

GMP追加調査 (6つのギャップ)

奈良県医療政策部
薬務課振興係

平成 27年 9月

本日の内容

- GMPにおける6つのギャップの背景
- 6つのギャップ各論
 - 品質リスクマネジメント
 - 製品品質の照査
 - 参考品等の保管
 - 安定性モニタリング
 - 原料等の供給者管理
 - バリデーション

GMPにおける6つのギャップの背景

4

GMPの動き

- 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準及び基準適合性調査において、近年、国際的な協力や情報交換等の必要性が高まっている。
- このため、GMPの実施に関する国際整合性の観点から、医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム(PIC/S)のGMPガイドラインを踏まえることとなった。

世界的な医薬品の動向

- ヘパリン問題
- 低コスト化：製造拠点の低コスト地域への移動

安全性確保のための情報収集の必要性

- リアルタイムの情報共有、監視体制の構築

1か国のみで、関連する世界中の製造所の監視を行うことは事実上不可能に

PIC/Sへの加盟

- PIC/Sの状況
 - ・1995年11月2日に結成
 - ・日本は、2014年7月1日より加盟（45番目の加盟国）
- PIC/Sの意義
 - ・使用者の保護（国民の安心/安全の確保）
世界標準のGMPをクリアした医薬品を日本国内に流通させることが必要
 - ・行政リソースの有効活用
適切で効率のよいGMP調査を実施
企業も複数の査察を受ける負担が減少
 - ・日本の製薬業界の地位確保・サポート
PIC/S加盟が流通条件となる場合あり

GMPの取扱い

PIC/Sのガイドラインをふまえ



「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」

（平成25年8月30日付薬食監麻発0830第1号厚生労働省
医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）

- この取扱いにより、従前のGMPから、主として6つの項目で大幅な取扱いの変更が示された（いわゆる6つのギャップ）

・品質リスクマネジメント	・製品品質の照査
・参考品等の保管	・安定性モニタリング
・原料等の供給者管理	・バリデーション

6つのギャップ各論

品質リスクマネジメント

9

品質リスクマネジメントの取り込み

- GMP施行通知

第1 品質リスクマネジメントの活用について

品質リスクマネジメントは医薬品又は医薬部外品を適切に製造する品質システムであるGMPの製造・品質管理を構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みである。製造業者等は品質リスクマネジメントが製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法となることを考慮すること。

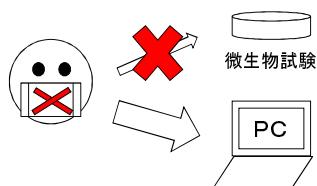
例えば、
ICHQ9ガイドライン(企業、行政双方へのガイドライン)に記載されているリスク評価手法の導入

10

品質リスクマネジメントとは？

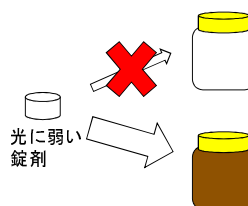
特別なものではなく、普段から考えて実施していること

リスク



風邪をひいている人に
微生物試験を実施させない

微生物汚染を防ぐため



光に弱い錠剤を
褐色ビンにて保管する。

分解を防ぐため
(安定性を考慮)


ただし、これまでは明確に文書化されていなかった。

リスクの洗い出しのポイント

- 洗い出しは
 1. できるだけ複数の人数で行う。
 2. 現場の意見を反映する。
 3. 洗い出しでは、相手を否定しない。

可能な限り、想定されるリスクを洗い出す

ICH Q9での例

- 特性要因図
 - FMEA
 - その他
- 
- 具体例では、FMEAの例が多いが、他の方法でもかまわない。

FMEAのイメージ

リスクを数値化することにより、ランク付けを行うこと。リスクのフィルタリングができる。

ランキング	重大性(S)	確率(P)	検出性(D)
10	最大	いつも	不可能
6	大	時々	低い
3	中	まれに	中程度
1	小	起こりそうにない	ほぼ確実

<処置の検討と数値化>

例えばRPNが100を超えれば処置をとる。(RPN:リスクで優先すべき指標=S×P×D)

工程	可能性のある原因	RPN	推奨される措置	S	P	D	RPN
資材購入	印刷機での破損	108	印刷機の変更	6	3	3	54
	作業員の梱包破損	54	-	6	3	3	54
	運搬時の破損	36	-	6	1	6	36
セットアップ	破れやすい材質	300	破れにくい材質へ変更	6	1	3	18
	機械調整用の誤製品化	100	機械調整後ダブルチェック	6	1	3	18
	機械条件のミス	54	-	6	3	3	54
製造開始	目視検査のすり抜け	600	目視検査員の認定化	10	3	3	90
	カメラ検査のすり抜け	180	カメラのテストピース確認	10	3	3	90
	機械の噛み込み	18	-	6	3	1	18
	ベルトコンベアの噛み込み	6	-	6	1	1	6

品質リスクマネジメント(チェックリスト)

No.	項目名
1	製造管理・品質管理において、品質リスクマネジメントを考慮しているか。
2	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あるか。 (各社により手順に盛り込んだ場合もある)
3	品質リスクマネジメントは、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になっているか。 (是正措置、予防措置だけになっていないか)

製品品質の照査

製品品質の照査

・GMP施行通知

第2 製造・品質管理業務について

GMP省令第5条に規定する製造・品質管理業務には、**製品品質の照査**を含むこと。

製品品質の照査は、**定期的又は随時**、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、**製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるか確認するため実施**するものであること。

- 製品品質の照査と**再バリデーション**をリンク
- 現行バリデーション基準にある『**工程管理の定期照査**』は**削除**し、『**製品品質の照査**』に含める

製品品質の照査の方法

- 手順を定め、次の事項に留意して実施
 1. 通例、年1回は実施
 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。

製品品質の照査の必要性

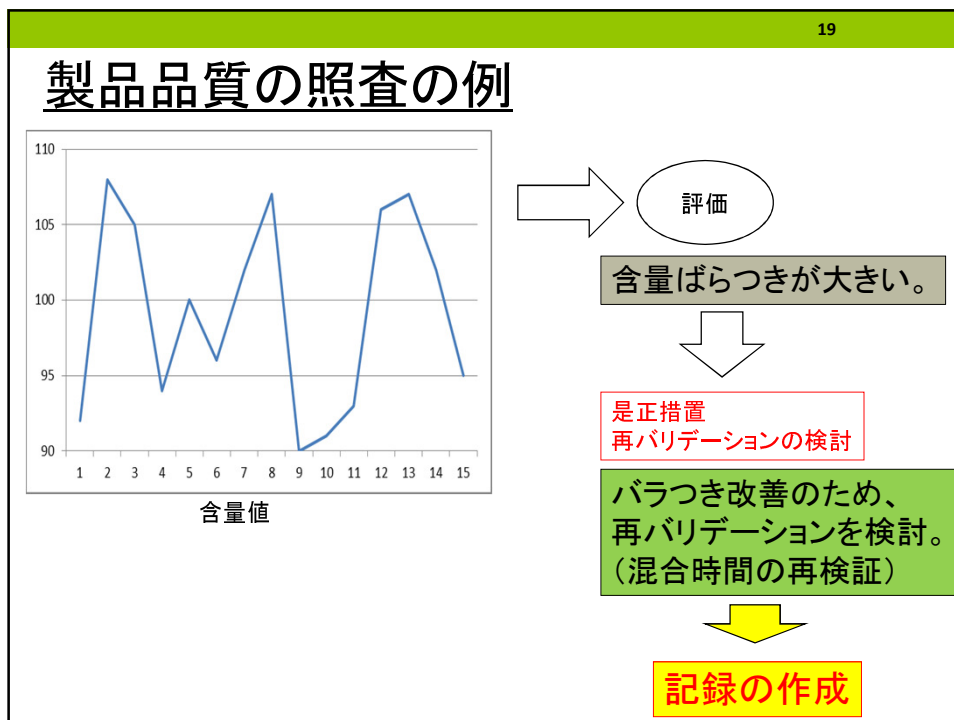
- バリデートされた工程であっても、製造実績を積み上げるに従って、より製品品質を向上させるために改善事項を見出される場合等がある。

製品品質の照査の項目1

- 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措置、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(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。)

製品品質の照査の項目2

- 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(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。)
 - 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
- ※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で可。



20

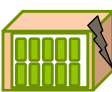
製造頻度が1ロット/年以下の場合

◆市場出荷後の製品の品質に係る情報


- ①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
- ②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

は、製造頻度にかかわらず行うこと。

※品質情報等：過去に出荷し、年1回も製造していない場合であっても、情報は収集される



外箱が破れていた。



せんとビタミン
ロット番号:

ロット番号が
抜けていた。

使用者からの情報

照査

原因究明の調査

製造頻度が1ロット/年以下の場合

それ以外の項目は、

- ① あらかじめ照査を行うロット数
- ② ①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、手順に明記

なお、①に満たなくても、②を経過する場合は製品品質の照査を行うこと。

製造ロット数が多数の場合

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よい。
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。

製品品質の照査(チェックリスト)

No.	項目名
1	照査を行うに当たっては、手順を定めているか。
2	照査は、定期的実施しているか。(通例、年1回)
3	照査の対象には、以下の事項が含まれているか。(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で可。)
	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措置、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(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条の取決めにに基づき、製造業者が関与するものをいう。)
	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(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条の取決めにに基づき、製造業者が関与するものをいう。)
	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	

製品品質の照査(チェックリスト)

4	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しているか。
5	照査の結果、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しているか。
6	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しているか。
7	製品ロット数が多数の場合であって、工程管理の照査における調査対象ロットを抽出する場合には、その方法を適切に設定しているか。
	製造頻度が1ロット/年以下程度となる製品の場合、以下のとおりであるか。
	①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を実施しているか。
	②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を実施しているか。
8	③上記①及び②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、手順に記載しているか。
	④上記③において、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実施しているか。
	⑤上記③において、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、製品品質の照査を実施しているか。
9	製造管理者は、製品品質の照査について、適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督しているか。

参考品等の保管

参考品等の保管1

GMP施行通知

第3章第3 第11条(品質管理)関係 (8)ア として規定

(8) 第1項第6号の「**その他品質管理のために必要な業務**」とは、例えば、次の事項に該当するものであること。(略)

ア. 参考品等の保管

(ア) 第1項第3号の「参考品」については、「製品(GQP省令第九条第二項の市場への出荷の可否の決定に供されるものに限る。)(以下、「最終製品」という。)」以外に、**原料及び市場に出荷された製品の品質に影響を及ぼすと考えられる資材等のうち、品質を確保する手段として適切なものも参考品として保管**する必要があること。なお、参考品は、**市場に出荷後の不具合等、将来品質を評価することとなった場合に備えるための分析試験用のサンプルとして保管**すること。

また、最終製品以外の参考品として**保管すべきもの**については、保健衛生上のリスクを考慮し、**製造業者等が自ら決定**し、保管条件、保管数等を含め製品標準書等に記載しておくこと。

(イ) 最終製品については、**参考品のほかに保存品を参考品と同期間保管**すること。なお、保存品とは、市場にある製品との**同一性を確認するためのサンプル**で、最終製品のロットから採取したものであること。保存品の包装形態及び保存条件が参考品と同等の場合は、参考品と区別して保存する必要はない。

参考品等の保管2

施行通知改訂のポイント

1. **対象範囲の拡大**: 最終製品以外に、参考品として原料及び市場に出荷された製品の品質に影響を及ぼすと考えられる資材等も対象とした。
2. **保管の意義を記載**: 市場に出荷後の不具合や将来品質を評価しなければならない可能性に備える。
3. **保存品の保管を規定**: 市場にある製品との**同一性を確認するためのサンプル**。包装形態・保存条件が参考品と同等の場合は、参考品で代用できる。なお、最終製品のロットから採取することが必要となります。

27

参考品とは

- 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(GMP事例集11-48)

製品の品質について
分析試験をしなければ
いけなくなった！

イメージ図

28

保存品とは

- 市場にある製品との同一性を確認するためのサンプル(GMP事例集11-48)

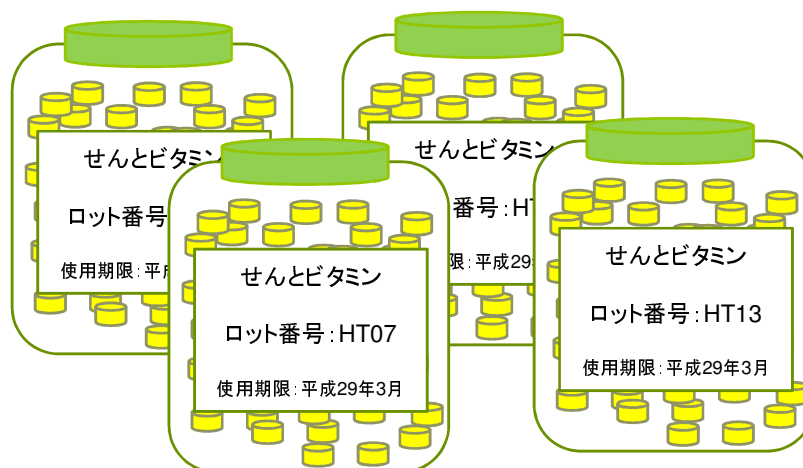
市場に自社の製品の類似品
が疑われた！

ロット番号の表示が違う
ので偽物とわかった。

イメージ図

29

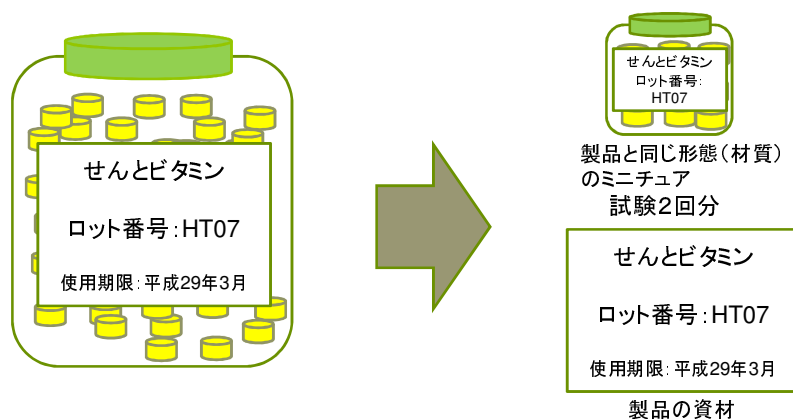
容量が大きい場合の取扱い



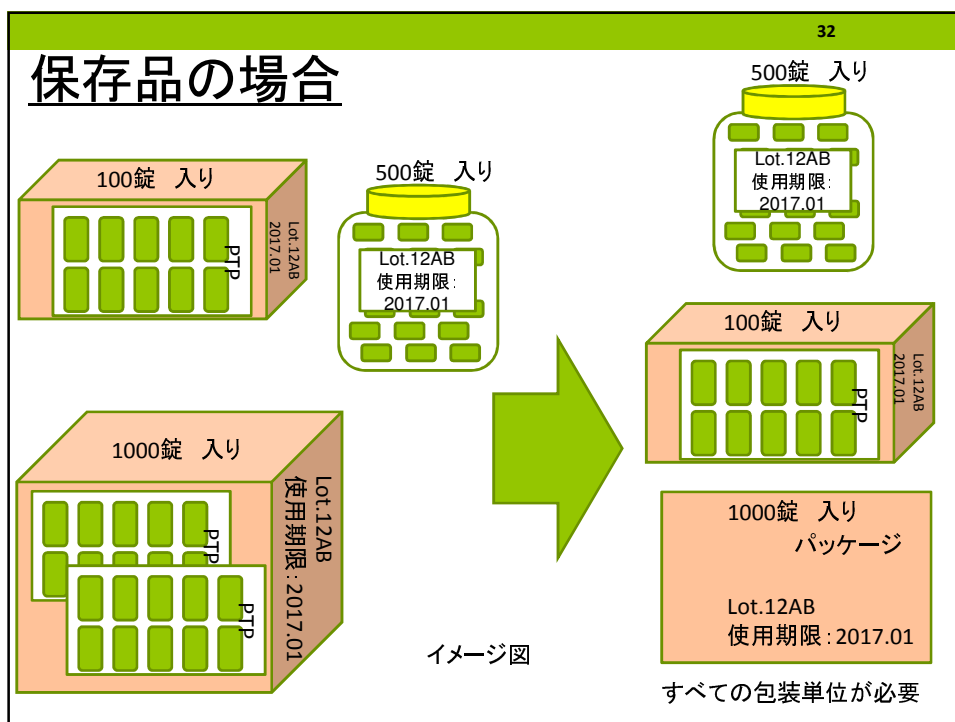
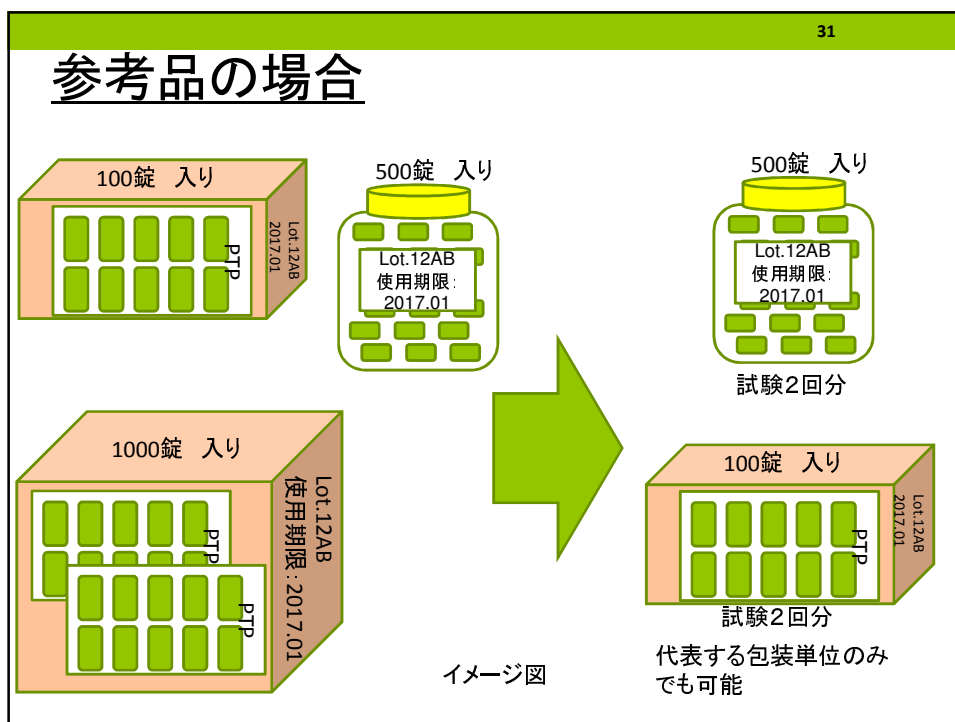
そのまま保管すると、嵩張る！保管場所の確保が困難！

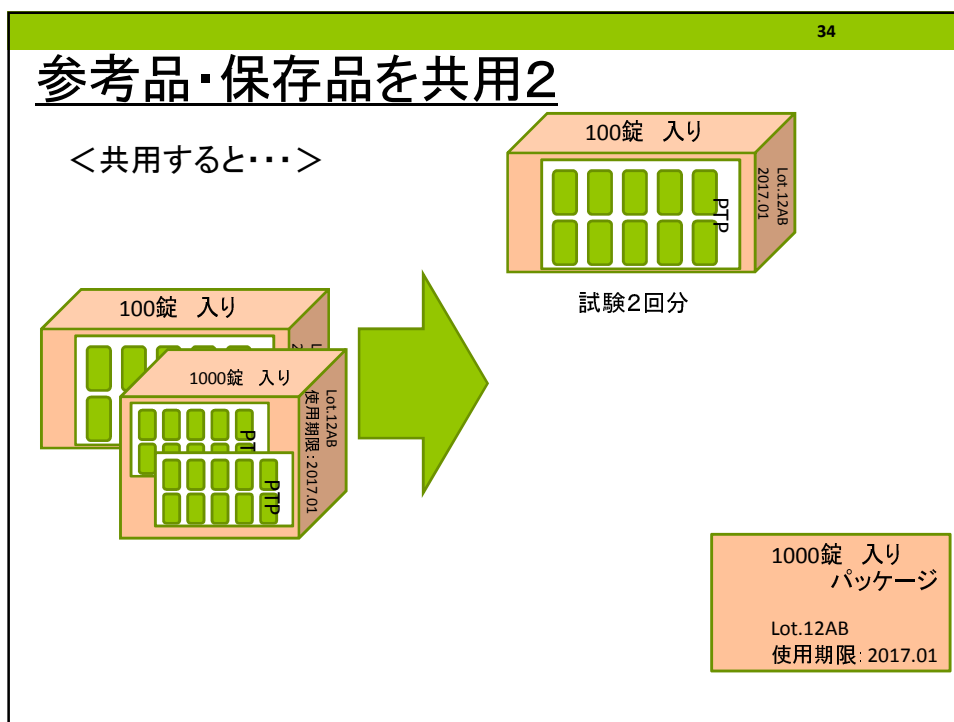
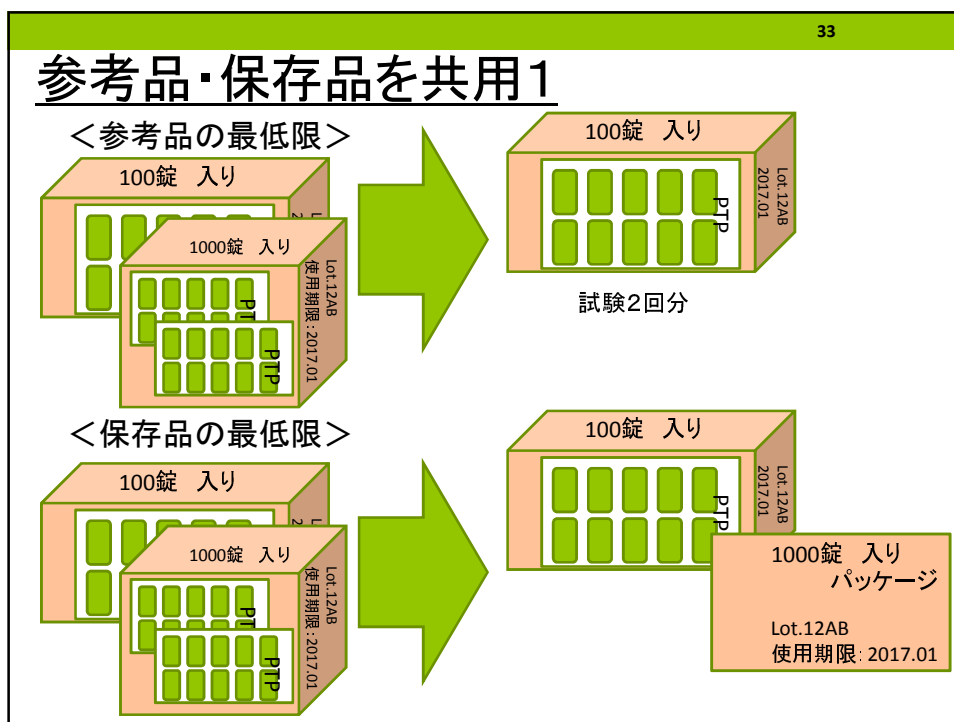
30

容量が大きい場合の取扱い



製剤のミニチュアを作成することで、保管スペースの確保が可能。
ただし、製品で使用した印刷資材等(ラベル等)は必要。





35

参考品の保管条件

- 承認書の「貯蔵方法及び有効期間」に保管条件が明記されている場合、は**その条件**
- 上記以外、**成り行き室温において保管**
(ただし、極端な高温高湿、低温低湿は不可。**温度モニタリング**を実施すること(GMP事例集11-52))

極端な高温高湿

極端な低温低湿

せんとビタミン
ロット番号: HT07

成り行き室温にて保管

温度モニタリング

モニタリング記録

36

参考品を保管すべき範囲

必須

最終製品
原薬

無水カフェイン

直接の資材

含まれない

エタノール
窒素

乳糖

せんとビタミン
ラベル資材

原薬以外の原料

保健衛生上のリスクを勘案し、
製造業者等が判断

参考品の保管量

- 参考品の保管量は、**試験検査に必要な量の2倍量**
 例外：採取容量試験、無菌試験、エンドトキシン試験、マイコ
 プラズマ試験は、適切に試験検査を行うことができる量
 (GMP事例集11-49)

参考品の保管期限

- 最終製品：
有効期間に1年を加算した期間
- 原料：
最後に使用した製品の出荷可否判定後2年間
- 資材：
最終製品の参考品と同じ期間

参考品等の保管(チェックリスト)

No.	項目名
1	<p>最終製品及び原薬の参考品について、保管条件、保管数等を製品標準書等に記載しているか。</p> <p>原薬以外の原料及び市場に出荷された製品の品質に影響を及ぼすと考えられる資材等の参考品として保管すべきものは、保健衛生上のリスクを考慮して自ら決定し、保管条件、保管数等を製品標準書等に記載しているか。</p>
2	<p>最終製品は製造販売承認(届出)書に規定された保管条件で保管しているか。それ以外は、成り行き室温において保管しているか。</p> <p>最終製品を成り行き室温において保管する場合、温度モニタリングにより規定された保管条件を確認しているか。</p> <p>原料は適切な保管条件で保管しているか。</p>
3	<p>参考品の保管量について、次の量を保管しているか。</p> <p>①最終製品は所定の試験検査に必要な量の2倍以上</p> <p>②原料は必要な試験を実施するのに必要な量の2倍以上</p> <p>③資材は試験検査に必要な量</p>

参考品等の保管(チェックリスト)

	参考品の保管期間について、次のとおり設定し、保管しているか。
4	<p>①最終製品は有効期間又は使用期限に1年加算した期間</p> <p>②原料は最後に使用した製品の出荷判定後2年間</p> <p>③資材は使用した最終製品の参考品と同じ期間</p>
5	他の製造所において参考品を保管する場合、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規定するとともに、その製造所等と品質に関し取決めているか。
6	<p>原薬製造業者において参考品として保管している原薬を、製剤製造業者の参考品として代用している場合、原薬の製造業者等と次の内容を含めた品質に関する必要事項を取決めているか。</p> <p>①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)が設定されているか。</p> <p>②製剤の製造所が調査のために原薬の参考品を使用する必要がある場合、迅速に必要な量の原薬を提供することが規定されているか。</p>
7	最終製品について、保存品を参考品と同期間保管しているか。
8	複数包装単位のうち代表する包装単位の参考品と保存品を共用する場合は、それ以外の最終製品の個装や添付文書等(使用期限や製品番号等の表示を含む)を保管しているか。

安定性モニタリング

安定性モニタリング

GMP施行通知

第3章第3 第11条(品質管理)関係 (8)イとして規定

(8) 第1項第6号の「**その他品質管理のために必要な業務**」とは、例えば、次の事項に該当するものであること。(略)

イ. 安定性モニタリング

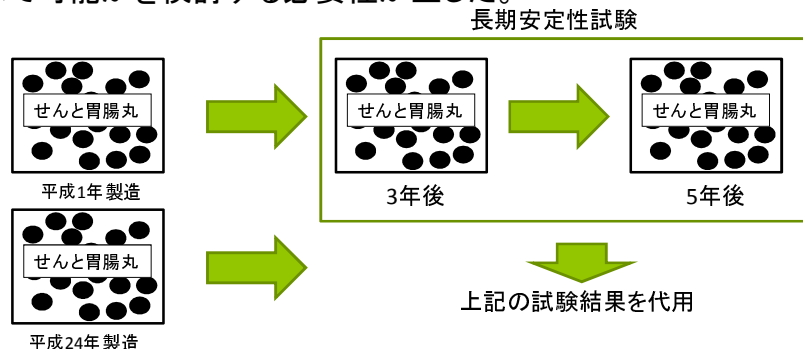
(ア) 製造業者等は、**製造した最終製品あるいは原薬**が定められた保管条件下で、有効期間、リテスト期間又は使用の期限にわたり、保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目が**規格内に留まっております、また留まり続けることが期待できること**を、適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリングによって監視し、その結果を記録し保管する必要があること。

(イ) 製造業者等は、安定性モニタリングの対象とする製品、ロットを自ら選択し、その必要量を採取しておくこと。

※ 安定性モニタリングの頻度、「適切な継続的プログラム」がどのようなものかを事例集で解説。

安定性モニタリングの背景

- 安定性は、有効期限までの長期安定性試験(保存試験)での結果をもって、有効期限を決めており、それ以降の確認は実施していなかった。
- この場合、長期安定性試験を実施した製品から、原料等のメーカーの変更、製造機器の更新等により対象機器が変更となっている場合等を加味しても、本当に安定かどうかの担保まで可能かを検討する必要性が生じた。



安定性モニタリングの測定項目

- 研究開発段階で実施された設計、試作検討や安定性試験等から得られた知見をもとに、温度、湿度等の影響を受けやすい測定項目を選定。(明らかに経時変化がないと考えられる項目は省略してよい。(重金属、ヒ素))

安定性モニタリングの実施頻度

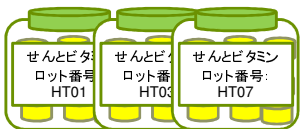

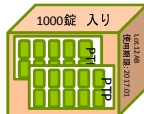
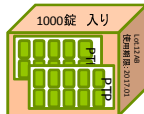
- 毎年製造される製品は、少なくとも1ロット(製造のない年を除く)

(上記にかかわらず)

- 安定性に影響を及ぼす一時的な変更
- 逸脱処理したロット

※実施する製品の選択とサンプリング方法は、あらかじめ製品標準書等に規定しておくこと。

安定性モニタリングの実施頻度

	平成26年	安定性モニタリング
製造所 A		
製造所 E		

毎年製造される製品は、少なくとも1ロット

45

安定性モニタリングの実施頻度

	平成26年	平成27年	平成28年
製造所 A		製造なし	
安定性モニタリング		不要	

その年に製造のない場合は不要

46

安定性モニタリングの実施頻度

	平成26年	安定性モニタリング
製造所 A		
	<p>原薬メーカー変更</p>	
	<p>収率の低下</p>	

「安定性に影響を及ぼす一時的な変更」
「逸脱処理したロット」 は、計画に追加

47

安定性モニタリングの保存条件

原則


一般的な原薬、製剤

安定性チャンバー

25°C ± 2°C
60%RH ± 5%RH

当面の間

承認条件による保存も可能



ただし、

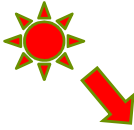
1. 温湿度モニタリングが必要
2. モニタリング位置は、保存環境の代表的なポイントを測定できるよう配慮

(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は、必ずしも湿度管理を必要としない)

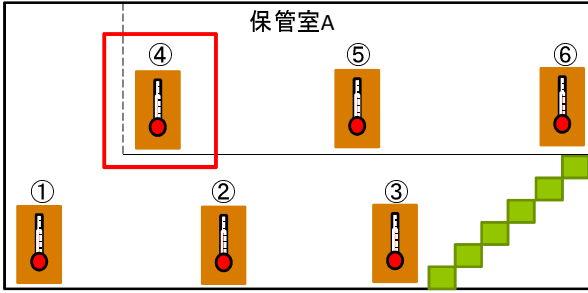
48

安定性モニタリングの保存条件

当面の間: 承認条件で保存する場合

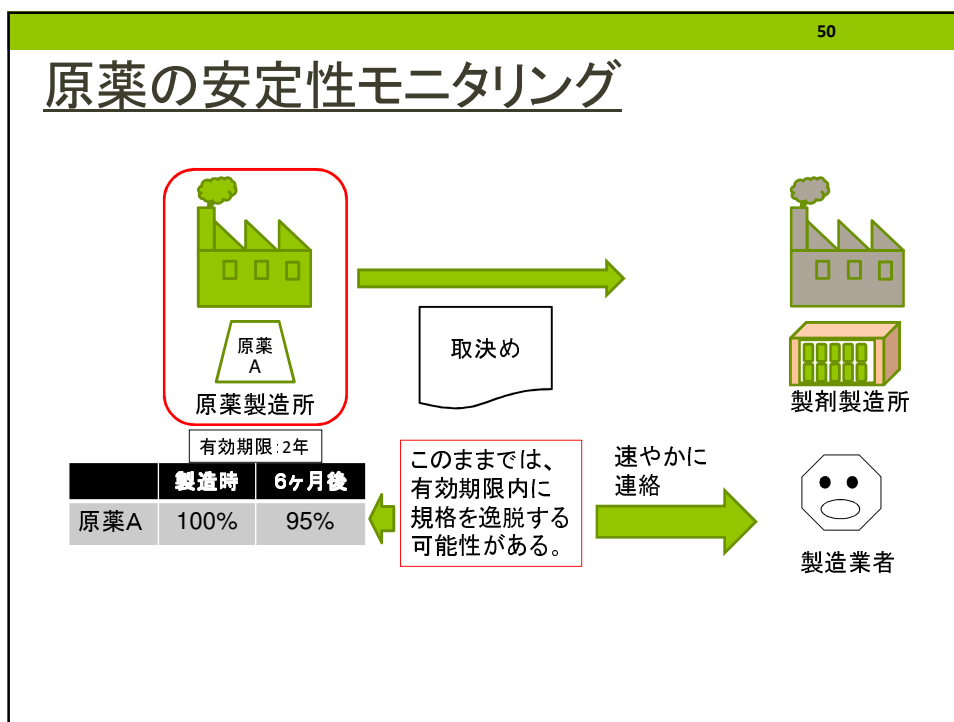
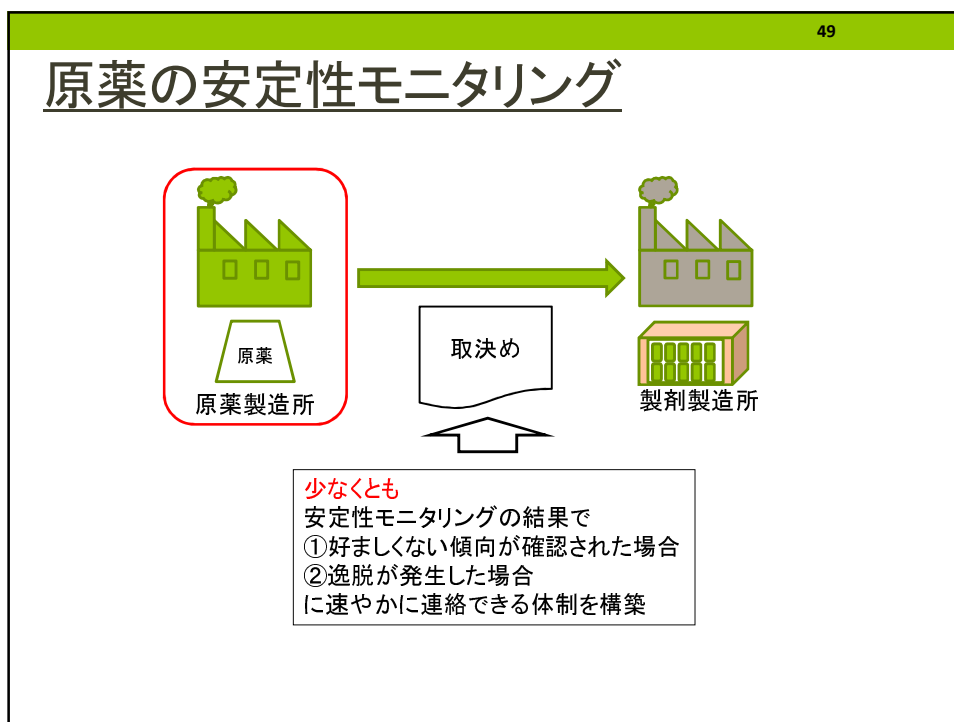


保管室A



測定ポイント	温度	湿度
①	27°C	60%
②	26°C	60%
③	26°C	60%
④	28°C	65%
⑤	27°C	65%
⑥	27°C	60%

ワーストケース
代表ポイントとして
選定



51

安定性モニタリング(チェックリスト)

No.	項目名
1	安定性モニタリングを実施する製品の選択とサンプリング方法を製品標準書等に規定しているか。
2	製造した最終製品あるいは原薬が定められた保管条件下で安定性モニタリングを実施する場合、次の期間実施しているか。 ①最終製品:有効期間及び使用期限 ②原薬:リテスト期間又は使用の期限
3	安定性モニタリングを実施する場合は温度、湿度等の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を選定しているか。
4	安定性モニタリングの計画に以下のとおり含まれているか。 ①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は除く。) ②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
5	安定性モニタリングの測定間隔は少なくとも12ヶ月間隔で行われているか。

52

安定性モニタリング(チェックリスト)

6	安定性モニタリングの保存条件は、25℃±2℃、60%RH±5%RHであるか、若しくは、承認条件で保存しているか。 また、承認条件で保存している場合については、以下の事項を行っているか。 ①温湿度のモニタリングを行っているか。 ②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しているか。
7	製剤製造所で製造している原薬について、原薬の安定性モニタリングを実施しているか。
8	生薬及び漢方生薬製剤の製造所で製造した生薬エキス及び配合エキスについて、それらの安定性モニタリングを実施しているか。(最終製品以外の刻み生薬及び粉末生薬は除く。)
9	最終製品を製造する製造所以外で、安定性モニタリングを実施する際は、他の製造所(最終製品を製造する以外の製造所)あるいは他の試験検査機関と適切に取決められているか。

安定性モニタリング(チェックリスト)

10	他の製造所(最終製品を製造する以外の製造所)あるいは他の試験検査機関に安定性モニタリングを委託する場合は、サンプルの保管条件、試験検査の技術的事項及び注意すべき必要な事項等を取決めているか。
11	安定性モニタリングの結果において、規格を逸脱する可能性がある場合は、速やかに製造販売業者に情報提供する体制であるか。
12	原薬製造業者との取決めにおいて、対象原薬の安定性モニタリングの結果で好ましくない傾向が確認された場合、あるいは逸脱が発生した場合に速やかに連絡できる体制を規定しているか。
13	製造業者等は製造した最終製品あるいは原薬が定められた保管条件下で安定性モニタリングを実施した結果を記録し、保管しているか。

原料等の供給者管理

原料等の供給者管理

GMP施行通知

第3章第3 第11条(品質管理)関係 (8)ウ として規定

(8) 第1項第6号の「**その他品質管理のために必要な業務**」とは、例えば、次の事項に該当するものであること。((略))

ウ. 原料等の供給者管理

(ア) 原料及び資材は、品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、これらが文書により規定されていること。

(イ) 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。

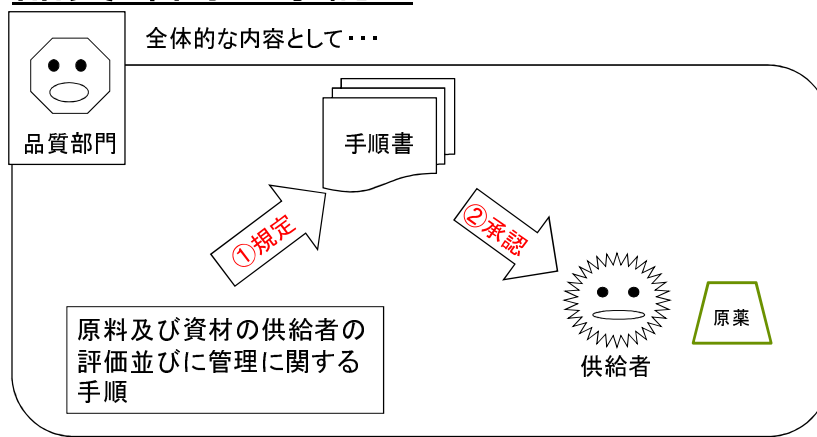
(ウ) 供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認すること。

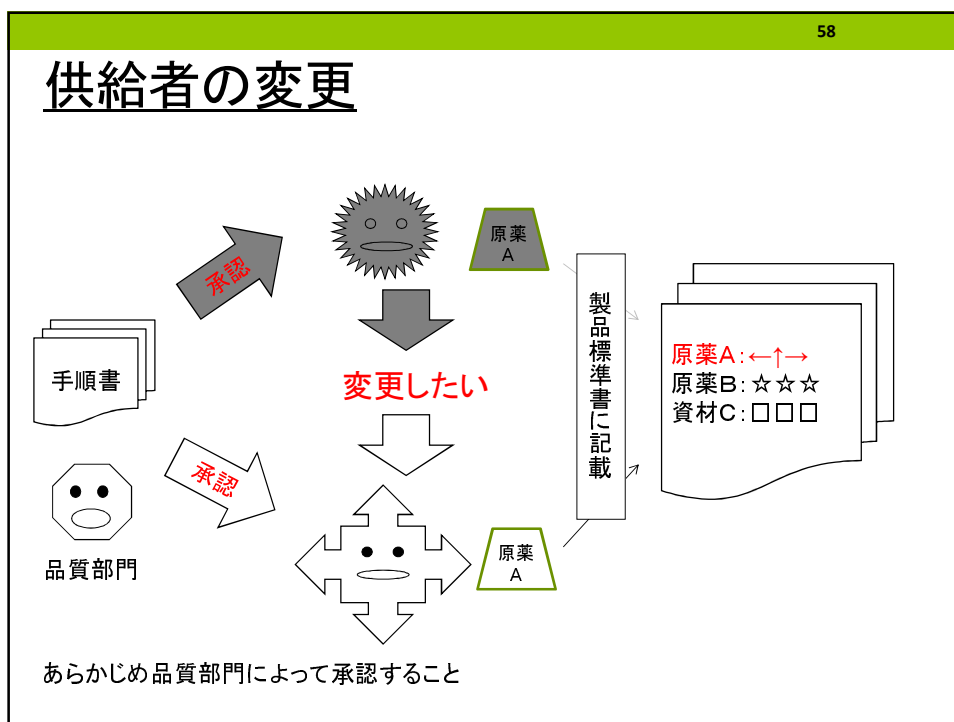
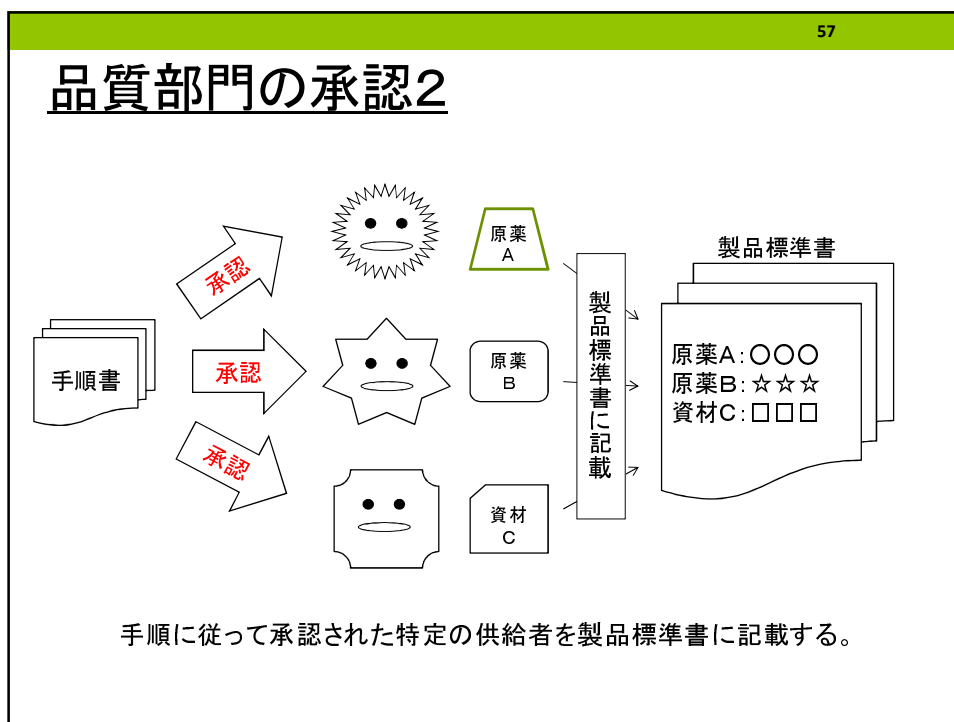
※ **対象の重要な原料及び資材や供給者との取決め等**を事例集で解説。

重要な原料及び資材

- 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。

品質部門の承認1





原料等の供給者管理(チェックリスト)

No.	項目名
1	品質部門は、原料及び資材の供給者を承認し、定められた規格に適合するものを受け入れることとし、これらを文書により規定しているか。
2	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定めているか。
3	原料及び資材の供給者については、製品標準書等に記載しているか。
4	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し、取決めてあるか。
5	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しているか。
6	製造販売業者と供給者のみが直接取決めている場合、製造業者は、製造販売業者が確認した記録、並びに製造販売業者が得た必要な品質情報の写し等入手し、確認しているか。

バリデーション

バリデーション1

バリデーション基準の改訂の主要部分
－施行通知第3章第4－

第3章第4 バリデーション基準

1. 医薬品・医薬部外品GMP省令に規定するバリデーションについては、**品質リスクを考慮し、以下の「バリデーション基準」**に基づいて実施すること。

追加・変更事項

『品質リスクを考慮し、実施すること』

バリデーション2

バリデーション基準の改訂の主要部分
－施行通知第3章第4－

2. バリデーション基準

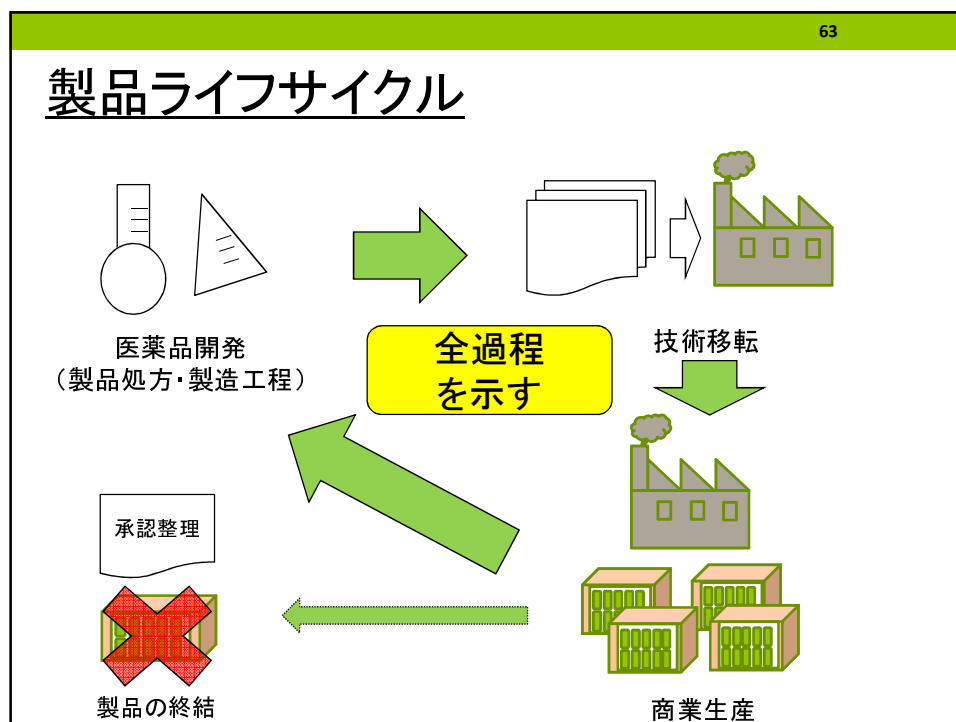
(1)バリデーションの目的

バリデーションは、(略)期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。**(変更なし)**

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。(追加事項)

実施対象

- 設備、システム、装置
- 製造工程
- 洗浄作業



64

バリデーション3

バリデーション基準の改訂の主要部分
— 施行通知第3章第4—

(3)バリデーションに関する手順書

追加・変更事項

『バリデーションが必要な設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業は、製品の剤形、品質特性、工業化研究や類似製品に対する過去の製造実績等の結果から品質リスクを考慮して、製造業者等が自ら特定する』

・『製造業者等の全体的なバリデーションの方針』(①全体的な方針、②目的、③取組方法 等)の盛り込み

65

バリデーションの必要性

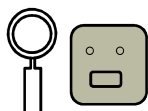
- 包装形態を含む**製品の特性**に応じ、**製造業者等**がプロセスバリデーションの**必要性を判断**すること。

例えば、PTP包装

PTP包装機



【査察官】
PTP包装工程のバリデーション
は、どう取扱っていますか？



【製造所】
これまでバリデーションが必要な
工程とされていなかったため、
実施していません。



66

バリデーション4

バリデーション基準の改訂の主要部分
— 施行通知第3章第4—

(4)バリデーション責任者の責務

追加・変更事項

『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』

『発生した全ての逸脱、指図の変更などを記録し、バリデーション結果に与える影響を考察すること』などの項目

バリデーション5

バリデーション基準の改訂の主要部分
－施行通知第3章第4－

(5)バリデーションの実施

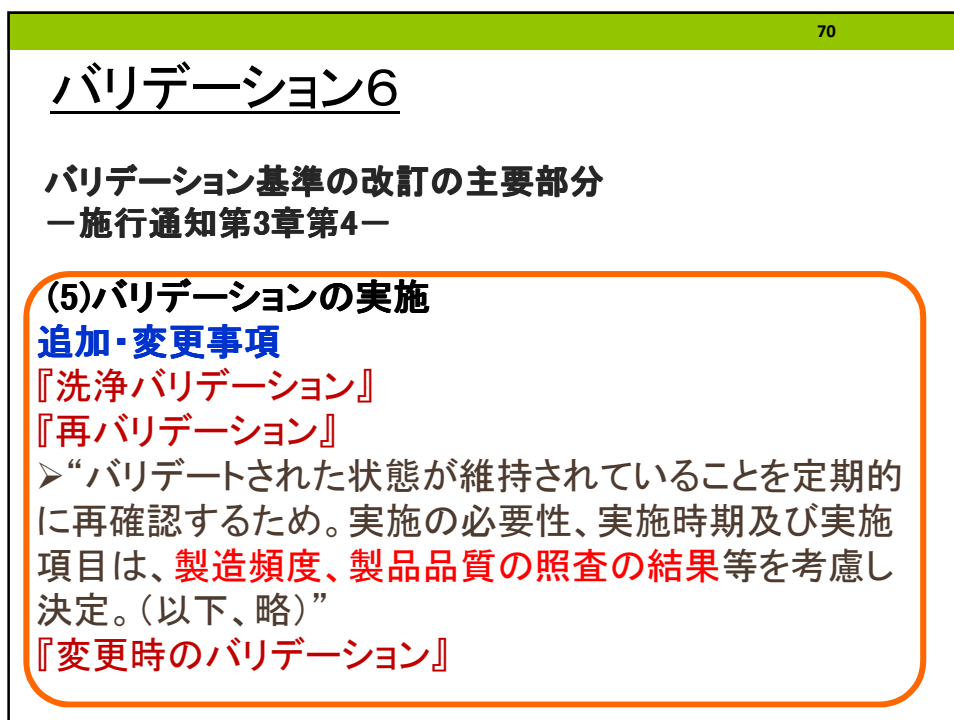
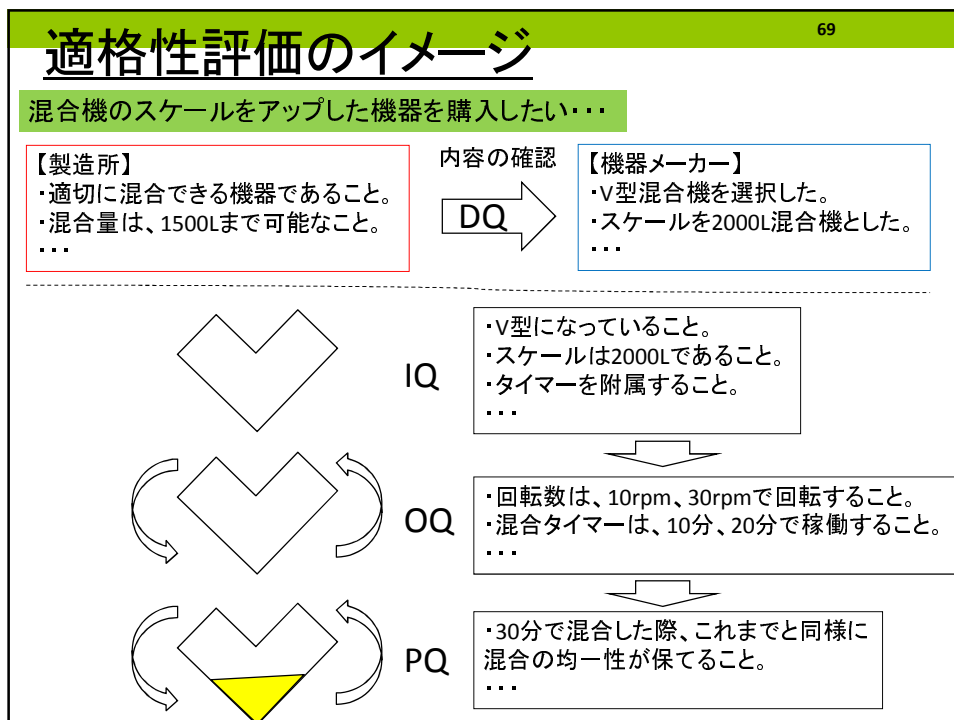
追加・変更事項

- 『適格性評価(DQ,IQ,OQ,PQ)』を追加(Q7の表現を採用)
- 『プロセスバリデーション(PV)』の記述を整備
 - “検証の方法は、原則、実生産規模での製造スケールとし、3ロットの繰り返し又はそれと同等以上の手法とする”などの項目
 - 予測的バリデーション、コンカレントバリデーションの記載は残り、回顧的バリデーションは削除

適格性評価

設備、システム又は装置が、

- **設計時適格性評価(DQ)**
目的とする用途に適していることを確認し、文書化すること
- **設備据付時適格性評価(IQ)**
承認を受けた設計及び製造業者の要求と整合することを確認し、文書化すること。校正された計測器を使用すること。
- **運転時適格性評価(OQ)**
予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し、文書化すること。校正された計測器を使用すること。
- **性能適格性評価(PQ)**
承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性のある形で機能することを確認し、文書化すること。校正された計測器を使用すること。



洗淨バリデーション

- 洗淨作業が、有効成分及び洗淨剤等の除去に対して有効であることを確認し、文書化すること。
- 残留物等の限度値は、使用する製造設備の材質、製品の安全性などの根拠に基づき設定しなければならない。
- また、バリデーションに使用する試験方法は、残留物を十分に検出することができるような特異性及び感度を有する妥当なものでなければならない。

変更時のバリデーション

- 原料、資材、製造工程、構造設備、洗淨作業等を変更する場合に実施するバリデーションをいう。製品品質又は製造工程の再現性に影響を及ぼす可能性のある場合は、変更時の管理の一部として品質リスクに基づき再度適格性評価、プロセスバリデーション及び洗淨バリデーション等を実施する必要性を検討し、実施する場合にはその範囲を決定すること。

バリデーション(チェックリスト)

No.	項目名
1	製造業者等は、業務の内容を熟知した職員をあらかじめバリデーション業務の責任者(バリデーション責任者)として指定し、責務等を適切に規定しているか。
2	バリデーションに関する手順書には、次の事項が定められているか。 ①製造業者等の全体的なバリデーションの方針 ②バリデーション責任者及びその他関係する組織の責務等に関する事項 ③各バリデーションの実施時期(タイミング)に関する事項 ④バリデーション実施計画書の作成、変更及び承認等に関する事項 ⑤バリデーション結果報告書の作成、評価及び承認(記録方法も含む。)に関する事項 ⑥バリデーションに関する文書の保管に関する事項 ⑦その他必要な事項
3	バリデーション責任者が当該製造所に属さない場合には、バリデーション責任者の責任、権限等をバリデーションに関する手順書に規定しているか。
4	バリデーション副責任者を置く場合には、バリデーション副責任者の責任、権限等をバリデーションに関する手順書に規定しているか。

バリデーション(チェックリスト)

5	バリデーションに関する手順書には、作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には改訂した者、改訂の年月日、内容及び理由を記載しているか。
6	バリデーションに関する手順書の内容についての改廃に係る手続きを明確にしているか。また、バリデーションに関する手順書を適切に管理しているか。
7	バリデーション責任者は、手順書等に基づき、次の場合においてバリデーションを行っているか。 ①当該製造所において新たに医薬品の製造を開始する場合 ②原料、資材、製造工程、構造設備等について、製品の品質に大きな影響を及ぼすことが予想される変更がある場合 ③その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合
8	製造業者等は、原則、次の項目を対象としてバリデーションを実施しているか。 ①設備(製造設備、製造環境制御設備等を含む。)、システム(製造用水供給システム及び空調処理システム等の製造を支援するシステムを含む。)又は装置(計測器を含む。) ②製造工程 ③洗浄作業

バリデーション(チェックリスト)

9	バリデーション責任者は、バリデーションに関する手順書に基づき製造しようとする製品について、実施対象に関するバリデーション実施計画書を作成しているか。
10	バリデーション実施計画書には、バリデーションの実施内容を考慮したうえで、次の事項を定めているか。(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、個別のバリデーション実施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。) ①項目 ②当該項目のバリデーションの目的(バリデーション全体の目的を含む。) ③実施対象となる設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業、並びにそれらの概要 ④当該製造手順等の期待される結果 ⑤検証の方法(検証結果の評価の基準及び方法を含む。) ⑥検証の実施時期 ⑦バリデーションを行う者及び責務 ⑧バリデーション実施計画書の作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には改訂した者、改訂の年月日、内容及び理由 ⑨その他必要な事項

75

バリデーション(チェックリスト)

11	バリデーション責任者は、バリデーション実施計画書を承認しているか。
12	バリデーション責任者は、バリデーションの計画を品質部門に対して文書(バリデーション実施計画書等)により報告しているか。
13	バリデーション責任者は、バリデーション実施計画書に従い、バリデーションを実施しているか。
14	バリデーション責任者は、発生した全ての逸脱、指図の変更などを記録し、バリデーション結果に与える影響を考察しているか。
15	バリデーション責任者は、バリデーション結果をまとめたバリデーション結果報告書を作成しているか。
16	バリデーション責任者は、バリデーションの結果を品質部門に対して文書(バリデーション結果報告書等)により報告しているか。
17	バリデーション実施計画書及び結果報告書は、製品ごとに作成しているか。(「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可)

76

バリデーション(チェックリスト)

18	製造業者等は、バリデーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しているか。
19	検証の方法として使用する試験方法(規格試験を除く。)のバリデーションを実施しているか。若しくはバリデーションデータを入手しているか。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、記録しているか。
20	<p>プロセスバリデーションの実施に当たっては、次の点を考慮しているか。</p> <p>①プロセスバリデーションの開始前に、バリデーションに用いる設備、システム又は装置の適格性評価が適切に完了していることを確認しているか。</p> <p>②プロセスバリデーションの開始前に、バリデーションの評価に用いる試験方法の妥当性を評価しているか。</p> <p>③検証の方法は、原則、実生産規模での製造スケールとし、3ロットの繰り返し又はそれと同等以上の手法としているか。</p> <p>④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しているか。</p>

77	
バリデーション(チェックリスト)	
21	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しているか。
22	洗浄バリデーションにおける試験方法は、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であるか。
23	目視の場合にあっても、適切な検出感度を持つことを検証しているか。
24	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っているか。
25	洗浄バリデーションにおいて、指標となる成分を選定する場合は、合理的な根拠をバリデーション実施計画書に明記しているか。
26	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あるか。
27	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いるか。
28	実施対象となる設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業において、バリデートされた状態が維持されていることを定期的に再確認するために適格性評価、プロセスバリデーション及び洗浄バリデーション等の再バリデーションを実施しているか。

78	
バリデーション(チェックリスト)	
29	再バリデーションの実施の必要性、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しているか。
30	原料、資材、製造工程、構造設備、洗浄作業等を変更する場合、変更時のバリデーションを検討し、実施する場合には、その範囲を決定しているか。
31	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しているか。 なお、原水については、定期的にその品質を確認しているか。
32	製造を支援するシステムなどにおいて、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を、製造設備ごとに行う場合に当たっては、グループ化等の合理的な根拠を、バリデーション実施計画書に明記しているか。
33	製造用水供給システム及び空調処理システムについて、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か確認しているか。
34	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しているか。

ご静聴ありがとうございました