

(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。

(7) 第4号ロの規定は、調製及び充てん作業又は調製作業、充てん作業又は閉そく作業が閉鎖式設備によって一貫して行われる場合においては、それぞれの作業を同一の作業室において行うこととしても差し支えないこと。また、注射剤以外の無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品にあっては、充てん作業又は閉そく作業が閉鎖式設備によって行われる場合においては、それぞれの作業を調製作業と同一の作業室において行うこととしても差し支えないこと。なお、放射性医薬品に係る製品の調製作業を行う作業室及び充てん作業室又は閉そく作業を行う作業室は、専用であることを要しない。

(8) 第5号の「異物又は微生物による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造」とは、例えばパイプ等の材質、形状、適切な傾斜構造、高温度の循環装置等をいうものであること。また、「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。

(9) この条の適用を受けるものは、第9条の規定も適用されること。

24. 第24条（製造管理）関係（第32条において準用する場合を含む。）

(1) 製造業者等が、製造部門に、無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の製造管理に係る業務を行わせなければならないことを規定したものであること。

(2) この条の適用を受けるものは、第10条の規定の適用も受けること。

25. 第25条（教育訓練）関係（第32条において準用する場合を含む。）

(1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の製造のための教育訓練に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。

(2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、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第6条第4項の文書において適切に規定しておくこと。

(3) この条の適用を受けるものは、第19条の規定の適用も受けること。

26. 第26条（生物由来製品等の製造所の構造設備）関係

(1) 生物由来医薬品等に係る製品の製造所として要求する構造設備のうち、製品により要否を判断する構造及び設備について規定したものであること。

(2) 第1号の規定は、生物学的製剤（ロットを構成しない血液製剤を除く。）に係る製品の製造所に適用されるものであること。

(3) 第2号の規定は、ロットを構成しない血液製剤に係る製品の製造所に適用されるものであること。

(4) 第3号の規定は、人の血液又は血漿^{しょう}を原料とする製品の製造区域に適用されるものであること。

(5) この条の適用を受けるものは、第9条及び第23条の規定の適用も受けること。ただし、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、閉鎖式操作いわゆるクロードシステムで行われ無菌性が確保できる場合においては、必ずしも一般的な無菌医薬品に係る製品の製造作業と同等の管理がなされる必要がないため、第23条の規定の適用を受けないものとする。閉鎖式操作以外の操作による場合においては、第23条の規定の適用を受けること。なお、いずれの場合においても第9条の適用は受けること。

27. 第27条（製造管理）関係

(1) 生物由来医薬品等に係る製品の製造部門における製造管理に係る業務について規定したものであること。

(2) 第1項は、生物由来医薬品等に係る製品の製造管理に適用されるものであること。

(3) 第1項第5号の規定に関し、製造作業に従事する職員が、生菌又は動物を扱っている区域から、他の製品又は微生物を扱っている区域に入る場合について、適切な着衣等の交換を含む汚染防止について手順を策定し、当該職員に遵守させること。

(4) 第1項第5号の規定に関し、病原体による感染のおそれのある職員に、適切なワクチンの接種等を受けさせること。また、必要な場合においては、これらの者に定期的な検査を受けさせるほか、ワクチンの追加接種等の適切な感染防御措置等を講じておくこと。

(5) 人の血液又は血漿^{しょう}を原料とする製品を製造する場合においては、職員に必要な応じてB型肝炎ワクチンの接種等を受けさせること。

(6) 第1項第11号の規定は、生物由来医薬品に係る製品の製造に使用した生物由来原料が、製品標準書に記載した製造販売承認事項や生物由来原料基準により定められた品質に関する事項に照らして、原料となる条件を満たしていることを確認し、その結果について記録を作成・保管することを趣旨とするものであること。

(7) 第1項第12号の「当該生物由来原料の原材料（製造に使用する原料又は材料（製造工程において使用されるものを含む。）の由来となるものをいう。）を採取する業者等」とは、原材料を採取又は作製する業者、原材料から原料又は中間製品を製造する業者等（以下「原材料採取業者等」という。）をいうこと。

(8) 第1項第12号中の「適切に保管」とは、同号に規定する保存期間中にあっては、記録の消去、紛失及び混同を防止し、また、製造業者等からの要請に基づき、原材料採取業者等が必要な記録を速やかに提供できるよう、取決めに締結することにより管理することをいうこと。

(9) 第2項の規定は、細胞組織医薬品に係る製品の製造に適用されるものであること。

(10) 第3項の規定は、生物由来医薬品に係る製品の記録に適用されるものであること。

(11) 第2項第1号の規定は、細胞又は組織の混同や細菌、真菌、ウイルス等の交叉汚染を防止するために、複数のドナー又はドナー動物からの細胞又は組織の同一の場所での同時期の取扱い、不適切な保管等を行わないよう必要な措置を採ることを趣旨とするものであり、ドナー又はドナー動物ごとに細胞又は組織及び製品等を管理する必要があるものであること。

(12) 第2項第2号イの「当該細胞又は組織を採取した施設」は、ドナーから細胞若しくは組織を採取した医療施設等又はドナー動物から細胞又は組織を採取した施設を指すものであること。

(13) 第2項第2号ハに規定する、ドナーとして細胞又は組織を提供するにつき「適格性を有する」とは、「生物由来原料基準」の「第3人由来製品原料総則」の「1人細胞組織製品原料基準」等の規定に照らして、原料となる条件を満たしていることをいうこと。

(14) 第2項第2号ニに規定する、ドナー動物として細胞又は組織を提供するにつき「適格性を有する」とは、「生物由来原料基準」の「第4動物由来製品原料総則」の「2動物細胞組織製品原料基準」の規定に照らして、原料となる条件を満たしていることをいうこと。

(15) 第2項第2号ホに規定する「当該細胞又は組織を採取する作業の経過」は、細胞又は組織を採取する作業の経過に関する記録及び採取作業において微生物等に汚染されていない旨が確認できるものであること。

(16) 第2項第2号ヘに規定する「細胞組織医薬品に係る製品の品質の確保に関し必要な事項」とは、例えば、製造に使用する試薬に関する試験検査結果等が含まれるものであること。

(17) 第2項第3号に規定する「採取の過程における微生物等による汚染を防止するために必要な処置を採るとともに、当該措置の記録を作成」とは、必要に応じて感染症に関する最新の知見に照らして適切な試験検査が行われ、微生物等に汚染されていない旨が確認できるものであること。

(18) 第2項第5号の規定は、患者等に有害事象が起きた場合及び製品に問題が生じた場合において安全性確保に必要な情報を得るために、製品ごとに出荷施設名、出荷日及びロットを把握させるものであること。

(19) 第2項第6号に規定する「配送について、製品の品質の確保のために必要な措置」とは、配送時の配送方法及び温度管理を含む配送時の条件（温度管理を含む。）が適切に実施されることをいうものであること。

(20) 第2項第7号に規定する「ドナー動物の受入れ後の飼育管理に関する記録」とは、ドナー動物の個体識別管理、異常の有無の観察、異常動物の隔離、衛生管理等に関する記録をいうこと。

(21) 第3項の規定は、生物由来医薬品に係る製品の製造にあつては、製品等又は資材に何らかの問題が発見された場合及び製品を原因とする感染症が万一発生した場合において、直ちに当該製品の特定や原因の調査を可能とするために、生物由来原料の原材料の採取から、当該原材料を使用して製造された製品の製造所からの出荷までのすべての段階の記録を追跡できるように管理させることを趣旨としたものであること。

(22) この条の適用を受けるものは、第10条及び第24条の規定の適用も受けること。

28. 第28条（品質管理）関係

(1) 生物由来医薬品等に係る製品の品質部門における品質管理に係る業務について規定したものであること。

(2) 第1項の規定は、特定生物由来医薬品及び細胞組織医薬品に係る製品の参考品保管についての特別な要求事項について規定したものであること。

(3) 第1項に規定する参考品の保管は次によるものであること。

ア．ロットを構成する特定生物由来医薬品又は細胞組織医薬品に係る製品にあつては、未知の感染症の発生を含む感染症に係る安全対策の観点より、その他の製品より長期間の製品等の参考品の保管を規定するものであること。なお、有効期間に1年（放射性医薬品に係る製品にあつては、1月）を加算した期間を経過した後の製品等の参考品の保管に係る「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こと。

イ．ロットを構成しない特定生物由来医薬品に係る製品にあつては、生物由来原料

と製品とが一对一で対応する場合においては製品の製造番号ごとに、一ロットの生物由来原料を複数の製品に使用している場合においては生物由来原料のロットごとに、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倍以上の生物由来製品原料（採血サンプルを含む。）を参考品として製造業者自ら保管し、又は原材料採取業者等に保管させること。当該参考品を原材料採取業者等に保管させる場合においては、保存する量及び保存条件等について取決めを行い適切に保管させること。

ウ．特定生物由来医薬品に係る製品の参考品の保管期間については、未知の感染症の発生を含む感染症に係る安全対策を実施するうえでの原因究明に供するため、その有効期間に10年を加算した期間保存することとしたものであること。

エ．細胞組織医薬品に係る製品の参考品の保管期間については、「適切な期間」としているが、製品ごとに安全性の確認に必要な期間保存することとすることを趣旨とするものであること。

（４）第1項の「原材料採取業者等」とは、原材料を採取又は作製する業者、原材料から原料・中間製品を製造する業者等をいうこと。

（５）第2項の規定は、生物由来医薬品等に係る製品の品質管理に適用されるものであること。

（６）第2項の規定の適用を受けるものは、第11条の規定の適用も受けるものであること。

（７）第3項の規定は、細胞組織医薬品に係る製品の品質管理に適用されるものであること。

（８）第3項の規定の適用を受けるものは、第2項及び第11条の規定の適用も受けるものであること。

（９）第4項の規定は、生物由来医薬品に係る製品に係る記録の特例について規定したものであること。

（10）第4項の規定は、製品等又は資材に何らかの問題が発見された場合及び製品を原因とする感染症が万一発生した場合において、直ちに当該製品の特定や原因の調査を可能とするために、生物由来原料の原材料の採取から、当該原材料を使用して製造された製品の製造所からの出荷までのすべての段階の記録を追跡できるように管理させることを趣旨としたものであること。

29. 第29条（教育訓練）関係

（１）製造業者等が、あらかじめ指定した者に、生物由来医薬品等の製造に係る教育訓練に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。

（２）第1項の「あらかじめ指定した者」とは、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第6条第4項の文書に

おいて適切に規定しておくこと。

（３）この条の適用を受けるものは、第19条及び第25条の規定も受けるものであること。

（４）第1号の教育訓練の内容には、同号に掲げられているもののほか、免疫学、生物検定法等が含まれるものであること。

30. 第30条（文書及び記録の保管）関係

（１）生物由来医薬品等に係る製品の製造業者等の文書及び記録の管理に関する特別な要求事項について規定したものであること。

（２）生物由来医薬品等に係る製品については、製品による感染症が万一発生した場合の調査等を可能とするため、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については、その有効期間に30年を加算した期間、その他の生物由来・細胞組織医薬品に係る製品については、その有効期間に10年を加算した期間記録を保存するものであること。

（３）試験検査結果に関する記録については、製品に係る医薬品の使用により患者等の健康被害が発生したときに原因究明を行うために必要な記録を保存すること。

31. 第31条（記録の保管の特例）関係

（１）生物由来医薬品に係る製品の記録に関する特別な要求事項について規定したと。

（２）「厚生労働大臣が指定する生物由来医薬品」については、今後、必要に応じ別途指定されるものであること。

32. 第32条（医薬部外品の製造管理及び品質管理）関係

（１）医薬部外品については、第2章（医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理）の規定（第7条第4号、第9条第5号、第23条第3号ニ及び第4節を除く。）を準用することを規定したものであること。

33. 附則第1条（施行期日）関係

（１）この省令は、平成17年4月1日から施行すること。

34. 附則第2条・第3条（経過措置）関係

（１）所要の経過措置を設けたこと。

35. その他（電磁的記録等について）

（１）製造業者等は、この省令に規定する文書及び記録の作成若しくは保管、又はこの省令に規定する文書による報告若しくは指示について、以下の要領により、電磁的記録により行うことができるものであること。

- (2) 製造業者等は、この省令に規定する取決め等の際の契約について、文書による契約に代えて、相手方の承諾を得て、電子情報処理組織を利用する方法その他の情報通信の技術を利用する以下の方法により行うことができること。この場合において、当該製造業者等は、当該文書による契約をしたものとみなすこと。
- ア. 電子情報処理組織（自らの使用に係る電子計算機と、相手方の使用に係る電子計算機とを電気通信回線で接続した電子情報処理組織をいう。）を使用する方法のうち、次に掲げるもの。
- （ア）製造業者等の使用に係る電子計算機と相手方の使用に係る電子計算機とを接続する電気通信回線を通じて送信し、相手方の使用に係る電子計算機に備えられたファイルに記録する方法
- （イ）製造業者等の使用に係る電子計算機に備えられたファイルに記録された内容を電気通信回線を通じて相手方の閲覧に供し、当該相手方の使用に係る電子計算機に備えられたファイルに記録する方法（電磁的方法による旨の承諾又は電磁的方法によらない旨の申出をする場合にあっては、製造業者等の使用に係る電子計算機に備えられたファイルにその旨を記録する方法）
- イ. 磁気ディスク、CD-ROMその他これらに準ずる方法により一定の事項を確実に記録しておくことができる物をもって調製するファイルに内容を記録したものを交付する方法
- (3) 上記の情報通信の技術を利用する方法については、次に掲げる技術的基準に適合するものでなければならないこと。
- ア. 製造業者等がファイルに記録された内容を出力することにより文書を作成することができるものでなければならないこと。
- イ. ファイルに記録された内容について、改変が行われていないかどうかを確認することができる措置を講じていること。
- (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。
- (5) 製造業者等は、相手方から文書又は電磁的方法により情報通信の技術を利用する方法によらない旨の申出があったときは、当該製造業者等に対する契約を情報通信の技術を利用する方法により行ってはならないこと。ただし、相手方が再び情報通信の技術を利用する方法による契約を承諾した場合はこの限りでないこと。
- (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。
- (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。

- 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。
- （ア）電子媒体等への記録の入力を行う装置は、あらかじめ指定された作業者を認識し、指定された者以外の者による記録の入力、変更及び削除を防止できるものであること。
- （イ）あらかじめ定められた手順によらない記録の入力、変更及び削除が禁止されていること。
- （ウ）記録の入力、変更及び削除を行った場合において、その内容及び理由（変更又は削除の場合）、作業した日時、職員の氏名又は識別記号等作業者を特定する情報、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。
- （エ）記録の滅失防止のために予備の記録（バックアップ）を作成し、保管すること。
- イ. 記録の印字等について電子媒体等に保管された記録について書面への印字やディスプレイ装置への表示を行うための設備及び方法が整備されていること。
- ウ. 電子媒体等の管理について記録を保管するための電子媒体等の管理について次に掲げる事項を定めておくこと。
- （ア）電子媒体等の保管方法、保管期間、保管場所及び保管責任者
- （イ）磁気媒体等の劣化、損傷等の防止措置
- （ウ）磁気媒体等の劣化、損傷等が生じた場合の措置

第3章 医薬品・医薬部外品GMP省令

第4 バリデーション基準

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「バリデーション基準」に基づいて実施すること。
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。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。
 - (2) 実施対象
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。
 - ア. 設備（製造設備、製造環境制御設備等を含む。）、システム（製造用水供給システム及び空調処理システム等の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
 - ウ. 洗浄作業
 - (3) バリデーションに関する手順書
 - 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。
 - (ア) 製造業者等の全体的なバリデーションの方針
 - (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
 - (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
 - (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
 - (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
 - (カ) バリデーションに関する文書の保管に関する事項

- (キ) その他必要な事項
- 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。
- 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。
- 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。
- (4) バリデーション責任者の責務
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。
 - 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について、(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の活用について考慮すること。
 - (ア) 項目
 - (イ) 当該項目のバリデーションの目的（バリデーション全体の目的を含む。）
 - (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
 - (エ) 当該製造手順等の期待される結果
 - (オ) 検証の方法（検証結果の評価の基準及び方法を含む。）
 - (カ) 検証の実施時期
 - (キ) バリデーションを行う者及び責務
 - (ク) 計画書の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
 - (ケ) その他必要な事項
 - イ. ア. の計画書に従い、(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。
 - ウ. 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。
 - エ. バリデーション結果をまとめたバリデーションの実施報告書を作成すること。
 - オ. 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。
- (5) バリデーションの実施
本項では、バリデーションを実施する際の基本的な要件を規定する。
 - ア. 適格性評価
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、又は組み合わせで実施することという。
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。
 - (ア) 設計時適格性評価（DQ）

設備、システム又は装置が、目的とする用途に適していることを確認し、文書化することをいう。

(イ) 設備据付時適格性評価 (I Q)

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、文書化することをいう。校正された計測器を使用すること。

(ウ) 運転時適格性評価 (O Q)

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、文書化することをいう。校正された計測器を使用すること。

(エ) 性能適格性評価 (P Q)

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、効果的かつ再現性のある形で機能することを確認し、文書化することをいう。校正された計測器を使用すること。

イ. プロセスバリデーション (P V)

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) を考慮した上で設定した許容条件の下で稼動する工程が、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、文書化することをいう。

プロセスバリデーショ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。

- ① プロセスバリデーションの開始前に、バリデーションに用いる設備、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。
- ② プロセスバリデーションの開始前に、バリデーションの評価に用いる試験方法の妥当性を評価する。
- 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 ロットの繰り返し又はそれと同等以上の手法とする。
- 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。

(ア) 予測的バリデーション

製品の通常生産前に行うバリデーションのことをいう。

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 省令の要件及び製造販売承認の内容に完全に適合すること。

(イ) コンカレントバリデーション

製品の通常生産に合わせて行うバリデーションのことをいう。

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場合に用いられる。

ウ. 洗浄バリデーション

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、文書化することをいう。

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。

エ. 再バリデーション

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し、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。

オ. 変更時のバリデーション

原料、資材、製造工程、構造設備、洗浄作業等を変更する場合に実施するバリデーションをいう。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を検討し、実施する場合にはその範囲を決定すること。

(6) 適用の特例

次に掲げる製品については、この基準の適用を除外し、別途バリデーション基準を定めるものとする。

ア. あへん系麻薬を原料とする製品

イ. ロットを構成しない血液製剤に係る製品

ウ. 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) 中2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

エ. その他特に指定する製品

事 務 連 絡
平成 2 5 年 1 2 月 1 9 日

各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

GMP 事例集（2 0 1 3 年版）について

標記について別添のとおり取りまとめましたので、貴課におかれましてはGMPの円滑な実施に資するようお願いいたします。また、本事務連絡をもって「GMP／QMS 事例集（2 0 0 6 年版）」（平成 1 8 年 1 0 月 1 3 日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡「GMP／QMS 事例集（2 0 0 6 年版）について」別添）の第 1 部及び第 2 部を廃止します。

なお、本事例集の写しについて、別紙の関係団体あて送付することを、念のため申し添えます。

- 別紙
- 日本製薬団体連合会
 - 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
 - 公益社団法人 東京医薬品工業協会
 - 大阪医薬品協会
 - 一般社団法人 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

GMP事例集（2013年版）

一般的留意事項

- ・製造販売業許可、製造業許可（認定）、製造販売承認又は届出その他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及び薬局等構造設備規則（GMP関連）以外の事項については、それぞれの通知等を優先すること。
- ・本事例集に掲げる事例はGMPに係るものではあるが、特に定めのない限り、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令の規定に基づく取決め等を行って製造販売業者と製造業者等が適切に連携して対処することを前提としているものであること。
- ・本事例集に掲げる事例はGMPの運用上の参考事例を示したものであり、実際の運用においては、各社主体的に判断しリスクに応じて対応するべきであること。
- ・なお、国際整合性の観点、今後新たに得られる知見及び通知の発出等により、適宜見直されるものであること。
- ・本事例集では、省令等について以下の略称で記述する。
 - 施行規則
薬事法施行規則（昭和36年2月1日厚生省令第1号）
 - 医薬品・医薬部外品GMP省令
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12月24日厚生労働省令第179号）
 - GQP省令
医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質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136号）
 - 構造設備規則
薬局等構造設備規則（昭和36年2月1日厚生省令第2号）
 - 一部改正施行通知
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の取扱いについて（薬食監麻発0830第1号平成25年8月30日）
 - 施行通知
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/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について（薬食監麻発第0330001号平成17年3月30日）

目次

第1部 「薬局等構造設備規則」（GMP関連）関係事例	5
第6条（一般区分）関係	5
一般区分製造所の構造設備	5
試験検査設備	6
第7条（無菌区分）関係	7
無菌区分製造所の構造設備	7
第8条（特定生物由来医薬品等）関係	8
特定生物由来医薬品等製造所の構造設備	8
第10条（包装等区分）関係	12
包装等区分製造所の構造設備	12
第2部 「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」関係事例	13
一般的事項	13
品質リスクマネジメント	14
サイトマスターファイル	15
第2条（定義）関係	16
原料の定義	16
計器の校正の定義	16
中間製品の定義	17
その他	17
資材の定義	18
ロットの定義	19
ロット構成	19
ロット構成（原料）	21
ロットの混合等	22
ロットと製造番号等	25
管理単位	26
第5条（製造管理者）関係	26
製造管理者	26
製造管理者の業務の補助	27
製造管理者の業務の代行	27
製品品質の照査	28
第6条（職員）関係	31
職員	31
第7条（製品標準書）関係	32
製品標準書一般事項	32
成分及び分量	34
規格及び試験方法	35
製造方法及び製造手順	39
標準的仕込量	39
その他	42
第8条（手順書等）関係	44
製造管理基準書一般事項	44
衛生管理基準書一般事項	45
作業室、設備器具等及び職員の衛生管理	46
品質管理基準書一般事項	47
検体採取	48
試験検査設備器具の点検整備及び計器の校正	49
標準品等	49

手順書等	50
手順書等の備付け	51
第 9 条（構造設備）関係	51
原薬に係る製品の製造所の構造設備	51
同種製品	51
作業室の清浄度	51
作業室の構造設備	52
人及び物の動線	54
微量で過敏症反応を示す製品等	55
設備の共用	57
交叉汚染防止に関する教育訓練	59
製造用水構造設備	59
第 10 条（製造管理）関係	60
製造指図書	60
製造記録	62
受入れ及び保管	64
保管	65
保管記録及び出納記録	67
衛生管理記録	67
校正記録	68
品質部門への報告	69
その他	69
第 11 条（品質管理）関係	69
試験検査	69
他の試験検査機関等	70
試験検査の一部省略等	72
その他	80
計器の校正及び設備の管理	80
検体の採取	80
試験検査記録	81
参考品保管	82
保存品保管	85
MRA 等特例	85
安定性モニタリング	86
原料等の供給者管理	89
第 12 条（出荷管理）関係	90
製造所からの出荷の可否の決定	90
第 13 条（バリデーション）関係	91
バリデーションの目的	91
バリデーションに関する手順書	93
バリデーション責任者	94
バリデーション実施計画書等	95
適格性評価	96
プロセスバリデーション	97
継続的工程確認	104
洗浄バリデーション	105
再バリデーション	108
変更時のバリデーション	108
製造支援システムのバリデーション	109
バリデーション基準適用特例	110
バリデーション（その他）	111

第 14 条（変更管理）関係	113
変更管理	113
第 15 条（逸脱管理）関係	114
逸脱管理	114
第 16 条（品質情報・品質不良等処理）関係	114
品質情報等	114
品質情報の処理	115
第 17 条（回収処理）関係	116
回収の範囲	116
回収処理	116
第 18 条（自己点検）関係	116
自己点検	116
第 19 条（教育訓練）関係	117
教育訓練	117
第 20 条（文書記録管理）関係	118
文書等の管理	118
コンピュータの利用等	119
第 21 条（原薬品質管理）関係	121
原薬参考品保管	121
原薬リテスト日	122
第 23 条（無菌構造設備）関係	122
無菌医薬品の製造所の構造設備	122
第 24 条（無菌製造管理）関係	125
無菌医薬品に係る製品の製造管理	125
清浄度の基準及び測定法	128
第 26 条（生物構造設備）関係	129
生物由来医薬品等の製造所の構造設備	129
第 27 条（生物製造管理）関係	130
生物由来医薬品等に係る製品の製造管理	130
第 28 条（生物品質管理）関係	131
生物由来医薬品等に係る製品の品質管理	131
第 29 条（生物教育訓練）関係	133
生物教育訓練	133
第 30 条（生物文書記録管理）関係	133
生物文書等管理	133
第 32 条（医薬部外品）関係	134
GMP 適用医薬部外品	134

第 1 部 「薬局等構造設備規則」（GMP 関連）関係事例

第 6 条（一般区分）関係

一般区分製造所の構造設備

〔問〕BFR6-1（一般区分製造所の構造設備） 構造設備規則第 6 条第 3 号の規定に関し、「便所及び更衣を行う場所」は、どこに設置する必要があるのか。

〔答〕「便所及び更衣を行う場所」は製造所内に設置する必要があるが、施行通知第 2 章第 2 の 1（7）及び（8）に示されるとおり、便所は、前室、通路等により、作業室と隔てられているものである。更衣を行う場所は必ずしも更衣のための専用の室の設置を求めるものではない。また、便所及び更衣室には手洗い設備及び衛生管理を考慮した適切な設備を設置すること。

〔問〕BFR6-2（一般区分製造所の構造設備） 構造設備規則第 6 条第 4 号イに、作業所は照明が適切であることと規定されている。原薬に係る製品の最終精製前の製造工程を行う作業所において、例えば、採光により照度を確保することができる場合も、照明に係る設備器具の設置が必要となるか。

〔答〕採光も含め、作業の種類に応じてその作業に支障がないように必要な照度を確保できるようにしておくこと。

〔問〕BFR6-3（一般区分製造所の構造設備） 構造設備規則第 6 条第 4 号二の規定に関し、原薬に係る製品の製造において用いられる反応釜、ろ過器及び晶出釜は「密閉構造」と考えてよいか。

〔答〕一般的には「密閉構造」と考えて差し支えない。ただし、例えば種晶投入等の作業中に蓋を開ける際には汚染防止に配慮すること。

〔問〕BFR6-4（一般区分製造所の構造設備） 構造設備規則第 6 条第 4 号二の規定に関し、原薬に係る製品の最終の精製を行う前の製造工程を行う作業所については、製造設備が密閉構造であれば特段の防虫及び防そのための措置がなされていない屋外の設備を使用してもよいか。

〔答〕製造設備が密閉構造であって、製造作業中に蓋等の開閉により原薬に係る製品が外気に暴露することがなければ、使用してもよい場合がある。

〔問〕BFR6-5（一般区分製造所の構造設備） 構造設備規則第 6 条第 6 号に「（製造所に）製品等及び資材を区分して、衛生的かつ安全に貯蔵するために必要な設備を有すること」とあるが、次工程までの短期間に同一の清浄度レベルの環境下にある中廊下又は作業室の一面において区分して保管を行うことにより特段の設備を設けなくてもよいと解してもよいか。

〔答〕「衛生的かつ安全に貯蔵するために必要な設備」という「設備」とは、例えば保管棚等の設備のほか、倉庫を含むものである。したがって、原則、中廊下又は作業室の一面に保管することは認められないが、一時的に中廊下又は作業室の一面を使用する場合で、その他の製品等及び資材との混同並びに汚染及び交叉汚染の防止のために必要な措置がとられている場合

には認められる。

〔問〕BFR6-6（一般区分製造所の構造設備） 構造設備規則第 6 条第 5 号ロに「（作業室の）出入口及び窓は、閉鎖することができるものであること」とあるが、換気扇を取り付けてもよいか。

〔答〕構造設備規則第 6 条第 5 号イに規定されているとおり、屋外からの汚染防止に必要な構造及び設備でなければならず、取り付けの場合には、溶媒や粉じんに対する防護措置や外部からの汚染防止に対する対策がとられていること。

〔問〕BFR6-7（一般区分製造所の構造設備） 構造設備規則第 6 条第 5 号に「（原薬に係る製品の作業所のうち最終の精製を経た中間製品を）容器へ充てん及び閉そくするまでの作業を行う作業室」とあるが、ここでいう「充てん及び閉そく」とは原薬に係る製品の製造工程にあつては、具体的にどの工程が該当するのか。

〔答〕一般的には、最終製品の取り出しから、直接の容器又は被包（内袋を含む）への充てん・閉そくまでが該当する。

〔問〕BFR6-8（一般区分製造所の構造設備） 構造設備規則第 6 条第 5 号ホの「室内のパイプ、ダクト等の設備は、表面にごみがたまらないような構造であること。ただし、清掃が容易である場合においてはこの限りでない」の「清掃が容易である場合」とは、どの程度をいうのか。

〔答〕「清掃が容易である場合」とは、日常の清掃の範囲内において十分に清掃が可能な構造の設備である場合をいう。例えば、パイプ、ダクト等が水平であっても、日常の清掃によってごみを容易に除去することができる、ごみがたまらないようにされていれば、「清掃が容易である場合」と解して差し支えない。

〔問〕BFR6-9（一般区分製造所の構造設備） 施行通知第 2 章第 2 の 1（12）でいう、「区画」、「区分する」、「区別する」の用語の違いを具体的に説明してほしい。

〔答〕構造設備規則第 6 条第 6 号の「製品等及び資材を区分して・・・貯蔵するために必要な設備・・・」の規定に関し、施行通知第 2 章第 2 の 1（12）でいう「区画」とは、壁、間仕切り板等により仕切られた一定の場所をいう。「区分する」とは、線引き、ついたて等により一定の場所や物を分けることをいう。「区別する」とは、場所、物を識別するために類によって分けることをいう。具体的にどのような形態によってこれらを実現すべきかについては、個々の事例においてその目的に応じて判断すべきものである。

〔問〕BFR6-10（一般区分製造所の構造設備） 構造設備規則第 6 条第 7 号において、支障がないと認められるときは、製品等及び資材に係る試験検査を当該製造業者等の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して行うことが認められたが、これらの試験検査設備については当該製造所に備えていなくてもよいか。

〔答〕備えていなくても差し支えない。

試験検査設備

〔問〕BFR6-11（試験検査設備） 構造設備規則第 6 条第 7 号に「製品等及び資材の試験

検査に必要な設備及び器具を備えていること」とあるが、自主規格として定めた試験検査に必要な設備及び器具については、除外されると解してよい。

〔答〕許可（認定）要件事項ではないが、自主規格として定めた試験検査に必要な設備についてもGMP上の管理は適切に行うこと。

〔問〕BFR6-12（試験検査設備） 所定の条件を満たすことにより、原料及び資材の試験検査項目の一部を省略する場合、省略された項目に必要な試験検査設備及び器具は備えていなくてもよい。

〔答〕省略しようとする試験検査項目のために必要な試験検査設備及び器具を備えていなければ省略の合理的根拠を得ることは困難である（GMP11-7を参照）ことから、省略する試験検査項目に係る試験検査設備及び器具であっても備えていなければならない。ただし、当該製造業者の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用する場合にはこの限りでない。

〔問〕BFR6-13（試験検査設備） 他の製造所において製造された製品を受け入れて次工程以降の製造を行うとき、所定の条件を満たすことにより、当該他の製造所において実施された試験検査成績を利用して自らの製造所における試験検査の一部の項目の実施を省略する場合、省略された試験検査項目に必要な試験検査設備及び器具は備えていなくてもよい。

〔答〕設問の場合にも、省略された試験検査項目に必要な試験検査設備及び器具を備えていなければならない（BFR6-12を参照）。ただし、当該製造業者の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用する場合にはこの限りでない。

〔問〕BFR6-14（試験検査設備） MRA又はMOUの特例の適用を受ける場合であって、適用国で実施される試験の結果を利用できる場合、その試験結果を確認することをもって製品品質を保証することができれば、試験検査項目に必要な試験検査設備及び器具は備えなくてもよい。

〔答〕製品を受け入れる国内製造所においても試験機器を維持することが望ましいが、結果に疑義がある場合の手順が定められており、当該試験を実施した外国製造所において速やかに調査及び再試験ができ、それらが取決め事項に明記されている場合には、必ずしも備えなくてもよい。

第7条（無菌区分）関係

無菌区分製造所の構造設備

〔問〕BFR7-1（無菌区分製造所の構造設備） 構造設備規則第7条第1号イという「作業管理区域」には、無菌医薬品に係る製品以外の製品の作業室を含めてもよい。

〔答〕無菌医薬品に係る製品の作業管理区域のうち、薬剤の調製作業、充てん作業若しくは製品の滅菌のために行う調製作業以降の作業（表示及び包装作業を除く。）を行う作業室又は作業管理区域は、医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第4号イ及びロの規定により、非無菌医薬品の作業所と区別されていなければならない。かつ調製作業を行う作業室及び充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は専用である必要がある。
ただし、非無菌医薬品に係る製品の作業室において作業を行っている際にも、無菌医薬品

に係る製品の作業管理区域において当該製品の種類、剤型及び製造工程に応じ求められる清浄度レベルを維持管理することができ、かつ無菌医薬品に係る製品の作業室又は作業管理区域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、それが品質管理基準書等にあらかじめ明記されている場合には、設問のような設計としても差し支えないことがある。

〔問〕BFR7-2（無菌区分製造所の構造設備） 作業管理区域において、既にアンブル充てんされ閉そくされた注射剤に係る製品を、充てん・閉そく室と同程度の清浄度レベルの保管室において保管する必要がある。

〔答〕必ずしも同一の清浄度レベルで保管する必要はないが、品質変化のないよう十分に留意する必要がある。

〔問〕BFR7-3（無菌区分製造所の構造設備） 構造設備規則第7条第2号ロに「設備及び器具は、滅菌又は消毒が可能なるものであること」とあるが、高圧蒸気滅菌を行うことができない凍結乾燥機についてはどのように対応すればよい。

〔答〕無菌医薬品に係る製品の充てん・閉そく作業を行う作業室又は作業管理区域に置かれた凍結乾燥機については、高圧蒸気滅菌により滅菌を行うことが望ましい。ただし「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」（平成22年度厚生労働科学研究医薬品の微生物学的品質確保のための新規試験法導入に関する研究「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」作成班）や、関連指針の最新版等を参考にして、無菌性を保証することができる場合には、他の方法を採用しても差し支えない。

第8条（特定生物由来医薬品等）関係

特定生物由来医薬品等製造所の構造設備

〔問〕BFR8-1（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号イ（2）に「排水設備は、有害な廃水による汚染を防止するために適切な構造のものであること」とあるが、「適切な構造」には、排水口の排水トラップや逆流防止装置等も含まれるのか。

〔答〕含まれる。

〔問〕BFR8-2（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号イ（2）に「排水設備は、有害な廃水による汚染を防止するために適切な構造のものであること」とあるが、例えば不活化前の病原体（BSL2以上）等を含む廃液は「有害な廃液」に該当するか。

〔答〕設問の場合、不活化前の病原体（BSL2以上）等の人体や環境への影響があるものは「有害な廃液」に該当する。

〔問〕BFR8-3（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号ロ（1）に「排水口は、清掃が容易なトラップ及び排水の逆流を防止するための装置を有するものであること」とあるが、「逆流を防止するための装置」とは、例えばどのようなものがあるか。

〔答〕例えば、末端排水口に至る配管が製造区域の外の排水溝の廃液内に直接挿入されないものとし、排水トラップの効果を低減しない物理的又は機構的な逆流防止措置を講じた構造等が挙げられるが、逆流防止装置のみでなく、末端排水口に至る配管が製造区域の外の排水溝の廃液内に直接挿入されないようにし、逆流する排水の供給源とならないようにする等、接続する配管の構造等を含めて設計する必要がある。なお、水の逆流のみでなく、配管からの汚染された空気の流れを含めて防止する構造であること。

〔問〕ＢＦＲ８－４（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第８条第１項第１号ロ（３）に「床の溝は、浅く清掃が容易なものであり、かつ、排水口を通じて、製造区域の外へ接続されていること」とあるが、排水の滞留を防ぐための構造、消毒しやすい構造、製造区域の外から排水口を通じて微生物汚染が生じることを防ぐ構造等が含まれると解してよいのか。

〔答〕構造設備規則第８条第１項第１号ロでは、清浄区域には排水口を設置しないことと規定しており、やむを得ないと認められる場合として（１）～（３）に記載されているものであり、これらの条件を満たす必要がある。なお、床の溝と排水口とは別であるが、連結して製造区域の外とつながっていることにより、製造区域の外からの汚染が床の溝に侵入するのを防ぐため、（１）と（２）で排水口とトラップについての要求を記載しているものである。

〔問〕ＢＦＲ８－５（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第８条第１項第１号ハ（１）に、無菌区域は「排水口を設置しないこと」とあるが、既存の構造設備において排水口が設けられている場合には、これを撤去する必要があるか。

〔答〕既存の構造設備に既に排水口が設けられている場合には、排水口を撤去するほか、製造作業中に密閉することができる構造とした上で汚染防止措置を講じることによって対応しても差し支えない。ただし、そのための手順等が、衛生管理基準書等にあらかじめ明記されていること。

〔問〕ＢＦＲ８－６（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第８条第１項第１号ヘに「病原性を持つ微生物等を取り扱う区域は、適切な陰圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること」とあるが、これは病原体を直接取り扱う区域をいい、病原体を含む可能性のある原料を取り扱う区域は該当しないと考えてよいのか。

〔答〕製造の目的で病原体を扱う区域だけでなく、病原体が混入しているおそれのある原料等を扱う区域においても、必要に応じ陰圧管理を行うこと。

〔問〕ＢＦＲ８－７（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第８条第１項第１号ヘに「病原性を持つ微生物等を取り扱う区域は、適切な陰圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること」とあるが、病原性があると考えられる微生物を取り扱う区域には、病原性があると考えられる微生物の培養を行う区域も含まれるか。

〔答〕含まれる。

〔問〕ＢＦＲ８－８（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第８条第１項第１号ヘに「適切な陰圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること」とあるが、具体的には密閉式の建屋構造とし、当該作業室の周囲の前室、廊下等に対して陰圧とすれば、必ずしも外気に対して陰圧とする必要はないと考えてよいのか。

〔答〕差し支えない。病原性を持つ微生物などは封じ込め要件に従って取り扱うことが必要である。「国立感染症研究所病原体等安全管理規程」、「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）又は関連する規定等の最新版等を参考にすること。

〔問〕ＢＦＲ８－９（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第８条第１項第１号ヘに「病原性を持つ微生物等を取り扱う区域は、適切な陰圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること」とあるが、病原性を持つ微生物の保管室については、どのような点に注意すればよいのか。

〔答〕病原体のバイオセーフティレベルに応じた保管管理を行うこと。病原性微生物等の保管に当たっては、内容物の外部漏出が生じないような容器を用い、さらに適切な拡散防止対策を講じること。直接の保管容器の選定に当たっては、凍結等の保存性確保処理や保管温度等、当該病原性微生物の保管に必要な操作及び条件下において容器の密閉性が確保できるように配慮すること。

また、万が一、直接の保管容器から漏出した場合でも、そこから容易に拡散しないよう被包等の使用ならびに適切な不活化および清浄方法を定め、病原性微生物等の漏出拡散対策を講じること。さらに、当該保管室への立入り制限を設ける等の物理的な制限を講じるほか、保管する微生物について「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（平成１０年１０月２日法律第１１４号）に照らし、適切な管理を行う必要がある。その場合、陰圧管理のための構造設備は必ずしも必要としない。

〔問〕ＢＦＲ８－１０（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第８条第１項第１号への「病原性を持つ微生物等」及び第１号トの「感染性を持つ微生物等」とは具体的にどのようなものを指すのか。

〔答〕一般的に病原性を持つ微生物等及び感染性を持つ微生物等といわれているものを指している。微生物等の病原性、感染性、その取扱い等については「国立感染症研究所病原体等安全管理規程」、「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）又は、関連する規定等の最新版等を参考にすること。

〔問〕ＢＦＲ８－１１（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第８条第１項第１号チに「製造に使用する痘そう病原体、急性灰白髄炎病原体、有芽胞病原菌又は結核菌を取り扱う室及び器具器械は、製品の種類ごとに専用であること」とあるが、この規定は菌体除去後の毒素等を取り扱う器具器械については適用されないものであると考えてよいのか。

〔答〕原則認められない。ただし、設問のような場合であっても、製品の種類ごとに専用であることを要しないとする合理的な根拠があり、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認められることがある。

〔問〕ＢＦＲ８－１２（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第８条第１項第１号リ（１）の「微生物等による製品等の汚染を防止するために適切な構造のものであること」とは、無菌区域の空調設備に限定した規定と考えてよいのか。

〔答〕無菌区域の空調設備に限定したものではない。特定生物由来医薬品等に係る製品の製造所の空気処理システムとして適合すべき要件を規定しているものである。

〔問〕ＢＦＲ８－１３（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第８条第１項第１号リ（２）に、空気処理システムは「病原性を持つ微生物等を取り扱う場合においては、当該微生物等の空気拡散を防止するために適切な構造のものであること」と規定しているが、病原性を持つ微生物そのものを原料として用いる場合のみをいうと考えてよいか。

〔答〕原料として用いる場合のほか、試験検査等において病原性を持つ微生物を使用する場合も含まれる。

〔問〕ＢＦＲ８－１４（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第８条第１項第１号リ（３）に「病原性を持つ微生物等を取り扱う区域から排出される空気を、高性能エアフィルターにより当該微生物等を除去した後排出する構造のものであること」とあるが、フィルターの性能の検査は、病原性を持つ微生物を指標とした検査法により行う必要があるか。

〔答〕フィルターが所定の性能を維持していることを確認することができるような検査の方法であれば、必ずしも病原性を持つ微生物を指標とした検査法を用いなくても差し支えない。

〔問〕ＢＦＲ８－１５（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第８条第１項第１号リ（４）に「病原性を持つ微生物等が漏出するおそれのある作業室から排出される空気を再循環させない構造のものであること。ただし、（３）に規定する構造により当該微生物等が十分除去されており、かつ、再循環させることがやむを得ないと認められるときは、この限りでない。」とあるが、ＷＨＯのバイオセーフティ・マニュアルに定める危険度２以下に属する細菌であって汚染防止措置が講じられている場合には、再循環する構造であってもよいか。

〔答〕ＷＨＯの「Biosafety Guidelines for Personnel Engaged in the Production of Vaccines and Biological Products for Medical Use」及び「Laboratory Biosafety Manual」によれば、危険度２の場合には、培養工程より発生するガスの排出口についてはＨＥＰＡフィルターを設けることとされている。これらの規定を満たしており、基本的なバイオセーフティ機器を有し、微生物等が十分除去されていることがＨＥＰＡフィルターや空調設備の管理により担保されることが、作業室の管理方法を設定し漏出時の対策等を講じておくことが必要である。その上で医薬品等の品質が確保される場合、やむを得ないと認められるときは、作業室において空気を再循環させる構造であっても差し支えない。

〔問〕ＢＦＲ８－１６（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第８条第１項第１号リ（５）に、空気処理システムは「必要に応じて、作業室ごとに別系統にされていること」と規定しているが、空気処理システムによる製品等の汚染等がない場合には、専用のものとしなくてもよいか。

〔答〕専用のものとする。ただし、製品の特性等により汚染及び交叉汚染がないとする合理的な根拠があれば、専用のものとしなくてもよい場合がある。

〔問〕ＢＦＲ８－１７（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第８条第１項第１号ル（１）に「使用動物を検査するための区域は、他の区域から隔離されていること」とあるが、その理由は何か。

〔答〕この規定は、新たに搬入する動物が感染している病原因子等により飼育中の使用動物が汚染されることを防ぐため、受入れ時の検査の結果が明らかになるまでの間、搬入しようとす

る動物を飼育中の使用動物から隔離するための区域を備えていることを求めているものである。

〔問〕ＢＦＲ８－１８（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第８条第１項第１号ル（１）に「使用動物を検査するための区域は、他の区域から隔離されていること」とあるが、この隔離区域には、検査終了までの間、その動物を飼育するための設備が含まれると考えてよいか。

〔答〕差し支えない。

第１０条（包装等区分）関係

包装等区分製造所の構造設備

〔問〕ＢＦＲ１０－１（包装等区分製造所の構造設備） 小分け包装のみを行う製造所には、構造設備規則第１０条の規定ではなく、第６条～９条のいずれかの規定が適用されることと理解してよいか。

〔答〕差し支えない。なお、小分けは、直接の容器又は被包（内袋を含む。）への充てんが終了していないことから、包装等区分の製造業許可により行える製造行為には該当しない。

第 2 部 「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」関係事例

一般的事項

〔問〕 GMP O-1（一般的事項） 施行通知第 3 章第 1 の 9 に、原薬について「初期の製造段階から最終段階、精製及び包装に向け工程が進行するに従って段階的に管理し、原薬に係る製品の品質に重大な影響を与える工程以降から重点的に行うものとし、医薬品・医薬部外品 GMP 省令の規定に基づく管理を実施する時点の規定しておくこと。」とあるが、「原薬に係る製品の品質に重大な影響を与える工程」を具体的に例示してほしい。

〔答〕 原薬に係る製品の製造工程は、通例、不純物の混在する原料から化学合成、抽出等により目的とする成分を得て、不純物を除去しつつ純度を上げていく工程から構成されている。したがって、「原薬に係る製品の品質に重大な影響を与える工程」の具体例としては、原薬に係る製品の品質に影響を与える不純物を除去するための最終精製工程が挙げられる。その他に、最終反応工程、中間精製工程、晶出工程も原薬に係る製品の品質を決定的に支配する工程と位置づけられる場合にはその対象となる。

同一の原薬に係る製品であっても、原料、製造方法、製造設備等が異なれば、その品質に影響を与える工程は異なりうるので、個々の製造所における「原薬に係る製品の品質に重大な影響を与える工程」は、原薬の種類、製造手順等により、製造業者及び外国製造業者（以下「製造業者等」という。）があらかじめ適切に定めるべきである。ただし、製造販売承認（届出）書に記載する必要があるとされた工程については、それに従うこと。

なお、「原薬に係る製品の品質に重大な影響を与える工程」をあらかじめ適切に定めるに当たっては、製造プロセスにおける、品質に対する潜在リスクを特定し、科学的な評価をする品質リスクマネジメントの手法を取り入れることが有効である。

〔問〕 GMP O-2（一般的事項） 日本薬局方参考情報に収載されている各種技術情報（医薬品の残留溶媒ガイドライン、最終滅菌医薬品の無菌性保証、最終滅菌法及び滅菌指標体、培地充てん試験、非無菌医薬品の微生物学的品質特性、分析法バリデーション、無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法等）はどのように取り扱えばよいか。

〔答〕 技術情報として、製剤の特性、製造工程の特徴等、リスクに応じて適切に活用し、参考にすればよい。

〔問〕 GMP O-3（一般的事項） 試験検査のみを行う試験検査施設に対して医薬品・医薬部外品 GMP 省令の規定はすべて適用されるのか。

〔答〕 「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について」（平成 16 年 7 月 9 日薬食発第 0709004 号）第 3 の 7 に「GMP 適合が求められる製造所には、外部試験検査機関及び設計管理機関といった、製造業の許可を取得する必要はないものの、製品の製造管理及び品質管理の一部を構成する重要な施設が含まれるものであること」とされており、施行通知第 3 章第 1 の 6 にあるとおり、医薬品・医薬部外品 GMP 省令の各条において要求している事項は、当該製造所において実施する製造工程を適切に管理するに当たって、当該製造所として求められる範囲で適用されるものであること。

〔問〕 GMP O-4（一般的事項） 施行規則第 2 6 条第 1 項第 5 号の区分の製造業者及び施行規則第 3 6 条第 1 項第 5 号の区分の外国製造業者、いわゆる包装等製造業者等の製造所において、保管業務のみを行うような場合には、医薬品・医薬部外品 GMP 省令のどの条項が適用されるのか。

〔答〕 施行通知第 3 章第 1 の 6 にあるとおり、医薬品・医薬部外品 GMP 省令の各条において要求している事項は、当該製造所において実施する製造工程を適切に管理するに当たって、当該製造所として求められる範囲で適用されるものであること。

〔問〕 GMP O-5（一般的事項） 輸出用医薬品の製造に係る GMP 適合性調査申請を製造販売業者が行ってもよいか。

〔答〕 薬事法第 8 0 条第 1 項において調査を受けなければならないのは「輸出用の医薬品等の製造業者」と規定されており、製造販売業者が行うものではない。

〔問〕 GMP O-6（一般的事項） 包装等区分の製造業許可を得たいいわゆる分置倉庫（専ら同一製造業者の製品等又は資材の保管のみを行う倉庫）に、当該製造業者（法人）の複数の製造所の製造に係る製品を保管する場合、当該包装等区分の製造業許可を受けた製造所（分置倉庫）の製造管理者は、当該製造業者の複数の製造所のうちのいずれかの製造管理者が兼務することが可能か。また、同一製造業者（法人）が複数のいわゆる分置倉庫を有し、それぞれにおいて包装等区分の製造業の許可を得る場合、同一人が主たる製造所及び複数の包装等区分製造業許可に係る製造所（分置倉庫）のすべての製造管理者を兼務することによりか。

〔答〕 設問のいずれの場合も、製造管理者の業務に支障がなければ兼務することは差し支えない。

〔問〕 GMP O-7（一般的事項） 一つの製造所で複数の区分の製造業許可を取得する場合、製造設備等は、それぞれの許可で専用でなければならないのか。

〔答〕 「改正薬事法における承認等に関する Q & A について」（平成 17 年 3 月 23 日審査管理課事務連絡）にあるとおり、製造業の許可は、品目の種類に応じた区分ごとに与えられるので、異なる製造業の許可区分であっても、当該製造所の構造設備がそれぞれの許可区分に係る要件を満たす場合には必ずしも専用でなくても差し支えない。

〔問〕 GMP O-8（一般的事項） 5 年ごとの製造業の許可更新は、製造業者が申請し更新するが、品目ごとの承認維持のための GMP 適合性調査については、例えば複数の製造販売業者から委託を受けている製造業者が、当該製造販売業者の申請を一括して提出することは認められるか。

〔答〕 設問の事例における GMP 適合性調査については、その品目の製造販売承認を取得している製造販売業者が申請する。品目ごとの承認維持のための GMP 適合性調査は、承認後 5 年ごとに製造販売業者が申請することとなるが、製造販売承認の時期に関わらず製造業許可更新のタイミング（当該品目の製造販売承認日から 5 年ごとの GMP 適合性調査を受けなければならない期限日より前）に合わせて、当該製造業者等が複数の製造販売業者の申請を一括して提出しても差し支えない。

品質リスクマネジメント

〔問〕 GMP O-9（品質リスクマネジメント） 一部改正施行通知の記第 1 「品質リスクマネジメントの活用について」を記載した理由は何か。

〔答〕 医薬品・医薬部外品 GMP 省令の実施において、品質リスクマネジメントの概念を反映させるため、このような表記とした。

〔問〕GMP〇－１０（品質リスクマネジメント） 品質リスクマネジメントを活用する場合は、品質リスクマネジメントについて定めた文書が必要か。

〔答〕品質リスクマネジメントの考え方を取り込んだ品質保証システムを運用できる文書が必要である。なお、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成１８年９月１日薬食審査発第〇九〇一〇〇４号／薬食監麻発第〇九〇一〇〇５号）（ICHQ9）を参考に品質リスクマネジメントに関する手順書を作成してもよい。

〔問〕GMP〇－１１（品質リスクマネジメント） 品質リスクマネジメントの活用について事例を示してほしい。

〔答〕ICHQ9を参照すること。品質リスクマネジメントを用いて、製品及び工程の品質特性及び工程パラメータをランク付けする場合や逸脱、OOS、品質情報（苦情等）及び回収等発生時の原因調査及び是正予防措置の実施、変更管理並びにバリデーション実施時のリスク評価などが該当する。

〔問〕GMP〇－１２（品質リスクマネジメント） 是正措置及び予防措置（以下「CAPA」という。）を行っているが、品質リスクマネジメントが行われているといえるか。

〔答〕品質リスクマネジメントとは、製品ライフサイクルを通じて、医薬品の品質に係るリスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセスをいう。CAPAが品質リスクマネジメントの一つではなく、CAPAを含めた品質システムの活動の中でこれらのプロセスを活用するべきである。

サイトマスターファイル

〔問〕GMP〇－１３（サイトマスターファイル） 医薬品適合性調査申請時に添付する資料としては、施行通知第１章第３の９に示すほか、「医薬品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について」（平成２５年１２月２日独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部事務連絡）に示すGMP調査用資料を添付することとなり、総合機構が要求する資料の内容と同等以上の記載がある場合には、サイトマスターファイルの提出をもって当該資料に代えることが可能とあるが、「サイトマスターファイル」とは何か。

〔答〕PIC/SのGMPガイドラインのパート１第４章に定められている製造所のGMPに関連した作業活動を記述した文書であり、GMP監査に際し、製造所の品質システムを含む活動概要を端的に示すことができ、有用である。PIC/Sの解釈覚書（“EXPLANATORY NOTES FOR PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ON THE PREPARATION OF A SITE MASTER FILE” PE 008-41 Annex 1 January 2011）を参照すること。

なお、海外当局からの査察等の際、この概念に相当する文書の提示を求められる可能性があることから、海外当局による査察等を受ける可能性のある製造業者は、可能な限りこの用語に対応する文書を準備しておくことが望ましい。

〔問〕GMP〇－１４（サイトマスターファイル） サイトマスターファイルに記載すべき事項は何か。また、記載する各々の事項について、どの程度記載すべきか。

〔答〕一概に決められるものではないが、PIC/Sのサイトマスターファイルに規定した事項を参照し、製造所の活動が記載内容から容易に理解できる内容を記載すること。

第２条（定義）関係

原料の定義

〔問〕GMP２－１（原料の定義） 医薬品・医薬部外品GMP省令第２条第３項の「原料」について、一部改正施行通知第３章第３の２（３）に「医薬品の製造に用いられる物（資材、中間製品を除く。製品に含有されないものを含む。）」とあるが、「製品に含有されない」原料とは具体的にどのようなものをいうのか。

〔答〕製造工程において使用される水で結果的に製品に含有されないもの、溶媒等で乾燥等の工程中で揮散される物質等が挙げられる。例えば、顆粒製造工程に用いられるエタノール、イソプロパノール、凍結乾燥に用いられる溶媒等がこれに当たる。これらのものを原料として含めたのは、その品質の良否が製品の品質に直接影響を及ぼすためであり、最終的に製品に含有されることとなる原料と同等の管理が必要となると考えられるためである。

〔問〕GMP２－２（原料の定義） 医薬品・医薬部外品GMP省令第２条第３項の規定にある「原料」に関し、原薬に係る製品の「原料」とは、原薬に係る製品の品質に影響を及ぼすような製造工程及びそれ以降の工程に使用する物質のみと考えてもよいか。

〔答〕原薬に係る製品の原料には、出発物質も含め製造に用いる物質がすべて該当する。なお、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づく原薬に係る製品の製造管理及び品質管理については、原薬に係る製品の一連の製造工程が進行するに従い、当該製品の品質に及ぼすリスクを考慮し、原料の取扱いについても、原則厳格に行うことが求められる。

〔問〕GMP２－３（原料の定義） 一般的には医薬品・医薬部外品GMP省令第２条第３項の「原料」には含まれない過動剤、イオン交換樹脂及びその再生剤、機器の殺菌消毒剤、器具・容器等の洗浄剤等については、どのような管理をすべきか。

〔答〕製品の品質に及ぼすリスクを考慮し、その特性、使用目的、使用方法等に応じた管理を行うこと。

〔問〕GMP２－４（原料の定義） 主原料以外の、例えば少量使用する酸化防止剤、pH調整剤等は、医薬品・医薬部外品GMP省令第２条第３項の「原料」として取り扱うべきか。

〔答〕原料として取り扱うこと。

〔問〕GMP２－５（原料の定義） 製造工程に発酵工程が含まれている場合、培地は、医薬品・医薬部外品GMP省令第２条第３項の「原料」として管理する必要があるか。

〔答〕製品の品質に重大な影響を及ぼしうる場合には、培地やその成分は原料としての管理を行うこと。

計器の校正の定義

〔問〕GMP２－６（計器の校正の定義） 一部改正施行通知第３章第３の２（１１）アの「計器の校正」には、計器の表す値と真の値とに差があるときに、この差を調整することも含めると解してよいか。

〔答〕「計器の校正」とは、必要とされる精度を考慮し、適切な標準器、標準試料等を用いて計器の表す値と真の値との関係を求めることをいうものであり、「調整」は含まれない。

中間製品の定義

〔問〕GMP 2-7（中間製品の定義） 「中間製品」について、より具体的に示してほしい。

〔答〕中間製品とは、製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるものをいう。具体的には、当該製造所における最終的な包装が完了していないものが中間製品となる。

〔問〕GMP 2-8（中間製品の定義） A工場で「製剤バルク」を製造し、B工場でこれを受け入れて小分け包装する場合、この「製剤バルク」は、原料、中間製品又は製品のいずれとして取り扱うべきか。

〔答〕設問の場合、「製剤バルク」は、「A工場」における製品であって、「B工場」における原料となる。

〔問〕GMP 2-9（中間製品の定義） GMP 2-8の事例において、「B工場」では「製剤バルク」についてどのような試験検査を行う必要があるか。

〔答〕医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する「原料」とは、「製造所にとっての原料」であり、当該製造所で受け入れられる、当該製造所の製造工程を経る前のものを指している。当該製造所において行う原料としての試験検査は、製造販売承認（届出）に係る「製造販売される医薬品の原料」として規格及び試験方法が設定されているもののほか、当該製造所の製造管理及び品質管理を行う上で必要な規格を設定し、適切に試験検査を行うことで差し支えない。

〔問〕GMP 2-10（中間製品の定義） 原薬に係る製品の製造所において単なる精製工程を経たのみの、いわゆる中間体は、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第1項の「中間製品」となるのか。

〔答〕設問の場合、原薬に係る製品の製造所の中間製品と解される。GMP 2-7を参照すること。

〔問〕GMP 2-11（中間製品の定義） ある製造所の一連の製造工程の途上における精製工程最終段階において製せられた結晶（湿品）の乾燥後の未粉碎品及びこれの粉碎篩過品（小分け、包装することにより当該製造所の最終製品となるもの）は、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第1項の「中間製品」となるのか。

〔答〕設問の場合、「未粉碎品」、「粉碎篩過品」ともに中間製品である。GMP 2-7を参照すること。

その他

〔問〕GMP 2-12（その他） 製造所、作業所、作業室の違いを示してほしい。

〔答〕医薬品・医薬部外品GMP省令という製造所とは、薬事法第13条の許可又は第13条の

2の認定が与えられたものをいう。作業所とは、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第6項において「製造作業を行う場所」と定義されており、製造作業の現場に直結している事務室・試験検査室等を含む。作業室とは、作業所のうち製造作業を行う個々の部屋をいう。

〔問〕GMP 2-13（その他） 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第7項の作業又は操作をクリーンブース内においてすべて行う場合には、「無菌区域」をクリーンブース内に限定してもよい。

〔答〕差し支えない。

資材の定義

〔問〕GMP 2-14（資材の定義） PTP包装用のプラスチックフィルム及びアルミ箔並びに坐剤用バックは、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第2項の「容器」又は「被包」のいずれに該当するのか。

〔答〕PTP包装、SP包装等に使用されるプラスチックフィルム及びアルミ箔並びに坐剤用バックは被包であると解する。これらは製品に直接接触することから、リスクに応じた管理を行うこと。

〔問〕GMP 2-15（資材の定義） 容器に入れる乾燥剤は、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第2項の「資材」に含まれるか。

〔答〕設問のような乾燥剤は、通例、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第2項の資材には含まれないものの、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する資材の管理に準じて取り扱うこと。特に「乾燥剤」が製品に直接接触する可能性のある場合には、汚染等を起こさないよう管理を行うこと。

〔問〕GMP 2-16（資材の定義） 原薬に係る製品の場合、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第2項の資材たる添付文書とはどのようなものを指すのか。

〔答〕製造専用医薬品については、施行規則第214条第2項の規定により薬事法第52条第1号の規定は適用されないで、大部分の原薬に係る製品について添付文書は必要としない。しかし、日本薬局方に収められている医薬品で、日本薬局方においてこれに添付する文書又はその容器若しくは被包に記載するように定められた事項、及び薬事法第42条第1項の規定によりその基準が定められた医薬品で、その基準において、これに添付する文書又はその容器若しくは被包に記載するように定められた事項について、添付文書に記載するときは、それぞれ定められた記載事項を記載した添付文書が必要である。

〔問〕GMP 2-17（資材の定義） ポリエチレン袋等に入れた原薬に係る製品をファイバードラム等に封入し、流通させる場合、ポリエチレン袋等の取扱いとはどのようにすればよい。

〔答〕設問の場合の「ポリエチレン袋等」については、薬事法第57条第1項の内袋に当たり、同項の規定において、医薬品は医薬品を保健衛生上危険なものにするおそれがある容器若しくは被包（内袋を含む。）に収められてはならないこととされていることを踏まえ、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づき適切に管理する必要がある。なお、設問の場合の「ファイバードラム」は薬事法上の「直接の容器」に該当する。

ロットの定義

[問] GMP 2-18 (ロットの定義) 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項に定める「ロット」の構成の事例を示してほしい。

[答] ロット構成の事例については、一律的に定められるものではなく、各製品について、製造条件、作業方法等を考慮して検討し、定めるべきものである。なお、生物学的製剤に係る製品のロットについては、生物学的製剤基準通則を参照すること。

[問] GMP 2-19 (ロットの定義) 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項に、ロットとは「一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料（以下「製品等」という。）の一群をいう。」とあるが、この場合の「一の製造期間」とはどの程度の期間と考えてよいか。

[答] 一の製造期間については、製品の種類、剤型、作業形態、構造設備その他の違いによって様々であり、一概に決められるものではない。

[問] GMP 2-20 (ロットの定義) 「均質性を有するように製造された製品及び原料」とは、どの程度の状態のものをいうのか。

[答] 「均質性を有するように製造された製品及び原料」とは、均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠（バリデーションデータ等）があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合をいう。

[問] GMP 2-21 (ロットの定義) 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項に定めるロット構成の際の「均質性」は、どれくらいの範囲（バラツキ）まで認められるか。

[答] それぞれの製品の種類、均質性を確認するための試験検査の方法の違い等によって範囲が異なりうるので、一概に決められるものではない。

[問] GMP 2-22 (ロットの定義) 原薬に係る製品についてロットを割り当てる場合、ロット内の「均質性」についてどの程度まで求められるのか。

[答] それぞれの原薬に係る製品の種類、均質性を確認するための試験検査の方法の違い等によって求められる均質性は様々であり、一概に決められるものではない。なお、GMP 2-32の混合の前提条件に反しない限り、均質性を高めるため適切に混合することも一つの方法である。

ロット構成

[問] GMP 2-23 (ロット構成) 同一製造ロットの中間製品を長時間にわたって、同一の製造条件及び製造設備により連続して充てん包装する場合、同じロットとして取り扱ってもよいか。

[答]
1. 設問の場合、充てん包装が長時間にわたって行われることにより、ロットの均質性が失われるおそれのあるときは、認められない。当該充てん包装工程を経た製品のロットについては、均質性を有するように充てん包装されたと考えられる単位ごととし、各ロットが均質性

を有するように製造されることを示す合理的な根拠（バリデーションデータ等）を、製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記しておくこと。

2. なお、汚染物質の生成及びそのキャリアオーバーを防止するために必要な、適切な間隔での清浄化（原薬に係る製品の製造においては、不純物プロファイルに悪影響を及ぼしうような分解物又は微生物汚染のキャリアオーバーの原因とならないようにすること。）に留意すること。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が一般的（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。）である。

[問] GMP 2-24 (ロット構成) 同一のロットの中間製品を包装工程において、さらにいくつかのロットに分割してもよいか。

[答] 差し支えない。ただし、「中間製品」のロット番号と市場への出荷の可否の決定に供される最終製品に表示した製造番号又は製造記号との関係を明確にし、双方向に追跡を可能とるように製造記録を作成すること。

[問] GMP 2-25 (ロット構成) 同一の製造期間に、同一の製品の複数ロットを連続して製造するとき、ホッパーやパイプ内に前ロットの残留物が残存していても、理論上の各ロットの区分によりロットの区分けを行ってもよいか。

[答] ロットの区分を明確に行うことが原則であるが、液剤、顆粒剤などで、同一製品を連続生産する場合には、以下の事項を考慮し、また、品質へのリスクを考慮して行うこと。

1. 均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠があり、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こと。
2. 不良品が発生したこと等により回収等を行う場合には、前ロットの残存する可能性のある複数ロットについて、まとめて対処すること。
3. 汚染物質の生成及びそのキャリアオーバーを防止するために必要な、適切な間隔での清浄化（原薬に係る製品の製造においては、不純物プロファイルに悪影響を及ぼしうような分解物又は微生物汚染のキャリアオーバーの原因とならないようにすること。）に留意すること。

[問] GMP 2-26 (ロット構成) 内用液剤等に係る製品の製造において、1台の混合タンク中の薬剤が数日間にわたって同一の条件、同一の製造設備により充てんされるときに、当該混合タンク1台分の薬剤の充てんがなされた製品をまとめて1ロットとし、同一のロット番号を付してもよいか。また、このとき当該製品の試験検査のための採取はどの時点で行うのが適当か。

[答] 以下の条件を満たす場合、認められる。

1. 均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠（バリデーションデータ等）があること。
2. 製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。
3. 製品標準書等には時間制限を規定すること。

なお、サンプリングは、そのロットの代表として、正確な試験検査の判定ができる時点に行う必要がある。

〔問〕GMP 2-27（ロット構成） 製造用水としての注射用水の製造を連続的に行う場合には、ロット管理は必要ないと考えてよいか。

〔答〕困難な場合には、いわゆるロットとしての管理を行う必要はない。ただし、バリデーション結果に基づき、品質管理上必要な頻度において必要な項目について試験検査を実施する必要がある。なお、不良品が発生したこと等により回収等を行う場合には、合理的な根拠をもって区分することができる範囲において一つの単位として対処することが必要となる。

〔問〕GMP 2-28（ロット構成） 同一の製造期間に同一の製造条件、同一の製造設備により、蒸留水を連続的に生産しながらアンブル等に充てん、閉そくして、日本薬局方注射用水を製造している。品質管理上必要な措置を講じることにより均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠があり、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、一定の期間又は一定単位数量ごとにロットを構成してもよいか。

〔答〕設問の場合のロット構成は差し支えない。

〔問〕GMP 2-29（ロット構成） 同一製造期間に一連の製造工程において製造された異なるパッチの中間製品（製剤）について、均質性を確認した上で、包装段階において同一ロット構成としてもよいか。

〔答〕製品のロットの構成は、均質性を有するように製造されたことを示す科学的な根拠があり、それがあらかじめ品質部門の承認を得て製品標準書等に明記されている場合には、一群のものを同一ロットとして扱って差し支えない。なお、この場合の科学的な根拠とは、単に規格に適合しているに限らず、工程内管理に係る試験検査結果等がほぼ同一であることをいう。

ロット構成（原料）

〔問〕GMP 2-30（ロット構成（原料）） 同一ロットの原料の受入れが複数日にわたっても、当該原料の供給者における製造単位を、受け入れた製造所における原料の一ロットとして取り扱ってもよいか。

〔答〕同一ロットの原料が分納された設問のような場合には、輸送時の品質変化等を勘案し、分納されたものごとにロットを別のものとして管理することが原則である。ただし、輸送時の品質変化等も考慮した上で、受入れ時の試験検査により均質性を有すると確認された範囲内において、一ロットとして取り扱っても差し支えない。なお、設問の事例の原料のロットごとの試験検査については、GMP 11-17を参照すること。

〔問〕GMP 2-31（ロット構成（原料）） 生薬原料のロット管理はどのようにすべきか。

〔答〕例えば、受入れ時の試験検査により均質性を有すると推定される場合には、同一輸入単位を一ロットとして取り扱っても差し支えなく、いわゆる買付け見本により買い付けた場合には、当該買付け見本にそれぞれ相当する単位で均質性を有すると推定されるものを一ロットとして取り扱っても差し支えない。ただし、外観検査その他受入れ時の試験検査により均質性が疑われるものについては、別ロットとして取り扱うこと。

ロットの混合等

〔問〕GMP 2-32（ロットの混合等） 原薬に係る製品のロットについて、GMP 2-20の「均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠」のモデルを示してほしい。

〔答〕次に「ロットが均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠」の例と「ロットの混合の可否の考え方」を示す。

ロットが均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠の例

No.	I		II	
	区分	ロット間の均質性		ロット内の均質性
事例分類	仕込量	ロット間において同じ	ロット間において異なる	
	最終工程			混合操作あり 混合操作なし ただし、遠心分離操作は一回ないし複数回行われる 最終晶析機が単一乾燥機は複数（同一型）※最終晶析機が複数（サイズ違い）の場合には「均質性なし」となる。
下記「合理的な根拠」を活用するに当たっての製造工程等の条件	製造工程の操作手順（人）	母液及び中間体の回収手順を含め、単位操作の手順が確立し、工程管理規格があらかじめ設定されている。 収量計算が明らかとなっている。	指図量ごとに、母液及び中間体の回収手順を含め、単位操作の手順が確立し、工程管理規格があらかじめ設定されている。 収量計算が明らかとなっている。	単位操作の手順が確立し、工程管理規格があらかじめ設定されている。
	原料及び資材	規格に適合したものが使用されている。	同左	同左
	設備器具等	あらかじめ定められた設備器具等が使用されている。 異種品の製造において共用の場合には清浄化の方法及びその評価の方法が確立している。	指図量ごとに、あらかじめ定められた設備器具等が使用されている。 異種品の製造において共用の場合には清浄化の方法及びその評価の方法が確立している。	あらかじめ定められた設備器具等が使用されている。
	時間制限	作業シフトごと、日ごと、週ごとなど操作条件により時間が決められている。	同左	同左
合理的な根拠	項目 ◎必須項目 ○必要に応じて実施	◎含量等承認事項 ○粒子径、比容、結晶多形、晶癖、安息角、溶解性等	同左	◎混合時間及び混合速度を定めるための含量等必須項目 ◎乾燥条件（時間、温度など） ◎粉碎条件（供給速度、スクリーンサイズ）を定めるための含量、乾燥減量、粒度等の必要項目
	判定	確立された採取の	確立された採取の方法	確立された採取の 同左

	方法により、得られた複数ロットのデータに差のないこと。	により、得られた指図量ごとの複数のデータが、ロットサイズ間及びロット間において差のないこと。	方法により、得られたロット内のデータに差のないこと。	
--	-----------------------------	--	----------------------------	--

ロットの混合の可否の考え方

前提条件（一のロットからの分画物をあらかじめ定めた手順に従って工程内で混ぜる（当該工程に係るロット番号が決められる時点）こと（例：一のロットを複数に分けて遠心分離を行い乾燥後１ロットに統合する。）は、ここでいう「混合」とは考えない。）

- 試験検査の結果、規格外にあることが判明したロットを規格に適合させる目的で混合を行ってはならないこと。
- 混合される各ロットは、あらかじめ定められた工程により製造され、試験検査がなされ、規格に適合していることが確認されていること。
- 混合の工程は、十分に管理及び文書化を行うこと。混合されたロットについては、必要に応じ、あらかじめ定められた規格に適合しているか否かについて試験検査を行うこと。
- 混合の工程に係る製造記録は、当該混合を構成した各ロットへの追跡を可能とするように作成すること。
- 製品の物理学的特性が重要なものである場合には、混合されたロットの均質性を示すために、混合の工程についてバリデーションを行うこと。当該バリデーションは、混合の工程が影響を及ぼしうる重要な特性（例：粒度分布、かさ密度等）の検証を含むこと。
- 混合されたロットの有効期間、使用期限又はリテスト日は、当該統合又は混合を構成した各ロットのうち最も古いものの製造年月日に基づくこと。

可となる場合	
内容	根拠資料及びデータ
(１) 適品どうしの混合（「端数処理」を含む。）	- 混合前の試験検査成績 - 混合条件の設定資料（採取手順を含む。） - 混合前ロットのリテスト期間の設定 - 混合後の使用期限の設定 - 混合前ロットの保存条件
(２) 製造過程の中間体どうしの混合（偶発的繰返し） 例：遠心分離機に残存する先行ロットの湿った結晶層	- 製造記録（ただし、ロット構成の均質性を有する合理的な根拠があること） - 非専用の設備器具の場合には清浄化の手順及びその評価の方法が必要
(３) 異なる物理的パラメータ（かさ比容、粒度等）を持つ中間体の混合	- 規格に適合していること。 (１) の条件を満足していること。

【問】GMP 2-33（ロットの混合等） 同一の製造条件及び製造設備により製造した複数バッチの原薬に係る製品を混合して１ロットを構成させたい。混合前の複数バッチについても

すべての項目の試験検査が必要か。

【答】混合する前に「バッチ」が規格に適合することを確認するものとし、そのバッチの規格には品質管理上必要と判断される項目を設定し、試験検査を実施すること。ただし、均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠があり、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、GMP 2-32の混合の前提条件に反しない限り、設問のような混合を行ってもよい場合がある。

【問】GMP 2-34（ロットの混合等） 輸液製剤に係る製品の製造において、いくつかのバッチをまとめて一のロットを構成させる場合が多いが、一般的な留意点を示してほしい。

【答】輸液製剤の製造工程において複数回に分けて滅菌したバッチを、まとめて１ロットとするような場合のロット構成についての留意点については、以下の事項を製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記しておくこと。

- 均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠
- 滅菌工程の工程監視を同時に実施し、それを記録として保管し、かつ最終製品において滅菌工程の不具合が疑われる場合には、関連する可能性のあるすべての滅菌バッチを対象に調査し、適切に処置する旨の規定

【問】GMP 2-35（ロットの混合等） 原薬について、あるロットの端数を他のロットと混合して１ロットとすることは可能か。

【答】あるロットの不適を隠蔽することを目的として混合してはならないが、規格に適合したロットの端数品をまとめて１ロットとすることは差し支えない。当該ロットが均質性を有するように処置を行い、混合する前に規格に適合していることを確認すること。また、その手法については製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て記載し、また、ロットの履歴が確認できるよう記録を作成すること。

【問】GMP 2-36（ロットの混合等） 最終近くまで一連の製造工程を経てきた一のロットを、最終工程の晶出後の工程において二分割して原薬に係る製品を製造しているが、最終的にはこれを統合して１ロットとして取り扱ってもよいか。

【答】適切な工程管理に適合したものを、均一にできるプロセスを経て原薬となることが必要である。晶出後の原薬が均質性を有するように製造されたことを示す合理的な根拠があり、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、１ロットとして取り扱っても差し支えない。

【問】GMP 2-37（ロットの混合等） 一連の製造工程を経てきた一のロットを分割し、同一条件において複数台の混合機により混合を行う場合、それぞれを統合して１ロットとして取り扱ってもよいか。

【答】「複数台の混合機」が同一の混合効果を持ち、均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠（バリデーションデータ等）があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合には、１ロットとして取り扱っても差し支えない。

【問】GMP 2-38（ロットの混合等） 一連の製造工程を経てきた一のロットを分割し、異

なった型式の高圧蒸気滅菌装置を用いて滅菌を行ったものそれぞれを統合して１ロットとして取り扱ってもよい。

〔答〕 滅菌単位のトレーサビリティが確保されていることが必要である。１ロットとして取り扱う場合には、滅菌単位での記録が適切に作成され、かつ均質性がバリデートされていれば認められる。滅菌バリデーションについては、日本薬局方の参考情報の内容を参照すること。

〔問〕 GMP 2-39（ロットの混合等） 製剤に係る製品包装後の製品ロットと原液調製バッチ又は配合バッチとの関係が明確に追跡できるのであれば、包装後の製品の１ロットが原液調製バッチ又は配合バッチの複数に相当するものであってもよい。

〔答〕 GMP 2-29を参照すること。

ロットと製造番号等

〔問〕 GMP 2-40（ロットと製造番号等） 医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づくロット管理を行うためにロットごとに製品に付記する番号と、薬事法第50条第3号に規定する医薬品の直接の容器又は直接の被包に記載される製造番号又は製造記号とは同じでなければならない。

〔答〕 製造段階においてのロット番号と製造番号又は製造記号との関係を明確にし、双方向に追跡を可能とするように製造記録を作成するものとしていれば、必ずしも同じ番号又は記号である必要はない。

〔問〕 GMP 2-41（ロットと製造番号等） 製造番号又は製造記号として、製造した年月日の略号を用いることにより、同一の有効成分ではあるがその含量の異なる別の品目に結果として同じ製造番号又は製造記号を表示してもよい。

〔答〕 設問の場合、品目が明らかに異なることにより回収対象の製造ロットか否かの識別が容易なものであって、かつ回収等に支障がない（結果的に識別が困難であるために回収に支障が生じた場合の責任は、当該表示を行った者に帰することがあることに留意すること。）のであれば差し支えない。ただし、製造段階においてのロット番号と、市場への出荷の可否の決定に供される最終製品に表示した製造番号又は製造記号との関係を明確にし、双方向に追跡を可能とするように記録を作成すること。

〔問〕 GMP 2-42（ロットと製造番号等） 製造所からの出荷可否決定前の製品の添付文書を差しかえる場合等、既出荷品の同一ロット製品と区分するために、個装箱に「識別記号」を付記したいが、直接の容器等への付記は行わなくてもよい。

〔答〕 製造番号又は製造記号と紛らわしくなければ、直接の容器等には記載しなくても差し支えない。

〔問〕 GMP 2-43（ロットと製造番号等） 同一製造ロットの中間製品を包装工程においていくつかの種類の包装単位に包装する場合、異なった包装単位又は包装形態に同一の製造番号又は製造記号を表示してもよい。

〔答〕 設問の場合（「包装工程」が均質性に影響を及ぼさないものであることを前提とする。）、同一製造番号又は製造記号が表示されたとしても品目が明らかに異なることにより回収対象の

製品ロットか否かの識別が容易なものであって、回収等に支障がない（結果的に識別が困難であるために回収に支障が生じた場合の責任は、当該表示を行った者に帰することがあることに留意すること。）のであれば、同一の製造番号又は製造記号を表示しても差し支えない。ただし、製造段階においてのロット番号と市場への出荷の可否の決定に供される最終製品に表示した製造番号又は製造記号との関係を明確にし、双方向に追跡を可能とするように製造記録を作成すること。

（例）

- ① １００錠ビン入、１，０００錠ビン入に同じ製造番号又は製造記号を表示しても差し支えない。
- ② １００錠ビン入、１００錠ＰＴＰ包装に同じ製造番号又は製造記号を表示しても差し支えない。

管理単位

〔問〕 GMP 2-44（管理単位） 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第4項に定義されている資材の管理単位はどのような範囲のものをいうか。

〔答〕 例えば、資材の供給者における当該資材の原材料（素材）の品質規格、製造方法等が同一であり、かつ当該資材の受入れ時の試験検査の実績等から、均質性を有すると確認された範囲内において、次のいずれかの単位を一管理単位としても差し支えない。

- １．資材の供給者における製造単位
- ２．資材の供給者における資材の原材料（素材）の管理のための単位
- ３．資材の供給者における製造業者への納入単位

第5条（製造管理者）関係

製造管理者

〔問〕 GMP 5-1（製造管理者） 生物由来医薬品に係る製品のみを扱う製造所においては、薬事法第68条の2第1項に規定する生物由来製品の製造を管理する者と通常の医薬品製造管理者を別々に１人ずつ設置する必要があるか。

〔答〕 生物由来製品の製造を管理する者のみの設置で差し支えない。

〔問〕 GMP 5-2（製造管理者） 製造管理者が製造部門の責任者又は品質部門の責任者となってもよい。

〔答〕 製造部門の責任者となることは認められないが、管理に支障がない場合には、品質部門の責任者となることは差し支えない。

〔問〕 GMP 5-3（製造管理者） 原薬に係る製品の製造所における製造管理者の資格は薬剤師よりも化学工学、生物工学に詳しい者の方がよいこともあって考えられるが、製造管理者には薬剤師の資格が絶対的な条件か。

〔答〕 製造管理者は薬剤師でなければならない（薬事法第17条）。なお、生物由来製品たる原薬に係る製品の製造所においては、薬事法第68条の2第1項に規定する生物由来製品の製造を管理する者の要件を満たす者の設置が必要であるが、当該者は必ずしも薬剤師の資格を有する者に限られない。