

兵庫県製薬協会

2017 年度指摘事例研究

＜2017 年度 GXP 研究会事業＞

作成：兵庫県製薬協会 GXP 研究会

2018/03/16

[本資料は、2015 年度～2016 年度にかけて、兵庫県健康福祉部健康局薬務課より公表された GMP 調査時の指摘事例について、兵庫県製薬協会 GXP 研究会において「なぜ (WHY)」、そのような指摘になったのか」、「その指摘に対して、“何を (WHAT)”、“どのように (HOW)”すればいいのか」について、ディスカッションを行い、その結果についてまとめたものです。]

内容(目次)

GXP2017-A-01	1
すべての逸脱のうち、重大な逸脱かどうかの判断の結果について、明確に記録していない。..	1
GXP2017-A-02	3
重大な逸脱と判断しなかった後、製造又は試験を行った最初の複数ロットについて、その後の当該逸脱に係る影響の程度を評価していない。.....	3
GXP2017-A-03	4
逸脱等発生時の製造記録に、逸脱等の内容を記載していない。.....	4
GXP2017-A-04	7
➢ 変更による製品品質への影響を評価していない。また、評価結果をもとに実施すべき措置等について明記していない。(変更に伴い実施すべき措置等を明確にし、品質部門の承認を受けること。).....	7
➢ 品質への影響を及ぼす恐れのある変更について、変更後最初の複数ロットについて、品質への影響を評価していない。.....	7
GXP2017-A-05	9
原料及び資材の供給者について、品質部門が承認していない。.....	9
GXP2017-A-06	11
製品品質の照査の結果、評価を実施しているが、是正措置又は再バリデーションの実施の必要性を検討していない。.....	11
GXP2017-A-07	14
製品品質の照査対象として、関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況及び工程に対し実施したすべての変更管理が含まれていない。.....	14
GXP2017-A-08	16
製品品質の照査について、一部必要な照査を実施する手順としていない。(照査項目として、委託先に対する管理についての照査を実施する手順としていなかった。).....	16
GXP2017-P-01	18
重要な設備機器のログブックを作成していない。.....	18
GXP2017-P-02	20
中間製品に貼付するラベルの発行について、指図及び記録等を作成していない。.....	20
GXP2017-P-03	22
重要な作業区域の使用記録を作成していない。(秤量室兼サンプリング室の使用記録を作成してなかった。).....	22
GXP2017-P-04	23
➢ 包装工程におけるラインクリアランスに係る記録を作成していない。.....	23

➤ 包装工程等のラインクリアランスについて、リストに基づき実施していない。(ラベル作成工程等の作業エリアについて、作業前にラインクリアランスを実施し、作業時に不要な資材等を置かないこと。)	23
➤ 作業開始前のラインクリアランスをリストに基づき実施していない。	23
GXP2017-P-05	25
系外排出品のライン戻しに対して責任者が承認を実施していない。	25
GXP2017-P-06	27
重要な設備機器等の状態表示(清掃済、使用可)を実施していない。	27
GXP2017-P-07	28
原料、中間製品及び製品を保管する際、ステータス表示等を適正に実施していない。(原料・製品倉庫において、原料、中間品及び製品を区画して配置すること。また、未試験・試験中・合格品等のステータス表示を適正に行うこと。)	28
GXP2017-P-08	31
ウエイトチェッカー等のデバイスの動作確認を実施していない。	31
GXP2017-P-09	33
ユーティリティ関係設備のアラートレベル、アクションレベルを設定していない。	33
GXP2017-Q-01	34
安定性モニタリングについて、逸脱処理したロットを計画に追加していない。	34
GXP2017-Q-02	36
安定性モニタリングについて、実施頻度を適正に規定していない。(品質に影響がある変更や逸脱ロットも計画の対象とすること。)	36
GXP2017-Q-03	39
原料の受入れ時の試験検査について、一部必要な試験検査を行っていない。(支給されている原料である製剤バルクの受入試験について、製造販売業者との GQP 取決めに他の製造業者の試験検査の結果を利用できる等を含んでいない。)	39
GXP2017-Q-04	43
原料に関する受入試験を適正に実施していない。(先行サンプルで実施した試験結果は受入試験として利用できないので、原料受入後に適正に実施すること。)	43
GXP2017-Q-05	45
製品等の規格及び試験検査の方法について、一部明確に規定していない。(上乘せ規格の設定根拠を製品標準書等に記載していない。)	45
GXP2017-Q-06	47
➤ 試験に使用した標準品のロット番号(管理番号)の記載がない。	47
➤ 試験検査記録に、使用した試薬の管理番号等を記録していない。	47
➤ 試験記録の生データ等に、使用した試薬等のロット番号記載していない。	47
➤ 標準品及び試薬・試液の調製記録がない。	47

➤ 試薬の調製記録を作成していない.....	47
➤ 試薬・試液・標準品の期限を明確に規定していない。.....	47
➤ 調整試薬の調整記録を作成していない。.....	47
GXP2017-Q-07.....	51
標準品の出納記録を作成していない。.....	51
GXP2017-Q-08.....	53
試験検査記録に、手順どおりに試験を実施したことがわかる記録を作成していない。.....	53
GXP2017-Q-09.....	56
主要な試験設備について、使用記録を作成していない。.....	56
GXP2017-Q-10.....	57
検体の採取を製造部門の者が実施していたが、品質部門の教育訓練を受けた製造部門の者であることの記録がなかった。.....	57
GXP2017-Q-11.....	60
サンプリング作業への教育を実施していない。.....	60
GXP2017-Q-12.....	62
➤ 参考品として保管する原料について、保管量、保管期間について明確に規定していない。 62	
➤ 参考品の保管容器に適正に保管期間を記載していない。.....	62
GXP2017-Q-13.....	65
試験検査の一部省略に伴う定期的な試験を実施していない。.....	65
GXP2017-Q-14.....	67
試験記録の生データに、照査者の確認印を押印していない。.....	67
GXP2017-V-01.....	70
洗浄バリデーションに使用する試験方法について、分析法バリデーションを実施していない。70	
GXP2017-V-02.....	72
洗浄バリデーションでの指標成分の選定根拠等を計画書に明記していない。.....	72
GXP2017-V-03.....	74
プロセスバリデーション実施計画書に実生産の3ロットについて、コンカレントバリデーションで実施する旨の合理的な根拠を記載していない。なお、1ロット製造後にプロセスバリデーション実施報告書を提出すること。.....	74
GXP2017-V-04.....	77
分析法バリデーションを実施していない。.....	77
GXP2017-V-05.....	80
新規導入した設備について、設計時適格性評価(DQ)を実施していない。.....	80
GXP2017-V-06.....	82
外部校正の報告書の確認結果を記録していない。.....	82

GXP2017-V-07	85
充填工程のバリデーションにおいて、プロセスバリデーションを実施するにあたり設定した管理 設定値の設定根拠を整理していない。	85
GXP2017-V-08	88
包装工程のバリデーションを実施していない。原則一次包装工程のプロセスバリデーションを 実施すること。バリデーション計画書で調査を受ける正当な理由がある場合は、理由を整理し ておくこと。その場合、包装資材が整い次第、速やかに3ロットのプロセスバリデーションを実施 すること。	88

新旧 ID 対比表

ID	内 容	検討時 ID	頁
GXP2017-A-01	すべての逸脱のうち、重大な逸脱かどうかの判断の結果について、明確に記録していない。	A-01	1
GXP2017-A-02	重大な逸脱と判断しなかった後、製造又は試験を行った最初の複数ロットについて、その後の当該逸脱に係る影響の程度を評価していない。	A-02	3
GXP2017-A-03	逸脱等発生時の製造記録に、逸脱等の内容を記載していない。	A-04	4
GXP2017-A-04	変更による製品品質への影響を評価していない。また、評価結果をもとに実施すべき措置等について明記していない。(変更に伴い実施すべき措置等を明確にし、品質部門の承認を受けること。)	A-03	7
	品質への影響を及ぼす恐れのある変更について、変更後最初の複数ロットについて、品質への影響を評価していない。	A-09	
GXP2017-A-05	原料及び資材の供給者について、品質部門が承認していない。	A-05	9
GXP2017-A-06	製品品質の照査の結果、評価を実施しているが、是正措置又は再バリデーションの実施の必要性を検討していない。	A-06	11
GXP2017-A-07	製品品質の照査対象として、関連する装置及びユーティリティの適格性評価状況及び工程に対し実施したすべての変更管理が含まれていない。	A-07	14
GXP2017-A-08	製品品質の照査について、一部必要な照査を実施する手順としていない(照査項目として、委託先に対する管理についての照査を実施する手順としていなかった。)	A-08	16
GXP2017-P-01	重要な設備機器のログブックを作成していない。	P-01	18
GXP2017-P-02	中間製品に貼付するラベルの発行について、指図及び記録等を作成していない。	P-02	20
GXP2017-P-03	重要な作業区域の使用記録を作成していない(秤量室兼サンプリング室の使用記録を作成してなかった。)	P-03	22
GXP2017-P-04	包装工程におけるラインクリアランスに係る記録を作成していない。	P-04	23
	包装工程等のラインクリアランスについて、リストに基づき実施していない(ラベル作成工程等の作業エリアについて、作業前にラインクリアランスを実施し、作業時に不要な資材等を置かないこと。)	P-05	
	作業開始前のラインクリアランスをリストに基づき実施していない。	P-06	

「 2017 年度指摘事例研究 」 兵庫県製薬協会 GXP 研究会

GXP2017-P-05	系外排出品のライン戻しに対して責任者が承認を実施していない。	P-07	25
GXP2017-P-06	重要な設備機器等の状態表示（清掃済、使用可）を実施していない。	P-08	27
GXP2017-P-07	原料、中間製品及び製品を保管する際、ステータス表示等を適正に実施していない（原料・製品倉庫において、原料、中間品及び製品を区画して配置すること。また、未試験・試験中・合格品等のステータス表示を適正に行うこと。）。	P-09	28
GXP2017-P-08	ウエイトチェッカー等のデバイスの動作確認を実施していない。	P-10	31
GXP2017-P-09	ユーティリティー関係設備のアラートレベル、アクションレベルを設定していない。	P-11	33
GXP2017-Q-01	安定性モニタリングについて、逸脱処理したロットを計画に追加していない。	Q-01	34
GXP2017-Q-02	安定性モニタリングについて、実施頻度を適正に規定していない。（品質に影響がある変更や逸脱ロットも計画の対象とすること。）	Q-02	36
GXP2017-Q-03	原料の受入れ時の試験検査について、一部必要な試験検査を行っていない。（支給されている原料である製剤バルクの受入試験について、製造販売業者との GQP 取決めに他の製造業者の試験検査の結果を利用できる等を含んでいない。）	Q-03	39
GXP2017-Q-04	原料に関する受入試験を適正に実施していない。（先行サンプルで実施した試験結果は受入試験として利用できないので、原料受入後に適正に実施すること。）	Q-04	43
GXP2017-Q-05	製品等の規格及び試験検査の方法について、一部明確に規定していない。（上乗せ規格の設定根拠を製品標準書等に記載していない。）	Q-05	45
GXP2017-Q-06	試験に使用した標準品のロット番号（管理番号）の記載がない。	Q-06	47
	試験検査記録に、使用した試薬の管理番号等を記録していない。	Q-08	
	試験記録の生データ等に、使用した試薬等のロット番号記載していない。	Q-11	
	標準品及び試薬・試液の調製記録がない。	Q-17	
	試薬の調製記録を作成していない。	Q-18	
	試薬・試液・標準品の期限を明確に規定していない。	Q-19	
	調整試薬の調整記録を作成していない。	Q-20	
GXP2017-Q-07	標準品の出納記録を作成していない。	Q-09	51

「 2017 年度指摘事例研究 」 兵庫県製薬協会 GXP 研究会

GXP2017-Q-08	試験検査記録に、手順どおりに試験を実施したことがわかる記録を作成していない。	Q-07	53
GXP2017-Q-09	主要な試験設備について、使用記録を作成していない。	Q-10	56
GXP2017-Q-10	検体の採取を製造部門の者が実施していたが、品質部門の教育訓練を受けた製造部門の者であることの記録がなかった。	Q-12	57
GXP2017-Q-11	サンプリング作業への教育を実施していない。	Q-13	60
GXP2017-Q-12	参考品として保管する原料について、保管量、保管期間について明確に規定していない。	Q-14	62
	参考品の保管容器に適正に保管期間を記載していない。	Q-15	
GXP2017-Q-13	試験検査の一部省略に伴う定期的な試験を実施していない。	Q-16	65
GXP2017-Q-14	試験記録の生データに、照査者の確認印を押印していない。	Q-21	67
GXP2017-V-01	洗浄バリデーションに使用する試験方法について、分析法バリデーションを実施していない。	A-10	70
GXP2017-V-02	洗浄バリデーションでの指標成分の選定根拠等を計画書に明記していない。	A-11	72
GXP2017-V-03	プロセスバリデーション実施計画書に実生産の3ロットについて、コンカレントバリデーションで実施する旨の合理的な根拠を記載していない。なお、1ロット製造後にプロセスバリデーション実施報告書を提出すること。	A-12	74
GXP2017-V-04	分析法バリデーションを実施していない。	A-13	77
GXP2017-V-05	新規導入した設備について、設計時適格性評価 (DQ) を実施していない。	P-12	80
GXP2017-V-06	外部校正の報告書の確認結果を記録していない。	P-13	82
GXP2017-V-07	充填工程のバリデーションにおいて、プロセスバリデーションを実施するにあたり設定した管理設定値の設定根拠を整理していない。	P-14	85
GXP2017-V-08	包装工程のバリデーションを実施していない。原則一次包装工程のプロセスバリデーションを実施すること。バリデーション計画書で調査を受ける正当な理由がある場合は、理由を整理しておくこと。その場合、包装資材が整い次第、速やかに3ロットのプロセスバリデーションを実施すること。	P-15	88

注意書き

本資料においては、法令、通知等については、次の通り記載しています。

法令・通知・事務連絡	表記
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」	薬機法
「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」	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の取扱いについて」(厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知 薬食監麻発 0830 第 1 号 平成 25 年 8 月 30 日)	GMP 施行通知
「GMP 事例集 (2013 年版) について」(事務連絡 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長 平成 25 年 12 月 19 日)	GMP 事例集
「PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について」(事務連絡 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 平成 24 年 2 月 1 日) 以下の事務連絡を含む 2018 年 1 月現在最新の事務連絡を適用する <ul style="list-style-type: none"> ✓ 『「PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について」の一部改正について』(事務連絡 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 平成 25 年 3 月 28 日) ✓ 『「PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について」の一部改正について』(事務連絡 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 平成 27 年 7 月 8 日) ✓ 『「PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について」の一部改正について』(事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 平成 29 年 8 月 9 日) 	PIC/S-GMP
「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」	GQP 省令
「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令の施行について」(厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発第 0922001 号 平成 16 年 9 月 22 日)	GQP 施行通知
「GQP 事例集《2005 年 3 月版》について」(事務連絡 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 平成 17 年 3 月 17 日)	GQP 事例集
「原薬 GMP のガイドラインについて」(厚生労働省医薬局長通知 医薬発第 1200 号 平成 13 年 11 月 2 日)	ICH Q7

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-A-01		
KeyWord1	品質保証	KeyWord2	逸脱管理
指摘内容	すべての逸脱のうち、重大な逸脱かどうかの判断の結果について、明確に記録していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<u>レギュレーションからの観点</u>	
GMP 省令	
第十五条	
<p>製造業者等は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、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 逸脱の内容を記録すること。</p> <p>二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。</p> <p style="padding-left: 20px;">イ 逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採ること。</p> <p style="padding-left: 20px;">ロ イに規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること。</p> <p style="padding-left: 20px;">ハ ロの規定により報告された評価の結果及び措置について、品質部門の確認を受けること。</p> <p>2 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、前項第二号ハにより確認した記録を作成させ、保管させるとともに、同号ロの記録とともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。</p>	
GMP 施行通知	
15. 第 15 条（逸脱の管理）関係	
(3)第 1 項第 1 号の規定は、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法に係るすべての逸脱について適用されるものであること。	
(4)第 1 項第 2 号の規定は、すべての逸脱のうち、製造業者等が重大な逸脱と判断した場合に実施する業務であること。	
(5)第 1 項第 2 号イの評価及び所要の措置は、重要な業務であるため、品質部門への報告、品質部門による確認を求めているものであること。	
PIC/S-GMP	
1.8 GMP は、製品がその使用目的に適し、販売承認、治験承認又は製品規格書で要求されている品質基準に対応して一貫して製造され、管理されていることを保証する品質マネジメントの一部である。GMP は、製造と品質管理の双方に関わっている。GMP	

の基本要件は、以下のとおりである。

(vii) 重大な逸脱を完全に記録し、その根本原因を特定し、適切な是正措置及び予防措置を実施する目的をもって調査すること。

リスクなどの観点

逸脱の重大性について検討しなかった場合、致命的な逸脱・品質不良を見逃してしまい、適切な CAPA や出荷停止、回収などが出来ず、不良医薬品を市場に出すことになり、患者様の健康被害を引き起こす可能性があるため。

WHAT & HOW

- 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。
- ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。

WHAT

- 重大な逸脱か否かを選別。
- 重大な逸脱は品質への影響及びリスクに応じた対応と結果の照査・記録が必要。
- 状況を確認し、クラス分け→根本原因の特定→結果→重大かどうか（クラス分け）を再検討→必要があれば是正措置、予防措置→実施後の効果の確認。
- 製品の措置についても明確に検討が必要。

HOW

- ◆ 全ての逸脱に対して、品質部門が重大か否かを評価することが必要であり、またその結果を記録として残しておく必要あり。
- ◆ 品質部門（製造管理者を含む）及び製造販売業への報告、確認が必要。
- ◆ 報告様式、クラス分け（できれば評価項目を詳細に）を規定。
- ◆ 重大な逸脱は製販に報告するような手順を規定。
- ◆ 省令等の理解を上げる教育が必要。
- ◆ 現場の作業員も逸脱が発生したときの対応教育が必要。
- ◆ 重大な逸脱の場合の安定性モニタリングの実施。
- ◆ 重大な逸脱と判断しなかった場合でも、その後の複数ロットのフォロー（影響の程度の評価）を行うこと。

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-A-02		
KeyWord1	品質保証	KeyWord2	逸脱管理
指摘内容	重大な逸脱と判断しなかった後、製造又は試験を行った最初の複数ロットについて、その後の当該逸脱に係る影響の程度を評価していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 施行通知</p> <p>15. 第 15 条（逸脱の管理）関係</p> <p style="padding-left: 20px;">(7)重大な逸脱と判断しなかった後、製造又は試験を行った最初の複数ロットについては、原則、その後の当該逸脱に係る影響の程度を評価すべきであること。</p> <p><u>リスクなどの観点</u></p> <p>判断時には、重大な逸脱ではないと判断出来たとしても、工程を重ねていくにつれて、良くない方向（重大な逸脱）に進む可能性が発生するかもしれない。</p>	

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
<p><u>WHAT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 重大な逸脱でないとは判断した逸脱でも、製造又は試験を行った最初の複数ロットについては、その後の当該逸脱に係る影響の程度を評価しなければならない。 ■ その後の製造等で、「よくない方向（重大な逸脱）に繋がるようなことはないか？」について、その後の傾向を注視し、それを監視する。 <p><u>HOW</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 重大な逸脱の判断基準を規定する。 ◆ 逸脱に係る影響の程度をどのように評価するか SOP を規定する。 ◆ 逸脱に係る影響の程度をどのように評価するかの手順について教育を実施する。 ◆ 逸脱が発生した後、当該ロットや他ロットへの影響を考慮して、必要に応じて出荷判定時の判断に供するようになる。 ◆ 短期的な傾向分析を行うシステム（評価方法）を準備しておく。 	

ID	GXP2017-A-03		
KeyWord1	品質保証	KeyWord2	逸脱管理
指摘内容	逸脱等発生時の製造記録に、逸脱等の内容を記載していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 省令</p> <p>第十五条</p> <p>製造業者等は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、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 逸脱の内容を記録すること。</p> <p>二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。</p> <p>イ 逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採ること。</p> <p>ロ イに規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること。</p> <p>ハ ロの規定により報告された評価の結果及び措置について、品質部門の確認を受けること。</p> <p>2 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、前項第二号ハにより確認した記録を作成させ、保管させるとともに、同号ロの記録とともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。</p> <p>PIC/S-GMP</p> <p>1.8 GMP は、製品がその使用目的に適し、販売承認、治験承認又は製品規格書で要求されている品質基準に対応して一貫して製造され、管理されていることを保証する品質マネジメントの一部である。GMP は、製造と品質管理の双方に関わっている。GMP の基本要件は、以下のとおりである。</p> <p>(vii) 重大な逸脱を完全に記録し、その根本原因を特定し、適切な是正措置及び予防措置を実施する目的をもって調査すること。</p> <p>4.20 バッチ工程記録書は、製造されたバッチごとに保存すること。現行承認されている製造処方及び工程指図書に関連部分に基づくとともに、以下の情報を含むこと。</p> <p>h) 特別な問題点に関する記載（製剤処方及び工程指図書から何らか逸脱した場合の詳細説明及び署名入り承認を含む）</p> <p>4.21 バッチ包装記録書は、バッチごと又は包装されたサブバッチごとに保存すること。包</p>	

装指図書に関連部分に基づくこと。

g) 特別な問題又は異常な事象に関する記載（包装指図書からの逸脱があれば、その詳細説明、署名入り承認を含む）

4.29 （適切な場合）以下の例について、文書化された方針、手順書、実施計画書、報告書、講じられた措置に関連する記録書、又は結論書があること。

－ 逸脱及び不適合の原因究明

5.15 指図書又は手順書からの逸脱は、可能な限り避けること。逸脱が発生した場合は適宜、品質管理部門が参加し、権限を有する者が書面で承認すること。

5.39 期待収率からの著しい逸脱を記録し、原因究明すること。

6.33 ある状況下では、追加のバッチを安定性モニタリングに含めること。例えば、工程又は包装に係る重大な変更又は重大な逸脱があれば、安定性モニタリング試験を行うこと。再処理、再加工又は再利用の作業に係るバッチについて、安定性モニタリングに含めることも検討すること。

ANNEX15 クオリフィケーション及びバリデーション

2.7 承認されたプロトコールを実施中に変更する場合（例えば許容基準や操作パラメータ等の重要な変更）はいかなる場合も逸脱として文書化し、科学的に妥当であることを示さなければならない。

2.8 あらかじめ規定された許容基準に適合しなかった結果は逸脱として記録し、製造所の手順に従って完全に究明しなければならない。バリデーションに対するいかなる意義についても報告書の中で考察されなければならない。

リスクなどの観点

逸脱を製造記録に記録していなかった場合、品質不良等の可能性の情報が出荷判定の際に評価されない可能性があり、また、データのトレーサビリティ上の信頼性欠如を引き起こす。ひいては、逸脱を隠してしまう組織的隠ぺい体質の引き金となる可能性がある。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none">■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
<p>WHAT</p> <ul style="list-style-type: none">■ 製造記録に逸脱等の内容を記載する。■ 逸脱を記録するということの重要性を認識し、行動する品質カルチャーの構築。 <p>HOW</p> <ul style="list-style-type: none">◆ 製造記録に逸脱の有無のチェックを設ける。あるいは、備考欄に逸脱の ID 番号、件名、要約等の記録を書く等の手順化。◆ すべての逸脱は記録することを教育する。◆ 逸脱がクローズしていないと出荷出来ないシステムの作成。	

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-A-04		
KeyWord1	品質保証	KeyWord2	変更管理
指摘内容	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 変更による製品品質への影響を評価していない。また、評価結果をもとに実施すべき措置等について明記していない。(変更に伴い実施すべき措置等を明確にし、品質部門の承認を受けること。) ➤ 品質への影響を及ぼす恐れのある変更について、変更後最初の複数ロットについて、品質への影響を評価していない。 		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 省令</p> <p>第 14 条 第 1 項</p> <p>当該変更による製品の品質への影響を評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>GMP 省令通知</p> <p>14. 第 1 4 条（変更の管理）関係</p> <p>(4)変更後に製造又は試験を行った最初の複数ロットについては、プロセスバリデーションを含めて、変更に係る影響の程度を評価すべきであること。</p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP14-2</p> <p>[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。</p> <p>[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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <ol style="list-style-type: none"> (1)医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 1 4 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 1 4 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。

PIC/S-GMP

1.4 医薬品の製造に適切な医薬品品質システムは、以下を保証するものであること。

(xii)計画された変更を予測的に評価し、必要な場合は薬事規制上の届出又は承認を考慮して、当該変更を実施する前にそれを社内で承認する取決めが整っている。

(xiii)変更を実施した後、品質目標を達成していること及び製品品質に意図しない有害な影響が無いことを確認するため、評価を行う。

リスクなどの観点

変更の検討やバリデーション、リスクアセスメントにおいて、変更に伴う品質リスクを把握・確認しておかなければ、製品品質リスクが残されたまま製品化（変更適用）され、品質不良となる可能性がある。逸脱が生じる可能性がある。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
WHAT	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 全ての変更に対し、品質部門が変更による製品品質の影響を評価しなければならない。 ■ 評価結果をもとに実施すべき措置等について明記して、対応しなければならない。 ■ 変更することによる品質影響に対するリスクアセスメント、リスク低減、変更時のバリデーションを行う必要がある。 	
HOW	
<ul style="list-style-type: none"> ◆ 製品品質の照査時に、変更されたことについても、適切に評価・記録しておくことが必要。 ◆ 変更に伴い実施すべき措置等を明確に記録し、その実施結果を適切に評価・記録しておくことが必要。なお、その記録は品質部門の承認を受ける。 ◆ 変更管理の手順に従って記録を残す。 ◆ 関連文書の改訂を行う。 ◆ 変更箇所の教育を実施し、記録を残す。 ◆ 変更前後において、リスクアセスメントが必要。 ◆ 製販に報告を行う。 	

ID	GXP2017-A-05		
KeyWord1	品質保証	KeyWord2	供給者管理
指摘内容	原料及び資材の供給者について、品質部門が承認していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 施行通知</p> <p>11.第11条（品質管理）関係</p> <p>(8)第1項第6号の「その他品質管理のために必要な業務」とは、例えば、次の事項に該当するものであること。</p> <p>ウ．原料等の供給者管理</p> <p>(ア) 原料及び資材は、品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、これらが文書により規定されていること。</p> <p>(イ) 重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと。</p> <p>(ウ) 供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認すること。</p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP11-82（原料等の供給者管理）</p> <p>[問] 一部改正施行通知第3章第3の11（8）ウ（ア）でいう「品質部門によって承認された」とは、具体的にどのような手続きが必要になるのか。</p> <p>[答] 品質部門は、原料及び資材の供給者の評価並びに管理に関する手順をあらかじめ手順書等に定めておく必要があり、供給者はその手順に沿って承認される必要がある。また、個別の原料及び資材については、その手順に従って承認された特定の供給者を製品標準書に記載すること。なお、汎用の原料及び資材にあつては、独立した書類を作成し、品質部門が承認してもよい。また、原料及び資材の供給者を、製造販売業者が選定し評価している場合は、製造業者はその内容を確認し、承認することによりよい。さらに、原料、資材及びその供給者を変更する場合には、あらかじめ品質部門によって承認されることが必要である。</p> <p>PIC/S-GMP</p> <p>1.4 医薬品の製造に適切な医薬品品質システムは、以下を保証するものであること。</p> <p>vi) 正しい出発物質及び包装材料の製造、供給及び使用、供給業者の選定及びモニタリン</p>	

グのための取決め、並びに各々の配送が承認されたサプライチェーンを通じていることを検証する取決めができています。

- 2.9 製造部門及び品質管理部門の長並びに（場合により）品質保証部門又は品質部門の長は一般的に、品質に関連する責務（特に、医薬品品質システムの設計、効果的な実施、モニタリングおよび維持を含む）を分担又は共同して実行する。斯かる責務は以下を含む（各国の法規による）。

(vi) 原材料供給業者の承認及びモニタリング

- 5.26 出発原料は関連する規格書に記名されている承認された供給者からのみ、また可能であれば生産者から直接に購入されること。製造者により確立された出発原料に対する規格を供給者と議論することが推奨される。取り扱い、ラベル表示及び包装要件、ならびに苦情及び不合格判定手順を含め、当該出発原料の生産及び管理のすべての側面について、製造者及び供給者と共に論議することは有益である。

リスクなどの観点

品質部門が承認しない場合、コストや使用性などだけの観点で業者や仕様が決定され、品質が適切に管理できなくなる可能性がある。

また、流通経路含めて保証されていない場合、すり替えや偽薬が納入されるリスクがある。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
WHAT	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 供給業者が品質保証部門によって承認される ■ QA 担当者が供給業者を承認する。（購買が勝手に決定しない。品質の良悪でなく、価格のみになりうる恐れがある。） 	
HOW	
<ul style="list-style-type: none"> ◆ 供給業者が品質部門によって承認される手順を作成する。 ◆ 手順は QA 部門に教育訓練する。 ◆ 監査（特に新規）については、購買⇄QA で連携し、共同で（契約・契約書）実施する。 ◆ 新規購買に関し、品質部門が承認していなと購入できないシステムを構築しておく。 	

ID	GXP2017-A-06		
KeyWord1	品質保証	KeyWord2	定期照査
指摘内容	製品品質の照査の結果、評価を実施しているが、是正措置又は再バリデーションの実施の必要性を検討していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 施行通知</p> <p>第2 製造・品質管理業務について</p> <p>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ものであること。</p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP5-11（製品品質の照査）</p> <p>[問] 製品品質の照査はどのように行うべきか。</p> <p>[答] 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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>GMP5-14（製品品質の照査）</p> <p>[問] 製品品質の照査項目にはどのようなものがあるか。</p> <p>[答] 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"> 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 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 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 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 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 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

- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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

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。

PIC/S-GMP

- 1.11 製造業者及び（製造業者と異なる場合）販売承認保有者は、医薬品品質システムの下で、照査結果を評価するとともに、是正措置及び予防措置又は再バリデーションを実行すべき否かについて評価を行うこと。斯かる措置及び自己点検時に検証された手順の実効性について継続して管理し、照査する管理手順があること。品質の照査は、科学的に妥当性を示せば、例えば固形製剤、液剤、無菌製剤等のように製品の種別毎にグループ化して差し支えない。

ANNEX15 クオリフィケーション及びバリデーション

製品ライフサイクルにおける再バリデーション

- 5.29 製造業者は関連する工程の傾向を評価することにより、管理された状態が製品ライフサイクルを通じて維持されていることを確実にするため、製品品質をモニターしなければならない。
- 5.30 再バリデーションの範囲と頻度は定期的に見直しを行うこと。その要求事項を最新の水準の工程理解と工程能力を考慮して修正することは、製品ライフサイクルのどの時点で行っても適切であろう。
- 5.31 再バリデーションは、承認されたプロトコルあるいはそれと同等の文書の下で実施し、得られた結果を文書化するため対応する報告を作成すること。適切な場合、特定の工程のばらつきと能力に関する結論を裏付け、管理された状態を確実にするために統計的ツールを使うこと。
- 5.32 再バリデーションは、製品品質の照査において文書化される通り、製品のバリデートされた状態を裏付けるために製品のライフサイクルに亘って用いなければならない。時間とともに変化が増加することを考慮し、追加のアクション、例えば強化したサンプリングの必要性について評価しなければならない。

リスクなどの観点

必要な是正措置や再バリデーションが実施されないことより、製品品質の担保が難しくなる。

**WHAT
& HOW**

- 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。
- ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。

WHAT

- 照査の結果について評価を行う。
- 特に、是正措置又は再バリデーションの実施の必要性を検討しなければならない。
- 是正措置又は再バリデーションが必要と判断された場合には、その理由及び内容について記録を作成しなければならない。

HOW

- ◆ 製品品質の照査の際、是正措置又は再バリデーションの実施の必要性についても評価・検討する。
- ◆ 製品品質照査の実施・作成の手順に是正措置、再バリデーションの必要性についての検討を行い、その結果を含めて記録することを規定する。

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-A-07		
KeyWord1	品質保証	KeyWord2	定期照査
指摘内容	製品品質の照査対象として、関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況及び工程に対し実施したすべての変更管理が含まれていない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP5-14（製品品質の照査）</p> <p>[問] 製品品質の照査項目にはどのようなものがあるか。</p> <p>[答] 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"> 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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>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>PIC/S-GMP</p> <p>1.10 全ての許可医薬品（輸出専用製品を含む）について定期的に一括して行う又は分割して順次行う品質照査は、既存の工程の一貫性並びに出発原料及び最終製品双方の現</p>	

行規格の適切性を検証する目的で実施し、いかなる傾向についても明らかにし、製品及び工程の改善の余地を確認すること。そのような照査は、過去の照査を考慮した上で通常年1回実施して文書化し、少なくとも以下を含めること。

(v) 工程又は分析方法について行った全ての変更の照査

(xi) 関連する設備及びユーティリティー（例えばHVAC、水、高圧ガス等）の適格性評価状況

リスクなどの観点

製品品質に影響があると思われる関連する装置及びユーティリティーについては、適格性評価が適切に実施されていないと、製品品質への悪影響が発生する可能性を否定できない。

全ての変更により製品品質への影響がないことを保証することも必須であり、そのため傾向的に確認しておく必要がある。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
WHAT	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 製品品質照査では、GMP 事例集 GMP5-14 にある製品品質の照査項目を網羅しておく必要がある。 	
HOW	
<ul style="list-style-type: none"> ◆ 製品品質の照査対象として、関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況及び工程に対し実施した全ての変更管理を含める。 ◆ 手順書にすべての項目を規定しておく。 ◆ 品質に影響を与えると考えられる関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況を変更管理の対象とする。（変更管理の対象としていなかった可能性もあるため） 	

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-A-08		
KeyWord1	品質保証	KeyWord2	定期照査
指摘内容	製品品質の照査について、一部必要な照査を実施する手順としていない。 (照査項目として、委託先に対する管理についての照査を実施する手順としていなかった。)		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
レギュレーションからの観点	
GMP 事例集	
GMP5-14（製品品質の照査）	
<p>[問] 製品品質の照査項目にはどのようなものがあるか。</p> <p>[答] 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"> 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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>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>	
PIC/S-GMP	
1.10 全ての許可医薬品（輸出専用製品を含む）について定期的に一括して行う又は分割	

して順次行う品質照査は、既存の工程の一貫性並びに出発原料及び最終製品双方の現行規格の適切性を検証する目的で実施し、いかなる傾向についても明らかにし、製品及び工程の改善の余地を確認すること。そのような照査は、過去の照査を考慮した上で通常年 1 回実施して文書化し、少なくとも以下を含めること。

(xii) 第 7 章に定義した契約に関する取決めが最新のものであることを保証するための照査

リスクなどの観点

委託先とは、取り決め等で変更について管理し、情報のやり取りを行うことになるが、直接的な管理にならない分、製品品質リスクについて、見えにくい部分がある。その変更により製品品質への影響がないことを確認しておかなければならない。

手順書に明記しておかないと、抜けが発生する可能性がある。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
-----------------------	--

WHAT

- (製造) 工程を委託している場合、委託先の管理状態を管理する必要がある。
- その手法の一つとして委託先の照査を行う必要がある。
- 照査としては実地監査、書類による確認による照査等が考えられる。

HOW

- ◆ 委託先の (製造) 工程についても、製品品質照査に必要な項目の管理が適切に行われるように取決め等を行い、適切に報告を受け、確認後、製品品質照査報告書に反映させることができるようにする。

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-P-01		
KeyWord1	製造管理	KeyWord2	記録
指摘内容	重要な設備機器のログブックを作成していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<u>レギュレーションからの観点</u>	
PIC/S-GMP	
4.20 バッチ工程記録書は、製造されたバッチごとに保存すること。現行承認されている製造処方及び工程指図書に関連部分に基づくとともに、以下の情報を含むこと。	
e) 関連する工程作業又は結果、及び使用した主な装置	
4.21 バッチ包装記録書は、バッチごと又は包装されたサブバッチごとに保存すること。包装指図書に関連部分に基づくこと。	
e) 実施した包装作業の詳細（用いた装置及び包装ラインの参照情報を含む）	
4.29 （適切な場合）以下の例について、文書化された方針、手順書、実施計画書、報告書、講じられた措置に関連する記録書、又は結論書があること。	
-装置の組立て及び校正	
-保守管理、清掃及び衛生	
4.31 主要な又は重要な分析試験、製造装置、及び製品が加工されている区域について、作業記録簿を付けること。作業記録簿は適宜、当該区域の使用、装置／方法、校正、保守管理、清掃又は補修作業（日付及び当該作業を行った者の識別を含む）を、時系列に記録するため使用すること。	
<u>リスクなどの観点</u>	
何か起きた際にトレースが適切に行えるため。	

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
<u>WHAT</u>	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 複数の機器があった場合、どの機器を使用して製造したか明確にする必要がある。 ■ ログブック（日付・品名・ロット No.）の作成が必要。 ■ 逸脱（時間も）等についてもログブックに記載が必要。 ■ 部屋への入退室記録等についてもログブックに記載が必要。 	
<u>HOW</u>	
◆ ログブックには日付・品名・ロットを含み、時系列に、区域、装置／方法、清掃、（校	

正、保守、修理等)の作業を記録することが必要。(トレースが出来るような物であることが必要である。)

- ◆ ログブックに記載すべき事項はその装置により異なるので、備考欄等書き込める様式が良いかもしれない。
- ◆ ログブックは校正等のログと紐付け出来ている必要がある。

ID	GXP2017-P-02		
KeyWord1	製造管理	KeyWord2	記録
指摘内容	中間製品に貼付するラベルの発行について、指図及び記録等を作成していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP10-18（受入れ及び保管）</p> <p>[問] 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 10 条第 4 号及び第 5 号の規定に基づき製品等及び資材の受入れ及び保管を行う上での注意事項を示してほしい。</p> <p>[答]</p> <p>1. 製品等及び資材の受入れ及び保管上の注意事項の例</p> <p>(1) 製品等及び資材の個々の容器又は一群の容器は、識別コード、ロット番号又は管理単位番号、受領番号等により識別表示し、当該番号により各ロット又は各管理単位の配置、移動等を管理すること。また、各ロット又は管理単位の管理状態（例：「試験検査中」、「合格品」、「不合格品」、「返品」、「出荷可否決定待ち」、「出荷可」、「出荷不可」、「回収品」、「廃棄」等）を確認することができるようにすること。</p> <p>(2) 製品等及び資材は、分解、汚染及び交叉汚染を防止するような方法により取り扱い、保管すること。</p> <p>(3) 製品等及び資材が保管されている容器（ファイバードラム、箱等）は、原則として直接床に置かないものとし、他の方法により対処することができる場合を除き、清浄化及び検査を行うために必要な場合には適切な間隔をあけて置くこと。</p> <p>(4) 製品等及び資材は、その品質に悪影響を及ぼさない条件及び期間の下で保管され、通常、最も古いものから順次使用されるように出納を管理すること。</p> <p>(5) 不合格と判定された製品等及び資材については、許可なく製造に使用されることのないよう、識別され、区画して保管すること。</p> <p><u>リスクなどの観点</u></p> <p>中間製品のラベルの発行、記録をしていなかった場合、適正な表示ができていないリスクがあり、混同等の品質リスクがある。</p>	

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none">■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
WHAT <ul style="list-style-type: none">■ 製品等及び資材の個々の容器又は一群の容器は、識別コード、ロット番号又は管理単位番号、受領番号等により識別表示が必要。■ 識別された物が適正であると評価されていることが必要。■ 当該番号により各ロット又は各管理単位の配置、移動等の管理が必要。■ 事例集から読み取ると、ラベルの発行・管理は重要事項であると考えられるので、ラベルの発行等についてはきちんとした管理が必要。■ 個数が大量にある場合は、パレット単位での管理で良いとする。(今後の要求事項レベル UP に注意が必要)。■ 小さくて個々に貼付出来ない場合は、混同が発生しないような対策が必要。 HOW <ul style="list-style-type: none">◆ 中間製品に貼付するラベルの発行について、指図及び記録等を作成して、適切に管理が出来るようにする。	

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-P-03		
KeyWord1	品質保証	KeyWord2	記録
指摘内容	重要な作業区域の使用記録を作成していない。(秤量室兼サンプリング室の使用記録を作成していなかった。)		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠 (レギュレーションからの観点、リスクなどの観点)
<u>レギュレーションからの観点</u>	
PIC/S-GMP	
4.31 主要な又は重要な分析試験、製造装置、及び製品が加工されている区域について、作業記録簿を付けること。作業記録簿は適宜、当該区域の使用、装置／方法、校正、保守管理、清掃又は補修作業（日付及び当該作業を行った者の識別を含む）を、時系列に記録するため使用すること。	
<u>リスクなどの観点</u>	
何か起きた際にトレースを簡単にするため。(特に、秤量、サンプリング工程では、交叉汚染のリスクが高いため。)	

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
<u>WHAT</u>	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 主要、或いは重要な分析試験、製造装置、製品が製造されている区域では使用記録を記録し、保存しておくことが必要。 ■ 秤量室等では秤量品目の記録が必要でありかつ秤量の順番の記録も必要。 ■ 直接に活性成分が暴露する部屋は重要な作業区域と考えられるので作業記録は必須である。 ■ 部屋は人のアクセスも関係ある（誰がいつ）ので、この部分の記録も必要である。 	
<u>HOW</u>	
<ul style="list-style-type: none"> ◆ 重要な作業区域においては、使用記録を作成しておく。 ◆ 記録には、清掃（校正、保守、修理）作業等の項目及び「いつ」、「誰が」の記載も必要。 ◆ 装置のログブックへの記載でも構わないと思われるので、装置との関連を含め、どのように記載するか検討が必要。 	

ID	GXP2017-P-04		
KeyWord1	品質保証	KeyWord2	ラインクリアランス
指摘内容	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 包装工程におけるラインクリアランスに係る記録を作成していない。 ▶ 包装工程等のラインクリアランスについて、リストに基づき実施していない。(ラベル作成工程等の作業エリアについて、作業前にラインクリアランスを実施し、作業時に不要な資材等を置かないこと。) ▶ 作業開始前のラインクリアランスをリストに基づき実施していない。 		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠 (レギュレーションからの観点、リスクなどの観点)
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>PIC/S-GMP</p> <p>4.19 製品、包装の容量及び種別ごとに承認された包装指図書があること。包装指図書は、以下の事項を含む又は参照先を示すこと。</p> <p>f) 装置及び作業台に以前の製品、行おうとする包装作業に不要な文書又は原材料がないこと (ラインクリアランス)、並びに装置が清掃され使用に適していることのチェック。</p> <p>g) 監視すべき特別な注意事項 (作業を開始する前のラインクリアランスを確かめるための、区域及び装置の入念な点検を含む)</p> <p>5.45 包装作業を始める前に、作業区域、包装ライン、印字機及び他の装置が清浄であること、並びに (現行作業に不要であれば) 以前使用された製品、原材料又は文書がないことを保証する段階を踏むこと。ラインクリアランスを、適切なチェックリストに従って実施すること。</p> <p><u>リスクなどの観点</u></p> <p>ラインクリアランスが確実に実施されなかった場合、次に製造する製品への、混同・交叉汚染 (製品・表示資材、異物等) のリスクがある。</p> <p>最悪の場合、回収に直結する。</p>	

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none">■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
<p>WHAT</p> <ul style="list-style-type: none">■ 作業終了時のチェック。■ 作業開始前の再確認。■ ラインクリアランスのリスクの意識づけ。 <p>HOW</p> <ul style="list-style-type: none">◆ チェックリストを作成し、それに従い実施する。◆ 見落としやすい点についても考慮し、チェックリストを作成する必要がある。◆ 資材等の使用数・廃棄数、製品の出来上がり数を含めた員数管理を徹底する。	

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-P-05		
KeyWord1	製造管理	KeyWord2	ラインクリアランス
指摘内容	系外排出品のライン戻しに対して責任者が承認を実施していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<u>レギュレーションからの観点</u>	
PIC/S-GMP	
<p>5.55 異常な事象に関わった製品を工程に戻すのは、特別な点検、原因究明及び認定された人員による承認がなされた後に限ること。この作業について、詳細な記録書を保管すること。</p> <p>5.57. 包装作業が完了次第、バッチコードが印字された包装材料で使用しなかったものは全て破壊し、破壊の記録を行うこと。コード印字のない印刷された材料を在庫に戻す場合は、手順書に従うこと。</p>	
<u>リスクなどの観点</u>	
<p>系外排出品は、何らかのエラー・見誤り（誤検知）で系外に排出された可能性があるものである。それらについては、人による検査で見逃しできない、または見逃してしまう可能性もあり、回収を含め、大きなリスクが残存している。</p> <p>よって、そのリスクを受容するために、責任者による確認の上でライン戻しを実施するのが適切であると考えられる。</p> <p>また、系外に排出されたものを保管している間に汚染、混同等のリスクもある。それらに戻す場合においても、そのリスクを受容するために、責任者による確認の上で、実施するのが適切であると考えられる。</p>	

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none">■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
<p>WHAT</p> <ul style="list-style-type: none">■ 非定常な事象に関与した製品（系外排出品）は、それ専用の SOP に従い、検査、調査および認証された人員による承認が行われた場合のみ工程に戻すことができ、この作業について詳細な記録が作成・保管されることが必要。 <p>HOW</p> <ul style="list-style-type: none">◆ 系外排出品のライン戻しに対して、それ専用の SOP を作成して管理・運用する必要がある。◆ その SOP には、責任者が承認することを含む。（重要な工程はダブルチェックを実施）◆ 手順を周知徹底することが重要。◆ 良品と系外排出品を明確に区分できるようなハードを整えることも重要である。	

ID	GXP2017-P-06		
KeyWord1	製造管理	KeyWord2	状態表示
指摘内容	重要な設備機器等の状態表示（清掃済、使用可）を実施していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>PIC/S-GMP</p> <p>5.19 例えば以下のような適切な技術的又は組織上の手段によって、交叉汚染を防止すること。</p> <p>g) 残留物を試験するとともに、装置に洗浄状態を表示する。</p> <p>ANNEX15 クオリフィケーション及びバリデーション</p> <p>10.8 製造と洗浄及び洗浄と使用の間隔の影響を、洗浄工程についてのダーティホールドタイム及びクリーンホールドタイムを規定するために考慮すること。</p> <p><u>リスクなどの観点</u></p> <p>状態表示を行っていない場合、洗浄・清掃ができていないのに、洗浄・清掃ができていと勘違いを引き起こし、次製品の生産を行ってしまい、交差汚染等による品質不良を引き起こしてしまうリスクがある。</p>	

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
<p><u>WHAT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 重要な設備機器等については適切な状態表示（未清掃・清掃済・使用可等）が必要。 ■ その際、製造と洗浄及び洗浄と使用の間隔の影響を、洗浄工程についてのダーティホールドタイム及びクリーンホールドタイムを規定するために考慮することも必要である。 ■ 状態表示は各社により種々の定義が考えられる 例えば：「清掃済＝乾燥済み」、「使用可＝清掃終了」、「洗浄中＝乾燥中」、「分解して清掃＝清掃済」、「組み立て済み＝使用可」 ■ 従って、各社で状態表示の定義が明確になるようにしておくことが必要。 <p><u>HOW</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 重要な設備機器等については各社毎に規定された状態表示（清掃済、使用可）を行う。 	

ID	GXP2017-P-07		
KeyWord1	製造管理	KeyWord2	状態表示
指摘内容	原料、中間製品及び製品を保管する際、ステータス表示等を適正に実施していない。(原料・製品倉庫において、原料、中間品及び製品を区画して配置すること。また、未試験・試験中・合格品等のステータス表示を適正に行うこと。)		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠 (レギュレーションからの観点、リスクなどの観点)
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP10-18 (受入れ及び保管)</p> <p>[問] 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 10 条第 4 号及び第 5 号の規定に基づき製品等及び資材の受入れ及び保管を行う上での注意事項を示してほしい。</p> <p>[答]</p> <p>1. 製品等及び資材の受入れ及び保管上の注意事項の例</p> <p>(1) 製品等及び資材の個々の容器又は一群の容器は、識別コード、ロット番号又は管理単位番号、受領番号等により識別表示し、当該番号により各ロット又は各管理単位の配置、移動等を管理すること。また、各ロット又は管理単位の管理状態 (例: 「試験検査中」、「合格品」、「不合格品」、「返品」、「出荷可否決定待ち」、「出荷可」、「出荷不可」、「回収品」、「廃棄」等) を確認することができるようにすること。</p> <p>(2) 製品等及び資材は、分解、汚染及び交叉汚染を防止するような方法により取り扱い、保管すること。</p> <p>(3) 製品等及び資材が保管されている容器 (ファイバードラム、箱等) は、原則として直接床に置かないものとし、他の方法により対処することができる場合を除き、清浄化及び検査を行うために必要な場合には適切な間隔をあけて置くこと。</p> <p>(4) 製品等及び資材は、その品質に悪影響を及ぼさない条件及び期間の下で保管され、通常、最も古いものから順次使用されるように出納を管理すること。</p> <p>(5) 不合格と判定された製品等及び資材については、許可なく製造に使用されることのないよう、識別され、区画して保管すること。</p> <p>2. 原料及び資材の受入れ及び保管上の注意事項の例</p> <p>(1) 入荷した原料及び資材については、受け入れる前に、適正な表示物を伴うものであること (供給者での名称と製造業者等での名称とが異なる場合には、その関係についての検査を含むこと。) 並びに容器の破損、封かんの破損及び無断変更又</p>	

は汚染の形跡がないことを外観検査により確認すること。

- (2) 新たに入荷した原料を既存の在庫品（例：大容量の貯蔵容器内の既存の溶媒）と混合する場合には、あらかじめ適正なものであることを確認し、必要な場合は試験検査を行った上で使用すること。新たに入荷した受入れ前の原料と既存の在庫品との混同を防止するための手順をあらかじめ定め、実施すること。
- (3) 専用ではないタンクローリー等による輸送により原料が入荷する場合には、タンクローリー等が清浄化済みであることを示す証明書の受領、試験検査、供給者の監査等のうち適切な項目を実施することとし、これにより交叉汚染を防止すること。
- (4) 大型の貯蔵容器及びその付属配管類並びに当該容器の充てん又は排出のための配管等については識別表示を行うこと。

3. 資材の受入れ及び保管上の注意事項の例

- (1) ラベルの保管区域への出入りは、許可された職員に限定すること。
- (2) ラベルの発行業、使用量及び返却量の収支を確認し、ラベルを貼付した容器又は被包の数とラベルの発行業との間に不一致が生じた場合には、調査を行い、品質部門の承認を受けること。
- (3) ロット番号その他ロットに関連した事項が表示された余剰ラベルについてはすべて破棄すること。
- (4) 旧版及び使用期限切れのラベルは破棄すること。

GMP10-20（保管）

[問] 同一保管場所において、製品、原料及び資材をパレット単位により区分し、「試験検査中」、「合格品」、「不合格品」等の表示をすることにより管理する方法をもって、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 10 条第 5 号の解釈としての一部改正施行通知第 3 章第 3 の 10（10）ア「明確に区分された場所」での保管とみなされるか。

[答]

1. 混同並びに汚染及び交叉汚染の防止のために必要な措置を十分に採っている場合にはみなされる。なお、不合格であると判定（規格外の試験検査結果が得られた（GMP8-12 を参照）時点で可能な限り速やかに対応することが望ましい。）された製品、原料及び資材については、返品、廃棄等必要な措置を講じるまでは、混同の防止を確実なものとするため、可能な限り速やかに隔離した保管状態が可能となる場所等に移動する等の措置を講じること。
2. なお、不合格であると判定された物の最終処置について記録を作成し、これを保管すること。

リスクなどの観点

原料、中間製品及び製品を保存する際、ステータス表示をしていない場合、試験中のものを誤って使用・出荷をしてしまったり、不合格品を隔離しているのに、合格品と間違

って使用したりする混同のリスクがある。

WHAT & HOW

- 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。
- ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。

WHAT

- 原料・製品倉庫において、原料、中間品及び製品を区画して配置しなければならない。
- 未試験・試験中・合格品等のステータス表示を適正に行うことで誤使用が発生しないようにする。

HOW

- ◆ 原料、中間製品及び製品を保存する際、ステータス表示を行う。
- ◆ 原料・製品倉庫において、原料、中間品及び製品は区分して配置する。
- ◆ 未試験と試験中、合格品は区分が良いが、明確にしておくことが必要である。
- ◆ 製品、原料及び資材はパレット単位であれば、区分で保管しても良い。
- ◆ 不合格品は他の物と明確に区画して保管することが必要。(物理的隔離が望ましい)

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-P-08		
KeyWord1	製造管理	KeyWord2	点検
指摘内容	ウエイトチェッカー等のデバイスの動作確認を実施していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP13-22（適格性評価）</p> <p>[問] 作業室を限定せず使用される解砕機などの移動可能な製造機器については、移動の都度、適格性評価の実施が必要となるのか。</p> <p>[答] 初期及び定期的適格性評価が適切に行われていることを確認し、その結果が利用できることを評価すれば、同一製造所内等での移動の都度の適格性評価をあらためて実施する必要はない。設備の移動による影響を考慮して適切に管理し、使用時に点検、運転状況を確認して記録を作成しておくこと。</p> <p>PIC/S GMP</p> <p>3.40 天秤及び測定設備が適切な範囲及び精度であり、製造及び管理の作業のため利用可能であること。</p> <p>3.41 測定、秤量、記録及び管理の設備は、適切な方法によって規定された間隔で校正し、チェックすること。斯かる試験の適切な記録書を保存すること。</p> <p><u>リスクなどの観点</u></p> <p>使用時に動作確認ができていない場合、適正に検知できず、不良品が正常品に混在するリスクがある。</p>	

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
<p><u>WHAT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 重要な製造機器等については、使用の前後に点検、運転状況を確認して記録しておくことが必要である。 ■ 重要度に応じて、使用前あるは使用后、或いは使用前後と、確認頻度と項目を決めることが必要。 ■ 製造機器等の廃棄前にも、校正等を行い適切に稼働していたことの保証も必要である。 <p><u>HOW</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ ウエイトチェッカー等のデバイスについては、使用時に点検、運転状況を確認し、適 	

切に稼働することを確認後、使用を開始すること。更にその場合には確認した記録を作成し、記録しておく。

- ◆ また、リスクに応じて、使用后確認が必要であれば実施・記録する。(ロット前後で動作点検を行うことで、ロット内の保証だけでなく、他のロットとの区別化・縁切りができ、品質不良の範囲特定が行いやすく、また、影響範囲を抑えることができる場合がある。)

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-P-09		
KeyWord1	製造管理	KeyWord2	ユーティリティー
指摘内容	ユーティリティー関係設備のアラートレベル、アクションレベルを設定していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>PIC/S-GMP</p> <p>3.43 蒸留水、脱イオン水及び（適切な場合）他の水の配管は、微生物汚染に係る行動制限及び講じるべき措置を詳述する手順書に従って、消毒すること。</p> <p><u>リスクなどの観点</u></p> <p>アラート、アクションレベルを設定していなかった場合、そのモニタリングデータの変動について把握しにくく、必要な対応（部品交換、設備メンテナンス、生産対応等）等を取る時間的余裕もなく、規格・基準外の結果になっての対応となり、生産停止、製品措置等になるリスクが増大する可能性がある。</p>	

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
<p><u>WHAT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ユーティリティー関係設備でも、リスクに応じてアラート、アクションレベルを設定し管理することが必要。 ■ この際、保全等の観点からも検討が必要。 <p><u>HOW</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 重要なユーティリティー関係設備についてはアラート、アクションレベルを設定し管理する。 ◆ 製造用水（蒸気）、空調設備（室圧、室間差圧、フィルターの目詰まり等） ◆ ユーティリティーについては保全の観点からの管理は必須。 ◆ 重要なユーティリティーを、予めリスクに応じて決めておく。 	

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-Q-01		
KeyWord1	品質管理	KeyWord2	安定性モニタリング
指摘内容	安定性モニタリングについて、逸脱処理したロットを計画に追加していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<u>レギュレーションからの観点</u>	
GMP 施行通知	
11.第 11 条（品質管理）関係	
(8)第 1 項第 6 号の「その他品質管理のために必要な業務」とは、例えば、次の事項に該当するものであること。	
イ．安定性モニタリング	
<p>(ア) 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ており、また留まり続けることが期待できることを、適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリングによって監視し、その結果を記録し保管する必要があること。</p> <p>(イ) 製造業者等は、安定性モニタリングの対象とする製品、ロットを自ら選択し、その必要量を採取しておくこと。</p>	
GMP 事例集	
GMP11-66（安定性モニタリング）	
[問] 実施頻度の考え方を示してほしい。	
[答] 毎年製造される製品については、少なくとも 1 ロット（その年に製造がない場合を除く。）が安定性モニタリングの計画に含まれること。また、安定性に影響を及ぼす一時的な変更や逸脱処理したロットも計画に追加すること。	
GMP11-67（安定性モニタリング）	
[問] 測定間隔の考え方を示してほしい。	
[答] 少なくとも 1 2 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。	
GMP11-77（安定性モニタリング）	
[問] 継続的プログラムに従った安定性モニタリングとは、どのようなことか。	
[答] 安定性モニタリングは、長期の安定性試験を実施し、その結果を保存しておけばよ	

いというものではなく、それぞれの測定時期におけるモニタリング結果をもとに長期の安定性を監視することが目的である。例えば、1年後の安定性試験の結果が低下傾向にあり、3年後には規格を逸脱する可能性がある場合は、製造販売業者に速やかに情報提供することが求められるものであり、そうした一連のプログラムを意味する。

PIC/S-GMP

5.15 指図書又は手順書からの逸脱は、可能な限り避けること。逸脱が発生した場合は適宜、品質管理部門が参加し、権限を有する者が書面で承認すること。

6.33 ある状況下では、追加のバッチを安定性モニタリングに含めること。例えば、工程又は包装に係る重大な変更又は重大な逸脱があれば、安定性モニタリング試験を行うこと。再処理、再加工又は再利用の作業に係るバッチについて、安定性モニタリングに含めることも検討すること。

リスクなどの観点

例えば、工程管理値からの逸脱などの場合、ICH Q8 で設定されたデザインスペース内での変動（逸脱）であれば、品質リスクの大小について知識があることから市場品質の保証は可能である。

しかし、それら（デザインスペース等の知識）が無い場合、その変動（逸脱）による製品品質へ影響を推し量ることができない場合がある。よって、市場品質を保証するためにも、逸脱処理したロットについて、安定性モニタリングの要否を検討し、必要の要否の理由・根拠を明確にしたうえで、安定性モニタリングを行う場合について、その計画の作成及び実施し、その結果により品質を保証することが必要である。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
-----------------------	--

WHAT

- 「品質に影響を及ぼす恐れのある逸脱」などの記載で逸脱レベルを明確にする。
- 安定性モニタリングが必要なレベルを明確にしておく。
- 安定性モニタリングの手順書があるべき。
- 安定性モニタリングの年間計画がある（通常製品を含め）。

HOW

- ◆ 安定性モニタリングの手順書に必要項目を盛り込み、しかるべき体制の承認を得る。
- ◆ 逸脱記録のチェック欄に、「安定性モニタリング[有・無]欄を作る。
- ◆ 逸脱したロットが定期安定性モニタリングの対象になっていた場合は、定期安定性ロットと兼ねることができないため、定期安定性ロットを選定しなおす必要がある。

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-Q-02		
KeyWord1	品質管理	KeyWord2	安定性モニタリング
指摘内容	安定性モニタリングについて、実施頻度を適正に規定していない。(品質に影響がある変更や逸脱ロットも計画の対象とすること。)		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠 (レギュレーションからの観点、リスクなどの観点)
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 施行通知</p> <p>11. 第11条 (品質管理) 関係 (8)</p> <p>イ. 安定性モニタリング</p> <p>(ア) 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ており、また留まり続けることが期待できることを、適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリングによって監視し、その結果を記録し保管する必要があること。</p> <p>(イ) 製造業者等は、安定性モニタリングの対象とする製品、ロットを自ら選択し、その必要量を採取しておくこと。</p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP 11-66 (安定性モニタリング)</p> <p>[問] 実施頻度の考え方を示してほしい。</p> <p>[答] 毎年製造される製品については、少なくとも1ロット (その年に製造がない場合を除く。) が安定性モニタリングの計画に含まれること。また、安定性に影響を及ぼす一時的な変更や逸脱処理したロットも計画に追加すること。</p> <p>GMP 11-67 (安定性モニタリング)</p> <p>[問] 測定間隔の考え方を示してほしい。</p> <p>[答] 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。</p> <p>GMP 11-77 (安定性モニタリング)</p> <p>[問] 継続的プログラムに従った安定性モニタリングとは、どのようなことか。</p> <p>[答] 安定性モニタリングは、長期の安定性試験を実施し、その結果を保存しておけばよいというものではなく、それぞれの測定時期におけるモニタリング結果をもとに長期の安定性を監視することが目的である。例えば、1年後の安定性試験の結果が低</p>	

下傾向にあり、3年後には規格を逸脱する可能性がある場合は、製造販売業者に速やかに情報提供することが求められるものであり、そうした一連のプログラムを意味する。

PIC/S-GMP

6.30 安定性モニタリングの実施計画書は、有効期間の終わりまでカバーすること。また、少なくとも以下のパラメータを含むこと。

- (i) 含量規格ごと、及び（該当する場合）異なるバッチサイズごとのバッチ数
- (ii) 関連する物理的、化学的、微生物学的及び生物学的な試験方法
- (iii) 判定基準
- (iv) 試験方法の参照先
- (v) 容器施栓系についての記載
- (vi) 試験間隔（タイムポイント）
- (vii) 保管の条件（長期試験に関して標準化された I C H / V I C H 条件（製品の表示に整合したもの）を用いること）についての記載
- (viii) その医薬品に特に適用される他のパラメータ

6.32 バッチ数及び試験頻度は、傾向分析を可能とするに十分なデータ量を提供するものであること。別途妥当性を示さない限り、毎年製造される製品につき、（該当する場合）含量規格及び一次包装のタイプごとに、少なくとも1バッチが安定性プログラムに含まれること（該当年に全く生産されない場合を除く）。通常は動物を使用する試験が安定性モニタリングに必要とされており、適切な代替法（バリデートされた技術）がない製品については、試験頻度にリスクーベネフィットを考慮して差し支えない。実施計画書中で科学的に妥当性を示せば、ブラケット法及びマトリキシング法による設計の原則を適用し得る。

リスクなどの観点

製品は、ライフサイクルに渡って、適切な品質を維持しなければならない。製造を続けている中において、設備劣化や、作業員、原材料変更等により変動が発生する可能性がある。そのために、定期的に安定性モニタリングを行い、その傾向を把握し、市場品質を確保し続ける必要がある。逸脱や、変更においても、その製品品質の変動（ブレ幅）について、十分な保証できる状況ではない場合、市場品質を確保できていることを確認するために、安定性モニタリングをすることが必要である。

また、安定性モニタリングの実施頻度・項目等を計画的に決めておかないと、正しい結果を得るための項目が欠落するリスクがある。

<p>WHAT & HOW</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
<p>WHAT</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 少なくとも年1ロット以上、12ヶ月間隔で実施 ■ 必要 Lot 数、回数を規定 ■ 試験項目を定める ■ 定められた有効期間 継続実施 ■ 適切にサンプリングができる人員を充てる。 ■ サンプルの妥当性を保証・ ■ 適正に計画を立てて実施する。 <p>HOW</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ SOP に実施頻度を記載する（SOP＝品質管理基準書に規定・基準書に明記し、手順書に落とし込む・安定性モニタリング手順書 or 製品標準書に明記） ◆ 確実な実施ができるように、リスト化（チェックリストを作成）等をしてスケジュール管理を行う。 ◆ 製品品質照査で実施状況を確認する。 	

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-Q-03		
KeyWord1	品質管理	KeyWord2	受入試験
指摘内容	原料の受入れ時の試験検査について、一部必要な試験検査を行っていない。(支給されている原料である製剤バルクの受入試験について、製造販売業者とのGQP取決めに他の製造業者の試験検査の結果を利用できる等を含んでいない。)		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠 (レギュレーションからの観点、リスクなどの観点) 		
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GQP 省令</p> <p>第7条 (製造業者等との取決め) 第1項</p> <p>医薬品の製造販売業者は、製造業者等における製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施を確保するため、製品の製造業者等と次に掲げる事項を取り決め、これを品質管理業務手順書等に記載しなければならない。</p> <p style="padding-left: 20px;">二 製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件</p> <p style="padding-left: 20px;">四 当該製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法</p> <p>GQP 施行通知</p> <p>5.製造業者等との取決め (第7条関係)</p> <p>(7) 第2号の「製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件」は、GMP 省令で求める製品標準書への記載等を通じ、製造業務に適切に反映される必要があること。</p> <p>(9)第4号の「運搬及び受渡し時における品質管理の方法」は、GMP 省令で求める製品標準書への記載等を通じ、製造業務に適切に反映される必要があること。</p> <p>GQP 事例集</p> <p>Q7-11</p> <p>[問] 第4号の「当該製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法」とは具体的にどのような事項を指すのか。</p> <p>[答] 運搬時及び保管時における品質管理の方法としては、その条件及びそれらの表示確認等、受渡し時における外装の汚染及び被損の有無、温度管理の必要な製品については輸送・保管時の温度記録の確認等が考えられる。</p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP2-8 (中間製品の定義)</p> <p>[問] A工場で「製剤バルク」を製造し、B工場でこれを受け入れて小分け包装する場合、この「製剤バルク」は、原料、中間製品又は製品のいずれとして取り扱うべきか。</p> <p>[答] 設問の場合、「製剤バルク」は、「A工場」における製品であって、「B工場」におけ</p>			

る原料となる。

GMP2-9 (中間製品の定義)

[問] GMP2-8 の事例において、「B工場」では「製剤バルク」についてどのような試験検査を行う必要があるか。

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

GMP11-2 (他の試験検査機関等)

[問] 医薬品・医薬部外品 GMP 省令の適用を受けている国内の原薬製造業者Aが製造した原薬に係る製品を、製剤製造業者Bが受け入れてその製品（製剤）の原料とする場合、当該製造業者Bが行う同省令第11条第1項第2号の受入れ時の試験検査については、どのような条件を満たせば試験検査を省略することができるか。

[答] 以下の事項をすべて満たす場合に限り、「製剤製造業者B」は自らの責任において「原薬製造業者A」の試験検査成績を、「製剤製造業者B」としての当該原薬（原料）の受入れ時の試験検査の成績として利用しても差し支えない。

1. 製造販売業者が、「原薬製造業者A」との間において当該原薬に係る製品の製造に関し、及び「製剤製造業者B」との間において当該製剤に係る製品の製造に関し、GQP 省令の規定に基づく取決めを行っており、その中で、当該原薬に係る製品の品質に影響を及ぼす変更は、「原薬製造業者A」と「製剤製造業者B」の両者が合意の上で行われる（「製剤製造業者B」は、「原薬製造業者A」に係る変更について、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第14条の変更管理の対象とすること。）ことが確保されていること。
2. 「製剤製造業者B」が、省略の前にあらかじめ少なくとも3ロットのリスクに応じたロット数の全項目についての試験検査を行っており、「原薬製造業者A」の試験検査成績（「原薬製造業者A」の試験検査成績書には当該原薬製造所からの出荷を可とすることを決定した者の記名押印又は署名があり、かつ、その確認日が記入されていること。）を入手の上確認しており、かつ、その成績と自らによる受入れ試験検査の成績とを一定の間隔で確認し、継続的に相関性等を有していることを確認している項目であること。
3. 「製剤製造業者B」が、自らによる受入れ試験検査の成績が安定しており、規格幅からみて不合格になるおそれがないことを確認している項目であること。
4. 「製剤製造業者B」が、利用した試験検査項目について定期的に自ら試験検査を行うこと。

5.なお、上記に関わらず、外観検査及び確認試験については、「製剤製造業者B」が自ら行うこと。

GMP11-7（試験検査の一部省略等）

[問] 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 1 1 条第 1 項第 2 号の規定に関し、製剤に係る製品の製造業者等が原料及び資材の受入れ時の試験検査の一部項目の実施を省略又は簡略化することができる場合があれば、事例を示してほしい。

[答] 以下に掲げる条件をすべて満たし、かつ一部の項目の試験検査を省略又は簡略化しても当該製品の品質に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠があり、製品標準書等にその旨があらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合には、当該製造業者等は、当該項目の試験検査を省略又は簡略化しても差し支えない。

- 1.製造業者等が、当該原料又は資材がその使用目的に適した品質水準を保証するシステムの下に製造されていることを確認していること。
- 2.製造業者等が、省略の前に少なくとも3ロット又は3管理単位等リスクに応じたロット数の全項目についての試験検査を行っており、供給者による試験検査成績を入手の上確認しており、かつ、その成績と自らによる受入れ試験検査の成績とを一定の間隔で確認し、継続的に相関性等を有していることを確認している項目であること。
- 3.製造業者等が、自らによる受入れ試験検査の成績が安定しており、規格幅からみて不合格になるおそれがないことを確認している項目であること。
- 4.製造業者等が、省略又は簡略化された試験検査項目について定期的に自ら試験検査を行うこと。
- 5.なお、上記に関わらず、外観検査及び確認試験については、製造業者等が自ら行うこと。

リスクなどの観点

指摘事例の場合、他製造所からの中間製品を受け入れ、次工程を行う場合と考えられる。その場合、中間製品は、当該製造所においては、「原料」という扱いになり、原料としての受入試験が必要になる。他の製造所から当該製造所への輸送等において、安定性や汚染等のリスクがある。仮に、安定性や汚染等から保護できる形態であり、製剤特性として輸送での品質変化の恐れがなく、前工程の製造所の試験結果をもって、品質を保証することが可能であったとしても、このことを製造販売業者との取決め、製品標準書等へ反映させ管理しておかなければ、適切な受入試験の管理状況になっていない。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none">■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
<p>WHAT</p> <ul style="list-style-type: none">■ GMP 事例集 GMP11-2 の条件を満たすこと。■ GQP の取決めを行う。■ 試験省略時は自社で必要な試験を行う。(3 ロット、定期的に全項目、全ロット外観・確認試験)■ GQP 事例集の Q7-11 にある輸送条件、表示、汚染、破損、温度管理等を受入時の確認事項とする。 <p>HOW</p> <ul style="list-style-type: none">◆ どの段階で省略が決定したか明確にしておく。◆ 変更管理において、外部（原料業者、製造販売業者）との間に変更が生じるかチェックする体制。◆ 製品標準書に GQP の取決め内容を反映させる。	

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-Q-04		
KeyWord1	品質管理	KeyWord2	受入試験
指摘内容	原料に関する受入試験を適正に実施していない。(先行サンプルで実施した試験結果は受入試験として利用できないので、原料受入後に適正に実施すること。)		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠 (レギュレーションからの観点、リスクなどの観点)
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP11-20 (試験検査の一部省略等)</p> <p>[問] 原料の供給者からの先行サンプルが規格に適合したとき、実際の納入分について試験検査をすべて省略してもよいか。</p> <p>[答] 封かんがされていて、輸送条件が保証されていたとしても、サンプルそのものが実際の納入分と同一で、当該バッチを代表したものであることの保証にはならないため、実際納入分の受入れのための試験検査のサンプルとしては原則認められない。ただし、GMP11-21 のような場合やその他先行サンプルと実際納入分の原料との同一性が保証できる場合に限り、試験検査の一部を省略できる場合がある。</p> <p>GMP11-21 (試験検査の一部省略等)</p> <p>[問] 同一法人の製造業者がその製造所二カ所以上において同じロットの原料を受け入れる場合、その一製造所の試験検査の成績をもって他の製造所への受入れ時の医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 2 号の試験検査の一部を省略してもよいか。</p> <p>[答] 下記の条件をすべて満たし、かつ、一部の項目の試験検査を省略又は簡略化しても当該製品の品質に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合には、差し支えない。ただし、輸送時の品質変化に係る試験並びに外観検査及び確認試験のほか、不足の試験検査項目等については実施する必要がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 試験検査を行う製造所が医薬品・医薬部外品 GMP 省令の適用を受けていること。 2. 試験検査が当該製造所の品質部門において適切に行われていること。 3. 当該製造所において行われた試験検査の成績を利用して他方の製造所の製品の品質に影響を及ぼすおそれがないこと。 4. 他方の製造所は、試験検査を省略する項目について当該製造所の試験結果を把握していること。 <p><u>リスクなどの観点</u></p>	

同一の（原薬・原料の）製造所から、先行サンプルの入手する場合においても、その流通経路、流通時の運搬・保管条件、検体の汚染、取り違い（偽薬含む）について保証できるものではない。よって、先行サンプルの試験結果をもって、原料の受入試験結果とすることは、リスクの観点からは適切ではないと考える。

WHAT & HOW

- 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。
- ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。

WHAT

- 省略したい場合、先行サンプルと正規品との輸送経路及び包装形態を確認し、全ての試験項目に差異がない事を確認し、複数ロット実施して、同一性を確認した上で手順書を作成する。

HOW

- ◆ 製品標準書や品質管理基準書に規定して教育訓練を行う。
- ◆ 複数ロットで確認し、何を省略するかを規定する。
- ◆ 定期的に全項目の試験を行う。

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-Q-05		
KeyWord1	品質管理	KeyWord2	規格試験法
指摘内容	製品等の規格及び試験検査の方法について、一部明確に規定していない。 (上乗せ規格の設定根拠を製品標準書等に記載していない。)		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<u>レギュレーションからの観点</u>	
GMP 施行通知	
7.第7条（製品標準書）関係	
<p>(4)第1号の「製造販売承認事項」、第3号の「製造手順（第1号の事項を除く。）」及び第5号の「他所要の事項」とは、ロットを構成しない血液製剤に係る製品以外の製品の場合、次の事項をいうものであること。</p> <p style="padding-left: 2em;">エ. 製品の規格及び試験検査の方法</p> <p>なお、規格及び試験検査の方法に関しては、次の事項についても製品標準書に記載しておくこと。</p> <p style="padding-left: 2em;">イ. 製品等の規格及び試験検査の方法が製造販売承認書は公定書において定められていない場合にあつて、品質管理上必要と判断されるものとして自主的に設定した規格及び試験検査の方法並びにその根拠</p>	
GMP 事例集	
GMP7-25（規格及び試験方法）	
<p>[問] 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第7条の製品標準書において、試験検査に係る規格を製造販売承認書に記載された規格よりも厳格なものを定めた場合、製品が当該規格を外れたとき、当該製品の製造所からの出荷の可否の決定をどのように行えばよいか。</p> <p>[答] 一部改正施行通知第3章第3の7（4）なお書のアにあるとおり、製造販売承認書において定められている規格に比してより厳格な規格を用いている場合には、製品標準書において、その規格及びその根拠をあらかじめ品質部門の承認を得て明記の上、実施すること。設問の場合、「自主規格」を逸脱した製品については製造工程管理の再点検、再試験等十分な調査をし、その最終的な可否を慎重に判断する必要がある。また、これら「自主規格」を逸脱した場合の取扱いについても、あらかじめ品質部門の承認を得て製品標準書等に明記しておくこと。なお、製造販売承認書記載の規格及び試験方法が現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められるものについては、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うよう製造販売業者に相談すること。</p>	

リスクなどの観点

上乘せ規格が設定されているのは、それが必要であるためであり、設定根拠が製品標準書等に記載されていない場合、上乘せ規格項目が規格外になった場合等に、適正な判断、対応等ができない。

WHAT & HOW

- 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。
- ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。

WHAT

- 上乘せ規格の例
 - 製造販売業者からの要望 ⇒「製造販売業者からの要望」と記載。
 - 要望の根拠を製造販売業者に問い合わせ、確認しておく。
 - 承認書又は公定書の規格幅を狭くする
 - 残留溶媒管理 ⇒ガイドラインに基づいて設定。

HOW

- ◆ 製品標準書に全ての承認規格と出品規格を記載し、上乘せ規格についてはその設定根拠を記載する欄を設ける。

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-Q-06		
KeyWord1	品質管理	KeyWord2	記録, 標準物質・試薬管理
指摘内容	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 試験に使用した標準品のロット番号（管理番号）の記載がない。 ➤ 試験検査記録に、使用した試薬の管理番号等を記録していない。 ➤ 試験記録の生データ等に、使用した試薬等のロット番号記載していない。 ➤ 標準品及び試薬・試液の調製記録がない。 ➤ 試薬の調製記録を作成していない ➤ 試薬・試液・標準品の期限を明確に規定していない。 ➤ 調整試薬の調整記録を作成していない。 		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点） 		
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP8-21（標準品等）</p> <p>[問] 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。</p> <p>[答] 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> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。）。 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。 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。

「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。

GMP11-45（試験検査記録）

[問] 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 2 号の試験検査についての一般的な留意事項、及びその記録を作成する上での留意事項を示してほしい。

[答] 例えば以下の事項が挙げられる。

1.試験検査についての一般的な留意事項

- (1)試験検査の手順は文書化され、品質部門の承認を受けていること。
- (2)試験方法が公定書に記載されていない場合、分析法のバリデーションが実施されていること。
- (3)規格外試験検査結果についての手順が文書化されていること（詳細は GMP8-12 を参照）。
- (4)標準品、試薬・試液の管理方法が文書化されていること（詳細は GMP8-21 を参照）。

2.試験検査記録についての一般的な留意事項

医薬品・医薬部外品 GMP 省令、一部改正施行通知等において示された内容がすべて盛り込まれた、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。具体的には例えば以下の事項が含まれる。

- (1)検体を手順どおり採取した記録
- (2)用いた試験検査方法に係る特記事項
- (3)試験検査に使用された検体の量、標準品及び試薬・試液の調製及び試験検査に係るデータ
- (4)試験検査に係る生データ（試験検査対象に係るロット番号又は管理番号が明らかになるよう識別すること。）
- (5)計量単位、変換係数、等価係数等試験検査中において行われた計算の内容
- (6)記録の原本の正当性、完全性及び規格への適合性について確認したことを示す、試験検査を行った者以外の者の氏名
- (7)（該当する場合）所定の分析法に加えた変更（変更管理手順によっていない場合には、逸脱として処理すること。）
- (8)安定性試験を実施した場合には、その結果
- (9)（該当する場合）規格外試験検査結果の取扱い（GMP8-12 を参照）

PIC/S-GMP

6.19 試験室の試薬、試液、ガラス器具、標準品及び培地の品質には、特別な注意を払うこと。それらは手順書に従って調製・管理すること。管理レベルは、その用途及び利用

可能な安定性データに相応したものであること。

6.21 試験室の試薬、試液、標準品及び培地には、その調製日及び開封日並びに調製者の署名を表示すること。特定の保管条件とともに、試薬及び培地の有効期限がラベル上に示すこと。加えて、容量分析用の標準液については、直近の標定の実施日及び直近の標定で算出されたファクターを示すこと。

6.22 (必要な場合) 試験作業に用いる物品(例えば、試薬、試液及び標準品)について、その受入日を容器上に表示すること。使用及び保管に関する指示書に従うこと。受入時又は使用前に、試薬物質の確認試験・他の試験を実施することが必要な場合もある。

リスクなどの観点

- 正しい試薬を使ったのかどうか分かるために、試験記録の信頼性、結果が外れた時の検証(手順・試薬)、正しい調査に必要。
- 担当者的人為的エラー防止のため。
- 適切な物(試薬)を使わないと正しい結果が得られない。トレースできない。
- 合格であってもデータの信頼性が求められる。信頼性(データの完全性)が求められてきているため。(第三者への説明)
- 試験記録に、標準品、試薬等のロット番号等の記録がない場合、レビュー時や試験に問題(OOS等)があった場合に、追跡調査ができない。また、実際に試験を行ったかどうかについての証拠性が乏しくなり、データ完全性を満足できない。

WHAT & HOW

- 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。
- ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。

WHAT

- 試験記録に使用した試薬等のロット番号を記載する。
- 調製試薬については
 - 記録用紙を作成する。記録の質を高められる。有効期限(含む設定根拠)管理
 - 調製試薬の作り方も、実施したことを正解に記録する。(**g、**mL)
 - 何を記録するかを手順に含めておく必要がある。(いつ、誰がを記録する)
 - 実施した通りに記録が残る様式にする。例えば、希釈量などを記録するようにする。
 - 手順書通りに実施した記録を残す必要がある。
 - 記録についてはレビューが必要。
- 試験においても製造と同様、指図があって、その記録が求められている。

HOW

- ◆ 試験記録の様式に試薬等のロット番号を記載する欄を作る。(自社調製試薬にロット番号又は管理番号(調整日時をつける))

- ◆ 試験・試験記録のダブルチェック時に試薬等ロット番号の記入漏れがない事を確認する。
- ◆ 試験時に試薬等ロット番号を含め、空欄を作らず記入することを教育する。

ID	GXP2017-Q-07		
KeyWord1	品質管理	KeyWord2	記録, 標準物質・試薬管理
指摘内容	標準品の出納記録を作成していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP8-21（標準品等）</p> <p>[問] 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。</p> <p>[答] 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> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。）。 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。 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>「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>PIC/S-GMP</p> <p>6.19 試験室の試薬、試液、ガラス器具、標準品及び培地の品質には、特別な注意を払うこ</p>	

と。それらは手順書に従って調製・管理すること。管理レベルは、その用途及び利用可能な安定性データに相応したものであること。

- 6.20 標準品を、その使用目的に適するべく確立すること。標準品としての適格性確認及び品質認証を明確に記載し、文書化すること。公的に認証された供給元からの公定書収載標準品が存在する場合は、十分な妥当性を示さない限り、斯かる公定書収載標準品を一次標準品として使用することが望ましい（一次標準品へのトレーサビリティを実証し、文書化するならば、二次標準品の使用は許容される）。斯かる公定書収載品は、各国当局によって承認されない限り、該当するモノグラフに記載された用途に使用すること。

リスクなどの観点

試験実施の上で標準品の管理は重要であり、標準品の出納が記録されていない場合、データの（信頼性上の）トレーサビリティが欠落し、レビュー時や試験に問題（OOS等）があった場合に、追跡調査ができない。

また、実際に試験を行ったかどうかについても、証拠性が乏しくなる。

データ完全性を満足できない。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
WHAT	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 標準品の出納記録を作成する。 ■ 何かあった時に遡って確認することができるため、出納記録は必要。 ■ 出納記録があれば、使用時、有効期限内のものであるか確認できる。 	
HOW	
<ul style="list-style-type: none"> ◆ 試薬・試液の管理マニュアル手順書等に標準品の管理も含める。 ◆ 上記マニュアルや手順書に出納記録の様式を定める。 ◆ 記録の確認は定期的に行う必要がある。 ◆ 自社製の標準品は有効期限の設定根拠が必要。 	

ID	GXP2017-Q-08		
KeyWord1	品質管理	KeyWord2	記録
指摘内容	試験検査記録に、手順どおりに試験を実施したことがわかる記録を作成していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 省令</p> <p>第 11 条 第 1 項</p> <p>製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製品の品質管理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>二 採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査（当該製造業者等の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において行う試験検査であって、当該利用につき支障がないと認められるものを含む。以下同じ。）を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>GMP 施行通知</p> <p>11.第 11 条（品質管理）関係</p> <p>(4)第 1 項第 2 号の試験検査の記録（試験検査記録）には、次の事項が記載されていなければならないものであること。</p> <p>ア. 検体名</p> <p>イ. ロット番号若しくは製造番号又は管理番号</p> <p>ウ. 試験検査項目、試験検査実施年月日、試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果</p> <p>エ. 試験検査の結果の判定の内容、判定をした年月日及び判定を行った者の氏名</p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP11-45（試験検査記録）</p> <p>[問] 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 2 号の試験検査についての一般的な留意事項、及びその記録を作成する上での留意事項を示してほしい。</p> <p>[答] 例えば以下の事項が挙げられる。</p> <p>1.試験検査についての一般的な留意事項</p> <p>(1)試験検査の手順は文書化され、品質部門の承認を受けていること。</p> <p>(2)試験方法が公定書に記載されていない場合、分析法のバリデーションが実施されていること。</p> <p>(3)規格外試験検査結果についての手順が文書化されていること（詳細は GMP8-12</p>	

を参照)。

- (4)標準品、試薬・試液の管理方法が文書化されていること（詳細は GMP 8－2 1 を参照）。

2.試験検査記録についての一般的な留意事項

医薬品・医薬部外品 GMP 省令、一部改正施行通知等において示された内容がすべて盛り込まれた、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。具体的には例えば以下の事項が含まれる。

- (1)検体を手順どおり採取した記録
- (2)用いた試験検査方法に係る特記事項
- (3)試験検査に使用された検体の量、標準品及び試薬・試液の調製及び試験検査に係るデータ
- (4)試験検査に係る生データ（試験検査対象に係るロット番号又は管理番号が明らかになるよう識別すること。）
- (5)計量単位、変換係数、等価係数等試験検査中において行われた計算の内容
- (6)記録の原本の正当性、完全性及び規格への適合性について確認したことを示す、試験検査を行った者以外の者の氏名
- (7)（該当する場合）所定の分析法に加えた変更（変更管理手順によっていない場合には、逸脱として処理すること。）
- (8)安定性試験を実施した場合には、その結果
- (9)（該当する場合）規格外試験検査結果の取扱い（GMP8-12 を参照）

PIC/S-GMP

1.9 品質管理は、検体採取、規格及び試験に関わり、必要な関連する試験が実際に行われ、品質が満足できるものであると判定されるまで、原材料が使用のため出庫許可されず、又は製品が販売若しくは供給のため出荷許可されないことを保証する組織、文書化及び出荷可否判定手順に関わる GMP の一部である。品質管理の基本要件は、以下のとおりである。

- (vi) 記録書は検査結果に基づいて作成し、原材料、中間製品、バルク製品及び最終製品の試験記録を規格書に照らして正式に評価すること。製品の評価には、関連する製造文書の照査及び評価、並びに規定された手順書からの逸脱の評価が含まれる。

リスクなどの観点

試験記録に、試験手順どおりに実施したことの記録がない場合、レビュー時や試験に問題（OOS 等）があった場合に、追跡調査ができない。

また、実際に試験を行ったかどうかについても、証拠性が乏しくなる。

データ完全性を満足できない。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none">■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
WHAT <ul style="list-style-type: none">■ 省令に示された内容を全て盛り込んで記録を作成■ 盛り込む内容：事例集(11-45-2)：検体採取、・生データ、計算内容、試験を行った者の氏名 等■ 全品目に水平展開（CAPA、予防措置） HOW <ul style="list-style-type: none">◆ 必要な項目を盛り込んだ記録様式を作成(改訂)する。<ul style="list-style-type: none">● 手順と記録を一体化（同一シート、版管理）● エビデンスを付ける（DI）◆ 試験担当者の教育訓練記録が必要（実施者、確認者）。技量認定も必要。	

ID	GXP2017-Q-09		
KeyWord1	品質管理	KeyWord2	記録
指摘内容	主要な試験設備について、使用記録を作成していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>PIC/S-GMP</p> <p>4.31 主要な又は重要な分析試験、製造装置、及び製品が加工されている区域について、作業記録簿を付けること。作業記録簿は適宜、当該区域の使用、装置／方法、校正、保守管理、清掃又は補修作業（日付及び当該作業を行った者の識別を含む）を、時系列に記録するため使用すること。</p> <p><u>リスクなどの観点</u></p> <p>試験設備についての使用記録がない場合、レビュー時や試験に問題（OOS等）があった場合に、追跡調査ができない。</p> <p>また、実際に試験を行ったかどうかについても、証拠性が乏しくなる。</p> <p>データ完全性を満足できない。</p>	

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
<p><u>WHAT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 手順書に規定し、記録様式を登録すること。 ■ 各機器に使用記録を作成し、保管すること。 ■ 日常点検 <p><u>HOW</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 各機器の使用記録（いつ、誰が、どの検査に使用したか、日常の校正状態、清掃状態、使用前の確認、使用条件の変更など）を作成し、適切に運用する。 	

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-Q-10		
KeyWord1	品質管理	KeyWord2	検体採取
指摘内容	検体の採取を製造部門の者が実施していたが、品質部門の教育訓練を受けた製造部門の者であることの記録がなかった。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP11-40（検体の採取）</p> <p>[問] 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 1 号の検体の採取は製造部門の者が行ってもよいか。</p> <p>[答] 検体の採取は、品質部門の者が行うものである。ただし、検体の採取を無菌的に行うことが必要な場合、工程の状況に応じた検体の採取を行うことが必要な場合等、合理的な理由がある場合には、品質部門は、その責任において、その承認した適切な方法（GMP8-16 を参照）により、必要な教育訓練を受けた製造部門の者を指定して実際の採取作業を行わせても差し支えない。</p> <p>GMP8-16（検体採取）</p> <p>[問] 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 8 条第 3 項の「検体の採取方法」には何か基準が定められているか。</p> <p>[答] 混同並びに汚染及び交叉汚染の防止に留意しつつ、検体の特性、試験検査項目等に応じて、現在の科学技術水準に見合ったものとするとし、品質管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。なお、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うち検体採取に係る規定及び第 1 1 条第 1 項第 1 号の検体採取に関しては、以下の事項に留意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.採取する検体は、そのロット又は管理単位を代表するものとなるようにし、採取の対象となる容器の数、対象容器中の採取箇所及び各容器からの採取量に関しては、製品の品質に及ぼすリスクを考慮して採取の方法を定めること。 2.採取の対象となる容器の数及び採取検体の数（サンプルサイズ）は、採取する製品等及び資材の重要度及び品質のばらつきの程度、当該供給者が過去に供給した物の品質に係る履歴並びに適正な試験検査に必要な量をもとに定めること。 3.検体の採取は、あらかじめ定められた場所において、採取した製品等及び資材の汚染並びに GMP に他の製品等及び資材その他の物との交叉汚染を防止するような手順により行うこと。 4.採取の対象となった容器の開封は慎重に行うものとし、検体の採取の後は直ちに 	

封をすること。

- 5.検体が採取された製品等及び資材の容器には、検体が採取された旨を表示する（「検体採取済」と記載したラベルの貼付等）こと。

PIC/S-GMP

ANNEX8 原料及び包材のサンプリング

人員

- 1.サンプルを採取する人員は、適正なサンプリングに関する分野について導入時及び継続した定期的訓練を受けること。このトレーニングは以下を含むこと：

- ・サンプリング計画
- ・文書化されたサンプリング手順
- ・サンプリングのための技術及び装置
- ・交叉汚染のリスク
- ・不安定な及び／又は無菌の物質に対し取られるべき予防措置
- ・原料、容器、及びラベルの外観目視について考慮することの重要性
- ・いかなる予期せぬ、又は非定常的状況についても記録することの重要性

リスクなどの観点

教育を受けていないと正しいサンプリングが出来ているか不明となり、サンプルの信頼性、試験結果の信頼性に問題が残る。

製造部門が採取：GMPの原則「品質部門は製造部門から独立している事」、「試験用検体の採取は品質部門が行うこと」との整合に問題がある。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ● 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ● どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
-----------------------	--

WHAT

- 品質部門が教育を行っていた場合⇒教育記録を残す。教育資料「サンプリング手順」の整備
- 品質部門が教育を行っていなかった⇒手順にしたがい教育を実施する。記録を残す。
- サンプリング者の任命の手順化・リスト化を行い、品質部門が承認する。
- サンプリング者個人の力量を評価する手順・記録が必要。定期的な再評価も必要（手順化も必要）。
- 上位手順書に、「製造部門がサンプリングすることを許容出来る」という宣言が必要
- 何故製造部門がサンプリングするのか⇒工程の問題、人的（工数）の問題？ 品目限定なのか？を説明できるようにしておく。

HOW

- ◆ 手順の整備
 - 製造部門が採取出来る。

- 検体採取者の任命のための評価方法と記録。
- 定期的な再評価。
- 任命者リスト。

◆ 教育

- 定期的な教育システム（計画）
- 教育結果を記録として残す。
- 教育訓練プログラムの充実。
 - ✓ 何故この手順なのか
 - ✓ 方法・容器・ラベル・汚染防止について定める
 - ✓ サンプルング箇所・使用器具・被サンプルの特性・性質など
 - ✓ サンプルングの意味まで含めた教育

◆ 記録について

- サンプルング記録に採取者だけでなく、「教育を受けているか」のチェックボックスを設ける。

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-Q-11		
KeyWord1	品質管理	KeyWord2	検体採取
指摘内容	サンプリング作業者への教育を実施していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ◆ なぜ、このような指摘になったのか。 ◆ 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<u>レギュレーションからの観点</u>	
GMP 事例集	
GMP11-40（検体の採取）	
<p>[問] 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 1 号の検体の採取は製造部門の者が行ってもよいか。</p> <p>[答] 検体の採取は、品質部門の者が行うものである。ただし、検体の採取を無菌的に行うことが必要な場合、工程の状況に応じた検体の採取を行うことが必要な場合等、合理的な理由がある場合には、品質部門は、その責任において、その承認した適切な方法（GMP8-16 を参照）により、必要な教育訓練を受けた製造部門の者を指定して実際の採取作業を行わせても差し支えない。</p>	
GMP8-16（検体採取）	
<p>[問] 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 8 条第 3 項の「検体の採取方法」には何か基準が定められているか。</p> <p>[答] 混同並びに汚染及び交叉汚染の防止に留意しつつ、検体の特性、試験検査項目等に応じて、現在の科学技術水準に見合ったものとするとし、品質管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。なお、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うち検体採取に係る規定及び第 11 条第 1 項第 1 号の検体採取に関しては、以下の事項に留意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.採取する検体は、そのロット又は管理単位を代表するものとなるようにし、採取の対象となる容器の数、対象容器中の採取箇所及び各容器からの採取量に関しては、製品の品質に及ぼすリスクを考慮して採取の方法を定めること。 2.採取の対象となる容器の数及び採取検体の数（サンプルサイズ）は、採取する製品等及び資材の重要度及び品質のばらつきの程度、当該供給者が過去に供給した物の品質に係る履歴並びに適正な試験検査に必要な量をもとに定めること。 3.検体の採取は、あらかじめ定められた場所において、採取した製品等及び資材の汚染並びに GMP に他の製品等及び資材その他の物との交叉汚染を防止するような手順により行うこと。 4.採取の対象となった容器の開封は慎重に行うものとし、検体の採取の後は直ちに 	

封をすること。

- 5.検体が採取された製品等及び資材の容器には、検体が採取された旨を表示する（「検体採取済」と記載したラベルの貼付等）こと。

PIC/S-GMP

ANNEX8 原料及び包材のサンプリング

人員

- 1.サンプルを採取する人員は、適正なサンプリングに関する分野について導入時及び継続した定期的訓練を受けること。このトレーニングは以下を含むこと：

- ・サンプリング計画
- ・文書化されたサンプリング手順
- ・サンプリングのための技術及び装置
- ・交叉汚染のリスク
- ・不安定な及び／又は無菌の物質に対し取られるべき予防措置
- ・原料、容器、及びラベルの外観目視について考慮することの重要性
- ・いかなる予期せぬ、又は非定常的状況についても記録することの重要性

リスクなどの観点

適正なサンプリング教育を受けていない場合、意図した箇所（工程、時期、状態等）でサンプリングされず、その検体の信頼性を欠如させ、試験結果、試験の判定についても、信頼性がなくなる。

また、検体取り違えや、汚染、混同により、試験結果を見誤ってしまうことが考えられ、不良医薬品の流出リスクがある。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
-----------------------	--

WHAT

- 教育のプログラムをつくり、レベル毎に定期的にスケジュールを立て実施。

HOW

- ◆ 評価方法：実作業を教育訓練者が見て評価
- ◆ 実施した記録を残す。
- ◆ 教育訓練者を任命
- ◆ 力量を手順化する
- ◆ 対象者、人員のレベルの文書化

ID	GXP2017-Q-12		
KeyWord1	品質管理	KeyWord2	参考品
指摘内容	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 参考品として保管する原料について、保管量、保管期間について明確に規定していない。 ➤ 参考品の保管容器に適正に保管期間を記載していない。 		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 省令</p> <p>第 11 条（品質管理） 第 1 項</p> <p>製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製品の品質管理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>三 製品（医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令（平成十六年厚生労働省令第百三十六号）第九条第二項の市場への出荷の可否の決定に供されるものに限る。第二十八条第一項において同じ。）について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間又は使用の期限（以下単に「有効期間」という。）に一年（放射性医薬品に係る製品にあつては一月）を加算した期間適切な保管条件の下で保管すること。ただし、ロットを構成しない製品については、この限りでない。</p> <p>GMP 施行通知</p> <p>11.第 11 条（品質管理）関係</p> <p>(8)第 1 項第 6 号の「その他品質管理のために必要な業務」とは、例えば、次の事項に該当するものであること。（ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合を除く。）</p> <p>ア. 参考品等の保管</p> <p>(ア) 第 1 項第 3 号の「参考品」については、「製品（GQP 省令第 9 条第 2 項の市場への出荷の可否の決定に供されるものに限る。）（以下「最終製品」という。）」以外に、原料及び市場に出荷された製品の品質に影響を及ぼすと考えられる資材等のうち、品質を確保する手段として適切なものも参考品として保管する必要があること。なお、参考品は、市場に出荷後の不具合等、将来品質を評価することとなった場合に備えるための分析試験用のサンプルとして保管すること。また、最終製品以外の参考品として保管すべきものについては、保健衛生上のリスクを考慮し、製造業者等が自ら決定し、保管条件、保管数等を含め製品標準書等に記載しておくこと。</p> <p>(イ) 最終製品については、参考品のほかに保存品を参考品と同期間保管すること。</p>	

なお、保存品とは、市場にある製品との同一性を確認するためのサンプルで、最終製品のロットから採取したものであること。保存品の包装形態及び保存条件が参考品と同等の場合は、参考品と区別して保管する必要はない。

PIC/S-GMP

1.9 品質管理は、検体採取、規格及び試験に関わり、必要な関連する試験が実際に行われ、品質が満足できるものであると判定されるまで、原材料が使用のため出庫許可されず、又は製品が販売若しくは供給のため出荷許可されないことを保証する組織、文書化及び出荷可否判定手順に関わる GMP の一部である。品質管理の基本要件は、以下のとおりである。

(viii) 必要であれば将来的に試験が行えるよう、出発原料及び製品の十分な参考品をアネックス 19 に従って保存するとともに、製品については最終包装状態で保存すること。

ANNEX19 参考品及び保存サンプル

3. 保管期間

3.1 最終製品の各バッチからの参考品及び保存サンプルは、少なくとも有効期限経過後 1 年間は保管すること。参考品サンプルは、当該製品を販売する最終一次包装、又は一次容器と同一材質で構成される容器で保存しなければならない。(免疫学製剤を除く動物用医薬品に関しては、Annex4 の paragraphs 8 及び 9 を参照のこと。)

リスクなどの観点

参考品として必要量 (所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量)、保管期間 (使用期限 + 1 年) を規定せず適正に保管されていない場合、苦情、品質情報等が発生した場合の調査に必要な試験ができない。

また、調査するとき、「廃棄されてしまっている」という状況が考えられる。

保管容器に適正に保管期間を記載していない場合、誤って、保管期限前に廃棄してしまうリスクがある。

なお、参考品の保管容器に保管期間を記載することは要件ではない。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none">■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
<u>WHAT</u> <ul style="list-style-type: none">■ 管理等につき、SOP に規定する。■ 出納記録を整備し、保管期間、規格を記入■ 容器への使用期限等の表示 <u>HOW</u> <ul style="list-style-type: none">◆ 参考品を管理する人に教育◆ 保存量、保存期間を SOP に規定し、品目毎に一覧表を作成し適切に管理できるようにする。◆ 参考品と保存品の区別を明確に理解しておくことが必要。	

ID	GXP2017-Q-13		
KeyWord1	品質管理	KeyWord2	規格試験法
指摘内容	試験検査の一部省略に伴う定期的な試験を実施していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP11-7（試験検査の一部省略等）</p> <p>[問] 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 2 号の規定に関し、製剤に係る製品の製造業者等が原料及び資材の受入れ時の試験検査の一部項目の実施を省略又は簡略化することができる場合があれば、事例を示してほしい。</p> <p>[答] 以下に掲げる条件をすべて満たし、かつ一部の項目の試験検査を省略又は簡略化しても当該製品の品質に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠があり、製品標準書等にその旨があらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合には、当該製造業者等は、当該項目の試験検査を省略又は簡略化しても差し支えない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 製造業者等が、当該原料又は資材がその使用目的に適した品質水準を保証するシステムの下に製造されていることを確認していること。 2. 製造業者等が、省略の前に少なくとも 3 ロット又は 3 管理単位等リスクに応じたロット数の全項目についての試験検査を行っており、供給者による試験検査成績を入手の上確認しており、かつ、その成績と自らによる受入れ試験検査の成績とを一定の間隔で確認し、継続的に相関性等を有していることを確認している項目であること。 3. 製造業者等が、自らによる受入れ試験検査の成績が安定しており、規格幅からみて不合格になるおそれがないことを確認している項目であること。 4. 製造業者等が、省略又は簡略化された試験検査項目について定期的に自ら試験検査を行うこと。 5. なお、上記に関わらず、外観検査及び確認試験については、製造業者等が自ら行うこと。 <p><u>リスクなどの観点</u></p> <p>試験の一部省略については、一定条件を満足すれば、実施可能であるが、GMP 事例集 GMP11-7 の[答]4. にもあるように、定期的に自ら試験検査を行うことが要求されている。試験省略することは、当該試験項目の品質を適宜モニタリングできなくなっているリスクが存在する。そのリスクが許容可能であることを確認する目的として、定期的に自ら</p>	

の試験検査をもって問題ないことを立証する必要がある。

また、定期的を実施することには、試験技術等が、その能力、設備、試薬・備品等の維持がなされ、何か問題があったときに、速やかに試験結果・調査が行われる体制を維持する目的もある。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none">■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
---------------------------	---

WHAT

- 試験省略項目が自社で試験出来ないため外部試験委託をしている場合の頻度を決める。
- 局方品で局方と異なる試験をしている場合、年1回JPとの整合性確認が必要。

HOW

- ◆ 具体的にやることをSOP（基準、分析項目、頻度、対象品目等）に規定する。

ID	GXP2017-Q-14		
KeyWord1	品質管理	KeyWord2	レビュー
指摘内容	試験記録の生データに、照査者の確認印を押印していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ◆ なぜ、このような指摘になったのか。 ◆ 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 省令</p> <p>第 11 条 第 1 項</p> <p>製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製品の品質管理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>五 第二号の試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。</p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP11-45</p> <p>[問] GMP11-45（試験検査記録） 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 2 号の試験検査についての一般的な留意事項、及びその記録を作成する上での留意事項を示してほしい。</p> <p>[答] 例えば以下の事項が挙げられる。</p> <p>1.試験検査についての一般的な留意事項</p> <p>(1)試験検査の手順は文書化され、品質部門の承認を受けていること。</p> <p>(2)試験方法が公定書に記載されていない場合、分析法のバリデーションが実施されていること。</p> <p>(3)規格外試験検査結果についての手順が文書化されていること（詳細は GMP 8 – 1 2 を参照）。</p> <p>(4)標準品、試薬・試液の管理方法が文書化されていること（詳細は GMP 8 – 2 1 を参照）。</p> <p>2.試験検査記録についての一般的な留意事項</p> <p>医薬品・医薬部外品 GMP 省令、一部改正施行通知等において示された内容がすべて盛り込まれた、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。具体的には例えば以下の事項が含まれる。</p> <p>(1)検体を手順どおり採取した記録</p> <p>(2)用いた試験検査方法に係る特記事項</p> <p>(3)試験検査に使用された検体の量、標準品及び試薬・試液の調製及び試験検査に</p>	

係るデータ

- (4)試験検査に係る生データ（試験検査対象に係るロット番号又は管理番号が明らかになるよう識別すること。）
- (5)計量単位、変換係数、等価係数等試験検査中において行われた計算の内容
- (6)記録の原本の正当性、完全性及び規格への適合性について確認したことを示す、試験検査を行った者以外の者の氏名
- (7)（該当する場合）所定の分析法に加えた変更（変更管理手順によっていない場合には、逸脱として処理すること。）
- (8)安定性試験を実施した場合には、その結果
- (9)（該当する場合）規格外試験検査結果の取扱い（GMP8-12を参照）

ICH Q7

2.2 品質部門の責任

2.21 品質部門は、品質に係る全ての文書を適切に照査し、承認すること。

PIC/S-GMP

6.17 実施した試験は記録すること。その記録書は、少なくとも以下のデータを含むこと。

- (i) 原材料又は製品の名称及び（該当する場合）剤形
- (ii) バッチ番号及び（適切な場合）製造業者・供給業者
- (iii) 関連する規格及び試験手順の参照先
- (iv) 試験結果（観察事項及び計算を含む）、並びに何らかの分析証明書が関係する場合はその参照先
- (v) 試験日
- (vi) 試験実施者のイニシャル
- (vii)（適切な場合）試験及び計算について確認した者のイニシャル
- (viii) 合格・不合格（又は他の状態の判定）についての明確な記載及び指定された責任者の日付入り署名
- (ix) 使用した設備の参照先

リスクなどの観点

試験記録の生データに、照査者の確認がされていない場合、当該記録がレビューされたか否かがわからず、そのデータの信頼性が確保できない。

間違った結果や、重大な品質不良、試験抜けなどのまま出荷判定に供されてしまう。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none">■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
<u>WHAT</u>	<ul style="list-style-type: none">■ 照査者がレビューすること等を SOP に規定
<u>HOW</u>	<ul style="list-style-type: none">◆ 記録様式に照査者の確認欄を設ける。◆ SOP に、誰が・何の役割でレビューするのかを明確に記載しておく。

2017 年度指摘事例研究

ID	GXP2017-V-01		
KeyWord1	バリデーション	KeyWord2	洗浄バリデーション
指摘内容	洗浄バリデーションに使用する試験方法について、分析法バリデーションを実施していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP13-55（洗浄バリデーション）</p> <p>[問] 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。</p> <p>[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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。

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。GMP 13-59を参照すること。

GMP13-59 (洗浄バリデーション)

[問] 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か。

[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。
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に、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。

PIC/S-GMP

ANNEX15 クオリフィケーション及びバリデーション

9. 試験法バリデーション

- 9.1 クオリフィケーション、バリデーション、あるいは洗浄試験で使用される全ての分析試験法は、必要な場合は適切な検出限界及び定量限界を含めて、PIC/S の GMP ガイドパート I の 6 章の規定に従ってバリデートしなければならない。(第 6 章⇒品質管理)

リスクなどの観点

洗浄バリデーションにおける分析バリデーションがされていない場合、特に回収率についてバリデート(確認)されていない場合、洗浄が不十分、或いは洗浄されていないにも関わらず、洗浄できていると見誤った評価結果になるリスクがある。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
-----------------------	--

WHAT

- 試験方法を確立させるためには分析法バリデーションが必須である

HOW

- ◆ 洗浄バリデーションで使用する分析試験方法についても、分析法バリデーションを実施し、試験方法の妥当性を確立しておくことが必要である。(特に、回収率、直線性、検出限界、定量限界等)

ID	GXP2017-V-02		
KeyWord1	バリデーション	KeyWord2	洗浄バリデーション
指摘内容	洗浄バリデーションでの指標成分の選定根拠等を計画書に明記していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 施行通知</p> <p>バリデーション基準</p> <p>2.(5)バリデーションの実施</p> <p>ウ. 洗浄バリデーション</p> <p>洗浄作業が、有効成分及び洗浄剤等の除去に対して有効であることを確認し、文書化することをいう。</p> <p>残留物等の限度値は、使用する製造設備の材質、製品の安全性などの論理的な根拠に基づき設定しなければならない。また、バリデーションに使用する試験方法は、残留物を十分に検出することができるような特異性及び感度を有する妥当なものでなければならない。</p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP13-57（洗浄バリデーション）</p> <p>〔問〕 洗浄バリデーションでは、合理的な根拠に基づき、指標となる成分のみをもって評価してもよいか。</p> <p>〔答〕 洗浄バリデーションは、当該作業を実施することにより製品への汚染及び交叉汚染を十分防止することができることを保証することを目的としている。したがって、指標となる成分を選定する場合には、各成分の溶解性、当該洗浄方法による除去の困難さ、残留物の限度値、生理活性、投与量、含量等を考慮し、その目的を達成することができることを検証しておく必要がある。指標成分の選定根拠、指標成分としての残留限度値の設定根拠等を、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。</p> <p>PIC/S-GMP</p> <p>Annex 15 クオリフィケーション及びバリデーション</p> <p>10.6 製品残留による持越しの限度値は毒性学的評価に基づかなければならない。選定された限度値に対する妥当性を、すべての裏付け資料を含むリスク評価において文書化しなければならない。何らかの洗浄剤を使用した場合、その除去の限度値を確立しなければならない。許容限度値は、連結された複数の設備の製造ラインにおいて可能性の</p>	

ある蓄積の影響を考慮しなければならない。

10.7 微生物及びエンドトキシン汚染によるリスクを、洗浄バリデーションプロトコールを作成する際に考慮すること。

リスクなどの観点

洗浄ができなかった場合、次製品への混入（キャリアオーバー）リスクを考えるべきである。その場合、設定した洗浄方法で洗浄しにくいもの、毒性（生理活性）が高いものなどを選定すべきである。その理由（選定根拠）が明確でない場合、洗浄方法と残留性、次製品への混入リスクなどを正しく評価できない。

WHAT & HOW

- 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。
- ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。

WHAT

- 選定根拠を計画に入れる（明記）⇒品質へのリスクに応じて、適切に評価項目が設定されていることを明確に記載する。

HOW

- ◆ 計画書を作成する SOP に、何を着目し、根拠として記録すべきか(例：溶け易さ、濃度 etc.)記載する。
- ◆ 計画書の確認・回覧・承認者が各々、根拠記載の有無・適切性を確認・承認する。
- ◆ バイオバーデンについても製剤に応じ考慮する必要がある。

ID	GXP2017-V-03		
KeyWord1	バリデーション	KeyWord2	プロセスバリデーション
指摘内容	プロセスバリデーション実施計画書に実生産の3ロットについて、コンカレントバリデーションで実施する旨の合理的な根拠を記載していない。なお、1ロット製造後にプロセスバリデーション実施報告書を提出すること。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 施行通知</p> <p>バリデーション基準</p> <p>2.(5)バリデーションの実施</p> <p>イ. プロセスバリデーション（PV）</p> <p>工業化研究の結果や類似製品に対する過去の製造実績等に基づき、あらかじめ特定した製品品質に影響を及ぼす変動要因（原料及び資材の物性、操作条件等）を考慮した上で設定した許容条件の下で稼動する工程が、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを確認し、文書化することをいう。</p> <p>プロセスバリデーションの実施に当たっては、少なくとも以下の点を考慮すること。</p> <p>①プロセスバリデーションの開始前に、バリデーションに用いる設備、システム又は装置の適格性評価が適切に完了していることを確認する。</p> <p>②プロセスバリデーションの開始前に、バリデーションの評価に用いる試験方法の妥当性を評価する。</p> <p>③検証の方法は、原則、実生産規模での製造スケールとし、3ロットの繰り返し又はそれと同等以上の手法とする。</p> <p>④通常、製造所からの製品の出荷の可否を決定する前に完了する。</p> <p>(イ) コンカレントバリデーション</p> <p>製品の通常生産に合わせて行うバリデーションのことをいう。</p> <p>限られたロット数のみを製造する、当該製品を稀にしか製造しない又はバリデーション済みの工程を改良して製造する等の場合に用いられる。</p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP13-30（プロセスバリデーション）</p> <p>[問] バリデーション基準 2(5)イ④に「通常、製造所からの製品の出荷の可否を決定する前に完了する」とあるが、例えば、年1回しか生産しない製品であっても製品の出荷の前までに原則3ロットでのプロセスバリデーションを実施しなければならない</p>	

のか。

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

PIC/S-GMP

ANNEX15 クオリフィケーション及びバリデーション

5.16 例外的な場合に、患者にとって強いベネフィット-リスク比がある場合、ルーチンの製造を開始する前にバリデーションプログラムを終了せず、コンカレントバリデーションを用いることが許容されるであろう。しかし、コンカレントバリデーションを実施する決定については妥当性を示し、明示するために VMP に文書化し、権限を有する従業員により承認されなければならない。

5.17 コンカレントバリデーションのアプローチが適用される場合、その製品の一定の数のバッチが均一で規定された許容基準に適合していることを結論する裏付けとなる十分なデータがなければならない。バッチの判定を行う前に、コンカレントバリデーションの結果と結論を正式に文書化し、出荷判定者に入手可能となっていなければならない。

リスクなどの観点

コンカレントバリデーションは、通常の生産と同様の動き（製造、試験、出荷）であるが、予測的バリデーションによる評価・検証を経していない状況での生産になる。プロセスバリデーションが完了していない状況なので、品質リスクが完全に払拭されていない。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
-----------------------	--

WHAT

- コンカレントバリデーションはあくまでも特別の場合にのみ許される。
- コンカレントの必要性・妥当性の確立が必要。
- コンカレントを採用した場合、ロット毎及び総合評価が必要。
- コンカレントバリデーションの定義を定めておく必要がある。

HOW

- ◆ コンカレントバリデーションを実施する決定については妥当性を示し、明示するために VMP に文書化し、権限を有する従業員により承認されていることが必要。
- ◆ 1バッチ毎に基準に適合している等の結果と結論を正式に文書化し、確認されていること。
- ◆ 出荷判定者はバッチの判定を行う前に、その結果を入手し、評価して出荷判定を行うこと。

- ◆ （開発を行う段階で）コンカレントバリデーションが許容される条件（ルール）をバリデーション手順に反映させておく。
- ◆ 出荷判定を行う際のルールを定める。
- ◆ 作業員にコンカレントバリデーションの基準を教育する。

ID	GXP2017-V-04		
KeyWord1	バリデーション	KeyWord2	分析法バリデーション
指摘内容	分析法バリデーションを実施していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 施行通知</p> <p>バリデーション基準</p> <p>2.(5)バリデーションの実施</p> <p>ウ. 洗浄バリデーション</p> <p>洗浄作業が、有効成分及び洗浄剤等の除去に対して有効であることを確認し、文書化することをいう。</p> <p>残留物等の限度値は、使用する製造設備の材質、製品の安全性などの論理的な根拠に基づき設定しなければならない。また、バリデーションに使用する試験方法は、残留物を十分に検出することができるような特異性及び感度を有する妥当なものでなければならない。</p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP11-45（試験検査記録）</p> <p>[問] 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 2 号の試験検査についての一般的な留意事項、及びその記録を作成する上での留意事項を示してほしい。</p> <p>[答] 例えば以下の事項が挙げられる。</p> <p>1.試験検査についての一般的な留意事項</p> <p>(1)試験検査の手順は文書化され、品質部門の承認を受けていること。</p> <p>(2)試験方法が公定書に記載されていない場合、分析法のバリデーションが実施されていること。</p> <p>(3)規格外試験検査結果についての手順が文書化されていること（詳細は GMP 8-12 を参照）。</p> <p>(4)標準品、試薬・試液の管理方法が文書化されていること（詳細は GMP 8-21 を参照）。</p> <p>2.試験検査記録についての一般的な留意事項</p> <p>医薬品・医薬部外品 GMP 省令、一部改正施行通知等において示された内容がすべて盛り込まれた、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。具体的には例えば以下の事項が含まれる。</p>	

- (1) 検体を手順どおり採取した記録
- (2) 用いた試験検査方法に係る特記事項
- (3) 試験検査に使用された検体の量、標準品及び試薬・試液の調製及び試験検査に係るデータ
- (4) 試験検査に係る生データ（試験検査対象に係るロット番号又は管理番号が明らかになるよう識別すること。）
- (5) 計量単位、変換係数、等価係数等試験検査中において行われた計算の内容
- (6) 記録の原本の正当性、完全性及び規格への適合性について確認したことを示す、試験検査を行った者以外の者の氏名
- (7)（該当する場合）所定の分析法に加えた変更（変更管理手順によっていない場合には、逸脱として処理すること。）
- (8) 安定性試験を実施した場合には、その結果
- (9)（該当する場合）規格外試験検査結果の取扱い（GMP8-12 を参照）

PIC/S-GMP

1.9 品質管理は、検体採取、規格及び試験に関わり、必要な関連する試験が実際に行われ、品質が満足できるものであると判定されるまで、原材料が使用のため出庫許可されず、又は製品が販売若しくは供給のため出荷許可されないことを保証する組織、文書化及び出荷可否判定手順に関わる GMP の一部である。品質管理の基本要件は、以下のとおりである。

(iii) 試験方法をバリデートすること

6.7 試験室の文書化は、第 4 章に示す原則に従うこと。この文書化の重要部分は品質管理に関するものであり、以下の詳細項目について、品質管理部門が容易に利用可能であること。

(vii)（該当する場合）試験方法のバリデーション記録

6.15 試験方法をバリデートすること。原バリデーションを実施していない試験方法を用いる試験室は、当該試験方法の適切性を検証すること。販売承認書又は技術的な承認申請書類に記載された全ての試験作業を、承認された方法に従って実施すること。

ANNEX15 クオリフィケーション及びバリデーション

9. 試験法バリデーション

9.1 クオリフィケーション、バリデーション、あるいは洗浄試験で使用されるすべての分析試験法は、必要な場合は適切な検出限界及び定量限界を含めて、PIC/S の GMP ガイドパート I の 6 章の規定に従ってバリデートしなければならない。

リスクなどの観点

- 試験方法をバリデートすることは品質管理の基本要件である。
- 試験方法をバリデートすること。バリデーションを実施していない試験方法を用いる試験室は、当該試験方法の適切性を検証すること。

- (バリデーションに)使用される全ての分析試験法は、必要な場合は適切な検出限界及び定量限界を含めてバリデートしなければならない。
- 正しい試験結果が出せていない。
- 規格不合格の製品を出荷してしまう。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none">■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
---------------------------	---

WHAT

- 試験を行う場合、その試験方法はバリデートされていないといけない。
- 試験方法を確立（変更）する場合、試験方法のバリデーション（分析方法のバリデーション）が確立されている必要がある。
- 開発段階で試験法が設定されている場合、試験方法の技術移管システムの確立も必要。

HOW

- ◆ 分析法バリデーションに関する SOP、様式、計画書（機器、試薬、人）、記録を明確に規定しておく。

ID	GXP2017-V-05		
KeyWord1	バリデーション	KeyWord2	設計時適格性 (DQ)
指摘内容	新規導入した設備について、設計時適格性評価 (DQ) を実施していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠 (レギュレーションからの観点、リスクなどの観点)
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 施行通知</p> <p>バリデーション基準</p> <p>2.(5)バリデーションの実施</p> <p>ア. 適格性評価</p> <p>新規に据付け又は改良した設備、システム又は装置に対し、通常、以下の適格性評価を個々に、又は組み合わせて実施することをいう。</p> <p>原則、各段階の適格性評価が終了した後、次の段階の適格性評価を実施する。</p> <p>(ア) 設計時適格性評価(DQ)</p> <p>設備、システム又は装置が、目的とする用途に適していることを確認し、文書化することをいう。</p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP13-21 (適格性評価)</p> <p>[問] 製造設備を変更する場合であって、変更後の設備が製造販売承認書に記載されている操作原理に該当すると考えられるときには、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 14 条に規定する変更管理の手順に従って変更してよいか。</p> <p>[答] 差し支えない。必要に応じて、GMP 調査権者に相談するとともに、設計時適格性評価(DQ)、設備据付時適格性評価(IQ)、運転時適格性評価(OQ)、性能適格性評価(PQ)を実施すること。</p> <p>GMP13-41 (プロセスバリデーション)</p> <p>[問] 同一の製造所内において同一の製品の重要工程に係る既存製造設備を移設する又は当該製造設備と同一の仕様の製造設備を別に新設する場合には、プロセスバリデーションは、3ロットより少ないロット数の製造により評価してもよいか。</p> <p>[答] GMP13-40 と同様に、同一の仕様の製造設備であるとしても、稼動性能の違いから別の製造設備となるため、原則3ロットのプロセスバリデーションが必要である。ただし、移設の場合は、以下の要件をすべて満たし、その旨がバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されている場合には、差し支えない。</p> <p>1. 「移設された製造設備」について、あらかじめ設計時適格性評価 (DQ) が行われ、</p>	

また移設後に設備据付時適格性評価(IQ)、運転時適格性評価(OQ)及び性能適格性評価(PQ)が行われ、かつそれらにより移設前後で当該設備の同等性が確保されていること。

2. 「移設前の製造設備」に係る製造工程についての製品品質の照査結果の集積から、あらかじめ特定された変動要因に変動がなく、当該工程が安定したものであることが確認されていること。
3. 移設前後の当該製造設備に係る工程のロットサイズ、製造手順等に変更がないこと。

PIC/S-GMP

ANNE15 クオリフィケーション及びバリデーション

設計時適格性評価 (DQ)

提案された施設、システム、及び設備が意図した目的に適していることを示す文書化された検証。

- 3.3 設備、施設、ユーティリティーあるいはシステムのクオリフィケーションにおける次の要素は DQ であり、それにおいて設計が GMP に適合していることを示し、文書化されなければならない。ユーザー要求規格の要求事項は、設計時適格性において検証されなければならない。

リスクなどの観点

設計時適格性評価 (DQ) を実施していない場合、ユーザーの意図 (URS: Use Requirement Specifications) した設備、システム又は装置として設計され、構築されているか不明となる。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
-----------------------	--

WHAT

- 新規設備導入時には「設計時適格性評価 (DQ)」を実施することが必要である。
- 自社で要望するものを明確にすることが必要。
- 移設時についても重要性に応じ、適格性の実施が必要。

HOW

- ◆ 新規設備導入時には設計が GMP に適合していることを示し、DQ として、文書化しておく。
- ◆ DQ の段階では、実際にベンダーがその機器を製造する上で必要な機能 (ベンダーとしての妥当性_品質管理システム、技術、アフターフォロー等) を有しているか、機器を導入 (発注、作製)・設置される前に確認しておく必要がある。

ID	GXP2017-V-06		
KeyWord1	バリデーション	KeyWord2	校正
指摘内容	外部校正の報告書の確認結果を記録していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 省令</p> <p>第十条 第1項</p> <p>製造業者等は、製造部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>八 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>第十一条 第1項</p> <p>製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製品の品質管理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>四 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>GMP 施行通知</p> <p>8.第8条（手順書等）関係</p> <p>(7)第2項の「製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項」とは、次の事項のうち該当するものであること。</p> <p>イ. 構造設備の点検整備及び計器の校正に関する事項</p> <p>(10)第3項の「検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項」とは、次の事項のうち該当するものであること。なお、製品等又は資材の試験検査を外部試験検査機関等を利用して行う場合においては、検体の送付方法及び試験検査結果の判定方法等を記載しておくこと。</p> <p>オ. 試験検査に関する設備及び器具の点検整備、計器の校正等に関する事項</p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP10-34（校正記録）</p> <p>[問] 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第10条第8号の「計器の校正」については、どの計器をどのような方法により校正すればよいのか。また、国家標準が存在する計量</p>	

に係るものについては、当該標準への追跡可能性（トレーサビリティ）の確保がすべて必要なのか。

[答] 以下の点を確実にすること。

- 1.計器のリストを作成し、校正の必要な計器、校正方法、校正頻度等について、計器の種類、特性、使用目的、使用頻度により、製品の品質確保への悪影響に起因するリスクを勘案し、製造業者等として定め、少なくとも製品の品質に影響を及ぼしうる計器については校正を実施すること。
- 2.重要な計器については、校正の状態が明らかになるように（例：次回校正実施予定年月日等を記載したラベルの貼付等）すること。校正基準に適合しない計器及び次回校正実施予定年月日を超過した計器には「使用不可」の表示等を行うこと。
- 3.重要な計器が、その校正において、あらかじめ定められた標準（限界）値から逸脱していた場合には、前回校正以降に当該計器を用いて製造された製品の品質への影響を評価し、判定を行い、所要の措置を採ること。
- 4.いわゆる国家標準が存在する場合には、当該標準まで追跡することが可能な方法により校正がなされていることが必要であり、いわゆる国家標準が存在しない場合には、校正の根拠について記録すること。

GMP11-39（計器の校正及び設備の管理）

[問] 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 4 号の試験検査に関する計器の校正については、どの計器をどのような方法により校正すればよいのか。

[答]

- 1.計器のリストを作成し、校正が必要な計器、校正方法、校正頻度等について、計器の種類、特性、使用目的、使用頻度により、試験検査結果へのリスクを勘案し、製造業者等として定めること。少なくとも試験検査結果に影響を及ぼしうる計器については校正を実施すること。
- 2.重要な計器については校正の状態が明らかになるように（例：次回校正実施予定年月日等を記載したラベルの貼付等）すること。校正基準に適合しない計器及び次回校正実施予定年月日を超過した計器には「使用不可」の表示等を行うこと。
- 3.重要な計器が校正の標準値から逸脱していた場合には、前回校正以降に当該計器を用いて製造された製品の品質への影響を評価し、判定を行い、所要の措置を採ること。
- 4.いわゆる国家標準が存在する場合には、当該標準まで追跡することが可能な方法により校正がなされていることが必要であり、いわゆる国家標準が存在しない場合には、校正の根拠について記録すること。

PIC/S-GMP

- 3.41 測定、秤量、記録及び管理の設備は、適切な方法によって規定された間隔で校正し、チェックすること。斯かる試験の適切な記録書を保存すること。
- 4.18 工程指図書は、以下の事項を含むこと。

<p>b) 重要な装置の準備作業（例えば、清掃、組立て、校正、滅菌）の方法、又は当該方法の参照先</p> <p>4.29 （適切な場合）以下の例について、文書化された方針、手順書、実施計画書、報告書、講じられた措置に関連する記録書、又は結論書があること。</p> <p style="padding-left: 20px;">- 装置の組立て及び校正</p> <p>6.7 試験室の文書化は、第4章に示す原則に従うこと。この文書化の重要部分は品質管理に関するものであり、以下の詳細項目について、品質管理部門が容易に利用可能であること。</p> <p style="padding-left: 20px;">(iii) 機器の校正／適格性確認及び設備の保守管理に関する手順及び記録</p> <p>リスクなどの観点</p> <p>外部校正の報告書の確認結果を確認していない場合、校正結果について製造業者として実施した（させた）という記録がなく、適正に、意図した校正が実施されたことが保証されていないことになる。（正しく校正されたか確認出来ていない。）</p>
--

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none"> ■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。 ◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
WHAT	<ul style="list-style-type: none"> ■ 校正を外部に委託しても、その結果を自ら確認し、確認結果を残しておくことが必要。 ■ 外部に委託する場合、自社の計画書（様式）に管理範囲等を明記し、管理方法等を明確にしておく。結果の確認は必要。 ■ 業者の手順やトレーサビリティについても確認しておくことが必要。
HOW	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 外部に校正を委託した場合でも、その報告書を確認し、その結果を記録する。 ◆ 外部校正の報告書に自社で表紙を付けて、それを承認することが必要。

ID	GXP2017-V-07		
KeyWord1	バリデーション	KeyWord2	プロセスバリデーション
指摘内容	充填工程のバリデーションにおいて、プロセスバリデーションを実施するにあたり設定した管理設定値の設定根拠を整理していない。		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p>レギュレーションからの観点</p> <p>GMP 施行通知</p> <p>バリデーション基準</p> <p>2. (4) バリデーション責任者の責務</p> <p>ア. バリデーションに関する手順書に基づき製造しようとする製品について、(2)の実施対象に関してバリデーションの実施計画書（以下「計画書」という。）を作成すること。計画書には、バリデーションの実施内容を考慮したうえで、次の事項を定めなければならない。なお、大規模プロジェクトのように、バリデーションの対象範囲が広く、個別の計画書が複数ある場合には、バリデーション全体を総括したマスタープランの活用について考慮すること。</p> <p>(オ) 検証の方法（検証結果の評価の基準及び方法を含む。）</p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP8-1（製造管理基準書一般事項）</p> <p>[問] 製造管理基準書を作成する上での注意事項及び一般的な様式を示してほしい。また、一部改正施行通知第 3 章第 3 の 8(7)オの「工程管理のために必要な管理値に関する事項」についての一般的な留意事項を示してほしい。</p> <p>[答]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 製造管理基準書は、医薬品・医薬部外品 GMP 省令、一部改正施行通知等に示された内容のうち関係するものがすべて盛り込まれた各製造所の実情に見合ったものを作成すること。 2. 「一般的な様式」は一概に決められるものではなく、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。 3. 「一般的な留意事項」としては、承認書に定める事項に加え、具体的には例えば以下の事項が挙げられる。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 工程管理及びその判定基準は、開発段階で得られた情報又は実績データ等に基づいて設定すること。 (2) 工程管理に係る試験検査の判定基準、種類及びその範囲は、製品の特性、製造工程の段階、製造工程が製品の品質に影響を及ぼす程度等を勘案し設定すること。 	

(3)重要な工程管理及びそのモニタリングに係る事項については、管理事項及び管理方法を含め文書化し、品質部門による承認を得ること。

GMP13-2 (バリデーションの目的)

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

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

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

PIC/S-GMP

ANNEX15 クオリフィケーション及びバリデーション

性能適格性評価 (PQ)

3.14 PQ はこれらに限定されないが、以下を含まなければならない。

ii. 操作範囲が確認できる開発段階からの文書化された根拠がない限り、意図した工程の操作範囲をカバーした検証を行わなければならない。

5.7 プロセスバリデーションにおいては、その工程により、バリデートされた状態を維持し、許容できる製品品質のために重要と考えられる品質特性と工程パラメータが、継続して適合するか否かについて確認しなければならない。工程パラメータ及び品質特性が重要であるか、重要でないかを特定した根拠は、すべてのリスク評価の結果を考慮して明確に文書化しなければならない。

5.22 プロセスバリデーションプロトコールは、これらに限定されないが、以下を含むこと：

viii. 許容基準を伴った予定される工程内管理、及び各工程内管理が選定された理由

リスクなどの観点

プロセスバリデーションを実施するにあたり設定した管理設定値の設定根拠が明確になっていない場合、バリデーションで得たデータ・結果より、恒常的に適正な品質の医薬品を製造し続けることの妥当性の論拠がはっきりとせず、そのデータの評価結果に関する信頼性がなくなる。

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none">■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
WHAT	<ul style="list-style-type: none">■ 管理設定値を設定する場合には、根拠に基づいて設定すると共に、その根拠を整理しておく必要がある。
HOW	<ul style="list-style-type: none">◆ 管理設定値（許容基準を伴った予定される工程内管理、及び各工程内管理）が選定された設定根拠（理由）を明確に説明できるようにしておく。◆ 技術移転の資料との紐付けが出来るようにしておく。（技術移転の資料を工場でも備えておくこと等が必要）

ID	GXP2017-V-08		
KeyWord1	バリデーション	KeyWord2	プロセスバリデーション
指摘内容	<p>包装工程のバリデーションを実施していない。原則一次包装工程のプロセスバリデーションを実施すること。バリデーション計画書で調査を受ける正当な理由がある場合は、理由を整理しておくこと。その場合、包装資材が整い次第、速やかに3ロットのプロセスバリデーションを実施すること。</p>		

WHY	<ul style="list-style-type: none"> ● なぜ、このような指摘になったのか。 ● 指摘根拠（レギュレーションからの観点、リスクなどの観点）
<p><u>レギュレーションからの観点</u></p> <p>GMP 事例集</p> <p>GMP13-82（バリデーション（その他））</p> <p>〔問〕包装表示工程についてもプロセスバリデーションを行うべきか。</p> <p>〔答〕一般的には、包装工程（一次包装を除く。）及び表示工程については、有効期限やロット番号の印字、添付文書の封入等に関して適格性が別途確認されれば、必ずしもプロセスバリデーションを行う必要はない。</p> <p>PIC/S-GMP</p> <p>ANNEX15 クオリフィケーション及びバリデーション</p> <p>7. 包装バリデーション</p> <p>7.1 特に1次包装の過程での設備の運転パラメータの変動は包装、例えばブリスター包装、分包袋、及び無菌包装、の完全性と正しい機能に対して重要な影響があり得る；従って、最終製品及びバルク製品の1次包装及び2次包装設備は適格性評価を行わなければならない。</p> <p>7.2 1次包装に使用する設備のクオリフィケーションは、温度、機械の運転速度、封止圧、あるいはその他の要因等の重要な工程パラメータについて規定した最小及び最大操作範囲について実施しなければならない。</p> <p><u>リスクなどの観点</u></p> <p>指摘事項の内容から、対象となる製剤として、顆粒剤や錠剤などが考えられる。これらの場合、分包やPTP包装が一次包装工程になる。これらの工程では、分包時の偏析等での不均一、充填量バラツキ、PTP包装時の錠剤の欠け、シール強度不足等の品質リスクの可能性がある。これらは、製剤の物性等での影響が考えられ、類似製品の結果でバリデーションが省略できる場合はレアケースと考えられる。</p>	

WHAT & HOW	<ul style="list-style-type: none">■ 何をしなければいけないのか。あるべき姿、要求事項。◆ どのようにすればいいのか。具体的な方法は。
WHAT <ul style="list-style-type: none">■ バリデーションとして一次包装工程は必須である。■ 一次包装工程が必須である事を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に入れる。■ リスク分析・アセスメントにおいて、バリデーションすべき項目を抽出し、実施する。 HOW <ul style="list-style-type: none">◆ 一次包装工程については必ずプロセスバリデーションを実施する。◆ ただし、GMP 適合性調査時に包装資材等が整っておらず、一次包装工程のプロセスバリデーションが出来ていない場合には、バリデーション計画書を作成しておき、調査時にはこのバリデーション計画書を確認してもらう。なお、この場合には正当な理由が必要である。その後、包装資材が整ったら速やかに 3 ロットのプロセスバリデーションを実施し、その結果を適切に評価するとともに当局に報告する。	

編集後記

兵庫県製薬協会では、2005 年（平成 17 年）4 月の改正薬事法施行に先立ち、2004 年（平成 16 年）4 月より「改正薬事法対応ワーキンググループ」を立ち上げ、兵庫県健康福祉部健康局薬務課のご協力を得ながら、会員各社の製造販売業、製造業の許可更新等に対応していくため GVP、GQP、GMP に関して情報収集、検討、意見交換を行いました。

さらに、改正薬事法施行後においては、「改正薬事法対応ワーキンググループ」から「GXP 研究会」と改組し、GXP（GVP、GQP、GMP）分野における会員各社の情報意見交換、情報提供を行い、外部講師を招聘してのセミナー、内部講師による研修会などを開催し、研鑽活動を行っています。

GXP 研究会では、製造販売業、製造業での調査時の指摘事項について、検討・研究を行い、2008 年度（平成 20 年度）の活動として「事例研究」（平成 21 年 2 月）を、また、2010 年度（平成 22 年度）の活動として「事例研究」（2010 年度）を公表・配布してきたところです。

2017 年度の活動内容について検討を進めていく中で、2013 年の GMP 施行通知の改正や、PIC/S-GMP の改正をもととした査察時の指摘事項への対応について新たな視点での検討・研究が必要と判断し、「2017 年度指摘事例研究」を行うことといたしました。

本事例研究については、“なぜ（WHY）”の中にレギュレーションだけでなくリスクの観点も取り入れ、また、対応においても、“何を（WHAT）”、“どのように（HOW）”と段階を踏んでの検討を進めました。

指摘への対応（答え）は、ひとつではありません。各社、各製品、様々な背景や経緯を受けての指摘です。よって、その答えを探すことも大切ですが、その答えを導き出すプロセスを確実にしておくことが重要だと考えています。この指摘事例研究が、その思考プロセス訓練の一助となればと思っております。

なお、今回の指摘事例研究については、指摘事例を例として、“WHY”、“WHAT & HOW”について研究を行ったものであり、同様指摘において、要求事項の満足を保証するものではないことを申し添えます。

また、指摘事項への対応におかれましては、指摘の背景、状況等をご勘案いただき、各社の実情に応じて対応を検討・実施をしていただきたくお願い申し上げます。

2018 年 3 月 16 日

兵庫県製薬協会 GXP 研究会

代表 藤原 幹夫