこ、手足のあれ、かさつき等を改善することが目的とされている物を除く。)
10. 瀉下薬
11. 消化薬(19に掲げるものを除く。)
12. 滋養強壮、虚弱体質の改善及び栄養補給が目的とされている物
13. 生薬を主たる有効成分とする保健薬
14. 整腸薬(19に掲げるものを除く。)
15. 肉体疲労時、中高年期等のビタミン又はカルシウムの補給が目的とされている物
16. のどの不快感を改善することが目的とされている物
17. 鼻づまり改善薬(外用剤に限る。)
18. ビタミンを含有する保健薬(12及び15に掲げるものを除く。)
19. 5、11又は14に掲げる物のうちいずれか二以上に該当するもの

[問] GMP 32-2 (GMP適用医薬部外品) GMP適用対象の医薬部外品に係る製品の責

任技術者は、製造管理者を兼務することができるか。また、製造管理者はGMP適用対象外の医薬部外品に係る製品の製造所の責任技術者を兼務することができるか。

[答] GMP適用対象の医薬部外品に係る製品を製造する製造所の責任技術者は製造管理者と同等の資格要件（薬剤師）が求められ、業務に支障がなければ兼務しても差し支えないこととされている。GMP適用対象外の医薬部外品に係る製品の製造所の責任技術者の資格要件については、従来の医薬部外品責任技術者と同様である。