

<p>ス。(略) (11)～(20)(略)</p>	<p>ス。(略) (11)～(20)(略)</p>		
<p>9. 第9条(構造設備)関係(第5号の規定を除き、第32条において準用する場合を含む。) (1)～(4)(略) (5) 第3号の「ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。」とは、<u>原薬の製造にあつては次のことをいうものであること。</u> ア. 製造機械が閉鎖式設備であつて、製造作業中に<u>原薬に係る製品</u>への汚染防止がなされている場合 イ. 作業室又は製造機械に設置した層流装置等によって製造作業中の<u>原薬に係る製品</u>への汚染防止がなされている場合 (6)(略) (7) 第4号の「ただし、当該作業室の職員以外の者による製品のおそれがない場合においては、この限りでない。」とは、<u>原薬の製造にあつては、最終の精製以後の製品等の秤量作業、調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室の職員以外の者に適用されるものであつて、下記の場合を除き、製造されている製品が構造設備等の有する機能によって汚染されるおそれがない場合に限るものであること。</u> ア・イ。(略) (8)～(12)(略)</p>	<p>9. 第9条(構造設備)関係(第5号の規定を除き、第32条において準用する場合を含む。) (1)～(4)(略) (5) 第3号の「ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。」とは、<u>次のことをいうものであること。</u> ア. 製造機械が閉鎖式設備であつて、製造作業中に<u>製品への汚染防止</u>がなされている場合 イ. 作業室又は製造機械に設置した層流装置等によって製造作業中の<u>製品への汚染防止</u>がなされている場合 (6)(略) (7) 第4号の「ただし、当該作業室の職員以外の者による<u>製品への汚染</u>のおそれがない場合においては、この限りでない。」とは、<u>原薬の製造にあつては、最終の精製以後の製品等の秤量作業、調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室の職員以外の者に適用されるものであつて、下記の場合を除き、製造されている製品が構造設備等の有する機能によって汚染されるおそれがない場合に限るものであること。</u> ア・イ。(略) (8)～(12)(略)</p>	<p>・原薬以外にも適用。 ・原薬以外にも適用。 ・原薬以外にも適用。 ・誤記修正</p>	
<p>10. 第10条(製造管理)関係(第32条において準用する場合を含む。) (1)～(9)(略) (10) 第5号の製品等及び資材についての「適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し」とは、次のことをいうものであること。 ア. ～キ。(略) ク. 製品等の保管については、<u>それぞれの保管条件に従つて品質に影響のないように保管するとともに、関係法令によって保管条件が定められているものについては当該条件に従つて保管すること。</u> ケ. ～ス。(略) (11)(略)</p>	<p>10. 第10条(製造管理)関係(第32条において準用する場合を含む。) (1)～(9)(略) (10) 第5号の製品等及び資材についての「適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し」とは、次のことをいうものであること。 ア. ～キ。(略) ク. 製品等の保管については、<u>それぞれの保管条件に従つて品質に影響のないように保管するとともに、関係法令によって保管条件が定められているものについては当該条件に従つて保管すること。</u> ケ. ～ス。(略) (11)(略)</p>	<p>・誤記修正</p>	
<p>11. 第11条(品質管理)関係(第32条において準用する場合を含む。) (1)～(7)(略)</p>	<p>11. 第11条(品質管理)関係(第32条において準用する場合を含む。) (1)～(7)(略)</p>		

<p>(8) 第1項第6号の「その他品質管理のために必要な業務」とは、<u>例えば、経時変化試験を行う必要がある場合において、特定ロットについてその必要量を採取しておくこと等を含むものであること。(ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合を除く。)</u></p> <p>(新設)</p>	<p>(8) 第1項第6号の「その他品質管理のために必要な業務」とは、<u>例えば、次の事項に該当するものであること。</u></p> <p><u>ア. 参考品等の保管</u></p> <p><u>(ア) 第1項第3号の「参考品」については、「製品（GQP省令第9条第2項の市場への出荷の可否の決定に供されるものに限る。）（以下「最終製品」という。）」以外に、原料及び市場に出荷された製品の品質に影響を及ぼすと考えられる資材等のうち、品質を確保する手段として適切なものも参考品として保管する必要があること。なお、参考品は、市場に出荷後の不具合等、将来、品質を評価する可能性に備えるための分析試験用のサンプルとして保管すること。また、最終製品以外の参考品として保管すべきものについては、保健衛生上のリスクを考慮し、製造業者等が自ら決定し、保管条件、保管数等を含め製品標準書等に記載しておくこと。</u></p> <p><u>(イ) 最終製品については、参考品のほかに保存品を保管すること。なお、保存品とは、市場にある製品との同一性を確認するためのサンプルで、最終製品のロットから採取したものであること。保存品の包装形態及び保存条件が参考品と同等の場合は、参考品と区別して保存する必要はない。</u></p>	<p>・PIC/Sガイドラインを踏まえて改正。</p> <p>・都道府県の意見を反映。</p>	<p>記載修正「(8) 次の事項のうち該当するものであること。」は、「次の事項に該当するものであること」ではないか。</p>
<p>(新設)</p>	<p><u>イ. 安定性モニタリング</u></p> <p><u>(ア) 製造業者等は、最終製品及びこれに用いられた原薬（両品とも輸出用に出荷されたものも含む。）が定められた保管条件下で、有効期間、リテスト期間又は使用の期限にわたり、保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目が規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できることを、適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリングにより監視し、その結果を記録し保管する必要があること。</u></p>	<p>・都道府県の意見を踏まえ、表現を修正。(元の案文)「安定性モニタリングを行う必要がある場合において、対象とする製品、ロットの選択は製造業者等が自ら決定し、その必要量を採取しておくこと。」</p>	<p>・イ.(イ)について、この記載からは「安定性モニタリング」を行う必要がないものは別途示される印象を受けるが、如何か。</p>
<p>(新設)</p>	<p><u>ウ. 原材料等の供給者管理</u></p> <p><u>(ア) 原料及び資材は、品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、これらが文書により規定されていること。</u></p> <p><u>(イ) 重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する</u></p>	<p>・都道府県の意見を踏まえ、表現を修正。(元の案文)「安定性モニタリングを行う必要がある場合において、対象とする製品、ロットの選択は製造業者等が自ら決定し、その必要量を採取しておくこと。」</p>	<p>・イ.(イ)について、この記載からは「安定性モニタリング」を行う必要がないものは別途示される印象を受けるが、如何か。</p>

<p>(9)～(15) (略)</p> <p>様式3-3-1 (略)</p> <p>様式3-3-2 (略)</p> <p>様式3-3-3 (略)</p>	<p><u>る取決めを行うこと。</u></p> <p><u>(ウ) 供給者と取り決めた内容に従って製造管理及び品質管理ができて</u> <u>いることをリスクに応じて適切に確認すること。</u></p> <p>(9)～(15) (略)</p> <p>様式3-3-1 (略)</p> <p>様式3-3-2 (略)</p> <p>様式3-3-3 (略)</p>	<p>・都道府県の意見を反映。</p>	<p>・「ウ (ウ) 供給者と取り決めた内容に準じて」は、「従って」がより適切ではないか。</p>
<p>12.～17. (略)</p>	<p>12.～17. (略)</p>		
<p>18. 第18条 (自己点検) 関係 (第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1)～(3) (略)</p> <p>(4) 第1項第1号の「製造所における製品の製造管理及び品質管理について定期的に自己点検を行うこと」とは、当該製造所において製品の製造・品質管理業務が適切かつ実効性をもって行われているかについて評価するために、次の事項について定期的に自己点検されていなければならないものであること。</p> <p>ア.～ト. (略)</p> <p>原薬に係る製品を製造する場合においては、次の事項も含むこと。</p> <p>ア.・イ. (略)</p> <p>無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品を製造する場合には、次の事項も含むこと。</p> <p>ア.～カ. (略)</p> <p>(5) (略)</p>	<p>18. 第18条 (自己点検) 関係 (第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1)～(3) (略)</p> <p>(4) 第1項第1号の「製造所における製品の製造管理及び品質管理について定期的に自己点検を行うこと」とは、当該製造所において製品の製造・品質管理業務が適切かつ実効性をもって行われているかについて評価するために、次の事項について定期的に自己点検されていなければならないものであること。</p> <p>ア.～ト. (略)</p> <p>原薬に係る製品を製造する場合においては、次の事項も含むこと。</p> <p>ア.・イ. (略)</p> <p>無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品を製造する場合には、次の事項も含むこと。</p> <p>ア.～カ. (略)</p> <p>(5) (略)</p>	<p>・誤記修正。</p>	
<p>19.～22. (略)</p>	<p>19.～22. (略)</p>		
<p>23. 第23条 (無菌医薬品の製造所の構造設備) 関係 (第3号ニの規定を除き、第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1)～(5) (略)</p> <p>(6) 第4号イの「非無菌医薬品 (無菌医薬部外品) の作業所と区別されていること」とは、無菌医薬品 (無菌医薬部外品) に係る製品についての薬剤の調製作業、充てん作業、又は製品の滅菌のために行う調製作業以降の作業を行う作業室又は作業管理区域を、非無菌医薬品 (非無菌医薬部外品) に係る製品の作業所と区別することを趣旨としているが、無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品が汚染されるおそれがないことが検証されている場合においては、この限りでないこと。</p> <p>(7)～(9) (略)</p>	<p>23. 第23条 (無菌医薬品の製造所の構造設備) 関係 (第3号ニの規定を除き、第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1)～(5) (略)</p> <p>(6) 第4号イの「非無菌医薬品 (非無菌医薬部外品) の作業所と区別されていること」とは、無菌医薬品 (無菌医薬部外品) に係る製品についての薬剤の調製作業、充てん作業、又は製品の滅菌のために行う調製作業以降の作業を行う作業室又は作業管理区域を、非無菌医薬品 (非無菌医薬部外品) に係る製品の作業所と区別することを趣旨としているが、無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品が汚染されるおそれがないことが検証されている場合においては、この限りでないこと。</p> <p>(7)～(9) (略)</p>	<p>・誤記修正。</p>	

24. ～34. (略)	24. ～34. (略)		
<p>35. その他 (電磁的記録等について)</p> <p>(1) (略)</p> <p>(新設)</p> <p>(2)・(3) (略)</p> <p>(4) 製造業者等は、情報通信の技術を利用する方法により契約を行おうとするときは、あらかじめ、相手方に対し、(2)に規定する方法のうち用いようとする方法及びファイルへの記録の方式を示し、文書又は電磁的方法による承諾を得ること。</p> <p>(5) (略)</p> <p>(6) 製造業者等が、この省令に規定する文書による報告若しくは指示がなされるに当たって情報通信の技術を利用する方法によることとするときは、上記(2)から(5)について必要な読み替えを行った上で準用すること。</p> <p>(7) 製品の製造管理及び品質管理に関する記録を電子媒体等により管理し保管するために次の措置を講じている場合においては、この省令に規定する記録を書面に代えて電子媒体等により保管しても差し支えないこと。</p> <p>ア. 記録の保護について 電子媒体等に保管された記録の故意又は過失による書換え、消去及び混同を防止するために、次に掲げる措置を講じること。</p> <p>(ア)・(イ) (略)</p> <p>(ウ) 記録の入力、変更及び削除を行った場合において、作業した日時、職員、入力を行った電子媒体等を特定するための固有標識についての記録を作成すること。</p> <p>(新設)</p> <p>(エ) (略)</p> <p>イ・ウ. (略)</p>	<p>35. その他 (電磁的記録等について)</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 電磁的記録に使用されるコンピュータ化システムは、「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について」(平成22年10月21日薬食監麻発1021第11号)に基づき、適切に管理されること。</p> <p>(3)・(4) (略)</p> <p>(5) 製造業者等は、情報通信の技術を利用する方法により契約を行おうとするときは、あらかじめ、相手方に対し、(3)に規定する方法のうち用いようとする方法及びファイルへの記録の方式を示し、文書又は電磁的方法による承諾を得ること。</p> <p>(6) (略)</p> <p>(7) 製造業者等が、この省令に規定する文書による報告若しくは指示がなされるに当たって情報通信の技術を利用する方法によることとするときは、上記(3)から(6)について必要な読み替えを行った上で準用すること。</p> <p>(8) 製品の製造管理及び品質管理に関する記録を電子媒体等により管理し保管するために次の措置を講じている場合においては、この省令に規定する記録を書面に代えて電子媒体等により保管しても差し支えないこと。</p> <p>ア. 記録の保護について 電子媒体等に保管された記録の故意又は過失による書換え、消去及び混同を防止するために、次に掲げる措置を講じること。</p> <p>(ア)・(イ) (略)</p> <p>(ウ) 記録の入力、変更及び削除を行った場合において、<u>その内容及び理由</u>、作業した日時、職員、職員の識別記号、入力を行った電子媒体等を特定するための固有標識についての記録を作成すること。</p> <p>(エ) (ウ) に定めた記録については、<u>製品品質の照査に利用できる</u>ようにすること。</p> <p>(オ) (略)</p> <p>イ・ウ. (略)</p>	<p>・PIC/Sガイドラインを踏まえて改正。</p> <p>・PIC/Sガイドラインを踏まえて改正。</p> <p>・PIC/Sガイドラインを踏まえて改正。</p>	
<p>第4 バリデーション基準</p> <p>1. 医薬品・医薬部外品GMP省令に規定するバリデーションについては、以下の「<u>バリデーション基準</u>」及び「<u>バリデーション基準の運用について</u>」に基づいて実施すること。</p>	<p>第4 バリデーション基準</p> <p>1. 医薬品・医薬部外品GMP省令に規定するバリデーションについては、品質リスクを考慮し、以下の「<u>バリデーション基準</u>」に基づいて実施すること。</p>	<p>・PIC/Sガイドラインを踏まえて改正。</p>	

<p>2. バリデーション基準 (1) バリデーションの目的 バリデーションは、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(以下この基準において「製造手順等」という。)が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。</p>	<p>2. バリデーション基準 (1) バリデーションの目的 バリデーションは、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(以下この基準において「製造手順等」という。)が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。<u>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。</u></p>	<p>・PIC/Sガイドラインを踏まえて改正。</p>	
<p>(2) 定義 ア この基準で「期待される結果」とは、目的とする品質の製品を製造するため、個々の設備、工程及び製品が満たすべき具体的かつ検証可能な規格又は基準をいう。 イ この基準で「製造を支援するシステム」とは、製造用水供給システム及び空調処理システム等をいう。 ウ この基準で「設備の適格性の確認」とは、製造設備、計測器、製造環境制御設備等の設備が適切に選定され、正しく据え付けられ、設定された仕様に適合して稼働することを設備の掘付時及び保守点検時に確認することをいう。 エ この基準で「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。 オ この基準で「稼働性能適格性の確認」とは、チャレンジテスト等の手法により、製造手順等が、予想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(期待される結果を達成していること。)を確認することをいう。 カ この基準で「チャレンジテスト」とは、ワーストケース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ことをいう。 キ この基準で「ワーストケース」とは、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をいう。 ク この基準で「実生産規模での確認」とは、当該製造所の構造設備等を用いて、個々の設備、工程及び製品の品質等が期待される結果を達成していることを、実生産規模で製品を製造(原則3ロット)することによって確認することをいう。 ケ この基準で「予測的バリデーション」とは、この基準(3)</p>	<p>(削除)</p>	<p>・定義設定が適切でないため削除。 ((5) に移動。)</p>	

<p>に示す実施対象の各々について、工業化研究の結果や類似製品に対する過去の製造実績等に基づき、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（原料及び資材の物性、操作条件等。以下この基準において単に「変動要因」という。）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ことをいう。</p> <p>コ この基準で「工程管理の定期照査」とは、製造販売承認取得後等、日常的な工程管理結果及び試験検査結果を集積し、変動要因が許容条件内であることを定期的に評価、確認することをいう。</p> <p>サ この基準で「変更時の再バリデーション」とは、製品の品質に大きな影響を及ぼす原料、資材、製造工程、構造設備等の変更をした場合に実施するバリデーションで、予測的バリデーションの場合と同様に、あらかじめ特定された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ことをいう。</p> <p>シ この基準で「定期的な再バリデーション」とは、工程の性質や製品の品質への経時的な影響を定期的に再確認するために実施するバリデーションで、製造頻度及び工程管理の定期照査の結果等を考慮して実施時期及び実施項目を定め、変動要因やその許容条件が引き続き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ことをいう。</p> <p>ス この基準で「回顧的バリデーション」とは、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ことをいい、実生産規模での確認を行うかわりに例外的に実施するものをいう。</p> <p>セ この基準で「コンカレントバリデーション」とは、製造運転のデータが、限られたロット数のみを製造する、当該製品を稀にしか製造しない又はバリデーション済みの工程を改良して製造する等の理由により、予測的バリデーションや変更時の再バリデーションとして利用できない場合に、実生産に合わせて行うバリデーションをいう。</p>			
<p>(3) 実施対象</p> <p>製造業者等は、原則として次に掲げる項目を対象として該当する製品の製造手順等のバリデーションを実施しなければならない。</p> <p>イ、及びウ、については、設備又は機器単位ごとに実施しても差し支えなく、また、ウ、については、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差し支えない。</p>	<p>(2) 実施対象</p> <p>製造業者等は、原則、次に掲げる項目を対象として(5)に規定するバリデーションを実施しなければならない。</p>	<p>・PIC/Sガイドラインを踏まえて改正。</p>	

<p>(新設)</p> <p>ア. 製造工程 イ. 製造を支援するシステム ウ. 洗浄等の作業</p>	<p>ア. 設備（製造設備、製造環境制御設備等を含む。）、システム（製造を支援するシステムを含む。）又は装置（計測器を含む。） イ. 製造工程 (削除) ウ. 洗浄作業</p>		
<p>(4) バリデーション手順書</p> <p>ア. 医薬品・医薬部外品GMP第8条第4項第2号（第32条において準用する場合を含む。）のバリデーションに関する手順書には次に掲げる事項が定められなければならない。</p> <p>(新設)</p> <p>(ア) 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項に規定する製造業者等があらかじめ指定した者（以下「バリデーション責任者」という。）の責務等に関する事項</p> <p>(イ) この基準（5）イ. に掲げる各バリデーションの実施時期（タイミング）に関する事項</p> <p>(ウ) この基準（5）ア. の計画書の作成、変更及び承認等に関する事項</p> <p>(エ) バリデーションの実施結果の報告、評価及び承認（記録方法も含む。）に関する事項</p> <p>(オ）・（カ）（略）</p> <p>イ. バリデーション手順書は、この基準（3）に示す実施対象に対して、この基準（5）の規定に適合するように作成されなければならない。</p> <p>ウ. バリデーション手順書には、作成者及び作成年月日並びに改訂した場合においては改訂した者、改訂の年月日、内容及び理由を記載しなければならない。</p> <p>エ. 製造業者等は、バリデーション手順書の内容についての改廃に係る手続きを明確にしたうえで、バリデーション手順書を適切に管理しなければならない。</p>	<p>(3) バリデーションに関する手順書</p> <p>ア. 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第2号（第32条において準用する場合を含む。）のバリデーションに関する手順書には次に掲げる事項が定められなければならない。なお、バリデーションが必要な設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業は、製品の剤形、品質特性、工業化研究や類似製品に対する過去の製造実績等の結果から品質リスクを考慮して、製造業者等が自ら特定する。</p> <p>(ア) 製造業者等の全体的なバリデーションの方針</p> <p>(イ) 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項に規定する製造業者等があらかじめ指定した者（以下「バリデーション責任者」という。）及びその他関係する組織の責務等に関する事項</p> <p>(ウ) (5) に掲げる各バリデーションの実施時期（タイミング）に関する事項</p> <p>(エ) (4) ア. のバリデーションの実施計画書の作成、変更及び承認等に関する事項</p> <p>(オ) (4) エ. のバリデーションの実施報告書の作成、評価及び承認（記録方法も含む。）に関する事項</p> <p>(カ）・（キ）（略）</p> <p>イ. バリデーションに関する手順書は、(2) に示す実施対象に対して、(4) の規定に適合するように作成しなければならない。</p> <p>ウ. バリデーションに関する手順書には、作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には改訂した者、改訂の年月日、内容及び理由を記載しなければならない。</p> <p>エ. 製造業者等は、バリデーションに関する手順書の内容についての改廃に係る手続きを明確にしたうえで、バリデーションに関する手順書を適切に管理しなければならない。</p>	<p>・PIC/Sガイドラインを踏まえて改正。</p> <p>・誤記修正</p> <p>・都道府県の意見を反映。（以下（3）、（4）の記載において同じ。）</p>	<p>・この基準の中に（4）及び（5）は複数箇所あるので「この基準」が示す先が不明瞭ではないか。</p>
<p>(5) バリデーション責任者の責務</p> <p>バリデーション責任者は、バリデーション手順書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わなければならない。</p> <p>ア. バリデーション手順書に基づき製造しようとする製品につい</p>	<p>(4) バリデーション責任者の責務</p> <p>バリデーション責任者は、バリデーションに関する手順書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わなければならない。</p> <p>ア. バリデーションに関する手順書に基づき製造しようとする製品</p>	<p>・PIC/Sガイドラインを踏まえて</p>	

<p>て、製造手順等に関してバリデーションの実施計画書（以下「計画書」という。）を作成すること。計画書には、バリデーションの実施内容を考慮したうえで、次の事項を定めなければならない。</p> <p>(ア)・(イ) (略)</p> <p>(新設)</p> <p><u>(ウ) (略)</u></p> <p><u>(エ) 検証の方法（検証結果の評価方法を含む。）</u></p> <p><u>(オ) (略)</u></p> <p><u>(カ) バリデーションを行う者（担当者）の氏名</u></p> <p><u>(キ)・(ク) (略)</u></p> <p>イ. この基準（5）ア. の計画書に従い、次のバリデーションを実施すること。</p> <p><u>(ア) 製造販売承認を受けるとき及び法第80条第1項に規定する輸出用医薬品又は輸出用医薬部外品を製造しようとするときに受けなければならない適合性調査に当たっては、予測的バリデーション（予測的バリデーションの実施項目は別紙3-4-1を参照。）。</u></p> <p><u>(イ) 製造販売承認取得後及び法第80条第1項に規定する輸出用医薬品又は輸出用医薬部外品の製造開始後5年ごとに受けなければならない適合性調査に当たっては、別紙3-4-2に規定する各バリデーション。</u></p> <p><u>(ウ) 一変承認を受けようとする際に受けなければならない適合性調査に当たっては、別紙3-4-2に規定する変更時の再バリデーション。</u></p> <p>(新設)</p> <p>ウ. バリデーションの結果を判定し、期待される結果を達成していることを確認すること。</p> <p>エ. その他医薬品・医薬部外品GMP省令第13条に規定する業務</p>	<p>について、<u>(2) の実施対象に関してバリデーションの実施計画書（以下「計画書」という。）を作成すること。計画書には、バリデーションの実施内容を考慮したうえで、次の事項を定めなければならない。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を作成し、管理することが有用となる。</u></p> <p>(ア)・(イ) (略)</p> <p><u>(ウ) 実施対象となる設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業、並びにそれらの概要</u></p> <p><u>(エ) (略)</u></p> <p><u>(オ) 検証の方法（検証結果の評価の基準及び方法を含む。）</u></p> <p><u>(カ) (略)</u></p> <p><u>(キ) バリデーションを行う者（担当者）の氏名及び責務</u></p> <p><u>(ク)・(ケ) (略)</u></p> <p>イ. ア. の計画書に従い、<u>(5) に規定するそれぞれのバリデーションを実施すること。</u></p> <p>(削除)</p> <p>(削除)</p> <p>(削除)</p> <p>ウ. <u>発生した全ての逸脱、指図の変更などを記録し、バリデーション結果に与える影響を考察すること。</u></p> <p>エ. <u>バリデーション結果をまとめた報告書を作成すること。</u></p> <p>オ. <u>その他医薬品・医薬部外品GMP省令第13条に規定する業務を適切に実施すること。</u></p>	<p>改正。</p> <p>・PIC/Sガイドラインを踏まえて改正。</p> <p>・PIC/Sガイドラインを踏まえて改正。</p> <p>・都道府県の意見を反映。</p>	<p>・ア～エは「～すること。」と規定されているのでオの記述は、「～業務を適切に実施すること。」等とするのが望ましいのではないかと。</p>
---	--	--	--

(新設)	<p>(5) バリデーシヨンの実施</p> <p><u>本項では、バリデーシヨンを実施する際の基本的な要件を規定する。</u></p> <p>ア. 適格性評価</p> <p><u>新規に据付け又は改良した設備、システム又は装置に対し、通常、以下の適格性評価を個々に、又は組み合わせて実施する。原則、各段階の適格性評価が終了した後、次の段階の適格性評価を実施する。</u></p> <p>(ア) 設計時適格性評価 (DQ)</p> <p><u>設備、システム又は装置が、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。</u></p> <p>(イ) 設備据付時適格性評価 (IQ)</p> <p><u>設備、システム又は装置が、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。計測器の校正も併せて実施すること。</u></p> <p>(ウ) 運転時適格性評価 (OQ)</p> <p><u>設備、システム又は装置が、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。計測器の校正も併せて実施すること。</u></p> <p>(エ) 性能適格性評価 (PQ)</p> <p><u>設備、システム又は装置が、承認された製造方法及び規格に基づき、効率的かつ再現性よく機能することを確認し、文書化すること。計測器の校正も併せて実施すること。</u></p> <p>イ. プロセスバリデーシヨン (PV)</p> <p><u>工業化研究の結果や類似製品に対する過去の製造実績等に基づき、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動する工程が、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。</u></p> <p><u>プロセスバリデーシヨンの実施に当たっては、少なくとも以下の点を考慮すること。</u></p> <p>①プロセスバリデーシヨンの開始前に、バリデーシヨンに用いる設備、システム又は装置の適格性評価が適切に完了していることを確認する。</p> <p>②プロセスバリデーシヨンの開始前に、バリデーシヨンの評価に用いる試験方法の妥当性を評価する。</p> <p>③検証の方法は、原則、実生産規模での製造スケールとし、3ロ</p>	<p>・PIC/Sガイドラインを踏まえて改正。(2)から移動。</p>	
------	--	-------------------------------------	--

	<p>ットの繰り返し又はそれと同等以上の手法とする。</p> <p>④通常、製造所からの製品の出荷の可否を決定する前に完了する。</p> <p>(ア) 予測的バリデーション</p> <p>製品の通常生産前に行うバリデーションをいう。プロセスバリデーションの対象となる製品が販売又は供給されることを意図している場合は、それらが製造される条件はバリデーション作業の満足すべき結果を含めて、GMP省令の要件並びに製造販売承認の内容に完全に適合すること。</p> <p>(イ) コンカレントバリデーション</p> <p>限られたロット数のみを製造する、当該製品を稀にしか製造しない又はバリデーション済みの工程を改良して製造する等の理由により、製品の通常生産に合わせて行うバリデーションをいう。</p> <p>ウ. 洗浄バリデーション</p> <p>洗浄作業が、有効成分及び洗浄剤等の除去に対して有効であることを確認し、文書化すること。残留物等の限度値は、使用する製造設備の材質、製品の安全性などの論理的な根拠に基づき設定しなければならない。また、バリデーションに使用する試験方法は、残留物を十分に検出することができるような特異性及び感度を有する妥当なものでなければならない。</p> <p>エ. 再バリデーション</p> <p>実施対象となる設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業において、バリデートされた状態が維持されていることを定期的に再確認するために実施するバリデーションで、引き続き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ことをいう。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。なお、無菌性保証に係わるバリデーションのように、製品品質への影響が大きいことから定期的に実施することが求められる場合には、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。</p> <p>オ. 変更時のバリデーション</p> <p>原料、資材、製造工程、構造設備、洗浄作業等を変更する場合であって、製品品質又は製造工程の再現性に影響を及ぼす可能性のある場合は、変更時の管理の一部として品質リスクに基づき再度適格性評価、プロセスバリデーション及び洗浄バリデーション等を実施する必要性及び実施する場合にはその範囲を決定すること。</p>	<p>・都道府県の意見を反映。</p> <p>・都道府県の意見を踏まえて修正。 (「予測的バリデーションが利用できない場合に、」を削除。)</p>	<p>・「販売又は供給する」→「販売又は供給される」ではないか。</p> <p>・改訂案の項立てでは変更時の再バリデーションにコンカレントバリデーションが適用できない印象を受けるが、如何か。</p>
--	---	---	---

<p>(6) (略)</p> <p>3. バリデーション基準の運用について</p> <p>(1) 既許可品目の取扱いについて 既許可品目(平成17年3月31日までに許可を取得した品目をいう。)であって、引き続き製造するものについての取扱いは以下のとおりとすること。</p> <p>ア. 実生産規模での確認</p> <p>予測的バリデーションが行われていない品目については、実際に当該品目を製造する際に、あわせて実生産規模での確認(原則3ロット)を実施すること。次回の適合性調査時までに製造予定がない場合には、予め実施項目を定め、その計画をバリデーション手順書に記載しておくこと。なお、実施の際には、合理的な根拠に基づき、グループ化することや指標となる成分のみをもって評価しても差し支えないこと。また、回顧的バリデーション又はコンカレントバリデーションの適用が妥当と判断される場合においては、この限りでないこと。</p> <p>イ. 再バリデーション</p> <p>(ア) 変更時の再バリデーション</p> <p>平成17年4月1日以降に原料、資材、製造工程、構造設備等を変更する場合であって、その変更が製品の品質に影響を及ぼす可能性があるときは、別表3-4-2に基づき実施すること。</p> <p>(イ) 定期的な再バリデーション</p> <p>工程管理の定期照査のデータ数が不十分なため、傾向の解析ができず、実施時期及び実施項目がまだ確定していない場合においては、バリデーション手順書に実施時期、実施項目及び検証に関する事項の設定の手順を示しておくこと。</p> <p>ウ. 回顧的バリデーション</p> <p>統計学的方法等により解析を行うのに十分なデータがない場合においては、データを収集し、十分なデータが集まった時点で行えるようバリデーション手順書においてそれらの実施手順を規定しておくこと。</p> <p>エ. 実施対象</p> <p>バリデーションは、2(3)に示す対象について実施するものであるが、製品の品質に影響を及ぼす可能性がある変更(原料、資材、製造工程、構造設備等の変更)がない場合においては、製剤の特性を考慮し、製品の品質に及ぼす影響の大きい製造工程(以下「重要工程」という。別紙3-4-3の例を参考にすること。)についてのみ実施することで差し支えなく、必ずしも全工程を対象に行う必</p>	<p>(6) (略)</p> <p>(削除)</p>	<p>・事例集に移動。</p>	
---	----------------------------	-----------------	--

<p>要はないこと。</p> <p>(2) 実生産規模での確認のために製造した製品の取扱いについて</p> <p>2 (5) イに示すバリデーションにおいて製造した製品は、製造販売承認又は一変承認を取得した後において、又は輸出用医薬品又は輸出用医薬部外品を製造しようとするときに適合性調査を受け適合と判断された後において、製造販売承認又は令第74条第1項の届出の規格に適合していることを確認のうえ、製造所から製品として出荷しても差し支えないこと。</p>			
<p>別紙3-4-1</p> <p>予測的バリデーションの実施項目</p> <p>1. 設備の据付時における設備の適格性の確認</p> <p>2. 校正</p> <p>3. 稼働性能適格性の確認</p> <p>4. 実生産規模での確認</p>	<p>(削除)</p>	<p>・PIC/Sガイドラインを踏まえて改正。</p>	
<p>別紙3-4-2</p>	<p>(削除)</p>	<p>・事例集に移動。</p>	
<p>別紙3-4-3</p>	<p>(削除)</p>	<p>・事例集に移動。</p>	
<p>第5 適合性評価基準(略)</p>	<p>第5 適合性評価基準(略)</p>		
<p>第4章 機器・体外診QMS省令(略)</p>	<p>第4章 機器・体外診QMS省令(略)</p>		
<p>別添1～別添4(略)</p>	<p>別添1～別添4(略)</p>		

参考品および保存品に関する検討

研究分担者 坂本 知昭

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部主任研究官

検討方法

医薬品医療機器総合機構、製薬業界団体及び国立衛研からの参加者で構成する参考品に関する分科会を組織し、現行の GMP 基準と国際標準として機能する PIC/S GMP ガイドラインとを比較し、国際統合化に向けて必要な事項を抽出した。また、これらの事項について、国内 GMP 基準へスムーズな取込に向けて検討した。

検討結果

◆ 参考品管理における現行 GMP の改訂方針について

参考品保管については、現行 GMP 省令第 11 条第 1 項第 6 号「その他の品質管理のために必要な業務」において、最終製品（製剤）の保管ならびに原薬製造業者へ原薬の保管を義務づけており、「その他品質管理のために必要な業務」とは「例えば、経時変化試験を行う必要がある場合において、特定ロットについて、その必要量を採取しておくこと等を含むものであること。（ロットを構成しない血液製剤に係る製剤の場合を除く）」とあり、添加剤等の原料ならびに包装資材等も参考品管理の対象として拡大する必要があることから、第 11 条第 1 項第 6 号「その他の品質管理のために必要な業務」について改訂する方針とした。また、管理対象とする原薬を除く“その他の原料”及び包装資材等については、全てを対象とすると膨大な品目数及び量となるため、「保健衛生上のリスクを勘案し、製造業者が判断する方針とした。

改訂方針を決定する上で下記に示す 7 つの項目について検討を行った。

- ① 細胞組織医薬品の保管期間として「適切な期間」とはどのような期間を指すか
- ② 表示材料について、その保管は最終製品で代用可能であるか
- ③ 原薬の保管について、原薬製造業者にて保管されているが、これをもって製剤製造業者の参考品として代用が可能か
- ④ 参考品として保管すべき範囲についての考え方について
- ⑤ 保管条件の考え方について
- ⑥ 保管数量の考え方について
- ⑦ 参考品と互換可能な保存サンプルについて

これらについて、以下のように結論付けた。

- (1) 具体的な期間を推奨することは困難と思われる。
- (2) 表示材料の保管は偽造医薬品の観点からも重要であり、最終製品の資材に記載さ

れた印字などは流通上の不具合が発生した際の原因究明として有用であることから、最終製品の保管により代表が可能であると考えられる。

- (3) 一般的な製剤で求められる参考品の保管期間は有効期間+1年であり、流通上の不具合に関する原因究明の観点から原薬を保管する場合はこの期間と同等の保管期間が必要であること、また原薬製造業者に求められている参考品の保管期間よりも製剤製造業者の保管期間は一般的に長いため、原薬製造業者と適切な保管期間が設定されている場合を除き、出来ないものと考えられる。
- (4) 最終製品と原薬については必須とし、それ以外の原料や資材については、保健衛生上のリスクを勘案し、製造業者が決定すべきものと考えられる。
- (5) 個々の参考品の保管条件は、市場出荷後の保管条件を勘案して設定すべきであり、流通品より品質劣化が進むような保管条件は避けなければならない。また、長期保管による微生物汚染を避ける観点から、冷蔵、冷凍保管を行うことも考えられる。原料等を小分けして保管する場合には、保管容器の同等性（材質や湿度等の影響）を確保する必要がある。
- (6) 将来の品質評価を行うために必要な数量の2倍以上を確保する必要がある。
- (7) 保存サンプルとは、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のサンプルで、最終製品の見本のことをいい、多くの場合、保管品と保存サンプルは互換可能である。

◆ 施行通知及び事例集の改訂について

施行通知及び事例集の参考品に関する部分で改訂を要すると考えられた下記の項目について検討を行った。

- (1) 対象範囲
 - ① 医薬品のみか、医薬部外品を含めるか
 - ② 製剤工程のみか、原薬の原料も含めるか
- (2) 用語の統一

保存品又は保存サンプルのどちらを用いるか
- (3) 定義
 - ① 最終製品とは
 - ② 製品とは
 - ③ 原料とは
 - ④ 資材とは
- (4) 施行通知への記載

保存品について施行通知に記載するか
- (5) 保管の意義

施行通知に意義を記載する必要はないか

(①流通上の不具合の確認、②未知の感染症への安全対策)

(6) 保管場所

- ① 委託可能な範囲について、原料の保管は委託可能か
- ② 委託の際の条件

(7) 保管条件

温度、保管容器

(8) 保管数量

- ① PIC/S Part 6.14 部分を1回分とするか、繰り返し試験として2回分と解釈するか
- ② 資材のロットについて
- ③ 保存品の保管数量について

(9) 保管期間

(10) その他

廃棄に関する際の管理

これらについて、下記の通り対応した。

(1) 対象範囲

- ① 施行通知第11条(品質管理)(7)「第1項第3号の「所定の試験検査」とは…」において、「医薬品又は医薬部外品の…」と明記されており、医薬品と医薬部外品が対象範囲であると考えられる。
- ② PIC/Sにおける参考品は製剤対象であること、またICH Q7Aにおいては、参考品・保存品としては原薬のみを要求しており、整合性を図る観点からも製剤工程が対象になると考えられる。

(2) 用語の統一

- ① ICH Q7で「保存品」と記載しており、「保存品」で統一することが適切と考えられる。

(3) 定義

- ① 最終製品とは、「製品が完全な個装包装されたもの」と定義する。
- ② 製品とは、「内容医薬品 (finished product)」と定義する。
- ③ 原料とは、「製剤についての原料」と定義する。
- ④ 資材については、「製品の容器、被包及び表示物」と省令で定義されていることから、事例集で参考品に関する定義をすることで良いと考えられる。また、「品質に影響を及ぼすと考えられる資材等」とは、製品に直接接触する資材をいう、と定義する。

(4) 施行通知への記載

- ① 保存品について、施行通知に記載されていない項目を事例集のみで解説するのは難しいため、施行通知にも記載する。

(5) 保管の意義

- ① 施行通知に意義を記載する必要について、(8)ア. 第1項第3号に「市場へ出荷後の不具合等…に備えるための分析試験用のサンプル…」であること、また「参考品として保管すべきものについては…」と記載することとした。

(6) 保管場所

- ① 委託可能な範囲について、原料の保管は委託可能か、については、リスクに応じて添加剤のサンプリングをすることが可能かどうかを検討し、実際には省略できる事例の説明は難しいのではないかと考えられた。
- ② 委託の際の条件については、取り決めにより委託ができることとした。

以上の点について、事例集に盛り込むこととした。

(7) 保管条件

- ① 温度のモニタリングは必要であり、事例集 11-55 との整合性を踏まえた上で、事例集に明確に示した。

(8) 保管数量

- ① PIC/S Part 6.14 部分を1回分とするか、繰り返し試験として2回分と解釈するか、については、2倍量以上と解釈した。
- ② 資材のロットが複数ある場合は、全てのロットの資材を少なくとも1個ずつ保管し（製造記録書添付等）、その1ロットを使った最終製品を必要量保管する、とした。
- ③ 保存品の保管数量については、施行通知に明確に記載し、事例集には記載しないこととした。

- (9) 保管期間については、「最後に使用した製品の出荷可否判定後2年間の保存し、安定性期間より短い場合には短縮しても良いこと、また資材については、それを使用した最終製品と同じ期間保管すること」とした。

(10) その他

- ① 廃棄に関する際の管理については、回収するのか、移管を義務付けるのか検討が必要であると考えられ、「製造業者と製造販売業者との間で他の保管場所に移管するための取り決めを行うこと」について事例集に盛り込むこととした。

◆ 事例集改訂案について

参考品の対象として、①最終製品と原薬は必須であること、②原料や資材は保健衛生上のリスクに応じて選定すること、③包装資材について、製品に直接接触する資材と表示材料は保管する必要があること、保管期間として、①原薬の保管期間は、最終製品の参考品と同等の保管期限とすること、②原料の保管期間は最後に使用した製品の出荷判定後2年間とすること、③資材は使用した最終製品と同じ期間とすること、保管条件に

については、①参考品・保存品とともに、製品と原薬は承認書に規定の条件で保管すること、②原料・資材は規定された条件、また条件がない場合は室温で保管すること、③保管中の温度モニタリングが必要であること、大包装形態の製品については、①個装単位で保存し使用期限や製造番号が印字された大包装形態の包装資材、添付文書等を併せて保存すること、また、取り決めとして、①参考品を同一製造業者等の他の製造所で一括管理する場合の条件を記載、②原薬を原薬製造業者で保管する場合の条件を記載すること、などを要点として纏めた。

厚生労働科学研究費補助金
地球規模保健課題推進研究事業

医薬品添加剤自主 GMP ガイドラインの国際整合性に関する研究

平成 24 年度
分担研究報告書

研究分担者 木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

研究要旨:国際的に流通している医薬品及びその添加剤を含む原材料の品質基準の国際的整合性は不可欠である。又、行政間の協働作業の観点からも運営手法の国際的整合が求められる。本研究では医薬品やその添加剤に関する国際的な GMP ガイドラインを把握し、整合化を図ることで国内の製薬企業や GMP 調査員の質の向上に寄与するものである。

その初年度及び2年目の研究として、

○医薬品添加剤自主GMPガイドラインの国際整合性については、添加剤は業界ごとに品質管理の基準は必ずしも同じではない現状にある。本研究では、GMPを基準とした医薬品添加剤の品質管理について、調査を行い、その収集した情報を業界全体に提供することで、高品質な添加剤の製造に寄与することを目的としている。初年度の成果として、まず、①

日本の添加剤に関連するGMP(品質管理基準)の調査について制定の経緯及び改定内容の整理や海外の関連基準の翻訳等を実施した。

2年目である本年は①医薬品添加剤メーカーを対象に医薬品添加剤の品質管理の実態のアンケート調査を実施して、現状の把握を行った。②日本の医薬品添加剤GMP自主基準、IPEC Europeと IPEC AmericaとのジョイントGMPの各条文と医薬品添加剤GMP自主基準の各条文との対比を行った。

現在相違点のまとめを行っている。まとめの結果相違点の意義づけの報告については最終年度に報告をする。

③IPEC Europe と IPEC America とのジョイント GMP に付随する査察部分の規定であるオーディットガイドラインの翻訳を行った。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本医薬品添加剤協会のGMP委員会、Federation・ガイドライン委員会

A. 研究目的

医薬品添加剤は日本、米国、EUにおいて自主的GMP基準であり、各国とも統一された基準ではない。安全で品質が安定した医薬品添加剤を供給するためにも、国際的な基準を研究・理解し国内GMP自主基準を整備することは、意義が高い。

国内の基準を整備するにあたり、日本の医薬品添加剤がどのような基準の品質管理のもとで製造されているのかの実態調査を行い基準整備の資料とした。

本研究では、海外の自主的GMP基準を翻訳して国内で制定されている自主基準に反映できるように整理して海外の基準との整合性がある自主基準を提案することを目的としている。海外の基準であるIPECのジョイントGMPの査察基準(オーデイトの基準)も翻訳し査察に対する参考資料とする。

B. 研究方法

日本の医薬品添加剤がどのような基準で製造され供給されているかの実態を医薬品添加剤製造企業へのアンケート調査を行い、医薬品添加剤の品質管理に関する考え方の整理を行う。

更に、IPEC Europe と IPEC America とのジョイント GMP の査察部分であるオーデイトガイドラインの翻訳を行う。

C. 研究結果

医薬品添加剤メーカーへの品質管理に関するアンケート調査

アンケート結果は添付資料 1 に記す。

医薬品添加剤メーカーが基準にしているガイドラインとしては ISO9001 が多く

60%の会社が採用している。

医薬品添加剤会社が、ある一定の水準で品質管理を行っていることを製薬会社に示すためには、ISO の認定が必要であると考えていることを示している。日本の GMP 自主基準に対する認知度においては調査した会社の65%が認知していた。また、実施をしている会社の割合は8%で参考にしていない会社は29%である。この実情をみるとISOでの基準を添加剤 GMP 自主基準へ反映していくことを考える必要がある。

製薬会社より管理ガイドラインの要望については、医薬品の GMP (GMP 省令が多く次に ICH Q7a が多い。製薬会社の要望はこの2つの基準であると思われる。

一方で、特に要望がないとの回答の会社は62社(67%)あり、各医薬品添加剤企業が現在行っている基準で管理されていれば良いとの判断とも考えられる。

IPEC Europe と IPEC America とのジョイントGMPに付随するオーデイトガイドラインの翻訳を行った(添付資料2)。

D. 考察

医薬品添加剤の海外自主基準の調査については、国内の医薬品添加剤自主基準が、各医薬品添加剤の製造においてその製品の製造での適切性に重点を置いているのに対し、欧米の自主基準はISOの考えかたを基本におき、医薬品添加剤の製造における適切なマネジメント体制を整備すること主眼としていることを確認した。

今後、継続的な調査とISOを基準とした海外の基準をも取り入れたGMP自主基準の構築が求められる。

E. 結論

国内の医薬品添加剤メーカーのアンケート調査から、日本の医薬品添加剤のGMP自主基準にISOを基準とした海外の基準を取り入れる必要性があると思われた。そのため、The Joint IPEC-PQG GMP Audit Guidelineの翻訳も行った。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

添付資料

1. 医薬品添加剤の品質管理に関するアンケート調査結果
2. IPEC-ジョイントGMP オーディットガイドライン翻訳