

GMP事例集（2022年版）

について

注意事項

1. 事例集に沿った判断を行う際には、原文を確認していただきますようお願いいたします。
2. 事例集はあくまで判断材料の一つという位置づけであるため、適合性調査の際には個別判断を行います。

GMP2-19（ロットの定義）

・2013年版(2-20)

[答]

～（略）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。

・2022年版

[答]

～（略）それを品質部門が確認し、
医薬品製品標準書等に
あらかじめ明記されている場合をいう。

解説

品質部門（ここでは品質保証部門）の関与が必要であることは変わらないが、省令・交付通知の文言と統一。

QA部門の承認が必要な文書は製品標準書のみ。

GMP3の3-3（医薬品品質システム）

[問]

「実効性の有る医薬品品質システムを構築し」とあるが、実効性のある医薬品品質システムとはどのようなものを指すのか。

[答]

～(略)また、定められた品質方針や品質目標、社内体制については、製造業者等から関連する全従業員に周知され、適切な情報伝達システムが整備されていること。医薬品品質システムの設計については、医薬品品質システムの要素(製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム、是正措置及び予防措置(以下「CAPA」という。)システム、変更マネジメントシステム、マネジメントレビュー)として定義されている機能があり、それらがGMP活動を増強し、継続的改善を促進するようになっていること等である。

マネジメントレビュー

調査時の確認事項

1. レビュー項目はICH Q10に沿ったものになっているか
2. レビュー期限は順守されているか
3. アウトプットは記録され、周知されているか。内容は妥当か。
4. 品質方針、品質目標の達成具合はどうか。見直しの是非は。
5. 品質目標は関連職員に周知されているか。
6. 上記の内容は手順が作成され、遵守されているか。

(今後は)

7. 前回レビューで継続確認又はリソース分配等を行った業務について、改善は図られているか(PDCAサイクルは機能しているか)

⇒前回のマネジメントレビューからのフォローアップ項目例が事例集に明示

GMP3の3-11（医薬品品質システム）

（答）

～（略）

5. 前回のマネジメントレビューからのフォローアップアウトプットの例として以下が考えられる。

- ①. 製造プロセス及び製品の改善指示
- ②. 医薬品品質システムの改善指示
- ③. 必要な知識の共有化指示
- ④. 資源配分（見直し）、教育訓練の指示
- ⑤. 品質目標の改訂指示
- ⑥. マネジメントレビュー結果の共有化（効果的な水平展開）

GMP3の3-8（医薬品品質システム）

[問]

GMP3の3-8（医薬品品質システム）GMP省令に、製造業者等は、製造管理者又は品質保証に係る業務を担当する組織に、品質方針に基づいた製造所における品質目標を定めさせなければならない旨が規定されているが、**各部門、各組織で品質目標を定めること**でよいか

[答]

各部門、各組織において、それぞれの業務に応じた品質目標を設定してもよい。なお、**製造管理者又は品質保証を担当する組織は、これらの部署において適切な品質目標が作成されるよう管理すること**

品質目標

- **GMP省令第3条の3第1項第2号**

- (製造業者等は)法第十七条第六項に規定する**医薬品製造管理者**及び法第六十八条の十六第一項に規定する生物由来製品の製造を管理する者(外国製造業者にあつては、法第十三条の三第一項の認定を受けた製造所の責任者又は当該外国製造業者があらかじめ指定した者)(以下「製造管理者」と総称する。)又は**第四条第三項第一号に規定する品質保証に係る業務を担当する組織**に、品質方針に基づいた製造所における品質目標を、文書により定めさせること。

削除

GMP0-11 (2013年版)

(問)

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。

GMPに関する研究活動

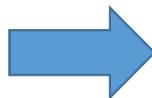
1. 製品品質の照査(2013年度)

厚生労働科学研究費補助金地球規模保健課題推進研究事業
医薬品・医薬品添加剤のGMPガイドラインの国際整合化に関する研究
研究代表者 櫻井信豪(現:東京理科大学教授)

- 製品品質の照査報告書記載例 

2. 医薬品製造所における品質マネジメントシステムの活用及び医薬品品質システムの取り組みに関する研究(2018年度)

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
GMP,QMS,GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究
研究代表者 櫻井信豪(現:東京理科大学教授)



2. 医薬品製造所における品質マネジメントシステムの活用及び医薬品品質システムの取り組みに関する研究(2018年度)

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
GMP,QMS,GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究
研究代表者 櫻井信豪(現:東京理科大学教授)

GMP、QMS、GCTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究の一貫として、「医薬品製造所における品質マネジメントシステムの活用及び医薬品品質システムの取り組みに関する研究」を実施しました。本研究は、医薬品品質システム及びその活動の実現のための重要な要素である品質リスクマネジメントの考え方を国内の製造所に広く導入する仕組みを提案することを目的とした研究です。

研究の成果物として、医薬品品質システムの導入のための基本的な手順書である品質マニュアル、品質マネジメントレビュー手順書及び品質リスクマネジメント手順書を、また、品質リスクマネジメントの活用を促進させるためのツールとしてリスクアセスメントシートを作成しました。これらの成果物を広く活用していただくことを目的として、ホームページで公開します。活用にあたっては以下の点をご理解ください。

医薬品製造所の製造管理及び品質管理の実態は、製造所ごとに異なります。したがって、成果物をそのまま採用するのではなく、製造所の実態に応じて活用していただくことを想定しています。また、リスクアセスメントシートには様々な事例が組み込まれています。特定のリスクに関するリスク低減策は一つではありません。実質的に有効なリスク低減策を提案するためのヒントやきっかけとして活用していただくことを想定しています。

- 品質リスクマネジメント概念図 
- 品質マニュアル 
- 品質リスクマネジメント手順書 
- 品質マネジメントレビュー手順書 
- リスクアセスメントシート 

品質リスクマネジメント手順書

1. 目的 製品ライフサイクルにわたって、品質リスクマネジメントを実践することにより効率的、効果的な継続的改善活動を推進するとともに、品質問題が生じた場合の意思決定を促進し、問題の改善をいち早く実施する。これらのことにより製品品質の維持向上を果たし、患者を保護することを目的とする。
2. 責任 (1)品質リスクマネジメントの実践については、GMP を実践するすべての部門が担うものとし、医薬品品質システムの重要な要素として、その結果を品質マネジメントレビューに取り込み、経営陣に報告する責任を品質部門が負う。(2)品質部門は、品質マネジメントレビューの結果を経営陣に報告した際、経営陣から指示された製品品質の改善についての活動を実行する責任を負う。
3. 品質リスクマネジメントの原則 本手順書に基づき品質リスクマネジメントを実施する上で、下記の原則を踏まえて活動を行うこと。また本手順書に関する教育訓練を行う際に、必ず下記の原則を徹底すること。(1)品質リスクの評価は、科学的知見に基づき、最終的に患者保護に帰結することを目的として行うこと。(2)品質リスクマネジメントプロセスにおける労力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応していること。(3)品質リスクマネジメントプロセスの全部または一部のプロセスを、その目的に応じて計画し、実施し、結果とともに文書化すること。重要度に応じて適切なレベルの承認を得ること。
4. 適用範囲 **GMP での適用範囲としては、主に次のものが挙げられる。(1)逸脱管理 (2)是正措置及び予防措置 (CAPA) (3)変更管理 (4)品質情報処理 (5)供給者管理 (6)製品品質の照査 (7)OOS 処理 (8)苦情、回収処理 (9)自己点検**

GMP4-2（品質部門）

[問]

「品質保証に係る業務を担当する組織」として、本社品質保証部門等をもって代えることは可能か。

[答]

製造所の組織の中に「品質保証に係る業務を担当する組織」を構成せずに、「品質保証に係る業務を担当する組織」が行うべき業務を**本社品質保証部門等に委託することは認められない**。（以下、省略）

GMP6-2（職員）

[問]

GMP省令第6条の「責任者」とは、具体的にどのような者を指すのか

[答]

責任者とは、製造・品質関連業務を適切かつ円滑に実施するために、製造業者等がその製造所の規模及び業務の種類等に応じて置くものであり、製造部門の責任者、品質部門の責任者の他、改正省令公布通知に示されている**各業務の責任者（例：バリデーションの責任者等）**が含まれる。（以下省略）

GMP省令第6条関係

省令第6条

1. 製造業者等は、製造・品質関連業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者(以下この章において単に「責任者」という。)を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置かなければならない。
4. 製造業者等は、製造・品質関連業務に従事する職員(製造管理者及び責任者を含む。)の責務及び管理体制を文書により適切に定めなければならない。

公布通知

(2)製造・品質関連業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有するとは、各々 従事する製造・品質関連業務の種類及び内容、実務経験、GMP省令第19条、第25条及び第29条の規定による教育訓練の経歴等に鑑みて、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有することを、その製造業者等の医薬品品質システムの下、保証することを趣旨とするものであること。

(4)製造・品質関連業務に従事する職員(製造管理者及び責任者を含む。)の責務及び管理体制について、各々の職責及び権限並びに協働体制の組織図を示す等して、文書により適切に定めることを要するものであること。

削除

GMP7-12（2013年版）

[問]

GMP7－12(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。

GMP7-17（製造方法及び製造手順）

・ 2013年版(7-30)

[問]

GMP7－30(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。

・ 2022年版

[問]

GMP7－17(製造方法及び製造手順)原薬たる医薬品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、GMP省令第7条の医薬品製品標準書に規定する場合の留意点を示してほしい。

GMP7-17（製造方法及び製造手順）

・2013年版(7-30)

[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。

・2022年版

[答]

～(略) **設定した試験法では検出できない予期せぬ不純物の蓄積による製品品質への悪影響を予防するために、適切に回収の回数や使用できる期間を設定することにより定期的に回収溶媒を廃棄し縁切りを行うことを考慮すること。**回収溶媒の使用にあたっては、交叉汚染防止の観点等から、使用する工程のリスクを踏まえ、細心の注意を払う必要がある。特に回収施設を他社と共用する場合には、交叉汚染防止の観点に留意すること。

GMP7-19（標準的仕込み量）

[問]

GMP7-19(標準的仕込み量)GMP省令第7条の医薬品製品標準書に記載する事項のうち、改正省令公布通知第3の10(3)①力の「秤量、調製、充填等の作業における標準的仕込み量及びその妥当性を示す根拠(GMP省令第13条に規定するバリデーションの結果等)」については、どのように考えればよいか。

[答]

- 医薬品製品標準書に記載すべき「標準的仕込み量」とは、製造過程におけるロスを踏まえ、最終製品が製造販売承認書の「成分及び分量又は本質」に記載された成分・分量に合致するものとなるように定めた仕込み量を指す。また、原薬については製剤化工程において純度(含量、力価)を踏まえてロットごとに原薬の仕込み量の補正を行う場合には、補正が行える範囲、条件を医薬品製品標準書に記載する必要がある。(続く)

GMP7-19（標準的仕込み量）

[答] (続き)

- 一方、「妥当性を示す根拠」とは、「標準的仕込み量」(上記補正を行う場合には、補正が行える範囲、条件も含む)の妥当性を示す根拠のことであり、製造販売承認書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」の記載に合致する製品を恒常的に製造できることを示すデータが該当する。具体的には、試作やスケールアップ時の技術検討、バリデーション等のデータに加え、製造販売承認書の「規格及び試験方法」を満たすことのみでは証明できない、溶出プロファイルや不純物プロファイルと言った、治験薬と商業生産スケールで製造した当該医薬品との品質の一貫性を示すデータ等が挙げられる。ただし、品目の特性、標準的仕込み量を設定する成分の含有目的、物性等により必要となるデータは異なることとなる。

GMP7-20（標準的仕込み量）

[問]

製造工程におけるロス（バグフィルターからの原薬たる医薬品の抜け、集塵、設備への付着等）の増加等、製造過程における突発的な問題が生じた際、医薬品製品標準書において定められた標準的仕込み量から仕込み量を変更してよいか。

[答]

突発的な問題について、GMP省令第15条の規定に従って逸脱の管理を行うこと。逸脱の是正措置又は予防措置として、**仕込み量を変更する場合には、当該変更はGMP省令第14条第1項第2号に示す製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合又はそのおそれがある場合に合致する可能性が高いことから、変更の際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）の必要性について製造販売業者に事前に連絡し、確認を受けること。**

GMP8-16（試験検査設備器具の点検整備及び計器の校正）

[問]

GMP8－16（試験検査設備器具の点検整備及び計器の校正）GMP省令第8条第1項第3号の試験検査設備及び検体の管理その他適切な試験検査の実施に関する手順の規定事項としての改正省令公布通知第3の11（1）③イ（ク）「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手順」を規定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、**機器識別番号**、点検項目、点検の方法、頻度等）、校正等に関する事項（GMP11－33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。

GMP10-36（その他）

• 2013年版(10-37)

[問]GMP10-37(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。

• 2022年版

[問]GMP10-36(その他) 原薬たる医薬品に係る製品に関し、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について、異物除去を目的として追加してもよいか。なお、原薬たる医薬品に係る製品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] **承認事項に影響を及ぼすおそれがある**ことから、当該工程を追加することについて、**あらかじめ製造販売業者の確認を受けること**。その他、当該工程の追加に際しては、GMP省令第14条の規定に従い変更管理を行うこと。

GMP11-2（他の試験検査機関等）

• 2013年版(11-3)

[問]

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。

• 2022年版

GMP省令第11条第1項第4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。

GMP11-2（他の試験検査機関等）

• 2013年版(11-3)

[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～（以下省略）

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)～(3) (略)

(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

• 2022年版

[答]

1. 製造業者等は、GMP省令第11条の5第1項及び第2項に基づき、適切に取決めを締結し、～（以下省略）

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)～(3) (略)

(4) 当該外部試験検査機関による試験検査の結果及び**当該製造業者等による判定年月日**

GMP11-3（試験検査の一部省略等）

- 2013年版(11-6)

[問]

GMP11-6(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。

- 2022年版

[問]

GMP11-3(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、**その場合の留意事項は何か**

GMP11-3 (試験検査の一部省略等)

• 2013年版(11-6)

[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。(以下省略)**

• 2022年版

[答]

新たに入荷した液体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。なお、液体原料の保存については、品質低下をおこさないよう留意するものとし、液体原料のタンクへの移送における汚染の可能性、消費量、安定性等によっては、必要に応じタンク内の液体原料について適切な間隔でモニタリングを行うこと。

GMP11-4（試験検査の一部省略等）

- 2013年版(11-7)

[問]

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。

- 2022年版

[問]

GMP省令第11条第1項第4号の規定に関し、製造業者等が原料等の受入れ時の試験検査の一部項目について、**当該原料等の供給者の試験成績書の確認をもって**その実施に代えることができる場合があれば、事例を示してほしい。

GMP11-4（試験検査の一部省略等）

- 2013年版(11-7)

[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。(続く)

- 2022年版

[答]

以下に掲げる条件をすべて満たし、かつ供給者の試験成績書の確認をもって一部の項目の試験検査の実施に代え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、医薬品製品標準書等にその旨があらかじめ明記されている場合には、当該製造業者等は、**原料等の供給者の試験成績書の確認をもって**当該項目の試験検査の実施に代えても差し支えない。ただし、**承認事項として規定された受入試験については当該承認事項に従って実施すること。**

1. 製造業者等が、GMP省令第11条の4第1項の規定に基づき、供給者を適切に管理し、規格に適合する原料等が継続的に供給されるよう適切かつ円滑な製造管理及び品質管理の下に製造されていることを確認していること。(続く)

GMP11-4（試験検査の一部省略等）

[答]

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ていること。

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

[答]

2. 製造業者等が、**供給者の試験成績書の確認をもって**当該項目の試験検査の実施に代える前に少なくとも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、かつ、定期的に自ら試験検査を行い、供給者による試験検査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. 供給者において、製造業者等による受入時の試験検査と同一の試験方法により実施されている項目であること。

5. **利用する試験検査が行われた後の輸送等による影響がないことが確認されている項目であること。**

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

7. 製造業者等が、当該原料等の品質に影響を及ぼす又はそのおそれのある変更について、原料等の供給者又は製造販売業者との取決め等の適切な方法により把握の上、GMP省令第14条の変更管理の対象とすること。

削除

GMP11-15（2013年版）

[問]

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。

GMP11-20 (試験検査の一部省略等)

• 2013年版(11-25)

[問]

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。

• 2022年版

[問]

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を**試験検査に係る業務を担当する組織が行う場合**、その結果を得て確認することをもって**その製造所の製造工程をすべて終えた製品の試験検査**としてもよいか。

GMP11-20 (試験検査の一部省略等)

- 2013年版(11-25)

[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(GMP8-1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。**

- 2022年版

[答]

- 原則としてその製造所における当該製品の製造工程をすべて終えた製品を検体として採取し、試験検査を実施すべきである。
- 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、それを品質部門が確認し、医薬品製品標準書等にあらかじめ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もって製造所の製造工程をすべて終えた製品の試験検査の結果の一部としても差し支えない。

GMP11-28 (試験検査の一部省略等)

• 2013年版(11-33)

[問]

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。**

• 2022年版

[問]

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GMP省令第11条第1項第4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。

GMP11-28 (試験検査の一部省略等)

• 2013年版(11-33)

[答]試験検査の一部省略は、原則としてGMP11-7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。

1~4(略)

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。**

• 2022年版

[答]試験検査の一部省略は、原則としてGMP11-4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。

1~4(略)

5.「製造業者A」は、GMP省令第11条の4第1項第3号の規定に基づき「製造業者B」に対して行う原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われているかの定期的な確認において、当該試験検査が適正に行われていることを確認し、同項第4号の規定に基づき、その記録を作成し保管すること。**なお、当該確認は原則として実地にて行うこととし、また、製造販売業者が確認を実施している場合には、その確認の記録の写し等を確認し、保管することで差し支えないが、上記に示す事項を確認したか否かが当該製造販売業者の確認の記録から読み取れない場合は、当該試験検査の省略は認められないことに留意すること。**



薬生監麻発 0428 第 2 号
令和 4 年 4 月 28 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長
(公 印 省 略)

医薬品の品質問題事案を踏まえた
製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について

令和 2 年 12 月、後発医薬品の製造過程において、製造販売承認書に記載の無い医薬品原薬が混入し、当該医薬品を服用した患者に、重大な健康被害が多数生じる事案が発生し、また、令和 3 年 3 月には、別の後発医薬品製造業者における製造管理上の法令違反について業務停止命令の行政処分を行うなど、後発医薬品の品質や安全性に対する国民の信頼を失墜させる事案が続いて発生しました。

これらの一連の事案は、製造業者において、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 年厚生労働省令第 179 号、以下、「GMP 省令」という。）に基づく基本的な製造管理や品質管理が行われていなかったことが直接的な原因であると考えられます。また、製造販売業者は、医療現場に供給される医薬品の品質に係る責任を負っており、医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 136 号、以下、「GQP 省令」という。）に基づき、主体的な品質管理を行うことが求められますが、一連の事案における一部の製造販売業者では、その本来の役割を果たせていなかったとの指摘があり、特に、製造販売業者による製造業者に対する管理が不十分であったと考えられます。

こうしたことから、同様の事案の再発防止にあたっては、製造販売業者と製造業者が共に品質管理体制を整備し、適切な品質管理業務を行うとともに、製造販売業者と製造業者の間のコミュニケーションをより密にし、医薬品の品質確保という共通の目標に向けた相互連携を行う必要があります。

このような背景も踏まえ、下記のとおり、製造販売業者及び製造業者が取り組むべき事項について示すこととしましたので、貴管内の関係業者等に対し、周知の徹底及び指導をお願いします。

逸脱の発生その他品質情報について、製造販売業者への速やかな連絡を求めていることを踏まえ、製造業者等におけるこれらの品質情報に係る影響評価等の所要の対応についても、可能な限り速やかに行うこと。また、保健衛生上の危害発生の可能性が想定される場合には、製造業者等における所要の対応と並行して、可及的速やかに医薬品の製造販売業者及び許可業者等の行政機関に連絡すること。

(6) 医薬品の製造販売業者における安全管理責任者は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 135 号）第 8 条第 1 項第 2 号の規定に基づき、品質情報が含まれる安全管理情報について、遅滞なく文書で品質保証責任者等に提供すること。

5. 製造販売業者による製造業者等の定期的な確認

(1) 医薬品の製造販売業者は、GQP 省令第 10 条第 1 項の規定に基づく製造業者等の定期的な確認にあたっては、当該製造業者等のリスクに応じて 1 年～3 年ごとに確認を行うこと。ただし、製造販売業者において、当該製造業者等のリスクが非常に低いことを確認している場合にはこの限りでないが、その場合であっても、少なくとも当該期間で確認を行うこと。また、確認の結果は当該製造業者等のリスクに応じて随時見直すとともに、確認は原則として実地にて行うこと。

(2) 製造業者等のリスクとは、以下のものを指す。

- ア、品目や工程の特性に応じた製造業者等の製造管理及び品質管理における不備発生の蓋然性とその不備の重大性及び過去の実績。
- イ、製造業者等において不備のある管理体制の下で製造された製品の品質不良及び当該製品による公衆衛生上の危害発生の蓋然性とその危害の重大性及び過去の実績。

(3) 本通知 3. (2) イ及び 5. (1) に掲げる製造業者等のリスク評価にあたっては、品目（製品）の種類や特性、工程や作業の内容、職員の数、変更の履歴、当局による GMP 調査（立入検査を含む。）や製造販売業者による定期的な確認の履歴、品目の品質情報及び本通知 3. (4) に掲げる EPI 等の製造所情報を勘案すること。

(4) 本通知 5. (1) に掲げる実地の確認については、他の製造販売業者や監査業務を受託する者等による実地の確認の内容及びその結果を評価することにより、代えることができる。

(5) 医薬品の製造販売業者は、製造業者等の製造管理及び品質管理の不備に起因する品質情報を得た際には、GQP 省令第 11 条第 1 項第 2 号及び第 3 号の規定に基づく当該品質情報に係る事項の原因究明及び必要な改善等の措置に

GMP11-35 (検体の採取)

- 2013年版(11-41)

[問]

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。

- 2022年版

[問]

製品や原料等が複数の容器(梱包)に入っている場合、品質部門が行うGMP省令第11条第1項第1号の製品、原料等の検体の採取は、**一梱包からの試験検査の所要量の抜取りを指し、検体採取を行う容器(梱包)を選択する行為は含まれないと考えてよいか。**

[答]

複数の容器(梱包)から選択する行為もサンプリングに含まれる。GMP省令第11条第1項第1号の製品、原料等の検体の採取においては、**複数の容器(梱包)から容器(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。**

GMP11-41 (検体及び標準品の管理)

[問]

GMP11-41(検体及び標準品の管理)GMP省令第11条第1項第2号において**検体**及びその試験検査用の**標準品**を適切に保管することが求められるが、管理上留意すべき事項は何か。

[答]試験検体及び標準品の重要度に応じた管理手順を設ける必要がある。各製造所の最終製品検体や定量試験に用いる標準品等、特に重要な検体及び標準品に対しては、適正な管理状況を客観的に保証する必要がある。各製造所は、次の点などを考慮して、管理の内容について、あらかじめ、手順書等に規定しておくこと。

1. **出納管理**を行うこと。使用の都度、使用年月日、使用者、使用目的、使用量等を記録し、トレーサビリティを確保すること。
2. 使用後の**実際の残量と理論的な残量を比較**し、説明できない過不足のないことを確認すること。
3. **残量について適切に廃棄したことを記録すること**。なお、試験検体については試験が完了したあとも長期的に保管を求めるものではない。
4. 試験に影響を与えないよう、使用までの温度、湿度、光等の貯蔵条件について考慮すること。温度条件については、GMP11-49及び50を参照。

GMP11-46（参考品保管）

• 2013年版（11-49）

[問] 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倍量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。**

• 2022年版

[問] GMP11-46(参考品保管)GMP省令第11条第1項第5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] 無菌試験及び発熱性物質試験を除くその他の試験検査に必要な量の2倍量以上を保管することで差し支えない。ただし、適切に試験検査を行うことができる量を保管すること。

GMP11-61（規格外結果）

[問]

GMP11-61（規格外結果）OOSがラボエラーによるものと判明した場合はどのように取り扱えばよいか。

[答]

OOSの原因がラボエラーであると判明した場合は、ラボエラーの原因を是正したうえで再試験を行い、その結果をもって試験結果として採用することができる。なお、無菌試験や微生物限度試験等、OOSが得られた検体での再試験が不可能な場合は、当該被験製品に無関係な原因によるOOSであったことを明確に証明できる場合（例：日局一般試験法<4.06>無菌試験法に従って「試験が無効」と判定できる場合）に限り、別の検体を用いた再試験を行うことができる。また、実際に実施する際には、以上のことがあらかじめ手順書等に規定されていなければならない

GMP11-67、68、69、70

(MRA等特例)

上記設問が新設されていますので御一読ください

67 GMP省令第11条第2項に従い試験検査(外観試験を除く。)を輸入先国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場合において、参考品及び保存品の取り扱いを明確にしてほしい。

68 MRA又はMOUの対象である外国製造業者が製造した最終製品を、国内製造所が輸入・保管・出荷判定を行った後、製造販売業者が市場出荷する場合において、製造行為として保管のみを行う国内包装等区分製造所での製造所出荷判定は、外観検査及び製造販売業者が実施した外国製造業者の試験検査の記録の確認結果を元に行ってもよいか。

GMP11-67、68、69、70 (MRA等特例)

上記設問が新設されていますので御一読ください

69 改正省令公布通知第3の15(2)②に「輸入製品に係るGMP省令第11条第1項第4号に規定する試験検査を、当該輸入製品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場合にあっても、当該輸入製品の外観検査、同令第11条の2第1項第4号又は第21条の2第1項第4号の規定による安定性モニタリングの評価、同令第16条の品質情報等から品質に疑義が生じたときには、必要な試験検査を行うことが求められる」とあるが、これは品質に疑義がある場合、当該試験を実施した外国製造所において速やかに必要な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、必ずしも当該国内製造所で試験しなくてもよいとの理解でよいか。

70 GMP省令第11条第2項における「輸入先国の外国製造業者が行った試験検査」は、輸入直前の製造所Aが行った試験検査のみではなく、それより前の製造所Bが実施した試験検査も該当するののか。なお、製造所A及びBはMRA適用国に所在することを前提とする。

GMP11の2-5（安定性モニタリング）

- 2013年版（11-69）

[問]

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。

- 2022年版

[問]

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。

GMP11の2-5（安定性モニタリング）

• 2013年版(11-69)

[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°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。

• 2022年版

[答]有効期間又はリテスト期間にわたって規格に適合していることを評価する観点から、「**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)(以下ICH Q1A(R2)という)**に述べられている長期保存試験の保存条件**で保存することが望ましいが、**製造販売承認申請時に有効期間又はリテスト期間の設定に関する根拠資料や陳述書として提出した長期保存試験の保存条件がICH Q1A(R2)で述べられている条件から異なる場合には、当該保存条件でも差し支えない。ICHQ1A(R2)で述べられている条件及び製造販売承認申請時に有効期間又はリテスト期間の設定に関する根拠資料として提出した長期保存試験の保存条件のいずれとも異なる保存条件とする場合には、その妥当性について、品質部門が確認するとともに、手順書等にあらかじめ明記しておくこと。**保存に際しては、温湿度のモニタリングを行うとともに、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。ただし、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。

GMP11の2-9（安定性モニタリング）

• 2013年版（11-73）

[問] 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のようなものか。

[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。

• 2022年版

[問] 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のようなものか。

[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**冷蔵庫**・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。

GMP11の2-10（安定性モニタリング）

• 2013年版（11-74）

[問]GMP11-74(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。

• 2022年版

[問]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、原則として最終製品たる医薬品の製造業者等及び原薬たる医薬品の製造業者等が実施するが、GMP省令第11条の5第1項に規定する取決めを締結し、他の製造所あるいは外部試験検査機関その他の外部委託業者にて保管及び試験を実施することは可能である。なお、採取した検体の保存及び試験検査の実施を他に委託することはできるが、**安定性モニタリングの適切な実施に関する責務は製造業者等が有するものであること**。また、取決めにおいては、委託先と相互の連絡方法、安定性モニタリングの委託に関し必要な技術的条件及び採取した検体の運搬時における品質管理の方法等、必要な事項について取り決めておくこと。

新設

GMP11の2-12（安定性モニタリング）

[問]

GMP11の2-12(安定性モニタリング)GMP省令第11条の2第1項第4号に「前号の試験検査の結果に基づき、当該医薬品の品質への影響を評価すること。」とあるが、この評価は、品質部門の試験検査に係る業務を担当する組織と品質保証に係る業務を担当する組織のどちらが行うのがよいか。

[答]

GMP省令第11条の2第1項第4号の評価については、客観的な評価が必要であることから品質部門のうち、**品質保証に係る業務を担当する組織が評価を行うことが望ましい。**

GMP11の3-2（製品品質の照査）

• 2013年版（5-11）

[問] 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。

• 2022年版

[問] 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、手順に従い、次の事項に留意して実施すること。

なお、品質保証に関わる業務を担当する組織が製品品質の照査のすべての活動を実施する必要はなく、製造部門や試験検査に係る業務を担当する組織などが傾向分析を行った上で**品質保証に関わる業務を担当する組織が最終的な照査承認を行うことでも差し支えない。**

1. 少なくとも、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、予防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。

GMP11の3-4（製品品質の照査）

• 2013年版(5-12)

[問] 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（GMP5－14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。

• 2022年版

[問] 一時的な製造休止など生産状況の理由により、製造がなかった、または1、2ロット程度しか製造しなかった製品の製品品質の照査は、どのように実施するのか。

[答] 製品品質の照査の対象期間に当該製品の製造が無い場合であっても、**保管中の逸脱、当該製品に係る変更、安定性モニタリング等の照査が必要になることが考えられる**。また、市場流通品が存在する限り、市場出荷後の製品の品質に係る情報に対する照査も必要である。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等が適切に決定し、手順に規定すること。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、過去に遡ったロット数を加え、それらを以て工程管理値等の傾向を確認する等により製品品質の照査を行うことも一つの手段である**。

GMP11の3-8（製品品質の照査）

• 2013年版（5-16）

[問] GMP5－14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。

• 2022年版

[問] GMP11の3－6の1の「原料等」は、製造所で使用するすべての原料及び資材が対象となるのか。

[答] 製品品質の照査は、改正省令公布通知第3の17(1)①に記載のとおり、製造工程並びに原料、資材及び製品の規格の妥当性を検証することを目的として行われるものである。当該目的を達成するため、品質リスクマネジメントを活用し、製品品質の照査の対象とする原料及び資材を適切に選定し、手順書等に記載すること。なお、少なくともGMP11の4－4で示す重要な原料等については照査対象とする必要がある。

GMP11の3-10（製品品質の照査）

• 2013年版(5-18)

[問] GMP5-14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。

• 2022年版

[問]GMP11の3-6に挙げられた照査項目のうち、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について、製品ロット数が多数の場合には、重要な工程管理の照査における調査対象ロットを抽出により選別してよいか。

[答]当該照査項目については、一定期間のすべての製造ロットを対象に照査することが望ましいものの、実施方法は、製造業者等として適切に設定し、手順書等に規定しておくことで差し支えない。抽出による方法を選択する際は、製造時期に偏りがなく、季節変動の評価が可能であること等に留意する必要がある。

GMP11の4-4（原料等の供給者管理）

• 2013年版（11-84）

[問] 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。

• 2022年版

[問] GMP省令第11条の4第2項の「原料等のうち製品品質に影響を及ぼすもの」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等を意味し、**リスクに応じて**品質保証に係る業務を担当する組織によりあらかじめ定められたものを指す。**例えば、医薬品の有効成分として使用される原料、医薬品添加剤、製品の内容物に直接に接する容器又は被包等は、製品品質に影響を及ぼすと考えるものであること。GMP11-55を参照。**

GMP11の4-7（原料等の供給者管理）

• 2013年版（11-87）

[問] 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。

• 2022年版

[問] GMP省令第11条の4第1項第3号に「定期的に確認する」とあるが、どのように実施すればよいか。

[答] 例えば、次の対応が考えられる。原料等の供給者の製品である当該原料の製造管理及び品質管理が適切であるかを**原料等が製品品質に及ぼす影響の程度並びに供給者の評価に応じて計画的に監査(実地又は書面)で確認**したり、製品品質の照査等のタイミングで、原料等の品質等に起因する事象を確認し、当該原料等の品質が適切に確保されているか、また、改善すべき事項を以前に指摘している場合は、それらの事項が適切に改善されているかを確認する。そして、それらの結果及びリスクに応じ品質保証に係る業務を担当する組織が必要と判断した場合は、当該原料等の供給者に対する追加の監査(実地又は書面)により、当該原料等の製造管理及び品質管理の方法を確認する。

なお、原薬たる医薬品のように製造販売業者が供給者(原薬たる医薬品製造業者等)と取決めを締結している場合は、GMP11の4-6に記載の方法で確認することもできる。

GMP11の5-2（外部委託業者の管理）

[問]

製造販売業者が外部委託業者と取決めを締結している場合、製造業者等として、GMP省令第11条の5第2項第1号の適性及び能力の確認、同第2号の定期的な確認はどのように実施すればよいか。

[答]

既に製造販売業者が外部委託業者の適正及び能力の評価、定期的な確認を行っている場合は、製造販売業者の作成した監査報告書等を入手し、それを確認し、評価結果を記録することで、製造所としての確認とすることができる。**なお、製造業者等がそれらの情報を入手できるよう、製造販売業者との取決め等において外部委託業者の管理に関する責任範囲を明確にしておくこと。**

GMP12-3（製造所からの出荷の可否の決定）

• 2013年版（12-5）

[問]

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になっており、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。

• 2022年版

[問]

製剤製造業者Aから一次包装済み（錠剤のPTP包装又は液剤の容器充填等）の製品を、**二次包装以降の工程を行う製造業者Bにて受入れ**、製造販売業者から委託を受けた市場出荷判定を行う場合、製造業者Bにおける最終製品の出荷試験の一部として、製剤製造業者Aにおける内容物試験検査結果を利用することができるか。

GMP12-3（製造所からの出荷の可否の決定）

• 2013年版（12-5）

[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。

• 2022年版

[答]最終製品の出荷試験は、原則として、製造業者Bにおける製品を検体として採取し実施すべきであるが、以下の事項をすべて満たすことが確認されており、かつ製造販売業者との取決めで合意されている場合に限り、製造業者Bにおける市場出荷判定に際し、製剤製造業者Aにおける内容物試験結果を利用しても差し支えない。ただし、製造販売承認（届出）書において、**製造業者Bにて実施することと規定された試験については、当該製造業者において実施すること。**一方、GMP省令第11条第2項の規定にもとづき、輸入製品について外国製造業者が行った試験検査の記録の確認をもって代える場合には、同条第1号から4号までの規定に従うこと。

1. 製剤製造業者Aが、国内の製造所であること。
2. 利用する試験検査が行われた後の輸送や包装・表示作業、保管期間等による製品品質への影響がないことが証明されており、製造業者Bの包装表示関連の試験データとあわせて評価されていること。
3. 製造業者Bの責任において、利用する試験検査の結果の判定を行っていること。

GMP13-55（洗淨バリデーション）

• 2013年版(13-55)

[問]バリデーション基準でいう洗淨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]洗淨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. (略)

3. 洗淨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。

(以下省略)

• 2022年版

[問]バリデーション指針でいう洗淨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]洗淨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. 製品等が接触する**すべての設備器具**について実施すること。専用設備においては、製品等の分解物等の生成やキャリーオーバーが否定できない製造工程については、分解物等劣化した残留物等を考慮すること。

2. (略)

3. 洗淨バリデーションに係るバリデーション計画書には、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。**手順にはサンプル採取箇所、設備洗淨の時間制限(ダーティーホールドタイム及びクリーンホールドタイム)を記載すること。**バッチごとに洗淨を実施せずにキャンペーン製造を行う場合はその最大長(時間及び/又はバッチ数)を考慮すること。(以下省略)

新設

GMP13-76、77、78、79

(錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション)

上記設問が新設されています。

76 錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装などの充填から包装までを一貫して行う工程のバリデーションについて、どのように取り扱うのが適切か。

77 錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までを行う工程の性能適格性評価(PQ)において、実薬や商業生産用の表示がされた包装材料を使用せずに行ってもよいか。

新設

GMP13-76、77、78、79

(錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション)

上記設問が新設されています。

78 錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までを行う工程の性能適格性評価(PQ)及びプロセスバリデーションの実施スケールもしくは稼働時間は商業生産スケールでないと認められないか

79 錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までを行う工程の性能適格性評価(PQ)の繰り返し回数は原則3回実施しなければならないのか。

GMP13-80（錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション）

・ 2013年版(13-83)

[問] 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。

・ 2022年版

[問] 錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までを行う工程について、承認前GMP適合性調査にあたって準備すべき事項はなにか。

[答] 承認前GMP適合性調査時には、主に以下の項目を準備しておく必要がある。

- ・ 充填から包装までを行う工程の適格性評価(OQ、PQ等)
- ・ プロセスバリデーション報告書又はプロセスバリデーションが完了していなくても十分な品質の製品が恒常的に製造できると判断する根拠
- ・ 充填から包装までの工程を製造する上で必要な文書(製造手順、工程管理手順等)又はその案

なお、「プロセスバリデーションが完了していなくても十分な品質の製品が恒常的に製造できると判断する根拠」とは、GMP13-78に示した1.～4.の知見及び性能適格性評価(PQ)等の結果に基づき、商業生産時の連続的モニタリングもしくは工程管理を実施する項目、方法、管理範囲等を特定し、長時間稼働させた場合であっても表示を含む製品品質を保証できることを科学的に示すことを指す。

GMP13-81（バリデーション（その他））

• 2013年版(13-76)

[問]

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。

• 2022年版

[問]

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ない。

GMP13-90（バリデーション（その他））

[問]

医薬品の安定供給に対するリスク低減等を目的として、原薬たる医薬品につき複数の製造元を準備して承認を受けようとする場合、製剤を製造する製造所の承認前GMP適合性調査の対象とされるプロセスバリデーションは、複数の製造元すべての原薬たる医薬品を用いて実施しておく必要があるか。

[答]

承認時において供給する予定がない製造元の原薬について、例えば、**結晶多形の存在、溶媒の違い等、製造方法の違い等を踏まえ、製剤の同等性や、製剤化の製法・規格等に及ぼす影響を、ラボスケールでの検証、PQ等により確認している場合等においては、調査時点においてプロセスバリデーションを要しない。**

GMP20-4（文書等の管理）

• 2013年版(20-5)

[問]

GMP20-4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

• 2022年版

[問]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である「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]生データは、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

なお、データインテグリティの観点から「生データ」は得られた時の状態で利用可能であるよう保存すること。

GMP21-1（原薬たる医薬品品質管理）

• 2013年版(21-1)

[問]

GMP21-1（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。

• 2022年版

[問]

GMP21-1（原薬たる医薬品の参考品保管）GMP省令第21条の原薬たる医薬品の参考品の保管において、原薬たる医薬品の容器の材質と異なる別の容器に保管してもよいか。

[答]

原薬たる医薬品の容器と同等又はよりよく保護する容器であれば差し支えない。