

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、製剤パルク製造所(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. 洗淨方法
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「洗淨等の作業」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と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す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、バリデーシヨ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) 分析法バリデーシヨ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、分析法バリデーシヨ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、分析法バリデーシヨ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ヨ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ヨン

【問】 GMP 13-26 (プロセスバリデーシヨン) 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%)

$\chi_1 \dots \chi_{10}$: 1錠に含まれる有効成分含量の推定値(χ_i)

$$\chi_1 = W_1 \times A / \bar{W}$$

W1…W10: 1錠ごとの質量(Wi)

\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ロットの繰り返し」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 engineering 確認が規定された製造工程に対しては、GMP 13-50~GMP 13-54を参照すること。

[問] GMP 13-38 (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] GMP 13-39 (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] GMP 13-40 (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] GMP 13-41 (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] GMP 13-40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QbD手法」と「最小限の手法」の両方が含まれたり、「より進んだQbD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で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、製造プロセスの稼働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製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_pk）、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と考えられることから、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かじめ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かじめ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)(GV P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でき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、GMP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GMP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室において、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って、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 24-1-1 (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 24-1-2 (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 24-1-3 (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 24-1-4 (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 24-1-5 (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係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てよいか。

[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てよいか。

[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れば差し支えない。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ければならない事項のうち、「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] 採取した検体を取める容器に、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によいか。

[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。