

(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、又は組み合わせて実施することをいう。

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の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25年12月19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(2013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(2006年版)」(平成18年10月13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(2006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

バリデーション関連項目抜粋

あり)の倉庫に移動してもよいか。

[答]

1. 製造所からの出荷の可否の決定がなされていない製品を、卸売販売業者の倉庫に移動することはできない。
2. ただし、設問の場合、「配送センターの倉庫」において「自社」が包装等区分製造業許可を有する場合であって、専ら当該製造業者の製品の保管のみを行うものであるときは、その旨をそれぞれの医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第1号の「製造所からの出荷の管理に関する手順」に関する文書、製造管理基準書等にあらかじめ明記した上で、「配送センターの倉庫」に移動しても差し支えない。
3. なお、表示、区分保管等の混同防止措置を採ることは言うまでもない。

[問] GMP 12-3 (製造所からの出荷の可否の決定) 医薬品・医薬部外品GMP省令第12条第4項に「(製造所からの出荷の可否の)決定が適正に行われるまで製造所から製品を出荷してはならない」とあるが、その製造所からの出荷の可否の決定の前に従来のいわゆる「分置倉庫」に出庫してもよいか。

[答] 製造所から専ら同一製造業者の保管のみを行う包装等区分製造所に出庫する場合には、その旨をそれぞれの医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第1号の「製造所からの出荷の管理に関する手順」に関する文書、製造管理基準書等にあらかじめ明記した上で、試験検査結果が判明する(出荷の可否の決定)前に出庫しても差し支えない。

[問] GMP 12-4 (製造所からの出荷の可否の決定) 製造所からの出荷の可否の決定の結果を製品の個々のラベル等に明示する必要があるか。

[答] 製品の個々の容器又は一群の容器は、その管理状態(例:「出荷可否決定待ち」、「出荷可」、「出荷不可」等)を確認することができるようにすること(GMP 10-18を参照)。

[問] GMP 12-5 (製造所からの出荷の可否の決定) 製造業者が市場出荷判定を行う場合は、最終の製造所が実施することとなっており、包装、表示又は保管のみを行う製造業者が市場出荷判定を行うことがある。この場合、当該製造業者は製品の出荷試験として全ての試験項目を行わなければならないか。

[答] 当該製造業者が必ずしも全ての試験項目を行う必要はなく、包装表示行為、保管期間等が品質に影響を及ぼさないことを担保したうえで、製剤/バルク製造所(一次包装を含む)における内容物試験結果(その後の輸送や包装・表示作業などで変化がないことが証明されていること)を利用し、自社の包装表示関連の試験データとあわせ評価すること。なお、上記の内容は製造販売業者との取決めに含まれていることが要件となる。

第13条(バリデーション)関係

バリデーションの目的

[問] GMP 13-1 (バリデーションの目的) 一部改正施行通知第3章第4(以下「バリデーション基準」という。)2(1)(バリデーションの目的)に「製造所の構造設備並びに手

順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し」とあるが、検証とはどのようなことをいうのか。

[答] 検証とは、あらかじめ定めた評価基準及び評価方法により、目的とする品質の製品を恒常的に製造できることを確認することをいう。

[問] GMP 13-2 (バリデーションの目的) バリデーション基準 2 (1) (バリデーションの目的) に「期待される結果を与えることを検証し」とあるが、検証項目として、製造販売承認(届出)事項、公定書等には規定されていない「評価基準」を製造業者等として設定してもよいか。

[答] 差し支えない。例えば、バリデーションにおいては、あらかじめ定めた評価基準及び評価方法により、製品を恒常的に製造することができることを示すために、多くの場合、商業生産よりもサンプリング数や試験項目を増やして検証を行う必要がある。このため、製造業者等は、製造販売承認(届出)事項及び公定書等に規定されていない「評価基準」の採用を含め、適切な検証項目及び「評価基準」を自ら設定し、「期待される結果」の一部としてバリデーション実施計画書に記載すること。

製造販売承認(届出)事項及び公定書等に規定されていない「評価基準」の採用に当たっては、あらかじめ設定の根拠を明確にし、品質部門の承認を得ると共にバリデーション実施計画書に記載すること。

なお、一般的に認められている基準、例えば最終滅菌法の無菌性の保証レベル「 10^{-6} 以下」等については、それを基準として採用することが望ましい。

[問] GMP 13-3 (バリデーションの目的) バリデーション基準 2 (1) (バリデーションの目的) に「この目的を達成するために、医薬品開発、日常的な工程確認及び製品品質の照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報を活用すること。また、医薬品開発あるいは技術の確立が当該製造所以外で行われた場合には、必要な技術移転を実施すること」とあるが、ここで求められる製品ライフサイクルと技術移転とはどのようなものを指すのか。

[答] 製品ライフサイクルとは、「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」(平成22年2月19日薬食審査発0219第1号/薬食監麻発0219第1号)で定義されている、医薬品開発、技術移転、商業生産及び製品の終結の全過程をいう。また、同通知の中で技術移転の目標は、「製品実現を達成するために、開発部門と生産部門の間及び製造サイト内又はサイト間で製品及び製造プロセスの知識を移管すること」とされている。この知識は、製造プロセス、管理戦略、プロセスバリデーションの取り組み及び製品品質へのリスクを低減するための継続的改善の基礎を形成する。さらに、製品を販売している限り、バリデートされた状態を維持する必要があることから、製品ライフサイクルを通じたバリデーションが求められる。

工程の確立には医薬品の開発時からのデータの蓄積が重要であり、製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報はデータを取得する活動を開始した開発時点がその出発点となる。この活動を行った部門が生産部門と異なる場合は、異なる部門からの知識、情報の移転が技術移転となる。医薬品の開発の活動はGMPの管理を求められないが、科学に基づいたものであり、適切に文書化されていなければ技術移転は適切に行うことができない。

なお、一般的に移管される知識には製造技術及び分析技術に関する知識があり、以下の項目を参考として、技術移転の前までに得られた知識を最大限移管することが望ましい。

1. 開発経緯
2. 製造プロセス及び重要パラメータ
3. 不純物、物性などの製品の品質特性

4. 洗浄方法
5. 規格及び試験方法並びにその妥当性の根拠
6. 安定性試験の結果及び保管条件に関する情報

バリデーションに関する手順書

[問] GMP 13-4 (バリデーションに関する手順書) バリデーションは、構造設備、手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法の多岐にわたる項目が対象となりうるが、医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第2号のバリデーションに関する手順書は、製品ごとにこれらすべての項目について作成することが必要か。また、検証の結果、品質部門への報告もすべて製品ごとに行うことが必要か。

[答] バリデーションに関する手順書の内容は、製造所ごとに複数の製品共通のものとして作成しても差し支えない。他方、原則として、バリデーションに関する手順書に基づいて作成されるバリデーション実施計画書については、製品ごとに作成するものとし、バリデーション結果報告書についても、製品ごとに報告しなければならない。ただし、「設備、システム又は装置」及び「洗浄等の作業」のバリデーションに係るバリデーション実施計画書に関しては、設備又は機器単位ごとに作成しても差し支えない。

[問] GMP 13-5 (バリデーションに関する手順書) バリデーション基準2(3)に規定されているバリデーションに関する手順書とは、PIC/SのGMPガイドラインで求められているバリデーションマスタープランと同じ内容の文書と考えてよいか。

[答] 差し支えない。

[問] GMP 13-6 (バリデーションに関する手順書) バリデーションに関する手順書において、バリデーション実施計画書の承認は誰が行うものと規定すべきか。特に、プロセスバリデーションの場合には、研究開発部門の責任者と規定してもよいか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいうバリデーション責任者である。ただし、分野ごとにバリデーション副責任者を置いた場合には、医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書において規定した責任、権限等に従って担当のバリデーション副責任者に分担して行わせることとしても差し支えない。

[問] GMP 13-7 (バリデーションに関する手順書) バリデーション基準2(3)ア(ア)に、バリデーションに関する手順書に定めるべき事項として「製造業者等の全体的なバリデーションの方針」とあるが、どのようなことを定めればよいのか。

[答] 製造業者等としてのバリデーションに関する全般的な方針、目的及び取組方法について、簡潔、明瞭に定めること。

[問] GMP 13-8 (バリデーションに関する手順書) バリデーション基準2(3)ア(イ)に、バリデーションに関する手順書に定めるべき事項として「その他関係する組織の責務等に関する事項」とあるが、関係する組織とは何か。

[答] 研究開発部門並びに構造設備又はコンピュータ化システムの設計及び開発などに係る組織が該当する。関連する組織の責任及び権限をバリデーションに関する手順書にあらかじめ適

切に規定し、明確にしておくこと。

[問] GMP 13-9 (バリデーションに関する手順書) バリデーション基準 2 (3) ア (ウ) に、バリデーションに関する手順書に定めるべき事項として「各バリデーションの実施時期 (タイミング) に関する事項」とあるが、具体的にどのように記載すればよいか。

[答] バリデーションに関する手順書においては「バリデーション実施計画書において実施時期を定めて記載する」旨を定め、個別のバリデーションの具体的な実施時期は、該当のバリデーション実施計画書に記載することで差し支えない。なお、大規模プロジェクトのように、バリデーションの対象範囲が広く、個別の計画書が複数ある場合には、バリデーション全体を総括したマスタープランの活用について考慮すること。

[問] GMP 13-10 (バリデーションに関する手順書) バリデーション基準 2 (3) ア (キ) に、バリデーションに関する手順書に定めるべき事項として「その他必要な事項」とあるが、具体的に何か。

[答] バリデーションの範囲や重要管理項目を決定するためのリスク評価方法、医薬品開発及び日常的な工程確認、製品品質の照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報の活用に関する事項等、バリデーションを実施する上で必要な事項を定めるものである。各製造業者等が適宜必要な項目を定めて記載すること。

バリデーション責任者

[問] GMP 13-11 (バリデーション責任者) 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 13 条第 1 項の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいう「バリデーション責任者」たる職員は、当該製造所に所属する者でなければならないか。

[答] 製造業者等の職員であれば必ずしも当該製造所に所属する者でなくても差し支えない。ただし、当該職員の責任、権限等を医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 6 条第 4 項の文書及びバリデーションに関する手順書にあらかじめ規定し、その責務を支障なく遂行できるようにすること。

[問] GMP 13-12 (バリデーション責任者) 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 13 条第 1 項の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいう「バリデーション責任者」は、製造管理者との兼務としてもよいか。また、医薬品・医薬部外品 GMP 省令の他の規定の「あらかじめ指定した者」との兼務とすることは可能か。医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 13 条第 1 項の「あらかじめ指定した者」は、社内組織上の責任者でなくてもよく、特段の資格要件はないと解してよいか。

[答] 設問のいずれの兼務についても、他の業務に支障がなく、かつ公正に行える範囲において差し支えない。一部改正施行通知第 3 章第 3 の 13 (2) にあるとおり、バリデーション責任者には、業務の内容を熟知した職員を指定すること。また、当該職員の責任、権限等を医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 6 条第 4 項の文書及びバリデーションに関する手順書にあらかじめ適切に規定し、第 13 条の業務が円滑に行われるようにしておくこと。

[問] GMP 13-13 (バリデーション責任者) 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 13 条第 1 項の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいう「バリデーション責任者」は、専門分野ごとに複数置いてもよいか (バリデーションの内容から研究開発関係、製

造関係、試験検査関係、設備関係等一人で全体を網羅することができないこともあるため)。

[答] バリデーション責任者は、バリデーション全体に責任を負う者であって一つの製造所に複数置くことは認められない。ただし、バリデーションの実施においては、様々な部門の多岐に亘る職員が関与することがあり得ることから、分野ごとにバリデーション副責任者を置いても差し支えない。その場合には、それぞれのバリデーション副責任者の責任、権限等を医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書及びバリデーションに関する手順書にあらかじめ適切に規定し明確にしておくこと。

バリデーション実施計画書等

[問] GMP 13-14 (バリデーション実施計画書等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいう「バリデーション責任者」を兼務する製造管理者が、製造部門の責任者、品質部門の責任者等により組織する「バリデーション委員会」を開催し、バリデーション実施計画書及びバリデーションの結果の評価及び承認を行ってよいか。

[答] 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項の「あらかじめ指定した者」としてのバリデーション責任者は、バリデーションの実施に関する責任及び権限を有する者でなければならない。したがって、設問のように「バリデーション委員会」を開催し、そこでバリデーション実施計画書の承認のための討議等を行うとしても、バリデーションの実施について最終的に責任を負う者は、バリデーション責任者となる。

[問] GMP 13-15 (バリデーション実施計画書等) バリデーション実施計画書は、医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいう「バリデーション責任者」が“自ら”作成しなければならないか。又は個々の担当者(実務担当者)が作成したものを確認し、承認する方法でもよいか。

[答] バリデーション実施計画書の作成責任者は、バリデーション責任者であり、その指示の下に実務担当者が作成に係る作業を行ったものに対しても最終的な責任を負う必要があり、少なくともバリデーション責任者は、バリデーション実施計画書の作成、変更等の内容の確認及び承認を行わなければならない。

[問] GMP 13-16 (バリデーション実施計画書等) バリデーション基準2(4)ア(オ)に、バリデーション実施計画書に定める事項として「検証の方法(検証結果の評価の基準及び方法を含む。)」とあるが、検証の方法として、例えば、製造工程管理等(規格試験を除く。)に使用する試験方法の適格性はどのように確保すべきか。

[答] 採用する試験方法のバリデーションを実施するか、バリデーションデータを入手しておくこと。バリデーションを実施しない場合は試験方法の適格性を実際の使用条件で証明し、記録すること。バリデーションの程度は、試験の目的及び当該試験方法を適用する製造工程の段階を反映すること。バリデーションを開始する前に、試験検査設備の適切な適格性評価を検討すること。試験方法に変更を加える場合には、変更の程度に応じたバリデーションを実施すること。また、日本薬局方等の公定書その他認知された参考文献に収載されている試験方法は一般的な方法であり、必ずしもすべての試験対象に支障なく適用できるとは限らないことから、分析法バリデーションその他適切な方法によりその適格性を検証しておく必要がある。

[問] GMP 13-17 (バリデーション実施計画書等) バリデーション結果報告書の作成に当たって留意すべき事項は何か。また、バリデーション実施計画書及びバリデーション結果報告書の作成に当たって、「実施計画・報告書」として様式を一体化してもよいか。

[答]

1. バリデーション実施計画書に対応するバリデーション結果報告書は、バリデーションにおいて得られた結果を要約し、把握されたすべての逸脱についてコメント（逸脱の原因又は理由を適切に記載するものとする。）し、適切に結論をまとめ、不備の改善のために推奨される変更その他の提案を含むこと。
2. 設問のように、バリデーション実施計画書とバリデーション結果報告書とを形式的に一体化して「実施計画・報告書」として作成しても差し支えない。ただし、その旨をバリデーションに関する手順書においてあらかじめ定め、実施前に計画の了承を得ておくこと。

[問] GMP 13-18 (バリデーション実施計画書等) バリデーション基準 2 (4) ア (オ) のバリデーション実施計画書に定める事項としての「検証の方法 (検証結果の評価の基準及び方法を含む。)」については、どのように記載すればよいか。例えば「統計学的方法による」と記載すればよいか。

[答] バリデーション実施計画書を作成するに当たっては、対象製品及び実施項目が既に具体的に定まっていることから、検証の方法についても、設問のような「統計学的方法による」といった抽象的な記載ではなく具体的に記載すること。例えば、検証に当たって採取を行う箇所又は測定点、測定回数、試験検査の方法、分析結果の取扱い（平均値、最高値又は最低値の採用、具体的な統計学的計算方法等）、試験検査結果の評価基準等を具体的に記載し、バリデーション実施計画書が実効性のあるものとなるようにすること。

適格性評価

[問] GMP 13-19 (適格性評価) バリデーション基準 2 (5) ア (イ) ~ (エ) に「校正された計測器を使用すること」とあるが、校正とは何か。

[答] 校正とは、必要とされる精度を考慮し、適切な標準器や標準試料等を用いて製造行為中に使用される計測器の表す値と真の値との関係を求めることをいう。適切な標準器や標準試料とは、いわゆる国家標準器又はこれにより校正された標準器、日本薬局方に規定された標準品、公定書又は製造販売承認（届出）書の規格に適合した標準品等を指している。

[問] GMP 13-20 (適格性評価) 標準操作手順の範囲内での工程許容条件の上限又は下限においても期待される結果を達成していることを確認する、いわゆるチャレンジテストの手法を性能適格性評価（PQ）のために使用することは可能か。

[答] 可能である。チャレンジテストの目的と内容によっては、実生産設備において行う必要があるものと、実生産設備によらない工業化研究時に行うものがある。

[問] GMP 13-21 (適格性評価) 製造設備を変更する場合であって、変更後の設備が製造販売承認書に記載されている操作原理に該当すると考えられるときには、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 14 条に規定する変更管理の手順に従って変更してよいか。

[答] 差し支えない。必要に応じて、GMP 調査権者に相談するとともに、設計時適格性評価（D

Q)、設備据付時適格性評価(IQ)、運転時適格性評価(OQ)、性能適格性評価(PQ)を実施すること。

[問] GMP 13-22 (適格性評価) 作業室を限定せず使用される解砕機などの移動可能な製造機器については、移動の都度、適格性評価の実施が必要となるのか。

[答] 初期及び定期的適格性評価が適切に行われていることを確認し、その結果が利用できることを評価すれば、同一製造所内等での移動の都度の適格性評価をあらためて実施する必要はない。設備の移動による影響を考慮して適切に管理し、使用時に点検、運転状況を確認して記録を作成しておくこと。

[問] GMP 13-23 (適格性評価) 容量が数トンある調製タンクのロードセルの校正については、計量の標準への追跡可能性(トレーサビリティ)が確保された基準分銅を用いた校正は困難であるため、基準分銅を用いて計量した水を用いて行ってもよいか。

[答] 必要とされる精度が確保されるのであれば、差し支えない。

[問] GMP 13-24 (適格性評価) 同一の高圧蒸気滅菌装置を用いて、同一の温度、同一の時間、同一の容器材質(形態)、同一の容量及び同一の荷積という条件において処方異なる数種類の製品の滅菌を最終滅菌法により行う工程について性能適格性評価(PQ)を行う場合、当該工程の代表製品に係るデータをその他の製品に係る性能適格性評価(PQ)に代用してもよいか。

[答] 高圧蒸気滅菌装置の保守点検及び計器の校正が適正に行われており、無菌性及び非発熱性以外の品質については評価が完了している場合であって、当該工程に係る製品ごとに熱浸透性、薬剤の粘度等の特性を調査し各製品間の滅菌効果の同等性を担保できるときは、「代表製品」に係るデータにより評価を行っても差し支えない。この場合には、合理的な根拠を、バリデーションの実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。

[問] GMP 13-25 (適格性評価) 分析法バリデーション済みの自社開発試験方法を現有のA社の装置からB社の装置に移行したいが、分析法バリデーションのすべての項目を実施する必要があるか。

[答] 装置の適格性評価を実施し、基本性能に差がないことを自社で確認できていれば、必ずしも再度、分析法バリデーションのすべての項目を実施する必要はない。試験方法の特性を十分に理解し、リスク評価した上で、必要に応じて分析法バリデーションの一部の項目を検証することでよい場合がある。その際は、実施した内容と項目を選択した根拠を文書化しておくこと。

プロセスバリデーション

[問] GMP 13-26 (プロセスバリデーション) 製造販売承認(届出)書に製剤均一性(含量均一性試験)が規定されていない錠剤に係る製品の製造においては、どのような方法により含量の均一性を評価すればよいか。

[答] 例えば、製剤均一性(質量偏差試験)が適用される場合、打錠工程の初期、中期及び後期のそれぞれにおいて10錠ずつ採取し1錠ごとの質量を測定するとともに、製造販売承認(届出)書に記載の定量法により有効成分の定量を行い、1錠ごとの質量及び有効成分の定量値

から初期、中期及び後期の1錠ごとの推定含量を算出して得られたデータについて統計処理を行い、含量の均一性の評価に代える方法もある。

打錠工程の前に含量の均一性の評価を前提に製品の質量偏差を含量の偏差とみなし、個々の製品の質量を測定し、製造販売承認(届出)書に規定されている定量法により得られた有効成分含量を用いて「含量の均一性」を推定する場合(日本薬局方を参照すること)には、打錠工程の初期、中期及び後期のそれぞれにおいて製造販売承認(届出)書に記載の定量に必要な錠数(例えば20錠)を採取し、初期20錠から10錠をとり1錠ごとの質量を測定するとともに、(W1、W2…W10)初期20錠をすりつぶして製造販売承認(届出)書記載の方法により定量して、下記の計算式を用いて判定値を計算するとき、この値が15.0%を超えないときは適合とするといった方法もある。

$$\text{判定値} = |M - A| + k s$$

M: 表示量(100.0%)

A: 定量により求めた1錠あたりの平均含量(表示量に対する%)

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

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

W1…W10: 1錠ごとの質量(W_i)

\bar{W} = W1…W10の平均値

k: 判定係数 この場合k = 2.4

s = 10錠の標準偏差

$$s = \sqrt{\sum (\chi_i - A)^2 / (10 - 1)}$$

[問] GMP 13-27 (プロセスバリデーション) バリデーション基準2(5)イ③に、プロセスバリデーションについて「検証の方法は、原則、実生産規模での製造スケールとし」とあるが、同一の医薬品に係る製品で、容量が異なる製品を同質の容器に充てんする場合、当該充てん工程は容量ごとにプロセスバリデーションが必要か。

[答] 同一の医薬品に係るサイズ違い等の容量が異なる製品の充てん工程については、同一設備であっても、充てん時間及び充てん速度等の影響により工程の変動要因となり得るため、容量ごとにプロセスバリデーションが必要である。ただし、容量違いのものについては、変動要因及び製品の特性を考慮し、必要なバリデーションを実施することで差し支えない。

[問] GMP 13-28 (プロセスバリデーション) GMP 13-27の回答に、「容量ごとにプロセスバリデーションが必要である」とあるが、単回投与の医薬品ではない医薬品に係る製品(例えば、点眼剤、シロップ剤)の充てん工程であって、同一の設備を用いる場合には、製品の最大容量及び最小容量でのプロセスバリデーションを実施することでよいか。

[答] 差し支えない。ただし、あらかじめ適切な方法ですべての容量について充てん性能等特性を確認すること。また、材質や形状等、製品品質への影響をあらかじめ評価すること。

[問] GMP 13-29 (プロセスバリデーション) 同一容量の同一製品を同一仕様の複数の設備を用いて充てんする場合、プロセスバリデーションはそれぞれの設備を用いて行う必要があるか。

[答] 機種及び仕様が同一であっても、設備が異なる場合には、原則としてそれぞれの設備についてプロセスバリデーションが必要である。ただし、設備、システム又は装置に対する適格性評価が実施されており、各設備間の同等性が確認されていれば、一方の設備を用いてプロ

セスバリデーションを行うことにより他方が省略可能な場合がある。

[問] GMP 13-30 (プロセスバリデーション) バリデーション基準 2 (5) イ④に「通常、製造所からの製品の出荷の可否を決定する前に完了する」とあるが、例えば、年1回しか生産しない製品であっても製品の出荷の前までに原則3ロットでのプロセスバリデーションを実施しなければならないのか。

[答] プロセスバリデーションとしてコンカレントバリデーションを実施する合理的な根拠があり、それがバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されている場合には、製品の出荷の前までに3ロットでのプロセスバリデーションを実施しなくても認められる場合がある。GMP調査権者に相談すること。

[問] GMP 13-31 (プロセスバリデーション) 剤型及び有効成分が同一であって、濃度(又は含量)や容量が異なるものを数種類製品化する場合、プロセスバリデーションは、すべての濃度(又は含量)及び容量のそれぞれについて実施する必要があるか。

[答] 製剤特性及び各工程の製品の品質に及ぼす影響等が類似しているとみなすことができる場合には、グループ化及び代表製品の選定の合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記した上で、当該代表製品についてプロセスバリデーションを行うことで差し支えない。

なお、グループ化とは、製剤特性(生理活性、物理化学的性質、品質規格、有効成分の配合量等)及び各工程の製品の品質に及ぼす影響等が類似しているとみなすことができる製品群を一括して評価することをいう。例えば、製造工程が同等であって、有効成分の分量が若干異なる製品、有効成分以外の成分の種類や分量が若干異なる製品等、製剤特性が全般的に類似しているものが考えられる。

なお、グループ化を行う場合には、それらの製品の範囲及び選定の合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。特に、過去の製造実績の少ない製品等については、グループ化により評価してよいかどうかを慎重に検討すること。製品が類似していても、工程管理等に変動要因の共通性がないと予想される場合には、製品ごとにプロセスバリデーションを行うことが必要である。

[問] GMP 13-32 (プロセスバリデーション) 製造スケール200kg、500kg及び1,000kgで、同一の製造設備を用いて同一の製品を製造する工程のプロセスバリデーションは、最小の200kg規模のみで実施してもよいか。

[答]

1. プロセスバリデーションは、実生産での製造スケールが製品の品質に影響を及ぼさないことをバリデートすることが目的であるので、設問の場合には、原則として200kg、500kg及び1,000kgの3種類の生産規模のいずれについてもバリデーションを実施する必要がある。
2. ただし、ロットサイズが製品の品質に影響を及ぼさない合理的な理由があり、それがバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されているときは、設問の場合には、3種類の生産規模のうち500kgについては省略しても差し支えない。

[問] GMP 13-33 (プロセスバリデーション) プロセスバリデーションにおいて、含量の均一性を評価するための試験に用いる試料の採取の箇所及び採取の量については、どのように設定すべきか。

[答] 採取の箇所については、対象となる製品の製剤特性に応じて、例えば打錠工程においては時系列的に、また、混合工程においては混合機の容量、投入量を考慮してロットを代表する適切な箇所及び箇所数を設定しなければならない。採取の量については、有効成分の含量試験の方法、分析精度等を考慮して設定すること。採取の箇所及び採取の量は、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。

[問] GMP 13-34 (プロセスバリデーション) ジアスターゼ等の酵素を有効成分とした錠剤に係る製品の「含量の均一性」の評価はどのようにしたらよいか。

[答] ジアスターゼ等の酵素製剤のように製造販売承認書の規格の幅が表示量±25%を超える場合及び分析精度の面から考えて均一性の評価が困難な場合には、前工程たる混合工程の均一性を、製造業者等として定めた基準により評価した上で、打錠工程において時系列ごとに採取したものの製造販売承認書の方法による定量値が規格幅に収まっていることを確認し、打錠した個々の製品の質量を時系列ごとに統計処理を行い評価しても差し支えない。

[問] GMP 13-35 (プロセスバリデーション) 丸剤に係る製品の製丸工程のプロセスバリデーションはどのようにしたらよいか。

[答] 製丸工程の初期、中期及び後期において、通常工程どおり乾燥した一定数量について個々の質量のバラツキが期待する範囲内にあることを確認すること。ただし、質量偏差試験規格が製造販売承認(届出)書に記載のない場合には、一回の用量のバラツキが製造業者等として設定した期待値の範囲内にあることを確認することで差し支えない。ただし、必要に応じ練合塊の粘度等の変動による製丸工程への影響のほか、製丸直後の丸剤に係る製品は多量の水分を含むことから、乾燥後の丸剤に係る製品の重量(含量)管理について留意すること。なお、製造販売承認(届出)書の規格として崩壊試験が設定されている場合には、崩壊性についても評価すること。

[問] GMP 13-36 (プロセスバリデーション) 漢方生薬製剤等の古い承認書においては、定量法として薄層クロマトグラフィーによるカキトリ法等が設定されていることがある。このような場合には、HPLCを用いる等、製造販売承認書に記載の方法以外の適切な定量法を用いてバリデーションを行ってもよいか。

[答] プロセスバリデーションでの確認のために製造販売承認書に記載された方法に加え、定量法などでは分析精度の高いHPLC法等を用いてバリデーションを行っても差し支えない。なお、製造販売承認(届出)書に記載の試験方法が、現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められる場合には、製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うよう製造販売業者に相談すること。

[問] GMP 13-37 (プロセスバリデーション) プロセスバリデーションにおいて、「3ロットの繰り返し」による検証の方法を採用した場合、3ロット連続で適合しなければならぬか。

[答]

1. 原則として、3ロット連続して適合していること。期待される結果が得られなかった場合には、その原因究明を行い、原因を取り除いた条件により、再度連続3ロットのプロセスバリデーションを実施し、評価を行う必要がある。
2. ただし、所定の手順に従って規格外試験検査結果の調査を行ったところ明らかな操作ミスがあったことが確認されたとき、停電、設備故障等明らかに製造工程の管理とは関連しない