

<p>Process Validation The documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes.</p>	<p>プロセスバリデーション 確立したパラメータ内で運転する工程が、事前に定められた規格及び品質特性に適合する医薬品を製造するため効率的に再現作動することを文書化した証拠</p>
<p>Prospective Validation Validation carried out before routine production of products intended for sale.</p>	<p>予測的バリデーション 出荷用製品の定期製造前に行うバリデーション</p>
<p>Retrospective Validation Validation of a process for a product which has been marketed based upon accumulated manufacturing, testing and control batch data.</p>	<p>回顧的バリデーション 販売済の製品の工程について行う、蓄積された製造、試験、及び管理のバッチデータに基づくバリデーション</p>
<p>Re-Validation A repeat of the process validation to provide an assurance that changes in the process/equipment introduced in accordance with change control procedures do not adversely affect process characteristics and product quality.</p>	<p>再バリデーション 変更管理手順に従って導入された、工程／設備に対する変更が、工程の特性及び製品の品質に悪影響がないことを保証する為の、プロセスバリデーションの繰り返し</p>
<p>Risk analysis Method to assess and characterise the critical parameters in the functionality of an equipment or process.</p>	<p>リスク分析 装置又は工程の機能性における重要パラメータを評価し特徴付ける方法</p>
<p>Simulated Product A material that closely approximates the physical and, where practical, the chemical characteristics (e.g. viscosity, particle size, pH etc.) of the product under validation. In many cases, these characteristics may be satisfied by a placebo product batch.</p>	<p>模擬製品 バリデーション下の製品に物理的、及び実用面では、化学的特性(例えば、粘度、粒径、pHなど)が非常に近似する物質。多くの場合、これらの特性は製品のプラセボバッチにより満たされる。</p>
<p>System A group of equipment with a common purpose.</p>	<p>システム 共通の目的を有する一群の装置。</p>
<p>Worst Case A condition or set of conditions encompassing upper and lower processing limits and circumstances, within standard operating procedures, which pose the greatest chance of product or process failure when compared to ideal conditions. Such conditions do not necessarily induce product or process failure.</p>	<p>ワーストケース 理想的な条件と比較した場合に、製品又は工程が不合格となる可能性を最大とする、標準的作業手順内における、工程及び状況の上限と下限を設定した一つの条件又は一連の条件。これらの条件は必ずしも製品又は工程の失敗を引き起こすものである必要はない。</p>

別紙(15) PIC/S GMP ガイドライン アネックス17

原文	和訳
PARAMETRIC RELEASE	パラメトリックリリース
1. PRINCIPLE	1. 原則
1.1 The definition of Parametric Release used in this Annex is based on that proposed by the European Organization for Quality: "A system of release that gives the assurance that the product is of the intended quality based on information collected during the manufacturing process and on the compliance with specific GMP requirements related to Parametric Release."	1.1 本文書で使用されるパラメトリックリリースの定義は、欧州品質委員会の提案に基づく:「製造工程において収集された情報及びパラメトリックリリースに関わるGMPの要求事項に適合することにより、製品の品質が意図されたものであることを保証する、出荷可否判定のシステム」
1.2 Parametric release should comply with the basic requirements of GMP, with applicable annexes and the following guidelines.	1.2 パラメトリックリリースを実施する際は、該当するPIC/s Annexと以下のガイドライン及び、GMPの基本的要求事項に従わなければならない。
2. PARAMETRIC RELEASE	2. パラメトリックリリース
2.1 It is recognised that a comprehensive set of in-process tests and controls may provide greater assurance of the finished product meeting specification than finished product testing.	2.1 包括的な工程内試験や管理を実施することで、最終製品の試験を実施する以上に、最終製品が規格に適合していることが保証されるものと認識されている。
2.2 Parametric release may be authorised for certain specific parameters as an alternative to routine testing of finished products. Authorisation for parametric release should be given, refused or withdrawn jointly by those responsible for assessing products together with the GMP inspectors.	2.2 パラメトリックリリースは、日常の製品試験の代替として、特定のパラメーターを管理することとして承認される。パラメトリックリリースの承認、却下、取り消しは、製品の審査官と、GMP査察官が合同で行うべきである。
3. PARAMETRIC RELEASE FOR STERILE PRODUCTS	3. 無菌製剤のパラメトリックリリース
3.1 This section is only concerned with that part of Parametric Release which deals with the routine release of finished products without carrying out a sterility test. Elimination of the sterility test is only valid on the basis of successful demonstration that predetermined, validated sterilising conditions have been achieved.	3.1 この章は、無菌試験を実施せずに最終製品の出荷可否判定を日常的に行うパラメトリックリリースの部分に関して記載する。無菌試験の省略は、あらかじめ定められ、バリデーション済の無菌条件が達成されたことが証明できる場合にのみ有効である。
3.2 A sterility test only provides an opportunity to detect a major failure of the sterility assurance system due to statistical limitations of the method.	3.2 試験法の統計的な限界により、無菌試験は、無菌性の保証システムに重大な欠如があることを検出する機会を提供するのみである。
3.3 Parametric release can be authorised if the data demonstrating correct processing of the batch provides sufficient assurance, on its own., that the process designed and validated to ensure the sterility of the product has been delivered.	3.3 パラメトリックリリースは、バッチが正しく製造されたことを証明するデータそのものが、製品の無菌性の保証のために設計され、バリデーションされた工程でバッチが製造されたことを十分保証できる場合に、承認される。
3.4 At present Parametric release can only be approved for products terminally sterilized in their final container.	3.4 現時点では、パラメトリックリリースは、最終容器で最終滅菌が行われる製品のみ適用される。

3.5 Sterilization methods according to European(or other relevant)Pharmacopoeia requirements using steam, dry heat and ionising radiation may be considered for parametric release.	3.5 欧州あるいは他の関連する局方の要求に従った、蒸気、乾熱、イオン化放射線滅菌が、パラメトリックリリースの対象である。
3.6 It is unlikely that a completely new product would be considered as suitable for Parametric Release because a period of satisfactory sterility test results will form part of the acceptance criteria .There may be cases when a new product is only a minor variation, from the sterility assurance point of view, and existing sterility test data from other products could be considered as relevant.	3.6 一定期間にわたる無菌試験適合の実績がパラメトリックリリースを受け入れる基準の一部となるため、完全な新製品に対してパラメトリックリリースを適用することは、好ましくないと考えられる。新製品が無菌性保証の観点から、既存の製品に対して軽微な変更を行ったものであり、そのような製品についての既存の無菌試験のデータが適用されると考えられる場合もあり得る。
3.7 A risk analysis of the sterility assurance system focused on an evaluation of releasing non-sterilised products should be performed.	3.7 滅菌しきれていない製品について出荷可の判定を行ってしまう可能性に焦点を当てた無菌性保証システムのリスク評価を行わなければならない。
3.8 The manufacturer should have a history of good compliance with GMP.	3.8 製造業者は、GMP遵守について良好な履歴を有しなければならない。
3.9 The history of non sterility of products and of results of sterility tests carried out on the product in question together with products processed through the same or a similar sterility assurance system should be taken into consideration when evaluating GMP compliance.	3.9 GMP遵守を評価する際には、当該製品の無菌試験不適の履歴及び無菌試験の結果の履歴とともに、同じ或いは同様の無菌性保証のシステムで製造された他製品についてのこれらの履歴を考慮しなければならない。
3.10 A qualified experienced sterility assurance engineer and a qualified microbiologist should normally be present on the site of production and sterilization.	3.10 適格で、経験を有する無菌保証担当者及び適格な微生物担当者が製造及び滅菌を行う場所に通常存在しなければならない。
3.11 The design and original validation of the product should ensure that integrity can be maintained under all relevant conditions.	3.11 製品設計及び初期の製品バリデーションにおいて、完全性があらゆる関連する条件下で維持されていることを保証しなければならない。
3.12 The change control system should require review of change by sterility assurance personnel.	3.12 変更管理システムでは、無菌保証に関わる担当者の照査を要求しなければならない
3.13 There should be a system to control microbiological contamination in the product before sterilisation.	3.13 滅菌工程の前で、製品中の微生物汚染を管理するシステムがなくてはならない。
3.14 There should be no possibility for mix ups between sterilised and non sterilised products. Physical barriers or validated electronic systems may provide such assurance.	3.14 滅菌前の製品と滅菌後の製品を混同する可能性がないようにしなければならない。物理的な区分或いはバリデーション実施済みの電子的システムによる保証が挙げられる。
3.15 The sterilization records should be checked for compliance to specification by at least two independent systems. These systems may consist of two people or a validated computer system plus a person.	3.15 滅菌記録は、工程規格に適合していることを、最低2つの独立したシステムで確認する必要がある。これらのシステムは、2人の人員或いはバリデーション済のコンピュータシステムと1人の人員でも可である。
3.16 The following additional items should be confirmed prior to release of each batch of product.	3.16 各バッチの製品の出荷前に、以下の項目の確認が必要である。
•All planned maintenance and routine checks have been completed in the sterilizer used.	•使用した滅菌機の計画に基づくメンテナンスと日常の点検が全て完了していること。
•All repairs and modifications have been approved by the sterility assurance engineer and microbiologist.	•全ての補修と改造が、無菌保証担当者と微生物担当者の承認を得られていること。

<p>▪All instrumentation was in calibration.</p>	<p>・全ての機器が校正されていること。</p>
<p>▪The sterilizer had a current validation for the product load processed.</p>	<p>・滅菌機が当該製品の載荷形態に対して計画通り定期バリデーションされていること。</p>
<p>3.17 Once parametric release has been granted, decisions for release or rejection of a batch should be based on the approved specifications. Non-compliance with the specification for parametric release cannot be overruled by a pass of a sterility test.</p>	<p>3.17 1度パラメトリックリリースが承認されたら、出荷可否の判定は承認された規格に基づくものでなければならない。パラメトリックリリースの規格に適合しないものを、無菌試験適合の結果によって覆してはならない。</p>
<p>4. GLOSSARY</p>	<p>4. 用語</p>
<p>Parametric release</p>	<p>パラメトリックリリース</p>
<p>A system of release that gives the assurance that the product is of the intended quality based on information collected during the manufacturing process and on the compliance with specific GMP requirements related to Parametric Release.</p>	<p>製造工程において収集された情報及びパラメトリックリリースに関わるGMPの要求事項への適合に基づき、製品の品質が意図されたものであることを保証する、出荷可否判定のシステム</p>
<p>Sterility Assurance System</p>	<p>無菌性保証システム</p>
<p>The sum total of the arrangements made to assure the sterility of products. For terminally sterilized products these typically include the following stages;</p>	<p>製品の無菌性を保証する為に実施する一連の手法をさす。最終滅菌製品においては、しばしば以下の手段によって、無菌性を保証する。</p>
<p>a) Product design.</p>	<p>a) 製品設計</p>
<p>b) Knowledge of and, if possible, control of the microbiological condition of starting materials and process aids (e.g. gasses and lubricants.)</p>	<p>b) 出発物資及び工程補助剤となるもの(例:ガス及び潤滑油)に対する知識及び、可能な場合には微生物学的状態の管理</p>
<p>c) Control of the contamination of the process of manufacture to avoid the ingress of microorganisms and their multiplication in the product. This is usually accomplished by cleaning and sanitization of product contact surfaces, prevention of aerial contamination by handling in clean rooms, use of process control time limits and , if applicable, filtration stages.</p>	<p>c) 製品中への微生物の浸入及び増加を防止する為の、製造過程における汚染の管理 通常、製品接触面の洗浄及び消毒、クリーンルームでの取り扱いによる空気汚染の防止、工程管理時間の制限、又該当する場合には、ろ過工程の使用によって達成される。</p>
<p>d) Prevention of mix up between sterile and non sterile product streams.</p>	<p>d) 滅菌済み及び未滅菌の製品の動線の間での混同の防止</p>
<p>e) Maintenance of product integrity.</p>	<p>e) 製品の完全性の維持</p>
<p>f) The sterilization process.</p>	<p>f) 滅菌工程</p>
<p>g) The totality of the Quality System that contains the Sterility Assurance System e.g. change control, training, written procedures, release checks, planned preventive maintenance, failure mode analysis, prevention of human error, validation calibration, etc.</p>	<p>g) 変更管理、教育、手順書、出荷可否判定での確認、計画的保守、欠陥モード分析、人的エラーの予防、バリデーション、校正等、無菌性保証システムを含む品質システムの全体</p>

別紙(16) PIC/S GMP ガイドライン アネックス19

原文	和訳
Reference and retention samples	参考品及び保存サンプル
1. SCOPE	1. 適用範囲
1.1 This Annex to the Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products("the GMP Guide") gives guidance on the taking and holding of reference samples of starting materials, packaging materials or finished products and retention samples of finished products.	1.1 医薬品のためのGMPガイド("GMPガイド")に対する本文書は、出発原料、包材又は最終製品の参考品サンプルならびに最終製品の保存サンプルについての採取及び保管に関するガイダンスを提供する。
1.2 Specific requirements for investigational medicinal products are given in Annex 13 to the Guide.	1.2 治験薬における特定の要件は本ガイドに対するAnnex 13に規定される。
1.3 This annex also includes guidance on the taking of retention samples for parallel imported / distributed medicinal products.	1.3 本文書には又、並行輸入／配送される医薬品についての保存サンプル採取に関するガイダンスを含む。
2. PRINCIPLE	2. 原則
2.1 Samples are retained to fulfil two purposes; firstly to provide a sample for analytical testing and secondly to provide a specimen of the fully finished product. Samples may therefore fall into two categories:	2.1 サンプルは2つの目的を達成するため保存する。第一の目的は分析試験用のサンプルを提供する為であり、第二の目的は完全な最終製品の見本の為である。したがってサンプルは2つのカテゴリーに分けられる。
Reference sample: a sample of a batch of starting material, packaging material or finished product which is stored for the purpose of being analyzed should the need arise during the shelf life of the batch concerned. Where stability permits, reference samples from critical intermediate stages (e.g. those requiring analytical testing and release) or intermediates that are transported outside of the manufacturer's control should be kept.	参考品サンプル: 出発原料、包材又は最終製品バッチのサンプルで、当該バッチの有効期限内に、必要性が生じた場合に分析を行う目的で保管されるもの。安定性が保たれる場合は、製造の重要な中間段階からの参考品サンプル(例えば分析試験及び次の工程に進めることの可否判定を要するもの)、又は中間製品で製造業者の管理外へ搬送されるものも保管すること。
Retention sample: a sample of a fully packaged unit from a batch of finished product. It is stored for identification purposes. For example, presentation, packaging, labelling, patient information leaflet, batch number, expiry date should the need arise during the shelf life of the batch concerned. There may be exceptional circumstances where this requirement can be met without retention of duplicate samples e.g. where small amounts of a batch are packaged for different markets or in the production of very expensive medicinal products.	保存サンプル: 最終製品のバッチから取り出した完全に包装された個装単位サンプル。同一性確認のために保管される。当該バッチの有効期限内で、例えば製品の荷姿、包装、ラベル表示、患者情報リーフレット、バッチナンバー、使用期限等の確認の必要性が生じた場合のためである。例えばバッチの少量を異なる市場向けに包装する場合、又は非常に高価な医薬品の製造のように、重複したサンプルを保管しなくても、この要件に適合できる例外的状況もあろう。
For finished products, in many instances the reference and retention samples will be presented identically, i.e. as fully packaged units. In such circumstances, reference and retention samples may be regarded as interchangeable.	完成品については、多くの場合に参考品及び保存サンプルは同一の形態、すなわち完全に包装された個装単位となる。そのような状況では、参考品及び保存サンプルは互換可能と見なされる。

<p>2.2 It is necessary for the manufacturer, importer or site of batch release, as specified under section 7 and 8, to keep reference and/or retention samples from each batch of finished product and, for the manufacturer to keep a reference sample from a batch of starting material (subject to certain exceptions – see 3.2 below) and/or intermediate product. Each packaging site should keep reference samples of each batch of primary and printed packaging materials. Availability of printed materials as part of the reference and/or retention sample of the finished product can be accepted.</p>	<p>2.2 製造業者、輸入業者、又はバッチの出荷可否判定を実施するサイトについては、7及び8項に規定されているように最終製品の各バッチからの参考品及び/又は保存サンプルを、また、製造業者については出発原料各バッチからの参考品サンプル(例外があることを条件として—以下の3.2参照)ないし中間製品を保管する必要がある。各包装サイトは、一次包材及び印刷済みの包材の各バッチについて、参考品サンプルを保管すること。最終製品の参考品ないし保存サンプルとして、印刷済みの包材を保管することも許される。</p>
<p>2.3 The reference and/or retention samples serve as a record of the batch of finished product or starting material and can be assessed in the event of, for example, a dosage form quality complaint, a query relating to compliance with the marketing authorization, a labelling/packaging query or a pharmacovigilance report.</p>	<p>2.3 参考品ないし保存サンプルは、最終製品或いは出発原料のバッチについての記録の役割を果たし、また例えば、製剤の品質に関する苦情、販売承認への適合性に関する疑義、ラベル表示/包装に関する疑義、又は市販後副作用調査報告に関する疑義が生じた場合に評価することができる。</p>
<p>2.4 Records of traceability of samples should be maintained and be available for review by competent authorities.</p>	<p>2.4 サンプルの追跡可能性の記録は保管され、所轄当局の審査に供することができるようにしておかなければならない。</p>
<p>3. DURATION OF STORAGE</p>	<p>3. 保管期間</p>
<p>3.1 Reference and retention samples from each batch of finished product should be retained for at least one year after the expiry date. The reference sample should be contained in its finished primary packaging or in packaging composed of the same material as the primary container in which the product is marketed (for veterinary medicinal products other than immunologicals, see also Annex 4, paragraphs 8 and 9).</p>	<p>3.1 最終製品の各バッチからの参考品及び保存サンプルは、少なくとも有効期限経過後1年間は保管すること。参考品サンプルは、当該製品を販売する最終一次包装、又は一次容器と同一材質で構成される容器で保存しなければならない。(免疫学製剤を除く動物用医薬品に関しては、Annex 4のparagraphs 8及び9を参照のこと。)</p>
<p>3.2 Unless a longer period is required under the law of the country of manufacture (whose competent authority is a PIC/S Member), samples of starting materials (other than solvents, gases or water used in the manufacturing process) should be retained for at least two years after the release of product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter. Packaging materials should be retained for the duration of the shelf life of the finished product concerned.</p>	<p>3.2 製造を行う国(規制当局がPIC/S会員である国)の法で、より長い期間が要求されていない限り、出発原料サンプル(製造プロセスで使用される溶媒、ガス又は水以外)は製品の出荷可否判定後少なくとも2年間は保管されること。その期間は、該当する規格に示されるように、原料の安定性がより短い場合には短縮してもよい。包材は当該最終製品の有効期限まで保管しなければならない。</p>
<p>4. SIZE OF REFERENCE AND RETENTION SAMPLES</p>	<p>4. 参考品及び保存サンプルの数量</p>
<p>4.1 The reference sample should be of sufficient size to permit the carrying out, on, at least, two occasions, of the full analytical controls on the batch in accordance with the Marketing Authorisation File which has been assessed and approved by the relevant Competent Authority / Authorities. Where it is necessary to do so, unopened packs should be used when carrying out each set of analytical controls. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the relevant competent authority.</p>	<p>4.1 参考品サンプルは、当該バッチについて、該当する所轄当局により審査され承認されている販売承認書ファイルに従った完全な分析管理を少なくとも2回実施するのに十分な数量でなければならない。それを実施する必要がある場合、各分析試験の実施には未開封のものをを用いなければならない。例外を提案する場合には、該当する所轄当局に妥当性の説明を行い、同意を受けなければならない。</p>

<p>4.2 Where applicable, national requirements relating to the size of reference samples and, if necessary, retention samples, should be followed.</p>	<p>4.2 該当する場合、参考品サンプル、及び必要な場合には、保存サンプルの数量に関する各国要件を遵守しなければならない。</p>
<p>4.3 Reference samples should be representative of the batch of starting material, intermediate product or finished product from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process). Where a batch is packaged in two, or more, distinct packaging operations, at least one retention sample should be taken from each individual packaging operation. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the relevant competent authority.</p>	<p>4.3 参考品サンプルは、それらが採取された出発原料、中間製品又は最終製品のバッチを代表するものでなければならない。他のサンプルも工程の最もストレスのかかる部分(例えば、工程の始め又は終り)をモニターするため採取しなければならない。バッチを2つ以上の別個の作業で包装する場合は、それぞれの包装作業から少なくとも1つの保存サンプルを採取しなければならない。例外を提案する場合、該当する所轄当局に妥当性の説明を行い、同意を受けなければならない。</p>
<p>4.4 It should be ensured that all necessary analytical materials and equipment are still available, or are readily obtainable, in order to carry out all tests given in the specification until one year after expiry of the last batch manufactured.</p>	<p>4.4 (製造を中止した品目について)製造した最終バッチの有効期限後1年までは、規格書に規定された全ての試験を実施する為、全ての必要な分析用資材、及び装置は利用可能としておくか、又は速やかに入手できるようにしておくなければならない。</p>
<p>5. STORAGE CONDITIONS</p>	<p>5. 保管条件</p>
<p>5.1 —</p>	<p>5.1 規定なし</p>
<p>5.2 Storage conditions should be in accordance with the marketing authorisation (e.g. refrigerated storage where relevant).</p>	<p>5.2 保管条件は販売承認に一致(例えば、関連する場合は冷蔵保管)していなければならない。</p>
<p>6. WRITTEN AGREEMENTS</p>	<p>6. 契約書(取り決め書)</p>
<p>6.1 Where the marketing authorization holder is not the same legal entity as the site(s) responsible for batch release, the responsibility for taking and storage of reference/retention samples should be defined in a written agreement between the two parties in accordance with Chapter 7 of the PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice. This applies also where any manufacturing or batch release activity is carried out at a site other than that with overall responsibility for the batch and the arrangements between each different site for the taking and keeping of reference and retention samples should be defined in a written agreement.</p>	<p>6.1 製造販売業者が、バッチ出荷可否判定を行う製造所と同一の法人でない場合、参考品/保存サンプルの採取及び保管に対する責任は、PIC/SGMPガイドの第7章に従い、両者の契約文書中に規定しなければならない。これは製造又はバッチ出荷可否判定業務が、バッチに対する全体的な責任を有する製造所以外で行われる場合についても又適用される。異なる製造所間での参考品及び保存サンプルの採取ならびに保管についての取り決めを、契約書内に規定しなければならない。</p>
<p>6.2 The Authorised Person who certifies a batch for sale should ensure that all relevant reference and retention samples are accessible at all reasonable times. Where necessary, the arrangements for such access should be defined in a written agreement.</p>	<p>6.2 販売のためバッチを保証するオーソライズドパーソンは、全ての関連する参考品及び保存サンプルが、妥当な時間内にアクセス可能であることを確実にしなければならない。必要な場合は、そのようなアクセスのための取り決めを、文書化された契約書に規定しなければならない。</p>
<p>6.3 Where more than one site is involved in the manufacture of a finished product, the availability of written agreements is key to controlling the taking and location of reference and retention samples.</p>	<p>6.3 最終製品の製造に1つ以上のサイトが関与する場合は、文書化された契約書が作成されていることは、参考品及び保存サンプルの採取及び所在を管理する上での重要項目となる。</p>
<p>7. REFERENCE SAMPLES – GENERAL POINTS</p>	<p>7. 参考品サンプルー全般的注意点</p>

7.1 Reference samples are for the purpose of analysis and, therefore, should be conveniently available to a laboratory with validated methodology. For starting materials and packaging materials used for medicinal products, this is the original site of manufacture of the finished product. For finished products, this is the original site of manufacture.	7.1 参考品サンプルは分析目的である為、バリデーション済の分析法を有する試験室が適宜利用できるようにしておかなければならない。医薬品に用いる出発原料と包装資材については、製剤の製造を実際に行った製造所であること。完成品については、完成品の製造を実際に行った製造所であること。
7.2 —	7.2 規定なし
8. RETENTION SAMPLES – GENERAL POINTS	8. 保存サンプル—全般的注意点
8.1 A retention sample should represent a batch of finished products as distributed and may need to be examined in order to confirm non-technical attributes for compliance with the marketing authorization or national legislation. The retention samples should preferably be stored at the site where the Authorised Person (AP) certifying the finished product batch is located.	8.1 保存サンプルは流通する最終製品のバッチを代表しなければならない。又、販売承認又は国の法規に対する非技術的な特性の適合性を確認するため検査する必要がある。したがって、保存サンプルは最終製品のバッチ証明を行うオーソライズドパーソンが所在する製造所にて保管することが望ましい。
8.2 —	8.2 規定なし
8.3 Retention samples should be stored at the premises of an authorised manufacturer in order to permit ready access by the Competent Authority.	8.3 保存サンプルは所轄当局による速やかなアクセスを可能とするため、許可された製造業者の建物にて保管しなければならない。
8.4 Where more than one manufacturing site is involved in the manufacture importation/packaging/testing/batch release, as appropriate of a product, the responsibility for taking and storage of retention samples should be defined in a written agreement(s) between the parties concerned.	8.4 製品の製造／輸入／包装／試験／バッチ出荷可否判定に1つ以上の製造所が関与する場合には、保存サンプルの採取及び保管に対する責任は、当事者間の契約書に規定しなければならない。
9. REFERENCE AND RETENTION SAMPLES FOR PARALLEL IMPORTED/PARALLEL DISTRIBUTED PRODUCTS	9. 並行輸入／並行配送された製品に対する参考品及び保存サンプル
Note: This section is only applicable if the national legislation deals with parallel imported / parallel distributed products.	本項は国内法規に平行輸入又は平行出荷製品が規定されている場合に限り適用可能である
9.1 Where the secondary packaging is not opened, only the packaging material used needs to be retained, as there is no, or little, risk of product mix up.	9.1 二次包装が開封されない場合には、製品混同のリスクがほとんどないか皆無であるため、用いられた包材のみ保管する必要がある。
9.2 Where the secondary packaging is opened, for example, to replace the carton or patient information leaflet, then one retention sample, per packaging operation, containing the product should be taken, as there is a risk of product mix-up during the assembly process. It is important to be able to identify quickly who is responsible in the event of a mix-up (original manufacturer or parallel import assembler), as it would affect the extent of any resulting recall.	9.2 例えばカートン箱又は患者用情報リーフレットを取り替えるため二次包装を開封する場合は、組立工程で製品混同のリスクがあるため、包装作業毎に製品入りの保存サンプル1個を採取すること。万が一混同が起こった場合の責任者を速やかに特定できるようにしておくことは(原製造者或いは並行輸入組み立て業者)、後の回収の範囲に影響する為、重要である。
10. REFERENCE AND RETENTION SAMPLES IN THE CASE OF CLOSEDOWN OF A MANUFACTURER	10. 製造者が操業停止する場合の参考品及び保存サンプル

<p>10.1 Where a manufacturer closes down and the manufacturing authorisation is surrendered, revoked, or ceases to exist, it is probable that many unexpired batches of medicinal products manufactured by that manufacturer remain on the market. In order for those batches to remain on the market, the manufacturer should make detailed arrangements for transfer of reference and retention samples (and relevant GMP documentation) to an authorised storage site. The manufacturer should satisfy the Competent Authority that the arrangements for storage are satisfactory and that the samples can, if necessary, be readily accessed and analysed.</p>	<p>10.1 製造業者が廃業し、製造業の許可を返納、取り消し、又は失効とする場合には、当該製造業者が製造した多くの有効期限内の医薬品バッチが確実に市場に残る。それらのバッチを市場に継続して残すためには、製造業者は参考品及び保存サンプル(及び関連するGMP文書記録)を許可された保管製造所へ移管するための詳細な取り決めを行わなければならない。製造業者は所轄当局に対し、保管のための取り決めが充分になされており、必要な場合速やかにサンプルへのアクセス及び分析が可能であることを、保証しなければならない。</p>
<p>10.2 If the manufacturer is not in a position to make the necessary arrangements this may be delegated to another manufacturer. The Marketing Authorisation holder (MAH) is responsible for such delegation and for the provision of all necessary information to the Competent Authority. In addition, the MAH should, in relation to the suitability of the proposed arrangements for storage of reference and retention samples, consult with the competent authority of each country in which any unexpired batch has been placed on the market.</p>	<p>10.2 製造業者が必要な手配を実施する立場にない場合、これを別の製造業者へ移譲してもよい。製造販売業者はそのような移譲及び必要な全ての情報を、所轄当局に提供する義務がある。更に、製造販売業者は参考品及び保存サンプルの保管について提案された取り決めの適切性に関して、有効期限内のバッチが市場に流通している各国の所轄当局に相談しなければならない。</p>
<p>10.3 —</p>	<p>10.3 規定なし</p>

事 務 連 絡
平成 2 4 年 2 月 1 日

都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」
の質疑応答集（Q&A）について

PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方については、平成24年2月1日付けの事務連絡「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」を発出した。その運用に関して、別添のとおり質疑応答集（Q&A）をとりまとめた。

本質疑応答集（Q&A）については、GMP調査に係る重要な取扱いも含まれていることから、貴管内の関係業者に対して遺漏なきよう周知徹底を図るとともに、円滑な運用を図られたくお願いする。

なお、本事務連絡の写しを別記関係団体等あてに送付することを念のため申し添える。

別記

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

日本製薬団体連合会

日本漢方生薬製剤協会

一般社団法人日本産業・医療ガス協会

日本製薬工業協会

日本医薬品原薬工業会

日本 OTC 医薬品協会

社団法人東京医薬品工業協会

大阪医薬品協会

社団法人日本薬業貿易協会

米国研究製薬工業協会在日技術委員会

在日米国商工会議所製薬小委員会

欧州製薬団体連合会在日執行委員会

Q1 PIC/S の GMP ガイドラインを活用することによって企業にどのような成果が期待できるのか。

A1 PIC/S は保健衛生に資する観点から、調査当局間の国際的な協力及び情報交換の枠組みの強化並びに調査の品質保証を推進することを目的としている。国際的に調和のとれた PIC/S の GMP の基準に準じた製品を供給することは、国際動向の変化に応じたより高度な品質保証を達成することとなり、またそれにより患者からの信頼及び支持を受けることにつながると考える。

Q2 PIC/S の GMP ガイドラインは、日本の法規制の枠組みの上でどのように位置づけられるのか。

A2 日本においては、平成 16 年厚生労働省令第 179 号「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」（以下「GMP 省令」という。）が、法律に定める GMP の基準である。PIC/S の GMP ガイドラインは、これまでに品質保証の指針を示した通知、事務連絡等と同様、GMP 省令を踏まえた上で参考となる品質保証の手法を示したものと位置づけられる。

Q3 PIC/S の GMP ガイドラインの活用にあたり、国内の GMP に関する法規制が改正されるのか。

A3 改正は行わない。PIC/S の GMP ガイドラインと現行の日本の法令及び通知等において特に重大な差異は認められていないことから、PIC/S の GMP ガイドラインを参考として活用するに際し、現行の日本の法規制の枠組みを変える必要はないと考える。しかしながら、品質確保のために整合化が必要ないくつかの項目が認められたため、これらについては、平成 17 年 3 月 30 日付け薬食監麻発第 0330001 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMP）に係る省令及び告示の制定及び改廃について」（以下「施行通知」という。）及び平成 18 年 10 月 13 日付け事務連絡「GMP/QMS 事例集」（以下「事例集」とい

う。)の改訂等にて対応していくこととする。

Q4 PIC/S の GMP ガイドラインと日本の法令及び品質保証のための指針を示したこれまでの通知等との整合化はどのように行われるのか。

A4 当面の間、PIC/S の GMP ガイドラインを品質保証の指針を示したこれまでの通知、事務連絡等と同様、GMP 省令を踏まえた上で参考となる品質保証の手法を示したものとして位置づけることとする。将来的には、一層の国際整合化のために、これらの通知、事務連絡等を整理し、PIC/S の GMP ガイドラインに統合することが考えられる。一方で、日本に特有な事項については、施行通知及び事例集の改訂等にてその対応方法を示すこととする。

Q5 PIC/S の GMP ガイドラインには、これまで日本の規制に記載のない用語があるが、この取扱いはどのようになるのか。

A5 用語の定義及び整理が必要となるものについては、事例集の改訂等で対応を行う。

Q6 PIC/S の GMP ガイドラインとして直訳版が示されたが、日本の規制に合うよう修正等を行わないのか。

A6 行わない。医薬品の品質確保における国際的な整合化への対応及び GMP 調査における国際的な協力や情報交換等の必要性を踏まえ、外国での品質保証の手法として PIC/S の GMP ガイドラインを参考とし活用できようにすることが今回 PIC/S の GMP ガイドラインを示す趣旨であり、PIC/S の GMP ガイドラインを日本の規制に合うよう修正することはその趣旨と異なる。ただし、活用のために PIC/S の GMP ガイドラインに対する解釈等については、事例集の改訂等にて対応していくこととする。

Q7 PIC/S の GMP ガイドラインの適用範囲が GMP 省令と一致しない場合、どのような取扱いとなるのか。

A7 治験薬若しくは医療用ガスの製造又は生薬の粉末又刻み工程のみを実施する製造所においては、対象となる GMP 省令の適用範囲が PIC/S の GMP ガイドラインの適用範囲と完全には一致していない。しかしながら、治験薬では平成9年厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」が、医療用ガスの製造及び生薬の粉末又は刻み工程のみを実施する製造所では別途事務連絡される予定のガイドラインがそれらの差異に対応するものである。将来的には、日本の制度全体における一層の国際整合性を考慮した対応が必要となる。当面は、現行の GMP 省令の適用範囲において、PIC/S の GMP ガイドラインを品質保証のために参考として活用することで差し支えない。

Q8 日本の生物由来製品の保管期限や生物由来製品製造管理者の規定のように、PIC/S の GMP ガイドラインと比べ要件が異なる事項への対応はどのように取り扱えば良いか。

A8 日本の法規制を優先して適用することで差し支えない。

Q9 PIC/S の GMP ガイドラインは順次改訂が行われているが、事務連絡の別紙についてどのように対応されるのか。

A9 PIC/S では、GMP 基準の開発やその調和のため、PIC/S の GMP ガイドラインを随時改訂している。日本においても、これと合わせた対応をすることとなる。なお、改訂された内容については事務連絡等にて速やかに周知することとする。

Q10 独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び都道府県の GMP 調査において PIC/S の GMP ガイドラインを参考とする場合、製造業者等が当該ガイドラインへの適合化に必要な合理的な猶予期間を個別の事情に配慮して認められるのか。

A10 PIC/S の GMP ガイドラインは、品質保証の指針を示した他の通知、事務連絡等と同様、GMP 省令を踏まえた上で参考となる品質保証の手法を示した

ものと位置づけられるため、活用のための経過措置期間等は特設設けない。

Q11 PIC/S の GMP ガイドラインの手法が直ちに求められるものか。

A11 製造業者等において、PIC/S の GMP ガイドラインの手法の活用は事務連絡の発出以降は直ちに求められるが、従前のとおり、PIC/S の GMP ガイドライン以外の手法によっても、同等以上の品質が確保される場合は、その手法は認められることになる。

Q12 「製造業者等の自らの手法において、許容できない品質及び保健衛生に対するリスクがあると判断される場合」とあるが、どのように判断及び対応がとられるのか。

A12 製造業者等における品質確保のための手法として独自の手法が適用されていた場合には、PIC/S の GMP ガイドライン等の手法と比べ達成される品質の同等性を踏まえ、それが影響を及ぼす品質及び保健衛生に対するリスクを勘案し判断することとなる。そのリスクの判断については調査員と製造業者等の双方において、科学的な知見に基づいて行われることになり、その結果、リスクに応じて必要な指導を行うこととなるが、その一つとして、PIC/S の GMP ガイドラインの手法と同一の製造管理及び品質管理を求める場合がある。

Q13 「許容できない品質及び保健衛生に対するリスクがあると判断される場合」とあるが、製造業者等と調査当局との判断に差があった場合はどうするのか。

A13 リスクの判断については、製造業者等と調査当局の双方において科学的な知見に基づいて十分な議論が基本となる。一方で、日本全体の GMP 調査に関する調整等を行う組織として、厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、都道府県の代表からなる GMP 調査当局会議を発足させており、今後は新技術におけるリスク等の判断など、より高度かつ専門的な知識が必要となる問題については、この GMP 調査当局会議においても調整が図られ、その取扱いが提言されることになる。

Q14 「製造業者等において主体的に判断して対応すべきもの」とあるが、主体的はどのような意味か。

A14 従前のおり、製造業者等は製品及び製法等の特性に加え製造管理及び品質管理上のリスクを十分に理解した上で、品質保証の指針を示したこれまでの通知、事務連絡等の趣旨を十分に踏まえた品質保証を行う必要がある。その上で、PIC/S の GMP ガイドライン以外の手法においても、当該ガイドラインの手法によるものと同様以上の品質が達成されることの妥当性を示す根拠がある場合、当該ガイドラインの手法を適用することの是非は製造業者等の主体的な判断で差し支えない。

Q15 GMP 調査において、同等性の確認はどのように行われるのか。

A15 GMP 調査において、PIC/S の GMP ガイドラインは品質保証の指針を示した他の通知、事務連絡等と同様に参照されることとなる。製造業者等において、PIC/S の GMP ガイドライン等の手法と異なる独自の手法が採用されている場合には、その方法においても同等以上の品質が達成されることの妥当性について、科学的な知見に基づき確認されることとなる。一方、その妥当性が認められない場合又は示されない場合は、その妥当性についての裏付けを求めることとなる。

Q16 今後の GMP 調査において、PIC/S の GMP ガイドライン上の問題が認められた場合、その取扱いはどのように行われるのか。

A16 製造業者等の自らの製造管理及び品質管理の手法が、PIC/S の GMP ガイドラインの手法と異なっていること自体、直ちに問題とならない。ただし、その手法において、許容できない品質及び保健衛生のリスクがあると判断される場合は、GMP 省令に基づく必要な指導の一つに PIC/S の GMP ガイドラインにある手法を求める場合がある。したがって、製品及び製法等の特性に加え製造管理及び品質管理上のリスクを十分に考慮した上で、品質保証の指針を示した通知、事務連絡等又は PIC/S の GMP ガイドラインの趣旨を十分に踏まえた指導がなされる。

事 務 連 絡
平成24年2月13日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

医療用ガスに関する製造管理及び品質管理の基準（自主基準）について

医薬品及び医薬部外品の製造等に係る適合性確認の基準並びに医薬品及び医薬部外品の製造業者等に対する遵守事項は、「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。）等により示しているところであるが、医療用に供するガス類のうち厚生労働大臣が指定するもの（以下「医療用ガス」という。）に関する製造管理及び品質管理については、薬事法施行令（昭和36年政令第11号）第20条第1項及び薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第96条の規定に示すとおり、医療用ガスを製造する製造所等には適用していない。今般、一般社団法人日本産業・医療ガス協会から別添のとおり、医療用ガスの品質確保のため「医療用ガスに関する製造管理及び品質管理に関する当協会の自主基準について」を作成し、傘下の会員業者に対しこの自主基準に従い医療用ガスにおける製造管理及び品質管理を行わせる旨の報告があった。

本基準の内容は、医療用ガスの品質確保を図る上で適切と考えられるので、当該団体に加盟していない貴管下の関係業者に対しても周知徹底方、御配慮願いたい。

なお、本事務連絡の写しについては、別記に記載の関連団体等あてにも送付することを念のため申し添える。

別記

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

一般社団法人日本産業・医療ガス協会

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

社団法人東京医薬品工業協会

大阪医薬品協会

社団法人日本薬業貿易協会

米国研究製薬工業協会在日技術委員会

在日米国商工会議所製薬小委員会

欧州製薬団体連合会在日執行委員会

平成24年2月10日

JIMGA 発第 24001 号

厚生労働省 医薬食品局
監視指導・麻薬対策課
課長 中井川 誠 殿

一般社団法人日本産業・医療ガス協会
会長 豊田 昌洋



医療用ガスの製造管理及び品質管理に関する当協会の自主基準について

謹啓 益々ご健勝にてご活躍の段、お慶び申し上げます。
平素は、医療用ガスの品質についてご指導賜り厚く御礼申し上げます。
当協会では、医療用ガスのより一層の品質確保及び品質向上を目的として
この度、医療用ガスの製造管理及び品質管理に関する基準を制定致しました
ので、ご連絡申し上げます。
今後ともご指導、ご協力の程よろしくお願い申し上げます。

敬具

記

1. 添付書類

医療用ガスに関する製造管理及び品質管理の基準

(別添)

医療用ガスに関する製造管理及び品質管理の基準

平成24年1月25日 制定

一般社団法人 日本産業・医療ガス協会