

- 11.41 試験検査成績書には、製品の名称、ロット番号、規格値及び得られた数値結果(試験検査結果が数値である場合)、総合判定の結果等を記載すること。
- 11.42 試験検査成績書には、品質部門の試験検査を担当した者が日付を記入し、署名又は捺印するとともに、製造業者の名称、住所及び電話番号を記載すること。
- 11.5 製品の安定性の監視測定
- 11.50 製品の安定性を確認するため、少なくとも年1ロット(その年に製造がない場合を除く)について安定性の監視測定を行うこと。他の製造業者に出荷される製品についても必要に応じて同様に安定性の監視測定を実施すること。
- 11.51 安定性の監視測定に使用する試験検査手順は、バリデーションが行われたものであり、安定性を評価できるものであること。
- 11.52 製品の安定性の監視測定用の検体は、製品から採取すること。支障ない場合においては、製品の安定性が担保されている包装状態の中間製品から採取することができる。
- 11.53 保存条件は、必要に応じICHの安定性に係るガイドラインの規定によること。
- 11.6 有効期限
- 11.60 中間製品に有効期限を設定しようとする場合においては、安定性を裏付ける情報(例えば公表データ、試験検査結果)を利用できるようにすること。
- 11.7 参考品(医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号関係)
- 11.70 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号に規定する参考品の保存については、「ロットごとに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、この「試験検査」には、無菌試験、エンドトキシン試験は含まれないものと解する。無菌試験、エンドトキシン試験のための参考品については、当該試験を適切に実施することができる量を確保すること。
- 11.71 参考品には、誤って使用されないように参考品である旨の表示を行うこと。参考品の保管条件は、製品の指定保管条件と同様とすること。

12 バリデーション

12.1 バリデーション方針

- 12.10 製造工程、洗浄手順、分析法、工程内試験検査手順及びコンピュータ化システムについてのバリデーションの目的、方針及び実施方法、並びに個々のバリデーションの設計、照査及び承認に関する事項、文書作成の責任者に関する事項、その他当該製造所におけるバリデーション全般に共通かつ必要な事項について、バリデーション基本計画として文書化すること。

12.11 重要なパラメータ・特性は、通常、開発段階中に又は実績データにより確認し、再現性のある作業に必要な範囲を定義すること。これには以下の事項が含まれる。

- 製剤特性からみた当該製品に係る医薬品の特徴。
- 当該製品に係る医薬品の重要な品質特性に影響を及ぼすおそれのある工程パラメータの確認。
- 日常的な工程管理での使用が予定されている各重要工程パラメータの範囲の決定。

12.12 バリデーシオンは、当該製品に係る医薬品製剤の品質及び製剤特性に関して重要であると判断された作業に適用すること。

12.2 バリデーシオンの文書化

12.20 バリデーシオン実施計画書は、特定の製品の特定の工程、又は製造支援システム等、個々のバリデーシオンをどのように行うかについて明示した文書とすること。バリデーシオン実施計画書及び報告書は、品質部門及びその他あらかじめ指定された者が確認・照査し、承認すること。

12.21 バリデーシオン実施計画書には、実施するバリデーシオンの種類（例えば、回顧的、予測的、コンカレント）、実施の方法、工程の移動回数、重要工程及び判定基準等を規定すること。

12.22 バリデーシオン実施計画書に対応するバリデーシオン報告書においては、得られた結果を要約し、認められた全ての逸脱に対して原因究明を行い、適切な結論を導き、不具合の改善のために推奨する変更を含めて、作成すること。

12.3 適格性評価

12.30 プロセスバリデーシオンの作業を始める前に、重要な装置及び付帯設備の適格性評価を完了しておくこと。適格性評価は、通常以下の作業を個々に、又は組み合わせて実施する：

- 1) 設計時適格性評価（DQ）： 設備、装置又はシステムが目的とする用途に適切であることを確認し文書化すること。目的とする品質の製品を製造するために製剤化研究（工業化研究）で把握された製造施設・設備又はシステムに対する要求事項が、実生産にかかわる施設・設備又はシステムの基本設計に科学的にかつ忠実に反映されていることを確認し、文書化すること。通常、設計仕様書と設計図面の確認によって実施される。
- 2) 設備据付時適格性評価（IQ）： 据付け又は改良した装置又はシステムが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。
- 3) 運転時適格性評価（OQ）： 据付け又は改良した装置又はシステムが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。実生産に使用する施設・設備又はシステムについてIQと校正を実施後、その施設・設備又はシステムが設定した仕様に適合して運転操作できることを確認し、文書化すること。
- 4) 稼働性能適格性評価（PQ）： 設備及びそれに付随する補助装置及びシステムが、承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性よく機能できる

ことを確認し文書化すること。実生産に使用する施設・設備又はシステムが設定仕様どおり機能することにより、性能評価検討（第12.4章）の結果得られた製造手順と管理パラメーターのもとで、それらが意図した性能を発揮し、目的とする品質の製品が製造できることを確認し、文書化すること。

12.4 性能評価検討

- 12.40 実生産に使用する施設・設備又はシステムについてOQを実施後、性能評価検討として実際の製造条件を模倣する一連の工業化研究を実施し、次の段階であるPQへの移行のために必要な製造手順と管理パラメーターを開発し、設定し、文書化すること。

12.5 プロセスバリデーションの手法

- 12.50 プロセスバリデーション（PV）： 設定パラメータ内で稼働する工程が、設定規格及び品質特性に適合した中間製品・製品を製造するために効果的かつ再現性よく機能できることに関する文書による確証である。この段階では実生産のための体制、即ち製造部門及び品質部門の体制が完成されていることが前提であり、製造施設・設備・原材料・職員等、全てのものが適格化されている必要がある。PV実施においては、その上で個々の施設・設備及びシステムや製造品質が意図し目的とした結果を達成しており、当該の製造工程によって恒常的な生産が可能であることを実生産規模で確認し、文書化することになる。通常3ロットの製造を行う。

- 12.51 バリデーションには3つの手法がある。予測的バリデーションが好ましい手法であるが、例外的に、その他の手法を使用する場合がある。これらの手法及び適用を以下に示す。

- 12.52 予測的バリデーションは、通常、全ての医薬品製剤の製造工程に関して、第12.12章で規定されたとおり、実施される。医薬品製剤の製造工程について実施した予測的バリデーションは、当該医薬品製剤の市販前に完了していること。

- 12.53 コンカレントバリデーション（実生産に合わせて同時的に行われるバリデーション）は、繰返しの製造運転のデータが以下の理由により利用できない時に実施する場合がある。

- 限られたロット数のみを製造する場合
- 当該製品を稀にしか製造しない場合
- 当該製品の一部のロットを、バリデーション済みの工程を改良して製造する場合

- 12.54 原料、装置、システム、設備又は製造工程での変更起因する医薬品製剤の重要な品質に変動がないことが十分確立されている工程については、例外として回顧的バリデーションを実施する場合がある。このバリデーションは、以下の条件が整った場合に使用できる：

- 1) 重要な品質特性及び重要な工程パラメータが識別されていること。
- 2) 適切な工程内試験検査の判定基準及び管理が設定されていること。
- 3) 作業者のミス以外の原因に起因する重要工程の不具合や製品の不良、及び、装置の適合性と関係なく起きる装置不具合がないこと。

4) 既存の医薬品製剤についての品質と安定性が確立していること。

12.55 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全てのロットを含めて、調査期間中に実施した全てのロットを代表するロットであること。また、工程の恒常性を実証するのに十分なロット数とすること。工程に対して回顧的にバリデーションを行うためのデータを得るために、参考品・保存品の試験検査を行う場合がある。

12.56 プロセスバリデーションの実施にあたっては、それに先立ちIQ/OQの知見を基礎としてメンテナンスプログラムのプロトタイプを設定し、事後にメンテナンスの実施時期と実施項目などプログラムの最適化に向けた措置をとるための準備をしておくこと。

12.6 プロセスバリデーションの計画

12.60 バリデーションのための工程稼働回数は、工程の複雑性又は考慮すべき工程変更の規模によること。予測的及びコンカレントバリデーションに関しては、3回の連続して成功した製造ロットを一つの指標として使用すべきであるが、工程(例えば、複雑な製造工程又は終了時間が長引いた製造工程)の恒常性を証明するために、稼働回数の追加が認められる場合がある。回顧的バリデーションに関しては、工程の恒常性を評価するために、一般的に10から30の連続するロットのデータを検討すべきであるが、正当な理由があれば、より少ないロット数で検討を行う場合もある。

12.61 プロセスバリデーションを実施している期間中は、重要工程パラメータを管理し、監視すること。なお、例えばエネルギー消費量又は装置使用を最少化するために管理する変数のように、品質に関係しない工程パラメータについては、プロセスバリデーションに含める必要はない。

12.62 プロセスバリデーションでは、製品の品質と安定性が規定した限界値内であることを確認すること。なお、プロセスバリデーションで製造した当該製品の品質と安定性は、実績データ、及び適用できる場合には工程開発中に定められた品質と安定性、又は重要な臨床試験及び毒性試験に使用したロットに係る品質と安定性に匹敵するかそれ以上良好であること。

12.7 検証したシステムの定期的照査

12.70 システム及び工程は、それらがなお、妥当な状態で作動していることを確認するために定期的に評価すること。当該システム及び工程に重要な変更がなく、また、品質照査によりシステム又は工程が恒常的に規格に適合する中間製品等を製造していることが確認されている場合には、通常は、当該システムや工程についての再バリデーションの必要はない。

12.8 洗浄のバリデーション

12.80 洗浄手順については、原則としてバリデーションを行うこと。一般的に、洗浄のバリデーションは、汚染又は偶発的な原薬、原料、中間製品等のキャリーオーバーが医薬品製剤の品質に最も大きな影響を及ぼす工程について行うこと。

- 12.81 洗浄手順のバリデーションは、洗浄に係る装置の実際の使用の態様を反映したものとすること。種々の製品を同じ装置を用いて製造し、当該装置をそれぞれ同じ方法で洗浄する場合においては、当該洗浄のバリデーションには指標となる製品を選択する場合がある。その選択は、溶解性、洗浄の困難さ、力価、毒性又は投与量を勘案して推定した残留物限界値に基づいて行うこと。
- 12.82 洗浄のバリデーションの実施計画書には、洗浄する装置、手順、原料、合格洗浄水準、監視測定及び管理を行うためのパラメータ、分析方法、採取する検体の種類、採取方法、採取場所、並びにこれらの要件のラベルへの表示方法を記載すること。
- 12.83 洗浄のバリデーションにおいては、不溶性残留物及び溶解性残留物の両方を検出するために、スワブ法、リンス法又は代替方法（例えば、直接抽出）のうち適切な検体採取の方法を用いること。使用する検体採取方法は、洗浄後の装置表面上に残留する残留物の水準を定量的に測定できる方法にすること。スワブ法は、装置の設計又は工程の制約のため製品が接触する面に容易に近づくことができない場合においては実際的ではない。例えば、配管内部、充填機の接液部の内部、粉体を扱う装置内部等が挙げられる。
- 12.84 洗浄のバリデーションにおいては、残留物又は汚染物を検出できる感度を有する、バリデーション済みの分析法を使用すること。各分析法の検出限界は、設定された残留物限界値の残留物又は汚染物を検出するのに十分な感度とすること。当該分析法の達成可能な回収水準を設定すること。残留物限界値は、達成可能かつ実際的であり、当該限界値未満であることが立証可能であり、最も毒性のある又は最も製品の品質に影響を及ぼす残留物に基づいたものとすること。また、残留物限界値は、原薬又は製品の組成物のうち最も毒性のある物に関する既知の薬理学的、毒性学的又は生理学的活性の最少作用量と当該製品の最大投与量とを勘案して設定すること。
- 12.85 洗浄の対象となる装置の洗浄作業、消毒、滅菌作業については、製造途中において製品中の生菌数又はエンドトキシン量を管理する必要がある製造工程又はそれらによる汚染が問題となる他の製造工程の場合は、微生物汚染及びエンドトキシン汚染を勘案し適切なものとすること。
- 12.86 洗浄の手順は、当該手順が通常の製造時に有効であることを保証するために、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監視測定を行うこと。洗浄に係る装置の清浄性は、分析試験及び可能な場所では目視検査で監視測定を行う場合がある。目視検査は、検体採取及び分析では検出できない、小さな部分に集中する大量の汚染の検出を可能とする場合がある。
- 12.9 分析法のバリデーション
- 12.90 採用しようとする分析法が、日本薬局方又はその他認知された参考文献に記載されていない場合においては、分析法バリデーションを行うこと。また、日本薬局方又はその他認知された参考文献に記載された分析法である場合においては、その方法が分析対象に対し十分に適用可能であることを検証すること。いずれの場合においても、採用するすべての試験検査方法が適切なものであることを実際の使用条件で検証し、記録すること。
- 12.91 分析法は、分析法のバリデーションに関するICHガイドラインに含まれる特性

を考慮して、バリデーションを行うこと。分析法のバリデーションの程度は対象とする分析法の目的及び当該分析法を適用する製造工程の段階を反映するものとする。

- 12.92 製品並びに原料及び資材の試験検査に使用する分析装置について適切な適格性評価を行うこと。
- 12.93 分析法を変更しようとする場合においては、当該変更の程度に応じて分析法のバリデーションを行うこと。分析法のバリデーションの実施結果、及び当該分析法について講じたすべての変更について記録を作成し、これを保管すること。当該記録には、変更の理由及び変更された分析法が既に確立された方法と同様に正確で信頼できる結果をもたらすものであることを証明する適切なデータを含めること。

13 変更管理（医薬品・医薬部外品GMP省令第14条関連）

- 13.10 あらかじめ定められた品質管理監督システムに係るすべての変更を管理するために、変更管理体制を確立すること。
- 13.11 変更管理体制が取り扱う変更には、苦情等、回収及び法令の規定等から起因する変更についても対象とすること。
- 13.12 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項の規定に基づき作成する変更管理の手順に関する文書（以下「変更管理手順書」という。）において対象とする変更には、品質管理監督システムそのもの、原料及び資材（供給者の変更を含む）、規格、製造工程、試験検査の方法、構造及び設備（いわゆる製造支援システム、コンピュータ・ハードウェアを含む）、並びにコンピュータ・ソフトウェアに係る変更を含めること。
- 13.13 変更管理手順書には、以下の事項が含まれていること。
 - 1) 変更を行おうとするときは、あらかじめ当該変更に係る計画書を作成すること。
 - 2) 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、一部変更承認申請の必要性についての評価が含まれること。
 - 3) 変更後の製品品質の評価方法（加速安定性試験や安定性監視測定プログラム等を含む）と評価基準を、変更の前にあらかじめ定めること。
 - 4) 変更に関連する文書の改訂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、かつ文書の改訂と教育訓練を変更の前に実施すること。
 - 5) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第2号に規定する「その他所要の措置」、例えば規格及び試験検査方法、有効期限並びに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すること。
- 13.14 変更に係る全ての計画と結果は適切な部署が起案・報告し、関連の部署が照査し、品質部門の承認を受けること。
- 13.15 変更実施後、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評

価を行うこと。

14 不適合製品及び再加工

14.1 不適合

- 14.10 あらかじめ定めた規格に適合しない製品（以下「不適合製品」という。）については、識別表示により区分して保管すること。
- 14.11 不適合原料及び資材の最終処置は記録すること。
- 14.12 製造所からの出荷判定において不適合製品であると判断されたものについて何らかの措置を行おうとする場合においては、あらかじめ当該出荷判定を行った者（以下「出荷判定者」という。）により確認を受けること。

14.2 再加工

- 14.20 このガイドラインにおいて、「再加工」とは、製品又は不適合製品を、当該製品の製造工程に戻し、あらかじめ定めた製造工程の一部又は全部を繰り返すことをいう。ここで、「あらかじめ定めた製造工程」とは、当該製品に係る医薬品について承認された製造方法のうち、当該製品に係る工程をいう。
- 14.21 再加工については、それが安定性又はその他品質に及ぼす影響を評価したうえで、あらかじめ定められた手順に従って行うこと。
- 14.22 出荷判定を受けた後の製品を再加工したものについては、再加工前の製品と識別できるように、当初の出荷判定に付したときのロット番号への追跡可能性を確保した上で、新たなロット番号を付与すること。
- 14.23 再加工した製品の試験検査項目や検体数、安定性の評価等については、ロットごとに品質部門の承認を得ること。
- 14.24 出荷判定を受けた後の製品を再加工したものについての試験検査項目、検体数、安定性の評価については、ロットごとに試験検査の担当者が検討し、当該製品の出荷判定者が確認し、品質部門の承認を得ること。
- 14.25 再加工に係る記録を作成し、通常の製造記録及び試験検査に係る記録と同様に保管すること。

14.3 返品

- 14.30 返品された製品は、その旨を識別し、他のものと区分して保管すること。
- 14.31 返品された製品については、製造所から出荷された後、返品されるまでに保管又は輸送された条件、経過時間、その外観や容器の状態、返品された後に実施した試験検査の結果等により、その品質が許容できるものであることが確実でない限り、廃棄すること。

- 14.32 返品された製品について記録を作成し、これを保管すること。当該記録には、返品ごとに、以下の事項を含めること：
- 荷受人の氏名及び住所
 - 返品された製品の名称、ロット番号、出荷された時期、返品された時期及び返品量
 - 返品の原因
 - 返品された製品について採った措置の内容
- 14.33 返品された製品については、試験検査を行う者が手順書に従ってその品質を評価検討し、当該製品の出荷判定者が確認し、品質部門が承認した場合においては、再出荷又は再加工を行うことができる。
- 14.34 ここでいう返品には、回収処理に伴うものも含まれる。ただし、回収品については、回収処理に係る措置が優先されること。

14.4 再出荷

- 14.40 このガイドラインにおいて「再出荷」とは、製造所から出荷され、一旦は当該製造所の管理下から離れた製品を、返品等の理由により、当該製造所が受け入れ、再加工を行うことなく、試験検査等により品質の確認を行い、その結果に従ってあらためて製造所からの出荷判定を行い、これを出荷すること。
- 14.41 再出荷に係る製品の試験検査項目、検体数、安定性等の評価については、製造所からの出荷の後の保管又は輸送の条件及び経過時間、その外観その他容器の状態等を考慮し、ロットごとに試験検査を行う者の検討、当該製品の出荷判定者の確認、品質部門の承認を得てから行うこと。
- 14.42 再出荷に係る記録を作成し、当該再出荷製品に係る製造記録及び試験検査に係る記録と合わせて保管すること。

15 品質情報

- 15.10 医薬品・医薬部外品GMP省令第16条第1項の品質情報について、その処理のための体制を構築し、かつ、文書化した上で、手順書に従って調査し、記録を作成すること。
- 15.11 品質情報の処理のための体制には、苦情等に起因する品質管理監督システムの是正、回収の必要性等の判断の手順を含めること。

16 回収処理（医薬品・医薬部外品GMP省令第17条関係）

- 16.10 製品の品質等に関する理由により回収が行われる場合における製造販売業者との回収処理体制、所管官庁への連絡体制について、医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第6号の回収処理に関する手順書に規定すること。

- 16.11 回収手順には、情報評価に関与する者、回収を決定する手順、回収情報の伝達先及び伝達方法並びに、回収品の保管・管理及び処理方法を明記すること。
- 16.12 医薬品・医薬部外品GMP省令第17条第2号の回収処理記録には、原因究明及び是正措置の結果を記載すること。

II 医薬品製剤GMPガイドライン 解説

1 序文

本ガイドラインでは「品質管理」の語を第2.12章（品質部門のあり方）の解説で示すように限定的に使用しているが、我が国では従来「製造管理及び品質管理」がGMPに相当する用語として用いられてきた経緯があり、この用例に限り、「品質管理」を本ガイドラインの意図と異なって使用している。

1.1 医療用ガスは本ガイドラインの対象外である。医療用ガスは、我が国においては、医薬品・医薬部外品GMP省令の適用対象外であり、第1.1章において、本ガイドラインの対象を「医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される製剤」と規定しているため。

2 品質管理監督システム

用語（照査・確認・承認）について

照査・確認・承認という用語は、本ガイドラインでは原則として下記の意味合いを含意する語として使用した。なお、これらの用語はQ7Aではそれぞれ review, making sure, approval の訳語として使用されている。

照査：文書化されたGMP行為について、その内容を精査すること。行為の内容に対して適否・正誤等の評価を伴う。

確認：GMP行為があらかじめ定められた方法で実施され、またあらかじめ定められた者によって照査あるいは承認されたことを文書上で確かめ了解すること。必ずしも行為内容の精査を意図しない。

承認：対象となるGMP行為を最終的に認め、文書上で完結させること。

2.1 原則

2.10 品質管理監督システム

GMPの対象として改正薬事法との関連で製造販売業者及び製造所（製造業者）双方の立場があるが、いずれの場合でも品質管理監督システムは ISO9001:2000 で定義されグローバルに認証された品質保証の基本的要請であり、製造販売業者が設定する品質保証システムに限定されるものではない。ISO9001:2000 にいう品質管理監督システムの要点は 1) 経営者に至る責任と権限、2) 文書化、3) 第三者による監査、であり、これらはGMPにおける品質保証の考え方そのものであることに留意する必要がある。特に本ガイドラインでは製造所を主体とする製造所の自律したGMPシステムの構築を目指しており、本項「2 品質管理監督システム」はその基礎となる考え方と方法を例示するものである。

2.12 品質部門のあり方について以下に概説する。

Q7A（第20章 用語集）では品質部門の役割とは、品質保証（品質システムが維持されていることを保証すること）及び品質管理（規格に適合していることを確認又は試験すること）の両責任を果たすことと定義されている。

他方、従来の医薬品・医薬部外品GMP省令（平成11年厚生労働省令第16号）（以下

「旧医薬品・医薬部外品GMP省令」という。)では品質部門(又は品質管理部門)の役割が製造所における試験検査の実施に限定されるように理解されてきた傾向がある。こうした背景から、企業ごとに品質部門の役割に関して様々な考え方があるように思われる。従って、今般の医薬品・医薬部外品GMP省令で品質部門の主要な役割が明確化されたことも考慮し、品質部門のあり方について何らかの指針を定める必要があると考えられる。

そこで本ガイドラインでは、医薬品・医薬部外品GMP省令を踏まえ、品質部門に関するQ7Aの考え方を具体化し、品質部門が果たすべき役割をその機能にもとづき次のように定めた。即ち、

品質部門の役割 = 「品質保証業務 + 品質管理業務」 + 試験検査業務

ここに示した品質部門に関する3つの業務について、以下に概説する。

品質保証業務と品質管理業務：

品質保証業務とは、全社的な品質方針を確立し、その遵守状況を確認することであり、品質管理業務とは、全社的な品質方針を各製造所の要求事項として具体化し、この遵守を推進すること、更にGMP諸活動の確認又は承認を行うことである。換言すれば、要求水準を示すことにより、品質要求の側面から時系列的に品質の向上を図るのが品質保証業務であり、品質要求に合致すべく、その要求を実践するという側面から品質の向上と維持管理を行なうのが品質管理業務と言える。

品質保証業務及び品質管理業務は、後述する試験検査業務が試験検査室における実務(ライン業務)であることに対して、スタッフ業務と位置付けられる点が重要である。それは品質に係るスタッフ業務がライン業務に対して第三者の立場をとることが品質管理監督システムの基本の一つであるからである。

もとより品質保証業務ならびに品質管理業務の考え方は各企業で定めるべき事柄であり、必ずしも両者に2分して考察する必要はないとも考えられるが、本ガイドラインでは、品質部門の役割を明確化するための概念としてこれらの考え方を例示した。品質保証業務と品質管理業務の具体例を以下に示す。

品質保証業務：

- ・ 自社GMPシステムの確立
- ・ 内部監査、外部監査の実施、又は確認

品質管理業務：

- ・ 出荷判定
- ・ ロット毎の製造記録、試験検査記録の照査
- ・ 原材料の受入可否判定
- ・ 製造手順、試験検査手順の承認
- ・ 逸脱対応の確認、変更対応の承認
- ・ バリデーション計画及び報告結果の確認
- ・ 品質情報への対応、回収の対応
- ・ 自己点検の確認
- ・ 教育訓練の確認
- ・ 委受託業者との連携システムの維持と管理

医薬品・医薬部外品GMP省令では上記の品質管理業務の内、品質情報への対応及び回収の対応は品質部門への報告・確認事項とされ、また自己点検及び教育訓練は品質部門の業務に含まれていない。しかし、本ガイドラインでは基本となる考え方、即ち「品質部門

は、品質に係るすべての事項に関与すること（第2.20章）」に従い、これらを品質部門の責務と位置付けている。また、GQP省令では製造販売業者に受託製造業者に対する品質上の管理責任を要求しており、委受託業者との連携システムの維持と管理は、これに対応する受託製造業者側の責務である。以上、第2.22章解説（第7, 15, 16項）も参照のこと。

なお、医薬品・医薬部外品GMP省令における品質部門は製造管理者の監督下にある製造所レベルの組織であるが、本ガイドラインにおける品質部門はその概念として複数の製造所を有する製造業者の本社機能まで包含することを意図している。この場合、製造所における品質保証・品質管理業務については、本社のこれらの業務を製造所に局地化した業務と捉えることができる（Corporate業務に対するSite業務）。

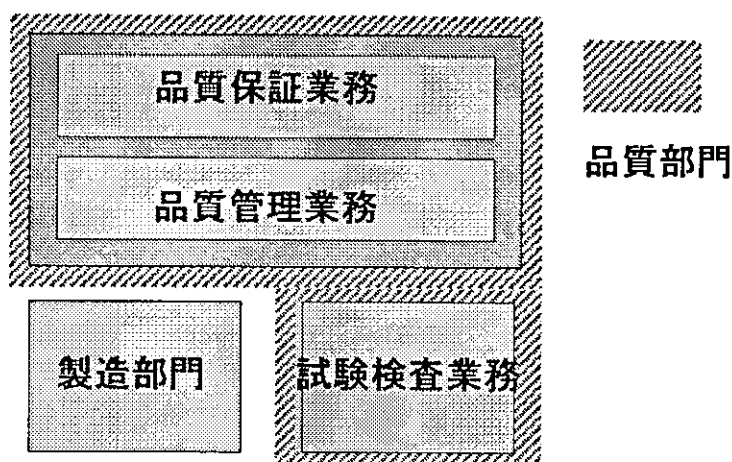
また、GQP省令では製造販売業者における品質保証部門に言及があるが、本ガイドラインではそれとは異なり、あくまで製造所（製造業者）の自律したGMPシステムの構築を前提とした、品質部門における品質保証業務のあり方を考察の対象としている。

試験検査業務：

試験検査業務は試験検査室で実施される実務、即ち製造に係る業務と同じくライン業務であり、スタッフ業務である品質保証及び品質管理業務と明確に区別されることが重要である。

わが国では試験検査業務を実施する部門（試験検査部門）を品質管理部（課）と呼称することが多いと考えられるが、その場合でも部門業務に品質保証・品質管理に係るスタッフ業務まで含めることもあると思われる。本ガイドラインでは品質管理を前項に示した品質部門の品質管理業務を示す限定的な語として使用し、また試験検査に関する業務をライン業務として明確化するため、これについて試験検査業務（部門）という名称を使用した。

ここで品質部門と製造部門の関係を図示すると、次のようになる。製造所では図式的には製造部門と品質部門における試験検査部門という2つのライン部門があり、これに対して品質部門で品質管理・品質保証業務を担当する部門がスタッフ部門として存在して、ラインとスタッフという機能の異なる両者が統合してGMPシステムを構成していることに留意されたい。



2.14 逸脱管理に係る留意事項を以下に示す。

- ① 逸脱とは、定められた手順、基準から乖離したことを意味する。
- ② 逸脱が発生した場合は、すべての逸脱を記録すること。
- ③ 製品の品質への影響を完全に否定できない重大な逸脱に関しては、製品が出荷される前までに、品質部門が製品品質への影響の有無を評価し、その結論を出すこと。
- ④ 逸脱に対する原因追及が必要な場合は、その逸脱に係る事項の原因を究明し、製造部門及び品質部門の管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。
- ⑤ 逸脱に関するすべての記録は、品質部門の確認を受けること。
- ⑥ 品質部門は出荷に先立ち、重大な逸脱が調査され、解決されていることを確認すること。

逸脱は、異常が発生していること（又は、異常が発生している可能性があること）を意味しており、製品品質へ影響を及ぼす可能性がある。従って、逸脱に関する規定を設けて、不良医薬品を一切出荷させないシステムが必要である。この意味で、逸脱対応の確認と出荷時に逸脱が解決されていることの確認は品質部門の責任でなされる必要がある。更に、逸脱の原因追求の結果、変更が必要な場合は、速やかに変更を行うことが必要である。

一方の側面として、逸脱は、製品品質やGMP管理体制の改善へと繋がる糸口になる可能性があるため、発生したすべての逸脱（逸脱の軽重・種類に拘らず）については記録（少なくとも、どのような逸脱が生じたかの記録）すべきと考える。

また、逸脱が製品の品質への影響を完全に否定できない重大な逸脱であるか否かについては、作業レベルでは判断を誤る場合があるため、責任者へ逸脱があったことを確実に報告するために、すべての逸脱は記録する必要がある（Q7A第2.3章及び第11.14章、その他CGMP、EU GMPでも同様の扱いである）。品質部門は、品質に係るすべての事項に関与すること（第2.20章）がその責務のひとつであり、重大な逸脱であるかどうかの関係部門の判断に対して、第三者の立場からその判断を確認又は承認する必要があると考えられる。

なお、逸脱に関しては平成14年度厚生労働科学研究（檜山班小山分科会）も参照されたい。

2.2 品質部門の責任

2.22 品質部門の主要な責任

第1項) 旧医薬品・医薬部外品GMP省令では製造業者（経営者）の責任は、製造所に対する

- 1) GMP 3役（製造管理者・製造管理責任者・品質管理責任者）の任命
- 2) 4大基準書（製造管理基準書・品質管理基準書・製造衛生管理基準書・製品標準書）の制定

によって担保されていたと考えられる。従って、現行の医薬品・医薬部外品GMP省令に従い旧医薬品・医薬部外品GMP省令における品質管理責任者の責任を品質部門の責任に移す場合、製造業者（経営者）の責任を明確化するためには業務の管理監督の責任者は製造業者または製造業者から権限を委譲された者によって任命される必要がある。また、出荷判定は品質部門の責任の要点のひとつであり、出荷判定者は製造業者または製造業者から権限を委譲された者が任命すべきと考えられる。

第3項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第9号では製造管理が適切に行われてい

ることを製造部門が確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告することとされている。本ガイドラインでは、製造管理が適切に行われていることを品質部門が第3者的な立場で確認することを意図し、重要工程に係るすべての製造指図・記録（及び試験検査室管理記録）を照査することとした（Q7A第2.22章に同じ）。

第5項）製造指図書原本については第6.3章の解説を参照されたい。

第7項）自己点検及び内部監査については第2.4章の解説を参照のこと。医薬品・医薬部外品GMP省令第18条第1項第2号で自己点検の結果を製造管理者に対して文書で報告することとされていることから、品質部門の責任として、自己点検及び内部監査の結果を確認することとした。

第8項）委受託製造では商取引的な基本契約のほか様々な事項の取り決めが必要であるが、品質部門には Quality Agreement に代表される品質上の契約事項に責任がある。なお、Quality Agreement については平成14年度厚生労働科学研究（檜山班森川分科会）を参照されたい。

第10項）医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項第2号でバリデーシヨンの計画及び結果を品質部門に対して文書で報告することとされていることから、品質部門の責任として、バリデーシヨンの計画及び結果を確認することとした。なお、バリデーシヨンの計画及び結果の承認は本来品質部門の責任であると考えられ（Q7A第2.22章ではバリデーシヨン実施計画書及び報告書の照査と承認は品質部門の責任、とする）、バリデーシヨンに対する品質部門の能動的な関与が望まれる。

第16項）医薬品・医薬部外品GMP省令第19条第2号で教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書で報告することとされていることから、品質部門の責任として、教育訓練が実施されていることを確認することとした。

第17項）薬事法改正により委受託製造が自由化されたことに伴い、本項を追加した。品質管理監督システムが製造販売業者のみを対象とするのではなく、製造業者（製造所）にも要求されるものであることを想起されたい。変更管理や逸脱管理などGMP上の重要事項に対する両者間の双方向的な連携が委受託製造における品質保証体制の根幹であると考ええる。

2.3 製造部門の責任

旧医薬品・医薬部外品GMP省令では製造業者（経営者）の責任は、製造所に対する

- 1) GMP 3役（製造管理者・製造管理責任者・品質管理責任者）の任命
- 2) 4大基準書（製造管理基準書・品質管理基準書・製造衛生管理基準書・製品標準書）の制定

によって担保されていたと考えられる。従って、現行の医薬品・医薬部外品GMP省令に従い旧医薬品・医薬部外品GMP省令における製造管理責任者の責任を製造部門の責任に移す場合、製造業者（経営者）の責任を明確化するためには業務の管理監督の責任者は製造業者又は製造業者から権限を委譲された者によって任命される必要がある。

ただし、管理監督の責任者が必ずしも事項 3)- 7)の業務を行う必要はないが、少なくとも

3) 逸脱の確認 と 6) 変更管理の評価は管理監督の責任者が実施する必要がある。また、製造指図書承認と製造記録の確認は製造部門の責任の要点のひとつであり、当業務の責任者は製造業者又は製造業者から権限を委譲された者が任命すべきと考えられる。

第2項) 署名及び捺印。捺印に使用する印鑑はGMP組織内で登録されたものを使用し、特定の個人のみが当該印鑑を用いることができる管理体制（使用者による施錠管理、使用者の常時携帯、等）が必要である。

2.4 自己点検及び内部監査

Q7A第2.4章では自己点検（Self inspection）と内部監査（Internal audits）が併記されているが、その区別が明らかでない。そこで本ガイドラインでは両者を明確に区分し、かつ両者を必須なものとして捉えた。

医薬品・医薬部外品GMP省令では、自己点検の対象が、製造所の製造管理及び品質管理に限定されている（あるいは、限定されているとの印象を与える）。しかしながら、製造所における品質保証には、製造所内で完結する事項に止まらず、製造業者たる法人が全社的に運用する品質保証システムの一環として実施されるものもある。例えば、苦情他品質情報の処理や回収処理、又は委受託先との契約、あるいは自己点検が適切に実施されていることの確認等がこれにあたる。こうした面の自己評価については自己点検だけでは不十分であり、製造所外の第三者を含めた内部監査が必要な所以である。

GQP省令における監査は製造所の品質保証システムの確認を製造販売業者の責任で行う行為、即ち製造委託元である製造販売業者の品質方針に対する compliance の確認である。他方、本章における内部監査は製造所の自律したGMPシステムの構築を目的として製造所自らの責任で実施する自社の品質方針の compliance 確認を目的とする。従って、両者は異なる意図の下で実施されるものである。しかしながら、GQP省令において製造委託先の製造所に対する監査が義務付けされる現状を考慮し、本章では「内部監査は、GQP省令等に係る監査により同等の確認が行われる場合には、それをもって代えることができる」こととした。

なお、自己点検及び内部監査に関しては平成14年度厚生労働科学研究（檜山班小山分科会）を参照されたい。

2.5 製品品質の照査

逸脱、変更等は、発生事例毎に評価・処理されていく。しかし、事例毎の単発的な評価では、検出できない異常（以下、潜在異常）／リスクがある。潜在異常／リスクを積極的に検出し、検出された潜在異常／リスクを消滅させ、製品品質の恒常性を確保する観点から、製品品質の照査が必要である。

製品品質の照査は、製品品質の恒常性の確保（含む改善）の観点からは必要不可欠な要件であり、Q7A及びCGMPでの要件となっている。Q7Aでの照査を例にすれば、製品品質の照査は、苦情・回収、不適等に対する照査である「異常に対する照査」と全ロットに対する重要な工程管理や重要な試験検査結果に対する照査である「製品品質の恒常性のための照査」に区分することが可能と考える。なお、「バリデーション基準について」（平成17年薬発第xxx号*）（以下「バリデーション基準」という。）では、「工程管理の定期照査」が示されているが、「製品品質の恒常性のための照査」はこれを含むものである。+

* 平成17年3月29日現在発出番号未定

また、製造業者が製品品質の照査に係る年次報告書を作成することは、5年ごとのGMP適合性調査を书面調査とする際の根拠となり得ることからも、その有用性は大きい。

なお、製品品質の照査に関しては平成14年度厚生労働科学研究（檜山班小山分科会）

を参照されたい。

第 5 項) 安定性の監視測定には経時的な安定性評価と定期的な品質確認 (市販後の安定性評価) の双方を含む。

2.6 技術移転

近年、研究開発から商業生産に至る技術移転の科学的かつ合理的な根拠が重要視されるようになり、また薬事法改正により委受託製造が自由化されたことを背景に、本項を新設した。

研究開発から生産への製剤の技術移転では、開発過程でのピボタル (pivotal) な製造バッチと商業生産バッチ (プロセスバリデーションバッチ) の製造品質の一貫性 (consistency) が市販製剤における安全性と有効性も含めた製品品質の根幹であり、技術移転の目的とは移転前後における製造品質の同等性の確保に他ならない。同様の趣旨は Q 7 A 第 12.52 章で示されており、本ガイドラインでも第 12.62 章で製剤に関して記述しているので参照されたい。因みに、開発過程でのピボタルな製造バッチとは、Phase 3 の重要な臨床試験に使用された治験薬、生物学的同等性試験に使用された治験薬、及び申請用安定性試験に使用された試料、等を意味している。

委受託製造等、市販後の技術移転においても、移転前後における製造品質の一貫性の確保という目的とその重要性は変わらない。

従って、研究開発報告書等の技術移転に係る技術文書では事項・データの列挙ではなく、当該の技術移転において「いかにして製造品質の同等性確保を達成できるか (達成したか)」ということを合理的・科学的に説明するに足るデータと論旨が要求される。

なお、技術移転については平成 16 年度厚生労働科学研究「技術移転ガイドライン」としてまとめられており、参照されたい。

3 職員

3.2 教育訓練

第 3.20~3.25 章では、教育訓練の対象、教育訓練プログラムについての規定等、教育訓練において必要な事項を定めた。また、業務ごとに教育訓練プログラムを作成することを規定した。さらに、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 6 条第 4 項に従い、製造部門及び品質部門に従事する全職員の責任を文書化すること (Job description) を定めた。

なお、医薬品の生産に係る職員ごとに、Job description・教育訓練プログラム・教育訓練結果、ならびに教育訓練履歴を一つのパッケージにまとめておくと、当人の教育訓練の状況が容易に把握でき、有用である。

また、第 3 章は職員に係る項目であり、経営者は職員にあたらなため、本章では経営者の教育に言及していない。しかしながら、ISO9001:2000 に示される品質管理監督システムの要点の一つは経営者への教育であり、経営者に対して品質にかかわる教育を実施する必要がある。

3.20 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 19 条における「あらかじめ指定した者」を以下「教育訓練責任者」という。本条の規定により、本章記載内容の主体を教育訓練責任者とした。

3.23 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 19 条第 1 号で教育訓練責任者が教育訓練を計画

的に実施することとされていることから、教育訓練責任者が教育訓練プログラムを承認することとした。

3.24 医薬品・医薬部外品GMP省令第19条第2号で教育訓練責任者が教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書で報告することとされていることから、品質部門の責任として、教育訓練が実施されていることを確認することとした。

4 構造設備

4.1 構造設備の設計及び建設

4.10 清掃、維持管理及び作業を容易とする手法には、床壁間にアールをとることや、作業室内を吸引清掃できる様に HEPA フィルター付の真空掃除機またはセントラルバキュームなどがある。なお、非無菌製品製造環境の管理レベルは、日本薬局方参考情報「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」や USP “<1111> Microbiological attributes of nonsterile pharmaceutical products” を参考にして環境管理レベルを決定することが有用である。

4.11 特に交叉汚染防止と共に、清掃、メンテナンススペースに配慮すること。

4.12 例えば、直接床に置かず、棚やパレット上に保管するなど配慮すること。

4.14 「出荷判定待ち製品の保管」や「出荷判定済み製品の保管」については、製造所からの製品の出荷を想定したものである。この他に、当該の製造所において、製造販売に係る市場への出荷判定が行われる場合には、これに係る製品の保管区域の設定が必要となる。

また、この特定区域の規定とは別に、交叉汚染やケミカルハザード対応の隔離エリア等が必要に応じて考慮するべきである。

4.16 「工程内管理試験検査」区域を製造区域に設置する場合は、微生物汚染、微粒子汚染による当該試験検査へのリスクを検討し、必要に応じて壁、仕切などを検討すること。また振動、電圧変動なども検討対象である。

4.17 試験検査室の配置は、重要測定機器の修理、保守、校正などの作業に配慮し、それらに支障のない必要な間隔を確保すること。

4.2 ユーティリティ

4.20 蒸気の管理規格の例には、異物、微粒子、清缶剤などによる汚染、などがある。またガス類、圧縮空気の管理規格の例には、油分量、異物、微粒子、露点、などがある。いずれも製品の品質を考慮して管理項目、管理規格値(限界値)を設定する。

4.22 本項目は、第 4.40 章も併せて検討すること。

4.23 配管の識別は、通常配管に直接表記するか、タグなどにより識別する。保温配管の場合、保温材取り替え作業完了後速やかに配管識別表示を行うこと。

4.24 「空気遮断装置」とは配水管からの逆流防止が目的であり、例えば一旦大気圧に戻

すためのファンネル設置や、エアブレイクなどがある。

4.30 製造用水に係る構造設備

4.30 社内規格設定の場合の製造用水の識別は、公定書収載の医薬用水（精製水、注射用水など）と混同を避けるため、例えば「限外ろ過水」「イオン交換水」などの名称を使用することが好ましい。

4.32 USPとEPの生菌数規格は注射用水（容器に密封され無菌規格のものは除く）は10cfu/100mL、精製水は100cfu/1mLである。

4.4 封じ込めに係る構造設備

4.40 交叉汚染対策として専用の製造区域が必要とされる対象薬物は、医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第5号では「特に飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等」とされている。

4.41 これら強い薬理作用又は毒性を有する医薬品に係る製品の製造設備の洗浄は、場合により配管接合部、装置接合部をすべて分解し洗浄することも検討すること。

5 工程装置

5.1 設計及び組立

5.11 製品が接触する工程装置とは、タンク、配管、プロセス装置の他、フィルター、イオン交換樹脂、ホース、ガスケット、クロマトグラフィー等も含む。装置接触表面は、製品の品質を変化させない様に考慮する必要がある。具体的な考慮点を次に例示した。特に高分子の接品表面からの溶出物による製品の品質への影響を評価すること。

1) 耐薬品性

製品が装置接触面を反応、腐食させないこと。

2) 溶出性

装置接触部からの、溶出により製品の品質を損ねないこと。高分子部材（ホース、パッキング、フィルター、カラム、ライニング）からの溶出は特に留意し、必要に応じて供給者から溶出特性のデータなどを入手し、製品との配合禁忌や反応性を確認する。また接製品表面部材の安全性を担保するために、供給者から安全性評価（毒性試験等）に係るデータの入手も重要である。この要求点はCGMP 21CFR 211.65(a), (b)にも同様な記述がある。

3) 吸着性

この評価も、特に液剤における高分子部材への吸着性の評価が重要である。

5.14 潤滑油、熱・冷媒と製品と接触する可能性のある場合（例えば攪拌のシャフト、ポンプ等回転機など）は本章における食品適合のような安全性をもった流体を使用する。

5.2 工程装置の保守及び清掃

5.21 工程装置の清掃、洗浄から次の製造までの間に工程装置が汚染されるリスク（例えば、陰圧になる可能性、付帯配管からの汚染、排水配管からの汚染）を配慮し、清掃から次の製造までの最大許容時間や、製造直前の再清掃を考慮すること。

5.23 この場合は、装置内残留の製品によるバッチ間の混合や、変質・変敗による品質低下の可能性に対して配慮すること。

5.26 工程装置の状態表示とは、例えば「清掃前」・「清掃完了」・「製造中」といった清浄度や製造作業の状態表示である。特に、未清掃の工程装置が使用されないように表示することは重要である。

5.27 フィルター自体からのファイバー、異物放出に関しては、フィルター供給者からのデータにより必要に応じて使用前にフラッシング洗浄などを考慮すること。

6 文書化及び記録

6.1 文書管理システム

6.10 旧医薬品・医薬部外品GMP省令では文書管理に関する規定は明確化されていなかったが、医薬品・医薬部外品GMP省令第20条にて文書管理に係る手順が規定された。医薬品の製造管理及び品質管理を含む品質管理監督システム（品質保証）に関連する事項はすべて文書化することにより、関与する者の認識を統一化させる必要がある。医薬品の「生産」に限らず、より広い意味を持たせるために「品質管理監督システムに係るすべての文書」の記載にした。

6.11 一度作成された文書は改訂、廃止回収される。履歴を残すことにより、該当する文書の歴史を含むトレーサビリティが確保され、かつ文書管理の中で特に重要な「最新版管理」を行うことが可能となる。

6.12 製品の研究開発から商業生産ならびに市場への出荷後の事項に関して多くの文書が作成され、かつ保存される。保存規定を作成することにより、関係者が変わった場合に、どのような文書が存在し、どのように保存されているかを規定することが必要である。また、今後の製造販売承認にあたっては、研究から商業生産に至る開発過程の一貫性を企業として示す必要があり、文書類の保管は従来に増して重要である。

製造所において作成・保存される文書類の事例を下に記載する。

A：製品標準書

医薬品・医薬部外品GMP省令第7条に規定されている文書を意味する。本標準書は生産する医薬品の「製造承認事項」及び「製造手順」を記載した文書と定義されているが、それに加えて「製造承認書」では記載できなかった詳細事項を記載した文書であり、製造される医薬品の製造及び品質管理の基準を示す文書でもある。製品標準書については第6.3章解説（製造指図書）も参照のこと。

B：各種基準書

基準書とは、大きな管理区域（製造、品質）における製造管理及び品質管理の概要

を規定した文書である。医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1, 2, 3項に規定されている「衛生管理基準書」、「製造管理基準書」及び「品質管理基準書」を意味する。また、製造管理及び品質管理の全般にわたる企業政策や各部門ならびに職責の権限を記述した「GMP管理規定」も基準書として取り扱う必要がある。

なお、「品質管理基準書」の場合、使用する原料及び資材の製造所への入荷以降の規定が記載されているが、品質管理監督システムの観点からは「使用する原料及び資材の購入の適格性判断」も品質管理基準書で規定されるべき項目と考える。

C：手順書

手順書とは、各種基準書の規定を実地に実施するための詳細手順を具体的かつ詳細に記載した文書である。以下事例を示す。

- ・出荷に関する手順
製品を製造所から出荷させる規定を記載した文書詳細手順（可否判断を含む）。
- ・逸脱管理に関する手順
規定された製造管理、試験検査管理及び品質保証規定からの逸脱が生じた場合の調査及び是正措置の方針規定ならびにその手順を記載した文書。
- ・変更管理に関する手順
製品の製造管理と試験検査管理及び品質保証規定を変更する場合の方針を規定した文書。
- ・品質情報及び品質不良等の処理に関する手順
出荷された製品に関する供給先を含む第3者より提起される品質情報及び品質不良等への対処方針規定ならびにその手順を記載した文書。
- ・製品回収に関する手順
出荷された製品を回収する場合の方針規定ならびにその手順を記載した文書。
- ・自己点検に関する手順
製造所の製造管理及び品質管理の状況を定期的に自己点検する際の方針規定ならびにその手順を記載した文書。
- ・教育訓練に関する手順
経営者、及び製造所を含む関係部署の管理職、責任者及び職員のGMPならびに各職責に関する理解と技能を向上させるための教育方針規定ならびにその手順を記載した文書。
- ・文書及び記録の管理に関する手順
医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第9号、及び第20条に規定されている手順。
- ・バリデーションに関する手順
バリデーションの手法、計画、実施及び評価方法規定ならびにその手順を記載した文書。
- ・記録類
規定された手順内容を実施したことの過程と結果を記載することを目的とする文書。記録類は記録者により記載項目が異ならないように、記載事項を予め規定した様式で作成されることを推奨する。

6.13 文書類は実際の作業を行う職員にとって「理解できる言語と文章で書かれること」と規定した理由は、今後の国際化を踏まえ、海外で製造され日本に輸入されてくる医薬品の生産に従事する者が英語、中国語等日本語以外の言語を理解する場合には、それら従事者が理解できる言語で文書類を作成する必要があると考えたことによる。

6.14 作成される文書類は多岐に渡り、かつ複雑に相互関係を有している。単独で使用さ