

令和5年度

みえ薬事研究会

医薬品等品質管理研究会

活動報告書

令和4年4月 ～ 令和6年3月

# 目次

## I. みえ薬事研究会 医薬品等品質管理研究会名簿

1. 参加会員
2. 事務局

## II. 研究報告概要

1. 活動期間、活動頻度
2. 研究テーマ
3. 研究内容

## III. 研究報告

1. 研究結果シート

## I. みえ薬事研究会 医薬品等品質管理研究会名簿

### 1. 参加会員(会社名の五十音順) :

ATM 株式会社	品質部門	鈴木 真美
株式会社大阪製薬	信頼性保証部 品質管理課	上田 梨詠
オルガノ株式会社	環境安全品質保証部 品質保証・バリデーショングループ	高橋 紘平
サラヤ株式会社	伊賀工場 品質管理部 品質保証課	起塚 さくら
	伊賀工場 品質管理部 品質管理課	榊原 早津季
太陽化学株式会社	ニュートリション事業部 統括グループ	大野 愛加
中外医薬生産株式会社	研究開発本部 品質保証室	多賀 恵
		松井 玲子
		秋葉 亮平
万協製薬株式会社	品質管理部 品質管理課	角谷 優樹
		東山 彩乃
米田薬品株式会社	上野工場 品質管理課	山下 雄佑
ロート製薬株式会社	品質統括部 上野 QC グループ	八尋 春菜
		計 13 名

2. 事務局：

三重県工業研究所	食と医薬品研究課	原 有紀 (令和4年度)
		梅谷 かおり (令和5年度)

## II. 研究報告概要

### 1. 活動期間、活動頻度：

活動期間：令和4年(2022年)4月～令和6年(2024年)3月

活動頻度：2～3ヶ月

### 2. 研究テーマ：

品質部門における改正 GMP 省令への対応について

### 3. 研究内容：

みえ薬事研究会 医薬品等品質管理研究会は、県内の製薬企業等および県外のエンジニアリング企業で構成されている。参加会員の多くは品質保証(QA)部門や品質管理(QC)部門に所属しているため、品質保証や品質管理を中心としたテーマについて日ごろより研究活動を行っている。

令和3年(2021年)に GMP 省令が改正され、翌年の令和4年(2022年)には GMP 事例集が改訂された。改正・改訂された内容に対してどう考え、どのように対応するかについて会員間で議論する場が増えたことがきっかけとなり「品質部門における改正 GMP 省令への対応」を令和5年度のテーマとして選定した。

具体的には、①：会員それぞれの興味・関心に基づいて研究テーマを選定する、②：平成25年(2013年)と令和4年(2022年)に発出された GMP 事例集の変更点を抽出する、③：研究テーマに関係する他研究会の成果物、規制当局の指導事例、および業界誌などの情報を整理する、④：会員が所属する企業の実際の取り組み実態をヒアリングする、⑤：②～④の結果から、みえ薬事研究会 医薬品等品質管理研究会として目指すべき方向性等を提言にまとめてみた。

この活動報告書が同業企業の皆様の参考になれば幸いである。

### III. 研究報告

1. 研究結果シート  
(別紙参照)

## 第3条の2 承認事項の遵守

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
		<p><b>第三条の二 承認事項の遵守</b></p> <p>法第十四条第一項に規定する医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者等は、当該製品を法第十四条第一項若しくは同条第十五項(法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。以下この条において同じ。)又は法第十九条の二第一項の承認を受けた事項(以下「承認事項」という。)に従って製造しなければならない。ただし、法第十四条第十五項の軽微な変更を行う場合においては、同条第十六項(法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。)の規定による届出が行われるまでの間は、この限りでない。</p>	<p><b>GMP3の2-1(承認事項の遵守)</b></p> <p><b>【問】</b> 承認事項に従って製造するにあたり、どのようなことに留意する必要があるか。</p> <p><b>【答】</b> 製造業者等は、当該製品の製造販売承認(届出)書の製造方法及び試験方法に関する情報を当該製品の製造販売業者より入手し、承認内容と製造実態に相違が生じないようにすること。なお、製造販売業者は、GQP省令第10条第5項の規定により、製造販売承認(届出)書の内容を含む、適正かつ円滑な製造管理及び品質に関する情報を、製造業者等に提供する必要があり、製造業者等としても、常に最新情報を入手できるよう製造販売業者と密接に連携すること。特に、製造販売承認時、製造販売承認事項一部変更承認及び製造販売承認事項に係る変更計画の確認(以下「一部変更承認等」という。)時並びに軽微変更届出時には確実に情報を入手すること。</p> <p>また、原薬等登録原簿(以下、「MF」という。)登録を受けている場合、製造販売業者とのMF利用契約に基づき、自らMF登録内容と製造実態に相違が生じないようにすること。具体的には、製造業者等は、最新のMF登録内容を把握し、MF登録内容へ影響を及ぼす又はそのおそれのある変更を行おうとする場合は、適切なタイミングで製造販売業者に連絡(製造販売業者との取決めによるMF国内管理人等を通じた連絡を含む。)し、製造販売業者の確認を得たうえで、変更を実施する必要がある。</p>	(新設)	<p>●A社 品質リスクマネジメントの手順書があるが、概略で図示して示している。 CAPAについては、逸脱や品質情報等で責任者が必要とした際に活用している。その他、自己点検や品質照査で問題あった場合も、CAPAへ移行したいが、それぞれ独自のシステムで改善を進めている形なので、一括してCAPAで処理できるように手順書改訂等を進めていきたいと考えている。</p> <p>●B社 CAPAは逸脱に関する手順書にしかない。品質リスクマネジメントの手順書にはCAPAについては特に触れられていない。</p> <p>●C社 A社同様、自社製販品は基本承認書通り。崩壊試験は日局の版によって変わるが、承認時の規格に従う。</p> <p>●D社 自社製販品もOEM品もある。品質リスクマネジメントにもCAPAの記載がある。改善に時間がかかりそうなものはCAPAへ移行するというかたちになっている。逸脱に関する手順書にもCAPAの記載はあるし、CAPAに関する手順書自体も存在している。</p> <p>●E社 品証で承認書と実態を確認している(定期)。手順書の有無は確認していない。品質リスクマネジメントの手順書はある。CAPAについては逸脱管理手順書と品質情報処理手順書に規定がある。</p> <p>●F社 ・新製品は承認書通りに社内文書を作成しているが、古い承認のものは、一変でもない限り、すべては確認できていない。 ・承認事項の遵守について、文言はあるが、具体的な手順は文書に規定していない。</p>	<p>●手順書は各社次第(手順書を持っていないところが多い)</p> <p>●古い承認内容は可及的速やかに対処する方が良い。</p>

## 参考資料 第3条の2 承認事項の遵守

GMP省令 第3条の2 承認事項の遵守

GMP事例集 GMP3の2-1(承認事項の遵守)

- 2004年 GMP省令改正
- 2006年 ICH-Q9通知(品質リスクマネジメント)
- 2010年 ICH-Q10通知(医薬品品質システム)
- 2013年 GMP施行通知改訂
- 2014年 PIC/S正式加盟
- 2015年 化血研不正
- 2015～2016年 承認書不正記載問題により、一斉点検
- 2020年 小林化工不正
- 2020年12月11日 「医薬品の適切な製造管理の徹底について」(薬生監麻発1211第1号)
- 2021年 日医工不正
- 2021年 「製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関するガイドライン」  
(薬生発129第5号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)
- 2022年 一般用医薬品等における自主点検実施について(日本一般用医薬品連合会)

PMDA医薬品品質管理部

No. 7 2023年 3月

# pmda GMP指摘事例速報

< ORANGE\* Letter >

(独)医薬品医療機器総合機構

\* Observed Regulatory Attention / Notification of GMP Elements

## 手順書の不遵守によるリスクについて

### 《関連するGMP省令\*\*条項：第十条》

\*\* 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)

#### 指摘事例 製品に内容物と異なるラベルが貼付された事例

##### <背景>

- ◆ GMP省令では、手順書等に基づき、製造管理に係る業務を行わなければならないことを規定。
- ◆ 当該製造所の手順書では、取違え等の防止のため、下記一連の作業を1製品ずつ行うことを規定。
  - ① 原料容器と製品容器を接合し、原料中の不純物をフィルターで除去。
  - ② 製品容器にラベルを貼付し、バーコードによる原料容器のラベルとの照合確認を実施。
  - ③ 接合部分を切り離し、製品容器を出荷。

##### <確認された事例>

- ◆ 当該製造所で製造した製品に、内容物と異なるラベルが貼付されていることが判明。
- ◆ 原因調査の結果、手順書の規定に反し、複数の製品に係る一連の作業をまとめて実施したことにより、製品間でラベルの取違えによる誤貼付が生じたことが判明。(バーコード照合でも、誤貼付が未検知)
- ◆ その他、慢性的な人員不足等により、手順書の記述が不明瞭なままの状態となっている、多くの作業者が手順書を遵守していない(担当外作業の割り当て、製造指図書発行前の作業実施等)といった実態が判明。

##### <問題点・リスク>

- ◆ 内容物と異なる表示がされた医薬品が出荷され、誤って使用された場合、重大な健康被害が発生するリスクが存在。

(国内/製剤製造所)

#### Check Point

- 手順書を遵守しなかった場合に起こりうるリスクが製造所全体に浸透しているか
- 作業内容が具体的に手順書に記載されているか (作業により解釈が変わる記載とされていないか)
- 手順書を遵守した作業を行うために、十分な人員が確保されているか
- 人的過誤や不良が発生しても、後工程で検知・追跡できる仕組みはあるか (システムを過信していないか)

#### 手順を守ること = “患者”と“あなた自身”を守ること

- ✓ 患者が別の医薬品を服用したり、間違った使い方をしないよう、医薬品の情報を使用者に正しく伝える必要がある。そのためには、医薬品に正しい表示がされていることが大原則。高品質な医薬品であっても、正しい表示がされていない製品は、患者にとって百害あって一利なし。
- ✓ 人的過誤はいつ、どこで発生してもおかしくないもの。手順をやみくもに詳細に記載すればよいということではなく、作業員自身が作業の意図を理解し、無理なく運用できる手順・体制とすることが、人的過誤を減らす近道!

### 第3条の3 医薬品品質システム

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
		<p><b>第三条の三 医薬品品質システム</b></p> <p>製造業者等は、実効性のある医薬品品質システムを構築するとともに、次に掲げる業務を行わなければならない。</p> <p>一 製品品質を確保するための基本的な方針(以下「品質方針」という。)を文書により定め、当該文書に医薬品品質システムの手続等の構成要素を示すこと。</p> <p>二 法第十七条第六項に規定する医薬品製造管理者及び法第六十八条の十六第一項に規定する生物由来製品の製造を管理する者(外国製造業者にあつては、法第十三条の三第一項の認定を受けた製造所の責任者又は当該外国製造業者があらかじめ指定した者)(以下「製造管理者」と総称する。)又は第四条第三項第一号に規定する品質保証に係る業務を担当する組織に、品質方針に基づいた製造所における品質目標を、文書により定めさせること。</p> <p>三 製造所において医薬品品質システムに関わる全ての組織及び職員に対し、品質方針及び品質目標を周知すること。</p> <p>四 品質方針及び品質目標を達成するため、必要な資源(個人の有する知識及び技能並びに技術、設備その他の製造所における製造管理及び品質管理に活用される資源をいう。)を配分するとともに、定期的に医薬品品質システムを照査し、その結果に基づいて所要の措置を講ずること。</p> <p>五 前二号の業務に係る記録を、あらかじめ指定した者に作成させ、これを保管させること。</p>	<p><b>GMP3の3-1(医薬品品質システム)</b></p> <p><b>【問】</b> 既にISO9001等に基づく品質マネジメントシステムを構築している場合、改めてGMP省令に基づいた医薬品品質システムを構築する必要があるか。</p> <p><b>【答】</b> ISO9001等に基づいた「品質マネジメントシステム」を既に構築、運用している場合においては、その品質マネジメントシステムがGMP省令に規定された医薬品品質システムと比較して十分なものであれば、それを継続することで良い。</p>	(新設)	<p>●A社 2015年に品質マニュアルを作成し、その中で品質マネジメントシステムを策定。また、2021年のGMP省令の改正にともない改訂している。</p> <p>●B社 GMP省令の改定に合わせて、2021年に「医薬品品質システム」の手順書を制定した。</p> <p>●C社 改正省令が発出されてから医薬品品質システムについて文書を作成した。</p> <p>●D社 ISO9001を認証している。品質目標も2つある等2本柱で構築している。</p> <p>●E社 ISO9001等の品質マネジメントシステムを構築していなかった。 2011年からGMP規定に品質方針を記載、2012年から品質マニュアルと変更し内容を改訂、2014年からGMP規定に「医薬品品質システム」について文書を作成した。</p>	<p>●ISO9001等の品質マネジメントシステムを構築している会社：1社/8社→全社的なものと工場の、二重となっており、どちらも対応できる記録の工夫をしているが、品質目標は2個ある。</p> <p>●改正GMP省令が発出される前からGMP省令に基づいた医薬品品質システムを構築していた企業(3社改正前/5社回答)も、発出された後から構築した企業(2社改正後/5社回答)もある。</p>
			<p><b>GMP3の3-2(製造業者等の責務)</b></p> <p><b>【問】</b> 複数の製造所を持つ会社においては、製造所ごとに各々の医薬品品質システムを構築する必要があるのか、それとも製薬会社として一つの医薬品品質システムを構築、運用することでもよいか。</p> <p><b>【答】</b> 医薬品品質システムの構築は、会社規模に応じて柔軟に対応することが可能である。製造所として独立した医薬品品質システムを確立してもよいし、複数の製造所を含めて一つの医薬品品質システムとして構築してもよい。ただし、複数の製造所を含めて一つの医薬品品質システムを構築する場合は、製造所ごとに定めるGMP組織図等の他に、全社の医薬品品質システムとしての責任を明確に定める必要がある。</p>	(新設)	<p>●A社 部門や組織で別の品質目標を設定している。 品質保証部門を担当する組織(品質保証部)が製造部門に対して適切な品質目標を定めるよう促し、確認している。 品質保証部門の品質目標は、経営陣(または経営企画部)が管理している。</p> <p>●B社 複数の製造所があり、全工場で医薬品品質システムは共通で、それぞれの工場で医薬品品質システム管理責任者を定めている。</p> <p>●C社 弊社は製造所が1つなので、会社として1つの医薬品品質システムを構築している。 GMP組織図、品質目標は製造所の中で定められている。</p> <p>●D社 複数製造所はないため、一つの品質システムしかない。</p> <p>●E社 複数の製造所を持つ会社であって、製造所ごとに各々の医薬品品質システムを構築、運用している。手順書も製造所ごとに作成しており、また、GMP組織も異なる。</p>	<p>●GMP3の3-8「各部門、各組織における品質目標」の回答より、一事業所(工場)において同一の品質目標で運営している会社が多い(5社同一/8社回答)。</p> <p>●同GMP3の3-8の回答より、「製造所ごとの品質目標」あるいは「部門ごとの医薬品品質システム」を設定している会社は、4社/8社回答。</p>

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<p><b>GMP3の3-3(医薬品品質システム)</b></p> <p><b>【問】</b> 「実効性の有る医薬品品質システムを構築し」とあるが、実効性のある医薬品品質システムとはどのようなものを指すのか。</p> <p><b>【答】</b> その製造業者等においてGMP省令の医薬品品質システムの参考となるQ10ガイドラインの経営陣のコミットメントに規定される責任を全うするよう品質マニュアル等で定められ、運用されている必要がある。また、定められた品質方針や品質目標、社内体制については、製造業者等から関連する全従業員に周知され、適切な情報伝達システムが整備されていること。医薬品品質システムの設計については、<b>医薬品品質システムの要素(製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム、是正措置及び予防措置(以下「CAPA」という。)システム、変更マネジメントシステム、マネジメントレビュー)</b>として定義されている機能があり、それらがGMP活動を増強し、継続的改善を促進するようになっていること等である。なお、具体的な手順や手法については、製造業者等で適切に設定し運用すること。</p>	(新設)	<p>●A社 弊社は従業員数が少なく、周知することはタイムリーにできている。</p> <p>●B社 品質方針と品質目標に対しては周知の方法を品質マニュアルに規定している。 「朝礼での唱和・掲示」</p> <p>●C社 特に規定なし。 デジタルサイネージを用いて、必要事項は共有しているが、有効性までは確認していない。</p> <p>●D社 基本的にはメールとホワイトボードを活用。品質管理課ではLINE worksを利用している。</p> <p>●E社 『品質マニュアル』手順書に責任役員・経営陣の規定とその責務が記されている。また、情報伝達システムについては責務に記されているが、その方法については記されておらず、グループウェアにより情報発信が行われている。また、この品質マニュアル手順書に医薬品品質システムの要素、変更マネジメントシステム、マネジメントレビューが定義されている。</p> <p>●F社 ・『医薬品品質システム』手順書がある。品質方針や品質目標、社内体制について、製造所ごとに作成、運用している。 ・また、情報伝達システムに関しては、定められた品質方針や品質目標、社内体制について月1回の座学の教育訓練において周知し、記録を作成した。 ・『医薬品品質システム』手順書の責任役員のコミットメントに、「責任役員(薬事に関する業務に責任を有する役員)は品質目標を達成するために、医薬品品質システムが有効に機能していること、また、役割、責任及び権限が規定されており、会社全体にわたり伝達され実施されていることを確実にする最終責任を有する。」と規定されている。 ・責任役員のコミットメントを規定しており、『製品品質照査に関する手順書』で年に1回『マネジメントレビュー』を実施し、『マネジメントレビュー報告書』を記録することとなっているなど、管理・運用している。 ・製造プロセスの稼働性能⇒工程管理の定期照査でモニタリングしている。 ・CAPAシステムは、『逸脱管理手順書』に盛込んでおり、運用している。 ・『変更管理手順書』に、変更マネジメントシステムも盛込んでおり、運用している。 ・『製品品質の照査に関する手順書』があり、マネジメントレビューに関しても盛り込んでいる。 ・『医薬品品質システム』手順書に責任役員および品質目標で継続的改善を規定している。</p>	<p>●全社、定められた品質方針や品質目標、社内体制については、製造業者等から関連する全従業員に周知され、適切な情報伝達システムが整備されている(6社実施/6社回答)と考えられる。</p> <p>●しかし、実効性の確認については疑問が残る部分がある。</p>

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<p><b>GMP3の3-4(医薬品品質システム)</b></p> <p><b>【問】</b> 品質方針を文書により定め、当該文書に医薬品品質システムの手続き等の構成要素を示すこと。」とあるが、どのような項目を文書により定める必要があるのか。</p> <p><b>【答】</b> 当該文書は、「医薬品品質システムに関するガイドライン」(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)(以下、Q10ガイドラインという。)及びPIC/SのGMPガイドラインにおける品質マニュアルに相当し、以下の項目を含む医薬品品質システムを記述したものである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・品質方針</li> <li>・医薬品品質システムの適用範囲</li> <li>・医薬品品質システムのプロセス並びにそれらの順序、関連性及び相互依存性の特定</li> <li>・医薬品品質システムの中での製造業者等の責任</li> </ul> <p>なお、品質マニュアルには医薬品品質システムの要素(製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム、CAPAシステム、変更マネジメントシステム、マネジメントレビュー)を含む必要があり、これら要素の基本的考え方を以下に示す。</p> <p>1. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム 製造プロセスの稼働性能及び製品品質をモニタリングするシステムを計画し、実行することにより、設定した品質の製品を製造するための製造プロセスの能力及び管理が維持されていることを保証する。</p> <p>2. CAPAシステム 製品及び製造プロセスの改善並びにより深い理解に結びつくよう、根本原因を特定するために、調査プロセスに対する構造化された取組み。</p> <p>3. 変更マネジメントシステム 提案された変更を知識管理や品質リスクマネジメントの利用、関連する分野の専門家等により適切に評価し、変更実施後に目的が達成されたこと及び製品品質へ悪影響のないことを確認する体系的取組みにより、変更により意図しない結果にならないことを高度に保証する。</p>	<p>●A社 品質マニュアルの手順書に医薬品品質システムを規定しており、品質マニュアルに対して適用範囲が規定されている。その品質マニュアルの手順書に品質方針も規定している。また、医薬品品質システムの要素として【答】の責任や1～4の要素を含んでいる。</p> <p>●B社 「医薬品品質システム」の文書を定めている。 品質方針・適用範囲・責任体制は記載されている。 プロセスと順序は定めています(マネジメントレビュー)が、関連性・相互依存性の特定は詳しくは書いていない。</p> <p>●C社 GMP総則の中に「医薬品品質システム」の文言あり。 1.製造しないので該当なし。安定性モニタリングは外国製造所に依存している。 2.逸脱管理手順書 3.変更管理手順書 4.マネジメントレビュー手順書あり。報告事項として製品品質の照査などを利用している。レビューの結果を報告書にまとめている。</p> <p>●D社 ・タイトルが『医薬品品質システム』の文書あり。一次文書であるGMP規定の下位文書としている。 ・品質方針⇒あり ・適用範囲⇒『医薬品品質システム』文書には記載はないが、本文書自体がGMP規定の下位文書である。 ・医薬品品質システムのプロセス並びにそれらの順序、及び相互依存性の特定⇒『製品品質の照査に関する手順書』に「マネジメントレビュー」に関する記載があり、『マネジメントレビュー報告書』に改善策を記録することとなっている。 ・医薬品品質システムの中での製造業者等の責任⇒前述の文書全て一次文書となり、全て責任役員のコミットメントに規定されている</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・要素1. ⇒手順書類あり</li> <li>・要素2. ⇒手順書類あり(『逸脱管理手順書』に文言あり)</li> <li>・要素3. ⇒『変更管理手順書』あり</li> <li>・要素4. ⇒『製品品質の照査に関する手順書』において『マネジメントレビュー』の手順、報告書あり</li> </ul>	<p>●GMP3の3-2およびGMP3の3-8参照。</p> <p>●全社、医薬品品質システムの手続き等の構成要素を手順化している。</p>	

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<p>4. マネジメントレビュー</p> <p>各製品の品質、製造工程の有効性を評価し、製品品質の継続的改善を推進するために実施する製品品質のマネジメントレビュー、及び品質システムの各要素の有効性を評価し医薬品品質システムの継続的改善のために実施する医薬品品質システムのマネジメントレビューの二つがある。製造業者等は、製造プロセスの稼働性能及び製品品質並びに医薬品品質システムの定期的なレビュー結果を評価し、製品品質とそれを保証する仕組みである医薬品品質システムの両面を継続的に改善する。</p>			
			<p><b>GMP3の3-5(医薬品品質システム)</b></p> <p><b>【問】</b> 品質方針について説明してほしい。</p> <p><b>【答】</b> 改正省令公布通知第3の5(1)のほか、策定した品質方針は医薬品に関わる全ての階層の人員に伝達され、理解されなければならないため、掲示、配布、教育等により全員に周知する必要がある。また、品質方針の継続的な有効性について、マネジメントレビュー時等において定期的にレビューし、必要に応じて見直されなければならない。</p>	<p>●A社： 情報伝達システムについては品質マニュアル手順書の責務に記されているが、その方法については記されておらず、去年までは月1回の全体集會にて行われていたが、現在はTeamsにより情報発信が行われている。また、この品質マニュアル手順書に医薬品品質システムの要素、変更マネジメントシステム、マネジメントレビューが定義されている。</p> <p>●B社： 手順書への記載と教育訓練の実施を行っている。</p> <p>●C社： 策定された品質方針は事務所内に掲示し、またGMP総則の中に記載している。</p> <p>●D社： 『医薬品品質システム』手順書に、品質方針を示している。 内容は、座学での教育訓練により周知しており、個人及び教育訓練記録を残している。</p>	<p>●GMP3の3-3参照。</p> <p>●全社、品質方針について何らかの形で周知教育している。</p>	

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<p><b>GMP3の3-6(医薬品品質システム)</b></p> <p><b>【問】</b> 改正省令公布通知第3の5(1)に、品質方針が含むべき要素の一つとして、「GMP省令の要求事項等を満たす」とあるが、この等には何が含まれるか。</p> <p><b>【答】</b> 等に含まれるものとしては、関連する規制要件及びガイドライン、例えば、法、日本薬局方、生物由来原料基準、ICH通知、PIC/SのGMPガイドライン、国内指針(「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」又は、関連指針の最新版等)などが考えられる。</p>	<p>●A社 ・各ガイドライン・ガイダンスの改訂(最新版)の情報は、国内であれば貴社で実施されているように監麻課からの通知や外部講習会などで入手している。 ・所属している業界団体(私の場合はPDA製薬学会)を通じて入手できる場合がある。PDAには、厚生労働科学研究のメンバーになっている委員が1人か2人いることもあるため。 ・PIC/SやICHなどは、正式通知前にパブコメが出るのでそこで先取りしている。(海外の業界団体のサイトを通じて、情報を入手する場合あり。) 情報を入手したら、改訂されていればどこが改訂されたのかをGAP分析し、改訂の理由もわかれば記録するようにしている。 去年Final版が発出されたAnnex1もそのように対応した。</p> <p>●B社 医薬品に関連する薬事関連法規を遵守するとあり、ここに【答】にあるような関連法規を全て含んでいると思われる。</p> <p>●C社 情報は同様に外部から入手するようにしている。 弊社の品質方針はかなりシンプルな内容である。 変更する場合は、重要なものは即座に変更するかと思うが、基本的にはPDCAサイクルに従う形になると思う。</p> <p>●D社 弊社の品質目標の中には「GMP省令に基づき～」という文言は出てくるが、明確な手順としては規定できていない。</p> <p>●E社 日本薬局方については注視している。 ICH通知、PIC/SのGMPガイドライン、国内指針(「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」又は、関連指針の最新版等)については、通知や外部講習などで情報を入手している。 手順書の項目、品質方針に、「GMP省令の要求事項等を満たす」という文言は、規定していない。品質目標に掲げている。</p>	<p>●「GMP省令の要求事項等を満たす」と何らかの文書に規定している→4社/5社回答</p> <p>●「GMP省令の要求事項等を満たす」方法を具体的に手順化→1社/5社回答</p> <p>●いずれの会社も、三重県等の通知や関薬協のPRAISEMAIL、パブコメ、薬務広報、ファームテックジャパン購読等により情報を確認し、社内周知、関連部署通知し、猶予期間内に自社の状況を「GMP省令の要求事項等を満たす」方向に整備している。</p>	
			<p><b>GMP3の3-7(医薬品品質システム)</b></p> <p><b>【問】</b> 製造業者等と製造販売業者が同一法人又はグループ会社の場合、製造販売業者が定めた品質方針を製造業者等として共有してもよいか。</p> <p><b>【答】</b> よい。</p>	<p>●A社 同一法人又はグループ会社の製造販売業者はない。</p> <p>●B社 製造販売業者と製造業者が同一法人のため、品質方針は同一のものを共有している。</p> <p>●C社 該当しない</p> <p>●D社 製造業者であり、必ずしも製造販売業者と同一法人ではない。しかし、『医薬品品質システム』手順書に、品質方針に基づいた製造所における品質方針を定めて運用していて、製造所ごとの品質方針を定めている(共有していない)。</p>	<p>●GMP3の3-2およびGMP3の3-8参照</p> <p>●製造業者等と製造販売業者が同一法人又はグループ会社→1社/4社回答、1社は共有していない、2社は該当せず。</p>	

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<b>GMP3の3-8 (医薬品品質システム)</b> <b>【問】</b> GMP省令に、製造業者等は、製造管理者又は品質保証に係る業務を担当する組織に、品質方針に基づいた製造所における品質目標を定めさせなければならない旨が規定されているが、各部門、各組織で品質目標を定めることによいか。 <b>【答】</b> 各部門、各組織において、それぞれの業務に応じた品質目標を設定してもよい。なお、製造管理者又は品質保証を担当する組織は、これらの部署において適切な品質目標が作成されるよう管理すること。	<b>●A社</b> 会社全体として品質目標を設定している。適切な品質目標が作成されているか管理していない。 <b>●B社</b> 工場として品質目標を設定している。品質部門が管理している。 <b>●C社</b> 品質目標として、期初に製造部門、品質部門それぞれで目標を設定。取締役員が出席する最高会議体の「品質保証会議」にて品質マネジメントレビューの報告を行い、評価を受ける。 <b>●D社</b> 部門や組織で分けておらず、同一の品質目標で運営している。 <b>●E社</b> 工場単位で同じ品質目標を設定している。作成は品質保証部、製造部で共同して行った。 <b>●F社</b> 部門や組織で別の品質目標を設定している。品質保証部門を担当する組織(品質保証部)が製造部門に対して適切な品質目標を定めるよう促し、確認している。品質保証部門の品質目標は、経営陣(または経営企画部)が管理している。 <b>●G社</b> 全ての部門で品質目標を設定している。 <b>●H社</b> ・製造所ごとに品質目標を定めている。部門や組織で別の品質目標を設定してはいない。 ・部署ごと、組織ごとで別の品質目標を設定していないため、部署における適切な品質目標が作成されるよう管理してはいない。	<b>●一事業所において同一の品質目標で運営している会社が多い(5社同一/8社回答)。</b> <b>●各部門、各組織において、それぞれの品質目標を設定している会社は、3社/8社。</b> <b>●適切な品質目標が作成されるよう管理している会社は少ない(3社管理/8社回答)</b>	

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<p><b>GMP3の3-9(医薬品品質システム)</b></p> <p><b>【問】</b> GMP省令に「品質目標を達成する」とあるが、品質目標を達成しているかはどのように判断すればよいか。</p> <p><b>【答】</b> 品質目標の達成度を評価するための一つの手法として、GMP省令の医薬品品質システムの参考となるQ10ガイドラインに「品質目標に対する進捗度を測る業績評価指標」が記載されている。業績評価指標は、KPI(Key Performance Indicator)ともいわれ、品質目標に対する進捗度のモニタリングを目的に設定するものであり、品質目標設定時等に達成度の評価基準を定め、定期的に確認し、マネジメントレビューで報告することになる。KPIに基づき評価した結果、達成できなかった内容とその理由、水平展開が行われていることをマネジメントレビューにて確認、検証し、そこでのコミットメントに基づき、システム及び製品品質を継続的に高めていくPDCAサイクルを回すことである。なお、KPIは可能であれば数値化することにより評価の客観性を増すことができる。</p>	<p>●A社 品質目標の達成度を評価している。 私が所属する品質保証部では個々のKGIに対してKPIを設け、数値化している。管理不足等から発生する損金から実際の金額目標プロセスを考える。OOSを削減することをKGIとするならば、定量的にしたものがKPIとしている。 部門だけでなく、従業員一人ひとりに対してもKGIを設け、部門のKPIを達成するように管理している。</p> <p>●B社 数値化して管理していない</p> <p>●C社 達成度を評価している 数値化はしていない</p> <p>●D社 各項目(逸脱や品質情報)それぞれでは年間目標を設定しているが、KPIまでは管理していない。</p> <p>●E社 品質目標にはその進捗度を測るため、出来る限り業績評価指標(数値目標)設定と記載があるが、達成度評価はモニタリングできていない。</p> <p>●F社 評価・検証を行うことは規定しているが、方法・数値化などは検討中です。事例集に乗っていることから今後追加していきたい内容。</p> <p>●G社 年間目標を設定しているが、KPIまでは管理していない。年に1回成果発表会という形で、各部門目標の達成度と考察を全社・社外に発表している。数値化はしておらず、件数に対する達成数のパーセンテージで表している。</p> <p>●H社 進捗度合いについてはモニタリングしていない。マネジメントレビューは実施し、記録も残している。 『医薬品品質システム』手順書に「品質方針に対する進捗度を測る業績評価指標が確立され、定期的に伝達されなければならない。」と規定しているが、具体的な運用は行えていない。</p>	<p>●KPIを数値化している会社は少ない(1社/8社回答)。</p> <p>●品質目標の達成度を評価している会社はある(3社/8社回答)。</p>	

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<b>GMP3の3-10 (医薬品品質システム)</b> <b>【問】</b> 医薬品品質システムを確立し実施するために必要な資源とは何か。また、資源を配分するとは具体的には何をさすのか。 <b>【答】</b> 資源とは、GMP省令第3条の3第4号において、個人の有する知識及び技能並びに技術、設備その他の製造所における製造管理及び品質管理に活用される資源とされているが、それには例えば、組織及び人員、予算、情報も含み、品質マネジメントシステムの確立、実施、維持及び継続的改善を実現するために必要と考えられるあらゆる経営資源のことである。なお、設備にはソフトウェアが含まれる。資源を配分するとは、マネジメントレビューや上申等に基づき、必要な資源を製造業者等が明確にし、提供することである。	<b>●A社</b> 経営資源については特別な管理は行われていない。規模が小さい会社なので、資源等について上申することはない。 <b>●B社</b> 上級経営陣、経営陣に対して管理権限が認められている。 <b>●C社</b> 日薬連品質委員会でのアンケート調査結果である、品質部門(品質保証(QA)部門+試験検査(QC)部門)の人員比率を「20%以上」とすること、QA部門人員比率を「5%以上」とすることなどを参考にしている。 <b>●D社</b> 「問題なく配分」という部分が難しいが、上長を通して上級経営陣に上申することをしている。 <b>●E社</b> 経営陣は品質目標を達成するため、適切な資源(人的、財政的、物的、装置及び設備上のもの)及び訓練を提供しなければならない。とある。また、品質マネジメントレビュー結果の報告と改善指示に資源の配分と再配置を規定している。 <b>●F社</b> マネジメントレビュー報告書に資源等について記録を残すこととなっている。 組織→GMP改正時に上申し、信頼性保証部が設立された。 人員→別事業所において、人員不足だったためたびたび上申し、この夏に増員した。このように、受け入れられることはあるが、薬剤師が当事業所は不足している。主しかおらず、副がないため、毎年の自己点検でB判定となってしまっているが、募集しても応募されない。 予算→上申した際に厳しい面がある。	<b>●</b> 上申している会社が多い(5社/6社回答)	

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<b>GMP3の3-11(医薬品品質システム)</b> <b>【問】</b> 「定期的に医薬品品質システムを照査し」とは、具体的に何を指すのか。 <b>【答】</b> 「定期的に医薬品品質システムを照査し」とは、Q10ガイドライン及びPIC/SのGMPガイドラインにおけるマネジメントレビューのことをいう。マネジメントレビューとは、医薬品品質システムが継続して適切かつ実効的であることを確認するために定期的に行うものである。製造業者等が製造プロセスの稼働性能及び製品品質並びに医薬品品質システムの定期的なレビュー結果を評価することになる。品質マニュアルにマネジメントレビュー会議の開催頻度、情報のインプット、製造業者等からのアウトプットについて記述すること。マネジメントレビューを確実に実施することも製造業者等の責務である。 インプットの例として以下が考えられる。 1. 製品品質の照査結果 ・製品品質に関する情報(苦情、回収等) ・工程管理、製品品質管理(トレンド解析を含む)の結果と考察 ・変更の有効性評価の結果 2. 医薬品品質システムの有効性評価 ・苦情管理、逸脱管理、CAPA並びに変更管理の状況 ・外部委託作業の状況 ・リスクアセスメントの状況 ・品質保証に係る業務の適切性	●A社 品質マネジメントレビュー手順書の中で、頻度、インプット、改善事項を記載している。 ●B社 リスクアセスメントや品質保証に係る業務の適切性、ビジネス、開発、特許については記載なし。 マネジメントレビュー会議の手順書を作成し、インプットに関して記載されている。 ●C社 リスクアセスメントについては品質管理手順書に記載あり。 各項目はそれぞれの手順書でフォローしていくこととしている。 品質マニュアルには左記、記載している。 ●D社 弊社では「リスクアセスメントの状況」は報告書に入っている。「品質保証に係る業務の適切性」はない。情報に関しては、ビジネス環境の情報を記載している。 ●E社 品質マニュアル手順書に品質マネジメントレビューについて記載しており、その中に【答】の1~5を含む。さらに別で製品品質の照査に関する手順書を策定している。月に1度の品質管理部会議、月に2度の経営会議においてマネジメントレビューを行っている。	●定期的に医薬品品質システムを照査することを具体的に記述しており、全社実施(6社/6社回答)している。 ●しかし、記述していない部分(下記)もある。 ↓ □インプット例 2. 医薬品品質システムの有効性評価 ・品質保証に係る業務の適切性 3. 医薬品品質システムに影響を与える要因 ・開発の状況、技術革新の状況 ・承継や特許・商標に関する課題 □5. フォローアップ アウトプット例 3. 必要な知識の共有化指示	

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<p>3. 医薬品品質システムに影響を与える要因</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな規制やガイドラインへの対応</li> <li>・品質問題(自社内、外部環境)の状況</li> <li>・ビジネス環境の変化</li> <li>・開発の状況、技術革新の状況</li> <li>・承継や特許・商標に関する課題</li> </ul> <p>4. 当局の査察結果及び回答の状況、社外監査・自己点検の結果</p> <p>5. 前回のマネジメントレビューからのフォローアップアウトプットの例として以下が考えられる。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 製造プロセス及び製品の改善指示</li> <li>2. 医薬品品質システムの改善指示</li> <li>3. 必要な知識の共有化指示</li> <li>4. 資源配分(見直し)、教育訓練の指示</li> <li>5. 品質目標の改訂指示</li> <li>6. マネジメントレビュー結果の共有化(効果的な水平展開)</li> </ol>		<p>●F社 マネジメントレビューの詳細については『製品品質照査手順書』に規定しており、内容は下記の通り。</p> <p>1⇒あり</p> <p>2⇒リスクアセスメントについて報告する様式にはなっていないが、品質リスクマネジメントで規定している。その他は記載有り。</p> <p>品質保証～⇒記載なし</p> <p>3⇒あり</p> <p>開発状況～⇒記載なし</p> <p>4⇒『マネジメントレビュー報告書』にて報告</p> <p>5.1⇒医薬品品質システムおよび関連するプロセスへの改善</p> <p>5.2⇒5.1と併記</p> <p>5.3⇒記載なし</p> <p>5.4⇒あり</p> <p>5.5⇒あり</p> <p>5.6⇒責任役員およびGMP三役への回覧</p>	

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<b>GMP3の3- 12 (医薬品品質システム)</b> <b>【問】</b> GMP省令の医薬品品質システムの参考となるQ10ガイドラインには、医薬品品質システムの達成のための手法として知識管理があるがこれはどのようなものか。 <b>【答】</b> 知識管理は、製品、製造プロセス及び構成資材の情報を獲得し、分析し、系統だてた知識として蓄積し、及び伝播するための体系的取り組みであり、その具体的な考え方や方法は、GMP、QMS、GCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究の成果物(知識管理に関する解説資料について(2019年度))として、総合機構のホームページに公表されている。	●A社 医薬品製造業ではないため「知識管理」という名目ではありませんが、技術伝承のためISO文書にその手順を規定している。 ●B社 GMP文書に「知識管理」手順に規定してはいない。 ●C社 品質マニュアルにおいて、「品質システムの各要素の運用にあたって知識管理を実践する」としている。 ●D社 規定なし ●E社 知識管理の実施はしているが、手順の規定はしていない。 ●F社 品質照査やマネジメントレビューの実施はしているが、「知識管理」として手順書などには示していない。製造移管時に困ったこともあったため、他社さんの対応をお聞きしたい。 ●G社 医薬品品質システムに「知識管理を実践する」と規定されているが、どのような管理かは文書化されていない。 ●H社 おおむね『知識管理に関する解説資料』に記載されている知識管理は実施しているが、社内のGMP文書には規定していない。	●GMP文書に「知識管理」手順を規定している会社は少ない(3社実施、2社規定/8社回答)。 ●製造移管時に担当者の退職等により、これまでできなかった作業に関して知識不十分な部分が出てきたケース時に、誰でも作業ができるように、テクニック(コツ)等まで手順書に記載出来ていない会社もあり、技術移管手順書が今後求められる可能性がある。	
			<b>GMP3の3- 13 (医薬品品質システム)</b> <b>【問】</b> 品質方針、品質目標、品質マニュアル等の変更といった、医薬品品質システムの変更を行う場合、GMP省令第14条に従う必要があるのか。 <b>【答】</b> 医薬品品質システムの変更に際しては必ずしも第14条に従う必要はないが、その変更が、原料、資材若しくは製品の規格又は製造手順等(承認事項を含む)については、第14条に従うこと。	●A社 変更管理は行っていない ●B社 品質マニュアルの変更は変更管理手順に従う。 品質方針と品質目標は、品質マニュアルに策定方法・頻度、周知方法について記載されているため、変更管理ではなく別途周知を行う。 ●C社 まだ変更を行ったことがないので、前例がない。 ●D社 不明、変更連絡に医薬品品質システムで検索をかけたが引っ掛からないので、変更管理を行っていないか、そもそも変更していないと思われる。 ●E社 文書の改訂履歴に残しているだけで、変更管理(第十四条)の手順に必ずしも従ってはいない。	●第十四条変更管理手順に、必ずしも従ってはいない。	

## 参考資料 第3条の3 医薬品品質システム

GMP省令 第3条の3 医薬品品質システム

GMP事例集 GMP3の3-1(医薬品品質システム)

### PMDA HP

<https://www.pmda.go.jp/review-services/GMP-qmsgctp/GMP/0010.html>より

#### 2. 医薬品製造所における品質マネジメントシステムの活用及び医薬品品質システムの取り組みに関する研究(2018年度)

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリ-サイエンス政策研究事業

#### GMP,QMS,GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

研究代表者 櫻井信豪(現：東京理科大学教授)

GMP、QMS、GCTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究の一貫として、「医薬品製造所における品質マネジメントシステムの活用及び医薬品品質システムの取り組みに関する研究」を実施しました。

本研究は、医薬品品質システム及びその活動の実現のための重要な要素である品質リスクマネジメントの考え方を国内の製造所に広く導入する仕組みを提案することを目的とした研究です。研究の成果物として、医薬品品質システムの導入のための基本的な手順書である品質マニュアル、品質マネジメントレビュー手順書及び品質リスクマネジメント手順書を、また、品質リスクマネジメントの活用を促進させるためのツールとしてリスクアセスメントシートを作成しました。これらの成果物を広く活用していただくことを目的として、ホームページで公開します。活用にあたっては以下の点をご理解ください。

医薬品製造所の製造管理及び品質管理の実態は、製造所ごとに異なります。したがって、成果物をそのまま採用するのではなく、製造所の実態に応じて活用していただくことを想定しています。また、リスクアセスメントシートには様々な事例が組み込まれています。特定のリスクに関するリスク低減策は一つではありません。実質的に有効なリスク低減策を提案するためのヒントやきっかけとして活用していただくことを想定しています。

- 品質リスクマネジメント概念図PDFファイル
- 品質マニュアルPDFファイル
- 品質リスクマネジメント手順書PDFファイル
- 品質マネジメントレビュー手順書PDFファイル
- リスクアセスメントシートPDFファイル

GMP省令 第3条の3 医薬品品質システム

GMP事例集 GMP3の3-3(医薬品品質システム)

### 薬生監麻発0428第2号 令和3年4月28日

#### 5. 第3条の3(医薬品品質システム)関係

製造業者等は、実効性のある医薬品品質システムの構築を要するものであること。第3条の3各号は、医薬品品質システムの実施に必要な業務を規定するものであること。

医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という。)との整合性を考慮して、PIC/SのGMPガイドラインにおいて「医薬品品質システム(Pharmaceutical Quality System)」という用語が使われているところであり、ICHの医薬品品質システムに関するガイドライン(以下「ICHのQ10ガイドライン」という。)(「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日付け薬食審査発0219第1号、薬食監麻発0219第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、監視指導・麻薬対策課長連名通知)参照。)は、そのQ&A(「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成22年9月17日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課、監視指導・麻薬対策課事務連絡)参照。)等とともに、実効性のある医薬品品質システムの構築において参考になるものであること。法人たる製造業者等の代表者を含む薬事に関する業務に責任を有する役員は、ICHのQ10ガイドライン及びPIC/SのGMPガイドラインにおける上級経営陣(Senior Management)に相当し、実効性のある医薬品品質システムの構築及び実施に関しても責任を負うものであること。

**(1)第3条の3第1号関係：**品質方針は、法人たる製造業者等の代表者を含む薬事に関する業務に責任を有する役員による全社的なコミットメントとして、製品品質に関する取組み姿勢及び方向性を記述するものであり、その製造所における製造工程等に応じてGMP省令の要求事項等を満たすとともに、その製造業者等における医薬品品質システムの継続的な改善を推進する内容であることが求められる。品質方針を定め、医薬品品質システムの手続き等の構成要素を示す文書は、ICHのQ10ガイドライン及びPIC/SのGMPガイドラインにおける品質マニュアル(Quality Manual)に相当するものであること。なお、当該文書について、必ずしも1つの文書ファイルに収められていることを要するものでなく、例えば、複数の文書ファイルで構成する等は差し支えないものであること。

### 5. マネジメントレビュー報告事項例 一覧表について(2019年度)

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリ-サイエンス政策研究事業GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究

研究代表者 櫻井信豪(現：東京理科大学教授)

本資料は、改正GMP省令の施行後に、医薬品製造業者等が有効な医薬品品質システムを構築することが求められることを受け、医薬品製造所での医薬品品質システムの適切な導入・運用に寄与することを目的として、医薬品品質システムガイドラインに示されるマネジメントレビューの報告事例を一覧表として示したものです。各社の実情に合わせて、実施項目の選定やKPIの設定における参考情報として活用していただければと思います。

#### □ マネジメントレビュー報告事項例 一覧表

<https://www.pmda.go.jp/files/000239234.pdf>

### 6. GMP適合性調査におけるPQSのチェックポイントについて(2019年度)

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリ-サイエンス政策研究事業

GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究

研究代表者 櫻井信豪(現：東京理科大学教授)

改正GMP省令の施行後は、国内GMP調査当局は、医薬品製造所でのPQSの構築及び運用状況についてGMP省令への適合状況を調査することが求められます。そのため、PQSの調査手法を整理・平準化することを目的として、国内GMP調査当局にとって参考となる「調査におけるPQSのチェックポイント」を作成しました。医薬品製造所におかれましては、本チェックポイントに記載されたPQSの基本的な要求事項の運用状況をご確認いただければと思います。

#### □ GMP適合性調査におけるPQSのチェックポイント

<https://www.pmda.go.jp/files/000239233.pdf>



# Pmda GMP指摘事例速報

< ORANGE\* Letter >

(独) 医薬品医療機器総合機構

\* Observed Regulatory Attention / Notification of GMP Elements



## 組織内のコミュニケーションについて (製造現場 から 経営陣)

### 〈関連するGMP省令\*\*条項：第三条の三〉

\*\* 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)

#### 指摘事例

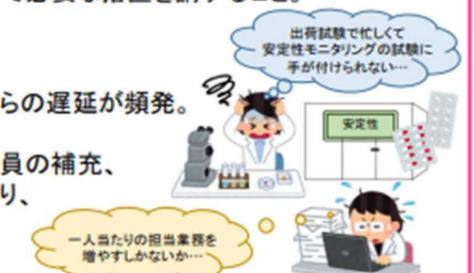
製造現場の実態を正確に報告できていなかった事例

##### <背景>

- ◆ GMP省令では、医薬品品質システムに関して、下記を規定。1) 個人の有する知識及び技能並びに技術、設備その他の製造所における製造管理及び品質管理に活用される資源
  - ① 実効性のある医薬品品質システムを構築すること。
  - ② 製品品質を確保するための基本的な方針である「品質方針」及びその品質方針に基づいた製造所における「品質目標」を達成するため、必要な資源<sup>1)</sup>を配分すること。
  - ③ 定期的に医薬品品質システムを照査し、その結果に基づいて必要な措置を講ずること。
- ◆ 当該製造所は、50品目以上の非無菌製剤を製造。

##### <確認された事例>

- ◆ 慢性的な人員不足等により、安定性モニタリングで試験計画からの遅延が頻発。また、3年以上の間、製品品質の照査を未実施(30品目以上)。
- ◆ 経営陣に対し、製造管理者が正確な状況を報告しておらず、人員の補充、業務量の見直し等、抜本的な改善措置が講じられないことにより、長期間にわたり、医薬品品質システムの機能不全が継続。



##### <問題点・リスク>

- ◆ 製造現場から経営陣への情報提供が適切に行われなかった場合(医薬品品質システムが機能していない場合)、改善すべき問題への対処が停滞。その結果、製品品質に重大な問題が発生した場合であっても、品質問題の検知が遅れる、問題解決に向けた適切な対処が行われず、品質が保証されない製品を市場へ供給するリスクが存在。

(国内/非無菌製剤製造所)

#### Check Point



- 特定の人員に負荷が集中し、実施すべき業務の停滞等、医薬品品質システムの機能不全をきたしていないか
- 適切に業務を実施できる人員の配置、業務の効率化等、現場に負担のかからない体制を構築できているか
- マネジメントレビュー等により、現場の状況や課題、改善策を経営陣に共有できているか

#### 経営陣に、現場の“ありのまま”を報告できていますか？

- ✓ 経営陣に対し、製造現場から適切なタイミングで必要なインプットを行う等、積極的なコミュニケーションを行うことが重要。良い点・悪い点を含め現場の“ありのまま”を報告できる風土の醸成が肝心。
- ✓ 緊急性の高い事項は直ちに、その他の問題点は対処すべき優先順位を整理した上で、マネジメントレビュー等を活用し、経営陣に確実に報告される仕組みを、製造管理者や品質保証部門が中心となり構築すべき。
- ✓ 医薬品品質システムが適切に機能しているか普段から確認するとともに、製造現場から経営陣に対し、課題への改善提案を示すことができれば、問題解決までの期間短縮も期待。



# Pmda GMP指摘事例速報

< ORANGE\* Letter >

(独)医薬品医療機器総合機構

\* Observed Regulatory Attention / Notification of GMP Elements



## 組織内のコミュニケーションについて（経営陣から製造現場）

### ＜関連するGMP省令\*\*条項：第三条の三＞

\*\* 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）

#### 指摘事例 経営陣が製造現場の改善状況を把握していなかった事例

##### <背景>

- ◆ GMP省令では、医薬品品質システムに関して、下記を規定。<sup>1)</sup> 個人の有する知識及び技能並びに技術、設備その他の製造所における製造管理及び品質管理に活用される資源
  - ① 実効性のある医薬品品質システムを構築すること。
  - ② 製品品質を確保するための基本的な方針である「品質方針」及びその品質方針に基づいた製造所における「品質目標」を達成するため、必要な資源<sup>1)</sup>を配分すること。
  - ③ 定期的に医薬品品質システムを照査し、その結果に基づいて必要な措置を講ずること。

##### <確認された事例>

- ◆ マネジメントレビューにおいて、人員不足や不十分な教育による品質試験等の未実施が報告され、経営陣が人材育成及び人員配置の見直しの早期検討を指示。
- ◆ 若干名の人員の採用は確保されたものの、採用者への教育も含めた業務量の増大や適切な配置の見直しを行うまでに至らず、資源配分の問題を原因とする逸脱事例等の問題が継続。
- ◆ 経営陣は、製造所の人員増加の事実をもって問題解決と判断し、マネジメントレビュー以降のフォローアップや改善指示が不十分なまま、放置。



##### <問題点・リスク>

- ◆ 問題解決に向けた改善サイクルが機能していない場合、求められる品質の製品を恒常的に市場に供給できず、製薬企業として医薬品を安定供給する責務を果たせない恐れ。（国内／生物学的製剤製造所）

#### Check Point



- 特定の人員に負荷が集中し、実施すべき業務の停滞等、医薬品品質システムの機能不全をきたしていないか
- マネジメントレビューの結果に基づく改善策は、現実的であり、実現するための方策がたてられているか
- 改善策を指示した結果、医薬品品質システムが有効に機能したことを経営陣は確認しているか

#### 経営陣が、現場の“ありのまま”を把握できていますか？

- ✓ 経営陣は、改善指示後も現場をモニタリングし、改善が見られない場合は人的資源に対する手当てのみならず、システム化による業務の効率化等、改善のための多面的な方策を検討すべき。
- ✓ 特に製造所において直ちに改善すべき事項については、経営陣は報告待ちの姿勢ではなく、積極的に現場の情報をフォローアップすることが重要。
- ✓ 経営陣は全ての情報を把握する必要はないが、製造現場のありのまま、かつ、正確な情報を得られるような報告体制やシステムを整備することが望ましい。



GMP省令 第3条の3 医薬品品質システム

GMP事例集 GMP3の3-5(医薬品品質システム)

### ＜第1節 通則(第3条の3—第20条)＞改正省令公布通知第3の5(1)第3条の3(医薬品品質システム)関係

製造業者等は、実効性のある医薬品品質システムの構築を要するものであること。第3条の3各号は、医薬品品質システムの実施に必要な業務を規定するものであること。

医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という。)との整合性を考慮して、PIC/SのGMPガイドラインにおいて「医薬品品質システム(Pharmaceutical Quality System)」という用語が使われているところであり、ICHの医薬品品質システムに関するガイドライン(以下「ICHのQ10ガイドライン」という。)(「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日付け薬食審査発0219第1号、薬食監麻発0219第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、監視指導・麻薬対策課長連名通知)参照。)は、そのQ&A(「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成22年9月17日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課、監視指導・麻薬対策課事務連絡)参照。)等とともに、実効性のある医薬品品質システムの構築において参考になるものであること。法人たる製造業者等の代表者を含む薬事に関する業務に責任を有する役員は、ICHのQ10ガイドライン及びPIC/SのGMPガイドラインにおける上級経営陣(Senior Management)に相当し、実効性のある医薬品品質システムの構築及び実施に関しても責任を負うものであること。

#### (1) 第3条の3第1号関係

品質方針は、法人たる製造業者等の代表者を含む薬事に関する業務に責任を有する役員による全社的なコミットメントとして、製品品質に関する取組み姿勢及び方向性を記述するものであり、その製造所における製造工程等に応じてGMP省令の要求事項等を満たすとともに、その製造業者等における医薬品品質システムの継続的な改善を推進する内容であることが求められる。品質方針を定め、医薬品品質システムの手続き等の構成要素を示す文書は、ICHのQ10ガイドライン及びPIC/SのGMPガイドラインにおける品質マニュアル(Quality Manual)に相当するものであること。なお、当該文書について、必ずしも1つの文書ファイルに収められていることを要するものでなく、例えば、複数の文書ファイルで構成する等は差し支えないものであること。

## 第3条の4 品質リスクマネジメント

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの 提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<p><b>GMP0-9(品質リスクマネジメント)</b></p> <p>【問】 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。</p> <p>【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。</p>	<p><b>第三条の四 品質リスクマネジメント</b></p> <p>製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用して医薬品品質システムを構築した上で、医薬品に係る製品について、製造所における製造管理及び品質管理を行わなければならない。</p> <p>2 製造業者等は、あらかじめ指定した者に品質リスクマネジメントの実施の手続きその他の必要な事項に係る文書及び記録を作成させ、これらを保管させなければならない。</p>	<p><b>GMP3の4-1(品質リスクマネジメント)</b></p> <p>【問】 GMP省令第3条の4第2項に品質リスクマネジメントの実施の手続きその他の必要な事項に係る文書を作成することが規定されているが、独立した手順書が必要か。</p> <p>【答】 独立した手順書を求めるものではないが、品質リスクマネジメントについて定めた文書は必要である。品質リスクマネジメントの実施の手続きその他の必要な文書及び記録を作成し、これを保管すること。</p>	(新設)	<p>●A社 品質リスクマネジメント手順書ではこういう形で回すと図示している。CAPAは逸脱が起こった場合は品質管理責任者がシステムを回しましょうという形になっている。自己点検手順、製品品質手順でも、でCAPAを回す手順となっている。</p> <p>●B社 CAPAは逸脱手順内のみで、品質リスクとは紐づけられていない。</p> <p>●C社 CAPAは逸脱に出ていない。品質リスクマネジメント手順書で3の4-2の「アセスメント」の表現を使って流れを示している。包括的で、安定性モニタリングも含むことになっている。</p> <p>●D社 品質リスクマネジメント手順書とCAPA手順書がある。品質リスクマネジメント手順書の中でリスクの改善時に1カ月以上かかるものはCAPAに移行することとなっている。</p> <p>●E社 品質リスクマネジメント手順書あり、活用している。CAPAは逸脱管理手順書と品質情報処理手順書に盛込まれている。</p> <p>●F社 4-1)品質リスクマネジメント手順書はある 4-2)逸脱管理手順書にのみCAPAを記載している。 4-3)「医薬品品質システム」文書に品質リスクマネジメントを用いることと規定している。</p>	<p>●各社、手順書はある。</p> <p>●手順書の内容は各社次第。</p> <p>●GMP3の4-3で、QRMの適用範囲が広がった</p>

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの 提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<p><b>GMP0-10(品質リスクマネジメント)</b></p> <p><b>【問】</b> 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。</p> <p><b>【答】</b> 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0901004号/薬食監麻発第0901005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良い。</p>		<p><b>GMP3の4-2(品質リスクマネジメント)</b></p> <p><b>【問】</b> CAPA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。</p> <p><b>【答】</b> 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。</p>			

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの 提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<p><b>GMP0-11(品質リスクマネジメント)</b></p> <p><b>【問】</b> 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。</p> <p><b>【答】</b> 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およ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。</p>		<p><b>GMP3の4-3(品質リスクマネジメント)</b></p> <p><b>【問】</b> 「品質リスクマネジメントを活用して、医薬品品質システムを構築する」とあるが、品質リスクマネジメントをどのように活用すればよいか。</p> <p><b>【答】</b> GMP省令の医薬品品質システムの参考となるQ10ガイドラインには、品質に対する潜在リスクの特定、科学的な評価及びコントロールに対して、主体的な取り組みを提供し得るとあり、医薬品品質システムの目的の達成を促進するための手法として定義されている。目的の一つである「管理できた状態の確立及び維持」において、品質リスクマネジメントは、モニタリングシステム及び管理システムを特定することに活用される。他の目的である「継続的改善の促進」においては、継続的改善のための分野を特定し、優先順位付けするために活用される。</p> <p>なお、医薬品品質の様々な側面に適用可能な品質リスクマネジメントのための原則及び手法の例を提供している「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0901004号/薬食監麻発第0901005号)、「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&amp;A)について」(平成22年9月17日審査管理課、監視指導・麻薬対策課事務連絡)、「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントの活用について」(平成29年7月7日監視指導・麻薬対策課事務連絡)等も参考にすること。</p>			

## 参考資料 第3条の4 品質リスクマネジメント

**GMP省令** 第3条の4 品質リスクマネジメント

**GMP事例集** GMP3の4-1(品質リスクマネジメント)

2013年版ではGMP省令に文言がなく、GMP規定の事例として記載していた。格上げされたと考えられる。

### 第4条の3 品質保証に係る業務を担当する組織

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
		<p><b>製造部門及び品質部門 第四条の三</b></p> <p>品質部門は、次に掲げる組織を置かなければならない。</p> <p>一 品質保証に係る業務を担当する組織</p> <p>二 試験検査(製造業者等の他の試験検査設備を利用し又は第11条の5の規定に従って他に委託して自己の責任において行う試験検査であって、当該利用又は委託につき支障がないと認められるものを含む。以下この章において同じ。)に係る業務を担当する組織。</p>	<p><b>GMP4-1(品質部門)</b></p> <p><b>【問】</b> GMP省令第4条第3項第1号に規定する品質部門が掲げる「品質保証に係る業務を担当する組織」とは具体的にどのような組織でなければならないか。</p> <p><b>【答】</b> 「品質保証に係る業務を担当する組織」は、品質保証を担う機能として客観性を有し、製造部門からは独立した組織であることが求められる。また、「品質部門」においては、組織の規模及び構造によって、「品質保証に係る業務を担当する組織」と「試験検査に係る業務を担当する組織」とが別々の形態をとる場合や、両組織が単一組織又はグループの形態をとる場合もある。なお、試験検査に係る業務を担当する組織の職員との兼任については、改正省令公布通知第3の7(3)を参照すること。また、その名称については各会社が適切に定めることにより。組織図については一例を下図に示す。</p>	(新設)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●A社、B社：品質保証と品質管理(試験検査)は明確に組織が分かれている。</li> <li>●C社：品質部門と製造部門に大きく分かれ、品質部門のなかで品質保証と品質管理に分かれている。</li> <li>●D社：品質部門の中に品質保証と品質管理の組織が位置している。実際は品質部門が4名しかおらず、兼任者も多い。</li> <li>●E社：品質部門1名。組織図的には品質保証と品質管理に分かれているが、業務内容の詳細は設定中である。</li> <li>●F社：これまで製造所では品質保証に係る業務を担当する組織を置いていなかったが、品質保証責任者を決め、新しく組織を設定した。</li> </ul>	<p>全ての会社で省令改正前、もしくは改正に合わせて「品質保証に係る業務を担当する組織」を設定している。</p> <p>業界の流れでは、品質保証に係る業務を担当する組織と試験検査に係る業務を担当する組織は完全に独立している方が望ましいとなっているが、一部兼任者がいる会社も多い。</p> <p>GMP事例集では兼任を認めているが、次項に示すように注意が必要である。</p>
			<p><b>GMP4-3(品質部門)</b></p> <p><b>【問】</b> 「品質保証に係る業務を担当する組織」の責任者と「試験検査に係る業務を担当する組織」の責任者は兼任できるか。</p> <p><b>【答】</b> 「品質保証に係る業務を担当する組織」は品質保証を担う機能として客観性が求められることから、両組織の責任者の兼任は避けることが望ましい。ただし、会社の規模等により、両責任者を兼務せざるを得ない場合、各組織の責任者としての業務を明確に区別して実施すること。また、その責務等をGMP省令第6条第4項の文書に明記しておくこと。</p>	(新設)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●A社：トップ(部長)は品質保証と品質管理で一緒。通常業務としては完全に分かれている。</li> <li>●B社：省令に基づき責任者を配置している。(品質保証と品質管理では業務内容も人員も分かれているが、責任者の兼任もいる)</li> <li>●C社：品質管理責任者が品質保証業務を行っている。試験責任者は品質部門のトップの1名のみ。</li> <li>●D社：責任者については、品質部門の責任者というかたちで設定されている。</li> <li>●E社：品質管理責任者(試験責任者)と品質保証責任者は別においている。</li> </ul>	<p>兼任を実施している会社でも各組織の責任者は分散しているところが多い。事例集では、責任者を兼務する場合は業務を区別して明記することが挙げられている。</p> <p>兼任が過剰であることでの指摘事項も報告されているため、事例集に示されているように品質保証と試験検査の責任者は別とし、各責任者の責務を文書に明記しておくことが推奨される。</p>

## 参考資料 第4条の3 品質保証に係る業務を担当する組織

GMP省令 第4条の3 製造部門及び品質部門

GMP事例集 GMP4-1(品質部門)

### 改正省令公布通知の第3(逐条解説)の7(3)

品質部門の各組織には、その製造所における製造工程等に応じて、適切な人数の職員の配置を要するものであること。なお、品質部門における品質保証に係る業務及び試験検査に係る業務について、それぞれ業務に支障がない限りにおいて、従事する職員の兼任は差し支えないものであること(ただし、GMP省令第6条の規定により、業務を適切に実施しうる人員を十分に確保しなければならないものであること。)

業界でのトレンド：品質保証と品質管理が明確に分かれている企業が多い。

ある会社では、米国FDAから品質管理のレビューを品質管理自身がやっていることを指摘され、品質保証のレビューへ変更した事実がある。メガファーマでは、QCとQAを明確に区分している傾向がある。

### 奈良県における指摘事項より

○逸脱報告の件数が極めて少ない(年に1件から数件の逸脱)。

- ・(原因)サイト QA の人員体制が不十分で、QCがQAの業務を兼任していたものの実質的には機能していなかった。逸脱・異常が発生しても、GMPの手順に則って逸脱・異常として適切に報告されず、製造部門や品質管理部門との間で相談の上、内々に処理する運用が常態化。
- ・製造過程において逸脱が発生することは、製造業である以上当然であり、逸脱自体は悪ではない。むしろ、逸脱を確実に把握し、それに対して適切な対応を取ることで、早期に問題の芽を潰し、安全な品質の医薬品を製造することが可能となる。逸脱報告が異常に少ないという事実は、製造工程において逸脱が発生していないということを意味するのではなく、発生した逸脱が適切に報告されていないことを示唆する事実である。

### PMDAの指摘事例(第3回京都府GxPセミナー)より

品質保証業務を担当する組織として品質保証部門を置いていたが、出荷判定業務等の一部の品質保証業務について、品質保証部門に属さない、品質管理部門の職員が実施していた。品質保証業務と試験検査業務の兼任を認めているとの説明であったが、その旨手順に規定しておらず、妥当性が確認できなかった。

## 第8条の17及び第11条の41 標準品等

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
		二採取した検体及びその試験検査用の標準品を適切に保管すること。		(新設)	<p>●A社： 検体：手順書に記載の通り保管・管理している。 標準品：受入試験後、デシケーターで保存している。使用ごとに出納管理をしている。</p> <p>●B社： 検体：保管場所については規定していない。 標準品：出納管理を行い、デシケーター等で保管している。</p> <p>●C社： 手順書に則って保管、管理を実施。</p> <p>●D社： 検体：承認書に合わせて保管及び管理している。標準品：出納管理を行い、デシケーター等で保管している。</p>	「適切な保管」には、保管・廃棄に関する手順書への明記及び出納管理が求められる
	<b>GMP8-21(標準品等)</b> <b>【問】</b> 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の8(10)コの「試験検査に用いられる標準品及び試薬試液等の品質確保に関する事項」を記載する上での注意事項を示してほしい。		<b>GMP8-17(標準品等)</b> <b>【問】</b> GMP省令第8条第1項第3号の試験検査設備及び検体の管理その他適切な試験検査の実施に関する手順の規定事項としての改正省令公布通知第3の11(1)3イ(ソ)㊦の「試験検査用の標準品、試薬試液及び試験用水等の管理に関する手順」を規定する上での注意事項を示してほしい。	「試験用水」の追記	<p>●A社： 検体：承認書に合わせて保管及び管理している。安定性試験モニタリングの検体については出納管理している。中間製品(調合液)は試験実施直後に廃棄している。出荷試験検体は、出荷判定、製品出荷後に廃棄している。これらの出納管理は、特に実施しておらず、製造記録および試験検査記録にサンプリング量を記録している。廃棄記録はない。参考品・保存品の出納管理は実施している。廃棄も記録にある。</p> <p>・標準品：出納管理を行っている。必要なものはデシケーターで保管しているが、大部分は室温管理。また、吸湿性の高いものは使用時毎にサンプリングしている。(製造原料をサンプリングし、二次標準として使用。成績は、供給元の試験結果を使用)使用期限は以前はサンプリング後1年としていたが、行政の指摘により試験適合後1年と変更した。しかし、委託元によっては試験適合後1年を越えても製造に使用し続けることもあり、すべて共通した管理が難しい。</p> <p>・試験用水は製造用水を使用している。製造用水は、原料試験規格を手順として作成して管理している。日局18参考情報(「GZ.その他医薬品等の試験に用いる水〈GZ-1-161〉、製薬用水の品質管理〈GZ-2-172〉)の試験および微生物検査(「G4.微生物関連」)を実施している。使用期限は表示していないが、手順書には採取日当日と規定しており、採取日は表示している。</p>	追記された「試験用水」の管理としては、TOCや導電率での(任意の)定期的な確認、当日採取・当日廃棄をする等手順書へ明記し、実施する等の対応を行う(製造用水を兼ねている場合であっても、試験用水として使用する際には適切に管理を行うこと)。

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<p>【答】</p> <p>標準品及び試薬試液等が、適切に管理されるために必要な事項について、あらかじめ明記しておくこと。具体的には例えば以下の事項が挙げられる。</p> <p>1. 標準品及び試薬試液は、手順書に従って調製され、表示がなされ使用期限が適切に設定されること。</p> <p>2. いわゆる一次標準品の供給者についてあらかじめ文書により定めること。一次標準品についてあらかじめ定められた手順に従って使用及び保管を行い、記録を作成すること(公式に認められた供給者から入手した当該承認書の規定に適合する一次標準品は、当該供給者の定めた手順に従って保管される場合には、通例、試験検査を行うことなく使用に供することができる。)</p> <p>3. 公式に認定を受けた供給者から一次標準品を入手することができない場合には、「自家製一次標準品」を設定すること。「自家製一次標準品」については、同一性及び純度を立証するために適切な試験検査を行い、記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>4. いわゆる二次標準品については、入手又は調製、試験検査、承認及び保管を適切に行うこと。二次標準品の各ロットが適切なものであるか否かについて、その初回使用前に一次標準品との比較により明らかにすること。二次標準品の各ロットはあらかじめ定められた実施計画書に従って定期的に適格性を再確認すること。</p> <p>「原薬GMPのガイドラインについて」(平成13年11月2日医薬発第1200号)の11. 試験室管理も参考にすること。</p>		<p>【答】</p> <p>試験検査用の標準品(医薬品等の定量的又は定性的測定などにおいて基準として用いる物質であり、PIC/SのGMPガイドラインにおける"referencstandard"に相当するもの。以下同じ。)、試薬試液及び試験用水等が、適切に管理されるために必要な事項として、例えば以下の事項が挙げられる。なお、試験検査用の標準品には、一次標準品と比較することによって設定した品質及び純度を有することが示され、日常の試験室での分析に標準品として使用する物質(以下「二次標準品」という。)が含まれる。</p> <p>1. 試験検査用の標準品、試薬試液及び試験用水等は、手順書に従って調製され、表示がなされ使用期限が適切に設定されること。</p> <p>2. いわゆる一次標準品の供給者についてあらかじめ文書により定めること。一次標準品についてあらかじめ定められた手順に従って使用及び保管を行い、記録を作成すること(公式に認められた供給者から入手した当該承認書の規定に適合する一次標準品は、当該供給者の定めた手順に従って保管される場合には、通例、試験検査を行うことなく使用に供することができる。)</p> <p>3. 公式に認定を受けた供給者から一次標準品を入手することができない場合には、「自家製一次標準品」を設定すること。「自家製一次標準品」については、同一性及び純度を立証するために適切な試験検査を行い、記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>4. いわゆる二次標準品については、入手又は調製、試験検査、承認及び保管を適切に行うこと。二次標準品の各ロットが適切なものであるか否かについて、その初回使用前に一次標準品との比較により明らかにすること。二次標準品の各ロットはあらかじめ定められた実施計画書に従って定期的に適格性を再確認すること。</p> <p>「原薬GMPのガイドラインについて」(平成13年11月2日医薬発第1200号)の11. 試験室管理も参考にすること。</p>		<p>●B社： 以前から隔週でTOCと導電率を見ている。</p> <p>●C社： 試験用水は月1回の検査(TOC,導電率など)を行っている。</p> <p>●D社： 試験用水は毎月、日局試験をしている。使用期限は採水当日と規定している。</p> <p>●E社： 標準品に関しては、前ロットのを用いて性状確認等のみ実施。その他試薬等は、委託先管理で実施。</p> <p>●F社： 以前から手順にしたがって、使用している。(18局対応)月初にTOC等検査している。&lt;日常は表示を確認&gt;</p>	

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			GMP11-41(検体及び標準品の管理)			
			<p>【問】GMP省令第11条第1項第2号において検体及びその試験検査用の標準品を適切に保管することが求められるが、管理上留意すべき事項は何か。</p> <p>【答】試験検体及び標準品の重要度に応じた管理手順を設ける必要がある。各製造所の最終製品検体や定量試験に用いる標準品等、特に重要な検体及び標準品に対しては、適正な管理状況を客観的に保証する必要がある。各製造所は、次の点などを考慮して、管理の内容について、あらかじめ、手順書等に規定しておくこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 出納管理を行うこと。使用の都度、使用年月日、使用者、使用目的、使用量等を記録し、トレーサビリティを確保すること。</li> <li>2. 使用後の実際の残量と理論的な残量を比較し、説明できない過不足のないことを確認すること。</li> <li>3. 残量について適切に廃棄したことを記録すること。なお、試験検体については試験が完了したあとも長期的に保管を求めるものではない。</li> <li>4. 試験に影響を与えないよう、使用までの温度、湿度、光等の貯蔵条件について考慮すること。温度条件については、GMP11-49及び50を参照。</li> </ol>	(新設)	<p>●A社：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.OK</li> <li>2.毒物・劇物に関しては2023年09月から開始したところで、完全に開始できているとは言えない。ガロン瓶のアセトニトリルや一斗缶のメタノール等のようにすれば良いか、悩んでいる。標準品の説明できない過不足については、理論値のみの管理であり、使い切ったときなどに誤差を確認することはできるが、使用毎には確認していない。手順化していない。</li> <li>3.1の記録に廃棄して斜線して終了としている。記録シートは、文書管理手順に従って管理している。</li> <li>4.購入試薬については、購入時の条件(家庭用冷蔵庫)にて保管している。製造原料をサンプリングした標準品については、褐色瓶にサンプリングし、試験室の引出もしくはデシケーターにて室温保管している。冷蔵庫保管標準品については、使用前に30分以上前に冷蔵庫から取り出し、試験室室温になじんでから使用している。</li> </ol> <p>●B社：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 出納管理・・・毒劇や標準品は対応済み</li> <li>2. 説明できない過不足の確認・・・毒劇や標準品は対応済み</li> <li>3. 廃棄の記録・・・量の記載はない</li> <li>4. 温湿度遮光・・・温度管理、必要に応じて湿度、遮光管理</li> </ol>	<p>試験検査用の標準品及び試験試薬に関して、昨今では、その使用期限を注視されつつあるため、根拠データの準備や、未開封期限・開封後期限を定める等の対策を行う検体・標準品・試薬は出納管理を行い、トレーサビリティの確保が必須である</p> <p>入荷から使用、廃棄までそれぞれ記録や手順の明記が求められる(不適切な試験が実施され無いように管理する)。</p>

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
					<p>●C社：</p> <p>1.検体・標準品ともに出納管理をしている。</p> <p>2.検体・標準品とも残量の確認を行っている。</p> <p>3.検体・標準品とも廃棄日の記録を行っている。</p> <p>4.検体は試験室中で保存している。温度は管理しているが、湿度はモニタリングのみ。光は必要に応じて管理している。</p> <p>標準品は試験室内デシケーターで保管している。光も必要なものはアルミ袋などで管理している。</p> <p>いずれも実施しているが、手順書への規定は対応中。</p> <p>●D社：</p> <p>1.検体は製品と原薬は試験前後に出納をとっている。標準品に関しては一次標準品以外は【答】にある項目について記録している。</p> <p>2.検体は製品と原薬では行っているが添加剤については行っていない。</p> <p>3.検体は廃棄記録をとっていない(まとめて廃棄しており、1個1個の廃棄記録はない)。標準品は一次標準品以外はとっている。</p> <p>4.温度は考慮しているが、湿度に関しては考慮していない(ただし、極端に水分の影響を受けることがわかっている場合は考慮する)。必要に応じて遮光容器を使用している。</p> <p>●E社：</p> <p>トレース管理、保管管理に関しては実施</p> <p>●F社：</p> <p>1.OK</p> <p>2.毒物・劇物は実施、その他は対応中</p> <p>3.廃棄日は記録(廃棄方法手順作成中)</p> <p>4.温度、(必要に応じて)湿度、光等を管理している</p>	

## 第8条第2項 文書及び記録の信頼性(完全性)の確保

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
文書及び記録の信頼性(完全性)の確保 第8条第2項	—	文書及び記録の信頼性(完全性)の確保 第8条第2項	GMP8-18(文書及び記録の信頼性(完全性)の確保)	「その信頼性を継続的に確保するため、第20条第2項各号に掲げる業務の方法に関する事項を、文書により定めなければならない。」文言が追記された。	<p>●A社： 文書管理手順書の中に、ALCOA+の内、帰属性、原本性、正確性、耐久性、入手可能性の確保を記載している。 試験機器(主にHPLC)では監査証跡機能を利用し、試験者がデータを消去することはできない。 即時性に関しては、記録書に記入しながら製造、試験を進めることで確保している。</p> <p>●B社： 品証部門で文書の原本管理を行うよう手順を変更した</p> <p>●C社： 手順書類は定期的に見直す手順となっている。本件は文書管理手順書に規定している。 しかし、機器管理手順書(各機器毎)は、更新が遅れることがある。</p> <p>●D社： 文書管理の手順書について、改定時の管理に関して、記録の不備が見られたため、責任者管理を追加した。</p> <p>●E社： データインテグリティ責任者を配置し、当社文書管理手順書に記録等の完全性について項目を追記した。 「本項は、製造所のGMPに関連した記録等の完全性がデータインテグリティ責任者のもとで適切に確保・維持され、記録等の信頼性を確保するために規定する。 なお、記録等の完全性とは、記録等について、作成時から保管期間満了までの全ての過程において欠落、不整合、不正確、不適切な訂正その他の問題が生じないよう必要な管理を確保するための仕組みを構築し、実行されていることをいう。」</p> <p>●F社： 文書及び記録等の管理に関する手順書に記載の「文書の見直し」を「文書の継続的な管理」に変更した。</p> <p>●G社： 文書及び記録の管理の手順書に「信頼性を継続的に確保する」と記載した。</p>	現時点で独立した手順書は各社とも用意されていないが、すでにDIに関する対応をされていた。また、DIの責任者の配置は必須となる。
製造業者等は、製造所ごとに、製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載した製造管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。	製造業者等は、医薬品製品標準書及び手順書(以下この章において「手順書等」と総称する。)並びにこの章に規定する記録について、その信頼性を継続的に確保するため、第20条第2項各号に掲げる業務の方法に関する事項を、文書により定めなければならない。	<p>【問】GMP省令第8条第2項で求められる「手順書等並びにこの章に規定する記録について、その信頼性を継続的に確保する」ためにどのようなことに留意すればよいか。</p> <p>【答】 本項はデータ・インテグリティの確保に関する規定であり、記録されたデータがそのデータのライフサイクル※を通して正しいデータであることを保証することが求められる。そのためには、そのデータが正しく採取され、改変されていないこと、修正した場合はその修正が妥当であること、責任の所在が明らかであること、正しい記録が維持されていること、記録が正しく再現可能であることが求められる。データ・インテグリティに関する要件としては、一般的にはALCOA+の原則(以下の1~9)が知られている。これらの要件は、紙媒体、電子的な媒体のいずれの文書及び記録にも適用される。また、電子的な媒体を用いた文書及び記録(以下当該項において「電子データ」という。)を用いる際には、当該電子データを生成するコンピュータ化システムについて、ALCOA+の原則に示す要件を満たせる機能を有し、かつ適切に稼働できるかについて「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドラインについて」(薬食監麻発1021第11号平成22年10月21日)に示された手法に則り、コンピュータ化システムバリデーションを実施し検証すること。なお、ALCOA+の原則に示す要件を満たせる機能には、監査証跡機能、データの上書き及び改ざんを防止する機能、ユーザーごとに操作権限を設定する機能等があげられるが、いずれの機能を有する必要があるのか及びどの程度のコンピュータ化システムバリデーションを要するのかについては、生成されるデータの製品品質における重要性、システムの複雑さ等を考慮したリスクアセスメントを行った上で判断すること。</p> <p>※データのライフサイクルとは、データの採取、記録、照査、承認、意思決定(出荷判定、バリデーションの判定、逸脱調査等)の根拠としての使用、保存、廃棄等のデータの保存期間のすべての段階をいう。</p>				

No.	要件	内容
1	帰属性 (Attributable)	文書及び記録の作成者、記録者、確認者、承認者が特定できること。
2	判読性 (Legible)	読めて、理解できること。
3	同時性 (Contemporaneous)	事項が実施された際に、即時に記録されること。
4	原本性 (Original)	最初の状態であること。
5	正確性 (Accurate)	誤りがないこと。
6	完全性 (Complete)	必要な情報が全て存在すること。
7	一貫性 (Consistent)	矛盾しないこと。
8	耐久 (Enduring)	紛失、破棄、棄損されることなく利用が可能であること。
9	入手可能性 (Available)	随時取り出せること。

## 文書及び記録の信頼性(完全性)の確保

**GMP省令** 第8条第2項 文書及び記録の信頼性(完全性)の確保

**GMP事例集** GMP8-18(文書及び記録の信頼性(完全性)の確保)

### 逐条解説 第8条(手順書等)関係

(2)医薬品製品標準書及びGMP省令第8条第1項の手順書並びに同令第2章に規定する記録について、継続的に信頼性(いわゆるデータ・インテグリティ)を確保するため、同令第20条第2項各号の業務の方法に関する事項を文書により定めることを要するものであること。この場合の継続的とは、それらの文書及び記録の作成時から保管期間が満了するまでの期間にわたって継続するとの趣旨であること。

### パブリックコメントR3.4

【問】「継続的に管理すること」とあるが、これは具体的にどのような管理を意味しているのでしょうか。

【回】改正後の第20条第2項第1号～第3号中の「継続的に管理する」とは、当該文書及び記録の作成時から保管期間が満了するまでの期間にわたって継続的に管理するとの趣旨です。

【問】「その他手順書等及び記録の信頼性を確保するために必要な業務」は、具体的にはどのような業務か？

【回】その他手順書等及び記録の信頼性の確保に必要な業務としては、手順書等及び記録について、作成及び保管に関連する業務に従事する職員に対する必要な教育訓練の実施、作成及び保管に使用する設備、物品等の点検整備等が考えられます。

## 第11条の2 安定性モニタリング

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
<p>一部改正施行通知 第3章第3の11(8)イ (ア)</p> <p>製造業者等は、製造した最終製品あるいは原薬が定められた保管条件下で、有効期間、リテスト期間又は使用の期限にわたり、保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目が規格内に留まったり、また留まり続けることが期待できることを、適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリングによって監視し、その結果を記録し保管する必要があること。</p>	<p><b>GMP11-65(安定性モニタリング)</b></p> <p><b>【問】一部改正施行通知第3章第3の11(8)イ(ア)でいう、定められた保管条件下で、有効期間、リテスト期間又は使用の期限にわたり、保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目とは何か。</b></p> <p><b>【答】</b> 研究開発段階で実施された設計、試作検討や安定性試験等から得られた知見をもとに、温度、湿度等の影響を受けやすい測定項目を選定すること。なお、重金属、ヒ素など明らかに経時変化がないと考えられる項目については省略しても差し支えない。</p>	<p><b>(安定性モニタリング) 第十一条の二</b></p> <p>最終製品たる医薬品の製造業者等は、当該医薬品について、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる安定性モニタリングに係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。</p> <p>一 品質リスクを特定し、評価を行った結果に基づいて、安定性モニタリングを行う医薬品を適切に選定し、必要量の検体を採取すること。</p> <p>二 当該医薬品の規格のうち保存により影響を受けやすい項目及び当該規格に適合しない場合に当該医薬品の有効性又は安全性に影響を及ぼすと考えられる項目を、試験検査の項目として選定すること。</p> <p>三 第一号の検体を保管し、前号の項目について、適切な間隔で試験検査を行うこと。</p> <p>四 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。</p> <p>五 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>最終製品たる医薬品の製造業者等は、前項第四号の評価の結果から、当該医薬品の規格に適合しない場合又はそのおそれがある場合においては、当該医薬品に係る製造販売業者に対する速やかな連絡、医薬品の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。</p>	<p><b>GMP11の2-1(安定性モニタリング)</b></p> <p><b>【問】</b> GMP省令第11条の2第1項第2号でいう、規格のうち保存により影響を受けやすい項目及び適合しない場合に当該製品の有効性又は安全性に影響を及ぼすと考えられる項目とは何か。</p> <p><b>【答】</b> 研究開発段階で実施された設計、試作検討や安定性試験等から得られた知見をもとに、温度、湿度等の影響を受けやすい項目を選定すること。なお、重金属、ヒ素など明らかに揭示変化がないと考えられる項目については省略しても差し支えない。</p>	<p>安定性モニタリングの項目が一部改正施行通知からGMP省令へ格上された</p>	<p>●A社： 性状、有効成分の定量、確認試験は1年ごとに実施 ただし、定量試験を実施する成分の確認試験は省略 固形剤は崩壊試験、質量偏差なども1年ごとに実施</p> <p>●B社： 承認書に規定されている試験(性状、定量、pH等)を実施している。 安定性保存最終年のみ定量成分以外の確認試験も行っている また、製品により微生物試験等変化あるものについては承認書に記載がなくても実施している</p> <p>●C社： 各原薬製造所のGMPに準拠している</p> <p>●D社： 品質管理手順書に安定性モニタリング手順が規定されており、また、医薬品製法標準書にも規定している。 安定性試験計画を立て、報告を記録している。 承認書に規定されている試験(性状、定量、pH等)のみ実施している。 確認試験がGCやLCで出来るものは毎回実施しているものもあるが、TLCなどは毎回でなく最後に実施することもある。 また、確認試験を省略しているものもある。 重金属、ヒ素試験は規格及び試験方法に含まれていることは少なく、省略している。 安定性モニタリング手順書を品質管理手順書から別冊化する予定がある。</p> <p>●E社： 承認書に記載の項目で実施している。 確認試験やヒ素、重金属等、経時変化がないものについては初期と最後の年のみ実施</p> <p>●F社： 性状、比重、有効成分は必ずモニタリングを実施 重金属、ヒ素試験においては最後の年のみ実施</p>	<p>試験項目について選定することは可能だが、根拠を示しておくことが望ましい。</p>

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<b>GMP11-67(安定性モニタリング)</b> <b>【問】</b> 測定間隔の考え方を示してほしい。 <b>【答】</b> 少なくとも12ヶ月間隔で試験を行うこと。試験項目ごとに傾向分析を可能とする十分なデータ量を提供できることが必要であり、開発段階あるいはその後の評価においてのデータをもとに製品ごとに決定すること。		<b>GMP11の2-3(安定性モニタリング)</b> <b>【問】</b> 測定間隔の考え方を示してほしい。 <b>【答】</b> 少なくとも12ヶ月間隔で試験を行うこと。試験項目ごとに有効期間にわたって規格に適合していることの評価を可能とする十分なデータ量を提供できることが必要であり、開発段階あるいはその後の評価においてのデータをもとに製品ごとに決定すること。	「傾向分析を行うことができるデータが必要」→「有効期間にわたって規格に適合していることの評価することができるデータが必要」	●A社、B社： 12ヶ月間隔で実施している。 ●C社： 基本的に12ヶ月間隔で実施しているが、製販より依頼があった場合は、より短い間隔で実施している ●D社： 12ヶ月間隔で実施されている。 ●E社： 12ヶ月間隔で実施している。全くの新製品で挙動が不明な場合などで製造販売業者より指示があった場合は、3カ月や6カ月を含むこともある。 ●F社： 基本12ヶ月間隔で実施している。製造販売業者より指示があった場合、別途実施することもある。	規格に適合していることを確認する必要がある。 そのための十分なデータを取るためにも少なくとも12ヶ月間隔で行うべきである。

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<p><b>GMP11-68(安定性モニタリング)</b></p> <p><b>【問】</b> 実施する製品の選択とサンプリング方法はどこに規定するのか。</p> <p><b>【答】</b> あらかじめ製品標準書等に規定しておくこと。</p>	<p><b>(安定性モニタリング) 第十一条の二</b></p> <p>原薬たる医薬品の製造業者等は、当該医薬品について、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる安定性モニタリングに係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。</p> <p>一 品質リスクを特定し、評価を行った結果に基づいて、安定性モニタリングを行う医薬品を適切に選定し、必要量の検体を採取すること。</p> <p>二 当該医薬品の規格のうち保存により影響を受けやすい項目及び当該規格に適合しない場合に当該医薬品の有効性又は安全性に影響を及ぼすと考えられる項目を、試験検査の項目として選定すること。</p> <p>三 第一号の検体を保管し、前号の項目について、適切な間隔で試験検査を行うこと。</p> <p>四 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。</p> <p>五 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>原薬たる医薬品の製造業者等は、前項第四号の評価の結果から、当該医薬品の規格に適合しない場合又はそのおそれがある場合においては、当該医薬品に係る製造販売業者に対する速やかな連絡、医薬品の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。</p>	<p><b>GMP11の2-4(安定性モニタリング)</b></p> <p><b>【問】</b> 実施する製品の選択とサンプリング方法はどこに規定するのか。</p> <p><b>【答】</b> あらかじめ安定性モニタリングに関する手順に規定もしくは医薬品製品標準書に明記しておくこと。</p>	<p>事例集GMP11の2-4について安定性モニタリングの手順書への追加</p>	<p>●A社： 手順書に記載してある。</p> <p>●B社： 「中間製品並びに製品の検体取扱及び及び試験実施手順書」に明記している</p> <p>●C社： 各原薬製造所のGMPに準拠している</p> <p>●D社： 安定性試験手順及び医薬品製品標準書に規定している。</p> <p>●E社： 品質管理基準書及び安定性試験に関する手順書に規定している。</p> <p>●F社： 安定性試験手順書に明記している</p>	<p>安定性モニタリングの手順書を作成し明記することが必要。(GMP省令第八条の四参照)</p> <p>記載事項としての具体例としてはサンプリング方法、試験実施項目、保存条件、規格外であったときの対応などが挙げられる。</p>

**逐条解説より**

**4 第8条第1項第4号関係**

安定性モニタリングに関する手順は、最終製品たる医薬品を製造する場合にはGMP省令第11条の2第1項各号の業務を計画的かつ適切に、同条第2項の業務を適切に、原薬たる医薬品を製造する場合には同令第21条の2第1項各号の業務を計画的かつ適切に、同条第2項の業務を適切に遂行できる内容であることが求められる。

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<p><b>GMP11-69(安定性モニタリング)</b></p> <p><b>【問】</b> 安定性モニタリングはどのような保存条件で行えばよいのか。</p> <p><b>【答】</b> 「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日医薬審発第0603001号)に述べられている一般的な原薬、製剤においては原則として25°C±2°C、60%RH±5%RHの条件で保存する。ただし、当面の間は承認条件による保存を認めるが、温湿度のモニタリングを行うこと。温湿度モニタリングに当たっては、保存環境の代表的なポイントを測定できるように配慮すること。また、湿度の影響を受けないものや、影響を受けない包装形態のものについては、必ずしも湿度管理を必要としない。なお、実際の保存条件から25°C保存への外挿が必要な場合は、「(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手法の系統化及び国際調和に関する研究報告書」(平成24年度厚生労働科学研究)を参照すること。</p>		<p><b>GMP11の2-5(安定性モニタリング)</b></p> <p><b>【問】</b> 安定性モニタリングはどのような保存条件で行えばよいのか。</p> <p><b>【答】</b> 有効期間又はリテスト期間にわたって規格に適合していることを評価する観点から、「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日医薬審発第0603001号)(以下ICH Q1A(R2)という)に述べられている長期保存試験の保存条件で保存することが望ましいが、製造販売承認申請時に有効期間又はリテスト期間の設定に関する根拠資料や陳述書として提出した長期保存試験の保存条件がICH Q1A(R2)で述べられている条件から異なる場合には、当該保存条件でも差し支えない。ICHQ1A(R2)で述べられている条件及び製造販売承認申請時に有効期間又はリテスト期間の設定に関する根拠資料として提出した長期保存試験の保存条件のいずれとも異なる保存条件とする場合には、その妥当性について、品質部門が確認するとともに、手順書等にあらかじめ明記しておくこと。保存に際しては、温湿度のモニタリングを行うとともに、保存環境の代表的なポイントを測定できるように配慮すること。ただし、湿度の影響を受けないものや、影響を受けない包装形態のものについては、必ずしも湿度管理を必要としない。</p>	<p>ICHQ1A(R2) 保存条件：25°C±2°C/60%RH±5%RH 又は 30°C±2°C/65%RH±5%RH 30°Cでの保存条件の追加</p> <p>上記に沿わない場合 長期保存試験の保存条件が製造販売承認申請時に有効期間又はリテスト期間の設定に関する根拠資料や陳述書として提出していること</p> <p>上記以外 妥当性について、品質部門が確認するとともに、手順書等にあらかじめ明記しておくこと。 保存に際しては、温湿度のモニタリングを行うとともに、保存環境の代表的なポイントを測定できるように配慮すること。</p>	<p>●A社： 安定性モニタリング室購入(2016年頃)以降は保存条件：25°C±2°C/60%RH±5%RH で管理している 冷蔵保管条件：5±3°C</p> <p>●B社： 各原薬製造所のGMPに準拠している</p> <p>●C社： 25°C、60%の恒温恒湿槽を数年前に導入し、安定性試験用検体のみ保管している。その他の保存サンプルや参考品は室温・なりゆき湿度保管(温湿度モニタリング実施)に保管している。</p> <p>●D社： 恒温恒湿室にて25°C±2°C/60%RH±5%RHで保管している。</p> <p>●E,F社： 室温保管のみ、記録はしている。湿度管理は行っていない。 今後、恒温恒湿槽を導入し、管理予定</p>	<p>・各製品において適切な条件の文書化が必要である</p> <p>・恒温恒湿室を準備したうえで試験を行うべきであり、成り行き温度での試験は実施しない。</p>

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<p><b>GMP11-74(安定性モニタリング)</b></p> <p><b>【問】</b> 複数の製造所で工程を分担して製造する場合、安定性モニタリングを実施する製造所とその記録を保管する製造所の考え方を示してほしい。</p> <p><b>【答】</b> 安定性モニタリングは、原則として出荷判定に係る試験を実施する製品を製造する製造所が実施するが、適切な取決めにより、他の製造所あるいは外部試験検査機関にて保管及び試験を実施することは可能である。</p>		<p><b>GMP11の2-10(安定性モニタリング)</b></p> <p><b>【問】</b> 複数の製造所で工程を分担して製造する場合、安定性モニタリングを実施する製造所とその記録を保管する製造所の考え方を示してほしい。</p> <p><b>【答】</b> 安定性モニタリングは、原則として最終製品たる医薬品の製造業者等及び原薬たる医薬品の製造業者等が実施するが、GMP省令第11条の5第1項に規定する取決めを締結し、他の製造所あるいは外部試験検査機関その他の外部委託業者にて保管及び試験を実施することは可能である。</p> <p>なお、採取した検体の保存及び試験検査の実施を他に委託することはできるが、安定性モニタリングの適切な実施に関する責務は製造業者等有するものであること。また、取決めにおいては、委託先と相互の連絡方法、安定性モニタリングの委託に関し必要な技術的条件及び採取した検体の運搬時における品質管理の方法等、必要な事項について取り決めておくこと。</p>	<p>適切な取決め→GMP省令第11条の5第一項(外部委託業者の管理)に規定する取決めへ変更</p> <p>試験を依頼する際の注意事項の追加</p>	<p>●A社：一部工程を外部に委託しているものも安定性は自社で実施している</p> <p>●B社：取決めを行い、文書化している</p> <p>●C社：各原薬製造所のGMPに準拠している</p> <p>●D社：最終製品を製造した場所で管理している。</p> <p>●E社：製造所は複数あるが、それぞれの工場で工程は完結している。保管に関しては全て1つの工場に集約している。</p> <p>●F社：該当なし</p>	<p>外部委託業者との業務内容や範囲について、締結を行い、外部委託業者の適格性を監査、ヒアリング等で確認する必要がある</p>

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<p><b>GMP11の2-12(安定性モニタリング)</b></p> <p>【問】GMP省令第11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。</p> <p>【答】GMP省令第11条の2第1項第4号の評価については、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。</p>	品質保証に係る業務を担当する組織による評価が推奨された	<p>●A社： 一連の試験終了後、試験責任者により確認、品質管理責任者の承認、品質保証責任者の照査を受ける。</p> <p>●B社： 品質管理が試験を行い、品質管理試験責任者(QC)が照査したのち、品質管理責任者(QA)が承認を行っている</p> <p>●C社： 各製造所の試験結果を自社の品質部門で評価を行う。</p> <p>●D社： 試験は試験検査に係る組織が実施し、判定は品質保証に係る業務を担当する組織が実施する</p> <p>●E社： 品質管理課が試験を行い、試験責任者が照査したのち、品質管理責任者・製造管理責任者・製造管理者が承認を行う。</p> <p>●F社： 品質管理課が試験を行い、試験責任者が照査したのち、品質部門責任者が承認を行う。</p>	試験する部門(実施、照査)と品質保証に係る部門(承認)が異なるのが望ましい。 QCとQAの区別がない場合、各工程での承認者が分かれているのが望ましい。
		改正省令交付通知第3の16(1)5	<p><b>GMP11の2-13(安定性モニタリング)</b></p> <p>【問】安定性モニタリングに関し、GMP省令第11条の2第1項5号に規定する記録において改正省令公布通知第3の16(1)5以外に記録すべき事項があるか。</p> <p>【答】例として以下の事項があげられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・保管庫への投入</li> <li>・保管庫からの取り出しに関する記録</li> <li>・保管中の温湿度に関する記録</li> </ul>	保管に関する記録を残すこと	<p>●A社： 製品ごとの管理表を作成し、投入・取り出しの日付を記録している。</p> <p>●B社： 保管庫への投入・取出し、及び保管中の温湿度を記録・管理している。(温湿度管理は毎日)</p> <p>●C社： 各原薬製造所のGMPに準拠している</p> <p>●D社： 安定性試験計画および報告書に保管庫への投入、取り出しに関する記録を記録し、安定性試験機の記録に保管中の温湿度に関する記録を記録している。</p> <p>●E社： 安定性モニタリング検体に関する出納帳があり、そこに投入・取り出しを記録している。温湿度は別で記録する様式がある。</p> <p>●F社： 検体管理表を作成し、保管庫への投入、取り出しを記録している。何を投入・取り出ししたかの記録はあるが、いつ取り出しかの記録の欄はない。 保管庫の温度管理は毎日行い、記録している。湿度管理はしていない。 今後、導入予定。</p>	各検体における恒温恒温室への投入・取り出しの記録をすること。 検体保管室の温湿度管理を行い、記録をとることが望ましい。

## 参考資料 第11条の2 安定性モニタリング

GMP省令 第11の2 安定性モニタリング

GMP事例集 GMP11の2-1(安定性モニタリング)

### オレンジレタ-No.9「安定性モニタリングに関する試験結果の取り扱いについて」記載のチェックポイントより

1. 試験結果が規格内であるだけでなく、傾向に異常がないかを評価・検討する手順があるか。
2. OOSを生じる可能性がある結果が得られた場合、原因調査を行っているか。
3. 傾向の異常を検知した場合、対処する手順や製造販売業者と速やかに連絡を取る体制が整っているかどうか。

安定性モニタリングロットにおいて傾向の異常等が発生した場合、当該ロットのみならず、同時期に製造したロット、同じ処理を行ったロット等、他のロットの品質への影響評価も必要。更に、次の試験を実施するタイミングを計画した時期より前倒して傾向を確認する等、OOSが実際に生じる前に対処することが重要

GMP省令 第11の2 安定性モニタリング

GMP事例集 GMP11の2-5(安定性モニタリング)

### ファームテックジャパン2023年5月号より

安定性モニタリングにおける保存条件について、GMP事例集(2013年版)GMP11-69では、r安定性試験ガイドラインの改定についてJ(以下「ICHQ1A(R2)」という)に述べられている条件(一般的な原薬、製剤においては $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ )を原則としつつ、「当面の間」承認条件による保存を認めることとされていた。

GMP事例集(2022年版)GMP11の2-5では、PIC/SのGMPガイドラインとの整合を図る観点等から、「当面の間は承認条件による保存を認める」との表現は削除され、ICHQ1A(R2)の長期保存試験の保存条件、または、承認申請時に有効期間等の設定にあたり実施・陳述した長期保存試験条件での実施が必要とされた。

すなわち、承認申請時にICHQ1A(R2)の長期保存試験条件での安定性試験の実施が求められた製品について、GMP省令で求められる安定性モニタリングを成り行き条件で行うといったことは、原則として認められないものと考えられる。

一般的には成り行き保管に比べ、安定性試験の条件のほうが過酷と考えられることから、成り行きでの保存条件による安定性モニタリングでは、製品が有効期間にわたって規格に適合していることを適切に担保できない可能性がある。

何らかの理由により、ICHQ1A(R2)の長期保存試験の保存条件や、承認申請時に有効期間等の設定にあたり実施・陳述した長期保存試験条件と異なる保存条件とする場合は、当該条件での安定性モニタリングにおいても、有効期間にわたって最終製品が規格に適合していることを評価可能とする妥当な根拠等を示すことが求められる。

### 第11条の3 製品品質の照査

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
製造管理者 第五 条	GMP5-10(製品品質の照査)	製品品質の照査 第十一 条の三	GMP11の3-1(製品品質の照査)			
<p>一製造管理及び品質管理に関わる業務(以下「製造・品質管理業務」という。)を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督すること。</p> <p>&lt;一部改正施行通知 薬食監麻発0830第1号 平成25年8月30日&gt; 第2製造・品質管理業務について GMP省令第5条に規定する製造・品質管理業務は、製品品質の照査を含むこと。製品品質の照査は、定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるか確認するために実施すること。</p>	<p><b>【問】</b> 製品品質の照査は、なぜ必要なのか</p> <p><b>【答】</b> バリデートされた工程であっても、製造実績を積み上げるに従って、より製品品質を向上させるため改善すべき事項が見出される場合があり、例えば、次のような場合が考えられる。</p> <p>1. 原料物性の変化等により製造条件等を変更することが望ましい場合があるため。</p> <p>2. 異常・逸脱の傾向又は好ましくない傾向等が認められた場合には、所要の措置を採る必要性があるため。</p>	<p>製造業者等は、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、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一製造工程並びに原料、資材および製品の規格の妥当性を検証することを目的として、定期的または随時に、製品品質の照査を行うこと。</p> <p>二前号の照査の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。</p> <p>2製造業者等は、前項第1号の照査の結果に基づき、製造管理若しくは品質管理に関して改善を要する場合またはバリデーションを行うことを要する場合においては、所要の措置をとるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p><b>【問】</b> 製品品質の照査は、なぜ必要なのか</p> <p><b>【答】</b> バリデートされた工程であっても、製造実績を積み上げるに従って、より製品品質を向上させるため改善すべき事項が見出される場合があり、例えば、次のような場合が考えられる。</p> <p>1. 原料物性の変化等により製造条件等を変更することが望ましい場合があるため。</p> <p>2. 異常・逸脱の傾向又は好ましくない傾向等が認められた場合には、所要の措置を採る必要性があるため。</p>	<p>製造管理者が管理監督→製造業者等が品質保証に係る業務を担当する組織に行わせる</p> <p>改善時の対応やバリデーションの対応について、記録と保管が規定された</p>	<p>●A社： 以前より品質保証部門が行っていた。改善についてはフォーマットを規定しており、記録保管している。再バリデーションの指示については別の会議体で実施している。</p> <p>●B社： 品質部門がすべての照査を行っている。照査の結果をマネジメントレビューで報告し、評価することとした。</p> <p>●C社： 以前は品質保証部門が、現在は部署名が変わり信頼性保証部が製品品質の照査(工程管理の定期照査含む)を実施している。製品品質の照査に関する手順書があり、改善等についても規定されている。</p> <p>●D社： GMP省令改正時に品質保証部門を設定し、照査を行っている。改善、バリデーション及び他の記録、保管についても手順書で定められている。</p> <p>●E社： 以前より品質保証部門が行っていた。照査手順書の照査フローに「再バリデーションや変更の必要性を決定する」旨を記載。</p> <p>●F社： 照査及び報告書作成を品質保証部門に変更した。改善時の対応やバリデーションの対応について、記録と保管はすでに行っていた。</p>	<p>品質保証に係る業務を担当する組織が行う。</p> <p>手順書を作成して運用しなければならない。</p>

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<b>GMP5-11(製品品質の照査)</b> <b>【問】</b> 製品品質の照査はどのように行うべきか。 <b>【答】</b> 照査を行うに当たっては、手順を定め、次の事項に留意して実施すること。 1. 通例、年1回は実施すること。 2. 照査の結果については評価を行い、是正措置又は再バリデーションの実施の必要性を検討すること。是正措置又は再バリデーションが必要であるとされた場合には、その理由及び内容について記録を作成すること。 3. リスクに応じて、製品の種類ごとにグループ化して実施する場合には、科学的な妥当性を示すこと。		<b>GMP11の3-2(製品品質の照査)</b> <b>【問】</b> 製品品質の照査はどのように行うべきか。 <b>【答】</b> 照査を行うに当たっては、手順に従い、次の事項に留意して実施すること。 なお、品質保証にかかわる業務を担当する組織が製品品質の照査のすべての活動を実施する必要はなく、製造部門や試験検査に係る業務を担当する組織などが傾向分析を行った上で品質保証に関する業務を担当する組織が最終的な照査承認を行うことでも差し支えない。 1. 少なくとも、年1回は実施すること。 2. 照査の結果については評価を行い、是正措置、予防措置又は再バリデーションの実施の必要性を検討すること。是正措置又は再バリデーションが必要であるとされた場合には、その理由及び内容について記録を作成すること。 3. リスクに応じて、製品の種類ごとにグループ化して実施する場合には、科学的な妥当性を示すこと。	「品質保証に関わる業務を担当する組織が製品品質の照査のすべての活動を実施する必要はなく、製造部門や試験検査に係る業務を担当する組織などが傾向分析を行った上で品質保証に関する業務を担当する組織が最終的な照査承認を行うことでも差し支えない。」 年1回→年1回以上	●A社： 生産部門や品質管理部門など各部門にデータのまとめを依頼し、品質保証部門に提出してもらっている流れになっている 品質保証部門で照査承認を行う。 年に一回実施している。 ●B社： 品質部門がすべての照査を行っている。照査の結果をマネジメントレビューで報告し、評価することとした。年に1回実施している。 ●C社： 年に1回、ユーティリティおよび製品について、工程管理の定期照査を実施している。年に一回実施。製品品質の照査に関する手順書を規定している。 グループ化はしていない。 ●D社： 照査の責任者が、製造・品質部門に指示してデータをまとめてもらい、照査する。年に一回実施している。 ●E社： 品質保証部門で照査を行っている。年に一回実施している。 ●F社： 品質保証部門で照査承認を行っている。年に一回実施している。	各部門にて作成し、品質保証部門にて照査承認を行うことでも問題ない。 年に一回は実施すること。
			<b>GMP11の3-3(製品品質の照査)</b> <b>【問】</b> 製品品質の照査結果は、いつまでに製造管理者に報告する必要があるか。 <b>【答】</b> 製品品質の照査の目的を果たす上で、支障のない日までに照査を完了し、製造管理者に報告すること。対象品目の製造スケジュールによっても状況は異なるので、一概に期限を想定することはできないが、製造所において適切に期限を設定し、当該期日までに照査を完了すること。	期限管理について規定	●A社： 期間を定めて実施している ●B社： 期限が設定されていないので、必要があれば今後設定していく。 ●C社： 期間を定めて実施している ●D社： 原則、期限を定めている。 ●E社： 期間を定めて実施している ●F社： 期間を定めて実施している	期限管理をすること

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<p><b>GMP5-12(製品品質の照査)</b></p> <p><b>【問】</b> 製造頻度が1ロット／年以下程度となる製品の製品品質の照査は、どのように実施するのか。</p> <p><b>【答】</b> 製造頻度に関わらず、市場出荷後の製品の品質に係る情報(GMP5-14の7及び8等)に対しては製品品質の照査を行うこと。それ以外の項目については、あらかじめ照査を行うロット数、そのロット数に満たなくても照査を行う年数を製造業者が適切に決定し、手順に記載すること。そして、あらかじめ設定された製造ロット数に達した段階で製品品質の照査を行うこと。また、製造ロット数があらかじめ設定されたロット数に満たなくても、あらかじめ設定された年数を経過する場合には、製品品質の照査を行うこと。</p>		<p><b>GMP11の3-4(製品品質の照査)</b></p> <p><b>【問】</b> 一時的な製造休止など生産状況の理由により、製造がなかった、または1、2ロット程度しか製造しなかった製品の製品品質の照査は、どのように実施するのか。</p> <p><b>【答】</b> 製品品質の照査の対象期間に当該製品の製造が無い場合であっても、保管中の逸脱、当該製品に係る変更、安定性モニタリング等の照査が必要になることが考えられる。また、市場流通品が存在する限り、市場出荷後の製品の品質に係る情報に対する照査も必要である。それ以外の項目については、あらかじめ照査を行うロット数、そのロット数に満たなくても照査を行う年数を製造業者等が適切に決定し、手順に規定すること。そして、あらかじめ設定された製造ロット数に達した段階で製品品質の照査を行うこと。また、製造ロット数があらかじめ設定されたロット数に満たなくても、あらかじめ設定された年数を経過する場合は、過去に遡ったロット数を加え、それらを以て工程管理値等の傾向を確認する等により製品品質の照査を行うことも一つの手段である。</p>	<p>追記 「また、製造ロット数があらかじめ設定されたロット数に満たなくても、あらかじめ設定された年数を経過する場合、過去に遡ったロット数を加え、それらを以て工程管理値等の傾向を確認する等により製品品質の照査を行うことも一つの手段である。」</p>	<p>●A社： 傾向の確認は行うが、傾向外の手順はない</p> <p>●B社： 傾向分析は過去のロットと合わせて3ロットで行っている。</p> <p>●C社： 製品品質の照査の対象期間に当該製品の製造が無い場合であっても、保管中の逸脱、当該製品に係る変更、安定性モニタリング等の照査を実施している。市場出荷後の製品の品質に係る情報に関する照査も実施している。予め照査を行うロット数は規定していないが、期間内の製造ロットがあまりにも少ない場合は、1年毎に実施し、傾向が確認できるロット数を製造するまで以前の結果を積み上げて傾向を観察している。</p> <p>●D社： 製造ロット数が少ない場合、前期の製造分を含めて傾向を確認する(追記の方法)</p> <p>●E社： 傾向の確認を行い、傾向外の場合は対応を検討して、必要な措置を記録している。</p> <p>●F社： 過去に遡ったロット数を加え、それらを以て工程管理値等の傾向を確認をしている</p>	<p>工程管理値等の傾向を確認する手段としてOOTの手順の確立を推奨する。</p> <p>製品品質の照査における傾向管理状態の確認は「製品品質の照査報告書記載例について」(平成26年6月13日、監視指導・麻薬対策課事務連絡)にあるように、工程能力指数(CpやCpk)を用いた手法が望ましい。</p>

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<p><b>GMP5-14(製品品質の照査)</b></p> <p><b>【問】</b> 製品品質の照査項目にはどのようなものがあるか。</p> <p><b>【答】</b> 照査の対象には、少なくとも以下の事項が含まれると考えられるが、製造所の実情に応じて製造業者が適切な項目を設定して実施すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査</li> <li>2. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査</li> <li>3. 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査</li> <li>4. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正処置、予防措置の有効性についての照査</li> <li>5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査</li> <li>6. 提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更(輸出届事項の変更を含む。)についての照査</li> </ol>		<p><b>GMP11の3-6(製品品質の照査)</b></p> <p><b>【問】</b> 製品品質の照査項目にはどのようなものがあるか。</p> <p><b>【答】</b> 照査の対象には、少なくとも以下の事項が含まれると考えられるが、製造所の実情に応じて製造業者等が適切な項目を設定して実施すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査</li> <li>2. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査</li> <li>3. 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査</li> <li>4. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正処置、予防措置の有効性についての照査</li> <li>5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査</li> <li>6. 製造販売業者から連絡を受けた、製造販売承認事項の変更(輸出届事項の変更を含む。)についての照査</li> </ol>	承認事項等の情報について、製造販売業者から適切に入手すること	<p>●A社： 製造販売業者より承認書等のコピーをもらうことで情報を入手している</p> <p>●B社： 照査項目を手順書に規定している</p> <p>●C社： 製造販売業者より承認書等のコピーをもらうことで情報を入手している。 また、製品品質の照査に関する手順書の報告書に、1～12の報告をすることとなっている。(三段階判定)</p> <p>●D社： 製造販売業者(本社)より一変等のコピーを入手し、保管している。</p> <p>●E社： 製造販売業者より承認書等のコピーをもらうことで情報を入手している。</p> <p>●F社： 製造販売業者より承認書等のコピーをもらうことで情報を入手している。</p>	製造販売業者から承認書等のコピーをもらうことが望ましい

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<p>7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査</p> <p>8. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査</p> <p>9. 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査</p> <p>10. 新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査</p> <p>11. 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況</p> <p>12. 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査</p> <p>なお、6. 及び10. は、製造販売業者が主体的となる事項であるが、GMPの適正かつ円滑な実施のため、GQP省令第7条の取決めに基づき、製造業者が関与するものをいう。</p>		<p>7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査</p> <p>8. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査</p> <p>9. 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査</p> <p>10. 製造販売業者から連絡を受けた、新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関する市販後の誓約についての照査</p> <p>11. 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況</p> <p>12. 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査</p> <p>なお、6. 及び10. は、製造業者等は、当該製造所に関する情報を、GQP省令第7条の取決めに従い、製造販売業者より適切に入手し、照査すること。</p>			

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<p><b>GMP5-15(製品品質の照査)</b></p> <p><b>【問】</b> GMP5-14に挙げられた照査項目について、具体的な照査方法の事例を示してほしい。</p> <p><b>【答】</b> 照査は、実施している製造管理及び品質管理に応じて傾向と是正措置、予防措置の妥当性について評価し、現行の規格の適格性、製品が適切に管理された状態で製造できているかどうか、再バリデーションの要否や更なる改善の要否などを判断できるものとする。例えば以下のような事例が考えられる。</p> <p>1. 原薬、添加剤、品質に影響を及ぼす容器や包材については、対象品目ごとの受入れのロット数と不合格ロット数(逸脱の発生したロット)及びその理由(調査結果)。実施したCAPAの内容と効果の確認結果。</p> <p>2. 製品については、対象品目ごとの製造ロット数と不合格ロット数(逸脱の発生したロット数)及びその理由(調査結果)。実施したCAPAの内容と効果の確認結果。</p>		<p><b>GMP11の3-7(製品品質の照査)</b></p> <p><b>【問】</b> GMP11の3-6に挙げられた照査項目について、具体的な照査方法の事例を示してほしい。</p> <p><b>【答】</b> 「製品品質の照査報告書記載例について」(平成26年6月13日、監視指導・麻薬対策課事務連絡)を参考にすること。</p>	<p>「製品品質の照査報告書記載例について」(平成26年6月13日、監視指導・麻薬対策課事務連絡)を参考にすること。</p>	<p>●A社： 参考資料を用いて、手順の変更を行った</p> <p>●B社： GMP11の3-6を基に照査を実施している</p> <p>●C社： 参考資料を用いて、手順の変更を行った</p> <p>●D社： 参考資料を用いて手順の変更を行った。</p> <p>●E社： 参考資料を用いて、手順の作成及び変更を行った。</p> <p>●F社： 例ほど細かい内容とはしていない</p>	<p>「製品品質の照査報告書記載例について」(平成26年6月13日、監視指導・麻薬対策課事務連絡)を参考にすること。</p>

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<p><b>GMP5-16(製品品質の照査)</b></p> <p><b>【問】</b> GMP5-14の1の「原料及び資材」はどこまでが対象となるのか。</p> <p><b>【答】</b> 通例、製剤の場合は、出荷される製品(中間製品を含む。)に含まれる原料及び資材(製品品質に影響を及ぼす資材)が対象となる。原薬(中間体を含む。)の場合は、重要な原料及び資材が対象となる。製品品質の照査の対象となる項目は、手順書に記載することが望ましい。</p>		<p><b>GMP11の3-8(製品品質の照査)</b></p> <p><b>【問】</b> GMP11の3-61. の「原料等」は、製造所で使用するすべての原料及び資材が対象となるのか。</p> <p><b>【答】</b> 製品品質の照査は、改正省令公布通知第3の17(1)1に記載のとおり、製造工程並びに原料、資材及び製品の規格の妥当性を検証することを目的として行われるものである。当該目的を達成するため、品質リスクマネジメントを活用し、製品品質の照査の対象とする原料及び資材を適切に選定し、手順書等に記載すること。なお、少なくともGMP11の4-4で示す重要な原料等については照査対象とする必要がある。</p>	品質リスクマネジメントを活用	<p>●A社： 医薬品に用いるすべての原料及び資材を対象としている</p> <p>●B社： 原薬のみ</p> <p>●C社： 医薬品に用いるすべての原料及び資材を対象としている</p> <p>●D社： すべての資材、原料を対象としている。</p> <p>●E社： 医薬品に用いるすべての原料及び資材を対象としている。</p> <p>●F社： 医薬品に用いるすべての原料及び資材を対象としている</p>	対象とするものは業態により異なるが、品質リスクマネジメントを活用し、対象範囲を定めることを推奨する。
	<p><b>GMP5-18(製品品質の照査)</b></p> <p><b>【問】</b> GMP5-14の2の実施で、製品ロット数が多数の場合、工程管理の照査における調査対象ロットは、どのように抽出すればよいか。</p> <p><b>【答】</b> 実施方法は、製造業者等として適切に設定しておくことで差し支えない。例えば、一定期間の全ロットを対象とする方法、年間を通じて多数ロットを生産しているような場合にはランダムに抽出(抽出方法は工程管理の照査の目的(例えば季節変動の評価確認等)に見合ったものであること。)を行う等により製造工程の変動要因が許容条件内にあることを検証する方法等がある。</p>		<p><b>GMP11の3-10(製品品質の照査)</b></p> <p><b>【問】</b> GMP11の3-6に挙げられた照査項目のうち、2. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査について、製品ロット数が多数の場合には、重要な工程管理の照査における調査対象ロットを抽出により選別してよいか。</p> <p><b>【答】</b> 当該照査項目については、一定期間のすべての製造ロットを対象に照査することが望ましいものの、実施方法は、製造業者等として適切に設定し、手順書等に規定しておくことで差し支えない。抽出による方法を選択する際は、製造時期に偏りがなく、季節変動の評価が可能であること等に留意する必要がある。</p>	手順書等に規定	<p>全社： 期間内の全ロットを対象としている</p>	抽出により選別する場合は、手順書にその旨を記載すること

# 第11の5条 外部委託業者の管理

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言				
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集							
		<p><b>外部委託業者の管理</b> <b>第十一条の五</b> 製造業者等は、試験検査その他の製造・品質関連業務の一部(他の事業者に行わせることにつき支障がないと認められるものに限る。)を外部委託業者に委託する場合には、当該外部委託業者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。</p> <p>ただし、当該取決めが、当該製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者又は法第十九条の二第一項の承認を受けた者と当該外部委託業者との間において締結されている場合においては、この限りでない(次項第一号において同じ。)</p>	<p><b>GMP11の5-1(外部委託業者の管理)</b></p> <p><b>【問】</b> GMP省第11条の5の外部委託業者にはどのような者があるか。</p> <p><b>【答】</b> GMP省第11の5外部委託業者には、例えば、改正省令公布通知第3の19(1)2に示される業務の他以下の業務を受託する者(同一法人の他事業所は含まない。)も該当する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ GMP省令第10条第9号に規定する構造設備の点検整備、計器の校正</li> <li>・ 作業衣の消毒、滅菌</li> <li>・ GMP省令第17条第2項に規定する使用又は出荷に不適とされた原料、資材及び製品の保管及び処理</li> </ul> <p>なお、委託する業務のリスクに応じて、外部委託業者の管理方法を適切に設定すること。</p>	(新設)	<p>●A社 外部： 1外部試験検査、2温度データロガーの校正 製造所内： 該当なし</p> <p>●B社 外部： 1包装資材の保管、2ユニフォームの洗濯、3試験委託、4製造委託 製造所内：1防虫防鼠、2清掃</p> <p>●C社 外部： 1製品分析、2原料分析製造所内： 1防虫防鼠</p> <p>●D社 外部： 1原材料の受入試験、2安定性モニタリング、3分析機器の校正・点検、4参考品の保管、5製造機器・保管設備等の校正・点検、6作業服等のクリーニング 製造所内： 1分析機器の校正・点検、2製造機器・保管設備等の校正・点検、3空調・製造用水設備等の校正・点検、4作業室の消毒・殺菌、5環境モニタリング、6防虫・防鼠管理</p>	<p>本研究会の会員が所属する製造所は、次に示す外部委託業者を管理対象にしている。(なお、ここで示すものは一例であり、これらに限定されるものではない。)</p> <p>なお、表に示す「外部」とは委託業務が製造所の外で行われることを意味し「製造所内」とは、委託業務が製造所内で行われることを意味する。</p> <table border="1"> <tr> <td>外部</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製品や原料の試験</li> <li>・ 試験・分析機器の保守点検や校正</li> <li>・ 製造設備等の保管</li> <li>・ 作業服のクリーニング</li> <li>・ 包装資材や参考品の保管</li> <li>・ 製造業務の委託</li> <li>・ 試験廃液の処理</li> <li>・ 安定性モニタリング(に係る検体の保管)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>製造所内</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 防虫防鼠</li> <li>・ 試験・分析機器の保守点検や校正</li> <li>・ 製造設備等の保守点検</li> <li>・ 製造支援設備(例:製薬用水システム)の保守点検</li> <li>・ 製造所内の清掃(消毒、殺菌も含む)</li> <li>・ 環境モニタリング</li> </ul> </td> </tr> </table>	外部	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製品や原料の試験</li> <li>・ 試験・分析機器の保守点検や校正</li> <li>・ 製造設備等の保管</li> <li>・ 作業服のクリーニング</li> <li>・ 包装資材や参考品の保管</li> <li>・ 製造業務の委託</li> <li>・ 試験廃液の処理</li> <li>・ 安定性モニタリング(に係る検体の保管)</li> </ul>	製造所内	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 防虫防鼠</li> <li>・ 試験・分析機器の保守点検や校正</li> <li>・ 製造設備等の保守点検</li> <li>・ 製造支援設備(例:製薬用水システム)の保守点検</li> <li>・ 製造所内の清掃(消毒、殺菌も含む)</li> <li>・ 環境モニタリング</li> </ul>
外部	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製品や原料の試験</li> <li>・ 試験・分析機器の保守点検や校正</li> <li>・ 製造設備等の保管</li> <li>・ 作業服のクリーニング</li> <li>・ 包装資材や参考品の保管</li> <li>・ 製造業務の委託</li> <li>・ 試験廃液の処理</li> <li>・ 安定性モニタリング(に係る検体の保管)</li> </ul>									
製造所内	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 防虫防鼠</li> <li>・ 試験・分析機器の保守点検や校正</li> <li>・ 製造設備等の保守点検</li> <li>・ 製造支援設備(例:製薬用水システム)の保守点検</li> <li>・ 製造所内の清掃(消毒、殺菌も含む)</li> <li>・ 環境モニタリング</li> </ul>									

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言			
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集						
				<p>●E社 外部： 1試験委託業務、2機器校正、3作業服クリーニング 製造所内： 1設備校正・保守点検、2防虫防鼠</p> <p>●F社 外部： 1一部の原料試験、2作業服のクリーニング、3試験廃液の処理 製造所内： 1製造・試験機器の保守点検・校正、2製造区域外の清掃</p> <p>●G社 外部： 1分析(QC)機器の校正、2作業服のクリーニング、3一部の試験検査、4安定性モニタリングに係る検体の保管 製造所内： 1製造支援設備(例：製薬用水システム)の保守点検(管理)、2防虫防鼠、3分析(QC)機器の校正</p>	<p>また、外部委託する業務をリスクに応じて分類して管理することが推奨される。製品品質に与える影響が大きい場合は「区分1」とし、影響が小さい場合は「区分2」に分類する。</p> <p>具体的には、次の通りである。</p> <table border="1"> <tr> <td>区分1</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>製品や原料の試験</li> <li>試験・分析機器の保守点検や校正</li> <li>製造設備の保守点検や校正</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>区分2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>防虫防鼠</li> <li>作業服のクリーニング</li> <li>試験廃液の処理</li> <li>製造所内の清掃</li> <li>製造支援設備(例：製薬用水システム)の保守点検</li> <li>試験・分析機器の保守点検や校正</li> </ul> </td> </tr> </table>	区分1	<ul style="list-style-type: none"> <li>製品や原料の試験</li> <li>試験・分析機器の保守点検や校正</li> <li>製造設備の保守点検や校正</li> </ul>	区分2	<ul style="list-style-type: none"> <li>防虫防鼠</li> <li>作業服のクリーニング</li> <li>試験廃液の処理</li> <li>製造所内の清掃</li> <li>製造支援設備(例：製薬用水システム)の保守点検</li> <li>試験・分析機器の保守点検や校正</li> </ul>
区分1	<ul style="list-style-type: none"> <li>製品や原料の試験</li> <li>試験・分析機器の保守点検や校正</li> <li>製造設備の保守点検や校正</li> </ul>								
区分2	<ul style="list-style-type: none"> <li>防虫防鼠</li> <li>作業服のクリーニング</li> <li>試験廃液の処理</li> <li>製造所内の清掃</li> <li>製造支援設備(例：製薬用水システム)の保守点検</li> <li>試験・分析機器の保守点検や校正</li> </ul>								

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
		<b>外部委託業者の管理</b> <b>第十一条の五</b> 製造業者等は、試験検査その他の製造・品質関連業務の一部(他の事業者に行わせることにつき支障がないと認められるものに限る。)を外部委託業者に委託する場合には、当該外部委託業者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。  ただし、当該取決めが、当該製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者又は法第十九条の二第一項の承認を受けた者と当該外部委託業者との間において締結されている場合には、この限りでない(次項第一号において同じ。)。	<b>GMP11の5-2(外部委託業者の管理)</b>  <b>【問】</b> 製造販売業者が外部委託業者と取決めを締結している場合、製造業者等として、GMP省令第11条の5第2項第1号の適性及び能力の確認、同第2号の定期的な確認はどのように実施すればよいか。  <b>【答】</b> 既に製造販売業者が外部委託業者の適正及び能力の評価、定期的な確認を行っている場合は、製造販売業者の作成した監査報告書等を入手し、それを確認し、評価結果を記録することで、製造所としての確認とすることができる。  なお、製造業者等がそれらの情報を入手できるよう、製造販売業者との取決め等において外部委託業者の管理に関する責任範囲を明確にしておくこと。	(新設)	<b>●A社</b> 製造販売業者にて評価済みである場合はその監査結果を入手し、確認及び承認することで代替もよいとしている。 <b>●B社</b> 製造販売業者が供給者及び外部委託業者を選定し評価している場合は、その内容を確認し、品質管理責任者が承認することでもよいとしている。 <b>●C社</b> 製造販売業者の作成した監査報告書等を入手し、それを確認することで適性や能力を確認している。 <b>●D社</b> 製造販売業者の作成した監査報告書や書面監査等の書類を入手し、それを確認することで適性や能力を確認している。 外部委託業者とその外部委託業務にかかる製造販売業者が取決めを締結している場合は、外部委託業者との取決めを締結する必要はないと手順に記載している。 <b>●E社</b> 文書には規定していない。 製造販売業者が定期的に監査を実施し、作成した監査報告書等を入手することもある(ない場合がほとんど)。 初回に製造販売業者が適性や能力を確認に行くのに同行したこともある(報告書は自社作成し、保管)。 2回目以降は「問題なし」のメール報告のみ。確認結果が報告されてきた場合は、自社で保管している。	製造販売業者が外部委託業者を評価(定期的な評価を含む)をしている場合には、次の3つの対応が推奨される。  1. 製造販売業者から評価結果を記載した監査報告書等を入手する。  2. 入手した監査報告書等に基づき、外部委託業者の適性や能力を確認する。  3. 品質管理責任者等が承認する。

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言															
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集																		
		<b>外部委託業者の管理</b> <b>第十一条の五</b> 製造業者等は、試験検査その他の製造・品質関連業務の一部(他の事業者に行わせることにつき支障がないと認められるものに限る。)を外部委託業者に委託する場合には、当該外部委託業者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。  ただし、当該取決めが、当該製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者又は法第十九条の二第一項の承認を受けた者と当該外部委託業者との間において締結されている場合においては、この限りでない(次項第一号において同じ。)。	<b>GMP11の5-4(外部委託業者の管理)</b>  <b>【問】</b> GMP省令第11条の5第2項第1号に外部委託業者との取決めの際、その適性及び能力について確認するとあるが、どのようなことをいうか。  <b>【答】</b> 外部委託業務の製品品質への影響の程度等に応じて、監査(実地又は書面)、業者との面談、又は業者資料の確認等を行い、その結果を文書として残す等の対応がある。	(新設)	<b>●A社</b> 書面もしくは実地の監査を行うと手順書に規定している。 書面と実地の基準については、現時点では手順に定めていないため、今後検討する。 <b>●B社</b> 新規委託業者を選定する場合には、監査による調査を行う。 委託業者から供給される品目又はサービスに対するリスクを考慮して、実地監査又は書面監査を選択する。 ・区分1(リスク大)：実施監査(原則) ・区分2(リスク小)：書面監査(原則) <b>●C社</b> 品質への影響が大きい場合は監査、品質への影響が小さい場合は業者面談 <b>●D社</b> 製造販売業者及び研究開発部門とともに、供給者及び外部委託業者の評価を行い、適正な供給者及び外部委託業者を選定する。 <b>●E社</b> リスク分類1,2で方法が異なる具体的には： ・リスク「大」：実地監査又は書面監査 ・リスク「小」：書面監査	外部委託業者との取決めの際には、リスクに応じて外部委託業者の適性や能力の確認方法を変えることが推奨される。  製品品質に大きな影響を与える委託業務については、「監査」や「業者との面談記録」、「業者資料」により適性や能力を確認し、影響の小さい委託業務については「監査」や「業者資料」を確認する。  具体的には次の通りである。 <table border="1" data-bbox="2151 640 2804 1113"> <thead> <tr> <th>リスク</th> <th>実施区分</th> <th>外部委託業者の 適性や能力を確認する方法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>区分1</td> <td>外部</td> <td>・実地監査 ・書面監査</td> </tr> <tr> <td>区分1</td> <td>製造所内</td> <td>・業者との面談記録 ・業者資料*の確認 (*業者のパンフレット、ホームページ等の情報)</td> </tr> <tr> <td>区分2</td> <td>外部</td> <td>・書面監査 ・業者資料*の確認 (*業者のパンフレット、ホームページ等の情報)</td> </tr> <tr> <td>区分2</td> <td>製造所内</td> <td>・業者資料*の確認 (*業者のパンフレット、ホームページ等の情報)</td> </tr> </tbody> </table>	リスク	実施区分	外部委託業者の 適性や能力を確認する方法	区分1	外部	・実地監査 ・書面監査	区分1	製造所内	・業者との面談記録 ・業者資料*の確認 (*業者のパンフレット、ホームページ等の情報)	区分2	外部	・書面監査 ・業者資料*の確認 (*業者のパンフレット、ホームページ等の情報)	区分2	製造所内	・業者資料*の確認 (*業者のパンフレット、ホームページ等の情報)
リスク	実施区分	外部委託業者の 適性や能力を確認する方法																			
区分1	外部	・実地監査 ・書面監査																			
区分1	製造所内	・業者との面談記録 ・業者資料*の確認 (*業者のパンフレット、ホームページ等の情報)																			
区分2	外部	・書面監査 ・業者資料*の確認 (*業者のパンフレット、ホームページ等の情報)																			
区分2	製造所内	・業者資料*の確認 (*業者のパンフレット、ホームページ等の情報)																			

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
					<p>●F社 区分、実施場所によって確認方法を分けている。 実地監査や書面監査、業者資料の確認等。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「区分1、外部実施」実地監査又は書面監査</li> <li>・「区分1、製造所実施」面談記録又は業者資料の確認</li> <li>・「区分2、外部実施」書面監査又は業者資料の確認</li> <li>・「区分2、製造所実施」業者資料の確認</li> </ul> <p>●G社 あらかじめ指定された者は、新規外部委託業者に選定する前に、当該業者の適性及び能力を確認し、外部委託業者として利用するかの判断を行う。リスク区分・実施区分に応じた適性・能力確認の評価手法を以下の表に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・リスク「区分1」＋実施区分「外部」：実地監査、書面監査</li> <li>・リスク「区分1」＋実施区分「製造所内」：面談記録(注1)、業者資料(注2)の確認</li> <li>・リスク「区分2」＋実施区分「外部」：書面監査、業者資料(注2)の確認</li> <li>・リスク「区分2」＋実施区分「製造所内」：業者資料(注2)の確認</li> </ul> <p>注1：外部委託業者との採用面談時の記録 注2：業者のパンフレット、ホームページ等の情報</p>	

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
		<b>外部委託業者の管理</b> <b>第十一条の五</b> 製造業者等は、試験検査その他の製造・品質関連業務の一部(他の事業者に行わせることにつき支障がないと認められるものに限る。)を外部委託業者に委託する場合には、当該外部委託業者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。  ただし、当該取決めが、当該製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者又は法第十九条の二第一項の承認を受けた者と当該外部委託業者との間において締結されている場合においては、この限りでない(次項第一号において同じ。)。	<b>GMP11の5-5(外部委託業者の管理)</b>  <b>【問】</b> GMP省令第11条の5第2項第2号に、外部委託業者が当該委託に係る製造・品質関連業務を適正かつ円滑に行っているかどうかについて定期的に確認するとあるが、どのようなことをいうか。  <b>【答】</b> 外部委託業務の製品品質への影響の程度に応じて、監査(実地又は書面)、面談の実施等を行い、その結果を文書として残すなどの対応がある。  なお、製造所内で実施される外部委託業務に関しては、その作業の状況及び結果を文書に残すことで、前述の定期的な確認に代えることができる。	(新設)	<b>●A社</b> 「書面監査：原則として3年ごと、実地監査：原則として5年ごと」と手順書に規定している。 <b>●B社</b> 更新や定期監査などで実績に問題がない場合は書面監査とすることがある。 1既存の委託業者との契約を更新する際に契約内容を変更する場合 2製造管理及び品質管理状況を確認する場合(定期監査)⇒前回監査より5年以内 3委託業者での製造方法、試験検査方法、製造場所・施設・設備等に変更等があった場合 4逸脱、不良、苦情等が一定数を超過して発生し、その原因の究明及び再発防止を検討する場合⇒実地のみ <b>●C社</b> 品質への影響が大きい場合は監査、品質への影響が小さい場合は業者面談。頻度については規定しておらず不定期。 <b>●D社</b> リスク分析によって、ランクを分け、適正な方法にて評価する。 <b>●E社</b> リスク分類1,2で方法を変えている。具体的には： ・リスク「大」：実地監査又は書面監査 ・リスク「小」：書面監査 実施頻度はまだ決められていない <b>●F社</b> 区分、実施場所によって確認方法を分けている。実地監査や書面監査、作業記録の確認等。供給者毎に定められた頻度で実施する。 具体的には： ・「区分1、外部実施」実地監査又は書面監査 ・「区分1、製造所実施」作業記録の確認 ・「区分2、外部実施」書面監査 ・「区分2、製造所実施」作業資料の確認 <b>●G社</b> 本手順書制定時点で既に取り引している外部委託業者については、あらかじめ指定された者は過去の実績(当該外部業者に委託した過去の業務結果を再確認する等)から適性及び能力を確認し、利用できるかどうか判断する。	GMP11-4では、外部委託業者の適性や能力を確認する方法を明示した。ここでは、外部委託業者を定期的に確認する方法、具体的には確認の頻度について考えたい。  GMP11-4の研究会からの提言と同様に、外部委託業者の適性や能力を確認する頻度も、製品品質に与える影響に応じて変えることが推奨される。  例えば、区分1に分類される委託業務は、区分2に分類される委託業務よりも短い期間(頻度)で確認する。また、過去の実績、具体的には逸脱、不良、クレーム等が継続的に発生している外部委託業者については、書面監査から実施監査に変更するなど、適性や能力の確認方法の見直しを検討する。

## 参考資料 第11の5条 外部委託業者の管理

GMP省令 第11条の5 外部委託業者の管理

GMP事例集 GMP11の5-1(外部委託業者の管理)

### 令和3年度GXP研究会活動報告書：岐阜県医薬品等GXP研究会の研究成果

#### 【議題】

外部委託業者の範囲について、どのレベル(清掃業者、校正業者等)まで管理したらよいか。

#### 【具体的な各社対応事例及び意見等】

- GMP業務に携わる全ての外部委託先を管理している(例えば、GMP作業室以外を清掃する清掃業者等の場合は、管理不要と判断している)。
- 清掃業者、クリーニング業者及び校正業者についても取決めを行う必要があると思われるが、リスクに応じて内容を軽減することは可能と思われる。
- 承認書記載に記載されている原料製造会社の外部試験検査機関も対象であると聞いたことがあるため、この業者については取決め書において、当該原料製造会社に管理を委託することで対応を検討している。
- 「外部委託業者管理手順書」で、検査・分析、機器校正、清掃・消毒、作業服のクリーニング、防虫対策、機械設備保守点検に関する業者を対象としている

### 令和3年度大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会)の成果物「外部委託業者に管理に関する手順書」より

#### 2.1 外部委託業務のリスク区分

製造・品質関連業務に関しては、当該委託業務の製品品質に対するリスクに応じて2つに区分する(注)。

- リスク区分1：製品品質に大きな影響を及ぼす製造・品質関連業務
- リスク区分2：区分1に該当しない製造・品質関連業務

(注)リスク区分の分類の例として以下のような考え方がある。

1. 分析機器の校正・点検のうち、HPLCの校正・点検は区分1、pHメーターの校正・点検は区分2とする。
2. 製造機器・保管設備等の校正・点検のうち、無菌性や製品品質への影響が大きい機器・設備を区分1、それ以外は区分2とする。
3. 作業室の消毒・殺菌・燻蒸のうち、無菌性や製品品質への影響が大きい業務を区分1、それ以外は区分2とする。
4. 作業服等のクリーニングのうち、作業服等を使用する部屋の清浄度区分に応じて、クリーニング委託業務のリスク区分を分ける。
5. 作業所等の清掃のうち、無菌エリアを区分1、それ以外は区分2とする。

### 令和3年度大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会の成果物「外部委託業者に管理に関する手順書」より

#### 2.2 外部委託業務の実施区分

外部委託業務を効率的かつ効果的に管理するため、外部委託業務の実施区分(外部・製造所内)(注)を特定する。

(注)外部で実施される委託業務と異なり、製造所内で実施される委託業務は、通常、以下のよう  
な対応が行われているため、  
実施場所によってリスクが異なるとの考え方に基づいている。

- 業務手順書・計画書等を事前に確認し、必要に応じて作業に立ち会う。
- 逸脱・異常等の報告を受けた場合は、速やかに、必要な指示を行う。

委託する業務ごとに実施区分を特定した表(例)

実施区分	業務区分	業務内容
外部	QC	原材料の受入試験 安定性モニタリング 分析機器の校正・点検 参考品の保管
	製造	製造機器・保管設備等の校正・点検 作業服等の滅菌 作業服等のクリーニング
	QA	文書・記録の保管
製造所内	QC	分析機器の校正・点検
	製造	製造機器・保管設備等の校正・点検 空調・製造用水設備等の校正・点検 作業室の消毒・殺菌・燻蒸 環境モニタリング 防虫・防鼠管理 作業所等の清掃
	QA	自己点検

令和4年度GXP研究会活動報告書：岐阜県医薬品等GXP研究会の研究成果「外部委託業者に管理に関する手順書」より

**5. 対象となる業者**

以下に管理すべき委託業者の例を示すが、これに拘るものではない。

なお、本手順書は必ずしも GMP 管理を行っていない外部委託業者を対象としており、外部試験機関についてはGMP 対応が必須であることから対象外とした。

- 計器の校正
- 消毒・滅菌
- 設備の清掃
- クリーニング
- 防虫防鼠
- 検体、参考品の保管管理
- 機器・システムの保守管理
- 製品、原料等の不適合品の保管管理
- 廃棄物管理(不適合品処理含む)
- 文書管理(保管・廃棄)

**GMP省令** 第11条の5 外部委託業者の管理

**GMP事例集** GMP11の5-2(外部委託業者の管理)

令和3年度大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会の成果物「外部委託業者に管理に関する手順書」より

**3.1 外部委託業務との取り決め**

- 外部委託業者と外部委託する業務に関する取決めを締結する。
- ただし、外部委託業者とその外部委託業務に係る製造販売業者又は外国製造医薬品等特例承認取得者が取決めを締結している場合(注)、外部委託業者との取決めを締結する必要はないが、その事実(取決めの名称、締結日等)を記録として保管する。  
(注)製造販売業者と製造業者との取決め等において外部委託業者の管理に関する責任範囲を明確にしておくこと。
- 区分2に該当する外部委託業者の取決めは、業務発注書等での委託によって当該委託業務が適切に実施できる場合は、業務発注書等に代えることができる。

令和4年度GXP研究会活動報告書：岐阜県医薬品等GXP研究会の研究成果「外部委託業者に管理に関する手順書」より

**7. 外部委託業務の製造販売業者による管理について**

- 外部委託業者の管理を GQP 省令に基づいて製造販売業者が行っている場合は、製造販売業者の作成した監査報告書等を入手し、それを確認し、評価結果を記録することで、業務の代用とすることができる。
- これについてはリスクを明確にし、製造販売業者との取決めで責任範囲と手順を明確にしておく。

令和3年度GXP研究会活動報告書：岐阜県医薬品等GXP研究会の研究成果

【議題】

書面監査やリモート監査について、具体的にどのように監査したらよいか。

【具体的な各社対応事例及び意見等】

- 外部業者を分類分けして、分類ごとにそれぞれの監査頻度を設定し、監査等を実施している。書面監査については、疑問点がある場合、メールベースで質問や必要書類の提出を求めている。リモートについては、今年経験したが、出来る限りリアルタイムの映像をカメラ(ビデオ)にて撮影しながら監査を実施した。撮影等困難である場合は、事前に撮影したものを提示して対応した。
- 現在は書面調査後、リモートでの委託業者評価を行っている。ただし、リモートでの評価は実施評価に代わるものではないため、本来であれば実施での監査を行う手順となっている。また業務によるが評価は定期的に行うこととしている。

令和3年度大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会の成果物「外部委託業者に管理に関する手順書」より

2.3 新規外部委託業者の適性・能力確認

あらかじめ指定された者は、新規外部委託業者に選定する前に、当該業者の適性及び能力を確認し、外部委託業者として利用するかの判断を行う。

リスク区分・実施区分に応じた適性・能力確認の評価手法を以下の表に示す。

リスク区分	実施区分	適正・能力確認の手法
区分1	外部	実地監査
	製造所内	面談記録 <sup>注2</sup> 、業者資料 <sup>注3</sup> の確認
区分2	外部	書面監査、業者資料 <sup>注3</sup> の確認
	製造所内	業者資料 <sup>注3</sup> の確認

注2：外部委託業者との採用面談時の記録

注3：業者のパフレット、ホームページ等の情報

2.4 既取引の外部委託業者の適性・能力確認

本手順書制定時点で既取引している外部委託業者については、あらかじめ指定された者は過去の実績(当該外部業者に委託した過去の業務結果を再確認する等)から適性及び能力を確認し、利用できるかどうか判断する。

令和4年度GXP研究会活動報告書：岐阜県医薬品等GXP研究会の研究成果「外部委託業者に管理に関する手順書」より

6. 手順

(1) 新規外部委託業者の適正・能力確認

- 業務を外部委託するにあたり、業種及び業務内容に応じて品質・供給への影響度を考え、また実施場所(外部、製造所内)に応じて確認の手法を選択することができる。
- 検討結果は、新規外部委託業者の適正・能力確認シートにまとめる。
- また、外部委託業者アンケートシートを送付し、回答を評価する。
- これら確認の結果を踏まえ、外部委託業者を決定する。

品質・供給への影響度	実施場所	適正・能力確認方法
大	外部	実地監査等
	製造所内	面談記録、業者の資料調査等
小	外部	書面監査、業者の資料調査等
	製造所内	業者の資料確認等

(3) 確認方法

次の1～5による方法がある。

1 資料調査

当該業者又は第三者より入手した資料を確認する。

2 アンケート調査(書面調査)

外部委託業者アンケートシート(様式 B-2)を送付し、回答を評価する。

3 面談(リモート面談含む)

業者の事業所を訪問し、会社概要、コンプライアンス遵守等を確認する。

4 実地監査(リモート監査含む)

業者の事業所を訪問し、手順書、記録等の書面及び設備の実態、管理状況等を調査する。状況に応じ、Web システム等を用いたリモート監査を利用する。

#### **(5)委託業者との取決め**

- 評価の結果に応じて、当該業務の委受託に必要な事項を文書にて取決める。
- なお、発注書等で委託内容を約束し、請求書等で実施した業務内容が正確に把握できるのであれば、それらで代用することも、リスクに応じて可能とする。

#### ●取決め書に必要な事項

- ・ 目的
- ・ 適用範囲
- ・ 技術的条件
- ・ 定期的確認
- ・ 改善指示
- ・ 報告
- ・ 変更時の事前連絡
- ・ 異常、逸脱発生時の対応
- ・ 苦情等の対応
- ・ 有効期限
- ・ 付属書の変更
- ・ 秘密保持
- ・ 協議事項
- ・ 連絡先

その他、必要に応じて下記事項を加えることも有用である。

- ・ 受託業者が製造エリア内で作業を行う場合の場内のルール遵守(教育訓練とその記録、定期教育等)
- ・ 必要な知識の提供(法令、製品、設備の情報等)
- ・ 作業に関連する記録及び結果の照査、評価
- ・ 責任の所在の明記

**GMP省令** 第11条の5 外部委託業者の管理

**GMP事例集** GMP11の5-5(外部委託業者の管理)

令和3年度大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会の成果物「外部委託業者に管理に関する手順書」より

### 3.3 外部委託業務の定期的な確認

#### (1)確認の手法

リスク区分・実施区分に応じた定期的確認の評価手法を以下の表に示す。

リスク区分	実施区分	定期的な確認の手法
区分1	外部	実地監査または書面監査
	製造所内	作業記録の確認
区分2	外部	書面監査
	製造所内	作業報告の確認

#### (2)監査計画

●品質保証に係る部門は、実施区分が外部である場合は、委託業務の製品品質への影響の程度、委託業務の頻度・業務量、前回監査結果・実施時期等を考慮して、監査対象と選定し、次年の監査計画書を作成する。

#### (3)監査の実施

- あらかじめ指定された者は、監査計画書に基づいて監査を実施する。
- なお、実施区分が製造所内の場合は、実施毎に作業記録、又は、作業報告を確認する。

#### (4)要改善事項

●あらかじめ指定された者が外部委託業務の定期的な確認の結果から改善が必要と判断した場合、外部委託業者に改善を求める。

令和4年度GXP研究会活動報告書：岐阜県医薬品等GXP研究会の研究成果「外部委託業者に管理に関する手順書」より

### 6. 手順

#### (2)定期的な確認

- 外部委託業者のリスク評価表を用い、業種別に点数をつける。
- また、外部委託業者の利用頻度、取決め形態を参考に総合的に判断し、監査方法及び監査頻度を決定する。
- なお、異常発生時等は臨時に確認する。

#### (3)確認方法

次の1～5による方法がある。

##### 1 資料調査

当該業者又は第三者より入手した資料を確認する。

##### 2 アンケート調査(書面調査)

外部委託業者アンケートシート(様式 B-2)を送付し、回答を評価する。

##### 3 面談(リモート面談含む)

業者の事業所を訪問し、会社概要、コンプライアンス遵守等を確認する。

##### 4 実地監査(リモート監査含む)

業者の事業所を訪問し、手順書、記録等の書面及び設備の実態、管理状況等を調査する。状況に応じ、Web システム等を用いたリモート監査を利用する。

##### 5 製造所内での作業確認

委託者が作業する製造所等の現地において実施の状況、実績を確認する。

## 第13条 品質管理(バリデーション)

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
<p><b>品質管理 第十三条</b></p> <p>製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 次に掲げる場合においてバリデーションを行うこと。 イ 当該製造所において新たに医薬品の製造を開始する場合 ロ 製造手順等に製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合 ハ その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合</p>	<p><b>GMP13-11(バリデーション責任者)</b></p> <p>【問】 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。</p> <p>【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。</p>	<p><b>品質管理 第十一条</b></p> <p>製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 次に掲げる場合においてバリデーションを行うこと。 イ 当該製造所において新たに医薬品の製造を開始する場合 ロ 製造手順等について製品品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合 ハ その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合</p>	<p><b>GMP13-11(バリデーション責任者)</b></p> <p>【問】 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指針でいう「バリデーションの責任者」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。</p> <p>【答】 [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GMP省令第6条第4項の文書及びバリデーションマスタープランにあらかじめ規定し、第19条第1号の教育訓練を行い、その責務を支障なく遂行できるようにすること。</p>	<p>GMP省令について二が「品質部門」→「品質保証に係る業務を担当する組織」に変更となった</p> <p>GMP13-11(既設) 【問】の内容に変更はなし。【答】には「第19条第1号の教育訓練を行い」が追加されている。</p>	<p>●A社 教育訓練手順書に基づいて、各責任者になるようとする者に対する研修を実施している</p> <p>●B社 バリデーション責任者はQAより選出している。GMP管理手順書に責任者の資格要件を定めている。</p> <p>●C社 現在まで当該製造所の品質部門の職員が担当している。責務は手順書に規定されている。</p> <p>●D社 製造管理者が兼任している。バリデーションマスタープランにあらかじめ規定はしているが、教育訓練については認定制度であり責務を支障なく遂行できていると思われる。</p> <p>●E社 バリデーション責任者の責務については明記されているが、責務を支障なく遂行できるようにするための教育訓練は行っておらず、認定制度をとっている。</p>	<p>●バリデーション責任者の責務については各社手順書に規定しているが、責務を支障なく遂行できるようにするための教育訓練については明記していない会社が見られる(2/5社明記無)。明記している会社は資格要件を定めている(1/5社)。また、明記していても、責任者の研修や認定制度をとることで、責務を支障なく遂行できると判断している(2/5社)。</p>

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
<p>二 バリデーシヨンの計画及び結果を品質部門に対して文書により報告すること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第一号のバリデーシヨン結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p><b>GMP13-55(洗浄バリデー)</b></p> <p>【問】 バリデーシヨン基準でいう洗浄バリデーシヨンに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。</p> <p>洗浄バリデーシヨンについては、以下の点に留意して実施すること。</p> <p>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)。</p> <p>2. バリデーシヨ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。</p> <p>3. 洗浄バリデーシヨンに係るバリデーシヨン実施計画書には、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。</p>	<p>二 バリデーシヨンの計画及び結果を、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こと。</p> <p>2 製造業者等は、前項第一号のバリデーシヨン結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置をとるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p><b>GMP13-55(洗浄バリデーシヨン)</b></p> <p>【問】 バリデーシヨン指針でいう洗浄バリデーシヨンに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。</p> <p>洗浄バリデーシヨンについては、以下の点に留意して実施すること。</p> <p>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ア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。</p> <p>2. バリデーシヨ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。</p> <p>3. 洗浄バリデーシヨンに係るバリデーシヨン計画書には、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。</p> <p>9.新規に追加された。</p> <p>また、8.はほぼ同様の内容であり、目視確認についてはGMP13-60に追記された。</p>	<p>GMP13-55(洗浄バリデーシヨン)(既設)</p> <p>【問】の内容は変更なし</p> <p>【答】は内容が変更されている番号があり、新たに9が追加されている。</p> <p>1は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となった。</p> <p>3は後半部分(手順には――から)に記載内容の追加と、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を考慮することと追記された。</p> <p>5は原則としてスワブ法によることから、スワブ法、リンス法など適切な方法を含めることとした。また、検体採取方法が追記された。</p> <p>9.新規に追加された。</p> <p>GMP13-60に追記された。</p>	<p>●A社 医薬品製造業の許可を有していないため、自社の実績を記載することはできないが、ご参考までに情報を共有する。 以下は、実際のGMP適合性調査において製造所が指導を受けた事例。情報源は発表者がPMDAや薬務課のセミナー(勉強会)資料。</p> <p>●B社 1、すべての設備に対して対応はできていない 3、キャンペーン製造を行っていない。 5、記載はないがリンス法を用いている。スワブ法のデータを取っている。 9、原薬製造はしていない 洗浄バリデーシヨンの詳細は手順書に記載していない。</p> <p>●C社 1、すべての設備に対して対応はできていない。 3、計画書にサンプル採取箇所の記載があり、手順書に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している。 5、スワブ法またはリンス法のうち適切なものを用いている。 9、原薬製造はしていない。</p> <p>●D社 1. 未確認 2. OK 3. 未対応 4. OK 5. ふき取り、リンスの適正な方法を採用 6. OK 7. 該当なし 8. OK 9. OK</p>	<p>●回答にある留意点について、各社手順書にまとめているが、回答ほど細かい点までは記載していない会社ほとんどである。</p> <p>●過去にGMP適合性調査において、製造所が受けた下記指摘事例から、以上の点に留意すべきと思われる。</p> <p>1.製品が接触するすべての範囲など、リスク評価に基づいて「実施範囲」を明確にする必要がある(指摘事例1、2) 2.リスクに応じて残留物を考慮する必要がある(指摘事例3) 3.規定されたサンプリングポイントでの評価に問題ないこと、具体的には設備全体が規定されたサンプリングポイントで評価できることを示す内容やデータを文書化する必要がある(指摘事例4～6) 4.スワブ法で検証している項目について、代表的な材質のみについてスワブの回収率を検証している場合、その代表的な材質を選定した基準(根拠)(指摘事例7)</p> <p>指摘事例1：製品等が接触するすべての設備器具を洗浄バリデーシヨンの対象としていなかった。</p> <p>指摘事例2：指標成分の残留許容値を決定する際に使用する薬液の接触面積について、全ての共用設備の接触面積が考慮されていなかった。</p> <p>指摘事例3：結晶スラリー-の通るボールバルブ等、洗浄が困難な箇所の分解洗浄を実施していなかった。実際にバルブを分解したところ、残留物が認められた。</p> <p>指摘事例4：製造後の使用機器の洗浄バリデーシヨンにおいて、規定したサンプリングポイントの妥当性を示し、文書化すること。</p> <p>指摘事例5：洗浄バリデーシヨンにおいて、規定したサンプリングポイントで機器全体を評価できるとした理由を文書化すること。</p>

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>		<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>		<p>●E社 洗浄バリデーションの評価方法に関して手順書はないが、研究部門と協調して行っている。確立された洗浄方法は手順に落とし込んでいる。実施する製品や項目により方法は異なる。1-6及び8-9は対応している。(3.ダーティーホールドタイムは規定していない→直ぐに洗浄)</p> <p>●F社 3は手順としてそこまで細かく定めていない。5はスワブ法を用いている。弊社でも同様の項目を規定している。実施範囲に含まれるかもしれないが、実施時期と回数も規定している。</p> <p>●G社 エンドトキシン等は対象外。 定期的な再バリデーションの確認は、通常生産で問題ないことを製品品質照査で確認しており、不要の旨を考察している。</p>	<p>指摘事例6：設備洗浄バリデーションにおいて、規定したサンプリングポイントで機器全体を評価できるとした根拠を記載していなかったことから、必要な措置を講じること。</p> <p>指摘事例7：スワブ法で検証する際のスワブの回収率について、異なる複数の材質の製造設備に対してスワブ法で検証するとしていたが、代表的な材質のみの回収率を検証しており、代表的な材質を選定した根拠が不明であった。</p> <p>●各社適切に洗浄バリデーションを実施し、そのバリデートされた方法を手順書やバリデーション計画書等に規定している。他の製品の成分や他の物品の暴露による交叉汚染が生じないよう、適切な残留許容限度値を設定し、適切に洗浄バリデーションを実施し、バリデートされた洗浄方法を手順書等に反映する必要がある。</p> <p>●残留許容限度値の算出には一日許容暴露量や許容一日摂取量、職業暴露限界、混在濃度10ppm以下、一日最小投与量の1/1000などの考え方をを用いる方法があるが、これらに限ったものではない。</p>

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
	<p>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。</p> <p>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。</p>					

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<p><b>GMP13-56(洗浄バリデーション)</b></p> <p><b>【問】</b> 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。</p> <p><b>【答】</b> 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、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。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一日許容曝露量(PDE/ADE)又は許容一日摂取量 ADI)による方法</li> <li>・ 職業曝露限界(OEL)による方法</li> <li>・ 混在濃度 10ppm 以下</li> <li>・ 一日最小投与量の1/1000</li> </ul>	(新設)	<p>●A社 1日使用量を規定していない医薬品ばかりのため、すべて、10ppm 以下基準で実施している。この根拠についてもバリデーション計画書に規定している。</p> <p>●B社 適切に洗浄バリデーションを実施し、バリデートされた洗浄方法を手順書に反映している。残留許容限度値の算出には【答】の例にある一日許容曝露量や混在濃度等を用いている。</p>	<p>●最終製品の品質は製剤工程のプロセスバリデーション、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。また、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、工程作業環境下に暴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を保証する必要がある。</p> <p>●包装形態及び包装材料の適格性については、製剤開発段階において、投与経路からのリスクの程度及び製剤と一次包装との相互作用からくるリスクの大きさにより、十分に検証した上で確定する必要がある(JP18製剤包装通則、参考情報「医薬品包装における基本的要件と用語」参照) また、包装工程のプロセスバリデーションにおいては、機器が適切に稼働し、包装品の仕上がり状態が目的とする規格を満たしていることを確認することが重要である。(平成28年度大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会)</p>

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<p>また、関連する以下の資料も参照されたい。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「原薬GMPのガイドラインに関するQ&amp;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</li> <li>・ 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</li> <li>・ 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</li> <li>・ AIDE MEMOIRE, INSPECTION OF HEALTH BASED EXPOSURE LIMIT (HBEL) ASSESSMENTS AND USE IN QUALITY RISK MANAGEMENT, PI 052 1, PIC/S</li> <li>・ ICHM7</li> <li>・「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。</li> </ul>			

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<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>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(プリスター包装機)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-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"> <li>1. 投入する錠剤、カプセル剤等(以下、「錠剤等」)の品質</li> <li>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</li> <li>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)</li> </ol> <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。 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>	(新設)	<p>●A社： バリデーション実施時より頻度は落としていますが(10シート確認→1シート確認)、指図書中に同じ項目の確認を入れています。手順書には指図書に従って実施することと記載している。</p> <p>●B社： 対象製剤の取扱いなし</p> <p>●C社： 該当なし</p> <p>●D社： バリデーションを行った際に機器の設定(温度・圧力等)を規定している。</p> <p>●E社： 対象外</p> <p>●F社： 新たにPTP包装の錠剤を取り扱う事となったが、手順書には記載していない。</p>	<p>●回答には以下の1～4の知見等が挙げられている。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 当該製剤の品質特性(安定性評価含む)に関する知見</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> </ol> <p>この知見の得方としては、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1過去の製造などの経験則により得る</li> <li>2他製品で同様の設備を使う場合、その製品での稼働実績から判断して得る</li> <li>3リスクに基づいて検証を行って得る</li> <li>4製造所移管の場合、移管元の製造所から情報を得る等の方法により、知見を得ている。</li> </ol>

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			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。 ・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。 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。			

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<p>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)</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>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</p>	(新設)	<p>●A社： 基本的には実生産規模でプロセスバリデーションを行っている。 挙げられている知見は、経験則によるものが多く、過去の製造をもとに指図書に落とし込んでいる。</p> <p>●B社：対象製剤の取扱いなし</p> <p>●C社：該当なし</p> <p>●D社：リスクに基づいて検証を行っている。 他製品で同様の設備を使う場合、その製品での稼働実績から判断することがある。</p> <p>●E社：対象外</p> <p>●F社：PQやプロセスバリデーションは実生産と同じスケールで行った。知見に関しては移管元から情報を得ている。</p>	

2013年		2021年、2022年		GAP 分析	会員各社の対応	研究会からの提言
GMP省令	GMP事例集	GMP省令	GMP事例集			
			<p>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</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>			

## 参考資料 第13条 品質管理(バリデーション)

GMP省令 第13条 品質管理

GMP事例集 GMP13-11(バリデーション責任者)

### GMP事例集

ほとんどの【問】に対して通知の変更に伴い通知名と、「バリデーション基準→バリデーション指針」、「バリデーション実施計画書→バリデーション指針というバリデーション計画書」などの変更があった。内容に差はない。

また、「バリデーションに関する手順書」→「バリデーションマスタープラン」となっている。

GMP省令 第13条 品質管理

GMP事例集 GMP13-55(洗浄バリデーション)

### 【1】

#### (指導事例)

- 製品等が接触するすべての設備器具を洗浄バリデーションの対象としていなかった。(不明)
  - 指標成分の残留許容値を決定する際に使用する薬液の接触面積について、全ての共用設備の接触面積が考慮されていなかった。(新潟県)
- 製品が接触するすべての範囲など、リスク評価にもとづいて「実施範囲」を明確にする必要があるようである

#### (指導事例)

- 結晶スラリーの通るボールバルブ等、洗浄が困難な箇所の分解洗浄を実施していなかった。実際にバルブを分解したところ、残留物が認められた。(PMDA)
- リスクに応じて残留物を考慮する必要があるようである。

### 【3】

#### (指導事例)

- 製造後の使用機器の洗浄バリデーションにおいて、規定したサンプリングポイントの妥当性を示し、文書化すること。(山口県)
  - 洗浄バリデーションにおいて、規定したサンプリングポイントで機器全体を評価できるとした理由を文書化すること。(山口県)
  - 設備洗浄バリデーションにおいて、規定したサンプリングポイントで機器全体を評価できるとした根拠を記載していなかったことから、必要な措置を講じること。(山口県)
- 手順書に次の内容を追加する必要があるかもしれません。

規定されたサンプリングポイントでの評価に問題ないこと、具体的には設備全体が規定されたサンプリングポイントで評価できることを示す内容やデータ

#### (指導事例)

- スワブ法で検証する際のスワブの回収率について、異なる複数の材質の製造設備に対してスワブ法で検証するとしていたが、代表的な材質のみの回収率を検証しており、代表的な材質を選定した根拠が不明であった。(新潟県)
- スワブ法で検証している項目については、手順書に次の内容を追加する必要があるかもしれません。

代表的な材質のみがスワブの回収率について検証されている場合、代表的な材質を選定するための基準(根拠)

**GMP省令** 第13条 品質管理

**GMP事例集** 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)

**平成28年度大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会の成果物**

**「固形製剤：包装工程のバリデーションの考え方と実施例」**

これを参考にすれば、どの程度まで手順書に落とし込むかがわかる可能性があります。  
GMP13-78についても同様です。

内容をご確認ください。

[https://www.pref.osaka.lg.jp/attach/6069/00147131/01\\_kokei\\_housou.pdf](https://www.pref.osaka.lg.jp/attach/6069/00147131/01_kokei_housou.pdf)

参考資料

- ・ 製剤包装通則(日局)
- ・ 参考情報「医薬品包装における基本的要件と用語PMDA)