

GMP事例集(2022年版) 重要な変更点及び一部解説 (第2部)

2023年02月
株式会社 環境技研
品質保証部



株式会社 環境技研



**2022年のGMP事例集改正で
2013年のGMP事例集から変わった
項目の内、重要な変更点の抜粋
及び一部解説になります。
なお、今回はGMP12（出荷管理）以降です。**

※資料中の解説や重要度の判断は、当社QAの独自の判断です。
実際の重要度や意味合いは各社様で異なる判断になると思いますので、
原文又は資料「GMP事例集 2022年改正に伴う変更点一覧」を
ご確認くださいようお願いします。

**GMP事例集の改正に伴う、重要な変更点抜粋
及び一部解説（GMP12～）**



第2部 GMP省令関係事例 第12条 製造所からの出荷の管理(製造所からの出荷の可否の決定)

GMP事例集(2022年版)

GMP事例集(2013年版)

<削除>

[問]GMP12-2(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項の規定「(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」に関し、製造業者が、輸液等保管上スペースを要する製品について、便宜上、その製造所からの出荷の可否の決定の前に自社の配送センター(卸売販売業の許可あり)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。

出荷可否決定前の“自社の配送センターの倉庫”“分置倉庫”への移動・出庫に関し、許容される文章が削除となっています。

<削除>

[問]GMP12-3(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。



第2部 GMP省令関係事例 第12条 製造所からの出荷の管理(製造所からの出荷の可否の決定)

GMP事例集(2022年版)

GMP12-3(製造所からの出荷の可否の決定)

[問] 製剤製造業者Aから一次包装済み(錠剤のPTP包装又は液剤の容器充填等)の製品を、二次包装以降の工程を行う製造業者Bにて受入れ、製造販売業者から委託を受けた市場出荷判定を行う場合、製造業者Bにおける最終製品の出荷試験の一部として、製剤製造業者Aにおける内容物試験検査結果を利用することができるか。

[答] 最終製品の出荷試験は、原則として、製造業者Bにおける製品を検体として採取し実施すべきであるが、以下の事項をすべて満たすことが確認されており、かつ製造販売業者との取決めで合意されている場合に限り、製造業者Bにおける市場出荷判定に際し、製剤製造業者Aにおける内容物試験結果を利用しても差し支えない。ただし、製造販売承認(届出)書において、製造業者Bにて実施することと規定された試験については、当該製造業者において実施すること。一方、GMP省令第11条第2項の規定にもとづき、輸入製品について外国製造業者が行った試験検査の記録の確認をもって代える場合には、同条第1号から4号までの規定に従うこと。

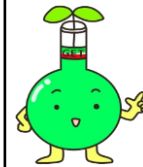
1. 製剤製造業者Aが、国内の製造所であること。
2. 利用する試験検査が行われた後の輸送や包装・表示作業、保管期間等による製品品質への影響がないことが証明されており、製造業者Bの包装表示関連の試験データとあわせて評価されていること。
3. 製造業者Bの責任において、利用する試験検査の結果の判定を行っていること。

GMP事例集(2013年版)

[問]GMP12-5(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て評価すること。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。



前の製造業者での試験結果の利用について、条件が詳細に規定されています。

第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション(洗浄バリデーション)

GMP事例集(2022年版)

GMP13-55(洗浄バリデーション)

[問]バリデーション**指針**でいう洗浄バリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

[答]洗浄バリデーションについては、以下の点に留意して実施すること。

1. **製品等が接触するすべての設備器具について実施すること。専用設備においては、製品等の分解物等の生成やキャリーオーバーが否定できない製造工程については、分解物等劣化した残留物等を考慮すること。**
2. バリデーションの対象となる洗浄方法について、残留物の量が以降に製造する製品のロットサイズを考慮した汚染の限度値以下となることを保証し、**バリデートされた洗浄方法を手順書等に反映すること。**
3. 洗浄バリデーションに係るバリデーション計画書には、対象とする設備、手順、当該設備に係る製品等、許容水準、モニタリング及び管理を行うためのパラメータ、試験方法、採取する検体の態様並びに当該検体の採取及び表示の方法を記載すること。**手順にはサンプル採取箇所、設備洗浄の時間制限(ダーティーホールドタイム及びクリーンホールドタイム)を記載すること。バッチごとに洗浄を実施せずにキャンペーン製造を行う場合はその最大長(時間及び/又はバッチ数)を考慮すること。**
4. 試験方法は、限度値相当の量の残留物を十分に検出することができるように、分析法バリデーションにより、特異性及び感度を有する妥当なものとする。
5. 採取方法については、**不溶性及び溶解性残留物の両方を検出するために、スワブ法、リンス法又は代替方法(例えば、直接抽出)を適切に含めること。使用する検体採取方法は、洗浄後の設備表面上に残留する残留物の水準を定量的に測定できる方法にすること。**

GMP事例集(2013年版)

[問]GMP13-55(洗浄バリデーション)

バリデーション**基準**でいう洗浄バリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

[答]洗浄バリデーションについては、以下の点に留意して実施すること。

1. **少なくとも複数の製品の製造において共用される、製品の品質に影響を及ぼす設備器具について実施すること(ある製品の製造に専用の設備器具であっても、劣化した残留物等を考慮して必要に応じ行うこと。)**
2. バリデーションの対象となる洗浄方法について、残留物の量が以降に製造する製品ロットのサイズを考慮した汚染の限度値以下となることを保証し、**バリデートされた洗浄方法については、手順書等に反映すること。**
3. 洗浄バリデーションに係るバリデーション**実施**計画書には、対象とする設備、手順、当該設備に係る製品等、許容水準、モニタリング及び管理を行うためのパラメータ、試験方法、採取する検体の態様並びに当該検体の採取及び表示の方法を記載すること。
4. 試験方法は、限度値相当の量の残留物を十分に検出することができるように、分析法バリデーションにより、特異性及び感度を有する妥当なものとする。
5. 採取方法については、**原則として設備表面から直接採取する方法(スワブ法)によること。ただし、設備の設計又は工程上の制約のために製品等が接触する面の拭取りを容易に行うことができない場合(例:配管の内部、充てん機の接液部の内部、小型で複雑な設備等)には、洗浄残があった場合のリスクを評価し、リスクが低い場合にはリンス法でもやむを得ない。しかし、リスクがある場合には「内視鏡等による確認」、「分解確認」、「設備の専用化」などを含めて検討すること。**

第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション(洗浄バリデーション)

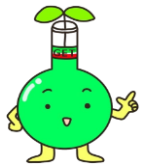
GMP事例集(2022年版)

6. 残留物又は汚染物(洗浄剤を含む)の限度値(残留許容限度値)は、次に製造する製品の安全性に基づく基準から設定すること(GMP13-56参照)。
7. 設備の洗浄作業及び殺菌消毒作業(サニタイゼーション)の手順等の検討に当たっては、当該作業が製品中の微生物数若しくはエンドトキシン量を管理する必要がある場合、又は微生物若しくはエンドトキシンによる汚染が問題となりうる場合には、これらを勘案したものとすること。
8. 洗浄バリデーションを行った洗浄手順は、当該洗浄手順が通常の製造時に有効であることを保証するために、バリデーション後適切な間隔でモニタリングを行うこと。GMP13-60を参照すること。
9. 原薬のように、原料等の残留物や汚染物のキャリーオーバーが精製工程で除去される場合は、原薬の品質への影響をリスク評価した上で、洗浄バリデーションの対象工程を判断すること。

GMP事例集(2013年版)

6. 残留物又は汚染物(洗浄剤を含む)の限度値は、次に製造する製品の安全性に基づく基準から設定すること。
7. 設備の洗浄作業及び殺菌消毒作業(サニタイゼーション)の手順等の検討に当たっては、当該作業が製品中の微生物数若しくはエンドトキシン量を管理する必要がある場合、又は微生物若しくはエンドトキシンによる汚染が問題となりうる場合には、これらを勘案したものとすること。
8. 洗浄バリデーションを行った洗浄手順が日常の製造時に有効であることを保証するために、洗浄バリデーションを行った後においても適切な間隔で定期的にモニタリングを行うこと。設備の洗浄に係るモニタリングは、分析によるほか、実施可能な場合には目視により行ってもよい。GMP13-59を参照すること。

1. 洗浄バリデーションについて、“製品等が接触する全ての設備器具”について実施することが要求されています。
3. 洗バリの計画書に記載すべき事項が追加となっています。またキャンペーン製造における洗バリの省略について、考慮すべき事項が追加となっています。
9. 精製工程のある原薬の製造における洗バリについて、リスク評価の上で対象工程を決めて良い旨が追加となっています。



第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション(洗浄バリデーション)

GMP事例集(2022年版)

GMP事例集(2013年版)

GMP13-56(洗浄バリデーション)

[問] 洗浄バリデーションの実施及び残留許容限度値設定にあたり、留意すべき点は何か。

[答] 製造業者等は、自社で製造する製品のそれぞれについて、他の製品の成分や他の物品の曝露による交叉汚染が生じないように、適切な残留許容限度値を設定すること。

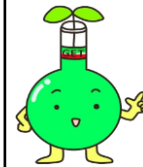
残留許容限度値の設定にあたっては、残留物又は汚染物(洗浄剤を含む)の物質特性(溶解性、力価、毒性)等が異なるため、品質リスクマネジメントの原則に準じて、患者に対する健康被害リスクを適切に制御するよう値を設定すること。

また、適切に洗浄バリデーションを実施し、その結果を記録するとともに、バリデートされた洗浄方法を手順書等に反映すること。

なお、洗浄バリデーションの残留許容限度値の算出には以下の方法が知られており、これらの考え方が参考となるが、これらに限ったものではない。

- ・一日許容曝露量(PDE/ADE)又は許容一日摂取量(ADI)による方法
- ・職業曝露限界(OEL)による方法
- ・混在濃度10ppm以下
- ・一日最小投与量の 1/1000 また、関連する以下の資料も参照されたい。
- ・「原薬GMPのガイドラインに関するQ&Aについて」(平成28年3月8日監視指導・麻薬対策課事務連絡)、4.構造設備-封じ込め

<追加>



洗バリの実施および残留許容限度値設定のための留意事項が追加となっています。



第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション(洗浄バリデーション)

GMP事例集(2022年版)

- ・GUIDELINE ON SETTING HEALTH BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES, PI 046-1, PIC/S
- ・QUESTIONS AND ANSWERS ON IMPLEMENTATION OF RISK-BASED PREVENTION OF CROSS- CONTAMINATION IN PRODUCTION AND 'GUIDELINE ON SETTING HEALTH-BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES' , PI 053-1, PIC/S
- ・AIDE-MEMOIRE, INSPECTION OF HEALTH BASED EXPOSURE LIMIT (HBEL) ASSESSMENTS AND USE IN QUALITY RISK MANAGEMENT, PI 052-1, PIC/S
- ・ICH M7
- ・「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改訂について」(平成14年12月16日医薬審発第1216001号)(ICH Q3A (R2))なお、設備の共用の可否については、GMP9-18、GMP9-28を参照すること。

GMP事例集(2013年版)

<追加>



第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション(洗浄バリデーション)

GMP事例集(2022年版)

GMP13-59(洗浄バリデーション)

[問] 洗浄バリデーションを実施し、洗浄方法を定めた自動洗浄システムを備えた共用の製造設備については、日常的な管理をどのように行えばよいか。

[答] 洗浄バリデーションにおいて得られた知見を反映した**構造設備及び職員の衛生管理に関する手順**(GMP8-4を参照)に従って日常の管理を行うとともに、洗浄バリデーションを行った洗浄手順は通常の製造時に有効であることを保証するために、バリデーション後適切な間隔でモニタリングを行うこと。GMP13-60を参照すること。また、洗浄作業に使用する計器については定期的に校正を実施すること。

なお、洗浄方法等の作業を変更しようとする場合には「変更時のバリデーション」を実施すること。

GMP事例集(2013年版)

[問]GMP13-58(洗浄バリデーション)

洗浄バリデーションを実施し、洗浄方法を定めた自動洗浄システムを備えた共用の製造設備については、日常的な管理をどのように行えばよいか。

[答]1. 洗浄バリデーションにおいて得られた知見を反映した衛生管理**基準書**(GMP8-2を参照)に従って日常の管理を行うとともに、洗浄バリデーションを行った洗浄手順が日常の製造時に有効であることを保証するために、**洗浄バリデーションを行った後においても適切な間隔で定期的にモニタリングを行うこと。設備の洗浄に関わるモニタリングは、分析による他、実施可能な場合には目視により行ってもよい。**GMP13-59を参照すること。また、洗浄作業に使用する計器については定期的に校正を実施すること。

2. なお、洗浄方法等の作業を変更しようとする場合には「変更時のバリデーション」を実施すること。



GET

洗バリを行い洗浄方法を定めた、共用の自動洗浄システムを備えた製造設備に対する定期的なモニタリングについては、これまでは目視でも良い旨が規定されていましたが、GMP13-59では削除となっています。

一方でGMP13-60では、日常的な洗バリの方法に関し、検出感度等を確認の上であれば目視でも良い旨が規定されています。

第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション(洗浄バリデーション)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>GMP13-60(洗浄バリデーション)</p> <p>[問] 洗浄バリデーション及び日常管理にはどのような試験法を用いればよいのか。</p> <p>[答] 洗浄バリデーションに使用する試験方法は、その目的を達成するに足る方法であり、試験する残留物又は汚染物が限度値以下となるような場合にも適切な検出感度を持つことを検証しておく必要がある。目視確認についても、これらの点が満たされるものについては、定量的な試験に代えても差し支えない。また、日常管理においては目視確認による方法で差し支えない。</p> <p>なお、目視確認による場合には、観察者による評価のばらつきが生じないよう、教育訓練の計画的実施等適切な措置をあらかじめ講じる必要がある。</p>	<p>[問] GMP13-59(洗浄バリデーション)</p> <p>洗浄バリデーションに使用する試験方法は、目視による確認でもよいのか。</p> <p>[答] 1. 洗浄バリデーションに使用する試験方法は、その目的を達成するに足る方法であり、試験する残留物又は汚染物が限度値以下となるような場合にも適切な検出感度を持つことを検証しておく必要がある。目視確認についても、これらの点が満たされるものについては、定量的な試験に代えても差し支えない。</p> <p>2. なお、目視確認による場合には、観察者による評価のばらつきが生じないよう、教育訓練の計画的実施等適切な措置をあらかじめ講じる必要がある。</p>



第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション(変更時のバリデーション)

GMP事例集(2022年版)

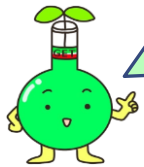
GMP事例集(2013年版)

<削除>

[問]GMP13-66(変更時のバリデーション)

技術上やむを得ない原料の含量バラツキによる力価補正を行うために仕込量の増減を行う場合には、変更時のバリデーションの実施は必要ないと考えてよいか。

[答]設問のような力価の補正による仕込量の変動が一定とみなして差し支えない程度のものである場合には、変更時のバリデーションの対象とはならない。当該増減の実施については製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製造指図書が増減を特定して指図を行うことができるようにするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。



株式会社 環境技研

原料の含量バラツキによる仕込み量増減について、変更時バリデーションの対象でなくても良い旨の記載が削除となっています。

第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション(変更時のバリデーション)

GMP事例集(2022年版)

GMP13-68(変更時のバリデーション)

[問]原料、資材、手順、製造設備等が同じであって、ロットサイズのみを変更するとき、変更時のバリデーションを実施する必要があるか。

[答]原料その他の条件が同じであっても、当該ロットサイズの変更が品質に影響を及ぼすおそれのある場合は、変更時のバリデーションを実施すること。なお、製造販売承認書において標準的仕込み量やロットサイズが定められている場合には、当該変更はGMP省令第14条第1項第2号に示す製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合又はそのおそれがある場合に合致する可能性が高いことから、変更の際には一部変更承認申請(該当する場合には軽微な変更の届出)の必要性について製造販売業者に相談すること。

GMP事例集(2013年版)

[問]GMP13-68(変更時のバリデーション)

原料、資材、手順、製造設備等が同じであって、ロットサイズのみを変更するとき、変更時のバリデーションを実施する必要があるか。

[答]当該製造設備の設計能力の範囲内にあり、かつ既にバリデートされているロットサイズの1~2割の増減の範囲内であれば(何度も1~2割の増減を繰り返し、結果トータルとしてそれを超える増減となる場合を除く。)、変更時のバリデーションを行わなくてもよい場合もある。原料その他の条件が同じであっても、ロットサイズの変更が品質に影響を及ぼすおそれのある場合は、変更時のバリデーションを実施すること。



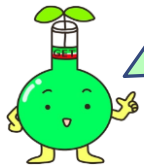
株式会社 環境技研

“1~2割の増減であれば変更時バリデーションを行わなくてもよい場合もある”旨の記載が削除となっています。

また一変申請について検討を要する旨が追加となっています。

第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション(バリデーション(その他))

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p><削除></p>	<p>[問]GMP13-83(バリデーション(その他)) SP包装又はPTP包装などの充てんから包装までを一貫して行う工程についてもプロセスバリデーションを行うべきか。 [答]包装形態を含む製品の特性に応じ、製造業者等がプロセスバリデーションの実施の必要性を判断すること。なお、SP包装又はPTP包装など充てんから包装までを一貫して行う生産ラインにおいては、GMP適合性調査前に表示工程を含むプロセスバリデーションを行うことが困難な場合があることから、製品の品質に及ぼす影響の大きい気密性の検証等に係る適格性評価のみを行い、GMP適合性調査時にはプロセスバリデーションに係るバリデーション実施計画書を用意し、包装資材が整い次第、速やかに実施することで差し支えない場合がある。</p>



SP包装/PTP包装などの充填から包装までを一貫して行う工程に対するPVやPQについて、GMP13-76～GMP13-80に詳細が規定されました。

第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション
 (錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>GMP13-76(錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション)</p> <p>[問]錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装などの充填から包装までを一貫して行う工程のバリデーションについて、どのように取り扱うのが適切か。</p> <p>[答]性能適格性評価(PQ)／プロセスバリデーションの取り扱いに関する基本的な考え方は以下のとおりである。PTP包装を例として以下に記載するが、SP包装もPTP包装と同様の取り扱いである。対象となる工程には、PTP包装機(ブリストア包装機)を用いたPTP充填工程単独の場合も、また、PTP充填工程とピロー包装機、箱詰機(カートニングマシン)等を用いた包装工程を一貫して行う場合も含まれる。最終製品の品質は、以下の3点からなる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 投入する錠剤、カプセル剤等(以下、「錠剤等」)の品質 2. 錠剤等の割れ・欠け等の損傷や汚れなど充填状態の品質 3. 包装品質(錠剤等が正しい数量充填され、適切にシールされること等) <p>1. は製剤工程のプロセスバリデーションによって検証され、2. 及び3. は適切に設定された充填・包装工程の連続的モニタリングや工程管理によって検証される。</p>	<p style="text-align: center;"><追加></p>



第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション
 (錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>なお、錠剤等が包装機に投入されてから充填が完了するまでの間、工程作業環境下に曝露されることによる製品品質への影響については、安定性評価の結果等に基づいて影響がないことが保証できている必要がある。</p> <p>錠剤等のPTP包装及びSP包装においては、以下2点の観点が考えられることから、包装形態を含む製品の特性に応じ、製造業者等がプロセスバリデーション実施の必要性を判断することができる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・充填する製剤等の品質(含量、溶出性等)は製剤化工程で既に確定しており、当該工程の稼働によって時系列的に発生しうる品質リスク(散剤のような製剤を包装する場合の偏析等)が一般的に低いこと。 ・当該工程は機械的な要素(成形、シール、スリット、刻印、打ち抜き、検査等)が大きく、また品質が確定した錠剤等を包装容器に充填することが主たる作業であること。 <p>なお、プロセスバリデーション実施の如何にかかわらず、GMP13-78に示す1.~4.について知見等を得ておくことが必要である。</p>	<p style="text-align: center;">＜追加＞</p>



第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション
 (錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション)

GMP事例集(2022年版)

GMP事例集(2013年版)

GMP13-77(錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション)

[問]錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までを行う工程の性能適格性評価(PQ)において、実薬や商業生産用の表示がされた包装材料を使用せずに行ってもよいか。

[答]GMP13-76に示した考え方及び下記に示す【性能適格性評価(PQ)で使用する製剤及び包装材料の考え方】を踏まえた上で、品質リスクマネジメントに基づき、模擬薬や商業生産用を模した包装材料を用いて性能適格性評価(PQ)を実施することで差し支えない。また、評価する項目によっては、製剤(実薬又は模擬薬)を使用せずに評価することもできる。性能適格性評価(PQ)のロットスケールについては、GMP13-46を参照すること。

【性能適格性評価(PQ)で使用する製剤及び包装材料の考え方】

評価する品質の項目によっては、製剤は実薬の代わりに模擬薬を使用して、又は実薬も模擬薬も使用せずに評価することもできる。但し、実薬と模擬薬の違いにより、製造ライン上で異なる挙動が示される可能性がある部分(例えば、製剤の搬送、充填部分等)については、実薬による評価が望ましい。また、一般的に性能適格性評価(PQ)時に商業生産用の包装材料が整うことは少ないので、商業生産用を模した包装材料を用いる場合が多い。実薬や商業生産用包装材料を使用しない場合は、これらを使用しなくても評価できるとする説明が必要である。

<追加>

第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション
 (錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション)

GMP事例集(2022年版)

GMP事例集(2013年版)

GMP13-78(錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション)

[問]錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までを行う工程の性能適格性評価(PQ)及びプロセスバリデーションの実施スケールもしくは稼働時間は商業生産スケールでないと認められないか。

[答]GMP13-76に示した性能適格性評価(PQ)／プロセスバリデーションの考え方を踏まえ、工程の特性上、標準的な商業生産スケールというのは必ずしも存在しないことから、商業生産のロット(バッチ)スケールに捉われることなく、以下の知見等を根拠として、当該充填・包装ラインが稼働開始(作業開始)から安定稼働に至るまでを少なくとも稼働させて性能適格性評価(PQ)／プロセスバリデーションで検証できれば、その稼働時間を超えて連続して長時間稼働させた場合であっても品質を保証できるという考え方を取り入れてもよい。

1. 当該製剤の品質特性(安定性評価含む)に関する知見
2. 錠剤等の割れ・欠け等の損傷や汚れなど充填状態の品質に関する知見
3. 気密性が製剤の品質に大きく影響する場合には、性能適格性評価(PQ)までの段階において評価したSP包装又はPTP包装の気密性に係る包装品質に関する知見
4. 当該充填・包装ラインもしくは類似の充填・包装ラインの製造実績等に基づく製造装置の特性に関する知見

<追加>

第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション
 (錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション)

GMP事例集(2022年版)

GMP事例集(2013年版)

但し、性能適格性評価(PQ)／プロセスバリデーションの結果に基づき、商業生産時の連続的モニタリングもしくは工程管理を実施する項目、方法、又は管理範囲等を特定しておく必要がある。

なお、充填・包装ラインの停止後の再稼働時や包装材料の切り替え時の作業に品質リスクが高まることが予測される場合、そのような作業をワーストケースとして性能適格性評価(PQ)／プロセスバリデーション時に取り込んで検証することは有効な手段である。前述のような考え方に基づいて実施する場合には、長時間稼働させた場合であっても保証できると判断できるとしたロット(バッチ)スケールもしくは稼働時間を最小限で実施することで差し支えない。

また、性能適格性評価(PQ)等の結果に基づき、商業生産時の連続的モニタリングもしくは工程管理を実施する項目、方法、管理範囲等を特定しておくことで、長時間稼働させた場合であっても表示を含む製品品質を保証できることが科学的に文書で示せるのであれば、プロセスバリデーションは省略できる。

<追加>



第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション
 (錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション)

GMP事例集(2022年版)

GMP事例集(2013年版)

GMP13-79(錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション)

[問]錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までを行う工程の性能適格性評価(PQ)の繰り返し回数は原則3回実施しなければならないのか。

[答]GMP13-76に示した性能適格性評価(PQ)／プロセスバリデーションの考え方及び下記に示す【性能適格性評価(PQ)の繰り返しの考え方】を踏まえ、性能適格性評価(PQ)において必要なロット数は、蓄積した知識や重要なパラメータなどの変動要因に応じて適切に定めることでよい。変動要因の解析に当たっては、必要に応じて統計的手法を活用すること。

【性能適格性評価(PQ)の繰り返しの考え方】

基本的に性能適格性評価(PQ)までの段階において評価した、GMP13-78に示した1.～4.の知見等を根拠として、性能適格性評価(PQ)の繰り返し数を設定する。また、評価する品質の項目によって、繰り返し数を変化させてもよい。

<追加>



第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション
 (錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション)

GMP事例集(2022年版)

GMP事例集(2013年版)

GMP13-80(錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション)

[問]錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までを行う工程について、承認前GMP適合性調査にあたって準備すべき事項はなにか。

[答]承認前GMP適合性調査時には、主に以下の項目を準備しておく必要がある。

- ・充填から包装までを行う工程の適格性評価(OQ、PQ等)
- ・プロセスバリデーション報告書又はプロセスバリデーションが完了していなくても十分な品質の製品が恒常的に製造できると判断する根拠
- ・充填から包装までの工程を製造する上で必要な文書(製造手順、工程管理手順等)又はその案

なお、「プロセスバリデーションが完了していなくても十分な品質の製品が恒常的に製造できると判断する根拠」とは、GMP13-78に示した1.~4.の知見及び性能適格性評価(PQ)等の結果に基づき、商業生産時の連続的モニタリングもしくは工程管理を実施する項目、方法、管理範囲等を特定し、長時間稼働させた場合であっても表示を含む製品品質を保証できることを科学的に示すことを指す。

<追加>



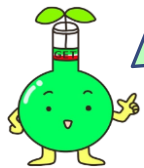
第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション(バリデーション(その他))

GMP事例集(2022年版)

GMP13-81(バリデーション(その他))

[問] 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回顧的バリデーションの考え方は、今後、認められないのか。

[答] 回顧的バリデーションは、バリデーション基準を導入した際に暫定的に認められたものであり、現在、回顧的バリデーションを行う機会はない。



回顧的バリデーションは現在は認められません。

<削除>

GMP事例集(2013年版)

[問] GMP13-76(バリデーション(その他))

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回顧的バリデーションの考え方は、今後、認められないのか。

[答] 回顧的バリデーションは、バリデーション基準を導入した際に暫定的に認められたものであり、現在、回顧的バリデーションを行う機会はない。
ただし、例えば、化学品を医薬品として取り扱う場合など例外的に認められる場合もあるため、実施に当たってはGMP調査権者に相談すること。

[問] GMP13-77(バリデーション(その他))

回顧的バリデーションを行うに当たっての一般的な注意事項を示してほしい。

[答] 1. GMP13-76により回顧的バリデーションを実施することとした場合には、例えば以下の条件が整っていることを事前に十分確認の上、その結果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。

(1) 重要な品質特性及び重要な工程パラメータが明らかにされていること。
(2) 適切な工程内管理に係る試験検査の判定基準及び管理が設定されていること。

(3) 職員の作業ミス以外の原因に起因する重要工程の不具合、製品の不良及び設備の適合性と関係なく起きる設備の不具合がないこと。

2. 回顧的バリデーションのために選択されたロットは、規格に適合しなかったすべてのロットを含めて、調査期間中に製造されたすべてのロットを代表するロットであり、工程の恒常性を実証する上で十分なロット数とすること。

第2部 GMP省令関係事例 第13条 バリデーション(バリデーション(その他))

GMP事例集(2022年版)

GMP事例集(2013年版)

<削除>

[問]GMP13-78(バリデーション(その他))

GMP13-76の「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」評価方法として、すべて「平均値±3σ管理」としなければならないか。

[答]測定値の平均値±3σ値は評価方法の一つであり、その他、例えば、CV値、工程能力指数(Cpk)、管理図等を用いることとしても差し支えないが、その工程に係る変動要因が許容条件内であるか否かを検証することができるものとしなければならない。



第2部 GMP省令関係事例 第14条 変更の管理(変更の管理)

GMP事例集(2022年版)

GMP14-1(変更の管理)

[問]製造所において製造場所、製造方法等の変更を行う場合、製造業者等として製造販売業者への連絡は必要か。

[答]製造販売業者との取決め等に基づき、改正省令公布通知第3の22(1)②のとおり製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす又はそのおそれがある場合には、製造販売業者への事前連絡が必要である。なお、取決めには、上記を考慮した判断基準を含めることが望ましい。

また、MF登録を受けている外国の原薬等製造業者についても上記同様であるが、製造販売業者との取決め等に基づき、MF国内管理人等を通して製造販売業者への事前連絡をする事も可能である。この場合、変更連絡が遅滞なく行われるよう留意すること。詳細は、GQP省令及び関係通知等も参照すること。

GMP14-2(変更の管理)

[問]変更管理において、承認事項への影響に関して留意すべき事項は何か。

[答]例えば以下の事例があげられる。

1. 製造業者等は最新の承認事項を入手し、当該変更が承認事項に影響を及ぼすおそれがあるか確認すること。MF登録を受けている国内製造業者も、自社のMF登録の最新版を参照し、当該変更の影響を確認すること。MF登録を受けている外国の原薬等製造業者は同様にMF国内管理人等より最新の登録事項を入手し、当該変更の影響を確認すること。(MF登録を受けている場合の承認事項の取扱いは、GMP3の2-1を参照のこと。)
2. 承認事項への影響は、品質保証部門に係る業務を担当する組織が評価すること。

GMP事例集(2013年版)

[問]GMP14-1(変更管理)

製造所において製造場所、製造方法等の変更があった場合、製造業者等として製造販売業者への連絡は必要か。

[答]製造販売業者との取決め等に基づき、製造販売業者への事前連絡が必要な場合がある。GQP省令及び関係通知等の規定を参照すること。

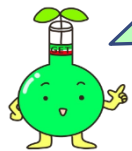


変更管理における承認事項への影響はQAが評価することが規定されています。

<追加>

第2部 GMP省令関係事例 第14条 変更の管理(変更の管理)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>GMP14-3(変更の管理)</p> <p>[問]変更管理において、製造販売業者への連絡及び確認に関して留意すべき事項について示してほしい。</p> <p>[答]例えば以下の事例があげられる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 製造販売業者との取決め等に、製造販売業者に連絡及び確認すべき事項、ならびにその方法及び責任者等を定めること。 2. 製品品質及び当該変更が承認事項に影響を及ぼすおそれがある変更については、適切に製造販売業者に連絡及び確認できるように、その判断基準を製造販売業者との取決め等に定めること。 3. 製造販売業者への連絡及び確認が適切に実施できるように、1. 及び2. について必要に応じて見直すことも取決めること。 <p>なお、取決めに基づく製造業者等からの製造販売業者への上記に関する報告は適時行うことが重要である。</p>	<p style="text-align: center;"><追加></p>



製造業者での変更時、製造販売業者への連絡および確認についての留意事項となります。



第2部 GMP省令関係事例 第14条 変更の管理(変更の管理)

GMP事例集(2022年版)

GMP14-4(変更の管理)

[問] 変更管理に関し留意すべき事項について示してほしい。

[答] 変更管理に関し一般的に留意すべき事項としては、例えば以下の事項が挙げられる。

1. GMPに関連するすべての変更は、適切な部門が起案を行い、品質保証に係る業務を担当する組織による承認を受けること。
2. GMP省令第8条第1項第10号の第14条の変更の管理に関する手順には、次の事項を含めること。
 - (1) GMP省令第14条第1項第1号の製品品質への影響評価においては、再バリデーションを行う必要性、変更を正当化するために必要な追加試験検査の必要性等の評価を含むこと。
 - (2) 変更後の製品品質の評価方法及び評価基準を変更の前にあらかじめ定めること。
 - (3) 変更に関連する文書の改廃及び職員の教育訓練の方法を変更の前にあらかじめ定め、かつ当該文書改廃及び教育訓練を確実に実施すること。
 - (4) GMP省令第14条第1項第4号のその他所要の措置として、規格及び試験検査方法、有効期間若しくは使用期限又はリテスト日及び表示を改める必要性の有無について、変更の前にあらかじめ決定しておくこと。
 - (5) 承認事項への影響を評価すること。
3. 変更の実施後、GMP省令第14条第2項第1号の評価については、変更の下で製造又は試験検査を行った最初のロットから、複数のロットを対象とすること。

また、変更管理の手順と実務を明確にするため、実効性のある医薬品品質システムの構築に関して、以下の資料も参考となるものであること。

・How to Evaluate and Demonstrate the Effectiveness of a Pharmaceutical Quality System in relation to Risk based Change Management, PI 054 1, PIC/S

GMP事例集(2013年版)

[問]GMP14-2(変更管理)

変更管理に関し留意すべき事項について示してほしい。

[答] 変更管理に関し一般的に留意すべき事項としては、例えば以下の事項が挙げられる。

1. GMPに関連するすべての変更は、適切な部門が起案を行い、品質部門による承認を受けること。
2. 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項の変更管理手順書には、次の事項を含めること。
 - (1) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第1号の評価においては、再バリデーションを行う必要性、変更を正当化するために必要な追加試験検査の必要性等の評価を含むこと。
 - (2) 変更後の製品品質の評価方法及び評価基準を変更の前にあらかじめ定めること。
 - (3) 変更に関連する文書の改廃及び職員の教育訓練の方法を変更の前にあらかじめ定め、かつ当該文書改廃及び教育訓練を確実に実施すること。
 - (4) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第2号のその他所要の措置として、規格及び試験検査方法、有効期間若しくは使用期限又はリテスト日及び表示を改める必要性の有無について、変更の前にあらかじめ決定しておくこと。
3. 変更の実施後、変更の下で製造又は試験検査を行った最初の複数のロットについて、必要に応じて評価を行うこと。



変更の承認は 品質部門→QA になっています。

第2部 GMP省令関係事例 第14条 変更の管理(変更の管理)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>GMP14-5(変更の管理)</p> <p>[問]GMP省令第14条第1項第5号において、「前各号の業務の実施状況を品質保証に係る業務を担当する組織及び製造管理者に対して文書により報告すること」とあるが、製造管理者にも品質保証に係る業務を担当する組織と同様に変更管理実施の都度、報告は必要か。</p> <p>[答]品質保証に係る業務を担当する組織は個々の業務の実施状況をタイムリーに把握する必要がある。一方、製造管理者については、GMP省令第5条に規定する業務に支障がない限りにおいて、変更管理案件の実施状況を必ずしもその都度報告を受ける必要はない。例えば、製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす又はそのおそれの程度を考慮して、製造管理者に対し、その都度報告すべき変更管理案件と定期的に報告すべき変更管理案件の基準をあらかじめ、手順書等に規定し、それに従い製造管理者に適切なタイミングで報告することが考えられる。</p>	<p style="text-align: center;"><追加></p>



第2部 GMP省令関係事例 第15条 逸脱の管理(逸脱の管理)

GMP事例集(2022年版)

GMP事例集(2013年版)

<削除>

[問]GMP15-1(逸脱管理)

日常の工程管理等により時系列的に集積された変動実績に関し、統計学的に設定された管理幅からの「逸脱」がみられた場合でも、製品の規格幅と比較して狭い範囲によって当該管理幅が設定されていることから、製品規格から外れるおそれのないときは、どのように対応すればよいか。

[答]自主規格については、あらかじめ承認規格に適合するために設定するものか、または、工程のバラツキや平均値等のトレンド等を速やかに把握し、より安定な工程を確保する目的で設定するものを明確にしておくこと。設問の場合、自主規格を逸脱した原因を究明し、その原因に対して対策を講じ、その効果を確認すること。必要な場合には「管理幅」等を再検討する等必要な措置を採り、逸脱の内容とともにそれらの記録を残すこと。



2022年版では類似の案件がGMP11-59(規格外結果)にありますので、ご参照ください



第2部 GMP省令関係事例 第15条 逸脱の管理(逸脱の管理)

GMP事例集(2022年版)

GMP15-2(逸脱の管理)

[問]GMP省令第15条第1項第1号に、「逸脱したことによる影響を調査し、」とあるが、この影響の調査にはどのような事項が含まれるか。
 [答]ここでいう調査は製品品質への影響を特定することを目的としたものであるが、その際に重要なのは、影響の重大性並びに影響が及ぶ品目及びその数量を明確にすることである。逸脱の原因次第では、逸脱が発生した製造ロットのみならず、過去に製造した同一品目のロットないしは他品目の製造ロットにも影響が及ぶ可能性がある。また、影響が確認された又は否定できないと判断されたロットについては、当該ロットの不具合を取りのぞく措置又は出荷若しくは使用を取りやめる等の措置が必要となる。なお、製品品質への影響を正確に把握するためには、逸脱の原因の特定が必要となると考えられる。

GMP事例集(2013年版)

<追加>

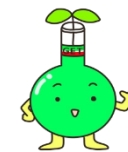


逸脱の影響評価の内容になります

GMP15-3(逸脱の管理)

[問]GMP省令第15条第1項第2号ロに、重大な逸脱が生じた場合においては、当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者に対して速やかに連絡するとされているが、その際に留意すべき事項は何か。
 [答]「重大な逸脱が生じた場合」とは、GMP省令第15条第1項1号の調査の結果から重大と判断された場合を指す。「当該逸脱に関連する製品」とは、調査において当該逸脱の影響範囲として特定された製品ロットのことを指しており、速やかに影響範囲を特定した上で、当該製品ロットに関連する製造販売業者に対して、連絡することを求めている。
 なお、ユーティリティー、倉庫等、共通の設備及び施設で発生した逸脱についても、関連する製造販売業者にそれぞれの取決めに基づいて連絡すること。

<追加>



逸脱の重大性の判断方法並びに、重大な逸脱発生時の製販業者への連絡に関する留意事項となります

第2部 GMP省令関係事例 第15条 逸脱の管理(逸脱の管理)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>GMP15-4(逸脱の管理) [問]製造手順等からの逸脱が生じた場合、全ての逸脱についてCAPAを実施する必要があるか。 [答]GMP省令第15条第1項第2号ハのとおり、重大な逸脱が生じた場合は、所要のCAPAをとること。それ以外の逸脱についても、影響調査の結果を踏まえCAPAを検討することが望ましい。いずれの場合においてもCAPAの実施後その有効性を評価すること。なお、CAPA実施の有無に係わりなく、生じた逸脱については、その影響調査結果を、GMP省令第15条第1項第1号により、品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告する必要がある。</p>	<p style="text-align: center;"><追加></p>



**CAPAを行った場合は、有効性評価が必要です。
 また製造手順等からの逸脱については、その影響調査結果をQAに文書により報告する
 必要があります。**



第2部 GMP省令関係事例 第16条 品質情報・品質不良等の処理(品質情報等)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>GMP16-1(品質情報等) [問]GMP省令第16条第1項の「品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)」とは、具体的に何を指すか。 [答]品質情報は、製造販売業者、使用者、医療機関、原材料等の供給者、他の製造業者及び海外における関連情報(当該製品や類似製品、製造プロセス等に係る海外規制当局や学会からの情報や当該製造業者が、海外の原薬たる医薬品に係る製品製造業者や製剤製造業者に対して当該品質情報に関する調査を依頼し、原因究明やCAPA等の結果の報告が得られた等の情報)等製造業者等で入手した品質等に関する情報であり、関連する情報は適切に入手できるようなシステムを確立すること。</p>	<p style="text-align: center;"><追加></p>



製造業者等が入手する品質情報の具体的な例です。また品質情報について適切に入手できるシステムの確立が求められています。



第2部 GMP省令関係事例 第16条 品質情報・品質不良等の処理(品質情報の処理)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>GMP16-4(品質情報の処理) [問]改正省令公布通知第3の24(1)において、「製品に係る品質情報として、製品の製造に使用した原料等の品質に関する情報も含まれるものであること」とされているが、原料等製造時の不備に関する品質情報は、「逸脱の管理」の範疇で処理することでもよいか。 [答]差し支えない。</p>	<p style="text-align: center;"><追加></p>
<p>GMP16-5(品質情報の処理) [問]改正省令公布通知第3の24(1)②において、「当該品質情報に係る事項がその製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、その原因を究明し、製造・品質関連業務に関し改善が必要な場合には、所要の是正措置及び予防措置をとらなければならないものであること。」とあるが、原因がその製造所が使用する原料の供給業者にある場合どのような対応が必要か。 [答]必要な場合には、原料等の供給者等に対して原因究明及び改善等所要の指示を行うとともに、その結果を確認する必要がある。</p>	<p style="text-align: center;"><追加></p> <div style="border: 2px solid green; border-radius: 15px; padding: 10px; background-color: #e0ffe0;"> <p style="text-align: center;">原因が自社ではなく、供給業者で合った場合でも、必要な場合は改善指示等を行う必要があります</p> </div>
<p><削除></p>	<p>[問]GMP16-3(品質情報の処理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第16条第1項第2号の記録の記載事項である「当該品質情報の内容」として一部改正施行通知第3章第3の16(5)ア(イ)に「品質情報の発生日、発生場所及び申出者の住所及び氏名」とあるが、申出者が病院又は薬局の職員であった場合、「申出者の住所」は、申出者個人の住所でなく病院又は薬局の名称のみを記載することによいか。 [答]設問の場合、病院又は薬局の名称及び所在地の記載で差し支えない。</p>

第2部 GMP省令関係事例 第16条 品質情報・品質不良等の処理(品質情報の処理)

GMP事例集(2022年版)

GMP事例集(2013年版)

GMP16-8 (品質情報の処理)

[問]GMP省令第16条第2項に、「製造業者等は、前項第三号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。また、当該品質情報に関連する製品に係る製造販売業者に対する速やかな連絡、製品回収の判断に必要な情報の提供等、所要の措置をとるとともに、当該措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。」とあるが、どのような場合がこれに該当するか。

[答]例えば、以下のような場合が報告対象として考えられるが、その他にも対応が必要となるケースがあると考えられるため、製造販売業者との取り決め等により、適切に把握しておくこと。

- ・製造販売業者からの品質情報に関し、原因究明の結果、自らの製造所に起因する場合。
- ・原料等の供給者からの情報を入手した場合。
- ・当該製品や類似製品、製造プロセス等に係る情報(国内外規制当局、学会等からの情報)を入手した場合。
- ・法令、関連通知の発出、改正等による必要な情報を入手した場合。

<追加>



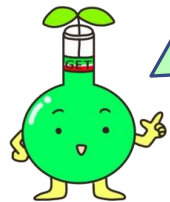
株式会社 環境技研



原因究明やCAPAの結果、品質不良もしくはそのおそれが判明した場合は。QAは製造管理者に報告する必要があります。その具体的な例が記載されています。

第2部 GMP省令関係事例 第18条 自己点検(自己点検)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>GMP18-4(自己点検) [問]改正省令公布通知第3の26(1)でいう「自己点検に係る業務の一部を外部委託業者に委託する場合には、同令第11条の5の規定による適切な管理を要するものであること。」とはどのような場合が想定されるか、またその場合の留意事項は何か。 [答]例えば、外部の専門家への委託が想定される。委託する場合であっても、自己点検の主体は製造業者等であることから、製造業者等は、自己点検の目的を踏まえ、外部委託業者の適格性を評価したうえで委託し、その結果を自ら判断する必要がある。</p>	<p style="text-align: center;">＜追加＞</p>



自己点検の業務の一部を外部委託業者に委託する場合、以下が必要です。

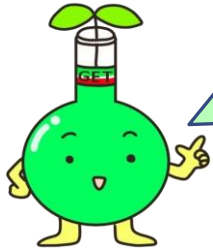
- ①委託前にその外部委託業者の適格性を評価する**
- ②結果に関しきちんと自社で確認し判断する**

①の具体的な方法については、GMP11の5-1～ も参考にできるかも知れません



第2部 GMP省令関係事例 第19条 教育訓練(教育訓練)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>GMP19-6(教育訓練) [問]GMP省令第19条第4号に「教育訓練の実効性を定期的に評価し、必要に応じて改善を図る」とあるが、どのような評価により改善を図ればよいか。 [答]職員が担当業務や職責を理解し、遂行する能力を有しているか、現在の教育訓練システムが有効なものとなっているかを評価し、教育訓練資料の更新の必要性や実施頻度、手法等について改善措置を検討すること。</p>	<p style="text-align: center;"><追加></p>



教育訓練については、その実効性を理解度や能力による評価や、教育システムそのものの有効性確認により評価した上で、より実効性の高いものに改善していく必要があります。



第2部 GMP省令関係事例 第20条 文書及び記録の管理(文書等の管理)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>GMP20-3(文書等の管理)</p> <p>[問]製造管理又は品質管理に関する記録を磁気媒体等により保管する場合、元の手書きの記録は保存せずに、新たにコンピュータに記憶させて保管することは認められるか。</p> <p>[答]「製造販売業者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」(平成22年10月21日薬食監麻発1021第11号)に従い適切に管理されたコンピュータ化システムで、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針」(平成17年4月1日薬食発第0401022号別紙)(以下「ER/ES指針」という。)の要件を満たした条件で保管することとした場合においても、データインテグリティを確保する観点から元の「手書きの記録」も別途保管する必要がある。</p>	<p>[問]GMP20-4(文書等の管理)</p> <p>製造管理又は品質管理に関する記録を磁気媒体等により保管する場合、元の手書きの記録は保存せずに、新たにコンピュータに記憶させて保管することは認められるか。</p> <p>[答]「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」(平成22年10月21日薬食監麻発1021第11号)に従い適切に管理されたコンピュータ化システムで、一部改正施行通知第3章第3の35(7)及び「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針」(平成17年4月1日薬食発第0401022号別紙)の要件を満たした条件で保管することとした場合には、元の「手書きの記録」を別途保管する必要はない。なお、加工されていない生データは適切に保管する必要がある。</p>



手書きの製造管理又は品質管理に関する記録の保管に関し、これまでは適正に電子化保管する場合には元の手書きの記録を保管する必要はないとされてきましたが、改定により元の手書きの記録も別途保管する必要があるとなりましたので、十分注意してください。

第2部 GMP省令関係事例 第20条 文書及び記録の管理(文書等の管理)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>GMP20-4(文書等の管理)</p> <p>[問]最終結果を得るために使用した元となるデータ及び最終結果を得るに至った過程を含む記録である「生データ」にはどのようなものが該当するか事例を示してほしい。</p> <p>[答]生データは、最終結果が正しく出されたことを検証することができるものであることが必要である。例えば、試験検査に係る生データとしては、次のものが挙げられる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 測定機器からプリント機能により出力されるデータ 2. 記録計から出力されるチャート又は読み取った値を記録したもの 3. 測定機器に表示される値を書き取ったもの 4. 観察結果を書きとめたもの 5. チャートなどの波形データを電子的に記録したファイル 6. 写真 7. 上記のデータを使用し計算、換算等を行った際の過程を記録したもの等 <p>なお、データインテグリティの観点から「生データ」は得られた時の状態で利用可能であるよう保存すること。</p>	<p>[問]GMP20-5(文書等の管理)</p> <p>GMP20-4でいう「生データ」にはどのようなものが該当するか事例を示してほしい。</p> <p>[答]設問の「生データ」とは、最終結果を得るために使用した元となるデータ及び最終結果を得るに至った過程を含む記録のことをいい、最終結果が正しく出されたことを検証することができるものであることが必要である。例えば、試験検査に係る生データとしては、次のものが挙げられる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 測定機器からプリント機能により出力されるデータ 2. 記録計から出力されるチャート又は読み取った値を記録したもの 3. 測定機器に表示される値を書き取ったもの 4. 観察結果を書きとめたもの 5. チャートなどの波形データを電子的に記録したファイル 6. 写真 7. 上記のデータを使用し計算、換算等を行った際の過程を記録したもの等

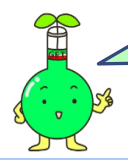


株式会社 環境技研

加工前の生データを保存する必要があります。またALCOA CCEA原則の Available when needed (要時利用可能性) にも留意して保存しましょう。

第2部 GMP省令関係事例 第20条 文書及び記録の管理(コンピュータの利用等)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>GMP20-5(コンピュータの利用等) [問]GMP省令において規定される「文書により指示」には、コンピュータ化システム等を利用した電子的な媒体による指示が含まれるか。 [答]その理解でよい。なお、電子的な媒体による指示の内容は正確に保管されるものでなければならず、紙媒体による指示と同様、GMP省令が定める期間保存されなければならない。「文書により定め」、「文書により報告」、及び「文書を作成」等も同様である。</p>	<p style="text-align: center;"><追加></p>
<p>GMP20-6(コンピュータの利用等) [問]試験検査の記録をコンピュータにより作成し紙媒体に印刷したものに捺印して保管しているが、この場合もER/ES指針の適用を受けるか。 [答]GMP省令により保管が義務づけられている文書の正本として、生データを転記して試験結果の一覧表等を紙媒体で作成、保存した上で、併せて電磁的な記録を保存する場合には、可能な限り本指針に基づくことが望ましい。なお、本指針の適用の有無によらず、生データについても適切に管理を行うこと。一方、測定機器が生成したデータを電子的に転送して作成した記録及びコンピュータ内で2次加工や判定等を行った場合は、本指針の適用対象となる。</p>	<p>[問]GMP20-6(コンピュータの利用等) 試験検査の記録をコンピュータにより作成し紙媒体に印刷したものに捺印して保管しているが、この場合も「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針」(平成17年4月1日薬食発第0401022号別紙)の適用を受けるか。 [答]「医薬品・医薬部外品」GMP省令により保管が義務づけられている文書の正本として紙媒体で作成、保存した上で、併せて電磁的な記録を保存する場合には、本指針の適用は受けない。</p>



改定前と改定後で、運用が逆になってますのでご注意ください

第2部 GMP省令関係事例 第21条 原薬たる医薬品品質管理(原薬たる医薬品の参考品保管)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>GMP21-1(原薬たる医薬品の参考品保管) [問]GMP省令第21条の原薬たる医薬品の参考品の保管において、原薬たる医薬品の容器の材質と異なる別の容器に保管してもよいか。 [答]原薬たる医薬品の容器と同等又はよりよく保護する容器であれば差し支えない。</p>	<p>[問]GMP21-1(原薬参考品保管) 医薬品・医薬部外品GMP省令第21条の原薬に係る製品の参考品の保管において、原薬の容器の材質と異なる別の容器に保管してもよいか。 [答]市場に出ているものの容器と同じ材質のものであることが原則である。ただし、容器の材質が異なることによる当該製品に及ぼす影響が同等であることを確認し、品質管理基準書等にあらかじめその旨を明記している場合にはこの限りでない。</p>



原薬たる医薬品を参考品として保管する場合の容器については、同等以上であれば問題ない旨が記載されています。



第2部 GMP省令関係事例 第21条 原薬たる医薬品品質管理(原薬たる医薬品の参考品保管)

GMP事例集(2022年版)

GMP21-3(原薬たる医薬品の参考品保管)

[問]GMP省令第21条第1項第1号の「出荷が完了」とは何を意味するか。

「答」「原薬GMPのガイドラインに関するQ&Aについて」(平成28年3月8日監視指導・麻薬対策課事務連絡)には、以下の記述があるので参照のこと。

Q6. 1

「[ICHQ7, 6. 13]に「これらの記録を、該当するロットの出荷が完全に終了した後少なくとも3年以上保存すること」とあるが、「出荷が完全に終了」とは、何を意味するか。」

A6. 1

「リテスト日を設定している原薬について、[ICHQ7, 6.13]は、製造、試験及び出荷に関連した記録を、その原薬ロットの「出荷が完全に終了した」後少なくとも3年以上保存することとしている。この「出荷が完全に終了」とは、1つの原薬ロットが当該原薬の製造業者等によってサプライチェーン上の次の者に全て出荷されることと理解されている。また、代理店、仲介業者、貿易業者、流通業者、再包装業者及び再表示業者 [ICHQ7,17] が扱う原薬の場合における「出荷が完全に終了」とは、受入れたその全ての原薬ロットが出荷されることをいう。」

ICHQ7の意図するところは、原薬が市場にあると考えられる期間は、何らかの問題や製品苦情の調査のために、記録を保存することである。ICH Q7が作成された当時許容されていた業界の慣行 industry practice では、製造業者等が3年を越えてリテスト日を設定することは想定されていなかったが、ICHQ7のこの章で「少なくとも3年以上」と記載することで、より長い記録の保存期間もカバーすることになる。それにより、その原薬が市場で入手できる全期間にわたり記録が保存されるというGMPの基本的な原則や地域の要求に沿う形となっている。

該当する原薬が使用された製剤が市場で入手できると考えられる期間、その原薬の記録を保存しようと考えすることは、好ましい業界の慣行(good industry practice)である。

GMP事例集(2013年版)

<追加>



出荷完了の定義となります。

第2部 GMP省令関係事例 第21条 原薬たる医薬品品質管理(原薬たる医薬品の安定性モニタリング)

GMP事例集(2022年版)

GMP事例集(2013年版)

GMP21の2-2(原薬たる医薬品の安定性モニタリング)

[問]GMP省令第21条の2第1項第1号において、必要量の検体を採取するとあるが、採取した検体を入れる容器は、製品とは異なる材質の容器でよいか。

[答]製品の容器と同じ材質のものであることが原則である。ただし、容器の材質が異なることによる当該製品に及ぼす影響が同等であることを確認し、手順書等にあらかじめその旨を明記している場合にはこの限りでない。

<追加>



参考品と異なり、安定性モニタリングに供する原薬たる医薬品の容器に関しては、原則その製品の容器と同じ材質のものになります。異なる材質の容器を使用する場合は、容器の性能について確認し手順書等に明記する必要があります。



第2部 GMP省令関係事例 第21条 原薬たる医薬品品質管理(原薬たる医薬品の安定性モニタリング)

GMP事例集(2022年版)

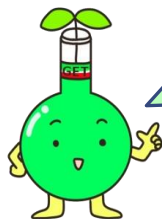
GMP事例集(2013年版)

GMP21の2-5(原薬たる医薬品の安定性モニタリング)

[問]GMP省令第21条の2第1項第4号に「前号の試験検査の結果に基づき、当該医薬品の品質への影響を評価すること。」とあるが、この評価は、品質部門の試験検査に係る業務を担当する組織と品質保証に係る業務を担当する組織のどちらが行うのがよいか。

[答]GMP省令第21条の2第1項第4号の評価については、GMP11の2-12安定性モニタリングと同様に、客観的な評価が必要であることから品質部門のうち、品質保証に係る業務を担当する組織が評価を行うことが望ましい。

<追加>



安定性モニタリングの試験結果を基に、製品の品質(安定性)について評価を行うのはQAが望ましいと記載されています。



第2部 GMP省令関係事例 第23条 無菌医薬品の製造所の構造設備(無菌医薬品の製造所の構造設備)

GMP事例集(2022年版)

GMP事例集(2013年版)

<削除>

[問]GMP23-9(無菌医薬品の製造所の構造設備)

医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第4号イの規定に関し、無菌医薬品に係る製品が汚染されるおそれがない場合には、自主的に無菌規格を設定した製品の作業所と無菌医薬品に係る製品の作業所とを区別しなくてもよいか。

[答]「自主的に無菌規格を設定した製品」の製造管理及び品質管理を無菌医薬品に係る製品と同等以上のレベルにおいて行うこととする場合には、双方の作業所を区別しなくても差し支えない。



第2部 GMP省令関係事例 第24条 無菌製造管理(無菌医薬品に係る製品の製造管理)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>GMP24-12(無菌医薬品に係る製品の製造管理)</p> <p>[問]GMP省令第24条第2号の規定に関し、アンプル注射剤に係る製品の密封状態検査には、どのような方法があるか。</p> <p>[答]密封状態検査には、例えば以下の方法がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. アンプルを装置内において倒立させ、減圧して漏出を調べる方法 2. 加圧した装置内においてアンプルを色素水溶液中に沈めたとき、又は装置内においてアンプルを色素水溶液中に沈め減圧し、その後常圧に戻したとき、アンプル内用物が着色しないことを調べる方法 3. アンプルの先端と他の部分に電極を設置し、アンプルを水平に倒して、ピンホールによる導電率の変化により漏出を調べる方法 	<p>[問]GMP24-13(無菌医薬品に係る製品の製造管理)</p> <p>医薬品・医薬部外品GMP省令第24条第2号の規定に関し、アンプル注射剤に係る製品の密封状態検査には、どのような方法があるか。</p> <p>[答]密封状態検査には、例えば以下の方法がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. アンプルを装置内において倒立させ、減圧して漏出を調べる方法 2. 加圧した装置内においてアンプルを色素水溶液中に沈めたとき、又は装置内においてアンプルを色素水溶液中に沈め減圧し、その後常圧に戻したとき、アンプル内に色素が入るのを見て漏出を調べる方法 3. アンプルの先端と他の部分に電極を設置し、アンプルを水平に倒して、ピンホールによる導電率の変化により漏出を調べる方法



アンプル注射剤の密封状態検査方法に関し、少し変更があります。



第2部 GMP省令関係事例 第25条の2 第25条の2 生物由来医薬品等に係る医薬品製品標準書
(生物由来医薬品等に係る医薬品製品標準書一般事項)

GMP事例集(2022年版)

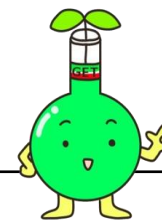
GMP25の2-1(生物由来医薬品等に係る医薬品製品標準書一般事項)
[問]GMP省令第25条の2の生物由来医薬品等に係る医薬品製品標準書の記載事項に関し、どの程度まで医薬品製品標準書に記載すべきか。
[答]生物由来医薬品等に係る製品の医薬品製品標準書にあっては、GMP省令第25条の2の事項についても記載する必要がある、改正省令公布通知第3の10(3)のほか、改正省令公布通知第3の35(2)①にあるとおり、生物由来原料基準に規定される原料に係る必要事項、原材料である血液が採取された国の国名及び献血又は非献血の別(施行規則第233条(人の血液を有効成分とする生物由来製品等の表示の特例)に規定する人の血液又はこれから得られた物を有効成分とする生物由来製品及びこれ以外の人々の血液を原材料として製造される特定生物由来製品の場合)等についても記載すること。

GMP25の2-2(生物由来医薬品等に係る医薬品製品標準書一般事項)
[問]GMP省令第25条の2第1号の「原料として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格」について、生薬については日本薬局方において複数の基原が設定されている例があり、これらを単独で又は混合して使用している。この場合、医薬品製品標準書には使用する可能性のある複数の基原を記載してよいか。

[答]差し支えない。ただし、実際に使用した原料の基原が製造記録、試験検査記録等により追跡することが可能であるようにしておくこと。

GMP事例集(2013年版)

<追加>



改正GMP省令の第25の2として、“生物由来医薬品等に係る医薬品製品標準書”が規定されました。それに伴いGMP事例集にもQ&Aが追加となっています。

<追加>

第2部 GMP省令関係事例 第25条の2 第25条の2 生物由来医薬品等に係る医薬品製品標準書
(生物由来医薬品等に係る医薬品製品標準書一般事項)

GMP事例集(2022年版)	GMP事例集(2013年版)
<p>GMP25の2-3(生物由来医薬品等に係る医薬品製品標準書一般事項) [問]GMP省令第25条の2第1号の「原料として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格」については、当該原料の基原、性状等を明確にしておくという趣旨であるということだが、原料の品質を確認するために必要な事項を製造業者等において自主的に定めてよいか。 [答]改正省令公布通知第3の35(2)①イに示されているように、生物由来原料基準に規定される原料に係る必要事項については、この条に係る事項として医薬品製品標準書に含める必要がある。その他、法令及び通知に示されている事項等、原料の品質を確認するために必要な事項については、リスクに基づき自ら判断して対応すること。</p>	<p><追加></p>
<p>GMP25の2-4(生物由来医薬品等に係る医薬品製品標準書一般事項) [問]GMP省令第25条の2第2号に「製造又は試験検査に使用する動物の規格(飼育管理の方法を含む。)」とあるが、「飼育管理の方法」とは、製造所における飼育管理の方法のみを指すものと考えてよいか。 [答]動物の生産業者における飼育管理の方法も含まれる。</p>	<p><追加></p>
<p>GMP25の2-5(生物由来医薬品等に係る医薬品製品標準書一般事項) [問]GMP省令第25条の2第2号の「製造又は試験検査に使用する動物の規格」とは、具体的にはどのようなものか。 [答]動物の繁殖系統、罹患していないことが保証される伝染病、飼育環境等が挙げられる。動物の使用目的に応じて必要な規格を品質部門が確認し、医薬品製品標準書にあらかじめ明記すること。</p>	<p><追加></p>